



(21)申請案號：107125566

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

(30)優先權：2017/07/24 世界智慧財產權組織 PCT/CN2017/094043

(71)申請人：美商生命醫藥有限責任公司(美國) VITAE PHARMACEUTICALS, ILC. (US)
美國

(72)發明人：鄧超逸 DENG, CHAOYI (CN)；徐波 XU, BO (CN)；何俊 HE, JUN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201620905A

審查人員：劉祥音

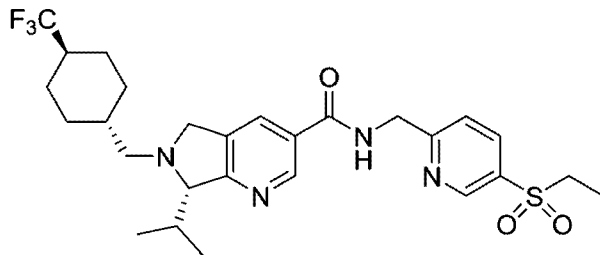
申請專利範圍項數：17 項 圖式數：25 共 82 頁

(54)名稱

ROR γ 抑制劑

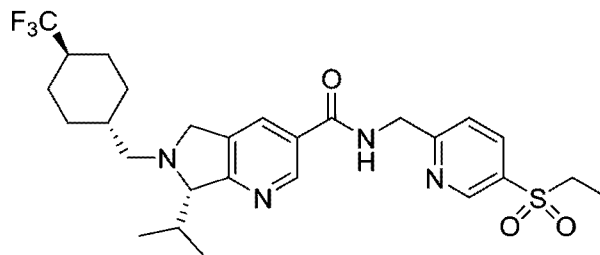
(57)摘要

本揭露係有關具有下式之化合物之鹽及結晶形式：



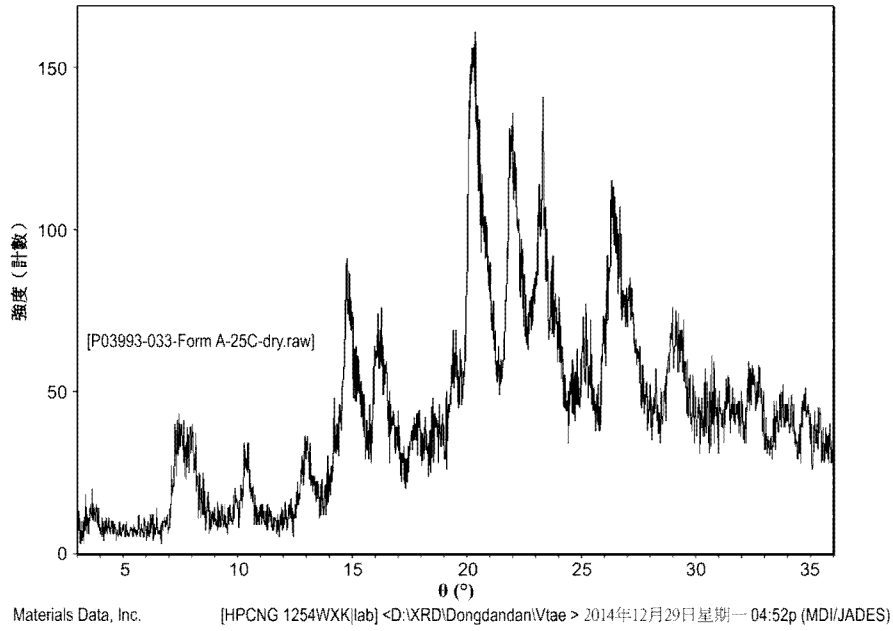
。亦描述用於產生本文所述之鹽及結晶形式之程序。

The present disclosure relates to salts and crystalline forms of a compound having the formula:



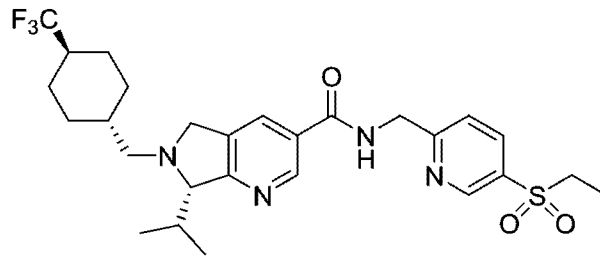
. Also described are processes for the production of the salts and crystalline forms described herein.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I799431

【發明摘要】

【中文發明名稱】

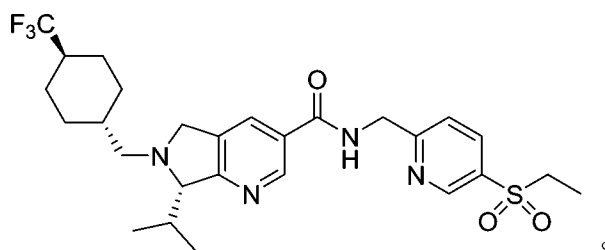
ROR γ 抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF ROR GAMMA

【中文】

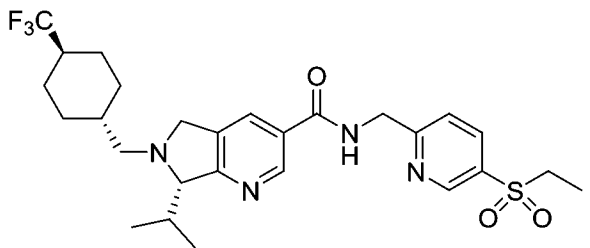
本揭露係有關具有下式之化合物之鹽及結晶形式：



亦描述用於產生本文所述之鹽及結晶形式之程序。

【英文】

The present disclosure relates to salts and crystalline forms of a compound having the formula:



Also described are processes for the production of the salts and crystalline forms described herein.

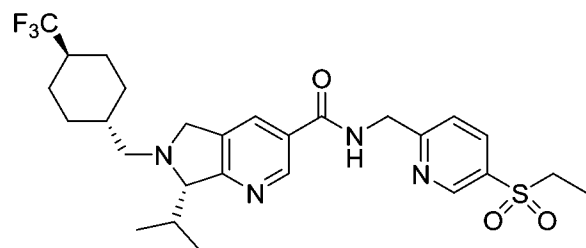
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

ROR γ 抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF ROR GAMMA

【技術領域】

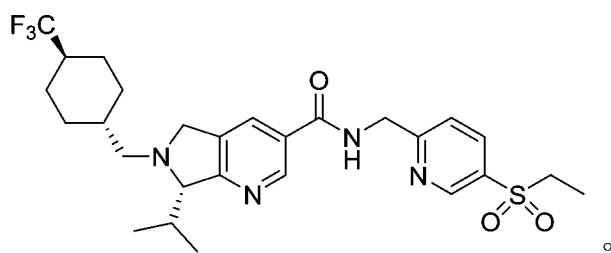
【先前技術】

【0001】 視網酸受體相關孤兒受體(ROR)係類固醇激素核受體超家族中之轉錄因子次家族(Jetten & Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313-355)。ROR家族由ROR阿爾法(ROR α)、ROR貝他(ROR β)、及ROR伽瑪(ROR γ)組成，其等各自由不同基因編碼(在人類中：分別為*RORA*、*RORB*、及*RORC*；在小鼠中：分別為*rora*、*rorb*、及*rorc*)。ROR含有大多數核受體所共有之四個主要結構域：N端結構域、由兩個鋅指模體所組成之高度保留DNA結合結構域(DBD)、鉸鏈結構域、及配體結合結構域(LBD)。ROR γ 具有兩種異構體：ROR γ 1及ROR γ 2(亦稱為ROR γ t)。ROR γ 1係在各種組織中表現，包括胸腺、肌肉、腎、及肝，而ROR γ t僅在免疫系統細胞中表現。ROR γ t在胸腺形成(thymopoiesis)及數種次級淋巴組織發育中具有關鍵作用，並且係Th17細胞分化之重要調節子(Jetten, 2009, Nucl. Recept. Signal., 7:e003, doi:10.1621/nrs.07003, Epub 2009 Apr 3)。

【0002】 Th17細胞是輔助性T細胞之子集，其優先產生促發炎細胞激素IL-17A、IL-17F、IL-21、及IL-22。Th17細胞及其效應分子(諸如IL-17、IL-21、IL-22、GM-CSF、及CCL20)與數種自體免疫性和發炎性疾

病(諸如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、多發性硬化症、乾癬、發炎性腸病、過敏、及氣喘)之致病機制相關(Maddur等人, 2012, *Am. J. Pathol.*, 181:8-18)。彼等對痤瘡(Thiboutot等人, 2014, *J. Invest. Dermatol.*, 134(2):307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400; Agak等人, 2014, *J. Invest. Dermatol.*, 134(2):366-73, doi: 10.1038/jid.2013.334, Epub 2013 Aug 7)、與子宮內膜異位症相關之發炎(Hirata等人, 2010, *Endocrinol.*, 151:5468-5476; Hirata等人, 2011, *Fertil Steril.*, Jul;96(1):113-7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Epub 2011 May 20)、及許多其他病況, 諸如多發性硬化症、類風濕性關節炎、癌症、代謝症候群、肥胖症、肝脂肪變性、胰島素抗性、及糖尿病(Meissburger等人, 2011, *EMBO Mol. Med.*, 3:637-651; Tosolini等人, 2011, *Cancer Res.*, 71:1263-1271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Epub 2011 Feb 8; Su等人, 2014, *Immunol. Res.*, 58:118-124, doi: 10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 2014 Jan 9; Carmi等人, 2011, *J. Immunol.*, 186:3462-3471, doi: 10.4049/jimmunol.1002901, Epub 2011 Feb 7; Chen等人, 2013, *Histopathology*, 63:225-233, doi: 10.1111/his.12156, Epub 2013 Jun 6)之致病機制也很重要。

【0003】 化合物**1**為ROR γ 抑制劑, 且具有對抗許多由ROR γ 所介導之疾病的治療性質。化合物**1**係例示於美國專利第9,266,886號中, 並具有下式:



【0004】 儘管化合物**1**具有商業化潛力，但其易氧化，尤其是在溶液中。此使得難以調配醫藥上可接受之鹽及多形體，其等才可以修改成大規模製造及調配。因此，仍有產生此強效抑制劑之替代形式的需求。

【發明內容】

【0005】 在一態樣中，本文提供化合物**1**之穩定溴化氫鹽形式。與其他鹽形式不同，所揭示之**HBr**鹽可在最不需要考量降解性或最不需要特殊注意事項(諸如在無氧氣氛下工作)下製備。參見例如以下範例章節。

【0006】 在另一態樣中，揭示化合物**1**之具體單-及雙-溴化氫結晶鹽、及其等之製備方法。在五種經表徵之結晶鹽形式中，發現形式**D**具有比其他固體形式顯著較少之水分更新，並且在大規模合成下具有較高的可再現性，從而使得此形式為商業加工之具吸引力的選項。

【0007】 在產生雙-溴化氫鹽期間，最初嘗試採用從化合物**1**開始之兩步驟程序。該程序涉及藉由用氫溴酸處理來形成並分離單-溴化氫鹽，接著用氫溴酸進行第二個獨立處理步驟，以形成化合物**1**之雙-溴化氫鹽。利用這種兩步驟方法乃因為最初嘗試直接產生雙-溴化氫鹽之經純化版本(亦即，沒有先分離單-溴化物鹽)並無法提供大批處理所需之所欲純度水準。所揭示之兩步驟方法需要在合成之最終步驟期間使用**HBr**及**MeOH**。這種轉變導致因**MeBr**之產生的產物污染。隨後藉由將產物在乙酸異丙酯與水之混合物中漿化來解決該問題。因此，除了兩步驟方法及形成單-及

雙-溴化氫鹽之外，本文揭示從包含甲基溴及化合物**1**之結晶形式**D**雙-溴化氫鹽之組成物中移除甲基溴的方法。

【0008】 亦發現一種直接從化合物**1**形成所揭示之雙-溴化氫鹽的單步驟程序。在此態樣中，中和還原性胺化反應混合物，藉以導致沉澱，提供呈游離鹼之化合物**1**，其純度高且產率良好，尤其在較大規模時。例如，在>3 kg規模下進行反應，其中產率為98%，且純度為>99面積%。參見例如範例章節。由此可見，用足量氫溴酸處理提供所欲雙-溴化氫鹽，而不需使用MeOH。雖然沒有觀察到可偵測的MeBr之污染，但此程序導致下列結晶形式之混合物的形成：形式**E**、形式**F**、與形式**G**。然而，此問題係藉由將產物在乙酸異丙酯與水之混合物中漿化來解決，以提供化合物**1**之單一雙-溴化氫晶形，亦即形式**D**。因此，除了單步驟程序之外，本文提供將化合物**1**之雙-溴化氫鹽的結晶形式**E**、**F**、及**G**轉化成化合物**1**之**D**結晶形式雙-溴化氫鹽的方法。

【0009】 本文亦提供使用所揭示之形式治療由ROR γ 介導之疾病或病症的方法。

【圖式簡單說明】

【0010】

圖1描繪化合物**1**之形式**A**的X-射線粉末繞射圖形(XRPD)。

圖2描繪化合物**1**之形式**A**的微差掃描熱量法(DSC)圖譜。

圖3描繪化合物**1**之形式**A**的熱重分析(TGA)圖形。

圖4描繪化合物**1**之形式**A**的動態蒸氣吸附(DVS)等溫圖。

圖5描繪化合物**1**之形式**B**的X射線粉末繞射圖形(XRPD)。

圖6描繪化合物**1**之形式**B**的微差掃描熱量法(DSC)圖譜。

- 圖7描繪化合物1之形式B的熱重分析(TGA)圖形。
- 圖8描繪化合物1之形式B的動態蒸氣吸附(DVS)等溫圖。
- 圖9描繪化合物1之形式C的X射線粉末繞射圖形(XRPD)。
- 圖10描繪化合物1之形式C的微差掃描熱量法(DSC)圖譜。
- 圖11描繪化合物1之形式C的熱重分析(TGA)圖形。
- 圖12描繪化合物1之形式C的動態蒸氣吸附(DVS)等溫圖。
- 圖13描繪化合物1之形式D的X射線粉末繞射圖形(XRPD)。
- 圖14描繪化合物1之形式D的微差掃描熱量法(DSC)圖譜。
- 圖15描繪化合物1之形式D的熱重分析(TGA)圖形。
- 圖16描繪化合物1之形式D的動態蒸氣吸附(DVS)等溫圖。
- 圖17描繪化合物1之形式E的X射線粉末繞射圖形(XRPD)。
- 圖18描繪化合物1之形式E的微差掃描熱量法(DSC)圖譜。
- 圖19描繪化合物1之形式E的熱重分析(TGA)圖形。
- 圖20描繪化合物1之形式A、形式B、形式C、形式D、及形式E的X射線粉末繞射圖形(XRPD)重疊。
- 圖21描繪化合物1之形式A、形式B、形式C、形式D、及形式E的微差掃描熱量法(DSC)圖譜重疊。
- 圖22描繪化合物1之形式A、形式B、形式C、形式D、及形式E的熱重分析(TGA)圖形重疊。
- 圖23描繪依本文所述條件製造之化合物1的¹H-NMR光譜。
- 圖24描繪依本文所述條件製造之化合物1之單-溴化氫鹽形式B的¹H-NMR光譜。
- 圖25描繪依本文所述條件製造之化合物1之單-溴化氫鹽形式B的

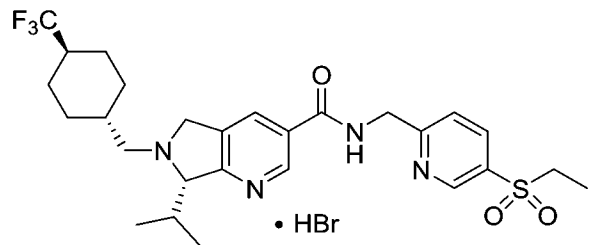
XRPD光譜。

【實施方式】

相關申請案

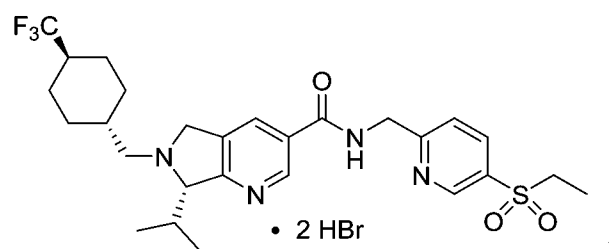
【0011】本申請案主張2017年7月24日申請之國際申請案PCT/CN2017/094043號之優先權權利，該案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【0012】在一態樣中，本文提供一種單-溴化氫鹽，其具有下式：



其中單-溴化氫鹽之純度>95%，諸如例如>96%、>97%、>98%、或>99%、或99.5%或更高。

【0013】在另一態樣中，本文提供一種雙-溴化氫鹽，其具有下式：



其中雙-溴化氫鹽之純度>95%，諸如例如>96%、>97%、>98%、>99%、或99.5%或更高。

【0014】在其他態樣中，本文提供化合物1之結晶形式A、B、C、

D、及E。

【0015】在又其他態樣中，本文提供製造一或多種本文所述之鹽及結晶形式的方法。

1. 定義

【0016】當單獨使用時，用語「形式A」係指化合物**1**之結晶多形體形式A。用語「形式A」、「化合物**1**之形式A」、與「化合物**1**之結晶形式A」可互換使用。同樣地，當單獨使用時，用語「形式B」係指化合物**1**之結晶多形體形式B。用語「形式B」、「化合物**1**之形式B」、與「化合物**1**之結晶形式B」可互換使用。同樣地，當單獨使用時，用語「形式C」係指化合物**1**之結晶多形體形式C。用語「形式C」、「化合物**1**之形式C」、與「化合物**1**之結晶形式C」可互換使用。同樣地，當單獨使用時，用語「形式D」係指化合物**1**的結晶多形體形式D。用語「形式D」、「化合物**1**之形式D」、與「化合物**1**之結晶形式D」可互換使用。同樣地，當單獨使用時，用語「形式E」係指化合物**1**之結晶多形體形式E。用語「形式E」、「化合物**1**之形式E」、與「化合物**1**之結晶形式E」可互換使用。

【0017】用語「非晶形(amorphous)」意指以非結晶狀態或形式存在之固體。非晶形固體係分子之無序排列，因此沒有可分辨之晶格或晶胞，因此沒有可界定之長程有序。固體之固態排序可藉由所屬技術領域中已知之標準技術(例如X射線粉末繞射(XRPD)或微差掃描熱量法(DSC))判定。非晶形固體亦可例如藉由使用偏振光顯微鏡法之雙折射，而與結晶固體區分。

【0018】當用於提及化合物**1**之單-及雙-溴化氫鹽形式及本文所述之多形體形式(但不包括此等化合物之溶劑合物形式)時，「純度」係以百分

比表示，且可藉由將化合物**1**之單-及雙-溴化氫鹽形式之質量除以樣本總質量、然後將此數字乘以100來計算。因此，90%純或具有90%之純度意指指定之化合物**1**之單-或雙-溴化氫鹽形式、或指定之多形體形式佔樣本以重量計之90%。在一態樣中，本文所述之鹽及結晶形式之純度以重量計為>90%、>95%、>97%、及>99%純(例如>99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、及99.9%)。在一態樣中，本文所述之鹽及結晶形式之純度以重量計為>90%、>95%、>97%、及>99%純(例如>99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、及99.9%)，且不含其他鹽或多形體形式。

【0019】 當以面積定義純度時(諸如>99%面積)，應理解的是，此係指經識別之化合物藉由HPLC峰面積百分比所判定之純度。

【0020】 用語「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」係指不會不利地影響與其調配之化合物之藥理活性且亦對人類使用為安全的無毒載劑、佐劑、或媒劑。可用於本揭露組成物之醫藥上可接受之載劑、佐劑、或媒劑包括(但不限於)：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、硬脂酸鎂、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物性脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、矽酸膠、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之物質(例如微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、乳糖單水合物、月桂基硫酸鈉、及交聯羧甲基纖維素鈉)、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇、及羊毛脂。

【0021】 用語「治療(treatment/treat/treating)」係指如本文所述之

疾病或病症或其一或多種症狀之反轉、減輕、延緩發作、或抑制進展。在一實施例中，可在已發展出一或多種症狀後投予治療，亦即治療性處理。在其他實施例中，可在沒有症狀的情況下投予治療。例如，可在症狀發作之前對易感性個體投予治療(例如鑑於症狀病史及/或鑑於遺傳或其他易感性因素)，亦即預防性處理。亦可在症狀已經緩解之後繼續治療，例如以降低獲得或延緩復發之可能性。

【0022】 本文所述之結晶形式的X射線粉末繞射圖形之 2θ 值可能隨儀器與儀器之間有些微變異，並且亦取決於樣本製備的變化及批次與批次之間的變化。因此，不應將本文所述之XRPD圖形/指派解讀為絕對值並且可變化 ± 0.2 度。

【0023】 「實質上相同之XRPD圖形」意指出於比較目的，至少存在90%的所示之峰。應進一步理解的是，出於比較目的，容許彼等所示之峰強度有一些變異，諸如 ± 0.2 度。

2. 化合物

【0024】 在一態樣中，本揭露提供化合物**1**之結晶形式A、結晶形式B、結晶形式C、結晶形式D、及結晶形式E。

【0025】 在一態樣中，化合物**1**之結晶形式A之特徵在於至少三個、至少四個、或至少五個在選自 14.90° 、 20.28° 、 20.70° 、 22.00° 、 23.34° 、及 26.46° 之 2θ 角處的x射線粉末繞射峰。或者，化合物**1**之結晶形式A之特徵在於在 2θ 角 14.90° 、 20.28° 、 20.70° 、 22.00° 、 23.34° 、及 26.46° 處之x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物**1**之結晶形式A之特徵在於至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個、至少十個、至少十一個、至少十二個、至少十三個、至

少十四個、至少十五個、至少十六個、至少十七個、至少十八個、至少十九個、至少二十個、至少二十一個、至少二十二個、至少二十三個、至少二十四個、至少二十五個、至少二十六個、至少二十七個、至少二十八個、至少二十九個、至少三十個、至少三十一個、至少三十二個、至少三十三個、至少三十四個、至少三十五個、至少三十六個、至少三十七個、或至少三十八個在選自**表4**之 2Θ 角處的x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物**1**之結晶形式A之特徵在於在 7.54° 、 8.04° 、 14.24° 、 14.90° 、 16.32° 、 20.28° 、 20.70° 、 22.00° 、 23.34° 、及 26.46° 處之x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物**1**之結晶形式A之特徵在於**表4**中之x射線粉末繞射峰。在另一態樣中，化合物**1**之結晶形式A之XRPD圖形與**圖1**所示之XRPD圖形實質上相同。在另一態樣中，化合物**1**之結晶形式A之DSC圖形與**圖2**所示之DSC圖形實質上相同。在另一態樣中，化合物**1**之結晶形式A之TGA圖形與**圖3**所示之TGA圖形實質上相同。在一態樣中，化合物**1**之結晶形式A為具有一或多個以上定義之XRPD峰的雙-溴化氫鹽。

【0026】 在一態樣中，化合物**1**之結晶形式B之特徵在於至少三個、至少四個、或至少五個在選自 5.24° 、 7.98° 、 12.12° 、 19.42° 、 21.18° 、及 21.52° 之 2Θ 角處的x射線粉末繞射峰。或者，化合物**1**之結晶形式B之特徵在於在 2Θ 角 5.24° 、 7.98° 、 12.12° 、 19.42° 、 21.18° 、及 21.52° 處之x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物**1**之結晶形式B之特徵在於至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個、至少十個、至少十一個、至少十二個、至少十三個、至少十四個、至少十五個、至少十六個、至少十七個、至少十八個、至少十九個、至少二

十個、至少二十一個、至少二十二個、至少二十三個、至少二十四個、至少二十五個、至少二十六個、至少二十七個、至少二十八個、至少二十九個、至少三十個、至少三十一個、至少三十二個、至少三十三個、至少三十四個、至少三十五個、至少三十六個、至少三十七個、至少三十八個、至少三十九個、至少四十個、或至少四十一個在選自表5之 2θ 角處的x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物1之結晶形式B之特徵在於在 3.94° 、 5.24° 、 7.98° 、 12.12° 、 16.64° 、 19.42° 、 21.18° 、及 21.52° 、 26.18° 、及 27.80° 處之x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物1之結晶形式B之特徵在於表5中之x射線粉末繞射峰。在另一態樣中，化合物1之結晶形式B之XRPD圖形與圖5所示之XRPD圖形實質上相同。在另一態樣中，化合物1之結晶形式B之DSC圖形與圖6所示之DSC圖形實質上相同。在另一態樣中，化合物1之結晶形式B之TGA圖形與圖7所示之TGA圖形實質上相同。在一態樣中，化合物1之結晶形式B為具有一或多個以上定義之XRPD峰的單-溴化氫鹽。在一態樣中，化合物1之結晶形式B為具有一或多個以上定義之XRPD峰的溶劑合物。在另一態樣中，化合物1之結晶形式B為具有一或多個以上定義之XRPD峰的異丙醇溶劑合物。在又另一態樣中，化合物1之結晶形式B為具有一或多個以上定義之XRPD峰的單-溴化氫鹽異丙醇溶劑合物。

【0027】 在一態樣中，化合物1之結晶形式C之特徵在於至少三個、至少四個、或至少五個在選自 20.28° 、 20.70° 、 23.18° 、 23.34° 、 25.24° 、及 26.46° 之 2θ 角處的x射線粉末繞射峰。或者，化合物1之結晶形式C之特徵在於在 2θ 角 20.28° 、 20.70° 、 23.18° 、 23.34° 、 25.24° 、及 26.46° 處之x射線粉末繞射峰。在另一態樣中，化合物1之結晶形式C之

XRPD圖形與圖9所示之XRPD圖形實質上相同。在另一態樣中，化合物1之結晶形式C之DSC圖形與圖10所示之DSC圖形實質上相同。在另一態樣中，化合物1之結晶形式C之TGA圖形與圖11所示之TGA圖形實質上相同。在一態樣中，化合物1之結晶形式C為具有一或多個以上定義之XRPD峰的雙-溴化氫鹽。

【0028】 在一態樣中，化合物1之結晶形式D之特徵在於至少三個、至少四個、或至少五個在選自 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 18.54° 、 18.82° 、及 22.46° 之 2θ 角處的x射線粉末繞射峰。或者，化合物1之結晶形式D之特徵在於在 2θ 角 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 18.54° 、 18.82° 、及 22.46° 處之x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物1之結晶形式D之特徵在於至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個、至少十個、至少十一個、至少十二個、至少十三個、至少十四個、至少十五個、至少十六個、至少十七個、至少十八個、至少十九個、至少二十個、至少二十一個、至少二十二個、至少二十三個、至少二十四個、至少二十五個、至少二十六個、至少二十七個、至少二十八個、至少二十九個、至少三十個、至少三十一個、至少三十二個、至少三十三個、至少三十四個、至少三十五個、或至少三十六個在選自表12之 2θ 角處的x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物1之結晶形式D之特徵在於在 7.58° 、 9.02° 、 14.56° 、 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 17.16° 、 18.54° 、 18.82° 、 20.14° 、及 22.46° 處之x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物1之結晶形式D之特徵在於在 7.58° 、 9.02° 、 14.56° 、 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 17.16° 、 18.54° 、 18.82° 、 20.14° 、 22.46° 、 20.70° 、 21.02° 、 21.70° 、 24.36° 、及 24.58° 處之x射線粉末繞射峰。在另

一替代方案中，化合物**1**之結晶形式D之特徵在於在7.58°、9.02°、14.56°、14.24°、15.24°、15.90°、17.16°、18.54°、18.82°、20.14°、22.46°、20.70°、21.02°、21.70°、24.36°、24.58°、25.66°、25.82°、26.51°、26.82°、29.68°、及33.70°處之x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物**1**之結晶形式D之特徵在於表**12**中之x射線粉末繞射峰。在另一態樣中，化合物**1**之結晶形式D之XRPD圖形與圖**13**所示之XRPD圖形實質上相同。在另一態樣中，化合物**1**之結晶形式D之DSC圖形與圖**14**所示之DSC圖形實質上相同。在另一態樣中，化合物**1**之結晶形式D之TGA圖形與圖**15**所示之TGA圖形實質上相同。在一態樣中，化合物**1**之結晶形式D為具有一或多個以上定義之XRPD峰的雙-溴化氫鹽。在一態樣中，化合物**1**之形式D為具有一或多個以上定義之XRPD峰的水合物(例如二水合物)。在另一態樣中，化合物**1**之形式D為雙-溴化氫鹽，其為二水合物且具有一或多個以上定義之XRPD峰。

【0029】 在一態樣中，化合物**1**之結晶形式E之特徵在於至少三個、至少四個、或至少五個在選自4.1°、8.3°、12.70°、16.64°、16.98°、及21.32°之 2Θ 角處的x射線粉末繞射峰。或者，化合物**1**之結晶形式E之特徵在於在 2Θ 角4.1°、8.3°、12.70°、16.64°、16.98°、及21.32°處之x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物**1**之結晶形式E之特徵在於至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個、至少十個、至少十一個、至少十二個、至少十三個、至少十四個、至少十五個、至少十六個、至少十七個、至少十八個、至少十九個、至少二十個、至少二十一個、至少二十二個、至少二十三個、至少二十四個、至少二十五個、至少二十六個、至少二十七個、至少二十八個、至少二十九

個、至少三十個、至少三十一個、至少三十二個、至少三十三個、至少三十四個、至少三十五個、或至少三十六個在選自**表10**之 2θ 角處的x射線粉末繞射峰。在另一替代方案中，化合物**1**之結晶形式**E**之特徵在於**表10**中之x射線粉末繞射峰。在另一態樣中，化合物**1**之結晶形式**E**之XRPD圖形與**圖17**所示之XRPD圖形實質上相同。在另一態樣中，化合物**1**之結晶形式**E**之DSC圖形與**圖18**所示之DSC圖形實質上相同。在另一態樣中，化合物**1**之結晶形式**E**之TGA圖形與**圖19**所示之TGA圖形實質上相同。在一態樣中，化合物**1**之結晶形式**E**為具有一或多個以上定義之XRPD峰的雙-溴化氫鹽。

【0030】 為了方便比較，多形體形式之XRPD、DSC、及TGA重疊係顯示於**圖20**至**圖22**。

【0031】 在一態樣中，結晶形式A、C、D、或E可各自獨立地為溶劑合物，諸如例如用水溶劑化(亦即水合物)。

3. 用途、配方、及投予

【0032】 在一態樣中，提供治療患有由ROR γ 介導之疾病或病症之對象(例如人類)的方法，其使用一或多種所揭示之化合物**1**之形式；或包含一或多種所揭示之化合物**1**之形式及醫藥上可接受之載劑的組成物。在一態樣中，所揭示形式之量係使其作為在生物樣本中或對象中之ROR γ 的反向促效劑或拮抗劑係有效的。在某些態樣中，調配所提供之組成物，以用於向需要此類組成物之對象投予。在一些態樣中，調配所提供之組成物，以用於向對象口服投予。

【0033】 本文所述之組成物可以口服、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、直腸、經鼻、頰內、陰道、或經由植入之儲器投予。如本文中所使

用，用語「非經腸(parenteral)」包括皮下、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內、及顱內注射或輸注技術。

【0034】任何特定對象之具體劑量及治療方案將取決於各種因素，包括年齡、體重、整體健康、性別、飲食、投予時間、排泄率、藥物組合、主治醫師之判斷、及所治療之特定疾病之嚴重性。組成物中所提供之化合物的量亦將取決於組成物中之特定化合物。

【0035】可使用一或多種所揭示之化合物**1**之形式治療的疾病及病症包括(但不限於)由ROR γ 介導之發炎性、代謝性、及自體免疫性病況。此等病況包括例如氣喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支氣管炎、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、痤瘡、囊性纖維化、同種異體移植排斥、多發性硬化症、硬皮病、關節炎、類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、骨關節炎、僵直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、乾癬、橋本氏症(Hashimoto's disease)、胰臟炎、自體免疫性糖尿病、I型糖尿病、自體免疫性眼部疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、局部性腸炎、發炎性腸病(IBD)、發炎性腸症候群(IBS)、修格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、視神經炎、肥胖症、肝脂肪變性、與脂肪組織相關之發炎、胰島素抗性、II型糖尿病、視神經脊髓炎、重症肌無力、年齡相關性黃斑變性、乾眼症、葡萄膜炎、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、乾癬、乾癬性關節炎(PsA)、類固醇抗性氣喘、葛瑞夫茲氏症(Graves' disease)、鞏膜炎、子宮內膜異位症、阻塞性睡眠呼吸暫停症候群(OSAS)、貝賽特氏症(Behçet's disease)、皮肌炎、多發性肌炎、移植抗宿主病、原發性膽汁性肝硬化、肝纖維化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、類肉瘤病、原發性硬化性膽管炎、自體免疫性甲狀腺疾病、

自體免疫性多內分泌腺症候群I型、自體免疫性多內分泌腺症候群II型、乳糜瀉、視神經脊髓炎、幼年特發性關節炎、全身性硬化症、心肌梗塞、肺性高血壓、骨關節炎、皮膚利什曼病(cutaneous leishmaniasis)、鼻竇息肉(sinonasal polyposis)、及癌症，包括(但不限於)肺癌、胃癌、乳癌、及結腸癌。

【0036】亦包括牽涉到個體之晝夜節律調節的病況，包括例如重度憂鬱症、季節性情緒失調、創傷後壓力症(PTSD)、躁鬱症、自閉症、癲癇、阿茲海默症、及與睡眠及/或晝夜節律改變相關之其他中樞神經系統(CNS)病症。

【0037】在一態樣中，由所揭示之化合物**1**之形式治療之疾病及病症包括患者之例如氣喘、異位性皮膚炎、痤瘡、克隆氏症、局部性腸炎、潰瘍性結腸炎、修格連氏症候群、葡萄膜炎、貝賽特氏症、皮肌炎、多發性硬化症、僵直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、硬皮病、乾癬、乾癬性關節炎(PsA)、類固醇抗性氣喘、及類風濕性關節炎。

【0038】在一態樣中，用所揭示之化合物**1**之形式治療人類對象，其中該形式係以治療一或多種上述疾病及病症的量存在。

【0039】在一態樣中，用包含所揭示之化合物**1**之形式的組成物治療人類對象，其中該形式係以治療一或多種上述疾病及病症的量存在。

【0040】在一態樣中，提供一種所揭示之化合物**1**之形式的用途，其係用於製造用於治療一或多種上述疾病及病症的藥劑。

【0041】在一態樣中，提供一種所揭示之化合物**1**之形式，其係用於治療一或多種上述疾病及病症。

【0042】可與載劑材料組合以產生劑型的所提供之化合物**1**之形式

的量將取決於待治療之患者及具體投予模式而變化。可調配所提供之組成物，使得可向接受此等組成物之患者投予劑量在0.001至100 mg/kg體重/天之間的抑制劑。

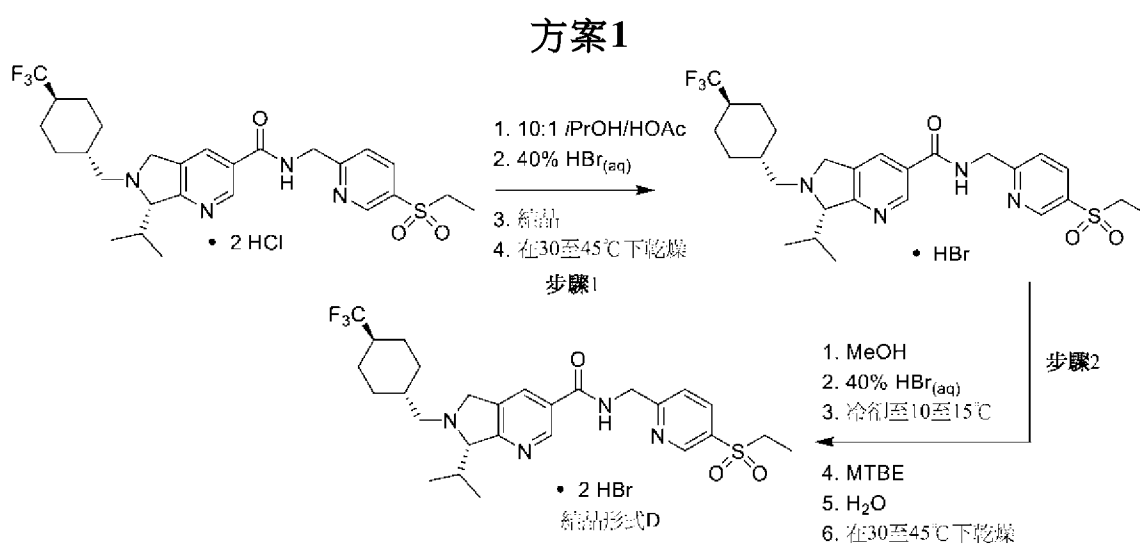
【0043】任何特定患者之具體劑量及治療方案將取決於各種因素，包括年齡、體重、整體健康、性別、飲食、投予時間、排泄率、藥物組合、主治醫師之判斷、及所治療之特定疾病之嚴重性。

4. 一般製備方法

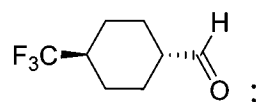
【0044】本文提供用於製備化合物**1**之單-及雙-溴化氫鹽的程序。用於製備化合物**1**及前驅物材料之起始材料及合成方法可見於例如美國專利第9,266,886號之一般製程B中，其內容以引用方式併入本文中。

A. 兩步驟方法

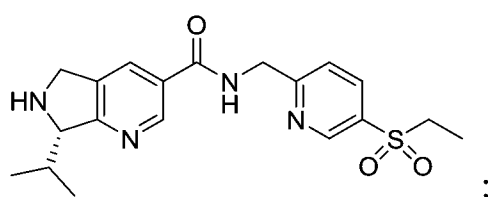
【0045】最初發展兩步驟程序以形成化合物**1**之雙-溴化氫鹽。參見例如範例章節之**方案5**，其一部分在此處係描繪為**方案1**。此程序包含首先形成並單離化合物**1**之單-溴化氫鹽，接著將單-溴化氫鹽轉化成化合物**1**之雙-溴化氫鹽。



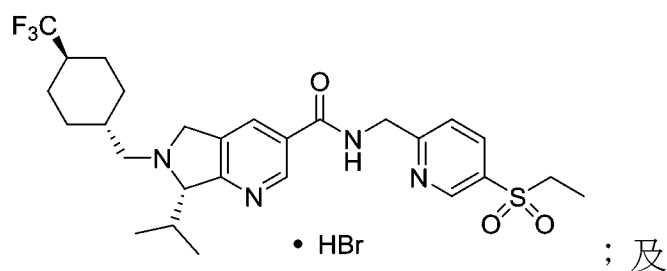
【0046】 因此，本文提供形成化合物**1**之單-溴化氫鹽的方法，其包含以下步驟：i)使由下列結構式表示之醛化合物：



與由下列結構式表示之胺化合物進行還原性胺化：

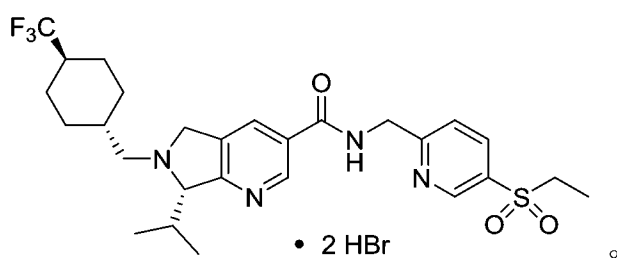


其中該還原性胺化反應係在亞胺還原劑的存在下進行，以形成化合物**1**；
ii)在形成化合物**1**之後，添加足夠的氫溴酸以形成具有下式之化合物**1**之單-溴化氫鹽：



iii)單離該化合物**1**之單-溴化氫鹽。在一些例子中，化合物**1**之單-溴化氫鹽為非晶形的。在一態樣中，在步驟ii)中，將化合物**1**溶解於異丙醇與乙酸之混合物中，之後添加氫溴酸。在另一態樣中，在步驟ii)中，經由添加氫溴酸，使化合物**1**之單-溴化氫鹽沉澱。在一態樣中，胺化合物係由用三

級胺鹼(例如三甲胺或二異丙基乙胺)處理該胺之酸鹽形式(例如鹽酸鹽，諸如二鹽酸鹽)而於原位形成。在一態樣中，上述方法進一步包含步驟iv)將所單離之化合物**1**之單-溴化氫鹽溶解於溶劑中(例如於MeOH中)，並添加至MTBE溶液及足量氫溴酸中，以形成具有下式之化合物**1**之結晶形式D雙-溴化氫鹽：



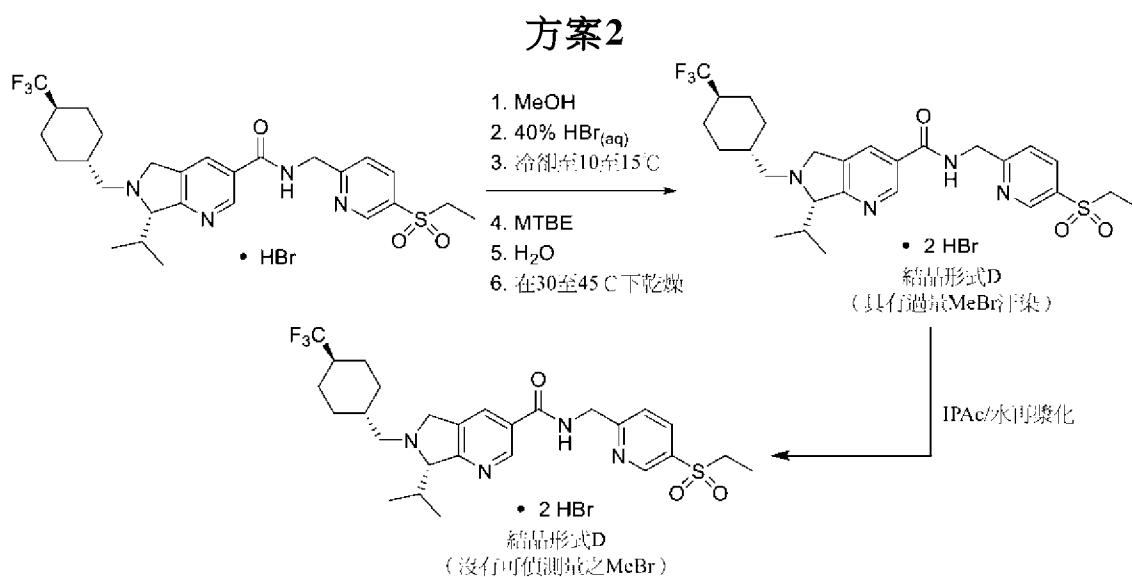
【0047】 在一態樣中，在步驟iv)之溶液中接晶種。在一態樣中，在步驟iv)中，於冷卻時(例如於30分鐘/5至6小時內冷卻至5°C)，化合物**1**之結晶形式D雙-溴化氫鹽從溶液中沉澱出來，並將其過濾。

【0048】 用於執行還原性胺化之還原劑係已知的且包括(但不限於)：三乙醯氧基硼氫化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、硼氫化鈉(NaBH_4)、鈀碳與 H_2 、及鉑碳與 H_2 。參見例如March's Advanced Organic Chemistry，第五版，John Wiley & Sons 2001。在一個例子中，還原劑為 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。

【0049】 足以形成單-或雙-溴化氫鹽之氫溴酸的量及濃度可以變化。例如，可以使用35%至55%氫溴酸、可以使用37%至53%氫溴酸、或可以使用40%至48%氫溴酸。在一態樣中，使用40%或48%氫溴酸。氫溴酸之量可在0.8當量至1.4當量之範圍內。例如，可使用0.9至1.3當量、1.0至1.3當量、或1.0至1.2當量。在一態樣中，使用1.0或1.2當量之氫溴酸。在一態樣中，使用1.2當量之40%氫溴酸。在另一態樣中，使用1.0當量之

48% 氫溴酸。此等量及濃度獨立地適用於單-及雙-溴化氫鹽兩者之形成步驟中。在一態樣中，足以形成化合物**1**之單-及雙-溴化氫鹽兩者之氫溴酸的濃度及量均相同，並且包括在兩步驟中均使用例如1.2當量之40%氫溴酸或1.0當量之48%氫溴酸。在一態樣中，氫溴酸為於乙酸中之溴化氫的混合物或氫溴酸水溶液。

【0050】雖然此程序最初證明可用於形成所欲產物，但HBr與MeOH之組合導致產物汙染，亦即於最初單離產物中存在過量甲基溴。直到經過大量努力之後才發現，將產物在乙酸異丙酯與水之混合物中漿化可以有效移除過量甲基溴。雖然發現庚烷與水之混合物亦有效，但是雙-溴化氫結晶形式D鹽於乙酸異丙酯/水混合物中之溶解度較高，因此出於擴大規模之目的選擇此混合物。此程序之示意圖係於以下如方案**2**所示。



【0051】因此，本文提供一種從包含甲基溴及化合物**1**之雙-溴化氫鹽(例如化合物**1**之雙-溴化氫鹽的結晶形式D)之組成物中移除甲基溴的方法，其包含：i)將該組成物在乙酸異丙酯/水之混合物或庚烷/水之混合物中漿化；及ii)從該乙酸異丙酯/水之混合物或該庚烷/水之混合物中分離該

化合物之該雙-溴化氫鹽。

【0052】 在一態樣中，從包含甲基溴及化合物**1**之雙-溴化氫鹽之組成物中移除甲基溴包含將該組成物在包含0.25%至2.5% v/v水之乙酸異丙酯混合物中漿化；及ii)從該乙酸異丙酯/水之混合物中分離該化合物之該雙-溴化氫鹽。在一態樣中，該混合物包含乙酸異丙酯，該乙酸異丙酯包含0.5%至2.0% v/v之水、0.7%至1.7% v/v之水、0.8%至1.5% v/v之水、0.9%至1.3% v/v之水、0.9%至1.1% v/v之水、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、或1.5%。

【0053】 在一些態樣中，在將組成物漿化之前，存在於組成物中之甲基溴大於45 ppm、大於50 ppm、大於55 ppm、或大於60 ppm。例如，存在於組成物中之甲基溴的量可為50 ppm至1000 ppm。在漿化之前，存在於組成物中之甲基溴的量係指存在於乾燥組成物中的量，例如在漿化之前將組成物在大約-0.096 MPa真空下乾燥(例如在大約15至50°C下，諸如20至25°C)20小時或更久。在一進一步態樣中，在將組成物漿化之前，存在於組成物中之甲基溴大於45 ppm、大於50 ppm、大於55 ppm、大於60 ppm、或為50 ppm至1000 ppm；且混合物包含乙酸異丙酯，該乙酸異丙酯包含0.5%至2.0% v/v之水、0.7%至1.7% v/v之水、0.8%至1.5% v/v之水、0.9%至1.3% v/v之水、0.9%至1.1% v/v之水、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、或1.5%。

【0054】 在一些態樣中，從混合物中分離結晶形式D雙-溴化氫鹽造成結晶形式D雙-溴化氫鹽具有少於45 ppm的甲基溴存在。例如，在某些情況下，從混合物中分離結晶形式D雙-溴化氫鹽造成結晶形式D雙-溴化氫鹽具有少於40 ppm、少於30 ppm、少於20 ppm、少於10 ppm、少於5

ppm、或少於1 ppm的甲基溴存在。在一態樣中，從混合物中分離結晶形式D雙-溴化氫鹽造成結晶形式D雙-溴化氫鹽具有低於偵測水準的量之甲基溴存在。

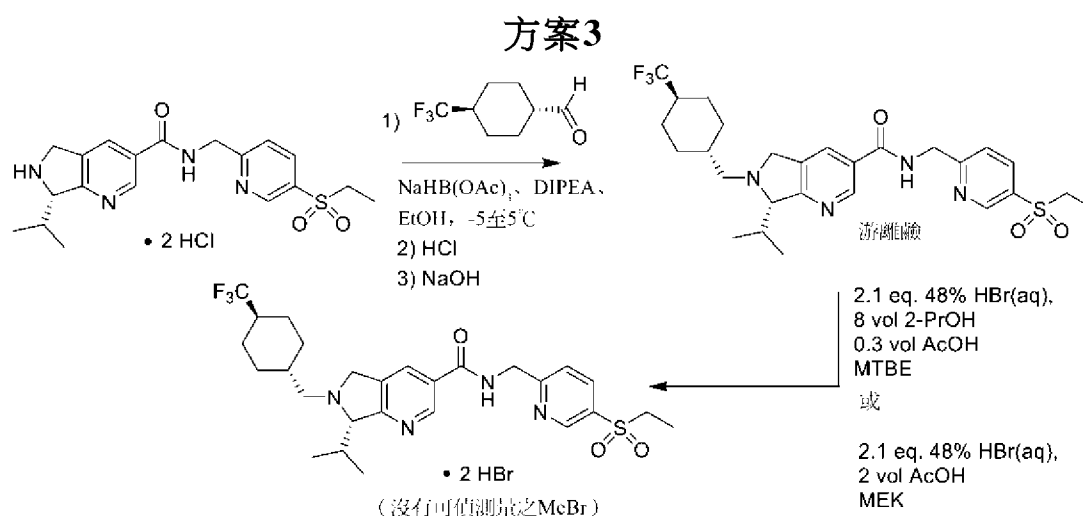
【0055】 在一些態樣中，從混合物中分離結晶形式D雙-溴化氫鹽造成結晶形式D雙-溴化氫鹽具有少於45 ppm、少於40 ppm、少於30 ppm、少於20 ppm、少於10 ppm、少於5 ppm、或少於1 ppm的甲基溴存在，或具有低於偵測水準的量之甲基溴；且其中在將組成物漿化之前，存在於組成物中之甲基溴大於45 ppm、大於50 ppm、大於55 ppm、大於60 ppm，或為50 ppm至1000 ppm。在一些態樣中，從混合物中分離結晶形式D雙-溴化氫鹽造成結晶形式D雙-溴化氫鹽具有少於45 ppm、少於40 ppm、少於30 ppm、少於20 ppm、少於10 ppm、少於5 ppm、或少於1 ppm的甲基溴存在，或具有低於偵測水準的量之甲基溴；其中在將組成物漿化之前，存在於組成物中之甲基溴大於45 ppm、大於50 ppm、大於55 ppm、大於60 ppm，或為50 ppm至1000 ppm；且其中混合物包含乙酸異丙酯，該乙酸異丙酯包含0.5%至2.0% v/v之水、0.7%至1.7% v/v之水、0.8%至1.5% v/v之水、0.9%至1.3% v/v之水、0.9%至1.1% v/v之水、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、或1.5%。

【0056】 於以下範例章節中提供此兩步驟方法之進一步詳細製程。

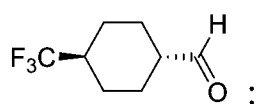
B. 單步驟方法

【0057】 亦識別用於製備化合物1之雙-溴化氫鹽的單步驟方法。在此例子中，發現在還原性胺化反應中，將溶劑從 CH_2Cl_2 切換成EtOH，接著中和還原性胺化混合物，並且使所得游離鹼沉澱會產生高度純化之游離鹼產物，或至少呈足夠純之形式，以使得可將其直接轉化成雙-溴化氫

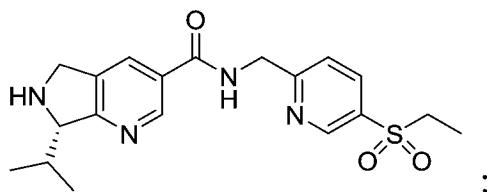
鹽，而不需要單離單-溴化氫鹽之分離步驟。此方法係描繪於以下**方案6**中，其中一部分在此以**方案3**表示。



【0058】 因此，在一態樣中，本文提供用於製備化合物**1**之游离鹼形式的替代方法，該方法包含：**i)**使由下列結構式表示之醛化合物：



與由下列結構式表示之胺化合物進行還原性胺化：



其中該還原性胺化係在乙醇之存在下、且在亞胺還原劑之存在下進行；**ii)**用酸終止該還原性胺化混合物之反應；**iii)**用鹼中和所得溶液，藉以使該化合物之游离鹼形式沉澱；及**iv)**從該溶液中單離沉澱的化合物之游离鹼

形式。在一態樣中，將於乙酸異丙酯中之醛化合物的溶液添加至於三烷基胺溶液中之亞胺還原劑及於乙醇中之胺化合物的漿液中。在一態樣中，用於終止反應之酸為鹽酸。在一態樣中，所使用之鹼為鹼水溶液，諸如氫氧化鈉水溶液。在一態樣中，該溶液係在步驟iii)中中和至pH 5至7。在一態樣中，胺化合物係由用三級胺鹼處理該胺之酸鹽形式(例如鹽酸鹽，諸如二鹽酸鹽)而於原位形成。

【0059】 再次，用於執行還原性胺化之三級胺係已知的且包括(但不限於)：三烷基胺，諸如二異丙基乙胺(DIPEA 或 iPr_2NEt)及三甲胺(TEA)。參見例如March's Advanced Organic Chemistry，第五版，John Wiley & Sons 2001。在一個例子中，所使用之胺為DIPEA。

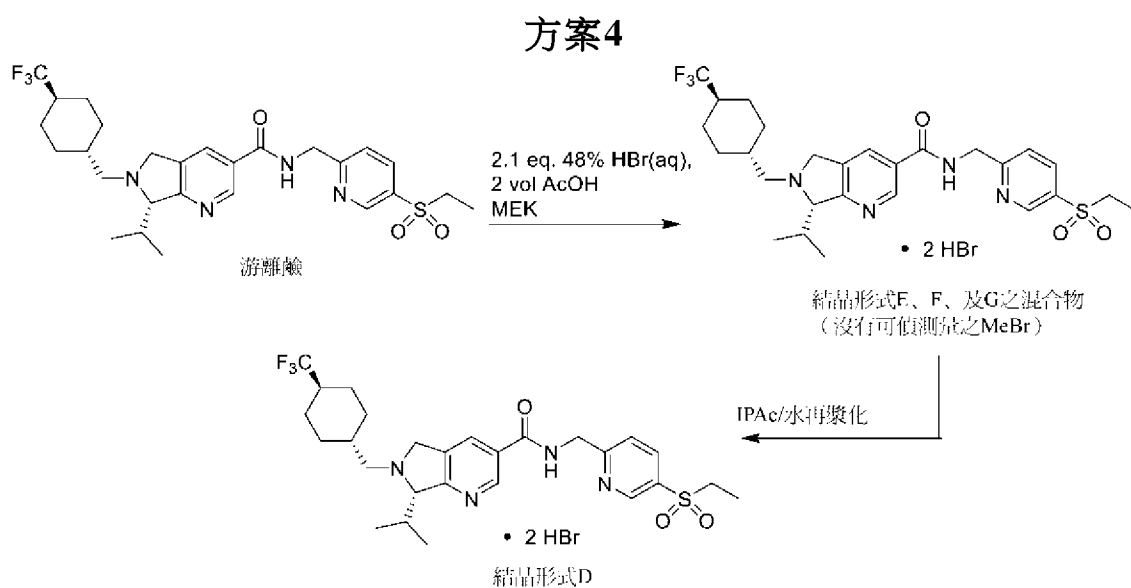
【0060】 再次，用於執行還原性胺化之還原劑係已知的且包括(但不限於)：三乙醯氧基硼氫化鈉($NaBH(OAc)_3$)、硼氫化鈉($NaBH_4$)、鈀碳與 H_2 、及鉑碳與 H_2 。參見例如March's Advanced Organic Chemistry，第五版，John Wiley & Sons 2001。在一個例子中，還原劑為 $NaBH(OAc)_3$ 。

【0061】 藉由將足夠的氫溴酸添加至游離鹼中以形成雙-溴化氫鹽，即可直接從游離鹼製備雙-溴化氫鹽(亦即不需要先單離單-溴化氫鹽)。在一態樣中，由游離鹼形成雙-溴化氫鹽進一步包含添加異丙醇、MTBE、及乙酸之混合物。在另一態樣中，由游離鹼形成雙-溴化氫鹽進一步包含添加乙酸及MEK之混合物。

【0062】 在此，足以形成雙-溴化氫鹽之氫溴酸的量及濃度可以變化，但一般為2至5當量之例如35%至55%氫溴酸、37%至53%氫溴酸、或40%至48%氫溴酸。在一態樣中，使用40%或48%氫溴酸。在一態樣中，使用2至4當量、2至3當量、2至2.5當量、或2.1當量之40%或48%氫溴

酸。

【0063】雖然用此單步驟方法可消除在形成雙-溴化氫鹽之前先單離單-溴化氫鹽之需求，且因為避免使用MeOH而沒有因甲基溴之產物污染，但所形成之初始雙-溴化氫鹽係判定為以結晶形式E、F、及G之混合物存在。未將形式F及G進一步表徵。為了克服此問題，發現將結晶形式之混合物在乙酸異丙酯/水中漿化導致形成單一結晶形式D雙-溴化氫鹽。參見例如以下方案4。



【0064】因此，在一態樣中，本文提供一種將化合物1之雙-溴化氫鹽之結晶形式E、F、及G轉化成結晶形式D雙-溴化氫鹽的方法，其包含：
 i)將包含一或多種結晶形式E、F、及G之組成物在乙酸異丙酯/水(含有0.25%至2.5% v/v之間)之混合物中漿化；及ii)從乙酸異丙酯/水之混合物中分離(例如經由過濾)該化合物之雙-溴化氫鹽之結晶形式D。

【0065】在一態樣中，該混合物包含乙酸異丙酯，該乙酸異丙酯包含0.5%至2.0% v/v之水、0.7%至1.7% v/v之水、0.8%至1.5% v/v之水、0.9%至1.3% v/v之水、0.9%至1.1% v/v之水、0.5%、0.6%、0.7%、

0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、或1.5%。

【0066】 在一態樣中，存在於組成物中之形式E、F、及G的量以重量計大於90%，諸如大於91%、大於92%、大於93%、大於94%、大於95%、大於96%、大於97%、或大於98%、大於99%。

【0067】 在一態樣中，在本文所述之方法中，當所形成之產物為結晶形式D雙-溴化氫鹽時，該產物可進一步藉由XRPD峰及本文所述之數據表徵，例如藉由至少三個、至少四個、或至少五個在選自14.24°、15.24°、15.90°、18.54°、18.82°、及22.46°之 2θ 角處的x射線粉末繞射峰；或藉由在 2θ 角14.24°、15.24°、15.90°、18.54°、18.82°、及22.46°處之x射線粉末繞射峰；或藉由至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個、至少十個、至少十一個、至少十二個、至少十三個、至少十四個、至少十五個、至少十六個、至少十七個、至少十八個、至少十九個、至少二十個、至少二十一個、至少二十二個、至少二十三個、至少二十四個、至少二十五個、至少二十六個、至少二十七個、至少二十八個、至少二十九個、至少三十個、至少三十一個、至少三十二個、至少三十三個、至少三十四個、至少三十五個、或至少三十六個在選自表12之 2θ 角處的x射線粉末繞射峰；或藉由表12中之x射線粉末繞射峰。

【0068】 同樣地，本文所述方法中所指稱之結晶形式E、F、及G可藉由本文針對此等形式之各者所述之XRPD峰和數據來進一步表徵。

【0069】 其他程序、化合物、及組成物係描述於以下範例章節中，並包括在此處。

範例

【0070】 提供下列非限制性實例以進一步說明本揭露。

材料/方法

微差掃描熱量法(DSC)

【0071】 使用TA Instruments 2920微差掃描熱量計執行DSC。使用NIST-可追溯鈾金屬執行溫度校準。將樣本置入Tzero鋁製捲邊盤(T0C)，並精確記錄重量。將經稱重且經組態為樣本盤之鋁盤置於槽(cell)的參考側。各熱分析圖之數據採集參數及盤組態係示於圖中之影像中。熱分析圖上之方法代碼為起始溫度及結束溫度以及加熱速率之縮寫；例如(-30)-250-10意指「以10°C/min，從-30°C至250°C」。

熱重分析(TG)

【0072】 TG分析係使用TA Instruments Q5000 IR熱重分析儀執行。使用鎳及Alumel™執行溫度校準。將各樣本置於鉑盤中。將樣本氣密密封，刺穿蓋子，然後插入TG爐中。將爐在氮下加熱。各熱分析圖之數據採集參數係示於圖中。熱分析圖上之方法代碼為起始溫度及結束溫度以及加熱速率之縮寫；例如00-350-10意指「以10°C/min，從環境°C至350°C」。

X射線粉末繞射(XRPD)

【0073】 XRPD圖形係用PANalytical X'Pert PRO MP繞射儀，使用利用Optix長細焦源產生之Cu輻射之入射光束收集。使用橢圓形漸變多層鏡使Cu K α X射線聚焦通過樣品並到達偵測器上。在分析之前，分析矽樣品(NIST SRM 640e)以驗證Si 111峰之觀察位置與NIST認證位置一致。將樣本之樣品夾在3- μ m厚的膜之間，並以透射幾何分析。使用光束截捕器、短的防散射延長端、及防散射刀刃，以最小化由空氣所產生之背景。

使用入射及繞射光束之索勒狹縫(Soller slit)，以最小化軸向發散之擴展。使用位於距樣品240 mm處之掃描式位置感測偵測器(X'Celerator)及Data Collector軟體v. 2.2b收集繞射圖形。各圖形之數據採集參數係示於此報告之數據部分中之影像上方，包括鏡之前的發散狹縫(DS)。

鹽形式之形成及分析

【0074】由於化合物**1**係高度易氧化，尤其在溶液中，因此很難產生此化合物的穩定鹽形式。

【0075】在127種條件下進行鹽/共晶體篩選，其中有20種鹽/共晶體共形成劑及七種溶劑系統。針對各個條件，將大約20 mg的化合物**1**分散於在玻璃小瓶中之選定溶劑中，然後添加鹽/共晶體共形成劑。在觀察漿液後，單離並分析所得固體。雖然單離出一些結晶固體並藉由XRPD分析，但亦觀察到可能與分解相關的變色(表1)。藉由HPLC-UV分析產出獨特XRPD圖形之鹽篩選實驗，並全部皆被判定為主要由降解物組成。在嚴格氮氣氛下製備之己二酸之再製備及擴大規模仍然主要產出降解物，且未進一步研究。

表1

實驗 #	A	B	C	D	E	F	G	
	酸，莫耳比 (API/酸)	EtOH	ACN	丙酮	THF	THF/水 3:1	THF/水 1:1	EtOH/水9:1
0	對照	YS	WS	OS	YS	OS	YD	WS
1	鹽酸(1:1)	YS	RD	RS	RG	OS	YE	YD
2	鹽酸(2:1)	OS	BS	OS	BG	RG	YE	YD
3	硫酸(1:1)	YS	YD	RG	OG	OG	YE	YD
4	硫酸(2:1)	YD	YG	RG	OG	OG	YE	YD
5	磷酸(1:1)	YS	YG	RD	BG	BG	YE	WS
6	磷酸(2:1)	YS	OG	RD	OG	BD	YE	YD

7	CH ₃ SO ₃ H (1:1)	YS	YD	YD	YG	YG	NT	YD
8	甲苯磺酸*H ₂ O (1:1)	YS	YD	YD	YG	YG	NT	OD
9	反丁烯二酸(1:1)	YS	YS	OS	YS	BG	NT	OD
10	L-酒石酸(1:1)	YS	BD	RD	YS	WS	NT	OD
11	順丁烯二酸(1:1)	RS	RD	BD	BG	BG	NT	OD
12	己二酸(1:1)	YS	YS	YS	OS	OD	NT	OD
13	龍膽酸(1:1)	YD	RD	BD	BG	RD	NT	OD
14	麩胺酸	YS	YS	OS	OS	BS	NT	WS
15	檸檬酸(1:1)	YS	OD	OD	OG	BD	NT	OD
16	L-蘋果酸(1:1)	YS	YD	YS	YS	OS	NT	OD
17	DL-乳酸(1:1)	OS	RD	OD	OS	WS	NT	OD
18	琥珀酸(1:1)	YS	YS	WS	YS	OG	NT	OD
19	苯甲酸(1:1)	YS	YD	OD	OS	OG	NT	OD
20	L-抗壞血酸(1:1)	YS	OD	BS	OS	BG	NT	OD
註解	顏色：	(W)白色、(Y)黃色、(O)橙色、(R)紅色、(B)褐色						
	物理形式：	(S)固體、(G)凝膠、(D)溶解、(E)乳液；NT=未測試						

【0076】 因為降解，除了HBr鹽之外，鹽篩選法無法成功識別化合物**1**之新形式之其他選項。雖然HCl及硫酸鹽之降解性低於其他者，且最初確實證明為有希望的，但是需要額外的技術以減少其生產期間之氧化。例如，選擇化合物**1**具有有限溶解度之溶劑系統用於形成HCl及硫酸鹽，以限制氧化，同時提供足夠的溶解度以促進轉化成結晶鹽。然而，此方法耗時且不利於大規模製造方法。此外，發現對應之HBr鹽不需要此類方法，此係因為其在氧氣氛下為穩定的，且不會在製備期間或風乾後降解。

【0077】 在程序期間，且如以下進一步詳細描述，製備化合物**1**之單-及雙-溴化氫鹽兩者。雖然這兩種形式在製備期間均不會降解，但單-溴化氫鹽較對應之雙-溴化氫形式吸收約兩倍的水量。參見例如圖8和16。確實，雙-溴化氫鹽展現出不大於5%重量變化。此係顯著的優點，因為較高吸水性可導致儲存壽命縮短、及非所要的轉化成其他形式及/或降解。

結晶形式之形成及分析

第 29 頁(發明說明書)

【0078】由化合物**1**之非晶形溴化氫鹽在具有不同水活性之各種溶劑中開始進行漿液實驗。發現總共有五種結晶溴化氫鹽形式(單-及雙-HBr鹽兩者)，並分類為形式A、形式B、形式C、形式D、及形式E。以下討論此五種形式之各者的概要。根據美國專利第9,266,886號中之針對化合物2所述之一般製程B，製備化合物**1**之非晶形溴化氫鹽，其內容以引用方式併入本文中。

【0079】在此等形式中，已證明化合物**1**之雙-氫鹽結晶形式D最適用，尤其是鑑於其較其他四種形式之優點。首先，形式D之吸水性顯著地低於其他形式。將例如形式D之DVS等溫圖(圖16)與形式A(圖4)、形式B(圖8)及形式C(圖12)比較。

【0080】其次，從製造觀點來看，發現形式D在大規模中具有可再現性。例如，在製備形式A期間，所產生之初始材料為油狀物。雖然此最終轉化成固體，但在工廠操作期間經過油階段可能在大規模之產品形成導致問題。此外，關於形式C和形式E，此等形式含有殘留的丙酮，此對工廠API生產係無法接受的。

【0081】最後，形式D具有高熔點。此容許在製造、運輸、及儲存期間增加穩定性。這五種溴化氫鹽形式之各者之更具體細節如下。

形式A及形式B

【0082】將化合物**1**之非晶形HBr鹽在各種溶劑中漿化。將50 mg非晶形HBr鹽在10°C下懸浮於乙酸乙酯(EA)、乙醇(EtOH)、甲基三級丁基醚(MtBE或MTBE)、乙酸異丙酯(IPAc)、甲基乙基酮(MEK)、及甲基異丁基酮(MIBK)溶劑(約10 vol)中達20小時。在氮保護下，從懸浮液中取出樣本，並在50°C下乾燥10分鐘。所有殘留固體仍為非晶形。

【0083】 檢測不同水量之混合溶劑。將50 mg非晶形HBr鹽置於溶劑/水系統中，且將懸浮液在10°C下再漿化2天。過濾材料，並以濕式運行XRPD。然後將材料在50°C烘箱中乾燥10分鐘，經由XRPD分析乾燥固體。以下表1a顯示此等研究之結果。異丙醇為IPA。

表1a

溶劑	乾燥前之形式	乾燥後之形式
MtBE/水=97/3	形式A	形式A
MtBE/水=94/6	形式A	形式A
MtBE/水=90/10	形式A	形式A
EA/水=97/3	形式A	形式A
EA/水=94/6	形式A	形式A
EA/水=90/10	形式A	形式A
EtOH/水=97/3	澄清溶液	澄清溶液
EtOH/水=94/6	澄清溶液	澄清溶液
EtOH/水=90/10	澄清溶液	澄清溶液
IPA/水=97/3	形式B	形式B
IPA/水=94/6	形式B	形式B
IPA/水=90/10	形式B	形式B
IPAc/水=97/3	形式A	形式A
IPAc/水=94/6	形式A	形式A
IPAc/水=90/10	形式A	形式A

【0084】 形式A及形式B亦可從非晶形化合物1開始製備，亦即游離鹼形式而非HBr鹽形式。在此例子中，判定形式A為雙-溴化氫鹽，且判定形式B為單-溴化氫鹽。其形成之製程如下。

【0085】 針對經識別為雙-溴化氫鹽之形式A，將1 g非晶形游離鹼(亦即化合物1)在RT下溶解/懸浮於10 vol之乙酸乙酯中。然後在RT下逐滴添加40% HBr/水溶液(0.66X; 2.00 e.q.)。添加形式A之晶種，且將混合物冷卻至10°C，並漿化整夜。然後過濾混合物，並在RT下乾燥整夜。

【0086】 為了確認在較大規模下之形式A的形成，進行5 g擴大規模實驗。將5 g形式B加至RT下之反應器中。在RT下逐滴添加10 vol之EA/水=97/3，接著逐滴添加40% HBr/水溶液(0.2X; 0.7 e.q.)。添加形式A之晶種，並冷卻至10°C。將系統用N₂保護，且將混合物攪拌整夜。過濾混合物，並在40°C含水烘箱中乾燥。表2顯示形式A之典型樣本之分析數據。溴(Br)含量為21.1%，因此指示其為雙-溴化氫鹽。IPA和EA含量證實形式A不是IPA或EA溶劑合物。

表2

IPA殘留溶劑	EA殘留溶劑	由IC之殘留Br-(%)	純度
13 ppm	N.D.	21.1%	96.3%

【0087】 當直接從非晶形游離鹼(化合物1)獲得形式A(雙鹽)時，純化結果不令人滿意。因此，形式A主要由單-溴化氫鹽(形式B)產生。DVS掃描顯示形式A在90% RH下吸收約20%水。形式A在RT及50°C真空下具有係化學穩定的。然而，在50°C下損失一些結晶性(XRPD圖形略微改變)。此外，在鹽形成過程期間，材料轉變成油狀物，然後轉化成固體(形式A)。

【0088】 針對將識別為單-溴化氫鹽之形式B，將1 g非晶形游離鹼(亦即化合物1)在RT下溶解/懸浮10 vol之異丙醇中。逐滴添加35% HBr/AcOH (0.48X, 1.15 eq)至RT下之反應器中。添加形式B之晶種，且將混合物冷卻至10°C，並漿化整夜。然後過濾混合物，並在RT下乾燥整夜。

【0089】 為了確認單-溴化氫鹽形式B可由游離鹼化合物1產生，進行擴大規模實驗。將5 g游離鹼在RT下溶解/懸浮於10 vol之IPA/3%水中。逐滴添加35% HBr/AcOH (0.48X, 1.15 eq)至RT下之反應器中。添加形式

B之晶種，且將混合物冷卻至10°C。將混合物用N₂保護，並攪拌整夜。過濾混合物，並在50°C下乾燥5小時。**表3**顯示形式B之典型樣本之分析數據。如**表3**所示，IPA含量為約4%。在將固體在50°C下乾燥後，固體轉化成非晶形，且IPA含量降至3800 ppm。因此，形式B為潛在之IPA溶劑合物。形式B(或來自轉化非晶形)固體之溴含量為12%。此證實形式B(或非晶形)固體為單鹽，且不是穩定結構(由於轉化)。DVS掃描顯示形式B在90% RH下吸收約10%水。

表3

IPA殘留溶劑	由IC之殘留Br-(%)	純度	XRPD形式
~4% (形式B) 3800 ppm (非晶形)	12.0%	97.6%	形式B(濕) 非晶形(乾)

【0090】 以下**表4**及**5**提供形式A及形式B之代表性XRPD峰。

表4 -形式A

2θ	d(A)	高度	I%
7.541	11.714	26	25.2
8.04	10.9878	27	26.2
10.495	8.4226	20	19.4
13.061	6.773	22	21.4
14.242	6.2136	26	25.2
14.899	5.9413	55	53.4
16.317	5.428	32	31.1
17.72	5.001	11	10.7
17.94	4.9403	15	14.6
18.648	4.7543	9	8.7
19.405	4.5705	13	12.6
19.542	4.5387	13	12.6
20.28	4.3752	103	100
20.699	4.2876	61	59.2

22	4.037	69	67
22.8	3.897	7	6.8
23.182	3.8337	46	44.7
23.341	3.808	73	70.9
23.745	3.744	13	12.6
25.084	3.5472	21	20.4
25.242	3.5253	26	25.2
26.02	3.4216	9	8.7
26.459	3.3658	55	53.4
27.121	3.2852	26	25.2
27.5	3.2407	2	1.9
28.981	3.0785	27	26.2
29.161	3.0599	27	26.2
29.381	3.0374	29	28.2
30.52	2.9266	6	5.8
30.82	2.8988	8	7.8
31.444	2.8427	12	11.7
32.322	2.7675	16	15.5
32.501	2.7526	17	16.5
32.784	2.7295	16	15.5
33.823	2.648	14	13.6
34.203	2.6194	13	12.6
34.799	2.5759	17	16.5
35.23	2.5454	8	7.8
35.457	2.5296	12	11.7

表5 -形式B

2θ	d(A)	高度	I%
3.94	22.4078	151	74
5.24	16.8507	117	57.4
6.897	12.8053	20	9.8
7.98	11.0698	204	100
10.622	8.3222	46	22.5
11.182	7.9062	15	7.4
12.119	7.2968	130	63.7

13.462	6.5718	11	5.4
14.02	6.3114	52	25.5
14.42	6.1374	8	3.9
14.861	5.9564	41	20.1
15.24	5.8089	5	2.5
15.58	5.6831	47	23
16.1	5.5004	79	38.7
16.641	5.3229	132	64.7
17.62	5.0294	65	31.9
18.56	4.7767	9	4.4
19.04	4.6573	51	25
19.42	4.567	143	70.1
20.48	4.333	75	36.8
21.18	4.1914	111	54.4
21.518	4.1262	113	55.4
22.681	3.9172	46	22.5
23.159	3.8374	80	39.2
23.74	3.7448	8	3.9
24.101	3.6896	65	31.9
24.58	3.6187	68	33.3
24.938	3.5676	68	33.3
25.34	3.5119	21	10.3
25.641	3.4713	58	28.4
26.181	3.401	87	42.6
26.9	3.3117	46	22.5
27.8	3.2065	88	43.1
28.36	3.1444	28	13.7
28.782	3.0993	75	36.8
29.678	3.0077	50	24.5
30.602	2.919	27	13.2
30.824	2.8984	32	15.7
31.138	2.8699	36	17.6
32.295	2.7697	29	14.2
33.118	2.7027	52	25.5

34.122	2.6254	15	7.4
--------	--------	----	-----

形式C及形式E

【0091】 如上所解釋，在形式A之結晶實驗期間，材料最初轉化成油狀物。在將油狀物漿化數小時後，油狀物逐漸轉化成固體。雖然未判定其在此時係一個問題，但對工廠內操作而言，經過油階段可能在大規模之產品形成導致問題。為了克服此潛在問題，探討其他溶劑系統，最終導致發現一種新形式，即形式C。

【0092】 在此等實驗中，將100 mg單-溴化氫鹽形式B加至RT下之反應器中。添加10 vol之丙酮/水=97/3；DCM/水=97/3；EtOH/水=97/3；或ACN/水=97/3至RT下之反應器中。在RT下逐滴添加40% HBr/水溶液(使HBr總量為2.0 e.q.莫耳)。添加雙-溴化氫鹽形式A之晶種，且將混合物冷卻至5°C，並漿化整夜。結果示於下表6中。

表6

溶劑系統	形式
丙酮/水	形式C
DCM/水	形式A
EtOH/水	澄清溶液
乙腈/水	澄清溶液

【0093】 如上所示，沒有固體從EtOH/水或乙腈/水系統中產生。然而，DCM/水系統產生雙鹽(形式A)，此實驗亦經過油狀物。丙酮/水系統在沒有油析(oil out)問題下結晶，同時產生新形式(稱為形式C)。一旦經識別，將形式C之形成最佳化如下。

【0094】 針對形式C，將1 g非晶形單-溴化氫鹽形式B加至RT下之反應器中。在RT下逐滴添加10 vol之丙酮/水=97/3，接著逐滴添加40% HBr/水溶液(使HBr總量為2.0 e.q.莫耳)。添加形式C之晶種，將混合物冷

卻至5°C，並漿化2至3小時。將混合物在50°C下乾燥整夜。

【0095】 針於形式E，將1 g非晶形單-溴化氫鹽形式B加至反應器中。在RT下將10 vol之丙酮、接著將40% HBr/水溶液逐滴添加至RT下之反應器中(使HBr總量為2.0 e.q.莫耳)。添加形式E之晶種，將混合物冷卻至5°C，漿化整夜，然後在50°C下乾燥整夜。

【0096】 形式C之DVS掃描顯示固體在90% RH下吸收9%水。在將形式C及形式E之濕濾餅在50°C下乾燥後，在乾濾餅表面上發現一些褐色/黑色粒子。雖然可藉由乾燥製程之最佳化(較低乾燥溫度及N₂之保護)來避免褐色/黑色粒子，但此乾燥製程無法完全移除殘留之丙酮(固體中殘留之丙酮>2.4%)。參見例如下表7。由於褐色/黑色粒子及殘留丙酮問題，未選擇形式C或形式E(丙酮/水系統)作為用於API生產之最終形式。

表7

乾濾餅之觀察	Br含量	殘留溶劑
白色固體	20.8%	丙酮：2.4%
白色固體	22.4%	丙酮：2.7%

【0097】 典型形式C樣本之分析數據係顯示於表8中。固體之溴含量大致為17.8%至22.4%。形式C在DSC掃描中，在50至100°C之間具有寬的吸熱，且TGA掃描顯示在此溫度範圍內2.3%重量損失。DVS掃描亦顯示固體在90% RH下吸收9%水。

表8

殘留溶劑	形式	Br含量	純度
丙酮：1000 ppm IPA：N.D. KF：2.8%	形式C	17.8%	99.2%

【0098】 典型形式E樣本之分析數據係顯示於表9中。

表9

第 37 頁(發明說明書)

殘留溶劑	形式	Br含量	回收率(由ML)	純度
丙酮：5800 ppm IPA：N.D. KF：2.5%	形式E	n/a	97%	98.4%

【0099】 以下表10提供形式E之代表性XRPD峰。

表10 -形式E

2 θ	d(A)	高度	I%
4.1	21.5348	75	41
5.662	15.5969	17	9.3
5.801	15.2235	16	8.7
8.3	10.6434	157	85.8
11.781	7.5054	15	8.2
12.659	6.9866	183	100
14.008	6.3168	13	7.1
14.241	6.214	12	6.6
14.403	6.1446	13	7.1
14.677	6.0305	11	6
15.7	5.6398	16	8.7
16.34	5.4203	5	2.7
16.644	5.3219	26	14.2
16.98	5.2174	84	45.9
17.523	5.0569	12	6.6
18.388	4.8209	10	5.5
19.015	4.6635	9	4.9
19.16	4.6284	6	3.3
19.44	4.5624	5	2.7
20.02	4.4315	7	3.8
20.579	4.3123	17	9.3
21.323	4.1636	40	21.9
21.68	4.0957	30	16.4
21.9	4.0551	16	8.7
22.487	3.9506	10	5.5
22.914	3.8779	10	5.5

23.685	3.7535	11	6
24.18	3.6777	8	4.4
24.419	3.6422	22	12
24.779	3.5901	31	16.9
24.779	3.5901	31	16.9
25.72	3.4609	20	10.9
26.499	3.3608	10	5.5
27.041	3.2947	14	7.7
27.204	3.2753	17	9.3
28.14	3.1685	6	3.3
28.604	3.1181	13	7.1

形式D

【0100】 為了製備形式D，將1 g非晶形單-溴化氫鹽形式B加至反應器中。添加在RT下的5 vol之MeOH，直至固體完全溶解。在RT下40% HBr/水溶液(1.2 e.q.)、接著8至9 vol之MtBE，並接晶種。將混合物保持30分鐘至1小時，在30分鐘/5至6小時內冷卻至5°C(兩個分開的實驗；快速/緩慢冷卻速率)，並漿化整夜。在2至3小時內添加14至15 vol之MtBE，將混合物漿化2至3小時、過濾、然後在45°C下乾燥。

【0101】 如下執行形式D之擴大規模。將2 g非晶形單鹽形式B加至RT下之反應器中。添加5 vol之MeOH，並確保固體完全溶解。在RT下逐滴添加40% HBr/水溶液(1.2 e.q.)，接著添加13 vol之MtBE與接晶種(先添加4 vol與晶種，接著2 vol與晶種，接著2 vol與晶種，依此類推)。將混合物漿化半小時，在2小時內冷卻至5°C，漿化整夜，在2至3小時內添加10 vol之MtBE，且將混合物漿化過週末。然後過濾混合物，並在60°C和RT下乾燥5小時。結果示於表11中。

表11

批次	形式	純度
1	形式D	99.5%
2	形式D	99.5%

【0102】亦可在包含丙酮/水(1:1 v/v)之漿液實驗中，從化合物**1**之非晶形雙-溴化氫鹽形式中單離出形式D。例如，將非晶形雙-溴化氫鹽形式於丙酮/水(1:1 v/v)中之飽和溶液在環境下漿化一週，且收穫固體以獲得形式D。丙酮與水之等體積混合物之水活性(a_w)為0.91。參見SSCI內部報告，Water Activity Calculations using UNIFAC Calculator, SR-20150515.01，日期為07/23/2015。當考量無溶劑多形體時，藉由在給定溫度及壓力下之吉布斯自由能(Gibbs free energy)差異來判定兩種多形體之相對熱力學穩定性。然而，當考量水合物形式時，溶劑中之水活性有助於相對物理穩定性，因而有助於所得之形式。參見Qu H, Louhi-Kultanen M, Kallas J. Solubility and stability of anhydrate/hydrate in solvent mixtures. Int J Pharm. 2006; 321:101-107及Zhu H, Grant DJW. Influence of water activity in organic solvent + water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase. 2. Ampicillin. Int J Pharm. 1996;139:33-43。此結果與呈水合物之形式D一致，且指示該水合物在 $a_w = 0.91$ 下為穩定的。

【0103】以下表12提供形式D之代表性XRPD峰。

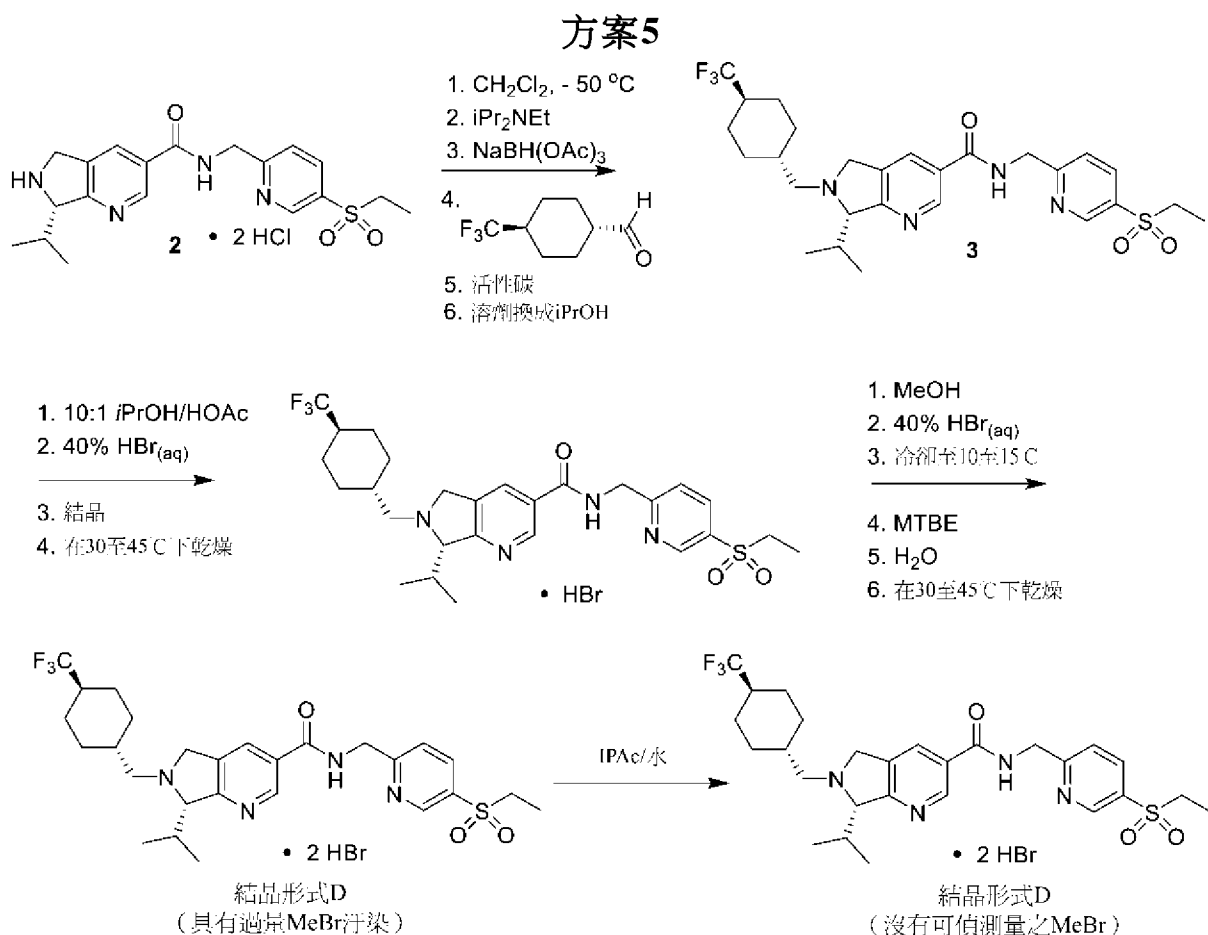
表12 -形式D

2 θ	d(A)	高度	I%
7.579	11.655	45	36
9.02	9.7963	64	51.2
13.403	6.6006	15	12
14.24	6.2147	85	68
14.562	6.0778	31	24.8

15.241	5.8087	125	100
15.9	5.5692	103	82.4
16.8	5.2729	22	17.6
17.162	5.1624	44	35.2
17.342	5.1092	26	20.8
18.54	4.7817	55	44
18.818	4.7117	53	42.4
19.279	4.6001	13	10.4
19.643	4.5157	20	16
20.14	4.4054	48	38.4
20.7	4.2873	49	39.2
21.02	4.2229	42	33.6
21.699	4.0921	49	39.2
22.46	3.9553	88	70.4
23.362	3.8045	24	19.2
23.698	3.7513	17	13.6
24.362	3.6505	41	32.8
24.578	3.619	29	23.2
24.799	3.5873	11	8.8
25.237	3.526	35	28
25.406	3.503	18	14.4
25.659	3.4689	42	33.6
25.822	3.4474	59	47.2
26.102	3.411	25	20
26.506	3.36	27	21.6
26.82	3.3213	67	53.6
27.122	3.285	19	15.2
27.562	3.2336	10	8
28.004	3.1835	19	15.2
28.604	3.1182	20	16
29.679	3.0076	35	28
33.701	2.6573	48	38.4

兩步驟形成法

【0104】 在以下**方案5**中顯示獲得**形式D**之兩步驟形成法。根據美國專利第9,266,886號中之一般製程**B**製備中間物**2**，其內容以引用方式併入本文。



【0105】 將中間物**2**懸浮於二氯甲烷、及藉由用二異丙基乙胺處理所釋出之胺。將溶液冷卻至 -50°C ，隨後用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 及醛處理。在完成還原性胺化反應之後，藉由下列操作順序單離雙-溴化氫。將**3**之二氯甲烷溶液用乙酸酸化、用活性碳處理、並過濾。將溶劑切換成異丙醇。40% HBr 水溶液(1.4當量)之添加、至10至 15°C 之冷卻、接晶種、及持續老化產生單- HBr 鹽。藉由離心單離此材料，並在30至 45°C 下在真空中乾燥。然後藉由將單鹽溶解於甲醇中，添加1.1當量之40% HBr 水溶液，然後接晶

種，接著添加MTBE及水，使單-HBr鹽轉化成雙-HBr鹽。藉由過濾單離雙-HBr鹽，並在30至45°C下在真空中乾燥。最終產物經單離為雙-溴化氫鹽形式D，其具有因MeBr之汙染(在實驗室規模下為大約40 ppm或更高，且在100克或更多之工廠生產下為大約227 ppm或更高)。

【0106】在多次嘗試和各種條件之後，發現將雙-溴化氫鹽形式D在室溫下從含1%水之乙酸異丙酯漿化有效地產生不含可偵測量之甲基溴的雙-溴化氫鹽形式D。庚烷與水之組合亦移除甲基溴，但並未進一步研究此組合。以下提供得到此等結論之實驗概要。

【0107】基於先前研究，藉由從MeOH/MTBE/H₂O = 1.75 V/ 12 V / 0.15 V中再結晶，可以有效移除殘留MeBr。然而，考量到MeOH可能與化合物1中所含之HBr反應之潛在風險，嘗試將MTBE作為唯一再漿化溶劑。在不同N₂氣氛下進行兩個反應：在大約30至35°C下攪拌96小時，殘留之MeBr分別為65 ppm及40 ppm。參見表13。在大約30至35°C下用20 V MTBE再漿化116小時後，兩個反應中之殘留MeBr均降至少於50 ppm。

表13

規模	條件	殘留MeBr (ppm)	Br含量	產率	註
40 g	在30至35°C下用20 V MTBE再漿化，並以180 rpm攪拌。調整至20至25°C。過濾、並乾燥一直用N ₂ 氣球	164(48小時)	21.1% (由KF校正)	94.1%	殘留 MeOH : 0.07% MTBE : 0.23%
		65(96小時)			
		34(114小時)			
		17(140小時)			
40 g	在30至35°C下用20 V MTBE再漿化，並以180 rpm攪拌。調整至20至25°C。過濾、並乾燥。48小時後用N ₂ 流	180(48小時)	21.4% (由KF校正)	93.8%	殘留 MeOH : 0.12% MTBE : 0.11%
		40(96小時)			
		20(116小時)			
		N.D(140小時)			

【0108】 然後在試驗工廠研究中實行所發展之純化程序，但由於殘留之MeBr為227 ppm而失敗(限制：殘留MeBr \leq 40 ppm)。因此，嘗試其他溶劑(DCM、IPAc、及正庚烷)。經過探討，發現DCM不是好的選擇，因為晶形會變化，而晶形在大約20至30°C下在IPAc或正庚烷中攪拌3天後仍保持與形式D一致。因此在IPAc及正庚烷中進行關於如何移除殘留MeBr之研究。參見表14。在攪拌23小時後，移除MeBr之效果沒有差異(正庚烷：148 ppm；IPAc：153 ppm)。然而，由於雙-溴化氫鹽形式D之溶解度略高於在正庚烷中之溶解度，因此選擇IPAc作為再漿化溶劑。化合物1之雙-溴化氫結晶形式D之NMR數據如下：¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 9.12 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.37 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.04 (m, 5H), 1.45 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

表14

規模	條件	時間	殘留MeBr	
			濕濾餅	經乾燥濾餅
7 g	在20至25°C下在氮氣球下，將7 g與10 V IPAc再漿化	3小時	117	201
		6小時	140	216
		23小時	121	153
7 g	在20至25°C下在氮氣球下，將7 g與10 V正庚烷再漿化	3小時	120	201
		6小時	115	227
		23小時	110	148

【0109】 為了研究對IPAc/水混合物之水含量的影響，用不同的於IPAc中之水含量(0.25%、0.5%、1.0%、2.0%)進行反應。已發現水可改

善移除MeBr之效率，且當使用1.0%水時獲得最佳結果(表15，第3項；攪拌6小時後之殘留MeBr少於40 ppm)。XRPD為一致的。

表15

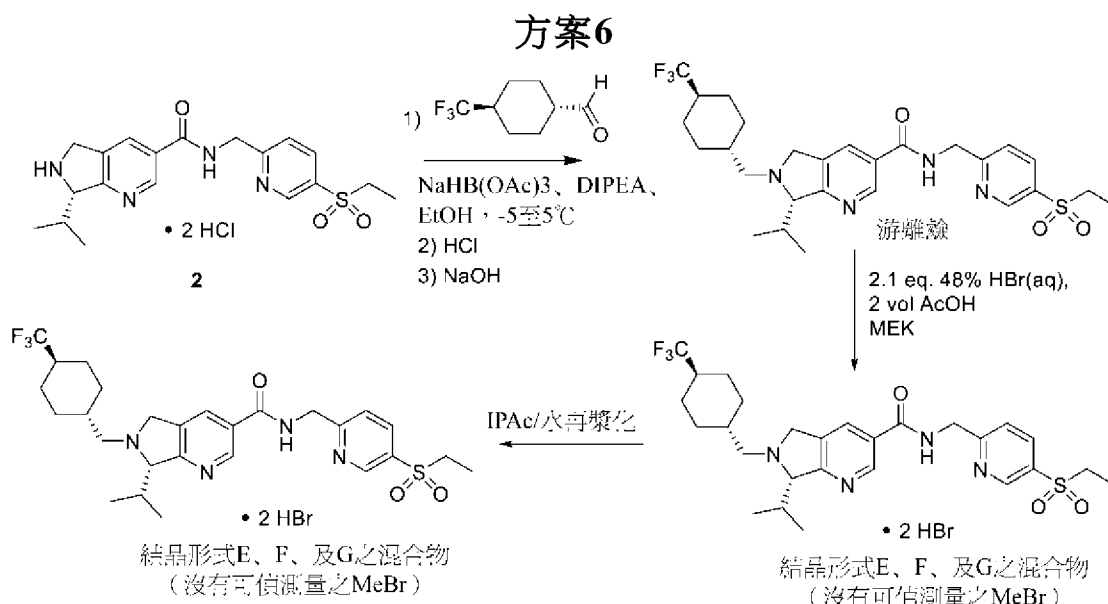
項目	規模	條件	時間	殘留MeBr (ppm)		由KF校正之Br含量	註
				濕濾餅	經乾燥濾餅		
1	10 g	將10 g與5 V含0.25%水之IPAc在20至25°C以150 rpm再漿化	3小時	102	91	20.95% KF : 5.5%	殘留 MeOH : N.D IPAc : 0.025%
			6小時	44	66		
			23小時	<40	<40		
2	10 g	將10 g S與5V含0.5%水之IPAc在20至25°C下以150 rpm再漿化。	3小時	87	66	21.88% KF : 5.85%	殘留 MeOH : N.D IPAc : 0.029%
			6小時	<40	51		
			23小時	ND	ND		
3	10 g	將10 g S與5V含1%水之IPAc在20至25°C下以150 rpm再漿化。	3小時	<40	42	21.88% KF : 5.86%	殘留 MeOH : N.D IPAc : 0.045%
			6小時	<40	<40		
			23小時	ND	ND		
4	10 g	將10 g S與5V含2%水之IPAc在20至25°C下以150 rpm再漿化。	3小時	42	64	22.34% KF : 5.99%	殘留 MeOH : N.D IPAc : 0.016%
			6小時	<40	<40		
			23小時	67	ND		

【0110】 隨着解決過量甲基溴問題，亦解決了兩步驟程序之另一個缺點。亦即，兩步驟程序亦採用二氯甲烷作為還原性胺化製程之溶劑。在大規模製造上，由於空氣和水品質條例，此需要嚴格管制。為了克服這些障礙，實現從化合物**1**之游離鹼直接獲得雙-溴化氫鹽形式**D**的單步驟方法。

單步驟形成法

第 45 頁(發明說明書)

【0111】 所採用之單步驟方法係顯示於以下**方案6**中。再次根據美國專利第9,266,886號中之一般製程**B**製備中間物**2**。



【0112】 典型反應可進行如下。在30加侖反應器中添加**2**(5.12 kg, 9.2 mol, 1.0當量)。在罈(carboy)中加入乙醇(27.3 L, 相對於三乙醯氧基硼氫化鈉(STAB)為7 vol)及DIPEA(3.57 kg, 27.6 mol, 相對於**2**為3當量)。在沒有攪拌下將DIPEA/EtOH之溶液添加至具有**2**之反應器中。在反應器中形成之胺鹽酸鹽混濁使得難以看到漿液，因此使批料在不攪拌下靜置直至混濁消散。35分鐘後，混濁消散，並溫和攪拌混合物。固體已在一小時內溶解。將批料在10°C下溫和攪拌整夜，然後將**2**從反應器中瀝出至罈中。

【0113】 在-5°C下，用夾套向反應器中加入STAB(3.91 kg, 18.4 mol, 2當量)及預先製造之DIPEA(2.383 kg, 18.4 mol, 2當量)與乙醇(27.2 L, 相對於STAB為7 vol)之溶液。使混合物在20分鐘內冷卻至0°C。

在27分鐘內添加2於DIPEA/EtOH中之溶液，接著在45分鐘內添加於IPAc中之游離醛溶液。添加醛期間之最高溫度為3.7°C。將混合物攪拌1小時，並取樣確定反應完成。

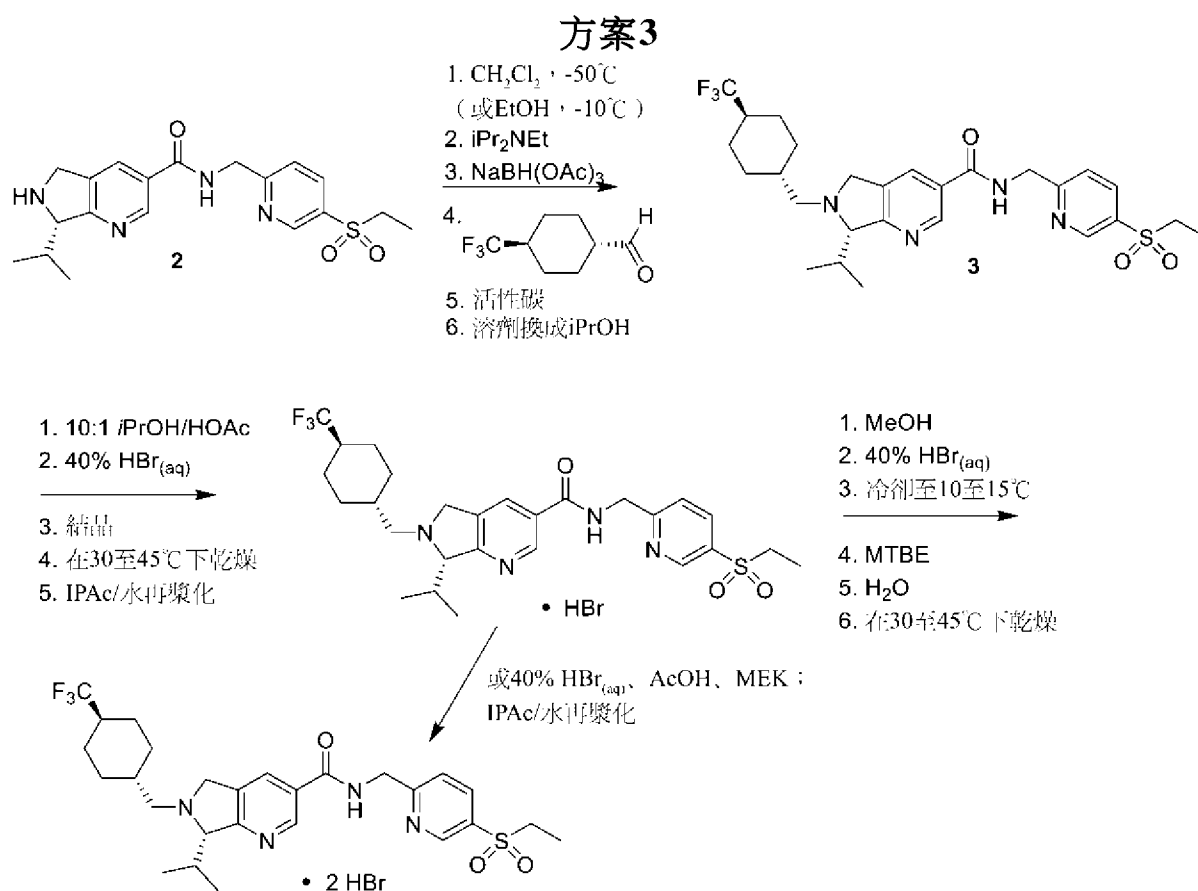
【0114】藉由在33分鐘內添加1 N HCl(31.2 L，相對於STAB為8 vol)終止反應。在此添加期間，溫度升至11°C。固體在此終止反應期間溶解，並攪拌溶液1小時。將終止之反應轉移至設定在10°C之100加侖之具有夾套的Pfaudler玻璃襯裡反應器中。在100加侖反應器中加入1 N NaOH溶液(31.2 L，相對於STAB為8 vol)。在此添加之後，pH從大約5升至大約6，並且有固體沉澱。為了方便，讓游離鹼漿液在大約10°C下攪拌整夜。然後將批料轉移至配備有緊密編織布之加壓過濾器。在偶爾攪拌下執行初次過濾，並且批料在約4小時內排除液體。用DI水(2 × 16 L)及1:1乙醇/DI水(16 L)洗滌反應器及濾餅。每次洗滌大約30分鐘。將濕濾餅在8 psig的氮下調理2小時，然後在夾套溫度35°C下乾燥。藉由KF分析法監測乾燥。濕濾餅含有21%水，且乾濾餅在取出之前含5.4%水。產率為4.97 kg (98%)。產物之HPLC分析為99.7面積%。NMR重量檢定為90.8 wt % (圖23)且最終KF分析為4.7%水。游離鹼之燃燒殘留物(ROI)分析指示其具有0.2%殘留無機材料。

【0115】然後可藉由例如使游離鹼(0.8026 g)與乙酸(2 vol, 1.6052 ml)接觸，且將混合物以250 RPM攪拌，在30°C下加熱，來將材料轉化成雙-溴化氫鹽。然後在9分鐘內逐滴添加48% HBr溶液(0.3438 ml，2.1當量)。然後在50分鐘內添加MEK (4.816 ml, 6 vol)，且將反應用雙-溴化氫鹽形式D接晶種。以每5分鐘2 ml緩慢添加MEK (8.000 ml, 10 vol)。然後將混合物在1小時內冷卻至5°C、過濾、用MEK (2×3.21 ml)潤洗、並在40

°C下真空烘箱中乾燥21小時，以提供雙-溴化氫結晶鹽形式E、D、及F之混合物。亦以2.5 kg規模完成此製程。未進一步表徵此等形式。應注意的是，乙酸/MEK(或乙酸/丙酮)之混合物防止產物油析及防止MeBr產生。為了獲得單一結晶形式，將該等形式之混合物在具有1%水之乙酸異丙酯中漿化，其給出雙-溴化氫鹽形式D，其中產率為98%，純度為>99面積%。

替代形成法

【0116】 作為替代，亦可組合單步驟方法及兩步驟方法之部分。例如，可在單-及雙-溴化氫鹽形式兩者之產物形成中，使用兩步驟程序中之IPAc/水再漿化製程，以移除殘留之甲基溴。用於還原性胺化之溶劑亦可為EtOH而非二氯甲烷，且鹼可以為*i*Pr₂Net。代表性方法係顯示於以下方案3中。



【0117】 例如，使用EtOH/DIPEA條件形成單-溴化氫產物之大規模程序如下。化合物**3**可根據上述製程製造。接下來，在30加侖之Pfaudler玻璃襯裡反應器中加入**3**游離鹼(4.959 kg, 8.97 mol, 1.0當量)及異丙醇(49.5 L, 10 vol)。將乙酸(1.49 L, 0.3 vol)加至攪拌混合物中。在16分鐘內將氫溴酸水溶液(48%, 1.664 kg, 9.87 mol, 1.1當量)添加至混合物中，且將混合物在室溫下攪拌32分鐘。然後在48分鐘內將批料溫熱至40°C。此時未觀察到固體。在5小時內將批料冷卻至6.7°C。在冷卻1.5小時(10.6°C)後注意到結晶。為了方便，將批料在5°C下攪拌整夜。將濃稠漿液轉移至配備有常規編織布之加壓過濾器。批料在1小時內排除液體。用IPA (2 × 17.5 L)洗滌反應器及濾餅。攪拌濕濾餅使其成球狀，因此其係在氫壓力下，在30°C下用夾套調理整夜。一些批料整夜後會熔化並通過濾布。打開過濾器，並且用一些力將殘留物自過濾器刮下。將殘留物在35°C真空烘箱中托盤乾燥。批料在22小時內完全乾燥，但需要用研杵壓碎材料。產率為4.556 kg (80%)。KF分析顯示材料具有2.97%水。材料之滴定顯示HBr含量為11.4%。HPLC分析為99.8面積%，且NMR重量檢定為91.7 wt % (圖24)。XRPD分析與先前批次中觀察到的形式B一致。參見圖25。然後可依據上述製程發生至雙-溴化氫鹽之轉化。

【0118】 雖然已經描述許多此等實施例，但顯而易見的是，吾等之基本實例可加以改變以提供利用本揭露之化合物及方法的其他實施例。因此，應瞭解的是，本揭露之範疇係由隨附之申請專利範圍界定，而不由已經以實例方式表示之具體實施例界定。

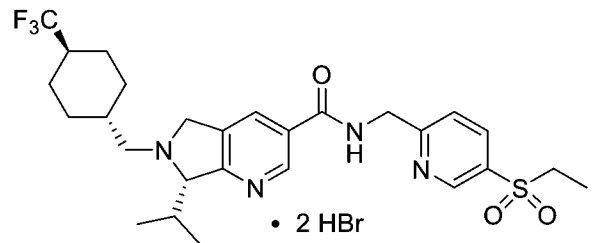
【0119】 本申請案通篇引用之所有參考文獻(包括文獻參考、公告之專利案、公開之專利申請案、及同在審查中之專利申請案)之全部內容特

此以引用方式明確地併入本文中。除非另有定義，否則本文所使用之所有技術及科學用語均符合所屬技術領域中具有通常知識者普遍已知的定義。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種具有下式之雙-溴酸鹽之結晶形式D，



其中該雙-溴酸鹽之結晶形式D具有>95%之純度且特徵在於至少三個在選自14.24°、15.24°、15.90°、18.54°、18.82°、及22.46°之 2Θ 角處的x射線粉末繞射峰。

【第2項】

如請求項1之雙-溴酸鹽之結晶形式D，其中該結晶形式之特徵在於至少四個在選自14.24°、15.24°、15.90°、18.54°、18.82°、及22.46°之 2Θ 角處的x射線粉末繞射峰。

【第3項】

如請求項1之雙-溴酸鹽之結晶形式D，其中該結晶形式之特徵在於至少五個在選自14.24°、15.24°、15.90°、18.54°、18.82°、及22.46°之 2Θ 角處的x射線粉末繞射峰。

【第4項】

如請求項1之雙-溴酸鹽之結晶形式D，其中該結晶形式之特徵在於在14.24°、15.24°、15.90°、18.54°、18.82°、及22.46°之 2Θ 角處的x射線粉末繞射峰。

【第5項】

如請求項1之雙-溴酸鹽之結晶形式D，其中該結晶形式為溶劑合物。

【第6項】

如請求項1之雙-溴酸鹽之結晶形式D，其中該結晶形式為水合物。

【第7項】

一種醫藥組成物，其包含如請求項1至6中任一項之雙-溴酸鹽之結晶形式D及醫藥上可接受之載劑。

【第8項】

一種如請求項1至6中任一項之雙-溴酸鹽之結晶形式D之用途，其係用於製備用於治療對象之與ROR γ 表現相關之疾病或病症的藥劑。

【第9項】

如請求項8之用途，其中該疾病或病症係選自氣喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支氣管炎、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、痤瘡、囊性纖維化、同種異體移植排斥、多發性硬化症、硬皮病、關節炎、僵直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、橋本氏症(Hashimoto's disease)、胰臟炎、自體免疫性糖尿病、I型糖尿病、自體免疫性眼部疾病、發炎性腸病(IBD)、腸激躁症(IBS)、修格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、視神經炎、肥胖症、肝脂肪變性、與脂肪組織相關之發炎、胰島素抗性、II型糖尿病、視神經脊髓炎、重症肌無力、年齡相關性黃斑變性、乾眼症、葡萄膜炎、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、乾癬、葛瑞夫茲氏症(Graves' disease)、鞏膜炎、重度憂鬱症、季節性情緒失調、PTSD、躁鬱症、自閉症、癲癇、阿茲海默、與睡眠及/或晝夜節律改變相關之CNS病症、子宮內膜異位症、阻塞性睡眠呼吸暫停症候群

(OSAS)、貝賽特氏症(Behçet's disease)、皮肌炎、多發性肌炎、移植物抗宿主病、原發性膽汁性肝硬化、肝纖維化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、類肉瘤病、原發性硬化性膽管炎、自體免疫性甲狀腺疾病、自體免疫性多內分泌腺症候群I型、自體免疫性多內分泌腺症候群II型、乳糜瀉、全身性硬化症、心肌梗塞、肺性高血壓、皮膚利什曼病(cutaneous leishmaniasis)、鼻竇息肉(sinonasal polyposis)、及癌症。

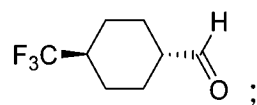
【第10項】

如請求項9之用途，其中該疾病或病症係選自氣喘、異位性皮膚炎、痤瘡、發炎性腸病、修格連氏症候群、葡萄膜炎、貝賽特氏症、皮肌炎、多發性硬化症、僵直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、硬皮病、乾癬、及關節炎。

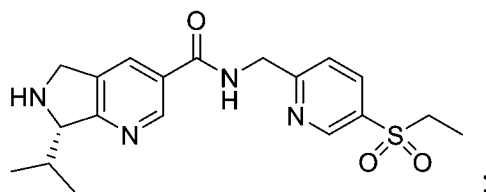
【第11項】

一種形成如請求項1之雙-溴酸鹽之結晶形式D的方法，其包含以下步驟：

i)使由下列結構式表示之醛化合物：

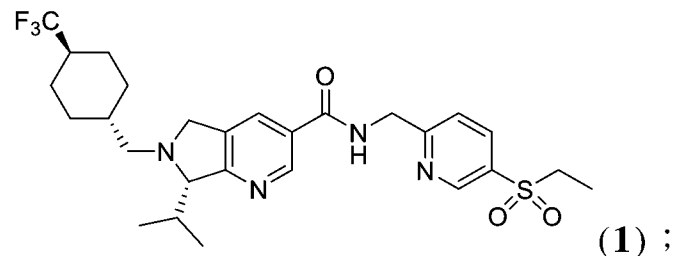


與由下列結構式表示之胺化合物進行還原性胺化：

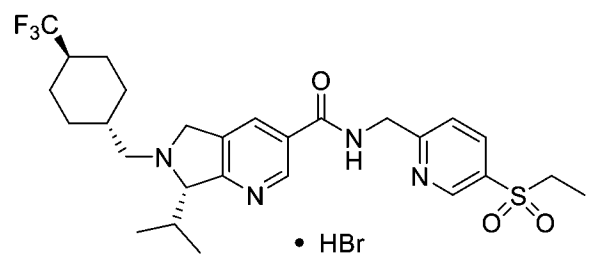


其中該還原性胺化係在亞胺還原劑的存在下進行，以形成化合物

1：

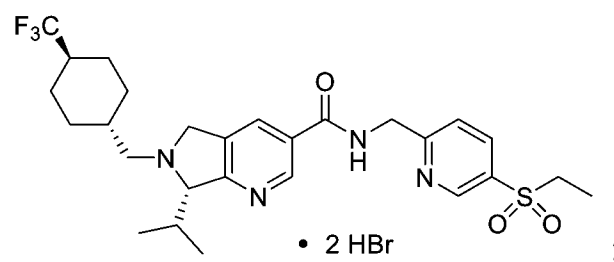


ii)在形成化合物**1**之後，添加足夠的氫溴酸以形成具有下式之化合物**1**之單-溴酸鹽：



iii)單離該化合物**1**之單-溴酸鹽；及

iv)將所單離之該化合物**1**之單-溴酸鹽溶解於MeOH中，並將MTBE及足量氫溴酸添加至該溶液中，以形成具有下式之化合物之雙-溴酸鹽之結晶形式**D**：



其中該雙-溴酸鹽之結晶形式D之特徵在於至少三個在選自14.24°、15.24°、15.90°、18.54°、18.82°、及22.46°之 2θ 角處的x射線粉末繞射峰。

【第12項】

如請求項11之方法，其中該胺化合物係由用三級胺鹼處理該胺之酸鹽形式而原位形成。

【第13項】

如請求項12之方法，其中該胺係由用二異丙基乙胺處理該胺之二鹽酸鹽形式而原位形成。

【第14項】

如請求項11之方法，其中該足量氫溴酸包含1至2重量當量之35%至55%氫溴酸或35%至55%於乙酸中之溴化氫。

【第15項】

如請求項11之方法，其中該亞胺還原劑為三乙醯氧基硼氫化鈉。

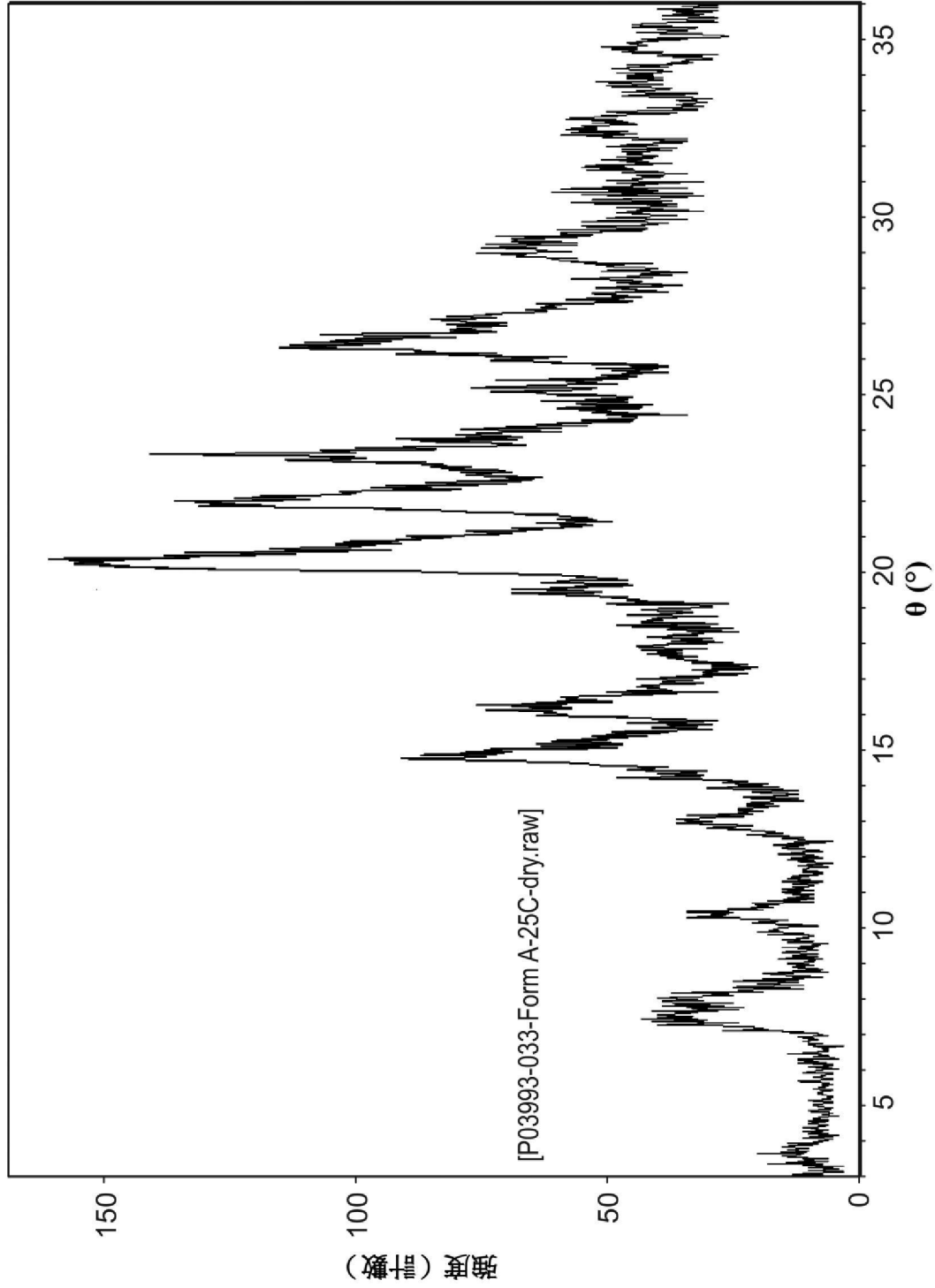
【第16項】

如請求項9之用途，其中該氣喘為類固醇抗性氣喘，該關節炎為類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、骨關節炎、乾癬性關節炎或幼年特發性關節炎，且該發炎性腸病為潰瘍性結腸炎、克隆氏症或局部性腸炎。

【第17項】

如請求項10之用途，其中該氣喘為類固醇抗性氣喘，該關節炎為類風濕性關節炎或乾癬性關節炎，且該發炎性腸病為潰瘍性結腸炎、克隆氏症或局部性腸炎。

【發明圖式】



Materials Data, Inc. [HPCNG 1254WXXK|lab] <D:\XRD\Dongdandan\Vtae > 2014年12月29日 星期一 04:52p (MDI/JADES)

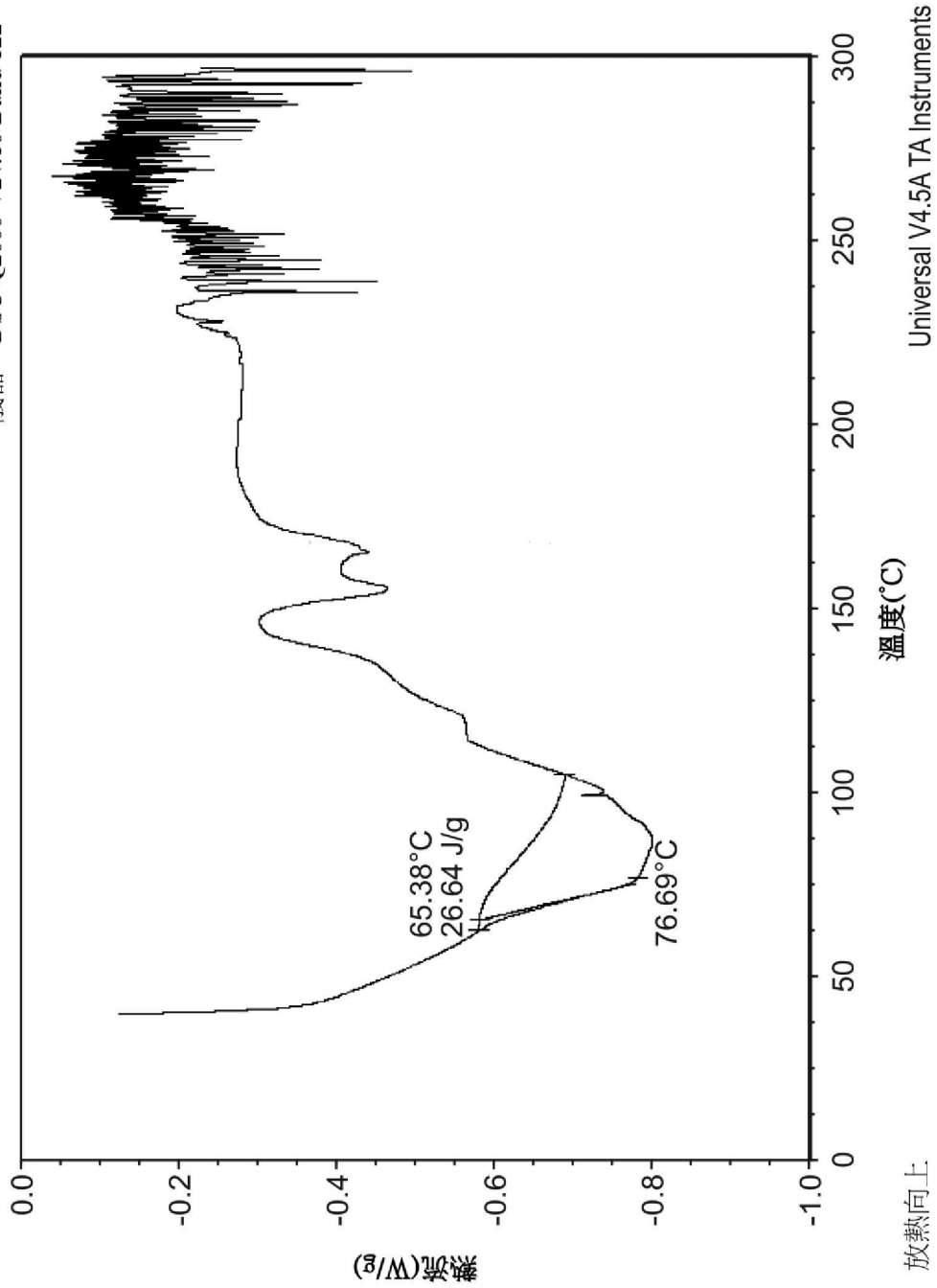
【圖1】

樣本：P03993-033-25C-乾
大小：5.6000 mg

檔案：E:\... \Vita\IP03993-033-25C-dry.001

DSC

運行日期：2014年9月22日11:20
儀器：DSC Q2000 V24.10 Build 122



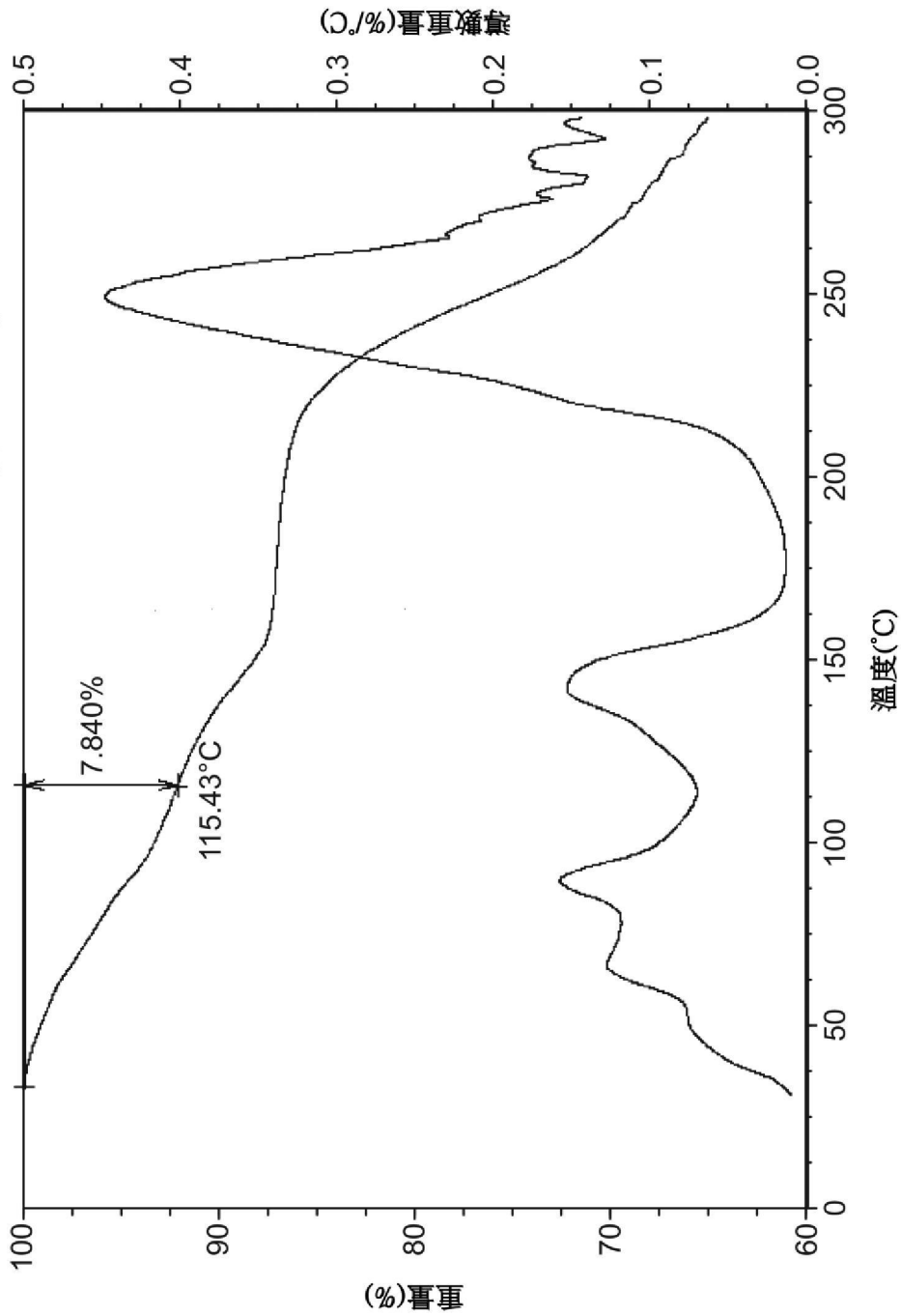
【圖2】

檔案：E:\... \P03993-033-Form A-25C-dry.001

樣本：P03993-033-形式A-25C-乾
大小：10.3940 mg
方法：梯度

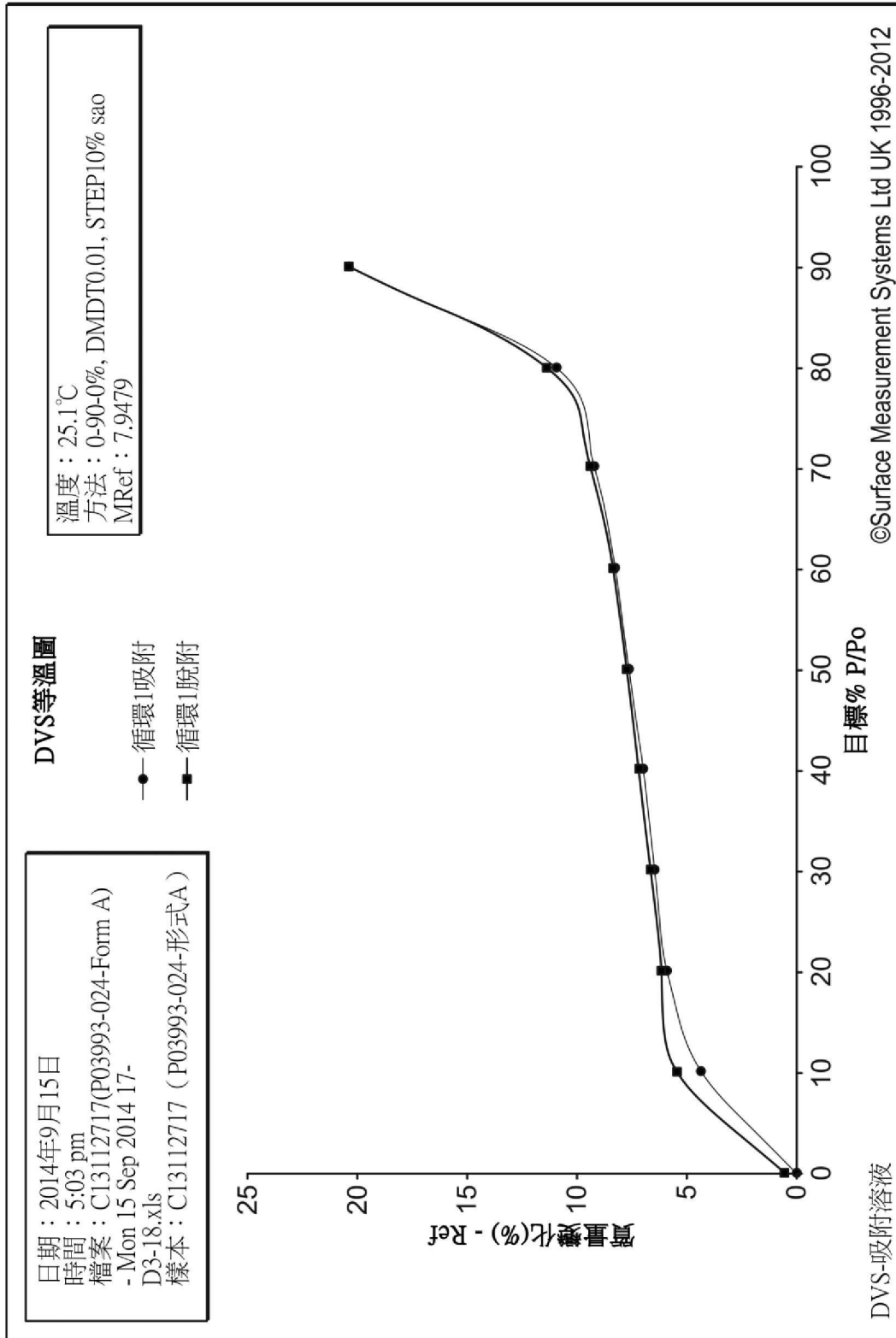
TGA

運行日期：2014年9月24日10:24
儀器：TGA Q5000 V3.15 Build 263



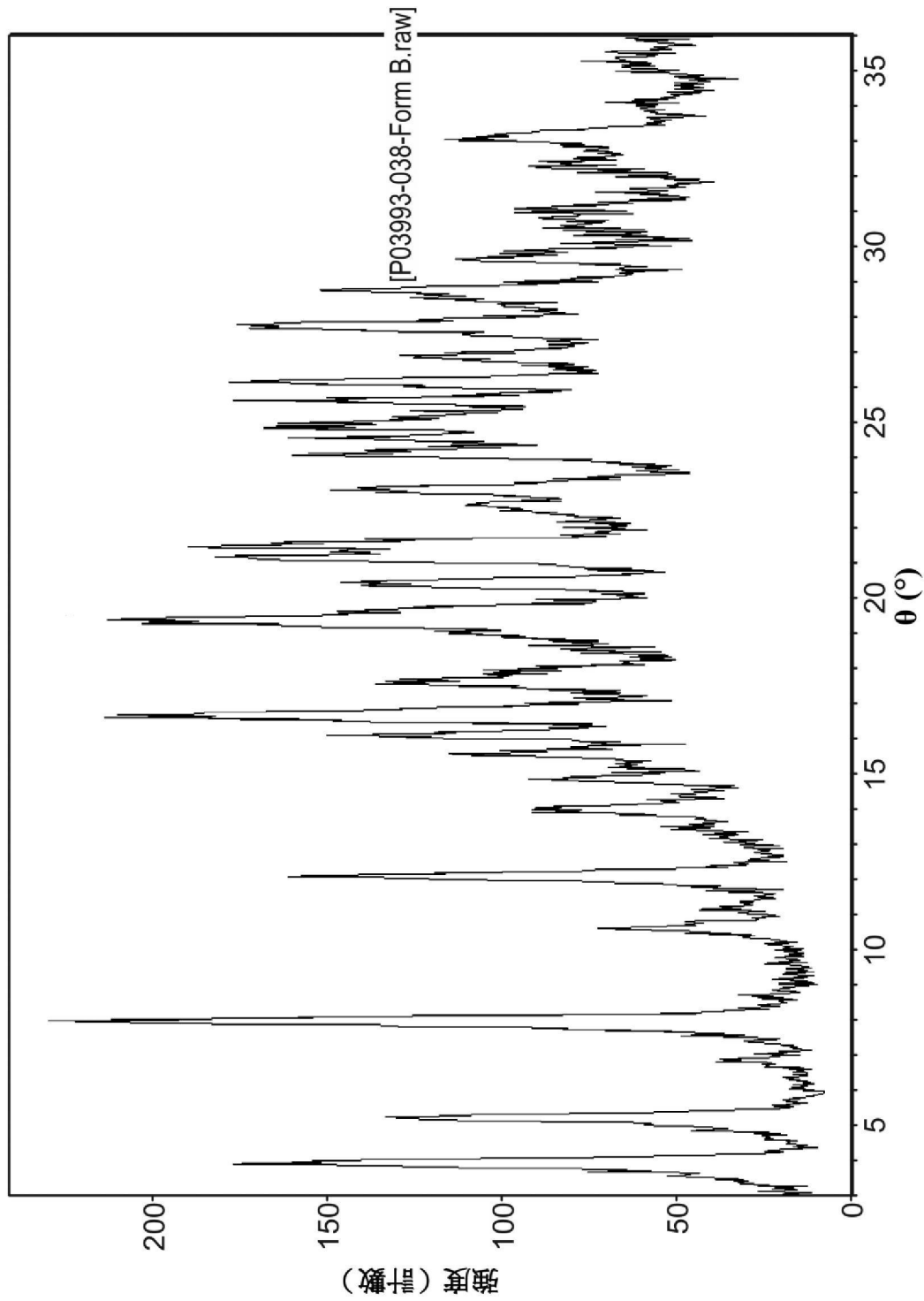
Universal V4.5A TA Instruments

【圖3】



隨RH而變動之水含量

【圖4】



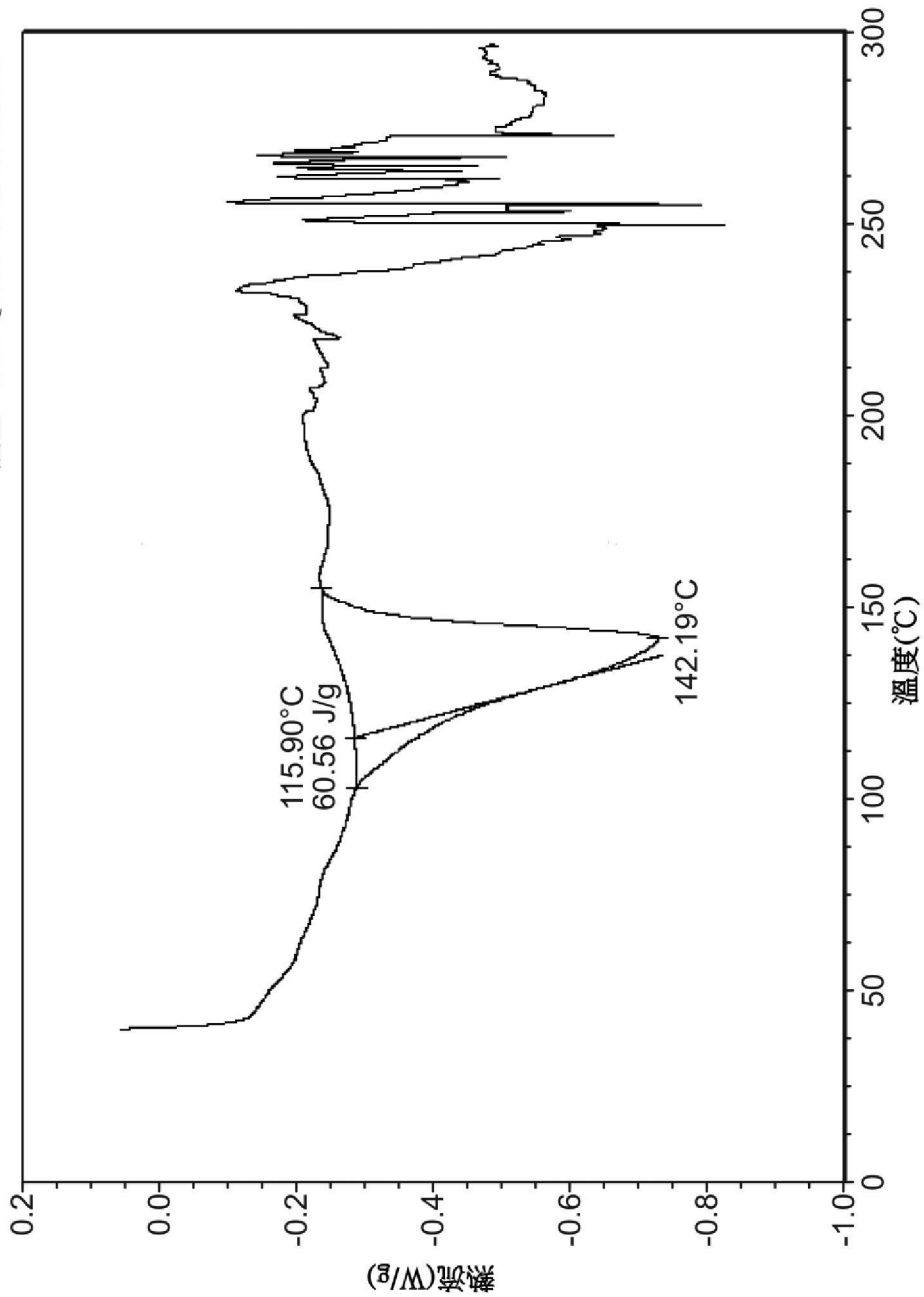
Materials Data, Inc. [HPCNG1254WXXK|lab]<D:\XRD\Dongdandan\Vitae> 2014年12月29日星期一 05:02p (MDI/JADE5)

【圖5】

樣本：PT-C13112717-S14002
大小：4.8800 mg
方法：梯度

檔案：E:\...PT-C13112717-S14002.001
運行日期：2014年12月30日15:43
儀器：DSC Q2000 V24.10 Build 122

DSC



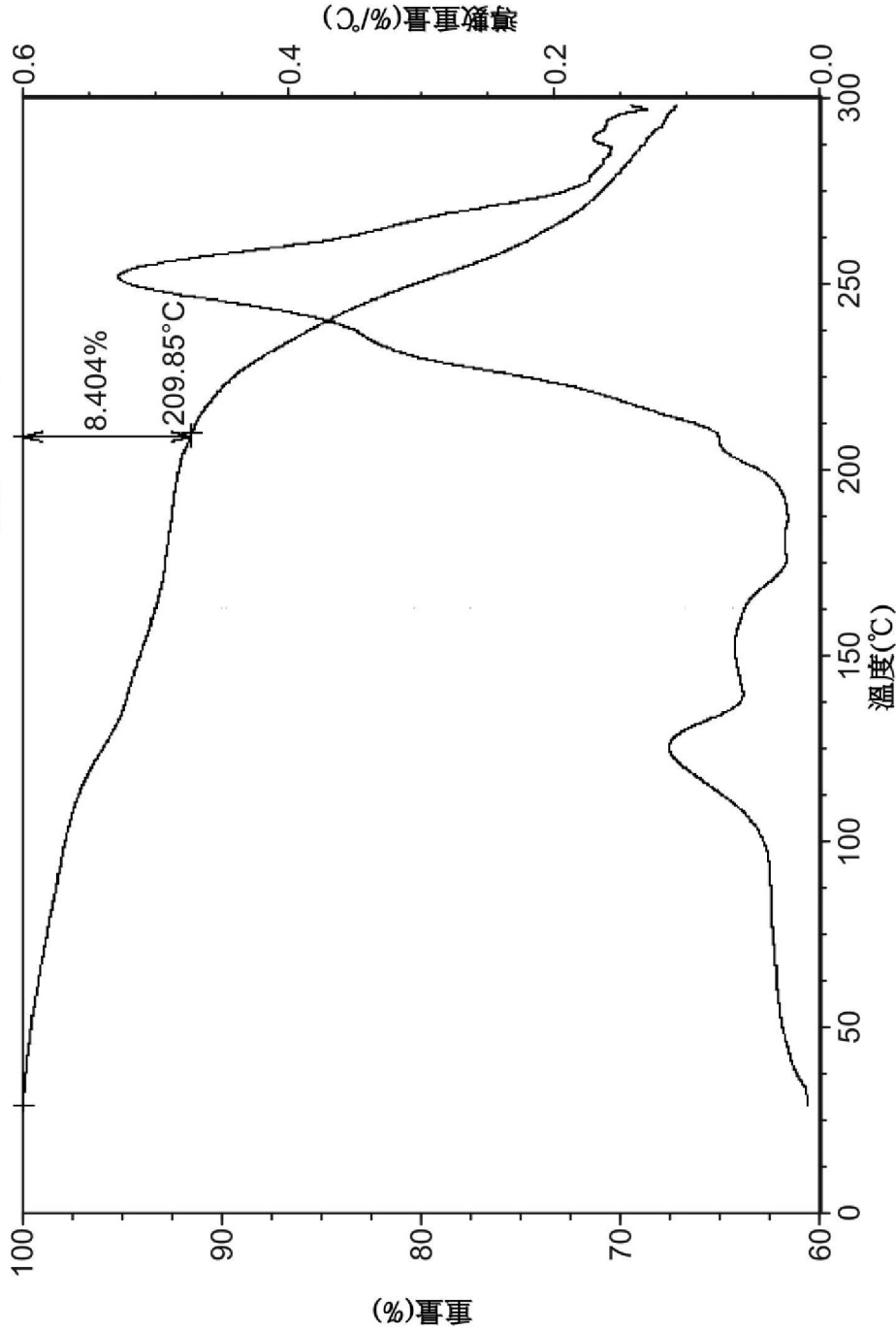
Universal V4.5A TA Instruments

【圖6】

檔案：E:\PT-C13112717-S14002.001
運行日期：2014年12月8日16:38
儀器：TGA Q5000 V3.15 Build 263

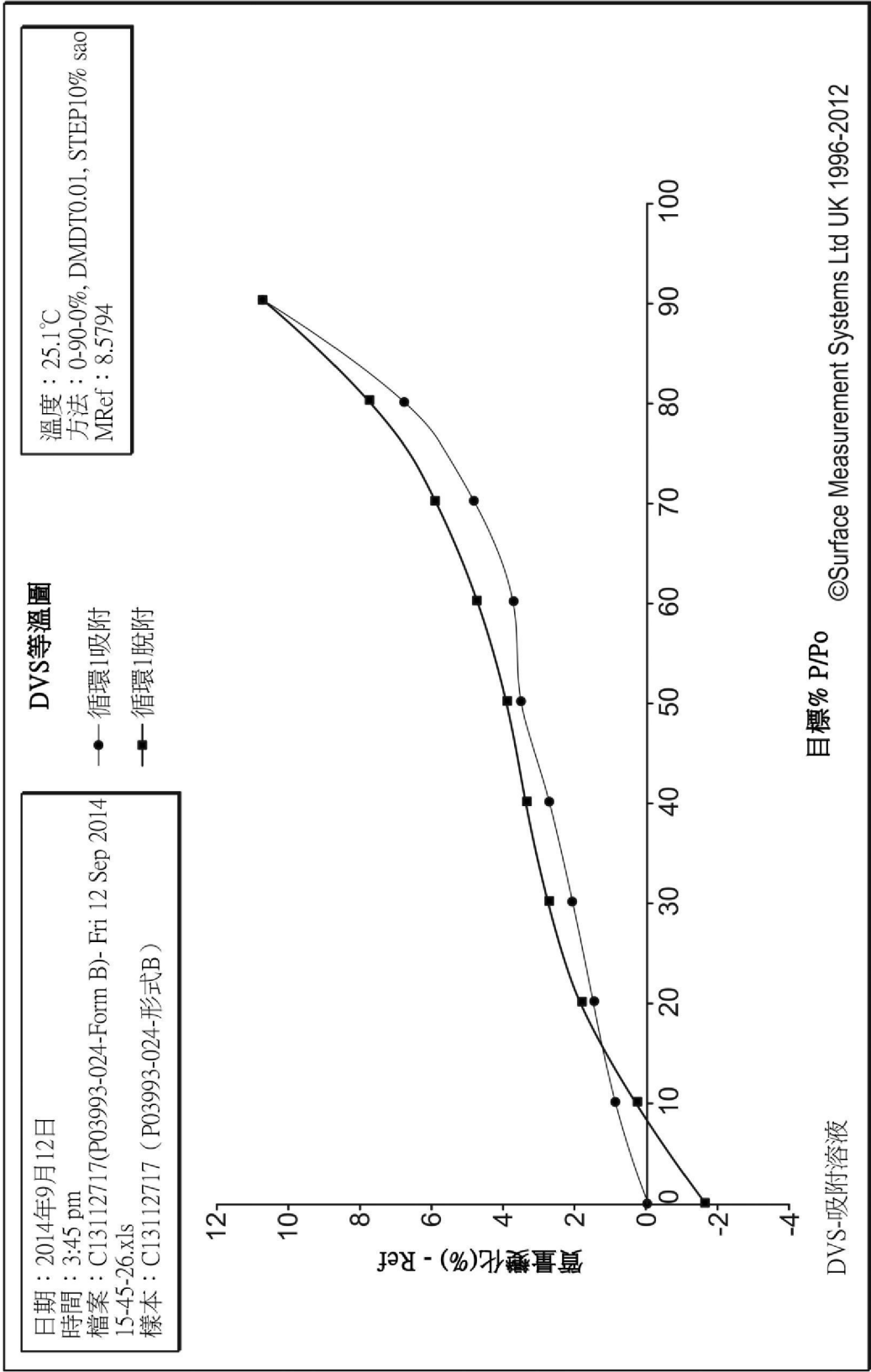
樣本：PT-C13112717-S14002
大小：20.7900 mg
方法：梯度

TGA



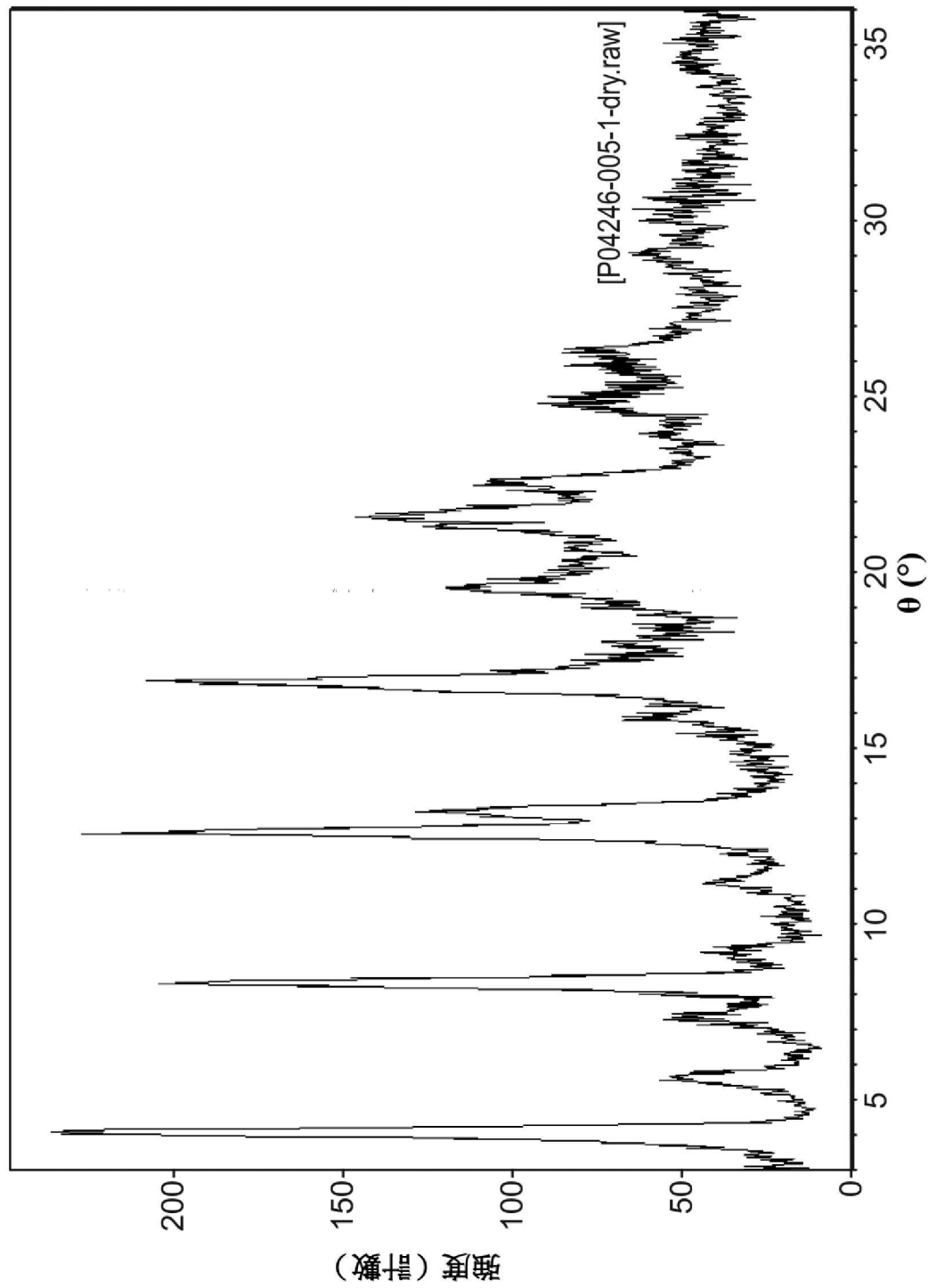
Universal V4.5A TA Instruments

【圖7】



隨RH而變動之水含量

【圖8】



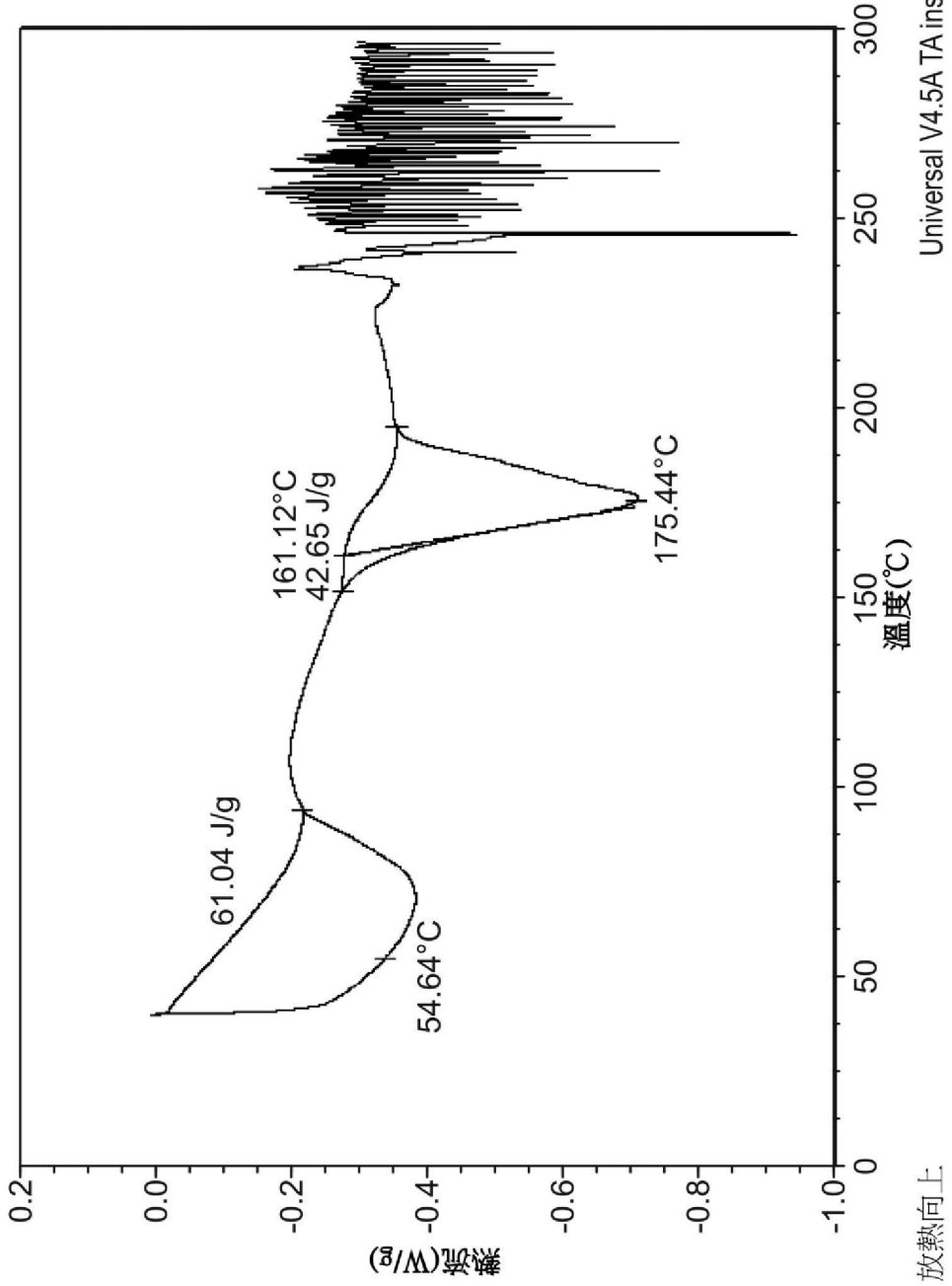
Materials Data, Inc. [HPCNG1254WXXK|lab]<D:\XRD\Dongdandan\Vitae\NEW> 2014年12月29日 星期一 04:57p (MDI/JADE5)

【圖9】

檔案：E:\...Vitae\P04246-005-1-dry.001
運行日期：2014年11月03日10:06
儀器：DSC Q2000 V24.10 Build 122

樣本：Bingtong-乾
大小：4.3800 mg
方法：梯度

DSC

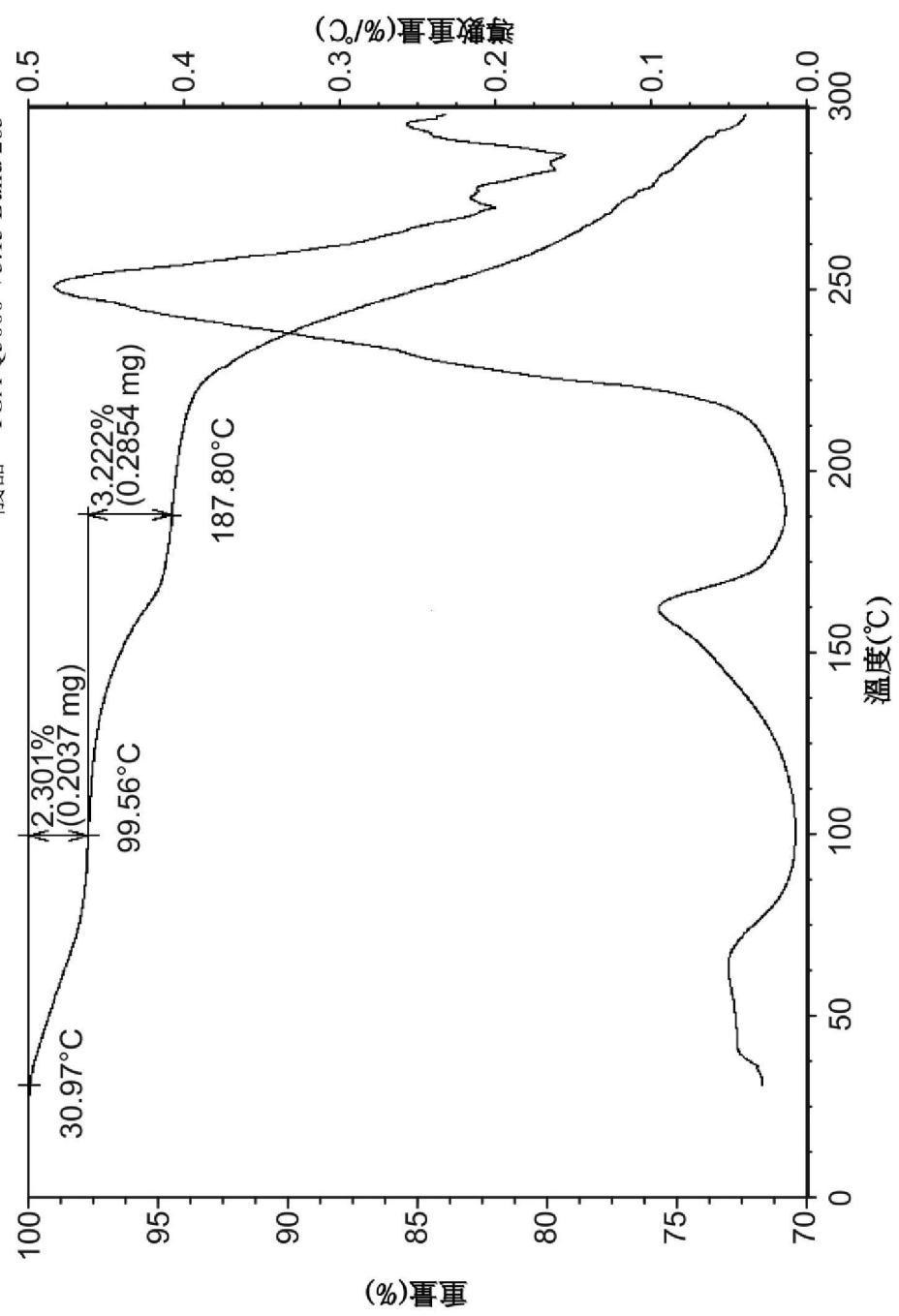


【圖10】

檔案：E:\... \Vita\ P04246-005-1-dry.001
 運行日期：2014年11月04日11:46
 儀器：TGA Q5000 V3.15 Build 263

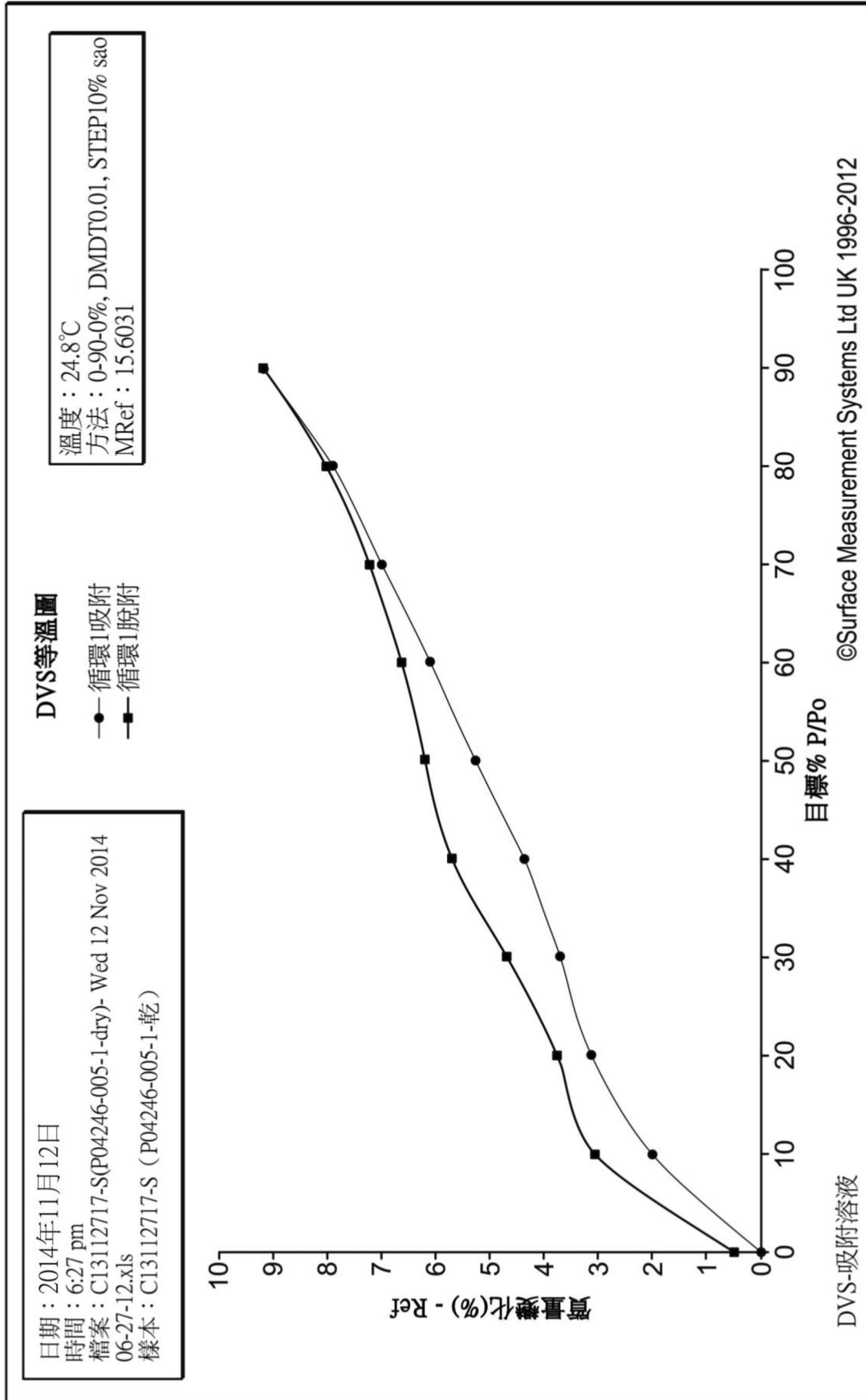
樣本：P04246-005-1-乾
 大小：8.8560 mg
 方法：梯度

TGA

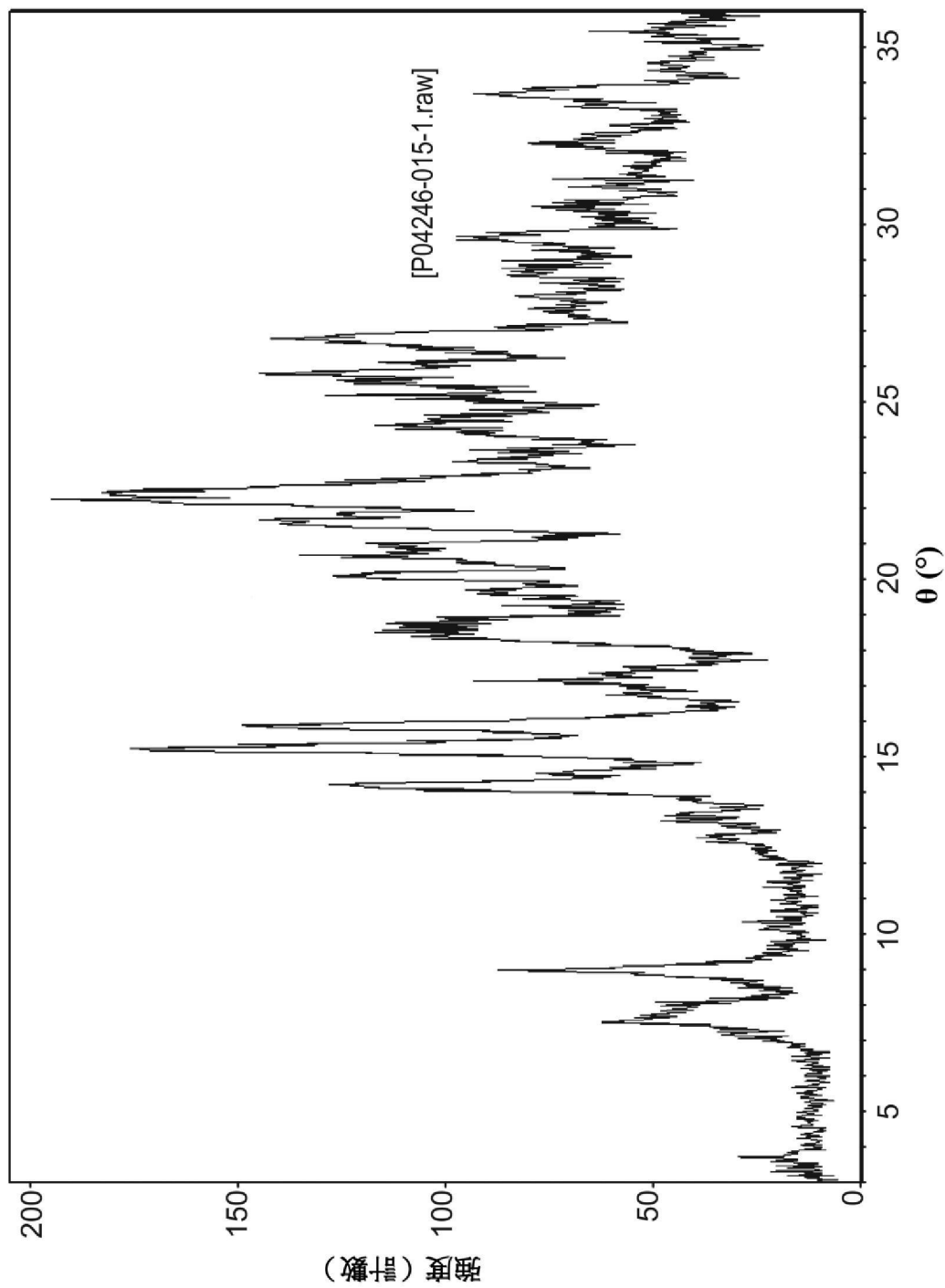


Universal V4.5A TA Instruments

【圖11】



【圖12】



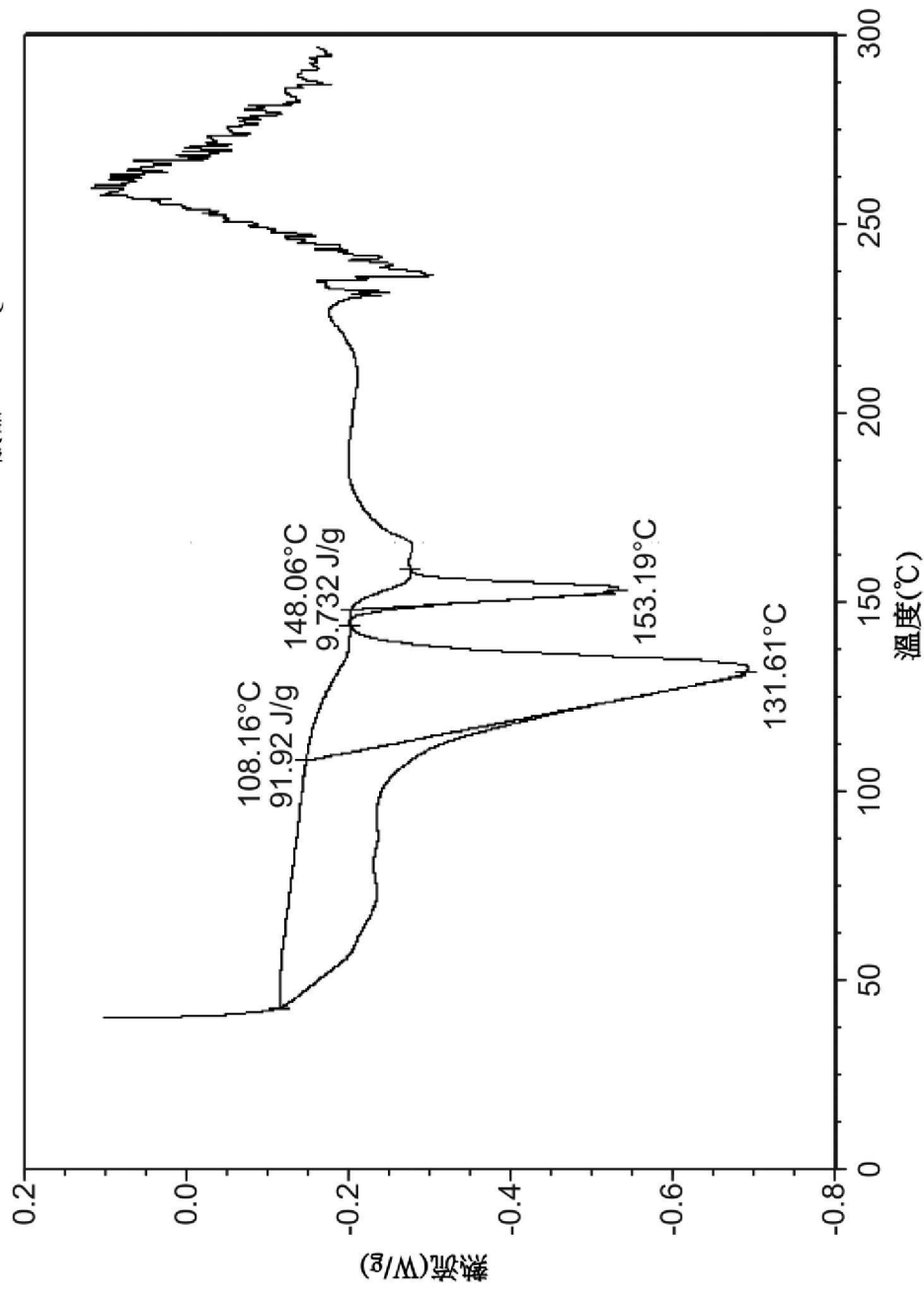
Materials Data, Inc [HPCNG1254WXXK|lab]<D:\XRD\Dongdandan\Vitae\New> 2014年12月30日星期二 01:32p (MDI/JADE5)

【圖13】

檔案：E:\... \P04246-016-1-slow-dry.001
 運行日期：2014年12月30日16:16
 儀器：DSC Q2000 V24.10 Build 122

樣本：P04246-016-1-慢-乾
 大小：3.2900 mg
 方法：梯度

DSC

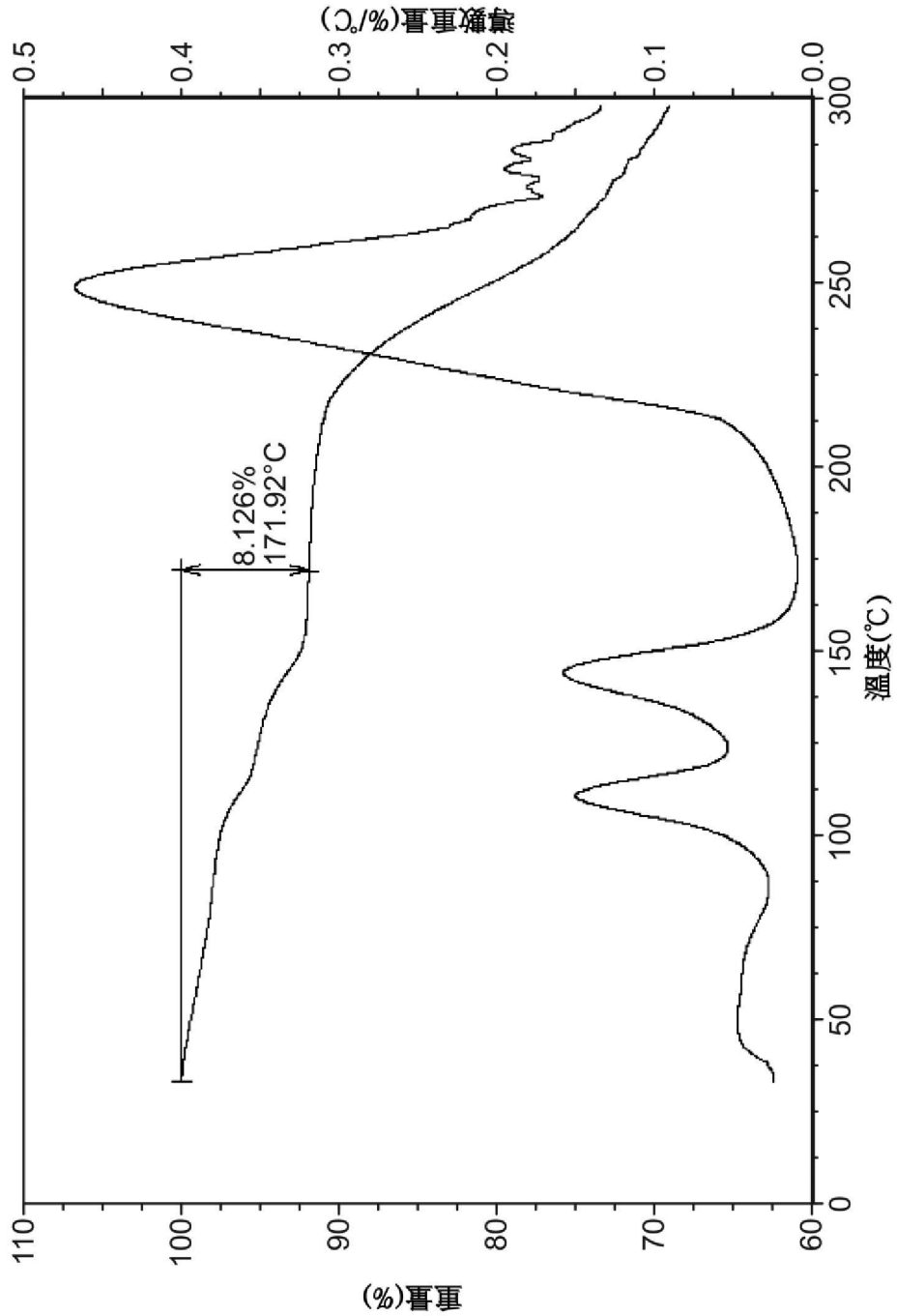


【圖14】

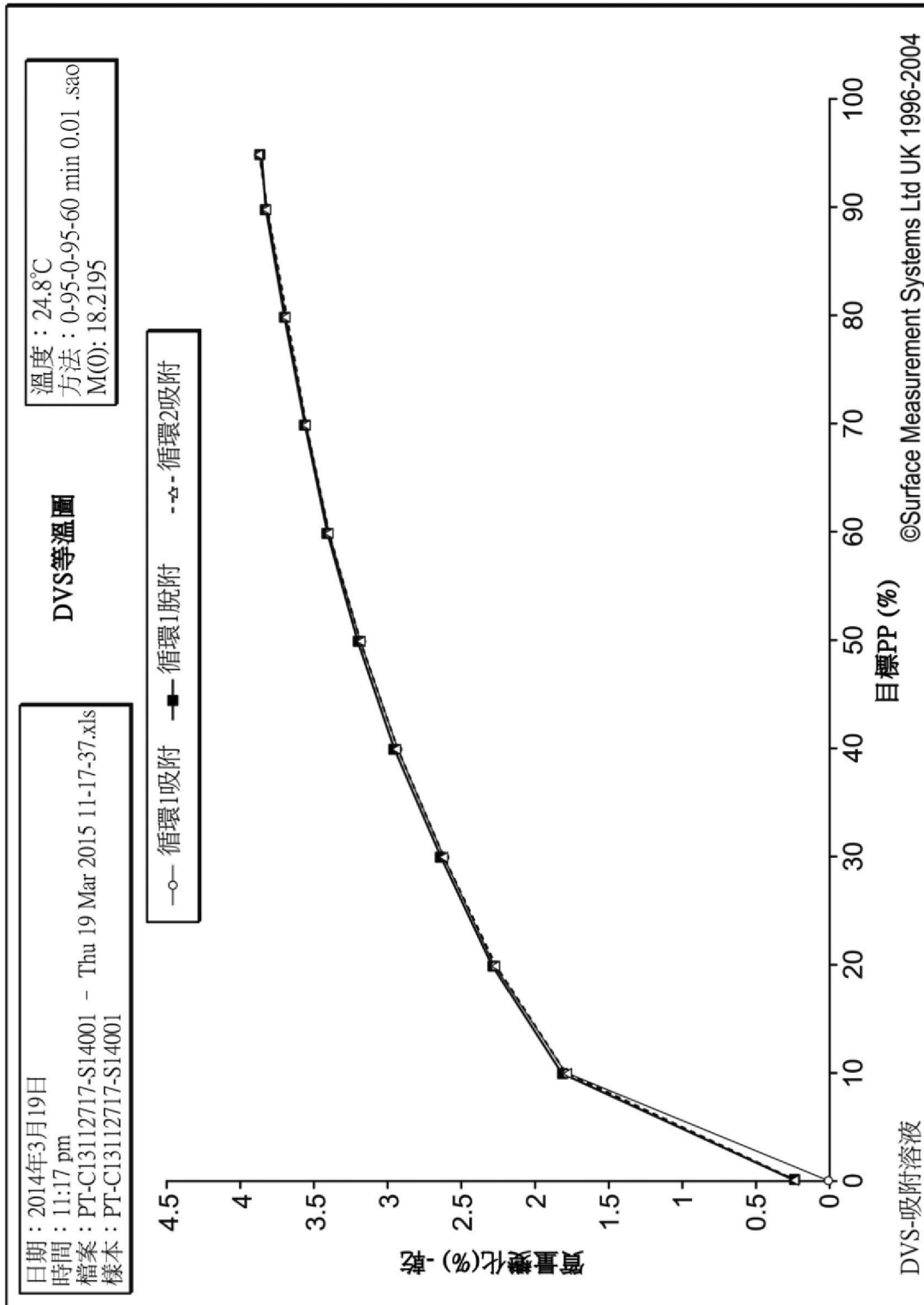
樣本：P04246-016-1-慢-乾
大小：12.0790 mg
方法：梯度

檔案：E:\...P04246-016-1-slow-dry.001
運行日期：2014年12月30日18:24
儀器：TGA Q5000 V3.15 Build 263

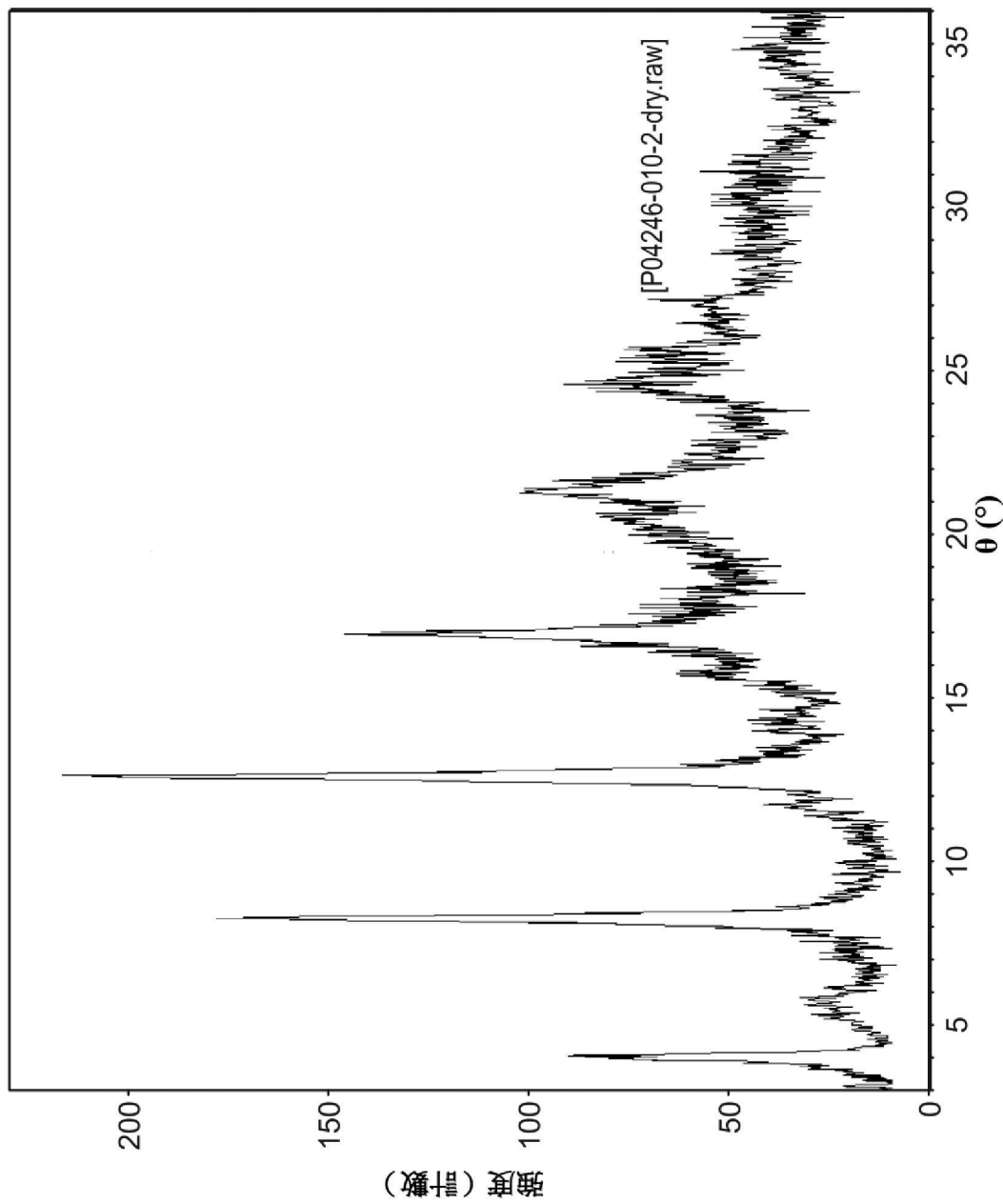
TGA



【圖15】



【圖16】



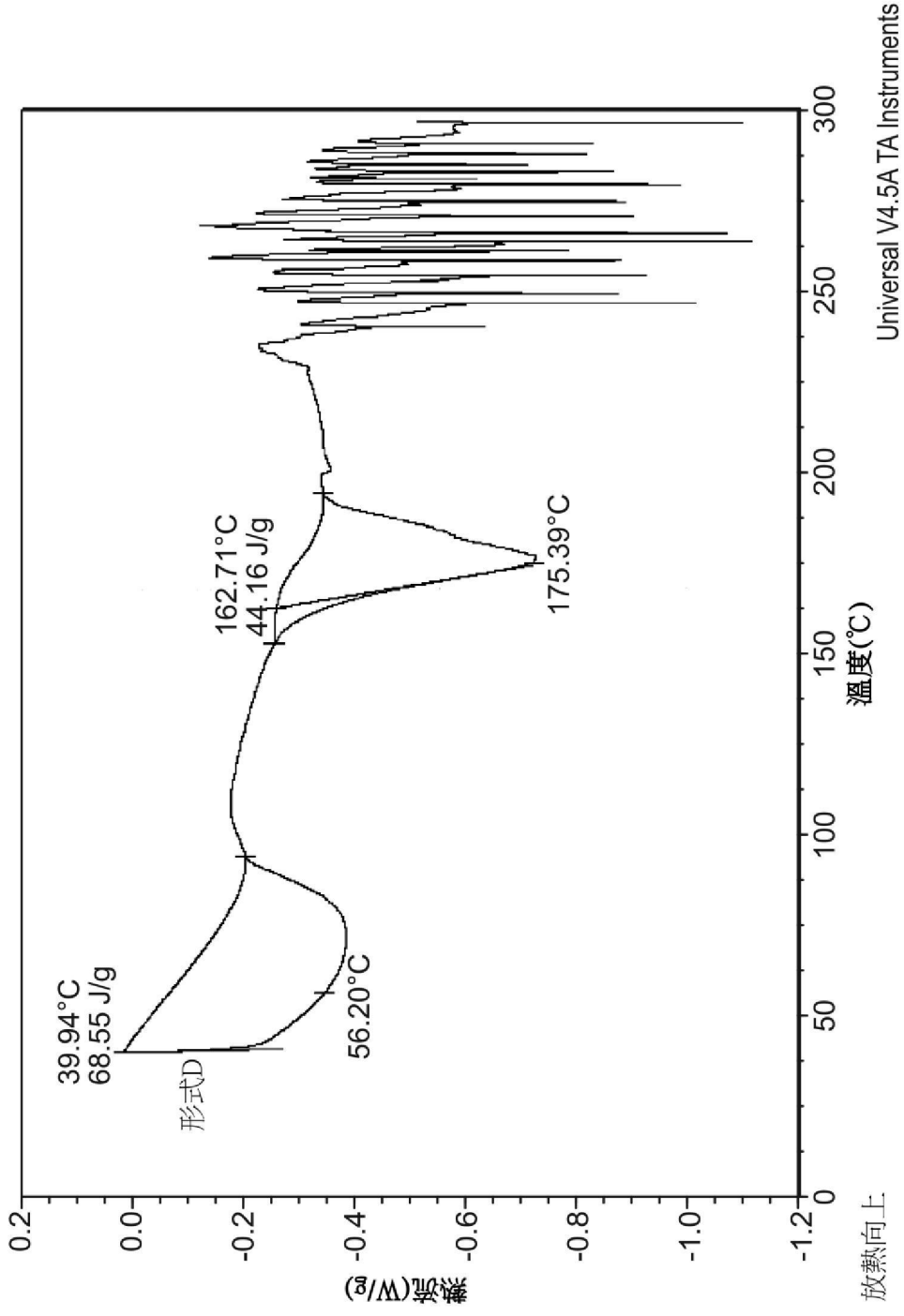
[HPCNG1254WXX\lab]<D:\XRD\Dongdandan\Vitae\NEW> 2014年12月29日 星期一 04:51p (MDI/JADE5)
Materials Data, Inc

【圖17】

檔案：E:\Vita\P04246-010-2-dry.001
運行日期：2014年11月10日17:00
儀器：DSC Q2000 V24.10 Build 122

樣本：P04246-010-2-乾
大小：4.0400 mg
方法：梯度

DSC

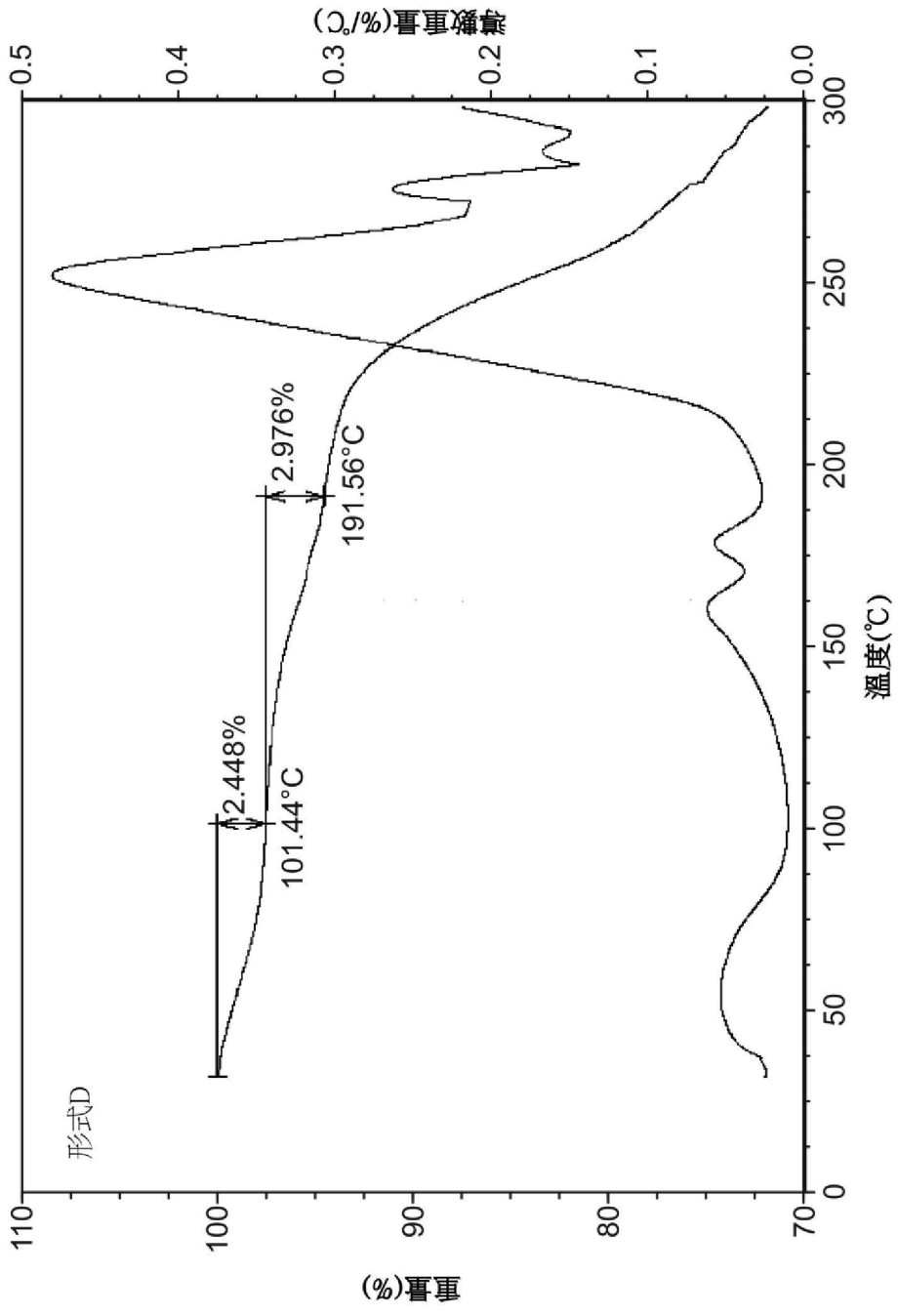


【圖18】

檔案：E:\... \Vitae\ P04246-010-2-dry.001
 運行日期：2014年11月10日17:03
 儀器：TGA Q5000 V3.15 Build 263

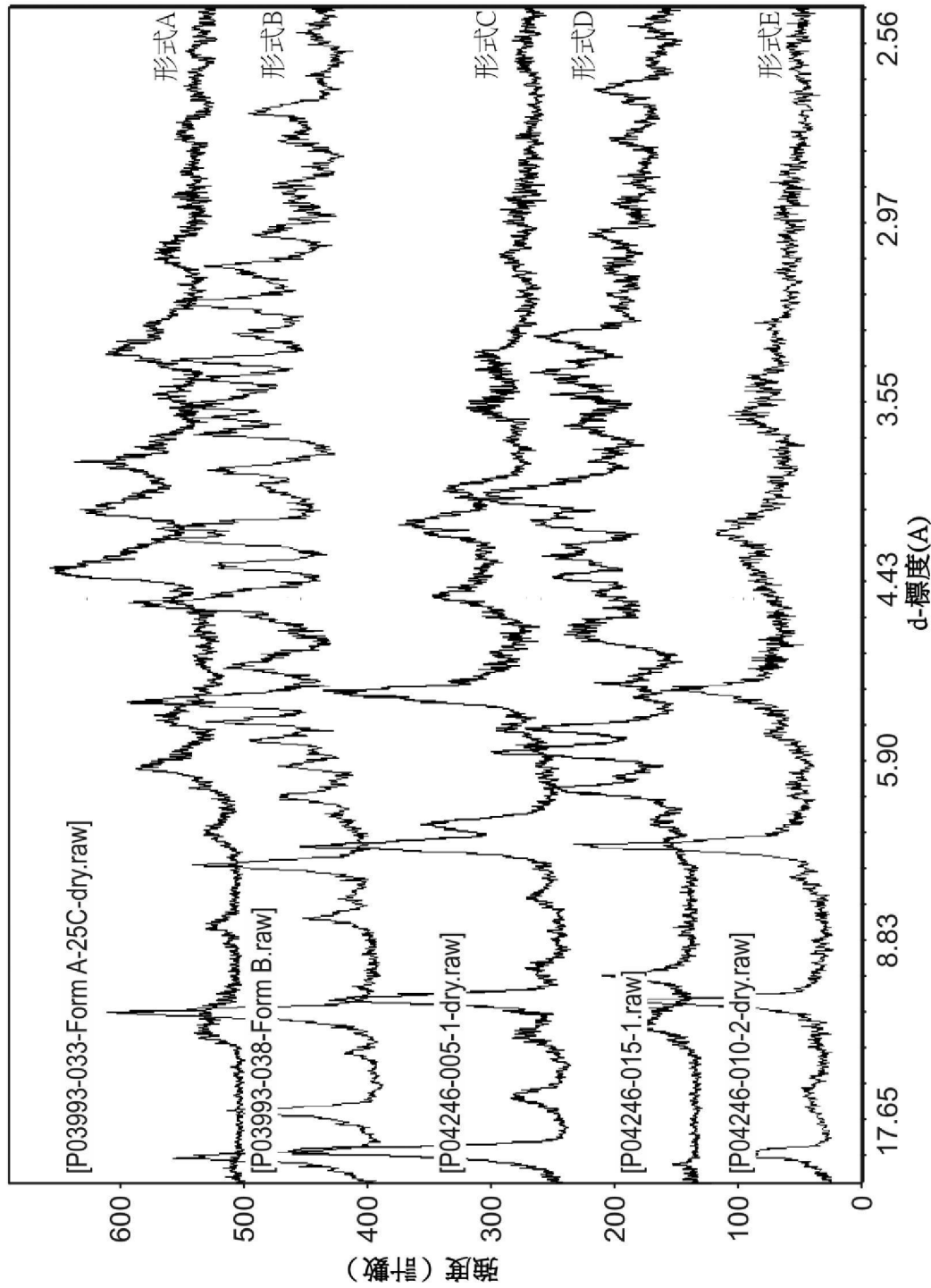
樣本：P04246-010-2-乾
 大小：16.5810 mg
 方法：梯度

TGA



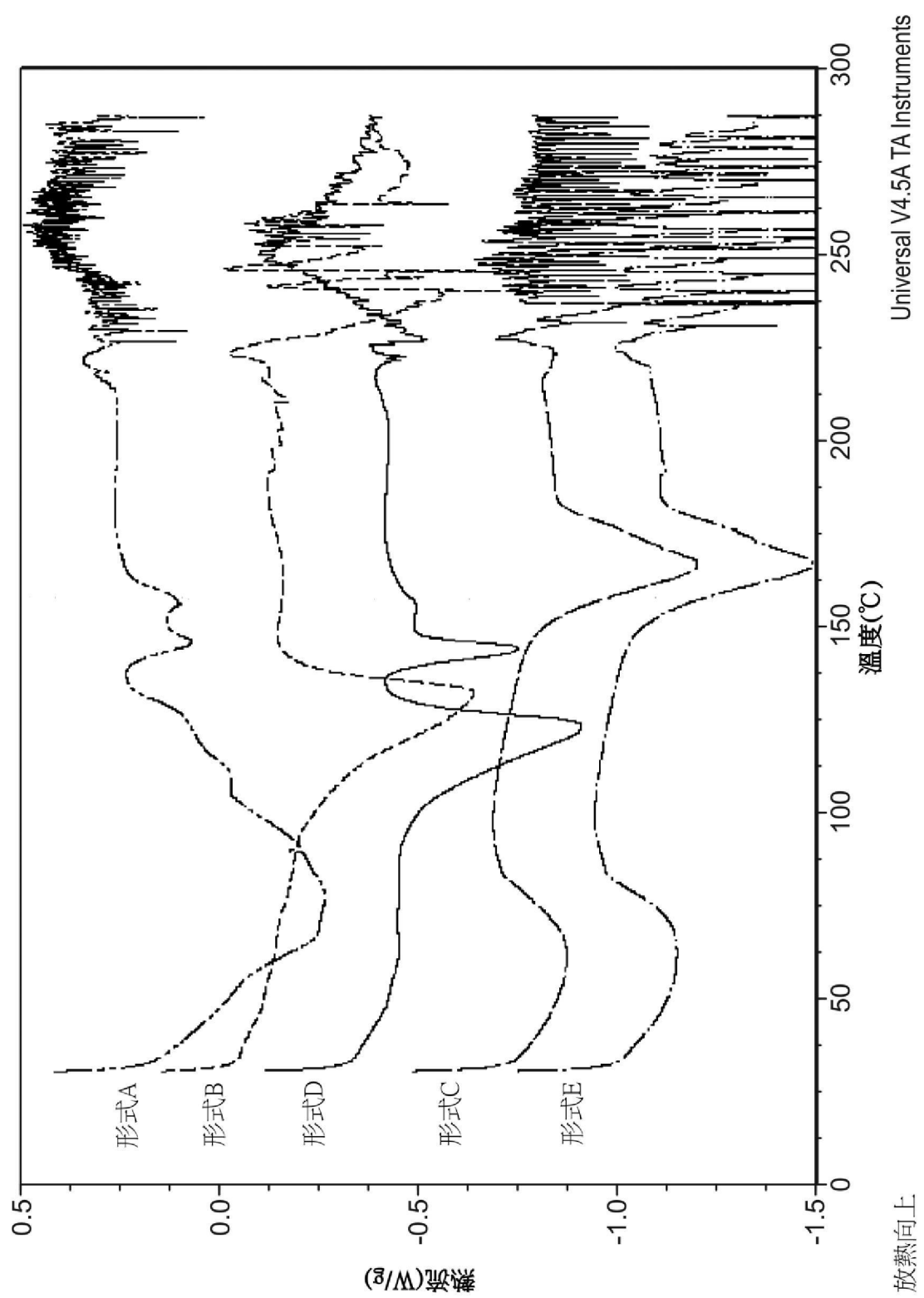
Universal V4.5A TA Instruments

【圖19】

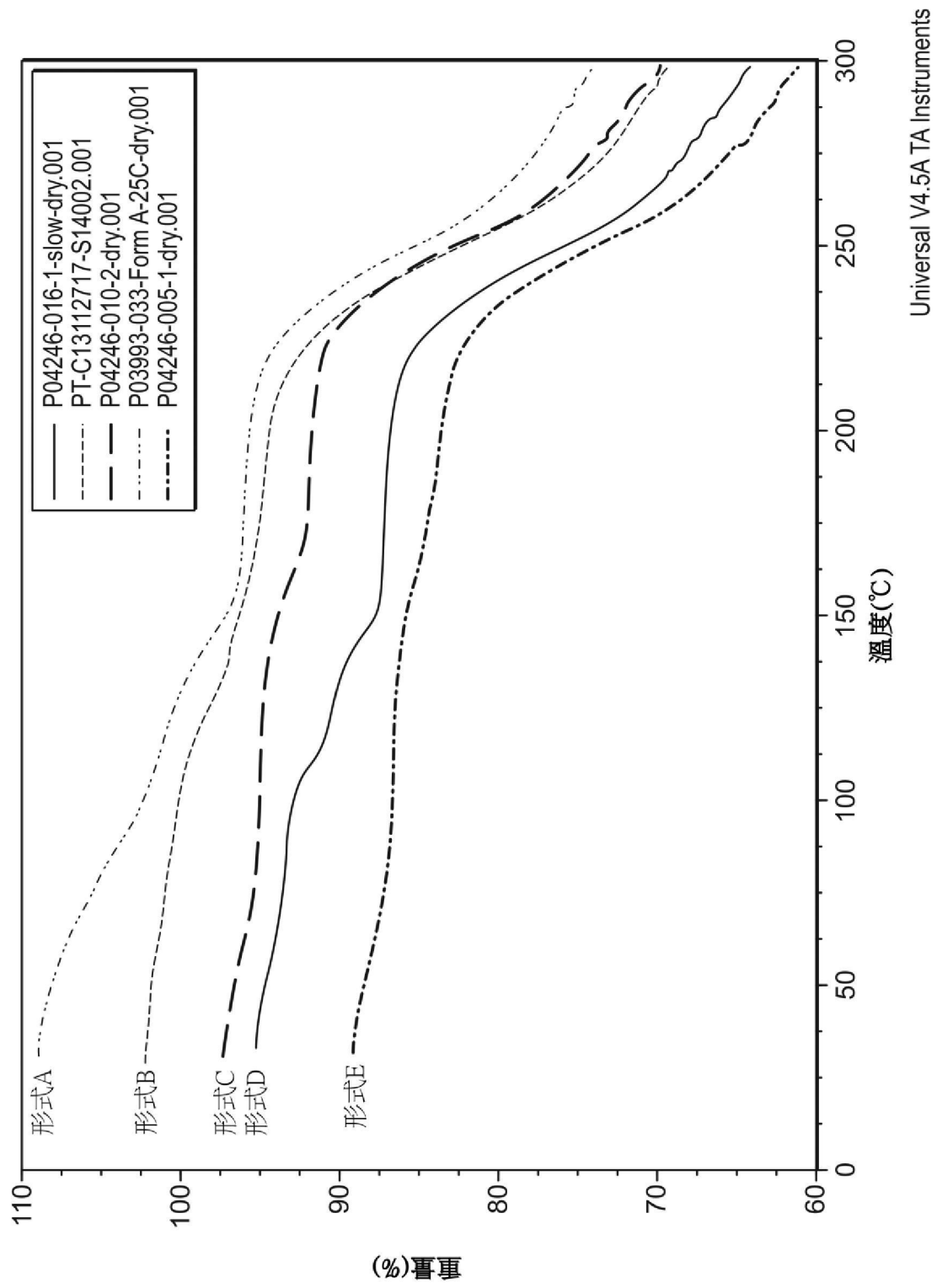


Materials Data Inc. [HPCNG\1254WXXK\lab]<D:\XRD\Dongdandan\Vitae> 2014年12月31日星期三 01:52p (MDI\JADE5)

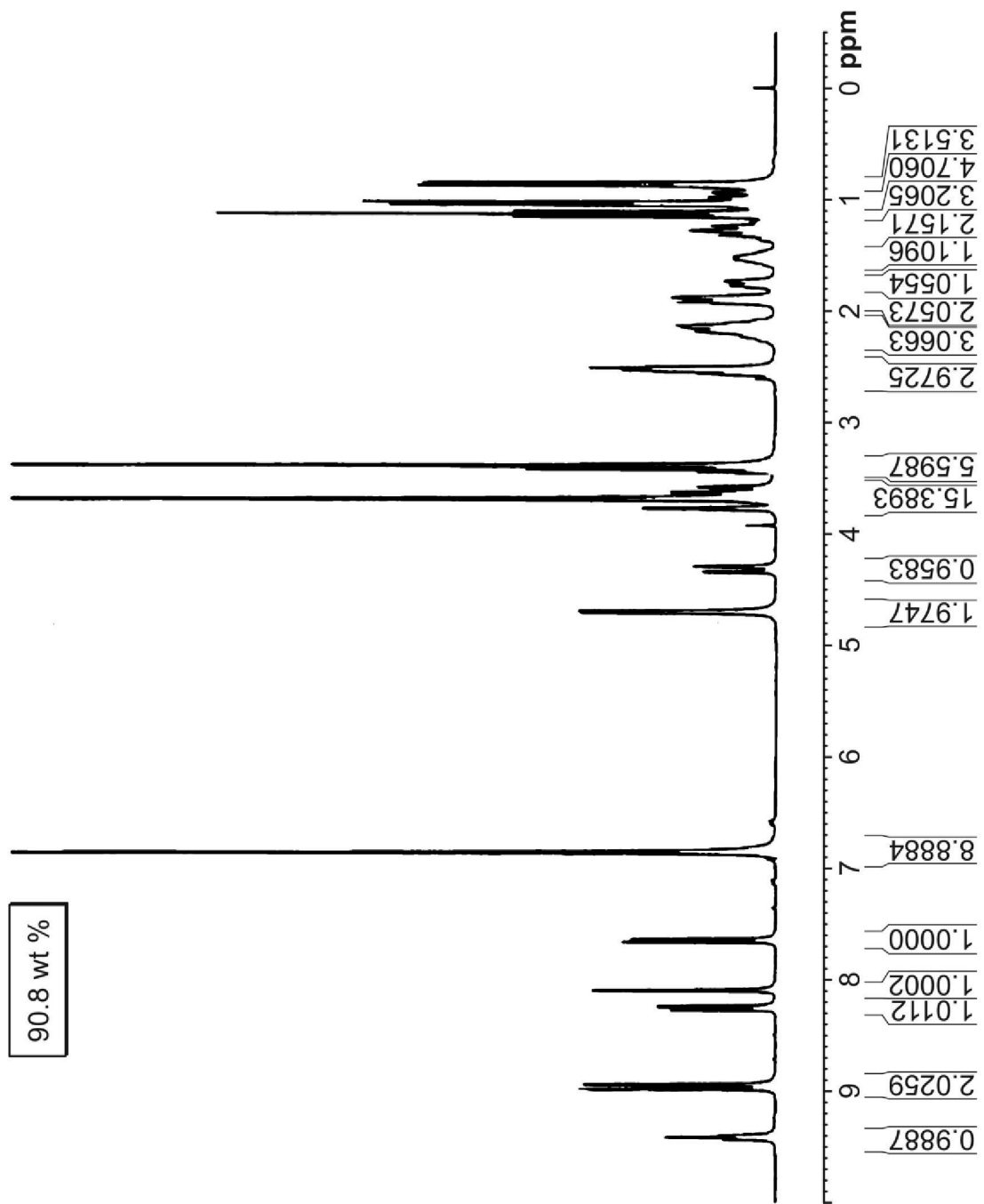
【圖20】



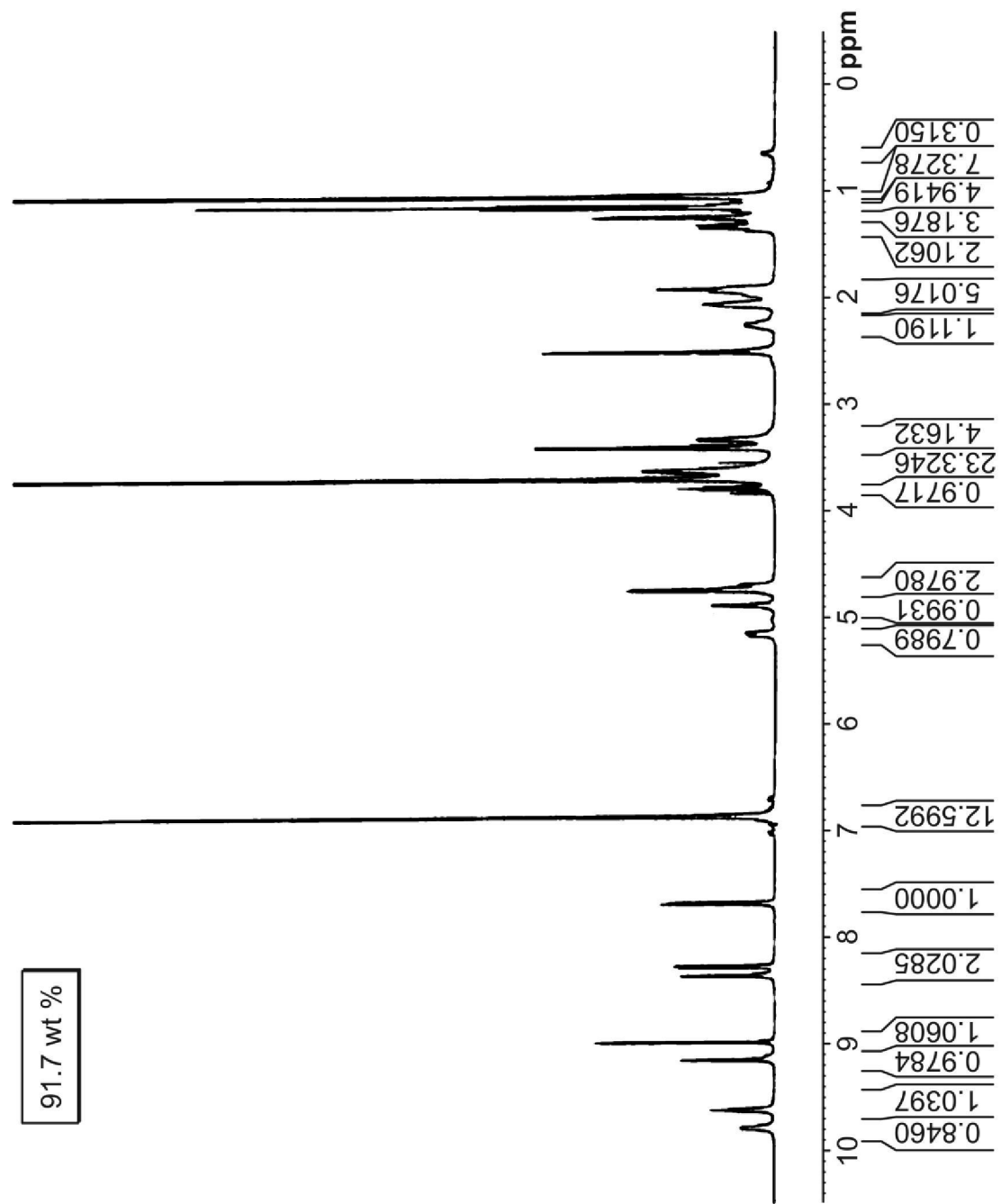
【圖21】



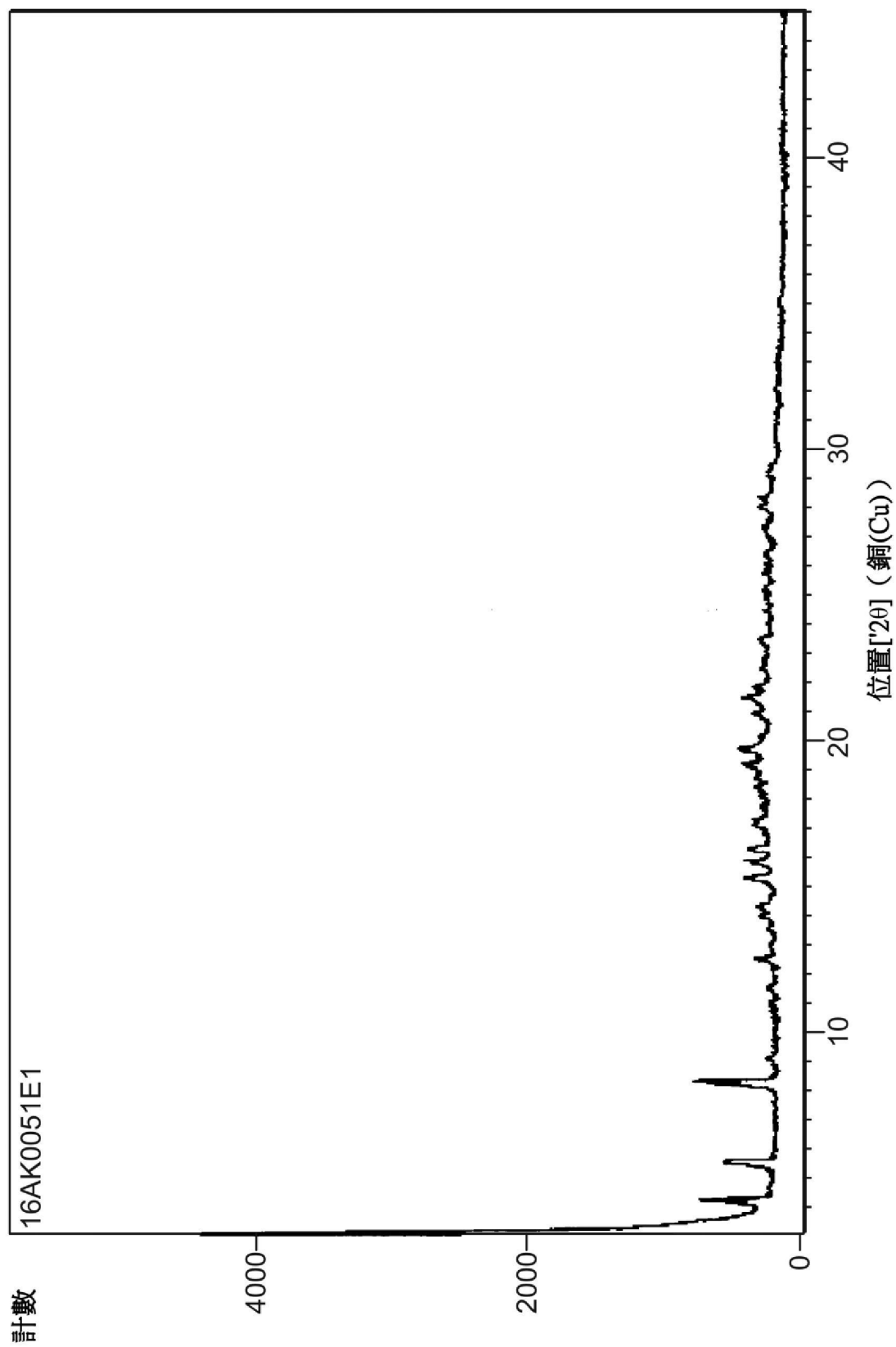
【圖22】



【圖23】



【圖24】



【圖25】