



(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 202320768 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：111137225

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K31/435 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/10/01

美國

63/251,514

(71)申請人：美商努法倫特公司(美國) NUVALENT, INC. (US)

美國

(72)發明人：陳 四保 CHEN,SIBAO (US)；庫柏 克里斯托弗 G F COOPER,CHRISTOPHER G. F. (US)；傑瑞德 鮑都恩 GERARD, BAUDOUIN (US)；荷倫 喬許華 克特尼 HORAN, JOSHUA COURTNEY (US)；柯洛普 傑森 T KROPP, JASON T. (US)；蘭恩 班傑明 史蒂芬 LANE, BENJAMIN STEPHEN (US)；皮爾森 大衛 詹姆斯 PEARSON, DAVID JAMES (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：162 項 圖式數：29 共 213 頁

(54)名稱

雜芳族大環醚化合物之固體形式、醫藥組成物及製備

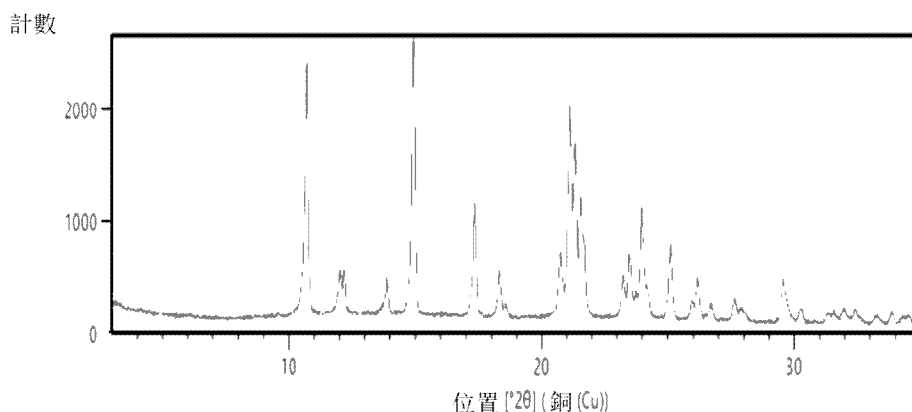
(57)摘要

本文提供包含式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的固體形式。本文亦提供合成式(I)化合物的方法、包含該化合物之醫藥組成物，及使用本文提供之該等組成物來治療、預防、及控制各種病症之方法。

Provided herein are solid forms comprising a compound of formula (I), or a stereoisomer, or a mixture of stereoisomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also provided herein are methods of synthesizing a compound of formula (I), pharmaceutical compositions comprising the same, and methods of treating, preventing, and managing various disorders using the compositions provided herein.

指定代表圖：

化合物1之游離鹼之形式1之XRPD

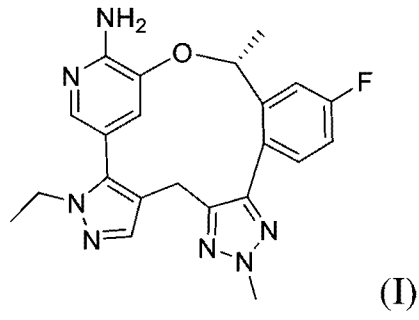


【圖 1】

202320768

TW 202320768 A

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】雜芳族大環醚化合物之固體形式、醫藥組成物及製備

【英文發明名稱】SOLID FORMS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND PREPARATION OF HETEROAROMATIC MACROCYCLIC ETHER COMPOUNDS

【中文】

本文提供包含式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的固體形式。本文亦提供合成式(I)化合物的方法、包含該化合物之醫藥組成物，及使用本文提供之該等組成物來治療、預防、及控制各種病症之方法。

【英文】

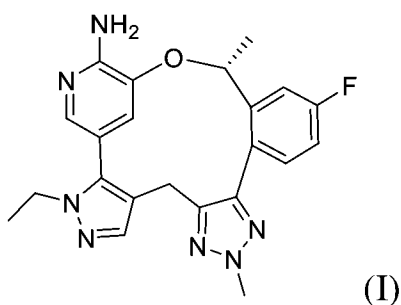
Provided herein are solid forms comprising a compound of formula (I), or a stereoisomer, or a mixture of stereoisomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also provided herein are methods of synthesizing a compound of formula (I), pharmaceutical compositions comprising the same, and methods of treating, preventing, and managing various disorders using the compositions provided herein.

【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】雜芳族大環醚化合物之固體形式、醫藥組成物及製備

【英文發明名稱】SOLID FORMS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND PREPARATION OF HETEROAROMATIC MACROCYCLIC ETHER COMPOUNDS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 受體酪胺酸激酶(RTK)為細胞表面的酶，其接收外界信號，例如是否生長及分裂，並經由激酶活性在細胞內傳遞彼等信號。許多 RTK 為原致癌基因；異常 RTK 活性可以驅動細胞存活、生長及增殖，從而導致癌症及相關疾病。此異常激酶活性可能由以下各者引起：突變例如激酶域中之活化突變、產生包含完整激酶域之融合蛋白的基因重排、擴增及其他方式。RTK 原致癌基因包括 *ROS1*、間變性淋巴瘤激酶(*ALK*)、*NTRK1* (編碼 TRKA)、*NTRK2* (編碼 TRKB)、及 *NTRK3* (編碼 TRKC)。

【0002】 *ROS1* 為 RTK 原致癌基因，並且在非小細胞肺癌(NSCLC)、膠質母細胞瘤、炎性肌纖維母細胞瘤(IMT)、膽管癌、卵巢癌、胃癌、結直腸癌、血管肉瘤及 spitz 樣黑色素瘤中偵測到 *ROS1* 重排。致癌 *ROS1* 基因融合物含有與各種配偶基因之 5'區域融合的 *ROS1* 之激酶域(3'區域)。在 NSCLC 中觀察到的 *ROS1* 融合配偶基因之實例包括 *SLC34A2*、*CD74*、*TPM3*、*SDC4*、*EZR*、*LRIG3*、*KDEL2*、*CEP72*、*CLTL*、*CTNND2*、*GOPC*、*GPRC6A*、*LIMA1*、*LRIG3*、*MSN*、*MYO5C*、*OPRM1*、*SLC6A17*(推定)、*SLMAP*、*SRSF6*、*TFG*、*TMEM106B*、*TPD52L1*、*ZCCHC8* 及 *CCDC6*。其他融合搭配物包括 *CAPRIN1*、*CEP85L*、*CHCHD3*、*CLIP1*(推定)、*EEF1G*、*KIF21A*(推定)、*KLC1*、*SART3*、*ST13*(推定)、*TRIM24*(推定)、*ERC1*、*FIP1L1*、*HLAA*、*KIAA1598*、*MYO5A*、*PPFIBP1*、*PWWP2A*、*FNI*、

YWHAE、*CCDC30*、*NCOR2*、*NFKB2*、*APOB*、*PLG*、*RBP4*、及 *GOLGB1*。

【0003】 *ALK* 為 RTK 原致癌基因，並且在許多癌症中偵測到 *ALK* 重排，包括 NSCLC、間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)、IMT、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、食管鱗狀細胞癌(ESCC)、腎髓樣癌、腎細胞癌、乳癌、結腸癌、漿液性卵巢癌、甲狀腺乳頭狀癌及 spitz 樣腫瘤，以及在神經母細胞瘤中偵測到的 *ALK* 活化突變。致癌 *ALK* 基因融合物含有與超過 20 種不同配偶基因之 5' 區域融合的 *ALK* 之激酶域(3' 區域)，最常見配偶基因為 NSCLC 中之 *EML4* 及 ALCL 中之 *NPM*。其他配偶基因包括 *TMP1*、*WDCP*、*GTF2IRD1*、*TPM3*、*TPM4*、*CLTC*、*LMNA*、*PRKARIA*、*RANBP2*、*TFG*、*FN1*、*KLC1*、*VCL*、*STRN*、*HIP1*、*DCTN1*、*SQSTM1*、*TPR*、*CRIM1*、*PTPN3*、*FBXO36*、*ATIC* 及 *KIF5B*。激酶。

【0004】 *NTRK1*、*NTRK2* 及 *NTRK3* 為編碼 TRK 家族激酶之 RTK 原致癌基因，並且在許多癌症中以低頻率偵測到 *NTRK1*、*NTRK2* 及 *NTRK3* 染色體重排。然而，對於 *ROS1* 陽性或 *ALK* 陽性患者之治療，尤其在中樞神經系統(CNS)中之 TRK 抑制與不良反應有關，包括頭暈/共濟失調/步態干擾、感覺異常、體重增加及認知改變。

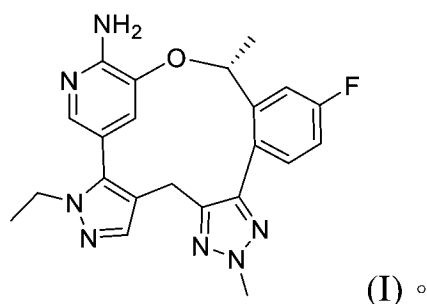
【0005】 先前技術中用於治療致癌 *ROS1* 及 *ALK* 的藥劑具有很大缺陷。此等缺陷可能代表以下一種或多種情況：相關 TRK 抑制、CNS 活性有限及針對抗性突變之活性不足。伴隨 TRK 抑制的 *ROS1* 陽性或 *ALK* 陽性患者的治療與尤其在 CNS 中之不良反應有關，該等不良反應包括頭暈/共濟失調/步態干擾、感覺異常、體重增加及認知改變。此外，需要野生型 *ROS1* 激酶域及具有單獨或聯合發生之獲得性抗性突變的 *ROS1* 的 CNS 滲透及 TRK 保留抑制劑，該等突變包括 G2032R、D2033N、S1986F、S1986Y、L2026M、L1951R、E1935G、L1947R、G1971E、E1974K、L1982F、F2004C、F2004V、E2020K、C2060G、F2075V、V2089M、V2098I、G2101A、D2113N、D2113G、L2155S、L2032K、及 L2086F。

同樣，需要具有獲得性抗性突變的 ALK 的 CNS 滲透及 TRK 保留抑制劑。已經報導了多種單獨或聯合發生的 ALK 耐藥突變，包括 G1202R、L1196M、G1269A、C1156Y、I1171T、I1171N、I1171S、F1174L、V1180L、S1206Y、E1210K、I1151Tins、F1174C、G1202del、D1203N、S1206Y、S1206C、L1152R、L1196Q、L1198P、L1198F、R1275Q、L1152P、C1156T、及 F1245V。

【0006】 此外，對於用於人類之藥物物質的生產，需要製定能夠控制雜質水準並確保生產的 API 產品始終符合其預定規格的程序。因此，需要一種尤其在商業規模上製備適合於人類使用之 *ROSI* 及 *ALK* 抑制劑的方法，亦即尤其安全、可擴展、高效、經濟可行，及/或具有其他理想特性的方法。在其他實體中，本文揭示了結晶形式及包含此等結晶形式之醫藥組成物以解決此等需求並提供示例性優勢。

【發明內容】

【0007】 本文提供包含式(I)化合物(亦稱為化合物 1)或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的固體形式：



【0008】 在一些實施例中，固體形式為結晶形式。在其他實施例中，固體形式為非晶形式。在一些實施例中，固體形式為式(I)化合物之固體形式。在一些實施例中，固體形式為式(I)化合物之游離鹼之固體形式。在一些實施例中，固體形式為式(I)化合物之鹽之固體形式。在一些實施例中，固體形式為式(I)化合物之游離鹼之結晶形式。在一些實施例中，固體形式為式(I)化合物之鹽之結晶形式。

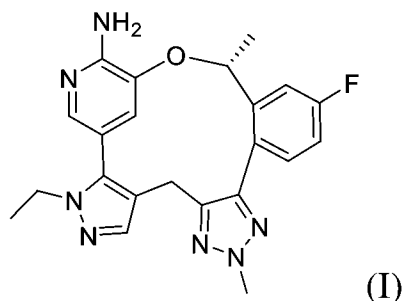
【0009】 本文亦提供製備固體形式之方法。在一些實施例中，本文提供製備

式(I)化合物之游離鹼之固體形式的方法。在一些實施例中，本文提供製備式(I)化合物之鹽之固體形式的方法。

【0010】 本文亦提供治療癌症之方法，包括向有需要之受試者投與治療有效量之本文提供之式(I)化合物之固體形式。

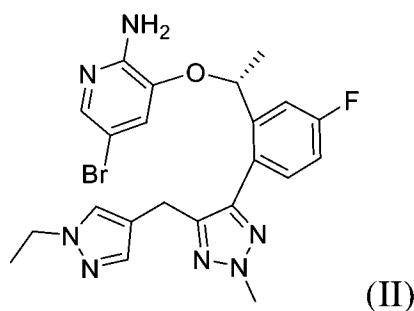
【0011】 本文亦提供包含式(I)化合物之固體形式及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組成物。在一些實施例中，醫藥組成物包含式(I)化合物之游離鹼之固體形式。在一些實施例中，醫藥組成物包含式(I)化合物之鹽之固體形式。

【0012】 本文亦提供製備式(I)化合物之製程：



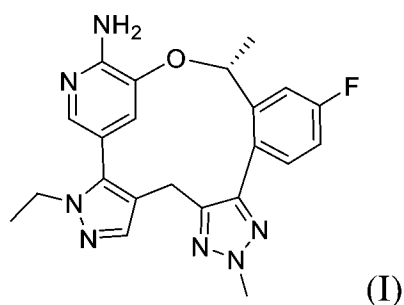
或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽，該等製程包括：

(步驟 1.0)使式(II)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽環化，以便提供式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 本文亦提供醫藥組成物，其包含式(I)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽，及稀釋劑、黏合劑、崩解劑、及潤滑劑。

【0014】 本文亦提供治療癌症之方法，包括投與治療有效量之本文提供之醫藥組成物。

以引用方式併入

【0015】 本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案均全部以引用之方式併入本文，達到如同明確及個別地指示將各個個別公開案、專利或專利申請案以引用之方式併入的相同程度。

【圖式簡單說明】

【0016】

圖 1 為化合物 1 之游離鹼之形式 1 之代表性 X 射線粉末繞射(XRPD)圖案。

圖 2 為化合物 1 之游離鹼之形式 1 之代表性整合熱重量分析(TGA)及差示熱分析(DTA)熱譜。

圖 3 為化合物 1 之游離鹼之形式 1 之代表性及差示掃描量熱法(DSC)熱譜。

圖 4 為化合物 1 之游離鹼之形式 1 之代表性動態蒸氣吸附(DVS)等溫線。

圖 5 為化合物 1 之游離鹼之形式 1 之代表性傅里葉變換紅外線(FT-IR)光譜。

圖 6 為化合物 1 之游離鹼之形式 1 之單晶 X 射線繞射研究之單位晶胞 b 軸的代表性描述。

圖 7 為化合物 1 之游離鹼之形式 2 之代表性 XRPD 圖案。

圖 8 為化合物 1 之游離鹼之形式 2 之 TGA 及差示熱分析(DTA)熱譜的代表性重

疊。

圖 9 為化合物 1 之游離鹼之形式 2 之 TGA 及差示熱分析(DTA)熱譜的另一個代表性重疊。

圖 10 為化合物 1 之游離鹼之形式 2 之代表性 DSC 熱譜。

圖 11 為化合物 1 之游離鹼之形式 2 之代表性 FT-IR 光譜。

圖 12 為化合物 1 之游離鹼之形式 3 之代表性 XRPD 圖案。

圖 13 為化合物 1 之游離鹼之形式 3 之 TGA 及 DTA 熱譜的代表性重疊。

圖 14 為化合物 1 之游離鹼之形式 4 的代表性 XRPD 圖案。

圖 15 為化合物 1 之游離鹼之形式 4 之 TGA 及 DTA 熱譜之代表性重疊。

圖 16 為化合物 1 之游離鹼之形式 5 之代表性 XRPD 圖案。

圖 17 為化合物 1 之游離鹼之形式 6 之代表性 XRPD 圖案。

圖 18 為化合物 1 之游離鹼之形式 6 之 TGA 及 DTA 熱譜的代表性重疊。

圖 19 為化合物 1 之游離鹼之形式 7 之代表性 XRPD 圖案。

圖 20 為化合物 1 之游離鹼之形式 7 之代表性 DSC 熱譜。

圖 21 為化合物 1 之游離鹼之形式 7 之代表性 DVS 等溫線。

圖 22 為化合物 1 之游離鹼之形式 7 之代表性 FT-IR 光譜。

圖 23 為化合物 1 之游離鹼之形式 7 之單晶 X 射線繞射研究之單位晶胞的代表性描述。

圖 24 為化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之代表性 XRPD 圖案。

圖 25 為化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之 TGA 及 DSC 熱譜的代表性重疊。

圖 26 為化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之代表性 DSC 熱譜。

圖 27 為化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之代表性 DVS 等溫線。

圖 28 為化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之代表性 XRPD 圖案。

圖 29 為化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之 TGA 及 DSC 熱譜之代表性重疊。

【實施方式】

【0017】 本申請案主張 2021 年 10 月 1 日提出申請之美國申請案第 63/251,514 號之優先權益，該案之全文以引用的方式併入本文中。

5.1 定義

【0018】 除非另有定義，本文使用之所有技術及科學術語具有熟習本揭示案技術者通常理解的含義。以下參考文獻為熟習此項技術者提供了本揭示案中使用的許多術語的一般定義：Singleton 等人, *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology* (第 2 版 1994)；*The Cambridge Dictionary of Science and Technology* (Walker 版, 1988)；*The Glossary of Genetics*, 第 5 版, R. Rieger 等人(編), Springer Verlag (1991)；及 Hale & Marham, *The Harper Collins Dictionary of Biology* (1991)。如本文所用，以下術語具有以下賦予其的含義，除非另有說明。

【0019】 在一些實施例中，化學結構以相應化學名稱來揭示。在發生衝突的情況下，化學結構控制含義，而不是名稱。

【0020】 如本文所用，術語「包括(comprising)」及「包括(including)」可以互換使用。術語「包括(comprising)」及「包括(including)」應解釋為指定所提及之所述特徵或組成部分之存在，但不排除一個或多個特徵、或組成部分或其組的存在或添加。此外，術語「包括(comprising)」及「包括(including)」意欲包括由術語「由.....組成」所涵蓋的實例。因此，可以使用術語「由.....組成」代替術語「包括(comprising)」及「包括(including)」以提供本發明之更具體實施例。

【0021】 術語「由.....組成」意謂標的物至少具有 90%、95%、97%、98% 或 99% 的組成該標的物之所述特徵或組成部分。在另一個實施例中，術語「由.....組成」從任何後續敘述之範圍中排除了任何其他特徵或組成部分，除了彼等對於待達成之技術效果並非必需的特徵或組成部分。

【0022】 除非特別說明或從上下文中顯而易見，如本文所用，術語「或」被理

解為具有包容性。除非特別說明或從上下文中顯而易見，如本文所用，術語「一(個/種)」及「該」應理解為單數或複數。例如，當將本文提供之化合物投與「患者」時，其包括將該化合物投與個別患者或患者群體。

【0023】 如本文所用且除非另有說明，「立體異構物」係指在結構中包含一個或多個不對稱中心或立體位阻的化合物之各種立體異構形式。在一些實施例中，立體異構物為鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、阻轉異構物或其互變異構物。例如，本文所述化合物可以為單獨對映異構物、非鏡像異構物或幾何異構物(例如阻轉異構物)之形式，或者可以為立體異構物混合物之形式，包括外消旋混合物及富含一種或多種立體異構物的混合物。在一些實施例中，本文提供之化合物可以為阻轉異構物。在某些實施例中，阻轉異構物係由於圍繞單鍵之受阻旋轉而產生的立體異構物，其中由於空間應變或其他促成因素引起的能量差異產生了足夠高以允許分離個別構象異構體的旋轉障礙。立體異構體可以藉由熟習此項技術者已知的方法自混合物中分離，包括手性高壓液相層析法(HPLC)及手性鹽的形成及結晶；或較佳異構體可以藉由不對稱合成來製備。參見例如 Jacques 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilensky 等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；及 Wilensky, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第 268 頁(E.L. Eliel 編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外包括作為基本不含其他異構體之單獨異構體的化合物，或者作為各種異構體之混合物的化合物。

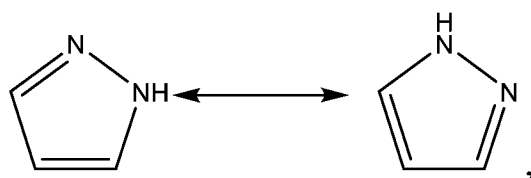
【0024】 在某些實施例中，本文提供之化合物可以為外消旋的。在某些實施例中，本文提供之化合物可富含一種鏡像異構物。例如，本文提供之化合物可具有大於約 30% ee、約 40% ee、約 50% ee、約 60% ee、約 70% ee、約 80% ee、約 90% ee、或甚至約 95%或更大 ee。在某些實施例中，本文提供之化合物可具

有多於一個立體中心。在某些此類實施例中，本文提供之化合物可富含一種或多種非鏡像異構物。例如，本文提供之化合物可具有大於約 30% de、約 40% de、約 50% de、約 60% de、約 70% de、約 80% de、約 90% de、或甚至約 95% 或更大 de。

【0025】 在某些實施例中，治療製劑可以被富集以主要提供化合物的一種鏡像異構物。鏡像異構富集之混合物可包含例如至少約 60 mol% 之一種鏡像異構物，或更具體而言至少約 75、約 90、約 95、或甚至約 99 mol%。在某些實施例中，富含一種鏡像異構物之化合物實質上不含其他鏡像異構物，其中實質上不含意謂與例如組成物或化合物混合物中之其他鏡像異構物之量相比，所討論之物質佔小於約 10%，或小於約 5%，或小於約 4%，或小於約 3%，或小於約 2%，或小於約 1%。例如，若組成物或化合物混合物含有約 98 克之第一鏡像異構物及約 2 克之第二鏡像異構物，則認為其含有約 98 mol% 之第一鏡像異構物及僅約 2% 之第二鏡像異構物。

【0026】 在某些實施例中，治療製劑可以被富集以主要提供化合物的一種非鏡像異構物。非鏡像異構富集混合物可包含例如至少約 60 mol% 之一種非鏡像異構物，或更具體而言至少約 75、約 90、約 95、或甚至約 99 mol%。

【0027】 在一些實施例中，化合物中之部分作為互變異構物之混合物而存在。「互變異構物」係易於與另一種結構異構體相互轉化的部分或化合物之結構異構體。例如，吡唑環有兩個互變異構物：



其差異在於 π 鍵及氫原子之位置。除非另有明確說明，否則部分或化合物之一種互變異構物的圖式包括所有可能的互變異構物。

【0028】 預期投與之術語「受試者」包括但不限於人類(亦即任何年齡組的男

性或女性，例如兒科受試者(例如嬰兒、兒童、青少年)或成人受試者(例如年輕人、中年人或老年人))及/或其他靈長類動物(例如食蟹猴、恆河猴)；哺乳動物，包括商業相關的哺乳動物，例如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗；及/或鳥類，包括商業相關的鳥類，如雞、鴨、鵝、鸕鶿，及/或火雞。在某些實施例中，受試者為人類。在某些實施例中，受試者為至少 40 歲的成年人。在某些實施例中，受試者為至少 50 歲的成年人。在某些實施例中，受試者為至少 60 歲的成年人。在某些實施例中，受試者為至少 70 歲的成年人。在某些實施例中，受試者為至少 18 歲或至少 12 歲的成年人。如本文所用且除非另有說明，考慮投與治療劑(例如本文所述化合物)以治療、預防或控制疾病、病症或病狀或其症狀的人受試者亦稱為「患者」。

【0029】 如本文所用，「預防」病症或病狀的治療劑係指在統計樣品中，相對於未處理之對照樣品，減少經處理樣品中病症或病狀之發生，或相對於未處理之對照樣品，延遲發作或減少疾病或病狀之一種或多種症狀的嚴重程度。此等效果亦稱為「預防性」效果。因此，如本文所用且除非另有說明，術語「預防(prevention)」及「預防(preventing)」係指用於獲得有益或期望結果的方法，包括但不限於預防性益處。為了預防益處，可以將治療劑投與處於患上特定疾病風險中的患者，或投與報告疾病之一種或多種生理症狀的患者，即使可能尚未做出該疾病之診斷。在一個實施例中，在不希望的病狀(例如，受試者之疾病或其他不希望的狀態)之臨床表現之前投與治療劑以獲得預防益處(例如，其保護受試者免於發展為不希望的病狀)。

【0030】 如本文所用且除非另有說明，術語「治療(treatment)」及「治療(treating)」係指治療或姑息措施。有益或所需臨床結果包括但不限於與疾病或病症或病狀相關之症狀的完全或部分減輕、疾病程度之減小、疾病狀態之穩定(亦即不惡化)、疾病進程之延緩或減慢、疾病狀態(例如疾病之一個或多個症狀)之改

善或緩和，以及緩解(無論部分緩解或全部緩解)，無論可偵測或不可偵測。「治療」亦可意指與未接受治療時期望的存活相比延長存活。在一個實施例中，「治療」包括在出現不想要之病狀後投與治療劑(亦即，其意欲減少、改善或穩定現有不要的病狀或其副作用)。

【0031】 如本文所用並且除非另有說明，否則術語「控制」包括防止特定疾病或病症在患有特定疾病或病症之患者中復發，延長患有該疾病或病症之患者保持緩解的時間，減少患者之死亡率，及/或保持所控制之疾病或病狀的嚴重程度降低或避免與該疾病或病狀相關之症狀。

【0032】 如本文所用，「有效量」係指足以達成所需生物效應的量。如本文所用，「治療有效量」係指足以達成所需治療效果的量。例如，治療有效量可以指足以改善癌症之至少一種體徵或症狀的量。

【0033】 對治療方法之「反應」可以包括減少或改善負性症狀、減少疾病之進展或其症狀、增加有益症狀或臨床結果、減輕副作用、穩定疾病，部分或完全治療疾病等。

【0034】 如本文所用且除非另有說明，術語「復發」係指對先前治療有反應(例如，達成完全反應)然後有進展的病症、疾病或病狀。先前治療可以包括一種或多種療法。

【0035】 如本文所用且除非另有說明，術語「難治性」係指對可包括一種或多種療法的先前治療沒有反應的病症、疾病或病狀。

【0036】 如本文所用，「晶體」係指由在組成部分之間具有固定距離的原子、離子或分子之重複三維模式形成的均質固體。單位晶胞為此模式中最簡單重複單位。儘管理想晶體具有均質性，但是即使有完美晶體，其亦很少存在。如本文所用，「晶體」涵蓋包括結晶缺陷的結晶形式，例如，通常藉由操縱(例如，製備、純化)本文所述結晶形式而形成之結晶缺陷。儘管存在此等缺陷，熟習此項

技術者能夠確定化合物樣品是否為結晶的。結晶形式可以藉由分析方法表徵，例如 x 射線粉末繞射(XRPD)、差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)、核磁共振光譜(NMR)、單晶 x 射線繞射、拉曼光譜、傅里葉變換紅外光譜(FTIR)及/或任何其他合適分析技術。

【0037】 如本文所用，「溶劑化物」係指進一步包含結合到晶格結構中之一種或多種溶劑分子的分子、原子，及/或離子之結晶形式。溶劑化物中之溶劑分子可以規則排列及/或無序排列存在。溶劑化物可以包含化學計量或非化學計量量的溶劑分子。例如，具有非化學計量量之溶劑分子的溶劑化物可能係由於溶劑自溶劑化物中部分損失而產生的。溶劑化物可以作為在晶格結構內包含多於一個分子或化合物 ABC 的二聚體或低聚物出現。

【0038】 如本文所用，「非晶形」係指非結晶的分子、原子，及/或離子之固體形式。具體而言，術語「非晶形式」描述了無序的固體形式，亦即缺乏長程結晶有序的固體形式。非晶形固體不顯示確定的 X 射線繞射圖案。在某些實施例中，物質之非晶形式可實質上不含其他非晶形式及/或晶體形式。

【0039】 如本文所用且除非另有說明，術語「固體形式」及相關術語係指不主要處於液態或氣態的物理形式。固體形式可以為結晶的、非晶形的或其混合物。如本文所用且除非另有說明，術語「晶體形式」及相關術語係指結晶的固體形式。晶體形式包括但不限於非溶劑化物、非水合物、溶劑化物、水合物及其他分子複合物，以及鹽、鹽之溶劑化物、鹽之水合物及其鹽的其他分子複合物。在某些實施例中，物質之固體形式或晶體形式可以基本上不含非晶形式及/或其他固體形式及/或晶體形式。在某些實施例中，物質之固體形式及/或晶體形式可含有以重量計，少於約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或 50%的一或多種非晶形式及/或其他固體形式及/或晶體形式。在某些實施例中，物質之固體形式或晶體形式可為物理上及/或化

學上純的。在某些實施例中，物質之固體形式或晶體形式可為約 99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或 90%物理上及/或化學上純的。在某些實施例中，物質之固體形式或晶體形式可為至少約 99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或 90%物理上及/或化學上純的。在一個實施例中，物質之固體形式或晶體形式以重量計，約 97.0%物理上及/或化學上純的。在一個實施例中，物質之固體形式或晶體形式以重量計，約 98.0%物理上及/或化學上純的。在一個實施例中，物質之固體形式或晶體形式以重量計，約 99.0%物理上及/或化學上純的。在一個實施例中，物質之固體形式或晶體形式以重量計，約 99.9%物理上及/或化學上純的。在某些實施例中，固體形式或晶體形式可為實質上化學上純的及/或實質上物理上純的。

【0040】 在沒有進一步限定的情況下使用時，「實質上純」意謂基於化合物之重量，化合物具有大於 90 重量百分數，例如，大於 90、91、92、93、94、95、96、97、98、或 99 重量百分數的純度，並且亦包括等於約 100 重量百分數的純度。其餘材料可包括化合物之其他形式及/或由其製備產生的反應雜質及/或處理雜質。純度可使用在此項技術中已知的技術，例如，使用 HPLC 檢定來評估。

【0041】 「實質上純」亦可加以限定。若化合物相對於化學雜質(例如由其製備產生的反應雜質及/或處理雜質)之存在為「實質上純的」，其可被稱為「實質上化學上純的」。若化合物相對於其他鏡像異構物之存在為「實質上純的」，其可被稱為「實質上鏡像異構純的」。在一些實施例中，化合物(例如化合物 1)對於以少於 10 重量%、少於 5 重量%、少於 3 重量%、少於 1 重量%、少於 0.5 重量%、或少於 0.1 重量%存在之其他鏡像異構物(例如 S 鏡像異構物)而言為實質上鏡像異構純的。若化合物相對於具有指示結構之化合物之其他物理形式的存在為「實質上純的」，其可被稱為「實質上物理上純的」。當限定時，「實質上純」意謂指示化合物含有少於 10 重量%、少於 5 重量%、少於 3 重量%、少於 1

重量%、少於 0.5 重量%、或少於 0.1 重量%的指示雜質。在某些實施例中，化合物 1 之固體形式為實質上純的(例如，具有至少約 90 wt%、至少約 95 wt%、至少約 96 wt%、至少約 97 wt%、至少約 98 wt%、或至少約 99 wt%的純度)。在某些實施例中，化合物 1 之固體形式具有至少約 95 wt%之純度。在某些實施例中，化合物 1 之固體形式實質上鏡像異構純的(例如，具有至少約 98.0 wt%、至少約 99.0 wt%、至少約 99.5 wt%、或至少約 99.9 wt%之鏡像異構物純度)。在某些實施例中，化合物 1 之固體形式具有至少約 99.5 wt%之鏡像異構物純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 95 wt%之純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 96 wt%之純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 97 wt%之純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 98 wt%之純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 99 wt%之純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物在 12 個月內具有至少約 95 wt%之純度。

【0042】 固體形式可展現特定固體形式，諸如本文所述晶體形式獨有的獨特物理表徵資料。此等表徵資料可藉由熟習此項技術者已知的各種技術來獲得。此等技術所提供的資料可用於鑑別特定固體形式。例如，與本文中的分別展示 XRPD 圖案或 DSC 熱譜或 TGA 熱力曲線的一或多個圖式「匹配」或可互換地「實質上相符」的 XRPD 圖案、DSC 熱譜或 TGA 熱力曲線係如下圖案或熱譜或熱力曲線，該圖案或熱譜或熱力曲線被熟習此項技術者視為代表與提供本文所提供一或多個圖式之圖案或熱譜或熱力曲線的化合物樣品相同的化合物之單一結晶形式。因此，匹配或實質上相符的 XRPD 圖案或 DSC 熱譜或 TGA 熱力曲線可與該等圖式中之一者之圖案或熱譜或熱力曲線一致，或更可能，可與一個或多個圖式稍微不同。例如，與一個或多個圖式稍微不同的 XRPD 圖案可能不一定展示本文提供之繞射圖案之每一條線且/或可展示線之外觀或強度的輕微變化

或線之位置的偏移。此等差異通常由涉及獲得資料之條件的差異或用於獲得資料之樣品的純度之差異所導致。熟習此項技術者能夠藉由將樣品之 XRPD 圖案或 DSC 熱譜或 TGA 熱力曲線與本文揭示之對應 XRPD 圖案或 DSC 熱譜或 TGA 熱力曲線進行比較來確定是否結晶化合物之樣品為與本文所揭示形式的相同形式或不同形式。

【0043】 如本文使用並且除非另外規定，否則術語「約」及「大約」在結合組成物或劑型之成分之劑量、量、或重量百分數使用時，意謂被一般技藝人士識別為提供與指定劑量、量、或重量百分數獲得之藥理學效應相等藥理學效應的劑量、量、或重量百分數。在某些實施例中，術語「約」及「大約」在此情形中使用時，涵蓋指定劑量、量、或重量百分數 30%以內、20%以內、15%以內、10%以內、或 5%以內的劑量、量、或重量百分數。

【0044】 如本文使用並且除非另外規定，否則術語「約」及「大約」在結合以下各者來使用時，指示值或值之範圍可在被一般技藝人士視為合理的程度上發生偏離，同時仍然描述特定固體形式：所提供的表徵特定固體形式之數值或值之範圍，*例如*，描述熔融、脫水、去溶劑化或玻璃轉化溫度之特定溫度或溫度範圍；質量變化，*例如*像隨著溫度或濕度而變化之質量變化；按照*例如*質量或百分數來表示之溶劑或水含量；或*例如*像藉由 IR 或喇曼光譜學或 XRPD 來分析之峰位。*例如*，在具體實施例中，術語「約」及「大約」在此情形中使用時，指示數值或值之範圍可在所述值或值之範圍的 25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%、或 0.25%以內變化。*例如*，在一些實施例中，XRPD 峰位之值可變化多達 ± 0.2 度 2θ ，同時仍然描述特定 XRPD 峰。在一個實施例中，XRPD 峰位之值可變化多達 ± 0.1 度 2θ 。在一個實施例中，XRPD 峰位之值可變化多達 ± 0.05 度 2θ 。

【0045】 術語「之間」包括範圍之兩個界限上的終點數字。*例如*，「3 與 5 之

間」所描述的範圍包含數字「3」及「5」。

【0046】 如本文所使用並且除非另外規定，否則術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理的醫學判斷之範疇內，適用於與受試者之組織接觸而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似反應，且與合理的效益/風險比率相稱之彼等鹽。此項技術中熟知醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，Berge 等人於 *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19 中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括但不限於烷基、二烷基、三烷基或四烷基銨鹽。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括但不限於 L-精胺酸、苯乙苄胺、苯乍生、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、地阿諾、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄胺、海巴明、1H-咪唑、鋰、L-離胺酸、鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、哌嗪、鉀、1-(2-羥乙基)吡咯啉、鈉、三乙醇胺、緩血酸胺、及鋅鹽。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括但不限於 Na、Ca、K、Mg、Zn 或其他金屬鹽。

【0047】 醫藥學上可接受之酸加成鹽亦可作為各種溶劑化物，諸如與水、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺、及其類似物一起存在。亦可製備此等溶劑化物之混合物。此溶劑化物之來源可來自結晶溶劑，在製備或結晶溶劑中固有的，或對於此溶劑而言為外來的。

【0048】 醫藥學上可接受之陰離子鹽包括但不限於乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、癸酸鹽、依地酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇酸鹽、己酸鹽、羥基萘酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸酯、乳糖醛酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、辛酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、乙酸鹽、琥珀酸鹽、

硫酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、及甲苯磺酸鹽。

【0049】 如本文使用並且除非另外規定，否則術語「鏡像異構物純」係指包含具有一或多個手性中心之化合物之一種鏡像異構物之至少約 50%、至少約 75%、至少約 90%、至少約 95%、或至少約 99%鏡像異構物過量的組成物。在一些實施例中，組成物可為「實質上鏡像異構物純的」，其係指相對於化合物之其他鏡像異構物，具有至少約 85 重量%，諸如至少約 90 重量%，及進一步諸如至少 95 重量%之一種鏡像異構物的組成物製劑。在某些實施例中，本文提供之組成物包括化合物之一種鏡像異構物的至少約 90 重量%鏡像異構物過量。在其他實施例中，組成物包括化合物之一種鏡像異構物之至少約 95%、至少約 98%、或至少約 99 重量%鏡像異構物過量。

【0050】 如本文使用並且除非另外指示，本文提供之術語「製程」係指本文提供的可用於製備如本文描述之化合物或本文提供之其固體形式(例如，結晶形式、部分結晶形式、或非晶形式)的方法。本文亦提供本文提供之方法(例如，起始材料、試劑、保護基團、溶劑、溫度、反應時間、純化)的修改。通常，本文提供之一個實施例之技術教導可與本文提供之任何其他實施例中揭示之教導組合。

【0051】 如本文使用並且除非另外指示，術語「添加」、「反應」、「處理」、或類似術語意謂使一種反應物、試劑、溶劑、催化劑、反應性基團或類似物與另一種反應物、試劑、溶劑、催化劑、反應性基團或類似物接觸。反應物、試劑、溶劑、催化劑、反應性基團或類似物可同時或分開地個別地添加並且可以任何順序添加。反應物、試劑、溶劑、催化劑、反應性基團或類似物可各自分別在一部分中添加，該部分可同時或在一段時間內遞送，或以不連續部分來添加，該等部分亦可同時或在一段時間內遞送。其可在存在或不存在熱量的情況下添加並且可視情況在惰性氣氛下添加。「反應」可係指原位形成或分子內反應，其中反應性基團在相同分子中。

【0052】 如本文使用，術語「組合」係指使一或多個化學實體與另外一或多個化學實體締合。組合包括將一或多種化合物添加至一或多種化合物(相同或其他化學實體)之固體、液體或氣體混合物，或液體溶液或多相液體混合物的過程。組合作用包括一或多種化合物與一或多種化合物(相同或其他化學實體)反應(例如，鍵形成或裂解；鹽形成、溶劑化物形成、螯合、或其他非鍵改變締合)的一個或多個過程。組合作用可包括諸如藉由異構化(例如，互變異構化、將一種異構物與另一種異構物拆分、或外消旋作用)來改變一或多種化合物。

【0053】 如本文使用並且除非另外指示，術語「轉化」係指使所探討之化合物經受適合於實現所探討合乎需要之化合物之形成的反應條件。

【0054】 如本文使用，術語「回收」包括但不限於藉由在如本文揭示之製程步驟期間及/或之後收集來獲得一或多種化合物的作用，及藉由在如本文揭示之製程步驟期間及/或之後將一或多種化合物與一或多個其他化學實體分離來獲得一或多種化合物的作用。術語「收集」係指在此項技術中已知用於此目的之任何作用，包括但不限於過濾，將母液自固體傾析以便獲得一或多種化合物，及蒸發溶液或其他混合物中之液體介質以便提供包含一或多種化合物之固體、油、或其他殘餘物。固體可為結晶、無晶、部分結晶、或非晶形、粉末、顆粒、不同粒徑、均勻粒徑、以及在此項技術中已知之其他特性。油可在顏色及黏度方面變化，並且包含作為非均勻混合物的一或多種固體形式，以及在此項技術中已知之其他特性。術語「分離」係指在此項技術中已知用於此目的之任何作用，包括但不限於使用例如接種或無種結晶或其他沉澱技術(例如，將反溶劑添加至溶液以便誘導化合物沉澱；加熱溶液，然後冷卻以便誘導化合物沉澱；用工具來刮擦溶液表面以便誘導化合物沉澱)、及蒸餾技術，將一或多種化合物自溶液或混合物中分離。回收一或多種化合物可涉及製備該等化合物之鹽、溶劑化物、水合物、螯合物或其他複合物，然後如上所述來收集或分離。

【0055】 如本文使用，術語「催化劑前體」係指其中將活性催化劑之一或多種組分(例如金屬中心及支援配位體)添加至反應混合物以使得原位形成活性催化劑的化學組成物。例如，cataCXium A 連接鈀催化劑可藉由添加包含鈀來源(例如，Pd(OAc)₂)及 cataCXium A 來源(例如，cataCXium A)的催化劑前體而原位形成。熟習此項技術者認識到甚至當金屬來源及支援配位體以單一化學實體(例如 Pd(dppf)Cl₂)形式添加至反應混合物時，可能需要進一步活化及/或原位反應以便產生活性催化劑。雖然如本文使用之術語「催化劑」包括但不限於其中活性催化劑之一種以上組分(例如，金屬中心及支援配位體)以單一化學實體(Pd(dppf)Cl₂)形式添加至反應混合物的化學組成物，即使如此，亦需要進一步活化及/或原位反應以便產生活性催化劑。

【0056】 雖然本文提供之大多數實施例及實例針對化合物之一種鏡像異構物，但是應瞭解當手性反應劑、試劑、溶劑、催化劑、配位體或類似物之立體化學反向時，化合物之相反鏡像異構物可藉由所提供的製程來製備。

【0057】 如本文使用並且除非另外規定，否則術語「溶劑」、「有機溶劑」、或「惰性溶劑」各自意謂在所描述反應條件下惰性溶劑。除非相反地規定，否則對於每公克之限制性試劑而言，一個 cc (或 mL)之溶劑構成體積當量(或「vol.」)。

【0058】 本揭示案可藉由參考以下詳細闡述及意欲例示非限制性實施例的示例性實例來更全面地理解。

5.2 固體形式

【0059】 潛在醫藥固體包括結晶固體及非晶形固體。非晶形固體缺乏長程結構有序為特徵，而結晶固體以結構週期性為特徵。醫藥固體之所需類別取決於特定應用；非晶形固體有時基於例如增強溶解概況來選擇，而結晶固體對於諸如例如物理或化學穩定性之性質而言可為合乎需要的(參見例如，S. R. Vippagunta 等人, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001)

48:27-42)。固體形式之變化可影響各種物理及化學性質，從而可在處理、調配、穩定性及生物利用率、以及其他重要醫藥特性方面提供益處或缺點。

【0060】 不論晶形抑或非晶形，醫藥化合物之潛在固體形式可包括單組分及多組分固體。單組分固體基本上由不存在其他化合物之醫藥化合物組成。單組分結晶材料之間的變化可潛在地由於多形性現象而出現，在該現象中存在特定醫藥化合物之多種三維排列(參見例如，S. R. Byrn 等人, *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette)。

【0061】 醫藥化合物之潛在固體形式之間的額外多樣性可由於多組分固體之可能性而出現。包含兩種或兩種以上離子物質之結晶固體被稱為鹽(參見，例如，*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl 及 C. G. Wermuth 編, (2002), Wiley, Weinheim)。可潛在地為醫藥化合物或其鹽提供其他性質改良的額外類型之多組分固體尤其包括例如水合物、溶劑化物、共晶體及包合物(參見，例如，S. R. Byrn 等人, *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette)。多組分晶體形式可潛在地易受多形性影響，其中給定多組分組成物可以一種以上三維結晶排列方式存在。固體形式之發現對於開發安全、有效、穩定及可銷售之醫藥化合物具有重要意義。

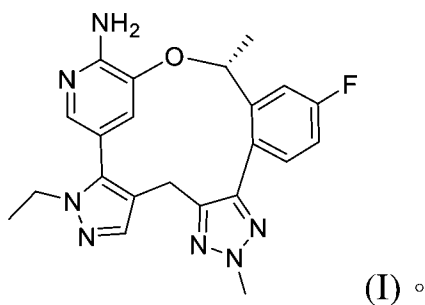
【0062】 本文提供之固體形式作為用於製備在動物或人類中使用之製劑的活性醫藥成分為有用的。因此，本文中之實施例涵蓋此等固體形式作為最終藥物產品之用途。某些實施例提供適用於製得最終劑型之固體形式，該等劑型具有製造、處理、調配及/或儲存最終藥物產品所需要的經改良之性質，例如，粉末流動性質、壓實性質、壓錠性質、穩定性性質、及賦形劑相容性性質以及其他性質。本文中之某些實施例提供醫藥組成物，該等組成物包含單組分晶體形式，及/或包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的多組分晶體形式。

【0063】 固體形式及相關術語係指不主要處於液態或氣態的物理形式。固體

形式可為晶體或晶體及非晶形式之混合物。包含特定化合物之「單組分」固體形式基本上由該化合物組成。包含特定化合物之「多組分」固體形式包含在該固體形式內的該化合物及大量一或多種額外物質，諸如離子及/或分子。本文提供之固體形式可為晶體或中間形式(例如，晶體及非晶形式之混合物)。因此，本文所述晶體形式可具有不同程度的結晶度或晶格順序。本文所述固體形式不限於任何特定結晶度或晶格順序，並且可為 0–100%結晶。確定結晶度之方法為普通熟習此項技術者已知的，諸如在 Suryanarayanan, R., *X-Ray Powder Diffractometry*, Physical Characterization of Pharmaceutical Solids, H.G. Brittain, Editor, Marcel Dekker, Murray Hill, N.J., 1995, 第 187–199 頁中所描述之方法，該文獻以全文引用方式併入本文。在一些實施例中，本文所述固體形式為約 0、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100%結晶。

【0064】 固體形式可展現特定固體形式，諸如本文所述晶體形式獨有的獨特物理表徵資料。此等表徵資料可藉由熟習此項技術者已知的各種技術來獲得，包括例如 X 射線粉末繞射、差示掃描量熱法、熱重分析、及核磁共振光譜。此等技術所提供的資料可用於鑑別特定固體形式。熟習此項技術者可藉由執行此等表徵技術中之一者並且確定是否所得資料與被鑑別為特定固體形式特有的本文所提供參考資料「實質上類似」，從而確定是否固體形式為本文所述形式中之一者。熟習此項技術者理解，與參考固體形式之表徵資料「實質上類似」的表徵資料對應於與參考固體形式相同的固體形式。在分析是否資料「實質上類似」的過程中，熟習此項技術者理解在仍然描述給定固體形式的同時，特定表徵資料點可能在合理範圍內變化，此歸因於例如實驗誤差及常規樣品之間的分析。

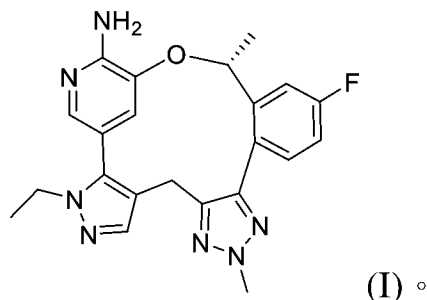
【0065】 在一些實施例中，本文提供包含式(D)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的固體形式：



【0066】 在一個實施例中，包含式(I)化合物之固體形式可為結晶形式、部分結晶形式、或結晶形式及非晶形式之混合物。在一個實施例中，本文提供包含式(I)化合物之結晶形式的固體形式。在一個實施例中，固體形式包括鹽、溶劑化物(例如，水合物)、或其鹽之溶劑化物、或其混合物。在另一實施例中，固體形式為非晶形式。在一個實施例中，固體形式為實質上純的。在一個實施例中，固體形式為實質上化學上純的。在一個實施例中，固體形式為實質上物理上純的。在一個實施例中，固體形式具有至少約 95% w/w 之化學及/或物理純度。在一個實施例中，固體形式具有至少約 96% w/w 之化學及/或物理純度。在一個實施例中，固體形式具有至少約 97% w/w 之化學及/或物理純度。在一個實施例中，固體形式具有約 99.71% w/w 之化學及/或物理純度。在一個實施例中，固體形式具有約 99.9% w/w 之化學及/或物理純度。在一個實施例中，固體形式為實質上鏡像異構物純的。在一個實施例中，固體形式(例如形式 1)具有至少約 98%(例如 99%或 99.5%)之鏡像異構物純度。在一個實施例中，固體形式(例如形式 1)具有至少約 98.0%之鏡像異構物純度。在一個實施例中，固體形式(例如形式 1)具有至少約 98.5%之鏡像異構物純度。在一個實施例中，固體形式(例如形式 1)具有至少約 99.0%之鏡像異構物純度。在一個實施例中，固體形式(例如形式 1)具有至少約 99.5%之鏡像異構物純度。在一個實施例中，固體形式(例如形式 1)具有約 99.9%之鏡像異構物純度。在一個實施例中，固體形式(例如形式 1)具有約 100%之鏡像異構物純度。式(I)化合物描述於國際專利申請案第 PCT/US2021/030842 號中，該申請案全文以引用方式併入本文。

5.2.1. 化合物 1 之游離鹼之固體形式

【0067】 本文提供包含式(I)化合物之固體形式：



【0068】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之無水游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之溶劑化物的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之水合物的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之 MTBE、MEK、ACN、或 1,4-二噁烷溶劑化物的固體形式。

【0069】 如本文使用，「化合物 1」、「化合物 1 之游離鹼」、「式(I)化合物之游離鹼」、及「化合物 1 游離鹼」可互換使用。

【0070】 預期化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽可以各種固體形式存在。此等固體形式包括結晶固體(例如，無水化合物 1 之結晶形式、化合物 1 之水合物之結晶形式、及化合物 1 之溶劑化物之結晶形式)、非晶形固體、或結晶及非晶形固體之混合物。在一個實施例中，固體形式為實質上結晶的。在一個實施例中，固體形式為結晶的。

【0071】 在一些實施例中，固體形式中之化合物 1 與溶劑(例如水)之莫耳比在約 10:1 至約 1:10 範圍內。在一些實施例中，固體形式中之化合物 1 與溶劑(例如水)之莫耳比在約 5:1 至約 1:5 範圍內。在一些實施例中，固體形式中之化合物 1 與溶劑(例如水)之莫耳比在約 3:1 至約 1:3 範圍內。在一些實施例中，固體形式中之化合物 1 與溶劑(例如水)之莫耳比在約 2:1 至約 1:2 範圍內。在一個實施例

中，莫耳比為約 1:2(亦即，雙溶劑化物或二水合物)。在另一實施例中，莫耳比為約 1:1(亦即，單溶劑化物或單水合物)。在另一實施例中，莫耳比為約 2:1(亦即，半溶劑化物或半水合物)。

5.2.1.1 化合物 1 之形式 1

【0072】 在一個實施例中，本文提供化合物 1 之形式 1。化合物 1 之形式 1 之代表性 XRPD 圖案提供於圖 1 中。

【0073】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時位於大約以下位置(例如， $2\theta \pm 0.2$ 度)處之 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22 個或所有 XRPD 峰：10.7、12.0、12.2、13.9、15.0、17.4、18.4、18.6、20.8、21.2、21.3、21.6、21.7、23.3、23.5、24.0、25.2、26.0、26.2、26.7、27.7、28.0、及 $29.6^\circ 2\theta$ 。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 3 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 5 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 7 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 9 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 11 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於所有峰。

【0074】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式(例如結晶形式)，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.7、15.0、17.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0、及 $25.2^\circ 2\theta$ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.7、15.0、17.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0、及 $25.2^\circ 2\theta$ 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.7、15.0、17.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0、及 $25.2^\circ 2\theta$ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【0075】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式(例如

結晶形式)，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.7、12.0、12.2、13.9、15.0、17.4、18.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0、及 25.2° 2 θ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.7、12.0、12.2、13.9、15.0、17.4、18.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0、及 25.2° 2 θ 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.7、12.0、12.2、13.9、15.0、17.4、18.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0、及 25.2° 2 θ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【0076】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式(例如結晶形式)，其特徵在於包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.7、15.0、及 21.2° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，XRPD 圖案進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 17.4 及 21.3° 2 θ 處之峰。在一個實施例中，XRPD 圖案進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 12.0、12.2、及 13.9° 2 θ 處之峰。在另一實施例中，XRPD 圖案進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 21.6 及 24.0° 2 θ 處之峰。在一個實施例中，XRPD 圖案包括大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.7、15.0、17.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0 及 25.2° 2 θ 處之峰。在一個實施例中，XRPD 圖案包括大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.7、12.0、12.2、13.9、15.0、17.4、18.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0 及 25.2° 2 θ 處之峰。

【0077】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於匹配圖 1 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【0078】 在一個實施例中，本文所述 XRPD 圖案使用 Cu K α 輻射來獲得。在一個實施例中，XRPD 圖案藉由 XRPD，使用包含具有 1.5406 Å 之波長的 K α_1 輻射及具有 1.5444 Å 之波長的 K α_2 輻射的 Cu K α 輻射來量測，其中 K α_1 :K α_2 比率為 0.5。

【0079】 形式 1 之代表性 DSC 熱譜提供於圖 3 中。在一個實施例中，本文提

供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其展現如藉由 DSC 來表徵的具有約 265°C(例如 $\pm 2^\circ$)之起始溫度之熱事件(吸熱)。在一個實施例中，熱事件亦具有約 267°C(例如 $\pm 2^\circ$)之峰值溫度。在一個實施例中，不受特定理論束縛，熱事件對應於熔融。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 3 描述之 DSC 熱譜的 DSC 熱譜。在一個實施例中，DSC 熱譜如藉由 DSC 使用約 10°C/分鐘之掃描速率來量測。

【0080】 在另一實施例中，固體形式具有約 270°C(例如 $\pm 2^\circ$)之熔點。

【0081】 形式 1 之 TGA/DSC 熱譜之代表性重疊提供於圖 2 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其在自約 20°C 加熱至約 200°C 後，實質上表現出沒有重量損失。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其在自約 200°C(例如 $\pm 2^\circ$)加熱後，表現出分解。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 2 描述之 TGA 熱譜的 TGA 熱譜。在一個實施例中，TGA 熱譜如使用約 10°C/分鐘之加熱速率來量測。

【0082】 形式 1 之代表性 DVS 等溫線提供於圖 4 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其在經歷自約 0 至約 90% 相對濕度的相對濕度之增加時，表現出約 0.25%(例如 $\pm 0.05\%$)之重量增加。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 4 描述之 DVS 等溫線的 DVS 等溫線。在一個實施例中，DVS 等溫線如在約 25°C 下量測。

【0083】 形式 1 之代表性 FT-IR 光譜提供於圖 5 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於包含大約 1621、3523、3413(例如 ± 5) cm^{-1} 處之共振的 FT-IR 光譜。在一個實施例中，FT-IR 光譜包括選自由 1176、1400、1537、1621、3413、及 3523(例如 ± 5) cm^{-1} 組成之群的大約至少三個峰處的共振。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於匹配圖 5 描述之 FT-IR 光譜的 FT-IR 光譜。

【0084】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其具有以下大約單位晶胞尺寸： $a = 8.4 \text{ \AA}$ ， $b = 8.4 \text{ \AA}$ ， $c = 14.9 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 106^\circ$ ，及 $\gamma = 90^\circ$ 。在一個實施例中，形式 1 具有以下大約單位晶胞尺寸： $a = 8.43 \text{ \AA}$ ， $b = 8.44 \text{ \AA}$ ， $c = 14.91 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 105.6^\circ$ ，及 $\gamma = 90^\circ$ 。在一個實施例中，形式 1 具有以下大約單位晶胞尺寸： $a = 8.431 \text{ \AA}$ ， $b = 8.441 \text{ \AA}$ ， $c = 14.914 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 105.55^\circ$ ，及 $\gamma = 90^\circ$ 。在一個實施例中，形式 1 具有 $P2_1$ 之空間群的單位晶胞。在一個實施例中，形式 1 具有約 1022.7 \AA^3 /晶胞之體積。在一個實施例中，形式 1 具有 2 之 Z 值。在一個實施例中，形式 1 具有約 1.362 g/cm^3 之密度。

【0085】 在一個實施例中，本文提供包含無水的化合物 1 之游離鹼之固體形式。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之結晶無水游離鹼。在一個實施例中，固體形式實質上不含非晶形化合物 1。在一個實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之其他結晶形式。在一個實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之鹽。在一個實施例中，固體形式未溶劑化。在一個實施例中，一或多種殘餘溶劑 (例如，少量乙酸乙酯) 可存在於固體形式中，但是殘餘溶劑不形成化合物 1 之溶劑化物。在一個實施例中，固體形式為實質上純的。在一個實施例中，固體形式為實質上化學上純的。在一個實施例中，固體形式為實質上物理上純的。在一個實施例中，固體形式具有至少約 97% w/w 之化學及/或物理純度。在一個實施例中，固體形式具有至少約 98% w/w 之化學及/或物理純度。在一個實施例中，固體形式具有至少約 99% w/w 之化學及/或物理純度。在一個實施例中，固體形式具有約 99.71% w/w 之化學及/或物理純度。在一個實施例中，固體形式具有約 99.9% w/w 之化學及/或物理純度。在一個實施例中，固體形式具有至少約 98% (例如 99% 或 99.5%) 之鏡像異構物純度。在一個實施例中，固體形式具有至少約 98.5% 之鏡像異構物純度。在一個實施例中，固體形式具有至少約 99.0% 之鏡像異構物純度。在一個實施例中，固體形式具有至少約 99.5% 之鏡像異構物純度。

在一個實施例中，固體形式具有約 99.9% 之鏡像異構物純度。在一個實施例中，固體形式(例如形式 1)具有約 100% 之鏡像異構物純度。在一個實施例中，純度藉由 HPLC 或手性 HPLC (%面積)來確定。

【0086】 在一個實施例中，固體形式為不吸濕的。在一個實施例中，固體形式在 40°C/75%RH、25°C/60%RH 及/或 80°C 儲存至少 7 天之後為穩定的。在實施例中，固體形式對於約 100 MPa 及/或約 250 MPa 之壓縮而言穩定至少約 60 秒。

【0087】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之形式 1 及化合物 1 之非晶形游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含游離鹼化合物 1 之形式 1 及本文提供之化合物 1 之游離鹼之一或多種其他結晶形式的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含游離鹼化合物 1 之形式 1 及本文提供之化合物 1 之游離鹼之形式 7 的固體形式。

【0088】 以上實施例之所有組合皆由本申請案涵蓋。

5.2.1.2 化合物 1 之形式 2

【0089】 在一個實施例中，本文提供化合物 1 之形式 2。化合物 1 之形式 2 之代表性 XRPD 圖案提供於圖 7 中。

【0090】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時位於大約以下位置(例如， $2\theta \pm 0.2$ 度)處之 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 個或所有 XRPD 峰：6.8、8.6、10.0、10.7、13.8、14.0、14.9、15.9、17.3、18.3、18.9、19.4、20.1、20.4、20.8、21.2、21.7、22.9、23.3、23.8、24.2、24.8、25.1、及 $30.4^\circ 2\theta$ 。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 3 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 5 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 7 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 9 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 11 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於所有峰。

【0091】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 6.8、8.6、10.0、13.8、14.0、20.1、20.8、21.2、及 22.9° 2 θ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 6.8、8.6、10.0、13.8、14.0、20.1、20.8、21.2、及 22.9° 2 θ 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 6.8、8.6、10.0、13.8、14.0、20.1、20.8、21.2、及 22.9° 2 θ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【0092】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式，其特徵在於包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 8.6、14.0、及 20.8° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 6.8 及 13.8° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.0 及 21.2° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，XRPD 圖案包括大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 6.8、8.6、10.0、13.8、14.0、20.1、20.8、21.2 及 22.9° 2 θ 處之峰。

【0093】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於匹配圖 7 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【0094】 在一個實施例中，本文所述 XRPD 圖案使用 Cu K α 輻射來獲得。在一個實施例中，XRPD 圖案藉由 XRPD，使用包含具有 1.5406 Å 之波長的 K α_1 輻射及具有 1.5444 Å 之波長的 K α_2 輻射的 Cu K α 輻射來量測，其中 K α_1 :K α_2 比率為 0.5。

【0095】 形式 2 之 TGA/DTA 熱譜之代表性重疊提供於圖 8 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其展現如藉由 DTA 表徵的具有約 98°C(例如 $\pm 2^\circ$)之起始溫度的熱事件(吸熱)。在一個實施例中，固體形式

之特徵在於匹配圖 8 描述之 DTA 熱譜的 DTA 熱譜。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其在自約 90°C 加熱至約 130°C 後，表現出約 9.8% 之重量損失。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 8 描述之 TGA 熱譜的 TGA 熱譜。

【0096】 形式 2 之 TGA/DTA 熱譜之另一代表性重疊提供於圖 9 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其展現如藉由 DTA 表徵的具有約 96°C (例如 $\pm 2^\circ$) 之起始溫度的熱事件(吸熱)及/或具有約 169°C (例如 $\pm 2^\circ$) 之起始溫度的熱事件(放熱)。在一個實施例中，固體形式之特徵在於實質上與圖 9 描述之 DTA 熱譜一致之 DTA 熱譜。在另一個實施例中，本文提供固體形式，其在自約 50°C 加熱至約 170°C 後，表現出約 15.4% 之重量損失。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 9 描述之 TGA 熱譜的 TGA 熱譜。

【0097】 在一個實施例中，DTA 熱譜藉由 DTA，使用約 10°C/分鐘之掃描速率來量測。在一個實施例中，TGA 熱譜如使用約 10°C/分鐘之加熱速率來量測。

【0098】 形式 2 之代表性 DSC 熱譜提供於圖 10 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其展現如藉由 DSC 表徵的具有約 96°C (例如 $\pm 2^\circ$) 之起始溫度的熱事件(吸熱)。在一個實施例中，熱事件亦具有約 99°C (例如 $\pm 2^\circ$) 之峰值溫度。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其展現如藉由 DSC 表徵的具有約 168°C (例如 $\pm 2^\circ$) 之起始溫度的熱事件(放熱)。在一個實施例中，熱事件亦具有約 174°C (例如 $\pm 2^\circ$) 之峰值溫度。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 10 描述之 DSC 熱譜的 DSC 熱譜。在一個實施例中，DSC 熱譜如藉由 DSC 使用約 10°C/分鐘之掃描速率來量測。

【0099】 形式 2 之代表性 FT-IR 光譜提供於圖 11 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於匹配圖 11 描述之 FT-IR 光譜的 FT-IR 光譜。

【0100】 在一些實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其為化合物 1 之游離鹼之結晶溶劑化物。在一些實施例中，固體形式實質上不含非晶形化合物 1。在一些實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之其他固體形式(例如，結晶形式)。在一些實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之鹽。在一些實施例中，固體形式以實質上純的形式提供。在一些實施例中，固體形式為實質上化學上純的。在一些實施例中，固體形式為實質上物理上純的。在一個實施例中，固體形式為不吸濕的。

【0101】 在一個實施例中，固體形式在 40°C/75%RH 或 25°C/60%RH 儲存至少 7 天之後為穩定的。在一個實施例中，固體形式在加熱後，經歷形式變化。在一個實施例中，固體形式在約 80°C 下儲存之後，經歷形式變化。在一個實施例中，形式變化產生化合物 1 之游離鹼之形式 7。

【0102】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其中化合物 1 與溶劑之莫耳比在約 1:0.5 至約 1:2 範圍內。在一個實施例中，化合物 1 與溶劑之莫耳比在約 1:0.6 至約 1:1.35 範圍內。在一個實施例中，化合物 1 與溶劑之莫耳比在約 1:0.75 至約 1:1 範圍內。在一個實施例中，化合物 1 與溶劑之莫耳比為約 1:0.6。在一個實施例中，化合物 1 與溶劑之莫耳比為約 1:0.9。在一個實施例中，化合物 1 與溶劑之莫耳比為約 1:1.3。在一個實施例中，化合物 1 與溶劑之莫耳比為約 1:1。

【0103】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其為等結構溶劑化物。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其為化合物 1 之游離鹼之甲基乙基酮(MEK)溶劑化物。在一個實施例中，化合物 1 與 MEK 之莫耳比為約 1:0.6。在另一實施例中，固體形式為化合物 1 之游離鹼之甲基第三丁基醚溶劑化物。在一個實施例中，化合物 1 與甲基第三丁基醚之莫耳比為約 1:0.9。在一個實施例中，化合物 1 與甲基第三丁基醚之莫耳比為

約 1:1.3。在另一實施例中，固體形式為化合物 1 之游離鹼之 1-丁醇、2-甲基-1-丙醇、3-甲基-1-丁醇、丙酮、環戊基甲醚、或第三戊醇溶劑化物。

【0104】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之形式 2 及化合物 1 之非晶形游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含游離鹼化合物 1 之形式 2 及本文提供之化合物 1 之游離鹼之一或多種其他結晶形式的固體形式。

【0105】 以上實施例之所有組合皆由本申請案涵蓋。

5.2.1.3 化合物 1 之形式 3

【0106】 在一個實施例中，本文提供化合物 1 之形式 3。化合物 1 之形式 3 之代表性 XRPD 圖案提供於圖 12 中。

【0107】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時位於大約以下位置(例如， $2\theta \pm 0.2$ 度)處之 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 個或所有 XRPD 峰：9.7、11.4、11.8、12.5、13.4、14.7、16.2、16.9、18.9、19.3、19.5、20.9、21.9、22.5、22.9、23.3、及 $24.3^\circ 2\theta$ 。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 3 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 5 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 7 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 9 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 11 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於所有峰。

【0108】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 9.7、11.4、13.4、16.2、18.9、19.5、20.9、22.5、22.9、及 $23.3^\circ 2\theta$ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 9.7、11.4、13.4、16.2、18.9、19.5、20.9、22.5、22.9、及 $23.3^\circ 2\theta$ 組成之群的至

少四個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 9.7、11.4、13.4、16.2、18.9、19.5、20.9、22.5、22.9、及 23.3° 2 θ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【0109】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式，其特徵在於包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 13.4、19.5、及 20.9° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 11.4 及 22.9° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 9.7 及 16.2° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，XRPD 圖案包括大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 9.7、11.4、13.4、16.2、18.9、19.5、20.9、22.5、22.9、及 23.3° 2 θ 處之峰。

【0110】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於匹配圖 12 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【0111】 在一個實施例中，本文所述 XRPD 圖案使用 Cu K α 輻射來獲得。在一個實施例中，XRPD 圖案藉由 XRPD，使用包含具有 1.5406 Å 之波長的 K α_1 輻射及具有 1.5444 Å 之波長的 K α_2 輻射的 Cu K α 輻射來量測，其中 K α_1 :K α_2 比率為 0.5。

【0112】 形式 3 之 TGA/DTA 熱譜之代表性重疊提供於圖 13 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其展現如藉由 DTA 表徵的具有約 168°C(例如 $\pm 2^\circ$)之起始溫度的熱事件。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 13 描述之 DTA 熱譜的 DTA 熱譜。在一個實施例中，DTA 熱譜藉由 DTA，使用約 10°C/分鐘之掃描速率來量測。

【0113】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其在自約 100°C加熱至約 130°C後，表現出約 1.3 %之重量損失。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 13 描述之 TGA 熱譜的 TGA 熱譜。在一個實施例

中，TGA 熱譜如使用約 10°C/分鐘之加熱速率來量測。

【0114】 在一些實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其為化合物 1 之游離鹼之結晶溶劑化物。在一些實施例中，固體形式實質上不含非晶形化合物 1。在一些實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之其他固體形式(例如，結晶形式)。在一些實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之鹽。在一些實施例中，固體形式以實質上純的形式提供。在一些實施例中，固體形式為實質上化學上純的。在一些實施例中，固體形式為實質上物理上純的。

【0115】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其為等結構溶劑化物。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其中化合物 1 與溶劑之莫耳比在約 1:0.2 至約 1:1 範圍內。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之游離鹼之水合物。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之游離鹼之半水合物。在另一實施例中，固體形式為化合物 1 之游離鹼之甲醇溶劑化物。在另一實施例中，固體形式為化合物 1 之游離鹼之乙酸異丙酯溶劑化物。

【0116】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之形式 3 及化合物 1 之非晶形游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含游離鹼化合物 1 之形式 3 及本文提供之化合物 1 之游離鹼之一或多種其他結晶形式的固體形式。

【0117】 以上實施例之所有組合皆由本申請案涵蓋。

5.2.1.4 化合物 1 之形式 4

【0118】 在一個實施例中，本文提供化合物 1 之形式 4。化合物 1 之形式 4 之代表性 XRPD 圖案提供於圖 14 中。

【0119】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時位於大約以下位置(例如， $2\theta \pm 0.2$ 度)處之

1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28 個或所有 XRPD 峰：7.5、7.6、10.8、12.0、12.1、12.7、12.8、15.0、15.7、18.4、19.0、19.3、19.7、20.0、21.4、21.8、21.9、22.0、22.8、23.9、24.1、24.3、24.8、25.1、25.7、29.1、及 $30.2^\circ 2\theta$ 。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 3 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 5 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 7 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 9 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 11 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於所有峰。

【0120】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 12.0、12.1、12.7、12.8、15.0、15.7、18.4、21.4、21.9、23.9 及 $24.3^\circ 2\theta$ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 12.0、12.1、12.7、12.8、15.0、15.7、18.4、21.4、21.9、23.9 及 $24.3^\circ 2\theta$ 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 12.0、12.1、12.7、12.8、15.0、15.7、18.4、21.4、21.9、23.9 及 $24.3^\circ 2\theta$ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【0121】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式，其特徵在於包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 12.1、12.7、及 $18.4^\circ 2\theta$ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 15.0 及 $21.9^\circ 2\theta$ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 23.9 及 $24.3^\circ 2\theta$ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，XRPD 圖案包括大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 12.1、12.7、15.0、15.7、18.4、21.4、21.9、23.9 及 $24.3^\circ 2\theta$ 處之峰。

【0122】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其

特徵在於匹配圖 14 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【0123】 在一個實施例中，本文所述 XRPD 圖案使用 Cu K α 輻射來獲得。在一個實施例中，XRPD 圖案藉由 XRPD，使用包含具有 1.5406 Å 之波長的 K α_1 輻射及具有 1.5444 Å 之波長的 K α_2 輻射的 Cu K α 輻射來量測，其中 K α_1 :K α_2 比率為 0.5。

【0124】 形式 4 之 TGA/DTA 熱譜之代表性重疊提供於圖 15 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其展現如藉由 DTA 表徵的具有約 135°C(例如 $\pm 2^\circ$)之起始溫度的熱事件(吸熱)。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 15 描述之 DTA 熱譜的 DTA 熱譜。在一個實施例中，DTA 熱譜藉由 DTA，使用約 10°C/分鐘之掃描速率來量測。

【0125】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其在自約 110°C 加熱至約 145°C 後，表現出約 9.0 % 之重量損失。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 15 描述之 TGA 熱譜的 TGA 熱譜。在一個實施例中，TGA 熱譜如使用約 10°C/分鐘之加熱速率來量測。

【0126】 在一些實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其為化合物 1 之游離鹼之結晶溶劑化物。在一些實施例中，固體形式實質上不含非晶形化合物 1。在一些實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之其他固體形式(例如，結晶形式)。在一些實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之鹽。在一些實施例中，固體形式以實質上純的形式提供。在一些實施例中，固體形式為實質上化學上純的。在一些實施例中，固體形式為實質上物理上純的。

【0127】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其中化合物 1 與溶劑之莫耳比在約 1:0.5 至約 1:1.5 範圍內。在一個實施例中，化合物 1 與溶劑之莫耳比在約 1:0.8 至約 1:1.1 範圍內。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之游離鹼之乙腈溶劑化物。在一個實施例中，化合物 1 與乙腈之莫耳比

為約 1:0.9。

【0128】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之形式 4 及化合物 1 之非晶形游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含游離鹼化合物 1 之形式 4 及本文提供之化合物 1 之游離鹼之一或多種其他結晶形式的固體形式。

【0129】 以上實施例之所有組合皆由本申請案涵蓋。

5.2.1.5 化合物 1 之形式 5

【0130】 在一個實施例中，本文提供化合物 1 之形式 5。化合物 1 之形式 4 之代表性 XRPD 圖案提供於圖 16 中。

【0131】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時位於大約以下位置(例如， $2\theta \pm 0.2$ 度)處之 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 個或所有 XRPD 峰：7.6、10.5、10.8、12.1、12.8、13.4、15.0、15.8、16.4、18.3、18.9、19.3、19.7、20.3、21.9、22.7、23.6、23.9、及 $28.9^\circ 2\theta$ 。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 3 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 5 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 7 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 9 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 11 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於所有峰。

【0132】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 7.6、10.5、10.8、12.1、12.8、15.0、15.8、19.7、21.9、22.7、及 $23.9^\circ 2\theta$ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 7.6、10.5、10.8、12.1、12.8、15.0、15.8、19.7、21.9、22.7、及 $23.9^\circ 2\theta$ 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在

於包含選自由大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 7.6、10.5、10.8、12.1、12.8、15.0、15.8、19.7、21.9、22.7、及 23.9° 2 θ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【0133】 在一個實施例中, 本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式, 其特徵在於包含大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 10.5、10.8、及 21.9° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 12.1 及 12.8° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 7.6 及 15.0° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中, XRPD 圖案包括大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 7.6、10.5、10.8、12.1、12.8、15.0、15.8、19.7 及 21.9° 2 θ 處之峰。

【0134】 在一個實施例中, 本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式, 其特徵在於匹配圖 16 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【0135】 在一個實施例中, 本文所述 XRPD 圖案使用 Cu K α 輻射來獲得。在一個實施例中, XRPD 圖案藉由 XRPD, 使用包含具有 1.5406 Å 之波長的 K α_1 輻射及具有 1.5444 Å 之波長的 K α_2 輻射的 Cu K α 輻射來量測, 其中 K α_1 :K α_2 比率為 0.5。

【0136】 在一些實施例中, 本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式, 其為化合物 1 之游離鹼之結晶溶劑化物。在一些實施例中, 固體形式實質上不含非晶形化合物 1。在一些實施例中, 固體形式實質上不含化合物 1 之其他固體形式(例如, 結晶形式)。在一些實施例中, 固體形式實質上不含化合物 1 之鹽。在一些實施例中, 固體形式以實質上純的形式提供。在一些實施例中, 固體形式為實質上化學上純的。在一些實施例中, 固體形式為實質上物理上純的。

【0137】 在一個實施例中, 本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式, 其中化合物 1 與溶劑之莫耳比在約 1:0.5 至約 1:1.5 範圍內。在一個實施例中, 化合物 1 與溶劑之莫耳比在約 1:0.6 至約 1:0.8 範圍內。在一個實施例中, 固體形式為

化合物 1 之游離鹼之乙腈溶劑化物。在一個實施例中，化合物 1 與乙腈之莫耳比為約 1:0.7。

【0138】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之形式 5 及化合物 1 之非晶形游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含游離鹼化合物 1 之形式 5 及本文提供之化合物 1 之游離鹼之一或多種其他結晶形式的固體形式。

【0139】 以上實施例之所有組合皆由本申請案涵蓋。

5.2.1.6 化合物 1 之形式 6

【0140】 在一個實施例中，本文提供化合物 1 之形式 6。化合物 1 之形式 6 之代表性 XRPD 圖案提供於圖 17 中。

【0141】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時位於大約以下位置(例如， 20 ± 0.2 度)處之 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25 個或所有 XRPD 峰：6.7、6.8、8.3、8.5、8.6、10.0、13.8、13.9、14.1、15.9、17.3、18.3、18.7、18.9、19.3、20.1、20.5、20.8、21.2、22.9、23.9、24.2、24.8、25.2、及 $26.8^\circ 2\theta$ 。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 3 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 5 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 7 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 9 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 11 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於所有峰。

【0142】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 8.4、8.6、10.0、15.9、18.7、20.5、20.8、21.2 及 $22.9^\circ 2\theta$ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 8.4、

8.6、10.0、15.9、18.7、20.5、20.8、21.2 及 22.9° 2 θ 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 8.4、8.6、10.0、15.9、18.7、20.5、20.8、21.2 及 22.9° 2 θ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【0143】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式，其特徵在於包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 8.6、18.7、及 20.5° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 15.9 及 20.8° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.0 及 14.1° 2 θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，XRPD 圖案包括大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 8.6、10.0、15.9、18.7、20.5、20.8、21.2 及 22.9° 2 θ 處之峰。

【0144】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於匹配圖 17 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【0145】 在一個實施例中，本文所述 XRPD 圖案使用 Cu K α 輻射來獲得。在一個實施例中，XRPD 圖案藉由 XRPD，使用包含具有 1.5406 Å 之波長的 K α_1 輻射及具有 1.5444 Å 之波長的 K α_2 輻射的 Cu K α 輻射來量測，其中 K α_1 :K α_2 比率為 0.5。

【0146】 形式 6 之 TGA/DTA 熱譜之代表性重疊提供於圖 18 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其展現如藉由 DTA 表徵的具有約 126°C(例如 $\pm 2^\circ$)之起始溫度的熱事件(吸熱)。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 18 描述之 DTA 熱譜的 DTA 熱譜。在一個實施例中，DTA 熱譜藉由 DTA，使用約 10°C/分鐘之掃描速率來量測。

【0147】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其在自約 25°C 加熱至約 50°C 後，表現出約 13.1% 之重量損失且/或在自約 115°C 加

熱至約 155°C 後，表現出約 12.1 % 之重量損失。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 18 描述之 TGA 熱譜的 TGA 熱譜。在一個實施例中，TGA 熱譜如使用約 10°C/分鐘之加熱速率來量測。

【0148】 在一些實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其為化合物 1 之游離鹼之結晶溶劑化物。在一些實施例中，固體形式實質上不含非晶形化合物 1。在一些實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之其他固體形式(例如，結晶形式)。在一些實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之鹽。在一些實施例中，固體形式以實質上純的形式提供。在一些實施例中，固體形式為實質上化學上純的。在一些實施例中，固體形式為實質上物理上純的。

【0149】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其中化合物 1 與溶劑之莫耳比在約 1:0.2 至約 1:1.5 範圍內。在一個實施例中，化合物 1 與溶劑之莫耳比在約 1:0.5 至約 1:1.3 範圍內。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之游離鹼之 1,4-二噁烷溶劑化物。在一個實施例中，化合物 1 與 1,4-二噁烷之莫耳比為約 1:0.7。在另一個實施例中，化合物 1 與 1,4-二噁烷之莫耳比為約 1:1.2。

【0150】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之形式 6 及化合物 1 之非晶形游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含游離鹼化合物 1 之形式 6 及本文提供之化合物 1 之游離鹼之一或多種其他結晶形式的固體形式。

【0151】 以上實施例之所有組合皆由本申請案涵蓋。

5.2.1.7 化合物 1 之形式 7

【0152】 在一個實施例中，本文提供化合物 1 之形式 7。化合物 1 之形式 7 之代表性 XRPD 圖案提供於圖 19 中。

【0153】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其

特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時位於大約以下位置(例如, $2\theta \pm 0.2$ 度)處之 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 個或所有 XRPD 峰: 9.5、9.7、11.1、11.4、12.3、12.5、13.4、14.6、14.7、15.8、16.2、16.9、18.4、18.8、19.3、19.5、20.9、21.5、22.5、22.8、23.2、24.9、25.1、及 $29.5^\circ 2\theta$ 。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於 3 個峰。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於 5 個峰。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於 7 個峰。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於 9 個峰。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於 11 個峰。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於所有峰。

【0154】 在一個實施例中, 本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式, 其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時, 包含選自由大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 9.5、9.7、11.4、12.3、12.5、13.4、14.6、14.7、15.8、20.9、22.8 及 $23.2^\circ 2\theta$ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 9.5、9.7、11.4、12.3、12.5、13.4、14.6、14.7、15.8、20.9、22.8 及 $23.2^\circ 2\theta$ 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 9.5、9.7、11.4、12.3、12.5、13.4、14.6、14.7、15.8、20.9、22.8 及 $23.2^\circ 2\theta$ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【0155】 在一個實施例中, 本文提供包含化合物 1 之游離鹼的固體形式, 其特徵在於包含大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 12.5、13.4、及 $14.6^\circ 2\theta$ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 20.9 及 $22.8^\circ 2\theta$ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中, 固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 11.4 及 $15.8^\circ 2\theta$ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中, XRPD 圖案包括大約(例如, $\pm 0.2^\circ$) 9.5、11.4、12.5、13.4、14.6、15.8、20.9、22.8 及 $23.2^\circ 2\theta$ 處之峰。

【0156】 在一個實施例中, 本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式, 其

特徵在於匹配圖 19 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【0157】 在一個實施例中，本文所述 XRPD 圖案使用 Cu K α 輻射來獲得。在一個實施例中，XRPD 圖案藉由 XRPD，使用包含具有 1.5406 Å 之波長的 K α_1 輻射及具有 1.5444 Å 之波長的 K α_2 輻射的 Cu K α 輻射來量測，其中 K α_1 :K α_2 比率為 0.5。

【0158】 形式 7 之代表性 DSC 熱譜提供於圖 20 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其展現如藉由 DSC 表徵的具有約 278°C(例如 $\pm 2^\circ$)之起始溫度的熱事件(吸熱)。在一個實施例中，熱事件亦具有約 280°C(例如 $\pm 2^\circ$)之峰值溫度。在一個實施例中，不受特定理論束縛，熱事件對應於熔融。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 20 描述之 DSC 熱譜的 DSC 熱譜。在一個實施例中，DSC 熱譜如藉由 DSC 使用約 10°C/分鐘之掃描速率來量測。

【0159】 形式 7 之代表性 DVS 等溫線提供於圖 21 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其在經歷自約 0 至約 90%相對濕度的相對濕度之增加時，表現出約 0.27%(例如 $\pm 0.05\%$)之重量增加。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 21 描述之 DVS 等溫線的 DVS 等溫線。在一個實施例中，DVS 等溫線如在約 25°C 下量測。

【0160】 形式 7 之代表性 FT-IR 光譜提供於圖 22 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於包含大約 3386 及 3489(例如 ± 5) cm⁻¹ 處之共振的 FT-IR 光譜。在一個實施例中，FT-IR 光譜包括選自大約 1461、1584、1619、3386 及 3489(例如 ± 5) cm⁻¹ 之組的至少三個共振。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其特徵在於匹配圖 22 描述之 FT-IR 光譜的 FT-IR 光譜。

【0161】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之固體形式，其

具有以下大約單位晶胞尺寸： $a = 8.0 \text{ \AA}$ ， $b = 14.8 \text{ \AA}$ ， $c = 18.0 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 90^\circ$ ，及 $\gamma = 90^\circ$ 。在一個實施例中，固體形式之特徵在於大約以下單位晶胞尺寸： $a = 7.95 \text{ \AA}$ ， $b = 14.8 \text{ \AA}$ ， $c = 18.0 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 90^\circ$ ，及 $\gamma = 90^\circ$ 。在一個實施例中，固體形式具有以下大約單位晶胞尺寸： $a = 7.954 \text{ \AA}$ ， $b = 14.82 \text{ \AA}$ ， $c = 18.02 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 90^\circ$ ，及 $\gamma = 90^\circ$ 。在一個實施例中，固體形式具有 $P2_12_12_1$ 之空間群的單位晶胞。在一個實施例中，固體形式具有約 2124.1 \AA^3 /細胞之體積。在一個實施例中，固體形式具有 4 之 Z 值。在一個實施例中，固體形式具有約 1.312 g/cm^3 之密度。

【0162】 在一個實施例中，本文提供包含無水的化合物 1 之游離鹼之固體形式。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之結晶無水游離鹼。在一些實施例中，固體形式實質上不含非晶形化合物 1。在一些實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之其他固體形式(亦即，結晶形式)。在一些實施例中，固體形式實質上不含化合物 1 之鹽。在一些實施例中，固體形式以實質上純的形式提供。在一個實施例中，一或多種殘餘溶劑(例如，少量乙酸乙酯)可存在於固體形式中，但是殘餘溶劑不形成化合物 1 之溶劑化物。在一些實施例中，固體形式未溶劑化。在一些實施例中，固體形式為實質上化學上純的。在一些實施例中，固體形式為實質上物理上純的。

【0163】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之形式 7 及化合物 1 之非晶形游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含游離鹼化合物 1 之形式 7 及本文提供之化合物 1 之游離鹼之一或多種其他結晶形式的固體形式。

【0164】 以上實施例之所有組合皆由本申請案涵蓋。

5.2.2. 製備化合物 1 之固體形式的製程

【0165】 在一個實施例中，本文提供製備式(I)化合物之形式 1 的製程，其包

括：

- (i) 使包含式(I)化合物之至少一種非形式 1 固體形式的組成物暴露於一或多種溶劑達一段足以將至少約 50%總量之非形式 1 固體形式轉化至形式 1 的時間；及
- (ii) 回收該形式 1。

【0166】 在一個實施例中，溶劑為 2-MeTHF、乙酸異丙酯、丙酮、茴香醚、乙醇、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲基乙基酮、或其混合物。在一個實施例中，溶劑為乙酸乙酯。在一個實施例中，反溶劑為水。在一個實施例中，反溶劑為非極性有機溶劑。在一個實施例中，非極性有機溶劑為烴溶劑。在一個實施例中，反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑為乙酸乙酯並且反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:2 至約 1:6。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:3 至約 1:5。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:4。在一個實施例中，反溶劑在高於室溫之溫度下添加至溶劑。在一個實施例中，反溶劑在約 30°C 至約 60°C 之溫度下添加。在一個實施例中，溫度為約 50°C。

【0167】 如本文使用，所有溶劑比率意指體積比率。

【0168】 在一個實施例中，非形式 1 固體形式暴露於一種溶劑。在一個實施例中，非形式 1 固體形式暴露於兩種溶劑之混合物。在一個實施例中，非形式 1 固體形式暴露於一或多種溶劑。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為乙醇。在一個實施例中，溶劑為 1-丁醇、1-丙醇、2-甲基-1-丙醇、2-丁醇、乙醇、或第三戊醇。在一個實施例中，溶劑為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、乙酸丁酯、環戊基甲醚(CPME)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲基乙基酮、甲苯、甲基異丁基酮或乙酸甲酯。在一個實施例中，溶劑為乙酸乙酯。在一個實施例中，溶劑系統包括兩種溶劑之混合物。在一個實施例中，溶劑系統為兩種溶劑之混合物。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 1-丁醇及庚烷之混

合物、1-丙醇及庚烷之混合物、2-MeTHF 及庚烷之混合物、2-丙醇及庚烷之混合物、乙醇及水之混合物、丙酮及水之混合物、乙酸丁酯及庚烷之混合物、二甲亞砷及水之混合物、乙酸乙酯及庚烷之混合物、乙酸異丙酯及庚烷之混合物、或甲基乙基酮及庚烷之混合物。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 1-丁醇及庚烷之混合物。在一個實施例中，1-丁醇與庚烷之體積比為約 1:10 至約 1:5。在一個實施例中，1-丁醇與庚烷之體積比為約 2:9。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 1-丙醇及庚烷之混合物。在一個實施例中，1-丙醇與庚烷之體積比為約 1:5 至約 1:2。在一個實施例中，1-丙醇與庚烷之體積比為約 1:4。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 2-MeTHF 及庚烷之混合物。在一個實施例中，2-MeTHF 與庚烷之體積比為約 1:3 至約 1:3。在一個實施例中，2-MeTHF 與庚烷之體積比為約 1:1。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 2-丙醇及庚烷之混合物。在一個實施例中，2-丙醇與庚烷之體積比為約 1:5 至約 1:2。在一個實施例中，2-丙醇與庚烷之體積比為約 1:3。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 98.5%乙醇/1.5%水及水的混合物。在一個實施例中，98.5%乙醇/1.5%水與水之體積比為約 1:6 至約 1:2。在一個實施例中，98.5%乙醇/1.5%水與水之體積比為約 2:5。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為丙酮及水之混合物。在一個實施例中，丙酮與水之體積比為約 1:3 至約 2:1。在一個實施例中，丙酮與水之體積比為約 1:1。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙酸丁酯及庚烷之混合物。在一個實施例中，乙酸丁酯及庚烷之體積比為約 1:4 至約 2:1。在一個實施例中，乙酸丁酯及庚烷之體積比為約 2:3。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為二甲亞砷及水之混合物。在一個實施例中，二甲亞砷及水之體積比為約 1:1 至約 1:3。在一個實施例中，二甲亞砷及水之體積比為約 1:2。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙醇及水之混合物。在一個實施例中，乙醇及水之體積比為約 1:1 至約 1:3。在一個實施例中，乙醇及水之體積比為約 2:3。在一個實施例中，兩種溶劑之混

合物為乙酸乙酯及庚烷之混合物。在一個實施例中，乙酸乙酯及庚烷之體積比為約 1:1 至約 1:3。在一個實施例中，乙酸乙酯及庚烷之體積比為約 1:2。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙酸異丙酯及庚烷之混合物。在一個實施例中，乙酸異丙酯及庚烷之體積比為約 1:1 至約 1:3。在一個實施例中，乙酸異丙酯及庚烷之體積比為約 2:3。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為甲基乙基酮及庚烷之混合物。在一個實施例中，甲基乙基酮及庚烷之體積比為約 1:1 至約 1:3。在一個實施例中，甲基乙基酮及庚烷之體積比為約 2:3。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙醇及庚烷之混合物。在一個實施例中，乙醇及庚烷之體積比為約 1:10 至約 1:5。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為丙酮及庚烷之混合物。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙醇及庚烷之混合物。在一個實施例中，丙酮及庚烷之體積比為約 1:10 至約 1:5。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為四氫呋喃及庚烷之混合物。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙醇及庚烷之混合物。在一個實施例中，四氫呋喃及庚烷之體積比為約 1:10 至約 1:5。

【0169】 在一個實施例中，非形式 1 固體形式為式(I)化合物之非晶固體形式。在一個實施例中，非形式 1 固體形式為式(I)化合物之形式 2 至形式 7 中之任一者。在一個實施例中，非形式 1 固體形式為形式 6。在一個實施例中，非形式 1 固體形式為形式 7。在一個實施例中，一段足以將至少約 50%總量之非形式 1 固體形式轉化至形式 1 的時間為約 1 hr、約 2 hr、約 5 hr、約 10 hr、約 12 hr、約 20 hr、約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時。

【0170】 式(I)化合物之形式 1 可藉由將包含式(I)化合物之組成物暴露於本文提供之實驗中所述的一種或多種溶劑來製備，包括但不限於蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、急速冷卻、溫度循環或溶劑滴加研磨。

【0171】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 1 藉由使式(I)化合物、或其立

體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽自一或多種溶劑中結晶或再結晶來製備。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為乙醇。在一個實施例中，溶劑為 1-丁醇、1-丙醇、2-甲基-1-丙醇、2-丁醇、乙醇、或第三戊醇。在一個實施例中，溶劑為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、乙酸丁酯、環戊基甲醚(CPME)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲基乙基酮、甲苯、或乙酸甲酯。

【0172】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 1 藉由使式(I)化合物自包含兩種溶劑之混合物的溶劑中結晶或再結晶來製備。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 1-丁醇及庚烷之混合物、1-丙醇及庚烷之混合物、2-MeTHF 及庚烷之混合物、2-丙醇及庚烷之混合物、乙醇及水之混合物、丙酮及水之混合物、乙酸丁酯及庚烷之混合物、二甲亞砷及水之混合物、乙酸乙酯及庚烷之混合物、乙酸異丙酯及庚烷之混合物、或甲基乙基酮及庚烷之混合物。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 1-丁醇及庚烷之混合物。在一個實施例中，1-丁醇與庚烷之體積比為約 1:10 至約 1:5。在一個實施例中，1-丁醇與庚烷之體積比為約 2:9。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 1-丙醇及庚烷之混合物。在一個實施例中，1-丙醇與庚烷之體積比為約 1:5 至約 1:2。在一個實施例中，1-丙醇與庚烷之體積比為約 1:4。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 2-MeTHF 及庚烷之混合物。在一個實施例中，2-MeTHF 與庚烷之體積比為約 1:3 至約 1:3。在一個實施例中，2-MeTHF 與庚烷之體積比為約 1:1。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 2-丙醇及庚烷之混合物。在一個實施例中，2-丙醇與庚烷之體積比為約 1:5 至約 1:2。在一個實施例中，2-丙醇與庚烷之體積比為約 1:3。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為 98.5%乙醇/1.5%水及水的混合物。在一個實施例中，98.5%乙醇/1.5%水與水之體積比為約 1:6 至約 1:2。在一個實施例中，98.5%乙醇/1.5%水與水之體積比為約 2:5。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為丙酮及水之混合物。在

一個實施例中，丙酮與水之體積比為約 1:3 至約 2:1。在一個實施例中，丙酮與水之體積比為約 1:1。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙酸丁酯及庚烷之混合物。在一個實施例中，乙酸丁酯及庚烷之體積比為約 1:4 至約 2:1。在一個實施例中，乙酸丁酯及庚烷之體積比為約 2:3。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為二甲亞砷及水之混合物。在一個實施例中，二甲亞砷及水之體積比為約 1:1 至約 1:3。在一個實施例中，二甲亞砷及水之體積比為約 1:2。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙醇及水之混合物。在一個實施例中，乙醇及水之體積比為約 1:1 至約 1:3。在一個實施例中，乙醇及水之體積比為約 2:3。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙酸乙酯及庚烷之混合物。在一個實施例中，乙酸乙酯及庚烷之體積比為約 1:1 至約 1:3。在一個實施例中，乙酸乙酯及庚烷之體積比為約 1:2。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙酸異丙酯及庚烷之混合物。在一個實施例中，乙酸異丙酯及庚烷之體積比為約 1:1 至約 1:3。在一個實施例中，乙酸異丙酯及庚烷之體積比為約 2:3。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為甲基乙基酮及庚烷之混合物。在一個實施例中，甲基乙基酮及庚烷之體積比為約 1:1 至約 1:3。在一個實施例中，甲基乙基酮及庚烷之體積比為約 2:3。

【0173】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 1 可藉由將包含式(I)化合物之組成物暴露於本文提供之實驗中所述的結晶或再結晶來製備，包括但不限於蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、急速冷卻。

【0174】 在一個實施例中，本文提供製備式(I)化合物之形式 1 的製程，其包括

- (i) 將式(I)化合物溶解於溶劑中；
- (ii) 添加反溶劑；及
- (iii) 回收該形式 1。

【0175】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 1 藉由添加反溶劑，使式(I)化

合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽自 2-MeTHF、乙酸異丙酯、丙酮、茴香醚、乙醇、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲基乙基酮、或其混合物中結晶或再結晶來製備。在一個實施例中，溶劑為乙酸乙酯。在一個實施例中，反溶劑為水。在一個實施例中，反溶劑為非極性有機溶劑。在一個實施例中，非極性有機溶劑為烴溶劑。在一個實施例中，反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑為乙酸乙酯並且反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:2 至約 1:6。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:3 至約 1:5。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:4。在一個實施例中，反溶劑在高於室溫之溫度下添加至溶劑。在一個實施例中，反溶劑在約 30°C 至約 60°C 之溫度下添加。在一個實施例中，溫度為約 50°C。

【0176】 在一個實施例中，本文提供製備式(I)化合物之形式 2 的製程，其包括：

- (i) 使包含式(I)化合物之至少一種非形式 2 固體形式的組成物暴露於一或多種溶劑達一段足以將至少約 50% 總量之非形式 2 固體形式轉化至形式 2 的時間；及
- (ii) 回收該形式 2。

【0177】 在一個實施例中，非形式 2 固體形式暴露於一種溶劑。在一個實施例中，非形式 2 固體形式暴露於兩種溶劑之混合物。在一個實施例中，非形式 2 固體形式暴露於一或多種溶劑。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為 MTBE、MEK、1-丁醇、2-甲基-1-丙醇、3-甲基-1-丁醇丙酮、環戊基甲醚、或第三戊醇。在一個實施例中，溶劑為 MEK。在一個實施例中，溶劑為 MTBE。在一個實施例中，溶劑為 1-丁醇。在一個實施例中，非形式 2 固體形式為式(I)化合物之非晶形式。在一個實施例中，一段足以將至少約 50% 總量之非形式 2 固體形式轉化至形式 2 的時間為約 1 hr、約 2 hr、約 5 hr、約 10 hr、約 12 hr、約 20 hr、約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、

約 121 小時、或大於 121 小時。

【0178】 在一個實施例中，式(D)化合物之形式 2 藉由將包含式(D)化合物之組成物暴露於本文提供之實驗中所述的一種或多種溶劑來製備，包括但不限於蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、急速冷卻、溫度循環或溶劑滴加研磨。

【0179】 在一個實施例中，式(D)化合物之形式 2 藉由自 1-丁醇中蒸發來獲得。在一個實施例中，式(D)化合物之形式 2 藉由在恆溫振盪器中，使非晶形化合物 1 於 MTBE 中之漿料經受溫度循環來製備。在一些實施例中，溫度在環境溫度與約 30-60°C 之高溫之間循環。在一些實施例中，溫度以約 2 與約 6 小時之間之間隔經受循環達約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時之時段。在一個實施例中，式(D)化合物之形式 2 藉由在恆溫振盪器中，以約 4 小時之間隔，使非晶形化合物 1 於 MTBE 中之漿料在環境溫度與約 40°C 之溫度之間經受溫度循環，達約 24 小時之時段來製備。

【0180】 在一個實施例中，本文提供製備式(D)化合物之形式 3 的製程，其包括：

- (i) 使包含式(D)化合物之至少一種非形式 3 固體形式的組成物暴露於一或多種溶劑達一段足以將至少約 50% 總量之非形式 3 固體形式轉化至形式 3 的時間；及
- (ii) 回收該形式 3。

【0181】 在一個實施例中，非形式 3 固體形式暴露於一種溶劑。在一個實施例中，非形式 3 固體形式暴露於兩種溶劑之混合物。在一個實施例中，非形式 3 固體形式暴露於一或多種溶劑。在一個實施例中，溶劑為水。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為甲醇或乙酸異丙酯。在一個實施例中，兩種溶劑之混合物為乙腈及庚烷之混合物。在一個實施例中，非形式 3 固體形式為式(D)化合物之非晶形式。在一個實施例中，一段足以將至少約 50% 總量之非形式 3 固體形式轉化至形式 3 的時間為約 1 hr、約 2 hr、約 5 hr、約 10 hr、約 12

hr、約 20 hr、約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時。

【0182】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 3 藉由將包含式(I)化合物之組成物暴露於本文提供之實驗中所述的一種或多種溶劑來製備，包括但不限於蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、急速冷卻、溫度循環或溶劑滴加研磨。

【0183】 在一個實施例中，本文提供製備式(I)化合物之形式 4 的製程，其包括：

- (i) 使包含式(I)化合物之至少一種非形式 4 固體形式的組成物暴露於一或多種溶劑達一段足以將至少約 50%總量之非形式 4 固體形式轉化至形式 4 的時間；及
- (ii) 回收該形式 4。

【0184】 在一個實施例中，非形式 4 固體形式暴露於一種溶劑。在一個實施例中，非形式 4 固體形式暴露於兩種溶劑之混合物。在一個實施例中，非形式 4 固體形式暴露於一或多種溶劑。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為乙腈。在一個實施例中，非形式 4 固體形式為式(I)化合物之非晶形式。在一個實施例中，一段足以將至少約 50%總量之非形式 4 固體形式轉化至形式 4 的時間為約 1 hr、約 2 hr、約 5 hr、約 10 hr、約 12 hr、約 20 hr、約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時。

【0185】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 4 藉由將包含式(I)化合物之組成物暴露於本文提供之實驗中所述的一種或多種溶劑來製備，包括但不限於蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、急速冷卻、溫度循環或溶劑滴加研磨。

【0186】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 4 藉由將庚烷反溶劑添加至包含非晶形化合物 1 及乙腈之組成物來獲得。在一個實施例中，式(I)化合物之形式 4 藉由在恆溫振盪器中，使非晶形化合物 1 於乙腈中之漿料經受溫度循環來製

備。在一些實施例中，溫度在環境溫度與約 30-60°C 之高溫之間循環。在一些實施例中，溫度以約 2 與約 6 小時之間之間隔經受循環達約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時之時段。在一個實施例中，式(I)化合物之形式 4 藉由在恆溫振盪器中，以約 4 小時之間隔，使非晶形化合物 1 於乙腈中之漿料在環境溫度與約 40°C 之溫度之間經受溫度循環，達約 72 小時之時段來製備。

【0187】 在一個實施例中，本文提供製備式(I)化合物之形式 5 的製程，其包括：

- (i) 使包含式(I)化合物之至少一種非形式 5 固體形式的組成物暴露於一或多種溶劑達一段足以將至少約 50% 總量之非形式 5 固體形式轉化至形式 5 的時間；及
- (ii) 回收該形式 5。

【0188】 在一個實施例中，非形式 5 固體形式暴露於一種溶劑。在一個實施例中，非形式 5 固體形式暴露於兩種溶劑之混合物。在一個實施例中，非形式 5 固體形式暴露於一或多種溶劑。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為乙腈。在一個實施例中，非形式 5 固體形式為式(I)化合物之非晶形式。在一個實施例中，一段足以將至少約 50% 總量之非形式 5 固體形式轉化至形式 5 的時間為約 1 hr、約 2 hr、約 5 hr、約 10 hr、約 12 hr、約 20 hr、約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時。

【0189】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 5 藉由將包含式(I)化合物之組成物暴露於本文提供之實驗中所述的一種或多種溶劑來製備，包括但不限於蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、急速冷卻、溫度循環或溶劑滴加研磨。

【0190】 在一些實施例中，式(I)化合物之形式 5 藉由將非晶形化合物 1 在乙腈中進行溶劑滴加研磨來獲得。在一個實施例中，本文提供製備式(I)化合物之形

式 6 的製程，其包括：

- (i) 使包含式(I)化合物之至少一種非形式 6 固體形式的組成物暴露於一或多種溶劑達一段足以將至少約 50%總量之非形式 6 固體形式轉化至形式 6 的時間；及
- (ii) 回收該形式 6。

【0191】 在一個實施例中，非形式 6 固體形式暴露於一種溶劑。在一個實施例中，非形式 6 固體形式暴露於兩種溶劑之混合物。在一個實施例中，非形式 6 固體形式暴露於一或多種溶劑。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為 1,4-二噁烷。在一個實施例中，非形式 6 固體形式為式(I)化合物之非晶形式。在一個實施例中，一段足以將至少約 50%總量之非形式 6 固體形式轉化至形式 6 的時間為約 1 hr、約 2 hr、約 5 hr、約 10 hr、約 12 hr、約 20 hr、約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時。

【0192】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 6 藉由將包含式(I)化合物之組成物暴露於本文提供之實驗中所述的一種或多種溶劑來製備，包括但不限於蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、急速冷卻、溫度循環或溶劑滴加研磨。

【0193】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 6 藉由在恆溫振盪器中，使非晶形化合物 1 於 1,4-二噁烷中之漿料經受溫度循環來製備。在一些實施例中，溫度在環境溫度與約 30-60°C 之高溫之間循環。在一些實施例中，溫度以約 2 與約 6 小時之間之間隔經受循環達約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時之時段。在一個實施例中，式(I)化合物之形式 6 藉由在恆溫振盪器中，以約 4 小時之間隔，使非晶形化合物 1 於 1,4-二噁烷中之漿料在環境溫度與約 40°C 之溫度之間經受溫度循環，達約 72 小時之時段來製備。

【0194】 在一個實施例中，本文提供製備式(I)化合物之形式 7 的製程，其包

括：

- (i) 使包含式(I)化合物之至少一種非形式 7 固體形式的組成物暴露於一或多種溶劑達一段足以將至少約 50%總量之非形式 7 固體形式轉化至形式 7 的時間；及
- (ii) 回收該形式 7。

【0195】 在一個實施例中，非形式 7 固體形式暴露於一種溶劑。在一個實施例中，非形式 7 固體形式暴露於兩種溶劑之混合物。在一個實施例中，非形式 7 固體形式暴露於一或多種溶劑。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為 2-丁醇及辛烷之混合物、甲基異丁基酮及辛烷之混合物、乙酸異丙酯及辛烷之混合物、或 1,2-二甲氧基乙烷及辛烷之混合物。在一個實施例中，非形式 7 固體形式為形式 1。在一個實施例中，一段足以將至少約 50%總量之非形式 7 固體形式轉化至形式 7 的時間為約 1 hr、約 2 hr、約 5 hr、約 10 hr、約 12 hr、約 20 hr、約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時。

【0196】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 7 藉由將包含式(I)化合物之組成物暴露於本文提供之實驗中所述的一種或多種溶劑來製備，包括但不限於蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、急速冷卻、溫度循環或溶劑滴加研磨。

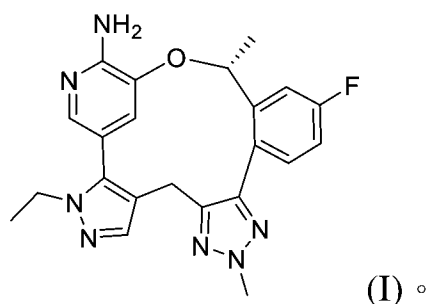
【0197】 在一個實施例中，式(I)化合物之形式 7 藉由在高溫下，使形式 1 在溶劑中製漿來製備。在一個實施例中，溶劑為 2-丁醇及辛烷之混合物、甲基異丁基酮及辛烷之混合物、乙酸異丙酯及辛烷之混合物、或 1,2-二甲氧基乙烷及辛烷之混合物。在一個實施例中，溫度大於約 60°C。在一個實施例中，溫度為約 60°C。在一個實施例中，溫度大於約 80°C或更高。在一個實施例中，溫度為約 80°C。

【0198】 本文亦提供製備式(I)化合物之形式 7 的製程；並且該製程包括視情況在真空下，將形式 1 之固體形式加熱至形式 6。在一些實施例中，式(I)化合物之形式 7 藉由在真空下，在反應容器中加熱形式 2 來製備。在一些實施例中，反

應容器為玻璃小瓶，其中形式 2 散佈在一個小瓶壁上以便具有較大表面積，從而促進均勻去溶劑化。在一些實施例中，真空壓力在約 2 毫巴與約 50 毫巴之間。在一些實施例中，真空壓力為約 10 毫巴。在一些實施例中，式(I)化合物之形式 7 藉由在真空下，在約 200°C與約 300°C之間之反應溫度下加熱形式 2 來製備。在一些實施例中，反應溫度為約 250°C。在一些實施例中，將反應容器保持在反應溫度下約 3 與約 10 分鐘之間的一段時間。在一些實施例中，時間為約 6 分鐘。在一些實施例中，反應溫度藉由以約 10°C/min 與約 30°C/min 之間的速率加熱反應容器來達到。在一些實施例中，速率為約 20°C/min。在一些實施例中，反應容器在真空下加熱所需時間之後，將反應容器及/或其中包含之固體主動地冷卻。在一些實施例中，主動冷卻涉及使用濕毛巾。

5.2.3. 式(I)化合物之鹽

【0199】 在某些實施例中，本文提供包含式(I)化合物之鹽的固體形式：



【0200】 化合物 1 與化合物之鹽 1 之相對離子的莫耳比可為約 1:1、約 1:2、約 1:3、或約 1:4。在一個實施例中，化合物 1 與相對離子之莫耳比為約 1:1。在一個實施例中，化合物 1 與相對離子之莫耳比為約 1:2。在一個實施例中，化合物 1 與相對離子之莫耳比為約 1:3。在一個實施例中，化合物 1 與相對離子之莫耳比為約 1:4。

【0201】 在一個實施例中，相對離子為氯離子、磷酸根、苯磺酸根、甲磺酸根、檸檬酸根或順丁烯二酸根。在一個實施例中，化合物 1 之鹽為化合物 1 之苯磺酸鹽。在一個實施例中，化合物 1 之鹽為化合物 1 之磷酸鹽。

【0202】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之鹽的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之鹽的未溶劑化固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之鹽的無水固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之鹽的溶劑化固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之鹽的水合物固體形式。

【0203】 預期鹽化合物 1 可以各種固體形式存在。此等固體形式包括結晶固體或結晶及非晶形固體之混合物。在一個實施例中，固體形式為實質上結晶的。在一個實施例中，固體形式為結晶的。

【0204】 在一些實施例中，固體形式中的化合物 1 之鹽與溶劑(例如水)之莫耳比在約 10:1 至約 1:10 範圍內。在一些實施例中，固體形式中的化合物 1 之鹽與溶劑(例如水)之莫耳比在約 5:1 至約 1:5 範圍內。在一些實施例中，固體形式中的化合物 1 之鹽與溶劑(例如水)之莫耳比在約 3:1 至約 1:3 範圍內。在一些實施例中，固體形式中的化合物 1 之鹽與溶劑(例如水)之莫耳比在約 2:1 至約 1:2 範圍內。在一個實施例中，莫耳比為約 1:1(亦即，單溶劑化物或單水合物)。

5.2.3.1 化合物 1 之甲磺酸鹽之形式 A

【0205】 在一個實施例中，本文提供化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A。化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之代表性 XRPD 圖案提供於圖 24 中。

【0206】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時位於大約以下位置(例如， $2\theta \pm 0.2$ 度)處之 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 個或所有 XRPD 峰：4.6、10.7、11.5、14.6、15.0、17.9、19.4、20.4、21.0、21.3、21.4、23.0、23.4、及 25.7 2θ 。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 3 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 5 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 7 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 9 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 11 個

峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於所有峰。

【0207】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽的固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 4.6、10.7、11.5、14.6、15.0、17.9、19.4、21.0、21.4、23.0、及 25.7 2θ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 4.6、10.7、11.5、14.6、15.0、17.9、19.4、21.0、21.4、23.0、及 25.7 2θ 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 4.6、10.7、11.5、14.6、15.0、17.9、19.4、21.0、21.4、23.0、及 25.7 2θ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【0208】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽的固體形式，其特徵在於包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 15.0、17.9 及 23.0° 2θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.7 及 14.6° 2θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 4.6 及 25.7° 2θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，XRPD 圖案包括大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 4.6、10.7、11.5、14.6、15.0、17.9、21.4、23.0、及 25.7° 2θ 處之峰。

【0209】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式，其特徵在於匹配圖 24 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【0210】 在一個實施例中，本文所述 XRPD 圖案使用 Cu K α 輻射來獲得。在一個實施例中，XRPD 圖案藉由 XRPD，使用包含具有 1.5406 Å 之波長的 K α_1 輻射及具有 1.5444 Å 之波長的 K α_2 輻射的 Cu K α 輻射來量測，其中 K α_1 :K α_2 比率為 0.5。

【0211】 化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之 TGA/DSC 熱譜之代表性重疊提供於圖 25 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式，

其在自約 25°C 加熱至約 125°C 後，表現出約 2.8 % 之重量損失且/或在自約 125°C 加熱至約 275°C 後，表現出約 1.2 % 之重量損失。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式，其在自約 25°C (例如 $\pm 2^\circ$) 加熱後，表現出分解且/或在自約 125°C (g 例如 $\pm 2^\circ$) 加熱後，表現出分解。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 25 描述之 TGA 熱譜的 TGA 熱譜。在一個實施例中，TGA 熱譜如使用約 10°C/分鐘之加熱速率來量測。

【0212】 化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之代表性 DSC 熱譜提供於圖 26 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式，其展現如藉由 DSC 表徵的具有約 128°C (例如 $\pm 2^\circ$) 之起始溫度的熱事件(吸熱)。在一個實施例中，熱事件亦具有約 136°C (例如 $\pm 2^\circ$) 之峰值溫度。在一個實施例中，不受特定理論限制，熱事件對應於熔融。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 26 描述之 DSC 熱譜的 DSC 熱譜。在一個實施例中，DSC 熱譜如藉由 DSC 使用約 10°C/分鐘之掃描速率來量測。

【0213】 化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之代表性 DVS 等溫線提供於圖 27 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式，其在經歷自約 0 至約 90% 相對濕度的相對濕度之增加時，表現出約 2% (例如 $\pm 0.05\%$) 之重量增加。在一個實施例中，固體形式之特徵在於匹配圖 27 描述之 DVS 等溫線的 DVS 等溫線。在一個實施例中，DVS 等溫線如在約 25°C 下量測。

【0214】 在一些實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽的固體形式。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之單苯磺酸鹽。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之苯磺酸鹽之水合物。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之苯磺酸鹽之一水合物。

【0215】 在一個實施例中，固體形式為包含化合物 1 之苯磺酸鹽的晶形固體形式。在一些實施例中，固體形式實質上不含非晶形化合物 1 及/或化合物 1 之

鹽的非晶形式。在一些實施例中，包含化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式實質上不含化合物 1 之其他固體形式(亦即，結晶形式)。在一些實施例中，固體形式以實質上純的形式提供。在一些實施例中，固體形式為實質上化學上純的。在一些實施例中，固體形式為實質上化學上純的。

【0216】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 及化合物 1 之非晶形游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 及化合物 1 之非晶形苯磺酸鹽的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 及化合物 1 之苯磺酸鹽之一或多種其他結晶形式的固體形式。

【0217】 以上實施例之所有組合皆由本申請案涵蓋。

5.2.3.2 化合物 1 之磷酸鹽之形式 A

【0218】 在一個實施例中，本文提供化合物 1 之磷酸鹽之形式 A。化合物 1 之磷酸鹽之形式 A 之代表性 XRPD 圖案提供於圖 28 中。

【0219】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之游離鹼之磷酸鹽的固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時位於大約以下位置(例如， $2\theta \pm 0.2$ 度)處之 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 個或所有 XRPD 峰：10.8、14.2、15.0、15.9、17.7、18.5、19.4、20.1、20.7、21.6、22.3、24.1、24.8、及 25.8 2 θ 。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 3 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 5 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 7 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 9 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於 11 個峰。在一個實施例中，固體形式之特徵在於所有峰。

【0220】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之磷酸鹽的固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.8、14.2、15.0、15.9、17.7、18.5、19.4、22.3、24.1、24.8、及 25.8 組成之群的至少三個峰

的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.8、14.2、15.0、15.9、17.7、18.5、19.4、22.3、24.1、24.8、及 25.8 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於包含選自由大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.8、14.2、15.0、15.9、17.7、18.5、19.4、22.3、24.1、24.8、及 25.8 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【0221】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之磷酸鹽的固體形式，其特徵在於包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.8、18.5、及 24.8° 2θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 22.3 及 24.1° 2θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，固體形式之特徵在於進一步包含大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 14.2 及 17.7° 2θ 處之峰的 XRPD 圖案。在一個實施例中，XRPD 圖案包括大約(例如， $\pm 0.2^\circ$) 10.8、14.2、15.9、17.7、18.5、22.3、24.1、及 24.8° 2θ 處之峰。

【0222】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之磷酸鹽之固體形式，其特徵在於匹配圖 28 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【0223】 在一個實施例中，本文所述 XRPD 圖案使用 Cu $K\alpha$ 輻射來獲得。在一個實施例中，XRPD 圖案藉由 XRPD，使用包含具有 1.5406 Å 之波長的 $K\alpha_1$ 輻射及具有 1.5444 Å 之波長的 $K\alpha_2$ 輻射的 Cu $K\alpha$ 輻射來量測，其中 $K\alpha_1:K\alpha_2$ 比率為 0.5。

【0224】 化合物 1 之磷酸鹽之形式 A 之 TGA/DSC 熱譜之代表性重疊提供於圖 29 中。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之磷酸鹽之固體形式，其在自約 25°C 加熱至約 175°C 後，表現出約 5.8 % 之重量損失。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之磷酸鹽之固體形式，其在自約 25°C (例如 $\pm 2^\circ$) 加熱後，表現出分解。在一個實施例中，包含化合物 1 之磷酸鹽的固體形式之特徵在於匹配圖 29 描述之 TGA 熱譜的 TGA 熱譜。在一個實施例中，TGA 熱譜如使用約 $10^\circ\text{C}/$

分鐘之加熱速率來量測。

【0225】 在一些實施例中，本文提供包含化合物 1 之磷酸鹽之固體形式。在一個實施例中，固體形式包含單一磷酸根相對離子。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之磷酸鹽之水合物。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之磷酸鹽之溶劑化物。

【0226】 在一個實施例中，固體形式為包含化合物 1 之磷酸鹽的晶形固體形式。在一些實施例中，固體形式實質上不含非晶形化合物 1 及/或化合物 1 之鹽的非晶形式。在一些實施例中，包含化合物 1 之磷酸鹽之固體形式實質上不含化合物 1 之其他固體形式(例如，結晶形式)。在一些實施例中，固體形式以實質上純的形式提供。在一些實施例中，固體形式為實質上化學上純的。在一些實施例中，固體形式為實質上物理上純的。

【0227】 在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之磷酸鹽之形式 A 及化合物 1 之非晶形游離鹼的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之磷酸鹽之形式 A 及化合物 1 之非晶形磷酸鹽的固體形式。在一個實施例中，本文提供包含化合物 1 之磷酸鹽之形式 A 及化合物之 1 磷酸鹽之一或多種其他結晶形式的固體形式。

【0228】 以上實施例之所有組合皆由本申請案涵蓋。

5.2.4. 製備化合物 1 之鹽之固體形式的製程

【0229】 本文提供製備化合物 1 之固體形式的製程，其中固體形式為化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式；並且該製程包括：

- (i) 使包含化合物 1 之組成物暴露於一或多種溶劑中之苯磺酸達一段足以將至少約 50%總量之化合物 1 轉化至化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式的時間；及
- (ii) 回收該固體形式。

【0230】 在一個實施例中，化合物 1 之游離鹼之形式 1 暴露於一或多種溶劑

中之苯磺酸。在一個實施例中，非晶形化合物 1 暴露於一或多種溶劑中之苯磺酸。在一個實施例中，主要地非晶形化合物 1 暴露於一或多種溶劑中之苯磺酸。在一個實施例中，化合物 1 暴露於苯磺酸水溶液。在一個實施例中，苯磺酸溶液具有約 0.1M 與 5M 苯磺酸之間的濃度。在一個實施例中，苯磺酸溶液具有 1M 苯磺酸之濃度。在一個實施例中，化合物 1 暴露於約 0.8 至約 1.3 莫耳當量之苯磺酸。在一個實施例中，化合物 1 暴露於約 1.1 莫耳當量之苯磺酸。在一個實施例中，將苯磺酸添加至一或多種溶劑中之化合物 1。在一個實施例中，將化合物 1 溶解於溶劑中。在一個實施例中，化合物 1 以約 10 與約 200 mg/ml 之間之化合物 1 之濃度溶解於溶劑中。在一個實施例中，化合物 1 以約 100 mg/ml 之化合物 1 之濃度溶解於溶劑中。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為乙醇。在一個實施例中，溶劑為 1-丁醇、1-丙醇、2-甲基-1-丙醇、2-丁醇、乙醇、或第三戊醇。在一個實施例中，溶劑為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃 (2-MeTHF)、乙酸丁酯、環戊基甲醚(CPME)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲基乙基酮、甲苯、甲基異丁基酮或乙酸甲酯。在一個實施例中，溶劑為 2-MeTHF。在一個實施例中，在暴露於一或多種溶劑中之苯磺酸之後，將包含化合物 1 之組成物攪動。在一個實施例中，一段足以將至少約 50%總量之化合物 1 轉化至化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式的時間為少於 1 hr、約 1 hr、約 2 hr、約 5 hr、約 10 hr、約 12 hr、約 20 hr、約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時。

【0231】 在一個實施例中，製備化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式的製程進一步包括在使包含化合物 1 之組成物暴露於苯磺酸之後，自溶劑中結晶或再結晶的步驟。在一個實施例中，結晶或再結晶步驟包括但不限於蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、急速冷卻、溫度循環或溶劑滴加研磨。在一個實施例中，製備化合物 1 之苯磺酸鹽之固體形式的製程進一步包括在使包含化合物 1 之組成物暴露於

苯磺酸之後，蒸發溶劑的步驟。在一個實施例中，該製程包括蒸發 2-MeTHF 溶劑之步驟。

【0232】 本文提供製備化合物 1 之固體形式的製程，其中固體形式為化合物 1 之磷酸鹽之固體形式；並且該製程包括：

(i) 使包含化合物 1 之組成物暴露於一或多種溶劑中之磷酸達一段足以將至少約 50%總量之化合物 1 轉化至化合物 1 之磷酸之固體形式的時間；及

(ii) 回收該固體形式。

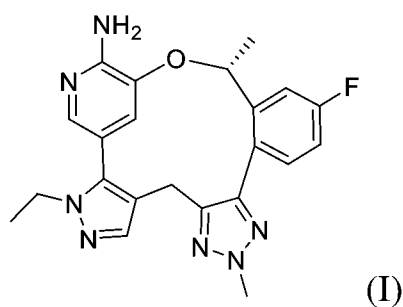
【0233】 在一個實施例中，化合物 1 之游離鹼之形式 1 暴露於一或多種溶劑中之磷酸。在一個實施例中，非晶形化合物 1 暴露於一或多種溶劑中之磷酸。在一個實施例中，主要地非晶形化合物 1 暴露於一或多種溶劑中之磷酸。在一個實施例中，化合物 1 暴露於磷酸水溶液。在一個實施例中，磷酸溶液具有約 0.1M 與 15M 磷酸之間之濃度。在一個實施例中，磷酸溶液具有 1M 磷酸之濃度。在一個實施例中，化合物 1 暴露於約 0.8 至約 1.3 莫耳當量之磷酸。在一個實施例中，化合物 1 暴露於約 1.1 莫耳當量之磷酸。在一個實施例中，將磷酸添加至一或多種溶劑中之化合物 1。在一個實施例中，將化合物 1 溶解於溶劑中。在一個實施例中，化合物 1 以約 10 與約 200 mg/ml 之間之化合物 1 之濃度溶解於溶劑中。在一個實施例中，化合物 1 以約 100 mg/ml 之化合物 1 之濃度溶解於溶劑中。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為乙醇。在一個實施例中，溶劑為 1-丁醇、1-丙醇、2-甲基-1-丙醇、2-丁醇、乙醇、或第三戊醇。在一個實施例中，溶劑為四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、乙酸丁酯、環戊基甲醚(CPME)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲基乙基酮、甲苯、甲基異丁基酮或乙酸甲酯。在一個實施例中，溶劑為 2-MeTHF。在一個實施例中，在暴露於一或多種溶劑中之磷酸之後，將包含化合物 1 之組成物攪動。在一個實施例中，一段足以將至少約 50%總量之化合物 1 轉化至化合物 1 之磷酸鹽之固體形式的

時間為少於 1 hr、約 1 hr、約 2 hr、約 5 hr、約 10 hr、約 12 hr、約 20 hr、約 24 hr、約 30 hr、約 40 hr、約 48 hr、約 72 hr、約 97 小時、約 121 小時、或大於 121 小時。

【0234】 在一個實施例中，製備化合物 1 之磷酸鹽之固體形式的製程進一步包括在使包含化合物 1 之組成物暴露於磷酸之後，自溶劑中結晶或再結晶的步驟。在一個實施例中，結晶或再結晶步驟包括但不限於蒸發、反溶劑添加、緩慢冷卻、急速冷卻、溫度循環或溶劑滴加研磨。在一個實施例中，製備化合物 1 之磷酸鹽之固體形式的製程進一步包括在使包含化合物 1 之組成物暴露於磷酸之後，蒸發溶劑的步驟。在一個實施例中，該製程包括蒸發 2-MeTHF 溶劑之步驟。

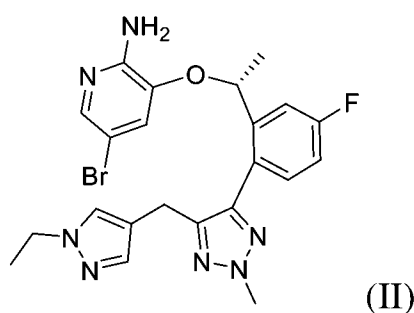
5.3 製備化合物 1 之製程

【0235】 在某些實施例中，本文提供製備式(I)化合物之製程：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽，該等製程包括：

(步驟 1.0)使式(II)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽環化，以便提供式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接

受之鹽。

【0236】 在一些實施例中，步驟 1.0 在鹼存在下發生。在一些實施例中，鹼為有機鹼。在一些實施例中，有機鹼為羧酸鹽鹼。在一些實施例中，羧酸鹽鹼為乙酸鋰、乙酸鈉、乙酸鉀、特戊酸鋰、特戊酸鈉、特戊酸鉀、乙酸銻、或特戊酸銻。在一個實施例中，鹼為乙酸鉀。在一個實施例中，鹼為特戊酸鉀。

【0237】 在一些實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與鹼之莫耳比為約 1:2 至約 1:6。在一些實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與鹼之莫耳比為約 1:5。在一些實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與鹼之莫耳比為約 1:3。

【0238】 在一些實施例中，步驟 1.0 在催化劑前體存在下發生。在一些實施例中，催化劑前體包括鈀源。在一些實施例中，鈀源為 Pd-G3、Pd₂(dba)₃、PdCl₂(MeCN)₂、Pd(OAc)₂、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂、PdCl₂(PCy₃)₂、PdCl₂(dtbpf)、PdCl₂(dppf)、PdCl₂(Amphos)、{Pd(μ-Br)[P(*t*Bu)₃]}₂、PdCl₂[P(Cy)₃]₂、Pd[P(*t*Bu)₃]₂、PdCl₂(dtbpf)、Pd[P(Cy)₃]₂、或 PdCl₂[P(*t*Bu)(Cy)₂]₂。在一個實施例中，鈀源為 Pd(OAc)₂。在一個實施例中，催化劑前體包括 Pd(OAc)₂。在一些實施例中，催化劑前體包括配位體。在一些實施例中，配位體為膦配位體或雙膦配位體。在一些實施例中，配位體為通常用於此項技術中之膦或雙膦配位體。在一個實施例中，配位體為 cataCXium 配位體。在一個實施例中，cataCXium 配位體為 cataCXium A、cataCXium ABn、cataCXium AHI、cataCXium PIntB、cataCXium PICy、cataCXium PtB、cataCXium POMEb、或 cataCXium C。在一個實施例中，cataCXium 配位體為 cataCXium A。在一個實施例中，催化劑前體包括 cataCXium A。在一個實施例中，cataCXium A 之使用導致步驟 1.0 中之轉化率改良。在一些實施例中，催化劑前體包括鈀源及配位體。在一些實施例中，催化劑前體及配位體為預成形的鈀配位體複合物諸如 cataCXium A Pd G2、cataCXium A Pd G3、或雙(丁基二-1-金剛烷基膦)鈀二乙酸鹽。在一個實施例中，催化劑前體包括 Pd(OAc)₂ 及

cataCXium A。在一個實施例中，在使用包含 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 及 cataCXium A 之催化劑前體時，步驟 1.0 在約 22-24 小時內進行至大於 90%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 98%、或大於 99% 轉化率，如藉由 HPLC 來確定。

【0239】 在一些實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與鈀源之莫耳比為約 1:0.01 (亦即 1 mol%) 至約 1:0.15 (亦即 15 mol%)。在一些實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與鈀源之莫耳比為約 1:0.02、約 1:0.03、約 1:0.04、約 1:0.05、約 1:0.06、約 1:0.07、約 1:0.08、約 1:0.09、約 1:0.10、約 1:0.11、或約 1:0.12。在一個實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與鈀源之莫耳比為約 1:0.02 (亦即 2 mol%)。在一個實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與鈀源之莫耳比為約 1:0.03 (亦即 3 mol%)。在一個實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與鈀源之莫耳比約 1:0.04 (亦即 4 mol%)。在一個實施例中，在步驟 1.0 中使用少於約 10 mol%、少於約 5 mol%、或約 4 mol% 之鈀負載量。

【0240】 在一些實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與配位體之莫耳比為約 1:0.01 (亦即 1 mol%) 至約 1:0.15 (亦即 15 mol%)。在一些實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與配位體之莫耳比為約 1:0.03、約 1:0.04、約 1:0.05、約 1:0.06、約 1:0.07、約 1:0.08、約 1:0.09、約 1:0.10、約 1:0.11、或約 1:0.12。在一個實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與配位體之莫耳比為約 1:0.04 (亦即 4 mol%)。在一個實施例中，步驟 1.0 中之式(II)化合物與配位體之莫耳比為約 1:0.08 (亦即 8 mol%)。在一個實施例中，在步驟 1.0 中使用少於約 10 mol% 之配位體負載量。

【0241】 在一個實施例中，配位體與鈀源之莫耳比為約 5:1 至約 1:5。在一個實施例中，配位體與鈀源之莫耳比為約 2:1 至約 1:2。在一個實施例中，配位體與鈀源之莫耳比為約 2:1 至約 1:1。在一個實施例中，配位體為單齒配位體並且配位體與鈀源之莫耳比為約 2:1。在一個實施例中，配位體為單齒配位體並且配位體與鈀源之莫耳比為約 1:1。在一個實施例中，配位體為二齒配位體並且配位

體與鈀源之莫耳比為約 1:1。在一個實施例中，配位體為二齒配位體並且配位體與鈀源之莫耳比為約 1:2。

【0242】 步驟 1.0 可在適合於反應之溶劑中發生。在一些實施例中，溶劑為有機溶劑或有機溶劑之混合物。在一個實施例中，溶劑為高沸點溶劑，包括但不限於 C₄₋₁₂ 脂族醇(分支或無分支)、甲苯、茴香醚、2-MeTHF、DMF、NMP、DMA 或 tAmOH。在一個實施例中，溶劑為乙醇。在一個實施例中，溶劑為第三戊醇 (tAmOH)。在一個實施例中，溶劑為正 BuOH、s-BuOH、或 t-BuOH。

【0243】 在一些實施例中，步驟 1.0 中之溶劑之體積為約 10 vol 至約 30 vol。在一個實施例中，步驟 1.0 中之溶劑之體積為約 20 vol。在一些實施例中，步驟 1.0 中之溶劑之體積為約 5 vol 至約 10 vol。在一個實施例中，步驟 1.0 中之溶劑之體積為約 8 vol。

【0244】 如本文使用，vol 係指與限制性試劑之重量(分別為 kg 或 g)相關的溶劑之體積(L 或 mL)。在一些實施例中，步驟 1.0 在惰性氣氛中(亦即在消除或實質上減少大氣氧之存在的條件下)發生。在一個實施例中，在步驟 1.0 中，溶劑用惰性氣體(例如，二氮或氬)吹掃。

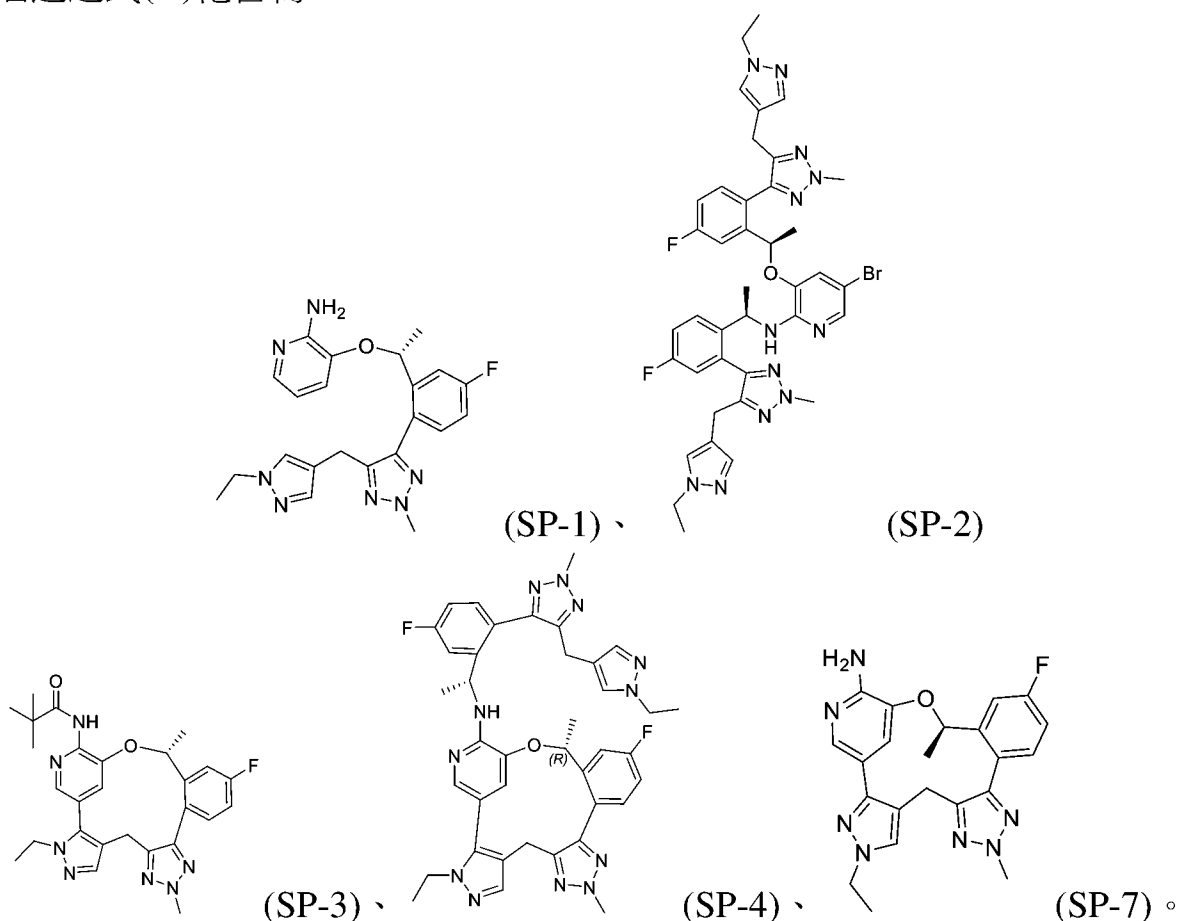
【0245】 在一些實施例中，步驟 1.0 在約 90°C 至約 120°C 之反應溫度下發生。在一個實施例中，反應溫度為溶劑之沸點溫度。在一個實施例中，反應溫度為約 100°C 至約 110°C。在一個實施例中，反應溫度為約 102°C。在一個實施例中，反應溫度為約 105°C。

【0246】 在一些實施例中，步驟 1.0 在約 16 小時至約 30 小時之反應時間下發生。在一個實施例中，反應時間為約 22 小時至約 24 小時。

【0247】 在一個實施例中，步驟 1.0 在特戊酸鉀鹼及包含 Pd(OAc)₂ 及 cataCXium A 之催化劑前體存在下發生。在一個實施例中，式(I)化合物與特戊酸鉀、Pd(OAc)₂ 及 cataCXium A 之莫耳比分別為 1:3、1:0.04、及 1:0.08。在一個實

施例中，步驟 1.0 在第三戊醇之溶劑及 20 vol 之溶劑體積中，在約 102°C 之反應溫度下發生。在一個實施例中，式(I)化合物與特戊酸鉀、Pd(OAc)₂ 及 cataCXium A 之莫耳比分別為 1:3、1:0.02、及 1:0.04。在一個實施例中，步驟 1.0 在第三戊醇之溶劑及 8 vol 之溶劑體積中，在約 105°C 之反應溫度下發生。在一個實施例中，在步驟 1.0 中，溶劑用二氫氣體吹掃。

【0248】 在一些實施例中，在約 22-24 小時內，步驟 1.0 進行至大於 90%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 98%、或大於 99% 轉化率，如藉由 HPLC 及/或 NMR 來確定。在一些實施例中，步驟 1.0 提供少於約 10%、少於約 5%、少於約 4%、少於約 3%、少於約 2%、或少於約 1% 的不同於式(I)化合物的雜質。步驟 1.0 提供之雜質可包括但不限於起始材料、式(SP-1)之脫溴物質、式(SP-2)之二聚體、式(SP-3)之第三丁基羰基化物質、式(SP-7)之位置異構體、及/或本文以下描述之式(V)化合物。



【0249】 在一個實施例中，步驟 1.0 提供之雜質之總量少於少於約 10 wt%、少於約 5 wt%、少於約 4 wt%、少於約 3 wt%、少於約 2 wt%、少於約 1 wt%、少於約 0.5 wt%、少於約 0.1 wt%、或少於約 0.05 wt%。

【0250】 在一些實施例中，步驟 1.0 進一步包括純化式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 產生之式(I)化合物藉由鈹補救、經由反溶劑自溶劑中沉澱、及/或(再)結晶來純化。

【0251】 在一個實施例中，鈹補救包括用在此項技術中已知之任何鈹清除劑來處理。在一個實施例中，鈹清除劑為巰丙基矽石清除劑。在一個實施例中，鈹補救在高於室溫之溫度下發生，*例如*，約 40°C 至約 80°C，*例如*，約 60°C。在一個實施例中，鈹補救包括用鈹清除劑處理大於 1 小時、大於 4 小時、大於 10 小時、大於 14 小時、大於 16 小時、或約 18 小時之時段。在一個實施例中，鈹補救包括使用鈹清除劑之一次以上處理，*例如*，用鈹清除劑之兩次處理。

【0252】 在另一實施例中，鈹補救包括藉由官能化矽石處理來純化式(I)化合物。在一個實施例中，硫醇官能化矽膠用於自反應混合物中清除鈹。在一些實施例中，此在室溫下進行。在其他實施例中，其在較高溫度(60-100°C)下執行。在一些實施例中，清除劑負載量相對於產物質量為高達 60 wt%。在其他實施例中，其相對於產物質量為 0-30 wt%。在一些實施例中，鈹補救包括藉由矽膠層析來純化式(I)化合物。在另一實施例中，鈹補救包括使用 L-半胱胺酸水溶液來洗滌式(I)化合物之有機溶液。在一些實施例中，L-半胱胺酸水溶液為 L-半胱胺酸之 5 w% 水溶液。在一些實施例中，洗滌在較高溫度(亦即高於室溫之溫度)下進行，*例如*在約 35 至約 50°C，或約 40 至約 45°C 之溫度下。在一個實施例中，鈹補救包括藉由矽膠層析來純化式(I)化合物及使用 L-半胱胺酸水溶液來洗滌式(I)化合物之有機溶液。

【0253】 在一個實施例中，式(I)化合物自高沸點有機溶劑中沉澱。在一個實

施例中，式(I)化合物自茴香醚中沉澱。在一個實施例中，藉由添加非極性有機反溶劑，使式(I)化合物自溶劑中沉澱。在一個實施例中，非極性有機反溶劑為烴溶劑。在一個實施例中，反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:2 至約 1:6。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:4 至約 1:6。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:5。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:5.5。

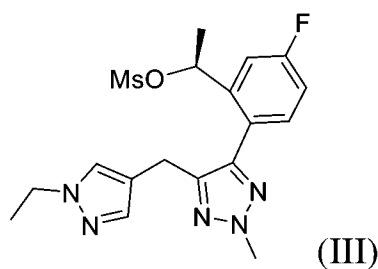
【0254】 在一個實施例中，式(I)化合物自有機溶劑或有機溶劑之混合物中結晶或再結晶。在一個實施例中，式(I)化合物之結晶或再結晶提供化合物 1 之形式 1。在一個實施例中，視情況藉由添加反溶劑，式(I)化合物自 2-MeTHF、乙酸異丙酯、丙酮、茴香醚、乙醇、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲基乙基酮、或其混合物中結晶或再結晶。在一個實施例中，反溶劑為水。在一個實施例中，反溶劑為非極性有機溶劑。在一個實施例中，非極性有機溶劑為烴溶劑。在一個實施例中，反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑為乙酸乙酯並且反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:2 至約 1:6。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:3 至約 1:5。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:4。在一個實施例中，反溶劑在高於室溫之溫度下添加至溶劑。在一個實施例中，反溶劑在約 30°C 至約 60°C 之溫度下添加。在一個實施例中，溫度為約 50°C。

【0255】 在某些實施例中，步驟 1.0 提供實質上純形式之式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供實質上化學上純形式之式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供具有至少約 97% w/w 之化學及/或物理純度的式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供具有至少約 98% w/w 之化學及/或物理純度的式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供具有至少約 99% w/w 之化學及/或物理純度的式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供具有約 99.71% w/w 之化學及/或

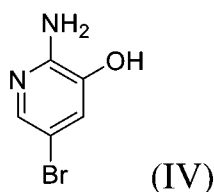
物理純度的式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供具有約 99.9% w/w 之化學及/或物理純度的式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供具有至少約 98%(例如 99%或 99.5%)之鏡像異構物純度的式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供具有至少約 99.5%之鏡像異構物純度的式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供具有約 99.9%之鏡像異構物純度的式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供具有約 100%之鏡像異構物純度的式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供實質上不含雜質的式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供包含具有少於約 200 ppm、少於約 100 ppm、少於約 50 ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、少於約 20 ppm、或少於約 10 ppm 之殘餘鈹含量之化合物 1 的組成物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供實質上鏡像異構純形式之式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供實質上物理上純形式之式(I)化合物。在某些實施例中，步驟 1.0 提供具有所需形態(例如特定結晶形式，諸如化合物 1 之形式 1) 或有利流變特性之固體形式的式(I)化合物。

【0256】 在某些實施例中，本文亦提供製備式(II)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的製程，包括：

(步驟 2.0)使式(III)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與式(IV)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽反應。

【0257】 在一些實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與式(IV)化合物之莫耳比為約 1:1 至約 1:1.5。在一個實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與式(IV)化合物之莫耳比為約 1.2。在一個實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與式(IV)化合物之莫耳比為約 1.1。在一個實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與式(IV)化合物之莫耳比為約 1.14。

【0258】 在一些實施例中，步驟 2.0 在鹼存在下發生。在一些實施例中，步驟 2.0 在鹼金屬鹼存在下發生。在一些實施例中，鹼為鹼金屬氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、或磷酸二氫鹽。在一些實施例中，鹼為 LiOH、Li₂CO₃、NaOH、KOH、tBuOK、Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaHCO₃、KHCO₃、Na₃PO₄、K₃PO₄、Na₂HPO₄、K₂HPO₄、NaH₂PO₄、或 KH₂PO₄。在一個實施例中，鹼為碳酸鈉(Na₂CO₃)。在一些實施例中，鹼為碳酸銫(Cs₂CO₃)。在一個實施例中，鹼為磷酸鉀(K₃PO₄)。在一些實施例中，步驟 2.0 含氮鹼存在下發生。在一些實施例中，步驟 2.0 在 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、三氮雜雙環癸烯(TBD)、或雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀(KHMDS)存在下發生。

【0259】 在一些實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與鹼之莫耳比為約 1:1 至約 1:5。在一些實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與鹼之莫耳比為約 1:1 至約 1:3。在一些實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與鹼之莫耳比為約 1:1。在一些實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與鹼之莫耳比為約 1:2。在一些實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與鹼之莫耳比為約 1:2.2。在一些實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與鹼之莫耳比為約 1:4.1。

【0260】 步驟 2.0 可在適合於反應之溶劑中發生。在一些實施例中，溶劑為有機溶劑或有機溶劑之混合物。在一個實施例中，溶劑為極性有機溶劑。在一個實施例中，溶劑為 DMF、DCM、IPAc、乙酸乙酯、第三戊醇、1,4-二噁烷、DMA、

NMP、ACN、或 DMSO。在一個實施例中，步驟 2.0 在 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)之溶劑中發生。在一個實施例中，步驟 2.0 在二甲基乙醯胺(DMA)之溶劑中發生。在一個實施例中，步驟 2.0 在二甲基甲醯胺(DMF)之溶劑中發生。

【0261】 在一些實施例中，步驟 2.0 中之溶劑之體積為約 4 vol 至約 20 vol。在一個實施例中，步驟 2.0 中之溶劑之體積為約 16 vol。在一些實施例中，步驟 2.0 中之溶劑之體積為約 4 vol 至約 15 vol。在一個實施例中，步驟 2.0 中之溶劑之體積為 15 vol。在一個實施例中，步驟 2.0 中之溶劑之體積為約 13 vol。在一個實施例中，步驟 2.0 中之溶劑之體積為約 8 vol。在一個實施例中，步驟 2.0 中之溶劑之體積為約 6 vol。在一個實施例中，步驟 2.0 中之溶劑之體積為約 5.6 vol。

【0262】 在一些實施例中，步驟 2.0 在惰性氣氛中(亦即在消除或實質上減少大氣氧之存在的條件下)發生。在一個實施例中，在步驟 2.0 中，溶劑用惰性氣體(例如，二氮或氬)吹掃。

【0263】 在一些實施例中，步驟 2.0 在約 20°C 至約 60°C 之反應溫度下發生。在一些實施例中，步驟 2.0 在約 35°C 至約 45°C 之反應溫度下發生。在一些實施例中，步驟 2.0 在約 20°C 至約 30°C 之反應溫度下發生。在一個實施例中，反應溫度為約 20°C。在一個實施例中，反應溫度為約 25°C。在一個實施例中，步驟 2.0 在室溫下進行。在一個實施例中，步驟 2.0 在最大限度地減少式(III)化合物之分解的溫度下進行。

【0264】 在一些實施例中，步驟 2.0 在約 10 小時至約 30 小時之反應時間下發生。在一個實施例中，反應時間為約 22 小時。

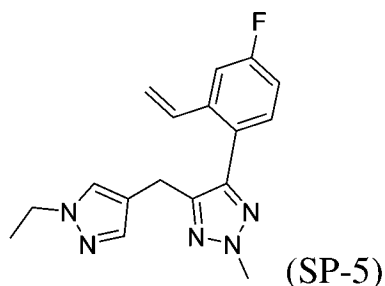
【0265】 在一個實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與式(IV)化合物之莫耳比為約 1:1。在一個實施例中，步驟 2.0 在碳酸銫(Cs_2CO_3)存在下發生並且步驟 2.0 中之式(III)化合物與 Cs_2CO_3 之莫耳比為約 1:2.2。在一個實施例中，步驟 2.0

在 DMA 之溶劑中發生。在一個實施例中，步驟 2.0 在 NMP 之溶劑中發生。在一個實施例中，步驟 2.0 在 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)之溶劑及 6 vol.之溶劑體積中，在室溫下發生。在一個實施例中，在步驟 2.0 中，溶劑用氮氣吹掃。

【0266】 在一個實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與式(IV)化合物之莫耳比為約 1:1。在一個實施例中，步驟 2.0 在磷酸鉀(K_3PO_4)存在下發生並且步驟 2.0 中之式(III)化合物與 K_3PO_4 之莫耳比為約 1:4.1。在一個實施例中，步驟 2.0 在二甲基甲醯胺(DMA)之溶劑及 16 vol.之溶劑體積中，在約 35°C 至約 45°C 下發生。在一個實施例中，在步驟 2.0 中，溶劑用二氮氣體吹掃。

【0267】 在一個實施例中，步驟 2.0 中之式(III)化合物與式(IV)化合物之莫耳比為約 1:14。在一個實施例中，步驟 2.0 在碳酸銫(Cs_2CO_3)存在下發生並且步驟 2.0 中之式(III)化合物與 Cs_2CO_3 之莫耳比為約 1:2.2。在一個實施例中，步驟 2.0 在 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)之溶劑及 5.6 vol.之溶劑體積中，在約 20°C 至約 30°C 下發生。在一個實施例中，在步驟 2.0 中，溶劑用二氮氣體吹掃。

【0268】 在一些實施例中，在約 22-24 小時內，步驟 2.0 進行至大於 90%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 98%、或大於 99% 轉化率，如藉由 HPLC 及/或 NMR 來確定。在一些實施例中，步驟 2.0 提供少於約 10%、少於約 5%、少於約 4%、少於約 3%、少於約 2%、或少於約 1% 的不同於式(II)化合物的雜質。步驟 2.0 提供之雜質可包括但不限於起始材料、式(SP-5)之消除產物及/或本文以下描述之式(V)化合物。



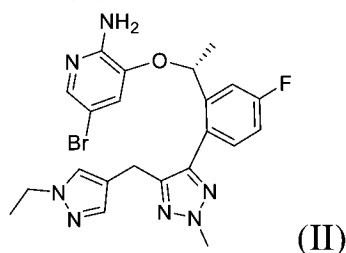
【0269】 在一個實施例中，步驟 2.0 提供之雜質之總量少於少於約 10 wt%、

少於約 5 wt%、少於約 4 wt%、少於約 3 wt%、少於約 2 wt%、或少於約 1 wt%。

【0270】 在一些實施例中，步驟 2.0 進一步包括純化式(II)化合物。在某些實施例中，步驟 2.0 產生之式(II)化合物藉由經由反溶劑自溶劑中沉澱、及/或(再)結晶來純化。

【0271】 在一個實施例中，式(II)化合物自有機溶劑中沉澱。在一個實施例中，式(II)化合物自 NMP 中沉澱。在一個實施例中，式(II)化合物藉由添加反溶劑自溶劑中沉澱。在一個實施例中，反溶劑為水。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:1 至約 1:4。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:1.5。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:2。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:3。

【0272】 在一個實施例中，式(II)化合物



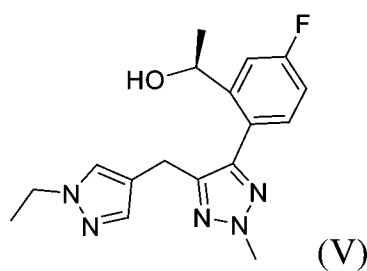
自有機溶劑或有機溶劑之混合物中結晶或再結晶。在一個實施例中，視情況藉由添加反溶劑，式(II)化合物自 2-MeTHF、乙酸異丙酯、丙酮、茴香醚、甲苯、第三丁醇、乙腈、乙醇、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲基乙基酮、或其混合物中結晶或再結晶。在一個實施例中，反溶劑為水。在一個實施例中，反溶劑為非極性有機溶劑。在一個實施例中，非極性有機溶劑為烴溶劑。在一個實施例中，反溶劑為庚烷。在一個實施例中，反溶劑為甲基環己烷。在一個實施例中，溶劑為乙酸乙酯、甲苯、茴香醚、第三丁醇、乙腈、乙酸異丙酯、或 EtOH，並且反溶劑為水、庚烷或甲基環己烷。在一個實施例中，溶劑為乙酸乙酯並且反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑為甲苯並且反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑為乙酸乙酯及甲苯之混合物，並且反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最

終體積比為約 1:2 至約 1:6。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:3 至約 1:5。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:3。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:4。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:5。在一個實施例中，反溶劑在高於室溫之溫度下添加至溶劑。在一個實施例中，反溶劑在約 30°C 至約 60°C 之溫度下添加。在一個實施例中，溫度為約 40°C。

【0273】 在某些實施例中，步驟 2.0 提供實質上純形式之式(II)化合物。在某些實施例中，步驟 2.0 提供實質上化學上純形式之式(II)化合物。在某些實施例中，步驟 2.0 提供實質上鏡像異構純形式之式(II)化合物。在某些實施例中，步驟 2.0 提供實質上不含雜質並且易於按規模放大的式(II)化合物。在某些實施例中，步驟 2.0 減少、消除或最大限度地減少攜帶至步驟 1.0 中之雜質的量。

【0274】 在某些實施例中，本文亦提供製備式(III)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的製程，包括：

(步驟 3.0)使式(V)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與甲磺酸試劑反應。

【0275】 在一些實施例中，步驟 3.0 中之甲磺酸試劑為甲磺酰氯(MsCl)或甲磺酸酐(Ms₂O)。在一個實施例中，甲磺酸試劑為甲磺酸酐(Ms₂O)。

【0276】 在一些實施例中，步驟 3.0 中之式(V)化合物與甲磺酸試劑之莫耳比為約 1:1 至約 1:2。在一個實施例中，式(V)化合物與甲磺酸試劑之莫耳比為 1:2。

在一個實施例中，式(V)化合物與甲磺酸試劑之莫耳比為約 1:1.2。

【0277】 在一些實施例中，步驟 3.0 在鹼存在下發生。在一些實施例中，步驟 3.0 含氮鹼存在下發生。在一些實施例中，步驟 3.0 在 NH_4OH 、三乙胺、二異丙基乙胺(DIEA 或 DIPEA)、吡啶、二甲吡啶、4-二甲胺基吡啶、咪唑、或 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)存在下發生。在一個實施例中，鹼為三乙胺(TEA)。

【0278】 在一些實施例中，步驟 3.0 中之式(V)化合物與鹼之莫耳比為約 1:1 至約 1:4。在一個實施例中，式(V)化合物與鹼之莫耳比為約 1:4。在一個實施例中，式(V)化合物與鹼之莫耳比為約 1:1.3。

【0279】 步驟 3.0 可在適合於反應之溶劑中發生。在一些實施例中，溶劑為有機溶劑或有機溶劑之混合物。在一個實施例中，步驟 3.0 在二氯甲烷(DCM)之溶劑中發生。在一個實施例中，步驟 3.0 在 2-甲基 THF 之溶劑中發生。

【0280】 在一些實施例中，步驟 3.0 中之溶劑之體積為約 4 vol 至約 20 vol。在一個實施例中，步驟 3.0 中之溶劑之體積為約 20 vol。在一個實施例中，步驟 3.0 中之溶劑之體積為約 15 vol。在一個實施例中，步驟 3.0 中之溶劑之體積為約 10 vol。

【0281】 在一些實施例中，步驟 3.0 在小於 5°C 之反應溫度下發生。在一些實施例中，步驟 3.0 在約 0°C 至約 5°C 之反應溫度下發生。在一個實施例中，反應溫度為約 0°C 。在一個實施例中，反應溫度為約 5°C 。

【0282】 在一些實施例中，步驟 3.0 在約 10 分鐘至約 2 小時之反應時間下發生。在一個實施例中，反應時間為約 30 分鐘。

【0283】 在一個實施例中，步驟 3.0 中之甲磺酸試劑為甲磺酸酐(Ms_2O)並且鹼為三乙胺。在一個實施例中，式(V)化合物與甲磺酸試劑及鹼之莫耳比分別為 1.2 及 1.3。在一個實施例中，步驟 3.0 在 DCM 之溶劑及 10 vol.之溶劑體積中，在 0°C 至室溫下發生。在一個實施例中，步驟 3.0 在 DCM 之溶劑及 10 vol.之溶劑

體積中，在室溫下發生。在一個實施例中，步驟 3.0 在 2-甲基 THF 之溶劑及 10 vol.之溶劑體積中，在室溫下發生。在一個實施例中，式(V)化合物藉由水溶液萃取及/或在添加庚烷時，自乙酸乙酯中沉澱來純化。在一個實施例中，式(V)化合物藉由水溶液萃取及/或在添加庚烷時，自 DCM 中沉澱來純化。

【0284】 在一些實施例中，在約 1 小時內，步驟 3.0 進行至大於 90%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 98%、或大於 99%轉化率，如藉由 HPLC 及/或 NMR 來確定。在一些實施例中，步驟 3.0 提供少於約 10%、少於約 5%、少於約 4%、少於約 3%、少於約 2%、或少於約 1%的不同於式(III)化合物的雜質。步驟 3.0 提供之雜質可包括但不限於起始材料。在一些實施例中，此步驟所觀察到的例示雜質為消除雜質(SP-3)及起始材料。在一個實施例中，步驟 3.0 提供之雜質之總量少於少於約 10%、少於約 5%、少於約 4%、少於約 3%、少於約 2%、或少於約 1%。

【0285】 在一些實施例中，步驟 3.0 進一步包括純化式(III)化合物。在某些實施例中，步驟 3.0 產生之式(III)化合物藉由水溶液萃取，及/或經由反溶劑自溶劑中沉澱來純化。在一個實施例中，式(III)化合物藉由用稀釋碳酸氫鈉來水溶液萃取而純化。在一個實施例中，用碳酸氫鈉萃取使反應混合物之 pH 保持在約 pH 7 或以上。在一個實施例中，用碳酸氫鈉萃取使殘餘甲磺酸酐中止。

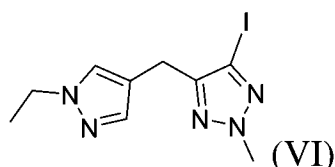
【0286】 在一個實施例中，式(III)化合物自有機溶劑中沉澱。在一個實施例中，式(III)化合物自乙酸乙酯中沉澱。在一個實施例中，式(III)化合物自 DCM 中沉澱。在一個實施例中，式(III)化合物藉由添加反溶劑自溶劑中沉澱。在一個實施例中，反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:1 至約 1:4。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:3。

【0287】 在某些實施例中，步驟 3.0 提供實質上純形式之式(III)化合物。在某些實施例中，步驟 3.0 提供實質上化學上純形式之式(III)化合物。在某些實施例

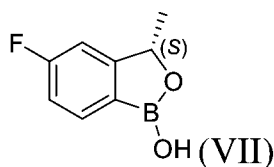
中，步驟 3.0 提供實質上不含雜質的式(III)化合物。在某些實施例中，步驟 3.0 提供實質上鏡像異構純形式之式(III)化合物。在某些實施例中，步驟 3.0 提供具有所需形態或有利流變特性之固體形式的式(III)化合物。

【0288】 在某些實施例中，本文亦提供製備式(V)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的製程，包括：

(步驟 4.0)使式(VI)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與式(VII)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽反應。

【0289】 在一些實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與式(VII)化合物之莫耳比為約 1:1 至約 1:1.2。在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與式(VII)化合物之莫耳比為約 1:2。在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與式(VII)化合物之莫耳比為約 1:1.05。在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與式(VII)化合物之莫耳比為約 1:1.02。

【0290】 在一些實施例中，步驟 4.0 在催化劑存在下發生。在一個實施例中，催化劑為鈀催化劑。在一個實施例中，鈀催化劑為 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ 、或 $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ 。在一個實施例中，催化劑為 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 。在一個實施例中，催化劑為 $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ 。

【0291】 在一些實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與催化劑之莫耳比為約 1:0.001 (亦即 0.1 mol%) 至約 1:0.04 (亦即 4 mol%)。在一些實施例中，步驟 4.0 中

之式(VI)化合物與催化劑之莫耳比為約 1:0.001、約 1:0.002、約 1:0.003、約 1:0.004、約 1:0.005、約 1:0.006、約 1:0.007、約 1:0.008、約 1:0.009、或約 1:0.01。在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與催化劑之莫耳比為約 1:0.04 (亦即 4 mol%)。在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與催化劑之莫耳比為約 1:0.005 (亦即 0.5 mol%)。在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與催化劑之莫耳比為約 1:0.002 (亦即 0.2 mol%)。在一個實施例中，在步驟 4.0 中使用少於約 4 mol%、少於約 1 mol%、或約 0.5 mol%之催化劑負載量。

【0292】 在一些實施例中，步驟 4.0 在鹼存在下發生。在一些實施例中，步驟 2.0 在鹼金屬鹼存在下發生。在一些實施例中，鹼為鹼金屬氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、或磷酸二氫鹽。在一些實施例中，鹼為 LiOH、NaOH、KOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaHCO₃、KHCO₃、Na₃PO₄、K₃PO₄、Na₂HPO₄、K₂HPO₄、NaH₂PO₄、或 KH₂PO₄。在一個實施例中，鹼為碳酸鉀(K₂CO₃)。在一個實施例中，鹼為磷酸鉀(K₃PO₄)。在一個實施例中，鹼為磷酸鉀三水合物(K₃PO₄·3H₂O)。

【0293】 在一些實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與鹼之莫耳比為約 1:2 至約 1:4。在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與鹼之莫耳比為約 1:3。在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與鹼之莫耳比為約 1:3.05。

【0294】 步驟 4.0 可在適合於反應之溶劑中發生。在一個實施例中，溶劑為 CPME、MeTHF、DME、DMAc、IPA、MeOH、DMF、DMA、NMP、ACN、DMSO、1,4-二噁烷、四氫呋喃、或水、或其混合物。在一個實施例中，溶劑為有機溶劑及水之混合物。在一個實施例中，步驟 4.0 在 1,4-二噁烷及水之混合物中發生。在一個實施例中，步驟 4.0 在四氫呋喃及水之混合物中發生。在一個實施例中，步驟 4.0 在二甲基甲醯胺(DMF)及水之混合物中發生。在一個實施例中，步驟 4.0 在甲苯及水之混合物中發生。在一個實施例中，有機溶劑及水之混合物具有約

10:1 至約 3:1 的有機溶劑與水之比率。在一個實施例中，有機溶劑與水之比率為約 10:1。在一個實施例中，有機溶劑與水之比率為約 5:1。在一個實施例中，有機溶劑及水之混合物具有約 1:2 至約 1:5 的有機溶劑與水之比率。在一個實施例中，有機溶劑與水之比率為約 1:4。

【0295】 在一些實施例中，步驟 4.0 中之溶劑之體積為約 2 vol 至約 15 vol。在一些實施例中，步驟 4.0 中之溶劑之體積為約 4 vol 至約 15 vol。在一個實施例中，步驟 4.0 中之溶劑之體積為約 11 vol。在一個實施例中，步驟 4.0 中之溶劑之體積為約 6 vol。在一個實施例中，步驟 4.0 中之溶劑之體積為約 2.5 vol。

【0296】 在一些實施例中，步驟 4.0 在約 40°C 至約 90°C 之反應溫度下發生。在一些實施例中，步驟 4.0 在約 40°C 至約 70°C 之反應溫度下發生。在一些實施例中，步驟 4.0 在約 60°C 至約 70°C 之反應溫度下發生。在一個實施例中，反應溫度為約 65°C。在一個實施例中，反應溫度為約 50°C。

【0297】 在一些實施例中，步驟 4.0 在約 1 小時至約 4 小時之反應時間下發生。在一個實施例中，反應時間為約 2 至約 3 小時。在一個實施例中，步驟 4.0 提供之式(V)化合物之純度隨著更長反應時間而減少。

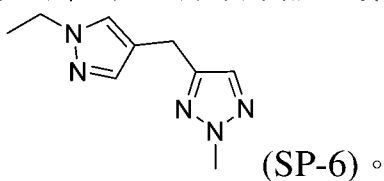
【0298】 在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與式(VII)化合物之莫耳比為約 1:1.2。在一個實施例中，催化劑為 Pd(dppf)Cl₂ 並且催化劑負載量為 4 mol%。在一個實施例中，鹼為碳酸鉀(K₂CO₃)並且步驟 4.0 中之式(VI)化合物與碳酸鉀之莫耳比為約 1:3。在一個實施例中，步驟 4.0 中之溶劑為 THF 及水之約 10:1 混合物。在一個實施例中，步驟 4.0 在約 60 至約 65°C 之反應溫度下發生。

【0299】 在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與式(VII)化合物之莫耳比為約 1:1.05。在一個實施例中，催化劑為 Pd(Amphos)Cl₂ 並且催化劑負載量為 0.05 mol%。在一個實施例中，催化劑為 Pd(Amphos)Cl₂ 並且催化劑負載量為 0.5 mol%。在一個實施例中，催化劑為 Pd(Amphos)Cl₂ 並且催化劑負載量為 0.4

mol%。在一個實施例中，催化劑為 Pd(Amphos)Cl₂ 並且催化劑負載量為 0.3 mol%。在一個實施例中，催化劑為 Pd(Amphos)Cl₂ 並且催化劑負載量為 0.2 mol%。在一個實施例中，鹼為碳酸鉀(K₂CO₃)並且步驟 4.0 中之式(VI)化合物與碳酸鉀之莫耳比為約 1:3。在一個實施例中，步驟 4.0 中之溶劑為二甲基甲醯胺及水之約 5:1 混合物。在一個實施例中，步驟 4.0 在約 65°C 之反應溫度及約 2 至約 3 小時之反應時間下發生。

【0300】 在一個實施例中，步驟 4.0 中之式(VI)化合物與式(VII)化合物之莫耳比為約 1:1.02。在一個實施例中，催化劑為 Pd(Amphos)Cl₂ 並且催化劑負載量為 0.2 mol%。在一個實施例中，鹼為磷酸鉀三水合物(K₃PO₄·3H₂O)並且步驟 4.0 中之式(VI)化合物與磷酸鉀三水合物之莫耳比為約 1:3.05。在一個實施例中，步驟 4.0 中之溶劑為甲苯及水之約 1:4 混合物。在一個實施例中，步驟 4.0 在約 50°C 之反應溫度下發生。

【0301】 在一些實施例中，在約 2-3 小時內，步驟 4.0 進行至大於 90%、大於 95%、大於 96%、大於 97%、大於 98%、或大於 99% 轉化率，如藉由 HPLC 及/或 NMR 來確定。在一些實施例中，步驟 4.0 提供少於約 10%、少於約 5%、少於約 4%、少於約 3%、少於約 2%、或少於約 1% 的不同於式(V)化合物的雜質。步驟 4.0 提供之雜質可包括但不限於起始材料及式(SP-6)之化合物：



【0302】 在一個實施例中，步驟 3.0 提供之雜質之總量少於少於約 10%、少於約 5%、少於約 4%、少於約 3%、少於約 2%、或少於約 1%。

【0303】 在一些實施例中，步驟 4.0 進一步包括純化式(V)化合物。在某些實施例中，步驟 4.0 產生之式(V)化合物藉由水溶液萃取、鈰補救，及/或經由反溶劑自溶劑中沉澱來純化。

【0304】 在一個實施例中，水溶液萃取包括用水來萃取包含溶解於有機溶劑中之式(V)化合物的組成物。在一個實施例中，有機溶劑為乙酸乙酯。在一個實施例中，水溶液萃取包括用氯化鋰水溶液來萃取包含溶解於有機溶劑中之式(V)化合物的組成物。在一個實施例中，氯化鋰水溶液為 5%氯化鋰水溶液。在一個實施例中，氯化鋰水溶液為 15%氯化鋰水溶液。在一個實施例中，有機溶劑為乙酸乙酯、DMF、MTBE、2-MeTHF、或 CPME、或其混合物。在一個實施例中，有機溶劑為 MTBE 及 DMF 之混合物。在一個實施例中，有機溶劑為 MTBE。在一個實施例中，有機溶劑為 MTBE 及異丙醚之混合物。

【0305】 在一個實施例中，鈮補救包括用在此項技術中已知之任何鈮清除劑來處理。在一個實施例中，鈮清除劑為巰丙基矽石清除劑。在一個實施例中，鈮補救在高於室溫之溫度下發生，例如，約 40°C 至約 80°C，例如，約 65°C。在一個實施例中，鈮補救包括用鈮清除劑處理約 1 小時至約 18 小時之時段。在某些實施例中，鈮補救包括用鈮清除劑處理約 1 小時、約 3 小時、大於約 3 小時、大於 10 小時、大於 14 小時、大於 16 小時、或約 18 小時之時段。

【0306】 在另一個實施例中，鈮補救包括藉由矽膠層析來純化式(V)化合物。在另一實施例中，鈮補救包括使用 L-半胱胺酸水溶液來洗滌式(V)化合物之有機溶液。在一些實施例中，L-半胱胺酸水溶液為 L-半胱胺酸之 5 w% 水溶液。在一些實施例中，洗滌在較高溫度(亦即高於室溫之溫度)下進行，例如在約 35-50°C，或 40-45°C 之溫度下。在一個實施例中，鈮補救包括藉由矽膠層析來純化式(V)化合物及使用 L-半胱胺酸水溶液來洗滌式(V)化合物之有機溶液。

【0307】 在另一實施例中，鈮補救包括用活性碳來處理式(V)化合物之溶液(例如，經由 CUNO 過濾器)。

【0308】 在一個實施例中，式(V)化合物自有機溶劑中沉澱。在一個實施例中，式(V)化合物自 MTBE 中沉澱。在一個實施例中，式(V)化合物自 MTBE 及異丙

醚之混合物中沉澱。在一個實施例中，式(V)化合物藉由添加反溶劑自溶劑中沉澱。在一個實施例中，反溶劑為異丙醚。在一個實施例中，反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:1 至約 1:4。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終比率為約 1:3。在一個實施例中，反溶劑在低於 0°C 下添加至溶劑。在一個實施例中，式(V)化合物自有機溶劑或有機溶劑之混合物中結晶或再結晶。在一個實施例中，視情況藉由添加反溶劑，式(II)化合物自乙酸乙酯、CPME、MTBE、甲苯、或其混合物中結晶或再結晶。在一個實施例中，反溶劑為水。在一個實施例中，反溶劑為非極性有機溶劑。在一個實施例中，非極性有機溶劑為烴溶劑。在一個實施例中，反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑為乙酸乙酯並且反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑為甲苯並且反溶劑為庚烷。在一個實施例中，溶劑與反溶劑之最終體積比為約 1:2 至約 1:6。

【0309】 在某些實施例中，步驟 4.0 提供實質上純形式之式(V)化合物。在某些實施例中，步驟 4.0 提供實質上化學上純形式之式(V)化合物。在某些實施例中，步驟 4.0 提供實質上不含雜質的式(V)化合物。在某些實施例中，步驟 4.0 提供實質上鏡像異構純形式之式(V)化合物。在某些實施例中，步驟 4.0 提供具有所需形態或有利流變特性之固體形式的式(V)化合物。

【0310】 在某些實施例中，本文亦提供製備式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的製程，藉由包括以下之製程來製備：

(步驟 1.0)使式(II)化合物或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽環化，以便提供式(I)化合物、或其鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、或互變異構物、或其醫藥學上可接受之鹽；其中式(II)化合物藉由包括以下之製程來製備：

(步驟 2.0)使式(III)化合物或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學

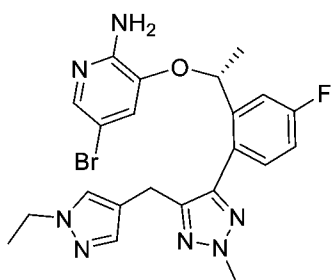
上可接受之鹽與式(IV)化合物、或其醫藥學上可接受之鹽反應；其中式(III)化合物藉由包括以下之製程來製備：

(步驟 3.0)使式(V)化合物或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與甲磺酸試劑反應；並且其中式(V)化合物藉由包括以下之製程來製備：

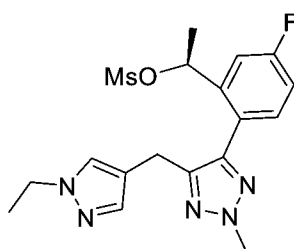
(步驟 4.0)使式(VI)化合物或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與式(VII)化合物或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽反應。

【0311】 在一個實施例中，本文提供之製程進一步包括提供呈固體形式之式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。在一個實施例中，固體形式為結晶形式。在一個實施例中，本文提供藉由該製程來製備之式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的結晶形式。

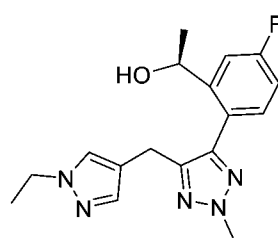
【0312】 在一個實施例中，本文亦提供式(II)、(III)、(V)、或(VI)化合物：



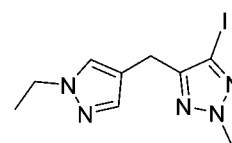
(II)、



(III)、



(V)、或

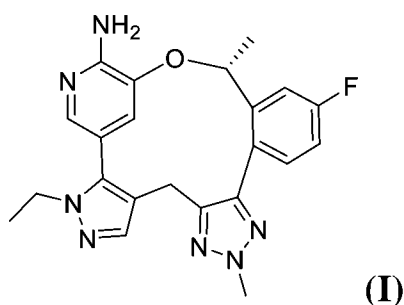


(VI)、

或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽。

5.4. 醫藥組成物

【0313】 在一個實施例中，本文提供包含式(I)化合物之醫藥組成物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽，及稀釋劑、黏合劑、崩解劑、及潤滑劑。

【0314】 在一個實施例中，醫藥組成物中之化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽為化合物 1 之游離鹼。在一個實施例中，化合物 1 之游離鹼為非晶形的。在一個實施例中，化合物 1 之游離鹼為本文提供之化合物 1 之游離鹼之固體形式中之一者。在一個實施例中，化合物 1 之游離鹼為化合物 1 之游離鹼之形式 1。

【0315】 在一個實施例中，醫藥組成物中之化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽為化合物 1 之醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，鹽為化合物 1 之氯化物、磷酸鹽、苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、檸檬酸鹽或馬來酸鹽。在一個實施例中，鹽為本文提供之化合物 1 之苯磺酸鹽。在一個實施例中，鹽為本文提供之化合物 1 之磷酸鹽。在一個實施例中，鹽為非晶形的。在一個實施例中，鹽為本文提供之化合物 1 之鹽之結晶形式中之一者。

【0316】 如本文使用並且除非另外規定，否則醫藥組成物之總重量(或 w/w，基於醫藥組成物之總重量)不包括醫藥組成物之塗層(例如，本文提供之錠劑醫藥組成物之 Opadry II 塗層)。

【0317】 在一個實施例中，醫藥組成物中之化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的量為約 1%至約 30% w/w。在一個實施例中，該量為約 3%至約 20% w/w。在一個實施例中，該量為約 5%至約 17% w/w。在一個實施例中，該量為約 3%至約 7% w/w。在一個實施例中，該量

為約 4%至約 6% w/w。在一個實施例中，該量為約 3、約 4、約 5、約 6、或約 7 % w/w。在一個實施例中，該量為約 5% w/w。在一個實施例中，該量為約 15%至約 20% w/w。在一個實施例中，該量為約 10%至約 17% w/w。在一個實施例中，該量為約 15%至約 17% w/w。在一個實施例中，該量為約 16%至約 18% w/w。在一個實施例中，該量為約 16%至約 17% w/w。在一個實施例中，該量為約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、或約 20 % w/w。在一個實施例中，該量為約 17% w/w。在一個實施例中，該量為約 16.7% w/w。在一個實施例中，該量為約 16.67% w/w。

【0318】 在一個實施例中，稀釋劑為甘露糖醇。在一個實施例中，稀釋劑為 Pearlitol 100SD、Pearlitol 110 C、Pearlitol 160 C、Pearlitol 25 C、Pearlitol 300 DC、Pearlitol 400 DC、Pearlitol 500 DC、Pearlitol SW-F 200、Parteck M 100、Parteck M 200、或乳糖一水合物。在一個實施例中，稀釋劑可為*例如*選自由以下組成之群的醣：蔗糖、葡萄糖、乳糖、果糖、甘露糖醇、纖維素衍生物、磷酸鈣、碳酸鈣、及其混合物。另一個實施例，稀釋劑可為甘露糖醇或微晶纖維素(*例如*，SMCC 90)。在一個實施例中，稀釋劑為甘露糖醇 Pearlitol 50C。在一個實施例中，稀釋劑為甘露糖醇 Pearlitol 200SD。

【0319】 在一個實施例中，醫藥組成物中之稀釋劑之量為約 50%至約 95% w/w。在一個實施例中，該量為約 60%至約 90% w/w。在一個實施例中，該量為約 65%至約 87% w/w。在一個實施例中，該量為約 62%至約 68% w/w。在一個實施例中，該量為約 64%至約 66% w/w。在一個實施例中，該量為約 62、約 63、約 64、約 65、約 66、約 67、或約 68 % w/w。在一個實施例中，該量為約 65% w/w。在一個實施例中，該量為約 85%至約 90% w/w。在一個實施例中，該量為約 86%至約 88% w/w。在一個實施例中，該量為約 85、約 86、約 87、約 88、約 89、或約 90 % w/w。在一個實施例中，該量為約 87% w/w。在一些實施例中，

稀釋劑為甘露糖醇、澱粉、SMCC、乳糖、磷酸氫鈣(DCP)。在一些實施例中，稀釋劑為甘露糖醇。在一些實施例中，稀釋劑為 SMCC。在一些實施例中，稀釋劑為甘露糖醇及 SMCC 之混合物。在一些實施例中，甘露糖醇與 SMCC 之重量比在約 1:5 至約 35:1 範圍內。在一些實施例中，甘露糖醇與 SMCC 之重量比在約 1:1 至約 35:1 範圍內。在一些實施例中，甘露糖醇與 SMCC 之重量比在約 3:1 至約 30:1 範圍內。在一些實施例中，甘露糖醇與 SMCC 之重量比在約 6:1 至約 1:1 範圍內。在一些實施例中，甘露糖醇與 SMCC 之重量比在約 1:5 至約 1:1 範圍內。在一些實施例中，甘露糖醇與 SMCC 之重量比為約 5:1。在一些實施例中，甘露糖醇與 SMCC 之重量比為約 5.3:1。

【0320】 矽化微晶纖維素(SMCC)為微晶纖維素(MCC)及膠體二氧化矽(CSD)之獨特組合，作為一種高功能性及多功能賦形劑，SMCC 的獨特之處在於其作為稀釋劑賦予調配物最佳壓實性及出色流動性。其亦表現出脆性斷裂及塑性變形特性，從而具有良好黏合性能。鑑於 SMCC 之黏合特性，其可以單獨用作乾黏合劑或與其他黏合劑一起使用，例如，在直接壓縮過程中。在一個實施例中，黏合劑為羥基丙基纖維素(HPC)、矽化微晶纖維素(SMCC)、或其混合物。在一個實施例中，黏合劑為 HPC。在一個實施例中，黏合劑為 SMCC。在一個實施例中，黏合劑為 HPC 及 SMCC 之混合物。在一個實施例中，HPC 與 SMCC 之重量比為約 1:8 至約 1:14。在一個實施例中，HPC 與 SMCC 之重量比為約 1:8、約 1:9、約 1:10、約 1:11、約 1:12、約 1:13、或約 1:14。在一個實施例中，HPC 與 SMCC 之重量比為約 1:11。在一個實施例中，醫藥組成物中之 HPC 之量為約 1.1% w/w。在一個實施例中，醫藥組成物中之 SMCC 之量為約 12.2% w/w。在某些實施例中，黏合劑為羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙炔基吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯樹膠、或其混合物。在某些實施例中，黏合劑為一種或多種多醣及其衍生物，例如澱粉、纖維素或改性纖維素例如 MCC 及纖維素醚例如羥丙基纖維素

(HPC)；褐藻酸鈉、明膠、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、聚甲基丙烯酸酯、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇(PEG)或其混合物。

【0321】 在一個實施例中，醫藥組成物中之黏合劑的量為約 1%至約 20% w/w。在一個實施例中，該量為約 2%至約 16% w/w。在一個實施例中，該量為約 2%至約 14% w/w。在一個實施例中，該量為約 4%至約 14% w/w。在一個實施例中，該量為約 2%至約 6% w/w。在一個實施例中，該量為約 2%至約 5% w/w。在一個實施例中，該量為約 3%至約 5% w/w。在一個實施例中，該量為約 2、約 3、約 4、約 5、或約 6 % w/w。在一個實施例中，該量為約 4% w/w。在一個實施例中，該量為約 12%至約 16% w/w。在一個實施例中，該量為約 13%至約 15% w/w。在一個實施例中，該量為約 12、約 13、約 14、約 15、或約 16 % w/w。在一個實施例中，該量為約 14% w/w。在一個實施例中，該量為約 13.3% w/w。在一個實施例中，該量為約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 1.6、約 1.7、約 1.8、約 1.9、或約 2 % w/w。在一個實施例中，黏合劑之量為約 1.1% w/w。

【0322】 在一個實施例中，崩解劑為羥基乙酸澱粉鈉(SSG)。在一個實施例中，崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉。在一個實施例中，崩解劑為選自由以下組成之群的一或多者：交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、交聚維酮及其混合物。

【0323】 在一個實施例中，醫藥組成物中之崩解劑之量為約 1%至約 8% w/w。在一個實施例中，該量為約 2%至約 5% w/w。在一個實施例中，該量為約 2%至約 4% w/w。在一個實施例中，該量為約 2.9%至約 4% w/w。在一個實施例中，該量為約 2、約 2.1、約 2.2、約 2.3、約 2.4、約 2.5、約 2.6、約 2.7、約 2.8、約 2.9、約 3、約 3.1、約 3.2、約 3.3、約 3.4、約 3.5、約 3.6、約 3.7、約 3.8、約 3.9、約 4、約 4.1、約 4.2、約 4.3、約 4.4、約 4.5、約 4.6、約 4.7、約 4.8、約 4.9、或約 5 % w/w。在一個實施例中，該量為約 2.9% w/w。在一個實施例中，

該量為約 3.9% w/w。在一個實施例中，該量為約 4% w/w。

【0324】 在一個實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。在另一實施例中，潤滑劑為月桂基硫酸鈉。在一個實施例中，潤滑劑為一種或多種脂肪酸金屬鹽，例如硬脂酸鎂及硬脂酸、Carbowax (PEG) 4000/6000、油酸鈉、sterotex、苯甲酸鈉、滑石粉、乙酸鈉、蠟、十二烷基硫酸鈉、Stear-O-Wet、十二烷基硫酸鎂及山喩酸甘油酯 (Compritol 888)。

【0325】 在一個實施例中，醫藥組成物中之潤滑劑之量為約 0.1%至約 3% w/w。在一個實施例中，該量為約 0.8%至約 1.4% w/w。在一個實施例中，該量為約 1%至約 1.2% w/w。在一個實施例中，該量為約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、或約 1.4 % w/w。在一個實施例中，該量為約 1% w/w。在一個實施例中，該量為約 1.1% w/w。在一個實施例中，該量為約 1.2% w/w。

【0326】 在一個實施例中，醫藥組成物為包含以下之錠劑：醫藥組成物之總重量之約 4.0%至約 5.5% w/w 之量的化合物 1；醫藥組成物之總重量之約 80%至約 88% w/w 之量的甘露糖醇；醫藥組成物之總重量之約 3.0%至約 4.0% w/w 之量的矽化微晶纖維素；醫藥組成物之總重量之約 0.2%至約 0.4% w/w 之量的羥基丙基纖維素；醫藥組成物之總重量之約 2.2%至約 3.5% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及醫藥組成物之總重量之約 0.5%至約 1.5% w/w 之量的硬脂酸鎂。在一個實施例中，該錠劑組成物包含：醫藥組成物之總重量之約 5% w/w 之量的化合物 1；醫藥組成物之總重量之約 84% w/w 之量的甘露糖醇；醫藥組成物之總重量之約 3.5% w/w 之量的矽化微晶纖維素；醫藥組成物之總重量之約 0.3% w/w 之量的羥基丙基纖維素；醫藥組成物之總重量之約 2.8% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及醫藥組成物之總重量之約 1.0% w/w 之量的硬脂酸鎂。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 100 mg 之總重量與約 5 mg 之化合物 1 之固體形式(例如，形式 1)。

【0327】 在一個實施例中，醫藥組成物為包含以下之錠劑：醫藥組成物之總

重量之約 15.0%至約 17.5% w/w 之量的化合物 1；醫藥組成物之總重量之約 60%至約 66% w/w 之量的甘露糖醇；醫藥組成物之總重量之約 10%至約 13% w/w 之量的矽化微晶纖維素；醫藥組成物之總重量之約 0.5 至約 1.5% w/w 之量的羥基丙基纖維素；醫藥組成物之總重量之約 3.0%至約 4.5% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及醫藥組成物之總重量之約 0.8 至約 1.5% w/w 之量的硬脂酸鎂。在一個實施例中，該錠劑組成物包含：醫藥組成物之總重量之約 16.67% w/w 之量的化合物 1；醫藥組成物之總重量之約 62% w/w 之量的甘露糖醇；醫藥組成物之總重量之約 11.7% w/w 之量的矽化微晶纖維素；醫藥組成物之總重量之約 1.0% w/w 之量的羥基丙基纖維素；醫藥組成物之總重量之約 3.7% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及醫藥組成物之總重量之約 1.1% w/w 之量的硬脂酸鎂。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 150 mg 之總重量。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 150 mg 之總重量與約 25 mg 之化合物 1 之固體形式(例如，形式 1)。

【0328】 在一個實施例中，該錠劑組成物包含：醫藥組成物之總重量之約 16.7% w/w 之量的化合物 1；醫藥組成物之總重量之約 65% w/w 之量的甘露糖醇；醫藥組成物之總重量之約 12.2% w/w 之量的矽化微晶纖維素；醫藥組成物之總重量之約 1.1% w/w 之量的羥基丙基纖維素；醫藥組成物之總重量之約 3.9% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及醫藥組成物之總重量之約 1.1% w/w 之量的硬脂酸鎂。在一個實施例中，該錠劑組成物包含：醫藥組成物之總重量之約 16.67% w/w 之量的化合物 1；醫藥組成物之總重量之約 64.97% w/w 之量的甘露糖醇；醫藥組成物之總重量之約 12.22% w/w 之量的矽化微晶纖維素；醫藥組成物之總重量之約 1.11% w/w 之量的羥基丙基纖維素；醫藥組成物之總重量之約 3.89% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及醫藥組成物之總重量之約 1.14% w/w 之量的硬脂酸鎂。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 150 mg 之總重量。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 150 mg 之總重量與約 25 mg 之化合物 1 之固體形式(例

如，形式 1)。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 300 mg 之總重量。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 300 mg 之總重量與約 50 mg 之化合物 1 之固體形式(例如，形式 1)。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 450 mg 之總重量。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 450 mg 之總重量與約 75 mg 之化合物 1 之固體形式(例如，形式 1)。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 600 mg 之總重量。在一個實施例中，錠劑組成物具有約 600 mg 之總重量與約 100 mg 之化合物 1 之固體形式(例如，形式 1)。

【0329】 醫藥組成物可便利地以單位劑型呈現。在某些實施例中，單位劑型為錠劑。在某些實施例中，單位劑型為 5 mg(以游離鹼化合物 1 之重量計)劑量強度之錠劑。在某些實施例中，單位劑型為 25 mg(以游離鹼化合物 1 之重量計)劑量強度之錠劑。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療受試者及特定投與模式而變化。

【0330】 在一個實施例中，本文提供之醫藥組成物包括(i)包含化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒調配物、(ii)顆粒外稀釋劑、(iii)顆粒外崩解劑、及(iv)顆粒外潤滑劑。

【0331】 在一個實施例中，醫藥組成物中之顆粒調配物之量為約 10%至約 65% w/w。在一個實施例中，該量為約 13%至約 60% w/w。在一個實施例中，該量為約 16%至約 56% w/w。在一個實施例中，該量為約 13%至約 20% w/w。在一個實施例中，該量為約 15%至約 18% w/w。在一個實施例中，該量為約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、或約 20 % w/w。在一個實施例中，該量為約 16% w/w。在一個實施例中，該量為約 17% w/w。在一個實施例中，該量為約 16.7% w/w。在一個實施例中，該量為約 16.67% w/w。在一個實施例中，該量為約 50%至約 60% w/w。在一個實施例中，該量為約 54%至約 57% w/w。在一個實施例中，該量為約 50、約 51、約 52、約 53、約 54、約 55、約 56、約

57、約 58、約 59、或約 60 % w/w。在一個實施例中，該量為約 55% w/w。在一個實施例中，該量為約 56% w/w。在一個實施例中，該量為約 55.6% w/w。在一個實施例中，該量為約 55.55% w/w。

【0332】 在一個實施例中，醫藥組成物中之顆粒外稀釋劑之量為約 30%至約 85% w/w。在一個實施例中，該量為約 35%至約 85% w/w。在一個實施例中，該量為約 40%至約 80% w/w。在一個實施例中，該量為約 35%至約 45% w/w。在一個實施例中，該量為約 40%至約 42% w/w。在一個實施例中，該量為約 35、約 36、約 37、約 38、約 39、約 40、約 41、約 42、約 43、約 44、或約 45 % w/w。在一個實施例中，該量為約 41% w/w。在一個實施例中，該量為約 40.95% w/w。在一個實施例中，該量為約 75%至約 85% w/w。在一個實施例中，該量為約 79%至約 81% w/w。在一個實施例中，該量為約 75、約 76、約 77、約 78、約 79、約 80、約 81、約 82、約 83、約 84、或約 85 % w/w。在一個實施例中，該量為約 80% w/w。在一個實施例中，該量為約 79.8% w/w。在一個實施例中，該量為約 79.83% w/w。

【0333】 在一個實施例中，醫藥組成物中之顆粒外崩解劑之量為約 1%至約 4% w/w。在一個實施例中，該量為約 2%至約 3% w/w。在一個實施例中，該量為約 2、約 2.1、約 2.2、約 2.3、約 2.4、約 2.5、約 2.6、約 2.7、約 2.8、約 2.9、或約 3 % w/w。在一個實施例中，該量為約 2.5% w/w。

【0334】 在一個實施例中，醫藥組成物中之顆粒外潤滑劑之量為約 0.1%至約 2.5% w/w。在一個實施例中，該量為約 0.5%至約 1.5% w/w。在一個實施例中，該量為約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、或約 1.5 % w/w。在一個實施例中，該量為約 1% w/w。

【0335】 在一個實施例中，顆粒調配物包含化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽，黏合劑，視情況選用之顆粒內稀

釋劑，顆粒內崩解劑，及顆粒內潤滑劑。在某些實施例中，顆粒調配物包含化合物 1 之固體形式(例如，形式 1)。

【0336】 在一個實施例中，顆粒調配物中之化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之量為約 20%至約 80% w/w。在一個實施例中，該量為約 30%至約 70% w/w。在一個實施例中，該量為約 30%至約 50% w/w。在一個實施例中，該量為約 30%至約 40% w/w。在一個實施例中，該量為約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、或約 80 % w/w。在一個實施例中，該量為約 30% w/w。在一個實施例中，該量為約 40% w/w。在一個實施例中，該量為約 50% w/w。

【0337】 在一個實施例中，顆粒調配物中之黏合劑的量為約 15%至約 35% w/w。在一個實施例中，該量為約 20%至約 30% w/w。在一個實施例中，該量為約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29、或約 30 % w/w。在一個實施例中，該量為約 24% w/w。

【0338】 在一個實施例中，顆粒調配物中之顆粒內崩解劑之量為約 1%至約 4% w/w。在一個實施例中，該量為約 2%至約 3% w/w。在一個實施例中，該量為約 2、約 2.1、約 2.2、約 2.3、約 2.4、約 2.5、約 2.6、約 2.7、約 2.8、約 2.9、或約 3 % w/w。在一個實施例中，該量為約 2.5% w/w。

【0339】 在一個實施例中，顆粒調配物中之顆粒內潤滑劑之量為約 0.1%至約 0.5% w/w。在一個實施例中，該量為約 0.1、約 0.15、約 0.2、約 0.25、約 0.3、約 0.35、約 0.4、約 0.45、或約 0.5 % w/w。在一個實施例中，該量為約 0.25% w/w。

【0340】 在一個實施例中，顆粒調配物中之顆粒內稀釋劑之量為約 0%至約 60% w/w。在一個實施例中，該量為約 35%至約 50% w/w。在一個實施例中，該量為約 40%至約 45% w/w。在一個實施例中，該量為約 35、約 36、約 37、約

38、約 39、約 40、約 41、約 42、約 43、約 44、約 45、約 46、約 47、約 48、約 49、或約 50 % w/w。在一個實施例中，該量為約 43% w/w。在一個實施例中，該量為約 43.2% w/w。在一個實施例中，該量為約 43.3% w/w。在一個實施例中，該量為約 43.25% w/w。在一個實施例中，顆粒調配物中之顆粒內稀釋劑之量為顆粒調配物之餘量。

【0341】 在一個實施例中，醫藥組成物包括：(i)醫藥組成物之總重量之約 16% 至約 17.5% w/w 之量的顆粒調配物；(ii)醫藥組成物之總重量之約 79%至約 80.5% w/w 之量的甘露糖醇；(iii)醫藥組成物之總重量之約 2.5% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及(iv)醫藥組成物之總重量之約 1% w/w 之量的硬脂酸鎂；其中顆粒調配物包括：(i.a)顆粒調配物之約 30%至約 30.5% w/w 之量的化合物 1；(i.b)顆粒調配物之總重量之約 42.75%至約 43.25% w/w 之量的甘露糖醇；(i.c)顆粒調配物之總重量之約 22% w/w 之量的矽化微晶纖維素；(i.d)顆粒調配物之總重量之約 2% w/w 之量的羥基丙基纖維素；(i.e)顆粒調配物之總重量之約 2.5% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及(i.f)顆粒調配物之總重量之約 0.25% w/w 之量的硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組成物包含：(i)醫藥組成物之總重量之約 16.7% (在一個實施例中，約 16.67%) w/w 之量的顆粒調配物；(ii)醫藥組成物之總重量之約 79.8% (在一個實施例中，約 79.83%) w/w 之量的甘露糖醇；(iii)醫藥組成物之總重量之約 2.5% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及(iv)醫藥組成物之總重量之約 1% w/w 之量的硬脂酸鎂；其中顆粒調配物包括：(i.a)顆粒調配物之約 30% w/w 之量的化合物 1；(i.b)顆粒調配物之總重量之約 43.25% w/w 之量的甘露糖醇；(i.c)顆粒調配物之總重量之約 22% w/w 之量的矽化微晶纖維素；(i.d)顆粒調配物之總重量之約 2% w/w 之量的羥基丙基纖維素；(i.e)顆粒調配物之總重量之約 2.5% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及(i.f)顆粒調配物之總重量之約 0.25% w/w 之量的硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組成物具有約 100 mg 之總重量。

【0342】 在一個實施例中，醫藥組成物包含：(i)醫藥組成物之總重量之約 55% 至約 56.5% w/w 之量的顆粒調配物；(ii)醫藥組成物之總重量之約 40%至約 41.5% w/w 之量的甘露糖醇；(iii)醫藥組成物之總重量之約 2.5% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及(iv)醫藥組成物之總重量之約 1% w/w 之量的硬脂酸鎂；其中顆粒調配物包括：(i.a)顆粒調配物之約 30%至約 30.5% w/w 之量的化合物 1；(i.b)顆粒調配物之總重量之約 42.75%至約 43.25% w/w 之量的甘露糖醇；(i.c)顆粒調配物之總重量之約 22% w/w 之量的矽化微晶纖維素；(i.d)顆粒調配物之總重量之約 2% w/w 之量的羥基丙基纖維素；(i.e)顆粒調配物之總重量之約 2.5% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及(i.f)顆粒調配物之總重量之約 0.25% w/w 之量的硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組成物包含：(i)醫藥組成物之總重量之約 55.6% w/w 之量的顆粒調配物；(ii)醫藥組成物之總重量之約 40.9% w/w 之量的甘露糖醇；(iii)醫藥組成物之總重量之約 2.5% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及(iv)醫藥組成物之總重量之約 1% w/w 之量的硬脂酸鎂；其中顆粒調配物包括：(i.a)顆粒調配物之約 30% w/w 之量的化合物 1；(i.b)顆粒調配物之總重量之約 43.25% w/w 之量的甘露糖醇；(i.c)顆粒調配物之總重量之約 22% w/w 之量的矽化微晶纖維素；(i.d)顆粒調配物之總重量之約 2% w/w 之量的羥基丙基纖維素；(i.e)顆粒調配物之總重量之約 2.5% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及(i.f)顆粒調配物之總重量之約 0.25% w/w 之量的硬脂酸鎂。在一個實施例中，醫藥組成物具有約 150 mg 之總重量。

【0343】 在一個實施例中，本文提供之醫藥組成物為經口劑型。在一個實施例中，經口劑型為錠劑。在一個實施例中，經口劑型為立即釋放錠劑。

【0344】 在一個實施例中，醫藥組成物藉由包括以下之製程來製備：將包含化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒調配物與一或多種顆粒外賦形劑混合。在一個實施例中，一或多種顆粒外

賦形劑包括顆粒外稀釋劑(例如,甘露糖醇)、顆粒外崩解劑(例如,羥基乙酸澱粉鈉)、及顆粒外潤滑劑(例如,硬脂酸鎂)。在一個實施例中,在首先混合其他組分之後,將顆粒外潤滑劑(例如,硬脂酸鎂)混合。

【0345】 在一個實施例中,顆粒調配物藉由將包含化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒內混合物饋送穿過輥壓機及視情況 comil 以便提供顆粒調配物之製程來製備。在一個實施例中,顆粒內混合物藉由包括將化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種顆粒內賦形劑混合之製程來製備。在一個實施例中,一或多種顆粒內賦形劑包括顆粒內稀釋劑(例如,甘露糖醇)、顆粒內黏合劑(例如,矽化微晶纖維素及羥基丙基纖維素之混合物)、顆粒內崩解劑(例如,羥基乙酸澱粉鈉)、及顆粒內潤滑劑(例如,硬脂酸鎂)。在一個實施例中,在首先混合其他組分之後,將顆粒內潤滑劑(例如,硬脂酸鎂)混合。

【0346】 在一個實施例中,本文提供之醫藥組成物具有約 10 μm 與約 500 μm 之間之粒徑。在一個實施例中,粒徑在約 10 μm 與約 50 μm 之間。在一個實施例中,粒徑在約 25 μm 與約 35 μm 之間。在一個實施例中,粒徑在約 50 μm 與約 150 μm 之間。在一個實施例中,粒徑在約 120 μm 與約 140 μm 之間。在一個實施例中,粒徑在約 150 μm 與約 400 μm 之間。在一個實施例中,粒徑在約 320 μm 與約 360 μm 之間。

【0347】 在一個實施例中,本文提供之醫藥組成物包括具有約 10 μm 與約 150 μm 之間之平均粒徑的顆粒群體。在一個實施例中,平均粒徑(例如, D10)在約 10 μm 與約 50 μm 之間。在一個實施例中,平均粒徑(例如, D10)在約 10 μm 與約 30 μm 之間。在一個實施例中,平均粒徑(例如, D10)在約 10 μm 與約 20 μm 之間。在一個實施例中,平均粒徑(例如, D50)在約 50 μm 與約 100 μm 之間。在一個實施例中,平均粒徑(例如, D50)在約 50 μm 與約 100 μm 之間。在一個實施例

中，平均粒徑(例如，D50)在約 60 μm 與約 90 μm 之間。在一個實施例中，平均粒徑(例如，D50)在約 70 μm 與約 80 μm 之間。在一個實施例中，平均粒徑(例如，D90)在約 100 μm 與約 150 μm 之間。在一個實施例中，平均粒徑(例如，D90)在約 110 μm 與約 150 μm 之間。在一個實施例中，平均粒徑(例如，D90)在約 110 μm 與約 120 μm 之間。在一個實施例中，平均粒徑(例如，D10)為約 10 μm 、約 11 μm 、約 12 μm 、約 13 μm 、約 14 μm 、約 15 μm 、約 16 μm 、約 17 μm 、約 18 μm 、約 19 μm 、或約 20 μm 。在一個實施例中，平均粒徑(例如，D50)為約 50 μm 、約 55 μm 、約 60 μm 、約 65 μm 、約 70 μm 、約 75 μm 、約 80 μm 、約 85 μm 、約 90 μm 、約 95 μm 、或約 100 μm 。在一個實施例中，平均粒徑(例如，D90)為約 110 μm 、約 115 μm 、約 120 μm 、約 125 μm 、約 130 μm 、約 135 μm 、約 140 μm 、約 145 μm 、或約 150 μm 。

【0348】 在一個實施例中，具有粒徑之顆粒或具有平均粒徑之顆粒群體藉由研磨化合物 1 之固體形式(例如，形式 1)來獲得。在一個實施例中，研磨為濕磨。在一個實施例中，濕磨根據本文描述或在此項技術中已知之方法進行。在一個實施例中，研磨為乾磨。在一個實施例中，乾磨根據本文描述或在此項技術中已知之方法進行。

【0349】 在一個實施例中，粒徑或平均粒徑使用在此項技術中已知之任何方法，例如使用 Malvern Mastersizer 3000 或類似工具來確定。

【0350】 在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有至少約 90 %之化學及/或物理純度。如本文使用並且除非另外規定，否則醫藥組成物中之化合物 1 之化學及/或物理純度為在醫藥組成物之代表性樣品中偵測到之化合物 1 之量(例如，藉由 HPLC 或其他分析技術偵測到之量)除以調配物中之化合物 1 之理論量。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 95 %之化學及/或物理純度。在某些實施例中，包含

化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 96 %之化學及/或物理純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 97 %之化學及/或物理純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 98 %之化學及/或物理純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 99 %之化學及/或物理純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有約 99.4 %之化學及/或物理純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有約 101.1 %之化學及/或物理純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有至少約 99.5% 之鏡像異構物純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物具有約 100% 之鏡像異構物純度。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物在 12 個月內，具有至少約 95%之化學、物理、及/或鏡像異構物純度。

【0351】 在某些實施例中，製備包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，製備包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)之後，醫藥組成物中之化合物 1 之化學及/或物理純度為至少約 90 wt%。在某些實施例中，醫藥組成物中之化合物 1 之化學及/或物理純度為至少約 95 wt%。在某些實施例中，醫藥組成物中之化合物 1 之化學及/或物理純度為至少約 96 wt%。在某些實施例中，醫藥組成物中之化合物 1 之化學及/或物理純度為至少約 97 wt%。在某些實施例中，醫藥組成物中之化合物 1 之化學及/或物理純度為至少約 98 wt%。在某些實施例中，醫藥組成物中之化合物 1 之化學及/或物理純度為至少約 99 wt%。在某些實施例中，醫藥組成物中之化合物 1 之化學及/或物理純度為約 99.4 wt%。在某些實施例中，醫藥組成物中之化合物 1 之化學及/或物理純度為約 101.1 wt%。在某些實施例中，醫藥組成物中之化合物 1 之鏡像異構物純度為至少約 99.5 wt%。在某些實施例中，醫藥組成物中之化合物 1 之鏡像異構物純度為約 100 wt%。

【0352】 在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，少於約 3%之降解產物。在某些實施例中，

包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，少於約 2%之降解產物。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，少於約 1%之降解產物。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，少於約 0.5%之降解產物。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，少於約 0.1%之降解產物。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，約 0.1%之降解產物。

【0353】 在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，約 0.5%之一或多種相應降解產物。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，約 0.4%之一或多種相應降解產物。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，約 0.3%之一或多種相應降解產物。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，約 0.2%之一或多種相應降解產物。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，約 0.1%之一或多種相應降解產物。在某些實施例中，包含化合物 1 之醫藥組成物(例如，呈包含化合物 1 之固體劑型諸如錠劑)具有按面積計，約 0.05%之一或多種相應降解產物。

【0354】 在某些實施例中，本文提供適合用於人類患者之醫藥製劑，其包含本文提供之化合物(例如，式(I)化合物)，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥製劑可用於治療或預防如本文描述之病狀或疾病。本文提供之化合物可用於製造供治療本文揭示之任何疾病或病狀的藥物。

【0355】 本文提供的組成物及方法可用於治療有需要之受試者。在某些實施例中，受試者為哺乳動物諸如人類，或非人類哺乳動物。當投與受試者諸如人類時，組成物或化合物較佳作為包含例如本文提供之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物來投與。醫藥學上可接受之載劑在此項技術中為熟知的並且包括例如水溶液諸如水或生理上緩衝鹽水或其他溶劑或媒劑諸如二醇、甘油、油諸如橄欖油、或可注射有機酯。在一個較佳實施例中，當此等醫藥組成物用於人類投與，尤其用於侵入性投與途徑(亦即，避免經由上皮屏障來輸送或擴散的途徑，諸如注射或植入)時，水溶液為無熱原質的，或實質上無熱原質的。賦形劑可被選擇來例如實現試劑之延遲釋放或選擇性靶向一或多種細胞、組織或器官。醫藥組成物可呈劑量單位形式諸如錠劑、膠囊(包括撒落膠囊及明膠膠囊)、顆粒、用於重構之親液物、粉末、溶液、糖漿、栓劑、注射劑或類似物。組成物亦可存在於經皮遞送系統例如皮膚貼劑中。組成物亦可存在於適合於局部投與之溶液諸如滴眼劑中。

【0356】 醫藥學上可接受之載劑可含有生理上可接受之試劑，該等試劑用於例如使化合物諸如本文提供之化合物穩定，增加其溶解度或增加其吸收。此等生理上可接受之試劑包括例如碳水化合物諸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖，抗氧化劑諸如抗壞血酸或麩胱甘肽，螯合劑，低分子量蛋白或其他穩定劑或賦形劑。包括生理上可接受之試劑的醫藥學上可接受之載劑之選擇取決於例如組成物之投與途徑。該製劑或醫藥組成物可為自身乳化藥物遞送系統或自身微乳化藥物遞送系統。醫藥組成物(製劑)亦可為脂質體或其他聚合物基質，其可將例如本文提供之化合物併入其中。例如包括磷脂或其他脂質之脂質體為相對易於製造及投與的無毒、生理上可接受及可代謝載劑。

【0357】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於係指在合理醫學判斷範圍內，適用於接觸受試者之組織而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且

與合理的利益/風險比率相當之彼等化合物、材料、組成物及/或劑型。

【0358】 如本文使用之片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組成物或媒介物，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。各載劑必須在與其調配物之他成分相容並且對於受試者無害之意義上為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料之一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素，及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉，乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃耆膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原水；(17)等滲鹽水；(18)林格氏溶液；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；及(21)用於醫藥調配物中之其他無毒相容物質。

【0359】 醫藥組成物(製劑)可藉由許多投與途徑中之任一者來投與受試者，包括例如經口(例如，大劑量藥液如在水性或非水性溶液或懸浮液中，錠劑，膠囊劑(包括撒落膠囊及明膠膠囊)，丸劑，散劑，顆粒劑，用於舌頭之糊劑)；經由口腔黏膜吸收(例如，舌下)；肛門、直腸或陰道(例如，作為子宮托、乳劑或泡沫)；非經腸(包括肌肉內、靜脈內、皮下或鞘內，例如無菌溶液或懸浮液)；經鼻；腹膜內；皮下；經皮(例如作為施加至皮膚之貼劑)；及局部(例如，作為塗佈在皮膚上之乳膏、軟膏或噴霧劑，或作為滴眼劑)。化合物亦可被配製成用於吸入。在某些實施例中，化合物可簡單溶解或懸浮於無菌水中。合適投與途徑及適合於該等途徑之組成物的細節可發現於例如美國專利第 6,110,973 號、第 5,763,493 號、第 5,731,000 號、第 5,541,231 號、第 5,427,798 號、第 5,358,970 號及第 4,172,896 號、以及其中引用之專利案。

【0360】 製劑可便利於以單位劑型呈現並且可藉由在製藥技術中熟知的任何方法來製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療受試者及特定投與模式而變化。可與載體材料組合以便產生單一劑型之活性成分之量通常為產生治療效果的化合物之量。通常，在百分之一百中，此量在活性成分之約 1 % 至約 99 % 範圍內，較佳約 5 % 至約 70 %，最佳約 10 % 至約 30 %。

【0361】 製備此等製劑或組成物之方法包括使活性化合物，諸如本文提供之化合物與載劑及視情況一或多種輔助成分締合的步驟。通常，製劑藉由均勻及緊密地使本文提供之化合物與液體載劑，或細碎固體載劑或兩者締合，然後如果有必要，使產品成型來製備。

【0362】 適合於經口投與之本文提供之調配物可呈以下形式：膠囊劑(包括撒落膠囊及明膠膠囊)，扁囊劑、丸劑、錠劑、糖錠(使用調味劑，通常蔗糖及阿拉伯樹膠或黃耆膠)、親液物、散劑、顆粒劑、或作為水性或非水性液體中之溶液或懸浮液，或作為水包油或油包水液體乳狀液，或作為酞劑或糖漿，或作為軟錠劑(使用惰性基劑，諸如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯樹膠)及/或作為漱口水及其類似形式，每一者含有預定量的本文提供之化合物作為活性成分。組成物或化合物亦可作為丸劑、乾藥糖劑或糊劑來投與。

【0363】 利用製備用於經口投與之固體劑型(膠囊劑(包括撒落膠囊及明膠膠囊)、錠劑、丸劑、糖錠劑、散劑、顆粒劑及其類似劑)，將活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣，及/或以下中之任一者混合：
(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、及/或矽酸；
(2)黏合劑，例如像羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯樹膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽、及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級銨化合物；(7)潤濕劑，例如像，鯨蠟醇及單硬脂酸甘油

酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、及其混合物；(10)複合劑，諸如，經修飾之及未修飾環糊精；及(11)著色劑。在膠囊劑(包括撒落膠囊及明膠膠囊)、錠劑及丸劑的情況下，醫藥組成物亦可包括緩衝劑。類似類型之固體組成物亦可用作軟質及硬質填充明膠膠囊中之填充劑，該等膠囊使用諸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)之賦形劑，以及高分子量聚乙二醇及其類似物質。

【0364】 錠劑可視情況與一或多種輔助成分一起，藉由壓縮或模製來製成。壓縮錠劑可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性或分散劑來製備。模製錠劑可藉由將用惰性液體稀釋劑來濕潤之粉末狀化合物的混合物在合適機器中模製來產生。

【0365】 錠劑、及醫藥組成物之其他固體劑型，諸如糖錠劑、膠囊劑(包括撒落膠囊及明膠膠囊)、丸劑及顆粒，可視情況刻痕或被製備成具有塗層及殼體，諸如腸溶包衣及醫藥配製技術中熟知之其他包衣。藉由使用例如呈不同比例以便提供所需釋放概況之羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球，該等劑型亦可被配製以便提供其中之活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由例如經由細菌保留過濾器來過濾，或藉由併入呈無菌固體組成物形式之滅菌劑來滅菌，該等滅菌劑可直接在使用之前，溶解於無菌水或某種其他無菌可注射介質中。此等組成物亦可視情況含有乳濁劑並且可具有一定組成以使得其視情況以延遲方式，僅僅或優先在胃腸道之某個部分中釋放活性成分。可使用的包埋組成物之實例包括聚合物及蠟。在適當情況下，活性成分亦可呈具有上述賦形劑之一或多者的微囊封形式。

【0366】 適用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、用於重構之親液物、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性成分以外，液體劑型

可含有在此項技術中通常使用之惰性稀釋劑，例如像水或其他溶劑、環糊精及其衍生物，增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其棉籽、花生、玉米、胚芽、橄欖油、蓖麻及芝麻油)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及脂肪酸酯山梨醇酐、及其混合物。

【0367】 除了惰性稀釋劑以外，經口組成物亦可包括佐劑諸如潤濕劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0368】 除了活性化合物以外，懸浮液可含有懸浮劑例如乙氧基化異硬脂醯基醇、聚氧乙烯山梨糖醇及山梨醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠、及其混合物。

【0369】 用於直腸、陰道、或尿道投與之醫藥組成物之調配物可以栓劑形式呈現，該栓劑可藉由將一或多種活性化合物與一或多種合適無刺激性賦形劑或載劑包括例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸鹽混合來製備，並且在室溫下為固體，但是在體溫下為液體並且因此在直腸或陰道腔中融化並且釋放活性化合物。

【0370】 用於投與口腔之醫藥組成物之調配物可以嗽口水、或經口噴霧劑、或經口軟膏形式呈現。

【0371】 替代地或另外，組成物可被配製成經由導管、支架、絲材、或其他管腔內裝置來遞送。經由此等裝置來遞送可尤其適用於遞送至膀胱、尿道、輸尿管、直腸、或腸道。

【0372】 適合於陰道投與之調配物亦包括子宮托、衛生棉條、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧製劑，該等製劑含有如在此項技術中已知合適的載劑。

【0373】 用於局部或經皮投與之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠劑、溶液、貼劑及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可

接受之載劑，並且與可需要的任何防腐劑、緩衝劑、或推進劑一起混合。

【0374】 除了活性化合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠劑可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅、或其混合物。

【0375】 除了活性化合物以外，散劑及噴霧劑可含有賦形劑諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末、或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代烴，諸如丁烷及丙烷。

【0376】 經皮貼劑具有將本文提供之化合物受控遞送至身體的附加優點。此等劑型可藉由將活性化合物溶解或分散於適當介質中來製得。吸收增強劑亦可用於增加化合物穿過皮膚之通量。此通量之速率可藉由提供速率控制膜或將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0377】 亦預期眼科調配物、眼睛軟膏、散劑、溶液及其類似物在本揭示案之範圍內。示例性眼科調配物描述於美國公開案第 2005/0080056 號、第 2005/0059744 號、第 2005/0031697 號及第 2005/004074 號及美國專利第 6,583,124 號，其內容以引用方式併入本文。若需要，液體眼用調配物具有與淚液、房水或玻璃體液類似的性質或與此等流體相容。較佳投與途徑為局部投與(例如，表面投與，諸如滴眼劑，或經由植入來投與)。

【0378】 如本文所用，措辭「非經腸投與(parenteral administration)」及「非經腸投與(administered parenterally)」意謂除腸及表面投與以外之投與模式，通常藉由注射，且包括而不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊椎內及胸骨內注射及輸注。

【0379】 適合於非經腸投與之醫藥組成物包括一或多種活性化合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液、或

無菌散劑，該等散劑可恰好在使用之前，重構至無菌可注射溶液或分散液中，該等溶液、分散液、懸浮液或乳液、或無菌散劑可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使得調配物與預期接受者之血液等滲的溶質或懸浮或增稠劑。

【0380】 可用於本文提供之醫藥組成物中之合適水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇、及其類似物)、及其合適混合物、植物油諸如橄欖油、及可注射有機酯諸如油酸乙酯。適當流動性可例如藉由使用包衣材料諸如卵磷脂，在分散液的情況下保持所需粒徑，及使用界面活性劑來維持。

【0381】 此等組成物亦可含有佐劑諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。防止微生物之作用可包含各種抗細菌及抗真菌劑來確保，例如，對羥基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚山梨酸、及其類似物。亦可能需要將等滲劑諸如糖、氯化鈉、及其類似物包括在組成物中。另外，長時間吸收可注射醫藥形式可藉由包含延遲吸收之試劑諸如單硬脂酸鋁及明膠來實現。

【0382】 在一些情況下，為了延長藥物之效應，需要減慢來自皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此舉可藉由使用具有不佳水溶性的結晶或非晶形材料之液體懸浮液來完成。藥物之吸收率然後取決於其溶解速率，溶解速率進而可取決於晶體尺寸及結晶形式。或者，非經腸投與藥物形式之延遲吸收藉由將藥物溶解或懸浮於油媒介物中來實現。

【0383】 可注射的積存形式藉由在可生物降解聚合物諸如聚乳酸-聚乙交酯中形成標的化合物之微囊封基質來製成。取決於藥物與聚合物之比率，及所使用特定聚合物之性質，藥物釋放速率可加以控制。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。積存可注射調配物亦藉由將藥物包埋在與身體組織相容的脂質體或微乳液中來製備。

【0384】 為了用於本文提供之方法中，活性化合物可本身給予或作為含有例

如 0.1 至 99.5% (更佳, 0.5 至 90%)之活性成分以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物給予。

【0385】 引入方法亦可藉由可再裝料或可生物降解裝置來提供。近年來, 已經開發出各種緩釋聚合物裝置並在活體內進行了測試, 用於藥物包括蛋白質生物藥物之控制遞送。多種包含可生物降解及不可降解聚合物的生物相容性聚合物(包括水凝膠)可用於形成在特定目標部位持續釋放化合物的植入物。

【0386】 可以改變醫藥組成物中活性成分之實際劑量水準, 以獲得有效達成特定患者、組成物及投與方式的所需治療反應, 而不會對患者產生毒性的活性成分之量。

【0387】 選擇的劑量水準將取決於多種因素, 包括所用特定化合物或化合物組合或其酯、鹽或醯胺之活性、投與途徑、投與時間、所用特定化合物之排泄速率、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用的其他藥物、化合物及/或材料、所治療受試者之年齡、性別、體重、狀況、一般健康狀況及既往病史, 以及醫學領域眾所周知的類似因素。

【0388】 具有本領域普通技術之醫師或獸醫可以容易地確定及開出所需醫藥組成物的治療有效量。例如, 醫師或獸醫可以以比達成所需治療效果所需要之水準低的水準開始醫藥組成物或化合物之劑量並逐漸增加劑量直至達成所需效果。「治療有效量」係指足以引起所需治療效果的化合物濃度。通常理解化合物之有效量將根據受試者之體重、性別、年齡及病史而變化。影響有效量的其他因素可以包括但不限於受試者病情之嚴重程度、正在治療之病症、化合物之穩定性, 以及如果需要, 與本文提供之化合物一起投與的另一種類型之治療劑。可以藉由多次投與藥劑來遞送更大總劑量。確定功效及劑量之方法為熟習此項技術者已知的(Isselbacher 等人, (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 第 13 版, 1814-1882, 其以引用方式併入)。

【0389】 一般而言，在本文提供之組成物及方法中使用的活性化合物之合適日劑量為有效產生治療效果之最低劑量的化合物之量。此有效劑量通常取決於上述因素。

【0390】 如果需要，活性化合物之有效日劑量可以作為一、二、三、四、五、六或更多個亞劑量在全天以適當間隔分開投與，視情況以單位劑型投與。在本文提供之某些實施例中，活性化合物可每天投與兩次或三次。在較佳實施例中，活性化合物每天投與一次。

【0391】 在某些實施例中，本文提供之化合物可單獨使用或與另一種類型之治療劑聯合投與。如本文所用，片語「聯合投與」係指兩種或多種不同治療性化合物之任何投與形式，使得在先前投與之治療性化合物在體內仍然有效的同時投與第二種化合物(例如，兩種化合物在受試者中同時有效，此可能包括兩種化合物之協同作用)。例如，不同治療化合物可以以相同製劑或單獨製劑同時或依次投與。在某些實施例中，不同治療化合物可以在彼此間隔 1 小時、12 小時、24 小時、36 小時、48 小時、72 小時或一週內投與。因此，接受此治療之受試者可以受益於不同治療化合物之組合作用。

【0392】 在某些實施例中，本文提供之化合物與一種或多種另外治療劑(例如，一種或多種另外治療劑)之聯合投與相對於本文提供之化合物或一種或多種另外治療劑的各自單獨投與，提供改進之功效。在某些此類實施例中，聯合投與提供相加效應，其中相加效應係指單獨投與本文提供之化合物及一種或多種另外治療劑的每種效應之總和。

【0393】 潤濕劑、乳化劑及潤滑劑，例如十二烷基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、脫模劑、塗層劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可以存在於組成物中。

【0394】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，如抗

壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉等；(2)油溶性抗氧化劑，如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基羥基茴香醚(BHA)、丁基羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚等；(3)金屬螯合劑，如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

5.5. 治療方法

【0395】 在一個實施例中，本文提供治療癌症之方法，包括投與本文提供之固體形式或醫藥組成物。在一個實施例中，本文提供使用本文提供之固體形式或醫藥組成物來治療、預防或控制實體腫瘤的方法。在一個實施例中，本文提供治療實體腫瘤之方法，包括向有需要的患者投與本文提供之固體形式或醫藥組成物。

【0396】 在一個實施例中，癌症為間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)、非典型腦膜瘤、乳癌、膽管癌、胃癌、膠質母細胞瘤、炎性肌纖維母細胞瘤(IMT)、炎性肝細胞腺瘤(HCA)、黑色素瘤、胰腺癌、甲狀腺乳頭狀癌、唾液腺癌、漿液性卵巢癌或 spitz 樣腫瘤。

【0397】 在一個實施例中，實體腫瘤為晚期實體腫瘤。在一個實施例中，晚期實體腫瘤在酪胺酸激酶抑制劑(TKI)之先前治療之後復發、難治或抵抗。在一個實施例中，實體腫瘤為非小細胞肺癌(NSCLC)。在一個實施例中，實體腫瘤為晚期 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤為局部晚期 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性的。在一個實施例中，實體腫瘤為 CNS 轉移性的。在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤為 CNS 轉移性 NSCLC。如本文所用且除非另有說明，「晚期腫瘤」係指不能治癒或生長超出初始起源部位之腫瘤，無論局部晚期或轉移性。

【0398】 在一個實施例中，實體腫瘤(或癌症)為 ROS1 陽性。在一個實施例中，實體腫瘤為 ROS1 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤為晚期 ROS1 陽性

實體腫瘤。在一個實施例中，實體腫瘤為局部晚期 ROS1 陽性實體腫瘤。在一個實施例中，實體腫瘤為晚期 ROS1 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤為局部晚期 ROS1 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性 ROS1 陽性實體腫瘤。在一個實施例中，實體腫瘤為 CNS 轉移性 ROS1 陽性實體腫瘤。在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性 ROS1 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤為 CNS 轉移性 ROS1 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤(或癌症)具有 ROS1 突變。在一個實施例中，ROS1 突變為 G2032R。在一個實施例中，ROS1 突變包括 G2032R 及 S1986F、S1986Y、F2004C、F2004V、L2026M、D2033N、或 G2101A 中之一或多者。在一個實施例中，實體腫瘤(或癌症)具有 ROS1 融合。

【0399】 在一個實施例中，實體腫瘤(或癌症)為 ALK 陽性。如本文所用並且除非另有說明，否則「ALK 陽性」(ALK+)癌症、疾病或病症係指以 ALK 基因異常高表現及/或 ALK 基因中存在突變及/或存在部分缺失 ALK 蛋白為特徵的癌症、疾病或病症。在一個實施例中，實體腫瘤為 ALK 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤為晚期 ALK 陽性實體腫瘤。在一個實施例中，實體腫瘤為局部晚期 ALK 陽性實體腫瘤。在一個實施例中，實體腫瘤為晚期 ALK 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤為局部晚期 ALK 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤轉移性 ALK 陽性實體腫瘤。在一個實施例中，實體腫瘤為 CNS 轉移性 ALK 陽性實體腫瘤。在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性 ALK 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤為 CNS 轉移性 ALK 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤(或癌症)具有 ALK 突變。

【0400】 在一個實施例中，ALK 突變包括一或多個 ALK 重排(在一個實施例中，一個重排)。在一個實施例中，ALK 突變包括一或多個 ALK 融合(在一個實施例中，一個融合)。在一些實施例中，藉由本揭示案之方法來治療之癌症包括 ALK 融合。在一個實施例中，ALK 與 Ou 等人 *JTO Clinical and Research Reports*,

1(1):1-10 所描述之融合搭配物中之一者進行融合，該文獻以全文引用方式併入本文。在一個實施例中，ALK 與選自由以下組成之群的融合搭配物中之一者進行融合：EML4、TFG、KIF5B、KLC1、STRN、HIP1、TPR、BIRC6、DCTN1、SQSTM1、SOCS5、SEC31A、CLTC、PRKAR1A、PPM1B、EIF2AK3、CRIM1、CEBPZ、PICALM、CLIP1、BCL11A、GCC2、LMO7、PHACTR1、CMTR1、VIT、DYSF、ITGAV、PLEKHA7、CUX1、VKORC1L1、FBXO36、SPTBN1、EML6、FBXO11、CLIP4、CAMKMT、NCOA1、MYT1L、SRBD1、SRD5A2、NYAP2、MPRIIP、ADAM17、ALK、LPIN1、WDPCP、CEP55、ERC1、SLC16A7、TNIP2、ATAD2B、SLMAP、FBN1、SWAP70、TCF12、TRIM66、WNK3、AKAP8L、SPECC1L、PRKCB、CDK15、LCLAT1、YAP1、PLEKHM2、DCHS1、PPFIBP1、ATP13A4、C12orf75、EPAS1、FAM179A、FUT8、LIMD1、LINC00327、LOC349160、LYPD1、RBM20、TACR1、TANC1、TTC27、TUBBB、SMPD4、SORCS1、LINC00211、SOS1、C9orf3、CYBRD1、MTA3、THADA、TSPYL6、WDR37、及 PLEKHH2。在一個實施例中，ALK 與選自由以下組成之群的融合搭配物中之一者進行融合：EML4、TMP1、WDCP、GTF2IRD1、TPM3、TPM4、CLTC、LMNA、PRKAR1A、RANBP2、TFG、FN1、KLC1、VCL、STRN、HIP1、NPM1、DCTN1、SQSTM1、TPR、CRIM1、PTPN3、FBXO36、ATIC 及 KIF5B。在一個實施例中，ALK 突變為 EML4-ALK，棘皮動物微管相關蛋白樣 4(EML4) 基因與 ALK 酪胺酸激酶域之間的融合。EML4-ALK 之許多變體因斷點連接而異，其中變體 1 (v1) 及變體 3 (v3) 為臨床上最普遍的。在一個實施例中，ALK 突變為 NPM1-ALK。在一個實施例中，ALK 突變為 STRN-ALK。

【0401】 在一個實施例中，實體腫瘤(或癌症)為白血球受體酪胺酸激酶(LTK) 陽性。如本文所用並且除非另有說明，否則「LTK 陽性」(LTK+)癌症、疾病或病症係指以 LTK 基因異常高表現及/或 LTK 基因中存在突變，包括導致 LTK 融

合蛋白之 LTK 基因重排為特徵的癌症、疾病或病症。在一個實施例中，實體腫瘤為 LTK 陽性乳房浸潤性導管癌、前列腺腺癌、胰腺腺癌、未知原發性腺癌或膀胱尿路上皮癌。在一個實施例中，癌症為 LTK 陽性白血病。在一個實施例中，實體腫瘤為 LTK 陽性肺癌。在一個實施例中，實體腫瘤為 LTK 陽性 NSCLC。在一個實施例中，實體腫瘤(或癌症)具有 LTK 突變。在一個實施例中，LTK 突變為 G269A、F218I、N257T、A13fs、或 A214fs。在一個實施例中，實體腫瘤(或癌症)具有 LTK 融合。在一個實施例中，LTK 融合為 *CLIP1-LTK*。參見 Cooper AJ, Sequist LV, Johnson TW, Lin JJ. LTK fusions: A new target emerges in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2022 Jan 10;40(1):23-25；及 Izumi, H., Matsumoto, S., Liu, J.等人 The CLIP1-LTK fusion is an oncogenic driver in non-small-cell lung cancer. *Nature* 600, 319–323 (2021)，該等文獻中之各者以引用方式併入本文。

【0402】 在一個實施例中，患者未用先前療法治療。在一個實施例中，患者未用(亦即，未接受)任何酪胺酸激酶抑制劑(TKI)療法來治療。

【0403】 在一個實施例中，患者用一或多種先前療法治療。在一個實施例中，患者用至少一種先前 TKI 療法治療。在一個實施例中，患者用至少兩種先前 TKI 療法治療。在一個實施例中，患者用一種先前 TKI 療法治療。在一個實施例中，患者用兩種先前 TKI 療法治療。在一個實施例中，患者之腫瘤不具有除了 ROS1 以外的已知致癌驅動因素改變。在一個實施例中，TKI 為 ROS1 TKI (例如克唑替尼(*crizotinib*)或恩曲替尼(*entrectinib*))。在一個實施例中，先前 TKI 療法選自由以下組成之群的一或多者：克唑替尼、恩曲替尼、洛普替尼(*repotrectinib*)、他雷替尼(*taletrectinib*)、及勞拉替尼(*lorlatinib*)。

【0404】 在一個實施例中，患者未用先前基於鉑之化學療法治療。在一個實施例中，患者用多達一種先前基於鉑之化學療法治療。在一個實施例中，患者用至少一種先前基於鉑之化學療法治療。在一個實施例中，患者用至少兩種先前基

於鉑之化學療法治療。在一個實施例中，患者用一種先前基於鉑之化學療法治療。在一個實施例中，患者用兩種先前基於鉑之化學療法治療。

【0405】 如本文使用，「基於鉑之化學療法」係指作為鉑之配位複合物的化學治療劑。例示基於鉑之化學療法包括但是不限於順鉑、奧沙利鉑、奈達鉑、或卡鉑。

【0406】 在一個實施例中，患者未用免疫療法治療。在一個實施例中，患者用免疫療法治療。在一個實施例中，患者用至少一種先前免疫療法治療。在一個實施例中，患者用至少兩種先前免疫療法治療。在一個實施例中，患者用一種先前免疫療法治療。在一個實施例中，患者用兩種免疫療法治療。

【0407】 如本文使用，「免疫療法」係指藉由活化或抑制免疫系統來治療疾病。被設計來引發或放大免疫反應之免疫療法被歸類為活化免疫療法，而減少或抑制之免疫療法被歸類為抑制性免疫療法。免疫療法藉由靶向腫瘤表面表現之異常抗原，調節免疫效應細胞(如淋巴球、巨噬細胞、樹突狀細胞、自然殺傷細胞(NK 細胞)、細胞毒性 T 淋巴球(CTL)等)協同抵抗癌細胞。示例性免疫療法包括但是不限於檢查點抑制劑(例如抗細胞毒性 T 淋巴球相關蛋白 4 (CTLA-4)及抗程序性細胞死亡蛋白 1 (PD-1)抗體)。例示 PD-1 抑制劑包括但是不限於帕姆單抗 (pembrolizumab)(Keytruda)、納武單抗 (nivolumab)(Opdivo)、及西米單抗 (cemiplimab)(Libtayo)。例示 PD-L1 抑制劑包括但是不限於阿特珠單抗 (atezolizumab)(Tecentriq)、阿維魯單抗 (avelumab)(Bavencio)、度伐魯單抗 (durvalumab)(Imfinzi)。例示 CTLA-4 抑制劑包括但是不限於依匹單抗 (ipilimumab)(Yervoy)。

【0408】 在一個實施例中，患者未用化學療法治療。在一個實施例中，患者用至少一種先前免疫療法治療。在一個實施例中，患者用至少兩種先前免疫療法治療。

【0409】 在一個實施例中，患者用至少三種先前免疫療法治療。在一個實施例中，患者用至少兩種選自由以下組成之群的先前抗癌療法來治療：ROS1 TKI(例如，研究 ROS1 TKI、克唑替尼、勞拉替尼、恩曲替尼、他雷替尼、洛普替尼)及化學療法。在一個實施例中，患者用至少一種 ROS1 TKI 及一種化學療法治療。在一個實施例中，患者用至少兩種 ROS1 TKI 及一種化學療法治療。在一個實施例中，患者用至少三種 ROS1 TKI 及一種化學療法治療。在一個實施例中，患者用至少兩種免疫療法治療。在一個實施例中，患者用至少一種 ROS1 TKI 及兩種化學療法治療。在一個實施例中，患者用至少兩種 ROS1 TKI 及兩種化學療法治療。在一個實施例中，患者用至少三種 ROS1 TKI 及兩種化學療法治療。

【0410】 在一個實施例中，ROS1 TKI 為克唑替尼。在一個實施例中，ROS1 TKI 為恩曲替尼。在一個實施例中，ROS1 TKI 為勞拉替尼。在一個實施例中，ROS1 TKI 為洛普替尼。在一個實施例中，患者用勞拉替尼及洛普替尼來治療。在一個實施例中，ROS1 TKI 為他雷替尼。

【0411】 在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性 ROS1 陽性實體腫瘤，並且患者患有至少一種先前 ROS1 TKI 療法來治療。

【0412】 在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性 ROS1 陽性 NSCLC，並且患者未用 TKI 療法來治療並且在使用或不使用免疫療法的情況下，用多達一種先前基於鉑之化學療法來治療。

【0413】 在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性 ROS1 陽性 NSCLC，並且患者用一種先前 ROS1 TKI 療法來治療並且未用先前基於鉑之化學療法或免疫療法來治療。

【0414】 在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性 ROS1 陽性 NSCLC，並且在使用或不使用免疫療法的情況下，患者用一種先前 ROS1 TKI 療法及一種先前基於鉑之化學療法來治療。

【0415】 在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性 ROS1 陽性 NSCLC，並且在使用或不使用免疫療法的情況下，患者用至少兩種先前 ROS1 TKI 療法及多達一種先前基於鉑之化學療法來治療。

【0416】 在一個實施例中，實體腫瘤為轉移性 ROS1 陽性實體腫瘤，並且患者在先前療法時進展。在一個實施例中，先前療法為先前 ROS1 TKI 療法。在一個實施例中，先前療法為先前化學療法(例如，基於鉑之化學療法)。在一個實施例中，先前療法為先前免疫療法。

【0417】 在一個實施例中，實體腫瘤為晚期 ROS1 陽性 NSCLC，並且患者未用 TKI 療法來治療並且在使用或不使用免疫療法的情況下，用多達一種先前基於鉑之化學療法來治療。

【0418】 在一個實施例中，實體腫瘤為晚期 ROS1 陽性 NSCLC，並且患者用一種先前 ROS1 TKI 療法來治療並且未用先前基於鉑之化學療法或免疫療法來治療。

【0419】 在一個實施例中，實體腫瘤為晚期 ROS1 陽性 NSCLC，並且在使用或不使用免疫療法的情況下，患者用一種先前 ROS1 TKI 療法及一種先前基於鉑之化學療法來治療。

【0420】 在一個實施例中，實體腫瘤為晚期 ROS1-陽性 NSCLC，並且在使用或不使用免疫療法的情況下，患者用至少兩種先前 ROS1 TKI 療法及多達一種先前基於鉑之化學療法來治療。

【0421】 在一個實施例中，實體腫瘤為晚期 ROS1-陽性實體腫瘤，並且患者在先前療法時進展。在一個實施例中，先前療法為先前 ROS1 TKI 療法。

【0422】 在一個實施例中，ROS1 TKI 為克唑替尼。在一個實施例中，ROS1 TKI 為恩曲替尼。

【0423】 在一個實施例中，先前療法為先前 ROS1 TKI 療法。在一個實施例

中，ROS1 TKI 為克唑替尼、恩曲替尼、他雷替尼、或洛普替尼。

【0424】 在一個實施例中，本文使用之化合物(化合物 1 或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽)每天投與一次(QD)。在一個實施例中，化合物投與每天(BID)兩次。在某些實施例中，本文使用之化合物為化合物 1。

【0425】 在一個實施例中，本文使用之化合物(化合物 1 或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽)以每天約 5 mg 至約 500 mg 之量(以游離鹼化合物 1 之重量計)投與。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 250 mg 之量投與。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 200 mg 之量投與。在一個實施例中，化合物以每天約 50 mg 至約 200 mg 之量投與。在一個實施例中，化合物以每天約 5 mg 至約 150 mg 之量投與。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 150 mg 之量投與。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 125 mg 之量投與。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 100 mg 之量投與。在一個實施例中，化合物以每天約 50 mg 至約 125 mg 之量投與。在一個實施例中，化合物以每天約 50 mg 至約 100 mg 之量投與。在一個實施例中，化合物以每天約 5、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 105、約 110、約 115、約 120、約 125、約 130、約 135、約 140、約 145、約 150、約 155、約 160、約 165、約 170、約 175、約 180、約 185、約 190、約 195、或約 200 mg 之量投與。在一個實施例中，該量為每天約 5 mg。在一個實施例中，該量為每天約 10 mg。在一個實施例中，該量為每天約 15 mg。在一個實施例中，該量為每天約 20 mg。在一個實施例中，該量為每天約 25 mg。在一個實施例中，該量為每天約 30 mg。在一個實施例中，該量為每天約 35 mg。在一個實施例中，該量為每天約 40 mg。在一個實施例中，該量為每天約 45 mg。

在一個實施例中，該量為每天約 50 mg。在一個實施例中，該量為每天約 75 mg。在一個實施例中，該量為每天約 100 mg。在一個實施例中，該量為每天約 125 mg。在一個實施例中，該量為每天約 150 mg。如本文使用，重量係指游離鹼化合物 1 之重量。在某些實施例中，本文使用之化合物為化合物 1。

【0426】 在一個實施例中，本文使用之化合物(化合物 1 或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽)以每天約 5 mg 至約 500 mg 之量(以游離鹼化合物 1 之重量計)投與一次。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 250 mg 之量投與一次。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 200 mg 之量投與一次。在一個實施例中，化合物以每天約 50 mg 至約 200 mg 之量投與一次。在一個實施例中，化合物以每天約 5 mg 至約 150 mg 之量投與一次。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 150 mg 之量投與一次。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 125 mg 之量投與一次。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 100 mg 之量投與一次。在一個實施例中，化合物以每天約 50 mg 至約 125 mg 之量投與一次。在一個實施例中，化合物以每天約 50 mg 至約 100 mg 之量投與一次。在一個實施例中，化合物以每天約 5、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 105、約 110、約 115、約 120、約 125、約 130、約 135、約 140、約 145、約 150、約 155、約 160、約 165、約 170、約 175、約 180、約 185、約 190、約 195、或約 200 mg 之量投與一次。在一個實施例中，該量為每天一次約 5 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 10 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 15 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 20 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 25 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 30 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 35 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 40 mg。在一個實施例中，該量為

每天一次約 45 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 50 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 75 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 100 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 125 mg。在一個實施例中，該量為每天一次約 150 mg。如本文使用，重量係指游離鹼化合物 1 之重量。在某些實施例中，本文使用之化合物為化合物 1。

【0427】 在一個實施例中，本文使用之化合物(化合物 1 或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽)以每天約 5 mg 至約 500 mg 之量(以游離鹼化合物 1 之重量計)投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 5 mg 至約 250 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 250 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 200 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 5 mg 至約 100 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 10 mg 至約 50 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 10 mg 至約 100 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 100 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 50 mg 至約 100 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 5 mg 至約 150 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 25 mg 至約 150 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，化合物以每天約 5、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 105、約 110、約 115、約 120、約 125、約 130、約 135、約 140、約 145、約 150、約 155、約 160、約 165、約 170、約 175、約 180、約 185、約 190、約 195、或約 200 mg 之量投與兩次。在一個實施例中，該量為每天兩次約 5 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 10 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 15 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 20 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 25 mg。在一個實施例

中，該量為每天兩次約 30 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 35 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 40 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 45 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 50 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 75 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 100 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 125 mg。在一個實施例中，該量為每天兩次約 150 mg。如本文使用，重量係指游離鹼化合物 1 之重量。在某些實施例中，本文使用之化合物為化合物 1。

【0428】 在一個實施例中，化合物經口投與。

【0429】 在一個實施例中，化合物以一或多種錠劑形式來投與。在一個實施例中，錠劑具有以游離鹼化合物 1 之重量計，約 5 mg 之單位劑量強度。在一個實施例中，錠劑具有以游離鹼化合物 1 之重量計，約 25 mg 之單位劑量強度。

【0430】 在一個實施例中，化合物投與空腹受試者。在一個實施例中，化合物投與禁食狀態下之受試者。在一個實施例中，化合物投與未吃食物之受試者。在一個實施例中，化合物在攝入食物及/或水以外的飲料前至少 1 小時且不早於攝入食物及/或水以外的飲料後 2 小時投與受試者。在一個實施例中，化合物投與吃飽的受試者。在一個實施例中，化合物投與進食狀態下之受試者。在一個實施例中，化合物投與已吃食物之受試者。在一個實施例中，化合物與攝取食物及/或飲料一起投與。

【0431】 在一個實施例中，患者在投與化合物後經歷選自認知障礙、情緒病症、睡眠障礙、頭暈、共濟失調及體重增加的一種或多種症狀之改善。在一個實施例中，患者在投與化合物後不經歷選自認知障礙、情緒病症、睡眠障礙、頭暈、共濟失調及體重增加的一種或多種症狀。在一個實施例中，在投與化合物後，患者經歷 pROS1、ROS1、pAKT 及 pERK 中之一種或多種之水準降低。在一個實施例中，在投與化合物後，患者經歷腫瘤中之一種或多種 MAP 激酶途徑基因之

表現水準降低。在一個實施例中，在投與化合物後，患者經歷實體腫瘤中之一種或多種 MAP 激酶途徑基因之表現水準降低。在一個實施例中，一或多種 MAP 激酶途徑基因選自由以下組成之群：*DUSP6*、*FOS*、*IL1R1*、及 *SPRY4*。

【0432】 在一個實施例中，本文提供治療癌症之方法，包括投與治療有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。

【0433】 癌症係一種不受控制的細胞增殖疾病，其係由某些基因之改變引起的。其中一些改變發生在編碼受體酪胺酸激酶(RTK)之基因中，該等激酶為膜結合蛋白家族，可從細胞外傳遞信號以促進細胞存活、生長及增殖。異常 RTK 活化會導致細胞過度生長，從而導致癌症。通常，RTK 包含結合胞外配位體的 N 端域、跨膜域及催化胞內信號轉導的 C 端激酶域。

【0434】 在一些實施例中，式(I)化合物為人類 ROS1 抑制劑。ROS1 為藉由 *ROS1* 基因來編碼之 RTK。人類 ROS1 之配位體及生物學功能尚不清楚，但已顯示其在其他一些物種中之同源物可結合細胞外配位體並刺激細胞分化。例如，小鼠 ROS1 對於雄性配子成熟及繁殖至關重要。在人類中，*ROS1* 染色體重排為有據可查的癌症原因，佔非小細胞肺癌(NSCLC)之 1-2%並且為許多其他癌症之一個子集。此等重排導致 ROS1 之 C 端與各種配偶蛋白之 N 端融合，該等配偶蛋白中最常見者為 CD74。ROS1 融合具有組成型激酶活性，經由 MAPK、PI3K 及 JAK/STAT 信號轉導途徑來驅動腫瘤生長。小分子酪胺酸激酶抑制劑(TKI)已被用於靶向癌症中之 ROS1 融合，包括克唑替尼及恩曲替尼。克唑替尼為 FDA 批准之第一種用於治療 ROS1 陽性 NSCLC 的 TKI。儘管有初步反應，但大多數患者對克唑替尼產生耐藥性並復發。耐藥性之主要機制為溶劑前沿中之 G2032R 突變，其大大降低了克唑替尼親和力。FDA 未批准任何具有抗 ROS1-G2032R 融合之活性的抑制劑，表明此項技術中之需要。

【0435】 在一個實施例中，本文提供之化合物選擇性抑制 ROS1。在一個實施例中，化合物選擇性抑制 ROS1 而不是 ALK。作為非限制實例，選擇性比率可大於約 1.5 倍、大於約 2 倍、大於約 3 倍、大於約 4 倍、大於約 5 倍、大於約 10 倍、大於約 20 倍、大於約 30 倍、大於約 50、或大於約 100 倍，其中選擇性可藉由 IC₅₀ 值之比率以及其他方法來量測。在一個實施例中，ROS1 對 ALK 之選擇性藉由針對 ALK 之 IC₅₀ 值與針對 ROS1 之 IC₅₀ 值的比率來量測。

【0436】 在一個實施例中，化合物選擇性抑制 ROS1 而不是 TRK(例如，TRKA、TRKB、及/或 TRBC)。作為非限制實例，選擇性比率可大於約 5 倍、大於約 10 倍、大於約 50 倍、大於約 100 倍、大於約 200 倍、大於約 400 倍、大於約 600 倍、大於約 800 倍、大於約 1000 倍、大於約 1500 倍、大於約 2000 倍、大於約 5000 倍、大於約 10,000 倍、或大於約 20,000 倍，其中選擇性可藉由 IC₅₀ 值之比率以及其他方法來量測。在一個實施例中，ROS1 對 TRK 之選擇性藉由針對 TRK 之 IC₅₀ 值與針對 ROS1 之 IC₅₀ 值的比率來量測。

【0437】 在一個實施例中，本文提供了一種選擇性抑制 ROS1 而不是 ALK 的方法，其中該抑制發生在細胞中。在一個實施例中，本文提供選擇性抑制 ROS1 而不是 TRK(例如，TRKA、TRKB、及/或 TRBC)的方法，其中抑制發生在細胞中。在一個實施例中，該方法包括使 ROS1 與有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物接觸。在一實施例中，此接觸發生在細胞中。在一實施例中，此接觸發生在哺乳動物諸如人類之細胞中。在一實施例中，此接觸發生在患有本文提供之癌症的人類患者之細胞中。

【0438】 在一個實施例中，本文提供選擇性抑制 ROS1 而不是 ALK 的方法，其中抑制發生在患有癌症之受試者中，該方法包括向該受試者投與有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物。在某些實施例中，本文提供治療患有與 ROS1 相關之癌症的受試者之方法，該方法包括藉由向該受試者投與一定量之本文提

供之固體形式或醫藥組成物來選擇性抑制 ROS1 而不是 ALK，其中該量足以選擇性抑制 ROS1 而不是 ALK。

【0439】 在一個實施例中，本文提供選擇性抑制 ROS1 而不是 TRK(例如，TRKA、TRKB、及/或 TRBC)之方法，其中抑制發生在患有癌症之受試者中，該方法包括向該受試者投與有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物。在某些實施例中，本文提供治療患有與 ROS1 相關之癌症的受試者之方法，該方法包括藉由向該受試者投與一定量之本文提供之固體形式或醫藥組成物來選擇性抑制 ROS1 而不是 TRK(例如，TRKA、TRKB、及/或 TRBC)，其中該量足以選擇性抑制 ROS1 而不是 TRK(例如，TRKA、TRKB、及/或 TRBC)。

【0440】 如本文使用並且除非另外規定，否則抑制 ROS1 包括抑制野生型 ROS1、或其突變；抑制 ALK 包括抑制野生型 ALK、或其突變；並且抑制 TRK 包括抑制野生型 TRK、或其突變。

【0441】 藉由本文提供之方法治療的癌症包括但不限於肺癌例如非小細胞肺癌、炎性肌纖維母細胞瘤、卵巢癌例如漿液性卵巢癌、黑素瘤例如 spitz 樣黑素瘤、膠質母細胞瘤、膽管癌症例如膽管癌、胃癌、結腸直腸癌、血管肉瘤、間變性大細胞淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、大 B 細胞淋巴瘤、食道癌例如食道鱗狀細胞癌、腎癌例如腎髓樣癌或腎細胞癌、乳癌例如三陰性乳癌、甲狀腺癌例如乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、上皮樣血管內皮瘤、結腸癌及 spitz 樣腫瘤。

【0442】 藉由本文提供之方法治療的癌症包括源自一種或多種選自 ROS1、ALK、TRKA、TRKB 及 TRKC 之致癌蛋白的癌症。在某些實施例中，藉由本文提供之方法治療的癌症包括對針對一種或多種選自 ROS1、ALK、TRKA、TRKB 及 TRKC 之致癌蛋白的治療具有耐藥性的癌症。

【0443】 在一個實施例中，本文提供之方法中之癌症為 ROS1 陽性(ROS1+)。如本文所用並且除非另有說明，否則「ROS1 陽性」(ROS1+)癌症、疾病或病症

係指以 *ROS1* 基因異常高表現及/或 *ROS1* 基因中存在突變為特徵的癌症、疾病或病症。在一個實施例中，突變改變了 *ROS1* 核酸分子或多肽之生物學活性。如本文使用並且除非另外規定，否則，*ROS1* 之「突變」或「突變體」包括 *ROS1* 之胺基酸或核苷酸序列或其片段中之一或多個缺失、取代、插入、倒位、重複、易位、或擴增。如本文使用並且除非另外規定，否則 *ROS1* 「重排」係指涉及 *ROS1* 基因之遺傳易位，其可產生 *ROS1* 融合基因及/或 *ROS1* 融合蛋白。*ROS1* 融合亦可以包括一個或多個缺失、取代、插入、倒位、重複、易位或擴增或其片段，只要突變體保留激酶磷酸化活性。

【0444】 在一個實施例中，*ROS1* 突變包括 *ROS1* 點突變中之一或多者。在一些實施例中，藉由本文提供之方法治療的癌症包括 *ROS1* 激酶中之一個或多個突變。在一個實施例中，一或多個 *ROS1* 點突變選自 E1935、L1947、L1951、G1971、E1974、L1982、S1986、F2004、E2020、L2026、G2032、D2033、C2060、F2075、L2086、V2089、V2098、G2101、D2113、1981Tins、M2001T、及 L2155 處之點突變。在一個實施例中，一或多個 *ROS1* 點突變選自 G2032R、G2032K、D2033N、S1986F、S1986Y、L2026M、L1951R、E1935G、L1947R、G1971E、E1974K、L1982F、F2004C、F2004V、E2020K、C2060G、F2075V、V2089M、V2098I、G2101A、D2113N、D2113G、L2155S、及 L2086F。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 G2032R。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 S1986F。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 S1986Y。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 L2026M。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 D2033N。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 L2086F。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 F2004C。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 F2004V。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 G2101A。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 L1982F。在一個實施例中，*ROS1* 突變為 G2032R 及 S1986F、S1986Y、F2004C、F2004V、L2026M、或 D2033N 中之一或多者的共突變。

【0445】 在一個實施例中，ROS1 突變包括一或多個 ROS1 重排(在一個實施例中，一個重排)。在一個實施例中，ROS1 突變包括一或多個 ROS1 融合(在一個實施例中，一個融合)。在一些實施例中，藉由本文提供之方法治療的癌症包括 ROS1 融合。在一個實施例中，ROS1 與選自由以下組成之群的融合搭配物中之一者進行融合：*SLC34A2*、*CD74*、*TPM3*、*SDC4*、*EZR*、*LRIG3*、*KDEL2*、*CEP72*、*CLTL*、*CTNND2*、*GOPC* (例如 *GOPC-S*、*GOPC-L*)、*GPRC6A*、*LIMA1*、*LRIG3*、*MSN*、*MYO5C*、*OPRM1*、*SLC6A17*、*SLMAP*、*SRSF6*、*TFG*、*TMEM106B*、*TPD52L1*、*ZCCHC8*、*CCDC6*、*CAPRINI*、*CEP85L*、*CHCHD3*、*CLIP1*、*EEF1G*、*KIF21A*、*KLC1*、*SART3*、*ST13*、*TRIM24*、*ERC1*、*FIP1L1*、*HLLA*、*KIAA1598*、*MYO5A*、*PPFIBP1*、*PWWP2A*、*FNI*、*YWHAE*、*CCDC30*、*NCOR2*、*NFKB2*、*APOB*、*PLG*、*RBP4*、及 *GOLGB1*。在一個實施例中，ROS1 融合為 CD74-ROS1 融合。在一個實施例中，ROS1 融合為 SDC4-ROS1 融合。在一個實施例中，ROS1 融合為 EZR-ROS1 融合。在一個實施例中，ROS1 融合為 SLC34A2-ROS1 融合。在一個實施例中，ROS1 融合為 GOPC-ROS1 融合(例如，*GOPC-ROS1-S*、*GOPC-ROS1-L*)。在一個實施例中，ROS1 融合為 CEP85L-ROS1 融合。

【0446】 在一個實施例中，ROS1 突變包括一個 ROS1 重排及一或多個 ROS1 點突變。在一個實施例中，ROS1 突變包括來自 CD74-ROS1、EZR-ROS1、SLC34A2-ROS1、GOPC-ROS1 (例如 *GOPC-ROS1-S*、*GOPC-ROS1-L*)、及 CEP85L-ROS1 的一或多個 ROS1 重排，及選自 F2004C、F2004V、及 G2032R 的一或多個 ROS1 點突變。在一個實施例中，ROS1 突變包括來自 CD74-ROS1、EZR-ROS1、及 SLC34A2-ROS1 的一或多個 ROS1 重排，及 G2101A 之 ROS1 點突變。

【0447】 在一個實施例中，ROS1 突變為 CD74-ROS1 F2004C。在一個實施例中，ROS1 突變為 CD74-ROS1 F2004V。在一個實施例中，ROS1 突變為 CD74-ROS1 G2101A。在一個實施例中，ROS1 突變為 CD74-ROS1 G2032R。在一個實

施例中，ROS1 突變為 CD74-ROS1 S1986F。在一個實施例中，ROS1 突變為 CD74-ROS1 L2026M。在一個實施例中，ROS1 突變為 CD74-ROS1 D2033N。在一個實施例中，ROS1 突變為 EZR-ROS1 F2004C。在一個實施例中，ROS1 突變為 EZR-ROS1 F2004V。在一個實施例中，ROS1 突變為 EZR-ROS1 G2101A。在一個實施例中，ROS1 突變為 EZR-ROS1 G2032R。在一個實施例中，ROS1 突變為 SLC34A2-ROS1 F2004C。在一個實施例中，ROS1 突變為 SLC34A2-ROS1 F2004V。在一個實施例中，ROS1 突變為 SLC34A2-ROS1 G2101A。在一個實施例中，ROS1 突變為 SLC34A2-ROS1 G2032R。在一個實施例中，ROS1 突變為 GOPC-ROS1 F2004C (例如 GOPC-ROS1-S F2004C、GOPC-ROS1-L F2004C)。在一個實施例中，ROS1 突變為 GOPC-ROS1 F2004V (例如 GOPC-ROS1-S F2004V、GOPC-ROS1-L F2004V)。在一個實施例中，ROS1 突變為 GOPC-ROS1 G2032R (例如 GOPC-ROS1-S G2032R、GOPC-ROS1-L G2032R)。在一個實施例中，ROS1 突變為 CEP85L-ROS1 F2004C。在一個實施例中，ROS1 突變為 CEP85L-ROS1 F2004V。在一個實施例中，ROS1 突變為 CEP85L-ROS1 G2032R。在一個實施例中，ROS1 突變為 GOPC-ROS1 L1982F (例如 GOPC-ROS1-S L1982F、GOPC-ROS1-L L1982F)。在一個實施例中，ROS1 突變為 CD74-ROS1 L1982F。

【0448】 在一個實施例中，ROS1+癌症藉由 FDA 批准測試或在此項技術中已知之其他測試來確定。可使用之測試包括例如 Thermo Fisher Scientific 之 Oncomine™ Dx Target Test。(一種定性活體外診斷測試，該測試使用靶向高通量、平行測序技術，以便使用 Ion PGM Dx System 來偵測自患有非小細胞肺癌 (NSCLC) 之患者之福爾馬林固定、石蠟包埋腫瘤 (FFPE) 組織樣品中分離之 DNA 及 RNA 中之 23 個基因中之序列變化)；Vysis ROS1 Break Apart FISH Probe Kit (一種經由螢光原位雜交 (FISH)，在福爾馬林固定、石蠟包埋 (FFPE) 非小細胞肺癌 (NSCLC) 組織樣本中之 6q22 處，偵測涉及 ROS1 基因重排之重排的定性測試)

或經由局部診斷測試的反轉錄-聚合酶鏈反應(RT-PCR)或下一代測序(NGS)。

【0449】 亦提供治療患有癌症(例如，ROS1 陽性癌症)之受試者的方法，其包括：確定是否獲自患有癌症並且先前投與第一 ROS1 抑制劑之受試者的癌細胞樣品具有一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變；及如果受試者具有具備一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變之癌細胞，則將本文提供之固體形式或醫藥組成物作為單一療法或與另一種抗癌劑聯合投與受試者。在一些實施例中，一個或多個 ROS1 抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤對用第一 ROS1 抑制劑治療的增加之抗性。在一些實施例中，一個或多個 ROS1 抑制劑抗性突變包括一個或多個 ROS1 抑制劑抗性突變。例如，一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置 2032、2033、1986、2026、1951、1935、1947、1971、1974、1982、2004、2020、2060、2075、2089、2098、2101、2113、2155、2032、及 2086 中之一或多者處之取代，例如 G2032R、D2033N、S1986F、S1986Y、L2026M、L1951R、E1935G、L1947R、G1971E、E1974K、L1982F、F2004C、F2004V、E2020K、C2060G、F2075V、V2089M、V2098I、G2101A、D2113N、D2113G、L2155S、L2032K、及 L2086F。在一些實施例中，另一種抗癌劑為在此項技術中已知之任何抗癌劑。例如，另一種抗癌劑可為另一種 ROS1 抑制劑(例如，第二 ROS1 抑制劑)。

【0450】 在一個實施例中，本文提供之化合物為 CNS 穿透化合物。在一個實施例中，投與有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物(例如，經口或靜脈內)之後，化合物能夠穿透 CNS(例如，血腦屏障)並且達成仍然足以抑制(例如，選擇性抑制)ROS1 的 CNS(例如，大腦)中之濃度。

【0451】 在一個實施例中，本文提供治療癌症之 CNS 轉移的方法，包括向有需要之受試者投與有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。在一個實施例中，CNS 轉移為腦轉移。在一個實施例中，癌症為 ROS1+癌症。

【0452】 在一些實施例中，化合物為人類原肌球蛋白受體激酶 A、B、或 C 之抑制劑。在某些實施例中，化合物抑制突變或非突變 ROS1 或 ALK 之 IC₅₀ 不超過化合物抑制野生型原肌球蛋白受體激酶 A、B、或 C 之 IC₅₀ 的五分之一。尤其在中樞神經系統(CNS)中之 TRK 抑制與不良反應有關，包括頭暈/共濟失調/步態干擾、感覺異常、體重增加及認知改變。

【0453】 在一些實施例中，提供在需要治療癌症(例如，ROS1 陽性癌症)之受試者中，最大限度地減少不良事件的方法，該方法包括向受試者投與治療有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1，並且其中該方法最大限度地減少與 TRK 抑制劑相關之不良事件。在一些實施例中，癌症為 ROS1 相關癌症。在一些實施例中，不良事件為 TRK 相關 CNS 不良事件中之一或多者。

【0454】 如本文使用「最大限度地減少」不良事件係指與用 TRK 抑制劑(例如，恩曲替尼、洛普替尼、或勞拉替尼)治療之受試者或患者群體中之不良事件之例證發生率相比，減少受試者或患者群體中之不良事件之發生率。在一些實施例中，不良事件之發生率係指在受試者或患者群體中之特定不良事件之頻率或百分比。在一些實施例中，不良事件之發生率係指個別受試者經歷的不良事件之總數。在一些實施例中，最大限度地減少不良事件係指最大限度地減少 TRK 相關 CNS 不良事件。在一些實施例中，最大限度地減少 TRK 相關 CNS 不良事件意謂少於 40% 之患者群體具有 TRK 相關 CNS 不良事件。在一些實施例中，最大限度地減少 TRK 相關 CNS 不良事件意謂少於 35%、少於 30%、少於 25%、少於 20%、少於 15%、少於 10% 或少於 5% 患者群體具有 TRK 相關 CNS 不良事件。在一些實施例中，最大限度地減少 TRK 相關 CNS 不良事件意謂少於 12% 之患者群體具有一個以上 TRK 相關 CNS 不良事件。在一些實施例中，最大限度地減少 TRK 相關 CNS 不良事件意謂少於 11%、少於 10%、少於 9%、少於 8%、

少於 7%、少於 6%、少於 5%、少於 4%、或少於 3%患者群體具有一個以上 TRK 相關 CNS 不良事件。

【0455】 在一些實施例中，TRK 相關的 CNS 不良事件係指以下一種或多種：頭暈、共濟失調、步態干擾、感覺異常、體重增加、吞嚥過多、感覺異常、運動異常、認知改變、言語影響(例如構音障礙、語速緩慢或言語病症)，情緒病症(例如，易怒、焦慮、抑鬱、情感不穩定性、性格改變、情緒波動、情感病症、攻擊性、激動、情緒改變、抑鬱情緒、欣快情緒或躁狂症)及認知病症(例如，記憶障礙、認知病症、健忘症、精神錯亂、注意力障礙、譫妄、精神障礙、注意力缺乏/多動病症、失智症、睡眠障礙或閱讀病症)。

【0456】 在一個實施例中，本文提供在癌症治療中，預防或限制 TRK 相關 CNS 副作用或不良事件的方法，包括向有需要之受試者投與有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。在一個實施例中，該方法防止 TRK 相關 CNS 不良事件之發生。在一個實施例中，該方法限制 TRK 相關 CNS 不良事件之發生頻率。在一個實施例中，該方法限制 TRK 相關副作用之嚴重程度。在一個實施例中，本文提供藉由減少 TRK 相關副作用來治療癌症之 CNS 轉移的方法，包括向有需要之受試者有投與有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。在一個實施例中，CNS 副作用或不良事件之減少/限制/預防係在統計樣品中，如與 ROS1+及/或 ALK+癌症之標準護理治療，例如，經批准 ROS1 及/或 ALK 抑制劑(例如，克唑替尼、恩曲替尼、勞拉替尼、或洛普替尼)相比來確定。在一個實施例中，TRK 相關副作用為 TRKB 相關 CNS 副作用。在一個實施例中，TRK 相關的 CNS 副作用或不良事件為頭暈、共濟失調、步態干擾、感覺異常、體重增加、認知障礙、情緒病症或睡眠障礙。

【0457】 在一個實施例中，本文提供治療癌症之方法，包括向有需要之受試者投與治療有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。在一個實施例中，癌症為 ROS1 相關癌症。在一個實施例中，癌症為 ROS1+癌症。在一個實施例中，癌症為鑑別 ROS1

【0458】 在一個實施例中，本文提供治療 ROS1+癌症之方法，包括向有需要之受試者投與治療有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。

【0459】 在一個實施例中，本文提供治療受試者之癌症的方法，包括：(i)將受試者之癌症鑑別為 ROS1+，及(ii)向受試者投與治療有效量之本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。

【0460】 在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症)為實體腫瘤。在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症)為晚期實體腫瘤。在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症)為局部晚期實體腫瘤。在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症)為肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)、膠質母細胞瘤、炎性肌纖維母細胞瘤(IMT)、膽管癌症例如膽管癌、卵巢癌例如漿液性卵巢癌、胃癌、結腸直腸癌、血管肉瘤、黑色素瘤例如 spitz 樣黑色素瘤、上皮樣血管內皮瘤、食道癌例如食道鱗狀細胞癌(ESCC)、腎癌例如腎髓質癌或腎細胞癌、乳癌例如三陰性乳癌、結腸癌、甲狀腺癌例如乳頭狀甲狀腺癌、spitz 樣腫瘤、胰腺癌、炎性肝細胞腺瘤或神經母細胞瘤。

【0461】 在一個實施例中，癌症為肺癌。在一個實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症為

復發或難治性非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症為新診斷非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症為支氣管癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+支氣管癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性支氣管癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+支氣管癌。在一個實施例中，癌症為新診斷支氣管癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+支氣管癌。

【0462】 在一個實施例中，癌症為神經膠母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性神經膠母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+神經膠母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷神經膠母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+神經膠母細胞瘤。

【0463】 在一個實施例中，癌症為 IMT。在一個實施例中，癌症為 ROS1+IMT。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 IMT。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+IMT。在一個實施例中，癌症為新診斷 IMT。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+IMT。

【0464】 在一個實施例中，癌症為膽管癌。在一個實施例中，癌症為膽管癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+膽管癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性膽管癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+膽管癌。在一個實施例中，癌症為新診斷膽管癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+膽管癌。

【0465】 在一個實施例中，癌症為卵巢癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+卵巢癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性卵巢癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+卵巢癌。在一個實施例中，癌症為新診斷卵巢癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+卵巢癌。在一個實施例中，卵巢癌為漿液卵巢癌。在一個實施例中，卵巢癌為高級漿液卵巢癌。

【0466】 在一個實施例中，癌症為胃癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+胃癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性胃癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+胃癌。在一個實施例中，癌症為新診斷胃癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+胃癌。

【0467】 在一個實施例中，癌症為結直腸癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+結直腸癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性結直腸癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+結直腸癌。在一個實施例中，癌症為新診斷結直腸癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+結直腸癌。

【0468】 在一個實施例中，癌症為血管肉瘤。在一個實施例中，癌症為 ROS1+血管肉瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性血管肉瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+血管肉瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷血管肉瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+血管肉瘤。

【0469】 在一個實施例中，癌症為黑素瘤。在一個實施例中，癌症為 spitz 樣腫瘤。在一個實施例中，癌症為 spitz 樣黑素瘤。在一個實施例中，癌症為 ROS1+spitz 樣黑素瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 spitz 樣黑素瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+spitz 樣黑素瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 spitz 樣黑素瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+spitz 樣黑素瘤。

【0470】 在一個實施例中，癌症為上皮狀血管內皮瘤。在一個實施例中，癌症為 ROS1+上皮狀血管內皮瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性上皮狀血管內皮瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+上皮狀血管內皮瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷上皮狀血管內皮瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+上皮狀血管內皮瘤。

【0471】 在一個實施例中，癌症為食管癌。在一個實施例中，癌症為 ESCC。

在一個實施例中，癌症為 ROS1+ESCC。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ESCC。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+ESCC。在一個實施例中，癌症為新診斷 ESCC。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+ESCC。

【0472】 在一個實施例中，癌症為腎癌。在一個實施例中，癌症為腎髓質癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+腎髓質癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性腎髓質癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+腎髓質癌。在一個實施例中，癌症為新診斷腎髓質癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+腎髓質癌。在一個實施例中，癌症為腎細胞癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+腎細胞癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性腎細胞癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+腎細胞癌。在一個實施例中，癌症為新診斷腎細胞癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+腎細胞癌。

【0473】 在一個實施例中，癌症為乳癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+乳癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性乳癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+乳癌。在一個實施例中，癌症為新診斷乳癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+乳癌。在一個實施例中，乳癌為三陰性乳癌。

【0474】 在一個實施例中，癌症為結腸癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+結腸癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性結腸癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+結腸癌。在一個實施例中，癌症為新診斷結腸癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+結腸癌。

【0475】 在一個實施例中，癌症為甲狀腺癌。在一個實施例中，癌症為乳突狀甲狀腺癌。在一個實施例中，癌症為 ROS1+乳突狀甲狀腺癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性乳突狀甲狀腺癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+乳突狀甲狀腺癌。在一個實施例中，癌症為新診斷乳突狀甲狀腺癌。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+乳突狀甲狀腺癌。

【0476】 在一個實施例中，癌症為 ROS1+神經膠質瘤(例如 1 級、2 級、3 級、或 4 級)。在一個實施例中，癌症為復發或難治性神經膠質瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+神經膠質瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+神經膠質瘤。在一個實施例中，癌症為 ROS1+神經膠母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+神經膠母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性神經膠母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+神經膠母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為神經母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為 ROS1+神經母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性神經母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+神經母細胞瘤。一個實施例，癌症為新診斷神經母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+神經母細胞瘤。

【0477】 在一個實施例中，癌症為 ROS1+胰癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性胰癌。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+胰癌。在一個實施例中，癌症為新診斷神經母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+胰癌。

【0478】 在一個實施例中，癌症為 ROS1+發炎性肝細胞腺瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性發炎性肝細胞腺瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+發炎性肝細胞腺瘤。一個實施例，癌症為新診斷神經母細胞瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+發炎性肝細胞腺瘤。

【0479】 在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症、或 ALK+癌症)為血液學癌症。在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症、或 ALK+癌症)為淋巴瘤。在一個實施例中，淋巴瘤為非何杰金淋巴瘤。在一個實施例中，淋巴瘤為間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、或大 B 細胞淋巴瘤。除了血液學癌症以外，本文亦提供治療 ROS1+或 ALK+的其他血液病症或血液惡性腫瘤的方法。

【0480】 在一個實施例中，癌症為 ALCL。在一個實施例中，癌症為 ROS1+ALCL。在一個實施例中，癌症為 ALK+ALCL。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ALCL。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+ALCL。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ALK+ALCL。在一個實施例中，癌症為新診斷 ALCL。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+ALCL。在一個實施例中，癌症為新診斷 ALK+ALCL。

【0481】 在一個實施例中，癌症為 DLBCL。在一個實施例中，癌症為 ROS1+DLBCL。在一個實施例中，癌症為 ALK+DLBCL。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 DLBCL。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+DLBCL。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ALK+DLBCL。在一個實施例中，癌症為新診斷 DLBCL。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+DLBCL。在一個實施例中，癌症為新診斷 ALK+DLBCL。

【0482】 在一個實施例中，癌症為大 B 細胞淋巴瘤。在一個實施例中，癌症為 ROS1+大 B 細胞淋巴瘤。在一個實施例中，癌症為 ALK+大 B 細胞淋巴瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ROS1+大 B 細胞淋巴瘤。在一個實施例中，癌症為復發或難治性 ALK+大 B 細胞淋巴瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷大 B 細胞淋巴瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ROS1+大 B 細胞淋巴瘤。在一個實施例中，癌症為新診斷 ALK+大 B 細胞淋巴瘤。在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症)為新診斷。在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症)為先前未治療的。

【0483】 在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症)為復發或難治性的。在一個實施例中，癌症為復發。在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症)為難治性的。

【0484】 在一個實施例中，受試者為先前未治療的。在一個實施例中，受試者未用酪胺酸激酶抑制劑(TKI)療法來治療。在一個實施例中，受試者接受一或多

種先前療法。在一個實施例中，受試者接受兩種或兩種以上先前療法。在一個實施例中，受試者產生對於一種或多種先前療法之抗性。在一個實施例中，先前療法包括酪胺酸激酶抑制劑(TKI)。在一個實施例中，先前 TKI 療法包括用克唑替尼、色瑞替尼、艾樂替尼、布加替尼(brigatinib)、勞拉替尼、恩曲替尼、洛普替尼、卡波曾替、福替尼、他雷替尼、梅沙替尼(merestinib)、馬賽替尼(masitinib)、及恩沙替尼(ensartinib)中之一或多者來治療。在一個實施例中，先前療法包括一或多種化學療法。在一個實施例中，一或多種化學療法附加於 TKI 療法。

【0485】 在一個實施例中，癌症為晚期癌，例如在先前藉由 TKI 治療之後復發、難治或抵抗。

【0486】 在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症)對於酪胺酸激酶抑制劑(TKI)具有抗性。

【0487】 在一個實施例中，癌症為抵抗性肺癌。在一個實施例中，癌症為抵抗性非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症為抵抗 TKI 的非小細胞肺癌。在一個實施例中，癌症為抵抗 TKI 的 ROS1+非小細胞肺癌。

【0488】 在一個實施例中，癌症為肺癌(例如，NSCLC)。在一個實施例中，癌症為晚期肺癌，例如在先前藉由 TKI 治療之後復發、或難治。

【0489】 在一個實施例中，本文提供之化合物作為一線治療劑來投與。在一個實施例中，本文提供之化合物作為二線治療劑來投與。在一個實施例中，本文提供之化合物作為三或四線治療劑來投與。

【0490】 在一個實施例中，癌症(或 ROS1+癌症)為轉移性的。在一個實施例中，癌症具有 CNS 轉移。在一個實施例中，癌症具有腦轉移。在一個實施例中，癌症為轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)。在一個實施例中，癌症為轉移性 ROS1+NSCLC。

【0491】 在一個實施例中，本文提供治療患有轉移性 ROS1+非小細胞肺癌

(NSCLC)之患者的方法，包括向患者投與治療有效量的本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。

【0492】 在一個實施例中，患者為成人患者。在一個實施例中，患者為兒科患者。

【0493】 在一個實施例中，本文提供治療患有轉移性 ROS1+NSCLC 之成人患者的方法，包括向患者投與治療有效量的本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。

【0494】 在一個實施例中，本文提供治療患有轉移性 ROS1+NSCLC 之成人患者的方法，包括向患者投與治療有效量的本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1，其中患者在至少 1 種先前 TKI 療法時進展或不耐受。

【0495】 在一個實施例中，本文提供治療患有由於溶劑前沿突變 G2032R 而呈 ROS1+之轉移性 NSCLC 之成人患者的方法，包括向患者投與治療有效量的本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1，其中患者在至少 1 種先前 TKI 療法時進展或不耐受。

【0496】 在一個實施例中，本文提供治療有需要之受試者之 ROS1 相關(或 ROS1+)癌症的方法，其中癌症產生對於酪胺酸激酶抑制劑(TKI)之抗性，該方法包括向受試者投與治療有效量的本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。

【0497】 在一個實施例中，本文提供治療有需要之受試者之 ROS1 相關(或

ROS1+)癌症的方法，其中癌症產生對於酪胺酸激酶抑制劑(TKI)之抗性，並且其中癌症被鑑別為具有一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變，該方法包括向受試者投與治療有效量的本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如，式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之形式 1。在一個實施例中，一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變包括選自 1986、2004、2026、2032、及 2033 之胺基酸位置處之一或多個胺基酸取代。在一個實施例中，一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變包括選自 S1986F、S1986Y、F2004C、F2004V、L2026M、G2032R、D2033N、L2086F、及 G2101A 之一或多個胺基酸取代。在一個實施例中，一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變為 G2032R。在一個實施例中，一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變包括 G2032R 及 S1986F、S1986Y、F2004C、F2004V、L2026M、D2033N、或 G2101A 中之一或多者。在一個實施例中，ROS1 抑制劑抗性突變為 L2086F。

【0498】 在一個實施例中，TKI 為 ROS1 抑制劑。在一個實施例中，TKI 為 ALK 抑制劑。在一個實施例中，TKI 為克唑替尼、色瑞替尼、艾樂替尼、布加替尼、勞拉替尼、恩曲替尼、洛普替尼、卡波曾替、福替尼、梅沙替尼、他雷替尼、馬賽替尼、或恩沙替尼。在一個實施例中，TKI 為克唑替尼。在一個實施例中，TKI 為恩曲替尼。

【0499】 在某些實施例中，受試者在癌症之一線治療之後復發。在其他實施例中，受試者在癌症之二線治療之後復發。

【0500】 在某些實施例中，治療或預防癌症之方法可以藉由一種或多種反應來證明，例如細胞凋亡增加、腫瘤生長抑制、腫瘤轉移減少、腫瘤轉移抑制、微血管密度減少、新血管形成減少、抑制腫瘤遷移、腫瘤消退及增加受試者之存活率。

5.6. 組合療法

【0501】 在一些實施例中，治療或預防癌症之方法可包括與一或多種其他化學治療劑聯合，投與本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式1。

【0502】 如本文所用且除非另有說明，「聯合」或「與...組合」並不意味著必須同時投與其他藥劑及本文提供之固體形式或醫藥組成物及/或其被配製用於一起遞送，儘管此等遞送方法在本揭示案之範圍內。本文提供之化合物可與一或多種其他藥劑(例如，一或多種其他額外藥劑)同時、之前(例如，之前5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、12週、或16週)、或之後(例如，之後5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、12週、或16週)投與。通常，各治療劑以針對該特定藥劑來確定之劑量及/或時間表來投與。其他治療劑可與本文提供之化合物在單一組成物中或單獨地在不同組成物中投與。本文亦涵蓋三重療法。

【0503】 可與本文提供之固體形式或醫藥組成物聯合投與的化學治療劑包括：1-胺基-4-苯基胺基-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯(酸性藍 25)、1-胺基-4-[4-羥苯基-胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯、1-胺基-4-[4-胺基苯基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯、1-胺基-4-[1-萘基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯、1-胺基-4-[4-氟-2-羧基苯基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯、1-胺基-4-[2-蔥基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯、ABT-263、阿法替尼二馬來酸酯(afatinib dimaleate)、阿西替尼(axitinib)、胺魯米特(aminoglutethimide)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、APCP、天冬醯胺酶、AZD5363、卡介苗(bcg)、比卡魯胺(bicalutamide)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、 β -亞甲基-ADP

(AOPCP)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、喜樹鹼、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、色瑞替尼、苯丁酸氮芥、氯喹、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸鹽、考比替尼(cobimetinib)、秋水仙鹼、克唑替尼、環磷醯胺、環丙孕酮、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素 D、柔紅黴素、去甲氧基綠膠黴素、地塞米松(dexamethasone)、二氯乙酸鹽、己二烯雌酚(dienestrol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多西紫杉醇(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾日布林(eribulin)、厄洛替尼(erlotinib)、雌二醇、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟達拉濱、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶、氟甲甾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、金雀異黃素、戈舍瑞林(goserelin)、GSK1120212、羥基脲、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺、伊馬替尼(imatinib)、干擾素、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、亞葉酸、亮丙瑞林(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、雙(氯乙基)甲胺(mechlorethamine)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法崙(melphalan)、巯基嘌呤、美司納(mesna)、二甲雙胍(metformin)、胺甲喋呤(methotrexate)、米替福新(miltefosine)、絲裂黴素、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MK-2206、突變黴素(mutamycin)、N-(4-胺磺醯基苯基胺硫甲醯基)三甲基乙醯胺、NF279、NF449、尼魯胺(nilutamide)、諾考達唑(nocodazole)、奧曲肽(octreotide)、奧拉帕尼(olaparib)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕唑帕尼(pazopanib)、培美曲塞(pemexetred)、噴司他丁(pentostatin)、哌立福辛(perifosine)、PF-04691502、普卡黴素(plicamycin)、泊馬度胺(pomalidomide)、卜

吩姆(porfimer)、PPADS、丙卡巴肼(procabazine)、槲皮素(quercetin)、雷替曲賽(raltitrexed)、雷莫昔單抗(ramucirumab)、活性藍 2、利妥昔單抗(rituximab)、羅洛茶鹼(rolofylline)、羅米地辛(romidepsin)、盧卡帕尼(rucaparib)、司美替尼(selumetinib)、西羅莫司(sirolimus)、2,4-二硝基苯磺酸鈉、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、蘇拉明(suramin)、他拉唑帕尼(talazoparib)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、坦羅莫司(temsirrolimus)、替尼泊昔(teniposide)、鞣醑、沙利度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤、噻替哌(thiotepa)、二氯化二茂鈦(titanocene dichloride)、托泊茶鹼(tonapofylline)、拓撲替康(topotecan)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸、維利帕尼(veliparib)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)和伏立諾他(vorinostat)(SAHA)。在其他實施例中，可與本文提供之化合物聯合地投與之化學治療劑包括：ABT-263、地塞米松、5-氟尿嘧啶、PF-04691502、羅米地辛、及伏立諾他(SAHA)。在其他實施例中，可與本文提供之化合物聯合投與之化學治療劑包括：1-胺基-4-苯基胺基-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯(酸性藍 25)、1-胺基-4-[4-羥苯基-胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯、1-胺基-4-[4-胺基苯基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯、1-胺基-4-[1-萘基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯、1-胺基-4-[4-氟-2-羧基苯基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸鹽、1-胺基-4-[2-蔥基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫化蔥-2-磺酸酯、APCP、β-亞甲基-ADP(AOPCP)、卡培他濱、克拉屈濱、阿糖胞苷、氟達拉濱、多柔比星、吉西他賓、N-(4-胺磺醯基苯基胺硫甲醯基)三甲基乙醯胺、NF279、NF449、PPADS、槲皮素、活性藍 2、羅洛茶鹼 2,4-二硝基苯磺酸鈉、sumarin、及托泊茶鹼。在一些實施例中，化療劑為生物製劑諸如 ADC 或 MET 抗體。在一些實施例中，化療劑為 MET 抑制劑、MEK 抑制劑、RET 抑制劑、另一種 ALK 抑制劑、或 ROS1 抑制劑。在一些實施

例中，如本文描述之化合物與一或多種基於鉑之化學療法及/或免疫療法(例如檢查點抑制劑)一起使用。

【0504】 已經開發了許多用於治療癌症之組合療法。在某些實施例中，本文提供之固體形式或醫藥組成物(例如，式(I)化合物之形式 1)可與一或多種組合療法聯合投與。可與本文提供之化合物聯合投與之組合療法的實例包含在表 1 中。

表 1：治療癌症之示例性組合療法

名稱	治療劑
ABV	多柔比星，博來黴素，長春花鹼
ABVD	多柔比星，博來黴素，長春花鹼，達卡巴嗪
AC (乳房)	多柔比星，環磷醯胺
AC (肉瘤)	多柔比星，順鉑
AC (神經母細胞瘤)	環磷醯胺，多柔比星
ACE	環磷醯胺，多柔比星，依託泊苷
ACe	環磷醯胺，多柔比星
AD	多柔比星，達卡巴嗪
AP	多柔比星，順鉑
ARAC-DNR	阿糖胞苷，柔紅黴素
B-CAVe	博來黴素，洛莫司汀，多柔比星，長春花鹼
BCVPP	卡莫司汀，環磷醯胺，長春花鹼，丙卡巴肼，普賴松
BEACOPP	博來黴素，依託泊苷，多柔比星，環磷醯胺，長春新鹼，丙卡巴肼，普賴松，非格司亭
BEP	博來黴素，依託泊苷，順鉑
BIP	博來黴素，順鉑，異環磷醯胺，美司鈉
BOMP	博來黴素，長春新鹼，順鉑，絲裂黴素
CA	阿糖胞苷，天冬醯胺酶
CABO	順鉑，胺甲喋呤，博來黴素，長春新鹼
CAF	環磷醯胺，多柔比星，氟尿嘧啶
CAL-G	環磷醯胺，柔紅黴素，長春新鹼，普賴松，天冬醯胺酶
CAMP	環磷醯胺，多柔比星，胺甲喋呤，丙卡巴肼
CAP	環磷醯胺，多柔比星，順鉑
CAV	環磷醯胺，多柔比星，長春新鹼
CAVE ADD	CAV 及依託泊苷
CA-VP16	環磷醯胺，多柔比星，依託泊苷

名稱	治療劑
CC	環磷醯胺，卡鉑
CDDP/VP-16	順鉑，依託泊苷
CEF	環磷醯胺，表柔比星，氟尿嘧啶
CEPP(B)	環磷醯胺，依託泊苷，普賴松，具有或不具有博來黴素
CEV	環磷醯胺，依託泊苷，長春新鹼
CF	順鉑，氟尿嘧啶或卡鉑氟尿嘧啶
CHAP	環磷醯胺或環磷醯胺，六甲蜜胺，多柔比星，順鉑
ChIVPP	苯丁酸氮芥，長春花鹼，丙卡巴肼，普賴松
CHOP	環磷醯胺，多柔比星，長春新鹼，普賴松
CHOP-BLEO	將博來黴素添加至 CHOP
CISCA	環磷醯胺，多柔比星，順鉑
CLD-BOMP	博來黴素，順鉑，長春新鹼，絲裂黴素
CMF	胺甲喋呤，氟尿嘧啶，環磷醯胺
CMFP	環磷醯胺，胺甲喋呤，氟尿嘧啶，普賴松
CMFVP	環磷醯胺，胺甲喋呤，氟尿嘧啶，長春新鹼，普賴松
CMV	順鉑，胺甲喋呤，長春花鹼
CNF	環磷醯胺，米托蒽醌，氟尿嘧啶
CNOP	環磷醯胺，米托蒽醌，長春新鹼，普賴松
COB	順鉑，長春新鹼，博來黴素
CODE	順鉑，長春新鹼，多柔比星，依託泊苷
COMLA	環磷醯胺，長春新鹼，胺甲喋呤，亞葉酸，阿糖胞苷
COMP	環磷醯胺，長春新鹼，胺甲喋呤，普賴松
庫珀方案	環磷醯胺，胺甲喋呤，氟尿嘧啶，長春新鹼，普賴松
COP	環磷醯胺，長春新鹼，普賴松
COPE	環磷醯胺，長春新鹼，順鉑，依託泊苷
COPP	環磷醯胺，長春新鹼，丙卡巴肼，普賴松
CP(慢性淋巴球性白血病)	苯丁酸氮芥，普賴松
CP (卵巢癌)	環磷醯胺，順鉑
CVD	順鉑，長春花鹼，達卡巴嗪
CVI	卡鉑，依託泊苷，異環磷醯胺，美司鈉
CVP	環磷醯胺，長春新鹼，普賴松
CVPP	洛莫司汀，丙卡巴肼，普賴松

名稱	治療劑
CYVADIC	環磷醯胺，長春新鹼，多柔比星，達卡巴嗪
DA	柔紅黴素，阿糖胞苷
DAT	柔紅黴素，阿糖胞苷，硫鳥嘌呤
DAV	柔紅黴素，阿糖胞苷，依託泊苷
DCT	柔紅黴素，阿糖胞苷，硫鳥嘌呤
DHAP	順鉑，阿糖胞苷，地塞米松
DI	多柔比星，異環磷醯胺
DTIC/他莫昔芬	達卡巴嗪，他莫昔芬
DVP	柔紅黴素，長春新鹼，普賴松
EAP	依託泊苷，多柔比星，順鉑
EC	依託泊苷，卡鉑
EFP	依託泊苷，氟尿嘧啶，順鉑
ELF	依託泊苷，亞葉酸，氟尿嘧啶
EMA 86	米托蒽醌，依託泊苷，阿糖胞苷
EP	依託泊苷，順鉑
EVA	依託泊苷，長春花鹼
FAC	氟尿嘧啶，多柔比星，環磷醯胺
FAM	氟尿嘧啶，多柔比星，絲裂黴素
FAMTX	胺甲喋呤，亞葉酸，多柔比星
FAP	氟尿嘧啶，多柔比星，順鉑
F-CL	氟尿嘧啶，亞葉酸
FEC	氟尿嘧啶，環磷醯胺，表柔比星
FED	氟尿嘧啶，依託泊苷，順鉑
FL	氟他胺，亮丙瑞林
FZ	氟他胺，乙酸戈舍瑞林植入物
HDMTX	胺甲喋呤，亞葉酸
Hexa-CAF	六甲蜜胺，環磷醯胺，胺甲喋呤，氟尿嘧啶
IDMTX/6-MP	胺甲喋呤，巯基嘌呤，亞葉酸
IE	異環磷醯胺，依託泊苷，美司鈉
IfoVP	異環磷醯胺，依託泊苷，美司鈉
IPA	異環磷醯胺，順鉑，多柔比星
M-2	長春新鹼，卡莫司汀，環磷醯胺，普賴松，美法侖
MAC-III	胺甲喋呤，亞葉酸，放線菌素 D，環磷醯胺
MACC	胺甲喋呤，多柔比星，環磷醯胺，洛莫司汀
MACOP-B	胺甲喋呤，亞葉酸，多柔比星，環磷醯胺，長春新鹼，博來黴素，普賴松

名稱	治療劑
MAID	美司鈉，多柔比星，異環磷醯胺，達卡巴嗪
m-BACOD	博來黴素，多柔比星，環磷醯胺，長春新鹼，地塞米松，胺甲喋呤，亞葉酸
MBC	胺甲喋呤，博來黴素，順鉑
MC	米托蒽醌，阿糖胞苷
MF	胺甲喋呤，氟尿嘧啶，亞葉酸
MICE	異環磷醯胺，卡鉑，依託泊苷，美司鈉
MINE	美司鈉，異環磷醯胺，米托蒽醌，依託泊苷
微型 BEAM	卡莫司汀，依託泊苷，阿糖胞苷，美法侖
MOBP	博來黴素，長春新鹼，順鉑，絲裂黴素
MOP	雙(氯乙基)甲胺，長春新鹼，丙卡巴肼
MOPP	雙(氯乙基)甲胺，長春新鹼，丙卡巴肼，普賴松
MOPP/ABV	雙(氯乙基)甲胺，長春新鹼，丙卡巴肼，普賴松，多柔比星，博來黴素，長春花鹼
MP (多發性骨髓瘤)	美法侖，普賴松
MP (前列腺癌)	米托蒽醌，普賴松
MTX/6-MO	胺甲喋呤，巯基嘌呤
MTX/6-MP/VP	胺甲喋呤，巯基嘌呤，長春新鹼，普賴松
MTX-CDDPAdr	胺甲喋呤，亞葉酸，順鉑，多柔比星
MV (乳癌)	絲裂黴素，長春花鹼
MV (急性骨髓細胞白血病)	米托蒽醌，依託泊苷
M-VAC 胺甲喋呤	長春花鹼，多柔比星，順鉑
MVP 絲裂黴素	長春花鹼，順鉑
MVPP	雙(氯乙基)甲胺，長春花鹼，丙卡巴肼，普賴松
NFL	米托蒽醌，氟尿嘧啶，亞葉酸
NOVP	米托蒽醌，長春花鹼，長春新鹼
OPA	長春新鹼，普賴松，多柔比星
OPPA	將丙卡巴肼添加至 OPA。
PAC	順鉑，多柔比星
PAC-I	順鉑，多柔比星，環磷醯胺
PA-CI	順鉑，多柔比星
PCV	洛莫司汀，丙卡巴肼，長春新鹼
PFL	順鉑，氟尿嘧啶，亞葉酸
POC	普賴松，長春新鹼，洛莫司汀

名稱	治療劑
ProMACE	普賴松，胺甲喋呤，亞葉酸，多柔比星，環磷醯胺，依託泊苷
ProMACE/cytaBOM	普賴松，多柔比星，環磷醯胺，依託泊苷，阿糖胞苷，博來黴素，長春新鹼，胺甲喋呤，亞葉酸，複方新諾明
PRoMACE/MOPP	普賴松，多柔比星，環磷醯胺，依託泊苷，氮芥，長春新鹼，丙卡巴肼，胺甲喋呤，亞葉酸
Pt/VM	順鉑，替尼泊苷
PVA	普賴松，長春新鹼，天冬醯胺酶
PVB	順鉑，長春花鹼，博來黴素
PVDA	普賴松，長春新鹼，柔紅黴素，天冬醯胺酶
SMF	鏈脲菌素，絲裂黴素，氟尿嘧啶
TAD	雙(氯乙基)甲胺，多柔比星，長春花鹼，長春新鹼，博來黴素，依託泊苷，普賴松
TTT	胺甲喋呤，阿糖胞苷，氫化可體松
Topo/CTX	環磷醯胺，拓撲替康，美司鈉
VAB-6	環磷醯胺，放線菌素 D，長春花鹼，順鉑，博來黴素
VAC	長春新鹼，放線菌素 D，環磷醯胺
VACAdr	長春新鹼，環磷醯胺，多柔比星，放線菌素 D，長春新鹼
VAD	長春新鹼，多柔比星，地塞米松
VATH	長春花鹼，多柔比星，三胺硫磷，氟甲羰酮
VBAP	長春新鹼，卡莫司汀，多柔比星，普賴松
VBCMP	長春新鹼，卡莫司汀，美法侖，環磷醯胺，普賴松
VC	長春瑞濱，順鉑
VCAP	長春新鹼，環磷醯胺，多柔比星，普賴松
VD	長春瑞濱，多柔比星
VelP	長春花鹼，順鉑，異環磷醯胺，美司鈉
VIP	依託泊苷，順鉑，異環磷醯胺，美司鈉
VM	絲裂黴素，長春花鹼
VMCP	長春新鹼，美法侖，環磷醯胺，普賴松
VP	依託泊苷，順鉑
V-TAD	依託泊苷，硫鳥嘌呤，柔紅黴素，阿糖胞苷
5 + 2	阿糖胞苷，柔紅黴素，米托蒽醌
7 + 3	阿糖胞苷與柔紅黴素或伊達比星或米托蒽醌

名稱	治療劑
「8合1」	甲基普賴蘇醴，長春新鹼，洛莫司汀，丙卡巴肼，羥基脲，順鉑，阿糖胞苷，達卡巴嗪

【0505】 在某些實施例中，本文提供之聯合療法包括與其他類型之化學治療劑，諸如免疫腫瘤劑聯合投與。癌細胞通常具有可藉由免疫系統來識別之特定細胞表面抗原。因此，免疫腫瘤劑，諸如單株抗體，可選擇性結合至癌細胞抗原並且導致細胞死亡。其他免疫腫瘤劑可抑制腫瘤介導的天然免疫反應抑制或以其他方式活化免疫反應並且由此促進藉由免疫系統來識別腫瘤。示例性抗體免疫腫瘤劑包括但不限於阿巴戈單抗(abagovomab)、阿德卡單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿崙單抗(alemtuzumab)、阿妥單抗(anatumomab mafenatox)、阿波利珠單抗(apolizumab)、博納吐單抗(blinatumomab)、BMS-936559、卡妥昔單抗(catumaxomab)、度伐單抗(durvalumab)、艾卡噪司他(epacadostat)、依帕珠單抗(epratuzumab)、吲哚莫德(indoximod)、伊妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、英特魯單抗(intelumumab)、依匹單抗(ipilimumab)、伊沙妥昔單抗(isatuximab)、蘭利珠單抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、納武單抗、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、ocaratumumab、奧法木單抗(ofatumumab)、奧拉木單抗(olatatumab)、帕姆單抗、皮地利珠單抗(pidilizumab)、利妥昔單抗(rituximab)、替西木單抗(ticilimumab)、沙馬利單抗(samalizumab)、及曲美目單抗(tremelimumab)。在一些實施例中，抗體免疫-腫瘤劑選自抗-CD73 單株抗體(mAb)、抗-CD39 mAb、抗-PD-1 mAb 及抗-CTLA4 mAb。因此，在一些實施例中，本文提供之方法包括聯合投與一或多種免疫腫瘤劑，諸如以上提到之藥劑。

【0506】 在一些實施例中，組合療法包括聯合投與本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1，與 SH2 抑制劑，諸如 CGP78850、CPG85793、C90、C126、G7-18NATE、G7-B1、及 NSC642056。

【0507】 在一些實施例中，組合療法包括聯合投與本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1，與 ERK1/2 抑制劑諸如 ASN007、GDC-0994、KO-947、LTT462、LY3214996、MK-8353、優立替尼(ulixertinib)。在一些實施例中，組合療法包括聯合投與本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1，與 MEK 抑制劑，諸如曲美替尼、考比替尼、比美替尼(binimetinib)、司美替尼、PD-325901、CI-1040、及 TAK-733。

【0508】 在一些實施例中，組合療法包括聯合投與本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1，與選自以下之 MET 抑制劑：JNJ-38877605、PF-04217903、福替尼、AMG 458、替萬替尼、卡波曾替、克唑替尼、卡馬替尼鹽酸鹽(capmatinib hydrochloride)、特泊替尼鹽酸鹽(tepotinib hydrochloride)、及沃利替尼(savolitinib)。

【0509】 在一些實施例中，組合療法包括聯合投與本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1，與選自以下之 SHP2 抑制劑：TNO-155、RMC-4630、JAB-3068、或 RLY-1971。

【0510】 在一些實施例中，組合療法包括聯合投與本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1，與選自以下之 RAS 抑制劑：阿利吉侖(aliskiren)、卡托普利(captopril)、洛沙坦(losartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦(olmesartan)、坎地沙坦(candesartan)、纈沙坦(valsartan)、非馬沙坦(fimasartan)、阿齊沙坦(azilsartan)、替米沙坦(telmisartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、貝那普利(benazepril)、依那普利(enalapril)、賴諾普利(lisinopril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、及群多普利(trandolapril)。

【0511】 在一些實施例中，組合療法包括將本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1，與 TKI 組合來投與。在一個實施例中，TKI 為 ROS1 抑制劑。在一個實施例中，TKI 為 ALK 抑制劑。在一個實施例中，TKI 為

克唑替尼、色瑞替尼、艾樂替尼、布加替尼、勞拉替尼、恩曲替尼、洛普替尼、卡波曾替、福替尼、梅沙替尼、他雷替尼、馬賽替尼、或恩沙替尼。在一個實施例中，TKI 為克唑替尼。在一個實施例中，TKI 為恩曲替尼。在一個實施例中，TKI 為艾樂替尼。在一個實施例中，TKI 為布加替尼。

【0512】 在一些實施例中，組合療法包括聯合投與本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1 與抗 PD-1 療法。在某些實施例中，組合療法包括聯合投與本文提供之化合物，諸如式(I)化合物，與奧沙利鉑。在其他實施例中，組合療法包括聯合投與本文提供之化合物，諸如式(I)化合物，與多柔比星。

【0513】 在某些實施例中，本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1，可與非化學癌症治療方法聯合投與。在某些實施例中，本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1，可與放射療法聯合投與。在某些實施例中，本文提供之固體形式或醫藥組成物，例如式(I)化合物之形式 1，可與手術、熱消融、聚焦超音波療法、冷凍療法或此等之任何組合聯合投與。

【0514】 在某些實施例中，本文提供之固體形式或醫藥組成物，諸如式(I)化合物之形式 1，可與本文提供之一或多種其他化合物聯合投與。另外，此等組合可與其他治療劑，諸如適合於治療癌症、免疫或神經學疾病之其他藥劑，諸如以上鑑別之藥劑聯合投與。在某些實施例中，將一或多種額外化學治療劑與本文提供之化合物聯合投與提供協同效應。在某些實施例中，將一或多種額外化學治療劑聯合投與提供相加效應。

6. 實例

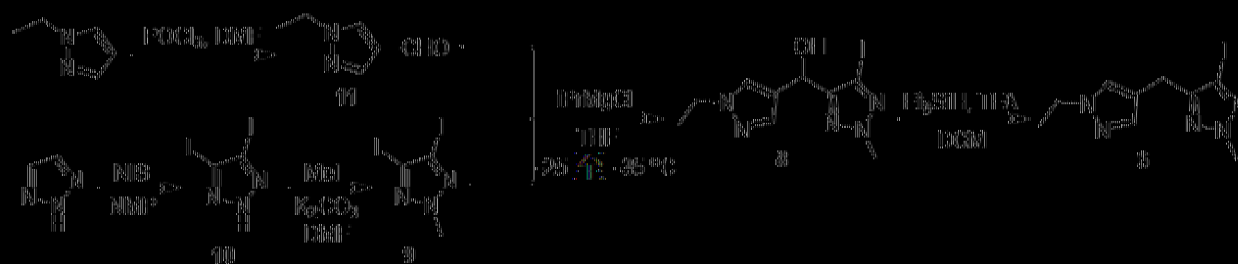
【0515】 以下提供之實例及製備進一步說明及例示如本文提供之化合物及製備此等化合物之方法。應瞭解本揭示案之範圍不以任何方式受到以下實例及製備之範圍的限制。除非另外提及，否則在以下實例中，具有單一手性中心之分子作為外消旋混合物存在。除非另外提及，否則具有兩個或兩個以上手性中心之彼

等分子作為非鏡像異構物外消旋混合物之存在。單一鏡像異構物/非鏡像異構物可藉由熟習此項技術者已知的方法來獲得。

縮寫詞/字字母縮寫詞	完整名稱/描述
ACN 或 MeCN	乙腈
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
EtOAc	乙酸乙酯
IPA	異丙醇
IPAc	乙酸異丙酯
MOBK	甲基乙基酮
2-MeTHOF	2-甲基四氫呋喃
MOBK	甲基異丁基酮
MeTBE 或 TBME	第三丁基甲醚
THF	四氫呋喃
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DIIPA	N,N-二異丙醇胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
XRPD	x 射線粉末繞射

實例 1. 製備化合物 1

方案 1. 合成化合物 6。



[0516] 合成化合物 11。在 20~30°C 下，在氮氣下，向反應器中裝填 1-乙基-1H-吡唑(1.50 kg, 15.6 mol)及 DMF (4.5 L, 3 vol.)。將反應器加熱至 50~60°C，然後在 50~60°C 下，在 1-1.5 h 內，逐滴添加 POCl₃(4.78 kg, 31.2 mol, 2 當量)。添加完成之後，將混合物在 70~80°C 下攪拌 16 h。然後將混合物冷卻至 15-20°C 並且在 15-35°C 下，逐滴緩慢裝填至水(7.5 L, 5 V)中。添加完成之後，將混合物

在 25~35°C 下攪拌 1 h。然後在低於 35°C 下，逐滴添加 NaOH 水溶液(9 L, 50 w%) 以便將 pH 調整至 6-8 混合物用 EtOAc (5V×3) 萃取，經由 Na₂SO₄(1.0 kg) 乾燥並且在 40~50°C 下濃縮以便提供粗化合物 11。粗化合物藉由矽膠層析(3X 矽膠，100-200 篩目，EtOAc/正庚烷=1:10~1:2) 純化以便提供呈淺黃色油之化合物 10 (1.52 kg, 98.3%/220 nm, 78.6% 產率)，其中 ¹H NMR 特徵匹配真實樣品。

【0517】 合成化合物 10。在 20~30°C 下，向 50 L 反應器中裝填 NMP(12 L, 8 V) 及 NIS (12.2 kg, 2.5 當量)。將混合物加熱至 80~85°C，在此時點在 80~85°C 下，在 1-1.5 h 內，添加 2H-1,2,3-三唑(1.5 kg, 1.0 當量) 於 NMP (3 L, 2 V) 中之溶液。添加完成之後，將混合物在 80~85°C 下攪拌 1-2 h。然後將混合物冷卻至 20~25°C 並且在 0~10°C 下，伴以攪拌，傾倒至水(90 L) 中。然後，在 0~10°C 下，將混合物攪拌 1 h 並且過濾。在 20~25°C 下，將濕濾餅在水(15 L) 中濕磨 1-2 h 並且再次過濾。濾餅用水(5 L) 洗滌並且在 60°C 下乾燥以便提供呈黃色固體之化合物 9 (4.66 kg, 98%/210 nm, 0.2% KF, 67% 產率)，其中 ¹H NMR 特徵匹配真實樣品。

【0518】 合成化合物 9。在 20~25°C 下，向 100 L 反應器中裝填 4,5-二碘-2H-1,2,3-三唑(4.6 kg, 1.0 當量) 及 DMF (23 L, 5 V)。在 N₂ 下，將反應混合物冷卻至 -10~0°C。在 -10~0°C 下，在 1.0 h 內，將碘化甲烷(2.45 kg, 1.2 當量) 添加至反應器。添加完成之後，將反應混合物在 -10~0°C 下攪拌 2-3 h。然後將水(23 L) 及 EtOAc (23 L) 添加至反應器並且在 5~15°C 下，將混合物攪拌 1.0 h。此時間之後，將混合物過濾，隨後分離水相並且用 EtOAc (23 L) 萃取。合併有機相用鹽水(15 L×2) 洗滌並且濃縮以便移除溶劑直到留下~12 L 體積為止。將混合物加熱至 55~60°C，並且緩慢添加正庚烷(4 L)，隨後在 55-60°C 下攪拌 1.0 h。在此時點，將混合物冷卻至 15~20°C 並且過濾。濾餅用正庚烷(2 L) 洗滌。固體進一步藉由矽膠層析管柱 (正庚烷/EtOAc=10/1) 純化以便給出呈灰白色固體之化合物 8 (2.15 kg, 99.9%/240

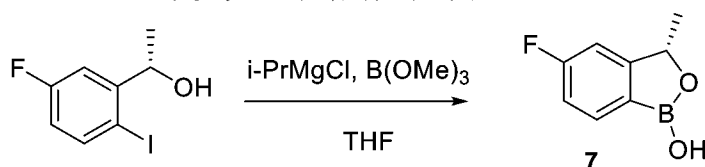
nm, 45%產率), 其中 $^1\text{H NMR}$ 特徵匹配真實樣品。

【0519】 合成化合物 8。在 N_2 下, 在 $10\sim 20^\circ\text{C}$ 下, 向 100 L 反應器中裝填化合物 9 (2.1 kg, 6.27 mol, 1.05 當量) 及 THF (17 L) 並且攪拌 $10\sim 20$ min。伴以攪拌, 將混合物冷卻至 $-35\sim -25^\circ\text{C}$, 然後在 $-35\sim -25^\circ\text{C}$ 下, 在 1 h 內, 緩慢裝填 $i\text{-PrMgCl}$ (2.99 L, THF 中之 2 M, 5.98 mol)。將混合物在 $-10\sim 0^\circ\text{C}$ 下再攪拌 1 h。然後, 在 $-15\sim 0^\circ\text{C}$ 下, 在 1-2 h 內, 將化合物 11 (742 g, 5.98 mol) 於 THF (4 L) 中之溶液緩慢裝填至反應器中, 並且然後在 $0\sim 20^\circ\text{C}$ 下, 允許再將混合物攪拌 16 h。在此時點, 將混合物冷卻至 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 並且在 $5\sim 20^\circ\text{C}$ 下, 裝填 NH_4Cl 水溶液 (15 kg/15 L 水)。添加乙酸乙酯 (20 L) 並且將混合物攪拌 0.5 h 並且分離。水層用額外 EtOAc (10 L) 萃取。合併有機相用鹽水 (5 w%, 20 L) 洗滌。在 $40\sim 45^\circ\text{C}$ 下, 將有機相在減壓下濃縮直到沒有溶劑蒸餾出為止。添加庚烷 (4.2 L \times 2) 並且在 $40\sim 45^\circ\text{C}$ 下, 再次將溶劑在減壓下濃縮直到約 2V 為止。在 $40\sim 45^\circ\text{C}$ 下添加乙酸乙酯 (2.1 L), 隨後在 $40\sim 45^\circ\text{C}$ 下, 在 1 h 內添加庚烷 (6.3 L)。在 1-2 h 內伴以攪拌, 將混合物冷卻至 $20\sim 25^\circ\text{C}$ 並且過濾。在 $55\sim 60^\circ\text{C}$ 下, 在 20 h 內, 將固體在烘箱中乾燥直到恆定重量為止以便提供呈灰白色固體之化合物 8 (1.57 kg, 99.4%/220 nm, 98.8 w%, 79% 產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.74 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 334 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0520】 合成化合物 6。將化合物 8 (1.50 kg, 4.5 mol) 及 DCM (15 L, 10 vol.) 裝填至 50 L 反應器中並且在 $15\sim 20^\circ\text{C}$ 下攪拌 $10\sim 20$ min。然後在 N_2 下, 伴以攪拌, 將溶液冷卻至 $-5\sim 0^\circ\text{C}$ 並且在 $-5\sim 5^\circ\text{C}$ 下, 在 15 min 內, 緩慢裝填 Et_3SiH (1.57 kg, 13.5 mol, 3.0 當量)。添加完成之後, 在 $-5\sim 5^\circ\text{C}$ 下, 在 1-1.5 h 內, 向混合物緩慢裝填 TFA (2.0 kg, 17.54 mol, 3.9 當量)。一旦添加完成, 混合物在 $-5\sim 0^\circ\text{C}$ 下再攪拌 2 h, 然後在 $0\sim 25^\circ\text{C}$ 下攪拌 16 h。在此時間之後, 在 $10\sim 20^\circ\text{C}$ 下, 將反應

混合物用 NaHCO_3 水溶液(2.4 kg, 20 kg 水)洗滌。水相用 DCM(7.5 L)萃取。合併有機相用水(12 L)洗滌。然後在 40~45°C 下，將有機物在減壓下濃縮直到沒有溶劑蒸餾出為止。添加 MeCN (7.5 L) 來獲得化合物 6 之溶液，在 15~25°C 下，在 0.5 h 內，伴以攪拌向其中添加正庚烷(7.5 L)。將上部正庚烷層移除，並且在 15~25°C 下，伴以攪拌，乙腈層再次用正庚烷(7.5 L)萃取 0.5 h。將上部庚烷層移除並且將化合物 6 之其餘乙腈溶液在 40~45°C 下濃縮直到沒有溶劑蒸餾出為止。粗產物進一步藉由矽膠管柱(3 kg 矽膠，100-200 篩目，EtOAc/庚烷)純化以便提供呈淺棕色油之化合物 6。在冷卻至 -10°C 歷經 20 h 後，化合物 6 呈現淡黃色固體形式(1.16 kg, 98.6%/220 nm, 98.6 w%, 81% 產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.12 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 318 ($M + H$)⁺。

方案 2. 合成化合物 7。



【0521】 合成化合物 7。向 100 L 反應器中裝填 THF (33.6 L, 8 vol.) 及 (S)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙-1-醇(4.2 kg, 1.0 當量) 並且用 N_2 再填充。將反應器冷卻至 -30 與 -20°C 之間，並且在 N_2 下，在 -30 至 -20°C 下，在 1.5 h 內逐滴添加 $i\text{-PrMgCl}$ (17.4 L, 2.2 當量, THF 中之 2 M)。在 -30 至 -20°C 下，將混合物攪拌 2 h。在 N_2 下，在 -30 至 -20°C 下，在 1 h 內，將 $\text{B}(\text{OMe})_3$ (4.10 kg, 2.5 當量) 逐滴添加至反應器。混合物加溫至 -10 至 0°C 並且在 N_2 下，在 -10 至 0°C 下，再攪拌 2 h。將混合物在 N_2 下，在低於 10°C 下，用 20w% NH_4Cl 水溶液(10 vol.) 淬滅。添加 EtOAc (10 vol.) 並且分離，水相再次用 EtOAc (10 vol.) 萃取並且分離。將有機層合併，分別地用水(5 vol.) 及鹽水(5 vol.) 洗滌。將有機物在 40-45°C 下濃縮直到約 2-3 vol. 為止，轉換至正庚烷(3 vol. x 2) 兩次並且在 40-45°C 下濃縮以便獲得呈油之粗產物。添加正

vol., 10.5 L)洗滌並且分離。在 40-45°C下，將有機相在 5 w% L-半胱胺酸水溶液 (2.0 當量, 30.6 kg 水中之 1.61 kg)中攪拌 1 h 並且分離。有機相用水(5 vol., 10.5 L)洗滌並且分離。所得有機相在 45-50°C下，在真空中濃縮以便提供呈淺棕色油之粗產物(2.28 kg)。向粗產物中裝填 MTBE (228 mL, 相對於粗產物, 0.1 vol.)，在 15 min 內加熱至 50°C，隨後在 45~50°C下，在 1 h 內逐滴添加異丙醚(2.28 L, 1 vol.)，然後在 2 h 內，冷卻至 10°C大量固體出現並且在 10-15°C下，將所得漿料攪拌 2 h。固體藉由過濾來收集，在 45°C下在烘箱中乾燥 16 h 以便獲得呈淡黃色固體之粗化合物 5 (1.67 kg, 96.3%/220 nm, >99.9%/220 nm 手性純度)。1.67 kg 粗化合物 5 藉由矽膠層析(EtOAc/正庚烷=1:1, 2.5X 矽膠, 100-200 篩目)純化以便獲得呈灰白色固體之化合物 5 (1.58 kg, 99.6%/220 nm, >99.9%/220 nm 手性純度, 97.9 w%, 72%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.44 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 5.25 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.86 – 4.68 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 330.20 (M + H)⁺。

【0523】 在另一實例中，在具有催化量(例如 0.002 莫耳當量)之用作催化劑的 Pd(Amphos)Cl₂(代替 0.04 莫耳當量之 Pd(dppf)₂Cl₂)的甲苯與水(2.5 vol.)之 0.5:2 兩相混合物中進行類似程序。磷酸鉀(K₃PO₄ 3 H₂O)代替碳酸鉀(K₂CO₃) 3.0 莫耳當量作為鹼，並且所使用化合物 7 之量為 1.02 莫耳當量。經改進之製程在 50°C下進行。在反應結束時，將有機層過濾並且用活性碳處理並且濃縮，並且最終材料自甲苯/庚烷/水中結晶以便給出 92%產率及 99.9%純度之化合物 5。

【0524】 合成化合物 3。在 r.t.(20~30°C)下，向 50 L 反應器中裝填二氯甲烷 (11.25 L)、化合物 5(750 g, >99.9%/220 nm 手性純度)及三乙胺(920.0 g)。所得混合物用氮再填充並且冷卻至 0°C。在 45 min 內，向其中逐滴添加 Ms₂O (793.0 g) 於二氯甲烷(3.75 L)中之溶液，同時將溫度保持在 0~5°C下。在氮氣下，將反應混

合物在 0~5°C 下攪拌 1 h。在 5~15°C 下，將反應混合物用冷卻水(7.5 L)淬滅並且分離。有機相用冷卻水(3.75 L)洗滌並且分離。有機相經由無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在 25~30°C 下，在真空中濃縮至約 2 vol.，然後轉換至正庚烷(2.25 L)並且在 25~30°C 下，在真空中濃縮至約 2 vol. 之化合物 3 之正庚烷溶液。將正庚烷/EtOAc (3.0 L, 10v/1v) 添加至上述混合物並且在 0~10°C 下，在氮氣下將混合物製漿 1 h 並且過濾。濾餅用正庚烷(1.5 L)洗滌，在 25~30°C 下，在真空中乾燥 5 h 以便提供呈灰白色固體之化合物 3 (845 g, 98.9 w%, 99.98%/220 nm 手性純度, 91% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.05 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.90 – 3.76 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 408.20 (M + H)⁺。

【0525】 在另一實例中，使用三乙胺鹼(1.3 莫耳當量)、Ms₂O(1.2 莫耳當量)、及二氯甲烷溶劑(10 vol)。反應混合物用碳酸氫鈉水溶液淬滅以便移除過量 Ms₂O，並且自二氯甲烷/己烷中結晶產生 98% 產率與 100% 純度之化合物 3。

【0526】 合成化合物 2。在 r.t.(20~25°C) 下，將 20 L 反應器用氮再填充，然後裝填 DMA (12.6 L)。在 20~25°C 下，在乾燥氮氣流中，向反應器一份式裝填化合物 4 (390.0 g) 及化合物 3 (840.0 g, 99.98%/220 nm 手性純度)。在 15 min 內，將反應混合物加熱至 35°C 並且在 35~40°C 下，攪拌 5-10 min 以便獲得透明溶液。在 35~45°C 下，向反應混合物一份式裝填粉末 K₃PO₄ (875.0 g)。完成添加之後，在 20 min 內，將所得混合物加熱至 60°C 並且在 58~63°C 下，在乾燥氮氣流中攪拌 1.5 h。將反應混合物冷卻至 25~30°C，經由矽藻土襯墊(5 cm, 1.5 kg)過濾並且用 EtOAc (2 L, 2-3 vol.) 沖洗濾餅。在 0-10°C 下，將濾液傾倒至水(16.8 L, 20 vol.) 中，用 EtOAc (10 L, 12 vol.) 萃取並且分離。用 EtOAc (5 L, 6 vol.) 萃取水相。合併有機相用水(5 L×3, 6 vol.×3)洗滌，在 50°C 下，在真空中濃縮以便提供呈灰

色固體之粗產物(956 g)。在 35~40°C下，將粗產物溶解於 EtOAc (950 mL，相對於粗產物，1 vol.)中，然後在 30~40°C下，在 20 min 內逐滴添加正庚烷(950 mL，相對於粗產物，1 vol.)。在 30 min 內，將所得混合物冷卻至 20~25°C並且在 30~40°C下攪拌 1 h。一些固體緩慢出現並且在 20~25°C下，在 30 min 內，將正庚烷(1.9 L，相對於粗產物，2 vol.)逐滴添加至漿料混合物。將沉澱物在 15~20°C下攪拌 3 h 並且過濾。濾餅用正庚烷(1.5 L)洗滌並且在 45-50°C下，在烘箱中乾燥 16 h 以便提供呈淡黃色固體之化合物 2 (743 g，98.6%/220 nm，96.9 w%，99.98%/220 nm 手性純度，0.48%KF，72%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.47 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.02 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 16.1 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 500.30 (M + H)⁺。

【0527】 在另一實例中，開發其中使用化合物 4(相對於化合物 3，1.1 莫耳當量)的製程。將磷酸鉀鹼(K₂PO₄，4.1 莫耳當量)及 DMA (16 vol.)用碳酸銫(Cs₂CO₃，2.2 莫耳當量)及 NMP (5.6 vol.)替換。反應在 20~30°C下執行。反應結束之後，粗產物用水沉澱。然後材料溶解於乙酸乙酯中，用水洗滌，並且用活性碳處理。隨後，產物自甲苯/乙酸乙酯/庚烷中結晶以便給出 80%產率及 99.9%純度之化合物 2。

【0528】 合成化合物 1。向反應器中裝填 t-AmOH (20 vol.)、化合物 2 (700.0 g，99.99%手性純度)及特戊酸鉀(588.0 g)。反應混合物用氮完全再填充。在 r.t. 下，在氮氣下，向反應混合物添加 cataCXiumA (120.4 g)及 Pd(OAc)₂ (37.8 g)。將所得混合物加熱至 100°C並在氮氣下攪拌 18 h。將反應混合物冷卻至 30°C，經由矽藻土襯墊過濾並且濾餅用 EtOAc (3 vol.)洗滌。濾液用水(5 vol.×2)洗滌並分離。上部有機相在真空中濃縮以便提供棕色油。將油溶解於 EtOAc (27 L)中，

然後添加 5w% L-半胱胺酸水溶液(18.6 kg 水中之 0.98 kg)，在 40~45°C 下攪拌 1 h 並且分離。將有機相用水(6.75 L)洗滌並且分離。將 5w% L-半胱胺酸水溶液(18.6 kg 水中之 0.98 kg)裝填至上述有機相中，在 40~45°C 下攪拌 1 h 並且分離。將有機相用水(6.75 L)洗滌並且分離。將有機相在 45~50°C 下真空濃縮以便提供棕色固體(1.12 kg)。粗固體(1.12 kg)進一步藉由矽膠層析，用 EtOAc/DCM 溶離(乾燥負載量，3X，100-200 篩目，EtOAc:DCM=1:1)純化以便提供淡黃色固體(1.02 kg)。在 50~60°C 下，使固體溶解於 EtOAc(600 mL，2 vol.)中，然後在 50~60°C 下，在 50 min 內逐滴添加正庚烷(1.8 L，6 vol.)。較大固體在添加期間出現。在 50 min 內，使所得漿料冷卻至 15~20°C 並且在 15~20°C 下，攪拌 30 min。在 45~50°C 下，使漿料真空濃縮至 2-3 vol. 混合物。將正庚烷(1.2 L，4 vol.)添加至上述混合物(2-3 vol.)，在 45~50°C 下真空濃縮至 2-3 vol. 混合物。在 2 h 內，使混合物冷卻至 10~15°C，在 10~15°C 下攪拌 1 h 並且過濾。將濾餅用正庚烷(600 mL)沖洗並且在 50°C 下真空乾燥 20 h 以便提供呈灰白色固體之化合物 1 之形式 1 (280 g, 99.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 6.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.31 – 5.23 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 420.30 (M + H)⁺。獲得形式 1 之樣品之 XRPD (圖 1)、TG/DTA (圖 2)、DSC (圖 3)、DVS (圖 4)、及 FT-IR (圖 5) 結果。

【0529】 在另一實例中，製程以與如上所述類似的方式在約 0.02 當量之乙酸鈣、0.04 當量之 CatacXiumA、3.0 當量之特戊酸鉀、及 8 vol. 之第三戊醇存在下進行。結晶自乙酸乙酯/庚烷中執行並且製漿製程在甲苯/庚烷中進行。

【0530】 可在此環化步驟中鑑別及/或分離多種雜質，包括位置異構體(SP-7)。¹H NMR. (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.71 (dd, J=2.5, 10.3 Hz, 1H), 7.62 (d,

J=1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.16 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.11 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.89 (d, J=15.8 Hz, 1H), 3.61 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.11 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.77 (d, J=3.3 Hz, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 4H), 1.40 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

實例 2. 固體形式製備

A. 製備非晶形材料

1. 稱量大約 700 mg 之化合物 1 之形式 1。
2. 添加 10 ml 之 1,4-二噁烷以便使固體溶解。
3. 在約-50°C下冷凍 2 小時，然後冷凍乾燥約 12 小時。
4. 藉由 XRPD 來分析以便檢查非晶形內容物。

B. 形式 2 製備

1. 使用 700 mg 之所製備非晶形材料。
2. 添加 10 ml 之 MTBE 以便形成漿料。
3. 在恆溫振盪器中，使漿料在 4 小時循環中經受周圍溫度與 40°C之間的溫度循環歷經 24 小時。
4. 24 小時之後，獲取較小樣品用於 XRPD 分析。
5. 獲得形式 2 之樣品的 XRPD (圖 7)及 TG/DTA (圖 8)結果。

C. 形式 3 製備

1. 使用 700 mg 之所製備非晶形材料
2. 添加 16 ml 水以便形成漿料。
3. 保持樣品加蓋靜置至少 24 小時。
4. 在恆溫振盪器中，使漿料在 4 小時循環中經受周圍溫度與 40°C之間的溫度循環歷經 24 小時。
5. 24 小時之後，獲取較小樣品用於 XRPD 分析。
6. 形式 3 之樣品的 XRPD (圖 12)及 TG/DTA (圖 13)。

D. 形式 4 製備

1. 使用 700 mg 之所製備非晶形材料
2. 添加 10 ml 乙腈以便形成漿料。
3. 在恆溫振盪器中，使漿料在 4 小時循環中經受周圍溫度與 40°C 之間的溫度循環歷經 72 小時。
4. 72 小時之後，獲取較小樣品用於 XRPD 分析。
5. 形式 4 之樣品之 XRPD (圖 14) 及 TG/DTA (圖 15)。

E. 形式 5 製備

1. 使用 700 mg 之所製備非晶形材料
2. 將 3.5 ml 乙腈添加至固體。
3. 在 90 秒研磨之 10 個週期的循環中，以 5500 rpm 進行玻璃珠研磨。此循環重複八次，總研磨時間為 2 hr。
4. 藉由 XRPD 來分析返回固體。
5. 獲得形式 5 之樣品的 XRPD (圖 16) 結果。

F. 形式 6 製備

1. 使用 700 mg 之所製備非晶形材料。
2. 將 10 ml 1,4-二噁烷添加至固體。
3. 在恆溫振盪器中，使漿料在 4 小時循環中經受周圍溫度與 40°C 之間的溫度循環歷經 72 小時。
4. 72 小時之後，獲取較小樣品用於 XRPD 分析。
5. 獲得形式 6 之樣品的 XRPD (圖 17) 及 TG/DTA (圖 18) 結果。

G. 圖案 7 製備

1. 使用 700 mg 形式 2 製備材料，使用玻璃小瓶並且將固體散佈在一個小瓶壁上，以便具有較大表面積，從而促進固體上的均勻快速去溶劑化。

2. 將小瓶放置在玻璃烘箱(Buchi)內部。
3. 在真空(~10 毫巴)下，以~20°C/min 之加熱速率，將樣品加熱至 250°C。
4. 一旦烘箱達到 250°C，將樣品保持在該溫度下並且在真空下 6 min。
5. 使用輔助冷卻之濕紙巾，儘可能快速地冷卻(大約 15-20 min)
6. 獲取較小樣品用於 XRPD 分析。
7. 獲得形式 7 之樣品的 XRPD (圖 19)、DSC (圖 20)、DVS (圖 21)、及 FT-IR (圖 22)結果。

【0531】 在固體形式篩選期間，在蒸發實驗之大多數樣品中觀察到由於較高溶解度所導致的油形成。當固體存在時，鑑別形式 2 及形式 1。在溶劑溶解度篩選中，形式 2 首先自 MTBE 中觀察到，並且自溫度循環實驗中觀察到。然而，在此組實驗中，自不同溶劑 1-丁醇中觀察到形式 2，指示形式 2 可為等結構溶劑化物。

【0532】 對於急速冷卻實驗，所有樣品形成油並且在 2-8°C 下 7 天之後，未觀察到固體，除了來自 MTBE 之樣品(添加體積：200 µL)，該固體作為形式 2 返回。

【0533】 對於反溶劑添加實驗，在使用庚烷反溶劑的情況下，形式 4 自乙腈中獲得。亦在反溶劑添加實驗中鑑別形式 1。

【0534】 在溶劑滴加研磨實驗中鑑別四種固體形式：形式 1、形式 2、形式 3、及定義為形式 5 的新形式。在溶劑滴加研磨製程之後，在油中發現 13 個樣品。在 XRPD 分析之前，此等樣品在真空下乾燥。在溶劑滴加研磨製程之後，11 個含有固體之樣品藉由 XRPD 來分析。

實例 3：形式 1 之單晶 X 射線繞射表徵

【0535】 將形式 1 之完全晶體結構收集並且求解。關於自形式 1 之單晶 X 射線繞射研究確定之結構的代表性描述，參見圖 6。化合物 1 形式 1 之結構資料之

概述提供於下表中。形式 1 在單斜晶系，空間群 $P2_1$ 中結晶，並且最終 $R_1 [I > 2\sigma(I)] = 2.85\%$ 。

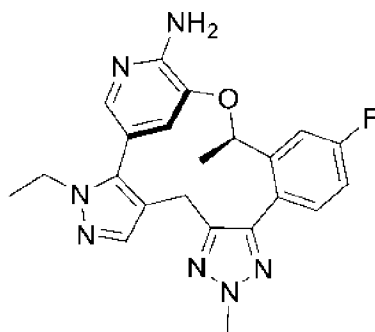
表 2. 化合物 1 形式 1 之晶體學參數及細化指標

參數	值
實驗公式	C ₂₂ H ₂₂ FN ₇ O
式量	419.46
溫度/K	100.00
晶系	單斜
空間群	$P2_1$
單位晶胞尺寸	$a = 8.4315(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$
	$b = 8.4413(10) \text{ \AA}$ $\beta = 105.5522(7)^\circ$
	$c = 14.9146(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
體積	$1022.65(2) \text{ \AA}^3$
Z	2
密度(計算)	1.362 g/cm^3
吸收係數	0.783 mm^{-1}
F(000)	440
晶體尺寸/mm ³	$0.1 \times 0.02 \times 0.01$
輻射	CuK α ($\lambda = 1.54178$)
資料收集之 2θ 範圍/ $^\circ$	6.15 至 149.008
指數範圍	$-10 \leq h \leq 10, -10 \leq k \leq 10, -18 \leq l \leq 18$
所收集之反射	38630
獨立反射	4160 [$R_{\text{int}} = 0.0446, R_{\text{sigma}} = 0.0221$]
資料/限制/參數	4160/1/289
F ² 之擬合優度	1.074
最終 R 指數 [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0285, wR_2 = 0.0672$
最終 R 指數 [所有資料]	$R_1 = 0.0314, wR_2 = 0.0687$
最大差分峰值/孔/ $e \text{ \AA}^{-3}$	0.13/-0.19
Flack 參數	0.04(6)
$R_1 = (\sum F_o - F_c) / \sum F_o $; $wR_2 = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$; $S = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}$ 。	

【0536】 形式 1 之不對稱單元包含一個完全有序的化合物 1 分子。非氫原子之各向異性原子位移橢圓體以 50%之概率水準顯示。氫原子以任意小的半徑顯示。

【0537】 化合物 1 之絕對構型已藉由 Flack 參數確定如下 = -0.04(6)。參見

Parsons, S and Flack, H., *Acta Cryst.* 2004, A60, s61。手性中心具有 R 構型。



實例 4. 化合物 1 之形式 7 之單晶 X 射線繞射表徵

【0538】 形式 7 之單晶藉由首先將 500 mg 之非晶形化合物 1 在 MTBE 中製漿來獲得。在恆溫振盪器中，使樣品在 4 小時循環中經受周圍溫度與 40°C 之間的溫度循環歷經約 20 小時，在此時點 XRPD 確認材料轉化至形式 2。將約 100 mg 之形式 2 材料安置於 Büchi 玻璃烘箱中之 5 ml 閃爍小瓶中。以 20°C/min 之加熱速率，將樣品加熱直至 250°C。將樣品保持在 250°C 下 6 min，然後使用輔助冷卻之濕紙巾及丙酮，儘快地冷卻至室溫。等分試樣藉由 XRPD 來分析並且確認形式 7 之形成。

【0539】 將形式 7 之完全晶體結構收集並且求解。關於自形式 1 之單晶 X 射線繞射研究確定之結構的代表性描述，參見圖 23。化合物 1 形式 7 之結構資料之概述提供於下表中。形式 7 在斜方晶系，空間群 $P2_12_12_1$ 中結晶，並且最終 $R1 [I > 2\sigma(I)] = 2.61\%$ 。

表 3. 化合物 1 形式 7 之晶體學參數及細化指標

參數	值	
實驗公式	C ₂₂ H ₂₂ FN ₇ O	
式量	419.47	
溫度/K	100.00	
晶系	斜方晶系	
空間群	$P2_12_12_1$	
單位晶胞尺寸	$a = 7.9541(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 14.8228(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 18.0158(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$

參數	值
體積	2124.10(5) Å ³
Z	4
密度(計算)	1.312 g/m ³
吸收係數	0.754 mm ⁻¹
F(000)	880
晶體尺寸/mm ³	0.16 × 0.12 × 0.08
輻射	CuKα (λ = 1.54178)
資料收集之 2θ 範圍/°	7.724 至 144.218
指數範圍	-9 ≤ h ≤ 9, -18 ≤ k ≤ 17, -22 ≤ l ≤ 22
所收集之反射	64015
獨立反射	4177 [R _{int} = 0.0325, R _{sigma} = 0.0118]
資料/限制/參數	4177/0/291
F ² 之擬合優度	1.053
最終 R 指數 [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0261, wR ₂ = 0.0677
最終 R 指數 [所有資料]	R ₁ = 0.0266, wR ₂ = 0.0684
最大差分峰值/孔/e Å ⁻³	0.27/-0.19
Flack 參數	0.01(3)
$R1 = (\sum F_o - F_c) / \sum F_o $; $wR2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}$; $S = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p) \}^{1/2}$ 。	

【0540】 形式 7 之不對稱單元包含一個完全有序的化合物 1 分子。非氫原子之各向異性原子位移橢圓體以 50%之概率水準顯示。氫原子以任意小的半徑顯示。

【0541】 化合物 1 之絕對構型已藉由 Flack 參數確定如下 = -0.01(3)。參見 Parsons, S and Flack, H., *Acta Cryst.* 2004, A60, s61。手性中心具有 R 構型。

實例 5. 穩定性研究

【0542】 化合物 1 之形式 1：方法。將約 10 mg 化合物 1 之形式 1 安置於 2 ml 小瓶中並且在以下條件下儲存 7 天：A) 40°C/75%RH(敞開小瓶)；B) 25°C/60%RH(敞開小瓶)；C) 80°C(密封小瓶)。固體藉由 XRPD 來分析並且提交給 HPLC。

【0543】 化合物 1 之形式 1：結果。在 40°C/75%RH(敞開小瓶)、25°C/60%RH(敞

開小瓶)、及 80°C(密封小瓶)下儲存一週之後，化合物 1 圖案 1 之三個樣品的大約 HPLC 分析展示所有樣品中之高純度(>99.5%)。對於化合物 1 之形式 1 來執行之 7 天穩定性研究的 HPLC 分析結果可發現於下表中。形式 1 在所有測試條件下為穩定的。

表 4. 對於化合物 1 之形式 1 執行之 7 天穩定性研究之 HPLC 分析結果

條件(7 天)	藉由 HPLC 之純度%
40°C/75 %RH (敞開小瓶)	99.66
25 °C/60 %RH (敞開小瓶)	99.58
80 °C (密封小瓶)	99.58

【0544】 化合物 1 之形式 2：方法。將化合物 1 之形式 1 之部分(10 mg)安置於 1.5 ml 小瓶中。將一個小瓶在以下條件中之每一者下儲存 7 天：A) 40°C/75%RH(敞開小瓶)；B) 25°C/60%RH(敞開小瓶)；C) 80°C(密封小瓶)。固體藉由 XRPD 來分析並且提交給 HPLC。

【0545】 化合物 1 之形式 2：結果。按比例放大的形式 2 被確定為在 40°C/75%RH 及 25°C/60%RH 下 7 天後為穩定的，因為觀察到 XRPD 圖案對應於形式 2。然而，對於在 80°C 下儲存之樣品 C，觀察到 XRPD 圖案對應於形式 7。

實例 6. 100 及 250 MPa 下之壓縮測試

【0546】 將大約 100 mg 之化合物 1 之形式 1 安置於 FT-IR 壓力機內部，並且施加 100 MPa 壓力並且保持 60 秒。所得材料藉由 XRPD 來分析。

【0547】 將大約 100 mg 之化合物 1 之形式 1 安置於壓縮夾之設備內部。此設備安置在壓縮夾內部並且施加 250 MPa 之壓力並且保持 60 秒。所得材料藉由 XRPD 來分析。

【0548】 壓縮測試之後的兩個樣品之 XRPD 繞射圖展示由於晶格畸變所導致的更寬峰。未觀察到結晶形式之變化。形式 1 在 100 MPa 及 250 MPa 下穩定 60 秒。

【0549】 相應 100 及 250 MPa 樣品之壓縮測試後的形式 1 之 DSC 熱譜展示以約 255-260°C 開始之平穩放熱事件，然後以約 275°C 開始熔融，此與藉由晶格破壞來增強之放熱降解，隨後吸熱降解相關。此與形式 1 之存在一致。

【0550】 100MPa 壓縮測試樣品之後的形式 1 之調節 DSC 熱譜展示起始溫度為約 265°C 的非反向熱流跡線中之吸熱事件，及起始溫度為約 268°C 的反向熱流跡線中之吸熱事件。在此樣品之任何跡線中未觀察到放熱事件。沒有材料中之非晶形內容物的證據。

【0551】 250MPa 壓縮試驗樣品之後的形式 1 之調節 DSC 熱譜展示起始溫度為約 266°C 的非反向熱流跡線中之吸熱事件，及起始溫度為約 266°C 的反向熱流跡線中之吸熱事件。在此樣品之任何跡線中未觀察到放熱事件。沒有材料中之非晶形內容物的證據。

實例 7. 與形式 1 及 7 之競爭製漿

A. 在室溫及 80°C 下之競爭製漿

【0552】 形式 1 及形式 7 之競爭製漿實驗在室溫下及在高溫(80°C)下，在 4 種溶劑中執行。將 1:1 wt./wt. 混合物中之大約 25 mg 之各形式在選定溶劑中製漿並且攪動總計約五天。所得材料藉由 XRPD 來再分析以便確定形式。關於溶劑條件，參見下表。

表 5. 用於室溫下及 80°C 下之競爭製漿研究的溶劑

溫度 (°C)	反溶劑 (500µl)	溶劑 1	溶劑 2	溶劑 3	溶劑 4
25 (r.t)	正庚烷	乙醇 (40µl)	丙酮(40µl)	乙酸乙酯 (40µl)	四氫呋喃 (40µl)
80	正辛烷	2-丁醇 (40µl) + (40µl)	甲基異丁基酮 (40µl) + (40µl)	乙酸異丙酯 (40µl) + (40µl)	1,2-二甲氧基乙烷 (40µl) + (40µl)

【0553】 對於根據 XRPD 來篩選之所有溶劑而言，室溫下之競爭製漿展示在

室溫下攪拌 48 小時之後，完全轉化至形式 1。

【0554】 對於根據 XRPD 來篩選之所有溶劑而言，80°C 下之競爭製漿展示在 80°C 下加熱五天之後，完全轉化至形式 7。

B. 40°C 及 60°C 下之競爭製漿

【0555】 形式 1 及形式 7 之競爭製漿實驗在 40 及 60°C 下，在 4 種溶劑中執行，目標在於將轉變溫度範圍變窄。將 1:1 wt./wt. 混合物中之大約 25 mg 之各形式在選定溶劑中製漿並且攪動約十天。所得材料藉由 XRPD 來再分析以便確定形式。關於溶劑條件，參見下表。

表 6. 用於 40 及 60°C 下之競爭製漿料研究的溶劑

溫度(°C)	反溶劑 (500µl)	溶劑 1 (100µl)	溶劑 2 (100µl)	溶劑 3 (100µl)	溶劑 4 (100µl)
40	正辛烷	2-丁醇	甲基異丁基酮	乙酸異丙酯	1,2-二甲氧基乙烷
60	正辛烷	2-丁醇	甲基異丁基酮	乙酸異丙酯	1,2-二甲氧基乙烷

【0556】 對於根據 XRPD 來篩選之所有溶劑而言，在 40°C 下十天之後，40°C 下之競爭製漿展示形式 1 及 7 之混合物。

【0557】 對於根據 XRPD 來篩選之所有溶劑而言，在 60°C 下十天之後，60°C 下之競爭製漿展示形式 1 及 7 之混合物。

C. 具有預先研磨的 40°C 及 60°C 下之競爭製漿

【0558】 形式 1 及形式 7 之競爭製漿實驗在 40 及 60°C 下，在 2 種溶劑中伴以預先研磨來執行。1:1 wt./wt. 混合物中之大約 120 mg 之各形式使用研鉢及研棒來研磨一分鐘以便形成固體混合物。小部分此混合物藉由 XRPD 來分析以便確認固體混合物。將約 30 mg 之此混合物稱量至四個單獨 4 ml 小瓶中，分別預加溫至 40 或 60°C，並且將合適溶劑添加至混合物以便形成漿料。未在此等實驗中使用反溶劑。將漿料分別加熱直至 40 或 60°C，長達五天。所得材料藉由 XRPD 來

再分析以便確定形式。關於溶劑條件，參見下表。

表 7. 用於 40 及 60°C 下之競爭製漿料研究的溶劑。

溫度(°C)	溶劑 1 (1200µl)	溶劑 2 (800µl)
40	2-丁醇	甲基異丁基酮
60	2-丁醇	甲基異丁基酮

【0559】 XRPD 分析確認一分鐘研磨之後，形式 1 及形式 7 之固體混合物形成。

【0560】 對於根據 XRPD 來篩選之所有溶劑而言，在 40°C 下之競爭製漿展示在 40°C 下五天之後，完全轉化至形式 1。

【0561】 對於在 2-丁醇中執行之實驗而言，60°C 下之競爭製漿展示在 60°C 下加熱五天之後，完全轉化至形式 1，然而，在甲基異丁基酮實驗中，五天之後的所得固體之繞射圖指示根據 XRPD，仍然存在形式 1 及形式 7 之混合物。

實例 8. 化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之製備及表徵

【0562】 將大約 60 mg 之化合物 1 之游離鹼之形式 1 稱量至 20 mL 小瓶中。添加 2-甲基-THF 之 600 µl 部分以便使材料完全溶解，隨後添加 1.1 當量之 1M 苯磺酸水溶液。然後將混合物手動攪動並且保持未加蓋以便使溶劑在環境溫度下蒸發。將蒸發之後獲得之固體回收並且如本文以下描述來分析。

【0563】 樣品之 XRPD 分析(圖 24)指示苯磺酸鹽成功地重現。化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之 ¹H NMR 及 ¹⁹F NMR 光譜確認化合物 1 之鹽形成(例如在約-111 ppm 下觀察到之 ¹⁹F 信號)及保持鍵結連接性。藉由 HPLC，觀察到化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 之純度為 99.9%。

【0564】 在 TG 分析(圖 25)中，觀察到兩次重量損失。自約 25°C 加熱至約 125°C 後的第一個 2.8% 重量損失，最可能歸因於 1 當量水的損失，並且自約 125°C 加熱至約 275°C 後的第二個 1.2% 重量損失歸因於降解。此結果暗示材料為一水合

物。在 DSC 跡線(圖 25)中，觀察到以 119.2°C 開始的熔融吸熱事件。在 DSC 分析(圖 26)之第一加熱循環中，觀察到起始溫度為約 128°C (18.6 J/g) 且/或峰值溫度為約 136°C 的熔融吸熱事件。

【0565】 在 DVS 分析(圖 27)中，觀察到在乾燥狀態與 90%RH 之間的 2% 重量變化，指示該材料為吸濕的。然而，在此實驗期間，一水合物水未完全損失。XRPD 繞射圖展示化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 在相同結晶形式之 DVS 分析期間得以保持。

【0566】 穩定性研究指示化合物 1 之苯磺酸鹽之形式 A 在 40°C 及 75% RH 下物理上穩定 7 天。未藉由 XRPD 觀察到形式變化。

實例 9. 化合物 1 之磷酸鹽之形式 A 之表徵

【0567】 自主要鹽篩選中鑑別之化合物 1 之磷酸鹽之形式 A 藉由 XRPD 來分析(圖 28)。化合物 1 之磷酸鹽之形式 A 之 ^1H NMR 及 ^{31}P NMR 光譜確認化合物 1 之鹽形成(例如在約 0.9 ppm 下觀察到之 ^{31}F 信號)及保持鍵結連接性。

【0568】 在磷酸鹽之 TG 分析(圖 29)中，自約 25°C 加熱至約 175°C 後，觀察到 5.8% 重量損失(相當於約 0.4 當量之 2-甲基-THF 或約 1.8 當量之水)。在 DSC 跡線(圖 29)中，在 200°C 以上，觀察到分解。

實例 10. 固體形式表徵

X 射線粉末繞射(XRPD)

【0569】 標準條件：在帶有 PIXcel 偵測器(128 個通道)之 PANalytical X'pert pro 上進行 XRPD 分析，在 3 至 35°2 θ 之間掃描樣品。將材料輕輕研磨以釋放任何附聚物，然後將其裝載至多孔板上，該多孔板上具有 Mylar 聚合物薄膜以支撐樣品。然後將多孔板放置繞射儀中並且使用 40 kV / 40 mA 發生器設置，使用以傳輸方式(步長 0.0130°2 θ ，步長時間 18.87s)來運作之 Cu K 輻射 ($\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1 : \alpha_2$ 比率 = 0.5) 進行分析。使用 HighScore

Plus 4.7 桌面應用程式(PANalytical, 2017), 將資料可視化並且產生影像。

【0570】 *變溫實驗*：VT-XRPD 分析在配備溫度室之 Philips X'Pert Pro 多用途繞射儀上進行。使用 40 kV / 40 mA 發生器設置，使用以 Bragg-Brentano 佈局(步長 $0.008^\circ 2\theta$)運作之 Cu K 輻射($\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1 : \alpha_2$ 比率 = 0.5)，在 4 與 $35.99^\circ 2\theta$ 之間掃描樣品。量測執行如下：1)在 30°C 下，初始掃描；2)在 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 下，加熱至 30°C ，保持 5 分鐘，掃描；3)在 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 下，加熱至 150°C ，保持 5 分鐘，掃描；4)在 $5^\circ\text{C}/\text{min}$ 下，加熱至 225°C ，保持 5 分鐘，掃描；5)在 $5^\circ\text{C}/\text{min}$ 下，加熱至 300°C ，保持 5 分鐘，掃描；6)在 $-10^\circ\text{C}/\text{min}$ 下，冷卻至 30°C ，掃描。

單晶 X 射線繞射(SCXRD)

【0571】 在配備有 Oxford Cryosystems Cobra 冷卻裝置之 Oxford Diffraction Supernova Dual Source、Cu at zero、Atlas CCD 繞射儀上收集資料。使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射收集資料。通常使用 SHELXS 或 SHELXD 程式求解結構，並使用作為 Bruker AXS SHELXTL 套件(V6.10)之一部分的 SHELXL 程式進行改進。除非另有說明，否則連接至碳上之氫原子以幾何方式放置，並允許使用騎乘各向同性位移參數進行細化。連接至雜原子之氫原子位於差異傅里葉合成中，並允許使用各向同性位移參數自由細化。

核磁共振(NMR)

【0572】 NMR 實驗在配備了 PRODIGY 冷凍探針的 Bruker AVIIIHD 光譜儀上進行，該冷凍探針在用於質子之 500.23MHz 之頻率下運作。實驗在氘代二甲基亞砜中進行，每個樣品製備至大約 10 mM 濃度。

紅外光譜(ATR-FTIR)

【0573】 紅外光譜在 Bruker ALPHA P 光譜儀上進行。將足夠材料放置在光譜儀板之中心，並使用以下參數獲得光譜：解析度： 4 cm^{-1} ；背景掃描時間：16 次

掃描；樣品掃描時間：16 次掃描；資料收集：4000 至 400 cm^{-1} ；結果光譜：透射率；軟體：OPUS 版本 6。

差示掃描量熱法(DSC)

【0574】 將大約 1-5 mg 之材料稱量至鋁製 DSC 盤中並用鋁蓋非氣密地密封。然後將樣品盤裝載至配備有 RC90 冷卻器之 TA Instruments Discovery DSC 2500 差示掃描量熱儀中。以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之掃描速率，將樣品及參比物加熱至 300°C 並監測由此產生之熱流反應。將樣品再冷卻至 20°C ，然後以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ，再次重新加熱至 300°C 。氮氣用作吹掃氣體，流速為 $50 \text{ cm}^3/\text{min}$ 。

熱重/差示熱分析(TG/DTA)

【0575】 將大約 5-10 mg 之材料稱量至敞開鋁盤中並裝載至同步熱重/差示熱分析儀(TG/DTA)中並保持在室溫下。然後將樣品以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之速率自 20°C 加熱至 400°C ，在此期間記錄樣品重量之變化以及任何差示熱事件(DTA)。氮氣用作吹掃氣體，流速為 $300 \text{ cm}^3/\text{min}$ 。

熱重分析/差示掃描量熱法(TGA/DSC)

【0576】 將大約 5-10 mg 材料添加至預先稱過皮重之敞開鋁盤中並裝載至 TA Instruments Discovery SDT 650 Auto - Simultaneous DSC 中並保持在室溫下。然後將樣品以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之速率自 30°C 加熱至 400°C ，在此期間記錄樣品重量之變化以及熱流反應(DSC)。氮氣用作樣品吹掃氣體，流速為 $200 \text{ cm}^3/\text{min}$ 。

動態蒸氣吸附(DVS)

【0577】 將大約 10-20 mg 之樣品放入網狀蒸氣吸附天平盤中，並加載至 Surface Measurement Systems 之 DVS Advantage 動態蒸氣吸附天平中。藉由在每個步進中保持樣品，在 25°C 下，以 10% 之增量，樣品經受 40–90% 相對濕度(RH) 之勻變曲線，直到達成穩定重量(dm/dt 0.004%，最小步長 30 分鐘，最大步長 500 分鐘)。吸附循環完成後，使用相同程序將樣品乾燥至 0%RH，然後第二次吸附

循環回到 40% RH。進行了兩個循環。將吸附/解吸循環附期間之重量變化作圖，以便確定樣品之吸濕性。然後對任何保留之固體進行 XRPD 分析。

實例 11. 製備化合物 1 之錠劑

【0578】 下面提供了化合物 1 錠劑製造製程中之步驟的一般描述。

【0579】 將化合物 1 藥物物質及每種賦形劑稱量並根據批次配方施配。將顆粒內賦形劑(甘露糖醇、矽化微晶纖維素、羥丙基纖維素及羥基乙酸澱粉鈉)與化合物 1 藥物物質一起過篩以除去團塊並隨後混合以達成初始預製粒共混物。將硬脂酸鎂過篩，與預製粒共混物合併，並且混合。然後將所得的最終預製粒共混物進給穿過輥壓機及 comil 以產生化合物 1 顆粒。

【0580】 將化合物 1 顆粒與顆粒外賦形劑(甘露糖醇及羥基乙酸澱粉鈉)一起過篩並混合。將硬脂酸鎂過篩，與顆粒外共混物合併，並混合以達成化合物 1 最終共混物。

【0581】 將化合物 1 最終混合物轉移至自動壓錠機，以製造具有適當形狀、大小及重量的化合物 1 錠劑。在整個壓製過程中，對錠劑進行取樣並測試其重量、外觀、厚度、硬度及脆性。所得錠劑在薄膜包衣之前通過除塵器及金屬檢查器。

【0582】 製備 Opadry® Pink II 之水性懸浮液並在包衣機中噴灑到錠劑上，直至達成目標增重。在整個包衣製程中監測平均錠劑重量，以確保適當的重量控制並達成包衣終點。

【0583】 使用下表中之配方及條件製造了經碾壓的化合物 1 批料。

表 8：化合物 1 顆粒配方

材料	%w/w
批料大小，g	300.1
化合物 1	30.03 ¹
甘露糖醇(Pearlitol 200SD)	43.22
矽化微晶纖維素	22.00

羥基乙酸澱粉鈉	2.50
HPC (Klucel EXF)	2.00
硬脂酸鎂	0.25
總計	100.00

¹效力基於 99.9%檢定來調整

【0584】 使用下表中之配方及條件製造兩個化合物 1 最終共混批料，以分別製造 5 mg 及 25 mg 化合物 1 錠劑。

表 9：化合物 1 錠劑配方

劑量	5 mg		25 mg	
	批料大小, g		批料大小, g	
材料	%w/w	mg/錠劑	%w/w	mg/錠劑
化合物 1 顆粒, 30%	16.67	16.67	55.55	83.33
甘露糖醇(Pearlitol 200SD)	79.83	79.83	40.95	61.43
羥基乙酸澱粉鈉	2.50	2.50	2.50	3.75
硬脂酸鎂	1.00	1.00	1.00	1.50
總計	100.00	100.00	100.00	150.00

【0585】 下表提供了 5 mg 及 25 mg 化合物 1 錠劑之定量組成。

表 10：化合物 1 錠劑之組成，5 mg 及 25 mg

組成部分	目標數量(mg/錠劑)	
	5 mg	25 mg
化合物 1 藥物物質 ^a	5.00	25.00
甘露糖醇 ^a	87.04	97.47
矽化微晶纖維素	3.67	18.33
羥基丙基纖維素	0.33	1.67
羥基乙酸澱粉鈉	2.92	5.83
硬脂酸鎂	1.04	1.71
Opadry II Pink	4.00	6.00
純化水 ^b	qs	qs
總計	104.00	156.01

a 藥物物質及甘露糖醇之量可取決於藥物物質之效力來調整

b 在處理期間移除。

qs：數量充足

實例 12. 化合物 1 之穩定性研究

【0586】 在三種儲存條件下，進行化合物 1(形式 1)之穩定性研究：(1) $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ ，環境相對濕度(RH)，在第 0 個月及第 1 個月收集資料；(2) $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $60\%\pm 5\%$ RH，在第 0、1、3、6、9、及 12 個月收集資料；及(3) $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $75\%\pm 5\%$ RH，在第 0、1、3、及 6 個月收集資料。

【0587】 穩定性結果證明在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\pm 5\%$ RH 之建議長期條件下儲存 12 個月及在 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\%$ RH 之加速條件下 6 個月的化合物 1 之化學及物理穩定性。在描述、檢定、相關物質、含水量、多晶型、及手性純度方面未觀察到有意義的變化。在所有時間點，所有結果符合驗收標準(例如藥物物質純度：至少 97%，個別雜質：按面積計，各自小於或等於 0.2%，總雜質量：小於或等於 2.0%，鏡像異構物純度：至少 99.5%，固體形式：形式 1)。

實例 13. 製備化合物 1 之錠劑

【0588】 下面提供了化合物 1 錠劑的另一製造製程中之步驟的一般描述。

【0589】 將化合物 1 及每種賦形劑稱量並根據批次配方施配。甘露糖醇、矽化微晶纖維素、羥丙基纖維素及羥基乙酸澱粉鈉與化合物 1 一起經由 20 目網篩來過篩以除去團塊並隨後混合以形成初始共混物。將硬脂酸鎂過篩，並且與最初共混物合併，並混合以達成最終共混物。

【0590】 將最終混合物轉移至自動壓錠機，以製造具有適當形狀、大小及重量的錠劑。在整個壓製過程中，對錠劑進行取樣並測試其重量、外觀、厚度、硬度及脆性。所得錠劑在薄膜包衣之前通過除塵器及金屬檢查器。

【0591】 製備 Opadry® Pink II 之水性懸浮液並在包衣機中噴灑到錠劑上，直至達成目標增重(4%)。在整個包衣製程中監測平均錠劑重量，以確保適當的重量控制並達成包衣終點。

【0592】 配方被設計成與劑量成比例。常見混合物被壓製成不同規格的錠劑

(例如25mg、50mg、75mg及100mg)。化合物1錠劑之代表性組成物及調配物列於下表中。

表 11. 化合物 1 錠劑之調配物(多種規格)

組分	數量 (%)	數量/錠劑(mg)			
	w/w %	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg
		mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑
化合物 1 ^a	16.67	25.0	50.0	75.0	100.0
噴霧乾燥甘露糖醇 (PEARLITOL SD200) ^b	64.97	97.5	194.9	292.4	389.9
矽化微晶纖維素 (PROSOLV SMCC 90)	12.22	18.3	36.7	55.0	73.3
羥基丙基纖維素 (KLUCEL EXF PHARM)	1.11	1.7	3.3	5.0	6.7
羥基乙酸澱粉鈉 (EXPLOTAB)	3.89	5.8	11.7	17.5	23.3
硬脂酸鎂 (HYQUAL 2257)	1.14	1.7	3.4	5.1	6.8
核心錠劑重量	100	150.0	300.0	450.0	600.0
Opadry Complete Film Coating System 03K140041 Pink ^c	4.0	6.0	12.0	18.0	24.0
純化水 ^d	qs	qs	qs	qs	qs
總錠劑重量	104	156.0	312.0	468.0	624.0

^a 不包括在製造過程中應用的藥物物質效力因子

^b 根據活性成分之效力調整化合物 1 藥物物質及甘露糖醇之含量

^c 添加包衣懸浮液之 15% 固體含量的非功能性、裝飾性薄膜包衣，達到 4% 之目標理論重量增加

^d 在製造過程中移除

qs：數量充足

實例 14. 化合物 1 錠劑之穩定性研究

【0593】 在各種儲存條件下對化合物 1 之錠劑進行穩定性研究。

【0594】 如實例 11 所描述來製備之錠劑的結果：結果證明在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\pm 5\% \text{RH}$ 之長期 ICH 條件下並且在 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\pm 5\% \text{RH}$ 之 ICH 中間條件下儲存長達 12 個月以及在 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\% \text{RH}$ 之 ICH 加速條件下 6 個月後，化合物 1 錠劑之化學及物理穩定性。在描述、檢定及降解產物、手性純度、含水量、及溶解方面未觀察到有意義的變化。

【0595】 結果證明在 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\pm 5\% \text{RH}$ 之長期 ICH 條件下儲存 12 個月以及在 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\% \text{RH}$ 之 ICH 加速條件下 6 個月後，化合物 1 錠劑之化學及物理穩定性。在描述、檢定及降解產物、含水量、及溶解方面未觀察到有意義的變化。

【0596】 在所有時間點，所有結果符合驗收標準(例如藥物產品純度：至少 90%，個別降解產物：按面積計，各自小於或等於 0.3%，總降解產物量：小於或等於 3.0%，鏡像異構物純度：至少 99.5%)。

【0597】 如實例 13 所描述來製備之錠劑的結果：結果證明在 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\pm 5\% \text{RH}$ 之長期 ICH 條件以及 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\% \text{RH}$ 之 ICH 加速條件下儲存長達 6 個月後，化合物 1 錠劑之化學及物理穩定性。在描述、檢定及降解產物、手性純度、水含量、及溶解方面未觀察到有意義的變化。

【0598】 結果證明在 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\pm 5\%$ RH 之長期 ICH 條件以及 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\%$ RH 之 ICH 加速條件下儲存 3 個月後，化合物 1 錠劑之化學及物理穩定性。在描述、檢定及降解產物、水含量、及溶解方面未觀察到有意義的變化。

【0599】 在所有時間點，所有結果符合驗收標準(例如藥物產品純度：至少 90%，個別降解產物：按面積計，各自小於或等於 0.3%，總降解產物量：小於或等於 3.0%，鏡像異構物純度：至少 99.5%)。

實例 15. 化合物 1 之粒徑

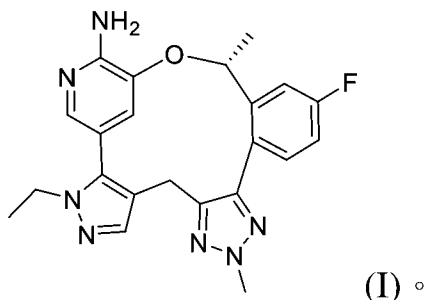
【0600】 濕磨：在化合物 1 之結晶過程中可以使用濕磨機以控制所形成材料之粒徑分佈。一般而言，將配備有 2P/4M 轉子定子堆之 IKA Works 濕磨機在線連接至處理罐。濕磨機之運行速度使得所需粒徑(例如、D50 ~ 50-100 微米、D10 > 10 微米、D90 < 150 微米)在大約 25 次通過濕磨後可以達成。藉由改變磨機運行之 rpm，可以縮短或延長研磨時間。重要的是應注意，材料性質上為易碎的，如果選擇了錯誤的設置，可能會被過度研磨。研磨完成後，將材料過濾，並在過濾乾燥器中輕輕攪拌乾燥。

【0601】 粒徑確定：研磨樣品之粒徑藉由自反應混合物中過濾樣品並將樣品懸浮在適當分散劑中來確定。化合物 1 之合適分散劑為水及少量額外界面活性劑，例如 Triton X。然後可以使用 Malvern Mastersizer 3000 或類似儀器量測該材料之粒徑分佈。

【0602】 儘管已經在本文中示出及描述了較佳實施例，但是熟習此項技術者顯而易知，此等實施例僅作為實例提供。在不背離本揭示案的情況下，熟習此項技術者現在將想到許多變化、改變及替換。應該理解，在實踐本文提供之標的物時，可以採用對本文描述之實施例的各種替代。所有此等均等物都被認為在所要求保護之標的物之範圍內並且被所附請求項所涵蓋。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種固體形式，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



【請求項 2】 如請求項 1 之固體形式，其為結晶的。

【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之固體形式，其包含式(I)化合物之游離鹼。

【請求項 4】 如請求項 3 之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約 10.7、12.0、12.2、13.9、15.0、17.4、18.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0、及 25.2° 2 θ (\pm 0.2° 2 θ)組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。

【請求項 5】 如請求項 4 之固體形式，其特徵在於包含選自由大約 10.7、12.0、12.2、13.9、15.0、17.4、18.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0、及 25.2° 2 θ (\pm 0.2° 2 θ)組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。

【請求項 6】 如請求項 5 之固體形式，其特徵在於包含選自由大約 10.7、12.0、12.2、13.9、15.0、17.4、18.4、20.8、21.2、21.3、21.6、24.0、及 25.2° 2 θ (\pm 0.2° 2 θ)組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【請求項 7】 如請求項 4 之固體形式，其特徵在於包含大約 10.7、15.0、及 21.2° 2 θ (\pm 0.2° 2 θ)處之峰的 XRPD 圖案。

【請求項 8】 如請求項 7 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 17.4 及 21.3° 2 θ (\pm 0.2° 2 θ)處之峰。

【請求項 9】 如請求項 8 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 12.0、12.2、及 13.9° 2 θ (\pm 0.2° 2 θ)處之峰。

- 【請求項 10】 如請求項 4 之固體形式，其特徵在於匹配圖 1 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。
- 【請求項 11】 如請求項 4 至 10 中任一項之固體形式，其展現如藉由 DSC 表徵的具有約 $265^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 之起始溫度及/或約 $267^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 之峰值溫度的吸熱事件。
- 【請求項 12】 如請求項 4 至 11 中任一項之固體形式，其特徵在於匹配圖 3 描述之 DSC 熱譜的 DSC 熱譜。
- 【請求項 13】 如請求項 4 至 12 中任一項之固體形式，其在經歷自約 0 至約 90% 相對濕度的相對濕度增加時，表現出約 0.25% 之重量增加。
- 【請求項 14】 如請求項 4 至 13 中任一項之固體形式，其具有以下大約單位晶胞尺寸： $a = 8.4 \text{ \AA}$ ， $b = 8.4 \text{ \AA}$ ， $c = 14.9 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^{\circ}$ ， $\beta = 106^{\circ}$ ，及 $\gamma = 90^{\circ}$ 。
- 【請求項 15】 如請求項 4 至 14 中任一項之固體形式，其為無水的。
- 【請求項 16】 如請求項 4 至 15 中任一項之固體形式，其為不吸濕的。
- 【請求項 17】 如請求項 3 之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含選自由大約 6.8、8.6、10.0、13.8、14.0、20.1、20.8、21.2、及 $22.9^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。
- 【請求項 18】 如請求項 17 之固體形式，其特徵在於包含選自由大約 6.8、8.6、10.0、13.8、14.0、20.1、20.8、21.2、及 $22.9^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。
- 【請求項 19】 如請求項 18 之固體形式，其特徵在於包含選自由大約 6.8、8.6、10.0、13.8、14.0、20.1、20.8、21.2、及 $22.9^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。
- 【請求項 20】 如請求項 17 之固體形式，其特徵在於包含大約 8.6、14.0、及 $20.8^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰的 XRPD 圖案。

- 【請求項 21】 如請求項 20 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 6.8 及 $13.8^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰。
- 【請求項 22】 如請求項 21 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 10.0 及 $21.1^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰。
- 【請求項 23】 如請求項 17 之固體形式，其特徵在於匹配圖 7 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。
- 【請求項 24】 如請求項 17 至 23 中任一項之固體形式，其展現如藉由 DSC 表徵的具有約 $96^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 之起始溫度的吸熱事件；及/或如藉由 DSC 表徵的具有約 $169^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 之起始溫度的放熱事件。
- 【請求項 25】 如請求項 17 至 24 中任一項之固體形式，其在自約 $50^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 加熱至約 $170^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 後，表現出約 15.4% 之重量損失。
- 【請求項 26】 如請求項 3 之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含大約 13.4、19.5、及 $20.9^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰的 XRPD 圖案。
- 【請求項 27】 如請求項 26 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 11.4 及 $22.9^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰。
- 【請求項 28】 如請求項 27 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 9.7 及 $16.2^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰。
- 【請求項 29】 如請求項 26 之固體形式，其特徵在於匹配圖 12 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。
- 【請求項 30】 如請求項 26 至 29 中任一項之固體形式，其展現如藉由 DSC 表徵的具有約 $168^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 之起始溫度的放熱事件。
- 【請求項 31】 如請求項 26 至 30 中任一項之固體形式，其在自約 $100^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 加熱至約 $130^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 後，表現出約 1.3% 之重量損失。
- 【請求項 32】 如請求項 3 之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測

時，包含大約 12.1、12.7、及 18.4° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰的 XRPD 圖案。

【請求項 33】 如請求項 32 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 15.0 及 21.9° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰。

【請求項 34】 如請求項 33 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 23.9 及 24.3° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰。

【請求項 35】 如請求項 32 之固體形式，其特徵在於匹配圖 14 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【請求項 36】 如請求項 32 至 35 中任一項之固體形式，其展現如藉由 DSC 表徵的具有約 135°C($\pm 2^\circ$ C)之起始溫度的吸熱事件。

【請求項 37】 如請求項 32 至 36 中任一項之固體形式，其在自約 110°C($\pm 2^\circ$ C)加熱至約 145°C($\pm 2^\circ$ C)後，表現出約 9.0%之重量損失。

【請求項 38】 如請求項 3 之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含大約 10.5、10.8、及 21.9° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰的 XRPD 圖案。

【請求項 39】 如請求項 38 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 12.1 及 12.8° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰。

【請求項 40】 如請求項 39 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 7.6 及 15.0° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰。

【請求項 41】 如請求項 38 之固體形式，其特徵在於匹配圖 16 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【請求項 42】 如請求項 3 之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含大約 8.6、18.7、及 20.5° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰的 XRPD 圖案。

【請求項 43】 如請求項 42 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 15.9 及 20.8° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰。

【請求項 44】 如請求項 43 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約

10.0 及 $14.1^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰。

【請求項 45】 如請求項 42 之固體形式，其特徵在於匹配圖 17 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。

【請求項 46】 如請求項 42 至 45 中任一項之固體形式，其展現如藉由 DSC 表徵的具有約 $126^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 之起始溫度的吸熱事件。

【請求項 47】 如請求項 42 至 46 中任一項之固體形式，其在自約 $25^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 加熱至約 $50^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 後，表現出約 13.1%之重量損失及在自約 $115^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 加熱至約 $155^{\circ}\text{C}(\pm 2^{\circ}\text{C})$ 後，表現出約 12.1%之重量損失。

【請求項 48】 如請求項 3 之固體形式，其特徵在於當使用 Cu $K\alpha$ 輻射來量測時，包含選自由大約 9.5、9.7、11.4、12.3、12.5、13.4、14.6、14.7、15.8、20.9、22.8 及 $23.2^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 組成之群的至少三個峰的 XRPD 圖案。

【請求項 49】 如請求項 48 之固體形式，其特徵在於包含選自由大約 9.5、9.7、11.4、12.3、12.5、13.4、14.6、14.7、15.8、20.9、22.8 及 $23.2^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 組成之群的至少四個峰的 XRPD 圖案。

【請求項 50】 如請求項 49 之固體形式，其特徵在於包含選自由大約 9.5、9.7、11.4、12.3、12.5、13.4、14.6、14.7、15.8、20.9、22.8 及 $23.2^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 組成之群的至少五個峰的 XRPD 圖案。

【請求項 51】 如請求項 48 之固體形式，其特徵在於包含大約 12.5 、 13.4 、及 $14.6^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰的 XRPD 圖案。

【請求項 52】 如請求項 51 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 20.9 及 $22.8^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰。

【請求項 53】 如請求項 52 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 11.4 及 $15.8^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰。

【請求項 54】 如請求項 48 之固體形式，其特徵在於匹配圖 19 描述之 XRPD 圖

案的 XRPD 圖案。

- 【請求項 55】 如請求項 48 至 54 中任一項之固體形式，其在經歷自約 0 至約 90%相對濕度的相對濕度增加時，表現出約 0.27%之重量增加。
- 【請求項 56】 如請求項 48 至 55 中任一項之固體形式，其具有以下大約單位晶胞尺寸： $a = 8.0 \text{ \AA}$ ， $b = 14.8 \text{ \AA}$ ， $c = 18.0 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 90^\circ$ ，及 $\gamma = 90^\circ$ 。
- 【請求項 57】 如請求項 1 或 2 之固體形式，其包含式(I)化合物之苯磺酸鹽。
- 【請求項 58】 如請求項 57 之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含大約 15.0、17.9 及 23.0° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰的 XRPD 圖案。
- 【請求項 59】 如請求項 58 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 10.7 及 14.6° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰。
- 【請求項 60】 如請求項 59 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 4.6 及 25.7° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰。
- 【請求項 61】 如請求項 58 之固體形式，其特徵在於匹配圖 24 描述之 XRPD 圖案的 XRPD 圖案。
- 【請求項 62】 如請求項 58 至 61 中任一項之固體形式，其展現如藉由 DSC 表徵的具有約 128°C($\pm 2^\circ\text{C}$)之起始溫度及/或約 136°C($\pm 2^\circ\text{C}$)之峰值溫度的吸熱事件。
- 【請求項 63】 如請求項 58 至 62 中任一項之固體形式，其在自約 25°C($\pm 2^\circ\text{C}$)加熱至約 125°C($\pm 2^\circ\text{C}$)後，表現出約 2.8%之重量損失及/或在自約 125°C($\pm 2^\circ\text{C}$)加熱至約 275°C($\pm 2^\circ\text{C}$)後，表現出約 1.2%之重量損失。
- 【請求項 64】 如請求項 1 或 2 之固體形式，其包含式(I)化合物之磷酸鹽。
- 【請求項 65】 如請求項 64 之固體形式，其特徵在於當使用 Cu K α 輻射來量測時，包含大約 10.8、18.5、及 24.8° 2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)處之峰的 XRPD 圖案。
- 【請求項 66】 如請求項 65 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約

22.3 及 $24.1^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰。

【請求項 67】 如請求項 66 之固體形式，其中該 XRPD 圖案進一步包含大約 14.2 及 $17.7^{\circ} 2\theta (\pm 0.2^{\circ} 2\theta)$ 處之峰。

【請求項 68】 如請求項 65 之固體形式，其特徵在於實質上如圖 28 展示之 XRPD 圖案。

【請求項 69】 如請求項 65 至 68 中任一項之固體形式，其在自約 $25^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$ 加熱至約 $175^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$ 後，表現出約 5.8% 之重量損失。

【請求項 70】 如請求項 1 至 69 中任一項之固體形式，其為實質上純的。

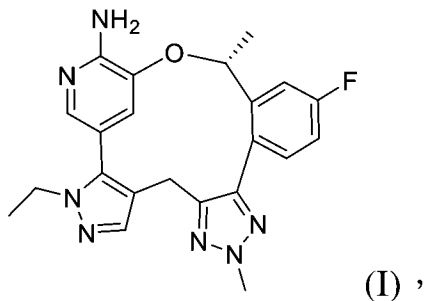
【請求項 71】 如請求項 1 至 70 中任一項之固體形式，其具有至少 97% 之化學及/或物理純度。

【請求項 72】 如請求項 1 至 71 中任一項之固體形式，其具有至少約 99.5% 之鏡像異構物純度。

【請求項 73】 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 72 中任一項之固體形式及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項 74】 一種治療癌症之方法，其包括向有需要之受試者投與治療有效量的如請求項 1 至 72 中任一項之固體形式或如請求項 73 之醫藥組成物。

【請求項 75】 一種製備式(I)化合物之形式 1 的製程，



其包括

(i) 將該式(I)化合物溶解於溶劑中；

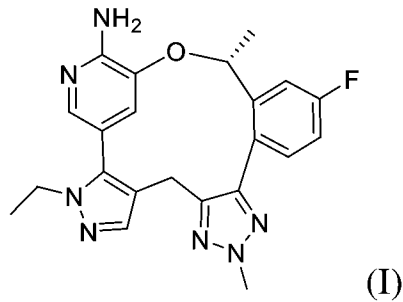
(ii) 添加反溶劑；及

(ii) 回收該形式 1。

【請求項 76】 如請求項 75 之製程，其中該溶劑為乙酸乙酯。

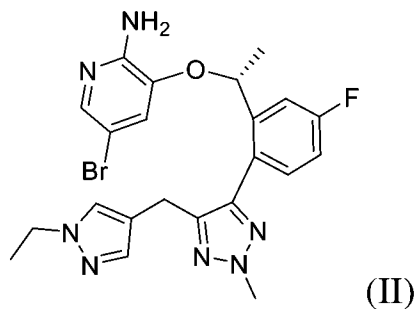
【請求項 77】 如請求項 75 或 76 之製程，其中該反溶劑為庚烷。

【請求項 78】 一種製備式(I)化合物或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的製程，



該製程包括：

(步驟 1.0)使式(II)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽環化，以便提供式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 79】 如請求項 78 之製程，其中步驟 1.0 在鹼存在下發生。

【請求項 80】 如請求項 79 之製程，其中該鹼為特戊酸鉀。

【請求項 81】 如請求項 78 至 80 中任一項之製程，其中步驟 1.0 在催化劑前體存在下發生。

【請求項 82】 如請求項 81 之製程，其中該催化劑前體包含 Pd(OAc)₂。

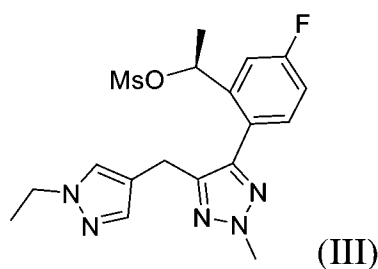
【請求項 83】 如請求項 81 或 82 之製程，其中該催化劑前體包含 cataCXium A

配位體。

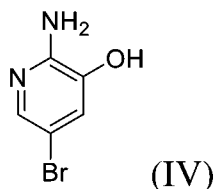
【請求項 84】 如請求項 78 至 83 中任一項之製程，其中步驟 1.0 在第三戊醇 (tAmOH) 之溶劑中發生。

【請求項 85】 如請求項 78 至 84 中任一項之製程，其中該式(II)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽藉由包括以下之製程來製備：

(步驟 2.0)使式(III)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與式 (IV) 化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽反應。

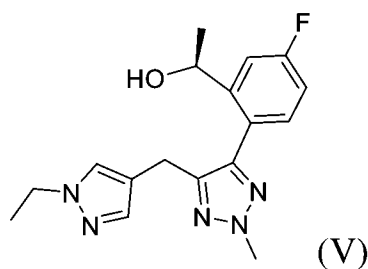
【請求項 86】 如請求項 85 之製程，其中步驟 2.0 在鹼存在下發生。

【請求項 87】 如請求項 86 之製程，其中該鹼為碳酸鈉。

【請求項 88】 如請求項 85 至 87 中任一項之製程，其中步驟 2.0 在二甲基乙醯胺(DMA)或 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)之溶劑中發生。

【請求項 89】 如請求項 85 至 88 中任一項之製程，其中該式(III)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽藉由包括以下之製程來製備：

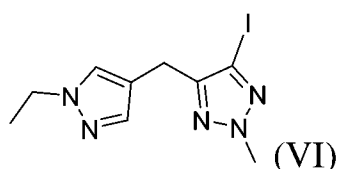
(步驟 3.0)使式(V)化合物：



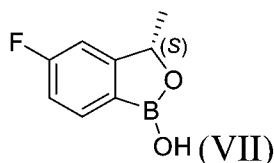
或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與甲磺酸試劑反應。

- 【請求項 90】 如請求項 89 之製程，其中該甲磺酸試劑為甲磺酸酐。
- 【請求項 91】 如請求項 89 或 90 之製程，其中步驟 3.0 在鹼存在下發生。
- 【請求項 92】 如請求項 91 之製程，其中該鹼為三乙胺。
- 【請求項 93】 如請求項 89 至 92 中任一項之製程，其中步驟 3.0 在二氯甲烷 (DCM) 之溶劑中發生。
- 【請求項 94】 如請求項 89 至 93 中任一項之製程，其中該式(V)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽藉由包括以下之製程來製備：

(步驟 4.0)使式(VI)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與式(VII)化合物：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽反應。

- 【請求項 95】 如請求項 94 之製程，其中步驟 4.0 在催化劑存在下發生。
- 【請求項 96】 如請求項 95 之製程，其中該催化劑為 PdCl₂(dppf) 或

$\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ 。

【請求項 97】 如請求項 94 至 96 中任一項之製程，其中步驟 4.0 在鹼存在下發生。

【請求項 98】 如請求項 97 之製程，其中該鹼為碳酸鉀(K_2CO_3)或磷酸鉀(K_3PO_4)。

【請求項 99】 如請求項 94 至 98 中任一項之製程，其中步驟 4.0 在包含四氫呋喃(THF)及水之溶劑混合物，或包含甲苯及水之混合物中發生。

【請求項 100】 如請求項 78 至 99 中任一項之製程，其中該式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽藉由包括以下之製程來製備：

(步驟 1.0)使式(II)化合物或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽環化，以便提供式(I)化合物、或其鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、或互變異構物、或其醫藥學上可接受之鹽；其中該式(II)化合物藉由包括以下之製程來製備：

(步驟 2.0)使式(III)化合物或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與式(IV)化合物、或其鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、或互變異構物、或其醫藥學上可接受之鹽反應；其中該式(III)化合物藉由包括以下之製程來製備：

(步驟 3.0)使式(V)化合物或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與甲磺酸試劑反應；並且其中該式(V)化合物藉由包括以下之製程來製備：

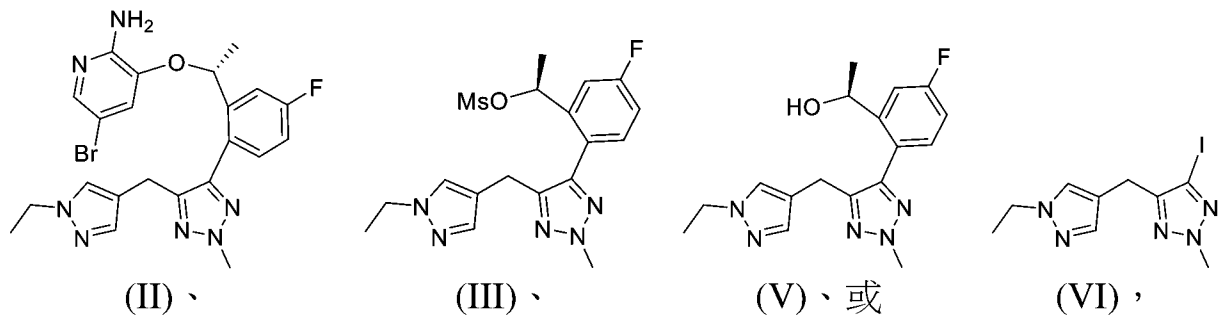
(步驟 4.0)使式(VI)化合物或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽與式(VII)化合物或其鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、或互變異構物、或其醫藥學上可接受之鹽反應。

【請求項 101】如請求項 78 至 100 中任一項之製程，其進一步包括提供呈固體形式之該式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。

【請求項 102】如請求項 101 之製程，其中該固體形式為結晶形式。

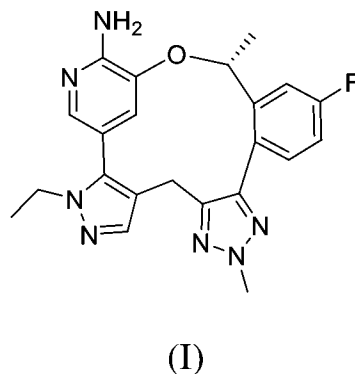
【請求項 103】一種式(I)化合物、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的結晶形式，其藉由如請求項 102 之製程來製備。

【請求項 104】一種式(II)、(III)、(V)、或(VI)化合物，



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 105】一種醫藥組成物，其包含化合物 1：



或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽，及稀釋劑、黏合劑、崩解劑、及潤滑劑。

【請求項 106】如請求項 105 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的量為約 1% 至約 30% w/w。

【請求項 107】如請求項 106 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之化合物 1、

或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的量為約 5%至約 17% w/w。

【請求項 108】如請求項 107 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的量為約 10%至約 17% w/w。

【請求項 109】如請求項 108 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的量為約 15%至約 17% w/w。

【請求項 110】如請求項 109 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的量為約 16%至約 17% w/w。

【請求項 111】如請求項 105 至 110 中任一項之醫藥組成物，其包含具有約 50 μm 與約 150 μm 之間之粒徑的化合物 1 之顆粒。

【請求項 112】如請求項 105 至 111 中任一項之醫藥組成物，其中該稀釋劑為甘露糖醇。

【請求項 113】如請求項 105 至 112 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之稀釋劑之量為約 50%至約 95% w/w。

【請求項 114】如請求項 113 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之稀釋劑之量為約 65%至約 87% w/w。

【請求項 115】如請求項 105 至 114 中任一項之醫藥組成物，其中該黏合劑為羥基丙基纖維素(HPC)、矽化微晶纖維素(SMCC)、或其混合物。

【請求項 116】如請求項 115 之醫藥組成物，其中該黏合劑為 HPC 及 SMCC 之混合物。

【請求項 117】如請求項 116 之醫藥組成物，其中 HPC 與 SMCC 之重量比為約

1:11。

【請求項 118】如請求項 105 至 117 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之黏合劑的量為約 1%至約 20% w/w。

【請求項 119】如請求項 118 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之黏合劑的量為約 2%至約 14% w/w。

【請求項 120】如請求項 119 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之黏合劑的量為約 2%至約 5% w/w。

【請求項 121】如請求項 119 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之黏合劑的量為約 10%至約 14% w/w。

【請求項 122】如請求項 105 至 121 中任一項之醫藥組成物，其中該崩解劑為羥基乙酸澱粉鈉(SSG)。

【請求項 123】如請求項 105 至 122 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之崩解劑之量為約 1%至約 8% w/w。

【請求項 124】如請求項 123 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之崩解劑之量為約 2.0%至約 4% w/w。

【請求項 125】如請求項 105 至 124 中任一項之醫藥組成物，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂。

【請求項 126】如請求項 105 至 125 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之潤滑劑之量為約 0.1%至約 3% w/w。

【請求項 127】如請求項 126 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之潤滑劑之量為約 1%至約 1.2% w/w。

【請求項 128】如請求項 105 至 127 中任一項之醫藥組成物，其包含(i)包含化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽的顆粒調配物、(ii)顆粒外稀釋劑、(iii)顆粒外崩解劑、及(iv)顆粒外潤滑劑。

- 【請求項 129】如請求項 128 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之顆粒調配物之量為約 10%至約 65% w/w。
- 【請求項 130】如請求項 129 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之顆粒調配物之量為約 16%至約 56% w/w。
- 【請求項 131】如請求項 128 至 130 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之顆粒外稀釋劑之量為約 30%至約 85% w/w。
- 【請求項 132】如請求項 131 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之顆粒外稀釋劑之量為約 40%至約 80% w/w。
- 【請求項 133】如請求項 128 至 132 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之顆粒外崩解劑之量為約 1%至約 4% w/w。
- 【請求項 134】如請求項 133 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之顆粒外崩解劑之量為約 2.5% w/w。
- 【請求項 135】如請求項 128 至 134 中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之顆粒外潤滑劑之量為約 0.1%至約 2.5% w/w。
- 【請求項 136】如請求項 135 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物中之顆粒外潤滑劑之量為約 1% w/w。
- 【請求項 137】如請求項 128 至 136 中任一項之醫藥組成物，其中該顆粒調配物包含化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽，黏合劑，視情況選用之顆粒內稀釋劑，顆粒內崩解劑，及顆粒內潤滑劑。
- 【請求項 138】如請求項 137 之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之量為約 20%至約 80% w/w。
- 【請求項 139】如請求項 138 之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之化合物 1、

或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之量為約 30%至約 70% w/w。

【請求項 140】如請求項 138 之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之化合物 1、或其立體異構物、或立體異構物之混合物、或其醫藥學上可接受之鹽之量為約 30% w/w。

【請求項 141】如請求項 137 至 140 中任一項之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之黏合劑之量為約 15%至約 35% w/w。

【請求項 142】如請求項 141 之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之黏合劑之量為約 24% w/w。

【請求項 143】如請求項 137 至 142 中任一項之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之顆粒內崩解劑之量為約 1%至約 4% w/w。

【請求項 144】如請求項 143 之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之顆粒內崩解劑之量為約 2.5% w/w。

【請求項 145】如請求項 137 至 144 中任一項之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之顆粒內潤滑劑之量為約 0.1%至約 0.5% w/w。

【請求項 146】如請求項 145 之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之顆粒內潤滑劑之量為約 0.25% w/w。

【請求項 147】請求項 137 至 146 中任一項之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之顆粒內稀釋劑之量為約 0%至約 60% w/w。

【請求項 148】請求項 147 之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之顆粒內稀釋劑之量為約 43% w/w。

【請求項 149】如請求項 137 至 146 中任一項之醫藥組成物，其中該顆粒調配物中之顆粒內稀釋劑之量為該顆粒調配物之餘量。

【請求項 150】如請求項 105 之醫藥組成物，其包含：

該醫藥組成物之總重量之約 5% w/w 之量的化合物 1；

該醫藥組成物之總重量之約 84% w/w 之量的甘露糖醇；

該醫藥組成物之總重量之約 3.5% w/w 之量的矽化微晶纖維素；

該醫藥組成物之總重量之約 0.3% w/w 之量的羥基丙基纖維素；

該醫藥組成物之總重量之約 2.8% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及

該醫藥組成物之總重量之約 1.0% w/w 之量的硬脂酸鎂。

【請求項 151】如請求項 150 之醫藥組成物，其具有約 100 mg 之總重量。

【請求項 152】如請求項 105 之醫藥組成物，其包含：

該醫藥組成物之總重量之約 16.67% w/w 之量的化合物 1；

該醫藥組成物之總重量之約 62% w/w 之量的甘露糖醇；

該醫藥組成物之總重量之約 11.7% w/w 之量的矽化微晶纖維素；

該醫藥組成物之總重量之約 1.0% w/w 之量的羥基丙基纖維素；

該顆粒調配物之總重量之約 3.7% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及

該醫藥組成物之總重量之約 1.1% w/w 之量的硬脂酸鎂。

【請求項 153】如請求項 152 之醫藥組成物，其具有約 150 mg 之總重量。

【請求項 154】如請求項 105 之醫藥組成物，其包含：

該醫藥組成物之總重量之約 16.7% w/w 之量的化合物 1；

該醫藥組成物之總重量之約 65% w/w 之量的甘露糖醇；

該醫藥組成物之總重量之約 12.2% w/w 之量的矽化微晶纖維素；

該醫藥組成物之總重量之約 1.1% w/w 之量的羥基丙基纖維素；

該醫藥組成物之總重量之約 3.9% w/w 之量的羥基乙酸澱粉鈉；及

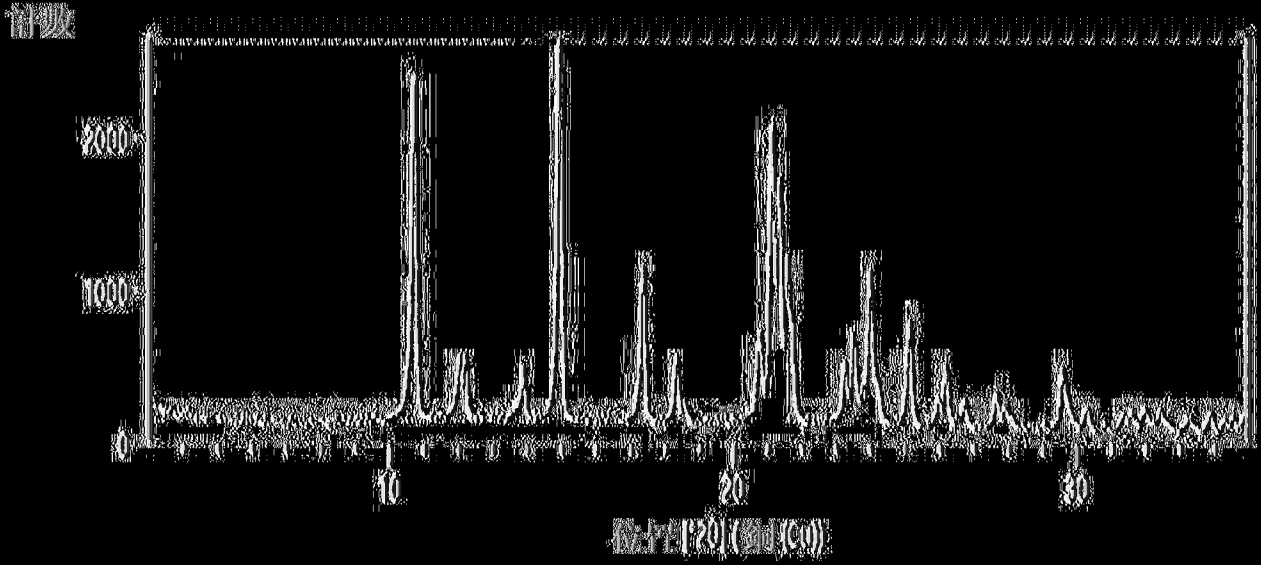
該醫藥組成物之總重量之約 1.1% w/w 之量的硬脂酸鎂。

【請求項 155】如請求項 154 之醫藥組成物，其包含約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、或約 100 mg 之化合物 1。

- 【請求項 156】如請求項 105 至 155 中任一項之組成物，其為經口劑型。
- 【請求項 157】如請求項 156 之組成物，其中該經口劑型為錠劑。
- 【請求項 158】如請求項 157 之組成物，其中該經口劑型為立即釋放錠劑。
- 【請求項 159】如請求項 105 至 158 中任一項之組成物，其具有至少約 90%之化學及/或物理純度。
- 【請求項 160】如請求項 105 至 159 中任一項之組成物，其具有按面積計，小於或等於約 3%的化合物 1 之降解產物。
- 【請求項 161】如請求項 105 至 160 中任一項之組成物，其具有按面積計，小於或等於約 0.3%的化合物 1 之相應一或多種降解產物。
- 【請求項 162】一種治療癌症之方法，其包括向有需要之受試者投與治療有效量的如請求項 105 至 161 中任一項之醫藥組成物。

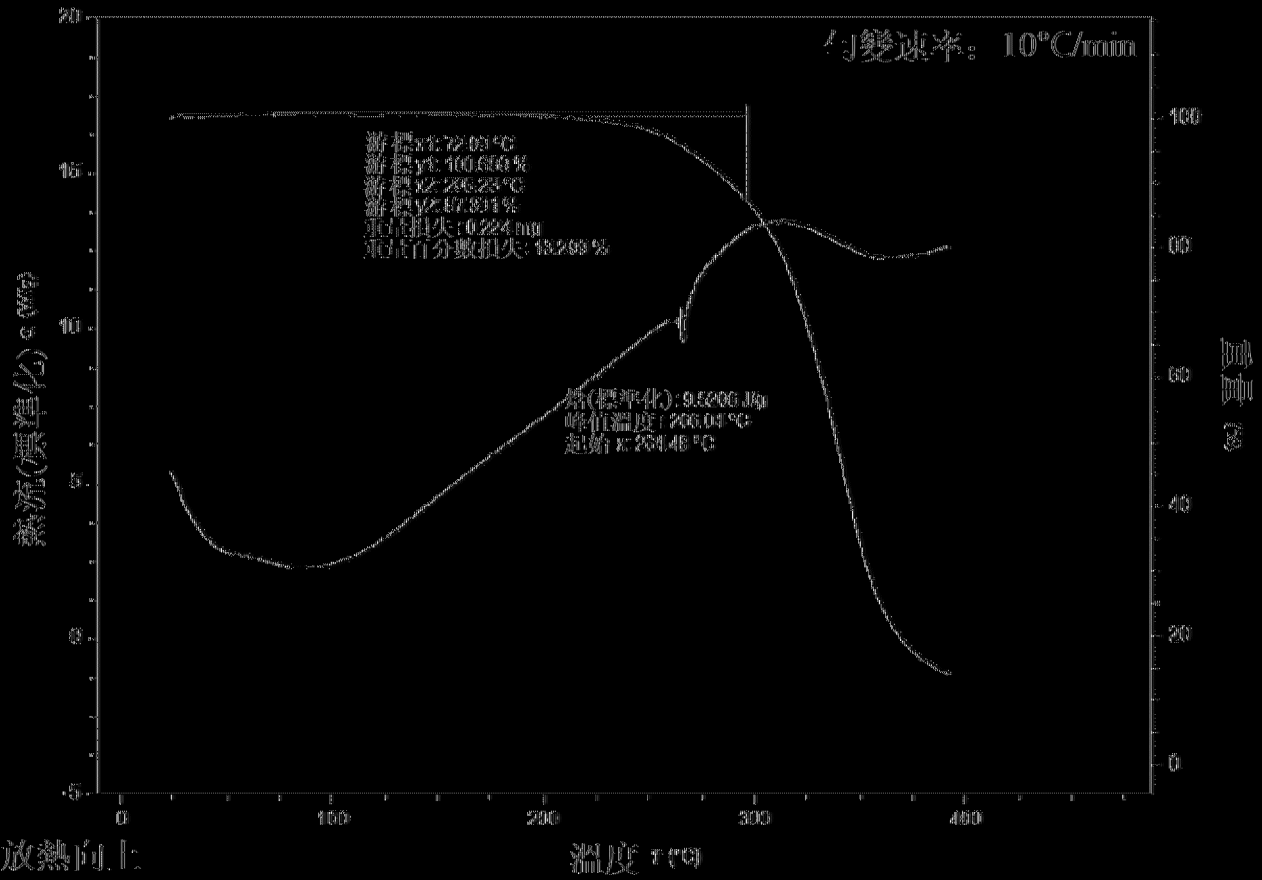
(發明圖式)

化合物1之游離鹼之形式1之¹H NMR



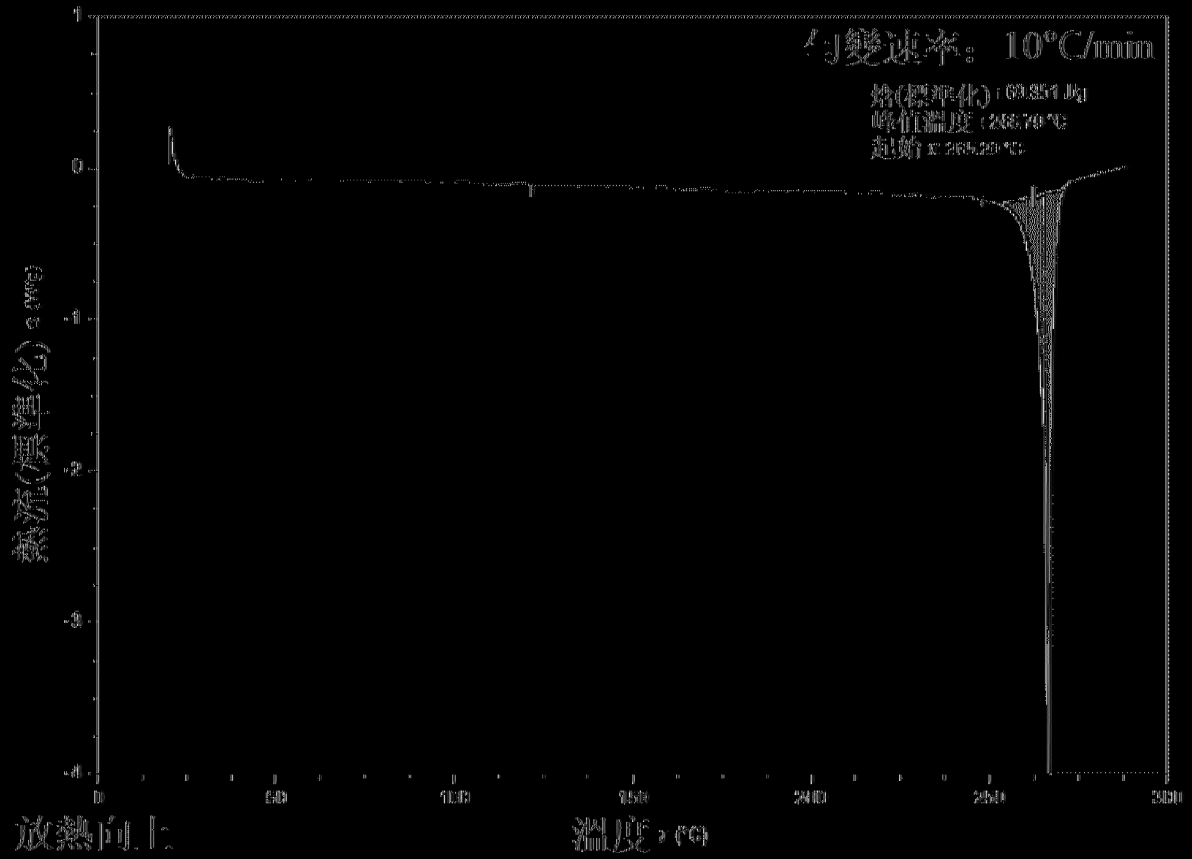
(圖 1)

化合物1之游離鹼之形式1之TGA及DSC



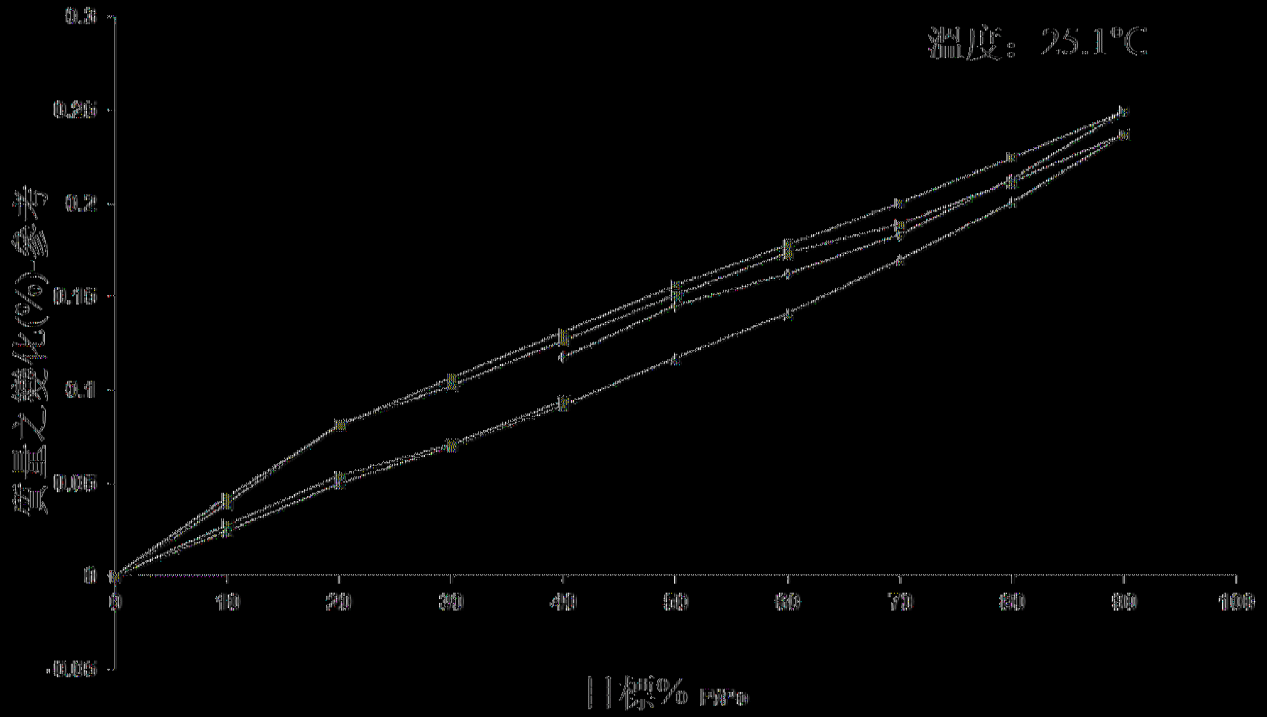
(圖 2)

化合物1之游離鹼之形式1之DSC



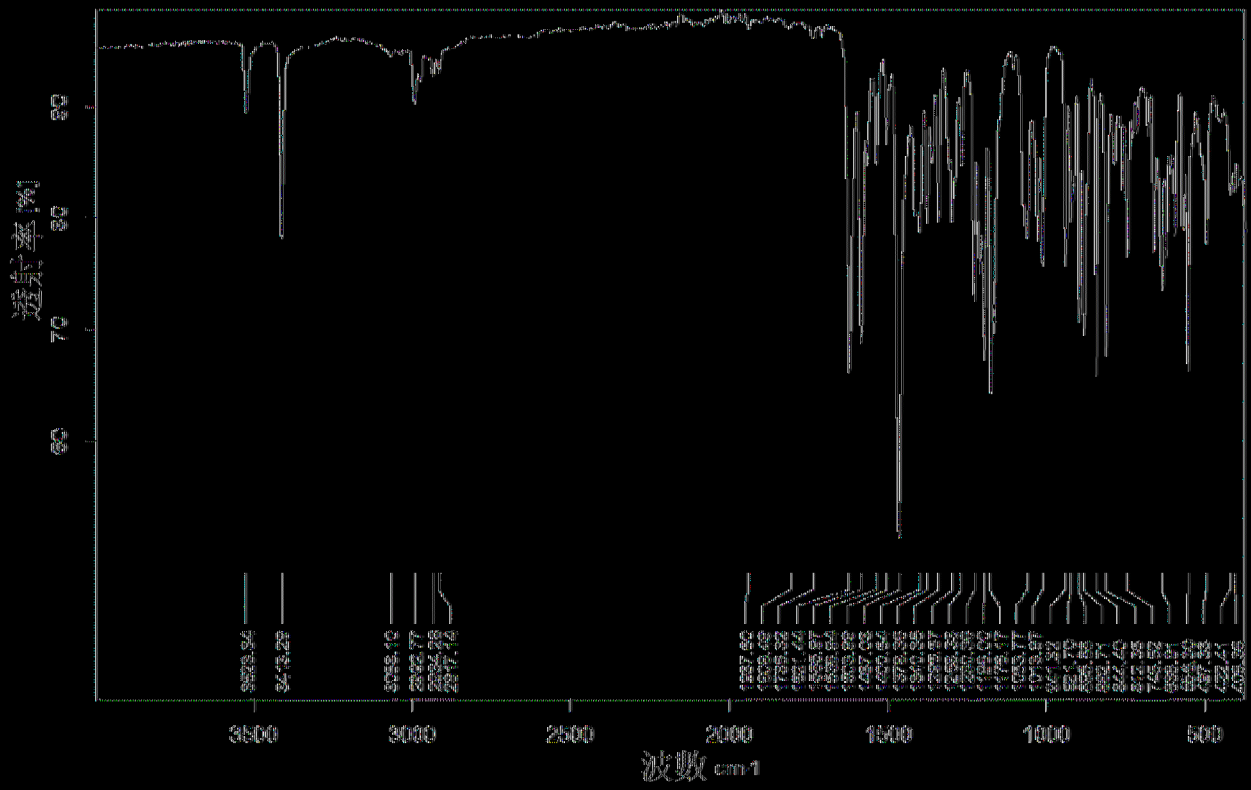
[圖 3]

化合物1之游離鹼之形式1之DVS等溫線



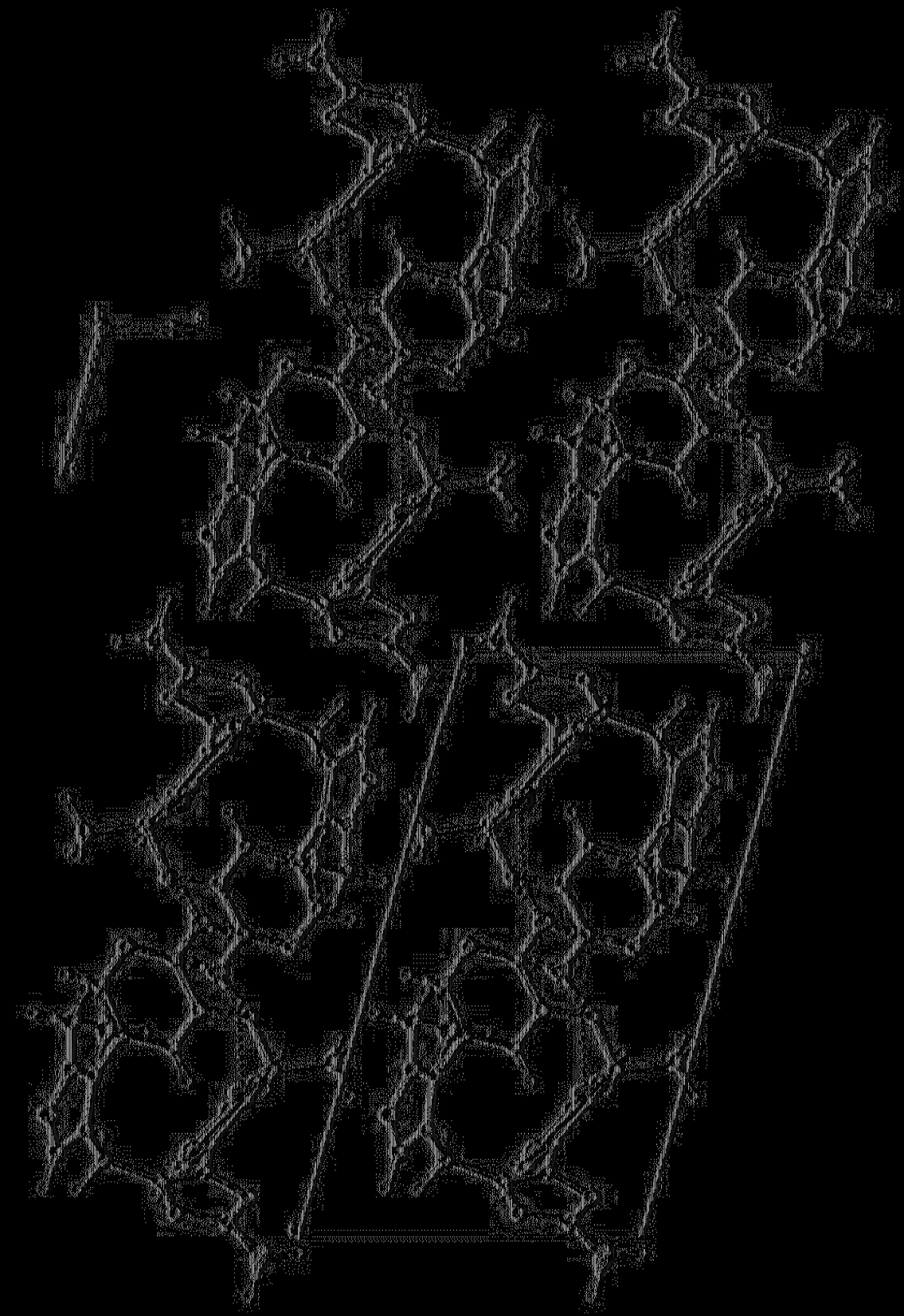
[圖 4]

化合物1之游離鹼之形式1之FT-IR



[(圖 5)]

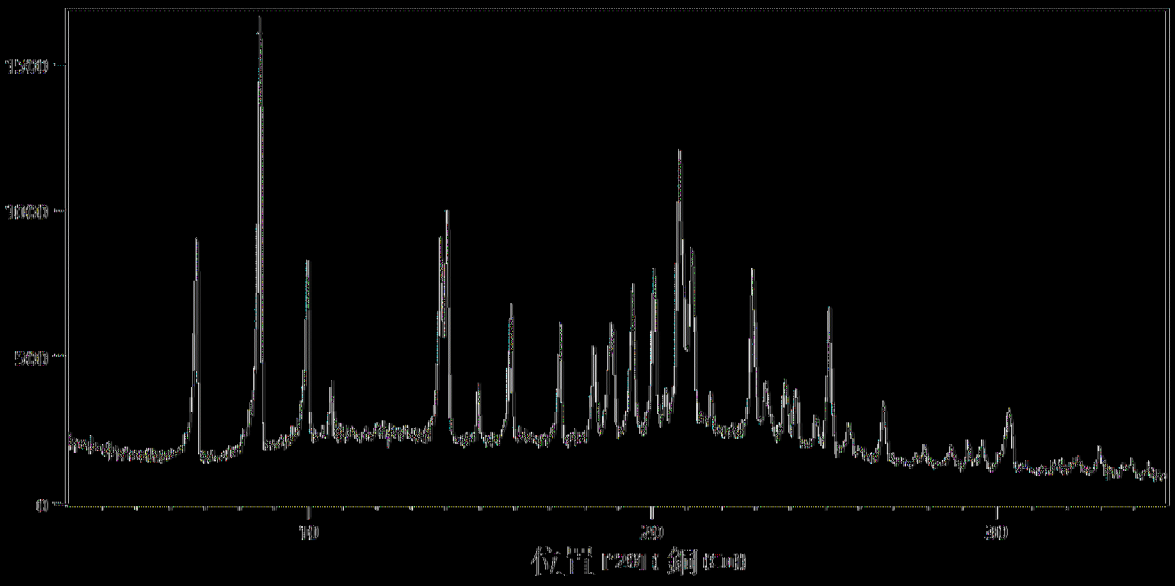
化合物1之游離鹼之形式1之單晶XRD之單位晶胞b軸



[(圖) 6]

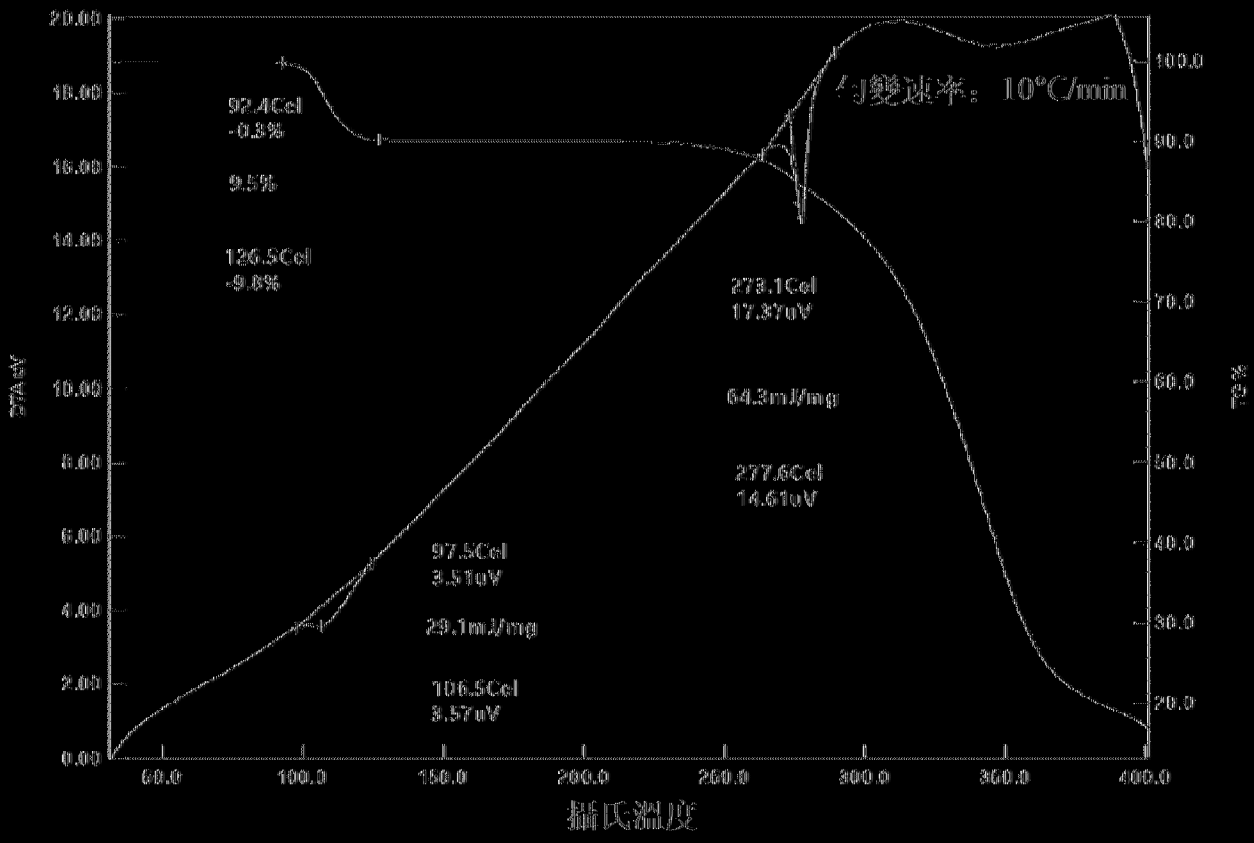
化合物1之游離鹼之形式2之XRPD

計數



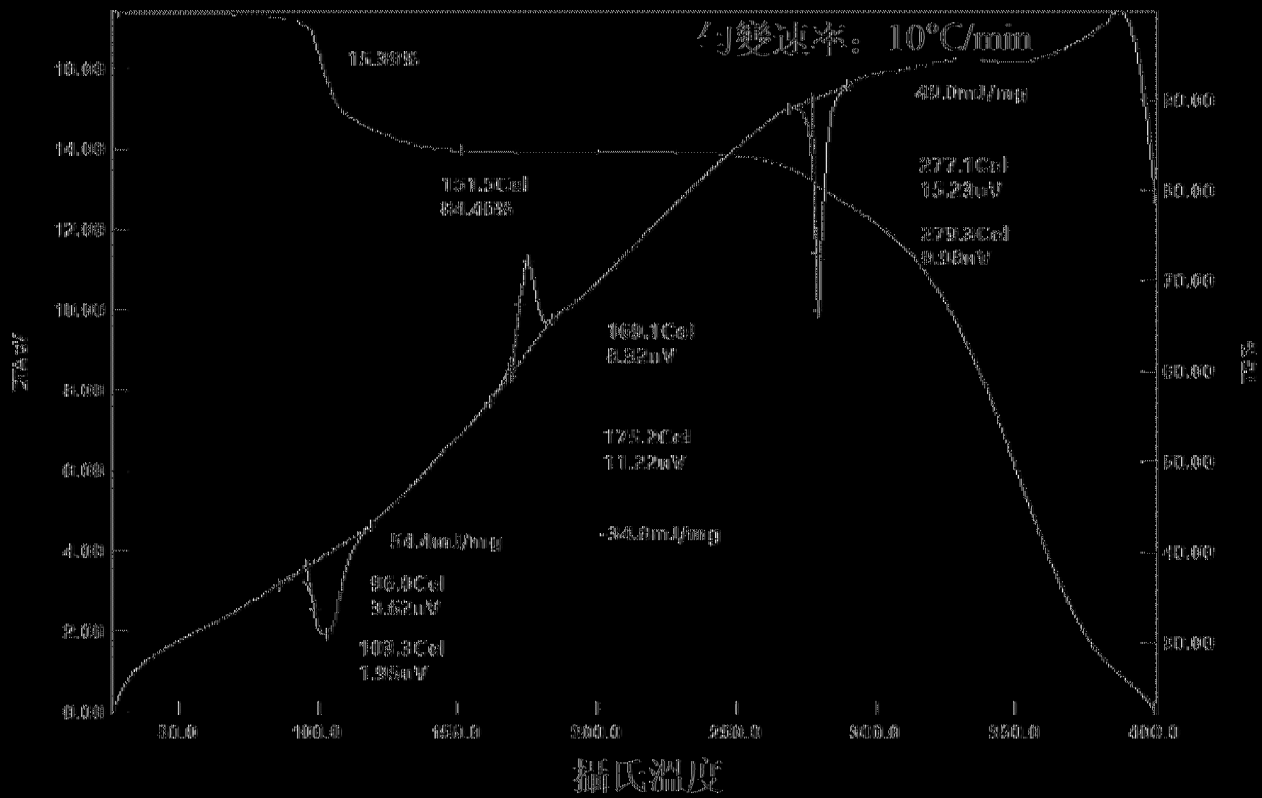
[(圖 7)]

化合物1之游離鹼之形式2 (MORFAC 溶劑化物) 之 TGA 及 DTA



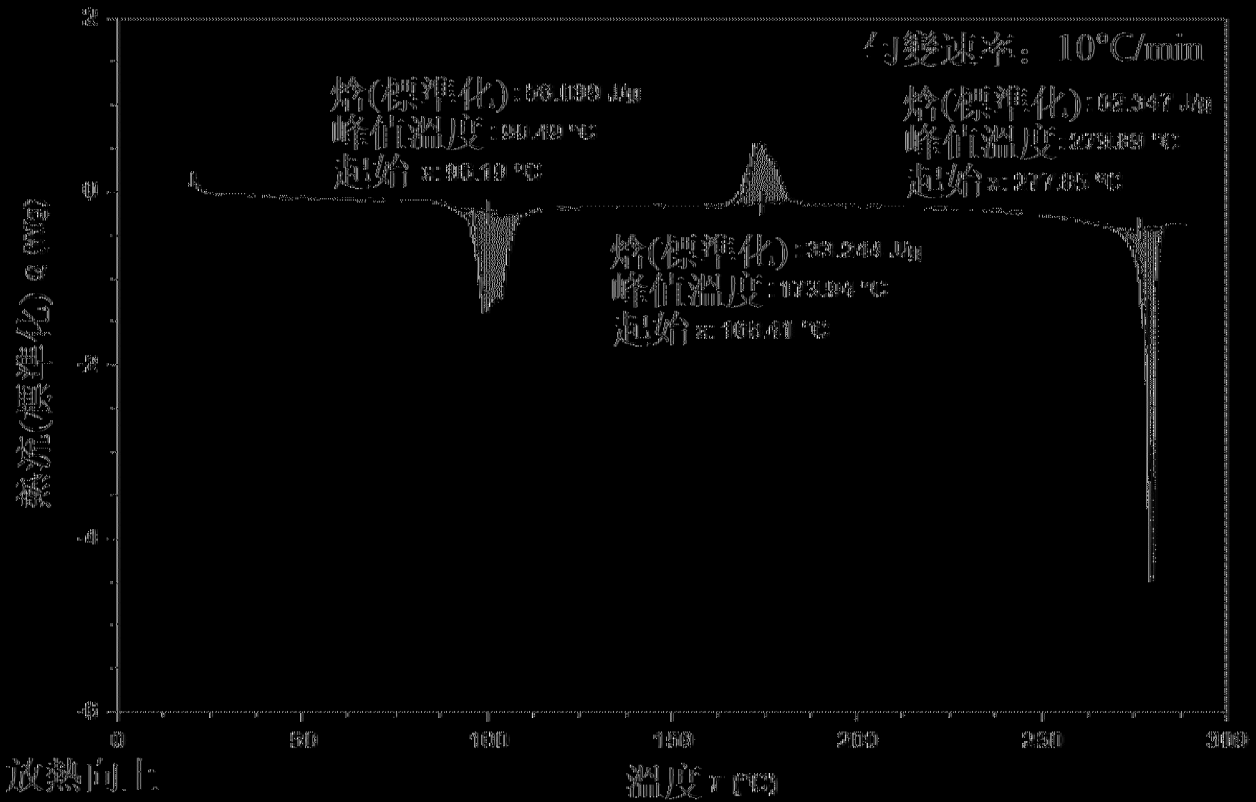
[(圖 8)]

化合物1之游離鹼之形式2 (MUBBE 溶劑化物) 之 TGA 及 DTA



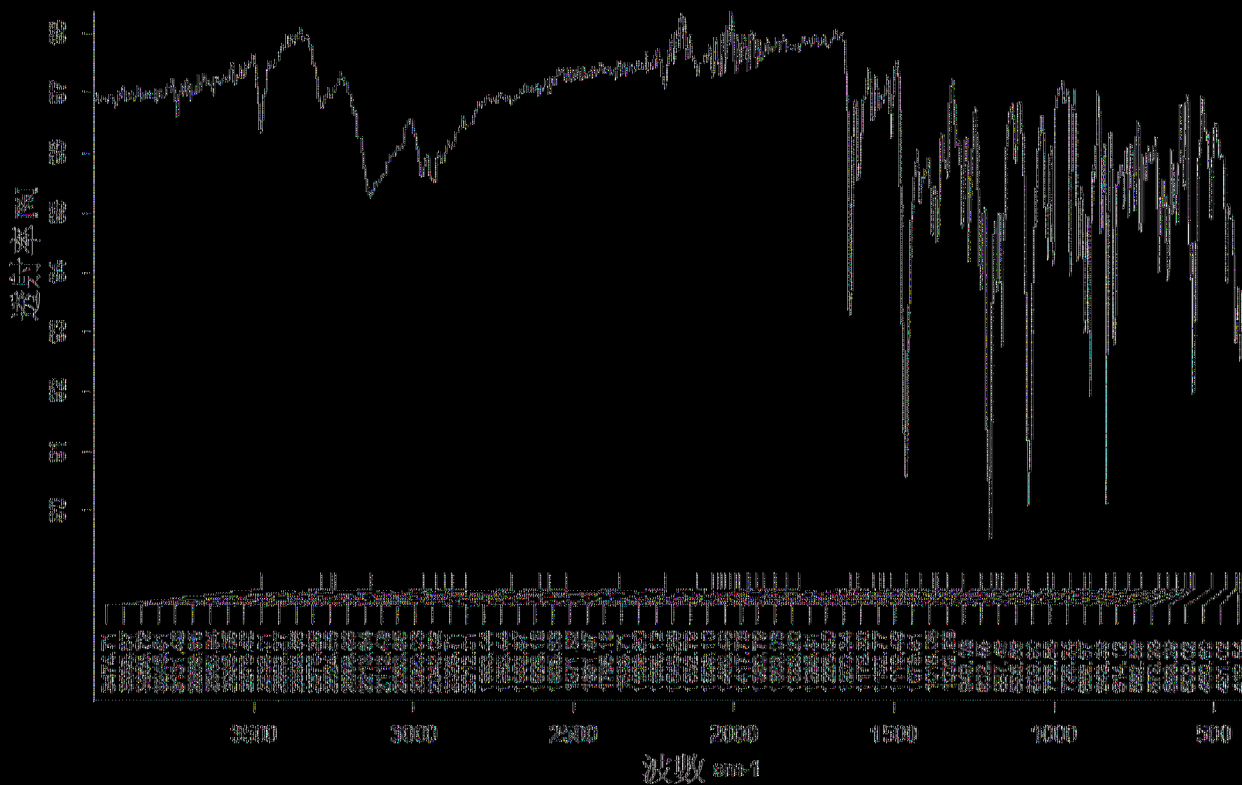
(圖 9)

化合物1之游離鹼之形式2 (MUBBE 溶劑化物) 之 DSC



(圖 10)

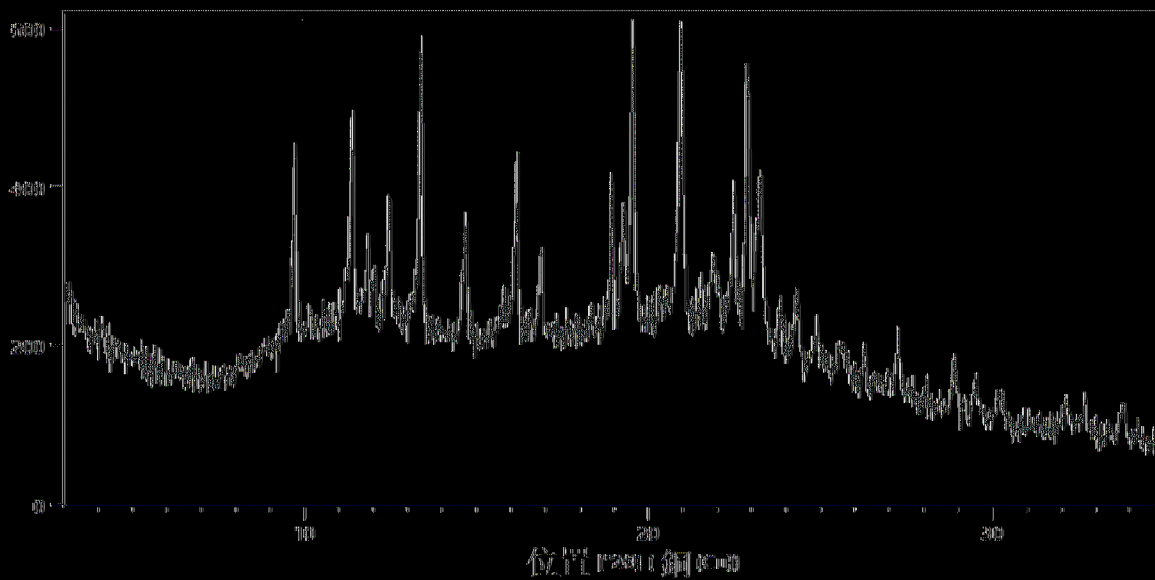
化合物1之游離鹼之形式2之IR



〔圖 11〕

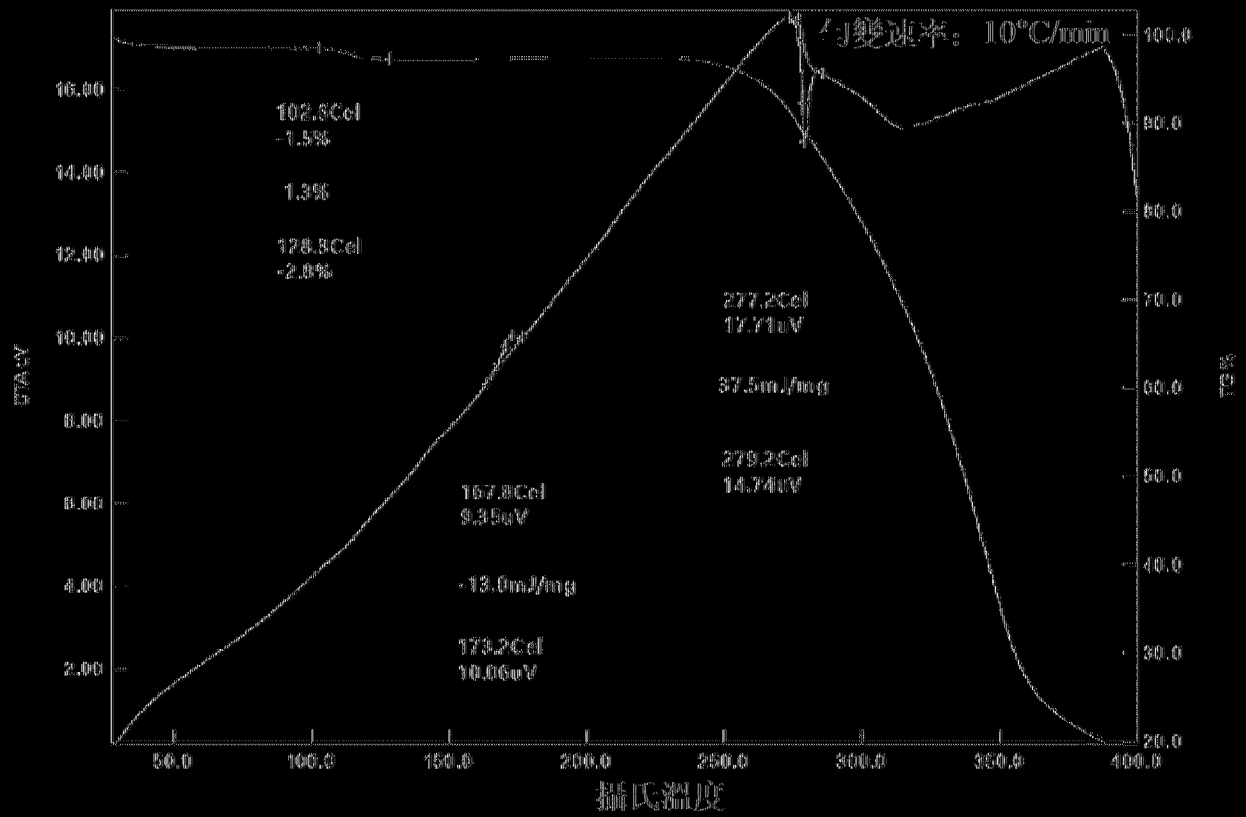
化合物1之游離鹼之形式3之XRPD

計數



〔圖 12〕

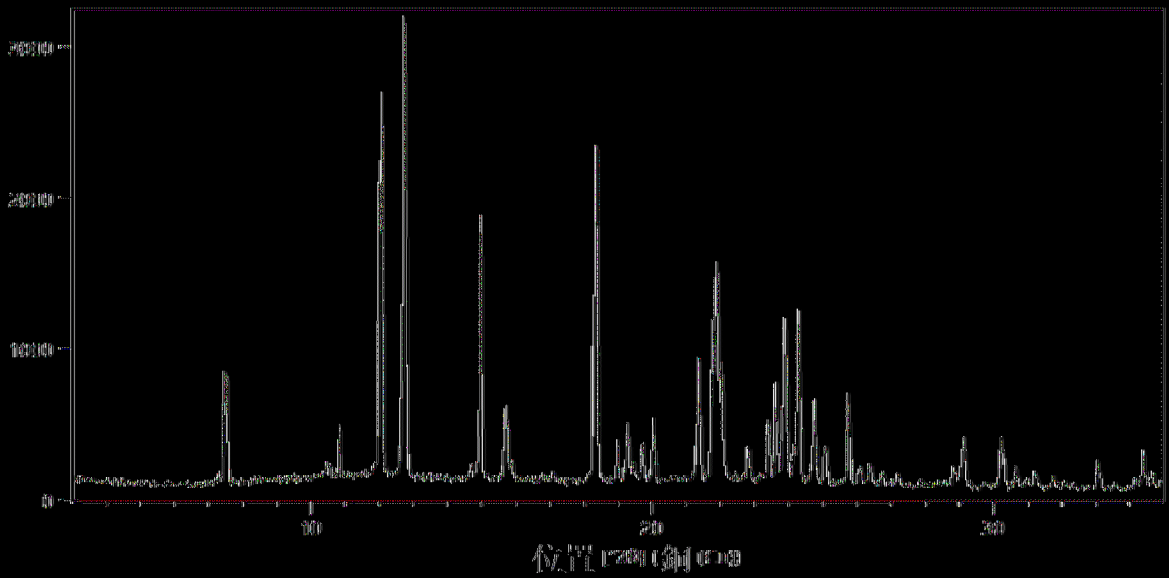
化合物1之游離鹼之形式3之TGA及DSC



(圖 13)

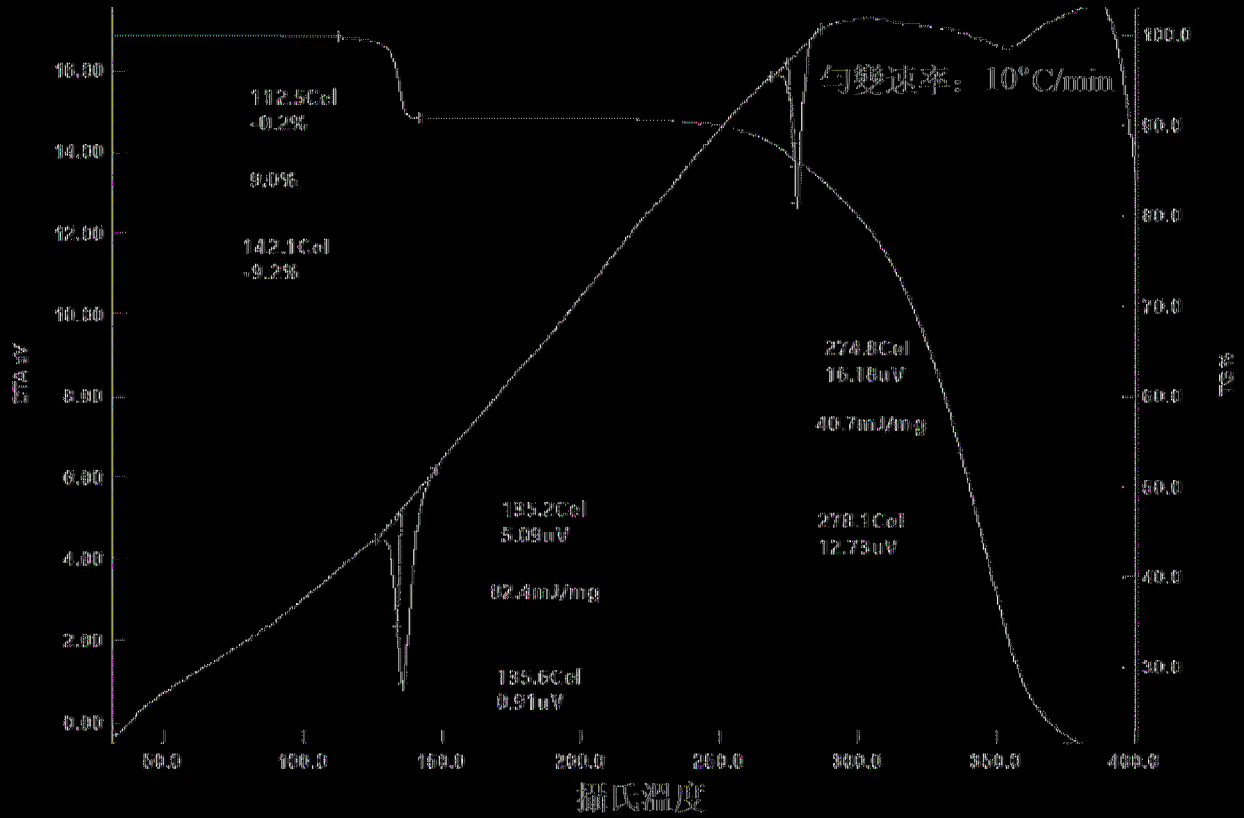
化合物1之形式4游離鹼之XRPD

計數



(圖 14)

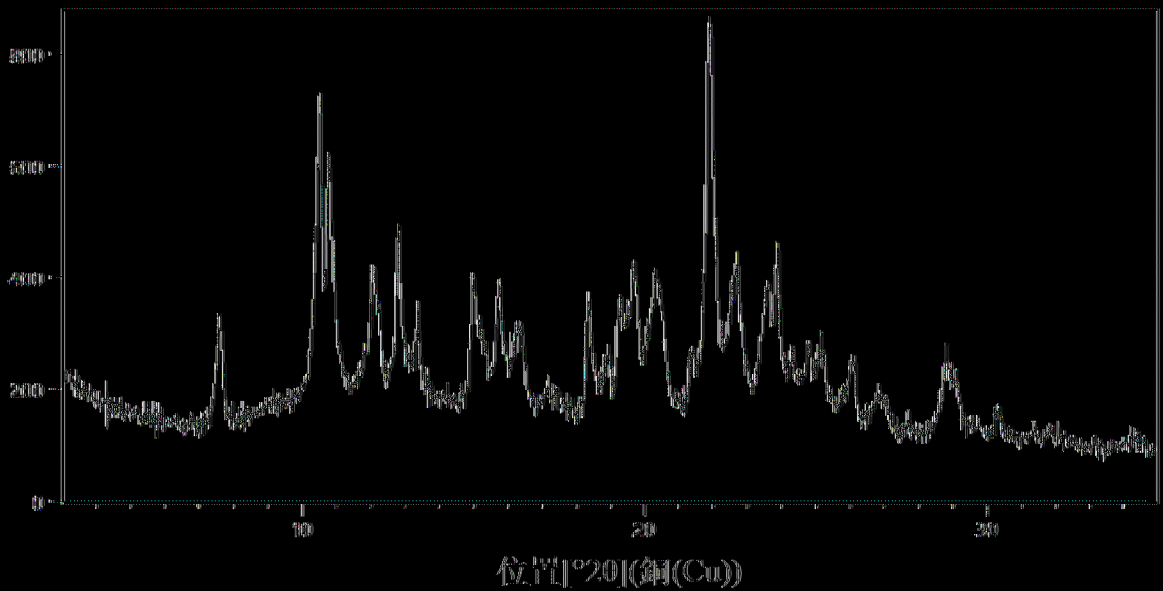
化合物1之游離鹼之形式4之TGA及DTA



(圖 15)

化合物1之形式5游離鹼之XRPD

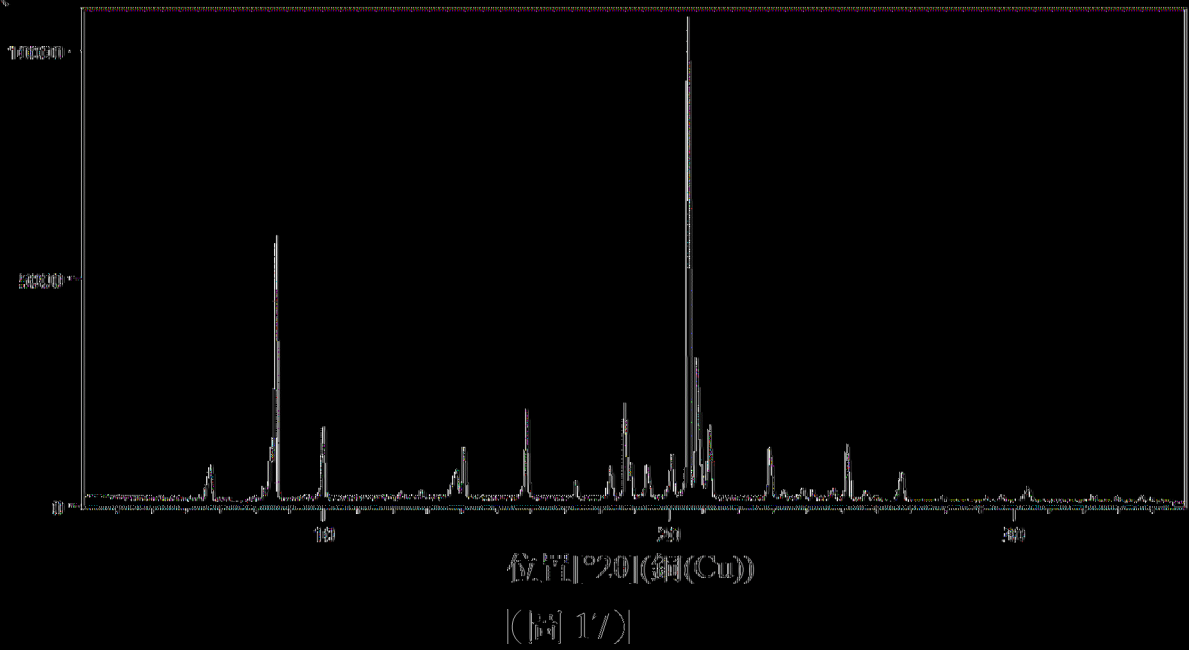
計數



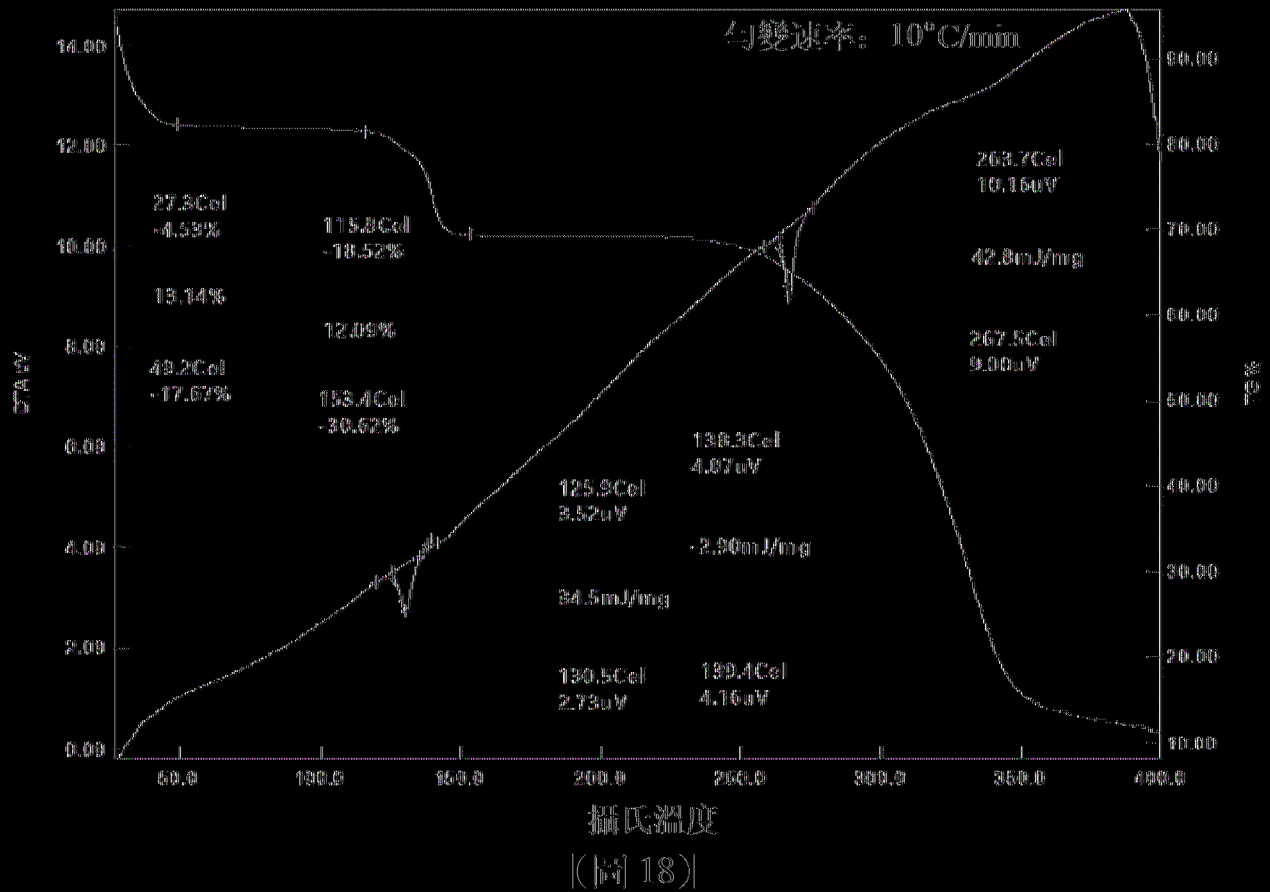
(圖 16)

化合物1之形式6游離鹼之XRPD

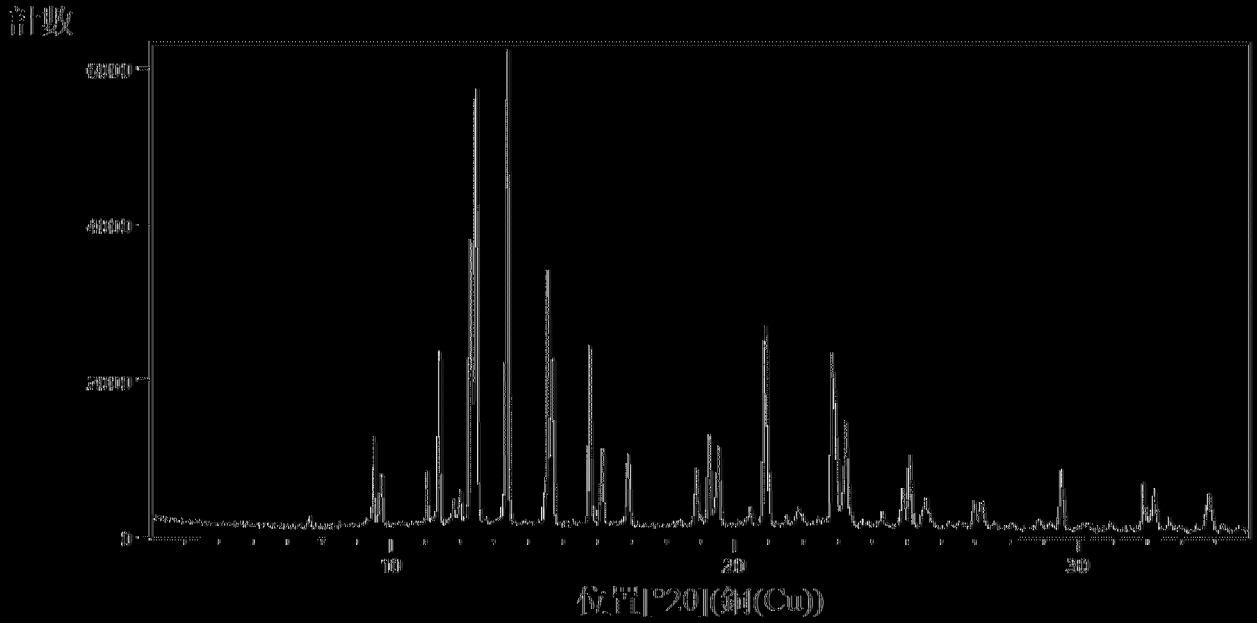
計數



化合物1之游離鹼之形式6之TGA及DTA

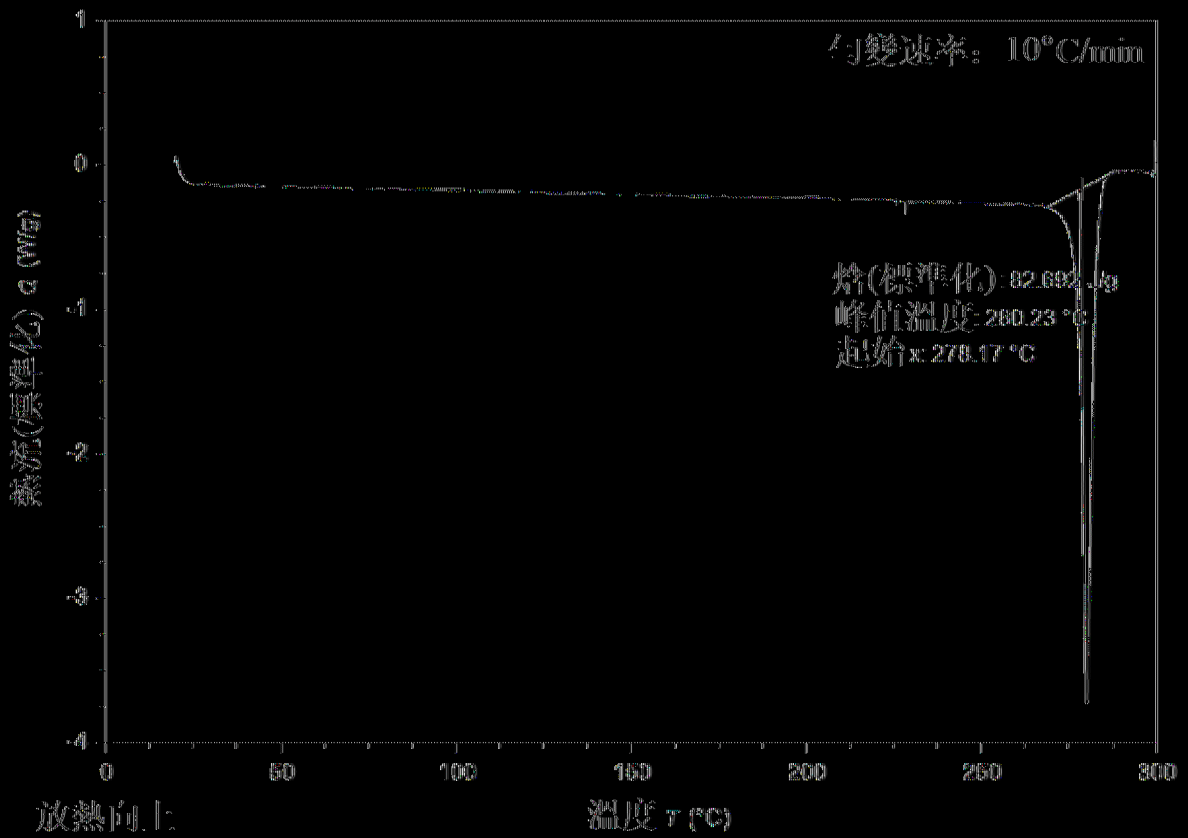


化合物1之形式/游離鹼之XRPD



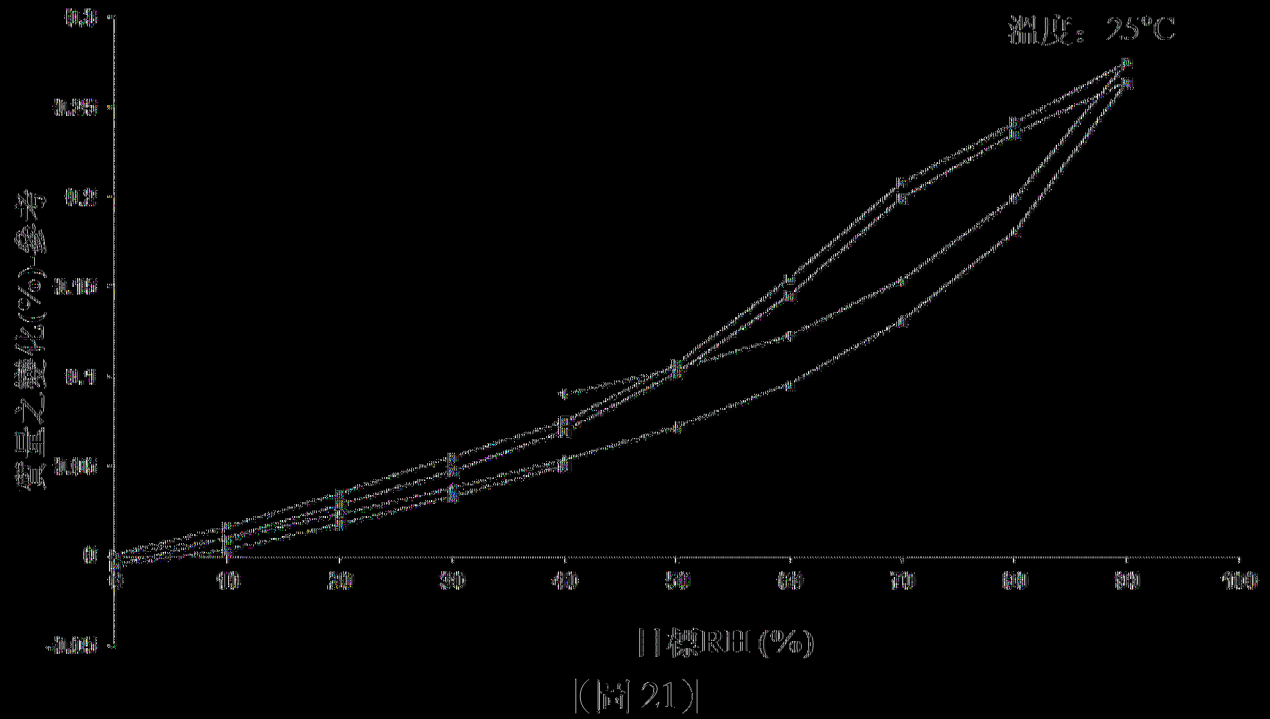
(圖 19)

化合物1之游離鹼之形式/之DSC

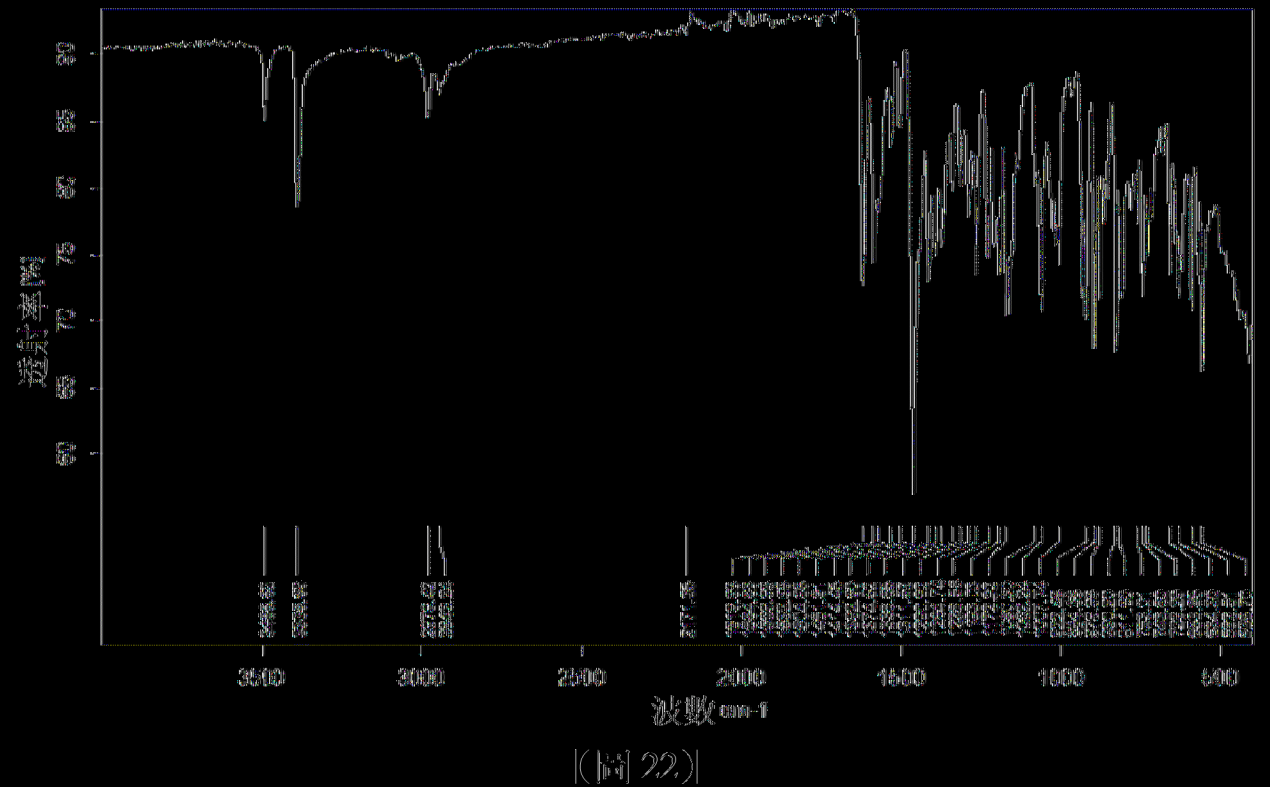


(圖 20)

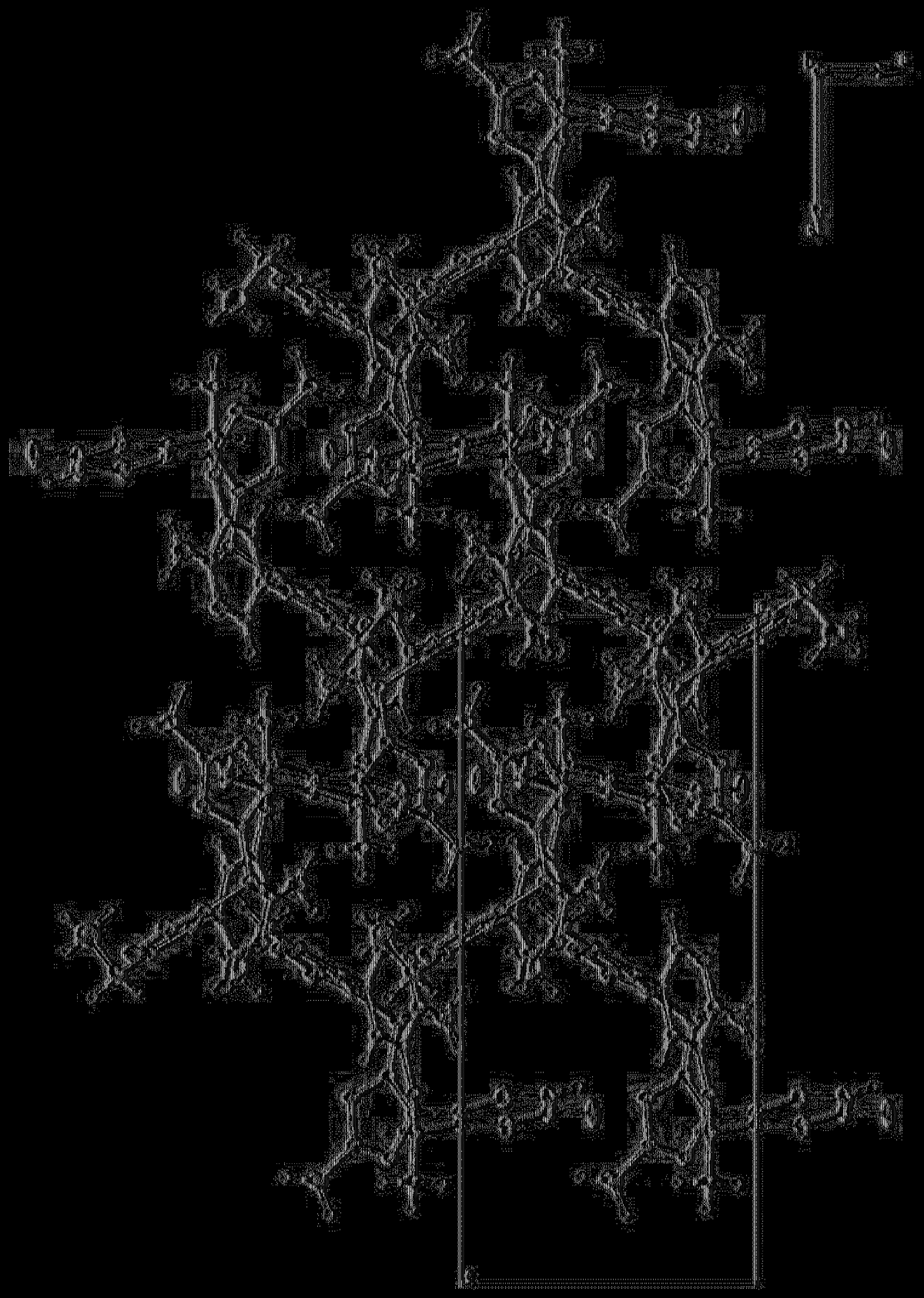
化合物1之游離鹼之形式I之DVS等溫線



化合物1之游離鹼之形式I之FTIR



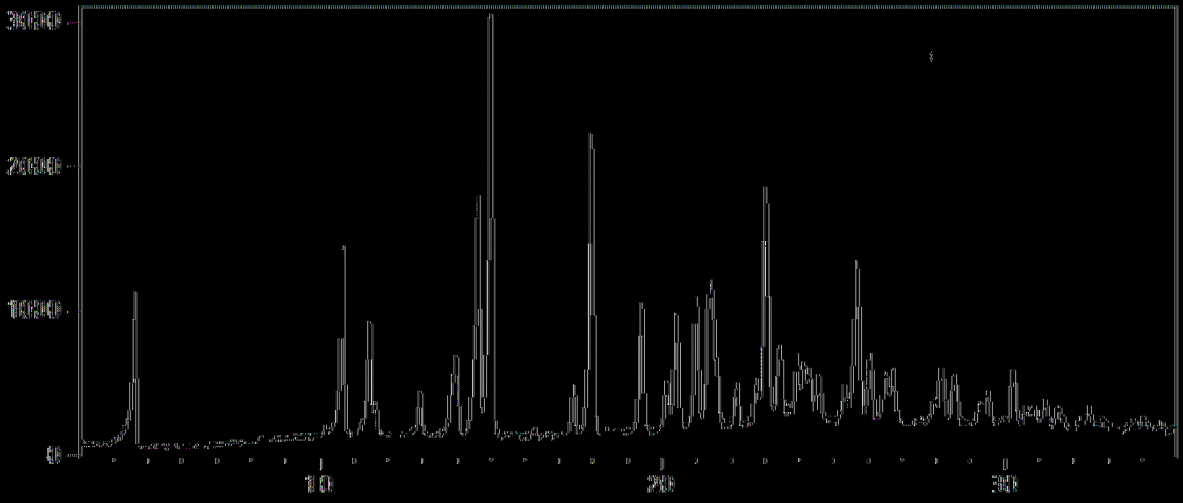
化合物1之游離鹼之形式1之單晶XRD之單位晶胞



〔圖 23〕

化合物1之苯磺酸鹽之形式A之XRPD

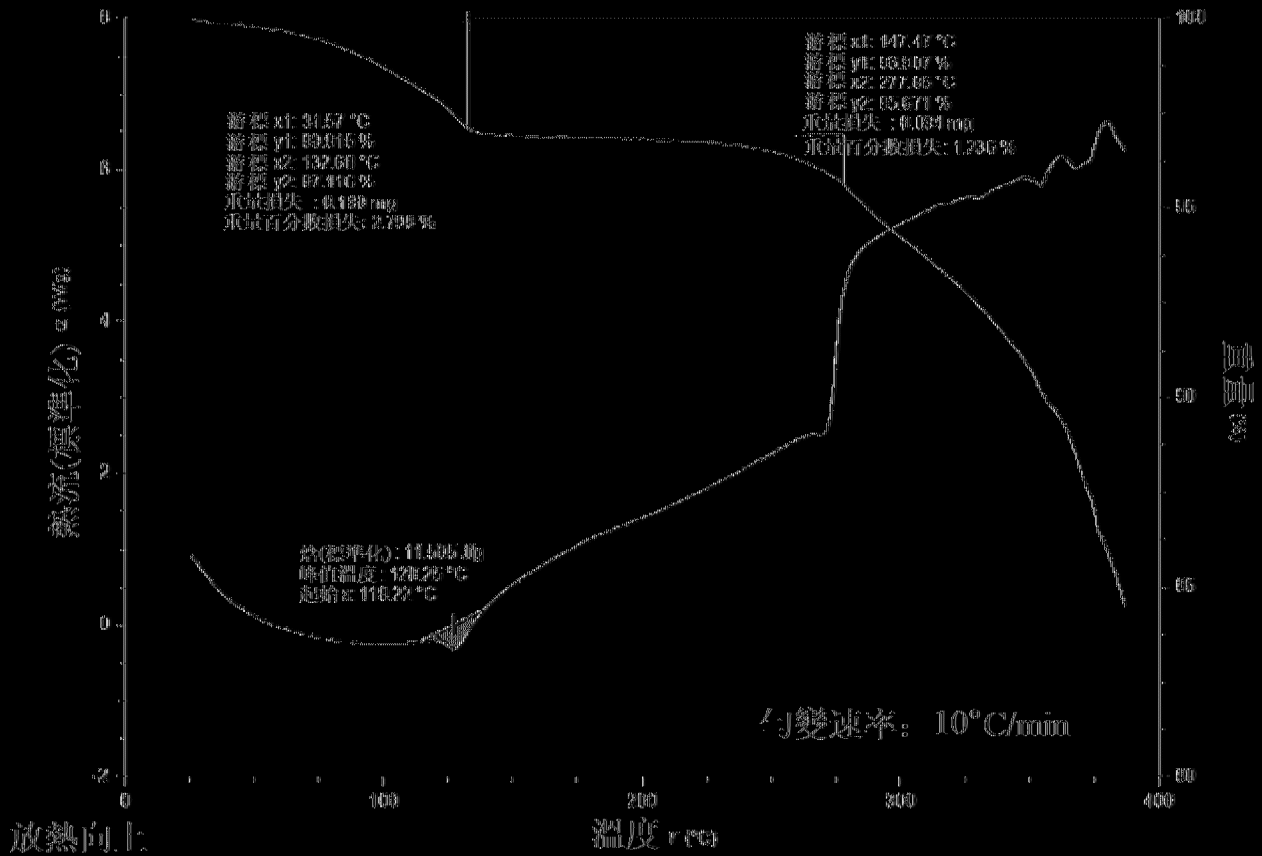
計數



位置[°2θ](銅(Cu))

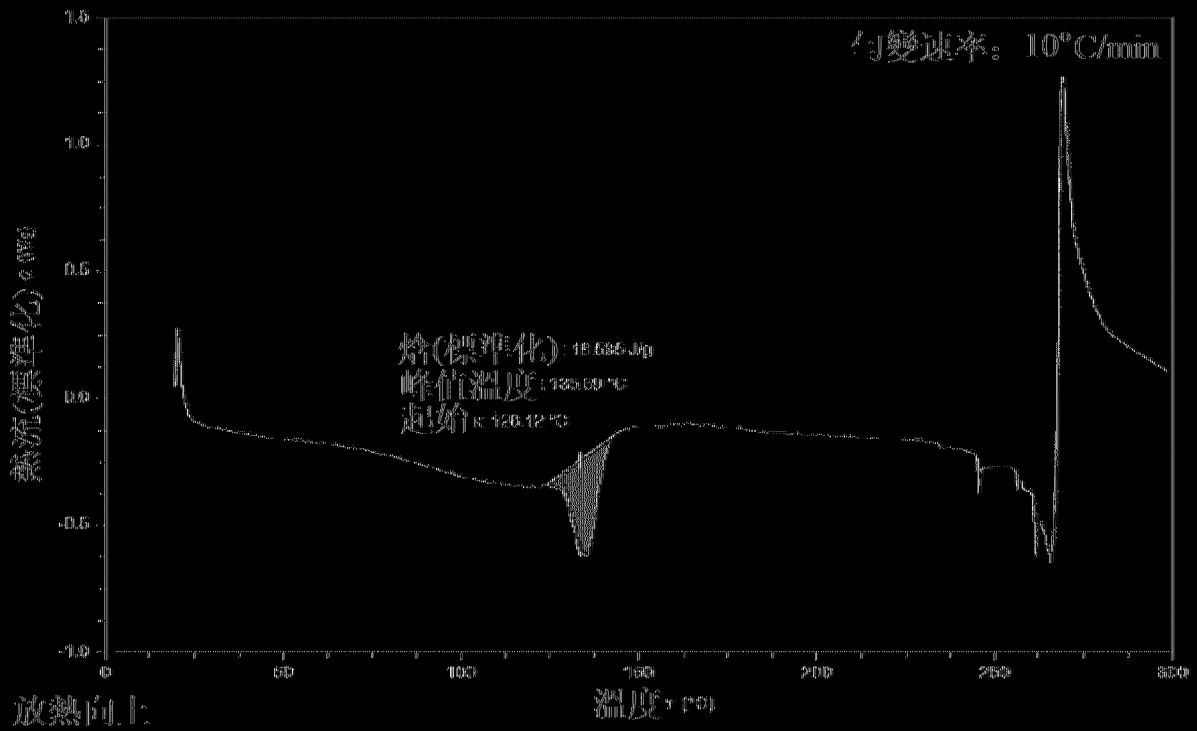
(圖 24)

化合物1之苯磺酸鹽之形式A之TGA及DSC



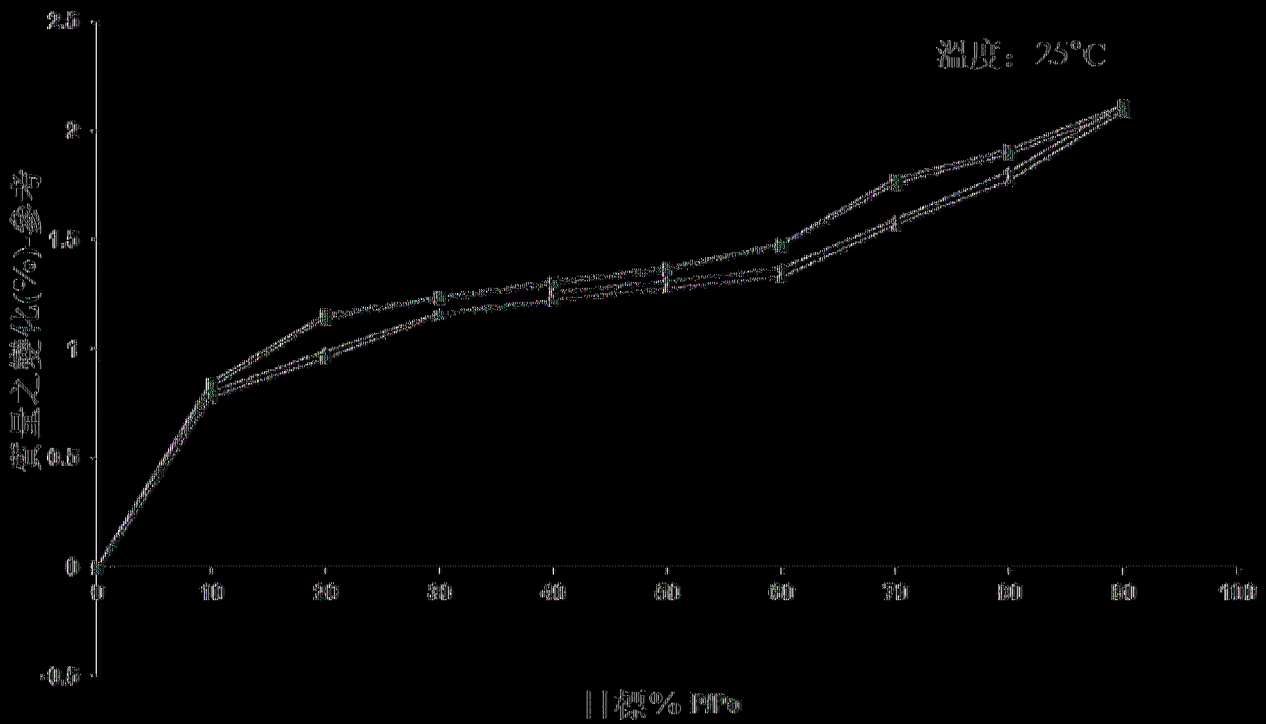
(圖 25)

化合物1之苯磺酸鹽之形式A之DSC



[(圖 26)]

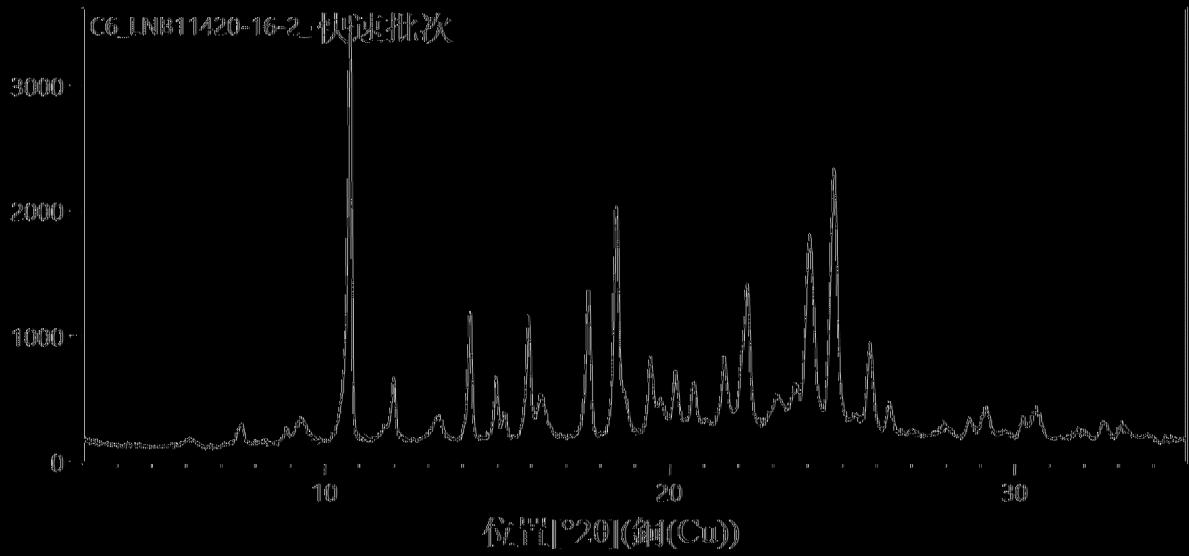
化合物1之苯磺酸鹽之形式A之DVS



[(圖 27)]

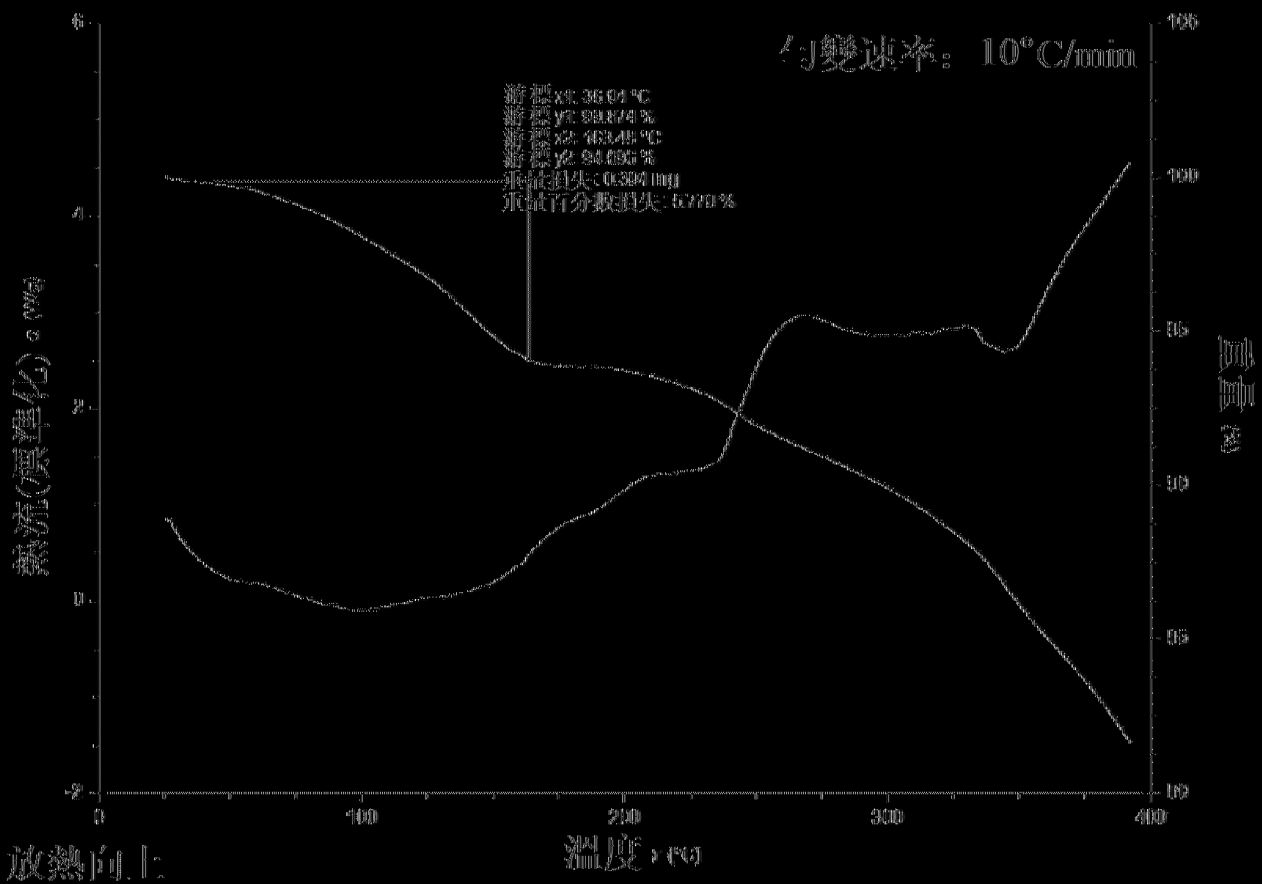
化合物1之磷酸鹽之形式A之XRPD

計數



[(圖 28)]

化合物1之磷酸鹽之形式A之TGA及DSC



[(圖 29)]