



(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 201718490 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105125674

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 11 日

(51)Int. Cl. :
 C07D211/22 (2006.01)
 C07D211/32 (2006.01)
 A61P35/00 (2006.01)

C07D211/26 (2006.01)
 A61K31/445 (2006.01)

(30)優先權：2015/08/12 美國
 2016/04/22 美國

62/204,105
 62/326,246

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

美國

威明頓製藥科技公司 (美國) WILMINGTON PHARMATECH COMPANY LLC

(US)

美國

(72)發明人：潘 永春 PAN, YONGCHUN (US)；韓 韋恩 HAN, WAYNE (US)；曹敢峰 CAO, GANFENG (CN)；法里茲 威廉 FRIETZE, WILLIAM (US)；賈 忠將 JIA, ZHONGJIANG (US)；夏夫 瓦克 SHARIEF, VAQAR (US)；周 家謙 ZHOU, JIACHENG (US)；李群 LI, QUN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：73 項 圖式數：56 共 165 頁

(54)名稱

LSD1 抑制劑之鹽

SALTS OF AN LSD1 INHIBITOR

(57)摘要

本發明係關於 1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸甲苯磺酸鹽、其製備方法及其製備中之中間物，該等鹽適用於治療 LSD1 相關或介導之疾病，諸如癌症。

The present disclosure relates to tosylate salts 1-{[4-(methoxymethyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]amino}methyl)piperidin-1-yl]methyl}cyclobutanecarboxylic acid, methods of preparation thereof, and intermediates in the preparation thereof, which are useful in the treatment of the LSD1-associated or mediated diseases such as cancer.

指定代表圖：

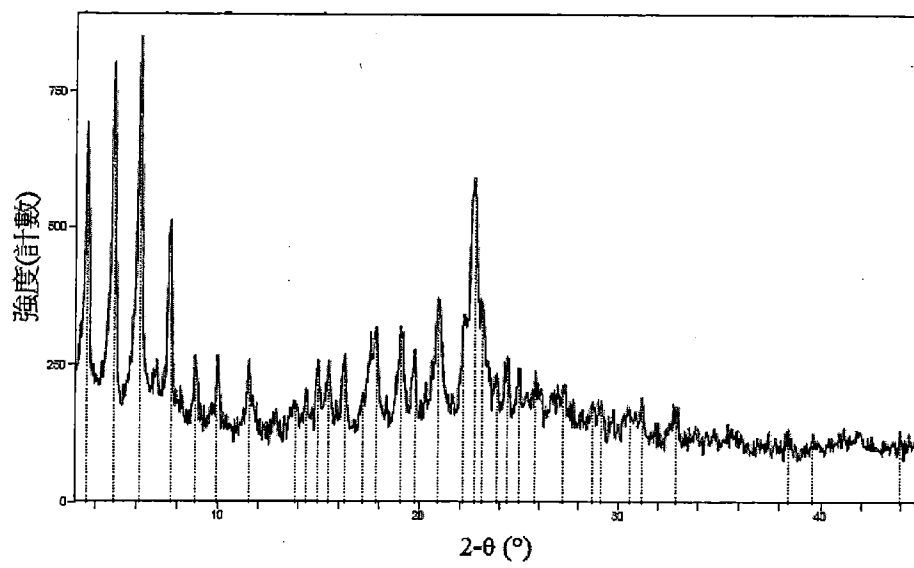
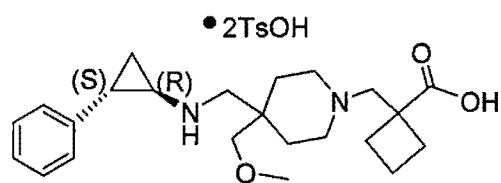


圖 1

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：105125674

※ 申請日：105/08/11

※IPC 分類：

C07D 211/22 (2006.01)**C07D 211/26** (2006.01)**C07D 211/32** (2006.01)**A61K 31/445** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

LSD1 抑制劑之鹽

SALTS OF AN LSD1 INHIBITOR

【中文】

本發明係關於 1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸甲苯磺酸鹽、其製備方法及其製備中之中間物，該等鹽適用於治療 LSD1 相關或介導之疾病，諸如癌症。

【英文】

The present disclosure relates to tosylate salts 1-{[4-(methoxymethyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylcyclopropyl]amino}methyl)piperidin-1-yl]methyl}cyclobutanecarboxylic acid, methods of preparation thereof, and intermediates in the preparation thereof, which are useful in the treatment of the LSD1-associated or mediated diseases such as cancer.

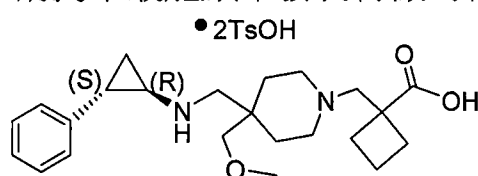
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

LSD1 抑制劑之鹽

SALTS OF AN LSD1 INHIBITOR

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於離胺酸特異性去甲基酶-1 (LSD1)抑制劑之甲苯磺酸鹽，包括其製備方法及其製備中之中間物，該等鹽適用於治療 LSD1 介導之疾病，諸如癌症。

【先前技術】

【0002】 在許多類型之癌症中頻繁觀察到離胺酸特異性去甲基酶-1 (LSD1)之過度表現，該等癌症包括膀胱癌、NSCLC、乳癌、卵巢癌、神經膠質瘤、結腸直腸癌、肉瘤(包括軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨肉瘤及橫紋肌肉瘤)、神經母細胞瘤、前列腺癌、食道鱗狀細胞癌及乳頭狀甲狀腺癌。值得注意的是，研究發現 LSD1 之過度表現與臨床侵襲性癌症，例如復發性前列腺癌、NSCLC、神經膠質瘤、乳癌、結腸癌、卵巢癌、食道鱗狀細胞癌及神經母細胞瘤顯著相關。在此等研究中，敲低 LSD1 表現或用 LSD1 之小分子抑制劑治療將減少癌細胞增殖和/或誘導細胞凋亡。參見例如 Hayami, S.等人, *Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers*. Int J Cancer, 2011. 128(3): 第 574-86 頁；Lv, T.等人, *Over-expression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer*. PLoS One, 2012. 7(4): 第 e35065 頁；Serce, N.等人, *Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast*. BMC Clin Pathol, 2012. 12: 第 13 頁；Lim, S.等人, *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology*. Carcinogenesis, 2010. 31(3): 第 512-20 頁；Konovalov, S.及 I. Garcia-Bassets, *Analysis of the levels of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human*

ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibitors in ovarian cancer cell lines. J Ovarian Res, 2013. 6(1): 第 75 頁 ; Sareddy, G.R.等人, *KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas.* Oncotarget, 2013. 4(1): 第 18-28 頁 ; Ding, J.等人, *LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer.* Br J Cancer, 2013. 109(4): 第 994-1003 頁 ; Bennani-Baiti, I.M. 等人, *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma.* Hum Pathol, 2012. 43(8): 第 1300-7 頁 ; Schulte, J.H.等人, *Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy.* Cancer Res, 2009. 69(5): 第 2065-71 頁 ; Crea, F.等人, *The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer.* Mol Cancer, 2012. 11: 第 52 頁 ; Suikki, H.E.等人, *Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer.* Prostate, 2010. 70(8): 第 889-98 頁 ; Yu, Y.等人, *High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma.* Biochem Biophys Res Commun, 2013. 437(2): 第 192-8 頁 ; Kong, L.等人, *Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma.* Rom J Morphol Embryol, 2013. 54(3): 第 499-503 頁。

【0003】 目前正在開發 LSD1 之抑制劑以用於治療癌症。舉例而言，分子 1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸及 LSD1 之其他小分子抑制劑報導於例如美國公開案第 2015-0225394 號、第 2015-0225375 號、第 2015-0225401 號、第 2015-0225379 號、第 2016-0009720 號、第 2016-0009711 號、第 2016-0009712 號及第 2016-0009721 號中。因此，此項技術中需要新形式之 LSD1 抑制分子以用於製備就例如有助於製造安全、有效及高品質藥物產品而言具有適合之性質的醫藥學上適用之調配物及劑型。

【發明內容】

【0004】 在一個態樣中，本文中提供 1-{[4-(甲氧基甲

基)-4-([(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基)甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸之對甲苯磺酸鹽或其水合物或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供 1-{[4-(甲氧基甲基)-4-([(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基)甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸之結晶二甲苯磺酸鹽。

【0005】 在另一態樣中，本文中提供一種醫藥組成物，其包括 1-{[4-(甲氧基甲基)-4-([(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基)甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸之對甲苯磺酸鹽。

【0006】 在另一態樣中，本文中提供一種使用如本文中所描述之鹽及結晶形式來抑制 LSD1 之方法。

【0007】 在另一態樣中，本文中提供使用如本文中所描述之鹽及結晶形式的治療方法。

【0008】 在另一態樣中，本文中提供製備如本文中所描述之鹽及結晶形式的方法。

【0009】 在另一態樣中，本文中提供適用於製備如本文中所描述之鹽及結晶形式的中間物。

【圖式簡單說明】

【0010】 圖 1 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 I 之 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖。

【0011】 圖 2 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 I 之 DSC 熱譜圖。

【0012】 圖 3 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 I 之 TGA 熱譜圖。

【0013】 圖 4 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 HI 之 XRPD 圖。

【0014】 圖 5 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 HI 之 DSC 熱譜圖。

【0015】 圖 6 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 HI 之 TGA 熱譜圖。

【0016】 圖 7 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 HII 之 XRPD 圖。

【0017】 圖 8 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 HII 之 DSC 熱譜圖。

【0018】 圖 9 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 HII 之 TGA 熱譜圖。

【0019】 圖 10 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 HIII 之 XRPD 圖。

【0020】 圖 11 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 HIII 之 DSC 熱譜圖。

【0021】 圖 12 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 HIII 之 TGA 熱譜

圖。

- 【0022】 圖 13 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 DH 之 XRPD 圖。
- 【0023】 圖 14 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 DH 之 DSC 熱譜圖。
- 【0024】 圖 15 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 DH 之 TGA 熱譜圖。
- 【0025】 圖 16 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 I 之 DVS 吸附-脫附等溫線。
- 【0026】 圖 17 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 HI 之 DVS 吸附-脫附等溫線。
- 【0027】 圖 18 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 DH 之 DVS 吸附-脫附等溫線。
- 【0028】 圖 19 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 II 之 XRPD 圖。
- 【0029】 圖 20 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 II 之 DSC 熱譜圖。
- 【0030】 圖 21 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 II 之 TGA 熱譜圖。
- 【0031】 圖 22 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 III 之 XRPD 圖。
- 【0032】 圖 23 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 III 之 DSC 熱譜圖。
- 【0033】 圖 24 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 III 之 TGA 熱譜圖。
- 【0034】 圖 25 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 IIIa 之 XRPD 圖。
- 【0035】 圖 26 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 IV 之 XRPD 圖。
- 【0036】 圖 27 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 IV 之 DSC 熱譜圖。
- 【0037】 圖 28 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 IV 之 TGA 熱譜圖。
- 【0038】 圖 29 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 IVa 之 XRPD 圖。
- 【0039】 圖 30 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 IVa 之 DSC 熱譜圖。
- 【0040】 圖 31 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 IVa 之 TGA 熱譜圖。
- 【0041】 圖 32 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 V 之 XRPD 圖。
- 【0042】 圖 33 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 V 之 DSC 熱譜圖。
- 【0043】 圖 34 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 V 之 TGA 熱譜圖。
- 【0044】 圖 35 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 VI 之 XRPD 圖。
- 【0045】 圖 36 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 VI 之 DSC 熱譜圖。
- 【0046】 圖 37 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 VI 之 TGA 熱譜圖。

- 【0047】 圖 38 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 VII 之 XRPD 圖。
- 【0048】 圖 39 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 VII 之 DSC 熱譜圖。
- 【0049】 圖 40 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 VII 之 TGA 熱譜圖。
- 【0050】 圖 41 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 VIII 之 XRPD 圖。
- 【0051】 圖 42 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 VIII 之 DSC 熱譜圖。
- 【0052】 圖 43 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 VIII 之 TGA 熱譜

圖。

- 【0053】 圖 44 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 IX 之 XRPD 圖。
- 【0054】 圖 45 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 IX 之 DSC 熱譜圖。
- 【0055】 圖 46 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 IX 之 TGA 熱譜圖。
- 【0056】 圖 47 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 X 之 XRPD 圖。
- 【0057】 圖 48 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 X 之 DSC 熱譜圖。
- 【0058】 圖 49 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 X 之 TGA 熱譜圖。
- 【0059】 圖 50 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 XI 之 XRPD 圖。
- 【0060】 圖 51 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 XI 之 DSC 熱譜圖。
- 【0061】 圖 52 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 XI 之 TGA 熱譜圖。
- 【0062】 圖 53 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 XII 之 XRPD 圖。
- 【0063】 圖 54 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 XII 之 DSC 熱譜圖。
- 【0064】 圖 55 顯示化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 XII 之 TGA 熱譜圖。
- 【0065】 圖 56 顯示非晶化合物 I 二甲苯磺酸鹽之 XRPD 圖。

【實施方式】

概述

【0066】 本發明係關於 LSD1 抑制劑之酸性鹽及其結晶形式。特定言之，本文中提供 LSD1 抑制劑之對甲苯磺酸(甲苯磺酸)鹽及其結晶形式。本文中所描述之鹽及結晶形式具有許多優勢，例如其具有合乎需要之性質，諸如易處理性、易加工性、儲存穩定性及易純化性。此外，該等鹽及結晶形式可適用於改良醫藥產品之效能特徵，諸如溶出曲線、架貯期及生體可用率。

定義

【0067】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 烷基」係指可為直鏈或分支鏈且具有 i 至 j 個碳之飽和烴基。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子或 1 至 4 個碳原子或 1 至 3 個碳原子。烷基部分之實例包括但不限於諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基之化學基團。

【0068】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中該烷基具有 i 至 j 個碳。實例烷氧基包括甲氧基、乙氧基及丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 3 個碳原子。

【0069】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指選自 F、Cl、I 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，「鹵基」或「鹵素」係指選自 F、Cl 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，鹵基取代基為 Cl 或 Br。在一些實施例中，鹵基取代基為 Cl。

【0070】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 鹵烷基」係指具有一個鹵素原子至 2s+1 個可能相同或不同之鹵素原子的烷基，其中「s」為烷基中之碳原子數，其中該烷基具有 i 至 j 個碳原子。在一些實施例中，鹵烷基僅經氟化。在一些實施例中，鹵烷基為氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。在一些實施例中，鹵烷基為三氟甲基。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。

【0071】 如本文中所使用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 鹵烷氧基」係指式-O-鹵烷基之基團，其具有 i 至 j 個碳原子。實例鹵烷氧基為 OCF₃。另一實例鹵烷氧基為 OCHF₂。在一些實施例中，鹵烷氧基僅經氟化。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。在一些實施例中，鹵烷氧基為 C₁₋₄ 鹵烷氧基。

【0072】 如本文中所使用，「保護基」係指當與分子中之反應性基團連接時可遮蔽、降低或防止該反應性之原子群組。保護基之實例可見於以下文獻中：T.W. Greene 及 P.G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (Wiley, 第 4 版, 2006), Beaucage 及 Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992), 以及 Harrison 及 Harrison 等人, *Compendium of Synthetic Organic Methods*,

第 1-8 卷(John Wiley and Sons. 1971-1996)。代表性胺基保護基包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基(CBZ)、第三丁氧基羰基(Boc)、三甲基矽烷基(TMS)、2-三甲基矽烷基乙磺醯基(SES)、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、硝基藜蘆氧基羰基(NVOC)、三異丙基矽烷基(TIPS)、苯基磺醯基及其類似基團(亦參見 Boyle, A. L. (編)、胺基甲酸酯、醯胺、N-磺醯基衍生物、式-C(O)OR 之基團(其中 R 為例如甲基、乙基、第三丁基、苯甲基、苯基乙基、 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ -及其類似基團)、式-C(O)R'之基團(其中 R'為例如甲基、苯基、三氟甲基及其類似基團)、式-SO₂R"之基團(其中 R"為例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基色滿-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯基及其類似基團)及含矽烷基之基團，諸如 2-三甲基矽烷基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷基及其類似基團。羧基保護基包括能夠與羧基形成酯之部分。舉例而言，羧基保護基與羧基可形成經取代之甲酯、2-經取代之乙酯、2,6-二烷基苯基酯、矽烷基酯、經取代之苯甲基酯及其類似物。代表性羧基保護基包括苯甲基、9-芴基甲基、甲氧基甲基、第三丁基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、四氫呋喃基、苯甲氧基甲基、五氟苯基、三苯基甲基、二苯基甲基、硝基苯甲基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及其類似基團。

【0073】 如本文中所使用，TsOH 係指對甲苯磺酸、4-甲基苯磺酸或甲苯磺酸。

【0074】 如本文中所使用且除非另外規定，否則當結合為了描述特定鹽或固體形式而提供之數值或值範圍使用時，例如特定溫度或溫度範圍，諸如例如描述熔融、脫水或玻璃轉化者；質量變化，諸如例如隨溫度或濕度變化之質量變化；溶劑或水含量，例如就質量或百分比而言；或峰位置諸如例如在藉由例如 ¹³C NMR、DSC、TGA 及 XRPD 進行之分析中，術語「約」指示該值或值範圍可偏離熟習此項技術者認為合理之程度，但仍描述特定固體形式。特定言之，當在此種情形下使用時，術語「約」指示數值或值範圍可變化所敘述之值或值範圍之 5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或 0.1%，但仍描述該特定

固體形式。當在提及 2- θ 度數值加以使用時，術語「約」係指 ± 0.3 度 2- θ 或 ± 0.2 度 2- θ 。

【0075】 如本文中所使用，術語「峰」或「特徵峰」係指具有最大峰高度/強度之至少約 3%之相對高度/強度的反射。

【0076】 如本文中所使用，術語「結晶」或「結晶形式」係指化學化合物之結晶固體形式，包括但不限於單組分或多組分晶體形式，例如，包括溶劑合物、水合物、籠合物及共晶體。術語「結晶形式」意欲指結晶物質之某一晶格組態。相同物質之不同結晶形式典型地具有不同的結晶晶格(例如單位晶胞)，典型地具有不同的物理性質(歸因於其不同的結晶晶格)，且在一些情況下具有不同的水或溶劑含量。可藉由固態表徵方法，諸如藉由 X 射線粉末繞射(XRPD)來鑑別不同的結晶晶格。其他表徵方法，諸如差示掃描量熱法(DSC)、熱重量分析(TGA)、動態蒸氣吸附(DVS)及其類似方法，進一步有助於鑑別結晶形式以及有助於確定穩定性及溶劑/水含量。

【0077】 特定物質(諸如本發明之鹽)之不同結晶形式可包括該物質之無水形式及該物質之溶劑合/水合形式，其中無水形式及溶劑合/水合形式各自由於不同的 XRPD 圖或其他固態表徵方法(從而象徵不同的結晶晶格)而彼此不同。在一些情況下，單一結晶形式(例如，藉由獨特 XRPD 圖鑑別)可具有可變的水或溶劑含量，其中儘管就水及/或溶劑而言存在組成變化，但晶格保持實質上不變(如同 XRPD 圖)。

【0078】 反射(峰)之 XRPD 圖典型地被視為特定結晶形式之指紋。眾所周知，XRPD 峰之相對強度可尤其視樣品製備技術、晶體大小分佈、所使用之濾片、樣品安裝程序及所採用之特定儀器而廣泛變化。在一些情況下，可能觀測到新的峰或現存之峰可能消失，視機器類型或設定(例如，是否使用 Ni 濾片)而定。如本文中所使用，術語「峰」係指具有最大峰高度/強度之至少約 3%或至少約 4%之相對高度/強度的反射。此外，儀器偏差及其他因素可能影響 2- θ 值。因此，峰分配，諸如本文中所報導之彼等，可變化加或減約 $0.2^\circ(2-\theta)$ 或約 $0.3^\circ(2-\theta)$ ，且如本文中所使用之術語「實質上」意欲涵蓋以上提及之偏差。

【0079】 以相同方式，與 DSC、TGA 或其他熱實驗相關之溫度讀數

可變化約 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ ，視儀器、特定設定、樣品製備等而定。因此，本文所報導之具有「實質上」如任何附圖中所示之 DSC 熱譜圖的結晶形式均應理解為包括此種偏差。

【0080】 可藉由如此項技術中已知的許多方法來獲得物質之結晶形式。此種方法包括但不限於熔體再結晶、熔體冷卻、溶劑再結晶、在限定空間中諸如例如在奈米孔或毛細管中再結晶、在表面或模板上諸如例如在聚合物上再結晶、在添加劑諸如例如共晶體反分子存在下再結晶、去溶劑化、脫水、快速蒸發、快速冷卻、緩慢冷卻、蒸氣擴散、昇華、暴露於濕氣、研磨及溶劑滴研磨。

【0081】 如本文中所使用，「非晶」或「非晶形式」欲意謂所論述之物質、組分或產物實質上不為結晶的，如例如藉由 XRPD 所測定，或其中所論述之物質、組分或產物當以顯微方式觀看時不為雙摺射的。在某些實施例中，包含物質之非晶形式的樣品可能實質上不含其他非晶形式及/或結晶形式。舉例而言，非晶物質可藉由不存在反射之 XRPD 光譜來鑑別。

【0082】 在一些實施例中，本發明之鹽(或其水合物及溶劑合物)係分批製備，從而稱為批料、樣品或製劑。該等批料、樣品或製劑可包括呈本文中所描述之任何結晶或非結晶形式的本發明之鹽，包括水合及非水合形式及其混合物。

【0083】 如本文中所使用之術語「水合物」意在指包括水之化合物 I 二甲苯磺酸鹽固體形式。水合物中之水可相對於該固體中之鹽之量以化學計算量存在，或可以不同的量存在，諸如可發現與通道水合物有關。

【0084】 如本文中所使用，術語「結晶純度」意謂結晶形式在可能含有相同化合物之其他形式諸如非晶形式或該化合物之至少一種其他結晶形式或其混合物之製劑或樣品中的百分比。

【0085】 如本文中所使用，術語「實質上結晶」意謂本發明之鹽(或其水合物或溶劑合物)之樣品或製劑之重量中大多數為結晶形式且該樣品之其餘部分為相同化合物之非結晶形式(例如非晶形式)。在一些實施例中，實質結晶樣品具有至少約 95%結晶度(例如相同化合物之非結晶形式佔約 5%)、較佳至少約 96%結晶度(例如相同化合物之非結晶形式佔約 4%)、更

佳至少約 97%結晶度(例如相同化合物之非結晶形式佔約 3%)、甚至更佳至少約 98%結晶度(例如相同化合物之非結晶形式佔約 2%)、又更佳至少約 99%結晶度(例如相同化合物之非結晶形式佔約 1%)且最佳約 100%結晶度(例如相同化合物之非結晶形式佔約 0%)。在一些實施例中，術語「完全結晶」意謂至少約 99%或約 100%結晶度。

【0086】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷之範疇內、適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症、與合理效益/風險比相稱的彼等化合物、物質、組成物及/或劑型。

【0087】 如本文中所使用，片語「醫藥學上可接受之載劑或賦形劑」係指醫藥學上可接受之材料、組成物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封材料。賦形劑或載劑一般為安全、無毒且既不會在生物學上又不會在其他方面不合需要，且包括獸醫用途以及人類醫藥用途可接受之賦形劑或載劑。在一個實施例中，各組分為如本文中所定義之「醫藥學上可接受」的。參見例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005 ; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第 6 版; Rowe 等人編; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009 ; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第 3 版; Ash 及 Ash 編; Gower Publishing Company: 2007 ; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 第 2 版; Gibson 編; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009 。

【0088】 如本文中所使用，術語「接觸」係指在活體外系統或活體內系統中使所指示之部分在一起。舉例而言，使 LSD1 酶與本發明化合物「接觸」包括向具有 LSD1 酶之個體或患者(諸如人類)投與本發明化合物，以及例如將本發明化合物引入含有含 LSD1 酶之細胞或經純化製劑之樣品中。

【0089】 如本文中所使用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0090】 如本文中所使用，片語「治療有效量」係指可引發研究人員、

獸醫、醫生或其他臨床醫師正在組織、系統、動物、個體或人類中尋求之生物學或醫學反應的活性化合物或藥劑之量。治療有效量將視化合物、疾病、病症或病狀及其嚴重程度以及所治療之哺乳動物的年齡、體重等而變化。一般而言，指示在約 0.1 至約 10 g/kg 個體體重之每日劑量下在個體中獲得令人滿意之結果。在一些實施例中，日劑量介於約 0.10 至 10.0 mg/kg 體重、約 1.0 至 3.0 mg/kg 體重、約 3 至 10 mg/kg 體重、約 3 至 150 mg/kg 體重、約 3 至 100 mg/kg 體重、約 10 至 100 mg/kg 體重、約 10 至 150 mg/kg 體重或約 150 至 1000 mg/kg 體重之範圍內。該劑量可能適宜例如以多達每天四次之分次劑量形式或以持續釋放形式投與。

【0091】 如本文中所使用，術語「治療」係指抑制疾病；例如，在經歷或呈現疾病、病狀或病症之病理學或症狀學之個體中抑制疾病、病狀或病症(亦即，阻遏病理學及/或症狀學之進一步發展)或改善疾病；例如在經歷或呈現疾病、病狀或病症之病理學或症狀學之個體中改善疾病、病狀或病症(亦即，逆轉病理學及/或症狀學)，諸如降低疾病之嚴重程度。

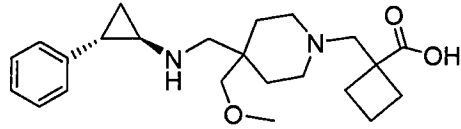
【0092】 如本文中所使用，術語「反應」如此項技術中已知加以使用且一般係指以允許化學試劑在分子層級上相互作用從而達成化學或物理轉化之方式使其在一起。在一些實施例中，該反應涉及至少兩種試劑，其中相對於第一試劑使用一或多當量第二試劑。在一些實施例中，合成製程之反應步驟可涉及除該等試劑以外之一或多種物質，諸如溶劑及/或催化劑。本文中所描述之製程的反應步驟可持續一定時間且在適於製備所鑑別之產物的條件進行。

【0093】 如本文中所使用，術語「合併」及「混合」就化學反應之試劑而言在本文中可與術語「反應」互換使用。術語「偶合」亦可被視為可與「反應」互換，但可連同涉及連接兩個有機片段之反應步驟一起使用。

對甲苯磺酸鹽

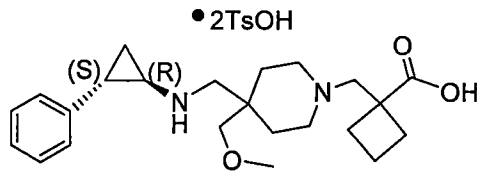
【0094】 在一個態樣中，本發明提供 1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸之對甲苯磺酸(或甲苯磺酸)鹽或其水合物或溶劑合物。化合物 I 係指 1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲

酸，其具有下式：



化合物 I。

【0095】 在一些實施例中，本發明提供 1-([4-(甲氧基甲基)-4-((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基]甲基)哌啶-1-基]甲基]環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽)，其顯示如下且在本文中稱為「化合物 I 二甲苯磺酸鹽」、「化合物 I 雙對甲苯磺酸」、「化合物 I 雙對甲苯磺酸鹽」、「化合物 I 二對甲苯磺酸」、「化合物 I 二對甲苯磺酸鹽」、「化合物 I 雙(4-甲基苯磺酸鹽)」或 1-([4-(甲氧基甲基)-4-((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基]甲基)哌啶-1-基]甲基]環丁烷甲酸二甲苯磺酸鹽。



化合物 I 二甲苯磺酸鹽

【0096】 應理解，1-([4-(甲氧基甲基)-4-((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基]甲基)哌啶-1-基]甲基]環丁烷甲酸之甲苯磺酸鹽包含 1-([4-(甲氧基甲基)-4-((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基]甲基)哌啶-1-基]甲基]環丁烷甲酸之陽離子(例如，在一個實施例中，在一個原子位置上經質子化，或在其他實施例中，在多於一個原子位置上經質子化)及至少一個對甲苯磺酸之陰離子，其中在本文中根據慣例將該陰離子稱為「甲苯磺酸根」。在某些實施例中，1-([4-(甲氧基甲基)-4-((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基]甲基)哌啶-1-基]甲基]環丁烷甲酸甲苯磺酸鹽之固體形式將包含莫耳比為約 1:1 之 1-([4-(甲氧基甲基)-4-((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基]甲基)哌啶-1-基]甲基]環丁烷甲酸及對甲苯磺酸。在某些實施例中，1-([4-(甲氧基甲基)-4-((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基]甲基)哌啶-1-基]甲基]環丁烷甲酸二甲苯磺酸鹽之固體形式將包含莫耳比為 1:2 之 1-([4-(甲氧基甲基)-4-((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基]甲基)哌啶-1-基]甲基]環丁烷甲酸及對甲苯磺酸。

【0097】 在一個實施例中，該鹽中化合物 I 與對甲苯磺酸之莫耳比為約 1:2。在另一實施例中，該鹽中化合物 I 與對甲苯磺酸之莫耳比為約 1:1。在另一實施例中，該鹽中化合物 I 與對甲苯磺酸之莫耳比為約 1:1.5。在另一實施例中，該鹽中化合物 I 與對甲苯磺酸之莫耳比為約 1:0.5。在另一實施例中，該鹽中化合物 I 與對甲苯磺酸之莫耳比為約 1:2.5。在另一實施例中，該鹽中化合物 I 與對甲苯磺酸之莫耳比介於約 1:0.5 與約 1:2 之間。

【0098】 在一些實施例中，化合物 I 之對甲苯磺酸鹽為水合物。在一些實施例中，化合物 I 之對甲苯磺酸鹽為無水物。在一些實施例中，化合物 I 之對甲苯磺酸鹽為單水合物(例如，鹽與水之莫耳比為約 1:1)。在一些實施例中，化合物 I 之對甲苯磺酸鹽為二水合物(例如，鹽與水之莫耳比為約 1:2)。在一些實施例中，化合物 I 之對甲苯磺酸鹽為半水合物(例如，鹽與水之莫耳比為約 2:1)。在一些實施例中，化合物 I 之對甲苯磺酸鹽每個鹽分子具有一或多個水分子。

【0099】 化合物 I 之甲苯磺酸鹽為適用於治療疾病之 LSD1 抑制劑。化合物 I 之甲苯磺酸鹽之優勢包括高結晶度、高熔點、穩定結晶形式及不吸濕性，各優勢有助於藥物化合物之純化、可再生性、擴大規模、製造及調配。

【0100】 化合物 I 對甲苯磺酸鹽可製備為非晶固體、結晶固體或其混合物。在一些實施例中，化合物 I 對甲苯磺酸鹽為二甲苯磺酸鹽。在一些實施例中，化合物 I 二甲苯磺酸鹽實質上為結晶的。在某些實施例中，化合物 I 二甲苯磺酸鹽具有至少約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%之結晶純度。在一些實施例中，化合物 I 二甲苯磺酸鹽為結晶的，結晶純度為約 100%。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 I

【0101】 在一些實施例中，結晶固體具有以下實施例中所描述之形式 I。在一些實施例中，形式 I 具有至少一個就 2- θ 而言處於約 3.6 (例如 3.6 $\pm$ 0.3 或 3.6 $\pm$ 0.2)度處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，形式 I 具有至少一個就 2- θ 而言處於約 4.9 (例如 4.9 $\pm$ 0.3 或 4.9 $\pm$ 0.2)度處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，形式 I 具有至少一個就 2- θ 而言處於約 6.2 (例如 6.2 $\pm$ 0.3 或 6.2 $\pm$ 0.2)

度處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，形式 I 具有至少一個就 2- θ 而言處於約 7.7 (例如 7.7 ± 0.3 或 7.7 ± 0.2)度處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，形式 I 具有至少一個就 2- θ 而言處於約 22.7 (例如 22.7 ± 0.3 或 22.7 ± 0.2)度處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，形式 I 具有至少一個就 2- θ 而言處於約 4.9 (例如 4.9 ± 0.3 或 4.9 ± 0.2)或約 6.2 (例如 6.2 ± 0.3 或 6.2 ± 0.2)度處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，形式 I 具有至少一個就 2- θ 而言處於約 3.6 (例如 3.6 ± 0.3 或 3.6 ± 0.2)、約 4.9 (例如 4.9 ± 0.3 或 4.9 ± 0.2)或約 6.2 (例如 6.2 ± 0.3 或 6.2 ± 0.2)度處之特徵 XRPD 峰。在一些實施例中，形式 I 具有兩個或更多個就 2- θ 而言選自以下之特徵 XRPD 峰：約 3.6 (例如 3.6 ± 0.3 或 3.6 ± 0.2)、約 4.9 (例如 4.9 ± 0.3 或 4.9 ± 0.2)、約 6.2 (例如 6.2 ± 0.3 或 6.2 ± 0.2)、約 7.7 (例如 7.7 ± 0.3 或 7.7 ± 0.2)及約 22.7 (例如 22.7 ± 0.3 或 22.7 ± 0.2)度。在一些實施例中，形式 I 具有兩個或更多個就 2- θ 而言選自以下之特徵 XRPD 峰：約 3.6 (例如 3.6 ± 0.3 或 3.6 ± 0.2)、約 4.9 (例如 4.9 ± 0.3 或 4.9 ± 0.2)、約 6.2 (6.2 ± 0.3 或 6.2 ± 0.2)、約 7.7 (例如 7.7 ± 0.3 或 7.7 ± 0.2)、約 22.7 (例如 22.7 ± 0.3 或 22.7 ± 0.2)、約 8.9 (例如 8.9 ± 0.3 或 8.9 ± 0.2)、約 10.0 (例如 10.0 ± 0.3 或 10.0 ± 0.2)、約 11.5 (例如 11.5 ± 0.3 或 11.5 ± 0.2)、約 14.3 (例如 14.3 ± 0.3 或 14.3 ± 0.2)、約 15.0 (例如 15.0 ± 0.3 或 15.0 ± 0.2)、約 15.5 (例如 15.5 ± 0.3 或 15.5 ± 0.2)、約 16.3 (例如 16.3 ± 0.3 或 16.3 ± 0.2)、約 17.8 (例如 17.8 ± 0.3 或 17.8 ± 0.2)、約 19.1 (例如 19.1 ± 0.3 或 19.1 ± 0.2)、約 19.8 (例如 19.8 ± 0.3 或 19.8 ± 0.2)、約 20.9 (例如 20.9 ± 0.3 或 20.9 ± 0.2)及約 22.2 (例如 22.2 ± 0.3 或 22.2 ± 0.2)度。在一些實施例中，形式 I 具有三個或更多個就 2- θ 而言選自以下之特徵 XRPD 峰：約 3.6 (例如 3.6 ± 0.3 或 3.6 ± 0.2)、約 4.9 (例如 4.9 ± 0.3 或 4.9 ± 0.2)、約 6.2 (6.2 ± 0.3 或 6.2 ± 0.2)、約 7.7 (例如 7.7 ± 0.3 或 7.7 ± 0.2)、約 22.7 (例如 22.7 ± 0.3 或 22.7 ± 0.2)、約 8.9 (例如 8.9 ± 0.3 或 8.9 ± 0.2)、約 10.0 (例如 10.0 ± 0.3 或 10.0 ± 0.2)、約 11.5 (例如 11.5 ± 0.3 或 11.5 ± 0.2)、約 14.3 (例如 14.3 ± 0.3 或 14.3 ± 0.2)、約 15.0 (例如 15.0 ± 0.3 或 15.0 ± 0.2)、約 15.5 (例如 15.5 ± 0.3 或 15.5 ± 0.2)、約 16.3 (例如 16.3 ± 0.3 或 16.3 ± 0.2)、約 17.8 (例如 17.8 ± 0.3 或 17.8 ± 0.2)、約 19.1 (例如 19.1 ± 0.3 或 19.1 ± 0.2)、約 19.8 (例如 19.8 ± 0.3 或 19.8 ± 0.2)、約 20.9 (例如 20.9 ± 0.3 或 20.9 ± 0.2)及約 22.2 (例如

22.2±0.3 或 22.2±0.2)度。在一些實施例中，形式 I 具有四個或更多個就 2-θ 而言選自以下之特徵 XRPD 峰：約 3.6 (例如 3.6±0.3 或 3.6±0.2)、約 4.9 (例如 4.9±0.3 或 4.9±0.2)、約 6.2 (6.2±0.3 或 6.2±0.2)、約 7.7 (例如 7.7±0.3 或 7.7±0.2)、約 22.7 (例如 22.7±0.3 或 22.7±0.2)、約 8.9 (例如 8.9±0.3 或 8.9±0.2)、約 10.0 (例如 10.0±0.3 或 10.0±0.2)、約 11.5 (例如 11.5±0.3 或 11.5±0.2)、約 14.3 (例如 14.3±0.3 或 14.3±0.2)、約 15.0 (例如 15.0±0.3 或 15.0±0.2)、約 15.5 (例如 15.5±0.3 或 15.5±0.2)、約 16.3 (例如 16.3±0.3 或 16.3±0.2)、約 17.8 (例如 17.8±0.3 或 17.8±0.2)、約 19.1 (例如 19.1±0.3 或 19.1±0.2)、約 19.8 (例如 19.8±0.3 或 19.8±0.2)、約 20.9 (例如 20.9±0.3 或 20.9±0.2)及約 22.2 (例如 22.2±0.3 或 22.2±0.2)度。在一些實施例中，形式 I 具有包括一或多個選自以下之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖：約 3.6 (例如 3.6±0.3 或 3.6±0.2)、約 4.9 (例如 4.9±0.3 或 4.9±0.2)、約 6.2 (6.2±0.3 或 6.2±0.2)、約 7.7 (例如 7.7±0.3 或 7.7±0.2)、約 22.7 (例如 22.7±0.3 或 22.7±0.2)、約 8.9 (例如 8.9±0.3 或 8.9±0.2)、約 10.0 (例如 10.0±0.3 或 10.0±0.2)、約 11.5 (例如 11.5±0.3 或 11.5±0.2)、約 14.3 (例如 14.3±0.3 或 14.3±0.2)、約 15.0 (例如 15.0±0.3 或 15.0±0.2)、約 15.5 (例如 15.5±0.3 或 15.5±0.2)、約 16.3 (例如 16.3±0.3 或 16.3±0.2)、約 17.8 (例如 17.8±0.3 或 17.8±0.2)、約 19.1 (例如 19.1±0.3 或 19.1±0.2)、約 19.8 (例如 19.8±0.3 或 19.8±0.2)、約 20.9 (例如 20.9±0.3 或 20.9±0.2)及約 22.2 (例如 22.2±0.3 or 22.2±0.2)度 2-θ 及其組合。

【0102】 在一些實施例中，形式 I 具有實質上如圖 1 中所描繪之 XRPD 圖。

【0103】 在一些實施例中，形式 I 展現具有起始溫度為約 95°C 且峰值溫度為約 103°C 之吸熱線的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 I 展現具有起始溫度為約 94.6°C 且峰值溫度為約 103.1°C 之吸熱線的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 I 具有處於約 103°C 之溫度下的吸熱峰(例如熔點)。在一些實施例中，形式 I 具有處於約 187°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 I 具有約 103.1°C 之熔點。在一些實施例中，形式 I 具有實質上如圖 2 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式

I 具有實質上如圖 3 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0104】 在一些實施例中，形式 I 展現具有起始溫度為約 95°C 且峰值溫度為約 103°C 之吸熱線的 DSC 熱譜圖；及包括處於約 3.6、約 4.9、約 6.2、約 7.7 或約 22.7 度 2- θ 處之一或多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。在一些實施例中，形式 I 展現具有處於約 103°C 下之吸熱峰的 DSC 熱譜圖；及包括處於約 3.6、約 4.9、約 6.2、約 7.7 或約 22.7 度 2- θ 處之一或多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。在一些實施例中，形式 I 展現具有起始溫度為約 94.6°C 且峰值溫度為約 103.1°C 之吸熱線的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括處於約 3.6 (例如 3.6 $\pm$ 0.3 或 3.6 $\pm$ 0.2)、約 4.9 (例如 4.9 $\pm$ 0.3 或 4.9 $\pm$ 0.2)、約 6.2 (例如 6.2 $\pm$ 0.3 或 6.2 $\pm$ 0.2)、約 7.7 (例如 7.7 $\pm$ 0.3 或 7.7 $\pm$ 0.2) 或約 22.7 (例如 22.7 $\pm$ 0.3 或 22.7 $\pm$ 0.2) 度 2- θ 處之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。在一些實施例中，形式 I 展現具有處於約 187°C 下之放熱峰的 DSC 熱譜圖；及包括處於約 3.6、約 4.9、約 6.2、約 7.7 或約 22.7 度 2- θ 處之一或多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0105】 在一些實施例中，形式 I 具有實質上如圖 1 中所描繪之 XRPD 圖及實質上如圖 2 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 HI

【0106】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 HI 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。實驗證據顯示形式 HI 為化合物 I 二甲苯磺酸鹽之水合形式。

【0107】 在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 2- θ 而言處於約 7.0 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 2- θ 而言處於約 10.4 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 2- θ 而言處於約 13.6 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 2- θ 而言處於約 15.5 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 2- θ 而言處於約 17.3 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 2- θ 而言處於約 22.2 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 2- θ 而言處於約 24.0 度處之特徵峰的 XRPD 圖。

【0108】 在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 17.3、約 22.2 及約 24.0 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 17.3、約 22.2 及約 24.0 度之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0109】 在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 16.6、約 17.3、約 18.7、約 19.8、約 20.2、約 20.5、約 20.8、約 21.7、約 22.2、約 23.1、約 24.0 度及約 28.2 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0110】 在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 16.6、約 17.3、約 18.7、約 19.8、約 20.2、約 20.5、約 20.8、約 21.7、約 22.2、約 23.1、約 24.0 度及約 28.2 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD。

【0111】 在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 16.6、約 17.3、約 18.7、約 19.8、約 20.2、約 20.5、約 20.8、約 21.7、約 22.2、約 23.1、約 24.0 度及約 28.2 度之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0112】 在一些實施例中，形式 HI 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 16.6、約 17.3、約 18.7、約 19.8、約 20.2、約 20.5、約 20.8、約 21.7、約 22.2、約 23.1、約 24.0 度及約 28.2 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0113】 在一些實施例中，形式 HI 具有實質上如圖 4 中所描繪之 XRPD 圖。

【0114】 在一些實施例中，形式 HI 展現具有起始溫度為約 74°C 且峰值溫度為約 80°C 之吸熱線的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 HI 具有處於約 80°C 之溫度下的吸熱峰(例如脫水事件)。在一些實施例中，形式 HI 具有實質上如圖 5 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 HI 具有實質上如圖 6 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0115】 在一些實施例中，形式 HI 展現具有處於約 80°C 之溫度下的

吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 7.0、約 15.5 及約 17.3 度 2- θ 之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HI 展現具有起始溫度為約 74°C 且峰值溫度為約 80°C 之吸熱線的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 7.0、約 15.5 及約 17.3 度 2- θ 之特徵峰的 XRPD 圖。

【0116】 在一些實施例中，形式 HI 展現具有處於約 80°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 17.3、約 22.2 及約 24.0 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HI 展現具有起始溫度為約 74°C 且峰值溫度為約 80°C 之吸熱線的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 7.0、約 10.4、約 13.6、約 15.5、約 17.3、約 22.2 及約 24.0 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0117】 在一些實施例中，形式 HI 具有實質上如圖 4 中所描繪之 XRPD 圖及實質上如圖 5 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 HII

【0118】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 HII 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。實驗證據顯示形式 HII 為化合物 I 二甲苯磺酸鹽之水合形式。

【0119】 在一些實施例中，形式 HII 具有包括就 2- θ 而言處於約 8.7 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HII 具有包括就 2- θ 而言處於約 10.1 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HII 具有包括就 2- θ 而言處於約 14.8 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HII 具有包括就 2- θ 而言處於約 21.3 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HII 具有包括就 2- θ 而言處於約 22.0 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HII 具有包括就 2- θ 而言處於約 22.7 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HII 具有包括就 2- θ 而言處於約 24.3 度處之特徵峰的 XRPD 圖。

【0120】 在一些實施例中，形式 HII 具有包括就 2- θ 而言選自約 8.7、約 10.1、約 14.8、約 21.3、約 22.0、約 22.7 及約 24.3 度 2- θ 之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0121】 在一些實施例中，形式 HII 具有包括就 2- θ 而言選自約 8.7、

約 10.1、約 14.8、約 21.3、約 22.0、約 22.7 及約 24.3 度 2- θ 之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0122】 在一些實施例中，形式 HII 具有實質上如圖 7 中所示之 X 射線粉末繞射圖。

【0123】 在一些實施例中，形式 HII 展現具有處於約 52°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 HII 具有實質上如圖 8 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

【0124】 在一些實施例中，形式 HII 具有實質上如圖 9 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0125】 在一些實施例中，形式 HII 展現具有處於約 52°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 8.7 度、約 10.1 度、約 14.8 度、約 21.3 度、約 22.0 度、約 22.7 度及約 24.3 度 2- θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0126】 在一些實施例中，形式 HII 具有實質上如圖 7 中所描繪之 XRPD 圖及實質上如圖 8 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 HIII

【0127】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 HIII 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。實驗證據顯示形式 HIII 為化合物 I 二甲苯磺酸鹽之水合形式。

【0128】 在一些實施例中，形式 HIII 具有包括就 2- θ 而言處於約 7.0 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HIII 具有包括就 2- θ 而言處於約 9.0 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HIII 具有包括就 2- θ 而言處於約 9.2 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HIII 具有包括就 2- θ 而言處於約 10.2 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HIII 具有包括就 2- θ 而言處於約 17.9 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HIII 具有包括就 2- θ 而言處於約 20.3 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HIII 具有包括就 2- θ 而言處於約 22.0 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 HIII 具有包括就 2- θ 而言處於約 23.8 度處之特徵峰的 XRPD 圖。

【0129】 在一些實施例中，形式 HIII 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.0、約 9.0、約 9.2、約 10.2、約 17.9、約 20.3、約 22.0 及約 23.8 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0130】 在一些實施例中，形式 HIII 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.0、約 9.0、約 9.2、約 10.2、約 17.9、約 20.3、約 22.0 及約 23.8 度 2- θ 之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0131】 在一些實施例中，形式 HIII 具有實質上如圖 10 中所示之 X 射線粉末繞射圖。

【0132】 在一些實施例中，形式 HIII 展現具有處於約 67°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 HIII 進一步展現處於約 98°C 之溫度下的吸熱峰。在一些實施例中，形式 HIII 具有實質上如圖 11 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

【0133】 在一些實施例中，形式 HIII 具有實質上如圖 12 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0134】 在一些實施例中，形式 HIII 展現具有處於約 67°C 及約 98°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 7.0 度、約 9.0 度、約 9.2 度、約 10.2 度、約 17.9 度、約 20.3 度、約 22.0 度及約 23.8 度 2- θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0135】 在一些實施例中，形式 HIII 具有實質上如圖 10 中所描繪之 XRPD 圖及實質上如圖 11 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 DH

【0136】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 DH 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0137】 在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言處於約 7.5 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言處於約 9.6 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言處於約 10.7 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言處於約 14.8 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言處於約 20.1 度處之特徵峰的 XRPD

圖。在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言處於約 20.7 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言處於約 21.6 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言處於約 22.9 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言處於約 24.7 度處之特徵峰的 XRPD 圖。

【0138】 在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.5、約 9.6、約 10.7、約 14.8、約 20.1、約 20.7、約 21.6、約 22.9 及約 24.7 度 2- θ 之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0139】 在一些實施例中，形式 DH 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.5、約 9.6、約 10.7、約 14.8、約 20.1、約 20.7、約 21.6、約 22.9 及約 24.7 度 2- θ 之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0140】 在一些實施例中，形式 DH 具有實質上如圖 13 中所示之 X 射線粉末繞射圖。

【0141】 在一些實施例中，形式 DH 展現具有處於約 98°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 DH 具有實質上如圖 14 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

【0142】 在一些實施例中，形式 DH 具有實質上如圖 15 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0143】 在一些實施例中，形式 DH 展現具有處於約 98°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 7.5 度、約 9.6 度、約 10.7 度、約 14.8 度、約 20.1 度、約 20.7 度、約 21.6 度、約 22.9 度及約 24.7 度 2- θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0144】 在一些實施例中，形式 DH 具有實質上如圖 13 中所描繪之 XRPD 圖及實質上如圖 14 中所描繪之 DSC 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 II

【0145】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 II 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0146】 在一些實施例中，形式 II 具有包括就 2- θ 而言處於約 6.8 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 II 具有包括就 2- θ 而言選

自約 5.1、約 6.8 及約 10.2 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 II 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.3、約 15.8、約 17.7 及約 23.3 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0147】 在一些實施例中，形式 II 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.3、約 15.8、約 17.7 及約 23.3 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0148】 在一些實施例中，形式 II 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.3、約 15.8、約 17.7 及約 23.3 度之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0149】 在一些實施例中，形式 II 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.2、約 15.8、約 17.7、約 20.4、約 23.3、約 24.3 及約 26.9 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0150】 在一些實施例中，形式 II 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.2、約 15.8、約 17.7、約 20.4、約 23.3、約 24.3 及約 26.9 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD。

【0151】 在一些實施例中，形式 II 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.2、約 15.8、約 17.7、約 20.4、約 23.3、約 24.3 及約 26.9 度之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0152】 在一些實施例中，形式 II 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 10.2、約 14.2、約 15.8、約 17.7、約 20.4、約 23.3、約 24.3 及約 26.9 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0153】 在一些實施例中，形式 II 具有實質上如圖 19 中所描繪之 XRPD 圖。

【0154】 在一些實施例中，形式 II 展現具有處於約 78°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 II 具有處於約 185°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 II 展現具有處於約 78°C 之溫度下的吸熱峰及處於約 185°C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 II 具有實質上如圖 20 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 II 具有實質上如圖 21 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物I 二甲苯磺酸鹽之形式III

【0155】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 III 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0156】 在一些實施例中，形式 III 具有包括就 2- θ 而言處於約 4.6 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 III 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.6 及約 5.2 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 III 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.6、約 5.2、約 6.4、約 9.2、約 22.8 及約 24.2 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0157】 在一些實施例中，形式 III 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.6、約 5.2、約 6.4、約 9.2、約 22.8 及約 24.2 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0158】 在一些實施例中，形式 III 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.6、約 5.2、約 6.4、約 9.2、約 22.8 及約 24.2 度之三或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0159】 在一些實施例中，形式 III 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.6、約 5.2、約 6.4、約 9.2、約 14.0、約 16.3、約 18.4、約 22.8 及約 24.2 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0160】 在一些實施例中，形式 III 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.6、約 5.2、約 6.4、約 9.2、約 14.0、約 16.3、約 18.4、約 22.8 及約 24.2 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0161】 在一些實施例中，形式 III 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.6、約 5.2、約 6.4、約 9.2、約 14.0、約 16.3、約 18.4、約 22.8 及約 24.2 度之三或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0162】 在一些實施例中，形式 III 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.6、約 5.2、約 6.4、約 9.2、約 14.0、約 16.3、約 18.4、約 22.8 及約 24.2 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0163】 在一些實施例中，形式 III 具有實質上如圖 22 中所描繪之 XRPD 圖。

【0164】 在一些實施例中，形式 III 展現具有處於約 80°C 之溫度下的

吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 III 具有處於約 181 °C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 III 展現具有處於約 80 °C 之溫度下的吸熱峰及處於約 181 °C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 III 具有實質上如圖 23 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 III 具有實質上如圖 24 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 IIIa

【0165】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 IIIa 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0166】 在一些實施例中，形式 IIIa 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.5、約 5.1 及約 6.9 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 IIIa 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 22.7 及約 24.1 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0167】 在一些實施例中，形式 IIIa 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 22.7 及約 24.1 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0168】 在一些實施例中，形式 IIIa 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 22.7 及約 24.1 度之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0169】 在一些實施例中，形式 IIIa 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 16.3、約 20.8、約 22.7 及約 24.1 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0170】 在一些實施例中，形式 IIIa 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 16.3、約 20.8、約 22.7 及約 24.1 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0171】 在一些實施例中，形式 IIIa 具有包括就 2- θ 而言選自約 4.5、約 5.1、約 6.9、約 8.1、約 10.1、約 16.3、約 20.8、約 22.7 及約 24.1 度之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0172】 在一些實施例中，形式 IIIa 具有實質上如圖 25 中所描繪之 XRPD 圖。

化合物I 二甲苯磺酸鹽之形式IV

【0173】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 IV 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0174】 在一些實施例中，形式 IV 具有包括就 2- θ 而言處於約 7.1 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 IV 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.1、約 8.9 及約 10.5 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 IV 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.1、約 8.9、約 10.5、約 14.6 及約 18.0 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0175】 在一些實施例中，形式 IV 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.1、約 8.9、約 10.5、約 14.6 及約 18.0 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0176】 在一些實施例中，形式 IV 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.1、約 8.9、約 10.5、約 14.6 及約 18.0 度之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0177】 在一些實施例中，形式 IV 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.1、約 8.9、約 10.5、約 14.6、約 18.0、約 20.1、約 23.1 及約 24.8 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0178】 在一些實施例中，形式 IV 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.1、約 8.9、約 10.5、約 14.6、約 18.0、約 20.1、約 23.1 及約 24.8 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0179】 在一些實施例中，形式 IV 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.1、約 8.9、約 10.5、約 14.6、約 18.0、約 20.1、約 23.1 及約 24.8 度之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0180】 在一些實施例中，形式 IV 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.1、約 8.9、約 10.5、約 14.6、約 18.0、約 20.1、約 23.1 及約 24.8 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0181】 在一些實施例中，形式 IV 具有實質上如圖 26 中所描繪之 XRPD 圖。

【0182】 在一些實施例中，形式 IV 展現具有處於約 54°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 IV 具有處於約 125

°C之溫度下的吸熱峰。在一些實施例中，形式 IV 具有處於約 171°C之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 IV 具有處於約 54°C及約 125°C之溫度下的吸熱峰以及處於約 171°C之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 IV 具有實質上如圖 27 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IV 具有實質上如圖 28 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 IVa

【0183】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 IVa 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0184】 在一些實施例中，形式 IVa 具有包括就 2- θ 而言處於約 6.9 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 IVa 具有包括就 2- θ 而言選自約 6.4、約 6.9 及約 10.5 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 IVa 具有包括就 2- θ 而言選自約 6.4、約 6.9、約 8.7、約 10.1 及約 14.4 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0185】 在一些實施例中，形式 IVa 具有包括就 2- θ 而言選自約 6.4、約 6.9、約 8.7、約 10.1 及約 14.4 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0186】 在一些實施例中，形式 IVa 具有包括就 2- θ 而言選自約 6.4、約 6.9、約 8.7、約 10.1 及約 14.4 度之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0187】 在一些實施例中，形式 IVa 具有包括就 2- θ 而言選自約 6.4、約 6.9、約 8.7、約 10.1、約 14.4、約 22.1、約 22.8、約 24.4、約 24.7 及約 28.5 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0188】 在一些實施例中，形式 IVa 具有包括就 2- θ 而言選自約 6.4、約 6.9、約 8.7、約 10.1、約 14.4、約 22.1、約 22.8、約 24.4、約 24.7 及約 28.5 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0189】 在一些實施例中，形式 IVa 具有包括就 2- θ 而言選自約 6.4、約 6.9、約 8.7、約 10.1、約 14.4、約 22.1、約 22.8、約 24.4、約 24.7 及約 28.5 度之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0190】 在一些實施例中，形式 IVa 具有包括就 2- θ 而言選自約 6.4、約 6.9、約 8.7、約 10.1、約 14.4、約 22.1、約 22.8、約 24.4、約 24.7 及約 28.5 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0191】 在一些實施例中，形式 IVa 具有實質上如圖 29 中所描繪之 XRPD 圖。

【0192】 在一些實施例中，形式 IVa 展現具有處於約 53°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 IVa 具有處於約 183°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 IVa 展現具有處於約 53°C 之溫度下的吸熱峰及處於約 183°C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 IVa 具有實質上如圖 30 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IVa 具有實質上如圖 31 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 V

【0193】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 V 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0194】 在一些實施例中，形式 V 具有包括就 2- θ 而言處於約 7.3 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 V 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.6、約 7.3 及約 10.3 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 V 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.6、約 7.3、約 10.8、約 16.7、約 17.6 及約 21.2 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0195】 在一些實施例中，形式 V 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.6、約 7.3、約 10.8、約 16.7、約 17.6 及約 21.2 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0196】 在一些實施例中，形式 V 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.6、約 7.3、約 10.8、約 16.7、約 17.6 及約 21.2 度之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0197】 在一些實施例中，形式 V 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.6、約 7.3、約 10.8、約 16.7、約 17.6、約 20.1、約 21.2、約 23.3 及約 24.3 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0198】 在一些實施例中，形式 V 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.6、約 7.3、約 10.8、約 16.7、約 17.6、約 20.1、約 21.2、約 23.3 及約 24.3 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0199】 在一些實施例中，形式 V 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.6、約 7.3、約 10.8、約 16.7、約 17.6、約 20.1、約 21.2、約 23.3 及約 24.3 度之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0200】 在一些實施例中，形式 V 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.6、約 7.3、約 10.8、約 16.7、約 17.6、約 20.1、約 21.2、約 23.3 及約 24.3 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0201】 在一些實施例中，形式 V 具有實質上如圖 32 中所描繪之 XRPD 圖。

【0202】 在一些實施例中，形式 V 展現具有處於約 53°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 V 展現具有處於約 83°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 V 具有處於約 185°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 V 展現具有處於約 53°C 及約 83°C 之溫度下的吸熱峰以及處於約 185°C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 V 具有實質上如圖 33 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 V 具有實質上如圖 34 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 VI

【0203】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 VI 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0204】 在一些實施例中，形式 VI 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.4、約 10.9 及約 14.1 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 VI 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.4、約 10.9、約 14.1、約 16.0、約 17.1 及約 17.4 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0205】 在一些實施例中，形式 VI 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.4、約 10.9、約 14.1、約 16.0、約 17.1 及約 17.4 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0206】 在一些實施例中，形式 VI 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.4、約 10.9、約 14.1、約 16.0、約 17.1 及約 17.4 度之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0207】 在一些實施例中，形式 VI 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.4、約 10.9、約 14.1、約 16.0、約 17.1、約 17.4、約 22.8、約 23.5 及約 24.5 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0208】 在一些實施例中，形式 VI 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.4、約 10.9、約 14.1、約 16.0、約 17.1、約 17.4、約 22.8、約 23.5 及約 24.5 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD。

【0209】 在一些實施例中，形式 VI 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.4、約 10.9、約 14.1、約 16.0、約 17.1、約 17.4、約 22.8、約 23.5 及約 24.5 度之三或更多個特徵峰的 XRPD。

【0210】 在一些實施例中，形式 VI 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.4、約 10.9、約 14.1、約 16.0、約 17.1、約 17.4、約 22.8、約 23.5 及約 24.5 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD。

【0211】 在一些實施例中，形式 VI 具有實質上如圖 35 中所描繪之 XRPD 圖。

【0212】 在一些實施例中，形式 VI 展現具有處於約 82°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 VI 具有處於約 185°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 VI 展現具有處於約 82°C 之溫度下的吸熱峰及處於約 185°C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 VI 具有實質上如圖 36 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VI 具有實質上如圖 37 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 VII

【0213】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 VII 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0214】 在一些實施例中，形式 VII 具有包括就 2- θ 而言選自約 17.2、約 21.6、約 23.0、約 23.8、約 24.8 及約 26.0 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0215】 在一些實施例中，形式 VII 具有包括就 2- θ 而言選自約 17.2、約 21.6、約 23.0、約 23.8、約 24.8 及約 26.0 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0216】 在一些實施例中，形式 VII 具有包括就 2- θ 而言選自約

17.2、約 21.6、約 23.0、約 23.8、約 24.8 及約 26.0 度之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0217】 在一些實施例中，形式 VII 具有包括就 2- θ 而言選自約 17.2、約 21.6、約 23.0、約 23.8、約 24.8 及約 26.0 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0218】 在一些實施例中，形式 VII 具有實質上如圖 38 中所描繪之 XRPD 圖。

【0219】 在一些實施例中，形式 VII 展現具有處於約 90°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 VII 具有處於約 185°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 VII 展現具有處於約 90°C 之溫度下的吸熱峰及處於約 185°C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 VII 具有實質上如圖 39 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VII 具有實質上如圖 40 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 VIII

【0220】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 VIII 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0221】 在一些實施例中，形式 VIII 具有包括就 2- θ 而言處於約 7.2 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 VIII 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.2、約 10.6、約 14.7 及約 16.3 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 VIII 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.2、約 10.6、約 14.7、約 16.3 及約 23.8 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0222】 在一些實施例中，形式 VIII 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.2、約 10.6、約 14.7、約 16.3 及約 23.8 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0223】 在一些實施例中，形式 VIII 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.2、約 10.6、約 14.7、約 16.3 及約 23.8 度之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0224】 在一些實施例中，形式 VIII 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.2、約 10.6、約 14.7、約 16.3、約 17.5、約 18.1、約 20.7、約 21.5、約 22.9、

約 23.8、約 24.8 及約 27.4 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0225】 在一些實施例中，形式 VIII 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.2、約 10.6、約 14.7、約 16.3、約 17.5、約 18.1、約 20.7、約 21.5、約 22.9、約 23.8、約 24.8 及約 27.4 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD。

【0226】 在一些實施例中，形式 VIII 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.2、約 10.6、約 14.7、約 16.3、約 17.5、約 18.1、約 20.7、約 21.5、約 22.9、約 23.8、約 24.8 及約 27.4 度之三或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0227】 在一些實施例中，形式 VIII 具有包括就 2- θ 而言選自約 7.2、約 10.6、約 14.7、約 16.3、約 17.5、約 18.1、約 20.7、約 21.5、約 22.9、約 23.8、約 24.8 及約 27.4 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0228】 在一些實施例中，形式 VIII 具有實質上如圖 41 中所描繪之 XRPD 圖。

【0229】 在一些實施例中，形式 VIII 展現具有處於約 75°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 VIII 具有處於約 186°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 VIII 展現具有處於約 75°C 之溫度下的吸熱峰及處於約 186°C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 VIII 具有實質上如圖 42 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 VIII 具有實質上如圖 43 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 IX

【0230】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 IX 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0231】 在一些實施例中，形式 IX 具有包括就 2- θ 而言處於約 5.3 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 IX 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 10.5、約 15.7 及約 16.3 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0232】 在一些實施例中，形式 IX 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 10.5、約 15.7 及約 16.3 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0233】 在一些實施例中，形式 IX 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 10.5、約 15.7 及約 16.3 度之三或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0234】 在一些實施例中，形式 IX 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 10.5、約 15.7、約 16.3、約 21.0、約 21.4 及約 26.7 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0235】 在一些實施例中，形式 IX 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 10.5、約 15.7、約 16.3、約 21.0、約 21.4 及約 26.7 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD。

【0236】 在一些實施例中，形式 IX 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 10.5、約 15.7、約 16.3、約 21.0、約 21.4 及約 26.7 度之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0237】 在一些實施例中，形式 IX 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 10.5、約 15.7、約 16.3、約 21.0、約 21.4 及約 26.7 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0238】 在一些實施例中，形式 IX 具有實質上如圖 44 中所描繪之 XRPD 圖。

【0239】 在一些實施例中，形式 IX 展現具有處於約 82°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 IX 具有處於約 186°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 IX 展現具有處於約 82°C 之溫度下的吸熱峰及處於約 186°C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 IX 具有實質上如圖 45 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 IX 具有實質上如圖 46 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 X

【0240】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 X 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0241】 在一些實施例中，形式 X 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 6.9、約 10.4 及約 14.5 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 X 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 6.9、約 10.4、約 14.5、約 16.4 及約 18.0 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0242】 在一些實施例中，形式 X 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 6.9、約 10.4、約 14.5、約 16.4 及約 18.0 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD

圖。

【0243】 在一些實施例中，形式 X 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 6.9、約 10.4、約 14.5、約 16.4 及約 18.0 度之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0244】 在一些實施例中，形式 X 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 6.9、約 10.4、約 14.5、約 16.4、約 18.0、約 20.8 及約 24.0 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0245】 在一些實施例中，形式 X 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 6.9、約 10.4、約 14.5、約 16.4、約 18.0、約 20.8 及約 24.0 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD。

【0246】 在一些實施例中，形式 X 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 6.9、約 10.4、約 14.5、約 16.4、約 18.0、約 20.8 及約 24.0 度之三個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0247】 在一些實施例中，形式 X 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.3、約 10.5、約 15.7、約 16.3、約 21.0、約 21.4 及約 26.7 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0248】 在一些實施例中，形式 X 具有實質上如圖 47 中所描繪之 XRPD 圖。

【0249】 在一些實施例中，形式 X 展現具有處於約 79°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 X 具有處於約 185°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 X 展現具有處於約 79°C 之溫度下的吸熱峰及處於約 185°C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 X 具有實質上如圖 48 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 X 具有實質上如圖 49 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 XI

【0250】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 XI 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0251】 在一些實施例中，形式 XI 具有包括就 2- θ 而言處於約 5.4 度處之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 XI 具有包括就 2- θ 而言

選自約 5.4、約 6.7、約 15.5、約 16.1 及約 20.7 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0252】 在一些實施例中，形式 XI 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.4、約 6.7、約 15.5、約 16.1 及約 20.7 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0253】 在一些實施例中，形式 XI 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.4、約 6.7、約 15.5、約 16.1 及約 20.7 度之三或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0254】 在一些實施例中，形式 XI 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.4、約 6.7、約 15.5、約 16.1、約 20.7、約 21.1、約 22.5 及約 23.4 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0255】 在一些實施例中，形式 XI 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.4、約 6.7、約 15.5、約 16.1、約 20.7、約 21.1、約 22.5 及約 23.4 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD。

【0256】 在一些實施例中，形式 XI 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.4、約 6.7、約 15.5、約 16.1、約 20.7、約 21.1、約 22.5 及約 23.4 度之三或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0257】 在一些實施例中，形式 XI 具有包括就 2- θ 而言選自約 5.4、約 6.7、約 15.5、約 16.1、約 20.7、約 21.1、約 22.5 及約 23.4 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0258】 在一些實施例中，形式 XI 具有實質上如圖 50 中所描繪之 XRPD 圖。

【0259】 在一些實施例中，形式 XI 展現具有處於約 82°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 XI 具有處於約 186°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 XI 展現具有處於約 82°C 之溫度下的吸熱峰及處於約 186°C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 XI 具有實質上如圖 51 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XI 具有實質上如圖 52 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

化合物I二甲苯磺酸鹽之形式XII

【0260】 在一些實施例中，本申請案係關於稱為形式 XII 之化合物 I 二甲苯磺酸鹽的結晶形式，其描述於下文及實例中。

【0261】 在一些實施例中，形式 XII 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 5.1 及約 6.8 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 XII 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 8.8、約 10.2、約 9.2 及約 13.5 度之特徵峰的 XRPD 圖。在一些實施例中，形式 XII 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 8.8、約 9.2、約 10.2、約 13.5、約 15.4、約 16.5 及約 17.2 度之特徵峰的 XRPD 圖。

【0262】 在一些實施例中，形式 XII 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 8.8、約 9.2、約 10.2、約 13.5、約 15.4、約 16.5 及約 17.2 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0263】 在一些實施例中，形式 XII 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 8.8、約 9.2、約 10.2、約 13.5、約 15.4、約 16.5 及約 17.2 度之三或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

【0264】 在一些實施例中，形式 XII 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 8.8、約 9.2、約 10.2、約 13.5、約 15.4、約 16.5、約 17.2、約 20.8、約 22.1 及約 23.9 度之一或多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0265】 在一些實施例中，形式 XII 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 8.8、約 9.2、約 10.2、約 13.5、約 15.4、約 16.5、約 17.2、約 20.8、約 22.1 及約 23.9 度之兩個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0266】 在一些實施例中，形式 XII 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 8.8、約 9.2、約 10.2、約 13.5、約 15.4、約 16.5、約 17.2、約 20.8、約 22.1 及約 23.9 度之三或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0267】 在一些實施例中，形式 XII 具有包括就 $2-\theta$ 而言選自約 5.1、約 6.8、約 8.8、約 9.2、約 10.2、約 13.5、約 15.4、約 16.5、約 17.2、約 20.8、約 22.1 及約 23.9 度之四個或更多個特徵峰的 XRPD 圖。

【0268】 在一些實施例中，形式 XII 具有實質上如圖 53 中所描繪之 XRPD 圖。

【0269】 在一些實施例中，形式 XII 展現具有處於約 81°C 之溫度下的吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 XI 具有處於約 186°C 之溫度下的放熱峰。在一些實施例中，形式 XII 展現具有處於約 81°C

之溫度下的吸熱峰及處於約 186°C 之溫度下的放熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。在一些實施例中，形式 XI 具有實質上如圖 54 中所描繪之 DSC 熱譜圖。在一些實施例中，形式 XI 具有實質上如圖 55 中所描繪之 TGA 熱譜圖。

【0270】 本文中所揭示之鹽及化合物可包括中間或最終化合物或鹽中存在之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但不同質量數之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氕及氘。本發明之鹽或化合物之一或多個組成原子可經呈天然或非天然豐度之原子的同位素置換或取代。在一些實施例中，該鹽或化合物包括至少一個氕原子。舉例而言，本發明之鹽或化合物中之一或多個氫原子可由氕原子置換或取代。在一些實施例中，該鹽或化合物包括兩個或更多個氕原子。在一些實施例中，該鹽或化合物包括 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個氕原子。在一些實施例中，如本文中所描述之二甲苯磺酸鹽或化合物 I 中之氫原子可由 1 至 32 個氕原子置換或取代。在一些實施例中，化合物 I 中之環丙基上之氫原子可經 1、2、3 或 4 個氕原子置換或取代。在一些實施例中，化合物 I 中之苯基上的所有氫原子均可經氕原子置換或取代。在一些實施例中，化合物 I 中介於哌啶與 NH 部分之間的-CH₂-鍵聯上之氫原子可經 1 或 2 個氕原子置換或取代。在一些實施例中，化合物 I 中之甲氧基甲基上的氫原子可經 1 至 5 個氕原子置換或取代。在一些實施例中，化合物 I 中之環丁基及/或哌啶環上之氫原子可由 1 至 14 個氕原子置換或取代。用於將同位素包括至有機化合物中之合成方法在此項技術中為已知的。

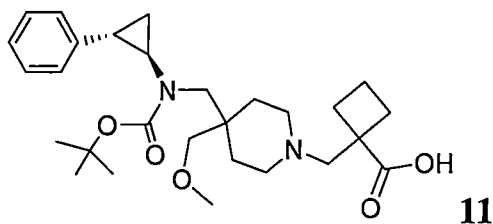
【0271】 可發現本文中所描述之所有鹽及化合物與諸如水及溶劑之其他物質在一起(例如水合物及溶劑合物)或可加以分離。當呈固體狀態時，本文中所描述之鹽及化合物可呈不同的形式存在，且可例如呈溶劑合物(包括水合物)形式。

【0272】 在一些實施例中，本發明之鹽或結晶形式實質上經分離。「實質上經分離」意謂該鹽或結晶形式至少部分或實質上與形成或偵測到其之環境分離。部分分離可包括例如富含本發明之鹽或結晶形式的組成物。實質性分離可包括含有以重量計至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 97%或至少約 99%之本發明

之鹽或結晶形式的組成物。

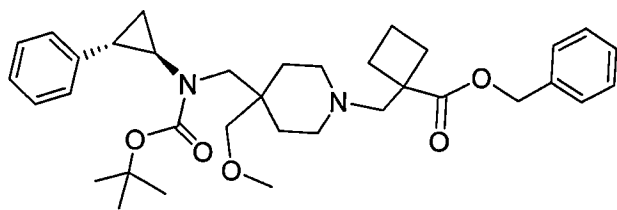
合成製備

【0273】 在另一態樣中，本發明提供用於製備化合物 I 之二甲苯磺酸鹽，亦即 1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽)之方法。該方法包括使具有下式之 1-{[4-({(第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸(11)：



與對甲苯磺酸(TsOH)在溶劑中在足以形成-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽)之條件下反應。在一些實施例中，就化合物(11)之量而言，將至少約 2 莫耳當量之對甲苯磺酸用於反應。用於進行反應之適合溶劑包括但不限於 THF、二噁烷、二甲基甲醯胺、2-甲基-THF、丙酮、甲基第三丁基醚、水、2-丁酮及其組合。在一個實施例中，該反應係在 THF 中進行。在一些實施例中，該方法可包括使 1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽)再結晶之另一步驟。適用於再結晶之溶劑包括但不限於 THF、2-甲基-THF、己烷/2-丁酮、庚烷/2-丁酮、二甲基甲醯胺、丙酮、乙腈及其組合。在一個實施例中，再結晶係在庚烷與 2-丁酮之混合溶劑中進行。該反應一般在約 50°C 至 60°C 或 55°C 至 60°C 之溫度範圍下進行。在一個實施例中，該反應係在約 55°C 下進行。

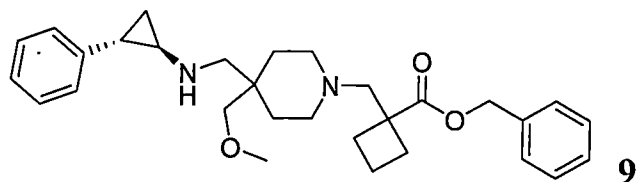
【0274】 本發明進一步提供製備化合物(11)之方法。該方法包括使具有下式之化合物(10) 1-{[4-({(第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸苯甲酯：



10

與諸如 KOH、NaOH、LiOH 或 CsOH 之鹼在諸如乙醇或水/乙醇混合物之溶劑中反應。在一些實施例中，採用鹼來使化合物 10 中之苯甲基酯部分水解。在一個實施例中，該反應係在 40°C 下進行。在一些實施例中，在水解反應完畢後，向反應混合物中添加酸(諸如 HCl，例如 HCl 水溶液)以中和該混合物。

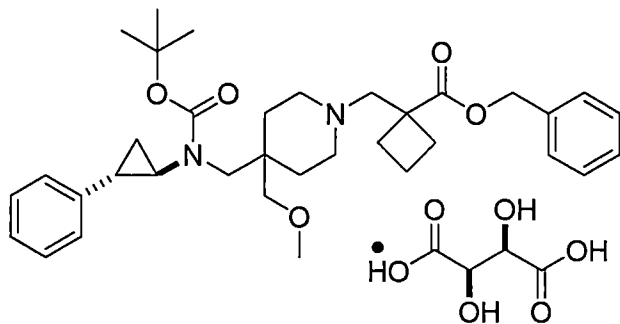
【0275】 在一些實施例中，本發明提供製備化合物(10)之方法。該方法包括使 1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸苯甲酯(9)



9

與二碳酸二第三丁酯在諸如二氯甲烷之溶劑中反應，以形成 1-{[4-((第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸。

【0276】 可對化合物(10)進行純化。舉例而言，該純化包括視情況在一或多種溶劑(例如異丙醇、甲醇及正庚烷)存在下使化合物(10)與 L-酒石酸反應以形成化合物(10) L-酒石酸鹽：

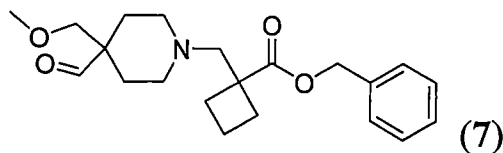


(10 L-酒石酸鹽)

；及視情況在溶劑(例如二氯甲烷)存在下使化合物(10) L-酒石酸鹽與 NaHCO₃ 反應，以形成經純化之化合物(10)。L-酒石酸可與化合物 10 形成結晶鹽，由此有效地移除化合物 10 中之雜質。在一些實施例中，在該純化製

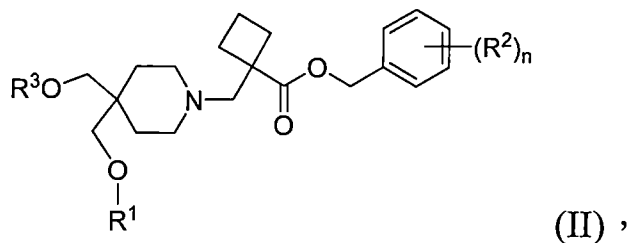
程之後，與化合物 10 在未進行該純化製程之情況下的純度(其可介於約 90% 至約 95%之範圍內)相比，化合物 10 之純度大於約 99%。

【0277】 在一些實施例中，本發明提供製備化合物(9)之方法。該方法包括將具有下式之 1-{[4-甲醯基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸苯甲酯(7)：



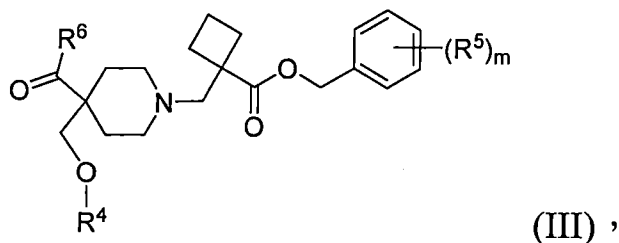
及(1R,2S)-2-苯基環丙胺(8)溶解於諸如二氯甲烷之溶劑中以形成混合物；及使該混合物與還原劑在溶劑中在足以形成化合物(9)之條件下反應。適合之還原劑包括但不限於 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_4 、 LiAlH_4 、二異丁基氫化鋁、三乙基硼氫化鋰、雙(2-甲氧基乙氧基)鋁氫化鈉及氰基硼氫化鈉。適合之溶劑包括但不限於二氯甲烷、THF、己烷、苯、乙醚、甲醇、乙酸、乙腈或其組合。在一個實施例中，溶劑為二氯甲烷或二氯甲烷與乙酸之混合物。

【0278】 在另一態樣中，本發明提供適用於合成化合物 I 之甲苯磺酸鹽的合成中間物。在一些實施例中，本發明提供具有式(II)之合成中間物：



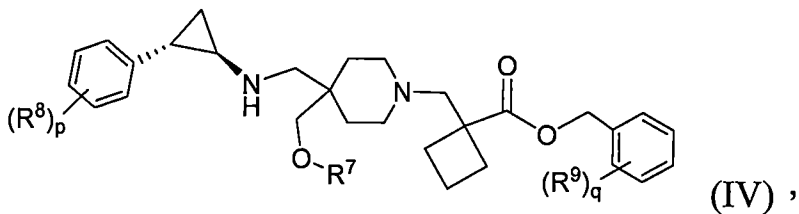
其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基； R^2 為鹵基、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基； R^3 為 H 或不穩定基團；且下標 n 為 0、1、2 或 3。在式(II)化合物之一些實施例中， R^1 為 CH_3 。在式(II)化合物之其他實施例中， n 為 0。在式(II)化合物之其他實施例中， R^3 為 H 、對甲苯磺醯基、甲磺醯基或三氟甲磺醯基。在式(II)化合物之其他實施例中， R^3 為 H 。在式(II)化合物之一個實施例中， R^1 為 CH_3 ， n 為 0 且 R^3 為 H 。

【0279】 在一些實施例中，本發明提供具有式(III)之合成中間物：



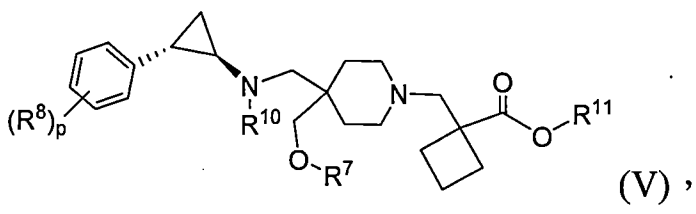
其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基； R^5 為鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基； R^6 為 H 或鹵基；且下標 m 為 0、1、2 或 3。在式(III)化合物之一些實施例中， R^4 為 CH_3 。在式(III)化合物之一些實施例中， m 為 0。在式(III)化合物之一些實施例中， R^6 為 H、Cl 或 Br。在式(III)化合物之一些實施例中， R^6 為 H。在式(III)化合物之一個實施例中， R^4 為 CH_3 ， R^6 為 H 且 m 為 0。

【0280】 在一些實施例中，本發明提供具有式(IV)之合成中間物：



其中 R^7 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基； R^8 為鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基； R^9 為鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；下標 p 為 0、1、2 或 3；且下標 q 為 0、1、2 或 3。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^7 為 CH_3 。在式(IV)化合物之一些實施例中， p 為 0。在式(IV)化合物之一些實施例中， q 為 0。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^7 為 CH_3 ， p 為 0 且 q 為 0。

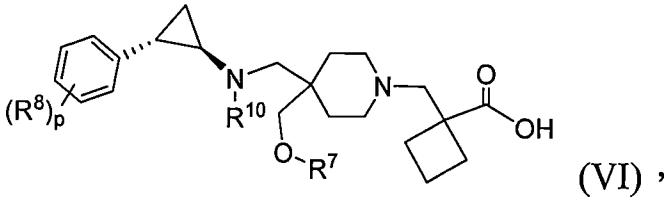
【0281】 在一些實施例中，本發明提供具有式(V)之合成中間物：



其中 R^7 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基； R^8 為鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基； R^{10} 為胺基保護基； R^{11} 為羧基或羥基保護基；且下標 p 為 0、1、2 或 3。在式(V)化合物之一些實施例中， R^7 為 CH_3 。

在式(V)化合物之一些實施例中， R^{10} 為第三丁氧基羰基。在式(V)化合物之一些實施例中， p 為 0。在式(V)化合物之一些實施例中， R^{11} 為苯甲基，其中該苯基視情況經 1 至 3 個 R^9 取代基取代。在式(V)化合物之一些實施例中， R^{11} 為苯甲基。在式(V)化合物之一些實施例中， R^7 為 CH_3 ， R^{10} 為第三丁氧基羰基， R^{11} 為苯甲基且 p 為 0。

【0282】 在一些實施例中，本發明提供具有式(VI)之合成中間物：



其中 R^7 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基； R^8 為鹵基、 CN 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基； R^{10} 為胺基保護基；且下標 p 為 0、1、2 或 3。在式(VI)化合物之一些實施例中， R^7 為 CH_3 。在式(VI)化合物之一些實施例中， R^{10} 為第三丁氧基羰基。在式(VI)化合物之一些實施例中， p 為 0。在式(V)化合物之一些實施例中， R^7 為 CH_3 ， R^{10} 為第三丁氧基羰基，且 p 為 0。可使用實例 1 中所闡述之合成方案來製備式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)或式(VI)之中間化合物。

【0283】 可根據此項技術中已知的任何適合之方法來監測本文中所描述之方法。舉例而言，可藉由光譜手段來監測產物形成，諸如核磁共振光譜法(例如 1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如 UV-可見光)或質譜法；或藉由層析法，諸如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法。可藉由此項技術中已知的任何適合之方法來純化由該等反應獲得之化合物。舉例而言，在適合吸附劑(例如矽膠、氧化鋁及其類似物)上之層析法(中壓)、HPLC 或製備型薄層層析法；蒸餾；昇華、濕磨或再結晶。一般而言，藉由物理方法來測定化合物之純度，諸如量測熔點(在固體之情況下)、獲得 NMR 光譜或進行 HPLC 分離。在熔點降低時，若 NMR 光譜中不希望之信號有所減少或若 HPLC 跡線中之外來峰得以移除，則可稱化合物已得到純化。在一些實施例中，該等化合物實質上經純化。

【0284】 化合物之製備可涉及對各種化學基團之保護及脫保護。對保

護及脫保護之需要及適當保護基之選擇可由熟習此項技術者容易地確定。保護基之化學性質可見於例如 Wuts 及 Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, John Wiley & Sons: New York, 2006 中, 該文獻係以全文引用之方式併入本文中。

【0285】 本文中所描述之方法之反應可在適當溫度下進行, 該等溫度可由熟習此項技術者容易地確定。反應溫度將視例如以下因素而定: 試劑及溶劑(若存在)之熔點及沸點; 反應熱力學(例如, 劇烈放熱反應可能需要在低溫下進行); 及反應動力學(例如, 高活化能屏障可能需要高溫)。「高溫」係指室溫(約 22°C)以上之溫度。

【0286】 本文中所描述之方法的反應可在適合之溶劑中進行, 該等溶劑可由熟習有機合成技術者容易地選擇。適合之溶劑在進行反應之溫度, 亦即可在溶劑之冰點溫度至溶劑之沸點溫度範圍內之溫度下可能實質上與起始物質(反應物)、中間物或產物不具反應性。指定反應可在一種溶劑或多於一種溶劑之混合物中進行。視反應步驟而定, 可選擇適用於該特定反應步驟之溶劑。適當溶劑包括水、烷烴(諸如戊烷、己烷、庚烷、環己烷等或其混合物)、芳族溶劑(諸如苯、甲苯、二甲苯等)、醇(諸如甲醇、乙醇、異丙醇等)、醚(諸如二烷基醚、甲基第三丁基醚(MTBE)、四氫呋喃(THF)、二噁烷等)、酯(諸如乙酸乙酯、乙酸丁酯等)、鹵化烴溶劑(諸如二氯甲烷(DCM)、三氯甲烷、二氯乙烷、四氯乙烷)、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、丙酮、乙腈(ACN)、六甲基磷醯胺(HMPA)及 N-甲基吡咯啉酮(NMP)。此種溶劑可以其濕潤或無水形式使用。

【0287】 對化合物之外消旋混合物之拆解可藉由此項技術中已知的許多方法中之任一種來進行。一種實例方法包括使用「對掌性拆解酸」之分步再結晶, 該酸為光學活性成鹽有機酸。適用於分步再結晶法之拆解試劑為例如光學活性酸, 諸如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸之 D 及 L 形式。外消旋混合物之拆解亦可藉由在填充有光學活性拆解劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶離來進行。適合之溶離溶劑組成可由熟習此項技術者來確定。

使用方法

【0288】 如本文中所描述之化合物 I 之甲苯磺酸鹽，包括二甲苯磺酸鹽，可抑制 LSD1 之活性，且因此適用於治療與 LSD1 之活性相關的疾病及病症。本發明提供在個體(例如患者)中治療 LSD1 相關或介導之疾病或病症的方法，該等方法係藉由向需要此種治療之個體投與治療有效量或劑量之化合物 I 甲苯磺酸鹽或其任何實施例或其醫藥組成物來進行。本發明亦提供化合物 I 二甲苯磺酸鹽或其任何實施例或其醫藥組成物，以用於治療 LSD1 相關或介導之疾病或病症。亦提供化合物 I 對甲苯磺酸鹽或其任何實施例或其醫藥組成物之用途，其係用於製造用以治療 LSD1 相關或介導之疾病或病症的藥物。

【0289】 LSD1 相關或介導之疾病係指任何疾病或病狀，其中 LSD1 起一定作用或其中該疾病或病狀與 LSD1 之表現或活性相關。LSD1 相關疾病可包括直接或間接與 LSD1 之表現或活性，包括過度表現及/或異常活性水準相關聯之任何疾病、病症或病狀。可藉由比較正常健康組織或細胞中之活性水準與患病細胞中之活性水準來確定異常活性水準。LSD1 相關疾病亦可包括可藉由調節 LSD1 活性加以預防、改善、抑制或治癒之任何疾病、病症或病狀。在一些實施例中，該疾病之特徵在於 LSD1 之異常活性或表現(例如過度表現)。在一些實施例中，該疾病之特徵在於突變 LSD1。LSD1 相關疾病亦可指任何疾病、病症或病狀，其中調節 LSD1 之表現或活性為有益的。本發明之甲苯磺酸鹽因此可用於治療已知 LSD1 起一定作用之疾病及病狀或減輕其嚴重程度。

【0290】 使用本發明之甲苯磺酸鹽可治療之疾病及病狀一般包括癌症、炎症、自體免疫性疾病、病毒誘導之發病、 β -球蛋白病及與 LSD1 活性相關之其他疾病。

【0291】 使用根據本發明之甲苯磺酸鹽可治療的癌症包括例如血液學癌症、肉瘤、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌症、婦科癌症及皮膚癌。

【0292】 例示性血液學癌症包括淋巴瘤及白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病

(APL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma) (包括復發性或難治性 NHL 及復發性濾泡性)、霍奇金淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症(PV)、本態性血小板增多症(ET))、脊髓發育不良症候群(MDS)、T 細胞急性淋巴母細胞性淋巴瘤(T-ALL)及多發性骨髓瘤。

【0293】 例示性肉瘤包括軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、橫紋肌肉瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤及畸胎瘤。

【0294】 例示性肺癌包括非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、支氣管癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、軟骨瘤型錯構瘤及間皮瘤。

【0295】 例示性胃腸癌包括食道癌(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(導管腺癌、胰島瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌腫瘤、VIP 瘤)、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌腫瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)及結腸直腸癌。

【0296】 例示性泌尿生殖道癌包括腎癌(腺癌、威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor) [腎母細胞瘤])、膀胱癌及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)及睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)。

【0297】 例示性肝癌包括肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤。

【0298】 例示性骨癌包括例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤。

【0299】 例示性神經系統癌症包括顱骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、

黃瘤、變形性骨炎)、腦膜癌(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦癌(星細胞瘤、神經管細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、神經膠質母細胞瘤、多型性神經膠質母細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、許旺氏細胞瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)及脊髓癌(神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)以及神經母細胞瘤及賴爾米特-杜克洛氏病(Lhermitte-Duclos disease)。

【0300】 例示性婦科癌症包括子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢癌(卵巢癌瘤[漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤]、粒層-泡膜細胞腫瘤、塞氏細胞-萊氏細胞腫瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤)及輸卵管癌(癌瘤)。

【0301】 例示性皮膚癌包括黑素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、發育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮纖維瘤及瘢痕瘤。

【0302】 本發明之甲苯磺酸鹽可進一步用於治療 LSD1 可能過度表現之諸多癌症類型，包括例如乳癌、前列腺癌、頭頸癌、喉癌、口腔癌及甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌)。

【0303】 本發明之甲苯磺酸鹽可進一步用於治療遺傳性病變，諸如考登氏症候群(Cowden syndrome)及班-佐二氏症候群(Bannayan-Zonana syndrome)。

【0304】 本發明之甲苯磺酸鹽可進一步用於治療病毒性疾病，諸如單純疱疹病毒(HSV)、水痘帶狀疱疹病毒(VZV)、人類巨細胞病毒、B 型肝炎病毒(HBV)及腺病毒。

【0305】 本發明之甲苯磺酸鹽可進一步用於治療 β -球蛋白病，包括例如 β -地中海貧血及鎌狀細胞性貧血。

【0306】 本發明之甲苯磺酸鹽可用於治療三陰性乳癌(TNBC)、骨髓發育不良症候群、睪丸癌、膽管癌、食道癌及尿路上皮癌。

【0307】 在一些實施例中，本發明之鹽可用於治療或降低發展疾病之風險；例如，在可能傾向於疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯示疾病之病

理學或症狀學的個體中預防或降低發展疾病、病狀或病症之風險。

組合療法

【0308】 可藉由多個信號轉導途徑來影響癌細胞生長及存活。因此，組合在調節激酶之活性方面展現不同偏好的不同激酶抑制劑適用於治療此種病狀。靶向多於一個信號轉導途徑(或多於一個涉及指定信號轉導途徑之生物分子)可降低在細胞群體中產生抗藥性之可能性及/或降低治療之毒性。

【0309】 如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽可與一或多種其他激酶抑制劑組合用於治療受多個信號轉導途徑影響之疾病，諸如癌症。舉例而言，組合可包括以下激酶之一或多種抑制劑以用於治療癌症：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、Pim、PKA、PKG、PKC、CaM 激酶、磷酸酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK 及 B-Raf。另外，如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽可與諸如 PI3K、Akt (包括 Akt1、Akt2 及 Akt3)及 mTOR 激酶之跟 PIK3/Akt/mTOR 信號轉導途徑相關之激酶的抑制劑組合。

【0310】 在一些實施例中，如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽可與靶向表觀基因調節因子之治療劑組合使用。表觀基因調節因子之實例包括溴域抑制劑、組蛋白離胺酸甲基轉移酶、組蛋白精胺酸甲基轉移酶、組蛋白去甲基酶、組蛋白去乙醯酶、組蛋白乙醯酶及 DNA 甲基轉移酶。組蛋白去乙醯酶抑制劑包括例如伏立諾他。

【0311】 為了治療癌症及其他增生性疾病，如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽可與化學治療劑、核受體促效劑或拮抗劑、或其他抗增生劑組合使用。本發明化合物亦可與諸如手術或放射療法(例如，伽瑪輻射、中子束放射療法、電子束放射療法、質子療法、近接療法及全身性放射性同位素)之醫學療法組合使用。適合之化學治療劑的實例包括以下各項中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、

阿利維 A 酸(alitretinoin)、異嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿紮胞苷(azacitidine)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、蓓薩羅丁(bexarotene)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐必(bortezomibi)、硼替佐米(bortezomib)、靜脈用白消安、經口白消安、二甲羥酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、克羅拉濱(clofarabine)、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、達替肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-2 (denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多烯紫杉醇(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依庫珠單抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌氮芥(estramustine)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷(etoposide)、依西斯坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟脲苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸組胺瑞林(histreltin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α -2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorethamine)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、胺甲蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、諾非莫單抗(nofetumomab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕比司

他(panobinostat)、帕尼單抗(panitumumab)、培門冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、喹吖因(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗(rituximab)、盧梭替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲黴素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、馬來酸舒尼替尼、他莫西芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睪內酯(testolactone)、沙立度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

【0312】 在一些實施例中，諸如抗體及細胞激素之生物學抗癌藥可與如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽組合。另外，調節微環境或免疫反應之藥物可與本發明化合物組合。此種藥物之實例包括抗 Her2 抗體、抗 CD20 抗體、抗 CTLA1、抗 PD-1、抗 PDL1 及其他免疫治療藥物。

【0313】 為了治療癌症及其他增生性疾病，如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽可與靶向療法組合使用，包括 FGFR 抑制劑(FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4)、JAK 激酶抑制劑(盧梭替尼、其他 JAK1/2 及 JAK1 選擇性、巴瑞替尼(baricitinib)或 INCB39110)、Pim 激酶抑制劑、PI3 激酶抑制劑(包括 PI3K- δ 選擇性及廣譜 PI3K 抑制劑)、PI3K- γ 抑制劑(諸如 PI3K- γ 選擇性抑制劑)、MEK 抑制劑、CSF1R 抑制劑、TAM 受體酪胺酸激酶抑制劑(Tyro-3、Axl 及 Mer)、血管生成抑制劑、介白素受體抑制劑、週期素依賴性激酶抑制劑、BRAF 抑制劑、mTOR 抑制劑、蛋白酶體抑制劑(硼替佐米、卡非佐米)、HDAC 抑制劑(帕比司他、伏立諾他)、DNA 甲基轉移酶抑制劑、地塞米松、溴及額外末端家族成員抑制劑(例如溴域抑制劑或 BET 抑制劑)及吡啶胺 2,3-二氧酶抑制劑(依卡多他(epacadostat)及 NLG919)。

【0314】 在一些實施例中，如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽可與免疫檢查點抑制劑組合使用。例示性免疫檢查點抑制劑包括針對諸如

CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精胺酸酶、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1 及 PD-L2 之免疫檢查點分子的抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自 CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR 及 CD137 之刺激性檢查點分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自 A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3 及 VISTA 之抑制性檢查點分子。在一些實施例中，本文中所提供之化合物可與選自 KIR 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAIR1 抑制劑、CD160 抑制劑、2B4 抑制劑及 TGF β 抑制劑之一或多種藥劑組合使用。

【0315】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體。

【0316】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-1 之抑制劑，例如抗 PD-1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為尼魯單抗、噴羅珠單抗(亦稱為 MK-3475)、皮地珠單抗、SHR-1210、PDR001、伊匹單抗(ipilumimab)或 AMP-224。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體為尼魯單抗或噴羅珠單抗。在一些實施例中，抗 PD1 抗體為噴羅珠單抗。

【0317】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 PD-L1 之抑制劑，例如抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 MPDL3280A 或 MEDI4736。

【0318】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 CTLA-4 之抑制劑，例如抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體為伊匹單抗。

【0319】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 LAG3 之抑制劑，例如抗 LAG3 抗體。在一些實施例中，抗 LAG3 抗體為 BMS-986016 或 LAG525。

【0320】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 GITR 之抑制劑，例如抗 GITR 抗體。在一些實施例中，抗 GITR 抗體為 TRX518 或 MK-4166。

【0321】 在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑為 OX40 之抑制劑，例如抗 OX40 抗體或 OX40L 融合蛋白。在一些實施例中，抗 OX40 抗體為 MEDI0562。在一些實施例中，OX40L 融合蛋白為 MEDI6383。

【0322】 在一些實施例中，如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽可與一或多種用於治療諸如癌症之疾病的藥劑組合使用。在一些實施例中，該藥劑為烷基化劑、蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇或免疫調節劑。烷基化劑之實例包括環磷醯胺(CY)、美法侖(MEL)及苯達莫司汀。在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑為卡非佐米。在一些實施例中，皮質類固醇為地塞米松(DEX)。在一些實施例中，免疫調節劑為來那度胺(LEN)或泊馬度胺(POM)。

【0323】 為了治療自體免疫性或發炎性病狀，如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽可與諸如曲安西龍(triamcinolone)、地塞米松、氟輕鬆、可體松、普賴蘇穠(prednisolone)或氟米龍(flumetholone)之皮質類固醇組合投與。

【0324】 為了治療自體免疫性或發炎性病狀，如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽可與諸如醋酸氟輕鬆(Retisert®)、利美索龍(AL-2178、Vexol、Alcon)或環孢黴素(Restasis®)之免疫抑制劑組合投與。

【0325】 為了治療自體免疫性或發炎性病狀，如本文中所描述之 LSD1 抑制劑之鹽可與選自以下各項之一或多種其他藥劑組合投與：Dehydrex™ (Holles Labs)、西瓦米德(Civamide) (Opko)、玻糖醛酸鈉(Vismed, Lantibio/TRB Chemedica)、環孢黴素(ST-603, Sirion Therapeutics)、ARG101 (T) (鞏固酮, Argentis)、AGR1012 (P) (Argentis)、依卡倍特鈉(ecabet sodium) (Senju-Ista)、吉法酯(gefarnate) (Santen)、15-(s)-羥基二十碳四烯酸(15(S)-HETE)、西維美林(cevilemine)、強力黴素(ALT-0501, Alacritty)、米諾環素、iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals)、環孢黴素 A (Nova22007, Novagali)、氧四環素(耐久黴素, MOL1901, Lantibio)、CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-二羥基-5-[6-[(3-碘苯基)甲基胺基]嘌呤-9-基]-N-甲基-氧雜環戊烷-2-胺甲鹽, Can-Fite Biopharma)、伏環孢素(voclosporin) (LX212 或 LX214, Lux Biosciences)、ARG103 (Agentis)、RX-10045 (合成消退素類似物, Resolvix)、DYN15 (Dyanmis Therapeutics)、來格列酮(rivoglitazone)

(DE011, Daiichi Sanko)、TB4 (RegeneRx)、OPH-01 (Ophtalmis Monaco)、PCS101 (Pericor Science)、REV1-31 (Evolutec)、催淚蛋白(Lacritin) (Senju)、瑞巴匹特(rebamipide) (Otsuka-Novartis)、OT-551 (Othera)、PAI-2 (University of Pennsylvania 及 Temple University)、毛果芸香鹼、他克莫司、吡美莫司(pimecrolimus) (AMS981, Novartis)、依碳酸氯替潑諾(loteprednol etabonate)、利妥昔單抗、地誇磷索四鈉(diquafosol tetrasodium) (INS365, Inspire)、KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals)、脫氫表雄甾酮、阿那白滯素(anakinra)、依法利珠單抗(efalizumab)、黴酚酸鈉(mycophenolate sodium)、依那西普(etanercept) (Embrel®)、羥氯奎、NGX267 (TorreyPines Therapeutics) 或沙利度胺(thalidomide)。

【0326】 為了治療 β -地中海貧血或鐮狀細胞疾病(鐮狀細胞性貧血),如本文中所描述之LSD1 抑制劑之鹽可單獨或與一或多種諸如Hydrea®(羥基脲)之本文中所描述之其他藥劑組合投與。

【0327】 在一些實施例中,如本文中所描述之LSD1 抑制劑之鹽可與選自以下各項之一或多種藥劑組合投與: 抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、麻醉劑、消炎劑(包括類固醇消炎劑及非類固醇消炎劑)及抗過敏劑。適合之藥劑的實例包括胺基糖苷類, 諸如阿米卡星(amikacin)、健他黴素(gentamycin)、托普黴素(tobramycin)、鏈黴素(streptomycin)、奈替黴素(netilmycin)及卡那黴素(kanamycin); 氟喹諾酮類(fluoroquinolones), 諸如賽普沙辛(ciprofloxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)及依諾沙星(enoxacin); 萘啶; 磺醯胺類; 多黏菌素; 氯黴素; 新黴素; 巴龍黴素; 黏菌素甲磺酸鹽; 桿菌肽; 萬古黴素; 四環素類; 利福平(rifampin)及其衍生物(「利福平類」); 環絲胺酸; β -內醯胺類; 頭孢菌素類; 兩性黴素類; 氟康唑(fluconazole); 氟胞嘧啶; 鏈黴菌素(natamycin); 咪可納唑; 酮康唑; 皮質類固醇類; 雙氯芬酸; 氟比洛芬; 酮咯酸; 舒洛芬(suprofen); 色甘酸(cromolyn); 洛度沙胺(lodoxamide); 左卡巴司丁(levocabastin); 萘甲唑啉; 安塔唑啉(antazoline); 非尼拉敏(pheniramine); 或氮雜內酯類抗生素。

【0328】 可與如本文中所描述之LSD1 抑制劑之鹽組合的藥劑的其

他實例包括：針對阿茲海默氏病之治療，諸如多奈哌齊(donepezil)及利伐斯的明(rivastigmine)；針對帕金森氏病之治療，諸如 L-DOPA/卡比多巴、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽、培高利特、三己芬迪及金剛烷胺；用於治療多發性硬化(MS)之藥劑，諸如 β 干擾素(例如 Avonex®及 Rebif®)、醋酸格拉替雷及米托蒽醌；針對哮喘之治療，諸如舒喘寧及孟魯司特；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如再普樂(zyprexa)、理思必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)及哈泊度(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇，諸如地塞米松或強體松、TNF 阻斷劑、IL-1 RA、咪唑硫嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶；免疫調節劑，包括免疫抑制劑，諸如環孢菌素、他克莫司、雷帕黴素、黴酚酸酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、咪唑硫嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO 抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑或抗帕金森氏病劑；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如 β -阻斷劑、ACE 抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑或他汀類藥物；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑或生長因子；或用於治療免疫缺乏病症之藥劑，諸如 γ 球蛋白。

【0329】 當向患者投與多於一種醫藥劑時，其可同時、相繼或組合(例如，多於兩種藥劑時)投與。

調配物、劑型及投藥

【0330】 本發明之鹽可呈醫藥組成物形式投與。因此本發明提供一種組成物，其包含本發明之鹽或其任何實施例及至少一種醫藥學上可接受之載劑。此等組成物可用醫藥技術中眾所周知的方式製備，且可藉由多種途徑投與，視需要局部治療或是系統治療及欲治療之區域而定。投藥可為局部(包括經皮、經表皮、經眼及經黏膜，包括經鼻內、經陰道及經直腸遞送)、經肺(例如藉由吸入或吹入粉劑或氣霧劑，包括藉由噴霧器；經氣管內或經鼻內)、經口或非經腸。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內或注射或輸注；或顱內(例如鞘內)或心室內投藥。非經腸投藥可呈單次推注劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵。用於局部施用之醫藥組成物

及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧、液體及粉劑。習知醫藥載劑、水溶液、粉劑或油性基質、增稠劑及其類似物可為必需的或合乎需要的。

【0331】 本發明亦包括含有作為活性成分之本發明之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)之組合的醫藥組成物。在一些實施例中，該組成物適合於局部投與。在製造本發明之組成物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或囊封於呈例如膠囊、小袋、紙張或其他容器形式之載體內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因而，該等組成物可呈錠劑、丸劑、粉劑、糖錠、小袋、扁囊、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或處於液體介質中)、含有例如多達 10 重量%活性化合物之軟膏、軟明膠膠囊及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉劑之形式。

【0332】 在製備調配物時，可研磨活性化合物以提供適當粒度，隨後與其他成分組合。若活性化合物實質上不可溶，則其可研磨至小於 200 目之粒度。若活性化合物實質上可溶於水，則可藉由研磨以便在調配物中提供實質上均勻分佈來調節粒度，例如約 40 目。

【0333】 本發明之鹽可使用諸如濕磨之已知研磨程序進行研磨，以獲得適合於錠劑形成及其他調配物類型之粒度。本發明化合物之精細分散(奈米粒子)製劑可藉由此項技術中已知的方法來製備，參見例如 WO 2002/000196。

【0334】 適合之賦形劑的一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃芪膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。該等調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；以及甜味劑及調味劑。可調配本發明之組成物以便在藉由使用此項技術中已知的程序投與患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0335】 在一些實施例中，醫藥組成物包含矽化微晶纖維素(SMCC)

及至少一種本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，矽化微晶纖維素包含約 98%微晶纖維素及約 2%二氧化矽 w/w。

【0336】 在一些實施例中，該組成物為持續釋放組成物，其包含至少一種本文中所描述之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，該組成物包含本文中所描述之鹽及選自微晶纖維素、乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素及聚環氧乙烷之至少一種組分。在一些實施例中，該組成物包含至少一種本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及微晶纖維素、乳糖單水合物及羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，該組成物包含至少一種本文中所描述之鹽及微晶纖維素、乳糖單水合物及聚環氧乙烷。在一些實施例中，該組成物進一步包含硬脂酸鎂或二氧化矽。在一些實施例中，該微晶纖維素為 Avicel PH102™。在一些實施例中，該乳糖單水合物為 Fast-flo 316™。在一些實施例中，羥丙基甲基纖維素為羥丙基甲基纖維素 2208 K4M (例如 Methocel K4 M Premier™)及/或羥丙基甲基纖維素 2208 K100LV (例如 Methocel K00LV™)。在一些實施例中，聚環氧乙烷為聚環氧乙烷 WSR 1105 (例如 Polyox WSR 1105™)。

【0337】 在一些實施例中，使用濕式粒化法來產生該組成物。在一些實施例中，使用乾式粒化法來產生該組成物。

【0338】 該組成物可經調配而呈單位劑量形式，各劑量含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)，更通常含有約 100 mg 至約 500 mg 活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 10 mg 活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 50 mg 活性成分。在一些實施例中，各劑量含有約 25 mg 活性成分。術語「單位劑量形式」係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單元含有經計算能產生所要治療效應且與適合之醫藥賦形劑締合的預定量之活性材料。固體經口劑型包括例如錠劑、膠囊及丸劑。

【0339】 用於調配醫藥組成物之組分具有高純度且實質上不含可能有害之污染物(例如，至少為國家食品等級，一般至少為分析等級，且更典型地至少為醫藥等級)。特定言之，對於人類服用，該組成物較佳根據如美國食品與藥物管理局之適用法規中所限定之優良製造規範(Good Manufacturing Practice)標準來製造或調配。舉例而言，適合之調配物可為無

菌的及/或實質上等張的及/或完全遵照美國食品與藥物管理局之所有優良製造規範法規。

【0340】 活性化合物可在較寬劑量範圍內有效且一般以治療有效量投與。然而，應理解，實際上投與之化合物之量通常將由醫師根據相關情形(包括欲治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似因素)來確定。

【0341】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及處方醫師之判斷而變化。本發明化合物在醫藥組成物中之比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可以含有約 0.1% 至約 10% w/v 化合物之水性生理學緩衝溶液形式提供以用於非經腸投藥。一些典型劑量範圍為每日約 1 $\mu\text{g/kg}$ 至約 1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍為每日約 0.01 mg/kg 至約 100 mg/kg 體重。劑量有可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物學效力、賦形劑之配方及其投藥途徑之變數而定。有效劑量可由得自於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推。

【0342】 為了製備諸如錠劑、膠囊、丸劑或其他經口劑型之固體組成物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合，以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組成物。當提及此等預調配組成物為均質時，活性成分典型地均勻分散於整個組成物中，使得該組成物可容易地再分成同樣有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。隨後將此固體預調配物再分成含有例如約 0.1 至約 1000 mg 本發明活性成分的上述類型的單位劑型。

【0343】 本發明之錠劑或丸劑可經塗佈或以其他方式混配以提供能獲得延長作用時間優勢之劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈處於前者上之封套形式。該兩種組分可由腸衣層隔開，該腸衣層用於在胃中抵抗崩解且允許內部組分完整地進入十二指腸或延遲釋放。多種材料可用於此種腸衣層或包衣，此種材料包括許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及醋酸纖維素之材料的混合物。

【0344】 可併入本發明之化合物及組成物以便經口或藉由注射投與

之液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水或油懸浮液及含諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油之可食用油以及酞劑及類似醫藥媒劑之調味乳液。

【0345】 用於吸入或吹入之組成物包括處於醫藥學上可接受之水性溶劑或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液及粉末。液體或固體組成物可含有如上文所描述之適合之醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該等組成物係藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以達成局部或全身效應。組成物可利用惰性氣體進行霧化。霧化之溶液可由霧化裝置直接呼吸，或霧化裝置可連接於面罩幕、帳幕或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉劑組成物可自以適當方式遞送調配物之裝置經口或經鼻投與。

【0346】 局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏可含有水及選自例如液體石蠟、聚氧乙烷基醚、丙二醇、白 Vaseline® (石油膠)及其類似物之一或多種疏水性載劑。乳膏之載劑組成物可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及鯨蠟基硬脂醇)之組合。凝膠可使用適當地與諸如例如甘油、羥乙基纖維素及其類似物之其他組分組合的異丙醇及水來調配。在一些實施例中，局部調配物含有至少約 0.1、至少約 0.25、至少約 0.5、至少約 1、至少約 2 或至少約 5 wt%本發明化合物。局部調配物可適當地封裝於管中，例如，100 g，其視情況關聯有關於治療所選適應症(例如牛皮癬或其他皮膚病狀)之說明書。

【0347】 投與患者之化合物或組成物之量將視投與何物、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投與方式及其類似因素而定。在治療性應用中，可投與已罹患疾病之患者的組成物的量足以治癒或至少部分阻遏該疾病及其併發症之症狀。有效劑量將視所治療之疾病病狀以及由護理醫師視諸如疾病嚴重程度、患者之年齡、體重及一般狀況及其類似因素之因素而作出之判斷而定。

【0348】 投與患者之組成物可呈上述醫藥組成物形式。此等組成物可藉由習知滅菌技術進行滅菌，或可進行無菌過濾。水溶液可經封裝以供依原樣使用，或經凍乾，凍乾製劑可在投藥前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 值典型地將介於 3 與 11 之間，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應理解，使用某些前述賦形劑、載劑或穩定劑將形成醫藥鹽。

【0349】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及處方醫師之判斷而變化。本發明化合物在醫藥組成物中之比例或濃度可視許多因素而變化，包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可以含有約0.1%至約10% w/v 化合物之水性生理學緩衝溶液形式提供以用於非經腸投藥。一些典型劑量範圍為每日約1 µg/kg 至約1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍為每日約0.01 mg/kg 至約100 mg/kg 體重。劑量有可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物學效力、賦形劑之配方及其投藥途徑之變數而定。有效劑量可由得自於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推。

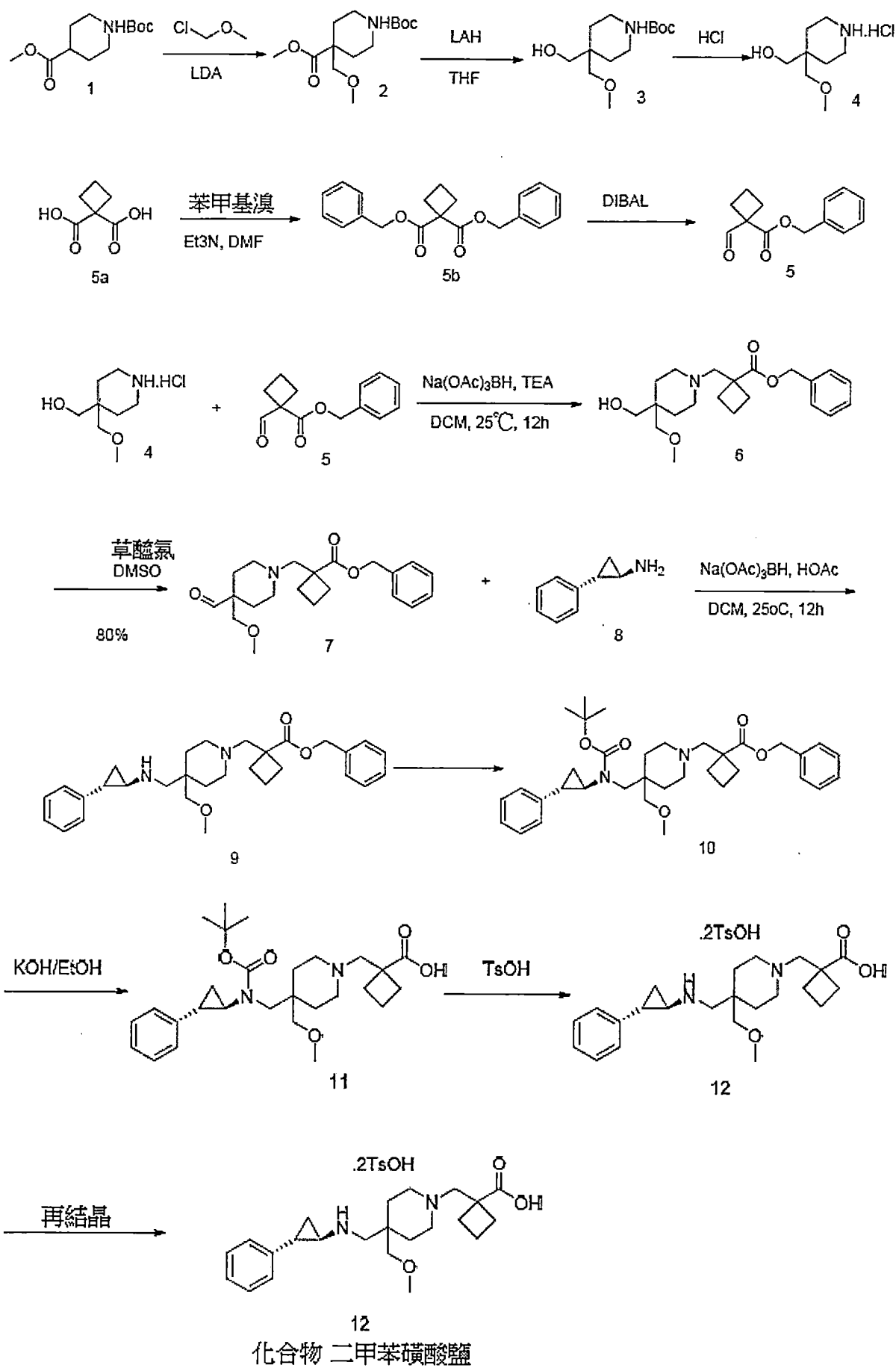
【0350】 應瞭解，個別實施例之內容中出於清楚性目的而描述之某些本發明特徵亦可組合提供於單一實施例中(在該等實施例意欲組合為如同以多重依賴性形式書寫時)。相反，單一實施例之內容中出於簡便性目的而描述之各種本發明特徵亦可各別地或以任何適合之子組合形式提供。

【0351】 將藉由特定實例更詳細地描述本發明。以下實例係出於說明之目的而提供，且不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者應容易地識別可加以變化或修改以產生基本上相同之結果的多個非重要參數。

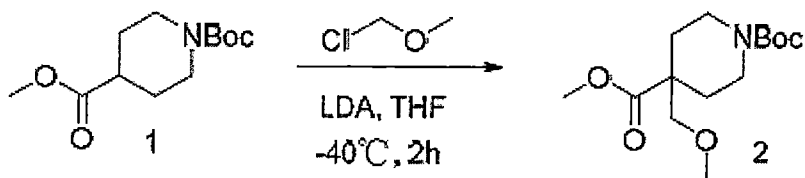
實例

實例1.

1-{{4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽) (12) (化合物(I)二甲苯磺酸鹽)之合成
流程1.



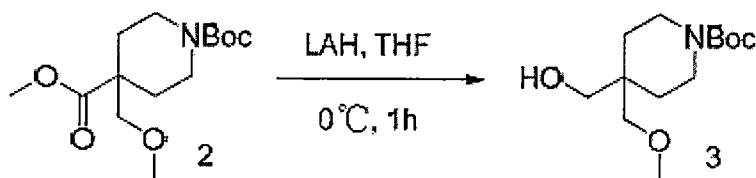
步驟 1. 4-(甲氧基甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯(2)之合成：



【0352】 在-78℃下向 N,N-二異丙胺(165.0 mL, 1180 mmol)於 THF 中之溶液中添加 2.5 M 正丁基鋰己烷溶液(0.46 L, 1150 mmol)。在-78℃下將反應混合物攪拌 15 分鐘，且升溫至 0℃後維持 20 分鐘。

【0353】 在-78℃下將以上製備之 LDA 溶液添加至含有處於 THF (2.4 L)中之哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(200.0 g, 822.03 mmol)的燒瓶中。在-78℃下將反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後經 1 小時升溫至-40℃。將反應混合物再冷卻至-78℃，隨後逐滴添加氯甲基甲基醚(93.6 mL, 1230 mmol)。將混合物攪拌 2.5 小時，從而允許反應物達到室溫。用飽和 NaHCO₃ 水溶液將反應混合物淬滅，且用乙酸乙酯(2×1.5 L)萃取。用水及鹽水洗滌所合併之有機物，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到油產物(2)。殘餘物不經進一步純化使用於下一步驟(定量產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 11H)。

步驟 2. 4-(羥基甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3)之合成

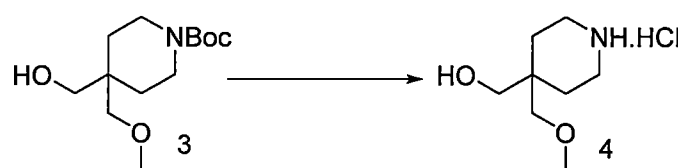


【0354】 向配備有用於機械攪拌之攪拌軸、熱電偶、N₂ 入口、加料管及用於壓力釋放之黃蓋之經乾燥之 22 L 5 頸圓底燒瓶中裝入 3225 mL 無水 THF。使用乾冰/IPA 浴將該溶液冷卻至-15℃，且經由插管直接自供應商供應之瓶中向反應器中裝入 1.0 M 四氫鋁酸鋰 THF 溶液(1180 mL, 1180 mmol) (對於基質中所存在之 EtOAc (藉由 NMR)，使用額外 LAH)。允許混合物升溫至-5℃。製備 4-(甲氧基甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯(429.50 g, 1494.7 mmol)於 THF (4000 mL)中之溶液且轉移至 12 L 圓底燒瓶中。使用正 N₂ 壓力以經由加料管(如塑膠插管)遞送溶液而將該酯緩慢添加至 LAH

溶液中。在添加期間藉由調節添加速率來保持內部溫度在 8°C 以下。在 0°C 下將反應混合物攪拌 1 小時。

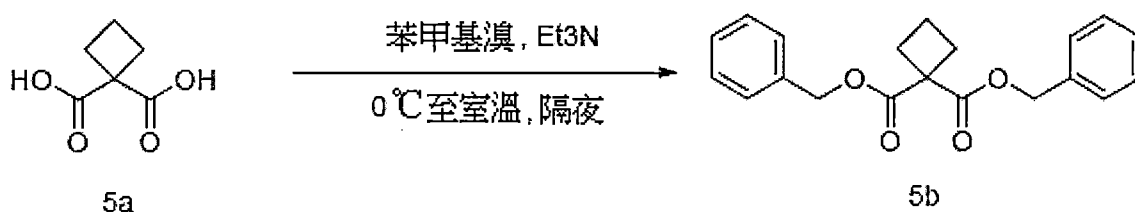
【0355】 使用 1.0 N NaOH 水溶液(260 mL)淬滅反應混合物。在 N₂ 下緩慢添加初始 21 mL。在淬滅之此部分期間觀察到強烈 H₂ 逸出及溫度升高。不允許溫度增加 8°C 以上。開始形成固體且可更快速地進行水溶液添加而無顯著氣體逸出及溫度升高。總淬滅時間為 20 分鐘。允許攪拌混合物 15 分鐘以破碎固體。添加矽藻土(500 g)且攪拌 45 分鐘。過濾混合物。用乙酸乙酯(EtOAc) (2000 mL)洗滌濾餅。將濾液添加至分液漏斗且分配在 EtOAc (6000 mL)與水(1000 mL)之間。各層緩慢分離。觀察到一定程度之乳化。藉由 Biotage (0-30% EtOAc/己烷)純化該物質，以得到純產物(3) (369.5 g, 95.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.62 (s, 2H), 3.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 7H), 2.33 (s, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 13H)。

步驟 3. [4-(甲氧基甲基)哌啶-基] 甲醇鹽酸鹽(4)之合成：



【0356】 在 0°C 下向 4-(羥基甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(113.70 g, 438.42 mmol)於 DCM (0.667 L)中之溶液中添加 4.0 M HCl 二噁烷溶液(0.767 mL, 3070 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物，得到純產物(4) (77.0 g, 89.8%)。C₂₄H₁₈ClNO₂ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 196.1; 實驗值 196.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 7H), 2.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.61 - 1.53 (m, 4H)。

步驟 4. 環丁烷-1,1-二甲酸二苯甲酯(5b)之合成：

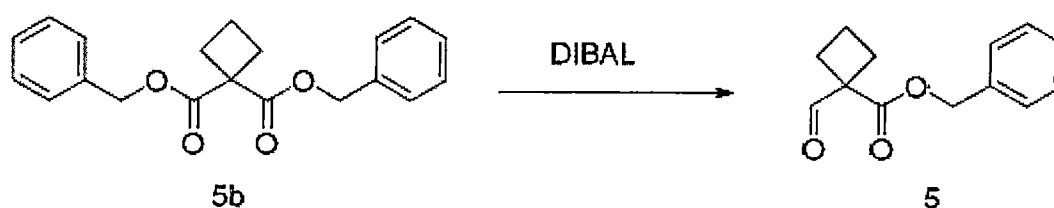


【0357】 在 0°C 下向 1,1-環丁烷二甲酸(50.00 g, 346.9 mmol)於 DMF (180 mL)中之溶液中添加三甲胺(102 mL, 728 mmol) (在添加期間保持溫度

低於 15°C)。在 0°C 下將反應混合物攪拌 15 分鐘，隨後添加溴甲苯(144 mL，1210 mmol) (保持溫度低於 30°C)。10 分鐘之後移除冰浴。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。

【0358】 向反應混合物中添加水(300 mL)。使混合物分配在 DCM (300 mL)與水溶液之間。用 1.0 N HCl 溶液(200 mL)、10% NaHCO₃ 溶液(200 mL)和鹽水(200 mL)洗滌有機物，隨後經 MgSO₄ 乾燥並濃縮，得到粗物質(**5b**) (111.10 g)，其用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.24 (m, 10H), 5.17 (s, 4H), 2.64 - 2.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.02 (p, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

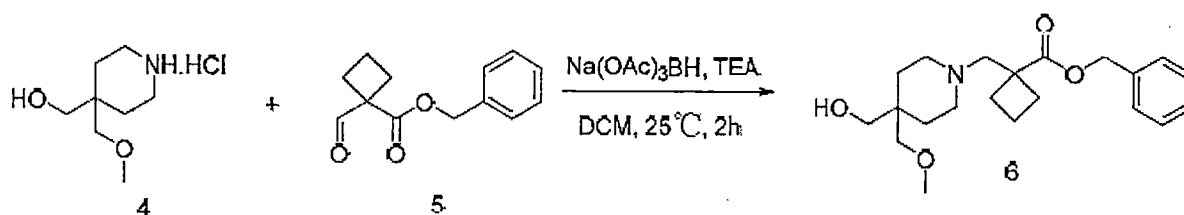
步驟 5. 1-甲醯基環丁烷甲酸苯甲酯(**5**)之合成：



【0359】 在 -75°C 下向環丁烷-1,1-二甲酸二苯甲酯(30.00 g，92.49 mmol)於 DCM (200.00 mL)中之溶液中逐滴添加 1.0 M 二異丁基氫化鋁 DCM 溶液(185 mL)。將溫度控制在 -70°C 與 -60°C 之間。在 -75°C 下將反應混合物攪拌 1 小時。

【0360】 利用緩慢添加 1.0 M 氯化氫水溶液(200.0 mL)來淬滅反應。使所得混合物升溫至室溫且再攪拌 30 分鐘。使混合物分配在 DCM 與水溶液之間。用水及鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥並濃縮，得到粗產物。Biotage (0-10% EtOAc/己烷)得到純產物(**5**) 11.6 g。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H), 7.37 (p, *J* = 4.3 Hz, 5H), 5.25 (s, 2H), 2.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.11 - 1.89 (p, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

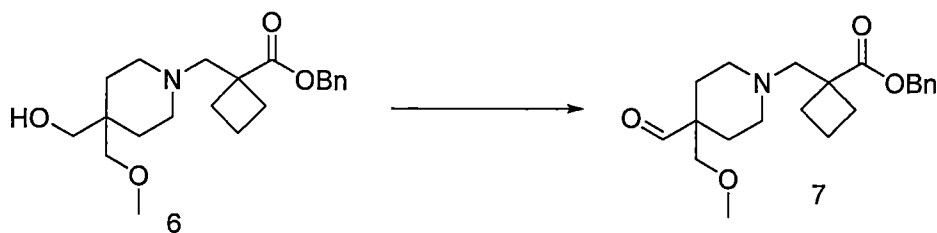
步驟 6. 1-((4-(羥基甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷-1-甲酸苯甲酯(**6**)之合成：



【0361】 在室溫下向[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲醇鹽酸鹽(10.8 g, 55.4 mmol)及 1-甲醯基環丁烷甲酸苯甲酯(14.40 g, 52.78 mmol)於 DCM (300 mL)中之溶液中添加三甲胺(18.4 mL, 132 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。在水浴下逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(22.4 g, 106 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。

【0362】 向反應混合物中添加飽和 NaHCO_3 溶液(200 mL)。使混合物分配在 DCM 與 NaHCO_3 溶液之間。乾燥有機物並濃縮，得到油粗產物。Biotage (EtOAc/己烷：0-45%)得到純產物(6) (16.6 g, 87%)。C₂₁H₃₁NO₄ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 362.2; 實驗值 362.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.47 - 7.30 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.43 (ddd, J = 12.1, 9.4, 7.2 Hz, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 4H), 2.09 - 1.82 (m, 4H), 1.39 - 1.31 (m, 4H)。

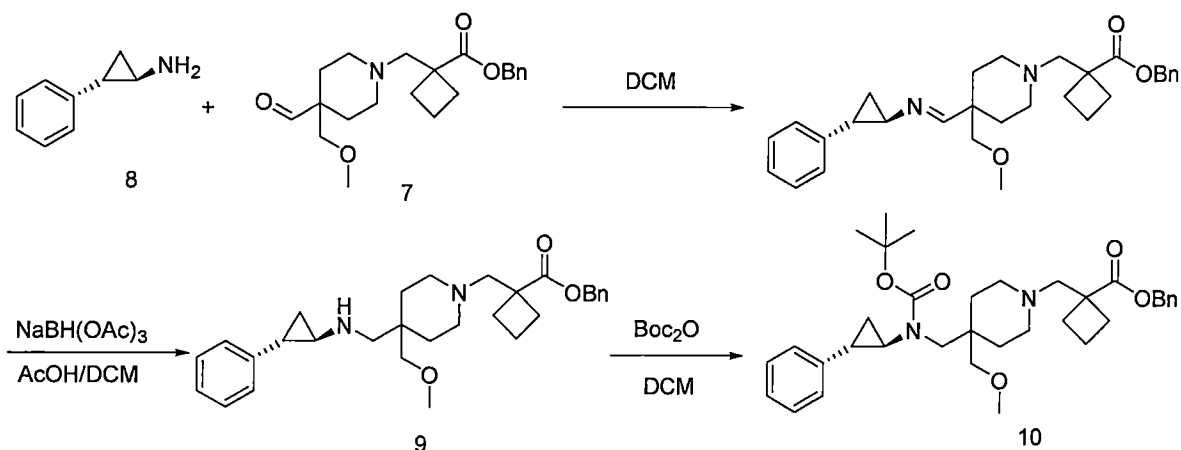
步驟7. 1-{[4-甲醯基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸苯甲酯(7)之合成：



【0363】 經一小時向草醯氯(226 mL, 339 g, 2.67 mol)於二氯甲烷(1.1 L)中之溶液中添加二甲亞碲(378 mL, 416 g, 5.32 mol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液，同時維持內部溫度低於-55℃。在-50℃下攪拌 30 分鐘之後，經 45 分鐘添加 1-((4-(羥基甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷-1-甲酸苯甲酯(475 g, 1.315 mol)於二氯甲烷(1.1 L)中之溶液，維持內部溫度低於-50℃。在-50℃下攪拌 30 分鐘之後，添加三乙胺(1480 mL, 10.62 mol)。反應溫度在添加期間升至 15℃。攪拌 20 分鐘之後，添加冰冷水(5 L)且進行層分離。用水(2 L)及 10%碳酸氫鈉(6.2 L)洗滌有機層。用二氯甲烷(3.5 L)再萃取各水層。在減壓下濃縮所合併之有機層。經矽膠(5 kg)純化粗產物，用梯度 0 至 100%乙酸乙酯/庚烷溶離，得到呈無色油狀之化合物(7) (402 g, 85%產率，98%純度)。C₂₁H₂₉NO₄ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 361.2; 實驗值

361.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9.47 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.54 - 2.38 (m, 4H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.91 - 1.78 (m, 4H), 1.38 (ddd, *J* = 13.9, 10.3, 4.0 Hz, 2H)。

步驟 8. 1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸苯甲酯(9)及 1-{[4-((第三丁氧基羰基)[(1*R*,2*S*)-2-苯基環丙基]胺基)甲基]-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸苯甲酯(10)之合成：



【0364】 將 1-[[4-甲氧基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基]環丁烷甲酸苯甲酯(7) (136.10 g, 378.62 mmol)及(1*R*,2*S*)-2-苯基環丙胺(8) (61.0 g, 458.0 mmol)混合於二氯甲烷(1225 mL)中。隨後在真空下在 40℃之浴液溫度下濃縮混合物。將油性殘餘物再溶解於二氯甲烷(1225 mL)中。隨後在真空下在 40℃之浴液溫度下濃縮溶液。在 pH 10 下藉由 LC-MS 證實亞胺之形成。

【0365】 將殘餘物溶解於二氯甲烷(1225 mL)中，添加乙酸(45.1 mL, 793.0 mmol)，隨後添加三乙氧基硼氫化鈉(79.4 g, 793.0 mmol)。將混合物攪拌 1.5 小時。HPLC 指示反應完畢。添加二氯甲烷(1225 mL)以稀釋反應物。向混合物中添加 7%碳酸氫鈉水溶液(2449.6 g)，將混合物攪拌 30 分鐘且收集 DCM 相。用 7%碳酸氫鈉水溶液(2449.6 g)洗滌有機相，隨後在真空下濃縮至約 1300-1500 mL 體積，且直接用於下一步驟。

【0366】 向以上溶液中添加二碳酸二第三丁酯(180.0 g, 377.63 mmol)。在室溫下將混合物攪拌隔夜。向反應混合物中添加 7%碳酸氫鈉水溶液且在攪拌 30 分鐘之後，收集有機相，經 MgSO₄ 乾燥並濃縮。藉由 Biotage

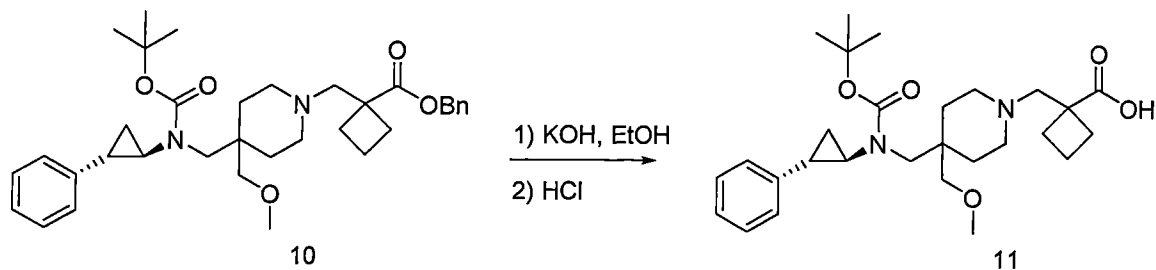
(0-20%乙酸乙酯/己烷，藉由茴香醛作為染色劑加以檢查)純化殘餘物，得到化合物(10) (190.0 g, 87.2%)。化合物(9): $C_{30}H_{40}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z : 477.3; 實驗值 477.3。 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.49 - 7.23 (m, 8H), 7.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.48 (dt, $J = 11.2, 8.1$ Hz, 3H), 2.17 - 1.93 (m, 4H), 1.55 - 1.49 (m, 5H), 1.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H)。化合物(10): $C_{35}H_{48}N_2O_5$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$ m/z : 577.3; 實驗值 577.3。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.46 - 7.23 (m, 8H), 7.15 (dd, $J = 28.9, 7.3$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.44 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.31 - 3.07 (m, 5H), 2.78 - 2.67 (m, 3H), 2.43 (dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 4H), 2.26 (ddd, $J = 24.0, 11.7, 4.7$ Hz, 4H), 2.08 - 1.95 (m, 4H), 1.86 (p, $J = 7.3, 6.6$ Hz, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.44 - 1.28 (m, 13H), 1.21 (dq, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H)。

【0367】 還可以藉由在異丙醇、甲醇及正庚烷存在下使化合物(10)與 L-酒石酸反應以形成化合物(10) L-酒石酸鹽且使化合物(10) L-酒石酸鹽與 $NaHCO_3$ 在二氯甲烷中反應以得到經純化之化合物(10)來對化合物(10)進行純化。相應鹽形成及中和程序描述如下。

【0368】 在 15-30°C 下將粗化合物 10 及 2-丙醇攪拌約 15 分鐘，直至獲得溶液。在 15-30°C 下將 L-酒石酸及甲醇攪拌約 1 小時，直至獲得溶液。隨後將 L-酒石酸溶液添加至粗化合物 10 之溶液中且在 15-30°C 下將反應混合物攪拌約 1 小時。隨後向反應混合物中添加正庚烷且在 15-30°C 下將所得混合物攪拌約 1 小時。過濾反應混合物且用正庚烷洗滌濕濾餅並乾燥，得到化合物 10 之相應 L-酒石酸鹽。

【0369】 在環境溫度下將二氯甲烷(DCM)及化合物 10 之 L-酒石酸鹽裝入反應器，並且將 $NaHCO_3$ 水溶液裝入反應器，同時維持反應混合物不超過 30°C。在 15-30°C 下將反應混合物攪拌約 30 分鐘且進行相分離。在減壓下濃縮有機相，直至蒸餾停止。隨後用乙醇(EtOH)處理蒸餾殘餘物且化合物 10 於乙醇(EtOH)中之所得溶液不經進一步純化便直接用於後續反應。

步驟 9. 1-{{[4-({(第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2- 苯基環丙基]胺基} 甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基] 甲基} 環丁烷甲酸(11)之合成：



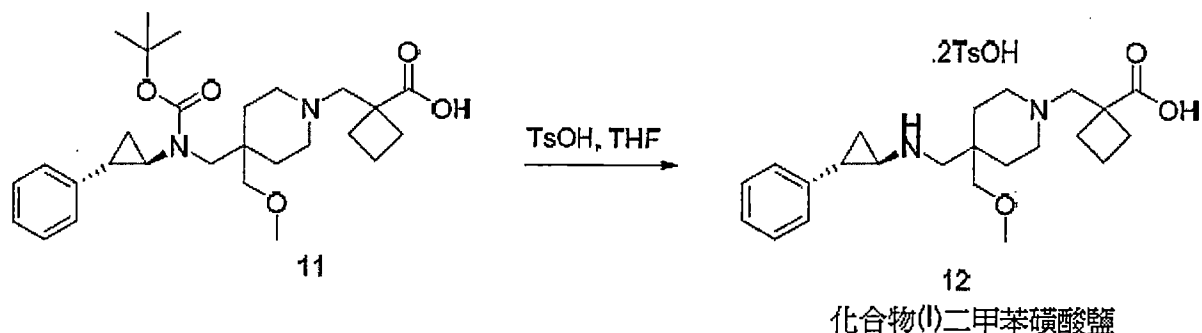
【0370】 將1-{{4-({(第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸苯甲酯(**10**) (449.10 g, 778.65 mmol)溶解於乙醇(1570 mL)中。在真空中在 40℃之浴液溫度下濃縮溶液。再次將殘餘物溶解於乙醇(1570 mL)中且使用真空在 40℃之浴液溫度下濃縮溶液。向殘餘物中添加氫氧化鉀(89.9 g, 1604 mmol)於乙醇(1570 mL)及水(224.6 mL)中之溶液。隨後在 40℃浴液中加熱混合物。HPLC 指示 8 小時之後反應完畢(PCT 0.5%)。

【0371】 施加真空以移除乙醇，隨後添加水(2000 mL)，濃縮混合物以減少體積，且隨後將該製程再重複一次以產生粗產物。向粗產物中添加水(1570 mL)、2-甲氧基-2-甲基丙烷(2246 mL)及氯化鈉(200.0 mL)。隨後收集有機層並濃縮。將殘餘物再溶解於水(2000 mL)中，且隨後濃縮至乾燥。

【0372】 將殘餘物再溶解於水(2000 mL)中且再次用 2-甲氧基-2-甲基丙烷(2246 mL)洗滌溶液。用 MTBE 重複洗滌，直至水層中之苯甲醇少於 0.5%。隨後在冰浴中冷卻水溶液，隨後用由濃鹽酸(濃 HCl, 95.0 g, 951 mmol)及水(450.0 g)製得之 HCl 水溶液逐滴處理，直至 pH 5。

【0373】 用二氯甲烷(3000 mL×2)將混合物萃取兩次。濃縮所合併之 DCM 層，得到呈白色固體狀之所要產物(**11**)，其直接用於下一步驟。
C₂₈H₄₂N₂O₅之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 487.3; 實驗值 487.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 24.1, 7.3 Hz, 3H), 3.53 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.34 - 3.14 (m, 5H), 3.01 - 2.73 (m, 7H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.21 - 1.82 (m, 7H), 1.79 - 1.58 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.23 (q, J = 6.5 Hz, 1H)。

步驟10. 1-{{4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽) (**12**)之合成：



【0374】 將 1-{{4-({(第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸(11) (370.0 g, 722.4 mmol)溶解於四氫呋喃(2000.0 mL)中。向溶液中添加對甲苯磺酸單水合物(300.0 g, 1577 mmol)。將混合物加熱至 55-60°C。在 14 小時，HPLC 指示反應完畢 (SM<1%)。在加熱的同時經由加料漏斗向混合物中添加 2-甲氧基-2-甲基丙烷(4000 mL)。使反應混合物保持在 55°C-60°C 下攪拌 6 小時，隨後斷開熱。使反應混合物冷卻至室溫並且攪拌隔夜。藉由過濾收集固體產物且用 2-甲氧基-2-甲基丙烷(1000 mL)將濾餅洗滌兩次，並且在過濾器上乾燥隔夜。物質 1-{{4-({(第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽) (12)，亦稱為 1-{{4-({(第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸二甲苯磺酸鹽，直接用於再結晶。

步驟11. 1-{{4-({(第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽)之結晶形式I (化合物I 二甲苯磺酸鹽，形式I)

【0375】 將 1-{{4-({(第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽) (12) (532.9 g, 729.1 mmol)與 2-丁酮(7223 mL)混合。將混合物加熱至 55°C(內部溫度設定值)以變成澄清溶液。使熱溶液經由串聯過濾器進行精良過濾，且在 55°C(內部溫度設定值)下加熱的同時在真空下餾出澄清溶液至約 4 L 體積。在攪拌的同時向溶液中添加庚烷(4676 mL)。添加之後，將混合物在 55°C(內部溫度設定值)下保持 4 小時，隨後允許冷卻至室溫。將混合物攪拌隔夜。過濾固體且用庚烷(1000.0 mL)與 2-丁酮(1000.0 mL)之混合物洗滌。將再結晶產物

1-{{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽) (12)在過濾器上乾燥隔夜，且隨後在高真空下在 50℃ 下隔夜，以得到純產物。C₃₇H₅₀N₂O₉S₂ 之 LC-MS 計算值[M+H]⁺ m/z: 387.2; 實驗值 387.2。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.34 - 7.19 (m, 7H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 4H), 3.43 (d, J = 18.4 Hz, 7H), 3.36 - 3.22 (m, 3H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 2.67 - 2.50 (m, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.21 (q, J = 9.5, 8.6 Hz, 2H), 2.05 (dt, J = 28.5, 11.6 Hz, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 1H)。

實例2.

形式 I 之 X 射線粉末繞射(XRPD)

【0376】 藉由 XRPD 表徵形式 I。X 射線粉末繞射(XRPD)係由 Rigaku MiniFlex X 射線粉末繞射儀(XRPD)獲得。用於 XRPD 之一般實驗程序為：(1)來自銅之 X 射線輻射，1.054056 Å，利用 K_β 濾片；(2) X 射線功率，30 KV，15 mA；及(3)使樣品粉末分散在零背景樣品固持器上。用於 XRPD 之一般量測條件為：起始角度 3°；終止角度 45°；取樣 0.02°；及掃描速度 2°/min。XRPD 圖示於圖 1 中且 XRPD 資料提供於表 1 中。

表 1

2-θ (°)	高度	H%
3.6	460	70
4.9	608	92.5
6.2	658	100
7.7	326	49.6
8.9	116	17.6
10.0	128	19.5
11.5	132	20.1
13.8	42	6.3
14.3	51	7.8
15.0	98	14.9
15.5	105	15.9
16.3	123	18.7
17.1	49	7.4
17.8	170	25.8

19.1	163	24.8
19.8	108	16.4
20.9	202	30.8
22.2	170	25.9
22.7	408	62
23.1	133	20.3
23.9	49	7.5
24.4	94	14.3
24.9	73	11
25.8	65	9.9
27.2	55	8.4
28.7	43	6.5
29.1	53	8.1
30.6	47	7.1
31.2	70	10.6
32.8	59	9
38.4	39	5.9
39.6	35	5.4
43.9	36	5.5

實例 3.

形式 I 之差示掃描量熱法(DSC)熱譜圖

【0377】 藉由 DSC 表徵形式 I。由具有自動取樣器之 TA Instruments 差示掃描量熱儀型號 Q200 獲得 DSC。DSC 儀器條件如下：30-300℃，10℃/min；T₀ 鋁樣品皿及蓋；及氮氣流速 50 mL/min。DSC 熱譜圖示於圖 2 中。DSC 熱譜圖顯示，具有起始溫度 94.6℃與峰值溫度 103.1℃之主要吸熱事件據信為化合物熔融。

實例 4.

形式 I 之熱重量分析(TGA)

【0378】 藉由 TGA 表徵形式 I。使用 TA Instrument 熱重量分析儀型號 Q500 來獲得 TGA。用於 TGA 之一般實驗條件為：以 20℃/min 自 20℃ 升至 600℃；氮氣吹掃，氣體流速 40 mL/min，隨後吹掃流速達到平衡；樣品吹掃流速 60 mL/min；鉑樣品皿。TGA 熱譜圖示於圖 3 中。觀測到達至 150℃之重量損失為約 3.5%且據信與濕氣及殘餘溶劑之損失相關。化合物在 200℃之後開始顯著分解。

實例 5.

形式 I 之動態蒸氣吸附(DVS)分析

【0379】 藉由 DVS 表徵形式 I。在 TA Instruments 蒸氣吸附分析儀型號 VTI-SA⁺上進行 DVS 分析。在 VTI 上在 50℃下在 0%RH N₂下將樣品預乾燥 1 h。隨後在一個循環中以 5% RH 增量完成濕氣吸收輪廓分析，其中吸附自 0% RH 至 95% RH，隨後以 5%增量自 95%解吸至 5% RH。平衡準則為 5 分鐘內 0.0050 wt%，其中最大平衡時間為 180 分鐘。所有吸附及解吸均在 25℃下進行。

【0380】 吸附/解吸等溫線示於圖 16 中。形式 I 具有吸濕性且可在不同的條件下變成不同的水合物。

實例 6.

形式 HI 之製備及表徵

【0381】 在於環境條件下乾燥化合物 I 二甲苯磺酸鹽，形式 I 之濕樣品的過程中製得化合物 I 二甲苯磺酸鹽之形式 HI。形式 I 緩慢吸附大氣濕氣且逐漸變成結晶形式 HI。在 25℃/60% RH 及 40℃/75% RH 之儲存條件下，形式 I 亦轉化至形式 HI。亦可藉由吹掃濕潤空氣(例如 60-85% RH)通過形式 I 固體來產生形式 HI。

【0382】 藉由 XRPD 表徵形式 HI。由 Bruker D2 PHASER X 射線粉末繞射儀(XRPD)儀器獲得 X 射線粉末繞射(XRPD)。用於 XRPD 之一般實驗程序為：(1)來自銅之 X 射線輻射，1.054056 Å，利用 K_β濾片及 LYNXEYE™偵測器；(2) X 射線功率，30 KV，10 mA；及(3)使樣品粉末分散在零背景樣品固持器上。用於 XRPD 之一般量測條件為：起始角度 5°；終止角度 30°；取樣 0.015°；及掃描速度 2°/min。XRPD 圖示於圖 4 中且 XRPD 資料提供於表 2 中。

表 2

2-θ (°)	高度	H%
7.0	4354	77.6
8.9	886	15.8
9.3	1185	21.1
10.4	3139	55.9
10.7	660	11.8

11.5	51	0.9
12.0	151	2.7
13.6	2036	36.3
14.1	491	8.7
14.4	124	2.2
15.5	4512	80.4
16.2	857	15.3
16.6	2374	42.3
17.3	4304	76.7
17.9	1242	22.1
18.7	2547	45.4
19.8	3854	68.7
20.2	3439	61.3
20.5	2144	38.2
20.8	4164	74.2
21.4	1389	24.8
21.7	2735	48.7
22.2	4344	77.4
23.1	2229	39.7
24.0	5611	100
24.7	126	2.2
25.3	786	14.0
25.5	1072	19.1
26.0	379	6.8
26.7	730	13.0
27.3	340	6.1
28.2	1649	29.4
28.8	246	4.4
29.2	144	2.6

【0383】 藉由 DSC 表徵形式 HI。由具有自動取樣器之 TA Instruments 差示掃描量熱儀型號 Q2000 獲得 DSC。DSC 儀器條件如下：25-150℃，10℃/min；T₀ 鋁樣品皿及蓋；及氮氣流速 50 mL/min。DSC 熱譜圖示於圖 5 中。DSC 熱譜圖顯示，具有起始溫度 73.5℃與峰值溫度 79.8℃之主要吸熱事件據信為脫水事件。

【0384】 藉由 TGA 表徵形式 HI。使用 PerkinElmer 熱重量分析儀型號 Pyris 1 來獲得 TGA。用於 TGA 之一般實驗條件為：以 10℃/min 自 25℃升至 200℃；氮氣吹掃氣體流速 60 mL/min；陶瓷坩堝樣品固持器。TGA 熱譜圖示於圖 6 中。觀測到達至 110℃之重量損失為約 5.3%，且據信主要

與水損失相關。

【0385】 藉由 DVS 表徵形式 HI。在 TA Instruments 蒸氣吸附分析儀型號 VTI-SA⁺上進行 DVS 分析。在一個循環中以 5% RH 增量完成濕氣吸收輪廓分析，其中吸附自 35% RH 至 95% RH，隨後以 5%增量自 95%解吸至 5% RH。平衡準則為 5 分鐘內 0.0010 wt%，其中最大平衡時間為 180 分鐘。所有吸附及解吸均在 25℃下進行。未對樣品應用預乾燥步驟。

【0386】 吸附/解吸等溫線示於圖 17 中。形式 HI 具有輕微吸濕性。其在高濕度下可吸附較多水且在低濕度下可脫水。

實例 7.

形式 HII 之製備及表徵

【0387】 藉由在室溫下使形式 I 在水中漿液化 3 天來製備形式 HII。過濾所得懸浮液。收集殘餘固體且在環境條件下風乾 5-7 天。

【0388】 藉由 XRPD 表徵形式 HII。由 Bruker D2 PHASER X 射線粉末繞射儀獲得 XRPD。用於 XRPD 之一般實驗程序類似於用於形式 HI 者。XRPD 圖示於圖 7 中且 XRPD 資料提供於表 3 中。

表 3

2-θ (°)	高度	H%
6.5	902	21.6
6.9	1739	43.0
8.0	74.7	1.8
8.7	2372	56.9
10.1	4023	96.5
10.9	212	5.1
12.8	103	2.5
13.7	717	17.2
14.3	2944	70.6
14.8	3399	81.5
15.5	699	16.8
15.6	662	15.9
15.9	873	20.9
16.0	808	19.4
16.5	526	12.6
16.9	1215	29.1
17.4	2487	59.6

17.7	2644	63.4
18.2	2023	48.5
19.3	195	4.7
20.0	1888	45.3
20.5	3037	72.8
20.6	2694	64.6
21.3	3226	77.4
22.1	2317	55.6
22.0	3129	75.0
22.7	4170	100
23.2	1453	34.8
23.5	1263	30.3
24.3	3560	85.4
24.6	2153	51.6
25.1	804	19.3
25.4	792	19.0
26.1	594	14.2
27.1	817	19.6
27.6	184	4.4
28.4	2374	56.9
29.5	290	7.0

【0389】 藉由DSC表徵形式HII。由具有自動取樣器之TA Instruments 差示掃描量熱儀型號 Q2000 獲得 DSC。DSC 儀器條件類似於用於形式 HI 者。DSC 熱譜圖示於圖 8 中。DSC 熱譜圖顯示，具有起始溫度 49.0℃與峰值溫度 52.3℃之主要吸熱事件據信為化合物脫水。

【0390】 藉由 TGA 表徵形式 HII。由 PerkinElmer 熱重量分析儀型號 Pyris 1 獲得 TGA。用於 TGA 之一般實驗條件類似於用於形式 HI 者。TGA 熱譜圖示於圖 9 中。觀測到達至 120℃之重量損失為約 11.3%，且據信主要與水損失相關。

實例 8.

形式 HIII 之製備及表徵

【0391】 藉由在蒸氣吸附分析儀(TA Instruments VTI-SA⁺)上在 40℃ 下以 0% RH N₂將形式HI乾燥3 h且隨後在25℃下將其暴露於約30-50% RH 之濕度 1 天來製備形式 HIII。當其進一步暴露於約 60-85% RH 之高濕度時，形式 HIII 可變成形式 HI。

【0392】 藉由 XRPD 表徵形式 HIII。由 Bruker D2 PHASER X 射線粉末繞射儀(XRPD)儀器獲得 XRPD。用於 XRPD 之一般實驗程序類似於用於形式 HI 者。XRPD 圖示於圖 10 中且 XRPD 資料提供於表 4 中。

表 4

2-θ (°)	高度	H%
7.0	1719	31.2
8.6	86.6	1.6
9.0	2232	40.5
9.2	2435	44.1
10.2	3550	64.4
10.6	110	2.0
11.7	481	8.7
13.1	1671	30.3
13.5	99.6	1.8
13.9	150	2.7
14.3	269	4.9
15.0	1698	30.8
15.6	1398	25.3
16.2	742	13.4
16.3	443	8.0
17.1	1989	36.1
17.4	2147	38.9
17.9	2597	47.1
18.4	519	9.4
18.9	1756	31.8
19.8	475	8.6
20.3	4956	89.8
20.9	842	15.3
22.0	4791	86.9
22.5	736	13.3
22.9	635	11.5
23.4	603	10.9
23.5	826	15.0
23.8	5517	100
24.0	1063	19.3
24.6	453	8.2
25.2	849	15.4
25.5	580	10.5
26.2	778	14.1

26.5	854	15.5
27.5	603	10.9
28.1	515	9.3
28.9	2297	43.5
29.1	210	3.8
29.8	101	1.8

【0393】 藉由 DSC 表徵形式 HIII。由具有自動取樣器之 TA Instruments 差示掃描量熱儀型號 Q2000 獲得 DSC。DSC 儀器條件類似於用於形式 HI 者。DSC 熱譜圖示於圖 11 中。DSC 熱譜圖顯示兩個主要吸熱事件。第一個事件出現在起始溫度 54.3℃且峰值溫度為 66.8℃處，據信其為化合物脫水。第二個事件出現在起始溫度 92.6℃且峰值溫度為 98.4℃，據信其為化合物熔融。

【0394】 藉由 TGA 表徵形式 HIII。由 PerkinElmer 熱重量分析儀型號 Pyris 1 獲得 TGA。用於 TGA 之一般實驗條件類似於用於形式 HI 者。TGA 熱譜圖示於圖 12 中。觀測到達至 120℃之重量損失為約 4.8%，且據信主要與水損失相關。

實例 9.

形式 DH 之製備及表徵

【0395】 藉由在蒸氣吸附分析儀(TA Instruments VTI-SA⁺)上在 25℃下以 0% RH N₂ 將形式 HI 乾燥 2 天來製備形式 DH。當形式 DH 暴露於濕度時，其可吸附水且變成形式 HIII (在約 30-50% RH 下)或形式 HI (在約 60-85% RH 之高濕度下)。

【0396】 藉由 XRPD 表徵形式 DH。由 Bruker D2 PHASER X 射線粉末繞射儀(XRPD)儀器獲得 XRPD。用於 XRPD 之一般實驗程序類似於用於形式 HI 者。XRPD 圖示於圖 13 中且 XRPD 資料提供於表 5 中。

表 5

2-θ (°)	高度	H%
5.6	57.5	1.0
6.1	69.2	1.2
6.6	62.7	1.1
7.4	2956	50.0
7.5	3560	60.2

9.6	2326	39.4
10.0	534	9.0
10.7	4068	68.8
12.0	128	2.2
12.6	95.4	1.6
13.6	217	3.7
13.9	1487	25.2
14.8	1943	32.9
15.5	780	13.2
16.0	533	9.0
16.1	311	5.3
16.6	450	7.6
17.2	1437	24.3
17.3	1675	28.3
18.1	1061	18.0
18.3	1500	25.4
18.9	282	4.8
19.5	61.7	1.0
20.1	1482	25.1
20.7	1423	24.1
21.6	1585	26.8
22.1	936	15.8
22.9	5909	100
23.4	588	10.0
24.0	955	16.2
24.7	3283	55.6
25.3	94.8	1.6
25.8	754	12.7
26.7	721	12.2
27.1	433	7.3
28.0	335	5.7
28.2	322	5.4
29.5	200	3.4

【0397】 藉由 DSC 表徵形式 DH。由具有自動取樣器之 TA Instruments 差示掃描量熱儀型號 Q2000 獲得 DSC。DSC 儀器條件類似於用於形式 HI 者。DSC 熱譜圖示於圖 14 中。DSC 熱譜圖顯示，具有起始溫度 93.8°C 與峰值溫度 97.5°C 之一個主要吸熱事件據信為化合物熔融。

【0398】 藉由 TGA 表徵形式 DH。由 PerkinElmer 熱重量分析儀型號 Pyris 1 獲得 TGA。用於 TGA 之一般實驗條件類似於用於形式 HI 者。TGA

熱譜圖示於圖 15 中。觀測到達至 120℃之重量損失為約 2.3%，且據信主要與水損失相關。

【0399】 藉由 DVS 表徵形式 DH。在 TA Instruments 蒸氣吸附分析儀型號 VTI-SA⁺上進行 DVS 分析。藉由在 VTI 上在 40℃下以 0% RH N₂將形式 HI 預乾燥 3 h 來產生形式 DH。隨後在一個循環中以 5% RH 增量完成濕氣吸收輪廓分析，其中吸附自 0% RH 至 95% RH，隨後以 5%增量自 95% 解吸至 85% RH。平衡準則為 5 分鐘內 0.0010 wt%，其中最大平衡時間為 180 分鐘。所有吸附及解吸均在 25℃下進行。

【0400】 吸附/解吸等溫線示於圖 18 中。形式 DH 具有吸濕性並且將逐步吸附水以形成不同的水合物。在 DVS 之後在 85%RH 下所收集之固體表徵為形式 HI。

實例 10.
形式 HI 之物理穩定性

【0401】 在不同的濕度條件下研究形式 HI 之物理穩定性。在 25℃下使用蒸氣吸附分析儀(TA Instruments，型號 VTI-SA⁺)來控制濕度。將約 20 mg 形式 HI 於樣品固持器中置放在所述儀器之濕度室內且保持在恆定濕度下。亦在環境條件下設置處於開放玻璃瓶中之樣品。在某一時段之後，移出樣品且藉由 XRPD、DSC 及 TGA 加以表徵。由 TGA 所致之重量損失主要與水損失相關。XRPD、DSC 及 TGA 之實驗參數類似於實例 6 中用於形式 HI 者。

【0402】 形式 HI 在 10-85% RH 之濕度條件下穩定 10 天且在環境條件下穩定 60 天。在 10% RH 下使形式 HI 脫水且在 90% RH 下吸附水以變形成形式 HII。下表提供形式 HI 在 25℃下之物理穩定性的資料(開放小瓶)。

表 6

濕度 (%RH)	時間 (天)	DSC (°C) (峰值溫度)	由 TGA 所致之重量損失% (25-120°C)	XRPD
0	2	97.5	2.30	形式 DH
5	7	81.2	2.93	形式 HI
10	10	82.4	5.05	形式 HI
30	5	80.7	5.38	形式 HI

75	10	79.8	5.30	形式 HI
85	10	79.9	5.35	形式 HI
90	4	80.0	6.04	形式 HI + 形式 HII (少量)
	10	55.7; 79.1	9.4	形式 HI + 形式 HII
環境	60	79.8	4.77	形式 HI

實例 11.

在 25°C 及 50°C 下之相平衡

【0403】 向諸如三氯甲烷、二甲基甲醯胺(DMF)、1,4-二噁烷、甲基異丁基酮(MIBK)、四氫呋喃(THF)、丙酮、n-BuOH、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯(IPAc)、異丙醇(IPA)、水、甲基乙基酮(MEK)、甲醇、2-甲氧基乙醇、EtOH、乙酸乙酯(EtOAc)、甲酸乙酯、乙酸異丁酯、庚烷或 1-丙醇之溶劑中添加化合物 I 二甲苯磺酸鹽，直至獲得混濁溶液，隨後向該混濁溶液中添加約 30 mg 化合物 I 二甲苯磺酸鹽。在 25°C 下將混合物攪拌 3 天且在 50°C 下攪拌 2 天。過濾固體且藉由 XRPD 加以分析，並且藉由 DSC 及 TGA 進行表徵。在 25°C 下進行相平衡，得到形式 II (n-BuOH)、形式 III (IPA)、形式 IV (水)及非晶形式(1,4-二噁烷)。

實例 12.

在 25°C 及 50°C 下蒸發

【0404】 在 25±1°C 下在多種溶劑中進行化合物 I 二甲苯磺酸鹽溶液之蒸發研究，諸如乙腈(MeCN)、三氯甲烷、二氯甲烷、DMF、1,4-二噁烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、MIBK、THF、丙酮、n-BuOH、甲基第三丁基醚(MTBE)、二甲亞砜(DMSO)、EtOH、EtOAc、甲酸乙酯、乙酸異丁酯、IPAc、1-丙醇、水及 MEK。發現形式 IV (水)、形式 V (MeCN、1-丙醇)、形式 VI (CH₂Cl₂)及形式 VII (EtOH)。在 50±1°C 下在以上溶劑中蒸發得到形式 V (MeCN、EtOH 及 1-丙醇)、形式 VI (2-甲氧基乙醇及 IPA)及形式 VIII (n-BuOH)。

實例 13.

反溶劑添加

【0405】 藉由向以下表 7 中之溶劑中添加化合物 I 二甲苯磺酸鹽來製備化合物 I 二甲苯磺酸鹽之飽和或幾乎飽和溶液。添加諸如 MTBE、IPAc、庚烷及己烷之反溶劑以誘導沈澱。結果呈現於表 7 中。反溶劑添加得到形式 II (n-BuOH/IPAc)、形式 III (IPA/己烷、IPA/MTBE 及 IPA/庚烷)、形式 IIIa (EtOH/IPAc)、形式 V (MeCN/MTBE 及 MeCN/IPAc)、形式 IX (n-BuOH/MTBE 及 n-BuOH/庚烷)、形式 X (EtOH/庚烷)及非晶形式 THF/MTBE、THF/庚烷、THF/己烷、MEK/庚烷及 MEK/己烷)。

表7. 由反溶劑添加導致沈澱

溶劑(mL)	反溶劑(mL)	形式
MeCN (0.3)	MTBE (2.0)	V
MeCN (0.3)	IPAc (2.0)	V
THF* (1.5)	MTBE (3.0)	非晶
THF* (1.0)	庚烷(1.8)	非晶
THF* (1.0)	己烷(1.5)	非晶
n-BuOH** (0.4)	MTBE (3.5)	IX
n-BuOH** (0.4)	庚烷(3.0)	IX
n-BuOH** (0.4)	IPAc (3.0)	II****
EtOH*** (0.3)	庚烷(2.5)	X
EtOH*** (0.4)	IPAc (3.0)	IIIa
IPA (1.0)	己烷(6.0)	III
IPA (1.0)	MTBE (9.0)	III
IPA (1.0)	庚烷(6.0)	III
MEK* (1.5)	庚烷(1.8)	非晶
MEK* (1.5)	己烷(1.8)	非晶

- *約45℃飽和溶液
- **約50 mg/mL n-BuOH溶液
- ***約60 mg/mL乙醇溶液
- ****25 min攪拌以得到漿液

實例14.
逆添加

【0406】 在表8中所列出之溶劑中製備化合物I二甲苯磺酸鹽之飽和溶液且添加至較大體積之可混溶反溶劑中。逆添加得到形式 II (n-BuOH/IPAc)、形式 III (IPA/己烷、IPA/MTBE 及 IPA/庚烷)、形式 IIIa (EtOH/IPAc)、形式 V (MeCN/MTBE 及 MeCN/IPAc)、形式 IX (n-BuOH/MTBE 及 n-BuOH/庚烷)及形式 X (EtOH/庚烷)。

表 8. 由可逆加成導致沈澱

溶劑(mL)	反溶劑(mL)	形式
MeCN (0.5)	MTBE (3.0)	V
MeCN (0.5)	IPAc (0.5)	V
n-BuOH** (0.3)	MTBE (2.0)	IX
n-BuOH** (0.3)	庚烷(2.0)	IX
n-BuOH** (0.3)	IPAc (3.5)	II****
EtOH*** (0.3)	庚烷(2.5)	X
EtOH*** (0.4)	IPAc (3.0)	IIIa
IPA (0.6)	己烷(3.0)	III
IPA (0.6)	MTBE (3.0)	III
IPA (0.6)	庚烷(3.0)	III

- *約45℃飽和溶液
- **約50 mg/mL n-BuOH溶液
- ***約60 mg/mL乙醇溶液
- ****25 min攪拌以得到漿液

實例15.

飽和溶液之淬滅冷卻

【0407】 將在 35℃ 下製備之飽和溶液淬滅冷卻至約-20℃至-25℃。結果示於表 9 中。淬滅冷卻得到形式 II (*n*-BuOH)、形式 III (IPA)、形式 V (MeCN) 及形式 XI (1-丙醇)。

表9. 由淬滅冷卻之多型性鑑別

溶劑	固態形式
MeCN	V
<i>n</i> -BuOH	II
1-丙醇	XI
IPA	III

實例16.

用加熱及冷卻循環使飽和溶液結晶

【0408】 在 50℃ 下製備化合物 I 二甲苯磺酸鹽之飽和溶液，且藉由使用程式化循環浴而在溶液中緩慢冷卻。向化合物 I 二甲苯磺酸鹽之澄清溶液中添加約 20-30 mg 化合物 I 二甲苯磺酸鹽形式 I，得到漿液。隨後經 2 小時將所形成之漿液加熱至 50℃，且隨後經 2 小時冷卻降至 5℃。將此過程重複 3 天並且過濾所得固體以用於進一步分析。結果在表 10 中。加熱及冷卻得到形式 I (EtOAc、MEK 及 MEK/庚烷)、形式 IV (水)及形式 XII (丙酮及 IPA)。

表10. 飽和溶液之結晶

溶劑	固態形式
丙酮	XII
乙酸乙酯	I
IPA	XII
水	IV
MEK	I
MEK/庚烷(2:1)	I

實例 17.

形式 II 之製備及表徵

【0409】 在一個實驗中，藉由向形式 I 於正丁醇中之 3 mL 飽和或混濁溶液中添加約 60 mg 形式 I 來製備形式 II。在 25±1℃下將所得混合物攪拌 3 天。過濾所得固體。亦根據實例 13、實例 14 及實例 15 中所闡述之程序，分別在 *n*-BuOH/IPAc、*n*-BuOH/IPAc 及 *n*-BuOH 中製備形式 II。

【0410】 藉由 XRPD 表徵形式 II。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 19 中且 XRPD 資料提供於表 11 中。

表 11

2-θ	高度	H%
5.1	265	17.3
6.8	930	60.5
9.0	46	3.0
10.2	207	13.5
14.2	229	14.9
15.8	213	13.9
17.7	219	14.3
20.4	477	31.1
22.0	220	14.3
23.3	1536	100
24.3	301	19.6
26.9	564	36.7
28.5	54	3.5
29.3	69	4.5
30.1	205	13.3
30.8	86	5.6
33.6	88	5.7
35.6	79	5.1
39.0	61	4.0
41.5	81	5.3
44.2	45	2.9

【0411】 藉由 DSC 表徵形式 II。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 20 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 74.0℃與峰值溫度 77.8℃之吸熱事件及具有起始溫度 149.3℃與峰值溫度 185.0℃之放熱事件。

【0412】 藉由 TGA 表徵形式 II。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。

TGA 熱譜圖示於圖 21 中。

實例 18.

形式 III 之製備及表徵

【0413】 在一個實驗中，藉由向形式 I 於 IPA 中之約 3 mL 飽和或混濁溶液中添加約 50 mg 形式 I，隨後在 25±1 °C 下攪拌 3 天來製備形式 III。過濾所得固體。亦根據實例 13、實例 14 及實例 15 中所闡述之程序，使用 IPA/己烷、IPA/庚烷或 IPA/MTBE (作為反溶劑添加中之溶劑對)、IPA/己烷、IPA/MTBE 或 IPA/庚烷(作為逆添加中之溶劑對)及 IPA (用於淬滅冷卻)來製備形式 III。

【0414】 藉由 XRPD 表徵形式 III。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 22 中且 XRPD 資料提供於表 12 中。

表 12

2-θ	高度	H%
4.6	2943	70.2
5.2	4194	100
6.5	203	4.8
8.2	141	3.4
9.2	299	7.1
10.3	234	5.6
11.4	32	0.8
14.0	304	7.2
15.4	160	3.8
16.3	287	6.8
18.4	390	9.3
18.9	59	1.4
19.6	183	4.4
20.2	46	1.1
20.7	188	4.5
22.2	222	5.3
22.8	1027	24.5
24.2	565	13.5
26.4	110	2.6
27.4	94	2.2
28.0	40	1.0
29.2	54	1.3

30.9	118	2.8
32.7	44	1.0
33.1	60	1.4
37.5	33	0.8
42.5	31	0.7

【0415】 藉由 DSC 表徵形式 III。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 23 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 73.5℃與峰值溫度 79.6℃之吸熱事件及具有起始溫度 152.5℃與峰值溫度 181.0℃之放熱事件。

【0416】 藉由 TGA 表徵形式 III。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 24 中。

實例 19.

形式 IIIa 之製備及表徵

【0417】 在一個實驗中，藉由向 3.0 mL IPAc 中添加形式 I 於乙醇中之 0.4 mL 飽和溶液(60 mg/mL)來製備形式 IIIa。過濾所得固體。亦根據實例 13 中所闡述之程序，使用 EtOH/IPAc 作為溶劑對來製備形式 IIIa。

【0418】 藉由 XRPD 表徵形式 IIIa。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 25 中且 XRPD 資料提供於表 13 中。

表 13

2-θ	高度	H%
4.5	1206	56.7
5.1	2128	100
6.9	856	40.2
8.1	400	18.8
9.2	138	6.5
10.1	537	25.2
11.3	88	4.1
13.5	183	8.6
14.1	140	6.6
14.6	59	2.8
15.2	144	6.8
16.3	359	16.9
17.8	229	10.8
18.3	185	8.7
19.4	132	6.2
20.8	484	22.7

21.4	230	10.8
22.2	559	26.3
22.7	1493	70.2
24.1	756	35.5
25.2	81	3.8
25.7	58	2.7
26.4	140	6.6
27.3	125	5.9
29.1	91	4.3
30.7	70	3.3
31.4	48	2.3
32.9	57	2.7

實例 20.

形式 IV 之製備及表徵

【0419】 在一個實驗中，藉由向形式 I 於水中之約 3 mL 飽和或混濁溶液中添加約 50 mg 形式 I，隨後在 25±1℃ 下攪拌 3 天來製備形式 IV。過濾所得固體且在通風櫥中風乾 4 天。亦根據實例 12 及實例 16 中所闡述之程序，使用水作為溶劑來製備形式 IV。

【0420】 藉由 XRPD 表徵形式 IV。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 26 中且 XRPD 資料提供於表 14 中。

表 14

2-θ	高度	H%
7.1	186	93.5
8.9	63	31.7
10.5	70	35.2
14.6	100	50.3
15.2	55	27.6
18.0	107	53.8
18.5	63	31.7
20.6	102	51.3
20.9	123	61.8
21.7	68	34.2
22.3	61	30.7
23.1	199	100
24.8	191	96.0
27.5	76	38.2
28.8	146	73.4

30.4	50	25.1
32.5	43	21.6

【0421】 藉由 DSC 表徵形式 IV。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 27 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 49.1℃與峰值溫度 53.6℃及具有峰值溫度 125.1℃之吸熱事件。DSC 熱譜圖亦顯示具有起始溫度 153.5℃與峰值溫度 171.1℃之放熱事件。

【0422】 藉由 TGA 表徵形式 IV。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 28 中。

實例 21.

形式 IVa 之製備及表徵

【0423】 藉由在 45-50℃下將形式 IV 真空乾燥隔夜且風乾 28 天來製備形式 IVa。

【0424】 藉由 XRPD 表徵形式 IVa。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 29 中且 XRPD 資料提供於表 15 中。

表 15

2-θ	高度	H%
6.4	1419	82.2
6.9	1727	100
8.7	349	20.2
10.1	927	53.7
11.0	40	2.3
13.8	134	7.8
14.4	668	38.7
14.7	96	5.6
15.6	130	7.5
16.5	56	3.2
17.5	90	5.2
17.8	80	4.6
18.3	47	2.7
20.1	63	3.6
20.7	328	19.0
20.9	175	10.1
21.6	239	13.8
22.1	547	31.7

22.8	1373	79.5
23.3	83	4.8
23.7	68	3.9
24.4	1657	95.9
24.7	554	32.1
25.1	53	3.1
25.6	69	4.0
26.2	79	4.6
27.2	130	7.5
27.8	111	6.4
28.5	630	36.5
29.0	68	3.9
29.6	40	2.3
30.2	147	8.5
31.2	62	3.6
31.4	168	9.7
32.1	136	7.9
32.6	97	5.6
33.3	58	3.4
34.6	98	5.7
35.9	138	8.0
36.6	64	3.7
38.0	39	2.3
39.0	84	4.9
39.6	53	3.1
40.9	75	4.3
41.3	64	3.7
42.2	68	3.9
42.7	75	4.3
44.1	44	2.5

【0425】 藉由 DSC 表徵形式 IVa。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 30 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 50.1℃與峰值溫度 53.3℃之吸熱事件及具有峰值溫度 182.9℃之放熱事件。

【0426】 藉由 TGA 表徵形式 IVa。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 31 中。

實例 22.

形式 V 之製備及表徵

【0427】 在一個實驗中，藉由在 25±1℃下在不攪拌之情況下在空氣下蒸發形式 I 於乙腈中之約 2 mL 飽和溶液來製備形式 V。亦根據實例 11 中所闡述之程序，藉由在 50℃下蒸發化合物 I 於 MeCN、EtOH 或 1-丙醇中之溶液來製備形式 V。在其他實驗中，根據實例 13、實例 14 及實例 15 中所闡述之程序，使用 MeCN/MTBE 或 MeCN/IPAc (作為反溶劑添加中之溶劑對)、MeCN/MTBE、MeCN/IPAc (作為逆添加中之溶劑對)及 MeCN (用於淬滅冷卻)來製備形式 V。

【0428】 藉由 XRPD 表徵形式 V。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 32 中且 XRPD 資料提供於表 16 中。

表 16

2-θ	高度	H%
5.6	772	43.5
7.3	1773	100
9.4	147	8.3
10.8	464	26.2
14.1	71	4.0
14.8	261	14.7
15.9	259	14.6
16.7	484	27.3
17.6	501	28.3
18.3	187	10.5
19.3	201	11.3
20.1	368	20.8
21.2	1293	72.9
21.6	696	39.3
23.3	383	21.6
24.3	870	49.1
25.4	324	18.3
25.9	69	3.9
26.9	323	18.2
27.9	190	10.7
29.8	191	10.8
30.6	105	5.9
31.3	109	6.1
31.7	97	5.5
32.5	142	8.0

33.3	78	4.4
34.0	60	3.4
37.0	89	5.0
38.2	93	5.2
39.8	167	9.4
41.9	56	3.2
42.6	83	4.7
44.0	79	4.5

【0429】 藉由 DSC 表徵形式 V。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 33 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 47.4℃與峰值溫度 52.9℃及具有起始溫度約 72.3℃與峰值溫度 82.9℃之吸熱事件。DSC 熱譜圖亦顯示具有起始溫度 176.7℃與峰值溫度 184.8℃之放熱事件。

【0430】 藉由 TGA 表徵形式 V。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 34 中。

實例 23.

形式 VI 之製備及表徵

【0431】 在一個實驗中，藉由在 25±1℃下在不攪拌之情況下在空氣下蒸發形式 I 於二氯甲烷中之約 2 mL 飽和溶液來製備形式 VI。亦根據實例 11 中所闡述之程序，藉由在 50℃下蒸發化合物 I 於 2-甲氧基乙醇或 IPA 中之溶液來製備形式 VI。

【0432】 藉由 XRPD 表徵形式 VI。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 35 中且 XRPD 資料提供於表 17 中。

表 17

2-θ	高度	H%
5.6	63	3.0
7.4	308	14.5
9.4	75	3.5
9.7	84	3.9
10.9	280	13.2
14.1	310	14.6
14.6	78	3.7
16.0	268	12.6
17.1	386	18.1
17.7	262	12.3

18.3	179	8.4
19.1	222	10.4
20.4	579	27.2
21.3	1059	49.7
22.0	228	10.7
22.8	1291	60.6
23.5	542	25.5
24.5	2129	100
25.7	423	19.9
27.2	166	7.8
27.8	119	5.6
28.6	400	18.8
30.3	446	20.9
31.8	313	14.7
32.8	206	9.7
33.8	120	5.6
35.1	203	9.5
36.8	207	9.7
38.5	237	11.1
41.5	107	5.0
42.7	251	11.8

【0433】 藉由 DSC 表徵形式 VI。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 36 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 66.5℃與峰值溫度 82.1℃之吸熱事件及具有起始溫度 148.5℃與峰值溫度 184.9℃之放熱事件。

【0434】 藉由 TGA 表徵形式 VI。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 37 中。

實例 24.

形式 VII 之製備及表徵

【0435】 藉由在 25±1℃下在不攪拌之情況下在空氣下蒸發形式 I 於乙醇中之約 2 mL 飽和溶液來製備形式 VII。

【0436】 藉由 XRPD 表徵形式 VII。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 38 中且 XRPD 資料提供於表 18 中。

表 18

2-θ	高度	H%
11.0	65	4.1

14.4	145	9.2
16.3	71	4.5
17.2	255	16.1
18.0	78	4.9
18.5	124	7.8
19.3	102	6.4
21.6	786	49.7
23.0	802	50.7
23.8	256	16.2
24.8	1582	100
25.6	229	14.5
26.0	366	23.1
26.4	251	15.9
27.5	95	6.0
28.9	142	9.0
30.1	190	12.0
30.5	334	21.1
32.1	190	12.0
33.0	143	9.0
34.2	77	4.9
34.9	102	6.4
35.4	226	14.3
37.2	170	10.7
38.9	144	9.1
40.2	96	6.1
40.9	69	4.4
41.6	82	5.2
42.6	115	7.3
43.0	177	11.2

【0437】 藉由 DSC 表徵形式 VII。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 39 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 81.2℃與峰值溫度 90.3℃之吸熱事件及具有起始溫度 148.8℃與峰值溫度 184.9℃之放熱事件。

【0438】 藉由 TGA 表徵形式 VII。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 40 中。

實例 25.

形式 VIII 之製備及表徵

【0439】 藉由在 50±1℃下在不攪拌之情況下在空氣下蒸發形式 I 於

正丁醇中之約 2 mL 飽和溶液來製備形式 VIII。

【0440】 藉由 XRPD 表徵形式 VIII。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 41 中且 XRPD 資料提供於表 19 中。

表 19

2-θ	高度	H%
7.2	646	24.4
9.4	49	1.8
10.6	186	7.0
14.7	252	9.5
15.8	163	6.2
16.3	924	34.9
17.5	380	14.3
18.1	340	12.8
19.0	83	3.1
20.7	986	37.2
21.5	919	34.7
22.6	777	29.3
23.8	2650	100
24.8	1020	38.5
25.7	185	7.0
27.4	1366	51.5
29.4	452	17.1
30.4	487	18.4
31.2	163	6.2
32.2	279	10.5
33.1	112	4.2
33.8	321	12.1
36.1	215	8.1
37.2	143	5.4
39.4	216	8.2
40.5	143	5.4
41.9	297	11.2
43.2	159	6.0

【0441】 藉由 DSC 表徵形式 VIII。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 42 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 69.7℃與峰值溫度 74.7℃之吸熱事件及具有起始溫度 157.0℃與峰值溫度 185.9℃之放熱事件。

【0442】 藉由 TGA 表徵形式 VIII。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 43 中。

實例 26.

形式 IX 之製備及表徵

【0443】 在一個實驗中，藉由向 2.0 mL 庚烷中添加形式 I 於正丁醇中之 0.3 mL 溶液(50 mg/mL)，隨後攪拌約 5 min 來製備形式 IX。過濾所得固體。亦根據實例 13 中所闡述之程序，使用 *n*-BuOH/MTBE 或 *n*-BuOH/庚烷作為溶劑對來製備形式 IX。

【0444】 藉由 XRPD 表徵形式 IX。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 44 中且 XRPD 資料提供於表 20 中。

表 20

2- θ	高度	H%
3.3	36	1.1
5.3	3233	100
6.9	73	2.3
10.5	498	15.4
15.7	252	7.8
16.3	612	18.9
21.0	309	9.6
21.4	366	11.3
22.8	118	3.6
25.0	29	0.9
26.7	454	14.0
27.8	50	1.5
32.0	156	4.8
33.0	27	0.8
37.1	25	0.8
38.3	31	1.0

【0445】 藉由 DSC 表徵形式 IX。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 45 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 76.6°C 與峰值溫度 81.9°C 之吸熱事件及具有起始溫度 154.4°C 與峰值溫度 185.9°C 之放熱事件。

【0446】 藉由 TGA 表徵形式 IX。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 46 中。

實例 27.

形式 X 之製備及表徵

【0447】 在一個實驗中，藉由向 2.5 mL 庚烷中添加形式 I 於乙醇中之 0.3 mL 飽和溶液(60 mg/mL)來製備形式 X。過濾所得固體。亦根據實例 13 中所闡述之程序，使用 EtOH/庚烷作為溶劑對來製備形式 X。

【0448】 藉由 XRPD 表徵形式 X。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 47 中且 XRPD 資料提供於表 21 中。

表 21

2- θ	高度	H%
5.3	2417	45.7
6.9	5290	100
9.0	289	5.5
10.4	1236	23.4
11.4	96	1.8
13.8	148	2.8
14.5	782	14.8
15.7	179	3.4
16.4	1610	30.4
18.0	677	12.8
18.8	137	2.6
20.8	3645	68.9
21.5	551	10.4
22.9	991	18.7
23.2	254	4.8
24.0	2250	42.5
25.0	978	18.5
26.7	618	11.7
27.6	291	5.5
29.7	65	1.2
31.0	176	3.3
31.5	288	5.4
32.1	471	8.9
33.0	85	1.6
34.6	80	1.5
36.7	200	3.8
38.4	55	1.0
39.7	152	2.9

41.7	125	2.4
------	-----	-----

【0449】 藉由 DSC 表徵形式 X。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 48 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 73.8℃與峰值溫度 79.2℃之吸熱事件及具有起始溫度 149.7℃與峰值溫度 185.1℃之放熱事件。

【0450】 藉由 TGA 表徵形式 X。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 49 中。

實例 28.

形式 XI 之製備及表徵

【0451】 如下製備形式 XI。將形式 I 於正丙醇中之約 2.0 mL 飽和溶液冷卻至-20℃且在-20℃下保持 1 h，得到漿液。過濾所得固體且風乾 1 h。

【0452】 藉由 XRPD 表徵形式 XI。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 50 中且 XRPD 資料提供於表 22 中。

表 22

2-θ	高度	H%
5.1	5949	100
6.7	2049	34.4
10.1	104	1.7
11.2	49	0.8
14.1	69	1.2
15.5	466	7.8
16.1	1975	33.2
17.0	238	4.0
17.4	46	0.8
17.8	255	4.3
18.7	59	1.0
19.6	99	1.7
20.3	448	7.5
20.7	2654	44.6
21.1	1098	18.5
22.5	1000	16.8
22.8	90	1.5
23.4	892	15.0
24.6	388	6.5
24.9	95	1.6
25.9	491	8.3

26.3	226	3.8
26.8	63	1.1
27.4	631	10.6
29.2	168	2.8
30.3	152	2.6
30.7	45	0.8
31.2	91	1.5
31.6	473	8.0
32.3	90	1.5
32.6	96	1.6
34.0	172	2.9
36.0	45	0.8
36.6	416	7.0
37.7	101	1.7
39.1	71	1.2
40.9	115	1.9
43.2	62	1.0
44.3	115	1.9

【0453】 藉由 DSC 表徵形式 XI。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 51 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 77.3℃與峰值溫度 82.1℃之吸熱事件及具有起始溫度 153.7℃與峰值溫度 185.7℃之放熱事件。

【0454】 藉由 TGA 表徵形式 XI。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 52 中。

實例 29.

形式 XII 之製備及表徵

【0455】 如下製備形式 XII。在約 30℃下製備形式 I 於丙酮中之約 7 mL 飽和溶液且藉由使用程式化循環浴而在浴液中緩慢冷卻至 25℃。經 2 小時將所得溶液加熱至 50℃，且隨後經 2 小時冷卻至 5℃，並且將此過程重複 80 h。過濾所得固體並且風乾。

【0456】 藉由 XRPD 表徵形式 XII。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 53 中且 XRPD 資料提供於表 23 中。

表 23

2-θ	高度	H%
5.1	956	80.3

6.8	1190	100
8.8	120	10.1
9.2	140	11.8
10.3	345	29.0
13.5	264	22.2
14.0	74	6.2
15.4	331	27.8
16.5	262	22.0
17.2	260	21.8
17.8	115	9.7
18.6	155	13.0
19.7	267	22.4
20.1	231	19.4
20.8	633	53.2
21.3	69	5.8
21.7	192	16.1
22.2	750	63.0
23.0	243	20.4
23.9	1072	90.1
25.2	140	11.8
25.5	105	8.8
25.9	81	6.8
26.7	83	7.0
27.2	55	4.6
28.1	180	15.1
28.7	45	3.8
29.2	47	3.9
29.8	156	13.1
31.2	120	10.1
32.3	61	5.1
34.6	65	5.5
36.3	70	5.9
37.5	45	3.8
38.1	70	5.9
41.0	41	3.4
42.2	56	4.7

【0457】 藉由 DSC 表徵形式 XII。使用與形式 I 類似之條件獲得 DSC。DSC 熱譜圖示於圖 54 中。DSC 熱譜圖顯示具有起始溫度 73.9℃與峰值溫度 80.5℃之吸熱事件及具有起始溫度 153.8℃與峰值溫度 185.2℃之放熱事件。

【0458】 藉由 TGA 表徵形式 XII。使用與形式 I 類似之條件獲得 TGA。TGA 熱譜圖示於圖 55 中。

實例 30.

非晶固體之製備及表徵

【0459】 在一個實驗中，如下製備化合物 I 二甲苯磺酸鹽之非晶固體。向形式 I 於 1,4-二噁烷中之約 3 mL 飽和或混濁溶液中添加約 30 mg 形式 I，隨後在 25±1℃ 下攪拌 2 天。過濾所得固體。亦根據實例 13 中所闡述之程序，使用 THF/庚烷、THF/MTBE、THF/己烷、MEK/庚烷或 MEK/己烷作為溶劑對來製備化合物 I 二甲苯磺酸鹽之非晶形式。

【0460】 藉由 XRPD 表徵非晶固體。使用與形式 I 類似之條件獲得 XRPD。XRPD 圖示於圖 56 中。

實例31.

多晶型形式之穩定性

【0461】 為了評估各種化合物 I 二甲苯磺酸鹽多晶型形式之相對穩定性關係，根據以下程序 1 在 50℃ 下在丁酮-庚烷中及根據以下程序 2 在 25℃ 下在丁酮中用形式 I、形式 II、形式 III 及形式 IIIa 至形式 XII 之混合物進行競爭性漿液實驗。在 50℃ 下在丁酮/庚烷(1:1)中攪拌 6-18 小時之後及在 25℃ 下在丁酮中攪拌 6-18 小時之後，十三種多晶型物之混合物轉化成形式 I。此等結果指示，在丁酮及丁酮/庚烷(1:1)中，形式 I 為最穩定之多晶型形式。

【0462】 程序 1 在 50℃ 下在丁酮-庚烷中之競爭性實驗：

編號	操作
1	將化合物 I 二甲苯磺酸鹽於丁酮-庚烷(1:1)中之 2.5 mL 飽和溶液添加至 4 mL 小瓶。
2	向步驟 1 中之溶液中添加 3 mg 化合物 I 二甲苯磺酸鹽形式 I，且攪拌所得混合物，得到混濁溶液。
3	向步驟 2 之混濁溶液中添加 3 mg 各化合物 I 多晶型物(形式 II、形式 III、形式 IIIa、形式 IV、形式 V、形式 VI、形式 VII、形式 VIII、形式 IX、形式 X、形式 XI 及形式 XII)之混合物。
4	在 50℃ 下將步驟 3 之漿液攪拌 6 h，過濾部分漿液且藉由 XRPD 加以分析，其顯示為形式 I。

5	在 50°C 下將步驟 3 中之漿液攪拌 18 h，過濾部分漿液且藉由 XRPD 加以分析，其顯示為形式 I。
---	---

【0463】 程序 2 在 25°C 下在丁酮中之競爭性實驗

編號	操作
1	將化合物 I 二甲苯磺酸鹽於丁酮中之 2.5 mL 飽和溶液添加至 4 mL 小瓶。
2	向步驟 1 中之溶液中添加 3 mg 化合物 I 二甲苯磺酸鹽形式 I，且攪拌所得混合物，得到混濁溶液。
3	向步驟 2 之混濁溶液中添加 3 mg 各化合物 I 多晶型物(形式 II、形式 III、形式 IIIa、形式 IV、形式 V、形式 VI、形式 VII、形式 VIII、形式 IX、形式 X、形式 XI 及形式 XII)之混合物。
4	在 25°C 下將步驟 3 中之漿液攪拌 6 h，過濾部分漿液且藉由 XRPD 加以分析，其顯示為形式 I。
5	在 25°C 下將步驟 3 中之漿液攪拌 18 h，過濾部分漿液且藉由 XRPD 加以分析，其顯示為形式 I。

實例 A：LSD1 組蛋白去甲基酶生物化學分析

【0464】 LANCE LSD1/KDM1A 去甲基酶分析：在 25°C 下將 10 μ L 含 1 nM LSD-1 酶(ENZO BML-SE544-0050)之分析緩衝液(50 mM Tris pH 7.5、0.01% Tween-20、25 mM NaCl、5 mM DTT)與點漬於黑色 384 孔聚苯乙烯板中之 0.8 μ L 化合物/DMSO 一起預培育 1 小時。藉由添加 10 μ L 含有 0.4 μ M 生物素標記組蛋白 H3 肽受質 ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(Biotin) SEQ ID NO:1 (AnaSpec 64355)之分析緩衝液來起始反應且在 25°C 下培育 1 小時。藉由添加 10 μ L 補充有 1.5 nM Eu-抗未修飾 H3K4 抗體(PerkinElmer TRF0404)及 225 nM LANCE Ultra 鏈黴親和素(PerkinElmer TRF102)以及 0.9 mM 鹽酸苯環丙胺(Millipore 616431)的 1X LANCE 偵測緩衝液(PerkinElmer CR97-100)來終止反應。在終止反應之後，將各板培育 30 分鐘且在 PHERAstar FS 板讀數器(BMG Labtech)上讀取。已測試本發明之鹽且發現對 LSD1 具有活性，其中 IC₅₀ 小於 100 nM。

【0465】 根據先前描述，除本文中所描述之彼等修改以外的對本發明之各種修改對於熟習此項技術者亦將顯而易見。此種修改亦意欲屬於所附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之各參考文獻，包括但不限於

所有專利、專利申請案及公開案，係以全文引用之方式併入本文中。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> Incyte Corporation

<120> LSD1 抑制劑之鹽

<130> 20443-0426W01

<150> US 62/326,246

<151> 2016-04-22

<150> US 62/204,105

<151> 2015-08-12

<160> 1

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> INIT_MET

<222> (4)..(4)

<400> 1

Ala Arg Thr Lys Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys Ala Pro
1 5 10 15

Arg Lys Gln Leu Ala Gly Gly Lys
20

申請專利範圍

1. 一種鹽，其為 1-((4-(甲氧基甲基)-4-(((1R,2S)-2-苯基環丙基胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸之對甲苯磺酸鹽或其水合物或溶劑合物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之鹽，或其水合物或溶劑合物，其中該鹽為 1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽)。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之鹽，其中該鹽實質上為結晶的。
4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之鹽，其中該鹽為結晶的。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之鹽，其為水合物。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之鹽，其具有形式 I。
7. 如申請專利範圍第 6 項之鹽，其中該鹽展現具有起始溫度為約 94.6 °C 且峰值溫度為約 103.1 °C 之吸熱線的差示掃描量熱法熱譜圖。
8. 如申請專利範圍第 6 項之鹽，其中該鹽具有包括處於約 3.6 ± 0.3 度 $2-\theta$ 處之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
9. 如申請專利範圍第 6 項之鹽，其中該鹽具有包括處於約 4.9 ± 0.3 度 $2-\theta$ 處之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
10. 如申請專利範圍第 6 項之鹽，其中該鹽具有包括處於約 6.2 ± 0.3 度 $2-\theta$ 處之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
11. 如申請專利範圍第 6 項之鹽，其中該鹽具有包括處於約 7.7 ± 0.3 度 $2-\theta$ 處之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
12. 如申請專利範圍第 6 項之鹽，其中該鹽具有包括處於約 22.7 ± 0.3 度 $2-\theta$ 處之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
13. 如申請專利範圍第 8 項至第 12 項中任一項之鹽，其中該鹽具有包括選自約 3.6 ± 0.3 度、約 4.9 ± 0.3 度、約 6.2 ± 0.3 度、約 7.7 ± 0.3 度及約 22.7 ± 0.3 度 $2-\theta$ 之至少兩個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
14. 如申請專利範圍第 13 項之鹽，其中該鹽具有進一步包括處於選自約 8.9 ± 0.3 度、約 10.0 ± 0.3 度、約 11.5 ± 0.3 度、約 14.3 ± 0.3 度、約 15.0 ± 0.3 度、約 15.5 ± 0.3 度、約 16.3 ± 0.3 度、約 17.8 ± 0.3 度、約 19.1 ± 0.3 度、約 19.8 ± 0.3 度、約 20.9 ± 0.3 度、約 22.2 ± 0.3 度 $2-\theta$ 及其組合之位置上的一或多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

15. 如申請專利範圍第 6 項之鹽，其具有存在實質上如圖 1 中所示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
16. 如申請專利範圍第 6 項之鹽，其具有實質上如圖 2 中所描繪之 DSC 熱譜圖。
17. 如申請專利範圍第 6 項之鹽，其具有實質上如圖 3 中所描繪之 TGA 熱譜圖。
18. 如申請專利範圍第 6 項之鹽，其中該鹽展現具有起始溫度為約 94.6 °C 且峰值溫度為約 103.1 °C 之吸熱線的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括處於約 3.6 ± 0.3 、約 4.9 ± 0.3 、約 6.2 ± 0.3 、約 7.7 ± 0.3 或約 22.7 ± 0.3 度 2- θ 處之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
19. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之鹽，其中該鹽具有約 103.1 °C 之熔點。
20. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之鹽，其具有選自形式 HI、形式 HII、形式 HIII 及形式 DH 之形式。
21. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其中該鹽具有形式 HI 且展現具有處於約 80 °C 之溫度之吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。
22. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HI 及包括選自約 7.0 度、約 10.4 度、約 13.6 度、約 15.5 度、約 17.3 度、約 22.2 度及約 24.0 度 2- θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
23. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HI 及包括選自約 7.0 度、約 10.4 度、約 13.6 度、約 15.5 度、約 17.3 度、約 22.2 度及約 24.0 度 2- θ 之兩個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
24. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HI 及包括選自約 7.0 度、約 10.4 度、約 13.6 度、約 15.5 度、約 17.3 度、約 22.2 度及約 24.0 度 2- θ 之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
25. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HI 及實質上如圖 4 中所示之 X 射線粉末繞射圖。
26. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HI 及實質上如圖 5 中所描繪之 DSC 熱譜圖。
27. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HI 及實質上如圖 6 中所

描繪之 TGA 熱譜圖。

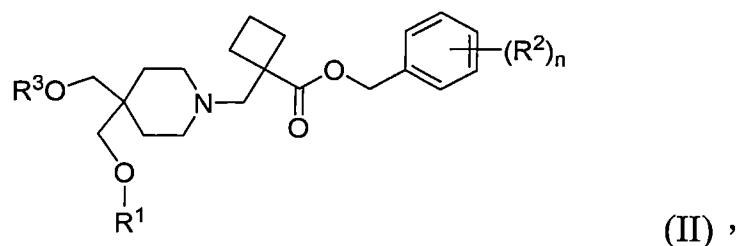
28. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其中該鹽具有形式 HI 且展現具有處於約 80°C 之溫度之吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 7.0 度、約 10.4 度、約 13.6 度、約 15.5 度、約 17.3 度、約 22.2 度及約 24.0 度 2- θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
29. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其中該鹽具有形式 HII 且展現具有處於約 52°C 之溫度之吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。
30. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HII 及包括選自約 8.7 度、約 10.1 度、約 14.8 度、約 21.3 度、約 22.0 度、約 22.7 度及約 24.3 度 2- θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
31. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HII 及包括選自約 8.7 度、約 10.1 度、約 14.8 度、約 21.3 度、約 22.0 度、約 22.7 度及約 24.3 度 2- θ 之兩個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
32. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HII 及包括選自約 8.7 度、約 10.1 度、約 14.8 度、約 21.3 度、約 22.0 度、約 22.7 度及約 24.3 度 2- θ 之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
33. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HII 及實質上如圖 7 中所示之 X 射線粉末繞射圖。
34. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HII 及實質上如圖 8 中所描繪之 DSC 熱譜圖。
35. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HII 及實質上如圖 9 中所描繪之 TGA 熱譜圖。
36. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其中該鹽具有形式 HII 且展現具有處於約 52°C 之溫度之吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 8.7 度、約 10.1 度、約 14.8 度、約 21.3 度、約 22.0 度、約 22.7 度及約 24.3 度 2- θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
37. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其中該鹽具有形式 HIII 且展現具有處於約 67°C 之溫度之吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。
38. 如申請專利範圍第 37 項之鹽，其中該鹽具有形式 HIII 且進一步展現處於約 98°C 之溫度之吸熱峰。

39. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HIII 及包括選自約 7.0 度、約 9.0 度、約 9.2 度、約 10.2 度、約 17.9 度、約 20.3 度、約 22.0 度及約 23.8 度 2θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
40. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HIII 及包括選自約 7.0 度、約 9.0 度、約 9.2 度、約 10.2 度、約 17.9 度、約 20.3 度、約 22.0 度及約 23.8 度 2θ 之兩個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
41. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HIII 及包括選自約 7.0 度、約 9.0 度、約 9.2 度、約 10.2 度、約 17.9 度、約 20.3 度、約 22.0 度及約 23.8 度 2θ 之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
42. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HIII 及實質上如圖 10 中所示之 X 射線粉末繞射圖。
43. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HIII 及實質上如圖 11 中所描繪之 DSC 熱譜圖。
44. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 HIII 及實質上如圖 12 中所描繪之 TGA 熱譜圖。
45. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其中該鹽具有形式 HIII 且展現具有處於約 67°C 及約 98°C 之溫度之吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 7.0 度、約 9.0 度、約 9.2 度、約 10.2 度、約 17.9 度、約 20.3 度、約 22.0 度及約 23.8 度 2θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
46. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其中該鹽具有形式 DH 且展現具有處於約 98°C 之溫度之吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖。
47. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 DH 及包括選自約 7.5 度、約 9.6 度、約 10.7 度、約 14.8 度、約 20.1 度、約 20.7 度、約 21.6 度、約 22.9 度及約 24.7 度 2θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
48. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 DH 及包括選自約 7.5 度、約 9.6 度、約 10.7 度、約 14.8 度、約 20.1 度、約 20.7 度、約 21.6 度、約 22.9 度及約 24.7 度 2θ 之兩個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
49. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 DH 及包括選自約 7.5 度、約 9.6 度、約 10.7 度、約 14.8 度、約 20.1 度、約 20.7 度、約 21.6

度、約 22.9 度及約 24.7 度 2- θ 之三個或更多個特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。

50. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 DH 及實質上如圖 13 中所示之 X 射線粉末繞射圖。
51. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 DH 及實質上如圖 14 中所描繪之 DSC 熱譜圖。
52. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其具有形式 DH 及實質上如圖 15 中所描繪之 TGA 熱譜圖。
53. 如申請專利範圍第 20 項之鹽，其中該鹽具有形式 DH 且展現具有處於約 98°C 之溫度之吸熱峰的差示掃描量熱法熱譜圖；及包括選自約 7.5 度、約 9.6 度、約 10.7 度、約 14.8 度、約 20.1 度、約 20.7 度、約 21.6 度、約 22.9 度及約 24.7 度 2- θ 之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
54. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 53 項中任一項之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。
55. 一種固體口服劑型，其包含如申請專利範圍第 54 項之醫藥組合物。
56. 一種抑制離胺酸特異性去甲基酶-1 (LSD1) 之方法，該方法包括：使該 LSD1 與如申請專利範圍第 1 項至第 53 項中任一項之鹽接觸。
57. 一種治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 53 項中任一項之鹽或如申請專利範圍第 54 項之組合物。
58. 如申請專利範圍第 57 項之方法，其中該癌症係選自血液學癌症、肉瘤、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌及皮膚癌。
59. 如申請專利範圍第 58 項之方法，其中該血液學癌症係選自急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、霍奇金淋巴瘤、原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症(PV)、本態性血小板增多症(ET)、骨髓發育不良症候群(MDS)及多發性骨髓瘤。

60. 一種化合物，其具有式(II)：



其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^2 為鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^3 為 H 或不穩定基團；且

下標 n 為 0、1、2 或 3。

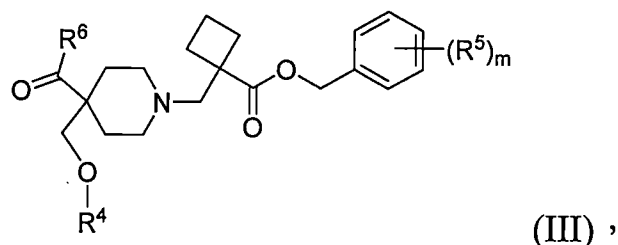
61. 如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中 R^1 為 CH_3 。

62. 如申請專利範圍第 60 項或第 61 項之化合物，其中 n 為 0。

63. 如申請專利範圍第 60 項至第 62 項中任一項之化合物，其中 R^3 為 H、對甲苯磺醯基、甲磺醯基或三氟甲磺醯基。

64. 如申請專利範圍第 60 項或第 63 項之化合物，其中 R^1 為 CH_3 ， R^3 為 H 且 n 為 0。

65. 一種化合物，其具有式(III)：



其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^5 為鹵基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^6 為 H 或鹵基；且

下標 m 為 0、1、2 或 3。

66. 如申請專利範圍第 65 項之化合物，其中 R^4 為 CH_3 。

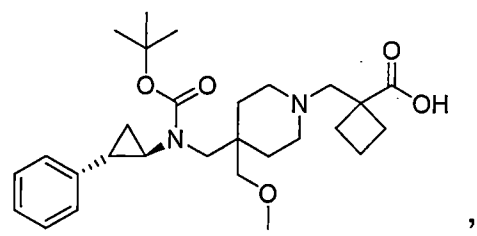
67. 如申請專利範圍第 65 項或第 66 項之化合物，其中 m 為 0。

68. 如申請專利範圍第 65 項至第 67 項中任一項之化合物，其中 R^6 為 H、Cl 或 Br。

69. 如申請專利範圍第 65 項之化合物，其中 R^4 為 CH_3 ， R^6 為 H 且 m 為 0。

70. 一種製備 1-{{4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽)之方法，該方法包括：

使具有下式之 1-{{4-({(第三丁氧基羰基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸：



與對甲苯磺酸(TSOH)在溶劑中反應，以形成-{{4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽)。

- 71. 如申請專利範圍第 70 項之方法，其進一步包括使 1-{{4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基}甲基}環丁烷甲酸雙(4-甲基苯磺酸鹽)再結晶。
- 72. 如申請專利範圍第 70 項或第 71 項之方法，其中該反應係在介於約 50℃與 60℃之間的溫度下進行。
- 73. 如申請專利範圍第 70 項至第 72 項中任一項之方法，其中該溶劑為四氫呋喃(THF)。

圖式

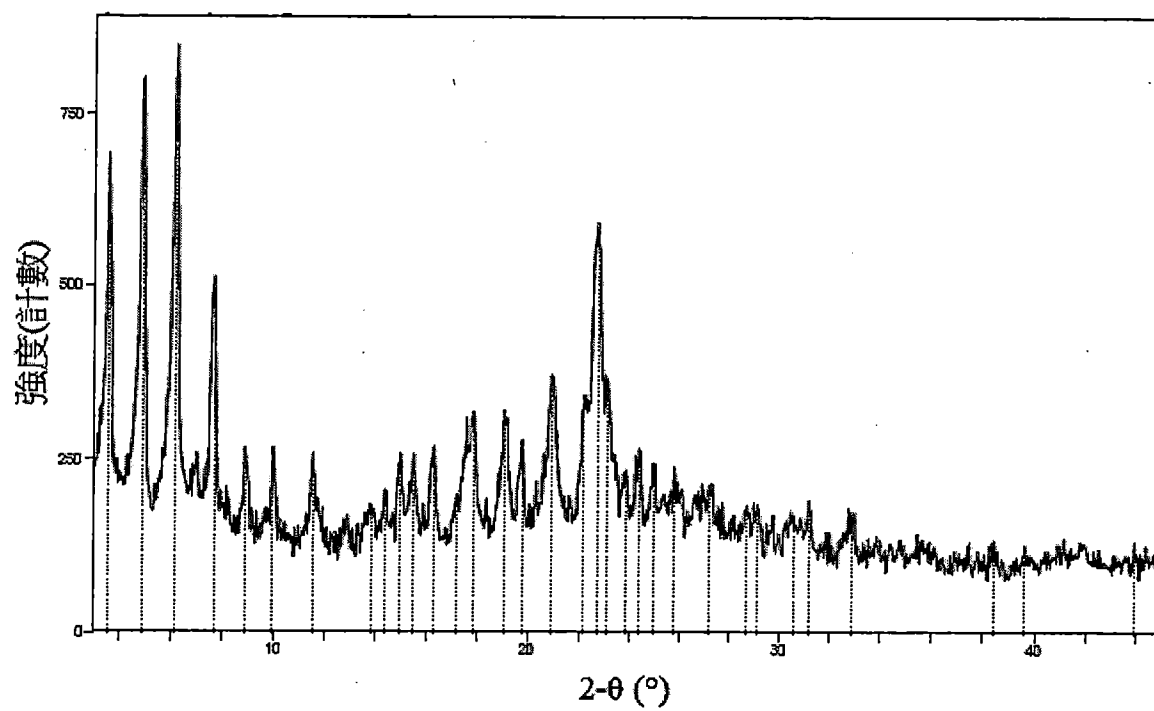


圖 1

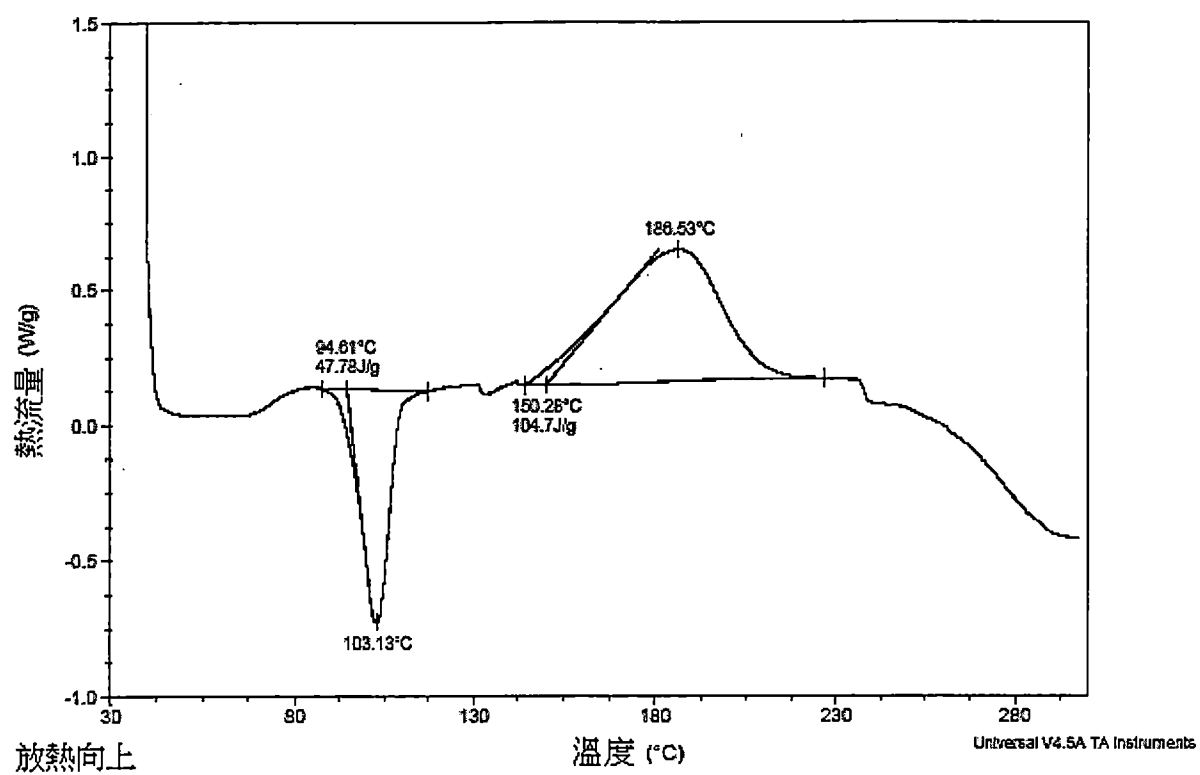


圖 2

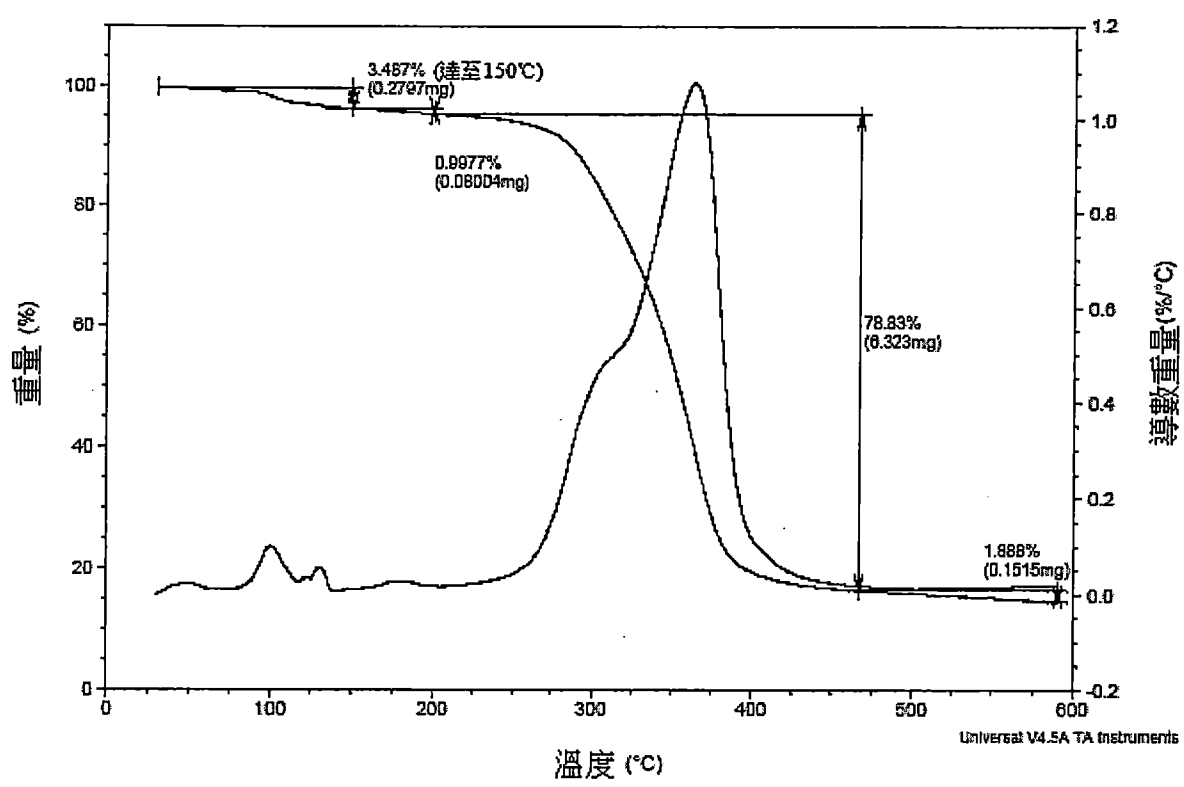


圖 3

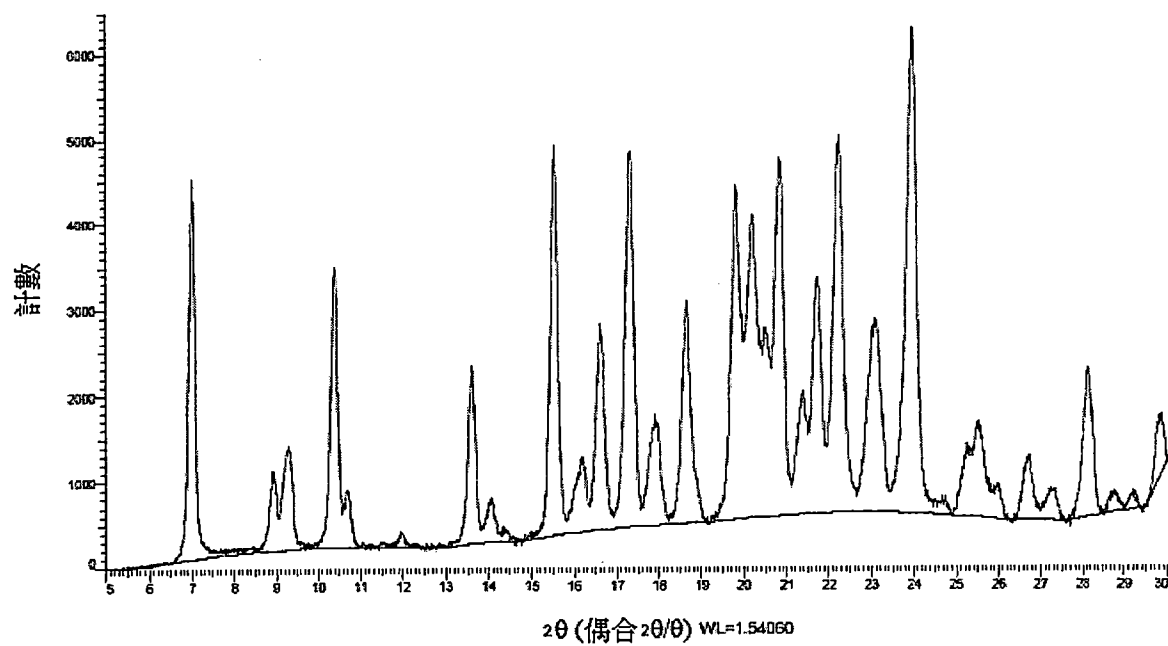


圖 4

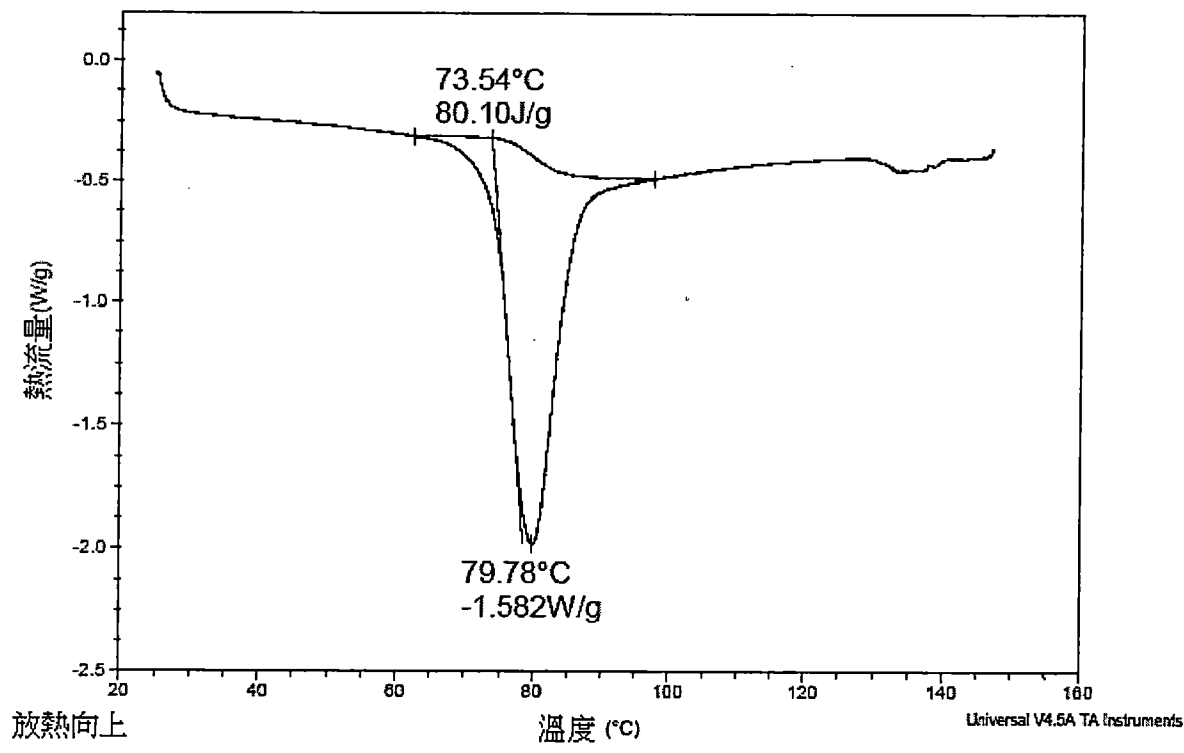


圖 5

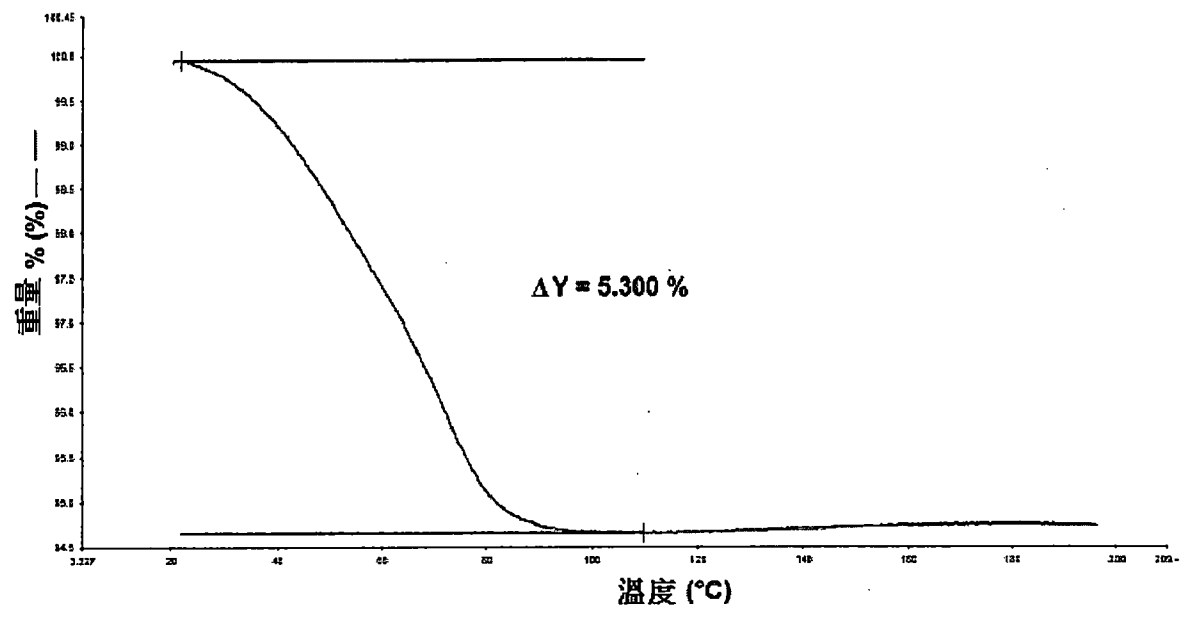


圖 6

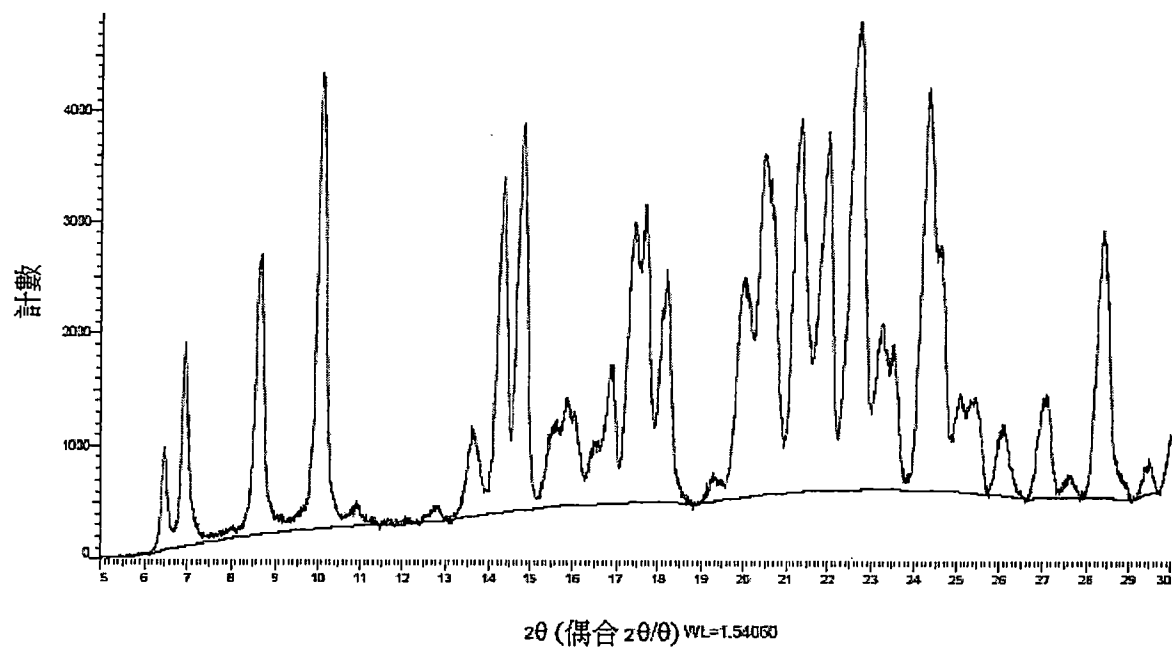


圖 7

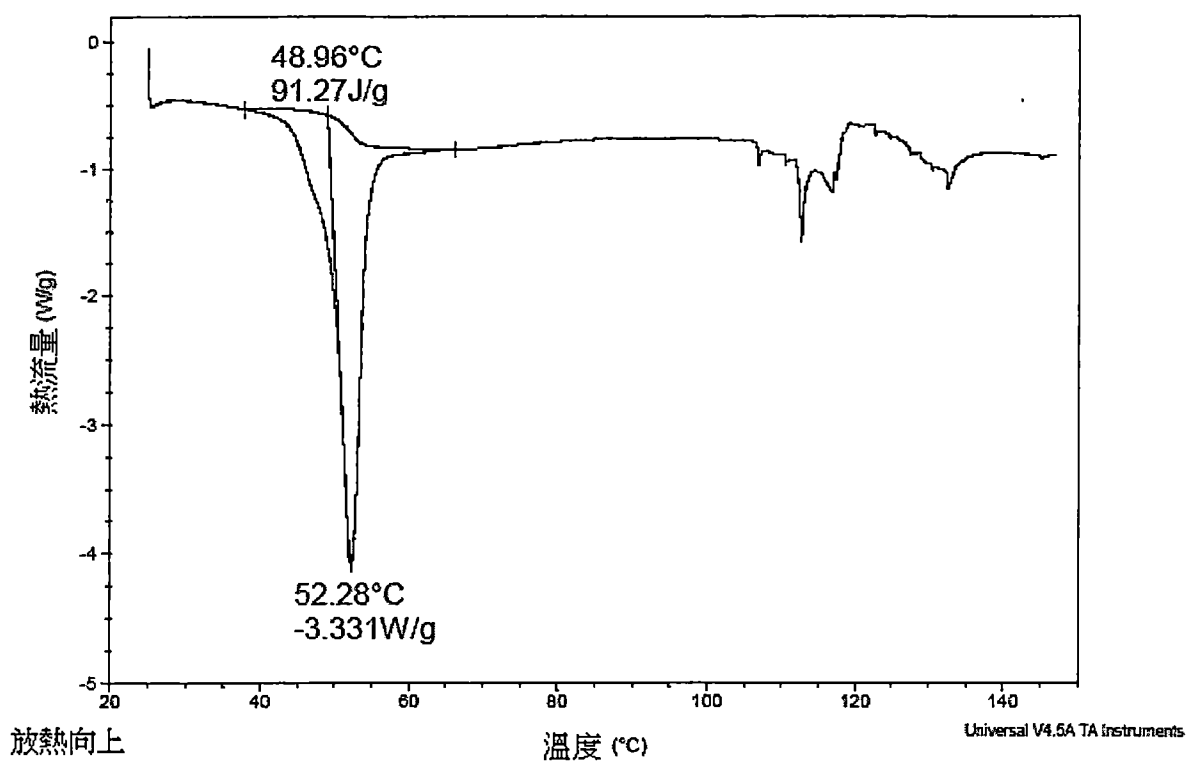


圖 8

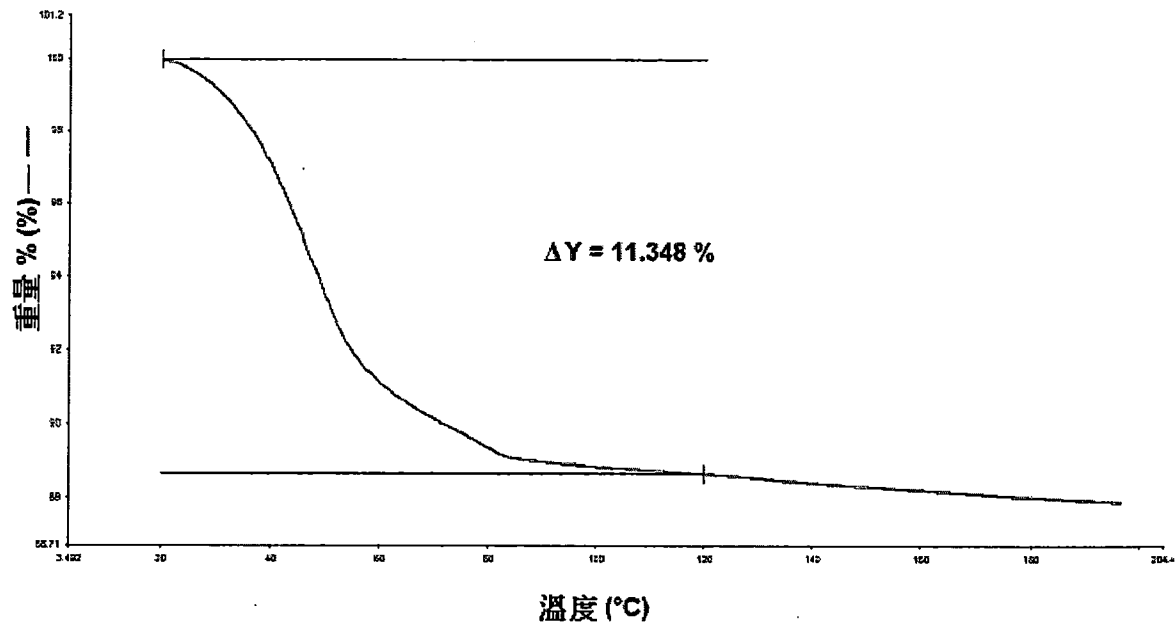


圖 9

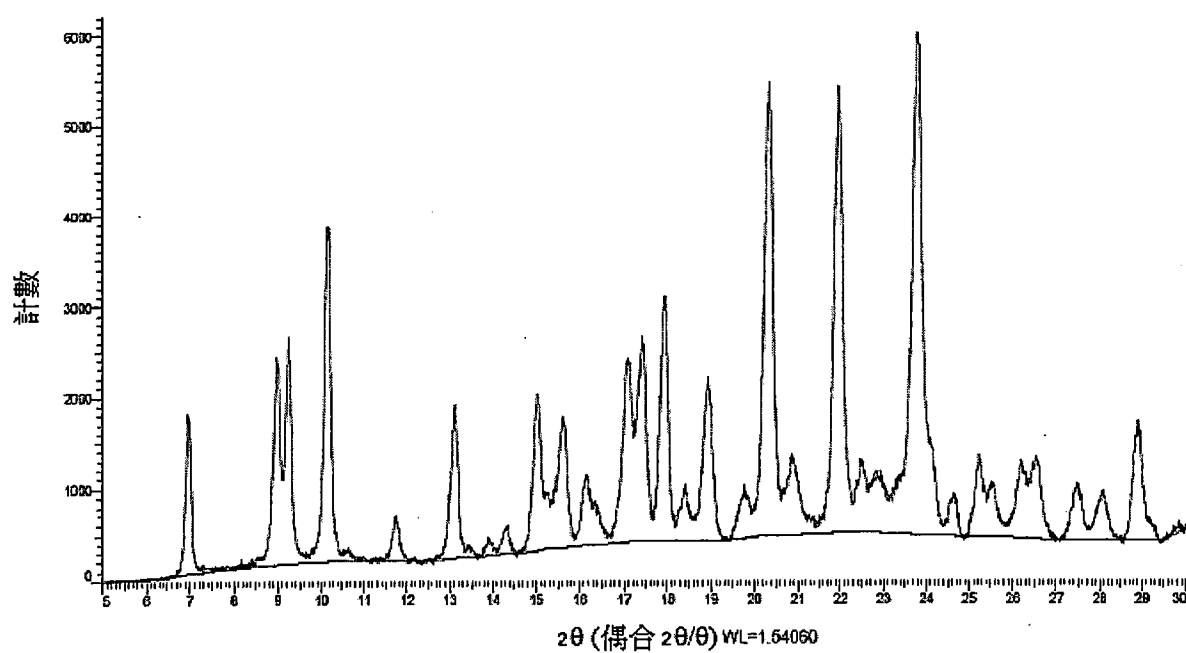


圖 10

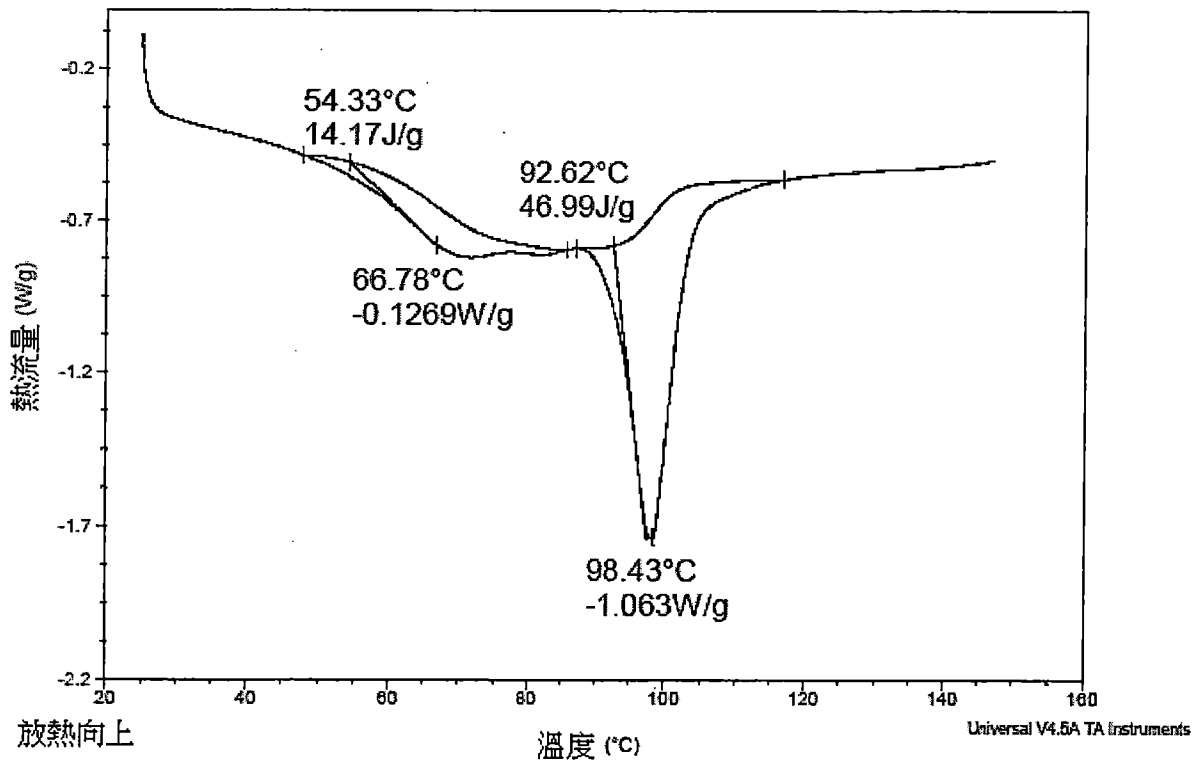


圖 11

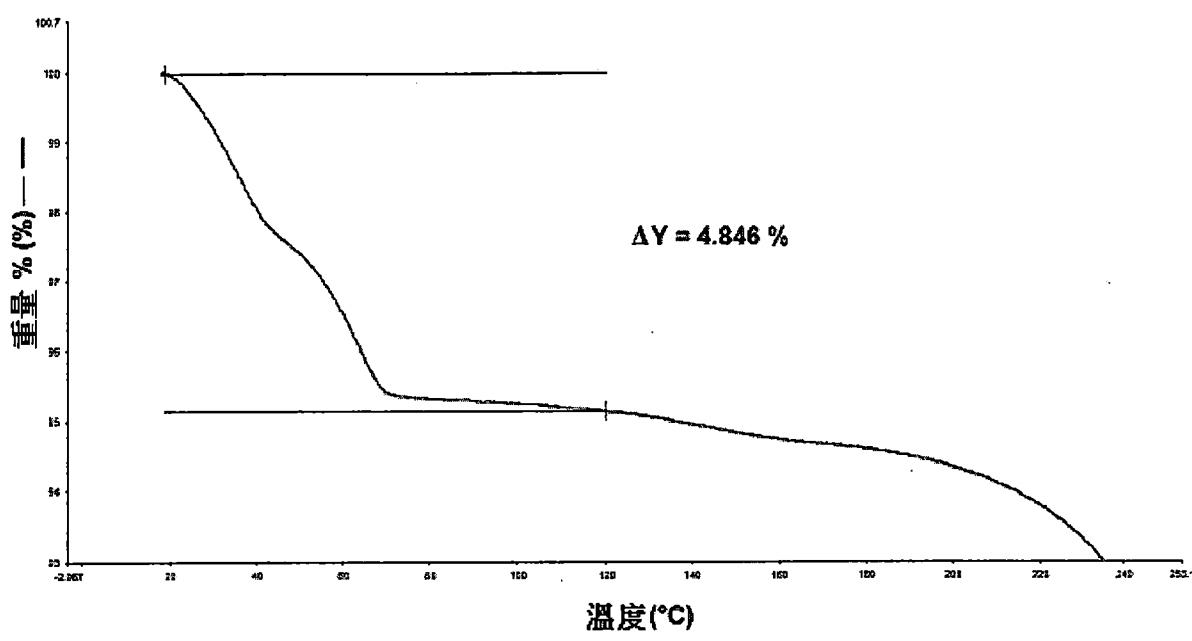


圖 12

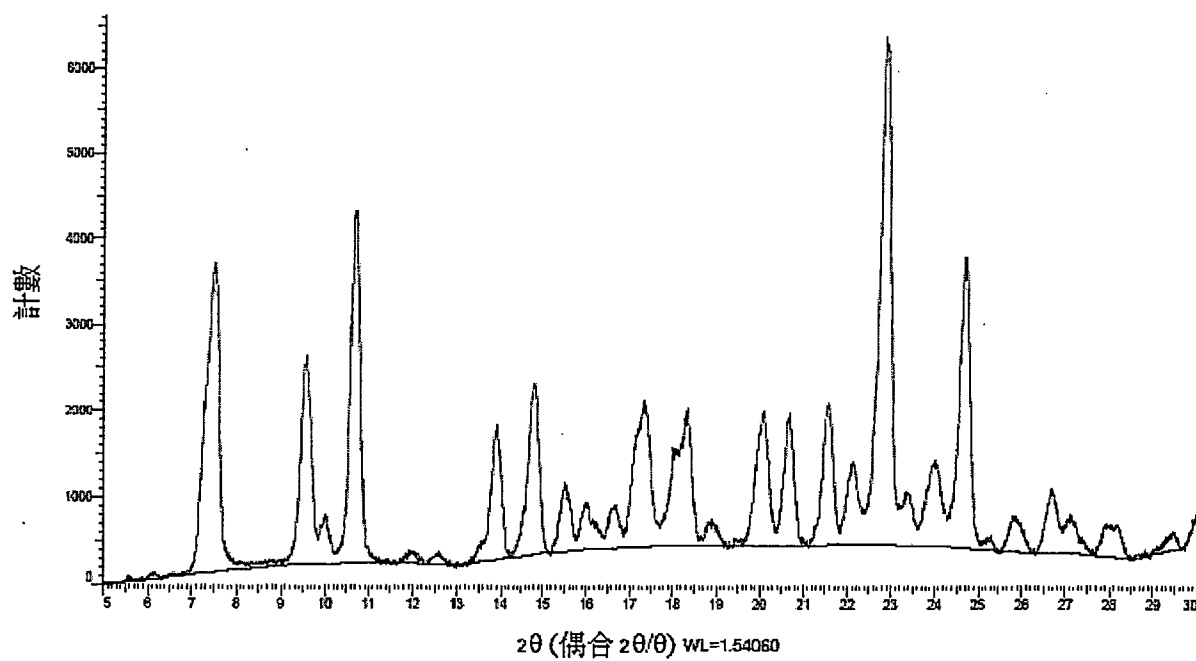


圖 13

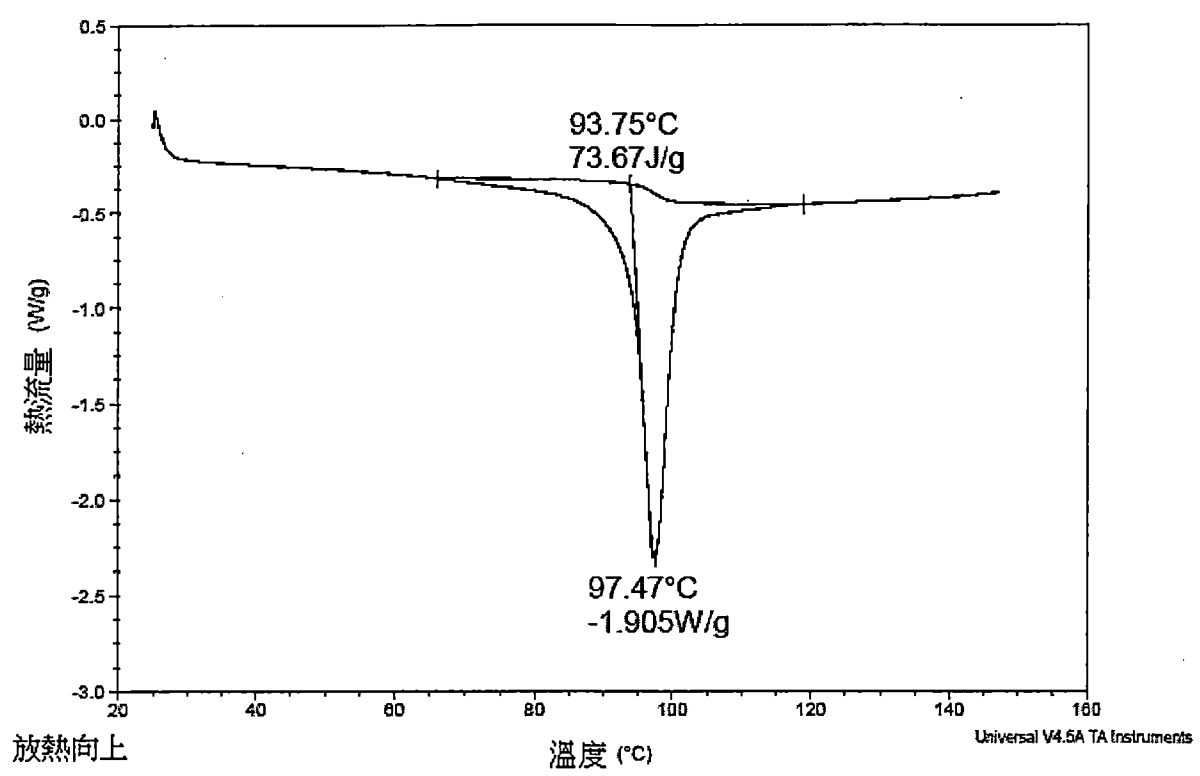


圖 14

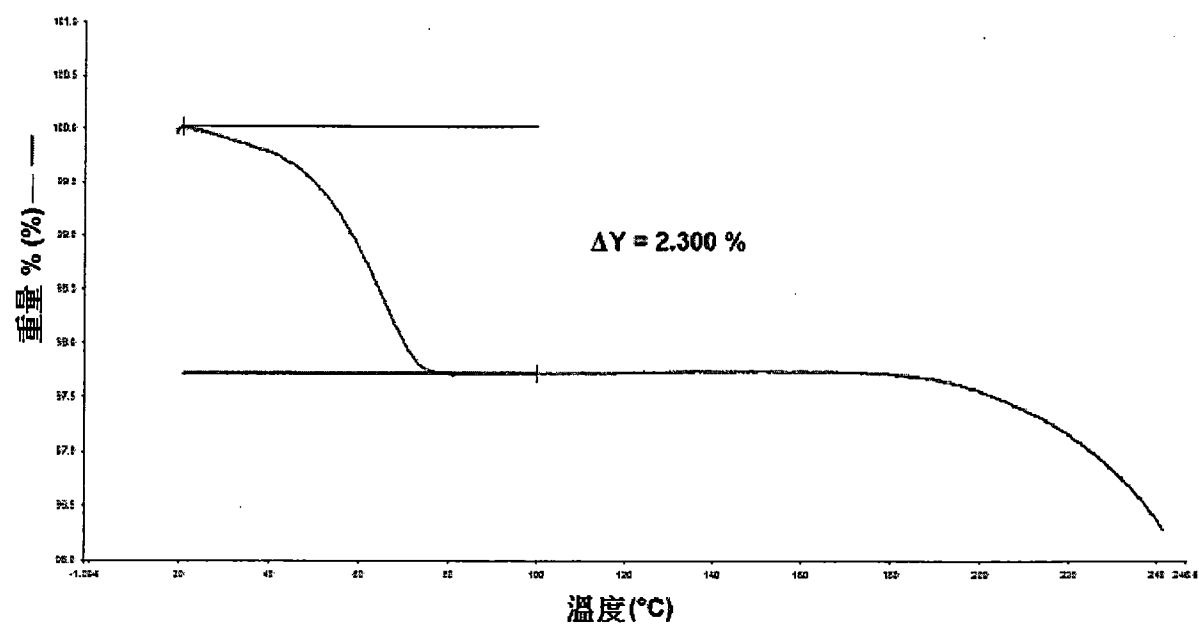


圖 15

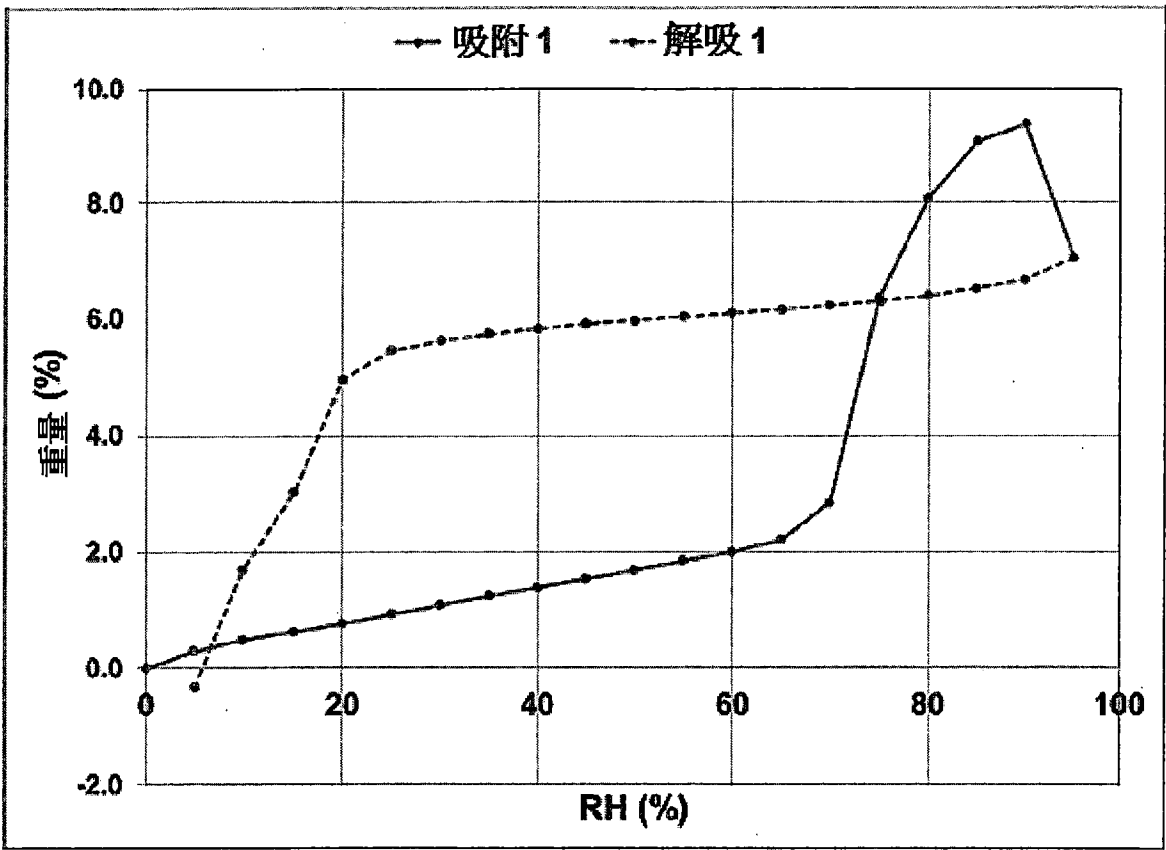


圖 16

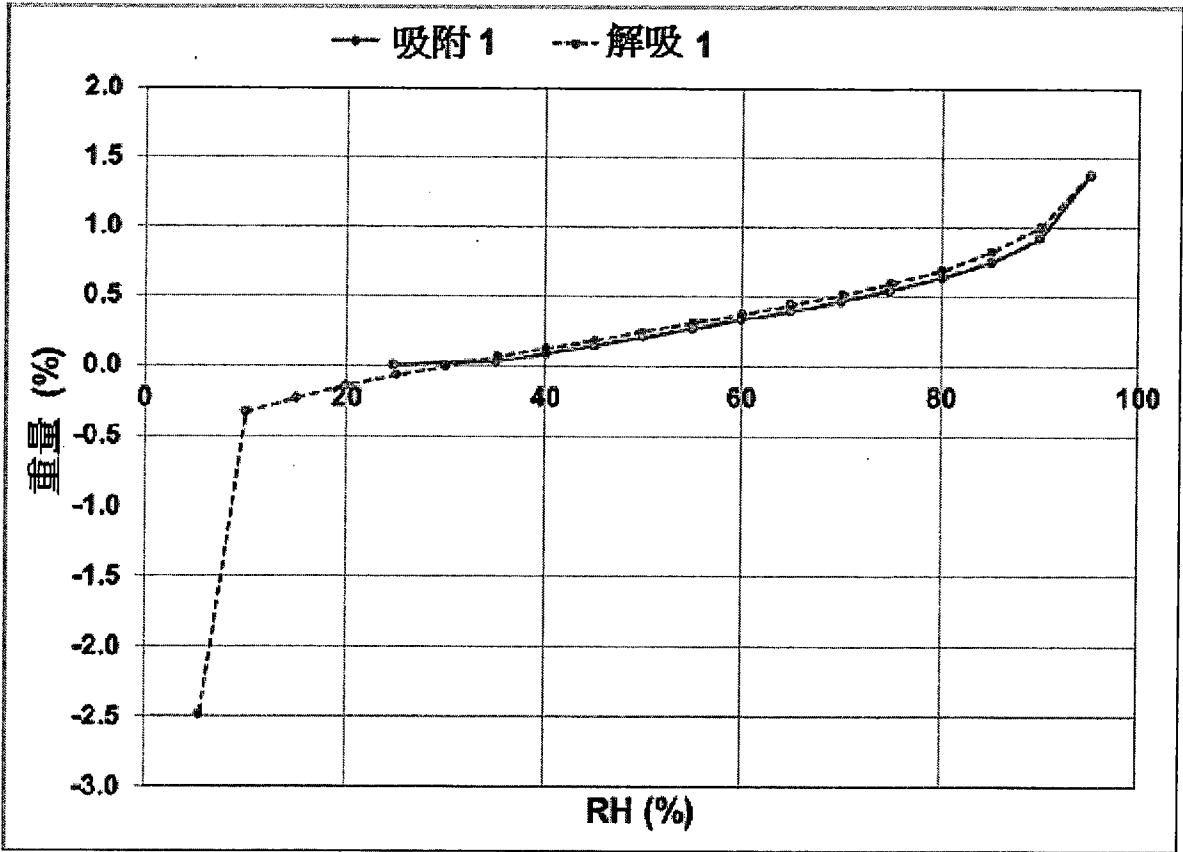


圖 17

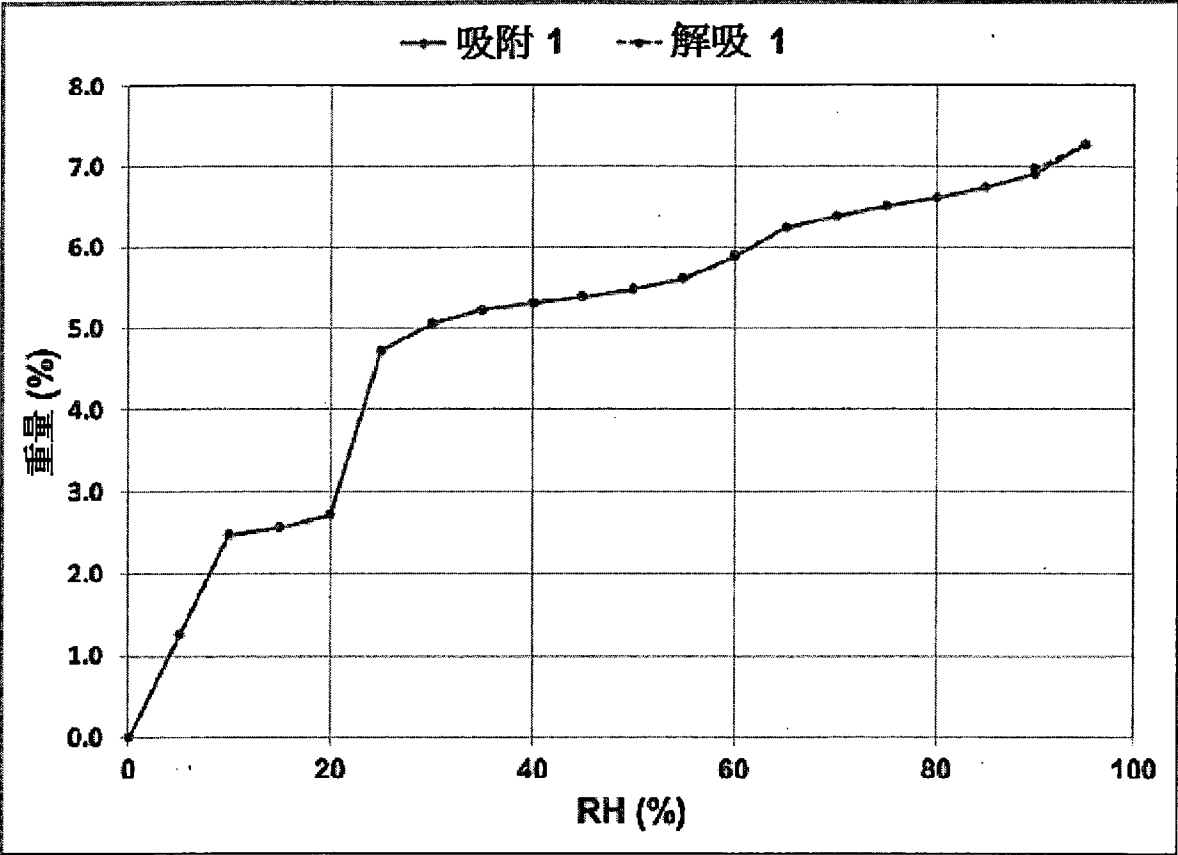


圖 18

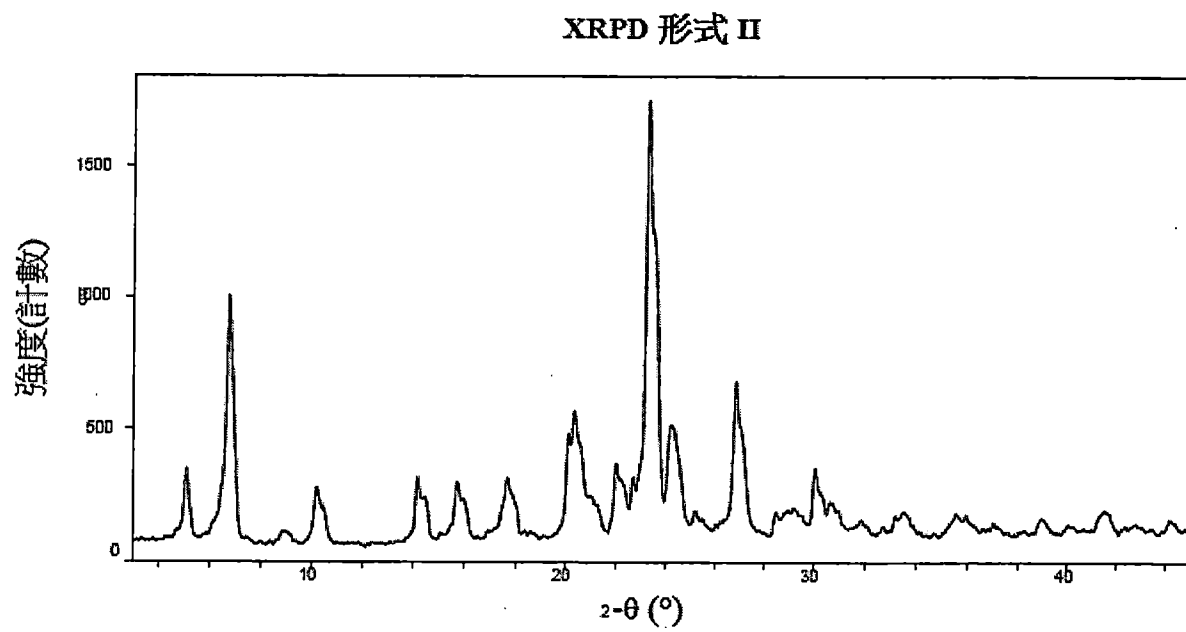


圖 19

DSC 形式 II

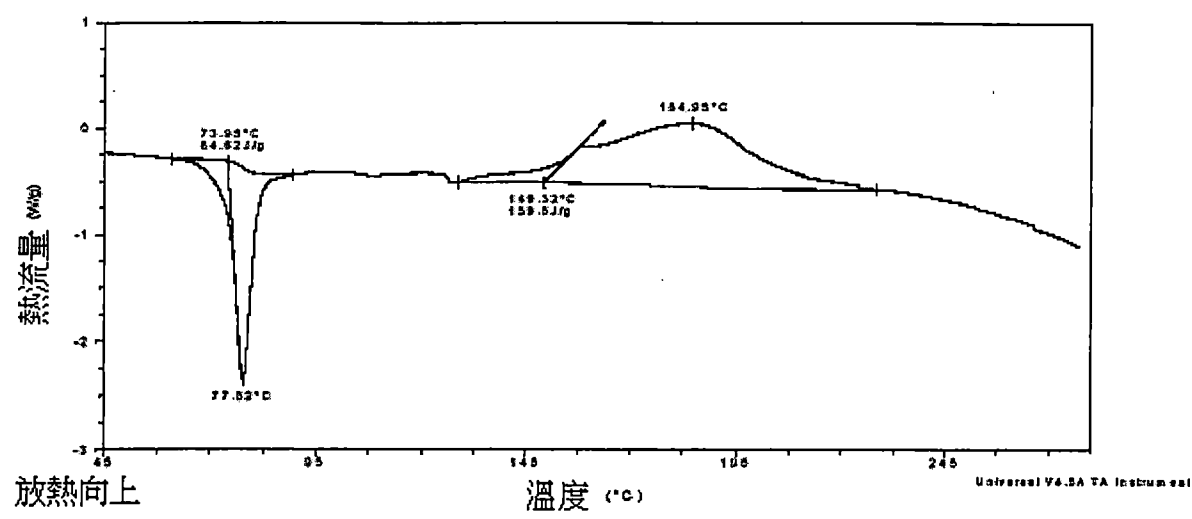


圖 20

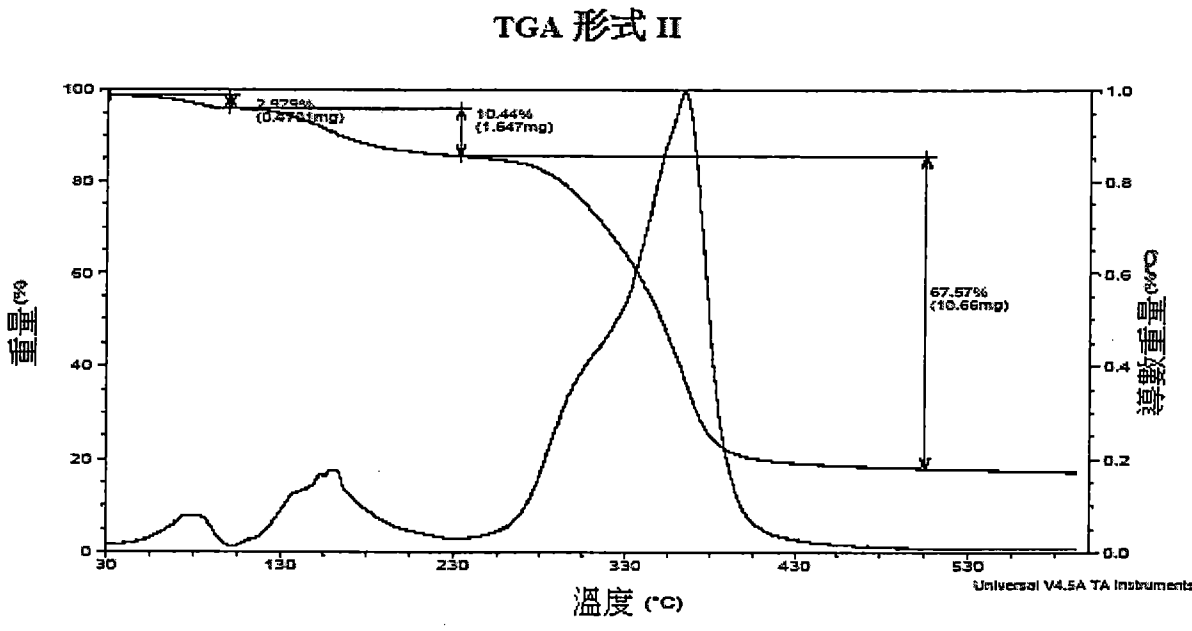


圖 21

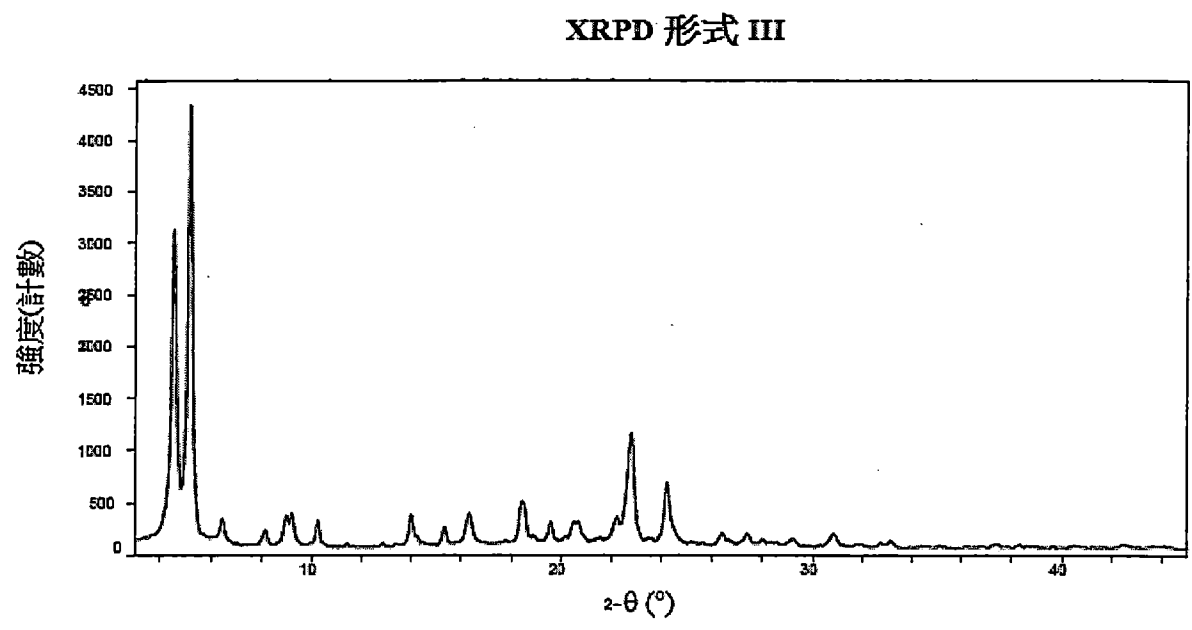


圖 22

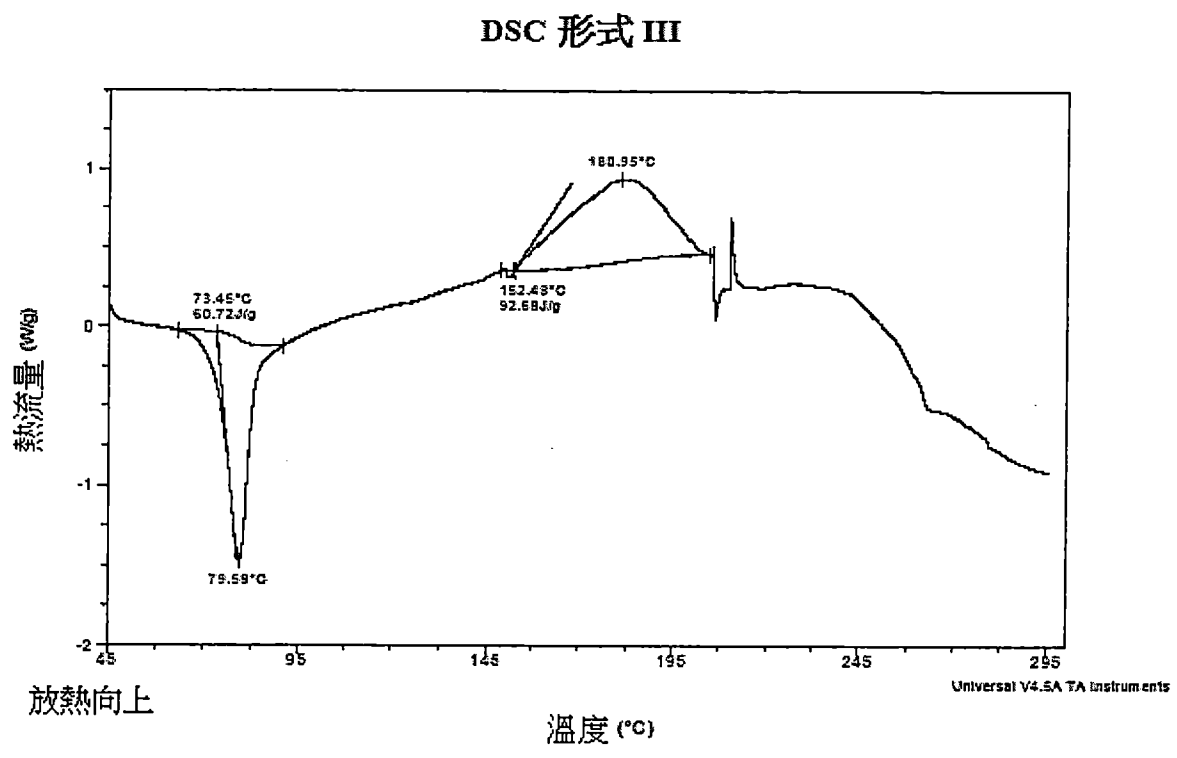


圖 23

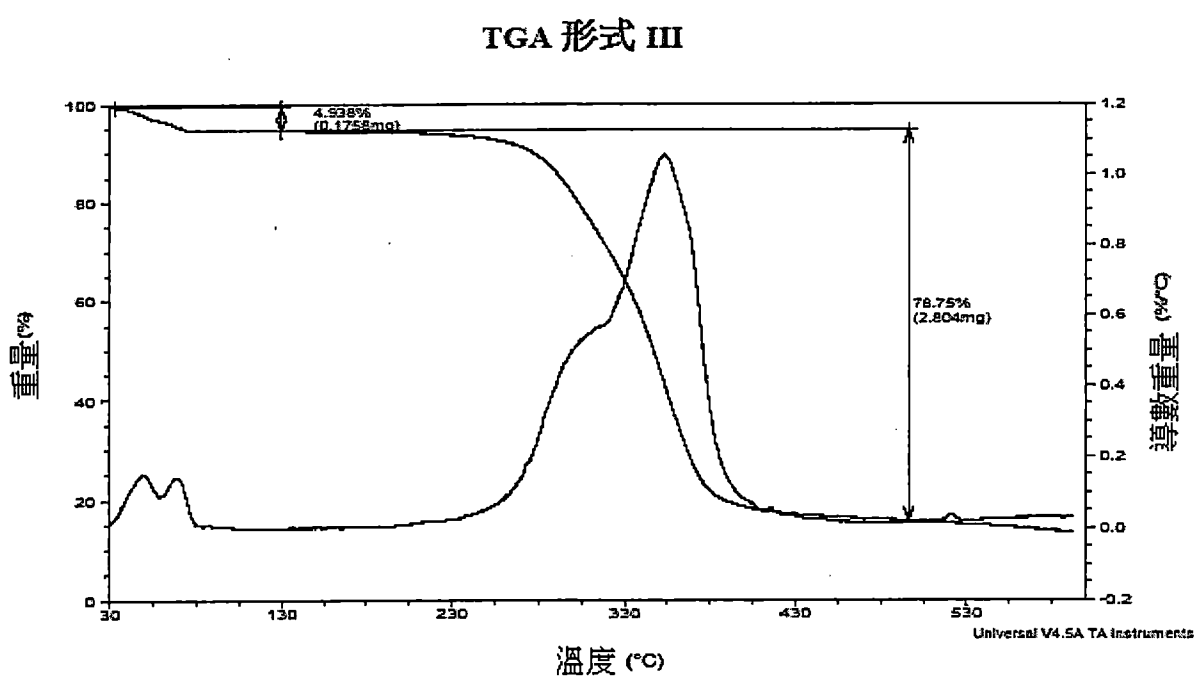


圖 24

XRPD 形式 IIIa

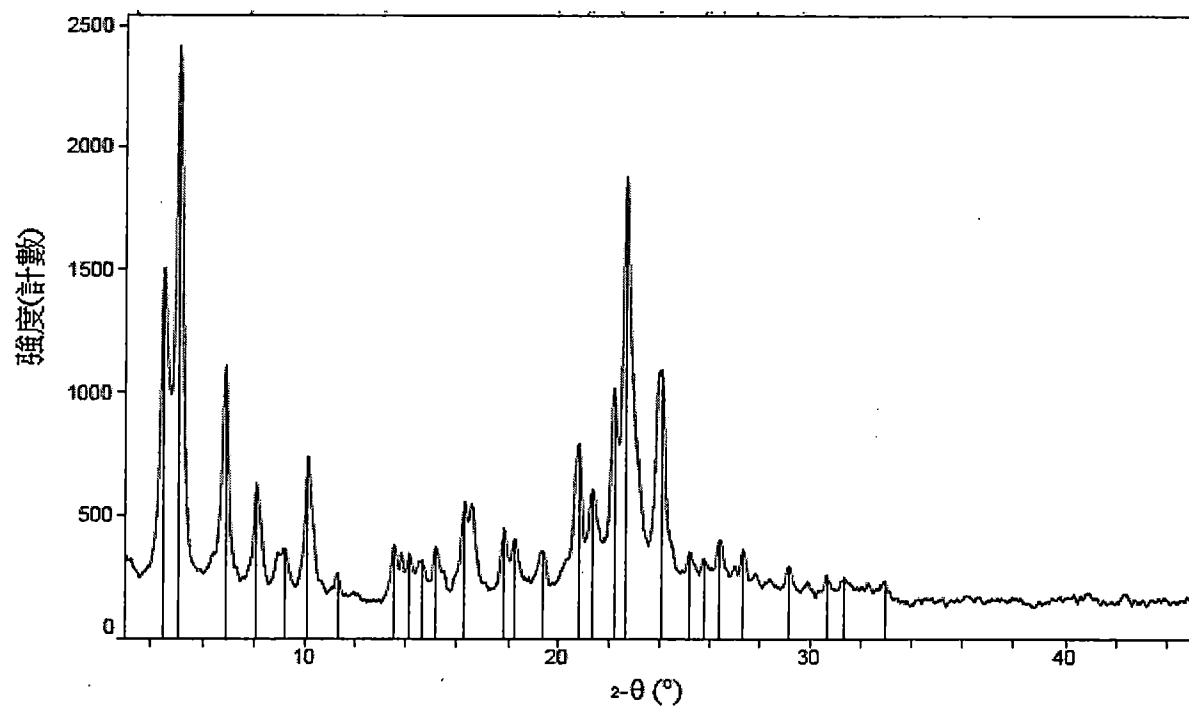


圖 25

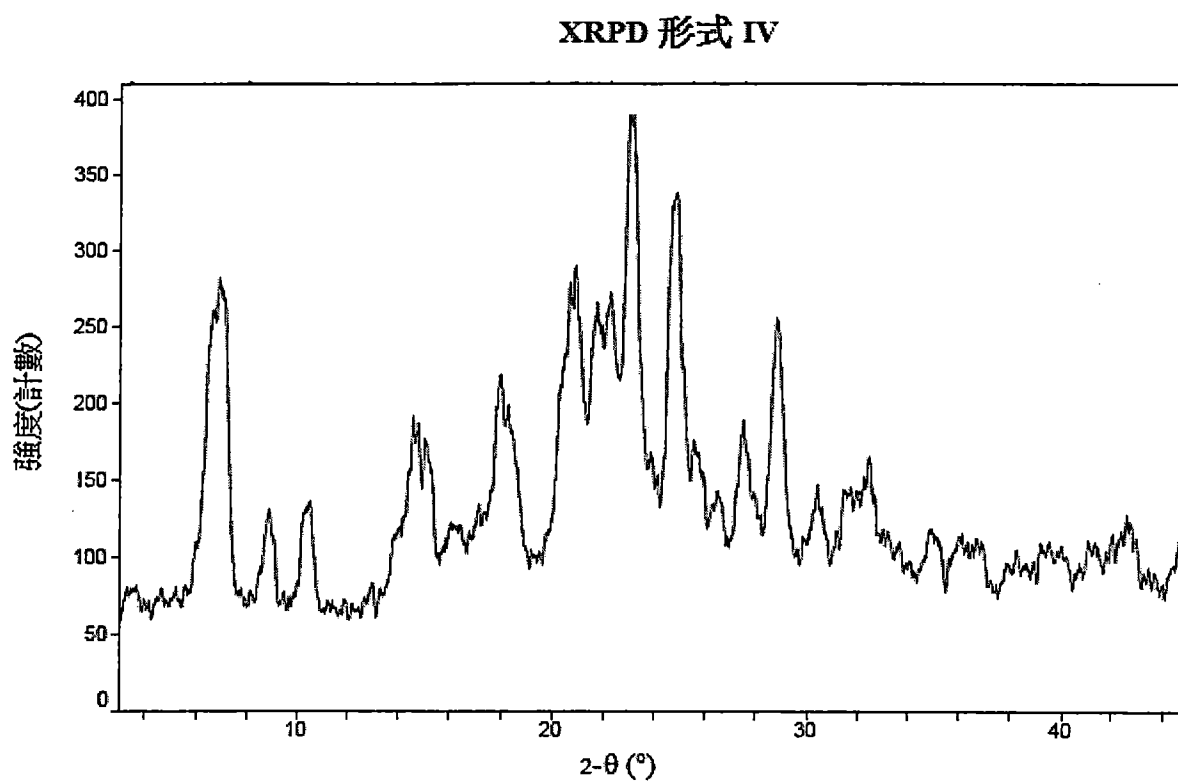


圖 26

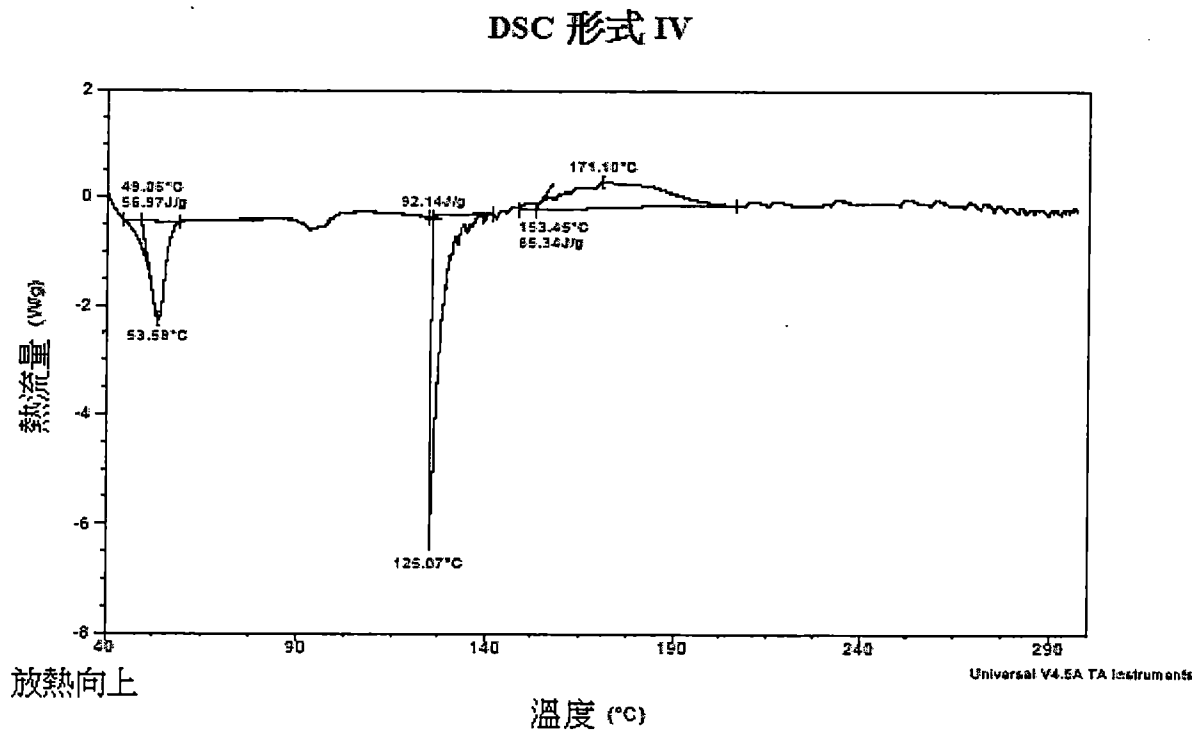


圖 27

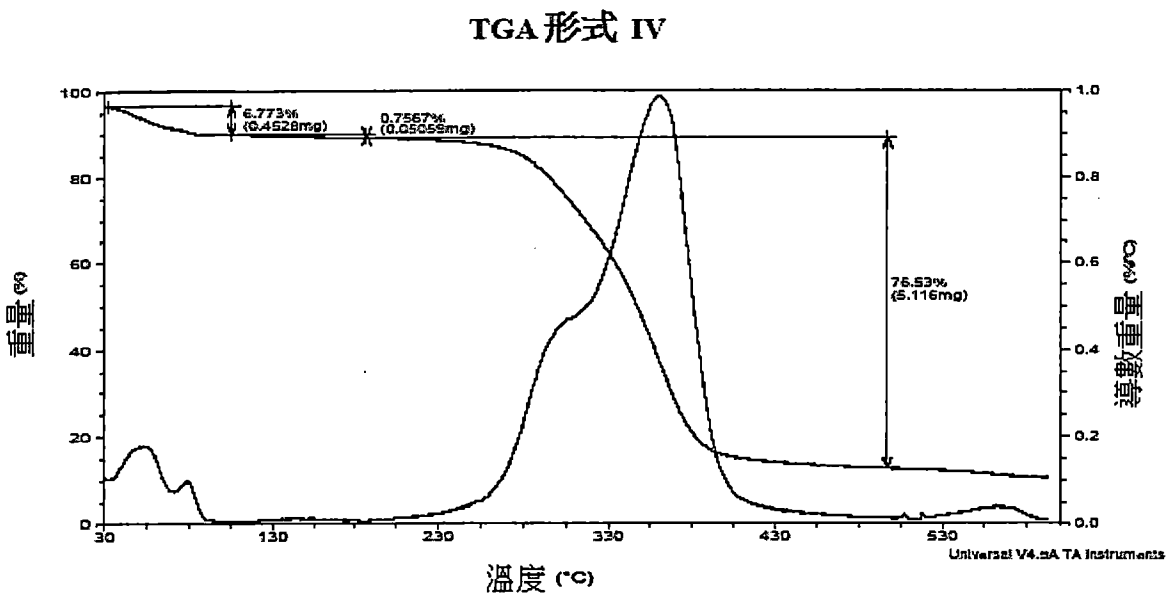


圖 28

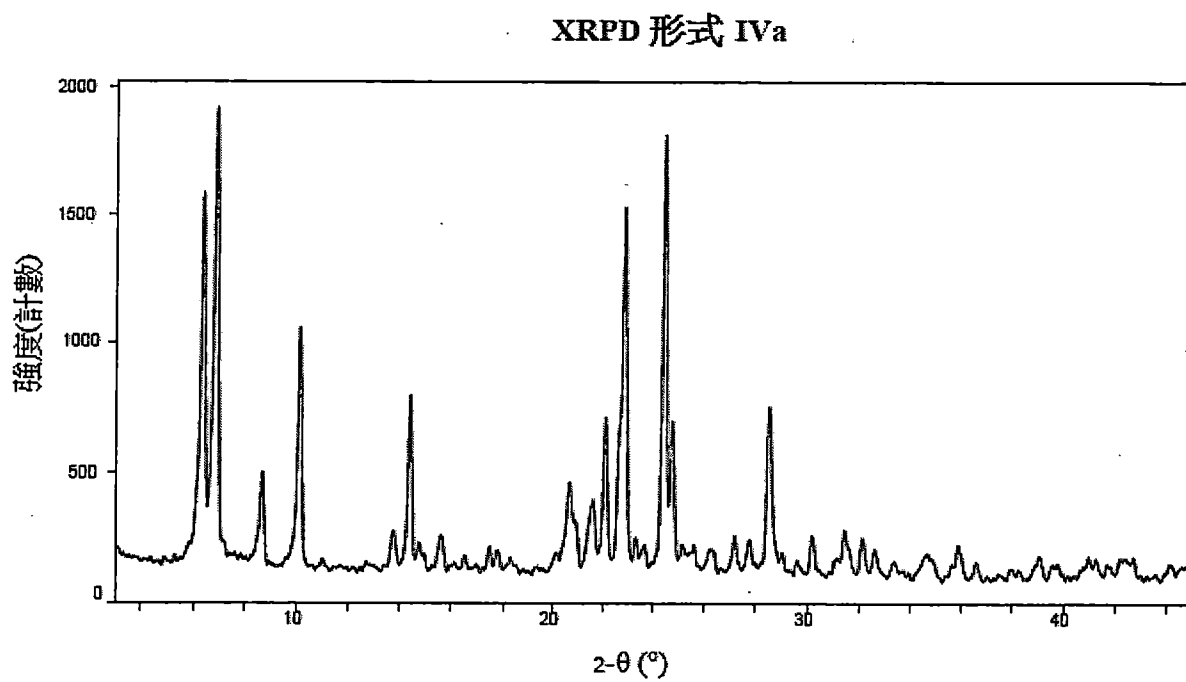


圖 29

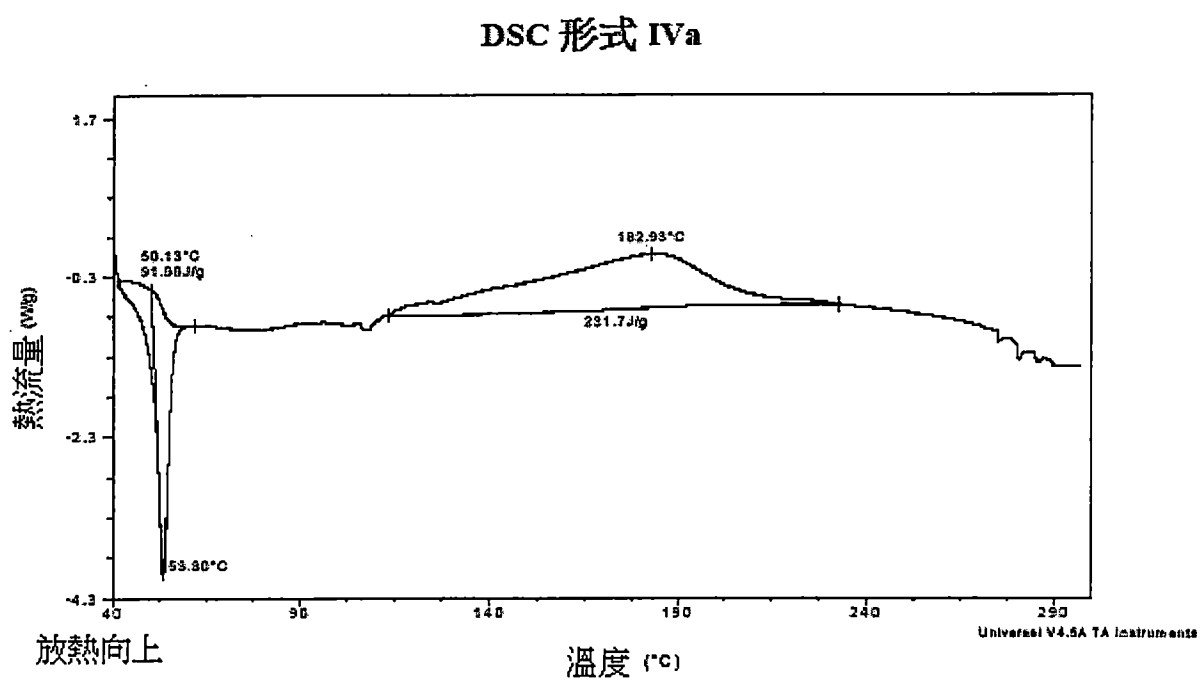


圖 30

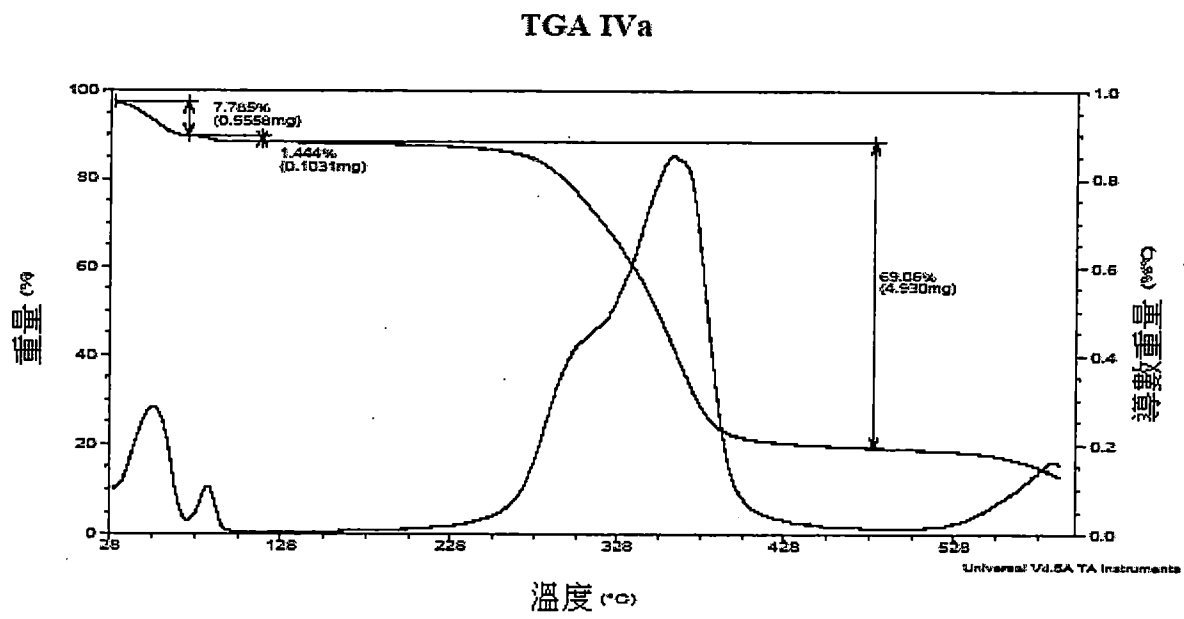
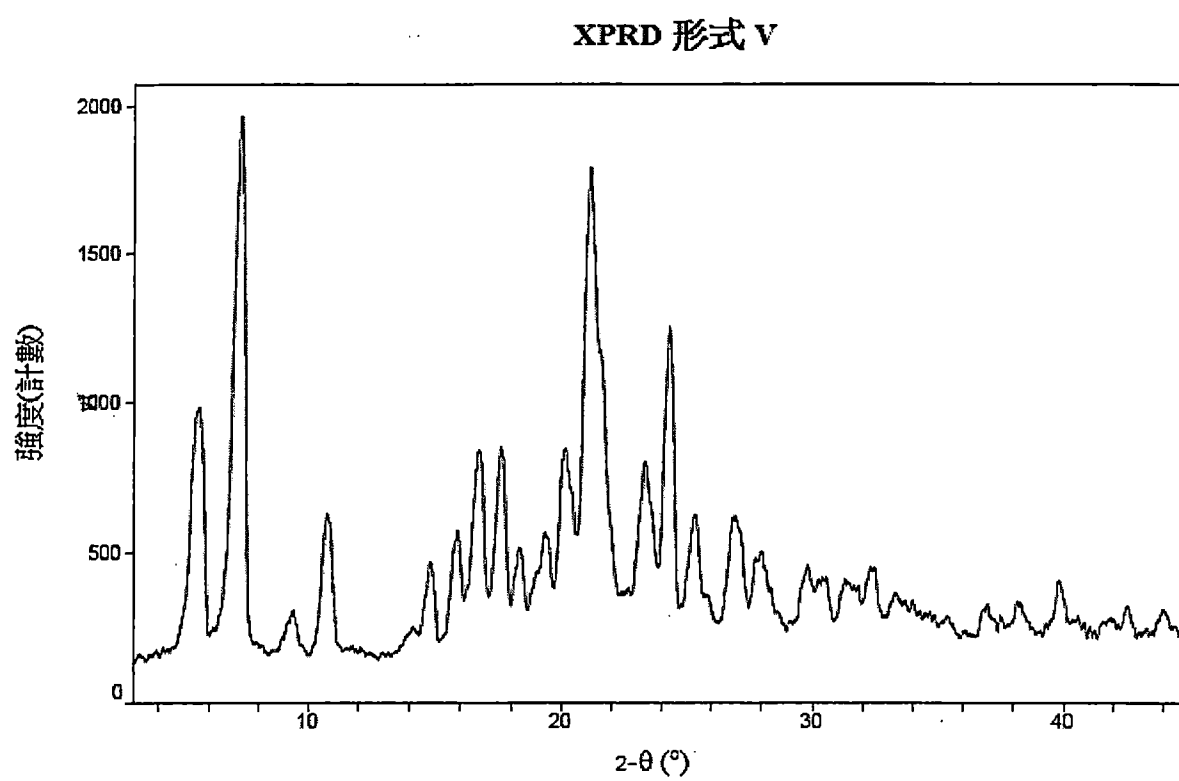


圖 31

**圖 32**

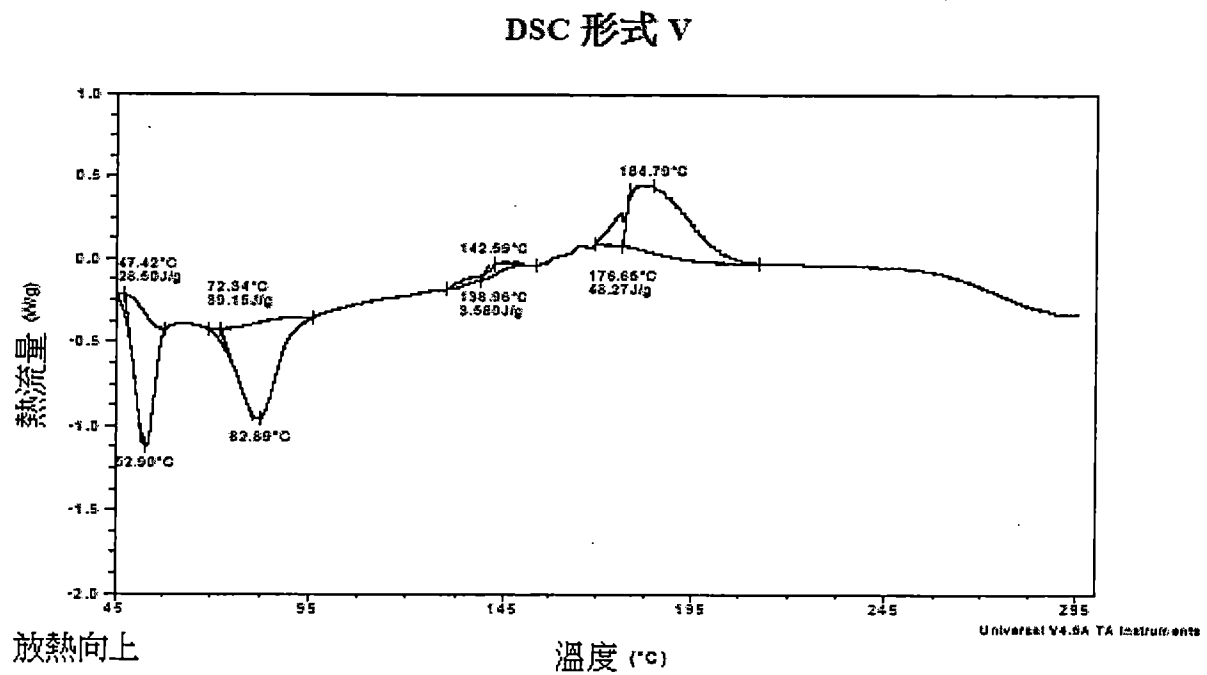


圖 33

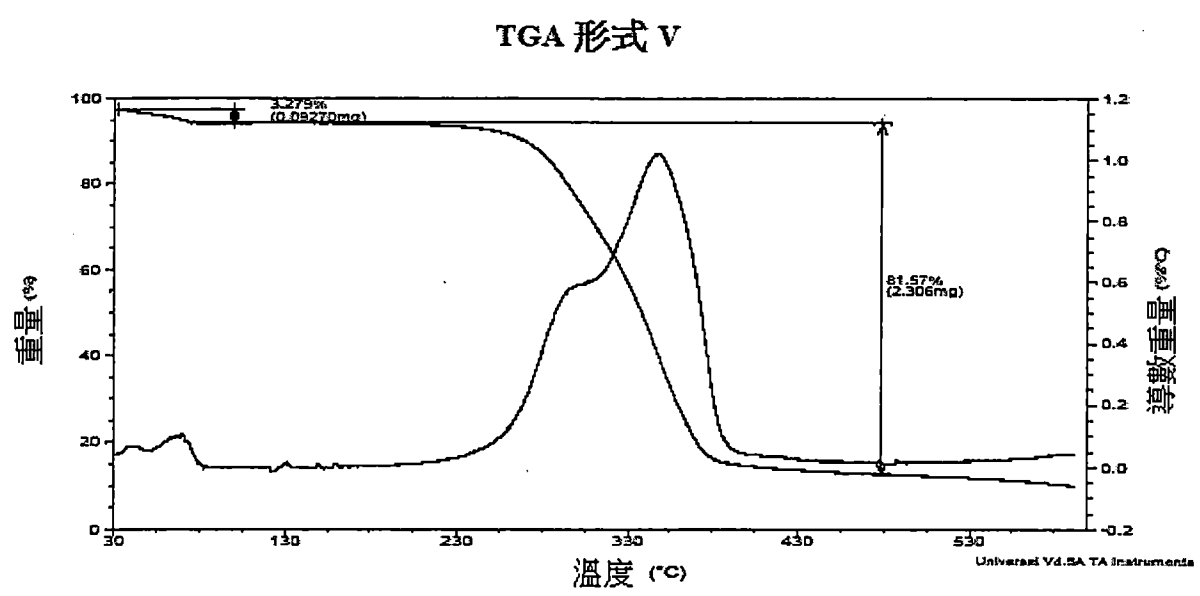


圖 34

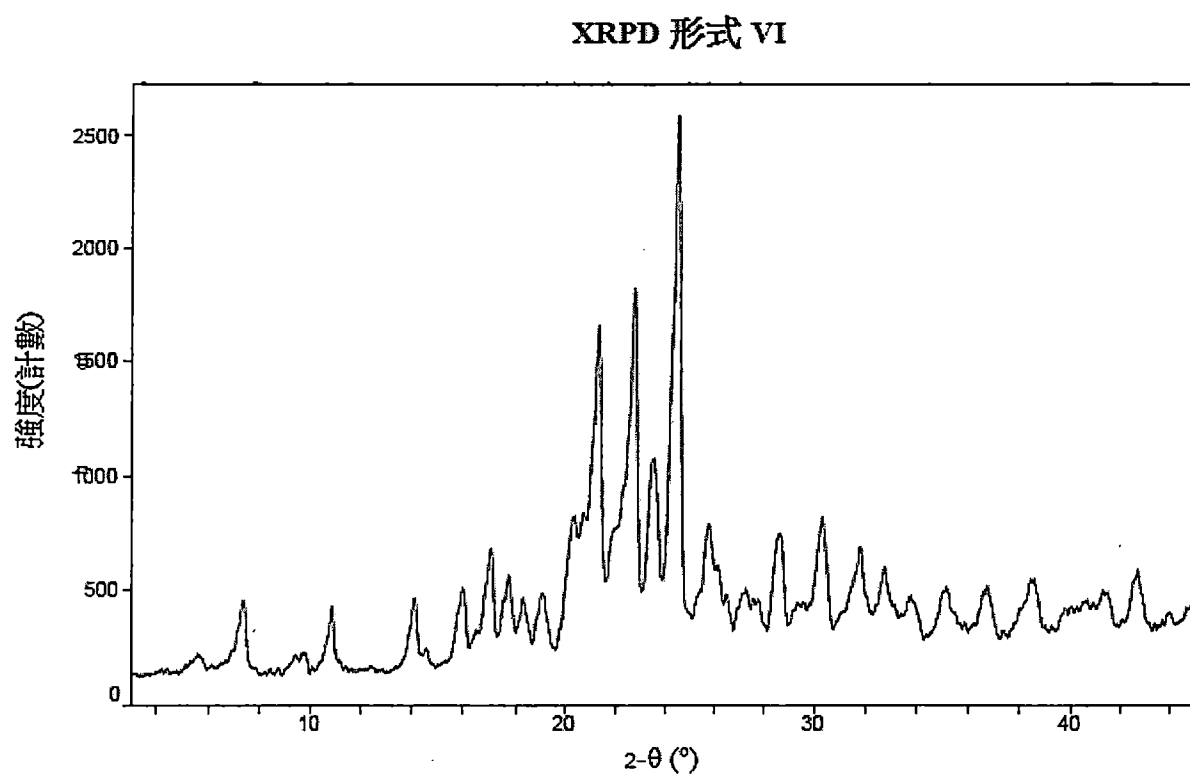


圖 35

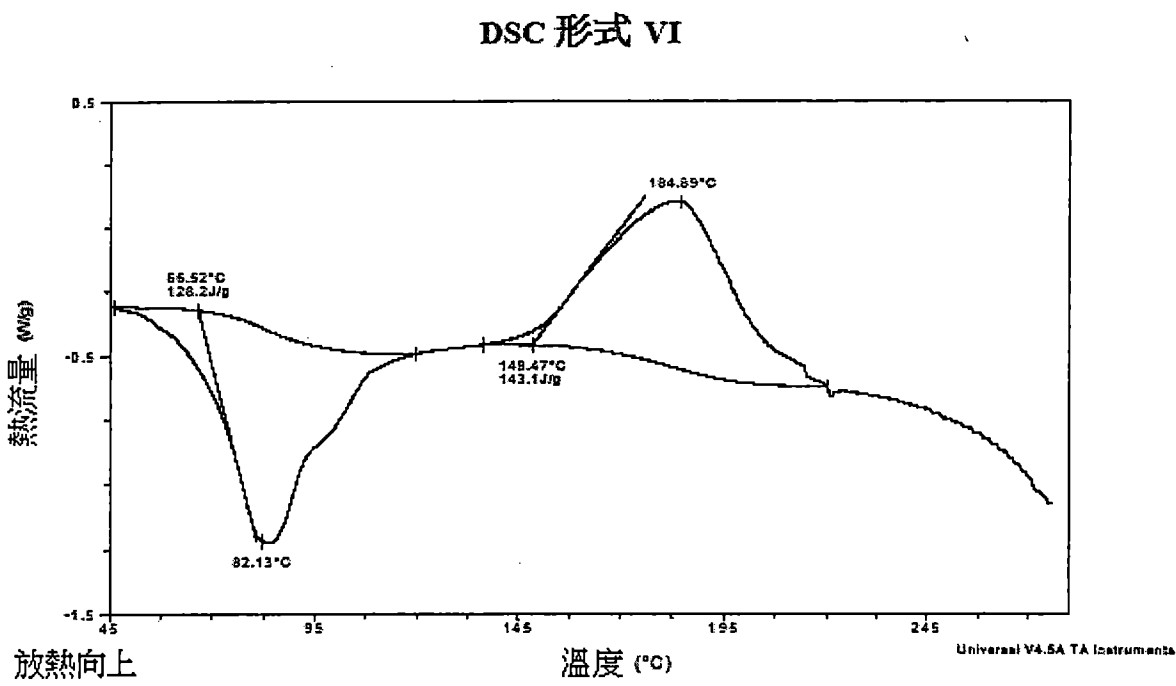


圖 36

TGA 形式 VI

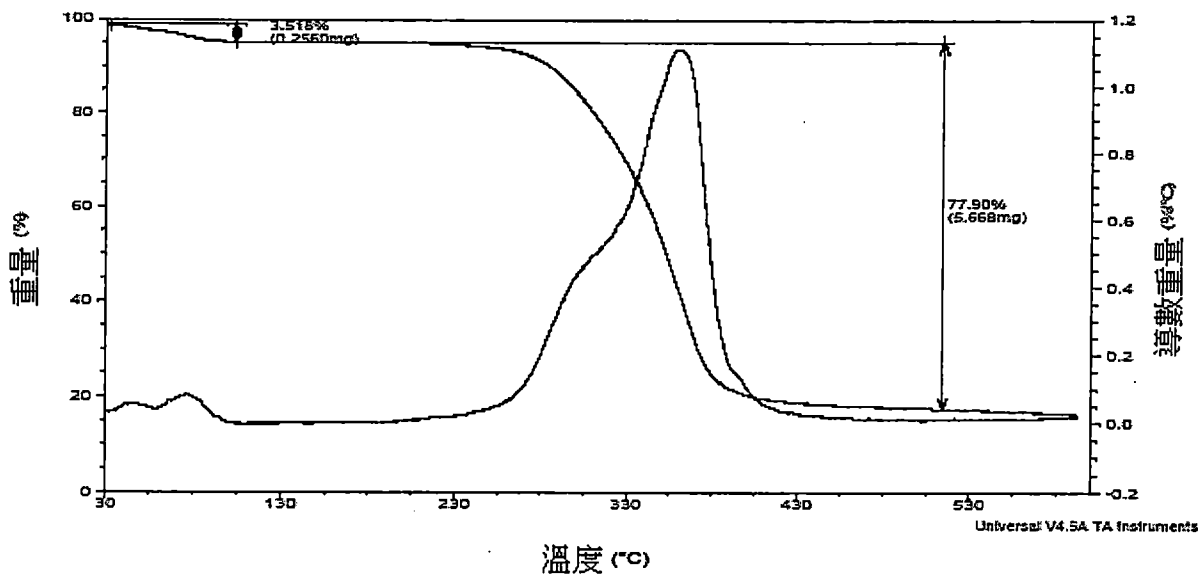


圖 37

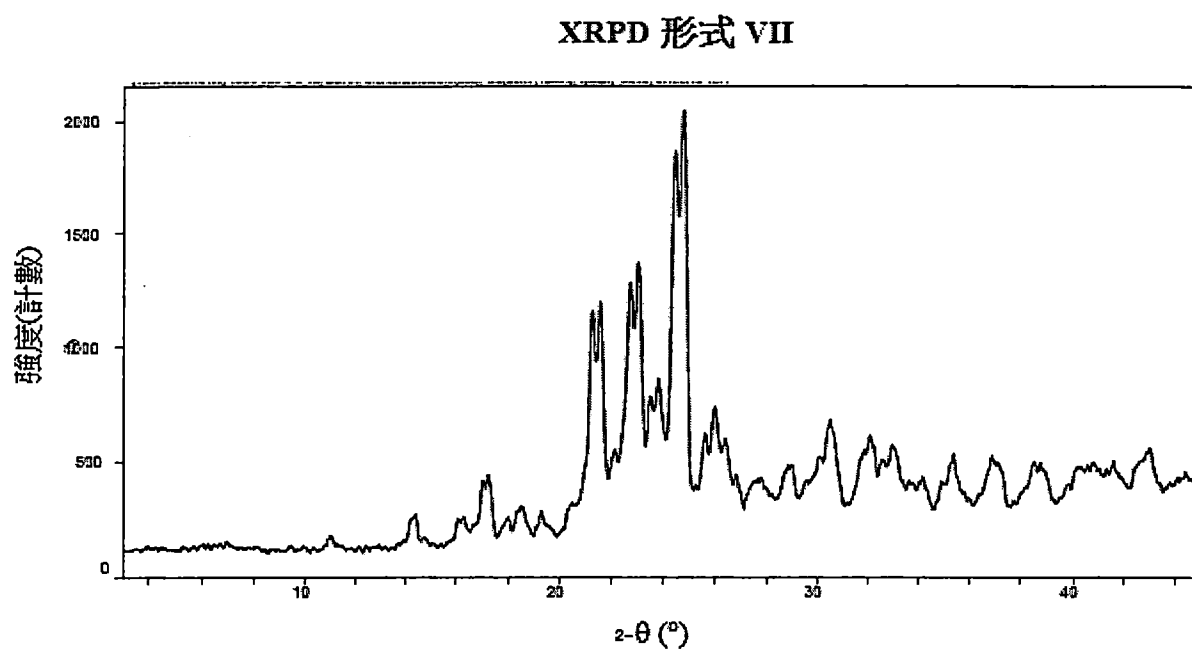


圖 38

DSC 形式 VII

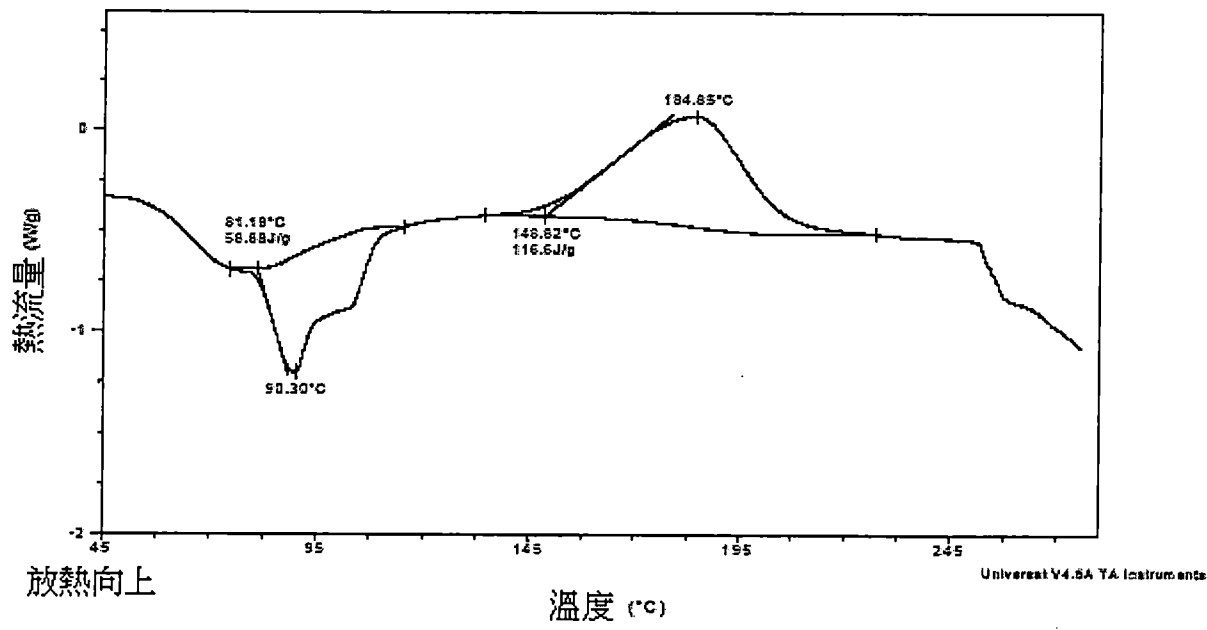


圖 39

TGA 形式 VII

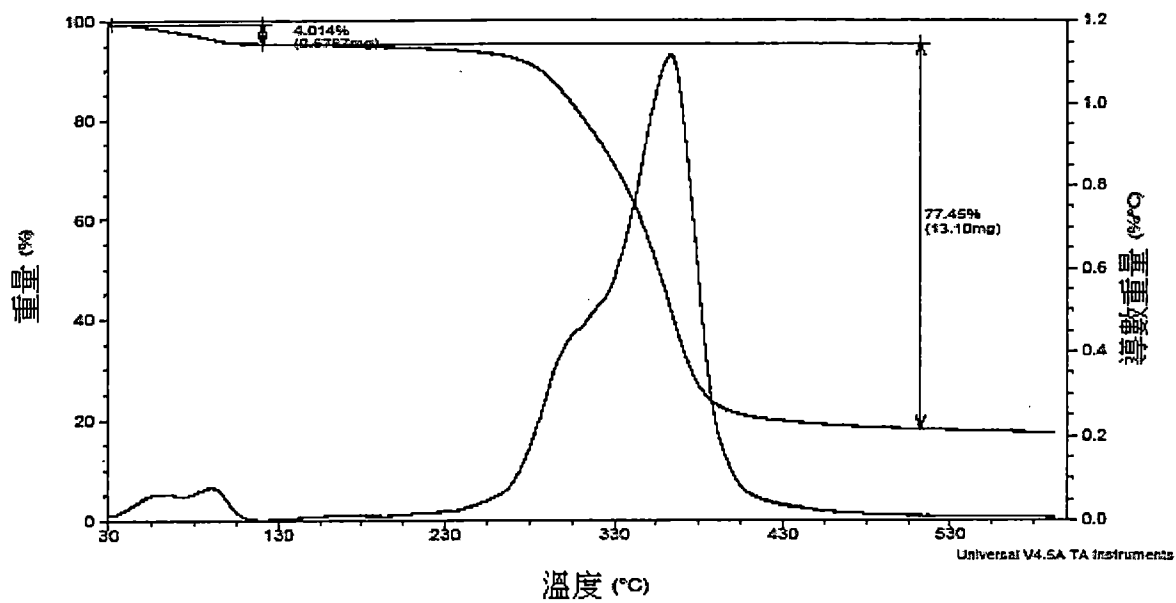


圖 40

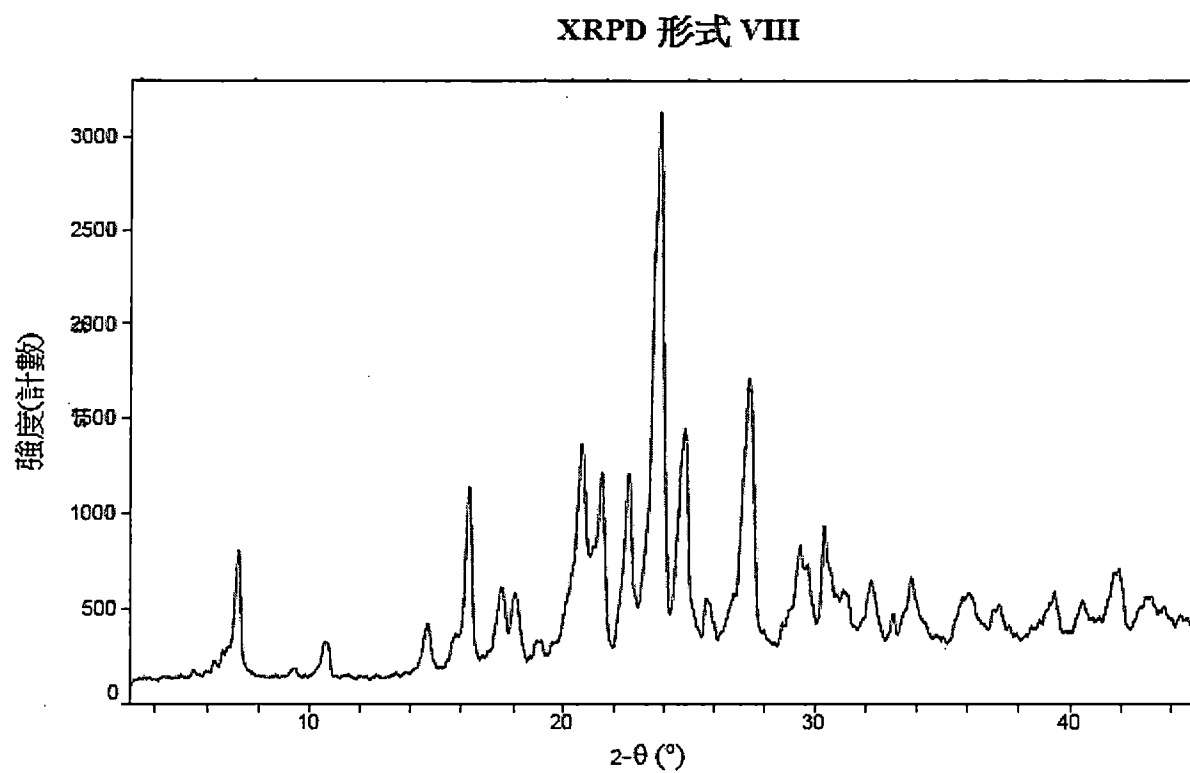


圖 41

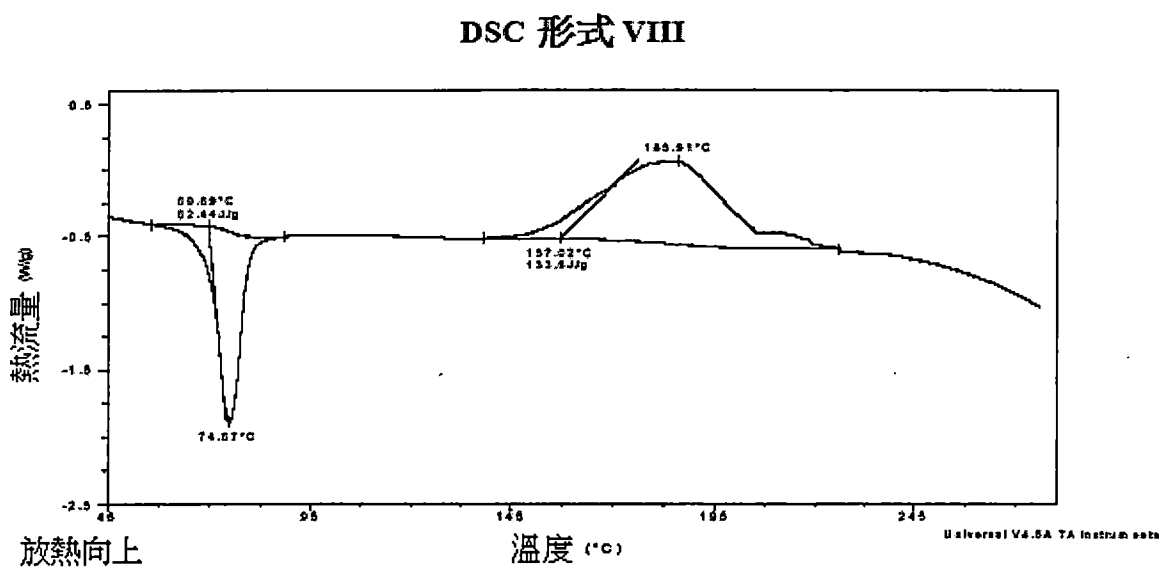


圖 42

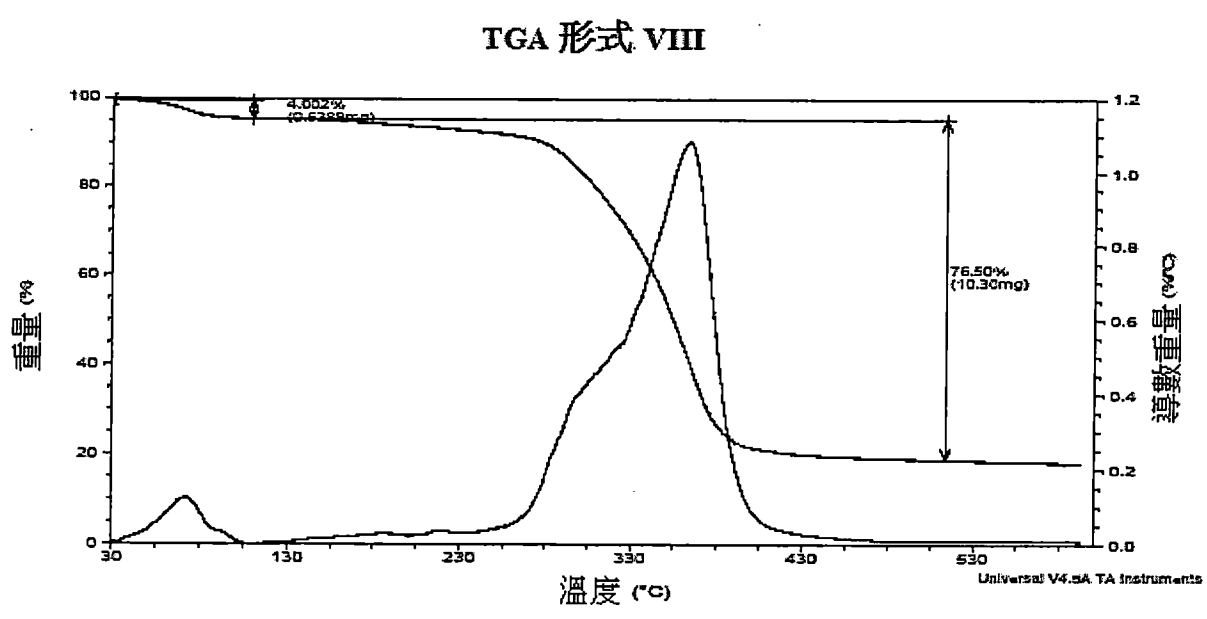


圖 43

XRPD 形式 IX

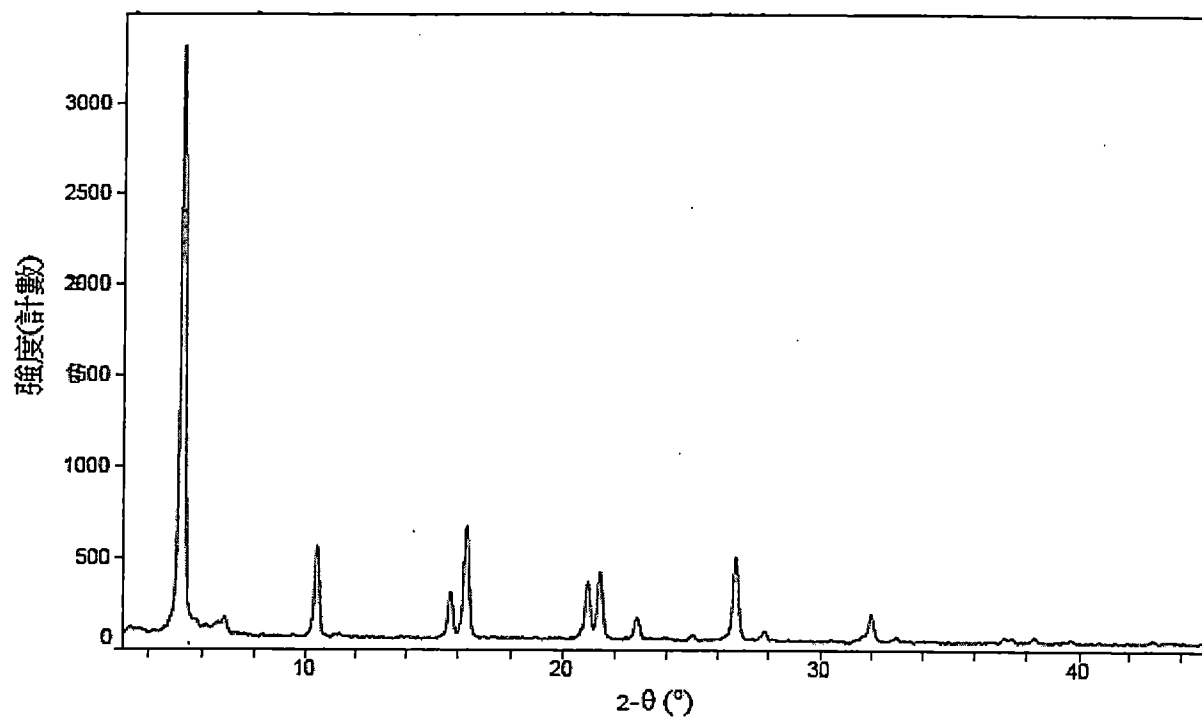


圖 44

DSC 形式 IX

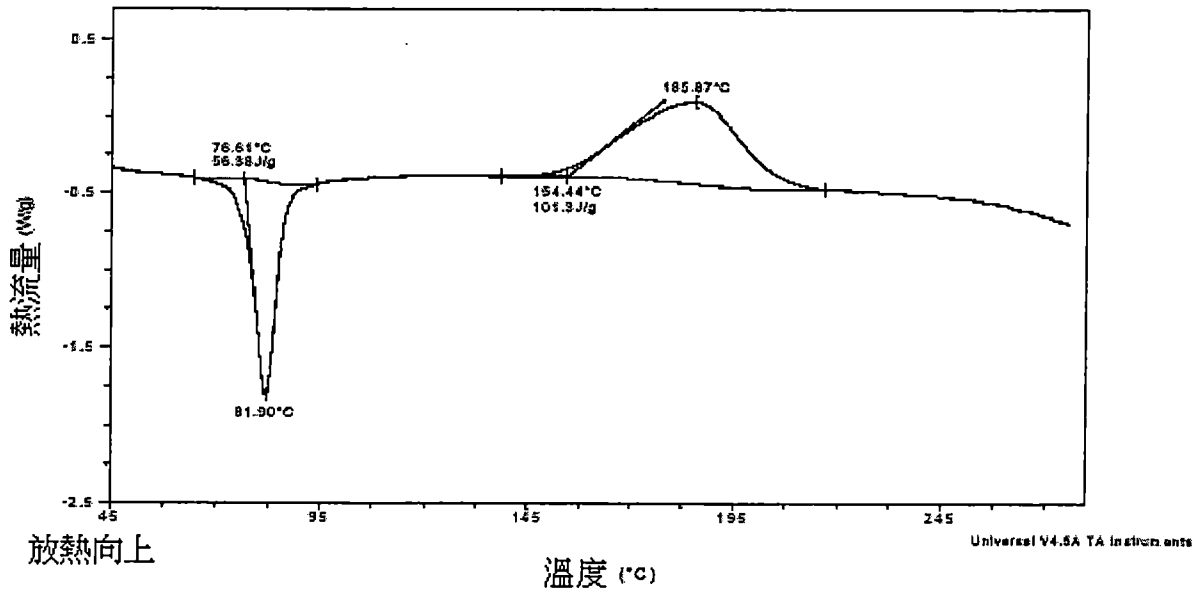


圖 45

TGA 形式 IX

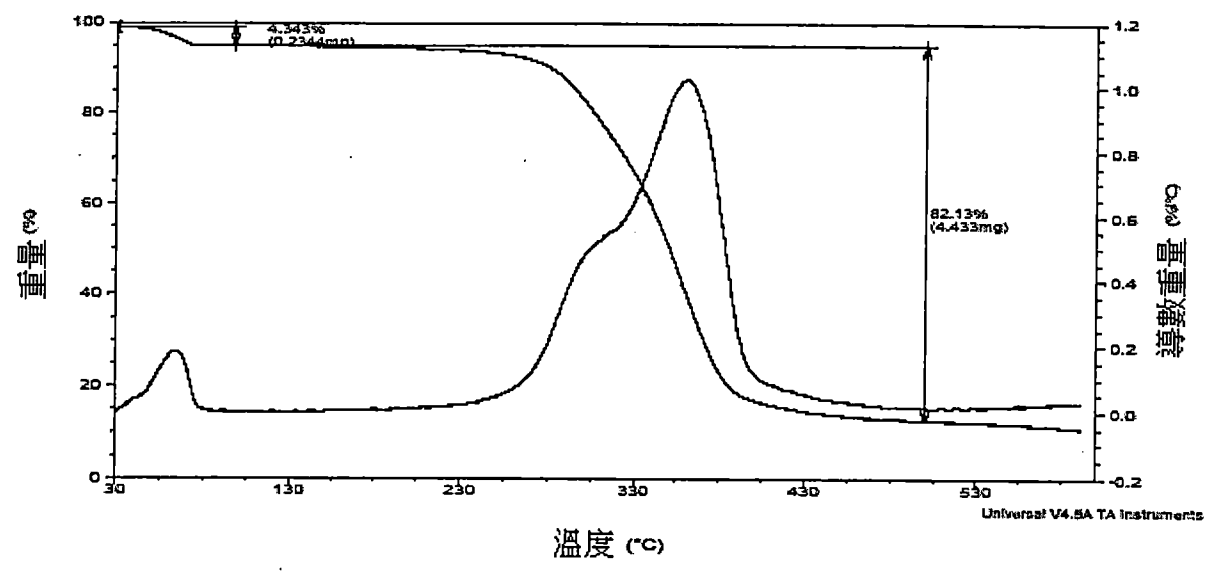


圖 46

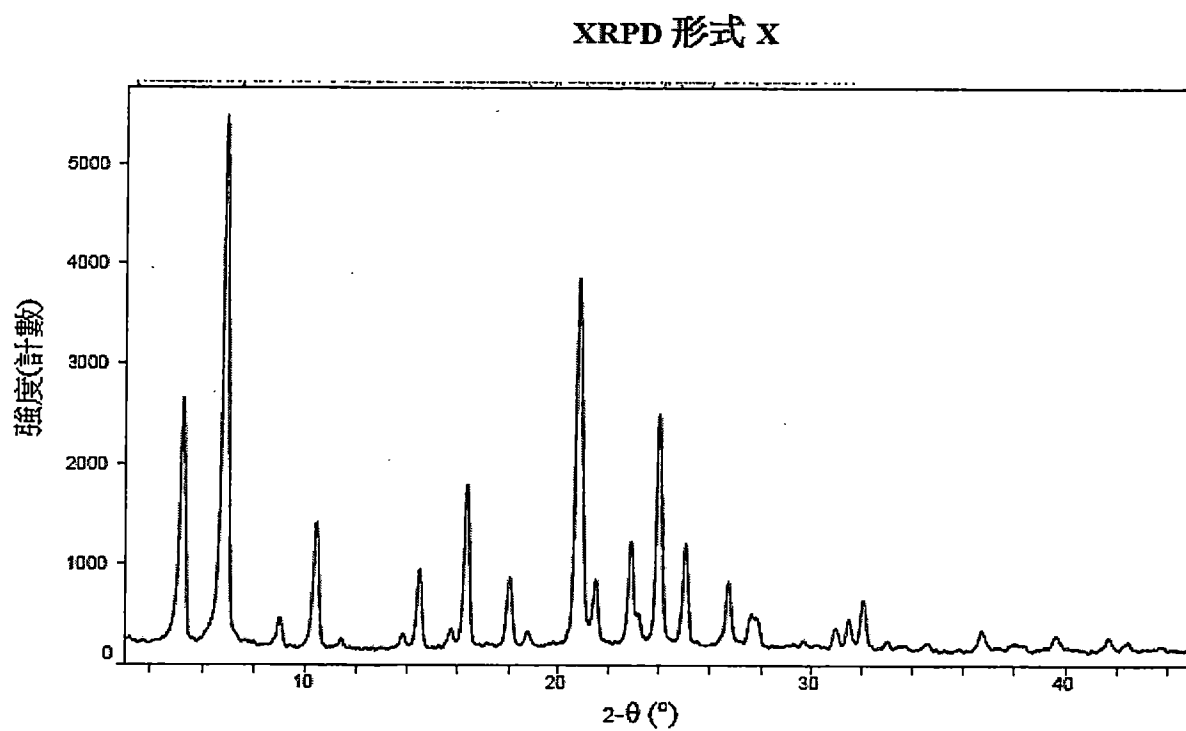


圖 47

DSC 形式 X

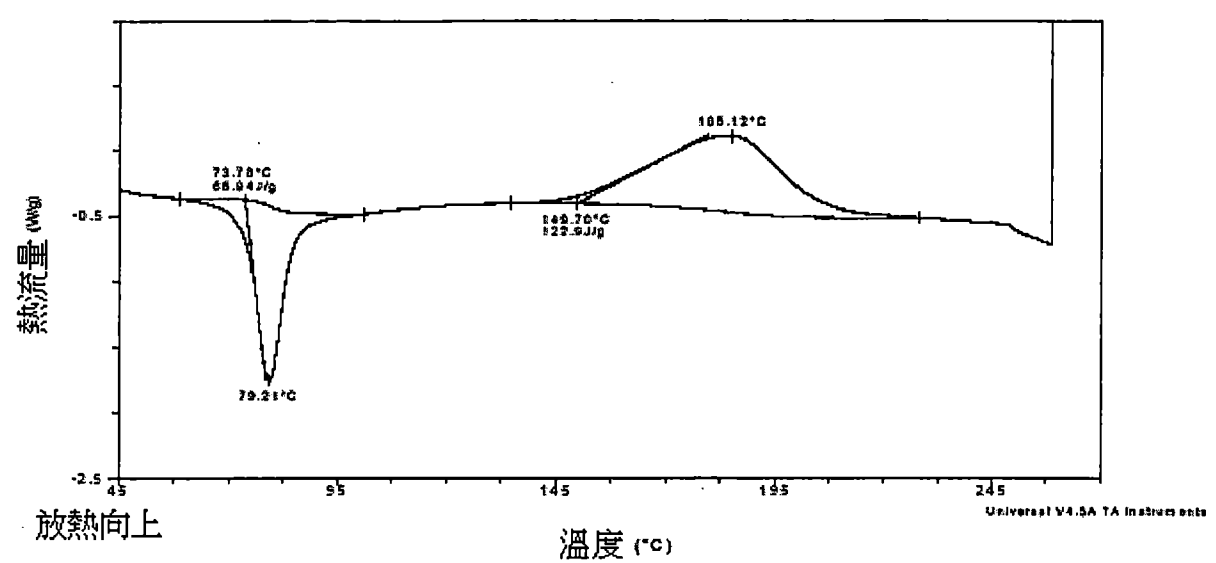


圖 48

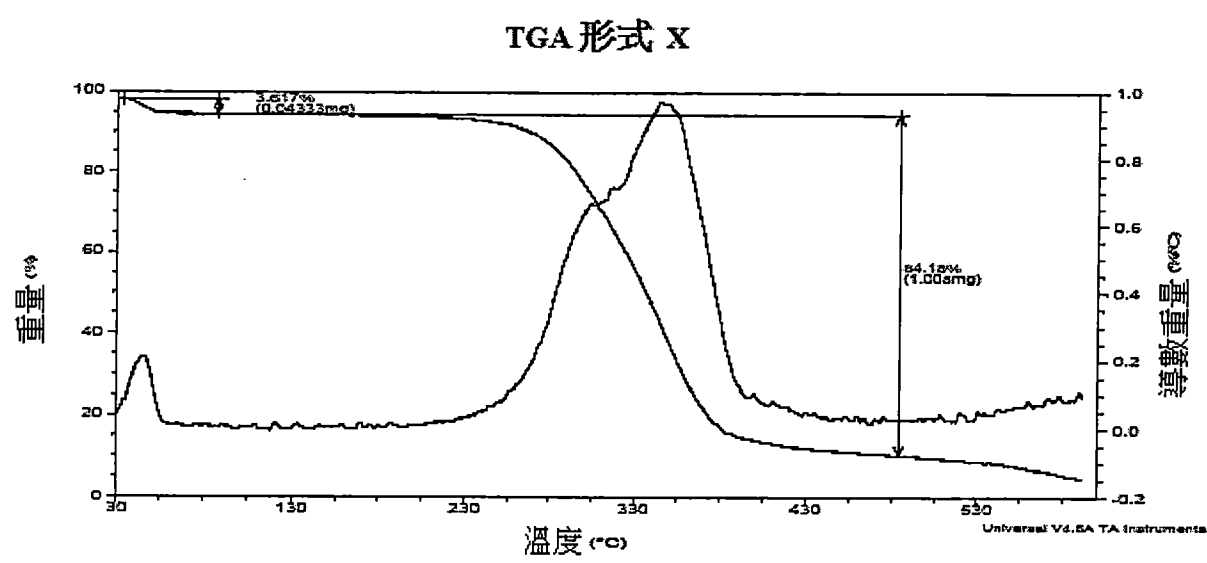


圖 49

XRPD 形式 XI

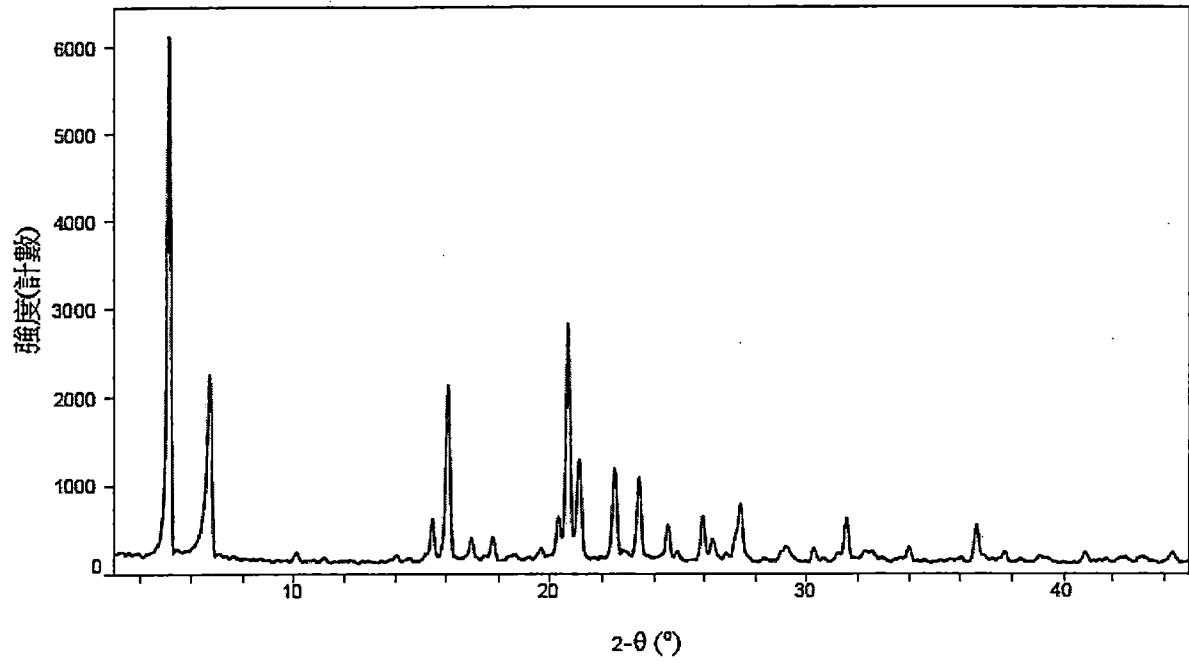


圖 50

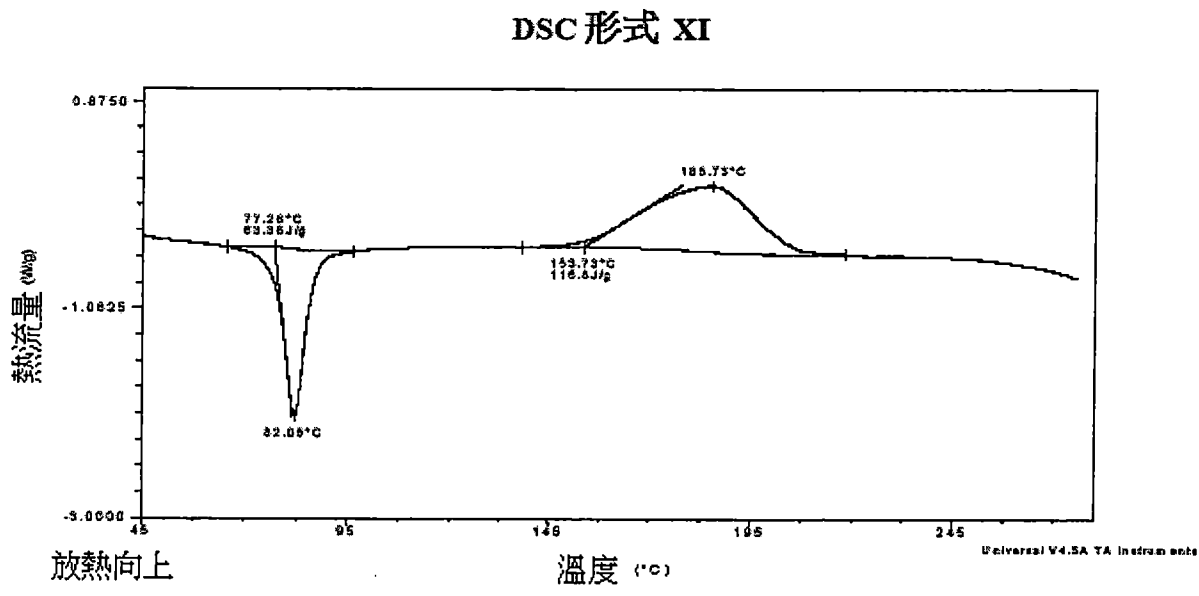


圖 51

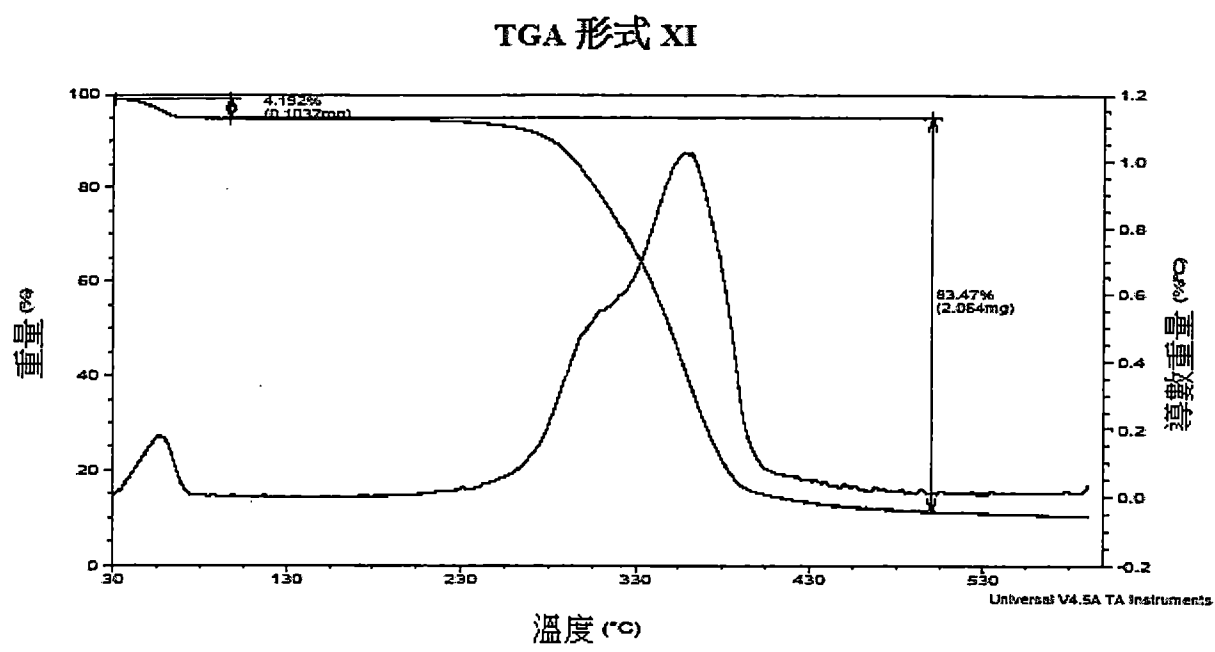


圖 52

XRPD 形式 XII

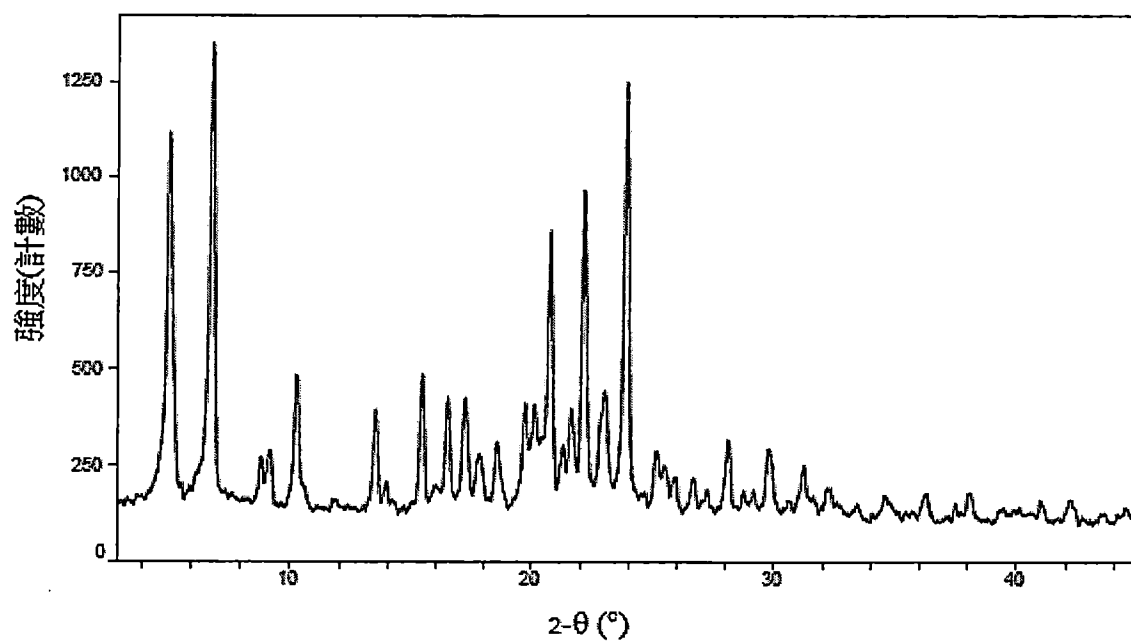


圖 53

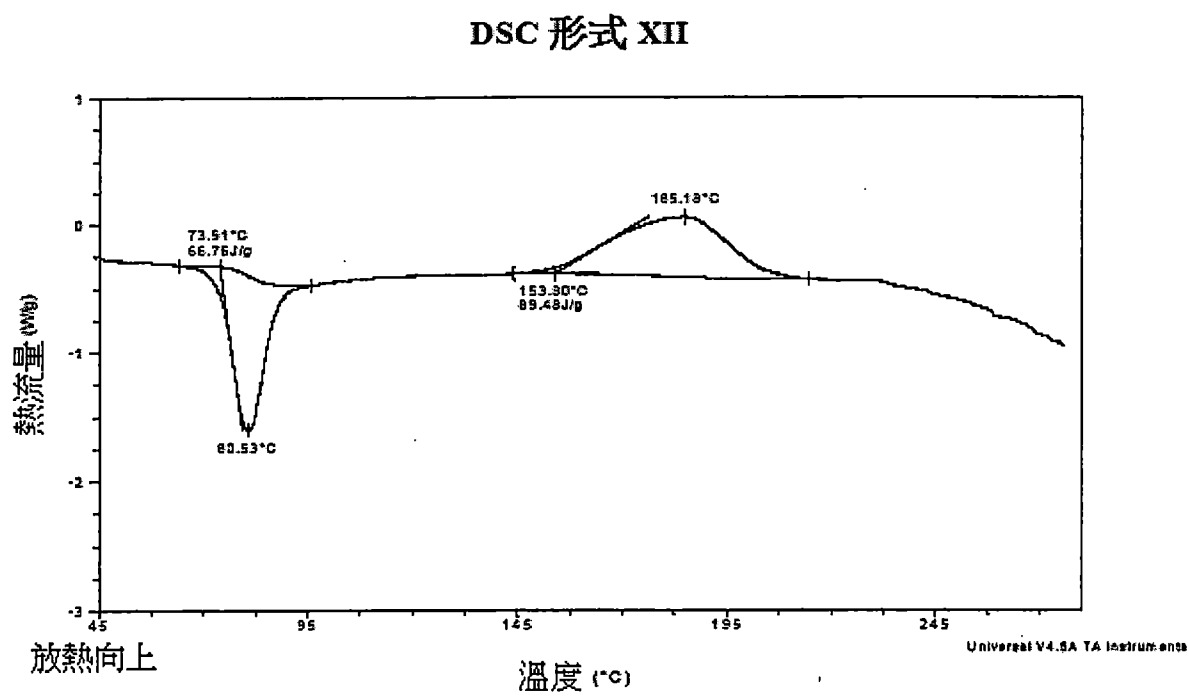


圖 54

TGA 形式 XII

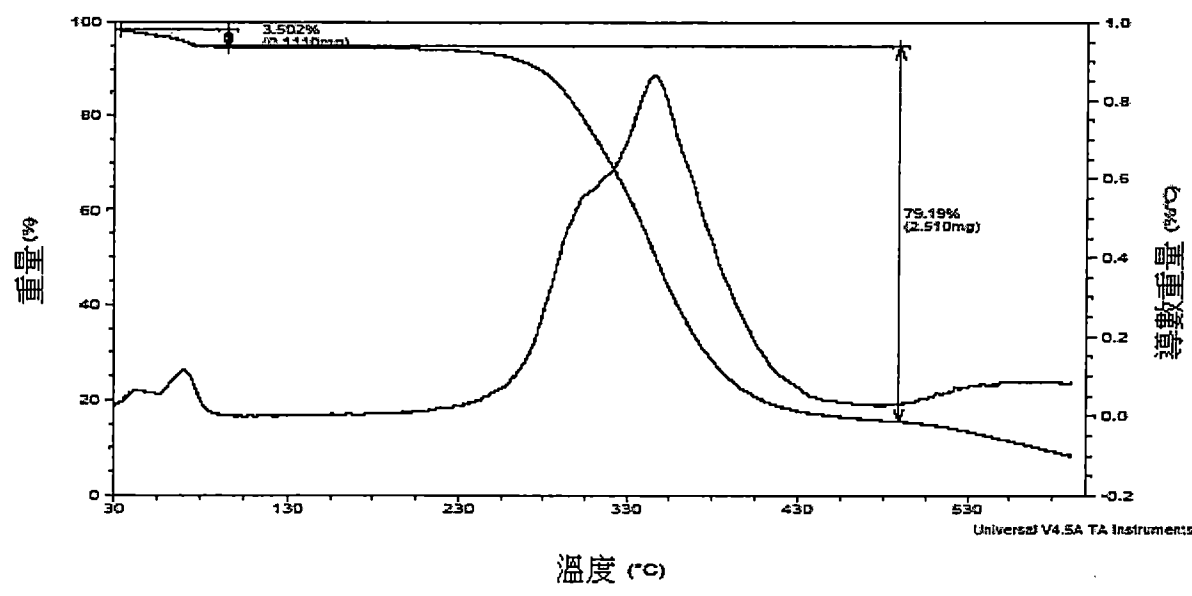


圖 55

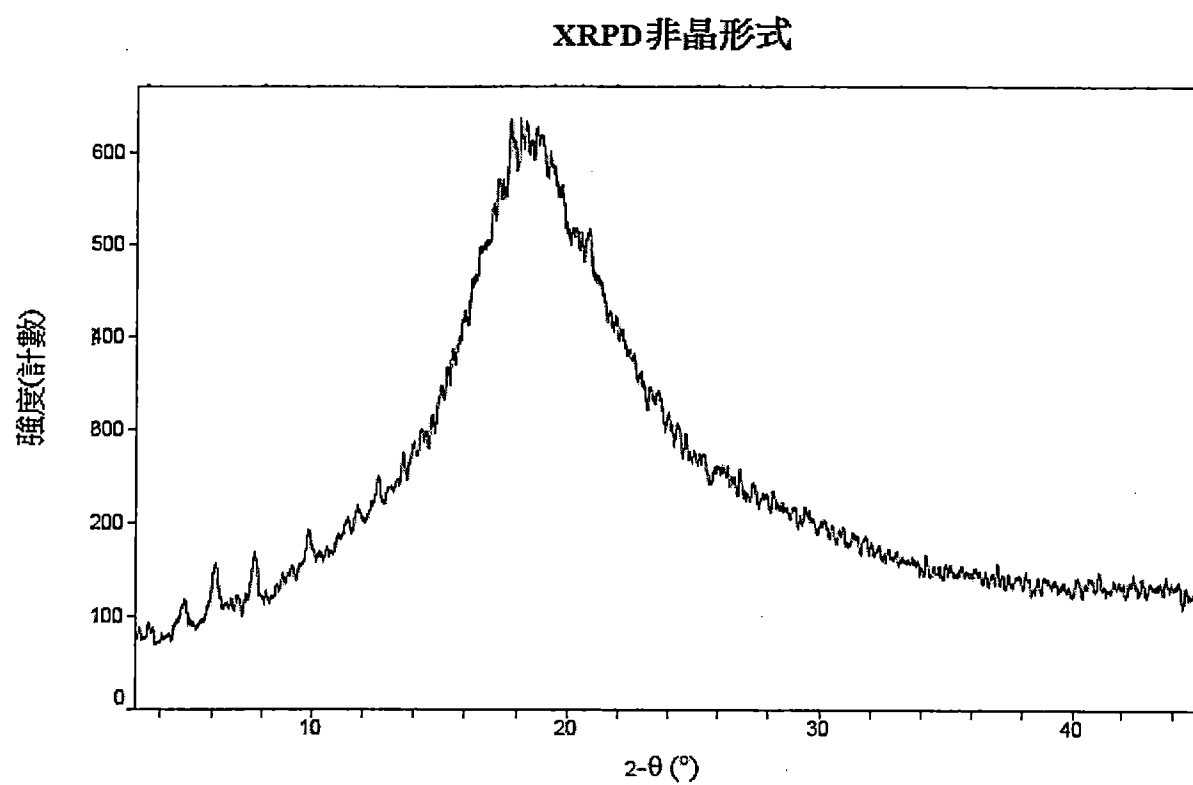


圖 56