



(21)申請案號：108111523

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl.：

*C07D249/12 (2006.01)*

*C07D405/12 (2006.01)*

*A61K31/625 (2006.01)*

*A61K31/4196(2006.01)*

*A61K35/00 (2006.01)*

*A61K35/02 (2015.01)*

(30)優先權：2018/04/10

歐洲專利局

18166552.2

2018/12/17

歐洲專利局

18212916.3

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

德商拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：哈席弗得 喬馬 HASSFELD, JORMA (DE)；葛蘭道 史蒂芬 尼可拉斯 GRADL,

STEFAN NIKOLAUS (DE)；盧本波爾 菲利浦 RUBENBAUER, PHILIPP (DE)；

凡 德 哈斯 亨利可斯 尼可拉斯 賽巴斯提安 VAN DER HAAS, HENRICUS

NICOLAAS SEBASTIAAN (NL)；吉爾林 瑞爾斯 葛瑞德斯 GIELING,

REINERUS GERARDUS (NL)

(74)代理人：陳長文

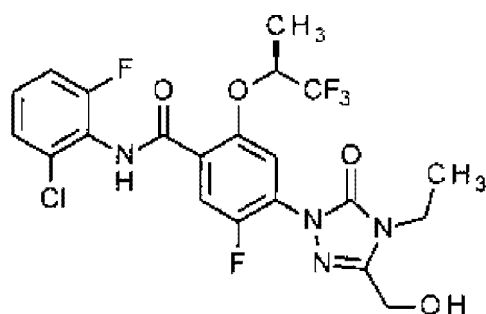
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：7 共 144 頁

(54)名稱

2,4,5-三取代的 1,2,4-三唑酮之製備方法

(57)摘要

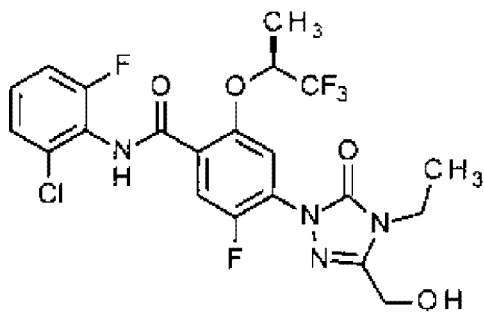
本發明提供製備化合物(I)之方法：



化合物(I)

，  
用於製備該化合物及其晶型 A 之中間體之用途。

The present invention provides methods for the preparation of Compound (I)：

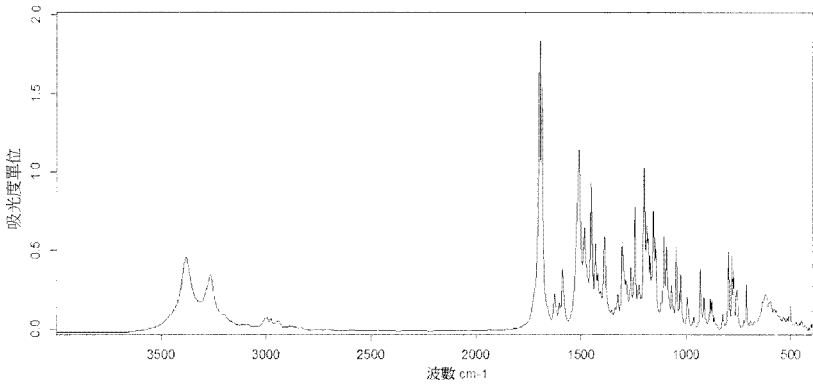


Compound (I)

the use of intermediates for the preparation of said compound and its crystalline form A.

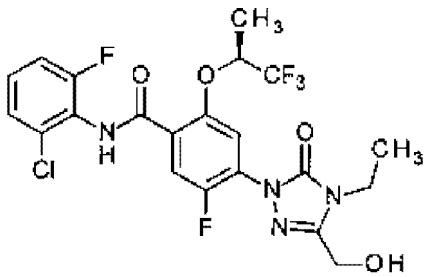
指定代表圖：

結晶微粉化化合物(I)之IR光譜



【圖1】

特徵化學式：



化合物(I)

# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮之製備方法

## 【英文發明名稱】

METHOD FOR THE PREPARATION OF A 2,4,5-  
TRISUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLONE

## 【技術領域】

【0001】 本發明提供一種製備2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮化合物之方法，用於製備該2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮化合物之方法中之新穎中間體化合物及其於該方法中之用途。

## 【先前技術】

【0002】 急性骨髓性白血病(AML)為人類中最常見急性白血病，其中5年生存率為僅約30%。護理AML之化療標準尚未在過去十年間顯著改變，這突顯對新穎療法之需要。約10%之AML屬於急性前髓細胞性白血病(APL)亞型，該亞型用ATRA或三氧化二砷治療，導致患者生存之急劇增加，其總生存率超過70%，不幸地對更高發病率之非APL AML之相當分化療法仍缺乏。因此，對新穎療法高度關注且具有醫療需要。

【0003】 存在若干臨床前研究，該等研究指示DHODH抑制劑於血液病及實體癌症適應症中之效益。來氟米特(Leflunomide)與白血病分化相關及布喹那(Brequinar)亦顯示對白血病小鼠模型之活體內功效(CPEC通過CTP耗盡及p38 MAP激酶誘導人髓細胞白血病K562細胞的紅細胞分化(CPEC induces erythroid differentiation of human myeloid leukemia K562 cells through CTP depletion and p38 MAP kinase), Huang M等

人，Leukemia 2004, 18, 1857-1863；亦 Dexter D.L. 等人，Cancer Research 1985, 45, 5563-5568)。

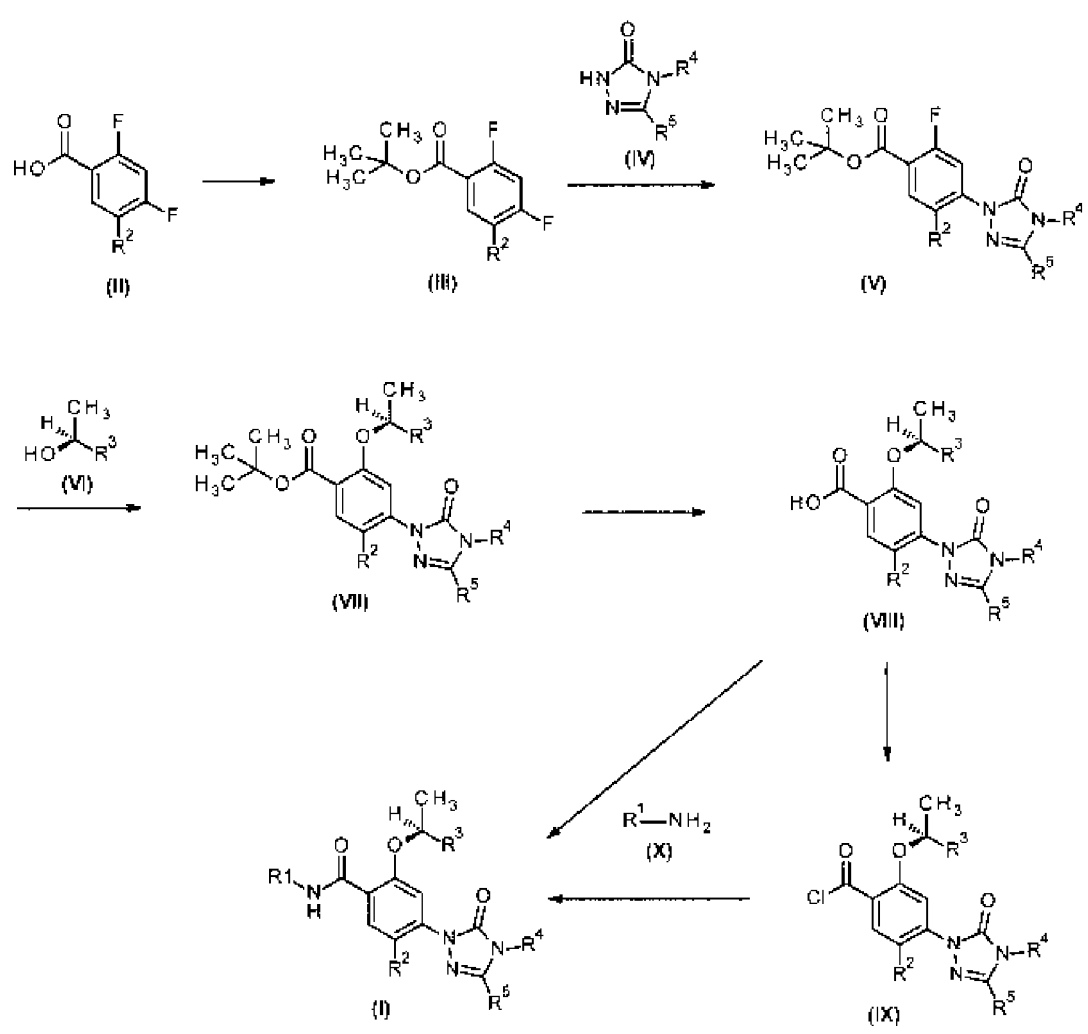
【0004】DHODH係位於粒線體且該酵素負責將二氫乳清酸鹽轉化成乳清酸鹽之重新嘧啶合成中之第四且速率限制步驟(在嘧啶核苷酸生物合成中二氫乳清酸-泛醌氧化還原酶與線粒體相關聯 (Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides), Löffler M. 等人，Molecular and Cellular Biochemistry 1997, 174, 125-129)。

【0005】因為嘧啶產生對DNA及RNA合成係必要的，DHODH對細胞增生極其重要。認為該酵素為癌症、免疫性疾病、寄生性疾病及病毒疾病之吸引人的藥物靶。

【0006】一些 2,4,5- 三唑酮化合物自 US 6444613 B1、WO199802422、US 2016/0251341、WO2010/077686、WO 2013/186692已知。已發現如本文中所揭示之DHODH抑制劑有效抑制DHODH及因此似乎具有待開發之有價值藥理性質以覆蓋上述非APL AML患者之缺口。

【0007】自WO 99/54315、WO 11/129133、WO 2013/186692、WO 2014/089140及WO2018/077923 (PCT/EP2017/077252)已知製備三唑酮化合物之方法，尤其揭示下列路徑：

合成路徑1



反應圖1

通式(II)、(IV)、(VI)及(X)化合物係可自市面上購得或可根據自公共領域可得之程序製備。

【0008】 通式(III)之苯甲酸第三丁酯可根據自公共領域可得之程序(如對熟習此項技術者而言可瞭解)自通式(II)之苯甲酸衍生物製備。或者，通式(III)之苯甲酸第三丁酯可自通式(II)之苯甲酸衍生物藉由對應醯氯之原位形成及隨後與第三丁醇反應來製備。於自通式(II)之苯甲酸原位形成醯氯中，可(例如)藉由使用乙二醯氯或亞硫醯氯實現，在催化量之N,N-二甲基甲醯胺之存在下使用兩種試劑。

【0009】 通式(V)之苯甲酸第三丁酯之形成可藉由通式(IV)之三唑啉酮與通式(III)之苯甲酸第三丁酯在鹼之存在下反應來實現。認為於乙腈中

在80℃下，使用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯作為有機鹼係較佳。

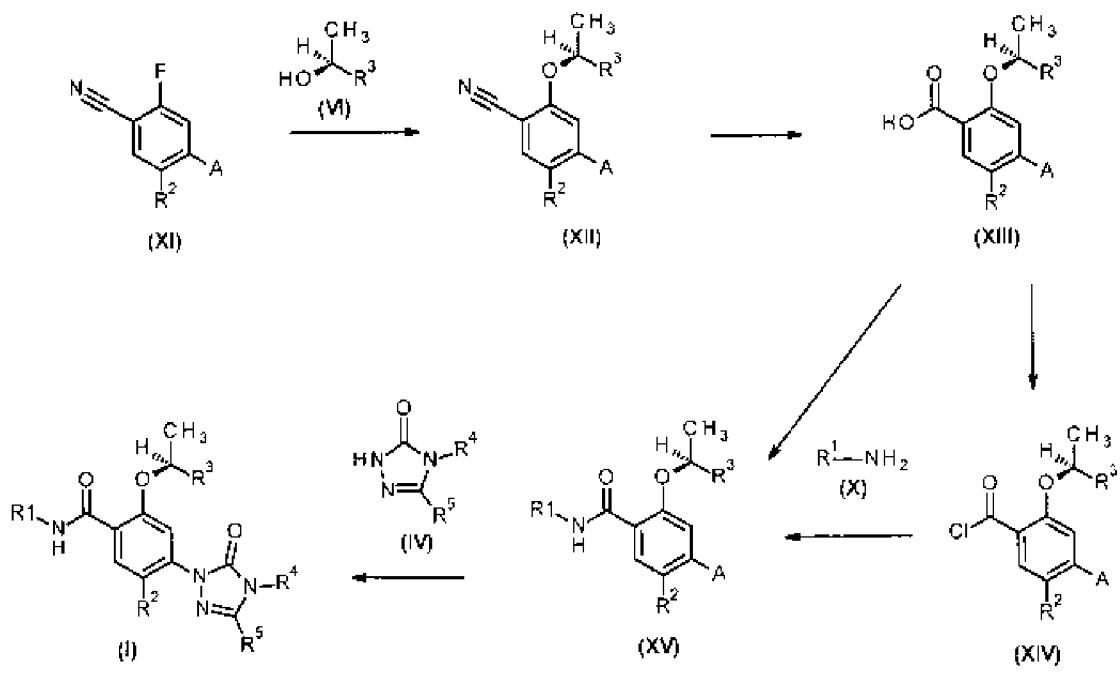
【0010】 通式(VIII)之苯甲酸之形成可藉由通式(V)之苯甲酸第三丁酯與通式(VI)之醇在鹼之存在下反應，及隨後所得通式(VII)之酯之皂化來實現。

【0011】 通式(V)之苯甲酸第三丁酯與通式(VI)之醇之反應亦可導致酯基轉移，諸如通式(V)之苯甲酸第三丁酯之第三丁氧化物部分可經通式(VI)之醇之醇化物 $R^3CH(CH_3)O$ 部分來置換。為獲得通式(VIII)之苯甲酸，需要隨後酯水解。酯水解可藉由熟習此項技術者熟知之各種方法達成，例如，藉由於溶劑(諸如例如，水、1,4-二噁烷、乙醇或四氫呋喃或其混合物)中用氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀處理酯。

【0012】 通式(I)化合物可藉由通式(VIII)之苯甲酸與通式(X)之胺反應來製備，該反應藉由以下：

- 原位形成通式(IX)之對應醯氯及隨後與通式(X)之胺反應，
- 或藉由以下
- 通式(VIII)之苯甲酸與通式(X)之胺之醯胺偶合。

合成路徑2



反應圖2

【0013】 再次，通式(XI)、(IV)、(VI)及(X)之起始物質化合物係可自市面上購得或可根據自公共領域可得之程序(如對熟習此項技術者而言可瞭解)製備。

【0014】 通式(XII)之腈可根據自公共領域可得之程序(如對熟習此項技術者而言可瞭解)自通式(XI)之腈與通式(VI)之醇製備。或者，針對足夠高酸度之醇，使用碳酸鉀係較佳。

【0015】 通式(XIII)之苯甲酸酯之形成可藉由使用強酸或強鹼水解通式XII之腈來實現。指示於乙醇中，在90℃下，氫氧化鈉係較佳。

【0016】 通式(XV)化合物可藉由通式(XIII)之苯甲酸與通式(X)之胺之反應製備，該反應藉由以下：

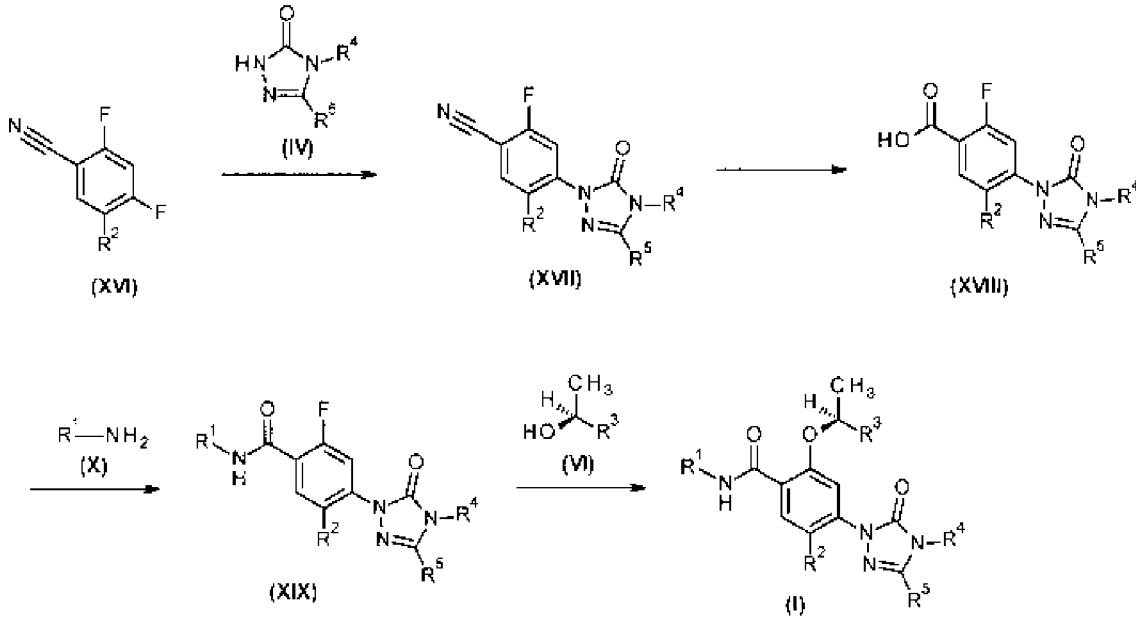
- 原位形成通式(XIV)之對應醯氯及隨後與通式(X)之胺反應，或藉由以下
- 通式(XIII)之苯甲酸與通式(X)之胺之醯胺偶合。

【0017】 根據本發明，通式(I)化合物可自通式(XV)之鹵化物及自通

式(IV)之三唑酮使用過渡金屬作為觸媒來製備。

【0018】 可在適宜鹼(諸如例如，碳酸鉍)及適宜鈀觸媒(諸如例如，(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮鈀)之存在下，在適宜配位體(諸如例如，(9,9-二甲基-9H-氧雜蒽-4,5-二基)雙(二苯基-膦))之存在下，於適宜溶劑體系(諸如例如，二噁烷)中，於自室溫至各自溶劑之沸點之溫度範圍中，使通式(XV)之中間體與適宜之通式(IV)之三唑酮(諸如例如，3-乙基-4-甲基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮)反應，較佳地該反應在100℃下進行以提供通式(I)化合物。或者，可使用鈀觸媒。

合成路徑3：



反應圖3

【0019】 通式(XVI)、(IV)、(VI)及(X)化合物係可自市面上購得或可根據自公共領域可得之程序(如對熟習此項技術者而言可瞭解)製備。

【0020】 通式(XVII)之腈可自通式(XVI)之腈與通式(IV)之三唑酮在鹼之存在下製備。認為於乙腈中，在80℃下，使用碳酸鉀作為鹼係較佳。

【0021】 通式(XVIII)之苯甲酸酯之形成可藉由使用強酸或強鹼水解

通式XVII之腓來實現。認為於乙醇中，在85℃下，使用氫氧化鈉係較佳。

【0022】 通式(XIX)化合物可藉由通式(XVIII)之苯甲酸與通式(X)之胺藉由醯胺偶合反應來製備。提出適宜偶合劑。

【0023】 通式(I)化合物之形成可藉由通式(XIX)之醯胺與通式(VI)之醇在鹼之存在下反應來實現。針對通式(XIX)之醯胺與通式(VI)之醇之反應可採用之鹼為(例如)氫化鈉、第三丁酸鈉、第三丁酸鉀或碳酸鈉。認為氫化鈉較佳地用作有機鹼。

【0024】 自WO2018/077923 (PCT/EP2017/077252)已知落入式(I)之範圍下之化合物(I)。

【0025】 化合物(I)可根據上述路徑中之一者合成，但是所有此等合成路徑遭受顯著缺點，其尤其提出在更大規模下之問題：

針對工業實施及生產更大千克量，上述製備過程及路徑僅適用於有限程度。採用適宜結構單元(building block)來合成化合物(I)，最顯著缺點可如下概述：

合成路徑1：

- 在第一步驟中利用未經保護之經羥基取代之三唑酮(IV)取代得到化合物之混合物。
- 第二親核取代步驟係非常慢，即使在用於第二步驟中利用三氟異丙醇(VI)取代之最方便條件下(利用磷酸鉀作為鹼及DMSO作為溶劑在90℃之溫度下反應24小時)。然而，此反應伴隨第三丁酯於起始物質(V)以及反應產物(VII)中之水解。
- 用於醯氯形成之標準試劑(例如，乙二醯氯或亞硫醯氯)容易形成氯

化氫，其導致酸不穩定保護基之(部分)脫去保護基及游離羥基之潛在氯化。此外，使用N,N-二甲基甲醯胺作為觸媒與此等試劑組合導致N,N-二甲基胺甲醯氯(已知致癌物)之形成，其需要被控制及即使可不淨化至根據適宜監管方針對醫藥產品所需之程度。

- 獲得呈油之所有合成中間體。因此，雜質僅可藉由廣泛純化工作(諸如層析法)來淨化。此導致額外工作、成本及顯著降低產率——尤其在工業規模上

合成路徑2：

- 起始物質(XI)比經三氟取代之起始物質更貴許多。於對掌性三氟異丙醇(XXX6)之情況下，起始物質(VI)係非常昂貴但是在第一合成步驟中引入。此導致顯著成本，由於後續步驟中之物質損失及因此代表經濟上不利的過程。

- 用於醯氯形成之標準試劑(例如，乙二醯氯或亞硫醯氯)與使用N,N-二甲基甲醯胺作為觸媒組合導致N,N-二甲基胺甲醯氯(已知致癌物)之形成，其需要被控制及即使可不淨化至根據適宜監管方針對醫藥產品所需之程度。

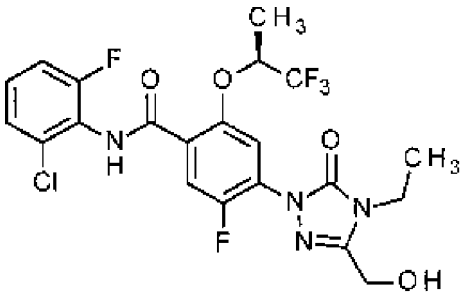
- 藉由使用昂貴均相觸媒(配位體及貴金屬)進行(IV)與(XV)之鈀介導之偶合及導致在最後階段之複雜反應產物混合物。因此，此等雜質僅可藉由廣泛純化工作(諸如製備型逆相HPLC分離)來淨化。此導致顯著工作、廢物產生及成本——尤其在工業規模上。此外，最終產物中之鈀含量需要被控制及即使可不淨化至根據適宜監管方針對醫藥產品所需之程度。

合成路徑3：

•路徑3之可用性限制工業使用，這是由於經單取代之醯胺(XIX)至所需產物(I)因醯胺之相當低的親電性而致之極低轉化率，其導致副產物形成及廣泛純化工作。此導致額外工作、成本及極顯著降低產率——尤其在工業規模上。

【0026】 因此，期望開發新穎合成，其避免此等缺點且適用於大規模生產。

【0027】 因此，本發明之目標為提供一種製備化合物(I)之方法，其不由申請專利當時之技術水平提供且同時不遭受如上所述之缺點。



化合物(I)。

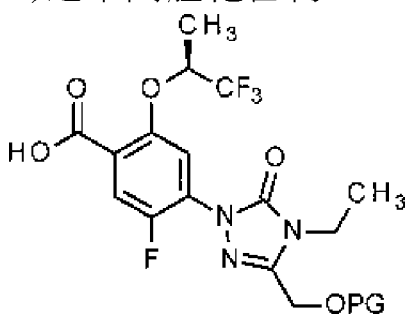
【0028】 如下更詳細所述之方法既不涵蓋在內，亦非如申請專利當時之技術水平所主張揭示之中間體。

【0029】 因此，已發現製備2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮化合物(I)，N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羥甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-([(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲醯胺之方法，如本文中所述不僅不同於如申請專利當時之技術水平所揭示之方法，而且意外有利、具良好複驗性及導致高產率及高品質。

【發明內容】

【0030】 根據第一態樣，本發明提供製備DHODH抑制劑化合物(I)，N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羥甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-([(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基)苯甲醯胺或其互

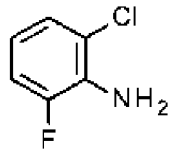
變異構體、N-氧化物、鹽、互變異構體之鹽或N-氧化物之鹽之方法，其包括以下之步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7.1)，

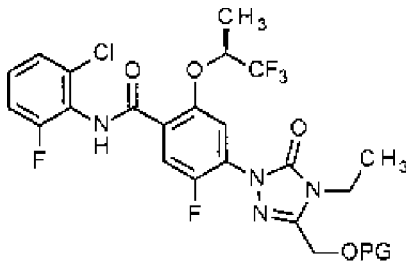
其中PG為選自四氫吡喃(THP)、四氫呋喃(THF)、1-乙氧基乙基(EE)、第三丁基(t-Bu)、第三丁氧甲基、甲氧乙氧基甲基(MEM)之保護基，

與式(xxx7)化合物反應：



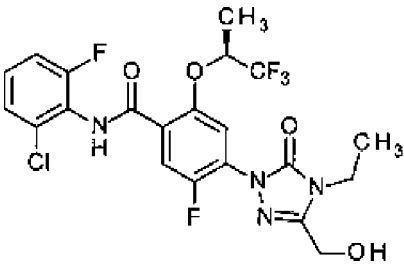
(xxx7)，

該反應視情況於適宜非質子性溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化該羧酸基團或藉由使用適宜試劑產生中間體醯氯下，及添加用於裂解該保護基之試劑或單離化合物(A9.1)



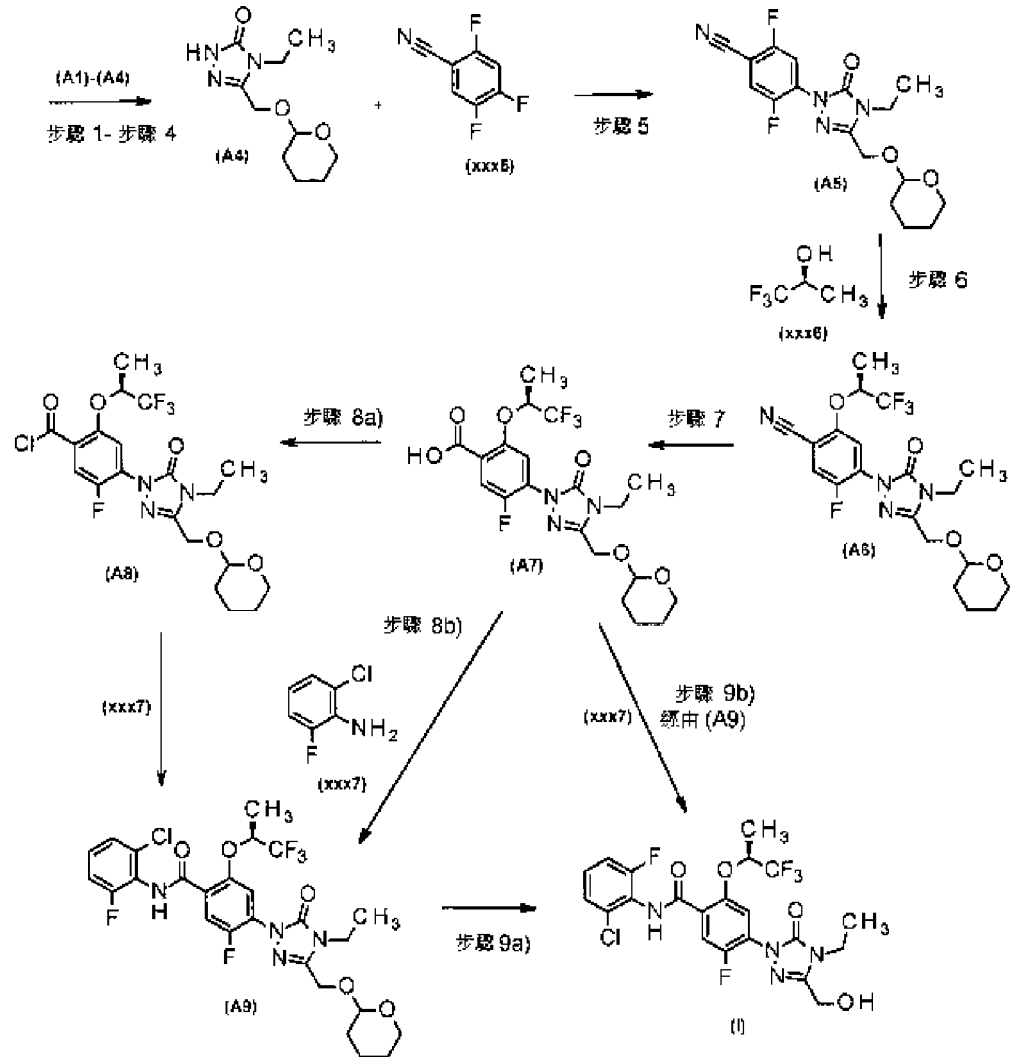
(A9.1)

及隨後添加用於裂解該保護基之試劑，  
從而產生化合物(I)：



化合物(I)。

【0031】 根據第二態樣，本發明提供根據下列反應圖4製備DHODH抑制劑化合物(I)之方法：

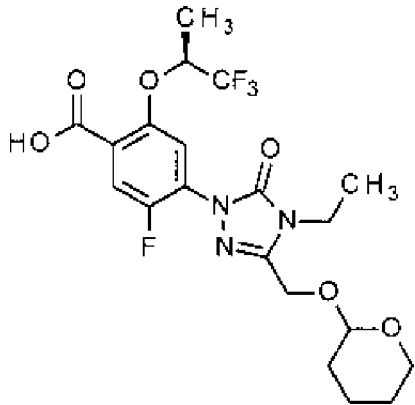


反應圖4

該方法視情況將化合物(I)進一步轉化成N-氧化物、鹽或N-氧化物之鹽。

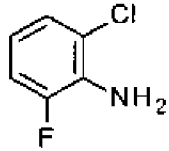
【0032】 於本發明之第二態樣之一實施例中，提供一種根據實例之揭示內容製備化合物(I)之方法。

【0033】 根據第一態樣及第二態樣之一實施例，本發明提供製備化合物(I)之方法，其包括以下之步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7)，

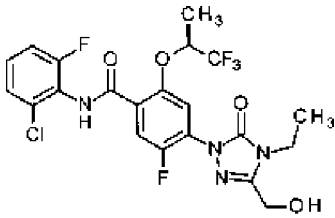
與式(xxx7)化合物反應：



(xxx7)，

該反應視情況於適宜溶劑中，視情況在活化該羧酸基團或使用適宜試劑產生中間體醯氯下，視情況裂解該保護基，

從而提供化合物(I)：



化合物(I)。

【0034】 於本發明之第三態樣中，提供化合物(I)，N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羥甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲醯胺之晶型(其為晶型A)，其製備方法及包含該晶型之醫藥組合物及其用於治療過度增生性病徵(尤其癌症)之用途。

**【圖式簡單說明】****【0035】**

圖 1 係結晶微粉化化合物(I)之 IR 光譜。

圖1A係結晶微粉化化合物(I)之IR光譜。

圖2係結晶微粉化化合物(I)之繞射圖。

圖3係結晶微粉化化合物(I)之TGA曲線。

圖4係結晶微粉化化合物(I)之DSC曲線。

圖5係非晶型化合物(I)之IR光譜。

圖6係非晶型化合物(I)之繞射圖。

圖7係非晶型化合物(I)之DSC曲線。

**【實施方式】****【0036】****定義**

在本文中使用詞語化合物、鹽、多晶型物、水合物、溶劑化物及類似者之複數形式之情況下，亦包括單個化合物、鹽、多晶型物、異構體、水合物、溶劑化物或類似者。

**【0037】** 針對本文中所限定之任何範圍，其意欲包括該範圍內之下限及上限二者。

**【0038】** 術語「活化羧酸基團」意指添加熟習此項技術者已知之促進醯胺偶合之任何試劑，諸如例如，COMU<sup>®</sup> (1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-嗎啉基-碳鎗六氟磷酸鹽)、HATU (O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗-六氟磷酸鹽)、HBTU (2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗-六氟磷酸鹽)、TBTU (2-(1H-苯并三唑-

1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢四氟硼酸鹽)、羰基二咪唑、碳二亞胺、2-氯-1-甲基碘化吡啶鎢、丙基膦酸酐(T3P®)及參考 Montalbetti 等人，Tetrahedron, 61(205), 10827-10852。

【0039】術語「結晶化」意指一般技術者已知之使最初呈油或含有副產物之混合物獲得之產物結晶任何程序，例如，藉由溶解、冷卻或添加另一種溶劑，產物於該溶劑中不可溶，或添加一些粗製晶體或蒸發部分溶劑。

【0040】術語「再結晶」意指已獲得固體但是添加另一種溶劑(產物於該溶劑中不可溶)或蒸發部分溶劑將該固體(例如)再次溶解及冷卻。

【0041】術語「內部溫度」意指如自反應混合物之內部量測之溫度。

【0042】術語「純化」包括蒸餾、結晶化、再結晶及層析法。

【0043】術語「醫藥上可接受之鹽」係指本發明化合物之無機或有機酸加成鹽。例如，參見 S. M. Berge 等人，「Pharmaceutical Salts」，J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

【0044】術語「室溫」意指20℃至24℃之範圍內。

【0045】於化學合成之內文下，術語「短時間段」意指5至30分鐘，較佳地10至20分鐘。

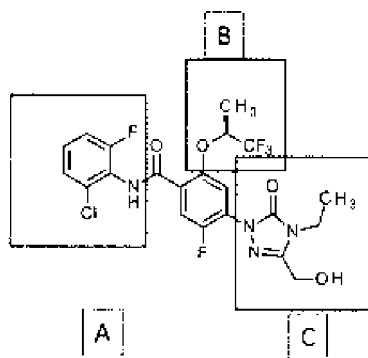
【0046】於製備中間體醯氯(A8)之內文下，術語「適宜試劑」包括(但不限於)磷醯氯、霍塞茲試劑(Ghosez's reagent) (1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺)。

【0047】術語「磺酸」包括(例如)甲磺酸、對甲苯磺酸、Dowex 樹脂。

【0048】術語「尋常處理」或「單離」意指藉由熟習此項技術者之方法自反應混合物單離反應產物，該等方法包括(但不限於)如例如以下之步驟：自水相分離有機相，用(例如)鹼性硫酸鹽(諸如硫酸鈉或硫酸鉀，或硫酸鎂或硫酸鈣)乾燥有機相，過濾及蒸發溶劑以獲得粗產物，再次溶解粗產物及冷卻降至結晶及視情況添加進一步純化步驟。若明確提及此等步驟，則該方法可為本發明之部分。

【0049】除非另有指定，否則用於該方法之一般可接受之非質子性溶劑(在必要之情況下)可為(例如)醚(諸如乙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷)、烴(諸如苯、甲苯、二甲苯、己烷或環己烷)、鹵代烴(諸如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯)，或其他溶劑(諸如丙酮、乙腈、乙酸乙酯、吡啶、二甲亞砜(DMSO)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)或N-甲基吡咯啉酮(NMP))。亦可使用此等溶劑之混合物。

【0050】一般而言，添加中心苯環部分之取代基產生如下所說明之最終式(I)化合物之可能反應步驟的順序存在若干可能性：



吾人可自至中心苯基部分之組分A開始，然後添加組分B及隨後添加組分C或自添加組分B開始，添加組分C及最後添加組分A等。一些路徑係已知，如上背景部分所概述。如本發明中所揭示之路徑尚未於申請專利當時之技術水平中揭示。

【0051】 本發明之目標係藉由提供如本文中所述之下列方法來達成。

【0052】 作為說明本發明之合成路徑之原理之極通用描述，添加適宜經羥基保護之化合物(A4) (組分C)至中心經四取代之苯環(3,4,5-三氟苯甲腈)，然後添加醇取代基(組分B)，產生式(A6)之中間體化合物，將其氧化，得到化合物(A8)及隨後與經二鹵代之第二苯環(組分A)形成醯胺。

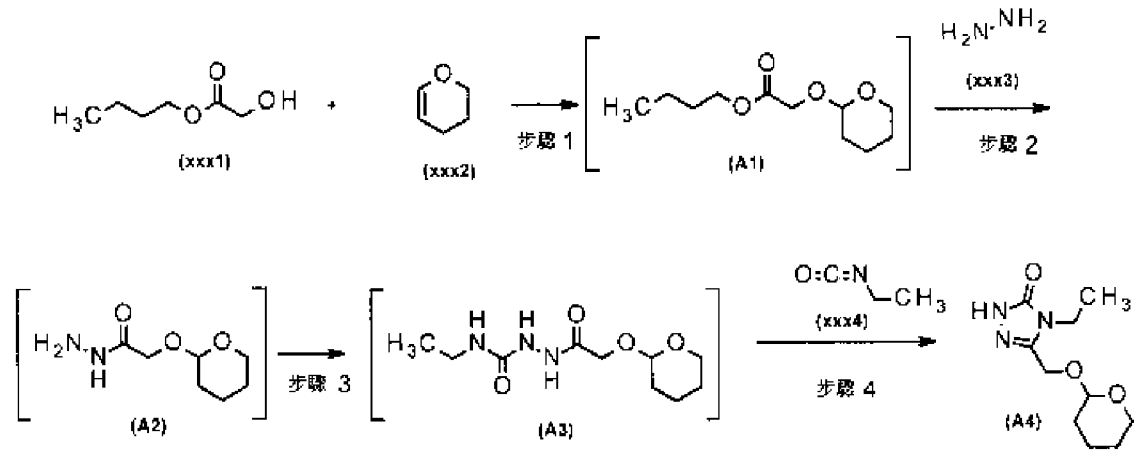
【0053】

根據反應圖4之合成路徑之更詳細描述：

上述反應圖4之合成之第一步驟所需之中間體化合物A4係藉由如反應圖5中所述之路徑製備。

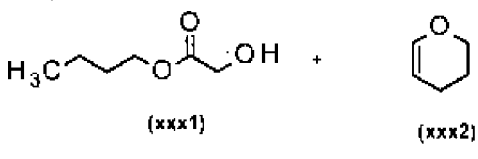
【0054】

Ia).合成中間體(A4)：



反應圖5

步驟1：(xxx1)至(A1)



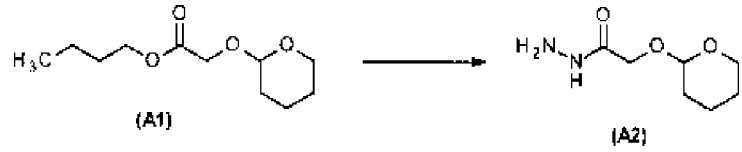
在適宜酸性條件，例如，對甲苯磺酸、對甲苯磺酸吡啶鎊(PPTS)、鹽酸，較佳地對甲苯磺酸(或如以下中所述之其他適宜試劑：Protective

Groups in Organic Synthesis ISBN: 0-471-16019-9 (精裝本)；0-471-22057-4 (電子)，第49頁)下，於非質子性溶劑(例如，甲苯、二氯甲烷)，較佳地二氯甲烷中，在20℃至41℃之溫度範圍下，使羥基乙酸丁酯與3,4-二氫-2H-吡喃反應。如藉由通常乾燥過程及蒸發有機相獲得之粗產物(A1)可藉由於真空中蒸餾(沸點79℃至85℃，在約0.5 mbar下)純化或可較佳地用作粗產物用於下列反應步驟。

【0055】 於一較佳實施例中，將反應器裝入二氯甲烷，在室溫下添加羥基乙酸丁酯，隨後在室溫下添加4-甲苯磺酸及隨後添加3,4-二氫-2H-吡喃及將反應混合物攪拌並冷卻至室溫。

【0056】

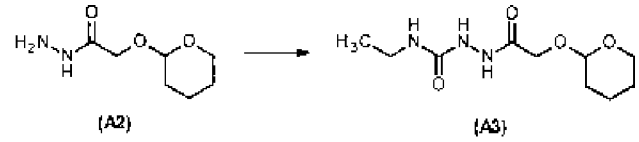
步驟2：(A1)至(A2)



在輕度回流條件下，使A1與水合肼反應。該反應可視情況於適宜溶劑(例如，甲醇、正丁醇)中視情況運行。隨後將混合物冷卻至室溫及較佳地直接引入下個步驟中。產物(A2，亦參見DE 2156472)可視情況藉由用適宜溶劑(例如，甲苯、第三丁基甲基醚)水性處理來獲得。

【0057】

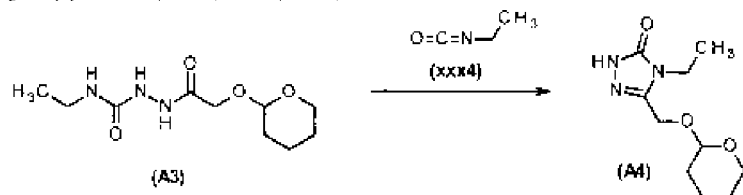
步驟3：(A2)至(A3)



水性混合物自粗產物(A2)及水產生且將其冷卻至約8℃至15℃。緩慢添加異氰酸乙酯。然後使反應混合物升溫至室溫及因此將所得混合物直接用於下個步驟或可藉由過濾單離。

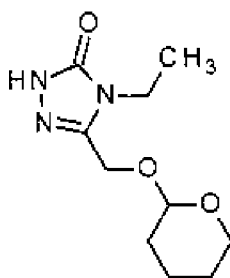
【0058】

步驟4：(A3)至(A4)



向如步驟3下獲得之粗製反應混合物中緩慢添加氫氧化鈉水溶液，較佳地含有50%氫氧化鈉之溶液，將混合物之溫度保持在室溫下。於完成添加後，將反應混合物加熱，較佳地至75℃至79℃，最佳地至79℃(回流)。在反應時間結束時，將混合物冷卻至室溫，藉由添加強質子酸(諸如HCl、HNO<sub>3</sub>、磺酸、CH<sub>3</sub>COOH及H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，較佳地1N鹽酸將其pH調整至中性(pH約6至8)，較佳地至pH=7.3。添加適宜溶劑，較佳地二氯甲烷，及將懸浮液再攪拌短時間段及隨後進行尋常處理。將所得殘餘物溶解於(例如)環己烷、二異丙醚，較佳地二異丙醚中及緩慢冷卻至20℃至25℃。出人意料地，產物結晶良好且可藉由過濾單離，同時相關雜質保留於母液中及因此分離。

【0059】 中間體(A4)係新穎及因此本發明之一態樣為中間體(A4)以及其用於製備化合物(I)之用途。

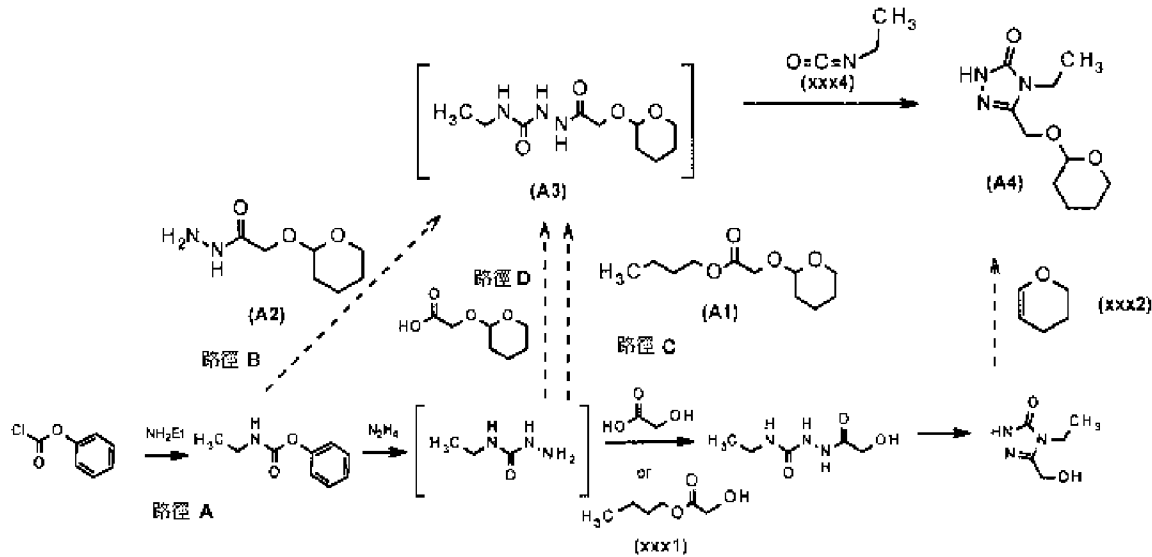


(A4)。

【0060】

Ib)朝向中間體(A4)之替代路徑選擇：

或者，式A4之中間體化合物可根據反應圖6製備：



反應圖6

【0061】 上述反應圖及程序說明中間體化合物(A4)之替代合成路徑，該中間體化合物為用於製備化合物(I)之反應圖4之合成路徑中之起始物質。

【0062】

A：

在適宜溶劑(例如，水)中使氯甲酸苯酯與乙胺反應以產生胺基甲酸苯基乙酯，隨後使其與肼反應，以獲得N-乙基肼甲酯胺。可使此粗製反應產物與羧基乙酸或羧基乙酸酯(諸如例如，羧基乙酸甲酯、羧基乙酸乙酯、羧基乙酸丙酯、羧基乙酸第三丁酯)於適宜溶劑(例如，2-丙醇)中反應，以獲得N-乙基-2-乙醇酯基肼甲酯胺，可將其環化成4-乙基-5-(羧甲基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(氫氧化鈉、水)。藉由隨後在如上所揭示之條件(例如，二氯甲烷(DCM)、HCl)下與3,4-二氫-2H-哌喃反應，獲得化合物(A4)。

B：

可使胺基甲酸苯基乙酯與藉由如上所揭示之步驟2獲得之2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙醯肼(A2)反應，以獲得化合物(A3)，可使其繼而與如步驟3中所揭示之異氰酸乙酯反應以產生化合物(A4)。

C：

可使如藉由路徑A可獲得之N-乙基肼甲醯胺與如藉由步驟1獲得之(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙酸第三丁酯(A1)反應以獲得化合物(A3)，可使其繼而與如步驟3中所揭示之異氰酸乙酯反應，以產生化合物(A4)。

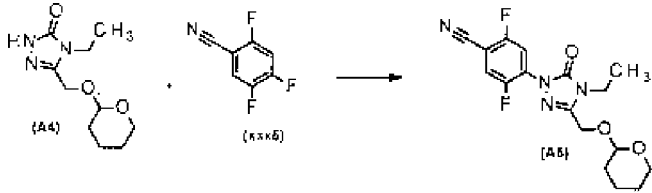
D：

可使如藉由途徑A可獲得之N-乙基肼甲醯胺與(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙酸反應以獲得化合物(A3)，可使其繼而與如步驟3中所揭示之異氰酸乙酯反應，以產生化合物(A4)。

【0063】

## II.藉由使用中間體化合物(A4)合成化合物(I)

### 步驟5：(A4)至(A5)



允許使4-乙基-5-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(A4)與2,4,5-三氟苯甲腈(CAS號98349-22-5，Sigma-Aldrich)於極性非質子性溶劑(諸如例如，THF、DMSO、DMF、乙腈，較佳地乙腈)中反應及添加適宜鹼(諸如例如，1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯、碳酸鉀、碳酸銨、第三丁醇鉀、氫化鈉、磷酸鉀，較佳地磷酸鉀)。將混合物在60℃至82℃下，較佳地在70℃至73℃下攪拌18至28小時(較佳地20小時)之時間段，及允許冷卻至室溫。添加水及將混合物再攪拌10至20分

鐘，較佳地15分鐘。進行如由一般技術者所知之處理。將獲得之殘餘物溶解於乙醇中，添加水及將溶液攪拌18至32小時(較佳地21小時)之時間段，將固體單離，乾燥以獲得4-{4-乙基-5-側氧基-3-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2,5-二氟苯甲腈，視情況可使用製備型層析法達成純化。

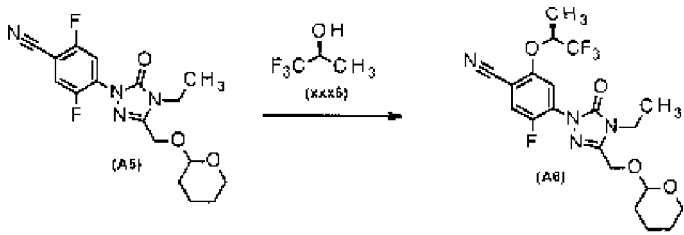
【0064】 對此反應之適宜試劑及反應條件(鹼、溶劑、溫度)之研究係關鍵且許多失敗將待接受，諸如

- 在用於形成(A5)之最佳選擇性下，必須平衡(XXX5)朝向親核芳族取代之反應性，朝向高轉換。
- 需要用經適宜保護之經羥基取代之三唑酮取代以清潔轉化成良好純度之中間體(A5)。於大量實驗後，識別THP以充當整個合成中之適宜羥基保護基(如下進一步所討論)。
- 極其關鍵的是獲得呈固體之產物A5及能夠移除相關雜質(諸如不反應之起始物質(XXX5))及由(A5)之非所需反應引起之雜質，該等雜質保留於母液中及否則可導致後續步驟之複雜雜質特性。

【0065】 為發現本文中所揭示之此步驟之條件的工作超過一般技術者正在進行之通常實驗。

【0066】

步驟6：(A5)至(A6)



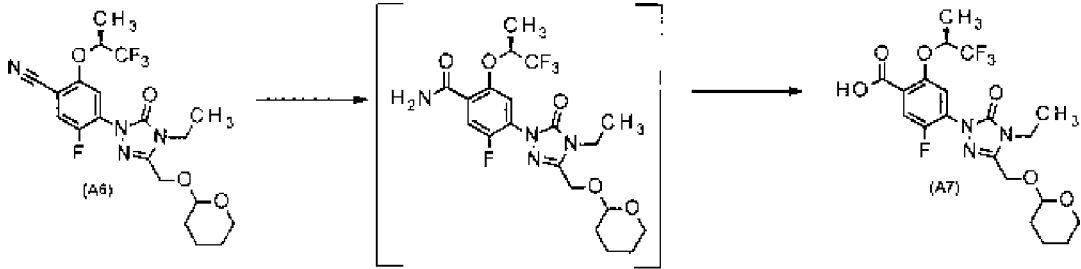
將中間體化合物(A5)溶解於極性非質子性溶劑(例如，DMSO、乙

腈，較佳地乙腈)中，添加(S)-1,1,1-三氟-2-丙醇及磷酸鉀。將混合物加熱至70℃至90℃，較佳地73℃並攪拌16小時至32小時(較佳地24小時)之時間段，然後冷卻至室溫，添加水及將混合物再攪拌短時間段。進行尋常處理。將粗產物用於下個反應步驟而無需進一步純化，視情況可使用製備型層析法達成純化。

- 在針對羧酸取代基(諸如羧酸酯)測試之合成等效物中，僅苯甲腈(A5)展示充分反應性及反應選擇性與對(A6)之高轉化率之組合。
- 對此反應之適宜試劑及反應條件(鹼、溶劑、溫度)之研究係關鍵且許多失敗將待接受，如(A5)及(xxx6)朝向親核芳族取代之反應性係低的，及高轉換及選擇性係所需。再次，為發現本文中所揭示之此步驟之條件的工作超過一般技術者正在進行之通常實驗。

【0067】

步驟7：(A6)至(A7)



將粗製物(A6)溶解於極性質子溶劑(諸如甲醇、乙醇、丙醇，較佳地乙醇)中，添加藉由強鹼(諸如例如，鹼性氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀或其他氫氧化物，諸如例如，鹼土氫氧化物，諸如氫氧化鈣或氫氧化鎂，較佳地氫氧化鈉)形成之1N至4N (較佳地2N)濃度之氫氧化物水溶液及將混合物在65℃至80℃下，較佳地在70℃下攪拌24小時至40小時(較佳地28小時)之時間段。於冷卻至室溫後，使用強質子酸(諸如HNO<sub>3</sub>、磺酸、CH<sub>3</sub>COOH、乙酸、檸檬酸及H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、鹽酸，較佳地鹽酸)，在任何適

宜濃度下，特定言之在等於所使用氫氧化物溶液之濃度(較佳地2N鹽酸)之濃度下，將混合物酸化至pH 3至6，較佳地pH 4，及添加適宜非水可混溶溶劑(例如，乙酸乙酯、第三丁基甲基醚，較佳地第三丁基甲基醚)，及將混合物攪拌短時間段。進行尋常處理。在55℃至65℃，較佳地60℃下，將殘餘物溶解於二異丙醚中，緩慢冷卻至室溫並攪拌14至18小時，較佳地16小時。添加四氫呋喃(THF)及將懸浮液冷卻至0℃至5℃並再攪拌50至70分鐘(較佳地1小時)之時間段。單離及乾燥(A7)之固體。

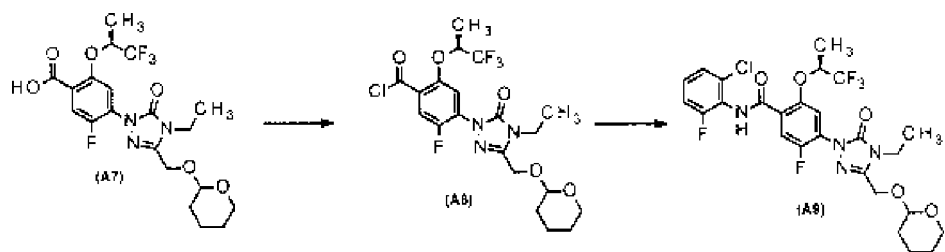
**【0068】** 對此反應之適宜反應及處理條件之研究係關鍵，且許多失敗將待接受：

- 需要足夠反應時間以將苯甲醯胺中間體完全轉化成所需產物
- 有效水性處理僅在酸性pH下為可能，由於(A7)之實質水性溶解度在pH>6下。出人意料地，產物(A7)在較佳處理條件(pH 4)下係穩定，然而已知THP保護基在酸性條件下不穩定
- 極其關鍵的是獲得呈固體之產物(A7)以自先前處理步驟耗盡剩餘雜質以使此關鍵中間體之品質足以達到用於達成符合醫藥監管方針之最終產物品質所需的程度。使用不尋常結晶溶劑混合物(二異丙醚、THF)出人意料地得到適宜品質之固體產物，同時避免如針對無共溶劑之二異丙醚所觀察到的黏性殘餘物。

#### **【0069】**

#### **步驟8a)：(A7)至(A8)至(A9)**

#### **方法A**



於第一容器中，在0至25℃下，較佳地在室溫下，將中間體(A7)溶解於適宜非質子性溶劑(諸如甲苯、二氯甲烷，較佳地二氯甲烷)中。添加1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙基胺及將混合物攪拌30分鐘至2小時，較佳地30分鐘。將因此獲得之(A8)之粗產物溶液與下述第二容器之溶液合併。

【0070】 於第二容器中，將2-氯-6-氟苯胺(相對於(A7)之1.2至10莫耳當量，較佳地1.5當量)溶解於適宜非質子性溶劑(諸如二氯甲烷、甲苯，較佳地二氯甲烷)中。添加吡啶及將混合物冷卻至0℃至5℃。

【0071】 將第一容器之內容物緩慢添加至如所述製備之第二容器中及將所得完全混合物攪拌約1小時，隨後升溫至多至室溫，視情況藉由加熱。向此混合物中添加水，將混合物再次攪拌短時間段及進行尋常處理。將因此獲得之粗產物用二氯甲烷稀釋及[a]通過矽膠過濾。蒸發濾液及將粗產物(A9)用於下個步驟。視情況，將粗產物[b]進一步藉由矽膠層析法利用正庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑純化。將合併之含產物之溶離份蒸發，以獲得經純化之產物(A9)。

【0072】 為發現本文中所揭示之此步驟之條件，對適宜反應及處理條件之研究係極其困難且超過一般技術者正在進行之通常實驗：

- 僅極有限集之溶劑適用於有效促進兩種所需轉化同時避免形成大量之非所需副產物。
- 於所測試試劑之範圍內，發現在規模擴大下僅相當不尋常試劑1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙基胺有效促進至(A8)之所需轉化，同時保留酸

不穩定THP保護基。

•添加超過化學計量量之2-氯-6-氟苯胺及在低溫下之反應對避免形成醯亞胺雜質(該雜質藉由(A8)之非所需二級乙醯化(A9)形成)係關鍵的。

### 【0073】

#### 步驟8b)：(A7)至(A9)

##### 方法B

將(A7)溶解於適宜非質子性溶劑(諸如例如，乙腈、甲苯/乙腈、二氯甲烷，較佳地二氯甲烷)中，及在室溫下，添加吡啶及2-氯-6-氟苯胺。添加適宜偶合劑(羧酸活化劑)，例如，COMU<sup>®</sup>、丙基膦酸酐(T3P<sup>®</sup>)、2-溴-1-乙基-吡啶鎘四氟硼酸鹽、2-氯-1-甲基吡啶鎘碘化物，較佳地COMU<sup>®</sup>，將混合物加熱(30至40℃)，較佳地40℃及攪拌1至4天，較佳地4天。於冷卻後，進行尋常處理及獲得粗製物(A9)。

•出人意料地，僅有限集之溶劑適用於有效促進羧酸活化及偶合至2-氯-6-氟苯胺以形成(A9)二者，同時避免形成大量之非所需副產物，因為此等偶合試劑對廣泛範圍之非質子性溶劑之一般相容性係如熟習者所知般耐受。

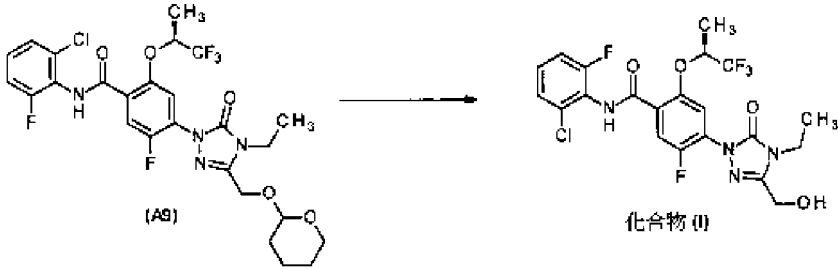
•出人意料地，藉由添加醯胺偶合劑作為最後組分至羧酸(A7)、2-氯-6-氟苯胺及鹼之反應混合物中有效促進所需轉化，因為對熟習者一般預活化將較佳，諸如添加COMU至羧酸(A7)及鹼，然後添加2-氯-6-氟苯胺。

•出人意料地，於所測試鹼之範圍內，發現僅吡啶有效促進至(A9)之所需轉化。通常，醯胺偶合反應進展相當快，在室溫下於數分鐘至

數小時持續時間內。於親核性2-氯-氟苯胺之情況下，在40℃或以下超常長反應時間促進所需反應，同時在短標準反應時間下及在標準條件下之反應不指示朝向產物之顯著轉換。

【0074】

步驟9a) (A9)至化合物(I)



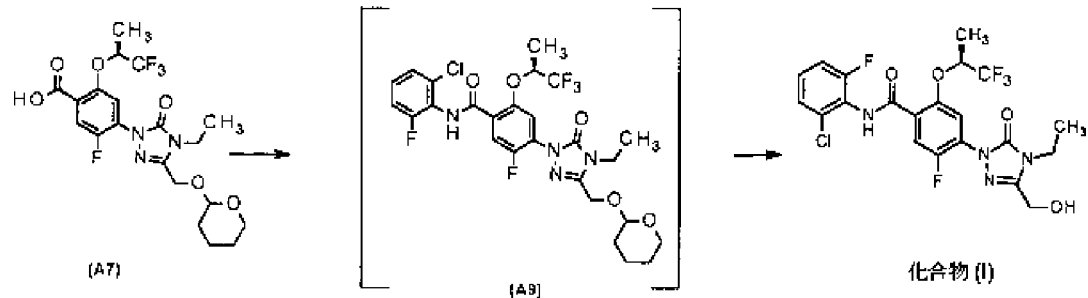
方法A

將如步驟8a)中獲得之中間體化合物(A9)放置於極性質子溶劑(諸如甲醇、乙醇、丙醇，較佳地乙醇)中，(或者可使用獲自8b)之(A9))，添加強質子酸(例如，甲苯磺酸、乙酸、硫酸、鹽酸、磷酸，較佳地添加85%磷酸)及將混合物在50℃至60℃下，較佳地在57℃至60℃下加熱1至24小時，更具體而言，16至21小時，較佳地過夜。將混合物冷卻至室溫，以任何適宜濃度添加強質子酸(諸如磺酸、乙酸、硫酸、磷酸、鹽酸，較佳地鹽酸)，視情況添加非極性溶劑(諸如二異丙醚)以及氯化鈉水溶液。將所得混合物再次攪拌短時間段。進行熟習者已知之尋常處理。將經單離之粗製固體[a]懸浮於適宜溶劑(諸如乙醇、正丁醇、丙酮、二異丙醚、2-丁酮，較佳地2-丁酮)中，加熱至55℃至60℃，較佳地至60℃及再次過濾，將濾餅洗滌及蒸發合併之濾液，以得到化合物(I)。

【0075】 視情況，將粗產物[b]進一步藉由矽膠層析法用正庚烷/5至50%丙酮作為溶離劑純化。將合併之含產物之溶離份蒸發，以獲得經純化之化合物(I)。

【0076】

步驟9b) (A7)至化合物(I)



方法B

將如上自步驟7獲得之化合物(A7)懸浮於適宜非質子性溶劑(諸如例如，乙腈、二氯甲烷、四氫呋喃，較佳地乙腈)中，及在室溫下添加吡啶(相對於(A7)之3或更多莫耳當量，較佳地3.5當量)及2-氯-6-氟苯胺(相對於(A7)之1.2至10莫耳當量，較佳地1.5當量)。將溶液冷卻至0℃至5℃及歷時短時間段添加磷醯氯(相對於(A7)之1或更多莫耳當量，較佳地1.1當量)。將反應混合物攪拌約60分鐘，添加甲醇及85%磷酸及將所得混合物加熱至約60℃及再次攪拌約2小時之時間。隨後移除溶劑，將剩餘殘餘物冷卻至室溫並攪拌約16小時。將所得混合物進一步冷卻至0℃至5℃，再攪拌2小時及單離固體，視情況洗滌一或多次並乾燥。視情況進一步純化可藉由以下達成：將固體懸浮於無水乙醇中，加熱至60℃，過濾，視情況洗滌濾餅，合併濾液，藉由蒸餾移除部分溶劑，將混合物冷卻，視情況將混合物接晶種及進一步冷卻至約0℃至5℃。獲得呈固體之化合物(I)。

- 出人意料地，僅藉由添加醯胺偶合劑至羧酸(A7)及2-氯-氟苯胺有效促進所需轉化，因為對熟習者一般預活化至醯氯(A8)將較佳以避免非所需反應。於此情況下，此一般較佳添加順序得到低劣結果。
- 出人意料地，僅外來醯胺偶合劑磷醯氯適用於有效促進羧酸活化及偶合至2-氯-氟苯胺以形成(A9)二者，同時避免形成大量非所需副產

物。例如，常見活化劑亞硫醯氯及乙二醯氯的確促進所需反應僅至有限程度(藉由HPLC方法1，中間體(A8)之9至16%面積)。相較於如步驟8b) 方法B中所例示之標準醯胺偶合劑，磷醯氯係更具活性、便宜且易得。

- 出人意料地，於所測試鹼之範圍內，發現僅吡啶有效促進至(A9) 之所需轉化。

- 出人意料地，僅有限集之溶劑適用於有效促進羧酸活化及偶合至2-氯-氟苯胺以形成(A9)二者，同時避免形成大量非所需副產物。

- 發現粗製THP保護之中間體(A9)溶液之直接轉化係關鍵，因為THP保護基在許多水性處理條件下不穩定，且(A9)不可有效地呈固體單離，不管非常深入調查。

- 於一鍋式反應中，在反應混合物之濃度下，容易以高產率單離粗製化合物(I)，及水性處理與相分離係不必要。出人意料地，不需要移除無機副產物之水性處理。因為化合物(I)自工業上可用濃度之一系列雙相處理混合物沉澱，避免水使用對於設計有效生產過程係關鍵的。

- 針對最終結晶化必須進行不尋常高數量之實驗，因為固體化合物(I)可獲自一系列溶劑，但是僅極有限集之溶劑/條件適用於有效淨化結構上相關過程雜質。

**【0077】**

**步驟10微粉化**

將如藉由以上步驟9a)或9b)中之方法A或方法B獲得之化合物(I)微粉化。

【0078】 於本發明之一實施例中，根據如實例9，更具體而言根據實例9-1或9-2中所揭示之條件進行微粉化。

【0079】 本發明之一實施例提供一種製備化合物(I)之方法，如以下所揭示，該方法包括將化合物(I)微粉化之步驟。

【0080】 本發明之一實施例為呈其微粉化形式之化合物(I)。

【0081】 本發明之另一實施例為具有0.1  $\mu\text{m}$ 至100  $\mu\text{m}$  (X10-X90)粒度之呈其微粉化形式之化合物(I)。

【0082】 本發明之另一實施例為具有0.3  $\mu\text{m}$ 至100  $\mu\text{m}$  (X10-X90)粒度之呈其微粉化形式之化合物(I)。

【0083】 本發明之另一實施例為具有0.3  $\mu\text{m}$ 至20  $\mu\text{m}$  (X10-X90)粒度之呈其微粉化形式之化合物(I)。

【0084】 本發明之另一實施例為具有0.3  $\mu\text{m}$ 至5  $\mu\text{m}$  (X10-X90)粒度之呈其微粉化形式之化合物(I)。

【0085】 本發明之另一實施例為具有0.6  $\mu\text{m}$ 至4  $\mu\text{m}$  (X10-X90)粒度之呈其微粉化形式之化合物(I)。

【0086】 本發明之另一實施例為具有0.6  $\mu\text{m}$ 至3.8  $\mu\text{m}$  (X10-X90)粒度之呈其微粉化形式之化合物(I)。

【0087】 本發明之另一實施例為具有0.6  $\mu\text{m}$ 至3  $\mu\text{m}$  (X10-X90)粒度之呈其微粉化形式之化合物(I)。

【0088】 作為羥基保護基之THP顯示整個過程中之優越性能。其支持結果具良好複驗性轉化且允許容易高產率單離及優異純度之固體關鍵中間體。

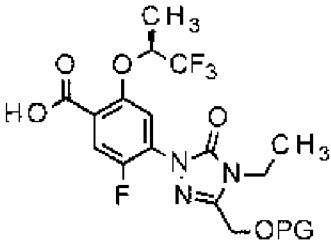
【0089】 對熟習者選擇THP作為羥基保護基非直截了當。給定方法

中之此保護基之實施需要大量實驗，由於在酸性條件下之固有不穩定性。特定言之，部分羥基脫去保護基預期將導致在醯氯形成時之去羥基-氯化，非所需烷基氯副產物作為過程雜質及產率損失。

【0090】 在選擇THP之前，考慮下列保護基：

- 苄基(Bn)：整個合成路徑至最後中間體之工作可相當，但是最後階段之脫去保護基之所有嘗試失敗，由於氫解嘗試(例如，Pd/C、H<sub>2</sub>或在轉移氫化條件下)時氯化物之實質損失或在強酸性條件下分解。
- 在醯胺偶合條件下，原則上可採用第三丁基-二苯基甲矽烷基(TBDPS)、乙醯基(Ac)、特戊醯基(Piv)及可在溫和條件(例如，碳酸鉀之甲醇溶液)下脫去保護基，但是此等保護基對早期步驟之親核取代條件不穩定。此外，考慮苄甲醯基(Bz)，但是基於模式反應預先考慮與針對Piv及Ac之類似問題。
- 使用第三丁基(t-Bu)、第三丁氧基甲基、甲氧乙氧基甲基(MEM)醚原則上導致更多酸穩定中間體，但是認為此等親酯性中間體之合成及/或結晶化及所需之更嚴苛脫去保護基條件對目前方法係更低劣的。
- 作為保護基之四氫呋喃基(THF)及1-乙氧基乙基(EE)具有與THP類似反應性，但是在酸性條件下略高之不穩定性。

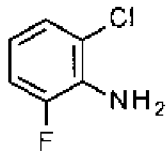
【0091】 根據第一態樣，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其包括以下之步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7.1)，

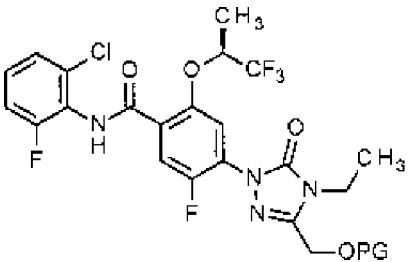
其中PG為選自以下之保護基：四氫呋喃基(THP)、四氫呋喃基(THF)、1-乙氧基乙基(EE)、第三丁基(t-Bu)、第三丁氧基甲基、甲氧乙氧基甲基(MEM)，

與式(xxx7)化合物反應



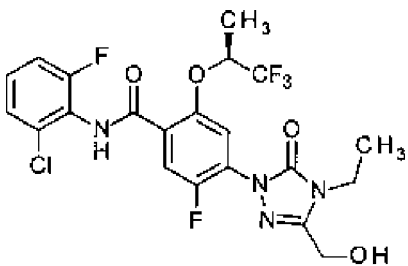
(xxx7)，

該反應視情況於適宜非質子性溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化該羧酸基團下或藉由使用適宜試劑產生中間體醯氯，及添加用於裂解該保護基之試劑或單離化合物(A9.1)



(A9.1)

及隨後添加用於裂解該保護基之試劑，  
從而產生化合物(I)：

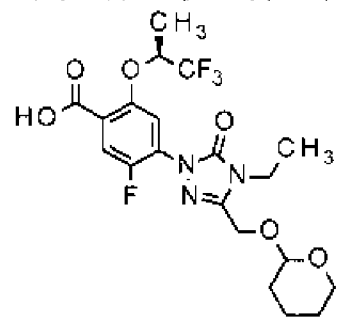


化合物(I)。

【0092】 根據第二態樣，本發明提供根據如上所述之反應圖4製備化合物(I)之方法。

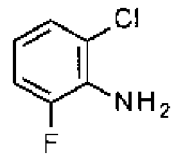
【0093】 根據第一態樣及第二態樣之實施例，本發明提供一種製備

化合物(I)之方法，其包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



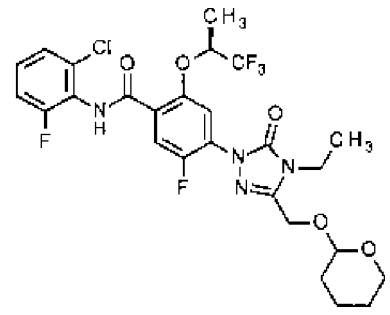
(A7)，

與式(xxx7)化合物反應



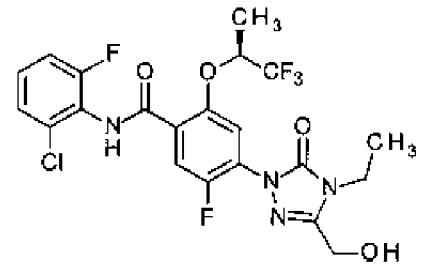
(xxx7)，

該反應視情況於適宜非質子性溶劑(諸如乙腈)中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化該羧酸基團下或藉由使用適宜試劑產生醯氯，及添加用於裂解該保護基之一或多種試劑或單離化合物(A9)



(A9)

及隨後添加用於裂解該保護基之一或多種試劑，從而提供化合物(I)：



化合物(I)。

【0094】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其中PG為四氫哌喃基醚且還包括酸性條件作為裂解保護基四氫哌喃基醚之試劑。

【0095】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其中用於裂解THP之酸性條件藉由添加磷酸及醇(例如，甲醇、乙醇或2-丙醇)實現。

【0096】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其中用於裂解THP之酸性條件藉由添加磷酸及甲醇實現。

【0097】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其包括使式(A7)之中間體化合物與式(xxx7)化合物反應得到式(A9)化合物之步驟，其中該適宜鹼為吡啶。

【0098】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物與式(xxx7)化合物反應得到式(A9)化合物，其還包括活化羧酸或產生式(A8)之醯氯。

【0099】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物與式(xxx7)化合物反應得到式(A9)化合物，其還包括產生式(A8)之醯氯。

【0100】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其中用於活化A7之試劑

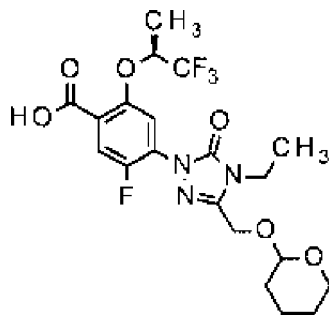
為磷醯氯。

【0101】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其中該醯氯或經活化之酸係原位生成。

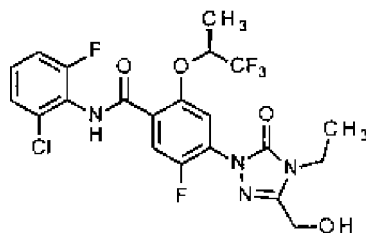
【0102】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其包括單離化合物(A9)及隨後裂解保護基。

【0103】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其包括使式(A7)之中間體化合物與式(XXX7)化合物反應得到化合物(I)之步驟，其中該反應作為一鍋式反應進行。

【0104】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其包括自化合物(A7)開始



至化合物(I)



化合物(I)

之一鍋式反應。

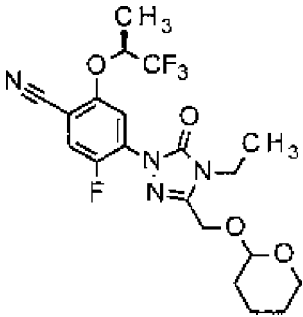
【0105】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其還包括單離化合物(I)之步驟。

【0106】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其還包括純化化合物(I)之步驟。

【0107】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其還包括微粉化步驟。

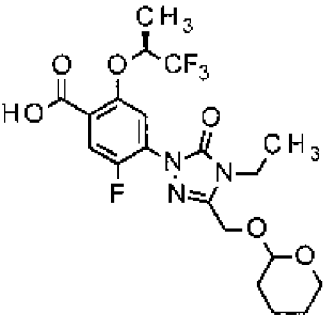
【0108】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其還包括單離及純化化合物(I)之步驟。

【0109】 於另一實施例中，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其包括以下步驟：將式(A6)化合物：



(A6)

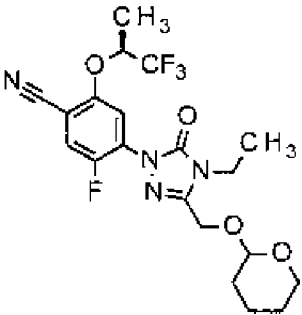
轉化成式(A7)化合物



(A7)

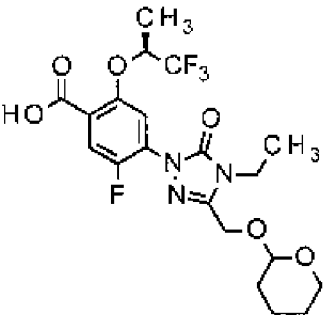
該轉化視情況於極性質子溶劑(諸如醇)中及藉由進一步添加鹼金屬氫氧化物水溶液或鹼土金屬氫氧化物水溶液及視情況單離化合物(A7)。

【0110】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其還包括以下步驟：將式(A6)化合物：



(A6)

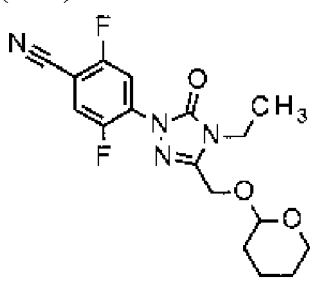
轉化成式(A7)化合物



(A7)

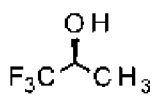
該轉化視情況於極性質子溶劑(諸如醇)中及藉由進一步添加鹼金屬氫氧化物水溶液或鹼土金屬氫氧化物水溶液及視情況單離化合物(A7)。

【0111】 於另一實施例中，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其包括以下步驟：使化合物(A5)



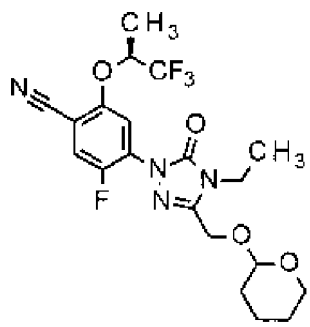
(A5)

與化合物(XXX6)反應



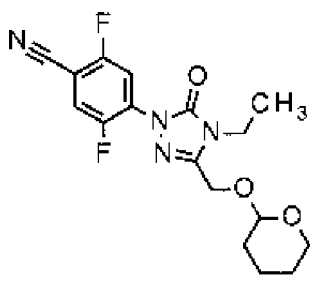
(XXX6)

該反應視情況於極性非質子性溶劑(諸如乙腈)中，及藉由添加鹼金屬磷酸鹽(諸如磷酸鉀)，從而提供式(A6)化合物

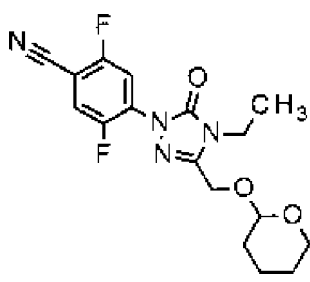


(A6)。

【0112】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其還包括以下步驟：使化合物(A5)

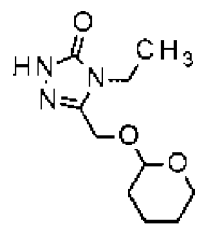






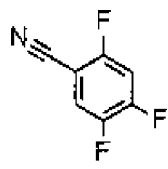
(A5)。

【0114】 根據第一態樣及第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，其還包括以下步驟：視情況於極性非質子性溶劑(諸如乙腈)中，使式(A4)化合物



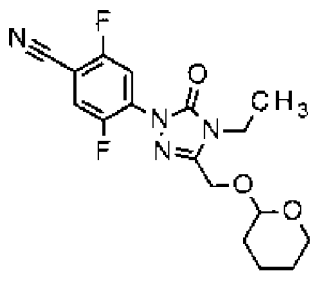
(A4)

與2,4,5-三氟苯甲腈(xxx5)反應



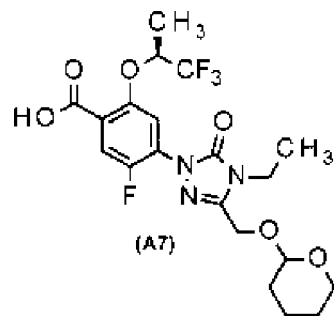
(xxx5)

從而提供式(A5)化合物



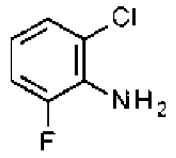
(A5)。

【0115】 於另一實施例中，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物



(A7) ,

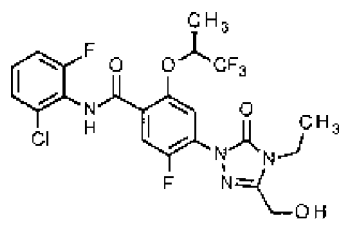
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ,

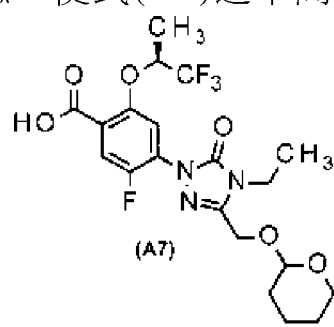
該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況添加用於裂解保護基之一或多種試劑

從而產生化合物(I)：



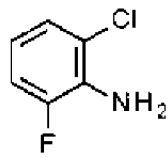
化合物(I)。

【0116】 根據第二態樣之實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物



(A7) ,

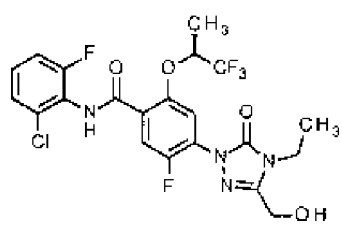
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ，

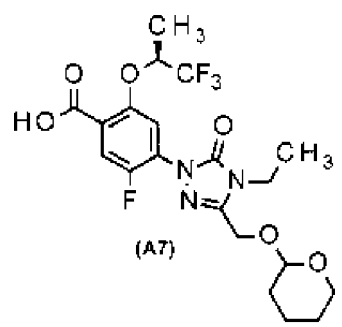
該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況添加用於裂解保護基之一或多種試劑

從而產生化合物(I)：



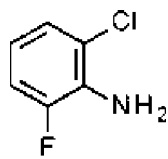
化合物(I)。

【0117】 根據第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物



(A7) ，

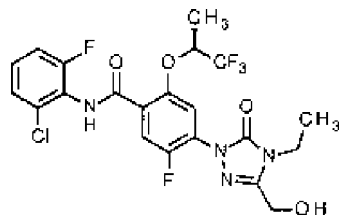
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ，

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況添加用於裂解保護基之一或多種試劑

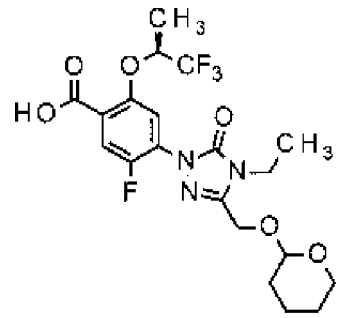
從而產生化合物(I)：



化合物(I)。

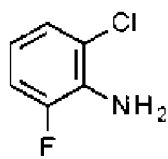
【0118】 目前發現此步驟可使用如「Protective Groups in Organic Synthesis」 ISBN: 0-471-16019-9 (精裝本)；0-471-22057-4 (電子)，第49頁中所揭示之適用於裂解保護基THP之酸性條件。

【0119】 於另一實施例中，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7)，

與式(xxx7)化合物反應

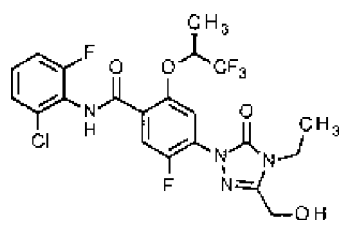


(xxx7)，

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團

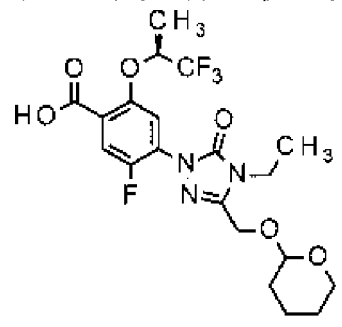
下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，COMU、1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況添加用於裂解保護基之一或多種試劑

從而產生化合物(I)：



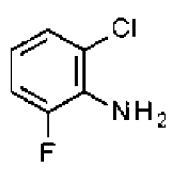
化合物(I)。

【0120】 根據第一態樣或第二態樣之實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7)，

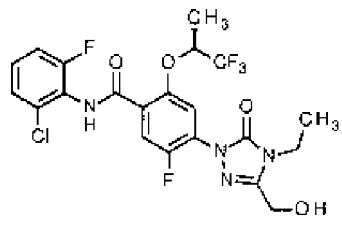
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

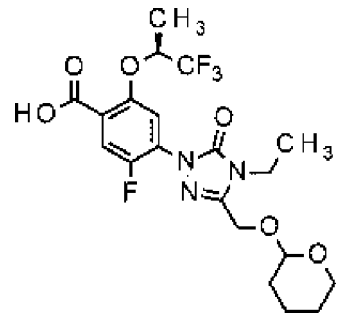
該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，COMU、1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況添加用於裂解保護基之一或多種試劑

從而產生化合物(I)：



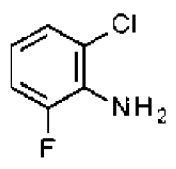
化合物(I)。

【0121】 根據第一態樣或第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7)，

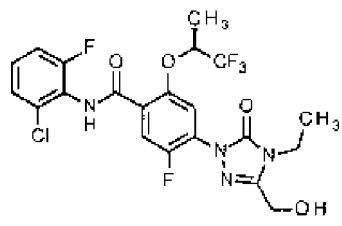
與式(XXX7)化合物反應



(XXX7)，

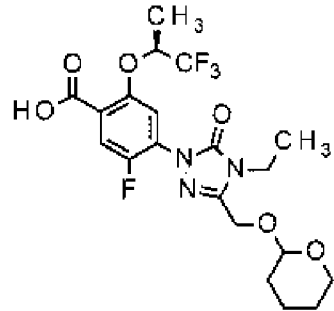
該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，COMU、1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況添加用於裂解保護基之一或多種試劑

從而產生化合物(I)之步驟：



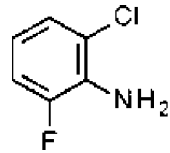
化合物(I)。

【0122】 於另一實施例中，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



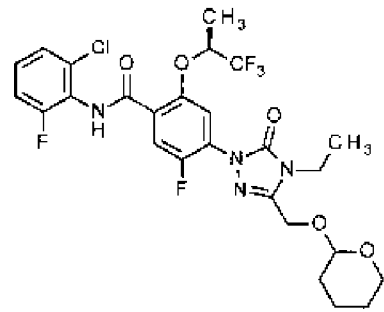
(A7) ,

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ,

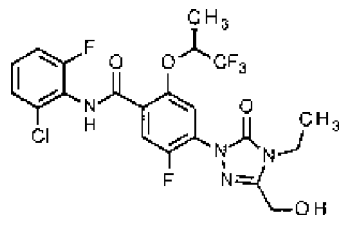
該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況單離化合物(A9)，



(A9)

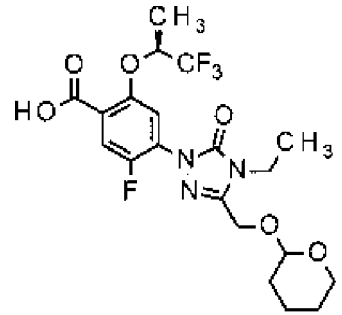
及視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸，諸如例如，磺酸、乙酸、硫酸、磷酸、鹽酸，較佳地鹽酸，

從而產生化合物(I)：



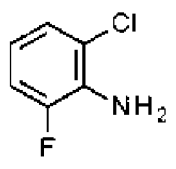
化合物(I)。

【0123】 根據第一態樣或第二態樣之實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



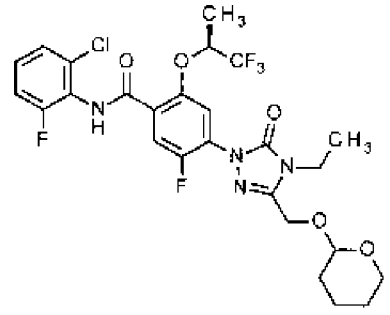
(A7)，

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

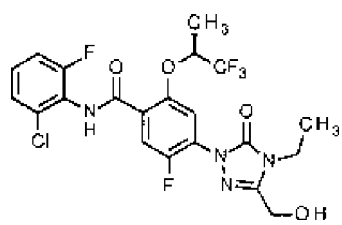
該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況單離化合物(A9)，



(A9)

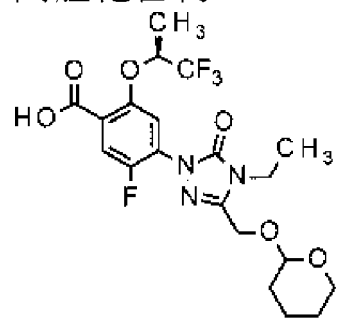
及視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸，諸如例如，磺酸、乙酸、硫酸、磷酸、鹽酸，較佳地鹽酸，

從而產生化合物(I)：



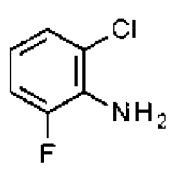
化合物(I)。

【0124】 根據第一態樣或第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



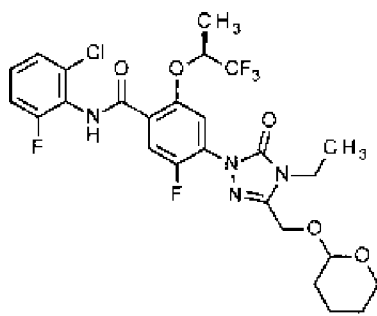
(A7)，

與式(XXX7)化合物反應



(XXX7)，

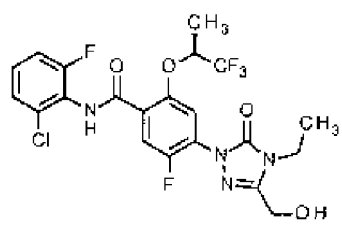
該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況單離化合物(A9)，



(A9)

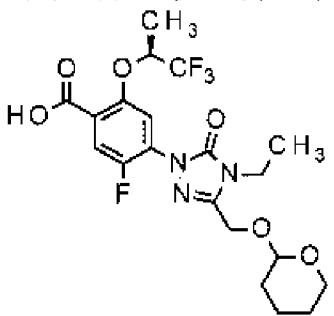
及視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸，諸如例如，磺酸、乙酸、硫酸、磷酸、鹽酸，較佳地鹽酸，

從而產生化合物(I)：



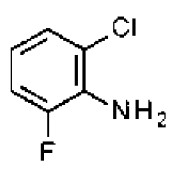
化合物(I)。

【0125】 於另一實施例中，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



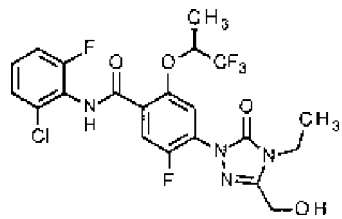
(A7)，

與式(xxx7)化合物反應



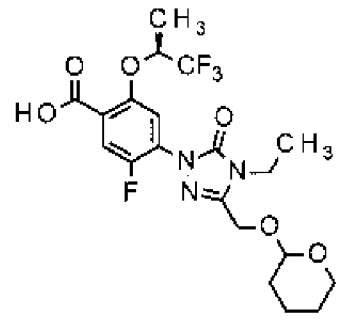
(xxx7)，

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團或使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯下，視情況單離該醯氯，視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸(諸如磷酸)，從而產生化合物(I)：



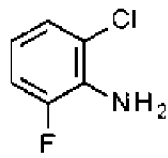
化合物(I)。

【0126】 根據第一態樣或第二態樣之實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7)，

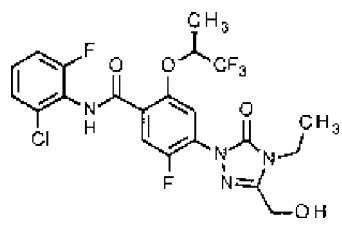
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

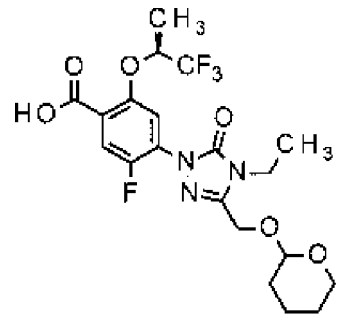
該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團或使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯下，視情況單離該醯氯，視情況添加用於在酸性條件下裂解

保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸(諸如磷酸)，  
從而產生化合物(I)：



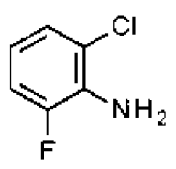
化合物(I)。

【0127】 根據第一態樣或第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何其他實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



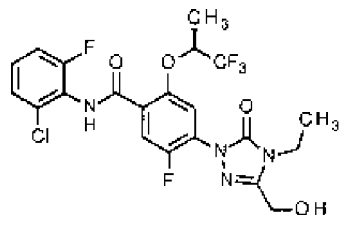
(A7)，

與式(xxx7)化合物反應



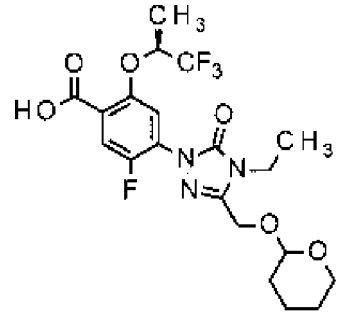
(xxx7)，

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團或使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯下，視情況單離該醯氯，視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸(諸如磷酸)，  
從而產生化合物(I)：



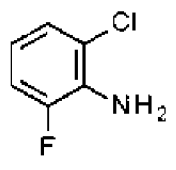
化合物(I)。

【0128】 於另一實施例中，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



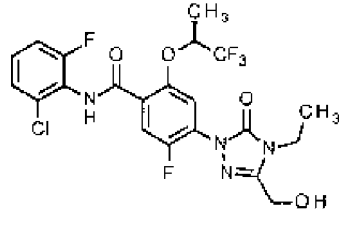
(A7)，

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團或使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯下，視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸(諸如磷酸)，從而產生化合物(I)：

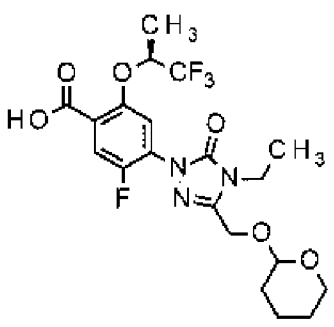


化合物(I)

視情況還包括選自(例如)層析法、結晶化、再結晶之一或多個純化步

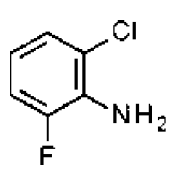
驟。

【0129】 根據第一態樣或第二態樣之實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



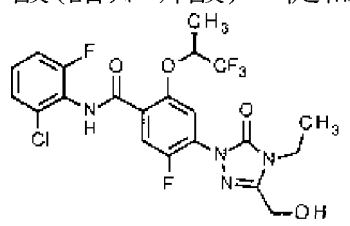
(A7)，

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團或使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯下，視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸(諸如磷酸)，從而產生化合物(I)：



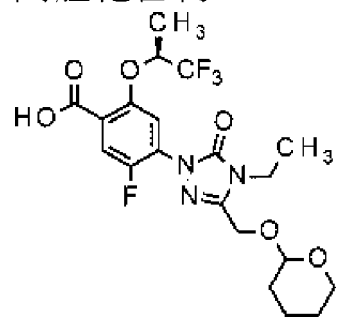
化合物(I)

視情況還包括選自(例如)層析法、結晶化、再結晶之一或多個純化步

驟。

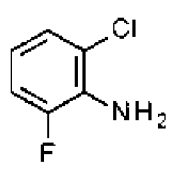
【0130】 根據第一態樣或第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何

實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



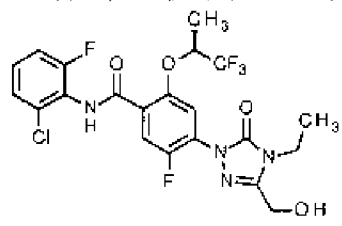
(A7)，

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

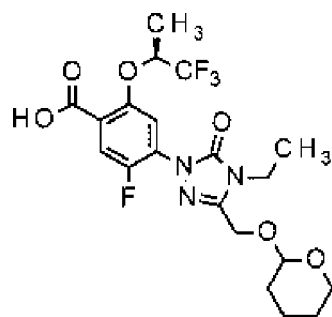
視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團或使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯下，視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸(諸如磷酸)，從而產生化合物(I)：



化合物(I)

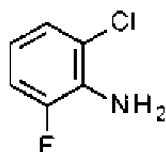
視情況還包括選自(例如)層析法、結晶化、再結晶之一或多個純化步驟。

**【0131】** 於另一實施例中，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7) ,

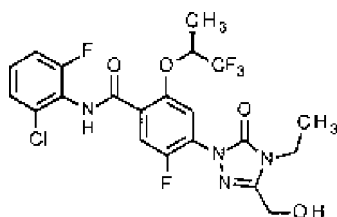
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ,

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加無機酸，更具體而言藉由添加磷酸，

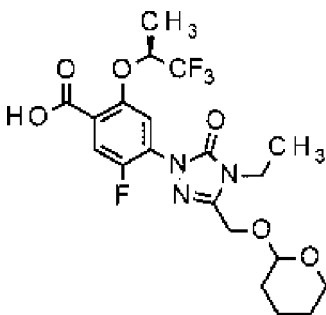
從而產生化合物(I)：



化合物(I) ,

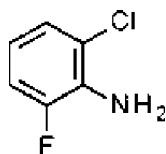
然後視情況使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成N-氧化物或鹽或N-氧化物之鹽及視情況還包括選自(例如)結晶化、再結晶、層析法之一或多個純化步驟。

**【0132】** 根據第一態樣或第二態樣之實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7) ,

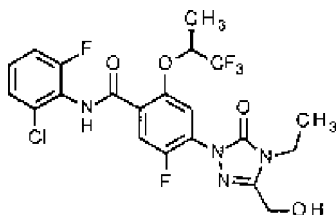
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ,

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加無機酸，更具體而言藉由添加磷酸，

從而產生化合物(I)：

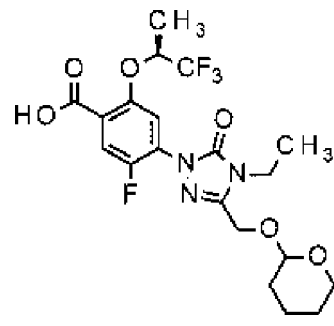


化合物(I) ,

然後視情況使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成N-氧化物或鹽或N-氧化物之鹽及視情況還包括選自(例如)結晶化、再結晶、層析法之一或多個純化步驟。

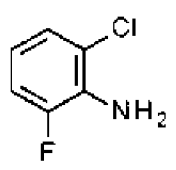
**【0133】** 根據第一態樣或第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：

使式(A7)之中間體化合物：



(A7)，

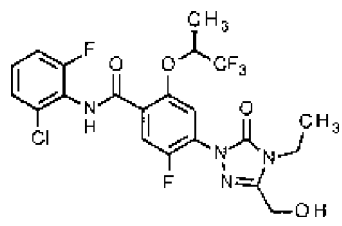
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團下或藉由使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯，視情況單離該醯氯，視情況添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加無機酸，更具體而言藉由添加磷酸，

從而產生化合物(I)：



化合物(I)，

然後視情況使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成N-氧化物或鹽或N-氧化物之鹽及視情況還包括選自(例如)結晶化、再結晶、層析法之一或多個純化步驟。

【0134】 於另一實施例中，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，

該方法包括使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成N-氧化物或鹽或N-氧化物之鹽之步驟。

【0135】 於另一實施例中，本發明提供一種製備化合物(I)之方法，該方法包括使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成鹽之步驟。

【0136】 可藉由熟習此項技術者已知之任何方法將化合物(I)轉化成任何鹽，較佳地如本文中所述之醫藥上可接受之鹽。類似地，可藉由熟習此項技術者已知之任何方法將化合物(I)之任何鹽轉化成游離化合物。

【0137】 另外，化合物(I)可呈游離形式(例如，呈游離鹼或呈游離酸或呈兩性離子)存在，或呈鹽形式存在。該鹽可為任何鹽，有機或無機加成鹽，特定言之任何醫藥上可接受之有機或無機加成鹽，其習慣上用於醫藥，或(例如)用於單離或純化本發明之化合物。

【0138】 化合物(I)之適宜醫藥上可接受之鹽可為(例如)於鏈或環中含氮原子之本發明化合物之酸加成鹽，例如，其係足夠鹼性，諸如與無機酸(inorganic acid/mineral acid)(諸如例如，鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、亞硫酸、磷酸或硝酸)之酸加成鹽，或與諸如以下之有機酸之酸加成鹽：例如，甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘酸、菸鹼酸、撲酸、果膠質酸、3-苯基丙酸、特戊酸、2-羥基乙磺酸、衣康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、肥酸、藻酸、馬來酸、富馬

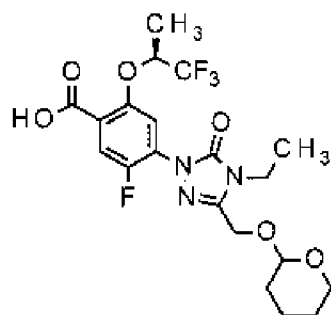
酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗壞血酸、葡萄糖庚酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸或硫氰酸。

【0139】 另外，足夠酸性之化合物(I)之另一種適宜醫藥上可接受之鹽為鹼金屬鹽(例如，鈉鹽或鉀鹽)，鹼土金屬鹽(例如，鈣鹽、鎂鹽或鋇鹽)，或鋁鹽或鋅鹽，或衍生自氨或衍生自諸如以下之具有1至20個碳原子之有機一級胺、二級胺或三級胺之銨鹽：乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、二乙胺基乙醇、三(羥基甲基)胺基甲烷、普魯卡因(procaine)、二苄胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基葡萄糖胺、N,N-二甲基葡萄糖胺、N-乙基葡萄糖胺、1,6-己二胺、葡萄糖胺、肌胺酸、2-胺基-1,3-丙二醇、3-胺基-1,2-丙二醇、4-胺基-1,2,3-丁三醇，或諸如以下之具有1至20個碳原子之具有四級銨離子之鹽：四甲基銨、四乙基銨、肆(正丙基)銨、肆(正丁基)銨、N-苄基-N,N,N-三甲基銨、膽鹼或苄烷銨。

【0140】 熟習此項技術者將進一步知曉經由許多已知方法中之任一者藉由化合物(I)與適宜無機酸或有機酸反應製備化合物(I)之酸加成鹽係可能的。或者，可經由各種已知方法藉由化合物(I)與適宜鹼反應製備化合物(I)之酸性部分之鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽。

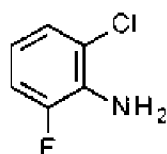
【0141】 本發明包括作為單鹽或作為以任何比率之該等鹽之任何混合物的化合物(I)之所有可能鹽。

【0142】 於另一實施例中，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7) ,

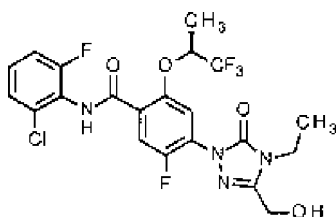
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ,

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團或使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯下，視情況單離該醯氯，及添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸，更具體而言藉由添加磷酸，

從而產生化合物(I)：

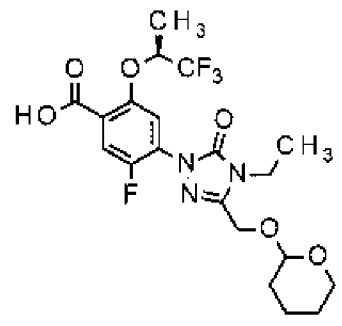


化合物(I) ,

然後視情況使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成N-氧化物或鹽或N-氧化物之鹽及視情況還包括選自(例如)結晶化、再結晶及層析法之一或多個純化步驟及視情況將獲得之產物微粉化。

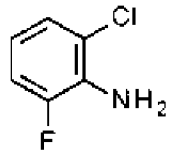
**【0143】** 根據第一態樣或第二態樣之實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間

體化合物：



(A7)，

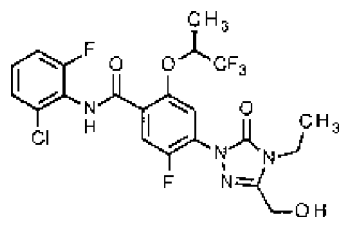
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團或使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯下，視情況單離該醯氯，及添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸，更具體而言藉由添加磷酸，

從而產生化合物(I)：

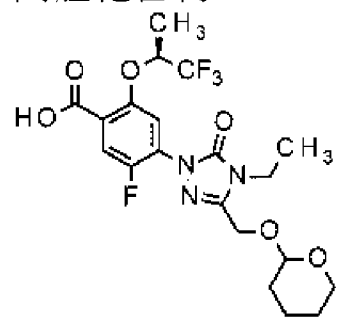


化合物(I)，

然後視情況使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成N-氧化物或鹽或N-氧化物之鹽及視情況還包括選自(例如)結晶化、再結晶及層析法之一或多個純化步驟及視情況將獲得之產物微粉化。

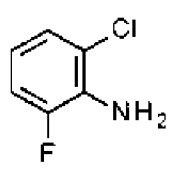
【0144】 根據第一態樣或第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何

實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



(A7)，

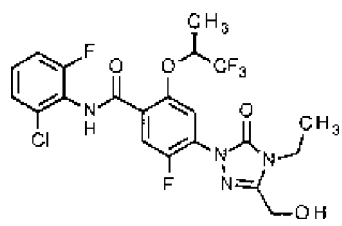
與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

該反應視情況於溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化羧酸基團或使用適宜試劑(諸如例如，1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、磷醯氯)產生中間體醯氯下，視情況單離該醯氯，及添加用於在酸性條件下裂解保護基之一或多種試劑，例如，藉由添加強質子酸，更具體而言藉由添加磷酸，

從而產生化合物(I)：



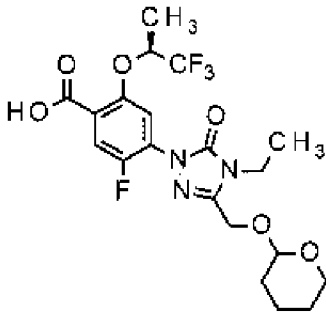
化合物(I)，

然後視情況使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成N-氧化物或鹽或N-氧化物之鹽及視情況還包括選自(例如)結晶化、再結晶及層析法之一或多個純化步驟及視情況將獲得之產物微粉化。

【0145】 於另一實施例中，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括將化合物(I)微粉化之步驟。

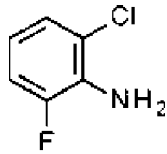
【0146】 於如本文中所提及之第一態樣或第二態樣之一實施例中，適宜鹼為吡啶。

【0147】 於另外實施例中，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



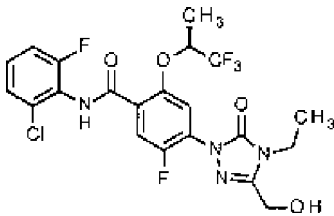
(A7) ,

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ,

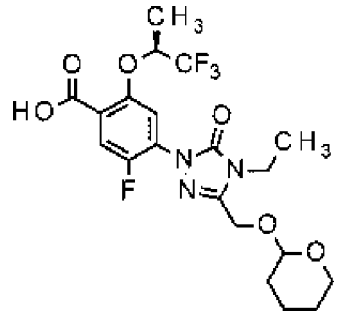
該反應於CH<sub>3</sub>CN中藉由添加吡啶及磷醯氯及藉由使用磷酸在醇(例如，甲醇、乙醇或2-丙醇，較佳地甲醇)中，在酸性條件下裂解保護基，從而產生化合物(I)：



化合物(I) ,

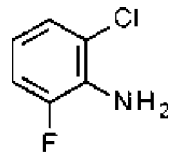
及視情況還包括選自結晶化及再結晶之一或多個純化步驟及視情況將獲得之產物微粉化。

【0148】 根據第一態樣或第二態樣之實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



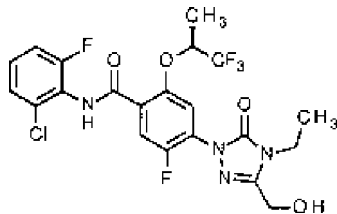
(A7)，

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

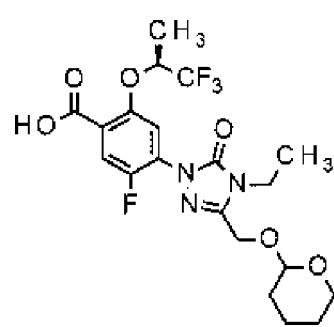
該反應於CH<sub>3</sub>CN中，藉由添加吡啶及磷醯氯及藉由使用磷酸在醇(例如，甲醇、乙醇或2-丙醇，較佳地甲醇)中，在酸性條件下裂解保護基，從而產生化合物(I)：



化合物(I)，

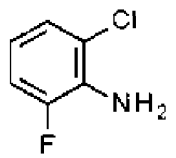
及視情況還包括選自結晶化及再結晶之一或多個純化步驟及視情況將獲得之產物微粉化。

【0149】 根據第一態樣或第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



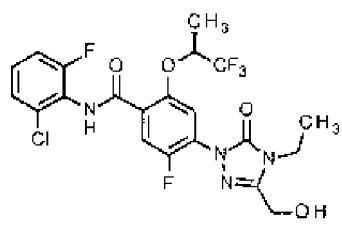
(A7) ,

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ,

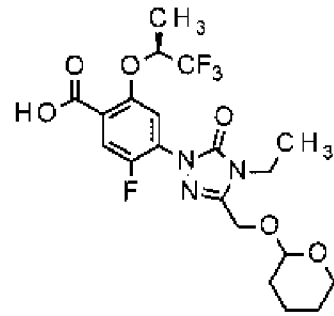
該反應於CH<sub>3</sub>CN中，藉由添加吡啶及磷醯氯及藉由使用磷酸在醇(例如，甲醇、乙醇或2-丙醇，較佳地甲醇)中，在酸性條件下裂解保護基，從而產生化合物(I)：



化合物(I) ,

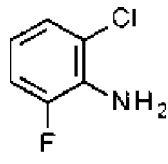
及視情況還包括選自結晶化及再結晶之一或多個純化步驟及視情況將獲得之產物微粉化。

【0150】 於另一實施例中，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



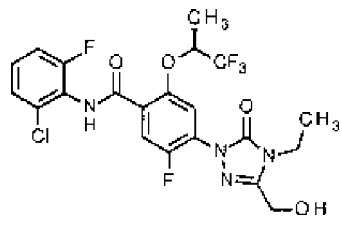
(A7) ,

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ,

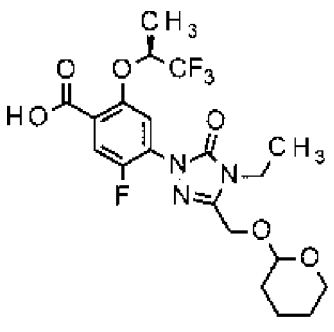
該反應於CH<sub>3</sub>CN中，藉由添加吡啶及磷醯氯及藉由使用磷酸在醇(例如，甲醇、乙醇或2-丙醇，較佳地甲醇)中，在酸性條件下裂解保護基，從而產生化合物(I)：



化合物(I) ,

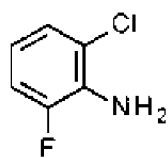
然後視情況使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成N-氧化物或鹽或N-氧化物之鹽及視情況還包括選自(例如)結晶化、再結晶及層析法之一或多個純化步驟及視情況將獲得之產物微粉化。

【0151】 根據第一態樣或第二態樣之實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



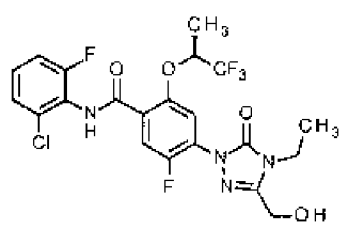
(A7) ,

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ,

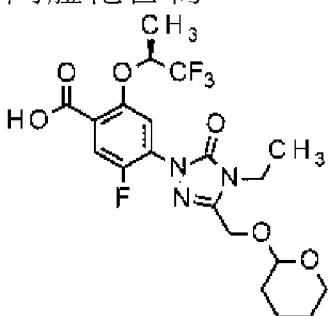
該反應於CH<sub>3</sub>CN中，藉由添加吡啶及磷醯氯及藉由使用磷酸在醇(例如，甲醇、乙醇或2-丙醇，較佳地甲醇)中，在酸性條件下裂解保護基，從而產生化合物(I)：



化合物(I) ,

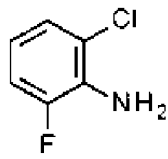
然後視情況使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成N-氧化物或鹽或N-氧化物之鹽及視情況還包括選自(例如)結晶化、再結晶及層析法之一或多個純化步驟及視情況將獲得之產物微粉化。

【0152】 根據第一態樣或第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



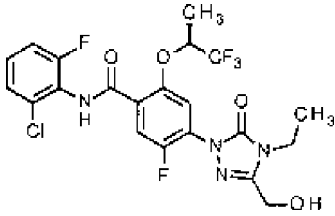
(A7) ,

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7) ,

該反應於 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中，藉由添加吡啶及磷醯氯及藉由使用磷酸在醇(例如，甲醇、乙醇或2-丙醇，較佳地甲醇)中，在酸性條件下裂解保護基，從而產生化合物(I)：



化合物(I)，

然後視情況使用對應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物(I)轉化成N-氧化物或鹽或N-氧化物之鹽及視情況還包括選自(例如)結晶化、再結晶及層析法之一或多個純化步驟及視情況將獲得之產物微粉化。

【0153】 根據第一態樣或第二態樣之實施例及本文中所揭示之任何實施例，本發明提供一種製備如上所定義之化合物(I)之方法，該方法包括原位醯氯形成或羧酸活化。

【0154】 如本文中所限定之態樣及實施例中之任一者之另一實施例為在醯氯之形成期間，使用之溶劑為極性溶劑，諸如例如， $\text{DMSO}$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ，較佳地 $\text{CH}_3\text{CN}$ 。

【0155】 如本文中所限定之態樣及實施例中之任一者之另一實施例為使用醇(諸如甲醇或乙醇，較佳地乙醇)獲得經純化之化合物(I)。

【0156】 如本文中所限定之態樣及實施例之另一實施例為於一個反應容器中進行(A7)至(A8)至(A9)至化合物(I)之反應，無需單離(A8)或(A9)。

【0157】 如本文中所限定之態樣及實施例之另一實施例為於一個反應容器中進行(A7)至(A8)至(A9)至化合物(I)之反應，無需單離(A8)或(A9)及原位生成(A8)或經相似活化之羧酸。

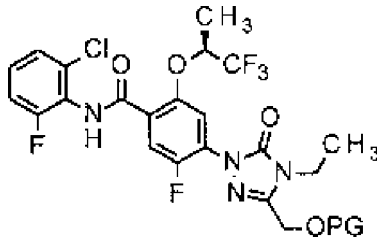
【0158】 於如本文中所限定之態樣及實施例中之任一者之另一實施例中，於一個反應容器中進行(A7)至(A8)至(A9)之反應，無需單離(A8)。

【0159】 於如本文中所限定之態樣及實施例中之任一者之另一實施例中，於一個反應容器中進行(A7)至(A8)至(A9)之反應，無需單離(A8)及原位生成(A8)或經相似活化之羧酸。

【0160】 本發明之一實施例為化合物(I)之製備方法，該等方法包括如本文實驗部分中所述之步驟。

【0161】 根據另一態樣，本發明之一實施例為可用於製備化合物(I)之中間體化合物，尤其化合物(A4)、(A5)、(A6)、(A7)、(A8)及(A9)。

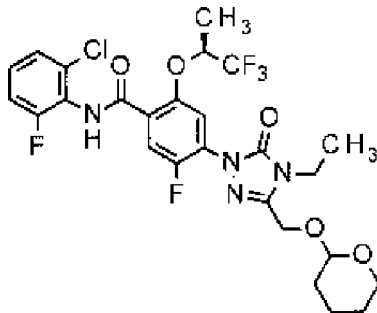
【0162】 作為一態樣，本發明提供中間體化合物(A9.1)：



(A9.1)，

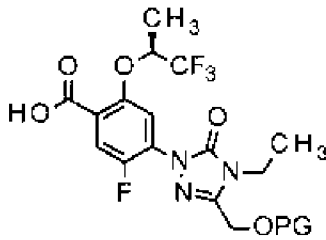
其中PG為選自以下之保護基：四氫吡喃基(THP)、四氫呋喃基(THF)、1-乙氧基乙基(EE)、第三丁基(t-Bu)、第三丁氧基甲基、甲氧乙氧基甲基(MEM)。

【0163】 作為特定實施例，本發明提供中間體化合物(A9)：



(A9)。

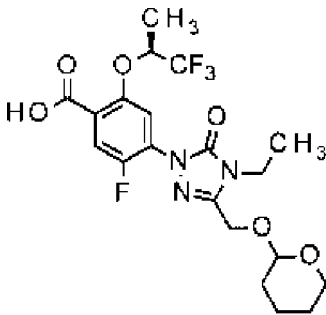
【0164】 作為另一態樣，本發明提供中間體化合物(A7.1)：



(A7.1)。

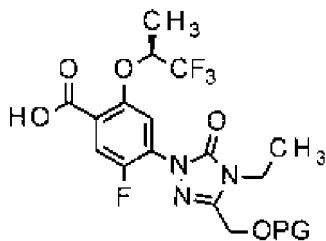
其中PG為選自以下之保護基：四氫呋喃基(THP)、四氫呋喃基(THF)、1-乙氧基乙基(Ee)、第三丁基(t-Bu)、第三丁氧基甲基、甲氧乙氧基甲基(MEM)。

【0165】 作為另一特定實施例，本發明提供中間體化合物(A7)：



(A7)。

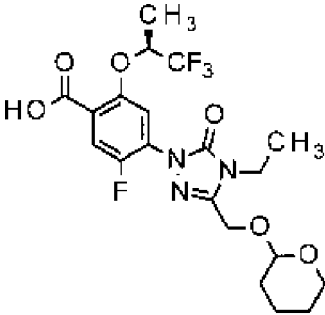
【0166】 作為另一態樣，本發明提供中間體化合物(A6.1)：



(A6.1)。

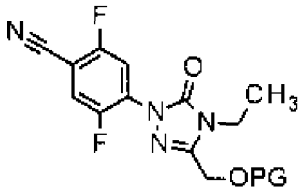
其中PG為選自以下之保護基：四氫呋喃基(THP)、四氫呋喃基(THF)、1-乙氧基乙基(Ee)、第三丁基(t-Bu)、第三丁氧基甲基、甲氧乙氧基甲基(MEM)。

【0167】 作為另一特定實施例，本發明提供中間體化合物(A6)：



(A6)。

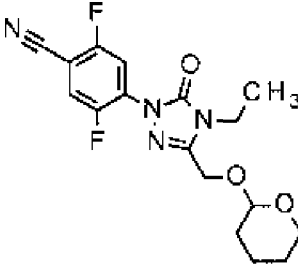
【0168】 作為另一態樣，本發明提供中間體化合物(A5.1)：



(A5.1)

其中PG為選自以下之保護基：四氫吡喃基(THP)、四氫呋喃基(THF)、1-乙氧基乙基(Ee)、第三丁基(t-Bu)、第三丁氧基甲基、甲氧乙氧基甲基(MEM)。

【0169】 作為另一特定實施例，本發明提供中間體化合物(A5)：



(A5)。

【0170】 根據另一態樣，本發明提供該等中間體化合物用於製備如上所定義之化合物(I)之用途。

【0171】 作為又一個實施例，本發明提供下文本文實例部分中所揭示之中間體化合物。

【0172】 本發明提供如本文所定義的方法的本發明的任何實施例或態樣內的任何子組合。

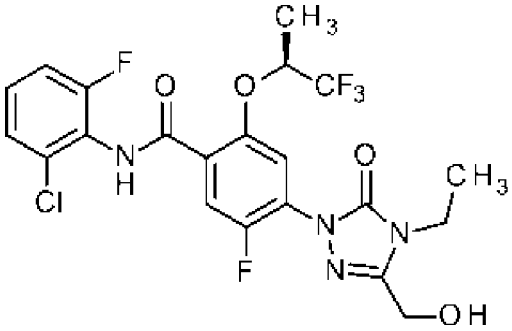
【0173】 本發明之另一態樣是化合物(I)的結晶形式，N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羥甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-{[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲醯胺，其為晶型A。

【0174】 本發明的另一態樣是化合物(I)的晶型A。

【0175】 該化合物(I)的晶型藉由本文所述的方法獲得。

【0176】 因此，本發明之另一態樣是可通過下文所述方法獲得的化合物(I)。

【0177】 根據本文所揭示之第三態樣及任何實施例的實施例，本發明提供化合物(I)之晶型A



化合物(I)。

【0178】 本發明之另一態樣為化合物(I)之晶型A，其特徵在於如實驗部分中所指示之其IR帶。

【0179】 本發明之另一態樣為呈其微粉化形式之化合物(I)。

【0180】 本發明之又另一態樣為具有0.1 μm至100 μm (X10-X90)粒度之化合物(I)。

【0181】 本發明之上述態樣之實施例為具有0.3 μm至20 μm (X10-X90)粒度之化合物(I)。

【0182】 本發明之一實施例為(X10-X90)尺寸範圍：0.6至3.8 μm內之化合物(I)之微粉化粒子。

【0183】 本發明之一實施例為(X10-X90)尺寸範圍：0.6至3  $\mu\text{m}$ 內之化合物(I)之微粉化粒子。

【0184】 化合物(I)之晶型A顯示關於以下優於其非晶型之有益性質：

-藥物調配能力

-機械調配穩定性。

【0185】 一般而言，化合物之不同形式可藉由以下區分：X-射線粉末繞射、示差掃描量熱法(DSC)、IR光譜、拉曼(Raman)光譜、NIR光譜、FIR光譜及 $^{13}\text{C}$ -固態NMR光譜。

【0186】 化合物(I)之晶型A可藉由紅外光譜明確表徵，其顯示至少下列帶：1699、1688、1511，較佳地至少下列反射：1699、1511、1453、1246、1202  $\text{cm}^{-1}$ ，更佳地至少下列反射：3382、3265、1699、1688、1511、1453、1202  $\text{cm}^{-1}$ ，最佳地至少下列反射：3382、3265、1699、1688、1511、1453、1246、1202、1095及1049  $\text{cm}^{-1}$ ，各引述為帶極大值( $\text{cm}^{-1}$ )。

【0187】 化合物(I)之晶型A亦可藉由如圖1中所示之紅外光譜明確表徵。

【0188】 於另一實施例中，至少在1699、1688、1511處觀察到化合物(I)之晶型A之紅外光譜之3個最強及/或特徵帶。

【0189】 於另一實施例中，至少在1699、1688、1511、1453、1202處觀察到化合物(I)之晶型A之5個最強及/或特徵帶。

【0190】 於另一實施例中，至少在3382、3265、1699、1688、1511、1453、1202處觀察到化合物(I)之晶型A之7個最強及/或特徵帶。

【0191】 於另一實施例中，至少在3382、3265、1699、1688、1511、1453、1246、1202、1095及1049  $\text{cm}^{-1}$ 處觀察到化合物(I)之晶型A之10個最強及/或特徵帶。

【0192】 本發明之另一態樣為化合物(I)之晶型A，其藉由在25℃下及利用Cu-K  $\alpha$ 1作為放射源量測之其X-射線粉末繞射圖表徵，該圖顯示至少下列反射，引述為 $2\theta$ 值 $\pm 0.2^\circ$ ：17.2、18.3、19.1、21.0、25.2。

【0193】 本發明之另一態樣為化合物(I)之晶型A，其藉由在25℃下及利用Cu-K  $\alpha$ 1作為放射源量測之其X-射線粉末繞射圖表徵，該圖顯示至少如實驗部分中所指示之反射。

【0194】 式(I)化合物之晶型A可藉由X-射線粉末繞射圖(在25℃下及利用Cu-K  $\alpha$ 1作為放射源)明確表徵，該圖顯示至少下列反射：17.2、21.0、25.2，較佳地至少下列反射：17.2、18.3、19.1、21.0、22.5及25.2，更佳地至少下列反射：8.6、17.2、18.3、19.1、21.0、22.5、25.2，最佳地至少下列反射：8.6、17.2、18.3、19.1、20.6、21.0、22.5、25.2、25.9及29.4，各引述為 $2\theta$ 值 $\pm 0.2^\circ$ 。化合物(I)之晶型A亦可藉如圖2中所示之由X-射線粉末繞射圖(在25℃下及利用Cu-K  $\alpha$ 1作為放射源)明確表徵。

【0195】 化合物(I)之晶型A亦可藉如圖4中所示之結晶微粉化化合物(I)之DSC曲線明確表徵。

【0196】 根據本發明之化合物(I)之晶型A可單獨或與醫藥上可接受之賦形劑組合使用。

【0197】 因此，晶型A適用於醫藥領域，特定言之適用於醫藥組合物。

【0198】 因此，本發明之一實施例為晶型A用於製備醫藥組合物之用途。

【0199】 因此，本發明之另一態樣為醫藥組合物，其包含化合物(I)之晶型A。

【0200】 因此，本發明之另一態樣為為醫藥組合物，其包含化合物(I)之晶型A及視情況包含其他醫藥上可接受之賦形劑。

【0201】 本發明之又一態樣為化合物(I)之晶型A用於製備醫藥組合物之用途。

【0202】 本發明之另一態樣為本文中所提及之醫藥組合物，其用於治療過度增生性疾病，諸如癌症。

【0203】 本發明之另一態樣為本文中所提及之醫藥組合物用於製備用於治療過度增生性疾病(諸如癌症)之藥劑的用途。

【0204】 本發明之又一態樣為包含化合物(I)之晶型A及視情況包含其他醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物用於治療癌症之用途，其中該癌症疾病係選自乳癌、腦癌、消化道癌、眼癌、頭頸癌、血液惡性病(包括白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤)、肝癌、副甲狀腺癌及其遠端轉移、呼吸道癌、生殖器癌、尿道癌、肉瘤、皮膚癌、甲狀腺癌。

【0205】 本發明之較佳實施例為醫藥組合物，其主要包含化合物(I)之晶型A及視情況還包含醫藥上可接受之賦形劑，不進一步包含顯著分率之化合物(I)之另一種形式。

【0206】 化合物(I)可具有全身及/或局部活性。出於此目的，其可以適宜方式，諸如例如，經口、非經腸、經肺、經鼻、經舌下、經舌、經頰、經直腸、經陰道、經皮、透皮、經結膜、經耳途徑或作為移植物或支

架投與。

【0207】 針對此等投與途徑，化合物(I)可以適宜投與形式投與。

【0208】 針對口服投與，可將根據本發明之化合物調配成此項技術中已知之劑型，其快速及/或以改良方式遞送化合物(I)，諸如例如，錠劑(未包衣或包衣錠劑，例如，利用延遲溶解或不可溶之腸衣或可控釋放塗層)、經口崩解錠劑、薄膜/糯米紙囊劑(wafer)、薄膜/凍乾產物、膠囊劑(例如硬或軟明膠膠囊)、糖包衣錠劑、顆粒劑、小球、粉末、乳液、懸浮液、氣溶膠或溶液。可將呈晶型及/或非晶型及/或溶解形式之根據本發明之化合物併入該劑型。

【0209】 非經腸投與可利用避免吸收步驟(例如靜脈內、動脈內、心臟內、脊柱內或腰內)或利用包含吸收(例如肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)實現。適用於非經腸投與之投與形式尤其為呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾產物及無菌粉末之注射用製劑及輸注用製劑。

【0210】 適用於其他投與途徑之實例為用於吸入[尤其粉末吸入器、噴霧器]之醫藥形式、鼻滴劑、鼻溶液、鼻噴霧；用於經舌、舌下或頰投與之錠劑/薄膜/糯米紙囊劑/膠囊；栓劑；眼藥水、眼膏、眼浴、眼睛插入物、滴耳劑、耳噴霧、耳粉、洗耳液、耳衛生棉；陰道膠囊、水性懸浮液(洗液、攪拌混合物)、親酯性懸浮液、乳液、軟膏、乳霜、透皮治療系統(諸如例如，貼片)、乳、膏劑、泡沫劑、除塵粉、植入物或支架。

【0211】 可將化合物(I)併入所述投與形式。此可以本身已知方式藉由與醫藥上適宜(可接受)賦形劑混合來實現。醫藥上適宜賦形劑尤其包括：

- 填料及載劑(例如，纖維素、微晶纖維素(諸如例如，Avicel®)、乳

- 糖、甘露醇、澱粉、磷酸鈣(諸如，例如，Di-Cafos<sup>®</sup>))，
- 軟膏基質(例如，礦油、石蠟、三甘油酯、蠟、羊毛蠟醇、羊毛脂、親水性軟膏、聚乙二醇)，
  - 栓劑基質(例如，聚乙二醇、可哥油、固體脂肪)，
  - 溶劑(例如，水、乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、中等鏈長三甘油酯、脂肪油、液體聚乙二醇、石蠟)，
  - 表面活性劑、乳化劑、分散劑或潤濕劑(例如，十二烷基硫酸鈉)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(諸如，例如，Lanette<sup>®</sup>)、山梨糖醇酐脂肪酸酯(諸如，例如，Span<sup>®</sup>)、聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯(諸如例如，Tween<sup>®</sup>)、聚氧伸乙基脂肪酸甘油酯(諸如，例如，Cremophor<sup>®</sup>)、聚氧伸乙基脂肪酸酯、聚氧伸乙基脂肪醇酯、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(poloxamer) (諸如例如，Pluronic<sup>®</sup>)，
  - 緩衝劑，酸及鹼(例如，磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、乙酸、鹽酸、氫氧化鈉溶液、碳酸銨、胺丁三醇、三乙醇胺)，
  - 等滲劑(例如，葡萄糖、氯化鈉)，
  - 吸附劑(例如，高度分散性二氧化矽)，
  - 增黏劑、凝膠形成劑、增稠劑及/或黏合劑(例如，聚乙炔吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、澱粉、卡波姆(carbomer)、聚丙烯酸(諸如例如，Carbopol<sup>®</sup>)；藻酸鹽、明膠)，
  - 崩解劑(例如，改性澱粉、羧甲基纖維素鈉、澱粉乙醇酸鈉(諸如例如，Explotab<sup>®</sup>)、交聯聚乙炔吡咯啉酮、交聯羧甲基纖維素鈉(諸如，例如，AcDiSol<sup>®</sup>))，

- 流動調節劑、潤滑劑、助流劑及脫模劑(例如，硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、高度分散性二氧化矽(諸如，例如，Aerosil<sup>®</sup>))，
- 包衣材料(例如，糖、蟲膠)及用於快速或以修改方式溶解之薄膜或擴散膜之膜形成劑(例如，聚乙烯吡咯啉酮(諸如例如，Kollidon<sup>®</sup>)、聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、酞酸羥丙基甲基纖維素、乙酸纖維素、乙酸酞酸纖維素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(諸如，例如，Eudragit<sup>®</sup>))，
- 膠囊材料(例如，明膠、羥丙基甲基纖維素)，
- 合成聚合物(例如聚交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(諸如例如，Eudragit<sup>®</sup>)、聚乙烯吡咯啉酮(諸如例如，Kollidon<sup>®</sup>)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚環氧乙烷、聚乙二醇及其共聚物及嵌段共聚物)，
- 增塑劑(例如，聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋精、檸檬酸三乙酯、酞酸二丁酯)，
- 滲透增強劑，
- 穩定劑(例如，抗氧化劑，諸如，例如，抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酸酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯)，
- 防腐劑(例如，對羥基苯甲酸甲酯、山梨酸、硫柳汞、苯紫氯銨、乙酸氯己定、苯甲酸鈉)，
- 著色劑(例如，無機顏料，諸如，例如，氧化鐵、二氧化鈦)，
- 調味劑、甜味劑、香味及/或氣味掩蓋劑。

**【0212】** 根據本發明之化合物(I)之晶型A可具有有用藥理性質且可

用於本發明及治療人類及動物之病症，更具體而言用於治療過度增生性疾病(諸如癌症)。

**【0213】** 化合物(I)之晶型A可用於治療過度增生性病症，尤其癌症。

**【0214】** 於一些實施例中，本發明還關於一種治療及/或預防疾病，特定言之過度增生性疾病，特定言之癌症之方法，該方法使用有效量之根據本發明之化合物(I)之晶型A。

**【0215】** 於一些實施例中，本發明還關於一種治療及/或預防過度增生性疾病(諸如癌症)之方法，該方法使用有效量之根據本發明之化合物(I)之晶型A。

**【0216】** 過度增生性病症(疾病)包括(但不限於)例如：牛皮癬、癬痕瘤、及其他影響皮膚之增生，良性前列腺增生(BPH)，實體腫瘤，諸如乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器癌、消化道癌、尿道癌、眼癌、肝癌、皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌及其遠端轉移。彼等病症亦包括肉瘤及血液惡性病(包括但不限於白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤)。

**【0217】** 本發明之一態樣為化合物(I)之晶型A用於治療癌症之用途，該化合物(I)之晶型A如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化及/或再結晶及/或以其微粉化形式。

**【0218】** 本發明之一態樣為如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化及/或再結晶及/或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A，其用於治療癌症，以及一種治療癌症疾病之方法，該方法包括投與特定量之如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化及/或再結晶及/或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A。

【0219】 乳癌之實例包括(但不限於)浸潤性導管癌、浸潤性小葉癌、原位導管癌及原位小葉癌。

【0220】 呼吸道癌之實例包括(但不限於)小細胞及非小細胞肺癌，以及支氣管腺瘤及胸膜肺母細胞瘤。

【0221】 腦癌之實例包括(但不限於)腦幹及小丘腦膠質瘤、膠質瘤、膠質母細胞瘤、小腦及大腦星形細胞瘤、神經管母細胞瘤、室管膜瘤，以及神經外胚層及松果體腫瘤。

【0222】 男性生殖器腫瘤包括(但不限於)前列腺癌及睪丸癌。

【0223】 女性生殖器腫瘤包括(但不限於)子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌，以及子宮肉瘤。

【0224】 消化道腫瘤包括(但不限於)肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰臟癌、直腸癌、小腸癌及唾腺癌。

【0225】 尿道腫瘤包括(但不限於)膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

【0226】 眼癌包括(但不限於)眼內黑色素瘤及視網膜母細胞瘤。

【0227】 肝癌之實例包括(但不限於)肝細胞癌(具有或不具有纖維板層變異之肝細胞癌)、膽管癌(肝內膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

【0228】 皮膚癌包括(但不限於)鱗狀細胞癌、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤、惡性黑色素瘤、默克爾(Merkel)細胞皮膚癌及非黑色素瘤皮膚癌。

【0229】 頭頸癌包括(但不限於)喉癌、下嚥骨癌、鼻咽癌、口咽癌、唇及口腔癌及鱗狀細胞癌。

【0230】 淋巴瘤包括(但不限於) AIDS相關淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤(CLL)、非霍奇金氏(Hodgkin's)淋巴瘤(NHL)、T-非霍奇金氏淋巴

瘤(T-NHL)、NHL之亞型(諸如瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B-細胞DLBCL、生發中心B-細胞淋巴瘤DLBCL、雙命中(double-hit)淋巴瘤及雙表現因子(double-expressor)淋巴瘤)、間變性大細胞淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、皮膚T-細胞淋巴瘤、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、霍奇金氏病、套細胞淋巴瘤(MCL)、中樞神經系統淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤及慢性淋巴細胞性淋巴瘤及塞紮裡(Sezary)症候群。

【0231】 肉瘤包括(但不限於)軟組織肉瘤、膠質肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

【0232】 白血病包括(但不限於)急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、(急性) T細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性淋巴細胞性白血病(ALL)、急性單細胞性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、雙表現型B髓單核細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞性白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性髓單核細胞性白血病(CMML)、大顆粒淋巴細胞性白血病、漿細胞白血病及亦可發展成急性骨髓性白血病之骨髓增生異常症候群(MDS)。

【0233】 DHODH之抑制亦可導致血液及實體癌症(尤其白血病)之腫瘤引發細胞之分化。

【0234】 本發明亦提供治療血管生成病症之方法，該等病症包括與過度及/或異常血管生成相關之疾病。

【0235】 血管生成之不適當且異常表現可對生物體有害。許多病理狀況係與外部血管之生長相關。此等包括(例如)糖尿病視網膜病、缺血性視網膜靜脈阻塞及早產兒視網膜病[Aiello等人，New Engl. J. Med.,

1994, 331, 1480 ; Peer等人 , Lab. Invest., 1995, 72, 638]、年齡相關黃斑變性(AMD) [Lopez等人 , Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 855]、新生血管性青光眼、牛皮癬、晶狀體後纖維增生、血管纖維瘤、發炎、類風濕性關節炎(RA)、再狹窄、支架內再狹窄、血管移植再狹窄等。此外，與癌及腫瘤組織相關之增加之血液供給鼓勵生長，導致快速腫瘤擴大及轉移。此外，腫瘤中新血管及淋巴管之生長為叛逆細胞提供逃逸路徑，鼓勵癌症之轉移及後續擴散。因此，可利用本發明之通式(I)之化合物，例如，藉由抑制及/或減少血管形成；藉由抑制、阻斷、降低、減少等內皮細胞增生或血管生成中涉及之其他類型，以及造成此等細胞類型之細胞死亡或細胞凋亡，來治療及/或預防上述血管生成病症中之任一者。

【0236】 本發明之另一態樣為一種控制個體(例如，人類、大鼠等)之癌症的方法，該方法藉由對該個體投與有效量之如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽。

【0237】 於一些實施例中，可對個體投與藥劑，該藥劑包含如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【0238】 於一些實施例中，可對個體投與藥劑，該藥劑包含如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A及一或多種醫藥上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑。

【0239】 於一些實施例中，治療及/或預防個體之過度增生性病症之

方法可包括對該個體投與有效量之如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A。

【0240】 於一實施例中，該過度增生性病症可為(例如)癌症(如上所限定之癌症類型)，更特定言之白血病、淋巴瘤、實體腫瘤(諸如例如，腦癌、結腸直腸癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、腎癌)，甚至更特定言之，例如，急性骨髓性白血病、結腸直腸癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、胰臟癌及腎細胞癌。

【0241】 於一實施例中，該過度增生性病症可為(例如)癌症，癌症類型係選自急性骨髓性白血病、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膠質肉瘤、頭頸癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌及肉瘤。

【0242】 於一實施例中，該過度增生性病症可為(例如)癌症，更特定言之淋巴瘤，其中該淋巴瘤係選自以下之群：AIDS相關淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤(CLL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、T-非霍奇金氏淋巴瘤(T-NHL)、NHL之亞型(諸如瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B-細胞DLBCL、生發中心B-細胞DLBCL、雙命中淋巴瘤及雙表現淋巴瘤)、間變性大細胞淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、皮膚T-細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、霍奇金氏病、套細胞淋巴瘤(MCL)、中樞神經系統淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤及慢性淋巴細胞性淋巴瘤。

【0243】 於一實施例中，該過度增生性病症可為(例如)癌症，更特定言之白血病，其中該白血病係選自以下之群：急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、(急性) T細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血

病、急性淋巴細胞性白血病、急性單細胞性白血病、急性前髓細胞性白血病、雙表現型B髓單核細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性髓單核細胞性白血病、大顆粒淋巴細胞性白血病、漿細胞白血病及亦可發展成急性骨髓性白血病之骨髓增生異常症候群。

【0244】於一些實施例中，治療及/或預防個體之過度增生性病症之方法可包括對該個體投與有效量之如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A。該過度增生性病症可為(例如)癌症(例如，肺癌、急性骨髓性白血病、急性前髓細胞性白血病(APL)、混合譜系白血病(MLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生異常症候群(MDS)、淋巴瘤、膠質母細胞瘤、前列腺癌或如本文中所限定之任何其他癌症適應症)。

【0245】於另一態樣中，本發明提供如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備用於治療或預防疾病之藥劑。

【0246】於另一態樣中，本發明提供如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽用於治療癌症之用途，該癌症係選自急性骨髓性白血病、結腸直腸癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、胰臟癌及腎細胞癌。

【0247】於另一態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其包括投與如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽、多晶型物、代謝

物、水合物、溶劑化物或酯，其中該癌症係選自急性骨髓性白血病、結腸直腸癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、胰臟癌及腎細胞癌。

【0248】於另一態樣中，本發明提供如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽用於治療癌症之用途，該癌症係選自急性骨髓性白血病、乳癌、腦癌、結腸直腸癌、胃癌、膠質肉瘤、頭頸癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌及肉瘤。

【0249】於另一態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其包括投與如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽，其中該癌症係選自急性骨髓性白血病、乳癌、腦癌、結腸直腸癌、胃癌、膠質肉瘤、頭頸癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌及肉瘤。

【0250】於另一態樣中，本發明提供如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽用於治療癌症之用途，該癌症係選自急性T-細胞淋巴瘤母細胞性白血病、急性前髓細胞性白血病、急性骨髓性白血病、間變性大細胞淋巴瘤、雙表現型B髓單核細胞性白血病、B-細胞淋巴瘤、乳癌、伯基特氏淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、結腸直腸癌、胃癌、膠質肉瘤、頭頸癌、肝細胞癌、肺癌、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌、肉瘤及T-細胞淋巴瘤。

【0251】 於另一態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其包括投與如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽，其中該癌症係選自急性T-細胞淋巴母細胞性白血病、急性前髓細胞性白血病、急性骨髓性白血病、間變性大細胞淋巴瘤、雙表現型B髓單核細胞性白血病、B-細胞淋巴瘤、腦癌、乳癌、伯基特氏淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、結腸直腸癌、胃癌、膠質肉瘤、頭頸癌、肝細胞癌、肺癌、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌、肉瘤及T-細胞淋巴瘤。

【0252】 於另一態樣中，本發明提供如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽用於治療癌症之用途，該癌症係選自肺癌、白血病、急性骨髓性白血病、膠質肉瘤、結腸直腸癌、頭頸癌、肝細胞癌、多發性骨髓瘤、淋巴瘤、乳癌、神經母細胞瘤、卵巢癌、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌及肉瘤。

【0253】 於另一態樣中，本發明提供如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽用於治療癌症之用途，該癌症係選自白血病、淋巴瘤、肉瘤及實體腫瘤。

【0254】 於另一態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其包括投與如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽，其中該癌症係選自白血病、淋巴瘤、肉瘤及實體腫瘤。

【0255】 於另一態樣中，本發明提供使用如藉由如本文中所述之化

學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽來治療癌症之方法及治療癌症之方法，該癌症係選自結腸直腸癌、白血病及淋巴瘤。

【0256】於另一態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其包括投與如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽，其中該癌症係選自結腸直腸癌、白血病及淋巴瘤。

【0257】於另一態樣中，本發明提供如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽用於治療癌症之用途及治療癌症之方法，該癌症係選自結腸直腸癌、白血病及淋巴瘤。

【0258】於另一態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其包括投與如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽，其中該癌症係選自結腸直腸癌、白血病及淋巴瘤。

【0259】於另一態樣中，本發明提供如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽用於治療一或多種癌症類型之用途及治療一或多種癌症類型之方法，其中該癌症係選自ALL、AML、APL、CMML、DLBCL、MDS、MCL、T-NHL、結腸直腸癌、黑色素瘤及卵巢癌。

【0260】於另一態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其包括投與如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽，其中該癌症係選自

ALL、AML、APL、CMML、DLBCL、MDS、MCL、T-NHL、結腸直腸癌、黑色素瘤及卵巢癌。

【0261】於另一態樣中，本發明提供如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A或其醫藥上可接受之鹽用於治療一或多種癌症類型之用途，其中癌症係選自以下：

白血病，包括(但不限於)急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性T-細胞白血病、急性單細胞性白血病、急性前髓細胞性白血病(APL)、雙表現型B髓單核細胞性白血病、慢性髓細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性髓單核細胞性白血病(CMML)、大顆粒淋巴細胞性白血病及可發展成急性骨髓性白血病之骨髓增生異常症候群(MDS)；

淋巴瘤，包括(但不限於) AIDS相關淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、T-非霍奇金氏淋巴瘤(T-NHL)、NHL之亞型(諸如瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B-細胞DLBCL、生發中心B-細胞DLBCL、雙命中淋巴瘤及雙表現淋巴瘤)、間變性大細胞淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、皮膚T-細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、霍奇金氏病、套細胞淋巴瘤(MCL)、中樞神經系統淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤及慢性淋巴細胞性淋巴瘤；

肉瘤，包括(但不限於)軟組織肉瘤、膠質肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤；

及

實體腫瘤，包括(但不限於)腦癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膠質肉

瘤、頭頸癌、肝細胞癌、肺癌、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌及肉瘤。

【0262】於另一態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其包括投與有效量之如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A，其中該癌症係選自以下：

白血病，包括(但不限於)急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性T-細胞白血病、急性單細胞性白血病、急性前髓細胞性白血病、雙表現型B髓單核細胞性白血病、慢性髓細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性髓單核細胞性白血病(CMML)、大顆粒淋巴細胞性白血病及可發展成急性骨髓性白血病之骨髓增生異常症候群(MDS)；

淋巴瘤，包括(但不限於) AIDS相關淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、T-非霍奇金氏淋巴瘤(T-NHL)、NHL之亞型(諸如瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B-細胞DLBCL、生發中心B-細胞DLBCL、雙命中淋巴瘤及雙表現淋巴瘤)、間變性大細胞淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、皮膚T-細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、霍奇金氏病、套細胞淋巴瘤(MCL)、中樞神經系統淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤及慢性淋巴細胞性淋巴瘤；

肉瘤，包括(但不限於)軟組織肉瘤、膠質肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤；

及

實體腫瘤，包括(但不限於)腦癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膠質肉瘤、頭頸癌、肝細胞癌、肺癌、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌及肉瘤。

【0263】於另一態樣中，本發明提供一種抑制癌細胞之細胞增生或活力之方法，該方法包括使該細胞與本文中如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A接觸，從而抑制細胞增生或活力。

【0264】於另一態樣中，本發明提供一種抑制二氫乳清酸脫氫酶(DHODH)酵素活性之方法，該方法包括接觸如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A，從而抑制DHODH酵素活性。

【0265】於又一態樣中，本發明提供一種治療個體之淋巴瘤之方法，該方法包括對該個體投與有效量之如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A，從而治療淋巴瘤。

【0266】於又一態樣中，本發明提供一種治療個體之上述淋巴瘤之方法，其中該淋巴瘤係選自以下之群：AIDS相關淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤(CLL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、T-非霍奇金氏淋巴瘤(T-NHL)、NHL之亞型(諸如瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B-細胞DLBCL、生發中心B-細胞DLBCL、雙命中淋巴瘤及雙表現淋巴瘤)、間變性大細胞淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、皮膚T-細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、霍奇金氏病、套細胞淋巴瘤(MCL)、中樞神經系統淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤及慢性淋巴細胞性淋巴瘤。

【0267】於另一態樣中，本發明提供一種治療個體之白血病之方法，該方法包括對該個體投與有效量之如藉由如本文中所述之化學反應所獲得及視情況結晶化或再結晶或以其微粉化形式之化合物(I)之晶型A，從

而治療白血病。

【0268】 於又一態樣中，本發明提供一種治療上述白血病之方法，其中該白血病係選自以下之群：急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、(急性) T細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性單細胞性白血病、急性前髓細胞性白血病、雙表現型B髓單核細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性髓單核細胞性白血病、大顆粒淋巴細胞性白血病、漿細胞白血病及亦可發展成急性骨髓性白血病之骨髓增生異常症候群。

【0269】 又一實施例為包含化合物(I)之晶型A之醫藥組合物之用途，其用於治療過度增生性疾病，更特定言之癌症。

【0270】 又一實施例為包含化合物(I)之晶型A之醫藥組合物之用途，其用於治療以下：

白血病，包括(但不限於)急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性T-細胞白血病、急性單細胞性白血病、急性前髓細胞性白血病、雙表現型B髓單核細胞性白血病、慢性髓細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性髓單核細胞性白血病(CMML)、大顆粒淋巴細胞性白血病及可發展成急性骨髓性白血病之骨髓增生異常症候群(MDS)；

淋巴瘤，包括(但不限於) AIDS相關淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、T-非霍奇金氏淋巴瘤(T-NHL)、NHL之亞型(諸如瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、經活化之B-細胞DLBCL、生發中心B-細胞DLBCL、雙命中淋巴瘤及雙表現淋巴瘤)、間變性大細胞淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、皮膚T-細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、毛細胞淋巴瘤、霍奇金氏病、套細胞淋巴瘤(MCL)、中樞神經系統淋

巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤及慢性淋巴細胞性淋巴瘤；

肉瘤，包括(但不限於)軟組織肉瘤、膠質肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤；

及

實體腫瘤，包括(但不限於)腦癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膠質肉瘤、頭頸癌、肝細胞癌、肺癌、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌及肉瘤。

【0271】 又一實施例為醫藥組合物之用途，該醫藥組合物包含具有0.1  $\mu\text{m}$ 至100  $\mu\text{m}$ ，較佳地0.1  $\mu\text{m}$ 至50  $\mu\text{m}$ ，更佳地0.3  $\mu\text{m}$ 至20  $\mu\text{m}$ 粒度之化合物(I)之晶型，其用於治療癌症。

【0272】 又一實施例為醫藥組合物之用途，該醫藥組合物包含具有0.3  $\mu\text{m}$ 至4  $\mu\text{m}$ 粒度之化合物(I)之晶型。

【0273】 又一實施例為醫藥組合物之用途，該醫藥組合物包含具有0.6  $\mu\text{m}$ 至3.8  $\mu\text{m}$ 粒度之化合物(I)之晶型。

【0274】 又一實施例為醫藥組合物之用途，該醫藥組合物包含具有0.6  $\mu\text{m}$ 至3  $\mu\text{m}$ 細微性之化合物(I)之晶型。

【0275】 根據本發明之化合物(I)之晶型A可單獨使用或若需要，則與其他活性物質組合使用。

【0276】 因此，本發明之一態樣為化合物(I)之晶型A用於製備醫藥組合物之用途，該醫藥組合物視情況還包含醫藥上可接受之賦形劑且還包含：

- 一或多種其他活性成分，特定言之抗癌劑。

【0277】 因此，本發明還關於含有根據本發明之化合物(I)之晶型A

及一或多種其他活性物質(例如，抗癌劑)之醫藥產品，其特定言之用於治療及/或預防上述疾病。作為適宜其他活性物質，可提及下列：

131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿貝碼西林(abemaciclib)、阿比特龍(abiraterone)、阿可替尼(acalabrutinib)、阿柔比星(aclarubicin)、阿達木單抗(adalimumab)、阿多曲妥珠單抗美坦新(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿來替尼(alectinib)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿倫棒酸(alendronic acid)、阿利維A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿密磷定(amifostine)、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺基乙醯丙酸己酯、胺柔比星(amrubicin)、安吡啶(amsacrine)、阿納托唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、茴香醇二硫醇酮、阿那珠單抗(anetumab)瑞他辛(ravtansine)、血管收縮素(angiotensin) II、抗凝血酶(antithrombin) III、阿帕魯胺(apalutamide)、阿瑞吡坦(aprepitant)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿加來必(arglabin)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿伏魯單抗(avelumab)、阿西卡他(axicabtagene)西羅魯塞(ciloleucel)、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷(azacitidine)、巴厘昔單抗(basiliximab)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝西索單抗(besilesomab)、貝利司他(belinostat)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝沙羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博來黴素(bleomycin)、布林木單抗(blinatumomab)、硼替佐米(bortezomib)、伯舒替尼(bosutinib)、布舍瑞林(buserelin)、布妥昔單抗(brentuximab vedotin)、布加替尼(brigatinib)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、降鈣素

(calcitonine)、甲醯四氫葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、卡羅單抗(capromab)、卡馬西平(carbamazepine)、卡鉑(carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡妥索單抗(catumaxomab)、塞來考昔(celecoxib)、西莫白介素(celmoleukin)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯地孕酮(chlormadinone)、氯芥(chlormethine)、西多福韋(cidofovir)、西那卡塞(cinacalcet)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、克羅拉濱(clofarabine)、考比替尼(cobimetinib)、可潘利昔(copanlisib)、克立他酶(crisantaspase)、克唑替尼(crizotinib)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素(dactinomycin)、達雷木單抗(daratumumab)、 $\alpha$ 達貝泊汀(darbepoetin alfa)、達拉菲尼(dabrafenib)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地諾單抗(denosumab)、地普奧肽(depreotide)、地洛瑞林(deslorelin)、二脫水半乳糖醇(dianhydrogalactitol)、右丙亞胺(dexrazoxane)、二溴螺氯鉍(dibrospidium chloride)、雙脫水半乳糖醇(dianhydrogalactitol)、雙氯芬酸(diclofenac)、地努妥昔單抗(dinutuximab)、多西他奇(docetaxel)、朵拉司瓊(dolasetron)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、阿黴素(doxorubicin)、阿黴素+雌激素酮、屈大麻酚(dronabinol)、德瓦魯單抗(durvalumab)、依庫麗單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、艾曲波帕

(eltrombopag)、恩西地平(enasidenib)、內皮他丁(endostatin)、依諾他濱(enocitabine)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、 $\alpha$  依伯汀(epoetin)、 $\beta$  依泊汀、 $\zeta$  依泊汀、依他鉑(eptaplatin)、艾日布林(eribulin)、埃羅替尼(erlotinib)、艾美拉唑(esomeprazole)、雌二醇(estradiol)、雌氮芥(estramustine)、乙炔雌二醇(ethinylestradiol)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法倔唑(fadrozole)、芬太尼(fentanyl)、非格司亭(filgrastim)、氟矽甲基甾丸素(fluxymesterone)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟他胺(flutamide)、亞葉酸(folinic acid)、福美坦(formestane)、福沙吡坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、釓布醇(gadobutrol)、加多利道(gadoteridol)、釓特酸甲葡胺(gadoteric acid meglumine)、加多維塞胺(gadoversetamide)、釓塞酸(gadoxetic acid)、硝酸鎂、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉姆單抗(gemtuzumab)、穀卡匹酶(Glucarpidase)、氧化型麩胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林(goserelin)、格蘭西龍(granisetron)、粒細胞群落刺激因子、二鹽酸組胺、組胺瑞林(histrelin)、羥基尿素(hydroxycarbamide)、I-125 晶種、蘭索拉唑(lansoprazole)、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、依魯替尼(ibrutinib)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司瓊(indisetrone)、英卡膦酸(incadronic acid)、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、 $\alpha$ 干擾素、

β干擾素、γ干擾素、碘比醇(iobitridol)、碘苳胍(iobenguane) (123I)、碘美普爾(iomeprol)、易普利單抗(ipilimumab)、依立替康(irinotecan)、伊曲康唑(Itraconazole)、伊沙匹隆(ixabepilone)、伊沙佐米(ixazomib)、蘭樂肽(lanreotide)、蘭索拉唑(lansoprazole)、拉帕替尼(lapatinib)、拉索氯林(lasocholine)、來那度胺(lenalidomide)、樂伐替尼(lenvatinib)、來格司亭(lenograstim)、蘑菇多醣(lentinan)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprorelin)、左咪唑(levamisole)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、左旋甲狀腺素鈉(levothyroxine sodium)、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、多塔酸鐳(lutetium Lu 177 dotatate)、馬索丙考(masoprocol)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美拉脾醇(melarsoprol)、美法侖(melphalan)、美雄烷(mepitiostane)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、美司鈉(mesna)、美沙酮(methadone)、胺甲喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、胺基乙醯丙酸甲酯、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、甲基睪酮(methyltestosterone)、甲酪胺酸(metirosine)、米哌妥林(midostaurin)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、米托胍脲(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫加利單抗(mogamulizumab)、莫拉司亭(molgramostim)、莫哌達醇(mopidamol)、鹽酸嗎啡(morphine)、硫酸嗎啡、嗎伐西(mvasi)、大麻隆(nabilone)、那西莫(nabiximols)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮(naloxone) + 戊唑辛(pentazocine)、納曲酮(naltrexone)、那托司亭(nartograstim)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、

奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、來那替尼(neratinib)、奈立膦酸(neridronic acid)、奈妥匹坦(netupitant)/帕洛諾司瓊(palonosetron)、納武單抗(nivolumab)、噴曲肽(pentetreotide)、尼祿替尼(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、尼莫唑(nimorazole)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、尼達尼布(nintedanib)、尼拉帕尼(niraparib)、尼曲吡啶(nitracrine)、納武單抗、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、奧曲肽(octreotide)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧拉帕尼(olaparib)、奧拉單抗(olaratumab)、高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate)、奧美拉唑(omeprazole)、奧坦西隆(ondansetron)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、奧古蛋白(orgotein)、奧瑞替莫(orilolimod)、奧希替尼(osimertinib)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、氧可酮(oxycodone)、羥甲烯龍(oxymetholone)、奧佐米星(ozogamicine)、p53 基因療法、特素(paclitaxel)、帕布昔利布(palbociclib)、帕利夫明(palifermin)、鈹-103 晶種、帕洛諾司瓊(palonosetron)、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕尼單抗(panitumumab)、帕比司他(panobinostat)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕唑帕尼(pazopanib)、培加帕酶(pegaspargase)、PEG-β 依泊汀(甲氧基PEG-β 依泊汀)、派姆單抗(pembrolizumab)、乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、乙二醇化干擾素α-2b、派姆單抗、培美曲塞(pemetrexed)、戊唑辛、噴司他丁(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、全氟丁烷(Perflubutane)、過磷醯胺(perfosfamide)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、溶鏈菌(picibanil)、匹魯卡品(pilocarpine)、吡柔比星(pirarubicin)、匹杉瓊(pixantrone)、普樂沙福(plerixafor)、光神黴素(plicamycin)、聚胺葡萄糖(poliglucan)、聚磷酸雌二醇、聚乙烯吡咯啶酮+透明質酸鈉、多醣-K、泊馬度胺

(pomalidomide)、普納替尼(ponatinib)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、松龍苯芥(prednimustine)、潑尼松龍(prednisone)、普魯苳肼(procarbazine)、丙考達唑(procodazole)、普萘洛爾(propranolol)、喹高利特(quinagolide)、雷貝拉唑(rabeprazole)、拉克莫單抗(racotumomab)、鐳-223氯化物、雷多替尼(radotinib)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司瓊(ramosetron)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶(rasburicase)、雷佐生(razoxane)、瑞法替尼(refametinib)、瑞格菲尼(regorafenib)、瑞波西林(ribociclib)、利塞麟酸(risedronic acid)、依替麟酸銻-186、利妥昔單抗(rituximab)、羅拉匹坦(rolapitant)、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、羅莫肽(romurtide)、蘆卡帕尼(rucaparib)、來昔屈南(lexidronam) 釷 (153Sm)、沙格司亭(sargramostim)、沙利魯單抗(sarilumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、分泌素(secretin)、司妥昔單抗(siltuximab)、司普樂爾(sipuleucel)-T、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索尼吉布(sonidegib)、索拉非尼(sorafenib)、司坦唑醇(stanozolol)、鏈佐星(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他利莫今(talimogene)拉荷帕瑞(laherparepvec)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫西芬(tamoxifen)、他噴他多(tapentadol)、他索納明(tasonermin)、替西硫津(teceleukin)、鐳 (99mTc) 毓諾非單抗(nofetumomab merpentan)、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奧曲肽、替加氟(tegafur)、替加氟+吉美拉西(gimeracil)+奧替拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、西羅莫司(temsirolimus)、替尼泊昔(teniposide)、鞣醌

(testosterone)、替曲膦(tetrofosmin)、沙利度胺(thalidomide)、噻替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲狀腺素(thyrotropin)  $\alpha$ 、硫鳥嘌呤(tioguanine)、替薩來塞(tisagenlecleucel)、托珠單抗(tocilizumab)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替定(trabectedin)、曲美替尼(trametinib)、曲馬多(tramadol)、曲妥單抗(trastuzumab)、曲妥單抗美坦辛(emtansine)、曲奧舒凡(treosulfan)、維A酸(tretinoin)、曲氟尿苷(trifluridine) + 胸苷磷酸化酶抑制劑(tipiracil)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲美替尼(trametinib)、曲磷胺(trofosfamide)、血小板生成素(thrombopoietin)、色胺酸、烏苯美司(ubenimex)、瓦拉替尼(valatinib)、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、維羅非尼(vemurafenib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維莫德吉(vismodegib)、伏立諾他(vorinostat)、伏氯唑(vorozole)、釷-90玻璃微球、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁苯馬聚合物(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、佐柔比星(zorubicin)。

【0278】 本發明之另一態樣為套組，其包含呈晶型A，視情況呈微粉化形式之化合物(I)連同其他抗癌劑。

【0279】

## 實驗部分

NMR峰形式陳述為它們出現於光譜中，尚未考慮可能更高階效應。

【0280】 使用來自ACD/Labs之ACD/Name軟體生成化學名稱。於一些情況下，使用可自市面上購得之試劑之一般可接受之名稱代替

ACD/Name生成之名稱。

【0281】 下表1列出此段及實例部分中使用之縮略語，只要其未於文體內解釋。其他縮略語具有本身對熟習者習知之其含義。

【0282】

表1：縮略語

下表列出本文中所用之縮略語。

|       |                                            |
|-------|--------------------------------------------|
| Ac    | 乙醯基                                        |
| aq.   | 水性(溶液)                                     |
| br.   | 寬( <sup>1</sup> H-NMR信號)                   |
| Bu    | 丁基                                         |
| cat.  | 催化                                         |
| conc. | 濃縮                                         |
| COMU® | (1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲胺基-嗎啉基-碳鎗-六氟磷酸鹽 |
| d     | 二重態( <sup>1</sup> H-NMR信號)                 |
| DCI   | 直接化學電離(MS)                                 |
| DCM   | 二氯甲烷                                       |
| DIPEA | N,N-二異丙基乙胺                                 |
| DMF   | N,N-二甲基甲醯胺                                 |
| DMSO  | 二甲亞砜                                       |
| DSC   | 示差掃描量熱法                                    |
| EI    | 電子碰撞電離(MS)                                 |
| eq.   | 當量                                         |

|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| ESI              | 電噴霧電離(MS)                 |
| Et               | 乙基                        |
| EtOAc            | 乙酸乙酯                      |
| GCMS             | 氣相層析法-耦合質譜法               |
| h                | 小時                        |
| Hal              | 鹵素                        |
| $^1\text{H-NMR}$ | 質子核磁共振光譜法                 |
| HPLC             | 高效液相層析法                   |
| iPr              | 異丙基                       |
| LCMS             | 液相層析法-耦合質譜法               |
| Me               | 甲基                        |
| MeOH             | 甲醇                        |
| min              | 分鐘                        |
| MS               | 質譜法                       |
| m/z              | 質荷比(MS)                   |
| n-Bu             | 正丁基                       |
| of th.           | 理論值的(化學產率)                |
| Ph               | 苯基                        |
| q                | 四重態( $^1\text{H-NMR}$ 信號) |
| quant.           | 定量(產率)                    |
| RP               | 逆相(HPLC)                  |
| rt               | 室溫                        |
| $R_t$            | 滯留時間(HPLC)                |

|      |                            |
|------|----------------------------|
| s    | 單重態( <sup>1</sup> H-NMR信號) |
| sat. | 飽和(溶液)                     |
| t    | 三重態( <sup>1</sup> H-NMR信號) |
| tert | 第三                         |
| TGA  | 熱重分析                       |
| THF  | 四氫呋喃                       |
| TLC  | 薄層層析法                      |

【0283】 本申請案中所述之本發明之各種態樣藉由下列實例說明，該等實例不意欲以任何方式限制本發明。

【0284】 本文中所述之實例測試實驗用於說明本發明且本發明不限於給定實例。

【0285】

**實驗部分——總則部分**

實驗部分中未描述合成之所有試劑係可自市面上購得，或為已知化合物或可藉由熟習此項技術者藉由已知方法自己知化合物形成。

【0286】 根據本發明方法產生之化合物及中間體可需要純化。有機化合物之純化為熟習此項技術者熟知且可存在純化相同化合物之若干方法。於一些情況下，不純化可係必要。於一些情況下，化合物可藉由結晶化來純化。於一些情況下，可使用適宜溶劑將雜質攪拌出來。於一些情況下，化合物可藉由層析法，特定言之急驟管柱層析法，使用(例如)預包裝之矽膠濾筒，例如，Biotage SNAP濾筒KP-Sil<sup>®</sup>或KP-NH<sup>®</sup>與Biotage自動純化器系統 (SP4<sup>®</sup>或Isolera Four<sup>®</sup>)及諸如己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇之梯度之溶離劑組合來純化。於一些情況下，如上所述之純化方法可提供本發

明之彼等化合物，其具有足夠鹼性或酸性功能性於鹽形式中，諸如，於足夠鹼性之本發明化合物之情況下，例如，三氟乙酸鹽或甲酸鹽，或於足夠酸性之本發明化合物之情況下，例如銨鹽。可藉由熟習此項技術者已知之各種方法將此類型之鹽各自轉化成其游離鹼或游離酸形式或可作為鹽用於隨後生物檢定。應瞭解經單離及如本文中所述之本發明化合物之特定形式(例如，鹽、游離鹼等)不必為唯一形式，其中可將該化合物應用於生物檢定以定量特異性生物活性。

【0287】 粒度分佈獲自粒度之雷射光繞射量測。緊跟數位之X 為用於粒子直徑之記號，其對應於累積小尺寸分佈(基於體積)之某個百分比。因此，例如，[y  $\mu$ m] X90為粒子直徑y，在y以下，存在90%之粒子群。計算基礎為如實例9-1及9-2中所揭示之儀器設置。

#### 【0288】

##### LCMS (方法1)：HSST3

儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC系統；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu$ m 50 x 1 mm；溶離劑A：1 l水+ 0.25 ml 99%甲酸，溶離劑B：1 l乙腈+ 0.25 ml 99%甲酸；梯度：0.0 min 90% A  $\rightarrow$  1.2 min 5% A  $\rightarrow$  2.0 min 5% A；流率：0.40 ml/min；UV檢測：208至400 nm。

##### LCMS (方法3)：MCW-FT-MS-M1

儀器：Thermo Scientific FT-MS UHPLC+系統；Thermo Scientific UltiMate 3000；管柱：Waters, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8  $\mu$ m；溶離劑A：1 l water + 0.01%甲酸；溶離劑B: 1 l乙腈+ 0.01%甲酸；梯度：0.0 min 10% B  $\rightarrow$  2.5 min 95% B  $\rightarrow$  3.5 min 95% B；烘箱：50 $^{\circ}$ C；流率：0.90 ml/min；UV檢測：210 nm/最佳整合路徑210至300 nm。

**GCMS (方法1)：DSQ-II**

儀器：Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra  
系統；管柱：Restek RTX-35MS, 15 m x 200  $\mu$ m x 0.33  $\mu$ m；恆定氮流  
率：1.20 ml/min；烘箱：60 $^{\circ}$ C；入口：220 $^{\circ}$ C；梯度：60 $^{\circ}$ C，30 $^{\circ}$ C/min  
→ 300 $^{\circ}$ C (滯留時間3.33 min)。

**HPLC方法1：**

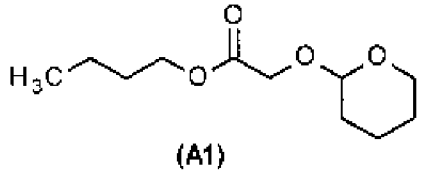
系統：配備有梯度泵、UV檢測器及附接有資料記錄儀及整合器軟體  
之高效液相層析儀；管柱：Zorbax Poroshell 120-SB C18 (50\*4.6 mm，  
2.7  $\mu$ m)；流率：2.5 mL/min；管柱溫度：45 $^{\circ}$ C；注射體積3  $\mu$ L，檢測  
210 nm，執行時間30 min；流動相A：含6.8 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>及3.8 g H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>  
(85%)於5 L mili-Q水中；流動相B：乙腈；梯度程序(T/ % B)：0/5、  
4/80、5/80。

**【0289】**

**實驗部分——實例**

**實例1**

**2-四氫呋喃-2-基氧基乙醯肼(A1)**



將450 g (3.40 mol)羟基乙酸丁酯(1)初始裝入2250 ml二氯甲烷  
中。在20 $^{\circ}$ C下添加4-甲苯磺酸單水合物5.5 g (0.03 mol)。在內部溫度低於  
35 $^{\circ}$ C下，歷時30分鐘之時間段添加3,4-二氫-2H-呋喃(309 g，3.68 mol)  
(2)。隨後將混合物冷卻至22 $^{\circ}$ C並再攪拌16小時。

**【0290】** 添加1125 ml飽和碳酸氫鈉水溶液，分離有機相及在減壓

下在50℃浴溫/3 mbar下初始蒸發以得到751 g暗橙色油。進一步蒸餾以移除雜質(80℃浴溫/0.25 mbar)，得到659 g作為蒸餾殘餘物呈暗橙色油之(A1)，產率89%。

【0291】 將粗產物直接轉至下個階段。

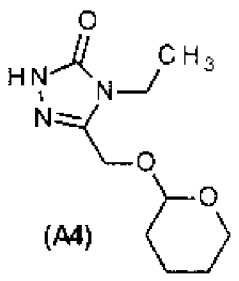
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.89 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.33 (dq, J=14.93, 7.41 Hz, 2 H) 1.39 - 1.79 (m, 10 H) 3.38 - 3.47 (m, 1 H) 3.74 (ddd, J=11.34, 8.41, 3.36 Hz, 1 H) 4.00 - 4.20 (m, 2 H) 4.66 (t, J=3.24 Hz, 1 H)

GCMS (方法1)：R<sub>t</sub> = 4.63 min；MS m/z = 215 (M-H)<sup>+</sup>, 105, 101, 85

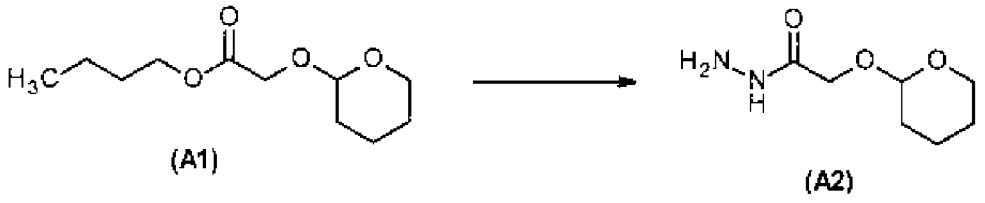
【0292】

實例2

4-乙基-3-(四氫呋喃-2-基氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-酮(A4)



階段1：



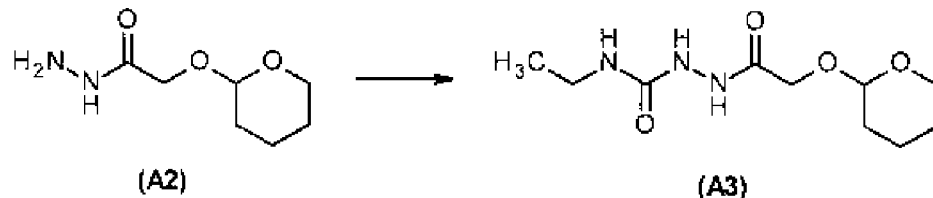
在20℃下，將375 g (1.734 mol)中間體(A1)裝入反應器，添加104.2 g (2.081 mol)肼水合物及將混合物加熱至57℃內部溫度持續3小時(輕微回流)。隨後將混合物冷卻至22℃。

**【0293】** 將粗製中間體(A2)直接用於下個階段。

【0294】中間體(A2)先前述於DE 2156472 (Ciba Geigy 1971)中。

【0295】

階段2：

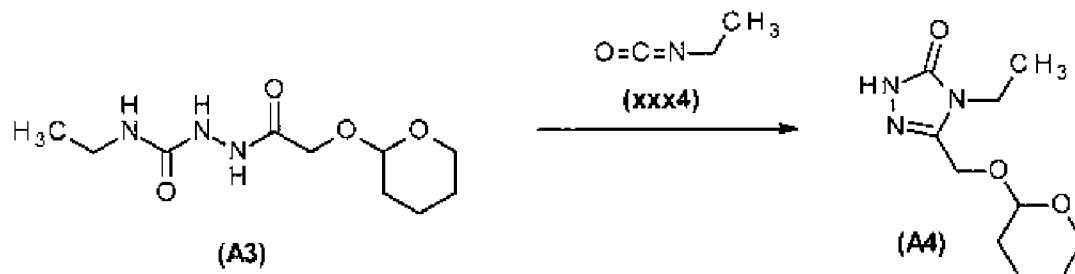


將水(906 ml)添加至中間體(A2)中，及將混合物冷卻至10℃。在10至15℃內部溫度下歷時50分鐘添加異氰酸乙酯(172.6 g，2.428 mol)。隨後將混合物在30分鐘內升溫至20℃。

【0296】將中間體(A3)之粗製反應混合物直接用於下個階段。

【0297】

### 階段3：



在20至25℃下，歷時5分鐘將50%氫氧化鈉水溶液(34.7 g，0.434 mol)添加至中間體(A3)之粗製反應混合物中。將反應混合物加熱至79℃內部溫度持續16小時，然後冷卻至20至25℃。

【0298】 添加1N鹽酸(約315 mL)以調整至pH 7.3。添加二氯甲烷(3020 ml)，及將懸浮液攪拌15分鐘。分離渾濁有機相(約2800 ml)。

【0299】 將渾濁水相過濾，將過濾殘餘物用二氯甲烷洗滌兩次(各 100 mL)，合併濾液及分離所得第二有機相(1000 mL)。

【0300】將合併之有機相(約3800 ml)經硫酸鈉乾燥，將固體過濾及將濾液在減壓下在70℃浴溫/20 mbar下蒸發，以得到370.6 g油狀蒸餾殘餘物。

【0301】將浴溫降低至50℃，添加二異丙醚(500 mL)以得到澄清溶液。將混合物緩慢冷卻至20至25℃及將所得懸浮液在22℃下攪拌過夜。

【0302】將固體產物藉由過濾單離，用冷(0至5℃)二異丙醚(100 mL)洗滌三次，(294.8 g濕重)及在35℃下於真空中乾燥，以得到225.7 g呈灰白色固體之(A4)，產率57%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.84 - 0.89 (m, 3 H) 1.25 - 1.43 (m, 4 H) 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 4.30 (t,  $J=5.20$  Hz, 1 H)

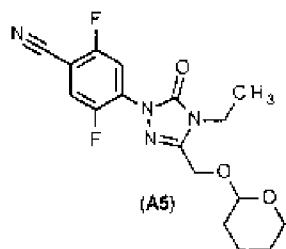
HPLC (方法1) :  $R_t = 1.47$  min

LCMS (方法1) :  $R_t = 0.55$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 228$  ( $M+H$ ) $^+$

【0303】

### 實例3

4-[4-乙基-5-側氧基-3-(四氫呋喃-2-基氧基甲基)-1,2,4-三唑-1-基]-2,5-二氟-苯甲腈(A5)



將中間體(A4) (250 g , 1.10 mol)及2,4,5-三氟苯甲腈(xxx5) (190 g , 1.21 mol)於乙腈(2500 mL)中攪拌及添加磷酸鉀(467 g , 2.20 mol)。將混合物在70至73℃下攪拌20小時，然後允許冷卻至室溫。

【0304】添加水(1200 mL)，及將混合物攪拌15分鐘。分離有機

相，用10%氯化鈉水溶液(1200 mL)洗滌及在減壓下在40℃浴溫下蒸發，以得到414 g棕色黏性油。

【0305】 在40℃下，將殘餘物溶解於無水乙醇(915 mL)中，然後冷卻至25℃以引發結晶。添加水(1250 mL)及將懸浮液在22℃下攪拌。

【0306】 於攪拌16小時後，單離固體，用乙醇/水(3:4 v/v，245 mL)洗滌兩次並在40℃下於真空中乾燥，以得到呈灰白色固體之(A5) (367 g，1.01 mol，91%產率)。

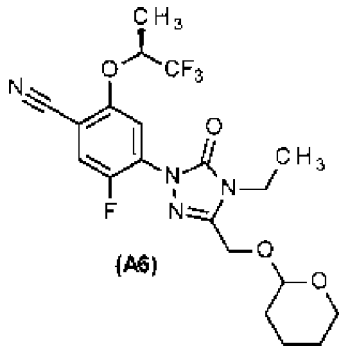
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.27 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 1.51 (br d, J=7.46 Hz, 4 H) 1.69 (br d, J=9.05 Hz, 2 H) 3.48 - 3.57 (m, 1 H) 3.72 - 3.81 (m, 3 H) 4.50 (d, J=12.84 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=12.96 Hz, 1 H) 4.78 (br s, 1 H) 7.88 (dd, J=9.29, 5.75 Hz, 1 H) 8.22 (dd, J=9.66, 5.38 Hz, 1 H)

LCMS (方法3) : R<sub>t</sub> = 1.83 min ; MS (ESIpos) : m/z = 365 (M+H)<sup>+</sup>

【0307】

#### 實例4

4-[4-乙基-5-側氧基-3-(四氫呋喃-2-基氧基甲基)-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯甲腈(A6)



將中間體(A5) (250 g，686 mmol)於乙腈(1250 mL)中攪拌。添加(S)-1,1,1-三氟-2-丙醇(117 mL，1.03 mol)，接著添加磷酸鉀(291 g，

1.37 mol)。將混合物在73℃下攪拌24小時，然後冷卻至22℃。添加水(750 mL)及將混合物攪拌15分鐘。

【0308】 分離有機相，用10%氯化鈉水溶液(750 mL)洗滌，及於真空中在50℃下蒸發以得到呈黏性黃色油之粗產物(A6) (320 g，686 mmol)，定量產率。

【0309】 將粗產物直接用於下個階段。

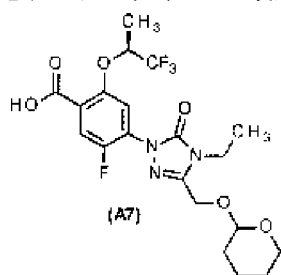
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.28 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.45 - 1.57 (m, 7 H) 1.69 (br d, J=8.56 Hz, 2 H) 3.48 - 3.57 (m, 1 H) 3.78 (q, J=6.93 Hz, 3 H) 4.51 (d, J=12.84 Hz, 1 H) 4.68 (d, J=12.84 Hz, 1 H) 4.79 (br s, 1 H) 5.48 (spt, J=6.26 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=5.99 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=9.90 Hz, 1 H)

LCMS (方法1) : R<sub>t</sub> = 1.07 min ; MS (ESIpos) : m/z = 459 (M+H)<sup>+</sup>

【0310】

## 實例5

4-[4-乙基-5-側氧基-3-(四氫呋喃-2-基氧基甲基)-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯甲酸(A7)



將來自上述階段之粗產物(A6) (320 g，686 mmol)溶解於乙醇(960 mL)中。添加氫氧化鈉水溶液(2N，1048 mL)及將混合物在70℃下攪拌28小時。於冷卻至22℃後，藉由添加2N鹽酸(1245 mL)將混合物酸化(pH 4)。添加第三丁基甲基醚(1600 mL)，及將混合物攪拌15分鐘。分離有機

相，將水相用第三丁基甲基醚(640 mL)再萃取。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾及於真空(分階段直至50 °C/20 mbar)中蒸發，以得到固化油(328 g)。

【0311】 在60°C下，將蒸餾殘餘物溶解於二異丙醚(656 mL)中，然後緩慢冷卻至22°C並攪拌16小時。添加四氫呋喃(49 mL)及將懸浮液冷卻至0至5°C。

【0312】 於攪拌1小時後，單離固體，用冷二異丙醚/四氫呋喃(20:1 v/v，120 mL)洗滌兩次及在35°C下於真空中乾燥，以得到呈灰白色固體之(A7) (210 g，0.44 mol，63%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.21 - 1.33 (m, 3 H) 1.37 - 1.45 (m, 3 H) 1.45 - 1.61 (m, 4 H) 1.69 (br d, J=8.93 Hz, 2 H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.77 (q, J=7.01 Hz, 3 H) 4.39 - 4.70 (m, 2 H) 4.79 (br s, 1 H) 5.25 (dt, J=12.84, 6.42 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=10.27 Hz, 1 H) 13.04 - 13.60 (m, 1 H)

HPLC (方法1) : R<sub>t</sub> = 2.82 min

LCMS (方法3) : R<sub>t</sub> = 1.76 min ; MS (ESIpos) : m/z = 478 (M+H)<sup>+</sup>

【0313】

## 實例6

4-[4-乙基-5-側氧基-3-(四氫呋喃-2-基氧基甲基)-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯甲醯氯(A8)

及

N-(2-氯-6-氟-苯基)-4-[4-乙基-5-側氧基-3-(四氫呋喃-2-基氧基甲基)-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯甲醯胺



拌1小時。於加熱至22℃後，添加水(737 mL)及歷時15分鐘用力攪拌混合物。分離有機相，用水(737 mL)及10%氯化鈉水溶液(737 mL)連續洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及於真空中蒸發。將殘餘物放置在矽膠(250 g)上，及將矽膠床用二氯甲烷(1500 mL)溶離及將濾液於真空中蒸發，以得到呈油狀殘餘物之粗產物(A9) (139.7 g [155% ]，148 mmol，針對100%產率之計算值)。

**【0316】** 將粗產物於下個步驟中直接轉化(實例7，方法A)。

HPLC (方法1)：R<sub>t</sub> = 3.64 min (68%面積)

**【0317】**

方法B：

在22℃下，向經攪拌之含於二氯甲烷(180 mL)中之如自實例5獲得之(A7) (20.0 g，41.9 mmol)的溶液中添加吡啶(10.2 mL，126 mmol)及2-氯-6-氟苯胺(9.15 g，62.8 mmol，CAS號363-51-9，獲自Combiblocks，產品代碼OS-7812；或者2-氯-6-氟苯胺之製備述於US 4,089,958，實例XVIII中)。添加(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙胺基氧基)二甲胺基-嗎啉基-碳鎢六氟磷酸鹽(COMU®，22.4 g，52.3 mmol，CAS號1075198-30-9，Sigma-Aldrich產品代碼712191)及將混合物加熱至40℃持續92小時。

**【0318】** 於冷卻至22℃後，添加水(150 mL)及歷時15分鐘用力攪拌混合物。分離有機相，用水(150 mL)及10%氯化鈉水溶液(150 mL)連續洗滌兩次及於真空中蒸發，以得到呈油狀殘餘物之粗產物(A9) (41.1 g [162% ]，41.9 mmol，針對100%產率之計算值)。

HPLC (方法1)：R<sub>t</sub> = 3.63 min (62%面積)

**【0319】** 可將粗產物於下個步驟中直接轉化，無需進一步純化(實例

7，方法A)。

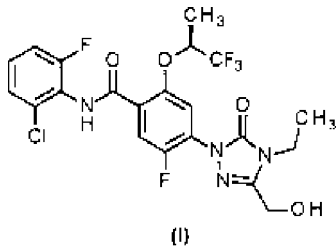
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.24 - 1.37 (m, 3 H) 1.39 - 1.58 (m, 7 H) 1.64 - 1.79 (m, 2 H) 3.46 - 3.58 (m, 1 H) 3.72 - 3.90 (m, 3 H) 4.42 - 4.57 (m, 1 H) 4.62 - 4.73 (m, 1 H) 4.77 - 4.85 (m, 1 H) 5.20 - 5.46 (m, 1 H) 7.27 - 7.48 (m, 3 H) 7.54 - 7.69 (m, 2 H) 10.03 (s, 1 H)

LCMS (方法1) :  $R_t = 1.17$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 605$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【0320】

### 實例7

**N-(2-氯-6-氟苯基)-4-[4-乙基-3-(羥甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氟-2-[(2S)-1,1,1-三氟丙-2-基]氧基}苯甲醯胺，化合物(I)**



【0321】

### 方法A

將來自實例6 (A9)，方法A)之粗製油狀殘餘物(139.7 g，148 mmol，針對100%產率之計算值)溶解於無水乙醇(450 mL)中，添加85%磷酸(50 mL)及將混合物在57°C浴溫下加熱16小時。將所得兩相懸浮液冷卻至22°C。添加鹽酸(1N，140 mL)、二異丙醚(700 mL)、水(280 mL)及飽和氯化鈉水溶液(140 mL)及將混合物用力攪拌15分鐘。將混合物過濾，將濾餅用二異丙醚(150 mL)洗滌兩次，及在22°C下，將濾液用10%氯化鈉水溶液(560 mL)攪拌。將所得懸浮液過濾及將濾餅用二異丙醚(150

mL)洗滌兩次。將經單離之固體懸浮於2-丁酮(100 mL)中，加熱至60℃，將熱懸浮液過濾及將濾餅用2-丁酮(30 mL)洗滌。將濾液於真空中蒸發，以得到呈固體產物之(I) (24.0 g，46.1 mmol)，產率31%。

HPLC (方法1)； $R_t = 2.81$  min (96%面積)

**【0322】**

方法B：

a)在22℃下，向經攪拌之含於乙腈(180 mL)中之如自實例5獲得之(A7) (60.0 g，126 mmol)的懸浮液中添加吡啶(35.6 mL，440 mmol)及2-氯-6-氟苯胺(27.4 g，188 mmol，CAS號363-51-9獲自Combiblocks，產品代碼OS-7812；或者2-氯-6-氟苯胺之製備述於US 4,089,958，實例XVIII中)。將渾濁溶液冷卻至0至5℃及歷時10分鐘之時間段添加磷醯氯(21.2 g，138 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，產生澄清溶液。添加甲醇(360 mL)及85%磷酸(12.8 mL，189 mmol)及將混合物加熱至60℃持續2小時。

**【0323】** 將反應溶劑藉由蒸餾(95℃浴，64至72℃內部溫度)部分移除，以得到420 mL蒸餾液。將蒸餾殘餘物緩慢冷卻至22℃並攪拌16小時。將所得懸浮液冷卻至0至5℃及再攪拌2小時。單離固體，用2-丙醇(30 mL)洗滌兩次及於真空中在50℃下乾燥16小時，以得到呈白色固體之粗產物化合物(I) (55g，106 mmol)，產率84%。

HPLC (方法1)； $R_t = 2.81$  min (> 98%面積)

**【0324】** b)將反應產物(30.0 g，57.6 mmol)進一步藉由懸浮於無水乙醇(450 mL)中並加熱至60℃來純化。將所得澄清溶液過濾，將濾餅用熱無水乙醇(30 mL)洗滌兩次及將濾液藉由在100℃浴溫下蒸餾溶劑(270

mL蒸餾液)來濃縮。將溶液冷卻至50℃，接晶種(I) (0.3 g)，及歷時4小時逐步冷卻至0至5℃。單離沉澱固體，用無水乙醇(15 mL)洗滌兩次及於真空中在50℃下乾燥16小時，以自粗製化合物(I)得到呈白色固體之化合物(I) (25.7 g，49.3 mmol)，產率86%。

HPLC (方法1)：R<sub>t</sub> = 2.81 min (> 99%面積)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.29 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.45 (d, J=6.36 Hz, 3 H) 3.80 (q, J=7.09 Hz, 2 H) 4.44 - 4.55 (m, 2 H) 5.36 (dt, J=12.78, 6.33 Hz, 1 H) 5.80 (t, J=5.75 Hz, 1 H) 7.30 - 7.47 (m, 3 H) 7.50 - 7.66 (m, 2 H) 10.05 (s, 1 H)

LCMS (方法1)：R<sub>t</sub> = 0.90 min；MS (ESIpos)：m/z = 521 (M+H)<sup>+</sup>

【0325】視情況將在再結晶之前獲得之產物((參見實例7B，a))於空氣噴射研磨機中微粉化(參見實例9-1)

【0326】

實例8

類似於實例7，方法B a)及b)，各自以下開始進行兩個實驗：

| 量      | 化合物        |
|--------|------------|
| 335 g  | (A7)       |
| 784 g  | 乙腈         |
| 193 g  | 吡啶         |
| 153 g  | 2-氯-6-氟苯胺  |
| 118 g  | 磷醯氯        |
| 1588 g | 甲醇         |
| 121 g  | 磷酸，85%     |
| 265 g  | 2-丙醇       |
| 3316 g | 乙醇(用於結晶)   |
| 438 g  | 乙醇(用於初始洗滌) |

|       |                  |
|-------|------------------|
| 2 g   | 用於接晶種之化合物(I)，晶型A |
| 112 g | 乙醇(用於最後洗滌)       |

【0327】 將自此等兩個實驗獲得之產物化合物(I)批次合併(527 g)及使用實例9-2中所揭示之方法微粉化，以得到485 g微粉化物質。

【0328】

實例9—微粉化

實例9-1

將24.4 g自實例7，方法B，a)獲得之粗製化合物(I)與藉由實例7，方法A或B獲得之化合物(I)之其他量組合及使用如實例7，方法B，b)下所述之方法再結晶。

【0329】 將於再結晶後獲得之產物於空氣噴射研磨機中微粉化。

a)使用之裝置：

|       |             |                       |
|-------|-------------|-----------------------|
| 使用之裝置 | 研磨機         | 50 mm螺旋噴射研磨機(Bayer設計) |
|       | 給藥裝置(類型)    | 振動式滑槽                 |
|       | 研磨室襯裡(材料)   | 不銹鋼(SST)              |
|       | 注射器動力噴嘴(直徑) | 0.9 mm SST            |
|       | 研磨噴嘴(直徑)    | 0.6 mm SST            |
|       | 收集噴嘴(直徑)    | 2.5 mm SST            |
|       | 出口孔(直徑)     | 12 mm SST             |

b)研磨參數

| 研磨參數 |                   | 實際值 |
|------|-------------------|-----|
|      | 注射器空氣壓力 [bar]     | 4.5 |
|      | 研磨空氣壓力 [bar]      | 4   |
|      | 產品產量 [g/min]      | 5.4 |
|      | 差動壓力篩檢器，終止 [mbar] | 50  |
|      | 總研磨時間 [min]       | 21  |

c)獲得之微粉化產品具有下列性質：

粒度分佈(X10/X50/X90)：0.6/1.4/3.8 μm。

【0330】

用於粒度分析之儀器設置：

雷射繞射圖分析儀(Sympatec HELOS，H1970 & RODOS，R3：  
0.5/0.9....175  $\mu\text{m}$ )，

100 mm焦距，

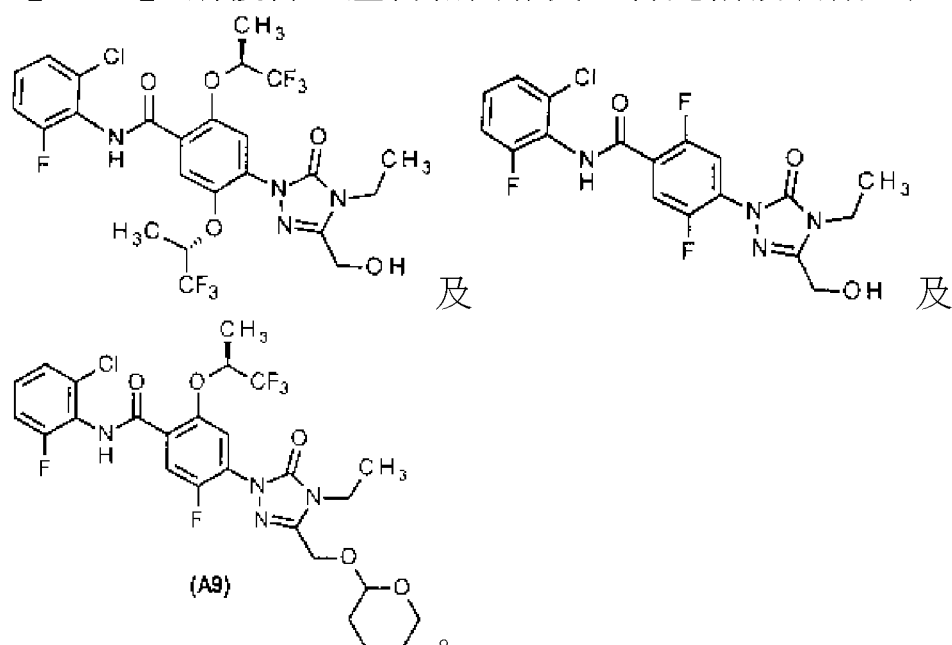
在4 bar下之乾分散(RODOS)，

數學模型(LD 5.9.0.0)——Sympatec代碼，基於弗勞恩霍夫  
(Fraunhofer)繞射。

【0331】因此，本發明之一實施例為0.6  $\mu\text{m}$ 至3.8  $\mu\text{m}$  (X10-X90)之  
尺寸範圍內之化合物(I)之微粉化粒子。

【0332】因此，本發明之一實施例為(X10/X50/X90)：0.6/1.4/3.8  
 $\mu\text{m}$ 之尺寸範圍內之化合物(I)之微粉化粒子

【0333】所獲得之產物藉由雜質之特定指紋表徵。此指紋包括



【0334】

## 實例9-2

將於再結晶後自實例8獲得之產物(合併527 g)於螺旋噴射研磨機中微

粉化，以得到485 g微粉化物質(92%產率)：

**a)裝置**

|       |             |                       |
|-------|-------------|-----------------------|
| 使用之裝置 | 研磨機         | 50 mm螺旋噴射研磨機(Bayer設計) |
|       | 研磨室襯裡(材料)   | PTFE                  |
|       | 注射器動力噴嘴(直徑) | 0.9 mm                |
|       | 研磨噴嘴(直徑)    | 0.75 mm,              |
|       | 收集噴嘴(直徑)    | 2.5 mm PTFE           |
|       | 出口孔(直徑)     | 12 mm PTFE            |

**b)研磨參數**

| 研磨參數 |              | 實際值 |
|------|--------------|-----|
|      | 研磨空氣壓力 [bar] | 5   |
|      | 產品產量 [kg/h]  | 0.9 |
|      | 總研磨時間 [min]  | 35  |

**c)獲得之微粉化產品具有下列性質：**

取三種樣品並分析。下列參數為該等三個量測之平均值：

粒度分佈(X10/X50/X90)：0.6 / 1 / 3  $\mu\text{m}$ 。

【0335】 因此，本發明之一實施例為0.6/1/3  $\mu\text{m}$ (X10/X50/X90)之範圍內之化合物(I)之微粉化粒子。

**【0336】**

用於粒度分析之儀器設置：

雷射繞射圖分析儀(Sympatec HELOS，H1970 & RODOS，R3：0.5/0.9....175  $\mu\text{m}$ )，

100 mm焦距，

在4 bar 下之乾分散(RODOS)，

數學模型(LD 5.9.0.0)– Sympatec代碼，基於弗勞恩霍夫繞射。

【0337】 因此，本發明之一實施例為0.6  $\mu\text{m}$ 至3  $\mu\text{m}$ 之範圍內之化合物(I)之微粉化粒子。

【0338】

實例10

自實例9-1獲得之結晶微粉化化合物(I)之紅外光譜各自參見圖1A，或針對9-2參見圖1。

【0339】

表1：

如圖1中所示之化合物(I)之IR光譜之帶極大值的值列於表1中。在1699、1511、1453、1246及1202  $\text{cm}^{-1}$ 處觀察到最強帶。

【0340】 在以下處各自觀察到3、5、7及10個最強帶及/或特徵帶：

1699、1688、1511；

1699、1688、1511、1453、1202；

3382、3265、1699、1688、1511、1453、1202，

3382、3265、1699、1688、1511、1453、1246、1202、1095及1049  $\text{cm}^{-1}$ 。

| 帶極大值( $\text{cm}^{-1}$ ) | 帶極大值( $\text{cm}^{-1}$ ) |
|--------------------------|--------------------------|
| 3382                     | 1148                     |
| 3265                     | 1108                     |
| 1699                     | 1096                     |
| 1688                     | 1071                     |
| 1626                     | 1049                     |
| 1604                     | 1029                     |
| 1588                     | 996                      |
| 1511                     | 931                      |
| 1486                     | 912                      |
| 1453                     | 883                      |

|      |     |
|------|-----|
| 1433 | 875 |
| 1421 | 796 |
| 1389 | 781 |
| 1326 | 773 |
| 1306 | 755 |
| 1287 | 711 |
| 1266 | 619 |
| 1246 | 599 |
| 1226 | 502 |
| 1202 |     |
| 1189 |     |
| 1174 |     |
| 1158 |     |

【0341】 為獲得表1中所列之帶及如圖1中所揭示之圖之IR光譜，用於化合物(I)之IR測量之儀器設置為下列：

樣品製備：將藉由實例9-2獲得之產物之樣品藉由取物質之鏟尖製備為KBr盤，將該物質於瑪瑙研鉢中與約200至400倍量之乾溴化鉀粉末混合並均質化。藉助壓製製備混合物以產生具有均勻透明度之盤。

設備： FT-IR光譜儀(Bruker Vertex 80v)

掃描： 32

解析度： 2 cm<sup>-1</sup>

技術： 透射。

【0342】 為獲得表1中所列之帶及如圖1A中所揭示之圖之IR光譜，用於化合物(I)之IR測量之儀器設置為下列：

針對實例9-1之產物之樣品之IR測量的儀器設置，

樣品製備： 無

設備： FT-IR光譜儀(具有ATR附件之Bruker  $\alpha$ )

掃描： 24

解析度： 4  $\text{cm}^{-1}$

技術： 衰減全反射。

【0343】

實例11

實例9-2中獲得之結晶微粉化化合物(I)之X-射線粉末繞射(圖2)

表2：

化合物(I)之繞射圖之繞射峰之值示於圖2中，其中在17.2、18.3、19.1、21.0、22.5及25.2處觀察到較強繞射峰。

| 繞射角(2 $\theta$ ，°) | 繞射角(2 $\theta$ ，°) | 繞射角(2 $\theta$ ，°) |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| 7.7                | 25.2               | 35.4               |
| 8.6                | 25.7               | 36.2               |
| 10.7               | 25.9               | 36.7               |
| 12.7               | 26.2               | 36.9               |
| 13.4               | 26.5               | 37.2               |
| 14.2               | 27.0               | 37.9               |
| 14.4               | 27.6               | 39.2               |
| 15.4               | 28.1               |                    |
| 15.6               | 28.5               |                    |
| 17.2               | 29.1               |                    |
| 17.6               | 29.4               |                    |
| 18.2               | 29.9               |                    |
| 18.3               | 30.3               |                    |
| 19.1               | 31.2               |                    |

|      |      |  |
|------|------|--|
| 19.7 | 31.5 |  |
| 20.6 | 32.2 |  |
| 21.0 | 32.5 |  |
| 21.5 | 33.1 |  |
| 21.6 | 33.4 |  |
| 22.5 | 33.7 |  |
| 22.7 | 34.3 |  |
| 24.0 | 34.6 |  |
| 24.3 | 34.8 |  |

【0344】 用於獲得該繞射圖之儀器設置為：

樣品製備： 在實例9-2中獲得之化合物(I)之兩個膜之間將粉末製備成薄層。

設備： X-射線粉末繞射儀(STOE STADI P)

發生器： 40 kV / 40 mA

檢測器： 線性位置敏感檢測器

放射： 鍺-單鉻化CuK<sub>α1</sub>-放射

技術： 透射

掃描範圍：  $2^{\circ} \leq 2\theta \leq 40^{\circ}$

步長： 0.5°

量測時間： 15秒/步。

【0345】

**實例12**

**結晶微粉化化合物(I)之溫譜圖**

**實例9-2**中獲得之化合物(I)之熱重分析(TGA)曲線揭示於圖3中。

【0346】 用於獲得TGA曲線之儀器設置為下列：

樣品製備：使粉末於100  $\mu\text{l}$ 鋁盤及蓋中起波紋。在開始實驗之前，將蓋直接刺穿。

裝置：熱重分析儀(Mettler Toledo TGA/DSC1)

溫度範圍：25至210 $^{\circ}\text{C}$

加熱速率：10  $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$

氣體：氮氣

氣體流率：50  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

【0347】

### 實例13

實例9-2中獲得之化合物(I)之示差掃描量熱法(DSC)曲線示於圖4中。

【0348】

#### *用於獲得DSC曲線之儀器設置：*

樣品製備：使粉末於具有刺穿蓋之400  $\mu\text{l}$ 鋁盤中起波紋。

裝置：示差掃描量熱儀(Mettler Toledo DSC822e)

溫度範圍：-10至210 $^{\circ}\text{C}$

加熱速率：20  $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$

氣體：氮氣

氣體流率：50  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

【0349】

### 實例14

#### 製備非晶型

將化合物(I) (200 mg, 0.38 mmol)溶解於吡啶(1.5 mL)中。將溶液

過濾(0.2 μm ReZist®過濾器，Whatman)及轉移至第二小瓶中。在115℃下使用熱槍蒸發溶劑或可或者藉由於真空中在85℃/5mbar下蒸發以得到呈固化油或發泡體之化合物(I)之非晶型而獲得。

【0350】 化合物(I)之非晶型之分析：實例15至17

【0351】

實例15

非晶型化合物(I)之紅外光譜

表3：

如圖5中所示之化合物(I)之IR光譜之帶極大值的2θ值列於表3中。

表3：

| X (cm <sup>-1</sup> ) | Y (%T) |
|-----------------------|--------|
| 3378                  | 89.1   |
| 2945                  | 92.5   |
| 2162                  | 88.0   |
| 2034.                 | 88.9   |
| 1979.                 | 88.8   |
| 1698                  | 70.8   |
| 1622                  | 78.2   |
| 1585                  | 78.8   |
| 1503                  | 60.2   |
| 1475                  | 67.6   |
| 1448                  | 64.0   |
| 1375                  | 67.4   |
| 1270                  | 69.1   |
| 1241                  | 69.5   |

|      |      |
|------|------|
| 1222 | 70.9 |
| 1192 | 57.9 |
| 1161 | 57.4 |
| 1111 | 65.9 |
| 1087 | 60.7 |
| 1045 | 67.5 |
| 1020 | 65.4 |
| 996  | 70.8 |
| 969  | 73.7 |
| 914  | 65.3 |
| 856  | 70.4 |
| 797  | 60.0 |
| 772  | 59.1 |
| 750  | 60.8 |
| 709  | 61.2 |
| 667  | 64.4 |
| 608  | 60.4 |
| 577  | 59.5 |
| 554  | 56.5 |
| 538  | 56.8 |
| 530  | 54.2 |

【0352】 為獲得表3中所列之帶及如圖5中所揭示之圖之IR光譜，用於非晶型化合物(I)之IR測量之儀器設置為下列：

樣品製備： 將少量化合物(I)藉由使用研鉢及研杵手工研磨。

裝置： Thermo Scientific Nicolet iS10

掃描： 64

解析度：  $2\text{ cm}^{-1}$

技術： FTIR。

### 【0353】

#### 實例16

##### 非晶型化合物(I)之X-射線粉末繞射

圖6顯示非晶型相之X-射線粉末繞射圖。

【0354】 用於獲得該繞射圖之儀器設置為：

樣品製備： 將少量於實例9-2中獲得之化合物(I)藉由使用研鉢及研杵手工研磨，使用標準玻璃毛細管(直徑= 0.7 mm)

裝置： D8 Bruker高級繞射儀

發生器： 40 kV及40 mA

檢測器： LynxEye

放射：  $\text{Cu-K}\alpha 1 = 1.54059\text{ \AA}$

技術： 透射

掃描範圍： 4至50°

步長： 0.009°

量測時間： 2小時。

### 【0355】

#### 實例17

自實例14獲得之非晶型化合物(I)之示差掃描量熱法(DSC)曲線示於圖7中。

### 【0356】

獲得DSC曲線之儀器設置：

樣品製備： 將實例14中獲得之化合物(I)之樣品密封於具有一個針孔之鋁盤中

設備： Netzsch Phoenix DSC 204 F1

溫度範圍： -20 °C -> 200 °C

加熱速率： 10 °C /min

氣體： N<sub>2</sub>

氣體流率： 20 mL/min。



201945346

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

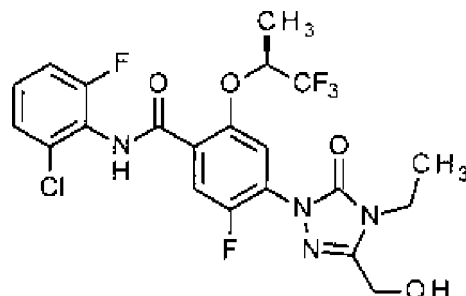
2,4,5-三取代的1,2,4-三唑酮之製備方法

## 【英文發明名稱】

METHOD FOR THE PREPARATION OF A 2,4,5-  
TRISUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLONE

## 【中文】

本發明提供製備化合物(I)之方法：

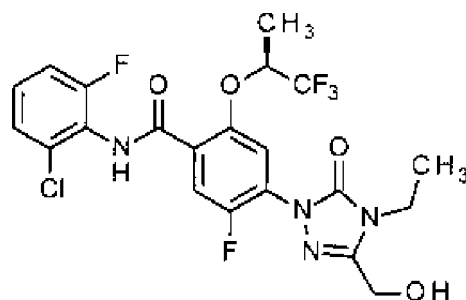


化合物(I)，

用於製備該化合物及其晶型A之中間體之用途。

## 【英文】

The present invention provides methods for the preparation of  
Compound (I) :



Compound (I),

the use of intermediates for the preparation of said compound and its  
crystalline form A.

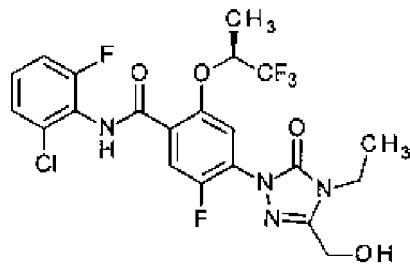
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

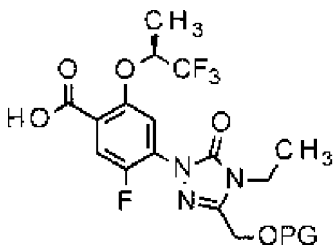


化合物(I)

# 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

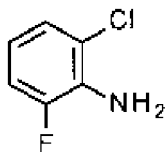
一種製備化合物(I)之方法，其包括以下之步驟：使式(A7.1)之中間體化合物：



(A7.1)，

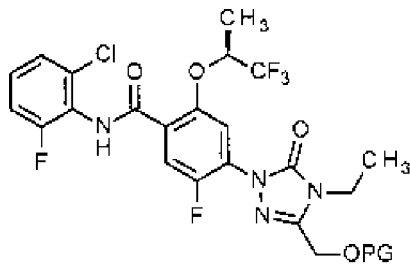
其中PG為選自以下之保護基：四氫吡喃基(THP)、四氫呋喃基(THF)、1-乙氧基乙基(Ee)、第三丁基(t-Bu)、第三丁氧基甲基及甲氧乙氧基甲基(MEM)，

與式(xxx7)化合物反應



(xxx7)，

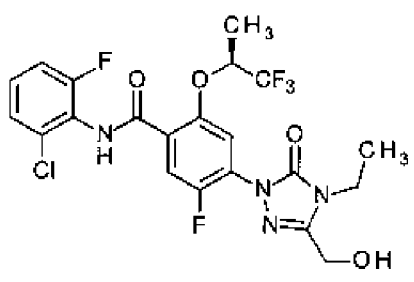
該反應視情況於適宜非質子性溶劑中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化該羧酸基團下或藉由使用適宜試劑生成中間體醯氯，並且添加用於裂解該保護基之一或多種試劑或單離化合物(A9.1)



(A9.1)

及隨後添加用於裂解該保護基之試劑，

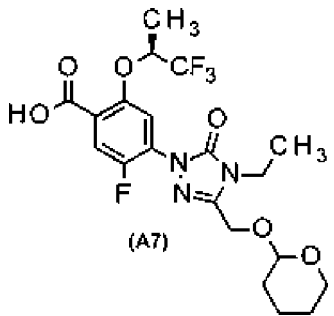
從而提供化合物(I)



化合物(I)。

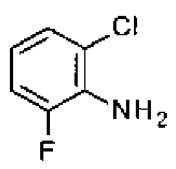
【第2項】

如請求項1之製備化合物(I)之方法，其包括以下步驟：使式(A7)之中間體化合物：



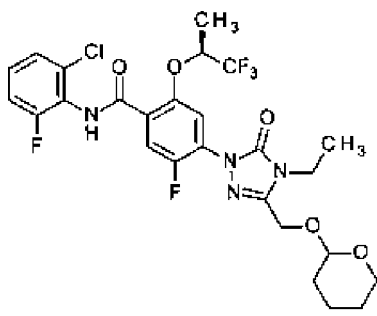
(A7)，

與式(xxx7)化合物反應



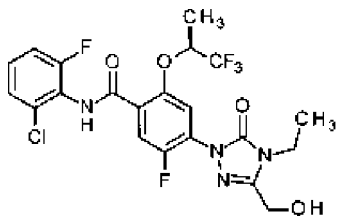
(xxx7)，

該反應視情況於適宜非質子性溶劑(諸如乙腈)中，藉由添加適宜鹼，視情況在活化該羧酸基團下或藉由使用適宜試劑產生醯氯，及添加用於裂解該保護基之一或多種試劑或單離化合物(A9)



(A9)

及隨後添加用於裂解該保護基之一或多種試劑，  
從而產生化合物(I)：



化合物(I)。

【第3項】

如請求項1或2之方法，其中PG為四氫呋喃醚且進一步包括酸性條件作為用於裂解該保護基四氫呋喃醚之試劑。

【第4項】

如請求項3之方法，其中該酸性條件係藉由添加磷酸及甲醇實現。

【第5項】

如請求項1至4之方法，其中該適宜鹼為吡啶。

【第6項】

如請求項1至5之方法，其進一步包括生成醯氯。

【第7項】

如請求項6之方法，其中該產生醯氯之試劑為磷醯氯。

【第8項】

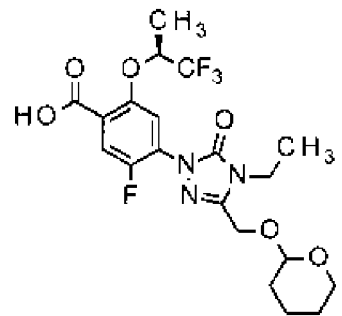
如請求項6或7之方法，其中該醯氯或活化酸係原位生成。

【第9項】

如請求項1至8之方法，其包括單離化合物(A9)及隨後裂解該保護基。

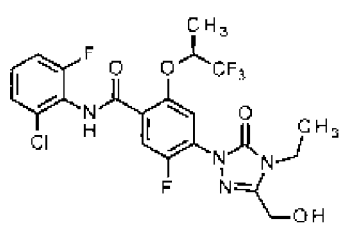
【第10項】

如請求項1至9之方法，其包括自化合物(A7)



(A7)

至化合物(I)



化合物(I)

之一鍋式反應。

【第11項】

如請求項1至10之方法，其進一步包括單離化合物(I)之步驟。

【第12項】

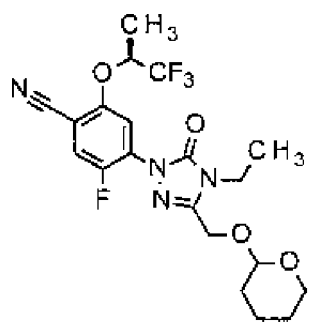
如請求項11之方法，其進一步包括純化化合物(I)之步驟。

【第13項】

如請求項1至12之方法，其進一步包括微粉化步驟。

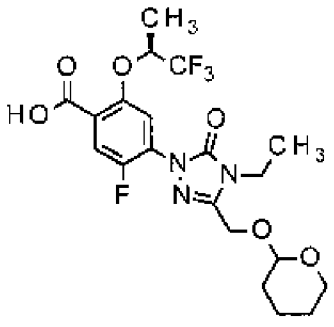
【第14項】

如請求項1至13之方法，其進一步包括以下之步驟：將式(A6)化合物



(A6)

轉化成式(A7)化合物，

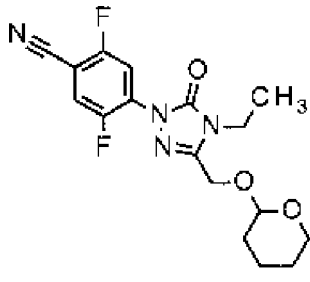


(A7)

該轉化視情況於極性質子溶劑(諸如醇)中及藉由進一步添加鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物水性溶液及視情況單離化合物(A7)。

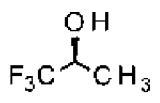
【第15項】

如請求項1至14之方法，其進一步包括以下之步驟：使化合物(A5)



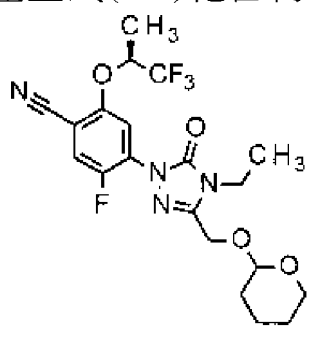
(A5)

與化合物(XXX6)反應，



(XXX6)

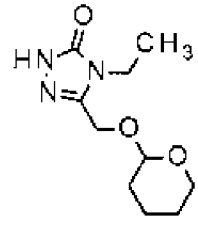
該反應視情況於極性非質子性溶劑(諸如乙腈)中，及藉由添加鹼金屬磷酸鹽(諸如磷酸鉀)，從而產生式(A6)化合物



(A6)。

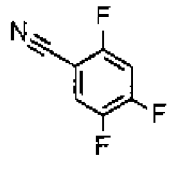
【第16項】

如請求項1至15之方法，其進一步包括以下之步驟：視情況於極性非質子性溶劑(諸如乙腈)中使式(A4)化合物



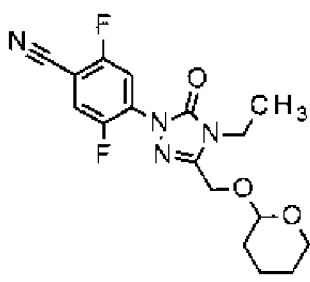
(A4)

與2,4,5-三氟苯甲腈(xxx5)反應，



(xxx5)

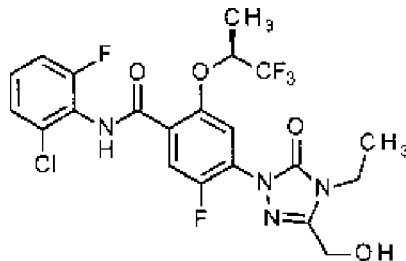
從而產生式(A5)化合物



(A5)。

## 【第17項】

一種化合物(I)之晶型A



化合物(I)。

## 【第18項】

如請求項17之化合物之形式，其特徵在於在25℃下且利用Cu-K  $\alpha$ 1作為放射源量測之X-射線粉末繞射圖，該繞射圖顯示至少下列引述為2 $\theta$ 值 $\pm$  0.2°的反射：17.2、18.3、19.1、21.0、25.2。

## 【第19項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項17之化合物(I)之晶型A及視情況進一步包含醫藥上可接受之賦形劑。

## 【第20項】

一種如請求項19之醫藥組合物之用途，其用於治療過度增生性疾病，諸如癌症。

## 【第21項】

如請求項20之用途，其中該癌症疾病係選自乳癌、腦癌、消化道癌、眼癌、頭頸癌、血液惡性病(包括白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤)、肝癌、副甲狀腺癌及其遠端轉移、呼吸道癌、生殖器官癌、尿道癌、肉瘤、皮膚癌、甲狀腺癌。

## 【第22項】

一種如請求項17之化合物(I)之晶型A之用途，其用於製備如請求項

19之醫藥組合物。

【第23項】

一種如請求項17之化合物(I)之晶型A之用途，其用於製備如請求項19之醫藥組合物，該醫藥組合物進一步包含：

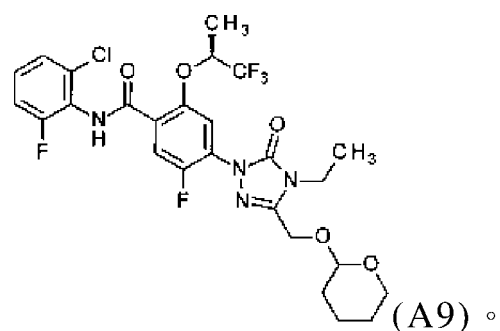
一或多種其他活性成分，特定言之抗癌劑。

【第24項】

一種如請求項23之醫藥組合物之用途，其用於治療癌症。

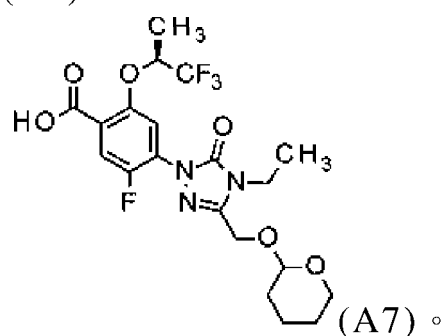
【第25項】

一種中間體化合物(A9)：



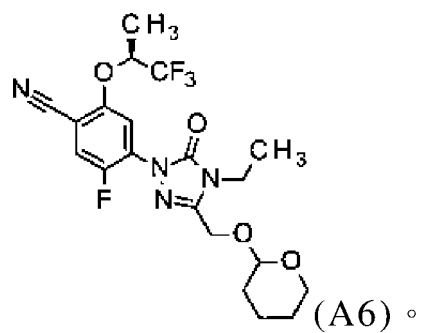
【第26項】

一種中間體化合物(A7)：



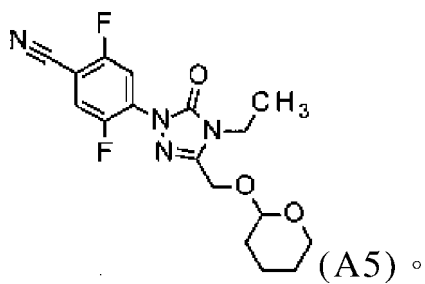
【第27項】

一種中間體化合物(A6)：



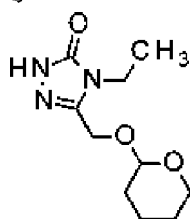
【第28項】

一種中間體化合物(A5)



【第29項】

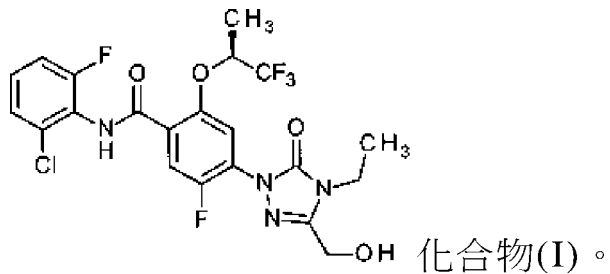
一種式(A4)之中間體化合物



(A4)  $\circ$

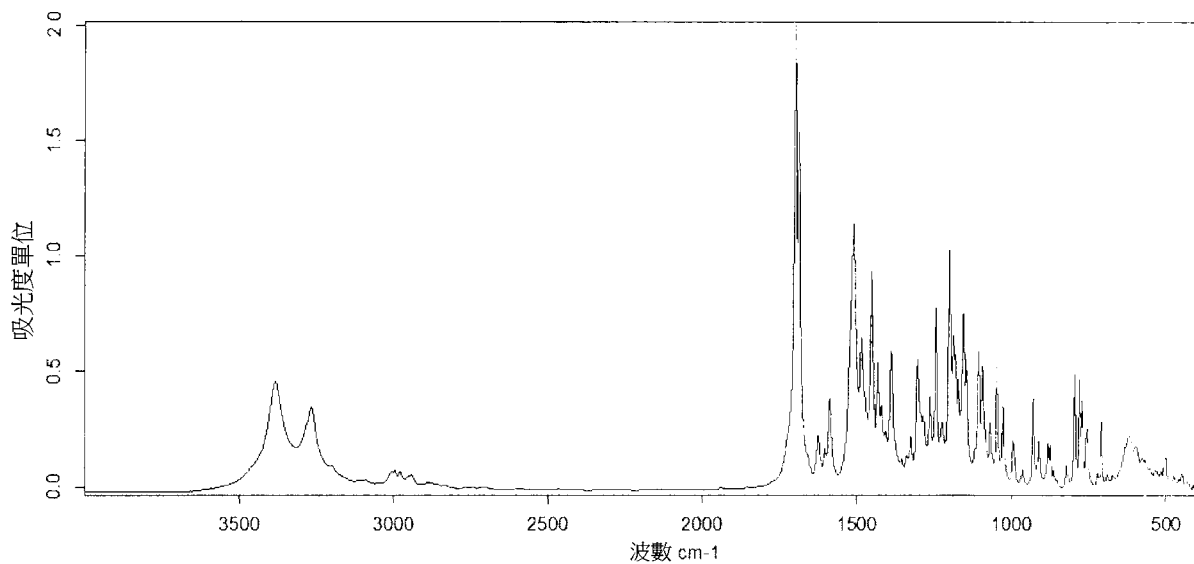
【第30項】

一種如請求項25至29之中間體化合物之用途，其用於製備化合物(I)

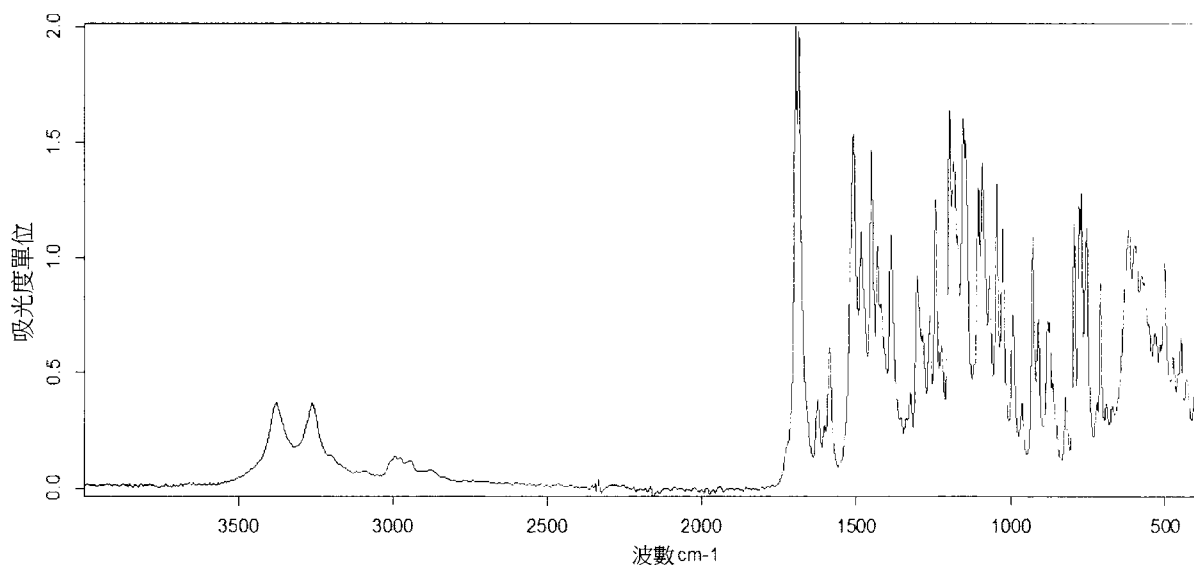


## 【發明圖式】

結晶微粉化化合物(I)之IR光譜

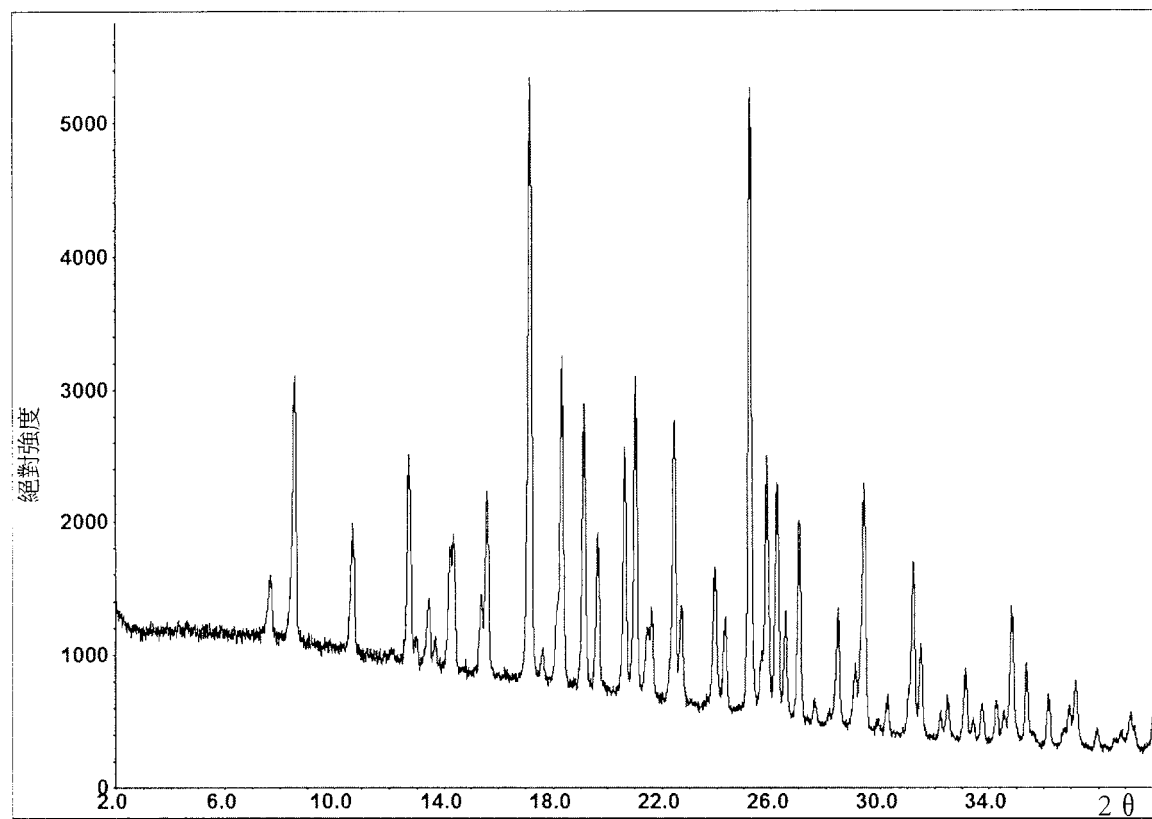


【圖1】



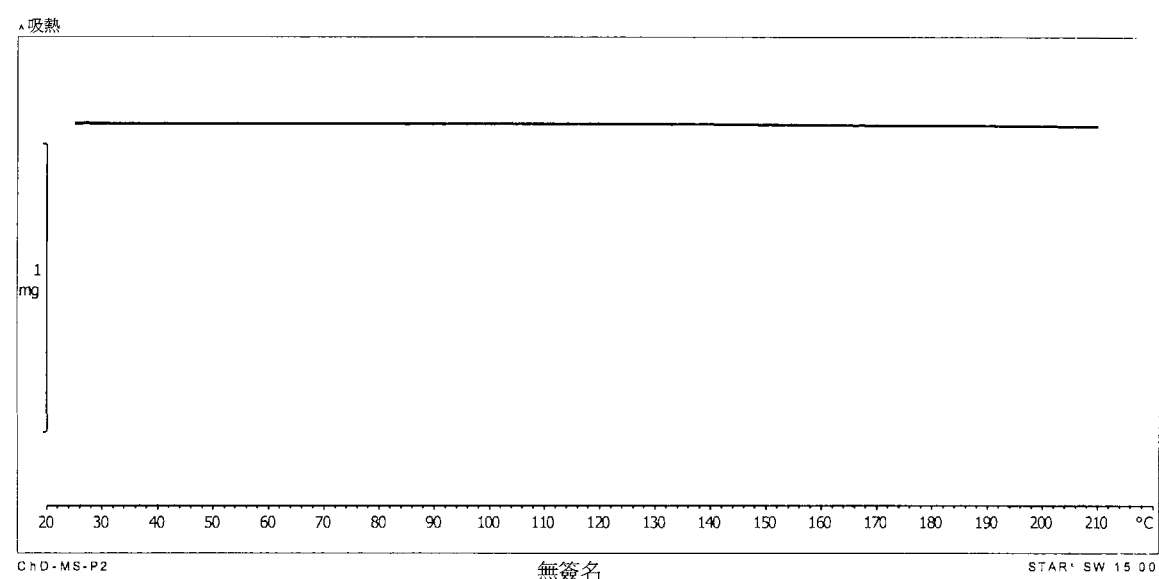
【圖1A】

結晶微粉化化合物(I)之繞射圖



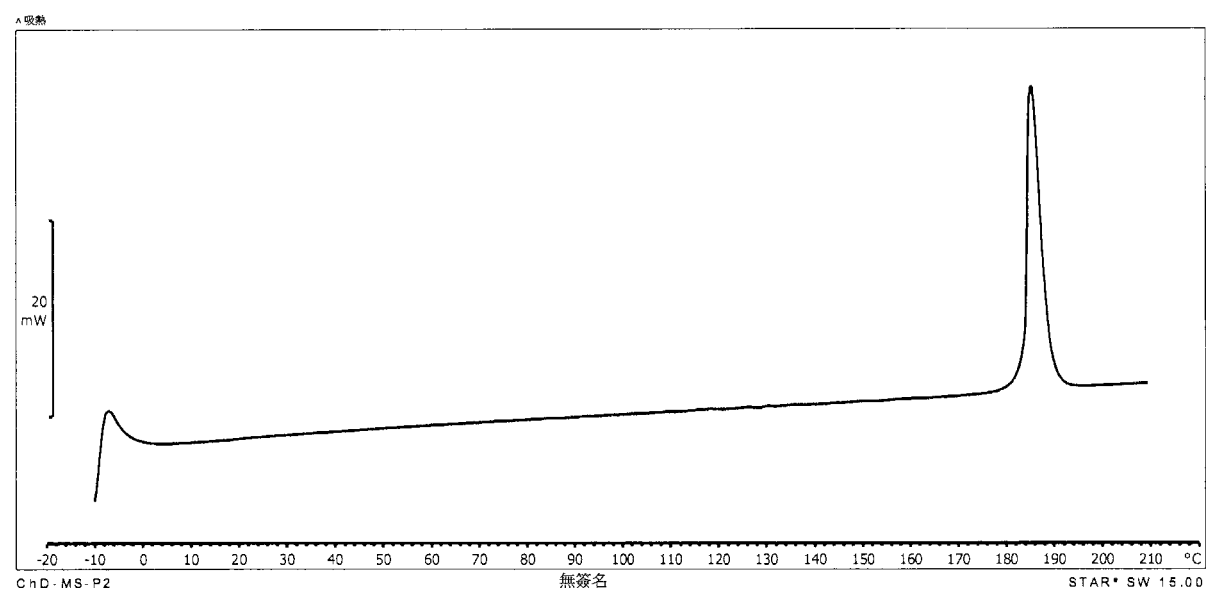
【圖2】

結晶微粉化化合物(I)之TGA曲線



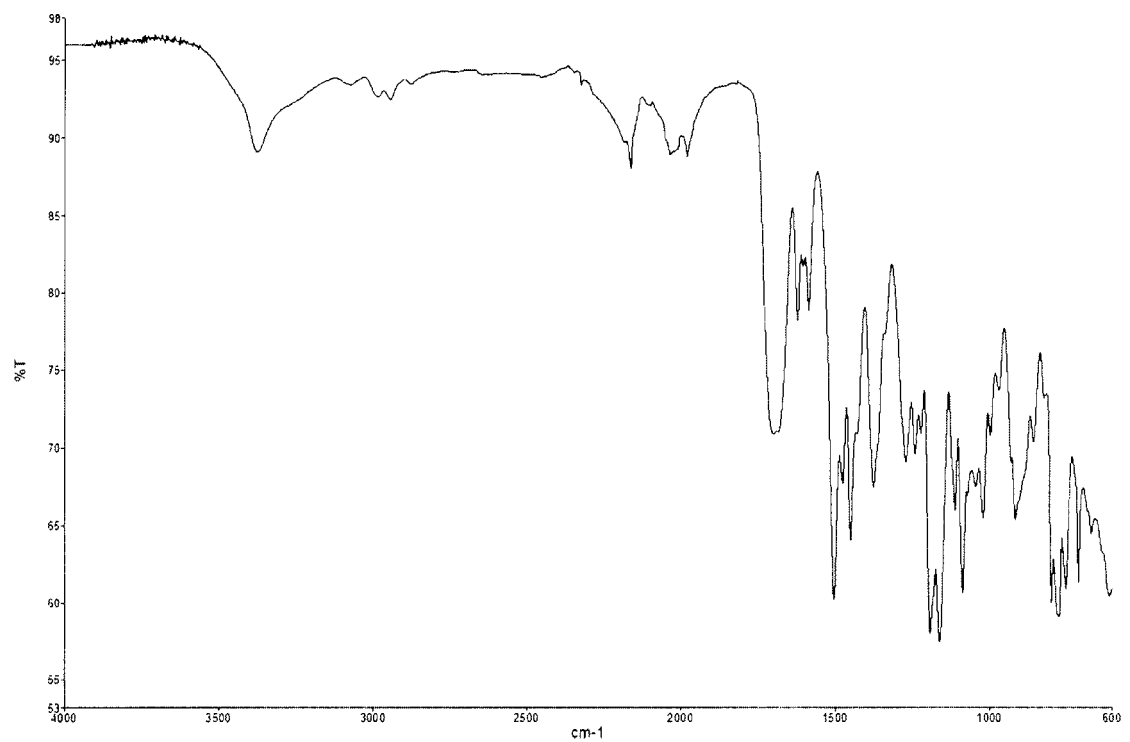
無簽名  
【圖3】

結晶微粉化化合物(I)之DSC曲線



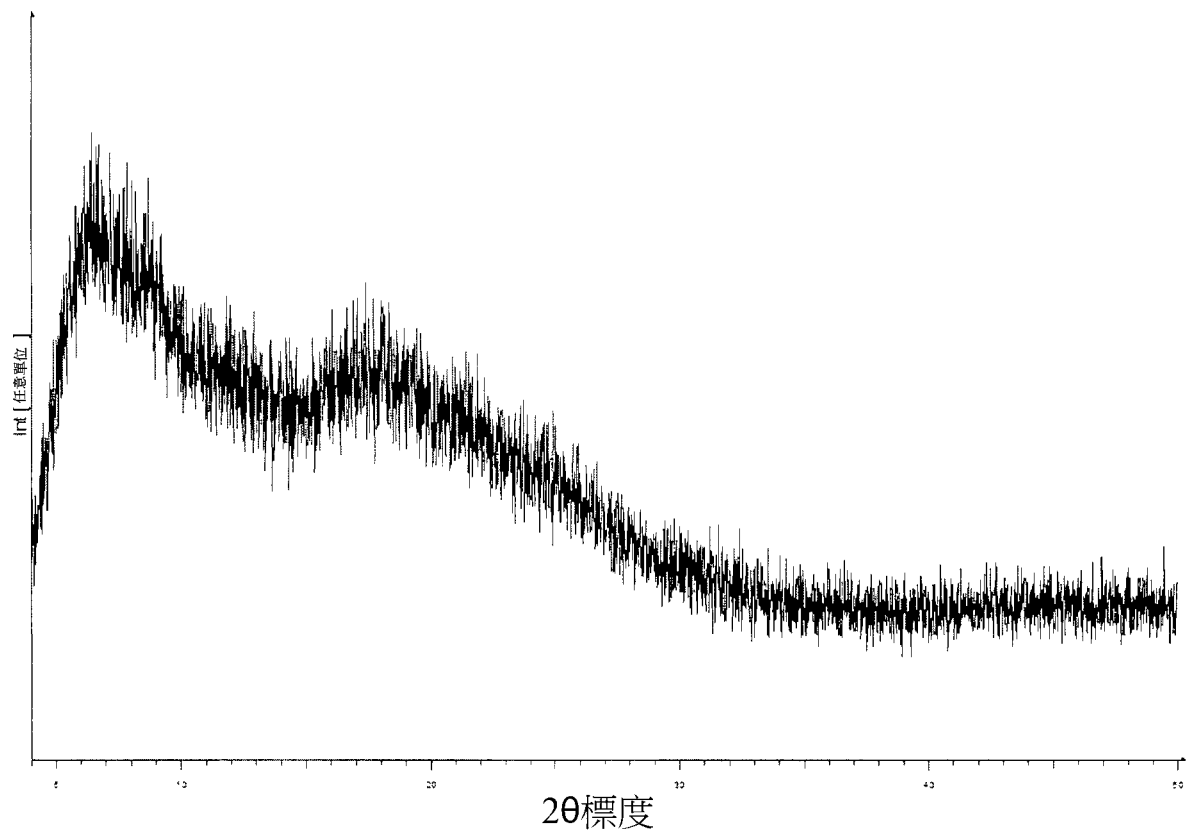
【圖4】

## 非晶型化合物(I)之IR光譜



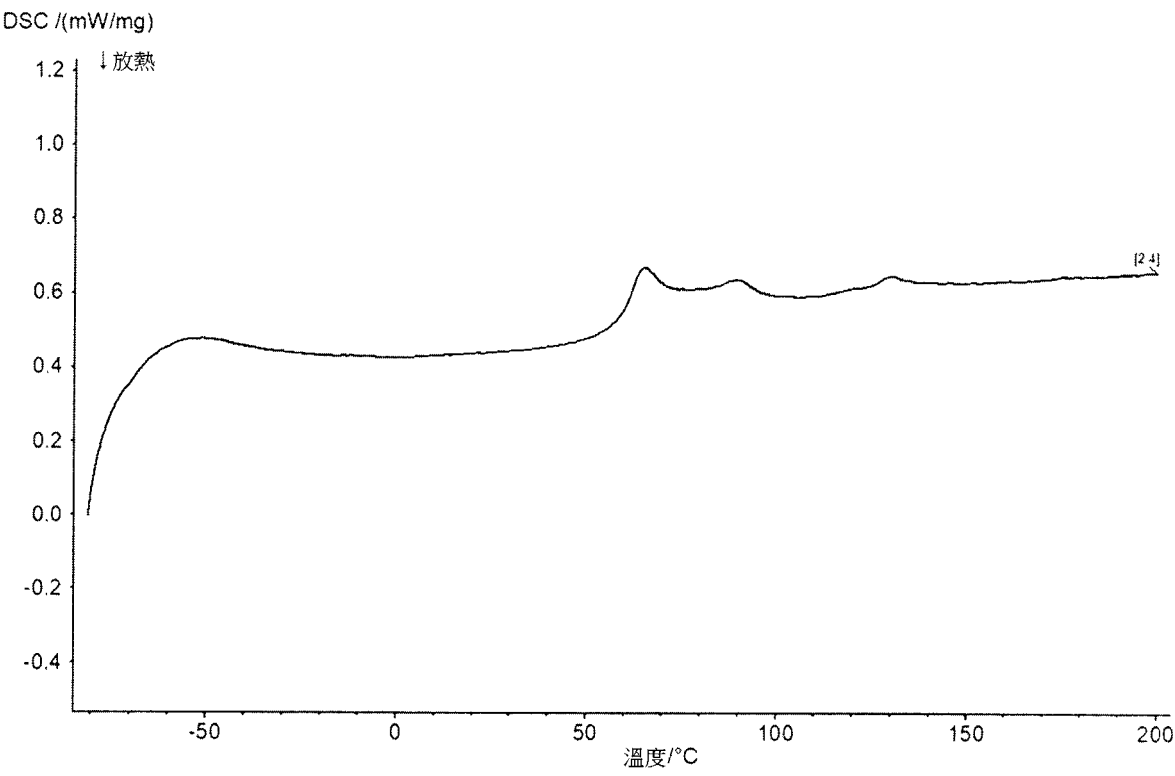
【圖5】

非晶型化合物(I)之繞射圖



【圖6】

非晶型化合物(I)之DSC曲線



【圖7】