



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I850138 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：112141287

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K9/20 (2006.01)

A61K31/56 (2006.01)

A61K31/57 (2006.01)

C07J43/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/08/31 美國

62/725,805

2019/07/19 美國

16/517,369

(71)申請人：美商普拉西斯精密醫藥公司(美國) PRAXIS PRECISION MEDICINES, INC. (US)
美國(72)發明人：奧利維爾 尼爾森 B OLIVIER, NELSON B. (US)；雷迪 基蘭 REDDY, KIRA
(US)；博特拉 加布裡埃爾 馬丁內斯 BOTELLA, GABRIEL MARTINEZ (US)；
隆恩 馬格納斯 RONN, MAGNUS (US)；拉斯卡爾 保羅 A LASKAR, PAUL A.
(US)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

(56)參考文獻：

WO 2006/131392A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：124 共 354 頁

(54)名稱

GABA_A 正性別構調節劑的鹽和結晶形式

(57)摘要

本發明涉及化合物 1 的鹽，其結晶形式，其製備方法，其醫藥組合物及其使用方法。

The invention relates to salts of Compound 1, crystalline forms thereof, methods of their preparation, pharmaceutical compositions thereof and methods of their use.



I850138

【發明摘要】

【中文發明名稱】

GABA_A正性別構調節劑的鹽和結晶形式

【英文發明名稱】

SALTS AND CRYSTAL FORMS OF GABAA POSITIVE ALLOSTERIC
MODULATOR

【中文】

本發明涉及化合物1的鹽，其結晶形式，其製備方法，其醫藥組合物及其使用方法。

【英文】

The invention relates to salts of Compound 1, crystalline forms thereof, methods of their preparation, pharmaceutical compositions thereof and methods of their use.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

GABA_A正性別構調節劑的鹽和結晶形式

【英文發明名稱】

SALTS AND CRYSTAL FORMS OF GABAA POSITIVE ALLOSTERIC

MODULATOR

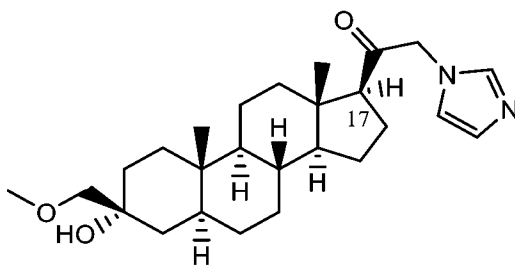
【技術領域】本公開內容涉及3 α -羥基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的鹽、其結晶形式以及用於製備這種鹽和結晶形式的方法。

【相關申請的交叉引用】

本申請要求於 2019 年 7 月 19 日提交的美國申請號 16/517,369 和 2018 年 8 月 31 日提交的美國臨時申請號 62/725,805 的優先權，其二者在此通過引用以其全部內容併入本文。

【先前技術】

3 α -羥基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮(化合物 1)是合成的神經活性類固醇。其主要分子靶標是 γ -氨基丁酸 A 型(GABA_A)受體，其中該合成的神經活性類固醇用作通道功能的正性別構調節劑(PAM)。化合物 1 的結構式如下。



已經證明神經活性類固醇 GABA_A PAM 在癲癇、產後抑鬱和重度抑鬱中有臨床功效。

需要可分離的、穩定的化合物 1 鹽及用於製備其的方法。

【發明內容】

本公開內容提供化合物 1 的鹽和製備這種鹽的方法。在一些實施例中，化合物 1 的鹽是結晶的。本公開內容還提供包含化合物 1 的鹽的醫藥組合物。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的氫溴酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、酒石酸鹽、鹽酸鹽、甲苯磺酸鹽、葡糖醛酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽、萘-2-磺酸鹽、抗壞血酸鹽、草酸鹽、萘-1,5-二磺酸鹽、丙二酸鹽、胺基水楊酸鹽、苯磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽、龍膽酸鹽、1-羥基-2-萘酸鹽(napthoate)、二氯乙酸鹽、環拉酸鹽和乙烷-1,2-二磺酸鹽。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的氫溴酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、酒石酸鹽、鹽酸鹽、甲苯磺酸鹽、葡糖醛酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽、萘-2-磺酸鹽、抗壞血酸鹽、草酸鹽、萘-1,5-二磺酸鹽、丙二酸鹽、胺基水楊酸鹽、苯磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽、龍膽酸鹽、1-羥基-2-萘酸鹽、二氯乙酸鹽、環拉酸鹽和乙烷-1,2-二磺酸鹽的結晶形式。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的氫溴酸鹽。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的氫溴酸鹽(“化合物 1 HBr”)的結晶形式。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr (形式 A)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr (形式 B)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr (形式 C)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr (形式 D)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr (形式 E)。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的檸檬酸鹽。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的檸檬酸鹽(“化合物 1 檸檬酸盐”)的結晶形式。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 檸檬酸盐(形式 A)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 檸檬酸盐(形式 B)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 檸檬酸盐(形式 C)。

本公開內容還提供治療疾病、紊亂或病症的方法，其包括投予治療有效量的化合物 1 的鹽。本公開內容提供投予化合物 1 的鹽的方法。在一些實施例中，口服投予化合物 1 的鹽。在一些實施例中，疾病、紊亂或病症選自癲癇、產後抑鬱、重度抑鬱、雙相障礙、難治性抑鬱和焦慮。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示了化合物 1 游離鹼(模式(Pattern) A)的 x 射線粉末繞射(XRPD)圖。

圖 2 顯示了化合物 1 HBr (形式 A)的 XRPD 圖。

圖 3 顯示了化合物 1 HBr (形式 A)的差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖和熱重分析法(TGA)溫譜圖。

圖 4 顯示了化合物 1 HBr (形式 A)的動態蒸汽吸附(DVS)等温线图。

圖 5 顯示了化合物 1 HBr (形式 B)的 XRPD 圖。

圖 6 顯示了化合物 1 HBr (形式 B)的差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖和熱重分析法(TGA)溫譜圖。

圖 7 顯示了化合物 1 HBr (形式 B)的動態蒸汽吸附(DVS)等温线图。

圖 8 顯示了化合物 1 HBr (形式 C)的 XRPD 圖。

圖 9 顯示了化合物 1 HBr (形式 C)的差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖和熱重分析法(TGA)溫譜圖。

圖 10 顯示了化合物 1 HBr (形式 C)的動態蒸汽吸附(DVS)等温线图。

圖 11 顯示了化合物 1 HBr (形式 D)的 XRPD 圖。

圖 12 顯示了化合物 1 HBr (形式 D)的差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖和熱重分析法(TGA)溫譜圖。

圖 13 顯示了化合物 1 HBr (形式 E)的 XRPD 圖。

圖 14 顯示了化合物 1 HBr (形式 E)的差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖和熱重分析法(TGA)溫譜圖。

圖 15 顯示了化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 16 顯示了化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 17 顯示了化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 18 顯示了化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 19 顯示了化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 20 顯示了化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)的 DVS 等溫線圖。

圖 21 顯示了化合物 1 檸檬酸鹽(形式 C)的 XRPD 圖。

圖 22 顯示了化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 23 顯示了化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 24 顯示了化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 25A 顯示了化合物 1 甲磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 25B 顯示了化合物 1 甲磺酸鹽(形式 C)的 XRPD 圖。

圖 26 顯示了化合物 1 甲磺酸鹽(形式 D)的 XRPD 圖。

圖 27 顯示了化合物 1 磷酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 28 顯示了化合物 1 磷酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 29 顯示了化合物 1 磷酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 30 顯示了化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 31 顯示了化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 32 顯示了化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 33 顯示了化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 34 顯示了化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 35 顯示了化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)的 DVS 等溫線圖。

圖 36 顯示了化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 37 顯示了化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 38 顯示了化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 39 顯示了化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 40 顯示了化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)的 DVS 等溫線圖。

圖 41 顯示了化合物 1 富馬酸鹽(形式 C)的 XRPD 圖。

圖 42 顯示了化合物 1 富馬酸鹽(形式 D)的 XRPD 圖。

圖 43 顯示了化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 44 顯示了化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 45 顯示了化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 46 顯示了化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 47 顯示了化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 C)的 XRPD 圖。

圖 48 顯示了化合物 1 葡萄糖醛酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 49 顯示了化合物 1 葡萄糖醛酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 50 顯示了化合物 1 葡萄糖醛酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 51 顯示了化合物 1 葡萄糖醛酸盐(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 52 顯示了化合物 1 乙磺酸盐(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 53 顯示了化合物 1 乙磺酸盐(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 54 顯示了化合物 1 乙磺酸盐(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 55 顯示了化合物 1 硫酸盐(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 56 顯示了化合物 1 硫酸盐(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 57 顯示了化合物 1 硫酸盐(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 58 顯示了化合物 1 抗坏血酸盐(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 59 顯示了化合物 1 抗坏血酸盐(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 60 顯示了化合物 1 抗坏血酸盐(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 61 顯示了化合物 1 抗坏血酸盐(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 62 顯示了化合物 1 萘二磺酸盐(Napadisylate) (形式 A)的 XRPD 圖。

圖 63 顯示了化合物 1 萘二磺酸盐(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 64 顯示了化合物 1 萘二磺酸盐(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 65 顯示了化合物 1 萘二磺酸盐(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 66 顯示了化合物 1 丙二酸盐(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 67 顯示了化合物 1 丙二酸盐(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 68 顯示了化合物 1 苯磺酸盐(Besylate) (形式 A)的 XRPD 圖。

圖 69 顯示了化合物 1 苯磺酸盐(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 70 顯示了化合物 1 苯磺酸盐(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 71 顯示了化合物 1 苯磺酸盐(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 72 顯示了化合物 1 羟乙基磺酸盐(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 73 顯示了化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 74 顯示了化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 75 顯示了化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 76 顯示了化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 77 顯示了化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 78 顯示了化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 79 顯示了化合物 1 龍膽酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 80 顯示了化合物 1 龍膽酸鹽(形式 C)的 XRPD 圖。

圖 81 顯示了化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 82 顯示了化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 83 顯示了化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 84 顯示了化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 85 顯示了化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 C)的 XRPD 圖。

圖 86 顯示了化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 D)的 XRPD 圖。

圖 87 顯示了化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 88 顯示了化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 89 顯示了化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 90 顯示了化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 91 顯示了化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 92 顯示了化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 93 顯示了化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 94 顯示了化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 95 顯示了化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 96 顯示了化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 97 顯示了化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 98 顯示了化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 99 顯示了化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 100 顯示了化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 101 顯示了化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 102 顯示了化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)的 DVS 等溫線圖。

圖 103 顯示了化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 104 顯示了化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 105 顯示了化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 106 顯示了化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 107 顯示了化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 108 顯示了化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)的 DVS 等溫線圖。

圖 109 顯示了化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)的 XRPD 圖。

圖 110 顯示了化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 111 顯示了化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)的 DVS 等溫線圖。

圖 112 顯示了化合物 1 萘磺酸鹽(Napsylate) (形式 A)的 XRPD 圖。

圖 113 顯示了化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 114 顯示了化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 115 顯示了化合物 1 萘磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 116 顯示了化合物 1 草酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 117 顯示了化合物 1 草酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 118 顯示了化合物 1 草酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 119 顯示了化合物 1 草酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 120 顯示了化合物 1 對氨基水楊酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

圖 121 顯示了化合物 1 對氨基水楊酸鹽(形式 A)的 DSC 溫譜圖和 TGA 溫譜圖。

圖 122 顯示了化合物 1 對氨基水楊酸鹽(形式 A)的 DVS 等溫線圖。

圖 123 顯示了化合物 1 對氨基水楊酸鹽(形式 B)的 XRPD 圖。

圖 124 顯示了化合物 1 馬來酸鹽(形式 A)的 XRPD 圖。

【實施方式】

定義

緊接在數值之前的術語“約”是指範圍(例如，該值的 $\pm 10\%$)。例如，除非本公開內容的上下文另外指出或與這種解釋不一致，否則“約 50”可以指 45 至 55，“約 25,000”可以指 22,500 至 27,500，等等。例如，在諸如“約 49、約 50、約 55，...”之類的一系列數值中，“約 50”表示的範圍延伸到小於在前面的值與後面的值之間的間隔的一半，例如大於 49.5 至小於 52.5。此外，應根據本文提供的術語“約”的定義來理解短語“小於約”某一值或“大於約”某一值。類似地，術語“約”在一系列數值或值的範圍(例如“約 10、20、30”或“約 10-30”)之前時，分別涉及該系列中的所有值，或範圍的端點。

遍及本公開內容，引用了不同的專利、專利申請和出版物(包括非專利出版物)。此等專利、專利申請和出版物的公開內容出於所有目的通過引用整體併入本公開內容，以便更全面地描述截至本公開日期業內熟習此項技術者已知的現有技術水平。在所引用的專利、專利申請和出版物與本公開內容之間存在任何不一致的情況下，以本公開內容為準。

為了方便起見，在此收集了說明書、實例和申請專利範圍中使用的某些術語。除非另有定義，否則本公開內容中使用的所有技術和科學術語具有與本公開內容所屬領域熟習此項技術者通常所理解的相同含義。

本文使用的術語“投予(administer, administering, administration)”是指直接地給患者投予化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽，或包含化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的組合物。

本文使用的術語“非質子溶劑(aprotic solvent, nonprotic solvent, non-protic solvent)”是指在強鹼性反應物存在下不易去質子化的有機溶劑或有機溶劑混合物。非質子溶劑的非限制性實例包括醚類、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1*H*)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)、*N*-甲基吡咯啉酮(NMP)、甲醯胺、*N*-甲基乙醯胺、*N*-甲基甲醯胺、乙腈、二甲基亞砜、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、甲基異丁基酮、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、甲基乙基酮(MEK)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、環丁砜、*N,N*-二甲基丙醯胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯、六甲基磷醯胺、二乙氧基甲烷、四氫呋喃、1,3-二氧六環、1,4-二氧六環、呋喃、二乙醚、四氫吡喃、二異丙醚、二丁醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、苯甲醚、叔丁基甲基醚等。

本文使用的術語“載劑”涵蓋載劑、賦形劑和稀釋劑，意指在將藥劑從身體的一個器官或部分攜帶或運輸到身體的另一器官或部分中涉及的材料、組分或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料。

除非另外指出，否則本公開內容中使用的術語“紊亂”是指術語疾病、病症或病況，並可與術語疾病、病症或病況互換使用。

術語“有效量”和“治療有效量”在本公開內容中可互換使用，並且是指當投予于患者時能夠執行預期結果的化合物或其鹽、溶劑合物或酯的量。例如，化合物 1 的鹽的有效量是減輕患者中至少一種抑鬱症狀所需的量。包含“有效量”或“治療有效量”的實際量將根據多種情況而變化，包括但不限於紊亂的嚴重程度、患者的大小和健康狀況以及投予途徑。熟練的醫學從業者可以使用醫學領域中已知的方法容易地確定合適的量。

術語“異構物”是指具有相同化學式但可以具有不同的立體化學式、結構式或原子的特殊排列的化合物。異構物的實例包括立體異構物、非對映異構物、對映異構物、構象異構物、旋轉異構物、幾何異構物和阻轉異構物。

術語“峰”是指在使用標準 XRPD 收集技術從樣品獲得的 XRPD 繞射圖(或圖案)中具有基本強度的線。例如，峰是 XRPD 繞射圖中強度例如至少為 XRPD 繞射圖中最大峰強度的大約 10%的線。

本文使用的短語“醫藥上可接受的”是指這樣的化合物、材料、組合物和/或劑型，其在合理的醫學判斷範圍內適合與人和動物的組織接觸，而沒有過度的毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，且具有合理的收益/風險比。

本文使用的術語“質子溶劑”是指能夠用作酸以使任何未反應的強鹼性反應中間體質子化的溶劑或溶劑混合物。質子溶劑的非限制性實例包括水、甲醇、乙

醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、叔丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-、2-或3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二乙二醇單甲醚、二乙二醇單乙醚、環己醇、苯甲醇、苯酚、甘油等。

本文使用的術語“鹽”包括通常用於形成游離鹼的加成鹽的醫藥上可接受的鹽。鹽的性質不是關鍵的，前提是其是醫藥上可接受的。術語“鹽”還包括加成鹽的溶劑合物，例如水合物，以及加成鹽的多晶型物。合適的醫藥上可接受的酸加成鹽可以由無機酸或有機酸製備。在鹽中，質子轉移發生在化合物 1 游離鹼與有機酸或無機酸之間。但是，在某些情況下，質子轉移是不完全的。在這種情況下，固體(即“共晶體”)中的化合物 1 和“共形成物(co-former)”分子通過非離子力(例如氫鍵)相互作用。

在酸共形成物在約 23°C (即，室溫)是固體並且在化合物 1 與酸共形成物之間不存在或存在部分質子轉移的情況下，獲得共形成物與化合物 1 的共晶體。本文使用的術語“鹽”涵蓋化合物 1 的共晶體形式。

本文使用的術語“基本上類似”是指分析光譜，例如 XRPD 圖、DSC 溫譜圖等，其與參照光譜在峰位置和峰強度方面在很大程度上類似。

本文關於患者使用的術語“治療”是指改善患者紊亂的至少一種症狀。治療可以是治癒、改善或至少部分緩解紊亂。

本文使用的術語“治療效果”是指通過方法和/或組合物提供的期望或有益效果。例如，當用於治療抑鬱的方法減輕患者的抑鬱的至少一種症狀時，該方法提供治療效果。

本文使用的符號“ $\leq$ ”表示“不大於”或“等於或小於”；“ $<$ ”表示“小於”；“ $\geq$ ”表示“不小於”或“等於或大於”；“ $>$ ”表示“大於”。此外，當在本文中結合純度或雜質含量使用時，數字不僅包括精確數字，而且包括該數字附近的近似範圍。例如，短語“99.0%的純度”表示約 99.0%的純度。

化合物 1 的鹽

化合物 1 是與臨床階段神經活性類固醇(別孕烯醇酮、加奈索酮、SAGE-217、alphaxolone)類似具有高效能的神經活性類固醇 GABA-A 正性別構調節劑(PAM)。化合物 1 在下消化道中發現的 pH 下是難溶的，這可能限制化合物 1 的口服生物利用度。

化合物 1 的合成描述於美國公開號 2004/034002 和 2009/0118248 中；化合物 1 游離鹼的結晶多晶型物描述於美國公開號 2006/0074059 中，且包含化合物 1 的醫藥組合物描述於美國公開號 2009/0131383 中，在此出於所有目的通過引用將其全部內容併入本文。

本公開內容提供化合物 1 的鹽和其結晶形式。

化合物 1 的結晶鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的鹽的結晶形式。多態性可以表徵為化合物在保持相同結構式(即，化合物中的共價鍵在不同結晶形式中是相同的)的同時結晶成不同結晶形式的能力。給定藥品的結晶多晶型物與該藥品的任何其他結晶多晶型物在化學上是相同的，它們包含以相同方式彼此鍵合的相同

原子，但是其結晶形式不同，這會影響一種或多種物理性質，例如穩定性、溶解度、熔點、堆密度、流動性質等，或藥理學性質例如生物利用度等。

在一些實施例中，結晶形式的特徵在於由 X 射線粉末繞射圖(XRPD)確定的晶格間平面間隔。XRPD 繞射圖通常通過繪製峰強度與峰位置(即以度為單位的繞射角 2θ)的圖表示。可以根據峰位置及其相對強度來選擇給定 XRPD 繞射圖的特徵峰，以方便地將該晶體結構與其他晶體結構區分開。相對於最強峰的峰的%強度可以表示為 I/I_0 。使用銅 K- α 輻射獲得遍及本公開內容描述的 XRPD 繞射圖。

業內熟習此項技術者認識到，對於相同化合物的給定結晶形式，XRPD 峰位置和/或強度的測量值將在誤差界限內變化。 $^{\circ}2\theta$ 的值允許適當的誤差界限。通常，誤差界限由“ $\pm$ ”表示。例如，約“ 8.716 ± 0.2 ”的 $^{\circ}2\theta$ 表示從約 $8.716 + 0.2$ (即，約 8.916)到約 $8.716 - 0.2$ (即，約 8.516)的範圍。取決於樣品製備技術，應用於儀器的校準技術，人為操作的變化等，業內熟習此項技術者認識到，對於 XRPD，適當的誤差界限可以為約 ± 0.7 ； ± 0.6 ； ± 0.5 ； ± 0.4 ； ± 0.3 ； ± 0.2 ； ± 0.1 ； ± 0.05 ；或更小。

實例章節中描述了用於 XRPD 分析的方法和設備的其他細節。

在一些實施例中，結晶形式由差示掃描量熱法(DSC)表徵。DSC 溫譜圖通常通過繪製以瓦特/克(“W/g”)為單位的標準化熱流量與測量的樣品溫度(以攝氏度為單位)的圖表示。DSC 溫譜圖通常評估外推起始(onset)和終止(開始(outset))溫度、峰溫度和熔化熱。DSC 溫譜圖的峰特徵值通常用作特徵峰，以將該晶體結構與其他晶體結構區分開。

業內熟習此項技術者認識到，對於相同化合物的給定結晶形式，DSC 溫譜圖的測量值將在誤差界限內變化。以攝氏度表示的單峰特徵值的值允許適當的

誤差界限。通常，誤差界限由“±”表示。例如，約“53.09±2.0”的單峰特徵值表示從約 53.09+2(即約 55.09)到約 53.09-2(即約 51.09)的範圍。取決於樣品製備技術，應用於儀器的校準技術，人為操作的變化等，業內熟習此項技術者認識到，單峰特徵值的適當的誤差界限可以為±2.5；±2.0；±1.5；±1.0；±0.5；或更少。

實例章節中描述了用於 DSC 溫譜圖分析的方法和設備的其他細節。

氫溴酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的氫溴酸鹽(“化合物 1 HBr”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr 的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr (形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)顯示出包含在約 7.6、15.2、16.3、19.8 和 22.9° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)顯示出包含在約 7.6、15.2、16.3、19.8 和 22.9° 2θ 的三個或更多個峰的 XRPD，誤差界限為±0.2。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 15.5、19.2、20.6、26.1 和 31.3° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)顯示出包含在下表 1 中示出的峰的 XRPD：

表 1. 化合物 1 HBr (形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
7.6	100

20	强度%
9.6	11.4
11.6	3.1
11.9	2.8
13.2	2.8
13.9	5.6
15.2	47.9
15.5	24.4
16.3	82.8
18.5	2.0
19.2	11.6
19.8	28.8
20.6	15.0
21.2	2.9
22.3	3.3
22.9	53.3
23.2	3.4
23.7	11.1
24.6	3.7
25.4	1.6
26.1	20.7
26.4	4.8
27.0	4.4

2θ	强度%
27.4	2.5
28.0	2.0
28.9	6.0
30.3	3.1
30.7	4.7
31.3	15.6
31.7	2.1
32.5	1.5
33.0	4.4
33.6	1.5
34.0	2.1
34.7	3.9
35.6	2.2
39.1	4.8

一些實施例提供化合物 1 HBr (形式 A)，其中在 XRPD 圖中的 15.2±0.2 至 16.3±0.2° 2θ 的範圍內，形式 A 僅顯示出三個峰。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)顯示出與圖 2 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)顯示出包含在約 243.1°C 的吸熱 (例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；

約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)顯示出與圖 3 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)顯示出與圖 3 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 230°C 的溫度範圍內顯示出約 0.0 至 1.9% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)顯示出與圖 4 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 1.1% (按重量計) 的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr (形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 B)顯示出包含在約 3.6、16.3、17.7、21.4 和 23.5° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 14.4、18.7、24.8、27.3 和 28.2° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 B)顯示出包含在下表 2 中示出的峰的 XRPD：

表 2. 化合物 1 HBr (形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.6	51
8.9	18.8
14.1	17.8

20	强度%
14.4	37.5
16.3	52.6
16.7	19.8
17.7	100
18.7	32.2
19.3	23.6
19.5	20
21.4	76
21.8	17.6
22.8	14.8
23.5	41.8
24.3	14.4
24.8	30.7
25.7	23.9
25.9	11.4
26.6	14
27.3	29.2
27.7	11.2
28.2	28.6
30.2	5.4
30.3	7.5
30.9	12.5

2θ	强度%
33.8	12.7
34.5	11
35.0	13.1
35.9	11.6

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 B)顯示出與圖 5 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 B)顯示出包含在約 121°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小 (具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 B)顯示出與圖 6 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 B)顯示出與圖 6 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 B)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出約 0.0 至 3.4%的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 B)顯示出與圖 7 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 B)在 80%相對濕度顯示出約 0.2% (按重量計)的重量水分吸附。

在一些實施例中，通過與下列基本上類似的晶胞參數限定化合物 1 HBr (形式 B)： $a = 9.3(4) \text{ \AA}$ ； $b = 10.8 (4) \text{ \AA}$ ； $c = 25.2 (11) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 90^\circ$ ； $\gamma = 90^\circ$ ；空間群 $P2_12_12_1$ ；分子/不對稱單元 1，其中結晶形式是在約 120 K。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr (形式 C)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 C)顯示出包含在約 6.9、13.8、20.8、21.6 和 27.7° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 C)的 XRPD 進一步包含在約 8.8、25.6、27.5、36.2 和 37.3° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 C)顯示出包含在下表 3 中示出的峰的 XRPD：

表 3.化合物 1 HBr (形式 C)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.4	8.3
6.9	62.4
8.8	10.2
10.9	7.0
13.8	32.4
16.3	3.2
17.7	8.9
19.3	5.0
20.8	100
21.6	20.5
23.6	8.5
23.8	3.2

2θ	强度%
25.6	14.1
27.5	14.8
27.7	70.1
34.8	8.4
36.2	10.2
37.3	14.3

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 C)顯示出與圖 8 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 C)顯示出包含在約 141°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 C)顯示出與圖 9 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 C)顯示出與圖 9 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 C)的 TGA 溫譜圖在 25 至 170°C 的溫度範圍內顯示出約 0.0 至 4.1%的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 C)顯示出與圖 10 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 C)在 80%相對濕度顯示出約 0.25% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr (形式 D)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 D)顯示出包含在約 14.7、15.2、15.6、16.4 和 23.1° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 D)的 XRPD 進一步包含在約 18.2、19.9、21.3、22.2 和 23.4° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 D)顯示出包含在下表 4 中示出的峰的 XRPD：

表 4.化合物 1 HBr (形式 D)的 XRPD 表

2θ	强度%
7.7	27.7
9.1	2.6
9.7	12.1
11.9	12.0
12.7	14.5
13.3	6.6
14.0	12.4
14.7	51.5
15.2	100.0
15.6	55.3
16.1	27.9
16.4	52.4

17.9	31.1
18.2	40.0
18.8	34.9
19.4	36.2
19.9	47.0
20.7	23.5
21.3	41.0
22.2	39.1
23.1	56.6
23.4	48.2
23.8	30.7
24.2	24.6
24.8	21.8
26.2	31.4
26.6	20.1
27.5	16.4
29.0	11.3
29.5	18.7
29.7	21.6
30.4	21.1
31.4	14.1
32.7	12.4
33.5	9.7

35.3	10.2
39.3	10.3

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 D)顯示出與圖 11 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 D)顯示出包含在約 248°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 D)顯示出與圖 12 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 D)顯示出與圖 12 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 D)的 TGA 溫譜圖在 29 至 150°C 的溫度範圍內顯示出約 0.0 至 1.7%的重量損失。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 HBr (形式 E)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 E)顯示出包含在約 7.6、15.2、16.3、22.9 和 23.2° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 E)顯示出包含在約 7.6、15.2、16.3、22.9 和 23.2° 2θ 的三個或更多個峰的 XRPD，誤差界限為±0.2。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 E)的 XRPD 進一步包含在約 9.6、17.4、22.4、23.6 和 31.2° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或

更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 E)顯示出包含在下表 5 中示出的峰的 XRPD：

表 5. 化合物 1 HBr (形式 E)的 XRPD 表

2θ	强度%
7.6	100
9.6	6.1
11.7	1.4
12.3	4.5
12.8	2.3
13.1	1.9
14	2.3
15.2	58.3
16.3	53.5
17.4	14
19.2	1.6
19.9	4
20.1	5.8
21.2	1.8
22.4	6.8
22.9	47.9
23.2	19.9
23.6	8.2
23.9	2.1

24.8	1.7
25.4	3.5
25.8	2.6
26.2	5.5
26.5	5.2
26.7	1.7
27.4	2.7
28.4	3.2
29.9	4.6
30.6	5
31.2	9
33.5	2.1
35.1	3.5
36.5	2.2
39	3.1
39.5	1.6

一些實施例提供化合物 1 HBr (形式 E)，其中在 XRPD 圖中的 15.2±0.2 至 16.3±0.2° 2θ 的範圍內，形式 E 僅顯示出兩個峰。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 E)顯示出與圖 13 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 E)顯示出包含在約 245°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 E)顯示出與圖 14 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 E)顯示出與圖 14 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 HBr (形式 E)的 TGA 溫譜圖在 28 至 150°C 的溫度範圍內顯示出約 0.0 至 0.5% 的重量損失。

在一些實施例中，通過與下列基本上類似的晶胞參數限定化合物 1 HBr (形式 E)： $a = 7.5(10) \text{ \AA}$ ； $b = 15.0(2) \text{ \AA}$ ； $c = 23.0(2) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 90^\circ$ ； $\gamma = 90^\circ$ ；空間群 $P2_12_12_1$ ；分子/不對稱單元 1，其中結晶形式是在約 120 K。

在一些實施例中，通過與下列基本上類似的晶胞參數限定化合物 1 HBr (形式 E)： $a = 23.3(5) \text{ \AA}$ ； $b = 15.0(3) \text{ \AA}$ ； $c = 7.5(10) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 90^\circ$ ； $\gamma = 90^\circ$ ；空間群 $P2_12_12_1$ ；分子/不對稱單元 1，其中結晶形式是在約 298 K。

檸檬酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的檸檬酸鹽(“化合物 1 檸檬酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 檸檬酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 5.7、11.9、17.1、20.1 和 20.3° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 5.7、11.9、17.1、20.1 和 20.3° 2θ 的三個或更多個峰的 XRPD，誤差界限為±0.2。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 12.7、13.0、13.6、15.3 和 16.8° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 6 中示出的峰的 XRPD：

表 6. 化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度(%)
5.7	100
8.2	18.5
10.3	4.3
10.6	12
11.4	12.6
11.9	38
12.5	19
12.7	19.6
13.0	22.4
13.6	21.2
13.9	14.1
14.1	14.2
14.7	5
15.3	21.8
16.8	30.6

20	强度(%)
17.1	39.7
17.5	11.4
18.0	14.1
18.7	10.6
19.0	18.3
19.4	14.5
19.7	12.1
20.1	37.7
20.3	63.7
20.7	11.8
21.3	12.7
21.6	9.9
22.4	11.3
22.8	13.2
23.4	7
23.9	5.2
24.6	5.7
25.0	4.6
25.8	19.3
26.2	6.3
26.5	6.8
27.2	4.8

2θ	强度(%)
28.2	6.5
28.6	5.8
29.5	6.7
30.5	5.4
31.3	5.8
32.8	4.6
37.1	5.9

在一些實施方式中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出在約： 5.7 ± 0.2 ； 12.5 ± 0.2 和 13.0 ± 0.2 ；或 5.7 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 和 20.1 ± 0.2 ；或 5.7 ± 0.2 ； 12.5 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 ；或 5.7 ± 0.2 ； 12.7 ± 0.2 和 13.0 ± 0.2 ；或 5.7 ± 0.2 ； 12.7 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 ；或 5.7 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 ；或 5.7 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 和 20.1 ± 0.2 ；或 5.7 ± 0.2 ； 20.1 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 ；或 12.5 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 ；或 12.7 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 ；或 16.8 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 ° 2θ 的峰的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出與圖 15 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 89.0°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ±2.5 ；約 ±2.0 ；約 ±1.5 ；約 ±1.0 ；約 ±0.5 ；或更小(具體地，約 ±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 $89.0\pm2.0^\circ\text{C}$ 的吸熱的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽

(形式 A)顯示出包含在約 139.5°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 139.5 ± 2.0 °C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出與圖 16 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出與圖 16 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 65°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 2.6% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)顯示出與圖 17 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 3.6% (按重量計)的重量水分吸附。

在一些實施例中，通過與下列基本上類似的晶胞參數限定化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)： $a = 8.9(10) \text{ \AA}$ ； $b = 12.2(10) \text{ \AA}$ ； $c = 16.5(10) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 73.7(10)^\circ$ ； $\beta = 76.6(10)^\circ$ ； $\gamma = 83.2(10)^\circ$ ；空間群 $P1$ ；分子/不對稱單元 1，其中結晶形式是在約 120.00 K。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 5.5、5.7、10.9、16.3 和 20.5° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 3.4、11.8、14.6、17.2 和 21.1° 2 θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約

±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，
化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 7 中示出的峰的 XRPD：

表 7. 化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.4	4.8
5.5	58.1
5.7	42.3
10.9	32.1
11.4	4.3
11.8	8.9
13.6	4.5
14.6	9.7
14.8	3.1
16.0	2.4
16.3	100
17.2	13.3
20.5	29.8
21.1	7.5
25.6	3.2
25.9	4
27.3	4.4
30.9	1.6

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)顯示出與圖 18 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 77.7°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 121.5°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 136.6°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)顯示出與圖 19 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)顯示出與圖 19 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出約 0.0 至 4.5% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)顯示出與圖 20 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)在 80% 相對濕度顯示出約 2.8% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 檸檬酸鹽(形式 C)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 C)顯示出包含在約 15.4、18.7、19.7、20.6 和 27.1° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 C)的 XRPD 進一步包含在約 13.5、

15.5、16.2、17.0 和 22.1° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 C)顯示出包含在下表 8 中示出的峰的 XRPD：

表 8. 化合物 1 檸檬酸鹽(形式 C)的 XRPD 表

2θ	强度%
5.1	23.1
5.6	7.8
8.2	6.5
10.3	16.4
11.3	9.3
11.9	9.8
13.5	46.3
14.5	21.6
15.0	40.2
15.4	82.4
15.5	66.9
16.2	49.5
17.0	49.5
17.8	42.7
18.7	78.7
19.7	74.8
20.6	100.0

22.1	60.4
23.4	28.7
24.1	11.8
24.7	16.6
25.8	25.3
26.6	23.8
27.1	83.0
27.7	11.5
28.4	21.5
29.6	5.9
30.2	13.4
31.3	7.0
31.7	10.3
32.2	9.7
32.8	7.1
33.7	4.0
34.2	8.2
34.8	8.5
35.6	6.2
36.6	9.3
37.0	7.5
37.4	8.8
38.4	7.9

39.2	8.8
------	-----

在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 C)顯示出與圖 21 基本上類似的 XRPD。

甲磺酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的甲磺酸鹽(“化合物 1 甲磺酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 甲磺酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.6、7.1、14.2、19.1 和 25.9° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 7.7、12.7、17.8、19.4 和 21.4° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 9 中示出的峰的 XRPD：

表 9. 化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.6	14.5
7.1	100
7.7	9.4
12.0	3.7

2θ	强度%
12.7	8.7
13.4	3.3
14.2	24.3
17.5	2.8
17.8	7.4
19.1	35.4
19.4	10.1
21.4	8.1
23.6	2.2
25.4	4.2
25.9	10.3

在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 22 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 170.9°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 209.7°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 23 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 23 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 150°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.5% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 24 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 3.4% (按重量計) 的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 甲磺酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 7.1、14.3、15.9、21.4 和 22.6° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 10 中示出的峰的 XRPD：

表 10A. 化合物 1 甲磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
7.1	100
14.3	25.8
15.9	11.3
19.0	3.5
21.4	9.1
22.6	6.1

在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 B)顯示出與圖 25A 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 甲磺酸鹽(形式 C)。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 C)顯示出包含在約 7.5、15.0、19.4、22.5 和 30.2° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 C)顯示出包含在下表 10B 中示出的峰的 XRPD：

表 10B. 化合物 1 甲磺酸鹽(形式 C)的 XRPD 表

2θ	強度%
7.5	100
15.0	33.1
19.4	3.1
22.5	13.3
30.2	3

在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 C)顯示出與圖 25B 基本上類似的 XRPD。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 甲磺酸鹽(形式 D)。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 D)顯示出包含在約 7.4、15.0 和 22.6° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；

約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 D)顯示出包含在下表 11 中示出的峰的 XRPD：

表 11. 化合物 1 甲磺酸鹽(形式 D)的 XRPD 表

2-θ	强度%
7.4	100
15.0	21.1
22.6	10

在一些實施例中，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 D)顯示出與圖 26 基本上類似的 XRPD。

磷酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的磷酸鹽(“化合物 1 磷酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 磷酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 磷酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.3、3.6、5.4、9.9 和 13.1° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 16.1、17.9、20.9、23.7 和 26.4° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約

± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 12 中示出的峰的 XRPD：

表 12. 化合物 1 磷酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2 θ	强度%
3.3	100
3.6	7.8
5.4	7.2
6.6	1.9
9.9	14.2
13.1	12.7
15.7	1.8
16.1	5.4
16.4	1.7
17.9	3.8
19.0	1.4
20.4	1.9
20.9	2.6
23.7	2.9
26.4	2.3
26.5	1.1
29.6	1.1
31.0	1.3

在一些實施例中，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)顯示出與圖 27 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 217.6°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)顯示出與圖 28 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)顯示出與圖 28 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 204°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 1.7% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)顯示出與圖 29 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 2.1% (按重量計)的重量水分吸附。

酒石酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的酒石酸鹽(“化合物 1 酒石酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的 D(-)-酒石酸鹽(“化合物 1 D(-)-酒石酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的 L(+)-酒石酸鹽(“化合物 1 L(+)-酒石酸鹽”)。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 酒石酸鹽的結晶形式。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 D(-)-酒石酸鹽的結晶形式。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 L(+)-酒石酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽顯示出包含在約 3.6、4.7、13.9、18.6 和 22.8° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 14.6、17.8 和 18.1° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 13 中示出的峰的 XRPD：

表 13. 化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.6	13.6
4.7	100
13.9	82.1
14.6	5.1
17.8	7.6
18.1	3.1
18.6	13
22.8	50.7

在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)顯示出與圖 30 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 207.6°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)顯示出與圖 31 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)顯示出與圖 31 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 189°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 1.2% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)顯示出與圖 32 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 1.6% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 3.6、4.6、12.4、13.9 和 22.7° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 14.8、18.3 和 18.5° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 14 中示出的峰的 XRPD：

表 14. 化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.6	65

2θ	强度%
4.6	100
12.4	22
13.9	50.8
14.8	17.1
18.3	16.9
18.5	20.9
22.7	54.9

在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)顯示出與圖 33 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 207.3°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)顯示出與圖 34 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)顯示出與圖 34 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)的 TGA 溫譜圖在 25 至 180°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.6% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)顯示出與圖 35 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)在 80% 相對濕度顯示出約 1.7% (按重量計)的重量水分吸附。

富馬酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的富馬酸鹽(“化合物 1 富馬酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 富馬酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.5 和 16.0° 2 θ 的一個或多個峰的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 15 中示出的峰的 XRPD：

表 15. 化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2 θ	强度%
3.5	100
16.0	13.4

在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)顯示出與圖 36 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 87.0°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)顯示出與圖 37 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)顯示出與圖 37 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 75°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.9% 的重量損失。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 3.6、11.0、16.2 和 17.5° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 16 中示出的峰的 XRPD：

表 16. 化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.6	100
11.0	12.8
16.2	23.4
17.5	13.1

在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)顯示出與圖 38 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 89.9°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約

± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)顯示出與圖 39 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)顯示出與圖 39 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)的 TGA 溫譜圖在 25 至 150°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 1.85% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)顯示出與圖 40 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)在 80% 相對濕度顯示出約 7.2% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 富馬酸鹽(形式 C)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 C)顯示出包含在約 14.5、15.4、16.7、17.6 和 28.8° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 C)的 XRPD 進一步包含在約 8.4、19.7、20.5、22.9 和 38.1° 2 θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 C)顯示出包含在下表 17 中示出的峰的 XRPD：

表 17. 化合物 1 富馬酸鹽(形式 C)的 XRPD 表

2 θ	强度%
8.4	26.2
9.8	8.9
12.9	10.2

2θ	强度%
14.5	46.3
15.4	100
16.7	36.6
17.6	44.4
19.7	21.7
20.5	27.9
21.5	12.6
22.9	20.6
23.3	8.2
25.2	15.8
25.7	12.1
27.4	14.5
28.8	41.6
38.1	28.8

在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 C)顯示出與圖 41 基本上類似的 XRPD。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 富馬酸鹽(形式 D)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 D)顯示出包含在約 5.2、12.2、15.2、15.5 和 19.9° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 D)的 XRPD 進一步包含在約 10.4、13.6、14.2、21.2 和 22.3° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 D)顯示出包含在下表 18 中示出的峰的 XRPD：

表 18. 化合物 1 富馬酸鹽(形式 D)的 XRPD 表

2θ	强度%
5.2	29.5
10.4	23.5
12.2	100
13.6	27.9
14.2	28.8
15.2	42
15.5	40
16.5	19.6
16.9	13.5
17.2	9.6
19.1	11
19.9	40.9
20.5	19.2
21.2	27.9
22.3	21.2
22.9	17.1

2θ	强度%
23.5	17.4
24.0	21.2
24.6	13.5
26.2	18.5
26.9	14.4
28.9	15.1

在一些實施例中，化合物 1 富馬酸鹽(形式 D)顯示出與圖 42 基本上類似的 XRPD。

甲苯磺酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的甲苯磺酸鹽(“化合物 1 甲苯磺酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 甲苯磺酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.4、9.8、10.3、12.5 和 15.3° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 17.4、17.9、19.6、23.2 和 26.0° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約 ±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 19 中示出的峰的 XRPD：

表 19. 化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.4	100
9.8	3.1
10.3	3
12.5	7
15.3	6.3
15.8	1.1
16.5	0.9
16.9	1.1
17.4	2.2
17.9	1.8
19.0	1.4
19.6	2.6
20.7	1.3
21.4	1.5
23.2	1.7
23.6	1.1
26.0	1.9
27.2	1.1
27.5	1.3

2θ	强度%
28.7	1
29.6	0.7
30.7	0.9

在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 43 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 186.2°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 44 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 44 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 175°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.9% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 45 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 1.5% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 10.0、15.2、15.5、17.2 和 19.4° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約

±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 10.3、16.7、19.1、20.1 和 20.8° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 20 中示出的峰的 XRPD：

表 20. 化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
6.8	16.7
9.1	24.4
10.0	100
10.3	39.9
11.0	12.8
11.9	23.8
12.2	25.9
13.0	15.5
13.5	19.3
15.2	58.3
15.5	65.5
16.2	27.1
16.7	35.1
17.2	47.9
18.5	23.2

2θ	强度%
19.1	29.2
19.4	41.7
19.8	28.0
20.1	32.1
20.8	40.2
21.7	25.6
22.2	25.3
23.2	21.7
24.4	20.5
25.6	26.8
26.2	26.8
27.2	18.5
28.4	17.9
29.0	12.8

在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 B)顯示出與圖 46 基本上類似的 XRPD。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 C)。在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 C)顯示出包含在約 7.4、10.2、12.5、18.3 和 19.7° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 C)的 XRPD 進一步包含在約 9.8、14.7、16.6、17.8 和 23.2° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 C)顯示出包含在下表 21 中示出的峰的 XRPD：

表 21. 化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 C)的 XRPD 表

2θ	强度%
7.4	70
9.8	28.2
10.2	46.9
10.8	16.4
11.4	21.8
12.5	100
13.1	15.6
13.8	17.1
14.7	34.2
15.3	16.7
16.6	40.2
16.9	16
17.4	16.2
17.8	41.6
18.3	65.1

2θ	强度%
19.7	85.6
20.3	8
20.7	14.2
21.1	18.9
21.4	16
22.2	26.7
22.8	9.3
23.2	46.4
23.6	14.9
24.2	11.8
24.7	16.9
25.9	21.6
27.2	11.3
27.5	20.9
28.6	17.8
30.5	16.2
30.8	13.8
31.2	12.4
37.8	11.1

在一些實施例中，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 C)顯示出與圖 47 基本上類似的 XRPD。

葡糖醛酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的葡糖醛酸鹽(“化合物 1 葡糖醛酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的 D-葡糖醛酸鹽(“化合物 1 D-葡糖醛酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的 L-葡糖醛酸鹽(“化合物 1 L-葡糖醛酸鹽”)。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 葡糖醛酸鹽的結晶形式。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 D-葡糖醛酸鹽的結晶形式。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 L-葡糖醛酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 D-葡糖醛酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 D-葡糖醛酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 4.3、12.9、16.8、20.2 和 20.9° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 D-葡糖醛酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 3.3、14.7、17.3、21.6 和 24.8° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 D-葡糖醛酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 22 中示出的峰的 XRPD：

表 22. 化合物 1 D-葡糖醛酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.3	30.3
4.3	100

2θ	强度%
11.6	8.8
12.9	51.1
13.8	11.1
14.7	24.3
15.0	8.3
15.4	18.7
16.8	62.1
17.3	38.5
20.2	49.3
20.9	99.8
21.6	20.9
22.4	8
24.2	20
24.8	20.5
25.7	5.7
28.2	9.1
28.8	5.7
30.8	9.1
32.5	11.3

在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 A)顯示出與圖 48 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 116.2°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 139.3°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 A)顯示出與圖 49 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 A)顯示出與圖 49 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 3.0% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 A)顯示出與圖 50 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 1.4% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 14.7、16.7、17.0、20.0 和 20.4° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 8.5、15.0、19.5、22.5 和 24.3° 2 θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 23 中示出的峰的 XRPD：

表 23. 化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
8.5	16.1
11.7	7.1
14.7	100
15.0	24.8
16.7	45.2
17.0	67.7
19.1	4.7
19.5	18.7
20.0	32.9
20.4	42.3
21.7	11.1
22.5	15.6
22.9	8.5
24.3	18
24.8	7.4
25.4	11.2
25.6	14.2
26.2	14.2
28.0	4.1
28.8	3.8
30.1	6.2

2θ	强度%
30.6	13.6
35.2	9.1
35.8	6.5
38.3	5.1
39.2	5

在一些實施例中，化合物 1 D-葡萄糖醛酸鹽(形式 B)顯示出與圖 51 基本上類似的 XRPD。

乙磺酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的乙磺酸鹽(“化合物 1 乙磺酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 乙磺酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.4、3.7、7.6、15.3 和 23.0° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 23.3 和 30.8° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 24 中示出的峰的 XRPD：

表 24. 化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.4	22.4
3.7	11.7
7.6	100
15.3	70.3
23.0	21.6
23.3	1.6
30.8	4.3

在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 52 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 177.9°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 207.0°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 53 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 53 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 180°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 2.9%的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 54 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)在 80%相對濕度顯示出約 1.4% (按重量計)的重量水分吸附。

硫酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的硫酸鹽(“化合物 1 硫酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 硫酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 硫酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.6、5.2、7.8、8.1 和 15.1° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 14.7、17.4、18.2、18.4 和 19.7° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 25 中示出的峰的 XRPD：

表 25. 化合物 1 硫酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.6	100
5.2	39
7.8	50
8.1	16.4

2θ	强度%
14.2	9
14.7	9.6
15.1	13.6
17.4	10.3
18.2	10.6
18.4	9.4
19.7	11.3
20.8	9
21.6	8.2
24.0	8.8

在一些實施例中，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)顯示出與圖 55 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 167.1°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)顯示出與圖 56 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)顯示出與圖 56 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 1.0%的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)顯示出與圖 57 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)在 80%相對濕度顯示出約 6.2% (按重量計)的重量水分吸附。

抗壞血酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的抗壞血酸鹽(“化合物 1 抗壞血酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 抗壞血酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.6、5.6、16.6、19.6 和 19.8° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 11.5、11.9、21.6、24.1 和 24.5° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 26 中示出的峰的 XRPD：

表 26. 化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.6	28.5
5.6	31.7

2θ	强度%
9.6	9.7
11.0	8.8
11.5	13.8
11.9	13.3
14.5	12.9
16.6	100
18.9	6.3
19.6	31.9
19.8	22.5
21.6	14.7
22.1	5.1
22.9	6
23.2	10.6
24.1	15.1
24.5	21.1

在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)顯示出與圖 58 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 46.3°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 124.3°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約

± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)顯示出與圖 59 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)顯示出與圖 59 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 5.6% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)顯示出與圖 60 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 5.7% (按重量計) 的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 5.5、16.6、19.7、20.1 和 28.3° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 14.7 和 23.6° 2 θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 27 中示出的峰的 XRPD：

表 27. 化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2 θ	强度%
5.5	74.9
14.7	21.2

第69頁，共 226 頁(發明說明書)

2θ	强度%
16.6	100
19.7	29.6
20.1	38
23.6	22.9
28.3	39.7

在一些實施例中，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 B)顯示出與圖 61 基本上類似的 XRPD。

萘二磺酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的萘二磺酸鹽(“化合物 1 萘二磺酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 萘二磺酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.3、9.4、14.2、16.4 和 17.8° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 9.7、17.3、20.3、24.4 和 26.1° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 28 中示出的峰的 XRPD：

表 28. 化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.3	70.6
3.6	18.5
4.7	15.3
7.1	7.7
9.4	38.1
9.7	35.7
14.2	52
16.4	100
17.3	23.3
17.8	77.6
19.6	22.9
20.3	24.5
20.8	19.9
22.1	12.6
22.6	6.6
23.0	17.3
24.4	23.7
25.5	6.2
26.1	37.4
27.3	19.7
28.3	7.6

在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 62 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 41.7°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 63 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 63 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.7% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 64 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽在 80% 相對濕度顯示出約 3.1% (按重量計)的重量水分吸附。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 6.0、14.2、18.1、19.0 和 20.3° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 12.0、16.9、18.4、19.4 和 24.1° 2 θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 29 中示出的峰的 XRPD：

表 29. 化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
6.0	100
12.0	18.2
13.3	14.8
13.5	12.4
14.2	33.8
16.9	23.6
18.1	51.1
18.4	22.9
19.0	26.3
19.4	17
20.3	39.9
21.7	10.5
24.1	22.4
25.8	11.2

在一些實施例中，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 B)顯示出與圖 65 基本上類似的 XRPD。

丙二酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的丙二酸鹽(“化合物 1 丙二酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 丙二酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 15.1、18.0、18.8、23.4 和 23.8° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 3.6、13.8、15.6、21.4 和 27.6° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 30 中示出的峰的 XRPD：

表 30. 化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	強度%
3.6	26.7
10.9	13.6
11.7	6.7
12.1	17.6
13.8	25
14.6	15
15.1	60.1

15.6	29.2
16.7	7.4
18.0	100
18.8	85.6
20.6	18.3
21.4	24.8
21.7	24.1
23.1	17.8
23.4	43.3
23.8	56.3
25.0	8.2
25.6	8.3
27.6	37.3
29.4	17.5

在一些實施例中，化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)顯示出與圖 66 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 36.9°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 124.6°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約

± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)顯示出與圖 67 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)顯示出與圖 67 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 1.9% 的重量損失。

苯磺酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的苯磺酸鹽(“化合物 1 苯磺酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 苯磺酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 14.7、15.8、22.1、23.2 和 26.6° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 3.7、16.2、17.8、19.5 和 30.4° 2 θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 31 中示出的峰的 XRPD：

表 31. 化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2 θ	強度%
------------	-----

3.3	21.9
3.7	7
7.4	100
14.7	41.9
15.8	3.5
16.2	19.3
17.2	5.7
17.8	9.1
19.5	9.3
22.1	21.4
23.2	20.6
26.6	3.8
29.6	3.6
30.4	7.3

在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 68 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 194.2°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 69 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 69 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.3% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 70 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 4.0% (按重量計) 的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 苯磺酸鹽(形式 B)。

在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 7.3、14.7、22.1、23.2 和 29.6° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 7.9、16.2、16.4、17.2 和 30.4° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 32 中示出的峰的 XRPD：

表 32. 化合物 1 苯磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	強度%
7.3	100
7.9	0.5
14.7	51.7
16.2	3.4

2θ	强度%
16.4	3.0
17.2	2.7
22.1	24.5
23.2	7.7
29.6	4.4
30.4	2.7

在一些實施例中，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 B)顯示出與圖 71 基本上類似的 XRPD。

羥乙基磺酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的羥乙基磺酸鹽(“化合物 1 羥乙基磺酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 羥乙基磺酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)。

在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 5.6、16.7、16.9、18 和 20.9° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 3.7、15.7、16.2、20.7 和 25.1° 2θ 的一個或多個峰，誤

差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 經乙基磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 33 中示出的峰的 XRPD：

表 33. 化合物 1 經乙基磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.7	23.7
5.6	26.4
9.6	5
10.0	10.8
11.2	6.8
13.1	17
14.1	9.8
14.6	7.7
14.7	7
15.7	24.8
16.2	18.5
16.7	100
16.9	46.9
18.1	26.1
19.2	10.1
19.5	6.6

2θ	强度%
20.1	7.1
20.3	12.5
20.7	19.2
20.9	45.1
22.4	7.2
25.1	23.1
25.6	8.7
26.1	7.9
27.7	12.8
28.0	7.5

在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 72 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 153.3°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 73 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 73 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.0%的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 74 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 4.9% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 14.5、15.8、17.9、18.1 和 18.6° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 11.4、13.1、14.2、15.0 和 17.0° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 34 中示出的峰的 XRPD：

表 34. 化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
8.5	15.7
11.4	27.1
13.1	29.2
14.2	26.5
14.5	71.4
15.0	23.4
15.8	30.5

2θ	强度%
17.0	24.0
17.9	100
18.1	54.8
18.6	75.1
19.5	14.8
22.1	14.8
24.2	16.9
27.2	15.4
27.5	10.5

在一些實施例中，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 B)顯示出與圖 75 基本上類似的 XRPD。

龍膽酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的龍膽酸鹽(“化合物 1 龍膽酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 龍膽酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.4、3.6、7.0、14.6 和 21.4° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 16.0、

18.0、18.5、19.5 和 21.1° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 35 中示出的峰的 XRPD：

表 35. 化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.4	100
3.6	54.6
5.3	10.1
7.0	88.3
7.6	5.8
8.1	12.3
9.0	8.2
10.9	20
14.0	18.5
14.6	42.3
16.0	30.1
16.3	25.7
18.0	40.3
18.5	28.1
19.5	31.7
19.8	11.8

2θ	强度%
21.1	39.1
21.4	48
21.8	6.8
22.8	22.4
23.3	7.8

在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)顯示出與圖 76 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 117.7°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)顯示出與圖 77 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)顯示出與圖 77 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 200°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 9.0%的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)顯示出與圖 78 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)在 80%相對濕度顯示出約 3.1% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 龍膽酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 5.5、10.9、16.4、21.9 和

22.8° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 9.2、13.0、17.2、18.7 和 27.8° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約 ±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 36 中示出的峰的 XRPD：

表 36. 化合物 1 龍膽酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
5.5	100
9.2	12.5
10.9	25.5
11.6	2.7
13.0	5.4
14.8	3.1
16.4	70.6
17.2	11.2
18.3	5.2
18.7	11.2
20.5	1.7
21.9	12.8
22.8	20.9

2θ	强度%
23.2	4.5
23.8	2.6
26.0	1.5
26.2	2.1
27.2	2.7
27.5	2.6
27.8	5.6
28.7	1.8
28.9	2.3

在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 B)顯示出與圖 79 基本上類似的 XRPD。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 龍膽酸鹽(形式 C)。在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 C)顯示出包含在約 5.3、15.2、15.9、21.4 和 26.6° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 C)的 XRPD 進一步包含在約 7.6、10.6、13.8、16.9 和 19.8° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 C)顯示出包含在下表 37 中示出的峰的 XRPD：

表 37. 化合物 1 龍膽酸鹽(形式 C)的 XRPD 表

2θ	强度%
5.3	71.5
7.6	39.3
10.6	28.0
12.1	16.7
13.8	37.8
15.2	63.5
15.9	100
16.2	19.8
16.9	24.4
19.8	27.7
21.4	78.3
22.7	4.0
23.7	4.6
24.0	7.3
26.6	49.6
28.9	7.4

在一些實施例中，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 C)顯示出與圖 80 基本上類似的 XRPD。

1-羥基-2-萘酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的 1-羥基-2-萘酸鹽(“化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.2、6.2、13.8、21.2 和 21.6° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 13.4、16.2、19.9、20.2 和 24.7° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 38 中示出的峰的 XRPD：

表 38. 化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	強度%
3.2	100
6.2	17.9
10.6	7.3
10.8	8.9
13.4	16.2
13.8	21.9

2θ	强度%
16.2	14.2
16.7	5.5
18.2	7.1
19.9	14.7
20.2	10.3
21.2	29.4
21.6	22.6
22.8	5.8
24.7	9.6

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)顯示出與圖 81 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 57.7°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 79.1°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 116.1°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 164.7°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；

約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)顯示出與圖 82 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)顯示出與圖 82 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 3.6% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)顯示出與圖 83 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 4.6% (按重量計) 的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 8.0、8.6、13.5、13.8 和 20.6° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 14.4、15.2、16.1、21.4 和 23.8° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 39 中示出的峰的 XRPD：

表 39. 化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

20	强度%
8.0	34.8
8.6	37.1
10.6	6.9
11.8	15
13.5	57.4
13.8	37
14.4	20.9
15.2	15.9
15.6	11.1
16.1	17.7
16.5	7.3
17.2	7.7
18.3	9.5
19.3	8.5
19.6	7
20.0	6.8
20.6	100
21.4	26.6
22.4	8.9
23.3	5.5
23.8	19.9
24.9	7

2θ	强度%
25.1	6.3
26.0	4.4
26.4	4.6
27.0	10.7
27.5	8.4
27.9	6.6
28.3	14.4
28.7	5.5
34.3	4.7
36.4	4.2
38.3	4.6
38.6	3.7

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 B)顯示出與圖 84 基本上類似的 XRPD。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 C)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 C)顯示出包含在約 8.5、13.7、14.2、17.3 和 21.4° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 C)的 XRPD 進一步包含在約 7.7、15.4、20.2、20.6 和 21.1° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為

約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 C)顯示出包含在下表 40 中示出的峰的 XRPD：

表 40. 化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 C)的 XRPD 表

2θ	强度%
5.0	20.3
5.4	22.3
7.7	43.6
8.0	27.8
8.5	77.3
10.5	17.5
10.7	18.6
11.0	15.1
12.5	25.1
13.7	80.1
14.2	100
15.4	62.2
16.1	22.7
17.3	72.9
17.6	28.5
17.8	18.2

2θ	强度%
18.2	22.7
19.2	13.4
20.2	35.1
20.6	42.3
20.8	29.2
21.1	46
21.4	70.4
27.5	15.5

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 C)顯示出與圖 85 基本上類似的 XRPD。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 D)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 D)顯示出包含在約 10.4、12.9、13.5、20.4 和 20.9° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 D)的 XRPD 進一步包含在約 6.3、9.1、11.2、13.2 和 19.9° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 D)顯示出包含在下表 41 中示出的峰的 XRPD：

表 41. 化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 D)的 XRPD 表

2θ	强度%
6.3	20.2
9.1	14.6
10.4	46.3
11.2	16.5
12.1	11.3
12.9	29.9
13.2	22.5
13.5	40.5
19.5	14.4
19.9	21.1
20.4	40.1
20.9	100
22.6	7.7
28.2	6.1
31.5	5.6

在一些實施例中，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 D)顯示出與圖 86 基本上類似的 XRPD。

環拉酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的環拉酸鹽(“化合物 1 環拉酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 環拉酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 6.6、7.2、18.5、19.5 和 21.6° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 14.3、14.8、17.2、17.6 和 18.2° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 42 中示出的峰的 XRPD：

表 42. 化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
6.6	100
7.2	42.7
8.6	9.3
14.3	19.8
14.8	18.7
17.2	11.3
17.6	12.9
18.2	24.9
18.5	28.8

2θ	强度%
19.5	27
20.9	6.1
21.6	35.6
26.1	5

在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)顯示出與圖 87 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 60.1°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 168.5°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)顯示出與圖 88 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)顯示出與圖 88 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 180°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 5.1% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)顯示出與圖 89 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 7.3% (按重量計) 的重量水分吸附。

乙烷-1,2-二磺酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的乙烷-1,2-二磺酸鹽(“化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 16.2、16.5、17.5、20.7 和 21.3° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 3.7、5.5、13.8、14.7 和 26.0° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 43 中示出的峰的 XRPD：

表 43. 化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.7	55.6
5.5	38.8
11.0	16.4
11.4	11
13.8	50.4

2θ	强度%
14.7	38
15.8	10.3
16.2	58
16.5	93.5
17.5	100
18.2	6.8
19.3	27.4
19.6	34.6
20.7	90.4
21.3	62.5
22.0	13.3
23.7	21.2
26.0	40.4
27.2	23.7
34.2	5.9
38.5	5.8

在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 90 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 59.0°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸

鹽(形式 A)顯示出包含在約 154.8°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 91 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 91 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.7% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 92 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 12.9% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 5.5、16.4、17.4、17.6 和 20.7° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 10.9、13.7、14.6、21.2 和 22.1° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 44 中示出的峰的 XRPD：

表 44. 化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

20	强度%
5.5	33.4
10.9	15.5
11.4	11.1
13.7	22.1
14.6	25.3
15.0	7.4
15.2	6.3
15.7	8.1
16.0	7.5
16.4	100
17.4	36.4
17.6	29.9
19.6	10.2
20.7	42.5
21.0	6.1
21.2	16.9
22.1	16.8
24.7	5.8
25.9	14.7
26.2	5.4
27.1	5.3
27.4	5.4

2θ	强度%
27.9	5.2

在一些實施例中，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 B)顯示出與圖 93 基本上類似的 XRPD。

二氯乙酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的二氯乙酸鹽(“化合物 1 二氯乙酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 二氯乙酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.4、3.6、16.2、17.1 和 19.5° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 8.1、11.4、12.8、16.7 和 20.0° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 45 中示出的峰的 XRPD：

表 45. 化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

20	强度%
3.4	100
3.6	49.1
8.1	37.7
11.0	9.6
11.4	11.6
12.8	10.8
14.7	7.7
16.2	42.9
16.7	9.8
17.1	58.4
17.5	7.1
19.5	43.2
20.0	14.3
21.9	8.5
22.7	7.3
25.5	9.3
25.8	9.1
26.6	8.2
27.2	5.1
31.0	6.6

在一些實施例中，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)顯示出與圖 94 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 117.7°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)顯示出與圖 95 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)顯示出與圖 95 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 150°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 3.7% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)顯示出與圖 96 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 1.8% (按重量計)的重量水分吸附。

蘋果酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的蘋果酸鹽(“化合物 1 蘋果酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的 D-蘋果酸鹽(“化合物 1 D-蘋果酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的 L-蘋果酸鹽(“化合物 1 L-蘋果酸鹽”)。

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 蘋果酸鹽的結晶形式。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 D-蘋果酸鹽的結晶形式。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 L-蘋果酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.2、12.5、14.4、15.7 和 18.4° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 3.6、6.1、13.2、18.9 和 21.1° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 46 中示出的峰的 XRPD：

表 46. 化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.2	93.3
3.6	45.4
6.1	42.2
8.4	9.8
10.4	5.9
10.6	6.2
11.1	14.2
12.2	19.5
12.5	68.8
13.2	47.8
14.1	7.2

20	强度%
14.4	53.1
15.5	16.6
15.7	63.1
16.9	12.3
17.1	27.8
17.8	7.6
18.0	9.5
18.4	100
18.9	43.6
19.2	11.5
20.7	16.7
21.1	32.6
21.2	17.9
22.6	7.7
23.1	6.3
23.4	20.3
23.9	8.8
24.5	8.9
24.9	6
26.0	8.5
26.4	13.8
26.8	6.9

2θ	强度%
27.4	5.5
28.5	3.5
28.9	4.6
29.2	3
29.9	4.5
32.3	3.9
32.6	6.3
33.0	2.4

在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)顯示出與圖 97 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 120.9°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 142.3°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)顯示出與圖 98 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)顯示出與圖 98 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 105°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.7% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)顯示出與圖 99 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)在 80%相對濕度顯示出約 2.0% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 5.6、13.4、17.3、20.8 和 23.2° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 3.7、11.2、14.4、14.9 和 17.8° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 47 中示出的峰的 XRPD：

表 47. 化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	強度%
3.7	57.5
5.6	100
6.0	23.7
8.3	12.1
9.2	19.4
11.2	56.7
11.9	14.1

2θ	强度%
13.4	63.7
14.4	44.5
14.9	53.1
16.0	39.4
16.6	34
17.3	83.5
17.8	62.3
18.6	14.3
19.2	28.2
20.0	13.7
20.8	77.2
21.3	44.5
23.2	69
25.7	10.6
26.1	29.5

在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)顯示出與圖 100 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 108.7°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 143.3°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；

約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)顯示出與圖 101 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)顯示出與圖 101 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 1.2% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)顯示出與圖 102 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)在 80% 相對濕度顯示出約 3.5% (按重量計)的重量水分吸附。

鹽酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的鹽酸鹽(“化合物 1 鹽酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 鹽酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.6、5.2、14.2、17.4 和 17.7° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 12.8、13.4、14.9、18.9 和 20.4° 2 θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 48 中示出的峰的 XRPD：

表 48. 化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	強度%
3.6	88
5.2	100
8.7	11.2
12.1	15.1
12.8	22.6
13.4	19.5
13.8	10.1
14.2	57.8
14.9	29.7
15.5	9.8
16.1	11.2
17.1	13.7
17.4	79.6
17.7	54.6
18.3	10.6
18.9	16.4
20.4	21.1
21.2	9
22.0	15.9
22.5	6.1
28.2	8.7

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)顯示出與圖 103 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 220.5°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 232.7°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)顯示出與圖 104 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)顯示出與圖 104 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 150°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 1.2% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)顯示出與圖 105 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 3.6% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 3.3、7.8、15.4、16.6 和 23.2° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 15.0、18.8、

20.4、23.5 和 26.5° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 49 中示出的峰的 XRPD：

表 49. 化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.3	58.7
4.9	12.3
7.8	34.4
9.8	14.2
15.0	25.8
15.4	100
16.6	57.7
17.6	7.3
18.8	16.1
20.4	14.6
22.7	5.8
23.2	59.2
23.5	32.2
26.5	15.4
26.9	8.4
28.4	5.8

2θ	强度%
31.7	9.3

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)顯示出與圖 106 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 87.1°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 207.3°C 的強吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)顯示出與圖 107 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)顯示出與圖 107 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.7% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)顯示出與圖 108 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)在 80% 相對濕度顯示出約 2.9% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)顯示出包含在約 14.6、16.5、18.0、21.5 和 21.9° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些

實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)的 XRPD 進一步包含在約 3.6、18.8、19.9、22.1 和 23.7° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)顯示出包含在下表 50 中示出的峰的 XRPD：

表 50. 化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.6	36.5
9.1	13.5
10.8	8.4
12.0	16.4
13.3	24.3
14.2	27.6
14.6	62.6
16.1	9.1
16.5	100
16.9	30.1
18.0	46.2
18.8	32.2
19.6	17.7
19.9	31.3
20.5	16.4

21.5	94.7
21.9	61.3
22.1	41.1
22.9	7.1
23.7	32
24.4	8.9

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)顯示出與圖 109 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)顯示出包含在約 132.9°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)顯示出與圖 110 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)顯示出與圖 110 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 3.8% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)顯示出與圖 111 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)在 80% 相對濕度顯示出約 0.7% (按重量計)的重量水分吸附。

萘磺酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的萘磺酸鹽(“化合物 1 萘磺酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 萘磺酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 3.4、9.5、16.6、17.0 和 17.5° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 8.3、8.7、19.8、25.0 和 25.5° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 51 中示出的峰的 XRPD：

表 51. 化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
3.4	100
8.3	5.3
8.7	5.1
9.5	5.8
16.6	22
17.0	31.5
17.5	11.5
19.8	4.4
25.0	4.5

2θ	强度%
25.5	5.4

在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 112 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 100.1°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 202.3°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽顯示出與圖 113 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 113 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽的 TGA 溫譜圖在 25 至 180°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 1.7% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)顯示出與圖 114 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 3.9% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 萘磺酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 9.1、15.6、16.1、18.2 和 19.7° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 8.6、12.9、17.1、25.8 和 26.2° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 52 中示出的峰的 XRPD：

表 52. 化合物 1 萘磺酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
8.6	29.7
9.1	100
12.9	34.5
15.6	87.2
16.1	62.8
17.1	54.1
18.2	85.8
19.7	64.9
21.4	22.3
25.8	25.7
26.2	35.1

在一些實施例中，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 B)顯示出與圖 115 基本上類似的 XRPD。

草酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的草酸鹽(“化合物 1 草酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 草酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 草酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 6.1、18.2、19.1、19.8 和 24.3° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 12.1、13.9、21.1、21.7 和 24.7° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 53 中示出的峰的 XRPD：

表 53. 化合物 1 草酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	強度%
6.1	32.9
9.9	5.3
11.4	8.9
12.1	13.7
13.5	12.1
13.9	23.6
14.5	12.6
15.8	6.2

第121頁，共 226 頁(發明說明書)

2θ	强度%
16.2	5.8
17.0	8.5
18.2	52.7
19.1	26.2
19.8	100
21.1	23.9
21.7	14.1
24.3	28.3
24.7	13.6
25.6	10.7
25.9	10.9
29.9	7.2
31.8	5.3
33.7	6
38.7	5.8

在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 A)顯示出與圖 116 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 163.8°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約±1.5；約±1.0；約±0.5；或更小(具體地，約±2.0)。在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 198.6°C 的吸熱(例如，強吸熱)的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約±2.5；約±2.0；約

± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽顯示出與圖 117 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 A)顯示出與圖 117 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽的 TGA 溫譜圖在 25 至 150°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 0.4% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 A)顯示出與圖 118 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 1.4% (按重量計) 的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 草酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 6.0、6.3、18.2、18.8 和 20.0° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 12.1、12.5、17.8、20.7 和 23.5° 2 θ 的一個或多個峰，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 54 中示出的峰的 XRPD：

表 54. 化合物 1 草酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2 θ	强度%
6.0	37.1
6.3	56.6

第123頁，共 226 頁(發明說明書)

2θ	强度%
9.7	13.9
9.9	13.2
12.1	27.1
12.5	34.1
13.4	23.2
14.0	22.5
14.9	22.5
16.9	21.6
17.8	30.4
18.2	47.3
18.8	100
19.8	23.4
20.0	42.9
20.7	28.3
22.7	16
23.5	33.6
25.5	9
29.5	10.2
29.9	7

在一些實施例中，化合物 1 草酸鹽(形式 B)顯示出與圖 119 基本上類似的 XRPD。

對氨基水楊酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的對氨基水楊酸鹽(“化合物 1 對氨基水楊酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 對氨基水楊酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 對氨基水楊酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 對氨基水楊酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 5.4、13.8、15.7、20.7 和 21.2° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 對氨基水楊酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 12.5、13.5、15.3、19.2 和 27.6° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 對氨基水楊酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 55 中示出的峰的 XRPD：

表 55. 化合物 1 對氨基水楊酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
5.4	46.7
7.0	8.2
9.9	6.4
12.5	27.2

20	强度%
13.0	18.7
13.5	18.8
13.8	42.3
14.9	5.6
15.3	20.5
15.7	32.9
16.6	18.3
17.5	5.7
18.5	10.8
18.9	10.9
19.2	25.3
19.9	10.9
20.7	91.8
21.2	100
21.8	9.1
22.1	9
23.0	9.1
23.3	8.9
24.2	13.3
27.6	29.6
28.1	15.2

在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)顯示出與圖 120 基本上類似的 XRPD。

在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 97.1°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 146.8°C 的吸熱的 DSC 溫譜圖，誤差界限為約 ± 2.5 ；約 ± 2.0 ；約 ± 1.5 ；約 ± 1.0 ；約 ± 0.5 ；或更小(具體地，約 ± 2.0)。在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)顯示出與圖 121 基本上類似的 DSC 溫譜圖。

在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)顯示出與圖 121 基本上類似的 TGA 溫譜圖。在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)的 TGA 溫譜圖在 25 至 120°C 的溫度範圍內顯示出 0.0 至 4.0% 的重量損失。

在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)顯示出與圖 122 基本上類似的 DVS 等溫線圖。在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)在 80% 相對濕度顯示出約 4.0% (按重量計)的重量水分吸附。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 B)顯示出包含在約 12.3、15.2、17.3、19.9 和 22.9° 2 θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約 ± 0.5 ；約 ± 0.4 ；約 ± 0.3 ；約 ± 0.2 ；約 ± 0.1 ；約 ± 0.05 ；或更小(具體地，約 ± 0.2)。在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 B)的 XRPD 進一步包含在約 6.3、12.5、14.8、16.4 和 20.7° 2 θ 的一個或多個峰，誤差界限為

約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 B)顯示出包含在下表 56 中示出的峰的 XRPD：

表 56. 化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 B)的 XRPD 表

2θ	强度%
6.3	47.2
12.3	100
12.5	44.8
14.0	18
14.8	42.6
15.2	83.7
16.4	47.8
16.9	31.3
17.3	66.8
18.3	17.9
18.9	17.7
19.5	41.3
19.9	84.9
20.7	42.4
22.0	19.9
22.9	65.1

2θ	强度%
23.2	31.9
25.9	21.4
28.1	19.6
29.1	23

在一些實施例中，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 B)顯示出與圖 123 基本上類似的 XRPD。

馬來酸鹽

在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 的馬來酸鹽(“化合物 1 馬來酸鹽”)。在一些實施例中，本公開內容提供化合物 1 馬來酸鹽的結晶形式。

在一個實施例中，本公開內容提供化合物 1 馬來酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 馬來酸鹽(形式 A)顯示出包含在約 6.4、9.5、11.2、13.1、15.0 和 17.6° 2θ 的一個或多個峰(具體地，三個或更多個峰)的 XRPD，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。在一些實施例中，化合物 1 馬來酸鹽(形式 A)的 XRPD 進一步包含在約 11.2、12.6、14.0、16.7 和 19.2° 2θ 的一個或多個峰，誤差界限為約±0.5；約±0.4；約±0.3；約±0.2；約±0.1；約±0.05；或更小(具體地，約±0.2)。

在一些實施例中，化合物 1 馬來酸鹽(形式 A)顯示出包含在下表 57 中示出的峰的 XRPD：

表 57. 化合物 1 馬來酸鹽(形式 A)的 XRPD 表

2θ	强度%
6.4	100
8.1	24.2
9.5	74.6
11.2	54.4
11.6	24.6
12.6	31.0
13.1	57.1
14.0	39.7
15.0	86.5
16.7	46.4
17.6	65.1
19.2	44.4
23.6	21.0
24.2	16.3
24.8	15.9

在一些實施例中，化合物 1 馬來酸鹽(形式 A)顯示出與圖 124 基本上類似的 XRPD。

製備化合物 1 的鹽的方法

可以例如通過在合適的溶劑中混合化合物 1 游離鹼與酸(例如鹽酸)以提供化合物 1 鹽(作為在合適的溶劑中的懸浮液)來製備化合物 1 的鹽(及其結晶形式)。在一些實施例中，可以通過緩慢蒸發、緩慢冷卻或將抗溶劑添加到化合物 1 游離鹼與酸的混合物中來製備化合物 1 鹽。

在一些實施例中，本公開內容提供製備化合物 1 的鹽的結晶形式的方法。在一些實施例中，化合物 1 的鹽在合適的溶劑中懸浮足以提供化合物 1 的鹽的結晶形式的懸浮液的時間。

在一些實施例中，將化合物 1 的鹽溶解在合適的溶劑中以提供溶液，並且化合物 1 的鹽的結晶形式從溶液中沈澱出來。在一些其他實施例中，通過加熱化合物 1 的鹽和合適的溶劑的混合物來溶解化合物 1 的鹽。在一些其他實施例中，通過冷卻溶液，化合物 1 的鹽的結晶形式從溶液中沈澱出來。在其他實施例中，通過向溶液中加入抗溶劑(即，降低化合物 1 的鹽的結晶形式的溶解度的溶劑)，從溶液中沈澱出化合物 1 的鹽的結晶形式。在另一些其他實施例中，通過從溶液中蒸發一部分合適的溶劑，從溶液中沈澱出化合物 1 的鹽的結晶形式。在某些其他實施例中，合適的溶劑包括水。

在一些實施例中，將化合物 1 的鹽加熱以提供熔體，並且將熔體冷卻以提供化合物 1 的鹽的結晶形式。在一些實施例中，將化合物 1 的鹽在足夠以提供化合物 1 的鹽的結晶形式的壓力和時間下壓縮(例如 5mPa，5 分鐘)。在一些實施例中，將化合物 1 的鹽研磨(例如，使用研鉢和研杵或研磨機)以提供化合物 1 的鹽的結晶形式。在一些其他實施例中，化合物 1 的鹽在合適的溶劑存在下被研磨以提供化合物 1 的鹽的結晶形式。在一些實施例中，將化合物 1 的鹽經受

相對濕度和溫度(例如，在 45°C 75%的相對濕度)，持續足以提供化合物 1 的鹽的結晶形式的時間。

在一些實施例中，合適的溶劑包括非質子溶劑。在一些實施例中，非質子溶劑包括選自下列的至少一種溶劑：二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1*H*)-嘓啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)、*N*-甲基吡咯啉酮(NMP)、甲醯胺、*N*-甲基乙醯胺、*N*-甲基甲醯胺、乙腈、二甲基亞砷、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、甲基乙基酮(MEK)、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、環丁砜、*N,N*-二甲基丙醯胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯、六甲基磷醯胺、二乙氧基甲烷、四氫呋喃、甲苯、1,3-二氧六環、1,4-二氧六環、呋喃、二乙醚、四氫吡喃、二異丙醚、二丁醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、苯甲醚、叔丁基甲基醚。在一些實施例中，非質子溶劑是丙酮。在一些實施例中，非質子溶劑是乙酸乙酯。在一些實施例中，非質子溶劑是乙腈。

在一些實施例中，合適的溶劑包括質子溶劑。在一些實施例中，質子溶劑包括選自下列的至少一種溶劑：水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、叔丁醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-、2-或 3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二乙二醇單甲醚、二乙二醇單乙醚、環己醇、苯甲醇、苯酚和甘油。在一些實施例中，質子溶劑包括 2-丙醇和水的混合物。

在一些實施例中，合適的溶劑是單一溶劑。在一些實施例中，溶劑是溶劑的混合物。在一些實施例中，合適的溶劑是質子溶劑和非質子溶劑的混合物。

在某些實施例中，在製備後分離化合物 1 鹽(或鹽的結晶形式)。可以使用方法例如過濾、傾析、離心或其他合適的分離技術來完成鹽(或鹽的結晶形式)的分離。

在某些實施例中，視情況用液體例如抗溶劑、乙腈、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、甲基乙基酮、丙酮、四氫呋喃或其組合洗滌分離的鹽(或鹽的結晶形式)。

在某些實施例中，由以上實施例製備的化合物 1 的鹽是基本上純的。例如，在一些實施例中，化合物 1 的鹽(例如化合物 1 鹽酸鹽)的化學純度可包括至少約 99.9%、約 99.8%、約 99.7%、約 99.6%、約 99.5%、約 99.4%、約 99.3%、約 99.2%、約 99.1%、約 99.0%、約 98%、約 97%、約 96%或約 95%的化合物 1 的鹽。化學純度可以使用業內熟習此項技術者已知的方法來測定(例如，利用合適溶劑和偵檢 210nm 波長的柱的 HPLC 層析)。在一些實施例中，基本純度基於重量百分比測定。在一些實施例中，基本純度基於曲線下面積測定。

在一些實施例中，由以上實施例製備的化合物 1 的鹽是結晶的。在某些實施例中，由以上實施例製備的化合物 1 的結晶鹽是基本上純的。例如，在一些實施例中，化合物 1 的結晶鹽(例如化合物 1 鹽酸鹽)的多晶型純度可包括至少約 99.9%、約 99.8%、約 99.7%、約 99.6%、約 99.5%、約 99.4%、約 99.3%、約 99.2%、約 99.1%、約 99.0%、約 98%、約 97%、約 96%、約 95%、約 94%、約 93%、約 92%、約 91%、約 90%、約 85%、約 80%、約 75%、約 70%、約 65%、約 60%、約 55%或約 50%的單晶形式(例如，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A))。多晶型純度可使用業內熟習此項技術者已知的方法來測定(包括

Shah, B., et al., Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids, J. Pharm. Sci. 2006, 95(8), pages 1641-1665 中描述的 X 射線粉末晶體學，等，該文獻的全部內容在此通過引用的方式併入本文)。

在一些實施例中，與化合物 1 游離鹼起始原料的差向異構純度相比，由以上實施例製備的化合物 1 的鹽在一個或多個位置差向異構地富集。例如，在一些實施例中，化合物 1 的鹽可以包含至少約 8:1、約 9:1、約 10:1、約 11:1、約 12:1、約 13:1、約 14:1、約 15:1 或約 20:1 的化合物 1 的 17-β : 17α 差向異構物。在一些實施例中，化合物 1 的鹽可以包含至少約 8:1、約 9:1、約 10:1、約 11:1、約 12:1、約 13:1、約 14:1、約 15:1 或約 20:1 的 3α-羥基 : 3β-羥基的化合物 1。在一些實施例中，本文描述的化合物 1 的鹽的差向異構純度與化合物 1 游離鹼起始原料的差向異構純度基本上相同。

醫藥組合物

在一方面，本公開內容提供包含化合物 1 的鹽的醫藥組合物。在一些實施例中，化合物 1 的鹽是化合物 1 氫溴酸鹽、化合物 1 檸檬酸鹽、化合物 1 L-蘋果酸鹽、化合物 1 甲磺酸鹽、化合物 1 磷酸鹽、化合物 1 L(+)-酒石酸鹽、化合物 1 鹽酸鹽、化合物 1 甲苯磺酸鹽、化合物 1 葡萄糖醛酸鹽或化合物 1 乙磺酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 的鹽是化合物 1 氫溴酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 的鹽是化合物 1 氫溴酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 的鹽是化合物 1 氫溴酸鹽(形式 C)。在一些實施例中，化合物 1 的鹽是化

合物 1 氫溴酸鹽(形式 D)。在一些實施例中，化合物 1 的鹽是化合物 1 氫溴酸鹽(形式 E)。在一些實施例中，化合物 1 的鹽是化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)。在一些實施例中，化合物 1 的鹽是化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)。在一些實施例中，化合物 1 的鹽是化合物 1 檸檬酸鹽(形式 C)。

組合物可以通過合適的途徑投予，包括但不限於口服、非經腸、直腸、外用和局部。該組合物可以是液體、半液體或固體形式，並且可以使用業內熟習此項技術者已知的方法以適合於每種投予途徑的方式配製。

口服投予的劑型包括例如固體劑型(例如錠劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑等)和液體劑型(例如口服溶液、口服懸浮液、糖漿劑等)。

在一些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量的化合物 1 的鹽或其溶劑合物和醫藥上可接受的賦形劑。

使用方法

在一方面，本發明提供治療有需要的受試者中的疾病或病症的方法，該方法包括向該受試者投予治療有效量的化合物 1 的鹽。

在一些實施例中，疾病或病症是抑鬱。在一些實施例中，疾病或病症是難治性抑鬱。在一些實施例中，疾病或病症是產後抑鬱。在一些實施例中，疾病或病症是重度抑鬱。在一些實施例中，疾病或病症是雙相障礙。在一些實施例中，疾病或病症是癲癇。在一些實施例中，疾病或病症是焦慮。

實例

通過參考以下實例進一步說明本發明。但是，應注意，此等實例，與上述實施例一樣，是說明性的，不應以任何方式解釋為限制本發明的範圍。

“EtOAc”是指乙酸乙酯。“(m)DSC”是指(調整的)差示掃描量熱法。“ACN”是指乙腈。“AR”是指分析純。“DCM”是指二氯甲烷。“DMF”是指二甲基甲酰胺。“DMSO”是指二甲基亞砜。“DI”是指蒸餾的。“DSC”是指差示掃描量熱法。“DVS”是指動態蒸氣吸附。“e.q.”是指當量。“EtOH”是指乙醇。“FaSSIF”是指禁食狀態模擬的腸液。“FeSSIF”是指進食狀態模擬的腸液。“¹H-NMR”是指質子核磁共振。“IPA”是指異丙醇。“IPAC”是指乙酸異丙酯。“IPE”是指二異丙醚。“LC”是指低結晶度。“MEK”是指甲基乙基酮。“MeOH”是指甲醇。“MIBK”是指甲基異丁基酮。“MTBE”是指甲基叔丁基醚。“NMR”是指核磁共振。“PLM”是指偏光顯微鏡。“RH”是指相對濕度。“RRT”是指相對滯留時間。“RT”是指室溫。“RT(min)”是指滯留時間。“SGF”是指模擬的胃液。“TGA”是指熱重分析。“THF”是指四氫呋喃。“UPLC”是指超高效液相層析。“XRPD”是指X射線粉末繞射儀。

在一些情況下，使用以下方法通過離子層析(IC)測定本文所述的化合物 1 鹽中化合物 1：酸的比：將 25 μ L 的 10.0 μ g/mL 樣品或標準品注入 Dionex IonPac AG18 柱，流速為 1.0 mL/min，並通過 Thermo ICS-2100 電導偵檢器偵檢。ASRS-4mm 抑制器設置為 38 mA，柱溫為 30°C。層析洗脫為 15 mM KOH，總運行時間為 20 分鐘。

在 Rigaku D/Max-2200/PC 或 Bruker D8 Advance 粉末繞射儀上收集 X 射線粉末繞射圖。用在 40kV/40 mA 下運行的發生器利用銅 K- α X 射線($\lambda=1.54179\text{\AA}$)照射樣品。以 3° 至 40° 的連續模式掃描樣品，樣品旋轉速度為 15 rpm，掃描速率為 10°/min。

單晶 x 射線分析：使用 Rigaku XtaLAB Synergy-R(Cu) (Micro-Max007HF Cu 模式，CuK α ： $\lambda=1.54184\text{\AA}$ ，Hypix6000HE 偵檢器)繞射儀獲得單晶 X 射線繞射數據。

使用以下 SCXRD 儀器參數：

儀器	Rigaku XtaLAB Synergy R
X 射線源發生器	MicroMax-007HF X 射線源 (Cu/ $k\alpha$: 1.54184 $\text{\AA}$)
偵檢器	HyPix 6000HE 偵檢器
測角儀	四圓 κ 測角儀
低溫設備	Cryostream-700 (Oxford Cryosystems)
軟體包	CrysAlisPro (V1.171.40.14e)

從塊狀結晶樣品中分離出具有良好繞射質量的合適的單晶，並用 Paratone-N (油基冷凍保護劑)包裹。將晶體以無規取向安裝在聚酯薄膜環上，並在以下實例中指定的溫度浸入氬氣流中。在 Rigaku XtaLAB Synergy R (CuK α 輻射， $\lambda=1.54184\text{\AA}$)繞射儀上進行初步檢查和數據收集，並使用 *CrysAlisPro* (Rigaku, V1.171.40.14e, 2018)軟體包進行分析。

使用 Intrinsic Phasing 在 *ShelXT* (Sheldrick, G.M. Acta Cryst. 2015, A71, 3-8.) 結構解析程序中對結構進行求解，並利用 *ShelXL* (Version 2017/1; Sheldrick, G.M. Acta Cryst. 2015, C71, 3-8) 精修包對 *OLEX2* (Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H. J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341) 中包含的 F^2 使用全矩陣最小二乘進行精修(refine)。所有非氫原子均經過各向異性精修。與碳原子連接的氫原子的位置使用跨騎模型(riding model)進行幾何計算和精修，但是基於差分傅立葉圖(Difference Fourier Map)自由地精修與氮原子和氧原子連接的氫原子。

在 TA Q2000 上收集 DSC 數據。對於每個分析的樣品，將大約 1 mg 的樣品放入帶有針孔的密封鋁盤中，並以 10°C/min 的速度從 25°C 加熱到 250°C。

在 TA Q5000 上收集 TGA 數據。對於每個分析的樣品，將大約 4 mg 的材料放入開放的鉑盤中，並以 10°C/min 的速度從 30°C 加熱到 300°C 或重量 % < 80%。

使用 SMS DVS Advantage 1 系統進行動態蒸氣吸附(DVS)。對於每個分析的樣品，將約 10 mg 的材料轉移到 DVS 儀器中，並使用以下參數記錄在 25°C 相對於大氣濕度的重量變化：平衡 dm/dt ：0.01%/min，(持續時間：10 min 和最多：180 分鐘)；乾燥設定為 0%RH，持續 120 分鐘；RH (%)測量步長為 10%，RH (%)測量步長範圍為 0-90-0%。

在 Bruker 400 MHz 磁體上收集 ^1H -NMR。對於每個分析的樣品，將約 6 mg 的材料溶於 0.6 mL 的 d_6 -DMSO 中進行分析。如業內熟習此項技術者所知， ^1H -NMR 共振的相對 ppm 位移和積分值可根據各種樣品因素而變化，包括例如

d₆-DMSO 中的水含量，樣品中的離子濃度等。因此，以下實例中報道的 ¹H-NMR 值不應視為各自鹽和多晶形式的特徵。

通過將 0.5 μL 樣品或標準品注入 Waters Acquity UPLC Shield RP18 柱(0.8 mL/min 的流速)中經 Agilent 1290 UPLC (偵檢波長：210 nm)收集 UPLC 數據。該柱用移動相 A 平衡，該移動相 A 由 0.1% H₃PO₄ 的水溶液構成。移動相 B 為乙腈(CAN)。層析洗脫程序如下：再平衡後再等待一分鐘，總運行時間為 6 分鐘：

時間(min)	A (%)	B (%)
0	90	10
4	10	90
5	10	90

本文所述的結晶鹽通過偏光顯微鏡表徵。在一些實施例中，本文所述的結晶鹽表現出雙折射，這表明結晶度。

實例 1：化合物 1 的氫溴酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的氫溴酸鹽。

化合物 1 HBr (形式 A)：

向乙醇(2.84kg，9%w/w 水)中加入化合物 1 (1.2kg)。加入另外一部分乙醇(0.95kg，9%w/w 水)，並在攪拌下將所得混合物加熱至內部溫度 55-65°C 直至獲得溶液。使所得溶液通過 10 μm 過濾器，並冷卻至內部溫度低於 30°C。隨著加入包含 48%w/w 的 HBr 水溶液(523g)和丙酮(940g)的溶液，維持溫度低於 30°C，並攪拌 1 小時。加入丙酮(8.47 kg)，將所得漿液冷卻至 0-5°C 並攪拌 1 小

時。通過過濾收集固體，並用丙酮(1.88 kg)洗滌。將所得固體在真空下在 50°C 乾燥以得到化合物 1 HBr 鹽(1.17kg，82%產率)。

所得固體是化合物 1 HBr (形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 HBr (形式 A)中化合物 1：HBr 的比為 1:1.02。XPRD 如圖 2 所示；DSC 和 TGA 如圖 3 所示；以及 DVS 如圖 4 所示。

化合物 1 HBr (形式 B)：

將 1g 的化合物 1 HBr (形式 A)懸浮在 20mL 的 0.603 水活度溶液(14.5% 水，在丙酮中，v/v)中以產生 50mg/mL 的懸浮液。將懸浮液以 700 rpm 攪拌並在 50°C 保持 26 小時。將懸浮液離心並收集沈澱物。將獲得的濕產物在 30°C 真空乾燥三天，得到粉末，產率為 70.82%。通過離子層析測定，化合物 1 HBr (形式 B)中化合物 1：HBr 的比為 1:1.01。XPRD 如圖 5 所示；DSC 和 TGA 如圖 6 所示；以及 DVS 如圖 7 所示。

化合物 1 HBr (形式 C)：

將 500mg 的化合物 1 HBr (形式 A)溶解在 4.5mL 的 DMSO 中以產生澄清溶液，然後將 31.5mL 的水(抗溶劑)加入到 DMSO 溶液中。將該溶液在室溫放置 7 天。之後，分離出沈澱的物質。將獲得的濕產物在 30°C 真空乾燥三天，得到粉末，產率為 66.1%。通過離子層析測定，化合物 1 HBr (形式 C)中化合物 1：HBr 的比為 1:1.09。XPRD 如圖 8 所示；DSC 和 TGA 如圖 9 所示；以及 DVS 如圖 10 所示。

化合物 1 HBr (形式 D)：

當將形式 B 加熱到 160°C 時，通過 VT-XRPD 觀察到形式 D。XRPD 如圖 11 所示；TGA 和 DSC 如圖 12 所示。

化合物 1 HBr (形式 E)：

在帶有攪拌棒的 20mL 小瓶中，將化合物 1 (1.00g，1.0 當量)的 EtOH (5mL)溶液在 60°C 攪拌 30 分鐘。將 HBr (48%w/w 的水溶液，0.3mL，1.1 當量)加入混合物中，並在 60°C 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 25°C，並向反應混合物中加入乙酸乙酯抗溶劑(5mL)，並攪拌 1 小時。將該混合物在冰浴中保持 30 分鐘，然後過濾，收集固體，並在真空下在 25°C 乾燥隔夜以得到化合物 1 HBr (876mg，73.7%產率)。XRPD 如圖 13 所示；DSC 和 TGA 如圖 14 所示。

製備化合物 1 HBr 的一般過程

進行以下一般過程以製備化合物 1 HBr。

一般過程 1

在帶有攪拌棒的 20mL 小瓶中，將化合物 1 (1.00g，1.0 當量)在溶劑中的溶液(15mL，15mL/g 化合物 1)在 60°C 攪拌 30 分鐘。將 HBr (48%w/w 的水溶液，0.3mL，1.1 當量)加入反應中，並在 60°C 攪拌 1 小時。將反應冷卻至 25°C 並攪拌 1 小時。將該混合物在冰浴中保持 30 分鐘(將過程 1-2 保持在 25°C)，然後過濾，收集固體，並在 25°C 在真空下乾燥隔夜以得到化合物 1 HBr。

一般過程 2

在帶有攪拌棒的 20mL 小瓶中，將化合物 1 (1.00g，1.0 當量)在溶劑中的溶液(3.5mL，3.5mL/g 化合物 1)在 60°C 攪拌 30 分鐘。將 HBr (48%w/w 的水溶液，0.3mL，1.1 當量)在丙酮中的溶液(3.5 mL, 3.5 mL/g 化合物 1)加入反應中，並在 60°C 攪拌 1 小時。將反應冷卻至 25°C 並攪拌 1 小時。將該混合物在冰浴中

保持 30 分鐘，然後過濾，收集固體，並在 25°C 在真空下乾燥隔夜以得到化合物 1 HBr。

一般過程 3

在帶有攪拌棒的 20mL 小瓶中，將化合物 1 (1.00g，1.0 當量)在 EtOH 中的溶液(5mL， 5mL/g 化合物 1)在 60°C 攪拌 30 分鐘。將 HBr (48%w/w 的水溶液，0.3mL，1.1 當量)加入混合物中，並在 60°C 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 25°C，然後將抗溶劑(5 mL, 5 mL/g 化合物 1)加入到反應混合物，並攪拌 1 小時。將該混合物在冰浴中保持 30 分鐘，然後過濾，收集固體，並在 25°C 在真空下乾燥隔夜以得到化合物 1 HBr。

下表總結了根據此等一般過程的化合物 1 HBr 的製備：

一般過程	1-2	1-2	1	1	1	3
溶劑 (mL/g 化合物 1)	丙酮 (15X)	2-丙醇 (15X)	EtOH (15X)	EtOH/H ₂ O (1:1, 15X)	MeOH (15X)	EtOH/ EtOAc (1:1, 14X)
重量產率	88.1%	66.0%	50.9%	48.0%	38.0%	73.7%
純度	98.5%	99.2%	99.1%	98.0%	99.6%	99.0%
形式，通過 XRPD	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A+E	形式 E

一 般 過 程	1	1-2	2	2	3	3
溶劑 (mL/g 化 合物 1)	MeOH/ 丙酮 (1:1, 15X)	EtOH/ 丙酮 (1:1, 15X)	EtOH/ 丙酮 (1:2, 10.5X)	EtOH/丙酮 (1:4, 17.5X)	EtOH/ IPE (1:2, 10.5X)	EtOH/ EtOAc (1:1, 20X)
重 量 產 率	48.2%	64.7%	77.4%	80.2%	80.3%	65.1%
純度	99.8%	99.7%	99.7%	99.6%	99.7%	99.4%
形式，通 過 XRPD	形式 E	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A+E	形式 E
一 般 過 程	3	3	3	3	3	3
溶劑 (mL/g 化 合物 1)	EtOH/ IPE (1:4, 17.5X)	EtOH/ EtOAc (1:1, 10X)	EtOH/ IPAc (1:1, 10X)	EtOH/ MTBE (1:1, 10X)	EtOH/ MIBK (1:1, 10X)	EtOH/甲苯 (1:1, 10X)
重 量 產 率	86.8%	74.4%	79.2%	82.0%	77.2%	64.4%
純度	99.6%	99.7%	99.8%	99.8 %	99.8%	99.9%

形式，通過 XRPD	形式 A+E	形式 E	形式 A+E	形式 A+E	形式 E	形式 A+E
------------	--------	------	--------	--------	------	--------

化學和物理穩定性測試

對於每種鹽，將約 5mg 化合物加入具有多孔鋁箔帽的 8mL 玻璃小瓶中，並在 60°C，40°C/75% RH 保持 1 周。為了進行光穩定性測試，將不帶蓋的小瓶中的化合物保存在光穩定性室內，並暴露于 120 萬勒克斯-小時的總照度，而完全覆蓋有鋁箔的小瓶中的樣品被視為黑暗對照。記錄通過肉眼觀察的外觀，隨後對殘餘固體進行純度評估和 XPRD 數據收集。

下表顯示了化合物 1 HBr (形式 A)、化合物 1 HBr (形式 B)、化合物 1 HBr (形式 C)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

測試物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
氫溴酸鹽 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	98.0
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	98.2
	黑暗對照	形式 A	97.9
氫溴酸鹽 (形式 B)	60°C, 1 w	形式 B	98.8

測試物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	40°C/75%RH, 1w	形式 B	98.9
	120 萬勒克斯-小時	形式 B	98.4
	黑暗對照	形式 B	97.8
氫溴酸盐 (形式 C)	60°C, 1 w	形式 C + B	98.1
	40°C/75%RH, 1w	形式 C + B	98.4
	120 萬勒克斯-小時	形式 C + B	98.1
	黑暗對照	形式 C + B	98.0

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

對於每種鹽，一式三份將約 4~6 mg 的化合物 1 或該鹽添加到 2 mL 小瓶中。然後將 1 mL 生物相關的介質(SGF、FaSSIF 或 FeSSIF)加入小瓶中。將所有的小瓶放置在熱混合器上，並保持在 37°C，同時以 700rpm 搖動。如果化合物完全溶解在介質中，則添加更多的化合物直至系統成為懸浮液，如果化合物的濃度超過 25 mg/mL，則不再額外添加物質。在 37°C 搖動 24 小時後，從每個系統中分離出 300µL 懸浮液進行分析。將樣品以 12000 rpm 離心 5 分鐘，並在通過 ACN:H₂O (4/1, V/V)稀釋 10 次後，通過 UPLC 分析上清液。測量並記錄生物相關介質的最終 pH 值。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 HBr (形式 A)、化合物 1 HBr (形式 B)、化合物 1 HBr (形式 C)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)	FaSSIF (最初 pH=6.51)	FeSSIF (最初 pH=4.99)
-------	---------------------	------------------------	------------------------

	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
氫溴酸盐 (形式 A)	2.60	1.91	1.04	4.11	0.88	5.01
氫溴酸盐 (形式 B)	1.28	1.89	0.09	5.51	0.74	4.89
氫溴酸盐 (形式 C)	1.32	1.99	0.42	4.90	0.41	5.05

化合物 1 HBr 形式 B 的單晶 X 射線分析

用於 SCXRD 表徵的化合物 1 氫溴酸鹽形式 B 的塊狀單晶通過緩慢蒸發法從 MeOH/MEK (1:3, v/v)溶劑混合物中結晶。

通過 PLM 和 XRPD 表徵該鹽表明其為化合物 1 HBr 形式 B。

通過 *CrysAlisPro (Rigaku, V1.171.40.14e, 2018)*軟體，使用 45416 反射的設定角在 $3.488^{\circ} < \theta < 75.836^{\circ}$ 範圍內，檢索並精修(最小二乘精修)晶胞參數和取向矩陣用於數據收集。在 120.00 K 收集的數據的最小繞射角(θ)為 3.506° ，最大繞射角(θ)為 68.243° 。最終完整性為 100%。數據的平均 I/σ 為 91.7，獲得的最大分辨率為 $0.83\text{\AA}$ 。

下表提供通過本文描述的方法獲得的 SCXRD 數據。

溫度	120.00(10) K
<i>a</i>	9.28522(4) Å
<i>b</i>	10.84366(4) Å
<i>c</i>	25.21443(11) Å
α	90°
β	90°

γ	90°
空間群	$P2_12_12_1$
晶系	正交晶系
體積	2538.734(18) Å ³
經驗式	C ₂₆ H ₄₁ BrN ₂ O ₃ • H ₂ O

化合物 1 HBr 形式 E 的單晶 X 射線分析

用於 SCXRD 表徵的化合物 1 氫溴酸鹽形式 E 的塊狀單晶通過緩慢蒸發法從 MeOH/MEK (1:3, v/v)溶劑混合物中結晶。通過 PLM 和 XRPD 表徵該鹽表明其為化合物 1 HBr 形式 E。

在 120 K 的數據收集：通過 *CrysAlisPro (Rigaku, V1.171.40.14e, 2018)*軟體，使用 10196 反射的設定角在 3.499° < θ < 75.657° 範圍內，檢索並精修(最小二乘精修)晶胞參數和取向矩陣用於數據收集。在 120.00(10) K 收集的數據的最小繞射角(θ)為 3.508°，最大繞射角(θ)為 66.553°。最終完整性為 100%。數據的平均 I/ σ 為 19.3，獲得的最大分辨率為 0.84Å。

在室溫的數據收集：通過 *CrysAlisPro (Rigaku, V1.171.40.14e, 2018)*軟體，使用 17551 反射的設定角在 3.483° < θ < 75.825° 範圍內，檢索並精修(最小二乘精修)晶胞參數和取向矩陣用於數據收集。在室溫收集的數據的最小繞射角(θ)為 3.496°，最大繞射角(θ)為 66.597°。最終完整性為 100%。數據的平均 I/ σ 為 40.0，獲得的最大分辨率為 0.84Å。

下表提供通過本文描述的方法獲得的 SCXRD 數據。

溫度	120.00(10) K	室溫
----	--------------	----

<i>a</i>	7.49140(10) Å	23.3046(5) Å
<i>b</i>	15.0483(2) Å	15.0483(3) Å
<i>c</i>	23.0349(2) Å	7.53530(10) Å
<i>α</i>	90°	90°
<i>β</i>	90°	90°
<i>γ</i>	90°	90°
空間群	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
晶系	正交晶系	正交晶系
體積	2596.79(5) Å ³	2642.59(8) Å ³
經驗式	C ₂₆ H ₄₁ BrN ₂ O ₃	C ₂₆ H ₄₁ BrN ₂ O ₃

實例 2：化合物 1 的檸檬酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的檸檬酸鹽。

化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)：

向乙醇(2.37kg，9%w/w 水)和乙酸異丙酯(2.61 kg)的混合物中加入化合物 1 (1kg)。加入另外一部分乙醇(0.39kg，9%w/w 水)和乙酸異丙酯(0.44 kg)。在攪拌下將所得混合物加熱至 55-65°C 直至獲得溶液。使所得溶液通過 10 μm 過濾器。在攪拌下加入檸檬酸一水合物(541 g)在乙醇(0.79kg，9%w/w 水)與乙酸異丙酯(0.87 kg)中的溶液。另外一部分乙醇(0.39kg)和乙酸異丙酯(0.44 kg)用於定量檸檬酸向反應器中的轉移。在攪拌的同時將所得混合物冷卻至 0-5°C 持續 1 小時，通過過濾收集獲得的固體，利用乙酸異丙酯(1.29 kg)洗滌並在真空下在 50°C 乾燥以得到化合物 1 檸檬酸鹽(1.174 kg，81%產率)。

所得固體是化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)。通過 HPLC 測定，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)中化合物 1：檸檬酸的比為 1:1.02。XPRD 如圖 15 所示；DSC 和 TGA 如圖 16 所示；以及 DVS 如圖 17 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ^1H -NMR 分析化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ 0.48 - 0.88 (m, 7 H) 2.03 - 2.22 (m, 2 H) 2.46 - 2.86 (m, 28 H) 3.00 - 3.17 (m, 3 H) 3.19 - 3.46 (m, 5 H) 4.74 - 5.35 (m, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H)。

化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)：

將 500 mg 的化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)溶解在 4.0 mL 的 0.901 水活度溶液 (65%水，在丙酮中，v/v)中以產生 125mg/mL 的懸浮液。將懸浮液以 300 rpm 攪拌並在 50°C 保持 3 天。將懸浮液離心並收集沈澱物。將濕的粗產物在 30°C 真空乾燥一天，得到粉末，產率為 56.9%。通過離子層析測定，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)中化合物 1：檸檬酸的比為 1:1.17。XPRD 如圖 18 所示；DSC 和 TGA 如圖 19 所示；以及 DVS 如圖 20 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ^1H -NMR 分析化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)，得到下列化學位移： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ 0.53 - 0.79 (m, 7 H) 0.85 - 1.76 (m, 24 H) 1.99 - 2.14 (m, 3 H) 2.32 - 2.35 (m, 1 H) 2.61 - 2.74 (m, 6 H) 3.00 - 3.09 (m, 2 H) 4.89 - 5.13 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H)。

化合物 1 檸檬酸鹽(形式 C)：

化合物 1 檸檬酸鹽形式 A 的樣品在 50°C 攪拌為在乙腈中的懸浮液。通過過濾分離所得固體。

製備化合物 1 檸檬酸鹽的一般過程

進行下列一般過程以製備化合物 1 檸檬酸鹽。

一般過程 A

向配備有攪拌棒的 20mL 小瓶中加入化合物 1 (1.00g, 1.0 當量)和溶劑或共溶劑。將所得混合物加熱至 60°C 持續 30 分鐘。在 60°C 向混合物中加入檸檬酸一水合物(0.54 g, 1.1 當量)在溶劑或共溶劑中的溶液(預加熱至溶解)並攪拌 1 小時。將反應冷卻至 25°C 並攪拌隔夜。過濾懸浮液並利用丙酮洗滌濕濾餅。收集固體並在真空下在 25°C 乾燥隔夜以得到化合物 1 檸檬酸鹽。

一般過程 A-2

向配備有攪拌棒的 20mL 小瓶中加入化合物 1 (1.00g, 1.0 當量)和共溶劑 (10 mL, 10 mL/g 化合物 1)。將所得混合物加熱至 60°C 持續 30 分鐘。在 60°C 向混合物中加入檸檬酸一水合物(0.54 g, 1.1 當量)在共溶劑中的溶液(2 mL, 2 mL/g 化合物 1) (預加熱至溶解)並攪拌 1 小時。將反應冷卻至 0°C(沒有沈澱)。在真空下乾燥混合物並在 60°C 加入共溶劑(3 mL, 3 mL/g 化合物 1)。將反應冷卻至 25°C 並攪拌隔夜。過濾懸浮液並利用丙酮洗滌濕濾餅。收集固體並在真空下在 25°C 乾燥隔夜以得到化合物 1 檸檬酸鹽。

一般過程 B

向配備有攪拌棒的 20mL 小瓶中加入化合物 1 (1.00g, 1.0 當量)和 EtOH (3.5mL, 3.5mL/g 化合物 1)。將所得混合物加熱至 60°C 持續 30 分鐘。在 60°C 向混合物中加入檸檬酸一水合物(0.54g, 1.1 當量)在 EtOH 中的溶液(1.5mL, 1.5mL/g 化合物 1) (預加熱至溶解)，並攪拌 1 小時。將反應冷卻至 25°C，並在 25°C 添加抗溶劑(5mL, 5mL/g 化合物 1)。將反應冷卻至 0°C，然後攪拌 1 小

時。將混合物在 25°C 攪拌隔夜。將反應冷卻至 0°C，然後攪拌 1 小時。過濾懸浮液，並用丙酮洗滌洗滌濕餅。收集固體並在真空下在 25°C 乾燥隔夜以得到化合物 1 檸檬酸鹽。

一般過程 C

向配備有機械攪拌器(5.5 cm 槳；100 rpm)、溫度計和 N₂ 入口的四頸 250 mL 燒瓶中加入化合物 1 (5.00 g，1.0 當量)和 EtOH/IPAc (1:1，40 mL，8 mL/g 化合物 1)。將所得混合物加熱至 60°C 持續 30 分鐘。在 60°C 向混合物中加入檸檬酸一水合物(2.73g，1.1 當量)在 EtOH/IPAc 中的溶液(1:1，10 mL，2 mL/g 化合物 1) (預加熱至溶解)，並攪拌 1 小時。將反應冷卻至 25°C，然後攪拌 1 小時。將反應冷卻至 0°C，然後攪拌 30 分鐘。過濾懸浮液，並用丙酮洗滌濕濾餅。收集固體並在真空下在 50°C 乾燥隔夜以得到化合物 1 檸檬酸鹽。

下表總結了根據此等一般過程的化合物 1 檸檬酸鹽的製備：

製備	1	2	3	4	5	6	7
一般過程	A	C	A	A	A	A-2	B
溶劑 (mL/g 化合物 1)	丙酮 (30X)	EtOH/ IPAc(1 :1, 10X)	10- 20% EtOH , 在 H ₂ O (20X) 中	1-丁醇 (10X)	EtOH (5X)	EtOH/ 丙酮 (1:1,12 X- >3X)	EtOH/ EtOAc (1:1, 10X)
重量產率	67.0%	90.0%	60.7%	75.1%	66.1%	63.8%	67.5%

純度	99.0%	99.6 %	98.2%	99.01 %	99.4%	99.6 %	99.6 %
形式，通過 XRPD	形式 A	形式 A	形式 C	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A
製備	8	9	10	11	12	13	14
一般過程	B	B	B	B	B	B	B
溶劑 (mL/g 化合物 1)	EtOH/ IPE (1:1, 10X)	EtOH/I PAc (1:1, 10X)	EtOH/ IPAc (1:1, 10X)	EtOH/ MTBE (1:1, 10X)	EtOH/ MIBK (1:1, 10X)	EtOH/ 甲苯 (1:1, 10X)	EtOH/ H ₂ O (1:1, 10X)
重量產率	82.2 %	74.8%	76.2%	75.2%	71.5%	66.0%	47.7%
純度	99.0 %	99.1 %	99.80 %	99.0 %	99.2 %	99.7 %	99.4 %
形式，通過 XRPD	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)、化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

測試物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	99.3

測試物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	99.1
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	99.2
	黑暗對照	模式 A	99.1
檸檬酸盐(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	99.5
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	99.4
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	99.5
	黑暗對照	形式 A	99.5
檸檬酸盐(形式 B)	60°C, 1 w	形式 B	97.7
	40°C/75%RH, 1w	形式 B	98.3
	120 萬勒克斯-小時	形式 B	99.3
	黑暗對照	形式 B	99.1

化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的 ICH 穩定性測試：

根據加速穩定性研究的 ICH 指南，測試了化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的穩定性。下表顯示了加速穩定性研究的結果。在 3 個月的時間點，數據顯示化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的測定、純度和多晶型穩定性得以保持。

條件		最初	2 周	4 周	8 周	3 個月
40°C/75 % RH	測定	95.98	95.17	96.33	96.77	96.93
	純度	98.10	98.13	98.46	97.95	97.56

	多晶形式	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A
60°C	測定	95.98	94.89	95.99	96.40	96.63
	純度	98.10	98.17	98.55	98.13	97.72
	多晶形式	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A	形式 A

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)、化合物 1 檸檬酸鹽(形式 B)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)			FaSSIF (最初 pH=6.50)			FeSSIF (最初 pH=4.99)		
	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH
化合物 1	3.41	2.81	2.07	0.03	0.03	6.47	0.87	0.95	5.00
檸檬酸鹽(形式 A)	4.23	4.27	3.00	0.18	0.16	4.85	2.18	0.38	4.71
檸檬酸鹽(形式 B)	N/A	8.00	2.79	N/A	0.33	5.05	N/A	0.37	5.13

化合物 1 檸檬酸鹽形式 A 的單晶 X 射線結構

用於 SCXRD 表徵的化合物 1 檸檬酸鹽形式 A 的塊狀單晶樣品通過緩慢蒸發法從 THF 溶劑中結晶。

通過 PLM 和 XRPD 表徵該鹽表明其為化合物 1 檸檬酸鹽形式 A。

通過 *CrysAlisPro (Rigaku, V1.171.40.14e, 2018)* 軟體，使用 64393 反射的設定角在 $3.7580^\circ < \theta < 75.8720^\circ$ 範圍內，檢索並精修(最小二乘精修)晶胞參數和取向矩陣用於數據收集。在 120.00 K 收集的數據的最小繞射角(θ)為 3.785° ，最大繞射角(θ)為 66.597° 。最終完整性為 99.3%。數據的平均 I/σ 為 81.3，獲得的最大分辨率為 $0.84\text{\AA}$ 。

下表提供通過本文描述的方法獲得的 SCXRD 數據。

溫度	120.00(10) K
<i>a</i>	8.85550(10) Å
<i>b</i>	12.18980(10) Å
<i>c</i>	16.49670(10) Å
α	73.6770(10)°
β	76.5960(10)°
γ	83.2390(10) °
空間群	<i>P</i> 1
晶系	三斜晶系
體積	1659.80(3) Å ³
經驗式	(C ₂₆ H ₄₂ N ₂ O ₃) ⁺ • (C ₆ H ₆ O ₇) ⁻ • H ₂ O

實例 3：化合物 1 的甲磺酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的甲磺酸鹽。

化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)：

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL EtOAc 中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1 小時。然後將 1.1 當量甲磺酸在 EtOAc 中的溶液(1.027 mL，0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小時。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用 EtOAc 洗滌。將獲得的濕產物在 35°C 真空乾燥 22 小時，得到 234.52 mg 粉末，產率為 94.1%。

所得固體是化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)中化合物 1：甲磺酸的比為 1:1.08。XPRD 如圖 22 所示；DSC 和 TGA 如圖 23 所示；以及 DVS 如圖 24 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.54 - 0.81 (m, 7 H) 0.84 (t, *J*=7.44 Hz, 1 H) 1.84 - 2.17 (m, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.41 - 2.59 (m, 20 H) 2.65 - 2.83 (m, 1H) 3.05 (s, 2 H) 3.22 - 3.48 (m, 1 H) 3.23 - 3.51 (m, 6 H) 4.96 - 5.52 (m, 1 H) 4.96 - 5.52 (m, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.62 - 7.77 (m, 1 H) 9.01(s, 1 H)。

化合物 1 甲磺酸鹽(形式 B)：

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL EtOAc 中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1 小時。然後將 1.1 當量甲磺酸在 EtOAc 中的溶液(1.027 mL，0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小時。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用 EtOAc 洗滌。將獲得的濕產物在 35°C 真空乾燥 22 小時，得到 234.52 mg 粉末，產率為 94.1%。

所得固體是化合物 1 甲磺酸鹽(形式 B)。XPRD 如圖 25A 所示。

化合物 1 甲磺酸鹽(形式 C)：

使用溶劑 ACN 溶劑和甲磺酸製備化合物 1 甲磺酸鹽(形式 C)。對於液體抗衡離子，將 50 mg 化合物 1 稱重到 2 mL 小瓶中，然後在小瓶中添加 743µL 溶劑。然後將相應溶劑的 1.1 當量抗衡離子溶液(257µL，濃度：0.5 mol/L)添加到小瓶中。將小瓶置於帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 900rpm 攪拌下在 50°C 保持 18 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在 30°C 的真空烘箱中乾燥隔夜。

所得固體是化合物 1 甲磺酸鹽(形式 C)。XPRD 如圖 25B 所示。

化合物 1 甲磺酸鹽(形式 D)：

將約 5mg 化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)加入具有多孔鋁箔帽的 8mL 玻璃小瓶中，並在 60°C，40°C/75% RH 保持 1 周。記錄通過肉眼觀察的外觀，隨後對殘餘固體進行純度評估和 XPRD 數據收集。所得固體是化合物 1 甲磺酸鹽(形式 D)。通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體。

XPRD 如圖 26 所示。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

測試物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	99.3
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	99.1

測試物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	99.2
	黑暗對照	模式 A	99.1
甲磺酸盐(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	99.4
	40°C/75%RH, 1w	形式 D (參見圖 26)	99.4
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	99.3
	黑暗對照	形式 A	99.4

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表

顯示了生物相關溶液中化合物 1 甲磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)			FaSSIF (最初 pH=6.50)			FeSSIF (最初 pH=4.99)		
	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH
化合物 1	3.41	2.81	2.07	0.03	0.03	6.47	0.87	0.95	5.00
甲磺酸盐(形式 A)	>29.38	>26.49	2.07	0.10	0.09	5.16	1.66	0.004	5.05

實例 4：化合物 1 的磷酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的磷酸鹽。

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量磷酸在丙酮中的溶液(1.027 mL，0.5 mol/L) 添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小時。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 30°C 真空乾燥 42 小時，得到 233.51 mg 粉末，產率為 93.3%。

所得固體是化合物 1 磷酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 磷酸鹽(形式 A)中化合物 1：磷酸的比為 1:0.9。XPRD 如圖 27 所示；DSC 和 TGA 如圖 28 所示；以及 DVS 如圖 29 所示。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 磷酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

測試物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	99.3
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	99.1
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	99.2
	黑暗對照	模式 A	99.1
磷酸盐(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	99.2
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	99.2

測試物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	98.9
	黑暗對照	形式 A	99.2

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 磷酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果 (mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)			FaSSIF (最初 pH=6.50)			FeSSIF (最初 pH=4.99)		
	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH
化合物 1	3.41	2.81	2.07	0.03	0.03	6.47	0.87	0.95	5.00
磷酸盐(形式 A)	18.94	14.26	2.47	0.72	0.70	4.28	1.62	0.004	4.94

實例 5：化合物 1 的 L(+)-酒石酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的 L(+)-酒石酸鹽。

化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)：

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量 L(+)-酒石酸粉末(77 mg, 0.5 mmol)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小

時。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 30°C 真空乾燥 42 小時，得到 237.95 mg 粉末，產率為 85.9%。

所得固體是化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)中化合物 1：酒石酸的比為 1:1.15。XPRD 如圖 30 所示；DSC 和 TGA 如圖 31 所示；以及 DVS 如圖 32 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.49 - 0.84 (m, 7 H) 0.90 - 1.75 (m, 21 H) 1.94 - 2.21 (m, 3 H) 2.35 - 2.58 (m, 14 H) 2.66 - 2.80 (m, 1 H) 3.10 (s, 2 H) 3.23 - 3.34 (m, 3 H) 4.24 - 4.39 (m, 2 H) 4.80 - 5.19 (m, 2 H) 6.98 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H)。

化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)：

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL EtOAc 中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1 小時。然後將 1.1 當量 L(+)-酒石酸粉末(77 mg, 0.5 mmol)添加到 RX-0001175 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小時。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用 EtOAc 洗滌。將獲得的濕產物在 35°C 真空乾燥 22 小時，得到 254.08 mg 粉末，產率為 91.7%。

所得固體是化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)。通過離子層析測定，化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)中化合物 1：酒石酸的比為 1:1.19。XPRD 如圖 33 所示；DSC 和 TGA 如圖 34 所示；以及 DVS 如圖 35 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.50 - 0.82 (m, 6 H) 1.91 - 2.22

(m, 2 H) 3.03 (s, 2 H) 3.24 (s, 2 H) 3.14 - 3.53 (m, 1 H) 4.27 (s, 2 H) 4.54 - 5.21 (m, 2 H) 6.71 - 7.18 (m, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)、化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	99.3
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	99.1
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	99.2
	黑暗對照	模式 A	99.1
L(+)-酒石酸鹽 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	99.3
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	99.3
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	99.4
	黑暗對照	形式 A	99.2
L(+)-酒石酸鹽 (形式 B)	60°C, 1 w	形式 B	99.2
	40°C/75%RH, 1w	形式 B	99.2
	120 萬勒克斯-小時	形式 B	99.3
	黑暗對照	形式 B	99.2

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 A)、化合物 1 L(+)-酒石酸鹽(形式 B)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)			FaSSIF (最初 pH=6.50)			FeSSIF (最初 pH=4.99)		
	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH
化合物 1	3.41	2.81	2.07	0.03	0.03	6.47	0.87	0.95	5.00
L(+)-酒石酸 盐 (形式 A)	5.76	5.82	2.91	0.58	0.54	4.32	1.98	1.07	4.79
L(+)-酒石酸 盐 (形式 B)	6.03	5.42	2.77	0.61	0.56	4.35	2.11	0.98	4.79

實例 6：化合物 1 的富馬酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的富馬酸鹽。

化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)：

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量富馬酸粉末(60 mg, 0.51 mmol)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小時。然後將 2 倍體積的庚烷添加到丙酮混合物中，得到懸浮液。將該懸浮液離

心，收集沈澱物，然後在 25°C 真空乾燥 42 小時，得到 75.58 mg 粉末，產率為 29.1%。

所得固體是化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)中化合物 1：富馬酸的比為 1:1.37。XPRD 如圖 36 所示，以及 DSC 和 TGA 如圖 37 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.45 - 0.80 (m, 7 H) 1.97 - 2.13 (m, 3 H) 2.47 - 2.58 (m, 12 H) 2.63 - 2.78 (m, 1 H) 2.63 - 2.78 (m, 1 H) 3.04 (s, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 4.80 - 5.14 (m, 1 H) 4.80 - 5.14 (m, 1 H) 6.63 (s, 3 H) 6.91 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.52 - 7.69 (m, 1 H)。

化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)：

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL 乙酸乙酯中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1 小時。然後將 1.1 當量富馬酸粉末(60 mg, 0.51 mmol)添加到化合物 1 溶液中。將溶液在 60°C 保持 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小時。在冷卻過程期間，澄清溶液變為懸浮液。然後將該懸浮液離心，收集沈澱物，並在 35°C 真空乾燥 22 小時，得到 156.78 mg 粉末，產率為 60.4%。

所得固體是化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)。通過離子層析測定，化合物 1 富馬酸鹽(形式 B)中化合物 1：富馬酸的比為 1:1.55。XPRD 如圖 38 所示，DSC 和 TGA 如圖 39 所示；以及 DVS 如圖 40 所示。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.43 - 0.79 (m, 8 H) 1.88 - 2.13 (m, 2 H) 3.03 (s, 2 H) 3.10 - 3.39 (m, 4 H) 4.38 - 5.21 (m, 3 H) 6.61 (s, 2 H) 6.59 -6.64 (m, 1 H) 6.74 - 7.16 (m, 2 H) 7.56 (s, 1 H)。

化合物 1 富馬酸鹽(形式 C)：

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量的固體形式的富馬酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL 溶劑 ACN。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 900rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 18 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 48 小時。

所得固體是化合物 1 富馬酸鹽(形式 C)。通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體。

XPRD 如圖 41 所示。

化合物 1 富馬酸鹽(形式 D)：

將約 5mg 化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)加入具有多孔鋁箔帽的 8mL 玻璃小瓶中，並在 60°C，40°C/75% RH 保持 1 周。記錄通過肉眼觀察的外觀，隨後對殘餘固體進行純度評估和 XPRD 數據收集。所得固體是化合物 1 富馬酸鹽(形式 D)。通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體。XPRD 如圖 42 所示。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XPRD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1w	模式 A	99.3
	40°C/75% RH, 1w	模式 A	99.1

	120 萬勒克斯-小時	模式 A	99.2
	黑暗對照	模式 A	99.1
富马酸盐 (形式 A)	60°C, 1w	形式 A	88.4
	40°C/75% RH, 1w	形式 D (參見圖 42)	97.9
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	97.7
	黑暗對照	形式 A	97.1

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 富馬酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)			FaSSIF (最初 pH=6.50)			FeSSIF (最初 pH=4.99)		
	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH
化合物 1	3.41	2.81	2.07	0.03	0.03	6.47	0.87	0.95	5.00
富马酸盐 (形式 A)	2.90	3.03	2.39	0.25	0.32	4.63	2.06	0.72	4.58

實例 7：化合物 1 的甲苯磺酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的甲苯磺酸鹽。

化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)：

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL ACN 中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1 小時。然後將 1.1 當量對甲苯磺酸在 ACN 中的溶液(1.027 mL，0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小時。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用 ACN 洗滌。將獲得的濕產物在 35°C 真空乾燥 22 小時，得到 141.85 粉末，產率為 49.2%。

所得固體是化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)中化合物 1：甲苯磺酸的比為 1:1.09。XPRD 如圖 43 所示；DSC 和 TGA 如圖 44 所示；以及 DVS 如圖 45 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.50 - 0.79 (m, 7 H) 1.98 - 2.15 (m, 3 H) 2.28 (s, 4 H) 2.49 (s, 23 H) 2.60 - 2.76 (m, 1 H) 3.03 (s, 2 H) 3.21 - 3.34 (m, 5 H) 4.85 - 5.45 (m, 2 H) 7.10 (d, *J*=7.78 Hz, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.46 - 7.73 (m, 3 H) 8.99 (s, 1 H)。

化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 B)：

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量的固體形式的對甲苯磺酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL EtOAc 溶劑。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 900rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 18 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥隔夜。

所得固體是化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 B)。XPRD 如圖 46 所示。

化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 C)：

將約 5mg 化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)加入具有多孔鋁箔帽的 8mL 玻璃小瓶中，並在 60°C，40°C/75% RH 保持 1 周。記錄通過肉眼觀察的外觀，隨後對殘餘固體進行純度評估和 XPRD 數據收集。所得固體是化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 C)。通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體。

所得固體是化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 C)。XPRD 如圖 47 所示。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	99.3
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	99.1
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	99.2
	黑暗對照	模式 A	99.1
甲苯磺酸盐 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	99.5
	40°C/75%RH, 1w	形式 C (參見圖 47)	99.5
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	99.0
	黑暗對照	形式 A	99.5

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 甲苯磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF			FaSSIF			FeSSIF		
	(最初 pH=1.82)			(最初 pH=6.50)			(最初 pH=4.99)		
	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH
化合物 1	3.41	2.81	2.07	0.03	0.03	6.47	0.87	0.95	5.00
甲苯磺酸盐 (形式 A)	0.64	0.62	2.10	0.02	0.03	6.33	1.61	1.69	4.94

實例 8：化合物 1 的葡糖醛酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的葡糖醛酸鹽。

化合物 1 葡糖醛酸鹽(形式 A)：

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量 D-葡糖醛酸固體(248.62mg)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 739.32 mg 粉末，產率為 98.76%。

所得固體是化合物 1 葡糖醛酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 葡糖醛酸鹽(形式 A)中化合物 1：葡糖醛酸的比為 1:1.09。XPRD 如圖 48 所示；DSC 和 TGA 如圖 49 所示；以及 DVS 如圖 50 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 葡糖醛酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.49 - 0.81 (m, 7 H) 0.83 - 1.73 (m, 22 H) 1.98 - 2.13 (m, 2 H) 2.68 (br t, J=8.76 Hz, 1 H) 2.90 - 3.08 (m, 3 H) 3.10 - 3.20 (m, 2 H) 3.57 (d, J=9.76 Hz, 1 H) 3.95 - 4.14 (m, 2 H) 4.33 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 4.78 - 5.11 (m, 4 H) 6.51 (br s, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 葡糖醛酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
葡糖醛酸盐 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	96.7
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	98.0
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	97.5
	黑暗對照	形式 A	97.5

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 葡萄糖醛酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF		FaSSIF		FeSSIF	
	(最初 pH=1.82)		(最初 pH=6.51)		(最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
葡萄糖醛酸盐 (形式 A)	5.40	2.82	0.65	4.28	0.47	4.97

化合物 1 葡萄糖醛酸鹽(形式 B)：

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量的固體形式的 D-葡萄糖醛酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL 溶劑 EtOAc/ACN。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 900rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 18 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 51)。

實例 9：化合物 1 的乙磺酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的乙磺酸鹽。

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量乙磺酸在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C

保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 546.88 mg 粉末，產率為 84.68%。

所得固體是化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)中化合物 1：乙磺酸的比為 1:1.17。XPRD 如圖 52 所示；DSC 和 TGA 如圖 53 所示；以及 DVS 如圖 54 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.52 - 0.81 (m, 7 H) 0.83 - 1.78 (m, 25 H) 1.99 - 2.17 (m, 3 H) 2.39 (q, *J*=7.42 Hz, 2 H) 2.69 - 2.80 (m, 1 H) 3.05 (s, 2 H) 3.43 (br s, 4 H) 5.11 - 5.46 (m, 2 H) 7.54 - 7.77 (m, 2 H) 9.02 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
乙磺酸盐(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	98.0
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	97.7

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	黑暗對照	形式 A	97.4

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 乙磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF		FaSSIF		FeSSIF	
	(最初 pH=1.82)		(最初 pH=6.51)		(最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
乙磺酸盐 (形式 A)	5.85	1.88	0.39	4.59	0.76	5.02

實例 10：化合物 1 的硫酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的硫酸鹽。

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL ACN 中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1 小時。然後將 1.1 當量硫酸在 ACN 中的溶液(1.027 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小時。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用 ACN 洗滌。將獲得的濕產物在 35°C 真空乾燥 22 小時，得到 177.38 mg 粉末，產率為 70.9%。

所得固體是化合物 1 硫酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 硫酸鹽(形式 A)中化合物 1：硫酸的比為 1:1.03。XPRD 如圖 55 所示；DSC 和 TGA 如圖 56 所示；以及 DVS 如圖 57 所示。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 硫酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	99.3
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	99.1
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	99.2
	黑暗對照	模式 A	99.1
硫酸盐 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	96.2
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	97.5
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	97.1
	黑暗對照	形式 A	97.6

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 硫酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果 (mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)			FaSSIF (最初 pH=6.50)			FeSSIF (最初 pH=4.99)		
	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH
化合物 1	3.41	2.81	2.07	0.03	0.03	6.47	0.87	0.95	5.00
硫酸盐(形式 A)	1.95	1.75	1.75	2.27	1.55	2.33	0.98	0.64	4.77

實例 11：化合物 1 的抗壞血酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的抗壞血酸鹽。

化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)：

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量抗壞血酸粉末(226 mg)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 264.1 mg 粉末，產率為 36.3%。

所得固體是化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)中化合物 1：抗壞血酸的比為 1:0.98。XPRD 如圖 58 所示；DSC 和 TGA 如圖 59 所示；以及 DVS 如圖 60 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.51 - 0.81 (m, 7 H) 0.83 - 1.76 (m, 22 H) 1.98 - 2.14 (m, 4 H) 2.33 (br s, 1 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 3.04 (s, 2 H) 3.25

(s, 3 H) 3.41 - 3.45 (m, 3 H) 3.73 (br t, *J*=7.65 Hz, 1 H) 4.71 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) 4.87 - 5.11 (m, 3 H) 6.98 (s, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
抗坏血酸盐 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	95.7
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	96.4
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	96.8
	黑暗對照	形式 A	96.8

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)	FaSSIF (最初 pH=6.51)	FeSSIF (最初 pH=4.99)
-------	---------------------	------------------------	------------------------

	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
抗坏血酸盐(形式 A)	4.34	2.56	0.48	5.06	1.86	4.58

化合物 1 抗壞血酸鹽(形式 B)：

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量的固體形式的抗壞血酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL ACN 溶劑。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 500rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 21 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵獲得的乾燥的固體。

實例 12：化合物 1 的萘二磺酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的萘二磺酸鹽。

化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量萘-1,5-二磺酸四水合物在丙酮中的溶液 (2.565 mL, 0.5 mol/L) 添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 675.62 mg 淡粉紅色粉末，產率為 69.38%。

所得固體是化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)中化合物 1：萘-1,5-二磺酸的比為 1:0.7。XPRD 如圖 62 所示；DSC 和 TGA 如圖 63 所示；以及 DVS 如圖 64 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.51 - 0.81 (m, 7 H) 0.85 - 1.76 (m, 21 H) 2.00 - 2.15 (m, 2 H) 2.34 (s, 1 H) 2.64 - 2.78 (m, 1 H) 3.05 (s, 2 H) 3.25 (s, 4 H) 5.16 - 5.38 (m, 2 H) 7.37 - 7.45 (m, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.93 (d, *J*=6.88 Hz, 1 H) 8.86 (d, *J*=8.63 Hz, 1 H) 9.01 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
萘二磺酸盐 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	96.6
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	97.4
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	98.0
	黑暗對照	形式 A	97.8

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)		FaSSIF (最初 pH=6.51)		FeSSIF (最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
萘二磺酸鹽(形式 A)	0.13	1.88	0.10	5.61	1.06	5.59

化合物 1 萘二磺酸鹽(形式 B)：

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量的固體形式的萘-1,5-二磺酸四水合物的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL 溶劑 IPA/水(95/5, V/V)。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50℃。在 500rpm 恒定攪拌下在 50℃ 保持 21 小時後，將小瓶冷卻至 25℃。在 25℃ 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30℃ 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 65)。

實例 13：化合物 1 的丙二酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的丙二酸鹽。

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量丙二酸在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L) 添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時。

所得固體是化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)中化合物 1：丙二酸的比為 1:1.28。XPRD 如圖 66 所示；以及 DSC 和 TGA 如圖 67 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.50 - 0.79 (m, 7 H) 0.84 - 1.75 (m, 20 H) 1.91 (s, 1 H) 2.00 - 2.12 (m, 2 H) 2.65 - 2.73 (m, 1 H) 3.04 (s, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 4.92 - 5.15 (m, 2 H) 7.03 - 7.20 (m, 2 H) 7.91 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
	60°C, 1 w	形式 A	97.0

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
丙二酸盐(形式 A)	40°C/75%RH, 1w	形式 A	98.5
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	98.2
	黑暗對照	形式 A	99.0

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 丙二酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)		FaSSIF (最初 pH=6.51)		FeSSIF (最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
丙二酸盐(形式 A)	4.99	2.26	0.80	4.30	2.42	4.96

實例 14：化合物 1 的苯磺酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的苯磺酸鹽。

化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量苯磺酸在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C

保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 654.68 mg 粉末，產率為 92.56%。

所得固體是化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)中化合物 1：苯磺酸的比為 1:0.94。XPRD 如圖 68 所示；DSC 和 TGA 如圖 69 所示；以及 DVS 如圖 70 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.53 - 0.80 (m, 7 H) 0.83 - 1.78 (m, 21 H) 1.99 - 2.15 (m, 3 H) 2.29 - 2.36 (m, 1 H) 2.56 (br s, 1 H) 2.66 - 2.77 (m, 1 H) 3.05 (s, 2 H) 3.25 (s, 4 H) 4.03 (br s, 1 H) 5.15 - 5.39 (m, 2 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 7.55 - 7.70 (m, 4 H) 8.97 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
苯磺酸鹽(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	98.3
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	98.3

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	98.7
	黑暗對照	形式 A	98.4

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 苯磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)		FaSSIF (最初 pH=6.51)		FeSSIF (最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
苯磺酸鹽(形式 A)	0.85	1.84	0.28	4.78	0.78	5.04

化合物 1 苯磺酸鹽(形式 B)

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量的固體形式的苯磺酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL ACN 溶劑。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 500rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 21 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵獲得的乾燥的固體(圖 71)。

實例 15：化合物 1 的羥乙基磺酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的羥乙基磺酸鹽。

化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量 2-羥基乙磺酸在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 493.12 mg 粉末，產率為 74.64%。

所得固體是化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)中化合物 1：2-羥基乙磺酸的比為 1:1.09。XPRD 如圖 72 所示；DSC 和 TGA 如圖 73 所示；以及 DVS 如圖 74 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.53 - 0.81 (m, 7 H) 0.84 - 1.78 (m, 22 H) 2.01 - 2.15 (m, 3 H) 2.34 (br s, 1 H) 2.61 (t, *J*=6.82 Hz, 2 H) 2.66 - 2.78 (m, 1 H) 3.05 (s, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 3.63 (t, *J*=6.75 Hz, 2 H) 5.14 - 5.38 (m, 2 H) 7.58 - 7.69 (m, 2 H) 8.99 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 羥乙基磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
羥乙基磺酸盐 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	98.7
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	98.5
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	98.9
	黑暗對照	形式 A	98.8

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 羥乙基磺酸盐(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)		FaSSIF (最初 pH=6.51)		FeSSIF (最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
羥乙基磺酸盐(形式 A)	4.45	1.93	1.12	4.05	0.76	4.98

化合物 1 羥乙基磺酸盐(形式 B)

將 50 mg 化合物 1 稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 743 μ L 溶劑 IPA/水(95/5, V/V)。然後將 1.1 當量 2-羥基乙磺酸的抗衡離子(257 μ L，濃度：0.5 mol/L)加入小瓶中。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 500rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 21 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，小瓶顯示澄清溶液。通過真空烘箱在 30°C 蒸發溶劑。

通過 PLM 和 XRPD 表徵獲得的乾燥的固體(圖 75)。

實例 16：化合物 1 的龍膽酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的龍膽酸鹽。

化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量龍膽酸在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 281.5 mg 粉末，產率為 31.39%。

所得固體是化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)中化合物 1：龍膽酸的比為 1:1.03。XPRD 如圖 76 所示；DSC 和 TGA 如圖 77 所示；以及 DVS 如圖 78 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ^1H -NMR 分析化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.53 - 0.80 (m, 7 H) 0.85 - 1.72 (m, 20 H) 2.00 - 2.13 (m, 5 H) 2.66 - 2.74 (m, 1 H) 3.04 (s, 2 H) 4.02 (br s, 1 H) 4.90

- 5.12 (m, 2 H) 6.71 (d, J=8.76 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J=8.82, 3.06 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H)
7.13 - 7.17 (m, 2 H) 7.78 - 7.86 (m, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.01 (br s, 1 H) 。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
龙胆酸盐(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	97.0
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	97.6
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	96.0
	黑暗對照	形式 A	97.6

化合物 1 龍膽酸鹽(形式 B)

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量固體形式的龍膽酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL EtOAc 溶劑。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 900rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 18 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 79)。

化合物 1 龍膽酸鹽(形式 C)

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量固體形式的龍膽酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL IPA/水(95/5, V/V)溶劑。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50℃。在 900rpm 恒定攪拌下在 50℃ 保持 18 小時後，將小瓶冷卻至 25℃。在 25℃ 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30℃ 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 80)。

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 龍膽酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF		FaSSIF		FeSSIF	
	(最初 pH=1.82)		(最初 pH=6.51)		(最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
龙胆酸盐(形式 A)	1.16	1.93	0.15	5.23	1.20	5.01

實例 17：化合物 1 的 1-羥基-2-萘酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的 1-羥基-2-萘酸鹽。

化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量 1-羥基-2-萘酸鹽在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 675.36 mg 粉末，產率為 68.15%。

所得固體是化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)中化合物 1：1-羥基-2-萘酸的比為 1:1.15。XPRD 如圖 81 所示；DSC 和 TGA 如圖 82 所示；以及 DVS 如圖 83 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.49 - 0.79 (m, 7 H) 0.82 - 1.76 (m, 22 H) 1.96 - 2.16 (m, 4 H) 2.63 - 2.76 (m, 1 H) 2.95 - 3.11 (m, 2 H) 4.98 - 5.22 (m, 2 H) 7.19 - 7.32 (m, 3 H) 7.46 - 7.62 (m, 2 H) 7.72 - 7.86 (m, 2 H) 8.16 - 8.29 (m, 2 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.15
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.23
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.92

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	黑暗對照	模式 A	98.30
1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	88.91
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	92.64
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	92.64
	黑暗對照	形式 A	91.96

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)		FaSSIF (最初 pH=6.51)		FeSSIF (最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
1-羥基-2-萘酸鹽(形式 A)	1.04	2.05	0.08	5.74	2.32	4.98

化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 B)

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量固體形式的 1-羥基-2-萘酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL EtOAc 溶劑。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 900rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 18 小時

後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 84)。

化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 C)

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量固體形式的 1-羥基-2-萘酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL ACN 溶劑。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 900rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 18 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 85)。

化合物 1 1-羥基-2-萘酸鹽(形式 D)

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量固體形式的 1-羥基-2-萘酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL 溶劑 IPA/水(95/5, V/V)。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 900rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 18 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 86)。

實例 18：化合物 1 的環拉酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的環拉酸鹽。

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量環拉酸在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)

添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 715.81 mg 粉末，產率為 74.48%。

所得固體是化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)中化合物 1：環拉酸的比為 1:1.00。XPRD 如圖 87 所示；DSC 和 TGA 如圖 88 所示；以及 DVS 如圖 89 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.49 - 0.80 (m, 7 H) 0.84 - 1.77 (m, 30 H) 1.83 - 2.14 (m, 5 H) 2.65 - 2.74 (m, 1 H) 2.90 - 3.09 (m, 3 H) 3.35 - 3.60 (m, 2 H) 4.03 (br s, 1 H) 4.87 - 5.16 (m, 2 H) 6.97 - 7.18 (m, 2 H) 7.54 - 7.91 (m, 3 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
环拉酸盐(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	97.6
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	97.5

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	97.2
	黑暗對照	形式 A	97.5

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 環拉酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)		FaSSIF (最初 pH=6.51)		FeSSIF (最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
环拉酸盐(形式 A)	1.99	2.05	0.57	4.50	0.83	5.00

實例 19：化合物 1 的乙烷-1,2-二磺酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的乙烷-1,2-二磺酸鹽。

化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量乙烷-1,2-二磺酸在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 704.45 mg 粉末，產率為 71.61%。

所得固體是化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)中化合物 1：乙烷-1,2-二磺酸的比為 1:2.4。XPRD 如圖 90 所示；DSC 和 TGA 如圖 91 所示；以及 DVS 如圖 92 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.52 - 0.79 (m, 7 H) 0.82 - 1.77 (m, 22 H) 1.97 - 2.15 (m, 2 H) 2.58 - 2.78 (m, 4 H) 3.03 (s, 2 H) 3.23 (s, 4 H) 5.13 - 5.40 (m, 2 H) 7.56 - 7.71 (m, 2 H) 9.00 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
乙烷-1,2-二磺酸盐(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	95.6
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	96.0
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	96.6
	黑暗對照	形式 A	96.8

化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 B)

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量固體形式的乙烷-1,2-二磺酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL 溶劑 EtOAc/IPA/水(95/5, V/V)。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 900rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 18 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 93)。

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 乙烷-1,2-二磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF		FaSSIF		FeSSIF	
	(最初 pH=1.82)		(最初 pH=6.51)		(最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
乙烷-1,2-二磺酸盐(形式 A)	1.66	1.86	0.55	4.53	0.06	4.97

實例 20：化合物 1 的二氯乙酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的二氯乙酸鹽。

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量二氯乙酸在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在

25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 559.98 mg 粉末，產率為 83.41%。

所得固體是化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)中化合物 1：二氯乙酸的比為 1:1.14。XPRD 如圖 94 所示；DSC 和 TGA 如圖 95 所示；以及 DVS 如圖 96 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 二氯乙酸(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.46 - 0.79 (m, 7 H) 0.82 - 1.75 (m, 21 H) 1.96 - 2.15 (m, 2 H) 2.62 - 2.75 (m, 1 H) 3.02 (s, 2 H) 4.98 - 5.27 (m, 3 H) 6.30 (s, 1 H) 7.31 (d, *J*=12.80 Hz, 2 H) 8.32 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
二氯乙酸鹽(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	96.3
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	98.0
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	96.4

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	黑暗對照	形式 A	97.3

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 二氯乙酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)		FaSSIF (最初 pH=6.51)		FeSSIF (最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
二氯乙酸盐(形式 A)	5.96	1.90	0.60	4.41	1.20	4.00

實例 21：化合物 1 的 L-蘋果酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的 L-蘋果酸鹽。

化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)：

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量 L-蘋果酸在丙酮中的溶液(1.027 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小時。通過氮氣蒸發溶液以去除有機溶劑。將獲得的濕產物在 25 °C 真空乾燥 42 小時，得到 230.93 mg 粉末，產率為 85.9%。

所得固體是化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)中化合物 1：蘋果酸的比為 1:1.35。XPRD 如圖 97 所示；DSC 和 TGA 如圖 98 所示；以及 DVS 如圖 99 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.57 - 0.86 (m, 4 H) 0.70 - 0.86 (m, 4 H) 0.89 - 1.79 (m, 21 H) 2.00 - 2.21 (m, 3 H) 2.33 - 2.78 (m, 13 H) 3.10 (s, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 4.28 (dd, *J*=7.32, 5.44 Hz, 1 H) 4.85 - 5.19 (m, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.53 - 7.84 (m, 1 H)。

化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)：

將 10g 化合物 1 在 60°C 懸浮於 350mL 丙酮中，同時在 200rpm 攪拌並在 60 °C 保持 0.5 小時。然後將 1.1 當量 L-蘋果酸在丙酮中的溶液(50 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 懸溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並利用小瓶在 25°C 開放地保持 72 小時。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並在 30°C 真空乾燥 24 小時，得到 4.44 g 粉末，產率為 33.86%。

所得固體是化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)。通過離子層析測定，化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)中化合物 1：蘋果酸的比為 1:1.26。XPRD 如圖 100 所示；DSC 和 TGA 如圖 101 所示；以及 DVS 如圖 102 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.45 - 0.79 (m, 7 H) 0.83 - 1.73 (m, 20 H) 1.98 - 2.12 (m, 2 H) 2.43 (dd, *J*=15.69, 7.40 Hz, 1 H) 2.56 - 2.72 (m, 2 H) 3.04 (s, 2 H) 4.22 (dd, *J*=7.28, 5.52 Hz, 1 H) 4.86 - 5.10 (m, 2 H) 6.94 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)、化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	99.3
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	99.1
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	99.2
	黑暗對照	模式 A	99.1
L-苹果酸盐 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	99.6
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	99.2
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	99.3
	黑暗對照	形式 A	99.3
L-苹果酸盐 (形式 B)	60°C, 1 w	形式 B	97.8
	40°C/75%RH, 1w	與形式 A 類似	98.5
	120 萬勒克斯-小時	形式 B	97.6
	黑暗對照	形式 B	97.5

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 A)、化合物 1 L-蘋果酸鹽(形式 B)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)			FaSSIF (最初 pH=6.50)			FeSSIF (最初 pH=4.99)		
	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH
化合物 1	3.41	2.81	2.07	0.03	0.03	6.47	0.87	0.95	5.00
L-苹果酸盐 (形式 A)	5.35	4.69	3.26	0.10	0.08	6.02	1.66	0.73	4.79
L-苹果酸盐 (形式 B)	N/A	6.53	2.63	N/A	1.12	3.98	N/A	1.25	4.01

實例 22：化合物 1 的鹽酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的鹽酸鹽。

化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)：

將 200mg 化合物 1 在 60°C 溶於 10.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量鹽酸在丙酮中的溶液(1.027 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 20 小時。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 42 小時，得到 168.15 mg 粉末，產率為 76.9%。

所得固體是化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)中化合物 1：鹽酸的比為 1: 0.94。XPRD 如圖 103 所示；DSC 和 TGA 如圖 104 所示；以及 DVS 如圖 105 所示。

化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)：

在 50°C 將 500mg 鹽酸鹽(形式 A)溶於 4.0mL 乙醇中。過濾溶液，然後將 6.25 倍體積的庚烷逐滴添加到溶液中，產生懸浮液。將該懸浮液在 500rpm 保持恒定攪拌，並在 50°C 保持 24 小時。然後將懸浮液離心，收集沈澱物，在 30 °C 真空乾燥 24 小時，得到 365mg 粉末，產率為 73.0%。

所得固體是化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)。通過離子層析測定，化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)中化合物 1：鹽酸的比為 1:0.96。XPRD 如圖 106 所示；DSC 和 TGA 如圖 107 所示；以及 DVS 如圖 108 所示。

化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)：

將 300 mg 鹽酸鹽(形式 A)在 50°C 在 700 rpm 攪拌下懸浮在 6.0 mL 的 0.901 水活度溶液中，產生澄清溶液。然後添加 200 mg 鹽酸鹽，產生懸浮液。將懸浮液保持在 700 rpm 恒定攪拌下並在 50°C 保持 1 周。然後將懸浮液離心，收集沈澱物，在 30°C 乾燥 24 小時，得到 400 mg 粉末，產率為 80.0%。

所得固體是化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)。通過離子層析測定，化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)中化合物 1：鹽酸的比為 1: 0.97。XPRD 如圖 109 所示；DSC 和 TGA 如圖 110 所示；以及 DVS 如圖 111 所示。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)、化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)、化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	99.3
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	99.1
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	99.2
	黑暗對照	模式 A	99.1
鹽酸鹽 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	99.5
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	99.4
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	99.5
	黑暗對照	形式 A	99.5
鹽酸鹽 (形式 B)	60°C, 1 w	形式 B	100.0
	40°C/75%RH, 1w	與形式 C 類似	100.0
	120 萬勒克斯-小時	形式 B	98.2
	黑暗對照	形式 B	98.59
鹽酸鹽 (形式 C)	60°C, 1 w	形式 C	98.6
	40°C/75%RH, 1w	形式 C	100.0

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	120 萬勒克斯-小時	形式 C	100.0
	黑暗對照	形式 C	99.2

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 鹽酸鹽(形式 A)、化合物 1 鹽酸鹽(形式 B)、化合物 1 鹽酸鹽(形式 C)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)			FaSSIF (最初 pH=6.50)			FeSSIF (最初 pH=4.99)		
	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH	1 h	24 h	最終 pH
化合物 1	3.41	2.81	2.07	0.03	0.03	6.47	0.87	0.95	5.00
鹽酸鹽(形式 A)	6.28	6.28	2.05	0.86	0.84	4.05	1.17	0.67	4.93
鹽酸鹽(形式 B)	N/A	3.00	1.73	N/A	1.70	3.76	N/A	1.32	3.94
鹽酸鹽(形式 C)	N/A	1.58	1.69	N/A	0.95	4.03	N/A	1.12	3.99

實例 22：化合物 1 的萘磺酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的萘磺酸鹽。

化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)：

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量萘-2-磺酸水合物在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 690.41 mg 粉末，產率為 89.17%。

所得固體是化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)中化合物 1：萘-2-磺酸的比為 1:1.04。XPRD 如圖 112 所示；DSC 和 TGA 如圖 113 所示；以及 DVS 如圖 114 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ¹H-NMR 分析化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.51 - 0.80 (m, 8 H) 0.82 - 1.77 (m, 25 H) 2.33 (br d, *J*=1.75 Hz, 2 H) 2.54 - 2.78 (m, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.20 - 3.30 (m, 6 H) 4.04 (br s, 1 H) 5.15 - 5.36 (m, 2 H) 7.49 - 7.73 (m, 5 H) 7.83 - 8.01 (m, 3 H) 8.14 (s, 1 H) 8.94 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	黑暗對照	模式 A	98.3
萘磺酸鹽(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	99.1
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	99.1
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	99.0
	黑暗對照	形式 A	99.1

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 萘磺酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)		FaSSIF (最初 pH=6.51)		FeSSIF (最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
萘磺酸鹽(形式 A)	0.40	1.86	0.06	5.42	1.00	5.04

化合物 1 萘磺酸鹽(形式 B)：

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量固體形式的萘-2-磺酸水合物的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL 溶劑 EtOAc/ACN。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 500rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持

21 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 115)。

實例 23：化合物 1 的草酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的草酸鹽。

化合物 1 草酸鹽(形式 A)

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量草酸在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 595.76 mg 粉末，產率為 96.32%。

所得固體是化合物 1 草酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 草酸鹽(形式 A)中化合物 1：草酸的比為 1:0.91。XPRD 如圖 116 所示；DSC 和 TGA 如圖 117 所示；以及 DVS 如圖 118 所示。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物 1 草酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
草酸盐(形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	98.3
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	98.4
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	98.2
	黑暗對照	形式 A	98.9

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 草酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果 (mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)		FaSSIF (最初 pH=6.51)		FeSSIF (最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
草酸盐(形式 A)	3.76	1.95	1.84	4.86	0.75	3.73

化合物 1 草酸鹽(形式 B)：

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量固體形式的草酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL EtOAc 溶劑。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混

合器上，並加熱至 50°C。在 500rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 21 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 119)。

實例 24：化合物 1 的對胺基水楊酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的對胺基水楊酸鹽。

化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)：

將 500mg 化合物 1 在 60°C 溶於 16.0mL 丙酮中，同時在 500rpm 攪拌並在 60°C 保持 1.5 小時。然後將 1.1 當量 4-胺基水楊酸在丙酮中的溶液(2.565 mL, 0.5 mol/L)添加到化合物 1 溶液中，並在 60°C 溫育 3 小時，然後冷卻至 25°C 並在 25°C 保持隔夜。將該懸浮液離心，收集沈澱物，並用丙酮洗滌。將獲得的濕產物在 25°C 真空乾燥 72 小時，得到 583.32 mg 粉末，產率為 83.37%。

所得固體是化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)。通過離子層析測定，化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)中化合物 1：4-胺基水楊酸的比為 1:1.03。XRPD 如圖 120 所示；DSC 和 TGA 如圖 121 所示；以及 DVS 如圖 122 所示。

在氘代 DMSO 中通過 ^1H -NMR 分析化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)，得到下列化學位移： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.51 - 0.80 (m, 7 H) 0.83 - 1.74 (m, 22 H) 1.97 - 2.15 (m, 3 H) 2.34 (s, 1 H) 2.68 (br t, $J=8.69$ Hz, 1 H) 2.99 - 3.09 (m, 2 H) 3.25 (s, 4 H) 4.83 - 5.10 (m, 2 H) 5.88 - 6.11 (m, 3 H) 6.76 (t, $J=8.19$ Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.42 (d, $J=8.63$ Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H)。

化學和物理穩定性測試

使用實例 1 中示出的過程進行化學和物理穩定性測試。下表顯示了化合物

1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的化學和物理穩定性測試結果：

起始物質	條件	XRPD 圖	最終純度
化合物 1	60°C, 1 w	模式 A	98.2
	40°C/75%RH, 1w	模式 A	98.2
	120 萬勒克斯-小時	模式 A	97.9
	黑暗對照	模式 A	98.3
對胺基水楊酸 盐 (形式 A)	60°C, 1 w	形式 A	91.5
	40°C/75%RH, 1w	形式 A	97.0
	120 萬勒克斯-小時	形式 A	95.7
	黑暗對照	形式 A	95.8

在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試

使用實例 1 中示出的過程進行在模擬的胃液和腸液中的溶解性測試。下表顯示了生物相關溶液中化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 A)和化合物 1 游離鹼的溶解性結果(mg/mL)：

測試的溶質	SGF (最初 pH=1.82)		FaSSIF (最初 pH=6.51)		FeSSIF (最初 pH=4.99)	
	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH	24 h	最終 pH
化合物 1	4.44	3.10	0.05	6.48	0.84	5.11
對胺基水楊酸盐	2.86	3.73	0.20	5.12	1.77	5.06

(形式 A)						
--------	--	--	--	--	--	--

化合物 1 對胺基水楊酸鹽(形式 B)：

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量固體形式的 4-胺基水楊酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL 溶劑 EtOAc/ACN。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 500rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 21 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥 18 小時。

通過 PLM 和 XRPD 表徵乾燥的固體(圖 123)。

實例 25：化合物 1 的馬來酸鹽的製備

可以使用下列例示性方法由化合物 1 製備化合物 1 的馬來酸鹽。

化合物 1 馬來酸鹽(形式 A)：

將 50 mg 化合物 1 和 1.1 當量固體形式的馬來酸的抗衡離子分別稱入 2 mL 小瓶中，然後向小瓶中加入 1 mL 丙酮溶劑。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 900rpm 恒定攪拌下在 50°C 保持 18 小時後，將小瓶冷卻至 25°C。在 25°C 保持 1 小時後，通過離心分離懸浮液中的固體，並在真空烘箱中在 30°C 乾燥隔夜。

通過 PLM 和 XRPD 表徵獲得的乾燥的固體(圖 124)。

實例 26：嘗試製備化合物 1 的鹽

下列酸在一些條件下形成非結晶鹽：

酸	溶劑
馬來酸	乙酸乙酯；IPA/水(95:5 V:V)
L-蘋果酸	IPA/水(95:5 V:V)
琥珀酸	丙酮；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
萘-2-磺酸	IPA/水(95:5 V:V)
抗壞血酸	IPA/水(95:5 V:V)
水楊酸	丙酮；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
乳酸	丙酮
2-羥基乙磺酸	丙酮，乙酸乙酯
D-扁桃酸	丙酮；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
環拉酸	IPA/水(95:5 V:V)
二氯乙酸	乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)

雖然嘗試了多種條件(在下面顯示)，但是下表中的酸不提供化合物 1 的可分離的鹽。

酸	溶劑
鹽酸	IPA/水(95:5 V:V)
硫酸	IPA/水(95:5 V:V)
乙酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
琥珀酸	乙酸乙酯
雙羥萘酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
油酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
L-離胺酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)

L-精胺酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
L-天門冬胺酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
粘酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
馬尿酸(Hipuric Acid)	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
L-焦麩胺酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
葡萄糖酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
醛糖酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
乳酸	乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
D-扁桃酸	乙酸乙酯
乳糖酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
海藻酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
甘油磷酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
DL-賴胺酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
DL-白胺酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)
L-異白胺酸	丙酮；乙酸乙酯；ACN；IPA/水(95:5 V:V)

實驗條件：對於上表中列出的二十種酸中的每一種，根據以下過程使用四種溶劑(丙酮、EtOAc、ACN 和 IPA/水(95/5，V/V))來確定是否通過特定的溶劑-酸組合提供了化合物 1 的可分離的鹽。

將約 50mg 化合物 1 和 1.1 摩爾當量的酸置於 2mL 的小瓶中。將約 1mL 溶劑加入小瓶中。將小瓶放置在帶有攪拌棒的熱混合器上，並加熱至 50°C。在 50°C 攪拌(500rpm) 21 小時後，將小瓶冷卻至 25°C 並在 25°C 保持 1 小時，並監測小瓶中固體的形成。攪拌約一小時後，沒有實驗提供固體。對於每個實驗，

在 30°C 的真空烘箱中蒸發溶劑。在此等條件下，上表中列出的酸均未提供化合物 1 的可分離的鹽。

實例 27. 化合物 1 的鹽的性質

測定化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)；化合物 1 磷酸鹽(形式 A)；化合物 1 酒石酸鹽(形式 A)；化合物 1 HBr (形式 A)；和化合物 1 游離鹼(形式 A)的堆密度、堆積密度、卡爾指數和豪斯納比(Hausner Ratio)。結果在下表中示出。

鹽/形式	堆密度 (g/mL)	堆積密度 (g/mL)	卡爾指數%	豪斯納比
檸檬酸鹽(形式 A)	0.49	0.70	32	1.47
磷酸鹽(形式 A)	0.15	0.33	54	2.18
酒石酸鹽(形式 A)	0.13	0.32	59	2.44
HBr(形式 A)	0.27	0.50	43	1.76
游離鹼(形式 A)	0.25	0.45	46	1.85

在測試的形式中，化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的物理性質最適合於製備固體藥物劑型(例如錠劑)和經濟地儲存活性藥物成分(API)(即，因為其堆密度高)。

可壓縮性是 API 的重要性質，並且通常，與可壓縮性較低的 API 相比，可壓縮性更高的 API 更容易被壓縮成錠劑。卡爾指數是衡量粉末可壓縮性的指標，低卡爾指數表明粉末具有良好的可壓縮性，而高卡爾指數表明粉末可壓縮性差。化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的卡爾指數比其他測試的多晶型物的卡爾指數相比低得多，表明在測試的形式中的可壓縮性最好。

API 的流動性在許多製藥操作中至關重要，例如與賦形劑混合，壓片，填充膠囊和擴大生產規模。豪斯納比是衡量粉末的流動性的指標。豪斯納比高表示粉末的流動性差，而豪斯納比低表示流動性好。化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)的豪斯納比與其他測試的多晶型物的豪斯納比相比低得多，表明測試的形式中的流動性最佳。

檸檬酸鹽(形式 A)的可製造性：化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)具有優異的可製造性，並且已經以千克規模製備(實例 2)。大規模合成利用醫藥上可接受的溶劑，並且不需要用化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)種晶。

檸檬酸鹽(形式 A)的穩定性：化合物 1 檸檬酸鹽(形式 A)在高溫和高濕條件下穩定至少 3 個月(參見實例 2)，這對於 API 來說是理想的。

HBr 鹽(形式 A)的可製造性：化合物 1 HBr (形式 A)具有極好的可製造性，並且已按千克規模製備(實例 1)。大規模合成利用醫藥上可接受的溶劑，並且不需要用化合物 1 HBr (形式 A)種晶。

通過引用併入

本文引用的所有參考文獻、文章、出版物、專利、專利出版物和專利申請出於所有目的通過引用整體併入本文。但是，本文引用的任何參考文獻、文章、出版物、專利、專利出版物和專利申請均未提及，也不應被視為對它們在世界上任何一個國家構成有效的現有技術或形成公知常識的一部分的承認或任何形式的暗示。

實施例

1. 化合物 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的三個或更多個峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
2. 實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 和 $17.1\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
3. 實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 和 $20.1\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
4. 實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
5. 實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 和 $20.1\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
6. 實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
7. 實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
8. 實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 11.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 和 $20.1\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
9. 實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 11.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
10. 實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 11.9 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。

- 11.實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 17.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
- 12.實施例 1 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的四個或更多個峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
- 13.實施例 12 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 和 $20.1\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
- 14.實施例 12 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
- 15.實施例 12 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
- 16.實施例 12 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
- 17.實施例 12 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 11.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ$ 2θ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。

- 18.實施例 12 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出使用銅 K- α 輻射包含在約 5.7 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 $20.3\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。
- 19.前述實施例中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，進一步包含使用銅 K- α 輻射在約 12.7 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 和 $16.8\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的一個或更多個峰，例如兩個或更多個峰，例如三個或更多個峰，例如四個或更多個峰，例如五個峰。
- 20.實施例 1-18 中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，進一步包含使用銅 K- α 輻射在約 $12.7\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的附加峰。
- 21.實施例 1-18 和 20 中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，進一步包含使用銅 K- α 輻射在約 $13.0\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的附加峰。
- 22.實施例 1-18、20 和 21 中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，進一步包含使用銅 K- α 輻射在約 $13.6\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的附加峰。
- 23.實施例 1-18 和 20-22 中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，進一步包含使用銅 K- α 輻射在約 $15.3\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的附加峰。
- 24.實施例 1-18 和 20-23 中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，進一步包含使用銅 K- α 輻射在約 $16.8\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的附加峰。
- 25.前述實施例中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該 XRPD 圖基本上如圖 15 中所觀察。
- 26.前述實施例中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其該形式 A 在 120 K 具有與下列基本上類似的晶胞參數：

$$a = 8.9 \text{ \AA}$$

$$b = 12.2 \text{ \AA}$$

$$c = 16.5 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 73.7^\circ$$

$$\beta = 76.6^\circ$$

$$\gamma = 83.2^\circ$$

空間群 P1 ,

分子/不對稱單元 2 。

27.實施例 26 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 在 120 K 具有如下晶胞參數：

$$a = 8.9 \pm 0.5 \text{ \AA}$$

$$b = 12.2 \pm 0.5 \text{ \AA}$$

$$c = 16.5 \pm 0.5 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 73.7 \pm 2^\circ$$

$$\beta = 76.6 \pm 2^\circ$$

$$\gamma = 83.2 \pm 2^\circ$$

空間群 P1 ,

分子/不對稱單元 2 。

28.實施例 27 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 在 120 K 具有如下晶胞參數：

$$a = 8.9 \pm 0.3 \text{ \AA}$$

$$b = 12.2 \pm 0.3 \text{ \AA}$$

$$c = 16.5 \pm 0.3 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 73.7 \pm 1^\circ$$

$$\beta = 76.6 \pm 1^\circ$$

$$\gamma = 83.2 \pm 1^\circ$$

空間群 P1，

分子/不對稱單元 2。

29. 實施例 28 的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 在 120 K 具有如下晶胞參數：

$$a = 8.9 \pm 0.2 \text{ \AA}$$

$$b = 12.2 \pm 0.2 \text{ \AA}$$

$$c = 16.5 \pm 0.2 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 73.7 \pm 0.5^\circ$$

$$\beta = 76.6 \pm 0.5^\circ$$

$$\gamma = 83.2 \pm 0.5^\circ$$

空間群 P1，

分子/不對稱單元 2。

30. 前述實施例中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出具有在約 $89.0 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 或約 $139.5 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。

31. 前述實施例中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出具有在約 $89.0 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。

32. 前述實施例中任一項的檸檬酸鹽的結晶形式 A，其中該形式 A 顯示出具有在約 $139.5 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。

33. 一種醫藥組合物，其包含前述實施例中任一項的檸檬酸鹽和醫藥上可接受的載劑。

- 34.實施例 33 的醫藥組合物，其中該組合物是錠劑。
- 35.化合物 1 的氫溴酸鹽。
- 36.實施例 35 的氫溴酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是結晶的。
- 37.實施例 35 的氫溴酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是單晶形式。
- 38.實施例 35 的氫溴酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是結晶的。
- 39.實施例 35 的氫溴酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是單晶形式。
- 40.實施例 36-39 中任一項的氫溴酸鹽，其中該結晶形式是形式 A。
- 41.實施例 40 的氫溴酸鹽，其中該形式 A 顯示出在約 7.6 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 $22.9\pm0.2^\circ 2\theta$ 的三個或更多個峰的 X 射線粉末繞射圖。
- 42.實施例 41 的氫溴酸鹽，其中該 X 射線粉末繞射圖進一步包含在約 15.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 和 $31.3\pm0.2^\circ 2\theta$ 的一個或更多個峰。
- 43.實施例 40 的氫溴酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 2 基本上類似的 X 射線粉末繞射圖。
- 44.實施例 40-43 中任一項的氫溴酸鹽，其中該形式 A 顯示出具有在約 $243.1\pm2.0^\circ\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。
- 45.實施例 40-43 中任一項的氫溴酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 3 基本上類似的差示掃描量熱法溫譜圖。
- 46.實施例 40-43 中任一項的氫溴酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 3 基本上類似的熱重分析法溫譜圖。
- 47.實施例 36-39 中任一項的氫溴酸鹽，其中該結晶形式是形式 E。
- 48.實施例 47 的氫溴酸鹽，其中該形式 E 顯示出包含在約 7.6 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 和 $23.2\pm0.2^\circ 2\theta$ 的三個或更多個峰的 X 射線粉末繞射圖。

- 49.實施例 48 的氫溴酸鹽，其中該 X 射線粉末繞射圖進一步包含在約 9.6 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 23.6 ± 0.2 和 $31.2\pm0.2^\circ 2\theta$ 的一個或更多個峰。
- 50.實施例 47 的氫溴酸鹽，其中該形式 E 顯示出與圖 13 基本上類似的 X 射線粉末繞射圖。
- 51.實施例 47-50 中任一項的氫溴酸鹽，其中該形式 E 顯示出具有在約 $245.0\pm2.0^\circ\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。
- 52.實施例 47-50 中任一項的氫溴酸鹽，其中該形式 E 顯示出與圖 14 基本上類似的差示掃描量熱法溫譜圖。
- 53.實施例 47-50 中任一項的氫溴酸鹽，其中該形式 E 顯示出與圖 14 基本上類似的熱重分析法溫譜圖。
- 54.化合物 1 的檸檬酸鹽。
- 55.實施例 54 的檸檬酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是結晶的。
- 56.實施例 54 的檸檬酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是單晶形式。
- 57.實施例 54 的檸檬酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是結晶的。
- 58.實施例 54 的檸檬酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是結晶形式。
- 59.實施例 55-58 中任一項的檸檬酸鹽，其中該結晶形式是形式 A。
- 60.實施例 59 的檸檬酸鹽，其中該形式 A 顯示出包含在約 5.7 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 $20.3\pm0.2^\circ 2\theta$ 的三個或更多個峰的 X 射線粉末繞射圖。
- 61.實施例 60 的檸檬酸鹽，其中該 X 射線粉末繞射圖進一步包含在約 12.7 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 和 $16.8\pm0.2^\circ 2\theta$ 的一個或更多個峰。
- 62.實施例 59 的檸檬酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 15 基本上類似的 X 射線粉末繞射圖。

- 63.實施例 59-62 中任一項的檸檬酸鹽，其中該形式 A 顯示出具有在約 $89.0\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 或在約 $139.5\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。
- 64.實施例 59-63 中任一項的檸檬酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 16 基本上類似的差示掃描量熱法溫譜圖。
- 65.實施例 59-63 中任一項的檸檬酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 16 基本上類似的熱重分析法溫譜圖。
- 66.化合物 1 的 L-蘋果酸鹽。
- 67.實施例 66 的 L-蘋果酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是結晶的。
- 68.實施例 66 的 L-蘋果酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是單晶形式。
- 69.實施例 66 的 L-蘋果酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是結晶的。
- 70.實施例 66 的 L-蘋果酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是單晶形式。
- 71.實施例 67-70 中任一項的 L-蘋果酸鹽，其中該結晶形式是形式 A。
- 72.實施例 71 的 L-蘋果酸鹽，其中該形式 A 顯示出在約 3.2 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 和 $18.4\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 的三個或更多個峰的 X 射線粉末繞射圖。
- 73.實施例 72 的 L-蘋果酸鹽，其中該 X 射線粉末繞射圖進一步包含在約 3.6 ± 0.2 、 6.1 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 和 $21.1\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 的一個或更多個峰。
- 74.實施例 71 的 L-蘋果酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 97 基本上類似的 X 射線粉末繞射圖。
- 75.實施例 71-74 中任一項的 L-蘋果酸鹽，其中該形式 A 顯示出具有在約 $120.9\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 或在約 $142.3\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。
- 76.實施例 71-75 中任一項的 L-蘋果酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 98 基本上類似的差示掃描量熱法溫譜圖。

- 77.實施例 71-76 中任一項的 L-蘋果酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 98 基本上類似的熱重分析法溫譜圖。
- 78.化合物 1 的甲磺酸鹽。
- 79.實施例 78 的甲磺酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是結晶的。
- 80.實施例 78 的甲磺酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是單晶形式。
- 81.實施例 78 的甲磺酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是結晶的。
- 82.實施例 78 的甲磺酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是單晶形式。
- 83.實施例 79-82 中任一項的甲磺酸鹽，其中該結晶形式是形式 A。
- 84.實施例 83 的甲磺酸鹽，其中該形式 A 顯示出在約 3.6 ± 0.2 、 7.1 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 和 $25.9\pm0.2^\circ 2\theta$ 的三個或更多個峰的 X 射線粉末繞射圖。
- 85.實施例 84 的甲磺酸鹽，其中該 X 射線粉末繞射圖進一步包含在約 7.7 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 和 $21.4\pm0.2^\circ 2\theta$ 的一個或更多個峰。
- 86.實施例 83 的甲磺酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 22 基本上類似的 X 射線粉末繞射圖。
- 87.實施例 83-86 中任一項的甲磺酸鹽，其中該形式 A 顯示出具有在約 $170.9\pm2.0^\circ\text{C}$ 或在約 $209.7\pm2.0^\circ\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。
- 88.實施例 83-87 中任一項的甲磺酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 23 基本上類似的差示掃描量熱法溫譜圖。
- 89.實施例 83-88 中任一項的甲磺酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 23 基本上類似的熱重分析法溫譜圖。
- 90.化合物 1 的 L(+)-酒石酸鹽。
- 91.實施例 90 的 L(+)-酒石酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是結晶的。

- 92.實施例 90 的 L(+)-酒石酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是單晶形式。
- 93.實施例 90 的 L(+)-酒石酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是結晶的。
- 94.實施例 90 的 L(+)-酒石酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是單晶形式。
- 95.實施例 91-94 中任一項的 L(+)-酒石酸鹽，其中該結晶形式是形式 A。
- 96.實施例 95 的 L(+)-酒石酸鹽，其中該形式 A 顯示出包含在約 3.6 ± 0.2 、 4.7 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 和 $22.8\pm0.2^\circ 2\theta$ 的三個或更多個峰的 X 射線粉末繞射圖。
- 97.實施例 96 的 L(+)-酒石酸鹽，其中該 X 射線粉末繞射圖進一步包含在約 14.6 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 和 $18.1\pm0.2^\circ 2\theta$ 的一個或更多個峰。
- 98.實施例 95 的 L(+)-酒石酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 30 基本上類似的 X 射線粉末繞射圖。
- 99.實施例 95-98 中任一項的 L(+)-酒石酸鹽，其中該形式 A 顯示出具有在約 $207.6\pm2.0^\circ\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。
100. 實施例 95-99 中任一項的 L(+)-酒石酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 31 基本上類似的差示掃描量熱法溫譜圖。
101. 實施例 95-100 中任一項的 L(+)-酒石酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 31 基本上類似的熱重分析法溫譜圖。
102. 實施例 91-94 中任一項的 L(+)-酒石酸鹽，其中該結晶形式是形式 B。
103. 實施例 102 的 L(+)-酒石酸鹽，其中該形式 B 顯示出在約 3.6 ± 0.2 、 4.6 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 和 $22.7\pm0.2^\circ 2\theta$ 的三個或更多個峰的 X 射線粉末繞射圖。
104. 實施例 103 的 L(+)-酒石酸鹽，其中該 X 射線粉末繞射圖進一步包含在約 14.8 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 和 $18.5\pm0.2^\circ 2\theta$ 的三個或更多個峰。

105. 實施例 103 的 L(+)-酒石酸鹽，其中該形式 B 顯示出與圖 33 基本上類似的 X 射線粉末繞射圖。
106. 實施例 102-105 中任一項的 L(+)-酒石酸鹽，其中該形式 B 顯示出具有在約 $207.3 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。
107. 實施例 102-106 中任一項的 L(+)-酒石酸鹽，其中該形式 B 顯示出與圖 34 基本上類似的差示掃描量熱法溫譜圖。
108. 實施例 102-107 中任一項的 L(+)-酒石酸鹽，其中該形式 B 顯示出與圖 34 基本上類似的熱重分析法溫譜圖。
109. 化合物 1 的磷酸鹽。
110. 實施例 109 的磷酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是結晶的。
111. 實施例 109 的磷酸鹽，其中至少約 80 重量%的該鹽是單晶形式。
112. 實施例 109 的磷酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是結晶的。
113. 實施例 109 的磷酸鹽，其中至少約 95 重量%的該鹽是單晶形式。
114. 實施例 110-113 中任一項的磷酸鹽，其中該結晶形式是形式 A。
115. 實施例 114 的磷酸鹽，其中該形式 A 顯示出在約 3.3 ± 0.2 、 3.6 ± 0.2 、 5.4 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 和 $13.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的三個或更多個峰的 X 射線粉末繞射圖。
116. 實施例 115 的磷酸鹽，其中該 X 射線粉末繞射圖進一步包含在約 16.1 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 和 $26.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的一個或更多個峰。
117. 實施例 114 的磷酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 27 基本上類似的 X 射線粉末繞射圖。
118. 實施例 114-117 中任一項的磷酸鹽，其中該形式 A 顯示出具有在約 $217.6 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。

119. 實施例 114-118 中任一項的磷酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 28 基本上類似的差示掃描量熱法溫譜圖。
120. 實施例 114-119 中任一項的磷酸鹽，其中該形式 A 顯示出與圖 28 基本上類似的熱重分析法溫譜圖。
121. 一種醫藥組合物，其包含實施例 35-120 中任一項的鹽和醫藥上可接受的載劑。
122. 實施例 121 的醫藥組合物，其中該組合物為錠劑。
123. 一種治療抑鬱的方法，其包括向有需要的患者投予治療有效量的實施例 1-32 和 35-120 中任一項的鹽或實施例 33、34、121 和 122 中任一項的組合物。
124. 實施例 123 的方法，其中該抑鬱選自重度抑鬱、產後抑鬱和難治性抑鬱。
125. 一種治療選自癲癇、雙相障礙和焦慮的疾病或病狀的方法，其包括向有需要的患者投予有效量的實施例 1-32 和 35-120 中任一項的鹽或實施例 33、34、121 和 122 中任一項的組合物。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種組合物在製備用於治療選自癲癇、雙相障礙和焦慮的疾病或病狀的藥物中的用途，該組合物包含有效量的3 α -羥基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的檸檬酸盐的結晶形式A，其中該結晶形式A顯示出使用銅K- α 輻射包含在 5.7 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 和 $20.1\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【請求項2】 一種組合物在製備用於治療抑鬱的藥物中的用途，該組合物包含有效量的3 α -羥基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮的檸檬酸盐的結晶形式A，其中該結晶形式A顯示出使用銅K- α 輻射包含在 5.7 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 和 $20.1\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【請求項3】 如請求項1的用途，其中該疾病或病狀是癲癇。

【請求項4】 如請求項2的用途，其中該抑鬱選自重度抑鬱、產後抑鬱和難治性抑鬱。

【請求項5】 如請求項1-4中任一項的用途，其中該組合物呈口服投予的劑型的形式。

【請求項6】 如請求項1-4中任一項的用途，其中該組合物呈錠劑的形式。

【請求項7】 如請求項1的用途，其中該結晶形式A顯示出使用銅K- α 輻射進一步包含在約 $13.0\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的XRPD圖。

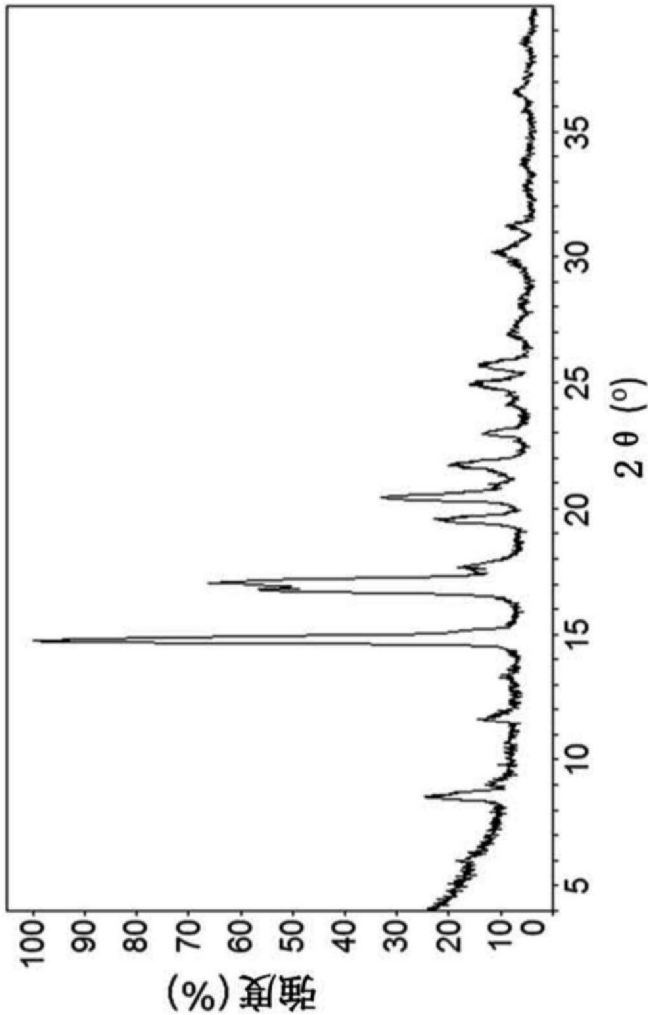
【請求項8】 如請求項1的用途，其中該結晶形式A顯示出使用銅K- α 輻射進一步包含在約 $11.9\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的XRPD圖。

【請求項9】 如請求項1的用途，其中該結晶形式A顯示出使用銅K- α 輻射進一步包含在約 $20.3\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的XRPD圖。

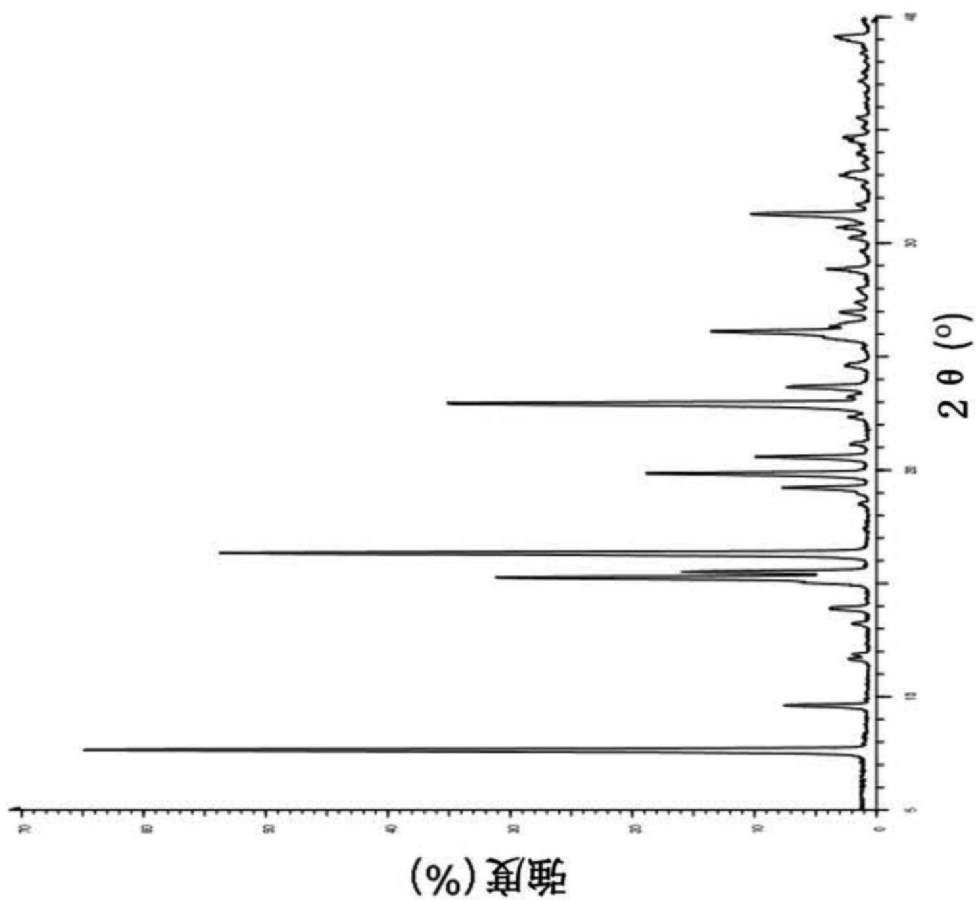
【請求項10】 如請求項1的用途，其中該結晶形式A顯示出使用銅K- α 輻射進一步包含在約 $17.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的XRPD圖。

【請求項11】 如請求項1-4和7-10中任一項的用途，其中該結晶形式A顯示出具有在約 $89.0 \pm 2.0^\circ \text{C}$ 或約 $139.5 \pm 2.0^\circ \text{C}$ 的峰值的差示掃描量熱法溫譜圖。

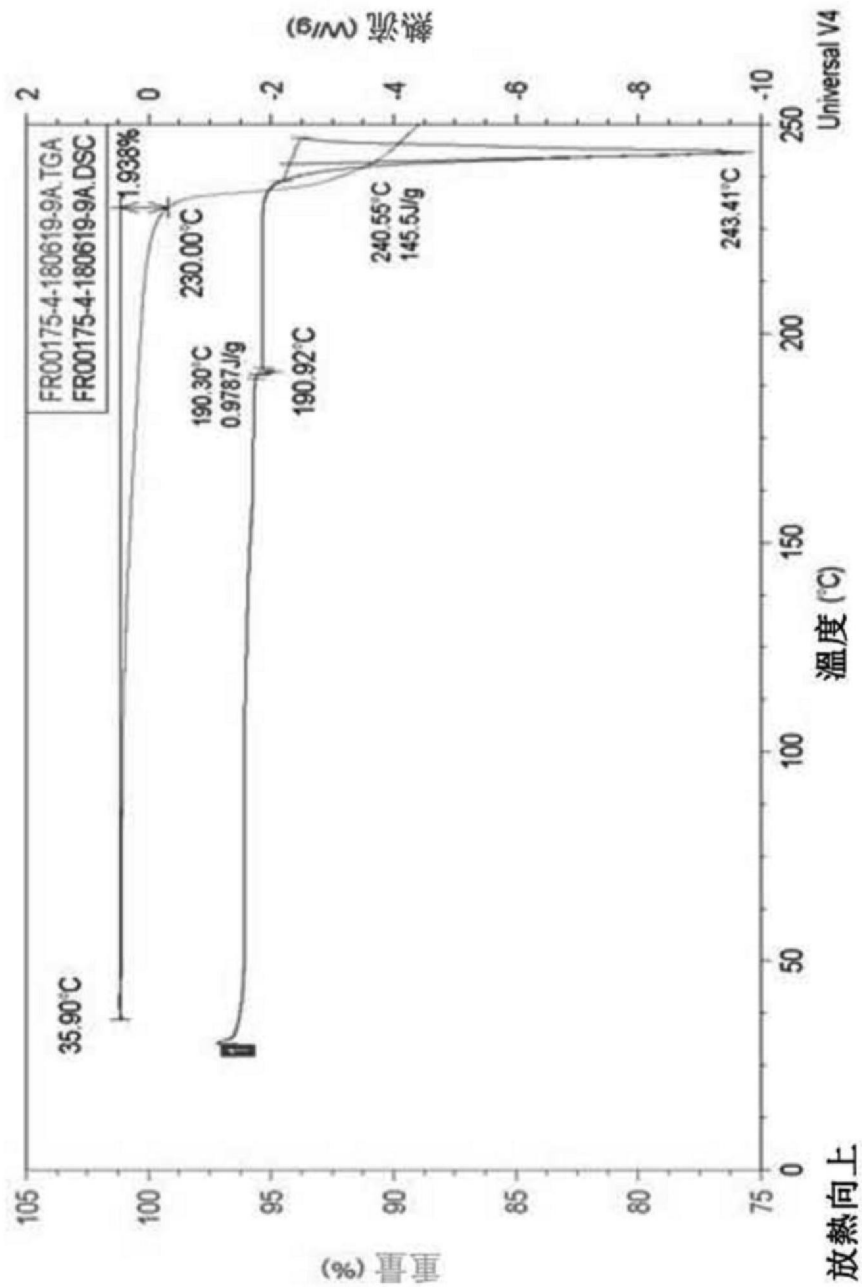
【發明圖式】



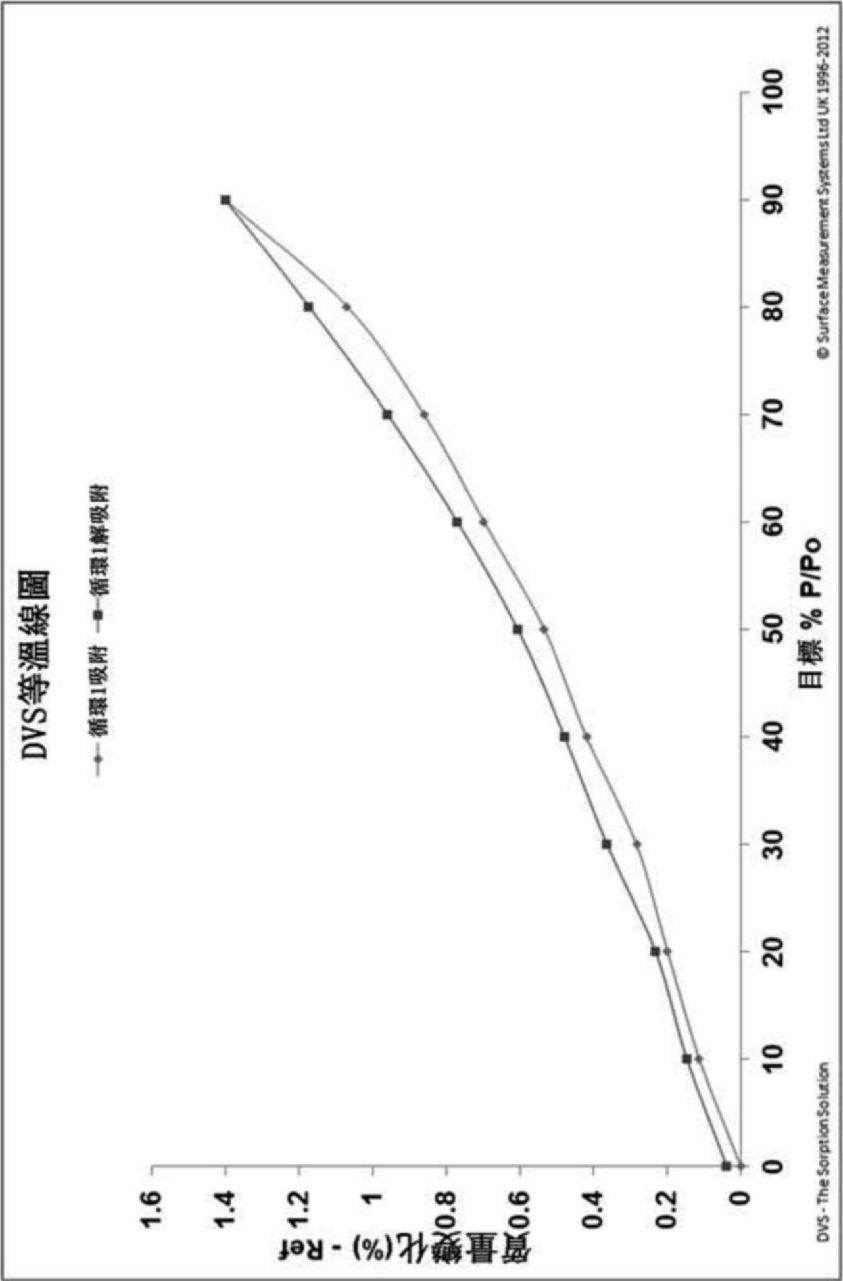
【圖1】



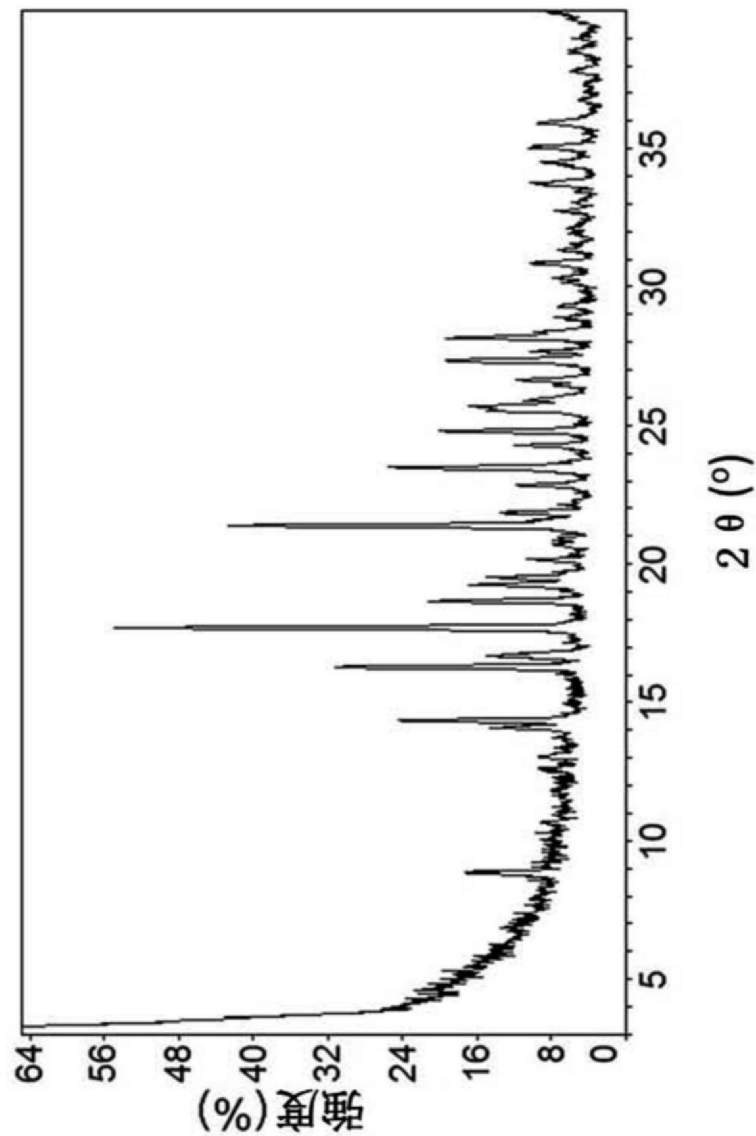
【圖2】



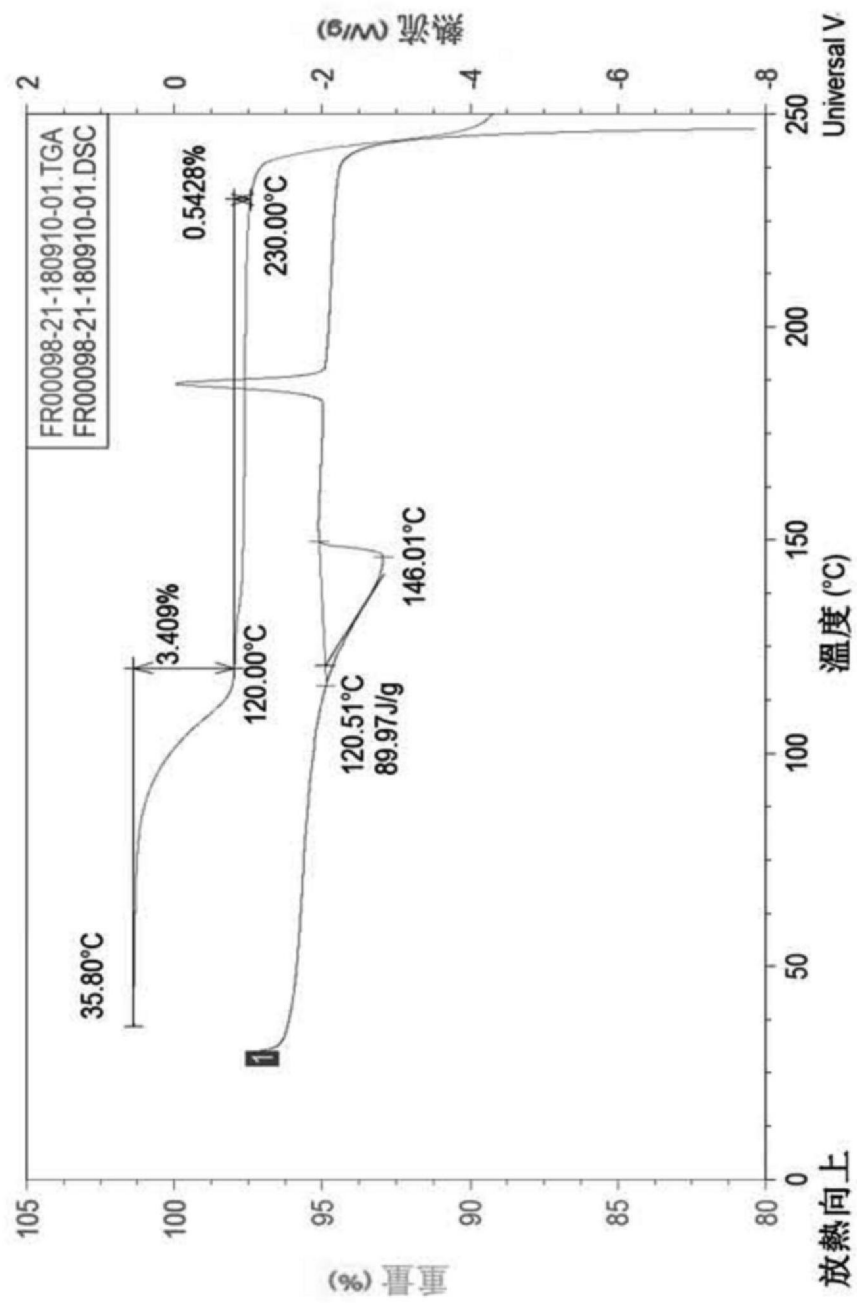
【圖3】



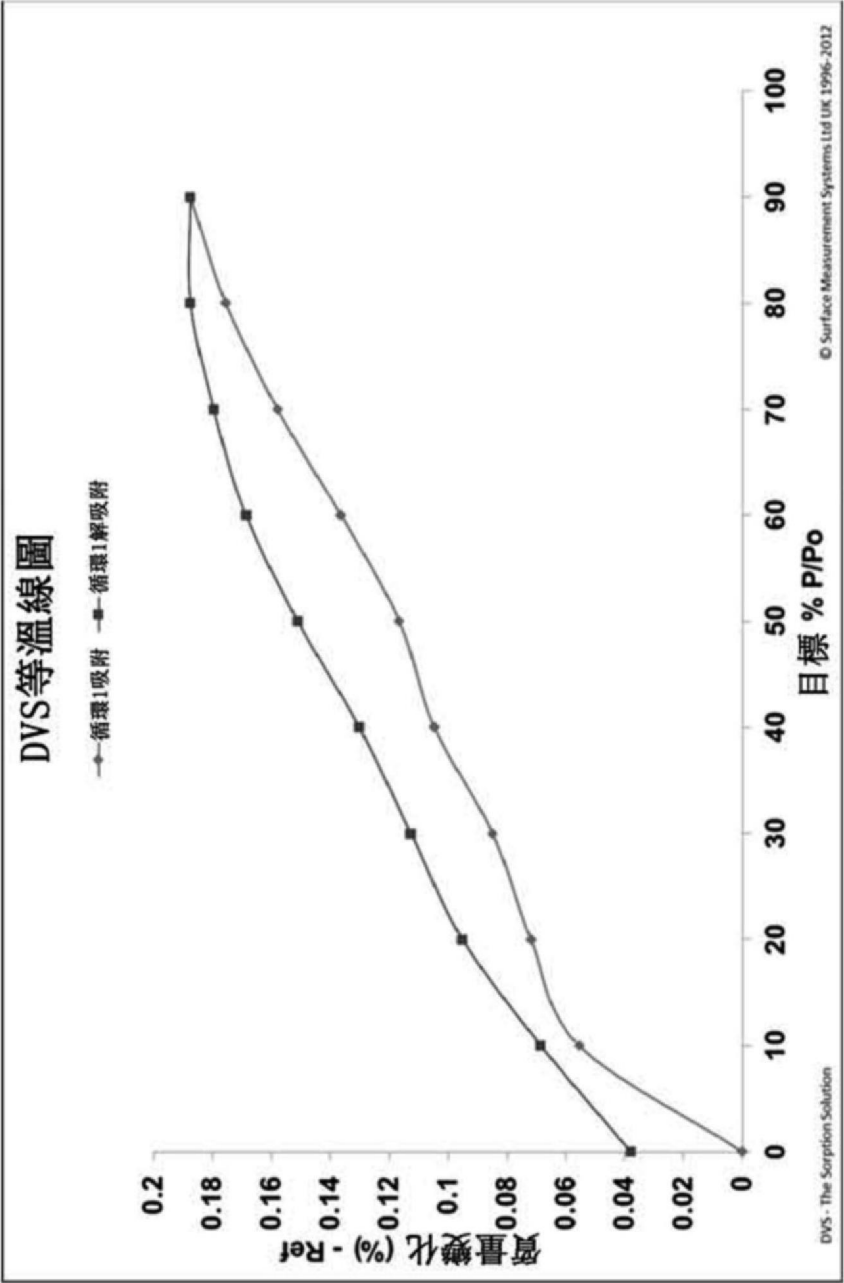
【圖4】



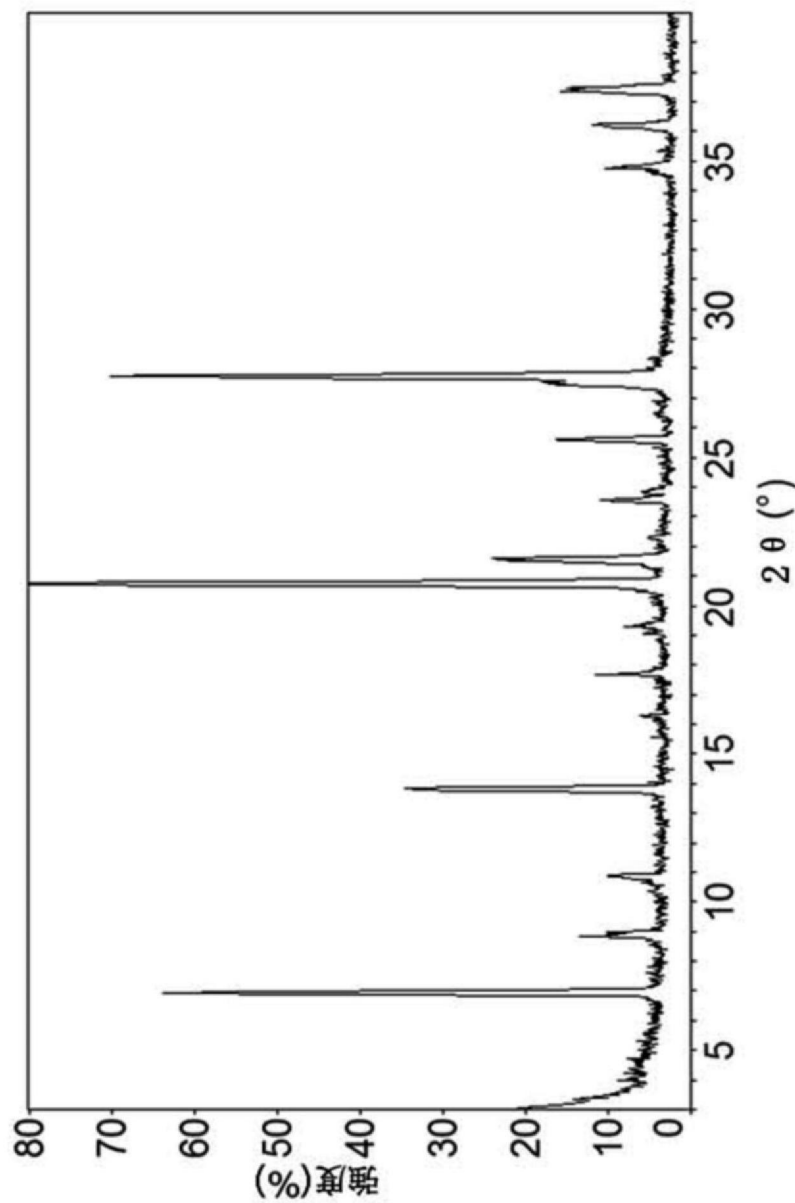
【圖5】



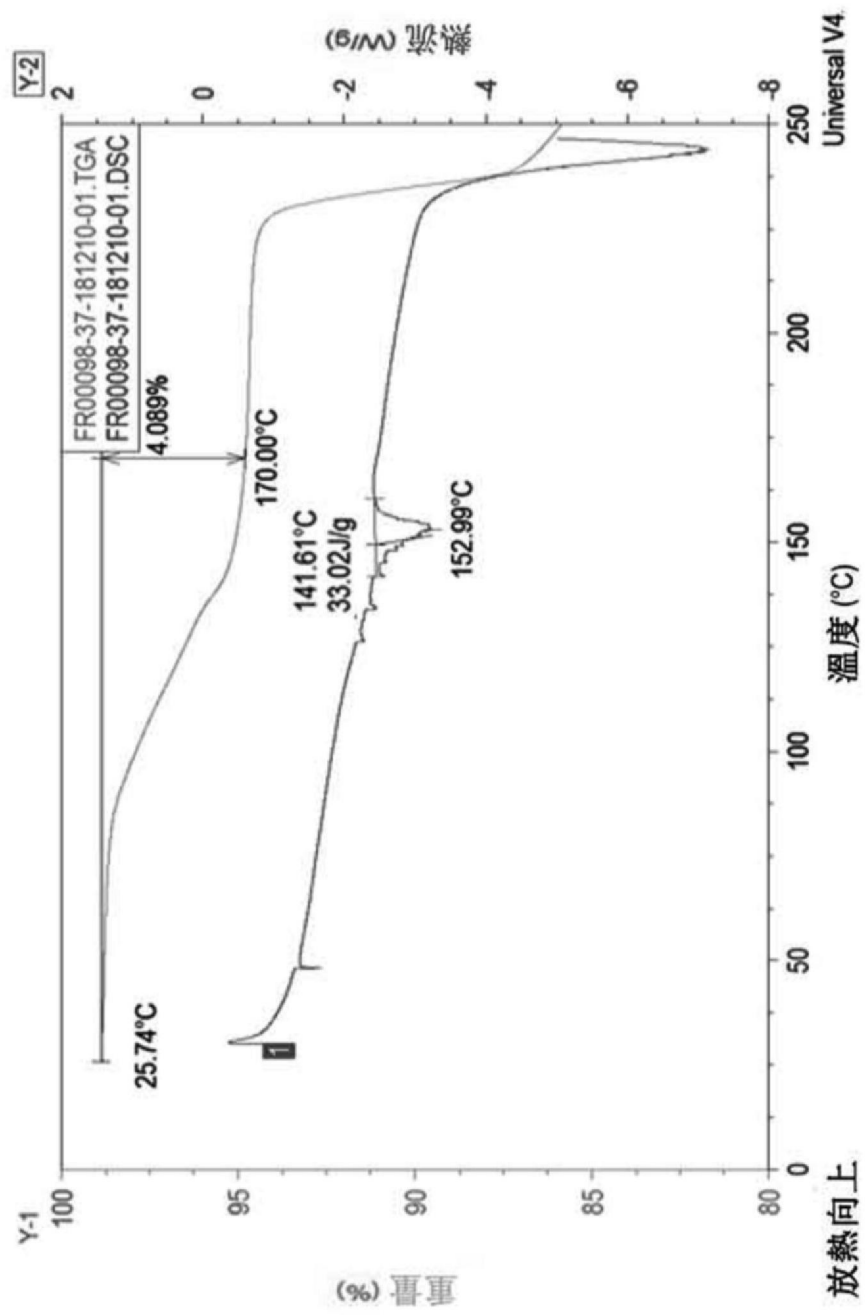
【圖6】



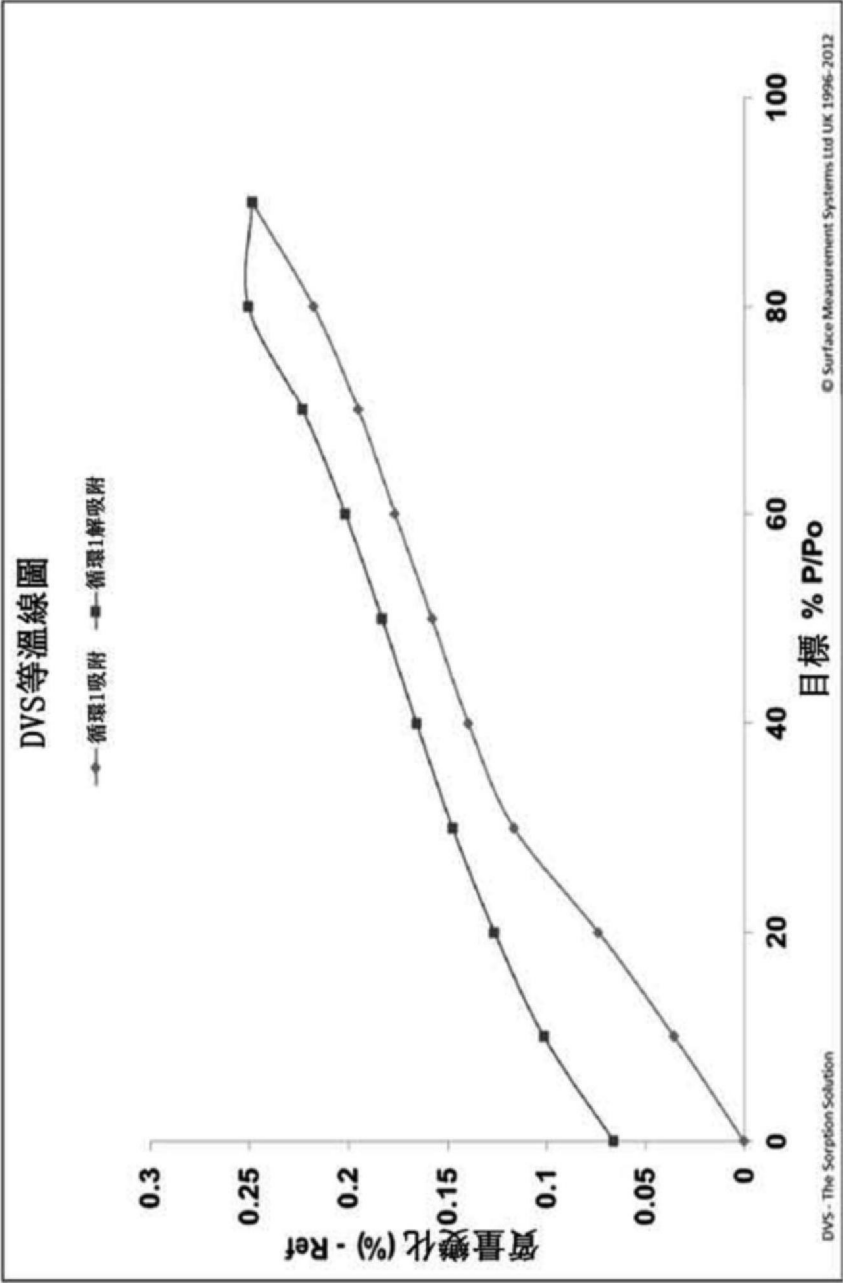
【圖7】



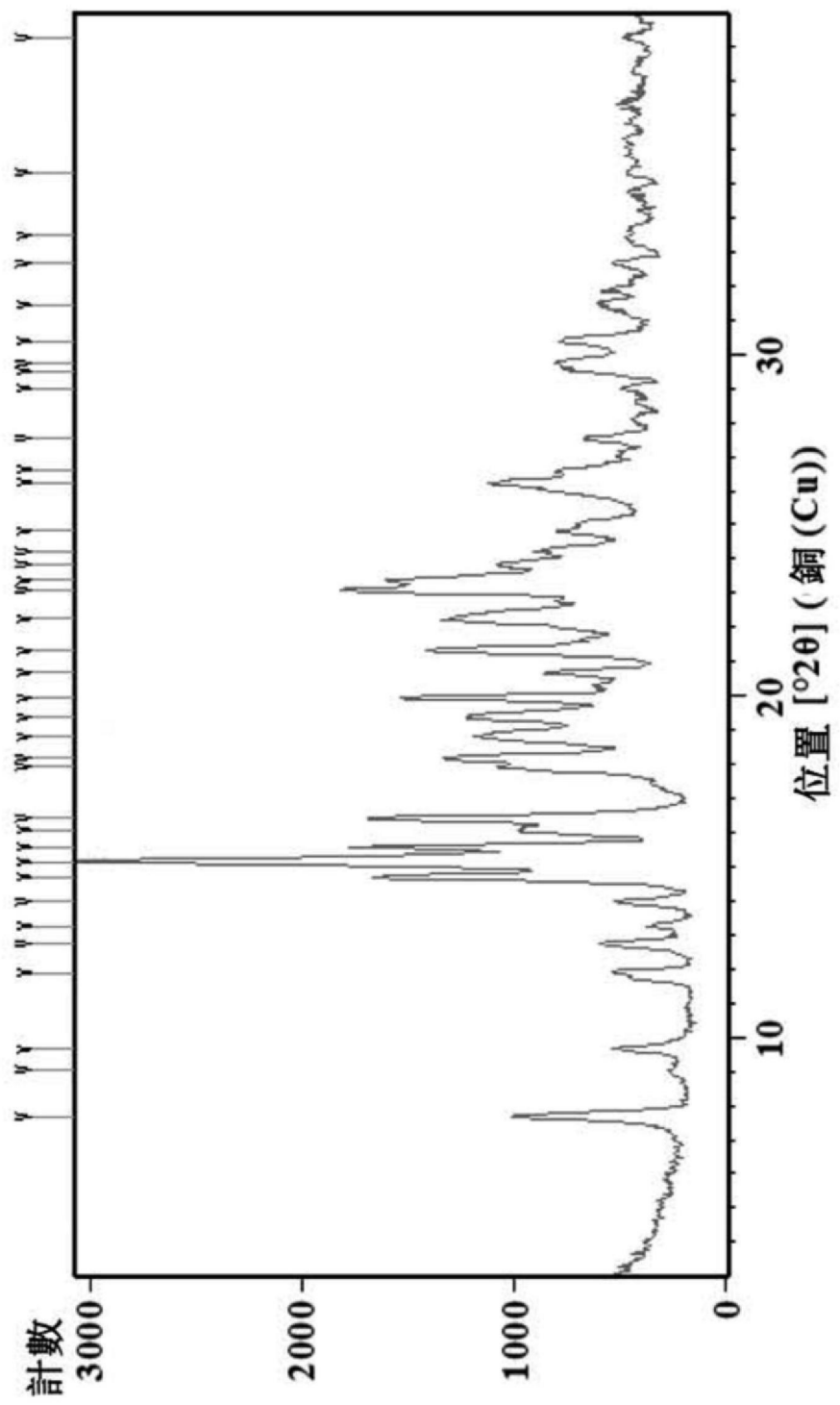
【圖8】



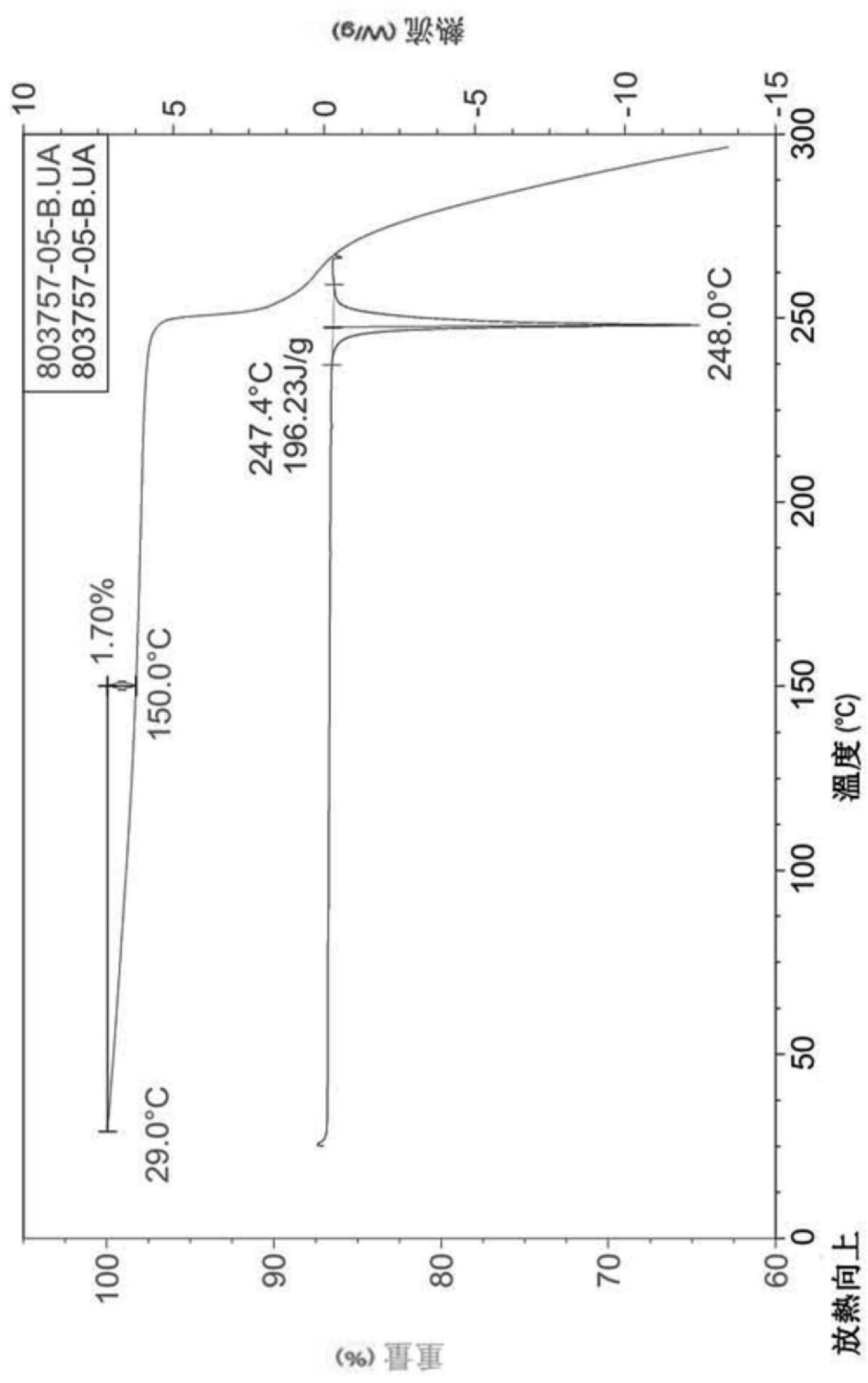
【圖9】



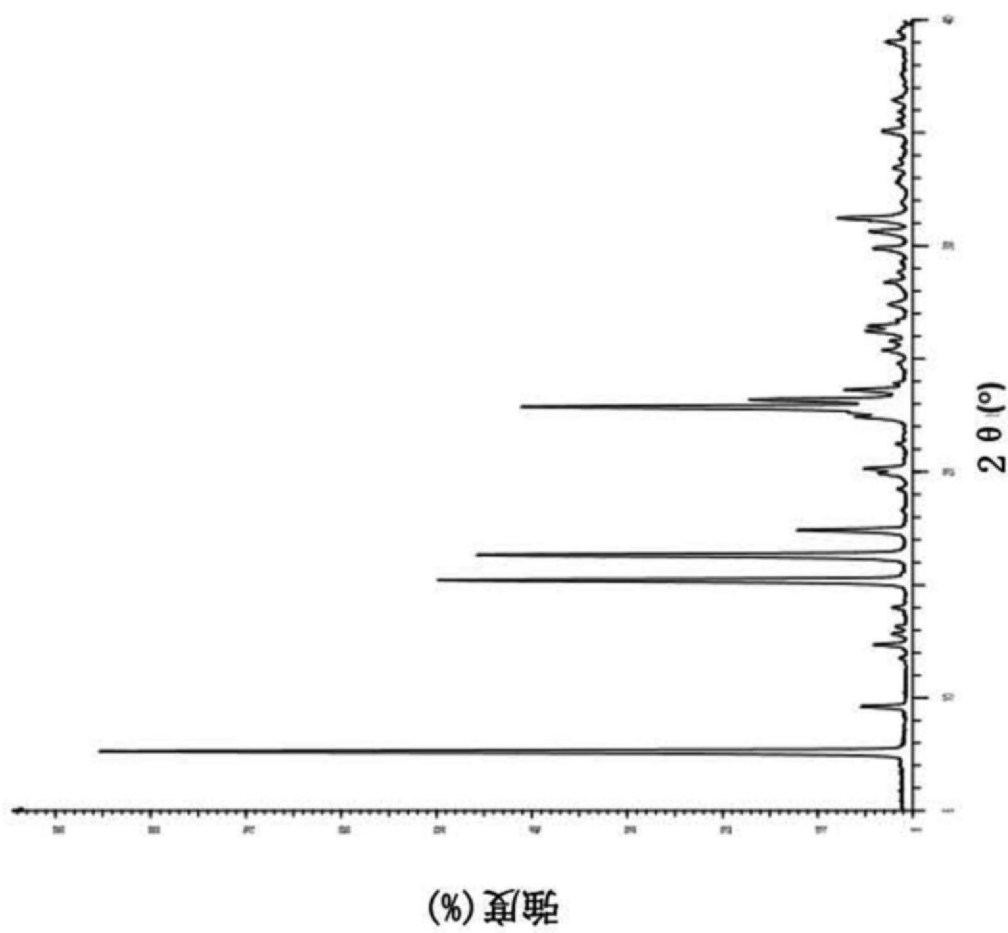
【圖10】



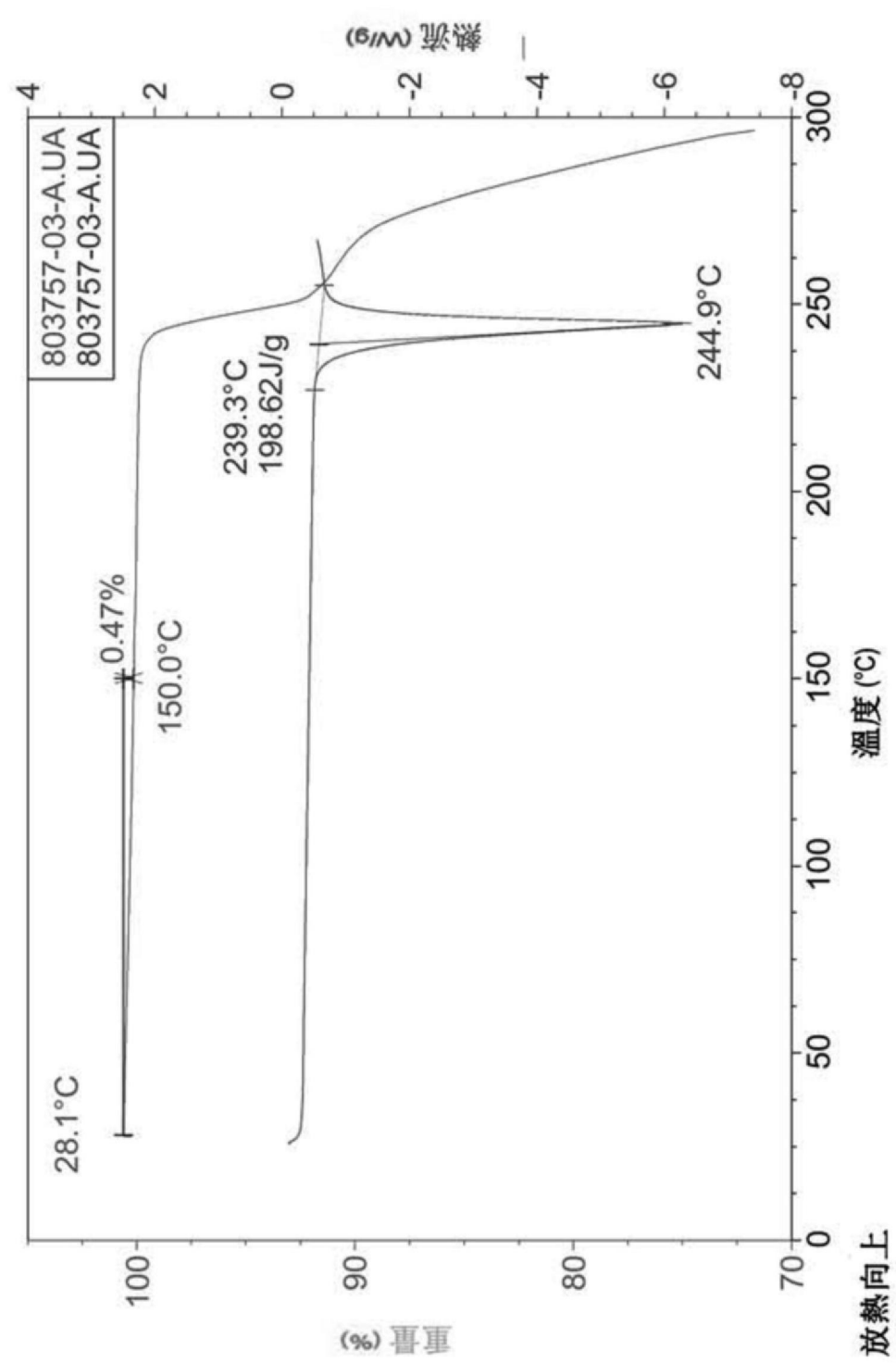
【圖11】



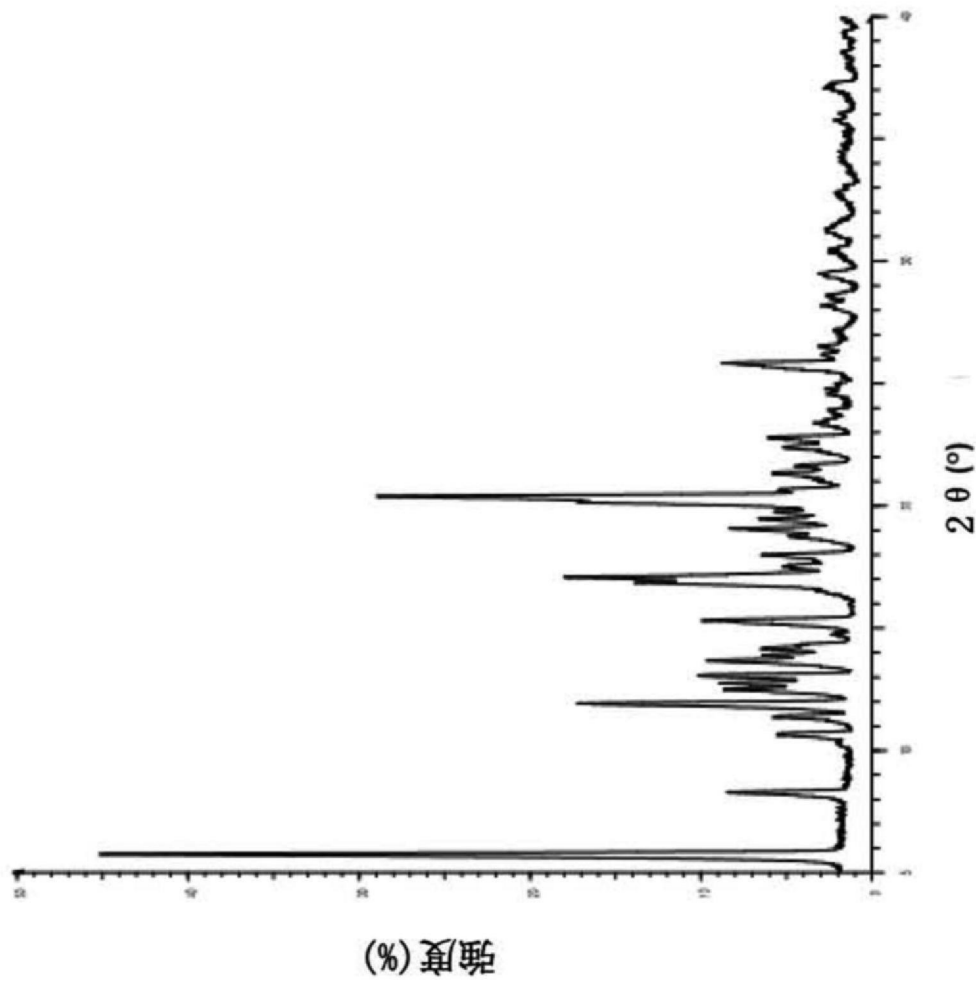
【圖12】



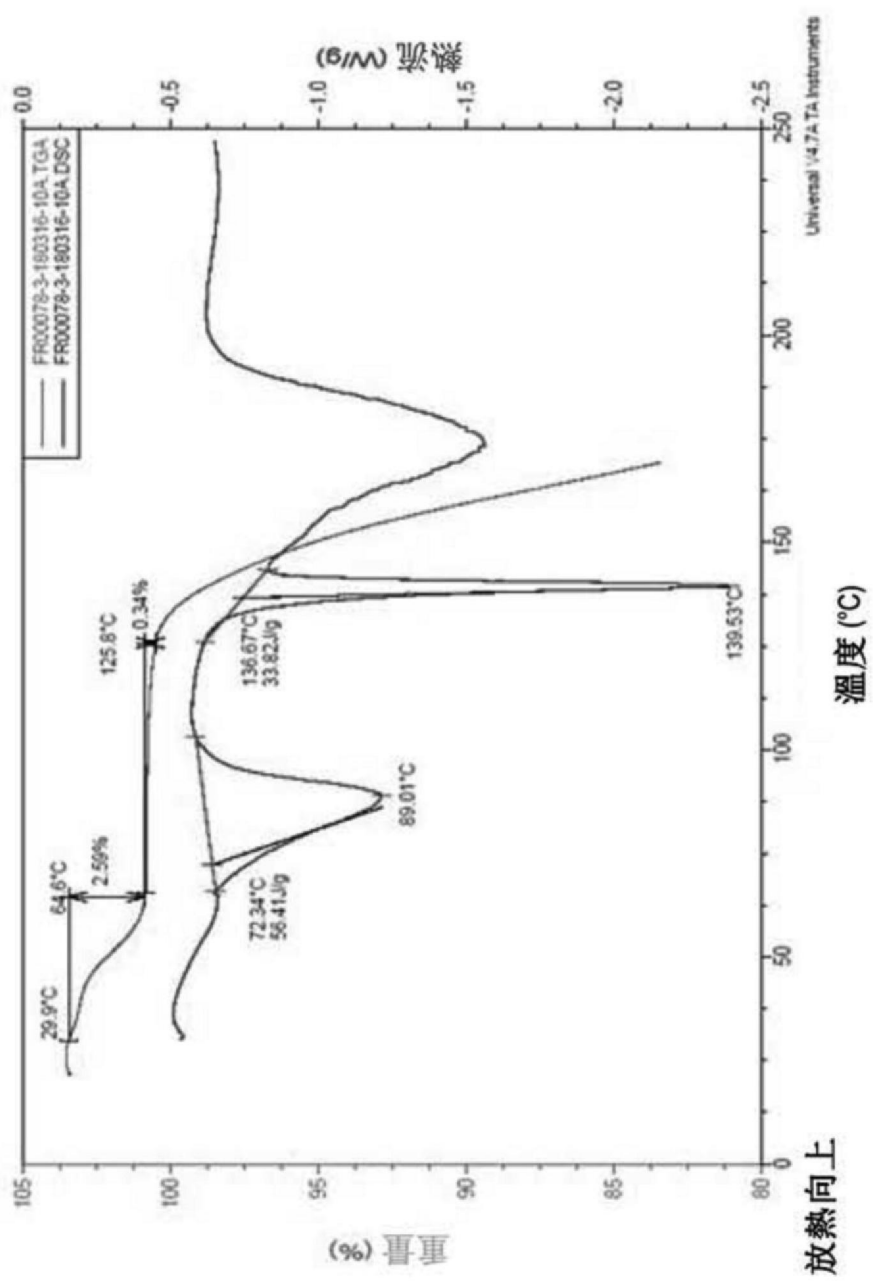
【圖13】



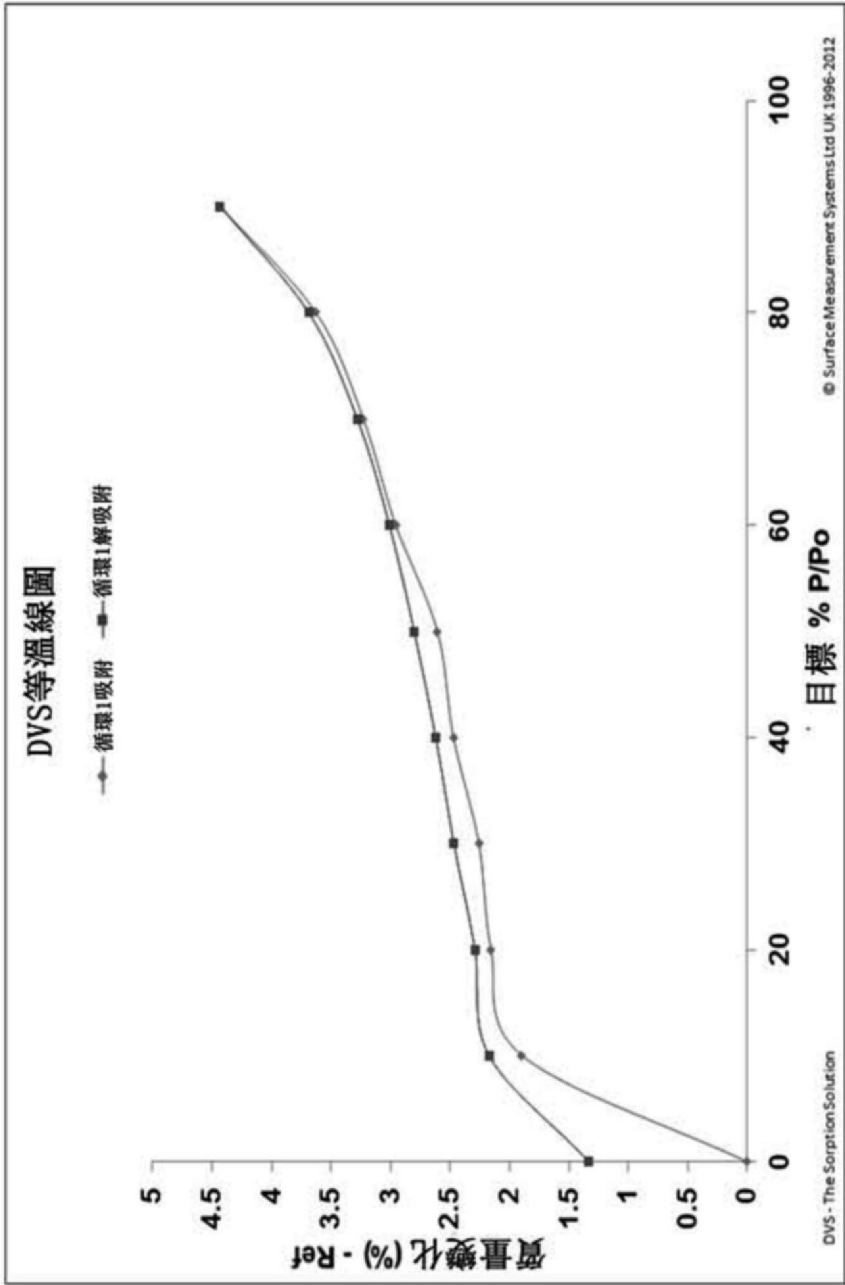
【圖14】



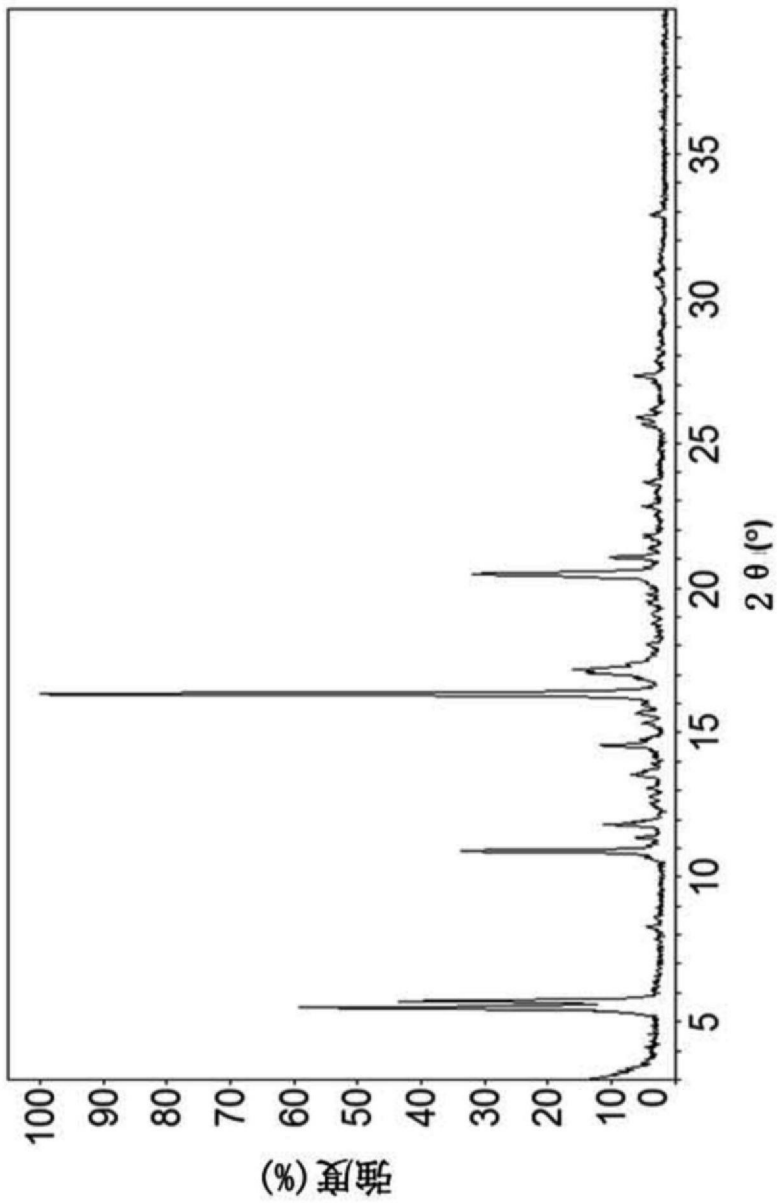
【圖15】



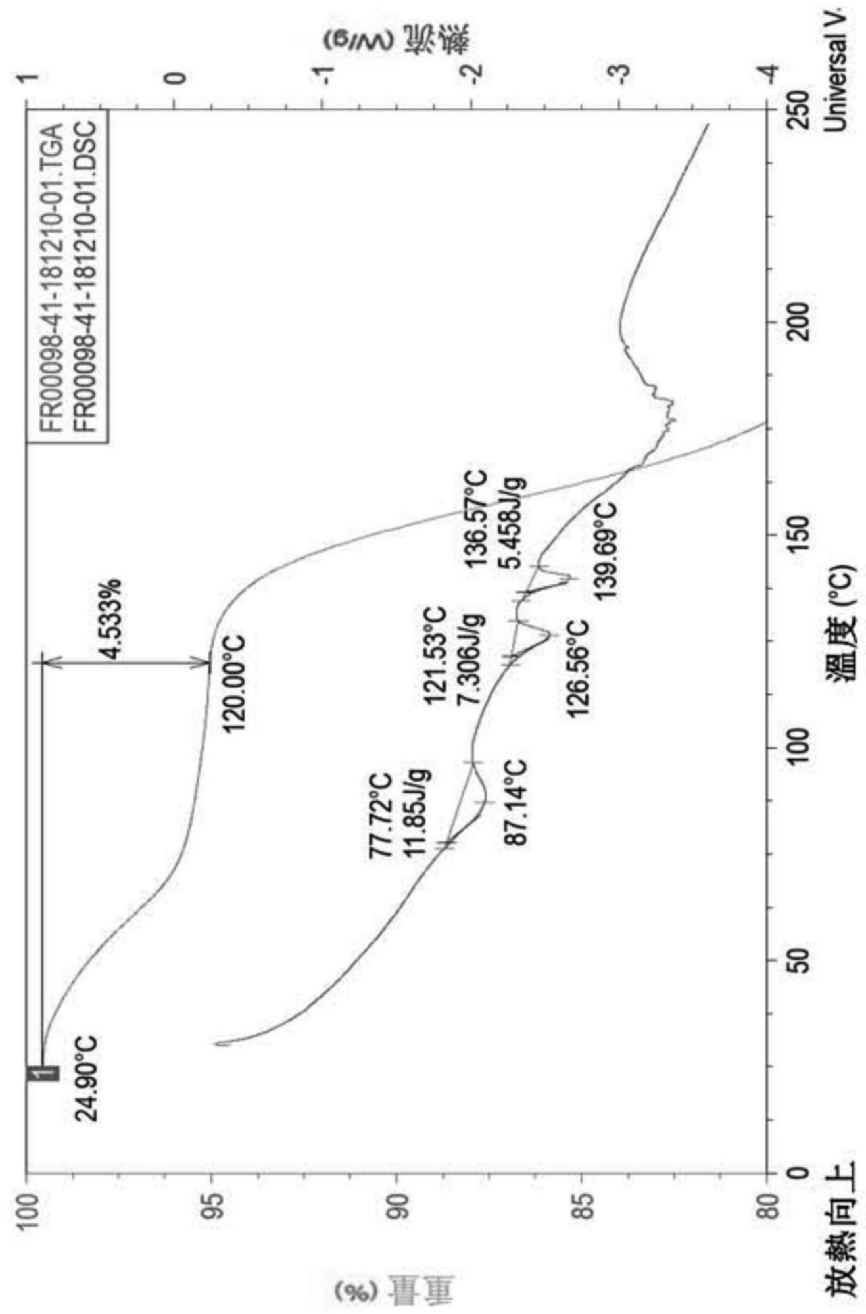
【圖16】



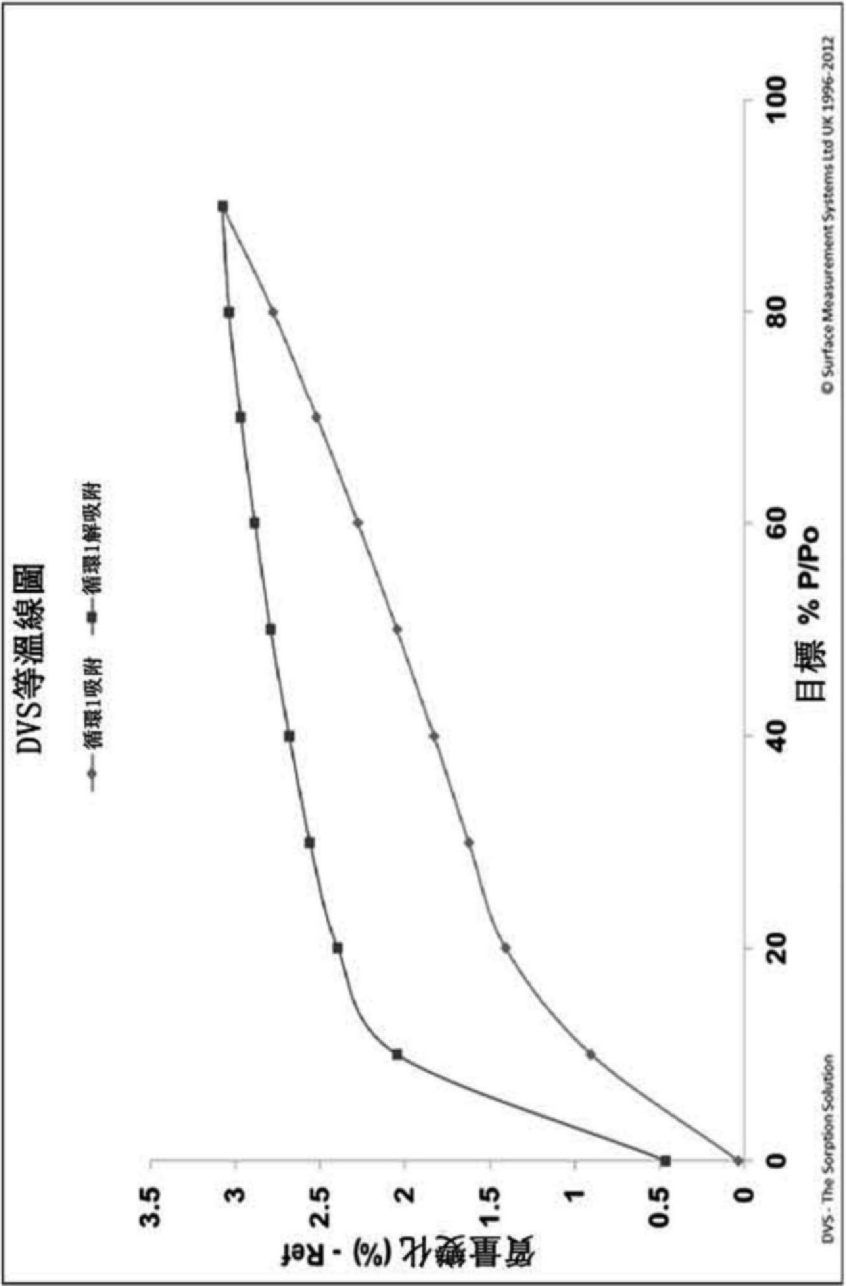
【圖17】



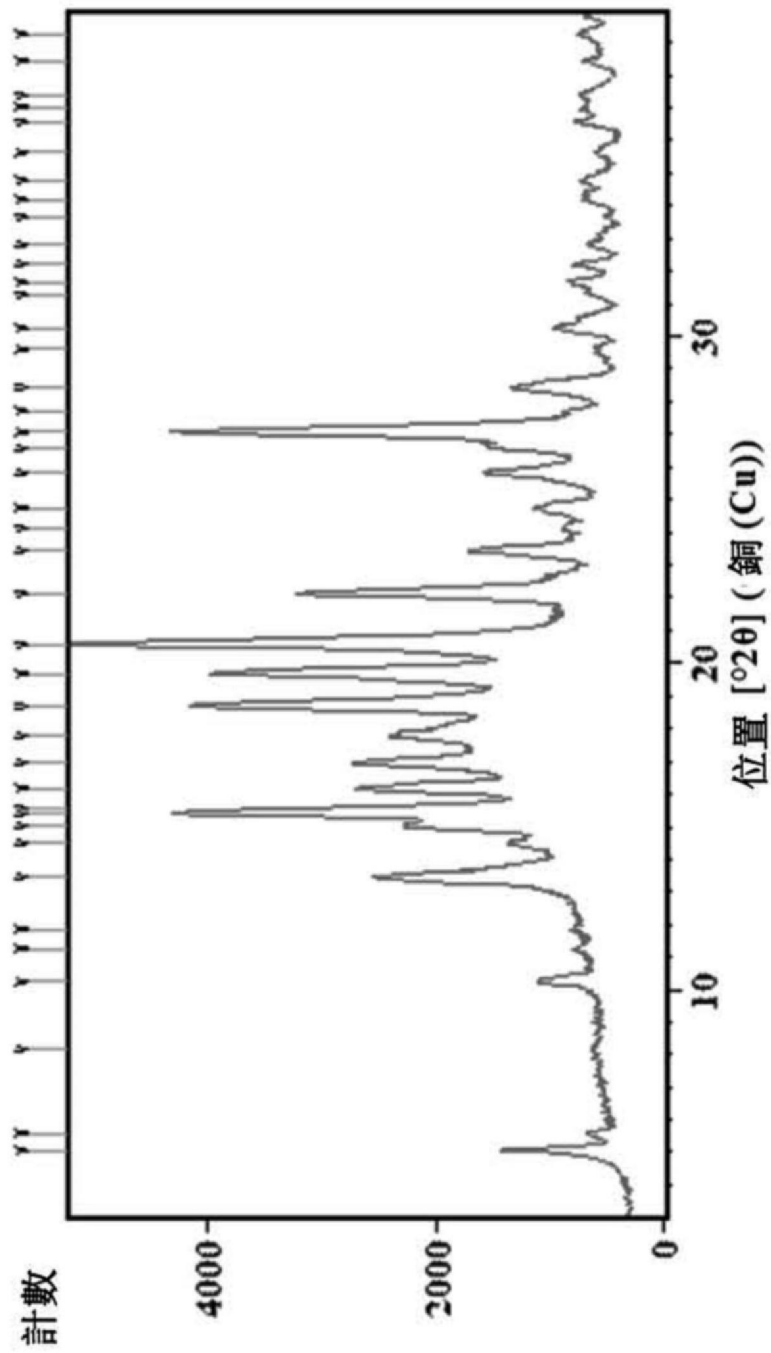
【圖18】



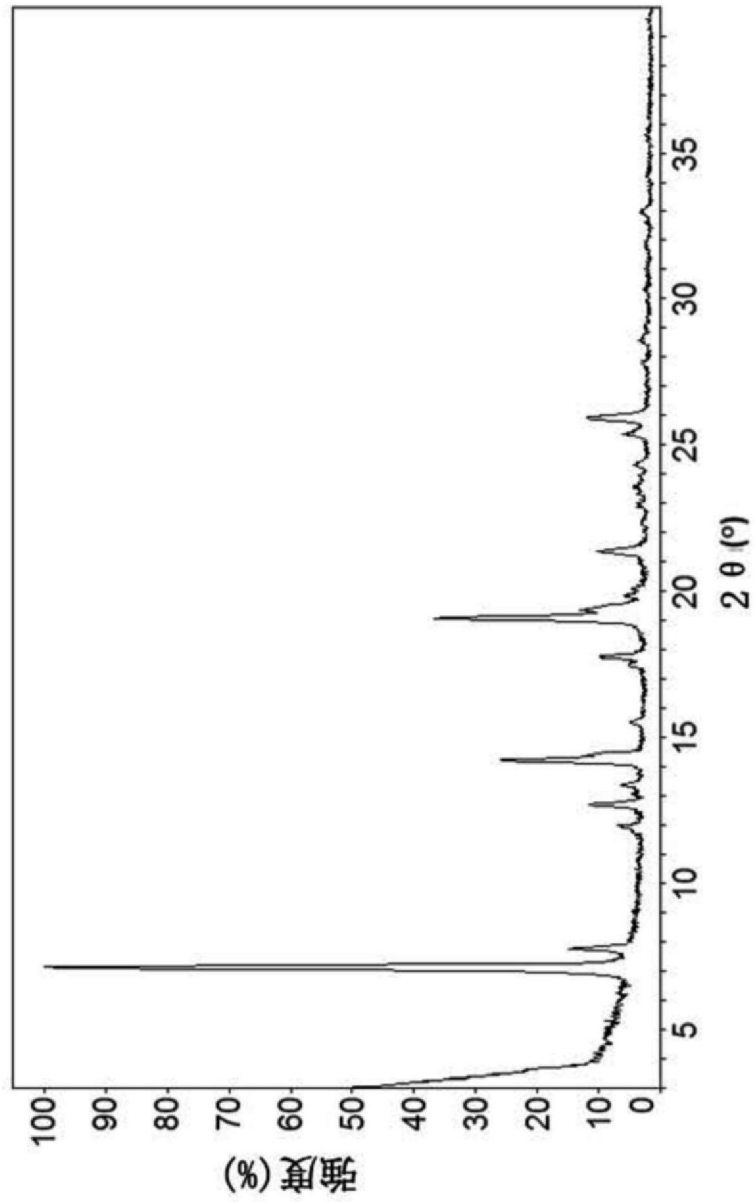
【圖19】



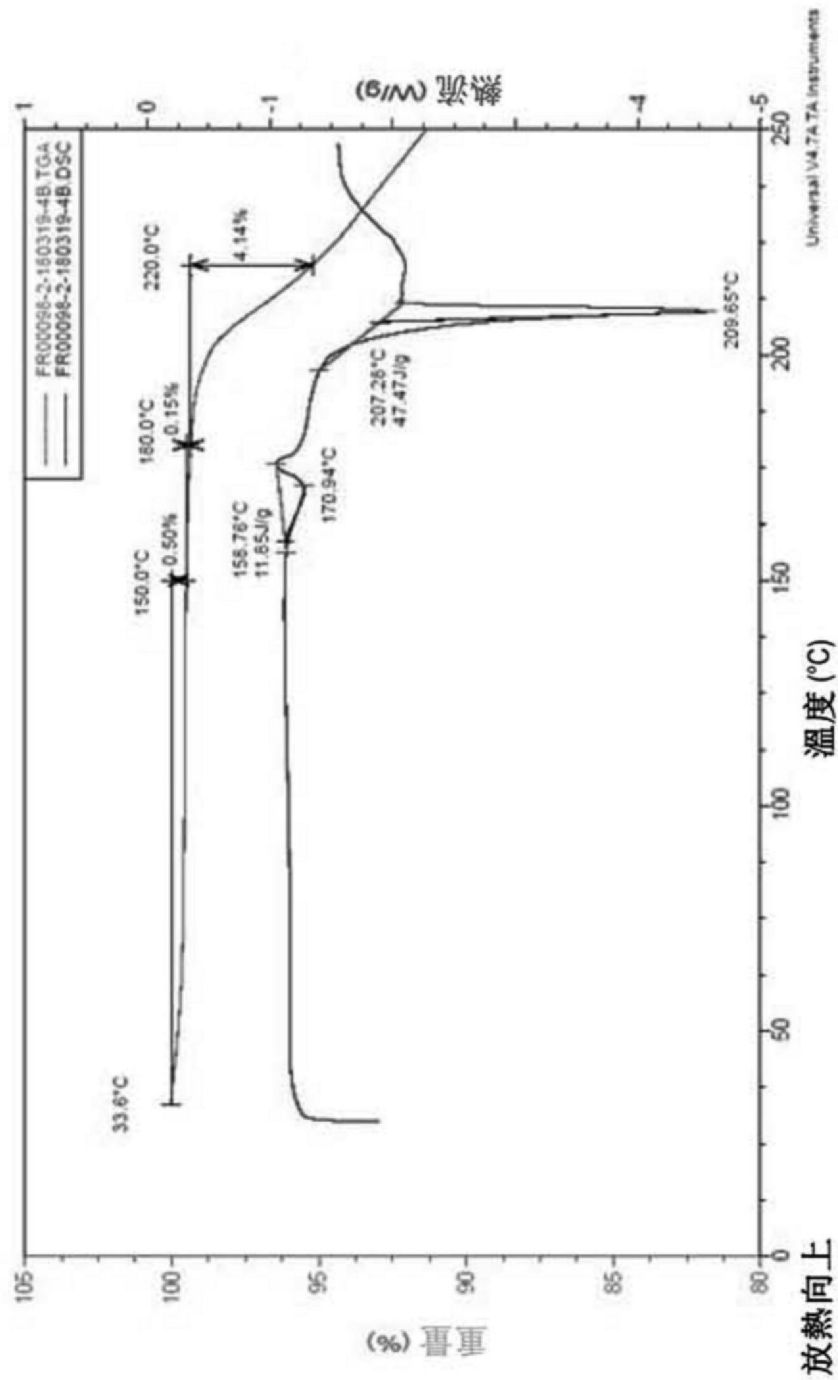
【圖20】



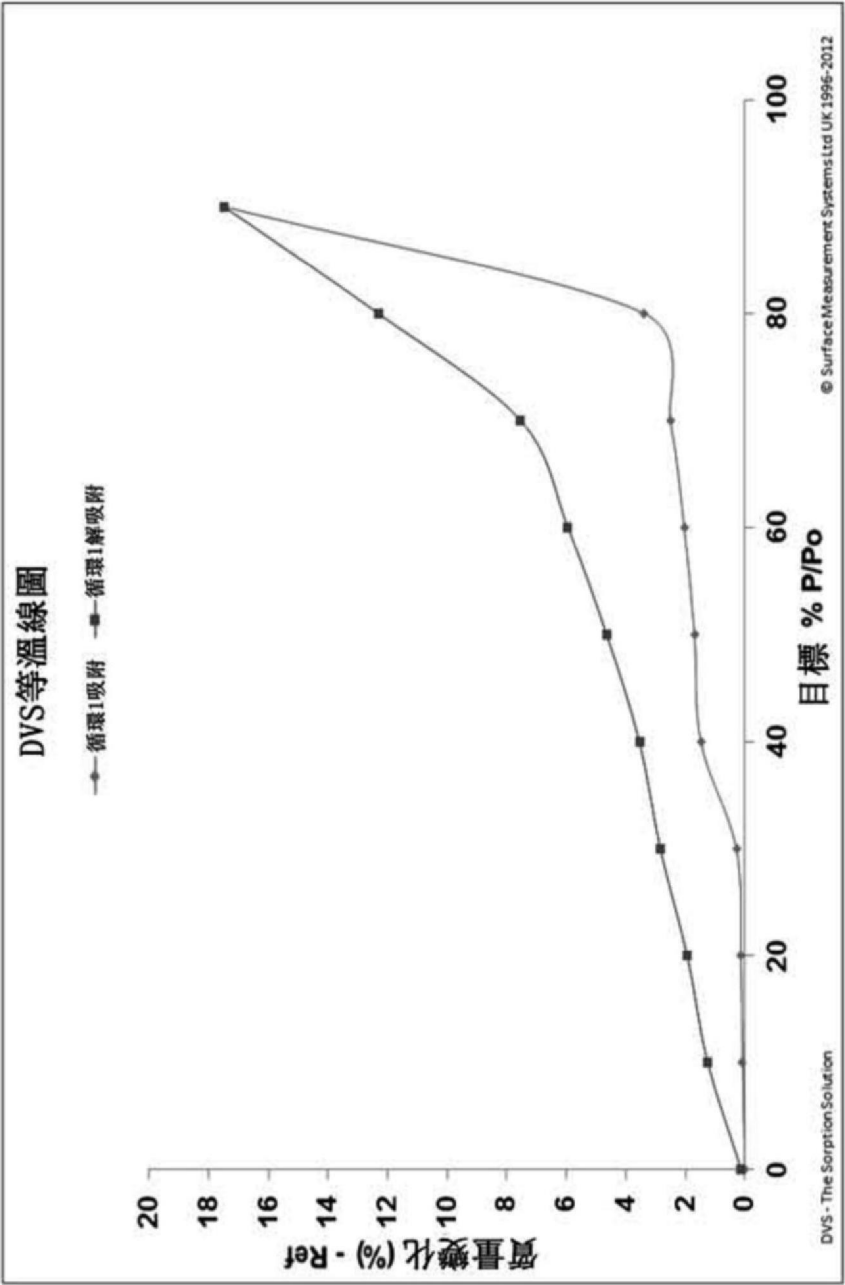
【圖21】



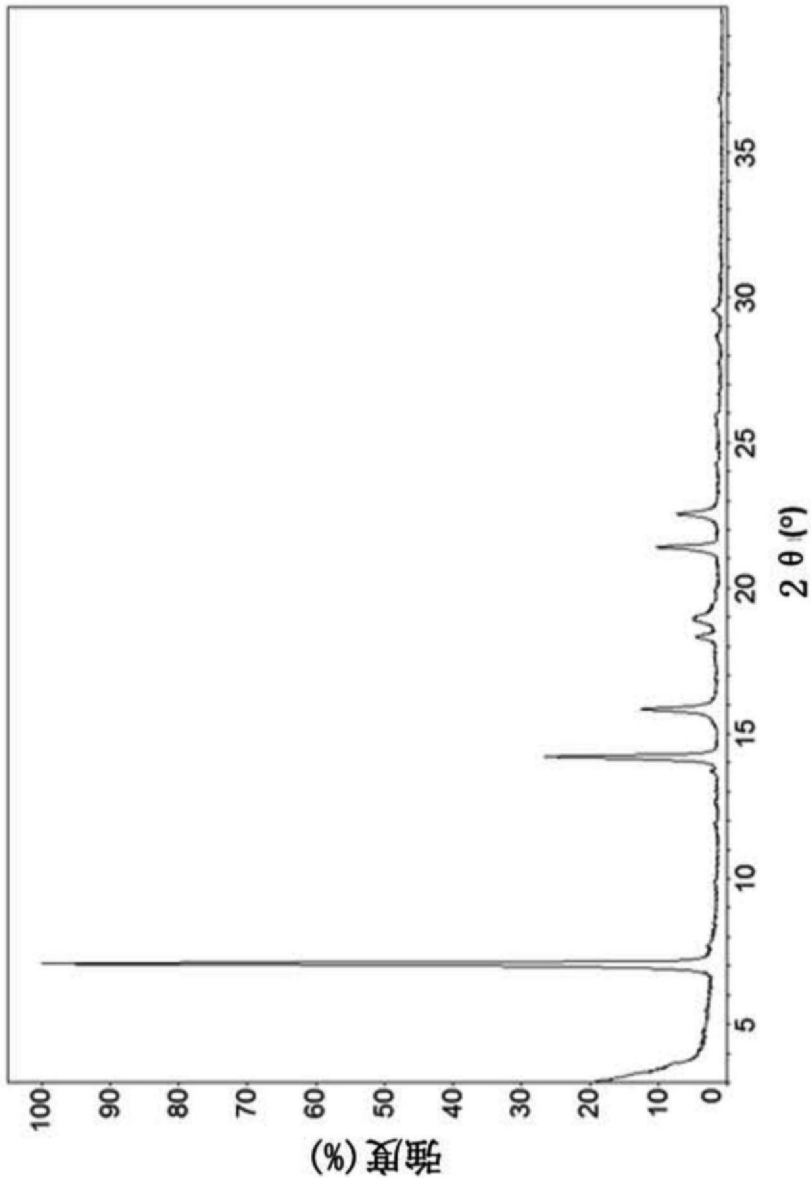
【圖22】



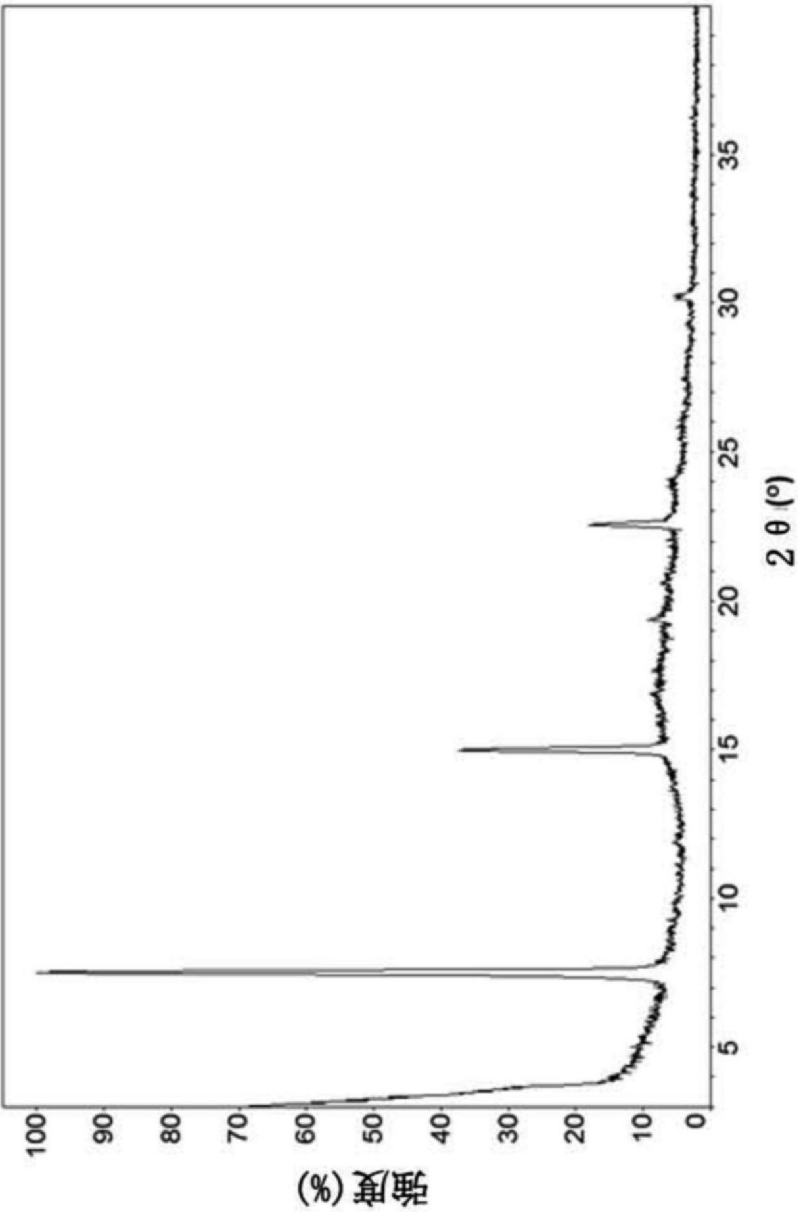
【圖23】



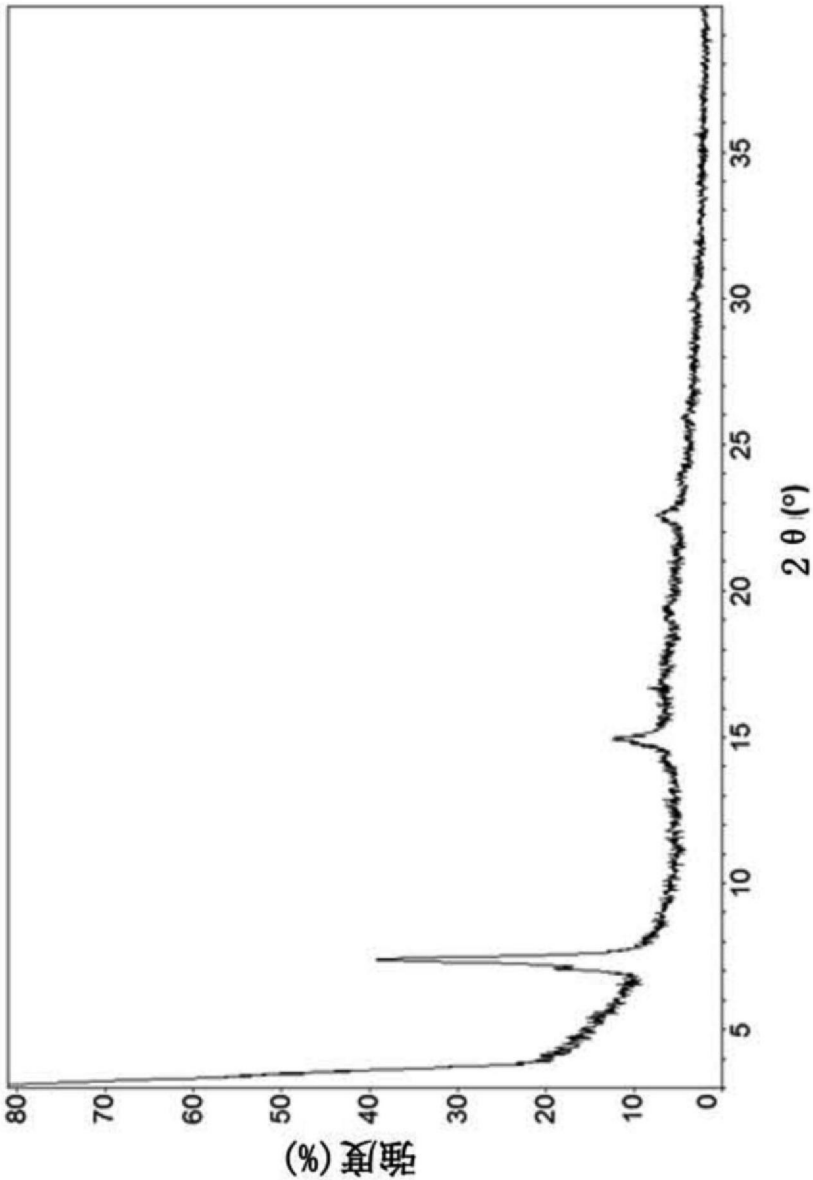
【圖24】



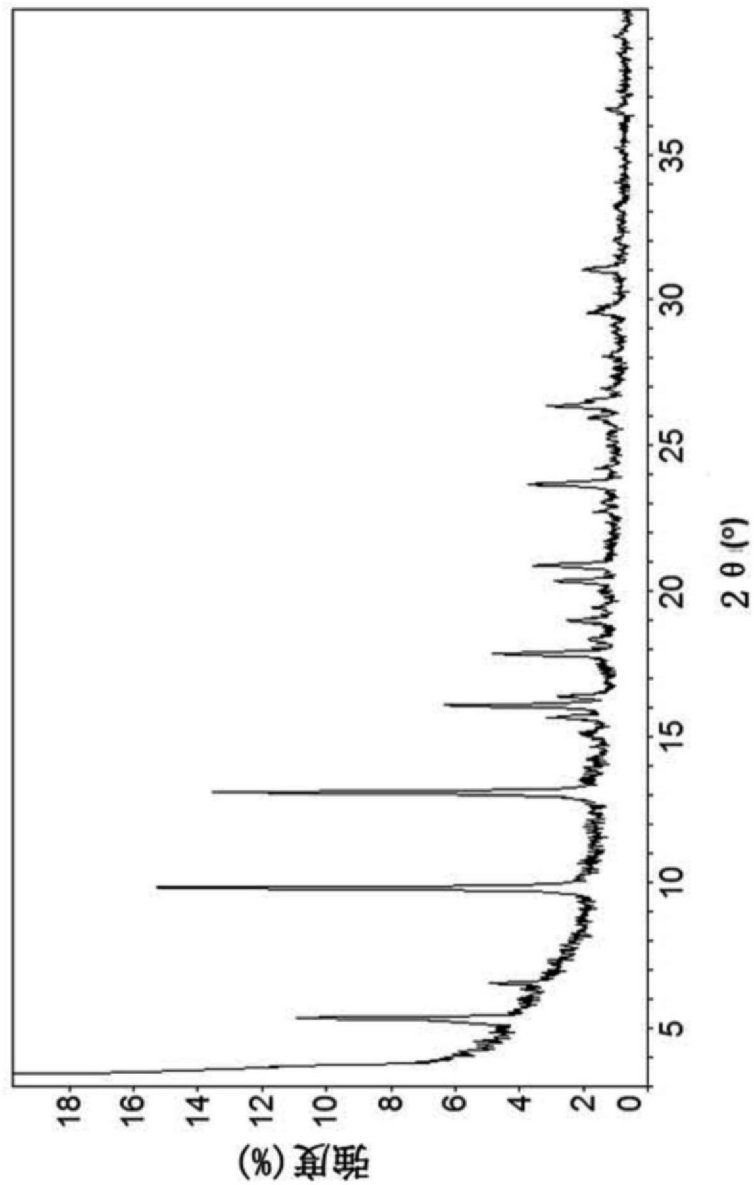
【圖25A】



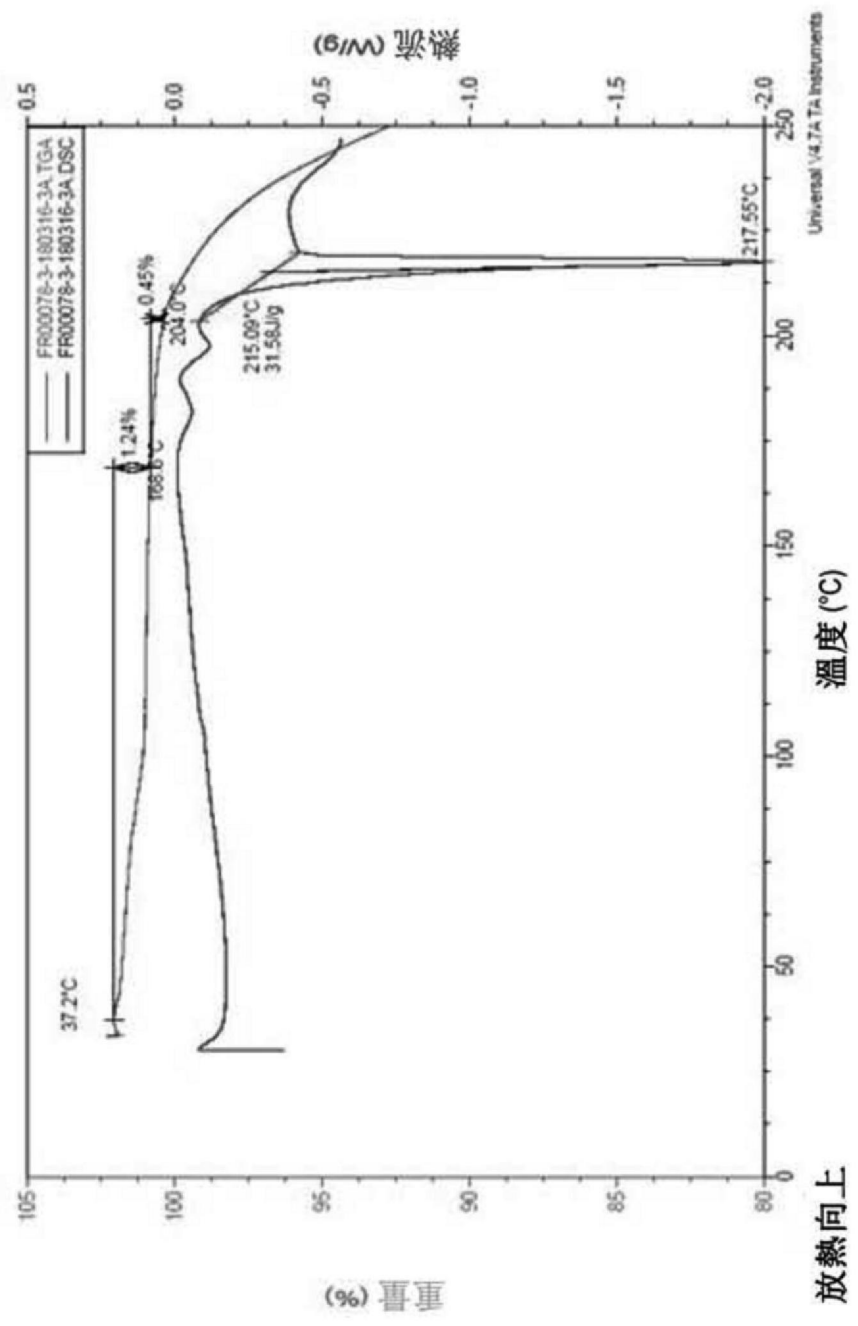
【圖25B】



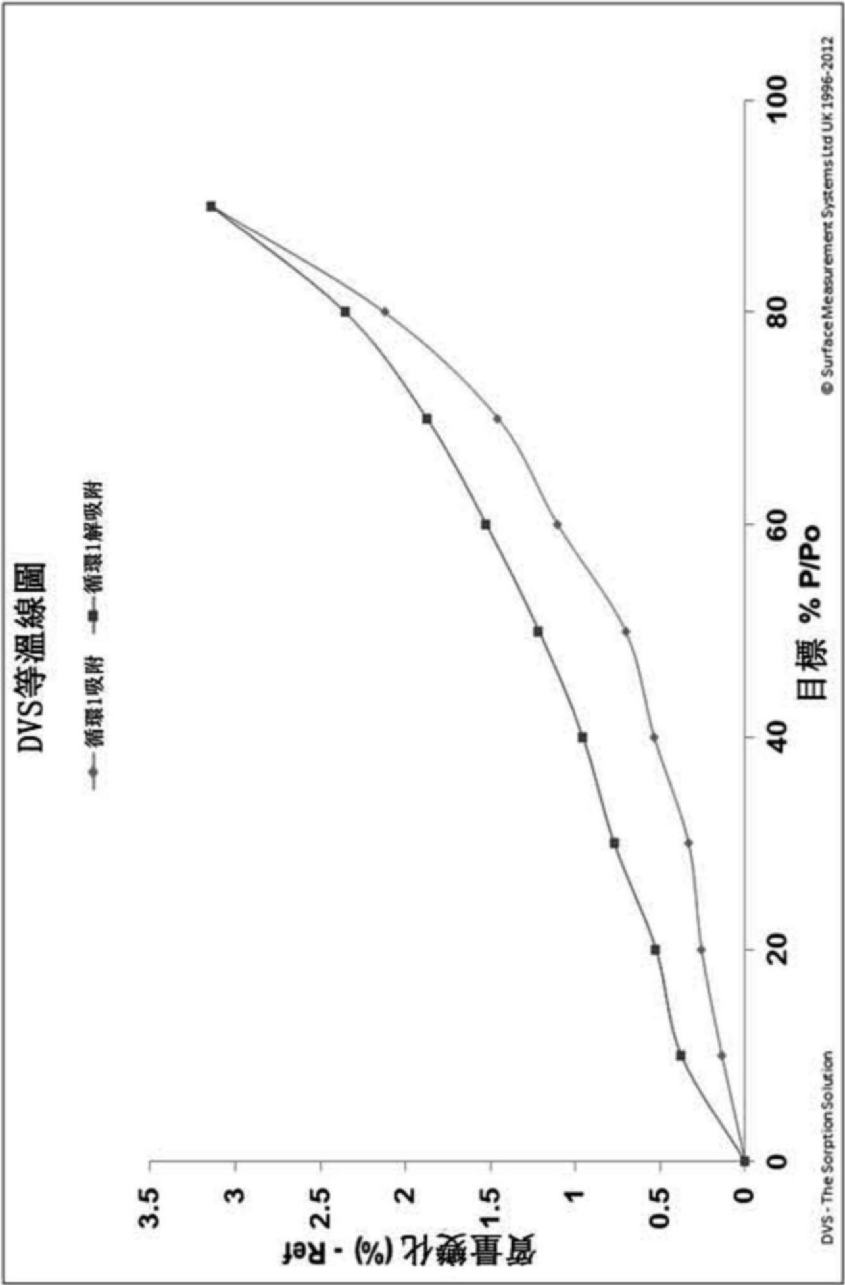
【圖26】



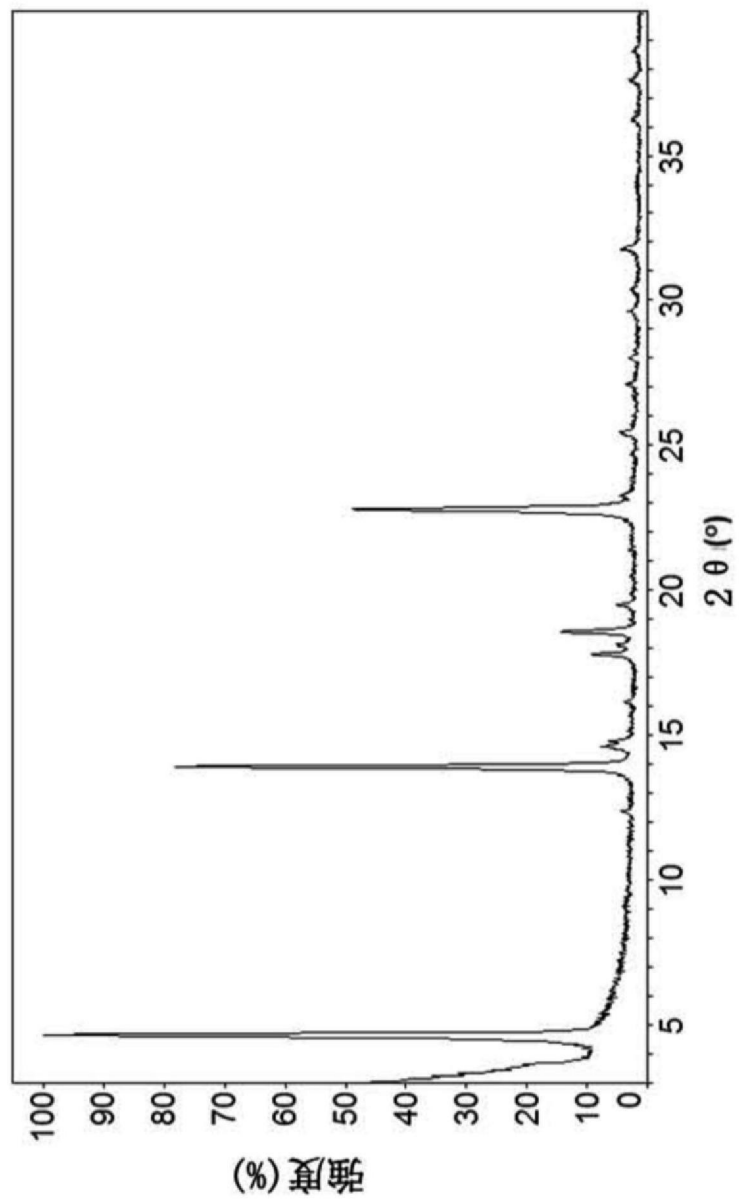
【圖27】



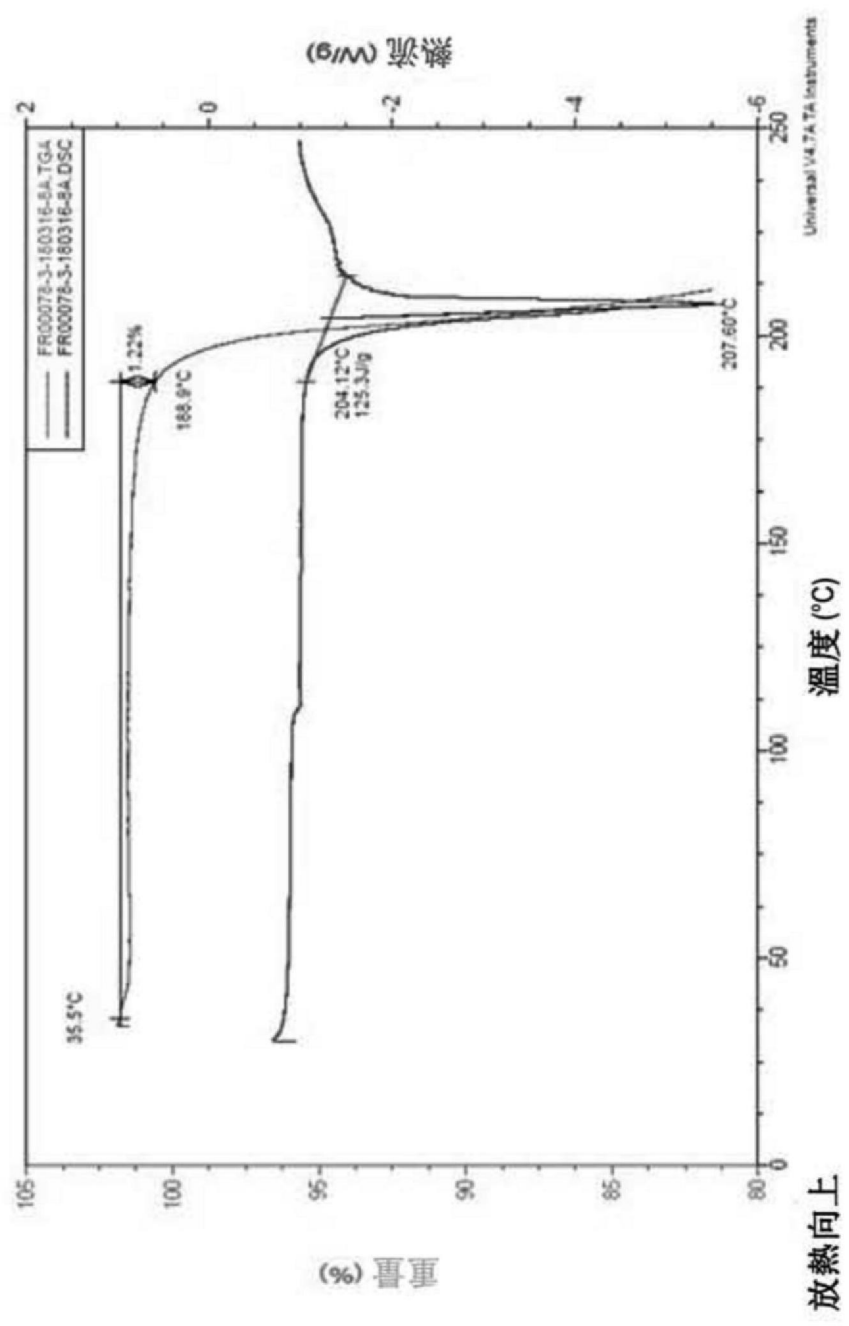
【圖28】



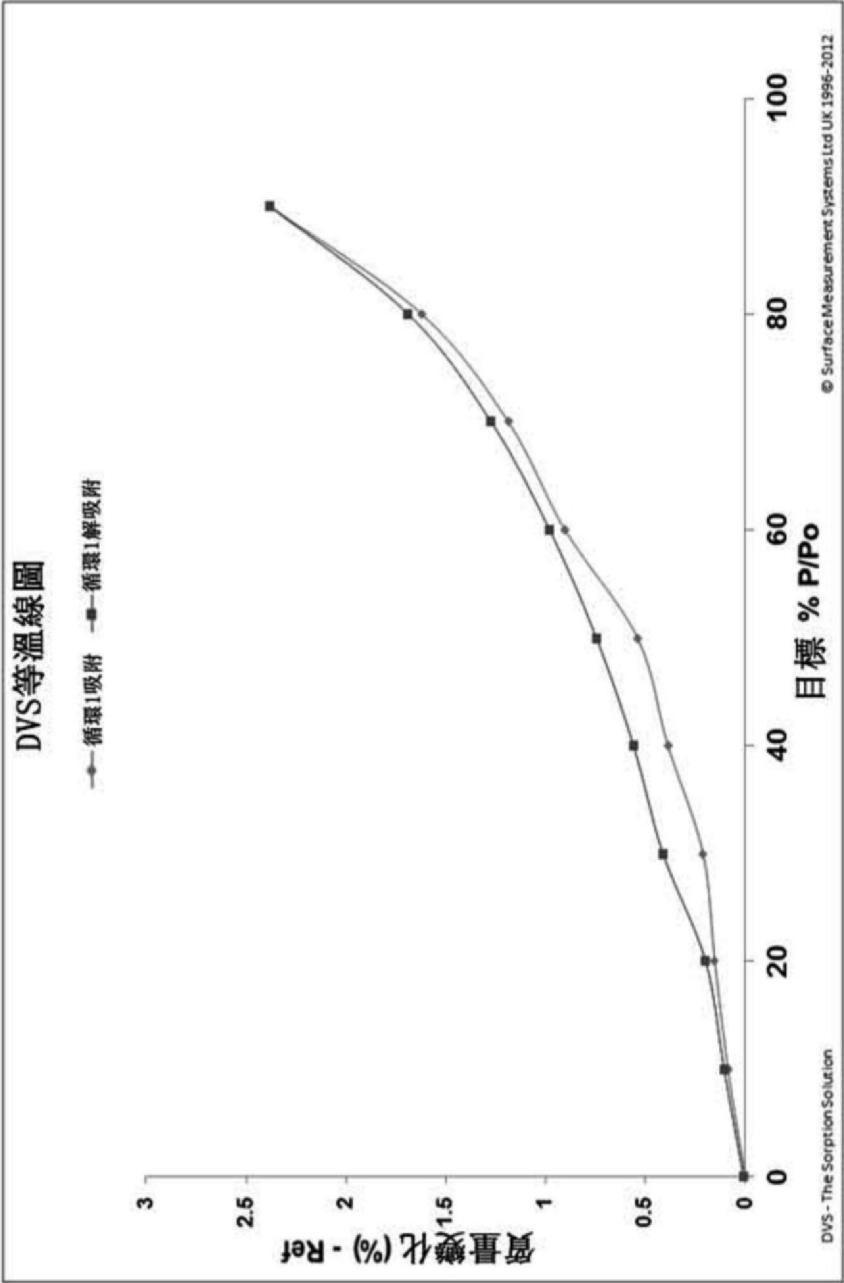
【圖29】



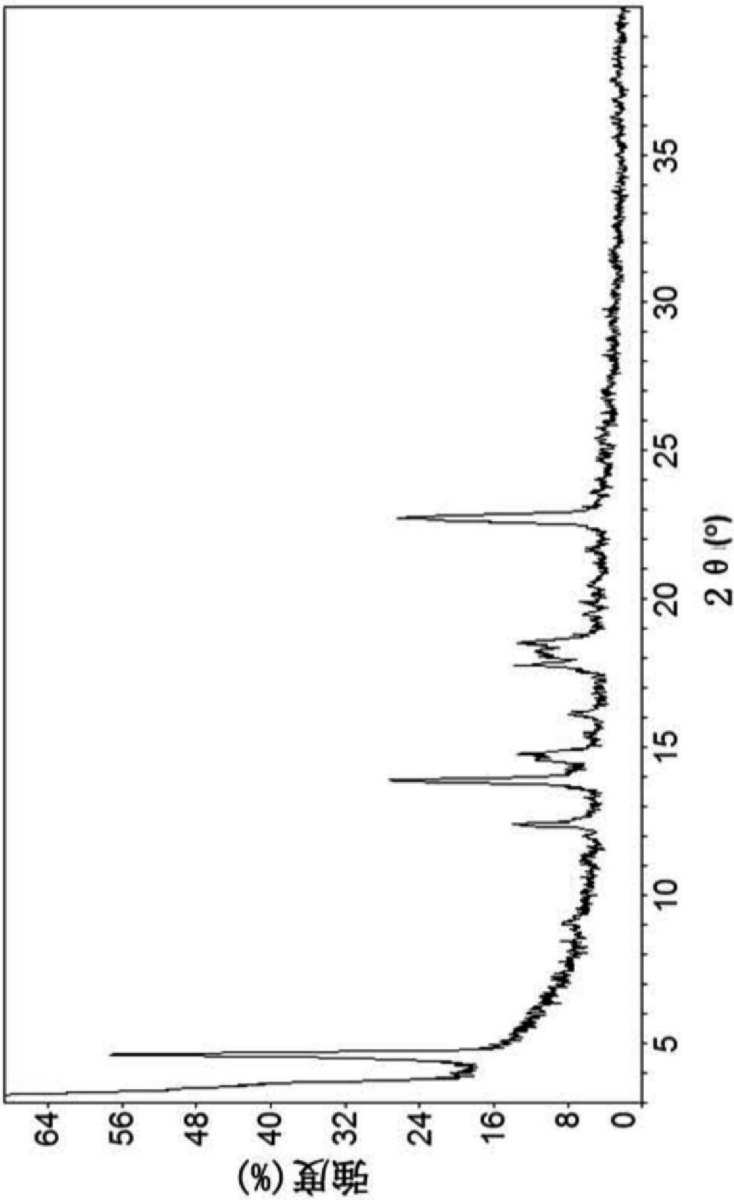
【圖30】



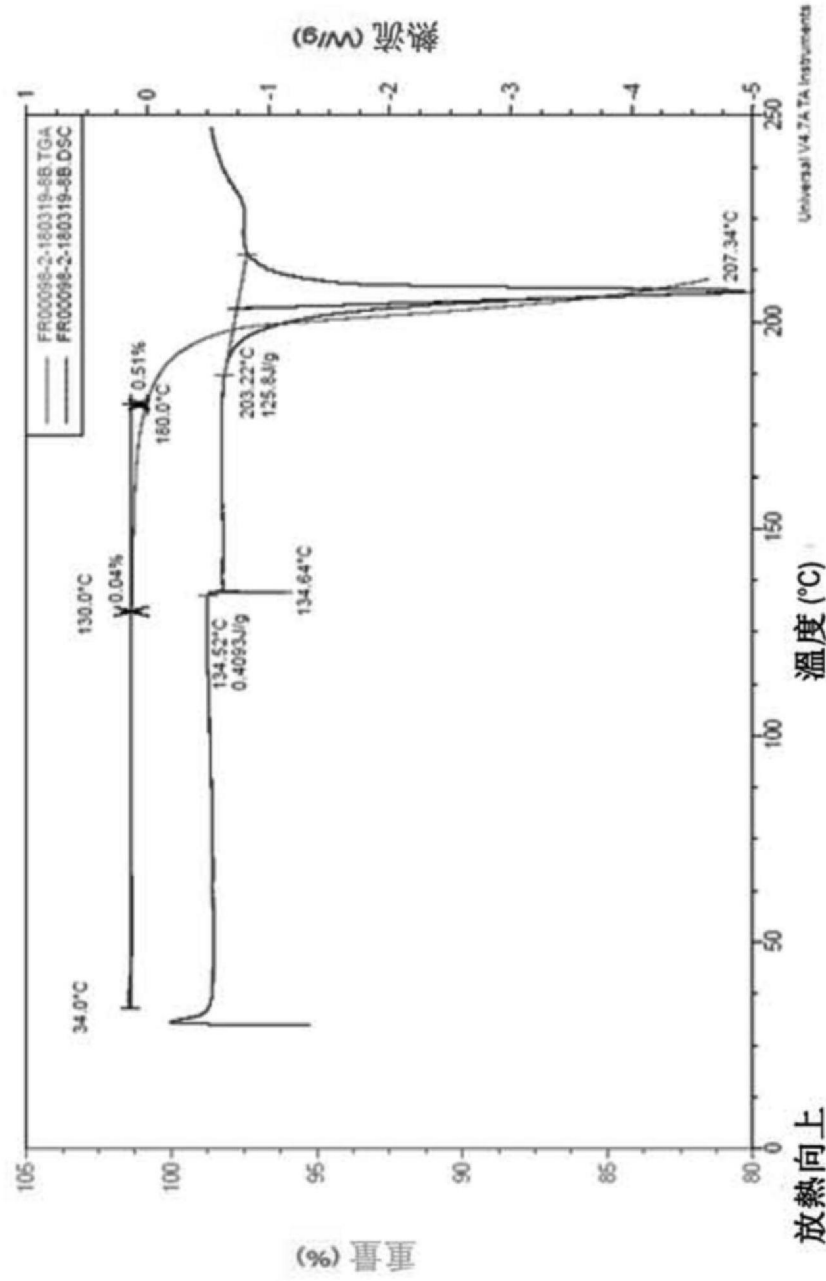
【圖31】



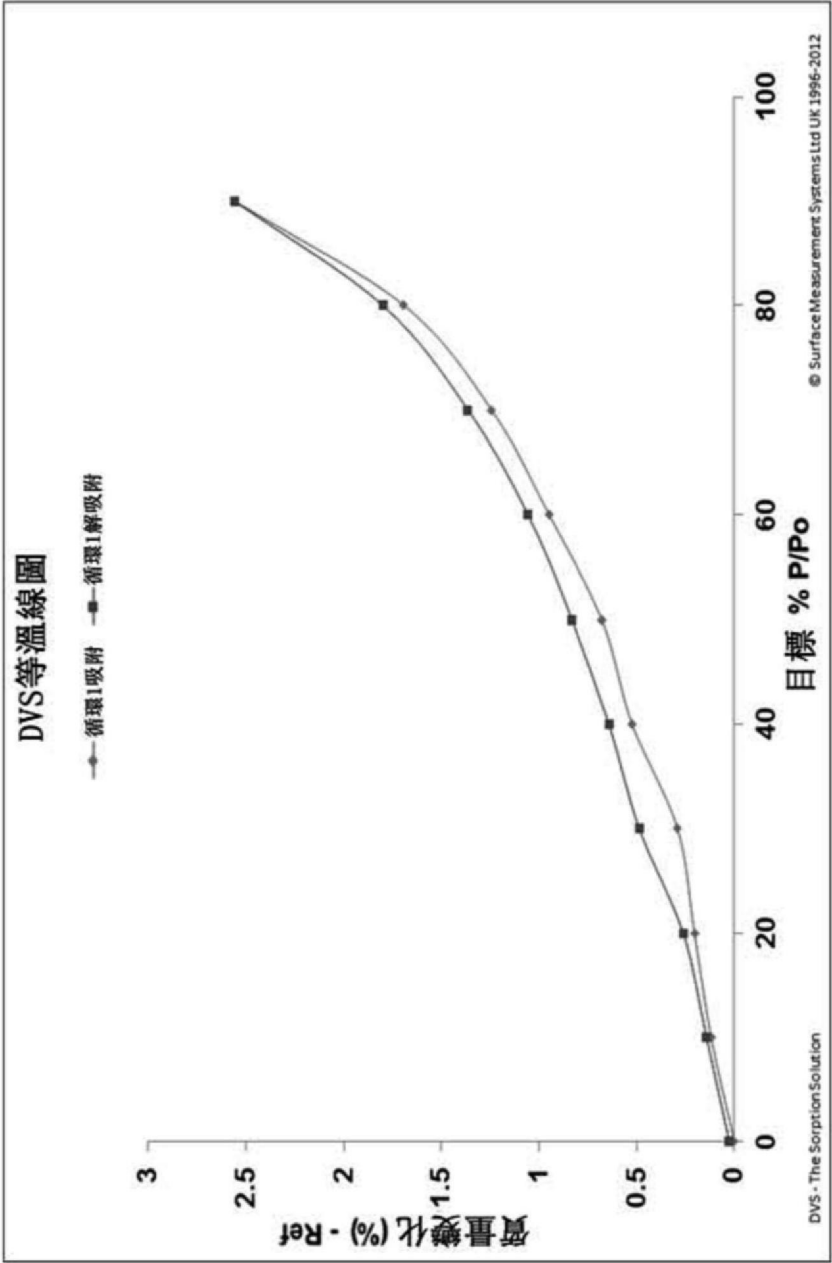
【圖32】



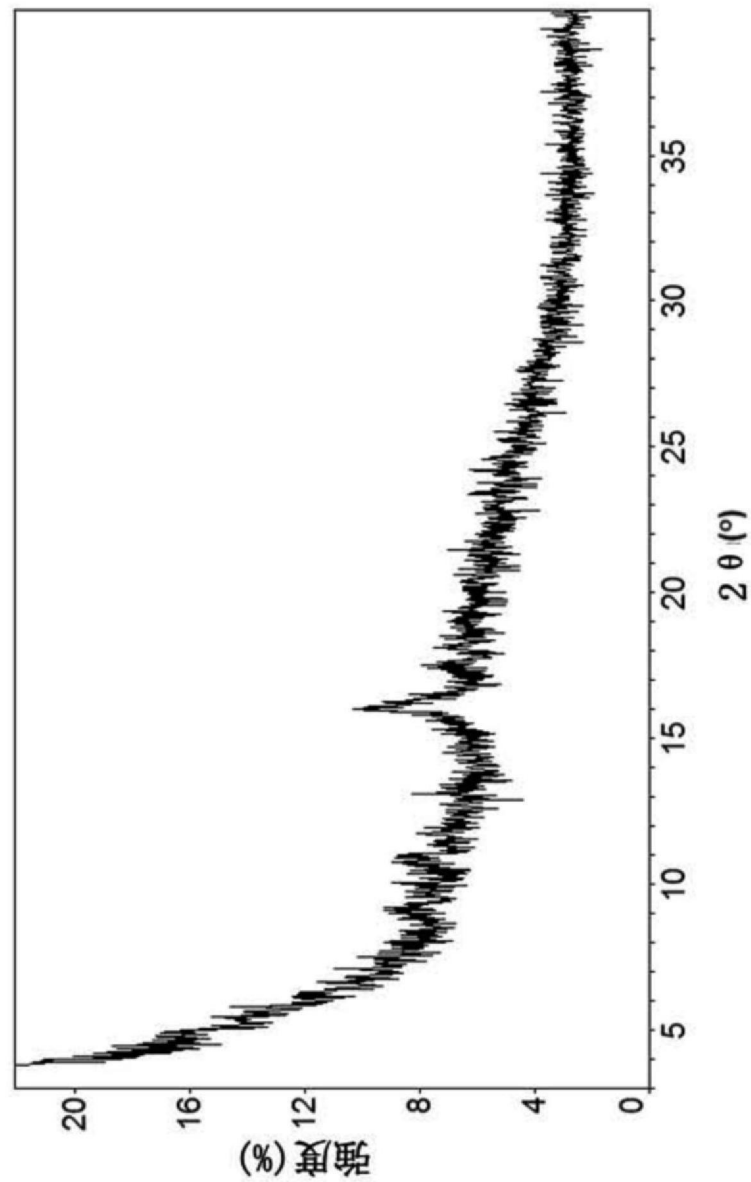
【圖33】



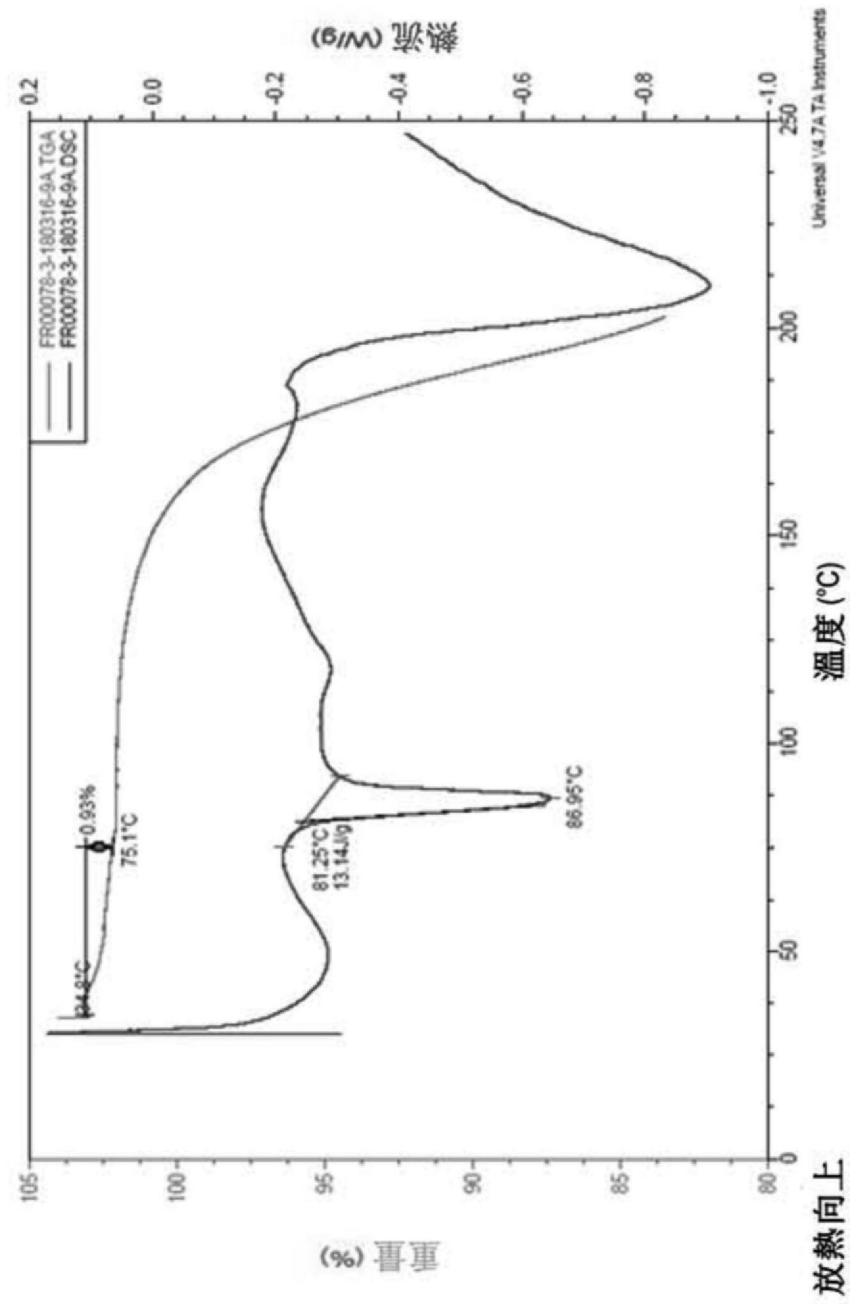
【圖34】



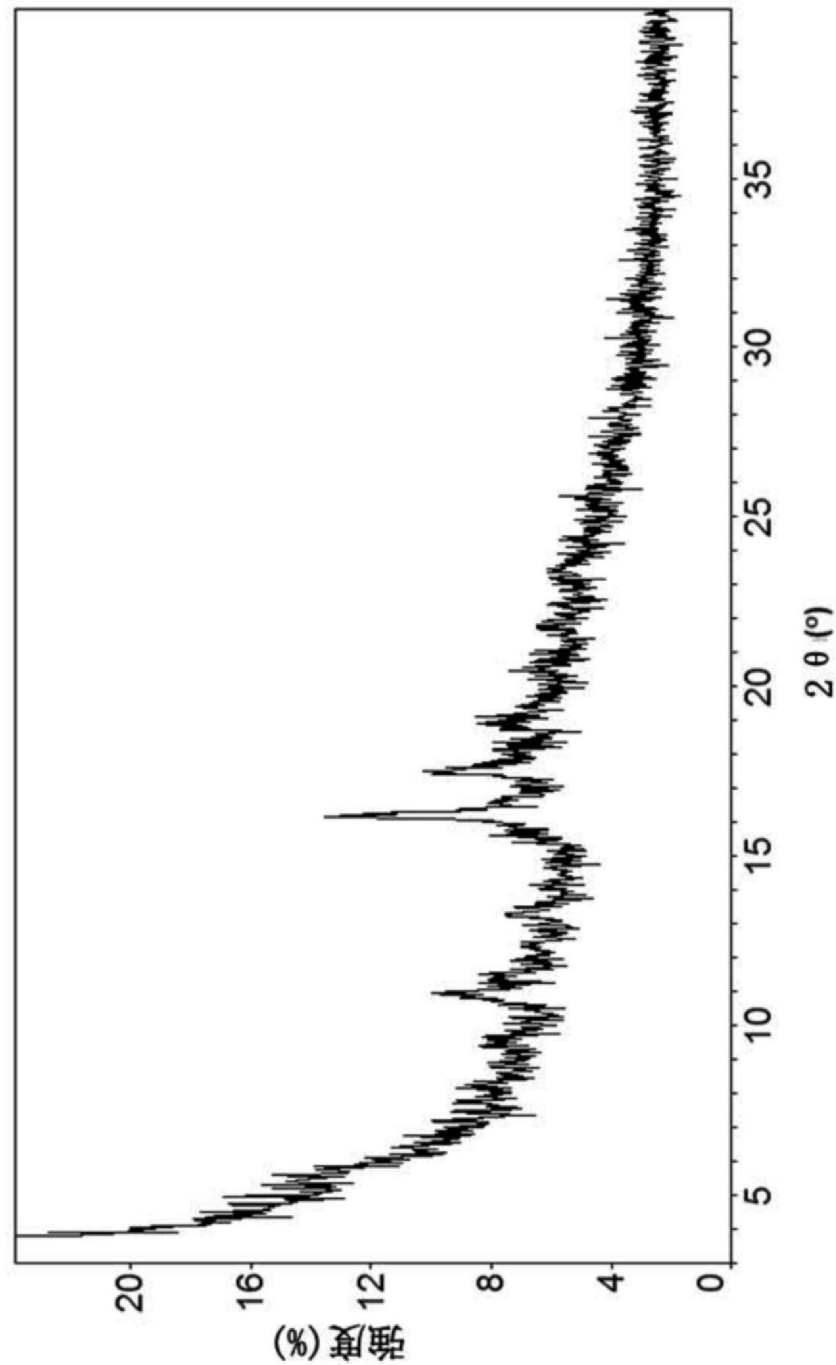
【圖35】



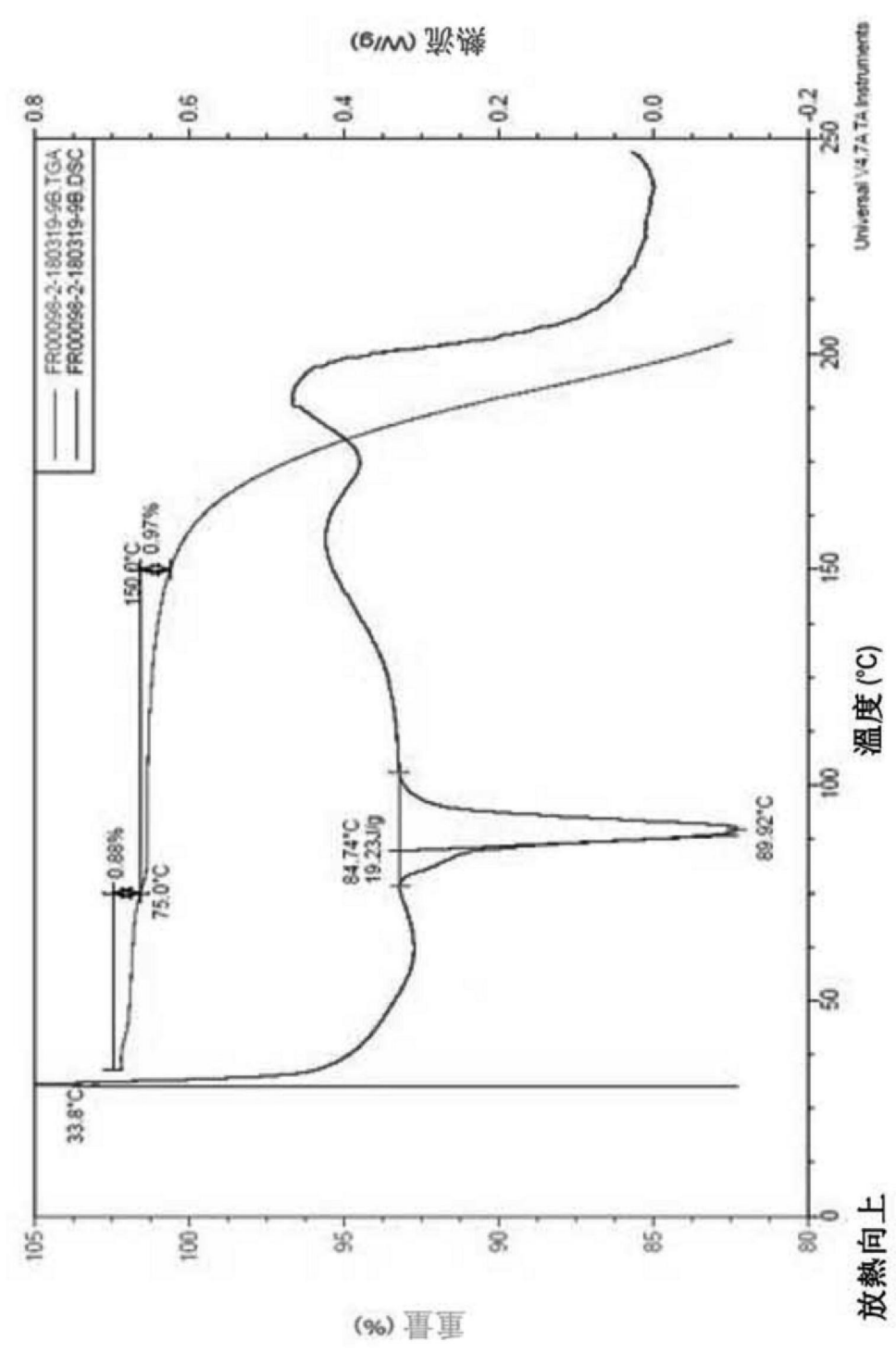
【圖36】



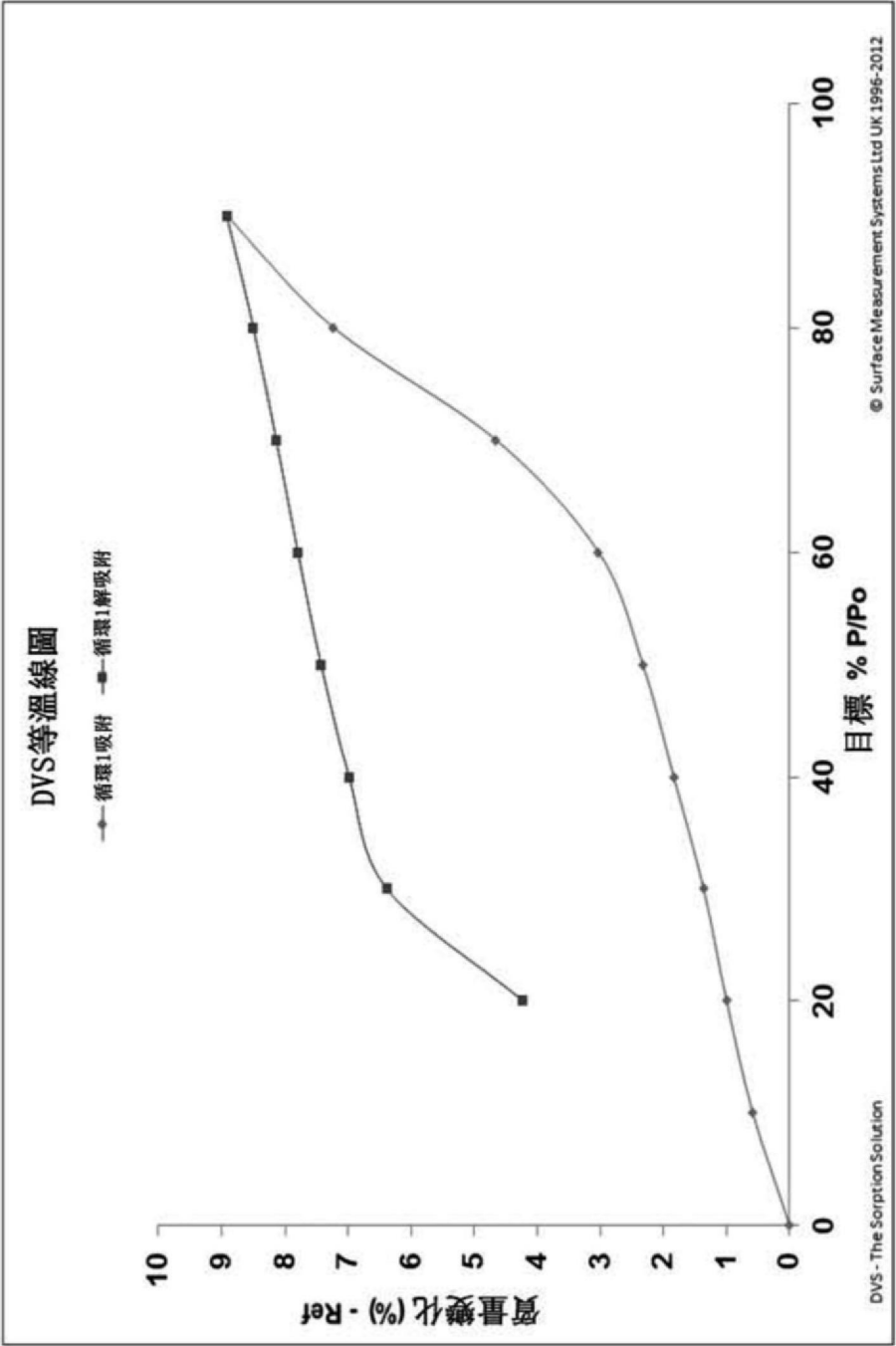
【圖37】



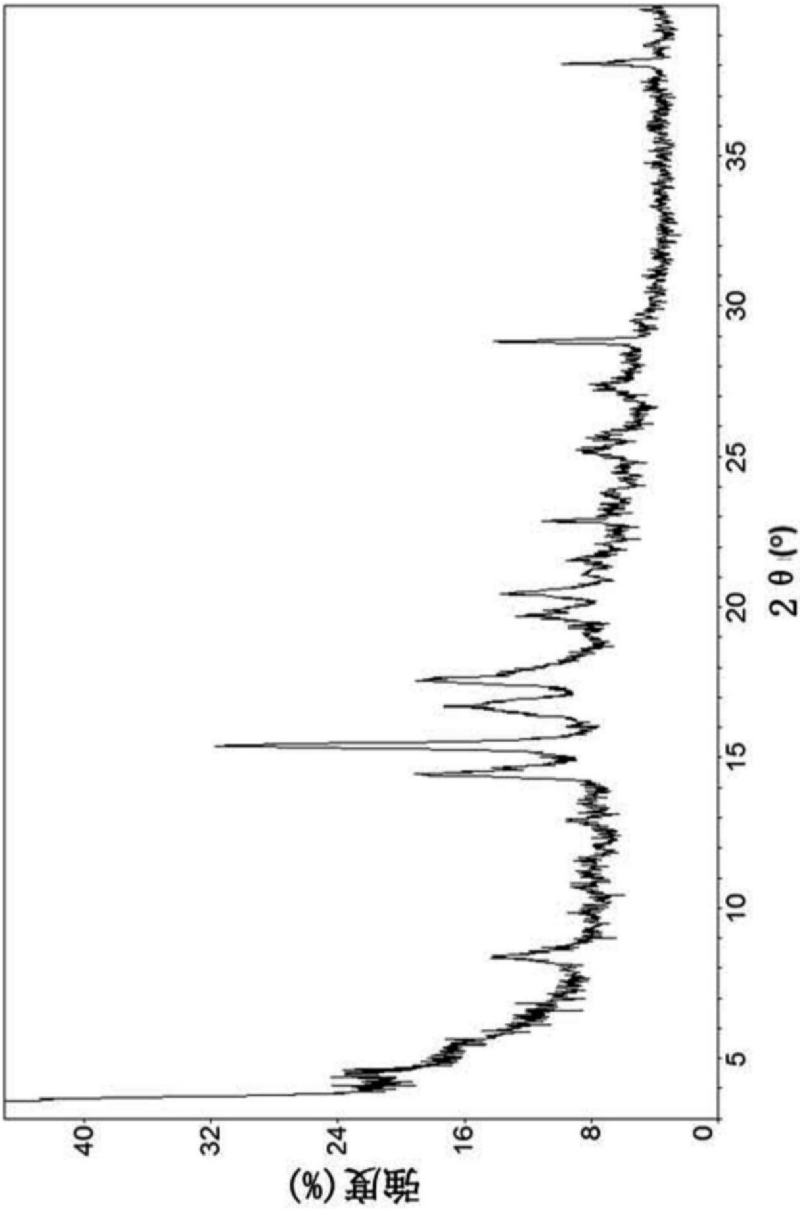
【圖38】



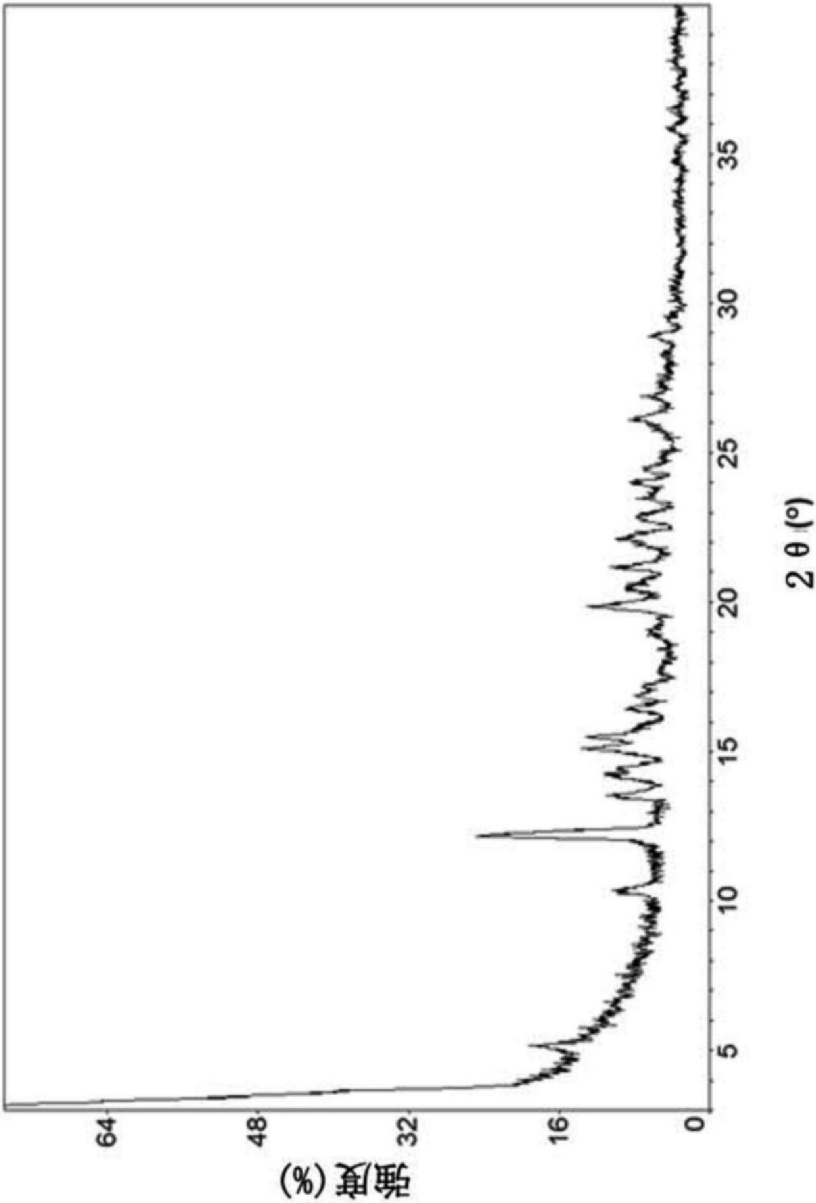
【圖39】



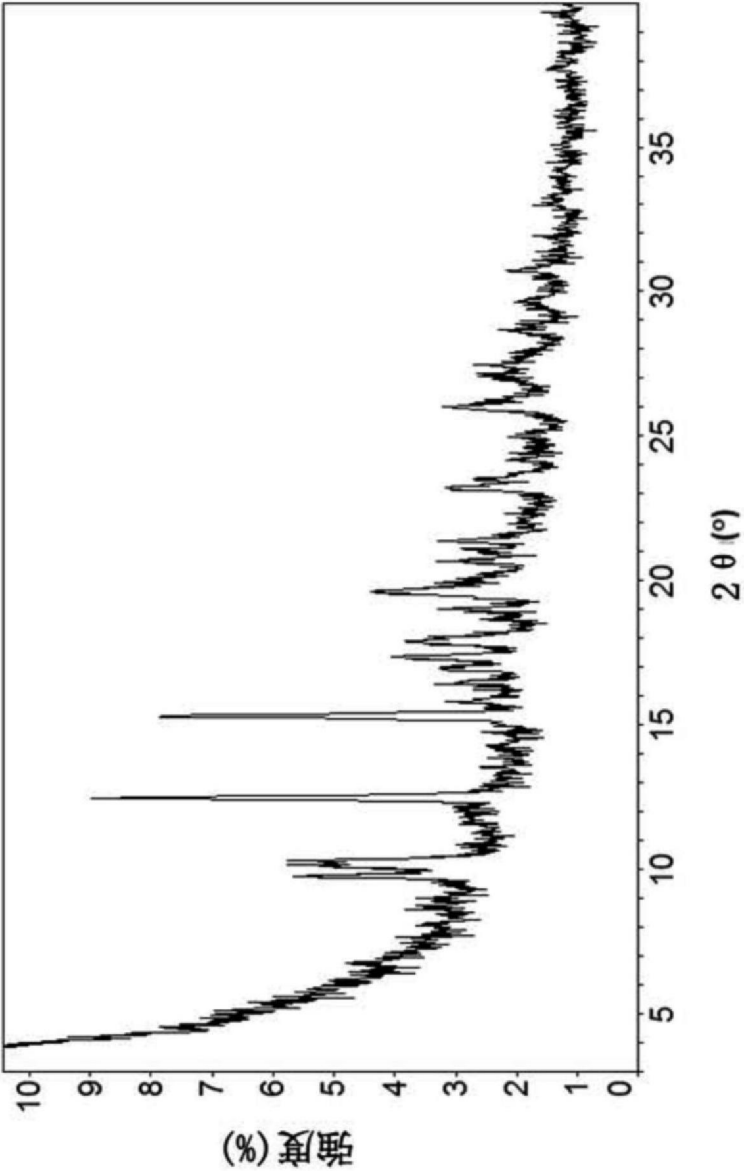
【圖40】



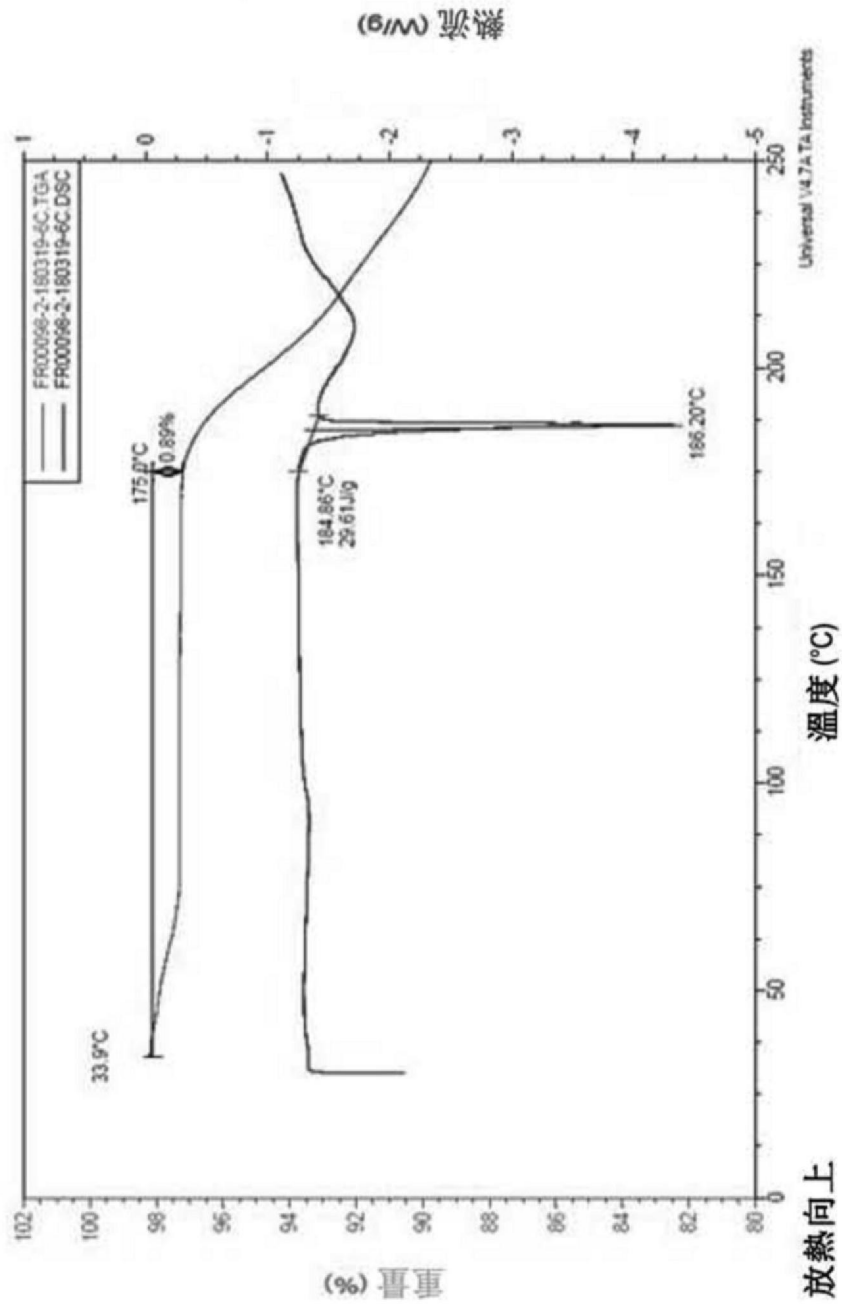
【圖41】



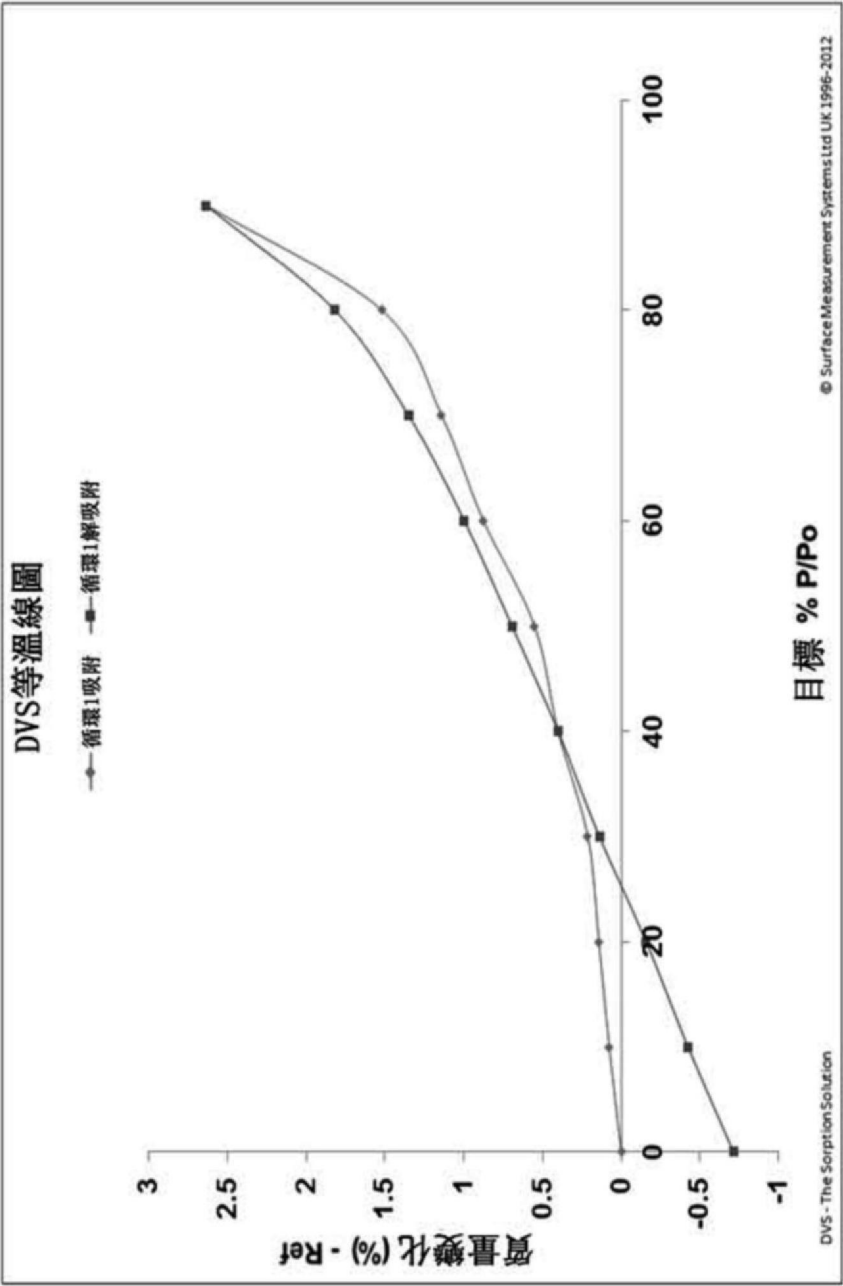
【圖42】



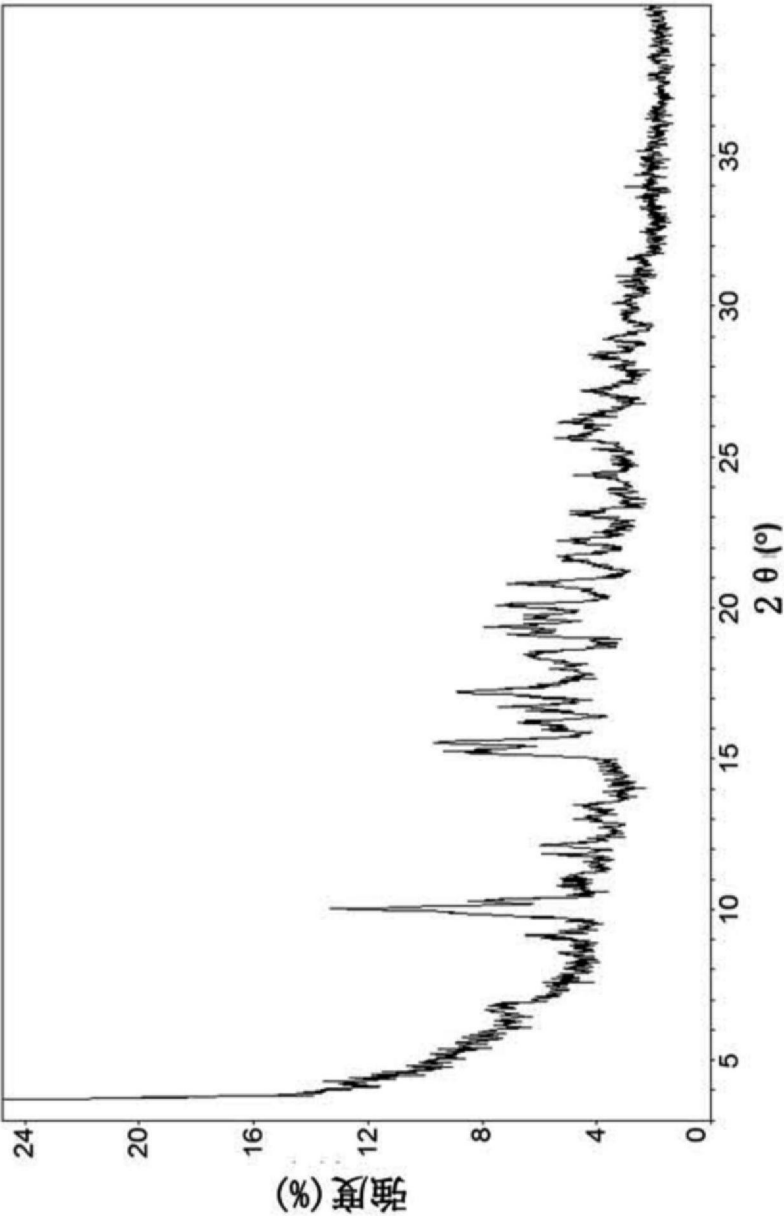
【圖43】



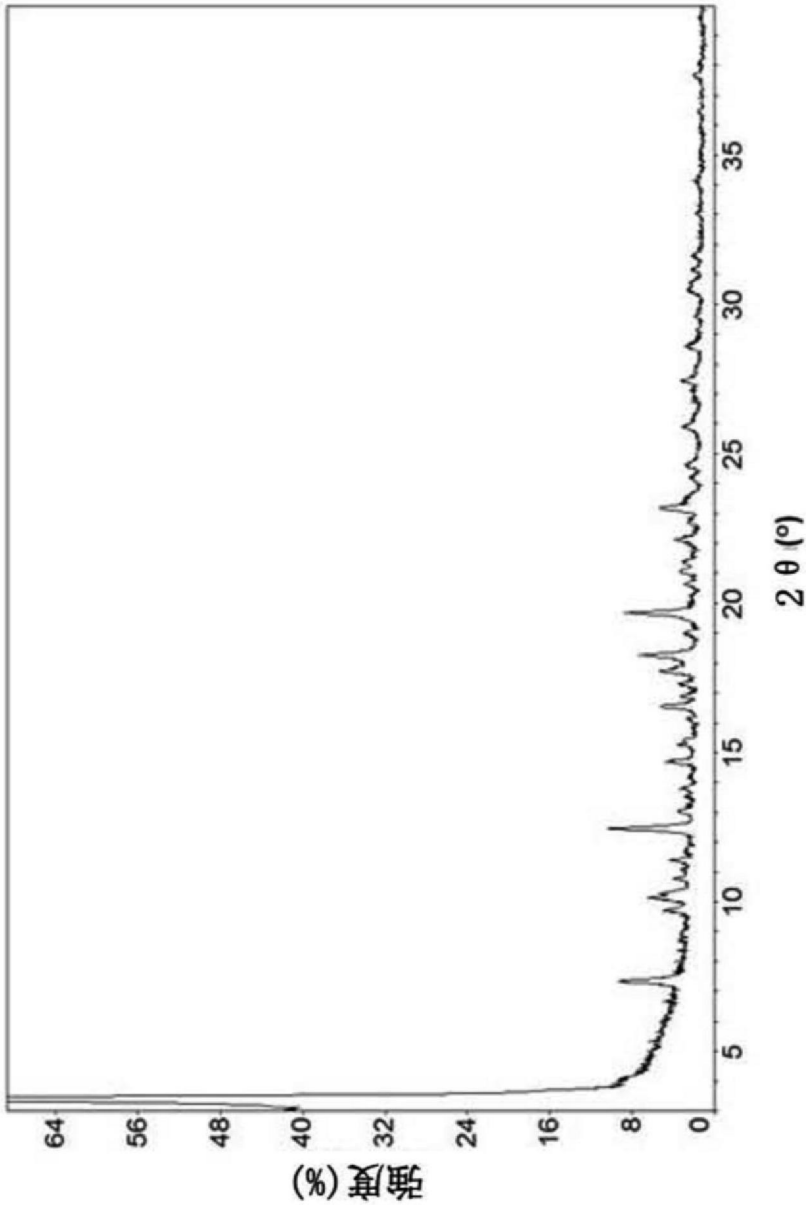
【圖44】



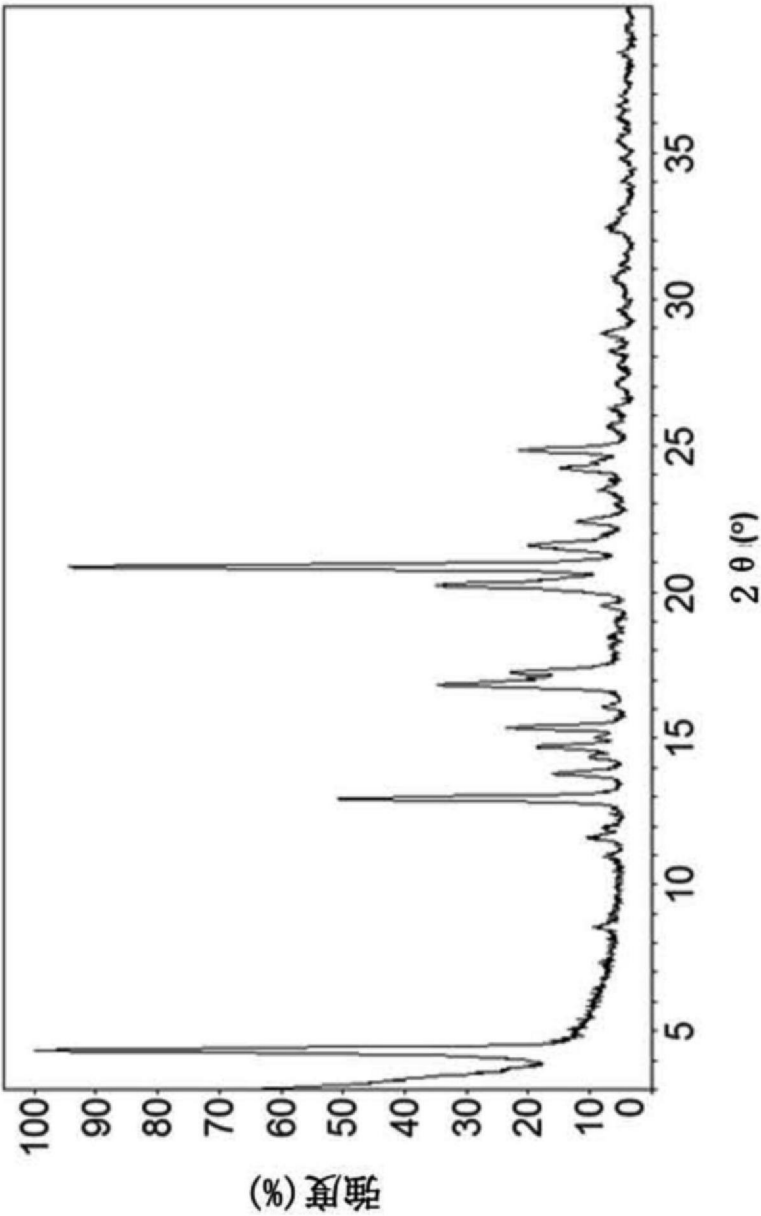
【圖45】



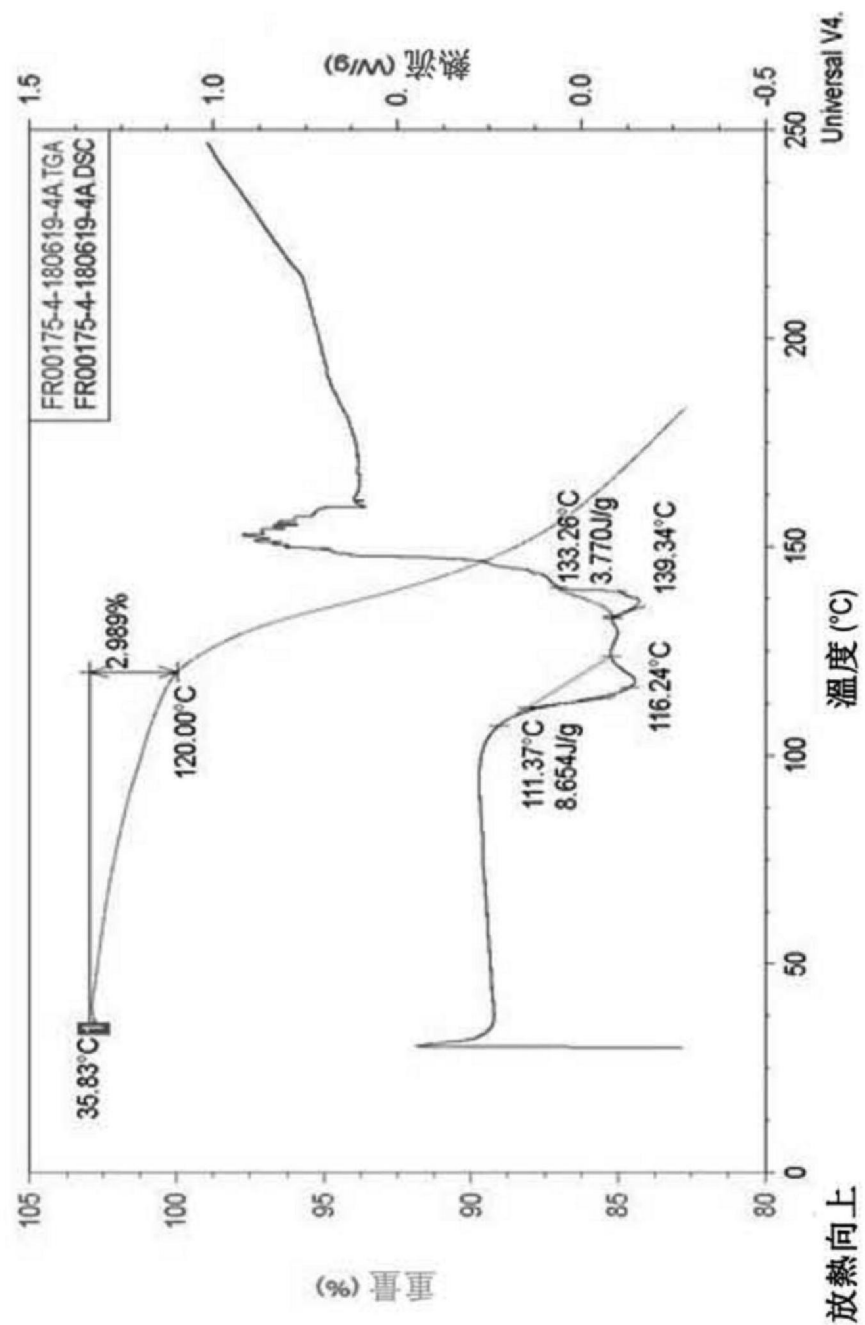
【圖46】



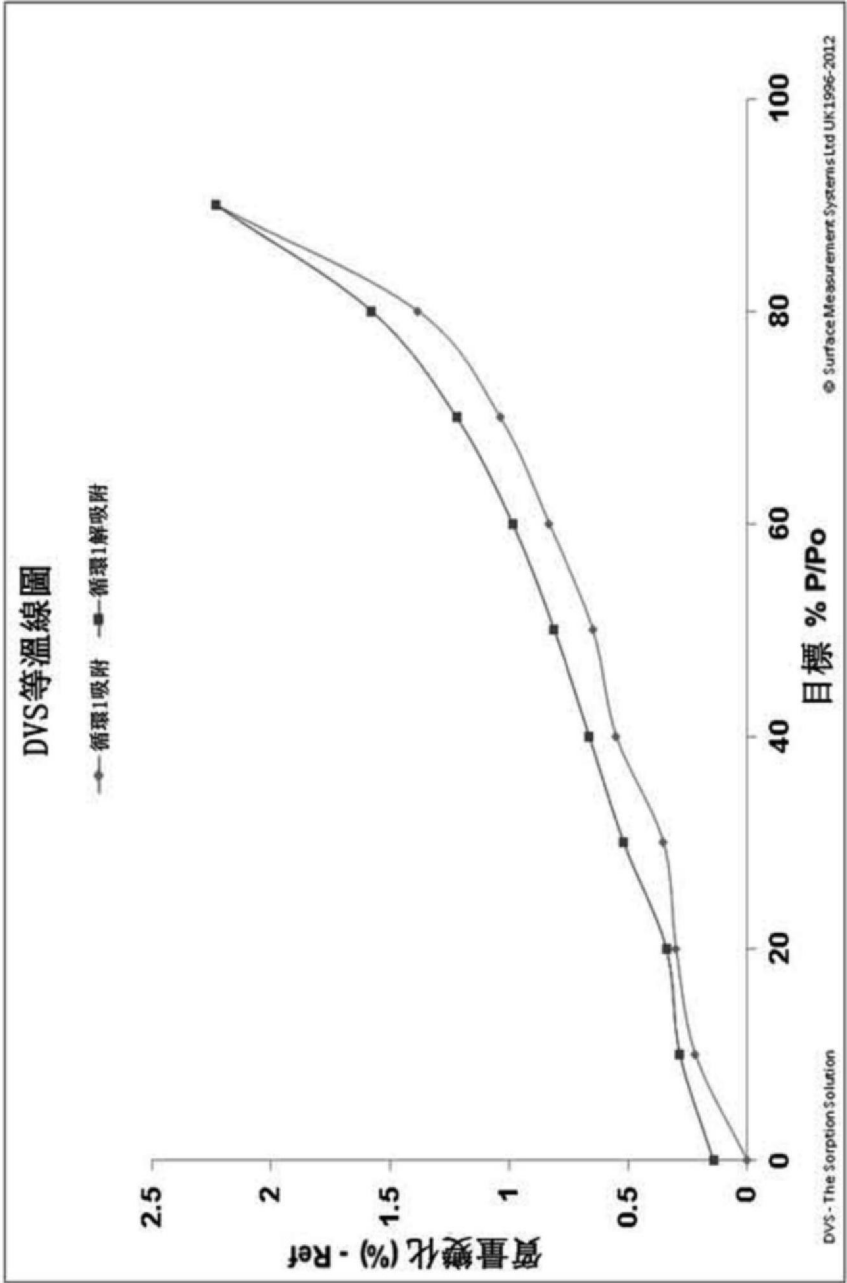
【圖47】



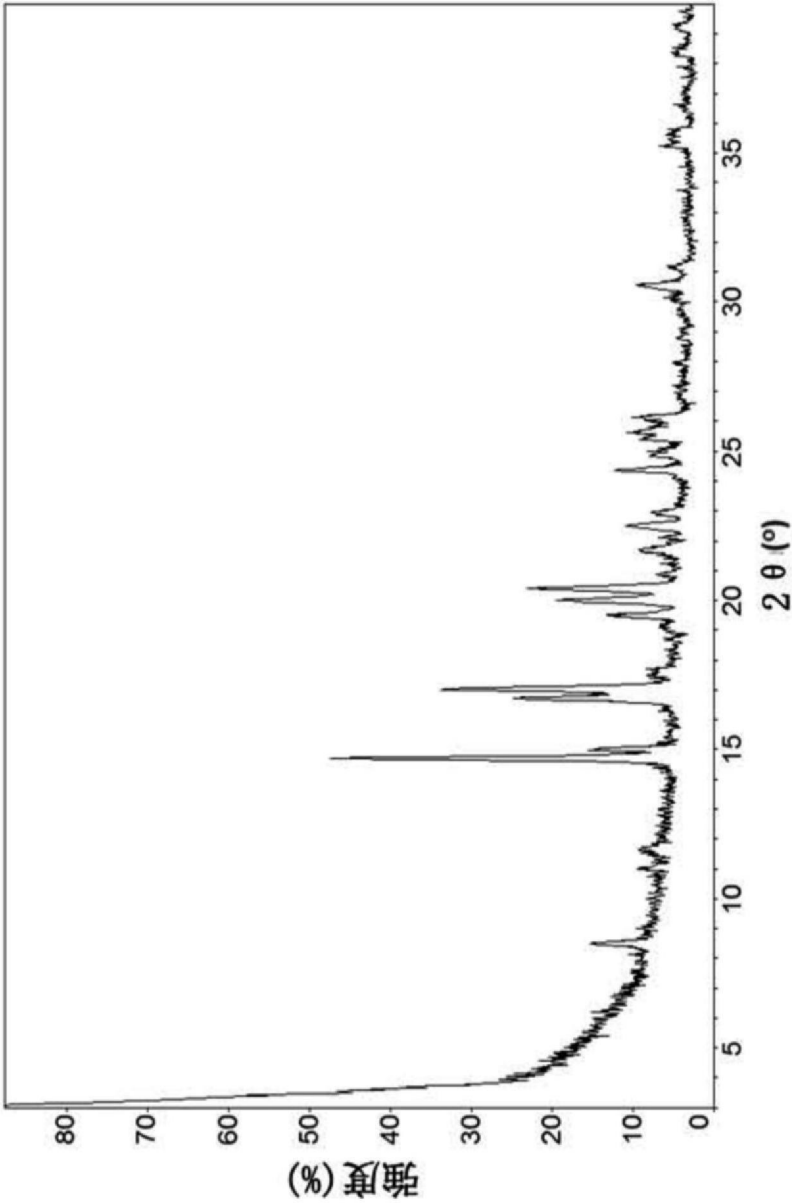
【圖48】



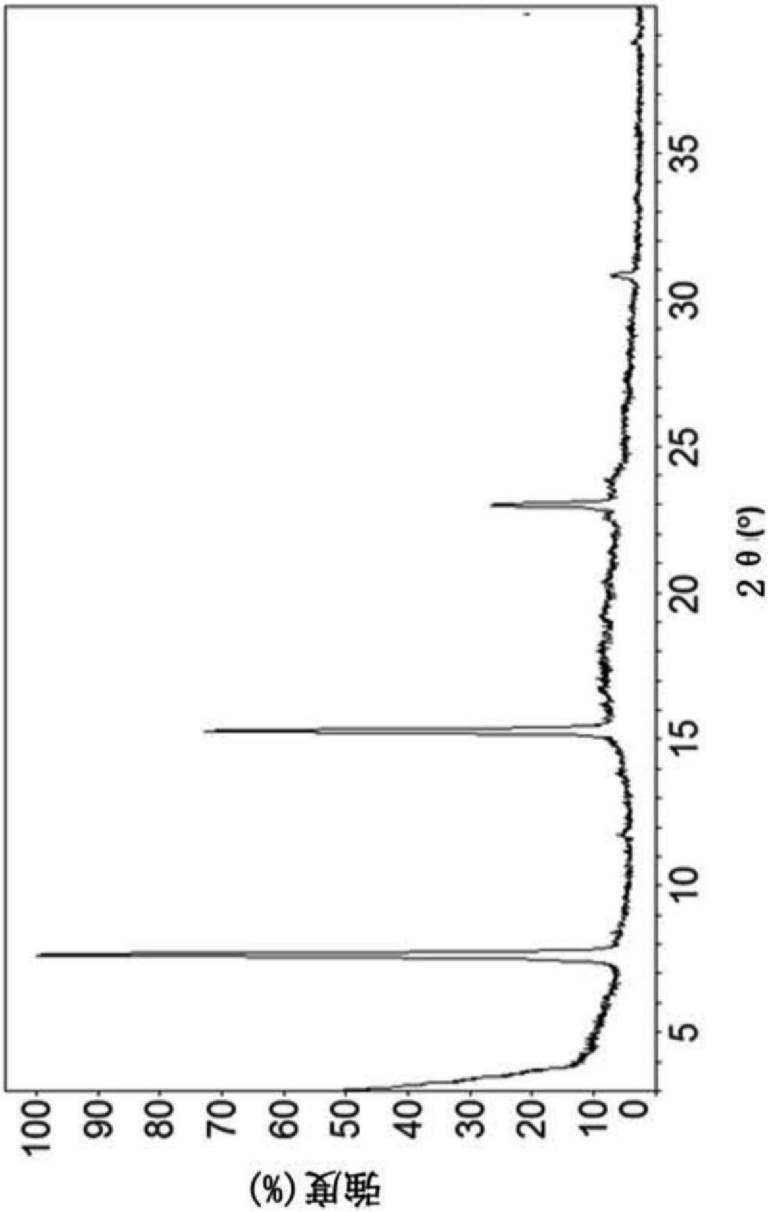
【圖49】



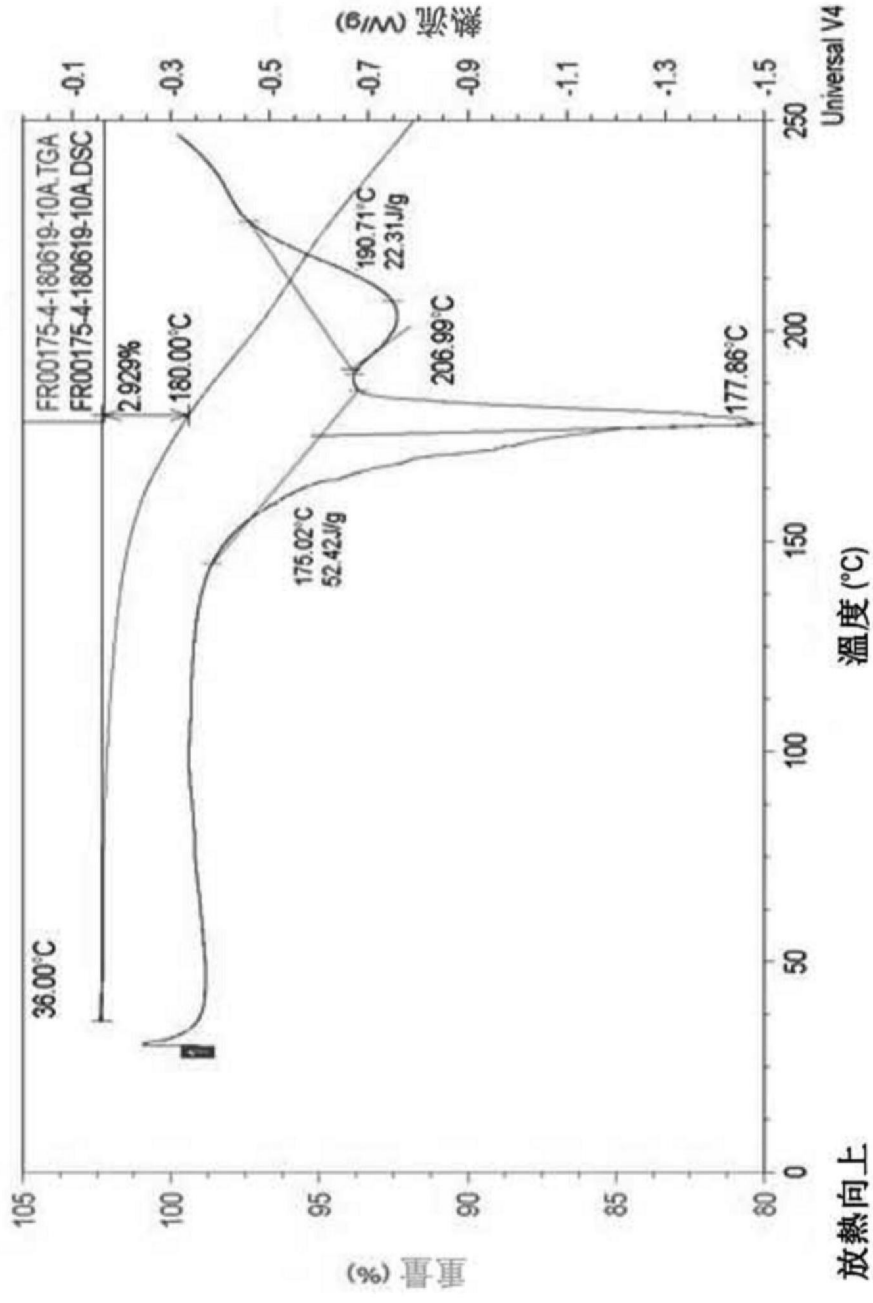
【圖50】



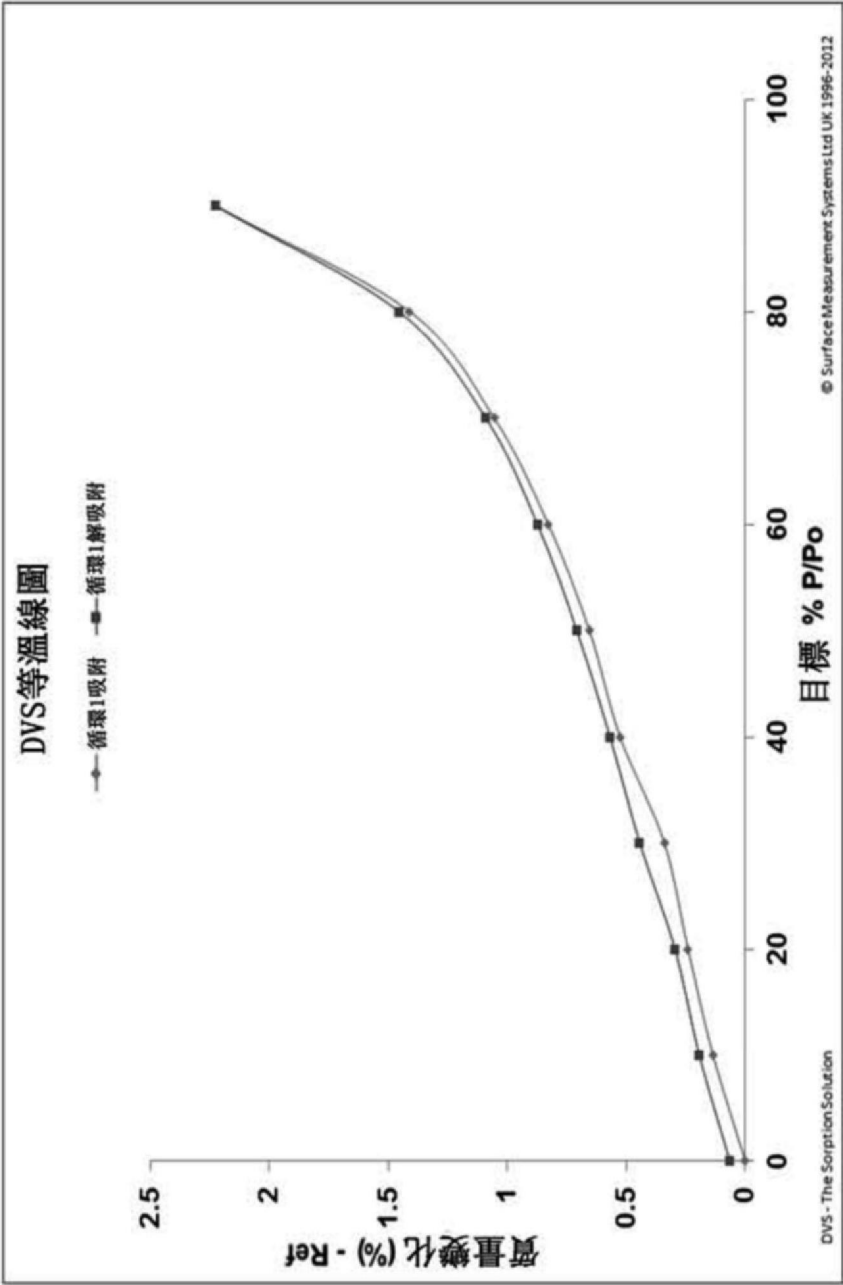
【圖51】



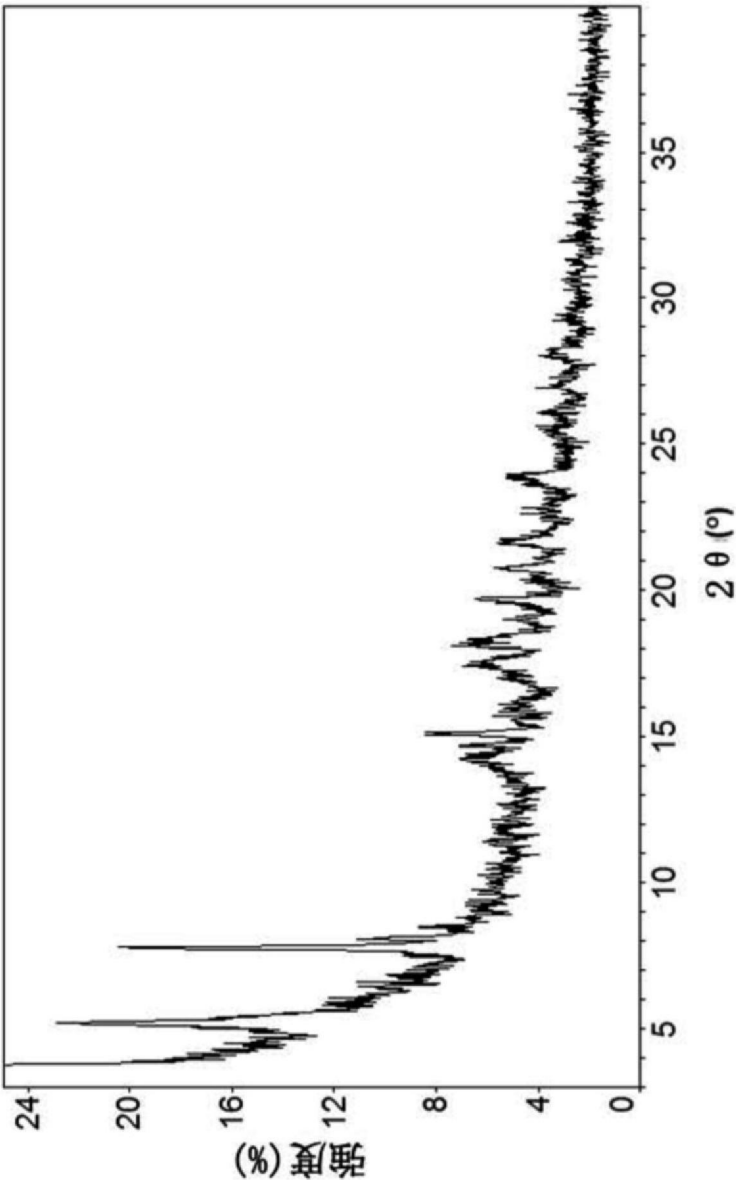
【圖52】



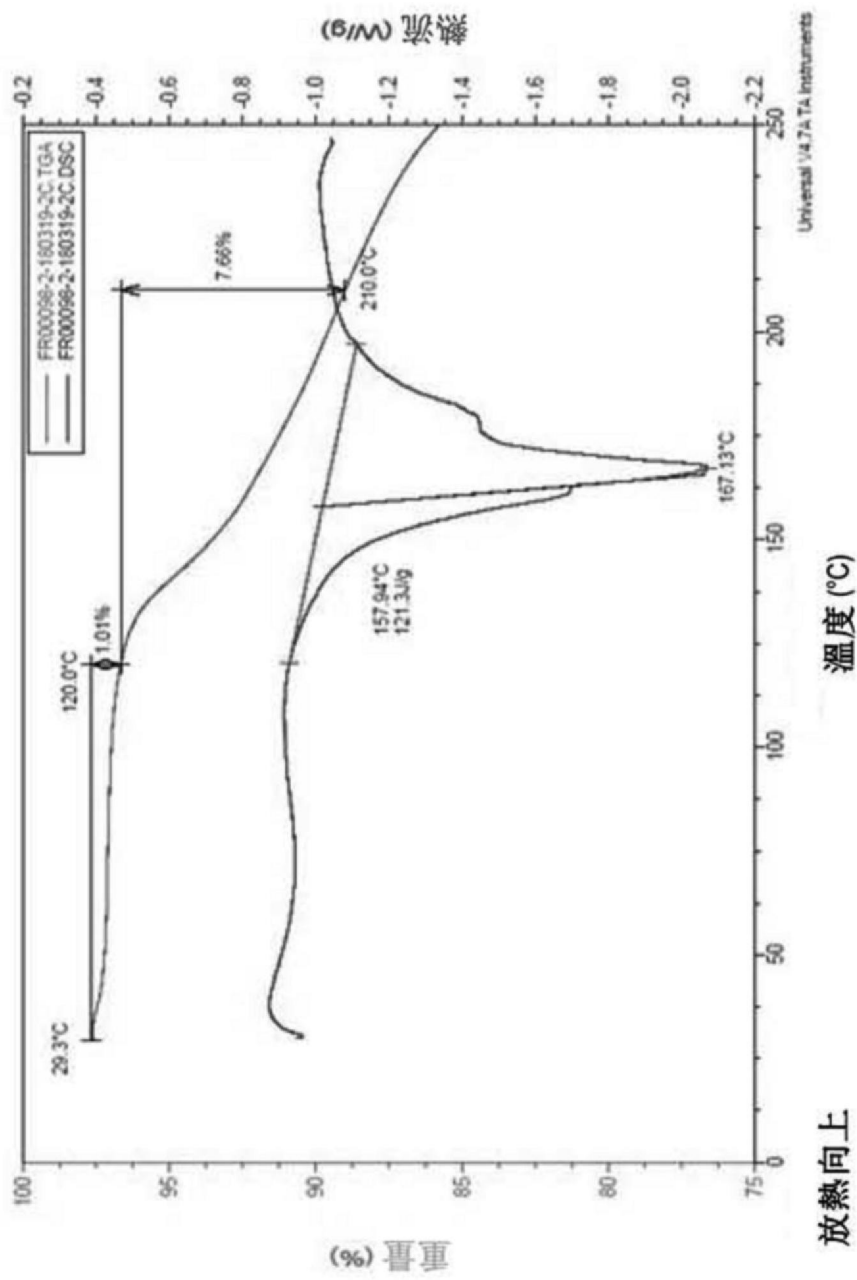
【圖53】



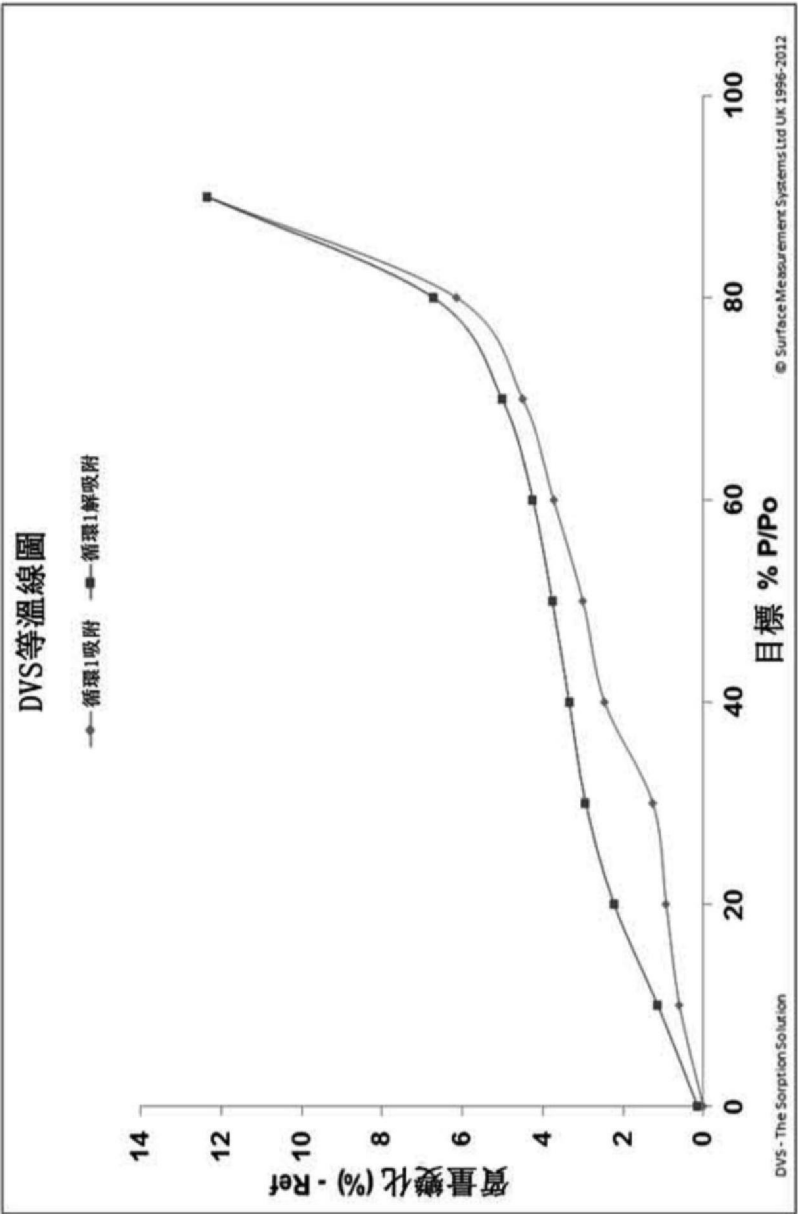
【圖54】



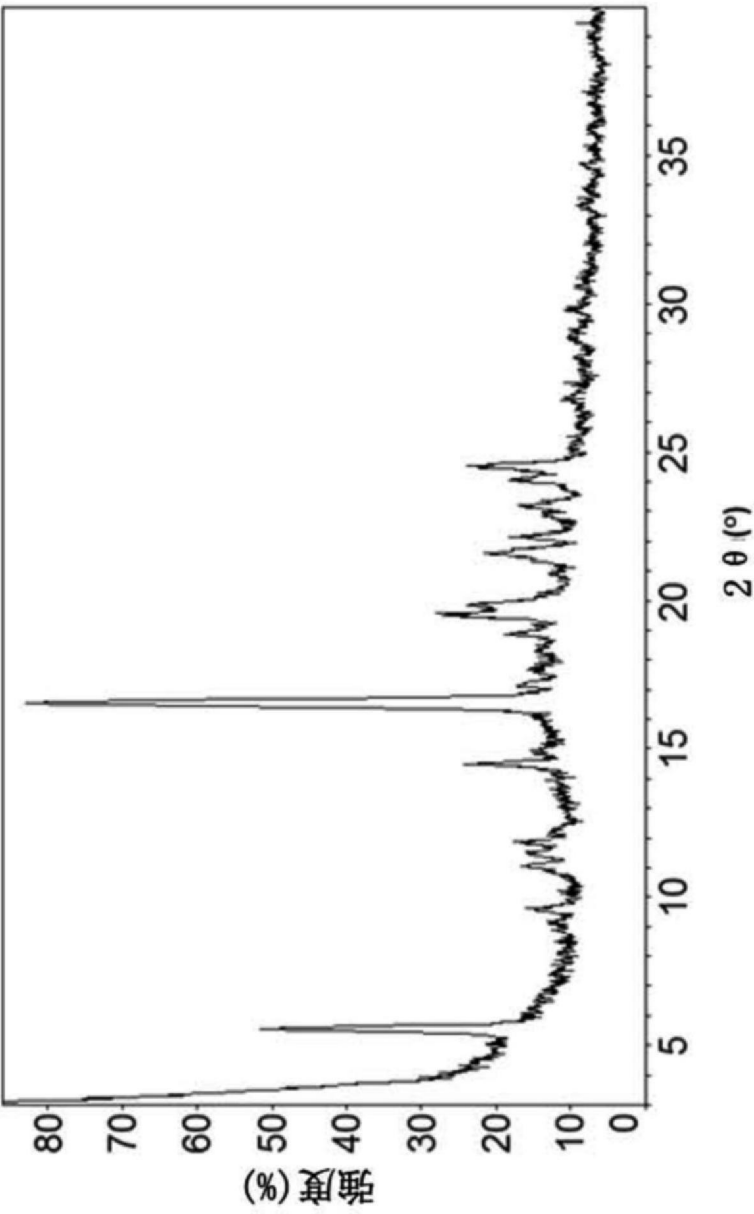
【圖55】



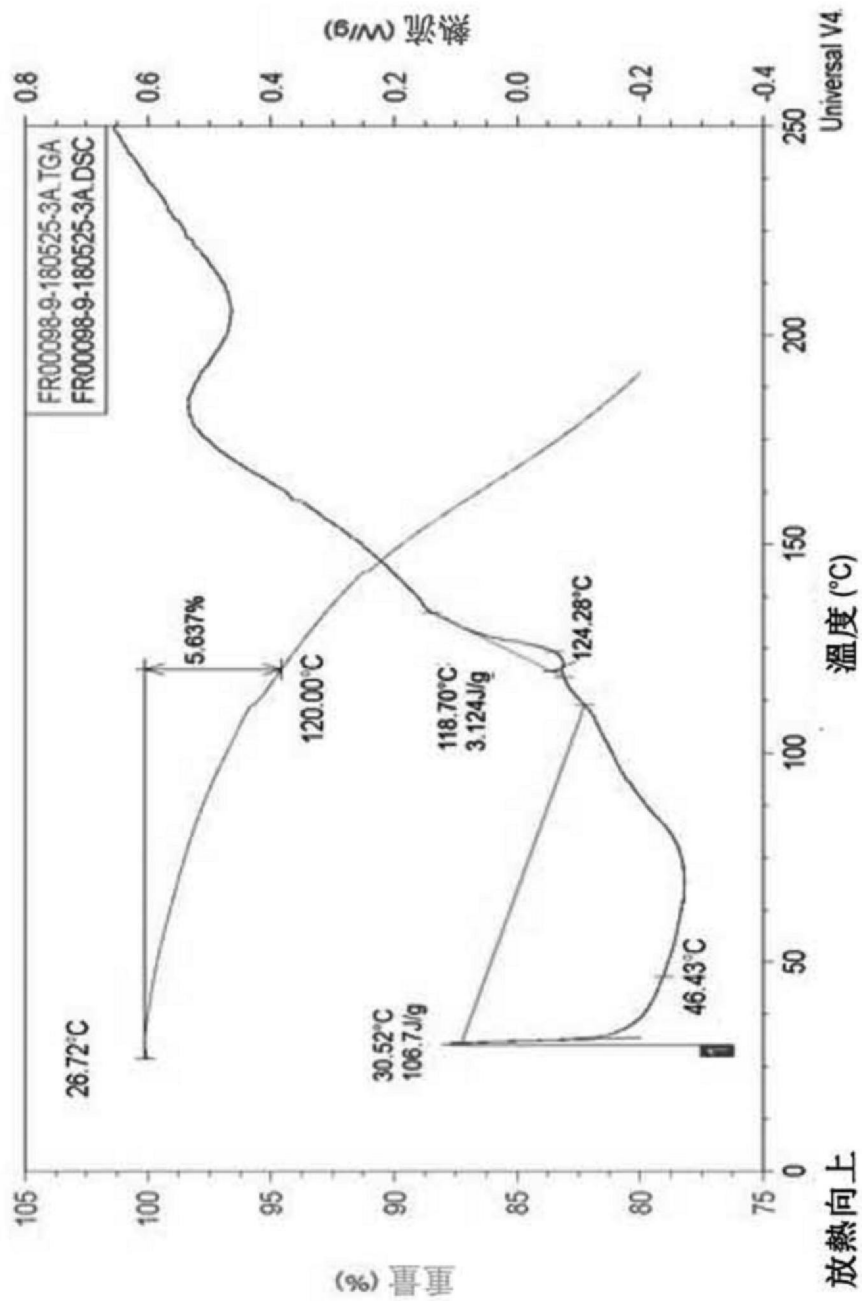
【圖56】



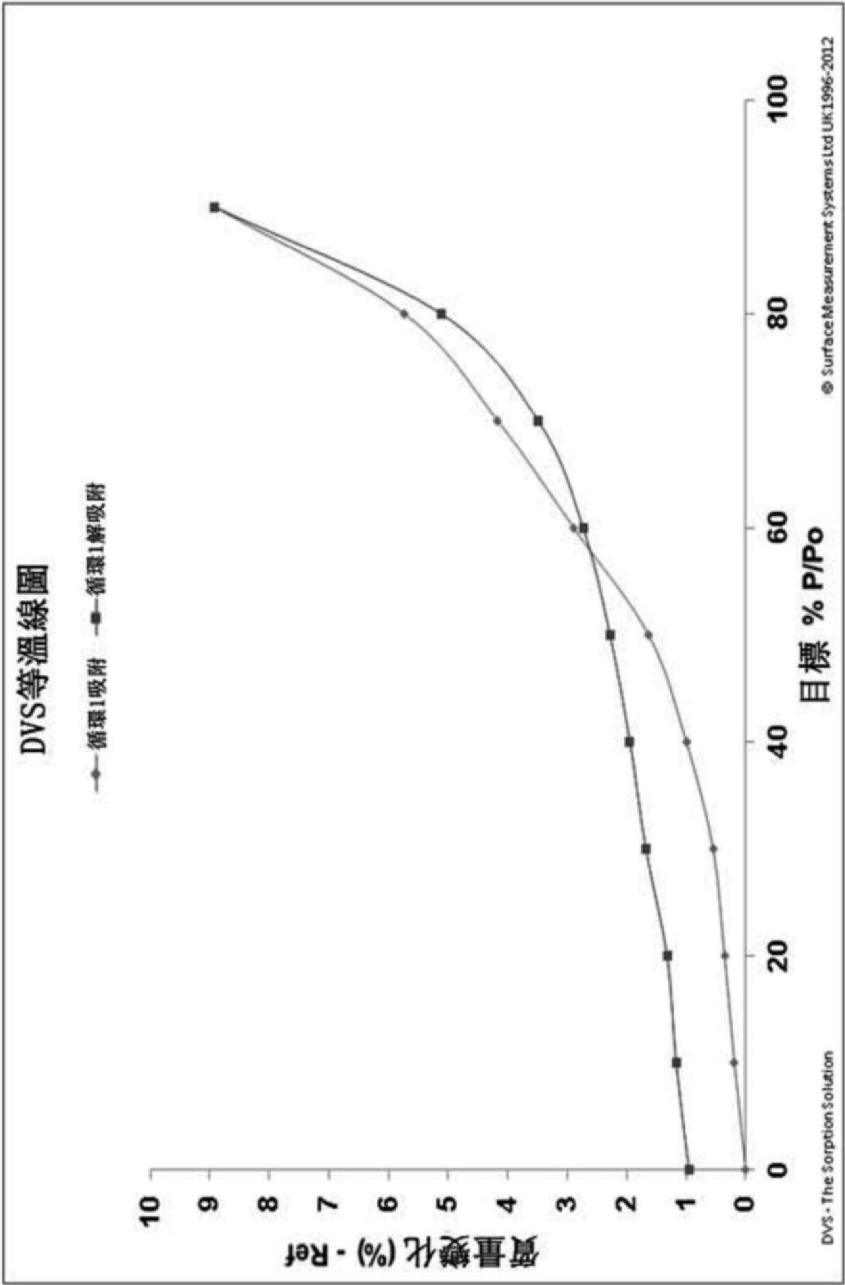
【圖57】



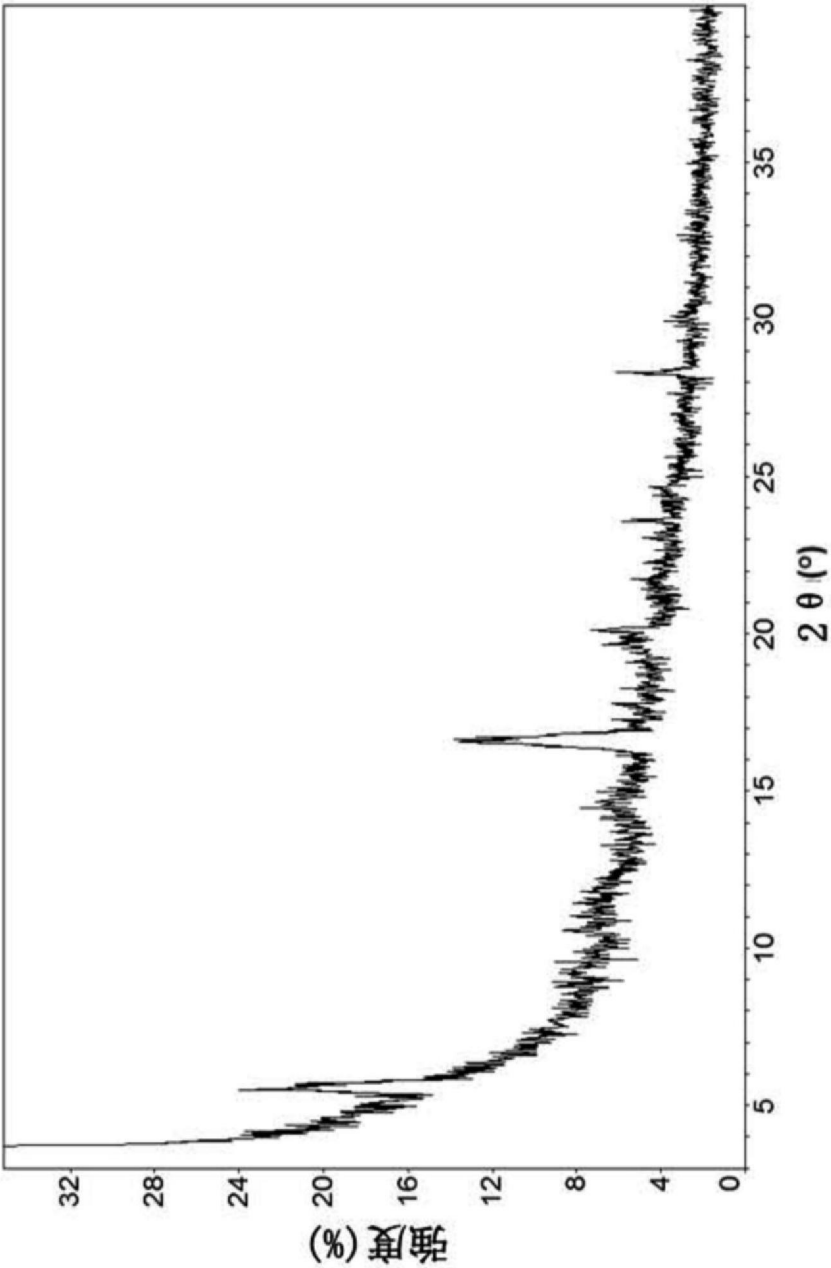
【圖58】



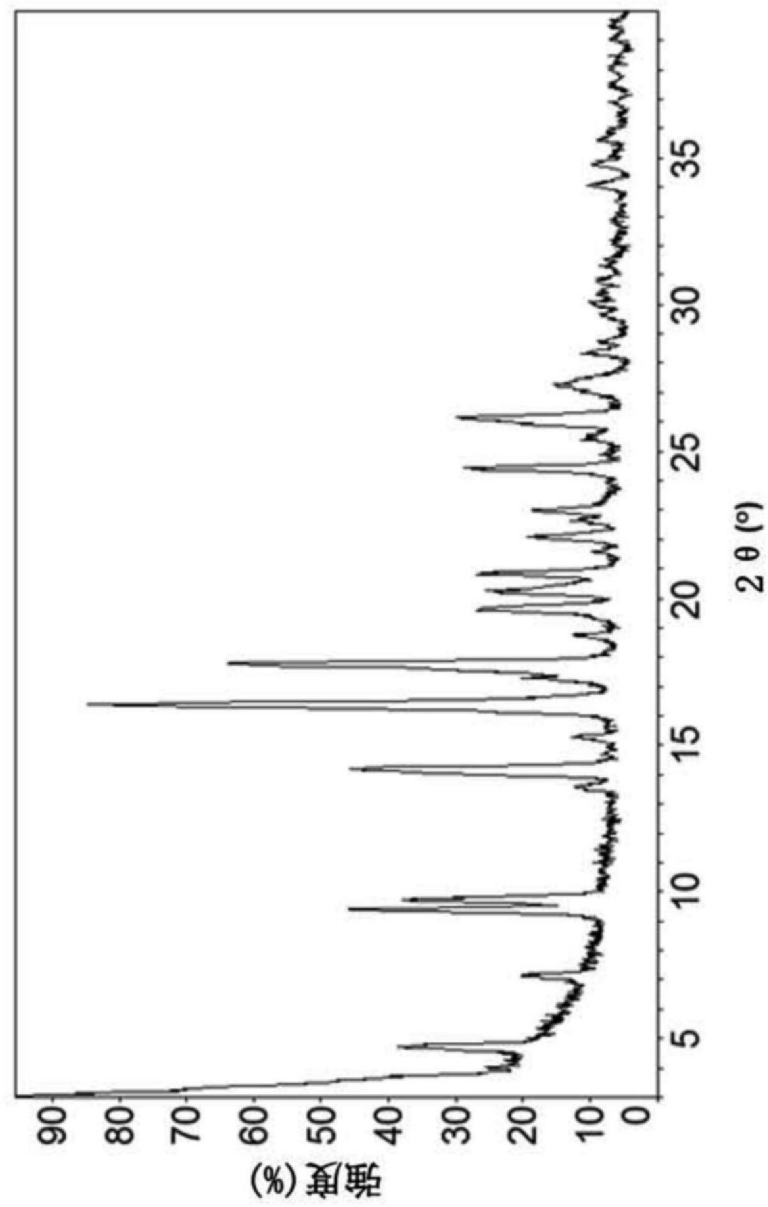
【圖59】



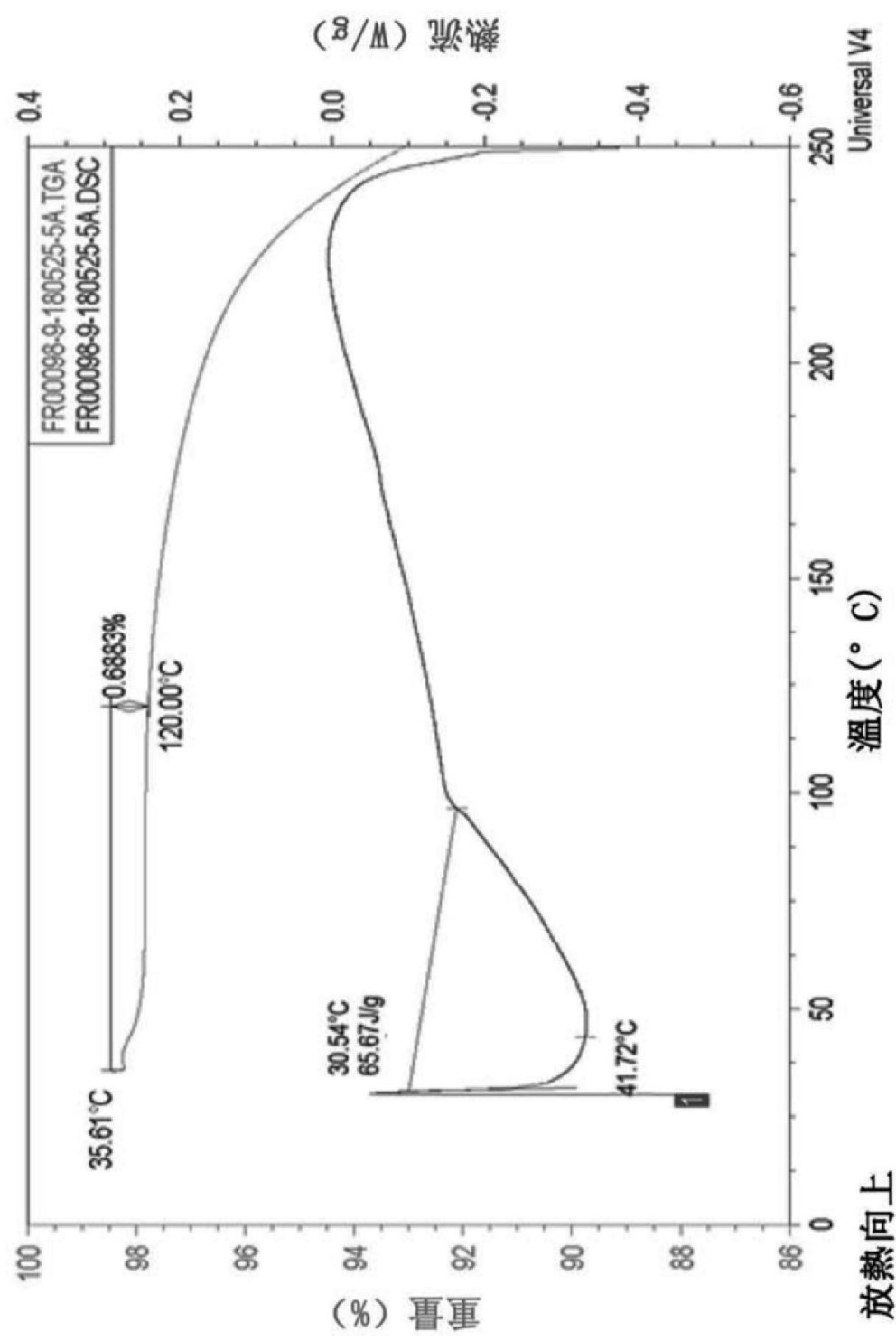
【圖60】



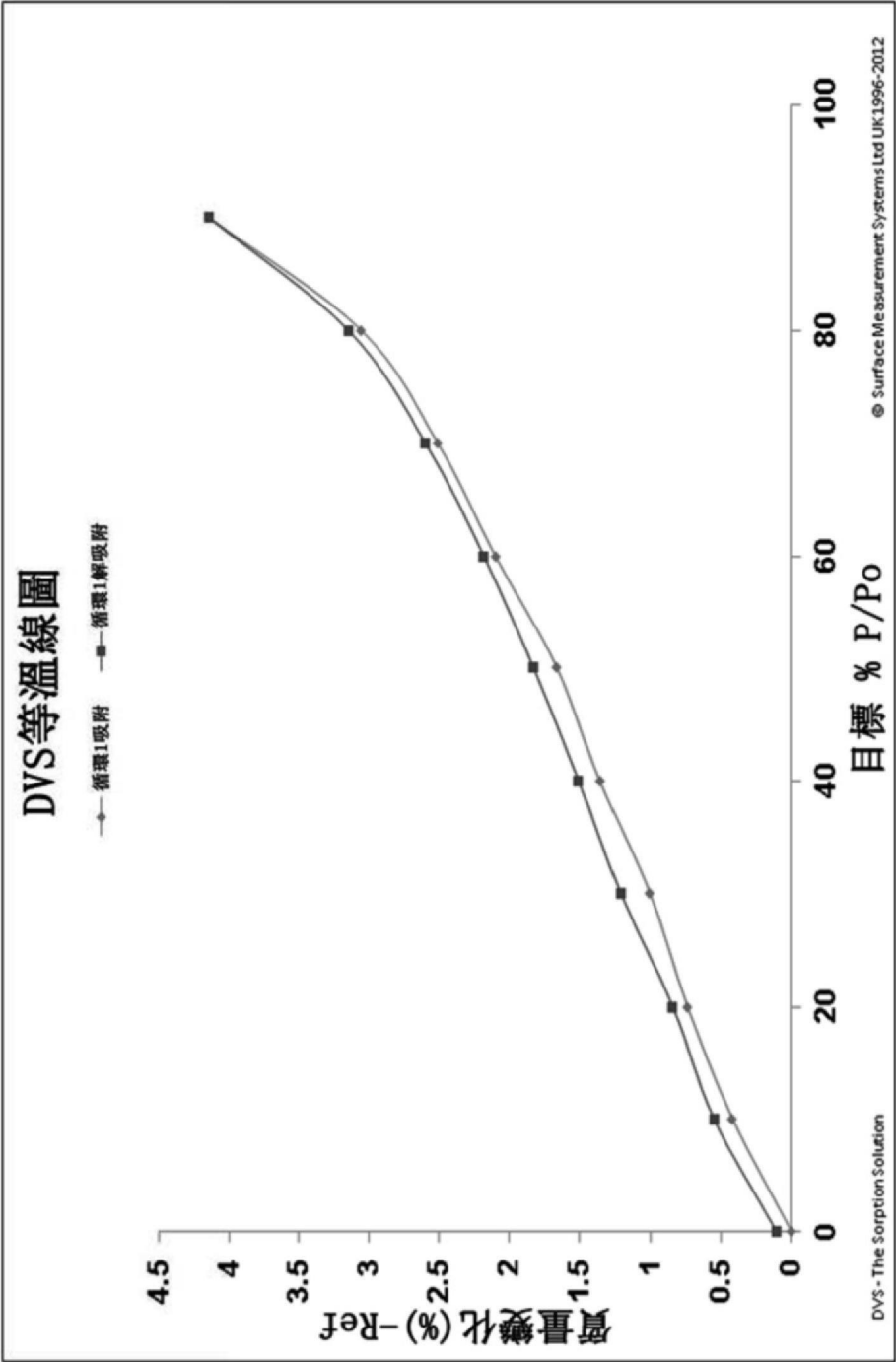
【圖61】



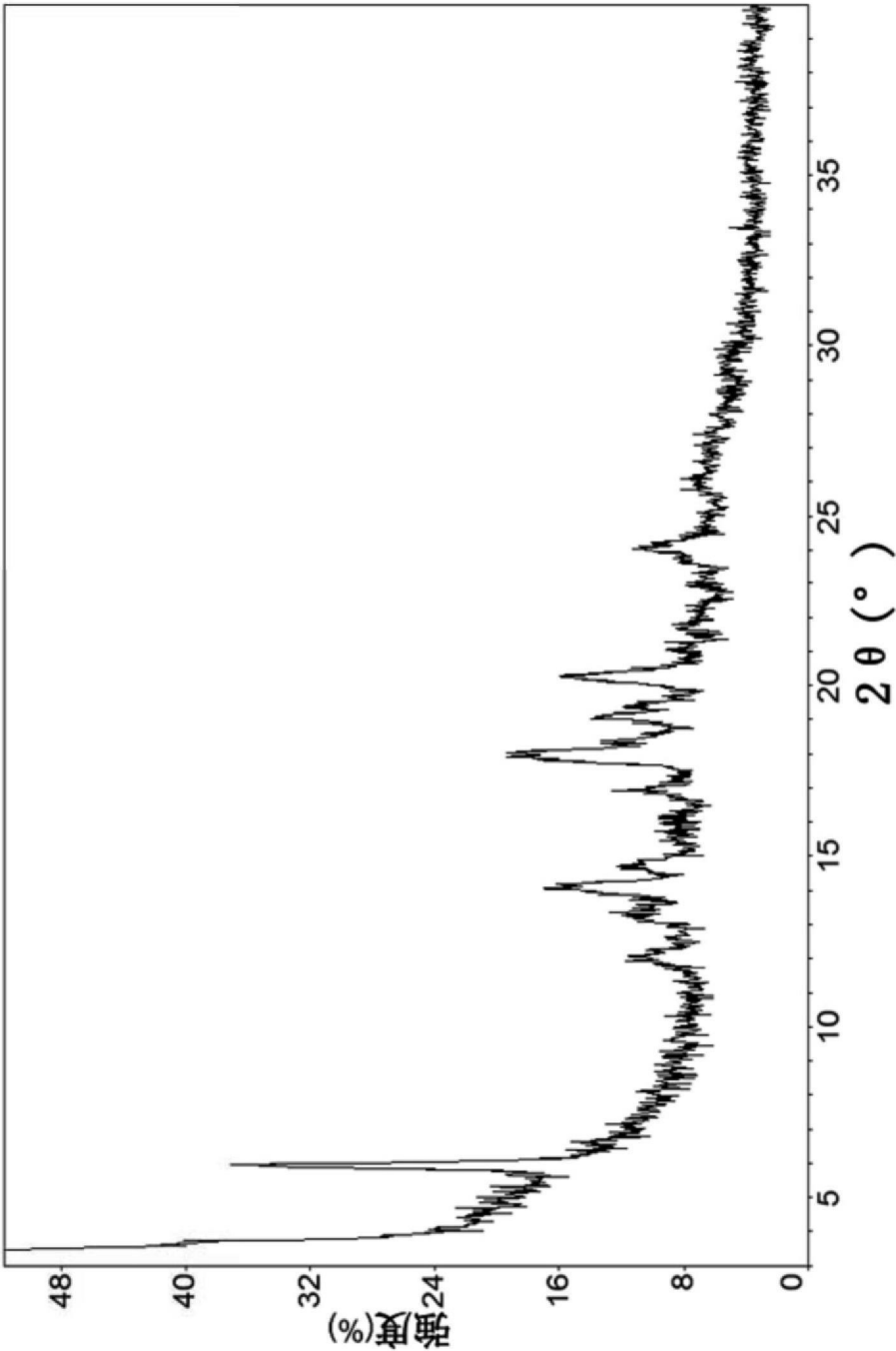
【圖62】



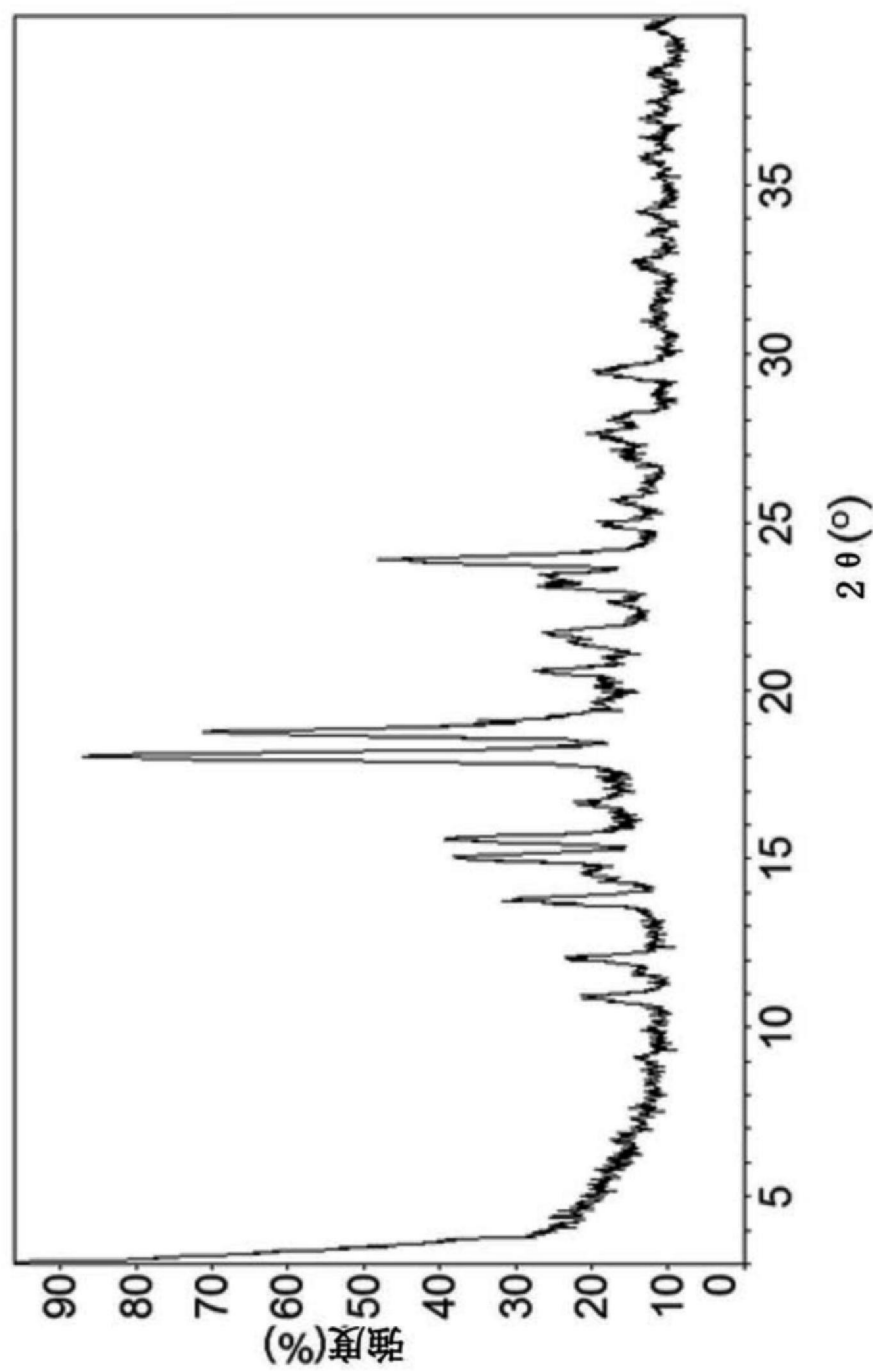
【圖63】



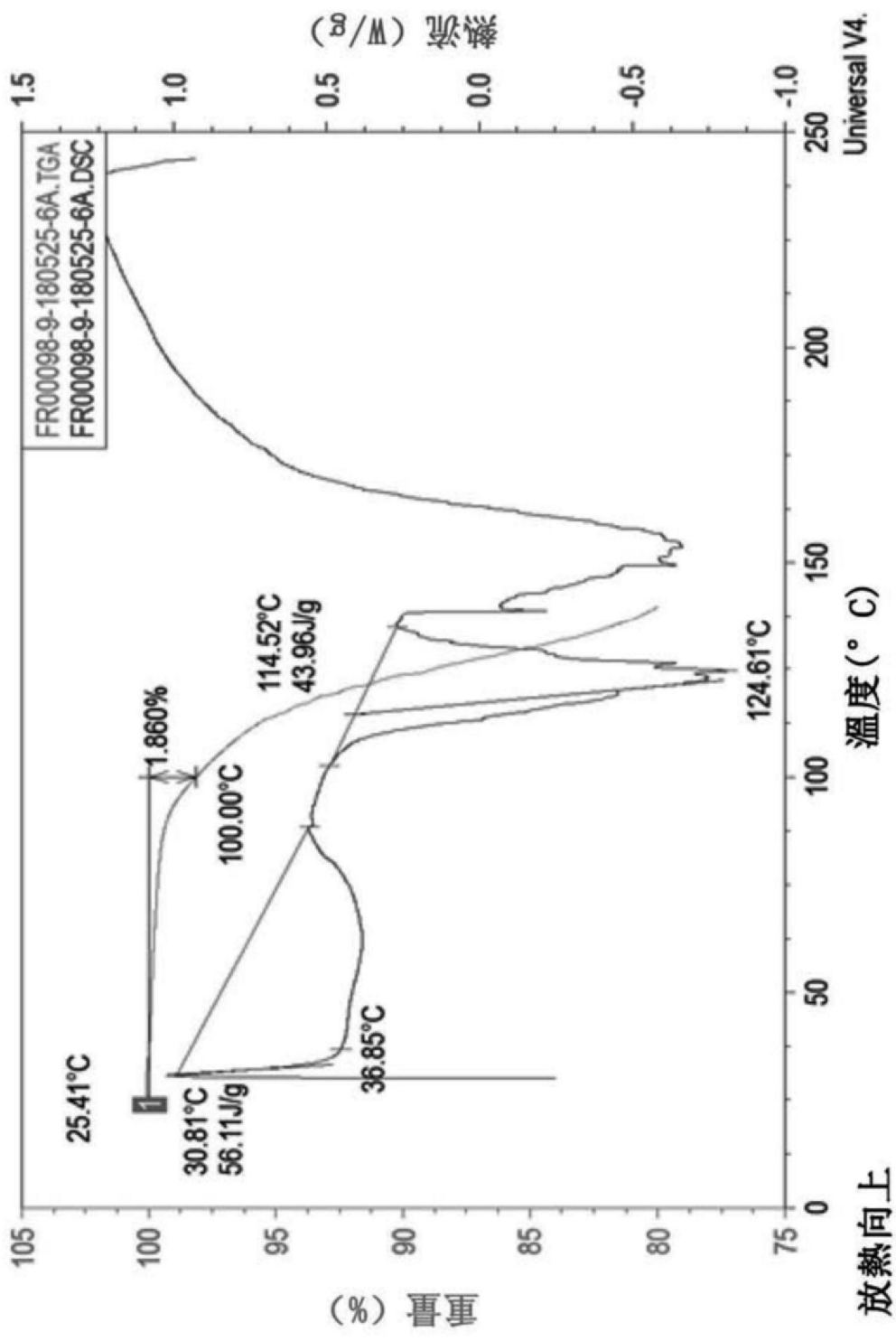
【圖64】



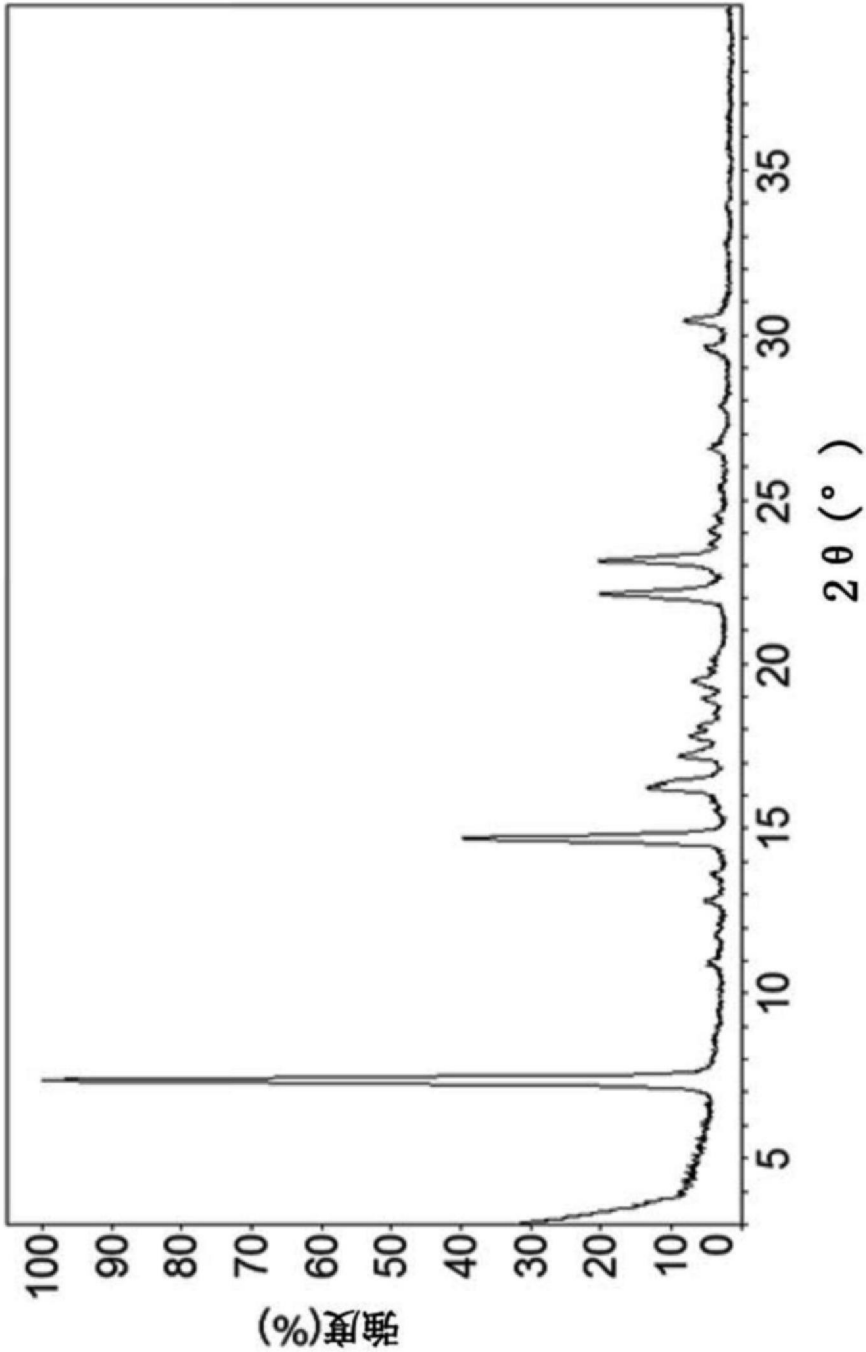
【圖65】



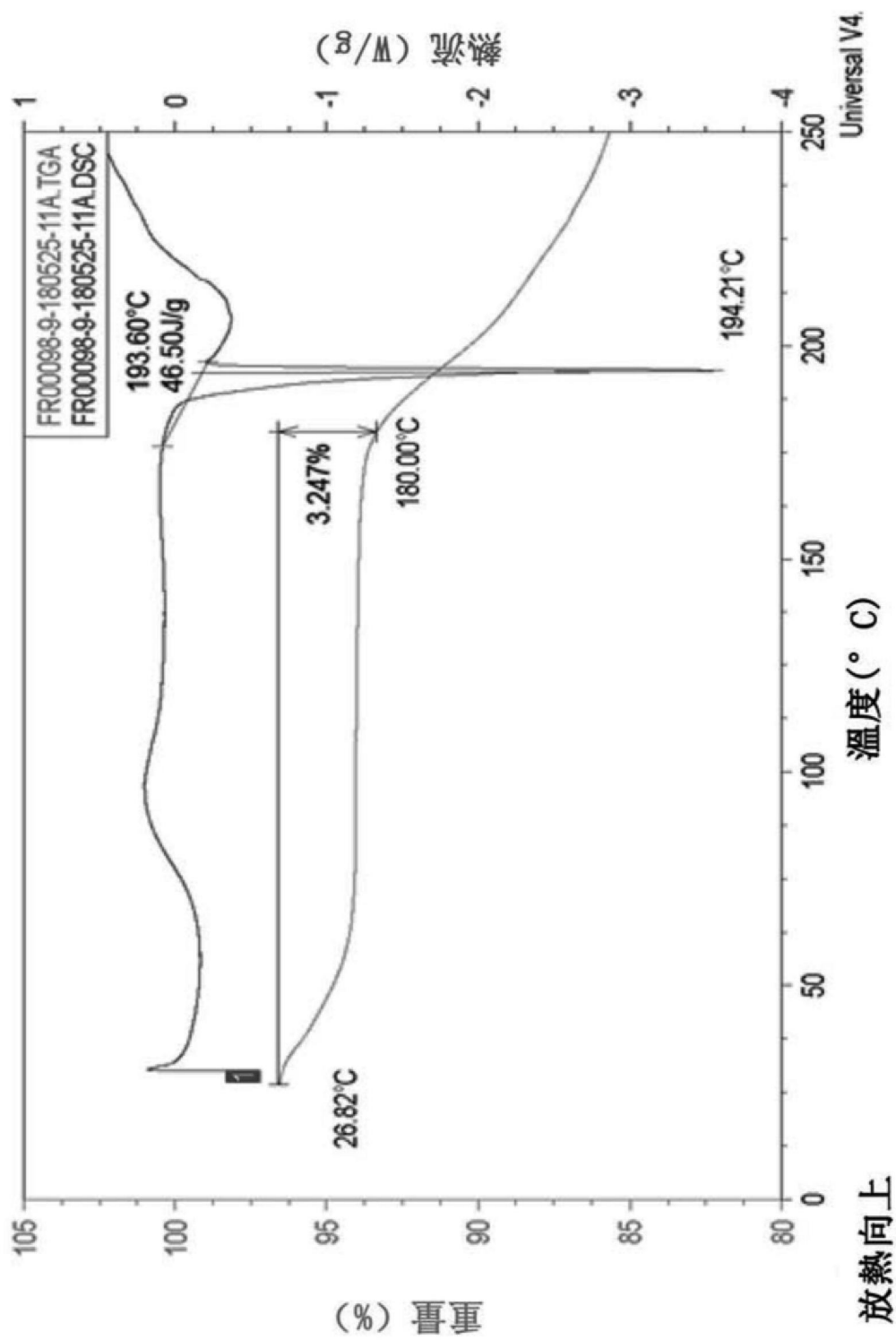
【圖66】



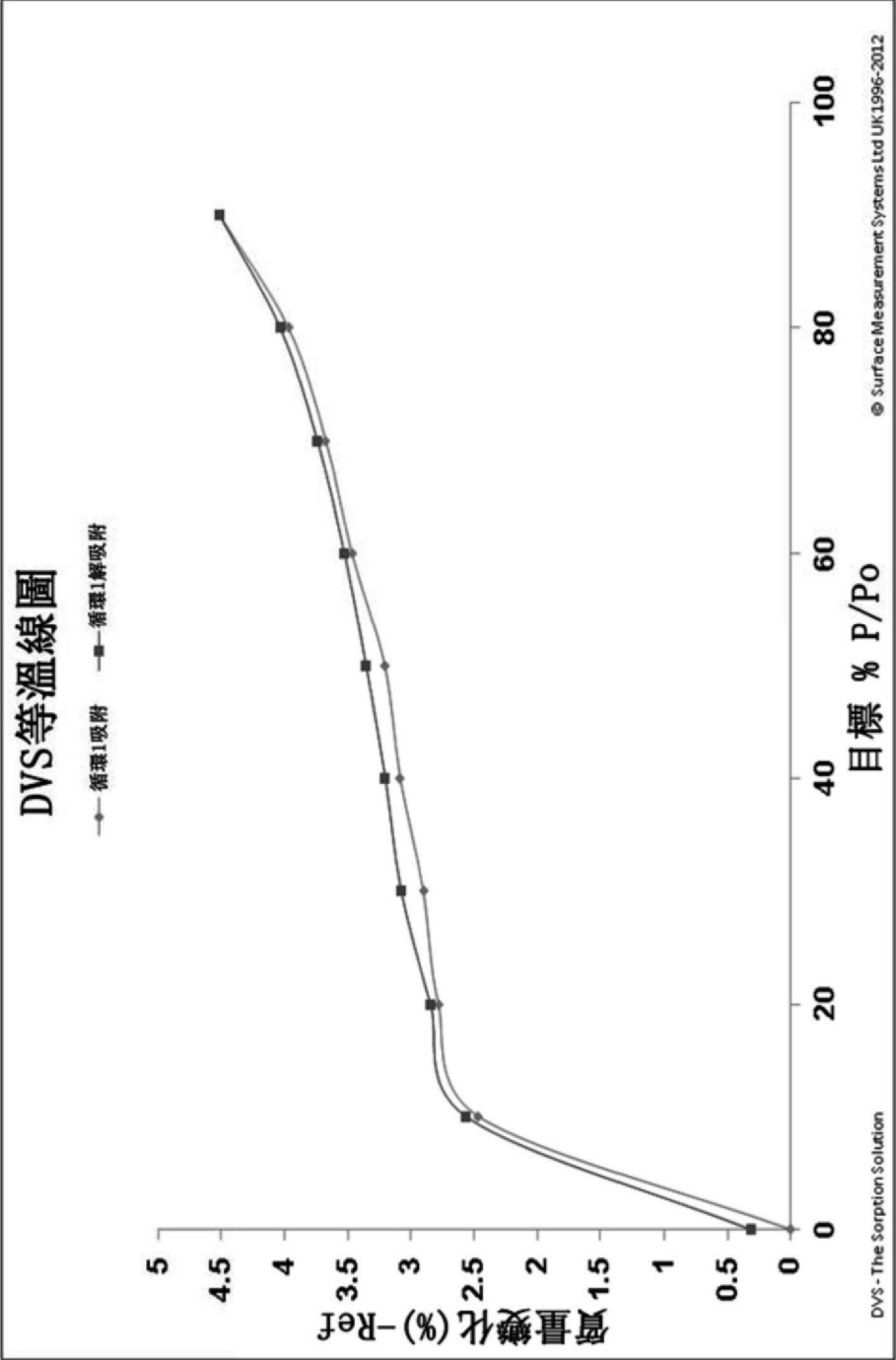
【圖67】



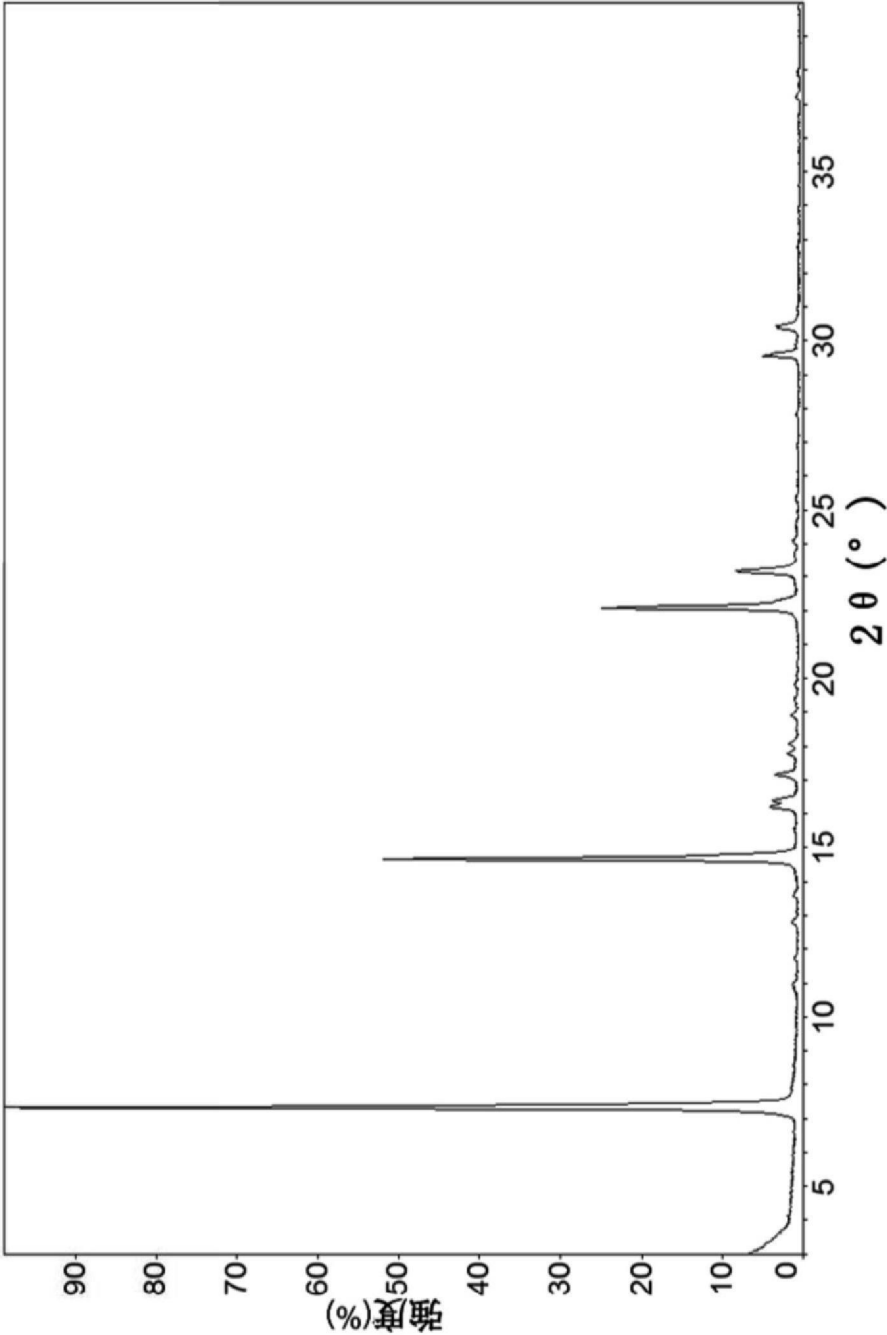
【圖68】



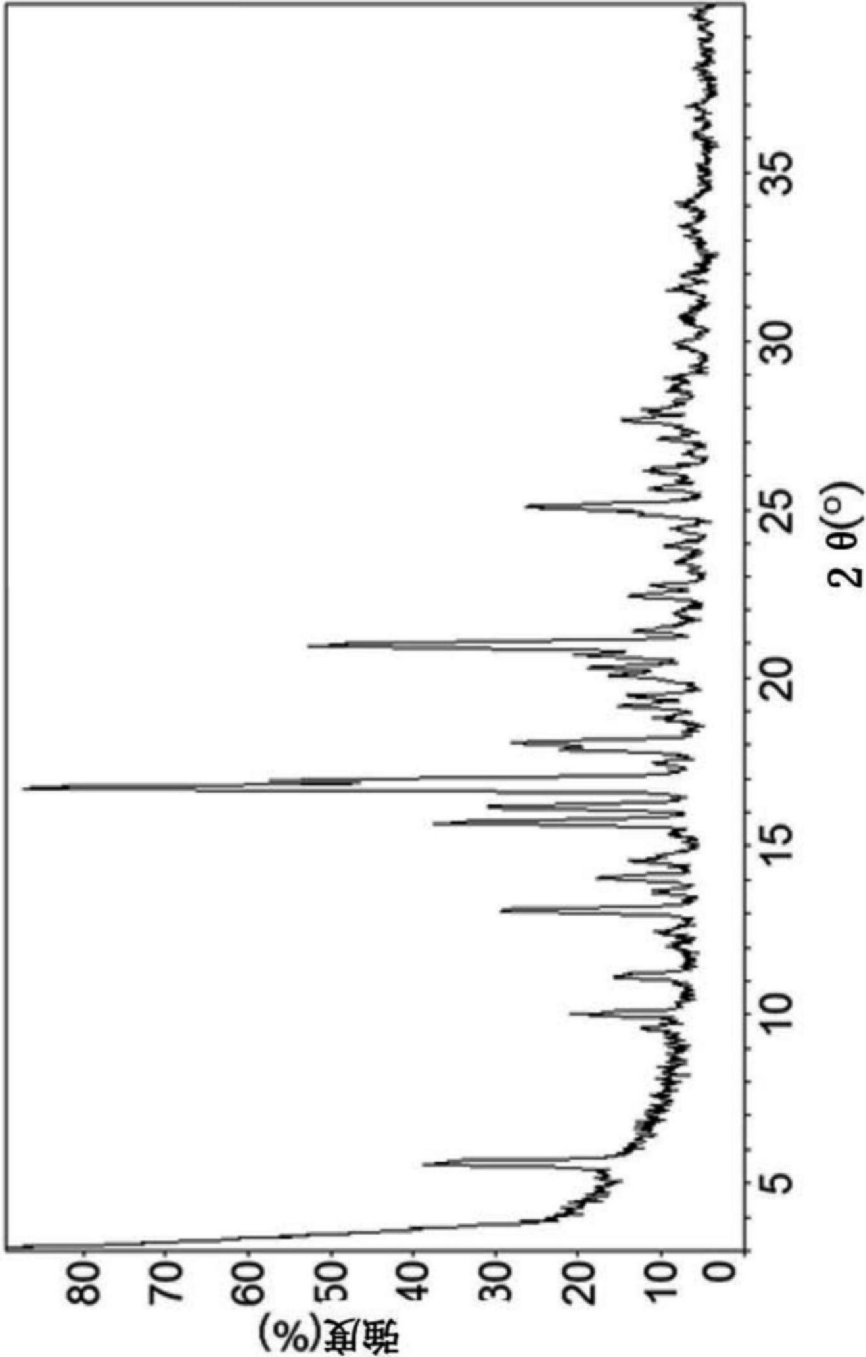
【圖69】



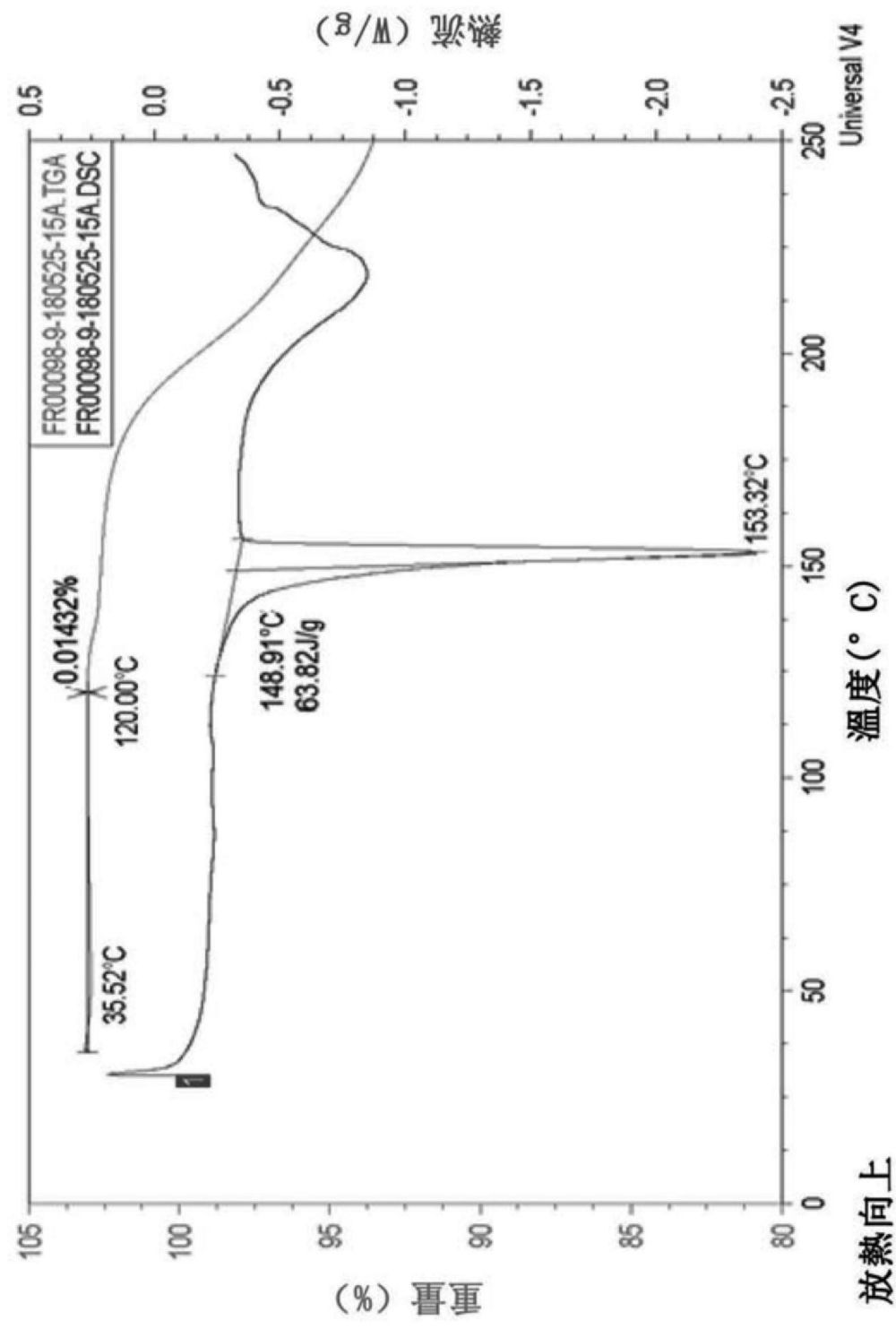
【圖70】



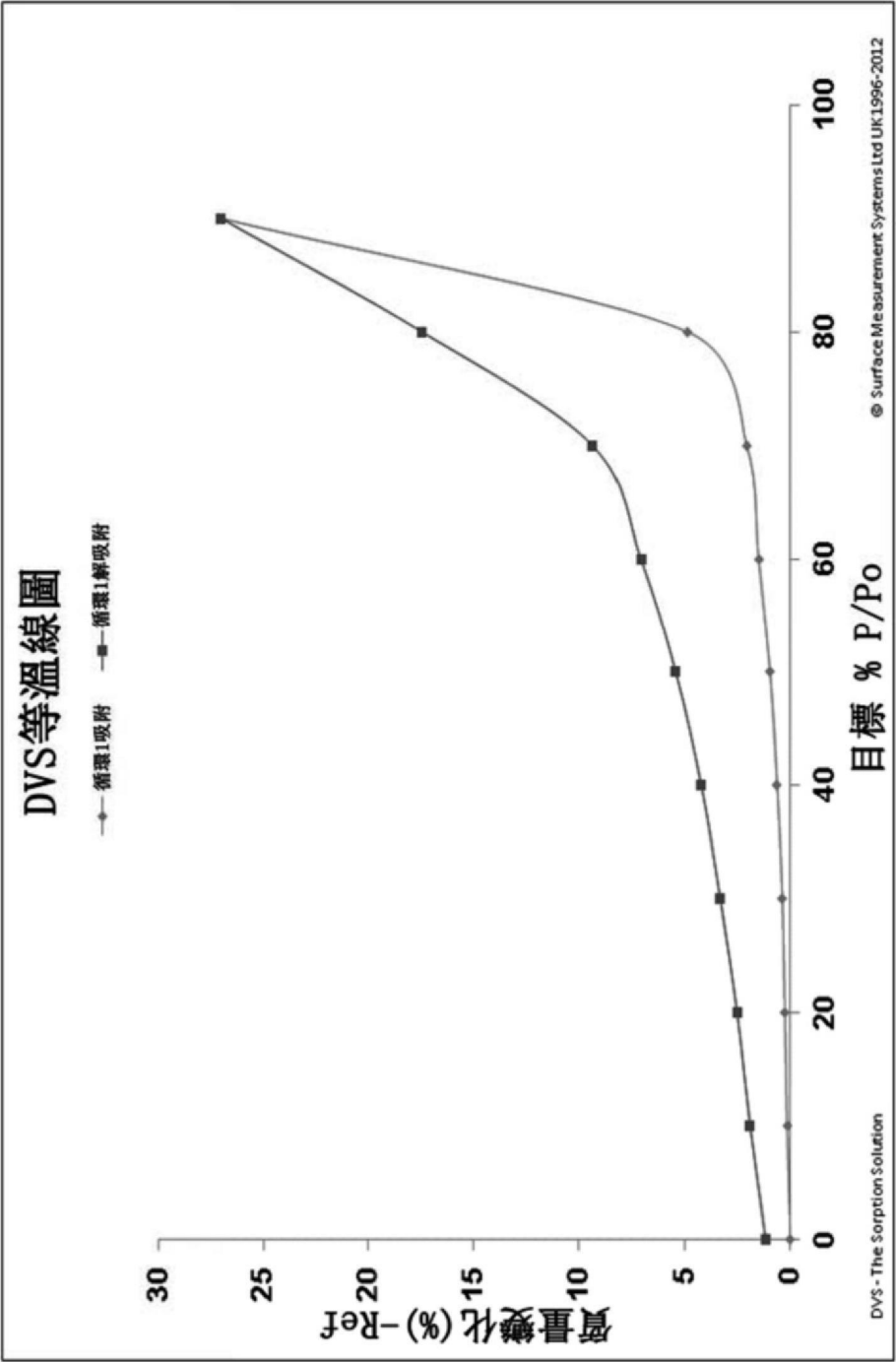
【圖71】



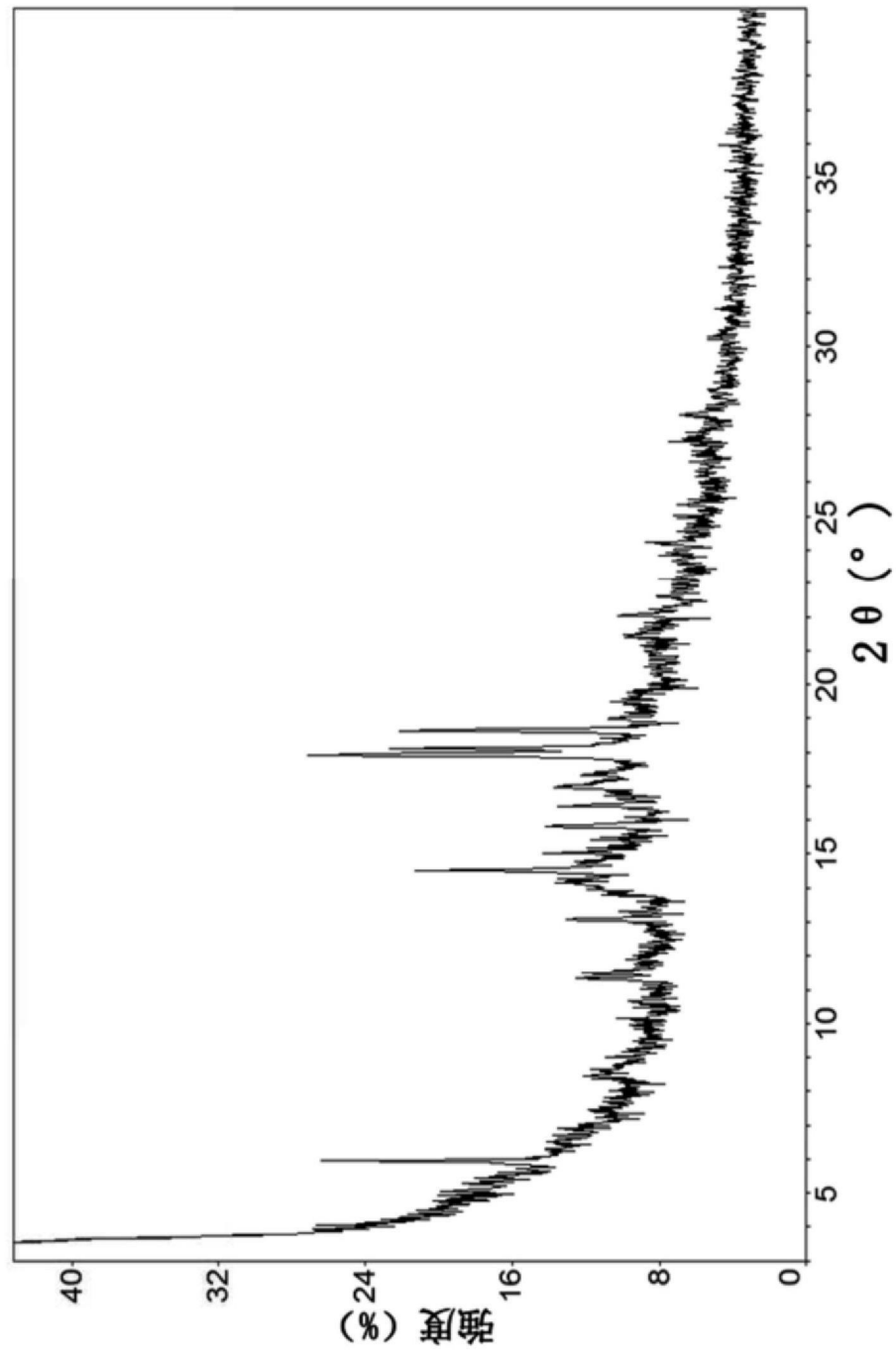
【圖72】



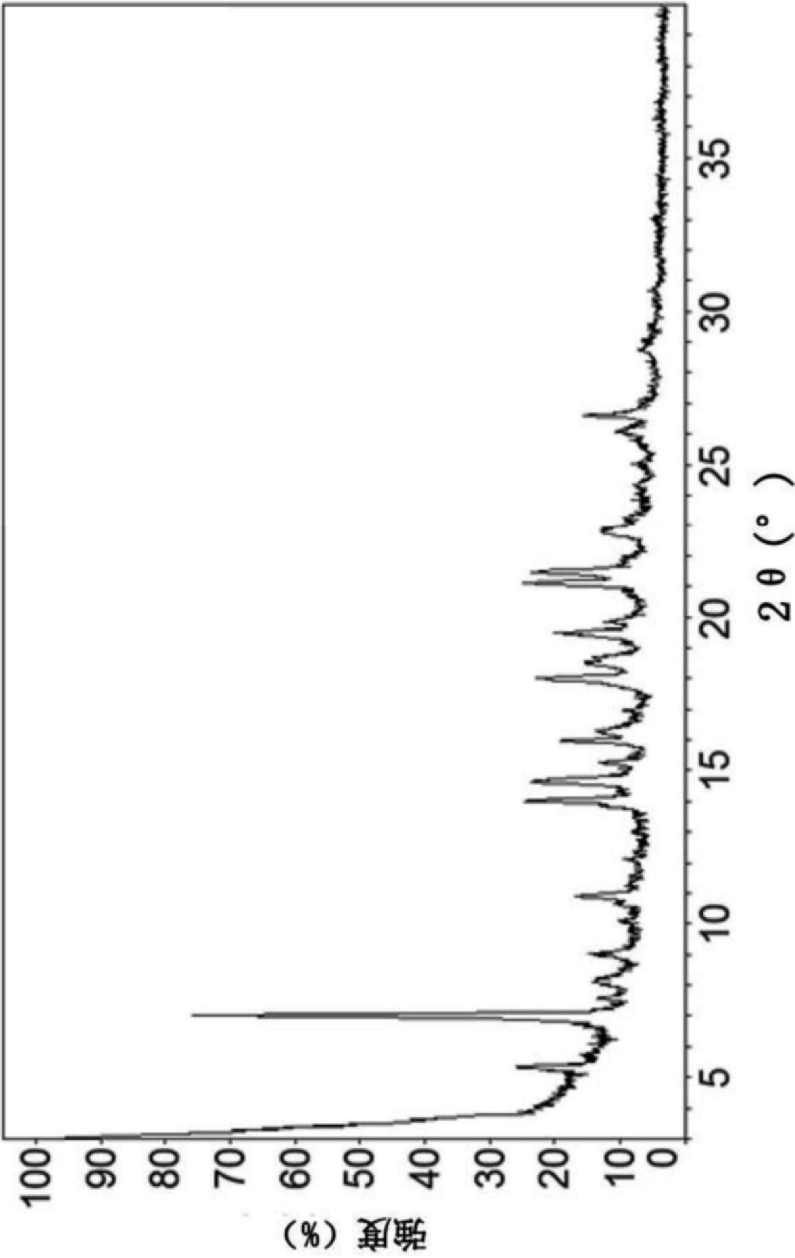
【圖73】



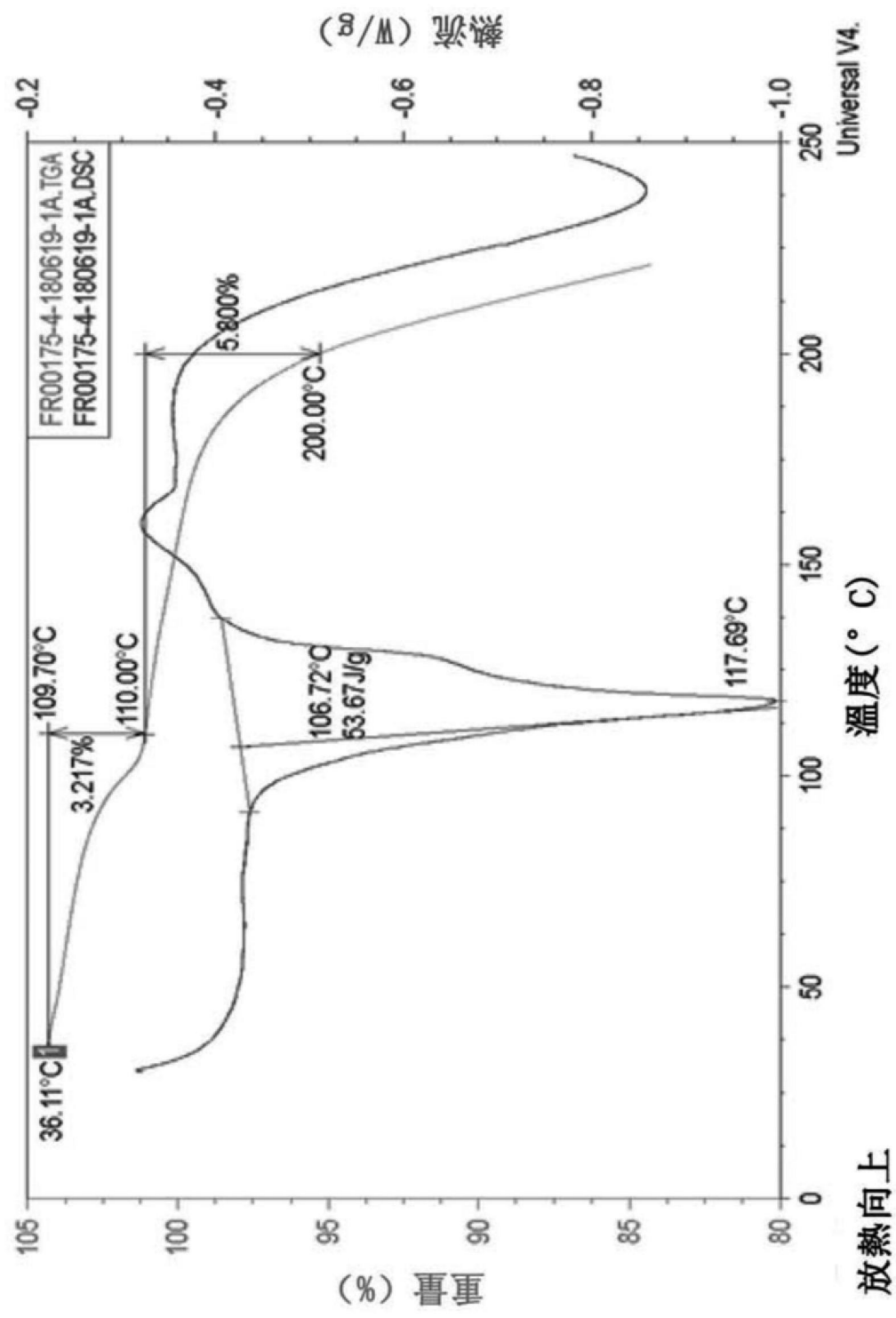
【圖74】



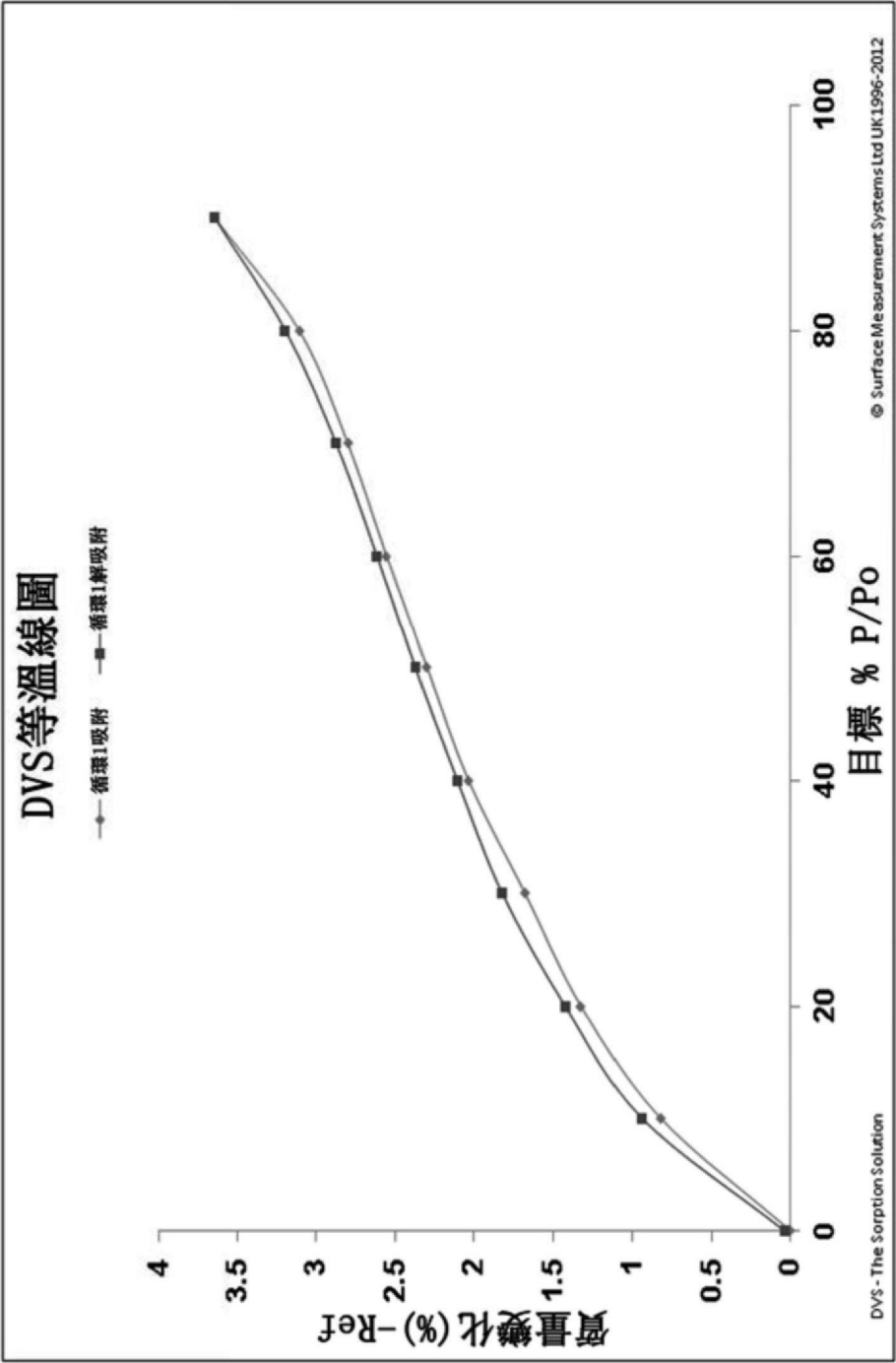
【圖75】



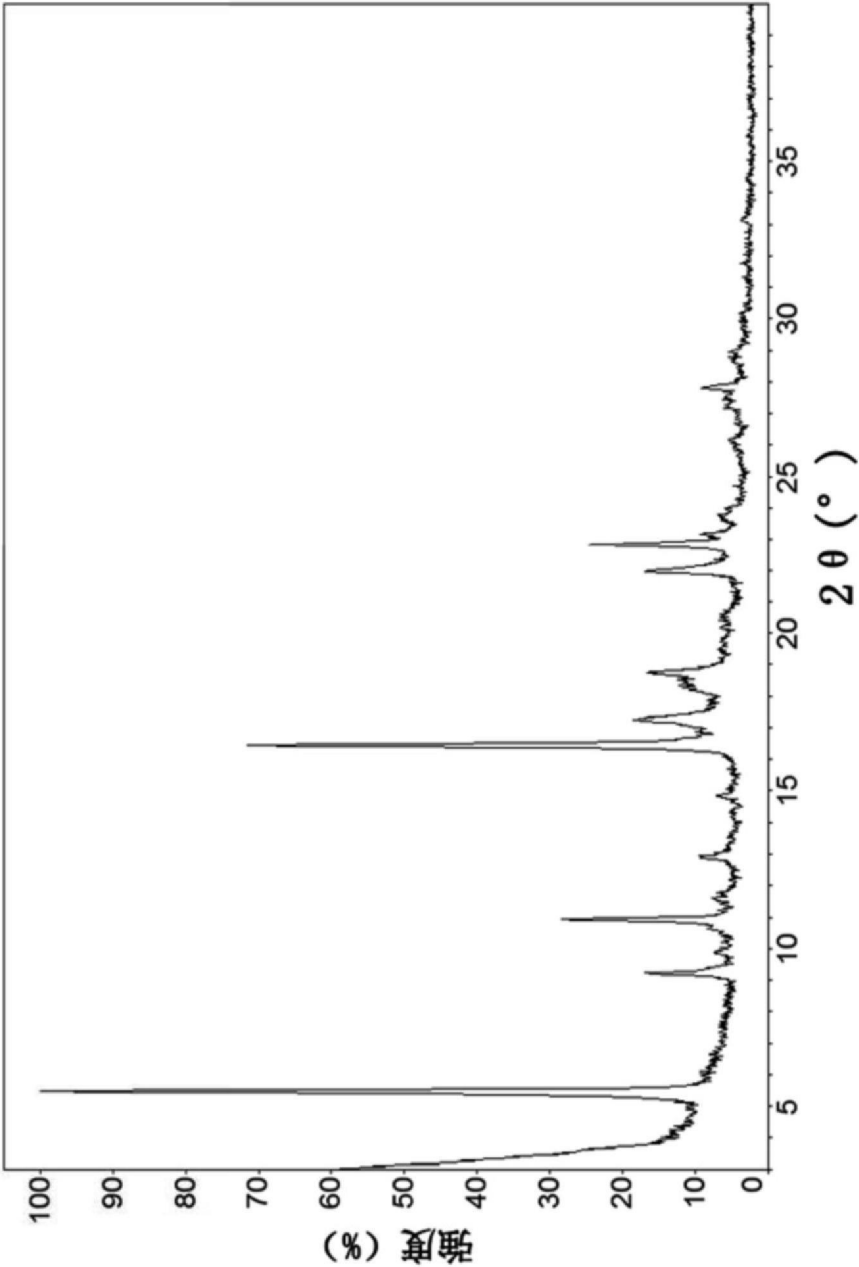
【圖76】



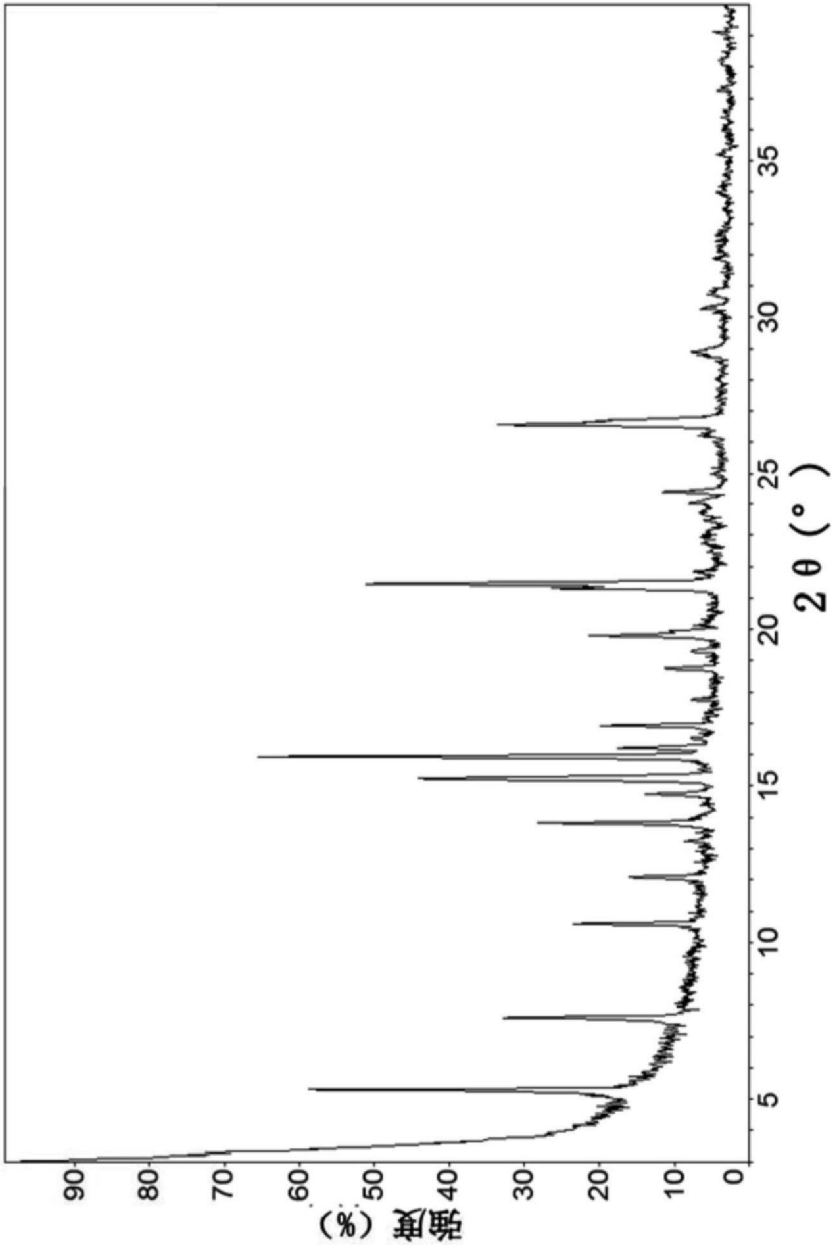
【圖77】



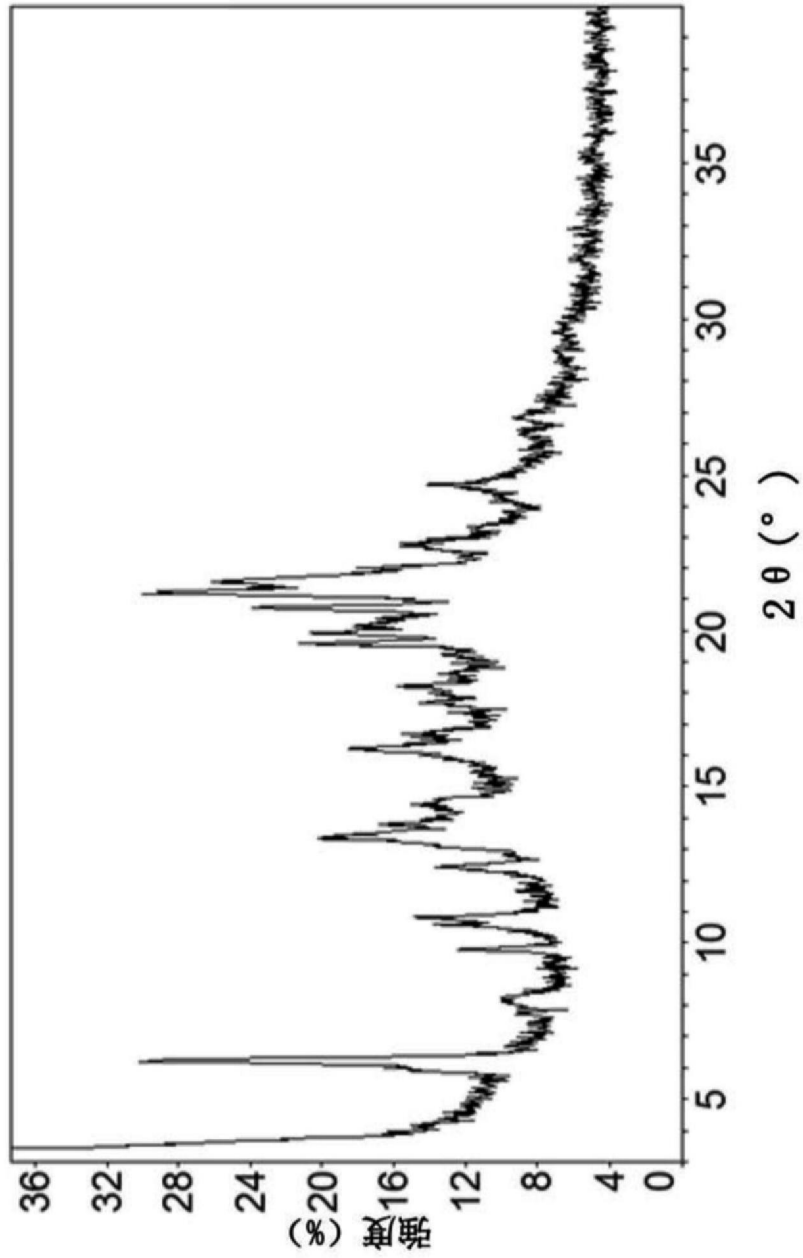
【圖78】



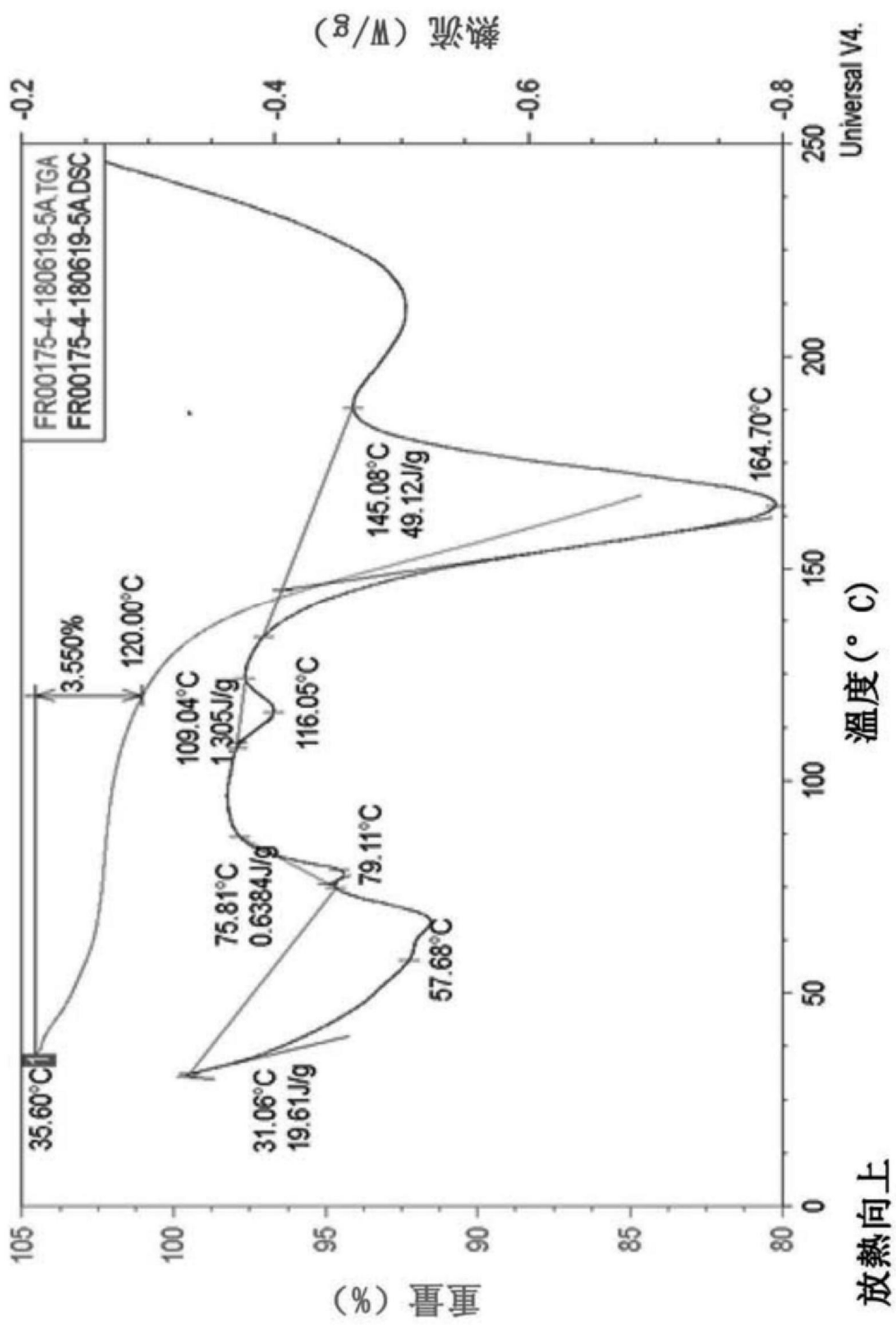
【圖79】



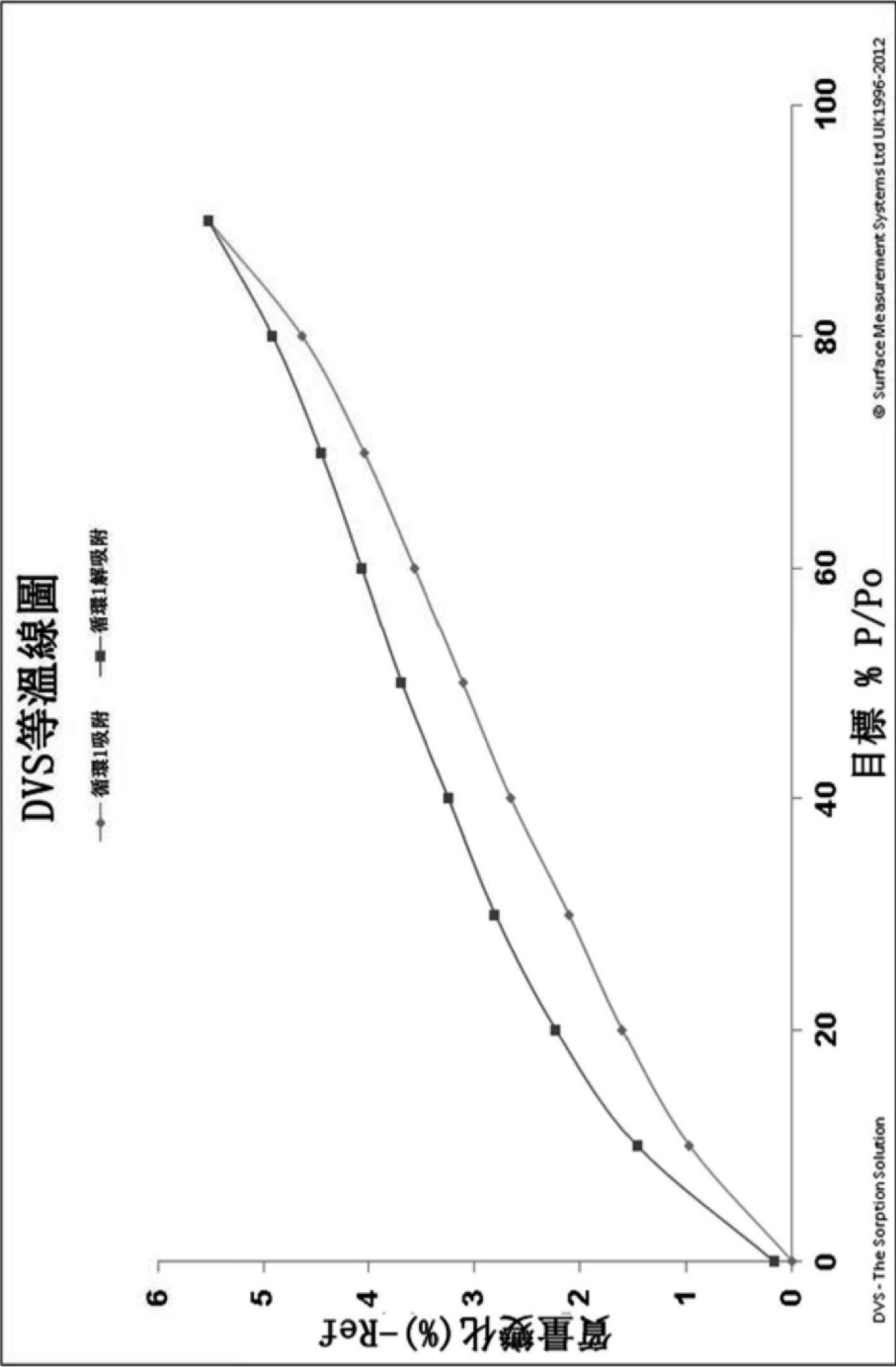
【圖80】



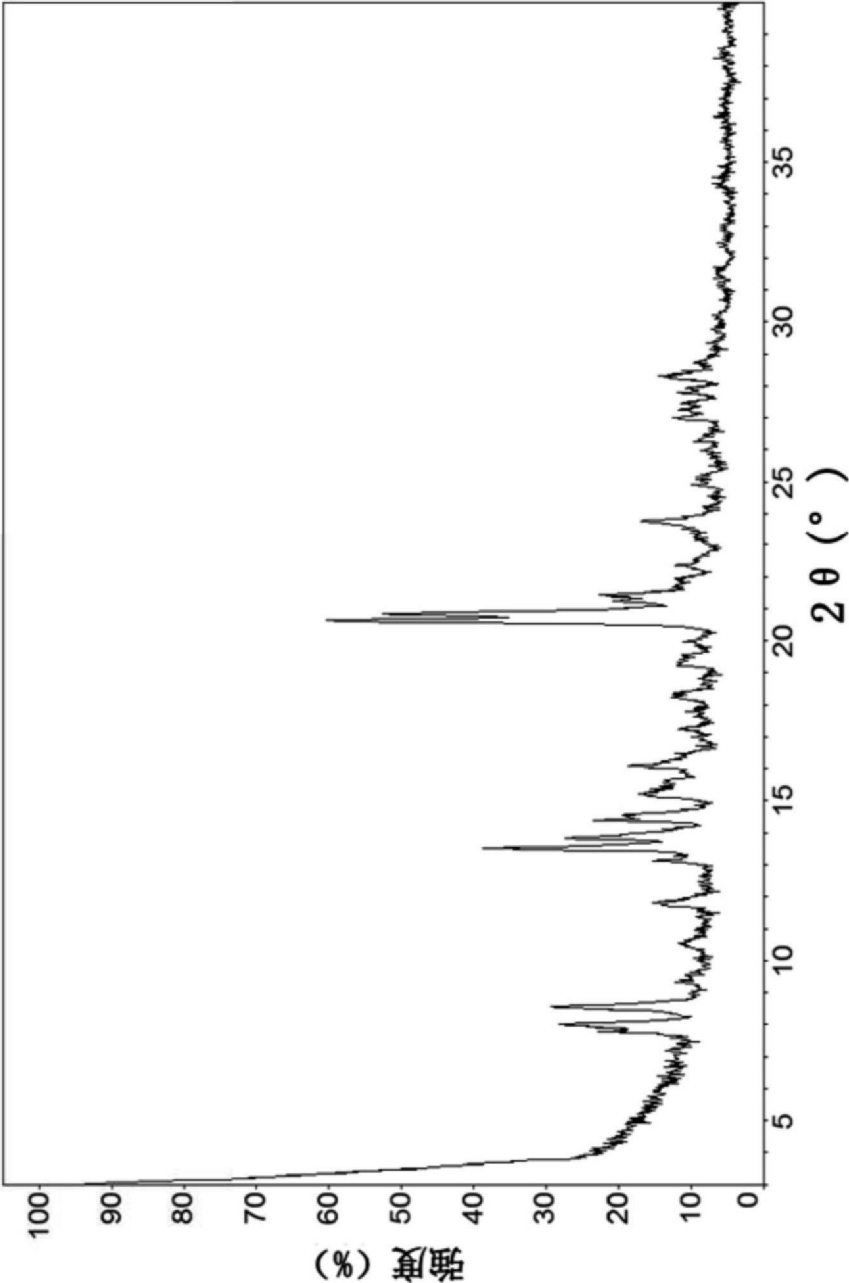
【圖81】



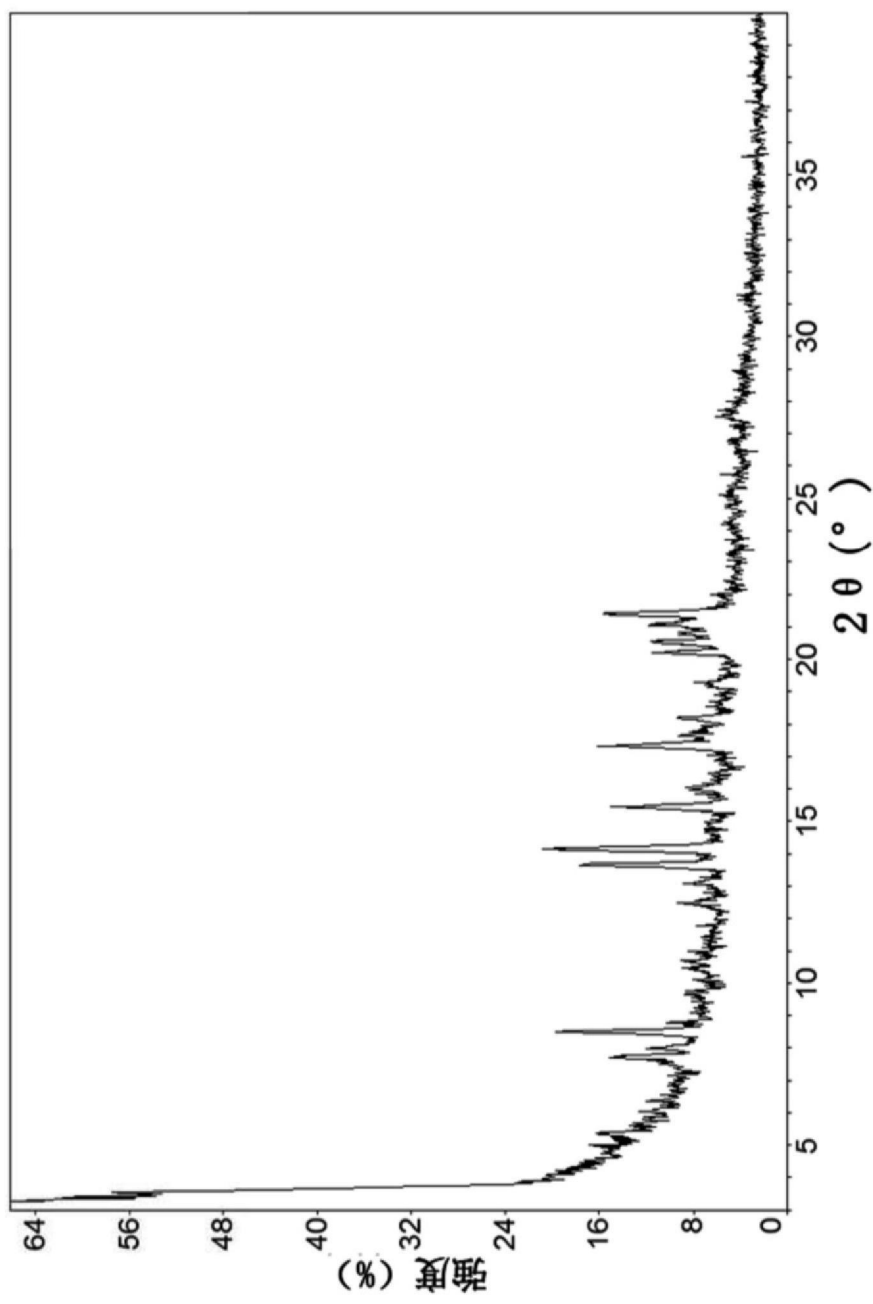
【圖82】



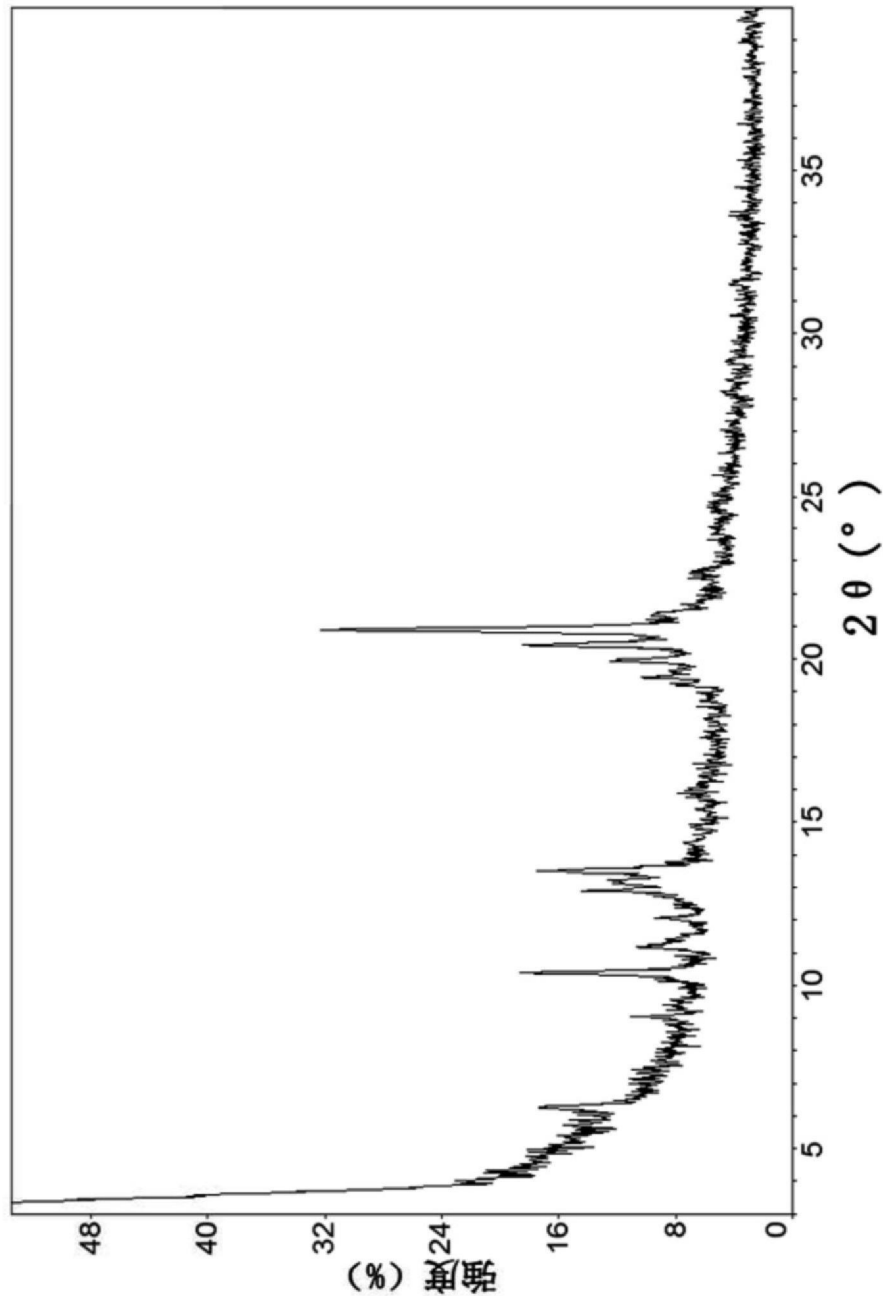
【圖83】



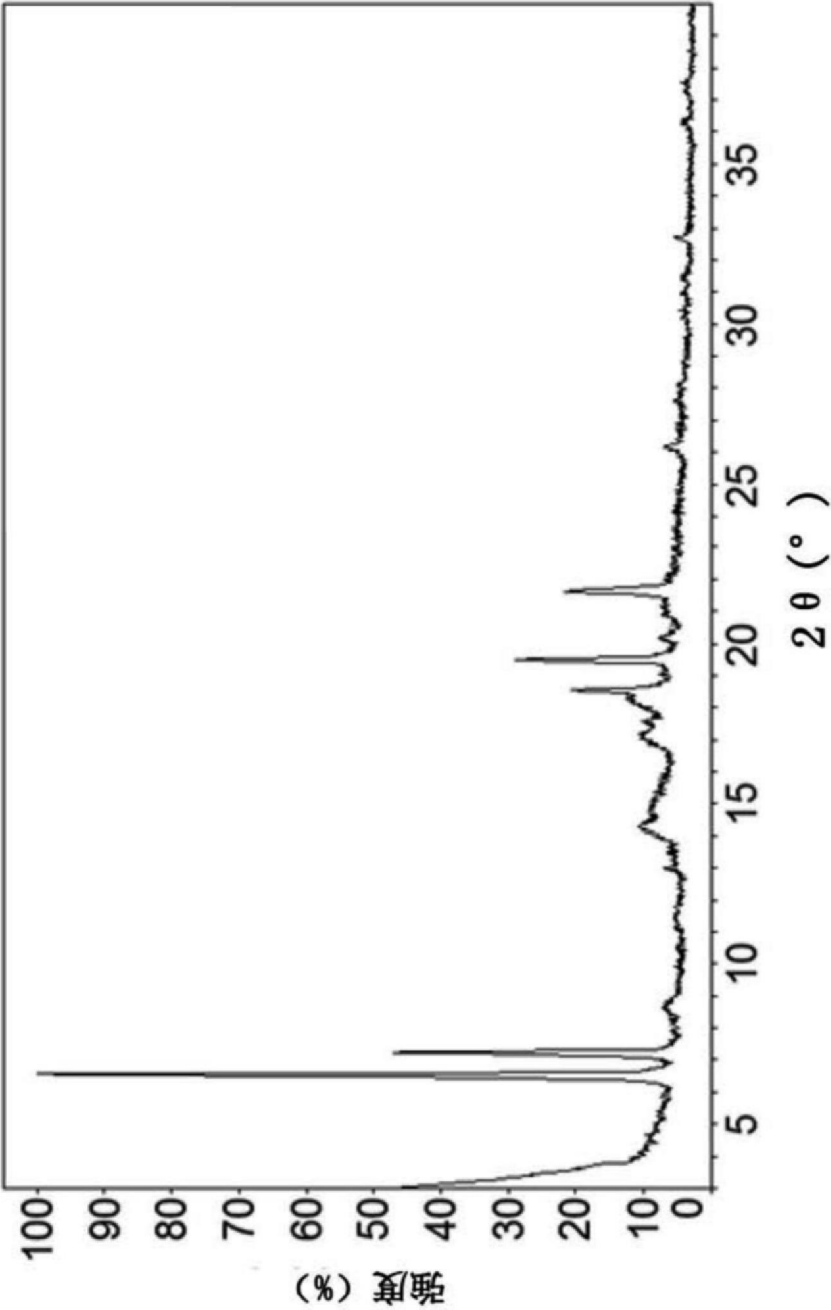
【圖84】



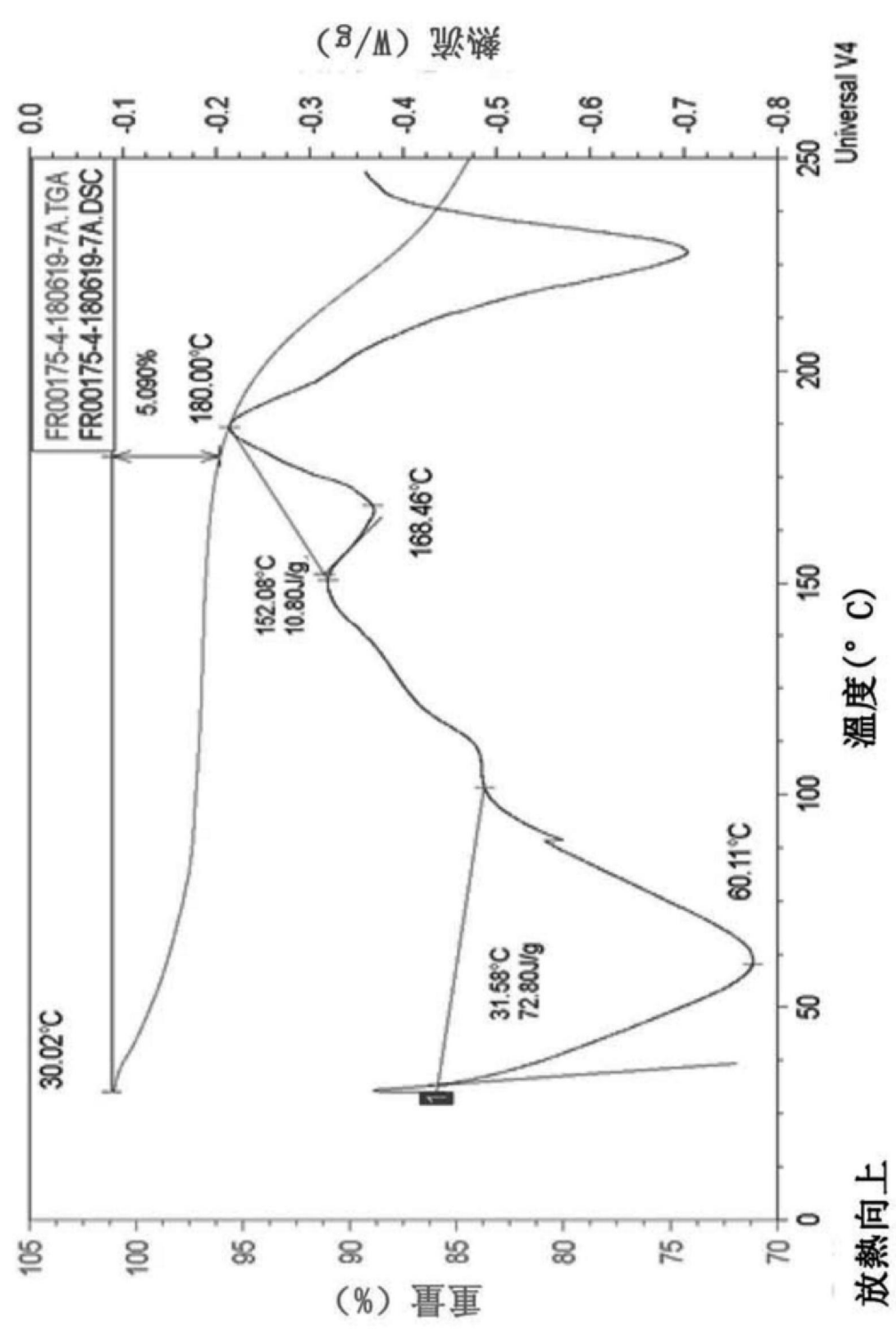
【圖85】



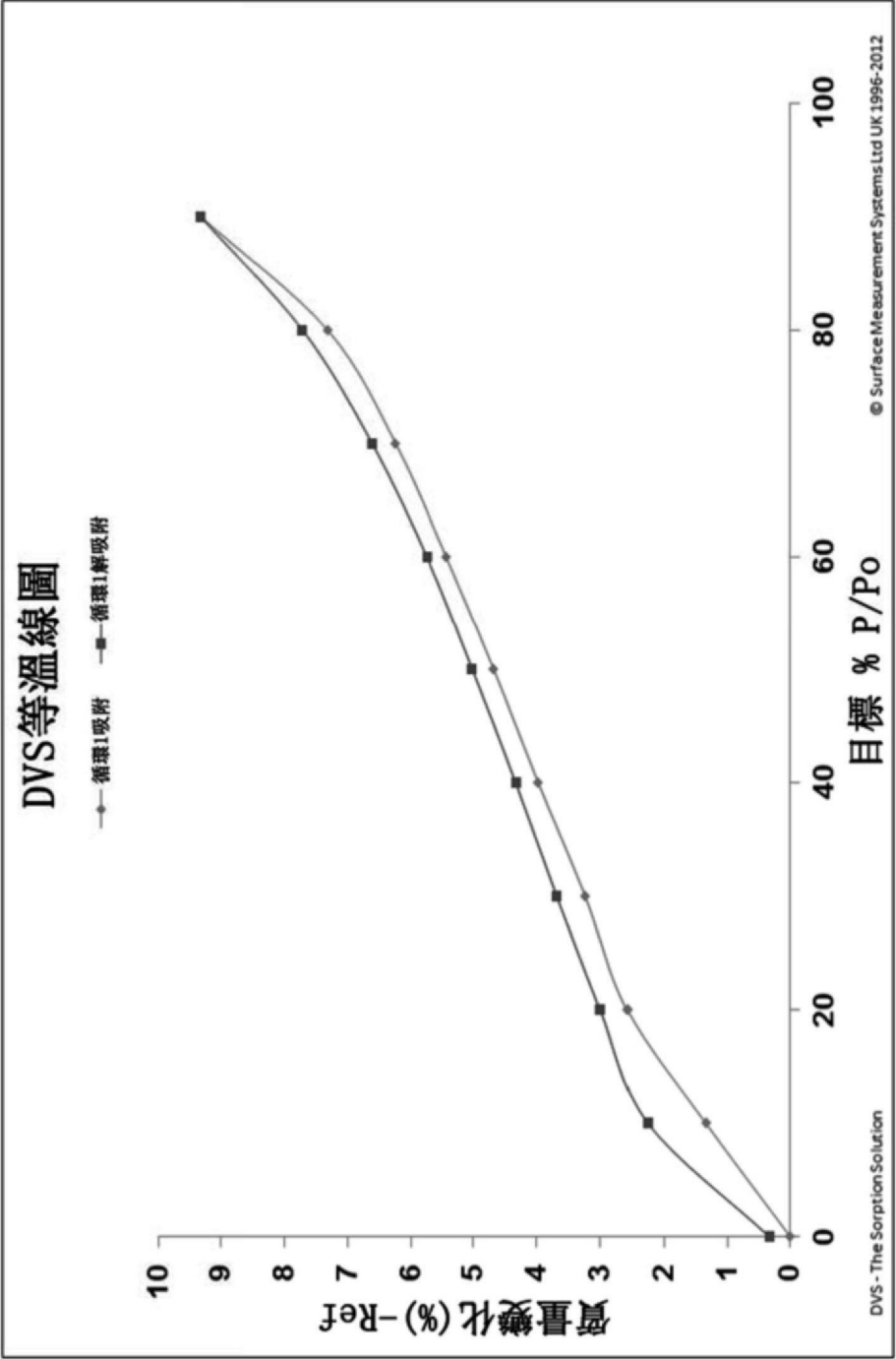
【圖86】



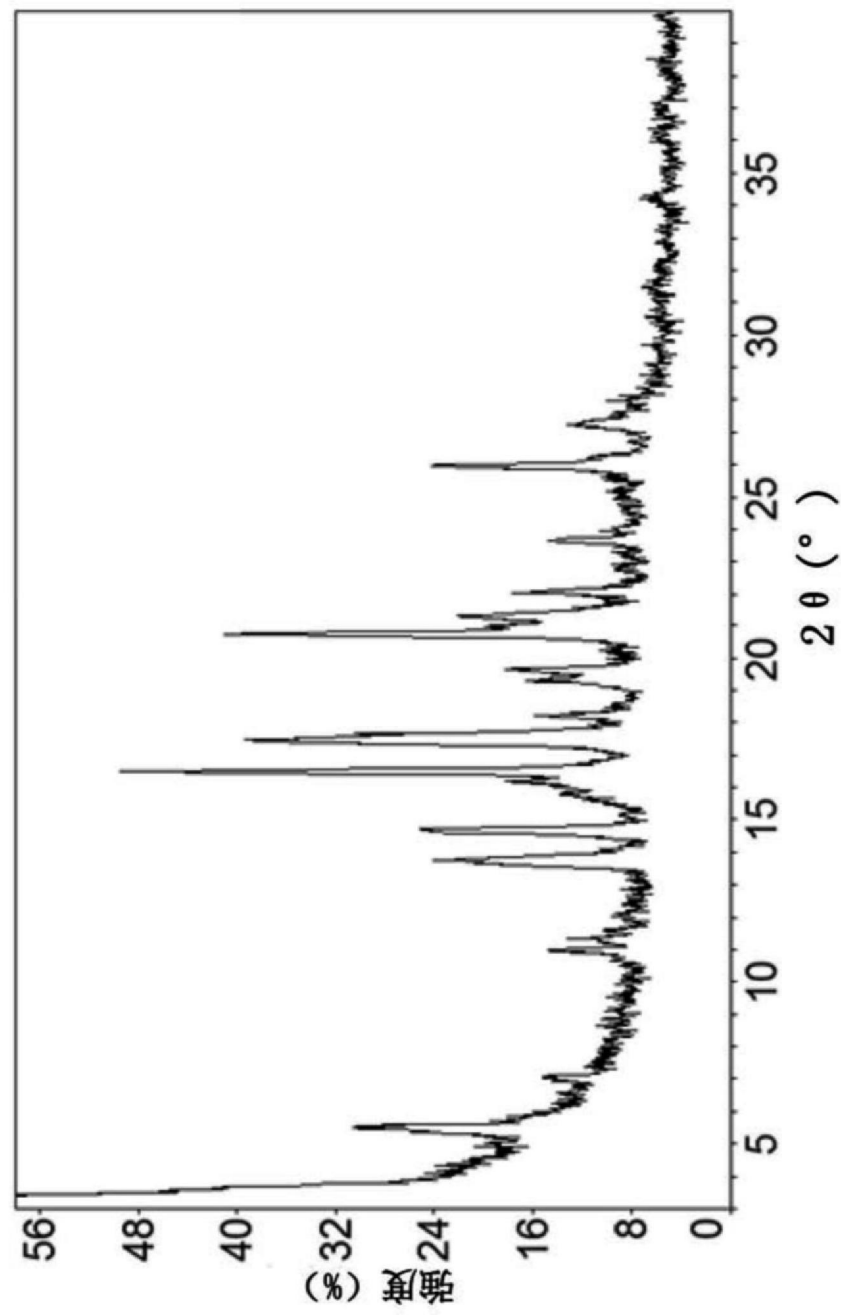
【圖87】



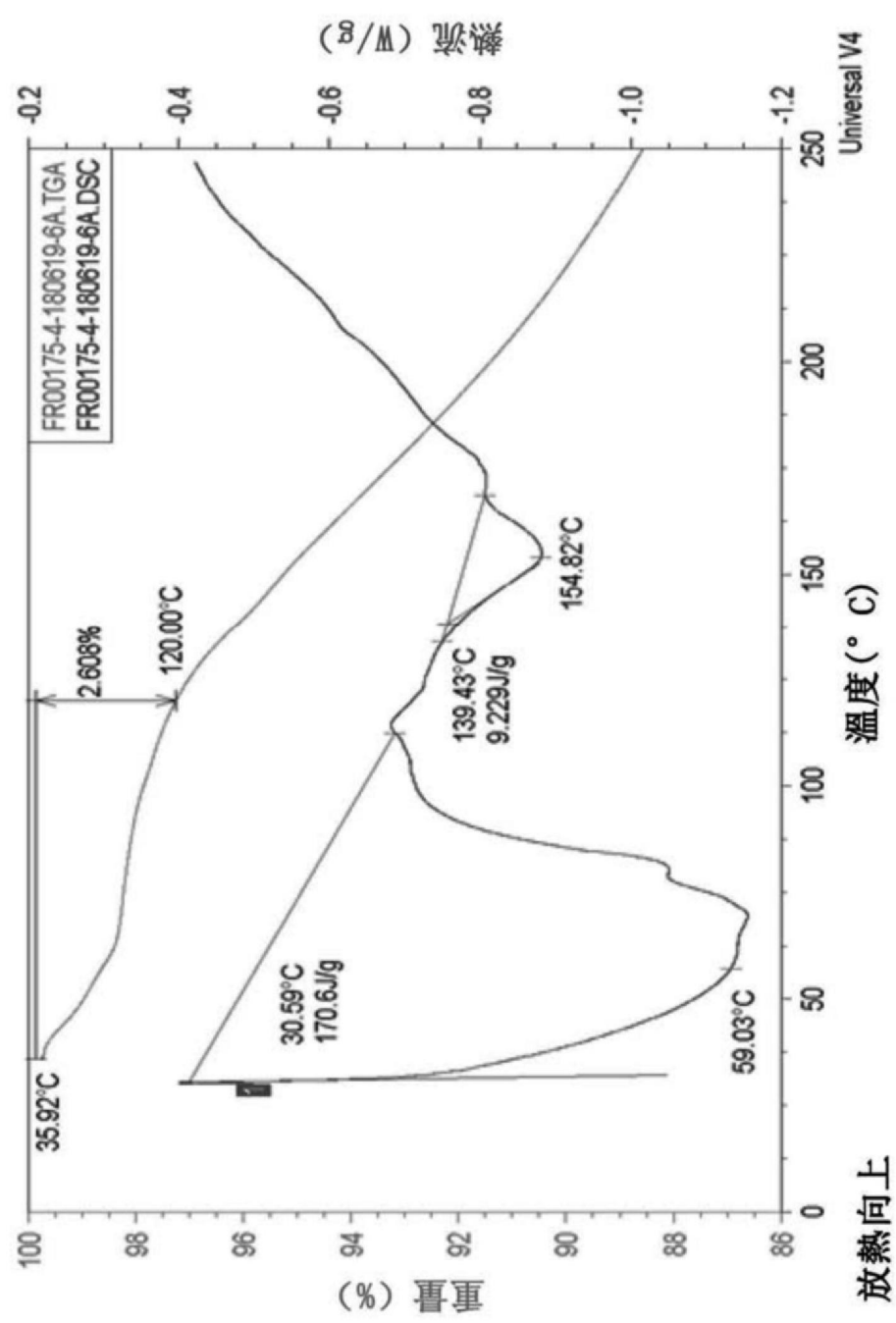
【圖88】



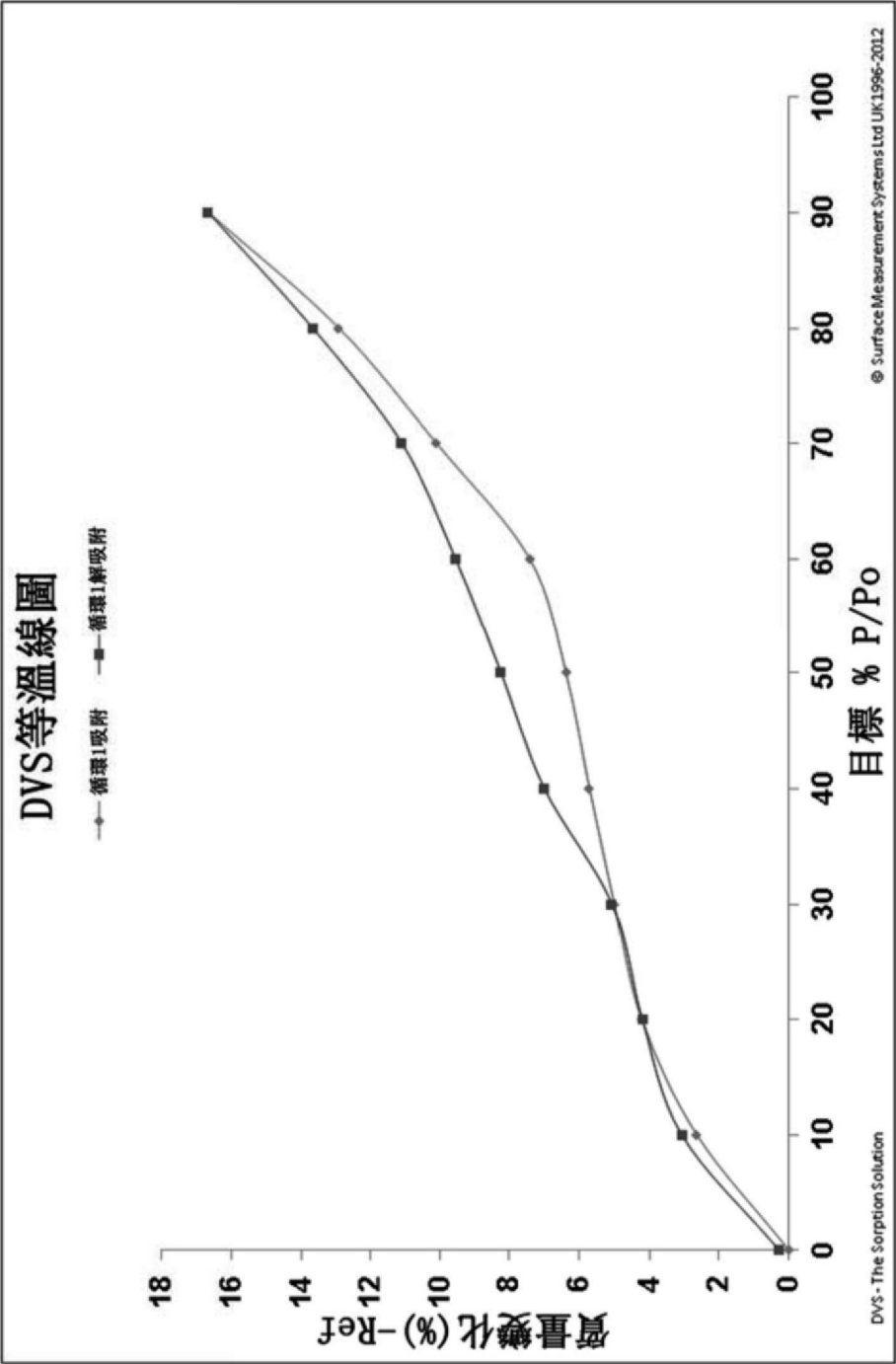
【圖89】



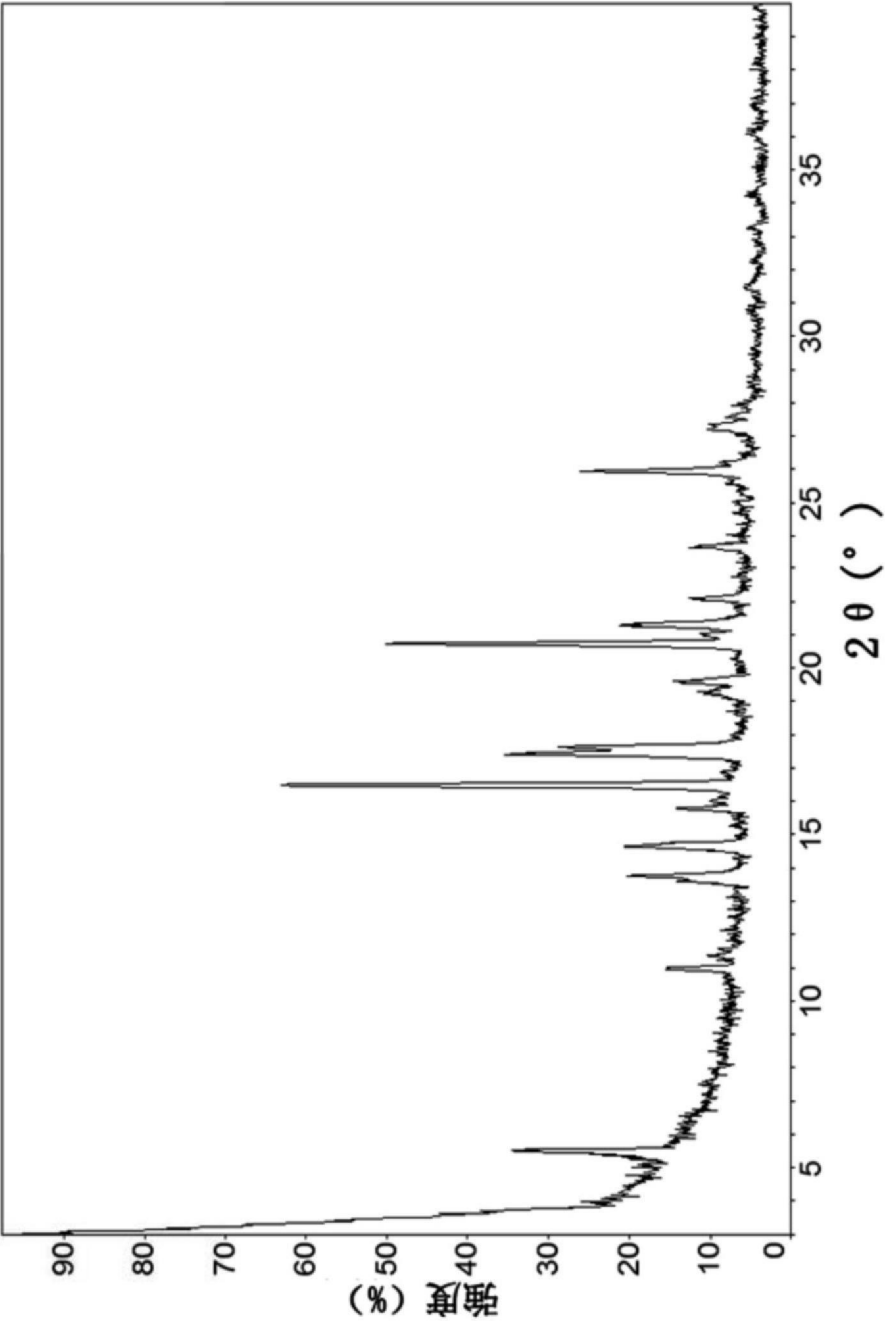
【圖90】



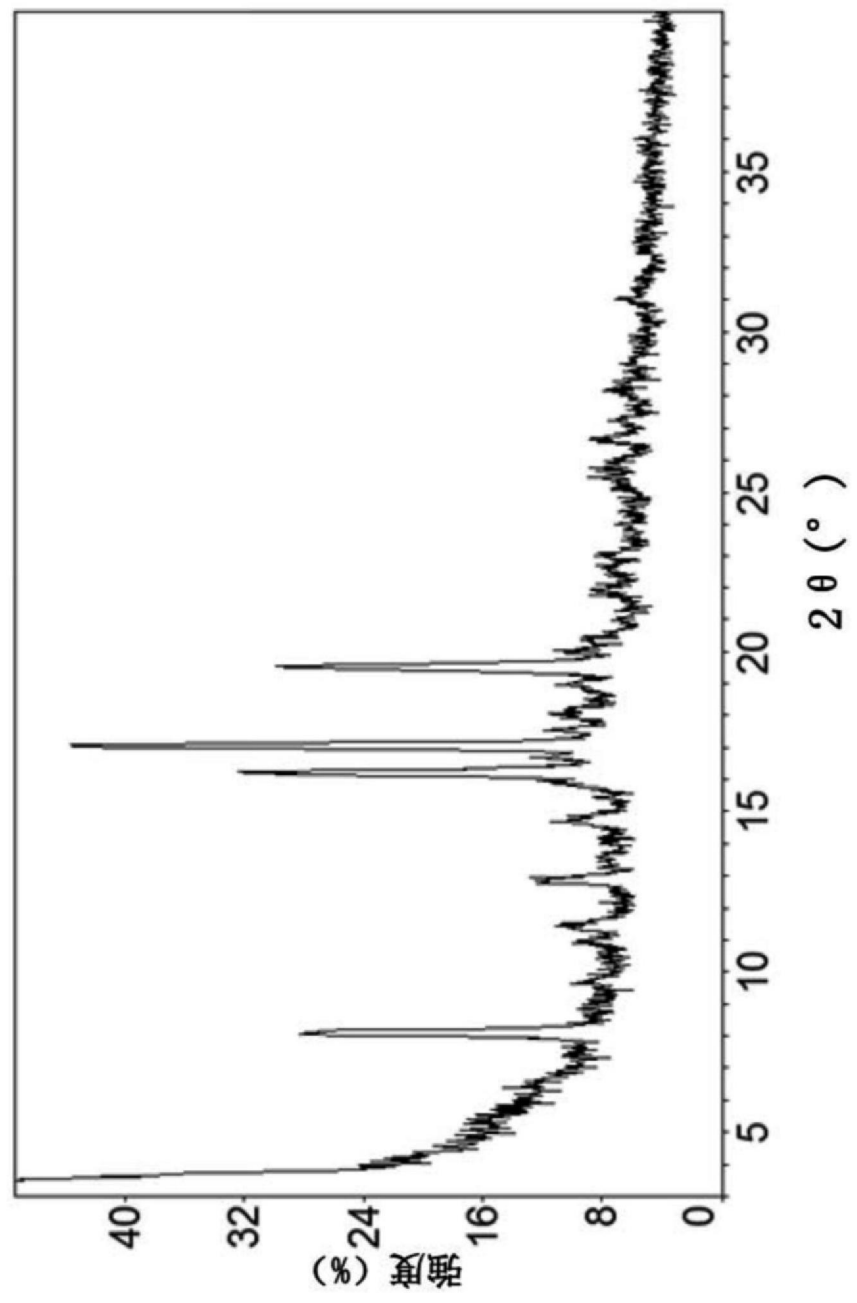
【圖91】



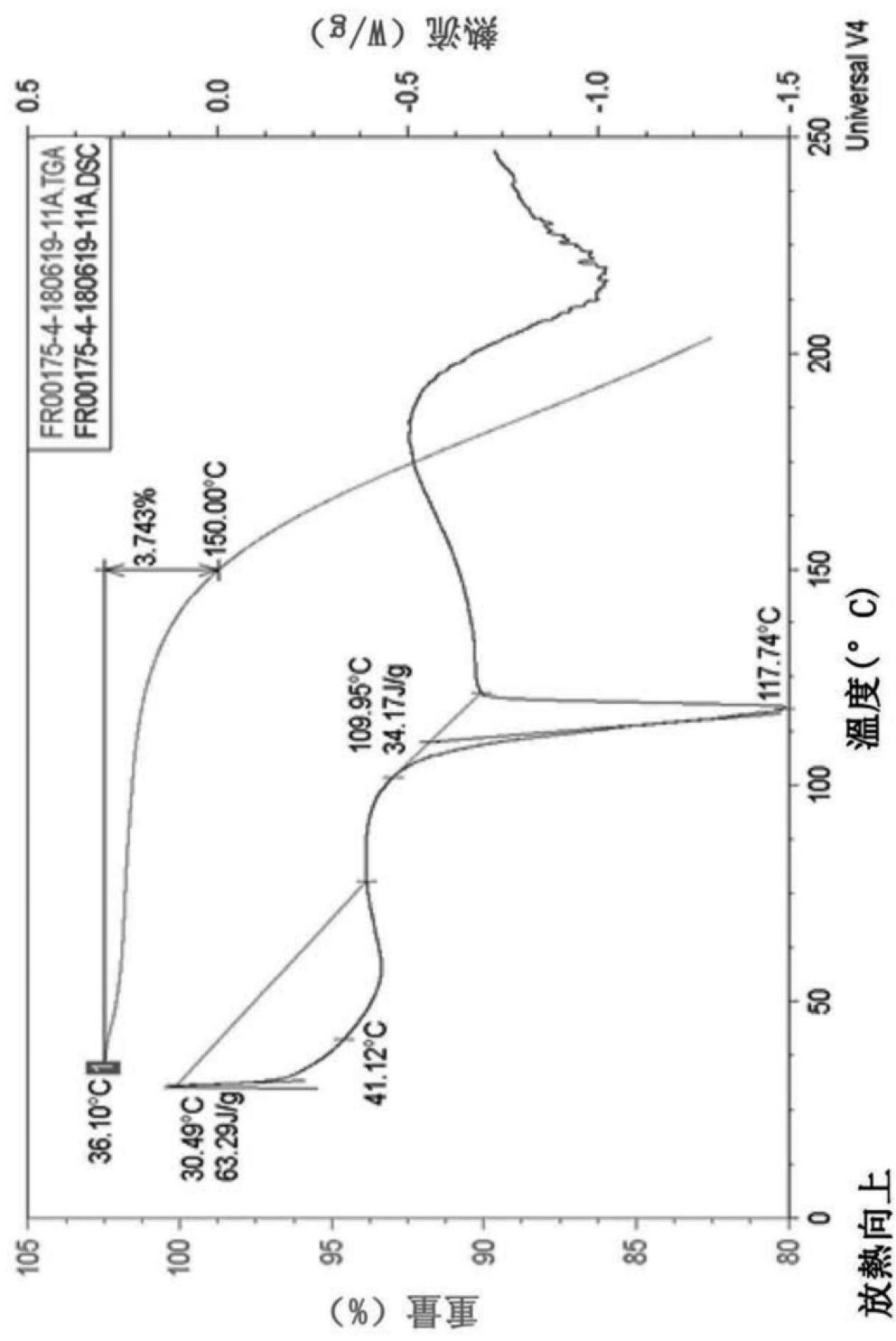
【圖92】



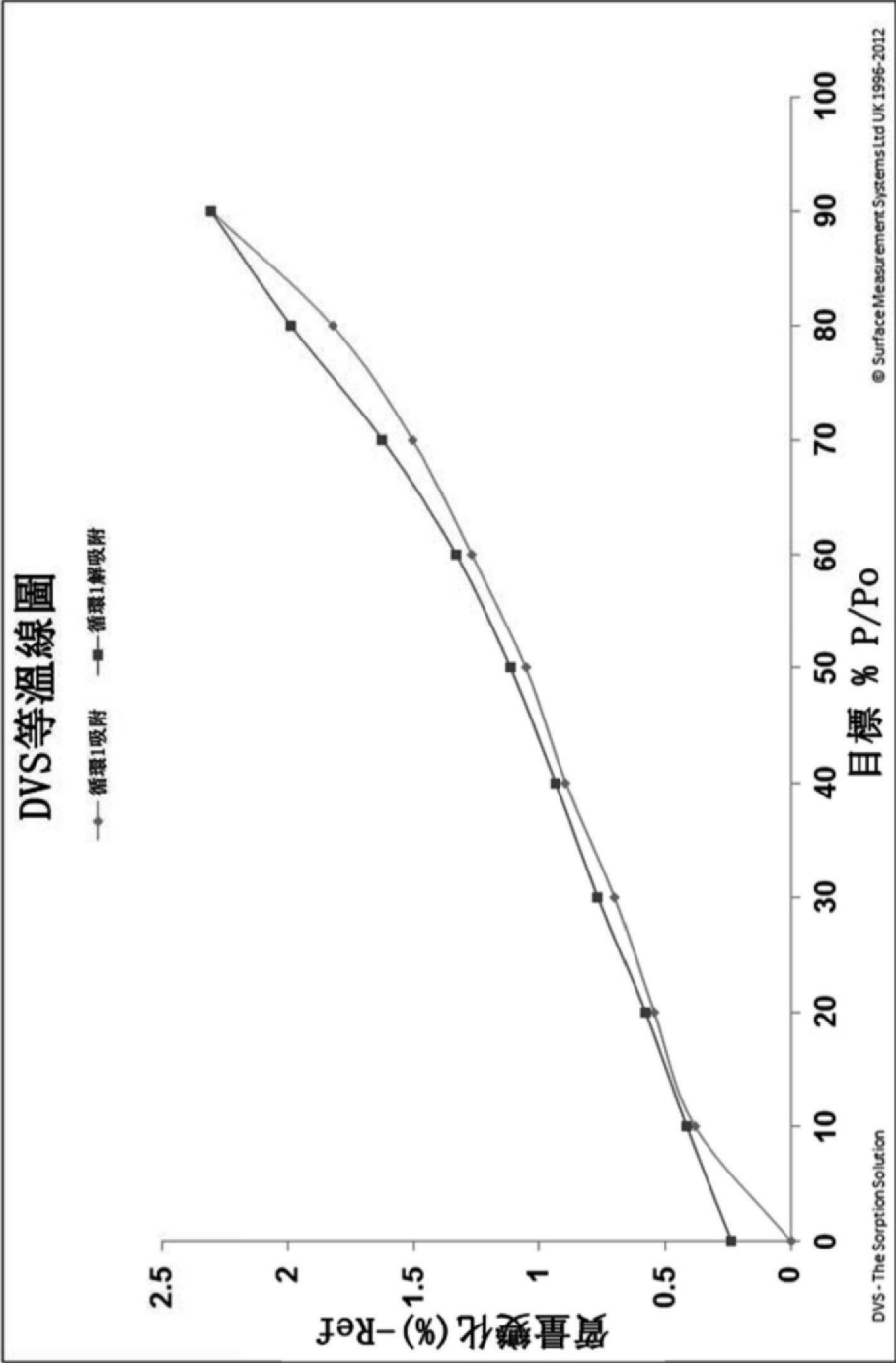
【圖93】



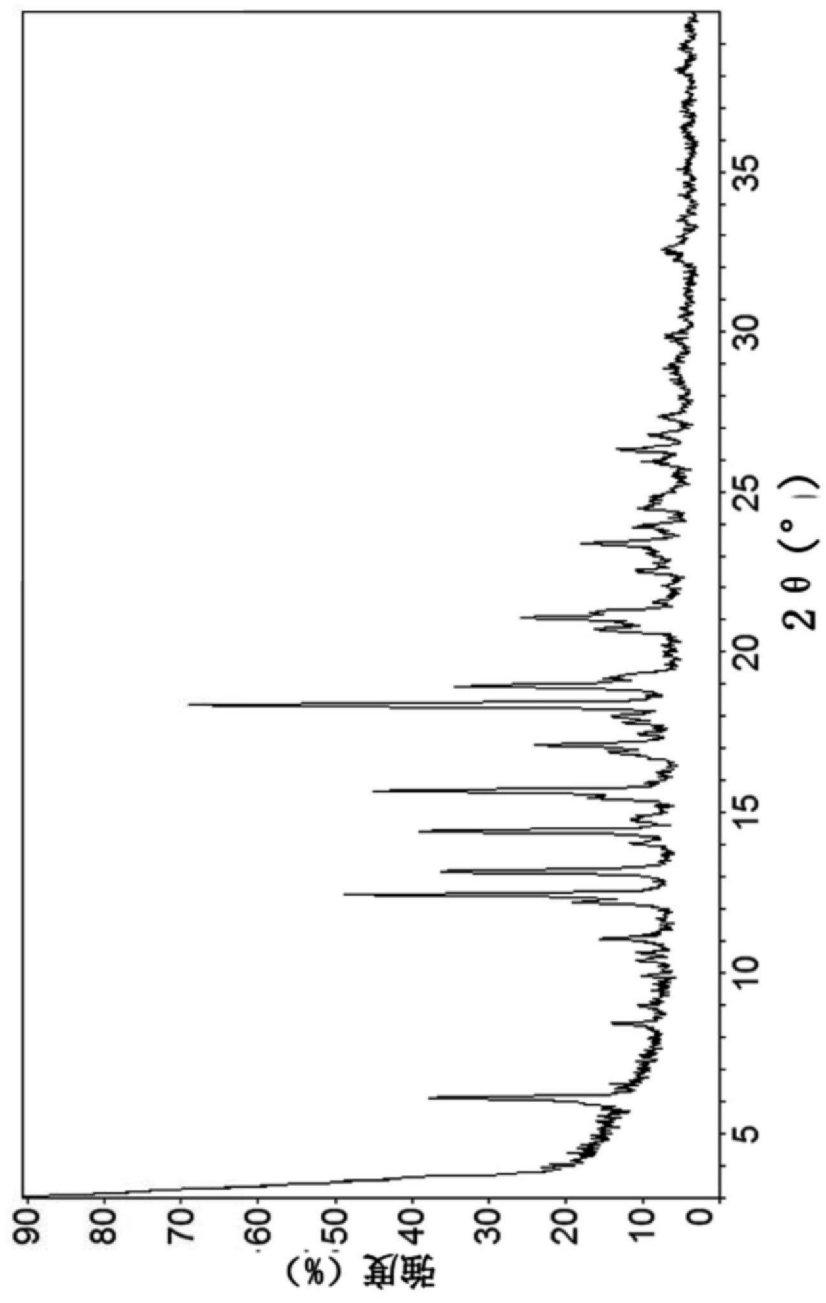
【圖94】



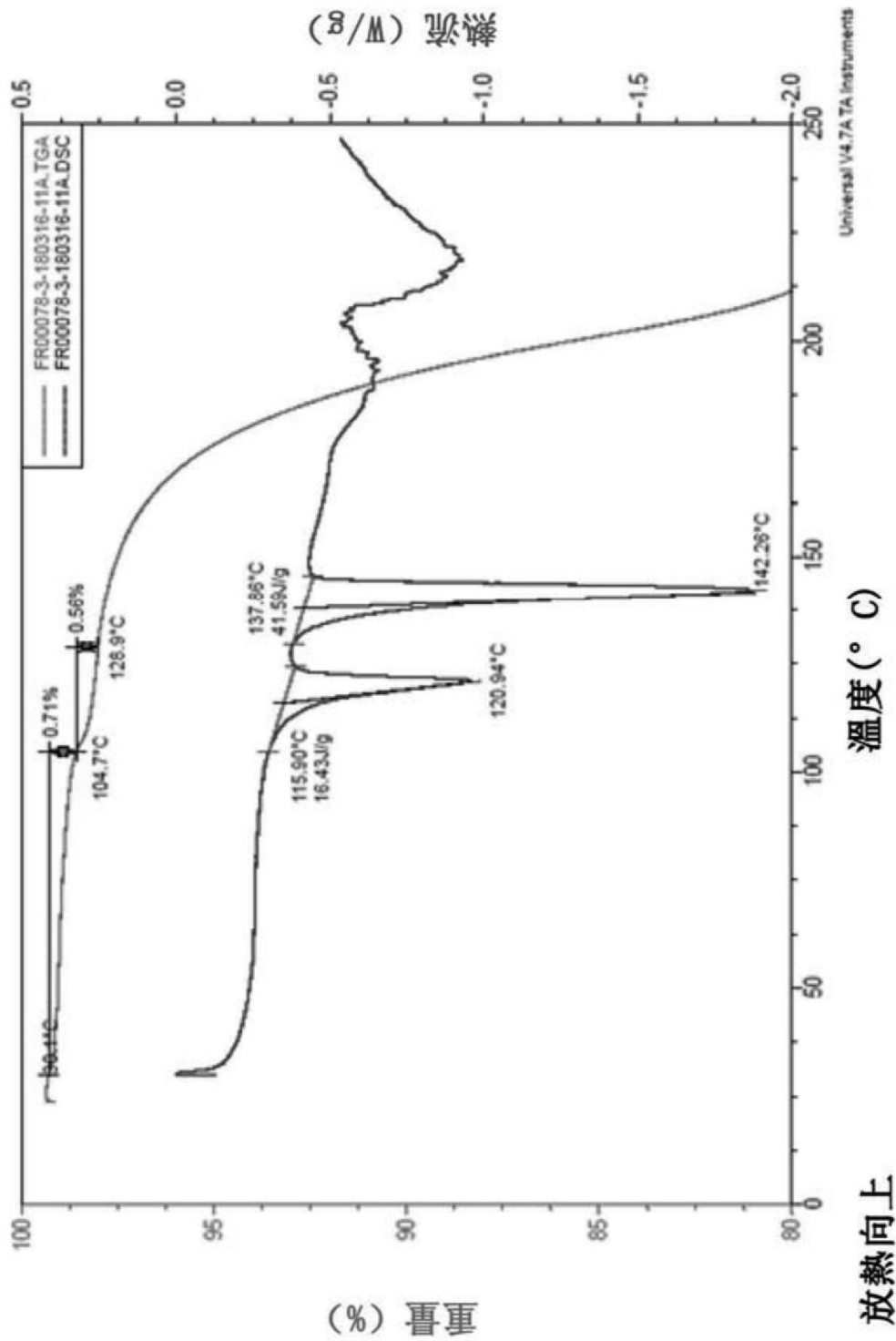
【圖95】



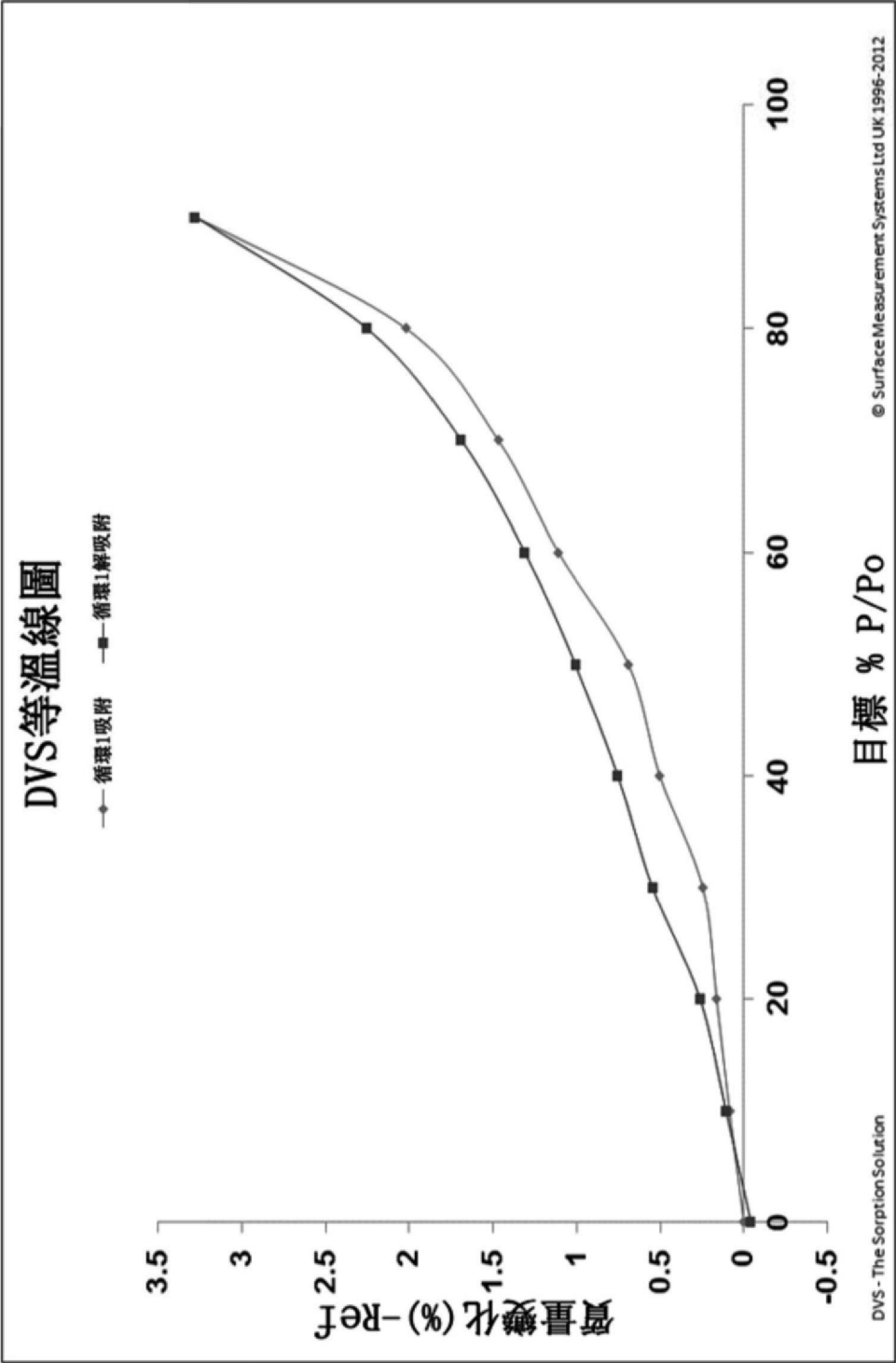
【圖96】



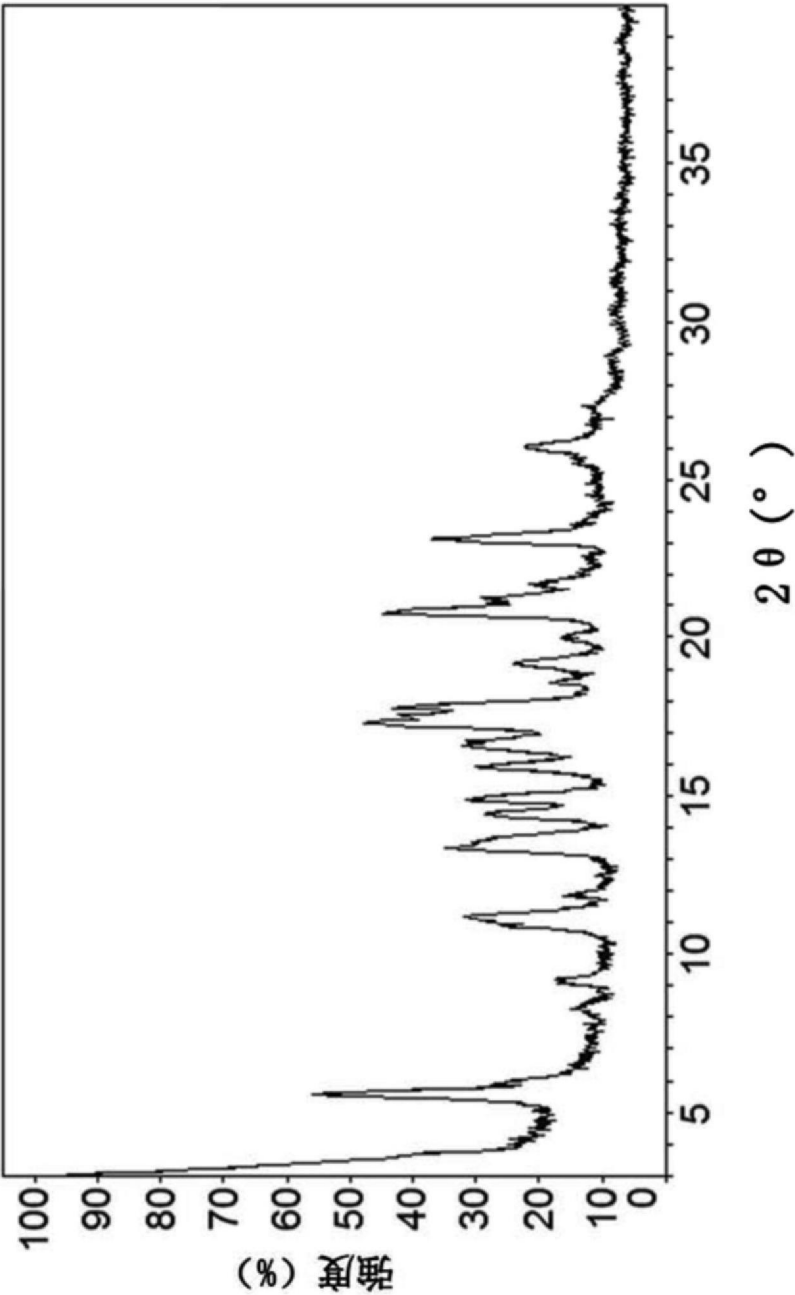
【圖97】



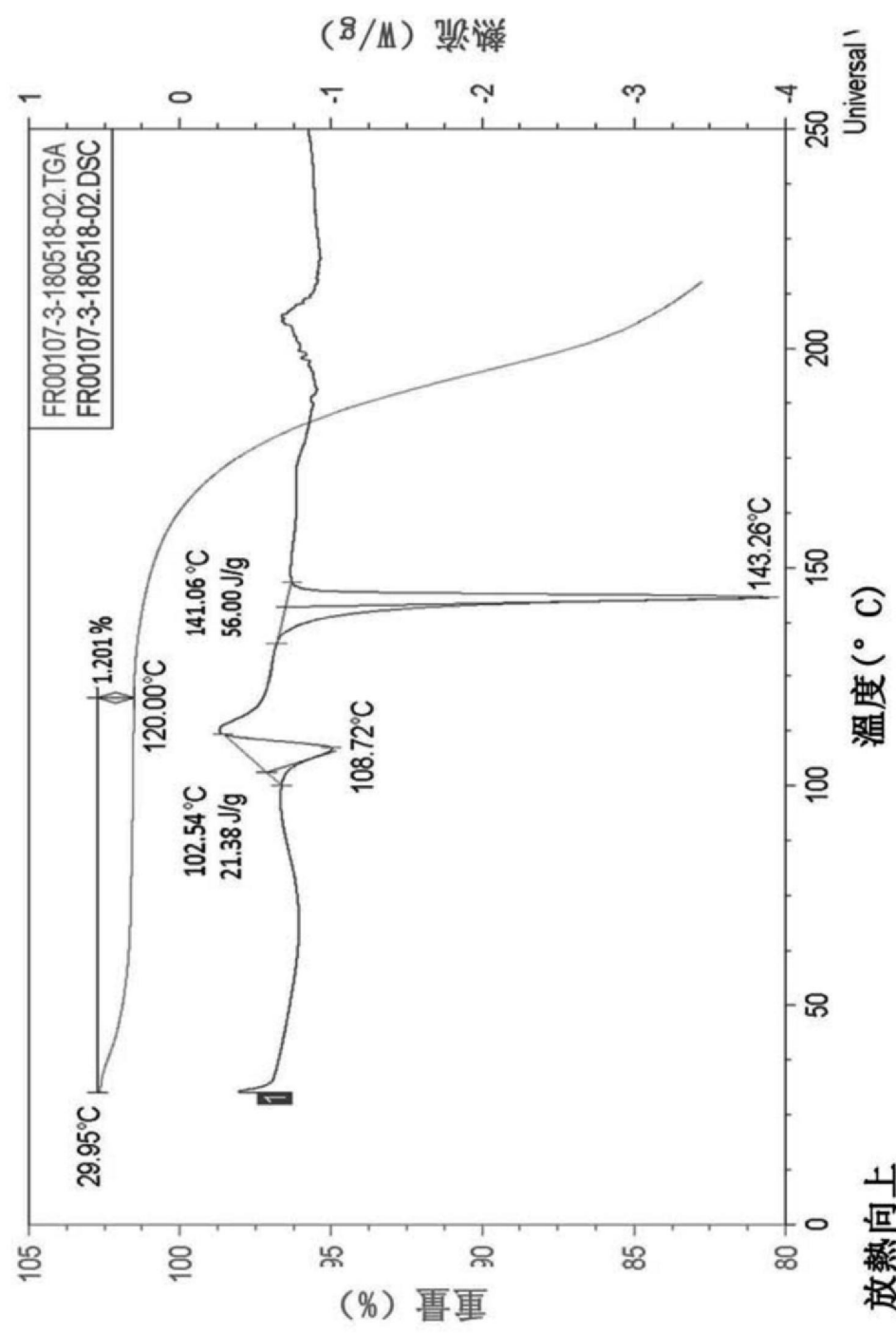
【圖98】



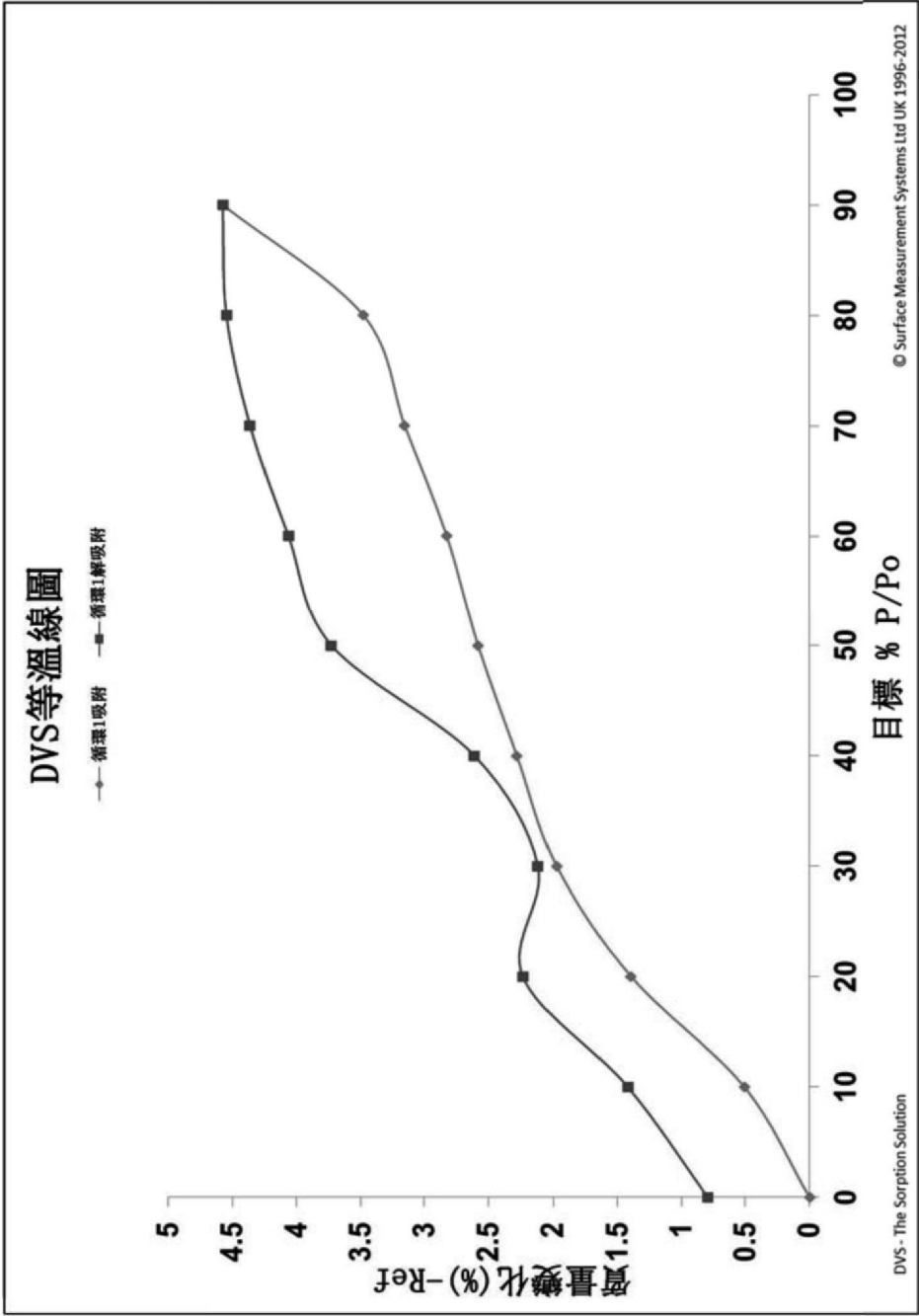
【圖99】



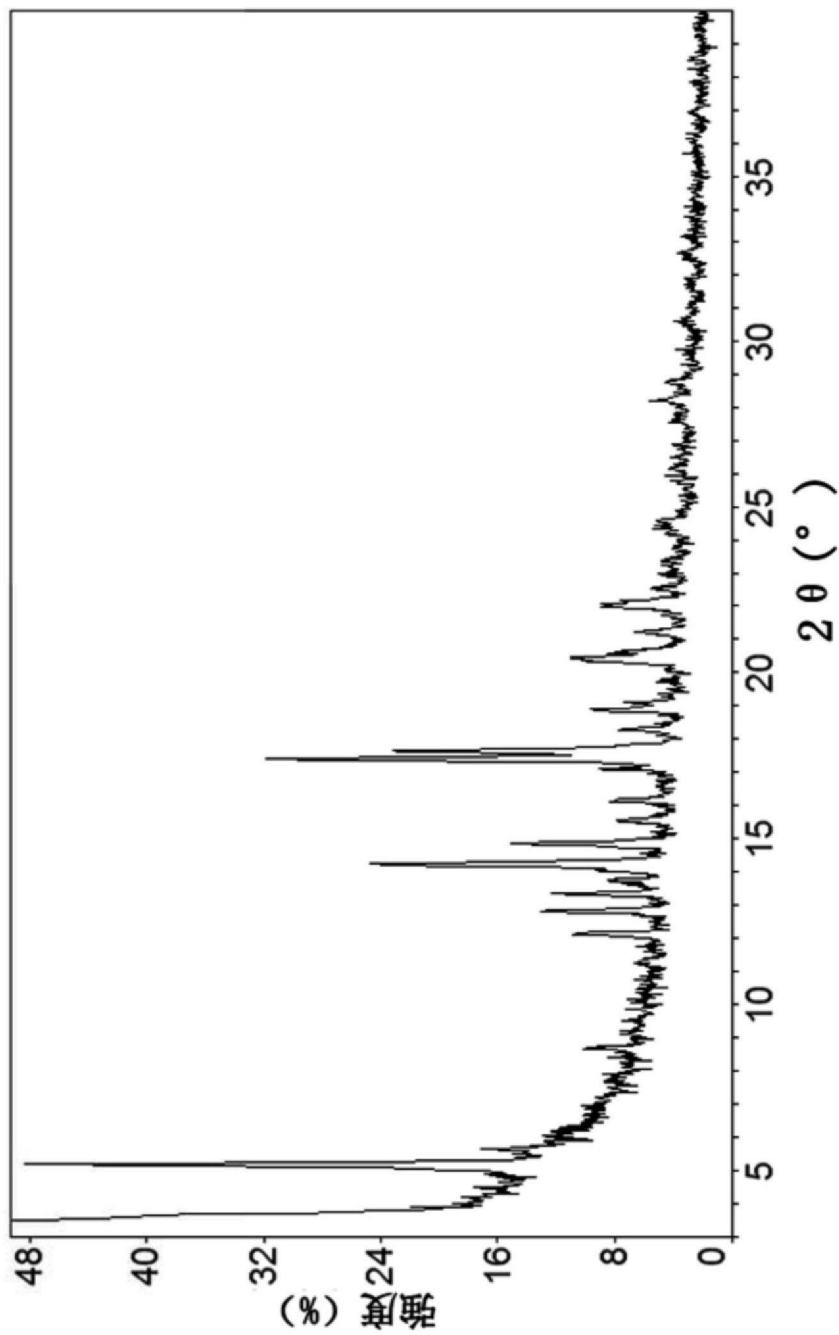
【圖100】



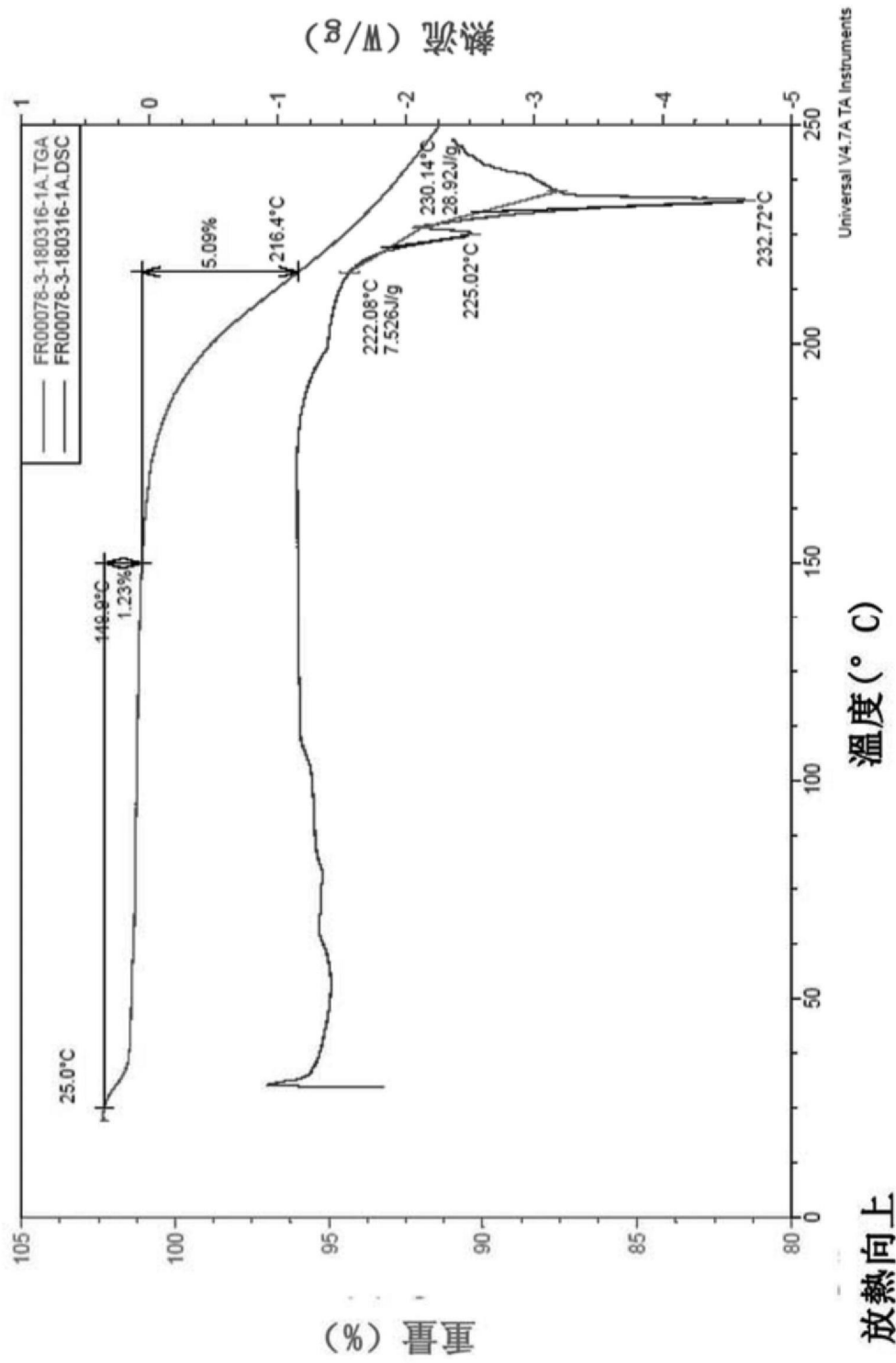
【圖101】



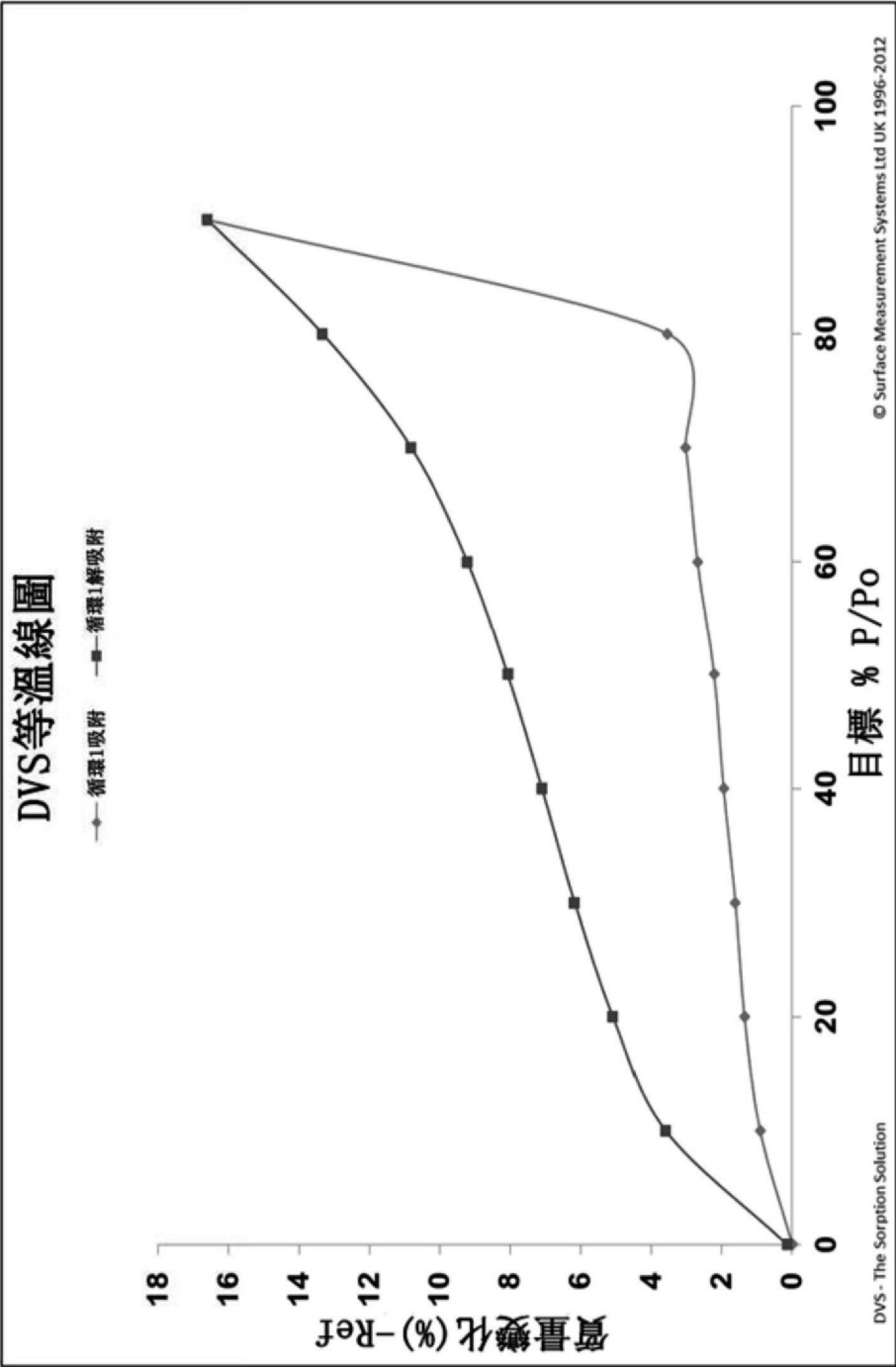
【圖102】



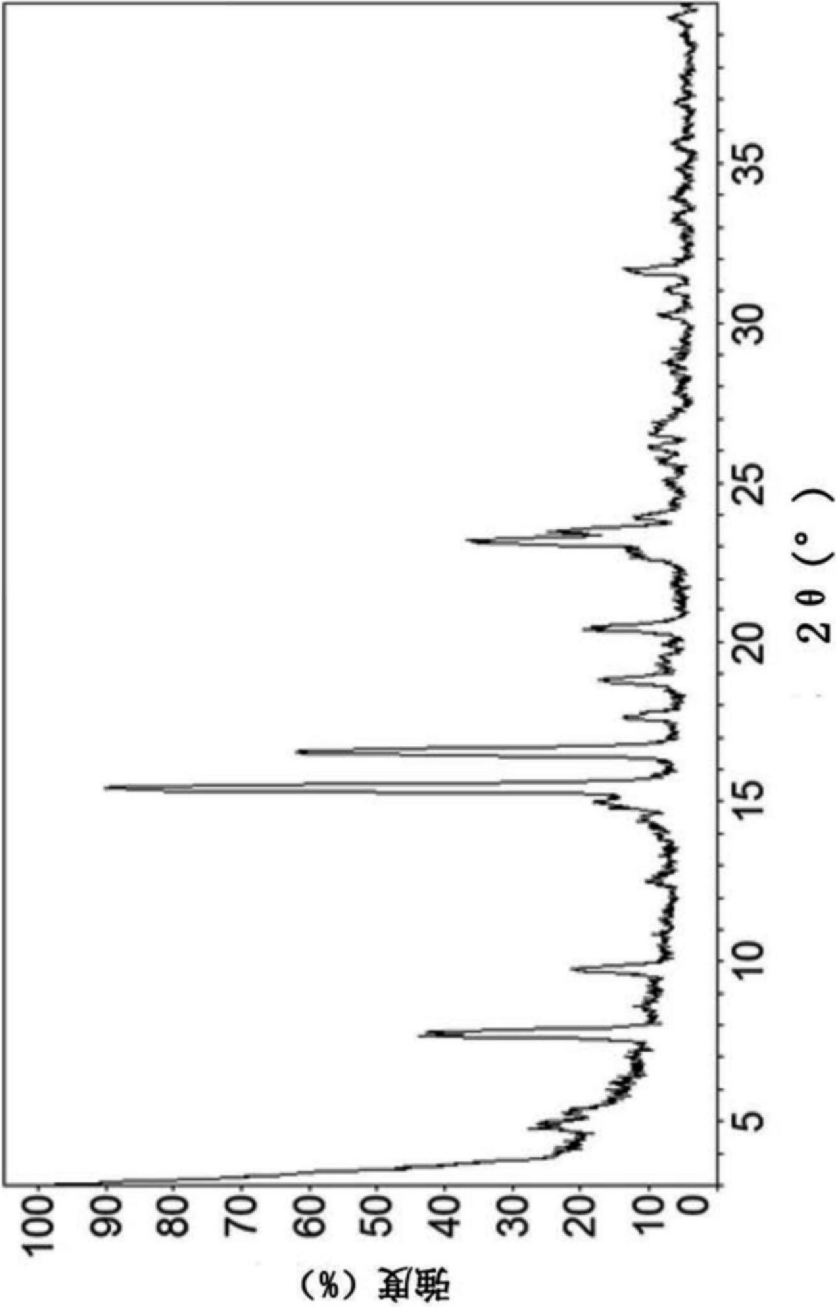
【圖103】



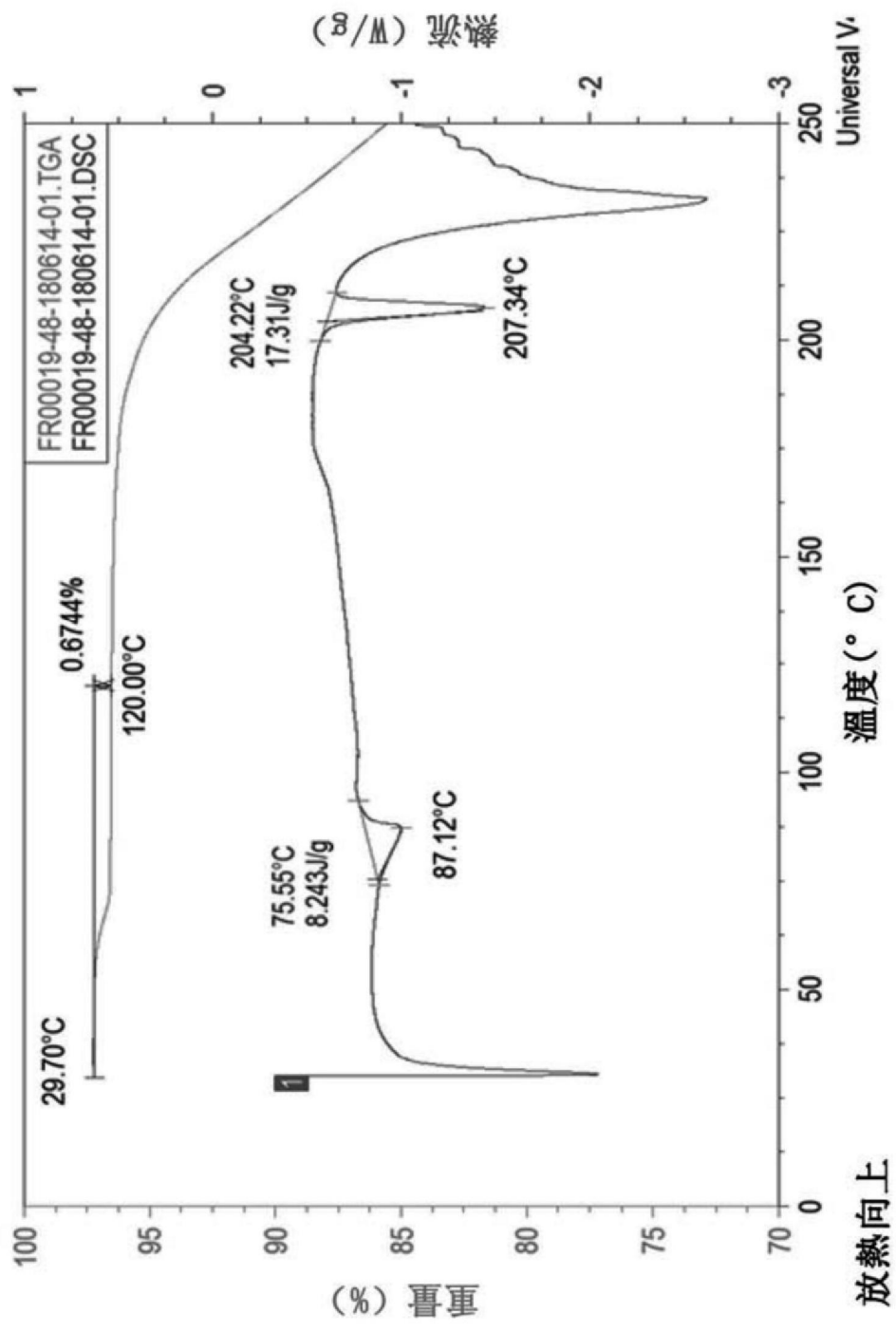
【圖104】



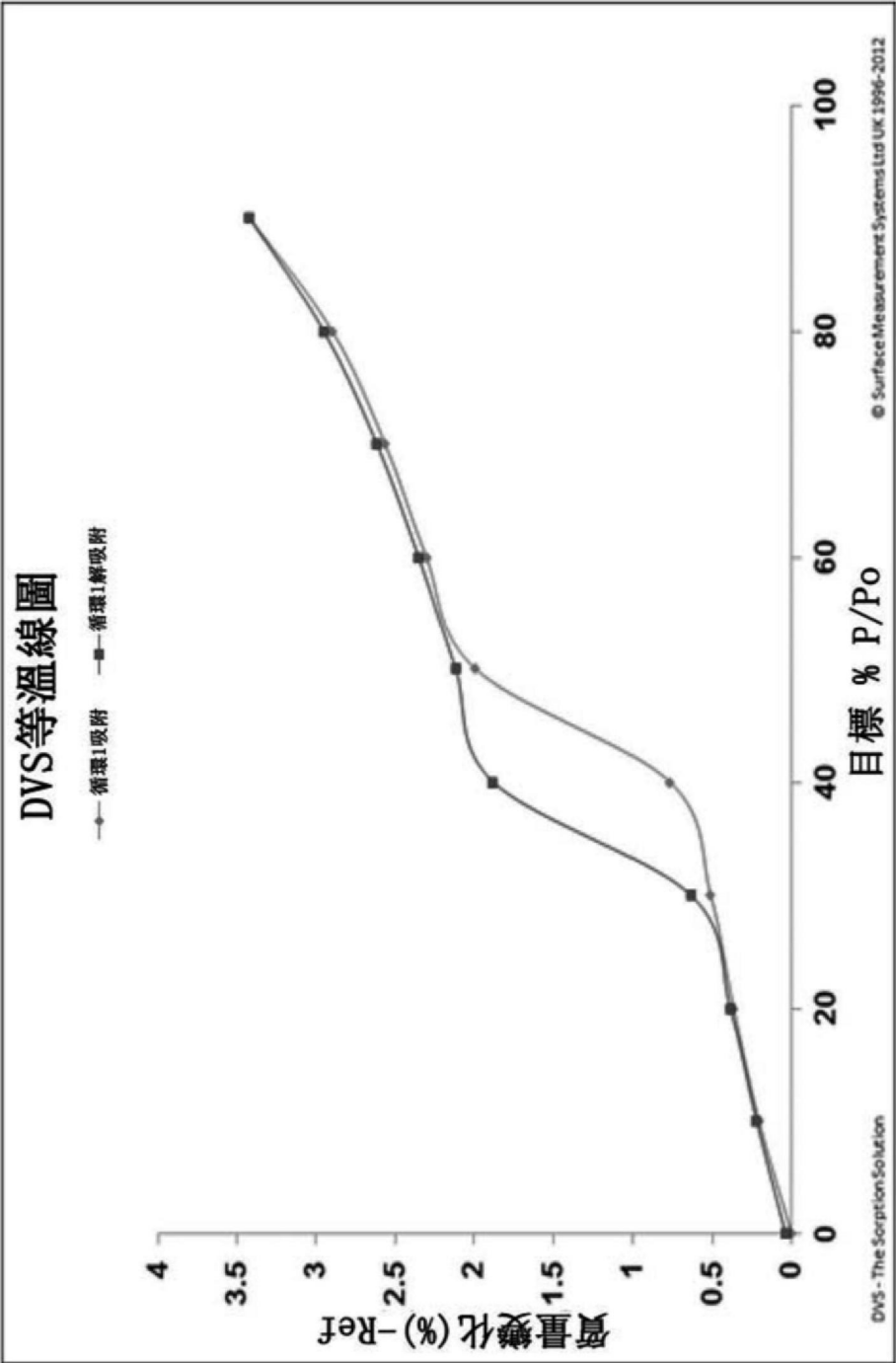
【圖105】



【圖106】

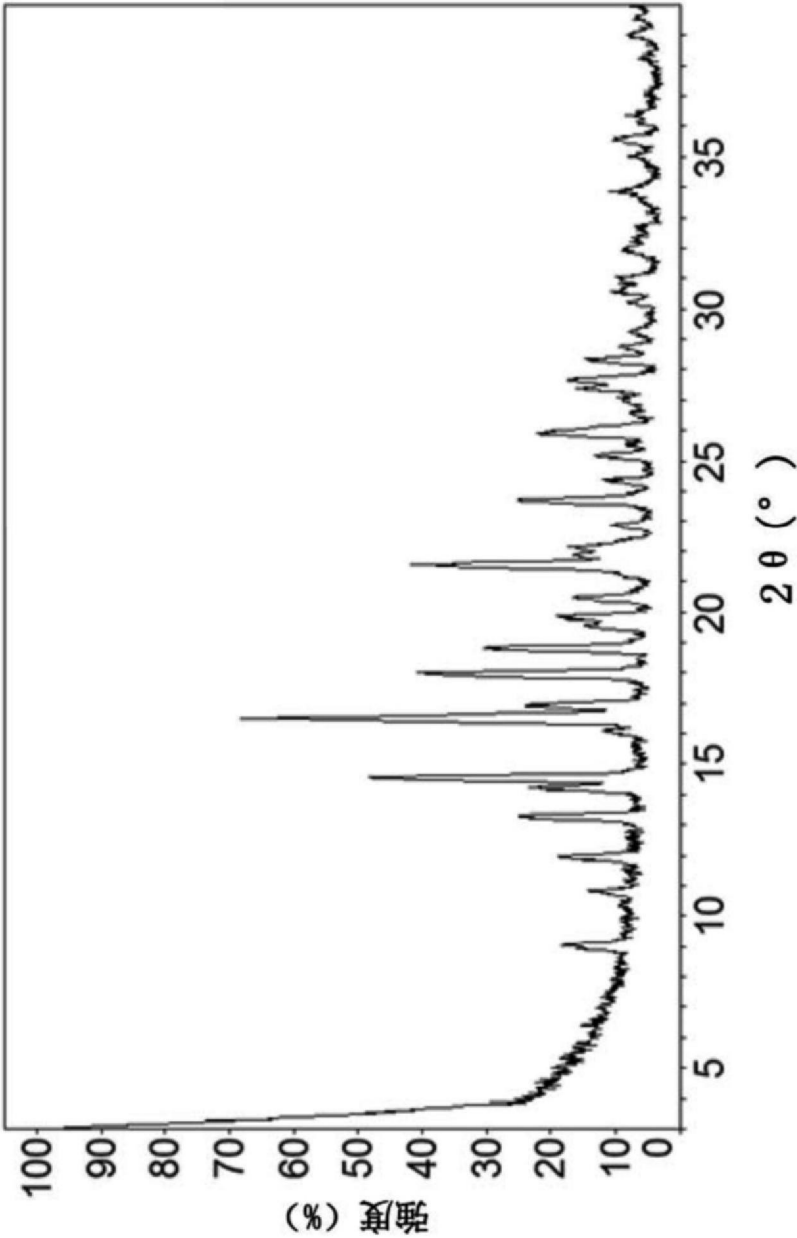


【圖107】

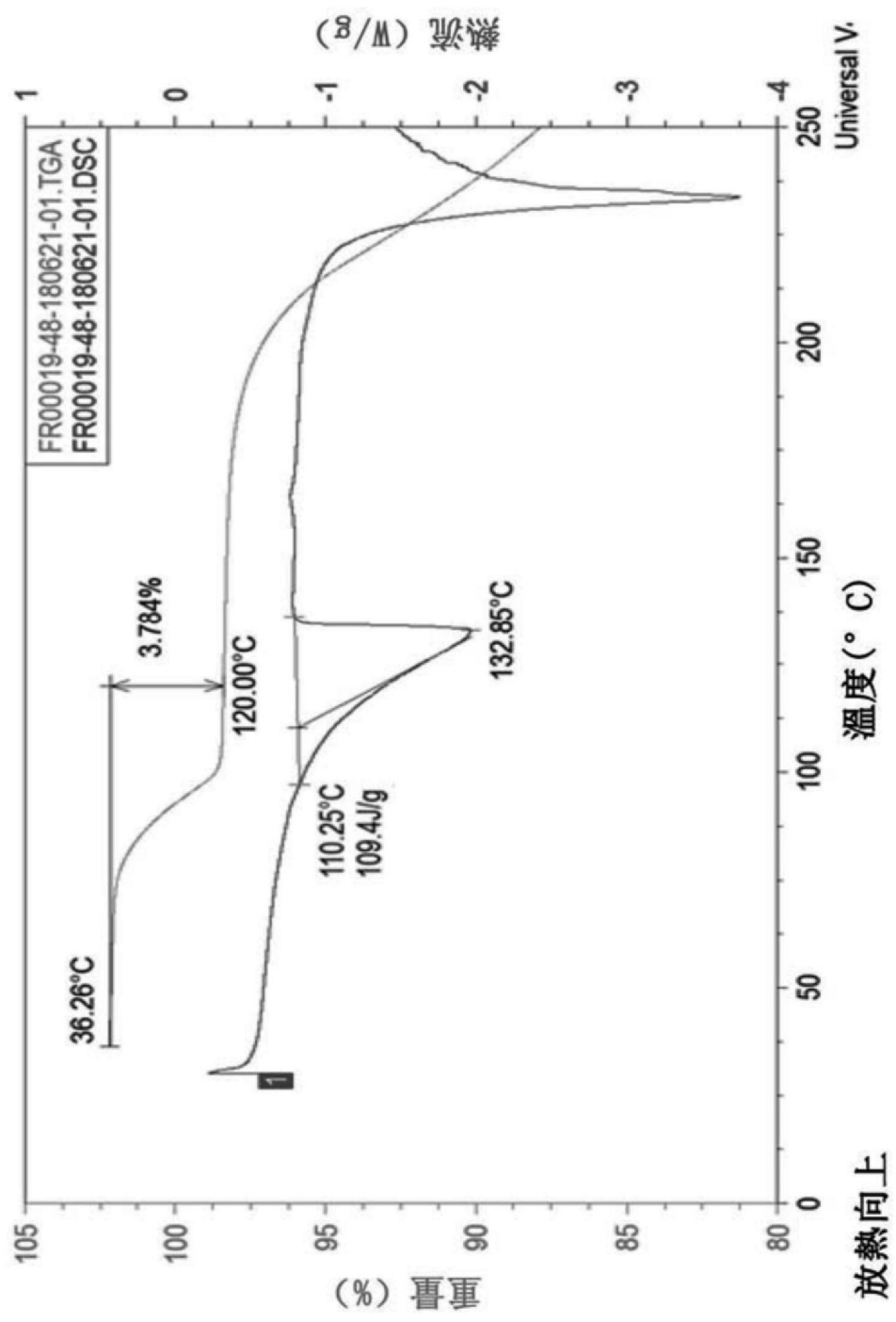


100-10-10

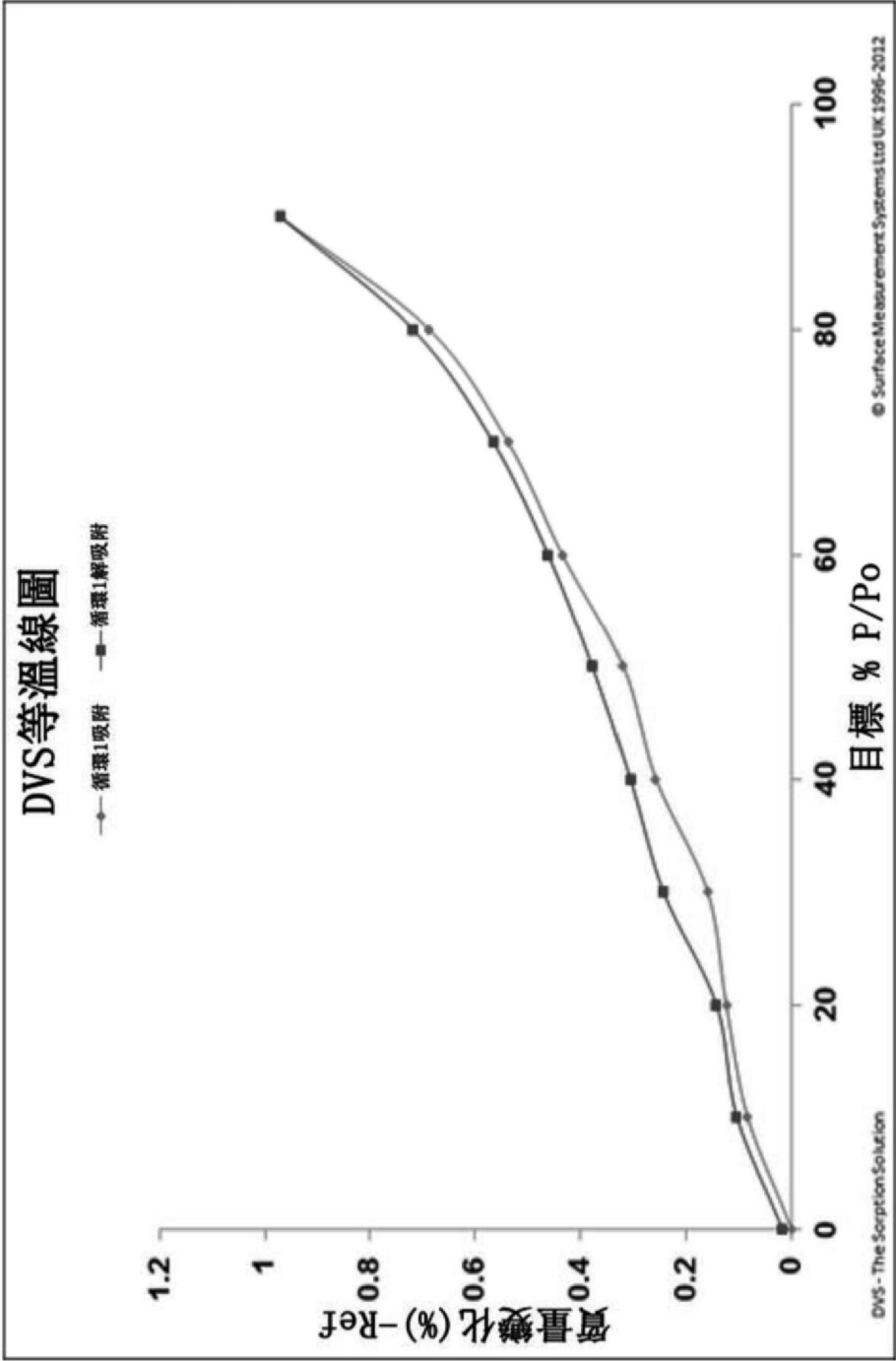
【圖108】



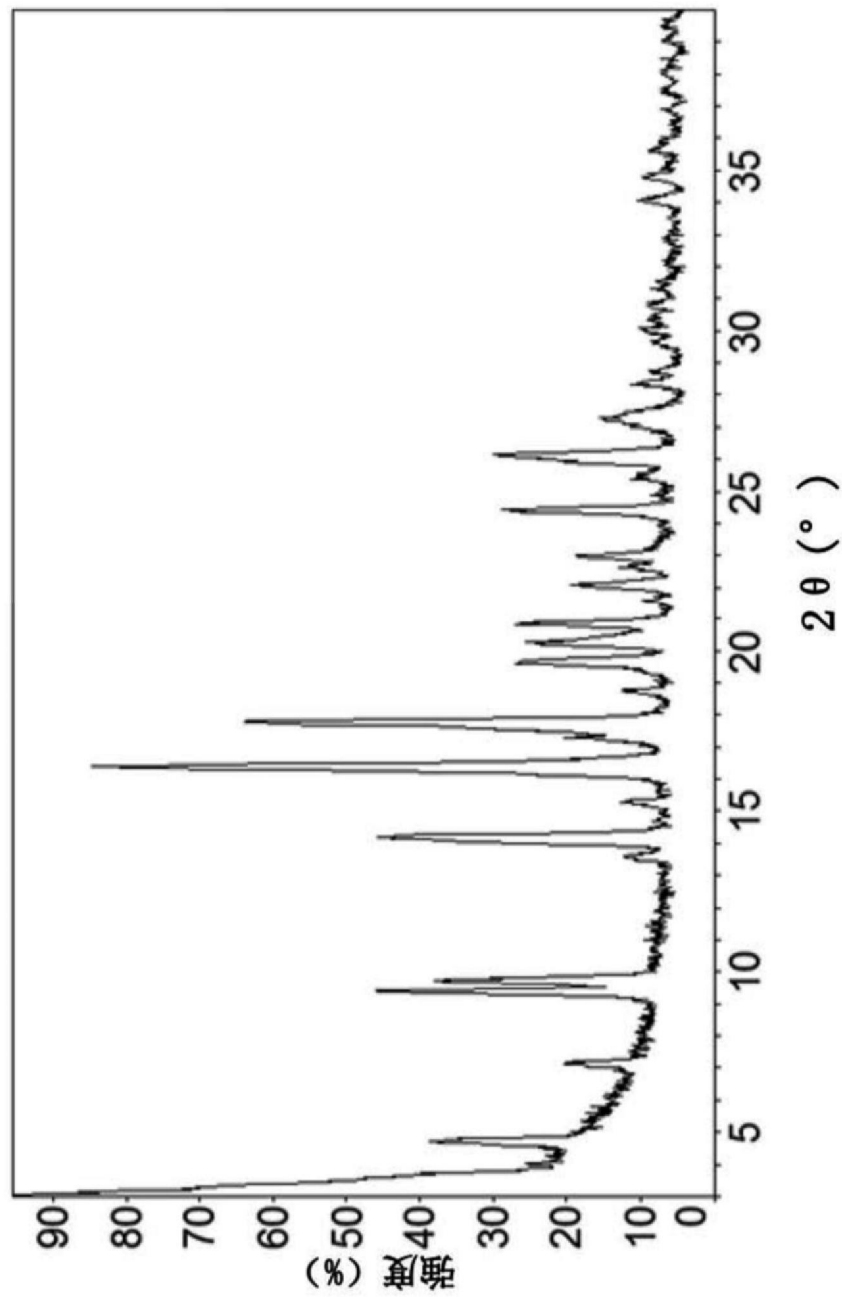
【圖109】



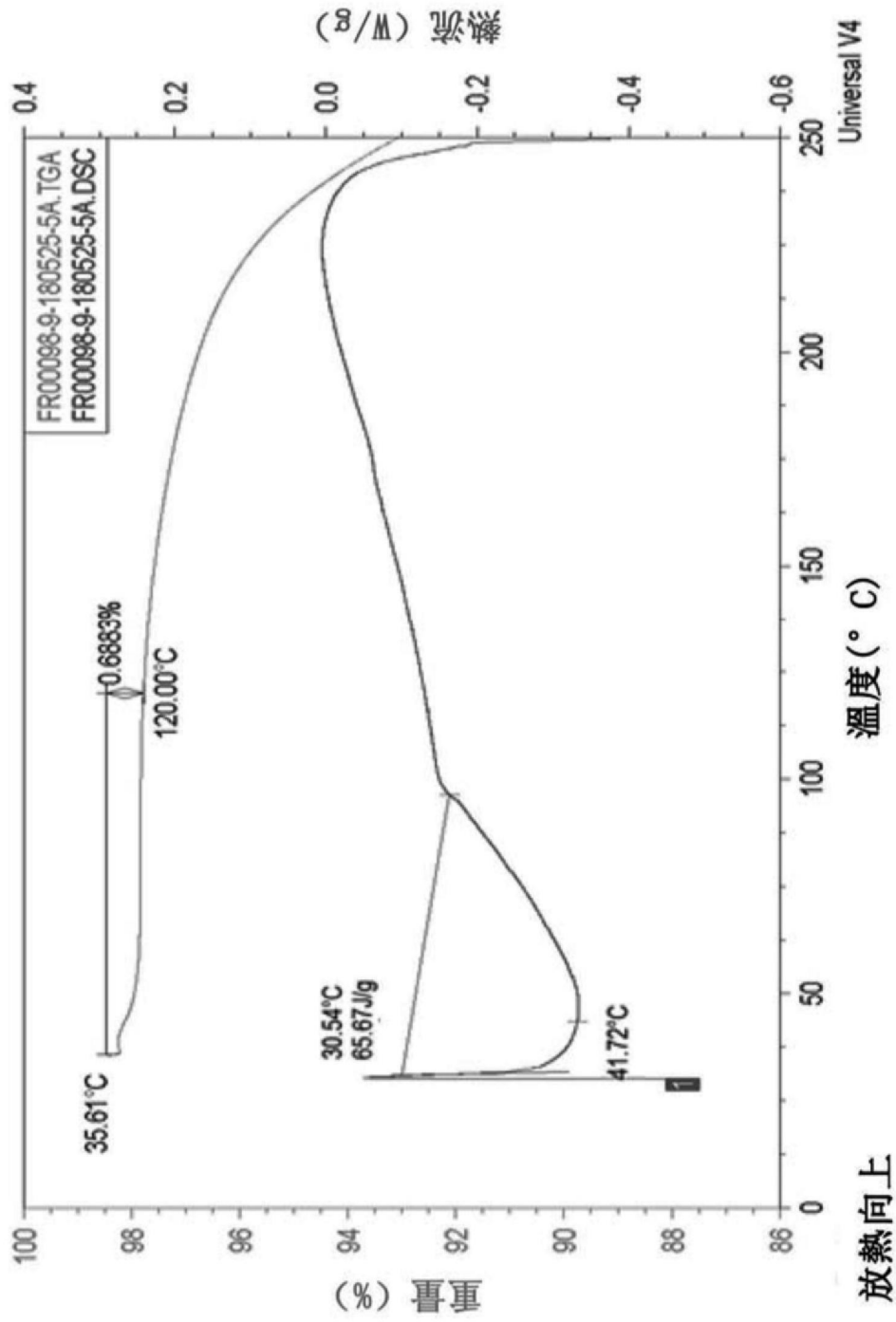
【圖110】



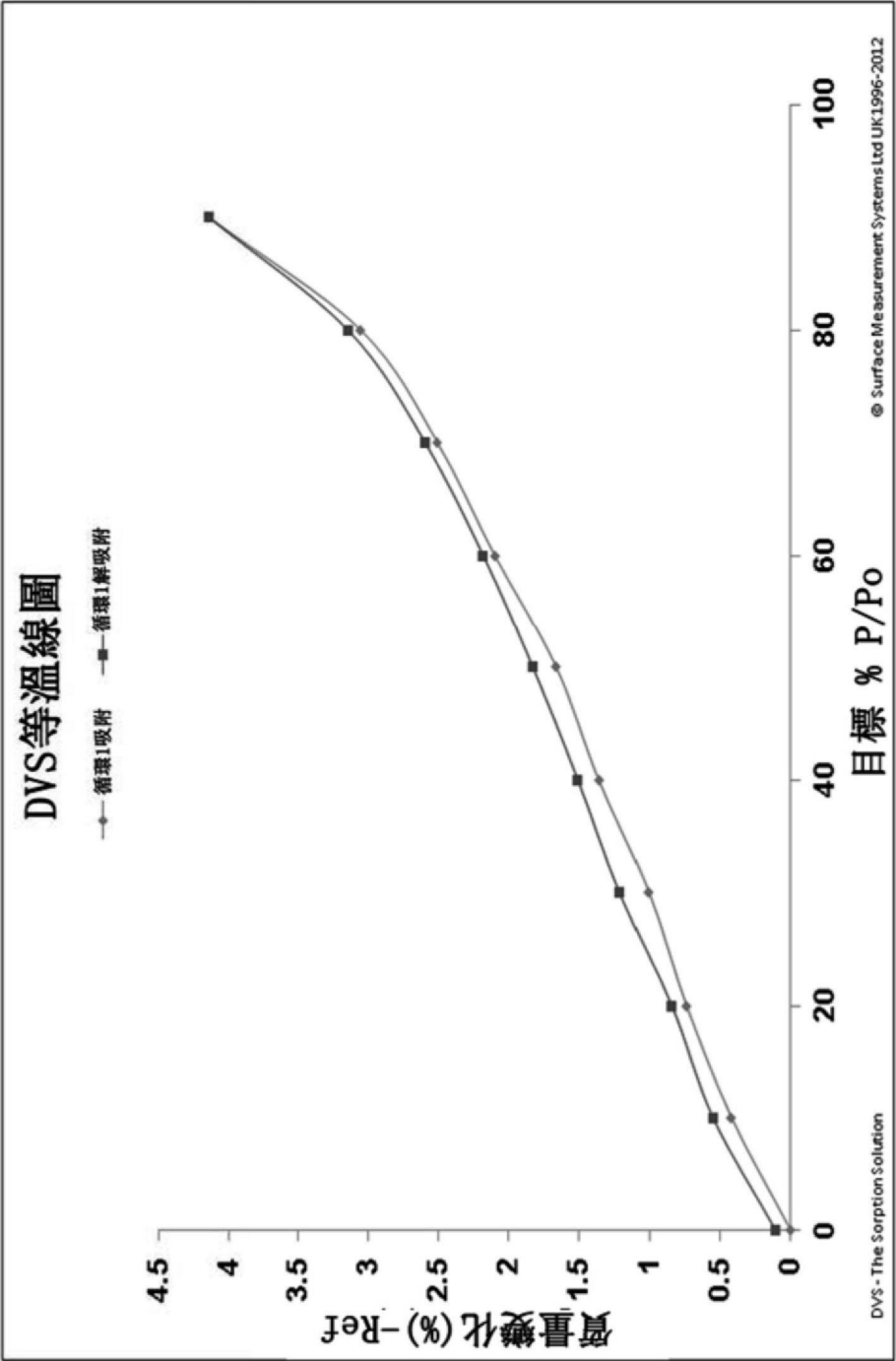
【圖111】



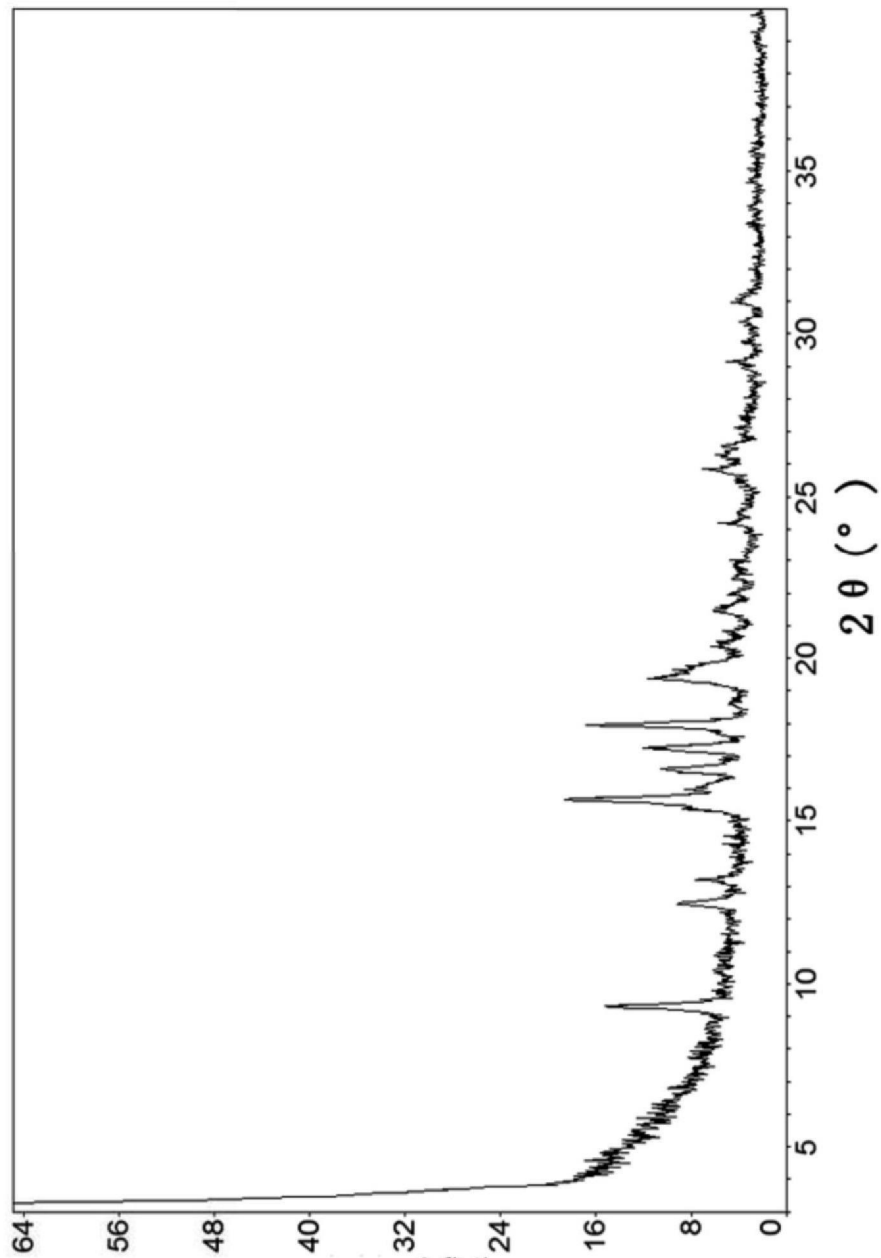
【圖112】



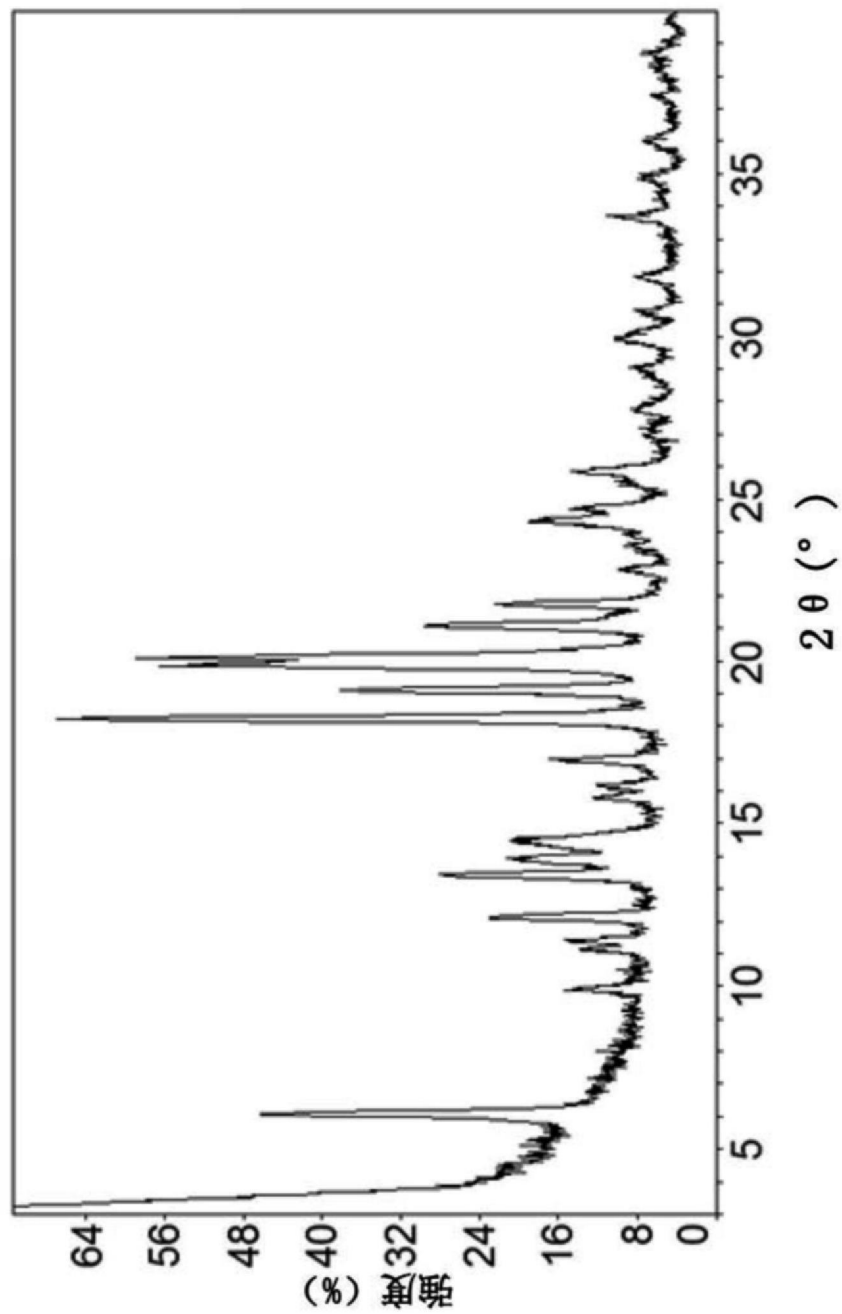
【圖113】



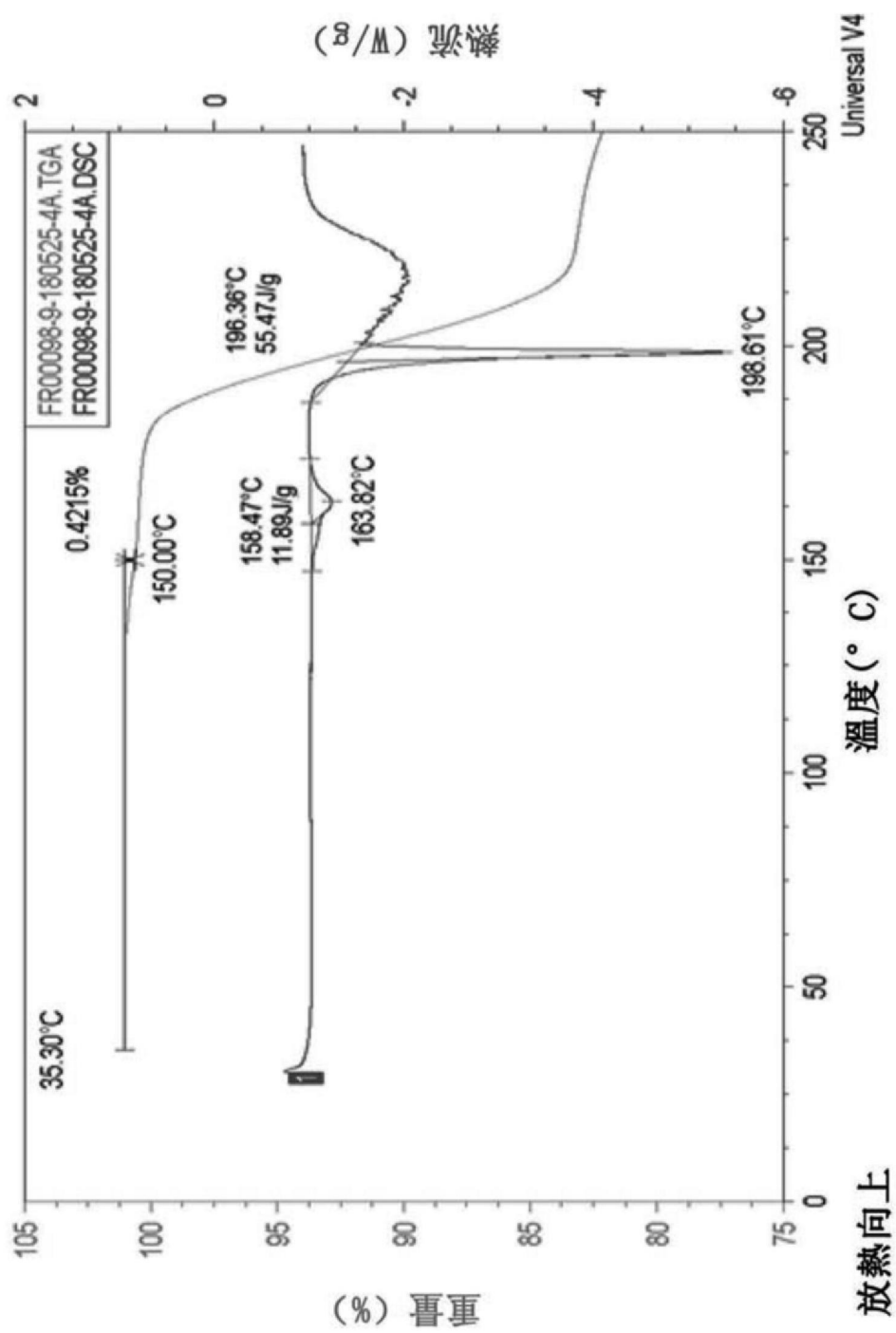
【圖114】



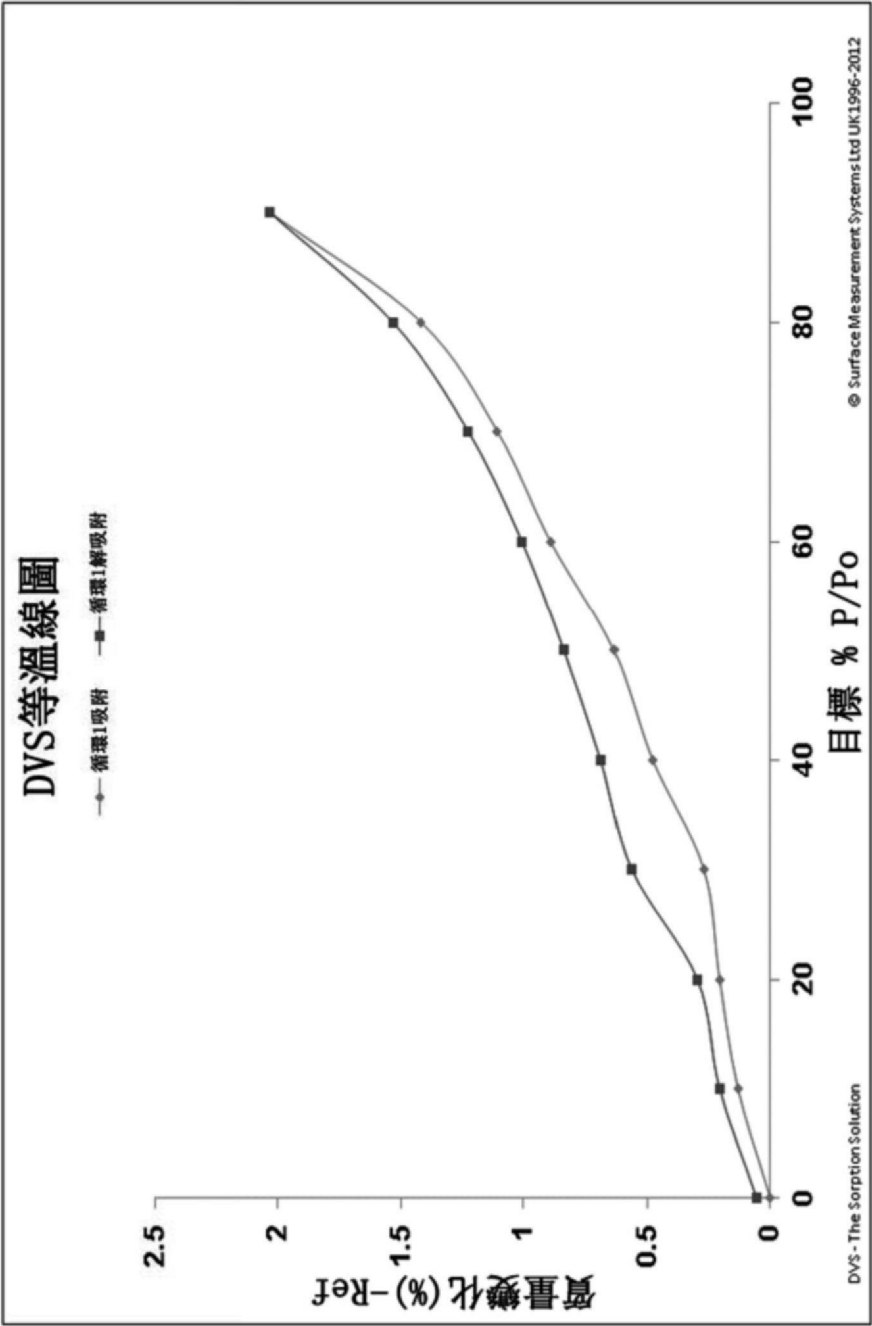
【圖115】



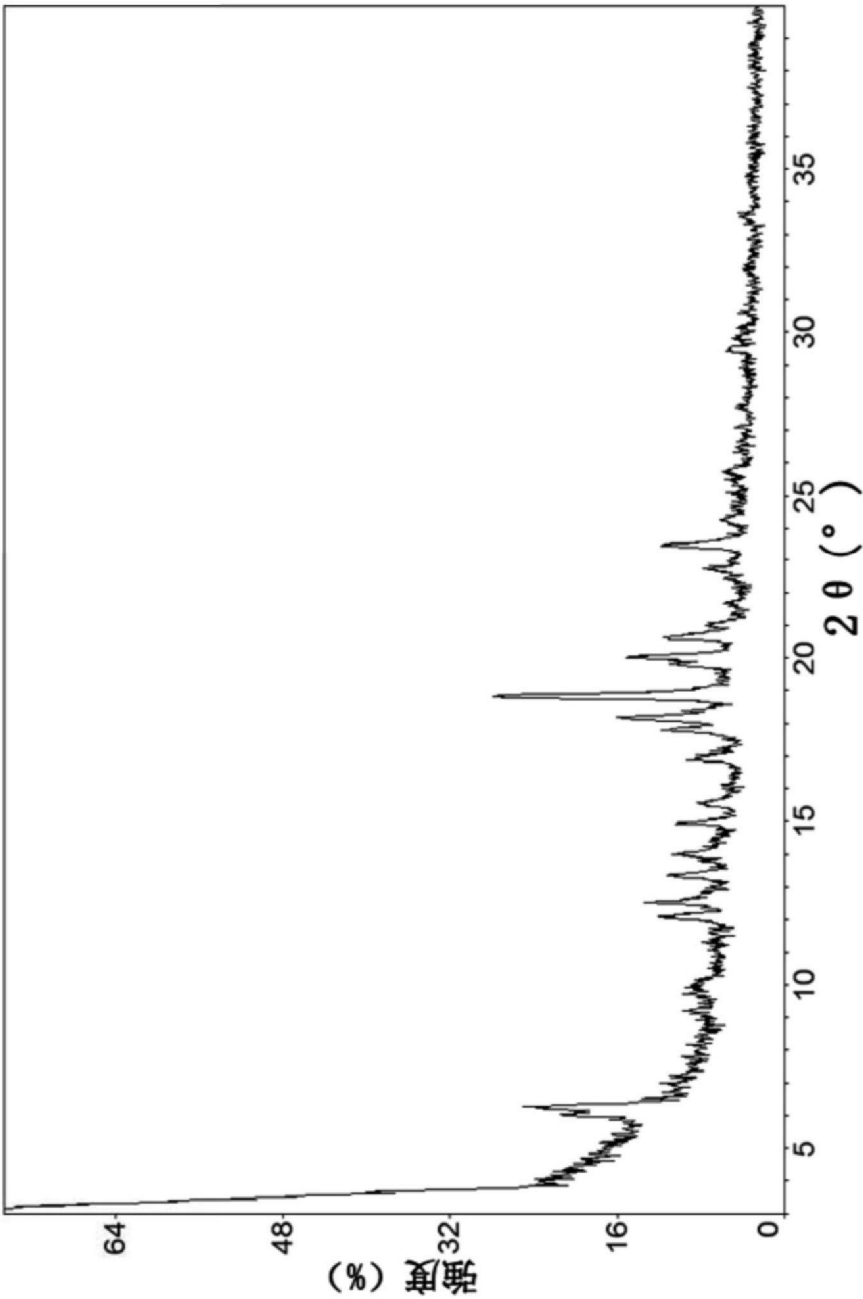
【圖116】



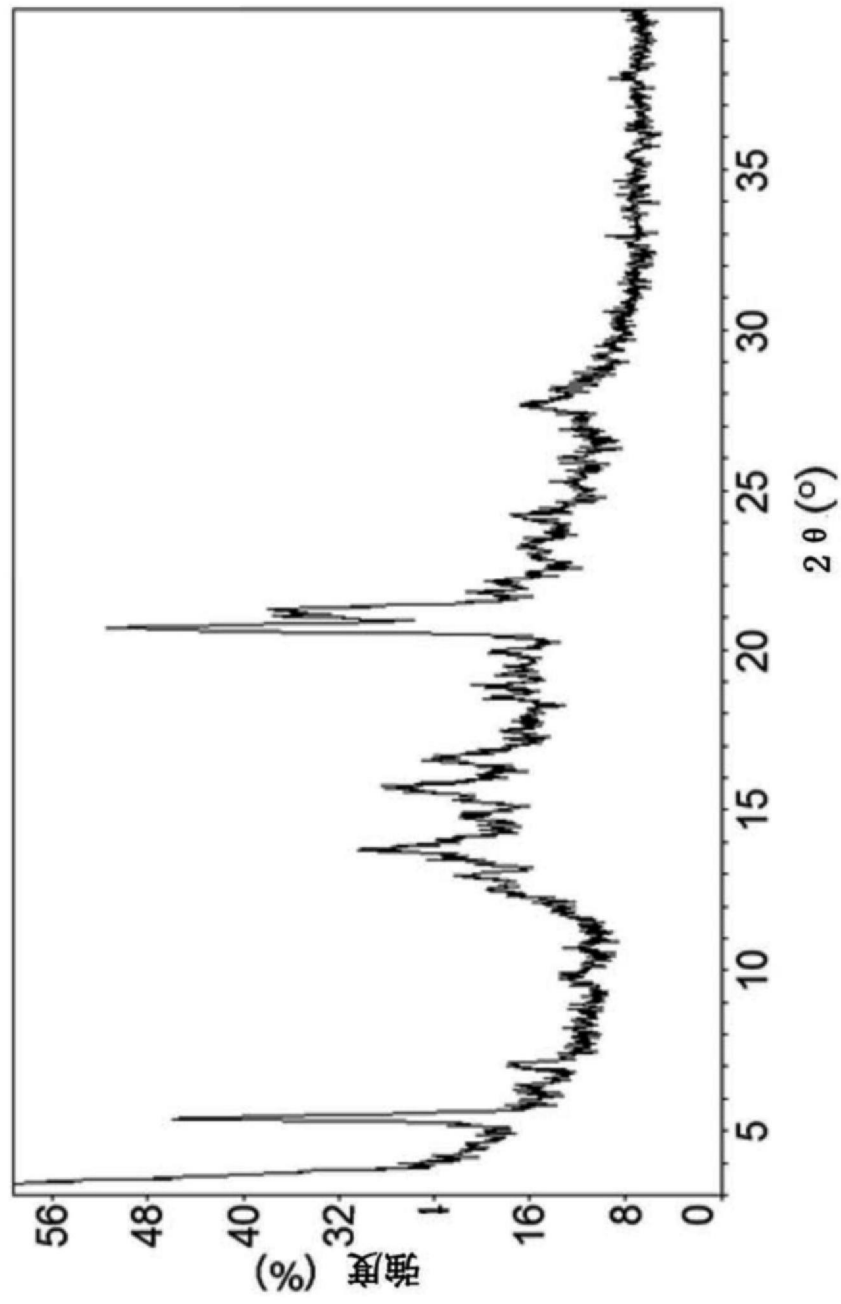
【圖117】



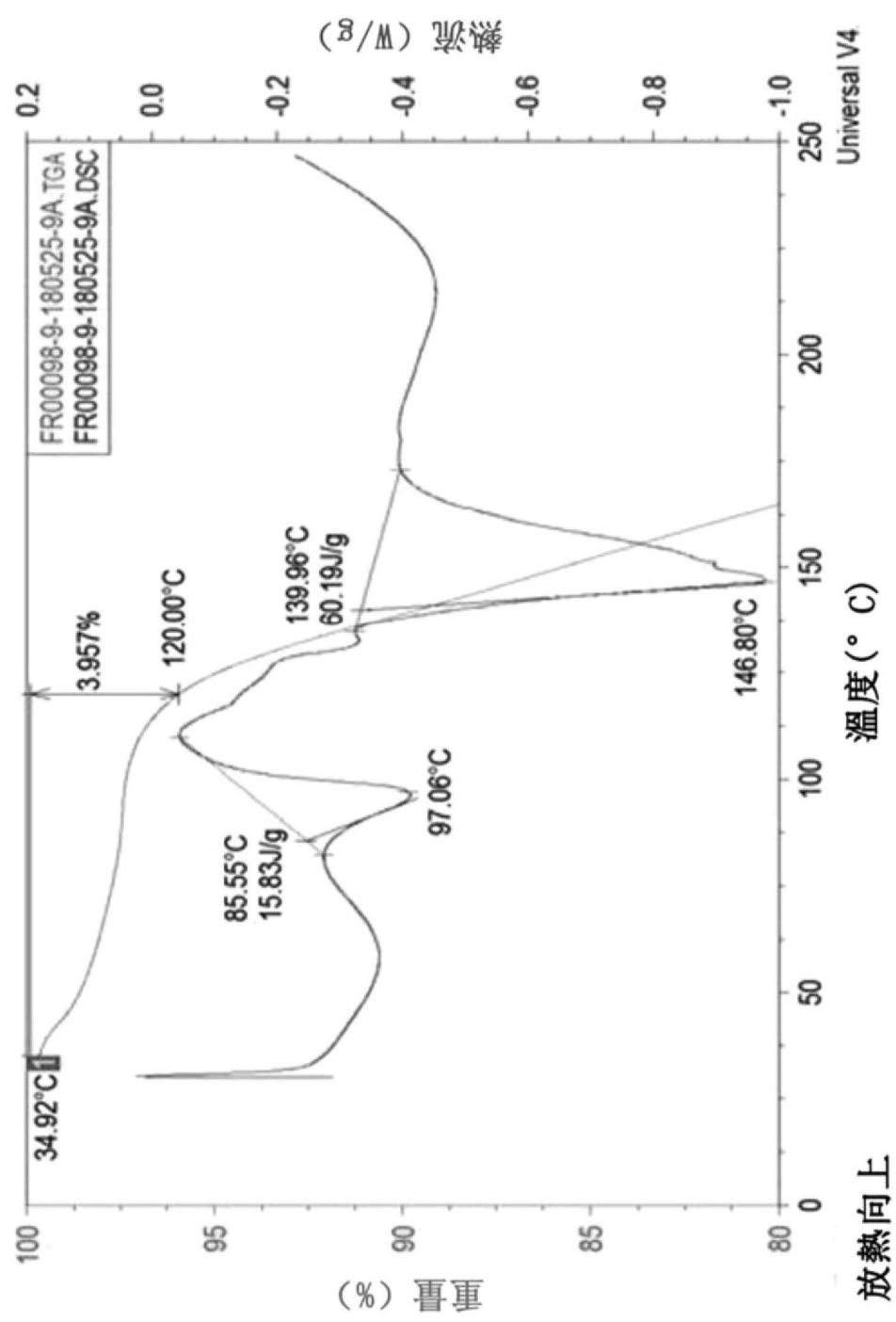
【圖118】



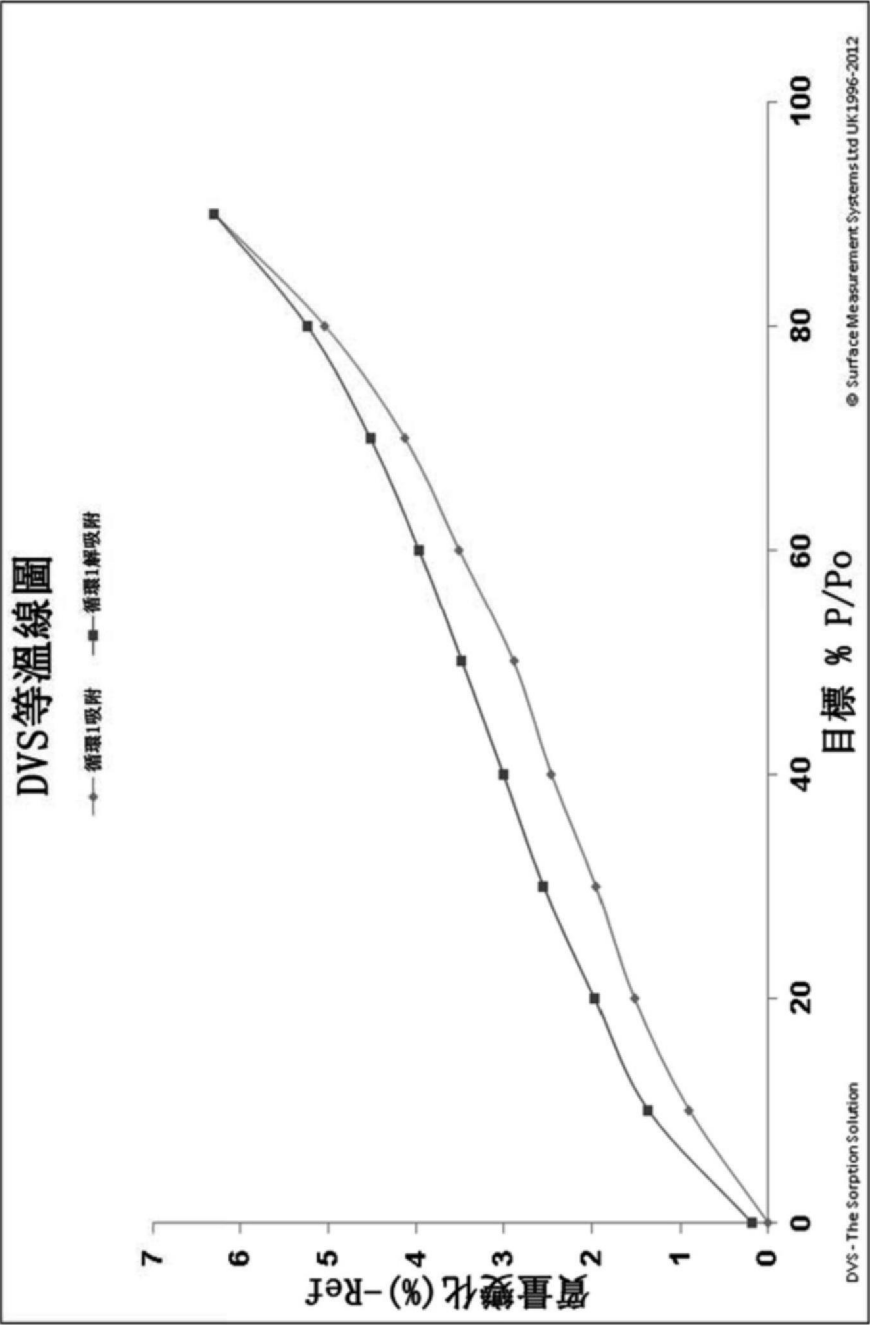
【圖119】



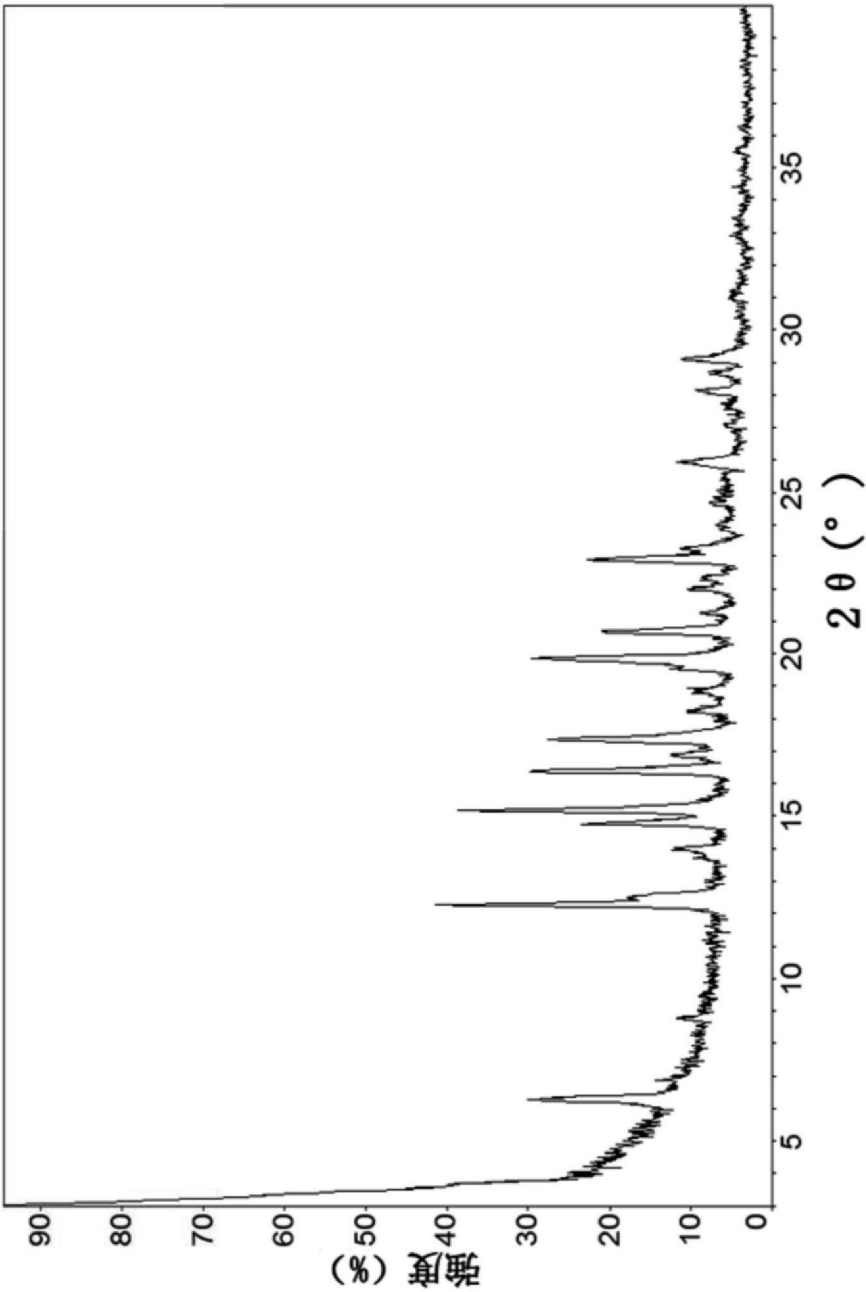
【圖120】



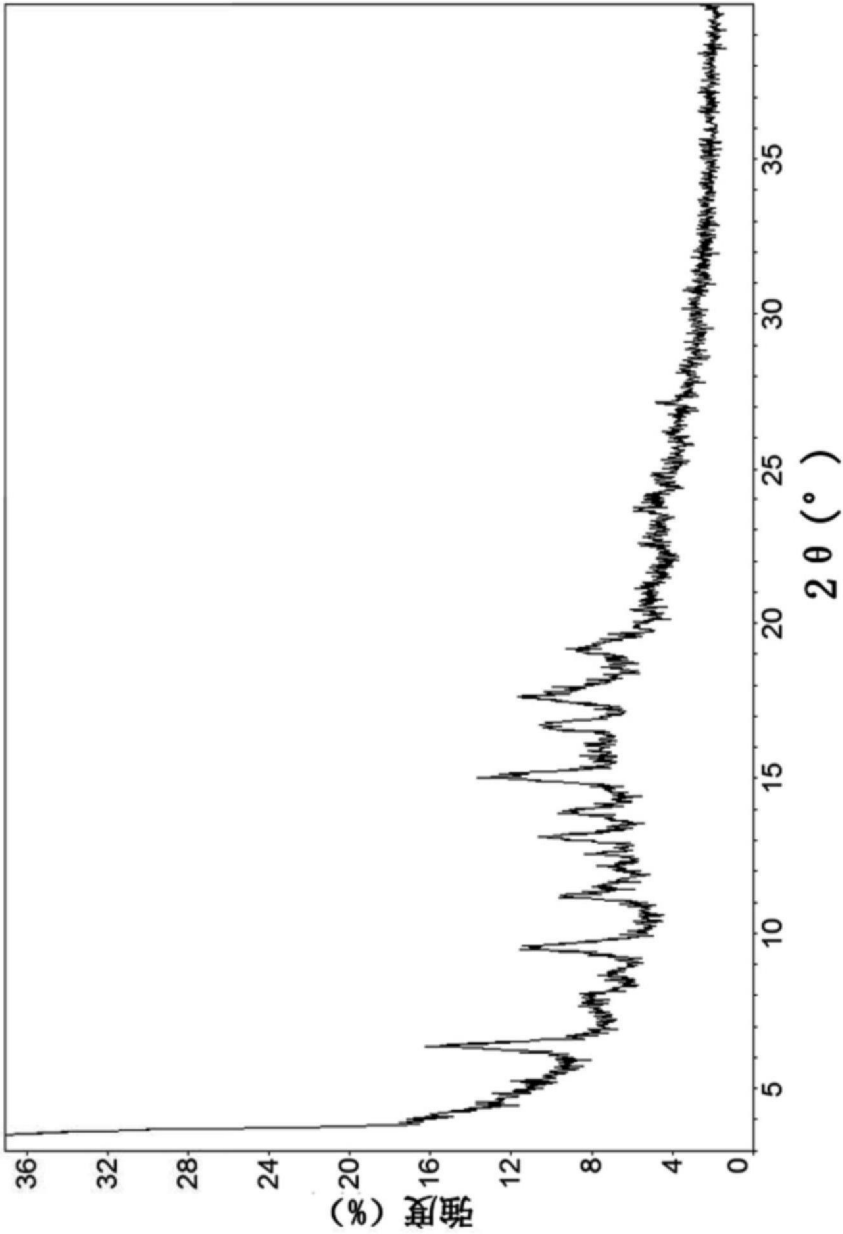
【圖121】



【圖122】



【圖123】



【圖124】