202517643

(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 202517643 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：113151559 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 05 月 03 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/14 (2006.01)* *A61K31/5377 (2006.01)*
A61K9/14 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07C217/84 (2006.01)*
C07D413/06 (2006.01)

(30)優先權：2018/05/04 美國 62/667,166
2019/03/08 美國 62/815,539

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

(72)發明人：弗列茲 威廉 FRIETZE, WILLIAM (US)；賈 忠將 JIA, ZHONGJIANG (US)；陶 明 TAO, MING (US)；王 鄧金 WANG, DENGJIN (US)；周 家謙 ZHOU, JIACHENG (US)；李群 LI, QUN (CN)；伯恩 提摩西 C BURN, TIMOTHY C. (US)；劉 飛利浦 C LIU, PHILLIP C. (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：119 項 圖式數：84 共 283 頁

(54)名稱

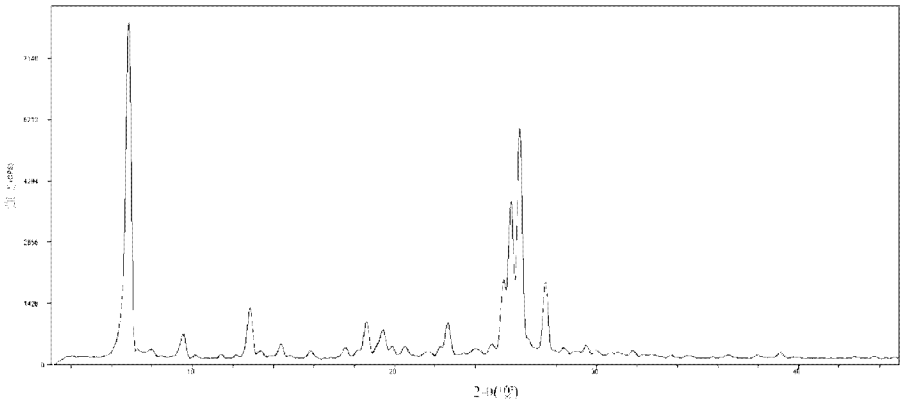
FGFR 抑制劑之固體形式及其製備方法

(57)摘要

本發明係關於 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮、其固體形式及多晶型物、其製備方法及其製備中之中間物，該等物質適用於治療 FGFR 相關或介導之疾病，諸如癌症。

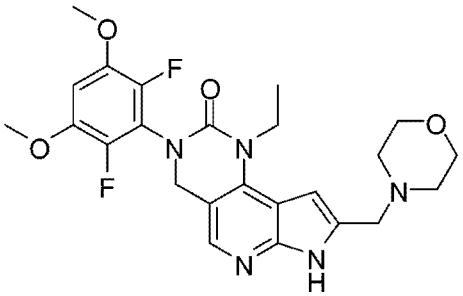
The present disclosure relates to 3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-8-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-one, solid forms and polymorphs thereof, methods of preparation thereof, and intermediates in the preparation thereof, which are useful in the treatment of the FGFR-associated or mediated diseases such as cancer.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



2025年6月3日
2024HHK04
專利案號：113151559
原申請案號：108115462

【發明摘要】

【中文發明名稱】FGFR 抑制劑之固體形式及其製備方法

【英文發明名稱】SOLID FORMS OF AN FGFR INHIBITOR AND PROCESSES FOR PREPARING THE SAME

【中文】

本發明係關於 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮、其固體形式及多晶型物、其製備方法及其製備中之中間物，該等物質適用於治療 FGFR 相關或介導之疾病，諸如癌症。

【英文】

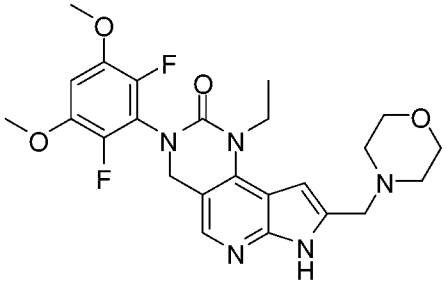
The present disclosure relates to 3-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-8-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-one, solid forms and polymorphs thereof, methods of preparation thereof, and intermediates in the preparation thereof, which are useful in the treatment of the FGFR-associated or mediated diseases such as cancer.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】FGFR 抑制劑之固體形式及其製備方法

【英文發明名稱】SOLID FORMS OF AN FGFR INHIBITOR AND PROCESSES FOR PREPARING THE SAME

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於纖維母細胞生長因子受體(FGFR)抑制劑之固體形式，包括其製備方法及其製備中之中間物，該等物質適用於治療 FGFR 介導之疾病，諸如癌症。

【先前技術】

【0002】 纖維母細胞生長因子受體(FGFR)為受體酪胺酸激酶，其結合於纖維母細胞生長因子(FGF)配位體。存在四種 FGFR 蛋白(FGFR1-4)，其能夠結合配位體且參與包括組織發育、血管生成、傷口癒合及代謝調控之許多生理學過程之調控。在配位體結合時，受體經歷二聚化及磷酸化，從而引起刺激蛋白激酶活性且募集許多細胞內對接蛋白。此等相互作用促進一系列細胞內信號傳導路徑之活化，包括 Ras-MAPK、AKT-PI3K 及磷脂酶 C，該等細胞內信號傳導路徑對於細胞生長、增殖及存活而言為重要的(綜述於 Eswarakumar 等人 Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005 中)。

【0003】 此路徑通過 FGF 配位體或 FGFR 之過表現或 FGFR 之活化突變而異常活化可導致腫瘤發展、進展及對習知癌症療法之抗性。在人類癌症中，已描述導致非配位體依賴性受體活化之基因改變，包括基因擴增、染色體轉位及體細胞突變。數千腫瘤樣品之大規模 DNA 測序已表明在人類癌症中 FGFR 路徑之組分屬於最頻繁突變的。此等活化突變中有許多與導致骨骼發育不良症候群之生殖系突變相同。在人類疾病中導致異常配位體依賴性信號傳導之機制包括

FGF 之過表現及 FGFR 剪接之變化，其使得受體具有更混雜之配位體結合能力(綜述於 Knights 及 Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010；Turner 及 Grose, Nature Reviews Cancer, 2010 中)。因此，研發靶向 FGFR 之抑制劑可適用於具有升高之 FGF 或 FGFR 活性之疾病的臨床治療。

【0004】 牽涉到 FGF/FGFR 之癌症類型包括但不限於：癌瘤(例如膀胱癌瘤、乳癌瘤、頸部癌瘤、結腸直腸癌瘤、子宮內膜癌瘤、胃癌瘤、頭頸癌瘤、腎癌瘤、肝癌瘤、肺癌瘤、卵巢癌瘤、前列腺癌瘤)；造血系統惡性腫瘤(例如多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、急性骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、骨髓增生性贅瘤及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglubulinemia))；及其他贅瘤(例如膠質母細胞瘤、黑素瘤及橫紋肉瘤)。除在致癌贅瘤中之作用外，在包括但不限於軟骨發育不全及顱縫早閉症候群之骨骼及軟骨細胞病症中亦牽涉到 FGFR 活化。特定而言，在包括肝細胞癌瘤之許多癌症之發病機理中牽涉到 FGFR4-FGF19 信號傳導軸(Heinzle 等人, Cur. Pharm. Des. 2014, 20:2881)。基因轉殖小鼠中 FGF19 之異位表現顯示導致肝臟中之腫瘤形成且發現將抗體中和為 FGF19 抑制小鼠中之腫瘤生長。此外，已在包括肝細胞癌瘤、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌及甲狀腺癌之多種腫瘤類型中觀測到 FGFR4 之過表現。此外，已在橫紋肌肉瘤中報告 FGFR4 中之活化突變(Taylor 等人 JCI 2009,119:3395)。

【0005】 當前正在研發 FGFR 之抑制劑用於治療癌症。舉例而言，分子 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮及 FGFR 之其他小分子抑制劑報告於例如美國公開案第 2012/0165305 號；第 2014-0045814 號；第 2013-0338134 號；第 2014/0171405 號；第 2014/0315902 號；第 2016/0115164 號；第 2016/0244448 號；

第 2016/0244449 號；及第 2016-0244450 號中。因此，需要 FGFR 抑制分子之新固體形式，用於製備具有與例如促進製造安全、有效及高品質醫藥產品有關之適合之特性的醫藥學上適用之調配物及劑型。

【發明內容】

【0006】 本文提供 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(「化合物 1」)之固體形式。

【0007】 本文亦提供醫藥組合物，其包括如本文所描述之固體形式及一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0008】 本發明亦提供使用如本文所描述之固體形式抑制 FGFR 酶之方法。

【0009】 本發明亦提供使用如本文所描述之固體形式之治療方法。本發明亦提供本文所描述之固體形式在製造用於療法中之藥劑中的用途。本發明亦提供用於療法中之本文所描述之固體形式。

【0010】 本文亦提供製備如本文所描述之 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮及其固體形式的方法。

【0011】 本文亦提供適用於製備本文所描述之 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮及其固體形式的中間物。

【0012】 本文亦提供一種治療有需要之患者之膽管癌瘤的方法，該方法包括向患者投與治療有效量之化合物 1。亦提供一種治療有需要之患者之脊髓/淋巴贅瘤(例如 8p11 骨髓增生性症候群)的方法，該方法包括向患者投與治療有效量之化合物 1。另外，本文提供一種增加患有膽管癌瘤之患者的存活時間或無進展

存活時間的方法，其中膽管癌瘤之特徵為 FGFR2 融合，該方法包括向患者投與化合物 1。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖 1 顯示化合物 1，形式 I 之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0014】 圖 2 顯示化合物 1，形式 I 之差示掃描量熱法(DSC)熱譜圖。

【0015】 圖 3 顯示化合物 1，形式 I 之熱重分析(TGA)熱譜圖。

【0016】 圖 4 顯示化合物 1，形式 II 之 XRPD 圖案。

【0017】 圖 5 顯示化合物 1，形式 II 之 DSC 熱譜圖。

【0018】 圖 6 顯示化合物 1，形式 II 之 TGA 熱譜圖。

【0019】 圖 7 顯示化合物 1，形式 IIa 之 XRPD 圖案。

【0020】 圖 8 顯示化合物 1，形式 IIa 之 DSC 熱譜圖。

【0021】 圖 9 顯示化合物 1，形式 IIa 之 TGA 熱譜圖。

【0022】 圖 10 顯示化合物 1，形式 III 之 XRPD 圖案。

【0023】 圖 11 顯示化合物 1，形式 III 之 DSC 熱譜圖。

【0024】 圖 12 顯示化合物 1，形式 III 之 TGA 熱譜圖。

【0025】 圖 13 顯示化合物 1，形式 IV 之 XRPD 圖案。

【0026】 圖 14 顯示化合物 1，形式 IV 之 DSC 熱譜圖。

【0027】 圖 15 顯示化合物 1，形式 IV 之 TGA 熱譜圖。

【0028】 圖 16 顯示化合物 1，形式 V 之 XRPD 圖案。

【0029】 圖 17 顯示化合物 1，形式 V 之 DSC 熱譜圖。

【0030】 圖 18 顯示化合物 1，形式 VI 之 XRPD 圖案。

【0031】 圖 19 顯示化合物 1，形式 VI 之 DSC 熱譜圖。

【0032】 圖 20 顯示化合物 1，形式 VI 之 TGA 熱譜圖。

【0033】 圖 21 顯示化合物 1，形式 VII 之 XRPD 圖案。

【0034】 圖 22 顯示化合物 1，形式 VII 之 DSC 熱譜圖。

【0035】 圖 23 顯示化合物 1，形式 VII 之 TGA 熱譜圖。

【0036】 圖 24 顯示化合物 1，形式 VIII 之 XRPD 圖案。

【0037】 圖 25 顯示化合物 1，形式 VIII 之 DSC 熱譜圖。

【0038】 圖 26 顯示化合物 1，形式 VIII 之 TGA 熱譜圖。

【0039】 圖 27 顯示化合物 1，形式 VIIIa 之 XRPD 圖案。

【0040】 圖 28 顯示化合物 1，形式 IX 之 XRPD 圖案。

【0041】 圖 29 顯示化合物 1，形式 IX 之 DSC 熱譜圖。

【0042】 圖 30 顯示化合物 1，形式 IX 之 TGA 熱譜圖。

【0043】 圖 31 顯示化合物 1，形式 X 之 XRPD 圖案。

【0044】 圖 32 顯示化合物 1，形式 X 之 DSC 熱譜圖。

【0045】 圖 33 顯示化合物 1，形式 X 之 TGA 熱譜圖。

【0046】 圖 34 顯示化合物 1，形式 XI 之 XRPD 圖案。

【0047】 圖 35 顯示化合物 1，形式 XI 之 DSC 熱譜圖。

【0048】 圖 36 顯示化合物 1，形式 XI 之 TGA 熱譜圖。

【0049】 圖 37 顯示化合物 1，形式 XII 之 XRPD 圖案。

【0050】 圖 38 顯示化合物 1，形式 XII 之 DSC 熱譜圖。

【0051】 圖 39 顯示化合物 1，形式 XII 之 TGA 熱譜圖。

【0052】 圖 40 顯示化合物 1，形式 XIII 之 XRPD 圖案。

【0053】 圖 41 顯示化合物 1，形式 XIII 之 DSC 熱譜圖。

【0054】 圖 42 顯示化合物 1，形式 XIII 之 TGA 熱譜圖。

【0055】 圖 43 顯示化合物 1，形式 XIIIa 之 XRPD 圖案。

【0056】 圖 44 顯示化合物 1，形式 XIIIa 之 DSC 熱譜圖。

【0057】 圖 45 顯示化合物 1，形式 XIV 之 XRPD 圖案。

【0058】 圖 46 顯示化合物 1，形式 XIV 之 DSC 熱譜圖。

【0059】 圖 47 顯示化合物 1，形式 XIV 之 TGA 熱譜圖。

【0060】 圖 48 顯示化合物 1，形式 XV 之 XRPD 圖案。

【0061】 圖 49 顯示化合物 1，形式 XV 之 DSC 熱譜圖。

【0062】 圖 50 顯示化合物 1，形式 XV 之 TGA 熱譜圖。

【0063】 圖 51 顯示化合物 1，形式 XVI 之 XRPD 圖案。

【0064】 圖 52 顯示化合物 1，形式 XVI 之 DSC 熱譜圖。

【0065】 圖 53 顯示化合物 1，形式 XVI 之 TGA 熱譜圖。

【0066】 圖 54 顯示化合物 1，形式 XVII 之 XRPD 圖案。

【0067】 圖 55 顯示化合物 1，形式 XVII 之 DSC 熱譜圖。

【0068】 圖 56 顯示化合物 1，形式 XVII 之 TGA 熱譜圖。

【0069】 圖 57 顯示化合物 1，形式 XVIII 之 XRPD 圖案。

【0070】 圖 58 顯示化合物 1，形式 XVIII 之 DSC 熱譜圖。

【0071】 圖 59 顯示化合物 1，形式 XVIII 之 TGA 熱譜圖。

【0072】 圖 60 顯示化合物 1，形式 XIX 之 XRPD 圖案。

【0073】 圖 61 顯示化合物 1，形式 XIX 之 DSC 熱譜圖。

【0074】 圖 62 顯示化合物 1，形式 XIX 之 TGA 熱譜圖。

【0075】 圖 63 顯示化合物 1，形式 XX 之 XRPD 圖案。

【0076】 圖 64 顯示化合物 1，形式 XX 之 DSC 熱譜圖。

【0077】 圖 65 顯示化合物 1，形式 XX 之 TGA 熱譜圖。

【0078】 圖 66 顯示化合物 1，形式 XXI 之 XRPD 圖案。

【0079】 圖 67 顯示化合物 1，形式 XXI 之 DSC 熱譜圖。

【0080】 圖 68 顯示化合物 1，形式 XXII 之 XRPD 圖案。

【0081】 圖 69 顯示化合物 1，形式 XXII 之 DSC 熱譜圖。

【0082】 圖 70 顯示化合物 1，形式 XXIII 之 XRPD 圖案。

【0083】 圖 71 顯示化合物 1，形式 XXIII 之 DSC 熱譜圖。

【0084】 圖 72 顯示化合物 1，形式 XXIII 之 TGA 熱譜圖。

【0085】 圖 73 顯示化合物 1，形式 XXIV 之 XRPD 圖案。

【0086】 圖 74 顯示化合物 1，形式 XXIV 之 DSC 熱譜圖。

【0087】 圖 75 顯示化合物 1，形式 XXIV 之 TGA 熱譜圖。

【0088】 圖 76 顯示化合物 1，形式 XXV 之 XRPD 圖案。

【0089】 圖 77 顯示化合物 1，形式 XXV 之 DSC 熱譜圖。

【0090】 圖 78 顯示化合物 1，形式 XXVI 之 XRPD 圖案。

【0091】 圖 79 顯示根據獨立觀察者在具有 CCA 及 FGFR2 轉位之患者(隊列 A)中目標病變尺寸相較於基線之最佳變化百分比。

【0092】 圖 80 顯示治療持續時間及根據獨立觀察者在具有 CCA 及 FGFR2 轉位之患者(隊列 A)中確認之反應。

【0093】 圖 81 顯示在隊列 A、B 及 C 中之無進展存活時間(PFS；由獨立觀察者估計)的卡普蘭-梅爾估計值(Kaplan-Meier estimate)。

【0094】 圖 82 顯示患有具有 FGFR1 重排之脊髓/淋巴贅瘤的患者中之臨床及細胞遺傳學反應的概述。

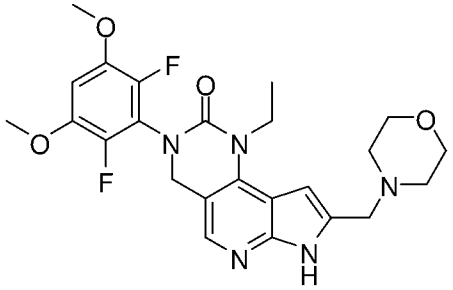
【0095】 圖 83 顯示患有骨髓增生及 T 淋巴母細胞性淋巴瘤(TLL)之患者在用化合物 1 治療之前的基線 PET 掃描。

【0096】 圖 84 顯示患有骨髓增生及 T 淋巴母細胞性淋巴瘤(TLL)之患者在用

化合物 1 治療之後的基線 PET 掃描。

【實施方式】

【0097】 本發明尤其係有關 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(化合物 1)之固體形式，包括結晶形式及非晶形式，以及用於製備該化合物之方法及中間物。以下顯示化合物 1 之結構。



化合物 1

【0098】 化合物 1 描述於美國專利第 9,611,267 號中，該專利之全文以引用之方式併入本文中。

【0099】 化合物 1 可經分離呈一或多種固體形式。本文所描述之固體形式(例如結晶形式)可具有某些優點，例如其可具有所需特性，諸如處置容易性、加工容易性、儲存穩定性及純化容易性。此外，結晶形式可適用於改良醫藥產品之效能特徵，諸如溶解型態、保質期及生物可用性。

【0100】 如本文所用且除非另外指明，否則術語「約」當與為描述特定固體形式而提供之數值或值範圍(例如特定溫度或溫度範圍，諸如描述熔解、去水或玻璃轉化之特定溫度或溫度範圍；質量變化，諸如隨溫度或濕度而變之質量變化；溶劑或水含量，以例如質量或百分比計；或峰位置，諸如在藉由例如 ^{13}C NMR、DSC、TGA 及 XRPD 進行之分析中)結合使用時，表明該值或值範圍可在一般熟習此項技術者認為合理之程度上有偏差，同時仍描述該特定固體形式。特定而言，術語「約」在用於此背景中時表明數值或值範圍可變化達所敍

述之值或值範圍的 5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或 0.1%，同時仍描述該特定固體形式。術語「約」當用於指度 2-θ 值時係指+/-0.2 度 2-θ。

【0101】 如本文所用，片語「固體形式」係指呈非晶形狀態或結晶狀態(「結晶形式」或「結晶固體」或「結晶固體形式」)之本文所提供之化合物，其中呈結晶狀態之本文所提供之化合物可視情況在晶格內包括溶劑或水，例如以形成溶劑合或水合結晶形式。在一些實施例中，本文所提供之化合物係呈如本文所描述之結晶狀態。

【0102】 如本文所用，術語「峰」或「特徵峰」係指相對高度/強度為最大峰高度/強度之至少約 3%的 XRPD 反射。

【0103】 如本文所用，術語「結晶」或「結晶形式」係指化合物之結晶固體形式，包括但不限於單組分或多組分晶體形式，例如包括溶劑合物、水合物、籠合物及共晶體。舉例而言，結晶意謂具有分子之規律重複及/或有序排列，且具有可區別之晶格。術語「結晶形式」意在指結晶物質之某一晶格組態。相同物質之不同結晶形式典型地具有不同晶格(例如晶胞)，典型地歸因於其不同晶格而具有不同物理特性，且在一些情況下，具有不同水或溶劑含量。不同晶格可藉由固態表徵方法，諸如藉由 X 射線粉末繞射(XRPD)來鑑定。諸如差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)、動態氣相吸附(DVS)及類似方法之其他表徵方法進一步幫助鑑定結晶形式並且幫助測定穩定性及溶劑/水含量。

【0104】 諸如如本文所描述之化合物 1 之特定物質的不同結晶形式可包括彼物質之無水形式與彼物質之溶劑合/水合形式兩者，其中藉由不同 XRPD 圖案或其他固態表徵方法無水形式及溶劑合/水合形式中之每一者彼此不同，由此意味晶格不同。在一些情況下，單個結晶形式(例如藉由獨特 XRPD 圖案所鑑定)可具

有可變之水或溶劑含量，其中儘管就水及/或溶劑而言具有組成變化，但晶格保持實質上不變(XRPD 圖案亦如此)。

【0105】 XRPD 圖案之反射(峰)典型地被視為特定結晶形式之指紋。熟知 XRPD 峰之相對強度可尤其視樣品製備技術、晶體尺寸分佈、所用濾波器、樣品安裝程序及所採用之特定儀器而廣泛地變化。在一些情況下，視機器類型或設定(例如是否使用 Ni 濾波器)而定，可能觀測到新峰或現有峰可能消失。如本文所用，術語「峰」係指相對高度/強度為最大峰高度/強度之至少約 3%或至少約 4%的反射。此外，儀器偏差及其他因素可能會影響 2-θ 值。因此，諸如本文所報告之彼等峰分配可變化達正或負約 0.2°(2-θ)且如本文在 XRPD 之上下文中所用之術語「實質上」意在涵蓋上述變化。

【0106】 以相同方式，與 DSC、TGA 或其他熱實驗相關之溫度讀數可視儀器、特定設定、樣品製備等而定變化約±3°C。因此，DSC 熱譜圖「實質上」如圖中之任一者中所示的本文所報告之結晶形式應理解為涵蓋此類變化。

【0107】 如此項技術中已知，物質之結晶形式可藉由許多方法來獲得。此類方法包括但不限於熔融再結晶、熔融冷卻、溶劑再結晶、在有限空間中(諸如在奈米孔或毛細管中)再結晶、在表面或模板上(諸如在聚合物上)再結晶、在存在添加劑(諸如共晶體反分子(co-crystal counter-molecule))之情況下再結晶、去溶劑、去水、快速蒸發、快速冷卻、緩慢冷卻、蒸氣擴散、昇華、暴露於水分、研磨及溶劑滴加研磨。

【0108】 如本文所用，術語「非晶形」或「非晶形式」旨在意謂所討論之物質、組分或產物如例如藉由 XRPD 所測定不為結晶的，或其中所討論之物質、組分或產物例如當在顯微鏡下觀察時不為雙折射的。舉例而言，非晶形意謂基本上沒有分子之規律重複排列或缺乏長程有序之晶體，亦即，非晶形式為非結

晶的。非晶形式不展示具有尖銳極大值之經確定之 x 射線繞射圖。在某些實施例中，包含物質之非晶形式的樣品可實質上不含其他非晶形式及/或結晶形式。舉例而言，非晶形物質可藉由不存在反射之 XRPD 譜加以鑑定。

【0109】 如本文所用，術語「實質上非晶形」意謂化合物 1 之樣品或製劑的大部分重量為非晶形的且樣品之其餘部分為相同化合物之結晶形式。在一些實施例中，實質上非晶形之樣品具有小於約 5%的結晶度(例如約 95%之非結晶形式之相同化合物)、小於約 4%的結晶度(例如約 96%之非結晶形式之相同化合物)、小於約 3%的結晶度(例如約 97%之非結晶形式之相同化合物)、小於約 2%的結晶度(例如約 98%之非結晶形式之相同化合物)、小於約 1%結晶度(例如約 99%之非結晶形式之相同化合物)或約0%的結晶度(例如約100%之非結晶形式之相同化合物)。在一些實施例中，術語「完全非晶形」意謂小於約 99%或約 0%的結晶度。

【0110】 化合物 1 可分批製備，稱為批料、樣品或製劑。批料、樣品或製劑可包括呈本文所描述之結晶或非結晶形式中之任一者的化合物 1，包括水合及非水合形式及其混合物。

【0111】 本文所提供之化合物(例如化合物 1)亦可包括存在於中間物或最終化合物中之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氚及氘。本文所提供之化合物之一或多個組成原子可經呈天然或非天然豐度之原子同位素置換或取代。在一些實施例中，化合物包括至少一個氘原子。舉例而言，本發明之化合物中之一或多個氫原子可經氘置換或取代。在一些實施例中，化合物包括兩個或更多個氘原子。在一些實施例中，化合物包括 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個氘原子。用於將同位素納入有機化合物中之合成方法為此項技術中已知的。

【0112】 在一些實施例中，化合物 1 為實質上分離的。術語「實質上分離」意謂化合物至少部分或實質上與形成或偵測到它之環境分離。部分分離可包括例如富含本文所提供之化合物、鹽、水合物、溶劑合物或固體形式的組合物。實質性分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%之本文所提供之化合物、鹽、水合物、溶劑合物或固體形式的組合物。

【0113】 如本文所用，術語「水合物」意在指包括水之化合物 1 之固體形式。水合物中之水可相對於固體中之鹽的量以化學計算量存在，或可以變化之量存在，諸如可結合通道水合物而存在。

【0114】 如本文所用，術語「實質上」當指晶體形式之諸如 XRPD 圖案、DSC 熱譜圖、TGA 熱譜圖或類似圖之特徵圖時，意謂本發明之圖可與本文所描繪之參考物不一致，但其在實驗誤差限制範圍內且因此如由一般熟習此項技術者所判斷可被認為衍生自與本文所揭示相同之晶體形式。

【0115】 如本文所用，術語「實質上結晶」意謂化合物 1 之樣品或製劑的大部分重量為結晶的且樣品之其餘部分為相同化合物之非結晶形式(例如非晶形式)。在一些實施例中，實質上結晶之樣品具有至少約 95%的結晶度(例如約 5%之非結晶形式之相同化合物)、至少約 96%的結晶度(例如約 4%之非結晶形式之相同化合物)、至少約 97%的結晶度(例如約 3%之非結晶形式之相同化合物)、至少約 98%的結晶度(例如約 2%之非結晶形式之相同化合物)、至少約 99%的結晶度(例如約 1%之非結晶形式之相同化合物)或約 100%的結晶度(例如約 0%之非結晶形式之相同化合物)。在一些實施例中，術語「完全結晶」意謂至少約 99%或約 100%的結晶度。

【0116】 如本文所用，術語「結晶度%」或「結晶純度」意謂製劑或樣品中之結晶形式的百分比，該製劑或樣品可含有其他形式，諸如相同化合物之非晶形式，或化合物之至少一種其他結晶形式，或其混合物。在一些實施例中，結晶形式可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，結晶形式可經分離具有大於約 99%之純度。

【0117】 如本文所用，術語「反應」係如此項技術中已知的進行使用且總體上指以此類方式將化學試劑彙集在一起以便使其在分子層面上相互作用以達成化學或物理轉化。在一些實施例中，反應涉及至少兩種試劑，其中相對於第一試劑使用一莫耳當量或更多莫耳當量之第二試劑。在一些實施例中，合成製程之反應步驟除該等試劑外亦可涉及一或多種物質，諸如溶劑及/或催化劑。本文所描述之方法的反應步驟之進行可持續適合於製備所鑑定之產物的時間且在適合於製備所鑑定之產物的條件下進行。

【0118】 如本文所用，在化學反應中就改變中間物或起始試劑或起始物質而論之術語「轉化」係指使中間物或起始試劑或起始物質經受適合之試劑及條件(例如溫度、時間、溶劑等)以實現某些變化(例如化學鍵之斷裂或形成)，從而產生所需產物。

【0119】 化合物 1 可製備成各種結晶形式，包括例如形式 I、形式 II、形式 II-a、形式 III、形式 IV、形式 V、形式 VI、形式 VII、形式 VIII、形式 VIIIa、形式 IX、形式 X、形式 XI、形式 XII、形式 XIII、形式 XIII-a、形式 XIV、形式 XV、形式 XVI、形式 XVII、形式 XVIII、形式 XIX、形式 XX、形式 XXI、形式 XXII、形式 XXIII、形式 XXIV、形式 XXV 或形式 XXVI。在一些實施例中，化合物 1 之固體形式為非晶形的。

化合物 1 形式 I

【0120】 本文提供一種結晶的、稱為形式 I 之化合物 1 之固體形式，其如下描述於實例中。

【0121】 在一些實施例中，形式 I 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 12.9、約 25.4、約 25.8、約 26.2 及約 27.5 度 2-θ。

【0122】 在一些實施例中，形式 I 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 12.9、約 25.4、約 25.8、約 26.2 及約 27.5 度 2-θ。

【0123】 在一些實施例中，形式 I 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 12.9、約 25.4、約 25.8、約 26.2 及約 27.5 度 2-θ。

【0124】 在一些實施例中，形式 I 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.6、約 12.9、約 18.6、約 19.4、約 22.6、約 25.4、約 25.8、約 26.2 及約 27.5 度 2-θ。

【0125】 在一些實施例中，形式 I 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.6、約 12.9、約 18.6、約 19.4、約 22.6、約 25.4、約 25.8、約 26.2 及約 27.5 度 2-θ。

【0126】 在一些實施例中，形式 I 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.6、約 12.9、約 18.6、約 19.4、約 22.6、約 25.4、約 25.8、約 26.2 及約 27.5 度 2-θ。

【0127】 在一些實施例中，形式 I 具有特徵峰實質上如圖 1 中所示之 XRPD 圖案。

【0128】 在一些實施例中，形式 I 展現在約 201°C及 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 I 展現在約 201°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 I 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱

峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 I 具有實質上如圖 2 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 I 具有實質上如圖 3 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0129】 在一些實施例中，形式 I 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 12.9、約 25.4、約 25.8、約 26.2 及約 27.5 度 2-θ；且形式 I 展現在約 201℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0130】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 I 之方法，該等方法包括使化合物 1 在溶劑中再結晶。在一些實施例中，溶劑為二氯甲烷與甲基第三丁基醚之混合物。在一些實施例中，製備化合物 1 之形式 I 之方法包括使化合物 1 自二氯甲烷與甲基第三丁基醚之混合物中再結晶。在一些實施例中，再結晶包括 a)將化合物 1 於二氯甲烷與甲基第三丁基醚之混合物中之溶液加熱至高溫後持續第一時間段，及 b)冷卻至低溫後持續第二時間段。在一些實施例中，高溫為≥30℃、≥35℃、≥36℃、≥39℃或≥40℃。在某些實施例中，第一時間段在 5 與 6 h 之間。在一些實施例中，第一時間段大於 5 h。在一些實施例中，低溫為周圍溫度。在一些實施例中，低溫為約 23℃。在一些實施例中，第二時間段在 10 與 11 小時之間。在一些實施例中，第二時間段長於 5、8 或 10 小時。在一些實施例中，第二時間段為 10.5 h。

【0131】 在一些實施例中，形式 I 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 II

【0132】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 II 的化合物 1 之固體形式。

【0133】 在一些實施例中，形式 II 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：

約 6.8、約 9.5、約 12.8、約 13.3 及約 25.8 度 2-θ。

【0134】 在一些實施例中，形式 II 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.5、約 12.8、約 13.3 及約 25.8 度 2-θ。

【0135】 在一些實施例中，形式 II 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.5、約 12.8、約 13.3 及約 25.8 度 2-θ。

【0136】 在一些實施例中，形式 II 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.5、約 12.8、約 13.3、約 19.0、約 20.5、約 22.6、約 25.8、約 26.2 及約 27.4 度 2-θ。

【0137】 在一些實施例中，形式 II 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.5、約 12.8、約 13.3、約 19.0、約 20.5、約 22.6、約 25.8、約 26.2 及約 27.4 度 2-θ。

【0138】 在一些實施例中，形式 II 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.5、約 12.8、約 13.3、約 19.0、約 20.5、約 22.6、約 25.8、約 26.2 及約 27.4 度 2-θ。

【0139】 在一些實施例中，形式 II 具有特徵峰實質上如圖 4 中所示之 XRPD 圖案。

【0140】 在一些實施例中，形式 II 展現在約 276°C 之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 II 具有實質上如圖 5 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 II 具有實質上如圖 6 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0141】 在一些實施例中，形式 II 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.5、約 12.8、約 13.3 及約 25.8 度 2-θ；且形式 II 展現在約 276°C 之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0142】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 II 之方法，該等方法包括在 50±1°C

下蒸發化合物 1，形式 I 於二氯甲烷中之飽和溶液。

【0143】　在一些實施例中，形式 II 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 II-a

【0144】　本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 II-a 的化合物 1 之固體形式。

【0145】　在一些實施例中，形式 II-a 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 9.4、約 13.3、約 16.3 及約 19.9 度 2-θ。

【0146】　在一些實施例中，形式 II-a 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 9.4、約 13.3、約 16.3 及約 19.9 度 2-θ。

【0147】　在一些實施例中，形式 II-a 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 9.4、約 13.3、約 16.3 及約 19.9 度 2-θ。

【0148】　在一些實施例中，形式 II-a 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 9.4、約 12.9、約 13.3、約 16.3、約 17.5、約 19.0、約 19.9、約 22.5 及約 26.1 度 2-θ。

【0149】　在一些實施例中，形式 II-a 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 9.4、約 12.9、約 13.3、約 16.3、約 17.5、約 19.0、約 19.9、約 22.5 及約 26.1 度 2-θ。

【0150】　在一些實施例中，形式 II-a 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 9.4、約 12.9、約 13.3、約 16.3、約 17.5、約 19.0、約 19.9、約 22.5 及約 26.1 度 2-θ。

【0151】　在一些實施例中，形式 II-a 具有特徵峰實質上如圖 7 中所示之 XRPD

圖案。

【0152】 在一些實施例中，形式 II-a 展現在約 275℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 II-a 具有實質上如圖 8 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 II-a 具有實質上如圖 9 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0153】 在一些實施例中，形式 II-a 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 9.4、約 13.3、約 16.3 及約 19.9 度 2-θ；且形式 II-a 展現在約 275℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0154】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 II-a 之方法，該等方法包括在 25±1℃下蒸發化合物 1，形式 I 於二氯甲烷中之溶液。

【0155】 在一些實施例中，形式 II-a 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 III

【0156】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 III 的化合物 1 之固體形式。

【0157】 在一些實施例中，形式 III 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 3.5、約 13.9、約 15.0、約 15.3、約 16.8 及約 18.6。

【0158】 在一些實施例中，形式 III 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 3.5、約 13.9、約 15.0、約 15.3、約 16.8 及約 18.6。

【0159】 在一些實施例中，形式 III 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 3.5、約 13.9、約 15.0、約 15.3、約 16.8 及約 18.6。

【0160】 在一些實施例中，形式 III 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 3.5、約 6.7、約 8.5、約 13.9、約 15.0、約 15.3、約 16.8、約 18.6、約 19.3、

約 21.5、約 22.9、約 24.2 及約 25.9 度 2-θ。

【0161】 在一些實施例中，形式 III 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 3.5、約 6.7、約 8.5、約 13.9、約 15.0、約 15.3、約 16.8、約 18.6、約 19.3、約 21.5、約 22.9、約 24.2 及約 25.9 度 2-θ。

【0162】 在一些實施例中，形式 III 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 3.5、約 6.7、約 8.5、約 13.9、約 15.0、約 15.3、約 16.8、約 18.6、約 19.3、約 21.5、約 22.9、約 24.2 及約 25.9 度 2-θ。

【0163】 在一些實施例中，形式 III 具有特徵峰實質上如圖 10 中所示之 XRPD 圖案。

【0164】 在一些實施例中，形式 III 展現在約 101℃、204℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 III 展現在約 101℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 III 展現在約 204℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 III 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 III 具有實質上如圖 11 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 III 具有實質上如圖 12 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0165】 在一些實施例中，形式 III 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 3.5、約 13.9、約 15.0、約 15.3、約 16.8 及約 18.6；且形式 III 展現在約 101℃、204℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0166】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 III 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 添加至化合物 1，形式 I 於 1,4-二噁烷中之溶液中，在 25±1℃下攪拌 2 天，且藉由離心移除上清液。

【0167】 在一些實施例中，形式 III 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約

90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 IV

【0168】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 IV 的化合物 1 之固體形式。

【0169】 在一些實施例中，形式 IV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 10.1、約 13.0、約 14.0、約 18.4、約 22.2、約 24.3 及約 26.4 度 2-θ。

【0170】 在一些實施例中，形式 IV 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 10.1、約 13.0、約 14.0、約 18.4、約 22.2、約 24.3 及約 26.4 度 2-θ。

【0171】 在一些實施例中，形式 IV 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 10.1、約 13.0、約 14.0、約 18.4、約 22.2、約 24.3 及約 26.4 度 2-θ。

【0172】 在一些實施例中，形式 IV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 10.1、約 13.0、約 14.0、約 15.6、約 17.3、約 18.4、約 20.2、約 21.4、約 22.2、約 22.7、約 24.3、約 26.4 及約 26.8 度 2-θ。

【0173】 在一些實施例中，形式 IV 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 10.1、約 13.0、約 14.0、約 15.6、約 17.3、約 18.4、約 20.2、約 21.4、約 22.2、約 22.7、約 24.3、約 26.4 及約 26.8 度 2-θ。

【0174】 在一些實施例中，形式 IV 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 10.1、約 13.0、約 14.0、約 15.6、約 17.3、約 18.4、約 20.2、約 21.4、約 22.2、約 22.7、約 24.3、約 26.4 及約 26.8 度 2-θ。

【0175】 在一些實施例中，形式 IV 具有特徵峰實質上如圖 13 中所示之 XRPD 圖案。

【0176】 在一些實施例中，形式 IV 展現在約 109℃、203℃及 278℃之溫度處

具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IV 展現在約 109℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IV 展現在約 203℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IV 展現在約 278℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IV 具有實質上如圖 14 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IV 具有實質上如圖 15 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0177】 在一些實施例中，形式 IV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 10.1、約 13.0、約 14.0、約 18.4、約 22.2、約 24.3 及約 26.4 度 2-θ；且形式 IV 展現在約 109℃、203℃及 278℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0178】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 IV 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 添加至化合物 1，形式 I 於 1,4-二噁烷中之渾濁溶液中，且在 25±1℃下攪拌 6 天。

【0179】 在一些實施例中，形式 IV 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 V

【0180】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 V 的化合物 1 之固體形式。

【0181】 在一些實施例中，形式 V 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 7.4、約 14.8、約 21.3、約 22.0 及約 22.3 度 2-θ。

【0182】 在一些實施例中，形式 V 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 7.4、約 14.8、約 21.3、約 22.0 及約 22.3 度 2-θ。

【0183】 在一些實施例中，形式 V 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：

約 7.4、約 14.8、約 21.3、約 22.0 及約 22.3 度 2-θ。

【0184】 在一些實施例中，形式 V 具有特徵峰實質上如圖 16 中所示之 XRPD 圖案。

【0185】 在一些實施例中，形式 V 展現在約 91℃、203℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 V 展現在約 91℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 V 展現在約 203℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 V 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 V 具有實質上如圖 17 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

【0186】 在一些實施例中，形式 V 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 7.4、約 14.8、約 21.3、約 22.0 及約 22.3 度 2-θ；且形式 V 展現在約 91℃、203℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0187】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 V 之方法，該等方法包括使化合物 1，形式 I 於 1,4-二噁烷中之飽和溶液靜置超過 30 天。

【0188】 在一些實施例中，形式 V 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 VI

【0189】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 VI 的化合物 1 之固體形式。

【0190】 在一些實施例中，形式 VI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.1、約 9.5、約 14.4、約 17.6、約 18.6、約 19.9 及約 22.3 度 2-θ。

【0191】 在一些實施例中，形式 VI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：

約 9.1、約 9.5、約 14.4、約 17.6、約 18.6、約 19.9 及約 22.3 度 2-θ。

【0192】　在一些實施例中，形式 VI 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 9.1、約 9.5、約 14.4、約 17.6、約 18.6、約 19.9 及約 22.3 度 2-θ。

【0193】　在一些實施例中，形式 VI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 7.8、約 9.1、約 9.5、約 10.2、約 11.4、約 12.1、約 13.4、約 14.4、約 15.9、約 17.6、約 18.6、約 19.2、約 19.9、約 22.3、約 22.7、約 25.4 及約 26.2 度 2-θ。

【0194】　在一些實施例中，形式 VI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 7.8、約 9.1、約 9.5、約 10.2、約 11.4、約 12.1、約 13.4、約 14.4、約 15.9、約 17.6、約 18.6、約 19.2、約 19.9、約 22.3、約 22.7、約 25.4 及約 26.2 度 2-θ。

【0195】　在一些實施例中，形式 VI 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 7.8、約 9.1、約 9.5、約 10.2、約 11.4、約 12.1、約 13.4、約 14.4、約 15.9、約 17.6、約 18.6、約 19.2、約 19.9、約 22.3、約 22.7、約 25.4 及約 26.2 度 2-θ。

【0196】　在一些實施例中，形式 VI 具有特徵峰實質上如圖 18 中所示之 XRPD 圖案。

【0197】　在一些實施例中，形式 VI 展現在約 275℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VI 具有實質上如圖 19 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VI 具有實質上如圖 20 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0198】　在一些實施例中，形式 VI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.1、約 9.5、約 14.4、約 17.6、約 18.6、約 19.9 及約 22.3 度 2-θ；且形式 VI 展現在約 275℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0199】　本文亦提供製備化合物 1 之形式 VI 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 添加至於甲醇中製備之化合物 1 之渾濁溶液中，且在 25±1℃下攪拌 3 天。

【0200】 在一些實施例中，形式 VI 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 VII

【0201】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 VII 的化合物 1 之固體形式。

【0202】 在一些實施例中，形式 VII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.8、約 15.4、約 18.8、約 19.6 及約 20.1 度 2-θ。

【0203】 在一些實施例中，形式 VII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 9.8、約 15.4、約 18.8、約 19.6 及約 20.1 度 2-θ。

【0204】 在一些實施例中，形式 VII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 9.8、約 15.4、約 18.8、約 19.6 及約 20.1 度 2-θ。

【0205】 在一些實施例中，形式 VII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.2、約 9.8、約 15.4、約 17.9、約 18.8、約 19.6、約 20.1、約 21.1、約 22.3 及約 24.3 度 2-θ。

【0206】 在一些實施例中，形式 VII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 8.2、約 9.8、約 15.4、約 17.9、約 18.8、約 19.6、約 20.1、約 21.1、約 22.3 及約 24.3 度 2-θ。

【0207】 在一些實施例中，形式 VII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 8.2、約 9.8、約 15.4、約 17.9、約 18.8、約 19.6、約 20.1、約 21.1、約 22.3 及約 24.3 度 2-θ。

【0208】 在一些實施例中，形式 VII 具有特徵峰實質上如圖 21 中所示之 XRPD 圖案。

【0209】 在一些實施例中，形式 VII 展現在約 88℃、201℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VII 展現在約 88℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VII 展現在約 201℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VII 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VII 具有實質上如圖 22 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VII 具有實質上如圖 23 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0210】 在一些實施例中，形式 VII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.8、約 15.4、約 18.8、約 19.6 及約 20.1 度 2-θ；且形式 VII 展現在約 88℃、201℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0211】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 VII 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 添加至於甲基異丁基酮中製備之化合物 1，形式 I 之渾濁溶液中，且在 25±1℃攪拌下 3 天。

【0212】 在一些實施例中，形式 VII 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 VIII

【0213】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 VIII 的化合物 1 之固體形式。

【0214】 在一些實施例中，形式 VIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.1、約 16.7、約 18.2、約 18.6 及約 20.2 度 2-θ。

【0215】 在一些實施例中，形式 VIII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 9.1、約 16.7、約 18.2、約 18.6 及約 20.2 度 2-θ。

【0216】 在一些實施例中，形式 VIII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 9.1、約 16.7、約 18.2、約 18.6 及約 20.2 度 2-θ。

【0217】 在一些實施例中，形式 VIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.1、約 15.2、約 16.7、約 18.2、約 18.6、約 20.2、約 22.5、約 24.6、約 26.8 及約 29.8 度 2-θ。

【0218】 在一些實施例中，形式 VIII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 9.1、約 15.2、約 16.7、約 18.2、約 18.6、約 20.2、約 22.5、約 24.6、約 26.8 及約 29.8 度 2-θ。

【0219】 在一些實施例中，形式 VIII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 9.1、約 15.2、約 16.7、約 18.2、約 18.6、約 20.2、約 22.5、約 24.6、約 26.8 及約 29.8 度 2-θ。

【0220】 在一些實施例中，形式 VIII 具有特徵峰實質上如圖 24 中所示之 XRPD 圖案。

【0221】 在一些實施例中，形式 VIII 展現在約 201℃及 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VIII 展現在約 201℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VIII 展現在約 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VIII 具有實質上如圖 25 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VIII 具有實質上如圖 26 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0222】 在一些實施例中，形式 VIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.1、約 16.7、約 18.2、約 18.6 及約 20.2 度 2-θ；且形式 VIII 展現在約 201℃及 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0223】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 VIII 之方法，該等方法包括將化合

物 1，形式 I 添加至化合物 1 於丙酮中之溶液中，且在 25±1°C下攪拌 3 天。

【0224】 在一些實施例中，形式 VIII 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 VIII-a

【0225】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 VIII-a 的化合物 1 之固體形式。

【0226】 在一些實施例中，形式 VIII-a 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.9、約 16.2、約 18.0、約 18.4、約 19.9 及約 21.1 度 2-θ。

【0227】 在一些實施例中，形式 VIII-a 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 8.9、約 16.2、約 18.0、約 18.4、約 19.9 及約 21.1 度 2-θ。

【0228】 在一些實施例中，形式 VIII-a 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 8.9、約 16.2、約 18.0、約 18.4、約 19.9 及約 21.1 度 2-θ。

【0229】 在一些實施例中，形式 VIII-a 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.9、約 16.2、約 18.0、約 18.4、約 19.9、約 21.1、約 22.0、約 23.5、約 24.1、約 24.3 及約 29.5 度 2-θ。

【0230】 在一些實施例中，形式 VIII-a 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 8.9、約 16.2、約 18.0、約 18.4、約 19.9、約 21.1、約 22.0、約 23.5、約 24.1、約 24.3 及約 29.5 度 2-θ。

【0231】 在一些實施例中，形式 VIII-a 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 8.9、約 16.2、約 18.0、約 18.4、約 19.9、約 21.1、約 22.0、約 23.5、約 24.1、約 24.3 及約 29.5 度 2-θ。

【0232】 在一些實施例中，形式 VIII-a 具有特徵峰實質上如圖 27 中所示之

XRPD 圖案。

【0233】　本文亦提供製備化合物 1 之形式 VIII-a 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 添加至化合物 1 於甲基乙基酮中之渾濁溶液中，且在 50±1℃下攪拌 3 天。

【0234】　在一些實施例中，形式 VIII-a 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 IX

【0235】　本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 IX 的化合物 1 之固體形式。

【0236】　在一些實施例中，形式 IX 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.5、約 9.2、約 12.1、約 14.6、約 15.6、約 18.6、約 22.4 及約 22.9 度 2-θ。

【0237】　在一些實施例中，形式 IX 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 8.5、約 9.2、約 12.1、約 14.6、約 15.6、約 18.6、約 22.4 及約 22.9 度 2-θ。

【0238】　在一些實施例中，形式 IX 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 8.5、約 9.2、約 12.1、約 14.6、約 15.6、約 18.6、約 22.4 及約 22.9 度 2-θ。

【0239】　在一些實施例中，形式 IX 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.5、約 9.2、約 12.1、約 13.9、約 14.6、約 15.6、約 16.8、約 18.6、約 19.3、約 22.4、約 22.9、約 24.6 及約 31.4 度 2-θ。

【0240】　在一些實施例中，形式 IX 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 8.5、約 9.2、約 12.1、約 13.9、約 14.6、約 15.6、約 16.8、約 18.6、約 19.3、約 22.4、約 22.9、約 24.6 及約 31.4 度 2-θ。

【0241】　在一些實施例中，形式 IX 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：

約 8.5、約 9.2、約 12.1、約 13.9、約 14.6、約 15.6、約 16.8、約 18.6、約 19.3、約 22.4、約 22.9、約 24.6 及約 31.4 度 2-θ。

【0242】 在一些實施例中，形式 IX 具有特徵峰實質上如圖 28 中所示之 XRPD 圖案。

【0243】 在一些實施例中，形式 IX 展現在約 201℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IX 展現在約 201℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IX 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IX 具有實質上如圖 29 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IX 具有實質上如圖 30 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0244】 在一些實施例中，形式 IX 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.5、約 9.2、約 12.1、約 14.6、約 15.6、約 18.6、約 22.4 及約 22.9 度 2-θ；且形式 IX 展現在約 201℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0245】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 IX 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 添加至化合物 1，形式 I 於甲基第三丁基醚中之渾濁溶液中，且在 25±1℃下攪拌 3 天。

【0246】 在一些實施例中，形式 IX 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 X

【0247】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 X 的化合物 1 之固體形式。

【0248】 在一些實施例中，形式 X 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：

約 10.1、約 14.6、約 15.4、約 15.7、約 18.1 及約 22.3 度 2-θ。

【0249】　在一些實施例中，形式 X 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 10.1、約 14.6、約 15.4、約 15.7、約 18.1 及約 22.3 度 2-θ。

【0250】　在一些實施例中，形式 X 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 10.1、約 14.6、約 15.4、約 15.7、約 18.1 及約 22.3 度 2-θ。在一些實施例中，形式 X 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 10.1、約 11.3、約 14.6、約 15.4、約 15.7、約 17.2、約 18.1、約 19.5、約 20.0、約 22.3、約 23.8、約 25.3、約 25.7 及約 26.3 度 2-θ。

【0251】　在一些實施例中，形式 X 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 10.1、約 11.3、約 14.6、約 15.4、約 15.7、約 17.2、約 18.1、約 19.5、約 20.0、約 22.3、約 23.8、約 25.3、約 25.7 及約 26.3 度 2-θ。

【0252】　在一些實施例中，形式 X 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 4.9、約 10.1、約 11.3、約 14.6、約 15.4、約 15.7、約 17.2、約 18.1、約 19.5、約 20.0、約 22.3、約 23.8、約 25.3、約 25.7 及約 26.3 度 2-θ。

【0253】　在一些實施例中，形式 X 具有特徵峰實質上如圖 31 中所示之 XRPD 圖案。

【0254】　在一些實施例中，形式 X 展現在約 202°C及 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 X 展現在約 202°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 X 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 X 具有實質上如圖 32 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 X 具有實質上如圖 33 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0255】　在一些實施例中，形式 X 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 10.1、約 14.6、約 15.4、約 15.7、約 18.1 及約 22.3 度 2-θ；且形式 X 展現在

約 202℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0256】　本文亦提供製備化合物 1 之形式 X 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 添加至化合物 1，形式 I 於乙酸乙酯中之渾濁溶液中，且在 25±1℃下攪拌 3 天。

【0257】　在一些實施例中，形式 X 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XI

【0258】　本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XI 的化合物 1 之固體形式。

【0259】　在一些實施例中，形式 XI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 7.5、約 13.0、約 17.3、約 21.4 及約 22.8 度 2-θ。

【0260】　在一些實施例中，形式 XI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 7.5、約 13.0、約 17.3、約 21.4 及約 22.8 度 2-θ。

【0261】　在一些實施例中，形式 XI 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 7.5、約 13.0、約 17.3、約 21.4 及約 22.8 度 2-θ。

【0262】　在一些實施例中，形式 XI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 4.3、約 7.5、約 13.0、約 13.7、約 15.0、約 16.5、約 17.3、約 19.1、約 19.9、約 21.4、約 22.2、約 22.8、約 25.2 及約 26.9 度 2-θ。

【0263】　在一些實施例中，形式 XI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 4.3、約 7.5、約 13.0、約 13.7、約 15.0、約 16.5、約 17.3、約 19.1、約 19.9、約 21.4、約 22.2、約 22.8、約 25.2 及約 26.9 度 2-θ。

【0264】　在一些實施例中，形式 XI 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：

約 3.9、約 4.3、約 7.5、約 13.0、約 13.7、約 15.0、約 16.5、約 17.3、約 19.1、約 19.9、約 21.4、約 22.2、約 22.8、約 25.2 及約 26.9 度 2-θ。

【0265】 在一些實施例中，形式 XI 具有特徵峰實質上如圖 34 中所示之 XRPD 圖案。

【0266】 在一些實施例中，形式 XI 展現在約 141℃及 279℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XI 展現在約 141℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XI 展現在約 279℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XI 具有實質上如圖 35 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XI 具有實質上如圖 36 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0267】 在一些實施例中，形式 XI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 7.5、約 13.0、約 17.3、約 21.4 及約 22.8 度 2-θ；且形式 XI 展現在約 141℃及 279℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0268】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XI 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 添加至化合物 1，形式 I 於甲酸乙酯中之 5 mL 渾濁溶液中，且在 25±1℃下攪拌 3 天。

【0269】 在一些實施例中，形式 XI 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XII

【0270】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XII 的化合物 1 之固體形式。

【0271】 在一些實施例中，形式 XII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：

約 7.5、約 14.1、約 17.3、約 18.3、約 22.1 及約 22.7 度 2-θ。

【0272】　在一些實施例中，形式 XII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 7.5、約 14.1、約 17.3、約 18.3、約 22.1 及約 22.7 度 2-θ。

【0273】　在一些實施例中，形式 XII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 7.5、約 14.1、約 17.3、約 18.3、約 22.1 及約 22.7 度 2-θ。

【0274】　在一些實施例中，形式 XII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 7.5、約 9.8、約 11.5、約 12.9、約 14.1、約 17.3、約 18.3、約 22.1、約 22.7、約 24.3、約 26.3 及約 26.9 度 2-θ。

【0275】　在一些實施例中，形式 XII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 7.5、約 9.8、約 11.5、約 12.9、約 14.1、約 17.3、約 18.3、約 22.1、約 22.7、約 24.3、約 26.3 及約 26.9 度 2-θ。

【0276】　在一些實施例中，形式 XII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 7.5、約 9.8、約 11.5、約 12.9、約 14.1、約 17.3、約 18.3、約 22.1、約 22.7、約 24.3、約 26.3 及約 26.9 度 2-θ。

【0277】　在一些實施例中，形式 XII 具有特徵峰實質上如圖 37 中所示之 XRPD 圖案。

【0278】　在一些實施例中，形式 XII 展現在約 105°C及 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XII 展現在約 105°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XII 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XII 具有實質上如圖 38 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XII 具有實質上如圖 39 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0279】　在一些實施例中，形式 XII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：

約 7.5、約 14.1、約 17.3、約 18.3、約 22.1 及約 22.7 度 2-θ；且形式 XII 展現在約 105℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0280】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XII 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 添加至於 1,4-二噁烷中製備之化合物 1，形式 I 之渾濁溶液中，且在 50±1℃下攪拌 2 天。

【0281】 在一些實施例中，形式 XII 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XIII

【0282】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XIII 的化合物 1 之固體形式。

【0283】 在一些實施例中，形式 XIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 7.7、約 15.2、約 15.7、約 21.9、約 23.1 及約 26.1 度 2-θ。

【0284】 在一些實施例中，形式 XIII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 7.7、約 15.2、約 15.7、約 21.9、約 23.1 及約 26.1 度 2-θ。

【0285】 在一些實施例中，形式 XIII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 7.7、約 15.2、約 15.7、約 21.9、約 23.1 及約 26.1 度 2-θ。

【0286】 在一些實施例中，形式 XIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 4.0、約 7.7、約 10.9、約 11.6、約 14.2、約 15.2、約 15.7、約 17.8、約 19.0、約 21.9、約 22.2、約 23.1、約 25.6 及約 26.1 度 2-θ。

【0287】 在一些實施例中，形式 XIII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 4.0、約 7.7、約 10.9、約 11.6、約 14.2、約 15.2、約 15.7、約 17.8、約 19.0、約 21.9、約 22.2、約 23.1、約 25.6 及約 26.1 度 2-θ。

【0288】 在一些實施例中，形式 XIII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 4.0、約 7.7、約 10.9、約 11.6、約 14.2、約 15.2、約 15.7、約 17.8、約 19.0、約 21.9、約 22.2、約 23.1、約 25.6 及約 26.1 度 2-θ。

【0289】 在一些實施例中，形式 XIII 具有特徵峰實質上如圖 40 中所示之 XRPD 圖案。

【0290】 在一些實施例中，形式 XIII 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIII 具有實質上如圖 41 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIII 具有實質上如圖 42 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0291】 在一些實施例中，形式 XIII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 7.7、約 15.2、約 15.7、約 21.9、約 23.1 及約 26.1 度 2-θ；且形式 XIII 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0292】 本文亦提供製備化合物 1，形式 I 之形式 XIII 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 添加至化合物 1 於 THF 中之渾濁溶液中，且在 50±1℃下攪拌 2 天。

【0293】 在一些實施例中，形式 XIII 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XIII-a

【0294】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XIII-a 的化合物 1 之固體形式。

【0295】 在一些實施例中，形式 XIII-a 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 7.7、約 10.4、約 15.2、約 21.5 及約 26.2 度 2-θ。

【0296】　在一些實施例中，形式 XIII-a 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 7.7、約 10.4、約 15.2、約 21.5 及約 26.2 度 2-θ。

【0297】　在一些實施例中，形式 XIII-a 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 7.7、約 10.4、約 15.2、約 21.5 及約 26.2 度 2-θ。

【0298】　在一些實施例中，形式 XIII-a 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 7.7、約 8.3、約 10.4、約 10.9、約 12.1、約 14.4、約 15.2、約 18.6、約 19.7、約 21.5、約 22.3、約 22.6 及約 26.2 度 2-θ。

【0299】　在一些實施例中，形式 XIII-a 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 7.7、約 8.3、約 10.4、約 10.9、約 12.1、約 14.4、約 15.2、約 18.6、約 19.7、約 21.5、約 22.3、約 22.6 及約 26.2 度 2-θ。

【0300】　在一些實施例中，形式 XIII-a 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 7.7、約 8.3、約 10.4、約 10.9、約 12.1、約 14.4、約 15.2、約 18.6、約 19.7、約 21.5、約 22.3、約 22.6 及約 26.2 度 2-θ。

【0301】　在一些實施例中，形式 XIII-a 具有特徵峰實質上如圖 43 中所示之 XRPD 圖案。

【0302】　在一些實施例中，形式 XIII-a 展現在約 75°C及 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIII-a 展現在約 75°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIII-a 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIII-a 具有實質上如圖 44 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

【0303】　在一些實施例中，形式 XIII-a 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.9、約 7.7、約 10.4、約 15.2、約 21.5 及約 26.2 度 2-θ；且形式 XIII-a 展現在約 75°C及 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0304】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XIII-a 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 於 THF 中之飽和溶液冷卻至-20℃，且將溫度在-20℃下保持一段時間(例如 3 h)。

【0305】 在一些實施例中，形式 XIII-a 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XIV

【0306】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XIV 的化合物 1 之固體形式。

【0307】 在一些實施例中，形式 XIV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 7.0、約 14.1、約 16.1、約 20.0、約 22.0 及約 25.8 度 2-θ。

【0308】 在一些實施例中，形式 XIV 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 7.0、約 14.1、約 16.1、約 20.0、約 22.0 及約 25.8 度 2-θ。

【0309】 在一些實施例中，形式 XIV 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 7.0、約 14.1、約 16.1、約 20.0、約 22.0 及約 25.8 度 2-θ。

【0310】 在一些實施例中，形式 XIV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 7.0、約 8.6、約 9.2、約 9.6、約 10.3、約 11.5、約 12.2、約 14.1、約 14.5、約 16.1、約 17.6、約 18.3、約 18.7、約 19.3、約 20.0、約 22.0、約 22.3、約 22.9 及約 25.8 度 2-θ。

【0311】 在一些實施例中，形式 XIV 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 7.0、約 8.6、約 9.2、約 9.6、約 10.3、約 11.5、約 12.2、約 14.1、約 14.5、約 16.1、約 17.6、約 18.3、約 18.7、約 19.3、約 20.0、約 22.0、約 22.3、約 22.9 及約 25.8 度 2-θ。

【0312】 在一些實施例中，形式 XIV 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 7.0、約 8.6、約 9.2、約 9.6、約 10.3、約 11.5、約 12.2、約 14.1、約 14.5、約 16.1、約 17.6、約 18.3、約 18.7、約 19.3、約 20.0、約 22.0、約 22.3、約 22.9 及約 25.8 度 2-θ。

【0313】 在一些實施例中，形式 XIV 具有特徵峰實質上如圖 45 中所示之 XRPD 圖案。

【0314】 在一些實施例中，形式 XIV 展現在約 78℃、118℃及 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIV 展現在約 78℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIV 展現在約 118℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIV 展現在約 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIV 具有實質上如圖 46 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIV 具有實質上如圖 47 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0315】 在一些實施例中，形式 XIV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 7.0、約 14.1、約 16.1、約 20.0、約 22.0 及約 25.8 度 2-θ；且形式 XIV 展現在約 78℃、118℃及 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0316】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XIV 之方法，該等方法包括在 25±1℃下蒸發化合物 1，形式 I 於 DMF 中之飽和溶液。

【0317】 在一些實施例中，形式 XIV 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XV

【0318】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XV 的化合物 1 之固體

形式。

【0319】　在一些實施例中，形式 XV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.9、約 9.2、約 15.6、約 18.5 及約 22.4。

【0320】　在一些實施例中，形式 XV 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 8.9、約 9.2、約 15.6、約 18.5 及約 22.4。

【0321】　在一些實施例中，形式 XV 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 8.9、約 9.2、約 15.6、約 18.5 及約 22.4。

【0322】　在一些實施例中，形式 XV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 8.9、約 9.2、約 15.6、約 16.6、約 18.5、約 20.3、約 21.4、約 21.8、約 22.4、約 24.5、約 24.9、約 30.0 及約 31.1 度 2-θ。

【0323】　在一些實施例中，形式 XV 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 8.9、約 9.2、約 15.6、約 16.6、約 18.5、約 20.3、約 21.4、約 21.8、約 22.4、約 24.5、約 24.9、約 30.0 及約 31.1 度 2-θ。

【0324】　在一些實施例中，形式 XV 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 8.9、約 9.2、約 15.6、約 16.6、約 18.5、約 20.3、約 21.4、約 21.8、約 22.4、約 24.5、約 24.9、約 30.0 及約 31.1 度 2-θ。

【0325】　在一些實施例中，形式 XV 具有特徵峰實質上如圖 48 中所示之 XRPD 圖案。

【0326】　在一些實施例中，形式 XV 展現在約 119℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XV 展現在約 119℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XV 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XV 具有實質上如圖 49 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XV 具有實質上如圖 50 中所描繪之

TGA 熱譜圖。

【0327】 在一些實施例中，形式 XV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.9、約 9.2、約 15.6、約 18.5 及約 22.4；且形式 XV 展現在約 119℃及 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0328】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XV 之方法，該等方法包括在 25±1℃下蒸發化合物 1，形式 I 於 DMSO 中之飽和溶液。

【0329】 在一些實施例中，形式 XV 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XVI

【0330】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XVI 的化合物 1 之固體形式。

【0331】 在一些實施例中，形式 XVI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 10.7、約 14.0、約 14.9、約 16.0 及約 19.9。

【0332】 在一些實施例中，形式 XVI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 10.7、約 14.0、約 14.9、約 16.0 及約 19.9。

【0333】 在一些實施例中，形式 XVI 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 10.7、約 14.0、約 14.9、約 16.0 及約 19.9。

【0334】 在一些實施例中，形式 XVI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.7、約 14.0、約 14.9、約 16.0、約 17.5、約 18.5、約 19.2、約 19.9、約 22.2、約 23.5、約 24.5、約 25.4、約 25.7、約 26.1 及約 30.2 度 2-θ。

【0335】 在一些實施例中，形式 XVI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD

峰：約 6.8、約 9.4、約 10.7、約 14.0、約 14.9、約 16.0、約 17.5、約 18.5、約 19.2、約 19.9、約 22.2、約 23.5、約 24.5、約 25.4、約 25.7、約 26.1 及約 30.2 度 2-θ。

【0336】 在一些實施例中，形式 XVI 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.7、約 14.0、約 14.9、約 16.0、約 17.5、約 18.5、約 19.2、約 19.9、約 22.2、約 23.5、約 24.5、約 25.4、約 25.7、約 26.1 及約 30.2 度 2-θ。

【0337】 在一些實施例中，形式 XVI 具有特徵峰實質上如圖 51 中所示之 XRPD 圖案。

【0338】 在一些實施例中，形式 XVI 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XVI 具有實質上如圖 52 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XVI 具有實質上如圖 53 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0339】 在一些實施例中，形式 XVI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 10.7、約 14.0、約 14.9、約 16.0 及約 19.9；且形式 XVI 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0340】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XVI 之方法，該等方法包括在 50±1℃下蒸發化合物 1，形式 I 於 THF 中之飽和溶液。

【0341】 在一些實施例中，形式 XVI 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XVII

【0342】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XVII 的化合物 1 之固體

形式。

【0343】 在一些實施例中，形式 XVII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 15.7、約 18.1、約 18.4 及約 32.2 度 2-θ。

【0344】 在一些實施例中，形式 XVII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 15.7、約 18.1、約 18.4 及約 32.2 度 2-θ。

【0345】 在一些實施例中，形式 XVII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 15.7、約 18.1、約 18.4 及約 32.2 度 2-θ。

【0346】 在一些實施例中，形式 XVII 具有特徵峰實質上如圖 54 中所示之 XRPD 圖案。

【0347】 在一些實施例中，形式 XVII 展現在約 119°C及 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XVII 展現在約 119°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XVII 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XVII 具有實質上如圖 55 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XVII 具有實質上如圖 56 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0348】 在一些實施例中，形式 XVII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 15.7、約 18.1、約 18.4 及約 32.2 度 2-θ；且形式 XVII 展現在約 119°C及 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0349】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XVII 之方法，該等方法包括在 50±1°C下蒸發化合物 1，形式 I 於 DMSO 中之飽和溶液。

【0350】 在一些實施例中，形式 XVII 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XVIII

【0351】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XVIII 的化合物 1 之固體形式。

【0352】 在一些實施例中，形式 XVIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.4、約 14.6、約 16.2、約 17.5、約 18.8、約 22.3 及約 22.7 度 2-θ。

【0353】 在一些實施例中，形式 XVIII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 9.4、約 14.6、約 16.2、約 17.5、約 18.8、約 22.3 及約 22.7 度 2-θ。

【0354】 在一些實施例中，形式 XVIII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 9.4、約 14.6、約 16.2、約 17.5、約 18.8、約 22.3 及約 22.7 度 2-θ。

【0355】 在一些實施例中，形式 XVIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.3、約 11.9、約 12.6、約 13.4、約 14.6、約 16.2、約 17.5、約 18.3、約 18.8、約 20.8、約 22.3、約 22.7 及約 25.4 度 2-θ。

【0356】 在一些實施例中，形式 XVIII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.3、約 11.9、約 12.6、約 13.4、約 14.6、約 16.2、約 17.5、約 18.3、約 18.8、約 20.8、約 22.3、約 22.7 及約 25.4 度 2-θ。

【0357】 在一些實施例中，形式 XVIII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.3、約 11.9、約 12.6、約 13.4、約 14.6、約 16.2、約 17.5、約 18.3、約 18.8、約 20.8、約 22.3、約 22.7 及約 25.4 度 2-θ。

【0358】 在一些實施例中，形式 XVIII 具有特徵峰實質上如圖 57 中所示之 XRPD 圖案。

【0359】 在一些實施例中，形式 XVIII 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XVIII 具有實質上如圖 58 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XVIII 具有實質上如圖 59 中所描繪之 TGA 熱譜

圖。

【0360】 在一些實施例中，形式 XVIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.4、約 14.6、約 16.2、約 17.5、約 18.8、約 22.3 及約 22.7 度 2-θ；且形式 XVIII 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0361】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XVIII 之方法，該等方法包括將己烷添加至化合物 1，形式 I 於氯仿中之飽和溶液。

【0362】 在一些實施例中，形式 XVIII 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XIX

【0363】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XIX 的化合物 1 之固體形式。

【0364】 在一些實施例中，形式 XIX 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 10.0、約 17.4、約 18.0、約 20.2 及約 21.4 度 2-θ。

【0365】 在一些實施例中，形式 XIX 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 10.0、約 17.4、約 18.0、約 20.2 及約 21.4 度 2-θ。

【0366】 在一些實施例中，形式 XIX 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 10.0、約 17.4、約 18.0、約 20.2 及約 21.4 度 2-θ。

【0367】 在一些實施例中，形式 XIX 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 6.7、約 9.4、約 10.0、約 13.6、約 17.4、約 18.0、約 20.2、約 21.4、約 22.1 及約 25.0 度 2-θ。

【0368】 在一些實施例中，形式 XIX 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 6.7、約 9.4、約 10.0、約 13.6、約 17.4、約 18.0、約 20.2、約 21.4、

約 22.1 及約 25.0 度 2-θ。

【0369】 在一些實施例中，形式 XIX 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 6.7、約 9.4、約 10.0、約 13.6、約 17.4、約 18.0、約 20.2、約 21.4、約 22.1 及約 25.0 度 2-θ。

【0370】 在一些實施例中，形式 XIX 具有特徵峰實質上如圖 60 中所示之 XRPD 圖案。

【0371】 在一些實施例中，形式 XIX 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIX 具有實質上如圖 61 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XIX 具有實質上如圖 62 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0372】 在一些實施例中，形式 XIX 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.7、約 10.0、約 17.4、約 18.0、約 20.2 及約 21.4 度 2-θ；且形式 XIX 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0373】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XIX 之方法，該等方法包括將甲醇添加至化合物 1，形式 I 於二氯甲烷中之飽和溶液中。

【0374】 在一些實施例中，形式 XIX 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XX

【0375】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XX 的化合物 1 之固體形式。

【0376】 在一些實施例中，形式 XX 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.2、約 14.7、約 18.6、約 22.5 及約 23.0。

【0377】　在一些實施例中，形式 XX 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 9.2、約 14.7、約 18.6、約 22.5 及約 23.0。

【0378】　在一些實施例中，形式 XX 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 9.2、約 14.7、約 18.6、約 22.5 及約 23.0。

【0379】　在一些實施例中，形式 XX 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 9.2、約 14.7、約 15.6、約 18.6、約 22.3、約 22.5、約 23.0、約 24.7 及約 29.5 度 2-θ。

【0380】　在一些實施例中，形式 XX 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 9.2、約 14.7、約 15.6、約 18.6、約 22.3、約 22.5、約 23.0、約 24.7 及約 29.5 度 2-θ。

【0381】　在一些實施例中，形式 XX 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 9.2、約 14.7、約 15.6、約 18.6、約 22.3、約 22.5、約 23.0、約 24.7 及約 29.5 度 2-θ。

【0382】　在一些實施例中，形式 XX 具有特徵峰實質上如圖 63 中所示之 XRPD 圖案。

【0383】　在一些實施例中，形式 XX 展現在約 108℃、202℃及 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XX 展現在約 108℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XX 展現在約 202℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XX 展現在約 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XX 具有實質上如圖 64 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XX 具有實質上如圖 65 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0384】　在一些實施例中，形式 XX 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：

約 9.2、約 14.7、約 18.6、約 22.5 及約 23.0；且形式 XX 展現在約 108℃、202℃及 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0385】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XX 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 於二氯甲烷中之飽和溶液添加至甲基第三丁基醚中。

【0386】 在一些實施例中，形式 XX 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XXI

【0387】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XXI 的化合物 1 之固體形式。

【0388】 在一些實施例中，形式 XXI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 10.3、約 14.2、約 20.7、約 22.6、約 24.2 及約 27.1 度 2-θ。

【0389】 在一些實施例中，形式 XXI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 10.3、約 14.2、約 20.7、約 22.6、約 24.2 及約 27.1 度 2-θ。

【0390】 在一些實施例中，形式 XXI 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 10.3、約 14.2、約 20.7、約 22.6、約 24.2 及約 27.1 度 2-θ。

【0391】 在一些實施例中，形式 XXI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 6.5、約 10.3、約 13.2、約 14.2、約 17.5、約 19.4、約 20.7、約 22.6、約 24.2 及約 27.1 度 2-θ。

【0392】 在一些實施例中，形式 XXI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 3.9、約 6.5、約 10.3、約 13.2、約 14.2、約 17.5、約 19.4、約 20.7、約 22.6、約 24.2 及約 27.1 度 2-θ。

【0393】 在一些實施例中，形式 XXI 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD

峰：約 3.9、約 6.5、約 10.3、約 13.2、約 14.2、約 17.5、約 19.4、約 20.7、約 22.6、約 24.2 及約 27.1 度 2-θ。

【0394】 在一些實施例中，形式 XXI 具有特徵峰實質上如圖 66 中所示之 XRPD 圖案。

【0395】 在一些實施例中，形式 XXI 展現在約 201℃及 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXI 展現在約 201℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXI 展現在約 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXI 具有實質上如圖 67 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

【0396】 在一些實施例中，形式 XXI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 10.3、約 14.2、約 20.7、約 22.6、約 24.2 及約 27.1 度 2-θ；且形式 XXI 展現在約 201℃及 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0397】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XXI 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 於二氯甲烷中之飽和溶液添加至甲苯中。

【0398】 在一些實施例中，形式 XXI 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XXII

【0399】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XXII 的化合物 1 之固體形式。

【0400】 在一些實施例中，形式 XXII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.1、約 11.4、約 12.1、約 14.3、約 17.5、約 18.5 及約 22.2 度 2-θ。

【0401】 在一些實施例中，形式 XXII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.1、約 11.4、約 12.1、約 14.3、約 17.5、約 18.5 及約 22.2 度 2-θ。

【0402】 在一些實施例中，形式 XXII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.1、約 11.4、約 12.1、約 14.3、約 17.5、約 18.5 及約 22.2 度 2-θ。

【0403】 在一些實施例中，形式 XXII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.1、約 11.4、約 12.1、約 13.3、約 14.3、約 15.8、約 17.5、約 18.0、約 18.5、約 19.2、約 19.8、約 22.2、約 25.3 及約 26.1 度 2-θ。

【0404】 在一些實施例中，形式 XXII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.1、約 11.4、約 12.1、約 13.3、約 14.3、約 15.8、約 17.5、約 18.0、約 18.5、約 19.2、約 19.8、約 22.2、約 25.3 及約 26.1 度 2-θ。

【0405】 在一些實施例中，形式 XXII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.1、約 11.4、約 12.1、約 13.3、約 14.3、約 15.8、約 17.5、約 18.0、約 18.5、約 19.2、約 19.8、約 22.2、約 25.3 及約 26.1 度 2-θ。

【0406】 在一些實施例中，形式 XXII 具有特徵峰實質上如圖 68 中所示之 XRPD 圖案。

【0407】 在一些實施例中，形式 XXII 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXII 具有實質上如圖 69 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

【0408】 在一些實施例中，形式 XXII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 10.1、約 11.4、約 12.1、約 14.3、約 17.5、約 18.5 及約 22.2 度 2-θ；且形式 XXII 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0409】　本文亦提供製備化合物 1 之形式 XXII 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 於二氯甲烷中之飽和溶液添加至甲醇中。

【0410】　在一些實施例中，形式 XXII 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XXIII

【0411】　本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XXIII 的化合物 1 之固體形式。

【0412】　在一些實施例中，形式 XXIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 12.0、約 12.7、約 21.0、約 24.9 及約 25.6 度 2-θ。

【0413】　在一些實施例中，形式 XXIII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 12.0、約 12.7、約 21.0、約 24.9 及約 25.6 度 2-θ。

【0414】　在一些實施例中，形式 XXIII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 12.0、約 12.7、約 21.0、約 24.9 及約 25.6 度 2-θ。

【0415】　在一些實施例中，形式 XXIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 12.0、約 12.7、約 13.2、約 14.3、約 18.9、約 19.6、約 21.0、約 24.9 及約 25.6 度 2-θ。

【0416】　在一些實施例中，形式 XXIII 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 12.0、約 12.7、約 13.2、約 14.3、約 18.9、約 19.6、約 21.0、約 24.9 及約 25.6 度 2-θ。

【0417】　在一些實施例中，形式 XXIII 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 12.0、約 12.7、約 13.2、約 14.3、約 18.9、約 19.6、約 21.0、約 24.9 及約 25.6 度 2-θ。

【0418】 在一些實施例中，形式 XXIII 具有特徵峰實質上如圖 70 中所示之 XRPD 圖案。

【0419】 在一些實施例中，形式 XXIII 展現在約 277°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXIII 具有實質上如圖 71 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXIII 具有實質上如圖 72 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0420】 在一些實施例中，形式 XXIII 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 12.0、約 12.7、約 21.0、約 24.9 及約 25.6 度 2-θ；且形式 XXIII 展現在約 277°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0421】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XXIII 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 於二氯甲烷中之 10 mL 飽和溶液冷卻至-20°C，且將溫度在-20°C 下保持 3 h。

【0422】 在一些實施例中，形式 XXIII 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XXIV

【0423】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XXIV 的化合物 1 之固體形式。

【0424】 在一些實施例中，形式 XXIV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.6、約 15.6、約 18.1、約 20.4、約 22.2、約 22.9、約 24.2 及約 25.5 度 2-θ。

【0425】 在一些實施例中，形式 XXIV 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 8.6、約 15.6、約 18.1、約 20.4、約 22.2、約 22.9、約 24.2 及約 25.5 度

2-θ。

【0426】 在一些實施例中，形式 XXIV 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 8.6、約 15.6、約 18.1、約 20.4、約 22.2、約 22.9、約 24.2 及約 25.5 度 2-θ。

【0427】 在一些實施例中，形式 XXIV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.6、約 9.7、約 13.8、約 15.6、約 17.4、約 18.1、約 19.4、約 20.4、約 22.2、約 22.9、約 24.2、約 25.5、約 26.0、約 27.5 及約 27.9 度 2-θ。

【0428】 在一些實施例中，形式 XXIV 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 8.6、約 9.7、約 13.8、約 15.6、約 17.4、約 18.1、約 19.4、約 20.4、約 22.2、約 22.9、約 24.2、約 25.5、約 26.0、約 27.5 及約 27.9 度 2-θ。

【0429】 在一些實施例中，形式 XXIV 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 8.6、約 9.7、約 13.8、約 15.6、約 17.4、約 18.1、約 19.4、約 20.4、約 22.2、約 22.9、約 24.2、約 25.5、約 26.0、約 27.5 及約 27.9 度 2-θ。

【0430】 在一些實施例中，形式 XXIV 具有特徵峰實質上如圖 73 中所示之 XRPD 圖案。

【0431】 在一些實施例中，形式 XXIV 展現在約 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXIV 具有實質上如圖 74 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXIV 具有實質上如圖 75 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0432】 在一些實施例中，形式 XXIV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 8.6、約 15.6、約 18.1、約 20.4、約 22.2、約 22.9、約 24.2 及約 25.5 度 2-θ；且形式 XXIV 展現在約 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0433】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XXIV 之方法，該等方法包括將化

合物 1，形式 I 於 DMF 中之飽和溶液在 5-50°C之間循環一段時間(例如至少三天或至少 72 小時)。

【0434】 在一些實施例中，形式 XXIV 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XXV

【0435】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XXV 的化合物 1 之固體形式。

【0436】 在一些實施例中，形式 XXV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 16.6、約 18.4、約 20.4、約 22.4、約 24.4、約 24.9 及約 29.9 度 2-θ。

【0437】 在一些實施例中，形式 XXV 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 16.6、約 18.4、約 20.4、約 22.4、約 24.4、約 24.9 及約 29.9 度 2-θ。

【0438】 在一些實施例中，形式 XXV 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 16.6、約 18.4、約 20.4、約 22.4、約 24.4、約 24.9 及約 29.9 度 2-θ。

【0439】 在一些實施例中，形式 XXV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 16.6、約 18.4、約 20.4、約 21.7、約 22.4、約 24.4、約 24.9、約 25.7、約 29.9、約 31.9、約 35.8 及約 38.9 度 2-θ。

【0440】 在一些實施例中，形式 XXV 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 16.6、約 18.4、約 20.4、約 21.7、約 22.4、約 24.4、約 24.9、約 25.7、約 29.9、約 31.9、約 35.8 及約 38.9 度 2-θ。

【0441】 在一些實施例中，形式 XXV 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 16.6、約 18.4、約 20.4、約 21.7、約 22.4、約 24.4、約 24.9、約 25.7、約 29.9、約 31.9、約 35.8 及約 38.9 度 2-θ。

【0442】 在一些實施例中，形式 XXV 具有特徵峰實質上如圖 76 中所示之 XRPD 圖案。

【0443】 在一些實施例中，形式 XXV 展現在約 113°C及 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXV 展現在約 113°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXV 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XXIV 具有實質上如圖 77 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

【0444】 在一些實施例中，形式 XXV 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 16.6、約 18.4、約 20.4、約 22.4、約 24.4、約 24.9 及約 29.9 度 2-θ；且形式 XXV 展現在約 113°C及 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。

【0445】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XXV 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 I 於 DMSO 中之飽和溶液在 5-50°C之間循環一段時間(例如至少三天或至少 72 小時)。

【0446】 在一些實施例中，形式 XXV 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

化合物 1 形式 XXVI

【0447】 本文提供一種具有以下描述於實例中之形式 XXVI 的化合物 1 之固體形式。

【0448】 在一些實施例中，形式 XXVI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.9、約 19.9 及約 26.1 度 2-θ。

【0449】 在一些實施例中，形式 XXVI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.9、約 19.9 及約 26.1 度 2-θ。

【0450】 在一些實施例中，形式 XXVI 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.9、約 19.9 及約 26.1 度 2-θ。

【0451】 在一些實施例中，形式 XXVI 具有選自以下之至少一個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 9.9、約 10.6、約 19.9、約 25.7、約 26.1 及約 27.4 度 2-θ。

【0452】 在一些實施例中，形式 XXVI 具有選自以下之至少兩個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 9.9、約 10.6、約 19.9、約 25.7、約 26.1 及約 27.4 度 2-θ。

【0453】 在一些實施例中，形式 XXVI 具有選自以下之至少三個特徵 XRPD 峰：約 6.8、約 9.4、約 9.9、約 10.6、約 19.9、約 25.7、約 26.1 及約 27.4 度 2-θ。

【0454】 在一些實施例中，形式 XXVI 具有特徵峰實質上如圖 78 中所示之 XRPD 圖案。

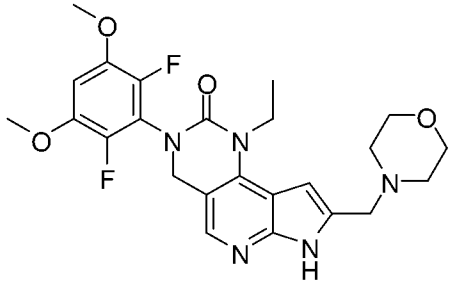
【0455】 本文亦提供製備化合物 1 之形式 XXVI 之方法，該等方法包括將化合物 1，形式 V 在真空下在 50℃下乾燥一段時間(例如 3 天)。

【0456】 在一些實施例中，形式 XXVI 可經分離具有至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%之純度。在一些實施例中，形式 I 可經分離具有大於約 99%之純度。

製備化合物 1 之方法

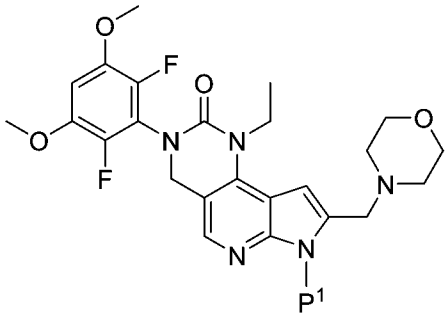
【0457】 本申請案進一步提供一種製備化合物 1 之方法，其中該方法可適合於按比例放大。製備化合物 1 之方法描述於美國專利第 9,611,267 號中，該專利之全文以引用之方式併入本文中。

【0458】 本發明提供一種製備具有下式之化合物 1：



化合物 1

或其鹽之方法，該方法包括 a)將具有下式之化合物 F8：



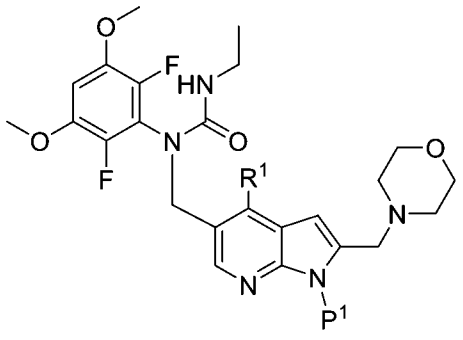
化合物 F8

或其鹽去保護，其中 P^1 為胺基保護基。在一些實施例中，P^1 為芳基磺醯基。在一些實施例中，P^1 為苯基磺醯基或甲苯磺醯基。

【0459】　在一些實施例中，步驟 a)中之去保護包括使化合物 F8 與適合之去保護劑反應。在一些實施例中，去保護包括用鹼處理。在一些實施例中，鹼為氫氧化鈉或氫氧化鉀。在一些實施例中，鹼為氫氧化鈉水溶液或氫氧化鉀水溶液。在一些實施例中，鹼水溶液為鹼之 1 M 溶液。在一些實施例中，去保護係在適合之溶劑中在 70-90°C (例如 80°C)之溫度下進行。在一些實施例中，適合之溶劑為 1,4-二噁烷。在一些實施例中，鹼相對於式 II 化合物以≥2、≥3 或≥4 莫耳當量存在。

【0460】　在一些實施例中，化合物 1 及化合物 F8 較佳呈其非鹽形式。

【0461】　在一些實施例中，化合物 F8 或其鹽係藉由如下方法製備，該方法包括 b)使具有下式之化合物 F7：



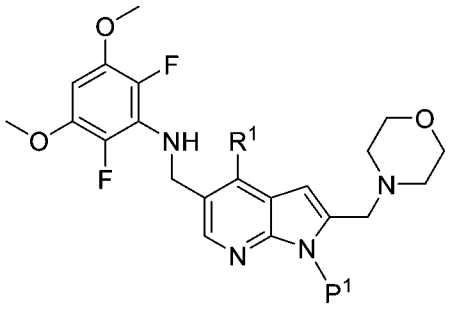
化合物 F7

或其鹽與鹼反應，其中 R^1 為 Cl、Br 或 I。

【0462】　在一些實施例中，化合物 F7 及化合物 F8 較佳呈其非鹽形式。

【0463】 在一些實施例中，步驟 b)中之鹼為六甲基二矽疊氮化鋰(「LHMDS」)、六甲基二矽疊氮化鈉(「NHMDS」)、六甲基二矽疊氮化鉀(「KHMDS」)或二異丙基胺基鋰(「LDA」)。在一些實施例中，化合物 F7 與鹼之反應係在 THF 中在周圍溫度下進行。

【0464】 在一些實施例中，化合物 F7 或其鹽係藉由如下方法製備，該方法包括 c)使具有下式之化合物 F6：



化合物 F6

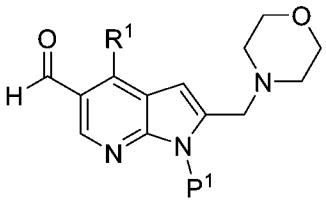
或其鹽與異氰酸乙酯反應。

【0465】 在一些實施例中，該方法進一步包括對化合物 F7 進行純化。在一些實施例中，純化包括在高溫下將化合物 F7 與第一有機溶劑混合以產生第一混合物；將第一混合物過濾以產生第一固體；將第一固體與水混合以產生第二混合物；將第二混合物過濾以產生第二固體；及將第二固體與第二有機溶劑混合。在某些實施例中，第一有機溶劑為乙腈且第二有機溶劑為庚烷。

【0466】 在一些實施例中，步驟 c)中之反應係在存在酸之情況下進行。在一些實施例中，酸為甲磺酸、甲苯磺酸或 HCl。

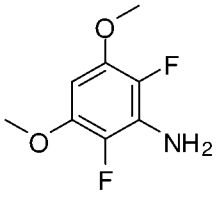
【0467】 在一些實施例中，化合物 F6 與異氰酸乙酯之反應係在乙腈中在周圍溫度下進行。

【0468】 在一些實施例中，化合物 F6 或其鹽係藉由如下方法製備，該方法包括 d)使具有下式之化合物 F4：



化合物 F4

或其鹽與具有下式之化合物 F5：



化合物 F5

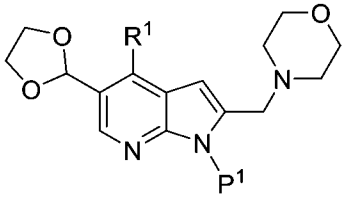
或其鹽在存在路易斯酸(Lewis acid)及還原劑之情況下反應，其中 P^1 為胺基保護基且 R^1 為 Cl、Br 或 I。

【0469】 在一些實施例中，化合物 F4 及化合物 F5 較佳呈其非鹽形式。

【0470】 在一些實施例中，步驟 d)中之路易斯酸為氯三甲基矽烷。在一些實施例中，還原劑為硼烷-THF 複合物(「BH_3-THF」)。

【0471】 在一些實施例中，化合物 F4 與化合物 F5 之反應係在 DMF 中在室溫下進行。

【0472】 在一些實施例中，化合物 F4 或其鹽係藉由如下方法製備，該方法包括 e)使具有下式之化合物 F3：



化合物 F3

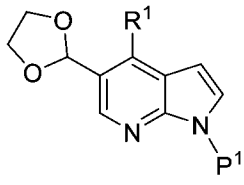
或其鹽與酸反應。在一些實施例中，P^1 為胺基保護基。在一些實施例中，R^1 為 Cl、Br 或 I。

【0473】 在一些實施例中，化合物 F3 及化合物 F4 較佳呈其非鹽形式。

【0474】 在一些實施例中，步驟 e)中之酸為酸水溶液。在一些實施例中，酸為 HCl 或硫酸。在一些實施例中，酸為 HCl 水溶液或硫酸水溶液。

【0475】　在一些實施例中，化合物 F3 之反應係在二氯甲烷中在室溫下進行。

【0476】　在一些實施例中，化合物 F3 或其鹽係藉由如下方法製備，該方法包括 f)使具有下式之化合物 F2：



化合物 F2

或其鹽與 N-甲醯基嗎啉在存在鹼之情況下反應以形成混合物；且使混合物與嗎啉及酸在存在還原劑之情況下接觸。

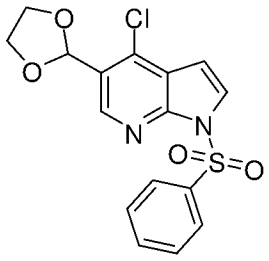
【0477】　在一些實施例中，化合物 F2 及化合物 F3 呈其非鹽形式。

【0478】　在一些實施例中，步驟 f)中之鹼為二異丙基胺基鋰或六甲基二矽疊氮化鋰。在一些實施例中，化合物 F2 與鹼之反應係在 THF 中在低溫下進行。在某些實施例中，溫度為≤-50℃、≤-60℃或≤-70℃。

【0479】　在一些實施例中，步驟 f)中之還原劑為三乙醯氧基硼氫化鈉、硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉。在一些實施例中，步驟 f)中之酸為乙酸。在一些實施例中，步驟 f)之中反應係在周圍溫度下進行。

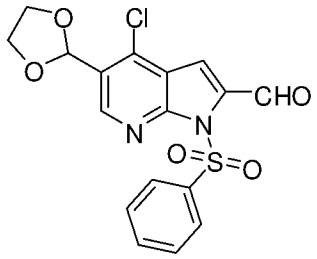
【0480】　本發明提供一種製備化合物 1 之方法，該方法包括：

a) 使具有下式之化合物 2：



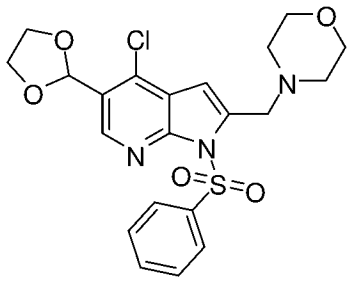
化合物 2

在存在鹼之情況下與 N-甲醯基嗎啉接觸，以形成具有下式之化合物 2a：



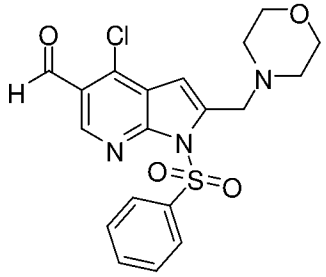
化合物 2a；

b) 使化合物 2a 與嗎啉在存在酸及還原劑之情況下反應，以形成具有下式之化合物 3：



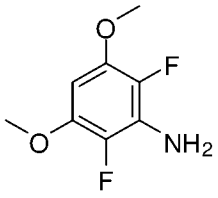
化合物 3；

c) 將化合物 3 轉化為具有下式之化合物 4：



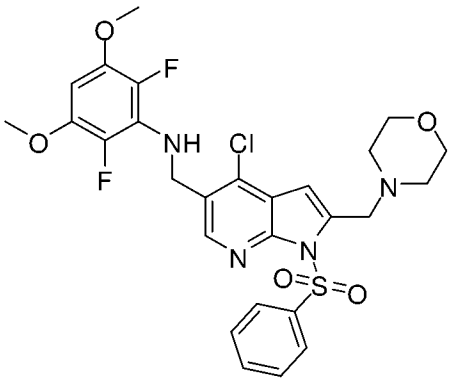
化合物 4；

d) 使化合物 4 與具有下式之化合物 5：



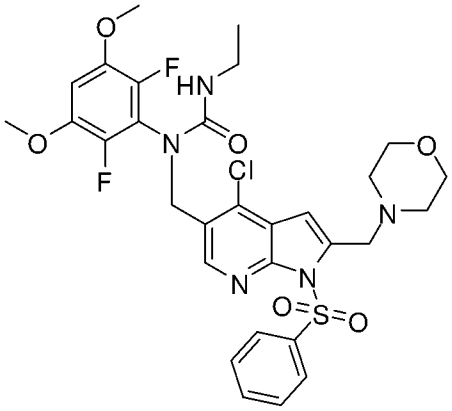
化合物 5

在存在路易斯酸及還原劑之情況下反應，以形成具有下式之化合物 6：



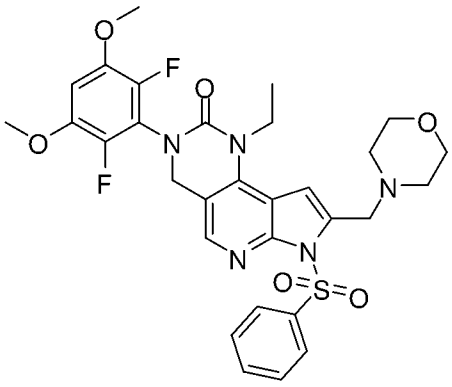
化合物 6；

e) 使化合物 6 與異氰酸乙酯反應，以形成具有下式之化合物 7：



化合物 7；

f) 使化合物 7 與鹼接觸，以形成具有下式之化合物 8：



化合物 8；

g) 使化合物 8 與鹼接觸以產生化合物 1 之形式 I。

【0481】　在一些實施例中，該方法進一步包括使化合物 1 在溶劑中再結晶以產生化合物 1 之形式 I。在一些實施例中，溶劑為二氯甲烷與甲基第三丁基醚之混合物。

【0482】　在一些實施例中，步驟 a)中之鹼為二異丙基胺基鋰。

【0483】　在一些實施例中，步驟 b)中之酸為乙酸。在一些實施例中，步驟 b)中之還原劑為三乙醯氧基硼氫化鈉。在一些實施例中，步驟 b)中之酸為乙酸且步驟 b)中之還原劑為三乙醯氧基硼氫化鈉。

【0484】　在一些實施例中，步驟 c)中之轉化係在存在鹽酸水溶液之情況下進行。

【0485】　在一些實施例中，步驟 d)中之路易斯酸為氯三甲基矽烷。在一些實

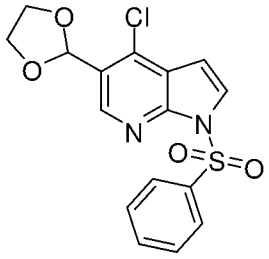
施例中，還原劑為 BH_3-THF。在一些實施例中，步驟 d)中之路易斯酸為氯三甲基矽烷且步驟 d)中之還原劑為 BH_3-THF。

【0486】 在一些實施例中，步驟 e)中之反應進一步包括將化合物 7 純化。

【0487】 在一些實施例中，步驟 f)中之鹼為六甲基二矽疊氮化鋰。

【0488】 在一些實施例中，步驟 g)中之鹼為 NaOH。

【0489】 本發明提供一種製備具有下式之化合物 2 之方法：



化合物 2

該方法包括：

a) 使 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶與氧化劑接觸，以形成 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物；

b) 使 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物與氯化劑反應，以形成 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

c) 使 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶與三異丙基矽基氯在存在鹼之情況下反應，以形成 4-氯-1-(三異丙基矽基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

d) 使 4-氯-1-(三異丙基矽基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶與 N,N-二甲基甲醯胺在存在鹼之情況下反應，以形成 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛；

e) 使 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛與苯磺醯氯在存在鹼之情況下反應，以形成 4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛；及

f) 使 4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛與乙二醇在存在酸之情況下反應，以產生化合物 2。

【0490】 在一些實施例中，步驟 a)中之氧化劑為間氯過氧苯甲酸或過氧化

氫。在一些實施例中，反應係在適合之溶劑中進行。在一些實施例中，反應係在二氯甲烷中進行。在一些實施例中，反應係在低溫下進行。在一些實施例中，反應係在-5-15℃之間或 0-10℃之間進行。

【0491】 在一些實施例中，步驟 b)中之氯化劑為甲磺醯氯、亞硫醯氯或 *N*-氯丁二醯亞胺。在一些實施例中，反應係在適合之溶劑中進行。在一些實施例中，反應係在 DMF 中進行。在一些實施例中，反應係在高溫下進行。在一些實施例中，反應係在≥70℃、≥80℃或≥90℃下進行。

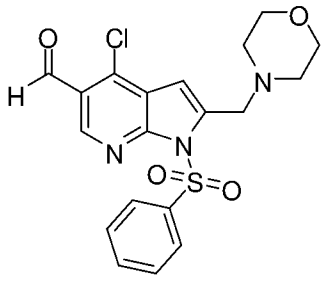
【0492】 在一些實施例中，步驟 c)中之鹼為氫化鈉。在一些實施例中，步驟 c)中之反應係在適合之溶劑中進行。在一些實施例中，步驟 c)中之反應係在 THF 中進行。在一些實施例中，步驟 c)中之反應係在周圍溫度下進行。在一些實施例中，步驟 c)中之反應係在≤30℃或≤25℃下進行。

【0493】 在一些實施例中，步驟 d)中之鹼為正丁基鋰、第二丁基鋰或第三丁基鋰。在一些實施例中，步驟 d)中之反應係在低溫下進行。在一些實施例中，步驟 d)中之反應係在≤30℃、≤20℃、≤10℃或≤5℃下進行。

【0494】 在一些實施例中，步驟 e)中之鹼為碳酸銫。在某些實施例中，步驟 e)中之反應係在適合之溶劑中進行。在某些實施例中，步驟 e)中之反應係在二甲基甲醯胺中進行。在一些實施例中，步驟 e)中之反應係在≤30℃、≤20℃、≤10℃或≤5℃之溫度下進行。在一些實施例中，步驟 e)中之反應係在適合之溶劑中在 0℃至周圍溫度之溫度範圍中進行。

【0495】 在一些實施例中，步驟 f)中之酸為對甲苯磺酸或 HCl。在一些實施例中，步驟 f)係在高溫下進行。在一些實施例中，步驟 f)係在回流下進行。

【0496】 本發明提供一種製備具有下式之化合物 4 之方法：



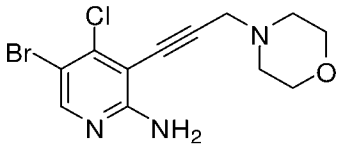
化合物 4

該方法包括：

a) 使 2-胺基-4-氯吡啶與溴化劑接觸，以形成 5-溴-4-氯吡啶-2-胺；

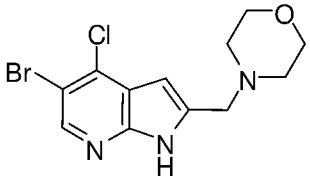
b) 使 5-溴-4-氯吡啶-2-胺與碘化劑接觸，以形成 5-溴-4-氯-3-碘吡啶-2-胺；

c) 使 5-溴-4-氯-3-碘吡啶-2-胺與 4-(丙-2-炔基)嗎啉在存在催化劑之情況下反應，以形成具有下式之化合物 9：



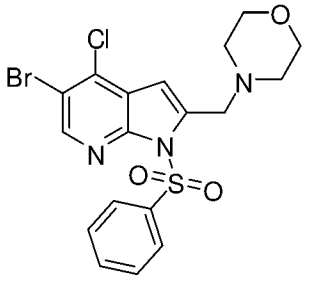
化合物 9；

d) 使化合物 9 與鹼反應，以形成具有下式之化合物 10：



化合物 10；

e) 使化合物 10 與苯磺醯氯在存在鹼之情況下反應，以形成具有下式之化合物 11：



化合物 11；

f) 使化合物 11 與烷基-鹵化鎂劑接觸以形成混合物且將 N,N-二甲基甲醯胺添加至混合物中，以產生化合物 4。

【0497】 在一些實施例中，步驟 a)中之溴化劑為 *N*-溴丁二醯亞胺。在一些實施例中，步驟 a)中之接觸係在適合之溶劑中進行。在一些實施例中，步驟 a)中之接觸係在乙腈中進行。在一些實施例中，步驟 a)中之接觸係在低溫下進行。

在一些實施例中，步驟 a)中之接觸係在≤20℃或≤15℃下進行。在一些實施例中，步驟 a)中之接觸係在 10-25℃之間或 15-20℃之間進行。

【0498】 在一些實施例中，步驟 b)中之碘化劑為碘。在一些實施例中，步驟 b)中之接觸係在存在一或多種酸之情況下進行。在一些實施例中，步驟 b)中之接觸係在存在硫酸及過碘酸之情況下進行。在一些實施例中，步驟 b)中之接觸係在高溫下進行。在一些實施例中，步驟 b)中之接觸係在 75-85℃或 77-83℃之間進行。

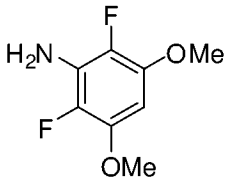
【0499】 在一些實施例中，步驟 c)中之催化劑為過渡金屬催化劑。在一些實施例中，步驟 c)中之催化劑包含 CuI 與 $Pd(PPh_3)_4$ 之組合。在一些實施例中，步驟 c)中之反應係在適合之溶劑中進行。在某些實施例中，步驟 c)中之反應係在甲苯中進行。在某些實施例中，步驟 c)中之反應係在高溫下進行。在某些實施例中，步驟 c 中之反應係在≥40℃、≥50℃或≥60℃下進行。

【0500】 在一些實施例中，步驟 d)中之鹼為 KO*t*Bu。在一些實施例中，步驟 d)中之反應係在適合之溶劑中進行。在一些實施例中，步驟 d)中之反應係在 THF 中進行。在某些實施例中，步驟 d)中之反應係在高溫下進行。在某些實施例中，步驟 d)中之反應係在 25-40℃之間或 30-35℃之間進行。

【0501】 在一些實施例中，步驟 e)中之鹼為 NaH。在一些實施例中，步驟 e)中之反應係在適合之溶劑中進行。在一些實施例中，步驟 e)中之反應係在 THF 中進行。在一些實施例中，步驟 e)中之反應係在-5-10℃或 0-5℃之間進行。

【0502】 在一些實施例中，步驟 e)中之烷基-鹵化鎂劑為異丙基氯化鎂。在一些實施例中，步驟 f)中之接觸係在適合之溶劑中進行。在一些實施例中，步驟 f)中之接觸係在 THF 中進行。在一些實施例中，步驟 f)中之接觸係在-15-5℃或-10-0℃之間進行。

【0503】　本發明提供一種製備具有下式之化合物 5 之方法：



化合物 5

該方法包括：

a) 使五氟苯甲酸與烷基醇在存在亞硫醯氯之情況下接觸，以形成五氟苯甲酸甲酯；

b) 使五氟苯甲酸酯與苯甲胺在存在鹼之情況下反應，以形成 4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯；

c) 使 4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯與甲醇鈉接觸以形成混合物，且將水添加至混合物中，以產生 4-(苯甲基胺基)-3,5-二氟-2,6-二甲氧基苯甲酸；

d) 加熱 4-(苯甲基胺基)-3,5-二氟-2,6-二甲氧基苯甲酸以產生 N-苯甲基-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺；及

e) 使 N-苯甲基-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺與甲酸銨在存在鈀/碳之情況下反應以形成化合物 5。

【0504】　在一些實施例中，步驟 a)中之烷基醇為甲醇。在某些實施例中，步驟 a)中之接觸係在高溫下進行。在一些實施例中，步驟 a)中之接觸係在回流下進行。

【0505】　在一些實施例中，步驟 b)中之鹼為三級胺。在一些實施例中，步驟 b)中之鹼為 *N,N*-二異丙基乙胺。在一些實施例中，步驟 b)中之反應係在適合之溶劑中進行。在一些實施例中，步驟 b)中之反應係在 *N*-甲基吡咯啶酮中進行。在一些實施例中，步驟 b)中之反應係在高溫下進行。在一些實施例中，步驟 b)中之反應係在≥55°C、≥60°C、≥65°C或≥70°C下進行。

【0506】　在一些實施例中，步驟 c)中之接觸係在適合之溶劑中進行。在一些

實施例中，步驟 c)中之接觸係在甲醇中進行。在一些實施例中，步驟 c)中之接觸係在高溫下進行。在一些實施例中，步驟 c)中之接觸係在 60-75℃或 76-70℃之間進行。

【0507】 在一些實施例中，步驟 d)中之加熱係在 65-95℃之間、70-90℃之間或 75-85℃之間進行。在一些實施例中，步驟 d)中之加熱係在純淨條件下進行。在一些實施例中，步驟 d)中之加熱係在沒有溶劑之情況下進行。

【0508】 在一些實施例中，步驟 e)中之反應係在適合之溶劑中進行。在一些實施例中，步驟 e)中之反應係在乙醇與乙酸之混合物中進行。在某些實施例中，步驟 e)中之反應係在乙醇與乙酸之 6:1 混合物中進行。在某些實施例中，步驟 e)中之反應係在高溫下進行。在某些實施例中，步驟 e)中之反應係在≥40℃、≥50℃或≥60℃下進行。

【0509】 本文所描述之方法可根據此項技術中已知之任何適合的方法加以監測。舉例而言，可藉由光譜手段，諸如核磁共振光譜法(例如 ^{1}H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如 UV-可見)或質譜法；或藉由層析法，諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法來監測產物形成。藉由反應獲得之化合物可藉由此項技術中已知之任何適合的方法進行純化。舉例而言，適合之吸附劑(例如矽膠、氧化鋁及類似物)上之層析(中壓)、HPLC 或製備型薄層層析；蒸餾；昇華、研磨或再結晶。一般而言，化合物之純度係藉由物理方法來測定，諸如量測熔點(在固體情況下)、獲得 NMR 譜或進行 HPLC 分離。若熔點降低，若 NMR 譜中不希望有之信號減少或若 HPLC 描記線中之無關峰被移除，則化合物可被認為已經純化。在一些實施例中，化合物為實質上純化的。

【0510】 化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。對保護及去保護之需要及對適當保護基之選擇可由熟習此項技術者容易地確定。保護基之化

學作用可見於例如 Wuts 及 Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, John Wiley & Sons: New York, 2006 中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。如本文所用，「胺基保護基」係指用於保護胺之任何保護基。示例性胺基保護基包括但不限於苯基磺醯基、苯甲氧基羰基(Cbz)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)、2-(三甲基矽基)乙氧基羰基(Teoc)、2-(4-三氟甲基苯基磺醯基)乙氧基羰基(Tsc)、第三丁氧基羰基(BOC)、1-金剛烷氧基羰基(Adoc)、2-金剛烷基羰基(2-Adoc)、2,4-二甲基戊-3-基氧基羰基(Doc)、環己基氧基羰基(Hoc)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧基羰基(TcBOC)、乙烯基、2-氯乙基、2-苯基磺醯基乙基、烯丙基、苯甲基、2-硝基苯甲基、4-硝基苯甲基、二苯基-4-吡啶基甲基、N',N'-二甲基肼基、甲氧基甲基、第三丁氧基甲基(Bum)、苯甲基氧基甲基(BOM)或 2-四氫哌喃基(THP)、三(C_{1-4}烷基)矽基(例如三(異丙基)矽基)、1,1-二乙氧基甲基或 N-特戊醯氧基甲基(POM)。

【0511】 本文所描述之方法的反應可在適當之溫度下進行，該等適當之溫度可由熟練技工容易地確定。反應溫度將取決於例如試劑及溶劑(若存在)之熔點及沸點；反應之熱力學(例如劇烈放熱反應可能需要在低溫下進行)；及反應之動力學(例如高活化能障壁可能需要高溫)。

【0512】 在一些實施例中，將如本文所描述之溶液濃縮係指藉由使溶劑蒸發、藉由加熱溶液、藉由使溶液經受減壓或其任何組合使溶液之體積減小。

【0513】 如本文所用，片語「過渡金屬催化劑」係指金屬催化劑，其中金屬為週期表中適合於催化碳-碳偶合反應之第 VIII 族元素(例如鈀或鎳催化劑)。示例性過渡金屬催化劑包括但不限於 $PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、二氯(雙{二-第三丁基[4-(二甲基胺基)苯基]-正膦基})鈀(Pd-132)、$NiCl_2$(dppf)及 $NiCl_2$(dppp)，其中(dppf)係指 1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵且(dppp)係指 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷。

【0514】 示例性鈀催化劑包括但不限於 $PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、二氯(雙{二-第三丁基[4-(二甲基胺基)苯基]-正膦基})鈀(Pd-132)、鈀/碳、$PdCl_2$、$Pd(OAc)_2$、$PdCl_2(MeCN)_2$、三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) ($Pd_2(dba)_3$、4-(二-第三丁基膦基)-*N*,*N*-二甲苯胺-二氯鈀(2:1)、Pd(dppf)Cl_2 (例如 Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2)及肆(三(鄰甲苯基)膦)鈀(0)。

【0515】 在一些實施例中，如本文所描述之反溶劑係指如下溶劑，在該溶劑中化合物 1 相對於溶液中之另一溶劑或溶劑混合物為較不可溶的。舉例而言，反溶劑可包括但不限於苯、環己烷、戊烷、己烷、庚烷(例如正庚烷)、甲苯、環庚烷、甲基環己烷、庚烷、乙基苯、間二甲苯、鄰二甲苯或對二甲苯、辛烷、二氫茚、壬烷或萘。

【0516】 本文所描述之方法的反應可在適合之溶劑中進行，該等適合之溶劑可由熟習有機合成技術者容易地選擇。適合之溶劑在進行反應之溫度(例如可在溶劑之冷凍溫度至溶劑之沸騰溫度範圍內的溫度)下可實質上與起始物質(反應物)、中間物或產物不具反應性。給定反應可在一種溶劑或超過一種溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，可選擇適合用於特定反應步驟之溶劑。在一些實施例中，諸如當試劑中之至少一者為液體或氣體時，反應可在不存在溶劑之情況下進行。

【0517】 適合之溶劑可包括鹵化溶劑，諸如四氯化碳、溴二氯甲烷、二溴氯甲烷、溴仿、氯仿、溴氯甲烷、二溴甲烷、丁基氯、二氯甲烷(氯化甲烷)、四氯乙烯、三氯乙烯、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1-二氯乙烷、2-氯丙烷、α,α,α-三氟甲苯、1,2-二氯乙烷、1,2-二溴乙烷、六氟苯、1,2,4-三氯苯、1,2-二氯苯、氯苯、氟苯、其混合物及類似物。

【0518】 適合之醚溶劑包括：二甲氧基甲烷、四氫呋喃、1,3-二噁烷、1,4-二

噁烷、呋喃、四氫呋喃(THF)、二乙基醚、乙二醇二甲基醚、乙二醇二乙基醚、二乙二醇二甲基醚(二甘醇二甲基醚)、二乙二醇二乙基醚、三乙二醇二甲基醚、苯甲基醚、第三丁基甲基醚、其混合物及類似物。

【0519】 適合之質子溶劑可包括例如但不限於水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-戊醇、2-戊醇或 3-戊醇、新戊醇、第三戊醇、二乙二醇單甲基醚、二乙二醇單乙基醚、環己醇、苯甲醇、苯酚或甘油。

【0520】 適合之非質子溶劑可包括例如但不限於 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑啶酮(DMI)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)、甲醯胺、N-甲基乙醯胺、N-甲基甲醯胺、乙腈、二甲亞碸、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、環丁碸、N,N-二甲基丙醯胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯或六甲基磷醯胺。

【0521】 適合之烴溶劑包括苯、環己烷、戊烷、己烷、甲苯、環庚烷、甲基環己烷、庚烷、乙基苯、間二甲苯、鄰二甲苯或對二甲苯、辛烷、二氫茚、壬烷或萘。

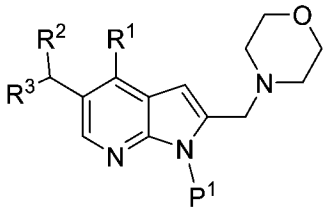
【0522】 本文所描述之方法的反應可在空氣中或在惰性氣氛下進行。典型地，含有與空氣實質上具反應性之試劑或產物的反應可使用熟練技工熟知之空氣敏感性合成技術來進行。

【0523】 如本文所用之表述「周圍溫度」及「室溫」為此項技術中所理解的，且通常指大致為進行反應之房間的溫度的溫度(例如反應溫度)，例如約 20°C至約 30°C之溫度。如本文所用之術語「高溫」為此項技術中所理解的，且通常指

超過室溫之溫度(例如反應溫度)，例如超過 30℃。

化合物

【0524】　本文提供一種式 F1 化合物：



F1

其中：

P^1 為胺基保護基；

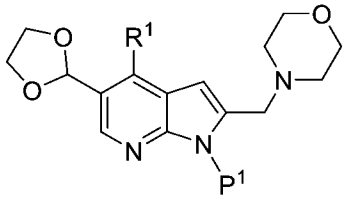
R^1 為 Cl、Br 或 I；

R^2 及 R^3 各自獨立地為 $C_{1\text{-}6}$ 烷氧基；或

R^2 及 R^3 與其連接之碳原子一起形成 1,3-二氧雜環戊-2-基或 1,3-二氧雜環己-2-基；或

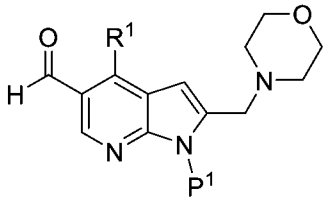
R^2 及 R^3 一起形成側氧基。

【0525】　在一些實施例中，式 F1 化合物具有式 F3：



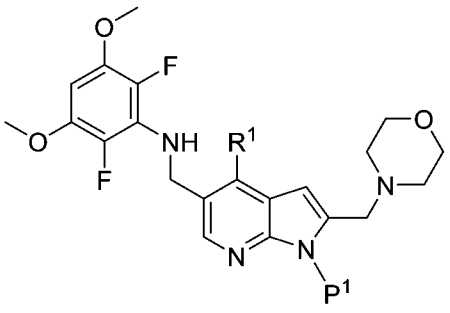
F3。

【0526】　在一些實施例中，式 F1 化合物具有式 F4：



F4。

【0527】　在一些實施例中，本文提供一種具有式 F6 之化合物：



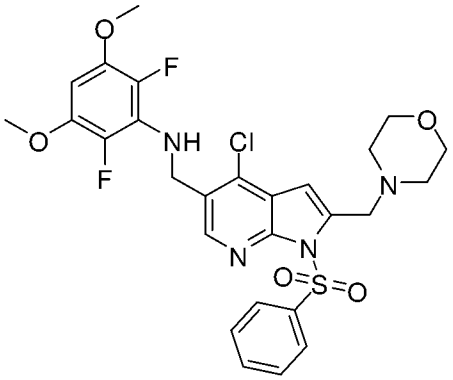
F6。

其中：

P^1 為胺基保護基；

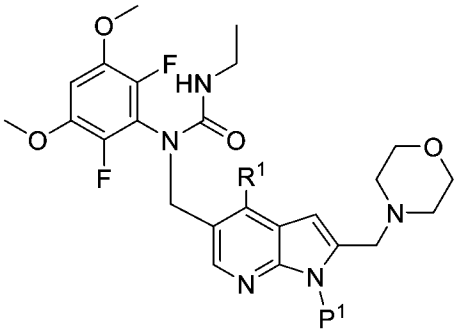
R^1 為 Cl、Br 或 I。

【0528】 在一些實施例中，具有式 F6 之化合物為化合物 6：



化合物 6。

【0529】 本文提供一種具有式 F7 之化合物：



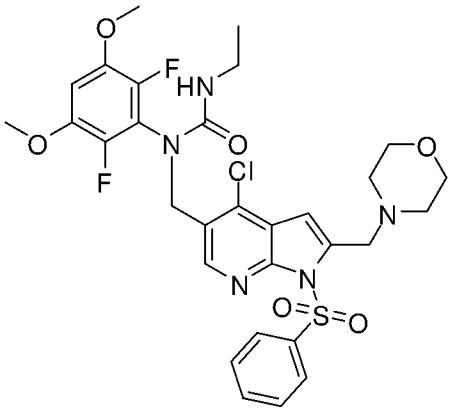
F7

其中：

P^1 為胺基保護基；

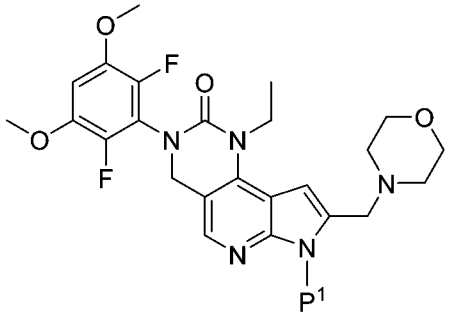
R^1 為 Cl、Br 或 I。

【0530】 在一些實施例中，具有 F7 之化合物為化合物 7：



化合物 7。

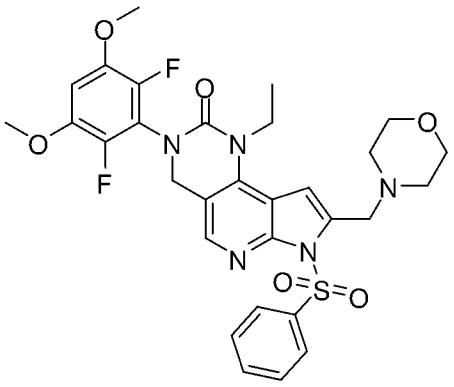
【0531】 在一些實施例中，本文提供一種式 F8 化合物：



F8

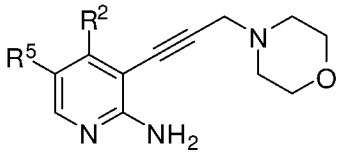
其中 P^1 為胺基保護基。

【0532】 在一些實施例中，式 F8 化合物為化合物 8：



化合物 8。

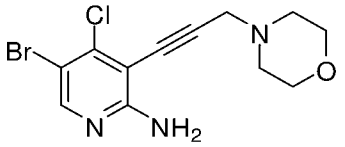
【0533】 在一些實施例中，本文提供一種式 F9 化合物：



F9

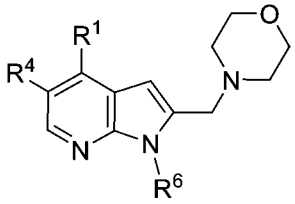
其中 R^2 及 R^5 各自獨立地為 Br、Cl 或 I。

【0534】 在一些實施例中，式 F9 化合物為化合物 9：



化合物 9。

【0535】 在一些實施例中，本文提供一種式 F10 化合物：

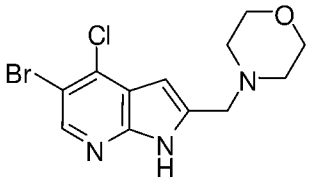


F10

其中 R^1 及 R^4 各自獨立地為 Br、Cl 或 I；且

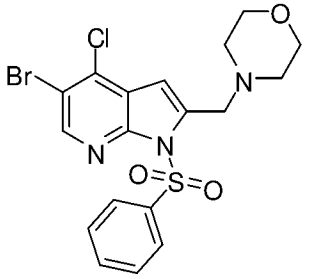
R^6 為 H 或苯磺醯基。

【0536】 在一些實施例中，具有式 F10 之化合物為化合物 10：



化合物 10。

【0537】 在一些實施例中，具有式 F10 之化合物為化合物 11：



化合物 11。

使用方法

【0538】 如本文所描述之化合物 1 或其固體形式可抑制 FGFR 酶之活性。舉例而言，化合物 1 可用於藉由向需要抑制 FGFR 酶之細胞、個體或患者投與抑制量之化合物 1 來抑制該細胞或個體或患者中之該酶的活性。

【0539】 作為 FGFR 抑制劑，化合物 1 適用於治療與 FGFR 酶或 FGFR 配位體之異常表現或活性相關之各種疾病。抑制 FGFR 之化合物將適用於提供特定而言藉由抑制血管生成在腫瘤中阻止生長或誘導凋亡的手段。因此，預期化合物 1 將證實適用於治療或預防增生性病症，諸如癌症。特定而言，具有受體酪

胺酸激酶之活化突變體或受體酪胺酸激酶上調之腫瘤可對該等抑制劑特別敏感。

【0540】 在某些實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者的 FGFR 介導之病症的方法，該方法包括向該患者投與化合物 1 或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

【0541】 舉例而言，化合物 1 或其固體形式適用於治療癌症。示例性癌症包括膀胱癌、乳癌(例如激素 R 陽性、三陰性)、子宮頸癌、結腸直腸癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、子宮內膜癌、胃癌(例如胃腸道間質瘤)、頭頸癌(例如喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌及口癌、鱗狀頭頸癌)、腎癌(例如腎細胞癌瘤、尿路上皮癌瘤、肉瘤、威爾姆氏瘤(Wilms tumor))、肝癌(例如肝細胞癌瘤、膽管細胞癌瘤、肝血管肉瘤、肝母細胞瘤)、肺癌(例如腺癌瘤、小細胞肺癌及非小細胞肺癌瘤、小細胞性及非小細胞性癌瘤、支氣管癌瘤、支氣管腺瘤、胸膜肺母細胞瘤)、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、子宮癌、外陰癌、食管癌、膽囊癌、胰腺癌(例如外分泌胰腺癌瘤)、胃癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、神經內分泌癌(例如嗜鉻細胞瘤、默克細胞癌(Merkel cell cancer)、神經內分泌癌瘤)、皮膚癌(例如鱗狀細胞癌瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、默克細胞皮膚癌)及腦癌(例如星形細胞瘤、神經管母細胞瘤、室管膜瘤、神經外胚層腫瘤、松果體腫瘤)。

【0542】 其他示例性癌症包括造血系統惡性腫瘤，諸如白血病或淋巴瘤、多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、B 細胞淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性贅瘤(例如 8p11 骨髓增生性症候群、真性紅細胞增多症、自發性血小板增多及原發性骨髓纖維化)、脊髓發育異常症候群、慢性嗜伊紅球性白血病、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、毛細胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤、急性淋巴母細胞

性淋巴瘤、AIDS 相關淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。

【0543】 在某些實施例中，本文提供一種治療有需要之患者之脊髓/淋巴贅瘤的方法。在某些實施例中，脊髓/淋巴贅瘤為 8p11 骨髓增生性症候群。如本文所用，術語「8p11 骨髓增生性症候群」(EMS)意指與嗜伊紅性血球增多及 FGFR1 異常相關之脊髓/淋巴贅瘤或具有 FGFR1 重排之脊髓/淋巴贅瘤(MLN)。八 P 十一骨髓增生性症候群綜述於 Jackson, Courtney C.等人 *Human Pathology*, 2010, *41*, 461-476 中。EMS 之確定特徵為存在涉及定位於染色體 8p11 基因座之 FGFR1 基因的轉位，且已在 EMS 中鑑定出至少 10 處其他轉位及 1 處插入，每一者均破壞 FGFR1 且與各種配偶體形成新穎融合基因。參見 Jackson, Courtney C.等人 *Human Pathology*, 2010, *41*, 461-476。

【0544】 在一些實施例中，脊髓/淋巴贅瘤之特徵為 FGF/FGFR 基因改變。在某些實施例中，脊髓/淋巴贅瘤展現 FGFR1 融合。FGFR1 融合可為轉位、中間缺失或染色體倒位。在一些實施例中，FGFR1 融合為 FGFR1 轉位。在某些實施例中，脊髓/淋巴贅瘤展現 8p11 轉位。在某些實施例中，8p11 轉位與 FGFR1 之活化相關。在一些實施例中，脊髓/淋巴贅瘤展現不為 FGFR1 轉位之 FGF/FGFR 改變。在某些實施例中，患者對脊髓/淋巴贅瘤(例如 8p11 骨髓增生性症候群)至少一次先前治療已失敗。在一些實施例中，先前治療為手術或放射療法。在一些實施例中，患者具有肝炎史。在一些實施例中，肝炎為慢性 B 型肝炎或 C 型肝炎。在一些實施例中，患者不具有肝炎史。

【0545】 在某些實施例中，本文提供一種治療癌症之方法，該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之化合物 1 或其固體形式。在某些實施例中，癌症係選自膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、小腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、子宮癌、外陰癌、

食管癌、膽囊癌、胰腺癌、甲狀腺癌、皮膚癌、腦癌、白血病、多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、B 細胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、骨髓增生性贅瘤、慢性骨髓性淋巴瘤、急性淋巴母細胞性淋巴瘤、T 淋巴母細胞性淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、膠質母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肉瘤、淋巴肉瘤及骨肉瘤。

【0546】 在某些實施例中，癌症為膀胱癌(例如尿路上皮癌瘤、鱗狀細胞癌瘤、腺癌瘤)。

【0547】 在某些實施例中，肝癌為膽管細胞癌瘤(例如肝內、肝門部或肝門周、遠端肝外)。如本文所用，膽管細胞癌瘤與膽管癌瘤或膽管癌相同。在某些實施例中，膽管癌瘤為晚期或轉移性膽管癌瘤。在某些實施例中，膽管癌瘤為手術不可切除之膽管癌瘤。在某些實施例中，膽管癌瘤為肝內膽管癌瘤。在某些實施例中，膽管癌瘤為肝外膽管癌瘤。在某些實施例中，膽管癌瘤展現 FGFR2 酪胺酸激酶融合，其確定如 Arai, Yasuhito 等人 *Hepatology*, 2014, *59*, 1427-1434 中所描述之某一分子亞型。在一些實施例中，膽管癌瘤之特徵為 FGF/FGFR 基因改變之腫瘤。在一些實施例中，腫瘤展現 FGFR2 融合。FGFR2 融合可為轉位、中間缺失或染色體倒位。在一些實施例中，FGFR2 融合為 FGFR2 轉位。FGFR2 轉位可選自包括但不限於以下之群：FGFR2-BICC1、FGFR2-AHCYL1、FGFR2-MACF1、FGFR2 內含子 17 重排。在一些實施例中，腫瘤展現不為 FGFR2 轉位之 FGF/FGFR 改變。在一些實施例中，膽管癌瘤不展現 FGF/FGFR 基因改變之腫瘤。

【0548】 用化合物 1 或其固體形式可治療之其他癌症包括眼部腫瘤、膠質母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肉瘤、淋巴肉瘤、平滑肌肉瘤、尿路上皮癌瘤(例如輸尿

管、尿道、膀胱、臍尿管)及骨肉瘤。

【0549】 化合物 1 或其固體形式亦可適用於抑制腫瘤轉移。

【0550】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物 1 或固體形式可用於治療阿茨海默氏病(Alzheimer's disease)、HIV 或結核病。

【0551】 除致癌贅瘤之外，本發明之化合物可適用於治療骨骼及軟骨細胞病症，包括但不限於軟骨發育不全、軟骨生成減退、侏儒症、致死性發育不良(TD)(臨床形式 TD I 及 TD II)、亞伯氏症候群(Apert syndrome)、克魯松氏症候群(Crouzon syndrome)、傑克遜-韋斯症候群(Jackson-Weiss syndrome)、比爾-史蒂文森皮膚迴旋症候群(Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome)、普法伊弗症候群(Pfeiffer syndrome)及顱縫早閉症候群。

【0552】 本文所提供之化合物可進一步適用於治療纖維化疾病，諸如其中疾病症狀或病症之特徵為纖維化。示例性纖維化疾病包括肝硬化、腎小球性腎炎、肺纖維化、全身性纖維化、類風濕性關節炎及傷口癒合。

【0553】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可用於治療低磷酸鹽血症病症，諸如 X 連鎖低磷酸鹽血性佝僂病、體染色體隱性低磷酸鹽血性佝僂病及體染色體顯性低磷酸鹽血性佝僂病或腫瘤誘導之軟骨病。

【0554】 在一些實施例中，本文提供一種增加患者之存活時間或無進展存活時間之方法，該方法包括向患者投與本文所提供之化合物。在一些實施例中，患者患有癌症。在一些實施例中，患者患有本文所描述之疾病或病症。在一些實施例中，患者患有膽管癌瘤。在一些實施例中，本文提供一種增加患有膽管癌瘤之患者的存活時間或無進展存活時間之方法，其中膽管癌瘤之特徵為 FGFR2 融合，該方法包括向患者投與本文所提供之化合物。如本文所用，無進展存活時間係指在治療實體腫瘤期間及之後患者在患有疾病但疾病不變得更糟

之情況下生活之時間長度。無進展存活時間可指自第一次投與化合物至較早死亡或疾病進展之時間長度。疾病之進展可藉由 RECIST 1.1 版(實體腫瘤反應評估準則)加以確定，如由獨立中央放射審查委員會(independent centralized radiological review committee)所評價。在一些實施例中，投與化合物產生之無進展存活時間為大於約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 12 個月、約 16 個月或約 24 個月。在一些實施例中，投與化合物產生之無進展存活時間為至少約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 8 個月、約 9 個月或約 12 個月；且小於約 24 個月、約 16 個月、約 12 個月、約 9 個月、約 8 個月、約 6 個月、約 5 個月、約 4 個月、約 3 個月或約 2 個月。在一些實施例中，投與化合物使得無進展存活時間增加至少約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 8 個月、約 9 個月或約 12 個月；且小於約 24 個月、約 16 個月、約 12 個月、約 9 個月、約 8 個月、約 6 個月、約 5 個月、約 4 個月、約 3 個月或約 2 個月。

【0555】　如本文所用，術語「細胞」意指活體外、離體或活體內之細胞。在一些實施例中，離體細胞可為自諸如哺乳動物之有機體切除的組織樣品之一部分。在一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。在一些實施例中，活體內細胞為在諸如哺乳動物之有機體中活著的細胞。

【0556】　如本文所用，術語「接觸」係指在活體外系統或活體內系統中將所指示之部分彙集在一起。舉例而言，使 FGFR 酶與本文所描述之化合物(例如化合物 1)「接觸」包括向具有 FGFR 之個體或患者(諸如人類)投與本文所描述之化合物，以及例如將本文所描述之化合物(例如化合物 1)引入含有含 FGFR 酶之細胞或純化製劑的樣品中。

【0557】　如本文所用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，

包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0558】　如本文所用，片語「治療有效量」係指活性化合物或藥劑在組織、系統、動物、個體或人類中引發研究者、獸醫、醫生或其他臨床醫師所尋求之生物或醫學反應的量，諸如如本文所揭示之固體形式或其鹽中之任一者的量。任何個別情況下之適當「有效」量均可使用熟習此項技術者已知之技術來確定。

【0559】　片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範圍內適合於與人類及動物之組織接觸而不會有過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症且符合合理效益/風險比之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0560】　如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑或賦形劑」係指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填料、稀釋劑、溶劑或囊封材料。賦形劑或載體通常為安全的、無毒的且既不在生物學上不希望亦不以其他方式不希望，且包括獸醫學用途以及人類醫藥用途可接受之賦形劑或載體。在一個實施例中，各組分如本文所規定為「醫藥學上可接受的」。參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 第 21 版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients,*第 *6* 版; Rowe 等人編；The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；*Handbook of Pharmaceutical Additives,* 第 *3* 版; Ash 及 Ash 編; Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation,* 第 *2* 版; Gibson 編; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009。

【0561】　如本文所用，術語「治療(treating/treatment)」係指抑制疾病；例如抑制經歷或展現疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即

阻止病變及/或症狀之進一步發展)，或改善疾病；例如改善經歷或展現疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即使病變及/或症狀逆轉)，諸如降低疾病之嚴重程度。

【0562】 應瞭解，本發明為清楚起見中在單獨實施例背景中所描述之某些特徵亦可以組合形式提供於單個實施例中(同時該等實施例旨在為組合的，如同以多個獨立形式撰寫一般)。反過來，本發明為簡便起見在單一實施例背景中所描述之各個特徵亦可單獨或以任何適合之子組合形式提供。

組合療法

【0563】 可將一或多種其他藥劑或治療方法(諸如抗病毒劑、化學治療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、放射、抗腫瘤及抗病毒疫苗、細胞因子療法(例如 IL2、GM-CSF 等)及/或酪胺酸激酶抑制劑)與化合物 1 組合用於治療 FGFR 相關之疾病、病症或病狀，或如本文所描述之疾病或病狀。該等藥劑可與本發明化合物組合於單一劑型中，或該等藥劑可作為單獨劑型同時或依序投與。

【0564】 如本文所描述之化合物 1 或其固體形式可與一或多種其他激酶抑制劑組合用於治療受多個信號傳導路徑影響之疾病，諸如癌症。舉例而言，組合可包括以下激酶之一或多種抑制劑以治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF-βR、Pim、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。另外，如本文所描述之 FGFR 抑制劑之固體形式可與同 PIK3/Akt/mTOR 信號傳導路徑相關的激酶(諸如

PI3K、Akt (包括 Akt1、Akt2 及 Akt3)及 mTOR 激酶)之抑制劑組合。

【0565】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物 1 或其固體形式可與諸如以下之酶或蛋白質受體之一或多種抑制劑組合使用以治療疾病及病症：HPK1、SBLB、TUT4、A2A/A2B、CD47、CDK2、STING、ALK2、LIN28、ADAR1、MAT2a、RIOK1、HDAC8、WDR5、SMARCA2 及 DCLK1。示例性疾病及病症包括癌症、感染、炎症及神經退行性病症。

【0566】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物 1 或其固體形式可與靶向表觀遺傳調控因子之治療劑組合使用。表觀遺傳調控因子之實例包括溴結構域抑制劑、組蛋白離胺酸甲基轉移酶、組蛋白精胺酸甲基轉移酶、組蛋白去甲基酶、組蛋白去乙醯酶、組蛋白乙醯酶及 DNA 甲基轉移酶。組蛋白去乙醯酶抑制劑包括例如伏立諾他(vorinostat)。

【0567】 對於治療癌症及其他增生性疾病，如本文所描述之化合物 1 或其固體形式可與靶向型療法組合使用，該等靶標型療法包括 JAK 激酶抑制劑(魯索替尼(Ruxolitinib)、其他 JAK1/2 及 JAK1 選擇性抑制劑、巴瑞替尼(baricitinib)或 INCB39110)、Pim 激酶抑制劑(例如 INCB53914)、PI3 激酶抑制劑(包括 PI3K-δ 選擇性抑制劑及廣譜 PI3K 抑制劑，例如 INCB50465 及 INCB54707)、PI3K-γ 抑制劑(諸如 PI3K-γ 選擇性抑制劑)、MEK 抑制劑、CSF1R 抑制劑、TAM 受體酪胺酸激酶抑制劑(Tyro-3、Axl 及 Mer；例如 INCB81776)、血管生成抑制劑、白介素受體抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、BRAF 抑制劑、mTOR 抑制劑、蛋白酶體抑制劑(硼替佐米(Bortezomib)、卡非佐米(Carfilzomib))、HDAC 抑制劑(帕比司他(panobinostat)、伏立諾他)、DNA 甲基轉移酶抑制劑、地塞米松(dexamethasone)、溴及額外末端家族成員抑制劑(例如溴結構域抑制劑或 BET 抑制劑，諸如 INCB54329 或 INCB57643)、LSD1 抑制劑(例如 INCB59872 或

INCB60003)、精胺酸酶抑制劑(例如 INCB1158)、吲哚胺 2,3-二氧酶抑制劑(例如艾卡哚司他(epacadostat)、NLG919 或 BMS-986205)及 PARP 抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib)或蘆卡帕尼(rucaparib))。

【0568】 對於治療癌症及其他增生性疾病，如本文所描述之化合物 1 或其固體形式可與化學治療劑、核受體之促效劑或拮抗劑或其他抗增生劑組合使用。化合物 1 或其固體形式亦可與醫學療法組合使用，諸如手術或放射療法，例如 γ-放射、中子束放射療法、電子束放射療法、質子療法、近程放射療法及全身性放射性同位素。適合之化學治療劑的實例包括以下中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿利維甲酸(alitretinoin)、別嘌呤醇、六甲蜜胺、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化砷、天冬醯胺酶、阿紮胞苷、巴瑞替尼、苯達莫司汀(bendamustine)、貝伐單抗(bevacizumab)、蓓薩羅丁(bexarotene)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezombi/bortezomib)、靜脈用白消安(busulfan intravenous)、口服白消安、卡普睾酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔單抗(cetuximab)、氮芥苯丁酸、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素(dactinomycin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-白喉毒素連接物(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、屈他雄酮丙酸鹽(dromostanolone propionate)、依庫珠單抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷磷酸鹽(etoposide phosphate)、依託泊苷、依西美坦(exemestane)、枸櫞酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟

達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、戈舍瑞林乙酸鹽(goserelin acetate)、組胺瑞林乙酸鹽(histrelin acetate)、替坦異貝莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺、伊馬替尼甲磺酸鹽(imatinib mesylate)、干擾素 α 2a、伊立替康(irinotecan)、拉帕替尼二甲苯磺酸鹽(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、亞葉酸、亮丙瑞林乙酸鹽(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲基二乙胺(meclorethamine)、甲地孕酮乙酸鹽、美法侖(melphalan)、巰基嘌呤、胺甲喋呤、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、諾龍苯丙酸鹽(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、尼拉帕尼(niraparib)、諾非單抗(nofetumomab)、奧拉帕尼、奧沙利鉑(oxaliplatin)、帕西他賽(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕比司他、帕尼單抗(panitumumab)、培門冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他汀(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗(rituximab)、蘆卡帕尼、魯索替尼、索拉非尼(sorafenib)、鏈佐星(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、舒尼替尼順丁烯二酸鹽、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾內酯、沙利度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他、維利帕尼(veliparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

【0569】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物 1 或其固體形式可與免疫檢查點抑制劑組合使用。示例性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如以下之免疫檢查點分子的抑制劑：CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ、PI3K γ、TAM、精胺酸酶、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3 (例如 INCAGN2385)、TIM3 (例如 INCB2390)、VISTA、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自以下之刺激性檢查點分子：CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40 (例如 INCAGN1949)、GITR (例如 INCAGN1876)及 CD137。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自以下之抑制性檢查點分子：A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3 及 VISTA。在一些實施例中，本文所提供之化合物可與一或多種選自以下之藥劑組合使用：KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGFR β 抑制劑。

【0570】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0571】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為小分子 PD-L1 抑制劑。在一些實施例中，在美國專利公開案第 US 20170107216 號、第 US 20170145025 號、第 US 20170174671 號、第 US 20170174679 號、第 US 20170320875 號、第 US 20170342060 號、第 US 20170362253 號及第 US 20180016260 號中所描述之 PD-L1 分析中小分子 PD-L1 抑制劑具有小於 1 μM、小於 100 nM、小於 10 nM 或小於 1 nM 之 IC50，該等公開案中之每一者出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

【0572】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-1 之抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為 MGA012、納武單抗

(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab) (亦稱為 MK-3475)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、伊匹單抗(ipilumimab)或 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為納武單抗或派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體為納武單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體為派姆單抗。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為 MGA012。在一些實施例中，抗 PD1 抗體為 SHR-1210。其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如 4-1BB (例如烏瑞魯單抗(urelumab)、烏托米單抗(utomilumab)。

【0573】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 MPDL3280A 或 MEDI4736。在一些實施例中，PD-L1 抑制劑為 INCB086550。

【0574】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CTLA-4 之抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體為伊匹單抗。

【0575】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 LAG3 之抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體為 BMS-986016 或 LAG525。

【0576】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 GITR 之抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，抗 GITR 抗體為 TRX518 或 MK-4166。

【0577】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 OX40 之抑制劑，例如抗 OX40 抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體為 MEDI0562。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白為 MEDI6383。

【0578】 在一些實施例中，如本文所描述之化合物 1 之鹽可與用於治療諸如癌症之疾病的一或多種藥劑組合使用。在一些實施例中，該藥劑為烷基化劑、

蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括環磷醯胺(CY)、美法侖(MEL)及苯達莫司汀。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑為卡非佐米。在一些實施例中，皮質類固醇為地塞米松(DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑為來那度胺(LEN)或泊馬度胺(pomalidomide) (POM)。

【0579】 預期與化合物 1 組合使用之適合之抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0580】 適合之 NRTI 之實例包括疊氮胸苷(zidovudine) (AZT)；地達諾新(didanosine) (ddl)；紮西他濱(zalcitabine) (ddC)；司他夫定(stavudine) (d4T)；拉米夫定(lamivudine) (3TC)；阿巴卡韋(abacavir) (1592U89)；阿德福韋酯(adefovir dipivoxil) [雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋(lobucavir) (BMS-180194)；BCH-10652；恩曲他濱(emitricitabine) [(-)-FTC]；β-L-FD4 (亦稱為 β-L-D4C 且命名為 β-L-2',3'-雙去氧-5-氟-胞苷)；DAPD，((-)-β-D-2,6,-二胺基-嘌呤二氧雜環戊烷)；及洛德腺苷 (lodenosine) (FddA)。典型適合之 NNRTI 包括奈韋拉平 (nevirapine) (BI-RG-587)；德拉維拉丁(delaviradine) (BHAP，U-90152)；依法韋侖(efavirenz) (DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮)；及(+)-胡桐內酯(calanolide) A (NSC-675451)及 B。典型適合之蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir) (Ro 31-8959)；利托那韋(ritonavir) (ABT-538)；茚地那韋(indinavir) (MK-639)；奈非那韋(nelfnavir) (AG-1343)；安普那韋(amprenavir) (141W94)；拉西那韋(lasinavir) (BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；及 AG-1 549。其他抗病毒劑包括羥基脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、噴他夫西(pentafuside)及伊薩姆項目號(Yissum Project No.) 11607。

【0581】 適合與化合物 1 組合使用以治療癌症之藥劑包括化學治療劑、靶向型癌症療法、免疫療法或放射療法。化合物 1 與抗激素劑組合用於治療乳癌及其他腫瘤可為有效的。適合之實例為抗雌激素劑，包括但不限於他莫昔芬及托瑞米芬；芳香酶抑制劑，包括但不限於來曲唑、阿那曲唑及依西美坦；腎上腺類固醇(例如潑尼松(prednisone))、孕酮(例如甲地孕酮乙酸鹽)及雌激素受體拮抗劑(例如氟維司群)。適合用於治療前列腺及其他癌症之抗激素劑亦可與化合物 1 組合。此等抗激素劑包括抗雄激素，包括但不限於氟他米特(flutamide)、比卡米特(bicalutamide)及尼魯米特(nilutamide)；促黃體激素釋放激素(LHRH)類似物，包括亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林(triptorelin)及組胺瑞林；LHRH 拮抗劑(例如地加瑞克(degarelix))；雄激素受體阻斷劑(例如恩雜魯胺(enzalutamide))；及抑制雄激素產生之藥劑(例如阿比特龍(abiraterone))。

【0582】 化合物 1 可與針對膜受體激酶之其他藥劑組合或與其按順序使用，尤其對於對靶向型療法已發展出原發性或獲得性抗性之患者而言。此等治療劑包括針對 EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1 或 Flt-3 及針對癌症相關融合蛋白激酶(諸如 Bcr-Abl 及 EML4-Alk)之抑制劑或抗體。針對 EGFR 之抑制劑包括吉非替尼及埃羅替尼，且針對 EGFR/Her2 之抑制劑包括但不限於達克替尼(dacomitinib)、阿法替尼(afatinib)、拉帕替尼及來那替尼(neratinib)。針對 EGFR 之抗體包括但不限於西妥昔單抗、帕尼單抗及耐昔妥珠單抗(necitumumab)。c-Met 之抑制劑可與 FGFR 抑制劑組合使用。此等物質包括奧納珠單抗(onartumzumab)、提萬替尼(tivantnib)及 INC-280。針對 Abl (或 Bcr-Abl)之藥劑包括伊馬替尼、達沙替尼、尼羅替尼(nilotinib)及普納替尼(ponatinib)且針對 Alk (或 EML4-ALK)之彼等藥劑包括克唑替尼(crizotinib)。

【0583】 血管生成抑制劑在一些腫瘤中與 FGFR 抑制劑組合可為有效的。此

等物質包括針對 VEGF 或 VEGFR 之抗體或 VEGFR 之激酶抑制劑。針對 VEGF 之抗體或其他治療性蛋白質包括貝伐單抗及阿柏西普(aflibercept)。VEGFR 激酶之抑制劑及其他抗血管生成抑制劑包括但不限於舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、西地尼布(cediranib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瑞格非尼(regorafenib)、布立尼布(brivanib)及凡德他尼(vandetanib)。

【0584】 在癌症中細胞內信號傳導路徑之活化頻繁發生，且已將靶向此等路徑之組分的藥劑與受體靶向劑組合以增強功效且降低抗性。可與化合物 1 組合之藥劑的實例包括 PI3K-AKT-mTOR 路徑之抑制劑、Raf-MAPK 路徑之抑制劑、JAK-STAT 路徑之抑制劑以及蛋白質伴侶及細胞週期進展之抑制劑。

【0585】 針對 PI3 激酶之藥劑包括但不限於匹拉利塞(pilaralisib)、伊德利塞(idelalisib)、布帕利塞(buparlisib)。諸如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(sirolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(everolimus)之 mTOR 抑制劑可與 FGFR 抑制劑組合。其他適合之實例包括但不限於維羅非尼(vemurafenib)及達拉非尼(dabrafenib) (Raf 抑制劑)以及曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)及 GDC-0973 (MEK 抑制劑)。一或多種 JAK (例如魯索替尼、巴瑞替尼、托法替尼(tofacitinib))、Hsp90 (例如坦螺旋黴素(tanespimycin))、週期蛋白依賴性激酶(例如帕布昔利布(palbociclib))、HDAC (例如帕比司他)、PARP (例如奧拉帕尼)及蛋白酶體(例如硼替佐米、卡非佐米)之抑制劑亦可與化合物 1 組合。在一些實施例中，相較於 JAK2 及 JAK3，JAK 抑制劑對 JAK1 具選擇性。

【0586】 其他適合與化合物 1 組合使用之藥劑包括化學療法組合，諸如用於肺癌及其他實體腫瘤之基於鉑之雙重療法(順鉑或卡鉑加上吉西他濱；順鉑或卡鉑加上多西他賽；順鉑或卡鉑加上帕西他賽；順鉑或卡鉑加上培美曲塞)或吉西他濱加上帕西他賽結合粒子(Abraxane®)。

【0587】 適合之化學治療劑或其他抗癌劑包括例如烷基化劑(包括但不限於氮芥、乙烯亞胺衍生物、烷基磺酸鹽、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶氮芥、雙氯乙基甲胺(chlormethine)、環磷醯胺(Cytoxan™)、異環磷醯胺、美法侖、氮芥苯丁酸、哌泊溴烷、三伸乙基-三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺(triethylenethiophosphoramine)、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、鏈佐星、達卡巴嗪及替莫唑胺。

【0588】 其他適合與化合物 1 組合使用之藥劑包括：達卡巴嗪(DTIC)，視情況與諸如卡莫司汀(BCNU)及順鉑之其他化學療法藥物一起；「達特茅斯方案(Dartmouth regimen)」，其由 DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬組成；順鉑、長春花鹼及 DTIC 之組合；或替莫唑胺。化合物 1 亦可與免疫療法藥物組合，包括細胞因子，諸如干擾素 α、白介素 2 及腫瘤壞死因子(TNF)。

【0589】 適合之化學治療劑或其他抗癌劑包括例如抗代謝物(包括但不限於葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷去胺酶抑制劑)，諸如胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、氟達拉濱磷酸鹽、噴司他汀及吉西他濱。

【0590】 適合之化學治療劑或其他抗癌劑進一步包括例如某些天然產物及其衍生物(例如長春花生物鹼、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴因子及表鬼臼毒素)，諸如長春花鹼、長春新鹼、長春地辛、博來黴素、更生黴素、道諾黴素、多柔比星、表柔比星、伊達比星、ara-C、帕西他賽(TAXOL™)、光輝黴素(mithramycin)、去氧柯福黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其 IFN-a)、依託泊苷及替尼泊苷。

【0591】 其他細胞毒性劑包括納維賓(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑、來曲唑、卡培他濱、雷洛薩芬(reloxafine)、環磷醯胺、異環磷醯胺及著洛薩芬

(droloxafine)。

【0592】　亦適合的為細胞毒性劑，諸如表鬼臼毒素；抗腫瘤酶；拓撲異構酶抑制劑；丙卡巴肼；米托蒽醌；鉑配位錯合物，諸如順鉑及卡鉑；生物反應調節物；生長抑制劑；抗激素治療劑；亞葉酸；替加氟(tegafur)；及造血生長因子。

【0593】　其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(Herceptin)、共刺激分子(諸如 CTLA-4、4-1BB)之抗體、PD-1 及 PD-L1 抗體或細胞因子(IL-10、TGF-β等)之抗體。

【0594】　其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之彼等抗癌劑，諸如包括 CCR2 及 CCR4 之趨化因子受體之拮抗劑。

【0595】　其他抗癌劑亦包括增強免疫系統之彼等抗癌劑，諸如佐劑或過繼性 T 細胞轉移。

【0596】　抗癌疫苗包括樹突細胞、合成肽、DNA 疫苗及重組病毒。

【0597】　安全且有效投與大多數此等化學治療劑之方法為熟習此項技術者已知的。此外，其投與描述於標準文獻中。舉例而言，許多化學治療劑之投與描述於「Physicians' Desk Reference」(PDR，例如 1996 年版, Medical Economics Company, Montvale, NJ)中，該文獻之揭示內容以引用之方式併入本文中，如同以全文闡述一般。

醫藥調配物及劑型

【0598】　當用作藥物時，如本文所描述之化合物 1 可以醫藥組合物形式投與，該醫藥組合物係指如本文所描述之化合物 1 與至少一種醫藥學上可接受之載劑的組合。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式來製備，且可視需要局部抑或全身處理以及所要處理之區域而定藉由多種途徑來投與。投與可為經表面(包括經眼部及至黏膜，包括經鼻內、經陰道及經直腸遞送)、經肺(例如藉由吸入或吹

入粉末或氣溶膠，包括藉由噴霧器；經氣管內、經鼻內、經表皮及經真皮)、經眼、經口或非經腸。經眼遞送之方法可包括經表面投與(滴眼劑)、經結膜下、經眼周或經玻璃體內注射或藉由氣囊導管或手術放置於結膜囊中之眼部插入物來引入。非經腸投與包括經靜脈內、經動脈內、經皮下、經腹膜內或經肌肉內注射或輸注；或經顱內，例如經鞘內或經心室內投與。非經腸投與可呈單次團注劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵進行。用於表面投與之醫藥組合物及調配物可包括真皮貼劑、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉末。習知醫藥載劑；水性、粉末或油性基質；增稠劑及類似物可為必需的或需要的。

【0599】　本發明亦包括醫藥組合物，其含有作為活性成分之化合物 1 與一或多種醫藥學上可接受之載劑的組合。在製備本文所描述之組合物時，活性成分典型地與賦形劑混合，由賦形劑稀釋或密封於呈例如膠囊、香囊、紙或其他容器之形式的此類載劑內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為充當活性成分之媒劑、載劑或介質的固體、半固體或液體材料。因此，組合物可呈錠劑、丸劑、粉末、糖錠、香囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(作為固體或於液體介質中)、含有例如多至 10 重量%之活性化合物的乳膏、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝之粉末的形式。

【0600】　在製備調配物時，活性化合物可在與其他成分組合之前經研磨以提供適當之粒度。若活性化合物為實質上不溶性的，則其可研磨至小於 200 目之粒度。若活性化合物為實質上水溶性的，則可藉由研磨調節粒度以在調配物中提供實質上均勻之分佈，例如約 40 目。

【0601】　適合之賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶

纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，諸如苯甲酸甲酯及羥基-苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本文所描述之組合物可經調配以在藉由採用此項技術中已知之程序向患者投與之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0602】　組合物可經調配呈單位劑型，各劑量含有約 5 至約 100 mg、更通常約 10 至約 30 mg 之活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單一劑量的物理離散單位，各單位含有經計算與適合之醫藥賦形劑結合產生所需治療作用的預定量之活性材料。

【0603】　活性化合物可在廣泛劑量範圍內有效且通常係以醫藥學有效量投與。然而，應瞭解，實際上投與之化合物量將通常由醫師根據相關情況來確定，包括所要治療之病狀、所選投藥途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及類似情況。

【0604】　對於製備諸如錠劑之固體組合物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有化合物 1 之均勻混合物的固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物為均勻的時，活性成分典型地均勻分散於組合物中，使得組合物可輕易再分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。此固體預調配物接著再分成上文所描述之類型的單位劑型，其含有例如 0.1 至約 500 mg 之本發明之活性成分。

【0605】　本發明之錠劑或丸劑可包覆包衣或以其他方式混配以提供得到延長作用之優點的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈於前者上之包膜的形式。兩個組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以抵抗在胃中之崩解且准許內部組分完好地傳送至十二指腸中或在釋放時有所延遲。

多種材料可用於此類腸溶層或包衣，此類材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0606】　如本文所描述之化合物 1 及組合物可併入其中以便經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液及用食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)調味之乳液以及酏劑及類似醫藥媒劑。

【0607】　用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及粉末。如上文所描述，液體或固體組合物可含有適合之醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合物係藉由經口或經鼻呼吸道途徑投與以獲得局部或全身效應。可藉由使用惰性氣體將組合物霧化。經霧化之溶液可直接自霧化裝置呼吸或可將霧化裝置附接至面罩帷罩或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可自以適當方式遞送調配物之裝置經口或經鼻投與。

【0608】　向患者投與之化合物或組合物的量將視正在投與什麼、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投藥方式及類似因素而變化。在治療應用中，可以足以治癒或至少部分抑制疾病症狀及其併發症之量向已罹患疾病之患者投與組合物。有效劑量將視正在治療之疾病病狀而定，並且由主治臨床醫師根據諸如以下之因素來判斷：疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及類似因素。

【0609】　向患者投與之組合物可呈上文所描述之醫藥組合物的形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術來滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可按原樣包裝供使用，或經凍乾，凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 值典型地將在 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應瞭解，前述賦形劑、載劑或穩定劑中之某些的使用將引起醫藥鹽之形成。

【0610】 化合物 1 之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中化合物 1 之比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，化合物 1 可提供於含有約 0.1 至約 10% w/v 之化合物的生理緩衝水溶液中用於非經腸投與。一些典型劑量範圍為每天每公斤體重約 1 μg 至約 1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。劑量可能取決於諸如以下變量：疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之調配及其投藥途徑。有效劑量可由自活體外或動物模型測試系統得到之劑量反應曲線推斷而來。

【0611】 化合物 1 亦可與一或多種其他活性成分組合調配，該一或多種其他活性成分可包括任何藥劑，諸如抗病毒劑、疫苗、抗體、免疫增強劑、免疫抑制劑、消炎劑及類似物。

【0612】 在一些實施例中，化合物 1 係經口投與。在一些實施例中，化合物 1 係每天一次地投與。在一些實施例中，化合物 1 係以約 5 mg 至約 20 mg 之日劑量投與。在一些實施例中，化合物 1 係以約 10 mg 至約 15 mg 之日劑量投與。在一些實施例中，化合物 1 係以約 9 mg 之日劑量投與。在一些實施例中，化合物 1 係以約 13.5 mg 之日劑量投與。在一些實施例中，化合物 1 係以錠劑形式投與。在一些實施例中，錠劑包含約 0.5 mg 至約 10 mg 之化合物 1。在一些實施例中，錠劑包含約 0.5 mg 至約 5 mg 化合物 1。在一些實施例中，錠劑包含約 2 mg、約 4.5 mg、約 9 mg、約 13.5 mg 或約 18 mg 之化合物 1。在一些實施例中，錠劑包含約 0.5 mg 之化合物 1。在一些實施例中，錠劑包含約 2 mg 之化合物 1。在一些實施例中，錠劑包含約 4.5 mg 之化合物 1。在一些實施例中，錠劑包含約 9 mg 之化合物 1。在一些實施例中，錠劑包含約 13.5 mg 之化合物 1。在一些實施例

中，錠劑包含約 18 mg 之化合物 1。

【0613】　在一些實施例中，化合物 1 係以連續給藥方案每天一次地投與。在一些實施例中，化合物 1 係以 21-天給藥方案投與，其中 21-天給藥方案包括：

(a) 第一時間段，其中每天一次地投與化合物 1 持續 14 天；及

(b) 第二時間段，其中不投與化合物 1 持續 7 天。

【0614】　在一些實施例中，化合物 1 係以連續 21-天給藥方案投與，其中 21-天給藥方案包括：

(a) 第一時間段，其中每天一次地投與化合物 1 持續 14 天；及

(b) 第二時間段，其中不投與化合物 1 持續 7 天。

實例

【0615】　在以下實例中，X 射線粉末繞射分析係在 Rigaku MiniFlex X 射線粉末繞射儀(XRPD)儀器上進行。XRPD 之一般實驗程序為：(1)來自銅之 X 射線輻射，1.054056 Å，使用 K_β 濾波器；(2) X 射線功率，30 KV，15 mA；及(3)將樣品粉末分散於零背景樣品固持器上。XRPD 之一般量測條件為：開始角度 3 度；停止角度 45 度；採樣 0.02 度；及掃描速度 2 度/分鐘。

【0616】　差示掃描量熱法(DSC)係在具有自動取樣器之 TA 儀器差示掃描量熱儀，型號 Q200 上進行。DSC 儀器條件如下：30-300°C，10°C/min；T 零鋁樣品盤及蓋；及氮氣流，50 mL/min。

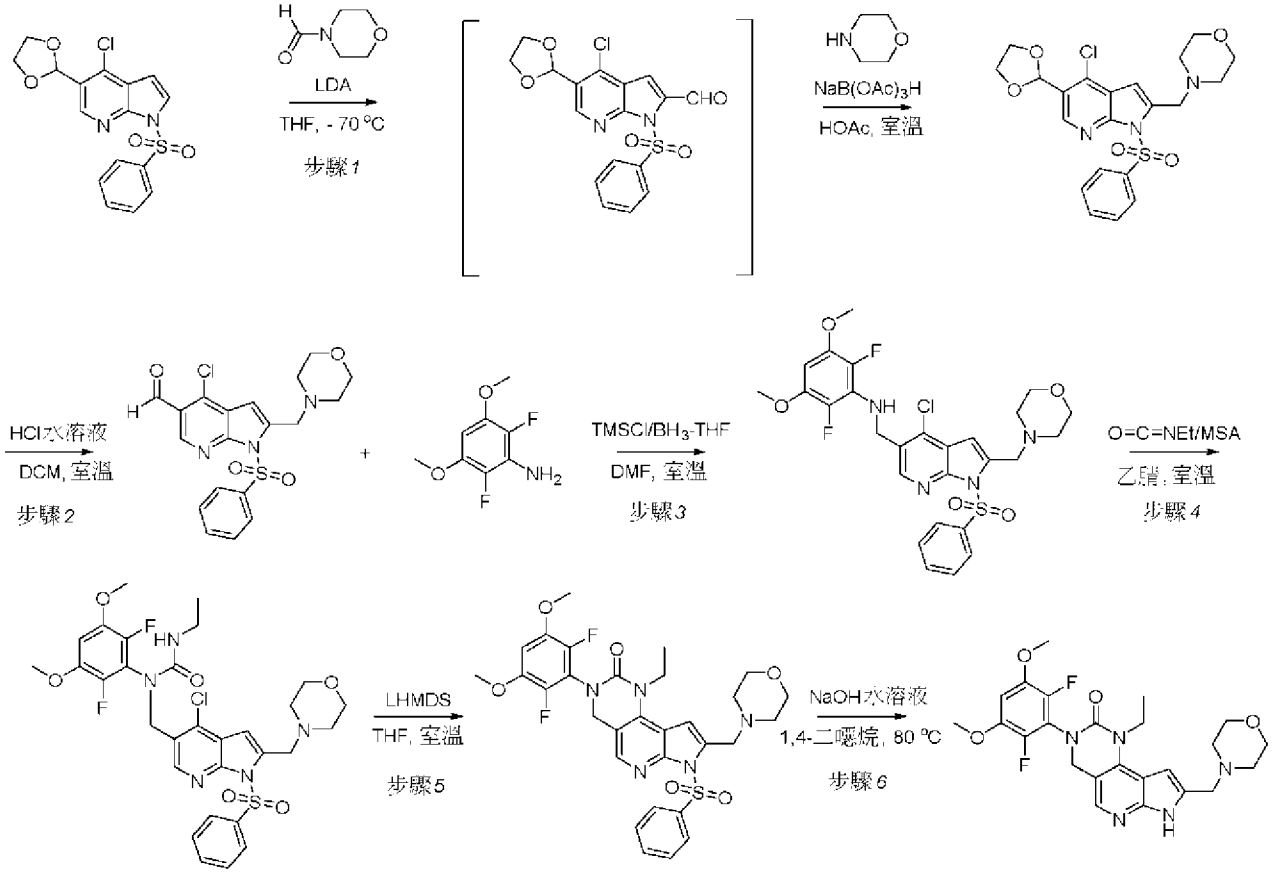
【0617】　熱重分析(TGA)係在 TA 儀器熱重分析儀，型號 Q500 上進行。TGA 之一般實驗條件為：按 20°C/min 自 20°C逐漸升溫至 600°C；氮氣吹掃，40 mL/min 之氣體流速，隨後其餘時間為吹掃流速；樣品吹掃流速為 60 mL/min；鉑樣品盤。

實例 1

3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯

并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(化合物 1)之合成

流程 1.



步驟 1：4-((4-氯-5-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)嗎啉之合成

【0618】 在 N_2 下向 1-L 燒瓶中添加 4-氯-5-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(50.0 g，137 mmol) (參見例如實例 2)及四氫呋喃(THF，266 g，300 mL)。在-70°C下向此混合物中添加 2.0 M 二異丙基胺基鋰之 THF/庚烷/苯乙烷溶液(77.4 g，95 mL，190 mmol，1.4 當量)。將混合物在-70°C下攪拌 1 h。向混合物中逐滴添加 *N*-甲醯基嗎啉(29.7 g，258 mmol，1.9 當量)之 THF 溶液(22. 2 g，25 mL)。在添加之後在 30 min 內進行反應。LC/MS 表明乾淨地形成所需產物 4-氯-5-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲醛。用乙酸(16.4 g，15.6 mL，274 mmol，2.0 當量)中止反應且移除乾冰冷卻。

在 0°C下(內部溫度自 0°C升至 18°C)依次向混合物中添加嗎啉(33.7 g，33.5 mL，387 mmol，2.83 當量)及乙酸(74.0 g，70 mL，1231 mmol 及 9.0 當量)且攪拌隔夜。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(52.50 g，247.7 mmol，1.8 當量)且將反應混合物溫度自 20°C升至 32°C。將混合物在室溫下攪拌 30 min。HPLC 及 LC/MS 指示反應完成。依次緩慢地添加水(100 g，100 mL)及 2.0 M 碳酸鈉(Na_2CO_3)之水溶液(236 g，200 mL，400 mmol，2.9 當量) (排出氣體!)。將混合物攪拌約 30 min。分離有機層且添加水(250 g，250 mL)及庚烷(308 g，450 mL)。將所得漿料攪拌 1 h 且藉由過濾收集固體。將濕濾餅用庚烷洗滌兩次(75.00 mL x 2，51.3 g x 2)，然後在烘箱中在 50°C下乾燥隔夜，得到呈淺棕色固體狀之所需產物 4-((4-氯-5-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)嗎啉(52.00 g，81.8%產率)：$C_{21}H_{23}ClN_2O_5S$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：464.00；實驗值：464.0；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1 H), 8.38 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.47 (m, 4H)。

步驟 2：4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛之合成

【0619】 在室溫下向具有熱電偶、加料漏斗及機械攪拌器之 2 L 反應器中裝入 4-((4-氯-5-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)嗎啉(20.00 g，43.1 mmol)及二氯甲烷(265 g，200 mL)。將所得混合物在室溫(內部溫度為 19.5°C)下攪拌以獲得溶液。在室溫下在 7 min 內向所得溶液中添加鹽酸水溶液(0.5 M，240 g，200.0 ml，100 mmol，2.32 當量)。在室溫下攪拌超過 23 h 之後，雙層反應混合物轉變為濃無色懸浮液。當 HPLC 顯示反應完成時，將漿料冷卻至 0-5°C且在約 10 min 內添加氫氧化鈉水溶液(1 N，104 g，100 mL，

100 mmol 及 2.32 當量)以將反應混合物之 pH 值調節至 10-11。添加正庚烷(164 g，240 mL)且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。藉由過濾收集固體且將濕濾餅用水(2 x 40 mL)、庚烷(2 x 40 ml)洗滌，然後在烘箱中在 50°C下在真空下乾燥，提供呈淺棕色固體狀之所需產物 4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛(16.9 g，93%產率)：$C_{19}H_{19}ClN_3O_4S$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：420.00；實驗值：420.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.76 (s, 1 H), 8.42 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.564 (m, 4H), 2.51 (m, 4H)。

步驟 3：N-((4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺之合成

【0620】 向配備有熱電偶、氮氣入口及機械攪拌器之 2-L 反應器中裝入 *N,N*-二甲基甲醯胺(450 mL，425 g)、4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛(30.0 g，71.45 mmol)及 2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(14.2 g，75.0 mmol)。在 10 min 內在室溫(內部溫度 20-23°C)下向此懸浮液(內部溫度 20°C)中逐滴添加氯三甲基矽烷(19.4 g，22. 7 mL，179 mmol)。在添加氯三甲基矽烷之後懸浮液在 5 min 內變成溶液。將溶液在室溫下攪拌 1.5 h，然後用冰浴冷卻至 0-5°C。經由另一漏斗歷時 30 min 逐滴添加硼烷-THF 複合物之 THF 溶液(1.0 M，71.4 mL，71.4 mmol，64.2 g，1.0 當量)，同時將溫度維持在 0-5°C下。在添加之後，將混合物攪拌 4 h。在 20 min 內在冰浴冷卻下添加水(150 g，150 mL)，隨後緩慢添加氫氧化銨溶液(28% NH_3，15.3 g，17 ml，252 mmol，3.53 當量)至 pH 9-10，同時將溫度維持在 10°C以下。通過另一漏斗再添加水(250 mL，250 g)。將漿料攪拌 30 min 且藉由過濾收集固體。將濕濾餅用水(90 g x 2，90 ml x 2)及庚烷(61.6 g x2，90 ml x 2)洗滌。將產物抽吸乾燥隔夜，得到所需產物 *N*-((4-氯

-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲基)-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(41.6 g，96%產率)：$C_{27}H_{28}ClF_2N4O_5S$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：593.10；實驗值：593.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.56 (m, 4H), 2.47 (m, 4H)。

步驟 4：1-((4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-1-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-乙基脲之合成

【0621】 向裝配有熱電偶、氮氣鼓泡器入口及磁性攪拌器之 2-L 3-頸圓底燒瓶中裝入 *N*-((4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(67.0 g，113 mmol)及乙腈(670 ml，527 g)。將懸浮液冷卻至 0-5°C。歷時 30 秒向混合物中裝入異氰酸乙酯(17.7 mL，15.9 g，224 mmol，1.98 當量)。在裝料之後將溫度在 0.7°C下保持不變。歷時 35 min 逐滴裝入甲磺酸(16.1 mL，23.9 g，248 mmol，2.2 當量)，同時將溫度維持在 2°C以下。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。在添加之後 24 h 時，顯示產物為 93.7%，未反應之 SM 為 0.73%且主要雜質(雙異氰酸酯加合物)為 1.3%。將混合物用冰浴冷卻且依次用氫氧化鈉(NaOH)溶液(1.0M，235 mL，244 g，235 mmol，2.08 當量)歷時 20 min 以及用飽和碳酸氫鈉($NaHCO_3$)水溶液(1.07 M，85 mL，91 g，0.091 mol，0.80 當量)歷時 10 min 驟冷。添加水(550 mL，550 g)且液體變為一個相。將混合物攪拌 2 h 且藉由過濾收集固體，用水(165 mL，165 g)洗滌，得到 1-((4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲基)-1-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-乙基脲(70.3 g，93.7%產率)。

【0622】 將粗 1-((4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲基)-1-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-乙基脲(68.5 g，103 mmol)添加至乙

腈(616 mL，485 g)中。將混合物加熱至 60-65°C且獲得琥珀色稀懸浮液。用矽藻土過濾出固體且將矽藻土用乙腈(68.5 mL，53.8 g)洗滌。向淡黃色濾液中添加水(685 g，685 ml)以形成漿料。將漿料在室溫下攪拌隔夜且過濾。將固體添加至水(685 mL，685 g)中且在 60°C下攪拌 2 h。過濾固體且在庚烷(685 mL，469 g)中再形成漿料隔夜。將產物在烘箱中在 50°C下在真空下乾燥 48 h，提供呈無色固體狀之 1-((4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲基)-1-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-乙基脲(62.2 g，90.8%產率，根據 HPLC 面積%為 99.9%純度)。KF 為 0.028%。乙腈(根據 ^{1}H NMR)為約 1.56%，DCM (根據 ^{1}H NMR) 2.0%：$C_{30}H_{33}ClF_2N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：EM：664.17；實驗值：664.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 0.95 (m, 3H)。

步驟 5：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯基磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮之合成

【0623】 向配備有熱電偶、氮氣入口及機械攪拌器之 2000 mL 燒瓶中裝入乾燥 1-((4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)甲基)-1-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-乙基脲(30.0 g，45.2 mmol，KF = 0.11%)及四氫呋喃(1200 mL，1063 g)。在室溫下向此懸浮液中裝入 1.0 M 六甲基二矽疊氮化鋰之 THF 溶液(62.3 mL，55.5 g，62.3 mmol，1.38 當量)。在添加鹼之後混合物轉變為溶液。將反應混合物攪拌 2 h 且 HPLC 顯示起始物質為不可偵測的。向此混合物中添加 1.0 M 鹽酸(18.1 mL，約 18.1 g，18.1 mmol，0.4 當量)。將溶液濃縮至 600 mL 且添加水(1200 mL，1200 g)。在添加水之後形成漿料。將漿料在室溫下攪拌 30 min 且藉由過濾收集固體。將濕濾餅用水(60 mLx2，60 gx2)洗滌

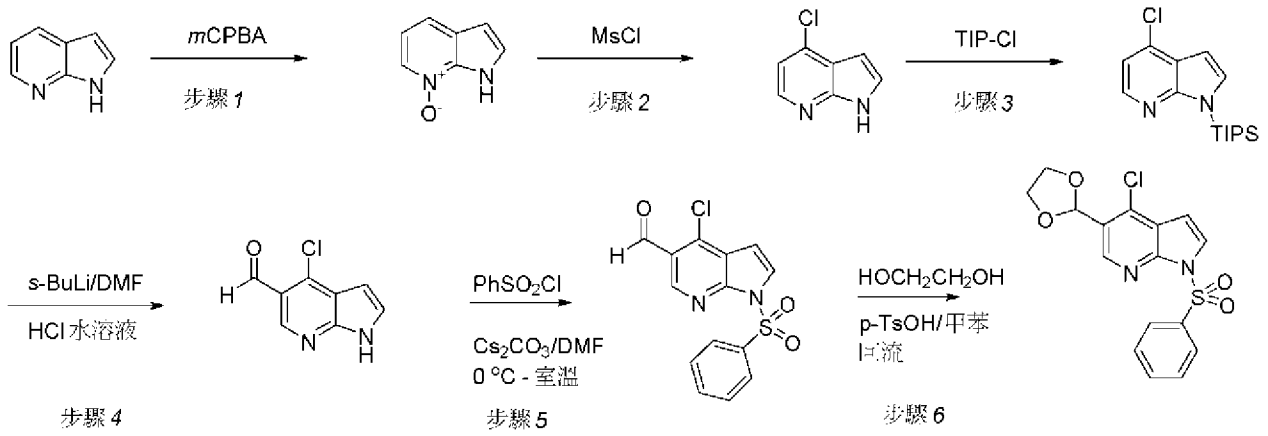
兩次且在 50°C下乾燥隔夜，得到呈淺棕色固體狀之 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-7-(苯基磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(26.58 g，按原樣產率 93.7%)：THF 根據 ^{1}H NMR 為 0.32%，KF 5.26%，經調整之產率為 88.5%：$C_{30}H_{32}F_2N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值 $[M+H]^+$：EM：628.20；實驗值：628.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.60 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 1.28 (m, 3H)。

步驟 6：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮之合成

【0624】 向配備有氮氣入口、冷凝器、熱電偶及加熱套之 500 mL 燒瓶中之 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉基甲基)-7-(苯基磺醯基)-1,3,4,7-四氫-2*H*-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(10.0 g，15.93 mmol)於 1,4-二噁烷(100 ml，103 g)中之經攪拌懸浮液中添加 1 M 氫氧化鈉水溶液(63.7 ml，66.3 g，63.7 mmol)。將反應混合物在 75°C下加熱 18 h。LCMS 顯示反應完成。添加水(100 mL，100 g)以得到濃懸浮液。將此漿料在室溫下攪拌 1 h 且過濾。將濾餅用水(3 x 10 mL，3 x 10 g)及庚烷(2 x 10 mL，2 x 6.84 g)洗滌。藉由通過濾餅抽真空將濾餅乾燥隔夜且接著在烘箱中在 50°C下在真空下乾燥隔夜，得到 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(6.8 g，87.6%產率)：$C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：488.20；實驗值：488.2。

實例 2. 4-氯-5-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶之合成

流程 2.



步驟 1：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-氧化物之合成

【0625】 在 0-10°C下在攪拌下歷時 5 h 將間氯過氧苯甲酸(105.5 Kg，612 mol，1.2 當量)添加至 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(60 Kg，507.6 mol)於二氯甲烷(600 L)中之溶液中。在添加完成之後，將混合物在 0-10°C下攪拌 3 h。藉由過濾收集所得固體，用庚烷洗滌，且乾燥，得到 1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物。將母液濃縮且將殘餘物用二氯甲烷:庚烷(2:3)處理，且過濾以回收額外的物質。獲得粗 1*H*-吡咯并 2,3-b]吡啶-7-氧化物(72 Kg，96%純度)，其未純化即用於下一步驟。

步驟 2：4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之合成

【0626】 將粗 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-氧化物(72 Kg，253 mol)溶解於 DMF (360 L)中且在 50°C下加熱。將甲磺醯氯(85.2 Kg，746 mol，3.0 當量)之溶液逐滴添加至溶液中，同時將溫度維持在 70°C以下。在 90°C下攪拌 2 h 之後，將反應溶液冷卻至室溫，且添加至 720 Kg 之冰/水中。在 0°C下將混合物用 6.0 M NaOH 中和。藉由過濾收集所得沈澱，且用水洗滌。將固體與 72 L 水、48 L 乙醇及 29 L 30% NaOH 混合，且在室溫下攪拌 1-2 h。添加水(144 L)，且將混合物用 37% HCl 處理以將 pH 值調節至約 1。藉由過濾收集產物且乾燥，得到 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(粗 26 kg，97%純度，其未純化即使用)：^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.30 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.65 (m, 1H)。

步驟 3：4-氯-1-(三異丙基矽基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之合成

【0627】 在 0°C下攪拌粗 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(24 Kg，155.2 mol)於 THF (216 L)中之溶液，同時在 N_2 下逐份添加 NaH (60%，7.56 Kg，188.6 mol，1.3 當量)。在添加之後，將混合物在室溫下攪拌 1 h。逐滴添加三異丙基矽基氯(39.6 Kg，188.6 mol，1.3 當量)，同時將溫度維持在 25°C以下。在攪拌 20 h 之後，將混合物用 144 L 水驟冷且用 144 L 庚烷萃取。將水層用 72 L 甲基第三丁基醚反萃取。將經合併之有機層經無水 $MgSO_4$ 乾燥且在真空下濃縮，得到呈液體狀之粗 4-氯-1-(三異丙基矽基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶。該物質未純化即使用，但將其水含量控制在 0.1%以下。

步驟 4：4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛之合成

【0628】 向 1000 L 低溫反應器中裝入粗 4-氯-1-(三異丙基矽基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(50 Kg，約 138 mol)及無水 THF (150 Kg)。將混合物冷卻至-75°C且在 N_2 下攪拌，同時歷時約 6.0 h 逐滴添加 *S*-BuLi (1.3 M 環己烷溶液，230 L，300 mol，2.2 當量)，同時將內部溫度維持在-60°C以下。將混合物在-75°C下再攪拌 2 h。歷經約 3.0 h 之時間逐滴添加 *N,N*-二甲基甲醯胺(30.4 Kg，416.1 mol，3.0 當量)以將內部溫度控制在-65°C以下。在-65 至-75°C下攪拌 2 h 之後，藉由逐滴添加 20% HCl 於異丙醇(115 Kg，635 mol，4.5 當量)中之溶液將混合物驟冷。接著將混合物在室溫(20-25°C)下攪拌隔夜。藉由裝入飽和 $NaHCO_3$ 將 pH 值調節至 7-8。藉由過濾收集所形成之沈澱。將濾餅用 76 L 水洗滌，得到 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(14 Kg，58%產率)：^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 6.72 (m, 1H)。

步驟 5：4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛之合成

【0629】 向 500 L 反應器中裝入 *N,N*-二甲基甲醯胺(108 L)及 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(10.8 Kg，59.8 mol)且冷卻至 0-5°C。在 0-5°C下向所得濃漿料

中裝入碳酸銫(39 Kg，120 mol)。將漿料在 0°C下攪拌約 20 min 且混合物變成琥珀色稀漿料。在 10°C以下通過加料漏斗向稀漿料中逐滴添加苯磺醯氯(11.6 Kg，65.8mol，1.1 當量)。將所得漿料在 10°C以下攪拌 1 h 且 HPLC 指示反應完成。在室溫下隔夜之延長攪拌對反應混合物型態幾乎沒有影響。向此混合物中添加水(160 L)且將漿料攪拌 1 h。藉由過濾(緩慢)收集固體。將濾餅用水洗滌且在烘箱中在真空下乾燥，得到呈淺棕色固體狀之 4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛(17.8 Kg，93%產率)：$C_{14}H_{10}ClN_2O_3S$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：321.00；實驗值：320.9；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.34 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.05 (m, 1H)。

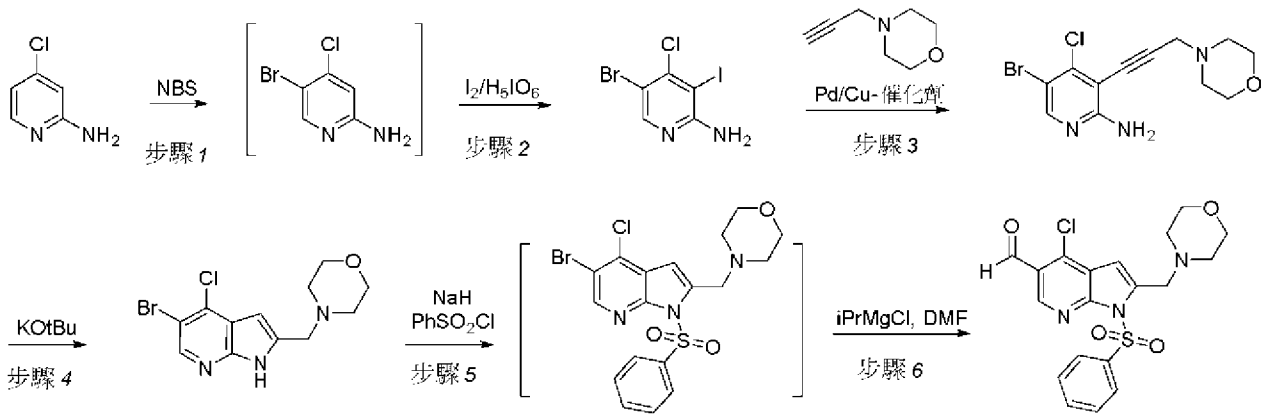
步驟 6：4-氯-5-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)之合成

【0630】 向 1000 L 反應器中裝入甲苯(270 L)、4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(27 Kg，84.2 mmol)、單水合對甲苯磺酸(217 g，1.26 mol，0.015 當量)及 1,2-乙二醇(73.7 Kg，1187 mol，14.1 當量)。攪拌混合物且加熱至回流以移除水(一些乙二醇亦隨反應進展而移除)，持續 9 h (LCMS 顯示反應完成)。在室溫下攪拌隔夜之後，將混合物用乙酸乙酯(135 L)稀釋且用飽和 $NaHCO_3$ 溶液洗滌。分離各層且將有機層用 10% NaCl 水溶液洗滌且濃縮。添加庚烷(108 L)且形成漿料。藉由過濾收集固體。將固體溶解於二氯甲烷(108 L)中且過濾以移除機械雜質。將濾液濃縮，接著溶解於 67.5 L (2.5V)之熱乙酸乙酯中且攪拌 2 h。在固體形成時使混合物冷卻。藉由過濾收集固體，得到呈灰白色固體狀之 4-氯-5-(1,3-二氧雜環戊-2-基)-1-(苯基磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(22 Kg，70%產率)：$C_{16}H_{14}ClN_2O_4S$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：365.03；實驗值：365.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.07 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63

(m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.98 (m, 2H)。

實例 3. 4-氯-2-(嗎啉-4-基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛之替代合成

流程 3.



步驟 1：5-溴-4-氯吡啶-2-胺之合成

【0631】 在 15-20°C下歷時 2 h 向 2-胺基-4-氯吡啶(100 g，777.8 mmol，1.0 當量)於乙腈(500 mL，5 相對體積)中之漿料中按份添加 *N*-溴丁二醯亞胺(131.5 g，738.9 mmol，0.95 當量)，將溫度保持在 15-20°C下。將反應物攪拌 30 min 且藉由 HPLC 檢驗轉化率。視轉化率而定，再添加 0-5 mol%之 *N*-溴丁二醯亞胺且將混合物再攪拌 15 min。在 HPLC 指示轉化完成之後，將反應混合物加熱且在常壓下蒸餾出乙腈(300 mL)。添加水(250 mL)且將溫度調節至 50-55°C且形成漿料。將所得漿料攪拌 30 min 且歷時 1 h 添加水(350 mL)。將漿料冷卻至 20-25°C，攪拌 1 h 且藉由過濾收集固體。將濕濾餅用水(75 mL)與乙腈(25 mL)之混合物洗滌，得到濕產物 5-溴-4-氯吡啶-2-胺(191 g，根據 HPLC 面積%純度為 92.1%)。將濕產物溶解於乙酸(500 mL，基於 2-胺基-4-氯吡啶為 5 相對體積，55-70°C)中且將溶液直接用於下一步驟。

步驟 2：5-溴-4-氯-3-碘吡啶-2-胺之合成

【0632】 將 5-溴-4-氯吡啶-2-胺於乙酸中之溶液(含 191 g，5-溴-4-氯吡啶-2-胺

之 500 mL 乙酸)在減壓下在 40-60°C下蒸餾以移除溶劑。接著，添加硫酸(39.7 g，96%-w/w，388.9 mmol，0.5 當量)及碘(76.2 g，300.3 mmol，0.386 當量)且將溫度調節至 77-83°C。在此溫度下，歷時 2-3 h 添加過碘酸之溶液(50%-w/w，54.89 g，120.4 mmol，0.155 當量)。將反應物在 77-83°C下攪拌 2-3 h 且藉由 HPLC 檢驗轉化率(SM＜1.0%-a/a)。在 75-85°C下，藉由每份 4.53 g (0.05 當量)按份添加固體亞硫酸銨直至 KI/澱粉測試為陰性來使反應混合物驟冷。典型地需要兩份(0.1 當量)亞硫酸銨。亦可藉由不存在碘之紫色觀察到驟冷結束。接著，將反應混合物用水(200 mL，2.0 相對體積，在室溫下)稀釋，且將溫度降至約 50°C。使產物沈澱析出。在 45-60°C下，用氨水(需要於水中 25%-w/w，約 63.6 g，0.93 mol，1.2 當量)將 pH 值調節至 3.0-3.5。中和為強烈放熱的。將漿料在 45-50°C下攪拌 30 min 且接著藉由過濾收集固體。將濾餅用典型地約 600 mL 水洗滌且接著用 2-丙醇(200 mL)洗滌。將濕產物在真空室中在 60°C下乾燥，得到呈黃色至米色固體狀之 5-溴-4-氯-3-碘吡啶-2-胺(213.5 g，82.3%產率)：$C_5H_4BrClIN_2$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：332.82；實驗值：332.8；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 6.60 (s, 2H)。

步驟 3：5-溴-4-氯-3-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-2-胺之合成

【0633】 將 5-溴-4-氯-3-碘吡啶-2-胺(50 g，150 mmol，1.0 當量)、4-(丙-2-炔基)嗎啉(22.5 g，180 mmol，1.20 當量)、二異丙胺(18.2 g，180 mmol，1.2 當量)及 150 mL 之甲苯裝入反應器。將溶液小心地脫氣，應用 3 個真空氬氣循環。接著，添加 CuI (0.29 g，1.5 mmol，1 mol%)及 $Pd(PPh_3)_4$ 且再次用氬氣吹掃燒瓶。將混合物在 50°C下攪拌隔夜(17 h)。整份添加水(50 mL，1 體積)且將混合物冷卻至 20-25°C。過濾出粗產物且用 10%氨水(50 ml，1.0 體積)、水(50 ml，1 體積)、甲苯(25 ml，0.5 體積)且用 2-異丙醇(50 ml，1.0 體積)連續洗滌。在真空下在 50°C

下乾燥之後，獲得呈淺棕色固體狀之 5-溴-4-氯-3-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-2-胺(41.6 g，87%產率)：$C_{12}H_{14}BrClIN_5O$ 之 LCMS 計算值[M+H]$^+$：329.99；實驗值：330.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 2.54 (m, 4H)。

步驟 4：4-((5-溴-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)嗎啉之合成

【0634】 將 KO*t*Bu (18.1 g，1.4 當量，112.21 mmol)於四氫呋喃(114 ml，3 體積)於中之溶液加熱至 30-35℃，同時在 30-35℃下歷時 1.0 h 按份添加 5-溴-4-氯-3-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)吡啶-2-胺(38 g，114.9 mmol，1.0 當量)。在攪拌 2 h 之後，用乙酸(10.4 g，172.4 mmol，1.5 當量)於水(76 mL，2 體積)中之溶液中止反應且藉由蒸餾移除 76 mL 之 THF (76 mL)。接著將溶液加熱至回流且添加 MeOH (38 mL，1 體積)，且歷時 1 h 將所得懸浮液冷卻至 23℃。在 23℃下攪拌 0.5 h 之後，過濾出固體且用水(38 ml，1 體積)及 MeOH (38 mL，1 體積)洗滌。在真空下在 50℃下乾燥之後獲得呈淺棕色粉末狀之 4-((5-溴-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)嗎啉 4-((5-溴-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)嗎啉(32.8 g，86%產率)：$C_{12}H_{14}BrClIN_5O$ 之 LCMS 計算值[M+H]$^+$：329.99；實驗值：329.8；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.42 (m, 4H)。

步驟 5：4-((5-溴-4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)嗎啉之合成

【0635】 將 4-((5-溴-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)嗎啉(10 g，30.25 mmol，1.0 當量，分析 94%-w/w)及 NaH (1.69 g，60%，42.35 mmol，1.4 當量)於 38 mL 之四氫呋喃中之漿料冷卻至 0-5℃，同時歷時 1 h 添加 $PhSO_2Cl$ (7.48 g，42.35 mmol，1.4 當量)。在 1.5 h 之後，HPLC 指示反應不完全。再添加 NaH (0.34

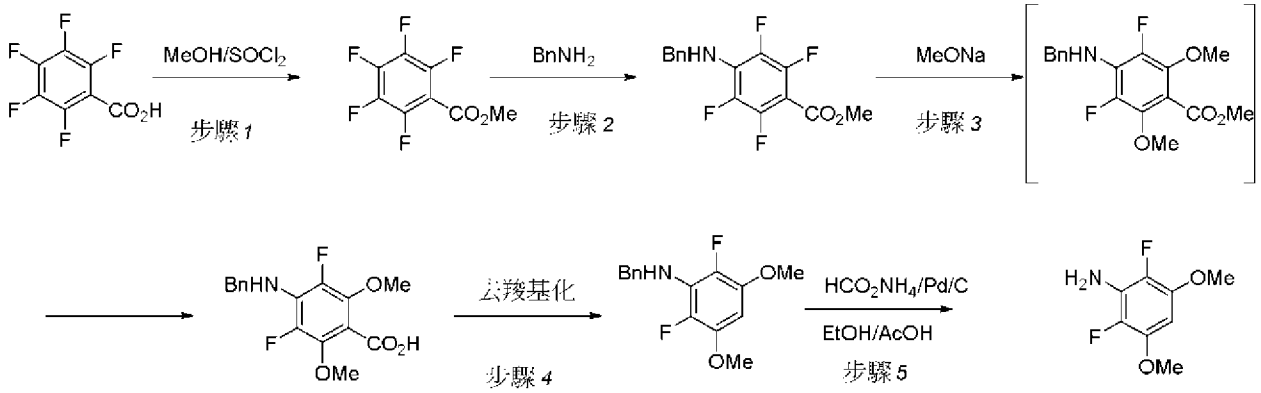
g，0.3 當量)，此時觀測到氣體逸出。當 HPLC 顯示反應完成時，將反應混合物用乙酸(0.5 g)及水(15 mL)與甲醇(15 mL)之混合物驟冷。用苛性鈉將 pH 值調節至 6.5 且藉由過濾分離產物。將濕濾餅用 2-異丙醇(20 mL)及水(20 mL)洗滌且將濕產物(14.8 g)在真空室中乾燥，得到呈棕色固體之 4-((5-溴-4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)嗎啉(12.57 g，86%產率)：$C_{18}H_{18}BrClIN_3O_3S$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：469.99；實驗值：470.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.46 (m, 4H)。

步驟 6：4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛之合成

【0636】 在-10°C至 0°C下向 4-((5-溴-4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)嗎啉(5.0 g，10.6 mmol，1.0 當量)於 50 mL 四氫呋喃中之懸浮液中添加 iPrMgCl (6.9 mL，2M 四氫呋喃溶液，13.80 mmol，1.3 當量)。在攪拌 2 h 之後在-5°C至 0°C下歷時 0.5 h 將 *N,N*-二甲基甲醯胺(1.55 g，21.2 mmol，2.0 當量)添加至反應溶液中。將混合物在-5°C至 0°C下攪拌 0.5 h，接著歷時 0.5 h 升溫至 23°C且在 23°C下攪拌 1 h。藉由添加 1.5 mL 乙酸及 10 mL 水將 pH 值調節至 6-7。向雙相混合物中添加 25 mL MeOH 及 15 mL 水。在攪拌 1 h 之後，過濾出產物且用 20 mL MeOH/水(1/1)及 30 mL 水洗滌。在真空下在 50°C下乾燥之後，獲得呈灰白色粉末狀之 4-氯-2-(嗎啉基甲基)-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(3.39 g，76%產率)：$C_{19}H_{19}ClN_3O_4S$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：420.07；實驗值：420.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.76 (s, 1 H), 8.42 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.564 (m, 4H), 2.51 (m, 4H)。

實例 4. 2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺之合成

流程 4.



步驟 1：五氟苯甲酸甲酯之合成

【0637】 在 20-50°C下歷時 4.0 h 向五氟苯甲酸(40 Kg，188.6 mol)於 68 L 之甲醇中之溶液中逐滴添加 $SOCl_2$ (29.2 Kg，245.2 mol，1.3 當量)。接著將混合物加熱至回流持續 17 h。藉由真空蒸餾移除甲醇，且將殘餘物溶解於甲基第三丁基醚(77 L)中。將溶液用飽和 $NaHCO_3$ (37 L)洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，且蒸發，得到呈無色油狀之五氟苯甲酸甲酯(39 kg，91%產率)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 (s, 3H)。

步驟 2：4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯之合成

【0638】 將五氟苯甲酸甲酯(39 Kg，172.5 mol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(26.8 Kg，207 mol，1.2 當量)溶解於 *N*-甲基吡咯啶酮(39 L)中。歷時 3.5 h 逐滴添加苯甲胺(18.5 Kg，172.5 mol，1.0 當量)於 19.5 L 之 *N*-甲基吡咯啶酮中之溶液，同時將內部溫度維持在 50°C以下。將所得濃黃色漿料加熱至 65°C且再攪拌 1 h。將混合物傾入 195 L 乙酸水溶液(10%乙酸及 90% H_2O)中，且將漿料攪拌 1 h 且過濾。將濾餅用水及庚烷洗滌，且在 35°C下在真空下乾燥，得到 4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯(38 Kg，70%產率)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (m, 5H), 4.67 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.93 (s, 3H)。

步驟 3：4-(苯甲基胺基)-3,5-二氟-2,6-二甲氧基苯甲酸之合成

【0639】 在室溫下在 N_2 下攪拌含 4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯(38 Kg，121.3 mol)之甲醇(72 L)，同時歷時 3.0 h 逐滴添加 NaOMe 於甲醇中之溶液(25 wt%，110.8Kg，545.85 mol，4.5 當量)，同時將溫度維持在 50°C以下。在加熱至 65-70°C持續 18 h 之後，將 18 L 之水添加至反應混合物中且將所得溶液攪拌 1 h。藉由真空蒸餾移除溶劑。添加水(54 L)且用 37% HCl 將所得溶液酸化至 pH 2。將混合物用乙酸乙酯萃取三次(各 54 Kg)。將經合併之有機萃取物用水(43 L)洗滌且濃縮至乾燥以形成固體。將固體用庚烷(43 L)濕磨以移除雜質。收集固體且在 40°C下在真空下乾燥，得到 4-(苯甲基胺基)-3,5-二氟-2,6-二甲氧基苯甲酸(35 Kg，86%產率)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.74 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.96 (s, 6H)。

步驟 4：n-苯甲基-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺之合成

【0640】 在氮氣氣氛下將 4-(苯甲基胺基)-3,5-二氟-2,6-二甲氧基苯甲酸(17 Kg)在純淨條件下加熱至 75-85°C持續 3-4 h。在反應完成之後，添加 40 L 之甲基第三丁基醚及 20 L 之 1M NaOH。將混合物在室溫下攪拌 30 min。分離有機層，且用水(20 L)及鹽水(20 L)洗滌。將有機相在減壓下濃縮，得到粗產物。將粗物質用庚烷濕磨且在 35°C下在真空下乾燥，得到 *N*-苯甲基-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(12 Kg，82%產率)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 5H), 6.09 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.85 (s, 6H)。

步驟 5：2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺之合成

【0641】 將 *N*-苯甲基-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(24 Kg，85.9 mol)溶解於乙醇(120 L)與乙酸(20 L)之混合溶劑中，同時添加甲酸銨(13.2 Kg)及 1.68 Kg 之 Pd/C。將混合物在 50°C下加熱 2-3 h。接著將反應混合物經 Celite®墊過濾，且用乙醇(1.2 L X2)洗滌且濃縮。將粗物質添加至 80 L 之水中，且過濾所得漿料。將粗物質添

加至 60 L 甲基第三丁基醚及 2.5 Kg 活性炭中，且將混合物加熱至回流持續 3 h。在過濾及濃縮之後，將所得固體添加至 36 L 庚烷中且在室溫下攪拌 2 h。將混合物過濾且在 35°C下在真空下乾燥，得到呈淺棕色固體狀之 2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(15.2 Kg，93%產率)：$C_8H_{10}F_2NO_2$ 之 LCMS 計算值$[M+H]^+$：190.16；實驗值：190.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.16 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.78 (s, 6H)。

實例 5

形式 I 之製備及表徵

【0642】 將 100 L 玻璃反應器及 200 L 玻璃反應器與懸臂式攪拌器、冷凝器、熱電偶、加料漏斗及氮氣入口一起組裝且將各設備用氮氣吹掃。將甲醇(1.39 L)、氯化甲烷(21.7 L)及粗 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(3330 g)依序裝入 100 L 反應器中，且將反應混合物加熱至約 33°C且在約 33°C下攪拌約 43 分鐘直至獲得透明溶液。將反應混合物經在線過濾器過濾，使用氯化甲烷(2.1 L)穿過過濾器沖洗反應器。在真空下在約 30°C下將濾液部分濃縮(為方便使用 2 個旋轉蒸發儀)至剩餘 15.5 L 之目標總體積(每公斤所裝產物約 4.6 L)。將蒸餾殘餘物(15.5 L)裝入 200 L 反應器，使用經過濾之氯化甲烷(1.3 L)來幫助轉移。將反應混合物加熱至約 39°C且攪拌約 3 分鐘直至獲得透明溶液。裝入精細過濾之甲基第三丁基醚(23.1 L)，同時將反應溫度維持在約 39°C。將反應混合物在約 36°C下攪拌約 5.25 h，冷卻至約 30°C，且在約 23°C下攪拌約 10.5 小時。將反應混合物過濾，且將濾餅用精細過濾之甲基第三丁基醚(3.3 L)洗滌。將產物在過濾器上空氣乾燥約 3.25 h 且接著在真空下在 25-50°C下乾燥，提供呈白色至灰白色固體狀之 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氫-2H-吡咯并

[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(3002 g，91.0%產率)：$C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ 之 LCMS 計算值[M+H]$^+$：488.20；實驗值：488.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.60 (m, 6H), 2.44 (m, 4H), 1.33 (m, 3H)。

【0643】　根據 XRPD 分析，確認固體產物為具有形式 I 之結晶固體。形式 I 之 XRPD 圖案顯示於圖 1 中且峰資料在下表 1 中給出。

表 1. 形式 I 之 XRPD 峰資料

2-θ	**高度**	**I%**
3.8	194	2.5
6.8	7767	100
7.9	105	1.4
9.6	563	7.2
10.1	70	0.9
11.4	96	1.2
12.2	56	0.7
12.9	1131	14.6
13.4	132	1.7
14.4	327	4.2
15.9	181	2.3
17.6	217	2.8
18.2	91	1.2
18.6	723	9.3
19.4	550	7.1
19.9	174	2.2
20.5	192	2.5
21.8	77	1
22.3	197	2.5
22.6	752	9.7
24.0	133	1.7
24.8	127	1.6
25.4	1761	22.7
25.8	3393	43.7
26.2	5024	64.7
27.5	1568	20.2
28.4	120	1.5
29.5	205	2.6
30.0	88	1.1

30.7	75	1
31.0	81	1
31.8	112	1.4
32.7	64	0.8
33.7	69	0.9
34.5	62	0.8
36.6	72	0.9
37.9	76	1
39.1	119	1.5
43.8	51	0.7

【0644】 形式 I 展現在約 201°C及約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 2 顯示形式 I 之 DSC 熱譜圖。圖 3 顯示形式 I 之 TGA 熱譜圖。

實例 6

結晶形式篩選方法及結果

【0645】 式 I 化合物之新結晶形式係獲自下文所描述之各種篩選方法。除非另外指出，否則在該等篩選中使用如上文在實例 5 中所描述之形式 I 作為起始物質。

溶解度量測

【0646】 在 25°C及 50°C下使形式 I 在不同溶劑系統(**表 2**)中飽和，將其攪拌 24 h 且藉由 HPLC 量測其溶解度。發現形式 I 在 25°C及 50°C下在包括 DMF (50°C)、DCM、氯仿、DMSO 及 DCM/MeOH (9/1)之許多溶劑中為完全可溶的(>50 mg/mL)。亦發現在 25°C下其可溶於大多數其他溶劑，但幾乎不溶於水、庚烷及己烷，微溶於 MTBE、甲苯、IPAc、甲醇及 IPA。在 50°C下在所有溶劑中其溶解度總體上得以增加。

表 2：溶解度篩選

溶劑	**在 25°C下之溶解度 (mg/mL)**	**在 50°C下之溶解度(mg/mL)**
MeCN	5.39	8.39
氯仿	>50	>50
二氯甲烷	>50[1]	>50

DCM/MeOH (9/1)	>50	>50
DMF	41.99	>50
1,4-二噁烷	2.23[2]	5.69[2]
甲醇	0.64[3]	2.05
2-甲氧基乙醇	15.28	20.49
MIBK	0.43[4]	1.12
甲苯	0.45	0.82
己烷	0.00	0.00
THF	4.11	10.04[5]
丙酮	2.68[6]	6.67
n-BuOH	0.82	1.65
MTBE	0.05[7]	0.19
DMSO	>50[8]	>50
EtOH	0.97	2.73
EtOAc	0.70[9]	2.26
甲酸乙酯	4.16[10]	15.29
庚烷	0.00	0.00
乙酸異丁酯	0.46	0.58
IPAc	0.88	1.33
1-丙醇	1.16	2.50
IPA	0.56	1.37
IPA/水(4/1)	5.35	8.77
MEK	1.20	3.22

注：1. 形式 II 在 DCM 中之溶解度；2. 形式 III 在 1,4-二噁烷中之溶解度；3. 形式 VI 在甲醇中之溶解度；4. 形式 VII 在 MIBK 中之溶解度；5. 形式 XIII 在 THF 中之溶解度；6. 形式 VIII 在丙酮中之溶解度；7. 形式 IX 在 MTBE 中之溶解度；8. 在攪拌 60 mg 形式 I 於 1 mL DMSO 中之透明溶液之後獲得漿料且飽和溶液之溶解度為 6.13 mg/mL。9. 形式 X 在乙酸乙酯中之溶解度；10. 形式 XI 在甲酸乙酯中之溶解度

在 25、40 及 50℃ 下之相平衡篩選

【0647】 設計相平衡研究以提供用於相鑑定之主導晶體形式的資訊。基於形式 I 在各種溶劑系統中之溶解度(表 2)，使其在 25±1℃ (表 3)、40℃ (表 4a)及 50±1℃ (表 4)下在代表性溶劑組中達至平衡。在平衡之後，藉由離心移除上清液

或過濾固體。使用 XRPD 來研究結晶形式之固態形態。

【0648】 25℃下之相平衡產生若干多晶型形式，包括形式 II (DCM、9:1 DCM-MeOH)、形式 III (1,4-二噁烷，離心)、形式 IV ((1,4-二噁烷，過濾)、形式 V (1,4-二噁烷，來自飽和溶液之結晶固體)、形式 VI (MeOH)、形式 VII (MIBK)、形式 VIII (丙酮及 MEK)、形式 IX (MTBE)、形式 X (乙酸乙酯)、形式 XI (甲酸乙酯)及部分非晶形或非晶形式(DMF、DMSO 及水)。

【0649】 40℃下之相平衡產生形式 II (DCM、DCM/MeOH)。

【0650】 50℃下之相平衡產生兩種新多晶型形式，包括形式 XII (1,4-二噁烷)及形式 XIII (THF)。形式 VII 產生自 MIBK。

表 3：25℃下之相平衡的晶體形式

溶劑	狀態形式
N/A	I
MeCN	I
氯仿	I
二氯甲烷	II
DCM/MeOH (9/1)	II
DMF	一些晶體+非晶形
1,4-二噁烷	III
1,4-二噁烷	IV
1,4-二噁烷	V
甲醇	VI
2-甲氧基乙醇	I
MIBK	VII
甲苯	I
己烷	I
THF	I
丙酮	VIII
n-BuOH	I
MTBE	IX
DMSO	非晶形+結晶形式
EtOH	I
EtOAc	X
甲酸乙酯	XI

庚烷	I
乙酸異丁酯	I
IPAc	I
1-丙醇	I
IPA	I
IPA/水(4/1)	I
水	非晶形
MEK	VIII

表 4：50°C下之相平衡的晶體形式

溶劑	固體狀態形式
N/A	I
MeCN	I
1,4-二噁烷	XII
MeOH	I
2-甲氧基乙醇	I
MIBK	VII
甲苯	I
己烷	I
THF	XIII
丙酮	I
n-BuOH	I
MTBE	I
EtOH	I
EtOAc	I
甲酸乙酯	I
庚烷	I
乙酸異丁酯	I
IPAc	I
1-丙醇	I
IPA	I
IPA/水(4/1)	I
水	I
MEK	VIII-a

表 4a：40°C下之相平衡的晶體形式

形式 I (mg)	溶劑(mL)	結果 (固體狀態形式)
100.2	DCM (0.5 mL)	漿料(形式 II)
100.3	DCM/MeOH	漿料(形式 II)

	(9/1，0.5 mL)	
100.4	DCM/MeOH/MTBE (0.47/0.03/0.7；1.2 mL)	在 25℃下添加 0.5 mL 之 DCM/MeOH，得到透明溶液，添加 MTBE，得到漿料(形式 I)
100.1	DCM/MeOH (0.47/0.03，0.5 mL)	漿料(形式 II)
99.01	DCM/MeOH (0.47/0.03；0.6 mL)	透明溶液

在 25 及 50℃下之蒸發篩選

【0651】 進行蒸發研究以鑑定在未控制之沈澱期間的主導晶體形式。不產生任何微粒固體(亦即透明薄膜及油狀物)之實驗不進一步研究。在 25℃及 50℃下使用 XRPD 來研究蒸發樣品之結晶形式之固態形態。結果呈現於表 5 (25℃)及表 6 (50℃)中。

表 5：由在 25℃下蒸發進行之晶體形式鑑定

溶劑	固體狀態形式
N/A	I
MeCN	I
氯仿	I+IV
二氯甲烷	II-a
DCM/MeOH (9/1)	II-a
DMF	I
DMF	XIV
1,4-二噁烷	非晶形+結晶形式
甲醇	N/A
2-甲氧基-乙醇	N/A
MIBK	N/A
甲苯	N/A
己烷	N/A
THF	I
丙酮	I
n-BuOH	I
MTBE	II-a
DMSO	XV
EtOH	I
EtOAc	I
甲酸乙酯	I

庚烷	N/A
乙酸異丁酯	I
IPAc	I
1-丙醇	I
IPA	I
IPA/水(4/1)	I
水	N/A
MEK	I

N/A：不可獲得。醚透明溶液或沈澱量太小而不能藉由 XRPD 分析。

表 6：由在 50°C下蒸發進行之晶體形式鑑定

溶劑	固體狀態形式
N/A	I
MeCN	I
氯仿	I
DCM	II
DCM/MeOH (9/1)	I
DMF	I
1,4-二噁烷	I
甲醇	I
2-甲氧基乙醇	I
MIBK	I
甲苯	N/A
己烷	N/A
THF	XVI
丙酮	I
n-BuOH	I
MTBE	N/A
DMSO	XVII
EtOH	I
EtOAc	I
甲酸乙酯	I
庚烷	N/A
乙酸異丁酯	I
IPAc	I
1-丙醇	I
IPA	I
IPA/水(4/1)	I
水	N/A
MEK	I

N/A：不可獲得。醚透明溶液或沈澱量太小而不能藉由 XRPD 分析。

反溶劑添加篩選

【0652】 藉由將形式 I 添加至溶劑中來製備化合物 1 之飽和或近飽和溶液。添加反溶劑以誘導沈澱。選擇庚烷、己烷、MTBE、水、MeOH、IPA、IPAc、乙酸乙酯及甲苯作為反溶劑。在反溶劑添加後不產生任何微粒固體之實驗不進一步研究。

【0653】 反溶劑添加產生若干多晶型形式，包括形式 XVIII (氯仿/己烷、DCM/甲苯及 DCM-MeOH/甲苯)及形式 XIX (DCM/MeOH)。

表 7. 反溶劑添加

溶劑/反溶劑	形式
MeCN (0.5 mL)/ MTBE (4 mL)	N/A
MeCN (0.5 mL)/水(4 mL)	N/A
氯仿(1 mL) [1]/庚烷(3 mL)	I
氯仿(1 mL) [1]/己烷(3 mL)	XVIII
氯仿(1 mL) [1]/ MTBE (3 mL)	I
DCM (0.5 mL) [2]/庚烷(0.5 mL)	I
DCM (0.5 mL) [2]/己烷(0.5 mL)	I
DCM (0.5 mL) [2]/ MTBE (1 mL)	I
DCM (0.5mL) [2]/甲苯(4 mL)	XVIII
DCM (0.5 mL)[2] / IPA (4 mL)	I
DCM (0.5 mL) [2]/ MeOH (5 mL)	XIX
DCM-MeOH (9/1，0.5 mL) [3]/庚烷(0.5 mL)	I
DCM-MeOH (9/1，0.5 mL) [3]/己烷(0.5 mL)	I
DCM-MeOH (9/1，0.5 mL) [3]/ MTBE (1.0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1，0.5 mL) [3]/甲苯(4.0 mL)	XVIII
DCM-MeOH (9/1，0.5 mL) [3]/ IPA (4.0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1，0.5 mL)[3]/ MeOH (3.0 mL)	I
DMF (飽和，0.8 mL)/水(4mL)	I (主要) +非晶形
2-甲氧基乙醇(飽和，0.7 mL)/水(4 mL)	N/A
THF (飽和，1.4 mL)/庚烷(3.6 mL)	I
THF (飽和，1.5 mL)/己烷(4 mL)	I
THF (飽和，1.5 mL)/ MTBE (4 mL)	N/A

THF (飽和，1.5 mL)/水(4 mL)	N/A

注：N/A：不可獲得，樣品太小而不能藉由 XRPD 分析

1. 化合物 1 在氯仿中之濃度為 83.7 mg/mL

2. 化合物 1 在 DCM 中之濃度為 92 mg/mL

3. 化合物 1 在 DCM/MeOH (9:1)中之濃度為 80 mg/mL

反向添加篩選

【0654】 在表 8 中所列之溶劑中製備化合物 1 之飽和或近飽和溶液，且添加至更大體積之可混溶反溶劑(亦即庚烷、己烷、MTBE、水、甲苯、MeOH、IPA 及乙酸乙酯)中。在添加至反溶劑中後不產生任何微粒固體之實驗不進一步研究。

【0655】 反向添加產生若干多晶型形式，包括形式 XX (DCM/MTBE)、形式 XXI (DCM/甲苯)及形式 XXII (DCM-MeOH/MeOH)及形式 IX (THF/MTBE)。

表 8. 反向添加

溶劑/反溶劑	形式
MeCN/ MTBE	N/A
MeCN/水	N/A
氯仿(1 mL) [1]/庚烷(2 mL)	I
氯仿(1 mL) [1]/己烷(2.0 mL)	I
氯仿(1 mL) [1]/ MTBE (2.0 mL)	I
DCM (0.8 mL) [2]/庚烷(4.0 mL)	I
DCM (0.8 mL) [2]/己烷(4.0 mL)	I
DCM (0.8 mL) [2]/ MTBE (4.0 mL)	XX
DCM (0.8 mL) [2]/甲苯(4.0 mL)	XXI
DCM (0.8 mL)[2] / IPA (4.0 mL)	I
DCM (0.8 mL) [2]/ MeOH (4 mL)	I
DCM (0.8 mL) [2]/ IPAc (4 mL)	I
DCM (0.8 mL) [2]/ EtOAc (4 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0.8 mL) [3]/庚烷(4.0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0.8 mL) [3]/己烷(4.0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0.8 mL) [3]/ MTBE (4.0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0.8 mL) [3]/甲苯(4.0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0.8 mL) [3]/ IPA (4.0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0.8 mL)[3]/ MeOH (4.0 mL)	XXII

DMF (飽和，0.8 mL)/水(4 mL)	I (主要) +非晶形
將樣品 1922-120-7-2-8 空氣乾燥 18 h	I
THF (飽和，1.5 mL)/庚烷(4.0 mL)	I
THF (飽和，1.5 mL)/己烷(4.0mL)	I
THF (飽和，1.5 mL)/ MTBE (4 mL)	IX
THF (飽和，1.5 mL)/水(4 mL)	N/A

注：N/A：不可獲得，樣品太小而不能藉由 XRPD 分析

1. 化合物 1 在氯仿中之濃度為 83.7 mg/mL

2. 化合物 1 在 DCM 中之濃度為 55 mg/mL

3. 化合物 1 在 DCM/MeOH (9:1)中之濃度為 80 mg/mL

飽和溶液之驟冷

【0656】　將飽和溶液驟冷至約-20°C以誘導較高能量形式之沈澱。基於在 25°C 及 50°C下量測之溶解度資料選擇代表性溶劑。所研究之溶劑及樣品在各個溶劑中之晶體形式顯示於表 4 中。

【0657】　飽和溶液之驟冷產生形式 XXIII (二氯甲烷)。

表 9. 由驟冷進行之晶體形式鑑定

溶劑	形式
MeCN (在-20°C下冷卻 5 h 之後過濾。)	I
氯仿	N/A
二氯甲烷 (在-20°C下冷卻 3 h 之後過濾。)	XXIII
DCM/MeOH (9/1)	N/A
DMF	N/A
1,4-二噁烷	N/A
2-甲氧基乙醇	N/A
THF (在-20°C下冷卻 3 h 之後過濾。)	XIII-a
甲酸乙酯	N/A
IPA/水(4/1)	N/A

N/A：醚透明溶液或沈澱量太小而不能藉由 XRPD 分析。

實例 7

結晶形式之穩定性

飽和溶液在加熱及冷卻循環情況下之結晶

【0658】 在 30°C或 50°C下製備飽和溶液，且藉由使用程式化循環浴在浴槽中緩慢冷卻。接著歷時 2 小時將形成之漿料加熱至 50°C且接著歷時 2 小時冷卻至 5°C。將此製程重複 3 天且過濾固體用於進一步分析。結果呈現於表 10 中。

【0659】 在加熱及冷卻循環(表 10)中，鑑定出兩種新形式，包括形式 XXIV (DMF)及形式 XXV (DMSO)。

表 10：飽和溶液在加熱及循環冷卻情況下之結晶

溶劑	固體狀態形式
MeCN	I
DMF	XXIV
1,4-二噁烷	XIII
2-甲氧基乙醇	I
THF	I
丙酮	VIII
DMSO (攪拌幾乎飽和之溶液以得到漿料)	XXV
甲酸乙酯	I
IPA/水(4/1)	I

在 IPA、EtOH 及乙腈中之化合物 1 多晶型物混合樣品

【0660】 為評估化合物 1 之固體形式的轉化，如下進行競爭性漿料實驗。向形式 I 於如表 11 中所列之溶劑中之飽和溶液中添加形式 I (5 mg)，接著添加 5 mg 形式 II 至形式 XXVI 中之每一者。

【0661】 將漿料攪拌隔夜，過濾且藉由 XRPD 分析。表 11 中之結果表明形式 I 在 IPA、乙醇及乙腈中似乎最穩定。

表 11. 不同溶劑中之混合樣品(競爭性漿料)

溶劑	固體狀態形式

異丙醇(1.7 mL)	形式 I
乙醇(1.7 mL)	形式 I
乙腈(1.7 mL)	形式 I

在二氯甲烷/甲醇(9/1)中之化合物 1 多晶型物混合樣品

【0662】 根據表 12 中之程序在二氯甲烷/甲醇(9/1)中進行競爭性漿料實驗。如由包括 15 min、1 h、18 h 及 3 天之各個時間點之 XRPD 所示，形式(形式 I 至形式 XXVI)之混合物在 15 min 之後轉化為形式 II，此指示一致地獲得形式 II。在該溶劑系統中形式 II 為穩定多晶型形式。

表 12. 競爭性漿料實驗

操作編號	操作	結果
1	將 97 mg 形式 I 於 DCM/MeOH (9:1，0.6 mL)中之渾濁溶液添加至 5 mg 各個化合物 1 多晶型物(形式 I 至形式 XXVI)之混合物中	
2	攪拌 15 min，XRPD (形式 II)	形式 II
3	攪拌 60 min，XRPD (形式 II)	形式 II
4	攪拌 18 h，XRPD (形式 II)	形式 II
5	攪拌 3 天，XRPD (形式 II)	形式 II

形式 II 在不同溶劑中轉化為形式 I

【0663】 如表 13 中所描述，形式 II 分別在乙腈、乙醇及 IPA 中轉化為形式 I。

表 13. 形式 II 在不同溶劑中轉化為形式 I

操作編號	形式 II	溶劑(mL)	結果
1	18 mg	MeCN (0.7)	形式 I
2	18 mg	IPA (0.7)	形式 I
3	18 mg	EtOH (0.7)	形式 I

實例 8

形式 II 之製備及表徵

【0664】 在 50±1°C下在不攪拌之情況下將約 3 mL 的形式 I 於 DCM 中之飽和溶液在空氣中蒸發，得到固體，其經 XRPD、DSC 及 TGA 表徵為形式 II。

表 14. 形式 II 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
6.8	3218	100
8.0	46	1.4
9.5	412	12.8
12.8	134	4.2
13.3	118	3.7
16.3	102	3.2
17.5	53	1.6
19.0	134	4.2
19.4	63	2
20.5	115	3.6
22.6	382	11.9
25.8	505	15.7
26.2	679	21.1
27.4	247	7.7
29.4	63	2

【0665】 形式 II 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 5 顯示形式 II 之 DSC 熱譜圖。圖 6 顯示形式 II 之 TGA 熱譜圖。

實例 9

形式 II-a 之製備及表徵

【0666】 在 25±1°C下在不攪拌之情況下將約 3 mL 的化合物 1，形式 I 於 DCM 中之飽和溶液在空氣中蒸發，得到固體，其經 XRPD、DSC 及 TGA 表徵為形式 II-a。

表 15. 形式 II-a 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
4.6	43	2.5
6.9	1742	100
9.4	751	43.1
10.1	53	3
12.9	197	11.3
13.3	246	14.1
14.5	115	6.6
15.1	131	7.5
16.3	391	22.4
17.5	265	15.2

19.0	221	12.7
19.9	449	25.8
22.0	196	11.3
22.5	577	33.1
24.3	116	6.7
26.1	977	56.1
27.4	260	14.9
30.6	106	6.1
36.6	75	4.3

【0667】 形式 II-a 展現在約 275°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 8 顯示形式 IIa 之 DSC 熱譜圖。圖 9 顯示形式 IIa 之 TGA 熱譜圖。

實例 10

形式 III 之製備及表徵

【0668】 向於 1,4-二噁烷中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 渾濁溶液中添加約 20 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 25±1°C下攪拌 2 天，藉由離心移除其上清液。該固體經 XRPD 分析為形式 III。

表 16. 形式 III 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
3.5	532	50.1
6.7	151	14.2
7.4	37	3.5
8.5	203	19.1
9.3	56	5.3
9.9	113	10.7
10.7	109	10.3
11.3	38	3.6
13.9	627	59.1
15.0	388	36.6
15.3	493	46.5
16.0	170	16
16.8	366	34.5
18.6	1061	100
19.3	209	19.7
20.5	104	9.8
21.5	478	45.1

22.1	98	9.2
22.9	253	23.8
23.4	193	18.2
24.2	392	36.9
25.2	58	5.5
25.9	257	24.2
26.5	107	10.1
27.6	71	6.7
28.2	115	10.8
29.3	136	12.8
30.2	96	9
30.9	60	5.7
31.2	62	5.8
32.5	60	5.7
33.1	73	6.9
34.4	54	5.1
36.1	60	5.7
41.0	70	6.6
42.7	42	4
43.2	36	3.4

【0669】 形式 III 展現在約 101°C、約 204°C及約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 11 顯示形式 III 之 DSC 熱譜圖。圖 12 顯示形式 III 之 TGA 熱譜圖。

實例 11

形式 IV 之製備及表徵

【0670】 向於 1,4-二噁烷中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 飽和或渾濁溶液中添加約 20 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 25±1°C下攪拌 6 天，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 IV。

表 17. 形式 IV 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
5.8	83	2.2
10.1	1486	39.4
11.5	374	9.9
13.0	1078	28.6

14.0	2326	61.6
14.8	426	11.3
15.6	1027	27.2
17.3	928	24.6
18.4	2315	61.3
20.2	567	15
21.0	162	4.3
21.4	523	13.9
22.2	3642	96.5
22.7	1261	33.4
23.5	225	6
24.3	3775	100
26.4	2703	71.6
26.8	1150	30.5
28.0	515	13.6
29.3	140	3.7
30.0	322	8.5
30.5	471	12.5
32.1	233	6.2
32.7	326	8.6
34.0	726	19.2
34.6	218	5.8
36.1	305	8.1
37.9	506	13.4
39.6	323	8.6
40.6	106	2.8
41.4	81	2.1
43.6	183	4.8
44.1	126	3.3

【0671】 形式 IV 展現在約 109°C、約 203°C及約 278°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 14 顯示形式 IV 之 DSC 熱譜圖。圖 15 顯示形式 IV 之 TGA 熱譜圖。

實例 12

形式 V 之製備及表徵

【0672】 將化合物 1，形式 I 之飽和溶液在通風櫥中放置超過 30 天，得到結晶固體，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 V。

表 18. 形式 V 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
6.7	833	1.3
7.4	64827	100
9.5	70	0.1
10.9	518	0.8
11.5	823	1.3
12.4	104	0.2
13.8	761	1.2
14.8	17728	27.3
15.3	750	1.2
16.1	243	0.4
17.0	268	0.4
17.4	850	1.3
18.2	140	0.2
19.2	226	0.3
20.2	219	0.3
20.5	840	1.3
21.3	2445	3.8
22.0	1989	3.1
22.3	11335	17.5
23.2	478	0.7
23.9	313	0.5
24.2	148	0.2
25.9	331	0.5
26.3	217	0.3
26.7	649	1
27.2	195	0.3
28.1	331	0.5
29.2	690	1.1
30.0	88	0.1
30.4	94	0.1
31.6	137	0.2
33.1	219	0.3
34.4	87	0.1
35.2	91	0.1
36.8	184	0.3
37.6	829	1.3
42.9	219	0.3

【0673】　形式 V 展現在約 91℃、約 203℃及約 276℃之溫度處具有吸熱峰之

DSC 熱譜圖。圖 17 顯示形式 V 之 DSC 熱譜圖。

實例 13

形式 VI 之製備及表徵

【0674】 向於甲醇中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 飽和或渾濁溶液中添加約 20 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 25±1℃下攪拌 3 天，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 VI。

表 19. 形式 VI 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
7.8	102	10.3
9.1	757	76.6
9.5	388	39.3
10.2	230	23.3
11.4	279	28.2
12.1	278	28.1
12.6	106	10.7
13.4	188	19
14.4	464	47
15.9	234	23.7
17.6	514	52
18.6	458	46.4
19.2	324	32.8
19.9	443	44.8
20.4	77	7.8
21.0	75	7.6
22.3	716	72.5
22.7	265	26.8
23.4	66	6.7
24.1	83	8.4
25.4	536	54.3
26.2	988	100
27.5	207	21
29.1	136	13.8
31.1	67	6.8
36.6	64	6.5

【0675】 形式 VI 展現在約 275℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 19

顯示化合物 1，形式 VI 之 DSC 熱譜圖。圖 20 顯示化合物 1，形式 VI 之 TGA 熱譜圖。

實例 14

形式 VII 之製備及表徵

【0676】 向於甲基異丁基酮中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 飽和或渾濁溶液中添加約 20 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 25±1℃下攪拌 3 天，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 VII。

表 20. 形式 VII 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
8.2	116	15.1
9.8	768	100
12.3	96	12.5
15.4	519	67.6
16.0	84	10.9
16.2	132	17.2
17.4	93	12.1
17.9	223	29
18.8	375	48.8
19.6	554	72.1
20.1	357	46.5
21.1	266	34.6
22.3	191	24.9
22.8	127	16.5
23.1	130	16.9
23.7	112	14.6
24.3	236	30.7
25.5	139	18.1
26.7	74	9.6
27.6	48	6.3
29.3	62	8.1
29.7	67	8.7
30.5	40	5.2
32.1	37	4.8
35.9	32	4.2
38.6	58	7.6
42.1	56	7.3

【0677】 形式 VII 展現在約 88°C、約 201°C及約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 22 顯示形式 VII 之 DSC 熱譜圖。圖 23 顯示形式 VII 之 TGA 熱譜圖。

實例 15

形式 VIII 之製備及表徵

【0678】 向於丙酮中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 渾濁溶液中添加約 20 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 25±1°C下攪拌 3 天，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 VIII。

表 21. 形式 VIII 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
9.1	953	39.6
9.9	196	8.1
15.2	409	17
16.7	650	27
18.2	2409	100
18.6	589	24.4
20.2	2079	86.3
21.4	196	8.1
22.5	768	31.9
23.8	64	2.7
24.6	701	29.1
25.4	83	3.4
26.8	376	15.6
27.5	123	5.1
29.8	376	15.6
30.6	64	2.7
31.4	239	9.9
32.0	61	2.5
34.8	87	3.6
35.9	162	6.7
40.0	50	2.1

【0679】 形式 VIII 展現在約 201°C及約 277°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 25 顯示化合物 1，形式 VIII 之 DSC 熱譜圖。圖 26 顯示化合物 1，形

式 VIII 之 TGA 熱譜圖。

實例 16

形式 VIII-a 之製備及表徵

【0680】 向於甲基乙基酮中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 渾濁溶液中添加約 30 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 50±1℃下攪拌 2 天，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 VIII-a。

表 22. 形式 VIII-a 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
7.7	104	1.7
8.9	1887	30.7
9.7	311	5.1
14.6	346	5.6
15.0	492	8
15.5	230	3.7
16.2	1484	24.1
18.0	6145	100
18.4	1644	26.8
19.3	291	4.7
19.9	6032	98.2
21.1	1654	26.9
22.0	2276	37
22.9	144	2.3
23.5	804	13.1
24.1	1923	31.3
24.3	1489	24.2
25.3	429	7
25.8	202	3.3
26.3	846	13.8
27.1	516	8.4
28.0	144	2.3
28.5	100	1.6
29.1	317	5.2
29.5	1196	19.5
30.2	84	1.4
30.9	570	9.3

31.3	541	8.8
31.6	271	4.4
32.1	90	1.5
32.6	439	7.1
34.1	187	3
35.5	643	10.5
36.1	172	2.8
36.9	143	2.3
38.0	187	3
39.4	276	4.5
40.4	82	1.3
41.0	116	1.9
42.1	181	2.9
42.7	92	1.5

實例 17

形式 IX 之製備及表徵

【0681】 向於 MTBE 中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 渾濁溶液中添加約 20 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 25±1℃下攪拌 3 天，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 IX。

表 23. 形式 IX 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
8.5	424	31
9.2	982	71.8
12.1	521	38.1
13.9	304	22.2
14.6	813	59.5
15.6	692	50.6
16.8	361	26.4
18.6	893	65.3
19.3	413	30.2
22.4	1188	86.9
22.9	1367	100
24.6	528	38.6
26.1	107	7.8
29.4	259	18.9
30.1	98	7.2

31.4	339	24.8
32.8	62	4.5
35.7	67	4.9

【0682】 形式 IX 展現在約 201°C及約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 29 顯示形式 IX 之 DSC 熱譜圖。圖 30 顯示形式 IX 之 TGA 熱譜圖。

實例 18

形式 X 之製備及表徵

【0683】 向於乙酸乙酯中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 渾濁溶液中添加約 20 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 25±1°C下攪拌 3 天，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 X。

表 24. 形式 X 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
4.9	113	9.6
10.1	971	82.7
11.3	167	14.2
12.3	95	8.1
13.7	63	5.4
14.6	696	59.3
15.4	603	51.4
15.7	1174	100
17.2	186	15.8
18.1	974	83
19.5	245	20.9
20.0	637	54.3
22.3	912	77.7
23.8	234	19.9
25.3	370	31.5
25.7	495	42.2
26.3	579	49.3
30.3	56	4.8
30.9	56	4.8
32.0	128	10.9
34.4	101	8.6
37.8	46	3.9

【0684】 形式 X 展現在約 202°C及約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 32 顯示形式 X 之 DSC 熱譜圖。圖 33 顯示形式 X 之 TGA 熱譜圖。

實例 19

形式 XI 之製備及表徵

【0685】 向於甲酸乙酯中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 渾濁溶液中添加約 20 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 25±1°C下攪拌 3 天，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 XI。

表 25. 形式 XI 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
3.9	381	42.9
4.3	231	26
7.5	548	61.6
8.6	70	7.9
11.8	70	7.9
13.0	889	100
13.7	167	18.8
15.0	156	17.5
16.5	104	11.7
17.3	377	42.4
19.1	207	23.3
19.9	340	38.2
21.4	557	62.7
22.2	117	13.2
22.8	442	49.7
23.7	86	9.7
24.6	68	7.6
25.2	646	72.7
26.2	418	47
26.9	255	28.7
27.7	178	20
29.4	131	14.7
30.3	115	12.9
31.0	83	9.3
31.5	66	7.4
33.3	125	14.1

33.9	67	7.5
35.7	78	8.8
37.4	54	6.1
40.3	59	6.6
42.6	56	6.3

【0686】 形式 XI 展現在約 141°C及約 279°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 35 顯示形式 XI 之 DSC 熱譜圖。圖 36 顯示形式 XI 之 TGA 熱譜圖。

實例 20

形式 XII 之製備及表徵

【0687】 向於 1,4-二噁烷中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 渾濁溶液中添加約 30 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 50±1°C下攪拌 2 天，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 XII。

表 26. 形式 XII 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
3.9	151	12.4
7.5	161	13.3
9.8	199	16.4
11.5	112	9.2
12.9	233	19.2
14.1	721	59.4
14.9	87	7.2
17.3	391	32.2
18.3	797	65.7
20.5	128	10.6
22.1	1213	100
22.7	719	59.3
23.6	140	11.5
24.3	408	33.6
26.3	844	69.6
26.9	178	14.7
28.3	69	5.7
30.5	138	11.4
32.6	71	5.9
34.1	154	12.7
36.3	89	7.3
37.8	119	9.8

39.5	70	5.8

【0688】 形式 XII 展現在約 105°C及約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 38 顯示形式 XII 之 DSC 熱譜圖。圖 39 顯示形式 XII 之 TGA 熱譜圖。

實例 21

形式 XIII 之製備及表徵

【0689】 向於 THF 中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 渾濁溶液中添加約 30 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 50±1°C下攪拌 2 天，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 XIII。

表 27. 形式 XIII 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
4.0	162	11.3
7.7	1438	100
10.9	166	11.5
11.6	175	12.2
14.2	302	21
15.2	629	43.7
15.7	1150	80
16.6	78	5.4
17.8	368	25.6
19.0	424	29.5
21.9	922	64.1
22.2	436	30.3
23.1	1034	71.9
25.6	595	41.4
26.1	1333	92.7
31.6	89	6.2
34.8	80	5.6
37.0	143	9.9

【0690】 形式 XIII 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 41 顯示形式 XIII 之 DSC 熱譜圖。圖 42 顯示形式 XIII 之 TGA 熱譜圖。

實例 22

形式 XIII-a 之製備及表徵

【0691】 將在 35℃下於 THF 中製備之化合物 1，形式 I 之約 10 mL 飽和溶液驟冷至約-20℃，且在該溫度下保持 3 h，得到稀漿料，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 XIII-a。

表 28. 形式 XIII-a 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
3.6	132	4.8
6.9	1047	38.2
7.7	2739	100
8.3	289	10.6
9.5	156	5.7
10.4	760	27.7
10.9	208	7.6
11.4	169	6.2
12.1	259	9.5
14.4	241	8.8
15.2	864	31.5
17.3	223	8.1
18.6	425	15.5
19.7	565	20.6
20.1	177	6.5
20.6	113	4.1
21.5	687	25.1
22.3	297	10.8
22.6	562	20.5
23.0	459	16.8
25.5	541	19.8
26.2	942	34.4
27.5	233	8.5
28.3	160	5.8
31.2	88	3.2

【0692】 形式 XIII-a 展現在約 75℃及約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 44 顯示形式 XIIIa 之 DSC 熱譜圖。

實例 23

形式 XIV 之製備及表徵

【0693】 在 25±1℃下在未攪拌之情況下將化合物 1，形式 I 於 DMF 中之約 2.0

mL 飽和溶液在空氣中蒸發且所得固體經 XRPD 分析為形式 XV。

表 29. 形式 XIV 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
7.0	722	84.5
8.6	175	20.5
9.2	179	21
9.6	249	29.2
10.3	241	28.2
11.5	218	25.5
12.2	173	20.3
12.8	79	9.3
13.5	62	7.3
14.1	854	100
14.5	289	33.8
16.1	488	57.1
16.8	55	6.4
17.6	246	28.8
18.3	240	28.1
18.7	198	23.2
19.3	283	33.1
20.0	805	94.3
20.9	136	15.9
22.0	661	77.4
22.3	407	47.7
22.9	339	39.7
23.6	123	14.4
24.0	70	8.2
25.8	774	90.6
26.2	365	42.7
27.5	97	11.4
29.0	106	12.4
30.2	66	7.7
33.2	45	5.3
34.7	90	10.5
36.7	47	5.5

【0694】　形式 XIV 展現在約 78°C、約 118°C及約 277°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 46 顯示形式 XIV 之 DSC 熱譜圖。圖 47 顯示形式 XIV 之 TGA 熱譜圖。

實例 24

形式 XV 之製備及表徵

【0695】 在 25±1℃下在未攪拌之情況下將化合物 1，形式 I 於 DMSO 中之約 2.0 mL 飽和溶液在空氣中蒸發且所得固體經 XRPD 分析為形式 XV。

表 30. 形式 XV 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
3.9	120	8.1
8.9	172	11.6
9.2	419	28.2
14.3	59	4
15.2	59	4
15.6	279	18.8
16.6	183	12.3
18.5	1485	100
19.8	74	5
20.3	294	19.8
21.1	122	8.2
21.4	470	31.6
21.8	289	19.5
22.4	1467	98.8
23.2	86	5.8
23.8	133	9
24.5	221	14.9
24.9	220	14.8
25.5	129	8.7
25.8	218	14.7
27.2	136	9.2
28.0	97	6.5
29.4	129	8.7
30.0	320	21.5
31.1	339	22.8
31.9	267	18
32.4	208	14
33.2	342	23
33.7	135	9.1
35.1	93	6.3
36.0	55	3.7
36.7	109	7.3

37.2	70	4.7
38.7	83	5.6
40.0	56	3.8
42.8	160	10.8
43.1	126	8.5

【0696】 形式 XV 展現在約 119°C及約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 49 顯示形式 XV 之 DSC 熱譜圖。圖 50 顯示形式 XV 之 TGA 熱譜圖。

實例 25

形式 XVI 之製備及表徵

【0697】 在 50±1°C下在未攪拌之情況下將化合物 1，形式 I 於 THF 中之約 4.0 mL 飽和溶液在空氣中蒸發且所得固體經 XRPD 分析為形式 XVI。

表 31. 形式 XVI 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
6.8	907	68.7
9.4	327	24.8
10.1	170	12.9
10.7	440	33.3
11.4	169	12.8
12.1	143	10.8
12.8	66	5
13.3	62	4.7
14.0	758	57.4
14.9	1320	100
16.0	364	27.6
17.5	277	21
18.2	150	11.4
18.5	209	15.8
19.2	222	16.8
19.9	951	72
20.9	218	16.5
22.2	691	52.3
22.7	168	12.7
23.5	335	25.4
24.5	276	20.9
25.4	338	25.6
25.7	573	43.4
26.1	529	40.1

27.3	241	18.3
29.0	72	5.5
30.2	603	45.7
32.5	49	3.7
36.6	168	12.7

【0698】 形式 XVI 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 52 顯示形式 XVI 之 DSC 熱譜圖。圖 53 顯示形式 XVI 之 TGA 熱譜圖。

實例 26

形式 XVII 之製備及表徵

【0699】 在 50±1℃下在未攪拌之情況下將化合物 1，形式 I 於 DMSO 中之約 2.0 mL 飽和溶液在空氣中蒸發且所得固體經 XRPD 分析為形式 XVII。

表 32. 形式 XVII 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
3.8	135	0.6
7.9	96	0.4
8.8	52	0.2
10.1	57	0.3
14.1	86	0.4
15.7	3210	14.8
15.9	179	0.8
16.2	178	0.8
16.5	240	1.1
18.1	2253	10.4
18.4	21691	100
18.8	292	1.3
20.1	304	1.4
21.0	52	0.2
21.7	817	3.8
22.3	117	0.5
24.0	153	0.7
24.5	736	3.4
24.8	56	0.3
25.6	147	0.7
28.4	107	0.5
29.3	339	1.6
29.9	148	0.7
30.1	95	0.4

31.7	81	0.4
32.2	3360	15.5
32.5	259	1.2
33.0	61	0.3
33.5	75	0.3
34.9	270	1.2
35.8	88	0.4
36.4	59	0.3
37.0	174	0.8
38.7	286	1.3
39.7	276	1.3
40.7	185	0.9
41.9	242	1.1
43.2	46	0.2

【0700】 形式 XVII 展現在約 119°C及約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 55 顯示形式 XVII 之 DSC 熱譜圖。圖 56 顯示形式 XVII 之 TGA 熱譜圖。

實例 27

形式 XVIII 之製備及表徵

【0701】 向於氯仿中製備之化合物 1，形式 I 之約 1 mL 飽和溶液中添加 3.0 mL 己烷，得到漿料，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 XVIII。

表 33. 形式 XVIII 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
6.8	958	17.2
9.4	5580	100
10.3	985	17.7
11.9	1397	25
12.6	792	14.2
13.4	798	14.3
13.9	389	7
14.6	3188	57.1
16.2	1820	32.6
17.5	1759	31.5
18.3	939	16.8
18.8	3352	60.1
19.7	288	5.2

20.8	744	13.3
21.4	545	9.8
22.3	2328	41.7
22.7	3594	64.4
23.6	360	6.5
24.0	557	10
24.6	73	1.3
25.4	1582	28.4
26.0	506	9.1
26.6	1676	30
27.0	101	1.8
27.9	219	3.9
28.5	303	5.4
29.4	671	12
29.9	447	8
30.8	626	11.2
31.5	136	2.4
33.4	157	2.8
33.7	232	4.2
34.4	116	2.1
34.8	77	1.4
36.1	594	10.6
36.8	108	1.9
38.0	154	2.8
38.2	269	4.8
40.4	141	2.5
40.9	81	1.5
41.4	91	1.6
42.0	77	1.4
42.6	91	1.6
43.0	98	1.8
44.0	126	2.3

【0702】　形式 XVIII 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 58 顯示形式 XVIII 之 DSC 熱譜圖。圖 59 顯示形式 XVIII 之 TGA 熱譜圖。

實例 28

形式 XIX 之製備及表徵

【0703】　向於 DCM 中製備之化合物 1，形式 I 之約 0.5 mL 飽和溶液中添加 5.0 mL 甲醇，得到漿料，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 XIX。

表 34. 形式 XIX 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
3.9	188	4.2
4.7	44	1
6.7	986	22.1
8.5	83	1.9
9.4	459	10.3
10.0	1260	28.3
11.3	189	4.2
12.0	151	3.4
12.6	106	2.4
13.6	593	13.3
14.3	257	5.8
14.9	232	5.2
15.7	106	2.4
16.7	205	4.6
17.4	971	21.8
18.0	4459	100
19.4	186	4.2
20.2	1645	36.9
20.5	420	9.4
21.4	1036	23.2
22.1	980	22
22.8	252	5.7
23.4	161	3.6
24.0	186	4.2
24.8	397	8.9
25.0	682	15.3
26.0	263	5.9
26.9	357	8
27.3	105	2.4
28.1	77	1.7
28.6	216	4.8
30.2	207	4.6
31.3	188	4.2
31.7	362	8.1
33.8	108	2.4
34.6	53	1.2
35.7	56	1.3
37.3	91	2
39.0	112	2.5
40.1	67	1.5

41.8	63	1.4
42.2	57	1.3

【0704】 形式 XIX 展現在約 276℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 61 顯示形式 XIX 之 DSC 熱譜圖。圖 62 顯示形式 XIX 之 TGA 熱譜圖。

實例 29

形式 XX 之製備及表徵

【0705】 向 4.0 mL 之 MTBE 中添加於二氯甲烷中製備之化合物 1，形式 I 之 0.8 mL 飽和溶液，得到漿料，將其過濾且經 XRPD 分析為 XX。

表 35. 形式 XX 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
3.6	121	1.4
9.2	8874	100
12.1	349	3.9
13.9	395	4.5
14.7	3145	35.4
15.6	1104	12.4
16.9	507	5.7
18.6	2044	23
19.4	187	2.1
21.1	84	0.9
22.3	1340	15.1
22.5	2189	24.7
23.0	5723	64.5
24.7	1414	15.9
25.5	232	2.6
26.1	140	1.6
28.3	66	0.7
29.5	1207	13.6
30.1	146	1.6
31.4	456	5.1
32.0	219	2.5
32.8	326	3.7
34.8	56	0.6
36.0	185	2.1
37.1	121	1.4
38.2	113	1.3
38.8	63	0.7

41.9	265	3

【0706】 形式 XX 展現在約 108°C、約 202°C及約 277°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 64 顯示形式 XX 之 DSC 熱譜圖。圖 65 顯示形式 XX 之 TGA 熱譜圖。

實例 30

形式 XXI 之製備及表徵

【0707】 向 4.0 mL 之甲苯中添加於二氯甲烷中製備之化合物 1，形式 I 之 0.8 mL 飽和溶液，得到漿料，將其過濾且經 XRPD 分析為 XXI。

表 36. 形式 XXI 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
3.9	150	5.9
6.5	158	6.3
6.9	116	4.6
9.2	81	3.2
10.3	2523	100
11.3	130	5.2
12.2	187	7.4
13.2	319	12.6
14.2	1367	54.2
17.5	439	17.4
19.4	379	15
20.7	1031	40.9
21.5	112	4.4
22.6	1331	52.8
24.2	2072	82.1
26.5	149	5.9
27.1	458	18.2
28.5	147	5.8
33.3	57	2.3
35.8	77	3.1
36.8	125	5
42.9	102	4

【0708】 形式 XXI 展現在約 201°C及約 277°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 67 顯示化合物 1，形式 XXI 之 DSC 熱譜圖。

實例 31

形式 XXII 之製備及表徵

【0709】　向 4.0 mL 之甲醇中添加於二氯甲烷與甲醇(9:1)之混合物中製備的化合物 1，形式 I 之 0.8 mL 飽和溶液，得到漿料，將其過濾且經 XRPD 分析為 XXII。

表 37. 形式 XXII 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
3.5	118	6.1
4.7	70	3.6
6.8	1950	100
7.9	59	3
9.4	861	44.2
10.1	553	28.4
11.4	533	27.3
12.1	407	20.9
12.6	152	7.8
13.3	230	11.8
14.3	571	29.3
15.8	301	15.4
17.5	620	31.8
18.0	229	11.7
18.5	620	31.8
19.2	399	20.5
19.8	521	26.7
20.3	154	7.9
20.9	97	5
22.2	874	44.8
22.6	291	14.9
23.5	71	3.6
24.0	93	4.8
25.3	599	30.7
26.1	1022	52.4
27.4	214	11
29.0	159	8.2
30.9	79	4.1
31.6	51	2.6
34.5	47	2.4
36.4	64	3.3
39.5	46	2.4

40.0	50	2.6

【0710】 形式 XXII 展現在約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 69 顯示化合物 1，形式 XXII 之 DSC 熱譜圖。

實例 32

形式 XXIII 之製備及表徵

【0711】 將化合物 1，形式 I 於 DCM 中之約 2 mL 飽和溶液驟冷至約-20°C，且在該溫度下保持 3 h，得到漿料，將其過濾且經 XRPD 分析為形式 XXIII。

表 38. 形式 XXIII 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
6.7	251	2.9
8.7	59	0.7
12.0	6208	72.1
12.7	7944	92.2
13.2	817	9.5
14.3	714	8.3
16.4	360	4.2
17.3	214	2.5
18.9	1521	17.7
19.6	923	10.7
21.0	3317	38.5
22.7	520	6
24.9	2536	29.4
25.6	8613	100
26.5	311	3.6
28.7	293	3.4
29.6	78	0.9
30.7	193	2.2
31.1	187	2.2
34.5	72	0.8
35.4	90	1
36.4	150	1.7
37.6	145	1.7
39.9	84	1
42.8	104	1.2
43.7	217	2.5

【0712】 形式 XXIII 展現在約 277°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖

71 顯示形式 XXIII 之 DSC 熱譜圖。圖 72 顯示形式 XXIII 之 TGA 熱譜圖。

實例 33

形式 XXIV 之製備及表徵

【0713】 在 30℃至 50℃下製備化合物 1，形式 I 於 DMF 中之約 3 mL 飽和溶液且藉由使用程式化循環浴在浴槽中緩慢冷卻至 25℃。歷時 2 小時將所形成之溶液加熱至 50℃且接著歷時 2 小時冷卻至 5℃。將此製程重複 76 h 且藉由過濾分離固體且經 XRPD 分析為形式 XXIV。

表 39. 形式 XXIV 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
8.6	1794	38.4
9.7	659	14.1
11.5	97	2.1
13.8	325	7
15.6	4674	100
16.1	102	2.2
16.5	95	2
17.4	566	12.1
18.1	1472	31.5
18.6	95	2
19.4	1000	21.4
20.4	2789	59.7
21.1	545	11.7
22.2	1511	32.3
22.9	3619	77.4
23.6	524	11.2
24.2	1442	30.9
24.9	488	10.4
25.5	1577	33.7
26.0	1382	29.6
27.5	916	19.6
27.9	1312	28.1
28.7	874	18.7
29.1	179	3.8
29.8	658	14.1
30.7	359	7.7
31.0	402	8.6

32.8	153	3.3
33.5	435	9.3
34.3	464	9.9
35.3	490	10.5
36.0	361	7.7
36.4	237	5.1
38.1	82	1.8
38.9	189	4
39.3	218	4.7
40.3	141	3
40.6	230	4.9
41.4	225	4.8
43.1	248	5.3
43.9	210	4.5
44.2	131	2.8

【0714】 形式 XXIV 展現在約 277℃之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 74 顯示形式 XXIV 之 DSC 熱譜圖。圖 75 顯示形式 XXIV 之 TGA 熱譜圖。

實例 34

形式 XXV 之製備及表徵

【0715】 在 30℃至 50℃下製備化合物 1，形式 I 於 DMSO 中之約 2 mL 飽和溶液且藉由使用程式化循環浴在浴槽中緩慢冷卻至 25℃。歷時 2 小時將所形成之溶液加熱至 50℃且接著歷時 2 小時冷卻至 5℃。將此製程重複 76 h 且藉由過濾分離固體且經 XRPD 分析為形式 XXV。

表 40. 形式 XXV 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
16.6	190	22.7
18.4	837	100
20.4	374	44.7
21.7	181	21.6
22.4	572	68.3
24.4	423	50.5
24.9	300	35.8
25.7	149	17.8
26.6	60	7.2
27.1	166	19.8

29.9	331	39.5
31.1	142	17
31.9	162	19.4
32.4	108	12.9
33.3	130	15.5
33.8	67	8
35.2	67	8
35.8	203	24.3
36.8	108	12.9
38.9	202	24.1
41.9	116	13.9
42.7	157	18.8
43.1	105	12.5

【0716】 形式 XXV 展現在約 113°C及約 276°C之溫度處具有吸熱峰之 DSC 熱譜圖。圖 77 顯示形式 XXV 之 DSC 熱譜圖。

實例 35

形式 XXVI 之製備及表徵

【0717】 將形式 V 在真空下在 50°C下乾燥 3 天，得到形式 XXVI。

表 41. 形式 XXVI 之 XRPD 峰資料

2-θ	高度	I%
6.8	1089	98.6
9.4	198	17.9
9.9	1104	100
10.6	74	6.7
12.7	66	6
13.3	49	4.4
17.5	50	4.5
19.9	246	22.3
21.8	51	4.6
22.5	64	5.8
25.7	115	10.4
26.1	216	19.6
27.4	112	10.1
30.2	33	3
39.9	53	4.8

實例 36

非晶形化合物 1 之製備及表徵

【0718】 向於水中製備之化合物 1，形式 I 之約 5 mL 渾濁溶液中添加約 30 mg 之化合物 1，形式 I，隨後在 25±1°C下攪拌 2 天，將其過濾且藉由 XRPD 確定為非晶形。

實例 A

FGFR 酶分析

【0719】 在酶分析中量測化合物 1 之抑制劑效能，酶分析使用 FRET 量測來量測肽磷酸化從而偵測產物形成。將化合物 1 在 DMSO 中連續稀釋且將 0.5 μL 之體積轉移至 384 孔板之孔中。對於 FGFR3，將在分析緩衝液(50 mM HEPES，10 mM $MgCl_2$，1 mM EGTA，0.01% 吐溫-20 (Tween-20)，5 mM DTT，pH 7.5)中稀釋之 10 μL 體積之 FGFR3 酶(Millipore)添加至板中且預孵育 5-10 分鐘。板上包括適當之對照(酶空白及無抑制劑之酶)。藉由將於分析緩衝液中之含有生物素化 EQEDEPEGDYFEWLE 肽受質(SEQ ID NO: 1)及 ATP (最終濃度分別為 500 nM 及 140 μM)之 10 μL 溶液添加至孔中來起始分析。將板在 25°C下孵育 1 h。以添加每孔 10 μL 之驟冷溶液(50 mM Tris，150 mM NaCl，0.5 mg/mL BSA，pH 7.8；30 mM EDTA 與 3.75 nM Eu-抗體 PY20 及 180 nM APC-鏈黴親和素之 Perkin Elmer Lance 試劑)結束反應。使板平衡約 1 h，然後在 PheraStar 讀板儀(BMG Labtech)上對孔進行掃描。

【0720】 在同等條件下量測 FGFR1 及 FGFR2，酶及 ATP 濃度有以下變化：FGFR1 分別為 0.02 nM 及 210 μM，且 FGFR2 分別為 0.01 nM 及 100 μM。酶係購自 Millipore 或 Invitrogen。

【0721】 使用 GraphPad prism3 分析資料。藉由將資料對具有可變斜率之 S 形劑量-反應方程進行擬合來得到 IC_{50} 值。Y =最低值+ (最高值-最低

值)/(1+10^((LogIC$_{50}$-X)*希爾斜率(HillSlope)))，其中 X 為濃度之對數且 Y 為反應。IC$_{50}$ 為 1 μM 或更小之化合物被視為活性的。

【0722】 根據上文所描述之分析，發現本發明之化合物 1 為 FGFR1、FGFR2 及 FGFR3 中之一或多者的抑制劑。IC$_{50}$ 資料提供於下表 1 中。符號「+」指示 IC$_{50}$ 小於 100 nM 且符號「++」指示 IC$_{50}$ 為 100 至 500 nM。

表 42

	FGFR1 IC50 (nM)	**FGFR2 IC50 (nM)**	**FGFR3 IC50 (nM)**
化合物 1	+	+	+

實例 B

FGFR 細胞增殖/存活分析

【0723】 使用活力分析量測示例性化合物抑制依賴於 FGFR 信號傳導而存活之細胞的生長之能力。藉由用編碼全長人類 FGFR3 之質粒穩定轉染小鼠 pro-B Ba/F3 細胞(獲自 Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)來產生過表現人類 FGFR3 之重組細胞株。針對在存在肝素及 FGF1 之情況下嘌呤黴素抗性及增殖依序對細胞進行選擇。分離單一細胞純系且針對 FGFR3 之功能表現進行表徵。將此 Ba/F3-FGFR3 純系用於細胞增殖分析，且針對化合物抑制細胞增殖/存活之能力對化合物進行篩選。將 Ba/F3-FGFR3 細胞於含有 2% FBS、20 μg/mL 肝素及 5 ng/mL FGF1 之 RPMI1640 培養基中以 3500 個細胞/孔接種至 96 孔黑色細胞培養板中。將細胞用 10 μL 之 10 倍濃度之連續稀釋化合物(自 5 mM DSMO 點用缺乏血清之培養基稀釋)處理至每孔 100 μL 之最終體積。在 72 小時孵育之後，將 100 μL 之量測細胞 ATP 含量之 Cell Titer Glo®試劑(Promega Corporation)添加至各孔中。在振盪下進行 20 分鐘孵育之後，在讀板儀上讀取發光。將發光讀數轉化為相對於 DMSO 處理之對照孔的抑制百分比，且使用 GraphPad Prism 軟體藉由將資料對具有可變斜率之 S 形劑量-反應方程進行擬合

來計算 IC_{50} 值。IC_{50} 為 10 μM 或更小之化合物被視為活性的。將包括以下之代表多種腫瘤類型之細胞株用於類似增殖分析：KMS-11 (多發性骨髓瘤，FGFR3 轉位)、RT112 (膀胱癌，FGFR3 過表現)、KatoIII (胃癌，FGFR2 基因擴增)及 H-1581 (肺癌，FGFR1 基因擴增)。在一些實驗中，添加 MTS 試劑 Cell Titer 96® AQueous 單溶液試劑(Promega Corporation)達至 333 μg/mL 之最終濃度替代 Cell Titer Glo 且在讀板儀上在 490/650 nm 下讀取。IC_{50} 為 5 μM 或更小之化合物被視為活性的。

實例 C

基於細胞之 FGFR 磷酸化分析

【0724】 化合物在相關細胞株(Ba/F3-FGFR3、KMS-11、RT112、KatoIII、H-1581 癌細胞株及 HUVEC 細胞株)中對 FGFR 磷酸化之抑制作用可使用對 FGFR 磷酸化具特異性之免疫分析進行評價。視細胞株而定，使細胞在含減少之血清(0.5%)且不含 FGF1 之培養基中饑餓 4 至 18 h，接著用各種濃度之個別抑制劑處理 1-4 小時。對於一些細胞株，諸如 Ba/F3-FGFR3 及 KMS-11，用肝素(20 μg/mL)及 FGF1 (10 ng/mL)刺激細胞 10 min。藉由在 4°C下在含有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之溶解緩衝液[50 mM HEPES (pH 7.5)、150 mM NaCl、1.5 mM $MgCl_2$、10%甘油、1% Triton X-100、1 mM 原釩酸鈉、1 mM 氟化鈉、抑肽酶(2 μg/mL)、亮肽素(2 μg/mL)、胃酶抑素 A (2 μg/mL)及苯基甲基磺醯氟(1 mM)]中孵育來製備全細胞蛋白質萃取物。藉由在 14,000 x g 下離心 10 分鐘清塗蛋白質萃取物中之細胞碎屑且使用 BCA (二喹啉甲酸)微板分析試劑(Thermo Scientific)定量。

【0725】 蛋白質萃取物中之 FGFR 受體之磷酸化係使用免疫分析測定，包括西方墨點法、酶聯免疫分析(ELISA)或基於珠粒之免疫分析(Luminex)。對於磷酸化 FGFR2 之偵測，可使用商業 ELISA 套組 DuoSet IC 人類磷酸-FGF R2α ELISA 分析(R&D Systems, Minneapolis, MN)。對於該分析，將 KatoIII 細胞在 96 孔平底

組織培養物處理之板(Corning, Corning, NY)中在存在或不存在一濃度範圍之測試化合物的情況下塗鋪於 0.2% FBS 補充之伊斯科夫氏培養基(Iscove's medium)中(每孔每 100 μL 50,000 個細胞)，且在 37°C，5% CO_2 下孵育 4 小時。以添加 200 μL 之冷 PBS 及離心停止分析。於濕冰上將經洗滌之細胞溶解於含蛋白酶抑制劑(Calbiochem ， #535140)及 PMSF (Sigma ， #P7626)之細胞溶解緩衝液(Cell Signaling，#9803)中持續 30 min。將細胞溶解產物在-80°C下冷凍，然後用 DuoSet IC 人類磷酸-FGF R2α ELISA 分析套組測試等分試樣。使用 GraphPad prism3 分析資料。藉由將資料對具有可變斜率之 S 形劑量-反應方程進行擬合來得到 IC_{50} 值。

【0726】 對於磷酸化 FGFR3 之偵測，開展基於珠粒之免疫分析。使抗人類 FGFR3 小鼠 mAb (R&D Systems，目錄號 MAB7661)結合至 Luminex MAGplex 微球，珠粒區域 20 且用作捕獲抗體。將 RT-112 細胞接種至多孔組織培養板中且進行培養直至 70%匯合。將細胞用 PBS 洗滌且使其在 RPMI + 0.5% FBS 中饑餓 18 h。在 37°C，5% CO_2 下將細胞用 10 μL 之 10 倍濃度之連續稀釋化合物處理 1 h，然後用 10 ng/mL 人類 FGF1 及 20 μg/mL 肝素刺激 10 min。將細胞用冷 PBS 洗滌且用細胞萃取緩衝液(Invitrogen)溶解且離心。將澄清上清液在-80°C下冷凍直至進行分析。

【0727】 對於該分析，將細胞溶解產物在分析稀釋劑中 1:10 稀釋且在室溫下在板振盪器上與捕獲抗體結合之珠粒一起在 96 孔濾板中孵育 2 小時。使用真空歧管將板洗滌三次且在室溫下在振盪下與抗磷酸-FGF R1-4 (Y653/Y654)兔多株抗體(R&D Systems 目錄號 AF3285)一起孵育 1 小時。將板洗滌三次。添加經稀釋之報告抗體山羊抗兔-RPE 結合抗體(Invitrogen 目錄號 LHB0002)且在振盪下孵育 30 分鐘。將板洗滌三次。將珠粒在振盪下在室溫下懸浮於洗滌緩衝液中持續

5 分鐘且接著在設定為每一樣品計數 50 個事件，門控設定為 7500-13500 之 Luminex 200 儀器上讀取。資料以平均螢光強度(MFI)表示。用化合物處理之樣品的 MFI 除以 DMSO 對照之 MFI 值以確定抑制百分比，且使用 GraphPad Prism 軟體計算 IC_{50} 值。IC_{50} 為 1 μM 或更小之化合物被視為活性的。

實例 D

基於 FGFR 細胞之信號傳導分析

【0728】 FGFR 之活化導致 Erk 蛋白之磷酸化。pErk 之偵測係使用 Cellu'Erk HTRF (均相時間解析螢光)分析(CisBio)根據製造商之方案進行監測。將 KMS-11 細胞於含 0.25% FBS 之 RPMI 培養基中以 40,000 個細胞/孔接種至 96 孔板中且饑餓 2 天。將培養基吸出且將細胞用 30 μL 之 1 倍濃度之連續稀釋化合物(自 5 mM DSMO 點用缺乏血清之培養基稀釋)處理至每孔 30 μL 之最終體積且在室溫下孵育 45 min。藉由向各孔中添加 10 μL 之肝素(100 μg/mL)及 FGF1 (50 ng/mL)來刺激細胞且在室溫下孵育 10 min。在溶解之後，將細胞萃取物之等分試樣轉移至 384 孔低容量板中，且添加 4 μL 之偵測試劑，隨後在室溫下孵育 3 h。將板在具有針對 HTRF 之設定的 PheraStar 儀器上讀取。將經校正之螢光讀數轉化為相對於 DMSO 處理之對照孔的抑制百分比，且使用 GraphPad Prism 軟體計算 IC_{50} 值。IC_{50} 為 1 μM 或更小之化合物被視為活性的。

實例 E

VEGFR2 激酶分析

【0729】 在 25°C下在黑色 384 孔聚苯乙烯板中進行 40 μL 酶反應持續 1 小時。用 0.8 μL 之含測試化合物之 DMSO 點漬各孔。分析緩衝液含有 50 mM Tris，pH 7.5、0.01% 吐溫-20、10 mM $MgCl_2$、1 mM EGTA、5 mM DTT、0.5 μM 生物素標記之 EQEDEPEGDYFEWLE 肽受質(SEQ ID NO: 1)、1 mM ATP 及 0.1 nM 酶

(Millipore 目錄號 14-630)。藉由添加 20 μL 含 225 nM LANCE 鏈黴親和素 Surelight® APC (PerkinElmer 目錄號 CR130-100)及 4.5 nM LANCE Eu-W1024 抗磷酸酪胺酸(PY20)抗體(PerkinElmer 目錄號 AD0067)之停止緩衝液(50 mM Tris，pH= 7.8、150 mM NaCl、0.5 mg/mL BSA、45 mM EDTA)來停止反應。在室溫下孵育 20 分鐘之後，將板在 PheraStar FS 讀板儀(BMG Labtech)上讀取。可使用 GraphPad Prism 藉由將資料對具有可變斜率之 S 形劑量-反應方程進行擬合來計算 IC_{50} 值。IC_{50} 為 1 μM 或更小之化合物被視為活性的。

實例 F.

在患有晚期/轉移性或手術不可切除之膽管癌瘤的患者之治療中評估化合物 1 的臨床研究

【0730】 此實例描述進行中之階段 2 臨床研究，以評估化合物 1 在具有 FGFR 2 轉位之患有晚期/轉移性或手術不可切除之膽管癌瘤且至少一次先前治療已失敗之個體中的功效。該研究進一步評估化合物 1 在具有不同分子亞組之患有晚期/轉移性或手術不可切除之膽管癌瘤之個體中的功效。該研究亦評估化合物 1 在患有晚期/轉移性或手術不可切除之膽管癌瘤的個體中之安全性。另一目標為通過群體藥物動力學分析鑑定及評估可影響化合物 1 在此個體群體中之藥物動力學的共變量。該研究亦考慮針對主要功效及安全參數之暴露-反應分析。此研究進一步探索化合物 1 在患有晚期/轉移性或手術不可切除之膽管癌瘤的個體中之藥效動力學及潛在生物標記物，並且評估化合物 1 對此等所述個體之生活品質的影響。

【0731】 該研究為化合物 1 在具有 FGFR2 轉位、具有其他 FGF/FGFR 改變之患有晚期/轉移性或手術不可切除的膽管癌瘤或關於 FGF/FGFR 改變為陰性之個體中之開放標記、單療法研究。該研究招募約 100 個個體至隊列 A (FGFR2 轉位)

中、20 個個體至隊列 B (其他 FGF/FGFR 改變)中及 20 個個體至隊列 C (僅美國，關於 FGF/FGFR 改變為陰性的)中。個體按 2-週使用療法且 1-週停止療法之時間表接收每天一次(QD)劑量之 13.5 mg 化合物 1。治療將在第 1 天開始。個體在治療期間經歷定期安全評價以及定期功效評價。允許個體以 21-天循環持續投與直至報告所記錄之疾病進展或不可接受之毒性。

【0732】 按 2-週使用療法且 1-週停止療法之時間表以 QD 經口治療之形式自己投與化合物 1。在起床時或在 2-小時空腹之後即刻攝入各劑量之化合物 1；在攝入化合物 1 之後個體再空腹 1 小時。在 2 mg 及 4.5 mg 之強度下錠劑為可用的。起始劑量為 13.5 mg。一個循環定義為 21 天。除化合物 1 之外，各錠劑含有微晶纖維素、澱粉乙醇酸鈉及硬脂酸鎂。

【0733】 研究個體為具有 FGFR2 轉位、具有其他 FGF/FGFR 改變之患有晚期/轉移性或手術不可切除之膽管癌瘤或關於任何 FGF/FGFR 改變為陰性且至少 1 次先前治療失敗的彼等個體。

【0734】 主要納入準則包括年齡為 18 歲或 18 歲以上之男性及女性。個體具有組織學或細胞學確認之晚期/轉移性或手術不可切除之膽管癌瘤。隊列 A 中之個體具有 FGFR2 轉位，在中心實驗室報告中記錄有融合配偶體。隊列 B 中之個體具有其他 FGF/FGFR 改變。隊列 C (僅美國)中之個體關於 FGF/FGFR 改變為陰性的。其他主要納入準則包括根據 RECIST 1.1 版放射照相可量測之疾病；FGF/FGFR 基因改變狀態之記錄；在至少 1 線先前全身治療之後所記錄之疾病進展；0 至 2 之 ECOG 效能狀態；預期壽命大於或等於 12 週；適當之肝功能；適當之腎功能；血清磷酸鹽≤機構 ULN；及血清鈣在機構正常範圍內。

【0735】 主要排除準則包括先前接受了選擇性 FGFR 抑制劑；異位礦化/鈣化史及/或當前證據，包括但不限於軟組織、腎臟、腸道、心肌或肺臟，除了鈣化

淋巴結及無症狀之動脈或軟骨/肌腱鈣化；由眼科檢查確認之臨床顯著角膜或視網膜病症之當前證據；及在第一劑量之研究藥物之前 14 天或 5 個半衰期(無論哪個較短)內使用任何有效 CYP3A4 抑制劑或誘導劑(表面酮康唑為允許的)。

【0736】 研究時間表及程序包括在臨床地點定期安排之研究訪視作為 21-天循環之一部分。研究訪視以進行預篩選以獲得 FGF/FGFR 狀態(若未知)開始(篩選約 2 年內之結果為有效的)。在第-28 天至第-1 天進行篩選。循環 1 在第 1 天、第 8 天及第 15 天進行。循環 2+在第 1 天開始。自最後劑量之日期起進行 30 天(+5 天)安全性跟蹤。每 9 週對因除疾病進展外之原因停止之個體進行疾病狀態跟蹤。停止之後每 12 週進行存活時間跟蹤。允許篩選進行長至 28 天，隨後以連續 21-天循環進行連續治療，只要個體受益且不滿足退出研究之任何準則即可，且在最後劑量之研究藥物之後進行 30 天(+5 天)之安全性跟蹤。研究訪視包括收集樣品用於血液學、化學、凝結、內分泌監測、脂質及尿分析測試。另外，在篩選時進行 HIV 篩選(在美國以外之個體所需的)及肝炎篩選(血清學)。亦在篩選時、在每個循環之第 1 天在劑量投與之前及在治療結束時進行妊娠測試。可局部測定 FGF/FGFR 狀態。

【0737】 通過中心實驗室評估腫瘤組織以證實 FGF/FGFR 改變狀態。用於群體藥物動力學分析及全血藥效動力學及相關研究之血液樣品係在研究中之各個時間點收集且在中心實驗室或指定機構進行分析。

【0738】 由研究地點進行有害事件評價、生命特徵、心電圖、身體檢查、ECOG 效能狀態綜合眼睛檢查以及腫瘤及疾病反應評價。在篩選時對疾病狀態進行客觀評價。隨後，對於頭 4 個循環之每 2 個循環及此後每 3 個循環對疾病狀態進行評價，包括 RECIST 放射反應評價。中心放射小組提供基於所有評價之集中讀數。

【0739】 研究之主要終點為基於中心基因組實驗室結果確定具有 FGFR2 轉位

之個體中的客觀反應率(ORR)。客觀反應率定義為根據 RECIST 1.1 版達成完全反應(CR；所有目標病變消失)或部分反應(PR；病變之最長直徑總和減小大於或等於 30%)之個體的比例。臨床反應由獨立放射審查委員會確定。

【0740】 次要終點包括具有不為 FGFR2 轉位之 FGF/FGFR 改變之個體(隊列 B)中的 ORR；具有 FGF/FGFR 改變之所有個體(隊列 A 及 B)中之 ORR；關於 FGF/FGFR 改變為陰性之個體(隊列 C [僅美國])中之 ORR；無進展存活時間(第一劑量至進展性疾病或死亡；所有隊列)；反應持續時間(自 CR 或 PR 日期直至進展性疾病之時間；所有隊列)；疾病控制率(CR + PR +穩定疾病；所有隊列)；總存活時間(第一劑量至任何原因之死亡；所有隊列)；及群體藥物動力學(所有隊列)。另外，藉由評估有害事件之頻率、持續時間及嚴重程度；通過審查身體檢查之結果、生命特徵之變化及心電圖；及通過臨床實驗室血液及尿液樣品評估來評價安全性及耐受性(所有隊列)。

【0741】 探索性終點包括剖析腫瘤及血液樣品之與反應、抗性及安全性相關之基線及治療後特徵，包括檢驗血漿標記物以及腫瘤及血細胞特徵。其他探索性終點包括局部基因組測試結果與中心基因組測試結果之比較。最後，探索性終點包括生活品質評估(歐洲癌症研究及治療組織生活品質問卷(European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire) [EORTC QLQ]-C30 及 EORTC QLQ-BIL21)。

【0742】 主要分析係對 FGFR2 轉位之個體進行。計劃對具有來自中心基因組實驗室之 FGFR2 轉位記錄的約 100 個個體進行 ORR 之主要終點的最終分析。在假設 33%之比率進行干預之情況下，假設 10%跟蹤丟失，約 100 個個體之樣品大小將提供＞95%的具有下限為＞15%之 95%置信區間的可能性。在隊列 B 及 C (僅美國)中將分別招募多至 20 個個體，若潛在 ORR 為 30%，則此將提供＞80%

的在各隊列中觀測到至少 4 個反應者之幾率。

【0743】 對研究中被招募且接收至少 1 個劑量之研究藥物之所有患者進行安全分析；對研究中被招募且接收至少 1 個劑量之研究藥物且由中心基因組實驗室看來具有已知 FGF/FGFR 改變或具有陰性 FGF/FGFR 改變的所有患者進行功效分析。

【0744】 將在 95% CI 情況下對具有 ORR 及 DCR 之個體的比例進行估計。PFS、DOR 及 OS 將藉由卡普蘭-梅爾法進行分析。

【0745】 對於隊列 A (FGFR2 轉位)，當約 25 個個體被招募至該隊列中且具有至少 1 項腫瘤評價或永久停止研究治療時將進行無效分析。若觀測到 2 個或更少之反應者，則隊列 A 可因無效而停止，為此基於 60 個體隊列存在不到 10%之可能性聲稱 ORR＞15%。

【0746】 若在具有至少 2 個循環之資料的頭 10 個體內觀測到 1 個或更少反應者，則隊列 B (其他 FGF/FGFR 改變)及 C (僅美國；關於 FGF/FGFR 改變為陰性的)可停止。

初始資料

【0747】 以下初始資料係自隊列 A 中之總共 91 個患者、隊列 B 中之 22 個患者及隊列 C 中之 18 個患者得到。隊列 A 資料之分析集中於隊列 A 中所招募之頭 47 個患者，其被跟蹤大於或等於 8 個月。

【0748】 隊列 A 中之中值治療循環數目為 11 (範圍：1-23)；中值治療持續時間為 217 天(範圍：14-489 天)。隊列 B 中之中值循環數目為 2.5 (1-14)；且中值治療持續時間為 47.5 天(範圍：7-287 天)。隊列 C 中之中值循環數目為 2.0 (1-7)；且中值治療持續時間為 39 天(範圍：7-142 天)。

【0749】 按隊列之患者設置概括於下表 43 中。

表 43.

隊列 A (FGFR2 轉位；N = 47)	隊列 B (其他 FGF/FGFR 其內改變；N = 22)	隊列 C (沒有 FGF/FGFR 其內改變；N = 18)
停止治療：n = 28	停止治療：n = 20	停止治療：n = 18
PD: n = 20	PD: n = 14	PD: n = 11
AE: n = 2	AE: n = 2	AE: n = 2
死亡：n = 1	死亡：n = 1	跟蹤丟失：n = 1
醫師判定：n = 2	醫師判定：n = 1	個體退出：n = 2
個體退出：n = 2	個體退出：n = 2	其他：n = 2
其他：n = 1		
治療持續：n = 19	治療持續：n = 2	治療持續：n = 0

[0750] 針對所有隊列呈現之基線及疾病特徵顯示於表 44 中。在隊列 A 中，患者之中值年齡為 55 歲(範圍：26-76)，53.2%為女性，且 98%具有 iCCA。此外：

- 98%之患者具有<1 之 ECOG PS
- 49%之患者接收>2 次先前治療
- 94%之患者來自亞洲以外之區域
- 66%之患者在招募時患有第 4 階段疾病
- 1 個患者具有慢性 B 型肝炎史或 C 型肝炎史。

表 44. 基線及疾病特徵

	隊列 A (n = 47)	隊列 B (n = 22)	隊列 C (n = 18)
年齡，中值(範圍)，歲	55 (26-76)	63 (28-78)	65 (31-78)
性別，n (%)			
男性	22 (46.8)	11 (50.0)	10 (55.6)
女性	25 (53.2)	11 (50.0)	8 (44.4)
區域，n (%)			
亞洲	3 (6.4)	11 (50.0)	0 (0.0)
亞洲以外	44 (93.6)	11 (50.0)	18 (100.0)
ECOG PS，n (%)	15 (31.9)	7 (31.8)	7 (38.9)
0	31 (66.0)	12 (54.5)	8 (44.4)
1	1 (2.1)	3 (13.6)	3 (16.7)

2,			
先前全身性治療之次數，n (%)			
1	24 (51.1)	13 (59.1)	11 (61.1)
2,	15 (31.9)	5 (22.7)	3 (16.7)
>3	8 (17.0)	4 (18.2)	4 (22.2)
先前手術，n (%)	16 (34.0)	7 (31.8)	6 (33.3)
先前放射，n (%)	9 (19.1)	4 (18.2)	5 (27.8)
初始診斷時之階段，n (%)			
1	5 (10.6)	1 (4.5)	1 (5.6)
2,	6 (12.8)	1(4.5)	1 (5.6)
3	3 (6.4)	3 (13.6)	1 (5.6)
4	31 (66.0)	17 (77.3)	12 (66.7)
丟失	2, (4.3)	0 (0.0)	3 (16.7)
腫瘤位置，n (%)			
肝內	46 (97.9)	15 (68.2)	11 (61.1)
肝外	0 (0.0)	3 (13.6)	7 (38.9)
其他	0 (0.0)	4 (18.2)	0 (0.0)
未知	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝炎史，n (%)			
慢性 B 型肝炎	1 (2.1)	1 (4.5)	0 (0.0)
C 型肝炎	1 (2.1)	1 (4.5)	0 (0.0)

[0751] 患者之 FGER 轉位顯示於表 45 中。最常見之 FGER2 轉位為 FGER2-BICC1 (29.8%)，隨後為 FGER2-AHCYL1 (4.3%)、FGER2-MACF1 (4.3%) 及 FGER2 內含子 17 重排(4.3%)。

表 45. 隊列 A 中之 FGER2 轉位。

FGFR2 轉位，n (%)	隊列 A (n = 47)
FGER2-BICC1	14 (29.8)
FGER2-AHCYL1	2, (4.3)
FGER2-MACF1	2, (4.3)

FGFR2 內含子 17 重排	2 (4.3)
FGFR-NEDD4L	1 (2.1)
FGFR2-SOGA1	1 (2.1)
FGFR2-POC1B	1 (2.1)
FGFR2-NOL4	1 (2.1)
FGFR2-ACLY	1 (2.1)
FGFR2-SLMAP	1 (2.1)
FGFR2-FILIP1	1 (2.1)
FGFR2-SPICE1	1 (2.1)
FGFR2-KIAA1217/FGFR2 外顯子 1-17	1 (2.1)
FGFR2-KIAA1217	1 (2.1)
FGFR2-TTC28	1 (2.1)
FGFR2-CCDC158	1 (2.1)
FGFR2-AFR	1 (2.1)
FGFR2-SHROOM	1 (2.1)
FGFR2-NRAP	1 (2.1)
FGFR2-COL16A1	1 (2.1)
FGFR2-GOPC	1 (2.1)
FGFR2-NOL4	1 (2.1)
FGFR2 amp/FGFR2-RABPGAP1L 及 FGFR2-LAMC1	1 (2.1)
FGFR2-ARH GAP24	1 (2.1)
FGFR2-PAWR	1 (2.1)
FGFR2-GAB2	1 (2.1)
FGFR2-RASSF4	1 (2.1)
FGFR2-ARHGAP24	1 (2.1)
FGFR2-TACC1	1 (2.1)
FGFR2-STRN4	1 (2.1)
FGFR2-ATF2	1 (2.1)

〔0752〕　初步功效資料顯示於下表 46 中。

表 46. 按患者隊列之主要及次要終點(由獨立觀察者評價)。

變量	隊列 A (n = 47)	隊列 B (n = 22)	隊列 C (n = 18)
ORR，% (95% CI)	40.4 (26.4-55.7)	0 (0.0-15.4)	0 (0.0-18.5)
最佳 OR，n (%)			
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	19 (40.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
SD	21 (44.7)	10 (45.5)	4 (22.2)
PD	5 (10.6)	7 (31.8)	10 (55.6)
NE	2 (4.3)	5 (22.7)	4 (22.2)
中值 DOR，月 (95% CI)	NE (6.93-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)
DCR，% (95% CI)	85.1 (71.7-93.8)	45.5 (24.4-67.8)	22.2 (6.4-47.6)

NE：不可評估，未達至上限。

〔0753〕　表 46 顯示主要終點之初步結果。隊列 A 中之 ORR 為 40.4%。19 個患者(40.4%)具有經確認之 PR。21 個患者(44.7%)具有穩定疾病之最佳反應。

〔0754〕　對於次要終點，隊列 A 中之中值反應持續時間(DOR)尚未達到；維持反應大於或等於六個月之可能性為 86.2%。在隊列 A 中疾病控制率(DCR)為 85.1%。隊列 B 及 C 中之 DCR 分別為 45.5%及 22.2%。

〔0755〕　圖 79 顯示根據獨立觀察者在具有 CCA 及 FGFR2 轉位之患者(隊列 A)中目標病變大小相較於基線之最佳變化百分比。圖 80 顯示治療持續時間及根據獨立觀察者在具有 CCA 及 FGFR2 轉位之患者(隊列 A)中確認之反應。

〔0756〕　圖 81 顯示在隊列 A、B 及 C 中之無進展存活時間(PFS；由獨立觀察者估計)的卡普蘭-梅爾估計值。PFS 定義為如由獨立中央放射審查委員會所評價自開始使用研究藥物(第 1 天)直至根據 RECIST 較早之死亡或疾病進展之時間長度。在例如以下情況下隨後進行 PFS 之檢查：沒有基線腫瘤評價、沒有介入基線後反應評價、沒有進展、研究因未記錄之進展而停止、開始新的抗癌治療及

在超過一次丟失之評價之後死亡或進展。如下表 47 中所示，在隊列 A 中，中值 PFS 為 9.2 個月。在隊列 B 及 C 中，中值 PFS 分別為 2.1 及 1.7 個月。在隊列 A 中，中值 OS 為 15.8 個月。在隊列 B 及 C 中，中值 OS 分別為 6.8 及 4.0 個月。

表 47.

	隊列 A	隊列 B	隊列 C
可評估患者，n	47	22	18
事件，n (%)	22 (46.8%)	17 (77.3%)	16 (88.9%)
檢查的，n (%)	25 (53.2%)	5 (22.7%)	3 (11.1%)
至事件之中值時間 (95% CI)，月	9.20 (6.44-NE)	2.10 (1.18-6.80)	1.68 (1.38-1.84)

表 48. 處於危險中之患者的數目

至事件之時間(月)	處於危險中之患者的數目		
	隊列 A	隊列 B	隊列 C
0	47	22	18
1	46	20	15
2	40	11	3
3	36	8	2
4	34	8	1
5	30	6	1
6	30	6	1
7	23	3	0
8	23	1	0
9	17	1	0
10	10	0	0
11	9	0	0
12	5	0	0
13	3	0	0
14	3	0	0
15	1	0	0
16	0	0	0

安全性及耐受性

【0757】　所有患者中最常見之治療緊急有害事件(TEAE)為高磷酸鹽血症(60.7%)、脫髮(41.6%)、腹瀉(39.3%)、食慾降低(37.1%)、疲勞(36.0%)及味覺障礙(36.0%)。高磷酸鹽血症以膳食、磷酸鹽結合劑或劑量修改加以管理。所有患

者中大於 5%中之等級 3 或更高等級之 TEAE 包括低磷酸鹽血症(13.5%)、低鈉血症(7.9%)、腹痛(6.7%)及關節痛(6.7%)。五個患者具有有致命結果之 TEAE，該等 TEAE 均與研究治療無關：在隊列 A 中，1 個患者因發育停滯而死亡；在隊列 B 中，3 個患者因腹脹、敗血病、惡性贅瘤進展、呼吸困難及胸膜滲出液而死亡；在隊列 C 中，1 個患者因膽管炎而死亡。最常見之 TEAE 及 TRAE 顯示於下表 49 中。

表 49. 發生在≥20%[a] 之具有 CCA 之患者中的最常見之 TEAE 及 TRAE.

	TEAE -所有隊列 (N = 89)[b]		**TRAE -所有隊列 (N = 89)[b]**	
有害事件，n (%)	**所有等級**	**等級 3/4**	**所有等級**	**等級 3/4**
高磷酸鹽血症	54 (60.7)	0 (0.0)	49 (55.1)	0 (0.0)
脫髮	37 (41.6)	0 (0.0)	33 (37.1)	0 (0.0)
腹瀉	35 (39.3)	2 (2.2)	26 (29.2)	2 (2.2)
食慾降低	33 (37.1)	2 (2.2)	22 (24.7)	1 (1.1)
疲勞	32 (36.0)	4 (4.5)	21 (23.6)	1 (1.1)
味覺障礙	32 (36.0)	0 (0.0)	31 (34.8)	0 (0.0)
便秘	27 (30.3)	0 (0.0)	10 (11.2)	0 (0.0)
口炎	27 (30.3)	3 (3.4)	24 (27.0)	3 (3.4)
口乾	26 (29.2)	0 (0.0)	21 (23.6)	0 (0.0)
噁心	26 (29.2)	0 (0.0)	14 (15.7)	0 (0.0)
低磷酸鹽血症	23 (25.8)	12 (13.5)	9 (10.1)	5 (5.6)
關節痛	21 (23.6)	6 (6.7)	10 (11.2)	4 (4.5)
周邊水腫	20 (22.5)	1 (1.1)	3 (3.4)	0 (0.0)
乾眼症	18 (20.2)	1 (1.1)	12 (13.5)	1 (1.1)

TEAE，治療緊急有害事件；TRAE，治療相關有害事件。
[a] 根據各監管活動醫學辭典(Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA)較佳術語(preferred term)對患者計數一次。

[b] 將兩個患者歸類為「其他」，此係歸因於沒有由中心實驗室確認之 *FGF/FGFR* 改變，因此，未進行隊列分配。

結論

【0758】 在來自具有至少 8 個月跟蹤之隊列之患者的此期中分析中，化合物 1 總體上為良好耐受的且在具有 FGFR2 轉位之先前經治療之具有 CCA 的患者中展現初步功效。ORR 為 40.4%。最常見之 TEAE 包括高磷酸鹽血症、脫髮及腹瀉。此等結果支持繼續開發化合物 1 作為對具有 FGFR2 轉位之具有 CCA 之患者的治療。

實例 G. 在具有 FGFR1 重排之患有脊髓/淋巴贅瘤之患者的治療中評估化合物 1 之臨床研究

【0759】 此實例描述持續進行之階段 2 臨床研究，以評估化合物 1 在具有 FGFR1 重排之患有脊髓/淋巴贅瘤之個體中的功效。該研究進一步評估化合物 1 在具有 FGFR1 重排之患有脊髓/淋巴贅瘤之個體中的安全性。其他探索性目標為評估用化合物 1 處理之具有 FGFR1 重排之患有脊髓/淋巴贅瘤的個體之藥物動力學、生物標記物及生活品質。

【0760】 此研究為化合物 1 在具有 FGFR1 重排之患有脊髓/淋巴贅瘤之個體中的開放標記、單一療法研究。個體按 2-週使用療法且 1-週停止療法之時間表接收每天一次(QD)劑量之 13.5 mg 化合物 1。此外，調節投與以使得新招募之個體接受 13.5 mg 化合物 1 之連續投與 (未保持所計劃之劑量)。若不存在持續之等級 2 或更高等級之相關 TEAE，則按照先前型式接收治療之個體可在完成至少 3 個循環之後換成連續投與。

【0761】 所有潛在個體必須通過研究地點自己之細胞遺傳學實驗室具有已知活化 FGFR1 之 8p11 轉位的記錄。在已提供記錄之後，個體經歷篩選以滿足其餘部分之納入/排除準則。在個體已完成篩選且已招募至研究中之後，在循環 1 第

1 天開始治療。個體在治療期間經歷定期安全評價以及定期功效評價。

【0762】　允許個體以 21-天循環持續投與，直至不再受益於療法或報告不可接受之毒性。

【0763】　按 2-週使用療法且 1-週停止療法之時間表或連續投與(未保持所計劃之劑量)以 QD 經口治療之形式自我投與化合物 1。在起床時或在 2-小時空腹之後即刻攝入各劑量之化合物 1；在攝入研究藥物之後個體再空腹 1 小時。在 2 mg 及 4.5 mg 之強度下錠劑為可用的。起始劑量為 13.5 mg。一個循環定義為 21 天之治療。除化合物 1 之外，各錠劑含有微晶纖維素、澱粉乙醇酸鈉及硬脂酸鎂。

【0764】　研究群體為具有 FGFR1 重排之患有脊髓/淋巴贅瘤的個體。主要納入準則包括：年齡為 18 歲或 18 歲以上之男性及女性；在簽署此研究之知情同意書之前基於局部進行之標準診斷細胞遺傳學評估記錄具有已知導致 FGFR1 活化之 8p11 重排之淋巴或脊髓贅瘤；預期壽命為至少 12 週；ECOG 效能狀態為 0 至 2。此外，僅不為幹細胞移植候選者或在幹細胞移植之後已復發且延遲淋巴細胞輸注及已進展且不為其他疾病調節療法候選者之個體適合於該研究。所有復發/難治之個體必須具有細胞遺傳學或血液學疾病之證據且沒有殘留毒性(例如需要治療之移植物抗宿主疾病)之證據。

【0765】　主要排除準則包括先前接收了選擇性 FGFR 抑制劑；鈣及磷酸鹽止血病症史或具有軟組織異位性鈣化之全身性礦物質不平衡(例外：在不存在全身性礦物質不平衡之情況下歸因於損傷、疾病及衰老在諸如皮膚、腎臟、肌腱或血管之軟組織中通常觀測到的鈣化)；活性 CNS 疾病；及在第一劑量之研究藥物之前 14 天或 5 個半衰期(無論哪個較短)內使用任何有效細胞色素 P450 3A4 抑制劑或誘導劑。其他主要排除準則包括如經眼科檢查確認之臨床顯著角膜病症/角膜病(包括但不限於水皰性/帶狀角膜病、角膜擦傷、炎症/潰瘍及角膜結膜炎等)

或視網膜病症(包括但不限於黃斑/視網膜變性、糖尿病性視網膜病變、視網膜脫落等)之當前證據。

【0766】 研究時間表及程序包括在臨床地點定期安排之研究訪視作為 21-天循環之一部分。研究訪視包括篩選(第-28 天至第-1 天)；循環 1 (第 1 天、第 8 天及第 15 天[±3 天])；循環 2+ (第 1 天[±3 天])；治療結束(在永久停止研究藥物後)；安全性跟蹤(自最後劑量之日期起 30 天[+5 天])；疾病狀態(根據護理標準跟蹤個體直至記錄進展)；及存活時間跟蹤(每 12 週)。研究訪視可包括收集樣品用於化學、血液學、凝結、脂質分析(lipid panel)、內分泌監測及尿分析測試。另外，在篩選時進行肝炎篩選(血清學)，且在篩選時、在每個循環之第 1 天在劑量投與之前及在治療結束時進行妊娠測試。將骨髓吸出物或外周血之樣品送至中心實驗室用於確認 FGFR1 重排，並且送至中心病變實驗室用於分析。此外，各地點提供骨髓吸出物在基線處及在達成反應時之載玻片及/或數字化圖像且將其送至中心病變小組進行審查。由研究地點進行有害事件評價、身體檢查、生命特徵、ECG、綜合眼睛檢查、ECOG 效能狀態及疾病反應評價。

【0767】 在通過研究地點實驗室確認個體合格後，可開始篩選。允許篩選進行長至 28 天，隨後以連續 21-天循環進行連續治療，只要個體受益(如由治療醫師所判斷)且尚未滿足退出研究之任何準則即可。安全性跟蹤為在最後劑量之研究藥物之後 30 天(+5 天)。此外，在停止用研究藥物治療之後跟蹤個體之總存活時間。研究參與預期為每個個別個體平均約 6 個月。

【0768】 研究之主要終點為藉由達成以下中之一者來確定總臨床受益率：完全反應(CR；BM (骨髓)及外周血之正常化及 EMD (髓外疾病)之完全消退)、部分反應(PR；外周血之正常化、EMD 之完全消退及 BM 母細胞減少 50%)、完全血液學反應(CHR；外周血之正常化)、細胞遺傳學反應、髓反應或臨床益處(紅血

球性反應、血小板反應、嗜中性粒細胞反應、嗜伊紅白血球反應及/或 EMD 反應)。完全髓反應如外周血未正常化情況下之完全反應所必需的髓準則所定義。部分髓反應定義為 BM 母細胞減少 50%，但仍然>5%，或基於相隔≥2 個月之≥2 次 BM 評估網硬蛋白纖維化相較於基線之分級降低(若在基線處不存在過量之母細胞)。完全細胞遺傳學反應(CCyR)定義為 8p11 轉位之中期相或 FISH 為 0%。部分細胞遺傳學反應(PCyR)定義為 8p11 轉位之中期相或 FISH 相較於基線減少≥50%。

【0769】 次要終點包括反應/益處之持續時間；無進展存活時間；總存活時間；及如藉由評估有害事件之頻率、持續時間及嚴重程度(通過審查身體檢查結果、生命特徵變化及心電圖以及通過臨床實驗室血液及尿液樣品評估)所評價的安全性及耐受性。探索性終點包括群體 PK 參數、腫瘤分子及基因表現型態；外周血分子及基因表現分析、在基線處之細胞因子及血漿生物標記物含量以及其隨治療之變化；及生活品質評估(歐洲癌症研究及治療組織生活品質核心問卷 30 及骨髓增生性贅瘤症狀評估表)。

【0770】 計劃約 46 個個體進行總臨床受益率之主要終點之最終分析。在假設 35%之比率進行干預之情況下，假設 10%跟蹤丟失，46 個個體之樣品大小將提供＞80%的具有下限為＞15%之 95%置信區間的可能性。

【0771】 總臨床受益率定義為達成 CR、PR、細胞遺傳學反應、CHR、髓反應或臨床益處之個體的比例，其將在 95% CI 之情況下估計。無進展存活時間、反應/益處之持續時間及總存活時間將藉由卡普蘭-梅爾法進行分析。

初始資料

【0772】 以下初始資料係自總共 14 個患者得到的。一個患者不具有已知導致 FGFR1 活化之 FGFR 8p11 重排且被排除在功效分析之外。患者接收中值為 6 個

循環之化合物 1 (範圍：2-25 個循環)。

【0773】　按隊列之患者設置概括於下表 50 中。

表 50. 患者設置

招募之患者	14
處理之患者	14
治療持續	6
治療停止	8
停止之原因	
通向 HSCT	3
有害事件	2
進展性疾病	3

【0774】　所處理患者人口分佈及疾病特徵之概述顯示於下表 51 中。

表 51. 基線人口分佈及疾病特徵(N = 14)

年齡，中值(範圍)，歲	61.5 (39-78)
性別，n (%) 男性 女性	 7 (50) 7 (50)
MLN 特徵，n (%) [a] MLN MLN +淋巴瘤 MLN +脊髓性肉瘤 MLN 急變期	 3 (21) 2 (14) 3 (21) 5 (36)
先前治療，中值(範圍)，n[b]	2 (0-4)
ECOG PS 0 1 2	 5 (36) 8 (57) 1 (7)

[a] MLN 組中一個患者不具有已知導致 *FGFR1* 活性之 *FGFR1* 8p11 重排且被排除在功效分析外，但包括在安全分析中

[b] 一個患者被鑑定為未接受先前治療

【0775】　所處理之患者的臨床及細胞遺傳學反應顯示於下表 52 中。

表 52. 臨床及細胞遺傳學反應

年齡/性別	疾病	融合配偶體 [a]	先前治療	臨床反應 [b]	EMD 中之反應	細胞遺傳學反應 [c]
48 F	MLN	BCR	HU	**CR**	-	**CCyR**
39 F	MLN (aCML)	BCR	HU，普納替尼	**CR**	-	**PCyR**
66 F	MLN +脾腫大	TPR 及 ZMYM2	HU	**CR**	-	**PCyR**
71 M	MLN + EMD (淋巴瘤 [d])	ZMYM2	Hyper CVAD，類固醇	**CR**	-	**CCyR**
50 M	MLN + EMD (淋巴瘤)	ZMYM2	CHOEP	**CR**	**CR**	**CCyR**
78 F	MLN + EMD (脊髓性肉瘤)	ZMYM2	MITO-FLAG，道諾黴素	**PR**	**SD**	**PCyR**
63 M	MLN + EMD (脊髓性肉瘤)	ZMYM2	無	**PR**	**PD**	**CCyR**
60 M	MLN + EMD (脊髓性肉瘤)	ZMYM2	FLAI	**PR**	**PD**	**CCyR**
68 F	MLN 急變期 (淋巴性)	BCR	NILG-ALL，Blina，HU，MTX-Ara-C	**PD** (脊髓母細胞危象)	**-**	**無**
67 M	MLN 急變期 (淋巴性)	BCR	HU，HSCT	**CR**	**-**	**PCyR**
46 F	MLN 急變期 (淋巴性)	ZMYM2	R-IEV，FLA，普納替尼	**CR**	**-**	**CCyR**
51 M	MLN 急變期 (脊髓性)	BCR	CLAG-M	**PR**	**-**	**無**
41 F	MLN 急變期 (脊髓性)	TRIM24	3+7，MEC，FLAI，AraC	**SD**	**-**	**無**

CBC =全血球計數；NGS =下一代測序；PD =進展性疾病；SD =穩定疾病

[a] 列舉之融合配偶體係藉由 NGS 回顧性地確定且不用於評價患者合格性

[b] CR：具有<5%母細胞之骨髓(BM)及正常細胞性、正常 CBC、EMD 之完全消退；PR，與 CR 相同，除了 BM 母細胞(及母細胞等效物)減少 50%，但<5%仍然纖維化及發育不良。

[c] CCyR：異常中期相為 0%； PCyR：異常中期相減少≥50%

[d] 在基線處不存在。

【0776】 臨床及細胞遺傳學反應之概述亦顯示於圖 82 中。如下表 53 中所示，13 個可評估患者中有 11 個(85%)達成臨床反應，包括臨床及細胞遺傳學反應。

表 53. 最佳反應

最佳反應	ORR	CR (n)	PR (n)
臨床反應 [a]	85%	7	4
細胞遺傳學反應 [b]	77%	6	4

[a] CR：具有<5%母細胞之骨髓及正常細胞性、正常 CBC、EMD 之完全消退； PR 與 CR 相同，除了骨髓母細胞(及母細胞等效物)減少 50%，但<5%仍然纖維化及發育不良。

[b] CCyR，異常中期相為 0%； PCyR，異常中期相減少≥50%。

【0777】 圖 83 及 84 顯示患有骨髓增生及 T-淋巴母細胞性淋巴瘤(TLL)之患者在用化合物 1 治療之前(圖 83)及之後(圖 84)的基線 PET 掃描。患者為呈現具有骨髓增生及 TLL 之 50 歲男性，其已接受 CHOEP 化學療法(使用環磷醯胺、多柔比星、依託泊苷、長春新鹼及潑尼松之化學療法)，且沒有反應。患者展現主動脈旁淋巴腺病變及大脾臟。其細胞遺傳學顯示 ZMYM2-FGFR1 融合。在 13.5 mg 每天給予化合物 1 (2 週使用，1 週停止)之後，在 4 個月時(循環 6 開始時)根據 PET 掃描，患者達成完全細胞遺傳學緩和及完全淋巴結緩和。此外，脾腫大消退。患者在超過 1.5 年之後仍然進行治療，且副作用極小。

安全性及耐受性

【0778】 化合物 1 總體上為良好耐受的。最常見之治療相關有害事件(TRAE)為高磷酸鹽血症(n = 9；64%；以膳食及磷酸鹽結合劑加以管理)、腹瀉(n = 5；36%)、脫髮(n = 4；29%)、血液鹼性磷酸酶增加(n = 3，21%)、消化不良及疲勞以及口腔炎(各自 n = 2；14%)。三個患者具有等級 3 TRAE：腹瀉(n = 1；導致劑量減少)；白細胞減少(n = 1)；及鹼性磷酸酶增加(n = 1；導致停止化合物 1)。兩

個患者具有與治療無關之致命 TEAE。一個患者因多個器官衰竭及疾病進展而死亡。一個患者因綠色瘤、脊髓性肉瘤及敗血性休克而死亡。

結論

【0779】　化合物 1 顯示臨床及細胞遺傳學活性。臨床反應率為 65% (7 個患者中為 CR 且 4 個患者中為 PR)。主要細胞遺傳學反應率為 77% (6 個患者中為 CCyR，且 4 個患者中為 PCyR)。在研究中化合物 1 總體上為患者良好耐受的。

【0780】　由前述描述，除本文所描述之彼等外，本發明之各種修改對熟習此項技術者而言將為顯而易見的。此類修改亦旨在屬於隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所列舉之各參考文獻，包括所有專利、專利申請案及公開案，以全文引用之方式併入本文中。

【序列表】

<110> 美商英塞特公司

<120> FGFR抑制劑之固體形式及其製備方法

<130> 20443-0541WO1

<150> US 62/815,539
<151> 2019-03-08

<150> US 62/667,166
<151> 2018-05-04

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

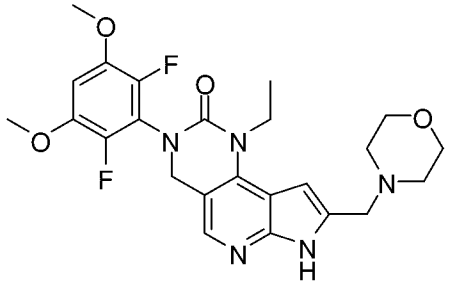
<220>
<223> 合成肽

<400> 1

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
1 5 10 15

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種具有下式之化合物 1 之固體形式：



化合物 1

其中該固體形式具有結晶形式 I。

【請求項 2】　如申請專利範圍第 1 項之固體形式，其具有選自約 6.8、約 12.9、約 25.4、約 25.8、約 26.2 及約 27.5 度 2-θ 之一或多個特徵 X 射線粉末繞射(「XRPD」)峰。

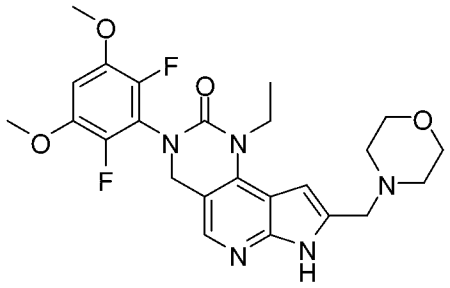
【請求項 3】　如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之固體形式，其具有特徵峰實質上如圖 1 中所示之 XRPD 圖案。

【請求項 4】　如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之固體形式，其在差示掃描量熱法(「DSC」)熱譜圖中具有至少一個在約 276℃之溫度處的吸熱峰。

【請求項 5】　如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之固體形式，其具有實質上如圖 2 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

【請求項 6】　如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之固體形式，其具有實質上如圖 3 中所描繪之熱重分析(「TGA」)熱譜圖。

【請求項 7】　一種具有下式之化合物 1 之固體形式：

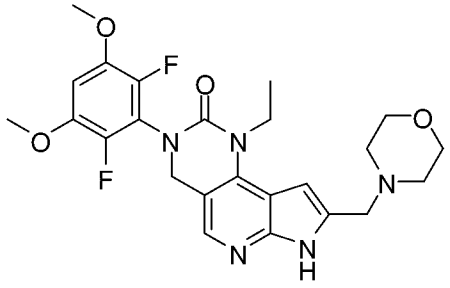


化合物 1

其中該固體形式具有結晶形式 II、形式 III、形式 IV、形式 V、形式 VI、

形式 VII、形式 VIII、形式 IX、形式 X、形式 XI、形式 XII、形式 XIII、形式 XIV、形式 XV、形式 XVI、形式 XVII、形式 XVIII、形式 XIX、形式 XX、形式 XXI、形式 XXII、形式 XXIII、形式 XXIV、形式 XXV 或形式 XXVI。

【請求項 8】　一種具有下式之化合物 1 之固體形式：



化合物 1

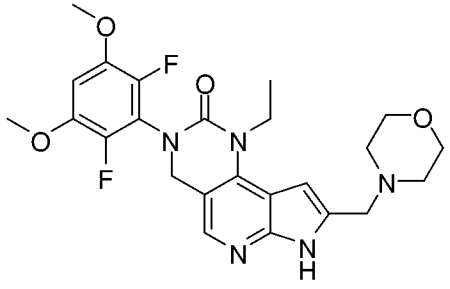
其中該固體形式為非晶形。

【請求項 9】　一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之固體形式及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項 10】　一種抑制 FGFR 酶之方法，該方法包括使該酶與如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之固體形式或如申請專利範圍第 9 項之組合物接觸。

【請求項 11】　一種治療患者之癌症之方法，該方法包括向有需要之該患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之固體形式或如申請專利範圍第 9 項之組合物。

【請求項 12】　一種製備具有下式之化合物 1 之形式 I 的方法，



化合物 1

該方法包括使化合物 1 自溶劑中結晶。

【請求項 13】　如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該溶劑為二氯甲烷與甲基

第三丁基醚之混合物。

【請求項 14】 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該結晶包括 a)將化合物 1 於該溶劑中之溶液加熱至高溫後持續第一時間段及 b)冷卻至低溫後持續第二時間段。

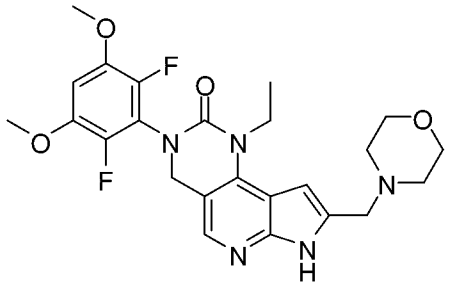
【請求項 15】 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該高溫為≥35℃。

【請求項 16】 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該第一時間段為大於 5 h。

【請求項 17】 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該低溫為約 23℃。

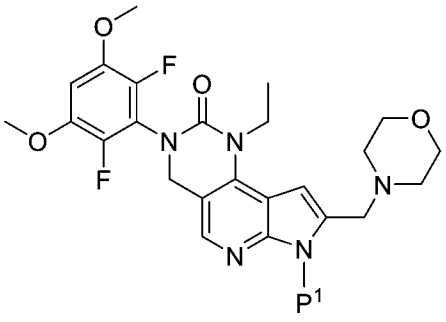
【請求項 18】 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該第二時間段為大於 10 h。

【請求項 19】 一種製備具有下式之化合物 1 之方法，



化合物 1

該方法包括：a)將具有下式之化合物 F8：



化合物 F8

用鹼進行去保護以提供化合物 1，其中 P^1 為胺基保護基。

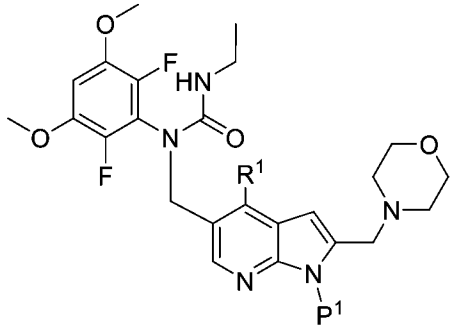
【請求項 20】 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中化合物 F8 之 P^1 為苯基磺醯基。

【請求項 21】 如申請專利範圍第 19 項或第 20 項之方法，其中步驟 a)中之該鹼為 NaOH 水溶液。

【請求項 22】 如申請專利範圍第 19 項至第 21 項中任一項之方法，其中步驟

a)中之該去保護係在包含 1,4-二噁烷之溶劑中進行。

【請求項 23】 如申請專利範圍第 19 項至第 22 項中任一項之方法，其中化合物 F8 係藉由如下方法製備，該方法包括 b)使具有下式之化合物 F7：

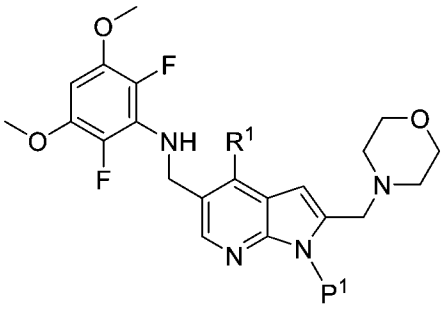


化合物 F7

與鹼反應，其中 P^1 為胺基保護基且 R^1 為 Cl、Br 或 I。

【請求項 24】 如申請專利範圍第 23 項之方法，其中步驟 b)中之該鹼為六甲基二矽疊氮化鋰。

【請求項 25】 如申請專利範圍第 23 項或第 24 項之方法，其中化合物 F7 係藉由如下方法製備，該方法包括 c)使具有下式之化合物 F6：



化合物 F6

其中 P^1 為胺基保護基且 R^1 為 Cl、Br 或 I；

與異氰酸乙酯反應。

【請求項 26】 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中步驟 c)中之該反應係在存在酸之情況下進行。

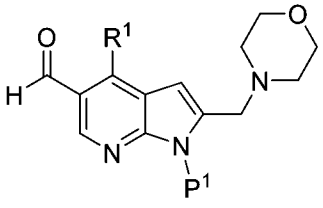
【請求項 27】 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中步驟 c)中之該酸為甲磺酸。

【請求項 28】 如申請專利範圍第 25 項至第 27 項中任一項之方法，其進一步包括對化合物 F7 進行純化。

【請求項 29】 如申請專利範圍第 28 項之方法，其中該純化包括在高溫下將化合物 F7 與第一有機溶劑混合以產生第一混合物；將該第一混合物過濾以產生第一固體；將該第一固體與水混合以產生第二混合物；將該第二混合物過濾以產生第二固體；及將該第二固體與第二有機溶劑混合。

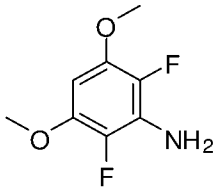
【請求項 30】 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該第一有機溶劑包含乙腈且該第二有機溶劑包含庚烷。

【請求項 31】 如申請專利範圍第 25 項至第 30 項中任一項之方法，其中化合物 F6 係藉由如下方法製備，該方法包括 d)使具有下式之化合物 F4：



化合物 F4

與具有下式之化合物 F5：



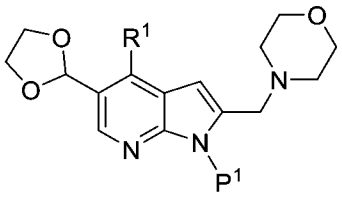
化合物 F5

在存在路易斯酸及還原劑之情況下反應，其中 P^1 為胺基保護基且 R^2 為 Cl、Br 或 I。

【請求項 32】 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中步驟 d)中之該路易斯酸為氯三甲基矽烷。

【請求項 33】 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中步驟 d)中之該還原劑為 BH_3-THF。

【請求項 34】 如申請專利範圍第 31 項至第 33 項中任一項之方法，其中化合物 F4 係藉由如下方法製備，該方法包括 e)使具有下式之化合物 F3：

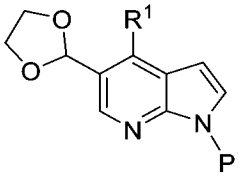


化合物 F3

與酸反應，其中 P^1 為胺基保護基。

【請求項 35】 如申請專利範圍第 34 項之方法，其中步驟 e)中之該酸為 HCl。

【請求項 36】 如申請專利範圍第 34 項或第 35 項之方法，其中化合物 F3 係藉由如下方法製備，該方法包括 f)使具有下式之化合物 F2：



化合物 F2，

與 N-甲醯基嗎啉在存在鹼之情況下反應以形成混合物；及

使該混合物與嗎啉及酸在存在還原劑之情況下接觸。

【請求項 37】 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中步驟 f)中之該鹼為二異丙基胺基鋰。

【請求項 38】 如申請專利範圍第 36 項或第 37 項之方法，其中步驟 f)中之該酸為乙酸。

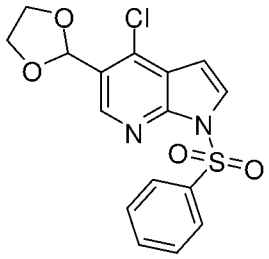
【請求項 39】 如申請專利範圍第 36 項至第 38 項中任一項之方法，其中步驟 f)中之該還原劑為三乙醯氧基硼氫化鈉。

【請求項 40】 如申請專利範圍第 19 項至第 39 項中任一項之方法，其中化合物 F2 之 P^1 為苯磺醯基。

【請求項 41】 如申請專利範圍第 19 項至第 40 項中任一項之方法，其中 R^1 為 Cl。

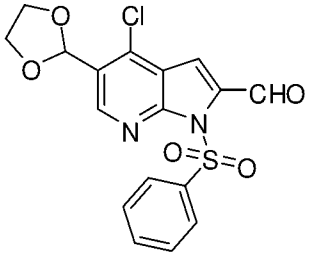
【請求項 42】 一種製備化合物 1 之方法，該方法包括：

a) 使具有下式之化合物 2：



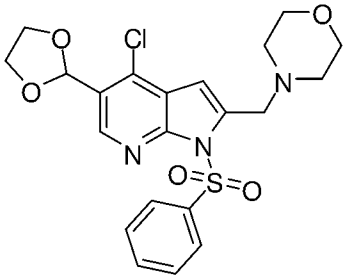
化合物 2

與 N-甲醯基嗎啉在存在鹼之情況下接觸，以形成具有下式之化合物 2a：



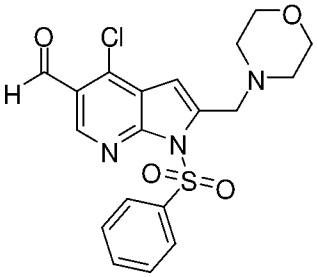
化合物 2a；

b) 使化合物 2a 與嗎啉在存在酸及還原劑之情況下反應，以形成具有下式之化合物 3：



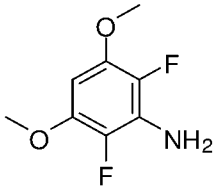
化合物 3；

c) 將化合物 3 轉化為具有下式之化合物 4：



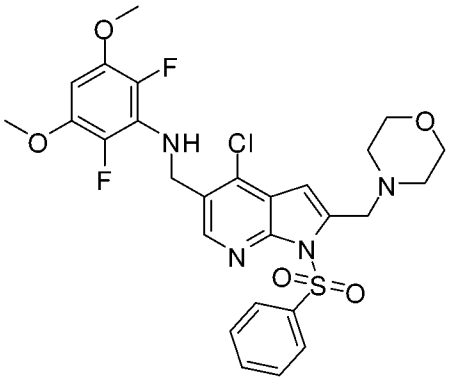
化合物 4；

d) 使化合物 4 與具有下式之化合物 5：



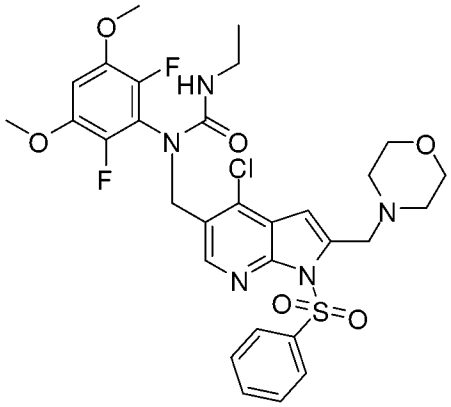
化合物 5

在存在路易斯酸及還原劑之情況下反應，以形成具有下式之化合物 6：



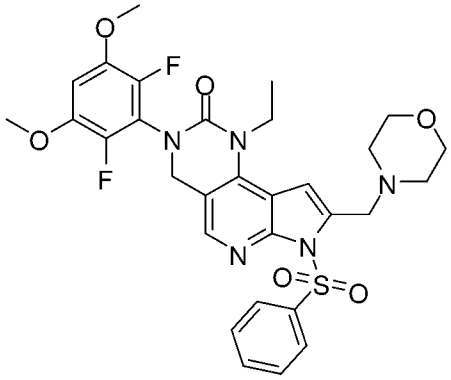
化合物 6；

e) 使化合物 6 與異氰酸乙酯反應，以形成具有下式之化合物 7：



化合物 7；

f) 使化合物 7 與鹼接觸，以形成具有下式之化合物 8：



化合物 8；

及

g) 使化合物 8 與鹼接觸。

【請求項 43】 如申請專利範圍第 42 項之方法，其進一步包括使化合物 1 在溶劑中再結晶以產生化合物 1 之形式 I。

【請求項 44】 如申請專利範圍第 42 項或第 43 項之方法，其中步驟 a)中之該鹼為二異丙基胺基鋰。

【請求項 45】 如申請專利範圍第 42 項至第 44 項中任一項之方法，其中步驟 b)中之該酸為乙酸且該還原劑為三乙醯氧基硼氫化鈉。

【請求項 46】 如申請專利範圍第 42 項至第 45 項中任一項之方法，其中步驟 c)中之該轉化係在存在鹽酸水溶液之情況下進行。

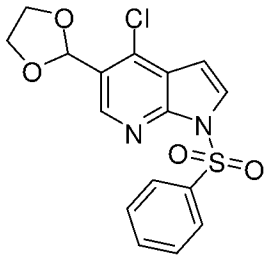
【請求項 47】 如申請專利範圍第 42 項至第 46 項中任一項之方法，其中在步驟 d)中，該路易斯酸為氯三甲基矽烷且該還原劑為 BH_3-THF。

【請求項 48】 如申請專利範圍第 42 項至第 47 項中任一項之方法，其中步驟 e)中之該反應進一步包括對化合物 7 進行純化。

【請求項 49】 如申請專利範圍第 42 項至第 48 項中任一項之方法，其中步驟 f)中之該鹼為六甲基二矽疊氮化鋰。

【請求項 50】 如申請專利範圍第 42 項至第 49 項中任一項之方法，其中步驟 g)中之該鹼為 NaOH。

【請求項 51】 一種製備具有下式之化合物 2 之方法：



化合物 2

該方法包括：

a) 使 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶與氧化劑接觸，以形成 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物；

b) 使 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物與氯化劑反應，以形成 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

c) 使 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶與三異丙基矽基氯反應，以形成 4-氯-1-(三異丙基矽基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶；

d) 使 4-氯-1-(三異丙基矽基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶與 N,N-二甲基甲醯胺在存在鹼之情況下反應，以形成 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛；

e) 使 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛與苯磺醯氯在存在鹼之情況下反應，以形成 4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛；及

f) 使 4-氯-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛與乙二醇在存在酸之情況下反應，以產生化合物 2。

【請求項 52】 如申請專利範圍第 51 項之方法，其中步驟 a)中之該氧化劑為間氯過氧苯甲酸。

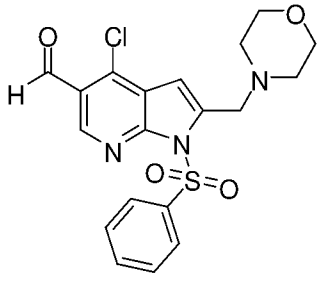
【請求項 53】 如申請專利範圍第 51 項或第 52 項之方法，其中步驟 b)中之該氯化劑為甲磺醯氯。

【請求項 54】 如申請專利範圍第 51 項至第 53 項中任一項之方法，其中步驟 d)中之該鹼為 s-BuLi。

【請求項 55】 如申請專利範圍第 51 項至第 54 項中任一項之方法，其中步驟 e)中之該鹼為碳酸銫。

【請求項 56】 如申請專利範圍第 51 項至第 55 項中任一項之方法，其中步驟 f)中之該酸為對甲苯磺酸。

【請求項 57】 一種製備具有下式之化合物 4 之方法：



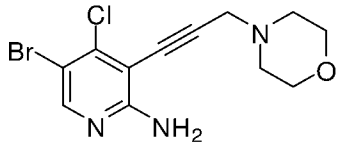
化合物 4

該方法包括：

a) 使 2-胺基-4-氯吡啶與溴化劑接觸，以形成 5-溴-4-氯吡啶-2-胺；

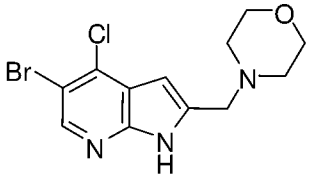
b) 使 5-溴-4-氯吡啶-2-胺與碘化劑接觸，以形成 5-溴-4-氯-3-碘吡啶-2-胺；

c) 使 5-溴-4-氯-3-碘吡啶-2-胺與 4-(丙-2-炔基)嗎啉在存在催化劑之情況下反應，以形成具有下式之化合物 9：



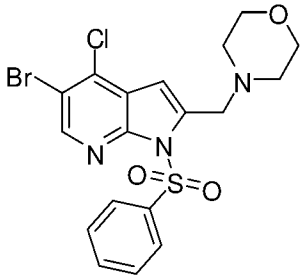
化合物 9；

d) 使化合物 9 與鹼反應，以形成具有下式之化合物 10：



化合物 10；

e) 使化合物 10 與苯磺醯氯在存在鹼之情況下反應，以形成具有下式之化合物 11：



化合物 11；

f) 使化合物 11 與烷基鹵化鎂劑接觸以形成混合物且將 N,N-二甲基甲醯胺添加至該混合物中，以產生化合物 4。

【請求項 58】 如申請專利範圍第 57 項之方法，其中步驟 a)中之該溴化劑為 N-溴丁二醯亞胺。

【請求項 59】 如申請專利範圍第 57 項或第 58 項之方法，其中步驟 b)中之該碘化劑為碘。

【請求項 60】 如申請專利範圍第 57 項至第 59 項中任一項之方法，其中步驟 b)係在存在硫酸及過碘酸之情況下進行。

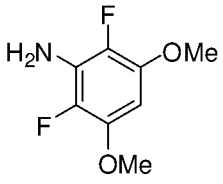
【請求項 61】 如申請專利範圍第 57 項至第 60 項中任一項之方法，其中步驟 c)中之該催化劑為 CuI 與 $Pd(PPh_3)_4$ 之組合。

【請求項 62】 如申請專利範圍第 57 項至第 61 項中任一項之方法，其中步驟 d)中之該鹼為 KO*t*Bu。

【請求項 63】 如申請專利範圍第 57 項至第 62 項中任一項之方法，其中步驟 e)中之該鹼為 NaH。

【請求項 64】 如申請專利範圍第 57 項至第 63 項中任一項之方法，其中步驟 f)中之該烷基鹵化鎂劑為異丙基氯化鎂。

【請求項 65】 一種製備具有下式之化合物 5 之方法：



化合物 5

該方法包括：

a) 使五氟苯甲酸與烷基醇在存在酸之情況下接觸，以形成五氟苯甲酸甲酯；

b) 使五氟苯甲酸酯與苯甲胺在存在鹼之情況下反應，以形成 4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯；

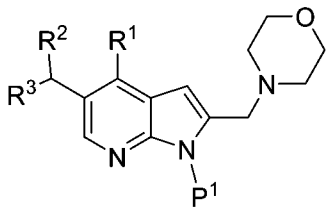
c) 使 4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯甲酸甲酯與甲醇鈉接觸，以形成混合物；將水添加至該混合物中，以產生 4-(苯甲基胺基)-3,5-二氟-2,6-二甲氧基苯甲酸；

d) 加熱 4-(苯甲基胺基)-3,5-二氟-2,6-二甲氧基苯甲酸，以產生 N-苯甲基-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺；及

e) 使 N-苯甲基-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺與甲酸銨在存在鈀/碳之情況下反應，以形成化合物 5。

【請求項 66】 如申請專利範圍第 65 項之方法，其中步驟 a)中之該烷基醇為甲醇，且步驟 b)中之該鹼為 N,N-二異丙胺。

【請求項 67】 一種式 F1 化合物：



F1

或其鹽，其中：

P^1 為胺基保護基；

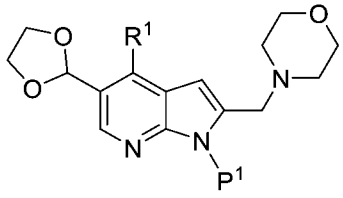
R^1 為 Cl、Br 或 I；

R^2 及 R^3 各自獨立地為 $C_{1\text{-}6}$ 烷氧基；或

R^2 及 R^3 與其連接之碳原子一起形成 1,3-二氧雜環戊-2-基或 1,3-二氧雜環己-2-基；或

R^2 及 R^3 一起形成側氧基。

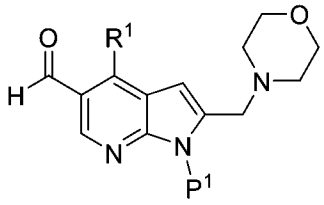
【請求項 68】 如申請專利範圍第 67 項之化合物，其具有式 F3：



F3

或其鹽。

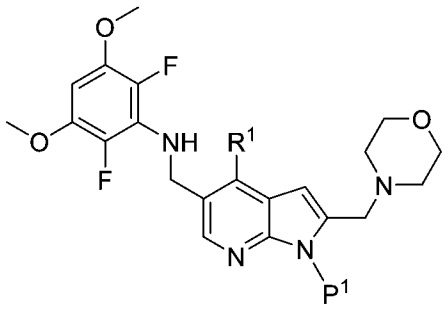
【請求項 69】 如申請專利範圍第 67 項之化合物，具有式 F4：



F4

或其鹽。

【請求項 70】 一種具有式 F6 之化合物：



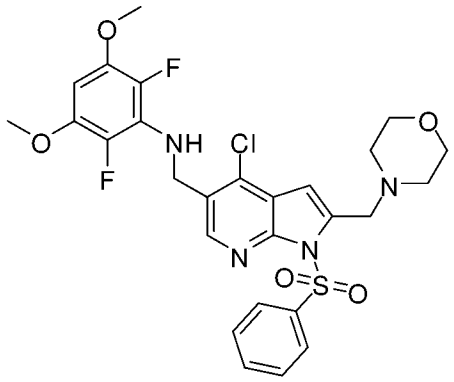
F6

或其鹽，其中：

P^1 為胺基保護基；

R^1 為 Cl、Br 或 I。

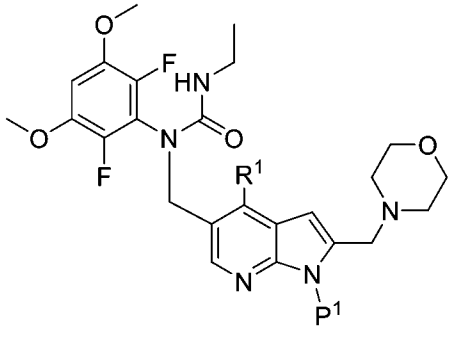
【請求項 71】 如申請專利範圍第 70 項之化合物，其具有下式：



化合物 6

或其鹽。

【請求項 72】 一種具有式 F7 之化合物：



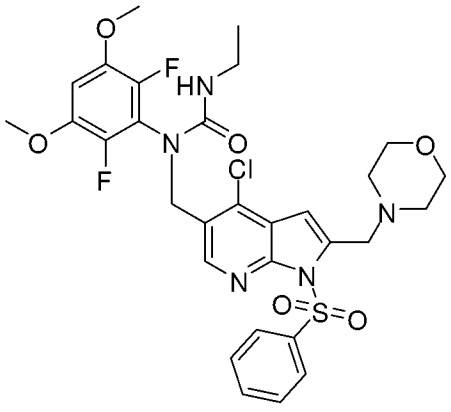
F7

或其鹽，其中：

P^1 為胺基保護基；

R^1 為 Cl、Br 或 I。

【請求項 73】 如申請專利範圍第 72 項之化合物，其具有下式：

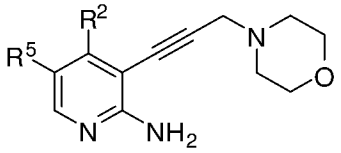


化合物 7

或其鹽。

【請求項 74】 如申請專利範圍第 67 項至第 70 項及第 72 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R^1 為 Cl。

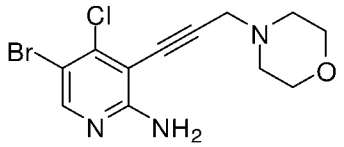
【請求項 75】 一種式 F9 之化合物：



F9

或其鹽，其中 R^2 及 R^5 各自獨立地為 Br、Cl 或 I。

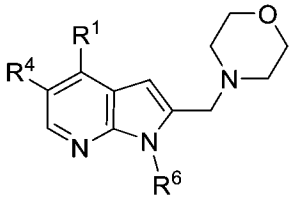
【請求項 76】 如申請專利範圍第 75 項之化合物，其具有下式：



化合物 9

或其鹽。

【請求項 77】 一種式 F10 之化合物：

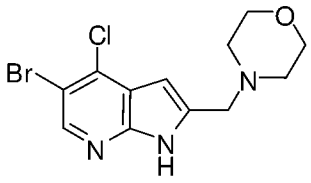


F10

或其鹽，其中 R^1 及 R^4 各自獨立地為 Br、Cl 或 I；且

R^6 為 H 或苯磺醯基。

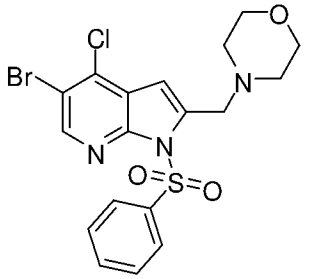
【請求項 78】 如申請專利範圍第 77 項之化合物，其具有下式：



化合物 10

或其鹽。

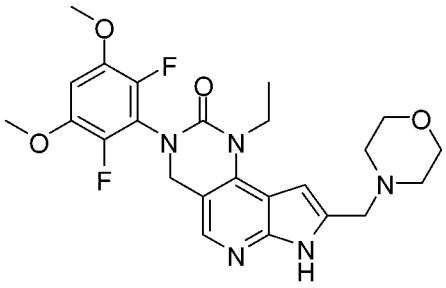
【請求項 79】 如申請專利範圍第 77 項之化合物，其具有下式：



化合物 11

或其鹽。

【請求項 80】 一種治療有需要之患者之膽管癌瘤的方法，該方法包括向該患者投與治療有效量之具有下式之化合物 1：



化合物 1。

【請求項 81】 如申請專利範圍第 80 項之方法，其中該膽管癌瘤為晚期或轉移性膽管癌瘤。

【請求項 82】 如申請專利範圍第 80 項之方法，其中該膽管癌瘤為手術不可切除之膽管癌瘤。

【請求項 83】 如申請專利範圍第 80 項之方法，其中該膽管癌瘤為肝內膽管癌瘤。

【請求項 84】 如申請專利範圍第 80 項之方法，其中該膽管癌瘤為肝外膽管癌瘤。

【請求項 85】 如申請專利範圍第 80 項之方法，其中該膽管癌瘤為肝門部膽管

癌或肝門周膽管癌瘤。

【請求項 86】 如申請專利範圍第 80 項之方法，其中該膽管癌瘤為遠端肝外膽管癌瘤。

【請求項 87】 如申請專利範圍第 80 項至第 86 項中任一項之方法，其中該膽管癌瘤之特徵為 FGF/FGFR 基因改變之腫瘤。

【請求項 88】 如申請專利範圍第 87 項之方法，其中該腫瘤展現 FGFR2 轉位。

【請求項 89】 如申請專利範圍第 88 項之方法，其中該 FGFR2 轉位係選自由以下組成之群：FGFR2-BICC1、FGFR2-AHCYL1、FGFR2-MACF1、FGFR2 內含子 17 重排。

【請求項 90】 如申請專利範圍第 87 項之方法，其中該腫瘤展現不為 FGFR2 轉位之 FGF/FGFR 改變。

【請求項 91】 如申請專利範圍第 80 項至第 86 項中任一項之方法，其中該膽管癌瘤不展現 FGF/FGFR 基因改變之腫瘤。

【請求項 92】 如申請專利範圍第 80 項至第 91 項中任一項之方法，其中該患者至少一次先前治療已失敗。

【請求項 93】 如申請專利範圍第 92 項之方法，其中該先前治療為手術或放射療法。

【請求項 94】 如申請專利範圍第 80 項至第 93 項中任一項之方法，其中該患者具有肝炎史。

【請求項 95】 如申請專利範圍第 94 項之方法，其中該肝炎為慢性 B 型肝炎或 C 型肝炎。

【請求項 96】 如申請專利範圍第 80 項至第 95 項中任一項之方法，其中化合物 1 係經口投與。

【請求項 97】 如申請專利範圍第 80 項至第 96 項中任一項之方法，其中化合物 1 係每天一次地投與。

【請求項 98】 如申請專利範圍第 80 項至第 96 項中任一項之方法，其中化合物 1 係以約 5 mg 至約 20 mg 之日劑量投與。

【請求項 99】 如申請專利範圍第 80 項至第 96 項中任一項之方法，其中化合物 1 係以約 10 mg 至約 15 mg 之日劑量投與。

【請求項 100】如申請專利範圍第 80 項至第 96 項中任一項之方法，其中化合物 1 係以約 13.5 mg 之日劑量投與。

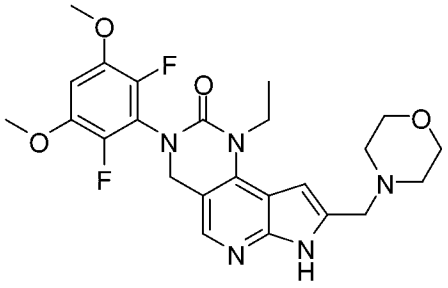
【請求項 101】如申請專利範圍第 80 項至第 100 項中任一項之方法，其中化合物 1 係以錠劑形式投與。

【請求項 102】如申請專利範圍第 101 項之方法，其中該錠劑包含約 1 mg 至約 10 mg 之化合物 1。

【請求項 103】如申請專利範圍第 101 項之方法，其中該錠劑包含約 1 mg 至約 5 mg 之化合物 1。

【請求項 104】如申請專利範圍第 101 項之方法，其中該錠劑包含約 2 mg 或約 4.5 mg 之化合物 1。

【請求項 105】一種治療有需要之患者之脊髓/淋巴贅瘤的方法，該方法包括向該患者投與治療有效量之具有下式之化合物 1：



化合物 1。

【請求項 106】如申請專利範圍第 105 項之方法，其中該等脊髓-淋巴贅瘤為 8p11 骨髓增生性症候群。

【請求項 107】如申請專利範圍第 105 項之方法，其中該脊髓/淋巴贅瘤與嗜伊紅性血球增多相關。

【請求項 108】如申請專利範圍第 105 項之方法，其中該脊髓/淋巴贅瘤展現 8p11 轉位。

【請求項 109】如申請專利範圍第 108 項之方法，其中該 8p11 轉位與 FGFR1 之活化相關。

【請求項 110】如申請專利範圍第 105 項至第 109 項中任一項之方法，其中化合物 1 係經口投與。

【請求項 111】如申請專利範圍第 105 項至第 110 項中任一項之方法，其中化合物 1 係每天一次地投與。

【請求項 112】如申請專利範圍第 105 項至第 111 項中任一項之方法，其中化合物 1 係以約 5 mg 至約 20 mg 之日劑量投與。

【請求項 113】如申請專利範圍第 105 項至第 111 項中任一項之方法，其中化合物 1 係以約 10 mg 至約 15 mg 之日劑量投與。

【請求項 114】如申請專利範圍第 105 項至第 111 項中任一項之方法，其中化合物 1 係以約 13.5 mg 之日劑量投與。

【請求項 115】如申請專利範圍第 105 項至第 114 項中任一項之方法，其中化合物 1 係以錠劑形式投與。

【請求項 116】如申請專利範圍第 115 項之方法，其中該錠劑包含約 1 mg 至約 10 mg 之化合物 1。

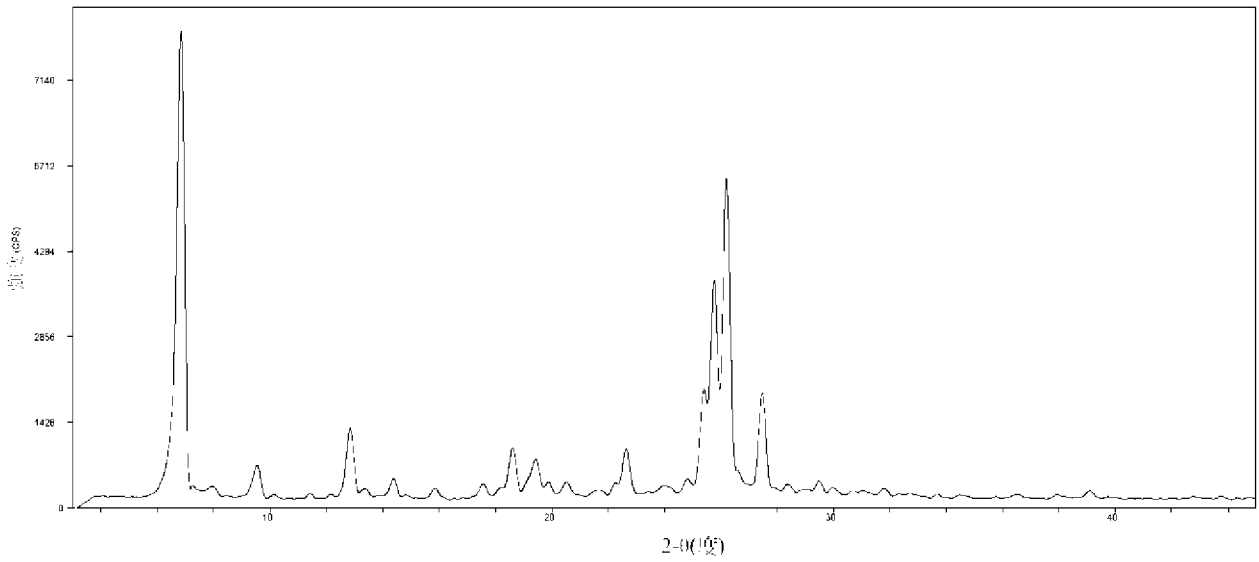
【請求項 117】如申請專利範圍第 115 項之方法，其中該錠劑包含約 1 mg 至約 5 mg 之化合物 1。

【請求項 118】如申請專利範圍第 115 項之方法，其中該錠劑包含約 2 mg 或約

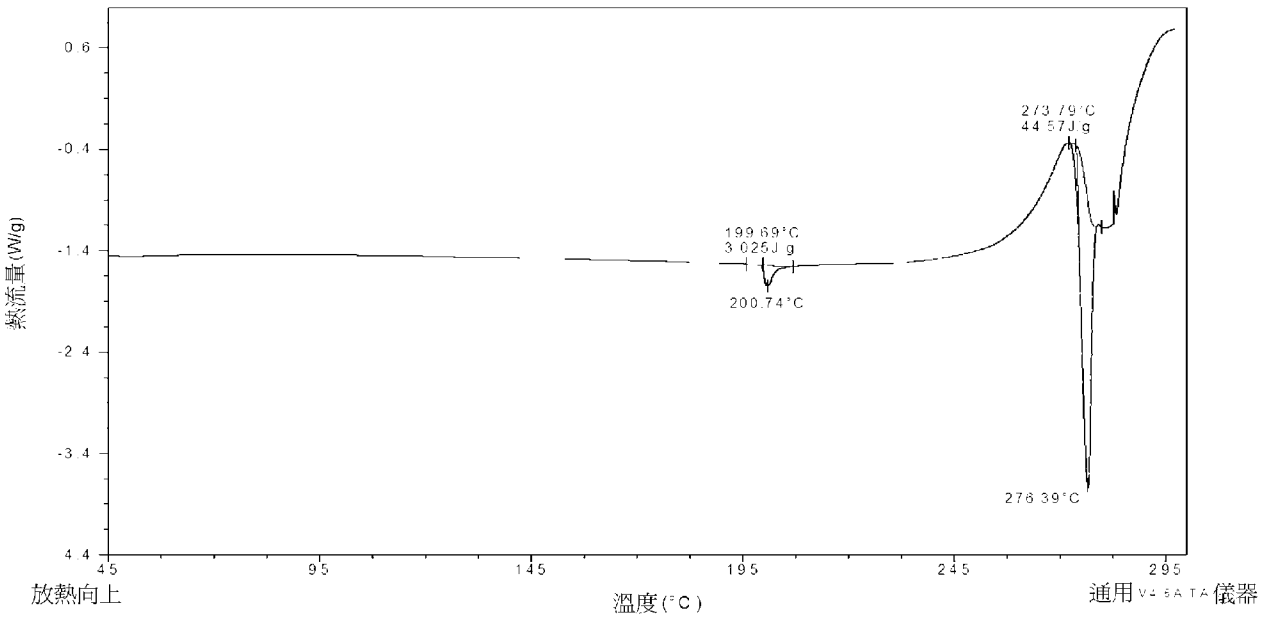
4.5 mg 之化合物 1。

【請求項 119】一種增加患有膽管癌瘤之患者的存活時間或無進展存活時間的方法，其中該膽管癌瘤之特徵為 FGFR2 融合，該方法包括向該患者投與化合物 1。

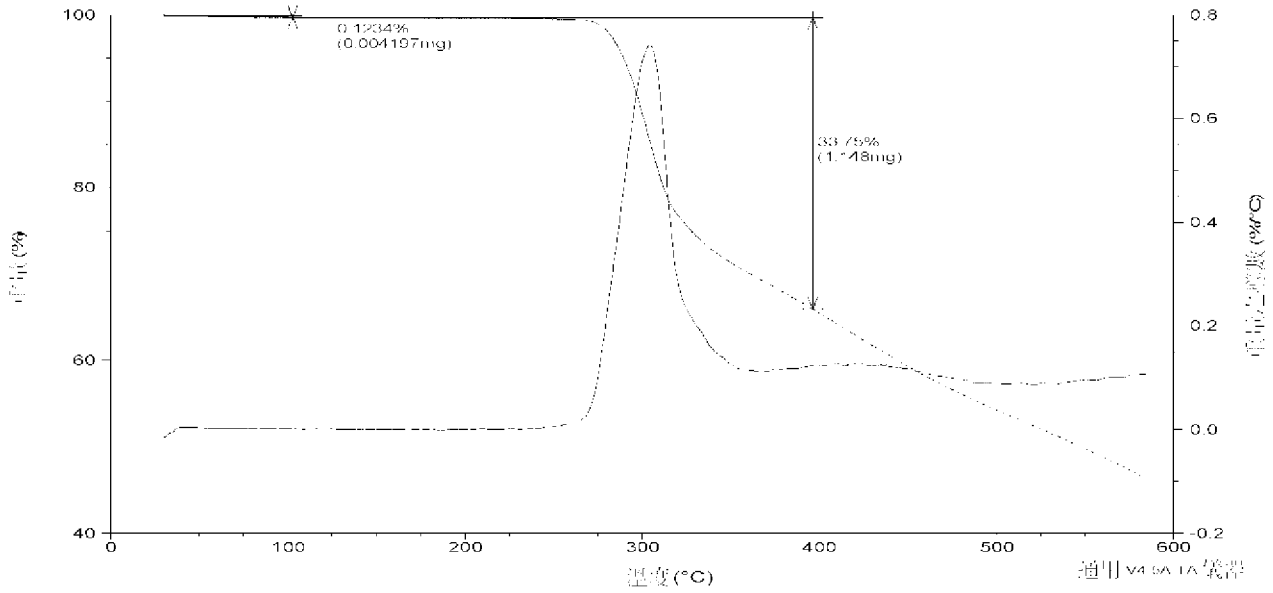
【發明圖式】



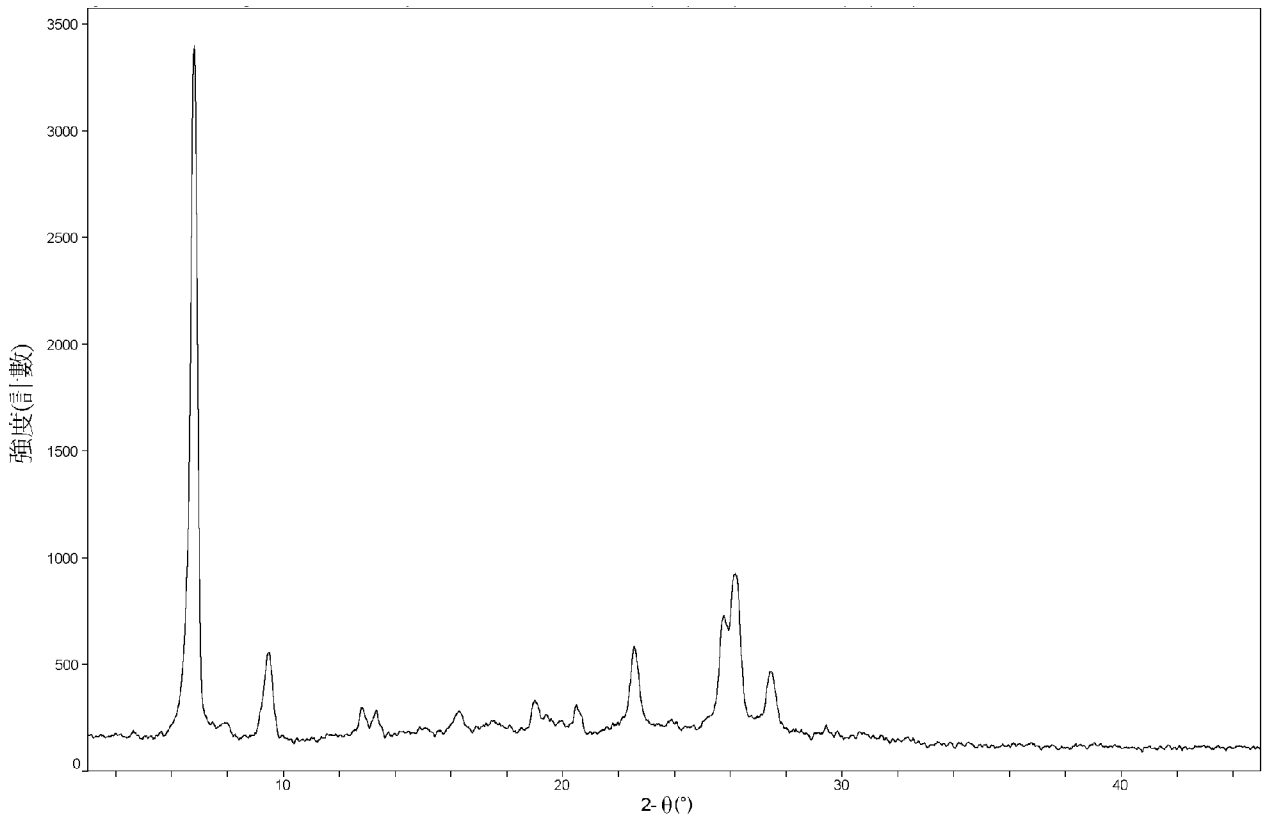
【圖 1】


0.6
-0.4
-1.4
-2.4
-3.4
-4.4
熱流量(W/g)
45
95
145
195
245
295
溫度(°C)
放熱向上
通用V4.5A TA儀器
273.79°C
44.57J/g
199.69°C
3.025J/g
200.74°C
276.39°C

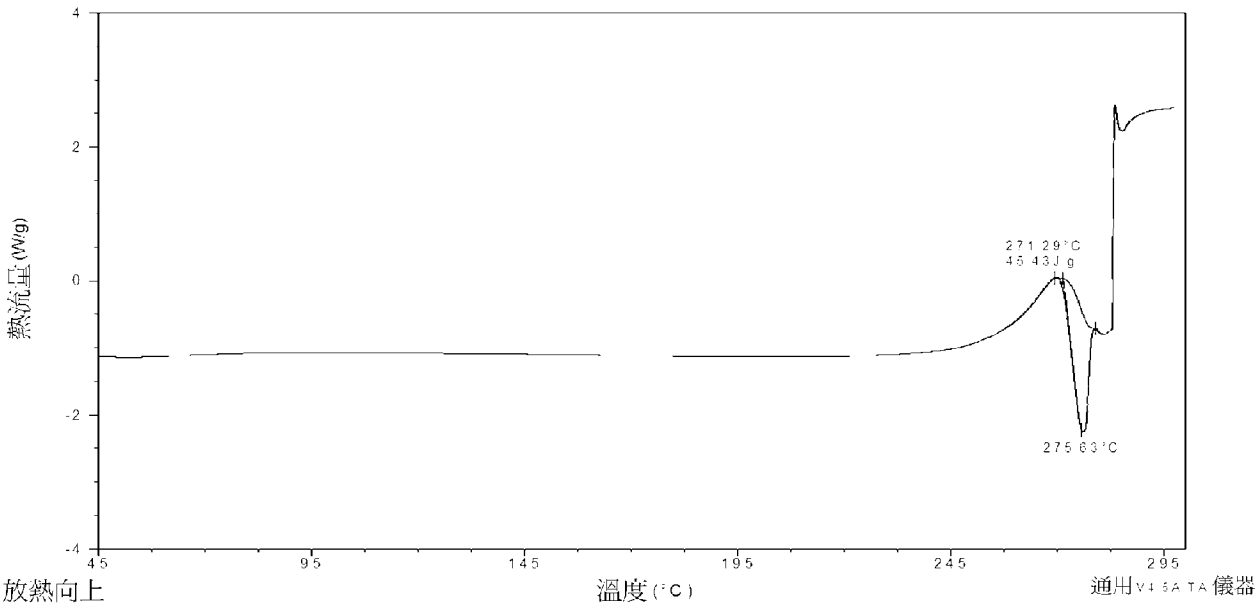
【圖 2】


100
80
60
40
0
100
200
300
400
500
600
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
0.1234%
(0.004197mg)
33.75%
(1.148mg)
溫度(°C)

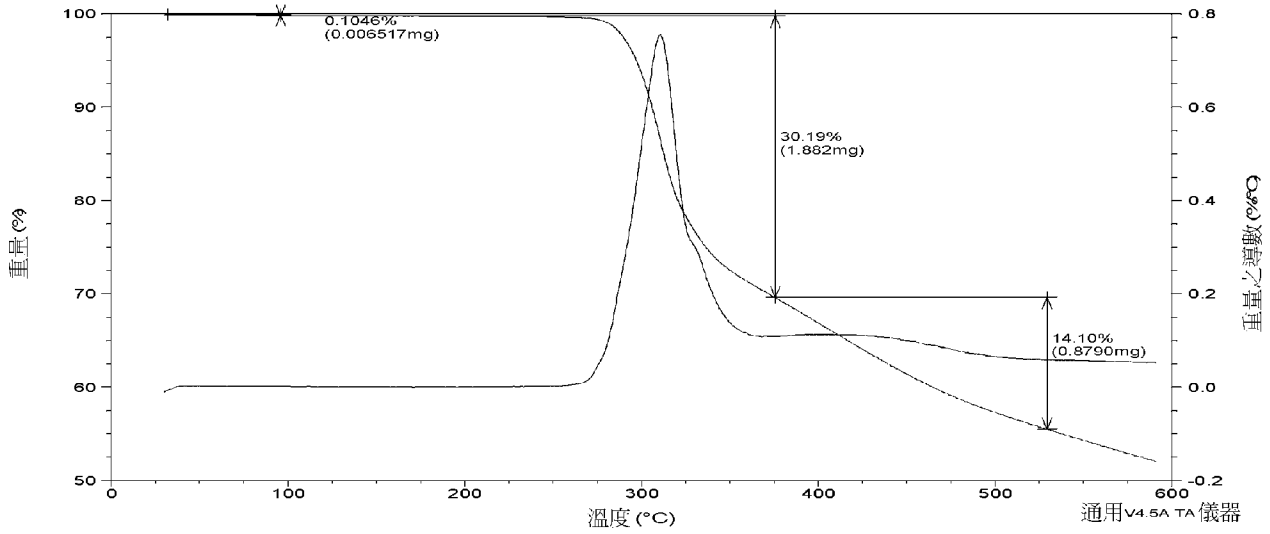
【圖 3】



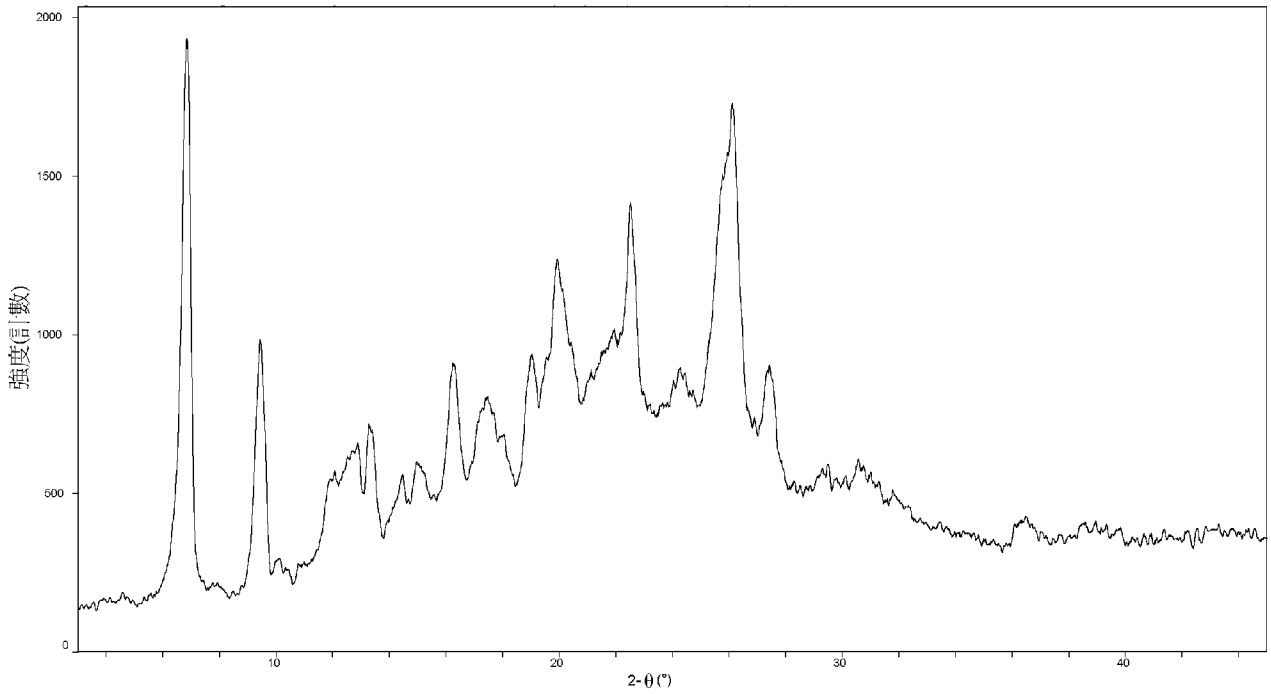
【圖 4】


4
2
0
-2
-4
熱流量(W/g)
271.29°C
45.43J/g
275.63°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度(°C)
通用V4.5A TA 儀器

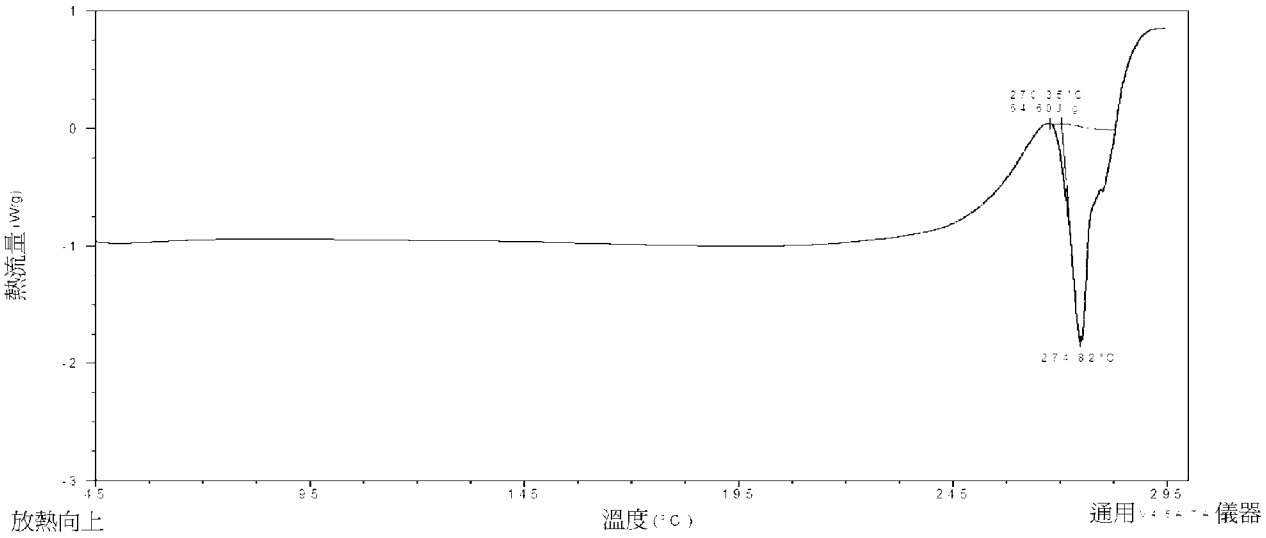
【圖 5】


0.1046%
(0.006517mg)
30.19%
(1.882mg)
14.10%
(0.8790mg)
重量 (%)
重量之導數(%/°C)
溫度 (°C)
通用V4.5A TA 儀器

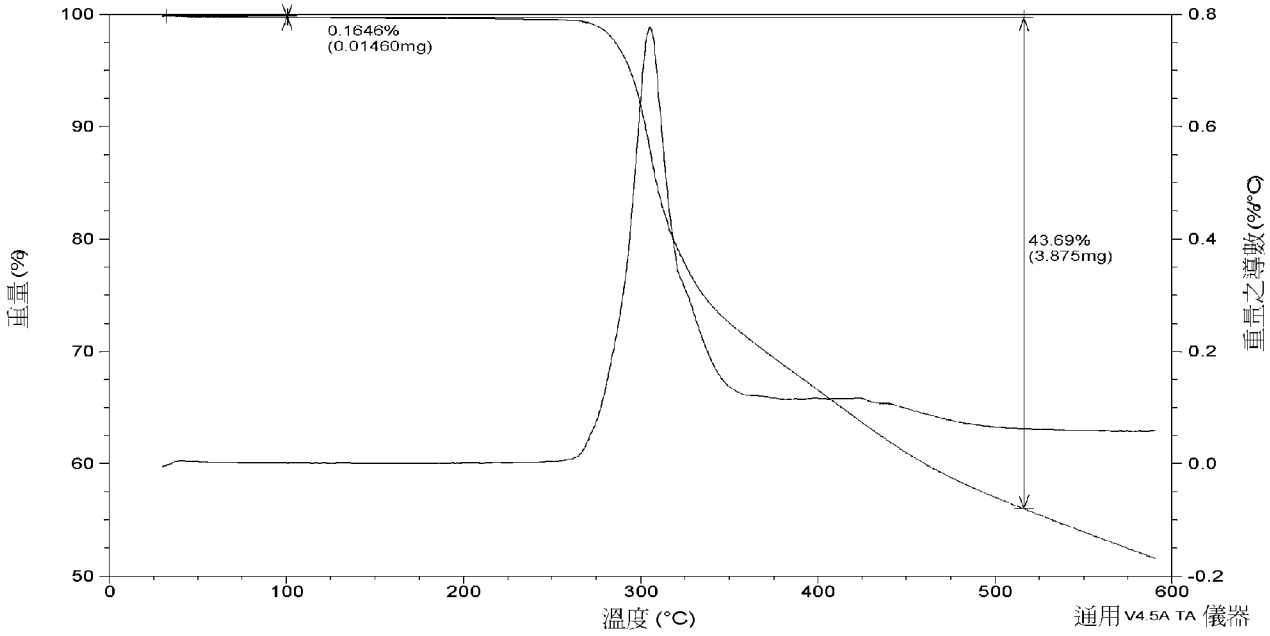
【圖 6】



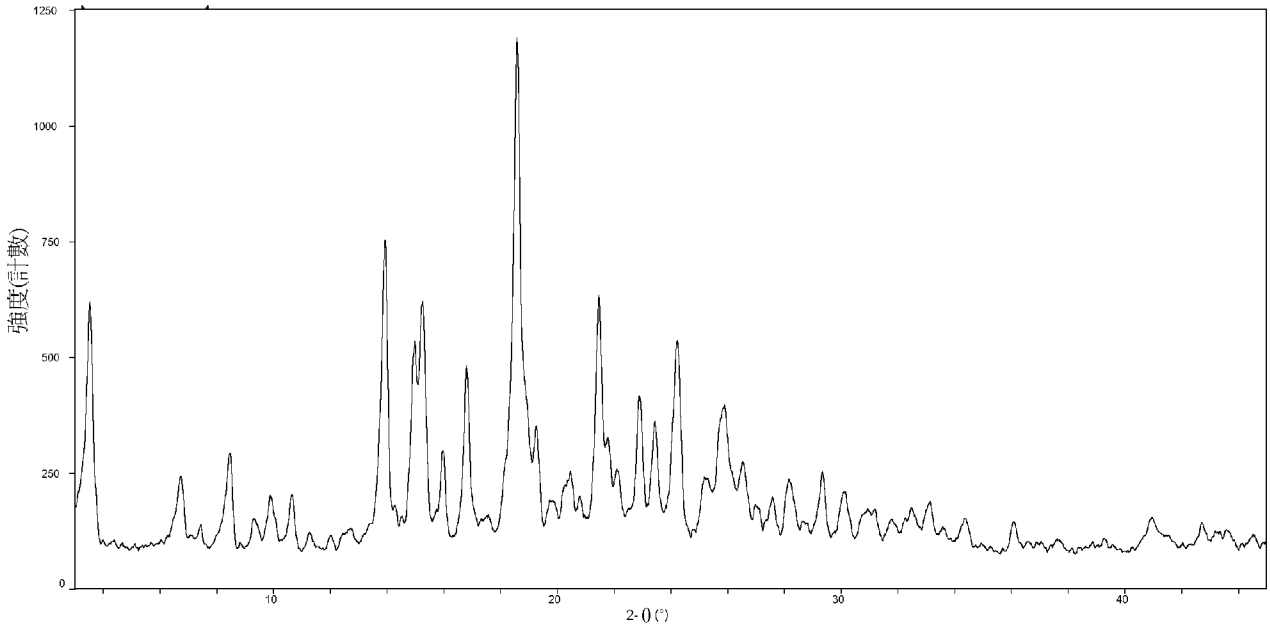
【圖 7】



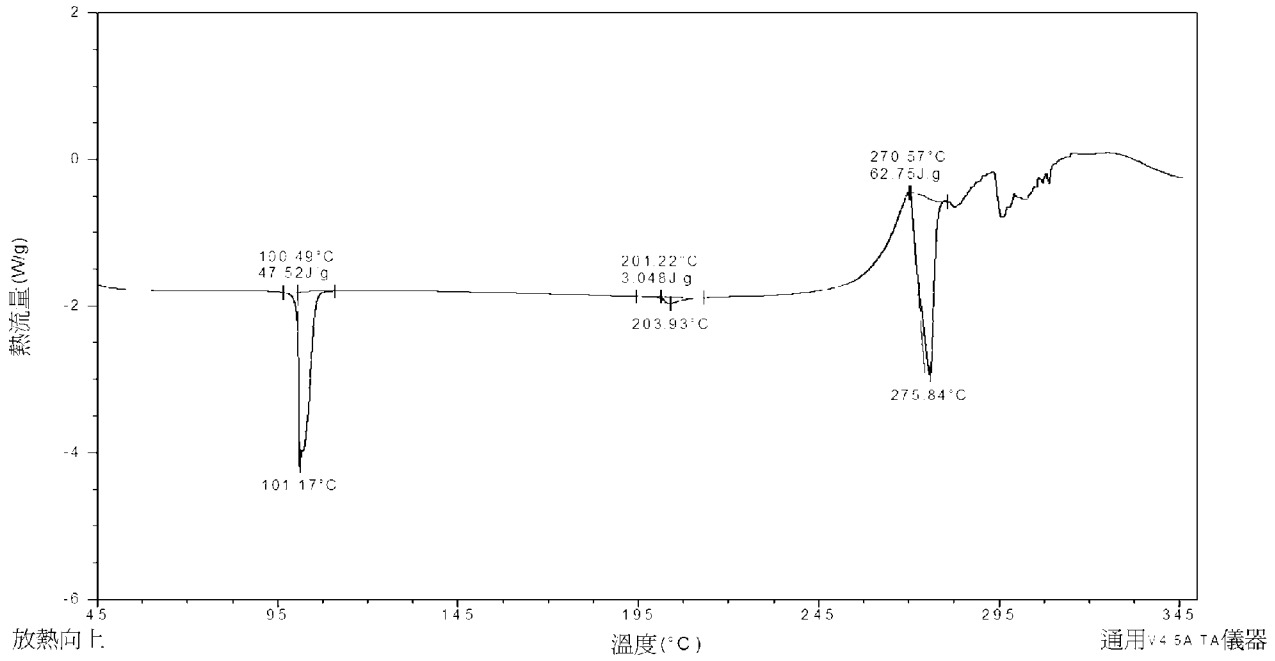
【圖 8】



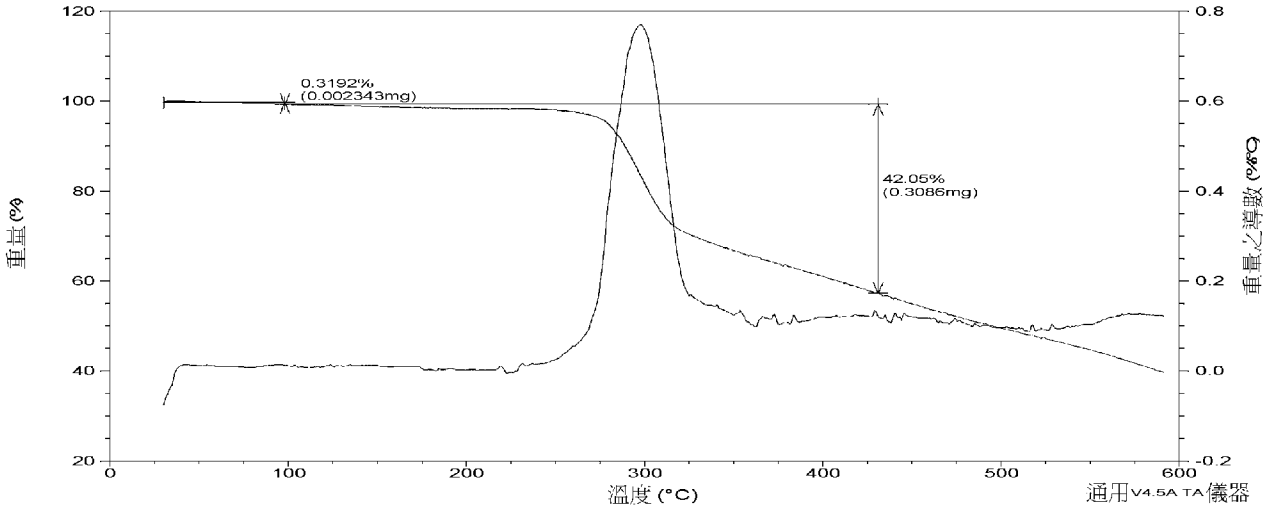
【圖 9】



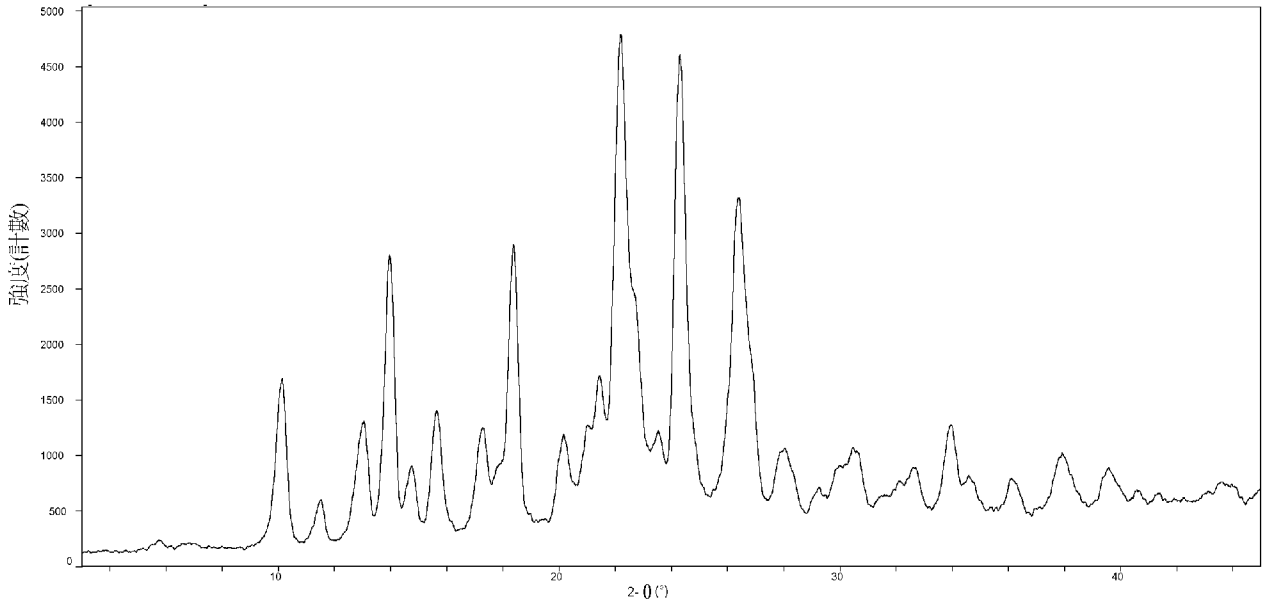
【圖 10】


2
0
-2
-4
-6
熱流量 (W/g)
100.49°C
47.52J/g
101.17°C
201.22°C
3.048J/g
203.93°C
270.57°C
62.75J/g
275.84°C
45
95
145
195
245
295
345
放熱向上
溫度(°C)
通用V4.5A TA儀器

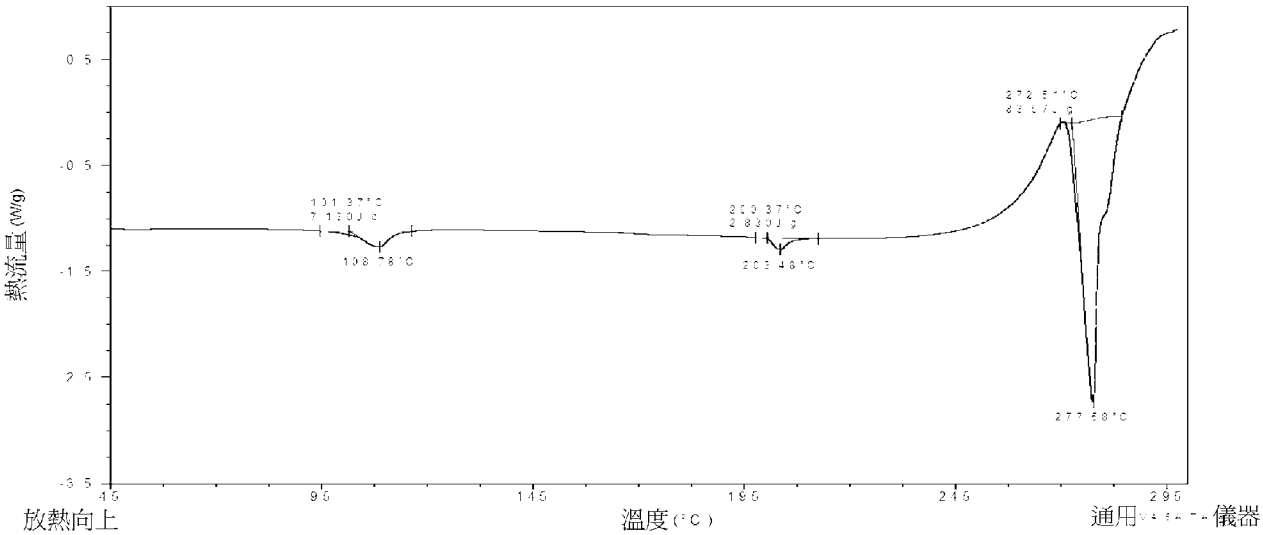
【圖 11】



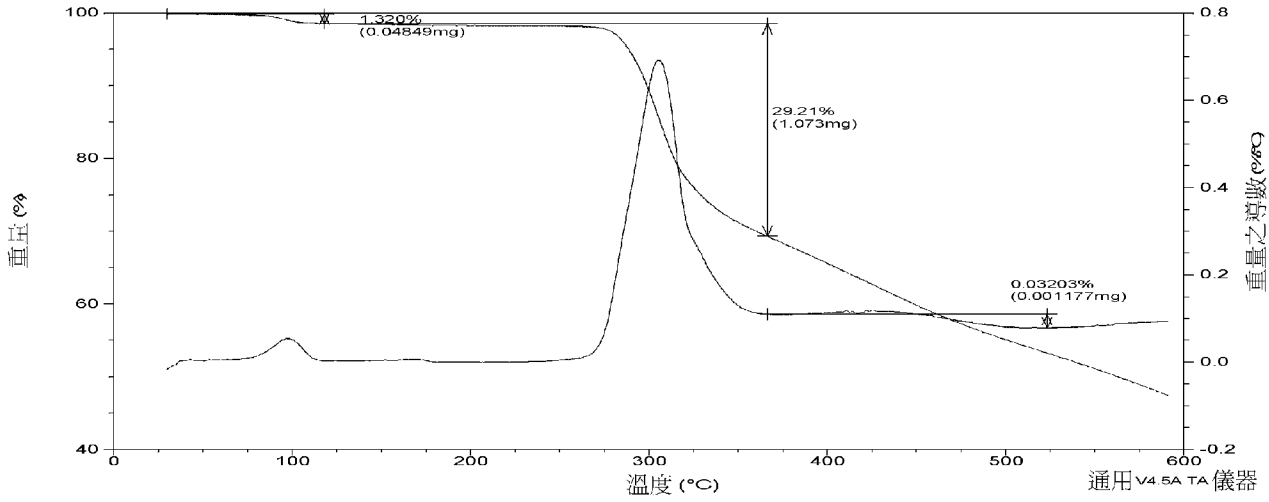
【圖 12】


5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
強度(計數)
10
20
30
40
2-θ(°)

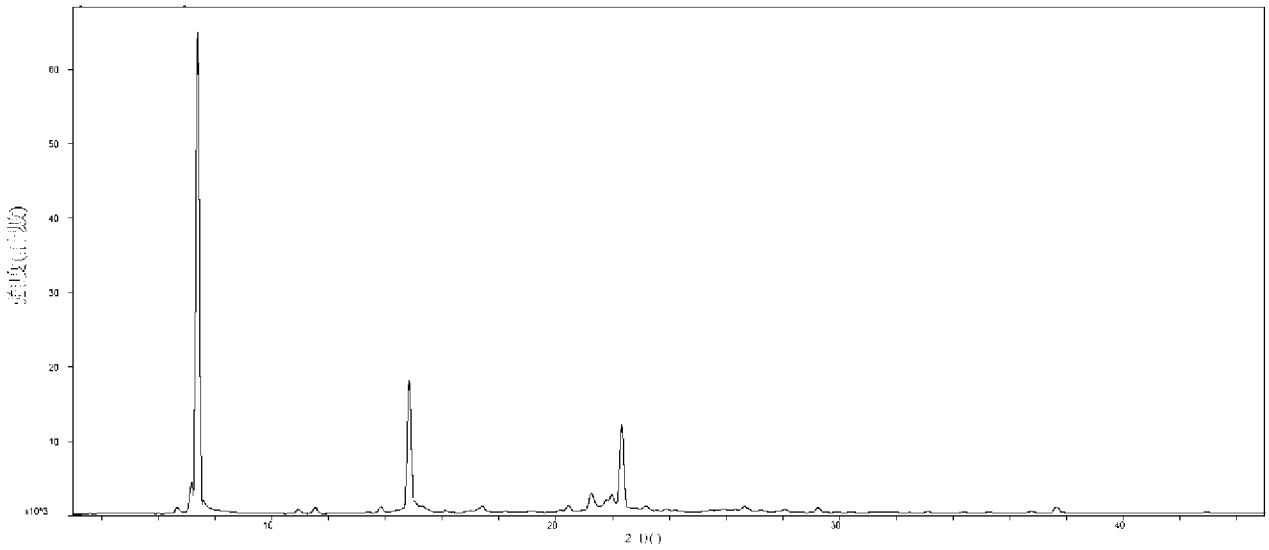
【圖 13】


0.5
-0.5
-1.5
-2.5
-3.5
熱流量 (W/g)
101.37°C
7.130J/g
108.78°C
200.37°C
2.830J/g
203.48°C
272.51°C
277.58°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度(°C)
通用儀器

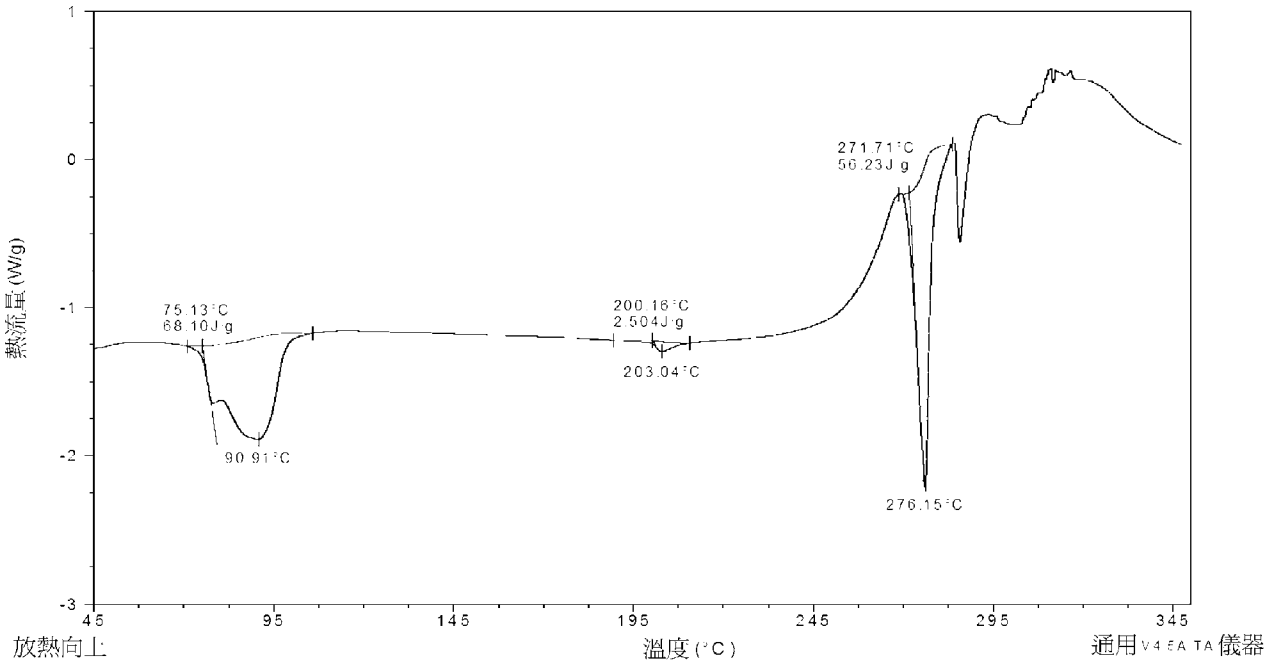
【圖 14】


1.320%
(0.04849mg)
29.21%
(1.073mg)
0.03203%
(0.001177mg)
重量 (%)
重量之導數(%/°C)
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

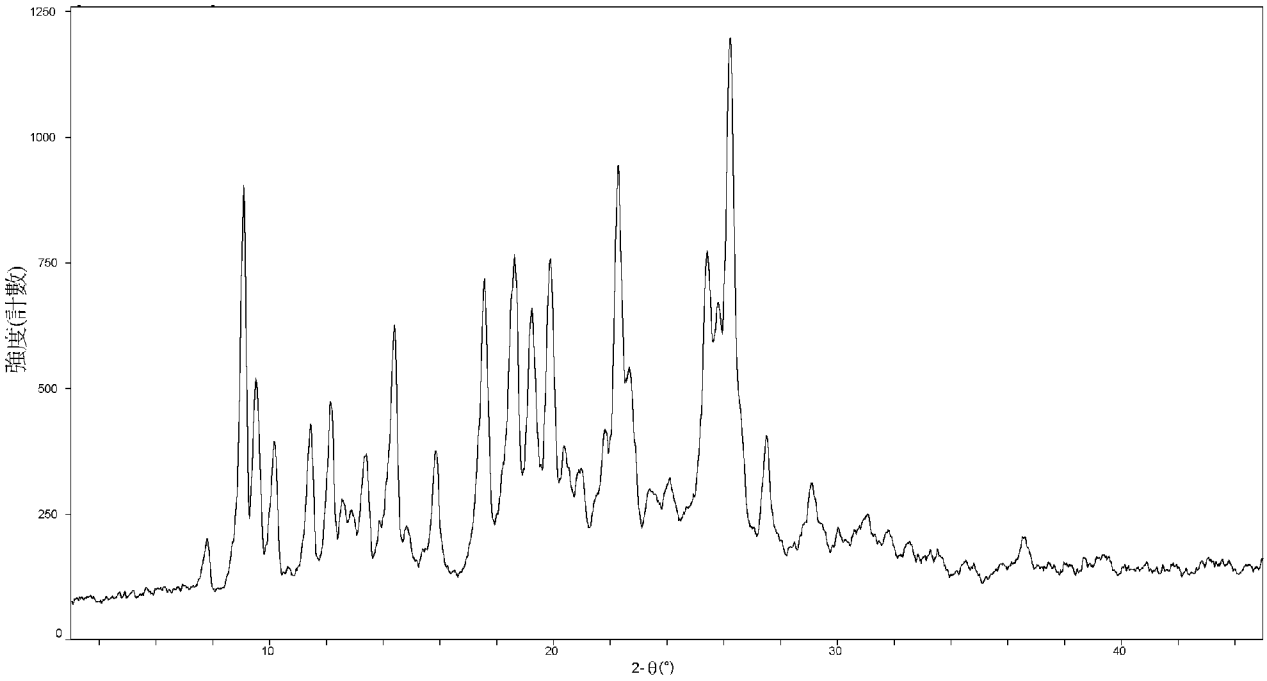
【圖 15】



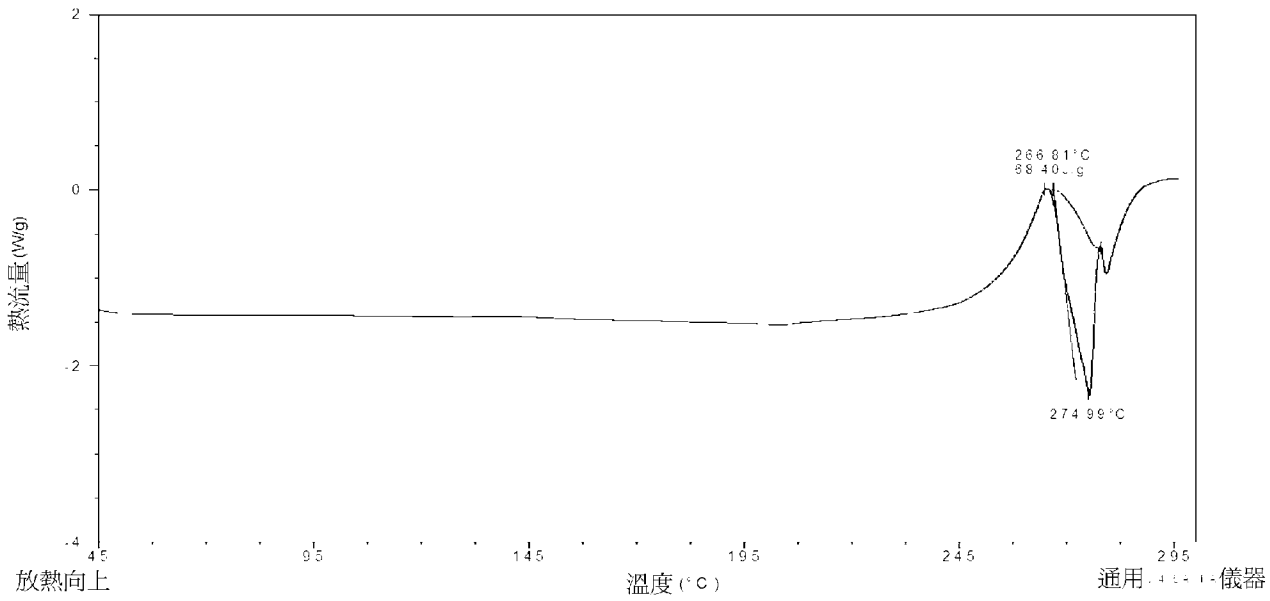
【圖 16】


1
0
-1
-2
-3
熱流量 (W/g)
75.13°C
68.10J/g
90.91°C
200.16°C
2.504J/g
203.04°C
271.71°C
56.23J/g
276.15°C
45
95
145
195
245
295
345
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

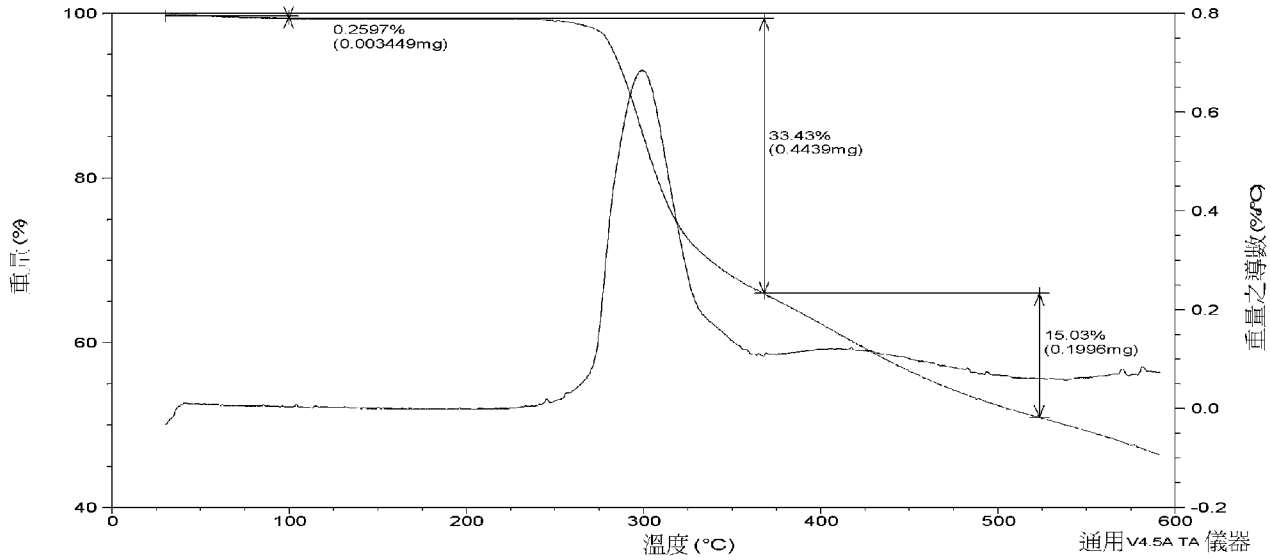
【圖 17】



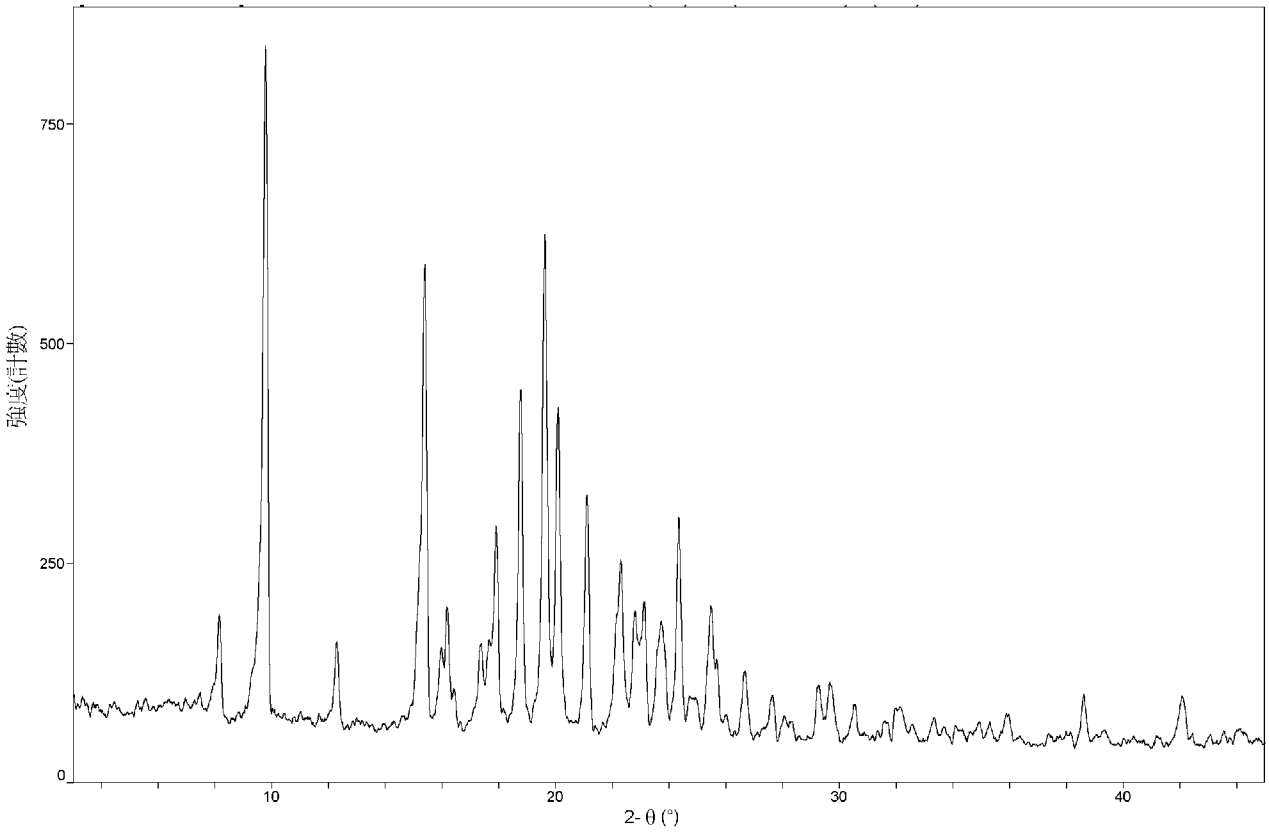
【圖 18】


2
0
-2
-4
熱流量 (W/g)
266.81°C
88.40 J/g
274.99°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用 儀器

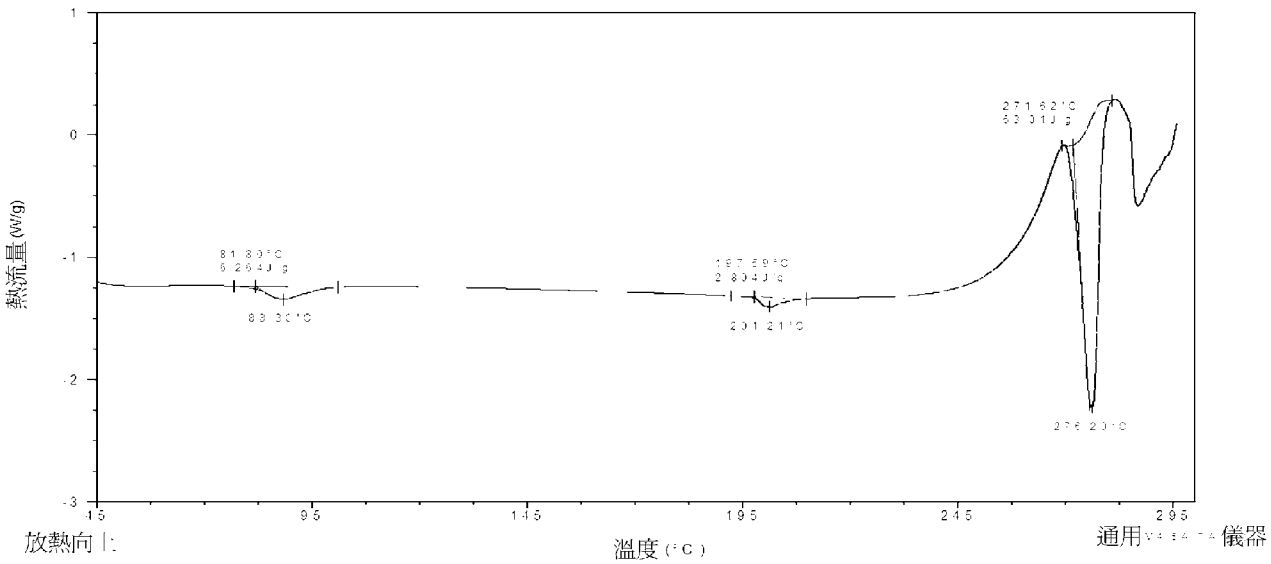
【圖 19】


0.2597%
(0.003449mg)
33.43%
(0.4439mg)
15.03%
(0.1996mg)
重量 (%)
重量之導數(%/°C)
溫度 (°C)
通用V4.5A TA 儀器

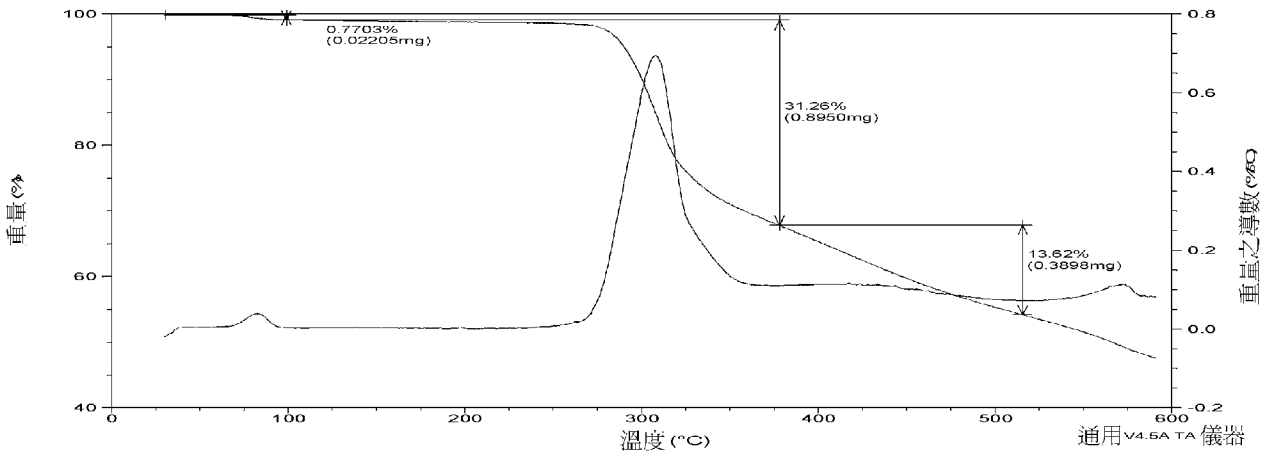
【圖 20】



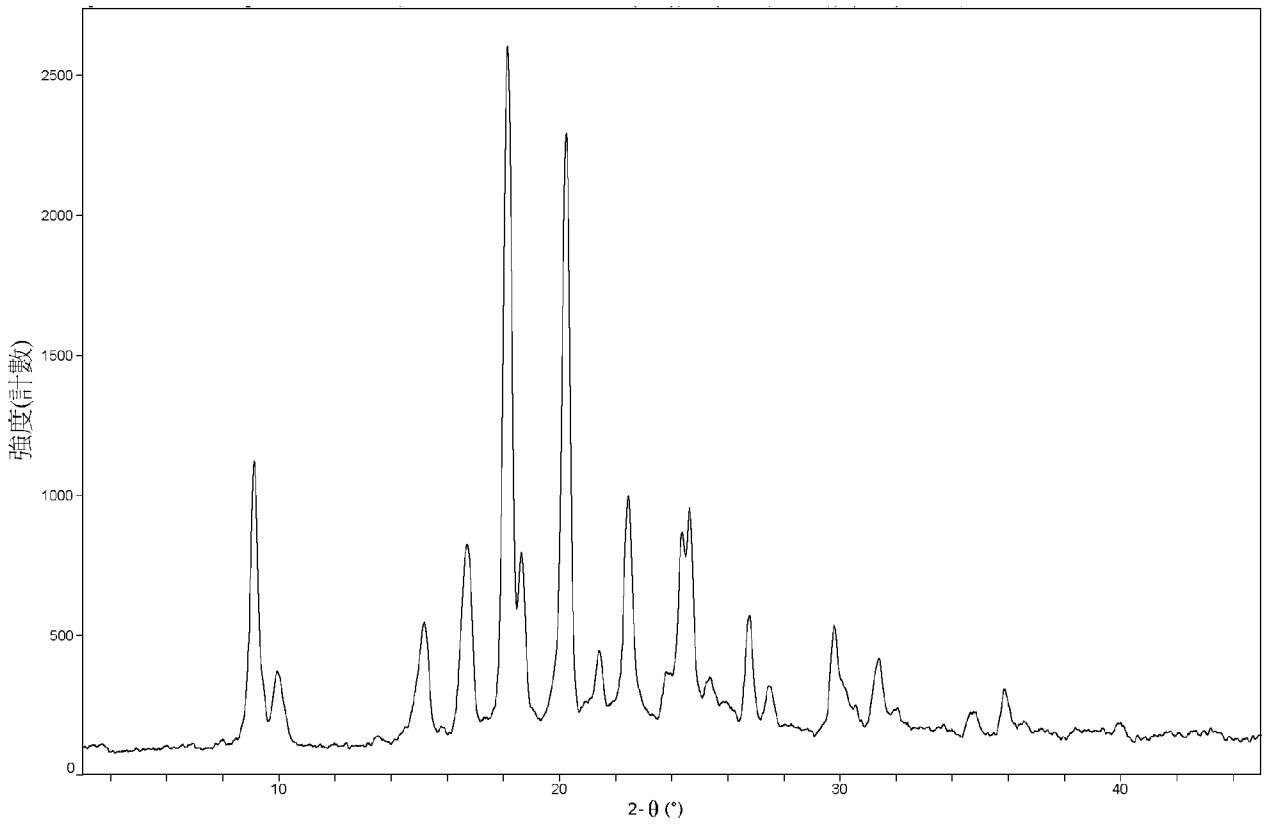
【圖 21】


1
0
-1
-2
-3
熱流量 (W/g)
81.80°C
5.264J/g
88.30°C
197.69°C
2.804J/g
201.21°C
271.62°C
83.01J/g
276.20°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

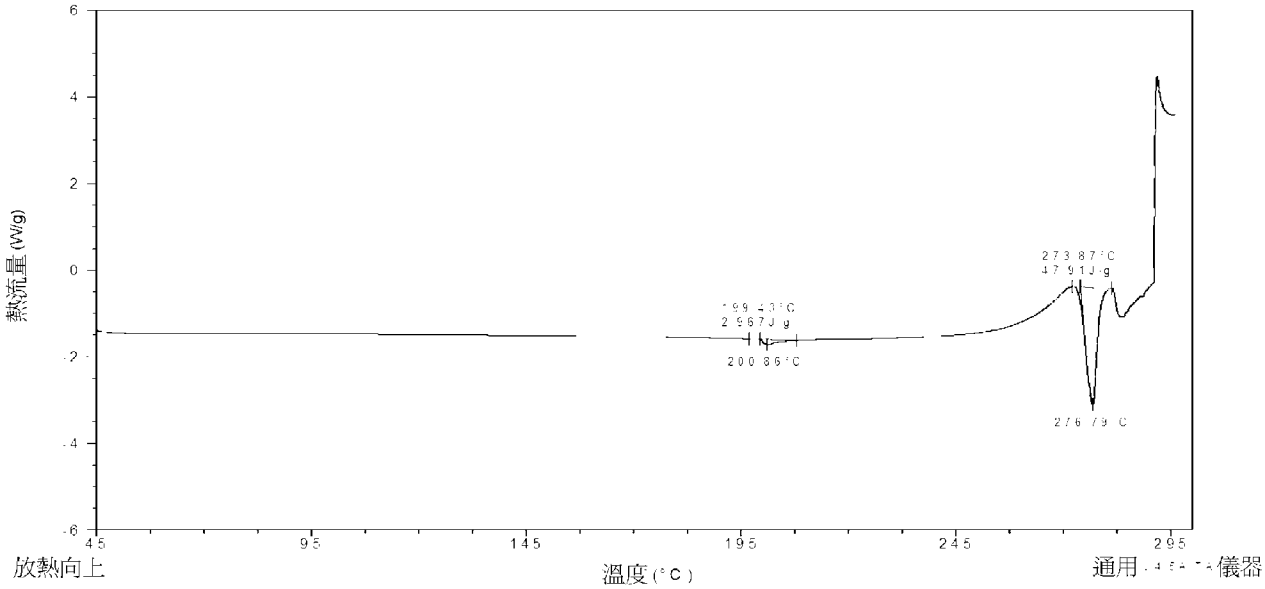
【圖 22】


0.7703%
(0.02205mg)
31.26%
(0.8950mg)
13.62%
(0.3898mg)
重量(%)
重量之導數(%/C)
溫度(°C)
通用V4.5A TA 儀器

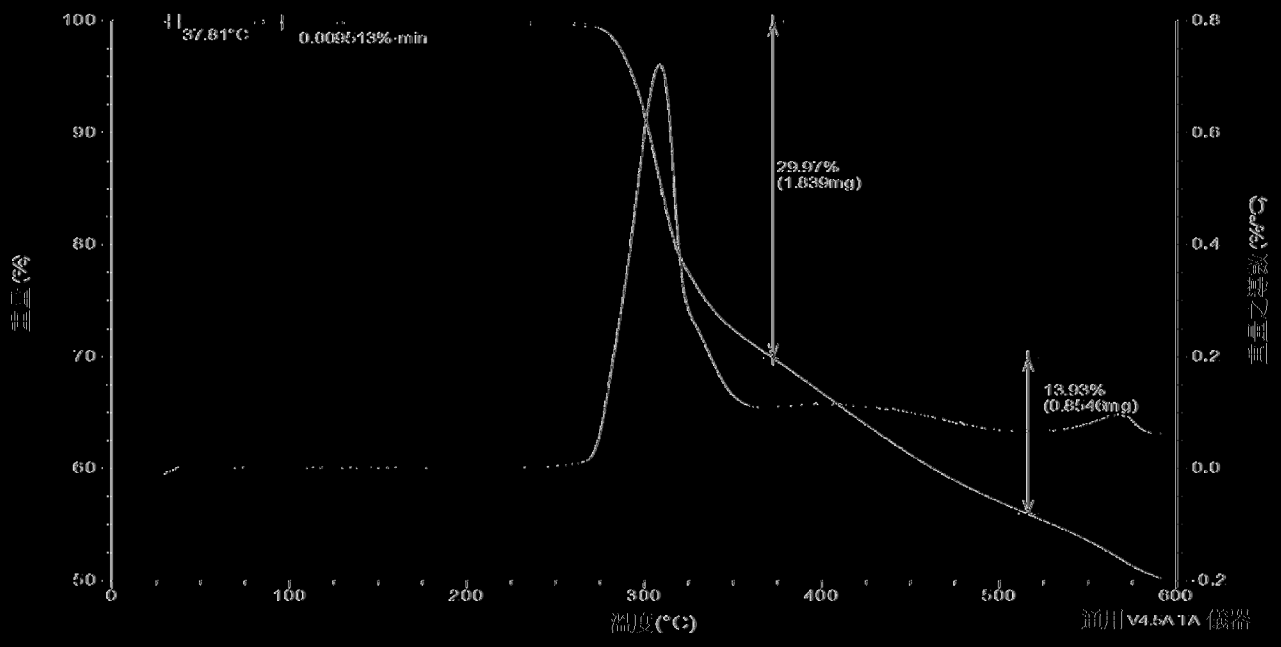
【圖 23】



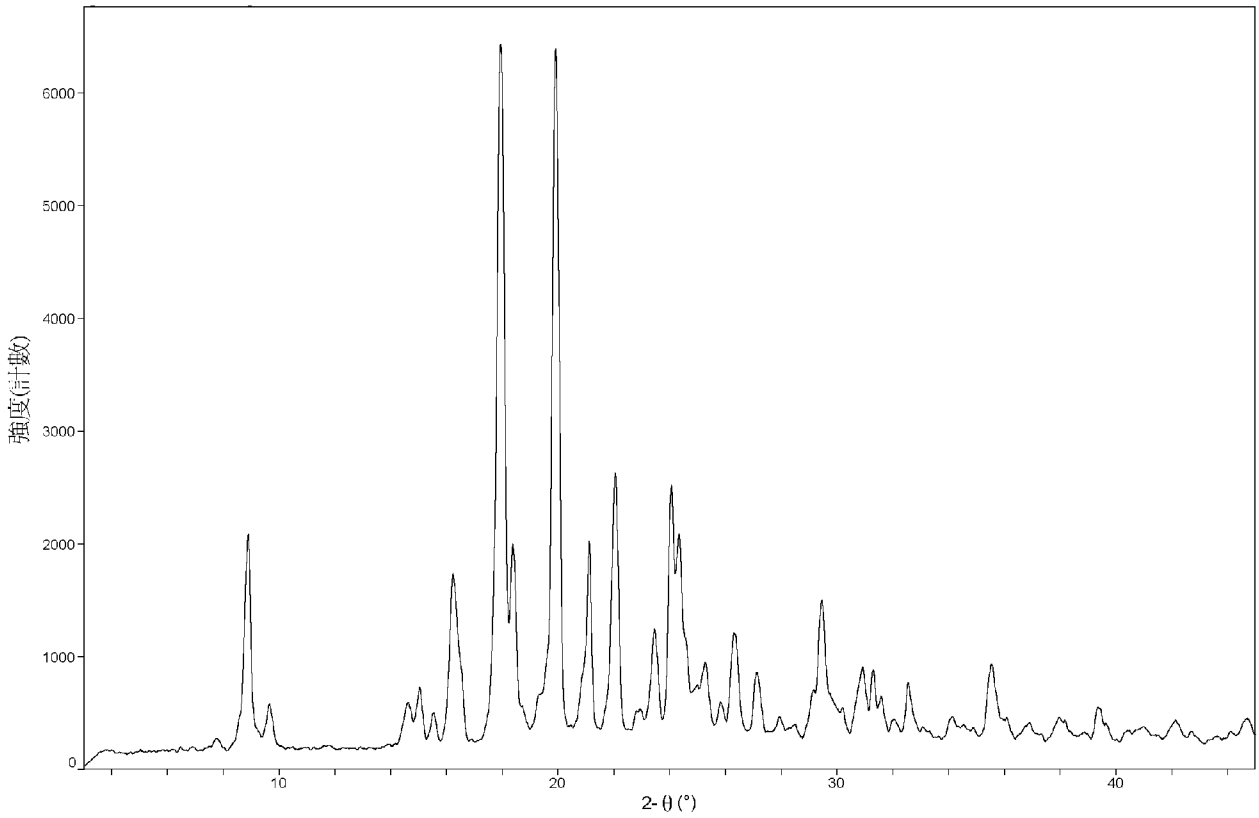
【圖 24】


6
4
2
0
-2
-4
-6
熱流量 (W/g)
45
95
145
195
245
295
273.87°C
47.91J/g
200.86°C
276.79°C
放熱向上
溫度 (°C)
通用儀器

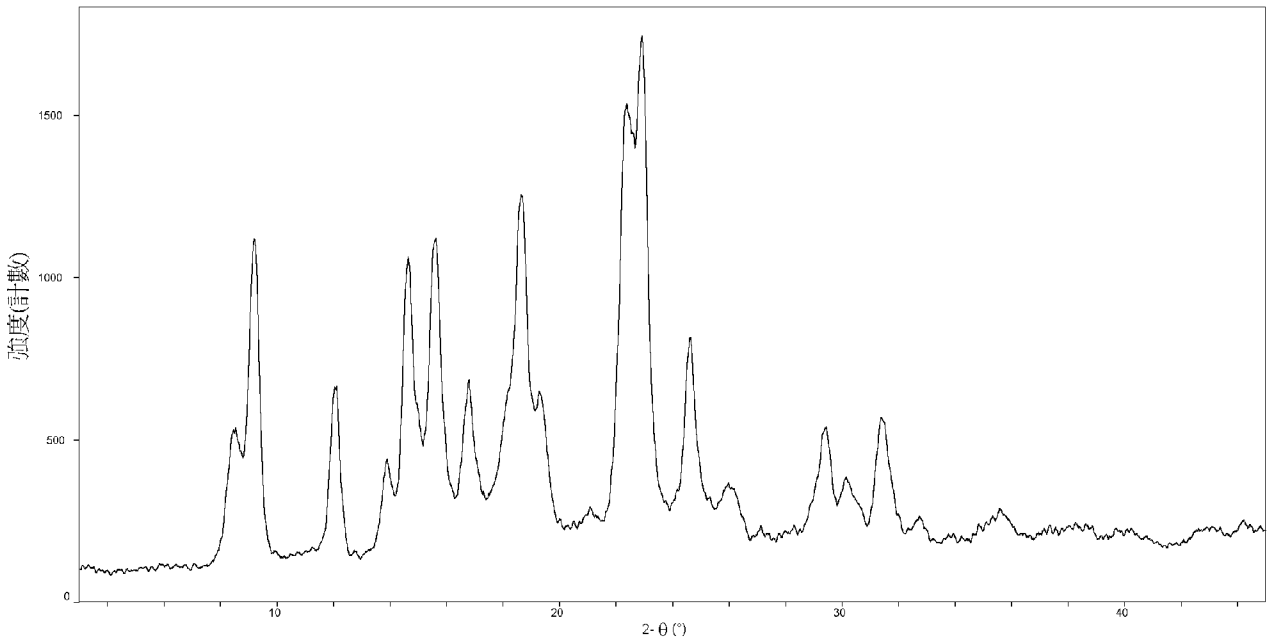
【圖 25】


37.81°C
0.0095%-min
29.97%
(1.839mg)
13.93%
(0.854mg)
重量(%)
DTG(%/min)
溫度(°C)
通用V4.5A 1A 儀器

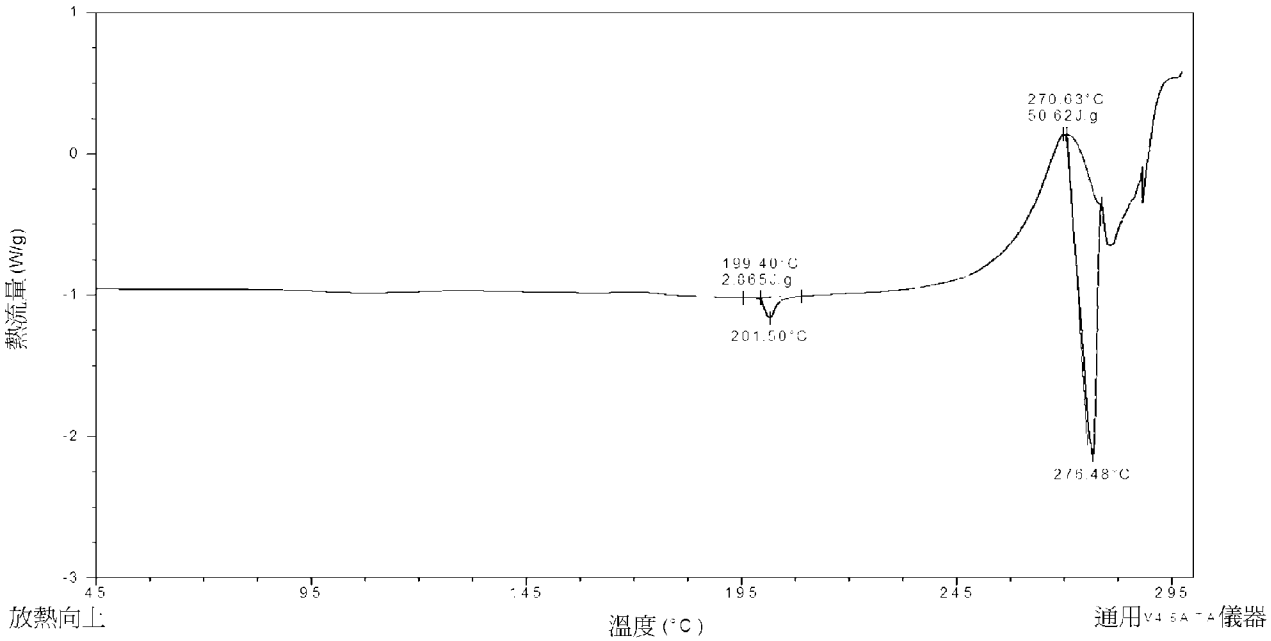
[圖 26]



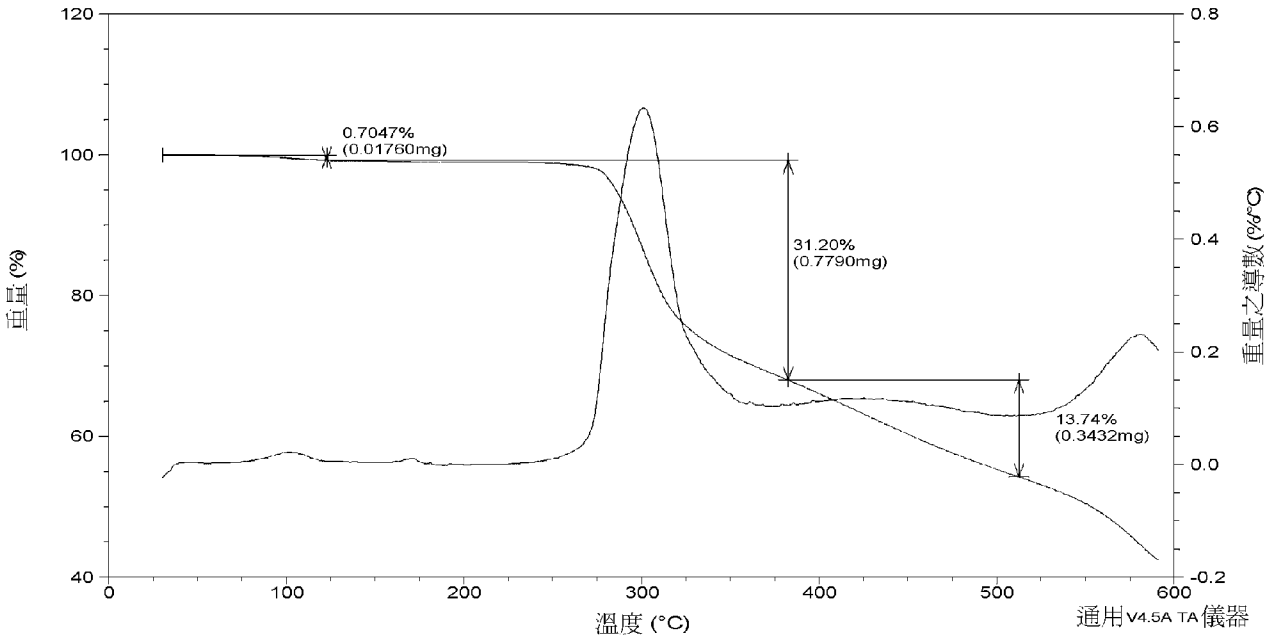
【圖 27】



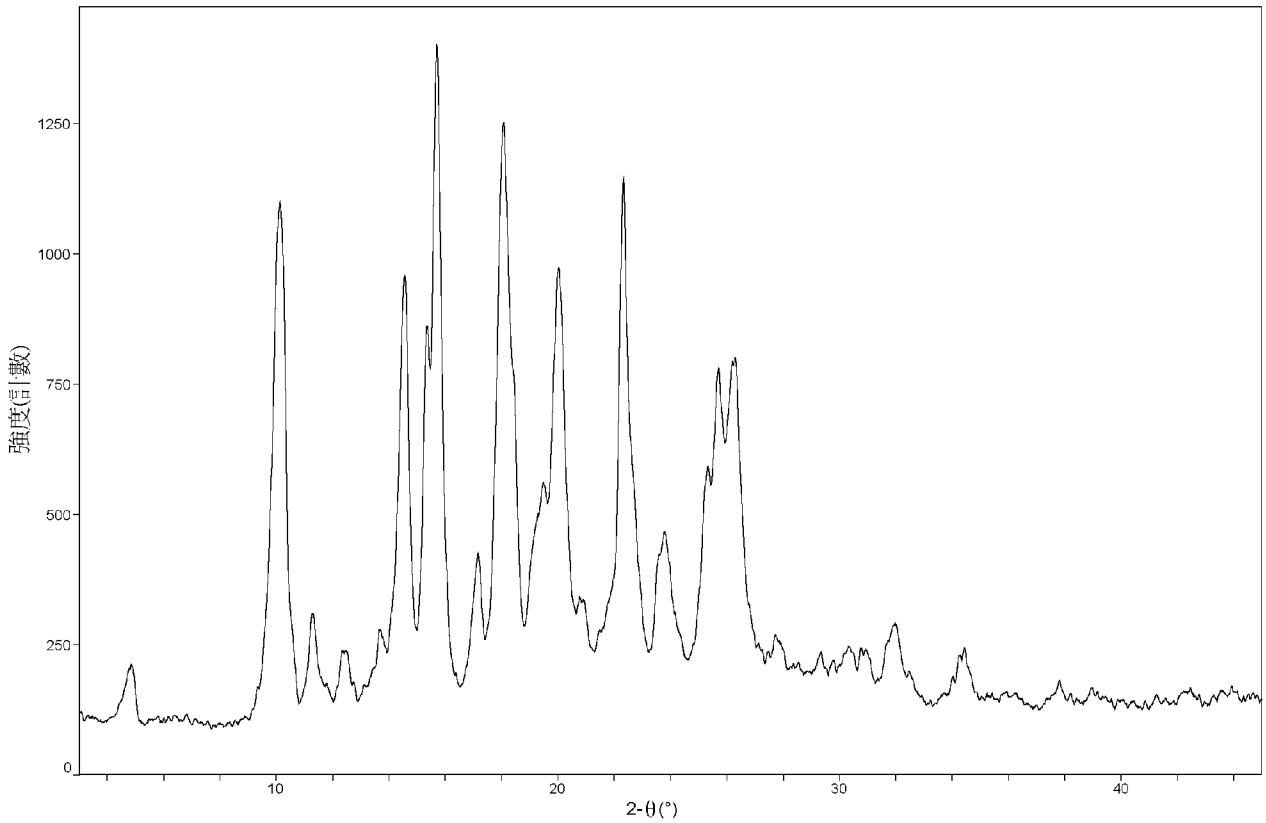
【圖 28】


1
0
-1
-2
-3
熱流量 (W/g)
270.63°C
50.62J/g
199.40°C
2.865J/g
201.50°C
276.48°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

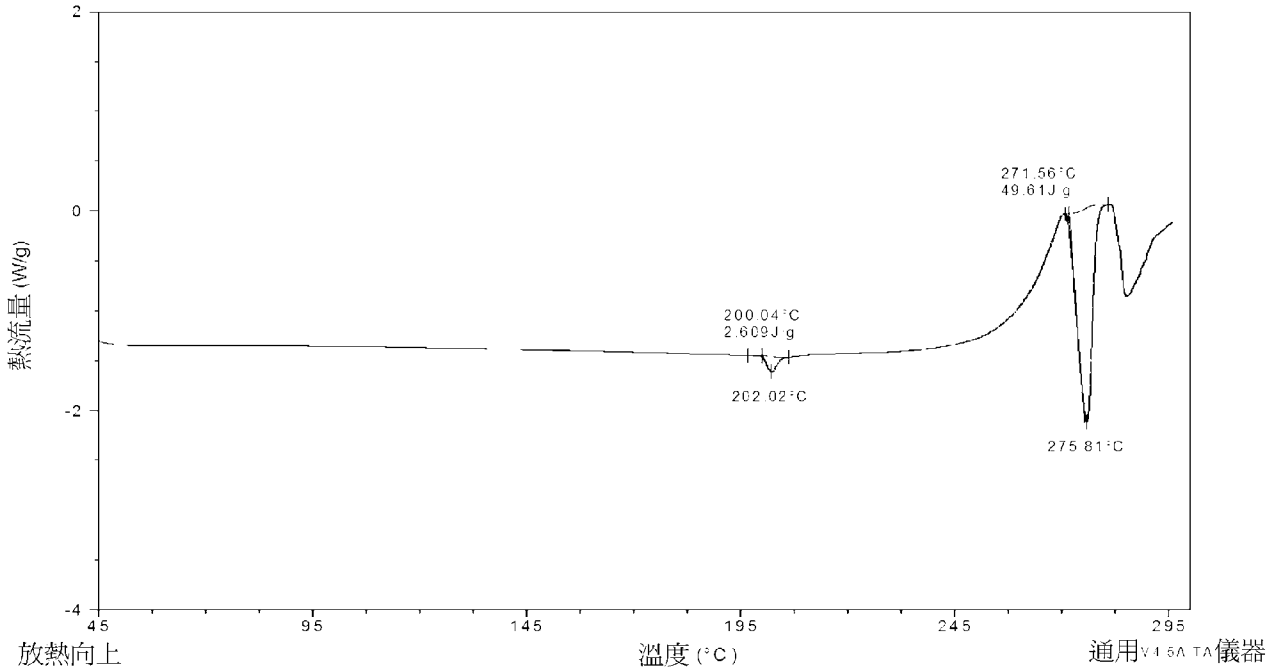
【圖 29】


0.7047%
(0.01760mg)
31.20%
(0.7790mg)
13.74%
(0.3432mg)
重量 (%)
重量之導數 (%/°C)
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

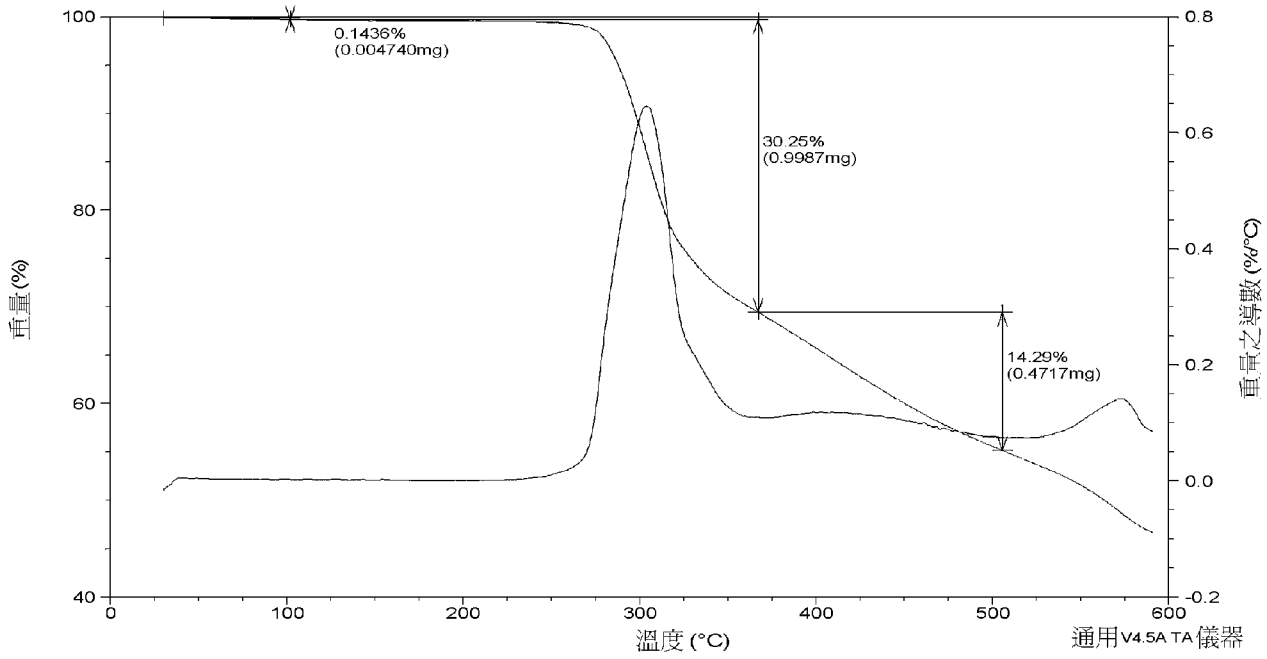
【圖 30】



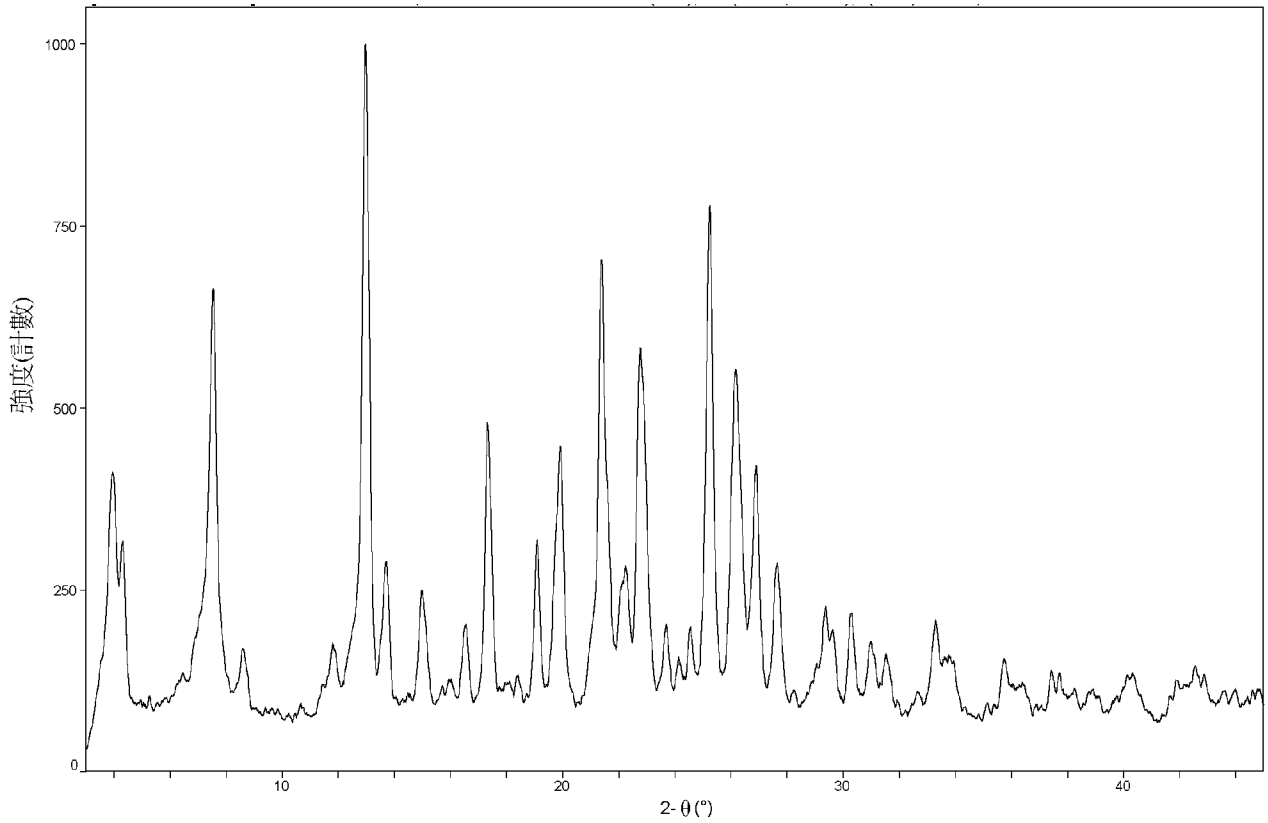
【圖 31】


2
0
-2
-4
熱流量 (W/g)
271.56°C
49.61J/g
200.04°C
2.609J/g
202.02°C
275.81°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

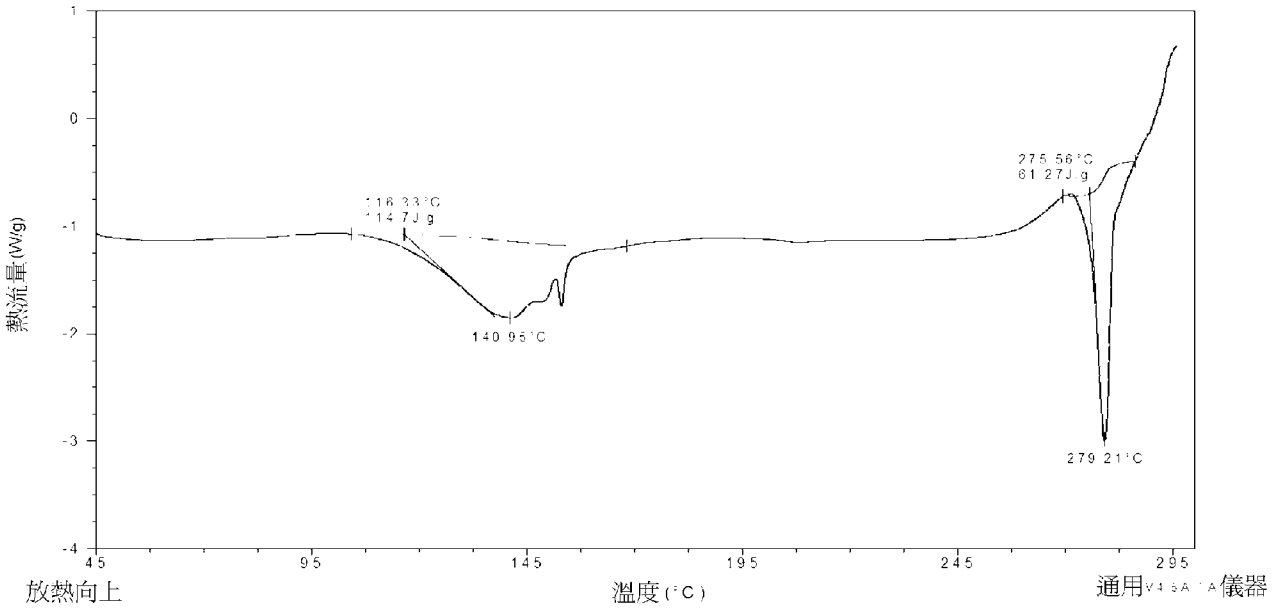
【圖 32】


0.1436%
(0.004740mg)
30.25%
(0.9987mg)
14.29%
(0.4717mg)
重量(%)
重量之導數(%/°C)
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

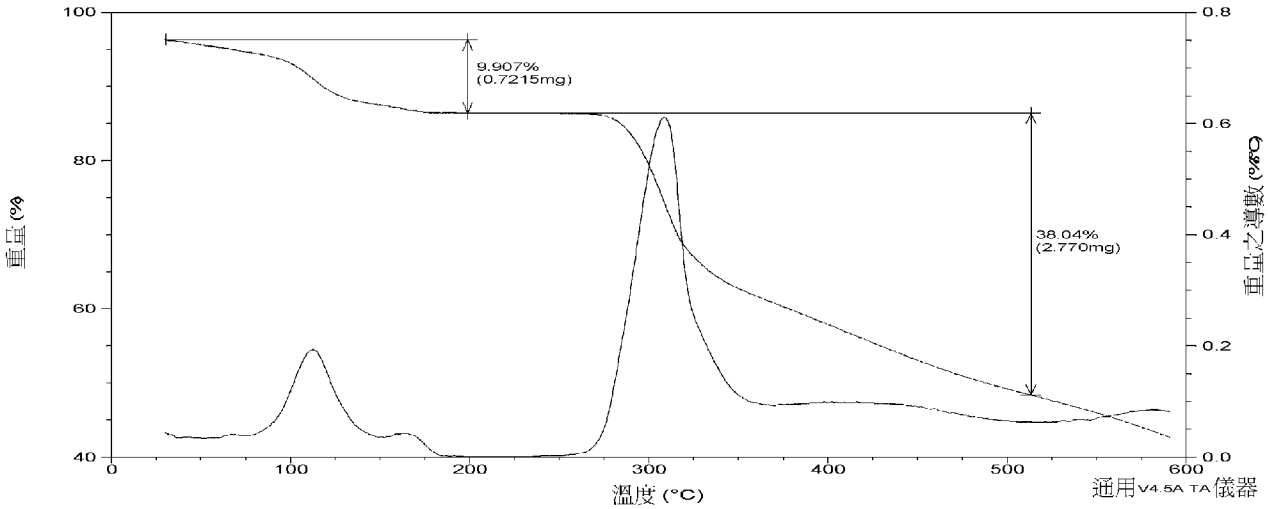
【圖 33】



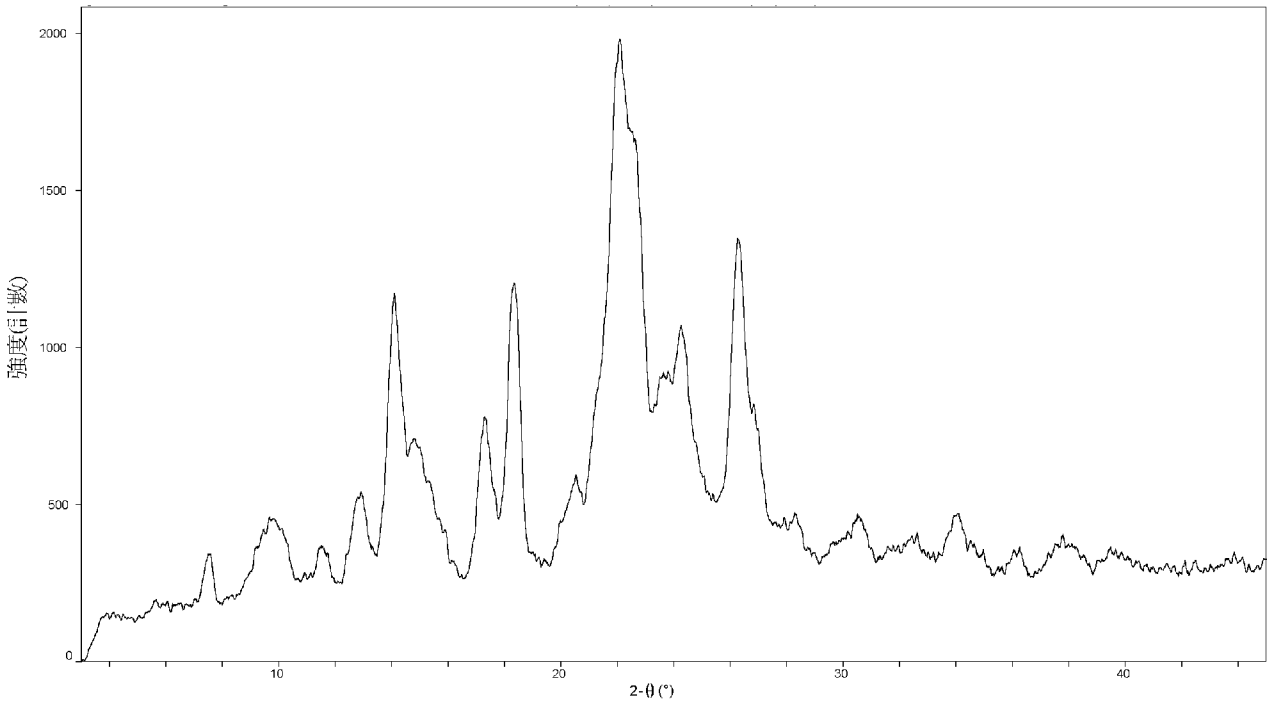
【圖 34】


1
0
-1
-2
-3
-4
熱流量(W/g)
116.33°C
14.7J/g
140.95°C
275.56°C
61.27J/g
279.21°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度(°C)
通用V4.5A TA儀器

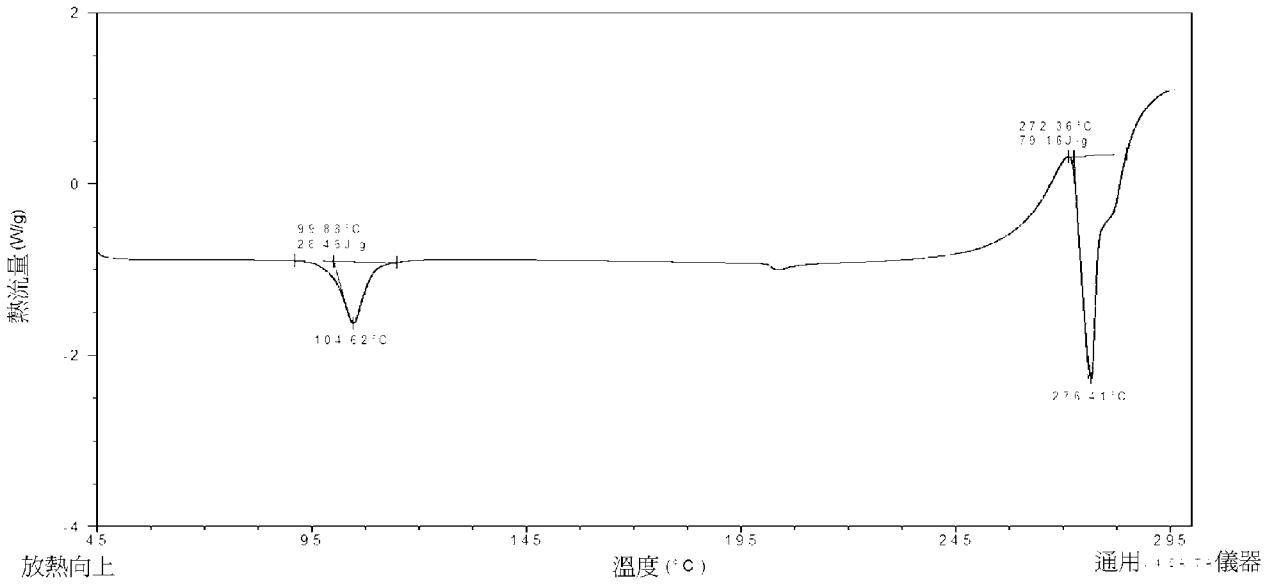
【圖 35】



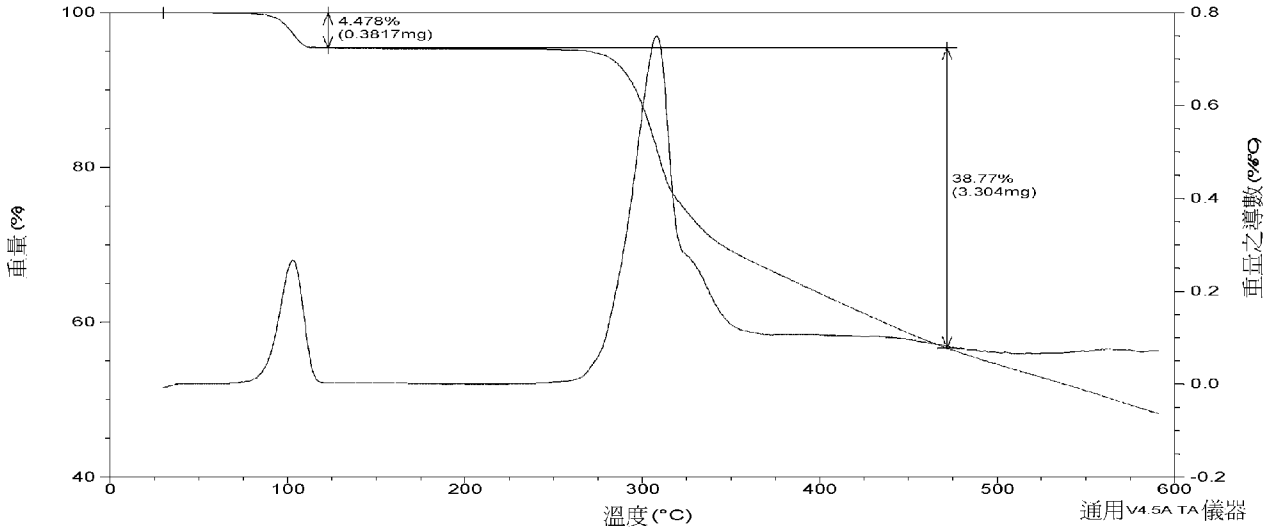
【圖 36】



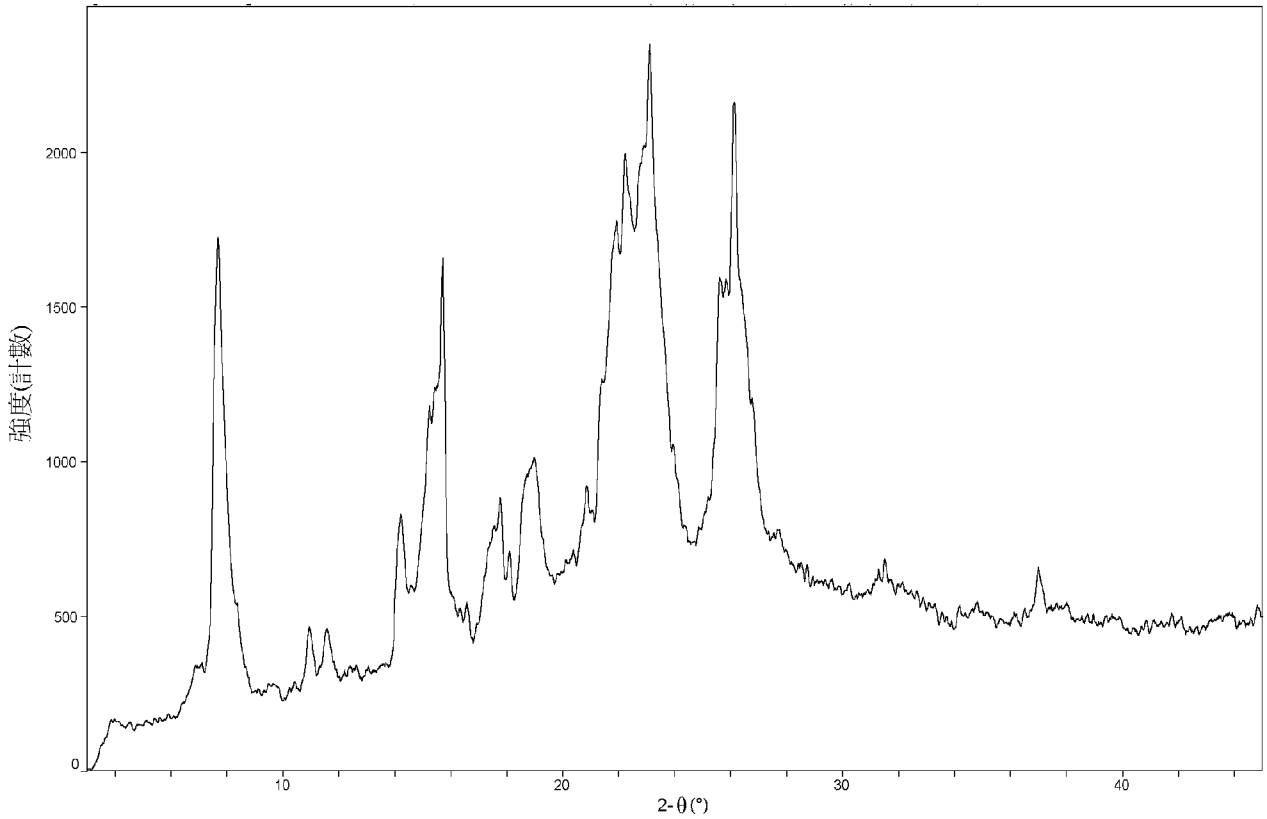
【圖 37】


2
0
-2
-4
熱流量 (W/g)
99.83°C
28.45J/g
104.62°C
272.36°C
79.16J/g
276.41°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

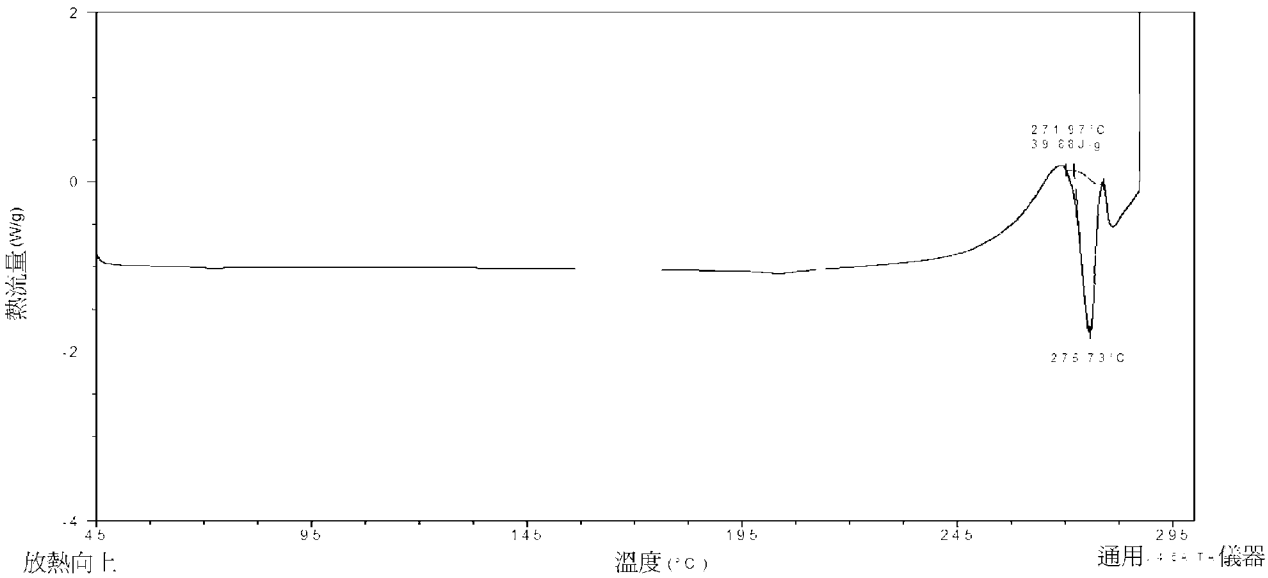
【圖 38】


4.478%
(0.3817mg)
38.77%
(3.304mg)
重量(%)
重量之導數(%/°C)
溫度(°C)
通用V4.5A TA儀器
100
80
60
40
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
0
100
200
300
400
500
600

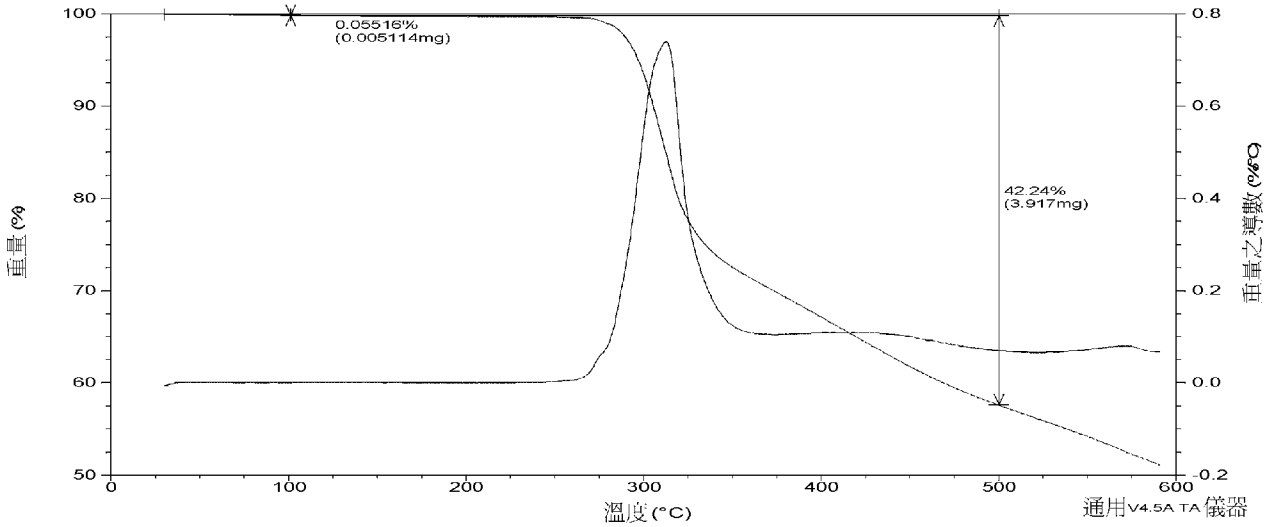
【圖 39】



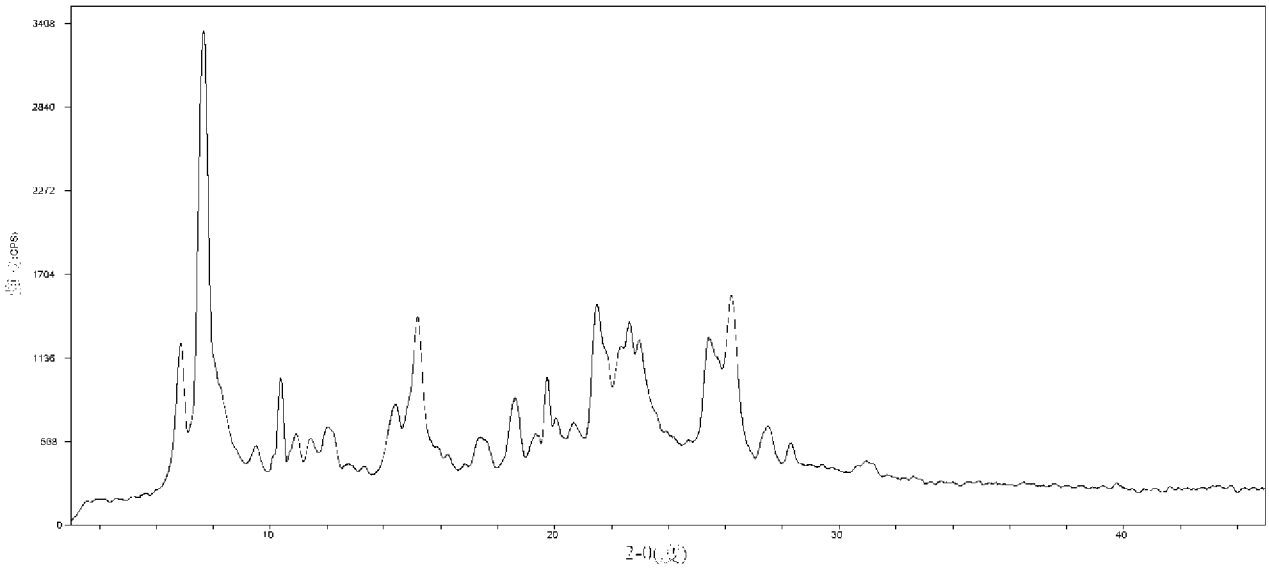
【圖 40】


2
0
-2
-4
熱流量 (W/g)
271.97°C
39.68J/g
275.73°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA 儀器

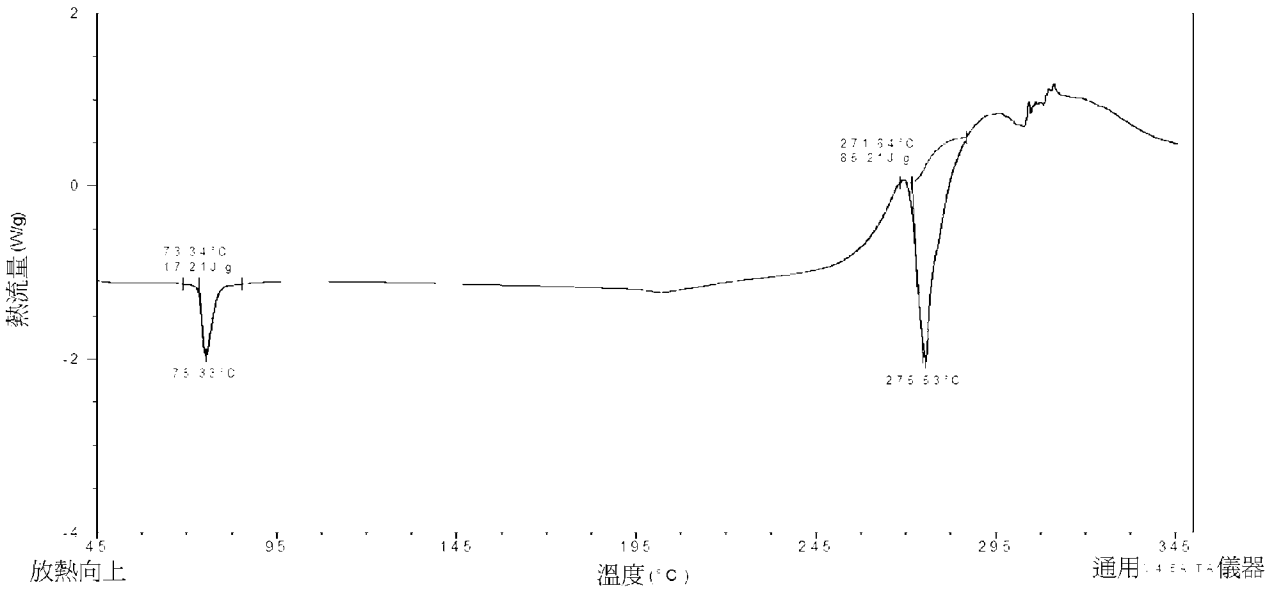
【圖 41】


0.05516%
(0.005114mg)
42.24%
(3.917mg)
重量 (%
重量之導數 (%/°C)
溫度 (°C)
通用V4.5A TA 儀器
100
90
80
70
60
50
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
0
100
200
300
400
500
600

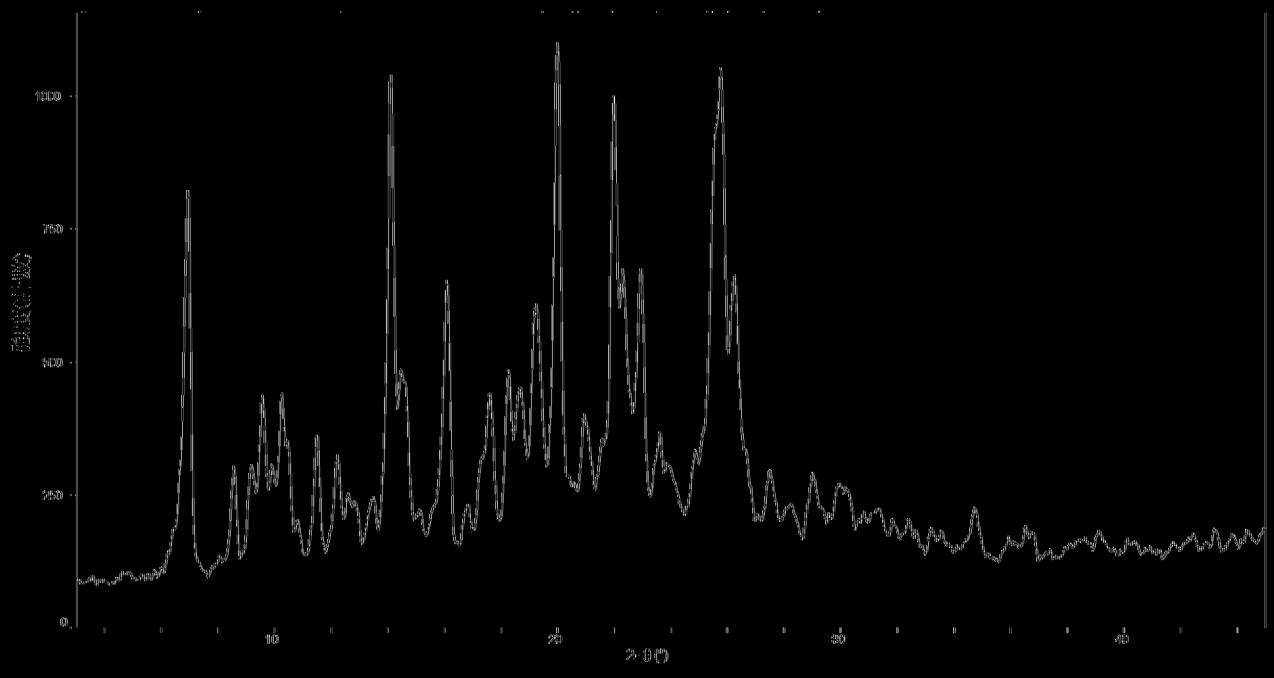
【圖 42】



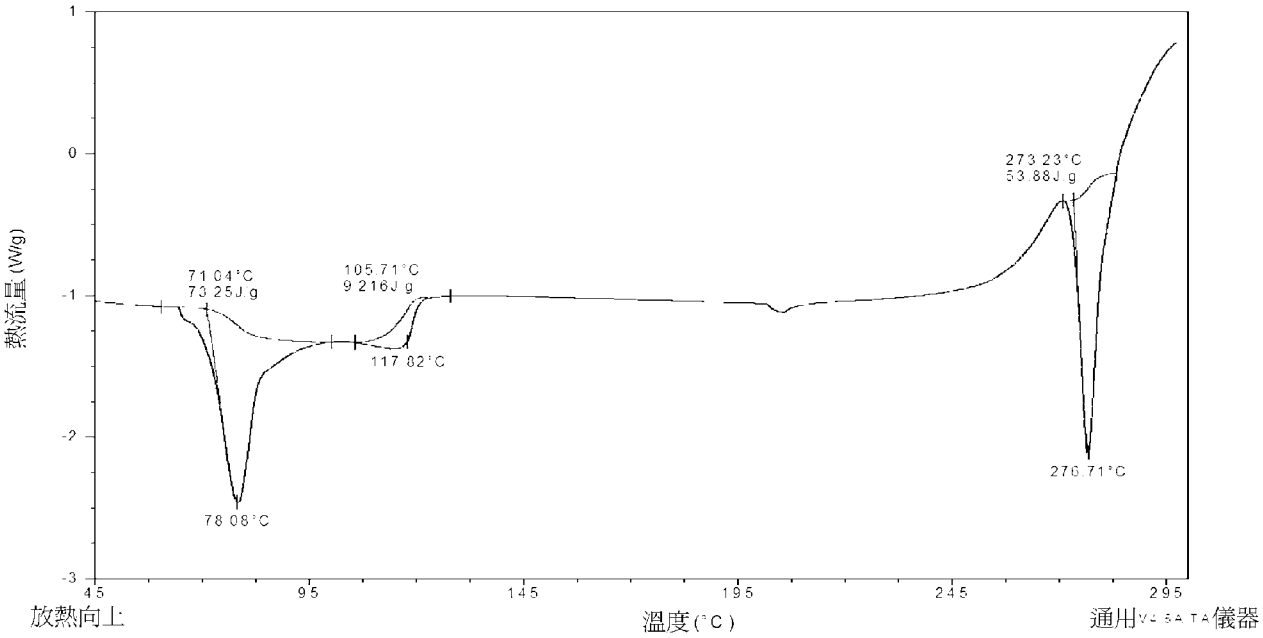
【圖 43】


2
0
-2
-4
熱流量 (W/g)
73.34°C
17.21J/g
75.33°C
271.64°C
85.21J/g
275.53°C
45
95
145
195
245
295
345
放熱向上
溫度(°C)
通用

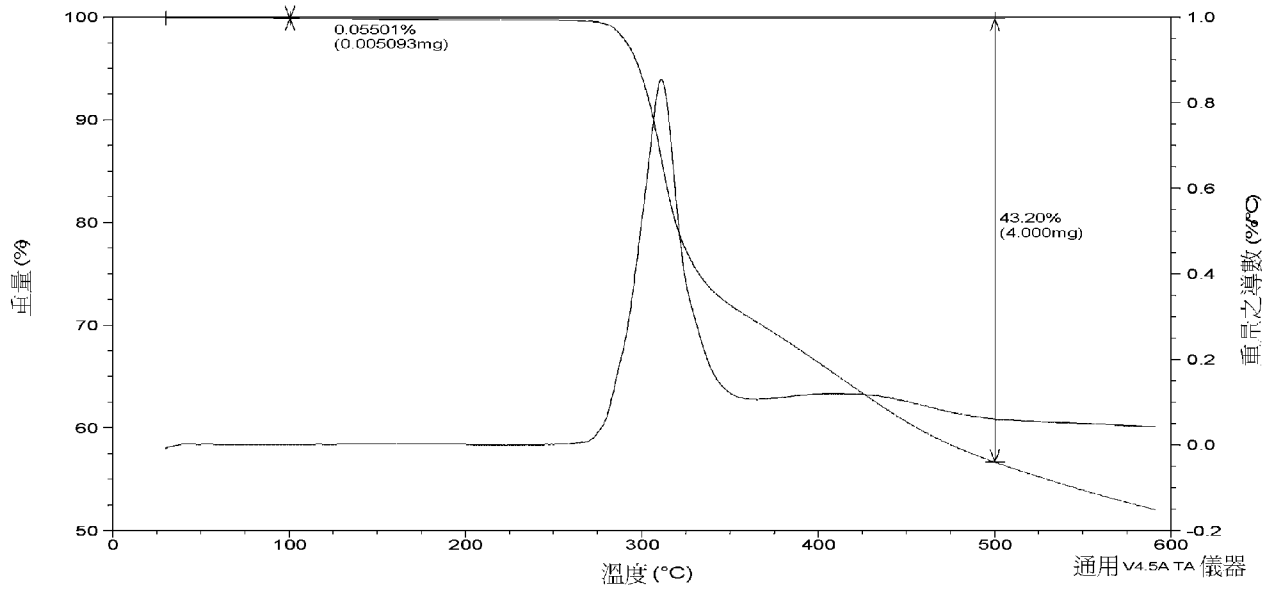
【圖 44】



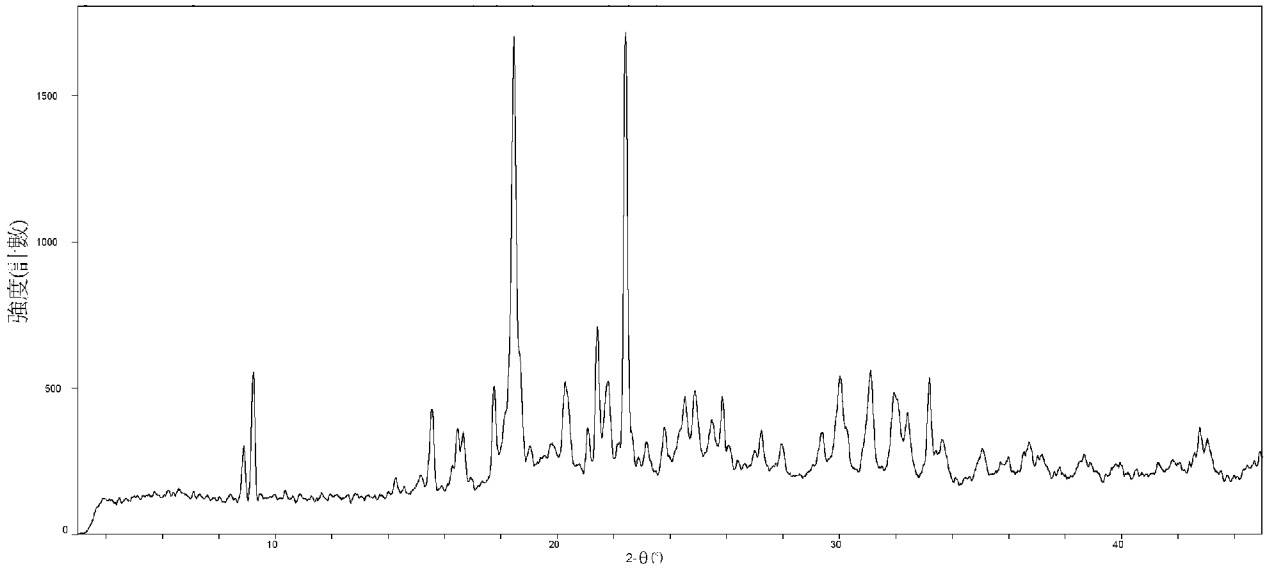
[圖 45]


1
0
-1
-2
-3
熱流量 (W/g)
71.04°C
73.25J/g
105.71°C
9.216J/g
117.82°C
78.08°C
273.23°C
53.88J/g
276.71°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度(°C)
通用V4.5A TA儀器

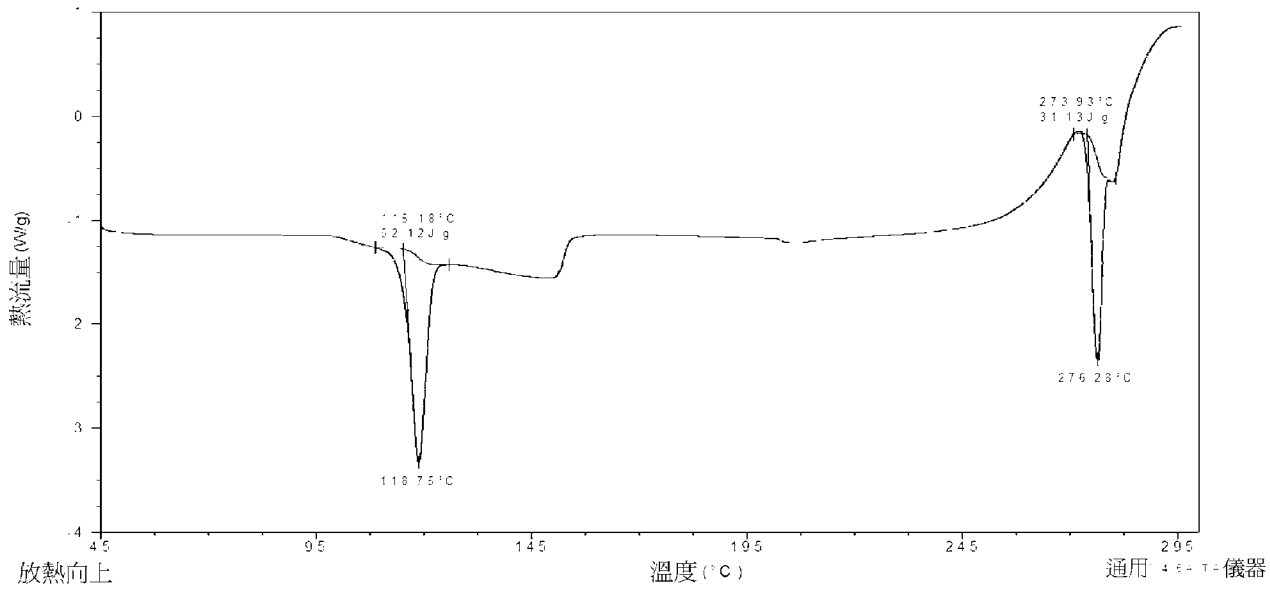
【圖 46】



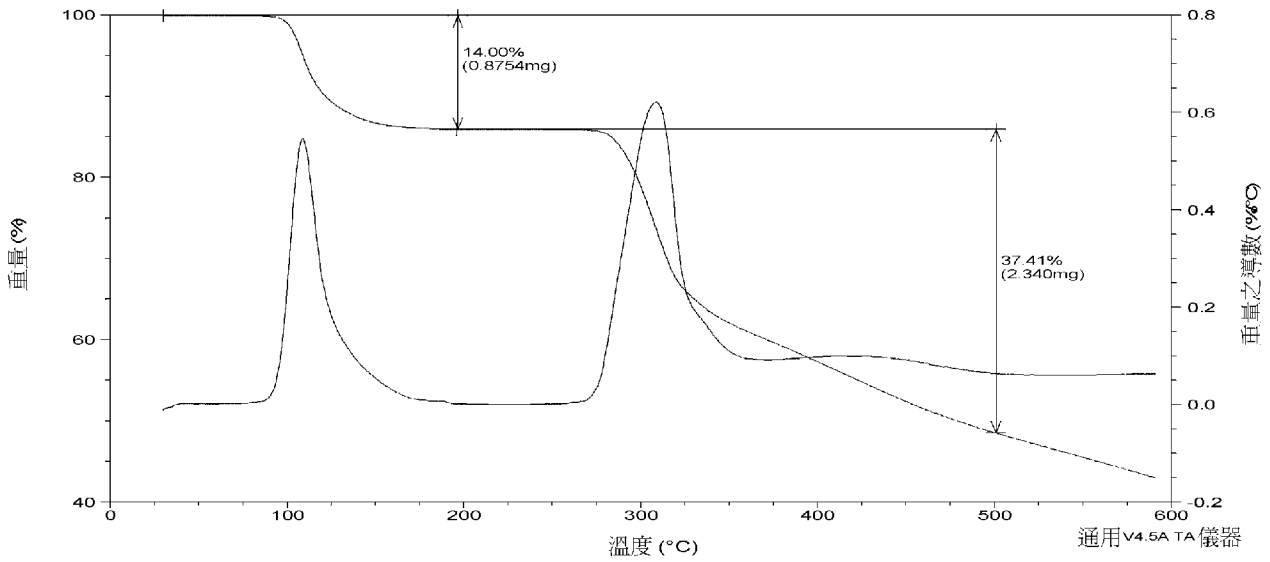
【圖 47】



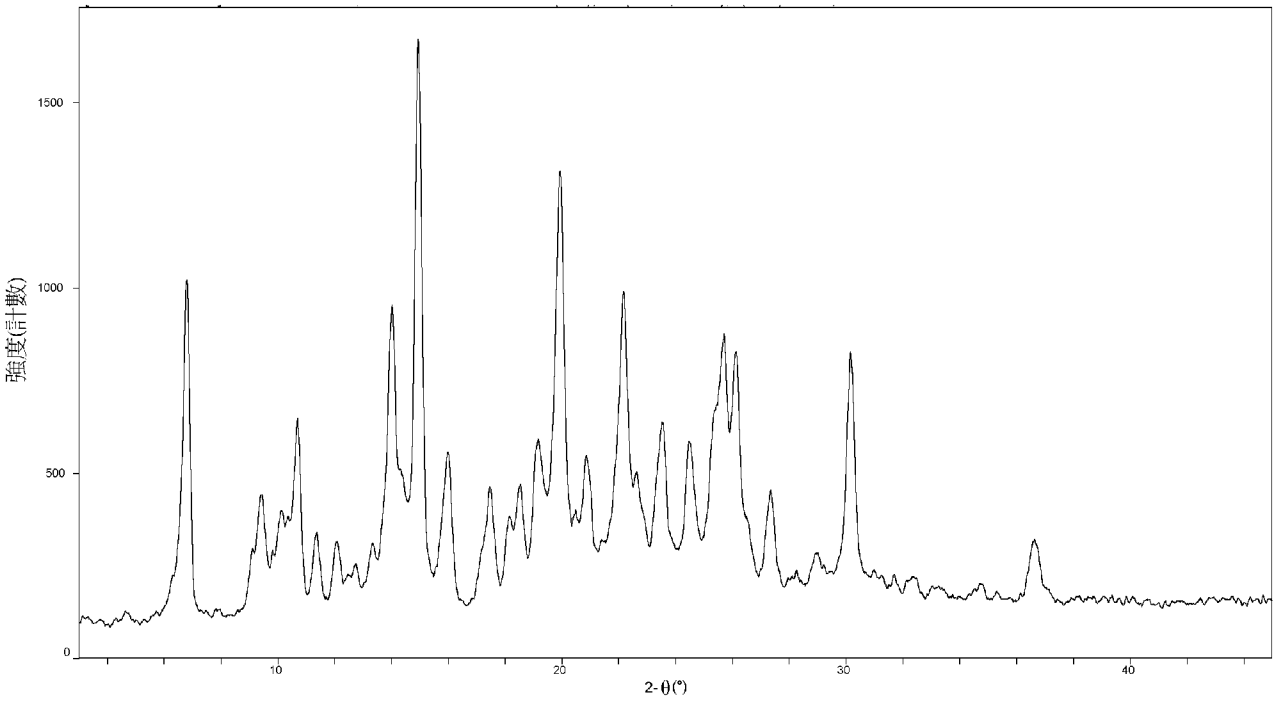
【圖 48】


熱流量 (W/g)
0
-1
-2
-3
-4
115.18°C
32.12J/g
118.75°C
273.93°C
31.13J/g
276.28°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度(°C)
通用 4.6A TA儀器

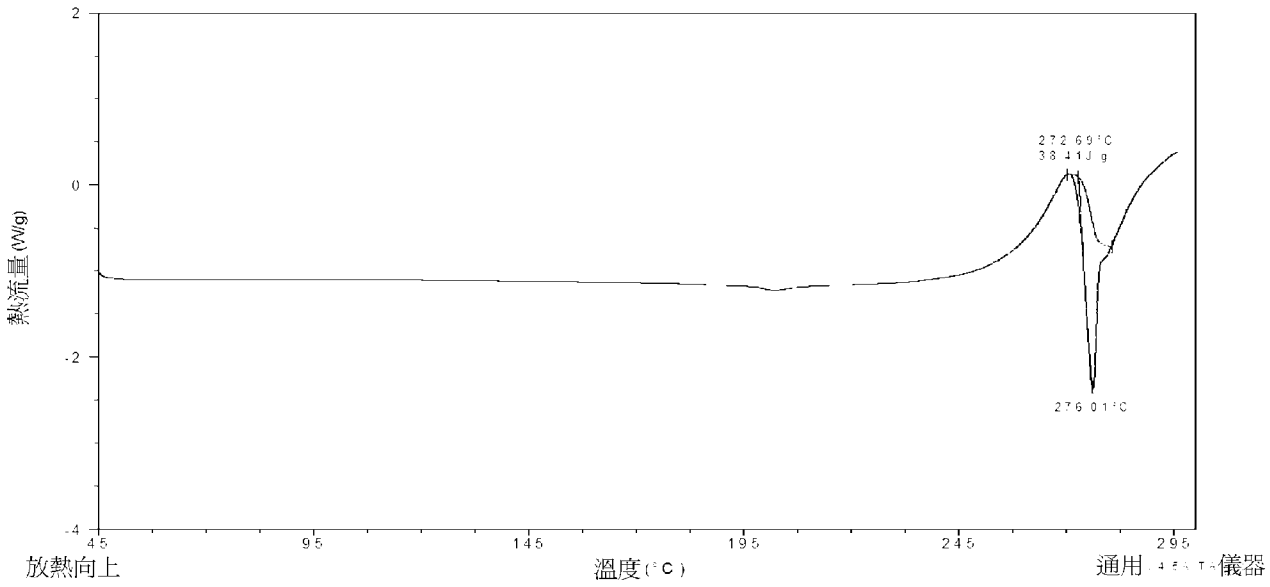
【圖 49】


100
80
60
40
0
100
200
300
400
500
600
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
14.00%
(0.8754mg)
37.41%
(2.340mg)
重量 (%)
重量之導數 (%/°C)
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

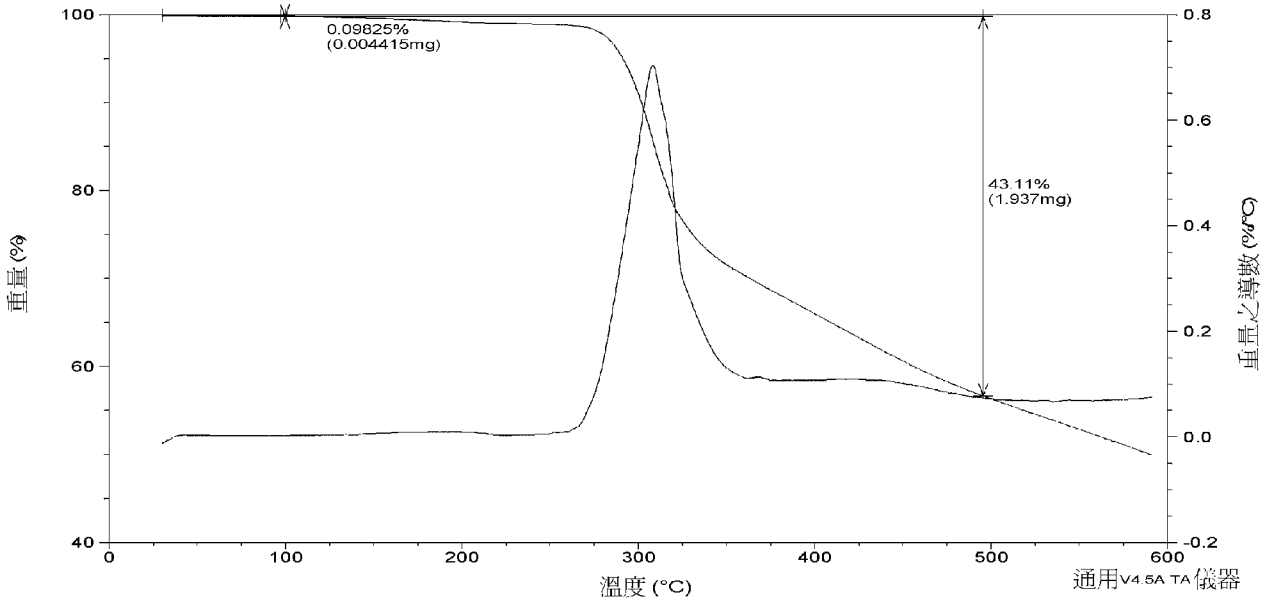
【圖 50】



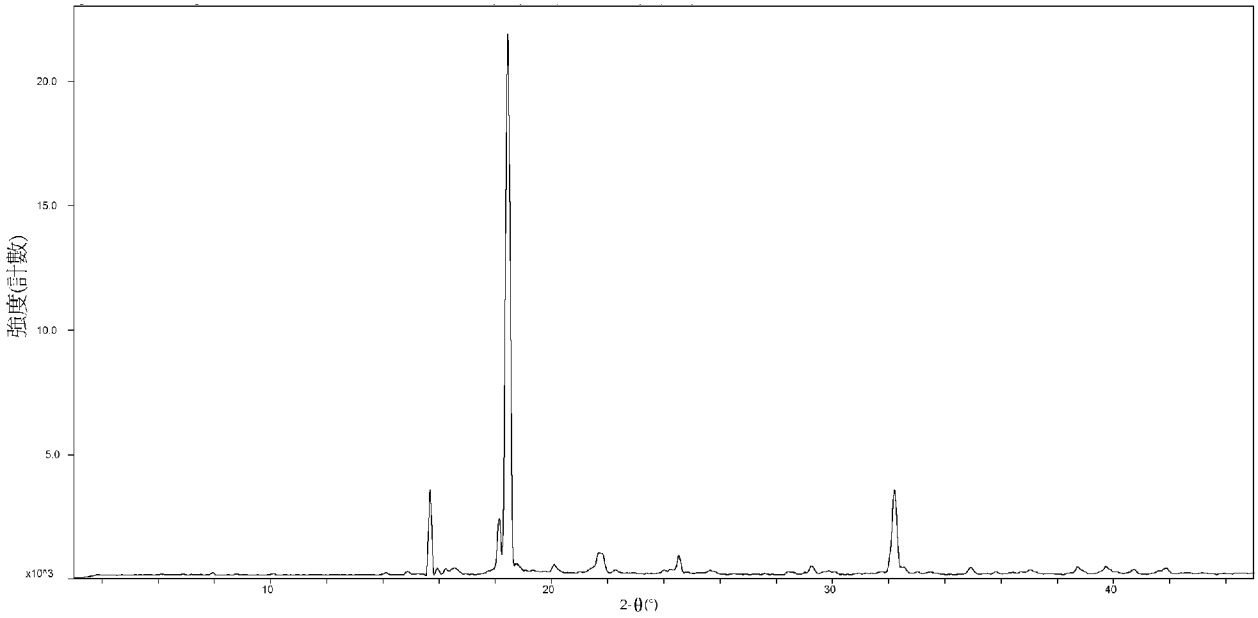
【圖 51】


2
0
-2
-4
熱流量 (W/g)
272.69°C
38.41J/g
276.01°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度(°C)
通用

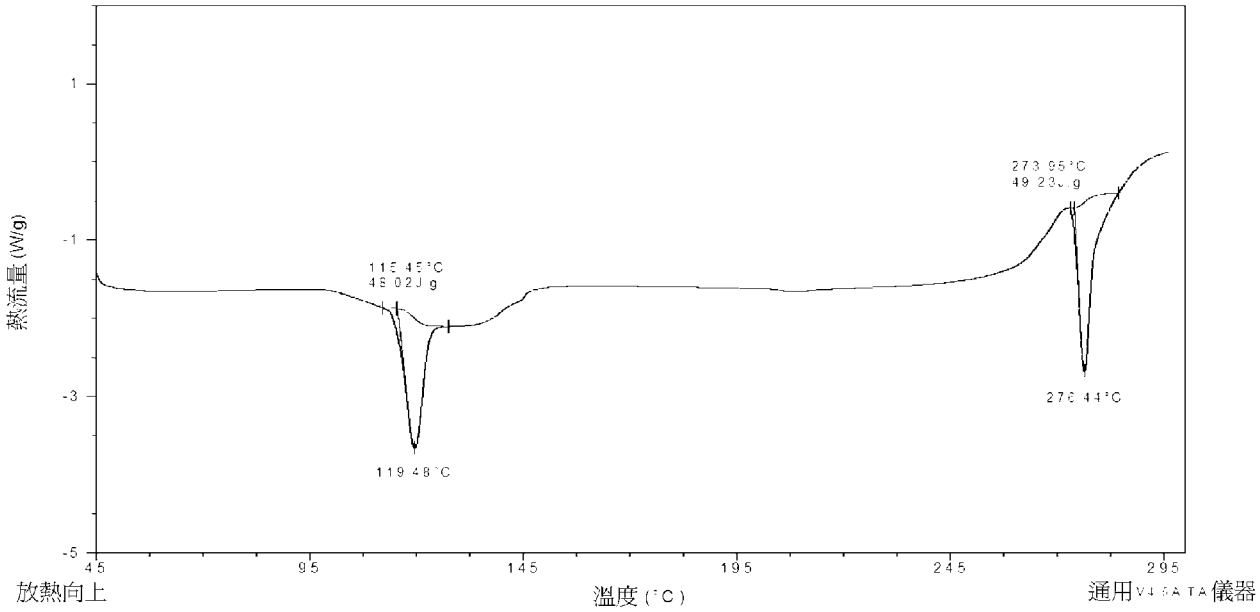
【圖 52】



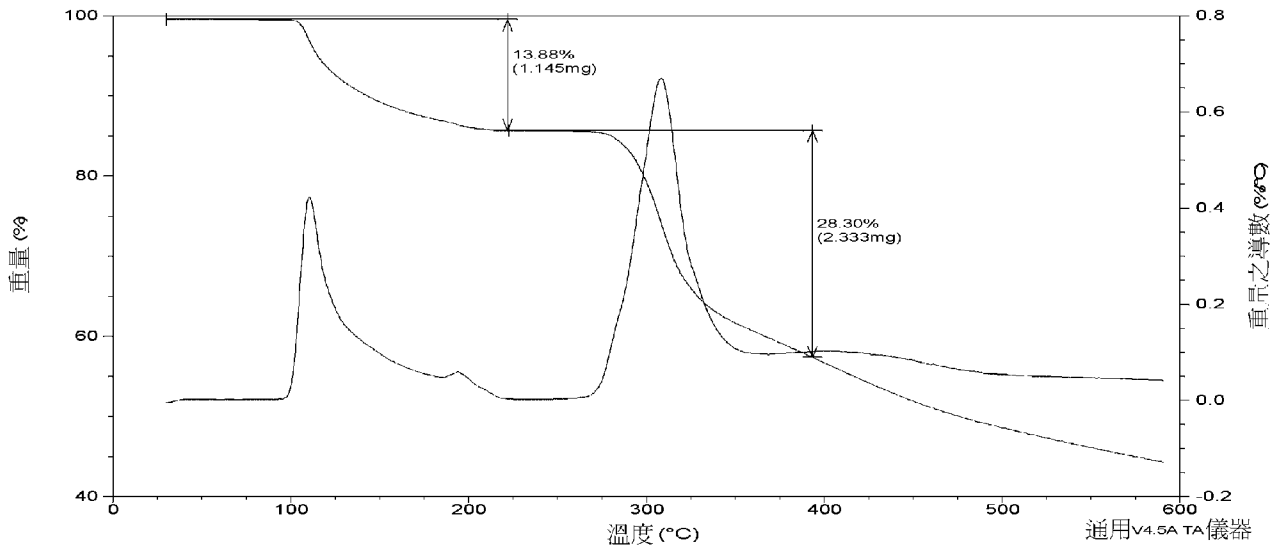
【圖 53】



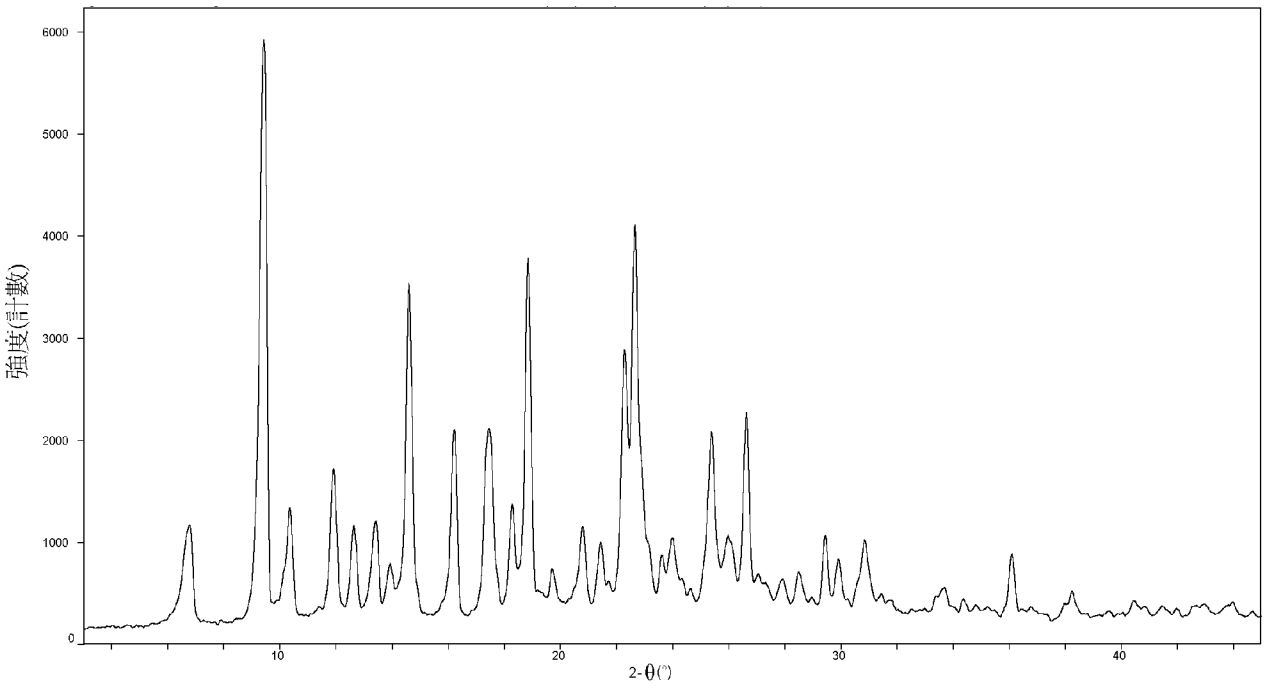
【圖 54】


1
-1
-3
-5
熱流量 (W/g)
115.45°C
48.02J/g
119.48°C
273.95°C
49.23J/g
278.44°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

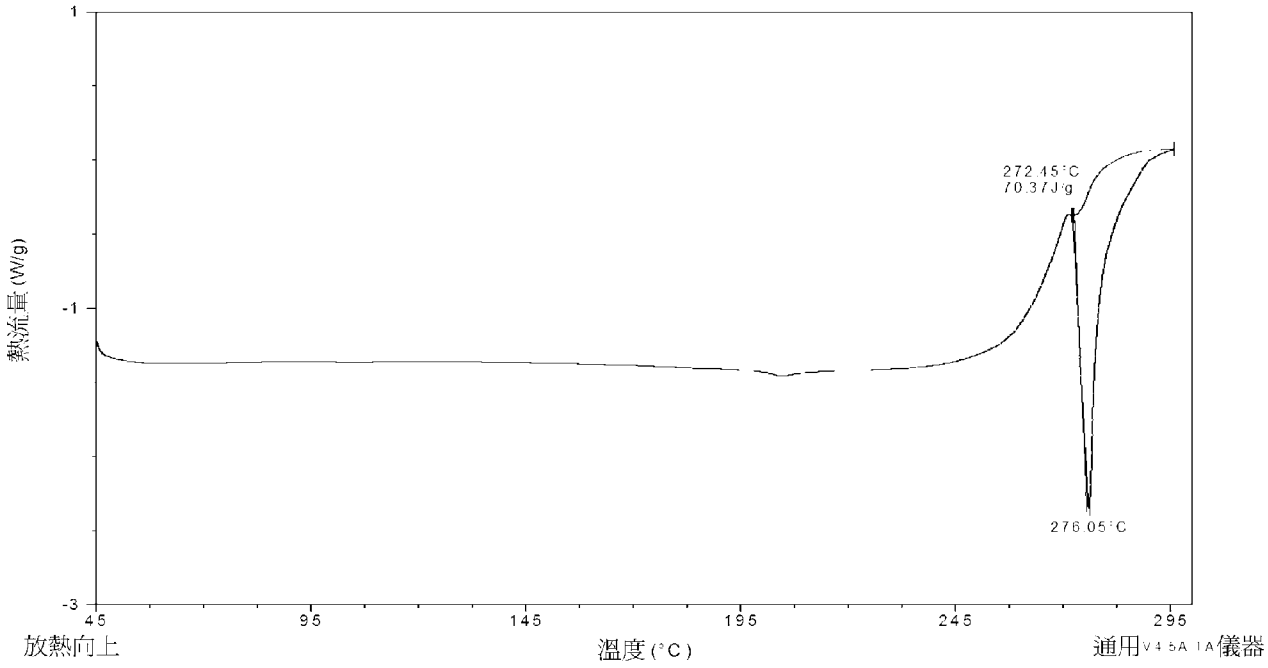
【圖 55】


100
80
60
40
0
100
200
300
400
500
600
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
13.88%
(1.145mg)
28.30%
(2.333mg)
重量 (%)
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

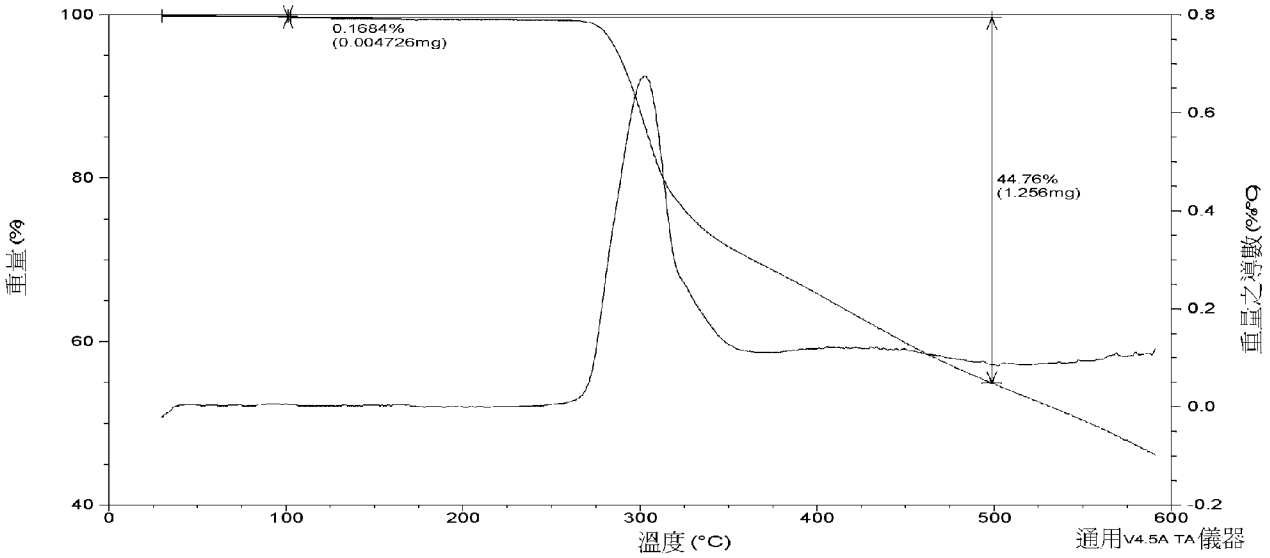
【圖 56】



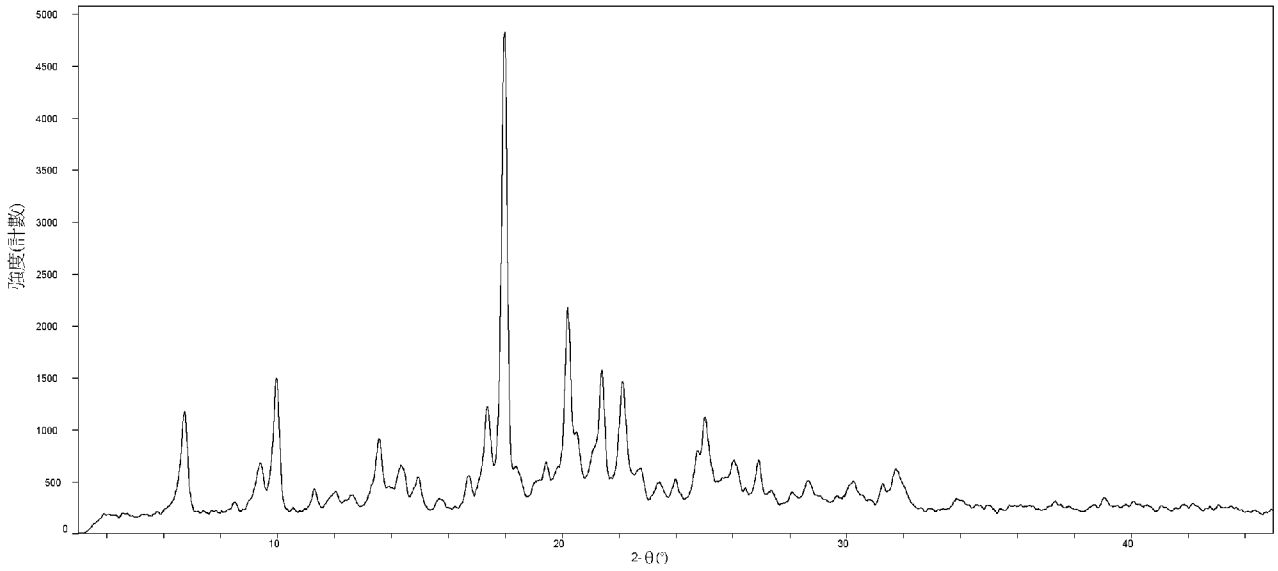
【圖 57】


1
-1
-3
熱流量 (W/g)
272.45°C
70.37J/g
276.05°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

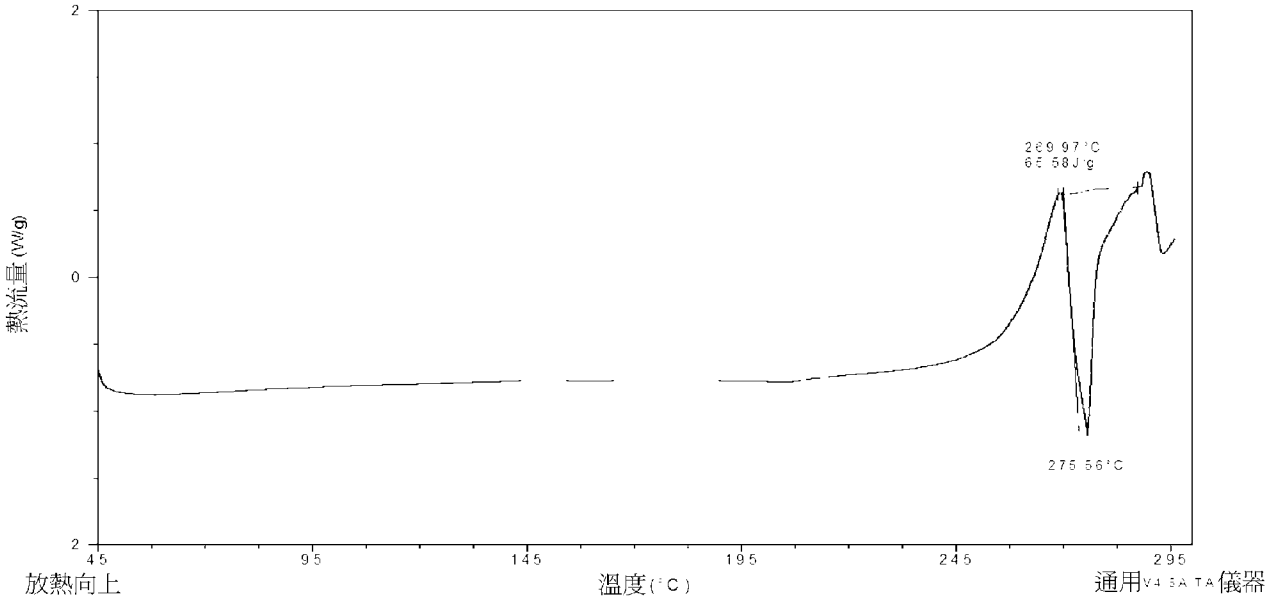
【圖 58】



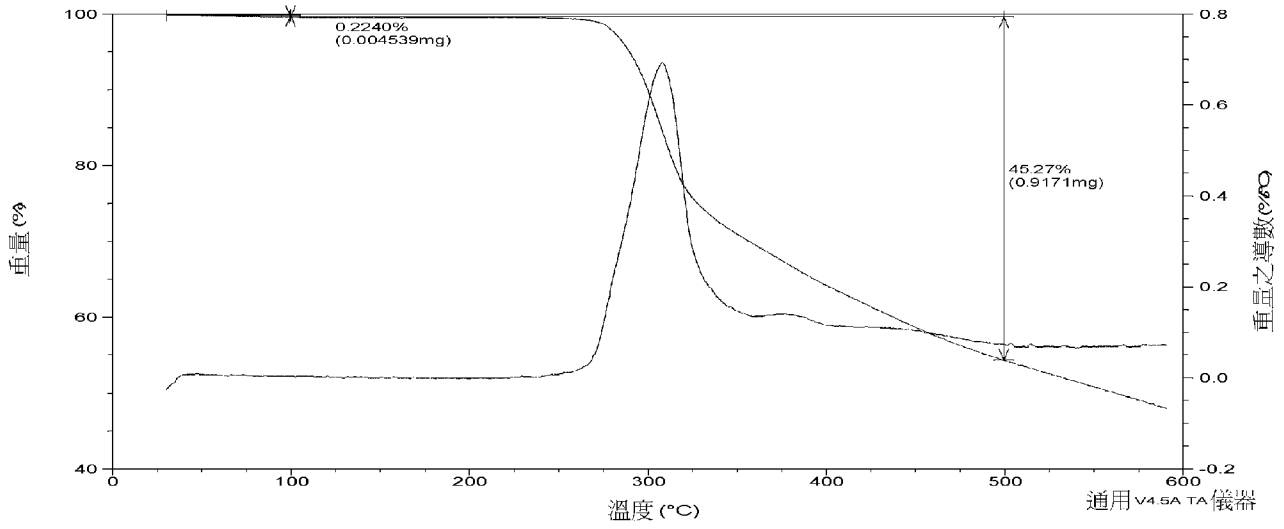
【圖 59】


5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
強度(計數)
10
20
30
40
2-θ(°)

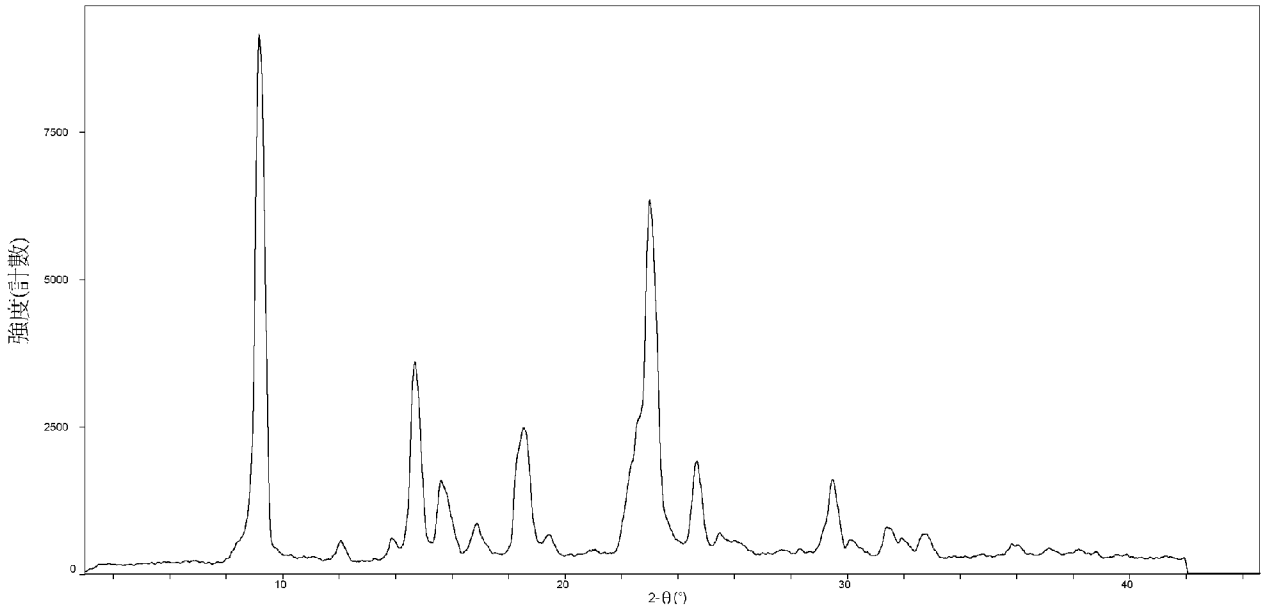
【圖 60】


2
0
2
熱流量 (W/g)
269.97°C
68.58J/g
275.56°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度(°C)
通用V4.5A TA儀器

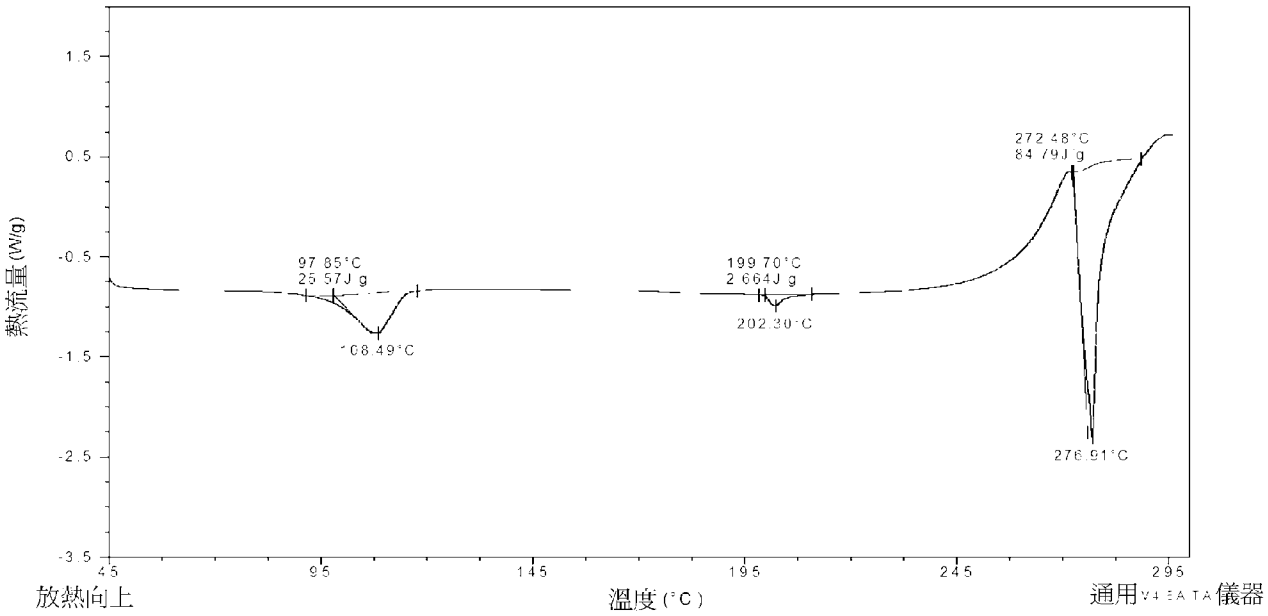
【圖 61】



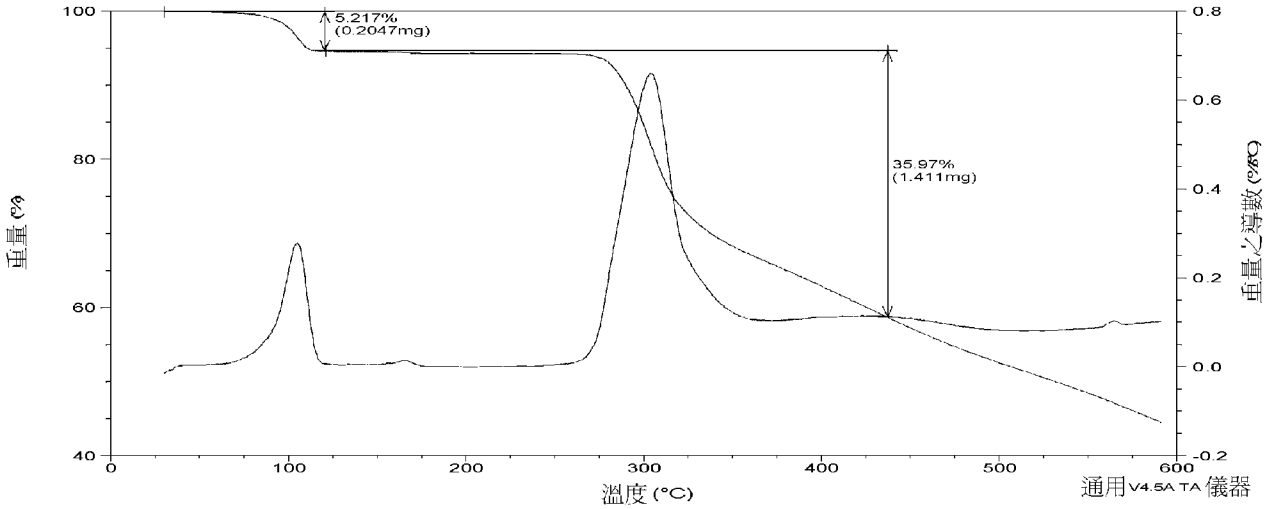
【圖 62】



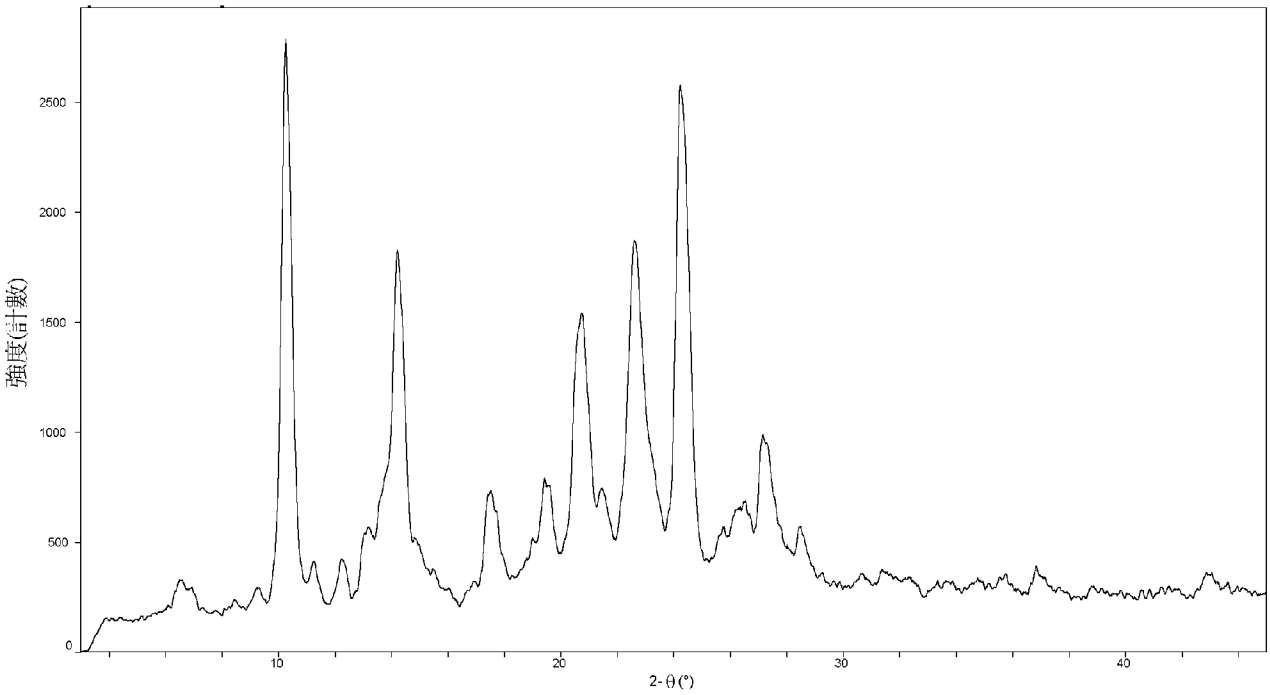
【圖 63】


1.5
0.5
-0.5
-1.5
-2.5
-3.5
熱流量 (W/g)
97.85°C
25.57J/g
108.49°C
199.70°C
2.664J/g
202.30°C
272.48°C
84.79J/g
276.91°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

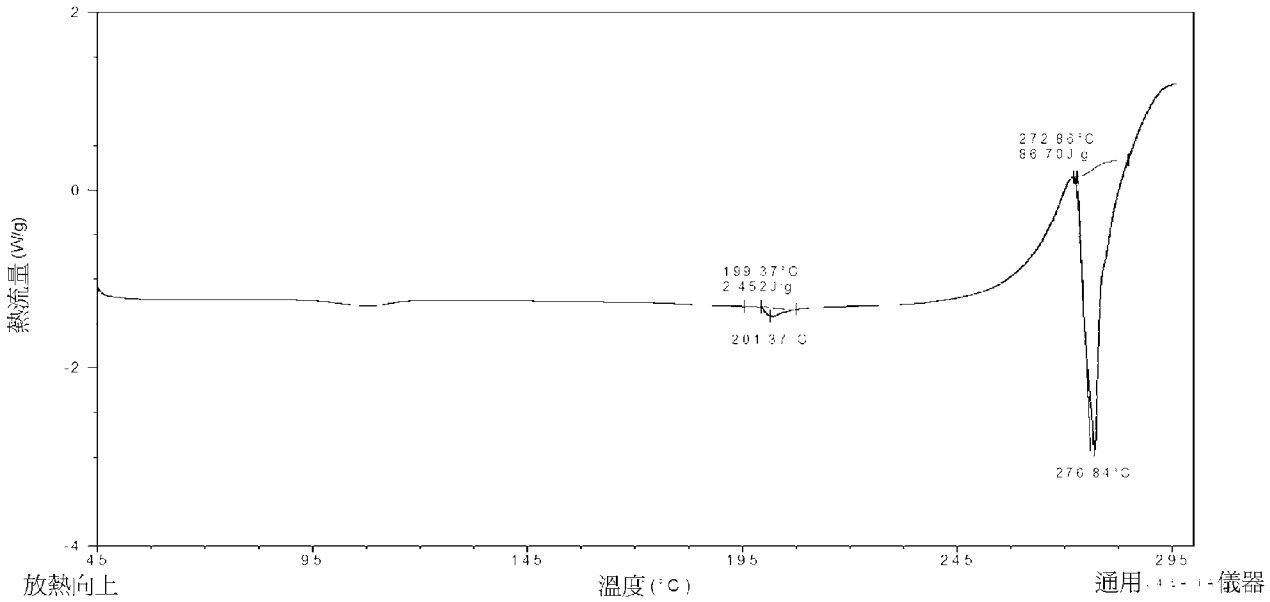
【圖 64】


5.217%
(0.2047mg)
35.97%
(1.411mg)
重量 (%)
微分重量 (%/°C)
溫度 (°C)
通用V4.5A TA 儀器
100
80
60
40
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
0
100
200
300
400
500
600

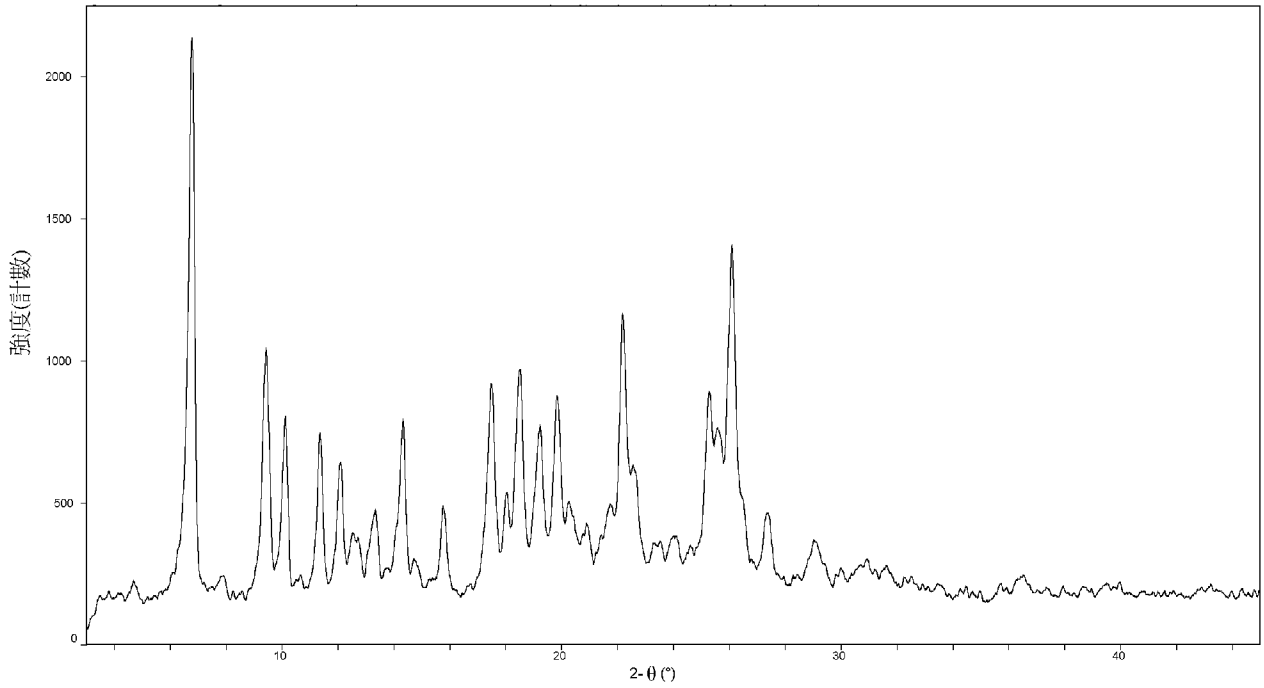
【圖 65】



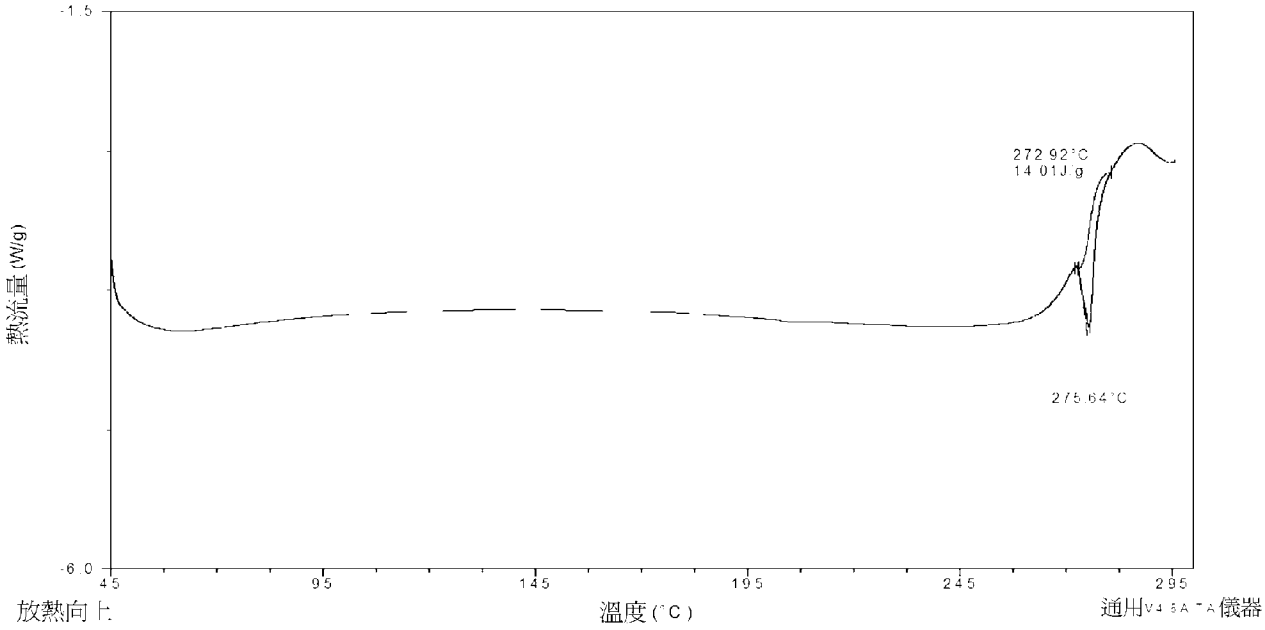
【圖 66】


2
0
-2
-4
熱流量 (W/g)
199.37°C
2.452J/g
201.37°C
272.85°C
86.70J/g
270.84°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用儀器

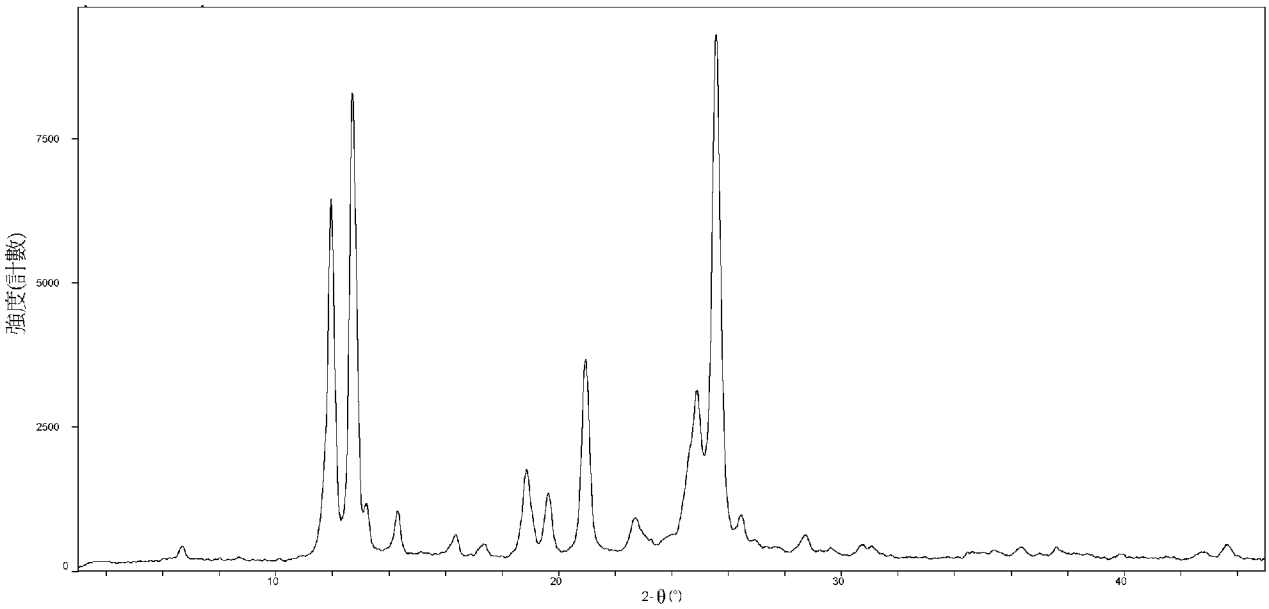
【圖 67】



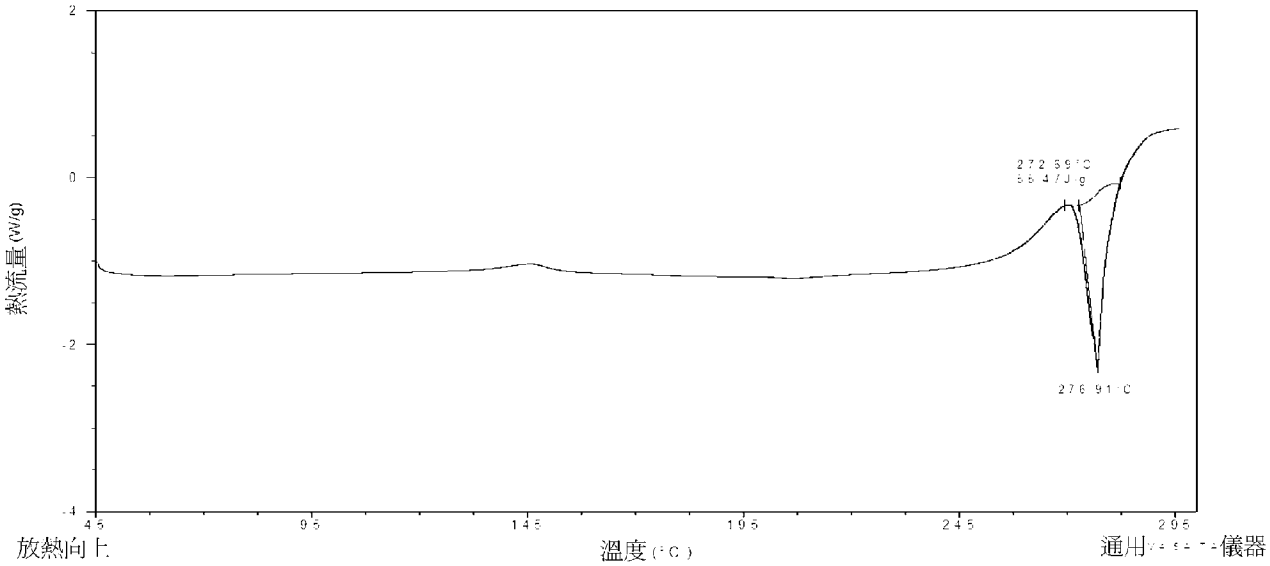
【圖 68】


-1.5
-6.0
熱流量 (W/g)
272.92°C
14.01J/g
275.64°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度(°C)
通用V4.5A TA儀器

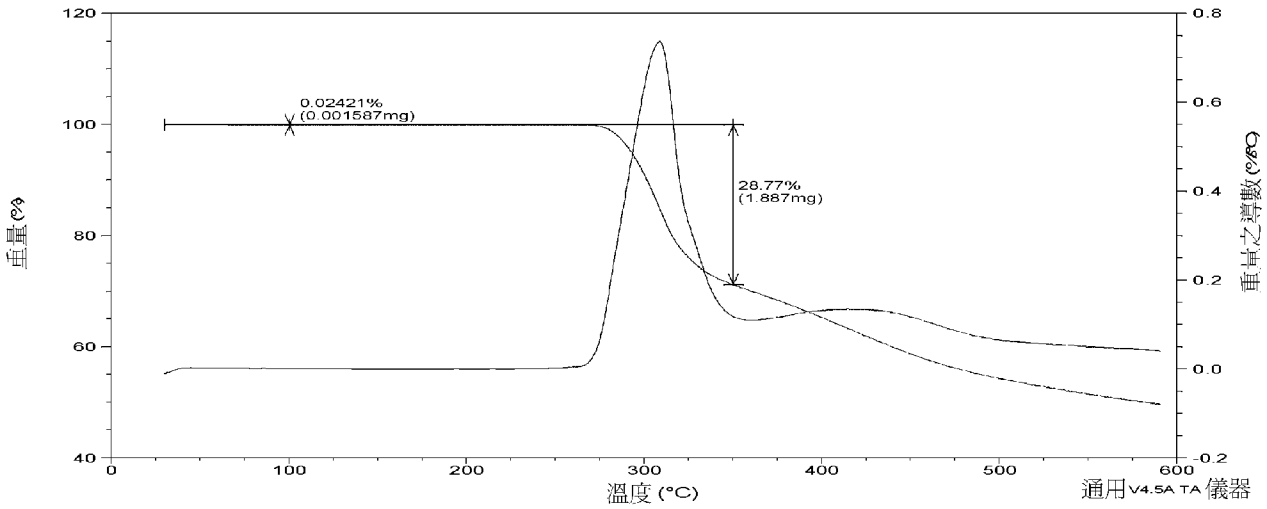
【圖 69】



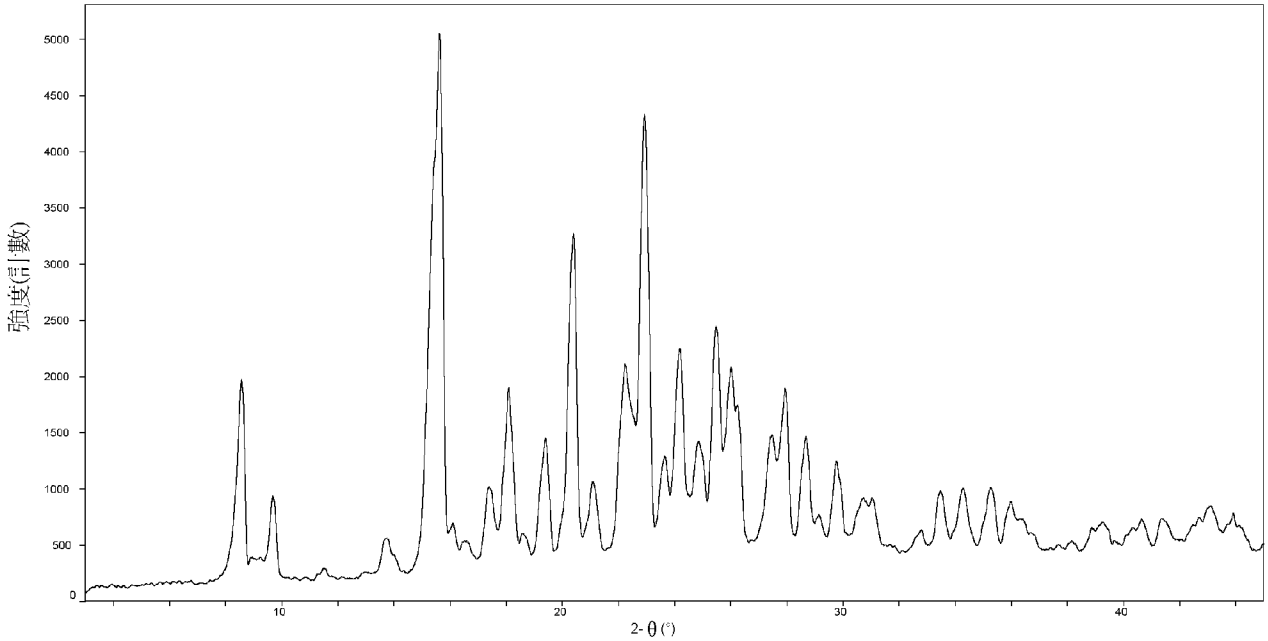
【圖 70】


2
0
-2
-4
熱流量 (W/g)
272.59°C
55.47J/g
276.91°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

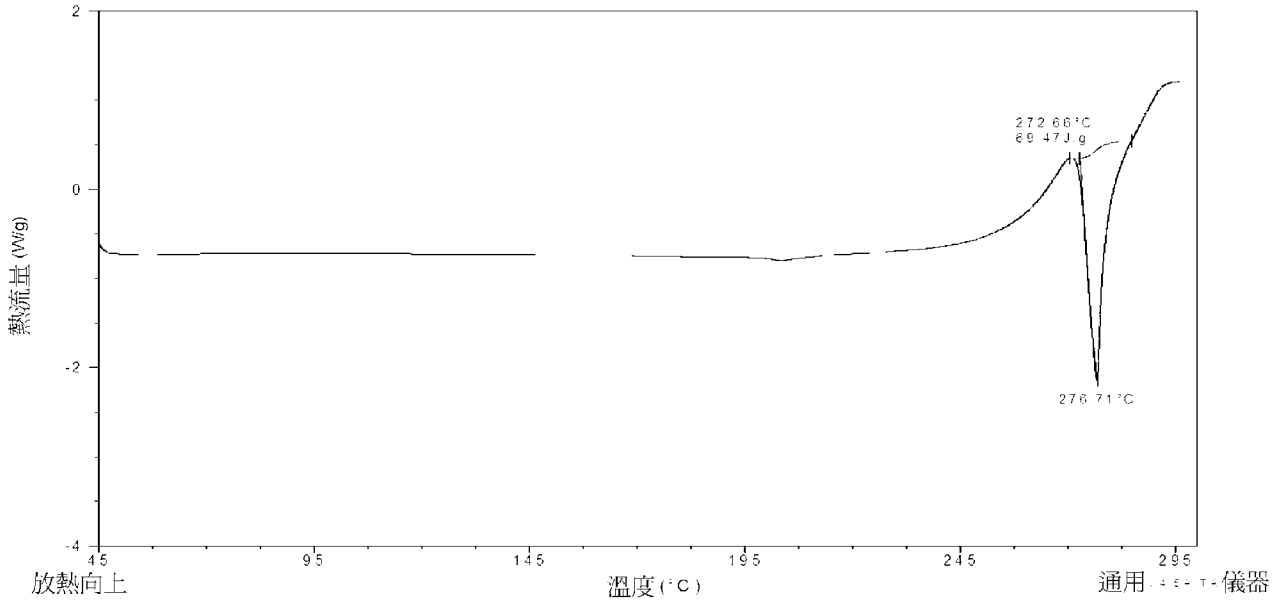
【圖 71】



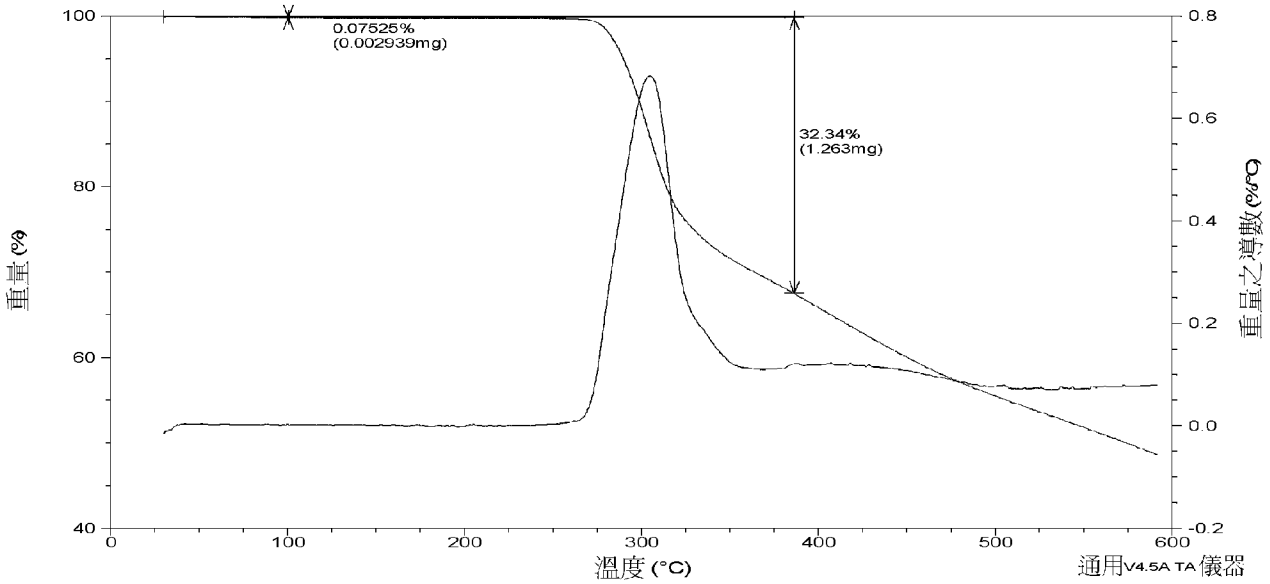
【圖 72】


5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
強度(計數)
10
20
30
40
2-θ (°)

【圖 73】


2
0
-2
-4
熱流量 (W/g)
272.66°C
69.47J/g
276.71°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度(°C)
通用

【圖 74】


0.07525%
(0.002939mg)
32.34%
(1.263mg)
重量 (%)
重量之導數(%/°C)
溫度 (°C)
通用V4.5A TA 儀器
100
80
60
40
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
0
100
200
300
400
500
600

【圖 75】

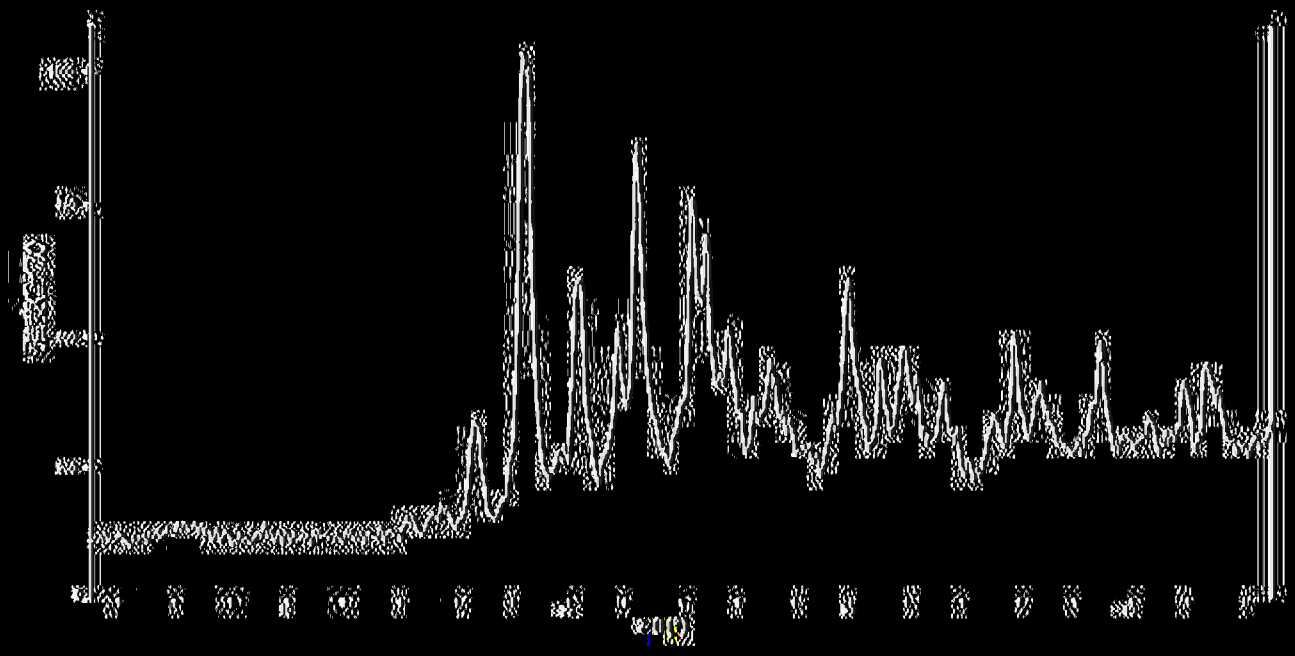
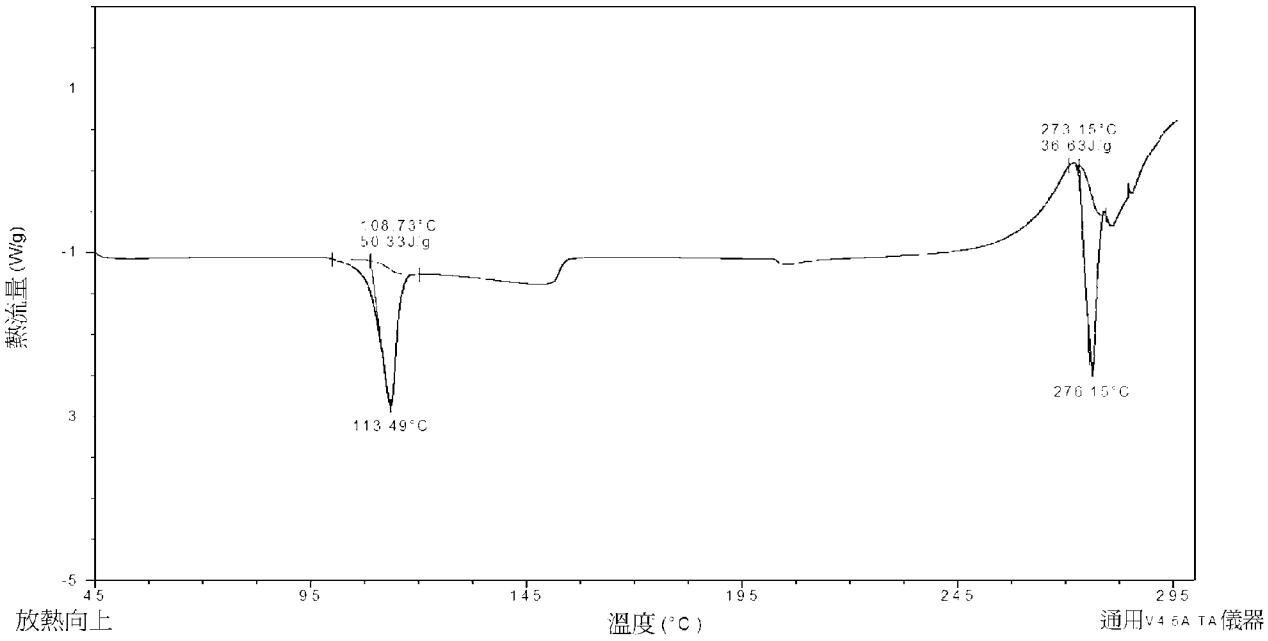
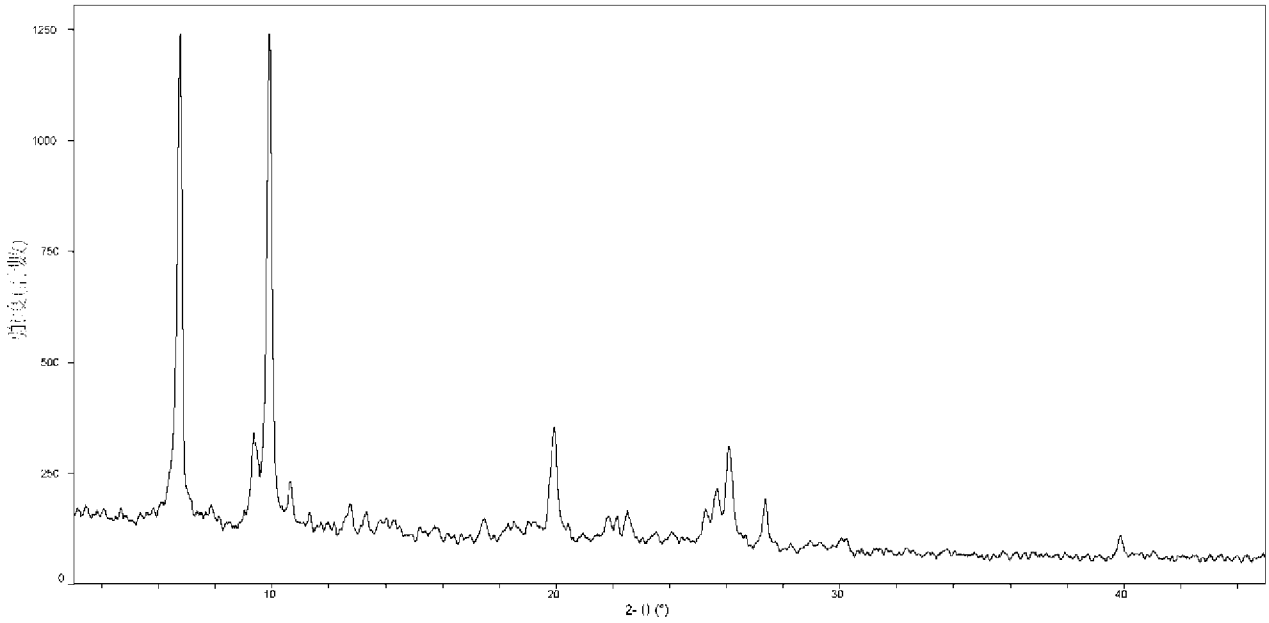


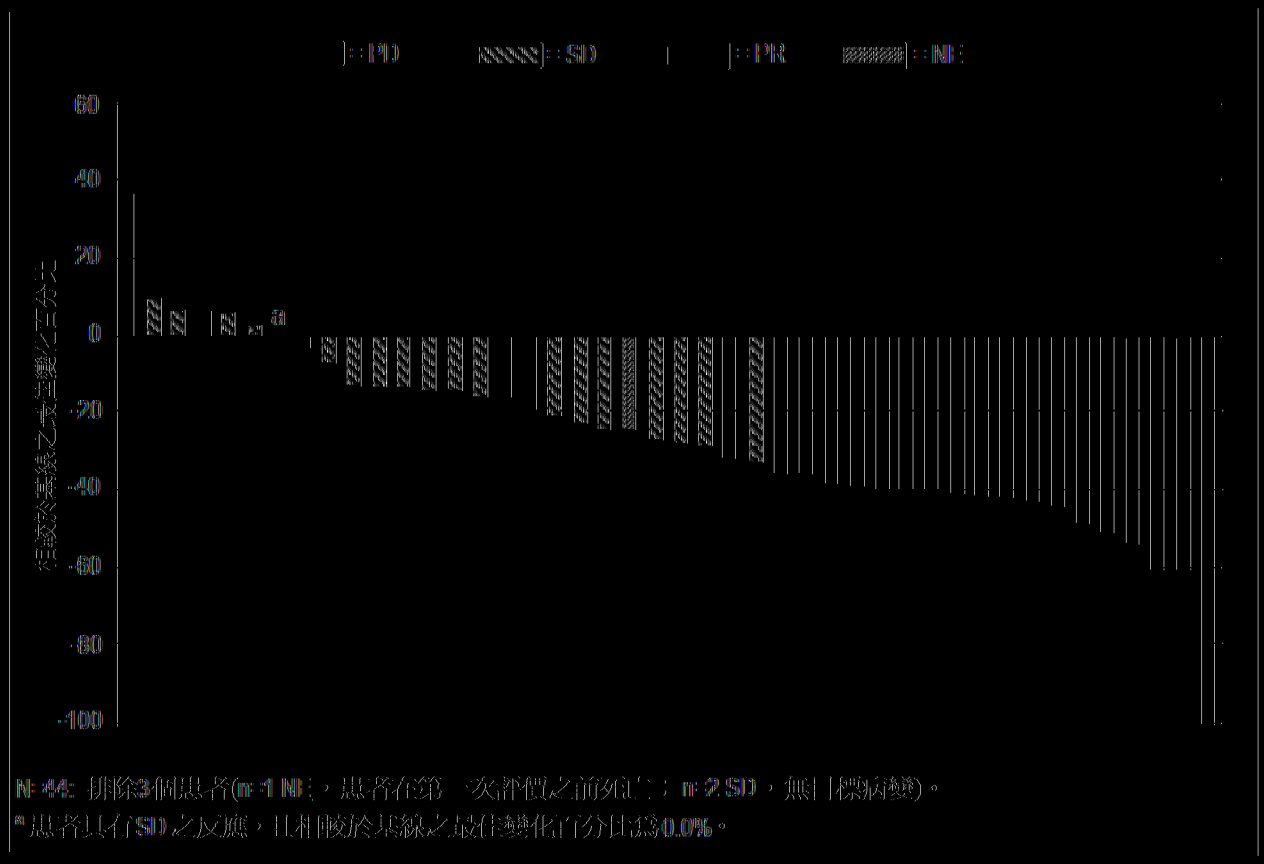
圖 76


1
-1
3
-5
熱流量 (W/g)
108.73°C
50.33J/g
113.49°C
273.15°C
36.63J/g
276.15°C
45
95
145
195
245
295
放熱向上
溫度 (°C)
通用V4.5A TA儀器

【圖 77】

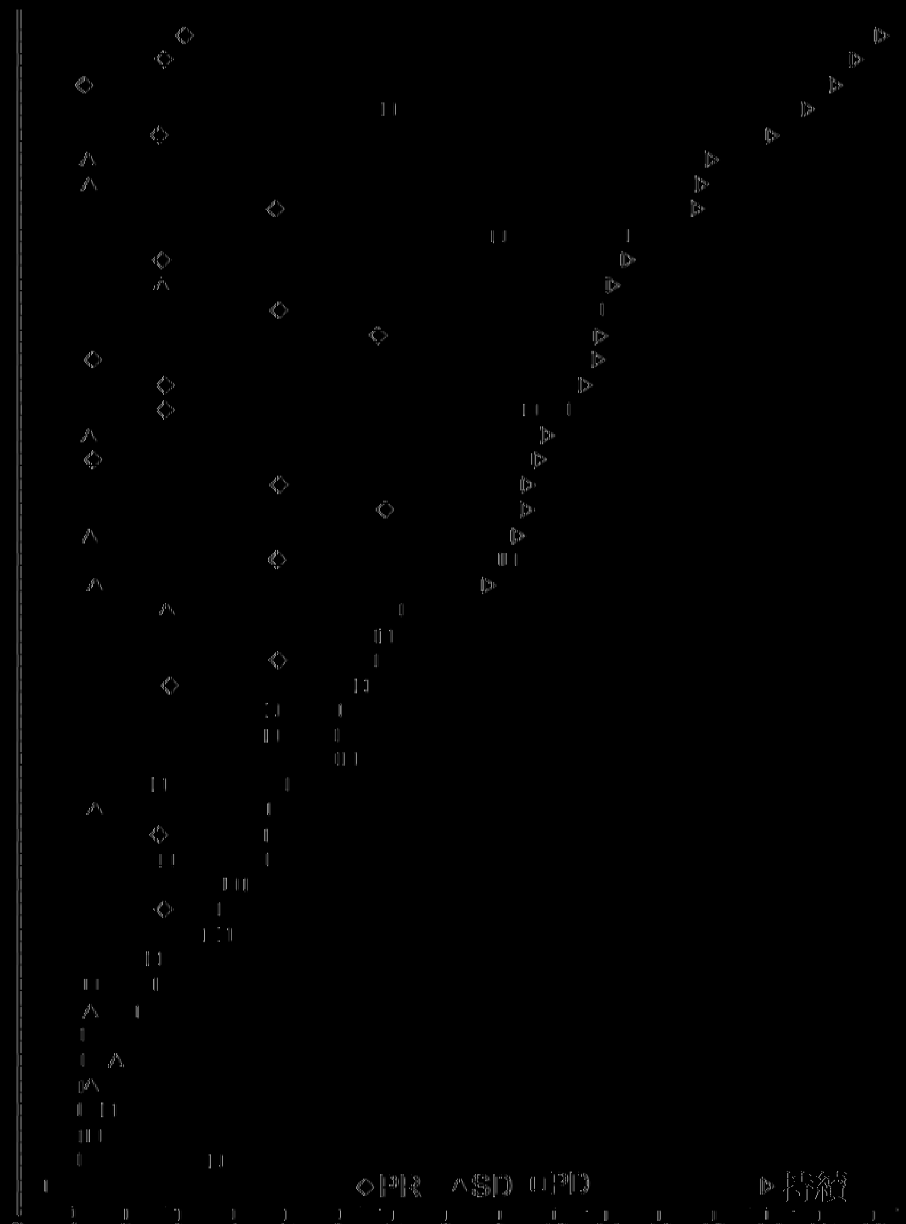


【圖 78】

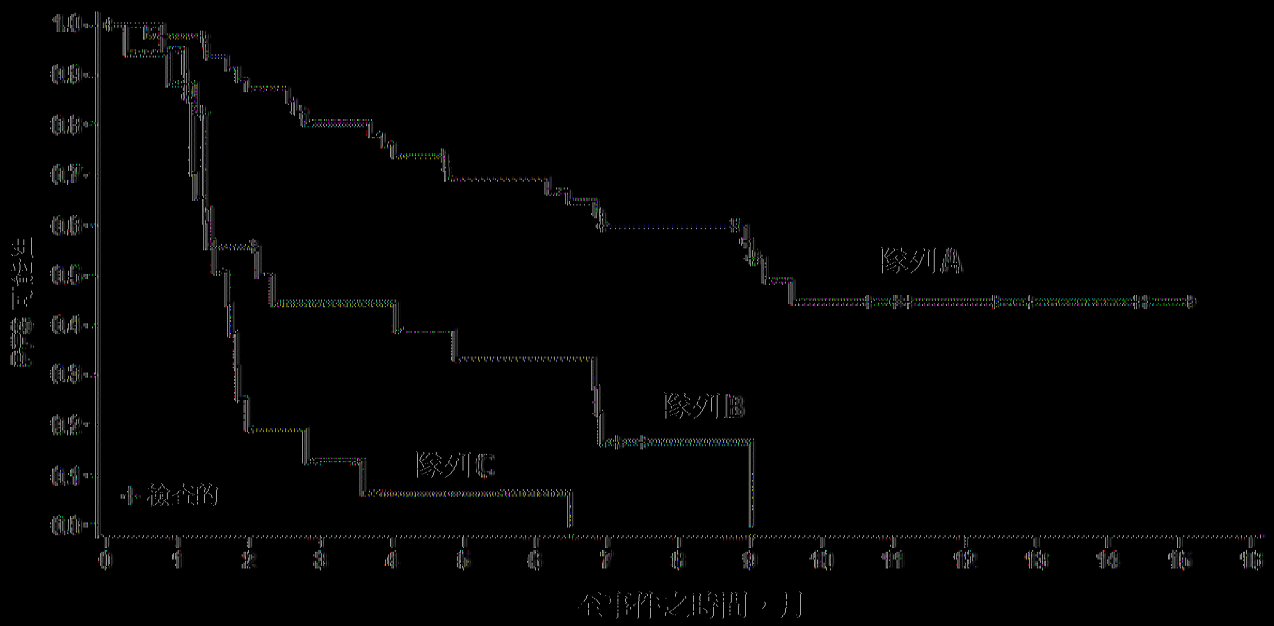


N=44：排除3個患者(n=1 NE；患者在第一次評價之前死亡；n=2 SD)，無目標病變)。
*患者具有SD之反應，且相較於基線之最佳變化百分比為0.0%。

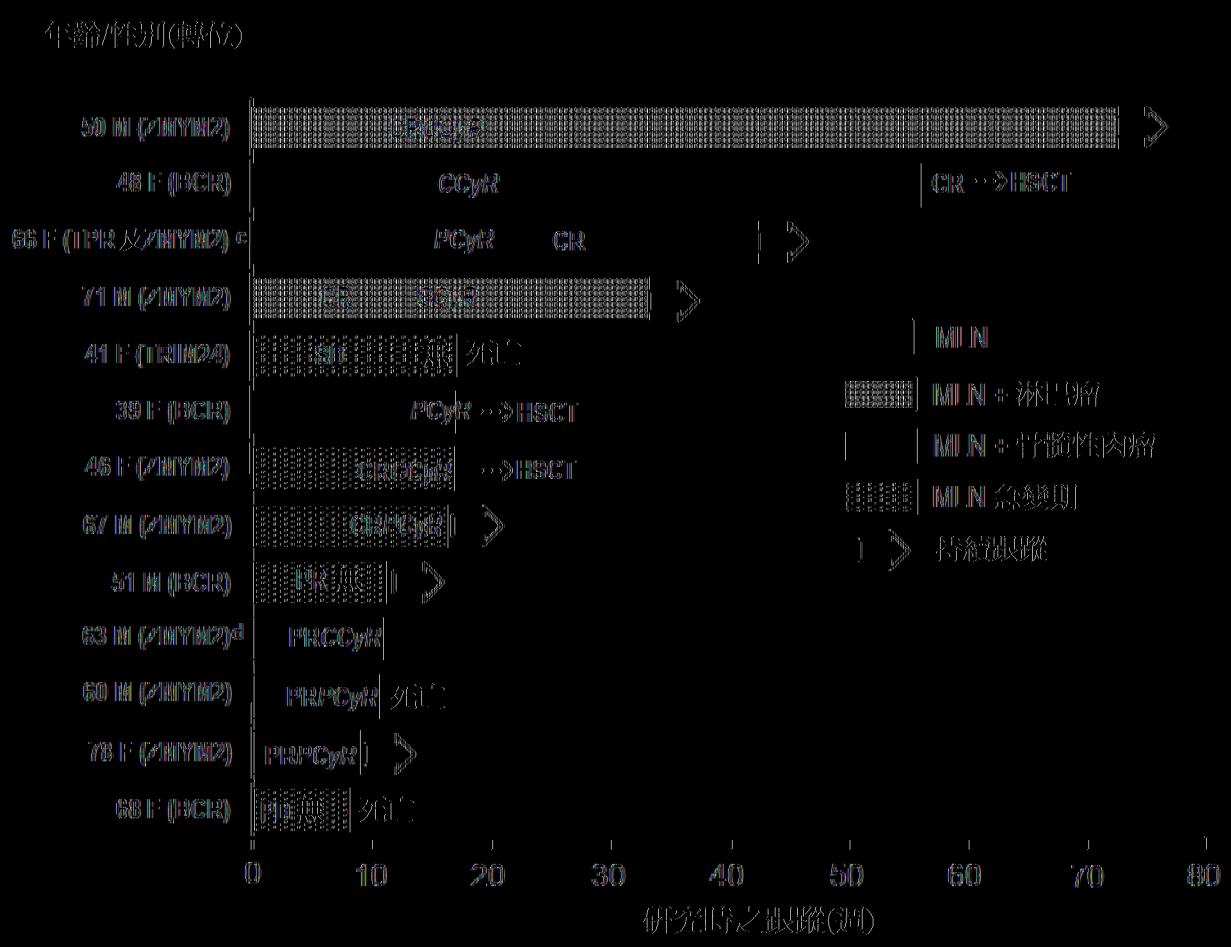
[(圖 79)]



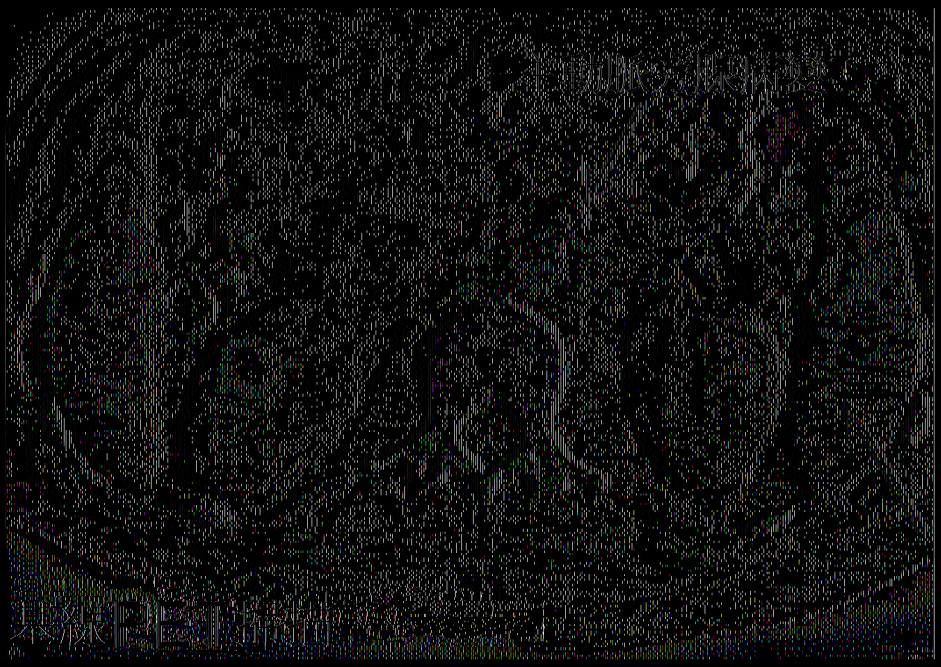
[(圖 80)]


1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
隊列A
隊列B
隊列C
未被存活
事件之時間，月

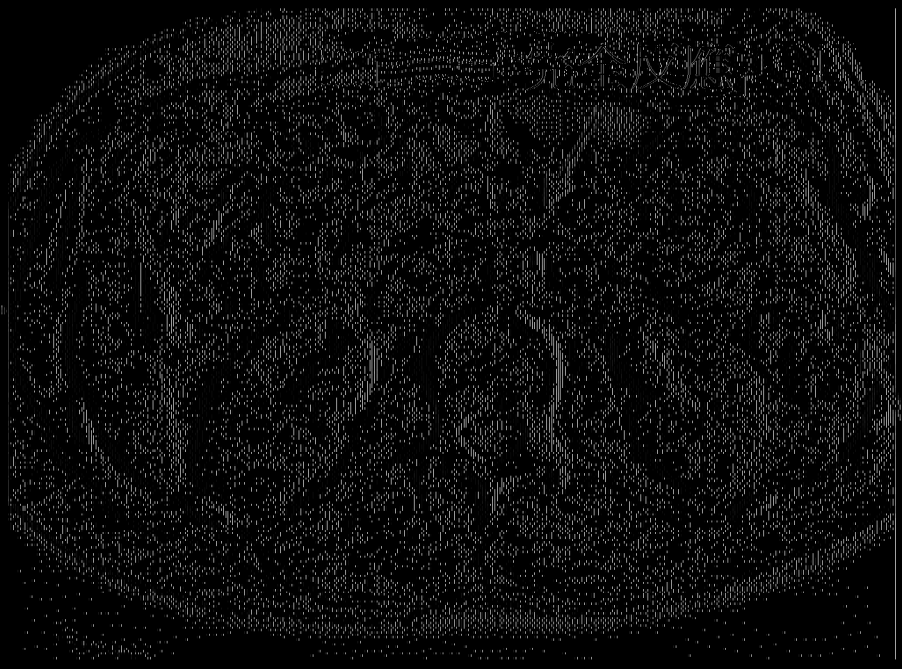
[(圖 81)]


年齡/性別(標代)
50 M (ZHBYM2)
48 F (IPCR)
65 F (IPR及ZHBYM2) c
71 M (ZHBYM2)
41 F (IRRM24)
39 F (IBCR)
46 F (ZHBYM2)
67 M (ZHBYM2)
51 M (IBCR)
63 M (ZHBYM2)d
60 M (ZHBYM2)
78 F (ZHBYM2)
68 F (IBCR)
CCyR
PCyR
CR
死亡
PCyR ⋯>HSCT
CCyR
⋯>HSCT
PRCCyR
PRPCyR
死亡
PRPCyR
死亡
CR ⋯>HSCT
MLN
MLN + 淋巴腫
MLN + 骨髓性肉瘤
MLN 緩解
持續緩解
0
10
20
30
40
50
60
70
80
研究開始之緩解(週)

|(圖 82,)|



|(圖 83)|



圖面大消退

(圖 84)