I849678

(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 I849678 B

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：112100724 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 02 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C07D231/12 (2006.01)* *A61K31/415 (2006.01)*
*A61P9/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/02/17 美國 62/460,576

(71)申請人：美商文涵治療有限公司 (美國) EIDOS THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：錢德 普雷 CHAND, POORAN (US)；古普達 優格希 庫瑪 GUPTA, YOGESH KUMAR (IN)；庫瑪瓦 拉蓋施 庫瑪 KUMAWAT, RAKESH KUMAR (IN)；艾爾哈瑪德希 瑪孟 ALHAMADSHEH, MAMOUN (US)；詹波尼 羅伯 ZAMBONI, ROBERT (CA)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

(56)參考文獻：

TW I530494B US 2014/0179751A1

審查人員：蔡榮哲

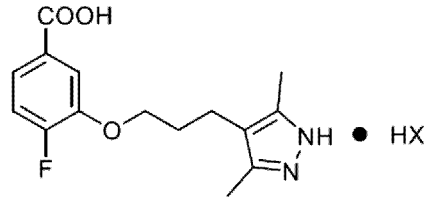
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：64 共 124 頁

(54)名稱

用於製備 AG-10、其中間物及其鹽之方法

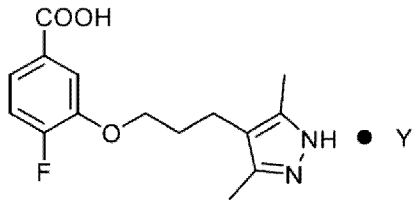
(57)摘要

本文提供用於製備式 IX 化合物(AG-10)之改良方法。本文亦提供以下式 I 及式 Ib 之醫藥學上可接受之鹽：




(I)

、

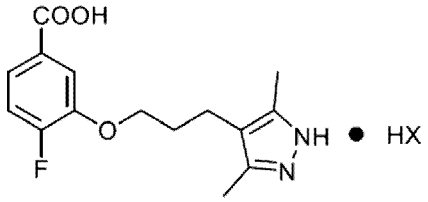



(Ib)

，

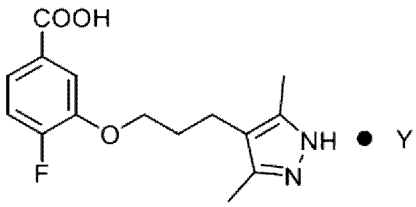
以及式 IX (AG-10)的結晶型。本文中所描述之該等方法提供改良產率及效率，而該等醫藥學上可接受之鹽及該等結晶形式提供出人意料的藥物動力學特性。當閱讀本說明書之其餘部分時，本發明之其他特徵及態樣對熟習此項技術者而言係顯而易見的。

Provided herein are improved processes for the preparation of a compound of Formula IX (AG-10). Also provided herein are pharmaceutically acceptable salts of Formula I and Formula Ib



(I)

,

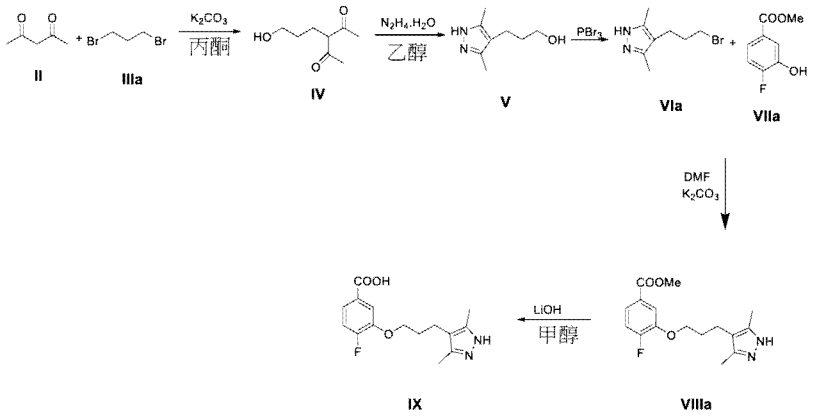


(Ib)

,

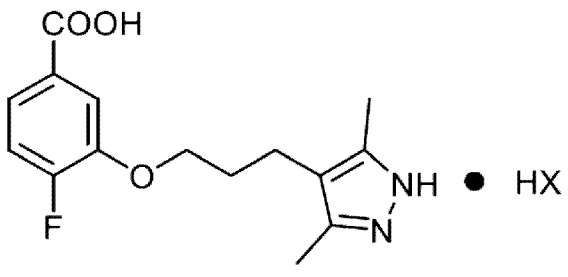
as well as crystalline types of Formula IX (AG-10). The processes described herein provide improved yields and efficiency, while the pharmaceutically acceptable salts and crystalline forms provide unexpected pharmacokinetic properties. Other features and aspects of the present disclosure will be apparent to a person of skill in the art upon reading the remainder of the specification.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(I)

專利案號：112100724
原申請案號：107105862
公告本
I849678

# 【發明摘要】

分割案

【中文發明名稱】

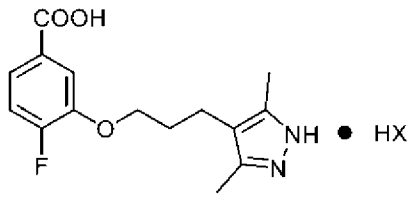
用於製備AG-10、其中間物及其鹽之方法

【英文發明名稱】

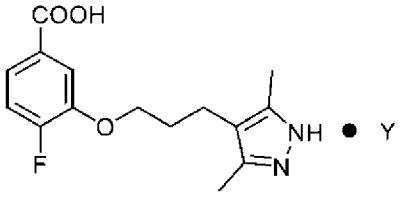
PROCESSES FOR PREPARING AG-10, ITS INTERMEDIATES, AND SALTS THEREOF

【中文】

本文提供用於製備式IX化合物(AG-10)之改良方法。本文亦提供以下式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽：




(I)、

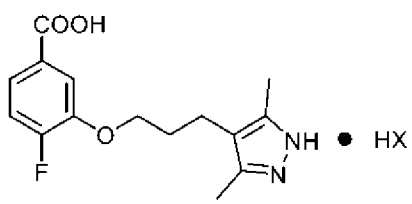



(Ib)，

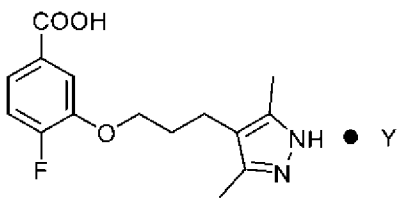
以及式IX (AG-10)的結晶型。本文中所描述之該等方法提供改良產率及效率，而該等醫藥學上可接受之鹽及該等結晶形式提供出人意料的藥物動力學特性。當閱讀本說明書之其餘部分時，本發明之其他特徵及態樣對熟習此項技術者而言係顯而易見的。

【英文】

Provided herein are improved processes for the preparation of a compound of Formula IX (AG-10). Also provided herein are pharmaceutically acceptable salts of Formula I and Formula Ib




(I),




(Ib),

as well as crystalline types of Formula IX (AG-10). The processes described herein provide improved yields and efficiency, while the pharmaceutically acceptable salts and crystalline forms provide unexpected pharmacokinetic properties. Other features and aspects of the present disclosure will be apparent to a person of skill in the art upon reading the remainder of the specification.

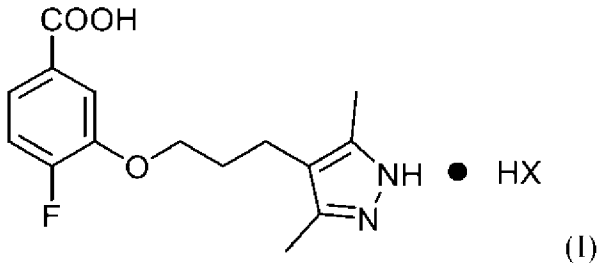
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】




(I)

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於製備AG-10、其中間物及其鹽之方法

【英文發明名稱】

PROCESSES FOR PREPARING AG-10, ITS INTERMEDIATES, AND SALTS THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

經由信號傳導路徑之蛋白摺疊異常或過度活化之異常蛋白相互作用及凝集為大量人類退化性疾病的潛在原因。因而，靶向蛋白蛋白相互作用(PPI)具有治療性意義。

迄今為止經批准之PPI抑制劑為蛋白而非小分子抑制劑。舉例而言，治療性單株抗體(mAb)用於治療癌症、自體免疫、感染性及神經退化性疾病。治療性mAb製造成本高，其需要藉由注射投與，且可引起患者之免疫反應。出於此等原因，PPI之小分子抑制劑之發展受到關注。

異常蛋白凝集之一個此類實例為可溶蛋白甲狀腺素轉運蛋白(TTR或前白蛋白)。TTR為存在於血液及腦脊髓液中之55 kDa同源四聚體蛋白。當自其同源四聚體形式分離時，TTR二聚體可摺疊成異常類澱粉樣單體。此已使用野生型TTR以及多於100種不同突變變體觀測到。研究已展示穩定TTR四聚體形式抑制類澱粉樣單體摺疊異常及後續TTR澱粉樣形成。

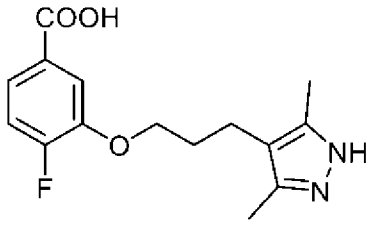
最新研究已將3-(3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙氧基)-4-氟苯甲酸(AG-10)鑑別為治療諸如TTR澱粉樣心肌症之TTR澱粉樣相關疾病之有前景的候選物。此化合物已揭示於WO 2014/100227中。值得注意的是，所

揭示內容不提供任何額外形式之AG-10且所描述的合成方法將不適合於工業製造。

因而，存在產生合成AG-10之改良方法且提供額外形式之提供有利藥物動力學特性的AG-10的需要。本發明解決此等需求且亦提供相關優勢。

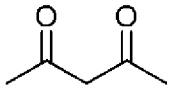
【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供一種用於製備以下式IX化合物之改良方法

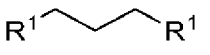

(IX)

其包含：

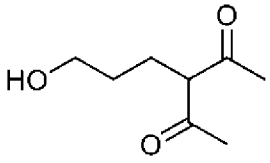
(a) 使式II化合物


(II)

與式III化合物


(III)、

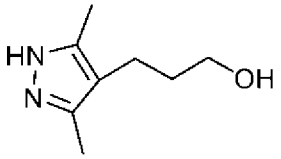
第一鹼及第一有機溶劑接觸，以得到式IV化合物


(IV)，

其中各$R^1$獨立地為鹵基或磺酸酯基；

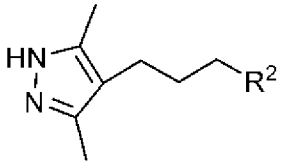
(b) 使式IV化合物與肼及第二有機溶劑接觸

以得到式V化合物


(V)

(c)　使式V化合物與磺化劑或鹵化劑接觸

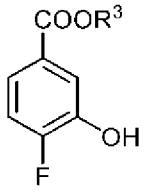
以得到式VI化合物



(VI)，

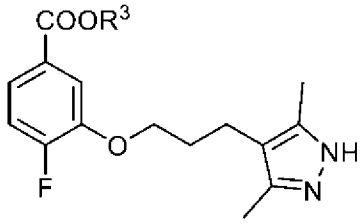
其中$R^2$為鹵基或磺酸酯基；

(d)　使式VI化合物與式VII化合物



(VII)、

第二鹼及第三有機溶劑接觸，以得到式VIII化合物

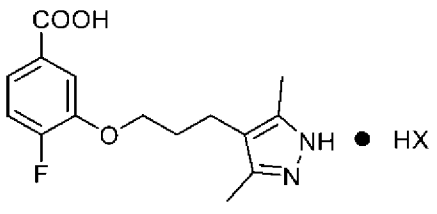


(VIII)，

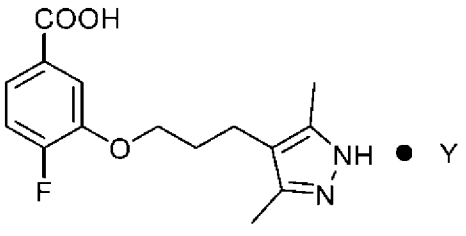
其中$R^3$選自由以下各者組成之群：$C_{1-12}$烷基、$C_{2-12}$烯基、$C_{2-12}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其各者視情況經取代；

(e)　使式VIII化合物與第三鹼接觸，以得到式IX化合物。

在一第二態樣中，本發明提供一種醫藥學上可接受之鹽，其由以下式I或Ib表示：



(I)



(Ib)，

其中X為質子酸之醫藥學上可接受陰離子，且Y為多質子酸。

在一第三態樣中，本發明提供式IX之結晶A型-K型。

本發明之其他特徵、要素及態樣將自隨附圖式及以下實施方式而顯而易見。

【圖式簡單說明】

**圖1**提供用於製備AG-10及其中間物之如本文中所描述的流程。

**圖2**展示表明AG-10在多個物種中之高生物可用性的藥物動力學結果。

**圖3**展示表明在不同劑量含量下AG-10在雄性及雌性狗中之高生物可用性的藥物動力學結果。

**圖4**展示式IX之甲磺酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖5**展示式IX之甲磺酸鹽之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖6**展示式IX之乙二磺酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖7**展示式IX之乙二磺酸鹽之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖8**展示式IX之苯磺酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖9**展示式IX之苯磺酸鹽之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖10**展示式IX之甲苯磺酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖11**展示式IX之甲苯磺酸鹽之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖12**展示式IX之乙磺酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖13**展示式IX之乙磺酸鹽之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖14**展示式IX之溴鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖15**展示式IX之溴鹽鹽之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖16**展示式IX之硝酸鹽形式a之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖17**展示式IX之硝酸鹽形式a之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖18**展示式IX之硝酸鹽形式b之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖19**展示式IX之硫酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖20**展示式IX之硫酸鹽之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖21**展示式IX之草酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖22**展示式IX之草鹽之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖23**展示式IX之順丁烯二酸鹽形式a之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖24**展示式IX之順丁烯二酸鹽形式a之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖25**展示式IX之順丁烯二酸鹽形式b之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖26**展示式IX之順丁烯二酸鹽形式b之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖27**展示式IX之乙酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

圖**28**展示式IX之乙酸鹽之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)

曲線。

**圖29**展示式IX之L-蘋果酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖30**展示式IX之L-蘋果酸鹽之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖31**展示式IX之結晶A型之X射線粉末繞射(XRPD)圖案(3個不同樣本)。

**圖32**、**圖33**、**圖34**展示式IX之結晶A型之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖35**展示式IX之結晶A型之偏光顯微術(PLM)影像。

**圖36**展示式IX之結晶A型之不對稱單元。

**圖37**展示式IX之結晶A型之動態蒸氣吸附(DVS)資料。

**圖38**展示在DVS之前(下部)及之後(上部)式IX之結晶A型的X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖39**展示概述經鑑別結晶形式A、B、C、E、G、H、I、J型之間的相互轉化之圖。

**圖40**展示式IX之結晶B型之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖41**展示式IX之結晶B型之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖42**展示在加熱之前(頂部)、加熱至100℃（上數第二)、加熱至170℃(下數第二)之式IX之結晶B型及結晶I型參考(底部)的X射線粉末繞射(XRPD)圖案。在加熱時，B型轉化成I型。

**圖43**展示式IX之結晶C型之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖44**展示式IX之結晶C型之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定

(DSC)曲線。

**圖45**展示式IX之結晶D型(上部曲線)及式IX之結晶F型(下部曲線)的X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖46**展示式IX之結晶E型之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖47**展示式IX之結晶E型之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖48**展示在加熱之前(頂部)、加熱至195℃（中間)之式IX之結晶E型及結晶I型參考(底部)的X射線粉末繞射(XRPD)圖案。在加熱時，E型轉化成I型。

**圖49**展示式IX之結晶G型之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖50**展示式IX之結晶G型之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖51**展示式IX之結晶H型之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖52**展示式IX之結晶H型之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖53**展示式IX之結晶H型之$^{1}$H NMR光譜。

**圖54**展示在加熱之前(頂部)、加熱至120℃（中間)之式IX之結晶型H及結晶I型參考(底部)的X射線粉末繞射(XRPD)圖案。在加熱時，H型轉化成I型。

**圖55**展示式IX之結晶I型之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖56**展示式IX之結晶I型之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

**圖57**展示式IX之結晶I型(參考，頂部)、在$N_2$淨化之前(上數第二)、

在$N_2$淨化1.5小時之後(下數第二)及結晶B型參考(底部)的X射線粉末繞射(XRPD)圖案。在$N_2$淨化時，I型轉化成B型。

**圖58**展示式IX之結晶I型之熱重分析(TGA)曲線。

**圖59**展示式IX之結晶J型之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖60**展示式IX之結晶J型之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

圖**61**展示式IX之結晶J型之$^1$H NMR光譜。

**圖62**展示在加熱之前(頂部)、加熱至130℃ (上數第二)之式IX之結晶J型、結晶A型參考(下數第二)及結晶I型參考(底部)的X射線粉末繞射(XRPD)圖案。在加熱時，J型轉化成A型及I型之混合物。

**圖63**展示式IX之結晶K型之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

**圖64**展示式IX之結晶K型之熱重分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

【實施方式】

**相關申請案之交叉參考**

本申請案根據35 U.S.C § 119(e)主張2017年2月17日提交之美國臨時申請案第62/460,576號之優先權，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

**關於在聯邦贊助之研究與發展下進行的發明之權利陳述**

不適用

**在光盤上提交之「序列表」、表或電腦程式列表附錄的參考**

不適用

## I. 概要

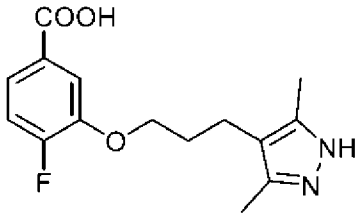
本發明部分提供一種用於製備式IX化合物(AG-10)及其中間物之改良方法。新描述的方法提供高產率及改良效率。

儘管發明內容以及流程1 (**圖1**)中提供了完整的合成流程，但熟習此項技術者應瞭解，本發明方法之所選擇之步驟為新穎的且可獨立於起始物質或中間物之來源而進行。

本文亦提供一種式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽。式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽具有改良式IX化合物之生物可用性之出人意料的藥物動力學特性。在不受任何特定理論束縛之情況下，咸信式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽在式IX化合物上提供與質子酸或多質子酸之陰離子配對的質子化吡唑。不同於式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽，由諸如NaOH之鹼金屬氫氧化物或式IX化合物之兩性離子製備之鹽不提供本文中所描述的有利特徵。在特定實施例中，式I化合物由式Ia化合物(式I之HCl鹽)表示。

## II. 定義

術語「式IX化合物」係指3-(3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙氧基)-4-氟苯甲酸，亦稱為AG-10，一種具有以下結構之化合物：




。

如本文中所使用之術語「一(a/an)」或「該(the)」不僅包括具有一個成員之態樣，且亦包括多於一個成員之態樣。舉例而言，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如提及「一細胞(a cell)」包括複數個此類細胞且提及「藥劑(the agent)」包括提及熟習此項技術者已知之一或多個藥劑，等。

術語「烷基」係指具有所指示碳原子數目之直鏈或分支鏈、飽和脂族基團。烷基可包括任何數目之碳，諸如$C_{1-2}$、$C_{1-3}$、$C_{1-4}$、$C_{1-5}$、$C_{1-6}$、$C_{1-7}$、$C_{1-8}$、$C_{1-9}$、$C_{1-10}$、$C_{2-3}$、$C_{2-4}$、$C_{2-5}$、$C_{2-6}$、$C_{3-4}$、$C_{3-5}$、$C_{3-6}$、$C_{4-5}$、$C_{4-6}$及$C_{5-6}$。舉例而言，$C_{1-6}$烷基包括但不限於：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基等。烷基亦可指具有至多20個碳原子之烷基，諸如(但不限於)：庚基、辛基、壬基、癸基等。烷基可經取代或未經取代。特定取代基包括：羥基、鹵基、烷氧基及胺基。熟習此項技術者將認識到，在不背離本文中之教示之情況下，可添加大量取代基至烷基。

術語「烯基」係指具有至少2個碳原子及至少一個雙鍵之直鏈或分支鏈烴。烯基可包括任何數目之碳，諸如$C_2$、$C_{2-3}$、$C_{2-4}$、$C_{2-5}$、$C_{2-6}$、$C_{2-7}$、$C_{2-8}$、$C_{2-9}$、$C_{2-10}$、$C_3$、$C_{3-4}$、$C_{3-5}$、$C_{3-6}$、$C_4$、$C_{4-5}$、$C_{4-6}$、$C_5$、$C_{5-6}$及$C_6$。烯基可具有任何適合數目之雙鍵，包括但不限於1、2、3、4、5或更多個。烯基之實例包括但不限於：乙烯基(vinyl/ethenyl)、丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、異戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,5-己二烯基、2,4-己二烯基或1,3,5-己三烯基。如上文所描述之烷基的烯基可經取代或未經取代。

術語「炔基」係指具有至少2個碳原子及至少一個參鍵之直鏈或分支鏈烴。炔基可包括任何數目之碳，諸如$C_2$、$C_{2-3}$、$C_{2-4}$、$C_{2-5}$、$C_{2-6}$、$C_{2-7}$、$C_{2-8}$、$C_{2-9}$、$C_{2-10}$、$C_3$、$C_{3-4}$、$C_{3-5}$、$C_{3-6}$、$C_4$、$C_{4-5}$、$C_{4-6}$、$C_5$、$C_{5-6}$及$C_6$。炔基之實例包括但不限於：乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、異丁炔基、第二丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、異戊炔基、

1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基或1,3,5-己二炔基。如上文所描述之烷基的炔基可經取代或未經取代。

術語「環烷基」係指含有3至12個環原子或所指示之原子數的飽和或部分不飽和、單環、稠合雙環或橋接多環環。環烷基可包括任何數目之碳，諸如$C_{3-6}$、$C_{4-6}$、$C_{5-6}$、$C_{3-8}$、$C_{4-8}$、$C_{5-8}$、$C_{6-8}$、$C_{3-9}$、$C_{3-10}$、$C_{3-11}$及$C_{3-12}$。飽和單環環烷基環包括例如：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環烷基亦可為部分不飽和的，其在環中具有一或多個雙或參鍵。當環烷基為飽和單環$C_{3-8}$環烷基時，例示性基團包括但不限於：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。環烷基可經取代或未經取代。如熟習此項技術者將認識到，在不背離本文中之教示之情況下，可包括環烷基之多個不同取代基。

術語「雜環烷基」係指具有3至12個環成員及1至4個N、O及S雜原子的飽和環系統。額外雜原子亦可為適用的，其包括但不限於：B、Al、Si及P。雜原子亦可經氧化，諸如(但不限於)：-S(O)-及-$S(O)_2$-。雜環烷基可包括任何數目之環原子，諸如3至6、4至6、5至6、3至8、4至8、5至8、6至8、3至9、3至10、3至11或3至12個環成員。任何合適數目之雜原子可包括於雜環烷基中，諸如1、2、3或4個，或1至2、1至3、1至4、2至3、2至4或3至4個。如上文所描述之環烷基的雜環烷基可經取代或未經取代。

術語「芳基」係指具有任何合適數目之環原子及任何合適數目之環的芳環系統。芳基可包括任何合適數目之環原子，諸如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16個環原子，以及6至10、6至12或6至14個

環成員。芳基可為單環，經稠合以形成雙環或三環基團，或藉由鍵來鍵聯以形成聯芳基。代表性芳基包括苯基、萘基及聯苯基。其他芳基包括苄基，其具有亞甲基鍵聯基團。一些芳基具有6至12個環成員，諸如苯基、萘基或聯苯基。其他芳基具有6至10個環成員，諸如苯基或萘基。一些其他芳基具有6個環成員，諸如苯基。如上文所描述之環烷基的芳基可經取代或未經取代。

術語「雜芳基」係指含有5至16個環原子之單環或稠合雙環或三環芳環，其中環原子中之1至5個為諸如N、O或S的雜原子。額外雜原子亦可為適用的，其包括但不限於：B、Al、Si及P。雜原子亦可經氧化，諸如(但不限於)：-S(O)-及-$S(O)_2$-。雜芳基可包括任何數目之環原子，諸如3至6、4至6、5至6、3至8、4至8、5至8、6至8、3至9、3至10、3至11或3至12個環成員。任何合適數目之雜原子可包括於雜芳基中，諸如1、2、3、4或5個，或1至2、1至3、1至4、1至5、2至3、2至4、2至5、3至4或3至5個。雜芳基可具有5至8個環成員及1至4個雜原子，或5至8個環成員及1至3個雜原子，或5至6個環成員及1至4個雜原子，或5至6個環成員及1至3個雜原子。雜芳基可包括諸如以下之基團：吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、四唑、吡嗪、嘧啶、噠嗪、三嗪噻吩、呋喃、噻唑、異噻唑、噁唑及異噁唑。如上文所描述之環烷基的雜芳基可經取代或未經取代。

術語「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。

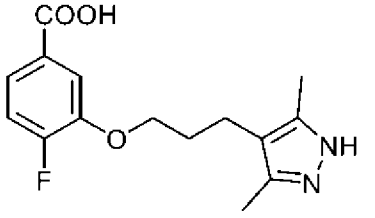
術語「水合」係指含有水之化學試劑。在步驟(a)之化學轉化之上下文中，水合係指具有足以完成所展示的化學轉化量之水之化學試劑。在特定實施例中，水合試劑包括至少1重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、15重量%或

20重量%含水量。

## III. 本發明之實施例

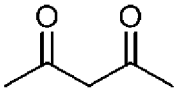
### A. 用於製備式IX化合物之方法

在一個態樣中，本發明提供一種用於製備以下式IX化合物之改良方法

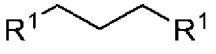

(IX)

其包含：

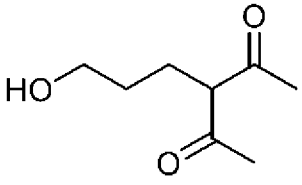
(a) 使式II化合物


(II)

與式III化合物


(III)、

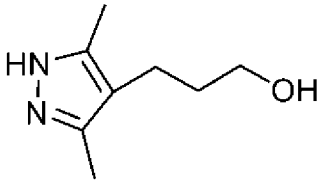
第一鹼及第一有機溶劑接觸，以得到式IV化合物


(IV)，

其中各$R^1$獨立地為鹵基或磺酸酯基；

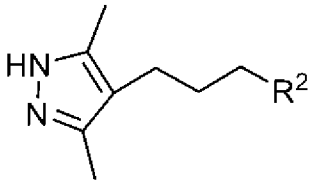
(b) 使式IV化合物與肼及第二有機溶劑接觸

以得到式V化合物


(V)

(c) 使式V化合物與磺化劑或鹵化劑接觸

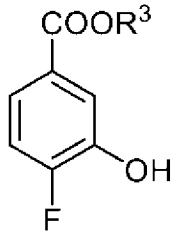
以得到式VI化合物



(VI)，

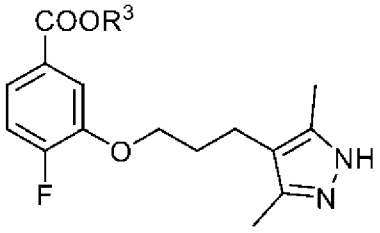
其中$R^2$為鹵基或磺酸酯基；

(d)　使式VI化合物與式VII化合物



(VII)、

第二鹼及第三有機溶劑接觸，以得到式VIII化合物

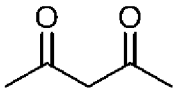


(VIII)，

其中$R^3$選自由以下各者組成之群：$C_{1-12}$烷基、$C_{2-12}$烯基、$C_{2-12}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其各者視情況經取代；

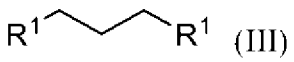
(e)　使式VIII化合物與第三鹼接觸，以得到式IX化合物。

步驟(a)包含使第一鹼及有機溶劑與式II化合物



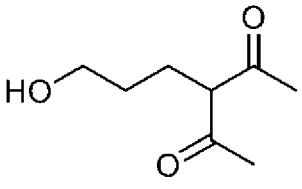
(II)

及式III化合物



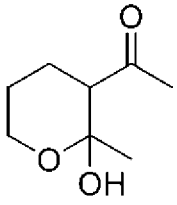
(III)

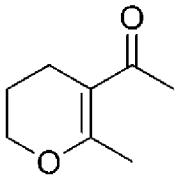
接觸，以得到式IV化合物

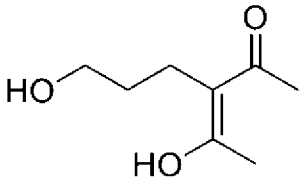


(IV)。

熟習此項技術者將認識到，式IV化合物具有親核及親電子位點，且取決於反應條件，分子內轉化為可能的。舉例而言，在一些條件下，式IV之醇基可與羰基碳中之一者進行加成以形成六員環(式IVa)。當前面所提及之加成與後續消除反應聯合時，式IV化合物具有式IVb之結構。對於熟習此項技術者而言進一步顯而易見的是，式IV化合物亦可以式IVc之烯醇互變異構體形式存在。



(IVa)、


(IVb)、


(IVc)。

式IV、式IVa、式IVb、式IVc之化合物相互轉化，且取決於反應條件，存在變化濃度之此等物種。在一些實施例中，僅存在單一物種。

存在可用於此轉化中之多種適合鹼。舉例而言，在一些實施例中，第一鹼為鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬碳酸氫鹽或其組合。鹼金屬碳酸鹽可包括但不限於$Li_2CO_3$、$Na_2CO_3$及$K_2CO_3$，且鹼金屬碳酸氫鹽可包括但不限於$LiHCO_3$、$NaHCO_3$及$KHCO_3$。在一些實施例中，鹼金屬碳酸鹽為$K_2CO_3$。

步驟(a)之有機溶劑為將適合地將式II及式III之化合物兩者溶解於溶液中且可與所使用的鹼混溶的有機溶劑。熟習此項技術者將認識到，存在滿足此等規格之大量有機溶劑。在一些實施例中，第一有機溶劑為極性有機溶劑。在一些實施例中，極性有機溶劑選自由以下各者組成之群：丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺及乙腈。在一些實施例中，有機溶劑為丙酮。

步驟(a)之轉化亦包括產生含有式IV化合物之羥基之至少1當量水。

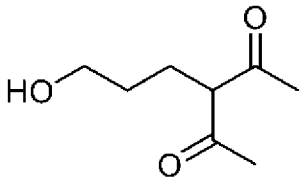
常常，此當量水藉由反應中之試劑或溶劑提供，諸如第一鹼或有機溶劑，而非直接添加水。已發現，水合鹼在步驟(a)之化學轉化中之使用提供格外高效轉化。因而，在一些實施例中，步驟(a)之轉化中之第一鹼為水合鹼。在一些實施例中，第一鹼為水合鹼金屬碳酸鹽。在一些實施例中，第一鹼為水合$K_2CO_3$。

式III化合物包括兩個$R^1$基團，其各者獨立地選自由以下各者組成之群：氯、溴、甲苯磺酸酯基及甲磺酸酯基。在一些實施例中，各$R^1$為溴。

可看到，各$R^1$基團充當步驟(a)中之轉化中之脫離基；因此，熟習此項技術者將認識到，其他脫離基適用於本發明且不脫離本文中的教示。

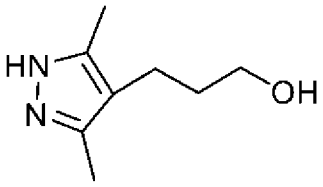
在一些實施例中，提供於步驟(a)中之式IV化合物不經純化即直接用於步驟(b)之轉化。

轉向步驟(b)，所描述的化學轉化包含式IV化合物




(IV)

與肼($N_2H_4$)及第二有機溶劑，以得到式V化合物



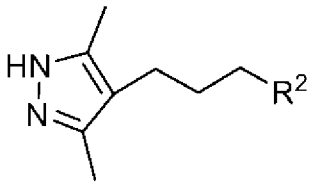

(V)。

熟習此項技術者將認識到，各種不同溶劑可用作此轉化中之第二有機溶劑。在一些實施例中，第二有機溶劑為極性質子有機溶劑。在一些實施例中，極性質子有機溶劑為$C_{1-8}$-OH。在一些實施例中，極性質子有機溶劑為乙醇。

在一些實施例中，提供於步驟(b)中之式V化合物不經純化即直接用

於步驟(c)之轉化。

步驟(c)之化學轉化包括用鹵基置換式(V)化合物中之羥基部分或羥基轉化成磺酸酯基，以得到式(VI)化合物



(VI)。

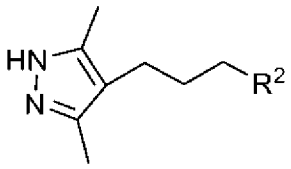
儘管磺化劑或鹵化劑特定言之設想為此轉化中之起始物質，但熟習此項技術者將認識到，除鹵基及硫酸酯基以外，多種不同脫離基為$R^2$之適當取代基。因此，將在$R^2$位置處產生適合脫離基之任何起始物質係在本發明之範疇內。

存在適合於此轉化之大量溶劑；然而，熟習此項技術者將認識到，針對此化學轉化所選擇的溶劑將取決於所選擇之磺化劑或鹵化劑，此係因為特定溶劑可能不適合於所有起始物質。舉例而言，當使式V化合物與鹵化劑接觸時，極性有機溶劑尤其適用。在一些實施例中，極性有機溶劑為1,2-二氯乙烷。

適用於步驟(c)之轉化的鹵化劑包括但不限於：$PBr_3$、$PCl_3$、$PCl_5$、$SOBr_2$、$PBr_5$及$SoCl_2$。步驟(c)之轉化之磺化劑包括但不限於：甲磺醯氯(MsCl)及甲苯磺醯氯(TsCl)。在一些實施例中，鹵化劑為$PBr_3$。

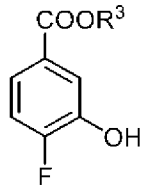
應理解，$R^2$之身分取決於針對步驟(c)中之化學轉化所選擇的起始物質。舉例而言，若選擇磺化劑，則$R^2$之身分為對應硫酸酯基。在一些實施例中，$R^2$為氯、溴、甲苯磺酸酯基及甲磺酸酯基。在一些實施例中，$R^2$為Br。

聚焦於步驟(d)，式VI化合物



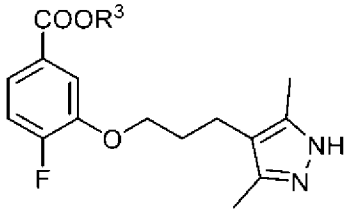
(VI)

及式VII化合物



(VII)

在存在鹼及第三有機溶劑的情況下接觸，以得到式VIII化合物



(VIII)。

步驟(d)之化學轉化可用各種不同鹼進行。舉例而言，在一些實施例中，第二鹼為鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬碳酸氫鹽或其組合。鹼金屬碳酸鹽可包括但不限於$Li_2CO_3$、$Na_2CO_3$及$K_2CO_3$，且鹼金屬碳酸氫鹽可包括但不限於$LiHCO_3$、$NaHCO_3$及$KHCO_3$。在一些實施例中，鹼金屬碳酸鹽為$K_2CO_3$。

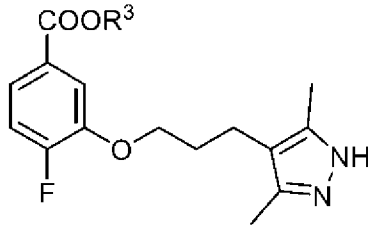
步驟(d)之有機溶劑為將適合地將式VI及式VII之化合物兩者溶解於溶液中且與所使用的鹼混溶之有機溶劑。熟習此項技術者將認識到，存在滿足此等規格之大量有機溶劑。在一些實施例中，第三有機溶劑為極性非質子有機溶劑。在一些實施例中，極性有機溶劑選自由以下各者組成之群：丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲亞碸及乙腈。在一些實施例中，第三有機溶劑為二甲基甲醯胺。在一些實施例中，第三有機溶劑為二甲亞碸。

$R^3$基團之適合取代基包括將不干擾步驟(e)之化學轉化的取代基，在

下文更詳細地論述。此類取代基包括但不限於：$C_{1-8}$烷基、$C_{3-8}$環烷基、$C_{3-12}$雜環烷基、芳基、雜芳基等。熟習此項技術者將認識到，在不背離本文中之教示之情況下，$R^3$之多個其他酯取代基為適合的。在一些實施例中，$R_3$為$C_{1-8}$烷基。在一些實施例中，$R^3$為甲基。

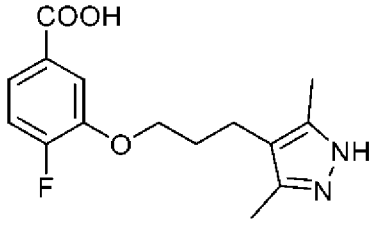
在一些實施例中，步驟(d)之方法提供一種式VIII化合物，其相對於式VII之量具有至少70%產率(mol/mol)。

關於步驟(e)，使式VIII化合物




(VIII)

與第三鹼接觸，以得到式IX化合物




(IX)。

步驟(e)之化學轉化中之第三鹼可為大量不同鹼。舉例而言，在一些實施例中，第三鹼為金屬氫氧化物。在一些實施例中，金屬氫氧化物為鹼金屬氫氧化物。在一些實施例中，鹼金屬氫氧化物選自由以下各者組成之群：LiOH、NaOH、KOH、RbOH及CsOH。在一些實施例中，鹼金屬氫氧化物為LiOH。在一些實施例中，鹼金屬氫氧化物為NaOH。

熟習此項技術者將認識到，各種不同溶劑可用作步驟(e)之轉化中之溶劑。舉例而言，在一些實施例中，第二有機溶劑為極性質子有機溶劑或水。在一些實施例中，極性質子有機溶劑為$C_{1-8}$-OH。在一些實施例中，極性質子有機溶劑為甲醇。在一些實施例中，溶劑為水。在一些實施例

中，溶劑為甲醇與水之組合。

在一些實施例中，步驟(e)中之方法進一步包含：

(e-i)移除溶劑以得到殘餘物；

(e-ii)將殘餘物溶解於水中以形成溶液；

(e-iii)酸化溶液以形成沈澱；以及

(e-iv)過濾溶液以得到經分離之式IX，

其中步驟(e-i)至(e-iv)在步驟(e)之後執行。

可使用諸如減壓、升高溫度或兩者之組合之任何適合之移除步驟來執行步驟(e-i)。在一些實施例中，減壓移除溶劑。在一些實施例中，固體在步驟(e)中產生，且經由過濾移除溶劑。另外，在步驟(e-ii)中添加水可在步驟(e-i)之前進行。在此類事件中，經由減壓移除溶劑得到經濃縮之水性組分(亦即，未移除水)。應理解，步驟(e-i)及(e-ii)之重排序並不脫離本文中所描述的方法。

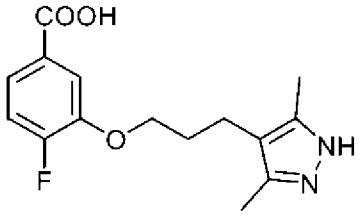
步驟(e-iii)可用任何適合之酸來酸化。在一些實施例中，適合酸為HCl。在一些實施例中，溶液經酸化至低於3、0-3或2-3之pH。在一些實施例中，溶液酸化成約2之溶液。在一些實施例中，溶液酸化至低於2、0-2或1-2之pH。在一些實施例中，溶液酸化至約1.4-1.6之pH。

酸化步驟(e-iii)之pH決定所產生之主要物種。在一些實施例中，酸化步驟之pH在5-6的範圍內，且產生兩性離子形式之式IX。在一些實施例中，pH用HCl酸化至小於約2或在1.4至1.6的範圍內，且產生式IX之HCl鹽(亦即，式Ia化合物)。

步驟(e)中所描述的方法可產生具有高產率及純度之式IX化合物。在一些實施例中，步驟(e)之產率相對於式VIII高85%、90%、93%或95%

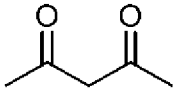
(mol/mol)。在一些實施例中，步驟(e)中所產生之式IX化合物之純度大於80%、85%、90%、95%或97%純(mol/mol)。

在另一態樣中，本文中提供一種製備以下式IX化合物之方法

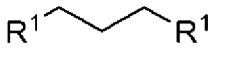

(IX)

其包含：

(a) 使式II化合物


(II)

與式III化合物

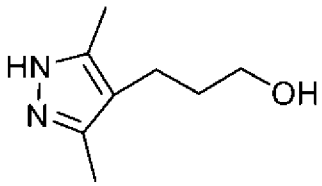

(III)、

第一鹼及第一有機溶劑接觸，以得到加合物

其中各$R^1$獨立地為鹵基或磺酸酯基；

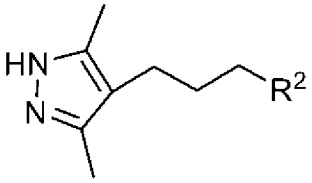
(b) 使加合物與肼及第二有機溶劑接觸

以得到式V化合物


(V)

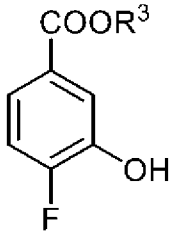
(c) 使式V化合物與磺化劑或鹵化劑接觸

以得到式VI化合物


(VI)，

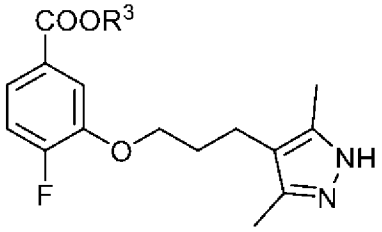
其中$R^2$為鹵基或磺酸酯基；

(d)　使式VI化合物與式VII化合物




(VII)、

第二鹼及第三有機溶劑接觸，以得到式VIII化合物

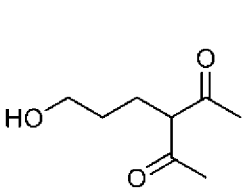



(VIII)，

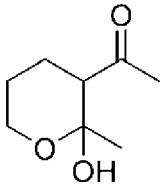
其中$R^3$選自由以下各者組成之群：$C_{1-12}$烷基、$C_{2-12}$烯基、$C_{2-12}$炔基、$C_{3-8}$環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其各者視情況經取代；

(e)　使式VIII化合物與第三鹼接觸，以得到式IX化合物。

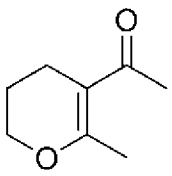
在一些實施例中，步驟(a)中所產生之加成物為以下式IV、式IVa、式IVb及/或式IVc之化合物。



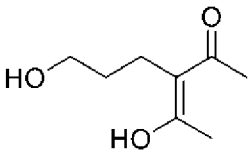

(IV)、




(IVa)、




(IVb)、



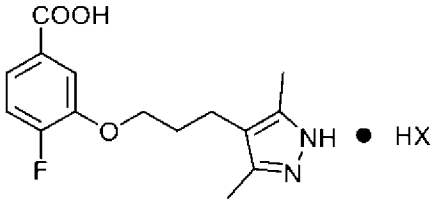

(IVc)。

熟習此項技術者將認識到，上文所展示之化合物可相互轉化，且各化合物之相對量取決於實驗條件。

如上文所提及，熟習此項技術者將瞭解，方法中之所選擇的步驟可獨立於起始物質或中間物之來源而實施。

**B.式I之醫藥學上可接受之鹽**

在一第二態樣中，本發明提供一種醫藥學上可接受之鹽，其由以下式I表示：



(I)，

其中X為質子酸之醫藥學上可接受之陰離子。

各種質子酸適合於製備式I之醫藥學上可接受之鹽。可看到，質子酸之醫藥學上可接受之陰離子取決於所使用的質子酸。舉例而言，適用於本發明之質子酸包括：鹽酸、氫溴酸、磺酸、甲苯磺酸(對甲苯磺酸)、甲磺酸、硝酸或乙酸。因此，質子酸之醫藥學上可接受之陰離子包括：氯離子($Cl^-$)、溴離子($Br^-$)、磺酸根($HS(O)_2O^-$)、甲苯磺酸根($TsO^-$)、甲磺酸根($MsO^-$)、苯磺酸根($BeO^-$)、乙磺酸根($EtSO_3^-$)、硝酸根($NO_3^-$)、乙酸根($CH_3C(O)O^-$)、羥乙酸根($HO\text{-}CH_2\text{-}C(O)O^-$)或其組合。

在一些實施例中，質子酸之醫藥學上可接受之陰離子為甲磺酸根。在一些實施例中，式IX之甲磺酸鹽表徵為基本上根據**圖4**之X射線粉末繞射圖。

在一些實施例中，質子酸之醫藥學上可接受之陰離子為苯磺酸根。在一些實施例中，式IX之甲磺酸鹽特徵在於基本上根據**圖8**之X射線粉末繞射圖。

在一些實施例中，質子酸之醫藥學上可接受之陰離子為甲苯磺酸根。在一些實施例中，式IX之甲苯磺酸鹽特徵在於基本上根據**圖10**之X射線粉末繞射圖。

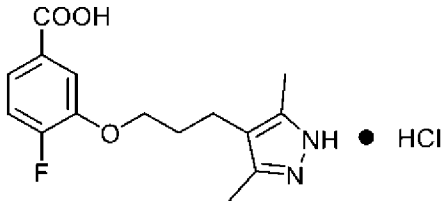
在一些實施例中，質子酸之醫藥學上可接受之陰離子為乙磺酸根。

在一些實施例中，式IX之乙磺酸鹽特徵在於基本上根據**圖12**之X射線粉末繞射圖。

在一些實施例中，質子酸之醫藥學上可接受之陰離子為溴離子。在一些實施例中，式IX之溴化物鹽特徵在於基本上根據**圖14**之X射線粉末繞射圖。

在一些實施例中，質子酸之醫藥學上可接受之陰離子為硝酸根。在一些實施例中，硝酸鹽特徵在於基本上根據**圖16**之XRPD圖。在一些實施例中，硝酸鹽特徵在於基本上根據**圖18**之XRPD圖。

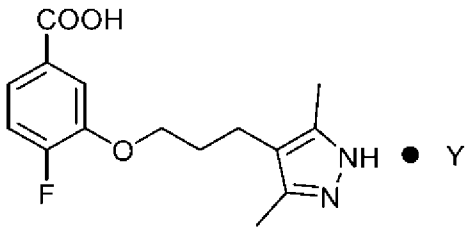
在一些實施例中，質子酸之醫藥學上可接受之陰離子為氯離子，且式I的醫藥學上可接受之鹽由以下式(Ia)表示：




(Ia)。

在一些實施例中，式Ia之鹽為結晶A型。在一些實施例中，式Ia之結晶A型特徵在於包含12.0、21.8、25.9、26.7及27.9度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含7.0、10.3、13.9、15.6及/或17處之一或多個峰。式Ia之結晶A型特徵在於基本上根據**圖31**之X射線粉末繞射圖。

在一些實施例中，諸如二質子或三質子酸之多質子酸用於製備式IX之醫藥學上可接受之鹽。在此等實施例中，醫藥學上可接受之鹽由以下式Ib表示：




(Ib)，

其中Y為多質子酸。

在一些實施例中，Y選自由以下各者組成之群：乙烷-1,2,-二磺酸、硫酸、檸檬酸、順丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸及草酸。在一些實施例中，Y為L-蘋果酸或L-酒石酸。

在一些實施例中，Y為乙烷-1,2,-二磺酸。在一些實施例中，式IX之乙二磺酸鹽特徵在於基本上根據**圖6**之XRPD圖。

在一些實施例中，Y為硫酸。在一些實施例中，式IX之硫酸鹽特徵在於基本上根據**圖19**之XRPD圖。

在一些實施例中，Y為草酸。在一些實施例中，式IX之草酸鹽特徵在於基本上根據**圖21**之XRPD圖。

在一些實施例中，Y為順丁烯二酸。在一些實施例中，式IX之順丁烯二酸鹽特徵在於基本上根據**圖23**之XRPD圖。在一些實施例中，式IX之順丁烯二酸鹽特徵在於基本上根據**圖25**之XRPD圖。

在一些實施例中，Y為乙酸。在一些實施例中，式IX之乙酸鹽特徵在於基本上根據**圖27**之XRPD圖。

在一些實施例中，Y為L-蘋果酸。在一些實施例中，式IX之L-蘋果酸鹽特徵在於基本上根據**圖29**之XRPD圖。

式Ib中之AG-10與Y之莫耳比可視所使用的多質子酸而變化。舉例而言，當Y為順丁烯二酸時，AG-10比Y之莫耳比為1:1；當Y為乙二磺酸時，AG-10比Y之莫耳比為2:1；以及當Y為蘋果酸時，AG-10比Y的莫耳

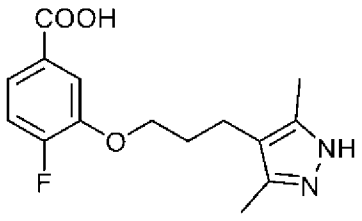
比為1.8:1。

式I之醫藥學上可接受之鹽可使用大量此項技術中之習知手段產生。舉例而言，游離酸形式之式I化合物可與化學計算量之含適當酸之水、有機溶劑或兩者之混合物接觸。在一些實施例中，式I之醫藥學上可接受之鹽在諸如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈之非水介質中製得。在一些實施例中，式I之醫藥學上可接受之鹽藉由將式IX化合物溶解於水中、添加適合量之HX以形成混合物及添加諸如上文所描述之非水介質之非水溶劑以使鹽結晶而製得。在一些實施例中，HX之適合量為化學計算量。應理解，HX包含氫，且X為如上文所定義之質子酸之醫藥學上可接受之陰離子。

如同式I之醫藥學上可接受之鹽，式Ib之醫藥學上可接受之鹽亦可使用大量此項技術中之習知手段產生。作為非限制性實例，游離酸形式之式Ib化合物可與化學計量或低於化學計量之含適當多質子酸之水、有機溶劑或兩者的混合物接觸，以產生式Ib的醫藥學上可接受之鹽。

**式IX之結晶形式**

在另一態樣中，本文中提供式IX之結晶形式




(IX)。

本發明描述式IX之十一種結晶形式，六種HCl鹽形式(A型、B型、E型、H型、I型及J型)、三種游離鹼形式(K型、C型及G型)及兩種未鑑別形式(D型及F型)。經鑑別形式之特性之概述提供於**表1**及**表2**中。

在一些實施例中，本文所提供之式IX之結晶形式基本上不含其他結

晶形式。術語「基本上不含」係指10%或更少之另一形式的量，較佳地8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少之另一形式的量。

**表1：HCl鹽結晶形式之特徵結果**

| 結晶形式批次號 | 重量損失% | 吸熱(峰值，℃) | HPLC純度(面積%) | 化學計量(酸:FB)* | 推測形式 |
|---|---|---|---|---|---|
| A型 | 1.3 | 111.7, 212.6, 237.3 | 98.76 | 0.91 | 無水物 |
| B型 | 1.2 | 161.4, 232.2, 262.3 | 97.86 | 0.86 | |
| E型 | 1.5 | 182.0, 242.7 | 98.60 | 0.91 | |
| I型 | 3.0 | 62.0, 158.4, 215.7 | 97.94 | 0.86 | 水合物 |
| H型 | 4.6 | 90.4, 200.5, 232.3 | 98.47 | 0.91 | MeOH溶劑合物 |
| J型 | 21.5 | 120.8, 197.8, 221.5 | 91.69 | 0.90 | DMAc溶劑合物 |

*：化學計量藉由HPLC/IC使用游離鹼A型(TRM-01658-2)作為標準樣本來測定。使用常規方法，且不實施系統性發展及驗證。

**表2：游離鹼形式之特徵結果**

| 結晶形式批次號 | 重量損失% | 吸熱(峰值，℃) | HPLC純度(面積%) | $Cl^-$含量(%)* |
|---|---|---|---|---|
| K型(單水合物) | 6.1 | 159.3, 176.2, 278.4 | 99.12 | -- |
| C型 | 3.1 | 91.2, 173.0 | -- | 0.17 |
| G型 | 3.7 | 231.1 | 99.46 | 0.14 |

--：無數據。

*：單HCl鹽之理論$Cl^-$含量為10.8%。基於$Cl^-$含量之結果，C型及G型判定為游離鹼形式。

在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶A型。在一些實施例中，式IX之結晶A型特徵在於包含7.0、10.4、12.0、13.0及13.9度2θ (± 0.2度

2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶A型特徵在於包含12.0、21.8、25.9、26.7及27.9度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含7.0、10.3、13.9、15.6及/或17處之一或多個峰。在一些實施例中，式IX之結晶A型特徵在於基本上根據**圖31**之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶A型基本上不含其他結晶形式。

在一些實施例中，式IX之結晶A型特徵在於當加熱至大約150℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失係介於約0.7%至約1.9%範圍內。在一些實施例中，如藉由熱重分析所量測，重量損失為約1.3%。

在一些實施例中，式IX之結晶A型特徵在於在經受包括在0% RH下之預平衡的動態蒸氣吸附循環之後，在25℃/80%相對濕度(RH)下水分吸收約1.6%。在一些實施例中，式IX之結晶A型特徵在於在經受約0%相對濕度(RH)至約90% RH的動態蒸氣吸附循環之後增加小於2.5%重量。在一些實施例中，式IX之結晶A型具有基本上如**圖**37中所展示之動態蒸氣吸附特徵曲線。

在一些實施例中，式IX之結晶A型特徵在於包含大約211-214及237-239℃處之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。在一些實施例中，差示掃描熱量測定熱分析圖包含大約11.7、212.6及237.3℃之吸熱峰。

在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶B型。在一些實施例中，式IX之結晶B型特徵在於包含12.0、13.8、17.2、17.7及19.8度2θ (± 0.2度2θ)之峰處的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶B型特徵在於包含12.1、13.9、19.8、23.3及24.4度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶B型特徵在於基本上根據**圖40**之

X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶B型基本上不含其他結晶形式。

在一些實施例中，式IX之結晶B型特徵在於當加熱至大約150℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失約0.6%至約2.0%。在一些實施例中，式IX之結晶B型特徵在於當加熱至大約150℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失為約1.2%。

在一些實施例中，式IX之結晶B型特徵在於包含大約161.4、232.2及262.3℃處之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶E型。在一些實施例中，式IX之結晶E型特徵在於包含11.8、14.0、15.1、19.9及24.0度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶E型特徵在於包含11.9、14.0、15.1及25.8度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶E型特徵在於基本上根據**圖46**之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶E型基本上不含其他結晶形式。

在一些實施例中，式IX之結晶E型特徵在於當加熱至大約150℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失約0.5%至約2.5%。在一些實施例中，式IX之結晶E型特徵在於當加熱至大約150℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失約1.5%。

在一些實施例中，式IX之結晶E型特徵在於包含大約182.0及242.7℃處之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶I型。在一些實施例中，式IX之結晶I型特徵在於包含11.4、12.1、12.4、13.6及13.9度2θ (± 0.2度

2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶I型特徵在於包含12.5、17.3、23.4、25.0及25.4度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶I型特徵在於基本上根據**圖55**之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶I型基本上不含其他結晶形式。

在一些實施例中，式IX之結晶I型特徵在於當加熱至大約120℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失介於約2.5%至3.5%範圍內。在一些實施例中，式IX之結晶I型特徵在於當加熱至大約120℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失約3.0%。

在一些實施例中，式IX之結晶I型特徵在於包含大約62.0及158.4、215.7℃處之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶H型。在一些實施例中，式IX之結晶H型特徵在於包含11.8、12.3、13.8、15.7及16.9度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶H型特徵在於包含11.9、12.3、21.7、23.3及25.8度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶H型特徵在於基本上根據**圖51**之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶H型基本上不含其他結晶形式。

在一些實施例中，式IX之結晶H型特徵在於當加熱至大約150℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失係介於約3.5%至約5.5%範圍內。在一些實施例中，式IX之結晶H型特徵在於當加熱至大約150℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失為約4.6%。

在一些實施例中，式IX之結晶H型特徵在於包含大約90.4及200.5、

232.3℃處之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶J型。在一些實施例中，式IX之結晶J型特徵在於包含4.6、11.8、12.8、13.8及14.6度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶J型特徵在於包含13.8、14.7、22.9、26.2及27.7度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶J型特徵在於基本上根據**圖59**之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶J型基本上不含其他結晶形式。

在一些實施例中，式IX之結晶J型特徵在於當加熱至大約120℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失係介於約17.5%至約24%範圍內。在一些實施例中，式IX之結晶J型特徵在於當加熱至大約120℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失為約21.5%。

在一些實施例中，式IX之結晶J型特徵在於包含大約120.8及197.8、221.5℃處之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶K型。在一些實施例中，式IX之結晶K型特徵在於包含7.5、9.8、13.9、15.9及19.3度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶K型特徵在於包含7.2、7.6、9.9、14.0及19.3度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶K型特徵在於基本上根據**圖59**之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶K型基本上不含其他結晶形式。

在一些實施例中，式IX之結晶K型特徵在於當加熱至大約120℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失係介於約5.0%至約7.0%範圍內。在一

些實施例中，式IX之結晶K型特徵在於當加熱至大約120℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失為約6.1%。

在一些實施例中，式IX之結晶K型特徵在於包含大約159.3及176.2、278.4℃處之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶C型。在一些實施例中，式IX之結晶C型特徵在於包含9.5、11.7、12.3、13.4及14.6度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶C型特徵在於包含14.6、16.8、19.5、20.7及22.5度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶C型特徵在於基本上根據**圖43**之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶C型基本上不含其他結晶形式。

在一些實施例中，式IX之結晶C型特徵在於當加熱至大約150℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失係介於約2.0%至約4.0%範圍內。在一些實施例中，式IX之結晶C型特徵在於當加熱至大約150℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失為約3.1%。

在一些實施例中，式IX之結晶C型特徵在於包含大約91.2及173.0℃處之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶G型。在一些實施例中，式IX之結晶G型特徵在於包含9.8、12.2、13.1、13.4及14.6度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶G型特徵在於包含12.3、13.2、13.4、17.8及26.6度2θ (± 0.2度2θ)處之峰的X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶G型特徵在於基本上根據**圖43**之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，式IX之結晶G型基本上不含其他結

晶形式。

在一些實施例中，式IX之結晶G型特徵在於當加熱至大約200℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失係介於約1.7%至約2.7%範圍內。在一些實施例中，式IX之結晶G型特徵在於當加熱至大約200℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失為約3.7%。

在一些實施例中，式IX之結晶G型特徵在於包含大約231.1℃處之吸熱峰的差示掃描熱量測定熱分析圖。

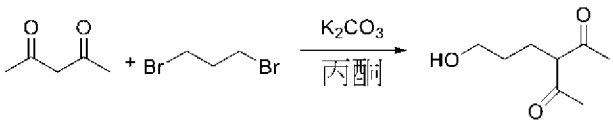
在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶D型。在一些實施例中，式IX之結晶D型特徵在於基本上根據**圖45**之X射線粉末繞射圖(上部曲線)。在一些實施例中，式IX之結晶D型基本上不含其他結晶形式。

在一些實施例中，本文中提供式IX之結晶F型。在一些實施例中，式IX之結晶F型特徵在於基本上根據**圖45**之X射線粉末繞射圖(下部曲線)。在一些實施例中，式IX之結晶F型基本上不含其他結晶形式。

製備所描述之結晶型的方法進一步詳述於本申請案之實例中。用於製備類型A型-K型之結晶條件包括反溶劑添加、緩慢汽化、緩慢冷卻、在室溫(RT)下漿液轉化、在50℃下漿液轉化、固體蒸氣擴散、液體蒸氣擴散。

## IV. 實例

**實例1**：製備3-(3-羥基-丙基)-戊烷-2,4-二酮(式IV化合物)。

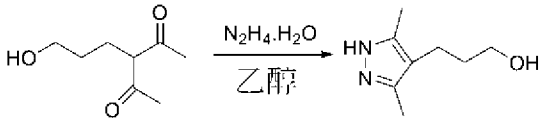



II IIIa IV

將式IIIa化合物(100 g，495 mmol，1.0當量)溶解於丙酮(1 L)中。將式II化合物(49.59 g，495 mmol，1.0當量)添加至上述溶液，隨後在室溫

下添加$K_2CO_3$ (82.14 g，594.38 mmol，1.2當量)及KI (41.11 g，247 mmol，0.5當量)並攪拌。將反應混合物加熱至60 ± 5℃且在此溫度下攪拌40 h。過濾反應混合物且隨後減壓濃縮以得到呈黏稠橙色液體狀之式IV化合物(102 g)。

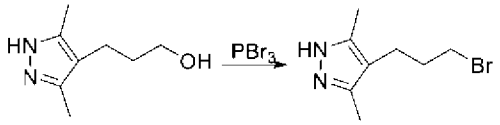
**實例2**：製備3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇(式V化合物)。




IV　　V

將式IV化合物(100 g，632 mmol，1.0當量)溶解於乙醇(1 L)中。在室溫下將水合肼(87 g，1738 mmol，2.75當量)及濃HCl (4.6 mL，0.2當量)添加至上述溶液。將反應混合物加熱至75 ± 5℃且在此溫度下攪拌3 h。在藉由TLC (70%乙酸乙酯/正己烷，碘中可見)完成反應及在質譜中觀測產物峰後，在減壓下濃縮反應混合物，得到原樣用於下一步驟的呈無色液體糊漿狀之式V化合物(70 g)。

**實例3**：製備4-(3-溴基-丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑(式VIa化合物)。

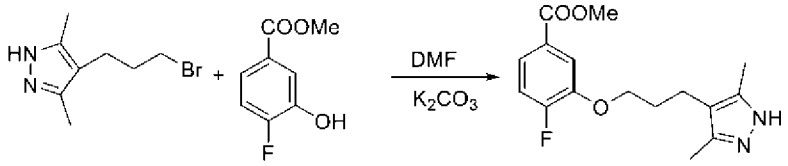



V　　VIa

將式V化合物(35 g，227 mmol，1.0當量)溶解於1,2-二氯乙烷(525 mL)中。在30分鐘內，在室溫下以小份添加$PBr_3$ (64.67 mL，681 mmol，3當量)。將反應混合物加熱至75 ± 5℃且在此溫度下攪拌3 h。在藉由TLC (50%乙酸乙酯/正己烷，碘中可見)完成反應及在質譜中觀測產物峰後，用二氯甲烷(350 mL)稀釋反應混合物且用$NaHCO_3$飽和溶液淬滅直至pH = 7至8。分離有機層及水層兩者且進行收集。有機層經$MgSO_4$乾燥，且過

濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈黏稠橙色液體狀之式VIa化合物(38 g)。

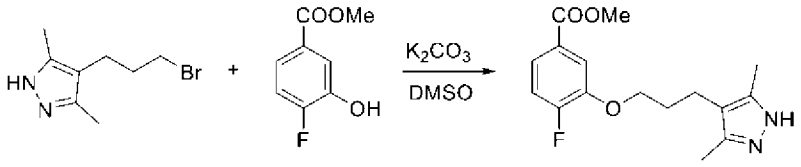
**實例4**：製備3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-丙氧基]-4-氟-苯甲酸甲酯(式VIIIa化合物)。




VIa　　VIIa　　VIIIa

將式VIIa化合物(19 g，111 mmol，1.0當量)溶解於DMF (190 mL)中。在室溫下在攪拌條件下添加式VIa化合物(31.5 g，145.14 mmol，1.3當量)，隨後添加$K_2CO_3$ (38.6 g，279.18 mmol，2.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物16至18 h。在以TLC (50%乙酸乙酯/正己烷)完成反應後，用水( 190mL)及乙酸乙酯(95 mL)稀釋反應混合物。分離有機層及水層兩者且進行收集。用乙酸乙酯(190 mL)萃取水層。合併之有機萃取物用水(95 mL)、鹽水(95 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且過濾。在減壓下濃縮經過濾有機層，得到粗產物黏稠橙色液體(40 g)。粗產物藉由管柱層析法使用矽膠(285 g)進一步純化且用變化量之乙酸乙酯/己烷溶離，得到純淨產物，呈灰白色固體狀之式VIIIa化合物(25 g)。

**實例5**：製備3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-丙氧基]-4-氟-苯甲酸甲酯(式VIIIa化合物)。

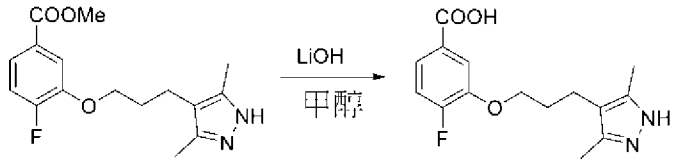



VIa　　VIIa　　VIIIa

將4-(3-溴丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑氫溴酸鹽**(VIa)**及DMSO裝入容器中且在20 ± 10℃下攪動10分鐘。隨後在攪拌下將混合物加熱至55 ± 5℃。向此混合物中轉移含有4-氟-3-羥基-苯甲酸甲酯(VIIa)、碳酸鉀及無水

DMSO之攪拌溶液。緩慢轉移溴化烷基之DMSO溶液以便維持55.0 ± 5℃之內部溫度。在6小時之後完成添加，且在55.0 ± 5℃下攪動混合物，在55.0 ± 5℃下另外攪動一小時。將混合物在30分鐘內冷卻至25 ± 5℃，且添加水同時維持溫度低於25℃。用乙酸乙酯萃取混合物，且用乙酸乙酯反萃取水層。經合併之乙酸乙酯溶液為經洗滌之鹽水。在真空下濃縮合併之乙酸乙酯洗液至極小體積，且添加沈澱VIIIa之庚烷。將混合物加熱至75 ± 5℃且在攪拌下陳化1小時。將混合物在兩個小時內冷卻至25 ± 5℃，且藉由過濾收集所得固體。濾餅用含乙酸乙酯之庚烷(30%)洗滌。用氮氣流乾燥經分離之固體。將固體裝入容器且與乙酸乙酯及庚烷合併。將所得混合物加熱至75 ± 5℃以溶解固體。將溶液在兩個小時內冷卻至25 ± 5℃，且藉由過濾收集所得固體。用30%乙酸乙酯/庚烷溶劑混合物洗滌固體且在真空烘箱中在55℃下乾燥，得到呈> 99.5%純度之VIIIa。

**實例6**：製備3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-丙氧基]-4-氟-苯甲酸(式IX化合物)



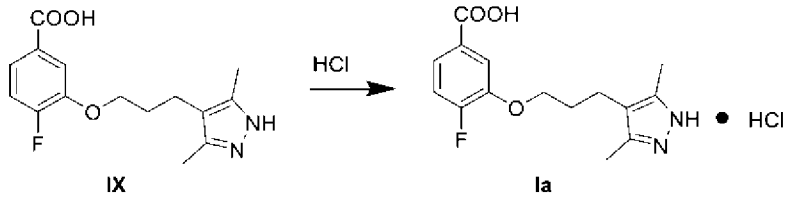

VIIIa　　IX

將式VIIIa化合物(19 g，62 mmol，1當量)在室溫下溶解於甲醇(95 mL，5體積)中。在10至15分鐘內，將在室溫下以小份添加$LiOH.H_2O$ (6.5 g，155 mmol，2.5當量)於水(57 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物2 h。在藉由TLC (70%乙酸乙酯/正己烷)完成反應後，在減壓下在低於45℃下濃縮反應混合物，得到式IX之固體殘餘物。

**實例7**：製備式I之醫藥學上可接受之鹽

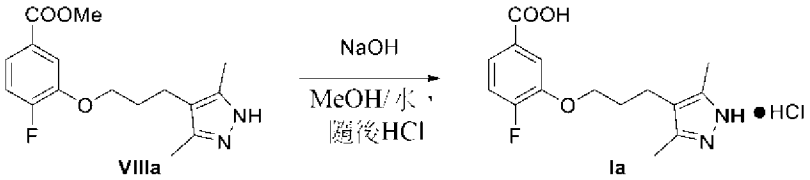
將式IX之固體殘餘物溶解於水(57 mL)中且攪拌10 min並冷卻至0 ± 5℃。水溶液用濃HCl (20 - 25 mL)酸化至pH = 2且在0 ± 5℃下攪拌30分鐘。觀測沈澱，其在室溫下過濾及乾燥，得到純產物，呈灰白色固體狀之式Ia化合物(17.5 g)。

**實例8**：額外製備式I之醫藥學上可接受之鹽




將水及濃縮HCl裝入容器且在攪拌下冷卻至10 ± 5℃。將式IX化合物及水裝入第二容器且在攪拌下冷卻至10 ± 5℃。在不少於15分鐘內，同時維持≤ 25℃之溫度，將容器1中之HCl溶液轉移至含有式IX化合物混合物的容器。在20 ± 5℃攪拌下陳化所得漿液44小時。藉由過濾收集固體，用0.2 N HCl (3 ×)洗滌，且在真空下在≥ 55℃下乾燥，得到呈白色固體狀之> 99.8%純度的Ia。

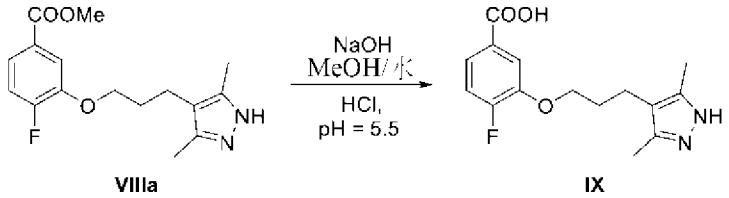
**實例9**：由VIIIa製備3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙氧基]-4-氟苯甲酸鹽酸鹽(化合物Ia)




在有夾套之玻璃容器中裝入式VIIIa化合物(1.0當量)及甲醇。在攪拌下將混合物冷卻至10 ± 5℃，且在20分鐘內裝入氫氧化鈉之水溶液(3當量)。在攪拌下、20 ± 5℃下，使混合物陳化不少於2小時，此時反應完成。停止攪拌且添加水。隨後在不大於35℃之內部溫度下藉由真空蒸餾移除甲醇。將所得濃縮澄清水溶液冷卻至10℃，且添加濃HCl直至pH降至

1.4-1.6之間(pH測定計)，以沈澱HCl鹽。藉由過濾收集固體，用0.2 N HCl洗滌，且在50℃下在真空下乾燥，得到呈不少於99.5 %純度的式Ia化合物。

**實例10**：由VIIIa製備3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙氧基]-4-氟苯甲酸(式IX化合物)




VIIIa　　IX

將3-(3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙氧基)-4-氟苯甲酸甲酯(式VIIIa化合物)及甲醇裝入容器中，且在20 ± 5℃下攪動所得混合物直至溶解。將溶液冷卻至10 ± 5℃，且在20分鐘內添加氫氧化鈉溶液，同時維持溫度≤ 25℃。將混合物溫度調整至25 ± 5℃且在攪拌下陳化18小時。過濾反應混合物將水添加至濾液，且在真空下濃縮所得混合物直至混合物之體積減小至極小體積。再次添加水，且在真空下濃縮所得混合物直至混合物之體積減小至極小體積。藉由添加濃鹽酸隨後0.5 N HCl將含水混合物之pH調整至5.5 ± 0.5。將混合物之溫度調整至7 ± 5℃且在攪拌下另外陳化一小時。藉由過濾收集固體，用水洗滌且在真空下在≥ 55℃下部分乾燥，得到呈白色固體狀之具有> 99.5% HPLC純度的式IX化合物。

**實例11**：鹽酸鹽轉化成游離鹼

在室溫下將3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-丙氧基]-4-氟苯甲酸鹽酸鹽(10.0 g，30.4 mmol，1.0當量)放入去離子水(30.0 mL)中且冷卻至10 ± 5℃。向此混合物中添加飽和碳酸氫鈉至pH ≅6-7且在此溫度下攪拌30分鐘。過濾所獲得的灰白色沈澱且用去離子水(20 mL)洗滌。在室溫下乾燥固體化合物，得到呈灰白色固體狀之3-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-

丙氧基]-4-氟苯甲酸(式IX化合物) (7.40 g，83.2%)。

**實例12**：使用式I之醫藥學上可接受之鹽口服給藥

以下實例描述呈各種鹽及兩性離子形式之式IX化合物之藥物動力學量測。本文中所展示之結果展示式I之化合物具有出乎意料地高藥物動力學特徵曲線。

大鼠或狗以口服方式給藥AG-10之兩性離子、Na鹽或HCl鹽。所使用之AG-10形式及給藥量如**表3**中所指示。在適當時，在給藥指定形式之AG-10後0與至多96小時之間量測來自各大鼠/狗之血漿樣本。在自動物分離之後，藉由將500 μL 0.1%甲醯胺/乙腈添加至樣本來對各樣本(50 μL)進行蛋白沈澱。在添加甲醯胺溶液之後，渦旋樣本且在1400 rpm下在4℃下離心15 min。移除100 μL清液層且用100 μL水稀釋。注入5 μL稀釋樣本用於LC-MS/MS分析。藥物動力學資料用**表3**中所展示之所報導$C_{max}$及曝露(0-24 h，ng.h/mL)來計算。

**表3：在多個物種中口服給藥式I之醫藥學上可接受之鹽**

| | 物種 | 形式 | 劑量(mg/kg) | $C_{max}$ (ng/mL) (μM) | 曝露(0-24h) ng.h/ mL |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 大鼠 | 兩性離子 | 200 | 26,373 (90.3 μM) | ---- |
| 2 | 大鼠 | Na鹽 | 50 mg/kg每天，持續28天 | 12,322 (42.2 μM) | ---- |
| 3 | 大鼠 | HCl鹽 | 200 | 216,333 (741 μM) | 395,503 |
| 4 | 狗 | 兩性離子 | 25 | 17,533 (60 μM) | 89,786 |
| 5 | 狗 | HCl鹽 | 20 | 16,075 (55.1 μM) | 69,088 |
| 6 | 狗 | HCl鹽 | 25 | 25,067 (85.8 μM) | 128,374 |
| 7 | 狗 | HCl鹽 | 60 | 41,800 (143.2 μM) | 155,814 |
| 8 | 狗 | HCl鹽 | 200 | 154,333 (528.5 μM) | 1,020,640 |

如**表3**中可看出，與兩性離子及Na鹽相比，式I之HCl鹽在狗及大鼠中提供出人意料及顯著改良的$C_{max}$值。*比較*，列3與列1及列6與列4。因此，為了達到相同位準之生物可用性，需要顯著更小劑量之式I的HCl鹽。

**實例13**：靜脈內給藥式I之醫藥學上可接受之鹽

以下實例描述當向大鼠及狗靜脈內投與時呈各種鹽及兩性離子形式之式IX化合物之藥物動力學量測。本文中所展示之結果展示式I化合物當以口服方式及靜脈內方式兩者投與時具有出乎意料地高藥物動力學特徵曲線。

小鼠、大鼠或狗靜脈內給藥AG-10之兩性離子、Na鹽或HCl鹽。AG-10之形式及給藥量如**表4**中所指示。在適當時，在給藥指定形式AG-10後0與24小時之間量測來自各小鼠/大鼠/狗之血漿樣本。在自動物分離之後，藉由將500 μL 0.1%甲醯胺/乙腈添加至樣本來對各樣本(50 μL)進行蛋白沈澱。在添加甲醯胺溶液之後，渦旋樣本且在1400 rpm下在4℃下離心15 min。移除100 μL清液層且用100 μL水稀釋。注入5 μL稀釋樣本用於LC-MS/MS分析。藥物動力學資料用**表4**中所展示之報導$C_{max}$及曝露(0 - 24 h，ng.h/mL)來計算。

**表4：在多個物種中靜脈內給藥式I之醫藥學上可接受之鹽**

| | 物種 | 形式 | 劑量(mg/kg) | $C_{max}$ (ng/mL) (μM) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 小鼠 | 兩性離子 | 3 | 4,485 (15.4 μM) |
| 2 | 大鼠 | 兩性離子 | 3.43 | 3,093 (10.6 μM) |
| 3 | 大鼠 | Na鹽 | 10 | 3,150 (10 μM) |
| 4 | 大鼠 | HCl鹽 | 1 | 4,275 (14.6 μM)* |
| 5 | 狗 | HCl鹽 | 1 | 5,959 (20.4 μM)* |

*所報導之$C_{max}$為外推外推$C_0$

**實例14**：多個物種中之AG-10之高生物可用性

**圖2**展示表明AG-10在狗、大鼠及小鼠中之高生物可用性的藥物動力學結果。在靜脈內給藥1 mg/kg AG-10及以口服方式給藥5 mg/kg AG-10

之後0-24小時，量測AG-10之平均血漿濃度。所計算藥物動力學資料展示於**圖2**中。

**實例15**：AG-10在狗中之高生物可用性

**圖3**展示表明在不同劑量含量下AG-10在雄性及雌性狗中之高生物可用性的藥物動力學結果。在口服給藥5 mg/kg或20 mg/kg AG-10之後2-24小時量測AG-10之平均血漿濃度。所計算藥物動力學資料展示於**圖3**中。

**實例16**：鹽及共結晶篩檢

以各種醫藥學上可接受之鹽為目標測試大量鹽及共結晶條件。實驗細節可見於**表5**及**表6**。實驗使用包括冷卻、汽化、漿化及溶劑輔助研磨之各種結晶技術來實施。藉由偏光顯微術(PLM)觀測由鹽及共結晶篩檢實驗產生之固體且藉由XRPD進行分析。將經分離之固體之XRPD圖案與已知形式之AG10及相對離子/共形成物之彼圖案相比較。

由以與強酸形成鹽為目標的實驗鑑別AG10鹽，該等強酸具體而言為甲磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、乙磺酸、硫酸、溴化氫及硝酸。

亦由以與較弱有機酸形成鹽/共結晶為目標之實驗分離AG10之鹽或共結晶，該等較弱有機酸諸如檸檬酸、乙酸、順丁烯二酸、草酸及蘋果酸。

實驗亦設置為以L-酒石酸、乙醇酸及反丁烯二酸為目標；然而，旨在將此等物質分離為單晶相所實施之實驗未成功且產生起始物質或與起始物質之具有獨特額外峰的物理混合物。

使用L-天冬胺酸、苯甲酸、龍膽酸及丁二酸產生AG10之鹽/共結晶的嘗試未成功。

## 表5：製備式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽

| 相對離子 (X:Y)[a] | 條件[b] | 觀測 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 苯磺酸 (1:1) | 1.在60℃下在攪拌下將2.0 mL THF添加至94.7 mg AG-10<br>2.熱過濾<br>3.將52.3 mg酸添加至澄清溶液，在ET下靜置~15 min<br>4.冷卻至RT，隨後攪拌~3 d | 1.渾濁溶液<br>2.澄清溶液<br>3.澄清溶液<br>4.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | 細粒，B/E (雙折射且吸光度)，聚集物(PLM)<br>結晶，AG10苯磺酸鹽(XRPD) |
| HBr (1:1) | 1.在60℃下在攪拌下將2.0 mL經加熱MIBK添加至94.2 mg AG-10<br>2.在60℃下在攪拌下將0.4 mL經加熱DMSO添加至樣本<br>3.在60℃在攪拌下將55 μL HBr添加至樣本<br>4.冷卻至RT，隨後在RT下置放於VO中3 d<br>5.在音波處理下將1.0 mL MEK添加至樣本，且加熱至60℃，冷卻× 2 | 1.固體殘留<br>2.澄清溶液<br>3.形成黃色溶液及油<br>4.具有固體之油<br>5.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | 細粒，B/E，聚集物(PLM)<br>結晶，AG10溴化物(XRPD) |
| 乙磺酸 (1:1) | 1.在50℃下在攪拌下將3.0 mL THF添加至110.9 mg AG-10<br>2.熱過濾<br>3.在50℃下在攪拌下將31 μL酸添加至樣本<br>4.冷卻至RT | 1.混濁溶液<br>2.澄清溶液<br>3.在ET下攪拌~1 min之後沈澱出固體<br>4.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | 結晶，AG10乙磺酸鹽(XRPD) |

## 表5接續.製備式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽

| 相對離子 (X:Y)[a] | 條件[b] | 觀測 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 1,2-乙二磺酸 (1:1) | 1.在50℃下在攪拌下將2.0 mL經加熱丙酮添加至101.8 mg AG-10<br>2.在攪拌下將0.5 mL經加熱DMA添加至樣本<br>3.在50℃下在攪拌下將70 mg酸添加至樣本<br>4. 在ET下保持~10 min，冷 | 1.固體殘留<br>2.澄清溶液<br>3.沈澱出固體 | 細粒，聚集物(PLM)<br>結晶，AG10乙二磺酸鹽+乙二磺酸 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 卻至RT | 4.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | (XRPD) |
| 1,2-乙二磺酸 (2:1) | 1.在60℃下將36.7 mg酸溶解於400 μL丙酮中<br>2.在60℃下將106.5 mg AG-10溶解於2.0 mL DMA中<br>3.在ET下在攪拌下將酸溶液添加至AG-10溶液且隨後冷卻至RT<br>4.加熱至60℃，隨後冷卻 | 1.澄清溶液<br>2.澄清溶液<br>3.渾濁溶液<br>4.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | 細粒，B/E，聚集物(PLM)<br>結晶，AG10乙二磺酸鹽(XRPD) |
| 甲磺酸 (1:1) | 1.在50℃下在攪拌下將2.0 mL經加熱MEK添加至100.7 mg AG-10<br>2.在攪拌下將0.3 mL經加熱DMF添加至樣本<br>3.在50℃下在攪拌下將23 μL酸添加至樣本<br>4.在ET下保持~20 min，冷卻 | 1.固體殘留<br>2.澄清溶液<br>3.沈澱出固體<br>4.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | 細粒，聚集物(PLM)<br>結晶，AG10甲磺酸鹽<br>(XRPD) |
| 對甲苯磺酸 (1:1) | 1.在60℃下在攪拌下將3.5 mL ACN添加至112.0 mg AG-10<br>2.在ET下將74.5 mg酸添加至漿液<br>3.在攪拌下升溫至70℃<br>4.將固體混合回溶液，冷卻至RT | 1.固體呈現<br>2.溶液短暫澄清，隨後沈澱<br>3.在側面上具有固體之澄清溶液<br>4. 具有固體之溶液殘留，固體聚集 | 細粒，聚集物(PLM)<br>結晶，AG10甲苯磺酸鹽(XRPD) |

**表5接續.製備式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽**

| 相對離子 (X:Y)[a] | 條件[b] | 觀測 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 硝酸 (1:1) | 1.在RT下在攪拌下將0.7 mL DMSO添加至95.8 mg AG-10<br>2.在RT下將330 μL酸添加至溶液<br>3.在RT下攪拌2 d | 1.澄清溶液<br>2.澄清溶液<br>3.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | 結晶，AG10硝酸鹽形式A (XRPD) |
| 硝酸 (1:1) | 1.在RT下在攪拌下將3.0 mL THF添加至97.2 mg AG-10<br>2.在RT下將330 μL酸添加至 | 1.固體殘留 | 結晶，AG10硝酸鹽形式B |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 溶液<br>3.在RT下攪拌2 d<br>4.在RT下置放於VO中 | 2.澄清溶液<br>3.澄清溶液<br>4.固體殘留 | (XRPD) |
| 硫酸<br>(1:1) | 1.在60℃下在攪拌下將2.0 mL經加熱EtOH添加至108.5 mg AG-10<br>2.熱過濾<br>3.在60℃下在攪拌下將22 μL酸添加至樣本<br>4.冷卻至RT且攪拌2 d<br>5.在2-8℃下置放5 d<br>6.在RT下汽化11 d<br>7.在氮氣下汽化2 d | 1.不透明溶液<br>2.澄清溶液<br>3.混濁溶液<br>4.渾濁溶液<br>5.渾濁溶液殘留<br>6.澄清溶液<br>7.固體殘留 | 扇形聚集物，B/E (PLM)<br>結晶，AG10硫酸鹽(XRPD) |

a. X:Y = AG-10:相對離子莫耳比

b. 溫度及時間為近似值

**表6：製備式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽**

| 共形成物 (X:Y)[a] | 條件[b] | 觀測 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 乙酸<br>(1:2.2) | 1.在70℃下在攪拌下將2.0 mL經加熱EtOH添加至85.0 mg AG-10<br>2.在70℃下在攪拌下將37 μL乙酸添加至樣本<br>3.冷卻至RT，保持隔夜，且再加熱至60℃~3 h<br>4.冷卻至RT且攪拌~2 d | 1.澄清溶液<br>2.固體呈現<br>3.澄清溶液<br>4.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | 細粒，B/E，聚集物(PLM)<br>結晶AG10(G型[2]) (XRPD) |
| 乙酸<br>(1:1) | 1.用40 μL乙酸研磨102.7 mg AG-10 | 1.固體變為糊狀物隨後乾燥，且白色固體聚集 | 結晶，AG10乙酸形式A (XRPD) |

**表6接續.製備式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽**

| 共形成物 (X:Y)[a] | 條件[b] | 觀測 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 檸檬酸<br>(過量) | 1.在RT下在攪拌下將於IPA中之3.0 mL飽和檸檬酸溶液添加至78.3 mg AG-10<br>2.在RT下攪拌1 d | 1.固體呈現 | AG10檸檬酸鹽 (SCXRD) |

| 共形成物 (X:Y)[a] | 條件[b] | 觀測 | 結果 |
|---|---|---|---|
| | 3.在2-8℃下置放1 d<br>4.在10 d之後在RT下汽化<br>5.在RT下返回以汽化7 d且隨後置放於VO中~1 d<br>6.置放以在氮氣下汽化1 d | 2.澄清溶液<br>3.澄清溶液<br>4.單晶聚集<br>5.具有液體之固體殘留<br>6.固體殘留，用於XRPD | 檸檬酸+ AG10檸檬酸鹽<br>(XRPD) |
| 檸檬酸<br>(1:1) | 1.在50℃下將1.6 mL IPA添加至72.9 mg酸<br>2.在50℃下在攪拌下將酸溶液添加至110.1 mg AG-10隔夜<br>3.在攪拌下冷卻至RT，保留隔夜 | 1.澄清溶液<br>2.固體殘留<br>3.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | 細粒，聚集物，B/E<br>(PLM)<br>結晶AG10<br>(XRPD) |
| L-蘋果酸<br>(1:1) | 1.在50℃下在攪拌下將6.0 mL無水ACN添加至81.1 mg AG-10<br>2.在50℃下在攪拌下將2.0 mL DCM添加至樣本<br>3.熱過濾<br>4.在50℃下在攪拌下將酸添加至溶液<br>5.冷卻至RT且在RT下攪拌<br>6.在RT下汽化<br>7.在RT下置放於VO中 | 1.固體殘留<br>2.混濁溶液<br>3.澄清溶液<br>4.澄清溶液<br>5.澄清溶液<br>6.溶液殘留<br>7.具有凝膠之固體殘留 | 星爆流，聚集物，具有凝膠之B/E<br>(PLM) |
| L-蘋果酸<br>(過量) | 1.在60℃下在攪拌下將於ACN中之1.0 mL飽和L-蘋果酸溶液添加至89.3 mg AG-10<br>2.冷卻至RT且攪拌~3 d<br>3.置放於2-8℃下3 d | 1.澄清溶液<br>2.澄清溶液<br>3.稠漿液，固體聚集 | 細粒，B/E，聚集物(PLM)<br>結晶，AG10 L-蘋果酸<br>(XRPD) |
| 順丁烯二酸<br>(1:2.2) | 1.在70℃下在攪拌下將85.7 mg順丁烯二酸溶解於1.5 mL硝基甲烷中<br>2.在ET下在攪拌下將酸溶液添加至87.8 mg AG-10<br>3.冷卻至RT，保持隔夜，且再加熱至60℃~3 h | 1.澄清溶液<br>2.固體殘留<br>3.固體殘留 | 細粒，B/E，聚集物(PLM)<br>AG10順丁烯二酸酯形式B +物質A |

| 共形成物 (X:Y)[a] | 條件[b] | 觀測 | 結果 |
|---|---|---|---|
| | 4.冷卻至RT且攪拌~2 d | 4.具有固體之溶液殘留，白至色固體聚集 | (XRPD) |

**表6接續.製備式I及式Ib之醫藥學上可接受之鹽**

| 共形成物 (X:Y)[a] | 條件[b] | 觀測 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 順丁烯二酸 | 1.LIMS 471312在110℃下乾燥~7 min<br>2.冷卻至RT | 1.固體變成黃色凝膠狀<br>2.固體殘留 | 具有微量B/E之聚集物 (PLM) |
| | | | 無序AG10順丁烯二酸酯形式B +非晶形鹵基 (XRPD) |
| 順丁烯二酸 (1:1) | 1.在RT下在攪拌下將2.0 mL對二噁烷添加至49.6 mg酸及122.9 mg AG-10<br>2.將漿液加熱至50℃，且在50℃下在攪拌下添加4.0 mL對二噁烷。<br>3.在50℃下攪拌~2 d | 1.固體殘留<br>2.固體殘留<br>3.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | AG10順丁烯二酸酯形式B (XRPD) |
| 順丁烯二酸 (1:1) | 1.使LIMS 474152懸浮液之濾液靜置以在RT下汽化 | 1.固體殘留 | AG10順丁烯二酸酯形式B +額外峰值16.4° +非晶形鹵基 (XRPD) |
| 草酸 (1:1.1) | 1.在50℃下在攪拌下將4.0 mL無水丙酮及1.0 mL DMA添加至96.2 mg AG-10<br>2.熱過濾<br>3.在50℃下將34.5 mg酸添加至樣本<br>4.冷卻至RT | 1.混濁溶液<br>2.澄清溶液<br>3.澄清溶液，隨後沈澱固體<br>4.具有固體之溶液殘留，固體聚集 | 結晶AG10草酸鹽 (XRPD) |

a. X:Y = AG-10:相對離子莫耳比

b. 溫度及時間為近似值

**實例17：**製備式IX之甲磺酸鹽

式IX之甲磺酸鹽在將1莫耳當量甲磺酸在高溫下添加至AG-10 MEK: DMF 2:0.3 v/v溶液時產生。在高溫下保持懸浮液~20分鐘，冷卻至室溫且分離固體。

XRPD圖展示於**圖4**中且呈現指示結晶物質之峰的解析度。嘗試對XRPD圖進行分度；然而，未發現分度溶液，可能係歸因於含有結晶相或較低峰解析度之混合物的樣本。

基於在2.37 ppm處之峰，$^{1}$H NMR光譜與呈1:1莫耳比之AG-10甲磺酸鹽一致。亦在光譜中觀測到痕量之DMF及額外未知峰。

DSC熱分析圖(**圖5**)展示可能可歸因於熔融的大約233℃ (最大峰值)下之單一吸熱。未在至多~200℃之TGA (**圖5**)中觀測到顯著重量損失，表明物質可能未溶劑化/無水。

**實例18**：製備式IX之乙二磺酸鹽

式IX之乙二磺酸鹽在將1莫耳當量1,2-乙二磺酸在高溫下添加至AG10丙酮: DMA溶液時產生。使懸浮液冷卻至環境溫度且分離固體。

藉由XRPD，式IX之乙二磺酸鹽由結晶物質組成(**圖6**)。基於在2.7 ppm處之峰，$^{1}$H NMR光譜與呈2:1莫耳比之AG-10乙二磺酸鹽一致。亦觀測到約一莫耳DMA，表明AG-10乙二磺酸鹽DMA (2:1:1)溶劑合物。

DSC熱分析圖(**圖7**)展示基於TGA (**圖7**)資料的可能歸因於去溶劑化之11%之重量損失相關的~139℃下的寬峰特徵。觀測到可能可歸因於去溶劑化物質之熔融/分解的在313℃ (最大峰值)之較陡吸熱。建議用熱台顯微法以進一步理解在加熱之情況下物質之狀態。

在180℃下乾燥式IX之乙二磺酸鹽之樣本10分鐘，且基於XRPD未產生物理形式之變化。

**實例19**：製備式IX之苯磺酸鹽

式IX之苯磺酸鹽藉由冷卻含有等莫耳AG-10等效物及苯磺酸之THF溶液來製備。

式IX之苯磺酸鹽由結晶物質及**圖8**中所展示之XRPD圖組成。$^{1}$H NMR光譜一般與呈接近於1:1比率之AG10苯磺酸鹽一致。基於在3.6 ppm處之峰，亦在的光譜中觀測到痕量之THF。

在DSC熱分析圖中觀測到兩個吸熱，其中最大峰在~158℃及177℃下(**圖9**)。在42℃與127℃之間觀測到0.2%之重量損失(**圖9**)。

**實例20**：製備式IX之甲苯磺酸鹽

式IX之甲苯磺酸鹽在將1莫耳當量對甲苯磺酸在高溫下添加至AG-10乙腈溶液時產生。

藉由XRPD，式IX之甲苯磺酸鹽由結晶物質組成(**圖10**)。成功地對圖案進行分度，顯示其主要或排他性地由單一結晶相組成。基於分子體積之考慮因素，自分度溶液獲得之單位晶胞體積與AG10甲苯磺酸鹽1:1鹽一致。

基於在2.28 ppm處之峰，$^{1}$H NMR光譜總體與呈接近於1:1莫耳比之AG10甲苯磺酸鹽一致。

DSC熱分析圖展示可能可歸因於熔融的在大約205℃ (最大峰)之單一吸熱(**圖11**)。未在直至~160℃之TGA中觀測到顯著重量損失，表明物質很可能未溶劑化/無水(**圖11**)。

**實例21**：製備式IX之乙磺酸鹽

式IX之乙磺酸鹽在50℃下自含有AG-10及乙磺酸(1:1莫耳比)之THF溶液沈澱。使懸浮液冷卻，且分離固體。

式IX之乙磺酸鹽由如藉由XRPD (**圖12**)所確認之結晶物質組成。基於在2.4 ppm處之峰，$^1$H NMR光譜與呈1:1莫耳比之AG10乙磺酸鹽一致。在光譜中觀測到約0.1莫耳之THF。

在DSC熱分析圖中觀測到可能歸因於熔融之在199℃ (最大峰)下之單一吸熱(**圖13**)。在加熱至熔融時無顯著重量損失，其可表明物質未溶劑化或無水(**圖13**)。

**實例22**：製備式IX之溴鹽

式IX之溴鹽經由在~60℃下將等莫耳量溴化氫添加至AG-10之MIBK: DMSO 2:0.4 v/v溶液來製備。此產生黃色溶液且形成油。在室溫下將樣本置放於真空烘箱中3天且產生油，其中呈現固體。使用音波處理下將MEK添加至樣本，且加熱至60℃，隨後冷卻兩次。分離及分析所得懸浮液中所殘留之固體。

式IX之溴鹽由結晶物質組成(**圖14**)。$^1$H NMR光譜與AG-10之化學結構一致。基於在2.54 ppm處之峰，亦觀測到約1莫耳之DMSO。

基於IC，發現溴含量為按質量計17.7%且與AG10溴DMSO 1:1:1溶劑合物之所計算溴含量(17.7%)一致。

在DSC資料中觀測到~105℃ (最大峰)下之吸熱、隨後155℃ (最大峰)下之發熱及~214℃下的吸熱(**圖15**)。在加熱至約182℃時觀測到19.9%之重量損失，其可能與溶劑之損失及可能再結晶成未溶劑化形式相關(**圖15**)。

**實例23**：製備式IX之硝酸鹽

鑑別式IX之硝酸鹽形式。兩種形式稱為形式a及形式b。

*硝酸鹽，形式a*

式IX之硝酸鹽形式a自含有呈等莫耳比之AG10及硝酸之DMSO溶液沈澱。基於XRPD圖之成功分度，AG-10硝酸鹽物質A由單一結晶相組成(**圖16**)。

AG10硝酸鹽形式A之溶液$^{1}$H NMR光譜與AG-10之化學結構一致。基於在2.54 ppm處之峰，存在約0.8莫耳之DMSO。亦觀測到水及微小額外峰。

DSC熱分析圖呈現在~117℃下之寬峰吸熱，其與可能可歸因於揮發物之損失之2.5%之重量損失相關(**圖17**)。寬峰吸熱後為在~173℃下具有最大峰值的發熱，其與可能歸因於熔融/分解之約16%之重量損失相關(**圖17**)。

基於IC，發現硝酸鹽含量為按質量計7.5%，其與未溶劑化之1:1硝酸鹽(理論硝酸鹽含量：17.5%)或甚至1:1:1 AG10硝酸鹽DMSO溶劑合物(理論硝酸鹽：14.3%)所預期之所計算的硝酸鹽含量不一致。

*硝酸鹽，形式b*

式IX之硝酸鹽之形式b藉由汽化含有呈等莫耳比之AG-10及硝酸的THF溶液製備。此固體之XRPD圖展示於**圖18**中。

AG10硝酸鹽物質B之溶液$^{1}$H NMR光譜與AG-10之化學結構一致。

基於IC，發現硝酸鹽含量為按質量計16.9%，且一般與約1:1 AG-10硝酸鹽一致。

**實例24：**製備式IX之硫酸鹽

式IX之硫酸鹽藉由汽化在冷卻(60℃至2 - 8℃)時產生之含有等莫耳量之AG-10及硫酸的乙醇溶液製備。式IX之硫酸鹽由結晶物質組成(**圖19**)。

$^1$H NMR光譜確認AG10之存在且基於在1.06及3.4 ppm處之峰，含有約1莫耳乙醇。亦在光譜中觀測到額外未知峰。

基於IC，發現硫酸鹽含量為按質量計15.9%，其對應於1:0.58之AG10:硫酸鹽比。

在TGA熱分析圖中在約30℃與96℃之間觀測到6.4%之重量損失，等效於1莫耳乙醇，假定AG10硫酸鹽2:1鹽(**圖20**)。藉由DSC觀測到寬峰特徵(**圖20**)。

**實例25**：製備式IX之檸檬酸鹽

式IX之檸檬酸鹽之單晶在允許使用檸檬酸飽和且含有AG-10的IPA溶液在室溫下汽化之後獲得。在回收用於SCXRD之適合單晶之後，允許樣本進一步汽化，且基於XRPD，所收集固體由AG-10檸檬酸鹽及檸檬酸之混合物組成。

成功地判定AG10檸檬酸鹽之結構。結晶系統為三斜晶系的且空間基團為$P\bar{1}$。晶胞參數及所計算的體積為：$a$ = 7.64605(12) Å，$b$ = 8.37443(13) Å，$c$ = 17.8097(3) Å，$\alpha$ = 87.9509(14)°，$\beta$ = 79.7770(14)°，$\gamma$ = 88.3139(13)°，$V$ = 1121.24(3) Å$^3$。式重量為484.43 g mol$^{-1}$，其中$Z$ = 2，產生1.435 g cm$^{-3}$之計算密度。

執行旨在獲得呈單一結晶相之AG10檸檬酸鹽之整體固體供用於進一步表徵的第二實驗。實驗亦產生AG10檸檬酸鹽及檸檬酸之物理混合物。

**實例26**：製備式IX之草酸鹽

式IX之草酸鹽在50℃下自含有AG10及草酸(1:1莫耳比)的DMA溶液沈澱。使樣本冷卻至室溫且分離固體供用於表徵。

藉由XRPD，式IX之草酸鹽係由結晶物質組成(**圖21**)。樣本之XRPD

圖成功地經分度，顯示樣本主要或排他性地由單一結晶相組成。基於分子體積之考慮因素，經分度之體積與AG10半草酸鹽一致。

$^1$H NMR光譜與AG-10之化學結構一致。約0.1莫耳之DMA及水亦存在於光譜中。

藉由IC，樣本之草酸鹽含量判定為13.7%，確認~2:1化學計量之AG10半草酸鹽。

基於TGA資料，在DSC資料中觀測到可能可歸因於熔融/分解之在約225℃ (最大峰)下之單一吸熱(**圖22**)。TGA熱分析圖在33℃與169℃之間加熱時呈現0.9%之初始重量損失，可能歸因於諸如藉由$^1$H NMR觀測到之DMA之殘餘表面溶劑之損失(**圖22**)。

**實例27**：製備式IX之順丁烯二酸鹽

鑑別式IX之兩種順丁烯二酸鹽形式。兩種形式稱為形式a及形式b。

*順丁烯二酸鹽，形式a*

在70℃下將順丁烯二酸(2.2莫耳等效物)之硝基甲烷溶液添加至AG-10產生懸浮液。在分離固體之前，使懸浮液冷卻至室溫且再加熱至60℃兩次。

基於XRPD，式IX之順丁烯二酸鹽之形式a係由結晶物質組成(**圖23**)。XRPD圖未能夠經分度，其表明物質不是由單一結晶相組成且為各形式之可能混合物。XRPD分析表明式IX之順丁烯二酸鹽之形式a經分離為式IX的順丁烯二酸鹽之形式b之混合物。

基於在6.23 ppm處之峰，樣本之$^1$H NMR光譜包含呈接近於1:1莫耳比之AG-10:順丁烯二酸。基於在4.42 ppm處之峰值之存在，針對各莫耳AG10觀測到約1.3莫耳硝基甲烷。亦在光譜中觀測到微小額外未知峰。

在DSC資料中觀測到在~160℃（最大峰)下之吸熱(**圖24**)。在加熱至110℃時看見8.4%之重量損失，其可歸因於溶劑之損失(**圖24**)。在110℃下乾燥式IX之順丁烯二酸鹽之形式a之樣本約7分鐘且基於XRPD產生具有與式IX之順丁烯二酸鹽的形式b的峰一致的峰的無序物質。

基於XRPD及$^1$H NMR資料，樣本可能由式IX之順丁烯二酸鹽之形式b及可能硝基甲烷溶劑合物的混合物組成。

*順丁烯二酸鹽，形式b*

式IX之順丁烯二酸鹽之形式b由含有AG-10及順丁烯二酸(1:1)於對二噁烷中之高溫漿液實驗產生。式IX之順丁烯二酸鹽之形式b之XRPD圖(**圖25**)成功地經分度，顯示圖案主要或排他性地由單一結晶相組成。經分度體積與1:1 AG10順丁烯二酸鹽一致。

樣本之$^1$H NMR光譜與呈1:1莫耳比之AG10及順丁烯二酸一致。亦在光譜中觀測到約0.3莫耳對二噁烷。

在~171℃（最大峰)下在DSC熱分析圖中觀測到單一吸熱(**圖26**)。在33℃與120℃之間加熱樣本時未觀測到顯著重量損失(**圖26**)。

**實例28：**製備式IX之乙酸鹽

式IX之乙酸鹽由直接地用乙酸以1:1莫耳比研磨AG-10產生。

藉由XRPD，式IX之乙酸鹽由結晶物質組成且展示於**圖27**中。XRPD圖成功地經分度，顯示樣本主要或排他性地由單一結晶相組成。

$^1$H NMR光譜與AG-10之化學結構一致，其中存在約0.9莫耳乙酸。

DSC熱分析圖展示與可能歸因於乙酸之損失的約16%之重量損失相關的在約113℃下的寬峰吸熱(**圖28**)。此後為可能可歸因於AG10游離形式之熔融之在186℃及192℃（最大峰)下之吸熱(**圖28**)。

**實例29**：製備式IX之L-蘋果酸鹽

使藉由在60℃下將L-蘋果酸於硝基甲烷中之飽和溶液添加至AG-10產生之溶液冷卻，在低於環境溫度下產生固體。XRPD圖由指定式IX之L-蘋果酸鹽的獨特結晶物質組成(**圖29**)。

基於在4.2 ppm處之峰，$^{1}$H NMR光譜包含1.8莫耳蘋果酸/莫耳AG-10。亦在光譜中觀測到微量ACN及水。

在DSC資料中觀測到兩個寬峰吸熱，其中最大峰在~89℃及199℃(**圖30**)。在33℃與107℃之間觀測到0.2%之重量損失(**圖30**)。

**實例30**：式IX之結晶A型

如**實例7**中所製備之式Ia之物質(式IX之HCl鹽)表徵為X射線粉末繞射(XRPD) (**圖31**)、熱重分析(TGA) (**圖32-圖34**)、差示掃描熱量測定(DSC) (**圖32-圖34**)及偏光顯微術(PLM) (**圖35**)。此物質稱為式IX之結晶A型。三個不同XRPD曲線重疊於**圖31**中，展示根據**實例7**之三種不同製劑。

**圖31**中所展示之XRPD曲線之代表性峰值提供於下文**表7**中。

**表7：式IX之結晶A型的代表性XRPD峰值**

| 位置[º 2θ] | 相對強度 [%] |
|---|---|
| 7.0 | 23.50 |
| 10.4 | 21.74 |
| 12.0 | 51.77 |
| 13.0 | 6.45 |
| 13.9 | 34.17 |
| 15.6 | 31.64 |
| 17.0 | 31.28 |
| 18.6 | 15.02 |
| 20.8 | 19.23 |
| 21.8 | 100.00 |
| 23.3 | 12.57 |
| 24.2 | 14.33 |
| 24.7 | 14.29 |
| 25.3 | 17.29 |
| 25.9 | 63.60 |
| 26.7 | 55.94 |

| 位置[º 2θ] | 相對強度 [%] |
|---|---|
| 27.9 | 44.84 |
| 28.2 | 12.96 |
| 28.6 | 10.35 |
| 29.1 | 13.20 |
| 30.9 | 13.10 |
| 31.6 | 10.76 |
| 33.8 | 2.95 |
| 34.5 | 4.62 |
| 37.9 | 4.55 |

式IX之結晶A型之三個單獨TGA/DSC曲線展示於**圖32**至**圖35**中。當加熱至大約150℃時，藉由熱重分析量測到約0.7%至1.9%之重量損失，且使用差示掃描熱量測定之其他特徵展示在約211-214℃及237-239℃下的至少兩個吸熱峰值。式IX之結晶A型之HPLC純度判定為98.76面積%。

式IX之結晶A型之不對稱單元展示於**圖36**中。其包括化合物AG 10游離鹼之一個陽離子及一個氯離子(HCl分子將質子轉移至游離鹼之N1原子)，顯示A型為無水單HCl鹽形式。

為了評估式IX之結晶A型在不同濕度下的吸濕性及物理穩定性，在25℃下在於0% RH下預平衡樣本以移除未結合水之後收集動態蒸氣吸附(DVS)資料。DVS結果(**圖37**)展示在25℃/80% RH下1.6%之水分吸收，表明式IX之結晶A型略微吸濕。另外，XRPD結果(**圖38**)展示在DVS測試之前及之後無形式變化。

**實例31**：AG-10之多晶型篩檢

使用式IX之結晶A型作為起始物質，在98個條件下經由蒸氣擴散、反溶劑添加、漿液轉化、緩慢汽化及緩慢冷卻之方法執行多晶型物篩檢實驗。自多晶型物篩檢及後續研究，獲得總共十種額外結晶形式，其包括六種HCl鹽形式(A/B/E/H/I/J型)、兩種游離鹼形式(C/G型)及兩種當前未鑑別的形式(D/F型)。A/B/E型之形式鑑別為無水物。I型鑑別為水合物。H

及J型分別鑑別為MeOH溶劑合物及DMAc溶劑合物。所利用之方法及所鑑別之結晶形式概述於**表8**中。

**表8：AG 10之多晶型物篩檢之概述**

| 方法 | 實驗數目 | 經分離固體形式 |
|---|---|---|
| 反溶劑添加 | 24 | A、C、D、E型，A型+附加峰 |
| 緩慢汽化 | 7 | A、H型 |
| 緩慢冷卻 | 8 | A、E、J型 |
| 漿液轉化 | 25 | A、C、F、G型 |
| 固體蒸氣擴散 | 13 | A型，A型+附加峰 |
| 液體蒸氣擴散 | 21 | A型 |
| 總計 | 98 | A、C、D、E、F、G、H、J型，A型+附加峰 |

*反溶劑添加*

實施總共24個反溶劑添加實驗。針對各實驗，將約15 mg式IX之結晶形式A型稱重至20 mL之玻璃瓶中，隨後添加0.125-0.63 mL對應溶劑。隨後在750 RPM之速度下磁力攪拌混合物以在室溫下獲得澄清溶液。相繼地，將對應反溶劑添加至溶液以誘使沈澱或直至反溶劑之總量達到10.0 mL。在5℃下將澄清溶液轉移至漿液。若未出現沈澱，則隨後將溶液轉移以在RT下快速汽化或在RT下真空乾燥。分離固體以用於XRPD分析。**表9**中所概述之結果展示獲得A、C、D、E型及具有附加峰之A型。

**表9：反溶劑添加實驗之概述**

| 溶劑 | 反溶劑 | 最終結果 |
|---|---|---|
| DMSO | IPA | A型+一個峰** |
| | 丙酮 | A型+一個峰* |
| | EtOAc | A型 |
| | THF | A型** |
| | ACN | A型* |
| | 甲苯 | E型 |
| | DCM | A型 |
| | $H_2O$ | C型 |
| MeOH | MEK | A型 |
| | IPAc | D型 |

| 溶劑 | 反溶劑 | 最終結果 |
|---|---|---|
| | 2-MeTHF | A型* |
| | CPME | A型 |
| | ACN | A型 |
| | $H_2O$ | C型 |
| | $CHCl_3$ | A型+附加峰** |
| | 甲苯 | A型+附加峰 |
| EtOH | MIBK | A型 |
| | EtOAc | A型** |
| | 1,4-二噁烷 | 凝膠 |
| | 苯甲醚 | A型** |
| | ACN | E型* |
| | DCM | A型** |
| | 正庚烷 | A型 |
| | $H_2O$ | C型 |

*：經由在5℃下攪拌獲得固體。

**：經由在室溫下快速汽化或真空乾燥獲得固體。

***緩慢汽化***

在7個條件下執行緩慢汽化實驗。針對各實驗，將大約15 mg式IX之結晶A型稱重至3 mL之玻璃瓶中，隨後添加對應溶劑或溶劑混合物以獲得澄清溶液。相繼地，用具有3~4個針孔之封口膜覆蓋瓶，且保持在RT下以使得溶液緩慢汽化。藉由XRPD測試經分離之固體。如**表10**中所概述，產生A及H型。

**表10：緩慢汽化實驗之概述**

| 溶劑(v:v) | 最終結果 |
|---|---|
| MeOH | A型 |
| EtOH | A型 |
| DCM/MeOH，1:1 | A型 |
| 丙酮/MeOH，4:1 | H型 |
| EtOAc/EtOH，4:1 | 凝膠 |
| THF/MeOH，4:1 | A型 |
| ACN/EtOH，4:1 | A型 |

***緩慢冷卻***

在8個溶劑系統中實施緩慢冷卻實驗。針對各實驗，在RT下將約15-35 mg式IX之結晶A型懸浮於3 mL玻璃瓶中之0.8-2.0 mL對應溶劑中。在50℃下使用電磁攪拌器以750 RPM之速度將懸浮液轉移至漿液。在50℃下平衡樣本1小時，且使用0.45 μm PTFE膜過濾。相繼地，以0.1℃/min之速率使濾液自50℃緩慢冷卻至5℃。若未出現沈澱，則隨後將溶液轉移以在RT下快速汽化或在RT下真空乾燥。**表11**中所概述之結果顯示獲得A、E及J型。

**表11：緩慢冷卻實驗之概述**

| 溶劑，v:v | 最終結果* |
|---|---|
| EtOH | E型 |
| IPA | A型** |
| MEK/DMAc，3:1 | J型** |
| IPAc/EtOH，3:1 | A型 |
| 苯甲醚/MeOH，3:1 | A型 |
| ACN/NMP，3:1 | 澄清溶液 |
| H2O/DMAc，3:1 | J型** |
| $CHCl_3$/EtOH，3:1 | E型 |

*：將所有樣本轉移以在RT下緩慢汽化。

**：固體在對澄清溶液在50℃下執行真空乾燥之後獲得。

***在RT下漿液轉化***

在RT下在不同溶劑系統中實施漿液轉化實驗。針對各實驗，將約15-35 mg式IX之結晶A型懸浮於1.5 mL的玻璃瓶中之0.3-2.0 mL對應溶劑中。在於RT下磁力攪拌懸浮液4天之後，分離殘餘固體以用於XRPD分析。**表12**中所概述之結果展示獲得A、C及G型。

**表12：在RT下漿液轉化實驗之概述**

| 溶劑，v:v | 最終結果 |
|---|---|
| EtOH | A型 |
| $H_2O$ | C型 |
| EtOH/$H_2O$，97:3，$a_w$=0.2 | A型 |

| 溶劑，v:v | 最終結果 |
|---|---|
| EtOH/$H_2O$，927:73，$a_w$=0.4 | A型 |
| EtOH/$H_2O$，86:14，$a_w$=0.6 | A型 |
| EtOH/$H_2O$，71:29，$a_w$=0.8 | A型 |
| $H_2O$/DMAc，3:1 | G型 |
| MIBK/MeOH，1:1 | A型 |
| THF/$H_2O$，9:1 | A型 |
| ACN/EtOH，3:1 | A型 |
| DCM/DMSO，3:1 | A型 |
| EtOAc/DMF，3:1 | A型 |

***50℃下之漿液轉化***

在50℃下在不同溶劑系統中實施漿液轉化實驗。針對各實驗，將約15 mg式IX之結晶A型懸浮於1.5 mL的玻璃瓶中之1.0 mL對應溶劑中。在於50℃下磁力攪拌懸浮液4天之後，分離殘餘固體以用於XRPD分析。**表13**中所概述之結果顯示獲得A及F型。

**表13：50℃下之漿液轉化實驗之概述**

| 溶劑 | 溫度，℃ | 最終結果 |
|---|---|---|
| IPA | | A型 |
| $CHCl_3$ | | A型 |
| 丙酮 | | A型 |
| MEK | | A型 |
| IPAc | | A型 |
| EtOAc | | A型 |
| 苯甲醚 | 50 | A型 |
| THF | | A型 |
| 2-MeTHF | | A型 |
| 1,4-二噁烷 | | A型 |
| ACN | | A型 |
| 甲苯 | | F型 |
| 1-丁醇 | | A型 |

***固體蒸氣擴散***

使用13種溶劑實施固體蒸氣擴散實驗。針對各實驗，將約15 mg式IX之結晶A型稱重至3 mL的瓶中，將該瓶置放於具有4 mL對應溶劑之20 mL的瓶中。用蓋密封20 mL之瓶且保持在RT下39天，以允許溶劑蒸氣與

固體樣本相互作用。藉由XRPD測試經分離之固體。**表14**中所概述之結果顯示獲得A型及具有附加峰之A型。

**表14：固體蒸氣擴散實驗之概述**

| 溶劑 | 最終結果 |
|---|---|
| $H_2O$ | A型 |
| DCM | A型 |
| EtOH | A型 |
| MeOH | A型 |
| ACN | A型 |
| THF | A型 |
| $CHCl_3$ | A型 |
| 丙酮 | A型 |
| DMF | A型 |
| EtOAc | A型 |
| 1,4-二噁烷 | A型 |
| IPA | A型 |
| DMSO | A型+附加峰 |

***液體蒸氣擴散***

實施二十一個液體蒸氣擴散實驗。針對各實驗，將約15 mg式IX之結晶A型溶解於3 mL的瓶中之0.125-0.6 mL對應溶劑中，獲得澄清溶液。相繼地，將溶液置放於具有4 mL對應反溶劑之20 mL的瓶中。用蓋密封20 mL之瓶且保持在RT下，提供溶劑蒸氣與溶液相互作用之足夠時間。若未出現沈澱，則隨後將溶液轉移以在RT下快速汽化。分離固體以用於XRPD分析。表**15**中所概述之結果展示獲得A型。

**表15：液體蒸氣擴散實驗之概述**

| 溶劑，v:v | 反溶劑 | 最終結果 |
|---|---|---|
| DCM/MeOH，1:1 | 甲苯 | A型 |
| | MIBK | A型 |
| | EtOAc | A型 |
| | ACN | A型 |
| | 苯甲醚 | A型 |
| EtOH | MEK | A型 |
| | IPAc | A型 |

| | | |
|---|---|---|
| | 2-MeTHF | A型 |
| | ACN | A型 |
| | $H_2O$ | A型 |
| | $CHCl_3$ | A型 |
| | 正庚烷 | A型 |
| | 甲苯 | A型 |
| DMF | IPA | 澄清溶液 |
| | 丙酮 | 澄清溶液 |
| | EtOAc | 澄清溶液 |
| | THF | 澄清溶液 |
| | ACN | 澄清溶液 |
| | 甲苯 | 澄清溶液 |
| | $H_2O$ | 有限固體 |
| | DCM | 澄清溶液 |

概述經鑑別結晶形式之間的相互轉化之表展示於**圖39**中。

***溶劑之縮寫***

**表16：溶劑縮寫表**

| 縮寫 | 溶劑 | 縮寫 | 溶劑 |
|---|---|---|---|
| MeOH | 甲醇 | THF | 四氫呋喃 |
| EtOH | 乙醇 | 2-MeTHF | 2-甲基四氫呋喃 |
| IPA | 異丙醇 | ACN | 乙腈 |
| MIBK | 4-甲基-2-戊酮 | DMSO | 二甲亞碸 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 | DCM | 二氯甲烷 |
| IPAc | 乙酸異丙酯 | DMAc | N,N-二甲基甲醯胺 |
| MTBE | 甲基第三丁基醚 | MEK | 甲基乙基酮 |

***儀器及方法***

***XRPD***

針對XRPD分析，使用PANalytical X射線粉末繞射儀。所使用之XRPD參數列於**表17**中。

**表17：XRPD測試之參數**

| **參數** | **PANalytical (反射模式)** | **PANalytical (反射模式)** |
|---|---|---|
| 模式 | Empyrean | X' Pert$^3$ |
| X射線波長 | Cu, kα,<br>Kα1 (Å)：1.540598，<br>Kα2 (Å) ：1.544426 | Cu, kα,<br>Kα1 (Å) ：1.540598，<br>Kα2 (Å) ：1.544426 |

| 參數 | PANalytical<br>(反射模式) | PANalytical<br>(反射模式) |
|---|---|---|
| | Kα2/Kα1強度比：0.50 | Kα2/Kα1強度比：0.50 |
| X射線管設置 | 45 kV，40 mA | 45 kV，40 mA |
| 發散狹縫 | 自動 | 1/8° |
| 掃描模式 | 連續 | 連續 |
| 掃描範圍(2TH) | 3° -40° | 3° -40° |
| 掃描步驟時間(s) | 17.8 | 46.7 |
| 步長(°2TH) | 0.0167 | 0.0263 |
| 測試時間 | 5 min 30 s | 5 min 04 s |

***TGA及DSC***

使用來自TA Instruments之TA Q500/Q5000 TGA收集TGA資料。使用來自TA Instruments之TA Q200/Q2000 DSC執行DSC。所使用之詳細參數列於**表18**中。

**表18：TGA及DSC測試之參數**

| 參數 | TGA | DSC |
|---|---|---|
| 方法 | 斜變 | 斜變 |
| 樣本盤 | 鉑金，打開式 | 鋁，捲曲式 |
| 溫度 | RT-300℃ | 25-目標溫度 |
| 加熱速率 | 10℃/min | 10℃/min |
| 沖洗氣體 | $N_2$ | $N_2$ |

***$^1$H NMR***

使用DMSO-$d_6$在Bruker 400M NMR光譜儀上收集$^1$H NMR資料。

***DVS***

經由SMS (表面量測系統) DVS Intrinsic量測DVS。DVS測試之參數列於**表19**中。

**表19：DVS測試之參數**

| 參數 | 值 |
|---|---|
| 溫度 | 25℃ |
| 樣本大小 | 10-20 mg |
| 氣體及流動速率 | $N_2$，200 mL/min |
| dm/dt | 0.002%/min |
| 最小dm/dt穩定持續時間 | 10 min |

| | |
|---|---|
| 最大平衡時間 | 180 min |
| RH範圍 | 0% RH-95% RH-0% RH |
| RH步長 | 10% (0% RH-90% RH-0% RH)<br>5% (90% RH-95% RH及95% RH-90% RH) |

***HPLC***

利用Agilent 1100/1260 HPLC以分析純度及溶解度，且詳細方法列於**表20**中。

**表20：純度及溶解度測試的HPLC方法**

| 項目 | 純度 | | 溶解度 | |
|---|---|---|---|---|
| 管柱 | Phenomenex Gemini C18 110A，4.6×250 mm，5.0 μm | | | |
| 移動相 | A：0.1% FA/$H_2O$<br>B：0.1% FA/乙腈 | | | |
| 梯度表 | 時間(min) | B% | 時間(min) | B% |
| | 0.0 | 5 | 0.0 | 5 |
| | 20.0 | 100 | 7.0 | 100 |
| | 20.1 | 5 | 7.1 | 5 |
| | 25.0 | 5 | 10.0 | 5 |
| 運行時間 | 25.0 min | | 10.0 min | |
| 管柱駐留時間 | 0.0 min | | 0.0 min | |
| 流動速率 | 1.0 mL/min | | | |
| 注入體積 | 10 μL | | | |
| 偵測器波長 | 在254 nm下之UV | | | |
| 管柱溫度 | 30℃ | | | |
| 取樣器溫度 | 室溫 | | | |
| 稀釋劑 | ACN : $H_2O$ (1:1) | | | |

***IC***

$Cl^-$含量量測之IC方法列於**表21**中。

**表21：$Cl^-$含量量測之IC方法**

| 項目 | 值 |
|---|---|
| 管柱 | IonPac AS18 Analytical管柱(4 × 250 mm) |
| 移動相 | 25 mM NaOH |
| 注入體積 | 25 μL |
| 流動速率 | 1.0 mL/min |
| 注入體積 | 5 μL |
| 晶胞溫度 | 35℃ |
| 管柱溫度 | 35℃ |
| 電流 | 80 mA |
| 運行時間 | 6.0 min |

**實例32**：製備式IX之結晶B型

經由將結晶A型之樣本加熱至212℃、在氮氣保護下冷卻至30℃且曝露於空氣條件來獲得式IX之結晶B型。結晶B型之HPLC純度及化學計量(酸:FB)分別測定為97.86面積%及0.86。XRPD圖展示於**圖40**中，且TGA/DSC曲線顯示於**圖41**中。結果顯示B型為在TGA中於150℃之前具有1.2%之重量損失且在DSC中具有161.4、232.2及262.3℃ (峰)處之三個吸熱峰的結晶。歸因於在150℃之前的有限TGA重量損失及純DSC，推測B型為無水物。為了研究熱信號，實施加熱實驗。如**圖42**中所展示，B型在加熱至100℃或170℃、在氮氣保護下冷卻至30℃且隨後曝露於空氣之後轉化成I型(I型進一步詳述於**實例38**中)。

**圖40**中所展示之XRPD曲線之峰值提供於下文**表22**中。

**表22：式IX之結晶B型的XRPD峰值**

| 位置[° 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 9.8 | 2.40 |
| 12.0 | 100.00 |
| 13.8 | 25.37 |
| 17.2 | 12.82 |
| 17.7 | 13.85 |
| 18.8 | 2.52 |
| 19.8 | 38.56 |
| 20.7 | 3.48 |
| 21.1 | 6.60 |
| 21.9 | 2.68 |
| 22.6 | 7.05 |
| 23.3 | 92.78 |
| 24.4 | 21.44 |
| 24.8 | 23.23 |
| 26.3 | 13.18 |
| 27.0 | 3.20 |
| 27.7 | 6.15 |
| 28.3 | 2.26 |
| 28.9 | 14.47 |
| 29.9 | 8.96 |
| 30.2 | 2.79 |
| 31.5 | 1.89 |
| 36.1 | 3.11 |
| 37.8 | 1.64 |

**實例33**：製備式IX之結晶C型

經由在RT下將反溶劑添加於DMSO/$H_2O$中來獲得式IX之結晶C型且其XRPD展示於**圖43**中。**圖44**中之TGA及DSC結果展示直至150℃時3.1%之重量損失及在91.2及173.0℃處之兩個吸熱峰。因為C型樣本之$Cl^-$含量為0.17%（單HCl鹽之理論$Cl^-$含量為10.8%），所以C型確認為游離鹼形式。

**圖43**中所展示之XRPD曲線之峰值提供於下文**表23**中。

**表23：式IX之結晶C型的XRPD峰值**

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 9.5 | 10.95 |
| 11.7 | 19.10 |
| 12.3 | 38.53 |
| 13.4 | 19.21 |
| 14.6 | 99.67 |
| 15.8 | 37.90 |
| 16.7 | 79.33 |
| 17.2 | 16.59 |
| 17.8 | 8.43 |
| 18.4 | 6.88 |
| 19.5 | 41.44 |
| 20.3 | 9.55 |
| 20.7 | 21.39 |
| 21.4 | 42.38 |
| 21.7 | 18.03 |
| 22.5 | 37.96 |
| 22.9 | 26.38 |
| 24.0 | 4.72 |
| 24.7 | 20.49 |
| 26.1 | 100.00 |
| 26.7 | 18.16 |
| 28.8 | 8.11 |
| 29.6 | 5.55 |
| 30.4 | 5.96 |
| 31.1 | 5.56 |
| 34.4 | 5.29 |
| 35.3 | 4.44 |
| 36.3 | 2.70 |
| 38.1 | 4.10 |

**實例34**：製備式IX之結晶D型及F型

經由在RT下將反溶劑添加於MeOH/IPAc系統中來獲得式IX之結晶D型。經由在50℃下含A型之甲苯中之漿化來獲得式IX之F型。其XRPD圖展示於**圖45**中(D型，上部曲線；F型，下部曲線)。

**圖45**中所展示之XRPD曲線(D及型F)的峰值提供於下文**表24**及**表25**中。

**表24：式IX之結晶D型的XRPD峰值**

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 6.8 | 19.59 |
| 10.2 | 16.65 |
| 12.0 | 71.32 |
| 12.3 | 43.00 |
| 13.8 | 100.00 |
| 15.4 | 26.66 |
| 16.6 | 12.89 |
| 18.2 | 48.41 |
| 19.8 | 13.71 |
| 21.7 | 78.63 |
| 22.2 | 64.23 |
| 24.0 | 26.05 |
| 26.0 | 72.52 |
| 26.5 | 51.29 |
| 27.8 | 21.59 |
| 30.8 | 23.74 |
| 34.6 | 4.15 |

**表25：式IX之結晶F型的XRPD峰值**

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 4.6 | 6.80 |
| 12.4 | 5.23 |
| 12.9 | 5.29 |
| 13.3 | 22.78 |
| 13.8 | 17.01 |
| 14.7 | 5.10 |
| 15.5 | 22.78 |
| 16.3 | 16.83 |
| 18.1 | 8.86 |
| 18.6 | 18.97 |
| 19.0 | 7.62 |
| 20.1 | 10.89 |
| 21.6 | 5.75 |

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 22.3 | 14.39 |
| 22.5 | 16.27 |
| 24.1 | 100.00 |
| 25.2 | 17.28 |
| 25.7 | 35.11 |
| 26.0 | 34.41 |
| 26.4 | 15.15 |
| 27.2 | 4.40 |
| 28.2 | 6.46 |
| 28.9 | 8.86 |
| 29.4 | 7.40 |
| 30.0 | 15.47 |
| 30.6 | 6.43 |
| 31.0 | 7.51 |
| 31.3 | 5.94 |
| 32.0 | 3.26 |
| 34.4 | 1.81 |
| 35.1 | 1.46 |
| 36.3 | 2.36 |
| 37.0 | 2.00 |
| 37.8 | 3.29 |

**實例35**：製備式IX之結晶E型

經由在RT下$CHCl_3$/EtOH中之緩慢汽化來獲得式IX之結晶E型。式IX之結晶E型之HPLC純度及化學計量(酸:FB)分別測定為98.60面積%及0.91。XRPD圖展示於**圖46**中，且TGA/DSC曲線顯示於**圖47**中。結果顯示結晶E型在TGA中於130℃之前具有1.5%之重量損失且在DSC中具有182.0及242.7℃ (峰)處的兩個吸熱峰。歸因於在170℃之前的有限TGA重量損失及純DSC，推測E型為無水物。為了研究DSC中之182.0℃ (峰)處的熱信號，實施加熱實驗。如**圖48**中所展示，E型在加熱至195℃、在氮氣保護下冷卻至30℃且隨後曝露於空氣之後轉化成水合物I型。基於熱資料及加熱實驗，無水物E型可轉化成新的無水物形式(DSC吸熱信號~180℃可為形式轉換信號)，且隨後當曝露於環境條件時，無水物形式經由與水分相互作用變為水合物I型。

**圖46**中所展示之XRPD曲線之峰值提供於下文**表26**中。

**表26：式IX之結晶E型的XRPD峰值**

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 11.8 | 29.29 |
| 14.0 | 18.45 |
| 15.1 | 12.00 |
| 17.2 | 2.51 |
| 18.2 | 0.97 |
| 19.9 | 3.73 |
| 20.6 | 2.90 |
| 21.4 | 1.43 |
| 24.0 | 3.14 |
| 25.8 | 100.00 |
| 27.8 | 2.34 |
| 29.1 | 2.06 |
| 33.2 | 1.16 |

**實例36**：製備式IX之結晶G型

經由在RT下DMAc/$H_2O$ (v:v，1:3)中之漿化來獲得式IX之結晶G型，且其XRPD展示於**圖49**中。結果**圖50**中之TGA及DSC展示直至200℃時3.7%之重量損失及在231.1℃ (峰)處的一個尖銳吸熱信號。因為G型樣本之$Cl^-$含量為0.14% (單HCl鹽之理論$Cl^-$含量為10.8%)，所以G型確認為游離鹼形式。

**圖49**中所展示之XRPD曲線之峰值提供於下文**表27**中。

**表27：式IX之結晶G型的XRPD峰值**

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 6.6 | 1.33 |
| 9.8 | 3.80 |
| 12.2 | 47.25 |
| 13.1 | 66.55 |
| 13.4 | 46.87 |
| 14.6 | 8.71 |
| 15.1 | 8.08 |
| 16.4 | 3.87 |
| 17.1 | 5.54 |
| 17.8 | 46.61 |
| 18.4 | 14.28 |
| 18.7 | 13.76 |

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 19.4 | 16.96 |
| 19.9 | 8.02 |
| 20.3 | 4.92 |
| 21.0 | 5.62 |
| 21.7 | 32.86 |
| 22.8 | 5.34 |
| 23.2 | 13.61 |
| 23.7 | 8.42 |
| 24.3 | 29.93 |
| 24.7 | 23.96 |
| 24.9 | 25.98 |
| 25.4 | 8.92 |
| 26.0 | 13.52 |
| 26.6 | 100.00 |
| 28.3 | 24.14 |
| 29.2 | 2.64 |
| 30.5 | 8.98 |
| 30.9 | 7.92 |
| 33.1 | 1.62 |
| 35.0 | 1.54 |
| 35.7 | 2.29 |

**實例37**：製備式IX之結晶H型

經由在RT下丙酮/MeOH中之緩慢汽化來獲得式IX之結晶H型，且其XRPD展示於**圖51**中。H型(810119-11-A4)之HPLC純度及化學計量(酸:FB)分別測定為98.47面積%及0.91。TGA及DSC曲線(**圖52**)展示在120℃之前之4.6%之重量損失及在90.4、200.5及232.3℃ (峰)處的三個吸熱峰。如$^{1}$H NMR光譜(**圖53**)中所展示，偵測到0.36當量MeOH (~3.40 wt%)。結合與在H型加熱至120℃、在氮氣保護下冷卻至30℃ (**圖54**)且曝露於環境條件之後觀測到形式改變成I型之實情，推測形式H為MeOH溶劑合物。

**圖51**中所展示之XRPD曲線之峰值提供於下文**表28**中。

**表28：式IX之結晶H型的XRPD峰值**

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 11.8 | 28.73 |
| 12.3 | 21.19 |

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 13.8 | 14.54 |
| 15.7 | 5.38 |
| 16.9 | 16.03 |
| 20.6 | 4.73 |
| 21.7 | 100.00 |
| 23.2 | 17.57 |
| 24.7 | 12.94 |
| 25.7 | 58.09 |
| 26.7 | 6.83 |
| 27.8 | 9.32 |
| 28.1 | 9.00 |

**實例38**：製備式IX之結晶I型

經由將式IX之結晶B型加熱至100℃、在氮氣保護下冷卻至30℃且隨後曝露於空氣來獲得式IX之結晶I型。其XRPD展示於**圖55**中。式IX之結晶I型之HPLC純度及化學計量(酸:FB)分別測定為97.94面積%及0.86。因為結晶I型經由無水物B型之固態轉換而獲得且在62.0℃ (峰，**圖56**)處的吸熱峰之情況下觀測到3.0%重量損失(等效於0.5莫耳水)，所以推測I型為水合物。

**圖55**中所展示之XRPD曲線之峰值提供於下文**表29**中。

**表29：式IX之結晶I型的XRPD峰值**

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 11.4 | 4.60 |
| 12.1 | 35.57 |
| 12.4 | 89.18 |
| 13.6 | 8.36 |
| 13.9 | 14.40 |
| 14.2 | 10.59 |
| 14.8 | 6.38 |
| 16.8 | 9.64 |
| 17.2 | 41.23 |
| 17.8 | 21.69 |
| 18.7 | 10.82 |
| 19.1 | 9.61 |
| 19.9 | 15.55 |
| 20.7 | 27.63 |
| 21.2 | 8.33 |
| 21.7 | 12.83 |
| 22.2 | 10.01 |

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 22.8 | 18.37 |
| 23.3 | 100.00 |
| 24.1 | 9.53 |
| 24.9 | 41.18 |
| 25.4 | 52.09 |
| 25.9 | 10.04 |
| 27.0 | 26.02 |
| 28.3 | 14.09 |
| 29.0 | 11.22 |
| 29.6 | 8.99 |
| 30.0 | 8.40 |
| 30.8 | 5.50 |
| 32.8 | 6.13 |
| 33.3 | 6.37 |
| 33.8 | 4.22 |
| 36.1 | 1.88 |
| 36.9 | 2.91 |
| 37.8 | 2.89 |

為了進一步鑑別I型結晶及研究其脫水行為，在$N_2$流之情況下執行原位XRPD以觀測I型之脫水形式，且實施KF測試以確認TGA重量損失是否由水含物造成。如**圖57**中所展示，觀測到結晶I型在$N_2$淨化約1.5小時(30℃/16% RH)之情況下形式改變成無水物結晶B型。如**圖58**中所展示，在結晶I型中觀測到直至120℃時2.6%之重量損失。基於KF結果，在結晶I型樣本中觀測到大約3.48%含水量。結合在$N_2$流下形式改變成無水物B型，I型鑑別為水合物。

**實例39**：製備式IX之結晶J型

藉由緩慢汽化隨後在50℃下在MEK/DMAc系統中真空乾燥來獲得式IX之結晶J型，且其XRPD展示於**圖59**中。式IX之晶J型之HPLC純度及化學計量(酸:FB)分別測定為91.69面積%及0.90。**圖60**中之TGA及DSC結果展示直至120℃時21.5%之重量損失及在120.8、197.8及221.5℃ (峰)處的三個吸熱峰值。如$^1$H NMR光譜(**圖61**)中所展示，偵測到4.9當量DMAc (~56.51 wt%)。結合在結晶J型加熱至130℃、在氮氣保護下冷卻至30℃且

曝露於環境條件(**圖62**)之後觀測到形式改變成結晶I型(突出顯示)及結晶型A之混合物的實情，推測J型為DMAc溶劑合物。

**圖59**中所展示之XRPD曲線之峰值提供於下文**表30**中。

**表30：式IX之結晶J型的XRPD峰值**

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 4.6 | 18.19 |
| 11.8 | 8.94 |
| 12.8 | 9.10 |
| 13.8 | 87.83 |
| 14.6 | 29.55 |
| 18.4 | 26.65 |
| 20.5 | 18.63 |
| 21.1 | 8.10 |
| 21.9 | 8.04 |
| 22.8 | 100.00 |
| 23.7 | 18.41 |
| 26.2 | 33.09 |
| 27.7 | 35.16 |
| 28.8 | 29.02 |
| 30.4 | 12.86 |
| 30.8 | 8.86 |
| 31.3 | 6.46 |
| 32.6 | 8.32 |
| 36.0 | 3.83 |

**實例40**：製備式IX之結晶K型

如**實例11**中所製備之游離鹼物質特徵在於XRPD (**圖63**)、TGA (**圖64**)及DSC (**圖64**)。此物質稱為式IX之結晶K型。在TGA中觀測到直至150℃時6.1%之重量損失，且DSC結果展示在159.3、176.2及278.4℃(峰)處之吸熱峰。式IX之結晶K型之HPLC純度測定為99.12面積%。

**圖63**中所展示之XRPD曲線之峰值提供於下文**表31**中。

**表31：式IX之結晶K型的XRPD峰值**

| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 7.1 | 21.72 |
| 7.5 | 20.44 |
| 9.8 | 11.27 |
| 13.9 | 100.00 |

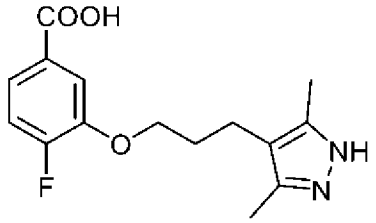
| 位置[º 2θ] | 相對強度[%] |
|---|---|
| 15.9 | 6.59 |
| 19.3 | 7.18 |
| 20.9 | 2.30 |
| 21.9 | 7.51 |
| 22.7 | 5.79 |
| 23.0 | 3.40 |
| 24.0 | 2.73 |
| 24.9 | 3.09 |
| 25.5 | 1.35 |
| 27.3 | 2.70 |
| 28.1 | 1.86 |
| 29.1 | 1.70 |
| 35.0 | 1.79 |

儘管出於清楚理解之目的已藉助於說明及實例相當詳細地描述前述發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在所附申請專利範圍之範疇內實踐某些改變及修改。此外，本文中所提供之各參考文獻以全文引用的方式併入本文中，其併入程度如同與各參考文獻單獨地以引用的方式併入之程度相同。

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式IX之結晶形式G型，




(IX)

其中具有包含在9.8、12.2、13.1、13.4及14.6度2θ (± 0.2度2θ)處的峰之X射線粉末繞射圖。

【請求項2】

如請求項1之式IX之結晶形式G型，其中X射線粉末繞射圖進一步包含在15.1及/或17.1度2θ (± 0.2度2θ)處之一或多個峰。

【請求項3】

如請求項1之式IX之結晶形式G型，其中X射線粉末繞射圖進一步包含在17.8及/或26.6度2θ (± 0.2度2θ)處之一或多個峰。

【請求項4】

一種式IX之結晶形式G型，其中X射線粉末繞射圖基本上根據**圖49**。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之式IX之結晶形式G型，其基本上不含其他式IX結晶或非晶形式。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之式IX之結晶形式G型，其中另外當加熱至大約200℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失係介於約1.7%至約2.7%範圍內。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之式IX之結晶形式G型，其中另外當加熱至大約200℃時，如藉由熱重分析所量測，重量損失為約3.7%。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之式IX之結晶形式G型，其中另外具有包含在大約231.1℃處的吸熱峰之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【請求項9】

一種如請求項1至8中任一項之結晶形式G型之用途，其係用於製備用於治療甲狀腺素轉運蛋白(TTR)澱粉樣疾病之藥劑。

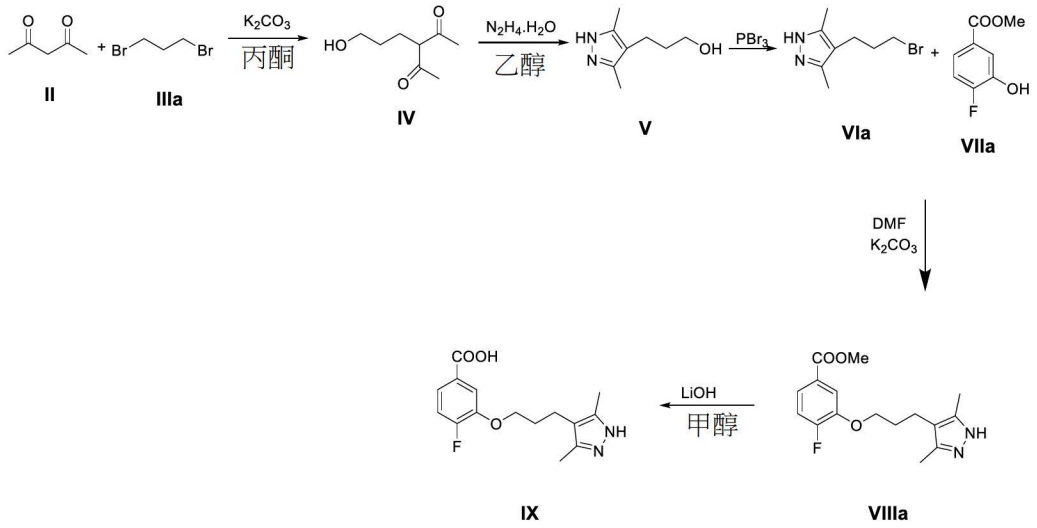
【請求項10】

一種如請求項1至8中任一項之結晶形式G型之用途，其係用於製備用於治療甲狀腺素轉運蛋白(TTR)澱粉樣心肌症之藥劑。

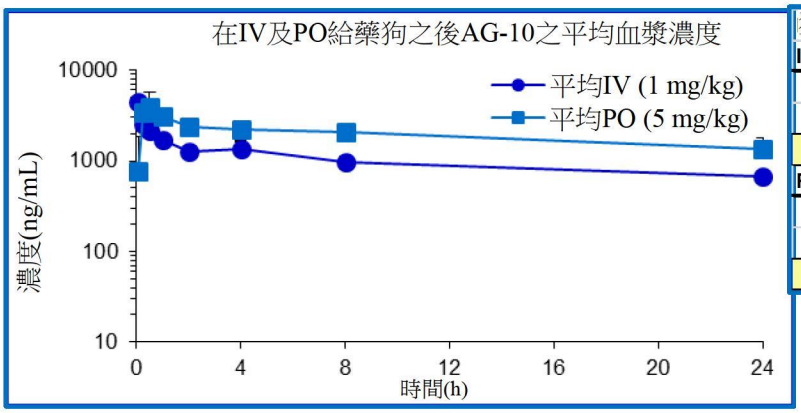
【請求項11】

一種如請求項1至8中任一項之結晶形式G型之用途，其係用於製備用於治療甲狀腺素轉運蛋白(TTR)澱粉樣多發性神經病變之藥劑。

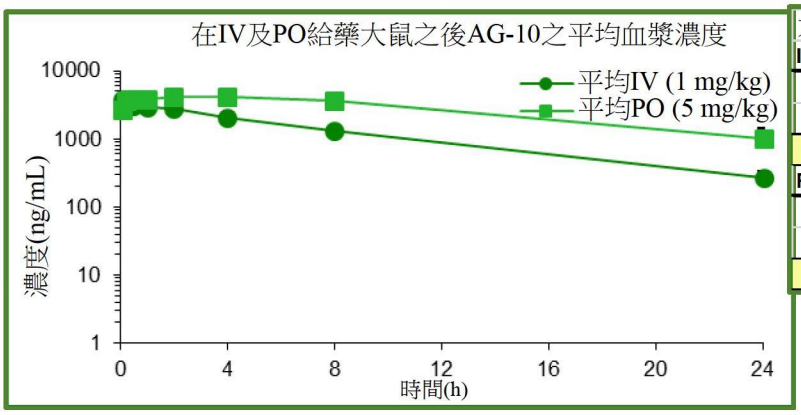
# 【發明圖式】


K2CO3
丙酮
N2H4.H2O
乙醇
PBr3
DMF
K2CO3
LiOH
甲醇
II
IIIa
IV
V
VIa
VIIa
VIIIa
IX

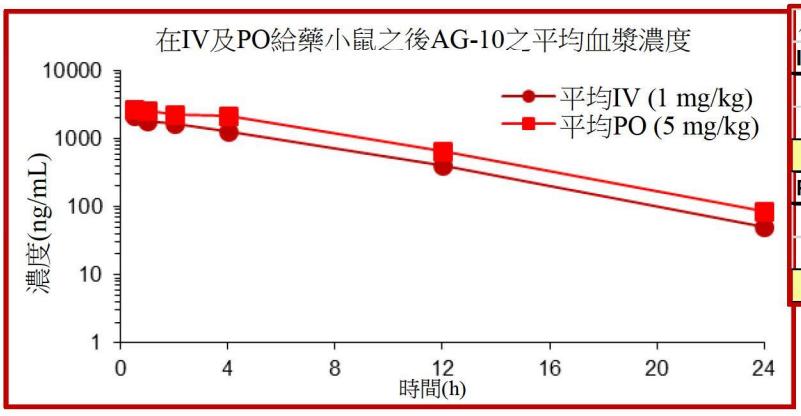
【圖1】




| 狗 | | |
|---|---|---|
| **IV 1mg/kg** | | |
| $T_{1/2}$ | $Vd_{ss}$ | Cl |
| (h) | (L/kg) | (mL/min/kg) |
| 19.42 ± 7.64 | 0.66 ± 0.13 | 0.38 ± 0.05 |
| **PO 5mg/kg** | | |
| %F | | |
| (%) | | |
| 39.6 | | |

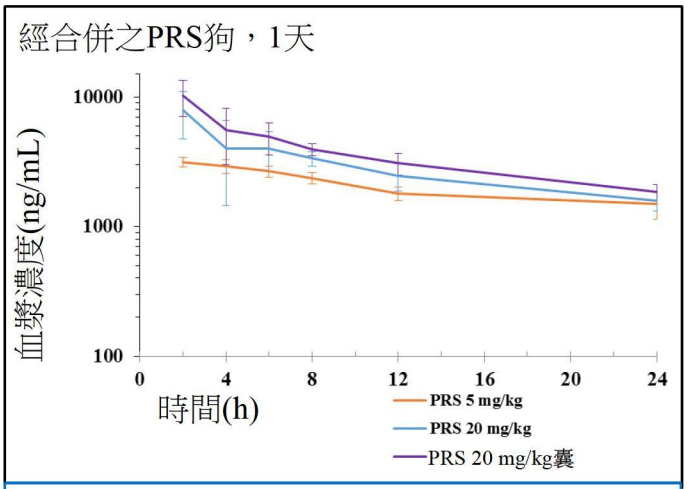



| 大鼠 | | |
|---|---|---|
| **IV 1mg/kg** | | |
| $T_{1/2}$ | $Vd_{ss}$ | Cl |
| (h) | (L/kg) | (mL/min/kg) |
| 11.92 ± 1.75 | 0.41 ± 0.02 | 0.49 ± 0.11 |
| **PO 5mg/kg** | | |
| %F | | |
| (%) | | |
| 60.5 | | |



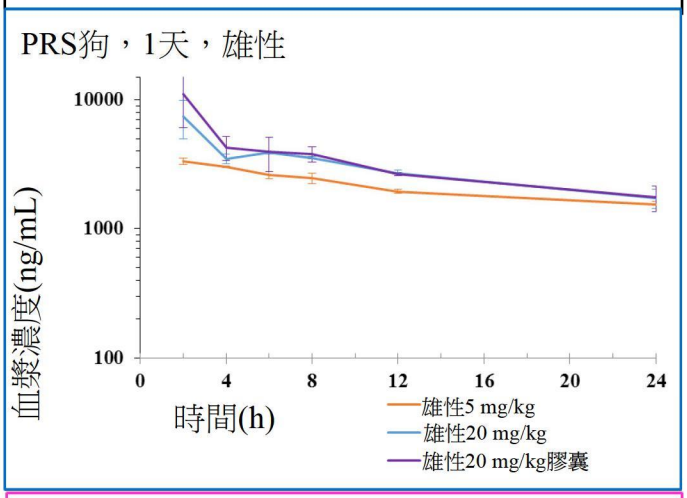

| 小鼠 | | |
|---|---|---|
| **IV 1mg/kg** | | |
| $T_{1/2}$ | $Vd_{ss}$ | Cl |
| (h) | (L/kg) | (mL/min/kg) |
| 5.32 ± 0.62 | 0.47 ± 0.13 | 1.13 ± 0.26 |
| **PO 5mg/kg** | | |
| %F | | |
| (%) | | |
| 30.4 | | |

【圖2】



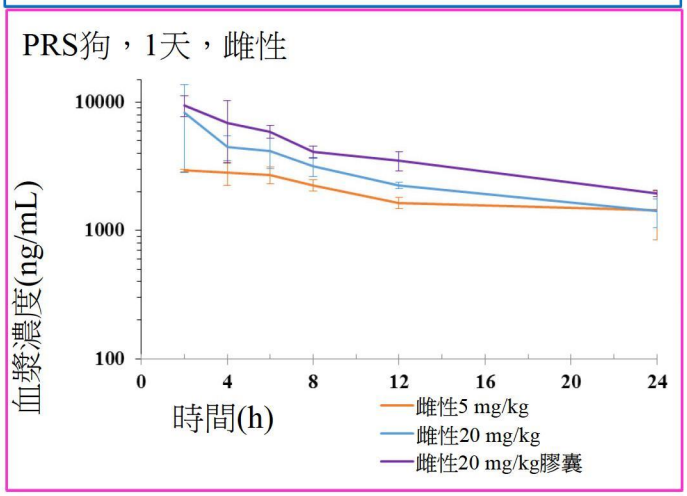

| PRS狗，1天 | | |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) n=4, ± SD | $C_{min}$ (24h) (ng/mL) n=4, ± SD | AUC (24小時) ng·hr/mL n=4 |
| **PO 5mg/kg** | | |
| 3143 ± 257.7 | 1490 ± 352.4 | 44785 ± 5078.4 |
| **PO 20mg/kg** | | |
| 7903 ± 3511.5 | 1573 ± 323.9 | 63343 ± 5387.8 |
| PO20 mg/kg膠囊 | | |
| 10288 ± 3171.2 | 1853 ± 264.6 | 79043 ± 10019.9 |

*AUC不包括在1小時處預期之$T_{max}$
AUC藉由MS Excel計算




| PRS狗，1天，雄性 | | |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) n=2, ± SD | $C_{min}$ (24h) (ng/mL) n=2, ± SD | AUC (24小時) ng·hr/mL n=2 |
| **PO 5mg/kg** | | |
| 3340 ± 198.0 | 1540 ± 99.0 | 46940 ± 1244.5 |
| **PO 20mg/kg** | | |
| 7490 ± 2474.9 | 1735 ± 289.9 | 65060 ± 6010.4 |
| PO20 mg/kg膠囊 | | |
| 11090 ± 4963.9 | 1750 ± 396.0 | 70925 ± 5805.3 |

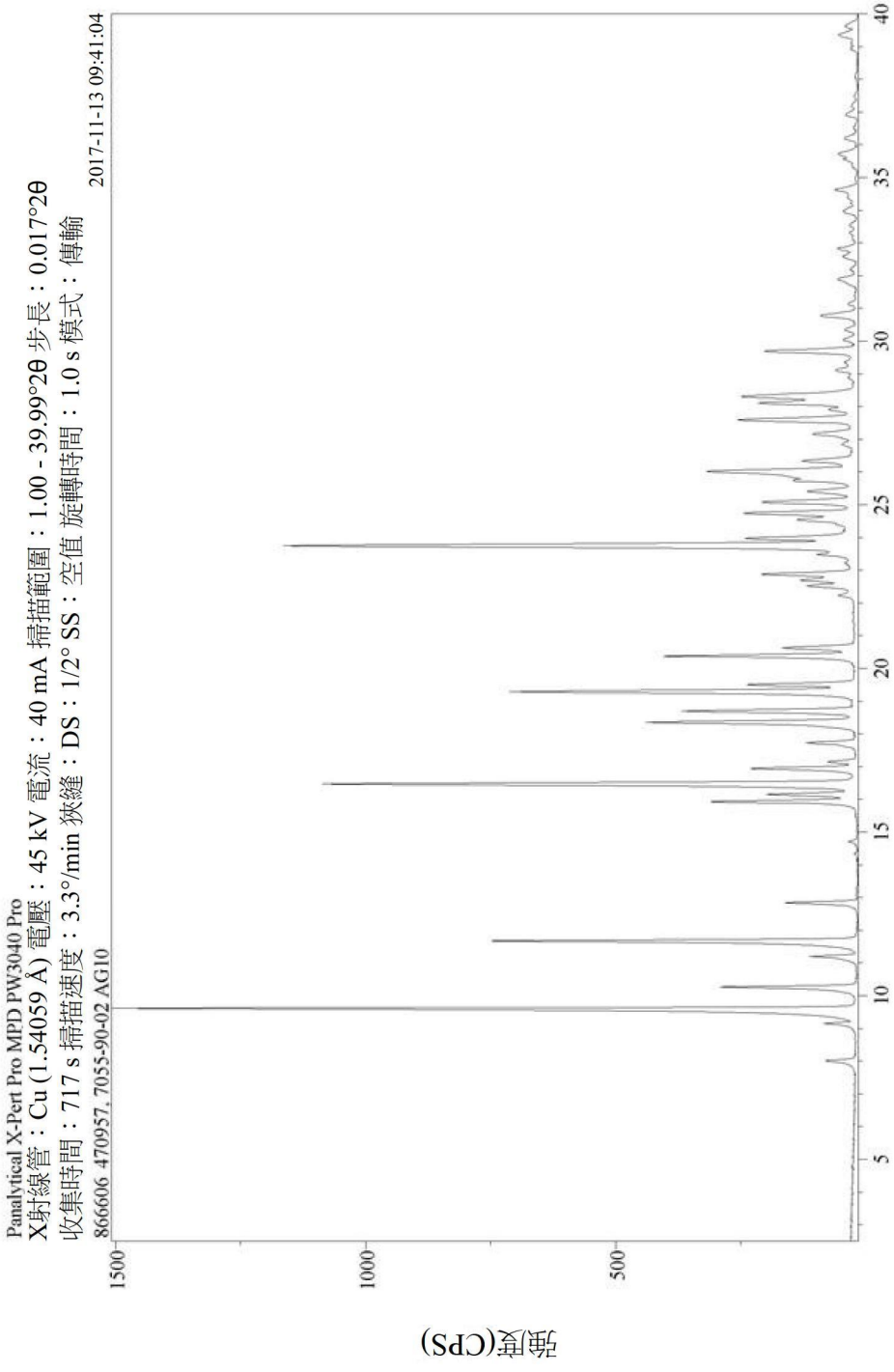
*AUC不包括在1小時處預期之$T_{max}$
AUC藉由MS Excel計算



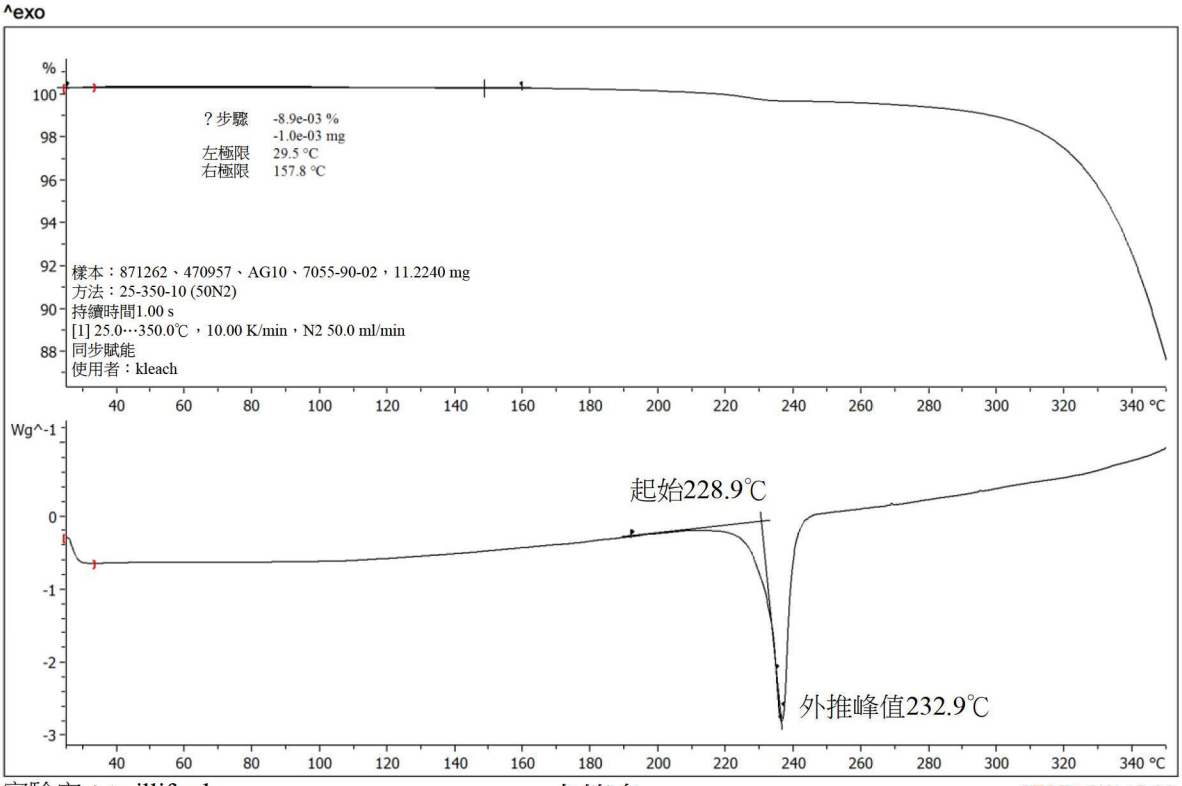

| PRS狗，1天，雌性 | | |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) n=2, ± SD | $C_{min}$ (24h) (ng/mL) n=2, ± SD | AUC (24小時) ng·hr/mL n=2 |
| **PO 5mg/kg** | | |
| 2945 ± 63.6 | 1440 ± 594.0 | 42630 ± 7566.0 |
| **PO 20mg/kg** | | |
| 8315 ± 5494.2 | 1410 ± 353.6 | 61625 ± 6257.9 |
| PO20 mg/kg膠囊 | | |
| 9485 ± 1718.3 | 1955 ± 106.1 | 87160 ± 1979.9 |

*AUC不包括在1小時處預期之$T_{max}$
AUC藉由MS Excel計算

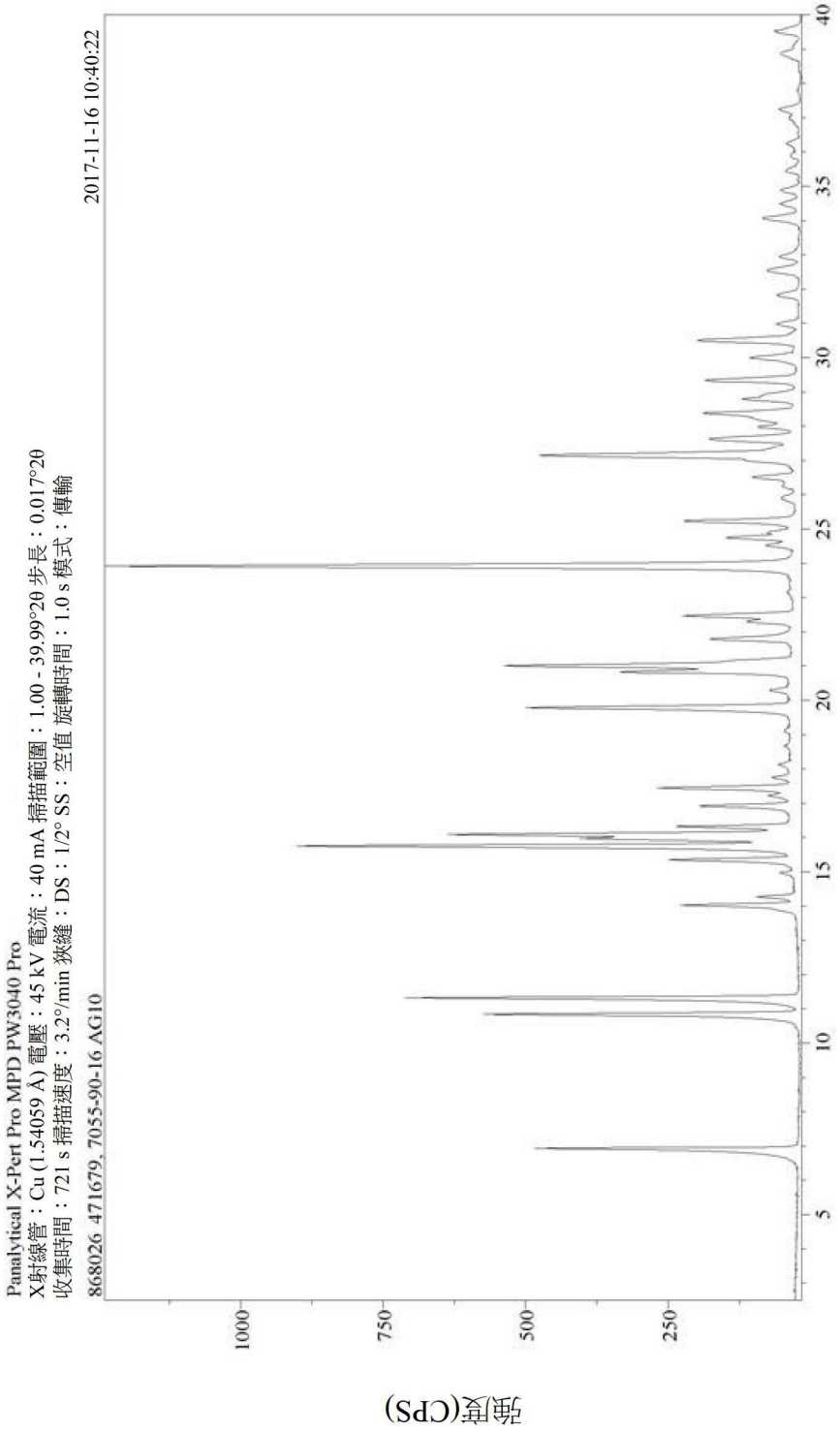
【圖3】


Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro
X射線管：Cu (1.54059 Å) 電壓：45 kV 電流：40 mA 掃描範圍：1.00 - 39.99°2θ 步長：0.017°2θ
收集時間：717 s 掃描速度：3.3°/min 狹縫：DS：1/2° SS：空值 旋轉時間：1.0 s 模式：傳輸
2017-11-13 09:41:04
866606 470957, 7055-90-02 AG10
強度(CPS)
1500
1000
500
5
10
15
20
25
30
35
40
θ-2θ (度)
藉由File Monkey
版本3.2.3之影像

【圖4】

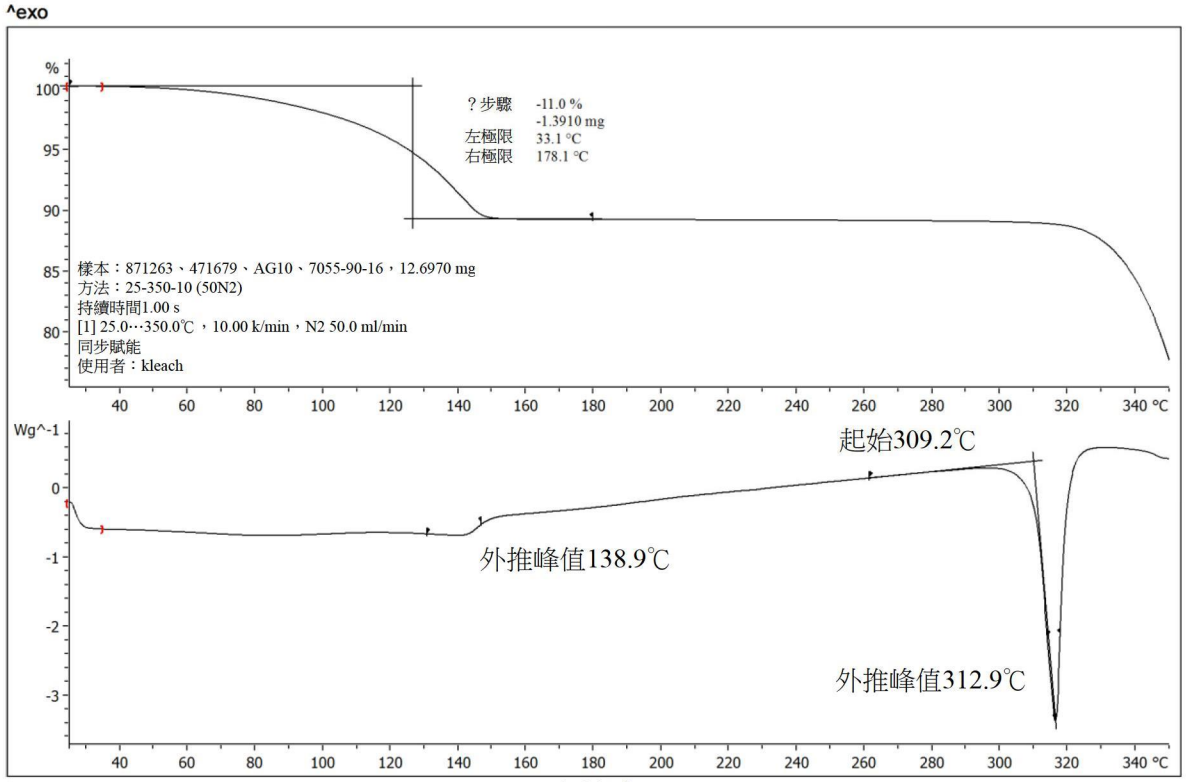

^exo
%
100
98
96
94
92
90
88
？步驟 -8.9e-03 %
-1.0e-03 mg
左極限 29.5 °C
右極限 157.8 °C
樣本：871262、470957、AG10、7055-90-02，11.2240 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：kleach
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
Wg^-1
0
-1
-2
-3
起始228.9℃
外推峰值232.9℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
實驗室：twilliford
未簽名
STARe SW 15.00

【圖5】

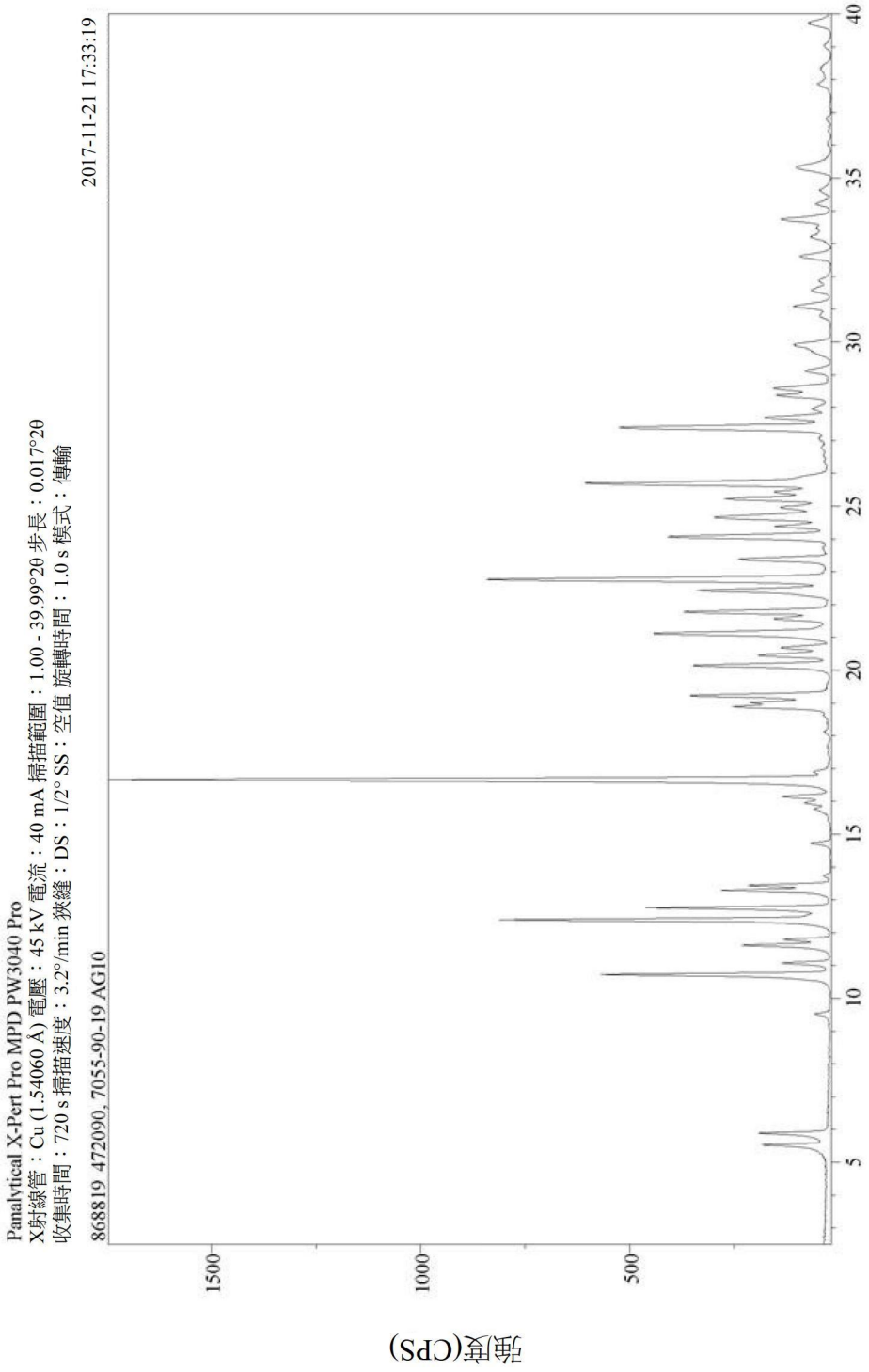



藉由File Monkey
版本3.2.3之影像

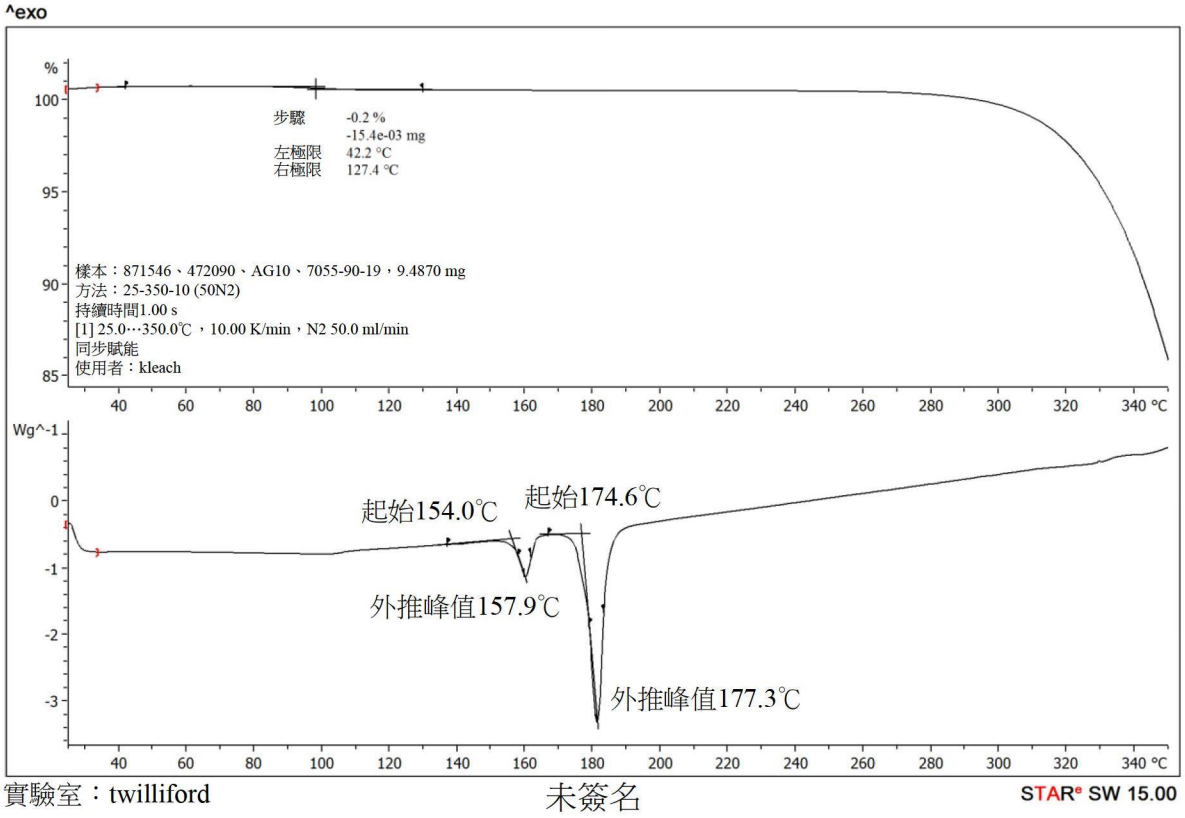
【圖6】


^exo
%
100
95
90
85
80
？步驟 -11.0 %
-1.3910 mg
左極限 33.1 °C
右極限 178.1 °C
樣本：871263、471679、AG10、7055-90-16，12.6970 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 k/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：kleach
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
Wg^-1
0
-1
-2
-3
起始309.2℃
外推峰值138.9℃
外推峰值312.9℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
實驗室：twilliford
未簽名
STARe SW 15.00

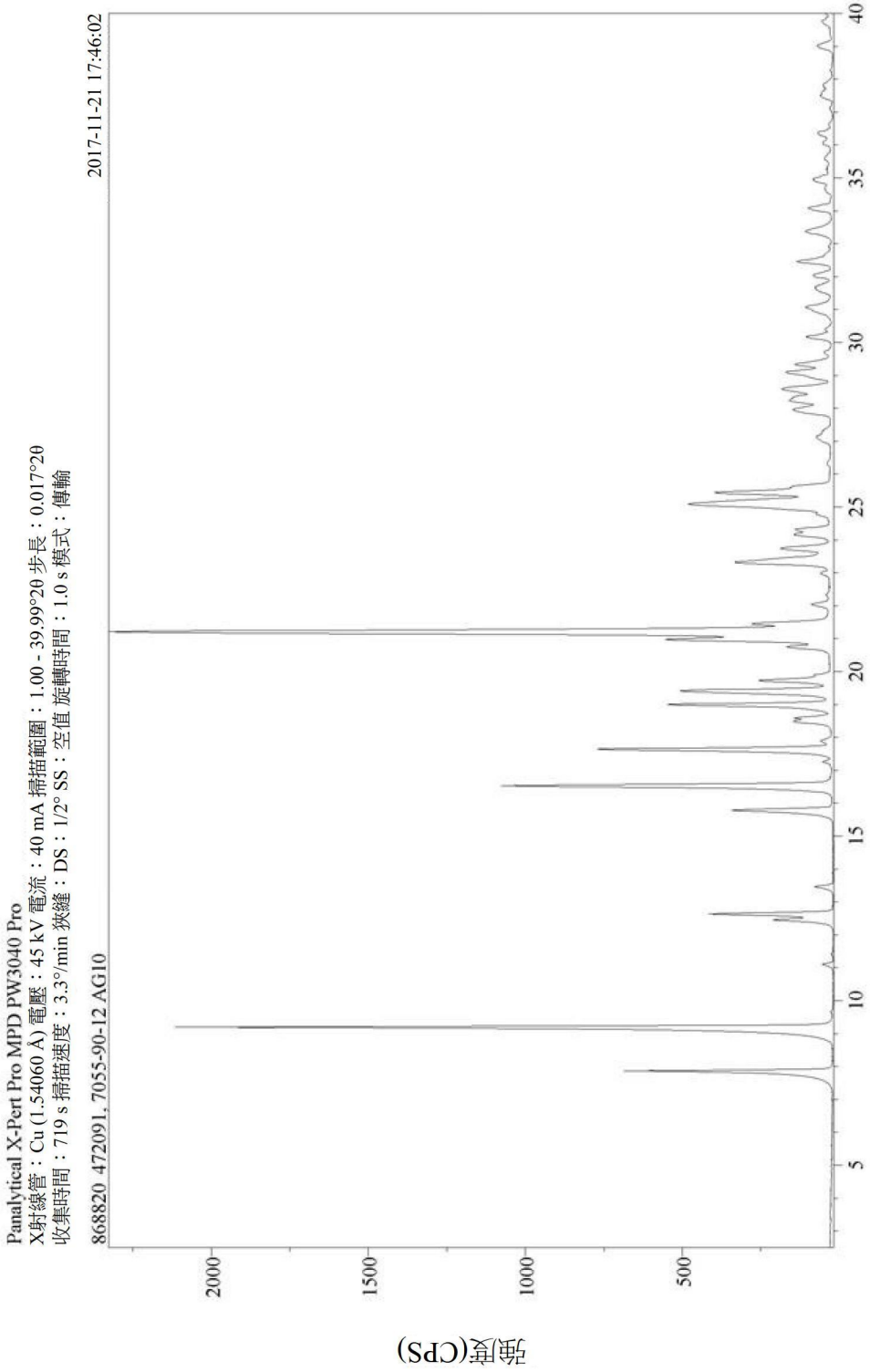
【圖7】


Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro
X射線管：Cu (1.54060 Å) 電壓：45 kV 電流：40 mA 掃描範圍：1.00 - 39.99°2θ 步長：0.017°2θ
收集時間：720 s 掃描速度：3.2°/min 狹縫：DS：1/2° SS：空值 旋轉時間：1.0 s 模式：傳輸
868819_472090_7055-90-19_AG10
2017-11-21 17:33:19
強度(CPS)
θ-2θ (度)
藉由File Monkey
版本3.2.3之影像

【圖8】

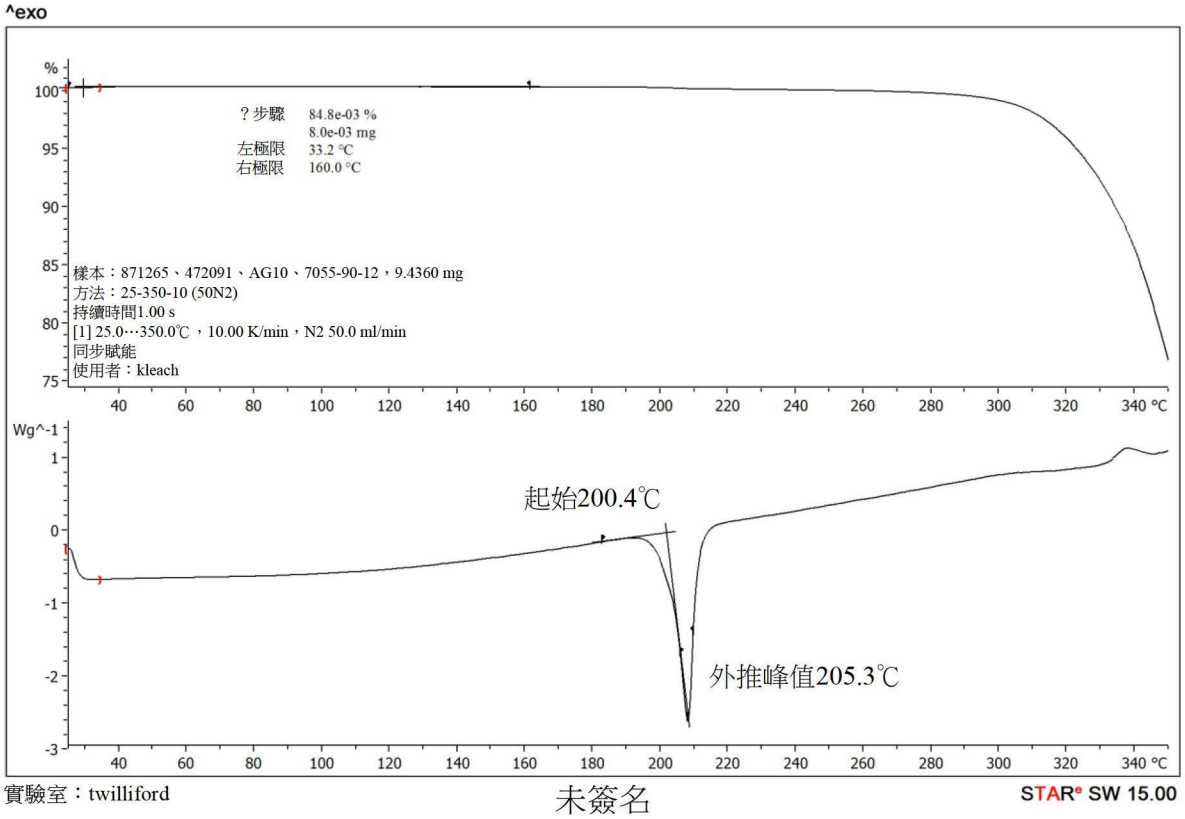

^exo
%
100
95
90
85
步驟 -0.2 %
-15.4e-03 mg
左極限 42.2 °C
右極限 127.4 °C
樣本：871546、472090、AG10、7055-90-19，9.4870 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：kleach
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
Wg^-1
0
-1
-2
-3
起始154.0℃
起始174.6℃
外推峰值157.9℃
外推峰值177.3℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
實驗室：twilliford
未簽名
STARe SW 15.00

【圖9】

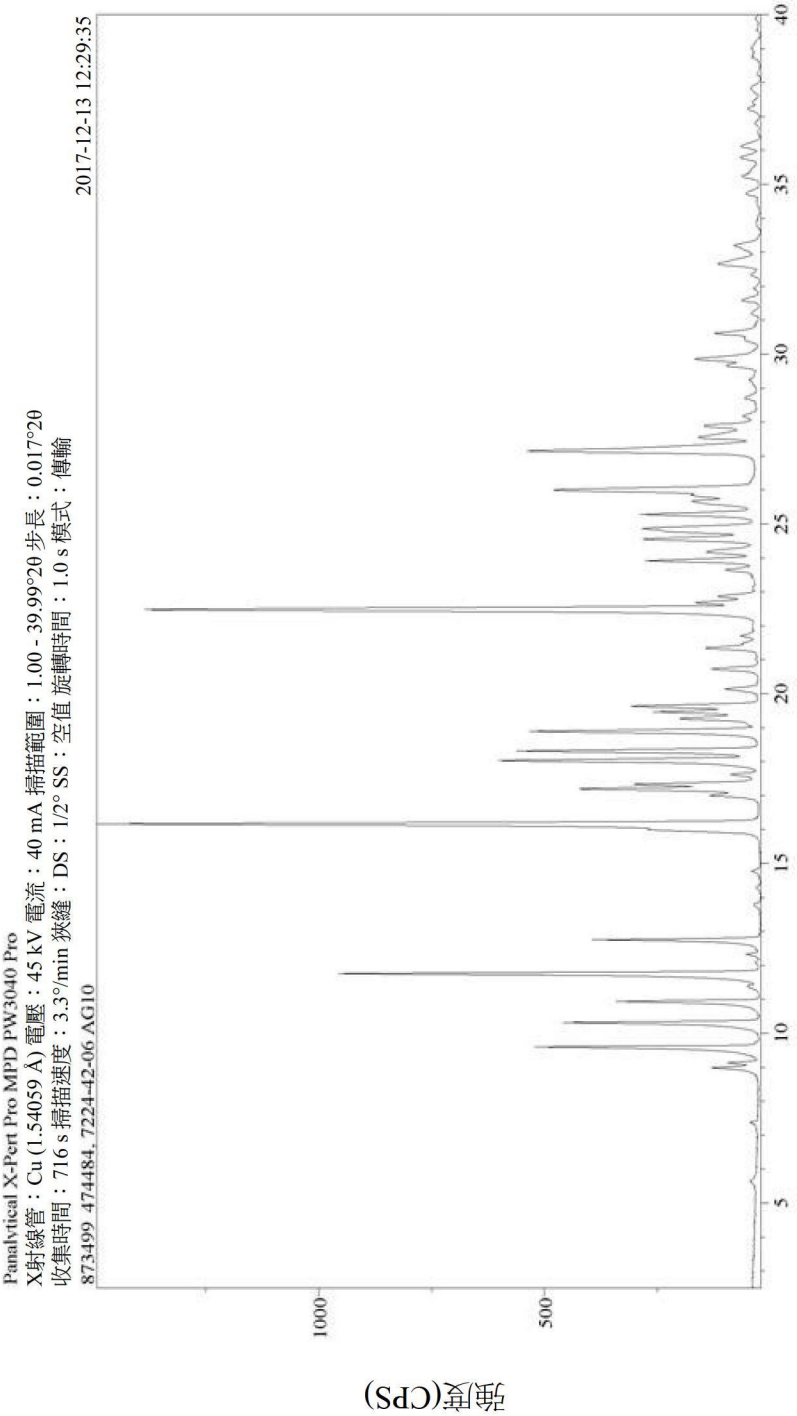



藉由File Monkey
版本3.2.3之影像

【圖10】

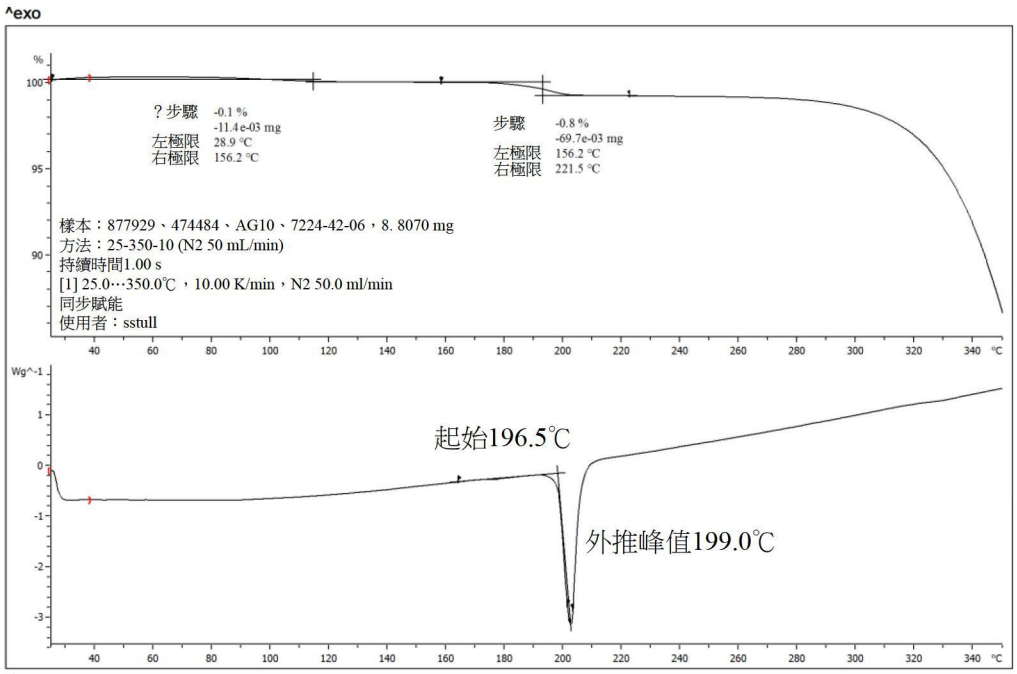

^exo
%
100
95
90
85
80
75
？步驟 84.8e-03 %
8.0e-03 mg
左極限 33.2 ℃
右極限 160.0 ℃
樣本：871265、472091、AG10、7055-90-12，9.4360 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：kleach
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
Wg^-1
1
0
-1
-2
-3
起始200.4℃
外推峰值205.3℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
實驗室：twilliford
未簽名
STARe SW 15.00

【圖11】

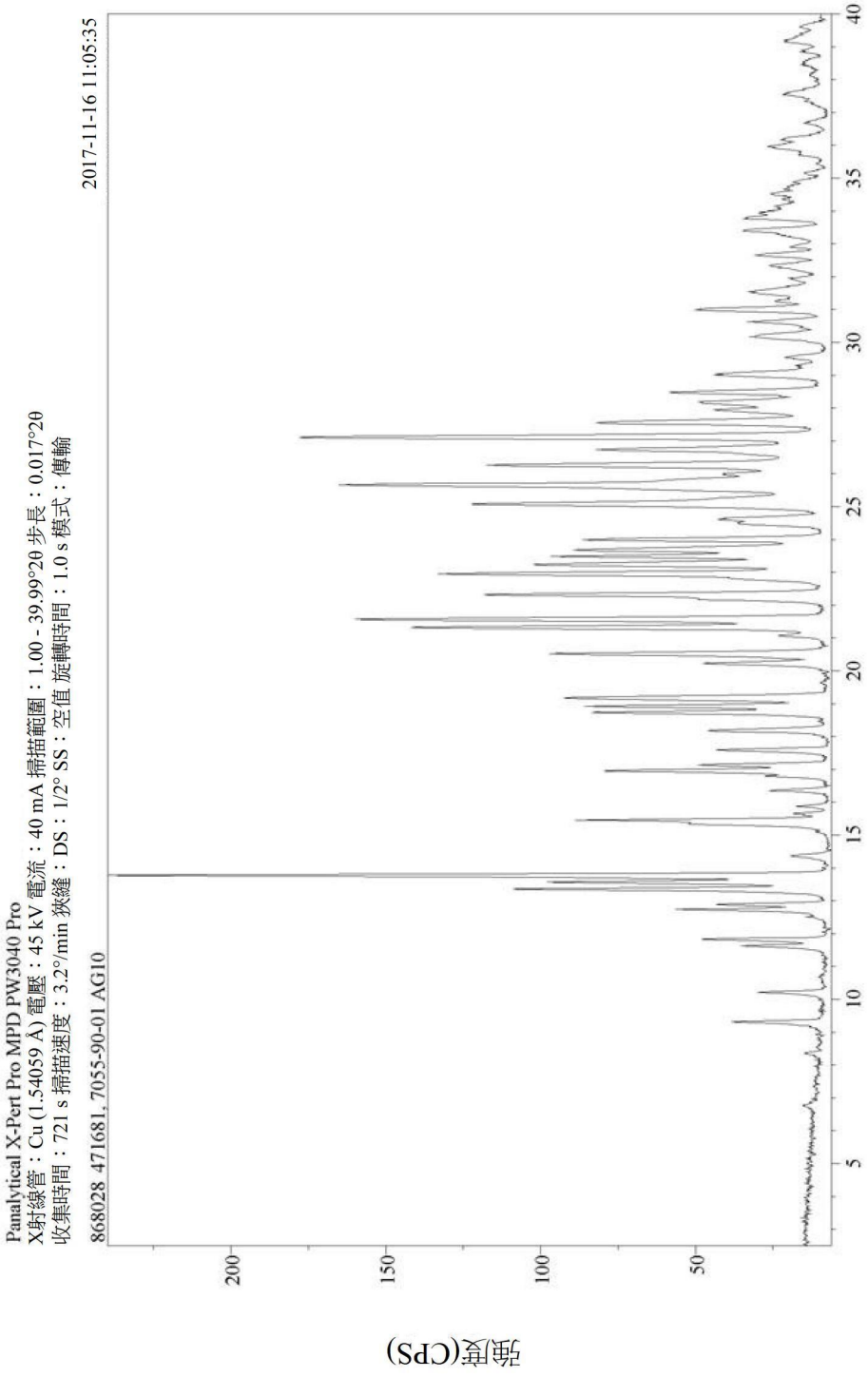



藉由File Monkey
版本3.2.3之影像

【圖12】

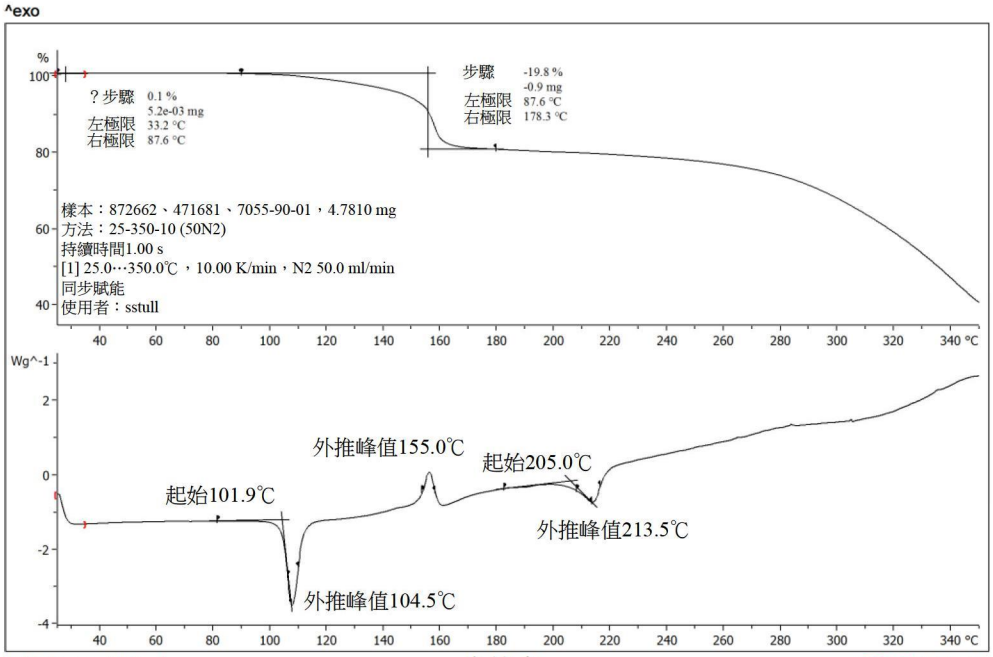

^exo
%
100
95
90
？步驟 -0.1 %
-11.4 e-03 mg
左極限 28.9 ℃
右極限 156.2 ℃
步驟 -0.8 %
-69.7e-03 mg
左極限 156.2 ℃
右極限 221.5 ℃
樣本：877929、474484、AG10、7224-42-06，8. 8070 mg
方法：25-350-10 (N2 50 mL/min)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：sstull
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 ℃
Wg^-1
1
0
-1
-2
-3
起始196.5℃
外推峰值199.0℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 ℃
實驗室：johland
未簽名
STARe SW 15.00

【圖13】

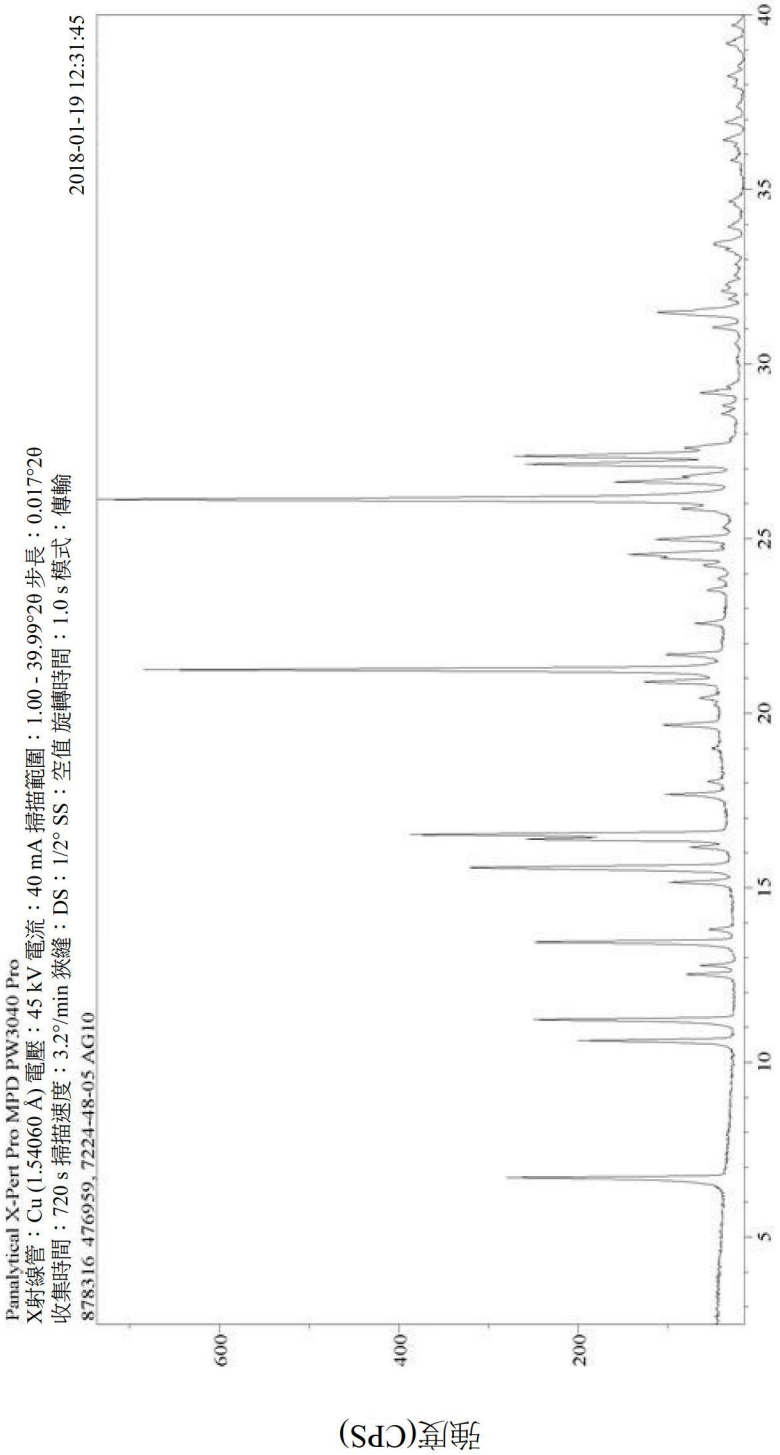



藉由File Monkey
版本3.2.3之影像

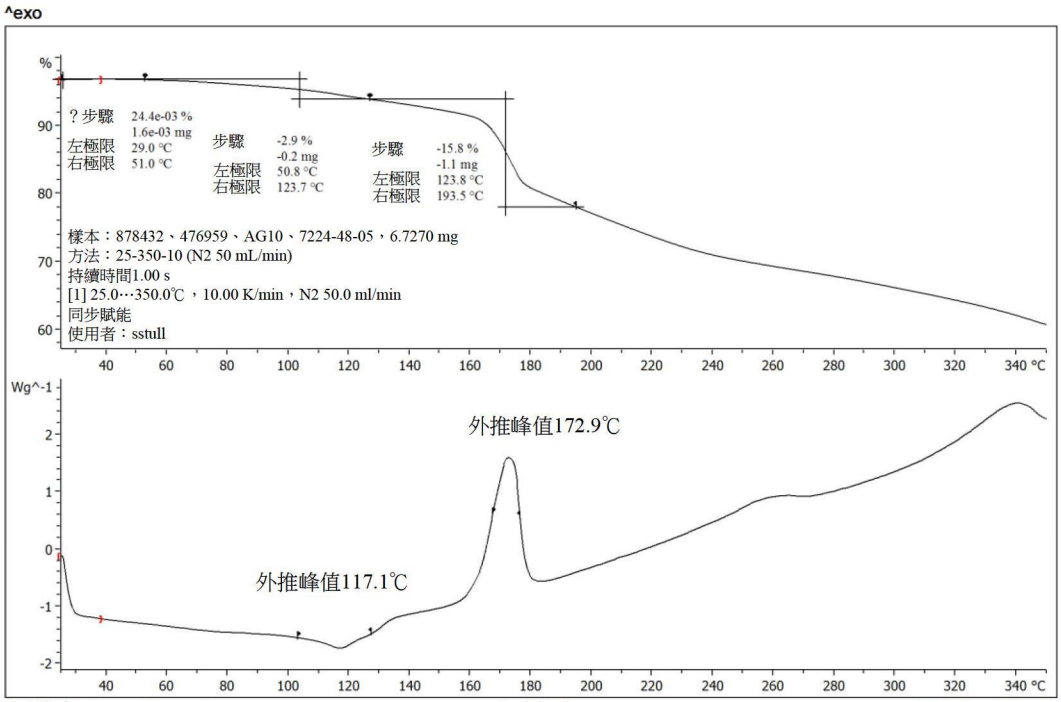
【圖14】


^exo
%
100
80
60
40
? 步驟 0.1 %
5.2e-03 mg
左極限 33.2 °C
右極限 87.6 °C
步驟 -19.8 %
-0.9 mg
左極限 87.6 °C
右極限 178.3 °C
樣本：872662、471681、7055-90-01，4.7810 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：sstull
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
Wg^-1
2
0
-2
-4
外推峰值155.0℃
起始205.0℃
起始101.9℃
外推峰值213.5℃
外推峰值104.5℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
實驗室：twilliford
未簽名
STAR° SW 15.00

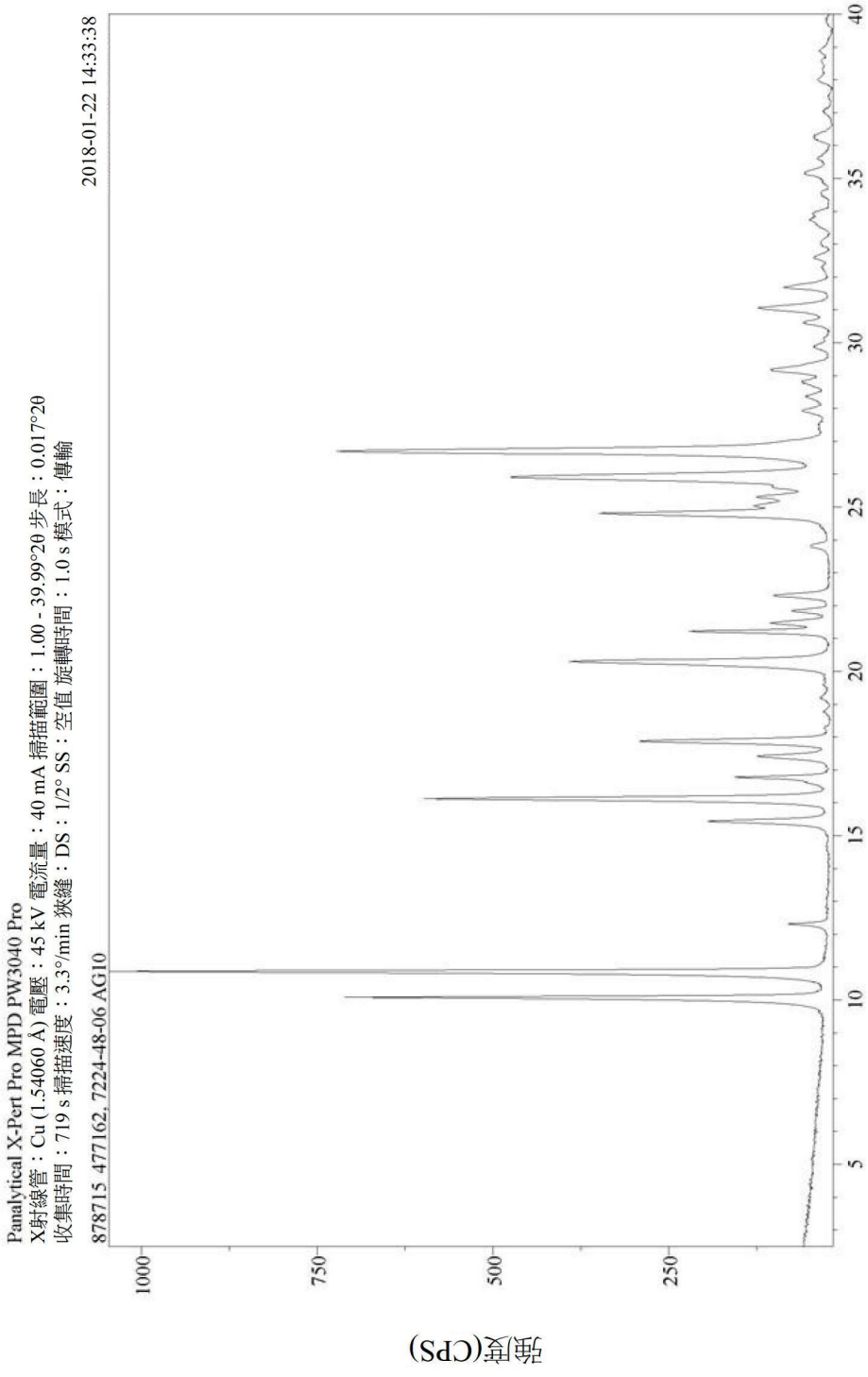
【圖15】


Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro
X射線管：Cu (1.54060 Å) 電壓：45 kV 電流：40 mA 掃描範圍：1.00 - 39.99°2θ 步長：0.017°2θ
收集時間：720 s 掃描速度：3.2°/min 狹縫：DS：1/2° SS：空值 旋轉時間：1.0 s 模式：傳輸
878316 476959, 7224-48-05 AG10
2018-01-19 12:31:45
強度(CPS)
θ-2θ (度)
藉由File Monkey
版本3.2.3提供之影像

【圖16】

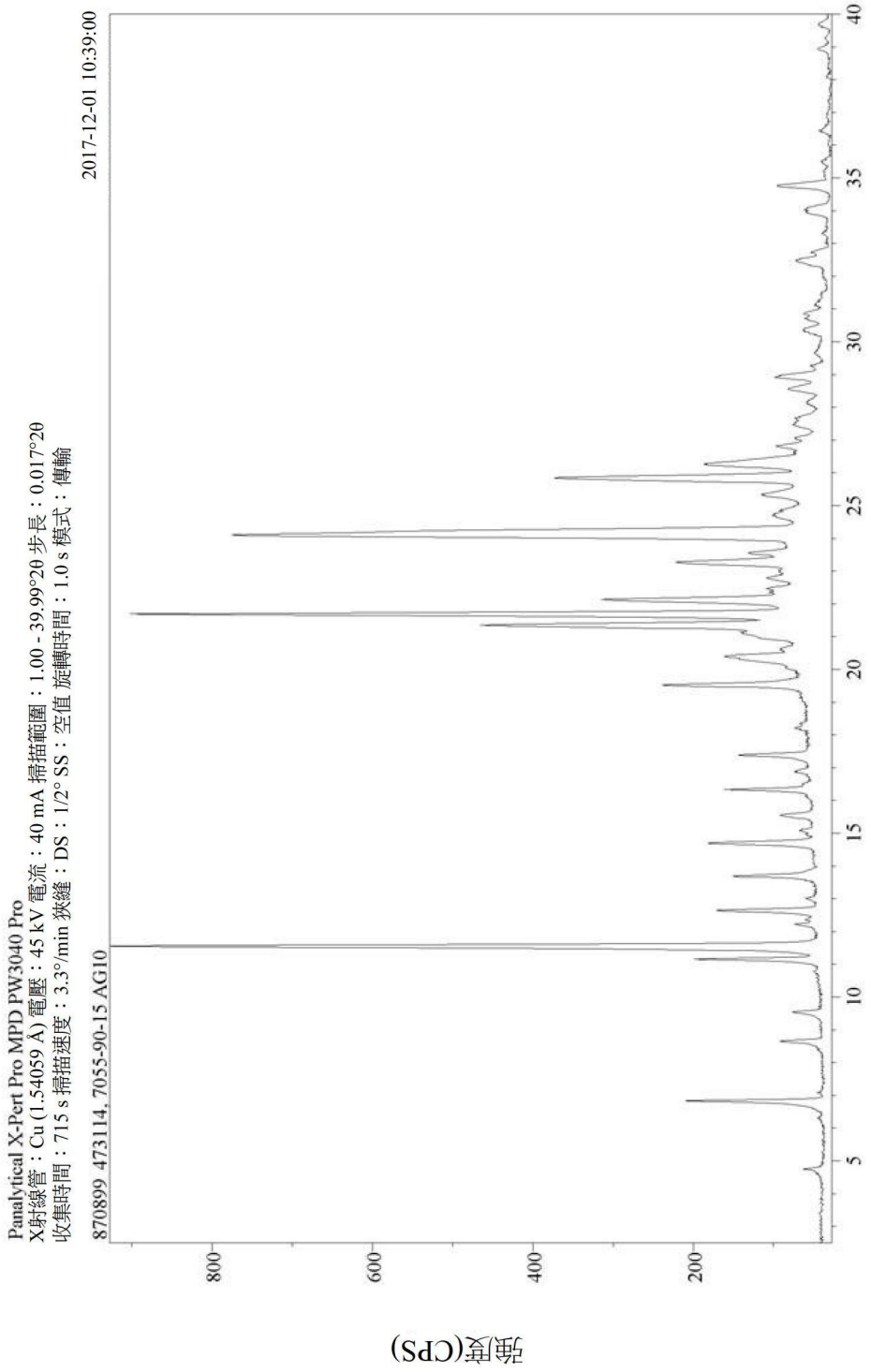

^exo
%
90
80
70
60
？步驟 24.4e-03 %
1.6e-03 mg
左極限 29.0 ℃
右極限 51.0 ℃
步驟 -2.9 %
-0.2 mg
左極限 50.8 ℃
右極限 123.7 ℃
步驟 -15.8 %
-1.1 mg
左極限 123.8 ℃
右極限 193.5 ℃
樣本：878432、476959、AG10、7224-48-05，6.7270 mg
方法：25-350-10 (N2 50 mL/min)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：sstull
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 ℃
Wg^-1
2
1
0
-1
-2
外推峰值172.9℃
外推峰值117.1℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 ℃
實驗室：twilliford
未簽名
STAR° SW 15.00

【圖17】



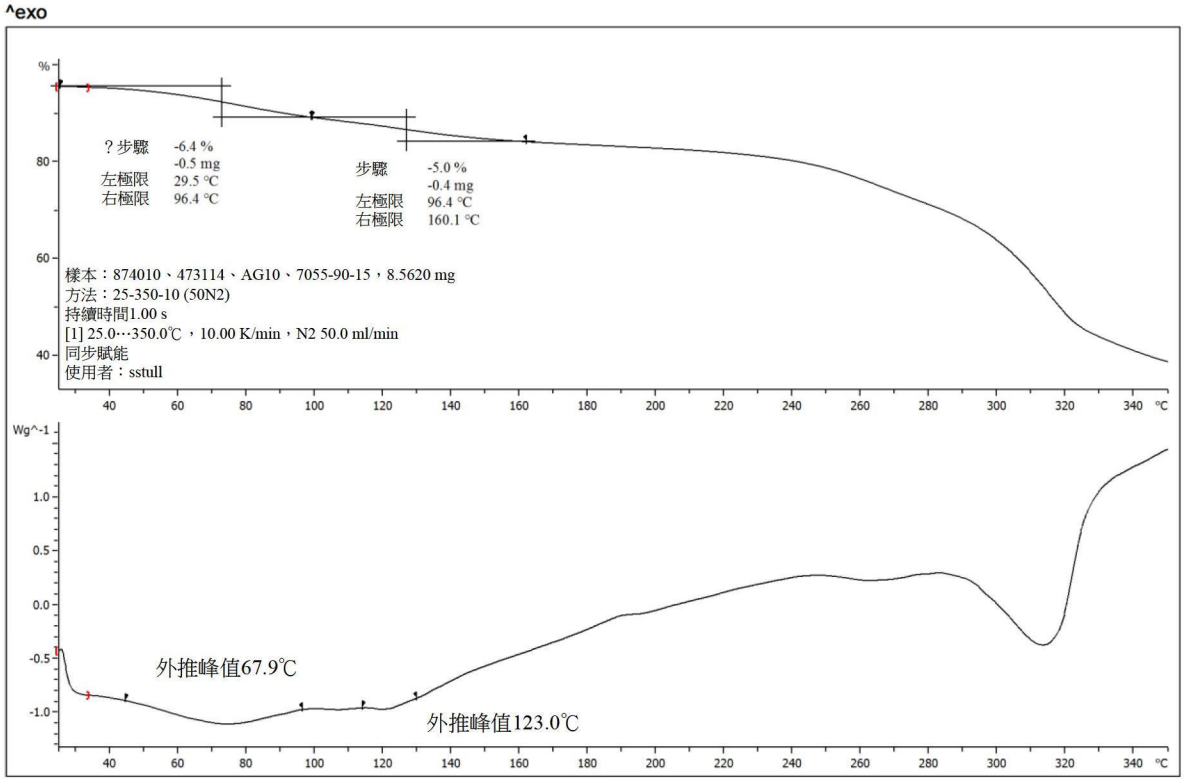

藉由File Monkey
版本3.2.3提供之影像

【圖18】

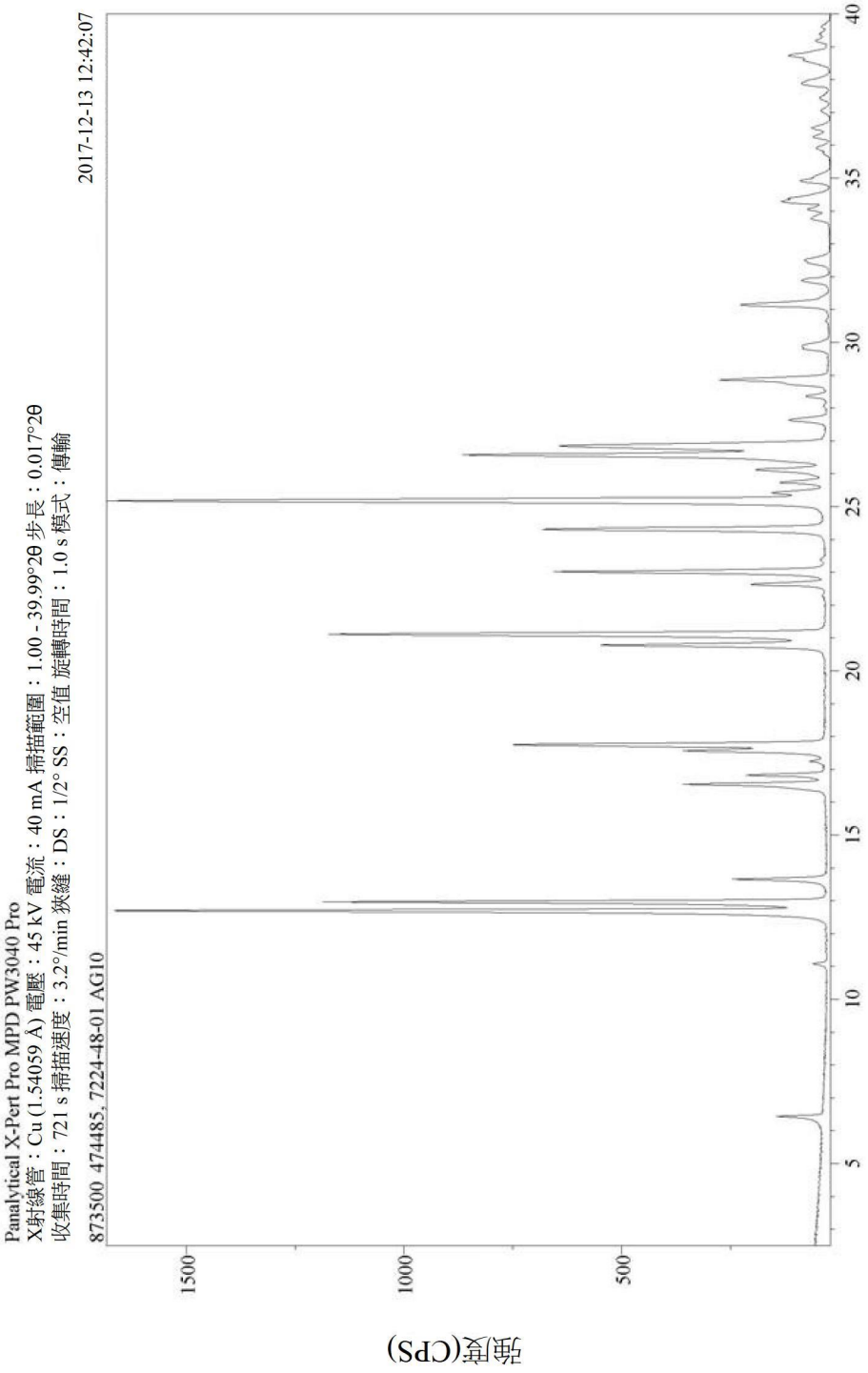



藉由File Monkey
版本3.2.3提供之影像

【圖19】

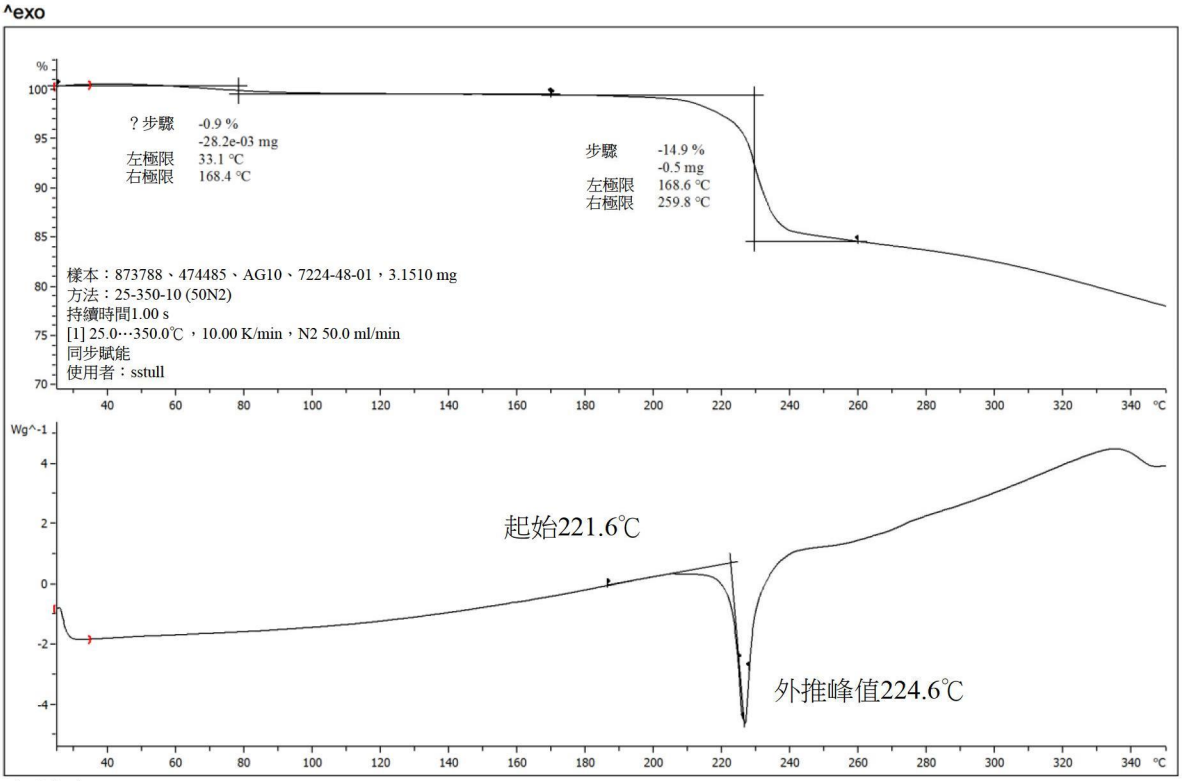

^exo
%
80
60
40
？步驟 -6.4 %
-0.5 mg
左極限 29.5 ℃
右極限 96.4 ℃
步驟 -5.0 %
-0.4 mg
左極限 96.4 ℃
右極限 160.1 ℃
樣本：874010、473114、AG10、7055-90-15，8.5620 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：sstull
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 ℃
Wg^-1
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
外推峰值67.9℃
外推峰值123.0℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 ℃
實驗室：johland
未簽名
STARe SW 15.00

【圖20】

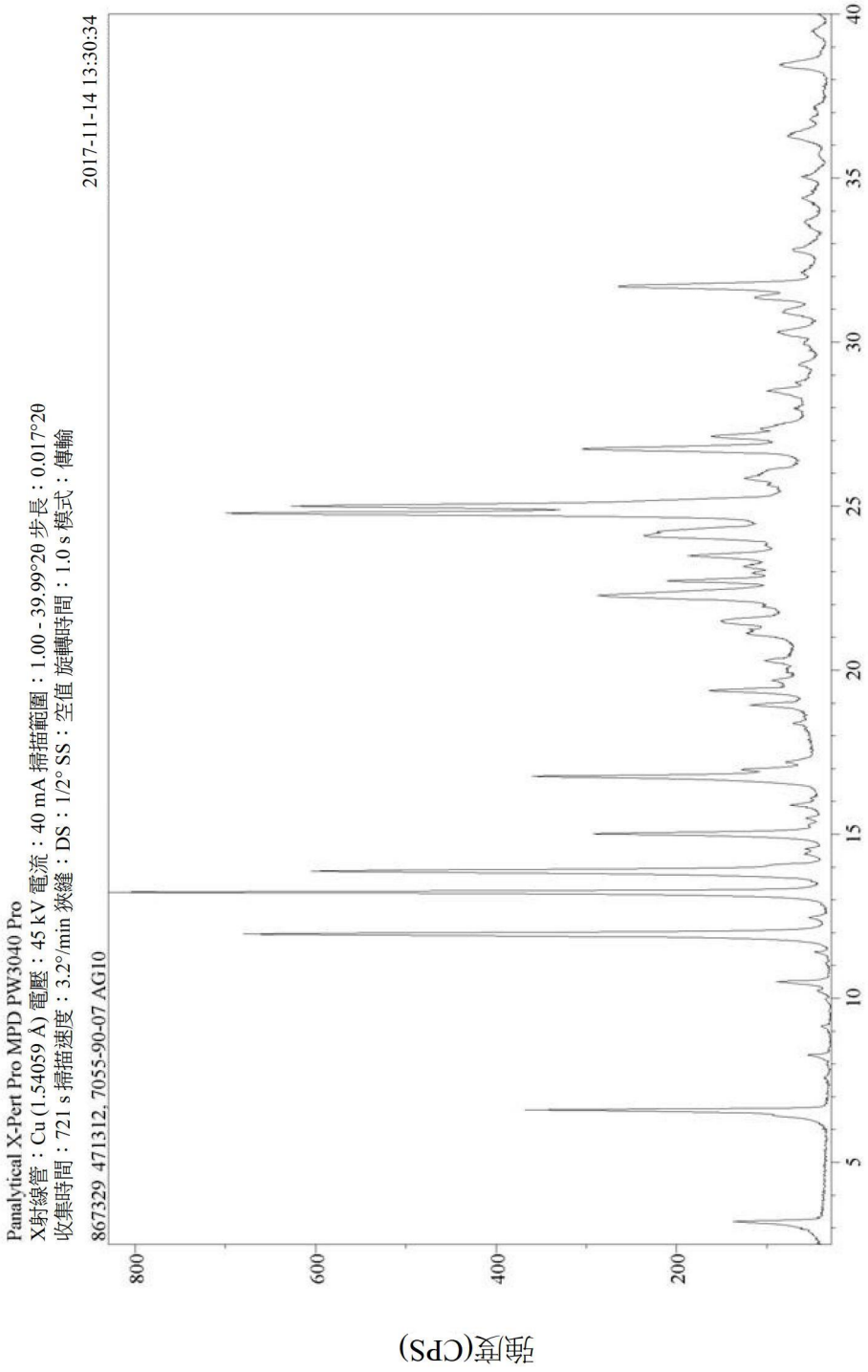



藉由File Monkey
版本3.2.3提供之影像

【圖21】

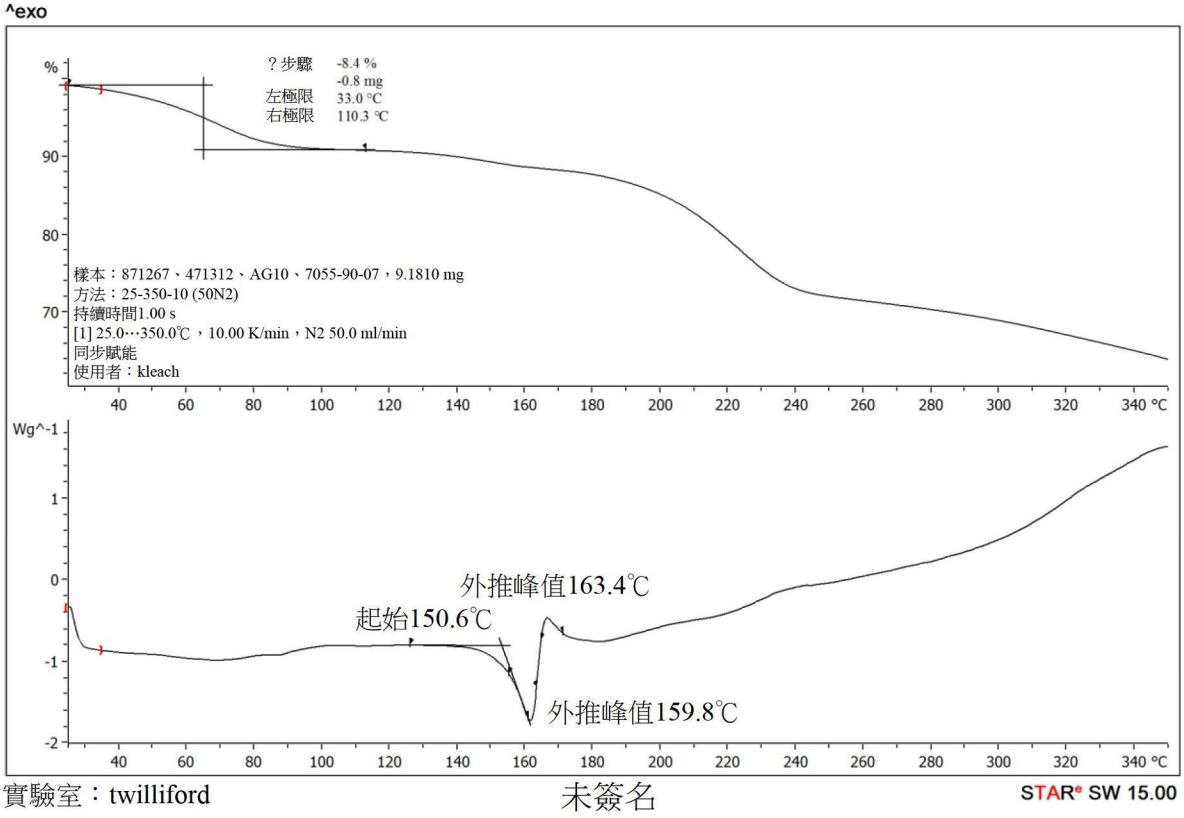

^exo
%
100
95
90
85
80
75
70
？步驟 -0.9 %
-28.2e-03 mg
左極限 33.1 ℃
右極限 168.4 ℃
步驟 -14.9 %
-0.5 mg
左極限 168.6 ℃
右極限 259.8 ℃
樣本：873788、474485、AG10、7224-48-01，3.1510 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：sstull
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 ℃
Wg^-1
4
2
0
-2
-4
起始221.6℃
外推峰值224.6℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 ℃
實驗室：johland
未簽名
STARe SW 15.00

【圖22】

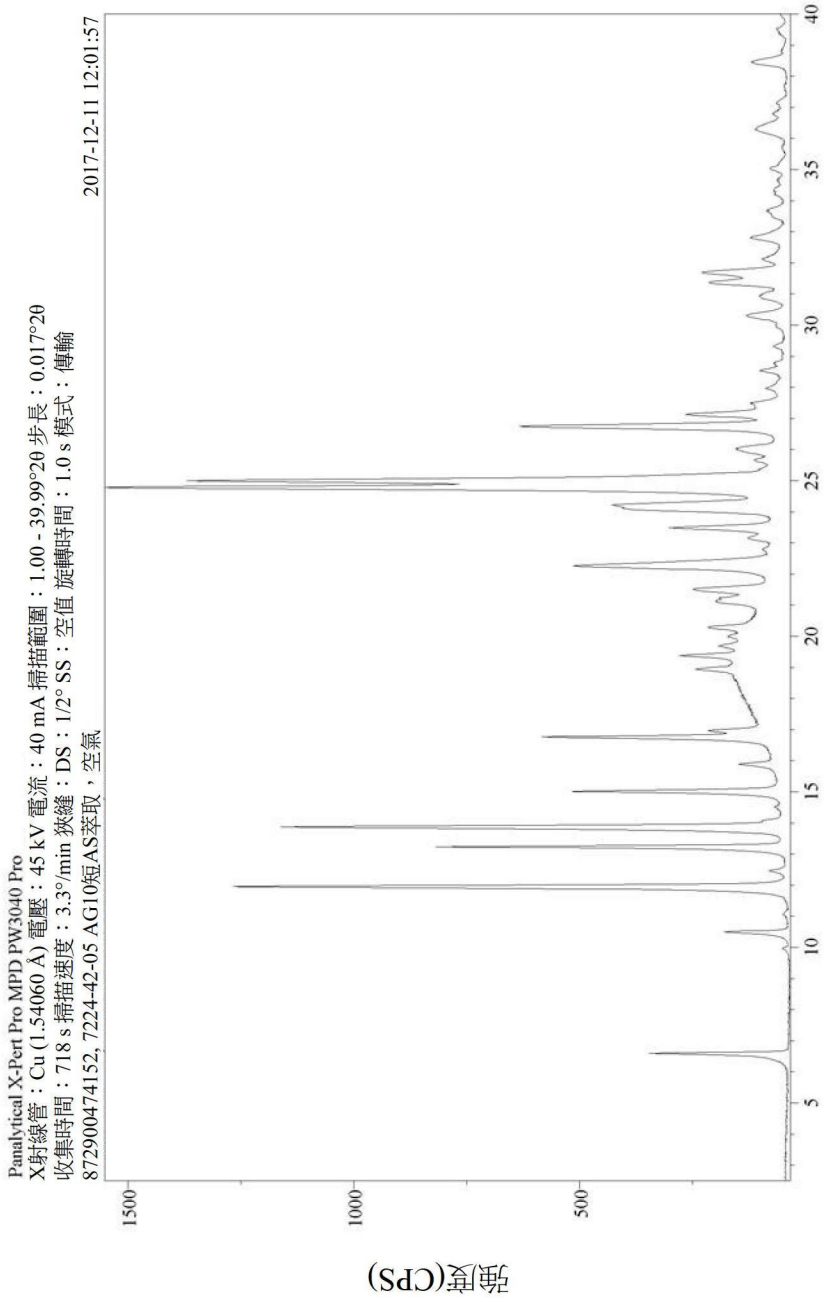



藉由File Monkey
版本3.2.3提供之影像

【圖23】

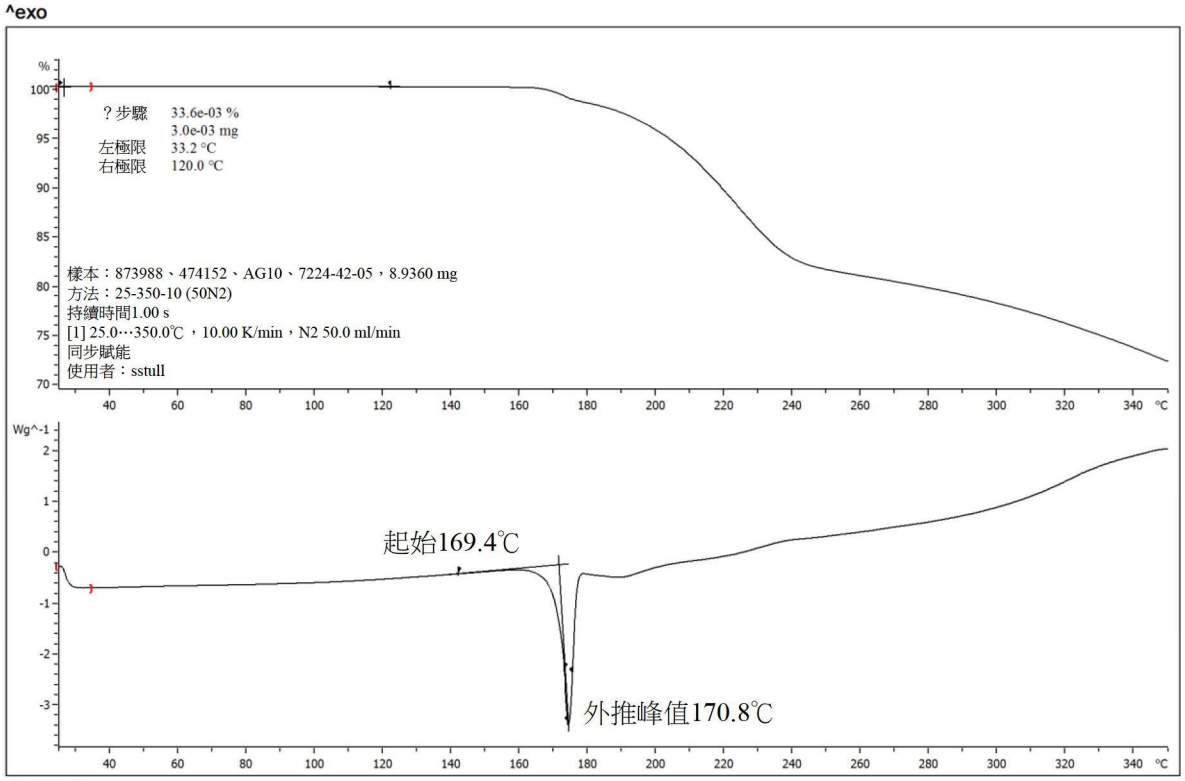

^exo
%
? 步驟 -8.4 %
-0.8 mg
左極限 33.0 ℃
右極限 110.3 ℃
樣本：871267、471312、AG10、7055-90-07，9.1810 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：kleach
Wg^-1
外推峰值163.4℃
起始150.6℃
外推峰值159.8℃
實驗室：twilliford
未簽名
STARe SW 15.00

【圖24】

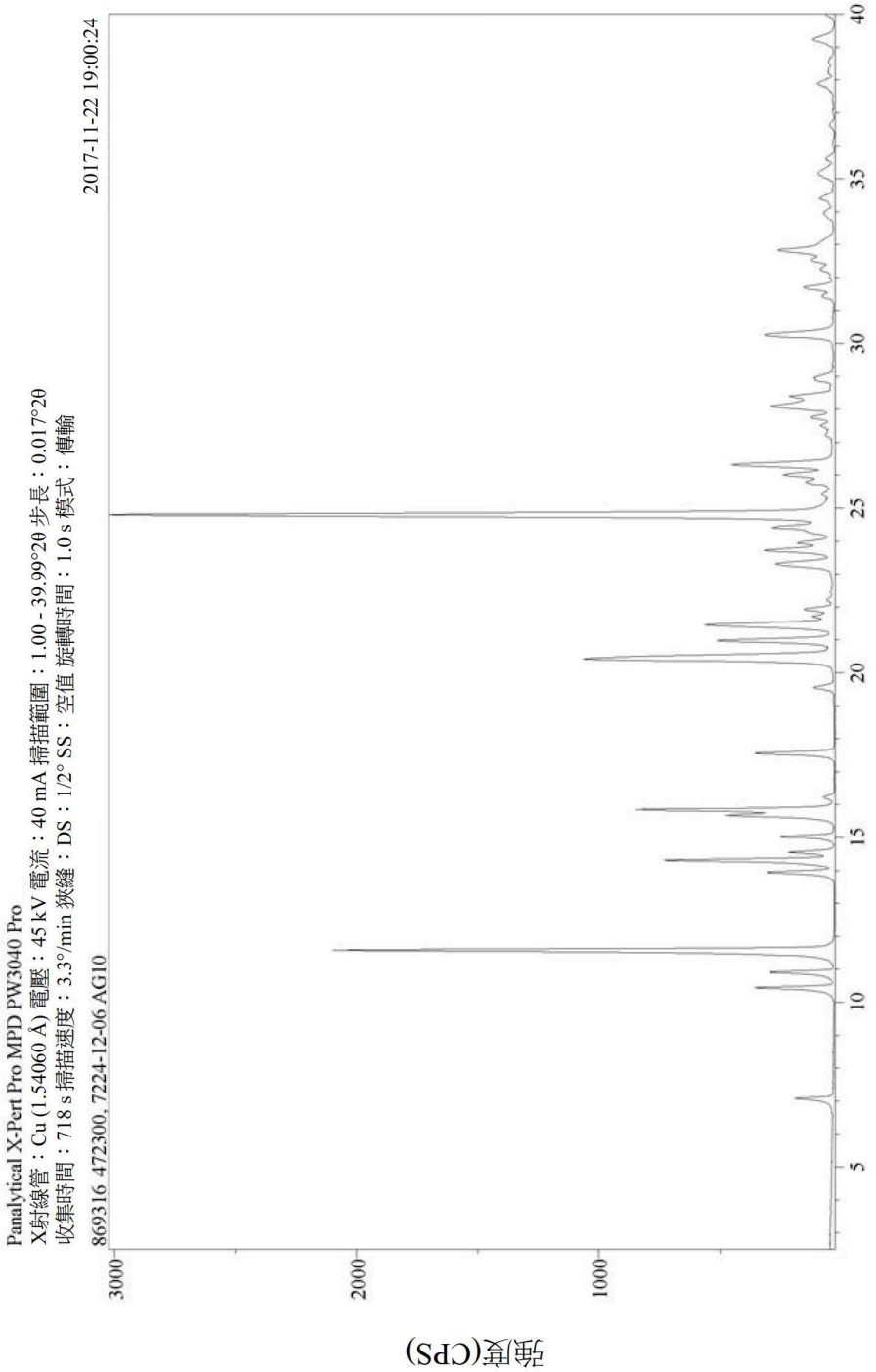



藉由File Monkey
版本3.2.3提供之影像

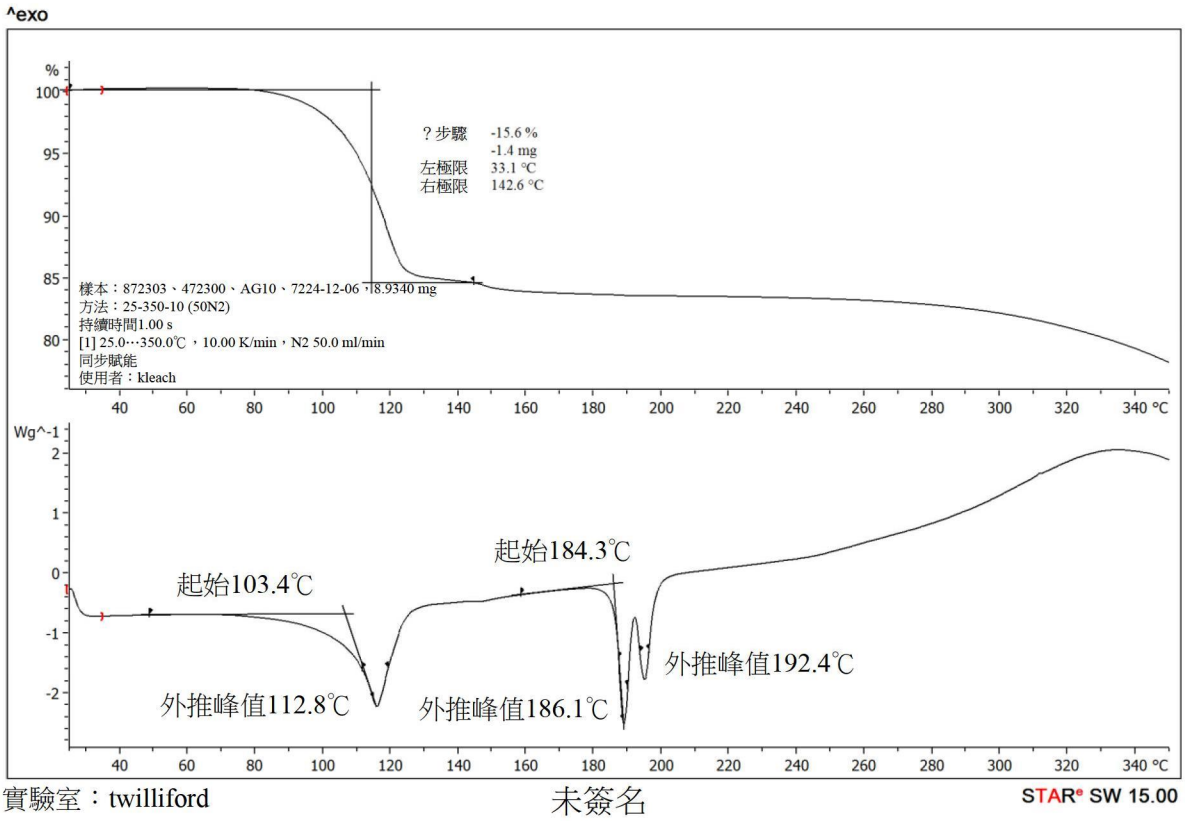
【圖25】


^exo
%
100
95
90
85
80
75
70
？步驟 33.6e-03 %
3.0e-03 mg
左極限 33.2 °C
右極限 120.0 °C
樣本：873988、474152、AG10、7224-42-05，8.9360 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：sstull
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
Wg^-1
2
1
0
-1
-2
-3
起始169.4℃
外推峰值170.8℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
實驗室：johland
未簽名
STARe SW 15.00

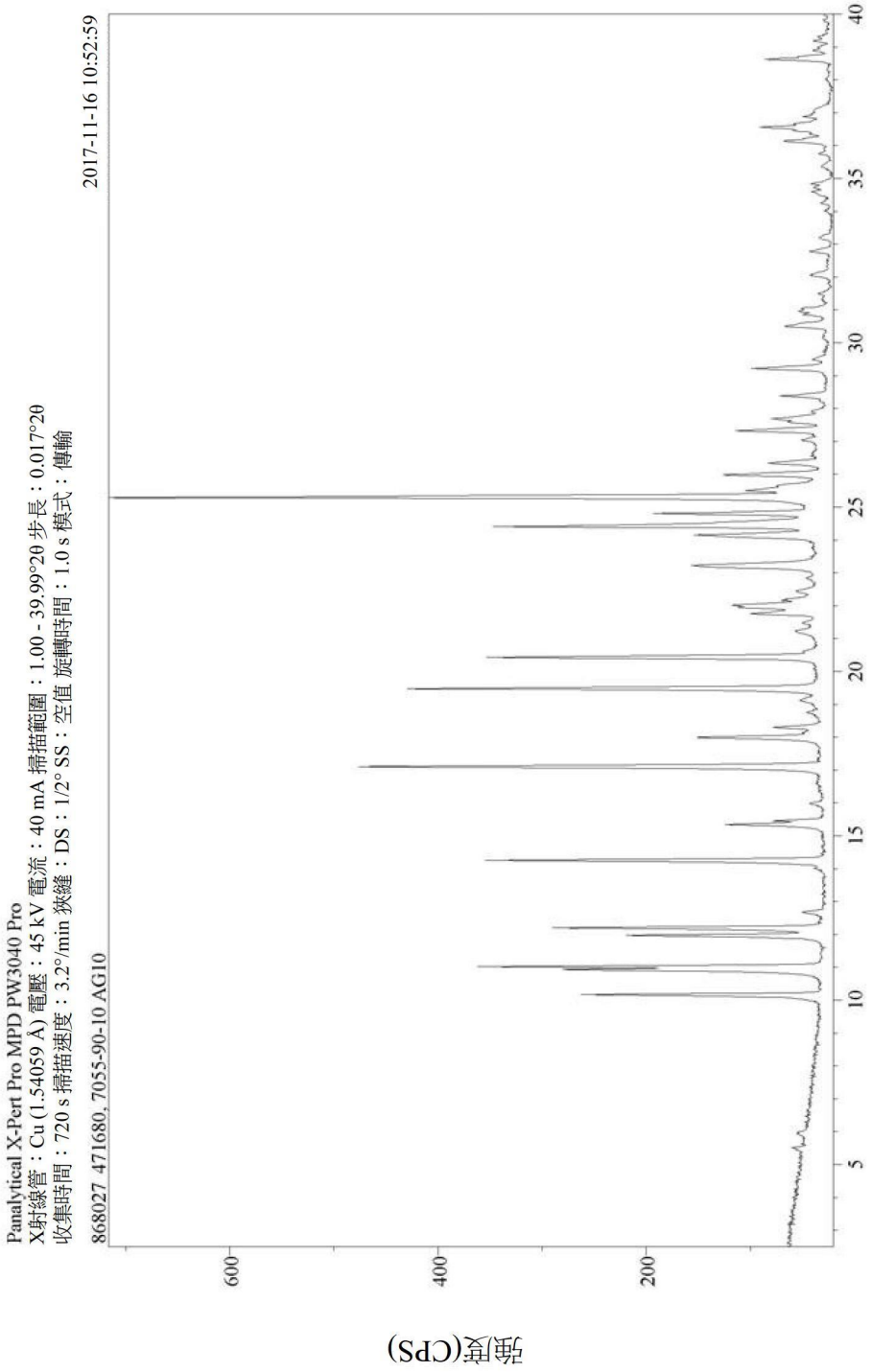
【圖26】


Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro
X射線管：Cu (1.54060 Å) 電壓：45 kV 電流：40 mA 掃描範圍：1.00 - 39.99°2θ 步長：0.017°2θ
收集時間：718 s 掃描速度：3.3°/min 狹縫：DS：1/2° SS：空值 旋轉時間：1.0 s 模式：傳輸
869316_472300, 7224-12-06 AG10
2017-11-22 19:00:24
強度(CPS)
3000
2000
1000
5
10
15
20
25
30
35
40
θ-2θ (度)
藉由File Monkey
版本3.2.3提供之影像

【圖27】

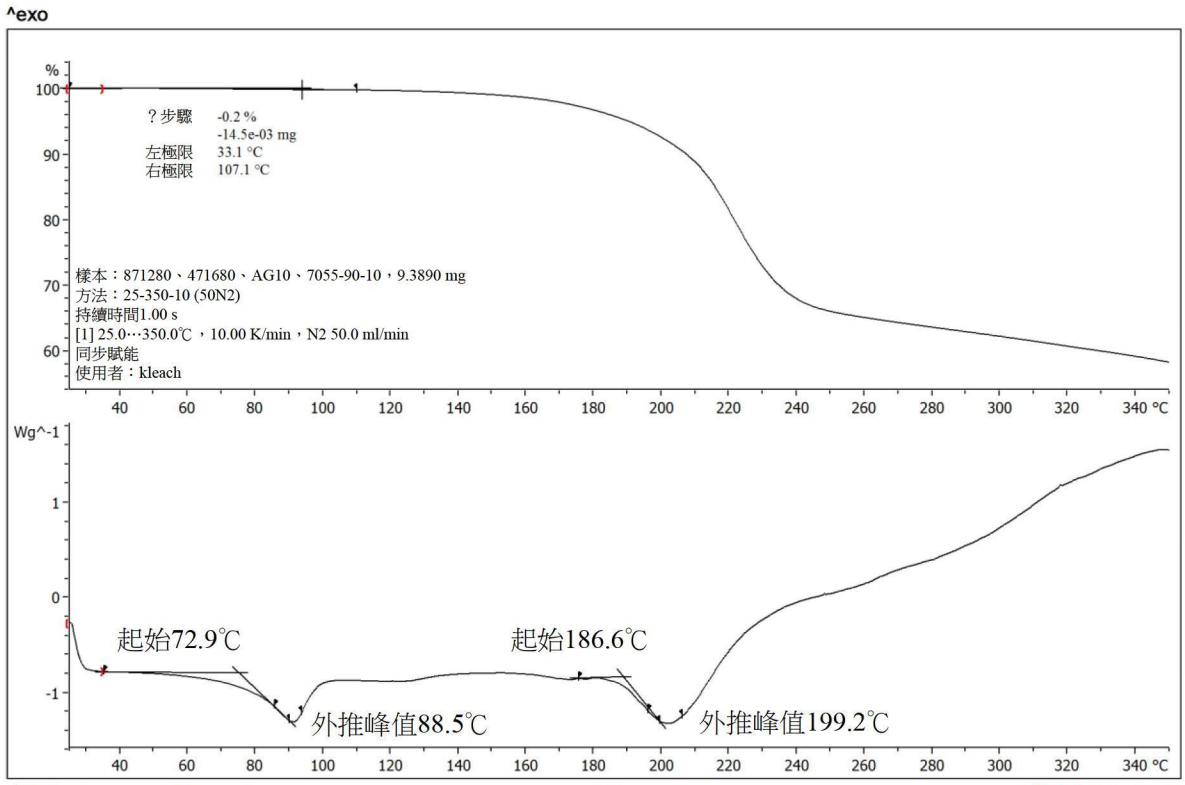

^exo
%
100
95
90
85
80
? 步驟 -15.6 %
-1.4 mg
左極限 33.1 °C
右極限 142.6 °C
樣本：872303、472300、AG10、7224-12-06，18.9340 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：kleach
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
Wg^-1
2
1
0
-1
-2
起始103.4℃
起始184.3℃
外推峰值112.8℃
外推峰值186.1℃
外推峰值192.4℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
實驗室：twilliford
未簽名
STARe SW 15.00

【圖28】

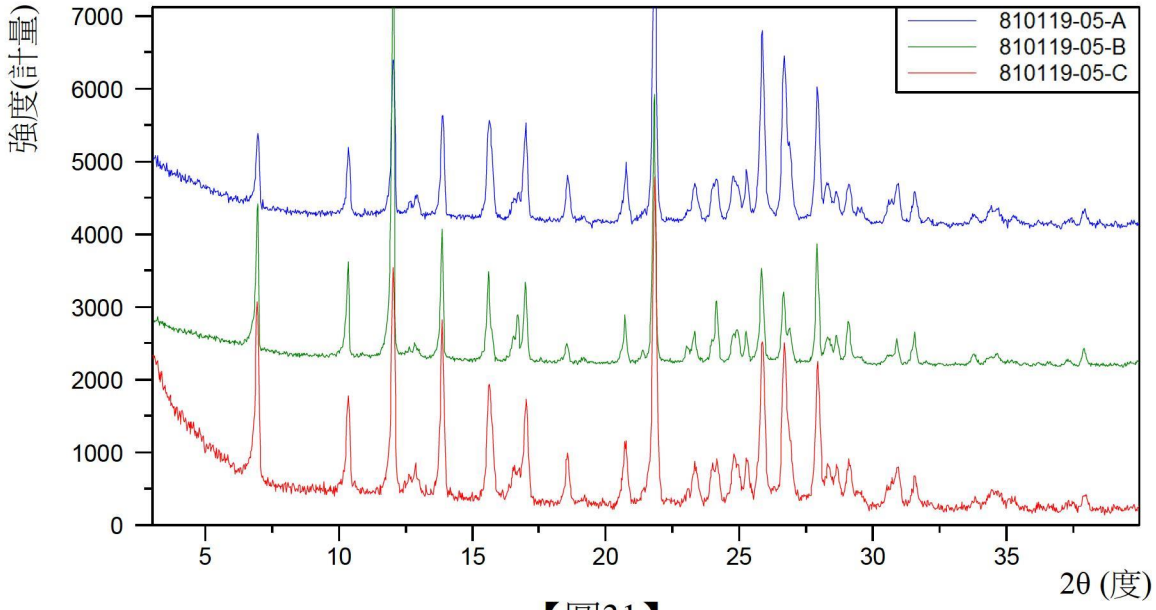



藉由File Monkey
版本3.2.3提供之影像

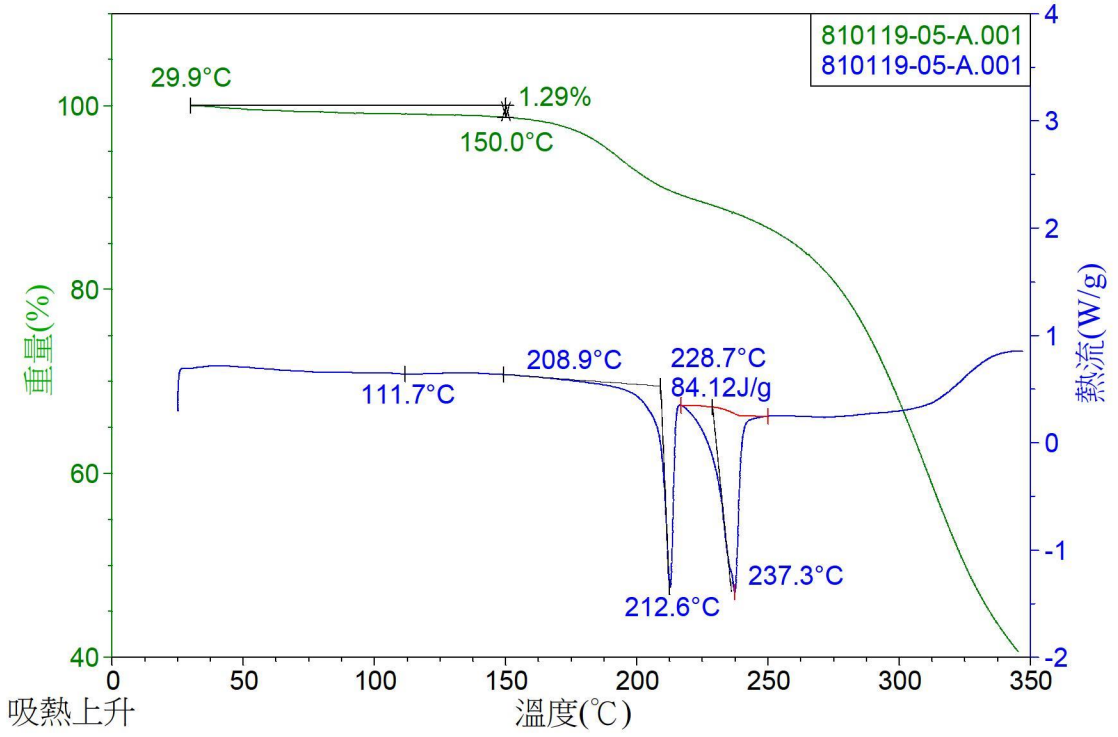
【圖29】


^exo
%
100
90
80
70
60
？步驟 -0.2 %
-14.5e-03 mg
左極限 33.1 ℃
右極限 107.1 ℃
樣本：871280、471680、AG10、7055-90-10，9.3890 mg
方法：25-350-10 (50N2)
持續時間1.00 s
[1] 25.0…350.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min
同步賦能
使用者：kleach
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
Wg^-1
1
0
-1
起始72.9℃
外推峰值88.5℃
起始186.6℃
外推峰值199.2℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
實驗室：twilliford
未簽名
STARe SW 15.00

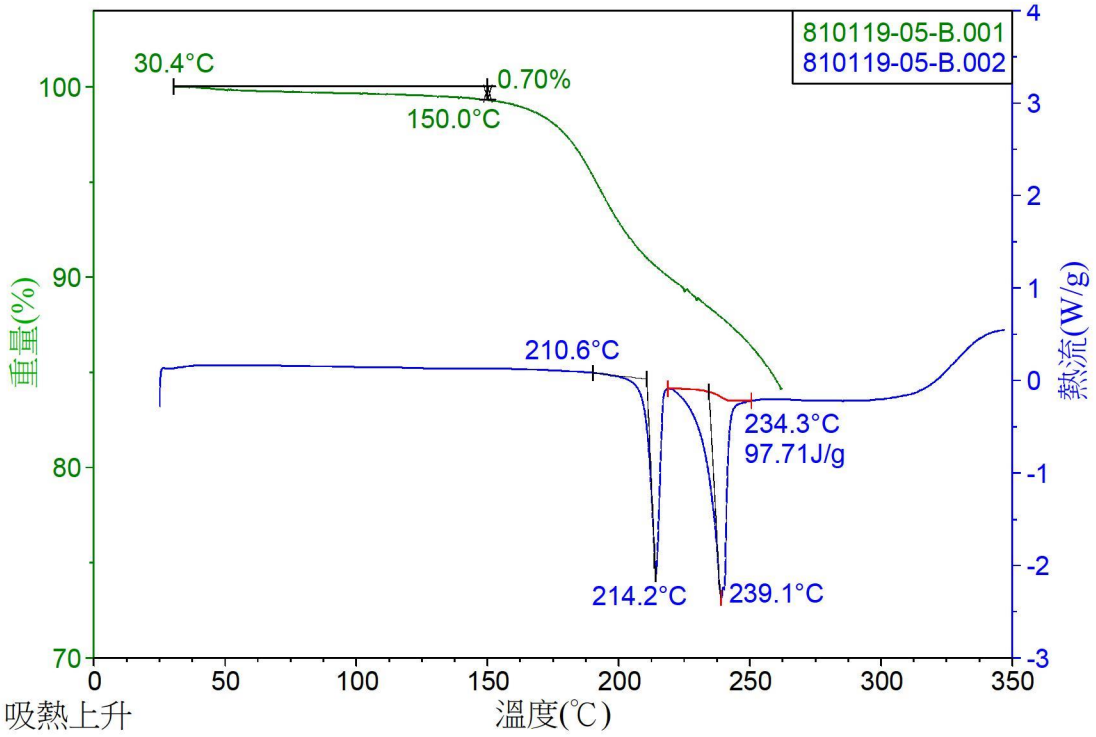
【圖30】


強度(計量)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
810119-05-A
810119-05-B
810119-05-C

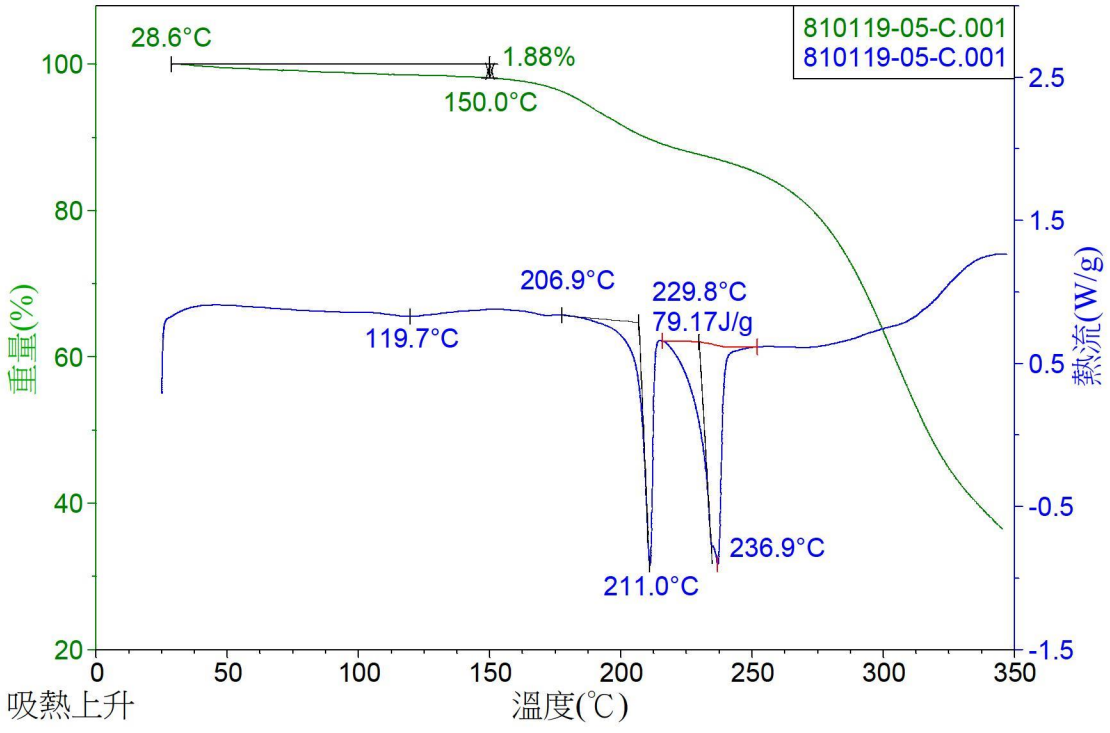
【圖31】


810119-05-A.001
810119-05-A.001
29.9°C
1.29%
150.0°C
208.9°C
228.7°C
84.12J/g
111.7°C
212.6°C
237.3°C
重量(%)
熱流(W/g)
吸熱上升
溫度(℃)
100
80
60
40
4
3
2
1
0
-1
-2
0
50
100
150
200
250
300
350

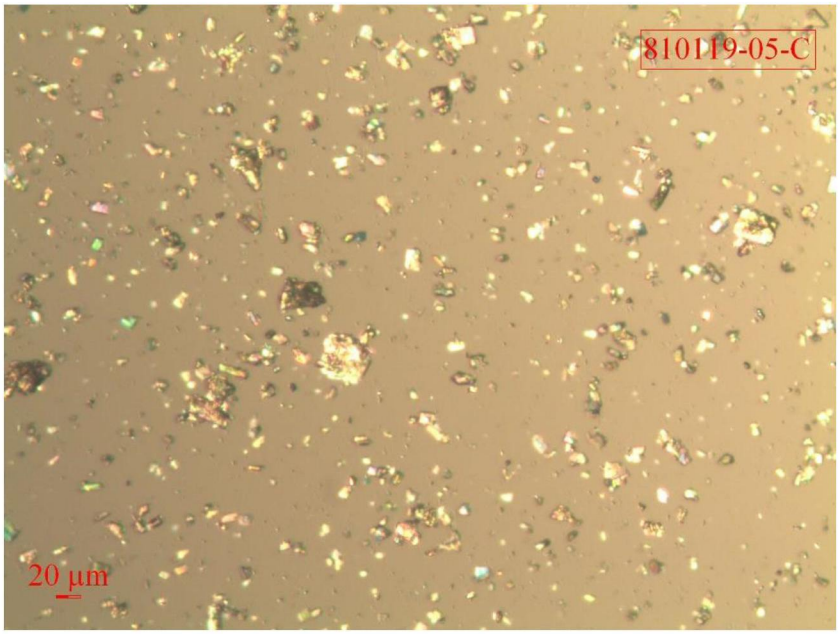
【圖32】


810119-05-B.001
810119-05-B.002
30.4°C
0.70%
150.0°C
210.6°C
234.3°C
97.71J/g
214.2°C
239.1°C
重量(%)
熱流(W/g)
吸熱上升
溫度(℃)

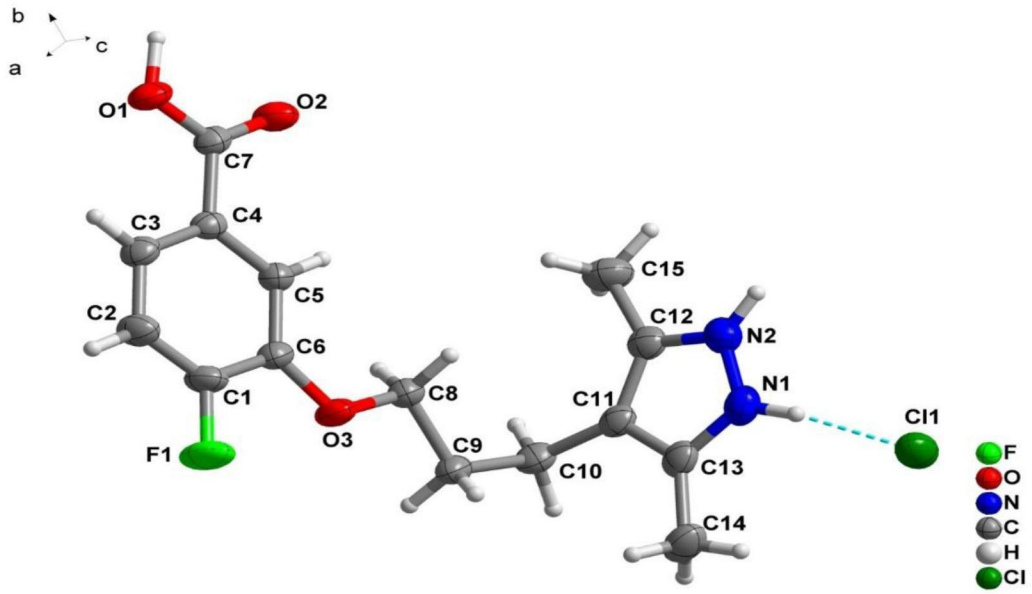
【圖33】


810119-05-C.001
810119-05-C.001
28.6°C
1.88%
150.0°C
206.9°C
229.8°C
79.17J/g
119.7°C
236.9°C
211.0°C
重量(%)
熱流(W/g)
吸熱上升
溫度(℃)

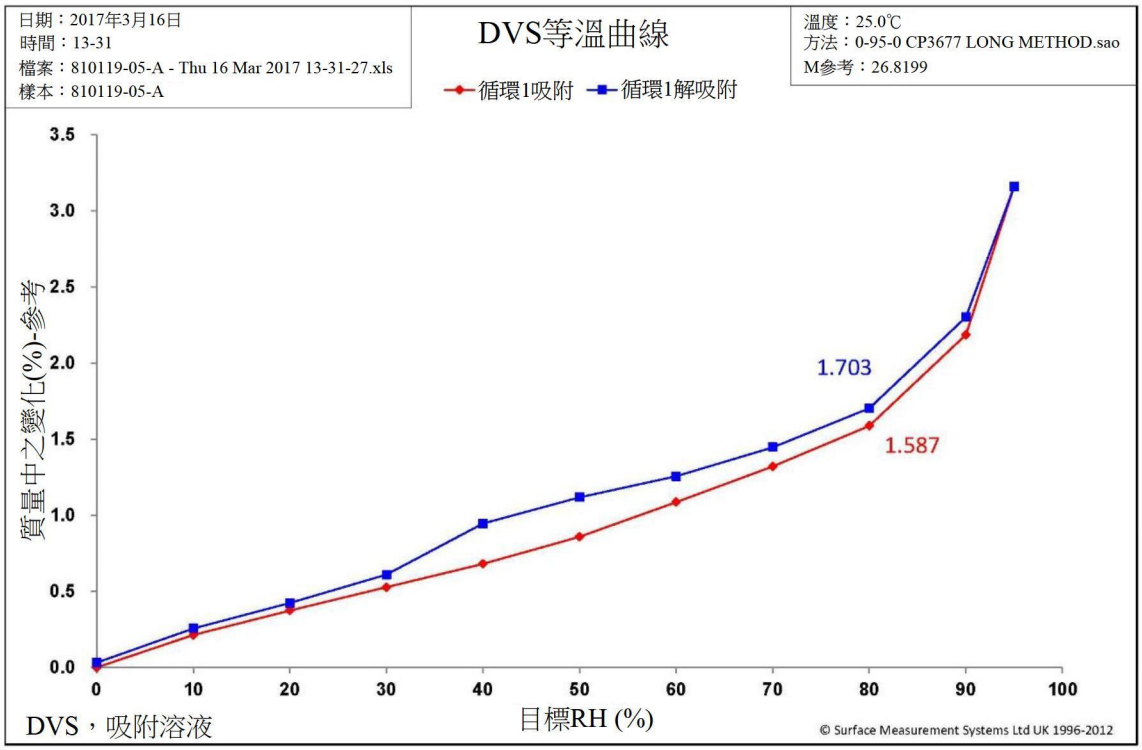
【圖34】


810119-05-C
20 µm

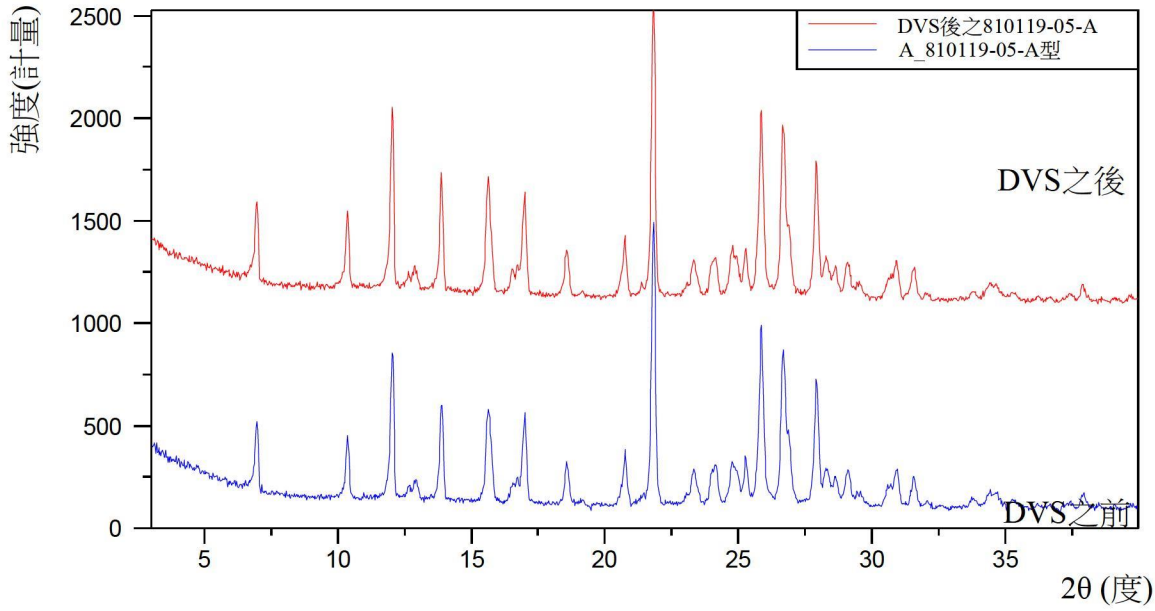
【圖35】


b
c
a
O1
O2
C7
C3
C4
C5
C2
C6
C1
F1
O3
C8
C9
C10
C11
C12
C15
N2
N1
C13
C14
Cl1
F
O
N
C
H
Cl

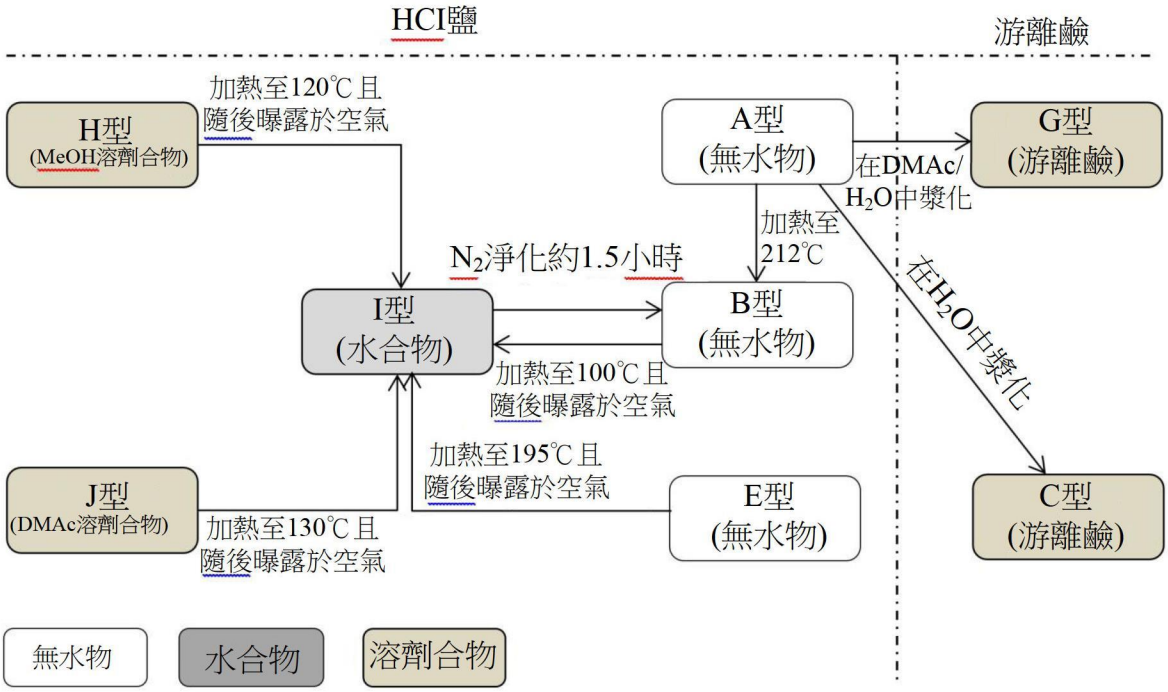
【圖36】


日期：2017年3月16日
時間：13-31
檔案：810119-05-A - Thu 16 Mar 2017 13-31-27.xls
樣本：810119-05-A
DVS等溫曲線
循環1吸附
循環1解吸附
溫度：25.0℃
方法：0-95-0 CP3677 LONG METHOD.sao
M參考：26.8199
質量中之變化(%)-參考
1.703
1.587
DVS，吸附溶液
目標RH (%)
© Surface Measurement Systems Ltd UK 1996-2012

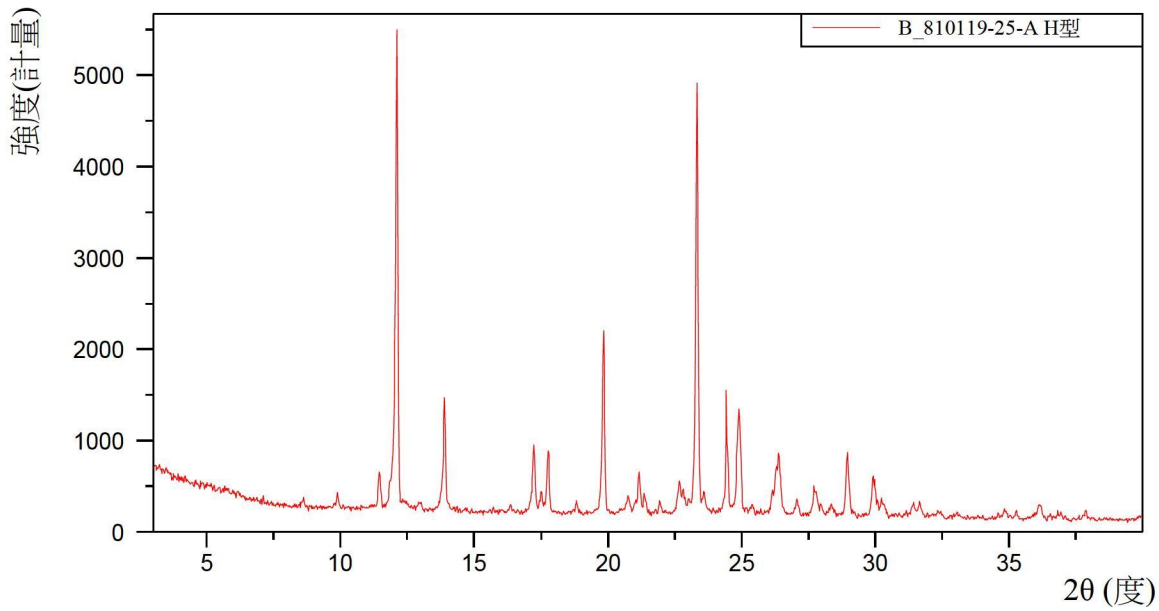
【圖37】


強度(計量)
DVS後之810119-05-A
A_810119-05-A型
DVS之後
DVS之前
2θ (度)

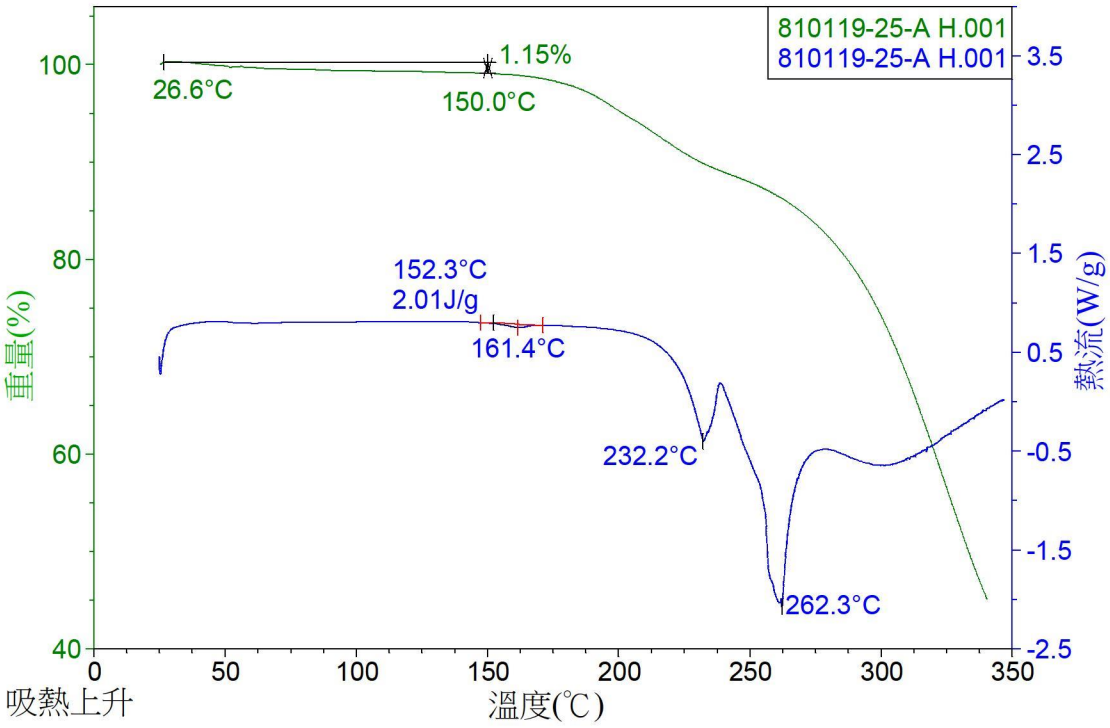
【圖38】


HCl鹽
游離鹼
H型
(MeOH溶劑合物)
加熱至120℃且
隨後曝露於空氣
A型
(無水物)
G型
(游離鹼)
在DMAc/
H2O中漿化
加熱至
212℃
N2淨化約1.5小時
I型
(水合物)
B型
(無水物)
在H2O中漿化
加熱至100℃且
隨後曝露於空氣
加熱至195℃且
隨後曝露於空氣
J型
(DMAc溶劑合物)
加熱至130℃且
隨後曝露於空氣
E型
(無水物)
C型
(游離鹼)
無水物
水合物
溶劑合物

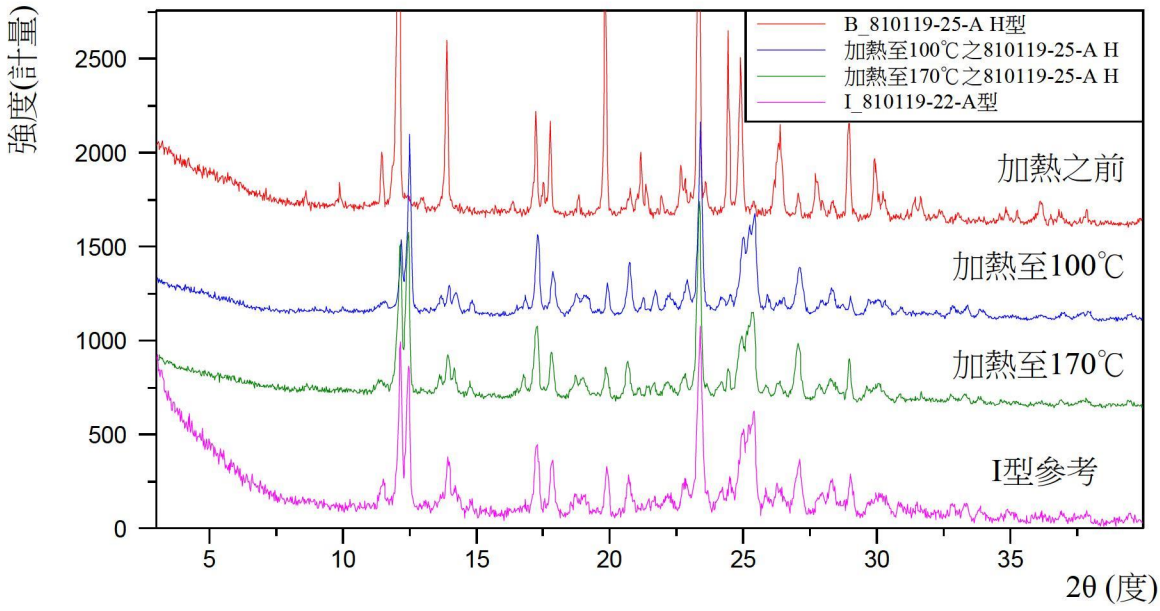
【圖39】


B_810119-25-A H型
強度(計量)
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)

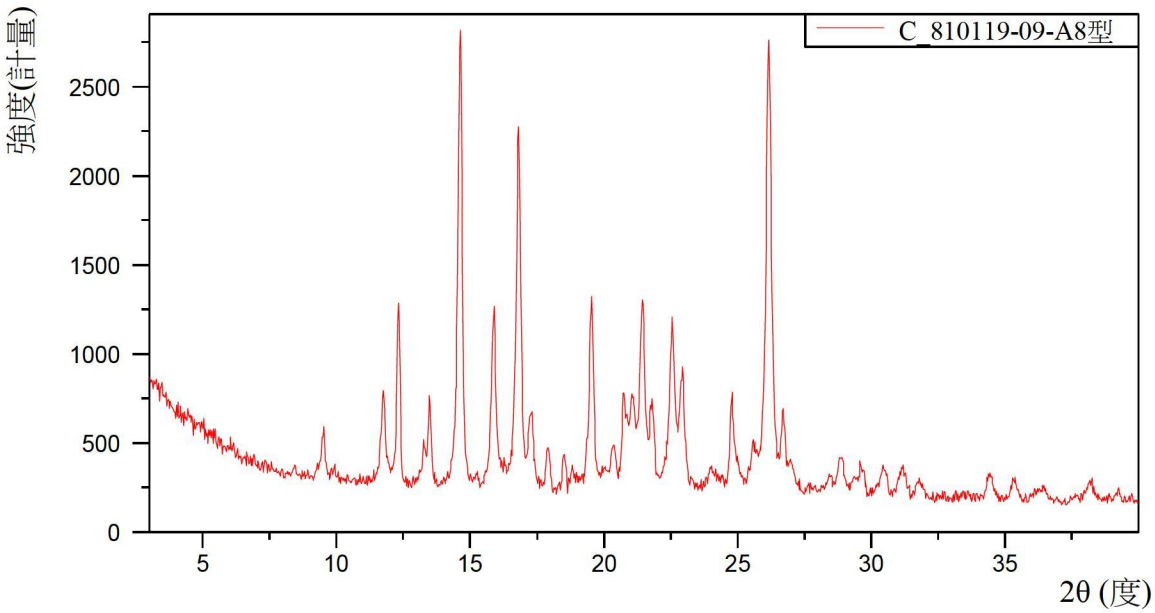
【圖40】


810119-25-A H.001
810119-25-A H.001
1.15%
26.6°C
150.0°C
152.3°C
2.01J/g
161.4°C
232.2°C
262.3°C
重量(%)
熱流(W/g)
吸熱上升
溫度(℃)

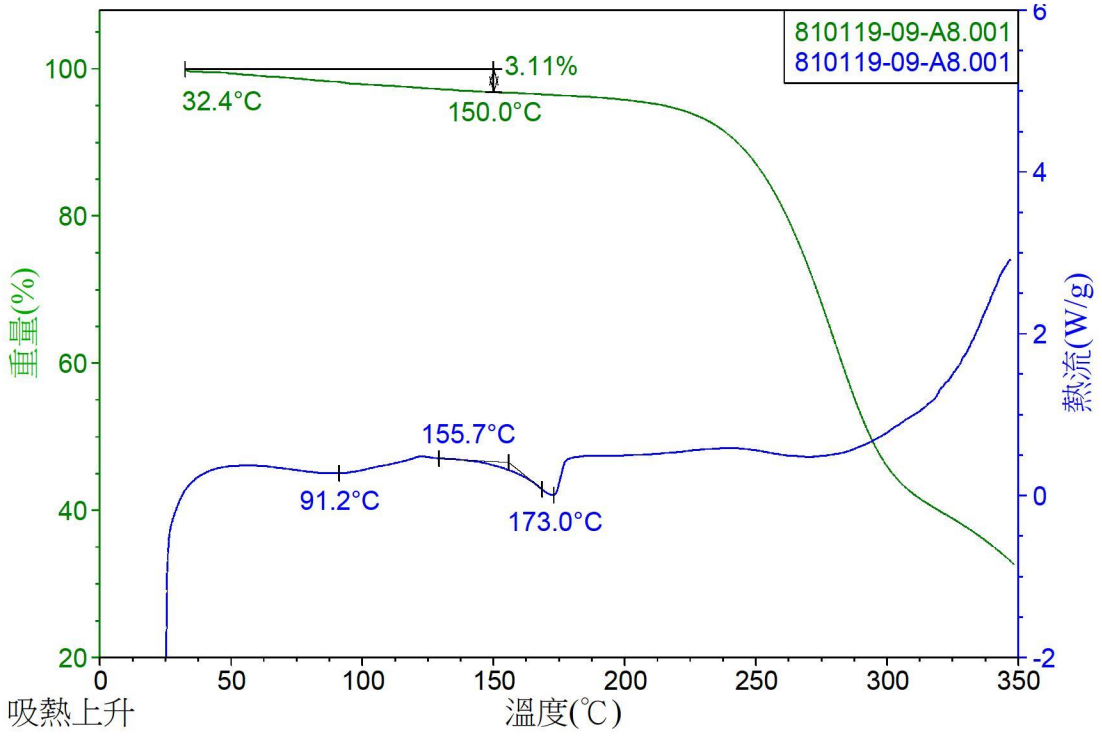
【圖41】


B_810119-25-A H型
加熱至100℃之810119-25-A H
加熱至170℃之810119-25-A H
I_810119-22-A型
加熱之前
加熱至100℃
加熱至170℃
I型參考
強度(計量)
2θ (度)

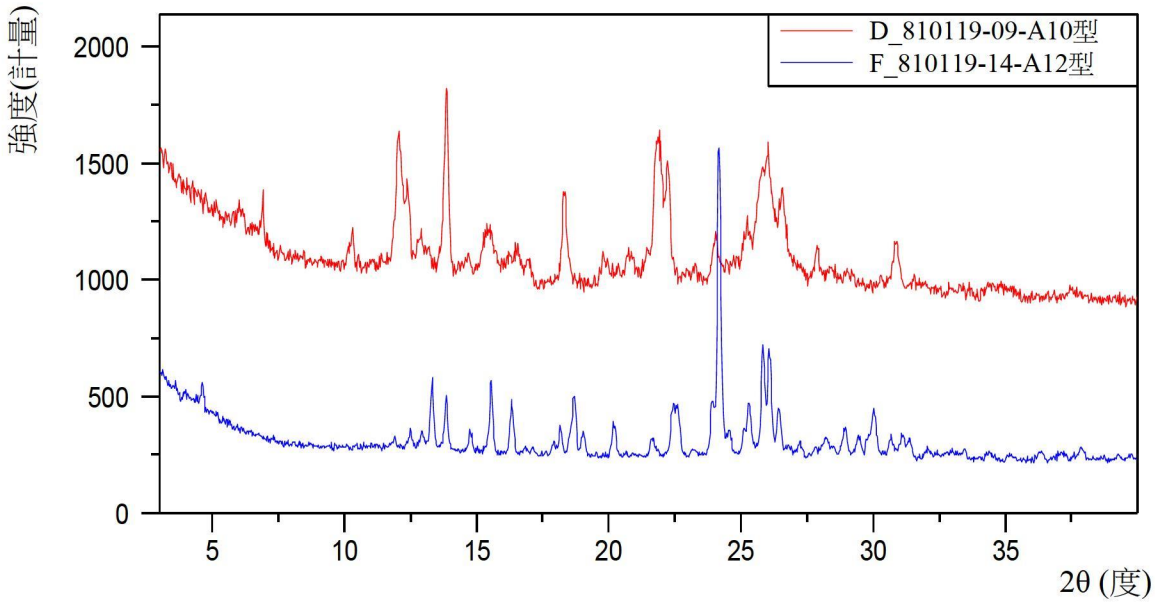
【圖42】


C_810119-09-A8型
強度(計量)
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)

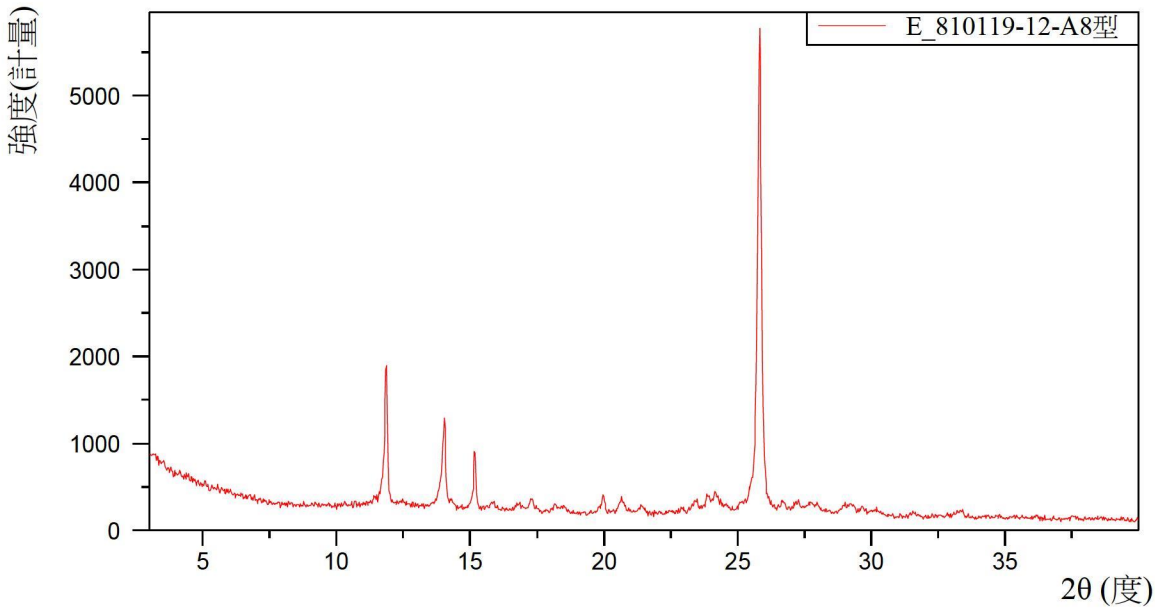
【圖43】


810119-09-A8.001
810119-09-A8.001
3.11%
32.4°C
150.0°C
155.7°C
91.2°C
173.0°C
重量(%)
熱流(W/g)
吸熱上升
溫度(℃)
100
80
60
40
20
0
50
100
150
200
250
300
350
6
4
2
0
-2

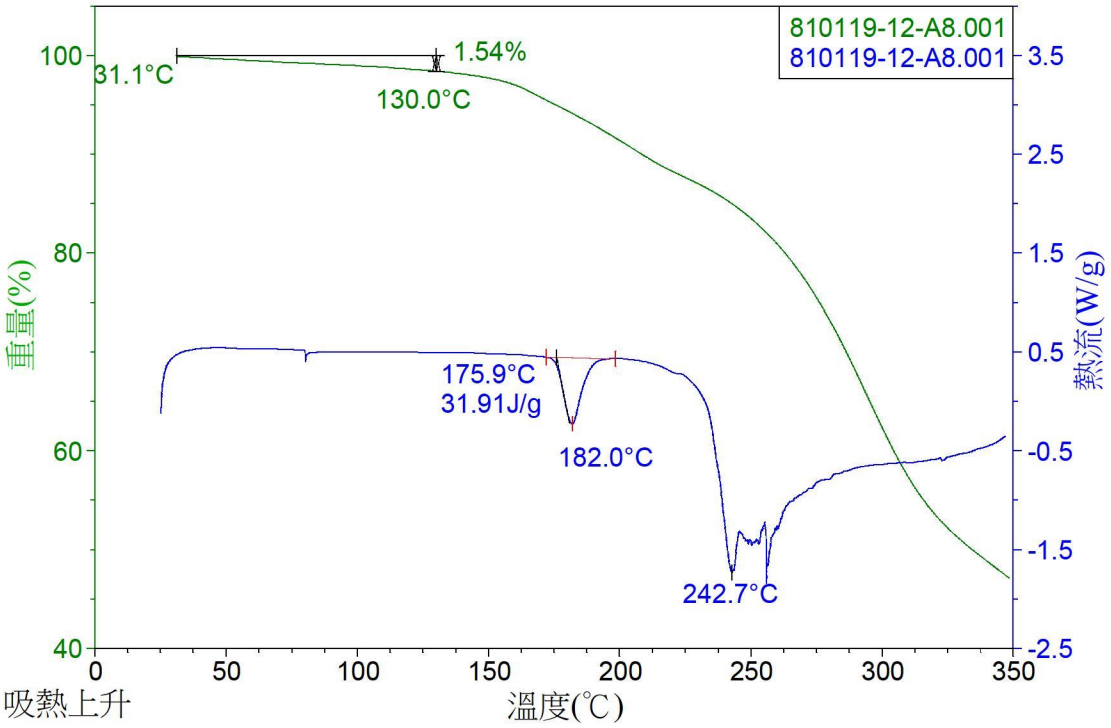
【圖44】


強度(計量)
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
D_810119-09-A10型
F_810119-14-A12型

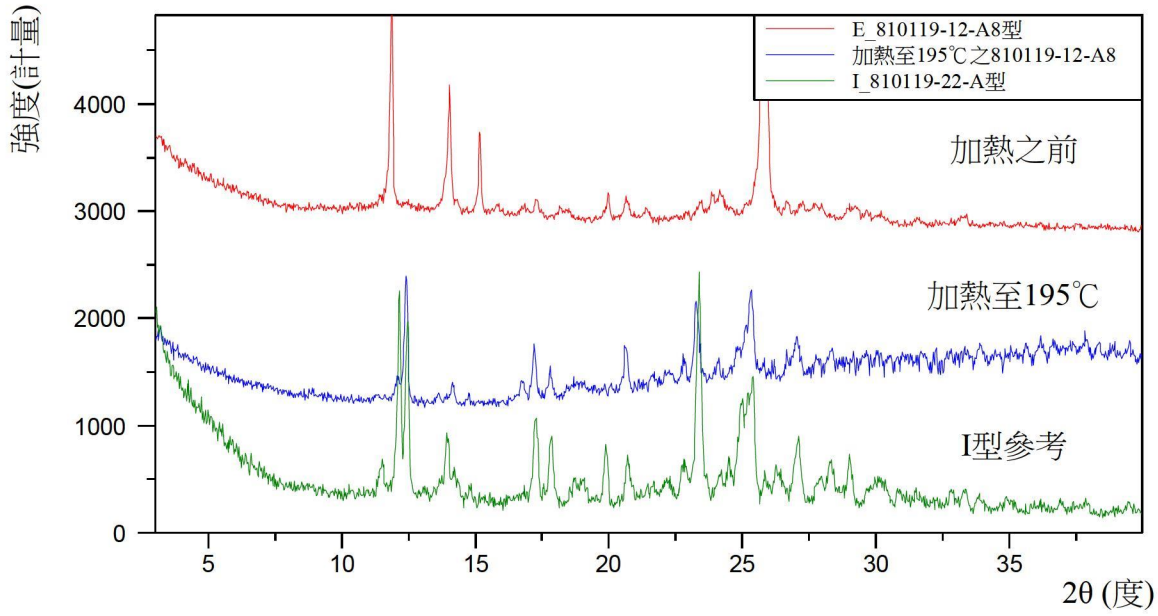
【圖45】


強度(計量)
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
E_810119-12-A8型

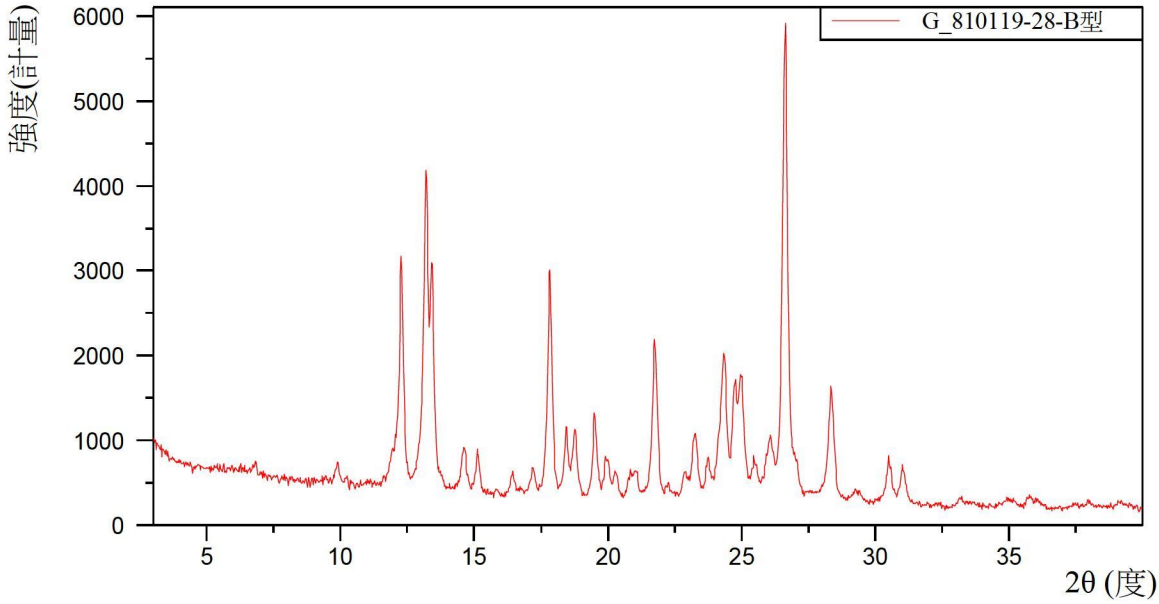
【圖46】


810119-12-A8.001
810119-12-A8.001
31.1°C
1.54%
130.0°C
175.9°C
31.91J/g
182.0°C
242.7°C
重量(%)
熱流(W/g)
吸熱上升
溫度(℃)

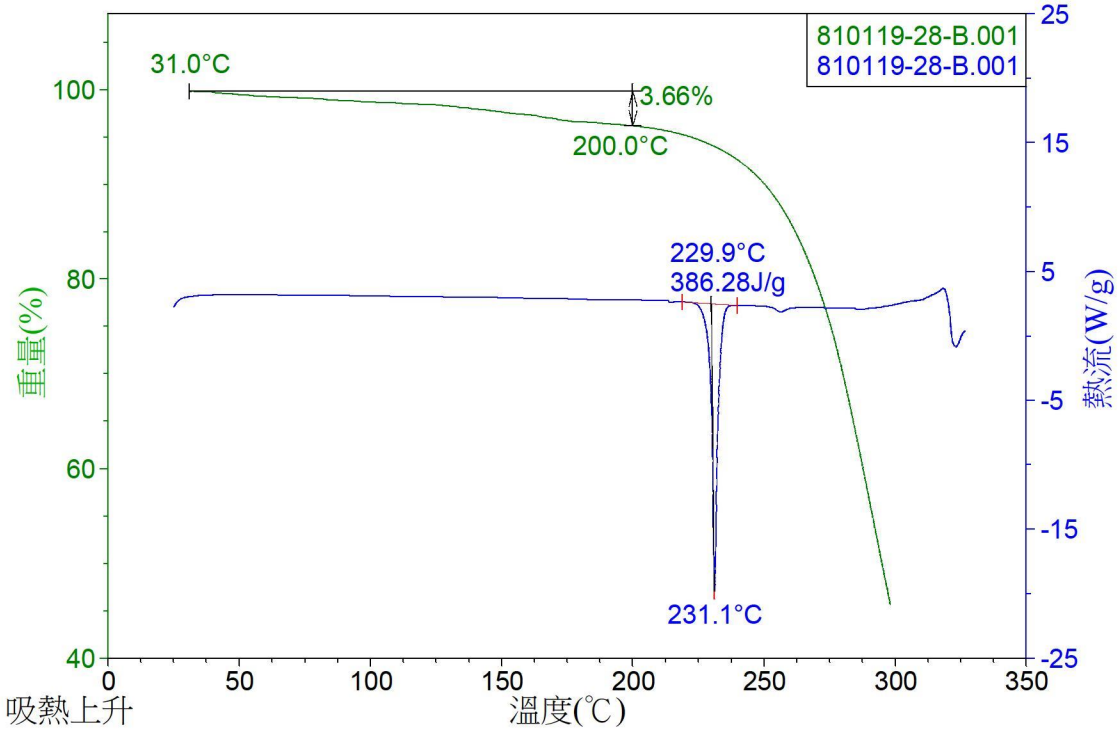
【圖47】


E_810119-12-A8型
加熱至195℃之810119-12-A8
I_810119-22-A型
加熱之前
加熱至195℃
I型參考
強度(計量)
2θ (度)

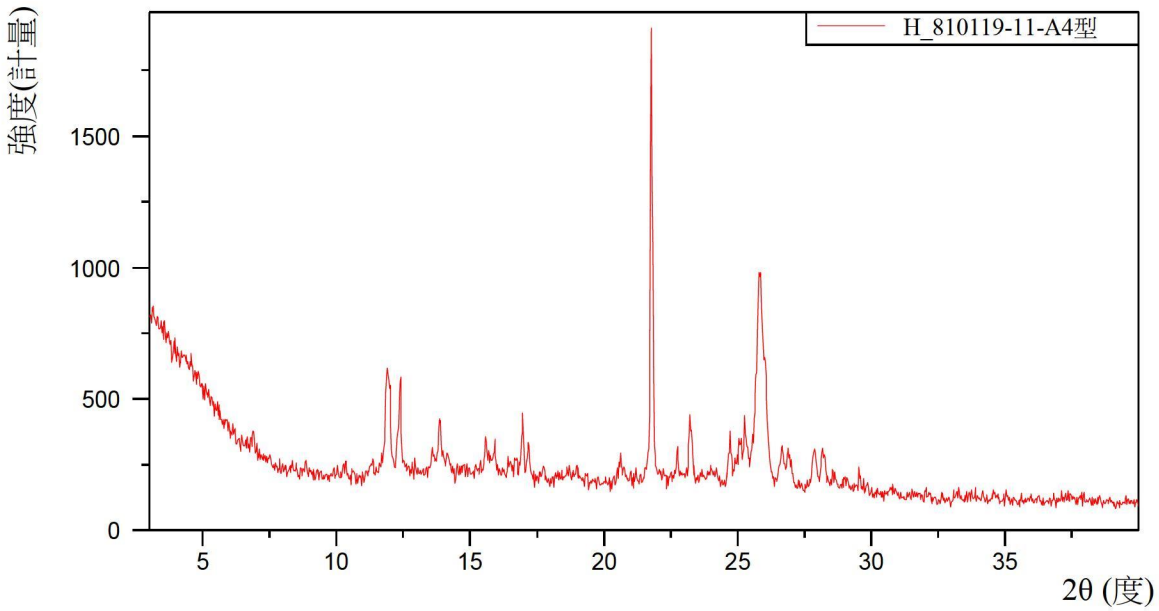
【圖48】


G_810119-28-B型
強度(計量)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)

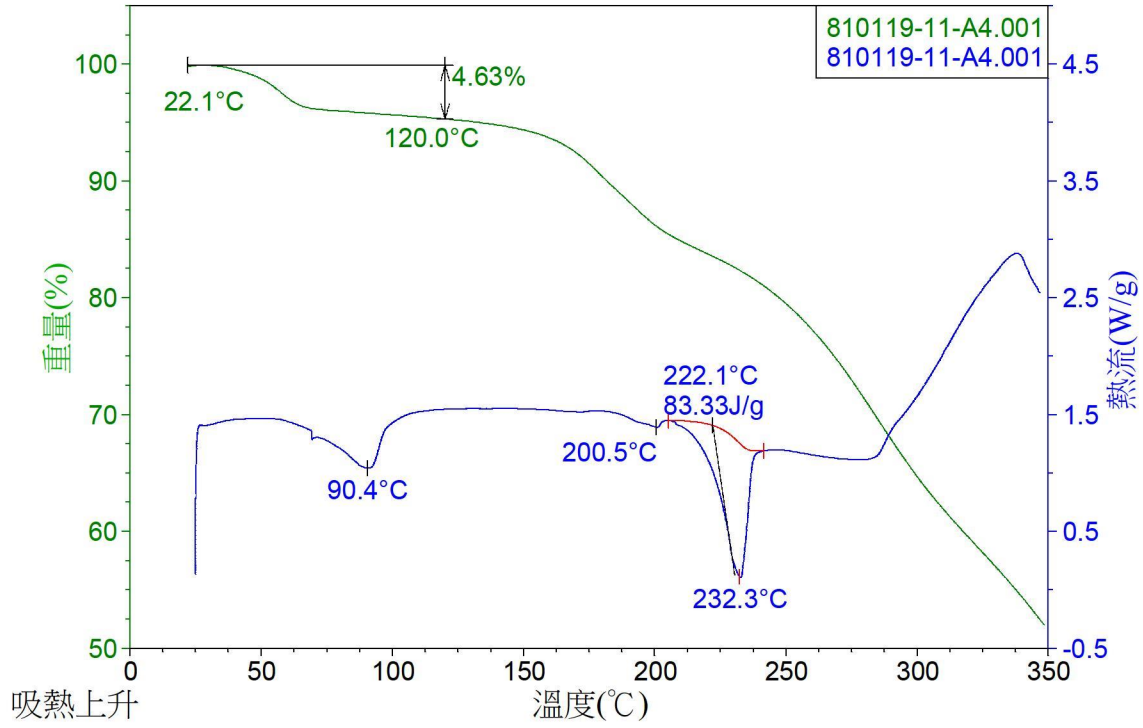
【圖49】


810119-28-B.001
810119-28-B.001
31.0°C
3.66%
200.0°C
229.9°C
386.28J/g
231.1°C
重量(%)
熱流(W/g)
100
80
60
40
25
15
5
-5
-15
-25
0
50
100
150
200
250
300
350
吸熱上升
溫度(℃)

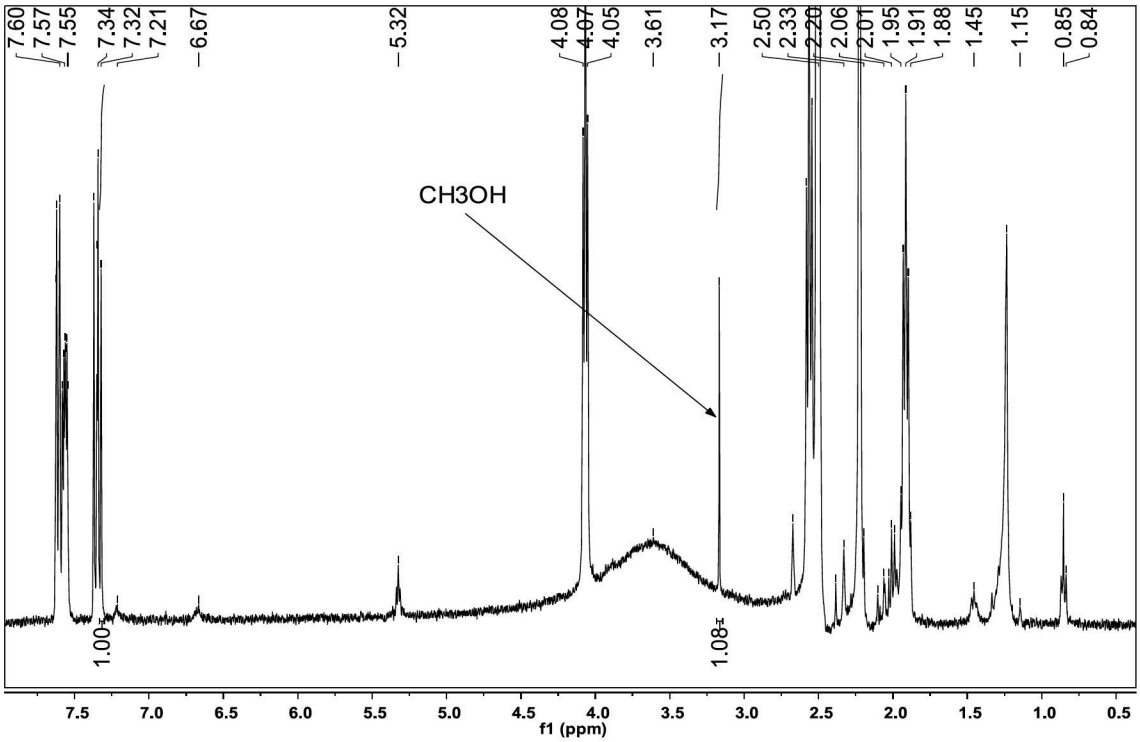
【圖50】


H_810119-11-A4型
強度(計量)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)

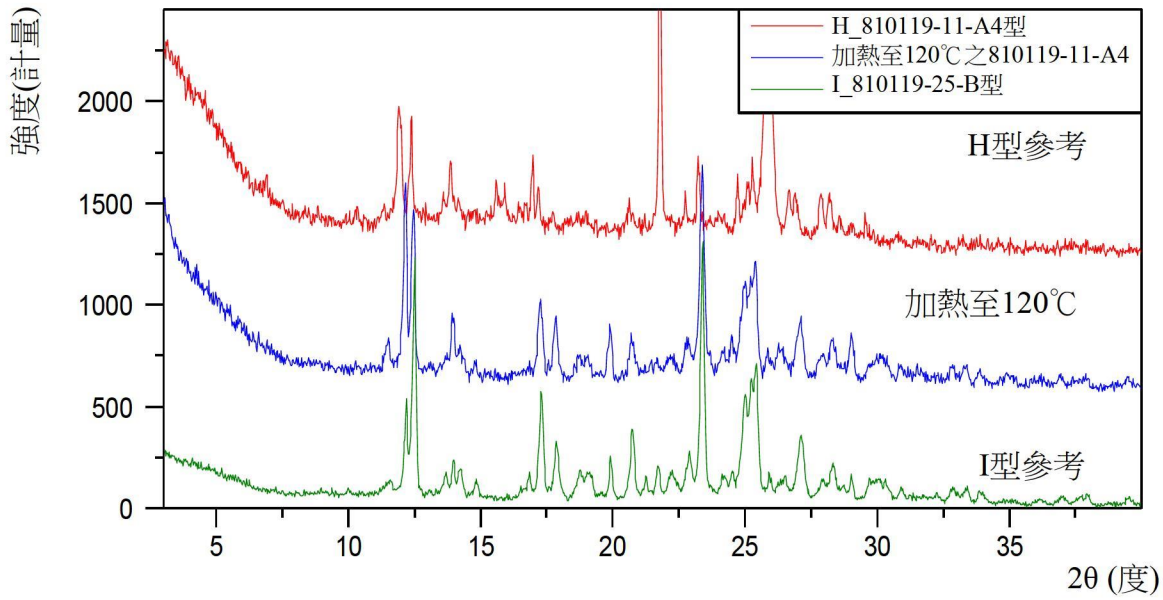
【圖51】


810119-11-A4.001
810119-11-A4.001
4.63%
22.1°C
120.0°C
222.1°C
83.33J/g
200.5°C
90.4°C
232.3°C
重量(%)
熱流(W/g)
吸熱上升
溫度(℃)
100
90
80
70
60
50
4.5
3.5
2.5
1.5
0.5
-0.5
0
50
100
150
200
250
300
350

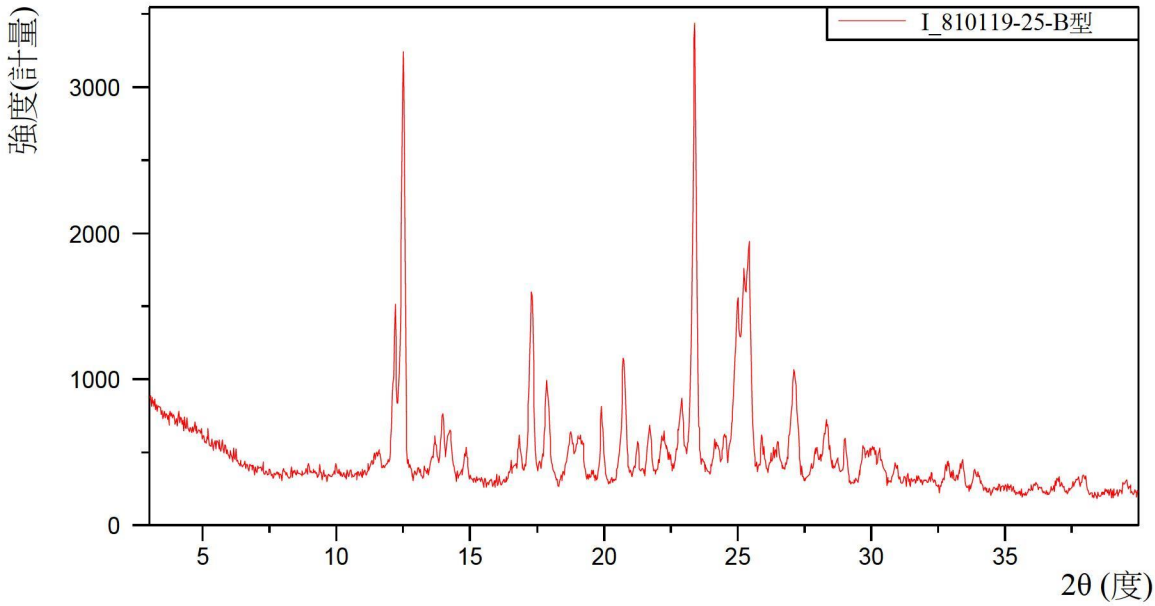
【圖52】


7.60
7.57
7.55
7.34
7.32
7.21
6.67
5.32
4.08
4.07
4.05
3.61
3.17
2.50
2.33
2.20
2.06
2.01
1.95
1.91
1.88
1.45
1.15
0.85
0.84
CH3OH
1.00
1.08
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f1 (ppm)

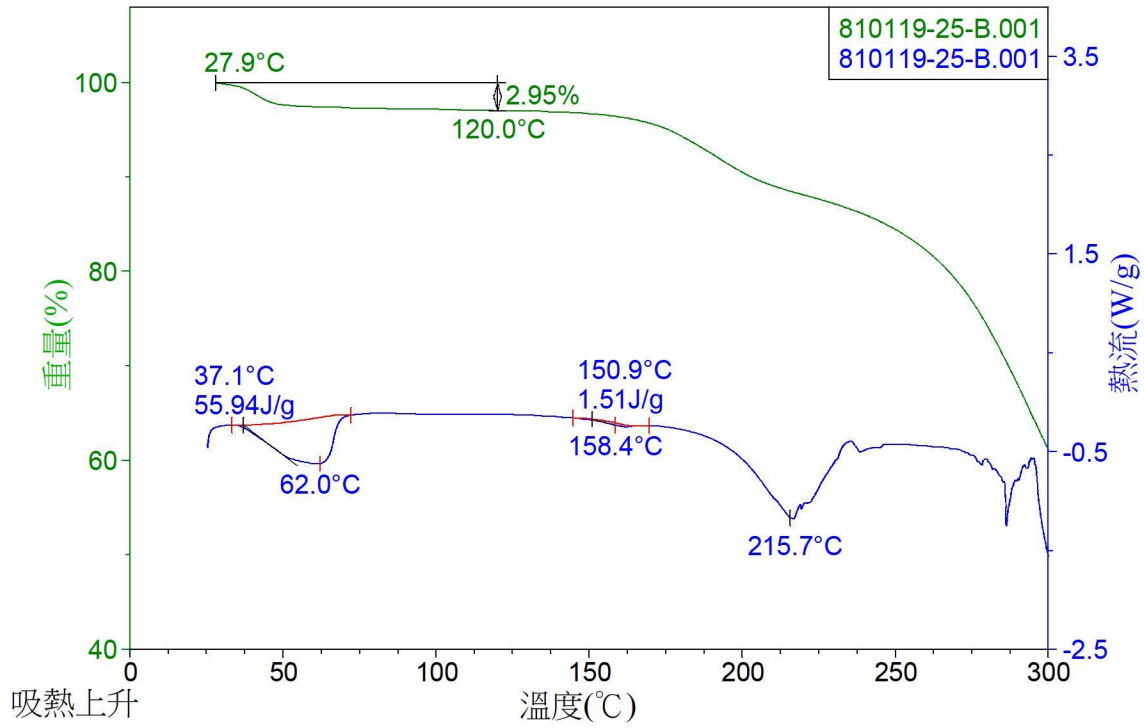
【圖53】


強度(計量)
H_810119-11-A4型
加熱至120℃之810119-11-A4
I_810119-25-B型
H型參考
加熱至120℃
I型參考
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)

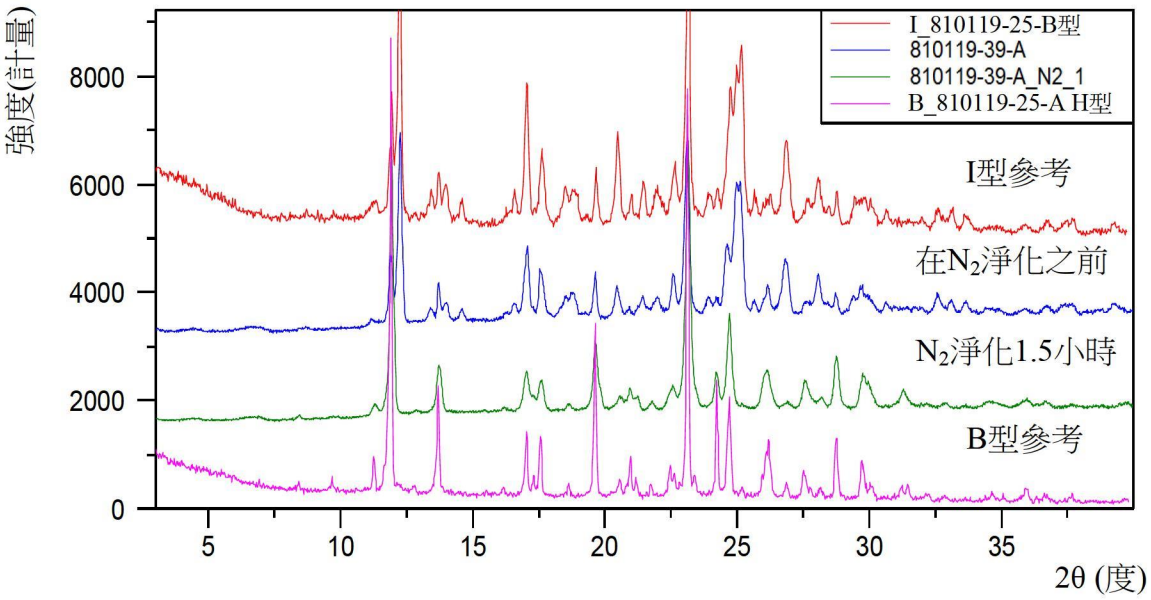
【圖54】


I_810119-25-B型
強度(計量)
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)

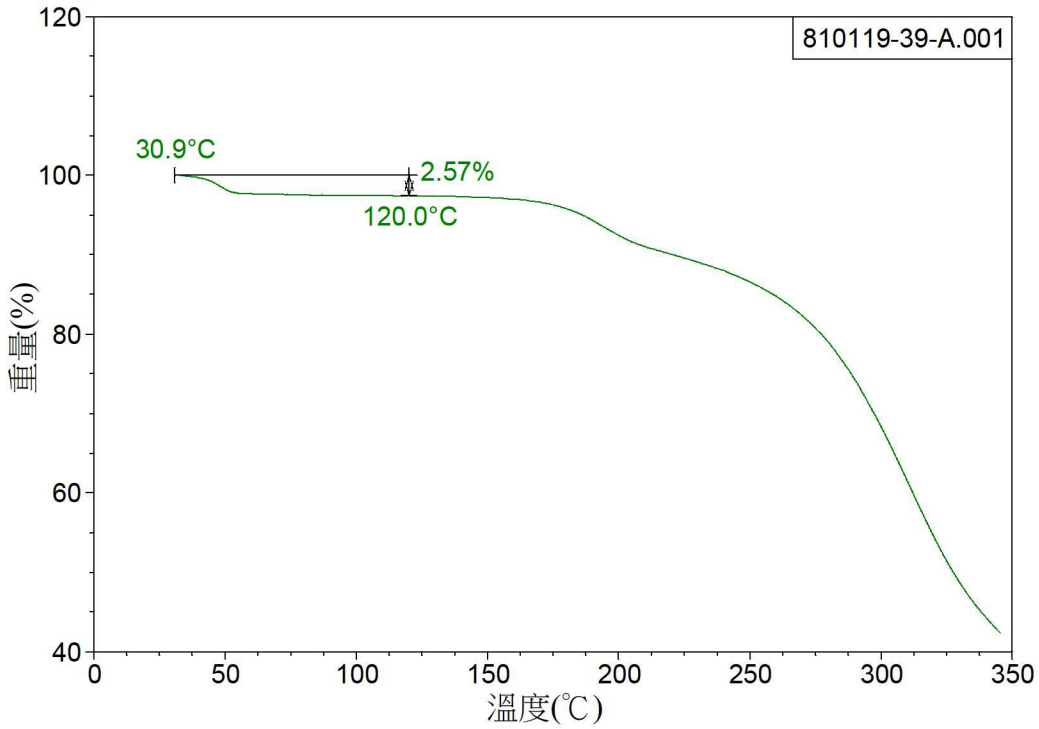
【圖55】


810119-25-B.001
810119-25-B.001
27.9°C
2.95%
120.0°C
37.1°C
55.94J/g
62.0°C
150.9°C
1.51J/g
158.4°C
215.7°C
重量(%)
熱流(W/g)
100
80
60
40
3.5
1.5
-0.5
-2.5
0
50
100
150
200
250
300
吸熱上升
溫度(℃)

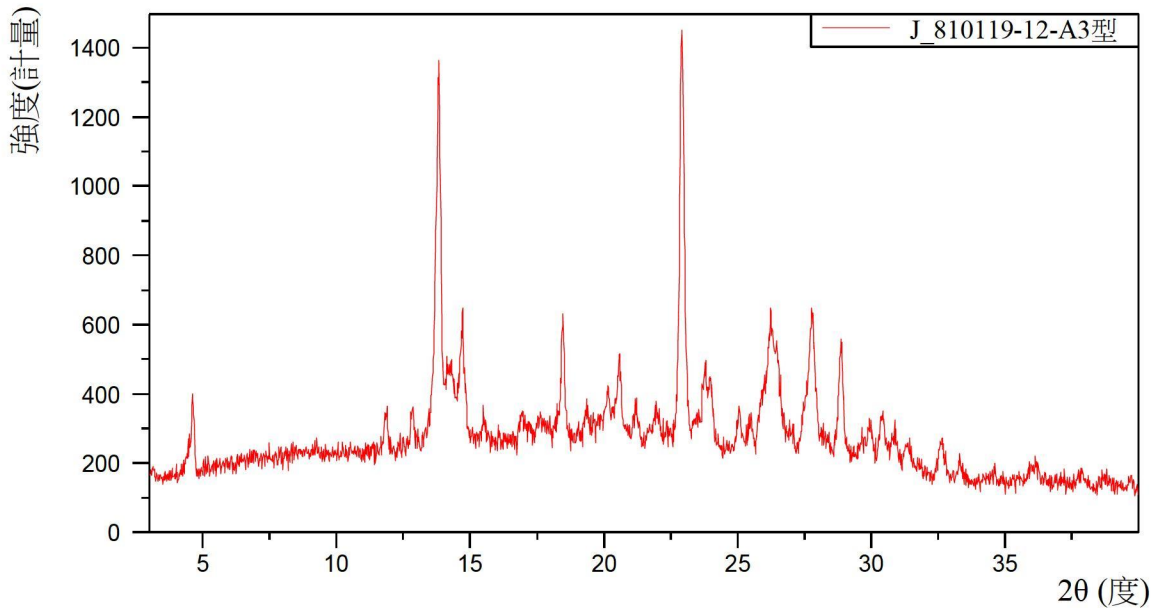
【圖56】


強度(計量)
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
I_810119-25-B型
810119-39-A
810119-39-A_N2_1
B_810119-25-A H型
I型參考
在N2淨化之前
N2淨化1.5小時
B型參考

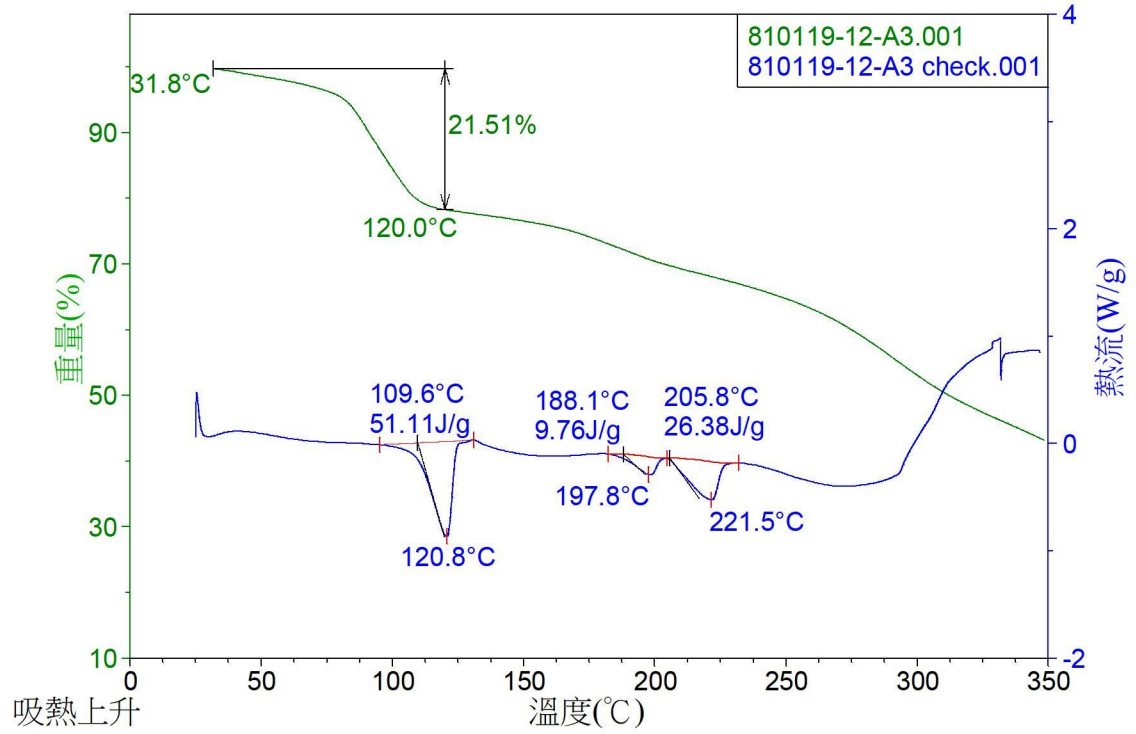
【圖57】


810119-39-A.001
30.9°C
2.57%
120.0°C
重量(%)
120
100
80
60
40
0
50
100
150
200
250
300
350
溫度(℃)

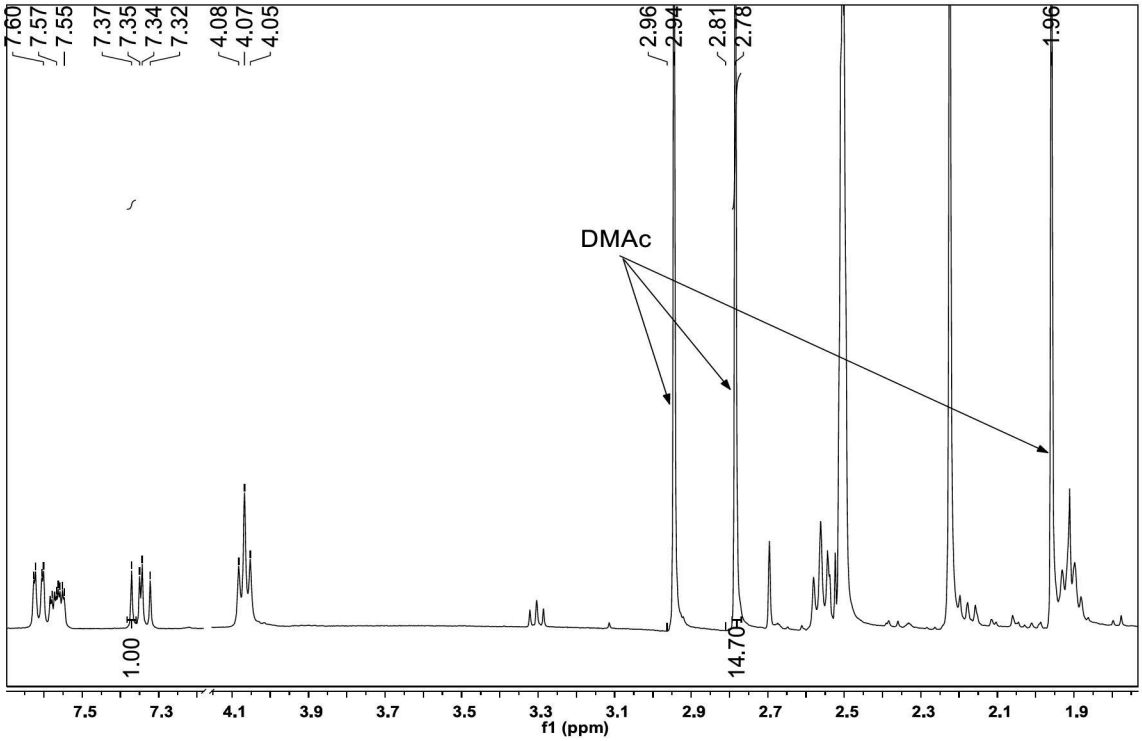
【圖58】


J_810119-12-A3型
強度(計量)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)

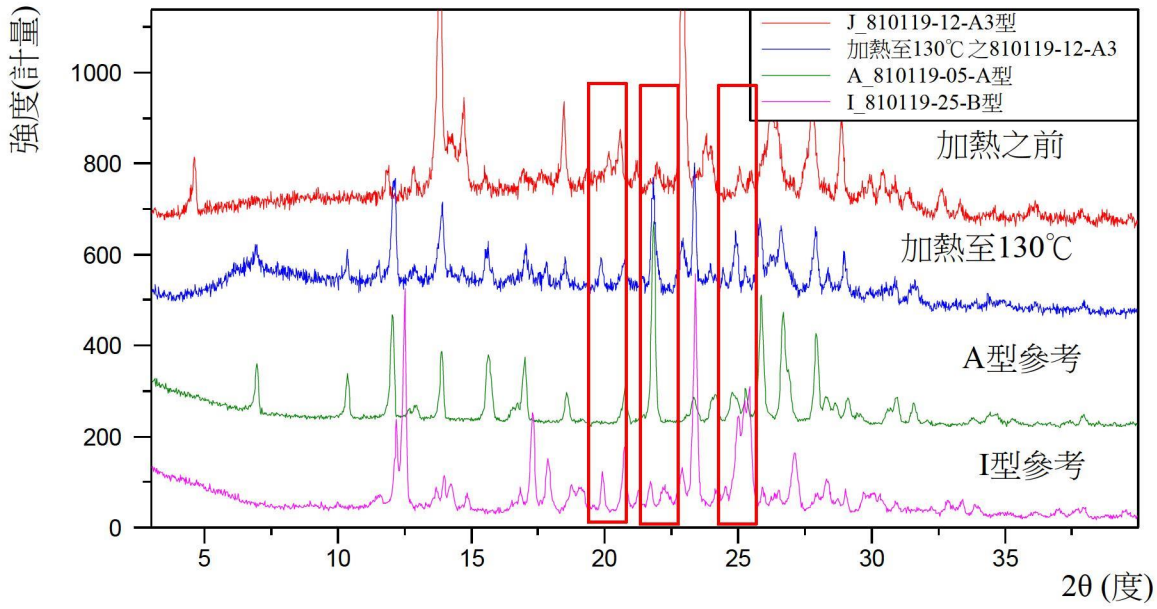
【圖59】


810119-12-A3.001
810119-12-A3 check.001
31.8°C
21.51%
120.0°C
109.6°C
51.11J/g
120.8°C
188.1°C
9.76J/g
197.8°C
205.8°C
26.38J/g
221.5°C
重量(%)
熱流(W/g)
吸熱上升
溫度(℃)
90
70
50
30
10
4
2
0
-2
0
50
100
150
200
250
300
350

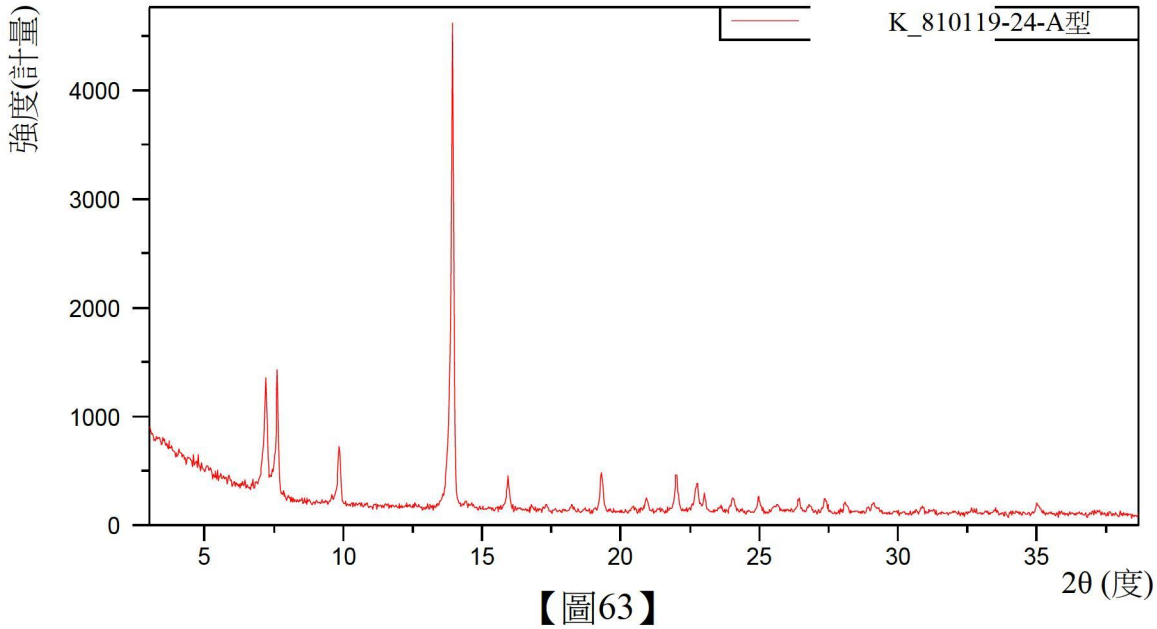
【圖60】


7.60
7.57
7.55
7.37
7.35
7.34
7.32
4.08
4.07
4.05
2.96
2.94
2.81
2.78
1.96
DMAc
1.00
14.70
7.5
7.3
4.1
3.9
3.7
3.5
3.3
3.1
2.9
2.7
2.5
2.3
2.1
1.9
f1 (ppm)

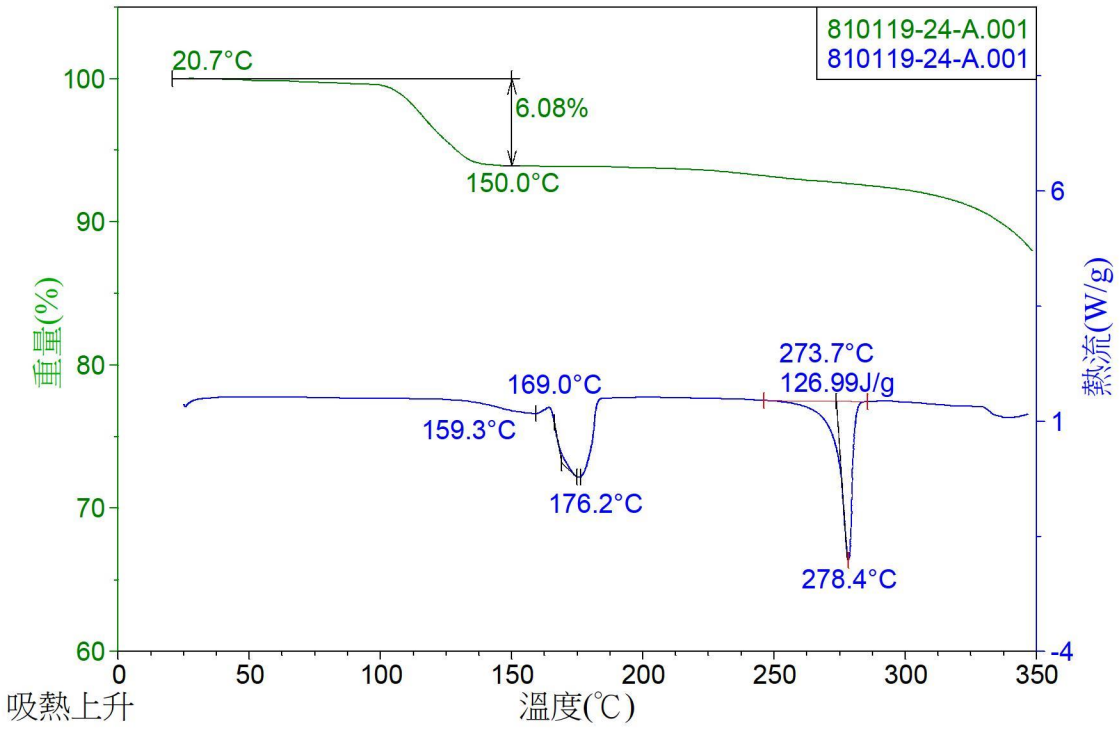
【圖61】


強度(計量)
J_810119-12-A3型
加熱至130℃之810119-12-A3
A_810119-05-A型
I_810119-25-B型
加熱之前
加熱至130℃
A型參考
I型參考
1000
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)

【圖62】


K_810119-24-A型
強度(計量)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)

【圖63】


810119-24-A.001
810119-24-A.001
20.7°C
6.08%
150.0°C
169.0°C
159.3°C
176.2°C
273.7°C
126.99J/g
278.4°C
重量(%)
熱流(W/g)
100
90
80
70
60
6
1
-4
0
50
100
150
200
250
300
350
吸熱上升
溫度(℃)

【圖64】