



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201609752 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 16 日

(21) 申請案號：103144805

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 22 日

(51) Int. Cl. : C07D498/18 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30) 優先權：2013/12/23 美國

61/920,427

(71) 申請人：吉李德科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)  
美國(72) 發明人：布琳莉 達斯汀 BRINGLEY, DUSTIN (US)；陳 祖漢 CHAN, JOHANN (CA)；  
馮 智超 FUNG, PETER CHEE-CHU (US)；奇頓 凱帝 KEATON, KATIE (US)；  
拉彼那 歐佳 LAPINA, OLGA (US)；莫里森 亨利 MORRISON, HENRY (US)；  
派尚 多尼明加 PCION, DOMINKA (US)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：125 共 301 頁

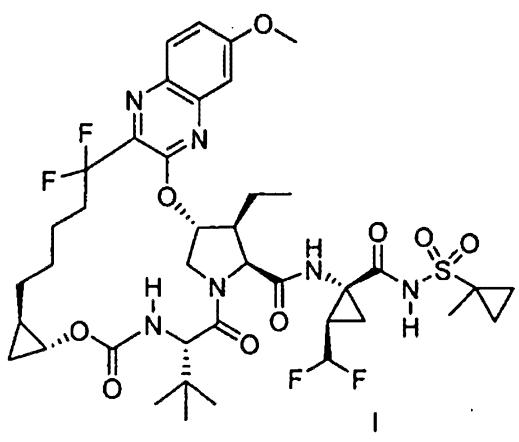
(54) 名稱

抗病毒化合物之晶形

CRYSTALLINE FORMS OF AN ANTIVIRAL COMPOUND

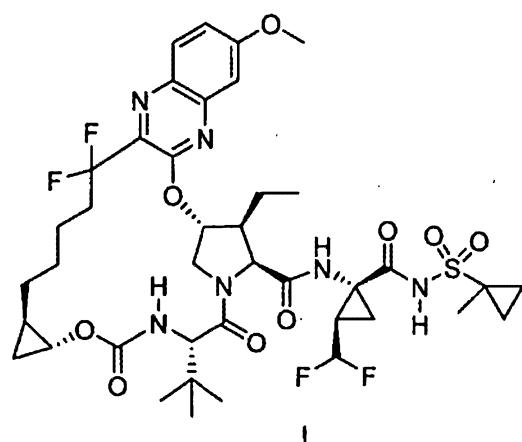
(57) 摘要

本發明關於製備抗 HCV 化合物(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺(化合物 I)之晶形和彼於固態之特性：



本發明亦提供製備該晶形之方法和使用該晶形之方法。

Crystalline forms of the anti-HCV compound (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-[(1R,2R)-2-(difluoromethyl)-1-{(1-methylcyclopropyl)sulfonyl}carbamoyl]cyclopropyl]-9-ethyl-18,18-difluoro-14-methoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-methanocyclopropane[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,12-b]quinoxaline-8-carboxamide (Compound I) were prepared and characterized in the solid state:



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

指定代表圖：

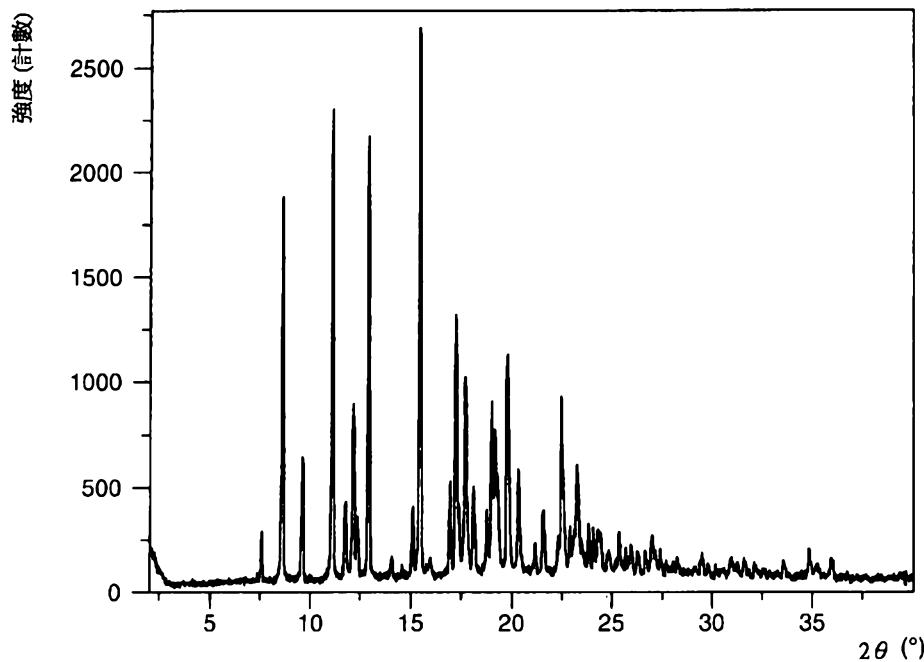
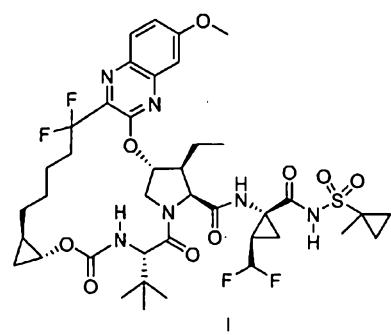


圖 1

特徵化學式：

式 I



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

抗病毒化合物之晶形

Crystalline forms of an antiviral compound

[0001] 本申請案基於 35 U.S.C. § 119(e)請求於 2013 年 12 月 23 日提出申請之美國臨時申請案號 61/920,427 的優先權，該美國臨時申請案之全部內容係以參照方式併入本申請案。

## 【技術領域】

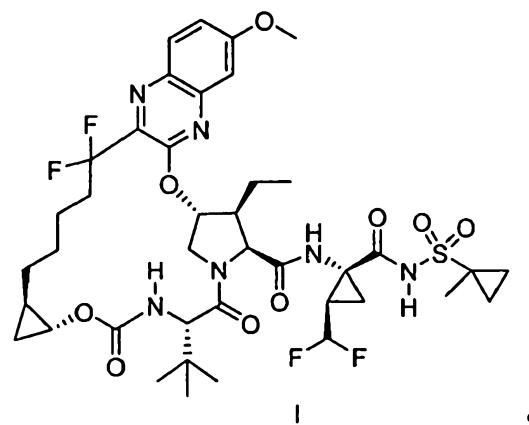
[0002] 本揭露大抵關於命名為 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基}-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之抗病毒化合物的晶形、製備該晶形之方法及使用該晶形之治療方法。

## 【先前技術】

[0003] C 型肝炎病毒(HCV)屬於黃病毒科之肝炎病毒屬的一員且為全球慢性肝臟疾病之主要原因(Boyer, N. et al., J. Hepatol. 2000, 32, 98-112)。因此，現今抗病毒研究

之重要焦點在於開發用於治療人體慢性 HCV 感染之改善方法 (Ciesek, S., von Hahn T., and Manns, MP., Clin. Liver Dis., 2011, 15, 597-609 ; Soriano, V. et al., J. Antimicrob. Chemother., 2011, 66, 1573-1686 ; Brody, H., Nature Outlook, 2011, 474, S1-S7 ; Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem., 2005, 48, 1-20 ; Maradpour, D., et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5, 453-463)。

[0004] 仍需要開發有效治療 HCV 感染之方法。用於治療 HCV 感染之適當化合物係揭露於 2013 年 7 月 2 日提出申請之美國專利公開案號 2014-0017198 (發明名稱為“C 型肝炎病毒之抑制劑類”)，該專利公開案包括下式 I 化合物：



[0005] 然而，迄今未知化合物 I 之任何晶形。

## 【發明內容】

### 發明概要

[0006] 藉由提供化合物 I 和彼之鹽、共晶體、水合物及溶劑化物之晶形，本揭露符合此等和其他需求。本揭

露亦提供包含化合物 I 之晶形的醫藥組成物。本揭露亦提供製備該晶形之方法和使用該晶形以治療 HCV 之方法。

[0007] 因此，一實施態樣關於 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺乙醇溶劑化物之晶形(化合物 I 晶形 I)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：8.6、11.1 及  $15.5^\circ 2\theta$ 。

[0008] 另一實施態樣關於 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺乙酸乙酯溶劑化物之晶形(化合物 I 晶形 II)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 II 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：8.7、13.0 及  $17.4^\circ 2\theta$ 。

[0009] 另一實施態樣關於 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-

8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺異丙醇溶劑化物之晶形(化合物I晶形III)。藉由繞射儀使用Cu-K $\alpha$ 輻射測定,化合物I晶形III之X射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ ):11.1、12.8及19.7 $^\circ 2\theta$ 。

[0010]另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺二水合物之晶形(化合物I晶形IV)。藉由繞射儀使用Cu-K $\alpha$ 輻射測定,化合物I晶形IV之X射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ ):8.7、8.9及16.0 $^\circ 2\theta$ 。

[0011]另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺甲醇溶劑化物之晶形(化合物I晶形V)。藉由繞射儀使用Cu-K $\alpha$ 輻射測定,化合物I晶形V之X射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ ):6.2、12.4及19.6 $^\circ 2\theta$ 。

[0012]另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-

5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之晶形(無水物；化合物 I 晶形 VI)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 VI 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：14.6、15.4 及  $20.0^\circ 2\theta$ 。

[0013] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之晶形(無水物；化合物 I 晶形 VII)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 VII 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：6.5、8.5 及  $18.7^\circ 2\theta$ 。

[0014] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之晶形(無水物；化合物 I 晶形 VIII)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I

晶形 VIII 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰 ( $\pm 0.2^\circ$ )：7.8、8.2 及  $20.2^\circ 2\theta$ 。

[0015] 另一實施態樣關於 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之晶形(無水物；化合物 I 晶形 IX)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 IX 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰 ( $\pm 0.2^\circ$ )：6.1、9.5 及  $19.4^\circ 2\theta$ 。

[0016] 另一實施態樣關於 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺半水合物之晶形(化合物 I 晶形 X)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 X 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰 ( $\pm 0.2^\circ$ )：8.0、19.0 及  $20.4^\circ 2\theta$ 。

[0017] 另一實施態樣關於 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-

8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺二水合物之晶形(化合物 I 晶形 XI)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 XI 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：11.0、13.9 及  $20.9^\circ 2\theta$ 。

[0018] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺四水合物之晶形(化合物 I 晶形 XII)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 XII 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：12.4、14.6 及  $19.3^\circ 2\theta$ 。

[0019] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺乙酸異丙酯溶劑化物之晶形(化合物 I 晶形 XIII)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 XIII 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：8.5、11.0 及  $15.4^\circ 2\theta$ 。

[0020] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-

5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺四氫呋喃溶劑化物之晶形(化合物 I 晶形 XIV)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 XIV 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：11.2、15.7 及  $17.9^\circ 2\theta$ 。

[0021] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺 2-甲基四氫呋喃溶劑化物之晶形(化合物 I 晶形 XV)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 XV 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：9.7、11.0 及  $15.5^\circ 2\theta$ 。

[0022] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺甲苯溶劑化物之晶形(化合物 I 晶形 XVI)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化

合物 I 晶形 XVI 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：5.8、7.8 及  $18.8^\circ 2\theta$ 。

[0023] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺甲苯溶劑化物之晶形(化合物 I 晶形 XVII)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 XVII 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：7.9、18.9 及  $20.3^\circ 2\theta$ 。

[0024] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺甲基三級丁基醚溶劑化物之晶形(化合物 I 晶形 XVIII)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 晶形 XVIII 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：5.6、6.4 及  $7.5^\circ 2\theta$ 。

[0025] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-

8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺甲基三級丁基醚溶劑化物之晶形(化合物I晶形XIX)。藉由繞射儀使用Cu-K $\alpha$ 輻射測定，化合物I晶形XIX之X射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：11.1、15.5及19.8 $^\circ 2\theta$ 。

[0026] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺二甲基乙醯胺溶劑化物之晶形(化合物I晶形XX)。藉由繞射儀使用Cu-K $\alpha$ 輻射測定，化合物I晶形XX之X射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：11.9、14.5及19.1 $^\circ 2\theta$ 。

[0027] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺二甲基甲醯胺溶劑化物之晶形(化合物I晶形XXI)。藉由繞射儀使用Cu-K $\alpha$ 輻射測定，化合物I晶形XXI之X射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：11.7、12.2及14.4 $^\circ 2\theta$ 。

[0028] 本揭露所提供之某些實施態樣關於化合物I

之鹽或共晶體之晶形。

[0029] 因此，一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,  
22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環  
丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲  
氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十  
四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮  
雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之鈉晶形(化合物 I  
鈉晶形 I)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 鈉  
晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰  
( $\pm 0.2^\circ$ )：5.6、7.8 及  $11.2^\circ 2\theta$ 。

[0030] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-  
5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)  
礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-  
3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-  
8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十  
九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之鈉晶形(化合物 I 鈉晶  
形 II)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 鈉晶  
形 II 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰  
( $\pm 0.2^\circ$ )：5.8、7.3 及  $11.1^\circ 2\theta$ 。

[0031] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-  
5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)  
礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-  
3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-  
8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十

九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之鈉晶形(化合物 I 鈉晶形 III)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 鈉晶形 III 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：5.4、7.7 及  $10.8^\circ 2\theta$ 。

[0032] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之鈉晶形(化合物 I 鈉晶形 IV)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 鈉晶形 IV 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：10.4、12.1 及  $16.6^\circ 2\theta$ 。

[0033] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之葡甲胺晶形(化合物 I 葡甲胺晶形 I)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 葡甲胺晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：3.6、5.1 及  $8.9^\circ 2\theta$ 。

[0034] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)

礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之哌嗪晶形(化合物 I 哌嗪晶形 I)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 哌嗪晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：4.9、7.2 及  $8.2^\circ 2\theta$ 。

[0035] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之膽鹼晶形(化合物 I 膽鹼晶形 I)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 膽鹼晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：7.4、15.5 及  $20.9^\circ 2\theta$ 。

[0036] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之二甲胺乙醇晶形(化合物 I 二甲胺乙醇晶形 I)。“二甲胺乙醇(deanol)”係指二甲基胺基乙醇。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I

二甲胺乙醇晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰 ( $\pm 0.2^\circ$ )：7.4、10.7 及  $15.2^\circ 2\theta$ 。

[0037] 另一實施態樣關於 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並 [11,12-b] 噻噁啉-8-羧醯胺之 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶 (HEP) 晶形 (化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶 (HEP) 晶形 I)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶 (HEP) 晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰 ( $\pm 0.2^\circ$ )：8.2、10.8 及  $19.9^\circ 2\theta$ 。

[0038] 另一實施態樣關於 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並 [11,12-b] 噻噁啉-8-羧醯胺之 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶 (HEP) 晶形 (化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶 (HEP) 晶形 II)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶 (HEP) 晶形 II 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰 ( $\pm 0.2^\circ$ )：7.7、8.3 及  $15.5^\circ 2\theta$ 。

[0039] 另一實施態樣關於 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)

礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(HEP)晶形(化合物I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(HEP)晶形III)。藉由繞射儀使用Cu-K $\alpha$ 輻射測定，化合物I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(HEP)晶形III之X射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：7.1、8.0及10.7 $^\circ 2\theta$ 。

[0040] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之離胺酸晶形(化合物I離胺酸晶形I)。藉由繞射儀使用Cu-K $\alpha$ 輻射測定，化合物I離胺酸晶形I之X射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：8.2、10.8及19.9 $^\circ 2\theta$ 。

[0041] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之精胺酸晶形(化合物I精胺酸晶形I)。藉由繞射儀使用Cu-K $\alpha$ 輻射測定，化合物

I 精胺酸晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：8.2、10.8 及  $19.9^\circ 2\theta$ 。

[0042] 另一實施態樣關於(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之鉀晶形(化合物 I 鉀晶形 I)。藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定，化合物 I 鉀晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖的特性包含下述位置之峰( $\pm 0.2^\circ$ )：6.4、8.6 及  $15.8^\circ 2\theta$ 。

[0043] 一實施態樣係組成物，其包含化合物 I 晶形 I、化合物 I 晶形 II、化合物 I 晶形 III、化合物 I 晶形 IV、化合物 I 晶形 V、化合物 I 晶形 VI、化合物 I 晶形 VII、化合物 I 晶形 VIII、化合物 I 晶形 IX、化合物 I 晶形 X、化合物 I 晶形 XI、化合物 I 晶形 XII、化合物 I 晶形 XIII、化合物 I 晶形 XIV、化合物 I 晶形 XV、化合物 I 晶形 XVI、化合物 I 晶形 XVII、化合物 I 晶形 XVIII、化合物 I 晶形 XIX、化合物 I 晶形 XX 及化合物 I 晶形 XXI 中至少二者。此外，於一實施態樣中，本揭露提供一種治療罹患 C 型肝炎病毒(HCV)的個體之方法。該方法包含對該個體給予治療上有效量之如本文大抵描述的化合物 I 晶形 I 至 XXI 中任一者。

[0044] 再者，另一實施態樣包括，其可選擇地與本

文所描述之任何其他實施態樣組合，化合物 I 晶形 I 至 XXI 中任一者於製備供治療罹患 HCV 之個體的藥物之用途。

[0045] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 I 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與乙醇接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 I。

[0046] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 II 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與乙酸乙酯接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 II。

[0047] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 III 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-

8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與異丙醇接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 III。

[0048] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 IV 之方法，其包含將(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之乙醇溶劑化物晶形(化合物 I 晶形 I)置於約 40°C 和約 75% 相對濕度(R.H.)下之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 IV。

[0049] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 V 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與甲醇接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 V。

[0050] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 VI 之方法，其包含加熱(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲

氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺之甲醇溶劑化物晶形(化合物I晶形V)至約70°C之步驟，藉以生成化合物I晶形VI。

[0051] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I晶形VII之方法，其包含加熱(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺之乙醇溶劑化物晶形至約240°C之步驟，藉以生成化合物I晶形VII。

[0052] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I晶形VIII之方法，其包含下述步驟：

(1) 令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺之晶形(無水物；化合物I晶形VI)於容器中與水接觸並於約85°C下加熱；及

(2) 對該步驟(1)之容器加入(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環

丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之甲醇溶劑化物晶形與丙酮和水(體積1:4)之混合物並於約85°C下加熱，藉以生成化合物I晶形VIII。

[0053] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I晶形IX之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺於約60°C下與1:1庚烷/甲苯接觸之步驟，藉以生成化合物I晶形IX。

[0054] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I晶形X之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與水接觸並加熱至約80°C之步驟，藉以生成化合物I晶形X。

[0055] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I晶形XI之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-

5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與 1:1、6:4 或 7:3 (v/v) EtOH:水接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 XI。

[0056] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 XII 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與 4:6 或 1:1 (v/v) EtOH:水接觸並於室溫下靜置、或與 2:8、3:7 或 4:6 乙腈:水接觸並於室溫下靜置、或與 2:8、3:7、4:6 或 1:1 (v/v)丙酮:水接觸並於室溫下靜置之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 XII。

[0057] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 XIII 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與 IPAc 接觸之步

驟，藉以生成化合物 I 晶形 XIII。

[0058] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 XIV 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與 1:9、2:8 或 3:7 (v/v) THF:水接觸並於室溫下靜置之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 XIV。

[0059] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 XV 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與 2-Me-THF 接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 XV。

[0060] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 XVI 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十

九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與 8:2 甲苯:庚烷接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 XVI。

[0061] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 XVII 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與甲苯接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 XVII。

[0062] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 XVIII 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與 MTBE 接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 XVIII。

[0063] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 XIX 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十

九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與 MTBE (5 體積)和庚烷 (10 體積)接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 XIX。

[0064] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 XX 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與 DMAc 接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 XX。

[0065] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 晶形 XXI 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與 DMF 接觸之步驟，藉以生成化合物 I 晶形 XXI。

[0066] 於其他實施態樣，藉由令化合物 I 於溶劑中與化學計算量之共晶體構成者之鹽反應，實施製備鹽和共晶體之方法以生成產物。

[0067] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 鈉晶形 I 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)

礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺鈉與EtOH接觸之步驟，藉以生成化合物I鈉晶形I。

[0068] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I鈉晶形II之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺鈉與<40%相對濕度條件接觸之步驟，藉以生成化合物I鈉晶形II。

[0069] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I鈉晶形III之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺鈉與IPA接觸之步驟，藉以生成化合物I鈉晶形III。

[0070] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I鈉晶形IV之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環

丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺鈉與IPA接觸之步驟，藉以生成化合物I鈉晶形IV。

[0071] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I葡萄糖晶形I之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺葡萄糖與1:1甲苯:庚烷接觸之步驟，藉以生成化合物I葡萄糖晶形I。

[0072] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I哌嗪晶形I之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺哌嗪與1:1乙醇:水接觸之步驟，藉以生成化合物I哌嗪晶形I。

[0073] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I膽鹼晶形I之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環

丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲  
氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十  
四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮  
雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺膽鹼與1:1甲苯:  
庚烷接觸之步驟，藉以生成化合物I膽鹼晶形I。

[0074] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I二甲胺乙醇晶形I之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,  
10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲  
基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-  
14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,  
22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜  
二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺二甲胺乙醇與  
二乙醚接觸之步驟，藉以生成化合物I二甲胺乙醇晶形I。

[0075] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物I1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形I之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟  
甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙  
基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲  
基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並  
[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺1-(2-羥基乙基)-吡咯啶與18:83  
乙酸乙酯:甲醇接觸之步驟，藉以生成化合物I1-(2-羥基  
乙基)-吡咯啶晶形I。

[0076] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 II 之方法，其包含真空乾燥 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6] 二氧雜二氮雜環十九烷並 [11,12-b] 噻噁啉-8-羧醯胺 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶之步驟，藉以生成化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 II。

[0077] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 III 之方法，其包含令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6] 二氧雜二氮雜環十九烷並 [11,12-b] 噻噁啉-8-羧醯胺 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶與 1:1 甲基特丁基醚:甲苯接觸之步驟，藉以生成化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 III。

[0078] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 離胺酸晶形 I 之方法，其包含令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,

18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷  
 [18,19][1,10,3,6]二氫雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉  
 -8-羧醯胺離胺酸與 80:20 乙醇:水接觸之步驟，藉以生成  
 化合物 I 離胺酸晶形 I。

[0079] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 精胺酸晶形 I 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷  
 [18,19][1,10,3,6]二氫雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺精胺酸與 80:20 異丙醇:水接觸之步驟，藉以生成化合物 I 精胺酸晶形 I。

[0080] 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備化合物 I 鉀晶形 I 之方法，其包含令(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氫雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺鉀與異丙醇接觸之步驟，藉以生成化合物 I 鉀晶形 I。

### 【圖式簡單說明】

[0081] 圖 1 係化合物 I 晶形 I 之 X 射線粉末繞射

圖。

[0082] 圖 2 級化合物 I 晶形 I 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0083] 圖 3 級化合物 I 晶形 I 之熱重量分析(TGA)。

[0084] 圖 4 級化合物 I 晶形 I 之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0085] 圖 5 級化合物 I 晶形 I 之核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)。

[0086] 圖 6 級化合物 I 晶形 II 之 X 射線粉末繞射圖。

[0087] 圖 7 級化合物 I 晶形 II 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0088] 圖 8 級化合物 I 晶形 II 之熱重量分析(TGA)。

[0089] 圖 9 級化合物 I 晶形 II 之核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)。

[0090] 圖 10 級化合物 I 晶形 II 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0091] 圖 11 級化合物 I 晶形 II 之單晶分析。

[0092] 圖 12 級化合物 I 晶形 III 之 X 射線粉末繞射圖。

[0093] 圖 13 級化合物 I 晶形 III 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0094] 圖 14 級化合物 I 晶形 III 之熱重量分析 (TGA)。

[0095] 圖 15 級化合物 I 晶形 III 之核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)。

[0096] 圖 16 級化合物 I 晶形 III 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0097] 圖 17 級化合物 I 晶形 IV 之 X 射線粉末繞射 圖。

[0098] 圖 18 級化合物 I 晶形 IV 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0099] 圖 19 級化合物 I 晶形 IV 之熱重量分析 (TGA)。

[0100] 圖 20 級化合物 I 晶形 IV 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0101] 圖 21 級化合物 I 晶形 IV 之核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)。

[0102] 圖 22 級化合物 I 晶形 V 之 X 射線粉末繞射 圖。

[0103] 圖 23 級化合物 I 晶形 V 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0104] 圖 24 級化合物 I 晶形 V 之熱重量分析 (TGA)。

[0105] 圖 25 級化合物 I 晶形 V 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0106] 圖 26 級化合物 I 晶形 V 之單晶分析。

[0107] 圖 27 級化合物 I 晶形 VI 之 X 射線粉末繞射

圖。

[0108] 圖 28 係化合物 I 晶形 VI 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0109] 圖 29 係化合物 I 晶形 VI 之熱重量分析 (TGA)。

[0110] 圖 30 係化合物 I 晶形 VI 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0111] 圖 31 係化合物 I 晶形 VII 之 X 射線粉末繞射 圖。

[0112] 圖 32 係化合物 I 晶形 VII 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0113] 圖 33 係化合物 I 晶形 VII 之核磁共振光譜 ( $^1\text{H NMR}$ )。

[0114] 圖 34 係化合物 I 晶形 VII 之熱重量分析 (TGA)。

[0115] 圖 35 係化合物 I 晶形 VII 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0116] 圖 36 係化合物 I 晶形 VIII 之 X 射線粉末繞射 圖。

[0117] 圖 37 係化合物 I 晶形 VIII 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0118] 圖 38 係化合物 I 晶形 VIII 之熱重量分析 (TGA)。

[0119] 圖 39 係化合物 I 晶形 VIII 之動態蒸汽吸附

(DVS)曲線。

[0120] 圖 40 係化合物 I 晶形 IX 之 X 射線粉末繞射圖。

[0121] 圖 41 係化合物 I 晶形 IX 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0122] 圖 42 係化合物 I 晶形 IX 之熱重量分析 (TGA)。

[0123] 圖 43 係化合物 I 晶形 IX 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0124] 圖 44 係化合物 I 晶形 X 之 X 射線粉末繞射圖。

[0125] 圖 45 係化合物 I 晶形 X 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0126] 圖 46 係化合物 I 晶形 X 之熱重量分析 (TGA)。

[0127] 圖 47 係化合物 I 晶形 X 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0128] 圖 48 係化合物 I 晶形 XI 之 X 射線粉末繞射圖。

[0129] 圖 49 係化合物 I 晶形 XI 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0130] 圖 50 係化合物 I 晶形 XI 之熱重量分析 (TGA)。

[0131] 圖 51 係化合物 I 晶形 XI 之動態蒸汽吸附

(DVS)曲線。

[0132] 圖 52 係化合物 I 晶形 XII 之 X 射線粉末繞射圖。

[0133] 圖 53 係化合物 I 晶形 XII 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0134] 圖 54 係化合物 I 晶形 XII 之熱重量分析 (TGA)。

[0135] 圖 55 係化合物 I 晶形 XII 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0136] 圖 56 係化合物 I 晶形 XIII 之 X 射線粉末繞射圖。

[0137] 圖 57 係化合物 I 晶形 XIII 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0138] 圖 58 係化合物 I 晶形 XIII 之熱重量分析 (TGA)。

[0139] 圖 59 係化合物 I 晶形 XIII 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0140] 圖 60 係化合物 I 晶形 XIV 之 X 射線粉末繞射圖。

[0141] 圖 61 係化合物 I 晶形 XIV 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0142] 圖 62 係化合物 I 晶形 XIV 之熱重量分析 (TGA)。

[0143] 圖 63 係化合物 I 晶形 XIV 之動態蒸汽吸附

(DVS)曲線。

[0144] 圖 64 係化合物 I 晶形 XV 之 X 射線粉末繞射圖。

[0145] 圖 65 係化合物 I 晶形 XV 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0146] 圖 66 係化合物 I 晶形 XV 之熱重量分析 (TGA)。

[0147] 圖 67 係化合物 I 晶形 XV 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0148] 圖 68 係化合物 I 晶形 XVI 之 X 射線粉末繞射圖。

[0149] 圖 69 係化合物 I 晶形 XVI 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0150] 圖 70 係化合物 I 晶形 XVI 之熱重量分析 (TGA)。

[0151] 圖 71 係化合物 I 晶形 XVII 之 X 射線粉末繞射圖。

[0152] 圖 72 係化合物 I 晶形 XVII 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0153] 圖 73 係化合物 I 晶形 XVII 之熱重量分析 (TGA)。

[0154] 圖 74 係化合物 I 晶形 XVIII 之 X 射線粉末繞射圖。

[0155] 圖 75 係化合物 I 晶形 XVIII 之微差掃描熱量

法(DSC)曲線。

[0156] 圖 76 係化合物 I 晶形 XVIII 之熱重量分析(TGA)。

[0157] 圖 77 係化合物 I 晶形 XVIII 之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0158] 圖 78 係化合物 I 晶形 XIX 之 X 射線粉末繞射圖。

[0159] 圖 79 係化合物 I 晶形 XIX 之微差掃描熱量法(DSC)曲線。

[0160] 圖 80 係化合物 I 晶形 XIX 之熱重量分析(TGA)。

[0161] 圖 81 係化合物 I 晶形 XX 之 X 射線粉末繞射圖。

[0162] 圖 82 係化合物 I 晶形 XX 之微差掃描熱量法(DSC)曲線。

[0163] 圖 83 係化合物 I 晶形 XX 之熱重量分析(TGA)。

[0164] 圖 84 係化合物 I 晶形 XX 之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0165] 圖 85 係化合物 I 晶形 XXI 之 X 射線粉末繞射圖。

[0166] 圖 86 係化合物 I 晶形 XXI 之微差掃描熱量法(DSC)曲線。

[0167] 圖 87 係化合物 I 晶形 XXI 之熱重量分析

(TGA)。

[0168] 圖 88 係化合物 I 鈉晶形 XXI 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0169] 圖 89 係化合物 I 鈉晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖。

[0170] 圖 90 係化合物 I 鈉晶形 I 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0171] 圖 91 係化合物 I 鈉晶形 I 之熱重量分析 (TGA)。

[0172] 圖 92 係化合物 I 鈉晶形 I 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0173] 圖 93 係化合物 I 鈉晶形 II 之 X 射線粉末繞射圖。

[0174] 圖 94 係化合物 I 鈉晶形 II 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0175] 圖 95 係化合物 I 鈉晶形 II 之熱重量分析 (TGA)。

[0176] 圖 96 係化合物 I 鈉晶形 II 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0177] 圖 97 係化合物 I 鈉晶形 III 之 X 射線粉末繞射圖。

[0178] 圖 98 係化合物 I 鈉晶形 III 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0179] 圖 99 係化合物 I 鈉晶形 III 之熱重量分析

(TGA)。

[0180] 圖 100 級化合物 I 鈉晶形 III 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0181] 圖 101 級化合物 I 鈉晶形 IV 之 X 射線粉末繞射圖。

[0182] 圖 102 級化合物 I 鈉晶形 IV 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0183] 圖 103 級化合物 I 鈉晶形 IV 之熱重量分析 (TGA)。

[0184] 圖 104 級化合物 I 鈉晶形 IV 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0185] 圖 105 級化合物 I 葡甲胺晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖。

[0186] 圖 106 級化合物 I 葡甲胺晶形 I 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0187] 圖 107 級化合物 I 葡甲胺晶形 I 之熱重量分析 (TGA)。

[0188] 圖 108 級化合物 I 呕嗪晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖。

[0189] 圖 109 級化合物 I 呕嗪晶形 I 之微差掃描熱量法 (DSC)曲線。

[0190] 圖 110 級化合物 I 呕嗪晶形 I 之熱重量分析 (TGA)。

[0191] 圖 111 級化合物 I 膽鹼晶形 I 之 X 射線粉末

繞射圖。

[0192] 圖 112 係化合物 I 膽鹼晶形 I 之微差掃描熱量法(DSC)曲線。

[0193] 圖 113 係化合物 I 膽鹼晶形 I 之熱重量分析(TGA)。

[0194] 圖 114 係化合物 I 二甲胺乙醇晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖。

[0195] 圖 115 係化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(HEP)晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖。

[0196] 圖 116 係化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(HEP)晶形 I 之微差掃描熱量法(DSC)曲線。

[0197] 圖 117 係化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(HEP)晶形 I 之熱重量分析(TGA)。

[0198] 圖 118 係化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(HEP)晶形 II 之 X 射線粉末繞射圖。

[0199] 圖 119 係化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(HEP)晶形 III 之 X 射線粉末繞射圖。

[0200] 圖 120 係化合物 I 離胺酸晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖。

[0201] 圖 121 係化合物 I 精胺酸晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖。

[0202] 圖 122 係化合物 I 鉀晶形 I 之 X 射線粉末繞射圖。

[0203] 圖 123 係化合物 I 鉀晶形 I 之微差掃描熱量法

(DSC)曲線。

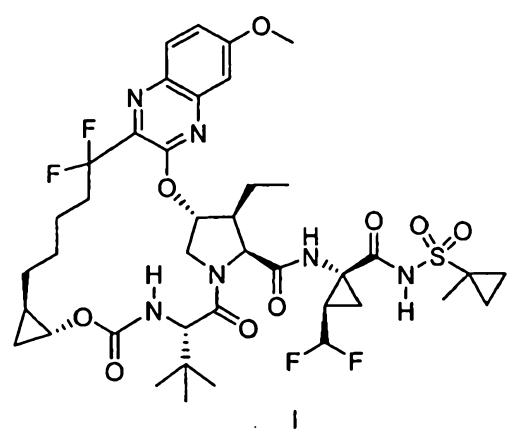
[0204] 圖 124 緣化合物 I 鉀晶形 I 之熱重量分析 (TGA)。

[0205] 圖 125 緣化合物 I 鉀晶形 I 之動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

### 【實施方式】

#### 發明詳細說明

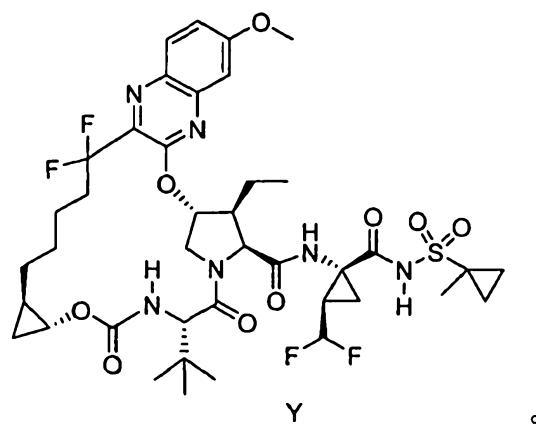
[0206] 命名為 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺之化合物係 HCV NS3 之選擇性有效抑制劑且具有下式結構：



[0207] 本揭露關於化合物 I 之多種不同的晶形和製備該等晶形之方法。於本說明書中，化合物 I 所提供之晶形亦進一步被描述為“化合物 I 晶形 I”、“化合物 I 晶形

II”、“化合物 I 晶形 III”、“化合物 I 晶形 IV”、“化合物 I 晶形 V”、“化合物 I 晶形 VI”、“化合物 I 晶形 VII”、“化合物 I 晶形 VIII”、“化合物 I 晶形 IX”、“化合物 I 晶形 X”、“化合物 I 晶形 XI”、“化合物 I 晶形 XII”、“化合物 I 晶形 XIII”、“化合物 I 晶形 XIV”、“化合物 I 晶形 XV”、“化合物 I 晶形 XVI”、“化合物 I 晶形 XVII”、“化合物 I 晶形 XVIII”、“化合物 I 晶形 XIX”、“化合物 I 晶形 XX”、“化合物 I 晶形 XXI”。於某些實施態樣中，化合物 I 之該等晶形可為溶劑化物。

[0208] 化合物 I 之額外晶形亦進一步描述於本說明書。於某些實施態樣中，化合物 I 之晶形可包括化合物 I 之鹽或共晶體。化合物 I 之鹽或共晶體可具有下式結構：



[0209] 於某些實施態樣中，Y 可為鈉、葡甲胺、哌嗪、膽鹼、二甲胺乙醇、1-(2-羥基乙基)-吡咯啶、離胺酸或精胺酸。本說明書進一步描述下述之晶形實例：“化合物 I 鈉晶形 I”、“化合物 I 鈉晶形 II”、“化合物 I 鈉晶形 III”、“化合物 I 鈉晶形 IV”、“化合物 I 葡甲胺晶形 I”、“化合物 I 哌嗪晶形 I”、“化合物 I 膽鹼晶形 I”、“化合物 I

二甲胺乙醇晶形 I”、“化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 I”、“化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 II”、“化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 III”、“化合物 I 離胺酸晶形 I”、“化合物 I 精胺酸晶形 I”及“化合物 I 鉀晶形 I”。

### 定義

[0210] 如本說明書所使用者，下述字詞和片語通常意謂具有下述之意義，除非另有說明所使用之字詞和片語的內容。

[0211] “溶劑化物”係指化合物 I 與溶劑組合所形成之複合體。

[0212] “去溶劑化”係指自如本文所描述之經溶劑化的化合物 I 型式部分或完全地除去溶劑分子之形式。產生去溶劑化型式之去溶劑化技術不受限地包括：暴露化合物 I 型式(溶劑化物)於真空中、令該溶劑化物於升高溫度下、暴露該溶劑化物於氣體(諸如空氣或氮)流下、或彼等之任何組合。因此，去溶劑化之化合物 I 型式可為呈無水(即完全不含有溶劑分子)或部分溶劑化，其中溶劑分子呈現化學計算量或非化學計算量。

[0213] “治療有效量”係指當投予至需要治療之哺乳動物體內足以達成如下定義之治療的量。該治療有效量將取決於被治療之個體、該個體之體重和年齡、疾病症狀之嚴重性、給藥方式及類似者而有所變化，且該治療有效量可由熟習此技藝之一般人士輕易地決定。

[0214] 除非另有指明，“大約/約”係指範圍之 $\pm 10\%$ 。

[0215] “共結晶”係指由式 I 化合物或本文所揭露之任何其他化學式所示之化合物與一或多個共結晶形成體(即分子、離子或原子)組合所形成之結晶物。於某些情況下，與母化合物形式(即自由分子、兩性離子等)或該母化合物之鹽相比較，共結晶可具有改善之性質。改善之性質可為增加之可溶性、增加之溶解度、增加之生物可利用性、增加之劑量反應、降低之吸濕性、正常無定形化合物之結晶型、難鹽化或不可鹽化之化合物之結晶型、降低之形式多樣性、較為所欲之形態及類似者。製造及界定共結晶之方法係為熟習此技藝之人士所習知。

[0216] 取決於特定化合物之官能基的反應性，本揭露之化合物的鹽可為鹼加成鹽或酸加成鹽。鹼加成鹽可衍生自無機鹼或有機鹼。衍生自無機鹼之鹽包括，僅為列舉，鈉、鉀、鋰、銨、鈣及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級、二級及三級胺(諸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、經取代之烷基胺、二(經取代之烷基)胺、三(經取代之烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、經取代之烯基胺、二(經取代之烯基)胺、三(經取代之烯基)胺、環烷基胺、二(環烷基)胺、三(環烷基)胺、經取代之環烷基胺、經二取代之環烷基胺、經三取代之環烷基胺、環烯基胺、二(環烯基)胺、三(環烯基)胺、經取代之環烯基胺、經二取代之環烯基胺、經三取代之環烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、雜芳基胺、二雜芳基胺、三雜

芳基胺、雜環胺、二雜環胺、三雜環胺及混合之二胺和三胺)之鹽，其中該胺之取代基的至少二者係不同且選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、雜芳基、雜環或類似基。亦包括胺，其中 2 或 3 個取代基與該胺基氮一起形成雜環基或雜芳基。胺之一般結構式為  $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$ ，其中經單取代之胺具有氮上 3 個取代基 ( $R^{30}$ 、 $R^{31}$  及  $R^{32}$ ) 之二者為氫，經二取代之胺具有氮上 3 個取代基 ( $R^{30}$ 、 $R^{31}$  及  $R^{32}$ ) 之一者為氫，且經三取代之胺的氮上 3 個取代基 ( $R^{30}$ 、 $R^{31}$  及  $R^{32}$ ) 皆不為氫。 $R^{30}$ 、 $R^{31}$  及  $R^{32}$  選自多種取代基，諸如氫、可選擇地經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環基及類似基。上述胺係指化合物，其中氮上 1、2 或 3 個取代基係如列示者。例如，“環烯基胺”係指環烯基- $NH_2$ ，其中“環烯基”係如本文定義者。“二雜芳基胺”係指  $NH(\text{雜芳基})_2$ ，其中“雜芳基”係如本文定義者等等。

[0217] 適當胺之特定實例包括，僅為列舉，異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、胺基三丁醇、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普羅卡因、海巴哈胺 (hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、N-烷基還原葡萄糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、嗎啉、N-乙基哌啶及類似者。

[0218] 酸加成鹽可衍生自無機酸或有機酸。衍生自

無機酸之鹽包括氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲礦酸、乙礦酸、對甲苯礦酸、水楊酸及類似酸之鹽。

[0219] 本文所揭露之任何鹽可為可選擇地醫藥上可接受者。給定化合物之“醫藥上可接受之鹽”係指保有該化合物之生物有效性和性質的鹽且該鹽不為生物或其他方面上不欲者。參閱文獻 P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth (Eds.) *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (International Union of Pure and Applied Chemistry), Wiley-VCH; 第二修正版(2011年5月16日)。自無機鹼和有機鹼可製備醫藥上可接受之鹼加成鹽。

[0220] 醫藥上可接受之鹼加成鹽可為自無機鹼和有機鹼製備之鹽，且醫藥上可接受之酸加成鹽可為自無機酸和有機酸製備之鹽。

[0221] “烷基”係指具有1至20個碳原子之單價支鏈或非支鏈的飽和烴鏈。於某些實施態樣中，該烷基具有1至15個碳原子或1至10個碳原子或1至8個碳原子或1至6個碳原子或1至4個碳原子。該烷基之實例係諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、正己基、正癸基、十四烷基及類似基。

[0222] “經取代之烷基”係指：

1) 具有 1、2、3、4 或 5 個取代基(於某些實施態樣中 1、2 或 3 個取代基)之如上述定義之烷基，該等取代基選自烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基氨基、醯氨基、氨基、經取代之氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、疊氨基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、氨基磺醯基、氨基羰基氨基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-環烷基、-SO<sub>2</sub>-雜環基、-SO<sub>2</sub>-芳基及-SO<sub>2</sub>-雜芳基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF<sub>3</sub>、氨基、經取代之氨基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)nR<sup>a</sup>，其中 R<sup>a</sup> 係烷基、芳基或雜芳基且 n 係 0、1 或 2；或

2) 經 1 至 10 個原子(例如 1、2、3、4 或 5 個原子)中斷之如上述定義之烷基，該等原子獨立地選自氫、硫或 NR<sup>a</sup>，其中 R<sup>a</sup> 係選自氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、芳基、雜芳基或雜環基。所有取代基可選擇地另經烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF<sub>3</sub>、氨基、經取代之氨基、氰

基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或  $-S(O)_nR^a$  取代，其中  $R^a$  為烷基、芳基或雜芳基且  $n$  為 0、1 或 2；或

3) 具有 1、2、3、4 或 5 個之如上述定義之取代基且亦經 1 至 10 個(例如 1、2、3、4 或 5 個)之如下述定義之原子中斷的如上述定義之烷基。

[0223] 本文所使用之“經中斷”意謂基團(例如烷基)之碳原子經雜原子替代。

[0224] “低碳烷基”係指具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之單價支鏈或非支鏈的飽和烴鏈。低碳烷基之實例係諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、正己基及類似基。

[0225] “經取代之低碳烷基”係指具有 1 至 5 個取代基(於某些實施態樣中 1、2 或 3 個取代基)之如上述定義之低碳烷基，該等取代基係如上述定義的“經取代之烷基”或“低碳烷基”所定義之取代基且可被如上述定義的“經取代之烷基”或“低碳烷基”所定義之 1、2、3、4 或 5 個原子中斷，其中該“經取代之烷基”或“低碳烷基”可具有如上述定義之 1、2、3、4 或 5 個取代基且亦可被如上述定義之 1、2、3、4 或 5 個原子中斷。

[0226] “伸烷基”係指於某些實施態樣中具有 1 至 20 個碳原子(例如 1 至 10 個碳原子或 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子)之支鏈或非支鏈的飽和烴鏈之二價基。例示之伸烷基係諸如伸甲基(-CH<sub>2</sub>-)、伸乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、伸丙基異構物(例如 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 和 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-)及類似基。

[0227] “低碳伸烷基”係指於某些實施態樣中具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之支鏈或非支鏈的飽和烴鏈之二價基。

[0228] “經取代之伸烷基”係指具有 1 至 5 個(於某些實施態樣中 1、2 或 3 個)如上述“經取代之烷基”所定義之取代基的如上述定義的伸烷基。

[0229] “芳烷基”係指與伸烷基共價連接之芳基，其中芳基和伸烷基係如本文所定義者。“可選擇地經取代之芳烷基”係指與可選擇地經取代之伸烷基共價連接的可選擇地經取代之芳基。該等芳烷基之實例為苄基、苯基乙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基及類似基。

[0230] “芳烷氧基”係指-O-芳烷基。“可選擇地經取代之芳烷氧基”係指與可選擇地經取代之伸烷氧基共價連接的可選擇地經取代之芳烷基。該等芳烷氧基之實例為苄氧基、苯基乙氧基及類似基。

[0231] “烯基”係指具有 2 至 20 個碳原子(於某些實施態樣中 2 至 10 個碳原子，例如 2 至 6 個碳原子)和 1 至 6 個碳碳雙鍵(例如 1、2 或 3 個碳碳雙鍵)之支鏈或非支鏈的不飽和烴基之單價基。於某些實施態樣中，烯基包括乙烯基(即 -CH=CH<sub>2</sub>)、1-丙烯基(或 烯丙基，即 -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、異丙烯基(-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)及類似基。

[0232] “低碳烯基”係指具有 2 至 6 個碳原子之如上述定義之烯基。

[0233] 如經取代之烷基所定義者，“經取代之烯基”

係指具有 1 至 5 個取代基(於某些實施態樣中 1、2 或 3 個取代基)之如上述定義之烯基。

[0234] “伸烯基”係指具有 2 至 20 個碳原子(於某些實施態樣中 2 至 10 個碳原子，例如 2 至 6 個碳原子)和 1 至 6 個碳碳雙鍵(例如 1、2 或 3 個碳碳雙鍵)之支鏈或非支鏈的不飽和烴基之二價基。

[0235] “炔基”係指於某些實施態樣中具有 2 至 20 個碳原子(於某些實施態樣中 2 至 10 個碳原子，例如 2 至 6 個碳原子)和 1 至 6 個碳碳三鍵(例如 1、2 或 3 個碳碳三鍵)之不飽和烴之單價基。於某些實施態樣中，炔基包括乙炔基( $-C\equiv CH$ )、丙炔基(即  $-C\equiv CCH_3$ )及類似基。

[0236] 如經取代之烷基所定義者，“經取代之炔基”係指具有 1 至 5 個取代基(於某些實施態樣中 1、2 或 3 個取代基)之如上述定義之炔基。

[0237] “伸炔基”係指於某些實施態樣中具有 2 至 20 個碳原子(於某些實施態樣中 2 至 10 個碳原子，例如 2 至 6 個碳原子)和 1 至 6 個碳碳三鍵(例如 1、2 或 3 個碳碳三鍵)之不飽和烴的二價基。

[0238] “羥基”係指  $-OH$ 。

[0239] “烷氧基”係指  $R-O-$ ，其中  $R$  係烷基或  $-Y-Z$ ，其中  $Y$  係伸烷基且  $Z$  係烯基或炔基，其中烷基、烯基及炔基係如本文所定義者。於某些實施態樣中，烷氧基係烷基  $-O-$  且實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正

己氧基、1,2-二甲基丁氧基及類似基。

[0240] “低碳烷氧基”係指  $R-O-$ ，其中  $R$  係可選擇地經取代之低碳烷基。低碳烷氧基之實例係諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、正己氧基及類似基。

[0241] “經取代之烷氧基”係指  $R-O-$ ，其中  $R$  係經取代之烷基或  $-Y-Z$ ，其中  $Y$  係經取代之伸烷基且  $Z$  係經取代之烯基或經取代之炔基，其中經取代之烷基、經取代之烯基及經取代之炔基係如本文所定義者。

[0242] “ $C_{1-3}$  鹵烷基”係指與 1 至 7 個或 1 至 6 個或 1 至 3 個鹵素共價鍵結之  $C_{1-3}$  烷基，其中烷基和鹵素係如本文所定義者。於某些實施態樣中， $C_{1-3}$  鹵烷基之實例包括三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-氟乙基、3,3,3-三氟丙基、3,3-二氟丙基及 3-氟丙基。

[0243] “環烷基”係指具有單環或多個稠合環之 3 至 20 個或 3 至 10 個碳原子的環形烷基。該等環烷基之實例包括單環結構(諸如環丙基、環丁基、環戊基、環辛基及類似基)或多環結構(諸如金剛烷基和雙環[2.2.1]庚基)或與芳基稠合之環形烷基(例如二氫茚基及類似基)，唯連接點係透過該環形烷基。

[0244] “環烯基”係指具有單環或多個稠合環和至少一個雙鍵(於某些實施態樣中 1 或 2 個雙鍵)之 3 至 20 個碳原子的環形烷基。

[0245] “經取代之環烷基”和“經取代之環烯基”係指含有 1、2、3、4 或 5 個取代基(於某些實施態樣中 1、2 或 3 個取代基)之環烷基或環烯基，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基氨基、醯氨基、氨基、經取代之氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、疊氨基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、疏基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-環烷基、-SO<sub>2</sub>-雜環基、-SO<sub>2</sub>-芳基或-SO<sub>2</sub>-雜芳基。“經取代之環烷基”亦包括環烷基，其中該環烷基之一或多個環碳原子具有與彼(等)鍵結之側氨基。此外，該環烷基或環烯基之取代基可與經取代之環烷基或環烯基與該 6 或 7 環系統連接之相同碳原子或連接位置連接。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF<sub>3</sub>、氨基、經取代之氨基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>，其中 R<sup>a</sup> 係烷基、芳基或雜芳基且 n 係 0、1 或 2。

[0246] “環烷氧基”係指環烷基-O-。

[0247] “經取代之環烷氧基”係指經取代之環烷基-O-。

[0248] “環烯氧基”係指環烯基-O-。

[0249] “經取代之環烯氧基”係指經取代之環烯基-O-。

[0250] “芳基”係指 6 至 20 個碳原子之芳香族碳環基，其具有單環(例如苯基)或多環(例如聯苯基)或多個稠合環(例如萘基、茀基及蒽基)。於某些實施態樣中，芳基包括苯基、茀基、萘基、蒽基及類似基。

[0251] 除非對該芳基取代基之定義另有約束，該等芳基可選擇地經 1、2、3、4 或 5 個取代基(於某些實施態樣中 1、2 或 3 個取代基)取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基胺基、醯氨基、胺基、經取代之胺基、胺基羧基、烷氧基羧基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羧基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺基磺醯基、胺基羧基胺基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-環烷基、-SO<sub>2</sub>-雜環基、-SO<sub>2</sub>-芳基或-SO<sub>2</sub>-雜芳基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羧基、羥基、烷氧基、鹵素、CF<sub>3</sub>、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)<sup>n</sup>R<sup>a</sup>，其中 R<sup>a</sup>係烷基、芳基或雜芳基且 n 係 0、1 或 2。

[0252] “芳氧基”係指芳基-O-，其中該芳基係如上述定義者且包括亦如上述定義之可選擇地經取代之芳基。“芳硫基”係指 R-S-，其中 R 係如芳基定義者。

[0253] “雜環基”、“雜環”或“雜環形”係指含有單環或多個稠合環之單價飽和基，其於環內具有 1 至 40 個碳原子和 1 至 10 個雜原子(於某些實施態樣中 1 至 4 個雜原子)，該等雜原子選自氮、硫、磷及/或氧。於某些實施態樣中，“雜環基”、“雜環”或“雜環形”係透過環內之該等雜原子之一與該分子之其餘部分連接。

[0254] 除非對該雜環取代基之定義另有約束，該等雜環基可選擇地經 1 至 5 個取代基(於某些實施態樣中 1、2 或 3 個取代基)取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基氨基、醯氧基、氨基、經取代之氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、氨基磺醯基、氨基羰基氨基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-環烷基、-SO<sub>2</sub>-雜環基、-SO<sub>2</sub>-芳基或-SO<sub>2</sub>-雜芳基。此外，該雜環基之取代基可與經取代之雜環基與該 6 或 7 環系統連接之相同碳原子或連接位置連接。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代

基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 $\text{CF}_3$ 、氨基、經取代之氨基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ ，其中 $\text{R}^a$ 係烷基、芳基或雜芳基且 $n$ 係0、1或2。雜環之實例包括四氫呋喃基、N-嗎啉基、哌啶基及類似基。

[0255] “雜環氧基”係指雜環基-O-。

[0256] “雜芳基”係指包含單環或多環之基，該(等)環於至少一環內包含1至15個碳原子和1至4個選自氧、氮或硫之雜原子。“雜芳基”係“芳香族雜芳基”和“部分飽和雜芳基”之通稱。“芳香族雜芳基”係指雜芳基，其中至少一環係芳香族者且無論連接點位置。芳香族雜芳基之實例包括吡咯、噻吩、吡啶、喹啉及噁唑。

[0257] “部分飽和雜芳基”係指具有等同於基本芳香族雜芳基之結構的雜芳基，該基本芳香族雜芳基之一芳香族環含有一或多個雙鍵。部分飽和雜芳基之實例包括二氫吡咯、二氫吡啶、色滿、2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基及類似基。

[0258] 除非對雜芳基取代基之定義另有約束，該等雜芳基可選擇地經1至5個取代基(於某些實施態樣中1、2或3個取代基)取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基氨基、醯基、氨基、經取代之氨基、胺基羰基、烷氧基羰基氨基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環

硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺基礦醯基、胺基羧基氨基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-環烷基、-SO<sub>2</sub>-雜環基、-SO<sub>2</sub>-芳基或-SO<sub>2</sub>-雜芳基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羧基、羥基、烷氧基、鹵素、CF<sub>3</sub>、氨基、經取代之氨基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)<sub>n</sub>R<sup>a</sup>，其中 R<sup>a</sup> 係烷基、芳基或雜芳基且 n 係 0、1 或 2。該等雜芳基可含有單環(例如吡啶基或呋喃基)或多個稠合環(例如吲哚嗪基、苯並噻唑或苯並噻吩基)。氮雜環基和雜芳基之實例包括但不限於吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、噠嗪、吲哚嗪、異吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹嗪、異喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、咔唑、咔啉、啡啶、吖啶、啡啉、異噁唑、啡嗪、異噁唑、啡噁嗪、啡噁嗪、咪唑啶、咪唑啉及類似者以及含 N-烷氧基-氮之雜芳基化合物。

[0259] “雜芳氧基”係指雜芳基-O-。

[0260] “氨基”係指-NH<sub>2</sub>。

[0261] “經取代之氨基”係指-NRR，其中每個 R 係各別選自氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，唯該兩個 R 非皆為氫或-Y-Z，其中 Y 係可選擇地經取代之伸烷基且 Z 係烯基、環烯基或炔基。除非定義另有約束，所

有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羧基、羥基、烷氧基、鹵素、 $\text{CF}_3$ 、氨基、經取代之氨基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ ，其中 $\text{R}^a$ 係烷基、芳基或雜芳基且 n 係 0、1 或 2。

[0262] “烷基胺”係指  $\text{R}-\text{NH}_2$ ，其中 R 係可選擇地經取代之烷基。

[0263] “二烷基胺”係指  $\text{R}-\text{NHR}$ ，其中每個 R 各別為可選擇地經取代之烷基。

[0264] “三烷基胺”係指  $\text{NR}_3$ ，其中每個 R 各別為可選擇地經取代之烷基。

[0265] “氰基”係指 $-\text{CN}$ 。

[0266] “疊氮基”係指 $-\text{N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}$ 。

[0267] “酮基”或“側氧基”係指 $=\text{O}$ 。

[0268] “羧基”係指 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 。

[0269] “酯”或“羧酸酯”係指 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ ，其中 R 係烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，該等基可選擇地進一步經烷基、烷氧基、鹵素、 $\text{CF}_3$ 、氨基、經取代之氨基、氰基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 取代，其中 $\text{R}^a$ 係烷基、芳基或雜芳基且 n 係 0、1 或 2。

[0270] “醯基”表示 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，其中 R 係氫、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羧基、羥

基、烷氧基、鹵素、 $\text{CF}_3$ 、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ ，其中  $\text{R}^a$  係烷基、芳基或雜芳基且  $n$  係 0、1 或 2。

[0271] “羧基烷基”係指 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 環烷基，其中烷基和環烷基係如本文定義者且可選擇地進一步經烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 $\text{CF}_3$ 、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 取代，其中  $\text{R}^a$  係烷基、芳基或雜芳基且  $n$  係 0、1 或 2。

[0272] “胺基羰基”係指 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ ，其中每個  $\text{R}$  各別為氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基或其中兩個  $\text{R}$  經結合以形成雜環基(例如 N-嗎啉基)。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 $\text{CF}_3$ 、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ ，其中  $\text{R}^a$  係烷基、芳基或雜芳基且  $n$  係 0、1 或 2。

[0273] “醯氧基”係指 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}$ ，其中  $\text{R}$  係烷基、環烷基、雜芳基、芳基或雜環基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 $\text{CF}_3$ 、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ ，其中  $\text{R}^a$  係烷基、芳基或雜芳基且  $n$  係 0、1 或 2。

[0274] “醯基胺基”係指  $-NRC(O)R$ ，其中每個  $R$  各別為氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 $CF_3$ 、氨基、經取代之氨基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或  $-S(O)_nR^a$  取代，其中  $R^a$  係烷基、芳基或雜芳基且  $n$  係 0、1 或 2。

[0275] “烷氧基羰基胺基”係指  $-N(R^d)C(O)OR$ ，其中  $R$  係烷基且  $R^d$  係氫或烷基。除非定義另有約束，每個烷基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 $CF_3$ 、氨基、經取代之氨基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或  $-S(O)_nR^a$  取代，其中  $R^a$  係烷基、芳基或雜芳基且  $n$  係 0、1 或 2。

[0276] “胺基羰基胺基”係指  $-NR^cC(O)NRR$ ，其中  $R^c$  係氫或烷基且每個  $R$  係氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 $CF_3$ 、氨基、經取代之氨基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或  $-S(O)_nR^a$  取代，其中  $R^a$  係烷基、芳基或雜芳基且  $n$  係 0、1 或 2。

[0277] “巯基”係指  $-SH$ 。

[0278] “硫羰基”係指  $=\text{S}\cdot$ 。

[0279] “烷硫基”係指  $-\text{S}-\text{烷基}$ 。

[0280] “經取代之烷硫基”係指  $-\text{S}-$  經取代之烷基。

[0281] “雜環硫基”係指  $-\text{S}-$  雜環基。

[0282] “芳硫基”係指  $-\text{S}-$  芳基。

[0283] “雜芳疏基”係指  $-\text{S}-$  雜芳基，其中雜芳基係如上述定義者且包括亦如上述定義之可選擇地經取代之雜芳基。

[0284] “亞礦”係指  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ，其中  $\text{R}$  係烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基。“經取代之亞礦”係指  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ，其中  $\text{R}$  係如本文定義之經取代之烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基或經取代之雜芳基。

[0285] “礦”係指  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ，其中  $\text{R}$  係烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基。“經取代之礦”係指  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ，其中  $\text{R}$  係如本文定義之經取代之烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基或經取代之雜芳基。

[0286] “胺基礦醯基”係指  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NRR}$ ，其中每個  $\text{R}$  各別為氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經 1、2 或 3 個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 $\text{CF}_3$ 、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$  取代，其中  $\text{R}^a$  係烷基、芳基或雜芳基且  $n$  係 0、1 或 2。

[0287] “羥基胺基”係指 -NHOH。

[0288] “烷氧基胺基”係指 -NHOR，其中 R 係可選擇地經取代之烷基。

[0289] “鹵素”或“鹵”係指氟、溴、氯及碘。

[0290] “可選擇之”或“可選擇地”表示隨後描述之事件或狀況可能發生或可能不發生且該敘述包括其中該事件或狀況發生之例和其中該事件或狀況不發生之例。

[0291] “經取代之”基包括其中單價取代基與經取代之基的單一原子結合(例如形成支鏈)之實施態樣且亦包括其中該取代基可為與經取代之基的兩個相鄰原子結合因而於該經取代之基上形成稠合環之二價橋連基之實施態樣。

[0292] 當給予之基(基團)於本文中描述為與第二個基連接且連接位置未明示時，該給予之基可於彼之任何可使用之位置與該第二個基之任何可使用之位置連接。例如，其中連接位置未明示之“經低碳烷基取代之苯基”可於該低碳烷基之任何可使用之位置與該苯基之任何可使用之位置連接。於此，“可使用之位置”係指該基之位置，其中該基於該位置上之氫可以取代基替代。

[0293] 當瞭解的是：於上述定義之所有經取代之基中，藉由定義取代基且該取代基本身進一步經其他取代基取代(例如“經取代之芳基”，其具有作為取代基之“經取代之芳基”，該作為取代基之“經取代之芳基”本身再經“經取代之芳基”取代等)所達成之聚合物並不意圖包括於本發明中。本發明亦不包括無限數量之取代基，無論該取代基為

相同或不同。對此，該(等)取代基之最多數量為 3 個。因此，每一個上述定義受限於限制：例如，經取代之芳基受限於-經取代之芳基-(經取代之芳基)-經取代之芳基。

[0294] 使用 PANalytical X'Pert PRO MPD 繞射儀和下述之實驗設定：45 kV、40 mA、 $K\alpha 1=1.5406 \text{ \AA}$ 、掃描範圍 2 至  $40^\circ 2\theta$ 、步驟大小  $0.0167^\circ 2\theta$ 、計算時間：15.875 秒(s)或 48.260 s，收集化合物 I 之各種不同之晶形的所有或大多數 XRPD 圖譜。使用 TA 儀器 Q2000 微差掃描熱析儀和約 2 至 3 mg 材料及一般溫度範圍(-30°C)至 300°C 或 20°C 至 350°C 內  $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$  之加熱速率，進行 DSC 分析。使用 TA 儀器 2950 和 Q5000 熱重量分析儀和約 2 至 5 mg 材料及一般溫度範圍 25°C 至 350°C 內  $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$  之加熱速率，得到 TGA 數據。

[0295] 此外，本文使用之簡稱分別具有下述之意義：

$\delta$	化學位移
2-Me-THF 或 MeTHF	2-甲基四氫呋喃
amu	原子質量單位
atm	標準大氣
Ac	乙酸酯
Boc	三級丁氧羰基
br	寬
CPME	環戊基甲基醚
Cy	環己基
d	雙峰
dd	雙峰雙峰
ddd	雙峰雙峰雙峰

DCM	二氯甲烷
DMA 或 DMAc	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
dq	四重線雙峰
dt	三重線雙峰
DSC	微差掃描熱量法
DVS	動態蒸汽吸附
EDC·HCl	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯化物
EDTA	乙二胺四乙酸
equiv 或 eq.	當量
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	克
h/hrs	小時
HEP	1-(2-羥基乙基)-吡咯啶
HOBr	1-羥基苯並三唑水合物
Hz	赫茲
IPA	異丙醇
IPAc	乙酸異丙酯
iPr	異丙基
J	偶合常數
L	升
LC	液相層析
LCMS	液相層析質譜
M	莫耳
m	多重線
m/z	質量/電荷
Me	甲基
MEK	甲基乙基酮
MeOH	甲醇
mg	毫克
MIBK	甲基異丁基酮
MHz	百萬赫茲
ml	毫升
mmol	毫莫耳
mol	莫耳
MS	質譜
MTBE	甲基三級丁基醚
N	正
NMM	N-甲基嗎啉
NMR	核磁共振
Ph	苯基

ppm	百萬分之一
psig	磅/平方吋
q	四重線
R.H.或 RH	相對濕度
s	單線
t	三重線
td	雙峰三重線
tdd	雙峰雙峰三重線
tBu	三級丁基
TGA	熱重量分析
Ts	甲苯磺醯基
THF	四氫呋喃
UPLC	超效液相層析
$\mu\text{L}$	微升
$\mu\text{g}$	微克
vol	體積
v/v	體積/體積
w/w 或 wt/wt	重量/重量
wt.	重量
XRPD	X 射線粉末繞射

### 化合物 I 之晶形

[0296] 如上述一般說明，本揭露提供本文揭露之化合物 I 和化合物 I 鹽/共晶體之晶形。

[0297] 化合物 I 晶形 I 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu- $\text{K}\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 8.6、11.1 及  $15.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $12.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 1 實質所示，晶形 I 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0298] 於某些實施態樣中，晶形 I 之特徵亦在於彼之如圖 2 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0299] 於某些實施態樣中，晶形 I 之特徵亦在於包含如圖 3 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0300] 於某些實施態樣中，晶形 I 之特徵亦在於如圖 4 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0301] 於某些實施態樣中，晶形 I 之特徵亦在於如圖 5 實質所示的核磁共振光譜( $^1\text{H NMR}$ )。

[0302] 於一實施態樣中，晶形 I 包含約 1.7 莫耳當量之乙醇。

[0303] 化合物 I 晶形 II 之特徵為藉由繞射儀使用  $\text{Cu-K}\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置  $8.7$ 、 $13.0$  及  $17.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 6 實質所示，晶形 II 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0304] 於某些實施態樣中，晶形 II 之特徵亦在於彼之如圖 7 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0305] 於某些實施態樣中，晶形 II 之特徵亦在於包含如圖 8 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0306] 於某些實施態樣中，晶形 II 之特徵亦在於如圖 9 實質所示的核磁共振光譜( $^1\text{H NMR}$ )。

[0307] 於某些實施態樣中，晶形 II 之特徵亦在於如圖 10 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0308] 於一實施態樣中，晶形 II 包含約 1 莫耳當量之乙酸乙酯。

[0309] 化合物 I 晶形 III 之特徵為藉由繞射儀使用  $\text{Cu-K}\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置  $11.1$ 、 $12.8$  及  $19.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $15.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 12 實質所示，晶形 III 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0310] 於某些實施態樣中，晶形 III 之特徵亦在於彼之如圖 13 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0311] 於某些實施態樣中，晶形 III 之特徵亦在於包含如圖 14 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0312] 於某些實施態樣中，晶形 III 之特徵亦在於如圖 15 實質所示的核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)。於某些實施態樣中，晶形 III 之特徵亦在於如圖 16 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0313] 於一實施態樣中，晶形 III 包含約 1.4 莫耳當量之異丙醇。

[0314] 化合物 I 晶形 IV 之特徵為藉由繞射儀使用  $\text{Cu-K}\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置  $8.7$ 、 $8.9$  及  $16.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $13.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 17 實質所示，晶形 IV 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0315] 於某些實施態樣中，晶形 IV 之特徵亦在於彼之如圖 18 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0316] 於某些實施態樣中，晶形 IV 之特徵亦在於包含如圖 19 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0317] 於某些實施態樣中，晶形 IV 之特徵亦在於如圖 20 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0318] 於一實施態樣中，晶形 IV 包含約 2.2 莫耳當量之水。

[0319] 於某些實施態樣中，晶形 IV 之特徵亦在於如

圖 21 實質所示的核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)。

[0320] 化合物 I 晶形 V 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 6.2、12.4 及  $19.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $13.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 22 實質所示，晶形 V 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0321] 於某些實施態樣中，晶形 V 之特徵亦在於彼之如圖 23 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0322] 於某些實施態樣中，晶形 V 之特徵亦在於包含如圖 24 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0323] 於某些實施態樣中，晶形 V 之特徵亦在於如圖 25 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0324] 於一實施態樣中，晶形 V 包含約大於 1 至約 2.5 莫耳當量之甲醇。於另一實施態樣中，晶形 V 包含約 2.5 莫耳當量之甲醇。

[0325] 化合物 I 晶形 VI 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 14.6、15.4 及  $20.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $18.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 27 實質所示，晶形 VI 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0326] 於某些實施態樣中，晶形 VI 之特徵亦在於彼之如圖 28 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0327] 於某些實施態樣中，晶形 VI 之特徵亦在於包含如圖 29 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0328] 於某些實施態樣中，晶形 VI 之特徵亦在於如圖 30 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0329] 化合物 I 晶形 VII 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 6.5、8.5 及  $18.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 31 實質所示，晶形 VII 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0330] 於某些實施態樣中，晶形 VII 之特徵亦在於彼之如圖 32 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0331] 於某些實施態樣中，晶形 VII 之特徵亦在於如圖 33 實質所示的核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)。於某些實施態樣中，晶形 VII 之特徵亦在於包含如圖 34 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0332] 於某些實施態樣中，晶形 VII 之特徵亦在於如圖 35 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0333] 化合物 I 晶形 VIII 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 7.8、8.2 及  $20.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $16.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 36 實質所示，晶形 VIII 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0334] 於某些實施態樣中，晶形 VIII 之特徵亦在於彼之如圖 37 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0335] 於某些實施態樣中，晶形 VIII 之特徵亦在於包含如圖 38 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0336] 於某些實施態樣中，晶形 VIII 之特徵亦在於如圖 39 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0337] 化合物 I 晶形 IX 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 6.1、9.5 及  $19.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $20.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 40 實質所示，晶形 IX 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0338] 於某些實施態樣中，晶形 IX 之特徵亦在於彼之如圖 41 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0339] 於某些實施態樣中，晶形 IX 之特徵亦在於包含如圖 42 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0340] 於某些實施態樣中，晶形 IX 之特徵亦在於如圖 43 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0341] 化合物 I 晶形 X 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 8.0、19.0 及  $20.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $13.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 44 實質所示，晶形 X 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0342] 於某些實施態樣中，晶形 X 之特徵亦在於彼之如圖 45 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0343] 於某些實施態樣中，晶形 X 之特徵亦在於包含如圖 46 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0344] 於某些實施態樣中，晶形 X 之特徵亦在於如圖 47 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0345] 於一實施態樣中，晶形 XI 包含約 0.58 莫耳當量之水。

[0346] 化合物 I 晶形 XI 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 11.0、13.9 及  $20.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $15.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 48 實質所示，晶形 XI 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0347] 於某些實施態樣中，晶形 XI 之特徵亦在於彼之如圖 49 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0348] 於某些實施態樣中，晶形 XI 之特徵亦在於包含如圖 50 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0349] 於某些實施態樣中，晶形 XI 之特徵亦在於如圖 51 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0350] 於一實施態樣中，晶形 XI 包含約 2.3 莫耳當量之水。

[0351] 化合物 I 晶形 XII 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 12.4、14.6 及  $19.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $15.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 52 實質所示，晶形 XII 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0352] 於某些實施態樣中，晶形 XII 之特徵亦在於彼之如圖 53 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0353] 於某些實施態樣中，晶形 XII 之特徵亦在於包含如圖 54 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0354] 於某些實施態樣中，晶形 XII 之特徵亦在於如圖 55 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0355] 於一實施態樣中，晶形 XII 包含約 3.7 莫耳當量之水。

[0356] 化合物 I 晶形 XIII 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 8.5、11.0 及  $15.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $22.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 56 實質所示，晶形 XIII 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0357] 於某些實施態樣中，晶形 XIII 之特徵亦在於彼之如圖 57 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0358] 於某些實施態樣中，晶形 XIII 之特徵亦在於包含如圖 58 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0359] 於某些實施態樣中，晶形 XIII 之特徵亦在於如圖 59 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0360] 化合物 I 晶形 XIV 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 11.2、15.7 及  $17.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $23.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 60 實質所示，晶形 XIV 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0361] 於某些實施態樣中，晶形 XIV 之特徵亦在於彼之如圖 61 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0362] 於某些實施態樣中，晶形 XIV 之特徵亦在於包含如圖 62 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0363] 於某些實施態樣中，晶形 XIV 之特徵亦在於如圖 63 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0364] 化合物 I 晶形 XV 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 9.7、11.0 及  $15.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $19.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 64 實質所示，晶形 XV 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0365] 於某些實施態樣中，晶形 XV 之特徵亦在於彼之如圖 65 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0366] 於某些實施態樣中，晶形 XV 之特徵亦在於包含如圖 66 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0367] 於某些實施態樣中，晶形 XV 之特徵亦在於如圖 67 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0368] 化合物 I 晶形 XVI 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 5.8、7.8 及  $18.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $25.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 68 實質所示，晶形 XVI 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0369] 於某些實施態樣中，晶形 XVI 之特徵亦在於彼之如圖 69 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0370] 於某些實施態樣中，晶形 XVI 之特徵亦在於包含如圖 70 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0371] 化合物 I 晶形 XVII 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置

7.9、18.9 及  $20.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $21.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 71 實質所示，晶形 XVII 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0372] 於某些實施態樣中，晶形 XVII 之特徵亦在於彼之如圖 72 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0373] 於某些實施態樣中，晶形 XVII 之特徵亦在於包含如圖 73 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0374] 化合物 I 晶形 XVIII 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 5.6、6.4 及  $7.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $16.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 74 實質所示，晶形 XVIII 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0375] 於某些實施態樣中，晶形 XVIII 之特徵亦在於彼之如圖 75 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0376] 於某些實施態樣中，晶形 XVIII 之特徵亦在於包含如圖 76 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0377] 於某些實施態樣中，晶形 XVIII 之特徵亦在於如圖 77 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0378] 化合物 I 晶形 XIX 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 11.1、15.5 及  $19.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $23.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 78 實質所示，晶形 XIX 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0379] 於某些實施態樣中，晶形 XIX 之特徵亦在於

彼之如圖 79 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0380] 於某些實施態樣中，晶形 XIX 之特徵亦在於包含如圖 80 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0381] 化合物 I 晶形 XX 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 11.9、14.5 及  $19.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $30.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 81 實質所示，晶形 XX 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0382] 於某些實施態樣中，晶形 XX 之特徵亦在於彼之如圖 82 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0383] 於某些實施態樣中，晶形 XX 之特徵亦在於包含如圖 83 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0384] 於某些實施態樣中，晶形 XX 之特徵亦在於如圖 84 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0385] 化合物 I 晶形 XXI 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 11.9、12.2 及  $14.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $19.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 85 實質所示，晶形 XXI 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0386] 於某些實施態樣中，晶形 XXI 之特徵亦在於彼之如圖 86 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0387] 於某些實施態樣中，晶形 XXI 之特徵亦在於包含如圖 87 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0388] 於某些實施態樣中，晶形 XXI 之特徵亦在於

如圖 88 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0389] 化合物 I 鈉晶形 I 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 5.6、7.8 及  $11.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $18.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 89 實質所示，化合物 I 鈉晶形 I 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0390] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 I 之特徵亦在於彼之如圖 90 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0391] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 I 之特徵亦在於包含如圖 91 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0392] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 I 之特徵亦在於如圖 92 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0393] 化合物 I 鈉晶形 II 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 5.8、7.3 及  $11.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $19.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 93 實質所示，化合物 I 鈉晶形 II 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0394] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 II 之特徵亦在於彼之如圖 94 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0395] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 II 之特徵亦在於包含如圖 95 實質所示的熱分析圖之熱重量分析

(TGA)。

[0396] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 II 之特徵亦在於如圖 96 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0397] 化合物 I 鈉晶形 III 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 5.4、7.7 及  $10.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 97 實質所示，化合物 I 鈉晶形 III 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0398] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 III 之特徵亦在於彼之如圖 98 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0399] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 III 之特徵亦在於包含如圖 99 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0400] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 III 之特徵亦在於如圖 100 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

[0401] 化合物 I 鈉晶形 IV 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 10.4、12.1 及  $16.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $19.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 101 實質所示，化合物 I 鈉晶形 IV 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0402] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 IV 之特徵亦在於彼之如圖 102 實質所示的微差掃描熱量測定

(DSC)曲線。

[0403] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 IV 之特徵亦在於包含如圖 103 實質所示的熱分析圖之熱重量分析 (TGA)。

[0404] 於某些實施態樣中，化合物 I 鈉晶形 IV 之特徵亦在於如圖 104 實質所示的動態蒸汽吸附 (DVS)曲線。

[0405] 化合物 I 葸甲胺晶形 I 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 3.6、5.1 及  $8.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $18.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 105 實質所示，化合物 I 葸甲胺晶形 I 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0406] 於某些實施態樣中，化合物 I 葸甲胺晶形 I 之特徵亦在於彼之如圖 106 實質所示的微差掃描熱量測定 (DSC)曲線。

[0407] 於某些實施態樣中，化合物 I 葸甲胺晶形 I 之特徵亦在於包含如圖 107 實質所示的熱分析圖之熱重量分析 (TGA)。

[0408] 化合物 I 味嗪晶形 I 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 4.9、7.2 及  $8.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $10.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 108 實質所示，化合物 I 味嗪晶形 I 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0409] 於某些實施態樣中，化合物 I 味嗪晶形 I 之特徵亦在於彼之如圖 109 實質所示的微差掃描熱量測定

(DSC)曲線。

[0410] 於某些實施態樣中，化合物 I 呕嗪晶形 I 之特徵亦在於包含如圖 110 實質所示的熱分析圖之熱重量分析 (TGA)。

[0411] 化合物 I 膽鹼晶形 I 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 7.4、15.5 及  $20.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $23.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 111 實質所示，化合物 I 膽鹼晶形 I 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0412] 於某些實施態樣中，化合物 I 膽鹼晶形 I 之特徵亦在於彼之如圖 112 實質所示的微差掃描熱量測定 (DSC)曲線。

[0413] 於某些實施態樣中，化合物 I 膽鹼晶形 I 之特徵亦在於包含如圖 113 實質所示的熱分析圖之熱重量分析 (TGA)。

[0414] 化合物 I 二甲胺乙醇晶形 I 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 7.4、10.7 及  $15.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $20.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之額外峰。如圖 114 實質所示，化合物 I 二甲胺乙醇晶形 I 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0415] 化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 I 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 8.2、10.8 及  $19.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰。

該繞射圖包含於位置  $21.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$  之額外峰。如圖 115 實質所示，化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 I 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0416] 於某些實施態樣中，化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 I 之特徵亦在於彼之如圖 116 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0417] 於某些實施態樣中，化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 I 之特徵亦在於包含如圖 117 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0418] 化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 II 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 7.7、8.3 及  $15.5^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $20.9^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$  之額外峰。如圖 118 實質所示，化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 II 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0419] 化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 III 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 7.1、8.0 及  $10.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置  $21.4^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$  之額外峰。如圖 119 實質所示，化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 III 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0420] 化合物 I 離胺酸晶形 I 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 4.2、8.3 及  $9.5^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置

22.0° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 120 實質所示，化合物 I 離胺酸晶形 I 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0421] 化合物 I 精胺酸晶形 I 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 7.1、8.1 及 9.5° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置 10.8° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 121 實質所示，化合物 I 精胺酸晶形 I 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0422] 化合物 I 鉀晶形 I 之特徵為藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖，其包含於位置 6.4、8.6 及 15.8° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之峰。該繞射圖包含於位置 20.4° $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$  之額外峰。如圖 122 實質所示，化合物 I 鉀晶形 I 之特徵亦在於彼之完整 X 射線粉末繞射圖。

[0423] 於某些實施態樣中，化合物 I 鉀晶形 I 之特徵亦在於彼之如圖 123 實質所示的微差掃描熱量測定(DSC)曲線。

[0424] 於某些實施態樣中，化合物 I 鉀晶形 I 之特徵亦在於包含如圖 124 實質所示的熱分析圖之熱重量分析(TGA)。

[0425] 於某些實施態樣中，化合物 I 鉀晶形 I 之特徵亦在於如圖 125 實質所示的動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

### 醫藥調製劑

[0426] 利用慣用之載劑和賦形劑調製本揭露之化合物 I 晶形，該等載劑和賦形劑係依據一般實務加以選用。

錠劑含有賦形劑、滑動劑、填料、結合劑及類似者。製備呈無菌型式之水溶性調製劑，且當欲以非口服給予之方式給藥時，該水溶性調製劑通常係具等滲性。所有調製劑任意地含有賦形劑，諸如例如文獻 *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986) 所記載者。賦形劑包括抗壞血酸和其他抗氧化劑、螯合劑(諸如例如 EDTA)、碳水化合物(諸如例如糊精)、羥烷基纖維素、羥烷基甲基纖維素、硬脂酸及類似者。該等調製劑之 pH 係介於約 3 至約 11，但通常係介於約 7 至 10。預期的是一天可給予該化合物 I 晶形 1、2 或 3 次。

[0427] 雖然可單獨給予活性成分，但是該活性成分較佳地可呈醫藥調製劑之型式。本揭露之調製劑(含獸醫使用和人體使用者)包含至少一種如上述定義之活性成分及一或多種可接受之載體和任意地其他治療成分。該(等)載體必須是“可接受的”，其意義是可與該調製劑之其他成分互溶且對該調製劑之接受者係為生理上無害。

[0428] 該等調製劑包括適於上述給藥途徑者。該等調製劑可方便地呈單一劑型且可藉由藥學技藝所習知之任何方法加以製備。技術和調劑方法一般可見於文獻 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)。該等方法包括使活性成分與載劑結合之步驟，該(等)載劑構成一或多種輔助成分。通常，藉由使活性成分均勻地且緊密地與液體載劑或微細分開之固體載劑或該兩者結合並隨後如有需要使產物成型以製備該等調

製劑。

[0429] 本揭露之適於口服給予的調製劑可呈分開之單位，諸如例如膠囊、豆狀膠囊或錠劑(每一該劑型含有預定量之活性成分)、粉末或顆粒、於水溶性液體或非水溶性液體中之溶液或懸浮液、或水包油液體乳化液或油包水液體乳化液。亦可以大丸劑、舐劑或糊劑之型式給予該活性成分。

[0430] 藉由壓縮或模塑且任意地與一或多種輔助成分可製備錠劑。藉由使用適當之機器壓縮活性成分呈自由流動之形式(諸如例如粉末或顆粒)且任意地與結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑或保存劑混合，可製備壓縮錠劑。藉由使用適當之機器模塑粉末狀活性成分經惰性液體稀釋劑濕潤之混合物，可製備模製錠劑。該等錠劑可任意地經塗覆或經劃記且可任意地經調製以生成該活性成分之緩慢或控制釋出劑型。

[0431] 關於對眼或其他外部組織(例如口和皮膚)之給藥，該等調製劑較佳地係局部用軟膏或乳霜，其含有該(等)活性成分之量係例如介於 0.075 至 20% w/w (其包括該(等)活性成分之量係介於 0.1% 至 20% w/w 之間且增量為 0.1% w/w 者，諸如例如 0.6% w/w、0.7% w/w 等)，較佳地介於 0.2 至 15% w/w 且最佳地介於 0.5 至 10% w/w。當調製成軟膏時，可使用該等活性成分與石蠟底質或可與水溶混之軟膏底質。可替代地，該等活性成分與水包油乳霜底質可經調製成乳霜。

[0432] 如有需要，該乳霜底質之水相可包括例如至少 30% w/w 之多元醇(即含有兩或多個羥基之醇)，諸如例如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(其包括 PEG 400)及彼等之混合物。該等局部用調製劑可如所欲地包括能促進該活性成分通過皮膚或其他受影響之區域的吸收或穿透的化合物 I 晶形。該等皮膚穿透促進劑之實例包括二甲亞礦及相關類似物。

[0433] 本揭露之乳化液的油相可由習知成分和習知方式所構成。雖然該油相可僅包含乳化劑(在其他方面已知被稱為乳膠液)，但是該油相可如所欲地包含至少一種乳化劑與脂或油或脂和油二者之混合物。較佳地，包括親水性乳化劑和親油性乳化劑，其中該親油性乳化劑係作為安定劑。亦為較佳的是包括油和脂。併有或不併有該(等)安定劑之該(等)乳化劑係一起組成所謂之乳化蠟，且該蠟與該油和脂一起組成所謂之乳化軟膏底質，該乳化軟膏底質形成乳霜調製劑之油性分散相。

[0434] 適用於本揭露之調製劑的乳膠液和乳化安定劑包括 Tween® 60、Span® 80、十六烷基硬脂醇、苄醇、十四烷醇、單硬脂酸甘油酯及十二烷基硫酸鈉。

[0435] 選擇供調製之適當油或脂係基於達到所欲之化妝品性質。乳霜應較佳地為非油膩性、非染色性且可經沖洗之呈適當濃度的產品以避免自管或其他容器漏出。可使用直鏈或支鏈之單或二元烷酯，諸如例如二異己二酸酯、硬脂酸異十六烷酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、十四

烷酸異丙酯、油酸癸酯、十六烷酸異丙酯、硬脂酸丁酯、十六烷酸 2-乙基己酯或多種支鏈酯之摻合物(稱為 Crodamol CAP)，其中最後三者係較佳者。取決於所需要之性質，該等酯可經單獨使用或併用。可替代地，使用高熔點液體，諸如例如白軟石蠟及/或液體石蠟或其他礦物油。

[0436] 本揭露之醫藥調製劑包含本揭露之一或多種化合物 I 晶形及一或多種醫藥上可接受之載體或賦形劑以及任意地其他治療劑。含有該活性成分之醫藥調製劑可呈任何適於所欲之給藥方法的型式。當供口服使用時，可製備例如錠劑、片劑、藥片、水性或油性懸浮液、乳化液、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑。依據此技藝習知之製備醫藥組成物的任何方法，可製備供口服使用之組成物，且為提供美味之製劑，該(等)組成物可含有一或多種藥劑，其包括甜味劑、芳香劑、著色劑及保存劑。含有該活性成分和適合製備錠劑之非毒性的醫藥上可接受之賦形劑的錠劑係為可接受的。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑(諸如例如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯基吡咯啶酮、磷酸鈣或磷酸鈉)、顆粒化劑和崩解劑(諸如例如玉米澱粉或藻朊酸)、結合劑(諸如例如纖維素、微結晶纖維素、澱粉、明膠或金合歡)及潤滑劑(諸如例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石)。錠劑可未經塗覆或可藉由習知技術(其包括微膠囊化技術)加以塗覆以延緩於胃腸道內崩解和吸收並因此提供較長期間之持續作用。例

如，可使用時間遲延材料，諸如例如單獨之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或與蠟併用之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0437] 供口服使用之調製劑亦可呈硬明膠膠囊(其中活性成分係與惰性固體稀釋劑(例如磷酸鈣或高嶺土)混合)或軟明膠膠囊(其中活性成分係與水或油性基質(諸如例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合)。

[0438] 本揭露之水溶性懸浮液含有活性成分和適於製備水溶性懸浮液之賦形劑。該等賦形劑包括懸浮劑(諸如例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻朊酸鈉、聚乙烯基吡咯啶酮、黃蓍膠及金合歡膠)和分散劑或濕潤劑(諸如例如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、烯化氧與脂肪酸之縮合產物(例如硬脂酸聚氧乙烯酯)、乙烯化氧與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例如十七乙烯氧十六烷醇)、乙烯化氧與衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯之縮合產物(例如山梨糖醇酐單油酸聚氧乙烯酯))。該水溶性懸浮液亦可含有一或多種保存劑(諸如例如對羥基苯甲酸乙酯或正丙酯)、一或多種著色劑、一或多種芳香劑及一或多種甜味劑(諸如例如蔗糖或糖精)。

[0439] 藉由令活性成分懸浮於植物油(諸如例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(諸如例如液體石蠟)中，可調製成油性懸浮液。該口服懸浮液可含有增稠劑，諸如例如蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇。可添加甜味劑(諸如例如上述所說明者)和芳香劑以生成美味的口服製

劑。此等組成物可藉由添加抗氧化劑(諸如例如抗壞血酸)加以保存。

[0440] 本揭露之適於藉由添加水以製備水溶性懸浮液的顆粒含有經混合之活性成分和分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種保存劑。適當之分散劑或濕潤劑及懸浮劑係如上述所例示者。亦可含有額外之賦形劑，例如甜味劑、芳香劑及著色劑。

[0441] 本揭露之醫藥組成物亦可呈水包油乳化液之型式。油相可為植物油(諸如例如橄欖油或花生油)、礦物油(諸如例如液體石蠟)或彼等之混合物。適當之乳化劑包括天然存在之膠(諸如例如金合歡膠和黃蓍膠)、天然存在之磷脂(諸如例如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酐之酯或部分酯(諸如例如山梨糖醇酐單油酸酯)、及彼等部分酯與乙烯化氧之縮合產物(諸如例如山梨糖醇酐單油酸聚氧乙烯酯)。該乳化液亦可含有甜味劑和芳香劑。糖漿和酏劑可經甜味劑(諸如例如甘油、山梨糖醇或蔗糖)調製。該等調製劑亦可含有潤劑、保存劑、芳香劑或著色劑。

[0442] 本揭露之醫藥組成物可呈無菌可注射製劑之型式，諸如例如無菌可注射之水溶性或油質懸浮液。依據習知技藝且利用已如上述之適當分散劑或濕潤劑和懸浮劑可調製此懸浮液。該無菌可注射製劑亦可為於非毒性之非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液(諸如例如於丁-1,3-二醇中之溶液)或經製備為冷凍乾燥粉

末。於該可接受之載體和溶劑中，可使用的是水、Ringer 氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，慣例地可使用無菌固定油以作為溶劑或懸浮基質。為此目的，可使用任何無刺激性之固定油，其包括合成之單或二甘油酯。此外，同樣地可使用脂肪酸(諸如例如油酸)以製備可注射製劑。

[0443] 可與載體材料組合以生成單一劑型之活性成分的量將依據被治療之宿主和特定之給藥模式而加以變化。例如，欲供人體口服給藥之經時釋出的調製劑可含有與適當且合宜量(其可介於全體組成物之約 5 至約 95%(重量/重量))之載體材料複合的活性成分(約 1 至 1000 mg)。於某些實施態樣中，本發明所描述之醫藥組成物含有約 1 至 800 mg、1 至 600 mg、1 至 400 mg、1 至 300 mg、1 至 200 mg、1 至 100 mg 或 1 至 50 mg 之化合物 I 晶形(諸如晶形 I 至 XXI)。於某些實施態樣中，本發明所描述之醫藥組成物含有至多約 400 mg (較佳地至多約 300 mg)之化合物 I 晶形(諸如晶形 I 至 XXI)。於某些實施態樣中，本發明所描述之醫藥組成物含有約 10、25 或 50 mg 之化合物 I 晶形(諸如晶形 I 至 XXI)。於其他實施態樣中，本發明所描述之醫藥組成物含有約 100 mg 之化合物 I 晶形(諸如晶形 I 至 XXI)。

[0444] 該醫藥組成物可經製備以提供給藥時可易於測量之量。例如，欲供靜脈內輸注之水溶液可含有約 3 至 500  $\mu\text{g}$  活性成分/ml 溶液，使得可以約 30 ml/小時之速率輸注適當之體積。

[0445] 適於經眼給藥之調製劑包括眼滴液，其中活性成分溶解或懸浮於適當之載體(特別是該活性成分之水溶性溶劑)中。較佳地，該等調製劑中活性成分之濃度係介於 0.5 至 20% (有利地 0.5 至 10%且特別地約 1.5%) w/w。

[0446] 適於經口局部給藥之調製劑包括藥片(其包含於味感底質(通常為蔗糖和金合歡或黃蓍膠)中之活性成分)、錠片(其包含於惰性底質(諸如例如明膠和甘油或蔗糖和金合歡)中之活性成分)及漱口液(其包含於適當液體載體中之活性成分)。

[0447] 供經直腸給藥之調製劑可呈含有適當底質之栓劑，該底質包含例如椰子油或水楊酸酯。

[0448] 適於肺內或經鼻給藥之調製劑含有大小介於例如 0.1 至 500  $\mu\text{m}$  (其包括大小介於 0.1 至 500  $\mu\text{m}$  之間且增量為諸如例如 0.5、1、30、35  $\mu\text{m}$  等者)之粒子，該調製劑之給藥係藉由通過鼻腔迅速吸入或經口吸入以達到肺泡囊。適當之調製劑包括活性成分之水溶性或油性溶液。可依據慣用之方法製備適於氣溶膠或乾粉末給藥之調製劑且該調製劑可與其他治療劑(諸如例如本文所描述之迄今用於治療或預防與 HCV 活性有關的症狀之化合物)一起給藥。

[0449] 適於陰道給藥之調製劑可為陰道栓劑、塞墊、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧製劑，該等製劑含有活性成分和諸如此技藝習知之適當載體。

[0450] 適於非經腸給藥之調製劑包括水溶性和非水溶性無菌注射溶液(彼等可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑及使調製劑與所欲接受者之血液等滲的溶質)及水溶性和非水溶性無菌懸浮液(彼等可包括懸浮劑和增稠劑)。

[0451] 該等調製劑係於呈單一劑量或多重劑量之容器(例如密封安瓿和小瓶)中且可儲存於冷凍乾燥之條件下並僅需於使用前立即加入無菌液體載劑(例如注射用水)。自先前所描述之無菌粉末、粒子及錠劑可製備臨時使用之注射溶液和懸浮液。較佳之單位劑量調製劑係含有如本文上述之活性成分的每日劑量或每日單位次劑量者或彼等之適當部分。

[0452] 應當瞭解的是，除了前揭特別描述之成分外，本發明之調製劑可包括此技藝慣用之於調製類型上仍有疑問的其他藥劑，例如適於口服給藥之調製劑可包括芳香劑。

[0453] 本揭露另提供獸醫用組成物，其包含至少一種如上述定義之活性成分和獸醫用載體。

[0454] 獸醫用載體係供投予該組成物之材料且可為於獸醫領域呈惰性或可接受且與該活性成分呈互溶之固體、液體或氣體材料。該獸醫用組成物可經口服、非經腸或任何其他所欲之途徑給予。

[0455] 本揭露之化合物 I 晶形亦可經調製以控制活性化合物之釋出，藉以減少給藥頻率或改善活性成分之藥物動力或毒性輪廓。於是，本揭露亦提供經調製成持續或

控制釋出之組成物，其包含本揭露之一或多種化合物 I 晶形。

[0456] 活性成分之有效劑量將至少取決於被治療之徵狀的本性、毒性(無論該化合物是否係屬預防性治療使用(較低劑量))、給藥方法及醫藥調製劑，且將由臨床醫師使用階梯式劑量增加加以決定。

[0457] 於一實施態樣，本揭露提供一種醫藥組成物，其包含選自化合物 I 晶形 I、化合物 I 晶形 II、化合物 I 晶形 III、化合物 I 晶形 IV、化合物 I 晶形 V、化合物 I 晶形 VI、化合物 I 晶形 VII、化合物 I 晶形 VIII、化合物 I 晶形 IX、化合物 I 晶形 X、化合物 I 晶形 XI、化合物 I 晶形 XII、化合物 I 晶形 XIII、化合物 I 晶形 XIV、化合物 I 晶形 XV、化合物 I 晶形 XVI、化合物 I 晶形 XVII、化合物 I 晶形 XVIII、化合物 I 晶形 XIX、化合物 I 晶形 XX 或化合物 I 晶形 XXI 之化合物和醫藥上可接受之賦形劑。

### 使用方法

[0458] 藉由熟習此技藝之人士所習知的任何可接受之投藥模式，本揭露所描述之化合物 I 的晶形可以單一劑量或多重劑量給予罹患 C 型肝炎病毒(HCV)感染之個體。投藥途徑包括例如併入本文作為參考之任何專利和專利申請案所描述者，諸如經直腸、經頰、鼻內及經皮途徑、藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌肉內、皮

下、口服、局部、作為吸入劑、或植入或塗覆裝置(諸如例如支架)、或插入動脈之柱狀體聚合物。

[0459] 藉由膠囊、腸衣錠或類似者，可口服給予化合物 I 之任何晶形。

[0460] 藉由經皮投遞裝置(貼片)，亦可給予化合物 I 之晶形。可使用該經皮貼片以提供以控制劑量之方式連續或不連續地輸入本揭露之化合物。用於投遞藥劑之經皮貼片的構造和使用方式已為此技藝所習知。參閱例如美國專利案號 5,023,252、4,992,445 及 5,001,139。該貼片可經建構以連續、脈動或所需要之方式投遞藥劑。

[0461] 該化合物較佳地經調劑成單一劑量型。“單一劑量型”係指對人體和其他哺乳動物適合作為單一劑量之物理上可分開之單位，每一單位含有經計算能產生所欲治療功效之預定量的活性成分。該化合物通常係以醫藥上有效量之方式給予。

[0462] 對於口服投藥，每個劑量單位典型上含有 1 mg 至 2 g 之本文描述的化合物。然而，當能瞭解的是：考量相關情況(其包括欲治療之症狀、經選擇之投藥途徑、被給予之真正化合物和彼之相對活性、個別病患之年齡、體重及反應、該病患之徵狀的嚴重程度及類似者)，真正給予之化合物的量通常將由醫師決定。

### 組合治療

[0463] 再於另一實施態樣中，本發明揭露醫藥組成

物，其包含化合物 I 之晶形(諸如晶形 I 至 XXI)與至少一種額外治療劑(即活性成分)之組合及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。於某些實施態樣中，該額外治療劑包括額外抗病毒劑。

[0464] 所使用與本文所描述之化合物組合的額外治療劑包括但不限於當與本發明之化合物組合使用時具有治療功效之任何藥劑。該組合之選擇係基於被治療之症狀、該組合之成分的交叉反應性和藥學性質。例如，於某些實施態樣中，與化合物 I 之晶形(諸如晶形 I 至 XXI)組合使用之治療劑包括但不限於下述治療劑之一或更多者：干擾素、三氮唑核苷類似物、NS3 蛋白酶抑制劑、NS5a 抑制劑、NS5b 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV 之非核苷抑制劑、核苷類似物及治療 HCV 感染之其他藥物。於某些實施態樣中，該額外治療劑包括但不限於 NS3 蛋白酶抑制劑、NS5a 抑制劑及/或 NS5b 抑制劑。於某些實施態樣中，提供一種醫藥組成物，其包括化合物 I 之晶形、和 NS3 蛋白酶抑制劑、NS5a 抑制劑及/或 NS5b 抑制劑中一或更多者。於某些實施態樣中，提供一種醫藥組成物，其包括化合物 I 之晶形(諸如晶形 I 至 XXI)或彼之醫藥上可接受之鹽、和 NS5a 抑制劑及/或 NS5b 抑制劑中一或更多者。於某些實施態樣中，提供一種醫藥組成物，其包括化合物 I 之晶形和一或多種額外之抗病毒劑，其中該額外之抗病毒劑不為干擾素、三氮唑核苷或三氮唑核苷類似物。於其他實施態樣中，提供一種醫藥組成物，其包括

化合物 I 之晶形(諸如晶形 I 至 XXI)和一或多種額外之抗病毒劑，其中該額外之抗病毒劑不為三氮唑核苷或三氮唑核苷類似物。

[0465] 於某些實施態樣中，本文所揭露之化合物與一或多種其他活性成分(例如一或多種額外之抗病毒劑)組合成單一劑量型以用於同時或順序給予病患。可以同時或順序投藥進行組合治療。當順序給予時，經一或多次投藥給予該組合。於某些實施態樣中，該等活性成分係(1)經共同調劑且由組合之醫藥組成物同時投藥或投遞；(2)由個別之醫藥組成物進行交替或平行投藥；或(3)藉由某些其他投藥方式。當經交替治療投藥時，藉由例如個別之藥片、丸或膠囊或個別注射器之不同注射，順序地投藥或投遞活性成分。一般而言，於交替治療期間，順序地(即依序地)給予每一活性成分之有效劑量，而於組合治療，一起給予二或多種活性成分之有效劑量。

[0466] 干擾素之實例包括但不限於聚乙二醇化之 rIFN- $\alpha$ 2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化之 rIFN- $\alpha$ 2a (Pegasys)、rIFN- $\alpha$ 2b (Intron A)、rIFN- $\alpha$ 2a (Roferon-A)、干擾素  $\alpha$  (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、subalin)、干擾素歐法康-1 (interferon alfacon-1；Infergen)、干擾素  $\alpha$ -n1 (Wellferon)、干擾素  $\alpha$ -n3 (Alferon)、干擾素  $\beta$  (Avonex, DL-8234)、干擾素- $\omega$  (omega DUROS, Biomed 510)、歐比干擾素  $\alpha$ -2b (albinterferon  $\alpha$ -2b；Albuferon)、IFN- $\alpha$  XL、BLX-883

(Locteron)、DA-3021、糖基化之干擾素 $\alpha$ -2b (AVI-005)、PEG-Infergen、聚乙二醇化之干擾素 $\lambda$  (聚乙二醇化之 IL-29)、白蛋白干擾素 (belerofon)、IFN $\alpha$ -2b XL、rIFN- $\alpha$  2a、共有性 IFN $\alpha$ 、干擾素針劑(infergen)、干擾素 $\beta$ -1a (rebif)、聚乙二醇化之 IFN- $\beta$ 、口服干擾素 $\alpha$ 、擾素 (feron)、干擾素 $\alpha$ -2a (reaferon)、干擾素 $\alpha$  (intermax  $\alpha$ )、r-IFN- $\beta$  及干擾素針劑+干擾素 $\gamma$ -1b (actimmune)。

[0467] 三氮唑核苷類似物之實例包括但不限於三氮唑核苷 (Rebetol, Copegus)、左旋三氮唑核苷 (levovirin；VX-497) 及泰三氮唑核苷 (Viramidine)。

[0468] NS5A 抑制劑之實例包括但不限於利地帕偉 (ledipasvir；GS-5885)、GS-5816、JNJ-47910382、達克來他思偉 (daclatasvir；BMS-790052)、ABT-267、MK-8742、EDP-239、IDX-719、PPI-668、GSK-2336805、ACH-3102、A-831、A-689、AZD-2836 (A-831)、AZD-7295 (A-689) 及 BMS-790052。例如，NS5A 抑制劑可見於美國專利案號 8,575,135，該專利併入本文作為參考。

[0469] NS5B 抑制劑之實例包括但不限於聚合酶抑制劑收服布偉 (sofosbuvir；GS-7977)、替勾福偉 (tegobuvir；GS-9190)、GS-9669、TMC647055、ABT-333、ABT-072、賽拖福偉 (setrobuvir；ANA-598)、菲利福偉 (filibuvir；PF-868554)、VX-222、IDX-375、IDX-184、IDX-102、BI-207127、瓦洛他賓 (valopicitabine；NM-283)、R1626、PSI-6130 (R1656)、PSI-7851、BCX-4678、奈思福偉

(nesbuvir；HCV-796)、BILB-1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、GSK625433、XTL-2125、VCH-916、JTK-652、MK-3281、VBY-708、A848837、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、BMS-791325 及 BILB-1941。於另一實施態樣，本文所描述之化合物可與上述之 NS5A 抑制劑和 NS5B 抑制劑組合。

[0470] NS3 蛋白酶抑制劑之實例包括但不限於 GS-9451、GS-9256、西米普維爾 (simeprevir；TMC-435)、ABT-450、波西普維爾 (boceprevir；SCH-503034)、那拉普維爾 (narlaprevir；SCH-900518)、凡尼普維爾 (vaniprevir；MK-7009)、MK-5172、答諾普維爾 (danoprevir；ITMN-191)、索伐普維爾 (sovaprevir；ACH-1625)、內西普維爾 (neceprevir；ACH-2684)、泰勒普維爾 (telaprevir；VX-950)、VX-813、VX-500、發答普維爾 (faldaprevir；BI-201335)、阿蘇那普維爾 (asunaprevir；BMS-650032)、BMS-605339、VBY-376、PHX-1766、YH5531、BILN-2065 及 BILN-2061。

[0471]  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑之實例包括但不限於塞哥西維 (celgosivir；MX-3253)、米利托 (Miglitol) 及 UT-231B。

[0472] 肝保護劑之實例包括但不限於 IDN-6556、ME 3738、MitoQ 及 LB-84451。

[0473] HCV 之非核苷抑制劑之實例包括但不限於苯並咪唑衍生物、苯並-1,2,4-噁二嗪衍生物及苯基丙胺酸衍

生物。

[0474] 核苷類似物之實例包括但不限於利巴韋林(ribavirin)、維拉密定(viramidine)、左旋三氮唑核苷(levovirin)、L-核苷或依沙妥賓(isatoribine)且該干擾素係干擾素 $\alpha$ 或聚乙二醇化之干擾素。

[0475] 治療HCV感染之其他藥物之實例包括但不限於咪喹莫特(imiquimod)、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848(DSP-3025)、PF-04878691、SM-360320、親環蛋白抑制劑(例如DEBIO-025、SCY-635或NIM811)、HCV IRES抑制劑(例如MCI-067)、艾美利可沙(emericasan；IDN-6556)、ME-3738、GS-9450(LB-84451)、水飛薊賓(silibilin)、MitoQ、BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350、GS-9585及羅紅黴素(roxythromycin)。

[0476] 治療HCV感染之其他藥物之額外實例包括但不限於胸腺肽(zadaxin)、硝唑尼特(nitazoxanide；alinea)、BIVN-401(virostat)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、巴維普單抗(bavituximab)、歐谷法奈(oglufanide)、PYN-17、KPE02003002、艾替隆(actilon；CPG-10101)、KRN-7000、西瓦瑟(civacir)、GI-5005、ANA-975(依沙妥賓)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、他瓦辛(tarvacin)、EHC-18及NIM811。

[0477] 治療HCV感染之其他藥物之進一步之實例包括但不限於胸腺肽 $\alpha 1$ (Zadaxin)、硝唑尼特(nitazoxanide；

Alinea, NTZ)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、艾替隆(actilon；CPG-10101)、GS-9525、KRN-他瓦辛(tarvacin)、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、巴維普單抗(Bavituximab)、MDX-1106 (ONO-4538)、歐谷法奈(Oglufanide)、FK-788、VX-497 (美瑞美帕第伯(merimepodib))、DEBIO-025、ANA-975 (依沙妥賓)、XTL-6865 及 NIM811。

### 實施例

實施例 1：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺乙醇溶劑化物(化合物 I 晶形 I)

[0478] 將含有化合物 I (如實施例 36 所製備者)之溶液經溶劑交換至乙醇(7 倍體積(7X)；用於等體積(ml)之 7 倍化合物 I 的質量)並經加熱至約 55°C。隨後於約 55°C 下經約 2 小時對該溶液加入水(3.5 倍體積)。於約 55°C 下對該溶液再加入水(2 倍體積)。令漿泥經約 2 小時冷卻至約 20°C，靜置約 5 小時並隨後經過濾和乙醇/水(2 倍體積；1:1 體積/體積)清洗以提供化合物 I 晶形 I。

[0479] 化合物 I 晶形 I 之 XRPD 圖係示於圖 1 且該 XRPD 圖之主要波峰和彼等之相關強度係示於下述表 1。

表 1. 化合物 I 晶形 I 之 XRPD 圖之主要波峰

位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d-間隔[ $\text{\AA}$ ]	相對強度[%]
15.4674	5.72892	100
11.1347	7.9465	84.64
12.9258	6.84913	82.94
8.6318	10.24425	66.31

[0480] 晶形 I 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 2。晶形 I 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 3。晶形 I 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 4。晶形 I 之核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)係示於圖 5。

實施例 2：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺乙酸乙酯溶劑化物(化合物 I 晶形 II)

[0481] 將含有化合物 I (如實施例 36 所製備者)之溶液經溶劑交換至 EtOAc (5 倍體積)並經加熱至約  $50^{\circ}\text{C}$ 。隨後於約  $50^{\circ}\text{C}$  下加入庚烷(3 倍體積)。於約  $50^{\circ}\text{C}$  下經約 1 小時對反應器再加入庚烷(7 倍體積)。令該反應器內容物經約 2 小時冷卻至室溫並令固體經過濾以提供晶形 II。

[0482] 晶形 II 之 XRPD 圖係示於圖 6。該 XRPD 圖之主要波峰和彼等之相關強度係示於下述表 2。

表 2. 化合物 I 晶形 II 之 XRPD 圖之主要波峰

位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d-間隔[Å]	相對強度[%]
13.0341	6.79247	100
17.367	5.10635	81.26
8.7099	10.15261	76.12
15.3765	5.76261	44.59

[0483] 晶形 II 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 7。晶形 II 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 8。晶形 II 之核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)係示於圖 9。晶形 II 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 10。晶形 II 之單晶分析係示於圖 11，其顯示對每一分子化合物 I 存有 1 莫耳當量之乙酸乙酯。單晶尺寸係如下表所示：

晶體系統	單斜晶系
間隔基	$P2_1$
單晶尺寸	$a = 11.7472(2)$ Å
	$b = 10.1096(3)$ Å
	$c = 20.3398(3)$ Å
	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 93.3766(16)^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$

實施例 3：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基}-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並

[11,12-b]噃噃啉-8-羧醯胺異丙醇溶劑化物(化合物 I 晶形 III)

[0484] 將化合物 I (如實施例 36 所製備者；約 50 mg)加入至含有異丙醇(1 ml)和磁石攪拌子之小管以製備化合物 I 晶形 III。令該小管之內容物於室溫下經攪拌約 48 小時並隨後分離濕固體以提供晶形 III。

[0485] 晶形 III 之 XRPD 圖係示於圖 12。該 XRPD 圖之主要波峰和彼等之相關強度係示於下述表 3。

[0486]

表 3. 化合物 I 晶形 III 之 XRPD 圖之主要波峰

位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d-間隔[ $\text{\AA}$ ]	相對強度[%]
11.1013	7.97035	100
15.4961	5.7184	98.22
19.724	4.50116	44.08
12.7972	6.91768	41.06

[0487] 晶形 III 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 13。晶形 III 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 14。晶形 III 之核磁共振光譜( $^1\text{H NMR}$ )係示於圖 15。晶形 III 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 16。

實施例 4：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噃噃啉-8-羧醯胺二水合物(化合物 I 晶形 IV)

[0488] 藉由將實施例 1 之化合物 I 晶形 I 置入設定於約 40°C 和 75% 相對濕透(R.H.)下之加速安定箱達 2 周以製備化合物 I 晶形 IV。經 2 周後，分離晶形 IV 並進行分析。

[0489] 晶形 IV 之 XRPD 圖係示於圖 17。該 XRPD 圖之主要波峰和彼等之相關強度係示於下述表 4。

[0490]

表 4. 化合物 I 晶形 IV 之 XRPD 圖之主要波峰

位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d-間隔[ $\text{\AA}$ ]	相對強度[%]
16.0321	5.5284	100
8.9039	9.93182	61.9
8.6774	10.19058	60.64
13.0132	6.80335	53.85

[0491] 晶形 IV 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 18。晶形 IV 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 19。晶形 IV 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 20。晶形 IV 之核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)係示於圖 21。

實施例 5：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺甲醇溶劑化物(化合物 I 晶形 V)

[0492] 藉由於室溫下使用磁性攪拌棒使化合物 I (如實施例 36 所製備者；400 mg)混合於含有 MeOH (4ml)之

琥珀小管中以製備化合物 I 晶形 V。令起初之固體溶解並經再結晶析出以提供化合物 I 晶形 V。

[0493] 晶形 V 之 XRPD 圖係示於圖 22。該 XRPD 圖之主要波峰和彼等之相關強度係示於下述表 5。

[0494]

表 5. 化合物 I 晶形 V 之 XRPD 圖之主要波峰

位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d-間隔[ $\text{\AA}$ ]	相對強度[%]
12.4162	7.12909	100
13.6778	6.4742	12.63
19.5695	4.53633	8.78
6.2238	14.20129	5.36

[0495] 晶形 V 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 23。晶形 V 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 24。晶形 V 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 25。晶形 V 之單晶分析係示於圖 26，其顯示對每一分子化合物 I 存有約大於 1 至約 2.5 當量之甲醇。單晶尺寸係如下表 6 所示。

表 6. 化合物 I 晶形 V 之單晶性質

晶體系統：	三斜晶系
間隔基：	P1
體積：	2435.18(19) $\text{\AA}^3$
單晶尺寸：	$a = 10.7741(5) \text{\AA}$
	$b = 15.1017(7) \text{\AA}$
	$c = 15.6272(7) \text{\AA}$
	$\alpha = 82.914(2)^\circ$
	$\beta = 89.448(2)^\circ$
	$\gamma = 74.877(2)^\circ$

實施例 6：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲

醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺(無水物；化合物I晶形VI)

[0496] 藉由將化合物I晶形V置於TGA中並加熱樣品至約70°C且隨後冷卻至室溫以製備化合物I晶形VI。經加熱至約70°C後，該樣品自晶形V轉化為晶形VI。

[0497] 晶形VI之XRPD圖係示於圖27。該XRPD圖之主要波峰和彼等之相關強度係示於下述表7。

[0498]

表7. 化合物I晶形VI之XRPD圖之主要波峰

位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d-間隔[ $\text{\AA}$ ]	相對強度[%]
14.6141	6.06146	100
15.4028	5.7528	69.18
20.0345	4.43207	64.15
18.0922	4.90327	62.51

[0499] 晶形VI之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖28。晶形VI之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖29。晶形VI之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖30。

實施例7：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺(無水物；化合物I晶形VII)

[0500] 藉由加熱化合物 I 晶形 I 至約 240°C 或加熱化合物 I 晶形 V 至約 220°C 或加熱化合物 I 晶形 IX 至約 200°C 以製備化合物 I 晶形 VII。

[0501] 晶形 VII 之 XRPD 圖係示於圖 31。該 XRPD 圖之主要波峰和彼等之相關強度係示於下述表 8。

[0502]

表 8. 化合物 I 晶形 VII 之 XRPD 圖之主要波峰

位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d-間隔[ $\text{\AA}$ ]	相對強度[%]
18.663	4.75458	100
6.5242	13.54802	95.36
8.527	10.36991	78.68
17.5074	5.06571	35.36

[0503] 晶形 VII 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 32。晶形 VII 之核磁共振光譜( $^1\text{H}$  NMR)係示於圖 33。晶形 VII 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 34。晶形 VII 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 35。

實施例 8：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺(無水物；化合物 I 晶形 VIII)

[0504] 藉由將化合物 I 晶形 VI (0.1 g)載入配備磁性攪拌棒之圓底燒瓶(25 ml)以製備化合物 I 晶形 VIII。對該燒瓶載入水(5 ml)並隨後加熱至約 85°C。隨後對該燒瓶加

入化合物 I 晶形 V (1 g)。使用丙酮/水 (1:4 體積/體積； 5 ml) 以沖洗該燒瓶內側之固體。於約 85°C 下隔夜靜置該燒瓶之內容物。隔天令該燒瓶之內容物冷卻至室溫並於室溫下再經隔夜靜置。過濾固體並進行分析，表示晶形 V 和 VI 皆轉化為新晶形 VIII。

[0505] 晶形 VIII 之 XRPD 圖係示於圖 36。該 XRPD 圖之主要波峰和彼等之相關強度係示於下述表 9。

[0506]

表 9. 化合物 I 晶形 VIII 之 XRPD 圖之主要波峰

位置[ $^{\circ}2\theta$ ]	d-間隔[Å]	相對強度[%]
7.7598	11.39333	100
8.2313	10.74173	50.21
20.1662	4.40343	43.56
16.4818	5.37855	41.17

[0507] 晶形 VIII 之微差掃描熱量法 (DSC) 曲線係示於圖 37。晶形 VIII 之包含熱分析圖的熱重量分析 (TGA) 係示於圖 38。晶形 VIII 之動態蒸汽吸附 (DVS) 係示於圖 39。

實施例 9：製備 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基}-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6] 二氧雜二氮雜環十九烷並 [11,12-b] 噻噁啉-8-羧醯胺 (無水物；化合物 I 晶形 IX)

[0508] 藉由載入化合物 I 晶形 VI 至容器中，對該容

器加入 1:1 庚烷/甲苯(10 倍體積)且令混合物於 60°C 下經隔夜加熱和攪拌以製備化合物 I 晶形 IX。令該混合物未經冷卻而直接經過濾且令產物於約 50°C 和真空下經乾燥。

[0509] 晶形 IX 之 XRPD 圖係示於圖 40。晶形 IX 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 41。晶形 IX 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 42。晶形 IX 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 43。

實施例 10：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺半水合物(化合物 I 晶形 X)

[0510] 於約 80°C 下藉由使化合物 I 晶形 VIII 於水中形成漿泥以製備化合物 I 晶形 X。

[0511] 晶形 X 之 XRPD 圖係示於圖 44。晶形 X 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 45。晶形 X 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 46。晶形 X 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 47。

實施例 11：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基

-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸  
甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並  
[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺二水合物(化合物I晶形XI)

[0512] 藉由使化合物I晶形IV與化合物I晶形X之  
混合物於7:3(v/v)乙醇:水中形成漿泥以製備化合物I晶  
形XI。

[0513] 晶形XI之XRPD圖係示於圖48。晶形XI之  
微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖49。晶形XI之包含  
熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖50。晶形X之動態  
蒸汽吸附(DVS)係示於圖51。

實施例12：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基  
-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲  
醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基  
-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸  
甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並  
[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺四水合物(化合物I晶形XII)

[0514] 藉由溶解化合物I無定形物於1:1丙酮:水中  
且隨後令溶液經音振約1小時以製備化合物I晶形XII。

[0515] 晶形XII之XRPD圖係示於圖52。晶形XII  
之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖53。晶形XII之包含  
熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖54。晶形XII之  
動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖55。

實施例 13：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺溶劑化物(化合物 I 晶形 XIII)

[0516] 室溫下藉由令化合物 I 無定形物於乙酸異丙酯中形成漿泥以製備化合物 I 晶形 XIII。

[0517] 晶形 XIII 之 XRPD 圖係示於圖 56。晶形 XIII 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 57。晶形 XIII 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 58。晶形 XIII 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 59。

實施例 14：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺溶劑化物(化合物 I 晶形 XIV)

[0518] 室溫下藉由令化合物 I 無定形物於 3:7 (v/v) THF:水中形成漿泥以製備化合物 I 晶形 XIV。

[0519] 晶形 XIV 之 XRPD 圖係示於圖 60。晶形 XIV 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 61。晶形 XIV 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 62。晶形 XIV 之

動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 63。

實施例 15：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺溶劑化物(化合物 I 晶形 XV)

[0520] 室溫下藉由令化合物 I 無定形物於 2-Me-THF 中形成漿泥以製備化合物 I 晶形 XV。

[0521] 晶形 XV 之 XRPD 圖係示於圖 64。晶形 XV 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 65。晶形 XV 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 66。晶形 XV 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 67。

實施例 16：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺溶劑化物(化合物 I 晶形 XVI)

[0522] 藉由令化合物 I 晶形 VIII 於 4:1 (v/v) 甲苯：庚烷中形成漿泥以製備化合物 I 晶形 XVI。

[0523] 晶形 XVI 之 XRPD 圖係示於圖 68。晶形 XVI

之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 69。晶形 XVI 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 70。

實施例 17：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺溶劑化物(化合物 I 晶形 XVII)

[0524] 室溫下藉由令化合物 I 無定形物於甲苯中形成漿泥以製備化合物 I 晶形 XVII。

[0525] 晶形 XVII 之 XRPD 圖係示於圖 71。晶形 XVII 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 72。晶形 XVII 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 73。

實施例 18：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺溶劑化物(化合物 I 晶形 XVIII)

[0526] 室溫下藉由令化合物 I 無定形物於 MTBE 中形成漿泥以製備化合物 I 晶形 XVIII。

[0527] 晶形 XVIII 之 XRPD 圖係示於圖 74。晶形

XVIII 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 75。晶形 XVIII 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 76。晶形 XVIII 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 77。

實施例 19：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺溶劑化物(化合物 I 晶形 XIX)

[0528] 藉由令化合物 I 自 1:4 (v/v) MTBE:正庚烷結晶析出以製備化合物 I 晶形 XIX。

[0529] 晶形 XIX 之 XRPD 圖係示於圖 78。晶形 XIX 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 79。晶形 XIX 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 80。

實施例 20：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺溶劑化物(化合物 I 晶形 XX)

[0530] 藉由令化合物 I 晶形 VIII 溶解於 DMAc 中並令樣品經蒸發至乾燥狀態以製備化合物 I 晶形 XX。

[0531] 晶形 XX 之 XRPD 圖係示於圖 81。晶形 XX 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 82。晶形 XX 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 83。晶形 XX 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 84。

實施例 21：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺溶劑化物(化合物 I 晶形 XXI)

[0532] 藉由令化合物 I 晶形 VIII 溶解於 DMF 中並令樣品經蒸發至乾燥狀態以製備化合物 I 晶形 XXI。

[0533] 晶形 XXI 之 XRPD 圖係示於圖 85。晶形 XXI 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 86。晶形 XXI 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 87。晶形 XXI 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 88。

實施例 22：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺鈉(化合物 I 鈉晶形 I)

[0534] 藉由令化合物 I 鈉晶形 I 與化合物 I 鈉晶形 II 之混合物於乙醇中形成漿泥以製備化合物 I 鈉晶形 I。

[0535] 化合物 I 鈉晶形 I 之 XRPD 圖係示於圖 89。化合物 I 鈉晶形 I 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 90。化合物 I 鈉晶形 I 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 91。化合物 I 鈉晶形 I 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 92。

實施例 23：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺鈉(化合物 I 鈉晶形 II)

[0536] 藉由令化合物 I 鈉晶形 I 暴露於低於 40% R.H. 之相對濕度條件下以製備化合物 I 鈉晶形 II。

[0537] 化合物 I 鈉晶形 II 之 XRPD 圖係示於圖 93。化合物 I 鈉晶形 II 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 94。化合物 I 鈉晶形 II 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 95。化合物 I 鈉晶形 II 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 96。

實施例 24：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲

醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺鈉(化合物I鈉晶形III)

[0538] 藉由令化合物I鈉晶形I與化合物I鈉晶形II之混合物於IPA、EtOAc、丙酮、THF或MEK中形成漿泥以製備化合物I鈉晶形III。

[0539] 化合物I鈉晶形III之XRPD圖係示於圖97。化合物I鈉晶形III之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖98。化合物I鈉晶形III之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖99。化合物I鈉晶形III之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖100。

實施例25：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺鈉(化合物I鈉晶形IV)

[0540] 藉由令化合物I鈉晶形I與化合物I鈉晶形II之混合物於IPAc或MIBK中形成漿泥以製備化合物I鈉晶形IV。

[0541] 化合物I鈉晶形IV之XRPD圖係示於圖101。化合物I鈉晶形IV之微差掃描熱量法(DSC)曲線係

示於圖 102。化合物 I 鈉晶形 IV 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 103。化合物 I 鈉晶形 IV 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 104。

實施例 26：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噁噁啉-8-羧醯胺葡甲胺(化合物 I 葡甲胺晶形 I)

[0542] 藉由令化合物 I 之溶液經葡甲胺之 1:1 (v/v) 甲苯:庚烷溶液自升高之溫度下冷卻並隨後於升高之溫度下經真空乾燥以製備化合物 I 葡甲胺晶形 I。

[0543] 化合物 I 葡甲胺晶形 I 之 XRPD 圖係示於圖 105。化合物 I 葡甲胺晶形 I 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 106。化合物 I 葡甲胺晶形 I 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 107。

實施例 27：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噁噁啉-8-羧醯胺哌嗪(化合物 I 哌嗪晶形 I)

[0544] 藉由令化合物 I 之溶液經哌嗪之 1:1 (v/v) 乙醇:水溶液自升高之溫度下冷卻以製備化合物 I 哌嗪晶形 I。

[0545] 化合物 I 哌嗪晶形 I 之 XRPD 圖係示於圖 108。化合物 I 哌嗪晶形 I 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 109。化合物 I 哌嗪晶形 I 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 110。

實施例 28：製備 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺膽鹼(化合物 I 膽鹼晶形 I)

[0546] 藉由令化合物 I 之溶液經膽鹼之 1:1 (v/v) 甲苯:庚烷溶液自升高之溫度下冷卻並隨後於升高之溫度下經真空乾燥以製備化合物 I 膽鹼晶形 I。

[0547] 化合物 I 膽鹼晶形 I 之 XRPD 圖係示於圖 111。化合物 I 膽鹼晶形 I 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 112。化合物 I 膽鹼晶形 I 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 113。

實施例 29：製備 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲

醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺二甲胺乙醇(化合物I二甲胺乙醇晶形I)

[0548] 藉由令化合物I與二甲胺乙醇之1:1(v/v)甲苯:庚烷溶液於升高之溫度下形成漿泥以製備化合物I二甲胺乙醇晶形I。

[0549] 化合物I二甲胺乙醇晶形I之XRPD圖係示於圖114。

實施例30：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(化合物I1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形I)

[0550] 藉由令化合物I之溶液經吡咯啶之18:83(v/v)乙酸乙酯:甲醇溶液自升高之溫度下冷卻並伴隨體積減小以製備化合物I1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形I。

[0551] 化合物I1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形I之XRPD圖係示於圖115。化合物I1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形I之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖116。化合

物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 I 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 117。

實施例 31：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 II)

[0552] 令化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 I 於約 80°C 下經真空乾燥以製備化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 II。

[0553] 化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 II 之 XRPD 圖係示於圖 118。

實施例 32：製備(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶(化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 III)

[0554] 使用吡咯啶令化合物 I 之溶液自 1:1 (v/v) 甲

基特丁基醚：甲苯蒸發以製備化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 III。

[0555] 化合物 I 1-(2-羥基乙基)-吡咯啶晶形 III 之 XRPD 圖係示於圖 119。

實施例 33：製備 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噃噃啉-8-羧醯胺離胺酸(化合物 I 離胺酸晶形 I)

[0556] 藉由令化合物 I 之溶液經離胺酸之 4:1 (v/v) 乙醇：水溶液自升高之溫度下冷卻以製備化合物 I 離胺酸晶形 I。

[0557] 化合物 I 離胺酸晶形 I 之 XRPD 圖係示於圖 120。

實施例 34：製備 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噃噃啉-8-羧醯胺精胺酸(化合物 I 精胺酸晶形 I)

[0558] 藉由令化合物 I 之溶液經精胺酸之 4:1 (v/v)

異丙醇:水溶液蒸發以製備化合物 I 精胺酸晶形 I。

[0559] 化合物 I 精胺酸晶形 I 之 XRPD 圖係示於圖 121。

實施例 35：製備 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-仲甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺鉀(化合物 I 鉀晶形 I)

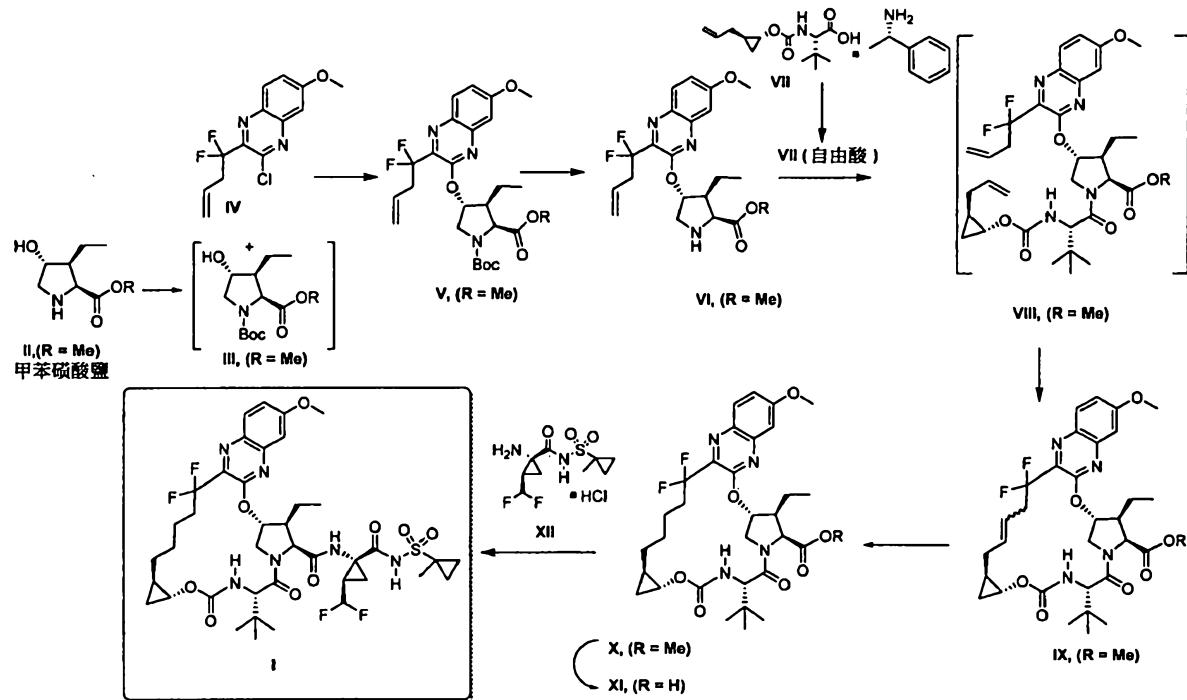
[0560] 藉由令化合物 I 晶形 II 溶解於 IPA (約 10 ml/g)並隨後藉由蒸餾以除去約 10% IPA 且再載入約 10% IPA 以製備化合物 I 鉀晶形 I。令溶液經加熱至約 60°C 並載入 1.5 當量 KOH (aq)且令混合物經冷卻至約 10°C。

[0561] 化合物 I 鉀晶形 I 之 XRPD 圖係示於圖 122。化合物 I 鉀晶形 I 之微差掃描熱量法(DSC)曲線係示於圖 123。化合物 I 鉀晶形 I 之包含熱分析圖的熱重量分析(TGA)係示於圖 124。化合物 I 鉀晶形 I 之動態蒸汽吸附(DVS)係示於圖 125。

實施例 36. 藉由途徑 I 合成 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-

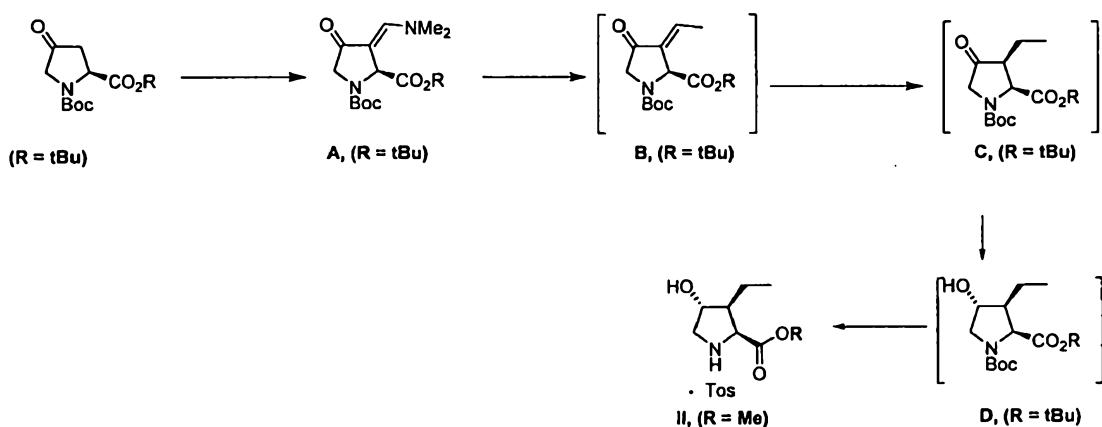
8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺(I)

[0562] 經下述途徑 I 合成式 I 化合物：



合成式 I 化合物之中間體

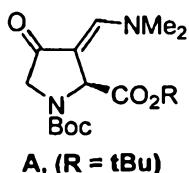
A. 合成(2S,3S,4R)-3-乙基-4-羥基吡咯啶-2-羧酸甲酯  
甲苯磺酸鹽(II)



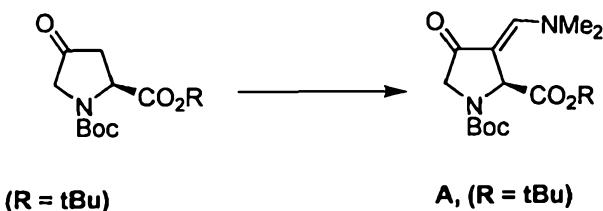
[0563] 還原雙鍵和酮之順序顛倒，因此生成新中間體 B (R=三級丁基)和 C (R=三級丁基)。使用該三級丁酯以製備中間體 D (美國專利公開案號 2014-0017198)；然

而，該中間體 D 未經層析直接轉化為該甲酯之甲苯磺酸鹽且經結晶以除去非鏡像異構物雜質。得到該甲苯磺酸鹽 II 之單晶 X 射線圖譜。

### 步驟 1：合成化合物 A



## I. 烯胺生成化合物 A

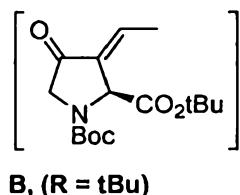


[0564] 將 DMF-DMA (125.3 g, 2.0 當量)和 DCM (300 ml)於氮氣下置入反應槽並經加熱至 45°C。於單獨容器中且於氮氣下，令購得之起始物(150 g)溶解於 DCM (300 ml)。將該溶液經 3 小時載入含有該 DMF-DMA 溶液之反應槽。經反應完全，令該溶液冷卻至室溫。加入 5% LiCl (750 ml)至該反應槽並令該混合物經攪拌。分離相層並移除水層。對該反應槽加入水(750 ml)並令混合物經攪拌。分離相層並移除水層。令有機層經硫酸鈉乾燥並令混合物經精密過濾。

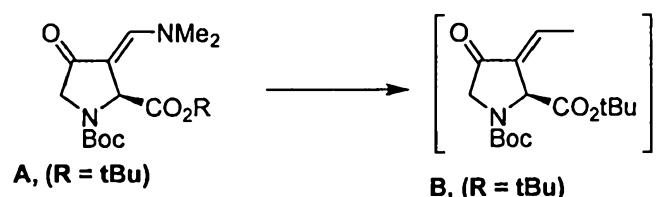
[0565] 令濾液經濃縮至約 200 ml 並加入庚烷(600 ml)以生成黝暗溶液。令混合物經進一步濃縮以除去殘餘 DCM。加入額外之庚烷(600 ml)並令混合物經加熱至約 50

至  $60^{\circ}\text{C}$  且經約 1 小時熟化以得到漿泥。令該漿泥經約 4 小時冷卻至約  $15^{\circ}\text{C}$  且隨後於約  $15^{\circ}\text{C}$  下經隔夜(約 18 小時)熟化。藉由真空過濾分離中間體 A ( $\text{R}=\text{三級丁基}$ )並經庚烷(2 倍體積)輕洗。令所生成之固體於真空烘箱中且於約  $45^{\circ}\text{C}$  下經乾燥至固定重量以生成中間體 A (141.8 g;  $\text{R}=\text{三級丁基}$ )。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (E/Z 異構物之混合物) :  $\delta$  7.4 (s, 1H), 5.2-5.3 (s, 1H), 3.8 (d, 2H) 3.2 (寬 s, 6H), 1.5 (s, 9H), 1.4 (s, 9H)。UPLC/MS  $\text{M}+1 = 341$  amu。

### 步驟 2：合成化合物 B ( $\text{R}=\text{三級丁基}$ )



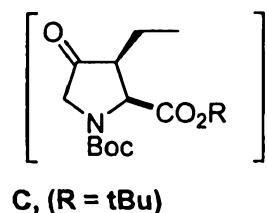
I. 甲基化化合物 A ( $\text{R}=\text{三級丁基}$ )以生成化合物 B ( $\text{R}=\text{三級丁基}$ )：



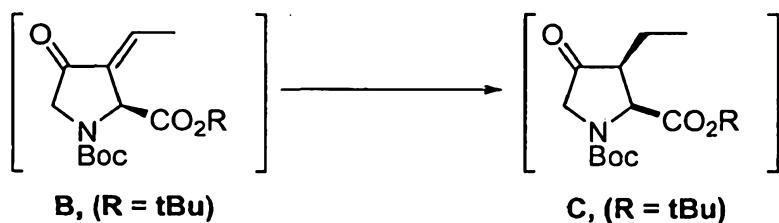
[0566] 對反應槽加入化合物 A (151 g, 0.44 mol, 1.0 當量)。對該槽抽真空，經氮氣清洗且令受質溶解於  $\text{MeTHF}$  (450 ml, 3 vol)。令反應混合物冷卻至內部溫度約  $-12^{\circ}\text{C}$  並經約 1 小時逐滴與甲基溴化鎂 (155 ml, 3.0 M 二乙醚溶液, 0.55 mol, 1.25 當量)反應。經反應完全(約 2 小

時)，藉由將反應物加入至冰冷飽和氯化銨水溶液(400 ml)以實施逆向驟冷。若觀察到乳化現象，加入更多量之氯化銨水溶液或 2M HCl。令水層經甲苯(1 x 200 ml)萃取。令有機層經結合，先後經 1M HCl (150 ml)和鹽水(150 ml)沖洗且經真空濃縮以生成化合物 B。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ 6.90-6.92 (1H, m), 5.08-5.16 (1H, m), 3.94-4.00 (2H, m), 2.02-2.04 (3H, m), 1.44-1.49 (18H, m)。

### 步驟 3：合成化合物 C (R=三級丁基)



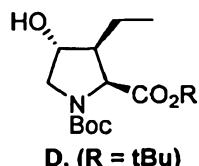
I. 氢化化合物 B (R=三級丁基) 以生成化合物 C (R=三級丁基) :



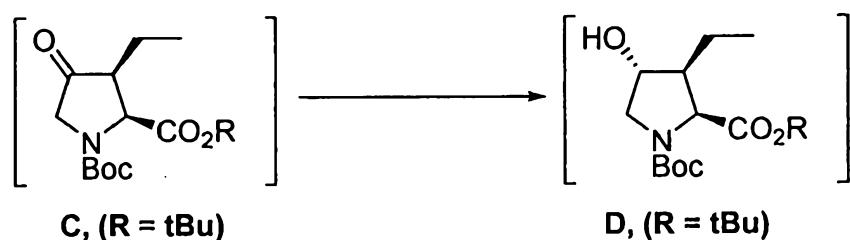
[0567] 於氮氣圍下令烯酮 B (R=三級丁基) (32.0 g, 0.10 mol)溶解於甲苯(3 vol)。隨後加入 Pd/C (1.1 g, 0.5 mol%)並令反應物先後經氮氣和氫氣清洗且於室溫和氫氣(1 大氣壓)下經激烈攪拌。經該反應完全後，加入矽藻土(0.1 S, 13.2 g)並令混合物經攪拌 5 分鐘。令異質混合物經通過矽藻土過濾並經額外之甲苯(0.5 至 1 倍體積)輕洗且經濃縮至乾燥狀態以生成灰黃色固體之化合物 C。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.68 (dd, J = 36.9, 9.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.75 (m, 2H), 2.63 (tdd, J = 13.7, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.30 – 1.16 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。於 MeOD 中 Epi-C 於 4.23 ppm 下具有特性波峰(d, J = 3.5 Hz, 1H)，其係用於計算該氫化反應之非鏡像選擇性。藉由 NMR 測定之非鏡像選擇性典型上為>50:1。

#### 步驟 4：合成化合物 D (R=三級丁基)



I. 還原化合物 C (R=三級丁基) 以生成化合物 D (R=三級丁基)



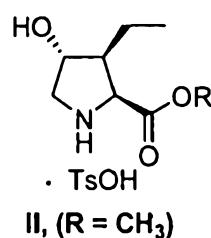
[0568] 混合  $\text{ZnCl}_2$  (27.3 g, 200 mmol, 2 當量) 和 CPME (7 vol 相對於化合物 C, 220 ml) 並使異質混合物溫熱至內部溫度約  $95^\circ\text{C}$  且於該溫度下經攪拌約 1.5 小時。令所生成之漿泥冷卻至約  $25^\circ\text{C}$ 。加入  $\text{NaBH}_4$  (7.56 g, 200 mmol, 2 當量) 並令混合物經隔夜攪拌(約 18 小時)。

[0569] 令漿泥冷卻至約 0°C 並緩慢加入化合物 C (R=三級丁基)(約 100 mmol)之甲苯(總計 3 vol)溶液且同時維

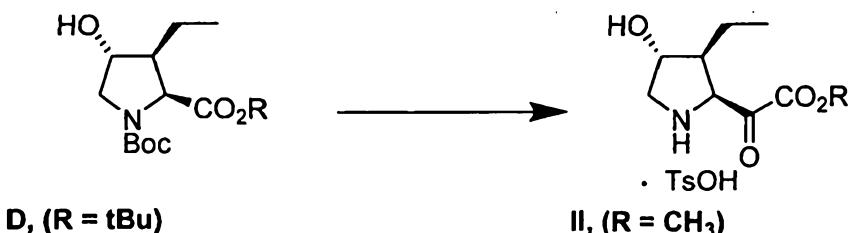
持溫度至約低於 +3°C。經加入後，令混合物於約 0°C 下經攪拌直至起始物消耗殆盡。藉由反向加入至檸檬酸 (2.5 equiv, 48 g) 之冰水 (200 ml) 溶液使反應物驟冷。分離相層並令有機層經鹽水 (60 ml, 2 vol) 沖洗，置於  $MgSO_4$  (0.05S, 1.5 g) 上乾燥且經精密過濾。令粗有機溶液經濃縮成稠油，經 2 倍體積之己烷稀釋並經通過 2S 砂膠過濾且經 1:1 丙酮:己烷流洗。真空濃縮生成式 D 化合物 (R=三級丁基)。

[0570]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  4.30 (dd,  $J = 26.4, 8.4$  Hz, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 1H), 3.89 (ddd,  $J = 14.6, 10.6, 7.5$  Hz, 1H), 3.15 (ddd,  $J = 17.7, 10.6, 7.1$  Hz, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.35 – 1.23 (m, 1H), 1.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

### 合成式 II 化合物 (R=CH<sub>3</sub>)



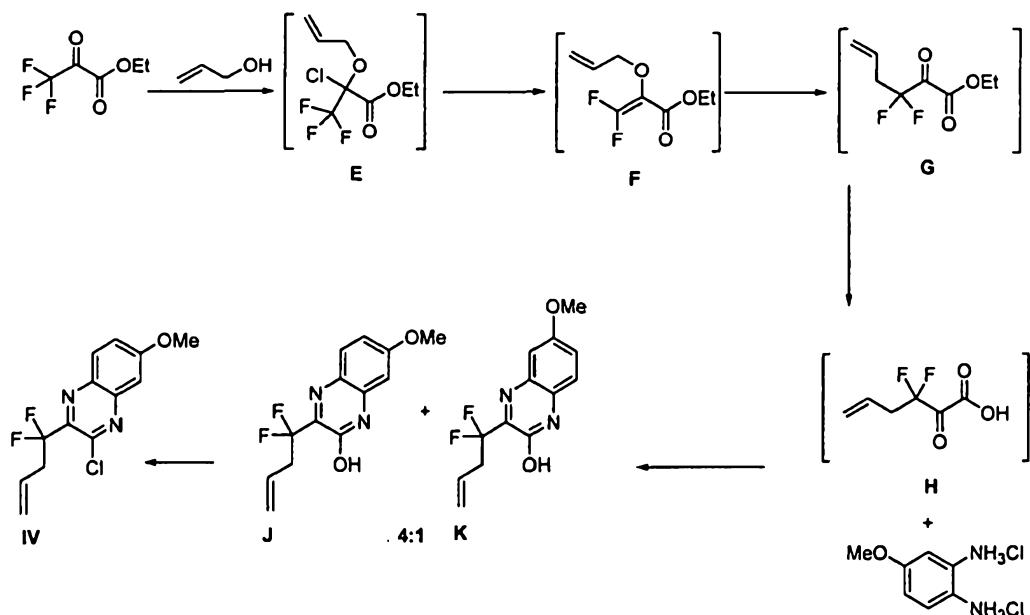
去保護且轉酯化化合物 D (R=三級丁基) 以生成化合物 II (R=CH<sub>3</sub>) :



[0571] 將化合物 D ( $R=tBu$ ) (5.55 g, 17.6 mmol) 載入反應槽並溶解於甲醇 (55.5 ml) 中。將對甲苯磺酸 (10.7 g, 3.2 當量) 載入溶液並令混合物於室溫下經攪拌約 1 小時。隨後加熱該混合物至約  $60^{\circ}\text{C}$ 。攪拌反應物直至反應完全。令反應混合物經濃縮至約 4 體積並經冷卻至約  $45^{\circ}\text{C}$ 。緩慢加入 MTBE (4 體積) 以生成霧狀溶液。對該溶液載入化合物 II 種物 (0.05%) 並令混合物經熟化約 30 分鐘以生成薄漿泥。經約 90 分鐘載入額外之 MTBE (5 體積) 且令所生成之混合物經隔夜攪拌。

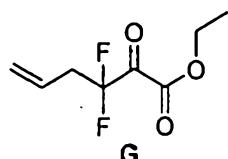
[0572] 令該漿泥經過濾並經 2 體積 MTBE 輕洗。令所生成之濕餅於約 40°C 下經真空乾燥以得到呈甲苯磺酸鹽之化合物 II ( $R=CH_3$ )。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.7 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 4.7 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.0 (t, 3H)。LC/MS  $M+1 = 174.1$ 。

## B. 合成 3-氯-2-(1,1-二氟丁-3-烯-1-基)-6-甲氧基噁唑啉(IV)

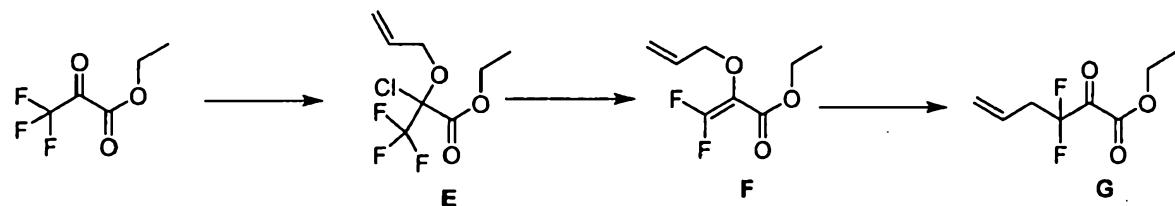


[0573] 與美國專利公開案號 2014-0017198 所使用之類似物相比較，化合物 IV 含有一或多個伸甲基並因此需要不同之起始物。三氟丙酮酸乙酯經 3 個步驟被轉化為中間體 G。中間體 G 被嵌進成化合物 J 和化合物 K 之 4:1 同分異構混合物。於該美國專利公開案號 2014-0017198 中，使用硝基胺基苯甲醚經 2 步驟之方法以生成環，於該方法中首先令該胺反應且隨後還原該硝基以進行環化。生成 2 個同分異構物。於此途徑中，該起始物被替代為二胺基類似物且得到相似之混合物。令該混合物經氯化並藉由慣用之方法以純化所欲之異構物 IV。

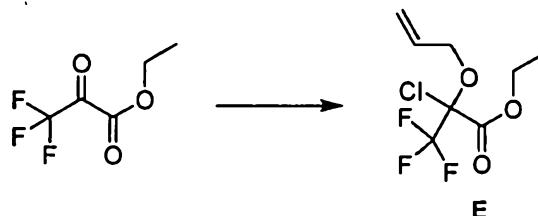
### 步驟 1：合成化合物 G



#### I. 自三氟丙酮酸乙酯合成式 G 中間體：

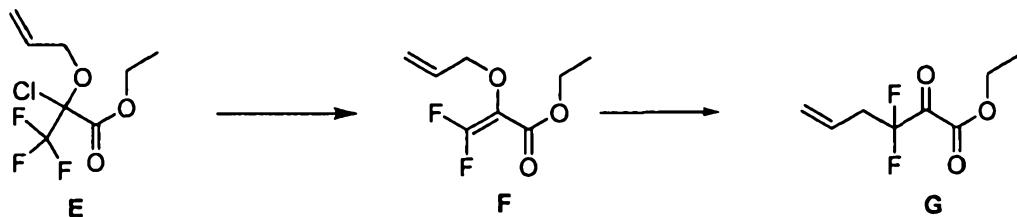


a. 烯丙基化三氟丙酮酸乙酯以生成化合物 E：



[0574] 對反應槽載入三氟丙酮酸乙酯(86 g, 0.5056 mol, 1.0 當量)和二氯甲烷(260 ml)。經約 30 分鐘緩慢加入烯丙醇(31 g, 0.5337 mol, 1.1 當量)並同時維持反應溫度低於約 27°C。令反應物冷卻至約 5°C 並經約 5 分鐘加入吡啶(123 ml, 1.52 mol, 3.0 當量)且維持反應溫度低於約 8°C，隨後經約 90 分鐘載入亞硫醯氯(90 g, 0.76 mol, 1.5 當量)且同時維持反應溫度低於約 12°C。令反應物於 5 至 10°C 下經攪拌約 30 分鐘，經約 30 分鐘回溫至約 22°C 且維持於約 22°C 下直至該反應被認為完全。將反應混合物倒入至冷水(860 ml；約 8°C)並分離相層。令水相再經二氯甲烷(200 ml)萃取。令結合之二氯甲烷相連續經水(860 ml)、5 重量% NaHCO<sub>3</sub> 溶液(2 x 250 ml)及最後水(250 ml)沖洗且置於硫酸鈉上乾燥。經除去溶劑後，分離粗產物化合物 E 且直接用於下一個步驟。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ 5.92 (m, 1 H), 5.38 (dq, J = 14.1, 1.4 Hz, 1 H), 5.27 (dq, J = 10.3, 1.2 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.34 (m, 2 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

II. 自化合物 E 經 Zn 媒介除去 ClF 以生成化合物 F 且隨後藉由克來森(Claisen)重排以生成化合物 G：



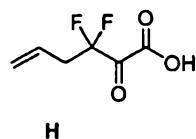
[0575] 對反應槽載入鋅粉 (324 g, 4.95 mol, 2.0 當量)、CuI (6 g, 0.032 mmol, 0.013 當量) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (3.0 升)。當經約 10 分鐘藉由加入漏斗逐滴載入  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (309 ml, 2.43 mmol, 1.0 當量) 時，令混合物經激烈攪拌且維持反應溫度於約  $<25^\circ\text{C}$ 。令反應物於約  $25^\circ\text{C}$  下經攪拌約 30 分鐘。隨後經 20 分鐘令反應物冷卻至 0 至  $5^\circ\text{C}$  且經約 60 分鐘緩慢加入化合物 E (600 g, 2.43 mol, 1.0 當量) 之 DMF (3.0 升) 溶液並維持反應溫度於約  $<10^\circ\text{C}$ 。令反應物於 5 至  $10^\circ\text{C}$  下經攪拌約 30 分鐘，經約 30 分鐘回溫至約  $22^\circ\text{C}$  且隨後置於約  $22^\circ\text{C}$  下直至藉由  $^{19}\text{F}$  NMR 認為反應完全 (一般 1 至 2 小時)。

### III. 化合物 F 經 Claisen 重排以生成化合物 G

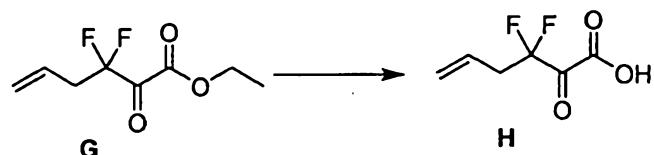
[0576] 令上述之反應混合物經過濾並經乙酸乙酯 (2 x 3 L) 沖洗。將水 (1.5 L) 加入至有機相並分離相層。令該有機層經兩份額外水 (2 x 1.5 L) 沖洗。令有機溶液經濃縮以得到粗化合物 F。令該粗化合物 F 溶解於甲苯 (3.0 L, 5 體積) 並經加熱至約  $80^\circ\text{C}$  直至反應被認為完全 (一般 1 至 3 小時)。令反應物冷卻至約  $22^\circ\text{C}$  並經旋轉蒸發除去溶劑以

得到粗產物化合物 G (約 70 重量%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.90 (m, 1 H), 5.28 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.83 (dt, J = 18.5, 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -112.8 (t)。

### 步驟 2：合成化合物 H



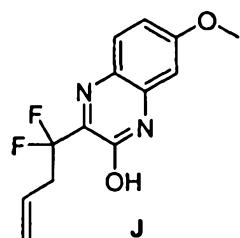
#### I. 自化合物 G 合成化合物 H



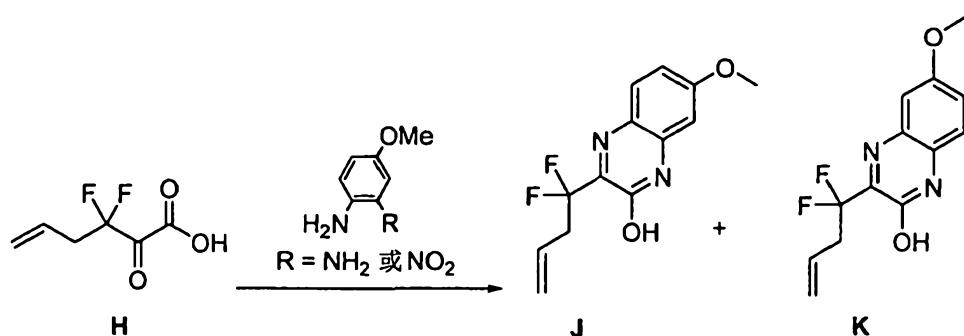
[0577] 對反應燒瓶載入化合物 G (26.2 g, 136.6 mmol, 1.0 當量)和 THF (236 ml, 9 體積)。先後載入水 (52 ml, 2 體積)和 LiOH·H<sub>2</sub>O (14.9 g, 354.5 mmol, 2.6 當量)並維持反應溫度低於約 33°C。維持反應物於約 22°C 下達約 3 小時並隨後經 1M HCl (250 ml)驟冷。隨後藉由加入濃 HCl (20 ml)調整 pH 至 3。分離相層並令水相再經甲基三級丁基醚 (260 ml)萃取。分開相層並將 NaCl (52 g)加入至水相，該水相再先後經 MTBE (2 x 130 ml)和 EtOAc (50 ml)萃取。結合所有有機相並置於硫酸鈉上乾燥且經過濾、濃縮及真空乾燥以得到化合物 H。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.2 (br s, 1H), 6.92 (br s, 2H), 5.83-5.70 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 2.83-2.65 (m, 2H)。<sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ -88.20 (t, J = 20.8 Hz)。TLC (矽膠, 4:1

EtOAc:庚烷, 經 KMnO<sub>4</sub> 染色目視) R<sub>f</sub> = 0.50。

步驟 3：合成化合物 J



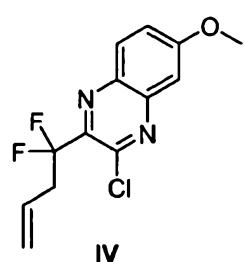
I. 自化合物 H 先經縮合後經環化以生成化合物 J：



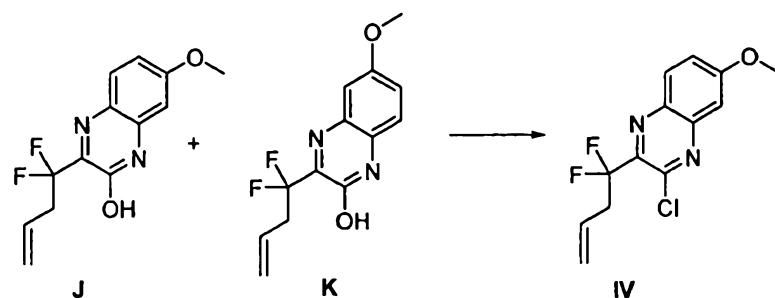
[0578] 對反應槽載入二胺 (6.06 g, 28.7 mmol, 1.0 當量) 和乙醇 (130 ml)。經約 5 分鐘載入三乙胺 (8.8 ml, 63.1 mol, 2.2 當量) 並維持反應溫度約 <25°C。攪動反應物約 10 分鐘直至漿泥完全溶解成均質溶液。先後載入乙酸 (16.4 ml, 287 mmol, 10 當量) 和化合物 H (5.75 g, 31.6 mmol, 1.1 當量) 之乙醇 (40 ml) 溶液並維持反應物於約 22°C 下直至反應完全。令反應混合物經溶劑交換至二氯甲烷 (約 80 ml) 並連續經 0.1N HCl (60 ml)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (60 ml) 及最終鹽水 (60 ml) 沖洗且置於硫酸鈉上乾燥。經除去溶劑後，得到化合物 J/化合物 K 之粗混合物。令該粗混合物溶解於二氯甲烷，經 0.1N HCl 沖洗 2 次，經水沖洗 1 次且經鹽水沖洗 1 次，隨後置於硫酸鈉上乾燥、經過濾及濃縮

以得到化合物 J/化合物 K。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.82 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.97 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.22 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (td,  $J = 12.0, 3.0$  Hz, 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (282.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  -100.3 ppm (J) 和 -100.8 ppm (K)。LCMS :  $m/z = 266.93$ 。

#### 步驟 4：合成化合物 IV



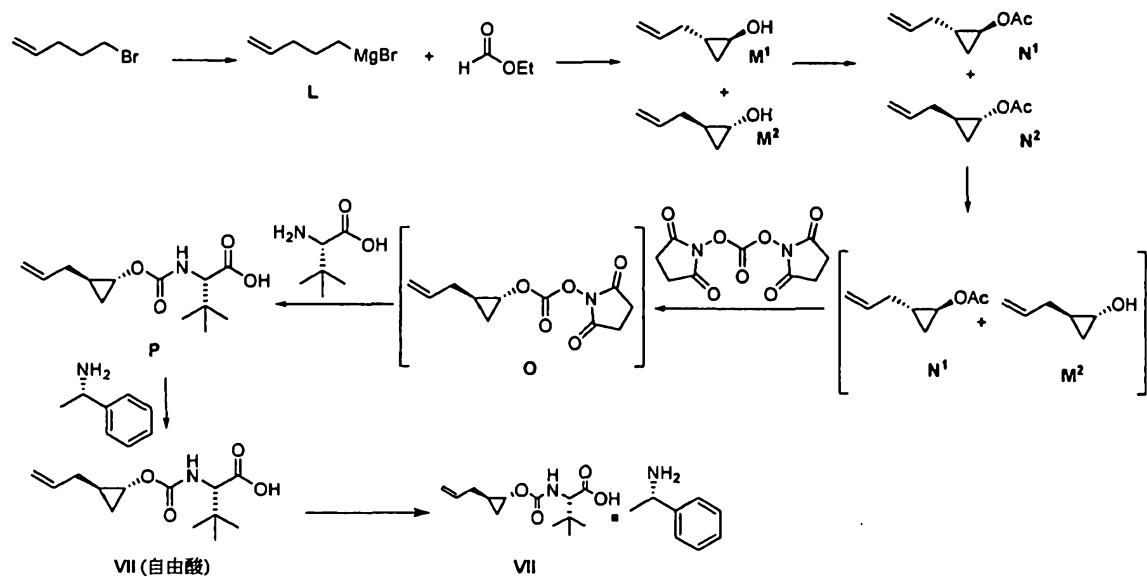
## I. 氯化化合物 J 以生成式 IV 化合物：



[0579] 對反應槽載入化合物 J (7.4 g, 27.79 mmol, 1.0 當量)和 N,N-二甲基甲醯胺 (148 ml)。經約 3 分鐘載入磷醯氯 ( $\text{POCl}_3$ ) (4.2 ml, 44.47 mmol, 1.6 當量)並維持反應溫度低於約  $30^\circ\text{C}$ 。加熱反應物至約  $75^\circ\text{C}$  直至反應完全。將反應混合物緩慢倒入至水 (150 ml)中並同時維持溫度低於約  $25^\circ\text{C}$ 。載入甲基三級丁基醚 (MTBE) (75 ml)並分離相層。令水相再經 MTBE (4 x 75 ml)萃取。令結合之 MTBE 相連續經飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (200 ml)和飽和  $\text{NaCl}$  溶液 (150 ml)萃取。水相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥後減壓蒸發。殘餘物經柱 chromatography (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:1) 分離得產物 (1.6 g, 27.79 mmol, 100%)。

ml) 沖洗且置於硫酸鈉上乾燥。經除去溶劑後，分離粗產物化合物 IV。令該粗產物懸浮於己烷(4.3 體積)，經加熱至溶解狀態且緩慢冷卻至約 20°C，導致所欲之同分異構物 IV 的漿泥生成，該同分異構物 IV 隨後經過濾分離且經乾燥。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.31 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.35 (td,  $J = 12.0, 3.0$  Hz, 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (282.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  -96.3 ppm (IV) 和 -97.1 ppm (同分異構物)。LCMS :  $m/z = 285.27$ 。

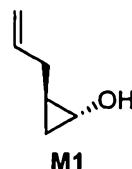
### C. 合成 (S)-2-(((1R,2R)-2-烯丙基環丙基)羧基)胺基)-3,3-二甲基丁酸(S)-1-苯基乙-1-胺鹽(VII)



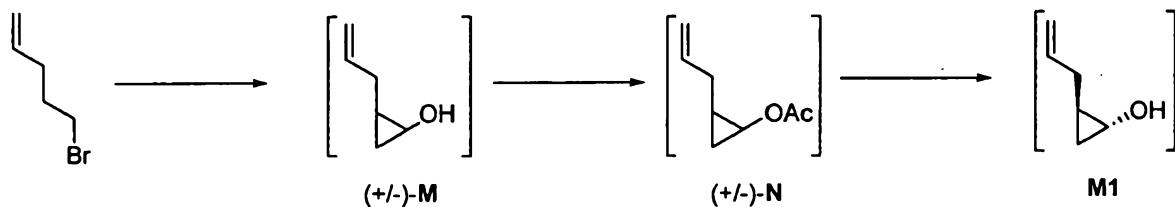
[0580] 為使環合置換(ring-closing metathesis)反應遠離喹噁啉片段上之二氟甲基，令式 VII 化合物比藥物化學途徑所使用之材料少 1 個伸烷基。藉由此同系物使用類似之庫尼柯西(Kulinkovich)氏環丙烷化反應、醯化反應及酶催化解析。先後蒸餾環丙醇和乙酸環丙酯，但是非必須如

此。使用酸-鹼萃取以除去仍乙醯化之材料。分離呈 S-1-苯基乙胺鹽之終產物，其改善產物之非鏡像異構物純度和總純度。可使用再結晶以進一步改善產物之純度。其他鹽為可能的。

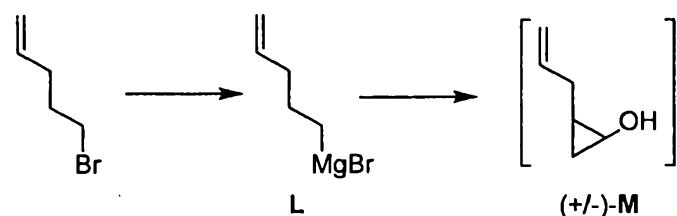
### 步驟 1：合成(1R,2R)-2-烯丙基環丙-1-醇(M1)



## 庫尼柯西氏反應、醯化反應及酶催化解析：



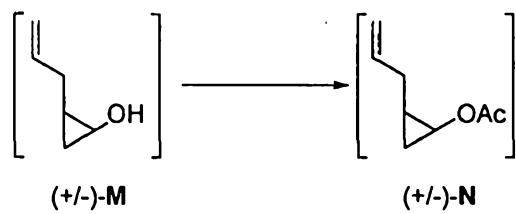
## I. 使用甲酸乙酯和 5-溴-1-戊烯以進行庫尼柯西氏反應



[0581] 對反應槽加入鎂刨花(2.45 當量)和 MeTHF (8 體積)。令該燒瓶隨後經氮噴霧並將 5-溴-1-戊烯(2.4 當量)加入至加入漏斗。令混合物經加熱至約 60°C 並將 5-溴-1-戊烯(0.05 體積)滴入至該混合物以起始反應。一旦反應被起始，將剩餘部分之 5-溴-1-戊烯經約 3 小時緩慢加入至該燒瓶。經該加入後，令反應物於約 60°C 下經攪拌約 1 小時，隨後 Grignard 試劑 L 經冷卻至室溫。於氮氣下對

另一燒瓶加入甲酸乙酯(1.0 當量)和異丙氧化鈦(0.5 當量)之 MeTHF (2 體積)溶液。令混合物冷卻至約 0°C 並經 3 小時緩慢地將該 Grignard 試劑 L 加入至該燒瓶。當完成加入時，令反應混合物回溫至室溫並經攪拌約 12 小時。令該混合物隨後經冷卻至約 0°C 並緩慢加入 4M 硫酸(10 體積)。令漿泥經攪拌 30 分鐘，隨後鹽溶解。該混合物隨後經精密過濾。二相混合物經分離且有機層隨後經 10 重量 % 碳酸氫鈉(10 體積)沖洗 2 次和水(10 體積)沖洗 1 次。令該有機層於約 0°C 下經減壓濃縮以得到粗 2-烯丙基環戊醇 M。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.53-5.43 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 0.69-0.59 (m, 1H), 0.40-0.35 (m, 1H), 0.05-0.01 (m, 1H)。

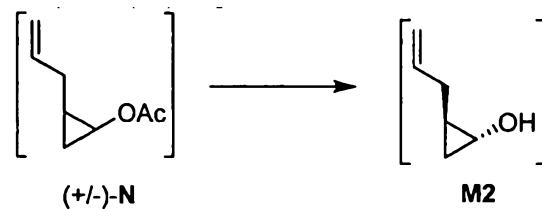
## II. 2-烯丙基環戊醇(+/-)M之醯化反應：



[0582] 對反應槽加入 2-烯丙基環戊醇 M (1 當量) 之 MeTHF (10 體積) 溶液。令該槽經氮清洗並隨後令溶液冷卻至 0°C。將三乙胺 (3.0 當量) 經約 30 分鐘緩慢加入至該溶液。令混合物經攪拌約 30 分鐘並隨後加入乙醯氯 (2.5 當量) 且維持內部溫度約低於 20°C。令反應物隨後於約 21°C 下經攪拌至少 12 小時。經該分配時間後，緩慢載入

水(6 體積)至該反應器並分離相層。隨後令該有機層先後經 2M 氢氯酸(6 體積)、10 重量% 碳酸氫鈉(6 體積)及鹽水(6 體積)沖洗。於約 0°C 下令該有機層經減壓濃縮以得到粗消旋之乙酸 2-烯丙基環丙酯 N。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：δ 5.85-5.73 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.14-1.03 (m, 1H), 0.87-0.76 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 1H)。

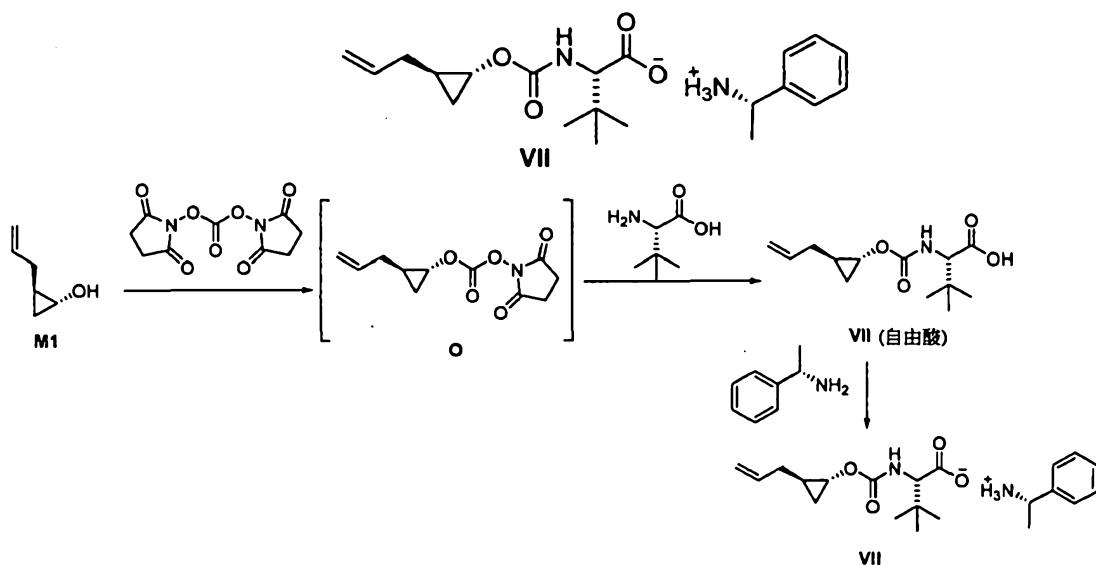
### III. 2-烯丙基環戊醇之酶催化解析



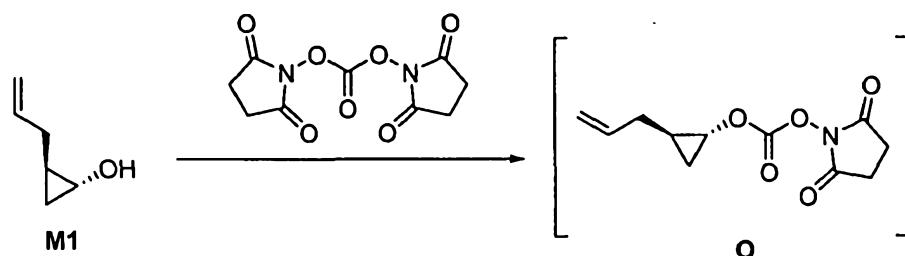
[0583] 對反應槽載入乙酸 2-烯丙基環丙酯 N 之 MeTHF (2 體積) 溶液和 MTBE 磷酸鹽緩衝液(10 體積)。藉由首先溶解磷酸氫二鉀(283 g)和磷酸二氫鉀(104.8 g)於水(1.6 升)中以製備該 MTBE 磷酸鹽緩衝液。將 MTBE (800 ml)加入至該溶液並將二相混合物於約 21°C 下經攪拌約 1 小時。隨後分離有機層並加入 MTBE 磷酸鹽緩衝液。隨後令混合物經冷卻至約 0°C 並載入固體負載之 Novozyme 435 (1.7 重量%)。令反應物於約 0°C 下經攪拌約 6 小時，隨後令混合物經過濾。令濾液隨後於約 0°C 下經減壓濃縮以得到大部分為(1R,2R)-2-烯丙基環丙-1-醇 M1 和消旋之(1S,2S)-2-烯丙基環丙-1-醇之 10:1 至 15:1 的混合物，該

混合物係作為對應之殘留醯化起始物的混合物。該粗混合物被直接使用。

### 步驟 3：合成化合物 VII

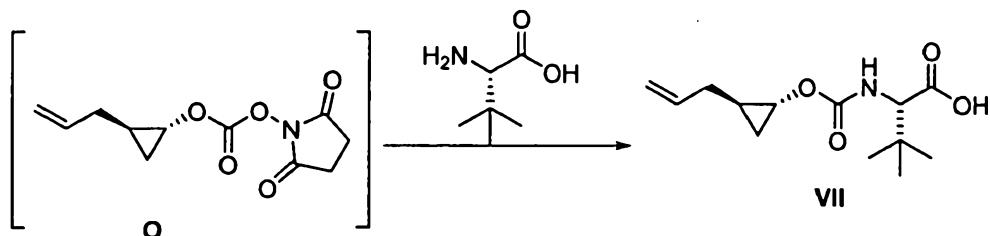


### I. 與化合物 VII 偶合

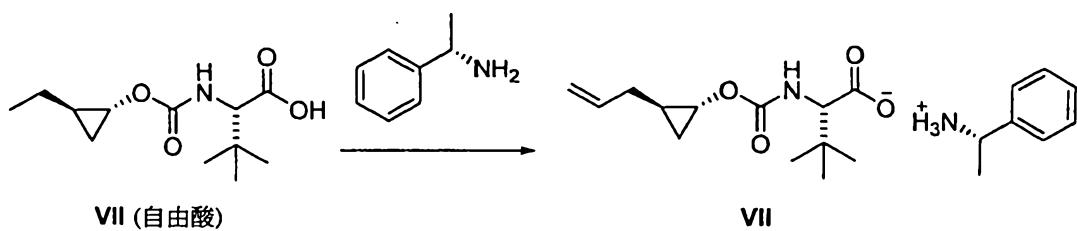


[0584] 將醇 M1 之 MTBE 和 MeTHF 溶液(含有所欲之醇(14 g))載入反應器。將 DMF (140 ml)和碳酸 N,N'-二琥珀醯亞胺酯(47.5 g, 1.3 當量)載入該反應器以得到薄漿泥。載入吡啶(11.3 g, 1 當量)且反應混合物經加熱至約 45°C。經反應完全，令該反應混合物冷卻至約 0°C 並經水(196 ml)驟冷。令該反應混合物經攪拌至少 30 分鐘。琥珀醯亞胺 O 可選擇地藉由乙酸乙酯萃取、沖洗有機層及藉由蒸餾除去溶劑而分離，或未經純化而直接用於隨後之步。

驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.83-5.74 (m, 1H), 5.12-4.99 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 1H)。



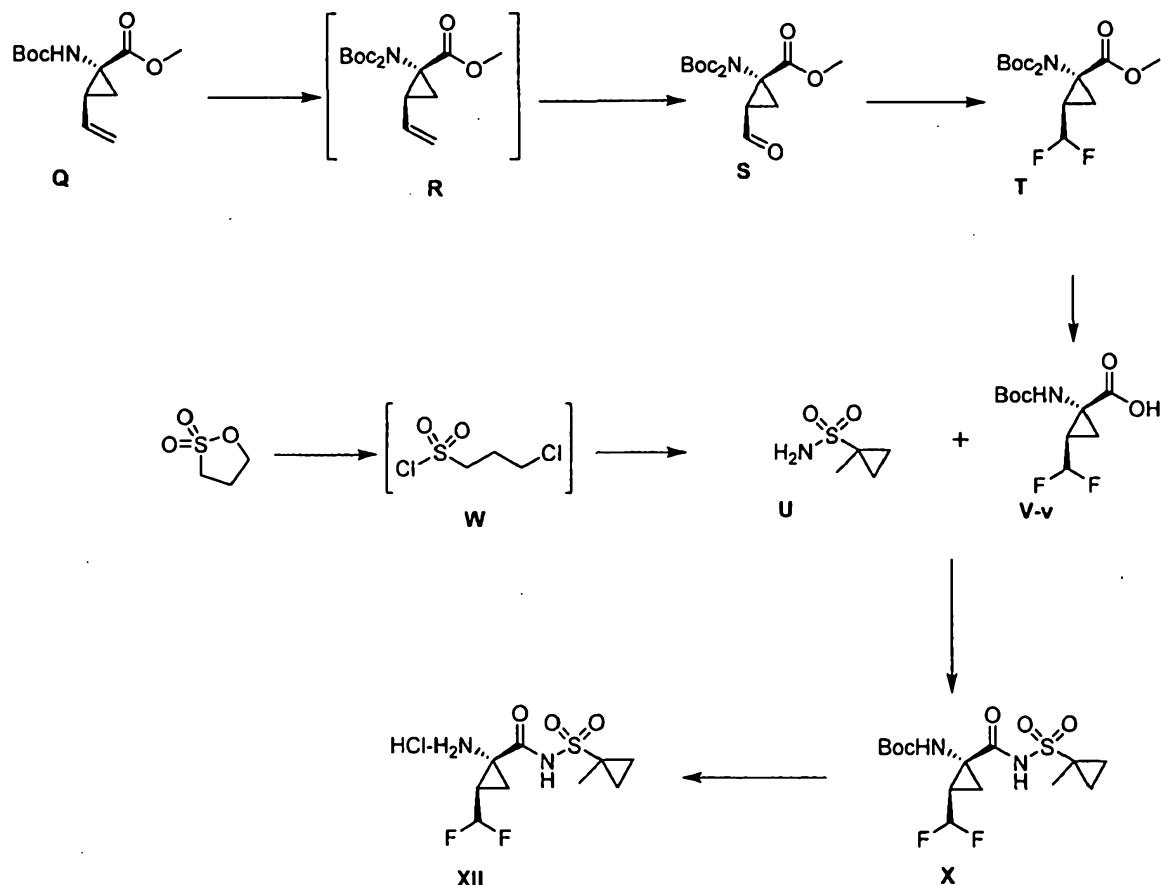
[0585] 將持續使用之粗丁二酸酯中間體 O、三級丁基白胺酸 (23.4 g, 1.25 當量) 及 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (84.8 g, 2.8 當量) 載入反應器。令所生成之混合物經溫熱至室溫並令所生成之溶液經攪拌約 18 小時。經反應完全，令混合物經 MTBE (210 ml) 稀釋並使用 6M HCl (約 180 ml) 調整 pH 至 pH 3。分離相層並使用 2.5M NaOH (約 70 ml) 調整有機層之 pH 至 pH > 10。移除水層並令該有機層經 0.5M NaOH (100 ml) 沖洗。使用 6M HCl (約 50 ml) 再調整經結合之鹼性水層的 pH 至 pH < 3 且經 MTBE (100 ml x 2) 沖洗 2 次。



[0586] 令結合之有機層經溶劑交換至 MTBE (107 ml)。於單獨容器中，令 S(-)-1-苯基乙胺 (10.9 g, 1 當量) 溶解於 MTBE (32.7 ml)。將該胺之溶液緩慢載入至含有該琥珀醯亞胺中間體之溶液。載入少量之化合物 VII (S)-1-苯基乙-1-胺鹽 (0.055 g, 0.5%) 並隨後載入剩餘之該胺溶

液。令漿泥隔夜熟化以得到厚漿泥。令所生成之漿泥經過濾並經 MTBE (50 ml) 輕洗。令固體於真空烘箱中乾燥直至達到固定重量以得到呈 (S)-1-苯基乙-1-胺鹽之化合物 VII。自由酸之 NMR :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.4 (m, 5H), 6.3 (寬 s, 3H), 5.8 (m, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.2 (q, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.5 (d, 3H), 1.1 (m, 1H), 0.9 (d, 9H), 0.8 (m, 1H), 0.5 (q, 1H)。 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 157.0, 115.7, 63.3, 53.9, 36.2, 34.9, 33.7, 27.1, 17.3, 11.7。

#### D. 合成 (1R,2R)-1-胺基-2-(二氟甲基)-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)環丙烷-1-羧醯胺鹽酸鹽 (XII)



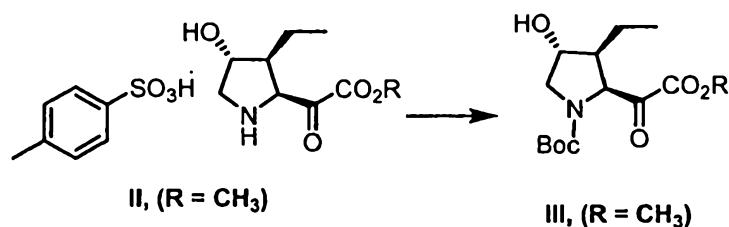
[0587] 上述之方法途徑揭露於美國專利公開案號 876753

2014-0017198。藉由一般習知之中間體 V-v 進行下述之途徑。令消旋體 A-b 經選擇性地水解成消旋體(±)-A-c，其中順式/反式非鏡像異構物之比例約 10:1。令該單酸經手性胺之一般解析以生成呈鹽之手性化合物 A-c。可實施再結晶以促使鏡像異構物過量。隨後將該羧酸轉化為醯胺 A-d 並進行分離。於套管步驟中，令該醯胺經 Hoffman 重排、水解成胺、該胺經 Boc 保護及水解該甲酯以生成所欲之胺基酸 V-v。如示於上述之示意圖，隨後將該胺基酸 V-v 轉化為化合物 XII。

### 對式 I 化合物之途徑 I 的組合步驟

#### A. 合成式 III 化合物 (R=CH<sub>3</sub>)

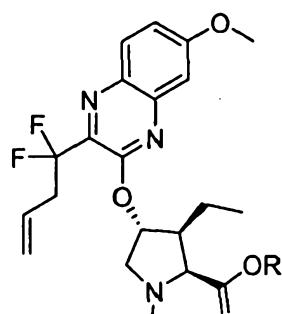
I. 使式 II 化合物 (R=CH<sub>3</sub>) 自由鹼化和經 Boc 保護以生成式 III 化合物 (R=CH<sub>3</sub>)：



[0588] 令化合物 II (10.1 g, 29.3 mmol, 1.00 當量)與二氯甲烷 (40 ml) 混合並令混合物於約 20 至 25°C 下經攪拌。藉由注射器逐滴加入三乙胺 (8.36 g, 82.6 mmol, 3.00 當量) 並維持反應溫度於約 20°C 至 25°C。對所生成之溶液先後載入 4-二甲基胺基吡啶 (360 mg, 2.95 mmol, 0.1 當量) 和二碳酸二(三級丁酯) (6.52 g, 29.9 mmol, 1.02 當量) 之二氯甲烷 (40 ml) 溶液並維持反應溫度約 20°C 至 25°C。令

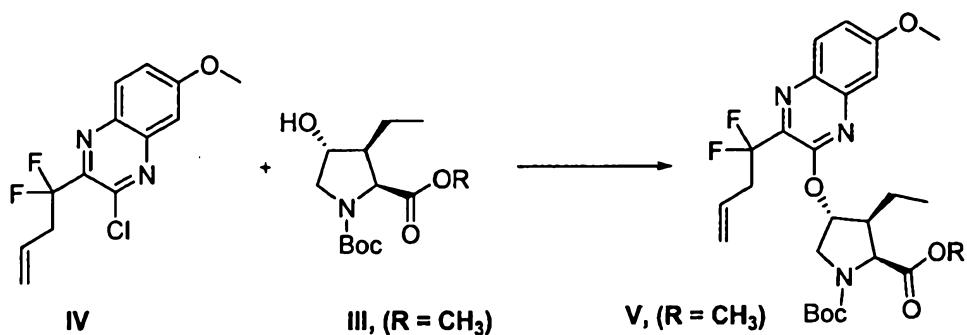
混合物經攪拌約 2 至 4 小時並經監測完全。經反應完全，逐滴載入 1.0 N HCl (100 ml) 並維持反應溫度低於約 30°C。令二相混合物經激烈攪拌約 15 分鐘並隨後令相層分離。令底層有機層分區並連續經 5 重量/重量% 碳酸氫鈉水溶液 (100 ml) 和水 (100 ml) 沖洗。令有機相經減壓濃縮並經真空乾燥以生成化合物 III (R=CH<sub>3</sub>)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 3.65-3.79 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.39-1.45 (app d, 9H), 1.10-1.20 (m, 2H), 0.99-1.08 (m, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12.3, 21.3, 28.2, 50.5, 50.6, 51.4, 52.2, 61.8, 71.9, 80.2, 154.2, 171.9。

### B. 合成式 V 化合物 (R=CH<sub>3</sub>)



V, (R = CH<sub>3</sub>)

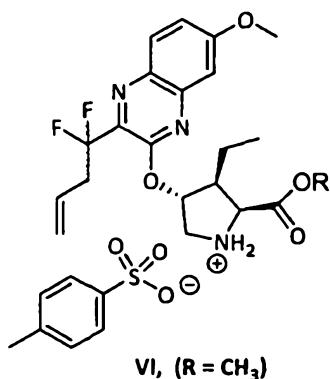
II. 化合物 IV 與化合物 III (R=CH<sub>3</sub>) 之 S<sub>N</sub>Ar 反應以生成化合物 V (R=CH<sub>3</sub>)



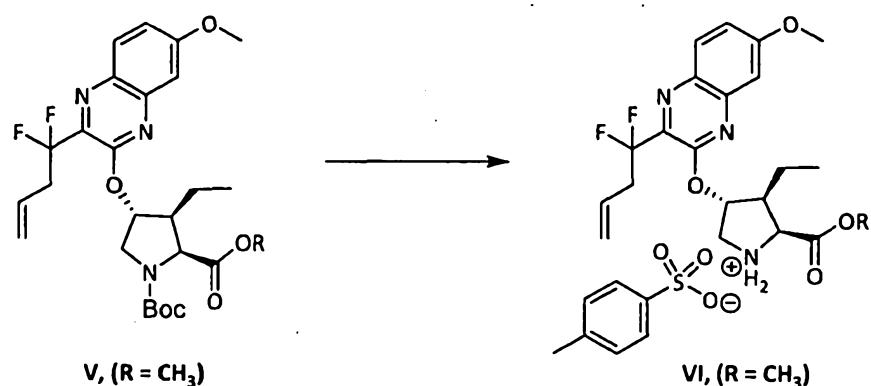
[0589] 於氮氛圍下，對含有化合物 III ( $R=CH_3$ )(1.00當量)之  $N,N$ -二甲基乙醯胺(6 體積)溶液的反應器載入化合物 IV (1.00 當量)和碳酸鉭(1.20 當量)。令異質反應物於攪拌下經加熱至約  $100$  至  $110^\circ C$ 。當反應完全，令反應混合物隨後冷卻至約  $20^\circ C$  並載入 MTBE (10 體積)。令所生成之混合物經水(6 體積)沖洗 2 次並令該 MTBE 溶劑藉由真空蒸餾與異丙醇(6 體積)交換。隨後令溶液經加熱至約  $60^\circ C$  並經約 1.5 小時緩慢加入水(3 體積)。一旦該加入完成，令混合物於約  $60^\circ C$  下靜置約 30 分鐘。載入少量之化合物 V ( $R=CH_3$ )(1 至 2 重量/重量%)並隨後溫度經約 3 小時緩慢冷卻至室溫。隨後令內容物經熟化達至少約 12 小時並隨後令漿泥經通過適當之濾器過濾。令濕餅經 2:1 異丙醇/水(3.5 體積)沖洗並隨後再經水(3.5 體積)沖洗 2 次且於約  $40$  至  $45^\circ C$  下經真空烘箱乾燥。 $^1H$  NMR ( $400$  MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  7.93-7.90 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.95-5.85 (m, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 5.25-5.21 (m, 2H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.44-1.43 (m, 9H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 3H)。LCMS ( $M + 1$ ) :

521.97 °

### C. 合成式 VI 化合物 ( $R=CH_3$ ) 甲苯磺酸鹽



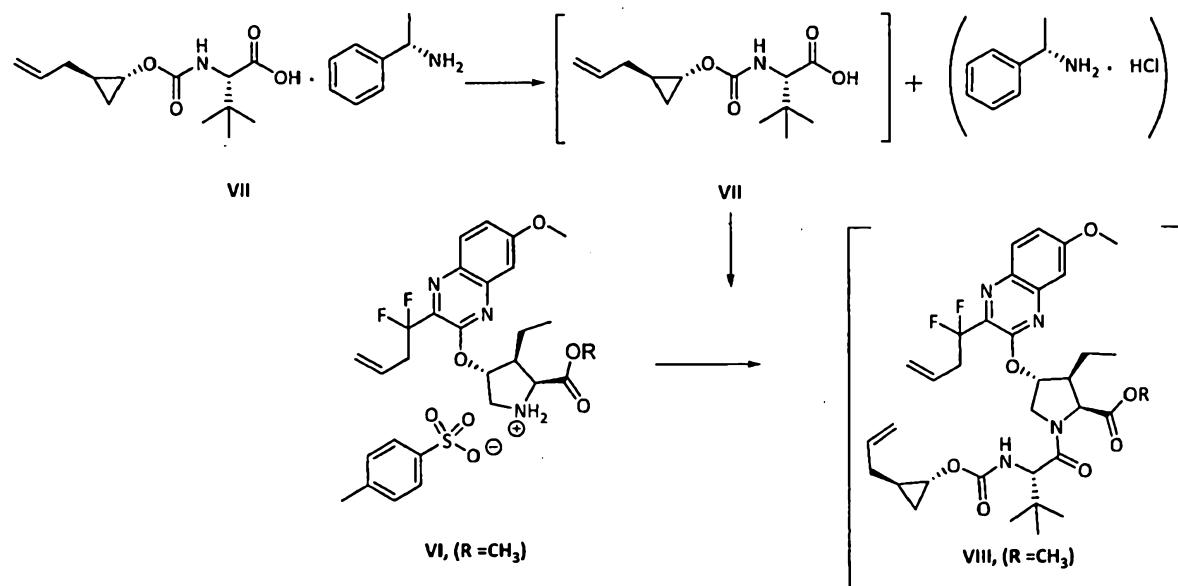
I. 化合物 V ( $R=CH_3$ ) 經  $Boc$  去保護以生成化合物 VI ( $R=CH_3$ )



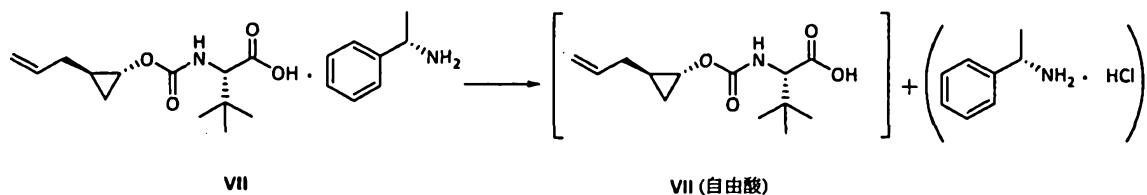
[0590] 令化合物 V ( $R=CH_3$ ) (50.0 g, 95.9 mmol, 1.00 當量) 與 甲基四氫呋喃 (150 ml, 3.0 體積) 混合並令混合物於 約 15 至 25°C (較佳地約 20°C) 下經攪動。將對甲苯磺酸 (45.6 g, 240 mmol, 2.50 當量) 之 甲基四氫呋喃 (100 ml, 2.0 體積) 溶液載入反應混合物。一旦該酸加入完成，令內容物經加熱至約 50 至 60°C 並令反應內容物經攪動約 3 至 5 小時。經反應完全，將 MTBE (100 ml, 2 體積) 緩慢加入至漿泥。隨後令內容物經冷卻至約 15 至 25°C 並令漿泥經過濾且經甲基四氫呋喃 (105 ml, 2.1 體積) 與 MTBE (45 ml,

0.9 體積)之混合物沖洗。將固體置於真空烘箱中且於約 35 至 45°C 下經乾燥。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.33 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 3H), 5.97 – 5.77 (m, 1H), 5.49 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 5.19 (dd,  $J$  = 27.6, 13.7 Hz, 2H), 4.73 (dd,  $J$  = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J$  = 11.8, 6.4 Hz, 1H), 3.93 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (dd,  $J$  = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 3.17 (td,  $J$  = 16.8, 7.0 Hz, 2H), 2.84 (dd,  $J$  = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.67 – 1.34 (m, 2H), 1.05 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H)。LC/MS : M/Z = 422.2。

#### D. 合成式 III 化合物 ( $\text{R}=\text{CH}_3$ )

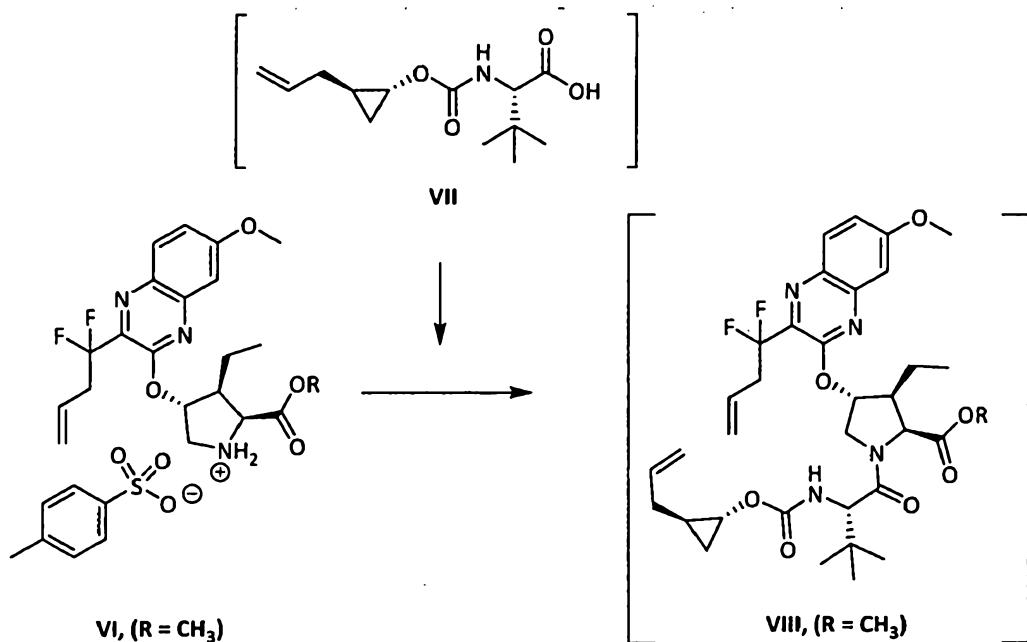


#### I. 化合物 VII 之鹽斷裂以生成化合物 VII 自由酸



[0591] 令化合物 VII (33.0 g, 87.6 mmol, 1.0 當量) 與 MTBE (198 ml, 6.0 體積) 混合並令所生成之懸浮液經攪動。將濃氫氯酸 (33 ml, 1.0 體積) 溶液和水 (165 ml, 5.0 體積) 載入該懸浮液，其中該載入速率維持反應溫度約 15 至 25°C。當該酸加入時，該懸浮液呈二相溶液。令所生成之反應混合物於約 15 至 25°C 下經攪動約 1 小時。攪動中止並使相層分離達約 15 分鐘且隨後移除水層。將水 (330 ml, 10 體積) 加入至有機相並於約 15 至 25°C 下經攪動約 15 分鐘。攪動中止並使相層分離達約 15 分鐘且隨後移除水層。將水 (330 ml, 10 體積) 加入至有機相並於約 15 至 25°C 下經攪動約 15 分鐘。攪動中止並使相層分離達約 15 分鐘且隨後移除水層。將 10 重量% 氯化鈉水溶液 (300 ml, 9 體積) 加入至有機相並令混合物於約 15 至 25°C 下經攪動約 15 分鐘。攪動中止並使相層分離達約 15 分鐘且隨後移除水層。令所生成之有機層隨後經濃縮至最少體積並經二甲基甲醯胺 (297 ml, 9.0 體積) 稀釋。移除最終溶液並經精密過濾。

## II. 化合物 VI ( $R=CH_3$ ) 與化合物 VII (自由酸) 經醯胺偶合以生成化合物 VIII ( $R=CH_3$ )

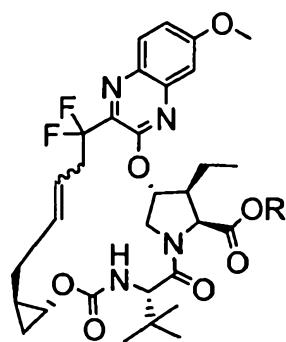


[0592] 混合化合物 VII (R=CH<sub>3</sub>) (40.0 g, 67.4 mmol, 0.77 當量)、EDC·HCl (16.8 g, 87.6 mmol, 1.0 當量) 及 HOBr 單水合物 (13.4 g, 87.6 mmol, 1.0 當量) 於反應槽內。將先前製備之化合物 VII (自由酸) 之 DMF 溶液載入該固體，經 DMF (39.6 ml, 1.2 體積) 輕洗且經攪動以生成溶液。令反應混合物冷卻至約 0 至 10°C 並隨後載入 NMM (19.3 ml, 175 mmol, 2.0 當量)。令內容物於約 0 至 10°C 下經攪動約 1 小時。隨後將反應混合物調整至約 15 至 25°C 並經攪動直至經 LC 分析反應完全。當反應完全時，將甲苯 (429 ml, 13 體積) 載入該反應槽並將溫度調整至約 -5 至 5°C。緩慢載入水 (198 ml, 6 體積) 以維持反應溫度介於約 0 至 25°C。經加入水完成後，將內容物調整至約 15 至 25°C。攪動中止並使內容物靜置約 15 分鐘且隨後移除水層。將碳酸鉀 (20.6 g, 149 mmol, 1.7 當量) 之水 (181 ml, 5.5 體積) 溶液載入有機相並令所生成之溶液經攪動約 15 分鐘，隨後攪動中止並使內容物靜置約 15 分鐘。除去鹼

性水層。將水(181 ml, 5.5 體積)載入有機相並經攪動約 15 分鐘，隨後攪動中止並使內容物靜置約 15 分鐘。除去鹼性水層。令有機相再次分佈於水(181 ml, 5.5 體積)中並經攪動約 15 分鐘，隨後攪動中止並使內容物靜置約 15 分鐘。除去鹼性水層。將氯化鈉(20.5 g, 350 mmol, 4.00 當量)之水(181 ml, 5.5 體積)溶液載入有機相並經攪動約 15 分鐘，隨後攪動中止並使內容物靜置約 15 分鐘。除去鹼性水層。令有機相經濃縮至最少攪拌體積並經移除且經精密過濾。

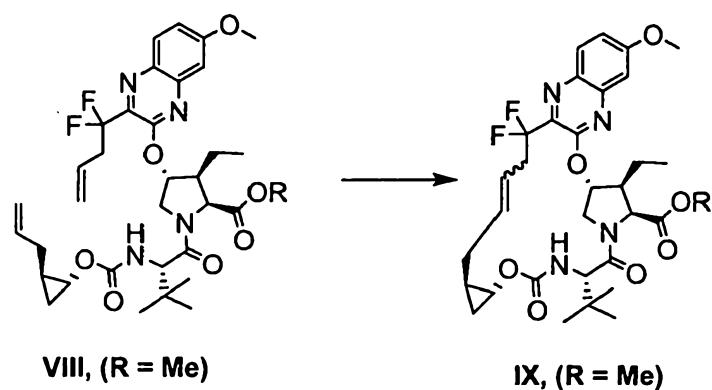
[0593]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 3H), 6.09 – 5.78 (m, 2H), 5.55 – 5.21 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 32.9, 13.4 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.7, 6.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.11 – 3.92 (s, 3H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.85 (d, J = 28.1 Hz, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.37 – 3.17 (m, 2H), 2.81 – 2.69 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 1.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 1.48 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H), 0.84 (s, 1H), 0.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H)。LC/MS : m/z = 659。

#### E. 合成式 IX 化合物 (R=CH<sub>3</sub>)



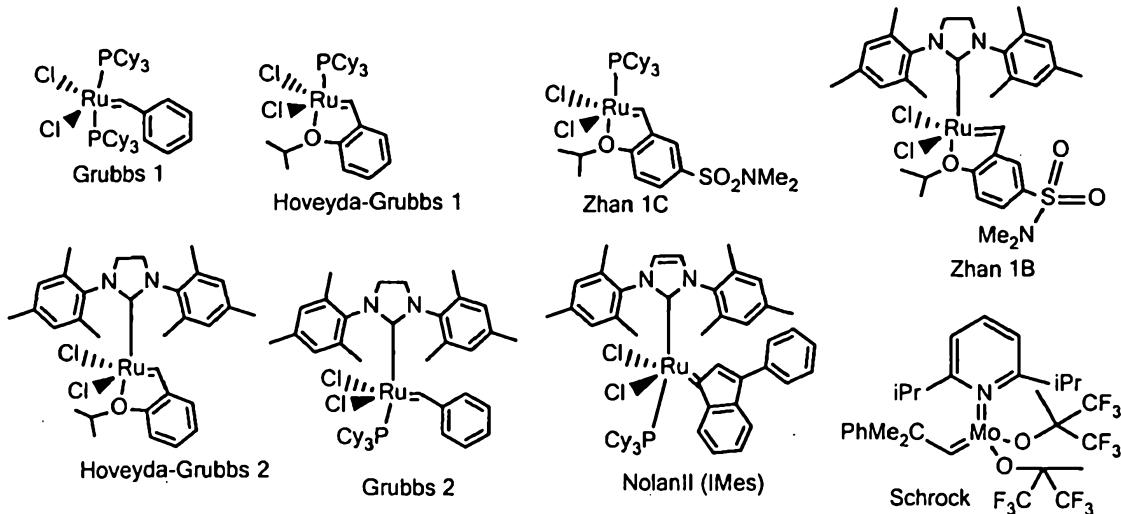
IX, (R = Me)

化合物 VIII (R=CH<sub>3</sub>)經環合置換反應以生成化合物 IX (R=CH<sub>3</sub>)：



[0594] 令化合物 VIII (R=CH<sub>3</sub>) (33 g, 14.3 重量% 甲苯溶液, 7.1 mmol, 1.00 當量) 與甲苯 (27 ml) 混合並令混合物經攪動且經加熱至回流狀態 (110°C) 並維持於回流溫度下約 3 至 5 小時。另一方面，將甲苯 (20 ml) 載入反應槽並經激烈脫氣。載入 Zhan 1B 觸媒 (173 mg, 0.24 mmol, 0.033 當量) 並令混合物於約 20 至 25°C 下經攪動約 60 分鐘以得到均質溶液。將 Zhan 觸媒之甲苯溶液經約 2 小時加入至回流中的化合物 VIII (R=CH<sub>3</sub>) 之甲苯溶液並維持反應溫度約 111°C。當反應完全，令反應物經冷卻至約 20°C 並載入二氧化矽膠 (9.4 g, 2S)。令漿泥經激烈攪動約 4 小時且隨後經過濾。該反應器和濾器經乙酸異丙酯 (2 x 32 ml) 沖

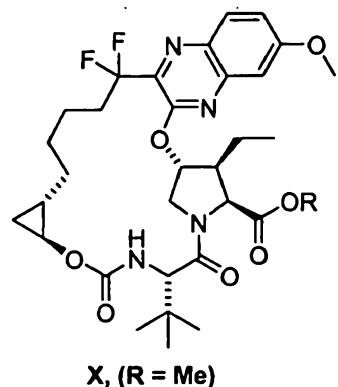
洗並令濾液經濃縮至 50% 體積(約 11 體積)。對該溶液載入活化炭(2.4 g)。令漿泥經激烈攪動約 4 小時且隨後經過濾。該反應器和濾器經乙酸異丙酯(2 x 16 ml)沖洗並令濾液經溶劑交換成乙酸異丙酯(5 體積)且直接用於下一個步驟。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.95 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.69 (m, 2H), 5.22 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.49 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.50 (m, 1H)。LCMS :  $m/z = 631.02$ 。



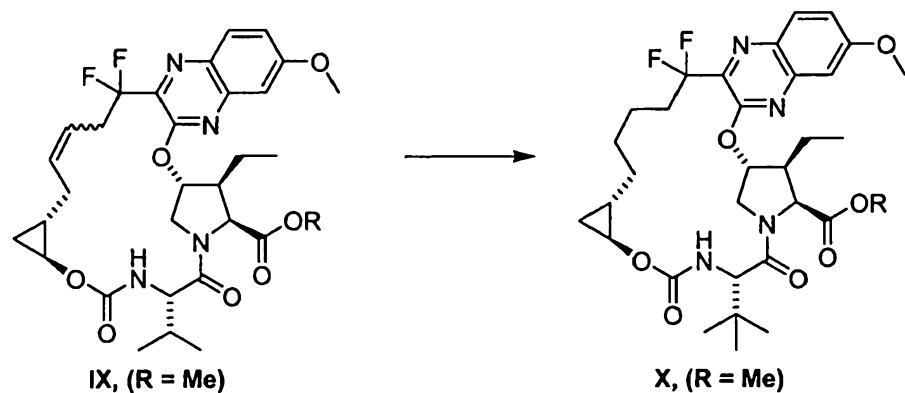
[0595] 此外，可使用其他促進劑(例如乙酸、苯醌、 $\text{CuI}$ 、 $\text{CsCl}$  或  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ )、乙烯或促進條件(例如微波照射)。再者，可使用溫度介於約  $40^\circ\text{C}$  至  $110^\circ\text{C}$ 。可使用其他溶劑，諸如鹵化溶劑(例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯或六氟苯)、有機溶劑(例如苯、THF、甲基三級丁基

醚、環戊基甲基醚、乙酸乙酯、正庚烷、碳酸二甲酯、二甲基甲醯胺或乙腈)或醇(例如甲醇或異丙醇)。

#### F. 合成式 X 化合物 ( $R=CH_3$ )



氯化化合物 IX ( $R=CH_3$ ) 以生成化合物 X ( $R=CH_3$ ) :

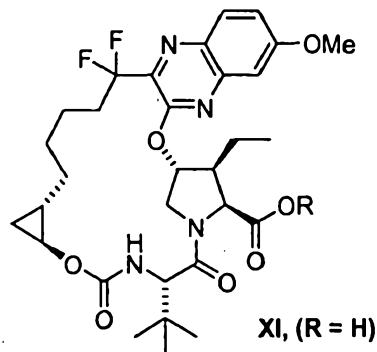


[0596] 將化合物 IX ( $R=CH_3$ )之乙酸異丙酯 (IPAc ; 5 體積) 溶液和 Pt/C (相對於化合物 IX ( $R=CH_3$ )為 5 重量 %) 載入反應槽。對該反應槽填充  $N_2$  並隨後抽真空且填充  $H_2$  至 5 磅/平方吋表壓 (psig)。於  $H_2$  (5 psig) 和室溫下令混合物經激烈攪拌約 12 至 24 小時。經反應完全後，載入矽藻土 (5 重量 %) 並令混合物經過濾以除去固體且經額外之 IPAc 輕洗。於約  $50^\circ C$  和氮氣下且於激烈攪拌下令該 IPAc 溶液經 5% N-乙醯基半胱氨酸水溶液 (6 體積) 隔夜處理。

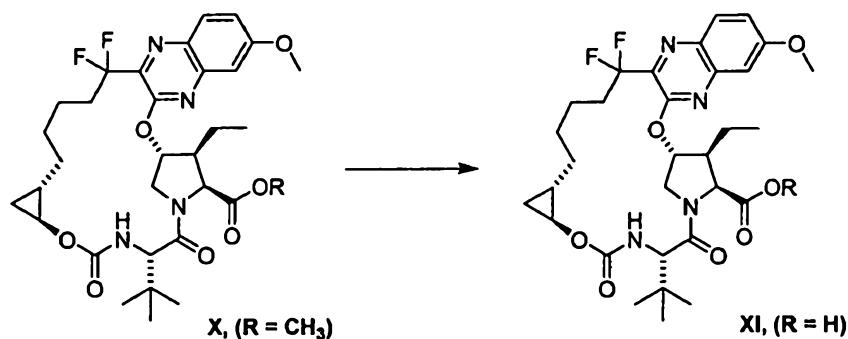
經冷卻至室溫後，移除水層並令有機層經 5 至 10%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(6 體積)和 10%  $\text{NaCl}$  水溶液(6 體積)輕洗。加入矽藻土(0.5 S)並令混合物經攪拌約 5 分鐘且隨後藉由過濾除去固體。使用未經進一步純化之化合物 X ( $\text{R}=\text{CH}_3$ )之溶液。

[0597]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 2H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 – 3.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H) 2.63 (app dd,  $J = 15.0, 7.5$  Hz, 1H), 2.54 – 2.32 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 1H), 1.84 – 1.63 (m, 4H), 1.53 – 1.33 (m, 3H), 1.30 – 1.10 (m, 4H), 1.07 (s, 9H), 0.95 – 0.80 (m, 2H), 0.77 – 0.64 (m, 1H), 0.46 (dd,  $J = 12.9, 6.3$  Hz, 1H)。  
 $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -102.43 (ddd,  $J = 250.4, 25.4, 8.6$  Hz), -103.47 (ddd,  $J = 250.4, 28.7, 11.3$  Hz)。

#### F. 自化合物 X ( $\text{R}=\text{CH}_3$ )合成式 XI 化合物 ( $\text{R}=\text{H}$ )



#### II. 水解化合物 X 以生成化合物 XI：



[0598] 於約 30°C 和 N<sub>2</sub> 下，對化合物 X (R=CH<sub>3</sub>) 之 IPA (7 體積) 溶液經約 5 至 10 分鐘加入 LiOH 水溶液 (1M, 2.3 當量)。令反應混合物溫熱至內部溫度約 40°C 並經攪拌。經冷卻至室溫後，加入 MTBE (8 體積)。令所生成之混合物經 1M HCl 酸化至 pH 3。除去水層並令有機層經 10% NaCl 水溶液輕洗 2 次。加入矽藻土 (0.1 S) 並令所生成之漿泥經過濾且經額外之 MTBE 輕洗。藉由真空蒸餾除去 MTBE 並令所生成之固體於約 60 至 65°C 下溶解於乙醇 (5 體積) 和庚烷 (5 體積)。隨後令溶液冷卻至約 45 至 50°C 並經化合物 XI 之乙醇/庚烷 (0.005 S) 漿泥接種。於約 45°C 下經攪拌約 6 小時後，令漿泥經約 10 小時冷卻至約 15°C。經約 1 小時加入額外之庚烷 (5 體積)。藉由真空過濾分離化合物 XI 並經 1:9 EtOH:庚烷 (5 體積) 輕洗。令所生成之固體於真空烘箱中且於約 40°C 下經乾燥至固定重量。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.99 (m, 1H),

1.8-1.3 (m, 6H), 1.25-1.15 (m, 3H), 1.0 (m, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 172.63, 171.64, 162.06, 157.49, 153.37, 142.42, 139.12 (dd, J<sub>CF</sub> = 30.6, 25.8 Hz), 133.06, 130.44, 120.1 (t, J<sub>CF</sub> = 245 Hz), 119.93, 105.31, 77.45, 61.66, 59.49, 55.74, 54.98, 51.92, 46.52, 36.42 (t, J<sub>CF</sub> = 25.0), 34.91, 30.35, 27.74, 26.19, 21.53, 19.99, 18.34, 12.06, 11.33。

#### G. 自化合物 X (R=CH<sub>3</sub>)合成式 I 化合物

[0599] 類似於美國專利公開案號 2014-0017198 所描述之方法，自化合物 X 合成式 I 化合物。令化合物 X (R=CH<sub>3</sub>)經水解以生成化合物 XI (R=H)，其係與化合物 XII 偶合以生成化合物 I。

201609752

# 發明摘要

※申請案號：103144805

※申請日：103年12月22日

### ※IPC分類:

Co 90498/18 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

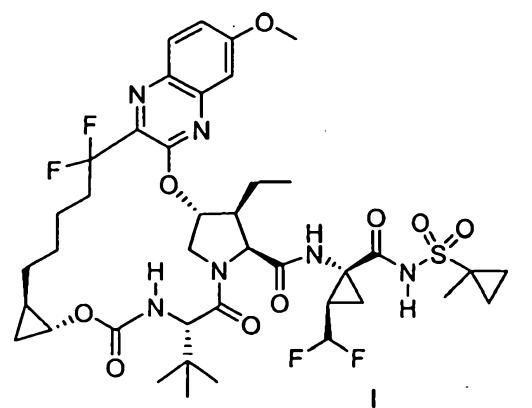
【發明名稱】(中文/英文)

## 抗病毒化合物之晶形

## Crystalline forms of an antiviral compound

【中文】

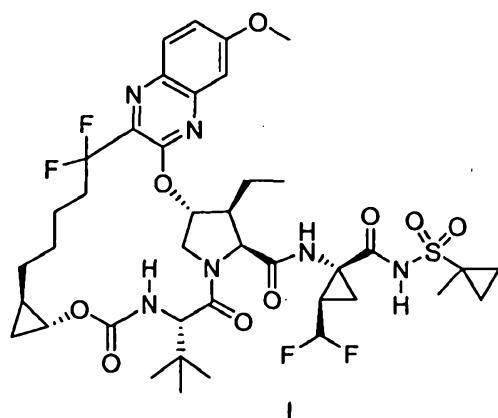
本發明關於製備抗 HCV 化合物 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氫雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺(化合物 I)之晶形和彼於固態之特性：



本發明亦提供製備該晶形之方法和使用該晶形之方法。

## 【英文】

Crystalline forms of the anti-HCV compound (1a*R*,5*S*,8*S*,9*S*,10*R*,22a*R*)-5-*tert*-butyl-*N*[(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-{[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]carbamoyl}cyclopropyl]-9-ethyl-18,18-difluoro-14-methoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8*H*-7,10-methanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-8-carboxamide (Compound I) were prepared and characterized in the solid state:



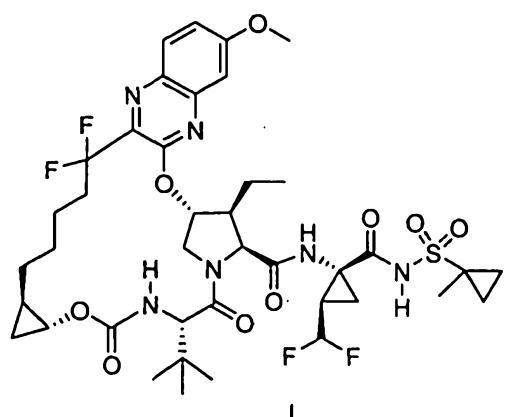
Also provided are processes of manufacture and methods of using the crystalline forms.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

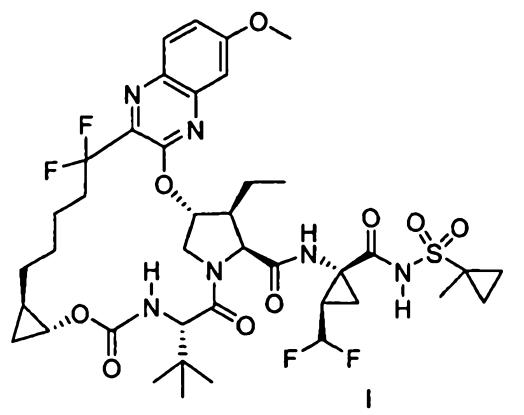
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



# 申請專利範圍

## 1. 一種化合物 I 之晶形：



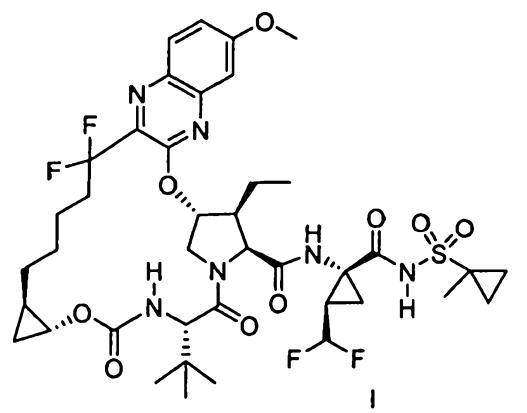
其中該晶形係乙醇溶劑化物(化合物 I 晶形 I)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 8.6、11.1 及 15.5  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

## 2. 如請求項 1 之化合物 I 晶形 I，其另包含：

- i) 於位置  $12.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；
- ii) 如圖 1 實質所示之繞射圖；
- iii) 如圖 2 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；
- iv) 包含如圖 3 實質所示之熱分析圖的熱重量分析(TGA)；
- v) 如圖 4 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線；或
- vi) 如圖 5 實質所示之核磁共振光譜( $^1\text{H NMR}$ )。

3. 如請求項 1 之化合物 I 晶形 I，其包含約 1.7 莫耳當量之乙醇。

## 4. 一種化合物 I 之晶形：



其中該晶形係乙酸乙酯溶劑化物(化合物 I 晶形 II)，其特徵在於藉由繞射儀使用  $\text{Cu-K}\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置  $8.7$ 、 $13.0$  及  $17.4^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

5. 如請求項 4 之化合物 I 晶形 II，其另包含：

i) 於位置  $15.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；

ii) 如圖 6 實質所示之繞射圖；

iii) 如圖 7 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；

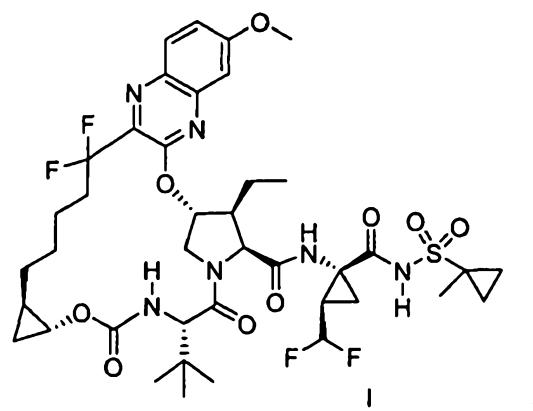
iv) 包含如圖 8 實質所示之熱分析圖的熱重量分析(TGA)；

v) 如圖 9 實質所示之核磁共振光譜( $^1\text{H NMR}$ )；或

vi) 如圖 10 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

6. 如請求項 4 之化合物 I 晶形 II，其包含約 1 莫耳當量之乙酸乙酯。

7. 一種化合物 I 之晶形：



其中該晶形係異丙醇溶劑化物(化合物 I 晶形 III)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 11.1、12.8 及 19.7  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

8. 如請求項 7 之化合物 I 晶形 III，其另包含：

i) 於位置  $15.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；

ii) 如圖 12 實質所示之繞射圖；

iii) 如圖 13 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；

iv) 包含如圖 14 實質所示之熱分析圖的熱重量分析

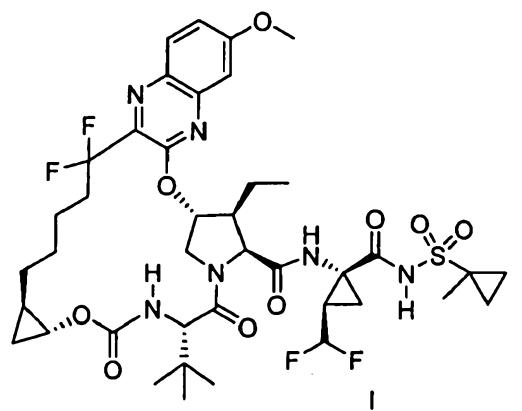
(TGA)；

v) 如圖 15 實質所示之核磁共振光譜( $^1\text{H NMR}$ )；或

vi) 如圖 16 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

9. 如請求項 7 之化合物 I 晶形 III，其包含約 0.6 莫耳當量之異丙醇。

10. 一種化合物 I 之晶形：

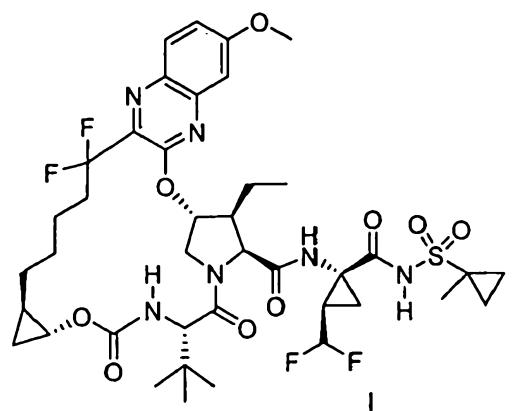


其中該晶形係二水合物(化合物 I 晶形 IV)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 8.7、8.9 及 16.0  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

11. 如請求項 10 之化合物 I 晶形 IV，其另包含：

- i) 於位置 13.0  $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；
- ii) 如圖 17 實質所示之繞射圖；
- iii) 如圖 18 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；
- iv) 包含如圖 19 實質所示之熱分析圖的熱重量分析(TGA)；
- v) 如圖 20 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線；或
- vi) 如圖 21 實質所示之核磁共振光譜( $^1\text{H NMR}$ )。

12. 一種化合物 I 之晶形：



其中該晶形係甲醇溶劑化物(化合物 I 晶形 V)，其特

徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 6.2、12.4 及 19.6  $^{\circ}2\theta$  之峰 ( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

13. 如請求項 12 之化合物 I 晶形 V，其另包含：

i) 於位置 13.7  $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；

ii) 如圖 22 實質所示之繞射圖；

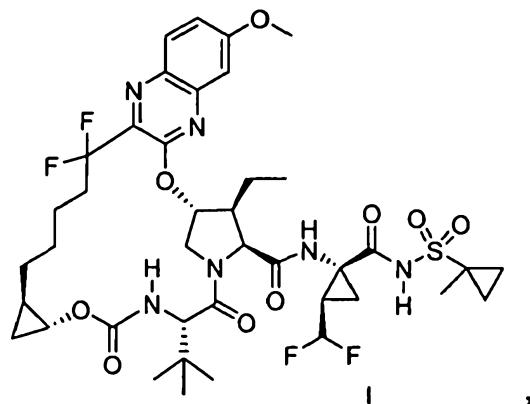
iii) 如圖 23 實質所示之微差掃描熱量法 (DSC) 曲線；

或

iv) 包含如圖 24 實質所示之熱分析圖的熱重量分析 (TGA)。

14. 如請求項 12 之化合物 I 晶形 V，其包含約大於 1 至約 2.5 莫耳當量之甲醇。

15. 一種化合物 I 之晶形：



其中該晶形係無水物 (化合物 I 晶形 VI)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 14.6、15.4 及 20.0  $^{\circ}2\theta$  之峰 ( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

16. 如請求項 15 之化合物 I 晶形 VI，其另包含：

i) 於位置 18.1  $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；

ii) 如圖 27 實質所示之繞射圖；

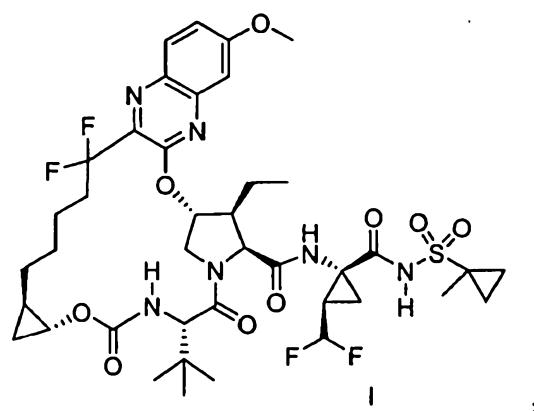
iii) 如圖 28 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；

或

iv) 包含如圖 29 實質所示之熱分析圖的熱重量分析(TGA)。

17. 如請求項 15 之化合物 I 晶形 VI，其中該化合物 I 晶形 VI 之特徵在於如圖 30 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

18. 一種化合物 I 之晶形：



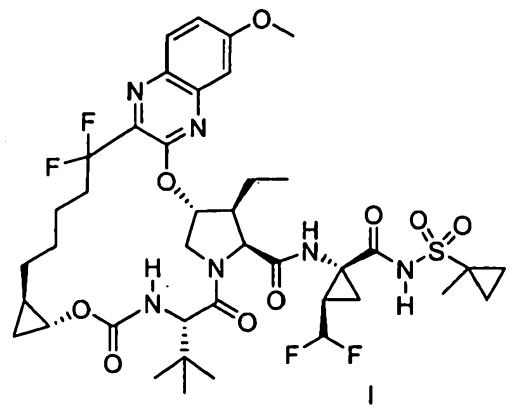
其中該晶形係無水物(化合物 I 晶形 VII)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 6.5、8.5 及 18.7  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

19. 如請求項 18 之化合物 I 晶形 VII，其另包含：

- i) 於位置 17.5  $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；
- ii) 如圖 31 實質所示之繞射圖；
- iii) 如圖 32 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；
- iv) 如圖 33 實質所示之核磁共振光譜( $^1\text{H NMR}$ )；
- v) 包含如圖 34 實質所示之熱分析圖的熱重量分析(TGA)；或

vi) 如圖 35 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

20. 一種化合物 I 之晶形：

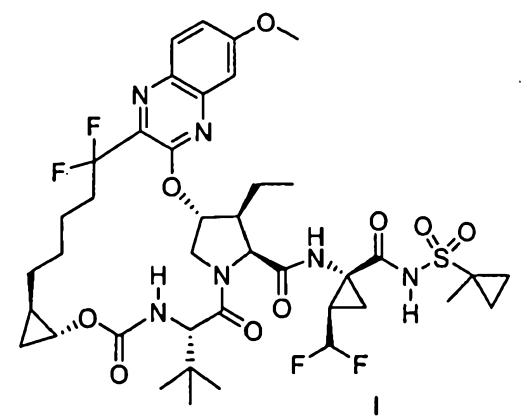


其中該晶形係無水物(化合物 I 晶形 VIII)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 7.8、8.2 及 20.2  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

21. 如請求項 20 之化合物 I 晶形 VIII，其另包含：

- i) 於位置 16.5  $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；
- ii) 如圖 36 實質所示之繞射圖；
- iii) 如圖 37 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；
- iv) 包含如圖 38 實質所示之熱分析圖的熱重量分析(TGA)；或
- v) 如圖 39 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

22. 一種化合物 I 之晶形：

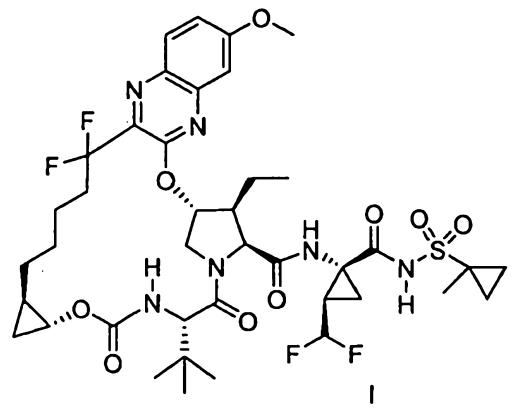


其中該晶形係無水物(化合物 I 晶形 IX)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 6.1、9.5 及 19.4  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

23. 如請求項 22 之化合物 I 晶形 IX，其另包含：

- i) 於位置 20.8  $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；
- ii) 如圖 40 實質所示之繞射圖；
- iii) 如圖 41 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；
- iv) 包含如圖 42 實質所示之熱分析圖的熱重量分析(TGA)；或
- v) 如圖 43 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

24. 一種化合物 I 之晶形：



其中該晶形係半水合物(化合物 I 晶形 X)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 8.0、19.0 及 20.4  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

25. 如請求項 24 之化合物 I 晶形 X，其另包含：

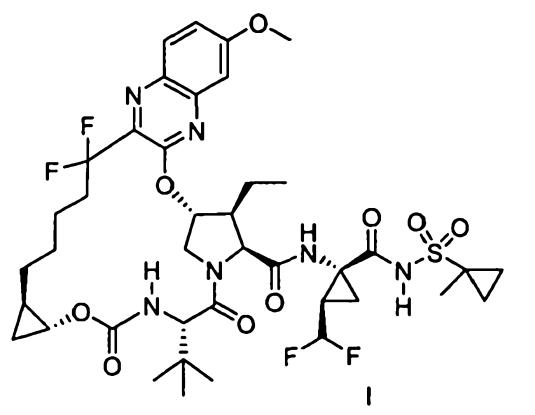
- i) 於位置 13.9  $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；
- ii) 如圖 44 實質所示之繞射圖；
- iii) 如圖 45 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；

iv) 包含如圖 46 實質所示之熱分析圖的熱重量分析 (TGA)；或

v) 如圖 47 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

26. 如請求項 24 之化合物 I 晶形 X，其包含約 0.58 莫耳當量之水。

27. 一種化合物 I 之晶形：



其中該晶形係二水合物(化合物 I 晶形 XI)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 11.0、13.9 及 20.9  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

28. 如請求項 27 之化合物 I 晶形 XI，其另包含：

i) 於位置 15.2  $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；

ii) 如圖 48 實質所示之繞射圖；

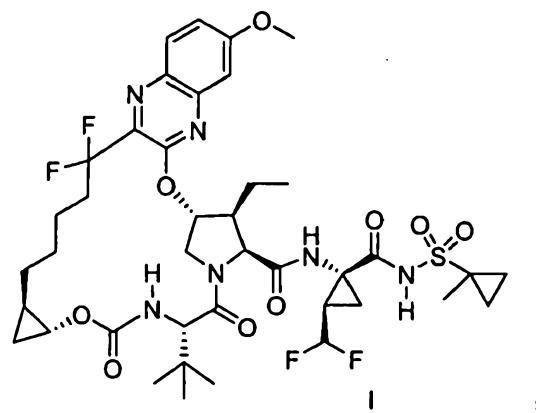
iii) 如圖 49 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；

iv) 包含如圖 50 實質所示之熱分析圖的熱重量分析 (TGA)；或

v) 如圖 51 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

29. 如請求項 27 之化合物 I 晶形 XI，其包含約 2.3 莫耳當量之水。

## 30. 一種化合物 I 之晶形：



其中該晶形係四水合物(化合物 I 晶形 XII)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置  $12.4$ 、 $14.6$  及  $19.3^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )。

## 31. 如請求項 30 之化合物 I 晶形 XII，其另包含：

- i) 於位置  $15.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$  之峰；
- ii) 如圖 52 實質所示之繞射圖；
- iii) 如圖 53 實質所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線；
- iv) 包含如圖 54 實質所示之熱分析圖的熱重量分析(TGA)；或
- v) 如圖 55 實質所示之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

## 32. 如請求項 30 之化合物 I 晶形 XII，其包含約 3.7 莫耳當量之水。

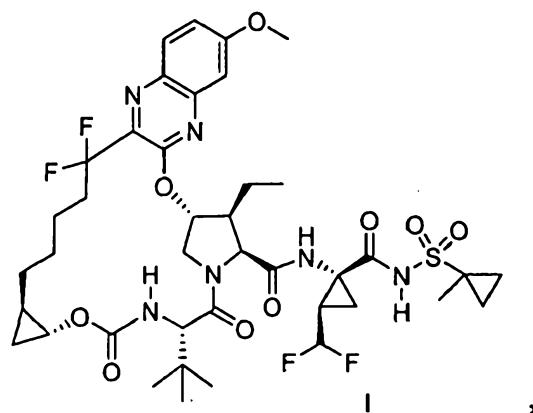
## 33. 一種醫藥組成物，其包含選自如請求項 1 之化合物 I 晶形 I、如請求項 4 之化合物 I 晶形 II、如請求項 7 之化合物 I 晶形 III、如請求項 10 之化合物 I 晶形 IV、如請求項 12 之化合物 I 晶形 V、如請求項 15 之化合物 I 晶形 VI、如請求項 18 之化合物 I 晶形 VII、如請求項 20 之

化合物 I 晶形 VIII、如請求項 22 之化合物 I 晶形 IX、如請求項 24 之化合物 I 晶形 X、如請求項 27 之化合物 I 晶形 XI 或如請求項 30 之化合物 I 晶形 XII 之化合物及醫藥上可接受之賦形劑。

34. 一種治療罹患 C 型肝炎病毒 (HCV) 之個體之方法，其包含對該個體給予治療有效量之如請求項 1 之化合物 I 晶形 I、如請求項 4 之化合物 I 晶形 II、如請求項 7 之化合物 I 晶形 III、如請求項 10 之化合物 I 晶形 IV、如請求項 12 之化合物 I 晶形 V、如請求項 15 之化合物 I 晶形 VI、如請求項 18 之化合物 I 晶形 VII、如請求項 20 之化合物 I 晶形 VIII、如請求項 22 之化合物 I 晶形 IX、如請求項 24 之化合物 I 晶形 X、如請求項 27 之化合物 I 晶形 XI 或如請求項 30 之化合物 I 晶形 XII 及醫藥上可接受之賦形劑。

35. 如請求項 34 之方法，其另包含對該個體給予至少一種抗 HCV 藥劑。

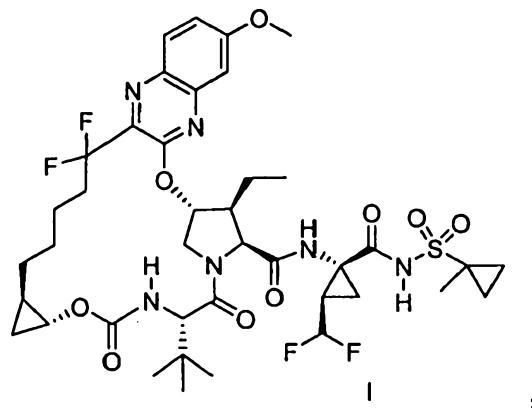
36. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



其中該晶形係乙醇溶劑化物 (化合物 I 晶形 I)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞

射圖包含於位置 8.6、11.1 及 15.5 °2θ 之峰 ( $\pm 0.2^\circ$ )，該方法包含令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5- 三級 丁 基 -N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6] 二 氧 雜 二 氮 雜 環 十 九 烷 並 [11,12-b] 噻噁啉-8-羧醯胺與乙醇接觸之步驟，藉以形成化合物 I 晶形 I。

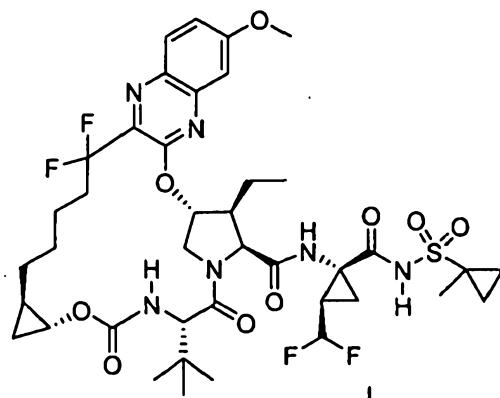
### 37. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



其中該晶形係乙酸乙酯溶劑化物(化合物 I 晶形 II)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 8.7、13.0 及 17.4 °2θ 之峰 ( $\pm 0.2^\circ$ )，該方法包含令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5- 三級 丁 基 -N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6] 二 氧 雜 二 氮 雜 環 十 九 烷 並 [11,12-b] 噻噁啉-8-羧醯胺與乙酸乙酯接觸之步驟，藉以形

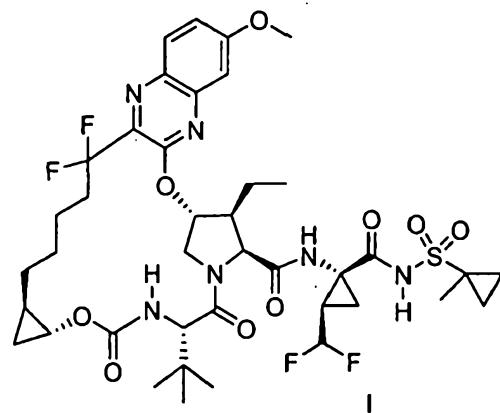
成化合物 I 晶形 II。

38. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



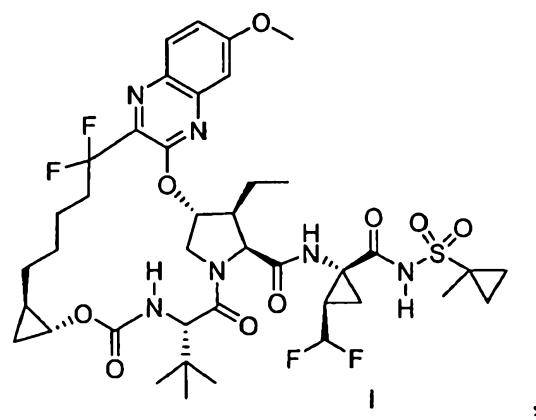
其中該晶形係異丙醇溶劑化物(化合物 I 晶形 III)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 11.1、12.8 及 19.7  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )，該方法包含令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二側氨基雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺與異丙醇接觸之步驟，藉以形成化合物 I 晶形 III。

39. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



其中該晶形係二水合物(化合物 I 晶形 IV)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 8.7、8.9 及 16.0  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )，該方法包含將特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之包含於位置 8.7、13.0 及 17.4  $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$  之峰的 X 射線粉末繞射圖之 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6] 二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺乙醇溶劑化物(化合物 I 晶形 I)置於約 40°C 和約 75% 相對濕度(R.H.)下之步驟，藉以形成化合物 I 晶形 IV。

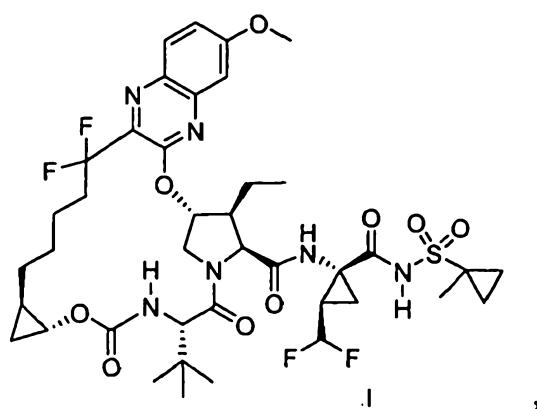
#### 40. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



其中該晶形係甲醇溶劑化物(化合物 I 晶形 V)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 6.2、12.4 及 19.6  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )，該方法包含令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-

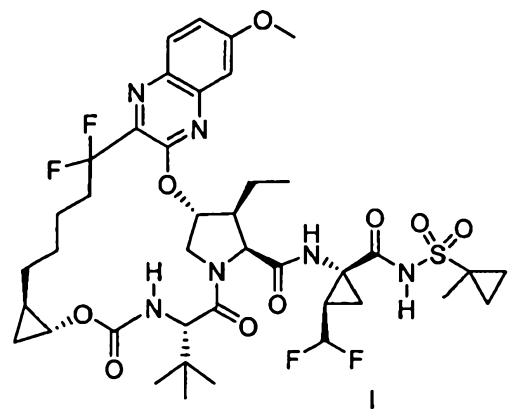
[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺與甲醇接觸之步驟，藉以形成化合物 I 晶形 V。

41. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



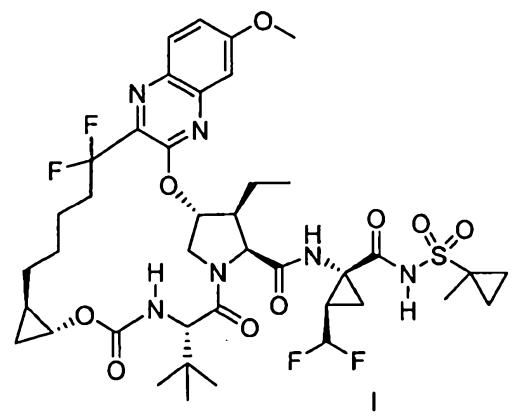
其中該晶形係無水物(化合物 I 晶形 VI)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 14.6、15.4 及 20.0  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )，該方法包含加熱(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噠啉-8-羧醯胺甲醇溶劑化物晶形(化合物 I 晶形 V)至約 70°C 之步驟，藉以形成化合物 I 晶形 VI。

42. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



其中該晶形係無水物(化合物 I 晶形 VII)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 6.5、8.5 及 18.7  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )，該方法包含加熱 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺乙醇溶劑化物晶形(化合物 I 晶形 I)至約 240°C 之步驟，藉以形成化合物 I 晶形 VII。

#### 43. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



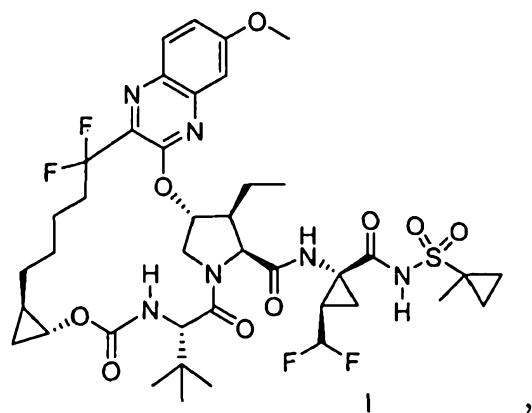
其中該晶形係無水物(化合物 I 晶形 VIII)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖

包含於位置 7.8、8.2 及 20.2  $^{\circ}2\theta$  之峰 ( $\pm 0.2^{\circ}$ )，該方法包含下述步驟：

(1) 令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5- 三級 丁 基 -N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6] 二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺晶形(無水物；化合物 I 晶形 VI)於容器中與水接觸並於約 85°C 下進行加熱；及

(2) 將 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5- 三級 丁 基 -N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6] 二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺甲醇溶劑化物晶形(化合物 I 晶形 V)之丙酮:水(體積 1:4)的混合物加入至步驟(1)之容器中並於約 85°C 下進行加熱，藉以形成化合物 I 晶形 VIII。

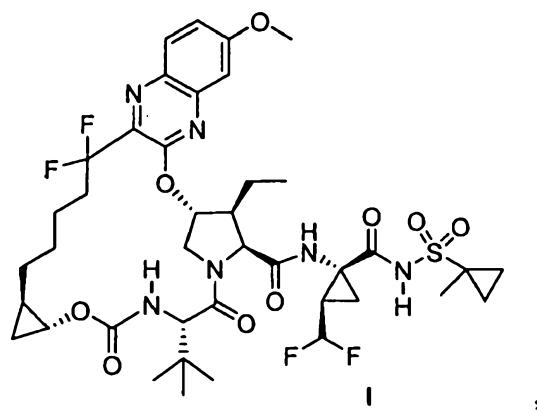
#### 44. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



其中該晶形係無水物(化合物 I 晶形 IX)，其特徵在於

藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 6.1、9.5 及 19.4  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )，該方法包含令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噁啉-8-羧醯胺於約 60°C 下與 1:1 庚烷/甲苯接觸之步驟，藉以形成化合物 I 晶形 IX。

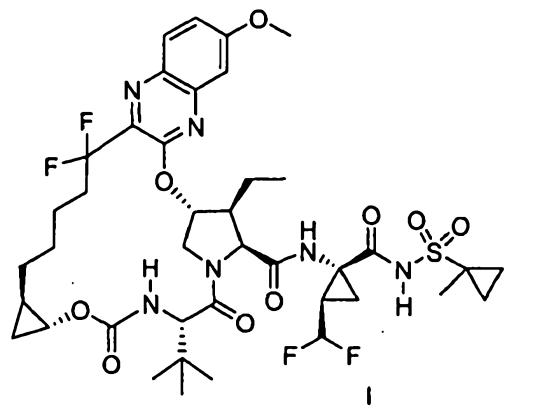
45. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



其中該晶形係半水合物(化合物 I 晶形 X)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 8.0、19.0 及 20.4  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )，該方法包含令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)礦醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]噠噁啉-8-羧醯胺與水接觸並經加熱至約 80°C 之

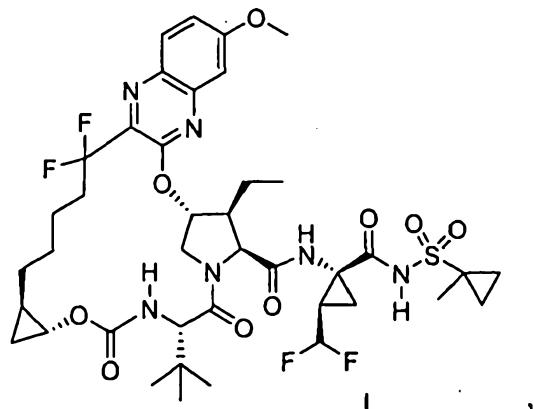
步驟，藉以形成化合物 I 晶形 X。

46. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



其中該晶形係二水合物(化合物 I 晶形 XI)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 11.0、13.9 及 20.9  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )，該方法包含令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{(1-甲基環丙基)磺醯基}胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氨基-3,6-二側氨基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與比例為 1:1、6:4 或 7:3 (v/v) 之 EtOH:水接觸之步驟，藉以形成化合物 I 晶形 XI。

47. 一種製備化合物 I 之晶形之方法，



其中該晶形係四水合物(化合物 I 晶形 XII)，其特徵在於藉由繞射儀使用 Cu-K $\alpha$  輻射測定之 X 射線粉末繞射圖包含於位置 12.4、14.6 及 19.3  $^{\circ}2\theta$  之峰( $\pm 0.2^{\circ}$ )，該方法包含令 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{{(1-甲基環丙基)礦醯基}胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷 [18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺與比例為 4:6 或 1:1 (v/v)之 EtOH:水接觸、或與比例為 2:8、3:7 或 4:6 (v/v)之乙腈:水接觸、或與比例為 2:8、3:7、4:6 或 1:1 (v/v)丙酮:水接觸之步驟，藉以形成化合物 I 晶形 XII。

201609752

圖式

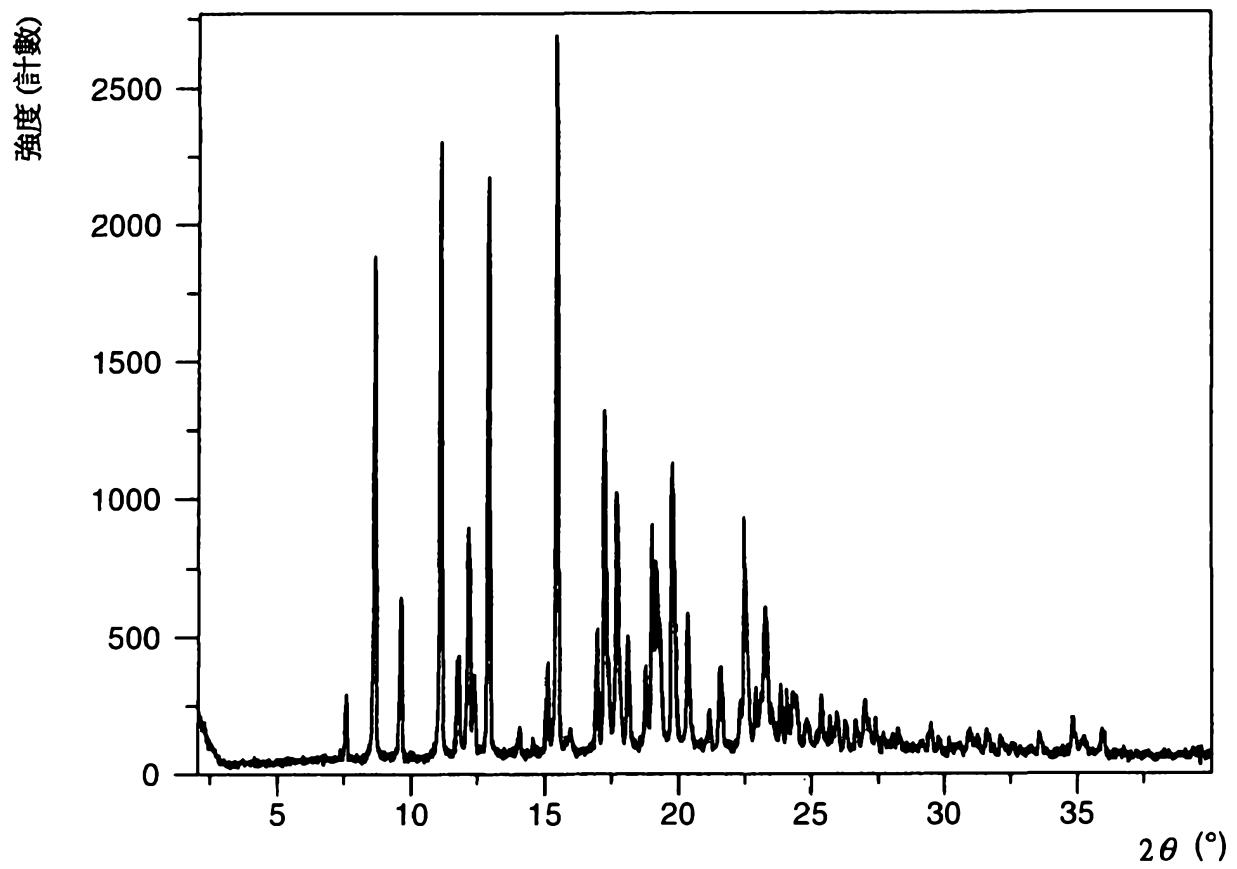


圖 1

876753

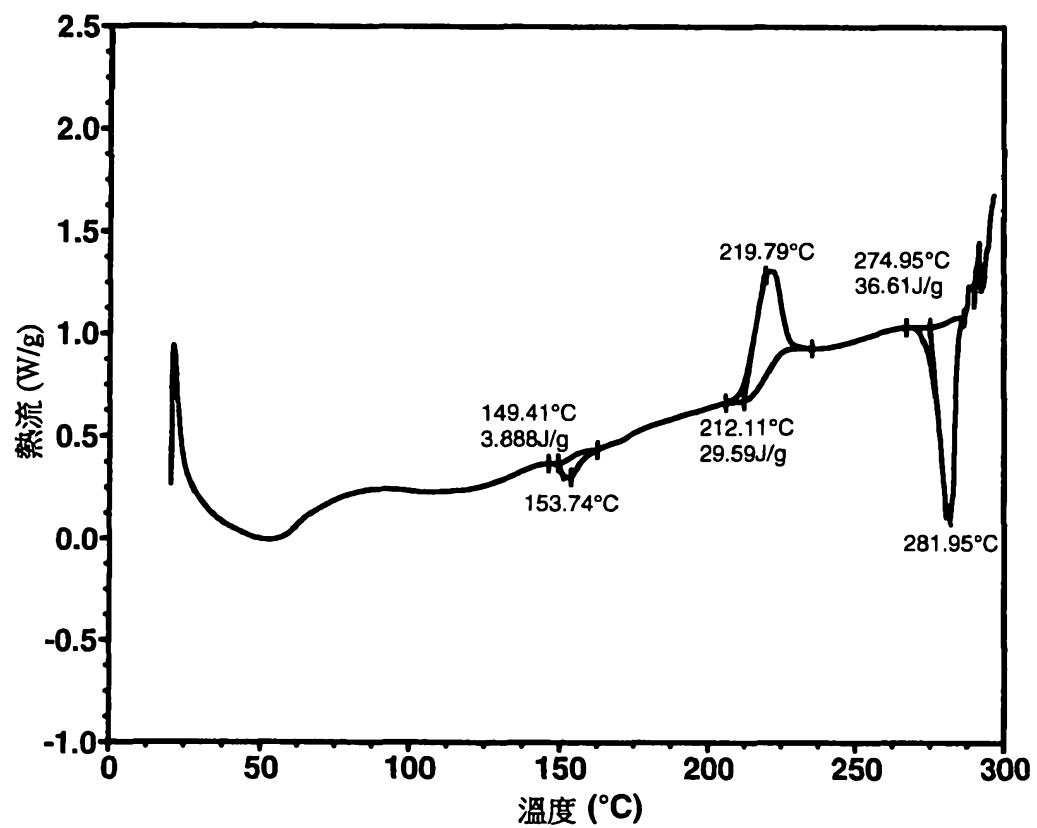


圖 2

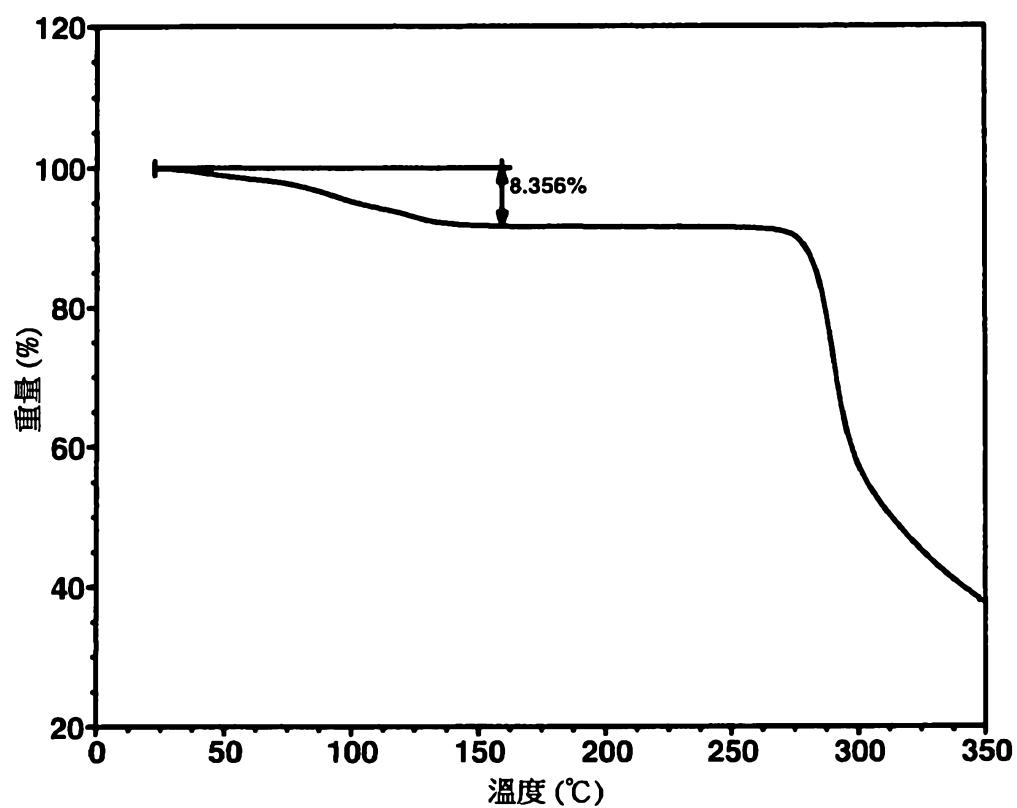


圖 3





201609752

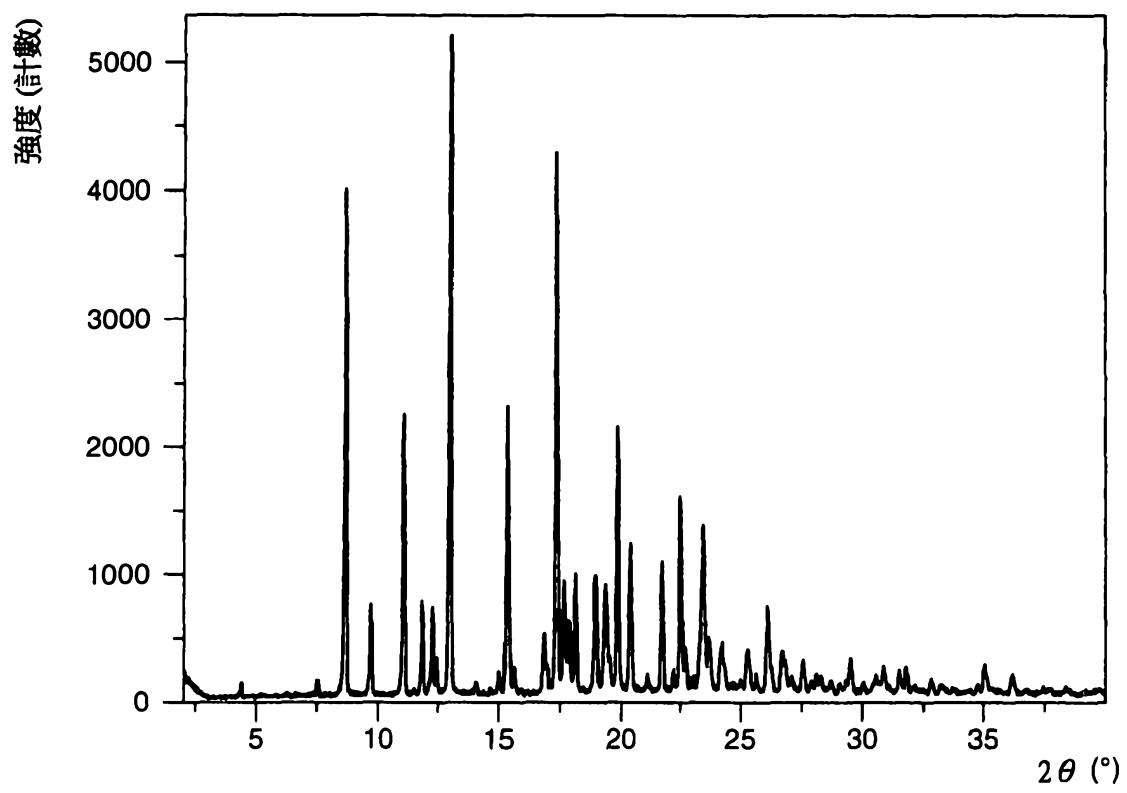


圖 6

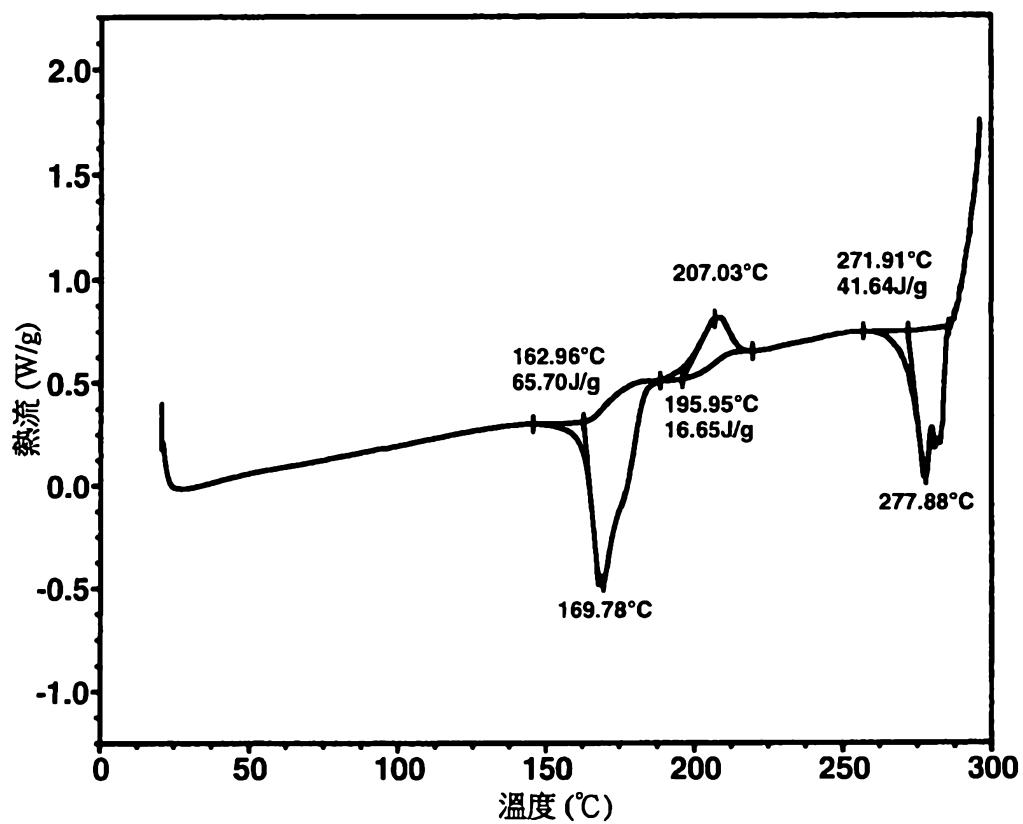


圖 7

201609752

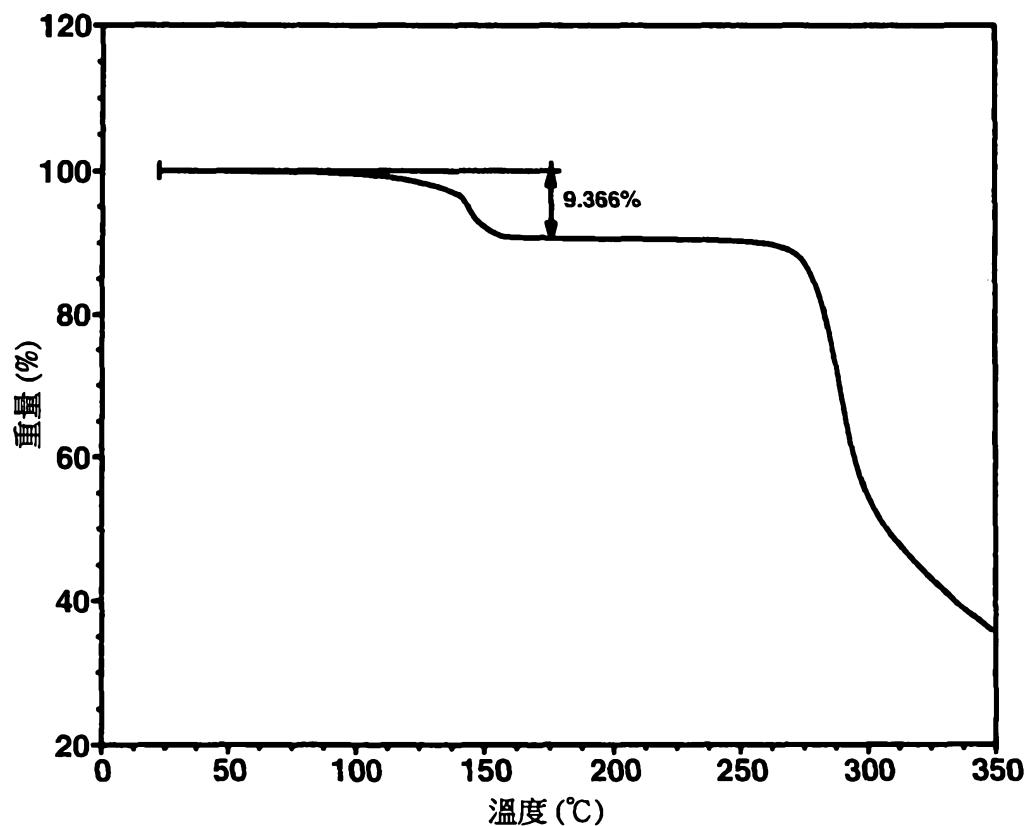


圖 8







201609752

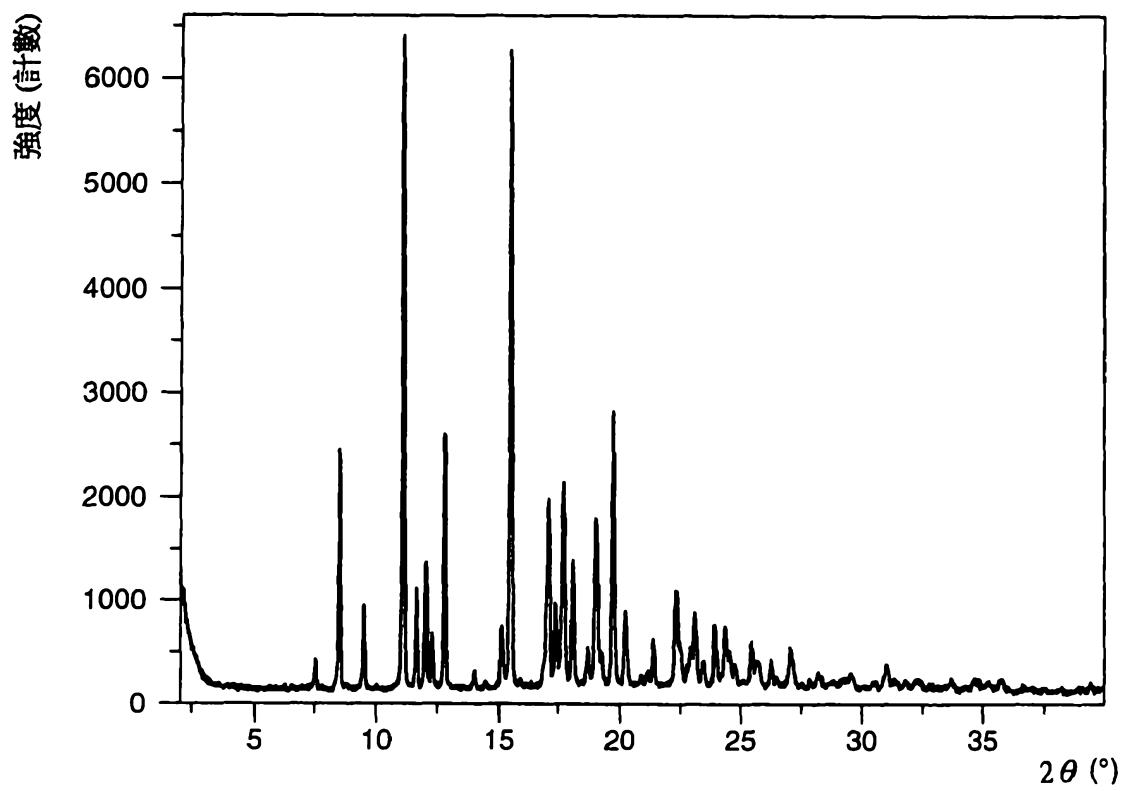


圖 12



201609752

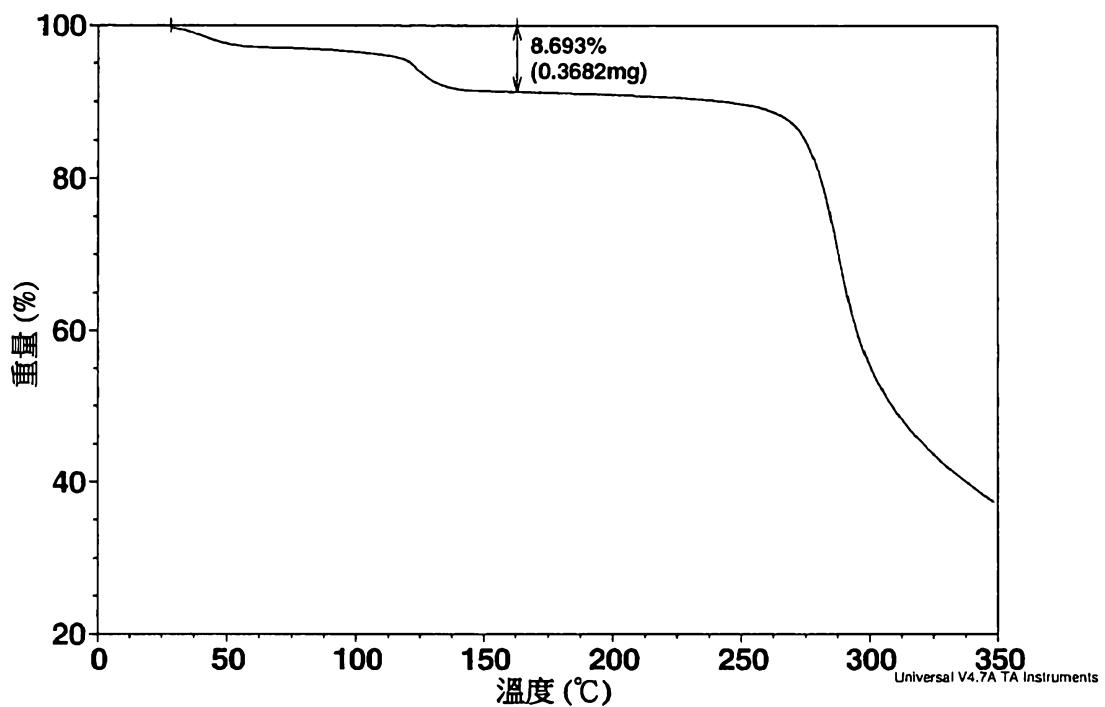


圖 14





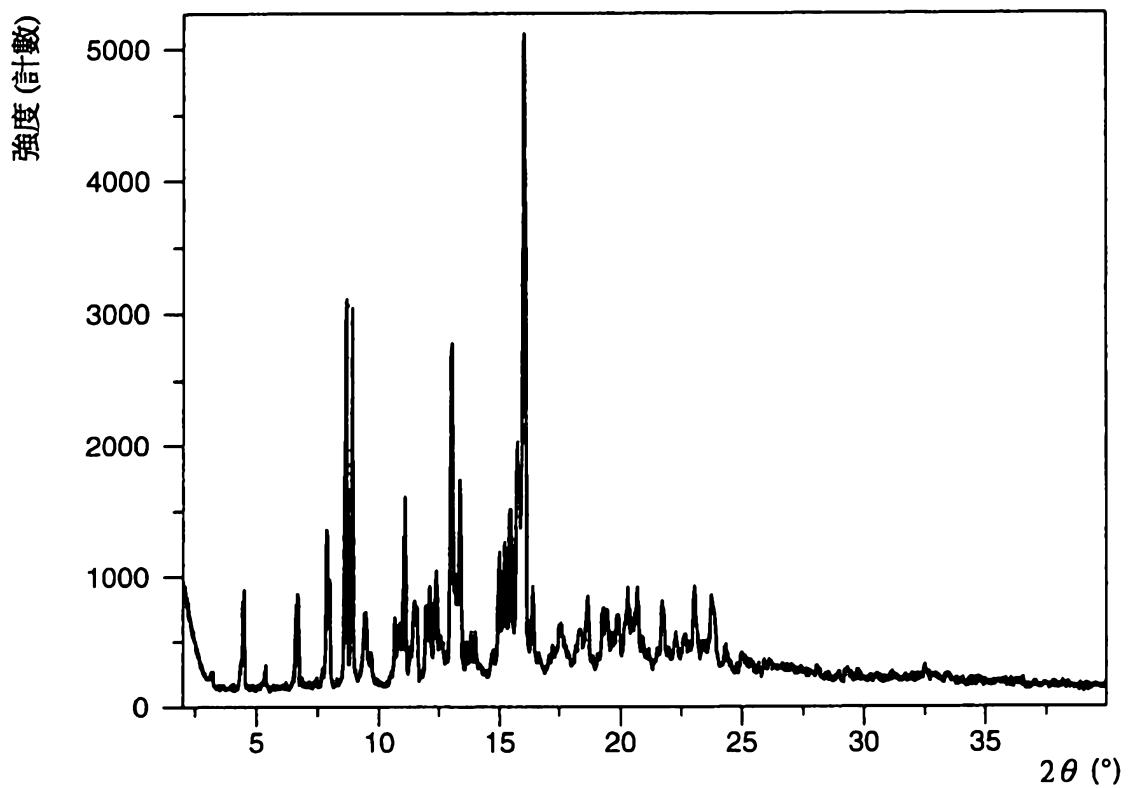


圖 17

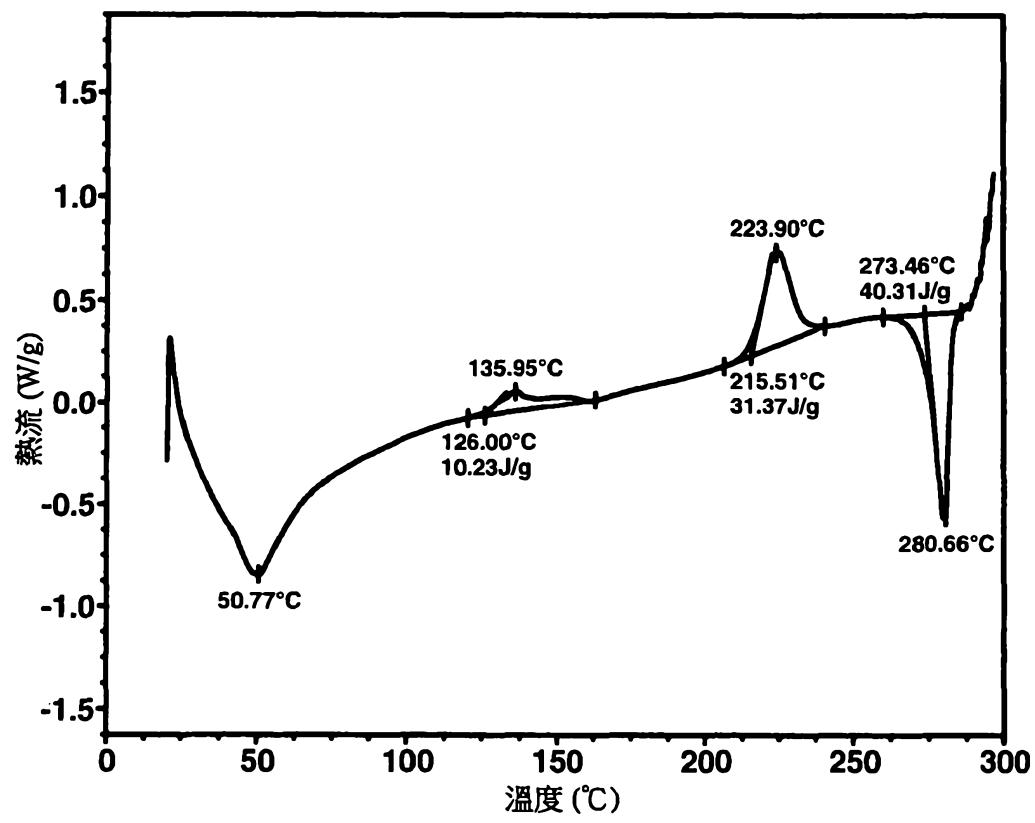


圖 18

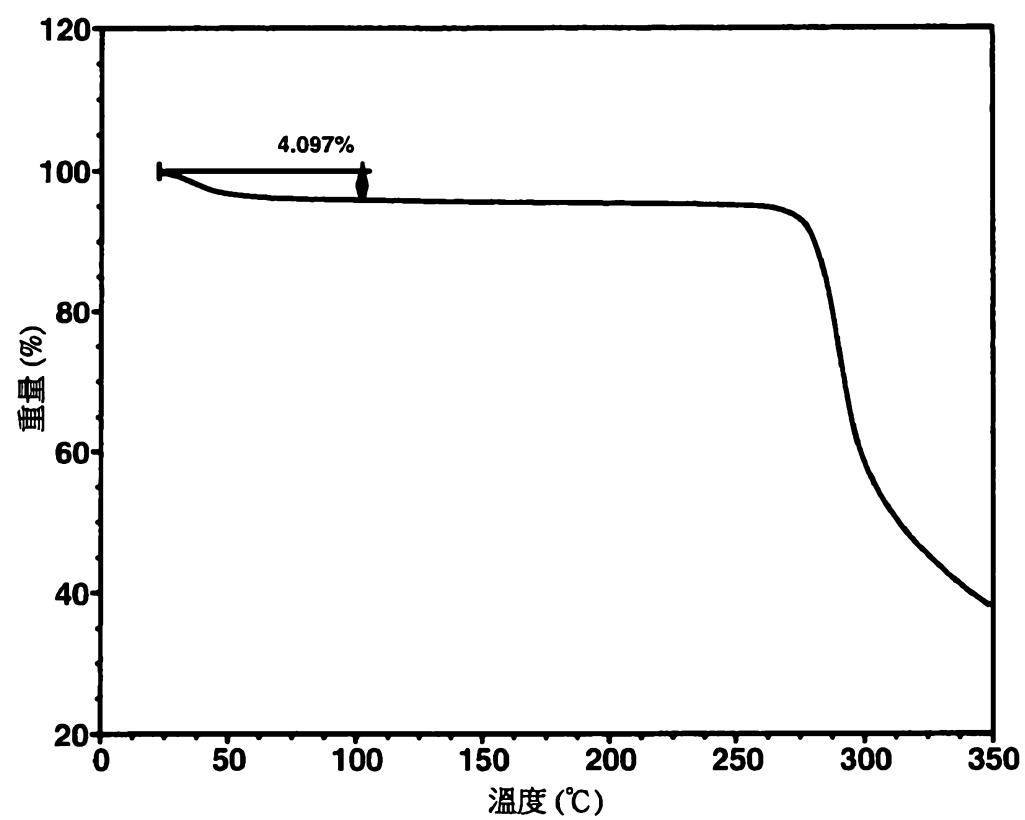


圖 19





201609752

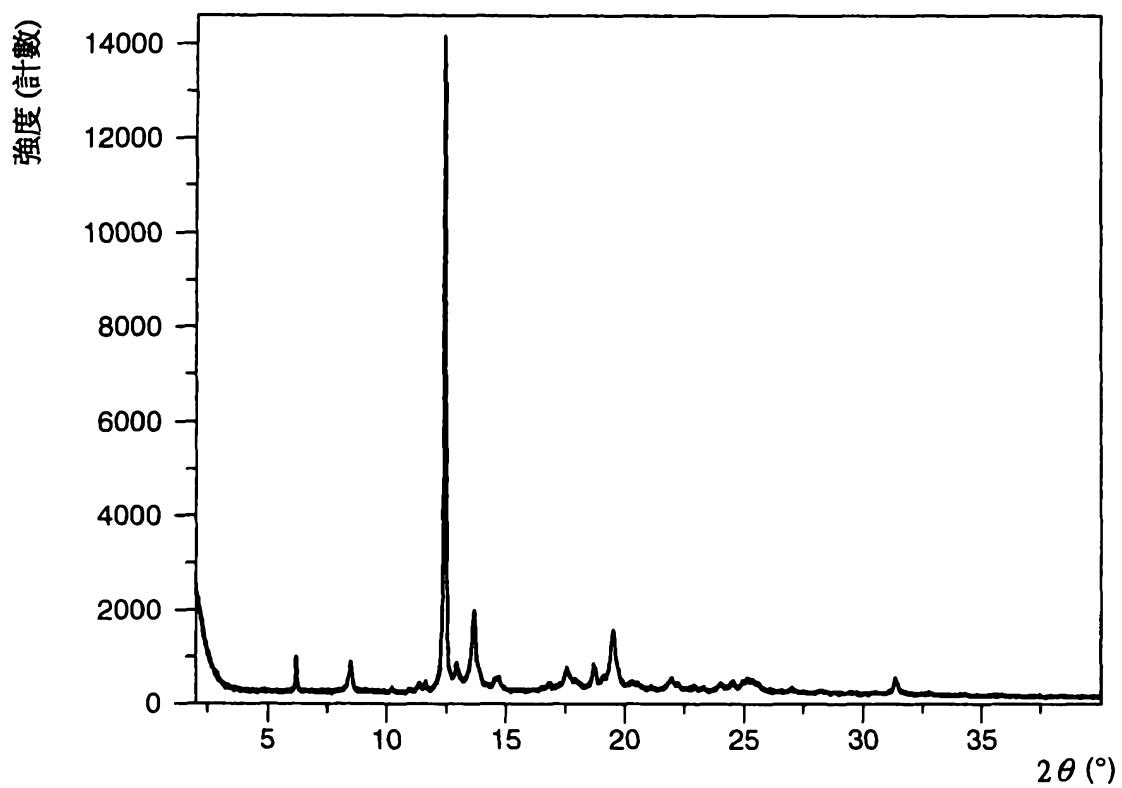


圖 22



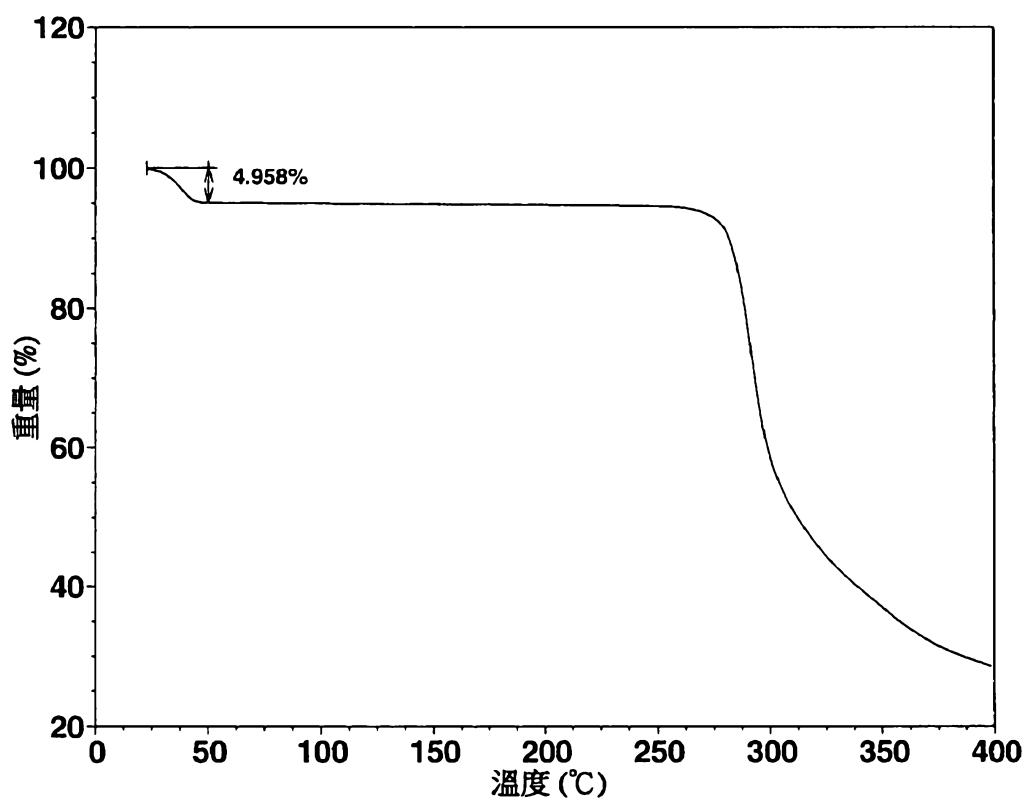


圖 24





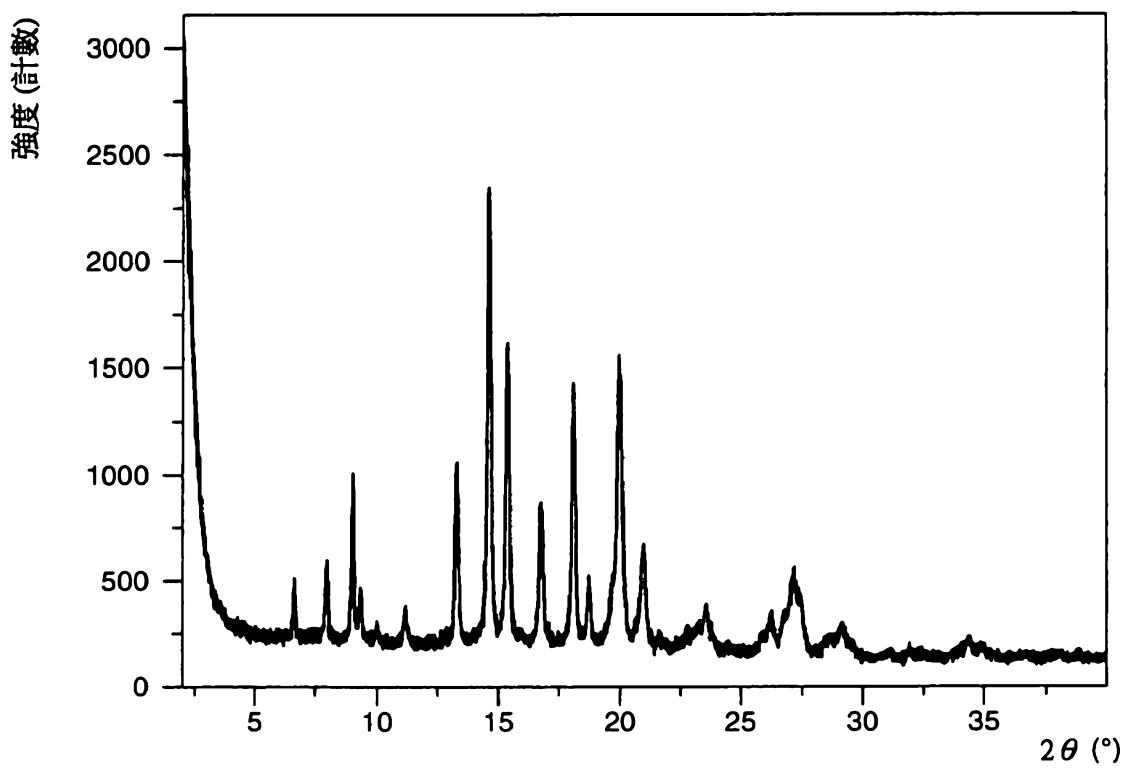


圖 27







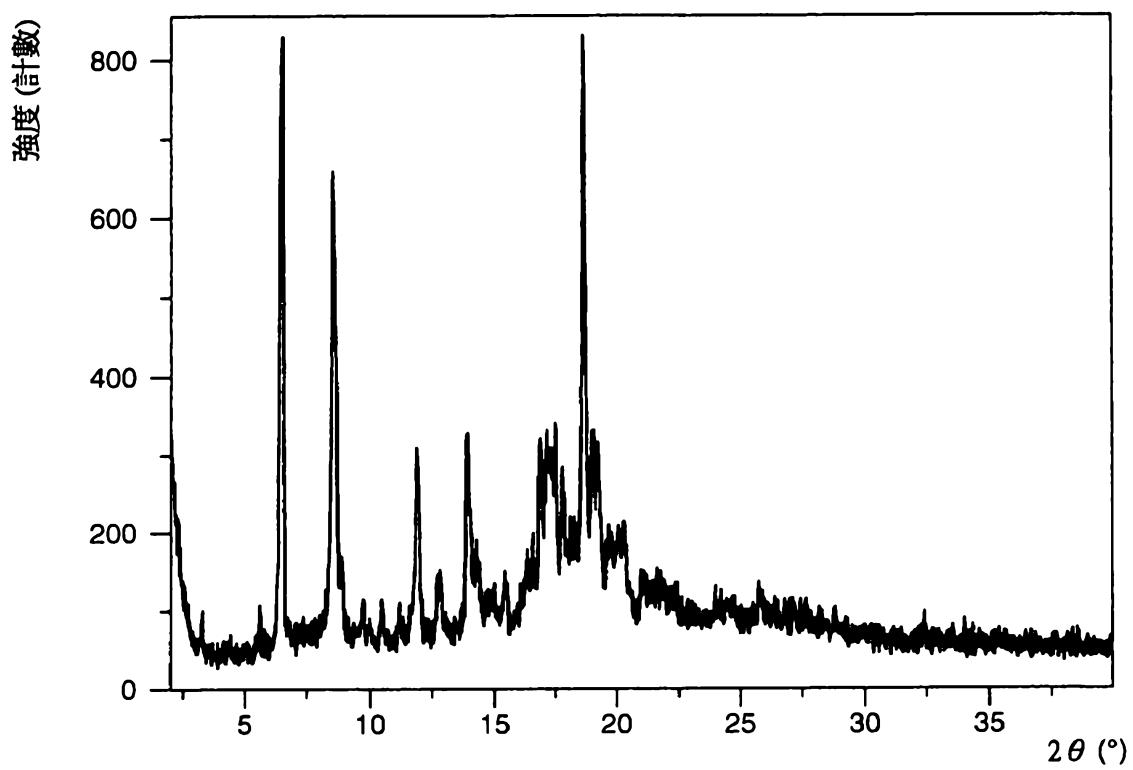


圖 31









201609752

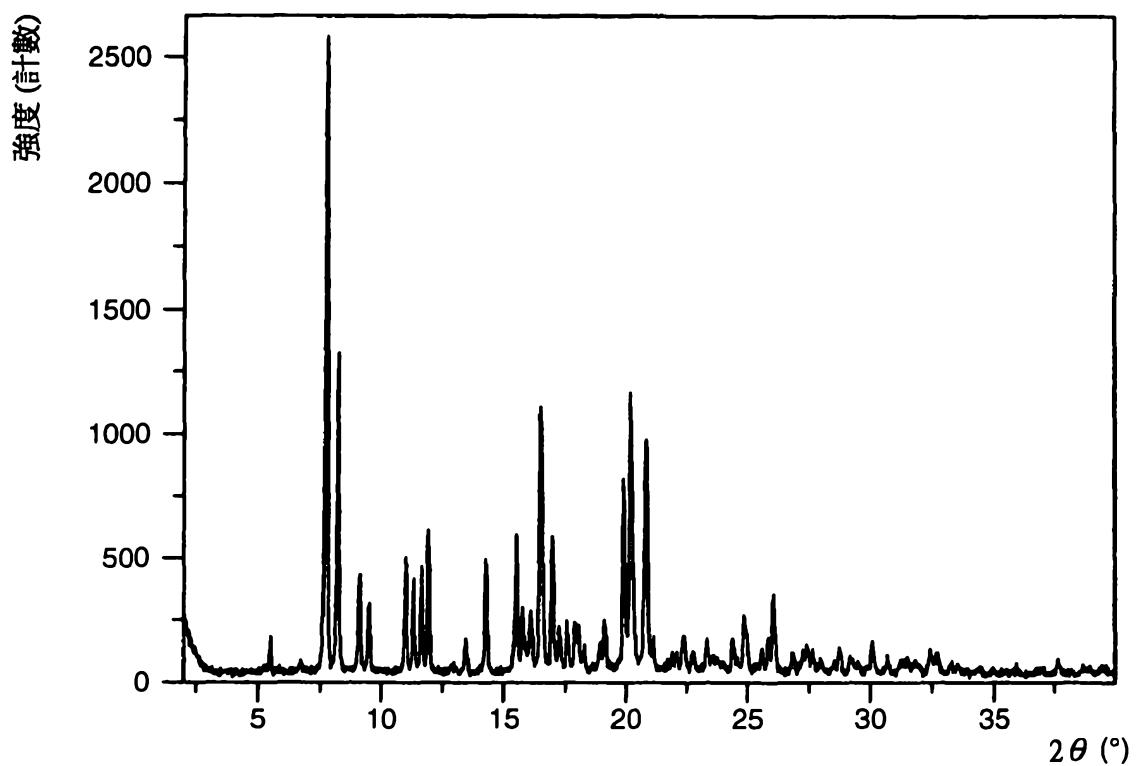


圖 36



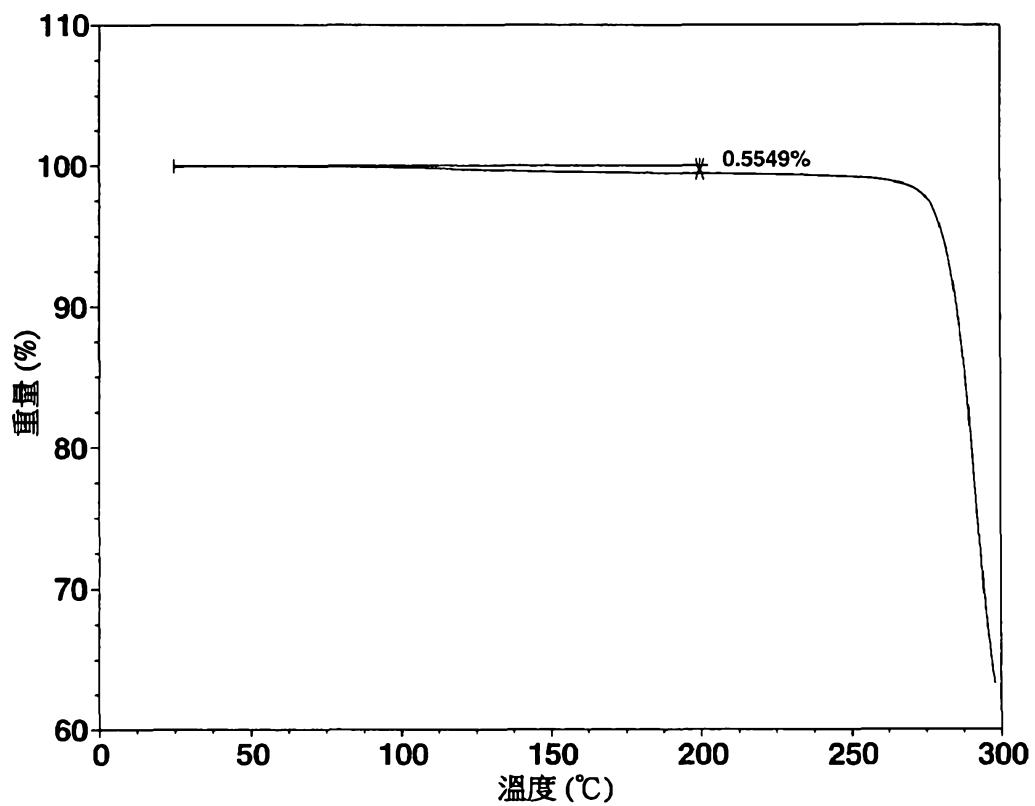


圖 38













































































































































































