



(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 201738247 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：106106735

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D495/04 (2006.01)

C07D309/10 (2006.01)

C07C49/303 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P17/10 (2006.01)

(30)優先權：2016/03/02 美國

62/302,755

2016/03/03 美國

62/303,237

(71)申請人：基利阿波羅有限責任公司(美國) GILEAD APOLLO, LLC (US)

美國

(72)發明人：亞歷山大 凱蒂 ALEXANDER, KATY (GB)；阿米迪歐 約翰 C 二世 AMEDIO, JOHN C., JR. (US)；卡林姆西茲 希爾庫克 CALIMSIZ, SELCUK (CA)；捷爾 麥克 GEIER, MICHAEL (CA)；哈瑞瑪 吉瑞狄恩 C HARRIMAN, GERALDINE C. (US)；胡四軍 HU, SIJUN (CN)；羅森 約翰 P LAWSON, JON P. (US)；摩利森 亨利 MORRISON, HENRY (US)；薩波潤 凱爾 SABOURIN, KYLE (CA)；史考特 馬克 E SCOTT, MARK E. (CA)；伐爾蓋斯 梵摩 VARGHESE, VIMAL (IN)；伐利亞 庫諾 阿爾梵德 VARIA, KUNAL ARVIND (IN)；楊曉偉 YANG, XIAOWEI (CN)；王 筱亭 WANG, XIAOTIN (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：40 共 253 頁

(54)名稱

噻吩并嘧啶二酮 ACC 抑制劑之固體型式及其製造方法

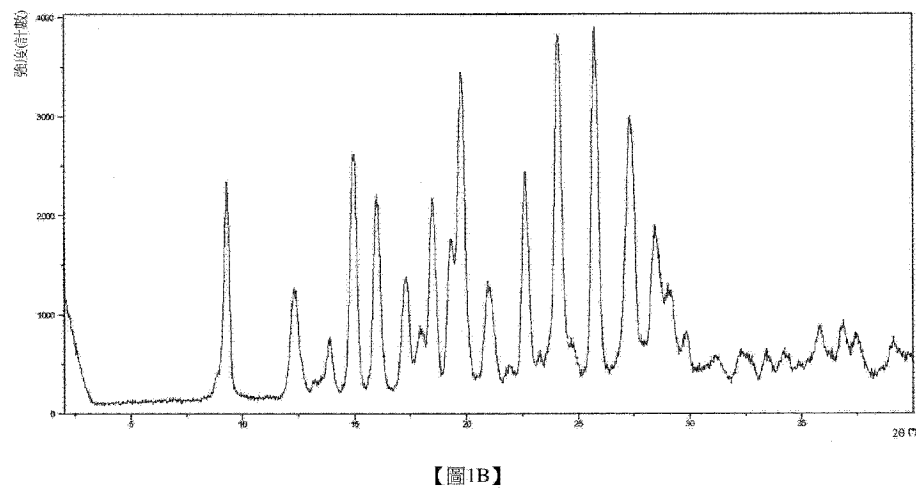
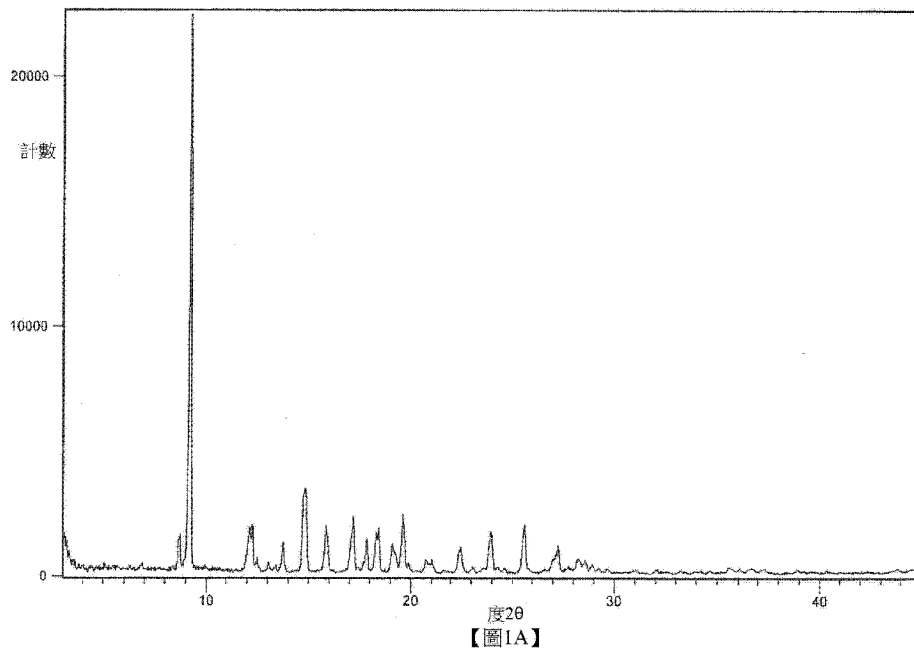
SOLID FORMS OF A THIENOPYRIMIDINEDIONE ACC INHIBITOR AND METHODS FOR PRODUCTION THEREOF

(57)摘要

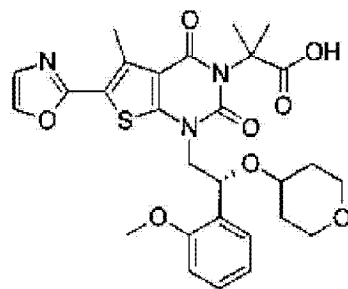
本發明提供適用作乙醯 CoA 羧化酶(ACC)之抑制劑之化合物的固體型式、其組合物、製造其等之方法及使用其等治療 ACC 介導之疾病之方法。

The present invention provides solid forms of compounds useful as inhibitors of Acetyl CoA Carboxylase (ACC), compositions thereof, methods of producing the same, and methods of using the same in the treatment of ACC-mediated diseases.

指定代表圖：



特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

噻吩并嘧啶二酮ACC抑制劑之固體型式及其製造方法

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF A THIENOPYRIMIDINEDIONE ACC
INHIBITOR AND METHODS FOR PRODUCTION THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

肥胖是非常常見的健康危機。藉由每個成人所損失之生活品質調整後存活年數(quality-adjusted life-year)量測之肥胖的健康負擔已經超過吸煙的健康負擔，成為最嚴重的可預防死因。在美國，約34%之成人患有肥胖，1999年為31%而在1960年至1980年期間為約15%。肥胖使來自所有年齡段及所有種族及民族之男性及女性之所有病因的死亡率增加。肥胖亦導致顯著降低生活品質之社交汙名化及歧視。源自肥胖之慢性病使美國經濟在體重相關醫療費用中花費超過1500億美元。此外，約一半的肥胖人群及25%之一般人群患有代謝症候群，一種與腹部肥胖、高血壓、血漿三酸甘油酯升高、HDL膽固醇降低及胰島素抗性相關聯之病狀，其增加2型糖尿病(T2DM)、中風及冠心病之風險。[Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9: 267, 2005]。

飲食及運動(甚至當與當前藥物治療相結合使用時)不提供長期健康效益所需之可持續體重損失。目前在美國，僅有少數抗肥胖藥物經核准：脂肪吸收抑制劑奧利司他(orlistat，Xenical[®])、5-HT_{2C}拮抗劑氯卡色林(lorcaserin，Belviq[®])及組合療法芬特明/托吡酯(phentermine/topiramate，

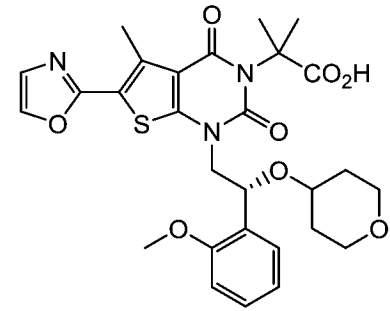
Qsymia[®])。不幸地，不良療效及無吸引力的胃腸副作用限制了奧利司他的用途。手術可係有效的但限於具有極高身體質量指數(BMI)的患者，且手術的低通量使此型式之影響限於約每年20萬患者。臨床開發中之大多數減肥藥係設計用於通過CNS中的中樞作用來減少卡路里攝入量(例如，食慾抑制劑及飽感劑)。然而，FDA對CNS-活性劑採取不利立場，歸因於其等之溫和療效及觀測到/潛在的副作用特性。

持續並加重的肥胖問題及目前缺少用於治療其之安全且有效的藥物，突顯急需新穎藥物來治療此病狀及其內在病因。

另一持續問題為缺乏具有對抗廣譜真菌病原體之活性的抗真菌藥。通常，指定的抗真菌藥將具有對抗一種真菌種類之活性但缺乏對抗其他(甚至緊密相關)種類之活性，諸如白色念珠菌(*Candida albicans*)、克魯斯假絲酵母(*Candida krusei*)及近平滑假絲酵母(*Candida parapsilosis*)。

【發明內容】

化合物(R)-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫嚟吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(本文指定為化合物1)具有下式：



化合物1。

本發明係關於化合物1之多種結晶型式、製備化合物1及其多種型式之方法及使用該等型式之方法。

化合物1亦提供於本文中進一步描述為以下之型式：「化合物1型式I」、「化合物1型式II」、「化合物1型式III」、「化合物1型式IV」、「化合物1型式V」、「化合物1型式VI」、「化合物1型式VII」、「化合物1型式VIII」及「非晶型化合物1」。

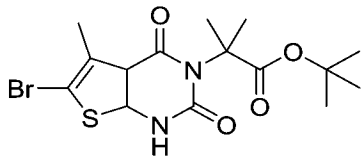
化合物1之其他結晶型式係於本文中進一步描述。

在一些實施例中，化合物1之結晶型式可包括化合物1之鹽、共結晶體、溶劑合物或水合物。

在一些實施例中，化合物1之結晶型式可包括化合物1之鹽。在一些實施例中，化合物1提供於本文中進一步描述為以下之型式：「化合物1鈉型式I」、「化合物1鈉型式II」、「化合物1鈣型式I」、「化合物1鎂型式I」、「化合物1二乙醇胺型式I」及「化合物1哌嗪型式I」。

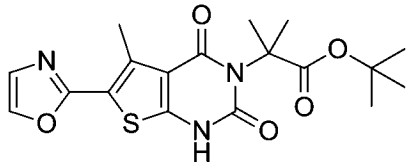
一些實施例提供製備化合物1或其鹽或共結晶體之方法，其包括：

(a)使化合物**G-2-a**：



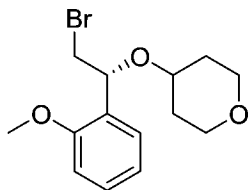
G-2-a

與噁唑在足以形成化合物**G-9-a**之條件下接觸：



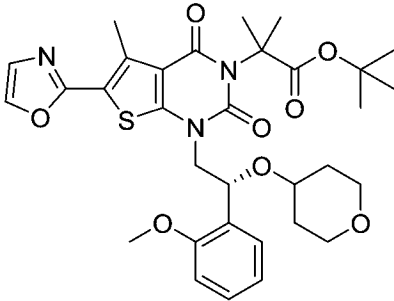
G-9-a

(b)使化合物**G-9-a**與化合物**(R)-G-1-a**：



(R)-G-1-a

在足以形成化合物**G-4-a**之條件下接觸：



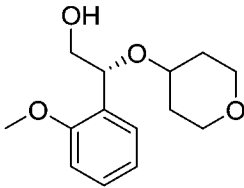
G-4-a

及

(c)在足以形成化合物**1**之條件下水解化合物**G-4-a**。

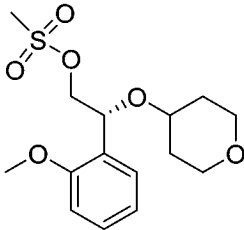
一些實施例提供製備化合物**1**或其鹽或共結晶體之方法，其包括：

(a)使化合物**(R)-G-5-a**或其氧陰離子：



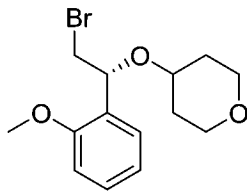
(R)-G-5-a

與磺醯化試劑在足以形成化合物**(R)-G-6-a**之條件下接觸：



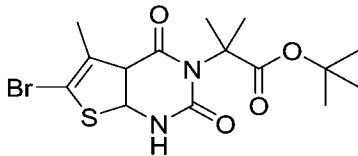
(R)-G-6-a

(b)使化合物**(R)-G-6-a**與溴鹽在足以形成化合物**(R)-G-1-a**之條件下接觸：



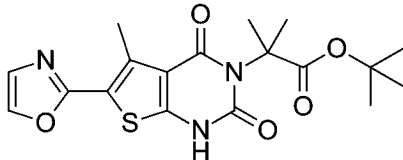
(R)-G-1-a

(c)使化合物**G-2-a**：



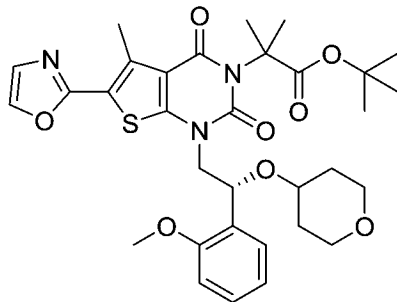
G-2-a

與噁唑在足以形成化合物**G-9-a**之條件下接觸：



G-9-a

(d)使化合物**G-9-a**與化合物**(R)-G-1-a**在足以形成化合物**G-4-a**之條件下接觸：



G-4-a

及(e)在足以形成化合物**1**之條件下水解化合物**G-4-a**。

【圖式簡單說明】

圖1A描繪化合物**1**型式I之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

圖1B描繪化合物**1**型式I之另一X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

圖2描繪化合物**1**型式I之橢圓圖。

圖3A描繪化合物1型式I之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖3B描繪化合物1型式I之另一差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖4A描繪化合物1型式I之熱重分析(TGA)。

圖4B描繪化合物1型式I之另一熱重分析(TGA)。

圖5描繪化合物1型式II之X射線粉末繞射圖案。

圖6描繪化合物1型式III之X射線粉末繞射圖案。

圖7A描繪化合物1型式IV之X射線粉末繞射圖案。

圖7B描繪化合物1型式IV之另一X射線粉末繞射圖案。

圖8描繪化合物1型式IV之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖9描繪化合物1型式IV之熱重分析(TGA)。

圖10描繪化合物1型式V之X射線粉末繞射圖案。

圖11A描繪化合物1型式VI之X射線粉末繞射圖案。

圖11B描繪化合物1型式VI之另一X射線粉末繞射圖案。

圖12描繪化合物1型式VI之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖13描繪化合物1型式VI之熱重分析(TGA)。

圖14描繪化合物1型式VII之X射線粉末繞射圖案。

圖15A描繪化合物1型式VIII之X射線粉末繞射圖案。

圖15B描繪化合物1型式VIII之另一X射線粉末繞射圖案。

圖16描繪化合物1型式VIII之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖17描繪化合物1型式VIII之熱重分析(TGA)。

圖18描繪非晶型化合物1之X射線粉末繞射圖案。

圖19描繪化合物1鈉型式I之X射線粉末繞射圖案。

圖20描繪化合物1鈉型式I之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖21描繪化合物1鈉型式I之熱重分析(TGA)。

圖22描繪化合物1鈉型式II之X射線粉末繞射圖案。

圖23描繪化合物1鈉型式II之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖24描繪化合物1鈉型式II之熱重分析(TGA)。

圖25描繪化合物1鈣型式I之X射線粉末繞射圖案。

圖26描繪化合物1鈣型式I之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖27描繪化合物1鈣型式I之熱重分析(TGA)。

圖28描繪化合物1鎂型式I之X射線粉末繞射圖案。

圖29描繪化合物1鎂型式I之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖30描繪化合物1鎂型式I之熱重分析(TGA)。

圖31描繪化合物1二乙醇胺型式I之X射線粉末繞射圖案。

圖32描繪化合物1二乙醇胺型式I之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖33描繪化合物1二乙醇胺型式I之熱重分析(TGA)。

圖34描繪化合物1哌嗪型式I之X射線粉末繞射圖案。

圖35描繪化合物1哌嗪型式I之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖36描繪化合物1哌嗪型式I之熱重分析(TGA)。

圖37描繪化合物1型式II之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖38描繪化合物1型式III之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖39描繪化合物1型式V之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

圖40描繪化合物1型式VII之差示掃描熱量儀(DSC)曲線。

【實施方式】

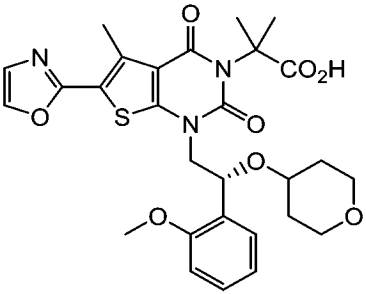
相關申請案之交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. § 119 (e)之規定主張2016年3月2日申請之美

國臨時申請案第62/302,755號及2016年3月3日申請之美國臨時申請案第62/303,237號之權益，該兩案均係以引用的方式併入本文中。

1.一般說明

2013年5月16日公開之美國公開專利申請案號US 2013/0123231 A1 揭示某些結合並抑制乙醯CoA羧化酶1及2之噻吩并嘧啶二酮化合物，且其係以全文引用之方式併入本文中。該等化合物包括化合物1：



化合物1。

化合物1 ((R)-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氫-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二側氧基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸)係經指定為化合物編號I-181，且化合物1之合成係詳細描述於美國專利公開案US 2013/0123231之實例76中。

化合物1在多種檢定及治療模型(包括彼等證明抑制ACC1及/或ACC2、抑制脂肪酸合成及刺激脂肪酸氧化之模型)中具有活性。期望提供賦予諸如改良水性溶解度、穩定性及方便調配之特性之化合物1的固體型式。

亦揭示製造化合物1及其類似物之新穎合成方法以及合成該等化合物中之新穎中間體。因為高產率、有利物理化學性質及對比申請專利當時之技術水平使用有毒試劑或溶劑減少，所以該等方法及中間體適用於大規模生產。

2.化合物1之固體型式

在一些實施例中，本發明提供化合物1之固體型式，或其鹽、共結晶體、溶劑合物或水合物。在一些實施例中，化合物1之固體型式為鹽或共結晶體。在一些實施例中，該鹽或共結晶體為其醫藥上可接受之鹽或共結晶體。在一些實施例中，本發明提供化合物1之固體型式，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供化合物1之固體型式，或其醫藥上可接受之共結晶體。在一些實施例中，本發明提供實質上無雜質之化合物1的固體型式，或其醫藥上可接受之鹽。如本文所用，術語「實質上無雜質」意指化合物不含顯著量之外來物質。該等外來物質可包括殘餘溶劑或任何其他可源自化合物1之製備及/或單離的雜質。在某些實施例中，存在至少約95重量%之化合物1。在本發明之其他實施例中，存在至少約99重量%之化合物1。在某些實施例中，存在至少約95重量%之呈其鹽或共結晶體的化合物1。在本發明之其他實施例中，存在至少約99重量%之呈其鹽或共結晶體的化合物1。

根據一實施例，化合物1係以至少約97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5或99.8重量%之量存在，其中該百分比係基於組合物之總重量計。根據另一實施例，化合物1含有相對於HPLC層析圖之總面積不超過約3.0面積%HPLC之總有機雜質，在某些實施例中，不超過約1.5面積%HPLC之總有機雜質。在其他實施例中，化合物1含有相對於HPLC層析圖之總面積不超過約1.0面積%HPLC之任何單一雜質，且在某些實施例中，不超過約0.5面積%HPLC之任何單一雜質。

在一些實施例中，化合物1係呈約90.0至99.95%之對映異構體過量(e.e.)存在。在一些實施例中，化合物1係呈至少約90.0、91.0、92.0、93.0、94.0、95.0、96.0、97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5、99.7、

99.8、99.9或99.95%之對映異構體過量(e.e.)存在。在一些實施例中，化合物1係光學純，且實質上不含其(S)-對映異構體。

在一些實施例中，化合物1係呈游離酸的形式存在。在一些實施例中，化合物1係呈鹽的形式存在。在一些實施例中，化合物1係呈醫藥上可接受之鹽的形式存在。在一些實施例中，化合物1係呈共結晶體的形式存在。

在一些實施例中，化合物1係化合物1之鹽或共結晶體的非晶型式。

在一些實施例中，化合物1係化合物1之鹽或共結晶體的結晶型式。在一些實施例中，化合物1之鹽或共結晶體的結晶型式為：化合物1鈉型式I、化合物1鈉型式II、化合物1鈣型式I、化合物1鎂型式I、化合物1二乙醇胺型式I或化合物1哌嗪型式I。

用於描繪化合物1之結構亦係意在包括化合物1之所有互變異構型式。另外，本文所描繪的結構亦係意在包括僅在是否存在一或多種同位素富集原子上有差別之化合物。例如，具有本發明結構但氫經氘或氘置換或碳經¹³C富集或¹⁴C富集之碳置換的化合物係在本發明範疇內。

已發現，化合物1可呈多種固體型式存在。該等型式包括多晶型、溶劑合物、水合物及非晶型。本發明涵蓋所有該等型式。在某些實施例中，本發明提供呈一或多種選自多晶型、溶劑合物、水合物及非晶型化合物1之固體型式之混合物的化合物1。

在一些實施例中，化合物1係非晶型固體。圖18描繪非晶型化合物1之X射線粉末繞射圖案。在某些實施例中，本發明提供呈實質上不含結晶化合物1之非晶型固體的化合物1。如本文所用，術語「實質上不含結晶化合物1」意指化合物不含顯著量之結晶化合物1。在某些實施例中，存在至

少約95重量%之非晶型化合物1。在本發明之其他實施例中，存在至少約99重量%之非晶型化合物1。

如本文所用，術語「多晶型」係指化合物可結晶成的不同晶體結構中之任一者。如本文所用，術語「溶劑合物」係指含有併入至該晶體結構中之化學計量或非化學計量之溶劑的結晶型式。類似地，術語「水合物」具體係指含有併入至該晶體結構中之化學計量或非化學計量之水的結晶型式。

在某些實施例中，化合物1係結晶固體。在一些實施例中，化合物1係實質上不含非晶型化合物1之結晶固體。如本文所用，術語「實質上不含非晶型化合物1」意指化合物不含顯著量之非晶型化合物1。在某些實施例中，存在至少約95重量%之結晶化合物1。在本發明之其他實施例中，存在至少約99重量%之結晶化合物1。

在一些實施例中，化合物1係實質上不含任何水或其他溶劑。在一些實施例中，化合物1係純結晶型式，且因此不含任何併入其晶體結構之水或其他溶劑。現已發現，化合物1可呈至少一種區分的純淨(即，無水、非溶劑化)結晶型式存在。該等化合物1之純淨結晶型式包括型式I、型式VII及型式VIII，其等各詳細描述於本文中。

在一些實施例中，本發明提供化合物1之溶劑化結晶型式。化合物1之該等溶劑化結晶型式包括型式II (DMF溶劑合物)、型式III (DMSO溶劑合物)、型式IV (甲醇溶劑合物)、型式V (NMP溶劑合物)及型式VI (甲苯溶劑合物)。

在一些實施例中，本發明提供選自彼等稱為型式I、型式II、型式III、型式IV、型式V、型式VI、型式VII或型式VIII者中任一型式的化合

物1之結晶型式。本文描述用於製備化合物1型式I至VIII各者之方法。

在一些實施例中，本發明提供稱為型式I之化合物1的多晶型型式。

在一些實施例中，本發明提供化合物1型式I，其具有實質上與圖1A中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。

如本文所用，當在提及度數2 θ 值中使用時，術語「約」係指所陳述之值 $\pm$ 0.1度2 θ ，其係於範例中所述之樣品製備及數據收集條件下獲得。在一實施例中，當在提及度數2 θ 值中使用時，術語「約」係指所陳述之值 $\pm$ 0.2度2 θ 。熟習此項技術者將明瞭，特定XRPD獲取參數的改變將影響XRPD圖案及所獲得之度數2 θ 的具體值。

在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在下表1中之峰的峰。

表1：化合物1型式I XRPD峰

位置(°2 θ)	高度(cts)	相對強度(%)
8.73	1552	6.83
9.23	22736	100
12.13	1828	8.04
12.28	1818	8.00
12.51	609	2.68
13.74	1245	5.48
14.74	2776	12.21
14.89	3143	13.82
15.83	1881	8.27
15.92	1400	6.16
17.19	2164	9.52
17.87	1294	5.69
18.32	1466	6.45

18.44	1556	6.84
19.11	1171	5.15
19.29	621	2.74
19.60	2289	10.07
19.91	359	1.58
20.74	561	2.47
21.04	528	2.32
22.49	919	4.04
23.85	964	4.24
23.96	1534	6.75
25.58	1762	7.75
27.00	541	2.38
27.29	957	4.21
28.17	454	2.00
28.58	512	2.26
28.92	339	1.49
35.54	242	1.06
38.91	131	0.58

在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在表1中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在表1中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在表1中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在表1中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其X射線繞射圖案中具有十個在表1中之峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其X射線繞射圖案中具有十五個在表1中

之峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其X射線繞射圖案中具有二十個在表1中之峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其X射線繞射圖案中具有所有在表1中之峰。

在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約12.51、約14.89、約17.19、約19.11、約19.91、約28.58及約38.91度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在約12.51、約14.89、約17.19、約19.11、約19.91、約28.58及約38.91度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在約12.51、約14.89、約17.19、約19.11、約19.91、約28.58及約38.91度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在約12.51、約14.89、約17.19、約19.11、約19.91、約28.58及約38.91度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在約12.51、約14.89、約17.19、約19.11、約19.91、約28.58及約38.91度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有六個或更多個選自彼等在約12.51、約14.89、約17.19、約19.11、約19.91、約28.58及約38.91度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有所有七個選自彼等在約12.51、約14.89、約17.19、約19.11、約19.91、約28.58及約38.91度 2θ 之峰的峰。

在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約9.2、約15.8、約19.6、約24.0、約25.6、約

28.6及約8.7度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在約9.2、約15.8、約19.6、約24.0、約25.6、約28.6及約8.7度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在約9.2、約15.8、約19.6、約24.0、約25.6、約28.6及約8.7度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在約9.2、約15.8、約19.6、約24.0、約25.6、約28.6及約8.7度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在約9.2、約15.8、約19.6、約24.0、約25.6、約28.6及約8.7度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有六個或更多個選自彼等在約9.2、約15.8、約19.6、約24.0、約25.6、約28.6及約8.7度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式I係藉由包括以下峰之X射線繞射圖案進行表徵：約9.2、約15.8、約19.6、約24.0、約25.6、約28.6及約8.7度 2θ 。

在一些實施例中，型式I係藉由包括以下峰之X射線粉末繞射圖進行表徵：9.3、15.0及19.8 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-K α 輻射所測定。在一些實施例中，該繞射圖包括在16.0、24.0、25.8及27.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之附加峰。化合物1型式I亦係藉由實質上如圖1A中所示之其X射線繞射圖案進行表徵。化合物1型式I亦係藉由實質上如圖1B中所示之其X射線繞射圖案進行表徵。

經由單一晶體分析表徵化合物1型式I並將數據匯總於表2中且將橢圓圖顯示於圖2中。

表2.晶體數據及數據收集參數

實驗式	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₈ S
式量(g mol ⁻¹)	569.62
溫度(K)	293(2)
波長(Å)	1.54184
晶系	斜方晶
空間群	C2221
單位晶胞參數	
a = 14.77743(18) Å	$\alpha = 90^\circ$
b = 14.62619(16) Å	$\beta = 90^\circ$
c = 51.7778(8) Å	$\gamma = 90^\circ$
單位晶胞體積(Å ³)	11191.1(3)
晶胞公式單位，Z	16
密度計算值(g cm ⁻³)	1.352
吸收係數(mm ⁻¹)	1.495
F(000)	4800
晶體大小(mm ³)	0.19 × 0.13 × 0.06
用於晶胞量測之反射	15725
用於晶胞量測之 θ 範圍	3.5010°至77.2150°
收集到的總反射	29754
指數範圍	-18 ≤ h ≤ 18 ; -14 ≤ k ≤ 18 ; -63 ≤ l ≤ 58
用於數據收集之 θ 範圍	$\theta_{\min}$ = 3.414° , $\theta_{\max}$ = 77.642°

$\theta_{\max}$ 之完整性	98.2%
$\theta_{\text{全}} = 67.684^{\circ}$ 之完整性	99.7%
吸收校正	多次掃描
透射係數範圍	0.918至1.000
精算方法	Fsqd上之全矩陣最小平方
獨立反射	11199 [Rint = 0.0330 , R σ = 0.0361]
反射[I>2 σ (I)]	9830
反射/限制/參數	11199 / 0 / 737
F2上之擬合優度	S = 1.05
最終殘餘[I>2 σ (I)]	R = 0.0446 , Rw = 0.1187
最終殘餘[全部反射]	R = 0.0516 , Rw = 0.1250
最大峰谷差(e Å ⁻³)	0.405 , -0.297
最大/平均位移/標準不確定度	0.001/0.000
絕對結構測定	Flack參數：-0.007(8) Hooft參數：-0.011(7) Friedel覆蓋率：88.7%

在一些實施例中，化合物1型式I係藉由包括在約189℃至約193℃之間之吸熱的差示掃描熱量法(DSC)曲線進行表徵。化合物1型式I亦係藉由實質上如圖3A中所示之其DSC曲線進行表徵。在一些實施例中，化合物1型式I亦係藉由實質上如圖3B中所示之其DSC曲線進行表徵。

在一些實施例中，化合物1型式I係藉由實質上如圖4A中所示之熱重分析(TGA)曲線進行表徵。在一些實施例中，化合物1型式I係藉由實質上

如圖4B中所示之熱重分析(TGA)曲線進行表徵。

在一些實施例中，存在至少約95重量%之化合物1型式I。在一些實施例中，存在至少約99重量%之化合物1型式I。

在一些實施例中，該結晶型式係至少約85%之型式I。在一些實施例中，該結晶型式係至少約90%之型式I。在一些實施例中，該結晶型式係至少約95%之型式I。在一些實施例中，該結晶型式係至少約99%之型式I。在一些實施例中，該結晶型式係至少約99.5%之型式I。在一些實施例中，該結晶型式係至少約99.9%之型式I。在一些實施例中，該結晶型式係至少約99.99%之型式I。

一些實施例提供包含呈型式I之化合物1的醫藥組合物。在一實施例中，該醫藥組合物包含化合物1，其中至少約85%之化合物1係呈型式I。在一實施例中，該醫藥組合物包含化合物1，其中至少約90%之化合物1係呈型式I。在一實施例中，該醫藥組合物包含化合物1，其中至少約95%之化合物1係呈型式I。在一實施例中，該醫藥組合物包含化合物1，其中至少約99%之化合物1係呈型式I。在一實施例中，該醫藥組合物包含化合物1，其中至少約99.5%之化合物1係呈型式I。在一實施例中，該醫藥組合物包含化合物1，其中至少約99.9%之化合物1係呈型式I。在一實施例中，該醫藥組合物包含化合物1，其中至少約99.99%之化合物1係呈型式I。

在一些實施例中，本發明提供稱為型式II之化合物1的溶劑化結晶型式。在一些實施例中，本發明提供化合物1型式II，其具有實質上與圖5中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選

自彼等在下表3中之峰的峰。

表3.化合物1型式II之XRPD峰

位置(°2θ)	高度(cts)	相對強度(%)
7.56	124.9	57.7
8.09	137.8	63.7
9.18	77.0	35.6
11.34	34.6	16.0
11.74	75.6	35.0
12.21	51.9	24.0
12.80	35.1	16.2
14.37	31.6	14.6
15.38	96.4	44.6
15.80	28.8	13.3
17.01	50.8	23.5
17.56	30.2	14.0
18.30	20.3	9.4
19.56	216.3	100.0
20.67	28.6	13.2
21.00	50.3	23.2
22.77	128.2	59.3
23.00	44.7	20.7
23.29	73.6	34.0
25.62	159.8	73.9
26.23	14.2	6.6
27.05	30.4	14.0
28.92	31.5	14.6

在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在下表3中之峰的峰。在一些實施例中，化

合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在表3中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在表3中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在表3中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其X射線繞射圖案中具有所有在表3中之峰。

在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56及約23.00度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56及約23.00度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56及約23.00度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56及約23.00度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56及約23.00度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有六個或更多個選自彼等在約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56及約23.00度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案

中具有七個或更多個選自彼等在約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56及約23.00度2 θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有所有八個選自彼等在約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56及約23.00度2 θ 之峰的峰。

在一些實施例中，化合物1型式II之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約12.2、約12.8、約17.0、約19.6、約21.0及約22.8度2 θ 之峰的峰。

在一些實施例中，本發明提供稱為型式III之化合物1的溶劑化結晶型式。在一些實施例中，本發明提供化合物1型式III，其具有實質上與圖6中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在下表4中之峰的峰。

表4.化合物1型式III之XRPD峰

位置(°2 θ)	高度(cts)	相對強度(%)
6.27	38.8	27.5
7.95	51.2	20.5
8.10	67.3	26.9
8.50	153.5	61.4
9.16	21.4	8.6
12.18	250.2	100.0
15.76	114.7	45.8
15.88	227.1	90.8
17.89	18.7	7.5
18.02	38.7	15.5

21.61	61.2	24.5
23.27	42.9	17.1
23.78	39.1	15.6
24.14	41.3	16.5
26.00	33.3	13.3
26.21	28.0	11.2

在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在表4中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在表4中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在表4中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在表4中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其X射線繞射圖案中具有所有在表4中之峰。

在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約6.27、約18.02、約21.61及約24.14度2 θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在約6.27、約18.02、約21.61及約24.14度2 θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在約6.27、約18.02、約21.61及約24.14度2 θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有所有四個選自彼等在約6.27、約18.02、約21.61及約24.14度2 θ 之峰的峰。

在一些實施例中，化合物1型式III之特徵為其在其粉末X射線繞射圖

案中具有一或多個選自彼等在約6.3、約8.5、約12.2、約15.9及約21.6度2θ之峰的峰。

在一些實施例中，本發明提供稱為型式IV之化合物1的溶劑化結晶型式。在一些實施例中，本發明提供化合物1型式IV，其具有實質上與圖7A中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，本發明提供化合物1型式IV，其具有實質上與圖7B中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等列於下表5中之峰的峰。

表5.化合物1型式IV之XRPD峰

位置(°2θ)	高度(cts)	相對強度(%)
8.60	18.2	4.2
8.73	19.6	4.5
9.73	147.8	34.0
9.88	435.1	100
10.56	183.9	42.3
10.70	127.6	29.3
11.86	107.8	24.8
11.97	58.2	13.4
13.50	139.5	32.1
14.54	126.5	29.1
15.80	29.7	6.8
16.46	19.2	4.4
16.62	41.5	9.5
17.74	46.1	10.6
19.30	120.7	27.7

20.36	253.3	58.2
21.30	24.6	5.7
21.94	385.6	88.6
23.90	30.7	7.1
25.61	55.5	12.8
26.72	405.3	93.2
28.28	41.3	9.5
29.02	43.2	9.9

在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在表5中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在表5中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在表5中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在表5中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其X射線繞射圖案中具有所有在表5中之峰。

在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約9.73、約9.88、約10.56、約10.70、約11.86、約11.97、約14.54、約16.62、約21.30、約21.94及約26.72度2 θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在約9.73、約9.88、約10.56、約10.70、約11.86、約11.97、約14.54、約16.62、約21.30、約21.94及約26.72度2 θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在約9.73、約9.88、約10.56、約10.70、約11.86、約11.97、約14.54、約16.62、約21.30、約

21.94及約26.72度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在約9.73、約9.88、約10.56、約10.70、約11.86、約11.97、約14.54、約16.62、約21.30、約21.94及約26.72度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在約9.73、約9.88、約10.56、約10.70、約11.86、約11.97、約14.54、約16.62、約21.30、約21.94及約26.72度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有六個或更多個選自彼等在約9.73、約9.88、約10.56、約10.70、約11.86、約11.97、約14.54、約16.62、約21.30、約21.94及約26.72度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有七個或更多個選自彼等在約9.73、約9.88、約10.56、約10.70、約11.86、約11.97、約14.54、約16.62、約21.30、約21.94及約26.72度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有九個或更多個選自彼等在約9.73、約9.88、約10.56、約10.70、約11.86、約11.97、約14.54、約16.62、約21.30、約21.94及約26.72度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有十個或更多個選自彼等在約9.73、約9.88、約10.56、約10.70、約11.86、約11.97、約14.54、約16.62、約21.30、約21.94及約26.72度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有所有十一個選自彼等在約9.73、約9.88、約10.56、約10.70、約11.86、約11.97、約14.54、約16.62、約21.30、約21.94及約26.72度 2θ 之峰的峰。

在一些實施例中，化合物1型式IV之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約9.9、約10.6、約11.9、約14.5、約16.6、約21.9及約26.7度 2θ 之峰的峰。

在一些實施例中，化合物1型式IV係藉由包括以下峰之X射線粉末繞射圖進行表徵：9.9、10.7、19.5、22.0及26.8 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-K α 輻射所測定。該繞射圖包括在8.7、12.0及14.7 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ 之附加峰。化合物1型式IV亦係藉由實質上如圖7A中所示之其X射線繞射圖案進行表徵。化合物1型式IV亦係藉由實質上如圖7B中所示之其X射線繞射圖案進行表徵。

在一些實施例中，化合物1型式I係藉由包括在85及190及202°C之吸熱及在146°C之放熱的差示掃描熱量法(DSC)曲線進行表徵。化合物1型式IV亦係藉由實質上如圖8中所示之其DSC曲線進行表徵。

在一些實施例中，化合物1型式IV係藉由實質上如圖9中所示之熱重分析(TGA)曲線進行表徵。

在一些實施例中，本發明提供稱為型式V之化合物1的溶劑化結晶型式。在一些實施例中，本發明提供化合物1型式V，其具有實質上與圖10中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在下表6中之峰的峰。

表6.化合物1型式V之XRPD峰

位置(° 2θ)	高度(cts)	相對強度(%)
5.85	16.3	9
8.03	98.6	52
8.23	70.0	37

11.02	47.7	25
11.15	24.2	13
12.69	104.3	55
13.34	85.9	45
13.50	77.2	41
15.68	22.3	12
16.23	75.1	40
16.28	37.2	20
16.51	92.8	49
17.32	14.6	8
17.87	24.0	13
18.93	26.0	14
20.29	47.2	25
20.69	69.6	37
22.66	189.4	100
23.47	45.9	24
24.56	27.3	14
25.40	33.4	18
26.08	40.3	21

在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在表6中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在表6中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在表6中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在表6中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其X射線繞射圖案中具有所有在表6中之峰。

在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有六個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有七個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約

16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。

在一些實施例中，化合物I型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有八個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物I型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有九個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物I型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有十個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物I型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有十一個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物I型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有十二個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物I型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有所有十三個或更多個選自彼等在約5.85、約8.23、約11.02、約11.15、約12.69、約13.34、約16.23、約16.28、約17.32、約18.93、約23.47、約24.56及約25.40度 2θ 之峰的峰。

在一些實施例中，化合物I型式V之特徵為其在其粉末X射線繞射圖

案中具有一或多個選自彼等在約8.0、約11.0、約12.7、約13.3、約16.3、約17.9、約20.3、約22.6、約23.5及約24.6度2 θ 之峰的峰。

在一些實施例中，本發明提供稱為型式VI之化合物1的溶劑化結晶型式。在一些實施例中，本發明提供化合物1型式VI，其具有實質上與圖11A中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，本發明提供化合物1型式VI，其具有實質上與圖11B中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，化合物1型式VI之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有選自彼等在下表7中之峰的峰。

表7.化合物1型式VI之XRPD峰

位置(°2 θ)	高度(cts)	相對強度(%)
10.19	142.1	100

在一些實施例中，化合物1型式VI之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有在約10.19度2 θ 的峰。

在一些實施例中，型式VI係藉由包括以下峰之X射線粉末繞射圖進行表徵：18.0、23.4及25.3 °2 θ $\pm$ 0.2 °2 θ ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-K α 輻射所測定。該繞射圖包括在10.5、14.2、15.1及18.8 °2 θ $\pm$ 0.2 °2 θ 之附加峰。化合物1型式VI亦係藉由實質上如圖11A中所示之其X射線繞射圖案進行表徵。化合物1型式VI亦係藉由實質上如圖11B中所示之其X射線繞射圖案進行表徵。

在一些實施例中，化合物1型式VI係藉由包括在131°C、193°C及205°C之吸熱的差示掃描熱量法(DSC)曲線進行表徵。化合物1型式VI亦係藉由實質上如圖12中所示之其DSC曲線進行表徵。

在一些實施例中，化合物1型式VI係藉由實質上如圖13中所示之熱重

分析(TGA)曲線進行表徵。

在一些實施例中，本發明提供稱為型式VII之化合物1的多晶型型式。在一些實施例中，本發明提供化合物1型式VII，其具有實質上與圖14中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在下表8中之峰的峰。

表8.化合物1型式VII之XRPD峰

位置(°2θ)	高度(cts)	相對強度(%)
8.94	175.4	46
9.16	381.3	100
13.73	126.6	33.19
14.74	38.9	10.19
17.05	37.7	9.9
17.90	35.0	9.17
18.22	24.2	6.35
18.38	82.5	21.64
19.47	64.5	16.92
19.51	39.6	10.37
22.37	43.3	11.36
23.85	35.8	9.39
23.94	24.2	6.36
25.53	37.8	9.9
25.96	137.4	36.03
27.17	38.5	10.1
27.76	38.5	10.1

在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖

案中具有兩個或更多個選自彼等在表8中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在表8中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在表8中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在表8中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其X射線繞射圖案中具有所有在表8中之峰。

在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中除了具有一或多個選自約9.16、約13.73、約14.74、約17.05、約18.22、約18.38、約19.47、約19.51、約22.37、約23.85、約23.94、約25.53、約25.96及約27.17度 2θ 的峰之外，還具有一或多個選自彼等在約8.94、約17.90及約27.76度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中除了具有一或多個選自約9.16、約13.73、約14.74、約17.05、約18.22、約18.38、約19.47、約19.51、約22.37、約23.85、約23.94、約25.53、約25.96及約27.17度 2θ 的峰之外，還具有兩個或更多個選自彼等在約8.94、約17.90及約27.76度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中除了具有在約25.96度 2θ 的峰之外，還具有一或多個選自彼等在約8.94、約17.90及約27.76度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中除了具有在約25.96度 2θ 的峰之外，還具有一或多個選自彼等在約8.94及約27.76度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有所有三個選自彼等在約8.94、約27.76及約25.96度 2θ 之峰的峰。

在一些實施例中，化合物1型式VII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約9.2、約13.7、約14.7、約17.1、約18.4、約19.5、約22.4、約23.9、約25.5及約26.0度2θ之峰的峰。

在一些實施例中，本發明提供稱為型式VIII之化合物1的多晶型型式。在一些實施例中，本發明提供化合物1型式VIII，其具有實質上與圖15A中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，本發明提供化合物1型式VIII，其具有實質上與圖15B中所描繪之粉末X射線繞射圖案相似之粉末X射線繞射圖案。在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在下表9中之峰的峰。

表9.化合物1型式VIII之XRPD峰

位置(°2θ)	高度(cts)	相對強度(%)
5.50	18.8	24.4
8.95	28.2	36.6
10.31	42.4	54.9
12.90	16.6	21.5
15.82	77.2	100.0
17.84	27.3	35.4
18.77	36.3	47.0
20.40	54.0	70.0
22.23	25.3	32.8
22.71	43.4	56.2
25.83	32.6	42.2
27.73	22.5	29.2

在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在表9中之峰的峰。在一些實施例中，

化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在表9中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在表9中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有五個或更多個選自彼等在表9中之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其X射線繞射圖案中具有所有在表9中之峰。

在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約5.50、約10.31、約18.77、約22.23及約25.83度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有兩個或更多個選自彼等在約5.50、約10.31、約18.77、約22.23及約25.83度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有三個或更多個選自彼等在約5.50、約10.31、約18.77、約22.23及約25.83度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有四個或更多個選自彼等在約5.50、約10.31、約18.77、約22.23及約25.83度 2θ 之峰的峰。在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有所有五個選自彼等在約5.50、約10.31、約18.77、約22.23及約25.83度 2θ 之峰的峰。

在一些實施例中，化合物1型式VIII之特徵為其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約5.5、約10.3、約15.8、約18.8、約20.4、約22.7及約25.8度 2θ 之峰的峰。

在一些實施例中，型式VIII係藉由包括以下峰之X射線粉末繞射圖進

行表徵：16.0、20.5及22.8 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包括在9.1、10.5、18.8及25.8 °2θ ± 0.2 °2θ之附加峰。化合物1型式VIII亦係藉由實質上如圖15A中所示之其X射線繞射圖案進行表徵。化合物1型式VIII亦係藉由實質上如圖15B中所示之其X射線繞射圖案進行表徵。

在一些實施例中，化合物1型式VIII係藉由包括在205°C之吸熱的差示掃描熱量法(DSC)曲線進行表徵。化合物1型式VIII亦係藉由實質上如圖16中所示之其DSC曲線進行表徵。

在一些實施例中，化合物1型式VIII係藉由實質上如圖17中所示之熱重分析(TGA)曲線進行表徵。

本文中的一些實施例提供化合物1之鈉鹽或共晶體的結晶型式，其係稱為化合物1鈉型式I。在一些實施例中，化合物1鈉型式I係藉由包括以下峰之X射線粉末繞射圖進行表徵：7.5、8.2、20.4及20.9 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包括在14.8、17.5、24.0及27.7 °2θ ± 0.2 °2θ之附加峰。化合物1鈉型式I亦係藉由實質上如圖19中所示之其全X射線繞射圖案進行表徵。

在一些實施例中，化合物1鈉型式I係藉由包括在約37°C之吸熱及在約283°C之吸熱的差示掃描熱量法(DSC)曲線進行表徵。化合物1鈉型式I亦係藉由實質上如圖20中所示之其DSC曲線進行表徵。

在一些實施例中，化合物1鈉型式I係藉由實質上如圖21中所示之熱重分析(TGA)曲線進行表徵。

本文中的一些實施例提供化合物1之鈉鹽或共晶體的結晶型式，其係稱為化合物1鈉型式II。在一些實施例中，化合物1鈉型式II係藉由包括以

下峰之X射線粉末繞射圖進行表徵：4.8、6.7、15.6及24.2 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包括在17.9、29.2、32.5及38.0 °2θ ± 0.2 °2θ之附加峰。化合物1鈉型式II亦係藉由實質上如圖22中所示之其全X射線繞射圖案進行表徵。

在一些實施例中，化合物1鈉型式II係藉由包括在約19°C之吸熱、在約78°C之吸熱及在約136°C之吸熱的差示掃描熱量法(DSC)曲線進行表徵。化合物1鈉型式II亦係藉由實質上如圖23中所示之其DSC曲線進行表徵。

在一些實施例中，化合物1鈉型式II係藉由實質上如圖24中所示之熱重分析(TGA)曲線進行表徵。

本文中的一些實施例提供化合物1之鈣鹽或共晶體的結晶型式，其係稱為化合物1鈣型式I。在一些實施例中，化合物1鈣型式I係藉由包括以下峰之X射線粉末繞射圖進行表徵：10.1、14.3及20.4 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包括在3.6、7.8、21.6、27.3、28.9 °2θ ± 0.2 °2θ之附加峰。化合物1鈣型式I亦係藉由實質上如圖25中所示之其全X射線繞射圖案進行表徵。

在一些實施例中，化合物1鈣型式I係藉由包括在約17°C之吸熱、在約72°C之吸熱、在約180°C之吸熱及在約202°C之吸熱的差示掃描熱量法(DSC)曲線進行表徵。化合物1鈣型式I亦係藉由實質上如圖26中所示之其DSC曲線進行表徵。

在一些實施例中，化合物1鈣型式I係藉由實質上如圖27中所示之熱重分析(TGA)曲線進行表徵。

本文中的一些實施例提供化合物1之鎂鹽或共晶體的結晶型式，其係

稱為化合物1鎂型式I。在一些實施例中，化合物1鎂型式I係藉由包括以下峰之X射線粉末繞射圖進行表徵：8.2、16.9、19.1及21.2 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-K α 輻射所測定。該繞射圖包括在15.8、24.1、26.1及27.1 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之附加峰。化合物1鎂型式I亦係藉由實質上如圖28中所示之其全X射線繞射圖案進行表徵。

在一些實施例中，化合物1鎂型式I係藉由包括在約53°C之吸熱的差示掃描熱量法(DSC)曲線進行表徵。化合物1鎂型式I亦係藉由實質上如圖29中所示之其DSC曲線進行表徵。

在一些實施例中，化合物1鎂型式I係藉由實質上如圖30中所示之熱重分析(TGA)曲線進行表徵。

本文中的一些實施例提供化合物1之二乙醇胺鹽或共晶體的結晶型式，其係稱為化合物1二乙醇胺型式I。在一些實施例中，化合物1二乙醇胺型式I係藉由包括以下峰之X射線粉末繞射圖進行表徵：5.1、8.0、17.0、25.1 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-K α 輻射所測定。該繞射圖包括在13.4、16.4、20.4及22.6 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之附加峰。化合物1二乙醇胺型式I亦係藉由實質上如圖31中所示之其全X射線繞射圖案進行表徵。

在一些實施例中，化合物1二乙醇胺型式I係藉由包括在約118°C之吸熱的差示掃描熱量法(DSC)曲線進行表徵。化合物1二乙醇胺型式I亦係藉由實質上如圖32中所示之其DSC曲線進行表徵。

在一些實施例中，化合物1二乙醇胺型式I係藉由實質上如圖33中所示之熱重分析(TGA)曲線進行表徵。

本文中的一些實施例提供化合物1之哌嗪鹽或共晶體的結晶型式，其

係稱為化合物1哌嗪型式I。在一些實施例中，化合物1哌嗪型式I係藉由包括以下峰之X射線粉末繞射圖進行表徵：5.6、8.0、10.5及15.9 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-K α 輻射所測定。該繞射圖包括在13.3、17.9、22.1及24.3 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之附加峰。化合物1哌嗪型式I亦係藉由實質上如圖34中所示之其全X射線繞射圖案進行表徵。

在一些實施例中，化合物1哌嗪型式I係藉由包括在約27°C之吸熱及在約139°C之吸熱的差示掃描熱量法(DSC)曲線進行表徵。化合物1哌嗪型式I亦係藉由實質上如圖35中所示之其DSC曲線進行表徵。

在一些實施例中，化合物1哌嗪型式I係藉由實質上如圖36中所示之熱重分析(TGA)曲線進行表徵。

3. 化合物及定義

本發明化合物包括彼等上文所一般描述之化合物，且係藉由本文所揭示之類、亞類及種來進一步說明。如本文所用，除非另有指示，否則將應用以下定義。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表，CAS版本，Handbook of Chemistry and Physics，第75版進行確定。另外，有機化學之一般原理係描述於「Organic Chemistry」，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 及「March's Advanced Organic Chemistry」，第5版，編輯：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，其等全部內容以引用之方式併入本文中。

如本文所用，術語「脂肪族基」或「脂肪族基團」意指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之經取代或未經取代的直鏈(即，未分支)或分支鏈烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族之單環烴或雙

環烴(本文亦稱為「碳環」、「環脂族」或「環烷基」)，其具有鍵連至分子之剩餘部分的單一附著點。除非另有說明，否則脂肪族基團含有1至6個脂肪族碳原子。在一些實施例中，脂肪族基團含有1至5個脂肪族碳原子。在其他實施例中，脂肪族基團含有1至4個脂肪族碳原子。在其他實施例中，脂肪族基團含有1至3個脂肪族碳原子，且在其他實施例中，脂肪族基團含有1至2個脂肪族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族之單環 C_3 至 C_6 烴，其具有鍵連至分子之剩餘部分的單一附著點。合適脂肪族基團包括(但不限於)經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、烯基、炔基及其雜合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

術語「低碳數烷基」係指 C_{1-4} 直鏈或分支鏈烷基。例示性低碳數烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

術語「低碳數鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之 C_{1-4} 直鏈或分支鏈烷基。

術語「雜原子」意指氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(其包括，氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級胺化形式；或雜環之可取代氮，例如N(如於3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如於吡咯啉基中)或 NR^+ (如於N-取代之吡咯啉基))。

如本文所用，術語「不飽和」意指基團具有一或多個不飽和單元。

如本文所用，術語「二價 C_{1-8} (或 C_{1-6})飽和或不飽和之直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義之直鏈或分支鏈二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，即，—

$(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 為正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈為其中之一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基。合適取代基包括彼等下文針對經取代之脂肪族基團所述者。

術語「伸烯基」係指二價烯基。經取代之伸烯基鏈為其中之一或多個氫原子經取代基置換之含有至少一個雙鍵的聚亞甲基。合適取代基包括彼等下文針對經取代之脂肪族基團所述者。

「烷氧基」係指基團「烷基-O-」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

術語「鹵素」意指F、Cl、Br或I。

術語「環」意指如本文所定義之環烷基或雜環。

單獨使用或作為如「芳烷基」、「芳基烷氧基」或「芳基氧基烷基」之更大基團之部分使用的術語「芳基」係指具有總數為五至十四個環成員之單環或雙環環系，其中體系中至少一個環係芳族且其中體系中各環皆含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。

單獨使用或作為如「芳烷基」、「芳基烷氧基」或「芳基氧基烷基」之更大基團之部分使用的術語「芳基」係指具有總數為五至10個環成員之單環及雙環環系，其中體系中至少一個環係芳族且其中體系中各環皆含有三至七個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指芳族環系，其包括(但不限於)苯基、聯苯基、萘基、蒽基及類似物，其可帶有一或多個取代基。當如本文所用時，術語「芳基」之範圍內亦包括其中之芳族環稠合至一或多個非芳族環之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基(phthalimidyl)、萘二甲醯亞

胺基(naphthimidyl)、啡啶基或四氫萘基及類似物。

術語「芳烷基」係指芳基-伸烷基，其中芳基及伸烷基係如本文所定義。

術語「芳基烷氧基」係指芳基-烷氧基，其中芳基及烷氧基係如本文所定義。

術語「芳基氧基烷基」係指芳基-O-伸烷基，其中芳基及伸烷基係如本文所定義。

單獨使用或作為更大基團(例如，「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)之部分使用的術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至10個環原子，較佳5個、6個或9個環原子之基團；其具有6個、10個或14個在環狀陣列中共享的 π 電子；且其除碳原子外還具有一至五個雜原子。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、引嗪基、嘌呤基、蔡啶基及喋啶基。如本文所用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括其中之雜芳環稠合至一或多個芳基、環脂族或雜環基環的基團，其中自由基或附著點係在雜芳環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃劑、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹噁啉基、4H-喹嗪基、卟啉基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基可為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基基團」或「雜芳基族」互換使用，該等術語之任一者皆包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中

烷基及雜芳基部分係獨立地視情況經取代。

如本文所用，術語「雜環」、「雜環基」及「雜環基團」係可互換使用且係指穩定5員至7員單環或7員至10員雙環如上所定義之飽和或部分不飽和及除碳原子外還含有一或多個，較佳一至四個雜原子的雜環基團。當在關於雜環的環原子中使用時，術語「氮」包括經取代之氮。作為實例，在具有0至3個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中，該氮可為N (如於3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH (如於吡咯啉基中)或⁺NR (如於N-取代之吡咯啉基)。

雜環可附接至其側基之導致穩定結構的任何雜原子或碳原子上且環原子中任一者皆可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和雜環基團之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、哌啉基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二噁烷基、二氧雜環戊基、二氮呋基、氧氮呋基、硫氮呋基、嗎啉基及奎寧環基。術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基團(heterocyclic group)」、「雜環部分」及「雜環基團(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括其中之雜環基環稠合至一或多個芳基、雜芳基或環脂族環的基團，諸如吲哚啉基、3H-吲哚基、吡嗪基、啡啉基或四氫喹啉基，其中自由基或附著點係在雜環基環上。雜環基可為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分係獨立地視情況經取代。

如本文所用，術語「部分不飽和」係指含有至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」旨在涵蓋具有多處不飽和之環，但不欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

如本文所述，本發明化合物可含有「視情況經取代」之部分。一般而言，術語「經取代」(無論是否緊接術語「視情況」)意指所指定部分之一或多個氫係經合適取代基置換。除非另有說明，「視情況經取代」之基團可在該基團的各可取代位置上具有合適取代基，且當任何給定結構中一個以上之位置可經一個以上之選自特定基團的取代基取代時，在每個位置上的取代基可為相同或不同。本發明所設想的取代基組合較佳係彼等導致形成穩定或化學上可行之化合物者。如本文所用，術語「穩定」係指當接受允許其等之製備、檢測、及(在某些實施例中)其等之回收、純化、及用於本文所揭示之一或多種目的之使用的條件時不發生實質性改變的化合物。

「視情況經取代」之基團之可取代碳原子上的合適單價取代基獨立地為鹵素； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ；可經 R° 取代之 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ；可經 R° 取代之 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ；可經 R° 取代之 $-CH=CHPh$ ；可經 R° 取代之 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ-$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ； $-$

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; 或 $-(\text{C}_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, 其中各 R° 可係如下定義經取代且獨立地為氫、 C_{1-6} 脂肪族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-(5\text{至}6\text{員雜芳基環})$ 或 $5\text{至}6\text{員具有}0\text{至}4\text{個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之飽和、部分不飽和或芳基環}$, 或者, 除上文定義外, 使兩個獨立出現的 R° 與其等之插入原子一起形成 $3\text{至}12\text{員具有}0\text{至}4\text{個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環}$, 其可係如下定義經取代。

R° (或藉由使兩個獨立出現的 R° 與其等之插入原子一起所形成之環) 上之合適單價取代基係獨立地為鹵素、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{直鏈或分支鏈伸烷基})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 或 $-\text{SSR}^\bullet$; 其中各 $\text{R}^\bullet$ 係未經取代的或其中緊接「鹵基」者係僅經一或多個鹵素取代, 且係獨立地選自 C_{1-4} 脂肪族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或 $5\text{至}6\text{員具有}0\text{至}4\text{個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的飽和、部分不飽和或芳基環}$ 。 R° 之飽和碳原子上的合適雙價取代基包括 $=\text{O}$ 及 $=\text{S}$ 。

「視情況經取代」之基團之飽和碳原子上的合適雙價取代基包括以下基團： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、

$=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ ，其中各獨立出現之 R^* 係選自氫、可係如下定義經取代之 C_{1-6} 脂肪族基或未經取代之5至6員具有0至4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的飽和、部分不飽和或芳基環。結合至「視情況經取代」之基團之鄰位可取代碳的合適雙價取代基包括： $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$ ，其中各獨立出現之 R^* 係選自氫、可係如下定義經取代之 C_{1-6} 脂肪族基或未經取代之5至6員具有0至4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的飽和、部分不飽和或芳基環。

R^* 之脂肪族基團上的合適取代基包括鹵素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中各 $\text{R}^\bullet$ 係未經取代的或其中緊接「鹵基」者係僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 C_{1-4} 脂肪族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或5至6員具有0至4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的飽和、部分不飽和或芳基環。

「視情況經取代」之基團之可取代氮原子上的合適取代基包括 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ；其中 $\text{R}^\dagger$ 係獨立地為氫、可係如下定義經取代之 C_{1-6} 脂肪族基、未經取代之 $-\text{OPh}$ 或未經取代之5至6員具有0至4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的飽和、部分不飽和或芳基環，或者，除上文定義外，使兩個獨立出現的 $\text{R}^\dagger$ 與其等之插入原子結合形成未經取代之3至12員具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

$\text{R}^\dagger$ 之脂肪族基團上的合適取代基係獨立地為鹵素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中各 $\text{R}^\bullet$ 係未經取代的或其中緊接「鹵基」者係僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 C_{1-4} 脂肪族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或5至6員具有0至4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的飽和、部分不飽和或芳基環。

NH_2 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中各 $\text{R}^\bullet$ 係未經取代的或其中緊接「鹵基」者係僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 C_{1-4} 脂肪族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或5至6員具有0至4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的飽和、部分不飽和或芳基環。

術語「共結晶體」係指經電離或未經電離之化合物1(或本文所揭示之任何其他化合物)與一或多種經由非共價相互作用連接的未經電離之共結晶體形成劑(諸如醫藥上可接受之鹽)的分子複合物。

如本文所用，術語「醫藥上可接受之鹽」係指彼等在合理範圍的醫療判斷下適用於與人類及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及類似反應，且係符合合理效益/風險比的鹽。醫藥上可接受之鹽係此項技術中所熟知。例如，S. M. Berge等人於J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥上可接受之鹽，同樣Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use，第2修訂版，P. Heinrich Stahl及Camille G. Wermuth，編輯Wiley，2011年4月詳細描述醫藥上可接受之鹽，其等各以引用的方式併入本文中。本發明化合物之醫藥上可接受之鹽包括彼等衍生自合適無機酸及有機酸及鹼者。醫藥上可接受、無毒性之酸加成鹽的實例為與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成或藉由使用用於此項技術中之其他方法(諸如離子交換)所形成的胺基鹽。其他醫藥上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、雙葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸

鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘化物、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及類似鹽。

衍生自適當鹼之鹽包括金屬離子(包括鋁、鋅、鹼金屬、鹼土金屬)、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及類似物。其他醫藥上可接受之鹽包括(適當時)彼等衍生自無毒性銨、四級銨及第一、第二或第三胺氧離子者，其包括(但不限於)彼等衍生自天然或非天然發生之胺基酸者。代表性基於胺或銨之鹽包括但不限於彼等衍生自精胺酸、甜菜鹼、海巴明(hydrabamine)、膽鹼、二乙胺、離胺酸、苄星、2-(二乙胺)-乙醇、乙醇胺、1-(2-羥乙基)-吡咯啉、二乙醇胺、氨、二甲胺乙醇、N-甲基-葡萄胺、緩血酸胺、三乙醇胺、4-(2-羥乙基)-嗎啉、1H-咪唑、乙二胺、哌嗪、普魯卡因(procaine)及苯明(benethamine)者。

除非另有說明，否則本文所描繪之結構亦意在包括該結構之所有異構(例如，對映異構、非對映異構及幾何異構(或構型異構))型式；例如，各不對稱中心之R及S構型、Z及E雙鍵異構體及Z及E構型異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及其對映異構體、非對映異構體及幾何異構體(或構型異構體)之混合物係在本發明範疇內。除非另有說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式係在本發明範疇內。另外，除非另有說明，否則本文所描繪的結構亦係意在包括僅在是否存在一或多種同位

素富集原子上有差別之化合物。例如，具有本發明結構包括氫經氘或氚置換或碳經 ^{13}C 富集或 ^{14}C 富集之碳置換的化合物係在本發明範疇內。根據本發明，該等化合物係適用於(例如)作為分析工具、作為生物分析中的探針或作為治療劑。

術語「反應條件」旨在係指化學反應進行所處的物理及/或環境條件。術語「在足以...之條件下」或「在足以...之反應條件下」旨在係指所需化學反應可進行所處的反應條件。反應條件之實例包括(但不限於)以下之一或多種：反應溫度、溶劑、pH值、壓力、反應時間、反應物之莫耳比、鹼或酸之存在、或觸媒、輻射、濃度等。反應條件可以採用該等條件之特定化學反應之後來命名，諸如，偶合條件、氫化條件、醯基化條件、還原條件等。大多數反應之反應條件一般係熟習此項技術者所熟知或可輕易地自文獻獲得。足以進行本文所提供之化學轉變的例示性反應條件可參見全文及(特定言之)下文實例。亦涵蓋，反應條件可包括除彼等列於具體反應中者外之試劑。

4.用於提供本發明化合物之一般方法

可使用本文所揭示的方法及其常規修改進行本發明方法，給定本文之揭示內容及此項技術中所熟知之方法將明瞭該修改。除本文教示外，可使用習知及熟知合成方法。可如以下實例中所述般完成本文所示之典型化合物，例如具有化合物1所述之結構的化合物或本文所揭示之其他分子式或化合物(即，**I**、**G-1**、**G-1-a**、**G-2**、**G-2-a**、**G-2-b**、**G-3**、**G-3-b**、**G-4**、**G-4-a**、**G-4-b**、**G-5**、**G-5-a**、**G-6**、**G-6-a**、**G-7**、**G-7-a**、**G-8**、**G-8-a**、**G-8-b**、**G-9**、**G-9-a**、**G-10**、**G-11**、**G-12**、**G-13**、**G-13-a**等)的合成。若可得，試劑可自市面購得，例如購自Sigma Aldrich或其他化學供

應商。

可使用下文所述之一般反應反應圖來合成本發明化合物之典型實施例。給定本文描述將明瞭，一般反應圖可因起始物質經具有相似結構之其他物質取代而改變以導致對應之不同產物。下文合成描述提供許多起始物質可如何改變以提供對應產物的實例。在期望產物之取代基係經定義之情況下，必要起始物質一般可藉由檢查來測定。起始物質通常自商業源或使用已公開之方法合成獲得。對於合成本發明實施例之化合物而言，待合成之化合物之結構的檢查將提供各取代基的識別。在本文之實例的情況下，藉由檢查之簡單製程，最終產物的識別通常將明顯呈現必要起始物質之身份。

本發明之化合物可利用(例如)以下基本方法及程序而自可輕易獲得之起始物質製備。應瞭解，除非另有說明，否則在給定典型或較佳製程條件(即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時亦可使用其他製程或純化條件。最佳反應條件可隨著所使用之特定反應物或溶劑而變化，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。

另外，熟習此項技術者亦應瞭解，可能需要習知保護基團以防止特定官能基經歷非所需反應。多種官能團之合適保護基團以及保護及去保護特定官能團之合適條件係此項技術中所熟知。例如，許多保護基團係描述於 T. W. Greene 及 G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley, New York 及此文中所引述之參考文獻中。

此外，本發明化合物可含有一或多個對掌性中心。因此，若需要，該等化合物可經製備或單離呈純立體異構體，即，呈單一對映異構體或非對映異構體或呈立體異構體富集混合物。除非另有指示，否則本發明範疇

包括所有該等立體異構體(及富集混合物)。純立體異構體(或富集混合物)可使用(例如)此項技術中所熟知之光學活性起始物質或立體選擇性試劑來製備。或者，該等化合物之外消旋混合物可使用(例如)對掌性管柱層析法、對掌性解析劑等來分離。

用於以下反應之起始物質一般係已知化合物或可藉由已知程序或其明顯修改製得。例如，起始物質中的許多係購自商業供應商，諸如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce 或 Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他起始物質可藉由程序或其明顯修改製得，其等描述於標準參考原文諸如 Fieser 及 Fieser 之 Reagents for Organic Synthesis，第1至15卷(John Wiley, and Sons, 1991)；Rodd 之 Chemistry of Carbon Compounds，第1至5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions，第1至40卷(John Wiley, and Sons, 1991)；March 之 Advanced Organic Chemistry (John Wiley, and Sons，第5版，2001)；及 Larock 之 Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)中。

術語「溶劑」、「惰性有機溶劑」或「惰性溶劑」係指在與其結合描述之反應條件下呈惰性之溶劑(包括，例如，苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃(「THF」)、2-甲基四氫呋喃(「MeTHF」)、二甲基甲醯胺(「DMF」)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、2-丙醇、吡啶及類似物)。除非有相反指明，本發明反應中所用之溶劑為惰性有機溶劑，且該等反應係在惰性氣體，較佳氮氣下進行。

在各例示性反應圖中，將反應產物自另一反應產物及/或自起始物質

分離可係有利的。各步驟或步驟系列之期望產物係藉由此項技術中常見的技術進行分離及/或純化(在分離之後)來達到所需均勻度。通常，該等分離涉及多相萃取、自溶劑或溶劑混合物結晶、蒸餾、昇華或層析。層析可涉及任意數量之方法，包括(例如)：逆相及正相；尺寸排除；離子交換；高壓、中壓及低壓液相層析方法及儀器；小尺度分析；模擬移動床(SMB)及製備型薄層或厚層層析，以及小尺度薄層及急驟層析之技術。

另一種類之分離方法涉及使用經選擇結合至或使以其他方式可分離之期望產物的試劑處理混合物、未反應之起始物質、產物的反應或類似物。該等試劑包括吸附劑或吸收劑，諸如活性碳、分子篩、離子交換介質或類似物。或者，該等試劑可為酸(就鹼性物質而言)、鹼(就酸性物質而言)、結合試劑諸如抗體、結合蛋白質、選擇性螯合劑諸如冠醚、液相/液相離子萃取劑(LIX)或類似物。

適當分離方法的選擇取決於所涉及之物質的性質。例如，蒸餾及昇華中的沸點及分子量、層析法中的存在或不存在極性官能團、多相萃取中的物質在酸性及鹼性介質中之穩定性及類似物。熟習此項技術者將應用最可能達成所需分離之技術。

實質上不含其立體異構體之單一立體異構體(例如，對映異構體)可藉由使用諸如使用光學活性解析劑形成非對映異構體之方法解析外消旋混合物來獲得(E. L. Eliel, McGraw Hill, Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962)；Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113, 3) 283-302)。本發明對掌性化合物之外消旋混合物可藉由任何合適方法進行分離，其包括：(1)與對掌性化合物形成離子非對映異構鹽並藉由分段結晶或其他方法分離，(2)與對掌性衍生化劑形成非對映異構化合物，

分離非對映異構體，並轉化為純立體異構體，及(3)直接在對掌性條件下分離實質性純或富集立體異構體。

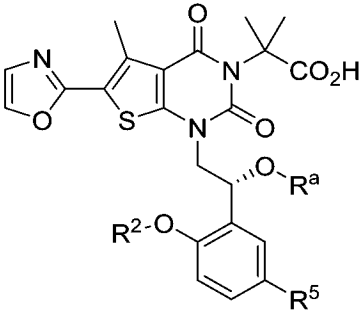
在方法(1)的情況下，非對映異構鹽可藉由使對映異構體純之對掌性鹼諸如馬錢子鹼、奎寧、麻黃鹼、番木鱉鹼、 α -甲基- β -苯基乙基胺(安非他命(amphetamine))及類似物與帶有酸性官能度諸如羧酸及磺酸之不對稱化合物反應來形成。可藉由分段結晶或離子層析誘導非對映異構鹽進行分離。爲了分離胺基化合物之光學異構體，添加對掌性羧酸或磺酸(諸如樟腦磺酸、酒石酸、杏仁酸或乳酸)可導致非對映異構鹽之形成。

或者，根據方法(2)，使待解析之基質與對掌性化合物的一種對映異構體反應以形成非對映異構體對(Eliel, E. 及 Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., 第322頁)。非對映異構化合物可藉由以下來形成：使不對稱化合物與對映異構體純之對掌性衍生化劑(諸如薄荷基衍生物)反應，其後接著分離該非對映異構體並水解以獲得游離富集對映異構性之基質。測定光學純度之方法涉及在鹼存在下製備外消旋混合物之對掌性酯，諸如薄荷基酯(例如，(-)氯甲酸薄荷基酯)或莫舍氏酯(Mosher ester，乙酸 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯酯(Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165))，及分析兩種阻轉異構性非對映體之存在的NMR譜。轉阻異構化合物的穩定非對映異構體可藉由正相或逆相層析根據分離轉阻異構性萘基-異喹啉之方法(Hoye, T., WO 96/15111)進行分離。根據方法(3)，兩種對映異構體之外消旋混合物可藉由層析法使用對掌性固定相來分離(Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough 編輯，Chapman and Hall, New York；Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378)。經富集或經純化之對映異構體

可藉由用於區分具有不對稱碳原子之其他對掌性分子的方法(諸如旋光度及圓偏光二色性)進行區分。

在一些實施例中，本發明式**I**化合物(包括，但不限於化合物**1**)一般可根據描述於US 2013/0123231 A1中之方法進行製備，其係以全文引用之方式併入本文中。

在一些實施例中，本發明提供用於製備式**I**化合物：



I

或其醫藥上可接受之鹽、農用上可接受之鹽之合成方法及合成中間體，其中：

R^a 為視情況經取代之選自具有0至2個選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員環及 C_{1-6} 脂肪族基的基團；

R^2 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂肪族基；且

R^5 為氫或鹵素。

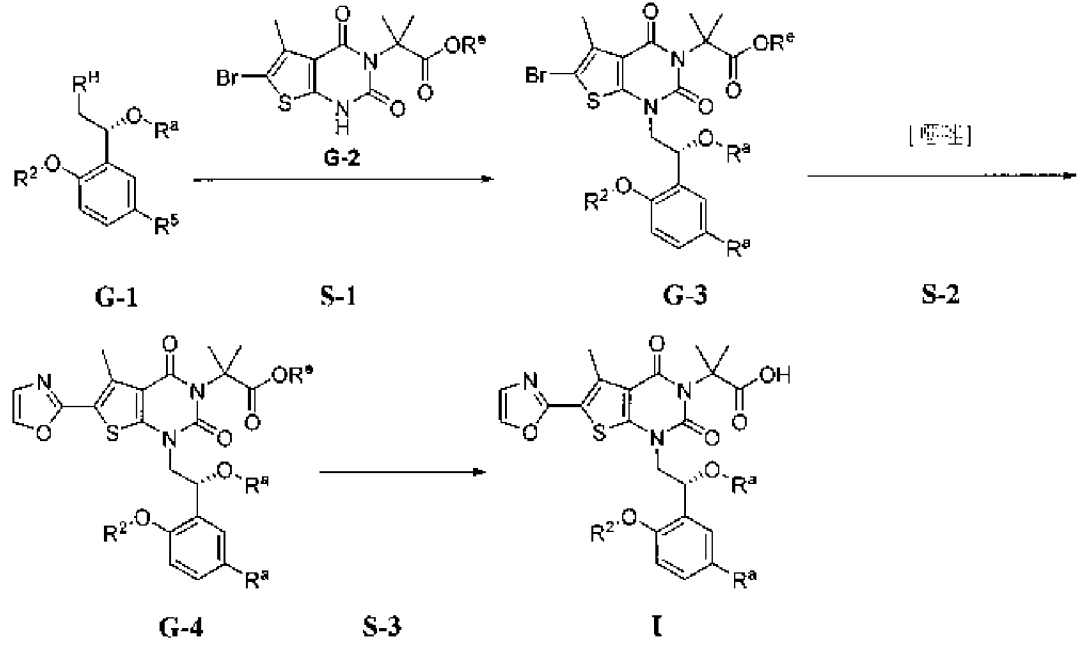
如上所一般定義， R^a 為視情況經取代之選自3至7員環及 C_{1-6} 脂肪族基的基團。在一些實施例中， R^a 為視情況經取代之3至7員環。在一些實施例中， R^a 為視情況經取代之6員單環。在一些實施例中， R^a 為視情況經取代之6員單環雜環。在一些實施例中， R^a 為四氫吡喃基。在一些實施例中， R^a 為四氫吡喃-4-基。在一些實施例中， R^a 為視情況經取代之 C_{1-6} 脂肪族基團。在一些實施例中， R^a 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

如上所一般定義， R^2 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂肪族基。在一些實施例中， R^2 為氫。在一些實施例中， R^2 為視情況經取代之 C_{1-6} 脂肪族基。在一些實施例中， R^2 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^2 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^2 為甲基。

如上所一般定義， R^5 為氫或鹵素。在一些實施例中， R^5 為氫。在一些實施例中， R^5 為鹵素。在一些實施例中， R^5 為氟。

在一些實施例中，式I化合物係根據反應圖1中所描繪之方法進行製備，其中各 R^a 、 R^e 、 R^2 、 R^5 (單一及組合)係如本文之類及亞類中所定義。

反應圖1.式I化合物之合成。



如本文所用， R^H 為離去基團。在一些實施例中， R^H 為鹵素或磺酸根。在一些實施例中， R^H 為鹵素。在一些實施例中， R^H 為氯。在一些實施例中， R^H 為溴。在一些實施例中， R^H 為碘。在一些實施例中， R^H 為磺酸根。在一些實施例中， R^H 為甲磺酸根、三氟甲磺酸根、苯磺酸根、甲苯磺酸根、對溴苯磺酸根或硝基苯磺酸根。

如本文所用， R^e 為羰基保護基。在一些實施例中， R^e 為 $-\text{Si}(R^P)_3$ 或視情況經取代之 C_{1-6} 脂肪族基；其中各 R^P 係獨立地為 C_{1-6} 脂肪族基或苯基。在一些實施例中， R^e 為 $-\text{Si}(R^P)_3$ 。在一些實施例中， R^e 為視情況經取代之 C_{1-6} 脂肪族基。在一些實施例中， R^e 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^e 為第三丁基。在一些實施例中， R^e 為苄基。在一些實施例中， R^e 為二苯甲基。在一些實施例中， R^e 為三苯甲基。

在一些實施例中，步驟**S-1**包括藉由中間體**G-1**使中間體**G-2**烷基化，藉此形成中間體**G-3**。一般技術者將明瞭，多種離去基團 R^H 係適合實現**G-2**之烷基化。在一些實施例中，該烷基化係藉由鹼來調節。在一些實施例中，該鹼為烷醇鹽鹼。在一些實施例中，該鹼為鹼金屬烷醇鹽。在一些實施例中，該鹼為第三丁醇鉀。在一些實施例中，該鹼為第三丁醇鈉。在一些實施例中，該鹼為第三戊醇鉀。在一些實施例中，該鹼為碳酸鹽鹼。在一些實施例中，該碳酸鹽鹼為鹼金屬碳酸鹽。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸鉀或碳酸鈉。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸鈉或碳酸氫鈉。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸鉀。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸鉀或碳酸氫鉀。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸鈉。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸鈉或碳酸氫鈉。在一些實施例中，步驟**S-1**在極性溶劑中進行。在一些實施例中，該極性溶劑為極性非質子溶劑。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為N-甲基吡咯啉酮(NMP)。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為二甲基甲醯胺(DMF)。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為二甲基乙醯胺(DMA)。在一些實施例中，結晶中間體**G-3**係藉由結晶進行純化。

在一些實施例中，步驟**S-2**包括使中間體**G-3**與噁唑合成子(噁唑)偶合，藉此形成中間體**G-4**。在一些實施例中，該偶合為金屬催化偶合。在一些實施例中，該金屬催化偶合為根岸偶合(Negishi coupling)。熟習此項技術者將明瞭，根岸偶合係有機鹵化物或磺酸酯化合物與有機鋅化合物之過渡金屬催化交叉偶合。在一些實施例中，該噁唑合成子為噁唑鋅酸鹽。在一些實施例中，該噁唑鋅酸鹽係藉由2-鋰-噁唑與鋅鹽之間的金屬交換來形成。在一些實施例中，該鋅鹽為 ZnCl_2 。在一些實施例中，該2-鋰-噁唑係藉由使用正丁基鋰處理噁唑來形成。在一些實施例中，該2-鋰-噁唑係在低於 -40°C 之溫度下形成。在一些實施例中，該2-鋰-噁唑係在低於約 -40°C 之溫度下形成。在一些實施例中，該2-鋰-噁唑係在低於 -60°C 之溫度下形成。在一些實施例中，該2-鋰-噁唑係在低於約 -60°C 之溫度下形成。在一些實施例中，該金屬觸媒為鈀觸媒。在一實施例中，該鈀觸媒為 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。在一些實施例中，結晶中間體**G-4**係藉由結晶進行純化。

在一些實施例中，該噁唑係經選自異丙基氯化鎂、異丙基溴化鎂、 TMPZnCl-LiCl 、 TMPMgCl-LiCl 及異丙基氯化鎂/氯化鋰(其中TMP係指2,2,6,6,-四甲基哌啶)之金屬化劑處理。在一些實施例中，該金屬化劑為異丙基氯化鎂。在一些實施例中，該噁唑係經異丙基氯化鎂(2M含於THF)處理。在一些實施例中，該噁唑係經金屬化劑在約 -20°C 至約 -10°C 下處理。在一些實施例中，該噁唑係經金屬化劑在約 -15°C 下處理。在一些實施例中，該溶劑為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃或其混合物。在一些實施例中，該溶劑為四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃。在一些實施例中，該反應進一步包括添加 ZnCl_2 以形成噁唑鋅酸鹽。在一些實施例中，該反應進一步包括添加呈含於2-甲基四氫呋喃中之溶液的 ZnCl_2 。在一些實施例中，用於

根岸偶合之觸媒為選自以下之鈀觸媒： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 tBuXPhos Pd預觸媒、 XPhos Pd預觸媒、 RuPhos Pd預觸媒及 Pd-PEPPSI-IPent (二氯[1,3-雙(2,6-二-3-戊苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈀(II))。該等預觸媒係描述於(例如)Bruneau等人，ACS Catal., 2015, 5(2)，第1386至1396頁。在一些實施例中，該觸媒為 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。在一些實施例中，該反應混合物在添加 ZnCl_2 後加熱至大於約 50°C 。在一些實施例中，該反應混合物加熱至約 65°C 。

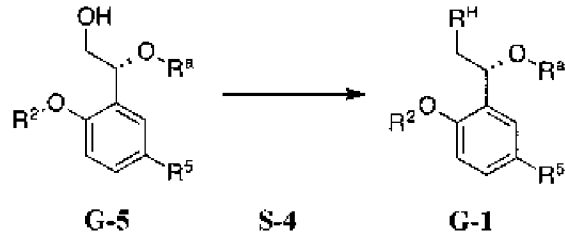
在一些實施例中，步驟**S-3**包括酯中間體**G-4**之脫去保護基以提供式**I**化合物。在一些實施例中，其中 R^e 為苄基或二苯甲基，該去保護為使用氫源之催化氫化。在一些實施例中，該觸媒為鈀觸媒。在一些實施例中，該鈀觸媒為碳載鈀。在一些實施例中，該氫源為 H_2 。在一些實施例中，殘留氫觸媒係藉由鈀清除劑來移除。在一些實施例中，該鈀清除劑為硫醇。在一些實施例中，該硫醇為SiliaMetS硫醇。在一些實施例中，該脫去保護基為水解反應。在一些實施例中，該水解係酸性水解。在一些實施例中，該酸為強質子酸。在一些實施例中，該酸為硫酸。在一些實施例中，該酸為硫酸、四氟硼酸、甲磺酸、硝酸及鹽酸。在一些實施例中，反應於共溶劑中發生，其中該共溶劑為醇。在一些實施例中，該共溶劑為2-丙醇、第三丁醇、第三戊醇或乙醇。在一些實施例中，該共溶劑為2-丙醇、第三丁醇、第三戊醇、乙醇或乙腈。

在一些實施例中，水解反應之溫度係維持在 5 與 10°C 之間。在一些實施例中，水解反應之溫度係在約 0 與約 20°C 之間。在一些實施例中，水解反應之溫度係在約 2 與約 8°C 之間。在一些實施例中，水解反應之溫度係維持在約 2 與約 10°C 之間。在一些實施例中，產物係藉由結晶進行純化。在

一些實施例中，產物係自醇溶液中結晶。在一些實施例中，該醇溶液為乙醇及水之混合物。在一些實施例中，產物係自乙腈及水之混合物中結晶。

在一些實施例中，式**G-1**中間體係根據反應圖2中所描繪之方法進行製備，其中各 R^a 、 R^H 、 R^2 、 R^5 (單一及組合)係如本文之類及亞類中所定義。

反應圖2.式G-1中間體之合成



在一些實施例中，步驟**S-4**包括將中間體**G-5**之羥基轉化為離去基團， R^H 。在一些實施例中，中間體**G-5**為醇或其氧陰離子。在一些實施例中，其中 R^H 為磺酸根，**G-5**係經磺醯化劑處理。在一些實施例中，該磺酸根為甲磺酸根、三氟甲磺酸根、苯磺酸根、甲苯磺酸根、對溴苯磺酸根或硝基苯磺酸根。在一些實施例中，該磺醯化劑為磺醯基鹵化物。在一些實施例中，該磺醯化劑為磺醯氯。在一些實施例中，該磺醯基氯為甲磺醯氯。

在一些實施例中，其中 R^H 為鹵素，該羥基係藉由鹵化劑直接轉化成鹵素。在一些實施例中，該鹵化劑為溴化劑。

在一些實施例中，其中 R^H 為鹵素，該羥基係首先轉化成第一離去基團，並隨後使該第一離去基團進一步轉化成鹵素。在一些實施例中，該第一離去基團為磺酸根。在一些實施例中，該磺酸根為甲磺酸根、三氟甲磺酸根、苯磺酸根、甲苯磺酸根、對溴苯磺酸根或硝基苯磺酸根。在一些實施例中，該磺酸根為甲磺酸根。在一些實施例中，該甲磺酸根係藉由使用

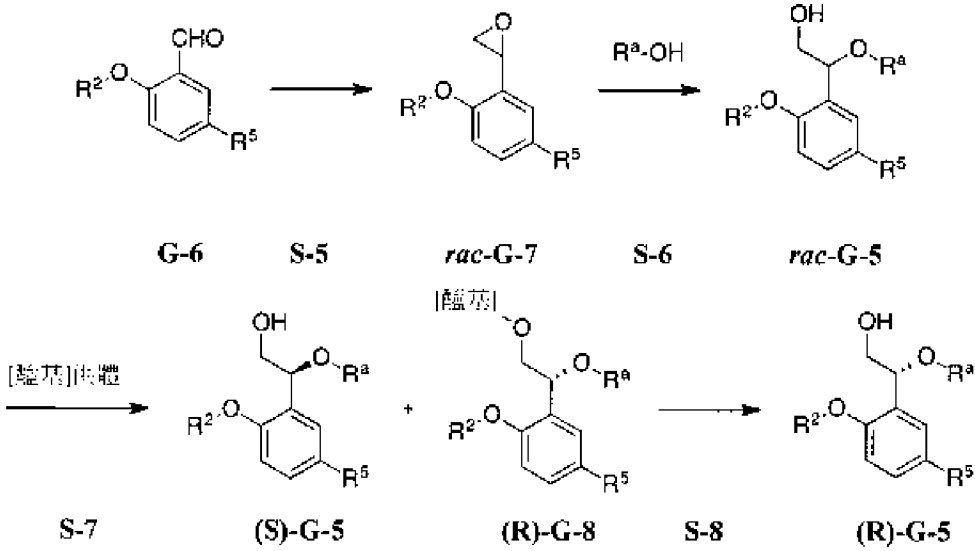
甲磺醯氯處理**G-5**來形成。在一些實施例中，該磺酸根係在鹼的存在下形成。在一些實施例中，該鹼為胺鹼。在一些實施例中，該胺鹼為三乙胺、二異丙基乙胺(許尼希氏鹼(Hunig's base))、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶或二甲基胺基吡啶(DMAP)。在一些實施例中，該胺鹼為三甲胺。在一些實施例中，該胺鹼為三乙胺。在一些實施例中，該溶劑為2-甲基四氫呋喃、四氫呋喃或二氯甲烷。在一些實施例中，該溶劑為2-甲基四氫呋喃。在一些實施例中，該反應進一步包括促進劑。在一些實施例中，該促進劑為NaI或碘化四丁銨。在一些實施例中，該反應發生於約20℃至約30℃下。在一些實施例中，該反應發生於約22℃下。

在一些實施例中，該第一離去基團係藉由使用鹵化物置換來進一步轉化成鹵素。在一些實施例中，該鹵化物為溴化物。在一些實施例中，鹵化物之源為金屬鹵化物。在一些實施例中，溴化物之源為金屬溴化物。在一些實施例中，該金屬溴化物為鹼金屬溴化物。在一些實施例中，該鹼金屬溴化物為LiBr。在一些實施例中，該鹼金屬溴化物為NaBr。在一些實施例中，該鹼金屬溴化物為KBr。在一些實施例中，此置換進一步包括促進劑。在一些實施例中，該促進劑為相轉移觸媒。該促進劑可包括(但不限於)溴化四甲銨或溴化四丁銨。在一些實施例中，該置換發生於極性溶劑中。在一些實施例中，該極性溶劑為極性非質子溶劑。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為N-甲基吡咯啶酮(NMP)。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為二甲基甲醯胺(DMF)。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為二甲基乙醯胺(DMAc)。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為乙酸乙酯(EtOAc)。在一些實施例中，該反應發生於約50℃至約60℃下。在一些實施例中，該反應發生於約55℃下。在一些實施例中，離去基團形成步

驟S-4及烷基化步驟S-1係一起進行而無需分離中間體G-1。

在一些實施例中，式G-5中間體係根據反應圖3中所描繪之方法進行製備，其中各R^a、R²、R⁵ (單一及組合)係如本文之類及亞類中所定義。

反應圖3.式G-5中間體之合成



在一些實施例中，步驟S-5包括醛G-6之環氧化，藉此形成式rac-G-7之環氧化物。在一些實施例中，該環氧化為科裏-柴可夫斯基環氧化(Corey-Chaykovsky epoxidation)。熟習此項技術者將明瞭，科裏-柴可夫斯基環氧化係使用硫內鎢鹽使羰基化合物轉化成其對應環氧化物。在一些實施例中，該硫內鎢鹽係形成自三甲基鎢或三甲基氧化鎢鹽。在一些實施例中，該硫內鎢鹽係形成自碘化三甲基氧化鎢。在一些實施例中，該硫內鎢鹽係形成自甲磺酸三甲基氧化鎢。

在一些實施例中，步驟S-6包括藉由式R^a-OH之醇，打開中間體rac-G-7環氧化物之環，其中R^a係如本文之類別及亞類中所定義，藉此形成中間體rac-G-5。在一些實施例中，該環氧化物開環係經酸催化。在一些實施例中，該酸為路易斯酸(Lewis acid)。在一些實施例中，該路易斯酸為金屬鹵化物或金屬磺酸鹽。在一些實施例中，該路易斯酸為鐵鹽。在一些

實施例中，該路易斯酸為 FeCl_3 。在一些實施例中，步驟**S-6**係在無額外溶劑下進行。在一些實施例中，該路易斯酸為 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 。在一些實施例中，步驟**S-6**之溶劑為甲苯。在一些實施例中，該酸為 $\text{HBF}_4\text{-OEt}_2$ 、 HBF_4 -水或樟腦磺酸。在一些實施例中，步驟**S-6**之溶劑為二氯甲烷。

在一些實施例中，步驟**S-7**包括使用[醯基]供體來選擇性醯基化中間體**G-5**之(R)-異構體，藉此產生中間體(R)-**G-8**及殘餘(S)-**G-5**。在一些實施例中，該[醯基]供體具有式 $\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ ，其中 R^x 為視情況經取代之 C_{1-4} 脂肪族基；且 R^y 為視情況經取代之 C_{1-4} 脂肪族基或視情況經取代之 C_{1-4} 醯基。在一些實施例中，該[醯基]供體提供 C_4 -醯基基團。在一些實施例中，該[醯基]供體係視情況經取代之4至7員內酯或視情況經取代之4至7員環酐。在一些實施例中，該[醯基]供體係視情況經取代之4至7員環酐。在一些實施例中，該[醯基]供體為乙酸乙烯酯，且[醯基]為乙醯基。在一些實施例中，該[醯基]供體為丁酸乙烯酯，且[醯基]為丁醯基。在一些實施例中，該[醯基]供體為琥珀酸酐，且[醯基]為琥珀醯基。

在一些實施例中，該醯基化為動力解析法。在一些實施例中，該動力解析法係藉由脂肪酶來完成。在一些實施例中，該脂肪酶為南極假絲酵母脂肪酶B (CAL-B)。在一些實施例中，該脂肪酶為Novozyme 435。在一些實施例中，該醯基化反應係在THF溶劑中進行。在一些實施例中，該醯基化反應係在甲苯溶劑中進行。在一些實施例中，該醯基化反應係在THF與甲苯之混合物中進行。在一些實施例中，當[醯基]為琥珀醯基時，藉由在水性鹼性條件下形成琥珀酸根陰離子，使未反應之中間體**G-5**與(R)-**G-8**分離，並將未反應之中性醇物質萃取至有機溶劑中。

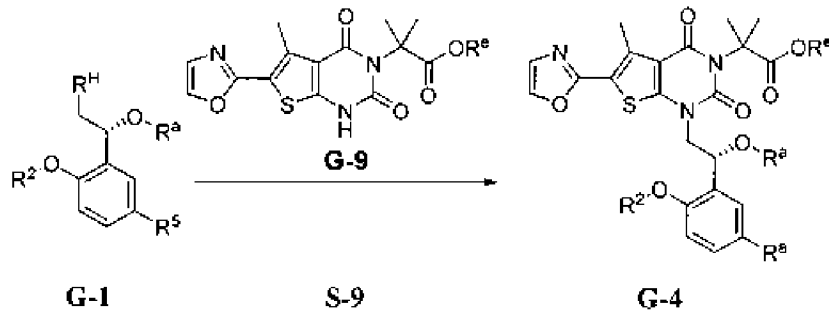
在一些實施例中，步驟**S-8**包括富集對映異構性之中間體(R)-**G-8**之

水解，藉此形成(R)-G-5。在一些實施例中，該水解係水性水解。在一些實施例中，該水性水解為鹼水解。在一些實施例中，該水性水解係藉由氫氧化物來調節。在一些實施例中，該水性水解係藉由氫氧化鈉來調節。在一些實施例中，步驟S-7及S-8係在無需分離中間體(R)-G-8的情況下進行。

在一些實施例中，所製造的(R)-G-8具有大於70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或99.5%之對映異構體過量。

在一些實施例中，式G-4化合物係根據反應圖4中所描繪之方法進行製備，其中各R^a、R^e、R^H、R²、R⁵ (單一及組合)係如本文之類及亞類中所定義。

反應圖4.式G-4中間體之替代性合成

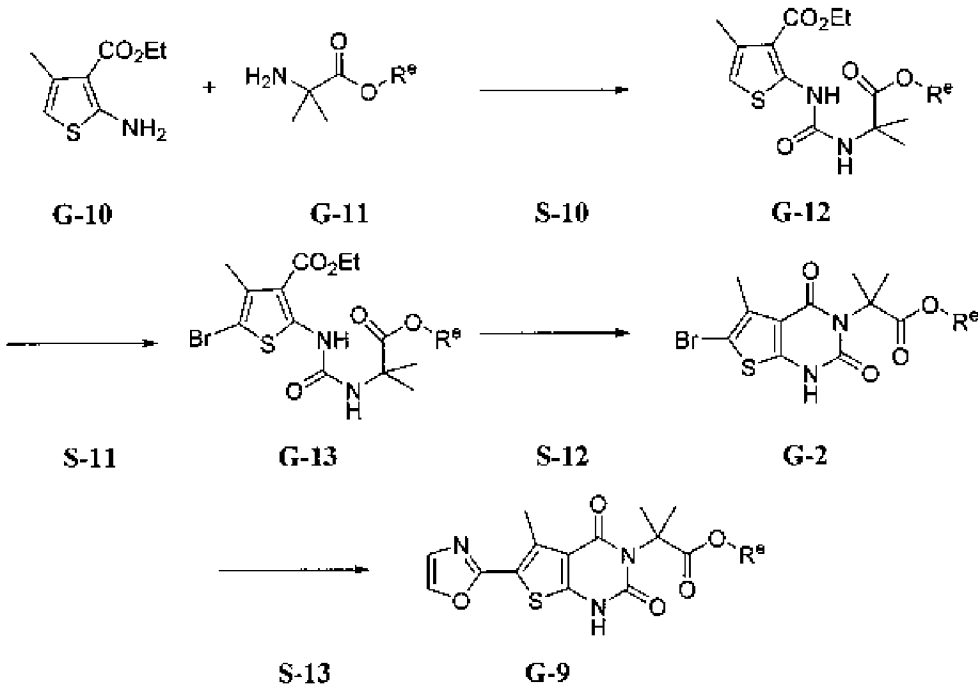


在一些實施例中，步驟S-9包括藉由烷基鹵化物G-1使中間體G-9烷基化，藉此形成中間體G-4。在一些實施例中，該烷基化係藉由鹼來調節。在一些實施例中，該鹼為烷醇鹽鹼。在一些實施例中，該鹼為鹼金屬烷醇鹽。在一些實施例中，該鹼為第三丁醇鉀。在一些實施例中，該鹼為第三丁醇鈉。在一些實施例中，該鹼為第三戊醇鉀。在一些實施例中，該鹼為碳酸鹽鹼。在一些實施例中，該碳酸鹽鹼為鹼金屬碳酸鹽。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸銨、碳酸氫銨、磷酸三鉀或磷酸氫二鉀。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸

鹽為碳酸鉀或碳酸鈉。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸鉀。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸氫鉀。在一些實施例中，該鹼金屬碳酸鹽為碳酸氫鈉。在一些實施例中，步驟**S-9**在極性溶劑中進行。在一些實施例中，該極性溶劑為極性非質子溶劑。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為N-甲基吡咯啉酮(NMP)。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為二甲基甲醯胺(DMF)。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為二甲基乙醯胺(DMA)。在一些實施例中，該反應發生於約90℃至約100℃之溫度下。在一些實施例中，該反應發生於約100℃至約140℃之溫度下。在一些實施例中，該反應發生於約115℃之溫度下。

在一些實施例中，式**G-2**及**G-9**化合物係根據反應圖5中所描繪之方法進行製備，其中各R^e係如本文之類及亞類中所定義。

反應圖5.式**G-2**及**G-9**中間體之合成



在一些實施例中，步驟**S-10**包括在中間體**G-10** (或其鹽)與**G-11** (或其鹽)之間形成脲，藉此形成式**G-12**中間體。在一些實施例中，該脲形成使用羰基源進行。在一些實施例中，該羰基源為羰基二咪唑(CDI)。在一

些實施例中，該羰基源為三光氣。在一些實施例中，式**G-11**中間體係呈其鹽酸鹽使用。在一些實施例中，使用額外鹼。在一些實施例中，該鹼為胺鹼。在一些實施例中，該胺鹼為三乙胺。

在一些實施例中，步驟**S-11**包括式**G-12**中間體之溴化，藉此形成式**G-13**中間體。在一些實施例中，該溴化劑為N-溴代琥珀醯亞胺。在一些實施例中，該溴化係在極性非質子溶劑中進行。在一些實施例中，該極性非質子溶劑為二甲基甲醯胺(DMF)。

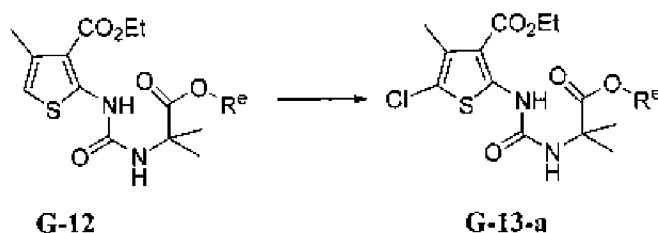
在一些實施例中，步驟**S-12**包括式**G-13**中間體之分子內環化，藉此形成式**G-2**中間體。在一些實施例中，該分子內環化係藉由強鹼實現。在一些實施例中，該強鹼為鹼金屬烷醇鹽。在一些實施例中，該鹼金屬烷醇鹽為第三丁醇鉀。在一些實施例中，該分子內環化係在醚溶劑中進行。在一些實施例中，該醚溶劑為1,4-二噁烷。

在一些實施例中，步驟**S-13**包括使中間體**G-2**與噁唑合成子(噁唑或噁唑金屬酸鹽)偶合，藉此形成中間體**G-9**。在一些實施例中，該偶合為金屬催化偶合。在一些實施例中，該金屬催化偶合為根岸偶合。熟習此項技術者將明瞭，根岸偶合係有機鹵化物或磺酸酯化合物與有機鋅化合物之過渡金屬催化交叉偶合。在一些實施例中，該噁唑合成子為噁唑鋅酸鹽。在一些實施例中，該噁唑鋅酸鹽係藉由2-鋰-噁唑與鋅鹽之間的金屬交換來形成。在一些實施例中，該鋅鹽為 ZnCl_2 。在一些實施例中，該2-鋰-噁唑係藉由使用正丁基鋰處理噁唑來形成。在一些實施例中，該2-鋰-噁唑係在低於 -40°C 之溫度下形成。在一些實施例中，該2-鋰-噁唑係在低於 -60°C 之溫度下形成。在一些實施例中，過渡金屬觸媒為鈀觸媒。在一實施例中，該鈀觸媒為 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。在一些實施例中，結晶中間體**G-4**係藉由結晶

進行純化。

在一些實施例中，該噁唑係經選自異丙基氯化鎂、異丙基溴化鎂、 TMPZnCl-LiCl 、 TMPMgCl-LiCl 及異丙基氯化鎂/氯化鋰(其中TMP係指2,2,6,6,-四甲基哌啶)之金屬化劑處理。在一些實施例中，該金屬化劑為異丙基氯化鎂。在一些實施例中，該噁唑係經異丙基氯化鎂(2M含於THF)處理。在一些實施例中，該噁唑係在約 -20°C 至約 -10°C 下經金屬化劑處理。在一些實施例中，該噁唑係在約 -15°C 下經金屬化劑處理。在一些實施例中，該溶劑為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃或其混合物。在一些實施例中，該溶劑為四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃。在一些實施例中，該反應進一步包括添加 ZnCl_2 以形成噁唑鋅酸鹽。在一些實施例中，該反應進一步包括添加呈含於2-甲基四氫呋喃中之溶液的 ZnCl_2 。在一些實施例中，用於根岸偶合之觸媒為選自以下之鈀觸媒： $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、tBuXPhos Pd預觸媒、XPhos Pd預觸媒、RuPhos Pd預觸媒及Pd-PEPPSI-IPent (二氯[1,3-雙(2,6-二-3-戊苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈀(II))。該等預觸媒係描述於(例如)Bruneau等人，ACS Catal., 2015, 5(2)，第1386至1396頁。在一些實施例中，該觸媒為 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 。在一些實施例中，該反應混合物在添加 ZnCl_2 後加熱至大於約 50°C 。在一些實施例中，該反應混合物加熱至約 65°C 。

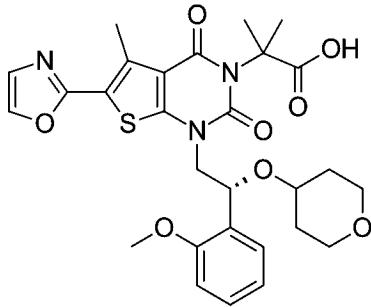
反應圖6.中間體G-13-a之合成



在一些實施例中，步驟S-11包括式G-12中間體之氯化，藉此形成式

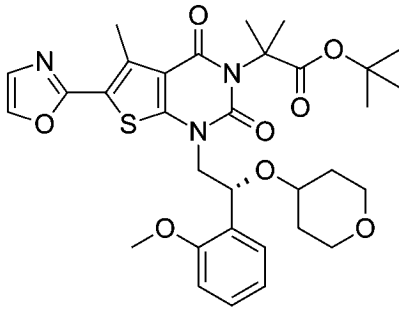
G-13-a中間體。在一些實施例中，該氯化劑為N-氯代琥珀醯亞胺。在一些實施例中，**G-13-a**可在步驟**S-12**中用於代替如上所述之**G-13**以形成**G-2**之氯代類似物，其可在步驟**S-13**中用於代替**G-2**。

一些實施例提供製備化合物**1**之方法：



化合物**1**

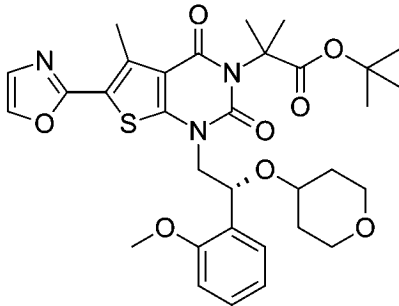
其包括使化合物**G-4-a**：



G-4-a

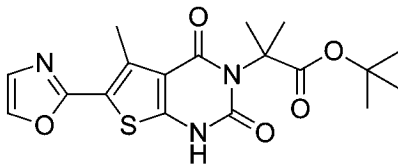
與酸接觸。

一些實施例提供製備化合物**G-4-a**之方法：



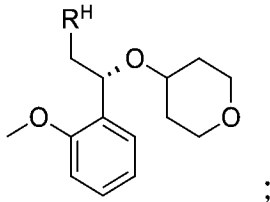
G-4-a

其包括使化合物**G-9-a**：



G-9-a

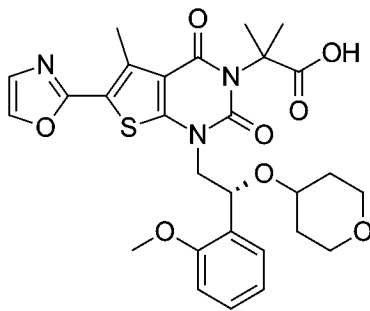
與下式之化合物接觸：



其中R^H為鹵素。

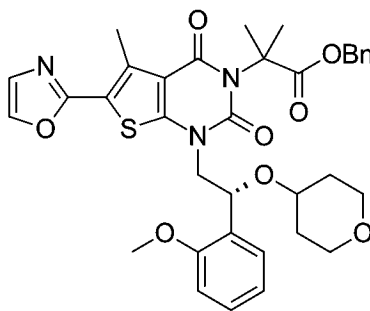
在一些實施例中，R^H為溴。

一些實施例提供製備化合物1之方法：



化合物1

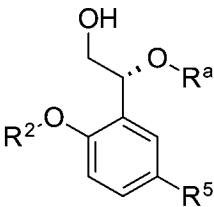
其包括使式G-4-b化合物：



G-4-b

與氫源及鈀觸媒接觸。

一些實施例提供製備富集對映異構性之式(R)-G-5化合物之方法：



(R)-G-5

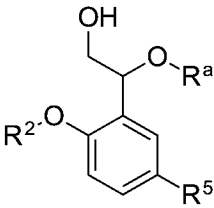
其中R^a為視情況經取代之選自具有0至2個選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員環及C₁₋₆脂肪族基的基團；

R²為氫或視情況經取代之C₁₋₆脂肪族基；且

R⁵為氫或鹵素；

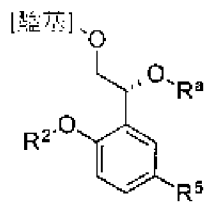
其包括以下步驟：

a)使式**rac-G-5**外消旋化合物：



rac-G-5

與脂肪酶及[醯基]供體接觸，藉此形成式**(R)-G-8**化合物：



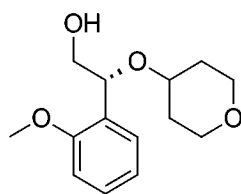
(R)-G-8

其中[醯基]為C₁-C₇醯基；及

b)移除該[醯基]基團；

藉此製備富集對映異構性之式**(R)-G-5**化合物。

在一些實施例中，式**(R)-G-5**化合物為：



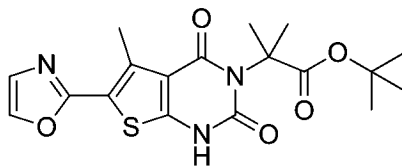
(R)-G-5。

在一些實施例中，該[醯基]供體為視情況經取代之4至7員內酯或4至7員視情況經取代之環酐；或為具有式 $R^x C(O)OR^y$ 之化合物，其中 R^x 為視情況經取代之 C_{1-4} 脂肪族基；且 R^y 為視情況經取代之 C_{1-4} 脂肪族基或視情況經取代之 C_{1-4} 醯基。

在一些實施例中，該[醯基]為 C_4 醯基。

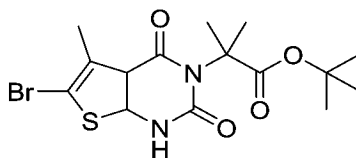
在一些實施例中，該脂肪酶為南極假絲酵母脂肪酶B。

一些實施例提供製備化合物**G-9-a**之方法：



G-9-a

使化合物**G-2-a**：



G-2-a

與噁唑在足以形成化合物**G-9-a**之條件下接觸。

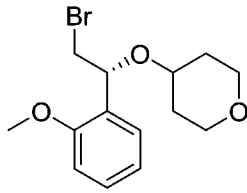
在一些實施例中，反應條件包括溶劑，其中該溶劑為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃或其混合物。在一些實施例中，該溶劑為四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃。

在一些實施例中，反應條件包括金屬化劑。在一些實施例中，該金屬化劑選自異丙基氯化鎂、異丙基溴化鎂、 $TMPZnCl \cdot LiCl$ 、 $TMPMgCl$ 、

LiCl及異丙基氯化鎂/氯化鋰(其中TMP係指2,2,6,6,-四甲基哌啶)。在一些實施例中，該金屬化劑為異丙基氯化鎂。在一些實施例中，反應條件包括使噁唑與金屬化劑在約-20℃至約-10℃或約-15℃下接觸。

在一些實施例中，反應條件包括添加ZnCl₂。在一些實施例中，該觸媒為選自以下之鈀觸媒：Pd(PPh₃)₄、tBuXPhos Pd預觸媒、XPhos Pd預觸媒、RuPhos Pd預觸媒及Pd-PEPPSI-IPent (二氯[1,3-雙(2,6-二-3-戊苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈀(II))。在一些實施例中，該觸媒為Pd(PPh₃)₄。在一些實施例中，該反應混合物在添加ZnCl₂後加熱至大於約50℃。在一些實施例中，該反應混合物在添加ZnCl₂後加熱至約60℃至約70℃。

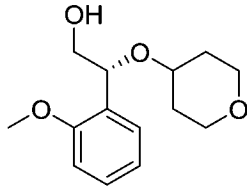
一些實施例提供製備化合物(R)-G-1-a之方法：



(R)-G-1-a

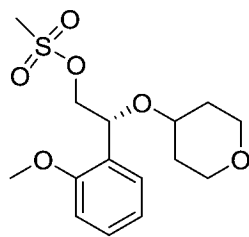
其包括：

(a)使化合物(R)-G-5-a或其氧陰離子：



(R)-G-5-a

與磺醯化劑在足以形成化合物(R)-G-6-a之條件下接觸：

**(R)-G-6-a**

(b)使化合物**(R)-G-6-a**與溴鹽在足以形成化合物**(R)-G-1-a**之條件下接觸。

在一些實施例中，該磺醯化劑為甲磺醯氯。

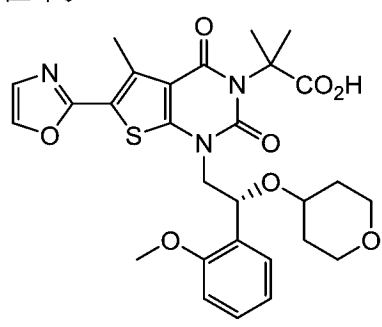
在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括鹼。在一些實施例中，該鹼為三乙胺、二異丙基乙胺(許尼希氏鹼)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶或二甲基胺基吡啶(DMAP)。在一些實施例中，該鹼為三乙胺。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括選自2-甲基四氫呋喃、四氫呋喃及二氯甲烷之溶劑。在一些實施例中，該溶劑為2-甲基四氫呋喃。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括促進劑。在一些實施例中，該促進劑為NaI或碘化四丁銨。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括約20℃至約30℃之溫度。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括約22℃之溫度。

在一些實施例中，該溴鹽為LiBr、NaBr或KBr。在一些實施例中，該溴鹽為LiBr。在一些實施例中，該溴鹽為銨鹽。在一些實施例中，該溴鹽為溴化四丁銨。

在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括選自N-甲基吡咯啶酮(NMP)、二甲基甲醯胺(DMF)及二甲基乙醯胺(DMAc)之溶劑。在一些實施例中，該溶劑為NMP。在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括約50℃至約60℃之溫度。在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括約55℃之

溫度。

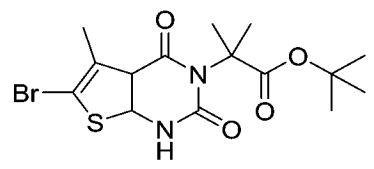
一些實施例提供製備化合物1：



化合物1

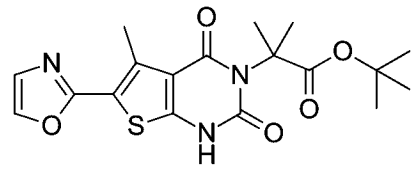
或其鹽或共結晶體之方法，其包括：

(a)使化合物**G-2-a**：



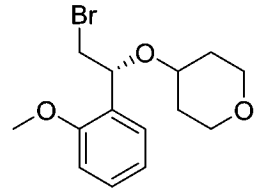
G-2-a

與噁唑在足以形成化合物**G-9-a**之條件下接觸：



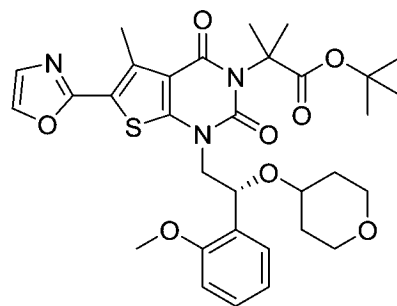
G-9-a

(b)使化合物**G-9-a**與化合物**(R)-G-1-a**：



(R)-G-1-a

在足以形成化合物**G-4-a**之條件下接觸：

**G-4-a**

及(c)在足以形成化合物1之條件下水解化合物**G-4-a**。

在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括溶劑，其中該溶劑為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃或其混合物。在一些實施例中，該溶劑為四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃。

在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括金屬化劑。在一些實施例中，該金屬化劑選自異丙基氯化鎂、異丙基溴化鎂、TMPZnCl-LiCl、TMPMgCl-LiCl及異丙基氯化鎂/氯化鋰(其中TMP係指2,2,6,6,-四甲基哌啶)。在一些實施例中，該金屬化劑為異丙基氯化鎂。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括使噁唑與金屬化劑在約-20℃至約-10℃或約-15℃下接觸。

在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括添加ZnCl₂。在一些實施例中，該觸媒為選自以下之鈀觸媒：Pd(PPh₃)₄、tBuXPhos Pd預觸媒、XPhos Pd預觸媒、RuPhos Pd預觸媒及Pd-PEPPSI-IPent。在一些實施例中，該觸媒為Pd(PPh₃)₄。在一些實施例中，該反應混合物在添加ZnCl₂後加熱至大於約50℃。在一些實施例中，該反應混合物在添加ZnCl₂後加熱至約60℃至約70℃。

在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括鹼。在一些實施例中，該鹼為碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸鈹、碳酸氫鈹、磷酸三

鉀或磷酸氫二鉀。在一些實施例中，該鹼為碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸銨或碳酸氫銨。在一些實施例中，該鹼為碳酸鉀。在一些實施例中，該鹼為碳酸鉀或碳酸氫鉀。

在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括選自N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基甲醯胺(DMF)及二甲基乙醯胺(DMA)之溶劑。在一些實施例中，該溶劑為NMP。

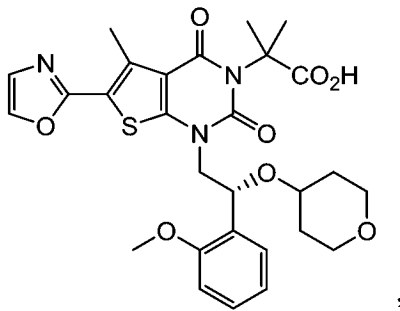
在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括約100℃至約140℃之溫度。在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括約115℃之溫度。

在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括酸。在一些實施例中，該酸為硫酸、四氟硼酸、甲磺酸、硝酸及鹽酸。在一些實施例中，該酸為硫酸。在一些實施例中，該酸為鹽酸。

在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括共溶劑。在一些實施例中，該共溶劑為醇。在一些實施例中，該共溶劑為2-丙醇、第三丁醇、第三戊醇、乙醇或乙腈。

在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括約5及約10℃之溫度。在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括在約0與約20℃之間之溫度。在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括在約2與約8℃之間之溫度。

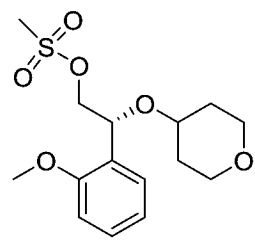
一些實施例提供製備化合物1：



化合物1

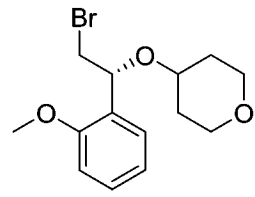
或其鹽或共結晶體之方法，其包括：

(a)使化合物**(R)-G-6-a**：



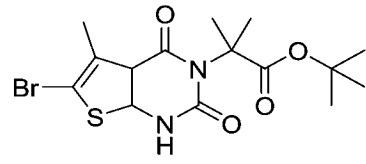
(R)-G-6-a

與溴鹽在足以形成化合物**(R)-G-1-a**之條件下接觸：



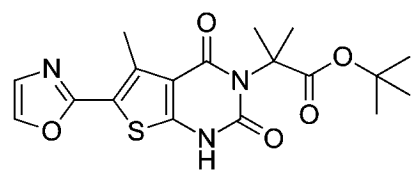
(R)-G-1-a

(b)使化合物**G-2-a**：



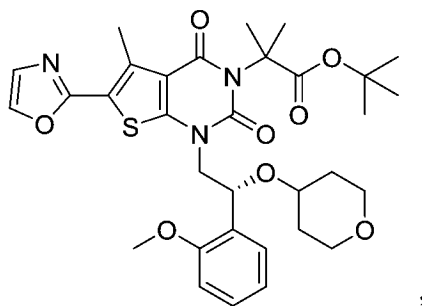
G-2-a

與噁唑在足以形成化合物**G-9-a**之條件下接觸：



G-9-a

(c)使化合物**G-9-a**與化合物**(R)-G-1-a**在足以形成化合物**G-4-a**之條件下接觸：

**G-4-a**

及(d)在足以形成化合物1之條件下水解化合物**G-4-a**。

在一些實施例中，該溴鹽為LiBr、NaBr或KBr。在一些實施例中，該溴鹽為LiBr。在一些實施例中，該溴鹽為銨鹽。在一些實施例中，該溴鹽為溴化四丁銨。

在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括選自N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基甲醯胺(DMF)及二甲基乙醯胺(DMAc)之溶劑。在一些實施例中，該溶劑為NMP。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括約50℃至約60℃之溫度。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括約55℃之溫度。

在一些實施例中，該溴鹽為LiBr、NaBr或KBr。在一些實施例中，該溴鹽為LiBr。在一些實施例中，該溴鹽為銨鹽。在一些實施例中，該溴鹽為溴化四丁銨。

在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括溶劑，其中該溶劑為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃或其混合物。在一些實施例中，該溶劑為四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃。

在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括金屬化劑。在一些實施例中，該金屬化劑選自異丙基氯化鎂、異丙基溴化鎂、TMPZnCl-LiCl、TMPMgCl-LiCl及異丙基氯化鎂/氯化鋰(其中TMP係指2,2,6,6,-四甲基哌

啖)。在一些實施例中，該金屬化劑為異丙基氯化鎂。在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括使噁唑與金屬化劑在約-20℃至約-10℃或約-15℃下接觸。

在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括添加 ZnCl_2 。在一些實施例中，該觸媒為選自以下之鈀觸媒： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、tBuXPhos Pd預觸媒、XPhos Pd預觸媒、RuPhos Pd預觸媒及Pd-PEPPSI-IPent。在一些實施例中，該觸媒為 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。在一些實施例中，該反應混合物在添加 ZnCl_2 後加熱至大於約50℃。在一些實施例中，該反應混合物在添加 ZnCl_2 後加熱至約60℃至約70℃。

在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括鹼。在一些實施例中，該鹼為碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸銨、碳酸氫銨、磷酸三鉀或磷酸氫二鉀。在一些實施例中，該鹼為碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸銨、碳酸氫銨、磷酸三鉀或磷酸氫二鉀。在一些實施例中，該鹼為碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸銨或碳酸氫銨。在一些實施例中，該鹼為碳酸鉀。在一些實施例中，該鹼為碳酸鉀或碳酸氫鉀。

在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括選自N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基甲醯胺(DMF)及二甲基乙醯胺(DMA)之溶劑。在一些實施例中，該溶劑為NMP。

在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括約90℃至約100℃之溫度。在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括約100℃至約140℃之溫度。在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括約115℃之溫度。

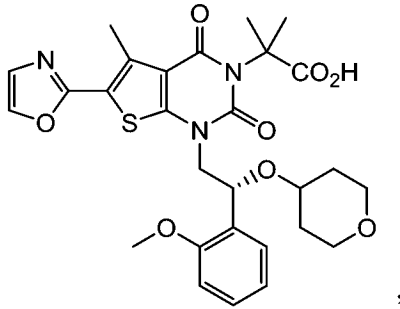
在一些實施例中，步驟(d)之反應條件包括酸。在一些實施例中，該

酸為硫酸、四氟硼酸、甲磺酸、硝酸及鹽酸。在一些實施例中，該酸為硫酸。在一些實施例中，該酸為鹽酸。

在一些實施例中，步驟(d)之反應條件包括共溶劑。在一些實施例中，該共溶劑為醇。在一些實施例中，該共溶劑為2-丙醇、第三丁醇、第三戊醇、乙醇或乙腈。

在一些實施例中，步驟(d)之反應條件包括約5℃及約10℃之溫度。在一些實施例中，步驟(d)之反應條件包括在約0℃與約20℃之間之溫度。在一些實施例中，步驟(d)之反應條件包括在約2℃與約8℃之間之溫度。

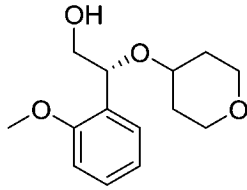
一些實施例提供製備化合物1：



化合物1

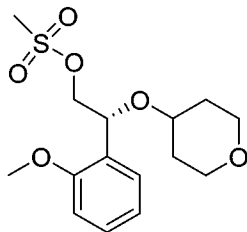
或其鹽或共結晶體之方法，其包括：

(a)使化合物(R)-G-5-a或其氧陰離子：



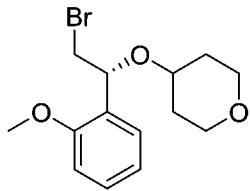
(R)-G-5-a

與磺醯化劑在足以形成化合物(R)-G-6-a之條件下接觸：



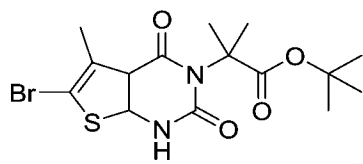
(R)-G-6-a

(b)使化合物**(R)-G-6-a**與溴鹽在足以形成化合物**(R)-G-1-a**之條件下接觸：



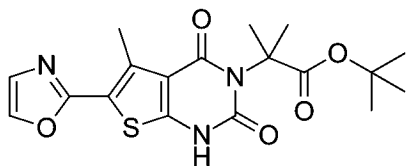
(R)-G-1-a

(c)使化合物**G-2-a**：



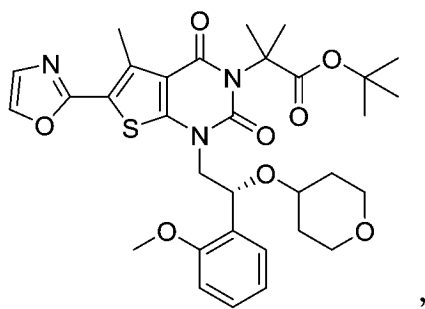
G-2-a

與噁唑在足以形成化合物**G-9-a**之條件下接觸：



G-9-a

(d)使化合物**G-9-a**與化合物**(R)-G-1-a**在足以形成化合物**G-4-a**之條件下接觸：



G-4-a

及(e)在足以形成化合物**1**之條件下水解化合物**G-4-a**。

在一些實施例中，該磺醯化劑為甲磺醯氯。

在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括鹼。在一些實施例中，該鹼為三乙胺、二異丙基乙胺(許尼希氏鹼)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶或二甲基胺基吡啶(DMAP)。在一些實施例中，該鹼為三乙胺。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括選自2-甲基四氫呋喃、四氫呋喃及二氯甲烷之溶劑。在一些實施例中，該溶劑為2-甲基四氫呋喃。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括促進劑。在一些實施例中，該促進劑為NaI或碘化四丁銨。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括約20℃至約30℃之溫度。在一些實施例中，步驟(a)之反應條件包括約22℃之溫度。

在一些實施例中，該溴鹽為LiBr、NaBr或KBr。在一些實施例中，該溴鹽為LiBr。在一些實施例中，該溴鹽為銨鹽。在一些實施例中，該溴鹽為溴化四丁銨。

在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括選自N-甲基吡咯啶酮(NMP)、二甲基甲醯胺(DMF)及二甲基乙醯胺(DMAc)之溶劑。在一些實施例中，該溶劑為NMP。在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括約50℃至約60℃之溫度。在一些實施例中，步驟(b)之反應條件包括約55℃之溫度。

在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括溶劑，其中該溶劑為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃或其混合物。在一些實施例中，該溶劑為四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃。

在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括金屬化劑。在一些實施例中，該金屬化劑選自異丙基氯化鎂、異丙基溴化鎂、TMPZnCl-LiCl、TMPMgCl-LiCl及異丙基氯化鎂/氯化鋰(其中TMP係指2,2,6,6,-四甲基哌

啖)。在一些實施例中，該金屬化劑為異丙基氯化鎂。在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括使噁唑與金屬化劑在約-20℃至約-10℃或約-15℃下接觸。

在一些實施例中，步驟(c)之反應條件包括添加 ZnCl_2 。在一些實施例中，該觸媒為選自以下之鈀觸媒： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、tBuXPhos Pd預觸媒、XPhos Pd預觸媒、RuPhos Pd預觸媒及Pd-PEPPSI-IPent。在一些實施例中，該觸媒為 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。在一些實施例中，該反應混合物在添加 ZnCl_2 後加熱至大於約50℃。在一些實施例中，該反應混合物在添加 ZnCl_2 後加熱至約60℃至約70℃。

在一些實施例中，步驟(d)之反應條件包括鹼。在一些實施例中，該鹼為碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸銨、碳酸氫銨、磷酸三鉀或磷酸氫二鉀。在一些實施例中，該鹼為碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸銨、碳酸氫銨、磷酸三鉀或磷酸氫二鉀。在一些實施例中，該鹼為碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸銨或碳酸氫銨。在一些實施例中，該鹼為碳酸鉀。在一些實施例中，該鹼為碳酸鉀或碳酸氫鉀。

在一些實施例中，步驟(d)之反應條件包括選自N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基甲醯胺(DMF)及二甲基乙醯胺(DMA)之溶劑。在一些實施例中，該溶劑為NMP。

在一些實施例中，步驟(d)之反應條件包括約90℃至約100℃之溫度。在一些實施例中，步驟(d)之反應條件包括約100℃至約140℃之溫度。在一些實施例中，步驟(d)之反應條件包括約115℃之溫度。

在一些實施例中，步驟(e)之反應條件包括酸。在一些實施例中，該

酸為硫酸、四氟硼酸、甲磺酸、硝酸及鹽酸。在一些實施例中，該酸為硫酸。在一些實施例中，該酸為鹽酸。

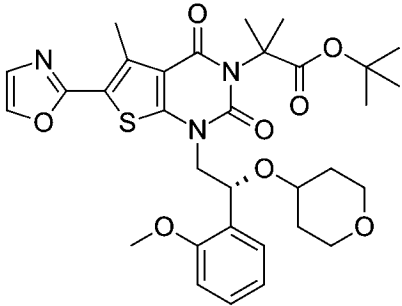
在一些實施例中，步驟(e)之反應條件包括共溶劑。在一些實施例中，該共溶劑為醇。在一些實施例中，該共溶劑為2-丙醇、第三丁醇、第三戊醇、乙醇或乙腈。

在一些實施例中，步驟(e)之反應條件包括約5℃及約10℃之溫度。在一些實施例中，步驟(e)之反應條件包括在約0℃與約20℃之間之溫度。在一些實施例中，步驟(e)之反應條件包括在約2℃與約8℃之間之溫度。

5. 中間體化合物

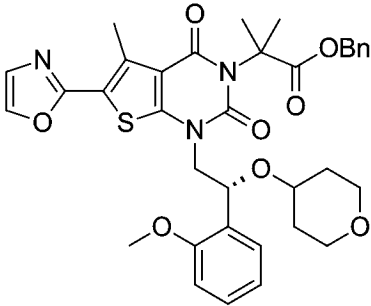
本文的一些實施例提供適用於合成**化合物1**之中間體或製備該等中間體之方法。

一些實施例提供式**G-4-a**化合物：



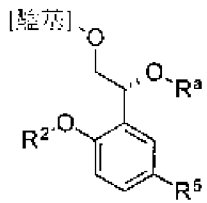
G-4-a。

一些實施例提供式**G-4-b**化合物：



G-4-b。

一些實施例提供式(R)-G-8化合物：



(R)-G-8

其中：

[酯基]為R^xC(O)-，其中R^x為視情況經取代之C₁₋₄脂肪族基。

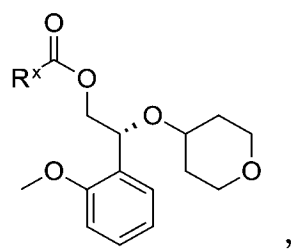
R^a為視情況經取代之選自具有0至2個選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員環及C₁₋₆脂肪族基的基團；

R²為氫或視情況經取代之C₁₋₆脂肪族基；且

R⁵為氫或鹵素。

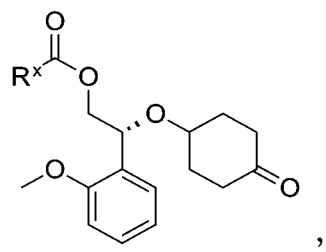
在一些實施例中，R^x為視情況經取代之C₃₋₄脂肪族基。

一些實施例提供下式化合物：



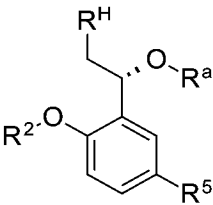
其中R^x為視情況經取代之C₁₋₄脂肪族基。

一些實施例提供下式化合物：



其中R^x為視情況經取代之C₁₋₄脂肪族基。

一些實施例提供下式化合物：



其中：

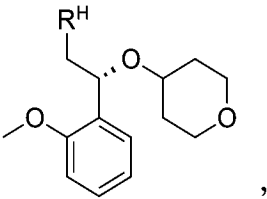
R^H 為離去基團；

R^a 為視情況經取代之選自具有0至2個選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員環及C₁₋₆脂肪族基的基團；

R^2 為氫或視情況經取代之C₁₋₆脂肪族基；且

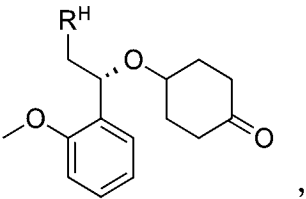
R^5 為氫或鹵素。

一些實施例提供下式化合物：



其中 R^H 為離去基團。

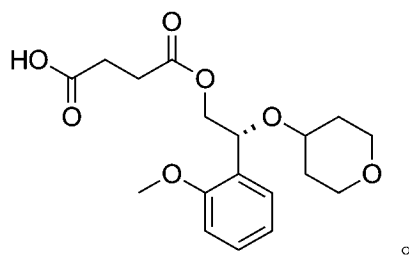
一些實施例提供下式化合物：



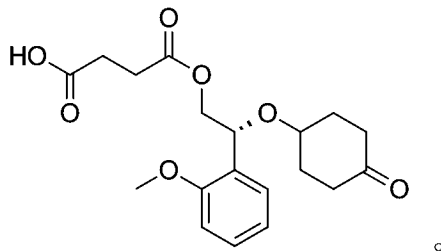
其中 R^H 為離去基團。

在一些實施例中， R^H 為鹵素或磺酸根。在一些實施例中， R^H 為溴。
在一些實施例中， R^H 為甲磺酸根。在一些實施例中，[醯基]為琥珀醯基。
在一些實施例中，該[醯基]供體為琥珀酸酐。

一些實施例提供下式化合物或其鹽：



一些實施例提供下式化合物或其鹽：



6.用途、調配物及投與及醫藥上可接受之組合物

根據另一實施例，本發明提供包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或酯之鹽及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑的組合物。一些實施例提供包含如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或共結晶體及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑的組合物。

一些實施例提供包含如本文所述之化合物**1**之結晶型式的組合物。本發明組合物中之化合物的量係使得其在生物樣品或患者中有效以可量測地抑制ACC。在某些實施例中，本發明組合物中之化合物的量係使得其在生物樣品或患者中有效以可量測地抑制ACC。在某些實施例中，本發明組合物係經調配用於投與給對該組合物有需要之患者。在一些實施例中，本發明組合物係經調配用於經口投與給患者。

如本文所用，術語「化合物」意指式**I** (包括但不限於化合物**1**)或其固體型式之ACC抑制劑。在一些實施例中，如本文所用，術語「化合物」意指式**I** (包括但不限於化合物**1**)或其鹽或固體型式之ACC抑制劑。在一些實施例中，化合物為化合物**1**或其或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為化合物**1**之游離酸。在一些實施例中，化合物為化合物**1**之

固體型式。在一些實施例中，化合物為化合物1之結晶型式。在一些實施例中，化合物為化合物1之型式I、型式II、型式III、型式IV、型式V、型式VI、型式VII或型式VIII。在一些實施例中，化合物為化合物1之游離酸的多晶型。在一些實施例中，化合物為化合物1之型式I、型式VII或型式VIII。在一些實施例中，化合物為化合物1之游離酸的假多晶型。在一些實施例中，化合物為化合物1型式I。在一些實施例中，化合物為化合物1型式II。在一些實施例中，化合物為化合物1型式III。在一些實施例中，化合物為化合物1型式IV。在一些實施例中，化合物為化合物1型式V。在一些實施例中，化合物為化合物1型式VI。在一些實施例中，化合物為化合物1型式VII。在一些實施例中，化合物為化合物1型式VIII。在一些實施例中，化合物為化合物1之溶劑合物。在一些實施例中，化合物為非晶型化合物1。在一些實施例中，化合物為化合物1之鹽或共結晶體。在一些實施例中，化合物為化合物1鈉型式I。在一些實施例中，化合物為化合物1鈉型式II。在一些實施例中，化合物為化合物1鈣型式I。在一些實施例中，化合物為化合物1鎂型式I。在一些實施例中，化合物為化合物1二乙醇胺型式I。在一些實施例中，化合物為化合物1哌嗪型式I。

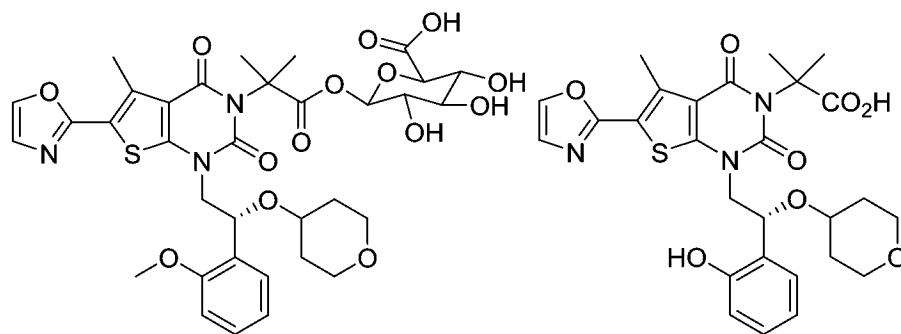
如本文所用，術語「患者」意指動物，較佳指哺乳動物，且最佳指人類。

術語「醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑」係指不破壞以其進行調配的化合物之藥理活性的非毒性載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物之醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑包括(但不限於)抗黏著劑、黏合劑、塗料、著色劑、崩解劑、香料、滑動劑、潤滑劑、防腐劑、吸附劑及媒劑。載劑、佐劑及稀釋劑之實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、

硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人血清白蛋白)、緩衝劑物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯(*partial glyceride*)混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂)、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

「醫藥上可接受之衍生物」意指在投與給受體時能夠(直接或間接地)提供本發明化合物或其抑制性活性代謝產物或殘餘物的任何本發明化合物之非毒性鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物。

如本文所用。術語「其抑制性活性代謝產物或殘餘物」意指其代謝產物或殘餘物亦係ACC之抑制劑。在一些實施例中，其抑制性活性代謝產物或殘餘物係選自以下物質：



M+葡萄糖醛酸苷

M-CH₃。

在一些實施例中，本發明提供化合物1之代謝產物，其中該代謝產物為M+葡萄糖醛酸苷共軛物。該M+葡萄糖醛酸苷共軛物具有5 nM之對ACC1的IC₅₀。在一些實施例中，本發明提供化合物1之代謝產物，其中該代謝產物為M-CH₃去甲基代謝產物。化合物1之M-CH₃代謝產物具有22 nM之對ACC1的IC₅₀。在一些實施例中，所提供之化合物1的代謝產物係經單離。

本發明組合物可經口、非經腸、經吸入噴霧、經局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入型儲液器投與。如本文使用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，該組合物係經口、經腹膜內或經靜脈內投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑進行調配。無菌可注射製劑亦可為含於非毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈含於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發油係常用作溶劑或懸浮介質。

出於此目的，可採用任何溫和不揮發油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。與天然醫藥上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油)，尤其是其聚氧乙基化變型一樣，脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)係適用於可注射製劑。此等油溶液或懸浮液亦可含有常用於調配包括乳液及懸浮液之醫藥上可接受之劑型的長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或相似分散劑。出於調配目的，亦可使用其他常用界面活性劑(諸如Tweens、Spans及其他乳化劑)或常用於製備醫藥上可接受之固體、液體或其他劑型的生物可用性增強劑。

本發明醫藥上可接受之組合物可呈任何經口可接受之劑型經口投與，該等劑型包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。就用於經口使用之錠劑而言，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於呈膠囊形式之經口投與而言，適用稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當經口使用需要水性懸浮液時，活性成分係與乳化劑及懸

浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、矯味劑或著色劑。

在一些實施例中，包含如本文所述之化合物1之型式的醫藥上可接受之組合物係呈膠囊進行投與。在一些實施例中，包含如本文所述之化合物1之型式的醫藥上可接受之組合物係呈錠劑進行投與。

或者，本發明醫藥上可接受之組合物可呈用於直腸投與之栓劑的形式進行投與。此等劑型可藉由將藥劑與在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔化以釋放該藥物之合適無刺激性賦形劑混合來製備。該等物質包括可可黃油、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明醫藥上可接受之組合物亦可經局部投與，尤其是當治療靶包括藉由局部施覆可輕易接近之區域或器官時，其包括眼、皮膚或下腸道之疾病。合適局部調配物係經輕易製備用於每個此等區域或器官。

用於下腸道之局部施覆可呈直腸栓劑調配物(參見上文)或呈合適灌腸調配物來實現。亦可使用局部經皮貼片。

對於局部施覆而言，所提供之醫藥上可接受之組合物可調配成含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的合適軟膏。用於本發明化合物之局部投與的載劑包括(但不限於)礦物油、液態礦脂、白礦脂、丙二醇、聚環氧乙烷、聚環氧丙烷化合物、乳化蠟及水。或者，所提供之醫藥上可接受之組合物可調配成含有懸浮或溶解於一或多種醫藥上可接受之載劑中之活性組分的合適洗劑或霜。合適載劑包括(但不限於)礦物油、去水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟基酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苜醇及水。

對於眼科使用而言，所提供之醫藥上可接受之組合物可調配成含於等滲pH值經調整之無菌鹽水中的超微懸浮液，或較佳地，調配成含於等

滲pH值經調整之無菌鹽水中的溶液，其含有或不含諸如氯苄烷銨之防腐劑。或者，對於眼科使用而言，該醫藥上可接受之組合物可調配成軟膏，諸如礦脂。

亦可藉由鼻噴霧劑或吸入劑投與本發明醫藥上可接受之組合物。該等組合物係根據醫藥調配技術中所熟知之技術來製備且可使用苄醇或其他合適防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、氟碳化合物及/或其他習知助溶劑或分散劑製備成含於鹽水中之溶液。

最佳地，本發明醫藥上可接受之組合物係經調配用於經口投與。可與食物一起或不與食物一起投與該等調配物。在一些實施例中，本發明醫藥上可接受之化合物係不與食物一起投與。在其他實施例中，本發明醫藥上可接受之化合物係與食物一起投與。

可與載劑物質組合以製造呈單一劑型之組合物之本發明化合物的量將隨所治療之主體、投與之特定模式而變化。較佳地，所提供之組合物應經調配使得在0.01至100 mg/kg體重/天抑制劑之間的劑量可投與給接受此等組合物之患者。

亦應瞭解，任一特定患者之具體劑量及治療方式將取決於多種因素，包括所使用之具體化合物的活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時間、排泄率、藥物組合、及治療醫師之判斷及待治療之特定疾病的嚴重性。該組合物中本發明化合物的量亦將取決於該組合物中的特定化合物。

在一些實施例中，化合物1之結晶型式係以以下劑量進行投與：約2毫克至約500毫克/天、約2毫克至約400毫克/天、約2毫克至約300毫克/天、約2毫克至約200毫克/天或約2毫克至約100毫克/天。在一些實施例

中，化合物1之結晶型式係以以下劑量進行投與：約5毫克/天、約6毫克/天、約7毫克/天、約8毫克/天、約9毫克/天、約10毫克/天、約11毫克/天、約12毫克/天、約13毫克/天、約14毫克/天、約15毫克/天、16毫克/天、17毫克/天、18毫克/天、19毫克/天、20毫克/天、21毫克/天、22毫克/天、23毫克/天、24毫克/天或25毫克/天。

在一些實施例中，化合物1之結晶型式係以以下劑量進行投與：大於約5毫克/天、大於約10毫克/天、大於約15毫克/天、大於約20毫克/天、大於約25毫克/天、大於約30毫克/天、大於約35毫克/天、大於約40毫克/天、大於約45毫克/天或大於約50毫克/天。在一些實施例中，化合物1之結晶型式係以以下劑量進行投與：小於約300毫克/天、小於約275毫克/天、小於約250毫克/天、小於約225毫克/天、小於約200毫克/天、小於約175毫克/天、小於約150毫克/天、小於約125毫克/天或小於約100毫克/天。

在一些實施例中，化合物1之結晶型式係以以下劑量進行投與：約5毫克每日一次、約20毫克每日一次、約30毫克每日一次、約50毫克每日一次、約80毫克每日一次、約100毫克每日一次、約150毫克每日一次、約200毫克每日一次、約500毫克每日一次、約800毫克每日一次或約1000毫克每日一次。

在一些實施例中，化合物1之結晶型式係以以下劑量進行投與：約10毫克每日兩次、約25毫克每日兩次、約50毫克每日兩次或約100毫克每日兩次。

醫藥用途

如本文所用，術語「治療(treatment、treat及treating)」係指逆轉、

緩解、延遲疾病或病症或其一或多種症狀之發病，或抑制其進展，如本文所述。在一些實施例中，可在已經發展一或多種症狀之後投與治療。在其他實施例中，可在無症狀時投與治療。例如，可在症狀發病前對易感性個體投與治療(例如，根據症狀史及/或根據遺傳或其他易感性因素)。亦可在症狀已經解決之後繼續治療，例如以預防或延遲其等之復發。

術語「治療有效量」係指當呈一或多個劑量投與給對如上所定義之治療有需要之患者(特別是人類)時，足夠實現該治療的如本文所述之化合物的量。治療有效量將如由合格開處方者或護理人員所判定般根據以下而變化：患者、待治療的疾病、患者的體重及/或年齡、疾病的嚴重性、或投與方式。

乙醯CoA羧化酶(ACC)催化乙醯基-CoA之ATP-依賴性羧化以形成丙二醯CoA。分兩個半反應(生物素羧化酶(BC)反應及羧基轉移酶(CT)反應)進行之此反應係脂肪酸(FA)生物合成中的第一關鍵步驟且係該路徑的速率限制反應。除了其作為FA生物合成之基質的作用以外，ACC-催化反應之產物丙二醯CoA亦在經由肉毒鹼棕櫚醯轉移酶I (CPT-I，該酶催化粒線體FA氧化之第一關鍵步驟)的異位抑制來控制粒線體FA攝取中起重要調節作用。因此，丙二醯CoA係控制動物之回應於食譜變換及營養需求改變(例如在運動期間)之FA產生及利用的關鍵新陳代謝信號，且因此在控制肝及骨骼肌中之碳水化合物與脂肪利用之間的轉換中起關鍵作用(Harwood，2005)。

在哺乳動物中，ACC呈兩種組織-特異性同功異構酶存在：存在於脂肪產生組織(肝、脂肪)中的ACC1及存在於氧化組織(肝、心臟、骨骼肌)中的ACC2。ACC1及ACC2係由單獨基因進行編碼，顯示獨特的細胞分

佈，且共用75%之整體胺基酸序列一致性，除了將AAC2引導至粒線體膜之在ACC2之N-端上的延伸。缺少此靶向序列之ACC1係局限於細胞質。在具有有限的合成脂肪酸之能力的心臟及骨骼肌中，由ACC2形成之丙二醯CoA起調節FA氧化的作用。在肝中，經由ACC1之作用在細胞質中形成的丙二醯CoA係用於FA合成及伸長，其導致三酸甘油酯形成及VLDL產生，而由ACC2在粒線體表面所形成之丙二醯CoA作用以調節FA氧化(Tong及Harwood, J. Cellular Biochem. 99: 1476, 2006)。丙二醯CoA之此區室化源自合成接近(Abu-Elheiga等人，PNAS (USA) 102: 12011, 2005)與丙二醯CoA脫羧酶之快速作用(Cheng等人，J. Med. Chem. 49:1517, 2006)的組合。

ACC1及ACC2之酶活性的同時抑制提供抑制脂肪產生組織(例如，肝及脂肪)中重新FA產生同時刺激氧化組織(例如，肝及骨骼肌)中FA氧化的能力，且因此提供以協同方式有利地影響與肥胖、糖尿病、胰島素抗性及其代謝症候群相關聯之心血管風險因子之幅度的有吸引力的模式。

若干證據有力地支持ACC活性的直接抑制作為用於治療肥胖、糖尿病、胰島素抗性及其代謝症候群之重要治療目標的概念。

Abu-Elheiga等人(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:10207-10212, 2003)證實，ACC2基因剔除小鼠呈現骨骼及心臟肌肉丙二醯CoA減少、肌肉FA氧化增加、肝脂肪減少、總體脂肪減少、骨骼肌解偶聯蛋白-3(UCP3)升高(其指示能量消耗增加)、體重減少、血漿游離FA減少、血漿葡萄糖減少及組織肝糖減少，且係避免由飲食誘發之糖尿病及肥胖。

Savage等人(J. Clin. Invest. 116: 817, 2006)使用ACC1及ACC2反義寡核苷酸證實，離體大鼠肝細胞及餵食高脂肪飲食之大鼠中之FA氧化的

刺激、及肝三酸甘油酯的降低、胰島素敏感度的改良、肝葡萄糖產生的減少及高脂肪餵食大鼠中UCP1 mRNA的增加。此等影響在ACC1及ACC2表現同時被抑制時比ACC1或ACC2表現單獨被抑制時更大。

Harwood等人(J. Biol. Chem. 278: 37099, 2003)證實，同等地抑制分離自大鼠、小鼠、猴及人類之ACC1及ACC2 ($IC_{50} = \sim 60$ nM)而不抑制丙酮酸羧化酶或丙醯基CoA羧化酶之同功異構酶-非選擇性ACC抑制劑CP-640186在不影響膽固醇合成的情況下減少Hep-G2細胞中之FA合成、三酸甘油酯合成及分泌且在不影響apoA1分泌的情況下減少apoB分泌。CP-640186亦刺激C2C12細胞及大鼠肌肉切片中之FA氧化且增加Hep-G2細胞中的CPT-I活性。在實驗動物中，CP-640186急劇地減少飽食及空腹狀態下之脂肪產生及氧化組織中的丙二醯CoA濃度、減少肝及脂肪組織的FA合成且增加全身FA氧化。在經CP-640186處理三週之餵食蔗糖的大鼠中，CP-640186時間依賴性及劑量依賴性地減少肝、肌肉及脂肪三酸甘油酯、減少體重(歸因於選擇性脂肪減少而不減少瘦體質量)、降低瘦素水平、減少由高蔗糖飲食所產生的高胰島素血症而不改變血漿葡萄糖水平及改良胰島素敏感度。

Saha等人(Diabetes 55:A288, 2006)證實，胰島素抗性大鼠肌肉組織中之胰島素敏感度在化合物投與30分鐘內受CP-640186刺激，且Furler等人之研究(Diabetes 55:A333, 2006)使用雙示蹤分析，顯示大鼠經CP-640186急性(46分鐘)處理刺激FA清除率而不降低葡萄糖清除率。

ACC係脂肪酸合成中的速率限制酶，及其產物丙二醯CoA充作脂肪酸氧化的重要調節劑。因此，ACC抑制劑減少重新脂質合成且促進已存在之脂肪氧化。此對脂質代謝之雙重作用增加ACC抑制劑將實質上比其他機

制在減少過量脂肪上更有效的可能。此外，由於無需多藥物而減少全身及組織特異性脂肪質量，ACC抑制劑將影響胰島素敏感度、血漿及組織三酸甘油酯及空腹血糖。

對於治療肥胖及其他代謝病症而言，ACC抑制劑僅需要進入肝及周邊隔室之肌肉。對於腫瘤適應症而言，亦需要腫瘤穿透。然而，避免CNS將解決許多與靶向CNS受體之晚期肥胖方案相關聯的副作用。亦預期ACC抑制劑相比現有代謝疾病藥劑具有優越之安全特性。例如，ACC抑制劑將不可能導致如常見於胰島素擬似物、胰島素促分泌物及胰島素分解抑制劑之危及生命的低血糖。同樣，因為ACC抑制劑將減少全身脂肪質量，所以其等將優於增加全身脂肪量為其等之作用機制之一部分的格列酮 (glitazone)。

引起顯著體重損失且改良其他代謝終點之周邊作用劑非常符合US FDA對核准一種新穎肥胖藥劑的要求。然而，若用於肥胖之核准在5至7年內繼續面臨挑戰，則ACC抑制劑可經核准用於家族性聯合型高血脂症及非酒精性脂肪肝炎(NASH)。目前尚無市售ACC抑制劑，因此同功異構酶-非選擇性ACC抑制劑將代表用於治療除由ACC酶所介導之其他病症外的肥胖及代謝症候群的第一類療法。

所提供之化合物作為ACC抑制劑或治療肥胖或代謝症候群的活性可在活體外或活體內中進行分析。本發明化合物之療效的活體內評定可使用肥胖或代謝症候群之動物模型(例如，嚙齒動物或靈長類動物模型)來進行。可使用(例如)單離自表現ACC之組織的細胞系進行基於細胞之分析。此外，可進行生物化學或基於機制之分析(例如，使用經純化之蛋白質的轉錄分析、北方墨點法、RT-PCR等)。活體外分析包括測定細胞形態、蛋

白質表現、及/或細胞毒性、酶抑制性活性及/或細胞經本發明化合物處理之後續功能結果的分析。替代性活體外分析定量抑制劑在細胞內結合蛋白質或核酸分子的能力。抑制劑結合可藉由在結合之前對抑制劑進行放射性標記，單離抑制劑/靶分子複合物並測定放射性標記結合的量來量測。或者，抑制劑結合可藉由運行競爭實驗來測定，在該競爭實驗中新穎抑制劑與結合至已知放射性配體之經純化蛋白質或核酸一起培養。檢定本發明中用作ACC抑制劑之化合物的詳細條件係闡述於下文實例中。前述分析係例示性且並非意圖限制本發明範疇。熟練從業者可明瞭，可對習知檢定進行修改以開發獲得相同結果的等效檢定。

可使用有效治療以下疾病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或其組合物：代謝病症或病狀、癌症、細菌感染、真菌感染、寄生蟲感染(例如，瘧疾)、自體免疫病症、神經退化性或神經病症、精神分裂症、骨相關病症、肝病或心臟病症。

在一些實施例中，可使用有效治療與ACC相關聯之疾病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或其組合物(Tong等人「Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery」Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784-1803)。

在一些實施例中，可使用有效治療代謝病症、疾病或病狀或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或其組合物。在一些實施例中，代謝病症為肥胖；代謝症候群；糖尿病或糖尿病相關病症，包括1型糖尿病(胰島素依賴性糖尿病，IDDM)及2型糖尿病(非胰島素依賴

性糖尿病，NIDDM)；葡萄糖耐受性受損；胰島素抗性；高血糖症；糖尿病併發症，包括(但不限於)動脈粥樣硬化、冠心病、中風、周邊血管疾病、腎病、高血壓、神經病變及腎病；肥胖合併症，包括(但不限於)代謝症候群、血脂異常、高血壓、胰島素抗性、糖尿病(包括1型及2型糖尿病)、冠狀動脈疾病及心臟衰竭。在一些實施例中，代謝病症、疾病或病狀為非酒精性脂肪肝病或肝胰島素抗性。在一些實施例中，代謝病症為非酒精性脂肪肝炎。

組合療法

在一些實施例中，本發明提供一種治療本文所述之代謝病症、疾病或病狀的方法，其包括投與本發明化合物連同一或多種醫藥劑。可用於與本發明化合物組合之合適醫藥劑包括抗肥胖劑(包括食慾抑制藥)、抗糖尿病劑、抗高血糖劑、降脂劑及抗高血壓劑。

可與所提供之化合物或其組合物結合使用之合適降脂劑包括但不限於膽汁酸螯合劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、HMG-CoA合成酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、醯基輔酶A-膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑、CETP抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、PPAR- α 促效劑、FXR受體調節劑、LXR受體調節劑、脂蛋白合成抑制劑、腎素-血管收縮素合成抑制劑、PPAR- δ 部分促效劑、膽汁酸再吸收抑制劑、PPAR- γ 促效劑、三酸甘油酯合成抑制劑、微粒體三酸甘油酯傳遞抑制劑、轉錄調節劑、鯊烯環氧酶抑制劑、低密度脂蛋白受體誘發劑、血小板凝集抑制劑、5-LO或FLAP抑制劑、菸鹼酸及菸鹼酸結合型銘。

可與所提供之化合物或其組合物結合使用之合適抗高血壓劑包括但不限於利尿劑、 β -腎上腺素阻斷劑、鈣通道阻斷劑、血管收縮素轉化酶

(ACE)抑制劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、內皮素拮抗劑、血管舒張劑、血管收縮素II受體拮抗劑、 α/β 腎上腺素阻斷劑、 $\alpha 1$ 阻斷劑、 $\alpha 2$ 促效劑、醛固酮抑制劑、礦物性皮質素受體抑制劑、腎素抑制劑及血管生成素2結合劑。

可與所提供之化合物或其組合物結合使用之合適抗糖尿病劑包括但不限於其他乙醯CoA羧化酶(ACC)抑制劑、DGAT-1抑制劑、AZD7687、LCQ908、DGAT-2抑制劑、單醯基甘油O-醯基轉移酶抑制劑、PDE-10抑制劑、AMPK活化劑、磺醯脲(例如，乙醯苯磺醯環己脲、氯磺丙脲、特泌胰(diabinese)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列齊特(gliclazide)、格列戊脲(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索脲(glisolamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide))、美格替耐(meglitinide)、 α -澱粉酶抑制劑(例如，澱粉酶抑肽(tendamistat)、萃他丁(trestatin)、AL-3688)、 α -葡萄糖苷水解酶抑制劑(例如，阿卡波糖(acarbose))、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，脂解素(adiposine)、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emiglitate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、帕地黴素-Q(pradimicin-Q)、沙司他丁(salbostatin))、PPAR- γ 促效劑(例如，巴拉格列酮(balaglitazone)、環格列酮(ciglitazone)、達格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊格列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)、曲格列酮(troglitazone))、PPAR- α/γ 促效劑(例如，CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、SB-219994)、雙胍(例如，甲福明(metformin)、丁福明(buformin))、GLP-1調節劑(艾生丁(exendin)-3

和艾生丁-4)、利拉魯肽(liraglutide)、阿必魯肽(albiglutide)、艾塞那肽(exenatide, Byetta)、塔司普魯肽(taspoglutide)、利西那肽(lixisenatide)、達拉魯肽(dulaglutide)、司美魯肽(semaglutide)、N,N-9924、TTP-054、PTP-1B抑制劑(措杜奎明(trodesquamine)、西替歐醛(hyrtiosal)萃取物)、SIRT-1抑制劑(例如, 白藥蘆醇(resveratrol)、GSK2245840、GSK184072)、DPP-IV抑制劑(例如, 西他列汀(sitagliptin)、維達列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、度格列汀(dutogliptin)、利拉列汀(linagliptin)和沙克列汀(saxagliptin))、胰島素促分泌素、脂肪酸氧化抑制劑、A2拮抗劑、JNK抑制劑、葡萄糖激酶活化劑(例如, TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658、GKM-001)、胰島素、胰島素擬似物、肝糖磷酸化酶抑制劑(例如, GSK1362885)、VPAC2受體促效劑、SGLT2抑制劑(達格列淨(dapagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、BI-10733、托格列淨(tofogliflozin)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、LX4211)、升糖素受體調節劑、GPR119調節劑(例如, MBX-2982、GSK1292263、APD597、PSN821)、FGF21衍生物、TGR5(GPBAR1)受體促效劑(例如, INT777)、GPR40促效劑(例如, TAK-875)、GPR120促效劑、菸鹼酸受體(HM74A)活化劑、SGLT1抑制劑(例如, GSK1614235)、肉鹼棕櫚醯轉移酶抑制劑、果糖1,6-二磷酸酶抑制劑、醛醣還原酶抑制劑、礦物性皮質素受體抑制劑、TORC2抑制劑、CCR2抑制劑、CCR5抑制劑、PKC(例如, PKC- α 、PKC- β 、PKC- γ)抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、絲胺酸棕櫚醯轉移酶抑制劑、GPR81調節劑、GPR39調節劑、GPR43調節劑、GPR41調節劑、GPR105調節劑、Kv1.3抑制

劑、視黃醇結合蛋白質4抑制劑、醣皮質素受體調節劑、生長抑素受體(例如，SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR5)抑制劑、PDHK2抑制劑、PDHK4抑制劑、MAP4K4抑制劑、IL1- β 調節劑及RXR- α 調節劑。

合適抗肥胖劑包括但不限於11- β -羥基類固醇脫氫酶1抑制劑、硬脂醯CoA去飽和酶(SCD-1)抑制劑、MCR-4促效劑、CCK-A促效劑、單胺再攝取抑制劑(例如，西布曲明(sibutramine))、擬交感劑、 β -3-腎上腺素能受體促效劑、多巴胺受體促效劑(例如，溴隱亭(bromocriptine))、黑素細胞刺激激素及其類似物、5-HT_{2c}促效劑(例如，氯卡色林(lorcaserin/Belviq))、黑色素濃縮激素拮抗劑、瘦素、瘦素類似物、瘦素促效劑、甘丙胺素拮抗劑、脂肪酶抑制劑(例如，四氫利潑斯汀(tetrahydrolipstatin/Orlistat))、厭食劑(例如，鈴蟾素(bombesin)促效劑)、NPY拮抗劑(例如，韋利貝特(velneperit))、PYY₃₋₃₆(及其類似物)、BRS3調節劑、類鴉片受體混合拮抗劑、擬甲狀腺素劑、脫氫表雄固醇、醣皮質素促效劑或拮抗劑、食慾素拮抗劑、GLP-1促效劑、睫狀神經營養因子(例如，Axokine)、人類刺鼠相關蛋白質(AGRP)抑制劑、H3拮抗劑或逆促效劑、神經激素U促效劑、MTP/ApoB抑制劑(例如，腸選擇性MTP抑制劑，諸如地洛他匹(dirlotapide)、JTT130、優斯他匹(Usistapide)、SLx4090)、MetAp2抑制劑(例如，ZGN-433)、對升糖素、GIP和GLP1受體之兩者或更多者具有混合調節活性之藥劑(例如，MAR-701、ZP2929)、正腎上腺素再吸收抑制劑、類鴉片拮抗劑(例如，納曲酮(naltrexone))、CB1受體拮抗劑或逆促效劑、腦腸肽促效劑或拮抗劑、調酸素及其類似物、單胺吸收抑制劑(例如特索芬辛(tesofensine))、及組合藥劑(例如，安非他酮(bupropion)加唑尼沙胺(zonisamide)(Empatic)、普

蘭林肽(pramlintide)加美曲普汀(metreleptin)、安非他酮加納曲酮(Contrave)、芬特明(phentermine)加托吡酯(topiramate)(Qsymia))。

在一些實施例中，用於與所提供之化合物或其組合物組合之抗肥胖劑係選自腸選擇性MTP抑制劑(例如，地洛他匹、米瑞他匹(mitratapide)、英普他匹(implitapide)、R56918)、CCK-A促效劑、5-HT_{2C}促效劑(例如，氯卡色林/Belviq)、MCR4促效劑、脂肪酶抑制劑(例如，西替利司他(Cetilistat))、PYY₃₋₃₆(包括其類似物及聚乙二醇化(PEGylated)類似物)、類鴉片拮抗劑(例如，納曲酮)、油醯雌酮(oleoyl estrone)、奧尼匹肽(obinopitide)、普蘭林肽、特索芬辛、瘦素、溴隱亭、奧利司他、AOD-9604及西布曲明。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療LKB1或Kras相關聯疾病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物。在一些實施例中，LKB1或Kras相關聯疾病係選自肝細胞癌、LKB1突變體癌、LKB1雜合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)所致之癌症、Kras突變體癌、珀茨-傑格斯症候群(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)、考登氏病(Cowden's disease, CD)及結節性硬化(TS)(Makowski等人，「Role of LKB1 in Lung Cancer Development」British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688)。在一些實施例中，LKB1或Kras相關聯疾病為Kras陽性/LKB1缺乏性肺腫瘤。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療癌症或減輕其嚴重性或抑制癌細胞生長或誘導癌細胞凋亡之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物(Wang等人，「Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis」Biochem

Biophys Res Commun. (2009) 385(3), 302-306 ; Chajes等人, 「Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival」 Cancer Res. (2006) 66, 5287-5294 ; Beckers 等人, 「Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells」 Cancer Res. (2007) 8180-8187 ; Brusselmans等人, 「RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells」 Cancer Res. (2005) 65, 6719-6725 ; Brunet 等人, 「BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer」 Molecular Carcinogenesis (2008) 47, 157-163 ; Cairns等人, 「Regulation of Cancer Cell Metabolism」 (2011) 11, 85-95 ; Chiaradonna 等人, 「From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets」 Biotechnology Advances (2012) 30, 30-51)。

在一些實施例中, 根據本發明方法, 可使用有效治療黑素瘤或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物。在一些實施例中, 黑素瘤為具有活化MAPK路徑之黑素瘤(Petti等人「AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway」 Melanoma Research (2012) 22, 341-350)。

發現所提供之化合物特別可用於三陰性乳癌, 因為腫瘤抑制蛋白BRCA1結合並穩定非活性形式之ACC, 因此調節重新脂質合成。此腫瘤抑制蛋白之缺失或突變造成非活性形式之ACC之結合及穩定性的損失, 從而導致ACC驅動之重新脂蛋白合成的能力增加, 從而導致癌細胞增殖。參

見 Brunet 等人，「BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer」Mol. Carcinog. (2008) 47(2), 157-163。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療脂肉瘤或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物。已顯示脂肉瘤依賴於重新長鏈脂肪酸合成供生長，且由索拉苯A (sorafenib) 抑制ACC會抑制脂質生成以及腫瘤細胞生長(Olsen等人，「Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma」International J. of Oncology (2010) 36, 1309-1314)。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療肝病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物。在一些實施例中，肝病係選自酒精性脂肪肝病(AFLD)、家族性聯合型高血脂症、肝炎(包括A型肝炎、B型肝炎及C型肝炎)、肝細胞癌、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝癌、肝纖維化、肝臟發炎、膽管癌、脈管肉瘤(angiosarcoma)、血管內瘤(hemangiosarcoma)及進行性家族性肝內膽汁鬱積。在一些實施例中，肝病為非酒精性脂肪肝炎。在一些實施例中，肝病為肝細胞癌。

本文所提供之一些實施例提供治療非酒精性脂肪肝炎(NASH)之方法，其包括投與治療有效量之如本文所述之化合物1的結晶型式或如本文所述之組合物。

本文所提供之一些實施例提供如本文所述之化合物1的結晶型式或如本文所述之組合物用於治療非酒精性脂肪肝炎(NASH)之用途。

本文所提供之一些實施例提供治療非酒精性脂肪肝炎(NASH)之方法，其包括投與治療有效量之化合物1型式I或含有化合物1型式I之組合

物。

本文所提供之一些實施例提供化合物1型式I或含有化合物1型式I之組合物用於治療非酒精性脂肪肝炎(NASH)之用途。

本文所提供之一些實施例提供治療肝細胞癌(HCC)之方法，其包括投與治療有效量之如本文所述之化合物1的結晶型式或如本文所述之組合物。本文所提供之一些實施例提供如本文所述之化合物1的結晶型式或如本文所述之組合物用於治療HCC之用途。在一些實施例中，化合物1之結晶型式係投與作為輔助治療。在一些實施例中如本文所述之化合物1之結晶型式或組合物係在根治性手術、局部消融或肝移植之後進行投與。

本文所提供之一些實施例提供治療肝細胞癌(HCC)之方法，其包括投與治療有效量之化合物1型式I或含有化合物1型式I之組合物。

在一些實施例中，治療肝細胞癌(HCC)之方法包括投與治療有效量之如本文所述之化合物1的結晶型式或如本文所述之組合物與手術摘除、肝移植、射頻消融、經皮酒精注射、動脈栓塞術、放射治療或化學治療組合。在一些實施例中，治療肝細胞癌(HCC)之方法包括投與治療有效量之化合物1型式I或含有化合物1型式I之組合物與手術摘除、肝移植、射頻消融、經皮酒精注射、動脈栓塞術、放射治療或化學治療組合。

在一些實施例中，根據本發明方法，所提供之化合物或組合物可與蕾沙瓦(sorafenib)組合投與用於治療肝細胞癌。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療細菌感染或減輕其嚴重性或抑制細菌生長之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物。在一些實施例中，細菌感染為尋常型痤瘡。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療真菌感染或減

輕其嚴重性或抑制真菌細胞生長之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物(Shen等人, 「A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product」Molecular Cell (2004) 16, 881-891)。

在一些實施例中, 所提供之化合物在2 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之MIC下抑制一或多種真菌物種。在一些實施例中, 本發明化合物在2 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之濃度下抑制白色念珠菌、克魯斯假絲酵母及近平滑假絲酵母中至少一者。在一些實施例中, 本發明化合物在1 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之濃度下抑制白色念珠菌、克魯斯假絲酵母及近平滑假絲酵母中至少一者。在一些實施例中, 本發明化合物在2 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之濃度下抑制白色念珠菌、克魯斯假絲酵母及近平滑假絲酵母中至少兩者。在一些實施例中, 本發明化合物在1 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之濃度下抑制白色念珠菌、克魯斯假絲酵母及近平滑假絲酵母中至少兩者。在一些實施例中, 本發明化合物在2 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之濃度下同時抑制白色念珠菌、克魯斯假絲酵母及近平滑假絲酵母。在一些實施例中, 本發明化合物在1 $\mu\text{g/mL}$ 之濃度下同時抑制白色念珠菌、克魯斯假絲酵母及近平滑假絲酵母。

在一些實施例中, 所提供之化合物在2 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之濃度下抑制灰葡萄孢菌 (*Botrytis cinerea*)、禾生炭疽菌 (*Collectotrichum graminicola*)、玉米乾腐菌 (*Diplodia maydis*)、串珠镰刀菌 (*Fusarium moniliforme*)、棒形镰刀菌 (*Fusarium virguliforme*)、辣椒疫黴菌 (*Phytophthora capsici*)、立枯絲核菌 (*Rhizoctonia solani*)及殼針孢菌 (*Septoria*)中至少一種。在一些實施例中, 所提供之化合物在1 $\mu\text{g/mL}$ 或更

小之濃度下抑制灰葡萄孢菌、禾生炭疽菌、玉米乾腐菌、串珠镰刀菌、棒形镰刀菌、辣椒疫黴菌、立枯絲核菌及殼針孢菌中至少一者種。在一些實施例中，本發明化合物在2 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之濃度下抑制灰葡萄孢菌、禾生炭疽菌、玉米乾腐菌、串珠镰刀菌、棒形镰刀菌、辣椒疫黴菌、立枯絲核菌及殼針孢菌中至少兩者。在一些實施例中，本發明化合物在1 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之濃度下抑制灰葡萄孢菌、禾生炭疽菌、玉米乾腐菌、串珠镰刀菌、棒形镰刀菌、辣椒疫黴菌、立枯絲核菌及殼針孢菌中至少兩者。在一些實施例中，本發明化合物在2 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之濃度下抑制灰葡萄孢菌、禾生炭疽菌、玉米乾腐菌、串珠镰刀菌、棒形镰刀菌、辣椒疫黴菌、立枯絲核菌及殼針孢菌中至少三者。在一些實施例中，本發明化合物在1 $\mu\text{g/mL}$ 或更小之濃度下抑制灰葡萄孢菌、禾生炭疽菌、玉米乾腐菌、串珠镰刀菌、棒形镰刀菌、辣椒疫黴菌、立枯絲核菌及殼針孢菌中至少三者。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療細菌感染或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物 (Tong, L.等人，J. Cell. Biochem. (2006) 99, 1476-1488)。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療病毒感染或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物 (Munger等人，Nat. Biotechnol. (2008) 26, 1179-1186)。在一些實施例中，病毒感染為C型肝炎。在一些實施例中，病毒感染為B型肝炎。在一些實施例中，病毒感染為A型肝炎。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療神經疾病或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物 (Henderson等人，Neurotherapeutics (2008) 5, 470-480；Costantini等

人，Neurosci. (2008) 9 增刊 2:S16；Baranano等人，Curr. Treat. Opin. Neurol. (2008) 10, 410-419)。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療寄生蟲感染或減輕其嚴重性或抑制寄生蟲生長之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物(例如，瘧疾及弓形蟲病：Gornicki等人，「Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites」International Journal of Parasitology (2003) 33, 885-896；Zuther等人，「Growth of Toxoplasma gondii is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase」PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392)。

在一些實施例中，根據本發明方法，可使用有效治療心臟病症或減輕其嚴重性之任何量及任何投藥途徑來投與所提供之化合物或組合物。在一些實施例中，心臟病症為心臟肥大。在一些實施例中，藉由經由抑制ACC使脂肪酸氧化增加而導致之心臟保護機制來治療心臟病症或減輕其嚴重性(Kolwicz等人，「Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy」Circ. Res. (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128)。

在某些實施例中，根據本發明之方法，所提供之化合物或組合物可用作除草劑。在一些實施例中，本發明提供一種抑制植物生長或存活之方法，其包括使用本發明化合物處理植物。在本發明之一些實施例中，所提供之化合物或組合物可用於藉由抑制ACC而抑制植物生長或存活。在一些實施例中，本發明方法包括使用所提供之化合物或組合物來抑制植物中之

脂肪酸產生或增加植物中之脂肪酸氧化。

所需之確切量將隨個體之不同而變化，其取決於個體之物種、年齡及一般健康狀況、感染的嚴重性、特定藥劑、其投與模式及其類似因素。所提供之本發明化合物或組合物較佳以劑量單位形式調配以使投與簡易及劑量均勻。如本文所用，表述「劑量單位形式」係指適用於待治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應瞭解，所提供之本發明化合物或組合物之每日總用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範疇內決定。用於任何特定患者或有機體之特定有效劑量水平將取決於多種因素，包括：所治療之病症及病症之嚴重性；所用之特定化合物的活性；所用之特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用之特定化合物的投與時間、投與途徑及排泄速率；治療之持續時間；與所用之特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。

根據所治療感染之嚴重性，本發明之醫藥上可接受之組合物可經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、經局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰、作為口服或鼻用噴霧或其類似方式投與給人類及其他動物。在某些實施例中，所提供之本發明化合物可以每日約0.01 mg/kg至約50 mg/kg且較佳約1 mg/kg至約25 mg/kg個體體重之劑量，每日一或多次地經口或非經腸投與，以獲得所要治療效果。

用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物以外，該等液體劑型可含有此項技術中通常使用之惰性稀釋劑，諸如(例如)水或其他溶劑；助溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定言之，棉籽油、花生

油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑以外，口服組合物亦可含有佐劑，諸如濕潤劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、增味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如，無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為含於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如，含於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑有水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發油係常用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸係用於製備可注射劑。

可對可注射調配物進行滅菌，例如，藉由經細菌截留過濾器過濾，或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑，其可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

為延長所提供之化合物的作用，常常需要減緩自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶型物質之液體懸浮液來達成。化合物之吸收速率則取決於其溶解速率，溶解速率繼而可取決於晶體大小及結晶型式。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來延遲非經腸投與之化合物形式的吸收。藉由在可生物降解之聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微囊基質來製得可注射積存形式。根據化合物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質，可控制化合物之釋放速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物包埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備

積存可注射調配物。

用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與在周圍溫度下為固體而在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融並釋放活性化合物之適合非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可黃油、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備。

用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物與至少一種以下物質混合：醫藥上可接受之惰性賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如(例如)羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)阻溶劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如(例如)鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟質及硬質填充明膠膠囊中之填充劑。可使用包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型。其等可視情況含有乳白劑，且亦可具有在腸道之特定部分視情況以延遲方式僅釋放或優先釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇

及其類似物之賦形劑的軟質及硬質填充明膠膠囊中之填充劑。

所提供之化合物亦可與一或多種如上所述之賦形劑一起呈微囊封形式。可使用包衣及外殼，諸如腸溶包衣、控制釋放包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。在通常實務中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其等可視情況含有乳白劑，且亦可具有在腸道之特定部分視情況以延遲方式僅釋放或優先釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。在無菌條件下，將活性組分與醫藥上可接受之載劑及任何所需防腐劑或緩衝劑按要求混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。另外，本發明涵蓋經皮貼片的使用，該等經皮貼片具有向身體以控制方式遞送化合物之額外優點。該等劑型可藉由將化合物溶解或分散於合適介質來製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物之透皮量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

根據一實施例，本發明係關於一種抑制生物樣品中之ACC的方法，其包括使該生物樣品與所提供之化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

在某些實施例中，本發明係關於一種調節生物樣品中之脂肪酸含量

的方法，其包括使該生物樣品與所提供之化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

如本文所用，術語「生物樣品」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之活檢材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

抑制生物樣品中之酶適用於達成熟習此項技術者已知之多種目的。該等目的之實例包括(但不限於)生物分析、基因表現研究及生物標靶鑑別。

本發明之另一實施例係關於一種抑制患者之ACC的方法，其包括將所提供之化合物或包含該化合物之組合物投與給該患者的步驟。

根據另一實施例，本發明係關於一種在患者中抑制脂肪酸產生、刺激脂肪酸氧化或達成該兩者之方法，其包括將所提供之化合物或包含該化合物之組合物投與給該患者的步驟。根據某些實施例，本發明係關於一種在患者中抑制脂肪酸產生、刺激脂肪酸氧化或達成該兩者，從而減少肥胖或減輕代謝症候群症狀之方法，其包括將所提供之化合物或包含該化合物之組合物投與給該患者的步驟。在其他實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者的由ACC調節之病症的方法，其包括將所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物投與給該患者的步驟。該等病症在本文中詳細描述。

在一些實施例中，所提供之化合物或其組合物可用於治療肥胖或另一代謝病症之方法中。在某些實施例中，所提供之化合物或其組合物可用於治療哺乳動物之肥胖或其他代謝病症。在某些實施例中，哺乳動物為人類患者。在某些實施例中，所提供之化合物或其組合物可用於治療人類患者之肥胖或其他代謝病症。

在一些實施例中，本發明提供一種治療肥胖或另一代謝病症之方法，其包括將所提供之化合物或其組合物投與給患有肥胖或另一代謝病症之患者。在某些實施例中，治療肥胖或另一代謝病症之方法包括將所提供之化合物或其組合物投與給哺乳動物。在某些實施例中，該哺乳動物為人類。在一些實施例中，代謝病症為血脂異常或高血脂症。在一些實施例中，肥胖為普拉德-威利症候群(Prader-Willi syndrome)、巴德-畢德氏症候群(Bardet-Biedl syndrome)、科恩症候群(Cohen syndrome)或MOMO症候群之症狀。在一些實施例中，肥胖為投與另一藥物之副作用，該藥物包括(但不限於)胰島素、磺醯脲、噻唑啉二酮、抗精神病劑、抗抑鬱劑、類固醇、抗驚厥劑(包括苯妥英(phenytoin)及丙戊酸鹽(valproate))、苯噻啉(pizotifen)或激素避孕劑。

在某些實施例中，本發明提供一種治療癌症或另一增生性病變之方法，其包括將所提供之化合物或其組合物投與給患有癌症或另一增生性病變之患者。在某些實施例中，治療癌症或另一增生性病變之方法包括將所提供之化合物或其組合物投與給哺乳動物。在某些實施例中，該哺乳動物為人類。

如本文所用，術語「抑制癌症」及「抑制癌細胞增殖」係指藉由細胞毒性、養分耗盡或誘導細胞凋亡而個別地或與其他癌細胞一起地抑制癌細胞生長、分裂、成熟或存活或降低其速率，及/或造成癌細胞死亡。

含其增殖受本文所述之所提供之化合物或其組合物抑制且本文所述之方法對其適用之癌細胞的組織的實例包括(但不限於)乳房、前列腺、腦、血液、骨髓、肝、胰臟、皮膚、腎、結腸、卵巢、肺、睪丸、陰莖、甲狀腺、副甲狀腺、垂體、胸腺、視網膜、葡萄膜、結膜、脾、頭、頸、

氣管、膽囊、直腸、唾液腺、腎上腺、喉、食道、淋巴結、汗腺、皮脂腺、肌肉、心臟及胃。

在一些實施例中，由所提供之化合物或其組合物所治療之癌症為黑素瘤、脂肉瘤、肺癌、乳癌、前列腺癌、白血病、腎癌、食道癌、腦癌、淋巴瘤或結腸癌。在某些實施例中，癌症為原發性積液淋巴瘤(PEL)。在某些較佳實施例中，由所提供之化合物或其組合物所欲治療之癌症為具有活化MAPK路徑之癌症。在一些實施例中，具有活化MAPK路徑之癌症為黑素瘤。在某些較佳實施例中，由所提供之化合物或其組合物治療之癌症為與BRCA1突變相關聯之癌症。在一尤佳實施例中，由所提供之化合物或其組合物治療之癌症為三陰性乳癌。

在某些實施例中，可由所提供之化合物或其組合物治療之疾病為神經病症。在一些實施例中，神經病症為阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、癲癇症、局部缺血、年齡相關之記憶障礙、輕度認知障礙、弗里德賴希氏共濟失調(Friedreich's Ataxia)、GLUT1缺乏癲癇症、矮妖症(Leprechaunism)、拉布森-門登豪爾症候群(Rabson-Mendenhall Syndrome)、冠狀動脈繞道移植癡呆症(Coronary Arterial Bypass Graft dementia)、麻醉誘發之記憶損失、肌萎縮性側索硬化、神經膠質瘤或亨廷頓氏病(Huntington's Disease)。

在某些實施例中，可由所提供之化合物或其組合物治療之疾病為感染性疾病。在一些實施例中，感染性疾病為病毒感染。在一些實施例中，病毒感染為細胞巨大病毒感染或流感病毒感染。在一些實施例中，感染性疾病為真菌感染。在一些實施例中，感染性疾病為細菌感染。

根據所治療之特定病狀或疾病，治療彼病狀通常所投與之其他治療

劑可與所提供之化合物或其組合物組合投與。如本文所用，治療特定疾病或病狀通常所投與之其他治療劑稱作「適用於所治療之疾病或病狀」。

在某些實施例中，所提供之化合物或其組合物係與一或多種用於治療真菌感染之其他抗真菌(抗黴素)劑組合投與。在一些實施例中，一或多種其他抗真菌(抗黴素)劑係選自多烯烴抗真菌劑(包括但不限於兩性黴素B(如兩性黴素B去氧膽酸酯、兩性黴素B脂質複合物或微脂體兩性黴素B)、殺念珠菌素(candicidin)、非律平(filipin)、漢黴素(hamycin)、納他黴素(natamycin)、制黴菌素(nystatin)及(龜)裂黴素(rimocidin))、唑抗真菌劑(包括但不限於阿巴芬淨(abafungin)、阿巴康唑(albaconazole)、聯苯苄唑(bifonazole)、布康唑(butoconazole)、克黴唑(clotrimazole)、亦可那唑(econazole)、艾菲康唑(efinaconazole)、依普康唑(epoxiconazole)、芬替康唑(fenticonazole)、氟康唑(fluconazole)、伊沙康唑(isavuconazole)、異康唑(isoconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、魯利康唑(luliconazole)、咪康唑(miconazole)、奧莫康唑(omoconazole)、奧昔康唑(oxiconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、丙環唑(propiconazole)、魯瓦康唑(ruvaconazole)、舍他康唑(sertaconazole)、硫康唑(sulconazole)、特康唑(terconazole)、噻康唑(tioconazole)及伏立康唑(voriconazole))、烯丙基胺抗真菌劑(包括但不限於阿莫洛芬(amorolfine)、布替萘芬(butenafine)、萘替芬(naftifine)及特比萘芬(terbafine))、棘白菌素(echinocandin)抗真菌劑(包括但不限於阿尼芬淨(anidulafungin)、卡泊芬淨(caspofungin)及米卡芬淨(micafungin))、苯甲酸、環吡酮(ciclopirox)、氟胞嘧啶(flucytosine)、灰黃黴素(griseofulvin)、鹵普羅近(haloprogin)、托萘酯(tolnaftate)、十一烯酸及

結晶紫。

在某些實施例中，所提供之化合物或其組合物與另一ACC抑制劑或抗肥胖劑組合投與。在一些實施例中，所提供之化合物或其組合物與一種或多種其他治療劑組合投與。該等治療劑包括(但不限於)諸如奧利司他(orlistat，Xenical)、CNS刺激劑、Qsymia或Belviq之藥劑。

在某些實施例中，將所提供之化合物或其組合物與另一抗癌劑、細胞毒素或化學治療劑組合投與給有需要之患者。

在某些實施例中，與所提供之化合物或其組合物組合使用之抗癌劑或化學治療劑包括(但不限於)二甲雙胍、苯乙雙胍(phenformin)、丁雙胍、伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、吉非替尼(gefitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、卡非佐米(carfilzomib)、沙林泊胺A (salinosporamide A)、視黃酸(retinoic acid)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、異環磷醯胺(ifosfamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、甲胺喋呤(methotrexate)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、他氟泊苷(tafluposide)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、安吖啶(amsacrine)、放線菌素(actinomycin)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、戊柔比星(valrubicin)、艾達黴素(idarubicin)、表柔比星

(epirubicin)、普卡黴素(plicamycin)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、美法侖(melphalan)、白消安(busulfan)、卡培他濱(capecitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、埃博黴素(epothilone)、13-順式視黃酸、2-CdA、2-氯去氧腺苷、5-阿紮胞苷(5-Azacitidine)、5-氟尿嘧啶、5-FU、6-巰基嘌呤、6-MP、6-TG、6-硫鳥嘌呤、凱素(Abraxane)、Accutane®、放線菌素-D、Adriamycin®、Adrucil®、Afinitor®、Agrylin®、Ala-Cort®、阿地介白素(Aldesleukin)、阿侖單抗(Alemtuzumab)、ALIMTA、阿利維甲酸(Alitretinoin)、Alkaban-AQ®、Alkeran®、全反式視黃酸(All-transretinoic Acid)、 α 干擾素、六甲蜜胺(Altretamine)、胺甲喋呤(Amethopterin)、胺磷汀(Amifostine)、胺魯米特(Aminoglutethimide)、阿那格雷(Anagrelide)、Anandron®、阿那曲唑(Anastrozole)、阿拉伯糖胞嘧啶(Arabinosylcytosine)、Ara-C、Aranesp®、Aredia®、Arimidex®、Aromasin®、Arranon®、三氧化二砷、Arzerra™、天冬醯胺酶(Asparaginase)、ATRA、Avastin®、阿紮胞苷、BCG、BCNU、苯達莫司汀(Bendamustine)、貝伐單抗(Bevacizumab)、貝沙羅汀(Bexarotene)、BEXXAR®、比卡魯胺(Bicalutamide)、BiCNU、Blenoxane®、博萊黴素(Bleomycin)、硼替佐米(Bortezomib)、白消安、Busulfex®、C225、甲醯四氫葉酸鈣(Calcium Leucovorin)、Campath®、Camptosar®、喜樹鹼-11 (Camptothecin-11)、卡培他濱、Carac™、卡鉑、卡莫司汀(Carmustine)、卡莫司汀粉片(Carmustine Wafer)、Casodex®、CC-5013、CCI-779、CCNU、CDDP、CeeNU、Cerubidine®、西妥昔單抗(Cetuximab)、苯丁酸氮芥、嗜橙菌因子(Citrovorum Factor)、克拉屈濱(Cladribine)、皮質酮

(Cortisone)、Cosmegen®、CPT-11、Cytadren®、Cytosar-U®、Cytosan®、達卡巴嗪(Dacarbazine)、達珂(Dacogen)、放線菌素D(Dactinomycin)、達貝泊汀 α (Darbepoetin Alfa)、達沙替尼(Dasatinib)、柔紅黴素(Daunomycin)、鹽酸道諾黴素(Daunorubicin Hydrochloride)、道諾黴素脂質體(Daunorubicin Liposomal)、DaunoXome®、德善滅沙松(Decadron)、地西他濱(Decitabine)、Delta-Cortef®、Deltasone®、地尼介白素(Denileukin Diftitox)、DepoCyt™、地塞米松(Dexamethasone)、醋酸地塞米松(Dexamethasone Acetate)、地塞米松磷酸鈉(Dexamethasone Sodium Phosphate)、得舒喘(Dexasone)、右雷佐生(Dexrazoxane)、DHAD、DIC、迪德克(Diodex)、多烯紫杉醇、Doxil®、小紅莓、小紅莓脂質體(Doxorubicin Liposomal)、Droxia™、DTIC、DTIC-Dome®、Duralone®、Efudex®、Eligard™、Ellence™、Eloxatin™、Elspar®、Emcyt®、表柔比星、依泊汀 α (Epoetin Alfa)、愛比妥昔(Erbitux)、埃羅替尼(Erlotinib)、歐文氏菌L-天冬醯胺酶(Erwinia L-asparaginase)、雌莫司汀(Estramustine)、胺磷汀(Ethyol)、Etopophos®、依託泊苷、磷酸依託泊苷(Etoposide Phosphate)、Eulexin®、依維莫司(Everolimus)、Evista®、依西美坦(Exemestane)、Fareston®、Faslodex®、Femara®、非格司亭(Filgrastim)、氟尿苷(Floxuridine)、Fludara®、氟達拉濱(Fludarabine)、Fluoroplex®、氟尿嘧啶、氟尿嘧啶(乳膏)、氟脛甲甾酮(Fluoxymesterone)、氟他胺(Flutamide)、醛葉酸(Folinic Acid)、FUDR®、氟維司群(Fulvestrant)、G-CSF、吉非替尼、吉西他濱、吉妥珠單抗(Gemtuzumab)、奧唑米星(ozogamicin)、Gemzar Gleevec™、

Gliadel ®粉片、GM-CSF、戈舍瑞林(Goserelin)、顆粒球群落刺激因子、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、Halotestin ®、Herceptin ®、甲氟烯素(Hexadrol)、Hexalen ®、六甲基三聚氰胺(Hexamethylmelamine)、HMM、Hycamtin ®、Hydrea ®、Hydrocort Acetate ®、氫皮質酮(Hydrocortisone)、氫皮質酮磷酸鈉(Hydrocortisone Sodium Phosphate)、氫皮質酮丁二酸鈉(Hydrocortisone Sodium Succinate)、磷酸氫化可通(Hydrocortone Phosphate)、羥基脲(Hydroxyurea)、伊莫單抗(Ibritumomab)、替伊莫單抗(Ibritumomab Tiuxetan)、Idamycin ®、Idarubicin Ifex ®、IFN- α 、異環磷醯胺、IL-11、IL-2、甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate)、咪唑甲醯胺(Imidazole Carboxamide)、干擾素 α 、干擾素 α -2b(PEG結合物)、介白素-2、介白素-11、Intron A®(干擾素 α -2b)、Iressa ®、伊立替康、異維甲酸(Isotretinoin)、伊沙匹隆(Ixabepilone)、Ixempra ™、Kidrolase ®、Lanacort ®、拉帕替尼(Lapatinib)、L-天冬醯胺酶、LCR、來那度胺(Lenalidomide)、來曲唑(Letrozole)、甲醯四氫葉酸(Leucovorin)、瘤克寧(Leukeran)、Leukine ™、亮丙瑞林(Leuprolide)、醛基長春鹼(Leurocristine)、Leustatin ™、脂質體Ara-C、Liquid Pred ®、洛莫司汀(Lomustine)、L-PAM、L-沙可來新(L-Sarcolysin)、Lupron ®、Lupron Depot ®、Matulane ®、目滴舒(Maxidex)、二氯甲基二乙胺、鹽酸二氯甲基二乙胺(Mechlorethamine Hydrochloride)、Medralone ®、Medrol ®、Megace ®、甲地孕酮(Megestrol)、醋酸甲地孕酮(Megestrol Acetate)、美法侖、巯基嘌呤、美司那(Mesna)、Mesnex ™、甲胺喋呤、甲胺喋呤鈉(Methotrexate Sodium)、甲潑尼龍(Methylprednisolone)、Meticorten ®、絲裂黴素、絲

裂黴素-C、米托蒽醌、M-Prednisol[®]、MTC、MTX、Mustargen[®]、莫司汀(Mustine)、Mutamycin[®]、Myleran[®]、Mylocel[™]、Mylotarg[®]、Navelbine[®]、奈拉濱(Nelarabine)、Neosar[®]、Neulasta[™]、Neumega[®]、Neupogen[®]、Nexavar[®]、Nilandron[®]、尼羅替尼、尼魯米特(Nilutamide)、Nipent[®]、氮芥(Nitrogen Mustard)、Novaldex[®]、Novantrone[®]、恩帕特(Nplate)、奧曲肽(Octreotide)、醋酸奧曲肽(Octreotide acetate)、奧伐單抗(Ofatumumab)、Oncospar[®]、Oncovin[®]、Ontak[®]、Onxal[™]、奧普瑞介白素(Oprelvekin)、Orapred[®]、Orasone[®]、奧賽力鉑、太平洋紫杉醇、蛋白質結合型太平洋紫杉醇(Paclitaxel Protein-bound)、帕米磷酸鹽(Pamidronate)、帕尼單抗(Panitumumab)、Panretin[®]、Paraplatin[®]、帕唑帕尼(Pazopanib)、Pediapred[®]、PEG干擾素、培門冬酶(Pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭(Pegfilgrastim)、PEG-INTRON[™]、PEG-L-天冬醯胺酶、培美曲塞、噴司他汀(Pentostatin)、苯丙胺酸氮芥(Phenylalanine Mustard)、Platinol[®]、Platinol-AQ[®]、潑尼龍(Prednisolone)、潑尼松(Prednisone)、Prelone[®]、丙卡巴肼(Procarbazine)、PROCRIT[®]、Proleukin[®]、具有卡莫司汀植入物之普利司盤20 (Prolifeprospan 20 with Carmustine Implant)、Purinethol[®]、雷洛昔芬(Raloxifene)、Revlimid[®]、Rneumatrex[®]、Rituxan[®]、利妥昔單抗(Rituximab)、Roferon-A[®](干擾素 α -2a)、羅米司亭(Romiplostim)、Rubex[®]、鹽酸紅比黴素(Rubidomycin hydrochloride)、Sandostatin[®]、Sandostatin LAR[®]、沙格司亭(Sargramostim)、Solu-Cortef[®]、Solu-Medrol[®]、索拉非尼(Sorafenib)、SPRYCEL[™]、STI-571、鏈脲黴素(Streptozocin)、

SU11248、舒尼替尼、Sutent[®]、他莫西芬(Tamoxifen)、Tarceva[®]、Targretin[®]、Tasigna[®]、Taxol[®]、Taxotere[®]、Temodar[®]、替莫唑胺(Temozolomide)、西羅莫司脂化物(Temsirolimus)、替尼泊苷、TESPA、沙利竇邁(Thalidomide)、Thalomid[®]、TheraCys[®]、硫鳥嘌呤、Thioguanine Tabloid[®]、硫代磷醯胺(Thiophosphoamide)、Thioplex[®]、噻替派(Thiotepa)、TICE[®]、Toposar[®]、拓朴替康、托瑞米芬(Toremifene)、Torisel[®]、托西莫單抗(Tositumomab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、Treanda[®]、維甲酸(Tretinoin)、Trexall[™]、Trisenox[®]、TSPA、TYKERB[®]、VCR、Vectibix[™]、Velban[®]、Velcade[®]、VePesid[®]、Vesanoid[®]、Viadur[™]、Vidaza[®]、長春鹼、硫酸長春鹼(Vinblastine Sulfate)、Vincasar Pfs[®]、長春新鹼、長春瑞濱、酒石酸長春瑞濱(Vinorelbine tartrate)、VLB、VM-26、伏林司他(Vorinostat)、福退癌(Votrient)、VP-16、Vumon[®]、Xeloda[®]、Zanosar[®]、Zevalin[™]、Zinecard[®]、Zoladex[®]、唑來膦酸(Zoledronic acid)、佐林(Zolinza)、Zometa[®]，或任何上述物質之組合。

在某些實施例中，可將所提供之化合物或組合物與選自二甲雙胍、苯乙雙胍或丁雙胍之雙胍一起投與給有需要之患者。在某些實施例中，所提供之化合物與雙胍之組合所投與的患者係罹患癌症、肥胖、肝病、糖尿病或上述兩者或更多者。

在一些實施例中，所提供之化合物或組合物可單獨投與或與一或多種用於治療尋常型痤瘡之其他治療劑一起投與。在一些實施例中，一或多種用於治療尋常型痤瘡之其他治療劑係選自局部抗痤瘡劑(例如，類視色素、局部抗生素、過氧化苯甲醯)或全身性抗痤瘡劑(例如，激素治療劑、

口服抗生素、異維甲酸)。在一些實施例中，激素治療劑為口服避孕藥或雄激素阻斷劑。在一些實施例中，口服抗生素為去氧羥四環素、米諾環素、四環素或紅黴素。

在一些實施例中，所提供之化合物或組合物可單獨投與或與一或多種用於治療皮脂溢出症之其他治療劑一起投與。在一些實施例中，所提供之化合物或組合物可單獨投與或與一或多種用於治療脂溢性皮炎之其他治療劑一起投與。在一些實施例中，所提供之化合物或組合物可單獨投與或與一或多種用於治療脂溢性角化症之其他治療劑一起投與。

在某些實施例中，兩種或更多種治療劑之組合可與所提供之化合物一起投與。在某些實施例中，3種或更多種治療劑之組合可與所提供之化合物一起投與。

本發明化合物亦可組合之藥劑的其他實例包括(但不限於)：維生素及營養補充物；癌症疫苗；用於嗜中性球減少症之治療(例如，G-CSF、非格司亭、來格司亭(lenograstim))；用於血小板減少症之治療(例如輸血、紅細胞生成素(erythropoietin))；PI3激酶(PI3K)抑制劑；MEK抑制劑；AMPK活化劑；PCSK9抑制劑；SREBP位點1蛋白酶抑制劑；HMG CoA-還原酶抑制劑；止嘔劑(例如，5-HT₃受體拮抗劑、多巴胺拮抗劑、NK1受體拮抗劑、組織胺受體拮抗劑、類大麻酚(cannabinoid)、苯并二氮呋或抗膽鹼激導性劑)；用於阿茲海默氏病之治療，諸如Aricept®及Exelon®；用於帕金森氏病之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴隱亭、培高利特(pergolide)、苯海索(trihexephendyl)及金剛胺(amantadine)；用於治療多發性硬化(MS)之藥劑，諸如β干擾素(例如，

Avonex[®]及Rebif[®])、Copaxone[®]及米托蒽醌；用於哮喘之治療，諸如沙丁胺醇(albuterol)及Singulair[®]；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如再普樂(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；免疫調節劑及免疫抑制劑，諸如環孢素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗帕金森氏症藥物(anti-Parkinsonian agent)；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如 β -阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑及斯他汀(statin)、纖維酸酯(fibrate)、膽固醇吸收抑制劑、膽汁酸螯合劑及菸鹼酸；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺(cholestyramine)、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；用於治療免疫缺乏病症之藥劑，諸如 γ 球蛋白；及抗糖尿病劑，諸如雙胍(二甲雙胍、苯乙雙胍、丁雙胍)、噻唑啉二酮(羅格列酮、吡格列酮、曲格列酮)、磺醯脲(甲苯磺丁脲、乙醯苯磺醯環己脲、妥拉磺脲、氯磺丙脲、吡磺環己脲、優降糖、格列美脲、甲磺吡脲)、美格替耐(瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide))、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(米格列醇、醣祿)、腸促胰島素(incretin)模擬物(艾塞那肽、利拉魯肽、他司魯肽)、抑胃肽類似物、DPP-4抑制劑(維格列汀、西他列汀、沙格列汀、利拉列汀、阿格列汀)、澱粉素(amylin)類似物(普蘭林肽)，以及胰島素及胰島素類似物。

在某些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物與反義藥劑、單株或多株抗體或siRNA治療劑組合投與。

在一些實施例中，本發明提供治療、穩定或減輕非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 之嚴重性或進展的方法，其包括將所提供在化合物或其醫藥上可接受之組合物與一或多種其他治療劑組合投與給有需要之患者。在某些實施例中，一或多種其他治療劑係獨立地選自由以下藥劑組成之群：II型血管收縮素受體拮抗劑、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、卡斯蛋白酶(caspase)抑制劑、組織蛋白酶B抑制劑、CCR2趨化激素拮抗劑、CCR5趨化激素拮抗劑、氯離子通道刺激劑、膽固醇助溶劑、二醯基甘油O-醯基轉移酶1 (DGAT1)抑制劑、二肽基肽酶IV (DPPIV)抑制劑、類法尼醇X受體(FXR)促效劑、FXR/TGR5雙重促效劑、半乳糖凝集素-3抑制劑、升糖素樣肽1 (GLP1)促效劑、穀胱甘肽前驅體、C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑、HMG CoA還原酶抑制劑、11 β -羥基類固醇脫氫酶(11 β -HSD1)抑制劑、IL-1 β 拮抗劑、IL-6拮抗劑、IL-10促效劑、IL-17拮抗劑、回腸膽汁酸鈉共轉運體抑制劑、瘦素類似物、5-脂加氧酶抑制劑、LPL基因刺激劑、離胺醯氧化酶同系物2 (LOXL2)抑制劑、PDE3抑制劑、PDE4抑制劑、磷脂酶C (PLC)抑制劑、PPAR α 促效劑、PPAR γ 促效劑、PPAR δ 促效劑、Rho相關蛋白激酶2 (ROCK2)抑制劑、葡萄糖鈉轉運體-2 (SGLT2)抑制劑、硬脂醯CoA去飽和酶-1抑制劑、甲狀腺激素受體 β 促效劑、腫瘤壞死因子 α (TNF α)配體抑制劑、轉麩醯胺酸酶抑制劑、轉麩醯胺酸酶抑制劑前驅體、PTP1b抑制劑及ASK1抑制劑。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為II型血

管收縮素受體拮抗劑。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑。在一些實施例中，該ACE抑制劑為依那普利(enalapril)。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為卡斯蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，該卡斯蛋白酶抑制劑為依莫瑞生(emricasan)。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為組織蛋白酶B抑制劑。在一些實施例中，該組織蛋白酶B抑制劑為混合組織蛋白酶B/C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，該混合組織蛋白酶B/C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑為VBY-376。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為CCR2趨化激素拮抗劑。在一些實施例中，其他治療劑為混合CCR2/CCR5趨化激素拮抗劑。在一些實施例中，該混合CCR2/CCR5趨化激素拮抗劑為塞尼利維洛(cenicriviroc)。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為CCR5趨化激素拮抗劑。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與

一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為氯離子通道刺激劑。在一些實施例中，該氯離子通道刺激劑為考柔斯同(cobiprostone)。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為膽固醇助溶劑。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為二醯基甘油O-醯基轉移酶1 (DGAT1)抑制劑。在一些實施例中，該DGAT1抑制劑為LCQ908。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為二肽基肽酶IV (DPPIV)抑制劑。在一些實施例中，該DPPIV抑制劑為利拉列汀。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為類法尼醇X受體(FXR)促效劑。在一些實施例中，該FXR促效劑為INT-747 (奧貝膽酸(obeticholic acid))。在一些實施例中，該FXR促效劑為PX-102。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為FXR/TGR5雙重促效劑。在一些實施例中，該FXR/TGR5雙重促效劑為INT-767。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與

一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為半乳糖凝集素-3抑制劑。在一些實施例中，該半乳糖凝集素-3抑制劑為GR-MD-02。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為升糖素樣肽1 (GLP1)促效劑。在一些實施例中，該GLP1促效劑為利拉魯肽。在一些實施例中，該GLP1促效劑為艾塞那肽。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為穀胱甘肽前驅體。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，該C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑為混合組織蛋白酶B/C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，該混合組織蛋白酶B/C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑為VBY-376。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為HMG CoA還原酶抑制劑。在一些實施例中，該HMG CoA還原酶抑制劑為斯他汀。在一些實施例中，該HMG CoA還原酶抑制劑為阿伐他汀 (atorvastatin)。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為11 β -羥基類固醇脫氫酶(11 β -HSD1)抑制劑。在一些實施例中，該11 β -HSD1抑制

劑為RO5093151。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為IL-1 β 拮抗劑。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為IL-6拮抗劑。在一些實施例中，該IL-6拮抗劑為混合IL-6/IL-1 β /TNF α 配體抑制劑。在一些實施例中，該混合IL-6/IL-1 β /TNF α 配體抑制劑為BLX-1002。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為IL-10促效劑。在一些實施例中，該IL-10促效劑為peg-伊洛白介素(peg-ilodecakin)。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為IL-17拮抗劑。在一些實施例中，該IL-17拮抗劑為KD-025。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為回腸膽汁酸鈉共轉運體抑制劑。在一些實施例中，該回腸膽汁酸鈉共轉運體抑制劑為SHP-626。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為瘦素類似物。在一些實施例中，該瘦素類似物為美曲普汀。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為5-脂加氧酶抑制劑。在一些實施例中，該5-脂加氧酶抑制劑為混合5-脂加氧酶/PDE3/PDE4/PLC抑制劑。在一些實施例中，該混合5-脂加氧酶/PDE3/PDE4/PLC抑制劑為泰皮拉(tipelukast)。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為LPL基因刺激劑。在一些實施例中，該LPL基因刺激劑為阿利潑金(alipogene tiparvovec)。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為離胺醯氧化酶同系物2 (LOXL2)抑制劑。在一些實施例中，該LOXL2抑制劑為抗-LOXL2抗體。在一些實施例中，抗-LOXL2抗體為GS-6624。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為PDE3抑制劑。在一些實施例中，該PDE3抑制劑為混合5-脂加氧酶/PDE3/PDE4/PLC抑制劑。在一些實施例中，該混合5-脂加氧酶/PDE3/PDE4/PLC抑制劑為泰皮拉。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為PDE4抑制劑。在一些實施例中，該PDE4抑制劑為ASP-9831。在一些實施例中，該PDE4抑制劑為混合5-脂加氧酶/PDE3/PDE4/PLC抑制劑。在一些實施例中，該混合5-脂加氧酶/PDE3/PDE4/PLC抑制劑為泰皮拉。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為磷脂酶 C (PLC) 抑制劑。在一些實施例中，該 PLC 抑制劑為混合 5-脂加氧酶 /PDE3/PDE4/PLC 抑制劑。在一些實施例中，該混合 5-脂加氧酶 /PDE3/PDE4/PLC 抑制劑為泰皮拉。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為 PPAR α 促效劑。在一些實施例中，該 PPAR α 促效劑為混合 PPAR α / δ 促效劑。在一些實施例中，該混合 PPAR α / δ 促效劑為 GFT505。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為 PPAR γ 促效劑。在一些實施例中，該 PPAR γ 促效劑為吡格列酮。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為 PPAR δ 促效劑。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為 Rho 相關蛋白激酶 2 (ROCK2) 抑制劑。在一些實施例中，該 ROCK2 抑制劑為 KD-025。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為葡萄糖鈉轉運體-2 (SGLT2) 抑制劑。在一些實施例中，該 SGLT2 抑制劑為依碳酸瑞格列嗪 (remogliflozin etabonate)。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為硬脂醯CoA去飽和酶-1抑制劑。在一些實施例中，該硬脂醯CoA去飽和酶-1抑制劑為阿蘭可(aramchol)。在一些實施例中，該硬脂醯CoA去飽和酶-1抑制劑為CVT-12805。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為甲狀腺激素受體 β 促效劑。在一些實施例中，該甲狀腺激素受體 β 促效劑為MGL-3196。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為腫瘤壞死因子 α (TNF α)配體抑制劑。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為轉麩醯胺酸酶抑制劑。在一些實施例中，該轉麩醯胺酸酶抑制劑為巯乙胺(mercaptamine)。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為轉麩醯胺酸酶抑制劑前驅體。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為PTP1b抑制劑。在一些實施例中，該PTP1b抑制劑為A119505、A220435、A321842、CPT633、ISIS-404173、JTT-551、MX-7014、MX-7091、

MX-7102、NNC-521246、OTX-001、OTX-002或TTP814。

在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥上可接受之組合物係與一或多種其他治療劑組合投與，其中該等其他治療劑中至少一者為ASK1抑制劑。在一些實施例中，該ASK1抑制劑為GS-4977 (亦稱為西隆瑟提 (selonsertib))。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑係獨立地選自乙醯水楊酸、阿利潑金、阿蘭可、阿伐他汀、BLX-1002、塞尼利維洛、考柔斯同、考來維侖(colesevelam)、依莫瑞生、依那普利、GFT-505、GR-MD-02、氫氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、二十碳五烯酸乙酯 (icosapent ethyl ester/ethyl eicosapentaenoic acid)、IMM-124E、KD-025、利拉列汀、利拉魯肽、巰乙胺、MGL-3196、奧貝膽酸、奧利索西(olesoxime)、peg-伊洛白介素、吡格列酮、PX-102、依碳酸瑞格列嗪、SHP-626、索利黴素 (solithromycin)、泰皮拉、TRX-318、熊去氧膽酸及VBY-376。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為乙醯水楊酸。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為阿利潑金。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為阿蘭可。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為阿伐他汀。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為BLX-1002。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為塞尼利維洛。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為考柔斯同。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為考來維侖。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為依莫瑞生。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為依那普利。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為GFT-505。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中

之一種為GR-MD-02。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為氫氯噻嗪。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為二十碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl ester/ethyl eicosapentaenoic acid)。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為IMM-124E。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為KD-025。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為利拉列汀。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為利拉魯肽。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為巯乙胺。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為MGL-3196。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為奧貝膽酸。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為奧利索西。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為peg-伊洛白介素。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為吡格列酮。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為PX-102。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為依碳酸瑞格列嗪。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為SHP-626。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為索利黴素。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為泰皮拉。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為TRX-318。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為熊去氧膽酸。在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之一種為VBY-376。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之至少一種為抗糖尿病劑。在一些實施例中，該抗糖尿病劑為腺苷A₁受體促效劑(例如，腺苷、CCPA、CVT-3619、GR-190718)、腺苷A₂受體拮抗劑(伊曲茶鹼(istradefylline)、SCH-58261)、醛糖還原酶抑制劑、抗 α -澱粉酶抑制劑

(例如，澱粉酶抑肽、萃他丁、AL-3688)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，阿卡波糖、卡格列波糖、脂解素、乙格列酯、米格列醇、帕地黴素-Q、沙司他丁、伏格列波糖)、澱粉素類似物(例如，AC164209及普蘭林肽)、AMPK活化劑、 β 3-腎上腺素促效劑例如，阿米貝隆(amibegron)、AZ-40140、CL-316,243、KRP-204、L-742,791、L-796,568、LY-368,842、LY-377,604、米拉貝隆(mirabegron)、Ro 40-2148、索拉貝隆(solabegron)、SWR-0342SA)、 β -酮脂醯基-醯基載體蛋白合成酶抑制劑、雙胍(例如，二甲雙胍、丁雙胍、苯乙雙胍)、肉鹼棕櫚醯轉移酶抑制劑、DGAT-2抑制劑、DPP-4抑制劑(例如，阿格列汀、安娜列汀(anagliptin)、杜格列汀(dutogliptin)、吉米格列汀(gemigliptin)、利拉列汀、奧瑞列汀(omarigliptin)、沙格列汀、西他列汀、替奈利格列汀(teneligliptin)、切格列汀(trelagliptin)及維格列汀)、ERN1抑制劑、脂肪酸氧化抑制劑、脂肪酸合成(FAS)抑制劑、FGF21衍生物、果糖1,6-二磷酸酶抑制劑、GLP1促效劑(例如，阿必魯肽、達拉魯肽、艾塞那肽、利拉魯肽、利西那肽、塔司普魯肽)、升糖素受體調節劑、混合升糖素受體/GLP-1促效劑(例如，MAR-701、ZP2929)、葡萄糖激酶活化劑(例如，TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658及GKM-001)、肝糖磷酸化酶抑制劑(例如，GSK1362885)、GSK-3抑制劑、GPR119促效劑(例如，MBX-2982、GSK1292263、APD597、PSN821)、GPBAR1 (TGR5)促效劑(例如，INT-777、XL-475)、GPR39調節劑、GPR40促效劑(例如，TAK-875)、GPR41調節劑、GPR43調節劑、GPR81調節劑、GPR120促效劑、HSL抑制劑、I κ B抑制劑、ILI- β 調節劑、胰島素或胰島素類似物(包括但不限

於其口服、吸入或可注射調配物)、胰島素樣生長因子(IGF-1)或其類似物、胰島素促分泌素、JNK抑制劑(例如，CC-359)、 κ 類鴉片受體調節劑、LY3084077、Kv1.3抑制劑(例如，ChTX、氯苯吩嗪(clofazimine)、WIN-173173)、MAP4K4抑制劑、MC₁或MC₄促效劑(例如，阿法美泰(afamelanotide)、BMS-470539、布雷美泰(bremelanotide)、Melanotan II、PF-00446687、PL-6983、賽特美泰(setmelanotide)及THIQ)、美格替耐(例如，瑞格列奈、那格列奈、米格列奈(mitiglinide))、礦物性皮質素受體抑制劑、單醯基甘油O-醯基轉移酶抑制劑、NF- κ B抑制劑、菸鹼酸受體(HM74A)活化劑、PDE-10抑制劑、PDHK2抑制劑、PDHK4抑制劑、PKC (包括PKC- α 、PKC- β 及PKC- γ)抑制劑、PPAR α/γ 雙重促效劑、PTP1b抑制劑(例如，措杜奎明)、視黃醇結合蛋白質4抑制劑、絲胺酸棕櫚醯轉移酶抑制劑、SGLT1抑制劑(例如，GSK1614235)、SIRT-1抑制劑(例如，白蘆蘆醇、GSK2245840、GSK184072)、生長抑素受體抑制劑、磺醯脲(例如，乙醯苯磺醯環己脲、氯磺丙脲、特泌胰、格列本脲、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、格列齊特、格列戊脲、格列喹酮、格列索脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲)、噻唑烷二酮(例如，環格列酮、達格列酮、恩格列酮、洛格列酮(lobeglitazone)、MSDC-0602、內格列酮(netoglitazone)、吡格列酮、瑞格列酮(rivoglitazone)、羅格列酮及曲格列酮)、TORC2抑制劑、尾體素II受體促效劑、血管升壓素促效劑(例如，DDAVP、WAY-141608)或VPAC2受體促效劑。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之至少一種為抗肥胖劑。在一些實施例中，該抗肥胖劑為apoB-MTP抑制劑(例如，地洛他匹、JTT130、SLX4090、優斯他匹)、 β 3-腎上腺素促效劑(例如，阿米貝隆、

AZ-40140、CL-316,243、KRP-204、L-742,791、L-796,568、LY-368,842、LY-377,604、米拉貝隆、Ro 40-2148、索拉貝隆、SWR-0342SA)、鈴蟾素受體促效劑、BRS3調節劑、CB1受體拮抗劑或逆促效劑、CCK_A促效劑、睫狀神經營養因子(CNTF)或其類似物(例如，阿克索凱(axokine)、NT-501)、Contrave™ (安非他酮/納曲酮)、多巴胺受體促效劑(例如，溴隱亭)、11 β -羥基類固醇脫氫酶(11 β -HSD1)抑制劑、Empatic™ (普蘭林肽/美曲普汀)、5-HT_{2c}促效劑(例如，氯卡色林)、甘丙胺素拮抗劑、腦腸肽促效劑或拮抗劑、GLP1促效劑(例如，阿必魯肽、達拉魯肽、艾塞那肽、利拉魯肽、利西那肽、塔司普魯肽)、混合升糖素受體/GLP-1促效劑(例如，MAR-701、ZP2929)、H3拮抗劑或逆促效劑、人類刺鼠相關蛋白質(AGRP)抑制劑、瘦素或其類似物(例如，美曲普汀)、脂肪酶抑制劑(例如，四氫利潑斯汀)、MC₁或MC₄促效劑(例如，阿法美泰、BMS-470539、布雷美泰、Melanotan II、PF-00446687、PL-6983、賽特美泰及THIQ)、黑素細胞刺激激素或其類似物、MetAp2抑制劑(例如，ZGN-433)、單胺再攝取抑制劑(例如，安非他酮、西布曲明、芬特明、特索芬辛)、神經激素U受體促效劑、NPY拮抗劑(例如，韋利貝特)、類鴉片受體拮抗劑(例如，納曲酮)、食慾素受體拮抗劑(例如，阿莫克森(almorexant)、梭博克森(lemorexant)、SB-334,867、SB-408,124、SB-649,868、薩佛克森(suvorexant))、調酸素或其類似物、PYY或其類似物(例如，PYY₁₋₃₆、PYY₃₋₃₆)、Qsymia™ (芬特明/托吡酯)、RXR- α 調節劑、硬脂醯CoA去飽和酶(SCD-1)抑制劑或擬交感劑。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之至少一種為降脂劑。在一些實施例中，該降脂劑為醯基輔酶A膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制

劑、膽汁酸再吸收抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑、5-LOX抑制劑(例如，BAY X 1005)、FLAP抑制劑(例如，AM-679)、HMG CoA合成酶抑制劑、脂蛋白合成抑制劑、低密度脂蛋白受體誘發劑、LXR受體調節劑、微粒體三酸甘油酯傳遞抑制劑、菸鹼酸、血小板凝集抑制劑、腎素-血管收縮素合成抑制劑、鯊烯環氧酶抑制劑或三酸甘油酯合成抑制劑。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之至少一種為用於治療代謝病症之藥劑。在一些實施例中，該用於治療代謝病症之藥劑為ABC轉運體活化劑、ACT-434964 (Actelion)、ANG-5抑制劑、II型血管收縮素拮抗劑(例如，MC4262)、CCX-872、DUR-928 (Durect)、ESP41091、F-652 (Generon)、FGF21 促效劑(例如，BMS-986036)、甲吡唑(fomepizole，Raptor)、FXR促效劑、FXR/TGR5雙重促效劑(例如，INT-767)、腦腸肽拮抗劑(例如，TZP-301)、葡萄糖苷醯胺醇合成酶抑制劑、GPR17調節劑、GPR119促效劑、IG-MD-014 (Indigene)、IMM-124E (Immuron)、溶酶體通道調節劑(例如，CAT5000)、黑色素濃縮激素受體1拮抗劑(例如，KI-1361-17)、MCL1抑制劑(例如，CMPX-1023)、mTORC1抑制劑、NaCT (例如，SLC13A5)抑制劑、NHE3抑制劑(例如，RDX-011、特納帕諾(tenapanor))、NP003 (Neuraltus)、PBI-4050 (ProMetic)、蛋白質內穩態(proteostasis)調節劑(例如，PTI-130、PTI-428、PTI-C1811)、PS248288 (Pharmacopeia/Merck)、PX-102 (Phenex)、RG7410、RG7652、ROCK抑制劑、SBC-104 (Synageva BioPharma)、SPX-100 (Spherix)、硬脂醯CoA去飽和酶抑制劑(例如，CVT-12805)、TRC150094 (Torrent)或ZYH7 (Zydus Cadila)。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之至少一者為用於治療脂

肪變性之藥劑。在一些實施例中，用於治療脂肪變性之藥劑為脂聯素類似物(例如，PX 811013)、阿蘭可(Galmed)、ASK1抑制劑(例如，GS-4977、GS-4997)、AZD4076 (AstraZeneca)、膽汁酸螯合劑(例如，奧貝膽酸)、BL-1060 (Galmed)、BMS986171 (Bristol-Myers Squibb)、CCR5/CCR2拮抗劑(例如，塞尼利維洛)、大麻二酚、CER-209 (Cerenis)、半胱胺類似物(例如，RP-103、RP-104)、DS102 (DS Biopharma)、EGS21 (Enzo)、伊勒菲布瑞諾(elafibranor，Genfit)、依莫瑞生(Idun)、乙基二十碳五烯酸(Mochida)、FXR促效劑、GPBAR1促效劑(例如，RDX009)、GR-MD-02 (Galectin Therapeutics)、白胺酸/習多芬(sildenafil)/二甲雙胍(NuSirt)、LCQ908 (Novartis)、LJN452 (Novartis)、LOXL2抑制劑(例如，司妥佐單抗(simtuzumab))、MAT-8800 (Matinas)、MB-10866 (Metabasis)、miR-103/107抑制劑(例如，RG-125)、MK-4074 (Merck & Co.)、納美芬(nalmefene，TaiwanJ)、尼弗生(nivocasan，Gilead)、NGM-282 (NGM Biopharmaceuticals)、 ω -3 羧酸或其混合物(例如，Epanova™)、PX-102 (Phenex)、PX-104 (Phenex)、依碳酸瑞格列嗪(Kissei)、瑟羅格力它扎(saroglitazar，Zydus-Cadila)、SAR-548304 (賽諾菲-安萬特(sanofi-aventis))、泰皮拉(Kyorin)、熊去氧膽酸、VK2809 (Viking)或XL335 (Exelixis)。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之至少一者為用於治療發炎之藥劑。在一些實施例中，用於治療發炎之藥劑減少T_H17細胞之分化或活化。在一些實施例中，該用於治療發炎之藥劑為卡斯蛋白酶抑制劑(例如，依莫瑞生)、TGF- β 抑制劑、IL-1 β 抑制劑、IL-6抑制劑、IL-17抑制劑、IL-17a抑制劑、IL-17F抑制劑、IL-21抑制劑、IL-23抑制劑(例如，

鼓賽庫單抗(guselkumab))、IMM-124E、ROR γ t抑制劑(例如，JTE-151)、ROR α 抑制劑、索利黴素(Cempra)或血管黏著蛋白-1抑制劑(例如，PXS-4728A)。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑中之至少一種為用於治療纖維化之藥劑。在一些實施例中，該用於治療纖維化之藥劑為塞尼利維洛(Tobira/Takeda)、CNX-014/023/024/025 (Connexios)、內皮素拮抗劑(例如，A192621、安貝生坦(ambrisentan)、阿闕生坦(atracentan)、泊生坦(bosentan)、BQ-123、BQ-788、馬西替坦(macitentan)、西它生坦(sitaxentan)、特唑生坦(tezosentan)、茲博替坦(zibotentan))、依那西普(etanercept)、伊維塔(evitar，AdeTherapeutics)、成纖維細胞生長因子抑制劑、半乳糖凝集素-3抑制劑、伊馬替尼、IVA337 (Inventiva)、N-乙醯半胱胺酸、尼特達尼(nintedanib)、吡非尼酮(pirfenidone)、RG6069 (Roche)、SP20102 (Sarfez)、泰皮拉(Kyorin)或XOMA 089 (Xoma)。

在一些實施例中，非酒精性脂肪肝病為脂肪變性。在一些實施例中，非酒精性脂肪肝病為非酒精性脂肪肝炎(NASH)。在一些實施例中，非酒精性脂肪肝病為由NASH所引起之肝纖維化。在一些實施例中，非酒精性脂肪肝病為由NASH所引起之肝硬化。在一些實施例中，非酒精性脂肪肝病為由NASH所引起之肝細胞癌(HCC)。

彼等其他藥劑可獨立於所提供之化合物或其組合物進行投與，作為多劑量方案之一部分。或者，彼等藥劑可作為單一劑型之一部分，與所提供之化合物在單一組合物中混合。若作為多劑量方案之一部分進行投與，則可同時、依次或在彼此投與的一段時間內(通常在彼此投與的五小時內)呈送兩種活性劑。

如本文所用，術語「組合(combination/combined)」、「結合(in conjunction)」及相關術語係指同時或依次投與本發明治療劑。例如，所提供之化合物可與另一治療劑呈單獨單位劑型或一起呈單一單位劑型進行同時或依次投與。因此，本發明提供包含所提供之化合物、其他治療劑及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑的單一單位劑型。

(在如上所述之彼等包含其他治療劑之組合物中)可與載劑物質組合以製造單一劑型之所提供之化合物及其他治療劑兩者的量將隨所治療之主體及特定投與模式而變化。較佳地，本發明組合物應經調配使得可投與在0.01至100 mg/kg體重/天之間之劑量的所提供之化合物。

在彼等含有其他治療劑之組合物中，該其他治療劑及所提供之化合物可協同作用。因此，該等組合物中之其他治療劑的量將低於在僅使用該其他治療劑之單一療法中所需的量。在該等組合物中，可投與在0.01至100 µg/kg體重/天之間之劑量的其他治療劑。

存在於含有所提供之化合物之組合物中之其他治療劑的量將不超過通常在含有該治療劑作為唯一活性劑之組合物中所投與的量。較佳地，在所提供之組合物中之其他治療劑的量將在約50%至100%之通常於含有該藥劑作為唯一治療活性劑的組合物中所存在之量的範圍內。

實例

如下文實例中所描繪，在某些例示性實施例中，化合物及固體型式係根據前述一般程序製得。如本文所述，應瞭解，儘管一般方法描繪某些本發明化合物之合成，但是可將以下方法及熟習此項技術者已知之其他方法應用於所有化合物及此等化合物之亞類及種。

實驗程序：

如本文所用，「V」= 體積，「v/w」= 體積/重量比，「v/v」= 體積/體積比，且「w/w」= 重量/重量比。

實例1. 製備非晶型化合物1

將根據於US 20130123231 A1中所述之方法所製得的1克化合物1完全溶解於10 mL二氯甲烷中。在真空中在40℃下使該二氯甲烷溶液快速蒸發，獲得具有圖18中所描繪之XRPD圖案的非晶型化合物1。

實例2. 製備化合物1型式I

使根據實例1之方法所製得的50毫克非晶型化合物1在丙酮中漿化並接受40℃至25℃循環之溫度，以4小時循環持續72小時。藉由過濾收集化合物1之固體型式I。經測定，型式I為化合物1之純多晶型。經測定，型式I在5.5及以下之pH值下具有不良水溶性(< 10 µg/mL)，其中在pH 7.4下之logD值為1.06。

化合物1型式I之DSC曲線(圖3A及圖3B)指示由於熔化起始於約189至193℃之吸熱轉變。化合物1型式I之TGA曲線顯示在高至約150℃下無明顯重量損失，其指示非溶劑化相。化合物1型式I之水分吸附曲線亦指示型式I係輕微吸濕的，其顯示在約95% RH下約0.45%之重量增加。樣品在DVS實驗後之XRPD分析顯示該物質不改變型式。

型式I之單晶係獲得自嘗試鹽形成實驗。將0.5 mL甲基乙基酮(MEK)添加至40.5毫克化合物1以形成懸浮液。在單獨小瓶中，將10.2毫克之L-脯胺酸溶解於0.1 mL H₂O中並將該溶液添加至化合物1懸浮液。使該樣品在約60℃下漿化約5天並形成金黃色溶液。使該溶液急速冷卻至約2至8℃並保持在約2至8℃持續約4天，從而產生具有白色油之金黃色溶液。將該樣品放置於室溫下並在約14天後，在溶液中觀察到固體。

選擇合適單晶並藉由單晶X射線繞射法進行分析。將具有接近 $0.19 \times 0.13 \times 0.06 \text{ mm}^3$ 之尺寸的無色板以隨機取向安裝在尼龍環上。初步檢查及數據收集係在配備有經銅陽極微焦密封之X射線管($\text{Cu K}\alpha \lambda = 1.54184 \text{ \AA}$)及Dectris Pilatus3 R 200K混合圖元陣列檢測器的Rigaku SuperNova繞射儀上進行。使用在 $3.5010^\circ < \theta < 77.2150^\circ$ 之範圍內的15725個反射的設定角自最小平方精修獲得數據收集之晶胞常數及取向矩陣。藉由程式CRYALISPRO測得空間群為C2221 (國際表第20號)。在室溫下，收集數據至最大繞射角(2θ)為 155.284° 。

發現型式I之晶系為斜方晶且空間群為C2221。晶胞參數及體積計算值為： $a = 14.77743(18) \text{ \AA}$ ， $b = 14.62619(16) \text{ \AA}$ ， $c = 51.7778(8) \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 90^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ ， $V = 11191.1(3) \text{ \AA}^3$ 。分子量為 $569.62 \text{ g mol}^{-1}$ ，其中 $Z = 16$ ，獲得密度計算值為 1.352 g cm^{-3} 。此數據之標準不確定度係記錄於晶體之括號記號內，例如， $0.123(4)$ 相當於 0.123 ± 0.004 。所獲得之結構的品質係高的，如藉由擬合殘餘R所指示，為 0.0446 (4.46%)。引用在2至6%範圍內之R-因子為最可靠測定的結構。

預期型式I為化合物1之最穩定型式。

實例3. 製備化合物1型式II

使根據實例1之方法所製得的100毫克非晶型化合物1在二甲基甲醯胺(DMF)中漿化並接受 40°C 至 25°C 循環之溫度，以4小時循環持續72小時。藉由過濾收集化合物1之固體型式II。DSC曲線顯示在約 74°C 之第一吸熱且在 180°C 以上觀察到第二吸熱(圖37)。

實例4. 製備化合物1型式III

使根據實例1之方法所製得的100毫克非晶型化合物1在二甲亞砷

(DMSO)中漿化並接受40℃至25℃循環之溫度，以4小時循環持續72小時。藉由過濾收集化合物1之固體型式III。型式III之熱重分析顯示大穩定的重量損失，表明型式III可為化合物1之DMSO溶劑合物。除溶劑損失外未觀察到其他熱事件(圖38)。

實例5.製備化合物1型式IV

使根據實例1之方法所製得的500毫克非晶型化合物1在甲醇中漿化並接受40℃至25℃循環之溫度，以4小時循環持續48小時。藉由過濾收集化合物1之固體型式IV。型式IV之DSC曲線包括起始於85℃、約190℃及約202℃之吸熱轉變及在146℃之放熱。

熱重分析指示4.2%或4.7%之重量損失及對應在82至92℃之間的吸熱，其指示型式IV為化合物之甲醇溶劑合物。當進一步將樣品加熱至120℃時，XRPD分析確認該樣品轉化成型式I。

實例6.製備化合物1型式V

使根據實例1之方法所製得的100毫克非晶型化合物1在N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)中漿化並接受40℃至25℃循環之溫度，以4小時循環持續72小時。藉由過濾收集化合物1之固體型式V。型式V之熱重分析顯示13.5%之大幅度穩定重量損失，表明型式V可為化合物1之NMP溶劑合物。除溶劑損失外未觀察到其他熱事件(圖39)。

實例7.製備化合物1型式VI

將根據實例1之方法所製得的100毫克非晶型化合物1溶解於甲苯並急速冷卻至-18℃或使甲苯蒸發。在兩種情況下，皆藉由過濾收集化合物1之固體型式VI。XRPD分析指示化合物1之獨特甲苯溶劑合物型式。

實例8.製備化合物1型式VII

使根據實例5之方法所製得的100毫克化合物1型式IV在烘箱中加熱至80℃。確認型式VII為型式IV之去溶劑化型式，其藉由乾燥甲醇溶劑合物型式IV來製得。XRPD分析顯示，雖然型式VII具有與型式I相似之繞射圖案，但是在兩種型式之間存在多個獨特峰，此確認其等為獨特結晶型式。差示掃描熱量法(DSC)結果(圖40)與熱重分析一致。觀察到第一吸熱事件起始於133.7℃ (峰在141.4℃)，其中放熱峰在151.6℃。觀察到主要尖銳吸熱起始於192.3℃ (峰在195.0℃)。峰在207.0℃之較小的吸熱可能指示更高熔點之結晶型式的形成。型式VII之動態蒸汽吸附(DVS)分析指示該物質係中等吸濕(在90% RH下水分吸收>4%)，且後續DVS分析顯示型式不改變。在40與70% RH之間的吸收可能指示水合物形成(暫時指定名稱型式IX)。卡爾費雪(Karl-Fischer)分析顯示0.503%之水含量，與在DVS分析期間所測得的環境濕度觀察值一致。NMR及IR數據確認所存在之化合物1之結構完整性。經測定，型式VII之水溶性為0.109 mg/mL。XRPD分析確認，長期曝露於水中使得型式VII轉化為型式I。然而，經測定，型式VII在40℃及75% RH下儲存7天後為化學及物理穩定的。未觀察到型式改變，且經測定，純度為99.85%。

實例9. 製備化合物1型式VIII

將100毫克化合物1之無水型式VII加熱至195℃。與型式VII之DSC分析一致，所得固體之XRPD分析顯示製得化合物1型式VIII。發現NMR譜與化合物1之NMR譜一致，且型式VIII之HPLC分析指示純度為99.4%。型式VIII亦藉由使50克化合物1之無水型式I通過使用約170至約193℃之多個加熱區域及30 rpm之螺桿速度的Leistritz雙螺桿擠壓機來製得。

型式VIII之DSC分析顯示起始於204.7℃之銳峰(峰在208.1℃)，與型

式VIII之熔點相對應。型式I之進一步DSC分析指示冷卻型式I之熔化樣品，接著第二加熱事件導致起始於204.7℃之吸熱(峰在208.1℃)，此指示型式VIII直接以彼種方式加熱後自型式I製得。

示於圖16中之DSC曲線顯示型式VIII包括起始於約205℃之吸熱。

實例10.型式I與型式VII之競爭漿化

型式I與型式VII在丙酮、乙腈:水(10%)、乙醇及乙酸乙酯中於環境溫度及60℃下的競爭漿化導致轉化為型式I，如藉由XRPD及DSC所確認。

實例11.型式I與型式VIII之競爭漿化

型式I與型式VIII在丙酮、乙腈:水(10%)、乙醇及乙酸乙酯中於環境溫度及60℃下的競爭漿化導致轉化為型式I，如藉由XRPD及DSC所確認。

實例12.型式I與型式VIII之競爭漿化

型式I與型式VIII以1:1之比率在6:4之乙醇:水的溶液中於室溫下持續約兩週之競爭漿化導致轉化為型式I，如藉由XRPD所確認。

競爭漿化的結果指示型式I係在22至60℃下熱力學更穩定之型式。型式VIII可能在高溫下更穩定之型式。

實例13.製備化合物1鈉型式I

如下製備鈉型式I (水合物)。將3.48 g化合物1之無水型式I放置於含有0.27 g NaOH及40 mL水之燒杯中。加熱樣品並攪拌直至溶液變澄清。接著，將溶液過濾至小瓶中並放置於真空離心機中。使所得固體在乙酸乙酯中漿化並隨後使用丙酮清洗，過濾並乾燥。化合物1鈉型式I之XRPD圖案係顯示於圖19中。DSC曲線係顯示於圖20中且指示起始於37℃及283℃

之多個吸熱轉變。TGA曲線係顯示於圖21中且顯示基於TGA-質譜法(TGA-MS)所確認為水之重量損失(4.1% RT至175°C)。250°C以上之重量損失係由於分解。動態蒸汽吸附曲線指示該型式在高至95% RH (相對濕度)25°C下吸收約32重量%之水。發現該物質在後續實驗中潮解。

實例14.製備化合物1鈉型式II

如下製備化合物1鈉型式II (可變水合物)。將4.0 g化合物1之無水型式I放置於含有0.4 g NaOH及約40 mL水之燒杯中。加熱樣品並攪拌直至溶液變澄清。接著，將溶液過濾至小瓶中並放置於真空離心機中。用10%水含於乙腈清洗自真空離心機中所得之固體，並隨後乾燥該等固體並隨後於乙酸乙酯中漿化。超音波處理樣品持續約1小時並隨後在室溫下靜置。使該等固體在丙酮中漿化並過濾一部分以獲得固體。化合物1鈉型式II之XRPD圖案係顯示於圖22中。DSC曲線係顯示於圖23中且指示起始於約19°C、約78°C及約136°C之多個吸熱轉變。TGA曲線係顯示於圖24中且顯示重量損失(約24% RT至約150°C)，其指示基於TGA-MS所確認為水之溶劑合物。當將1092 mg化合物1型式I放置於含有76 mg NaOH及10 mL水之小瓶中時，製得化合物1鈉型式II之第二樣品。超音波處理樣品但固體仍持續存在。另一份45 mg NaOH與附加10 mL一起添加，且溶液變澄清。隨後使樣品離心蒸發整個週末以獲得乾燥固體。隨後使此等固體在EtOAc中漿化約10天。所得固體具有與化合物1鈉型式II相同之XRPD圖案且發現其在高至約175°C下僅有約10.4%之重量損失。此可指示此型式可具有約4至10莫耳之水。約250°C以上之重量損失係由於分解。動態蒸汽吸附曲線指示該型式在高至約95% RH約25°C下吸收約35重量%之水。發現該物質在後續實驗中潮解。

實例15.製備化合物1鈣型式I

如下製備化合物1鈣型式I (水合物)。將4.47 g 化合物1之無水型式I放置於含有0.4 g KOH及約25 mL水之燒杯中。加熱樣品並攪拌直至溶液變澄清。接著，添加0.5 g 氯化鈣並使樣品冷卻至室溫並攪拌幾小時。隨後過濾樣品並在約20%水含於乙腈中漿化以獲得渾濁溶液。超音波處理樣品約一小時以獲得漿液。隨後過濾樣品並在氮盒中於5 psi下乾燥。化合物1鈣型式I之XRPD圖案係顯示於圖25中。DSC曲線係顯示於圖26中且指示起始於約17°C、約72°C、約180°C及約202°C之多個吸熱轉變。TGA曲線係顯示於圖27中且顯示基於TGA-MS所確認為水之重量損失(約6.0% RT至約200°C)。約250°C以上之重量損失係由於分解。動態蒸汽吸附曲線指示該型式在高至約95% RH約25°C下吸收約9重量%之水。樣品在DVS實驗後之XRPD分析顯示該物質不改變型式。

實例16.製備化合物1鎂型式I

如下製備化合物1鎂型式I (水合物)。將987.6毫克化合物1之無水型式I放置於含有156毫克KOH及約10 mL水之小瓶中。超音波處理樣品並加熱直至溶液變澄清。接著，添加130毫克之乙酸鎂四水合物，並在室溫下攪拌樣品約3天，隨後單離。化合物1鎂型式I之XRPD圖案係顯示於圖28中。DSC曲線係顯示於圖29中且指示起始於約53°C之單一吸熱。TGA曲線係顯示於圖30中且顯示基於TGA-MS所確認為水之重量損失(約13.8% RT至約150°C)。約250°C以上之重量損失係由於分解。動態蒸汽吸附曲線指示該型式在高至約95% RH約25°C下吸收約8重量%之水。樣品在DVS實驗後之XRPD分析顯示該物質不改變型式。

實例17.製備化合物1二乙醇胺型式I

如下製備化合物1二乙醇胺型式I (水合物)。將106.9毫克化合物1之無水型式I溶解於約3 mL丙酮中。添加20 μ L二乙醇胺，並超音波處理樣品約2小時。隨後額外添加約40 μ L二乙醇胺，並使樣品在室溫下進一步漿化並隨後單離。化合物1二乙醇胺型式I之XRPD圖案係顯示於圖31中。DSC曲線係顯示於圖32中且指示起始於約118°C之吸熱轉變。TGA曲線係顯示於圖33中且顯示基於TGA-MS所確認為水之重量損失(約2.7% RT至約150°C)。約250°C以上之重量損失係由於分解。動態蒸汽吸附曲線指示該型式在高至約95% RH約25°C下吸收約14重量%之水。樣品在DVS實驗後之XRPD分析顯示該物質不改變型式。

實例18.製備化合物1哌嗪型式I

如下獲得化合物1哌嗪型式I (水合物)：將化合物1之無水型式I放置於離心管中並亦添加一莫耳比率之哌嗪。接著，將30 μ L MeOH添加至粉末，並超音波處理樣品約30分鐘。隨後打開樣品管並允許在氮盒中乾燥。化合物1哌嗪型式I之XRPD圖案係顯示於圖34中。DSC曲線係顯示於圖35中且指示起始於約27°C及約139°C之多個吸熱轉變。TGA曲線係顯示於圖36中且顯示基於TGA-MS所確認為水之重量損失(約7.3% RT至約100°C)。約250°C以上之重量損失係由於分解。動態蒸汽吸附曲線指示該型式在高至約95% RH約25°C下吸收約1.5重量%之水。樣品在DVS實驗後之XRPD分析顯示該物質不改變型式。

實例19.X射線粉末繞射(XRPD)分析方法A

在Siemens D5000繞射儀上進行化合物1之非晶型及型式II、III、IV、V、VI、VII及VIII的XRPD分析，在3與30度2 θ 之間掃描該等樣品。在插入至樣品架中之玻璃皿上輕輕地壓縮物質。隨後將樣品裝載至以反射

模式運行之繞射儀中，並使用以下實驗條件進行分析。

原始數據來源	Siemens-binary V2 (.RAW)
起始位置(°2θ)	3.0000
終點位置(°2θ)	30.0000
步長(°2θ)	0.0200
掃描步進時間(秒)	1
掃描類型	連續
狹縫類型	固定
發散狹縫大小(mm)	2.0000
接收狹縫大小(mm)	2.0000
檢測器狹縫大小(mm)	0.2000
量測溫度(°C)	20.00
陽極材料	Cu
K-α1 (Å)	1.54060
K-α2 (Å)	1.54443
K-β (Å)	1.39225
K-A2 / K-A1比	0.50000 (標稱)
發生器設定	40 mA，40 kV
聚焦環直徑(mm)	401.00
繞射光束單色器	Graphite
自旋	無

實例20.X射線粉末繞射(XRPD)分析方法B

在PANalytical Cubix Pro繞射儀上進行化合物1型式I之XRPD分析。
將樣品放置於樣品架中，使得化合物1之樣品係與儀器之零高度齊平。使用以下參數獲得化合物1型式I之XRPD圖案。

起始位置(°2θ)	3.0100
終點位置(°2θ)	45.0100
輸入步長(°2θ)	0.03
實際步長(°2θ)	0.02
每步時間(秒)	10.1600
工作長度(°2θ)	2.54
掃描模式	連續
電壓(kV)	45
電流(mA)	40
陽極	Cu
ASS初級狹縫	固定1°
發散狹縫(Prog.)	自動 – 5 mm
素軸狹縫(RS)	0.02弧度
散射狹縫(PASS)	自動 – 5 mm
自旋器	2

實例21.X射線粉末繞射(XRPD)分析方法C

在繞射儀(PANalytical XPERT-PRO, PANalytical B. V., Almelo, Netherlands)上使用銅輻射(Cu K α , λ = 1.541874)進行化合物1鈉型式I、化合物1鈉型式II、化合物1鈣型式I、化合物1鎂型式I、化合物1二乙醇胺型式I或化合物1哌嗪型式I之X射線粉末繞射(XRPD)分析。將樣品在零背景樣品板上均勻地鋪展開。在45 kV之電壓及40 mA之電流強度下操作發生器。狹縫為素軸狹縫0.02弧度，防散射器1.0°並發散。自2至40° 2 θ 以0.0167步長進行掃描。使用X'Pert數據查看器V1.2d (PANalytical B.V., Almelo, Netherlands)進行數據分析。

實例22.熱重/差示熱分析(TG/DTA)

對於實例3至6及8中所討論之各分析而言，將5毫克物質稱重至開口鋁盤中並加載至同步TG/DT分析儀中並維持在室溫下。隨後以10°C/min之速率自25°C至300°C加熱樣品，在此期間連同任何差示熱事件(DTA)記錄樣品重量變化。以100 cm³/min之流速使用氮氣作為沖洗氣。

對於實例2、5、7、9及13至18而言，藉由加載1至10毫克物質至鋁稱重盤上(TA Instruments, New Castle, DE)並以10°C/min之速率加熱樣品至350°C或以上，使用TGA評估樣品之重量損失作為溫度之函數。樣品及基準盤各自處於60 mL/min及40 mL/min之氮氣沖洗下。使用Universal Analysis 2000版本4.7A (TA Instruments, New Castle, DE)完成數據分析。

實例23.差示掃描熱量法(DSC)

對於實例8至11中所討論之各分析而言，將5毫克物質稱重至鋁製DSC盤中並使用穿孔鋁蓋非氣密地密封。隨後將樣品盤裝載至Seiko DSC6200 (配備有冷卻器)中，並冷卻並在25°C下維持。一旦獲得穩定熱流反應，將樣品及基準以10°C/min之掃描速率加熱至接近280°C (或由TG/DTA所觀得之分解溫度)，並記錄所得熱流反應。

對於實例2、5、7、9及13至18而言，DSC係藉由裝載1至5毫克物質至捲曲Tzero標準鋁盤中並以10°C/min自20至300°C或以上加熱樣品來運行。樣品及基準盤係處於50 mL/min之氮氣沖洗下。使用Universal Analysis 2000版本4.7A (TA Instruments, New Castle, DE)完成數據分析。

實例24.卡爾費雪電量滴定法(KF)

在分析化合物樣品之前，使用Mettler Toledo C30緊湊型滴定器分析僅含有甲醇之空白樣品，以測定空白水含量。將約10至15毫克之固體物質精確地稱重至小瓶中。隨後將物質溶解於甲醇中並記錄所添加之量。隨後將所得物手動導入至儀器的滴定池中。以百分數計算水含量並記錄數值。

實例25.紅外光譜法(IR)

在Bruker ALPHA P光譜儀上進行紅外光譜法。將足夠的物質放置於光譜儀之板的中心上並使用以下參數獲得光譜。

解析度(cm ⁻¹)	4
背景掃描時間(掃描數)	16
樣品掃描時間(掃描數)	16
數據收集範圍(cm ⁻¹)	4000至400
所得光譜	透光度
軟體	OPUS v.6

實例26.動態蒸汽吸附(DVS)

對於實例8中所討論之DVS分析而言，將約10毫克樣品放置於網狀蒸汽吸附平衡盤並裝載至DVS-1動態蒸汽吸附天平(Surface Measurement Systems)中。樣品接受以10%之增量從0至90%相對濕度(RH)的斜坡曲線，維持樣品處於各步驟直至達成穩定重量(99.5%步驟完成)。完成吸附週期後，使用反向程序乾燥樣品，使RH降低至0%。描繪在吸附/脫附週期期間之重量變化的曲線。

對於實例2、5、7、9及13至18而言，使用動態蒸汽吸附(DVS, TA Q5000 SA, TA Instruments, New Castle, DE或DVS、DVS Intrinsic，Surface Measurement Systems，London, UK)研究吸濕性。將樣品(2至20

mg)放置於鋁製DVS盤中並裝載於雙盤天平之樣品側上。研究水分吸附及脫附作為相對濕度(RH)在25℃下之函數。相對濕度以10%之增量自5% RH至95% RH增加並隨後降低回至5%。除非重量變化%在30分鐘內低於0.002%，否則各相對濕度增量皆具有180分鐘之平衡時間。對於TA DVS運行而言使用Universal Analysis 2000版本4.7A (TA Instruments, New Castle, DE)且對於SMS DVS運行而言使用微軟試算表軟體(Microsoft Excel)來進行數據分析。

實例27.高效液相層析法-紫外光檢測(HPLC-UV)。

使用以下方法進行純度及濃度分析：

儀器	Agilent 1100	
管柱	Waters XBridge C18 3.5μ 150 x 3 mm	
柱溫(℃)	40	
自動進樣器溫度(℃)	20	
UV波長(nm)	315	
注入體積(μL)	5	
流速(mL/min)	0.8	
移動相A	0.05% TFA/水	
移動相B	0.05 TFA/乙腈	
梯度程式	時間(分鐘)	溶劑B (%)
	0.0	25
	25.0	75
	30.0	95
	35.0	95
	35.1	25
	40.0	25

實例28.pKa量測

使用UV-度量方法進行pKa分析。在三重滴定(pH 12.1至pH 2)中以32至20 μM之濃度在甲醇-水共溶劑條件(甲醇濃度自53至30% (v/v))下滴定樣品。使用光譜儀數據藉由來自各滴定之結果的Yasuda-Shedlovsky外推法測定pKa。

實例29.LogP及LogD測定

使用電位(pH-度量)方法進行LogP分析。在覆蓋pH範圍1.9至12.0之兩次滴定中以多種比率之辛醇/水於1.0至0.6 mM之濃度下滴定樣品。在辛醇存在下之水性pKa位移係用於測定中性及陰離子物種之logP。由此資訊構造親脂性曲線，使得可測定給定pH值下之logD。

實例30.醫藥組合物

製備包含化合物1型式I之醫藥組合物，其含有以下成分。

成分	品質標準	膠囊強度		
		10 mg	50 mg	200 mg
化合物1 (型式I)	內部	17.00 g	110.0 g	640.0 g
Gelucire® 50/13 (硬脂醯聚乙烯 二醇-32甘油脂；界面活性劑)	USP/NF, Ph. Eur.	153.00 g	198.0 g	288.0 g
Fast Flo® 316 (乳糖單水合物； 填充劑)	NF	556.75 g	632.5 g	440.0 g
Ac-Di-Sol® SD-711 (交聯羧甲 纖維素鈉，崩解劑)	NF, Ph. Eur., JP	38.25 g	49.5 g	72.0 g
理論批次產能(g)		765.00 g	990.0 g	1440.0 g
理論批次產能(膠囊數)		1700	2200	3200

如下製備醫藥組合物。

實例31.微粒化

將結晶化合物1 (型式I)連續饋入至2英寸垂直環形噴射研磨機中。壓縮空氣源為高純度氮，其中入口壓力為至少110 p.s.i.。推進機噴嘴及研磨機噴嘴壓力在整個研磨過程中皆維持在80 p.s.i.。藉由振動饋入機控制進料速率，設備設定點為3。在以此方式約5小時之過程中產生約800克物質。隨後收集此物質於單一容器中並混合，然後以10毫克、50毫克及200毫克之劑量強度併入熱熔融造粒。

實例32.熱熔融高剪切成粒、研磨及摻合

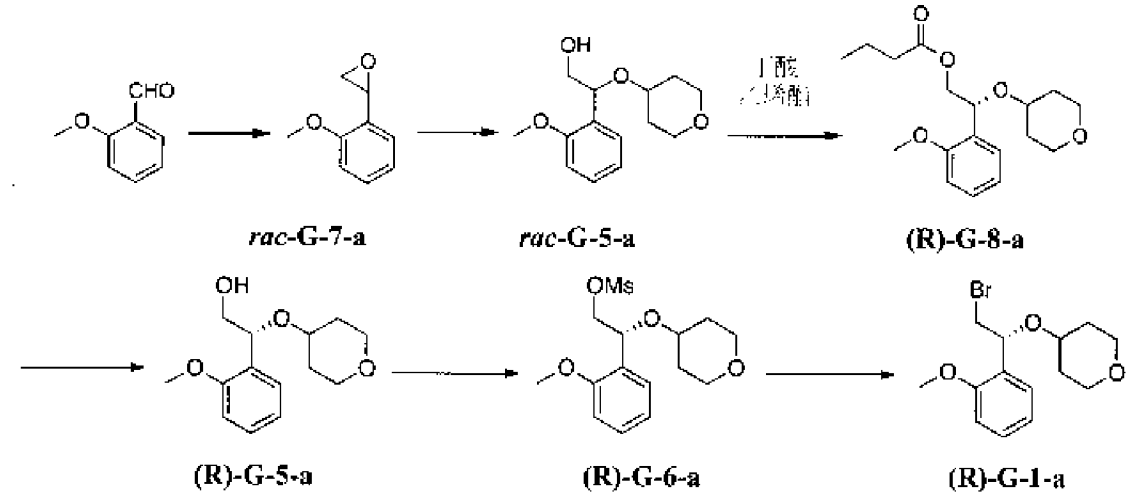
造粒係在Vector GMX實驗室微型高剪切造粒機上之夾套式4 L鉢中製備。該鉢係使用60°C之水進行夾套。將約一半之乳糖單水合物、交聯羧甲纖維素鈉及微粒化化合物1原料藥添加至該鉢。隨後使用剩餘乳糖乾洗化合物1原料藥轉移容器，然後添加至該鉢。隨後混合乾燥固體組分直至摻合物達到55°C。一旦達到此溫度，Gelucire 50/13熔化，並造粒持續混合直至產物因為Gelucire 50/13熔化發生溫度降低。造粒持續混合直至產物溫度恢復至55°C以確保Gelucire 50/13之完全熔化及混合。隨後允許此粒化產物冷卻至室溫。使用配備有1905 µm網篩及圓形葉輪之Quadro Comil 197S研磨冷卻粒。

實例33.膠囊製備

使用Profill裝置將實例22中所製得之粉末囊封至0號尺寸白色不透明明膠化膠囊中，隨後對其進行除塵。最終膠囊藥品具有450 mg之填充重量，其中90毫克為Gelucire 50/13，22.5毫克為交聯羧甲纖維素鈉及剩餘重量包括乳糖單水合物及微粒化化合物1原料藥。乳糖單水合物及化合物1之量係取決於劑量強度，其中其等之合併重量等於337.5以達成總共450毫

克之填充重量。進行100%重量分選，並將最終產物包裝於白色不透明HDPE瓶中，隨後進行感應式密封。

實例34.中間體(R)-G-1-a之合成



步驟1.合成rac-G-7-a

在1000 L反應器中裝入330 kg DMSO，並及在10至25℃下添加第三丁醇鉀(30 kg，1.22 eq)。在18至25℃下分多份添加碘化三甲基氧化鎢(58 kg，1.2 eq)，並在彼溫度範圍內攪拌混合物兩小時。分多份添加2-甲氧苯甲醛(30.15 kg，1.0 eq)同時使反應器溫度維持在18至25℃之間。在18至25℃之溫度下攪拌混合物直至所存在之2-甲氧苯甲醛藉由HPLC測定係低於0.5% (通常為1至2小時)，此時添加300 kg水以淬滅反應，維持溫度低於25℃。使用庚烷(三份204 kg)萃取反應混合物，合併庚烷萃取物，用水(三份300 kg)清洗，隨後用鹽水(300 kg)清洗。在真空中在40至45℃下濃縮有機層，以獲得呈油之**rac-G-7-a** (18.55 kg，56%單離產率，220 nm下HPLC純度96.6%，94重量% (藉由NMR測得))，其無需任何進一步純化即可用於下一步驟中。

替代步驟1：合成rac-G-7-a

將甲基硫酸三甲基鎢(1.08 eq)添加至2-甲氧苯甲醛(1 eq)，接著添加

二氯甲烷(約75.5 mL)，並攪拌所得化合物。將約50重量% NaOH水溶液逐份添加至混合物並在約28℃至約22℃之溫度範圍內攪拌約2.5小時。添加額外的水，並使混合物冷卻至約17℃之溫度。將二氯甲烷添加至化合物並攪拌。分離混合物，並在真空下濃縮有機層以提供 **rac-G-7-a**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H)。

步驟2.合成**rac-G-5-a**

將四氫-2H-吡喃-4-醇(16.3 kg, 4.0 eq)裝入至50 L反應器中，其後接著裝入FeCl₃ (225 g, 0.035 eq)。逐滴添加中間體**rac-G-7-a** (6.0 kg, 1.0 eq)，使溫度維持在-10至10℃之間。在0至10℃之間攪拌反應直至藉由HPLC顯示所存在之起始環氧化物係低於0.5% (通常為0.5至1小時)。一旦判斷反應完成，就用甲苯(240 L)稀釋反應混合物，並用水(三份24 kg)萃取該甲苯溶液，隨後用鹽水(12 kg)萃取。在真空中在40℃至45℃下濃縮有機層，以獲得呈油之**rac-G-5-a** (19.64 kg, 47%產率)。

替代步驟2：合成**rac-G-5-a**

將甲苯裝入反應器，接著裝入四氫-2H-吡喃-4-醇(4 eq)、BF₃-Et₂O (0.005 v/w)。逐滴添加中間體**rac-G-7-a** (1.0 eq)，使溫度維持在0至10℃之間。在0至10℃之間的溫度下攪拌反應約一小時。使溶液在約15至25℃下與甲苯(約8 v/w)合併並用水清洗約三次。合併水層，用MTBE清洗，並用水清洗MTBE層約兩次。隨後合併有機層並在真空下濃縮。將THF添加至所得殘餘物，並在真空下濃縮混合物，以獲得呈儲備溶液之**rac-G-5-**

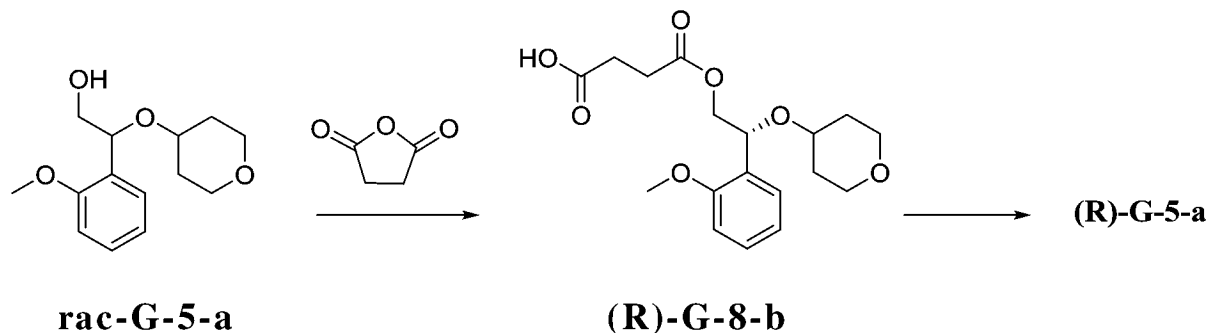
a。

步驟3.合成(R)-G-5-a

在50 L玻璃反應器中裝入甲苯(5.0 v/w)，接著以一份式裝入**rac-G-5-a** (6.2 kg，1.0 eq)。使溶液加熱至40℃直至混合物變成澄清溶液，隨後冷卻至25℃。以一份式添加丁酸乙烯酯(0.5 eq)至上述溶液中，並在25至30℃之間的溫度下攪拌混合物0.5小時直至獲得澄清溶液。以一份式添加CAL-B脂肪酶(1.5% w/w)至該反應器並在22至26℃下攪拌混合物直至當IPC顯示**(S)-G-5-a/(R)-G-5-a**之比率為96:3.5且**(R)-G-8-a**之對映異構體過量為97.9%時反應視為完成(通常為4小時)。將CAL-B濾出，並用THF (11.6 L)清洗濾餅。將濾液與另一批相同規模之濾液合併，並在真空中在35至40℃下濃縮經合併之濾液直至剩餘13 L殘餘物。添加石油醚(5.0 v/w)，並攪拌混合物30分鐘。過濾沉澱的**(S)-G-5-a**，並用石油醚(2.0 v/w)清洗濾餅。在真空中在40至45℃之間的溫度下濃縮濾液，獲得粗製油。將甲苯(3.0 v/w)添加至50 L玻璃反應器中，接著添加來自先前步驟之油。添加琥珀酸酐(0.25 eq.)及二甲基胺基吡啶(DMAP，0.02 eq.)，並將混合物加熱至70至80℃之間並攪拌兩小時，定期取樣直至由HPLC所測定之剩餘之**(S)-G-5-a**的量不超過0.5%。隨後使混合物冷卻至10至20℃之間並用飽和碳酸氫鈉水溶液(兩份1.0 v/w)清洗。有機層之HPLC分析顯示所存在之**(S)-G-5-a**的量係低於0.1%。濃縮有機溶劑以獲得無需進一步純化即可用於下一步驟中之油(9.9 kg，53.6%產率，89%純度，97%對映異構體過量)。將甲醇(40 L)添加至100 L反應器中，接著添加來自先前步驟之油，接著添加水(30 kg，3.0 w/w)。氫氧化鈉(1.23 kg)分多份，同時使溫度維持在10至25℃之間。在彼溫度下攪拌反應直至HPLC分析指示丁酸酯

消耗完全。使用3N HCl水溶液將pH值調整至7並在真空中在40至45℃下濃縮混合物直至剩餘30體積。過濾混合物並收集濾餅以獲得粗製**(R)-G-5-a** (9.0 kg, 96%純度, 96.8%對映異構體過量)。將乙酸乙酯(4.3 L)及石油醚(26 L)裝入至反應器中, 接著裝入來自先前步驟之粗產物。在10至25℃之間的溫度下攪拌混合物1小時, 接著過濾。在真空烘箱中在40至45℃之間乾燥所收集之固體, 獲得呈灰白色固體之純**(R)-G-5-a** (5.2 kg, 70%產率(此步驟), 99%純度, 96%對映異構體過量)。

替代步驟3：**(R)-G-5-a**之替代合成



在50 L玻璃反應器中裝入THF (29 L), 接著以一份式裝入**rac-G-5-a** (5.8 kg, 1.0 eq)。以一份式添加琥珀酸酐(2.3 kg, 1.0 eq)至上述溶液中, 並在25至30℃之間的溫度下攪拌混合物0.5小時直至獲得澄清溶液。以一份式添加CAL-B脂肪酶(406 g, 7% w/w)至該反應器並在25至30℃下攪拌混合物直至反應視為完成(當藉由IPC顯示**G-5-a**比**(R)-G-8-b**之比率為51:49時(通常為24小時))。將CAL-B濾出, 並用THF (11.6 L)清洗濾餅。合併濾液並在真空中在35至40℃下濃縮。在15至25℃下用乙酸乙酯(58 L)稀釋所得殘餘物, 並用飽和碳酸氫鈉(四份23 L)在15至25℃下清洗乙酸乙酯。藉由HPLC分析來自乙酸乙酯層之樣品, 其指示**(R)-G-8-b**比**G-5-a**之比率係不超過1:99。合併水層並用乙酸乙酯(三份29 L)清洗。藉由HPLC分析來自水層之樣品, 其指示**(R)-G-8-b**比**G-5-a**之比率係大於

99.5:0.5。在15至25℃之間的溫度下將氫氧化鈉(5.8 kg)分多份添加至水層。在彼溫度下攪拌反應0.5至1小時，直至HPLC分析指示**(R)-G-8-b**比**(R)-G-5-a**之比率係不大於1:99。過濾反應混合物，並用水(5.8 L)清洗濾餅。在40至45℃下乾燥濾餅至恆重，以獲得2.4 kg具有96%純度及98.9%對映異構體過量之粗製**(R)-G-5-a**。如下藉由再結晶純化來自多批次之粗製物質。將粗製**(R)-G-5-a** (12 kg)裝入至含有乙酸乙酯(72 L，6體積)之100 L反應器中，並使化合物加熱至30至35℃並攪拌1小時。過濾溶液以移除未溶解固體，並在真空中在40至45℃下濃縮濾液直至剩餘約二體積之溶劑。將庚烷(120 L，10體積)添加至此溶液中，並使混合物加熱至回流以獲得澄清溶液。使溶液歷時八小時逐漸冷卻至在15至20℃之間的溫度，並在彼溫度下攪拌12小時。藉由過濾收集所得固體，並用乙酸乙酯/庚烷溶液(1:5，12 L)清洗濾餅一次。收集濾餅並在40至45℃下乾燥至恆重，提供10.2 kg呈灰白色固體之**(R)-G-5-a** (99.2%純度(藉由HPLC測得)，99.8%對映異構體過量)。

亦可類似於如上所述之方法進行**(R)-G-5-a**合成，其中使用Novozyme 435代替CAL-B脂肪酶。

步驟4.合成**(R)-G-6-a**

在氮氣下，將二氯甲烷(58 L)裝入至100 L玻璃反應器中，接著裝入**(R)-G-5-a** (5794 g，1.0 eq.)及三乙胺(4.8 L)，並使反應混合物冷卻至0至10℃之間。歷時35分鐘裝入甲磺醯氯(3160 g)，維持反應溫度不超過25℃。隨後在20至30℃之間攪拌混合物18小時，此時剩餘之**(R)-G-5-a**的量經測定為不超過1%。添加純水(58 L)，並將混合物轉移至200 L玻璃反應器中並攪拌至少一小時。分離相並將有機層轉移至100 L反應器並用2N

HCl (29 L)清洗，隨後用10%碳酸氫鈉水溶液(29 L)清洗，並在真空中在70℃下濃縮有機層至體積為29 L。添加異丙醇(58 L)並在真空中在70℃下濃縮混合物至體積為29 L。再次添加異丙醇(58 L)並使混合物濃縮至28 L之最終體積。添加純水(29 L)，並使混合物在攪拌下加熱至50至60℃之間直至觀察到完全溶解。隨後使混合物冷卻至0至10℃之間並攪拌至少14小時。藉由過濾收集所得固體，用純水(12 L)清洗，並在真空烘箱中在25℃下乾燥至少12小時。經單離之中間體**(R)-G-6-a** (6962 g)無需進一步純化即可用於下一步驟。

替代步驟4.合成**(R)-G-6-a**

將2-甲基四氫呋喃(1300 mL)裝入至含有**(R)-G-5-a** (200 g，1.0當量)之反應器中，接著裝入三甲胺(120 g，1.5當量)。使內容物冷卻至5℃(2至8℃)並裝入甲磺醯氯(109 g，1.2當量)同時維持反應內容物不超過約25℃。用2-甲基四氫呋喃(120 mL)淋洗甲磺醯氯並使反應加熱至約22℃並攪拌直至反應完成。隨後緩慢添加水(1600 mL)使得內溫低於約40℃並攪拌溶液約30分鐘。停止攪拌並允許溶液沉降。移除底部水層並在約22℃下用HCl水溶液(約160 g濃縮HCl含於664 g水)清洗有機層。再次停止攪拌並允許溶液沉降。移除底部水層並在約22℃下用碳酸氫鈉水溶液(約72 g NaHCO₃含於776g水)清洗有機層。再次停止攪拌並允許溶液沉降。移除底部水層並隨後用水(800 mL，約4.0 v/w **(R)-G-5-a**)清洗有機層。再次停止攪拌並允許溶液沉降。移除底部水層。在真空下蒸餾有機層至約3V罐體積。添加2-丙醇(1200 mL，約6.0 v/w **(R)-G-5-a**)並將反應蒸餾至約6V罐體積兩次。隨後添加水(1000 mL，約5.0 v/w **(R)-G-5-a**)並使溶液加熱至約55℃至約65℃之間。隨後使溶液冷卻至約22℃(19至25℃)並添加

(**R**)-**G-6-a**晶種(根據此方法或自諸如本文所述之先前替代途徑製得) (0.6 g, 約0.003 w/w (**R**)-**G-6-a**)並使溶液冷卻至約5℃並過濾。用水(約400 mL, 2.0 v/w (**R**)-**G-6-a**)清洗濾餅並乾燥以獲得(**R**)-**G-6-a**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.0, 10.8 Hz), 4.01 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (dq, J = 9.8, 2.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.66 (m, 2H)。

步驟5.合成(**R**)-**G-1-a**

在氮氣下，將N-甲基吡咯啉酮(NMP, 14 L)裝入100 L反應器中，並使反應器冷卻至0至10℃。歷時一小時分三份將溴化鋰(9189 g)添加至反應器，允許溫度在各次添加後回至0至10℃之間。使混合物加熱至55至65℃之間。在72 L反應器中將(**R**)-**G-6-a** (6962 g)於NMP (14 L)中合併並在30至40℃下攪拌直至完全溶解。將此溶液轉移至含有溴化鋰溶液之100 L反應器中，並在50至60℃下攪拌混合物18小時，每小時採集樣品藉由HPLC進行分析，直至剩餘之(**R**)-**G-6-a**的量不超過1%。使100 L反應器中之內容物冷卻至15至25℃並與純水(70 L)及乙酸乙酯(70 L)一起轉移至200 L玻璃反應器中，並攪拌混合物至少15分鐘，隨後分離相。用乙酸乙酯(35 L)在攪拌下萃取水相至少15分鐘。用兩份鹽水(各35 L)及兩份純水(各35 L)清洗經合併之有機相，隨後在真空中在40至50℃下濃縮至乾燥，獲得呈油之(**R**)-**G-1-a** (6691 g, 92%產率)。

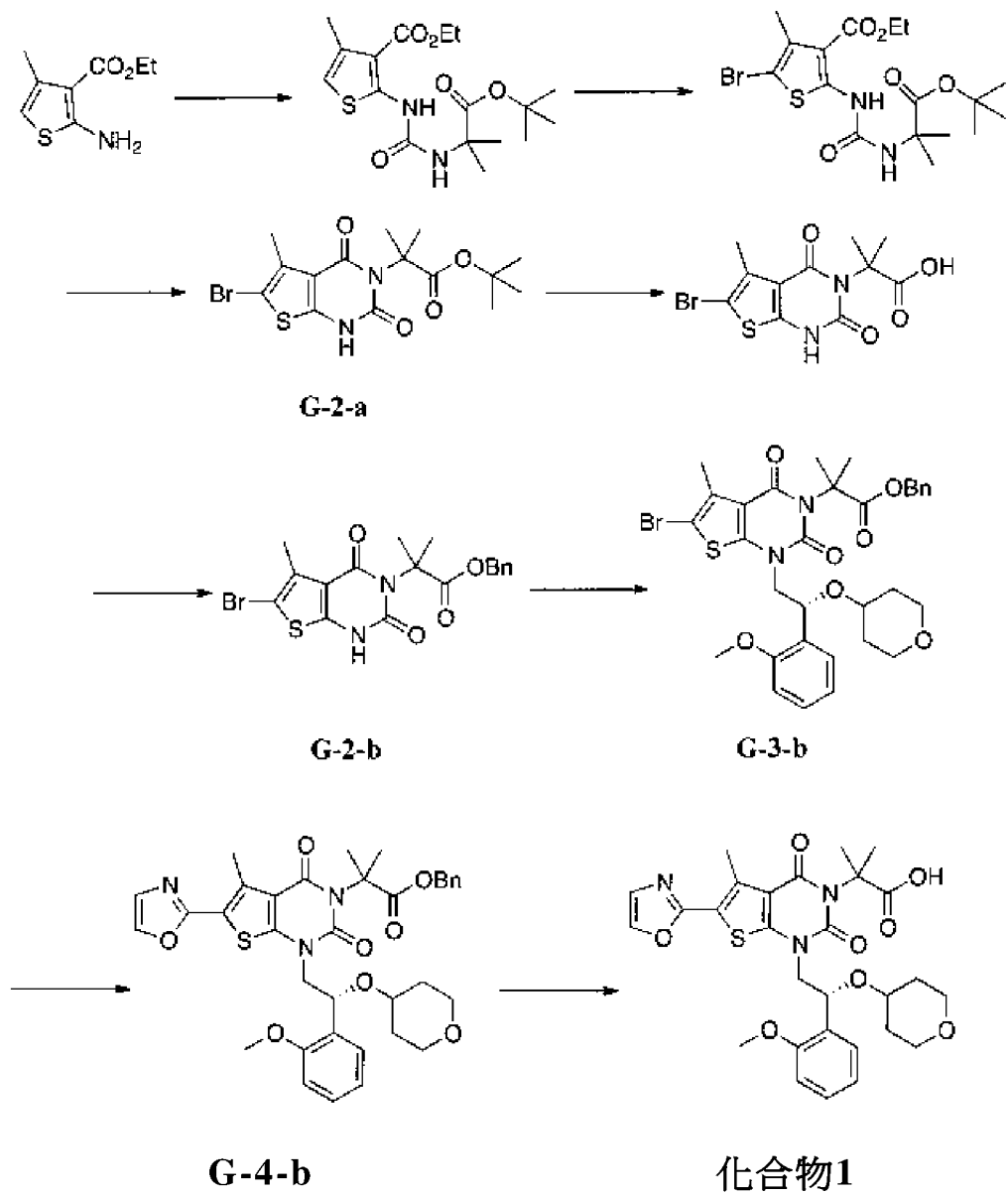
(**R**)-**G-1-a**之替代合成

將1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(148 g, 約2.4 v/w)裝入至反應器，攪

拌，並調整至約5℃。隨後將溴化鋰(26.4 g，約0.44 w/w (R)-G-6-a，1.67當量)逐批添加至反應器並攪拌30分鐘。一旦溫度達到約5℃，就進行溴化鋰之下一裝料(26.4 g，約0.44 w/w (R)-G-6-a，1.67當量)。一旦反應冷卻回至約5℃，就進行溴化鋰之第三及最後裝料(26.4 g，約0.44 w/w (R)-G-6-a，1.67當量)。添加額外NMP (37.1 g，約0.6 v/w (R)-G-6-a)並使溫度調整至約55℃。在單獨反應器中裝入(R)-G-6-a (60.0 g，約1.0當量)，接著裝入NMP (80.3 g，約2.3 v/w (R)-G-6-a)，隨後在攪拌下加熱至約30℃至約38℃直至所有固體溶解。將(R)-G-6-a之NMP溶液裝入至約55℃之NMP溴化鋰漿液。用NMP (43.3 g，約0.7 v/w (R)-G-6-a)淋洗(R)-G-6-a溶液並隨後在約55℃下攪拌。一旦完成，就將罐溫調整至約22℃，並緩慢裝入水(300.1 g，約5 v/w (R)-G-6-a)以淬滅反應使得罐溫保持不超過約30℃。裝入乙酸乙酯(271.0 g，約5 v/w (R)-G-6-a)並攪拌溶液。允許分離層並移除水層並放在一邊。將乙酸乙酯(271.1 g，約5 v/w (R)-G-6-a)裝入至此水層並攪拌溶液。隨後允許分離層，並棄置水層。合併乙酸乙酯有機層，並添加鹽水[(水，291.0 g，約4.85 v/w (R)-G-6-a)，(氯化鈉，29.1 g，約0.485 w/w (R)-G-6-a)]，使溫度調整至約22℃，並攪拌混合物。隨後分層。用水(300.0 g，約5 v/w (R)-G-6-a)清洗有機層並攪拌混合物。丟棄水層，並進行另一最終水(300.0 g，約5 v/w (R)-G-6-a)清洗。在約45℃之最大套溫下蒸餾有機層至約3V (罐體積)。一旦達到約3V，將乙腈(ACN)(376.0 g，約8 v/w (R)-G-6-a)裝入至該反應器並在約45℃之最大套溫下蒸餾內容物至約3 V (罐體積)。隨後添加NMP (185.0 g，約5.5 v/w (R)-G-6-a)，並在約90℃之最大套溫下蒸餾內容物至約3.3 V (罐體積)。一旦蒸餾完成，即可獲得(R)-G-1-a之NMP儲備溶

液。

實例35.化合物1之合成-途徑A



步驟1.合成4-甲基-2-[3-(1-甲基-1-第三丁氧基羰基乙基)脲基]-3-噻吩酸乙酯

在氮氣下，將二氯甲烷(136.47 L)添加至300 L反應器中，接著在15至25℃下添加2-胺基-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(12.91 kg，1.0 eq)。添加羰基二咪唑(12.66 kg，1.1 eq)，同時使溫度維持在15至25℃之間。在彼溫度下攪拌混合物，採集樣品並用甲醇淬滅並藉由IPC分析直至所存在之起

始物質經測定為2.0%或更少(通常12小時)。一旦滿足此標準，在低於25℃之溫度下逐滴添加三甲胺(7.80 kg，1.1 eq)。分小份添加2-胺基-2-甲基丙酸第三丁酯鹽酸鹽(14.98 kg，1.1 eq)，保持溫度低於25℃。在15至25℃之間的溫度下攪拌反應5小時，採集樣品，用甲醇淬滅並藉由IPC分析直至所存在之中間體異氰酸酯經測定為3.0%或更少。一旦滿足此標準，將純水(52.52 L)裝入至反應器中，並攪拌混合物30分鐘，隨後允許靜置15分鐘。允許分離相並收集有機層並用水(兩份52.50 L)清洗。在真空中在低於40℃之溫度下濃縮有機層直至剩餘溶劑不超過四體積。將MTBE (39.27 L，3體積)裝入至反應器中，並再次在真空中在低於40℃之溫度下濃縮有機層直至剩餘溶劑不超過四體積。再次，將MTBE (39.27 L，3體積)裝入至反應器中，並再次在真空中在低於40℃之溫度下濃縮有機層直至剩餘溶劑不超過四體積。將石油醚(40.00 L，3體積)裝入至反應器中，並在15至25℃之間攪拌混合物五小時。離心混合物，過濾並用石油醚(13.11 L，1體積)清洗所得濾餅，隨後在真空烘箱中在35至45℃下乾燥六小時，獲得23.38 kg呈灰白色固體之期望產物(90.5%產率，98.0%純度)。

在一些實施例中，使用庚烷代替石油醚。

步驟2.合成5-溴-4-甲基-2-[3-(1-甲基-1-第三丁氧基羰基乙基)脲基]-3-噻吩酸乙酯

在氮氣下，將DMF (279.47 L)裝入至500 L反應器中，接著裝入4-甲基-2-[3-(1-甲基-1-第三丁氧基羰基乙基)脲基]-3-噻吩酸乙酯(23.38 kg，1.0 eq)。使混合物冷卻至-10至0℃，並逐批添加N-溴代琥珀醯亞胺(11.22 kg，1.0 eq.)，保持溫度低於0℃。在彼溫度下攪拌混合物一小時，每半小時取樣並藉由IPC分析直至剩餘起始物質不超過2.0%。一旦根據此準則反

應視為完成，就將混合物緩慢倒入至純水(1000 L，42體積)中，並攪拌兩小時。離心混合物，過濾，並用水(48.00 L，2體積)清洗所收集之固體，隨後在真空烘箱中在35至45℃下乾燥12小時。單離呈灰白色固體之產物(26.20 kg，92.39%產率，98.8%純度)，且其具有低於0.07%之水含量(卡爾費雪滴定法)。

在一些實施例中，可使用約15體積之純水來代替42體積。

步驟3.合成2-(2-溴-3-甲基-4,6-二側氧基-1-硫雜-5,7-二氮雜-5,7-二氫茚-5-基)-2-甲基丙酸第三丁酯(G-2-a)

在氮氣下，將1,4-二噁烷(393 L，30體積，0.03%水(藉由卡爾費雪測得))裝入至1000 L反應器中，接著裝入5-溴-4-甲基-2-[3-(1-甲基-1-第三丁氧基羰基乙基)脲基]-3-噻吩酸乙酯(13.09 kg，1.0 eq.)。分批添加第三丁醇鉀(16.27 kg，5.0 eq.)。使混合物加熱至40至50℃之間，並在彼溫度下攪拌約1小時，每30分鐘進行取樣並藉由HPLC分析直至起始物質之含量經測定不超過2.0%。一旦測定反應完成，使混合物冷卻至20至30℃之間，並隨後倒入至已冷卻至0至10℃之間的氯化銨(327.50 kg)含於水(1310.00 kg，100體積)之溶液。在0至10℃之間的溫度下攪拌已淬滅之混合物兩小時，此時藉由離心及過濾收集沉澱。用水(52.00 L，4體積)清洗所得固體，隨後在真空烘箱中保持在35至45℃下乾燥12小時，此時卡爾費雪分析指示水含量係低於1.0%。收集固體物質，計量為8.89 kg呈灰白色固體的產物(75.68%產率，97.1%純度)。

G-2-a之替代製程

將1,4-二噁烷(20.3 kg，30 v/w)裝入5-溴-4-甲基-2-[3-(1-甲基-1-第三丁氧基羰基乙基)脲基]-3-噻吩酸乙酯(0.65 kg，1.0 eq.)。隨後藉由KF

分析所得漿液並添加水使得KF係在約0.1%及約0.4%之間。隨後添加第三丁醇鉀(0.85 kg, 5.0 eq.)並添加1,4-二噁烷(0.52 kg, 0.8 w/w)以清洗料斗。使混合物加熱至約47℃直至視為完成，並隨後冷卻至約10℃與約20℃之間，此時緩慢添加乙酸(0.44 kg, 5 eq.)使得溫度維持在此範圍內。添加水(1.95 kg, 3 v/wt)並餾分水層。同時保持罐溫低於約40℃，隨後使反應濃縮至約11V，隨後在35℃下歷時3小時添加水(12.8 kg, 19.7 w/w)。歷時2小時使單離混合物冷卻至15℃並在進一步攪拌後(>1小時)過濾已淬滅之混合物。用1,4-二噁烷/去礦質水(1/2 (w/w) (2.62 w/w))清洗所得濾餅，接著用去礦質水(0.5 w/w)清洗。在真空中在35℃至45℃下乾燥濕產物。

步驟4.合成2-(2-溴-3-甲基-4,6-二側氧基-1-硫雜-5,7-二氮雜-5,7-二氫茚-5-基)-2-甲基丙酸

在氮氣下，將二氯甲烷(176.70 L, 10體積)裝入至300 L反應器中，接著裝入中間體**G-2-a** (17.74 kg, 1.0 eq.)。在15至25℃下逐滴添加三氟乙酸(32.4 L, 2體積)，並在此溫度下攪拌反應三小時，定期取樣用於IPC分析直至剩餘之起始物質的量不超過2.0%。隨後使混合物冷卻至0至10℃之間並逐滴添加水(182.41 L, 10體積)，使溫度維持在0至10℃之間。在此溫度下攪拌反應混合物兩小時，並隨後藉由離心及過濾收集所形成之固體。用二氯甲烷(2.3體積)及水(5體積)清洗固體，隨後在保持在35至45℃下之真空烘箱中乾燥12小時，此時卡爾費雪分析指示水含量係低於0.5%。收集固體物質，計量為13.2 kg呈灰白色固體的產物(86.7%產率，98.1%純度)。

步驟5.合成2-(2-溴-3-甲基-4,6-二側氧基-1-硫雜-5,7-二氮雜-5,7-二

氫茛-5-基)-2-甲基丙酸苄酯(G-2-b)

在氮氣下，將二氯甲烷(116.7 L，10體積)裝入至300 L反應器中，接著裝入2-(2-溴-3-甲基-4,6-二側氧基-1-硫雜-5,7-二氮雜-5,7-二氫茛-5-基)-2-甲基丙酸(11.50 kg，1.0 eq.)。將羰基二咪唑(CDI，6.51 kg，1.2 eq.)分批添加至反應器中，維持混合物之溫度低於25℃。在20至30℃之間的溫度下攪拌反應混合物三小時，每小時取樣，用甲醇淬滅用於IPC分析直至剩餘之起始物質的量經測定為不超過3.0%。將苄醇(4.64 kg，1.3 eq.)緩慢裝入至反應器中，維持溫度低於25℃。在此溫度下攪拌混合物兩小時，每小時取樣，用甲醇淬滅用於IPC分析直至中間體的量不超過2.0%。將水(3體積)添加至混合物中，攪拌該混合物30分鐘，此時允許分離相，並收集有機相，首先使用1% HCl (3體積)進行清洗，隨後用2%碳酸氫鈉(3體積)清洗，並最後用水(3體積)清洗。在真空中在低於50℃之溫度下濃縮有機相直至剩餘殘餘物不超過4體積。將MTBE (4體積)添加至反應器中，並再次在真空中在低於50℃下濃縮混合物直至剩餘殘餘物不超過4體積。再次將MTBE (4體積)添加至反應器中，並在真空下濃縮混合物直至剩餘殘餘物不超過4體積。添加一體積之MTBE至反應器中，並在5至15℃之溫度下攪拌混合物超過五小時。離心所形成之固體並藉由過濾收集。將純水(86.25 L，7.5體積)及乙腈(28.75 L，2.5體積)裝入至300 L反應器中，接著裝入先前步驟中所單離之固體。在15至25℃之間的溫度下攪拌混合物2至3小時，接著離心，並藉由過濾收集所得固體。在真空烘箱中在35至45℃之間的溫度下乾燥固體12小時。單離呈灰白色固體之粗產物(9.83 kg，67.8%產率，97.7%純度)。此產物加上在分離運行中所產生之產物(1.55 kg)係藉由在25℃下於200 L圓筒中在乙腈(20 L)及純水(60 L)

之混合物中攪拌16小時一起純化。離心固體，藉由過濾收集，並在真空烘箱中在35至45℃下乾燥12小時。**G-2-b**之總產量為11.18 kg (67.2%產率，98.9%純度)，呈灰白色固體。

步驟6.合成2-{7-[(R)-2-(鄰甲氧基苯基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)乙基]-2-溴-3-甲基-4,6-二側氧基-1-硫雜-5,7-二氮雜-5,7-二氫茚-5-基}-2-甲基丙酸苄酯(G-3-b**)**

在真空烘箱中在50至60℃下乾燥碳酸銨(3369 g)60小時。在氮氣下將該乾燥碳酸銨(3340 g)以一份式與9.2 L NMP一起添加至100 L玻璃反應器中。將NMP (15 L)、**(R)-G-1-a** (3179 g)，及**G-2-b** (3054 g)裝入至72 L玻璃反應器中，並攪拌混合物直至觀察到完全溶解。將72 L反應器中之溶液轉移至100 L反應器中，使用額外NMP (6.1 L)將72 L反應器之殘餘內容物淋洗至100 L反應器中。隨後使100 L反應器中之混合物加熱至100℃，並在彼溫度下攪拌至少60小時，之後剩餘之**G-2-b**的量為10.6% (藉由HPLC測得)。使溫度降低至45至55℃之間並添加純水(23 L)，並將整個混合物轉移至200 L玻璃反應器。添加額外純水(10 L)及甲基第三丁基醚(MTBE，31 L)，並攪拌混合物15分鐘。分離相，並用純水(31 L)清洗有機相。將水相送回反應器，並用MTBE (31 L)清洗，並攪拌15分鐘。用鹽水(兩份15 L)清洗經合併之有機層並轉移至100 L反應器中。在真空中在70℃下將有機混合物濃縮至15 L體積。添加乙醇(31 L)並在真空中在70℃下將化合物濃縮至21 L體積，並再重複乙醇添加及濃縮一次。使混合物加熱至70至80℃之間並攪拌直至觀察到完全溶解。歷時四小時使溫度降低至45至55℃之間，並在彼溫度下保持五小時。隨後歷時至少三小時使溫度降低至15至25℃之間，並在彼溫度下保持三小時。真空過濾所形成之

固體，並用乙醇(6.1 L)淋洗。在真空烘箱中在35至45℃之間乾燥所得固體28小時，以獲得**G-3-b** (2993 g，64%產率)。

步驟7.合成**G-4-b**

在氮氣下，將THF (37 L)及噁唑(918 g)在攪拌下裝入至72 L玻璃反應器中，並使溫度降低至-80與-60℃之間。將2.5莫耳正丁基鋰含於己烷(3.98 kg，在室溫下儲存)添加至反應器，維持反應溫度低於-60℃。在此溫度下攪拌化合物90分鐘。分八份添加氯化鋅(II) (5059 g)，維持混合物之溫度低於-60℃，並在藉由移除冷卻浴加熱至10至20℃之前在彼溫度下攪拌混合物一小時。在氮氣下將72 L反應器中之內容物轉移至100 L反應器中，使用THF (4145 mL)將72 L反應器之殘餘物淋洗至100 L反應器中。攪拌混合物，並將溫度調整至10至20℃之間。將中間體**G-4-b** (4192 g，1.0 eq.)添加至反應器中，接著添加Pd(PPh₃)₄ (357 g)，並將溫度調整至55至65℃之間，並在彼溫度下攪拌混合物12小時，此時剩餘**G-4-b**之量藉由HPLC測定為不超過0.07%。使溫度降低至15至25℃之間，並將混合物轉移至具有甲基第三丁基醚(MTBE，41 L)及純水(21 L)之200 L反應器中。攪拌混合物18分鐘，並分離相。將有機相與MTBE (41 L)及飽和氯化銨(41 L)一起攪拌，分離相，並再次用飽和氯化銨(21 L)清洗有機相，接著用2N HCl (21 L)清洗及用純水(各21 L)清洗兩次。將有機相轉移至100 L反應器中並在真空中在70℃下濃縮至41 L體積。使混合物冷卻至15至25℃，並轉移至75 L反應器中並用活性木炭(Darco G 60，829 g)進行處理，並攪拌至少15小時。通過矽藻土(Celite，2520 g)過濾混合物，在MTBE (13 L)中漿化，用MTBE (21 L)淋洗反應器。在真空中在70℃下將濾液濃縮至29 L體積，隨後用乙醇(41 L)稀釋兩次，並濃縮至29 L體積。

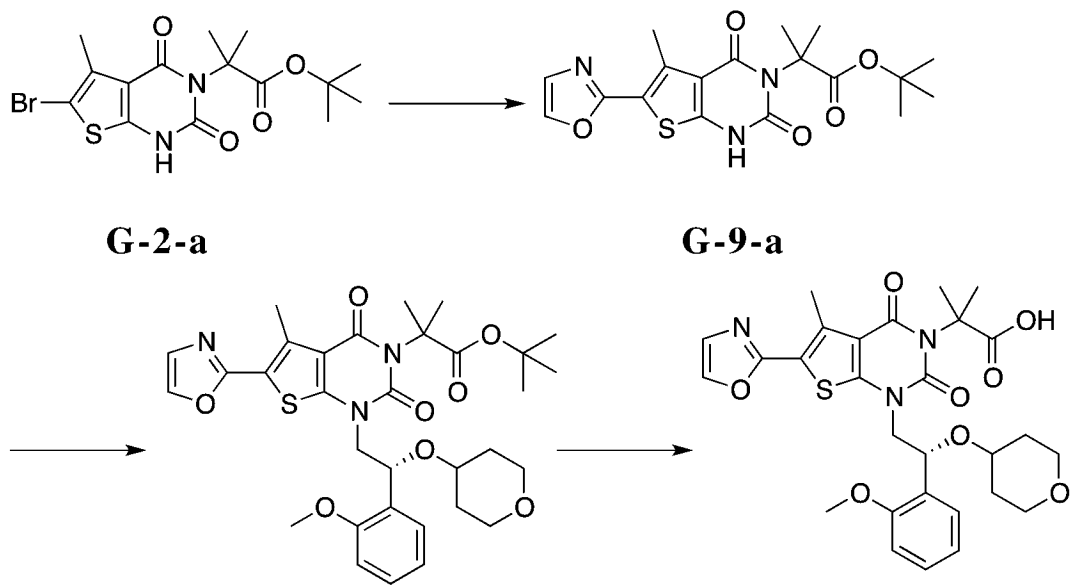
使溫度升高至79℃，此時觀察到完全溶解。隨後歷時五小時使溫度降低至45至55℃之間，並在彼溫度下維持九小時。歷時至少3小時使溫度降低至15至25℃之間，並藉由過濾收集所形成之固體，使用兩份乙醇(各4150 mL)將反應器之內容物淋洗至過濾器中並清洗濾餅。在真空烘箱中在45℃下乾燥所收集之固體18小時，以獲得**G-4-b** (3463 g)。將粗產物裝入至含有乙醇(28 L)及純水(7 L)之100 L反應器中，並使混合物在攪拌下加熱至70℃，此時觀察到完全溶解。歷時4.5小時使混合物冷卻至45℃，並在彼溫度下維持六小時。隨後歷時五小時使混合物冷卻至20℃，並在彼溫度下維持三小時，並藉由過濾收集所形成之固體，使用乙醇(2770 mL)及純水(693 mL)將反應器之內容物清洗至過濾器中。在真空烘箱中在45℃下乾燥經純化之固體20小時，獲得經純化之**G-3-b** (4116 g，75%產率)。

步驟8.自**G-4-b**合成化合物1

將THF (15 L)及**G-4-b** (1503 g，1.0 eq.)裝入至20 L高壓釜中。添加10%碳載鈀(76 g，乾基)，並沖洗高壓釜三次，每次用15 p.s.i.氬氣回填，接著沖洗五次，每次用19 p.s.i.氬氣回填。在19 p.s.i.氬氣下攪拌混合物七小時，並沖洗高壓釜並用氬氣回填。通過矽藻土(Celite，1247 g)過濾混合物，在THF (6 L)中漿化，使用額外3.8 L THF淋洗高壓釜至過濾器中。使用1538 g **G-4-b**以相同方法處理第二批，並合併兩批次之濾液並轉移至100 L玻璃反應器中。添加Si-硫醇(Silicycle，757 g)至反應器，並將溫度調整至35至45℃之間並在彼溫度下攪拌15小時。隨後將溫度調整至15至25℃之間並通過矽藻土(Celite，1091 g)過濾混合物，在8 L THF中漿化。使用額外THF (15 L)將反應器清洗至過濾器中。在真空中在35至40℃之間的溫度下，將經合併之濾液濃縮至乾燥。添加MTBE (30 L)以溶解

殘餘物，接著添加純水(30 L)，並使用2N氫氧化鈉水溶液(2.8 L)將混合物調整至pH值為13，並攪拌15分鐘。分離層並使用2N HCl (3.5 L)將水相調整至pH值為1。使用兩份二氯甲烷(各30 L)萃取水性混合物並用純水(3.8 L)清洗經合併之有機萃取物。在真空中在35至40℃之間濃縮有機層，獲得粗製**化合物1** (3614 g)。將粗產物與乙腈(18 L)合併並在攪拌下加熱至75至85℃直至觀察到完全溶解。添加純水(18 L)，並使混合物再次加熱至75至85℃。隨後歷時一小時使溫度降低至15至25℃。藉由過濾收集所形成之固體並用乙腈(3614 g)及純水(3614 g)清洗濾餅。在真空烘箱中在35℃下乾燥所收集之固體21小時，以獲得中等純度之**化合物1** (2220 g)。使此物質懸浮於乙醇(15.5 L)及純水(6.7 L)中，並在攪拌下加熱至76℃直至觀察到完全溶解。歷時四小時使溫度降低至50℃，並在彼溫度下再維持三小時。歷時三小時使溫度降低至20℃，隨後在彼溫度下再維持六小時。藉由過濾收集所形成之固體並用乙醇(2664 mL)及純水(1.8 L)清洗濾餅。在真空烘箱中在45℃下乾燥固體26小時，以獲得1895 g (71%產率)純**化合物1**。

實例36. 化合物1之合成-途徑B



G-4-a**化合物1****步驟1.合成2-甲基-2-[3-甲基-2-(1,3-噁唑-2-基)-4,6-二側氧基-1-硫雜-5,7-二氮雜-5,7-二氫茛-5-基]丙酸第三丁酯(G-9-a)**

在氮氣下，將THF (10體積，0.01%水(卡爾費雪))及噁唑(380.6 g，4.0 eq.，0.05%水(卡爾費雪))裝入至玻璃反應器中。使混合物冷卻至-70與-80℃之間並添加正丁基鋰(2.5M含於己烷，2.65 L，4.8 eq.)使得溫度維持在-70與-80℃之間，並在彼溫度下再攪拌混合物1小時。分批添加氯化鋅(II)(1500 g，8.0 eq.)，使得溫度維持在-70與-80℃之間。隨後使混合物加熱至15至25℃之間，並在彼溫度下再攪拌混合物兩小時。添加Pd(PPh₃)₄ (79.5 g，0.05 eq.)及**G-2-a** (556.5 g，1.0 eq.)，並使混合物加熱至60℃並在彼溫度下攪拌27小時。一旦藉由HPLC測定之剩餘**G-2-a**係少於5.0%，就使反應冷卻至30至40℃之間並過濾。用THF (2體積)清洗濾餅，並合併經合併之濾液並在真空下濃縮。將飽和氯化銨水溶液(10體積)及甲醇(10體積)添加至殘餘物，並攪拌混合物一小時，隨後過濾。使用甲醇(5體積)及純水(1體積)漿化濾餅，並攪拌2小時。藉由過濾收集固體，並在真空烘箱中在35至45℃下乾燥至恆重。使經乾燥之固體在1N HCl (15至20體積)中漿化24小時，並再次藉由過濾收集固體並用純水清洗濾餅直至濾餅之pH值達到7。在真空烘箱中在35至45℃下乾燥所收集之固體至恆重。在80℃下使經乾燥之固體在乙腈(8體積)中漿化30分鐘，隨後使混合物冷卻至20至30℃之間並攪拌3小時。藉由過濾收集所得固體並用乙腈(2體積)清洗，隨後在真空烘箱中在35至45℃下乾燥至恆重，以獲得純**G-9-a**。

G-9-a之替代合成2

將THF (482 mL, 6.9 v/w **G-2-a**)與噁唑(36.08 g, 0.51 w/w **G-2-a**, 3當量)合併至反應器中。使內容物冷卻至約-20℃並逐滴裝入含於THF中之2M氯化異丙基鎂(304.8 g, 4.4 w/w **G-2-a**, 3.6當量), 維持反應內容物處於不超過約-10℃。一旦完成添加, 使反應器再一次冷卻至約-15℃並使用THF (35.1 g, 0.5 w/w **G-2-a**)淋洗格林納德溶液(Grignard solution)。使溶液冷卻至約-20℃並逐份裝入氯化鋅(141.8 g, 2 w/w **G-2-a**, 6當量), 同時維持反應內容物處於不超過約-10℃。一旦完成添加, 歷時約一小時使反應內容物加熱至約22℃。將**G-2-a** (70.0 g)裝入至反應中並使用THF (35.4 g, 0.5 w/w **G-2-a**)淋洗物質至反應器中。將反應器之內容物調整至約60℃, 並裝入含於THF (142 mL, 2 v/w **G-2-a**)之肆三苯基膦鈹(10.05 g, 0.14 w/w **G-2-a**, 0.05當量)漿液。使用THF (39.4 mL, 0.5 v/w **G-2-a**)淋洗漿液並使內容物升溫至約65℃持續約6小時。將反應器之內容物調整至約20℃, 並歷時不少於約三小時裝入含於2-甲基四氫呋喃(662 mL, 9.5 v/w **G-2-a**)之乙酸(38.8 g, 0.55 w/w **G-2-a**, 3.7當量)溶液。隨後在進行過濾之前, 於真空下濃縮反應內容物至約14V。在反應器中裝入水(525 mL, 7.5 v/w **G-2-a**), 隨後轉移至過濾器並用於漿化濾餅。過濾漿液並連續用水清洗所得濾餅以移除鹽。隨後自過濾器移除固體並與乙腈(1046 mL, 15 v/w **G-2-a**)在反應器中合併。使反應器內容物加熱至回流持續約2小時隨後歷時約四小時冷卻至約0℃並保持在約0℃下。過濾漿液。用份乙腈(2 x 143 mL, 2 v/w **G-2-a**)清洗濾餅並隨後進行乾燥以獲得**G-9-a**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

在一些實施例中, 可進行以上製程, 其中可直接添加呈乾燥固體之

鈀觸媒至反應混合物。

G-9-a之替代合成3

將THF (395 mL, 7.9 v/w **G-2-a**)與噁唑(25.6 g, 0.51 w/w **G-2-a**, 3當量)合併至反應器中。使內容物冷卻至約-20℃並逐滴裝入含於THF中之2M氯化異丙基鎂(191.4 g, 3.9 w/w **G-2-a**, 3.2當量), 維持反應內容物處於不超過約-10℃。一旦完成添加, 使反應器再次冷卻至約-15℃並裝入預先製備之氯化鋅(102.0 g, 2 w/w **G-2-a**, 6當量)含於2-甲基四氫呋喃(349 mL, 7 v/w)之溶液, 維持反應內容物處於不超過約-10℃。一旦完成添加, 就裝入THF (22.07 g, 0.45 w/w **G-2-a**)並歷時約一小時使反應內容物加熱至約22℃。將**G-2-a** (50.05 g)裝入至反應中並使用THF (22.1 g, 0.45 w/w **G-2-a**)淋洗物質至反應器中。將反應器之內容物調整至約45℃, 並裝入肆三苯基膦鈀(10.05 g, 0.14 w/w **G-2-a**, 0.05當量)。使反應器內容物加熱至約65℃持續約6小時。將反應器之內容物調整至約20℃並過濾反應混合物, 使用THF (2 x 113 mL, 2.26 v/w **G-2-a**)淋洗兩次。歷時不少於約三小時將乙酸(27.6 g, 0.55 w/w **G-2-a**, 3.7當量)裝入至反應器中的濾液。在濃縮至約6體積之前, 使內容物在22℃下老化約8小時。歷時不少於約三小時在反應器中裝入甲醇(249 mL, 5 v/w **G-2-a**)。隨後使反應器內容物在20℃老化約12小時, 之後歷時約六小時冷卻至約-15℃並保持在約-15℃下。過濾漿液。用兩份甲醇(2 x 101 mL, 2 v/w **G-2-a**)、一份乙腈(100 mL, 2 v/w **G-2-a**)清洗濾餅, 並隨後進行乾燥以獲得**G-9-a**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

G-9-a之替代合成4

將THF (80.5 mL, 8 v/w **G-2-a**)、噁唑(5.18 g, 0.51 w/w **G-2-a**, 3當量)及氯化鋰(3.80 g, 0.38 w/w **G-2-a**, 3.6當量)裝入至反應器中。使內容物冷卻至約-20℃並逐滴裝入含於THF中之2M氯化異丙基鎂(43.1 g, 4.31 w/w **G-2-a**, 3.6當量), 維持反應內容物處於不超過約-10℃。一旦完成添加, 使反應器再次冷卻至約-20℃並裝入1.9 mol/L氯化鋅(78 mL, 7.8 w/w **G-2-a**, 6當量), 維持反應內容物處於不超過約-10℃。一旦完成添加, 歷時約30分鐘使反應內容物加熱至約22℃並老化約45分鐘。將**G-2-a** (9.94 g)裝入至反應中並將反應器之內容物調整至約45℃。隨後裝入肆(三苯基膦)鈀(0)(1.39 g, 0.14 w/w **G-2-a**, 0.05當量)及THF (9.67 mL, 1 v/w **G-2-a**)。將內容物調整至約65℃持續約12小時。將反應器之內容物調整至約20℃, 並歷時不少於約三小時裝入含於2-甲基四氫呋喃(17.5 mL, 1.7 v/w **G-2-a**)之乙酸(5.52 g, 0.55 w/w **G-2-a**, 3.7當量)溶液並進行老化。隨後在真空下濃縮反應內容物至約14V。使漿液加熱至約45℃持續約1小時, 歷時約2小時冷卻至約20℃, 在約20℃下老化並歷時約4小時冷卻至約0℃並進行老化。在約0℃下過濾漿液並將濾餅送回反應器。隨後裝入水(149.92 mL, 15 v/w **G-2-a**)並在過濾前於約20℃下攪拌漿液約1小時。在於約40℃真空下乾燥之前, 用水清洗濾餅兩次。將乾燥固體裝入具有乙腈(149 mL, 15 v/w **G-2-a**)之反應器並加熱至回流(約77至80℃)持續約2小時, 隨後歷時約4小時冷卻至0℃並在過濾之前老化約1小時。用乙腈清洗濾餅兩次, 然後於約40℃真空下乾燥, 以獲得**G-9-a**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

G-9-a之替代合成5

將噁唑(1.76 g, 0.51 w/w **G-2-a**, 2當量)及THF (12.5 mL, 2.5 v/w **G-2-a**)裝入至反應器並使內容物冷卻至約0℃。裝入TMPZnCl•LiCl (33 mL, 6.6 v/w **G-2-a**, 2.4當量)使得內溫為約< 5℃。在單獨反應器中, 將**G-2-a** (5.03 g)及THF (40.0 mL, 8 v/w **G-2-a**)裝入反應器並冷卻至約0℃。裝入TMPZnCl•LiCl (16 mL, 3.2 v/w **G-2-a**, 1.2當量)使得內溫為約< 5℃。在約0℃下使溶液老化約1小時, 然後加熱至約20℃並在彼溫度下進行老化。將**G-2-a**溶液轉移至噁唑溶液中。將ZnCl₂ (6.80 g, 1.36 w/w **G-2-a**, 4當量)裝入至反應混合物中並將內容物調整至回流(約65至70℃)。隨後添加呈含於THF之漿液(10.0 mL, 2 mL/g)的t-BuXPhos Pd G3預觸媒(0.40 g, 0.08 w/w **G-2-a**, 0.04當量)。在回流下攪拌反應混合物約60分鐘。使反應混合物冷卻至約20℃並在真空下蒸餾至約10V罐體積。將經濃縮之反應混合物緩慢地於HCl水溶液(125 mL, 1N HCl, 25 v/w **G-2-a**)中淬滅並攪拌約17小時。過濾漿液並藉由用水清洗三次(每次清洗約50 mL, 5 v/w **G-2-a**)進行中和。在約40℃真空下乾燥濾餅。將乾燥固體裝入具有乙腈(75.0 mL, 15 v/w **G-2-a**)之反應器並加熱至回流(約77至80℃)持續90分鐘, 隨後歷時約4小時冷卻至約20℃並老化約17小時, 再過濾。用乙腈清洗濾餅兩次(每次清洗約10 mL, 2 v/w **G-2-a**), 然後於約40℃真空下乾燥, 以獲得**G-9-a**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

G-9-a之替代合成6

將噁唑(3.38 g, 0.51 w/w **G-2-a**, 3當量)裝入至含有THF (40.0 mL, 6 v/w **G-2-a**)之反應器中並使內容物冷卻至約-15℃。裝入新鮮製備

之TMPMgCl•LiCl溶液(68 mL, 10.5 w/w **G-2-a**, 0.85 mol/L, 3.6當量)使得內溫係低於約-10℃。將溫度調整至約-20℃, 並裝入新鮮製備之ZnCl₂含於2-甲基四氫呋喃之溶液(51 mL, 7.8 v/w **G-2-a**, 1.9 mol/L, 6.0當量)使得內溫係低於約-10℃。歷時約30分鐘使反應混合物加熱至約20℃並進行老化。裝入**G-2-a** (6.47 g)並使反應混合物加熱至約45℃。隨後裝入肆(三苯基膦)鈰(0)(0.92 g, 0.14 w/w **G-2-a**, 0.05當量)並用THF (6.3 mL, 1 v/w **G-2-a**)淋洗。將溫度調整至約65℃並攪拌約20小時。隨後將溫度調整至約20℃, 並歷時約3小時添加新鮮製備之乙酸(3.56 g, 0.55 w/w **G-2-a**, 3.7當量)含於2-甲基四氫呋喃(11.0 mL, 1.7 v/w **G-2-a**)之溶液。再老化漿液約4小時, 然後於真空下蒸餾至約14V罐體積。使漿液加熱至約45℃持續約1小時, 歷時約2小時冷卻至約20℃, 在約20℃下老化約6小時並歷時約4小時冷卻至約0℃並老化約8小時。在約0℃下過濾漿液並將濾餅送回反應器。隨後裝入水(97.52 g, 15 v/w **G-2-a**)並於約20℃下攪拌漿液約4小時, 然後過濾。用水清洗濾餅兩次(每次清洗約13 mL, 2 v/w **G-2-a**), 然後乾燥, 以獲得**G-9-a**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

步驟2.合成2-{7-[(R)-2-(鄰甲氧基苯基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)乙基]-3-甲基-2-(1,3-噁唑-2-基)-4,6-二側氧基-1-硫雜-5,7-二氮雜-5,7-二氫茚-5-基}-2-甲基丙酸第三丁酯(G-4-a**)**

在氮氣下, 將**G-9-a** (150.0 g, 1.0 eq.)及NMP (3體積)裝入至玻璃反應器中, 接著裝入**G-1-a** (1.10 eq.)及碳酸鉀(1.05 eq.)。使混合物加熱至130℃並在彼溫度下攪拌16小時。一旦藉由HPLC測定之剩餘**G-9-a**係少於

4.6%，就使反應冷卻至25至35℃之間，並添加純水(20體積)並攪拌2小時。藉由過濾收集所形成之固體，並用純水(5體積)清洗濾餅，接著在真空中在室溫下乾燥。使粗產物在甲醇(8體積)中漿化並使混合物加熱至回流，接著冷卻至15至25℃之間。藉由過濾收集所形成之固體，以獲得呈灰白色固體之經純化**G-4-a** (170.7 g，71.2%產率)。

G-4-a之替代合成

將**(R)-G-6-a**儲備溶液之儲備溶液(如根據上文所討論之**(R)-G-1-a**之替代合成所製得) (89.34 g溶液，21.67% **(R)-G-1-a**重量%，1.2當量)裝入至含有**G-9-a** (20.00 g，1.0當量)之反應器中，接著NMP (3.0 g，0.15 v/w **G-9-a**)淋洗及添加碳酸鉀(7.4 g，0.37 w/w **G-9-a**，1.05當量)。使內容物加熱至約115℃並最少攪拌約22小時直至反應視為完成。使內容物冷卻至約30℃，並隨後緩慢添加至飲用水(200.0 g，10 v/w **G-9-a**)中。隨後添加二氯甲烷(211.6 g，8 v/w **G-9-a**)，並在約22℃下攪拌溶液約30分鐘。停止攪拌並允許溶液沉降。收集底部有機層並在約22℃下用二氯甲烷(211.6 g，8 v/w **G-9-a**)萃取頂部水層持續約30分鐘。再次停止攪拌並允許溶液沉降。移除頂部水層並將底部有機層與另一有機層合併。在真空下蒸餾經合併之有機層至約3V與約4V罐體積之間。添加甲醇(130.0 g，8 v/w **G-9-a**)並蒸餾溶液使體積降至約3V與4V罐體積之間。添加甲醇(79.6 g，5 v/w **G-9-a**)並使漿液加熱至回流(約63至69℃)持續約2小時。隨後使漿液冷卻至約0℃並過濾。在約0℃下用甲醇(31.60 g，2 v/w **G-9-a**)清洗濾餅並乾燥以獲得**G-4-a**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 9H) 1.46-1.37 (m, 1H)。

步驟3.合成化合物1

在氮氣下，將9M H_2SO_4 水溶液(5體積)及異丙醇(5體積)裝入至玻璃反應器中，並使混合物冷卻至5至10℃之間。添加**G-4-a** (150.0 g, 1.0 eq.)使得混合物之溫度維持在5至10℃之間，並在彼溫度下攪拌反應20小時。一旦藉由HPLC測定之剩餘起始**G-4-a**係不超過0.3%，就將混合物逐滴倒入至純水(20體積)中並攪拌一小時。藉由過濾收集所形成之固體，並用純水(5體積)清洗濾餅。使濾餅再懸浮於純水(10體積)中並用氫氧化鈉水溶液(20% w/w)將pH值調整至8至9。用乙酸乙酯(三份5體積)萃取水溶液，並使用4M HCl將水層酸化至pH 4至5。用乙酸乙酯(三份10體積)萃取水溶液，並過濾經合併之有機萃取物，並在真空下濃縮至乾燥。在70至80℃之間將殘餘物溶解於乙醇/水(7:3, 10體積)，並歷時4小時使所得溶液冷卻至50℃並維持在此溫度下過夜。歷時3小時使溶液冷卻至20℃，並在彼溫度下維持至少三小時。藉由過濾收集所得固體，並用乙醇/水(7:3, 2體積)清洗濾餅，接著在真空下乾燥至恆重，以獲得經純化之**化合物1** (110.0 g, 80.5%產率, >99%純度(藉由HPLC、NMR測得))。

化合物1之替代合成

藉由將濃硫酸(47 g, 4.7 w/w **G-4-a**)添加至水(12 g, 1.2 v/w **G-4-a**)接著用水(15 g, 1.5 v/w **G-4-a**)淋洗來製備硫酸溶液。在約9℃下將2-

丙醇(37 g, 4.7 v/w **G-4-a**)緩慢地裝入至含有硫酸溶液之反應器中，同時維持反應內容物處於不超過約40℃，並使溶液冷卻至約5℃。將**G-4-a** (10 g, 1.0 eq.)裝入至溶液，接著用2-丙醇(2 g, 0.25 v/w **G-4-a**)淋洗。將內容物冷卻至約7℃並最少攪拌約21小時。將內容物緩慢添加至水中，並攪拌漿液約30分鐘。過濾漿液，並清洗濾餅並在真空下乾燥約4小時。將粗製濕濾餅裝回至反應器，接著添加乙酸乙酯(40 g, 4.4 v/w **G-4-a**)及水(100 g, 10 v/w **G-4-a**)。在約22℃下使用約20重量%氫氧化鈉溶液將漿液調整至pH值為約8至9，並隨後在約22℃下攪拌約30分鐘。允許溶液沉降。收集頂部有機層並在約22℃下用乙酸乙酯(40 g, 4.4 v/w **G-4-a**)清洗底部水層持續約30分鐘。允許溶液沉降，並移除頂部有機層。隨後添加2-甲基四氫呋喃(86 g, 10 v/w **G-4-a**)，在約22℃下使用約4N HCl溶液調整至pH值為約4至5。在約22℃下攪拌溶液約30分鐘並隨後允許沉降。在約22℃下用2-甲基四氫呋喃(52 g, 6 v/w **G-4-a**)萃取底部水層持續約30分鐘。在允許溶液沉降之後，移除底部水層。合併有機層並在真空下(套管處於約 $\leq 45^\circ\text{C}$)蒸餾至約4V罐體積。添加乙醇(55.4 g, 7 v/w **G-4-a**)並蒸餾反應(重複兩次)。再次添加乙醇(23.7 g, 3 v/w **G-4-a**)，接著添加水(30 g, 3 v/w **G-4-a**)。使反應加熱至約75℃並歷時約4小時冷卻至約50℃，接著歷時約5小時冷卻至約0℃。隨後老化反應並過濾，並用預冷卻之乙醇(9.5 g, 1.2 v/w **G-4-a**)與水(6 g, 0.6 v/w **G-4-a**)的混合物清洗濾餅。清洗所得濾餅並乾燥以獲得化合物**1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 5.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H),

4.04 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H)。

實例37.酵素解析篩選

根據以下程序，分析多種脂肪酶在式**rac-G-5**之外消旋醇之動態解析中的有效性。將測試基質**rac-G-5-a**與1當量醯基供體(乙酸乙烯酯)一起溶解於甲苯或MTBE中。添加5至10毫克之待測試脂肪酶，並攪拌混合物3至10小時同時定期取樣用於對掌性HPLC分析。下表10報告酵素解析篩選之結果。ND意指「未測定」。

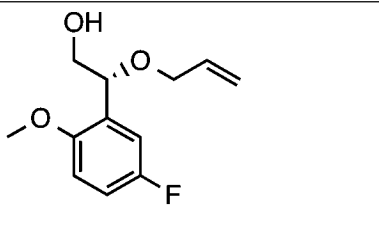
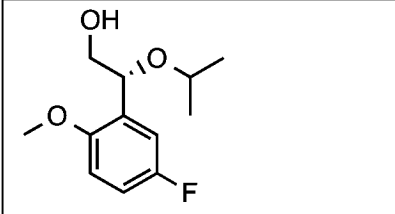
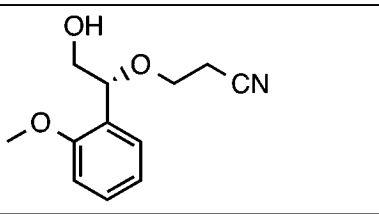
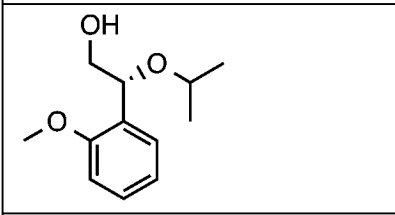
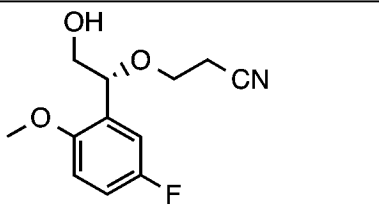
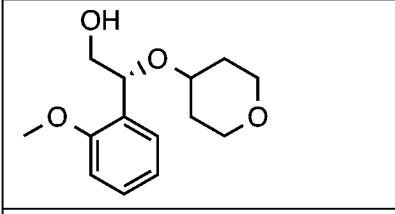
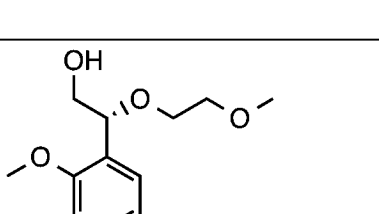
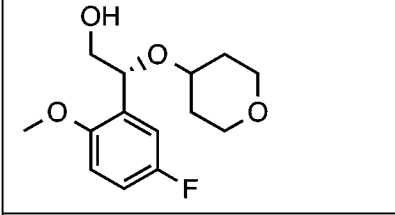
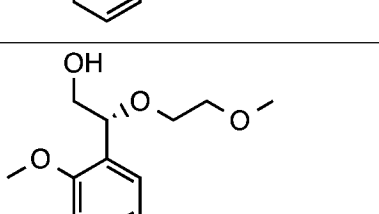
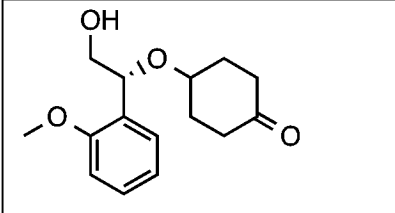
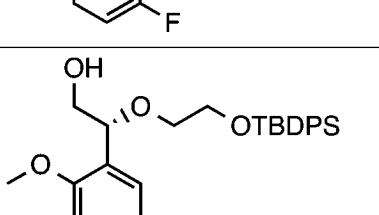
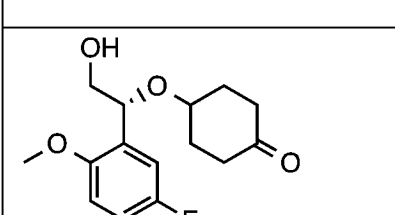
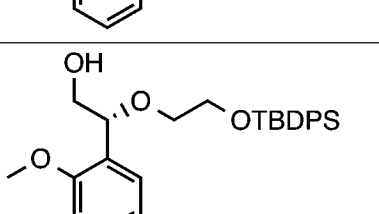
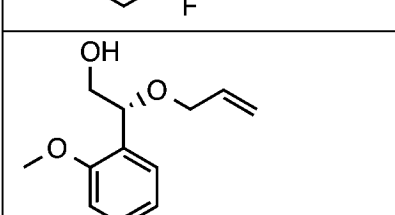
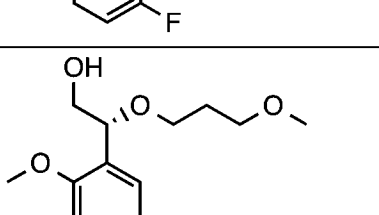
表10.酵素解析篩選之結果

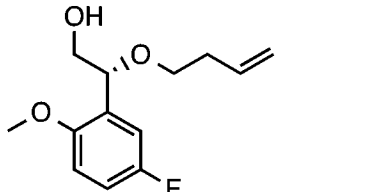
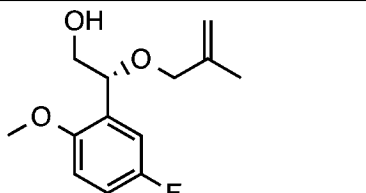
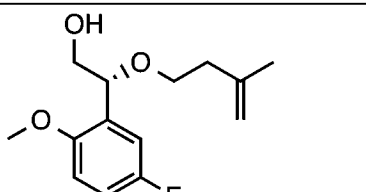
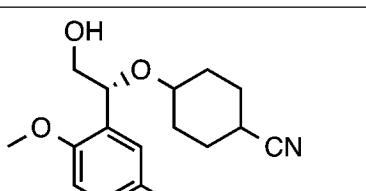
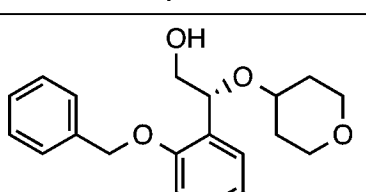
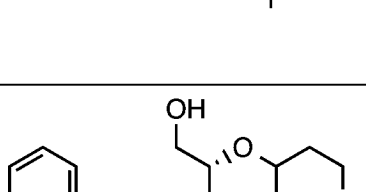
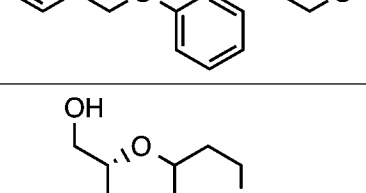
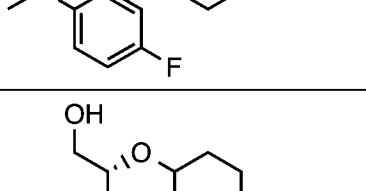
酶	剩餘基質 % (28h)	形成之產物 % (乙酸酯； 28h)	選擇性(% AUC，220 nm)			
			R-乙酸 酯	S-乙酸 酯	R-醇	S-醇
脂肪酶OF	59.9	40.1	16.55	21.43	26.27	32.75
醯化酶 (Amano)	> 95 %	< 5%	ND	ND	ND	ND
脂肪酶 PS30	> 95 %	< 5%	ND	ND	ND	ND
CAL-B	21.4	78.6	48.87	30.25	0	20.26
脂肪酶 PPL	> 95 %	< 5%	ND	ND	ND	ND
CAL-A	40.4	59.6	37.92	13.96	4.13	28.85
米赫毛黴 (Mucor Meihei)脂 肪酶	58.9	41.1	9.74	30.51	40.92	18.18

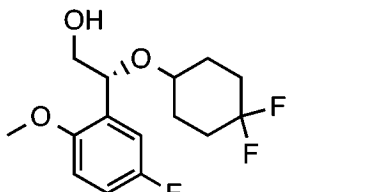
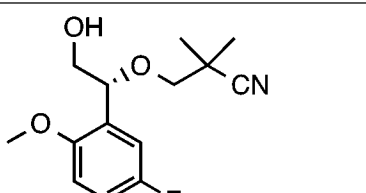
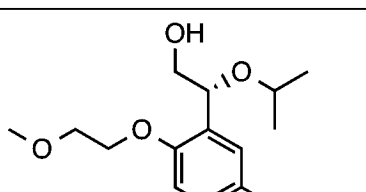
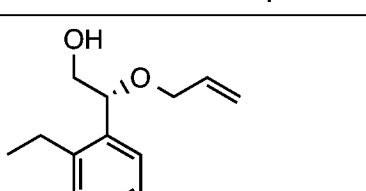
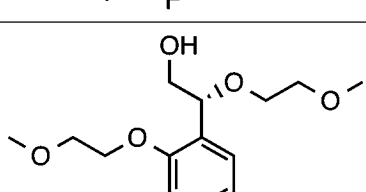
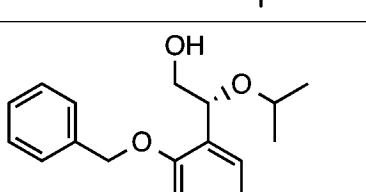
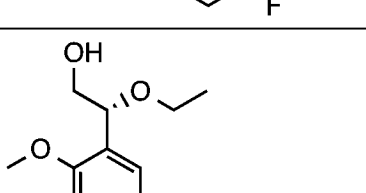
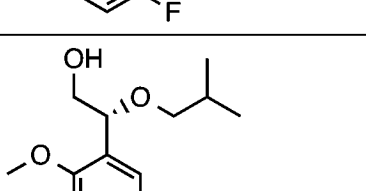
實例38.酵素解析基質篩選。

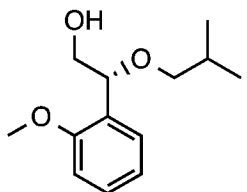
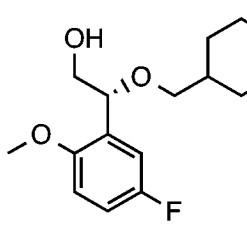
實例37之酵素解析及水解亦在寬範圍之式**rac-G-5**的醇基質上進行以證實轉變之範圍。下表11報告基質篩選之結果。

表11.基質篩選之結果

醯基水解後之醇結構	%醇之對映異構體過量		95-100
	95-100		95-100
	95-100		95-100
	95-100		95-100
	95-100		95-100
	95-100		95-100
	95-100		95-100
	95-100		95-100

	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100

	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100

	95-100
	95-100

實例39.化合物1之研究

在三個研究中評估化合物1型式I：研究A、研究B及研究C。

研究A以8個健康個體為群組(每組6個活性及2個安慰劑對照)評估在空腹狀態下30、80、200、500、800及1000 mg及高脂肪餐食後(飽食狀態)之200 mg的安全性及耐受性。

研究B (五(5)群組，每組8個個體(6個活性及2個安慰劑))評估50 mg 每天兩次(BID) (100 mg 每天)、100 mg 每天一次(QD) (100 mg 每天)、100 mg BID (200 mg 每天)、200 mg QD (200 mg 每天)或150 mg QD (150 mg 每天)、或相匹配之安慰劑。個體連續9天接受多個口服劑量之化合物1或安慰劑，在第10天早上接受單一口服劑量之化合物1或安慰劑。劑量係在餐食後約30分鐘進行投與。

研究C評估20、50或200 mg 化合物1之單一口服劑量與安慰劑相比較在部分重新脂蛋白合成(DNL)上之作用(3群組，每組10個體)。藉由使用 [¹³C]乙酸酯及質量同位素異構體分佈分析(MIDA)量測棕櫚酸鹽在極低密度脂蛋白(VLDL)中回應口服果糖(30分鐘間隔，10小時內)之重新合成的表現來評估DNL。兩個給藥時期最少分開5天以清除 [¹³C]乙酸酯及研究藥物。

研究A

表12總結研究A在空腹條件下之PK參數(平均)。報告因子可變化至

多約2%。

在飽食對比空腹狀態下200 mg化合物1後之血漿化合物1 AUC_t及AUC_∞之比較導致下限在80%以外至125%之參考區間之90%信賴區間，幾何平均比(GMR)證實整體血漿化合物1曝露僅為約9%至14%，飽食狀態下比空腹狀態更低，其可為非臨床相關差異。在飽食對比空腹狀態下200 mg化合物1後之血漿化合物1 C_{max}的比較指示，最大血漿化合物1曝露為約68%，飽食狀態下比空腹狀態更低。血漿化合物1濃度與時間之曲線圖證實第一可量化濃度的延遲及在飽食狀態對比空腹狀態下所觀察到之長期吸收/分佈期。然而，平均t_{1/2}、CL/F及V_z/F及t_{max}值中值在飽食及空腹狀態下投與200 mg化合物1後係可比較的。

表12.單一劑量之口服化合物1投給健康志願者後的平均(SD)藥物動力學參數

PK參數	30 mg (n=6)	80 mg (n=6)	200 mg (n=6)	500 mg (n=6)	800 mg (n=6)	1000 mg (n=6)
t _{1/2}	4.5 ± 1.6	7 ± 2.8	12 ± 1.4	10.2 ± 2.1	8.2 ± 3.3	9.5 ± 2.6
t _{max} (hr) ^a	1.3 (0.23 , 2.0)	1.8 (1.5 , 2.0)	1.9 (1.0 , 4.0)	1.9 (1.0 , 3.0)	2.1 (1.0 , 3.0)	2.4 (1.0 , 4.0)
C _{max} (ng/mL)	80 ± 66	101 ± 48	416 ± 22	1112 ± 1149	2571 ± 1875	8375 ± 3207
AUC ₀₋₁₂ (h*ng/mL)	NC ^b	395 ± 198	1005 ± 545	1244 ± 547	NC ^b	NC ^b
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	176 ± 104	363 ± 215	1209 ± 536	2931 ± 2438	6424 ± 3184	17419 ± 8403
AUC _∞ (h*ng/mL)	179 ± 115	402 ± 225	1254 ± 616	2963 ± 2458	6464 ± 3186	17509 ± 8413
%代謝產物/ 親本比率	8.0%	6.6%	8.4%	5.9%	9.7%	5.6%

^a 平均(最小，最大)

^b NC - 未計算

研究B

表13總結10天後之研究B的PK參數。報告因子可變化至多約2%。

化合物1之最大曝露(C_{max})通常自第1天增加至第10天且第10天之整體曝露(AUC_t)與第1天相比較增加約1.5至3.0倍。平均t_{1/2}係在2倍範圍內，與各研究天之劑量或方案無關，且顯示除最高劑量(200 mg QD)外，平均半衰期在第10天比第1天更長的趨勢。

表13.多劑量之化合物1後的藥物動力學參數

PK參數	50 mg BID (n=6)		100 mg QD (n=6)		100 mg BID (n=6)		150 mg QD (n=6)		200 mg QD (n=6)	
	第1天	第10天	第1天	第10天	第1天	第10天	第1天	第10天	第1天	第10天
t _{1/2}	3.5 ± 1.6	10.3 ± 6.7	4.3 ± 0.7	7.9 ± 4.5	5.6 ^a	6.8 ± 1.6	3.9 ± 1.1	6.6 ± 2.8	5.9 ± 3.6	5.9 ± 1
t _{max} (hr) ^{b c}	2.4 (1.5 , 3)	4.5 (2 , 8)	3.3 (1 , 6)	4.5 (2 , 12)	5.2 (3 , 8)	5.2 (2 , 6)	3.3 (1 , 3)	6.5 (1 , 12)	4.7 (2 , 6)	3.7 (1.5 , 6)
C _{max} (ng/mL) ^d	41 ± 14	49 ± 15	65 ± 32	54 ± 22	61.6 ± 15	121 ± 56	94 ± 40	111 ± 52	152 ± 68	198 ± 87
AUC ₀₋₁₂ (h*ng/mL)	143 ± 29	ND ^e	234 ± 86	285 ± 115	345 ± 78	ND ^e	489 ± 218	637 ± 246	707 ± 191	1224 ± 362
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	143 ± 29	403 ± 104	268 ± 96	400 ± 181	345 ± 77	1122 ± 362	572 ± 247	933 ± 424	868 ± 220	2051 ± 819
AUC _∞ (h*ng/mL)	178 ± 41	ND ^e	278 ± 110	ND ^e	671 ^a	ND ^e	587 ± 254	ND ^e	979 ± 286	ND ^e
%代謝產物/ 親本比率	6.4%	7.2%	4.2%	7.3%	6.3%	5.0%	8.3%	6.2%	6.4%	5.2%

^a 值針對一個個體所得，因此不計算STD

^b T_{max} D10-穩態

^c 平均(最小，最大)

^d C_{max} D10-穩態

^e ND - 未進行

研究C

在研究C中，總結平均化合物1血漿PK參數如下：在20 mg劑量下， $t_{\max} \text{ (hr)}^a = 1.8 \text{ (1, 3)}$ ， $C_{\max} \text{ (ng/mL)} = 15.5 \pm 11.5$ ， $AUC_t \text{ (hr*mg/mL)} = 40.0 \pm 16.0$ ，%代謝產物/親本比率 = 4.3%；在50 mg劑量下， $t_{\max} \text{ (hr)}^a = 1.30 \text{ (0.99, 2)}$ ， $C_{\max} \text{ (ng/mL)} = 36.5 \pm 17.0$ ， $AUC_t \text{ (hr*mg/mL)} = 98.8 \pm 41.3$ ，%代謝產物/親本比率 = 11%；在200 mg劑量下， $t_{\max} \text{ (hr)}^a = 2.0 \text{ (1, 3)}$ ， $C_{\max} \text{ (ng/mL)} = 222 \pm 196$ ， $AUC_t \text{ (hr*mg/mL)} = 518. \pm 295$ ，%代謝產物/親本比率 = 5.0%。^a指示平均(最小，最大)。報告因子可變化至多約2%。

實例40.化合物1在具有正常及受損肝功能之個體中的研究

此研究評估在具有正常及受損肝功能之個體中的化合物1型式I且評估在具有正常及受損肝功能之個體中之化合物1單一劑量投與的安全性及耐受性。

群組係如下：群組1 (輕度肝受損)包括約20個個體(每組10個(輕度受損組及匹配對照組)，每組8個可評估)；群組2 (中度肝受損)包括約20個個體(每組10個(中度受損組及匹配對照組)，每組8個可評估)；及群組3 (嚴重肝受損)包括約20個個體(每組10個(嚴重受損組及匹配對照組)，每組8個可評估)。

合格個體包括具有輕度受損、中度受損、嚴重受損及正常肝功能，年齡18至70歲之男性及非懷孕/非哺乳期女性個體。個體將為目前非吸菸者(在最近14天內不使用菸草、含菸鹼或含THC產品)。在對照組中的各個體將在年齡(± 10 歲)、性別、種族及身體質量指數($\pm 15\%$ $18 \leq \text{BMI} \leq 36 \text{ kg/m}^2$)上與肝受損組中的個體相匹配。具有正常肝功能之個體可充作跨群組匹配對照，但僅可在一個群組內之作為一位肝受損個體的匹配對照。群

組1及2可進行並行給藥，而群組3 (嚴重肝受損)之給藥係在評審先前群組中之肝受損個體的安全性及初步PK數據(若可得)後進行。基於來自群組1及2之安全性及PK數據的累積評審，在研究者及/或試驗委託者決策下可啟動或不啟動群組3。具有正常肝功能之個體的給藥將在患有肝受損之匹配個體完成全部第1天PK評估之後(例如，給藥後96小時)開始。

合格個體可呈現不同程度之肝受損及相匹配健康對照。彼等患有肝受損之個體將如美國FDA所建議基於肝受損之CPT分類系統及國際指導文件(U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) ; Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 2003)進行分類。在Child-Pugh-Turcotte (CPT)系統內，基於評估血內膽紅素過多、血蛋白素過低、INR凝血時間延長、腹水及肝性腦病之存在及嚴重程度的累積分數將個體指定為A、B或C級(CPT A、B或C級)。肝受損之分類將如下指定：(1)輕度：A級，CPT得分5至6分；(2)中度：B級，CPT得分7至9分；及(3)嚴重：C級，CPT得分10至15分。

同樣，可登記患有肝受損之個體及健康匹配對照個體。對照組可由具有正常肝功能之匹配健康個體組成。

納入標準

可使用附加納入標準，例如：

- 依據研究者意見，除了肝功能不全以外，個體必須在基於醫學病史、身體檢查、生命徵兆及篩選實驗室評估上足夠健康以參與研究。
- 可診斷有慢性(> 6個月)穩定肝受損且在研究藥物投與(第1天)前3個月(或90天)內無臨床顯著改變。

- 可符合所有以下篩選時之實驗室參數：

- 丙胺酸轉胺酶(舊稱血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶) (ALT)值 $\leq 10 \times$ 正常值上限(ULN)

- 天冬胺酸轉胺酶(AST)值 $\leq 10 \times$ ULN

- 嗜中性白血球絕對計數 $\geq 1,000/\text{mm}^3$

- 血小板 $\geq 25,000/\text{mm}^3$

- 血紅素 $\geq 8 \text{ g/dL}$

- α -胎蛋白 $\leq 50 \text{ ng/mL}$

- 患有輕度肝受損之個體必須在篩選時具有5至6分之Child Pugh Turcotte得分。若個體之得分在研究過程期間改變，則將使用篩選時之得分用於分類

- 患有中度肝受損之個體必須在篩選時具有7至9分之Child Pugh Turcotte得分。若個體之得分在研究過程期間改變，則將使用篩選時之得分用於分類

- 患有嚴重肝受損之個體必須在篩選時具有10至15分之Child Pugh Turcotte得分。若個體之得分在研究過程期間改變，則將使用篩選時之得分用於分類。

- 患有肝受損及與肝受損要求藥物無關聯之共存疾病的個體必須在篩選前無劑量改變地服藥至少4週(或5個半衰期，以較長者為準)。在此時段期間之任何劑量改變應接受評審並經試驗委託者批准。

給藥及投與

在第1天，個體將經口接受20 mg單一口服劑量之化合物1 ($2 \times 10 \text{ mg}$ 膠囊)。具有正常肝功能之個體的給藥將在患有肝受損之匹配個體完成全

部第1天PK評估之後(例如，給藥後96小時)開始。群組1及2可進行並行給藥，而群組3 (嚴重肝受損)之給藥係在評審先前群組中之肝受損個體的安全性及初步PK數據(若可得)後進行。基於來自群組1及2之安全性及PK數據的累積評審，在研究者及/或試驗委託者決策下可啟動或不啟動群組3。可進行藥物動力學評估及其他評估(如上文所討論)。

實例41.化合物1在患有NASH之個體中的研究

此研究評估化合物型式I在患有NASH之個體中的安全性、耐受性及療效。爲了有資格參與，個體可患有如各自藉由核磁共振成像-蛋白質密度脂肪分率(MRI-PDFF)及磁共振彈性成像(MRE)所評估之肝脂肪變性及肝臟硬度增加，或與NASH及非肝硬化纖維化一致之歷史肝臟活檢。具有失償型肝炎(包括腹水、肝性腦病或靜脈曲張性出血)史之任何個體可為不合格。

符合研究進入準則之個體將以2:2:1之比例隨機分配至3個不同處理組(如下文所討論，A、B及C)中的1組。隨機化可由如藉由醫學病史、使用適應糖尿病之藥物或若先前未經診斷則基於篩選實驗室值(即，血紅素A1c $\geq$ 6.5%或空腹血糖 $\geq$ 126 mg/dL)所判定之存在或不存在糖尿病來分層。將自基線/隨訪第1天起投與研究藥物持續總共12週。

可每天一次與食物一起或不與食物一起投與5毫克化合物1或安慰劑或10毫克化合物1或安慰劑。研究藥物之給藥及投與可基於處理組隨機化如下發生：

- 處理組A：化合物1，5 mg經口投與，每日一次；
- 處理組B：化合物1，20 mg經口投與，每日一次；
- 處理組C：安慰劑，經口投與，每日一次。

個體可在研究期間之第0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24週藉由以下進行評估：

•QoL問卷(簡明格式(36)健康調查(SF-36)、工作生產力及活動受損(WPAI)及慢性肝病問卷(CLDQ))。註釋：建議在任何研究程序之前且在個體會見健康照護提供者之前完成QoL問卷。

- 症狀驅動之身體檢查
- 記錄生命徵兆、腰圍及體重
- 獲取血樣用於化學、血液學、凝血板、血脂譜、血紅素A1c、生物標記或基因測試(唯若個體同意參與可選基因研究)

- 進行標準12-導聯ECG
- 進行FibroScan® (若可得)
- 收集尿液樣品用於僅有懷孕可能之女性的尿液驗孕測試或生物標記
- 收集糞便樣品用於生物標記(參見用於指示之研究參考活頁夾)
- 分配研究藥物，並提供個體適當給藥及投與之指示；個體將在現場服下基線/第1天劑量之研究藥物

- 收集MRE數據
- 收集MRI-PDF數據
- 記錄個體自前次隨訪起所服之所有合併用藥
- 記錄自篩選隨訪起所發生的任何嚴重不良事件及所有不良事件。

雖然吾人已描述許多本發明實施例，但是顯然吾人之基本實例可改變以提供使用本發明化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解本發明範疇係由隨附申請專利範圍定義而非由以實例方式所代表之特定實施例所定義。



201738247

申請日: 106/03/01

【發明摘要】

IPC分類: **C07D 495/84** (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01)
C07C 49/303 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

【中文發明名稱】

噻吩并嘧啶二酮ACC抑制劑之固體型式及其製造方法

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF A THIENOPYRIMIDINEDIONE ACC
INHIBITOR AND METHODS FOR PRODUCTION THEREOF

【中文】

本發明提供適用作乙醯CoA羧化酶(ACC)之抑制劑之化合物的固體型式、其組合物、製造其等之方法及使用其等治療ACC介導之疾病之方法。

【英文】

The present invention provides solid forms of compounds useful as inhibitors of Acetyl CoA Carboxylase (ACC), compositions thereof, methods of producing the same, and methods of using the same in the treatment of ACC-mediated diseases.

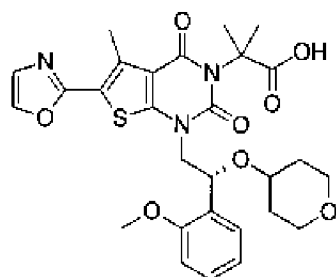
【指定代表圖】

圖1A及1B

【代表圖之符號簡單說明】

無

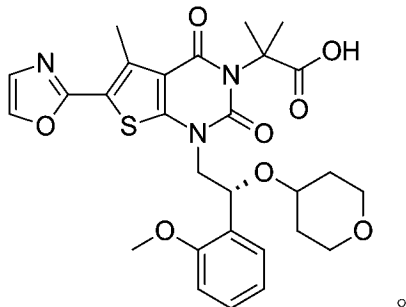
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

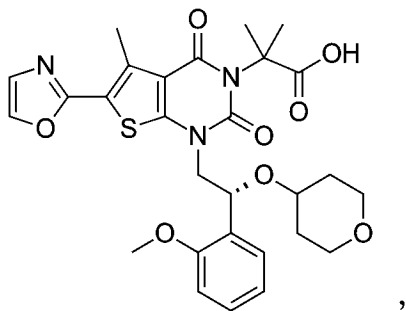
【第1項】

一種化合物1或其鹽或共結晶體之結晶型式：



【第2項】

一種化合物1之結晶型式：



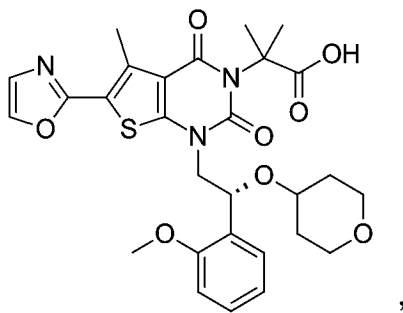
(化合物1型式I)特徵在於包括以下峰之X射線粉末繞射圖：9.3、15.0及19.8 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.54 Å之Cu-Kα放射所測定。

【第3項】

如請求項2之結晶型式，其中該繞射圖包括另外一或多個在16.0、24.0、25.8及27.3 °2θ ± 0.2 °2θ之峰。

【第4項】

一種化合物1之結晶型式：



其特徵在於其在其粉末X射線繞射圖案中具有一或多個選自彼等在約9.2、約15.8、約19.6、約24.0、約25.6、約28.6及約8.7度 2θ 的峰。

【第5項】

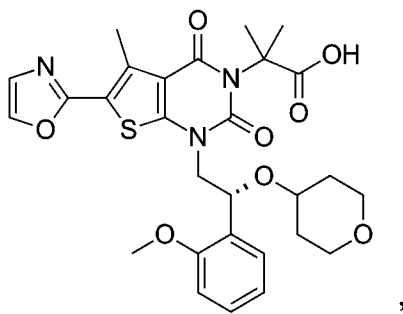
如請求項2之結晶型式，其中差示掃描熱量法(DSC)曲線包括在約189℃至約193℃之間之吸熱。

【第6項】

如請求項2之結晶型式，其中該結晶型式係至少約85%之型式I。

【第7項】

一種化合物1或其醫藥上可接受之鹽或共結晶體之結晶型式：

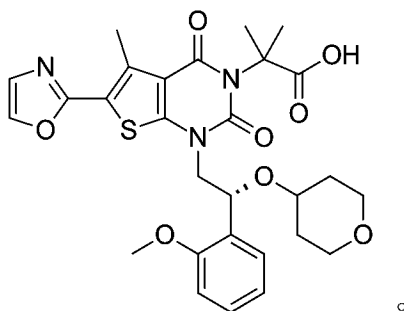


其係選自：

選自：化合物1型式II、化合物1型式III、化合物1型式IV、化合物1型式V、化合物1型式VI、化合物1型式VII、化合物1型式VIII、化合物1鈉型式I、化合物1鈉型式II、化合物1鈣型式I、化合物1鎂型式I、化合物1二乙醇胺型式I及化合物1哌嗪型式I。

【第8項】

一種非晶型化合物1：

**【第9項】**

如請求項8之非晶型化合物1，其中該型式係實質上不含結晶化合物1。

【第10項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至9中任一項之化合物1的結晶型式及醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。

【第11項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項10或11之非晶型化合物1及醫藥上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。

【第12項】

一種治療ACC介導之病症之方法，其包括將如請求項1至7中任一項之結晶型式、如請求項8或9之非晶型化合物或如請求項10或11之醫藥組合物投與至有此需要之患者。

【第13項】

如請求項12之方法，其中該ACC介導之病症為非酒精性脂肪肝。

【第14項】

如請求項13之方法，其中該非酒精性脂肪肝為非酒精性脂肪肝。

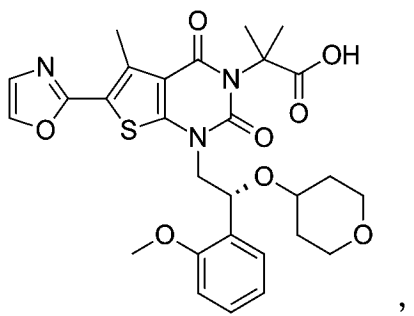
炎。

【第15項】

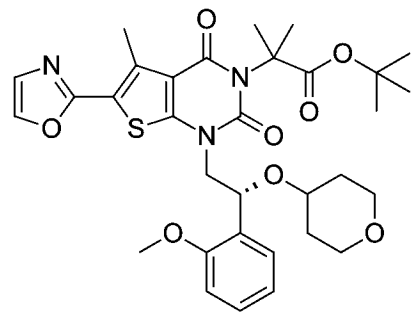
如請求項12之方法，其中該ACC介導之病症為尋常型痤瘡。

【第16項】

一種製備化合物1或其鹽或共結晶體之方法：



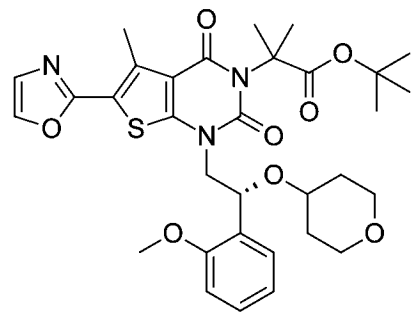
其包括使化合物G-4-a：



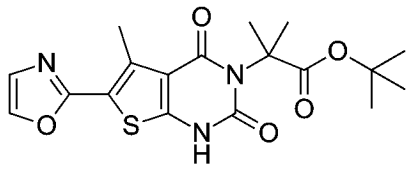
與酸接觸。

【第17項】

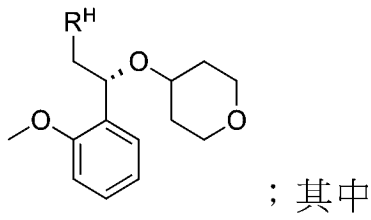
一種製備化合物G-4-a之方法：



其包括使化合物G-9-a：



與下式之化合物接觸：



；其中

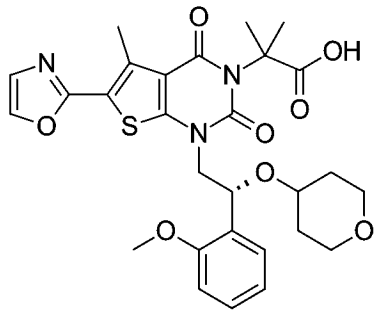
R^H為鹵素。

【第18項】

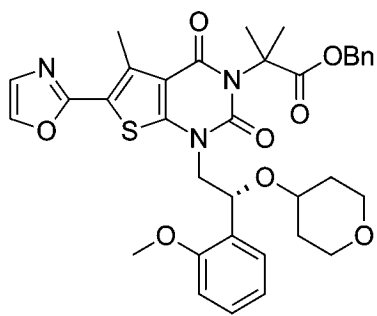
如請求項17之方法，其中R^H為溴。

【第19項】

一種製備下式化合物之方法：



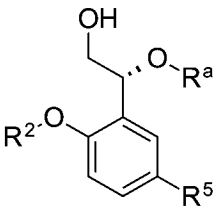
其包括使下式化合物：



與氫源及鈀觸媒接觸。

【第20項】

一種製備富集對映異構性之式(R)-G-5化合物之方法：



(R)-G-5

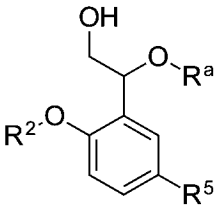
其中R^a為視情況經取代之選自具有0至2個選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員環、及C₁₋₆脂肪族基的基團；

R²為氫或視情況經取代之C₁₋₆脂肪族基；且

R⁵為氫或鹵素；

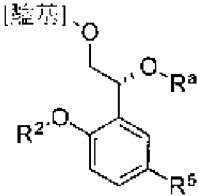
其包括以下步驟：

c)使式rac-G-5之外消旋化合物



rac-G-5

與脂肪酶及[醯基]供體接觸，藉此形成式(R)-G-8化合物：



(R)-G-8

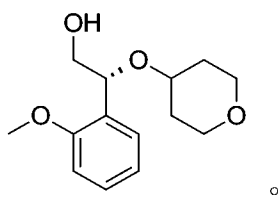
其中[醯基]為C₁-C₇醯基；及

d)移除該[醯基]基團；

藉此製備富集對映異構性之式(R)-G-5化合物。

【第21項】

如請求項20之方法，其中該式(R)-G-5化合物為：



【第22項】

如請求項20或21中任一項之方法，其中該[醯基]供體為視情況經取代之4至7員內酯或4至7員視情況經取代之環酐；或為式R^xC(O)OR^y化合物，其中R^x為視情況經取代之C₁₋₄脂肪族基；且R^y為視情況經取代之C₁₋₄脂肪族基或視情況經取代之C₁₋₄醯基。

【第23項】

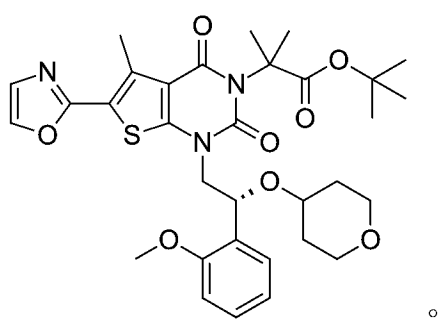
如請求項20至22中任一項之方法，其中[醯基]為C₄醯基。

【第24項】

如請求項20至23中任一項之方法，其中該脂肪酶為南極假絲酵母 (*Candida antarctica*) 脂肪酶B。

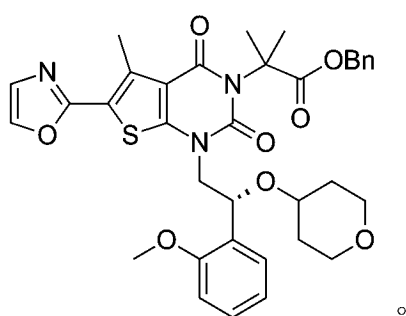
【第25項】

一種下式化合物：



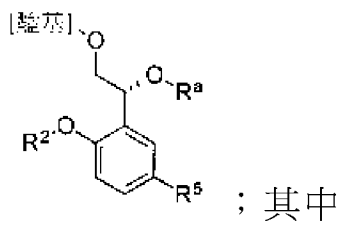
【第26項】

一種下式化合物：



【第27項】

一種下式化合物：



[酯基]為 $R^x C(O)-$ ，其中 R^x 為視情況經取代之 C_{1-4} 脂肪族基；

R^a 為視情況經取代之選自具有0至2個選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員環及 C_{1-6} 脂肪族基的基團；

R^2 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂肪族基；且

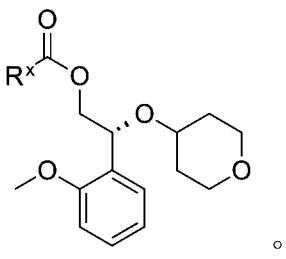
R^5 為氫或鹵素。

【第28項】

如請求項27之化合物，其中 R^x 為視情況經取代之 C_{3-4} 脂肪族基。

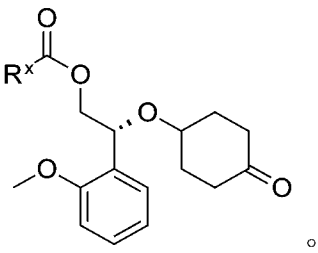
【第29項】

如請求項27或28之化合物，其中該化合物具有下式：



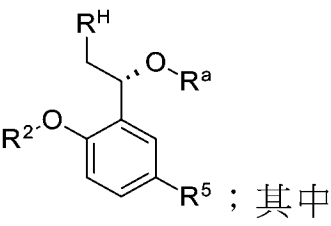
【第30項】

如請求項27之化合物，其中該化合物具有下式：



【第31項】

一種下式化合物：



R^H為離去基團；

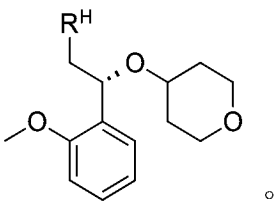
R^a為視情況經取代之選自具有0至2個選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員環、及C₁₋₆脂肪族基的基團；

R²為氫或視情況經取代之C₁₋₆脂肪族基；且

R⁵為氫或鹵素。

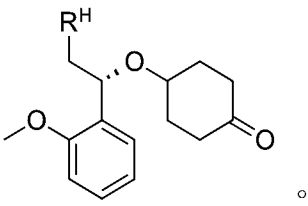
【第32項】

如請求項31之化合物，其中該化合物具有下式：



【第33項】

如請求項31之化合物，其中該化合物具有下式：



【第34項】

如請求項31至33中任一項之化合物，其中 R^H 為鹵素或磺酸根。

【第35項】

如請求項31至33中任一項之化合物，其中 R^H 為溴。

【第36項】

如請求項31至33中任一項之化合物，其中 R^H 為甲磺酸根。

【第37項】

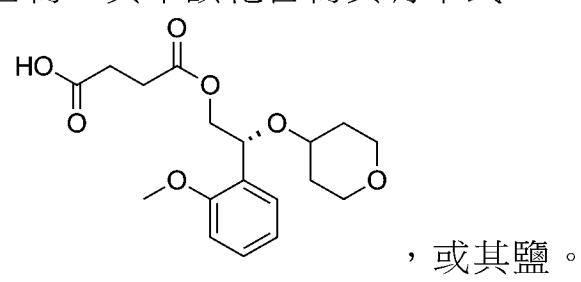
如請求項20或21中任一項之方法，其中[醯基]為琥珀醯基。

【第38項】

如請求項20至22中任一項之方法，其中該[醯基]供體為琥珀酸酐。

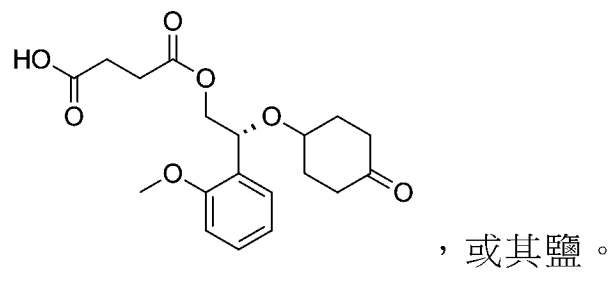
【第39項】

如請求項27之化合物，其中該化合物具有下式：



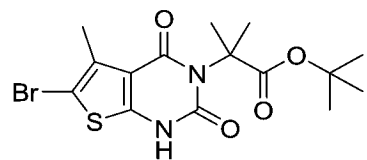
【第40項】

如請求項27之化合物，其中該化合物具有下式：



【第41項】

如請求項17至18中任一項之方法，其中製備化合物**G-9-a**包括使化合物**G-2-a**：

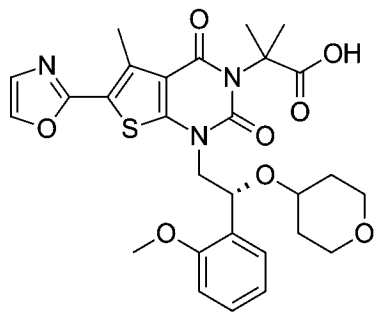


G-2-a

與噁唑，在足以形成化合物**G-9-a**之條件下接觸。

【第42項】

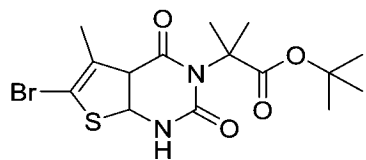
一種製備化合物**1**或其鹽或共結晶體之方法：



化合物**1**

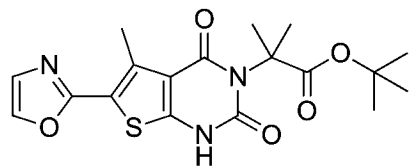
其包括：

(a)使化合物**G-2-a**：



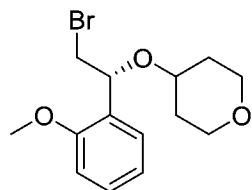
G-2-a

與噁唑，在足以形成化合物**G-9-a**之條件下接觸：



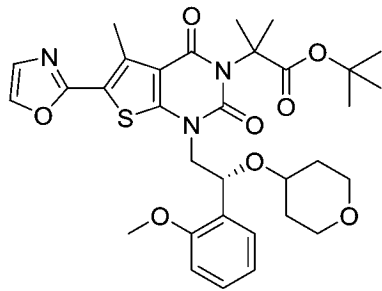
G-9-a

(b)使化合物**G-9-a**與化合物**(R)-G-1-a**：



(R)-G-1-a

在足以形成化合物**G-4-a**之條件下接觸：



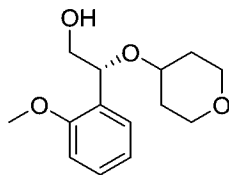
G-4-a

(c)在足以形成化合物**1**之條件下水解化合物**G-4-a**。

【第43項】

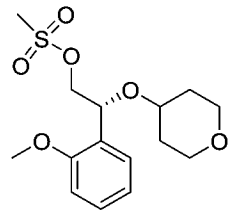
如請求項42之方法，其中製備化合物**(R)-G-1-a**包括：

(d)使化合物**(R)-G-5-a**或其氧陰離子：



(R)-G-5-a

與磺醯化劑，在足以形成化合物**(R)-G-6-a**之條件下接觸：



(R)-G-6-a

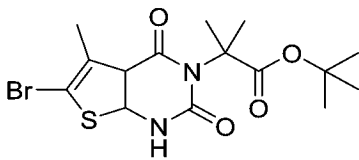
(e)使化合物**(R)-G-6-a**與溴鹽，在足以形成化合物**(R)-G-1-a**之條件下接觸。

【第44項】

一種製備化合物**1**或其鹽或共結晶體之方法：

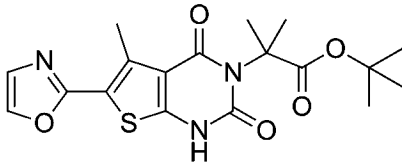
COc1ccc(cc1C(O)C2OCCCCO2)OC3OCCCCO3COC1=CC=C(C(=C1)COC(=O)S(=O)(=O)C)C2COCCO2COc1ccccc1[C@H](CBr)O[C@H]2CCOCC2

C204309PA.docx



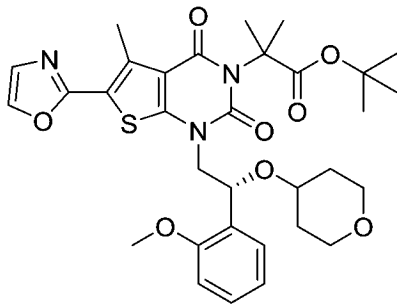
G-2-a

與噁唑，在足以形成化合物G-9-a之條件下接觸：



G-9-a

(d)使化合物G-9-a與化合物(R)-G-1-a，在足以形成化合物G-4-a之條件下接觸：



G-4-a

及(e)在足以形成化合物1之條件下水解化合物G-4-a。

