



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I887826 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：112141733

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 31 日

(51)Int. Cl. : A61K31/35 (2006.01)

A61K31/13 (2006.01)

A61K31/12 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/11/02 美國

63/421,636

2022/11/09 美國

63/423,879

(71)申請人：美商佩特拉製藥公司(美國) PETRA PHARMA CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：寇堤斯 大衛 安德魯 COATES, DAVID ANDREW (US)；席爾登 羅里 瑞奎

爾 HILDEN, LORI RAQUEL (US)；庫曼克 吉斯蘭 KUMINEK, GISLAINE (BR)

(74)代理人：陳長文；呂光；李允中

(56)參考文獻：

WO 2021/202964A1

審查人員：徐永任

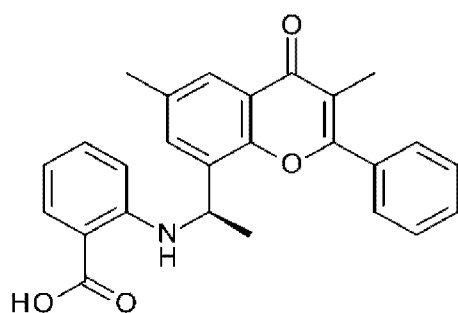
申請專利範圍項數：30 項 圖式數：7 共 79 頁

(54)名稱

用於治療疾病之磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)異位色烯酮抑制劑

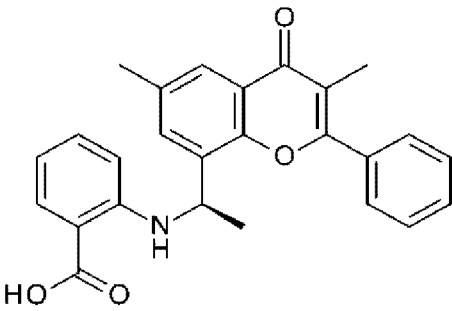
(57)摘要

本發明係關於化合物 A、其醫藥學上可接受之鹽、製造方法及其用於治療疾病之用途。



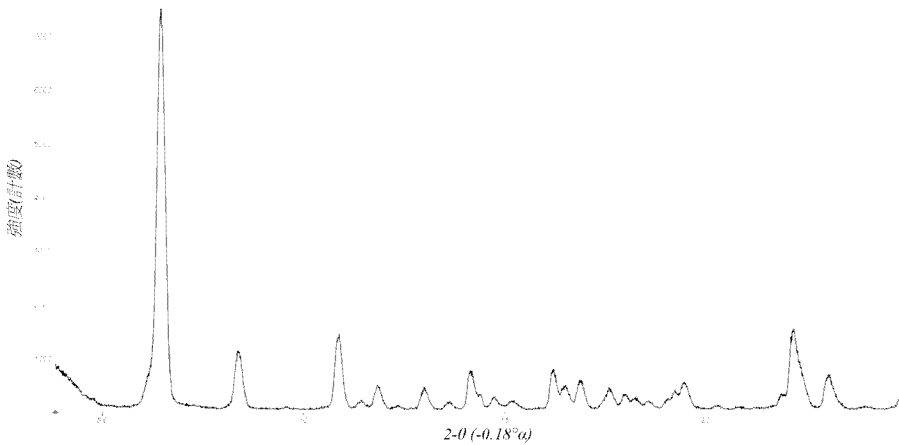
化合物A

The present invention relates to Compound A, pharmaceutically acceptable salts thereof, methods of making, and use thereof for the treatment of disease.



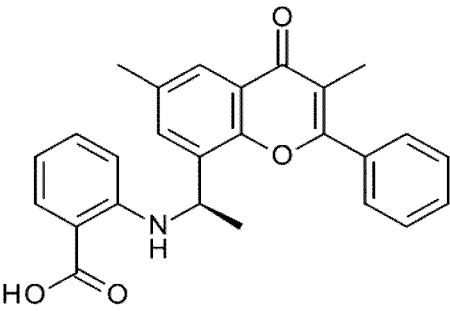
Compound A

指定代表圖：



【圖4】

特徵化學式：



化合物A



I887826

【發明摘要】

【中文發明名稱】

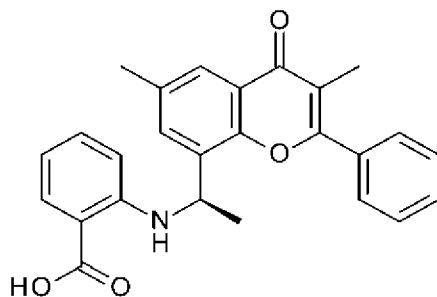
用於治療疾病之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)異位色烯酮抑制劑

【英文發明名稱】

ALLOSTERIC CHROMENONE INHIBITORS OF
PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE (PI3K) FOR THE TREATMENT OF
DISEASE

【中文】

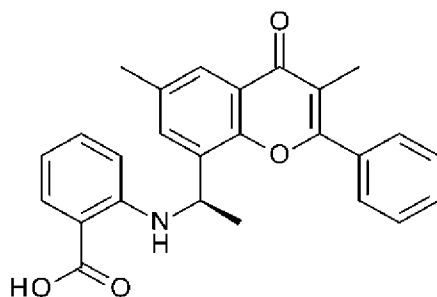
本發明係關於化合物A、其醫藥學上可接受之鹽、製造方法及其用於治療疾病之用途。



化合物A

【英文】

The present invention relates to Compound A, pharmaceutically acceptable salts thereof, methods of making, and use thereof for the treatment of disease.



Compound A

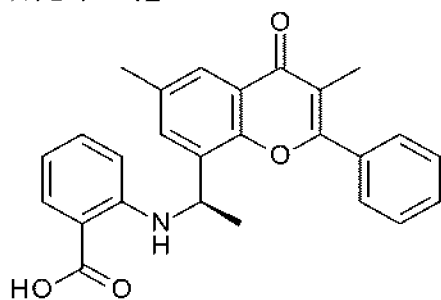
【指定代表圖】

圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



化合物A

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療疾病之磷酸肌醇3-激酶(PI3K)異位色烯酮抑制劑

【英文發明名稱】

ALLOSTERIC CHROMENONE INHIBITORS OF
PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE (PI3K) FOR THE TREATMENT OF
DISEASE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸(「化合物A」)、其醫藥學上可接受之鹽及其用於治療疾病之用途。

【先前技術】

【0002】 編碼PI3K催化同功異型物p110 α 之PIK3CA基因係實體腫瘤中最常突變之基因且亦係PI3K路徑內最常發生基因改變之位點。PIK3CA突變最常見於子宮內膜癌、乳癌及頭頸癌中。大約40% HR+/HER2乳癌患者在PIK3CA中具有活化突變，該等突變活化p110 α 及PI3K/AKT/mTOR信號傳導網路。H1047R係PIK3CA中最常見之誤義突變。

【0003】 已在乳癌患者中測試了若干PI3K靶向藥劑。在隨機3期研究(SOLAR-1；NCT02437318)中，PI3K α 特異性抑制劑阿培利司(alpelisib)與氟維司群(fulvestrant)之組合將無進展存活期延長至11.0個月，相比之下，單獨使用氟維司群(fulvestrant)係5.7個月，因此FDA批准阿培利司與氟維司群之組合用於治療HR+/HER2-PIK3CA突變型晚期或轉

移性乳癌患者。雖然此批准代表了PIK3CA突變型乳癌之重大治療進展，但阿培利司以及其他臨床研究性PI3K α 抑制劑對野生型(WT)及突變型PI3K α 之抑制效能大致相同。因此，該等抑制劑之療效可能受中靶(on-target) WT PI3K α 介導之毒性(包括劑量限制性高血糖症以及皮膚及GI毒性)限制，從而在某種程度上限制PI3K α 抑制劑之廣泛臨床應用。

【0004】 需要具有改良之治療指數的PI3K α 抑制劑以用於治療與突變型PI3K相關之疾病，包括PIK3CA突變型癌症。亦需要具有有利的物理穩定性、化學穩定性、溶解性或藥物動力學特性的PI3K α 抑制劑之固體形式。

【發明內容】

【0005】 在一個態樣中，提供化合物A之固體形式。

【0006】 在另一態樣中，提供化合物A之醫藥學上可接受之鹽及其固體形式。

【0007】 在另一態樣中，提供包括化合物A或其醫藥學上可接受之鹽之療法，其用於治療諸如PIK3CA突變癌症之疾病。

【圖式簡單說明】

【0008】 圖1為結晶化合物A形式A之XRPD圖。

【0009】 圖2為結晶化合物A形式B之XRPD圖。

【0010】 圖3為結晶化合物A形式C之XRPD圖。

【0011】 圖4為結晶化合物A緩血酸胺鹽形式A之XRPD圖。

【0012】 圖5為結晶化合物A緩血酸胺鹽形式C之XRPD圖。

【0013】 圖6為結晶化合物A緩血酸胺鹽形式D之XRPD圖。

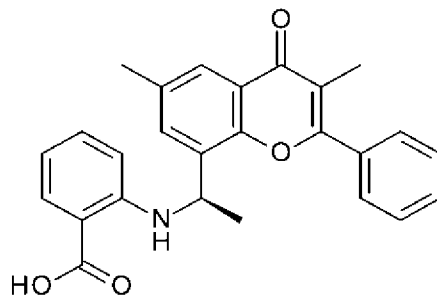
【0014】 圖7為結晶化合物A特丁胺鹽之XRPD圖。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0015】 本申請案主張於2022年11月02日申請之美國臨時申請案63/421,636（代理人案號30219_US_PRI）；及2022年11月9日申請之63/423,879（代理人案號30219A_US_PRI）的優先權；該等案中之各者之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0016】 化合物2-[[（1R）-1-（3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基）乙基]胺基]苯甲酸（「化合物A」）係PI3K α H1047R之強效且突變選擇性抑制劑。



化合物A

【0017】 在一個態樣中，本文提供化合物A之固體形式。

化合物A形式A

【0018】 在一個態樣中，提供結晶2-[[（1R）-1-（3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基）乙基]胺基]苯甲酸形式A，亦稱為化合物A形式A。在一實施例中，化合物A形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $7.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $24.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 2θ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 2θ 處具有峰且在選自 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm$

0.2°、18.9° ± 0.2°及20.7° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A形式A之特徵在於，使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在12.1° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有峰且在選自14.1° ± 0.2°、16.8° ± 0.2°、18.9° ± 0.2°及20.7° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有至少二個峰。在另一實施例中，化合物A形式A之特徵在於，使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在12.1° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有峰且在選自14.1° ± 0.2°、16.8° ± 0.2°、18.9° ± 0.2°及20.7° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有至少三個峰。在另一實施例中，化合物A形式A之特徵在於，使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在12.1° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有峰且在14.1° ± 0.2°、16.8° ± 0.2°、18.9° ± 0.2°及20.7° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有峰。在另一實施例中，化合物A形式A之特徵在於，使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在7.8° ± 0.2°、12.1° ± 0.2°、13.7° ± 0.2°、14.1° ± 0.2°、16.8° ± 0.2°、17.5° ± 0.2°、18.2° ± 0.2°、18.9° ± 0.2°、19.5° ± 0.2°、20.7° ± 0.2°、21.2° ± 0.2°及24.1° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有峰。

化合物A形式B

【0019】 在另一態樣中，提供結晶2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸形式B，亦稱為化合物A形式B。在一實施例中，化合物A形式B之特徵在於，使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在選自7.0° ± 0.2°、9.7° ± 0.2°、11.9° ± 0.2°、14.9° ± 0.2°及17.4° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A形式B之特徵在於，使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在9.7° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有峰且在選自14.9° ± 0.2°、11.9° ± 0.2°、17.4° ± 0.2°及7.0° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A形式B之特徵

在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。在另一實施例中，化合物A形式B之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少三個峰。在另一實施例中，化合物A形式B之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

化合物A形式C

【0020】在另一態樣中，提供結晶2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸形式C，亦稱為化合物A形式C。在一實施例中，化合物A形式C之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A形式C之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A形式C之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。在另一實施例中，化合物A形式C之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少三個峰。在另一實施例中，化合物A形式C之特徵在於，使用

CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0021】 在另一態樣中，本文提供2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸之緩血酸胺鹽。化合物A之某些緩血酸胺鹽可具有有利的物理穩定性、化學穩定性、溶解性或藥物動力學特性。化合物A之某些緩血酸胺鹽可具有可加工性或其他製造優點。化合物A之某些緩血酸胺鹽在緩血酸胺鹽結晶後可增強化合物A之對掌性。

化合物A緩血酸胺鹽形式A

【0022】 在另一態樣中，提供2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸之結晶緩血酸胺鹽，稱為化合物緩血酸胺鹽形式A。在一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具

有至少三個峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 2θ 處具有峰且在 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 2θ 處具有峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 2θ 處具有峰。

【0023】在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式A之特徵在於， ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含至少一個以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該峰係選自：179.0、158.7、151.7、149.7、136.3、134.7、132.9、129.3、127.4、125.2、121.7、117.0、115.5、115.2、110.4、64.1、63.2、45.3、22.6、20.3及11.6 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式A之特徵在於， ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含至少一個以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該峰係選自：179.0、129.3、63.2、20.3及11.6 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式A之特徵在於， ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該等峰係選自：179.0、158.7、151.7、149.7、136.3、134.7、132.9、129.3、127.4、125.2、121.7、117.0、115.5、115.2、110.4、64.1、63.2、45.3、22.6、20.3及11.6 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。

化合物A緩血酸胺鹽形式C

【0024】在另一態樣中，提供2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-

苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸之結晶緩血酸胺鹽，稱為化合物緩血酸胺鹽形式C。在一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式C之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式C之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式C之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式C之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少三個峰。在一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式C之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

化合物A緩血酸胺鹽形式D

【0025】 在另一態樣中，提供2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸之結晶緩血酸胺鹽，稱為化合物緩血酸胺鹽形式D。在一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式D之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式D之特徵在於，使用CuK α 輻射之X

射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式D之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。在另一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式D之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少三個峰。在一實施例中，化合物A緩血酸胺鹽形式D之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0026】 在另一態樣中，本文提供2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸之特丁胺鹽。化合物A之某些特丁胺鹽可具有有利的物理穩定性、化學穩定性、溶解性或藥物動力學特性。化合物A之某些特丁胺鹽可具有可加工性或其他製造優點。

化合物A特丁胺鹽形式A

【0027】 在另一態樣中，提供2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸之結晶特丁胺鹽，稱為化合物A特丁胺鹽形式A。在一實施例中，化合物A特丁胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A特丁胺鹽形式A之特徵在

於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。在另一實施例中，化合物A特丁胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。在另一實施例中，化合物A特丁胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少三個峰。在另一實施例中，化合物A特丁胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。在一實施例中，化合物A特丁胺鹽形式A之特徵在於，使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $26.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0028】 在另一實施例中，化合物A特丁胺鹽形式A之特徵在於， ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含至少一個以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該峰係選自：177.4、174.8、159.8、151.7、149.5、134.0、132.6、130.7、130.3、129.0、128.1、123.1、122.4、119.4、116.8、115.9、112.3、53.0、47.5、27.4、23.3、21.3及11.3 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。在另一實施例中，化合物A特丁胺鹽形式A之特徵在於， ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含至少一個以甘胺酸為參考(在

176.5 ppm處之外部參考)之峰，該峰係選自：177.4、132.6、27.4、21.3及11.3 ppm (分別 $\pm$ 0.2 ppm)。在另一實施例中，化合物A特丁胺鹽形式A之特徵在於， ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該等峰係選自：177.4、174.8、159.8、151.7、149.5、134.0、132.6、130.7、130.3、129.0、128.1、123.1、122.4、119.4、116.8、115.9、112.3、53.0、47.5、27.4、23.3、21.3及11.3 ppm (分別 $\pm$ 0.2 ppm)。

治療用途

【0029】 本文亦提供包括化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的療法，其用於治療患有疾病之患者，該疾病包括PIK3CA突變癌症(諸如PIK3CA突變晚期或轉移性乳癌)或具有PIK3CA突變之其他實體腫瘤。化合物A或其醫藥學上可接受之鹽可以單藥療法使用或與一或多種額外治療劑組合使用。該等療法可向患者提供新的治療選項，且在一些患者中可提供優於已知療法之增強及/或出人意料的有益治療效果。

【0030】 癌症治療之功效可藉由常用於評估癌症治療之各種終點量測，包括(但不限於)腫瘤消退、腫瘤重量或尺寸縮小、進展時間、總存活期、無進展存活期、總反應率、反應持續時間、最佳總體反應、疾病控制率、臨床效益率、反應時間及生活品質。治療劑可在原發腫瘤不收縮之情況下抑制轉移性擴散、可誘導原發腫瘤收縮或可僅發揮腫瘤穩定作用。可視情況採用新穎方法以測定本發明之任何特定單藥療法或組合療法之功效，該等新穎方法包括例如量測血管新生及/或細胞週期活性之血漿或尿液標記物、血管新生及/或細胞週期活性之基於組織之生物標記物，及經由放射學成像量測反應。

【0031】 在一個態樣中，提供一種治療患有與突變型磷酸肌醇3-激酶(PI3K)相關之疾病之患者的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0032】 在另一態樣中，提供一種治療患有PIK3CA突變癌症之患者的方法，該方法包含向患者投與有效量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0033】 在另一態樣中，提供一種治療患有PIK3CA突變實體腫瘤之患者的方法，該方法包含向患者投與有效量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0034】 在另一態樣中，提供一種治療患有PIK3CA突變乳癌之患者的方法，該方法包含向患者投與有效量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0035】 在另一態樣中，提供一種治療患有PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌之患者的方法，該方法包含向患者投與有效量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0036】 在另一態樣中，提供一種治療患有CLOVES症候群(先天性脂瘤性過度生長、血管畸形、表皮痣、脊柱側凸/骨骼及脊髓症候群)或PIK3CA相關之過度生長症候群(PROs)之患者的方法，其包含向患者投與有效量之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0037】 在另一態樣中，提供用於治療與突變型磷酸肌醇3-激酶(PI3K)相關之疾病的化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0038】 在另一態樣中，提供用於治療PIK3CA突變癌症之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0039】 在另一態樣中，提供用於治療PIK3CA突變實體腫瘤的化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0040】 在另一態樣中，提供用於治療PIK3CA突變乳癌的化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0041】 在另一態樣中，提供用於治療PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌的化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0042】 在另一態樣中，提供用於治療CLOVES症候群(先天性脂瘤性過度生長、血管畸形、表皮痣、脊柱側凸/骨骼及脊髓症候群)或PIK3CA相關之過度生長症候群(PROs)的化合物A或其醫藥學上可接受之鹽。

【0043】 在另一態樣中，提供化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療與突變型磷酸肌醇3-激酶(PI3K)相關之疾病的藥劑。

【0044】 在另一態樣中，提供化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療PIK3CA突變癌症的藥劑。

【0045】 在另一態樣中，提供化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療PIK3CA突變實體腫瘤的藥劑。

【0046】 在另一態樣中，提供化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療PIK3CA突變乳癌的藥劑。

【0047】 在另一態樣中，提供化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌的藥劑。

【0048】 在另一態樣中，提供化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療CLOVES症候群(先天性脂瘤性過度生長、血

管畸形、表皮痣、脊柱側凸/骨骼及脊髓症候群)或PIK3CA相關之過度生長症候群(PROs)的藥劑。

【0049】 在一實施例中，PIK3CA突變癌症係選自急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、腎上腺皮質癌、艾滋病相關之癌症、艾滋病相關之淋巴瘤、肛門癌、星形細胞瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、類癌腫瘤、原發部位不明之癌、心臟(cardiac/heart)腫瘤、非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、子宮頸癌、膽管癌、脊索瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、蕁樣黴菌病、塞紮里症候群(Sézary syndrome)、乳腺管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、神經管胚細胞瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、輸卵管癌、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌腫瘤、惡性胃腸基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠性滋養層細胞疾病、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病(Langerhans cell histiocytosis)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、胰島細胞腫瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、喉癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、男性乳癌、眼內黑色素瘤、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、惡性間皮瘤、轉移性癌症、轉移性鱗狀頸癌、*nut*基因改變之中線癌、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良贅瘤、骨髓增生性贅瘤、慢性骨髓增生性贅瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非

霍奇金淋巴瘤、非小細胞肺癌、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、骨惡性纖維組織細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、胰臟神經內分泌腫瘤(胰島細胞腫瘤)、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、副鼻竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、垂體腫瘤、漿細胞贅瘤、多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、原發性腹膜癌、前列腺癌、直腸癌、復發性癌症、腎細胞(腎臟)癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、兒童血管腫瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、皮膚鱗狀細胞癌、睪丸癌、口咽癌、下咽癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲狀腺癌、氣管支氣管腫瘤、腎盂及尿管之移行細胞癌、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、血管腫瘤、外陰癌及威爾姆斯腫瘤(Wilms tumor)。

【0050】 在一實施例中，PIK3CA突變癌症係子宮內膜癌、乳癌、食道鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌、子宮頸腺癌、結腸直腸腺癌、膀胱尿道上皮癌、神經膠母細胞瘤、卵巢癌、非小細胞肺癌、食道胃癌、神經鞘腫瘤、頭頸鱗狀細胞癌、黑色素瘤、食道胃腺癌、軟組織肉瘤、前列腺癌、纖維板層癌、肝細胞癌、瀰漫性神經膠質瘤、結腸直腸癌、胰臟癌、膽管癌、B細胞淋巴瘤、間皮瘤、腎上腺皮質癌、腎非透明細胞癌、腎透明細胞癌、胚細胞癌、胸腺腫瘤、嗜鉻細胞瘤、雜項神經上皮腫瘤、甲狀腺癌、白血病或囊封性神經膠質瘤。

【0051】 在一實施例中，PIK3CA突變癌症係乳癌、腦癌、前列腺癌、子宮內膜癌、胃癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤、結腸直腸癌、肺癌、卵巢癌、皮膚癌或頭頸癌。

【0052】 在一實施例中，PIK3CA突變癌症係乳癌、前列腺癌或腦癌。在一實施例中，PIK3CA突變癌症係乳癌。在一實施例中，PIK3CA

突變癌症係前列腺癌。在一實施例中，PIK3CA突變癌症係腦癌。

【0053】 在一實施例中，PIK3CA突變癌症係乳房贅瘤、甲狀腺贅瘤、卵巢贅瘤、非小細胞肺癌、子宮內膜贅瘤或胰臟贅瘤。在一實施例中，PIK3CA突變癌症係乳房贅瘤。在一實施例中，PIK3CA突變癌症係甲狀腺贅瘤。在一實施例中，PIK3CA突變癌症係卵巢贅瘤。在一實施例中，PIK3CA突變癌症係非小細胞肺癌。在一實施例中，PIK3CA突變癌症係子宮內膜贅瘤。在一實施例中，PIK3CA突變癌症係胰臟贅瘤。

【0054】 在一實施例中，PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係PIK3CA H1047R突變型晚期或轉移性乳癌。在一實施例中，PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係激素受體-陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)、PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌。在一實施例中，PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係雌激素受體-陽性(ER+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)、PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌。在一實施例中，PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係激素受體-陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)、PIK3CA H1047R突變型、晚期或轉移性乳癌。在一實施例中，PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係雌激素受體-陽性(ER+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)、PIK3CA H1047R突變型、晚期或轉移性乳癌。

【0055】 在一實施例中，PIK3CA突變實體腫瘤係PIK3CA突變晚期實體腫瘤。在一實施例中，PIK3CA突變晚期實體腫瘤係選自婦科癌症、頭頸癌及三陰性乳癌。在一實施例中，PIK3CA突變晚期實體腫瘤係婦科癌症。在一實施例中，PIK3CA突變晚期實體腫瘤係頭頸癌。在一實施例中，PIK3CA突變晚期實體腫瘤係三陰性乳癌。

醫藥組合物

【0056】 化合物A或其醫藥學上之鹽可以諸如錠劑、膠囊(其各者包括持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、散劑、顆粒劑、酏劑、酊劑、懸浮液、糖漿及乳液之形式調配用於經口投與。化合物A或其醫藥學上之鹽亦可調配用於靜脈內(推注或輸注)、腹膜內、局部、皮下、肌內或經皮(例如貼劑)投與，所有投藥途徑均為醫藥領域中一般技術者所熟知之形式。

【0057】 化合物A或其醫藥學上之鹽或其醫藥組合物可藉由任何方便的投藥途徑，全身性地/外圍地或局部(亦即，在所需作用之部位處)向個體投與。

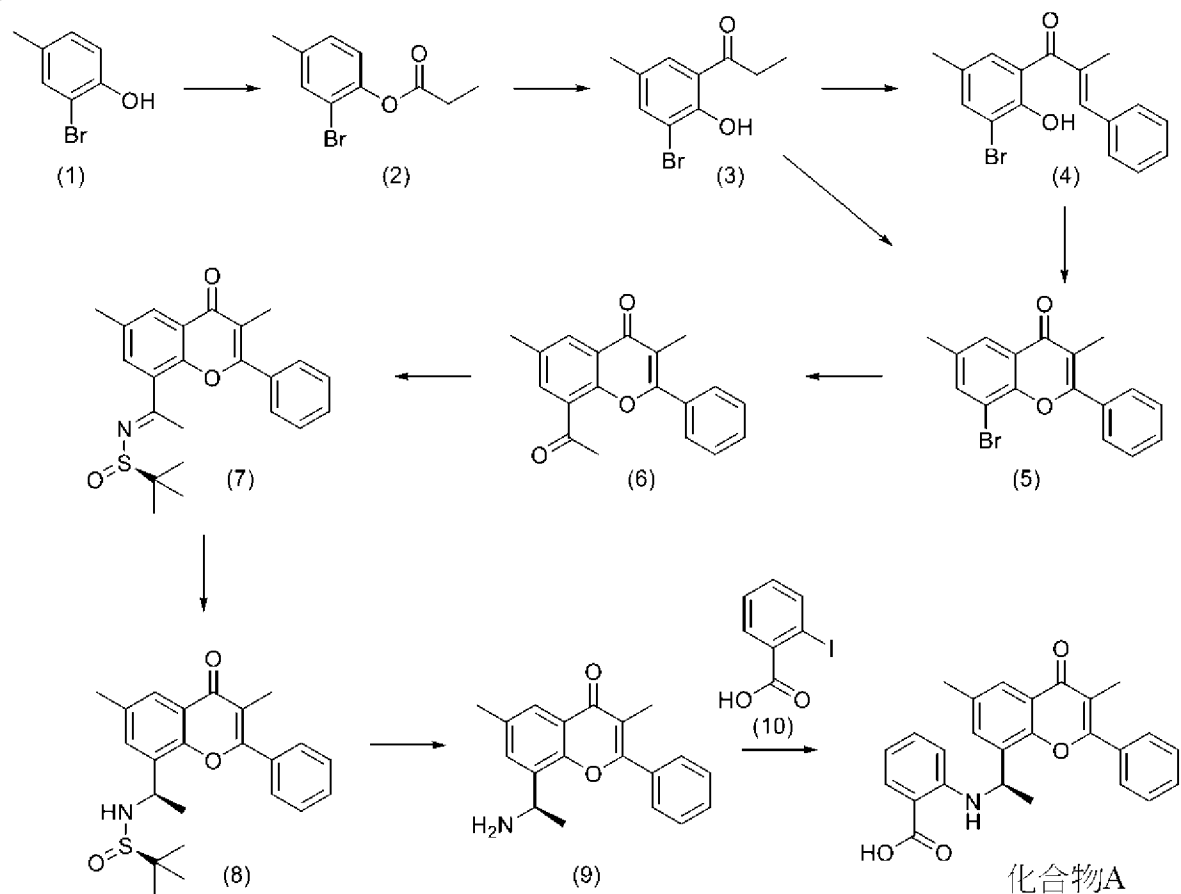
【0058】 投藥途徑包括(但不限於)經口(例如，藉由攝入)；經頰；舌下；經皮(包括例如，藉由貼劑、藥膏等)；經黏膜(包括例如，藉由貼劑、藥膏等)；鼻內(例如，藉由鼻用噴霧)；經眼(例如，藉由滴眼劑)；經肺(例如，藉由吸入或吹入療法，使用例如，經由氣溶膠，例如，通過口或鼻)；經直腸(例如，藉由栓劑或灌腸劑)；經陰道(例如，藉由子宮托)；非經腸，例如，藉由注射，包括皮下、皮內、肌內、靜脈內、動脈內、心內、鞘內、脊柱內、囊內、囊下、眶內、腹膜內、氣管內、表皮下、關節內、蛛膜下及胸骨內；藉由植入式藥物儲槽或儲集器，例如皮下或肌肉內。

合成方法

【0059】 如熟習此項技術者所瞭解，化合物A可使用下文所描述之方法以及有機合成化學技術中已知之合成方法或其變化形式合成。較佳方法包括(但不限於)下文所描述之方法。化合物A可根據通用流程1及2中所

概述之步驟合成。起始材料係可商購的或藉由所報導文獻中之已知程序或如下文所說明來製得。

流程1

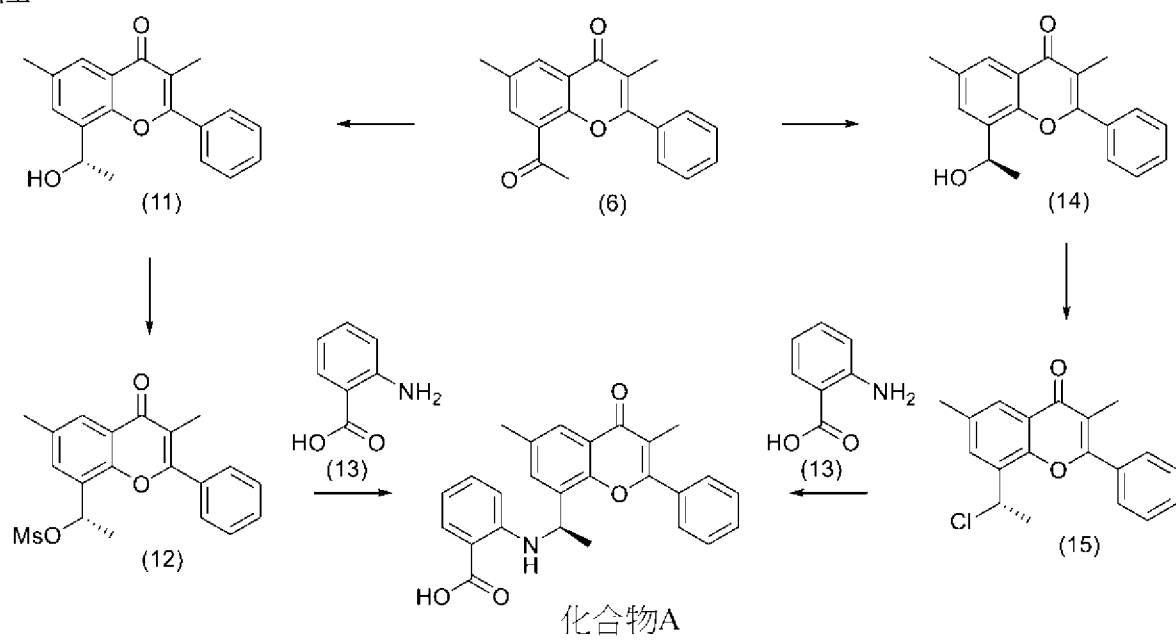


【0060】 流程1描繪化合物A之例示性製備方法。將經取代之酚(1)醯化可得到酯(2)。酯(2)可在路易斯酸(Lewis acid) (例如 AlCl_3)或布朗斯特酸(Brønsted acid) (例如三氟甲磺酸)條件下進行重組，得到羥基芳基酮(3)。將芳基醛與羥基芳基酮(3)酸性縮合可得到酮-烯烴(4)，其可環化得到2-經取代之色烯-4-酮(5)。或者，在鹼(例如吡啶或雙(三甲基矽烷基)胺基鋰)存在下用芳基鹵化物將羥基芳基酮(3)烷化，接著在酸性條件(例如 HCl)下環化，得到2-經取代之色烯-4-酮(5)。

【0061】 可經由鈀催化將苯基溴化物(5)醯化，產生醯基色烯-4-酮(6)。例示性鈀催化條件包括苯基溴化物(5)、約5-10莫耳% $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3)_2$ 及

約1.2莫耳%三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷，於約30-35當量二噁烷中在95℃下持續約16小時；或苯基溴化物(5)、約1莫耳% Pd(OAc)₂、約2莫耳% 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷、約5當量丁基乙烯基醚、約3當量三乙胺及約10倍體積之乙二醇，在約100℃下持續約16小時。使用路易斯酸性脫水劑，諸如鈦(IV)醇鹽將酮(6)與三級丁烷亞磺醯胺縮合，可得到酮亞胺(7)。可藉由硼氫化物試劑在過渡金屬催化劑(諸如氯化鈰(III))存在下實現亞磺醯亞胺(7)之不對稱還原，得到對掌性增濃之亞磺醯胺(8)。在酸性條件下移除亞磺醯基可以用於將亞磺醯胺(8)轉化為苯甲胺(9)，該苯甲胺可在芬科斯坦(Finkelstein)或烏爾曼(Ullmann)類型條件下用芳基鹵化物(10)進行烷化，得到化合物A。

流程2



【0062】 流程2描繪化合物A之另一例示性製備方法。可用諸如野依(Noyori)催化劑之對掌性催化劑將酮(6)還原成經基化合物(11)。可用甲烷磺酸酐或甲烷磺醯氯將經基轉化成脫離基，得到甲磺酸鹽(12)。甲磺酸鹽(12)可用於使芳胺(13)烷化，得到化合物A。或者，可用諸如野依催化劑

之對掌性催化劑將酮(6)還原成羥基化合物(14)。可藉由諸如2,4,6-三氯-1,3,5-三吡之氯化劑將羥基轉化為氯化物(15)。接著，氯化物(15)可用於使芳胺(13)烷化，得到化合物A。

定義

【0063】 如本文所使用，術語「治療(treating/to treat/treatment)」係指抑制、減緩、阻止、減輕、縮小、維持疾病穩定，或逆轉現有症狀、病症、病況或疾病之進展或嚴重性。

【0064】 如本文所使用，術語「患者」係指哺乳動物，較佳為人類。

【0065】 如本文所使用，術語「癌症」及「癌性」係指或描述患者中通常藉由不受調控細胞增生表徵之生理病況。此定義中包括良性及惡性癌症。

【0066】 如本文所使用，術語「晚期」或「轉移性」意謂已擴散至身體之一或多個部分的癌症，該等部分並非原始癌組織部位。

【0067】 如本文所使用，術語「有效量」係指治療劑或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物A或其醫藥學上可接受之鹽)的量或劑量，其視情況與一或多種額外藥劑或其醫藥學上可接受之鹽組合，從而為接受診斷或治療之患者提供有效反應。

【0068】 如本文所使用，患者之「有效反應」或患者對使用治療劑或其醫藥學上可接受之鹽治療的「反應」係指在投與治療劑或其醫藥學上可接受之鹽(視情況與一或多種額外藥劑或其醫藥學上可接受之鹽組合)後賦予患者的臨床或治療效益。

【0069】 如本文所使用，術語「與.....組合」係指單獨、同時或以

任何次序依序，諸如在單個週期或超過一個週期之治療的標準療程期間以重複時間間隔投與治療劑或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種額外治療劑或其醫藥學上可接受之鹽，使得一種藥劑可在其他藥劑或其任何組合投與之前、同時或之後投與。

【0070】如本文所使用，術語「緩血酸胺」可另外稱為參(羥基甲基)胺基甲烷或tris。

【0071】如本文所使用，術語「特丁胺」可另外稱為三級丁胺。

例示性態樣

【0072】在以下編號條項中闡述本發明之各種態樣。

【0073】條項1.一種化合物，其係2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0074】條項2.一種化合物，其係2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸。

【0075】條項3.一種化合物，其係結晶2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸。

【0076】條項4.如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $7.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $24.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【0077】條項5.如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $12.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $14.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一

個峰。

【0078】 條項6.如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $12.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $14.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。

【0079】 條項7.如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $12.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $14.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少三個峰。

【0080】 條項8.如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $12.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在 $14.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0081】 條項9.如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $7.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $24.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0082】 條項10. 如條項1至3中任一項之化合物，其具有大體上如圖1中所示之X射線粉末繞射圖。

【0083】 條項11. 如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $7.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【0084】 條項12. 如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自

14.9° ± 0.2°、11.9° ± 0.2°、17.4° ± 0.2°及7.0° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有至少一個峰。

【0085】 條項13. 如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在9.7° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有峰且在選自14.9° ± 0.2°、11.9° ± 0.2°、17.4° ± 0.2°及7.0° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有至少二個峰。

【0086】 條項14. 如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在9.7° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有峰且在選自14.9° ± 0.2°、11.9° ± 0.2°、17.4° ± 0.2°及7.0° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有至少三個峰。

【0087】 條項15. 如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在7.0° ± 0.2°、9.7° ± 0.2°、11.9° ± 0.2°、14.9° ± 0.2°及17.4° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有峰。

【0088】 條項16. 如條項1至3中任一項之化合物，其具有大體上如圖2中所示之X射線粉末繞射圖。

【0089】 條項17. 如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在選自7.4° ± 0.2°、8.5° ± 0.2°、10.6° ± 0.2°、13.4° ± 0.2°及15.7° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有至少一個峰。

【0090】 條項18. 如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuKα輻射之X射線粉末繞射圖在13.4° ± 0.2°繞射角2-θ處具有峰且在選自8.5° ± 0.2°、15.7° ± 0.2°、10.6° ± 0.2°及7.4° ± 0.2°之繞射角2-θ處具有至少一個峰。

【0091】 條項19. 如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuKα

輻射之X射線粉末繞射圖在 $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。

【0092】條項20. 如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少三個峰。

【0093】條項21. 如條項1至3中任一項之化合物，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0094】條項22. 如條項1至3中任一項之化合物，其具有大體上如圖3中所示之X射線粉末繞射圖。

【0095】條項23. 2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸之緩血酸胺鹽。

【0096】條項24. 如條項23之緩血酸胺鹽，其係結晶。

【0097】條項25. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【0098】條項26. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【0099】 條項27. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuKa輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。

【0100】 條項28. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuKa輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少三個峰。

【0101】 條項29. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuKa輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0102】 條項30. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuKa輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0103】 條項31. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其具有大體上如圖4中所示之X射線粉末繞射圖。

【0104】 條項32. 如條項23至31中任一項之緩血酸胺鹽，其中 ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含至少一個以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該峰係選自：179.0、158.7、151.7、149.7、136.3、134.7、132.9、129.3、127.4、125.2、121.7、117.0、115.5、115.2、110.4、64.1、63.2、45.3、22.6、20.3及11.6 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。

【0105】 條項33. 如條項23至31中任一項之緩血酸胺鹽，其中 ^{13}C

固態NMR (100.6 MHz)光譜包含至少一個以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該峰係選自：179.0、129.3、63.2、20.3及11.6 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。

【0106】 條項34. 如條項23至31中任一項之緩血酸胺鹽，其中 ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該等峰係選自：179.0、129.3、63.2、20.3及11.6 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。

【0107】 條項35. 如條項23至31中任一項之緩血酸胺鹽，其中 ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該等峰位於：179.0、158.7、151.7、149.7、136.3、134.7、132.9、129.3、127.4、125.2、121.7、117.0、115.5、115.2、110.4、64.1、63.2、45.3、22.6、20.3及11.6 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。

【0108】 條項36. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 2θ 處具有至少一個峰。

【0109】 條項37. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 繞射角 2θ 處具有峰且在選自 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 2θ 處具有至少一個峰。

【0110】 條項38. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 繞射角 2θ 處具有峰且在選自 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角 2θ 處具有至少二個峰。

【0111】 條項39. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuKa輻射之X射線粉末繞射圖在 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少三個峰。

【0112】 條項40. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuKa輻射之X射線粉末繞射圖在 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0113】 條項41. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其具有大體上如圖5中所示之X射線粉末繞射圖。

【0114】 條項42. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuKa輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【0115】 條項43. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuKa輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【0116】 條項44. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuKa輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。

【0117】 條項45. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuKa輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有

至少三個峰。

【0118】 條項46. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0119】 條項47. 如條項23或條項24之緩血酸胺鹽，其具有大體上如圖6中所示之X射線粉末繞射圖。

【0120】 條項48. 2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸之特丁胺鹽。

【0121】 條項49. 如條項48之特丁胺鹽，其係結晶。

【0122】 條項50. 如條項48或條項49之特丁胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【0123】 條項51. 如條項48或條項49之特丁胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【0124】 條項52. 如條項48或條項49之特丁胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。

【0125】 條項53. 如條項48或條項49之特丁胺鹽，其中使用CuK α

輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少三個峰。

【0126】 條項54. 如條項48或條項49之特丁胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0127】 條項55. 如條項48或條項49之特丁胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【0128】 條項56. 如條項48或條項49之特丁胺鹽，其具有大體上如圖7中所示之X射線粉末繞射圖。

【0129】 條項57. 如條項48至56中任一項之特丁胺鹽，其中 ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含至少一個以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該峰係選自：177.4、174.8、159.8、151.7、149.5、134.0、132.6、130.7、130.3、129.0、128.1、123.1、122.4、119.4、116.8、115.9、112.3、53.0、47.5、27.4、23.3、21.3及11.3 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。

【0130】 條項58. 如條項48至56中任一項之特丁胺鹽，其中 ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含至少一個以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該峰係選自：177.4、132.6、27.4、21.3及11.3 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。

【0131】 條項59. 如條項48至56中任一項之特丁胺鹽，其中 ^{13}C 固

態NMR (100.6 MHz)光譜包含以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該等峰係選自：177.4、132.6、27.4、21.3及11.3 ppm (分別± 0.2 ppm)。

【0132】 條項60. 如條項48至56中任一項之特丁胺鹽，其中¹³C固態NMR (100.6 MHz)光譜包含以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該等峰位於：177.4、174.8、159.8、151.7、149.5、134.0、132.6、130.7、130.3、129.0、128.1、123.1、122.4、119.4、116.8、115.9、112.3、53.0、47.5、27.4、23.3、21.3及11.3 ppm (分別± 0.2 ppm)。

【0133】 條項61. 一種醫藥組合物，其包含如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽或如條項48至60中任一項之特丁胺鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【0134】 條項62. 一種抑制磷酸肌醇3-激酶(PI3K)之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物。

【0135】 條項63. 一種治療患有與突變型磷酸肌醇3-激酶(PI3K)相關之疾病之患者的方法，其包含向該患者投與治療有效量之如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物。

【0136】 條項64. 如條項62或條項63之方法，其中PI3K係PI3K α 。

【0137】 條項65. 如條項62至64中任一項之方法，其中PI3K具有

H1047R突變。

【0138】 條項66. 如條項63至65中任一項之方法，其中疾病為癌症。

【0139】 條項67. 如條項66之方法，其中癌症為子宮內膜癌、胃癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤、結腸直腸癌、肺癌、卵巢癌、皮膚癌、頭頸癌、乳癌、腦癌或前列腺癌。

【0140】 條項68. 如條項66之方法，其中癌症為乳癌。

【0141】 條項69. 如條項66之方法，其中癌症為激素受體-陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)、晚期或轉移性乳癌。

【0142】 條項70. 如條項63至65中任一項之方法，其中疾病為CLOVES症候群(先天性脂瘤性過度生長、血管畸形、表皮痣、脊柱側凸/骨骼及脊髓症候群)或PIK3CA相關之過度生長症候群(PROs)。

【0143】 條項71. 一種治療患有PIK3CA突變癌症之患者的方法，其包含向該患者投與有效量之如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物。

【0144】 條項72. 一種治療患有PIK3CA突變實體腫瘤之患者的方法，其包含向該患者投與有效量之如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物。

【0145】 條項73. 一種治療患有PIK3CA突變乳癌之患者的方法，其包含向該患者投與有效量之如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條

項61之醫藥組合物。

【0146】 條項74. 一種治療患有PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌之患者的方法，其包含向該患者投與有效量之如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物。

【0147】 條項75. 如條項71之方法，其中PIK3CA突變癌症係PIK3CA H1047R突變型癌症。

【0148】 條項76. 如條項72之方法，其中PIK3CA突變實體腫瘤係PIK3CA H1047R突變型實體腫瘤。

【0149】 條項77. 如條項72之方法，其中PIK3CA突變實體腫瘤係選自婦科癌症、頭頸癌及三陰性乳癌。

【0150】 條項78. 如條項77之方法，其中PIK3CA突變實體腫瘤係婦科癌症。

【0151】 條項79. 如條項77之方法，其中PIK3CA突變實體腫瘤係頭頸癌。

【0152】 條項80. 如條項77之方法，其中PIK3CA突變實體腫瘤係三陰性乳癌。

【0153】 條項81. 如條項73之方法，其中PIK3CA突變乳癌係PIK3CA H1047R突變型乳癌。

【0154】 條項82. 如條項74之方法，其中PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係PIK3CA H1047R突變型、晚期或轉移性乳癌。

【0155】 條項83. 如條項74之方法，其中PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係雌激素受體-陽性(ER+)、人類表皮生長因子受體2-陰性

(HER2-)、PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌。

【0156】 條項84. 如條項74之方法，其中PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係雌激素受體-陽性(ER+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)、PIK3CA H1047R突變型、晚期或轉移性乳癌。

【0157】 條項85. 如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物，其用於療法中。

【0158】 條項86. 如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物，其用於治療與突變型磷酸肌醇3-激酶(PI3K)相關之疾病。

【0159】 條項87. 如條項86所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PI3K係PI3K α 。

【0160】 條項88. 如條項86或87所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PI3K具有H1047R突變。

【0161】 條項89. 如條項86至88中任一項所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中疾病為癌症。

【0162】 條項90. 如條項89所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中癌症為子宮內膜癌、胃癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤、結腸直腸癌、肺癌、卵巢癌、皮膚癌、頭頸癌、乳癌、腦癌或前列腺癌。

【0163】 條項91. 如條項89所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中癌症為乳癌。

【0164】 條項92. 如條項89所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁

胺鹽或醫藥組合物，其中癌症為激素受體-陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)、晚期或轉移性乳癌。

【0165】 條項93. 如條項86至88中任一項所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中疾病為CLOVES症候群(先天性脂瘤性過度生長、血管畸形、表皮痣、脊柱側凸/骨骼及脊髓症候群)或PIK3CA相關之過度生長症候群(PROs)。

【0166】 條項94. 如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物，其用於治療PIK3CA突變癌症。

【0167】 條項95. 如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物，其用於治療PIK3CA突變實體腫瘤。

【0168】 條項96. 如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物，其用於治療PIK3CA突變乳癌。

【0169】 條項97. 如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物，其用於治療PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌。

【0170】 條項98. 如條項94所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PIK3CA突變癌症係PIK3CA H1047R突變型癌症。

【0171】 條項99. 如條項95所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PIK3CA突變實體腫瘤係PIK3CA H1047R突變型

實體腫瘤。

【0172】 條項100. 如條項95所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PIK3CA突變實體腫瘤係選自婦科癌症、頭頸癌及三陰性乳癌。

【0173】 條項101. 如條項100所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PIK3CA突變實體腫瘤係婦科癌症。

【0174】 條項102. 如條項100所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PIK3CA突變實體腫瘤係頭頸癌。

【0175】 條項103. 如條項100所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PIK3CA突變實體腫瘤係三陰性乳癌。

【0176】 條項104. 如條項96所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PIK3CA突變乳癌係PIK3CA H1047R突變型乳癌。

【0177】 條項105. 如條項97所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係PIK3CA H1047R突變型、晚期或轉移性乳癌。

【0178】 條項106. 如條項97所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係雌激素受體-陽性(ER+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)、PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌。

【0179】 條項107. 如條項97所使用之化合物、緩血酸胺鹽、特丁胺鹽或醫藥組合物，其中PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌係雌激素受體-陽性(ER+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)、PIK3CA H1047R突

變、晚期或轉移性乳癌。

【0180】 條項108. 如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物的用途，其用於製造用以治療PIK3CA突變癌症的藥劑。

【0181】 條項109. 如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物的用途，其用於製造用以治療PIK3CA突變實體腫瘤的藥劑。

【0182】 條項110. 如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物的用途，其用於製造用以治療PIK3CA突變乳癌的藥劑。

【0183】 條項111. 如條項1至22中任一項之化合物、如條項23至47中任一項之緩血酸胺鹽、如條項48至60中任一項之特丁胺鹽或如條項61之醫藥組合物的用途，其用於製造用以治療PIK3CA突變、晚期或轉移性乳癌的藥劑。

實例

【0184】 除非另外說明，否則如所陳述在400 MHz或300 MHz下且在300.3 K下記錄核磁共振(NMR)光譜；以百萬分率(ppm)為單位報告化學位移(δ)。使用Bruker或Varian儀器進行8、16或32次掃描以記錄光譜。

【0185】 使用諸如Luna-C18 2.0×30 mm或Xbridge Shield RPC18 2.1×50 mm之C-18管柱，用Agilent 1200或Shimadzu LC-20 AD&MS 2020儀器記錄LC-MS層析圖及光譜。注射體積為0.7-8.0 μ l，且流動速率

通常為0.8或1.2 ml/min。偵測方法為二極體陣列(DAD)或蒸發光散射(ELSD)以及陽離子電噴霧電離。MS範圍為100-1000 Da。溶劑為各種梯度之水及乙腈，其均含有諸如三氟乙酸或碳酸銨之改質劑(通常0.01-0.04%)。

【0186】 在配備有CuK α (1.5418Å)源及Linxeye偵測器，在40 kV及40 mA下操作之Bruker D8 EndeavorX射線粉末繞射儀上獲得結晶固體之XRPD圖。在4與42 2 θ° 之間掃描樣品，其中步長為0.009 2 θ° 且掃描速率為0.5秒/步，且使用0.3 $^\circ$ 主要狹縫開口及3.9 $^\circ$ PSD開口；或在4與30 2 θ° 之間掃描樣品，其中步長為0.009 2 θ° 且掃描速率為0.25秒/步，且使用0.3 $^\circ$ 主要狹縫開口及3.9 $^\circ$ PSD開口。將乾粉裝填於石英樣品固持器上且使用玻璃載片獲得光滑表面。在環境溫度及相對濕度下收集結晶形式繞射圖。基於具有8.853及26.774 2 θ° 處之峰的固有NIST 675標準，在全圖案移位之後在MDI-Jade中測定晶體峰位置。結晶學技術中已熟知，對於任何既定結晶形式，由於由諸如晶體形態學及習性之因素所產生之較佳取向，繞射峰之相對強度可變化。在存在較佳定向之效應之情況下，峰強度改變，但多晶型物之特徵峰位置不變。參見例如The United States Pharmacopeia #23，National Formulary #18，第1843頁-第1844頁，1995。此外，結晶學技術中亦熟知，對於任何既定結晶形式，角峰位置可略微變化。舉例而言，峰位置可能由於分析樣品時之溫度變化、樣品移位或是否存在內部標準物而偏移。在本發明之情況下，假定 ± 0.2 2 θ° 之峰位置變化以考慮此等潛在變化而不妨礙明確鑑別指定結晶形式。可基於區分峰之任何獨特組合進行結晶形式之確認。

【0187】 單晶X射線繞射。在配備有銅陽極微聚焦密封X射線管(Cu

$K\alpha \lambda = 1.54184 \text{ \AA}$)及Dectris Pilatus3 R 200K混合像素陣列偵測器之Rigaku SuperNova繞射儀上進行初步檢驗及資料收集。使用CRYsalisPRO (CrysAlisPro 1.171.38.41r (Rigaku Oxford Diffraction, 2015))實現晶胞精修及資料簡化。在室溫下收集的資料之最大繞射角(2θ)為 151.16° 或 151.992° 。使用SHELXT (Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* 2015, A71, 3-8)藉由直接方法解析結構。使用SHELXL-2014 (Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* 2008, A64, 112-122)精修結構。氮上之氫原子經單獨精修。所有其他氫原子均經精修，但限制在與其鍵結之原子上。以全矩陣最小平方精修結構。在MERCURY晶體建模軟體中使用單晶結構之單位晶胞參數及原子座標產生模擬XRPD圖。

【0188】 使用由TA Thermal Advantage軟體v5.2.6操作之TA Q2000 DSC進行差示掃描熱量測定(DSC)分析，且藉由Universal Analysis 2000 v4.5a分析資料。在卷邊鋁盤中在 25°C 下平衡樣品，接著刺穿，接著以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 加熱至 300°C 且以 $50 \text{ mL}/\text{min}$ 之氮氣吹掃。根據鉬熔融校準溫度及熱流。

【0189】 使用TA Instruments Q5000 TGA (藉由TA Thermal Advantage軟體v5.2.6操作)收集熱解重量分析結果，且藉由Universal Analysis 2000 v4.5a分析資料。以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 之速率將樣品(3-10 mg)自環境溫度(大約 25°C)加熱至 200°C 。 N_2 為載氣($10 \text{ mL}/\text{min}$)及吹掃($50 \text{ mL}/\text{min}$)氣體。藉由使用鎳及阿留麥爾鎳合金(alumel)標準品之居里溫度測定(Curie temperature determination)來校準溫度。用製造商供應之標準品進行重量校準。

【0190】 固態NMR (ssNMR)在Agilent DD2-400 NMR光譜儀上獲

得且用VnmrJ v3.2A處理。資料以176.5 ppm處之甘胺酸為外部參考。

ssNMR 參數

探針4mm_NBT3-2
環境溫度
脈衝序列：tancpx
弛豫延遲：10.000秒
脈衝寬度：2.6 微秒
採集時間：0.030秒
光譜寬度：44642.9 Hz (443.991 ppm)
1600次掃描
2次虛設掃描
採集點數：2678
觀測核：C13 (100.5489521 MHz)
去耦核：H1 (399.8166525 MHz)
SPINAL-64去耦
交叉極化
H1上之線性RAMP-CP
接觸時間：5.0毫秒
自旋速率：12.0 kHz
資料處理
後向線性預測：3個點
譜線加寬：10.0 Hz
FT大小：65536

【0191】 縮寫：

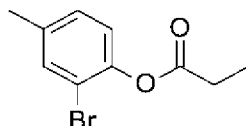
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
ADP	腺苷二磷酸
ATP	腺苷三磷酸
CDCl ₃	氯仿- <i>d</i>
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DMSO- <i>d</i> ₆	六氘化二甲亞砜

DSC	差示掃描熱量測定
eq	當量
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
¹ H NMR	質子核磁共振光譜學
IPA	異丙醇
Kg	公斤
L	公升
LC-MS	液相層析-質譜法
MeOH	甲醇
MPa	兆帕斯卡
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
min	分鐘
MS ES	質譜-電子噴霧
ppm	百萬分點
rt	室溫
SFC	超臨界流體層析法
THF	四氫呋喃
TGA	熱解重量分析
XRD	X射線繞射
XRPD	X射線粉末繞射

實例1

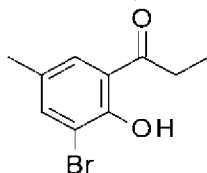
2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸
(「化合物A」)

中間物1：(2-溴-4-甲基-苯基)丙酸酯



【0192】 在0℃下用丙醯氯(5.44 g, 58.8 mmol)處理2-溴-4-甲基-苯酚(10.0 g, 53.5 mmol)及吡啶(6.34 g, 80.2 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物且在25℃下攪拌16小時。用水(100 mL)稀釋混合物，用HCl (2 M)將pH調節至5，且用DCM (2×100 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(2×150 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈油狀之產物(13 g, 粗產物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.62 (q, J=7.6 Hz, 2H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H)。

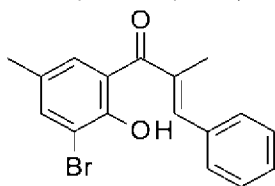
中間物2：1-(3-溴-2-羥基-5-甲基-苯基)丙-1-酮



【0193】 途徑1：在140℃下攪拌(2-溴-4-甲基-苯基)丙酸酯(12.5 g, 51.4 mmol)與AlCl₃ (24.0 g, 180 mmol)之混合物1小時。當冷卻至室溫時，用水(80 mL)逐滴淬滅混合物且攪拌30 min。用EtOAc (3×100 mL)萃取混合物。合併之有機萃取物用鹽水(2×200 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且過濾。濃縮濾液且用石油醚(20 mL)濕磨，得到呈固體狀之產物(9.82 g, 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 12.66 (s, 1H)。

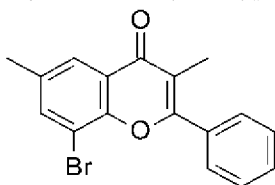
【0194】 途徑2：將(2-溴-4-甲基-苯基)丙酸酯(120 g，496 mmol)轉移至反應器，冷卻至-20℃，且用三氟甲磺酸(216 mL)處理。添加完成後，在60℃下攪拌反應物1小時。使反應物冷卻至室溫且倒入冰水(600 mL)中。藉由過濾移出呈黃色固體狀之產物(114 g，95%)。MS ES- m/z 241, 243 $[M-H]^-$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (t, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.06 (q, 2H), 7.55 (m, 2H), 12.87 (s, 1H)。

中間物3：(E)-1-(3-溴-2-羥基-5-甲基-苯基)-2-甲基-3-苯基-丙-2-烯-1-酮



【0195】 在70℃下攪拌1-(3-溴-2-羥基-5-甲基-苯基)丙-1-酮(200 g，822.72 mmol)、苯甲醛(96.04 g，904.99 mmol)、AcOH (105.23 g，1.75 mol)及哌啶(172.33 g，2.02 mol)於EtOH (1600 mL)中之混合物16小時。將所得深色溶液倒入水(3 L)中，過濾，且將固體溶解於6 L DCM中。有機溶液經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈深色膠狀之產物。MS ES+ m/z 331, 333 $[M+H]^+$ 。

中間物4：8-溴-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮

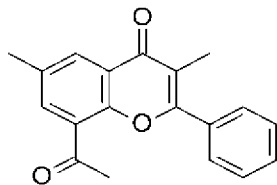


【0196】 途徑1：在140℃下攪拌(E)-1-(3-溴-2-羥基-5-甲基-苯基)-2-甲基-3-苯基-丙-2-烯-1-酮(284 g，857.48 mmol)與碘(21.76 g，85.75 mmol，17.27 mL，0.1 eq)於DMSO (1200 mL)中之混合物2小時，得到深褐色溶液。冷卻至室溫，將反應物倒入3 L水中，過濾，將固體產物溶解於DCM (4 L)中，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。用石油

醚/EtOAc (1:1, 1 L)濕磨殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之產物(195 g, 69%)。MS ES+ m/z 329, 331 $[M+H]^+$ 。

【0197】 途徑2：使1-(3-溴-2-羥基-5-甲基-苯基)丙-1-酮(50.0 g, 205.7 mmol)於THF (100 mL)中之溶液冷卻至-80°C且用雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1 M於THF中, 617 mmol)處理。在-80°C下攪拌1小時後，使混合物升溫至0°C且攪拌1小時。將混合物冷卻至-80°C且用苯甲醯氯(37.6 g, 267.4 mmol)逐滴處理。添加完成後，將反應物在25°C下攪拌16小時。使反應物冷卻至-20°C且用50%乙酸水溶液將pH調節至4。真空移除THF且藉由過濾移除沉澱物。將固體溶解於乙酸與HCl水溶液(250 mL/10 mL)中且在100°C下攪拌所得溶液1小時。將混合物冷卻至20°C且用水(100 mL)稀釋。藉由過濾移除固體且用水(50 mL)洗滌且在室溫下用200 mL EtOAc濕磨30分鐘。藉由過濾收集呈灰白色固體狀之產物(170.7 g, 83%)。MS ES+ m/z 329, 331 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.24 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.55-7.57 (m, 3H), 7.75-7.78 (m, 3H), 8.00 (s, 1H)。

中間物5：8-乙醯基-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮

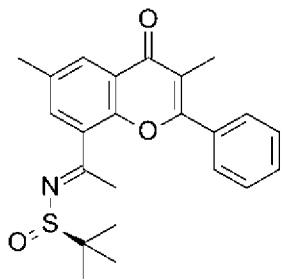


【0198】 途徑1：在 N_2 下在95°C下攪拌8-溴-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮(195 g, 592.37 mmol)、雙(三苯膦)二氯化鈹(II) (20.79 g, 29.62 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(256.72 g, 710.84 mmol, 239.92 mL)於二噁烷(1600 mL)中之混合物16小時，得到黑褐色溶液。冷卻至室溫後，用1M HCl水溶液(100 mL)處理反應物且在20°C下攪拌30分鐘。混合物用KF飽和水溶液(2000 mL)淬滅，攪拌30分鐘，且過濾。用含10%

MeOH之DCM溶液(5×5000 mL)洗滌濾餅。合併之萃取物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。用石油醚/EtOAc (5/1，1000 mL)濕磨殘餘物，得到粗產物，用DCM/MeOH (10/1，500 mL)濕磨粗產物，得到呈淡黃色固體狀之產物(180 g，96%，92%純度)。MS ES+ *m/z* 293 [M+H]⁺。

【0199】 途徑2：在氮氣氛圍下在100℃下攪拌8-溴-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮(50.0 g，151.9 mmol)、乙酸鈣(0.34 g，1.52 mmol)、1,3-雙(二苯磷基)丙烷(1.25 g，3.04 mmol)、三乙胺(46.17 g，455.7 mmol)、正丁基乙烯醚(76 g，759.5 mmol)及乙二醇(400 mL)之混合物7小時。使反應物冷卻至30℃且用3 g活性碳處理且攪拌。經由矽藻土過濾懸浮液且用HCl將濾液之pH調節至3-4且在60℃下攪拌12小時。使反應物冷卻至40℃且藉由過濾移除固體。將固體在250 mL THF中漿化且在60℃下攪拌5小時。使反應物冷卻至30℃且藉由過濾移出產物(40 g，90%)且在50℃下乾燥，得到灰白色固體。MS ES+ *m/z* 293 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.21 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 7.55-7.58 (m, 3H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.26-8.27 (m, 1H)。

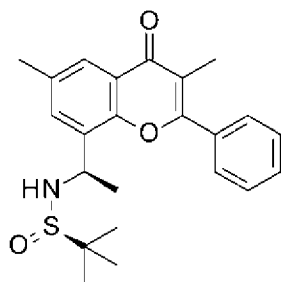
中間物6：(NE,R)-N-[1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺



【0200】 向8-乙醯基-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮(180 g，615.75 mmol)與(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(149.26 g，1.23 mol)於THF (1500

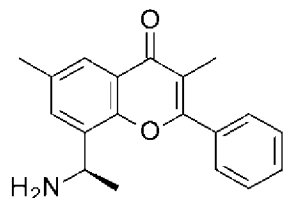
mL)中之混合物中添加四異丙氧基鈦(700.01 g, 2.46 mol, 726.90 mL)。在80°C下攪拌混合物56小時，得到黑褐色溶液。冷卻至室溫後，用鹽水(2000 mL)淬滅反應物且攪拌30分鐘且過濾。用EtOAc (4000 mL)洗滌濾餅。在分離有機層之後，用EtOAc (1000 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。用石油醚/EtOAc (1/1, 600 mL)濕磨殘餘物，得到呈白色固體狀之產物(186 g, 76%)。MS ES+ m/z 396 [M+H]⁺。

中間物7：(R)-N-[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺



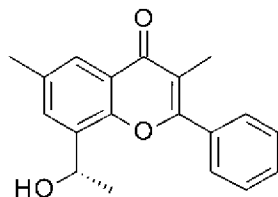
【0201】 在15°C下向(NE,R)-N-[1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)亞乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(186 g, 470.27 mmol)與CeCl₃·7H₂O (87.61 g, 235.14 mmol, 22.35 mL)於MeOH (1600 mL)中之混合物中添加NaBH₄ (26.69 g, 705.41 mmol)。在15°C下攪拌混合物1小時，得到深色懸浮液。在15°C下用NH₄Cl飽和水溶液(1500 mL)淬滅反應物。用DCM (2×1500 mL)萃取，用鹽水(1500 mL)洗滌合併之有機相，經無水Na₂SO₄乾燥有機相，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之產物(180 g, 96%)。MS ES+ m/z 398 [M+H]⁺。

中間物8：8-[(1R)-1-胺乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮



【0202】 用HCl/MeOH (4 M, 300 mL)處理(R)-N-[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(180 g, 452.80 mmol)於MeOH (1500 mL)中之混合物且在15°C下攪拌混合物1小時，得到白色懸浮液。濃縮反應物，將殘餘物倒入水(1000 mL)及DCM (2000 mL)中，用含NH₃之H₂O (25%)將pH調節至12，且用DCM (2×1000 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(1000 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。用DCM (200 mL)濕磨殘餘物，得到呈白色固體狀之產物(122 g, 89%)。MS ES+ *m/z* 294 [M+H]⁺。

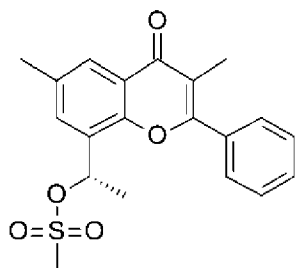
中間物9：8-[(1S)-1-羥乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮



【0203】 向配備有塔頂攪拌器及溫度探針之燒瓶中裝入8-乙醯基-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮(11.0 g, 37.25 mmol)及氯仿(200 mL)。用甲酸(5.14 g, 111.76 mmol)處理攪拌漿液且在冰浴中冷卻至約10°C。用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(17.01 g, 111.76 mmol)緩慢處理冷溶液，保持溫度低於25°C。自冷卻浴移出反應物且用RuCl(對異丙基甲苯)[(S,S)-Ts-DPEN] (CAS 192139-90-5, 0.66 g, 1.12 mmol)處理。在45°C下攪拌反應物16小時。將反應物轉移至分液漏斗中且用2 M HCl水溶液(2×50 mL)洗滌。在45至50°C下在真空下將有機層濃縮至50-100 mL。用ACN (150 mL)稀釋且在真空下在45-50°C下濃縮至50 mL。再次進行溶

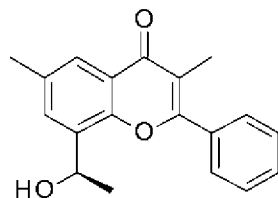
劑交換直至溶劑量為50 mL。使物質在1-2小時內冷卻至室溫且使漿液老化4小時。藉由過濾收集產物(10.10 g, 92%)，用ACN (25 mL)洗滌，用庚烷(50 mL)洗滌，且在45°C下真空乾燥。

中間物10：[(1S)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]甲磺酸酯



【0204】向燒瓶中裝入8-[(1S)-1-羥乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮(2.0 g, 6.79 mmol)、甲磺酸酐(1.42 g, 8.15 mmol)及DCM (20 mL)。溶液在冰浴中冷卻至<10°C。用三乙胺(1.38 g, 13.59 mmol)緩慢處理反應物5分鐘。自冰浴移出且在室溫下攪拌1小時。按原樣使用此反應混合物。

中間物11：8-[(1R)-1-羥乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮



【0205】向配備有塔頂攪拌器、冷凝器及溫度探針之燒瓶中裝入8-乙醯基-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮(10 g, 34.2 mmol)及RuCl(對異丙基甲苯)[(R,R)-Ts-DPEN] (CAS 192139-92-7, 0.65 g, 1.03 mmol) 添加50 mL甲醇且開始攪拌。使反應物冷卻至10°C且用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(15.62 g, 102.62 mmol)緩慢處理，保持溫度低於25°C。添加完成後，使反應物重新冷卻至10°C，且用甲酸(4.72 g, 102.62 mmol)逐份處

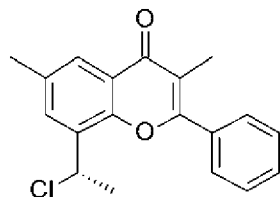
理反應物，保持溫度低於15°C。在添加之後，在55°C下攪拌反應物約3小時。使反應物冷卻至20°C且用4 M HCl水溶液(50 mL)處理1小時，且在室溫下攪拌所得漿液隔夜。藉由過濾分離產物(9.35 g，95%)，用水洗滌且在45°C下真空乾燥。

【0206】 中間物11：8-[(1R)-1-羥乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮之替代合成

【0207】 向反應器中裝入THF (3 L/kg，360 L)、8-乙醯基-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮(120 kg，410 mol)及甲醇鈉(2.2 kg，41 mol，0.10 eq)。抽空反應器且用氮氣再填充三次。向反應器中裝入(S)-RUCY-XylBINAP [CAS號1312713-89-5] (364 g，0.31 mol，0.00075 eq)且用THF (2 L/kg，240 L)洗滌反應器。抽空且用氮氣再填充三次。將反應器加壓至1 MPa氮氣且在40°C下攪拌反應物18小時。冷卻至25°C後，抽取樣品用於分析。若反應不完全，則用1 MPa氮氣再填充反應器且在40°C下再攪拌6小時。

【0208】 反應完成後，向反應器中裝入2-MeTHF (5 L/kg，600 L)及純化水(5 L/kg，600 L)且在25°C下攪拌30分鐘。過濾反應物且用2-MeTHF (1 L/kg，120 L)洗滌固體。靜置30分鐘。移除水層且將有機層之溶劑更換成ACN (4 L/kg，480 L)。歷時10小時冷卻至5°C，且在5°C下攪拌混合物6小時。過濾混合物，用ACN (1.52 L/kg，182 L)及正庚烷(5.0 L/kg，600 L)洗滌固體，且在45°C下真空乾燥12小時，得到標題化合物(102.7 kg，85%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.03 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.24 (dq, 1H, J = 4.2, 6.5 Hz), 5.38 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.58 (m, 3H), 7.73 (m, 4H)。

中間物12：8-[(1S)-1-氯乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮



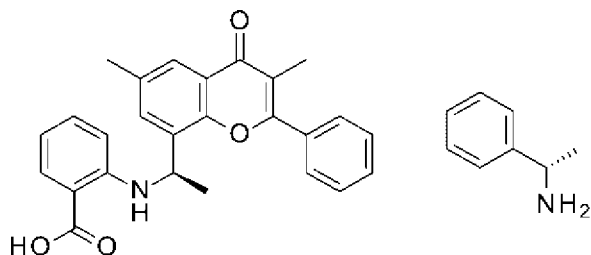
【0209】向配備有塔頂攪拌器之燒瓶中裝入8-[(1R)-1-羥乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮(20.0 g, 68.0 mmol)及環戊基甲基醚(200 mL)。添加2,4,6-三氯[1,3,5]三吡啶(12.5 g, 23.8 mmol)，接著添加DMF (7.9 mL, 102 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。用2 M NaOH水溶液(100 mL)緩慢處理反應物且攪拌10分鐘。將反應物轉移至分液漏斗中且移除有機層。用水(100 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(100 mL)稀釋有機層。在移除水層之後，用5% LiCl水溶液洗滌有機層。將有機層轉移至燒瓶中，且藉由向燒瓶中裝入200 mL IPA且濃縮至100 mL三次來用IPA交換溶劑。接著使漿液升溫至45°C且在該溫度下攪拌2小時且使其冷卻至室溫。歷時4小時經由注射泵用80 mL水處理物質且使反應物老化隔夜。產物(18.4 g, 87%)藉由過濾收集，用40 mL之1:1 IPA/水洗滌且在45°C下乾燥。

中間物12：8-[(1S)-1-氯乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮之替代性合成

向反應器中裝入2-MeTHF (5 L/kg, 480 L)及8-[(1R)-1-羥乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮(96 kg, 326.5 mol)且冷卻至10°C。向反應器中裝入1-甲醯基吡咯啶(32.4 kg, 326.5 mol, 1 eq)，且接著歷時2小時添加苯甲醯氯(91.8 kg, 653 mol, 2 eq)。使反應物升溫至25°C且攪拌18小時。反應完成後，用2-MeTHF (5 L/kg, 480 L)稀釋反應物且冷卻至15°C。緩慢添加3M NaOH水溶液(5 L/kg, 480 L)，使混合物升溫至25°C，且攪拌混合物45分鐘。在靜置30分鐘之後，移除水層。向反應器中裝入水(5 L/kg, 480 L)且攪拌15分鐘。在靜置30分鐘之後，移除水層

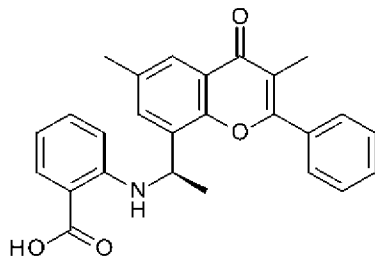
且過濾所得有機層。使濾液靜置30分鐘且再次移除水層。將所得有機溶液之溶劑更換成異丙醇(5 L/kg, 480 L)且不經進一步純化即用於下一步驟中。

中間物13：2-[[*(1R)*-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸；(*(1S)*)-1-苯乙胺



【0210】 用鄰胺基苯甲酸(2.79 g, 20.38 mmol)及三乙胺(1.38 g, 13.59 mmol)逐滴處理[*(1S)*]-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]甲磺酸酯之DCM溶液(20 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。用1M HCl水溶液(3×10 mL)及鹽水洗滌反應物。收集有機層，經MgSO₄乾燥，且濃縮至10 mL。裝入20 mL 2-甲基四氫呋喃且濃縮至10 mL。再次用2-甲基四氫呋喃進行溶劑交換，濃縮至70至80 mL且加熱至45-50°C。歷時3小時添加(*S*)- α -甲基苯甲胺(0.91 g, 7.48 mmol)。冷卻至室溫且老化隔夜。藉由過濾收集標題化合物(2.13 g, 59%)，用2-甲基四氫呋喃(2×10 mL)洗滌，且在真空下在45°C下乾燥。

【0211】 化合物A：2-[[*(1R)*-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸



【0212】 途徑1：將8-[[*(1R)*-1-胺乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-

酮(30 g, 102.3 mmol)、2-碘苯甲酸(25.36 g, 102.26 mmol)、銅(13.00 g, 204.5 mmol)及碳酸鉀(21.20 g, 153.4 mmol)之混合物懸浮於DMF (300 mL)中且在100°C下攪拌3小時。將反應物與相同量之另一反應合併，用2 M HCl水溶液將pH值調節至pH 3，用1000 mL DCM及500 mL水稀釋，過濾且分離各層。有機層用3×1000 mL鹽水洗滌，收集，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠層析用5%乙酸乙酯/石油醚至50% EtOAc/石油醚溶離來純化殘餘物。用300 mL EtOAc濕磨所得固體且藉由過濾收集。將所得固體懸浮於500 mL沸騰乙腈中且藉由過濾收集，得到呈白色固體狀之產物(33 g; 39%)。MS ES+ m/z 414 [M+H]⁺。

【0213】 途徑2：2-[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸；(1S)-1-苯乙胺(15 g)與DCM (150 mL)混合。添加1M HCl水溶液(75 mL)且攪拌混合物5分鐘。添加1M HCl水溶液(75 mL)且再次攪拌混合物5分鐘。將反應物濃縮至約45 mL。添加DCM (30 mL)及ACN (150 mL)且將混合物濃縮至約75 mL。添加ACN (150 mL)且將混合物濃縮至約120 mL。在短時間內加熱至80°C。冷卻至65°C且攪拌2小時。歷時4小時冷卻至25°C且再攪拌4小時。藉由過濾收集產物(7.50 g, 65%)且用5 mL ACN洗滌，用75 mL庚烷洗滌，且在45°C下在真空烘箱中乾燥。MS ES+ m/z 414 [M+H]⁺。

【0214】 途徑3：向燒瓶中裝入8-[(1S)-1-氯乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮(5.0 g, 16.0 mmol)及IPA (50 mL)。接著用鄰胺基苯甲酸(6.58 g, 48.0 mmol)處理反應物且用三乙胺(6.7 mL, 48.0 mmol)逐滴處理。在60°C下攪拌反應物隔夜。將反應物冷卻至室溫且添加50 mL 2-甲基四氫呋喃，且將反應物濃縮至約50 mL。用25 mL 2-甲基四氫呋喃3次交換

此溶劑。添加25 mL 2M HCl水溶液且攪拌。轉移至分液漏斗中且移除水層。剩餘有機層用2 M HCl水溶液(2×25 mL)洗滌，接著用50 mL ACN稀釋且三次濃縮至約50 mL，留下黏稠漿液。使漿液1小時內升溫至80°C，且接著在65°C下持續2小時。反應物歷時約5小時冷卻至室溫且攪拌隔夜。藉由過濾收集產物(5.19 g，79%)且用5 mL ACN洗滌，用25 mL庚烷洗滌，且在45°C下在真空烘箱中乾燥。

【0215】 途徑4：根據中間物12之替代性合成製備的8-[(1S)-1-氯乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮於異丙醇中之溶液裝入反應器且添加鄰氨基苯甲酸(111.9 kg，816.3 mol，2.5 eq)及碳酸氫鈉(41.1 kg，489.4 mol，1.5 eq)。添加異丙醇(2 L/kg，192 L)且在65°C下攪拌反應物24小時。完成後，將反應物溶劑更換成2-MeTHF (15 L/kg，1400 L)。在20°C下，添加4 M HCl水溶液(5 L/kg，480 L)且攪拌30分鐘。在靜置30分鐘之後，移除水層。將2-MeTHF (2 L/kg，192 L)及2M HCl水溶液(3 L/kg，288 L)添加至有機層且在20°C下攪拌30分鐘。在靜置30分鐘之後，移除水層。添加2-MeTHF (3 L/Kg，288 L)及水(5 L/kg，480 L)且攪拌30分鐘。在靜置30分鐘之後，移除水層。所得溶液未經純化即用於下一步驟中。[注意：量係相對於8-[(1R)-1-羥乙基]-3,6-二甲基-2-苯基-色烯-4-酮而言。]

【0216】 中間物13：2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸；(1S)-1-苯乙胺之替代性合成

【0217】 根據以上途徑4步驟，將2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸於2-MeTHF中之溶液裝入反應器中且濃縮至10 L/kg (960 L)。將混合物加熱至50°C且歷時1小時添加(S)-甲基苯

甲胺(6.72 kg，55.5 mol，0.17 eq)。在50°C下攪拌所得漿液45分鐘，且歷時2小時再添加(S)-甲基苯甲胺(303.6 mol，0.93當量)在65°C下攪拌漿液2小時之後歷時12小時冷卻至20°C。在20°C下攪拌4小時之後，過濾漿液且用1:1 2-MeTHF/正庚烷(3 L/kg，288 L)及正庚烷(3 L/kg，288 L)洗滌濕濾餅，且接著在真空下在45°C下乾燥16小時，歷經3個步驟獲得77%產率之標題化合物。

實例2

2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸形式A (「化合物A形式A」)

【0218】 根據實例1之程序獲得化合物A形式A。

【0219】 圖中1所示的化合物A形式A之XRPD圖已成功地索引化，確認實驗圖案表示單一結晶相，且單位晶胞體積與無水晶形一致。

XRPD

【0220】 所製備的形式A之樣品之特徵在於，使用CuK α 輻射之XRD圖具有下表1中所描述之繞射峰(2- θ 值)，且尤其具有位於12.1°處之峰以及一或多個選自由14.1°、16.8°、18.9°及20.7°組成之群的峰；其中繞射角之公差為0.2度。

表1. XRPD峰

峰	角(2- θ) +/- 0.2°	相對強度(最強峰之%)
1	7.8	34.7%
2	12.1	100%
3	13.7	10.2%
4	14.1	54.8%
5	16.8	14.2%
6	17.5	40.1%
7	18.2	9.8%
8	18.9	11.9%
9	19.5	20.2%

10	20.7	59.1%
11	21.2	14.1%
12	24.1	37.4%

熱分析

【0221】 根據自25°C加熱至200°C時未偵測到質量損失，確認形式A係無水的。在185°C處之尖銳吸熱峰係由形式A熔融所致。在192°C處觀測到放熱轉變，接著在211°C處觀測到吸熱事件，分別與形式C結晶及熔融一致。

實例3

2-[[**(1R)**-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸形式B（「化合物A形式B」）

【0222】 藉由在環境溫度下緩慢蒸發2-[[**(1R)**-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸於THF中之飽和溶液來製備THF溶劑合物。圖2中所示的THF溶劑合物濾液之XRPD圖已成功地索引化，確認物質為單一結晶相，表示為形式B。單位晶胞體積與單THF溶劑合物一致。

XRPD

【0223】 所製備的形式B之樣品之特徵在於，使用CuK α 輻射之XRD圖具有下表2中所描述之繞射峰(2- θ 值)，且尤其具有位於9.7°處之峰以及一或多個選自由14.9°、11.9°、17.4°及7.0°組成之群的峰；其中繞射角之公差為0.2度。

表2. XRPD峰

角(2- θ) +/- 0.2°	相對強度(最強峰之%)
7.0	6.9%
9.7	57.6%
11.9	20.4%
14.9	46.0%
17.4	30.4%

熱分析

【0224】 在以10°C/min之速率加熱時，低溫吸熱事件係由去溶劑化所致，接著有可能化合物A形式C在213°C下熔融。在TGA上，加熱時所觀測到之質量損失與0.8莫耳當量之THF一致。

實例4

2-[[**(1R)**-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸形式C (「化合物A形式C」)

【0225】 藉由在194°C下使化合物A形式A退火30分鐘產生形式C。根據XRPD索引(圖3)，確認形式C之相位純度，且單位晶胞體積與無水物質一致。

XRPD

【0226】 所製備的形式C之樣品之特徵在於，使用CuK α 輻射之XRD圖具有下表3中所描述之繞射峰(2- θ 值)，且尤其具有位於13.4°處之峰以及一或多個選自由8.5°、15.7°、10.6°及7.4°組成之群的峰；其中繞射角之公差為0.2度。

表3. XRPD峰

角(2- θ) +/- 0.2°	相對強度(最強峰之%)
7.4	3.8%
8.5	100%
10.6	2.9%
13.4	7.1%
15.7	29.0%

熱分析

【0227】 經分離之化合物A形式C之DSC展示由於熔融而在209°C下發生之吸熱事件。

實例5

2-[[**(1R)**-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸緩血酸胺鹽形式A (「化合物A緩血酸胺鹽形式A」)

【0228】藉由將2-[[**(1R)**-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸(2.4 g，5.80 mmol)及參(羥甲基)胺基甲烷(714.5 mg，5.90 mmol)溶解於4:1 THF:MeOH (15.9 mL)中且同時在60°C下以850 rpm攪拌來製備化合物A緩血酸胺鹽形式A。在攪拌的同時，在60°C下歷時12小時添加庚烷(15.8 mL)。使漿液歷時4小時冷卻至10°C，接著在10°C下攪拌隔夜。在真空下在Whatman紙上分離固體產物，得到標題化合物(1.72 g，88%產率)。

對掌性增強

【0229】化合物A緩血酸胺鹽形式A之產生及分離實現(R)-鏡像異構體相對於游離酸(R)-鏡像異構體含量之對掌性增強。游離酸起始物質之HPLC顯示96.6%之(R)-鏡像異構體及3.4%之(S)-鏡像異構體。結晶緩血酸胺鹽之HPLC顯示>99.9%之(R)-鏡像異構體。

XRPD

【0230】所製備的結晶緩血酸胺鹽之樣品之特徵在於，使用CuKα輻射之XRD圖(圖4)具有下表4中所描述之繞射峰(2-θ值)，且尤其具有位於6.4°處之峰以及一或多個選自由8.4°、10.9°、16.9°及22.1°組成之群的峰；其中繞射角之公差為0.2度。

表4. XRPD峰

峰	角(2-θ°) +/- 0.2°	相對強度(最強峰之%)
1	6.4	100%
2	8.4	15.3%
3	10.9	23.7%
4	11.8	8.6%
5	13.0	8.2%

6	16.5	9.4%
7	16.9	13.2%
8	22.1	22.4%
9	23.0	11.3%
10	24.9	11.2%

熱分析

【0231】 根據加熱至200℃時偵測到可忽略的質量損失，確認化合物A緩血酸胺鹽形式A係無水的。DSC分析顯示由於形式A轉化成形式D而在68℃ (起點)下發生之小型吸熱事件。藉由連續加熱，在203℃ (起點)下觀測到吸熱事件，其與形式D之熔融一致。

單晶結構分析

【0232】 選擇適合之單晶且藉由單晶體X射線繞射測定法分析。測定化合物A緩血酸胺鹽形式A之單晶結構以確認分子結構及絕對組態。經測定，結構為由一個化合物A陰離子及一個緩血酸胺陽離子在不對稱單元中構成的無水晶形。根據晶體結構測定絕對結構且發現分子以R組態鍵結。

固態NMR

【0233】 藉由固態NMR來表徵所製備的化合物A緩血酸胺鹽形式A之樣品。¹³C固態NMR (100.6 MHz) δ 179.0、158.7、151.7、149.7、136.3、134.7、132.9、129.3、127.4、125.2、121.7、117.0、115.5、115.2、110.4、64.1、63.2、45.3、22.6、20.3、11.6 ppm。

替代性實例5

2-[[*(1R)*-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸緩血酸胺鹽形式A (「化合物A緩血酸胺鹽形式A」)

【0234】 在25℃下，向反應器中裝入2-MeTHF (10 L/kg)、2-[[*(1R)*-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸；

(1S)-1-苯乙胺及2N HCl水溶液(4 L/kg)。攪拌所得雙相混合物30分鐘，使其靜置30分鐘，且接著移除水層。將2N HCl水溶液(4 L/kg)添加至有機層中，攪拌30分鐘，且接著使其靜置30分鐘。移除水層且將水(4 L/kg)添加至有機層中。在攪拌30分鐘之後，使混合物靜置30分鐘且移除水層。將所得有機層之溶劑更換成THF (1.93 L/kg)。添加MeOH (1.93 L/kg)，接著添加胺基參(羥甲基)甲烷(0.95當量)。將溶液加熱至40°C，精緻過濾(0.22 μm過濾器)，且老化30分鐘，添加正庚烷(1.29 L/kg)且將結晶體種晶(2.5 wt%)且老化30分鐘。在40°C下，歷時8小時添加正庚烷(3.24 L/kg)。歷時4小時再添加正庚烷(3.24 L/kg)。所得漿液歷時5小時冷卻至10°C且在10°C下攪拌4小時。過濾漿液且相繼用1:2 (1:1 THF/MeOH):正庚烷(3.8 L/kg)及正庚烷(3.8 L/kg)洗滌濕濾餅。在50°C下在真空下乾燥濕濾餅，得到標題化合物，87%產率。在Hosokawa Alpine 160 UPZ針磨機中針磨固體，獲得粒徑小於20微米之材料。關於4批2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸緩血酸胺鹽形式A之粒徑分析記錄，參見表8。

表8. D90量測

材料批次	D90量測(微米)
A	18
B	19
C	19
D	22

實例6

2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸緩血酸胺鹽形式C (「化合物A緩血酸胺鹽形式C」)

【0235】 藉由將參(羥甲基)胺基甲烷(>1 eq)溶解於水(0.5-1.7 mL)及丙酮(0.1-0.2 mL)或約3:1之水:丙酮(0.6 mL)中，接著添加化合物A形式A

(30-100 mg)來製備晶種材料。若所得漿液難以攪動，則添加額外丙酮。在室溫下攪拌樣品數小時或隔夜。懸浮液在室溫下離心5分鐘且在室溫下乾燥隔夜，得到呈單水合物形式之與化合物A緩血酸胺鹽形式C一致的固體。

【0236】藉由將約3:1之丙酮:水(16.5 mL)與化合物A緩血酸胺鹽形式A (4.93 g，經研磨)組合來製備化合物A緩血酸胺鹽形式C。在室溫下攪拌(750 rpm)混合物5分鐘。將晶種材料(化合物A緩血酸胺鹽形式C單水合物，45 mg)添加至懸浮液中，在室溫下攪拌(750 rpm)混合物隔夜且在相同先前條件下攪拌樣品隔夜。懸浮液在室溫下離心5分鐘，得到呈單水合物形式之與化合物A緩血酸胺鹽形式C一致的固體。

XRPD

【0237】所製備的化合物A緩血酸胺鹽形式C之樣品之特徵在於，使用CuK α 輻射之XRD圖(圖5)具有下表5中所描述之繞射峰(2- θ 值)，且尤其具有位於15.9°處之峰以及一或多個選自由10.6°、17.4°、13.2°及14.5°組成之群的峰；其中繞射角之公差為0.2度。

表5. XRPD峰

角(2- θ) +/- 0.2°	相對強度(最強峰之%)
10.6	98.2%
13.2	29.6%
14.5	41.8%
15.9	29.6%
17.4	50.0%

熱分析

【0238】在熱分析時，形式C去溶劑化係由3.1%之重量損失指示，此與單水合物形式之理論值3.4%一致。

實例7

2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸緩血酸胺鹽形式D (「化合物A緩血酸胺鹽形式D」)

【0239】藉由將化合物A緩血酸胺鹽形式A分配至平板XRPD樣品固持器上且加熱至150°C來製備化合物A緩血酸胺鹽形式D。在加熱期間發生形式A至形式D之轉化。

XRPD

【0240】僅原位觀測到形式D (VT-XRPD)。經由XRPD發現，嘗試經由高溫退火產生形式D引起產生了形式A，表明向形式A之轉化在室溫下在數分鐘內發生。

【0241】在VT-XRPD上在150°C下收集之形式D之XRPD圖(圖6)已成功索引化，確認實驗圖案表示單一結晶相之實驗圖案。化合物A緩血酸胺鹽形式D之特徵在於，使用CuK α 輻射之XRD圖具有下表6中所描述之繞射峰(2- θ 值)，且尤其具有位於11.1°處之峰以及一或多個選自由12.6°、17.1°、6.3°及18.9°組成之群的峰；其中繞射角之公差為0.2度。

表6. XRPD峰

角(2- θ) +/- 0.2°	相對強度(最強峰之%)
6.3	100%
11.1	43.3%
12.6	13.1%
17.1	39.6%
18.9	6.1%

實例8

2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸特丁胺鹽形式A (「化合物A特丁胺鹽形式A」)

【0242】使2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸(0.752 g，1.82 mmol)懸浮於丙酮(30 mL)中，同時在55°C

下以500 rpm攪拌。添加三級丁胺(0.220 mL，2.09 mmol)。添加丙酮(5 mL)以稀釋所得漿液。在55°C下以450 rpm攪拌漿液45分鐘，冷卻至室溫，且在真空下在Whatman紙上分離，得到標題化合物(0.849 g，96%產率)。

XRPD

【0243】 所製備的結晶特丁胺鹽之樣品之特徵在於，使用CuK α 輻射之XRD圖(圖7)具有下表7中所描述之繞射峰(2- θ 值)，且尤其具有位於11.1°處之峰以及一或多個選自由10.5°、15.2°、18.0°及19.3°組成之群的峰；其中繞射角之公差為0.2度。

表7. XRPD峰

峰	角(2- θ) +/- 0.2°	相對強度(最強峰之%)
1	6.5	6.9%
2	10.5	39.9%
3	11.1	100%
4	15.2	14.4%
5	15.9	61.8%
6	17.6	15.8%
7	18.0	33.1%
8	19.3	19.5%
9	21.5	28.0%
10	22.2	11.2%
11	22.7	22.5%
12	26.3	19.7%

固態NMR

【0244】 藉由固態NMR來表徵所製備的化合物A特丁胺鹽形式A之樣品。¹³C固態NMR (100.6 MHz) δ 177.4、174.8、159.8、151.7、149.5、134.0、132.6、130.7、130.3、129.0、128.1、123.1、122.4、119.4、116.8、115.9、112.3、53.0、47.5、27.4、23.3、21.3、11.3 ppm。

實例9

基於活體外細胞之PI3K- α 激酶(PIK3CA)活性之分析

【0245】 為量測化合物A對活體外癌細胞中PI3K α H1047R信號傳導之抑制作用，向未添加血清之MDA-MB-453細胞投與濃度增加之抑制劑。處理3小時之後，將細胞溶解且使用SureFire® Ultra®分析(PerkinElmer，目錄號ALSUR-PAKT-B50K)監測磷酸化-AKT Ser473。

【0246】 MDA-MB-453 (ATCC-HTB-131)細胞株係獲自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection) (Manassas, VA)。將細胞保持在杜氏改良型伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Media, DMEM; Gibco 11965-092)中，其補充有10%熱不活化胎牛血清(FBS HI, Gibco 10082-147)、1X非必需胺基酸(NEAA, Gibco 11140-050)及1 mM丙酮酸鈉(Gibco 11360-070)。將培養物在37°C下在5% CO₂/95%空氣中保持於含濕氣培育箱中。

【0247】 為了在0% FBS中測試化合物，將MDA-MB-453細胞以 1.5×10^4 個細胞/孔之密度接種於白色384孔盤中之20 μ l具有1X NEAA、1 mM丙酮酸鈉及1 μ g/mL人類胰島素(Sigma I9278)之最低必需培養基(MEM)分析培養基中。將溶解於含10 mM儲備溶液之DMSO中的化合物在DMSO中以1:3連續稀釋，以產生10點稀釋系列，且使用聲波液體處置器系統(Echo 550系列液體處置器, Labcyte)塗鋪。接著在具有1X NEAA及1 mM丙酮酸鈉之MEM中製備5X中間化合物稀釋盤(於1.5% DMSO中之150 μ M起始化合物濃度)。將5 μ l之中間連續稀釋化合物添加至細胞盤中直至於0.3% DMSO中之最終濃度範圍為30 mM至0.0015 mM。單獨的0.3% DMSO用於建立最大(MAX)信號，且使用最終濃度為1 μ M之GDC-

0032作為最小(MIN)信號的參考化合物。在處理3小時之後，移出培養基，且使細胞在室溫下，在震盪下在10 μL之1X SureFire溶解緩衝液中溶解10分鐘。藉由在合併之反應緩衝液1及反應緩衝液2中將活化緩衝液稀釋25倍來製備受體混合物(反應緩衝液1 + 反應緩衝液2 + 活化緩衝液 + SureFire Ultra受體珠粒)。將受體珠粒在合併之反應緩衝液中稀釋50倍。將5 μL之受體混合物添加至各孔，將盤密封且用箔片覆蓋且在室溫下培育1小時。藉由在稀釋緩衝液中將供體珠粒稀釋50倍來製備供體混合物(稀釋緩衝液+ SureFire Ultra供體珠粒)。將5 μL供體混合物添加至各孔，且將盤密封且用箔片覆蓋且在室溫下於暗處培育1小時。使用標準AlphaLisa設定，在來自Biotek之Neo2盤式讀取器儀器上讀取各盤。

【0248】 一式兩份地測試化合物且使用各化合物濃度下之平均抑制%來產生單一劑量反應曲線。使用Genedata-Screener工具處理資料。相對IC₅₀值係使用冷光單位，藉由計算相對於盤內「MIN」(GDC-0032參考對照)及「MAX」(DMSO)對照的抑制百分比來測定。使用4參數非線性對數方程式(四參數對數濃度-反應曲線)分析資料：

$$Y = \text{最低值} + [(\text{最高值} - \text{最低值}) / (1 + (X / IC_{50})^{\text{斜率}})]$$

其中Y =抑制%，X =抑制劑之濃度，最低值=藉由曲線擬合獲得之y之最小值，最高值=藉由曲線擬合獲得之y之最大值，且斜率 = IC₅₀處之曲線的斜度。

$$\% \text{抑制}\% = [(X \text{處之信號} - \text{中值Min}) / (\text{中值Max} - \text{中值Min})] \times 100$$

IC₅₀：使既定反應(配位體結合、酶反應)降低50%之化合物的濃度。
相對IC₅₀：提供化合物之最大反應之一半的濃度。

【0249】 經測定，化合物A之IC₅₀值為6.83奈莫耳。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸之緩血酸胺鹽(tromethamine salt)。

【請求項2】

如請求項1之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 2θ 處具有至少一個峰。

【請求項3】

如請求項1之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 2θ 處具有峰且在選自 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 2θ 處具有至少一個峰。

【請求項4】

如請求項1之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 2θ 處具有峰且在 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 2θ 處具有峰。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之緩血酸胺鹽，其中 ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含至少一個以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該峰係選自：179.0、158.7、151.7、149.7、136.3、134.7、132.9、129.3、127.4、125.2、121.7、117.0、115.5、115.2、110.4、64.1、63.2、45.3、22.6、20.3及11.6 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之緩血酸胺鹽，其中 ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該等峰係位於：179.0、129.3、63.2、20.3及11.6 ppm (分別 ± 0.2 ppm)。

【請求項7】

如請求項1之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角2- θ 處具有至少一個峰。

【請求項8】

如請求項1之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角2- θ 處具有峰且在選自 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角2- θ 處具有至少一個峰。

【請求項9】

如請求項1之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角2- θ 處具有峰。

【請求項10】

如請求項1之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角2- θ 處具有至少一個峰。

【請求項11】

如請求項1之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角2- θ 處具有峰且在選自 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、

$6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【請求項12】

如請求項1之緩血酸胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $6.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【請求項13】

一種2-[[$(1R)$ -1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸之特丁胺鹽(erbumine salt)。

【請求項14】

如請求項13之特丁胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【請求項15】

如請求項13之特丁胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在選自 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少一個峰。

【請求項16】

如請求項13之特丁胺鹽，其中使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰且在 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有峰。

【請求項17】

如請求項13至16中任一項之特丁胺鹽，其中 ^{13}C 固態NMR (100.6

MHz)光譜包含至少一個以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該峰係選自：177.4、174.8、159.8、151.7、149.5、134.0、132.6、130.7、130.3、129.0、128.1、123.1、122.4、119.4、116.8、115.9、112.3、53.0、47.5、27.4、23.3、21.3及11.3 ppm (分別 $\pm$ 0.2 ppm)。

【請求項18】

如請求項13至16中任一項之特丁胺鹽，其中 ^{13}C 固態NMR (100.6 MHz)光譜包含以甘胺酸為參考(在176.5 ppm處之外部參考)之峰，該等峰係位於：177.4、132.6、27.4、21.3及11.3 ppm (分別 $\pm$ 0.2 ppm)。

【請求項19】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至12中任一項之緩血酸胺鹽或如請求項13至18中任一項之特丁胺鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項20】

一種如請求項1至12中任一項之緩血酸胺鹽、如請求項13至18中任一項之特丁胺鹽或如請求項19之醫藥組合物用於製備醫藥品之用途，其中該醫藥品係用於抑制磷酸肌醇3-激酶(PI3K)。

【請求項21】

一種如請求項1至12中任一項之緩血酸胺鹽、如請求項13至18中任一項之特丁胺鹽或如請求項19之醫藥組合物用於製備醫藥品之用途，其中該醫藥品係用於治療與突變型磷酸肌醇3-激酶(PI3K)相關之疾病。

【請求項22】

如請求項20或請求項21之用途，其中該PI3K係PI3K α 。

【請求項23】

如請求項20或請求項21之用途，其中該PI3K具有H1047R突變。

【請求項24】

如請求項21之用途，其中該疾病係癌症。

【請求項25】

如請求項24之用途，其中該癌症係子宮內膜癌、胃癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤、結腸直腸癌、肺癌、卵巢癌、皮膚癌、頭頸癌、乳癌、腦癌或前列腺癌。

【請求項26】

如請求項24之用途，其中該癌症係乳癌。

【請求項27】

如請求項24之用途，其中該癌症係激素受體-陽性(HR+)、人類表皮生長因子受體2-陰性(HER2-)晚期或轉移性乳癌。

【請求項28】

如請求項21之用途，其中該疾病係CLOVES症候群(先天性脂瘤性過度生長、血管畸形、表皮痣、脊柱側凸/骨骼及脊髓症候群)或PIK3CA相關之過度生長症候群(PROs)。

【請求項29】

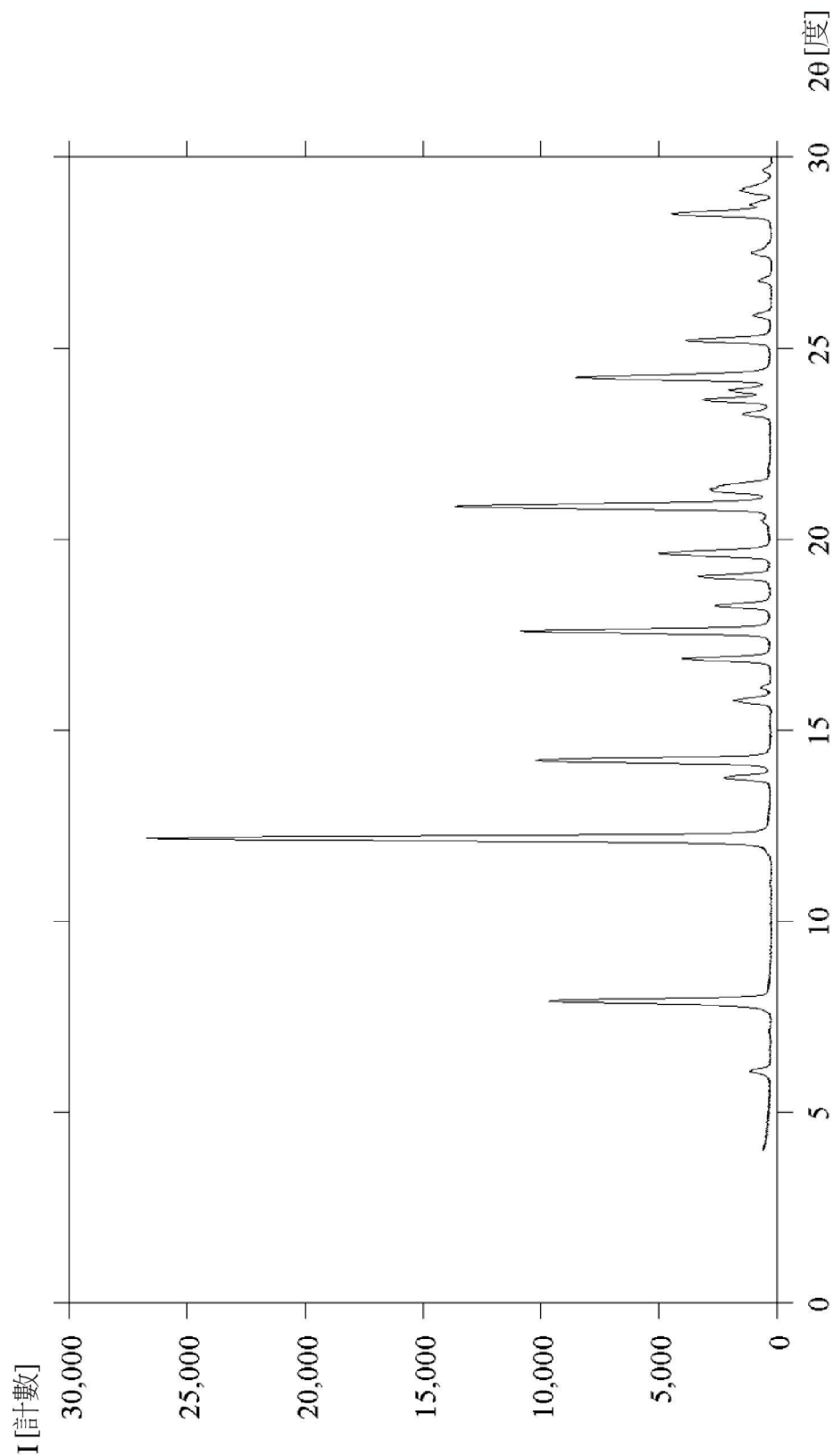
一種結晶2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸，其特徵在於：使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自 $7.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角2- θ 處具有至少二個峰。

【請求項30】

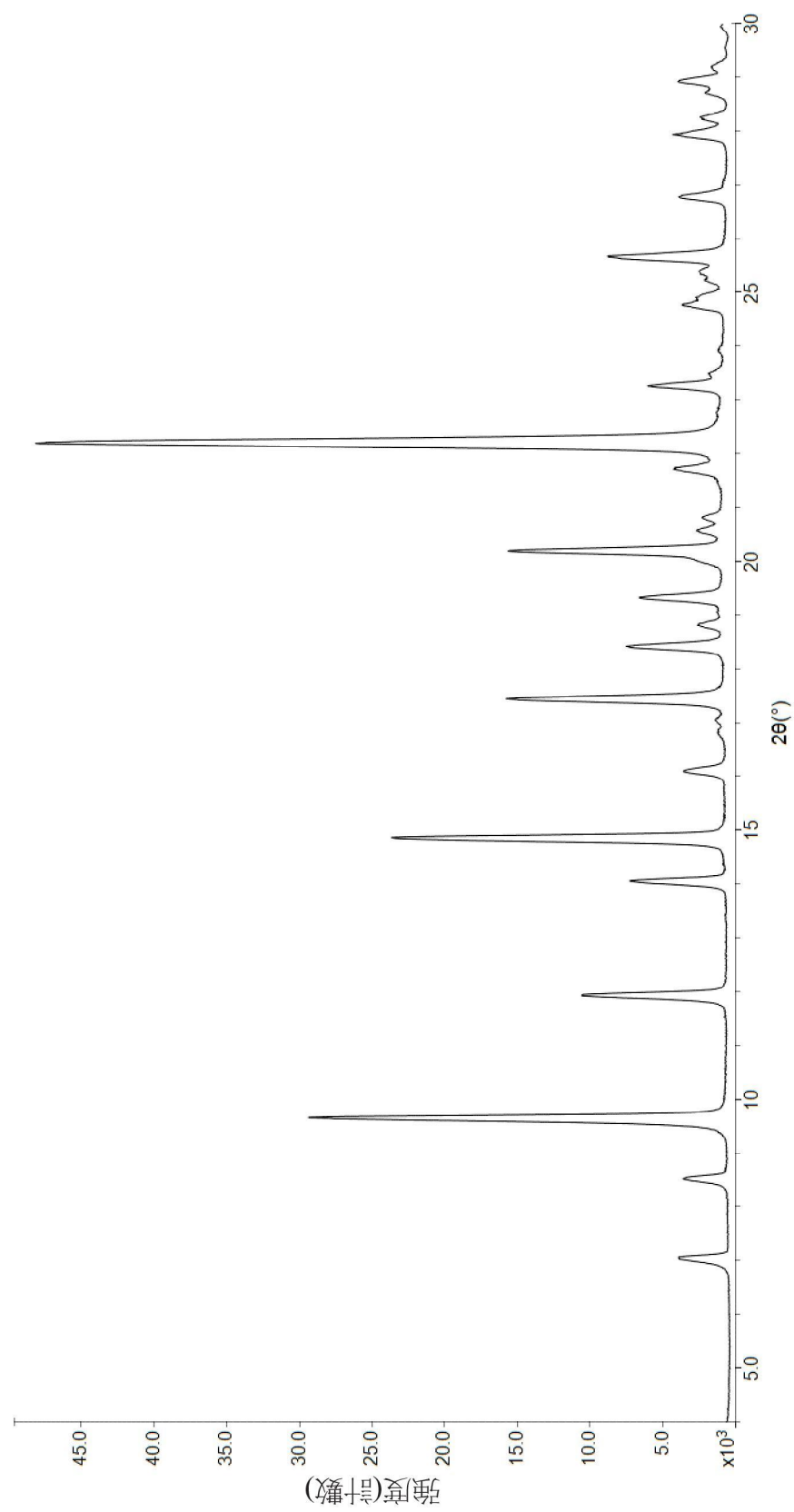
一種結晶2-[[[(1R)-1-(3,6-二甲基-4-側氧基-2-苯基-色烯-8-基)乙基]胺基]苯甲酸，其特徵在於：使用CuK α 輻射之X射線粉末繞射圖在選自

$7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 之繞射角 $2-\theta$ 處具有至少二個峰。

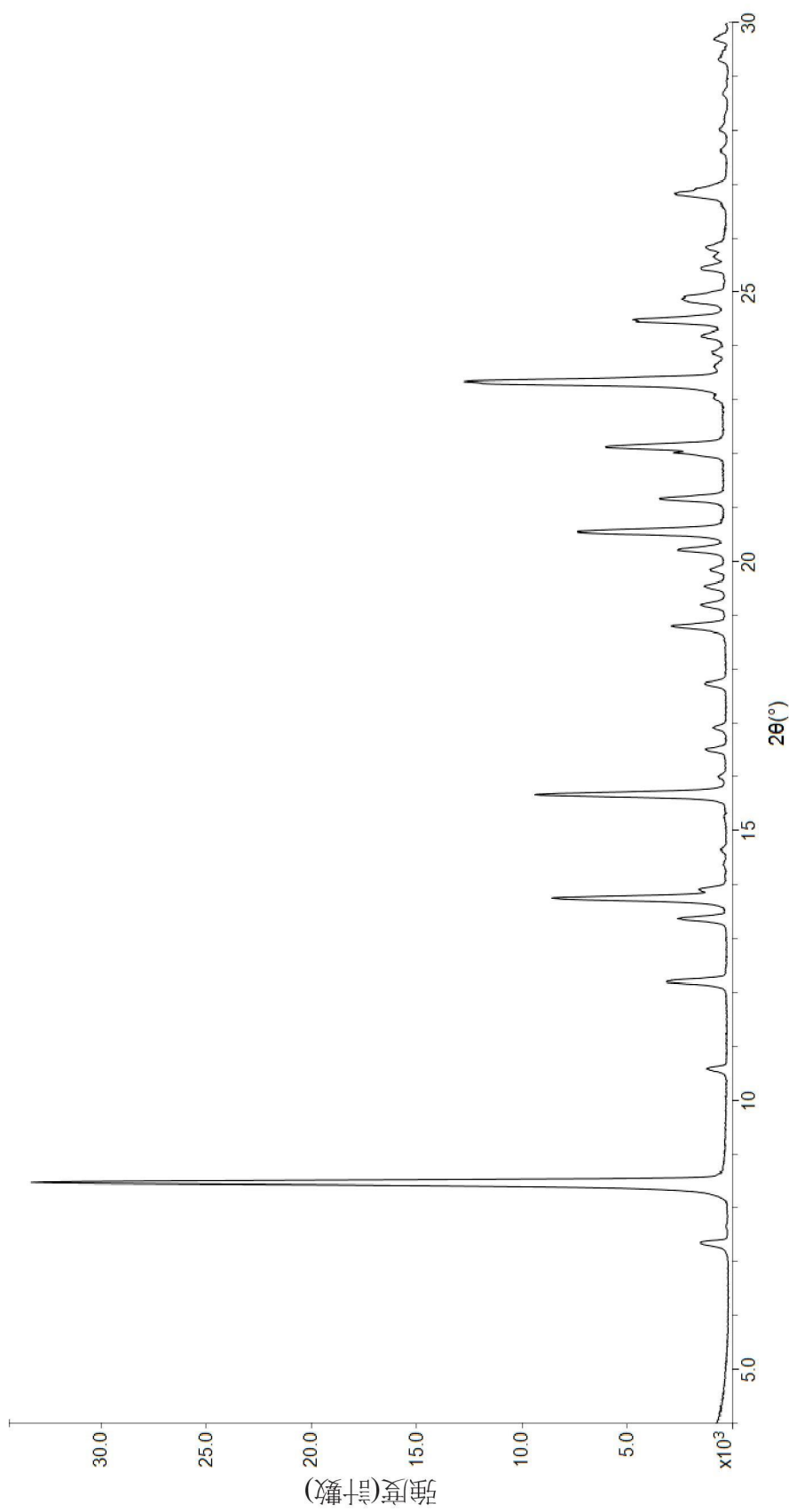
【發明圖式】



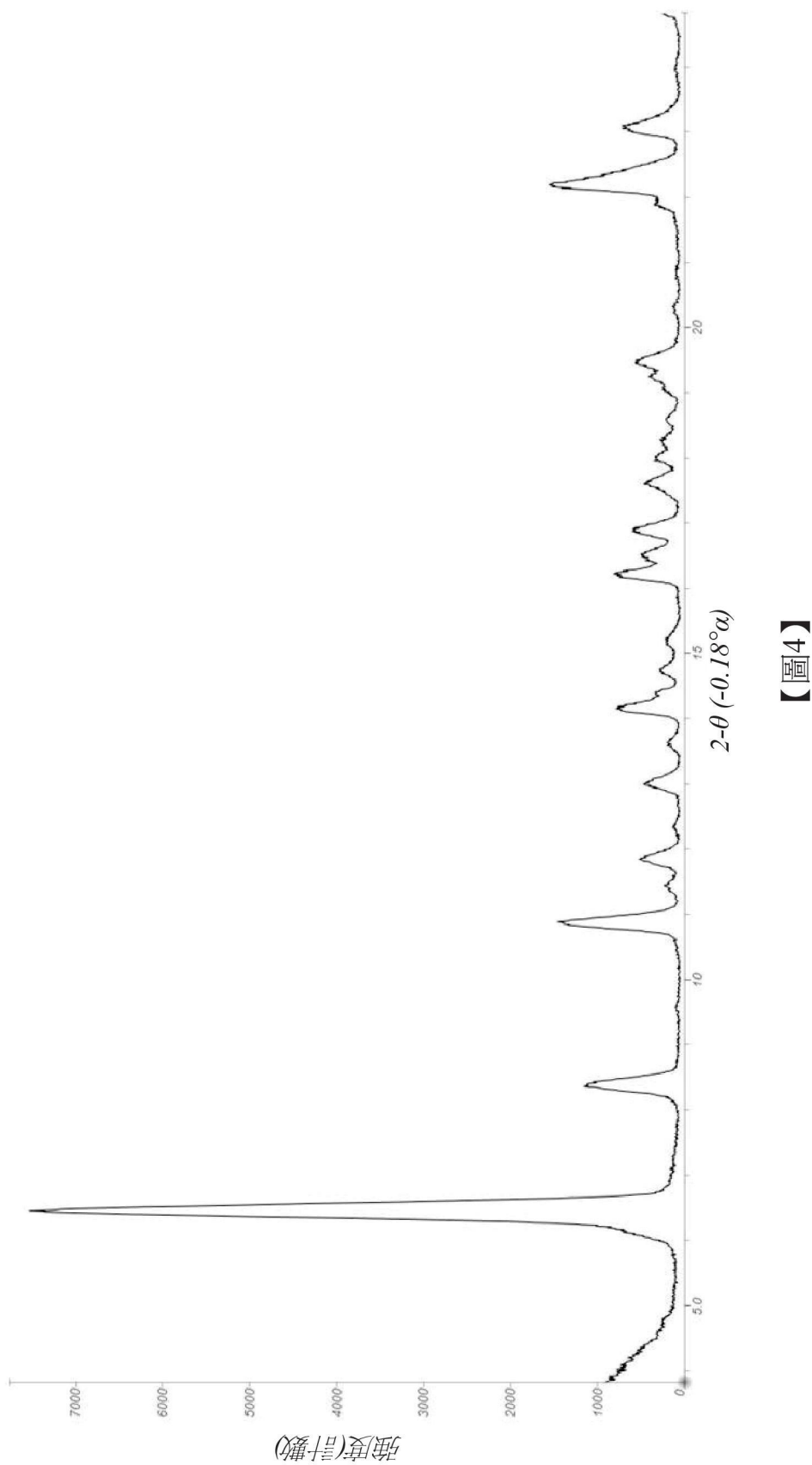
【圖1】



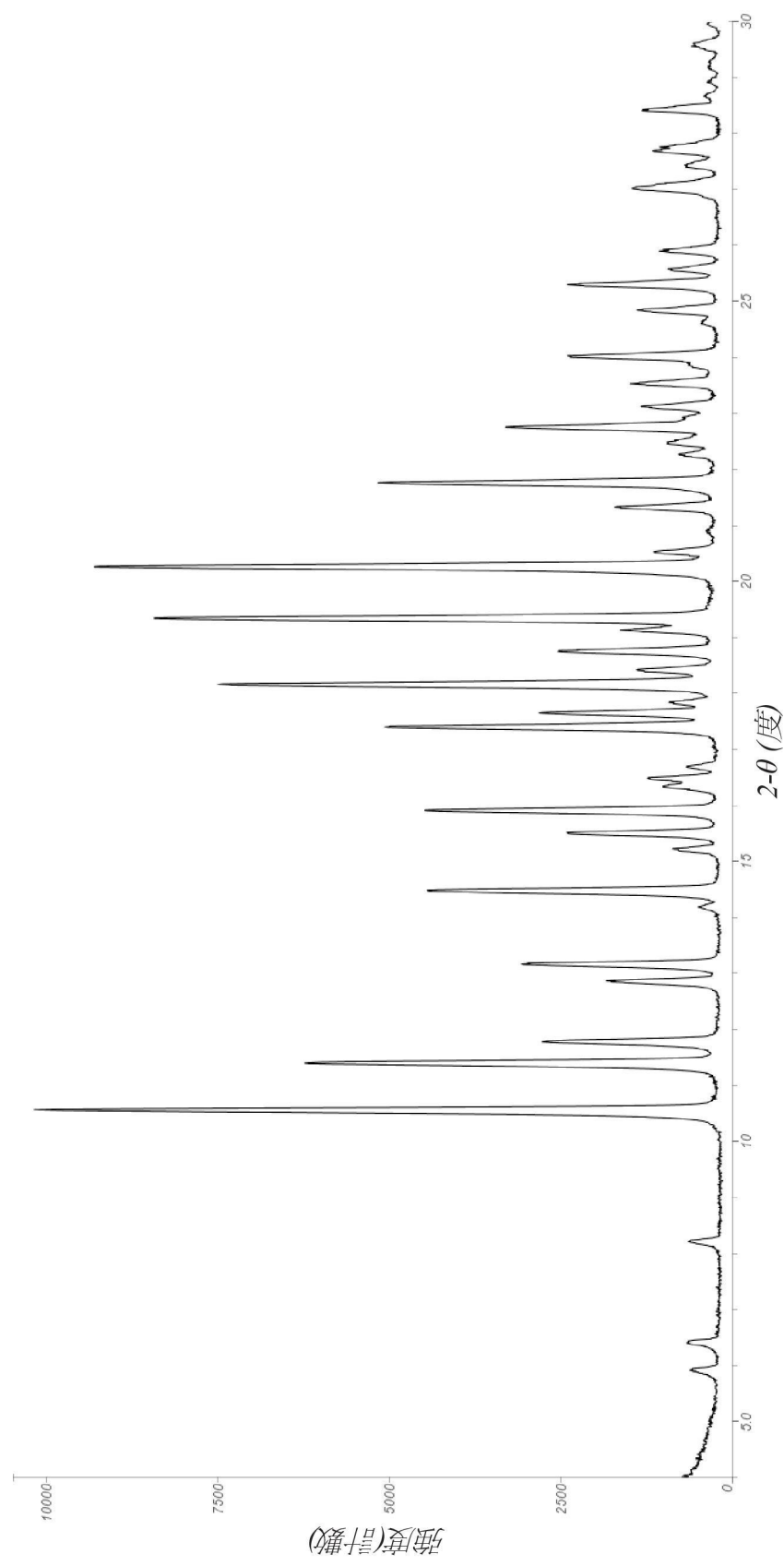
【圖2】



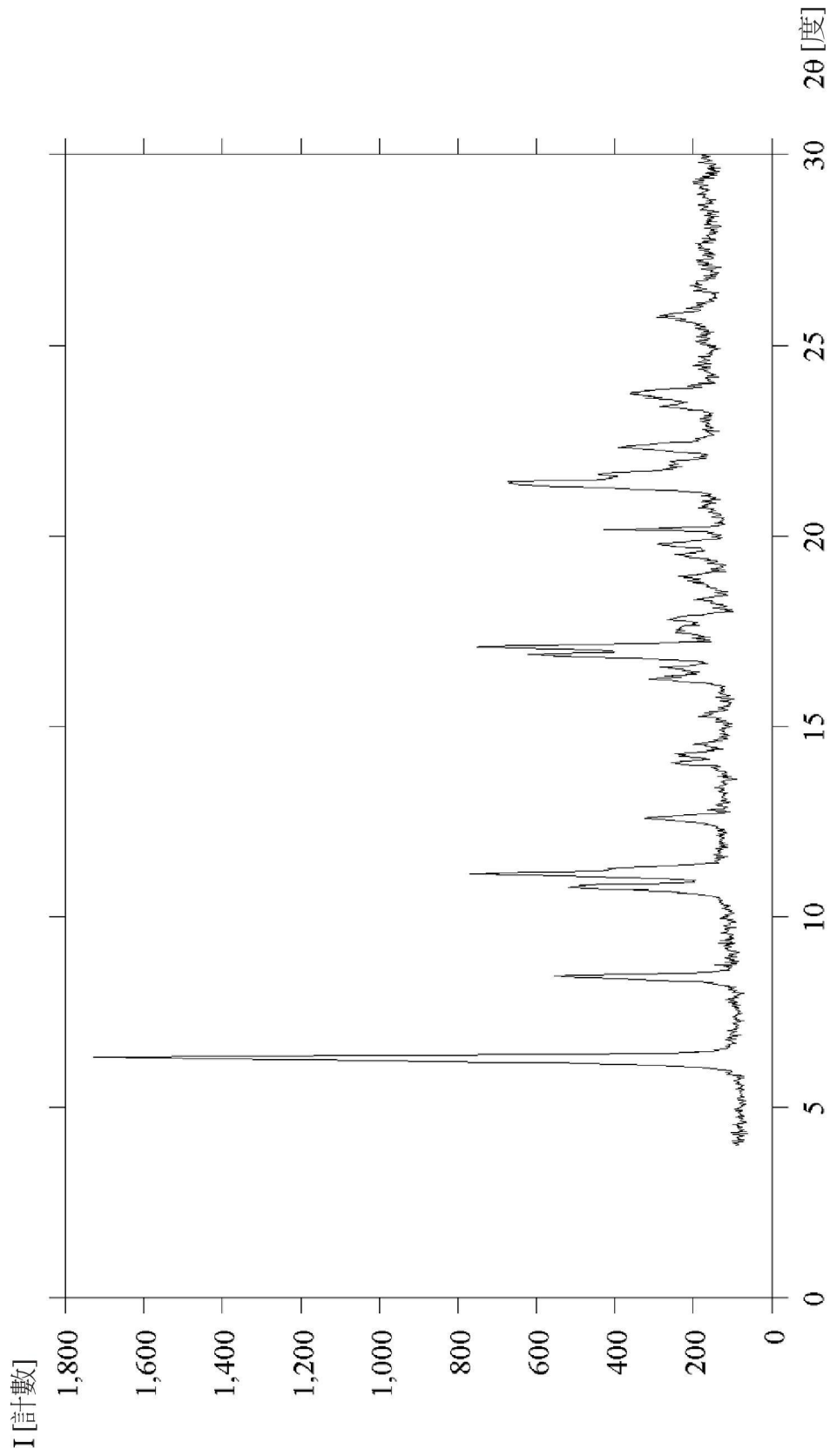
【圖3】



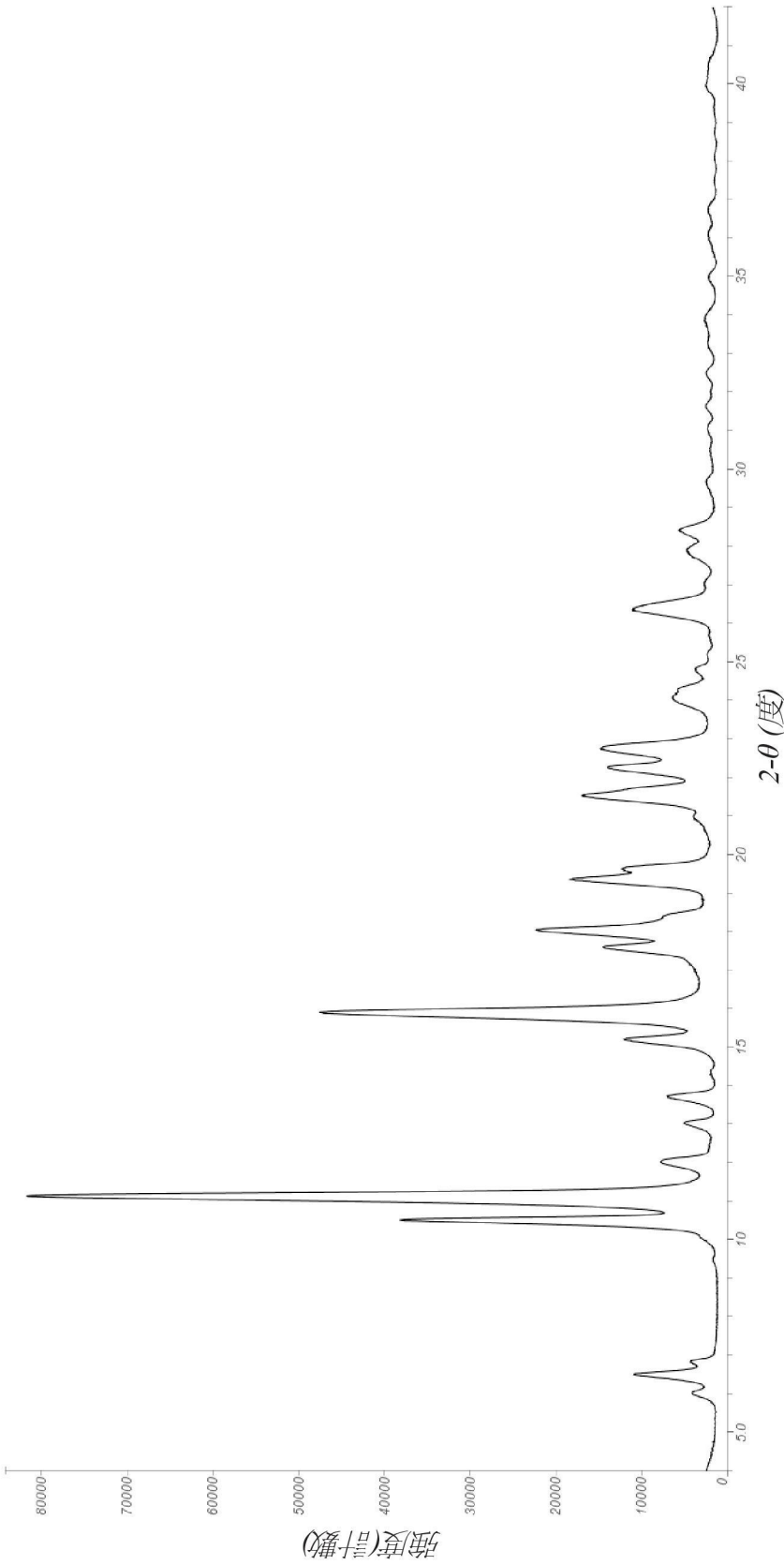
【圖4】



【圖5】



【圖6】



【圖7】