



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201408657 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102128555

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 08 日

(51)Int. Cl. : **C07D401/04 (2006.01)**

(30)優先權：2012/08/09 美國 61/681,484

(71)申請人：西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION (US)  
美國

(72)發明人：柯漢 班傑明 M COHEN, BENJAMIN M. (US) ; 崔維斯 約翰 F TRAVERSE, JOHN F. (US) ; 蘇 珍 XU, JEAN (US) ; 李穎 LI, YING (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：105 共 262 頁

(54)名稱

(S)-3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苄基)氧基)-1-氧異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮之鹽及固態形式、包含其之組合物及其使用方法

SALTS AND SOLID FORMS OF (S)-3-(4-((4-(MORPHOLINOMETHYL)BENZYL)OXY)-1-OXISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDINE-2,6-DIONE AND COMPOSITIONS COMPRISING AND METHODS OF USING THE SAME

(57)摘要

本發明揭示 3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苄基)氧基)-1-氧異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或其立體異構體之鹽及固態形式。亦揭示包含該等鹽及固態形式之組合物及使用該等鹽及固態形式之方法。

## 化合物(I-S)之無水物之XRPD圖

XRD

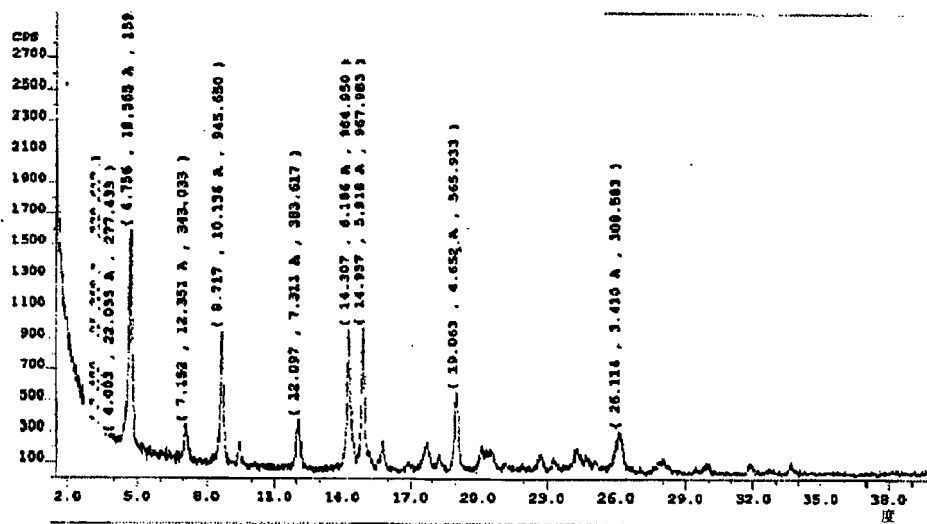


圖 1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201408657 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

---

(21)申請案號：102128555

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 08 日

(51)Int. Cl. : **C07D401/04 (2006.01)**

(30)優先權：2012/08/09 美國 61/681,484

(71)申請人：西建公司 (美國) CELGENE CORPORATION (US)  
美國

(72)發明人：柯漢 班傑明 M COHEN, BENJAMIN M. (US) ; 崔維斯 約翰 F TRAVERSE, JOHN F. (US) ; 蘇 珍 XU, JEAN (US) ; 李穎 LI, YING (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：105 共 262 頁

---

(54)名稱

(S)-3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苄基)氧基)-1-氧異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮之鹽及固態形式、包含其之組合物及其使用方法

SALTS AND SOLID FORMS OF (S)-3-(4-((4-(MORPHOLINOMETHYL)BENZYL)OXY)-1-OXISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDINE-2,6-DIONE AND COMPOSITIONS COMPRISING AND METHODS OF USING THE SAME

(57)摘要

本發明揭示 3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苄基)氧基)-1-氧異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或其立體異構體之鹽及固態形式。亦揭示包含該等鹽及固態形式之組合物及使用該等鹽及固態形式之方法。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

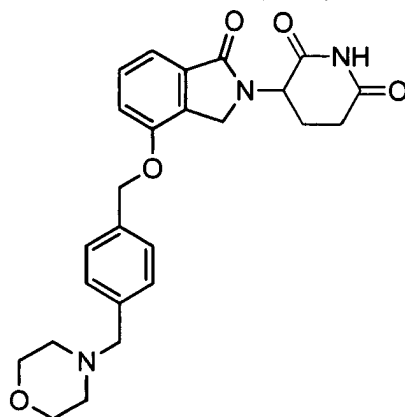
(S)-3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苄基)氧基)-1-氧異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮之鹽及固態形式、包含其之組合物及其使用方法

SALTS AND SOLID FORMS OF (S)-3-(4-((4-(MORPHOLINOMETHYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDINE-2,6-DIONE AND COMPOSITIONS COMPRISING AND METHODS OF USING THE SAME

本申請案主張2012年8月9日申請之美國臨時專利申請案第61/681,481號之優先權，其全文以引用的方式併入本文中。

## 【技術領域】

本文中提供式(I)化合物或其立體異構體之鹽及固態形式、該等鹽之固態形式；及合成該等鹽及固態形式之方法。



(I)

本文中亦提供包含該等鹽及固態形式之醫藥組合物；及使用該等組合物、鹽及固態形式治療、預防及控制各種病症之方法。

## 【先前技術】

(a) 癌症及其他疾病之病理學



癌症主要特徵在於源自特定正常組織之異常細胞數增加、鄰近組織受此等異常細胞侵入或惡性細胞經淋巴或血源性擴散至區域淋巴結及遠端部位(癌轉移)。臨床資料及分子生物學研究指示癌症為以可在特定條件下發展為瘤形成之微小腫瘤前期病變起始之多步驟過程。瘤性病變可無性系地演化且尤其在瘤性細胞逃脫宿主之免疫監控的條件下顯現出侵入、生長、轉移及異質之能力增加。Roitt, I., Brostoff, J及Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (第3版, Mosby, St. Louis, Mo., 1993)。

許多類型之癌症與新血管形成(稱作血管生成之過程)相關。已闡明涉及腫瘤誘發血管生成之若干機制。此等機制之大多數方向為由腫瘤細胞分泌具有血管生成性質之細胞激素，包括腫瘤壞死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )。

多種其他疾病及病症亦與不當之血管生成相關或以其為特徵。舉例而言，增強或未經調控之血管生成已牽涉於包括(但不限於)以下各病之許多疾病及醫學病況中：眼部新生血管疾病、脈絡膜新生血管疾病、視網膜新生血管疾病、虹膜紅變(隅角新血管生成)、病毒性疾病、遺傳性疾病、發炎性疾病、過敏性疾病及自體免疫疾病。該等疾病及病況之實例包括(但不限於)糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、角膜移植排斥反應、新生血管性青光眼、晶狀體後纖維組織增生、關節炎及增生性玻璃體視網膜病變。

因此，可控制血管生成或抑制某些細胞激素(包括TNF- $\alpha$ )產生之化合物可適用於治療及預防各種疾病及病況。

## **(b) 治療癌症之方法**

當前之癌症療法可包括手術、化學療法、激素療法及/或輻射治療以根除患者中之瘤性細胞(參見例如Stockdale, 1998, *Medicine*, 第3卷, Rubenstein及Federman編, 第12章, 第IV部分)。近來，癌症療法

亦可包括生物學療法或免疫療法。所有此等方法對於患者均具有顯著缺陷。舉例而言，手術可由於患者之健康狀況或年齡而受禁忌或不可為患者所接受。

另外，手術可能會不完全移除瘤性組織。輻射療法僅當瘤性組織與正常組織相比顯示對輻射更敏感時有效。輻射療法亦可能常引發嚴重副作用。激素療法很少以單一藥劑形式給出。儘管激素療法可能有效，但其常用於在其他治療已移除大部分癌細胞後預防或延遲癌症復發。生物學療法及免疫療法在數目上受限制且會產生副作用，諸如皮疹或腫脹、類流感症狀(包括發熱、發冷及疲勞)、消化道問題或過敏性反應。

就化學療法而言，存在可用於治療癌症之多種化學治療劑。大部分癌症化學治療劑藉由(直接地或藉由抑制三磷酸脫氧核糖核苷酸前驅體生物合成間接地)抑制DNA合成以防止DNA複製及伴隨細胞分裂來起作用。Gilman等人，Goodman及Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第十版 (McGraw Hill, New York)。

儘管可用多種化學治療劑，但化學療法有許多缺陷。Stockdale, *Medicine*, 第3卷，Rubenstein及Federman編，第12章，第10部分，1998。幾乎所有化學治療劑均有毒，且化學療法引起顯著且通常危險之副作用，其包括嚴重噁心、骨髓抑制及免疫抑制。另外，即使以化學治療劑之組合來投藥，許多腫瘤細胞仍對該等化學治療劑具抗性或發展成抗性。實際上，對治療方案中所用之特定化學治療劑具抗性之彼等細胞常經證實對其他藥物具抗性，即使彼等藥劑藉由與特定治療中所用之藥物之機制不同的機制起作用。此現象稱為多效藥物或多重藥物耐藥性。由於耐藥性，許多癌症經證實或變得難以用標準化學治療方案來治癒。

與不當之血管生成相關或以其為特徵之其他疾病或病況亦難以

治療。然而，諸如魚精蛋白、肝素及類固醇之一些化合物已被提議為適用於治療某些特定疾病。Taylor等人，*Nature* 297:307 (1982)；Folkman等人，*Science* 221:719 (1983)；及美國專利第5,001,116號及第4,994,443號。

對治療、預防及控制癌症及其他疾病及病況(包括諸如手術、輻射療法、化學療法及激素療法之標準治療所難以治癒之疾病)、同時減少或避免與習知療法相關之毒性及/或副作用之安全且有效之方法仍存在顯著需要。

### (c) 鹽及固態形式

具有鹼性部分之化合物可與酸形成多種鹽。既定化合物之不同鹽可具有影響化合物之穩定性、可加工性、作為藥物之活體內效能的不同性質。既定化合物之某些鹽之物理性質亦可允許或促進化合物之光學或立體異構純形式之分離。

化合物亦可以不同固態形式存在。醫藥化合物之固態形式之選擇可影響多種物理及化學性質，其可在除了其他重要醫藥特徵之加工、調配、穩定性及生物可用性方面提供益處或缺陷。潛在醫藥固體包括結晶固體及非晶固體。非晶固體之特徵在於缺乏長距結構規則，而結晶固體之特徵在於結構週期性。醫藥固體之所要種類視特定應用而定；有時基於例如增強之溶解特徵選擇非晶固體，而諸如物理或化學穩定性之性質可能需要結晶固體(參見例如S. R. Vippagunta等人，*Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26；L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* (2001) 48:27-42)。

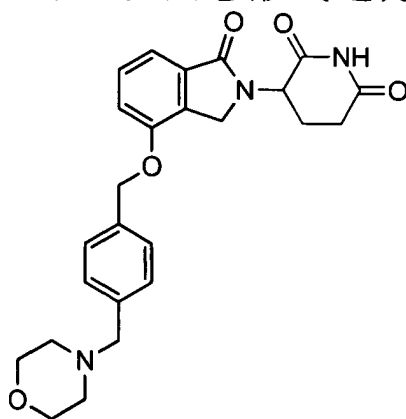
無論為結晶或非晶，醫藥化合物之潛在固態形式均可包括單組分及多組分固體。單組分固體基本上由不存在其他化合物之醫藥化合物組成。單組分結晶物質之多樣性可能因多形現象而產生，其中特定醫藥化合物存在多種三維排列(參見例如S. R. Byrn等人，*Solid State*

*Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette)。

醫藥化合物之潛在固態形式之其他多樣性可能因可能存在多組分固體而產生。包含兩種或兩種以上離子種類之結晶固體稱為鹽(參見例如 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl及C. G. Wermuth編, (2002), Wiley, Weinheim)。可潛在地提供醫藥化合物或其鹽之其他性質改良之多組分固體的其他類型尤其包括例如水合物、溶劑合物、共晶體及籠形物(參見例如S. R. Byrn等人, *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette)。此外，多組分晶體形式可潛在地易發生多形現象，其中既定多組分組合物可以一種以上三維結晶排列形式存在。固態形式之發現在安全、有效、穩定且適於銷售之醫藥化合物的開發方面極其重要。

#### 【發明內容】

本文中提供式(I)化合物或其立體異構體之鹽及固態形式、該等鹽之固態形式；及合成該等鹽及固態形式之方法。

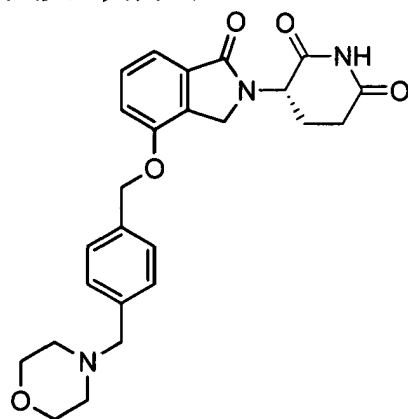


(I)

在一個實施例中，本文中提供式(I)之外消旋化合物之鹽及固態形式、該等鹽之固態形式；及合成該等鹽及固態形式之方法。在一個實施例中，本文中提供固態形式，其包含式(I)之外消旋化合物；及顯著量之一或多種其他物質，諸如離子及/或分子。

在一個實施例中，本文中提供式(I-S)之化合物之鹽及固態形式、

該等鹽之固態形式；及合成該等鹽及固態形式之方法。在一個實施例中，本文中提供固態形式，其包含式(I-S)之化合物；及顯著量之一或多種其他物質，諸如離子及/或分子。



(I-S)

本文中所提供之固態形式包括(但不限於)水合物、無水物、溶劑合物以及晶體及非晶形式。本文中所提供之固態形式適用作製備用於動物或人類之調配物的活性醫藥成分。因此，本文中之實施例涵蓋此等固態形式作為最終藥品之用途。某些實施例提供適用於製造具有改良性質之最終劑型之固態形式，該等性質為例如粉末流動性質、壓實性質、製錠性質、穩定性質及賦形劑相容性質且為製造、加工、調配及/或儲存最終藥品所需。本文中之某些實施例提供醫藥組合物，其包含單組分晶體形式、多組分晶體形式、單組分非晶形式及/或多組分非晶形式，包含式(I)化合物或其立體異構體及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑。

本文中亦提供包含該等鹽及固態形式之醫藥組合物、單一單位劑型、給藥方案及套組。

本文中亦提供使用該等組合物、鹽及固態形式治療、預防及控制多種病症之方法。該等方法包含向需要該治療或控制之患者投與治療有效量之本文中所提供之鹽或固態形式。此外提供預防多種疾病及病症之方法，其包含向需要該預防之患者投與預防有效量之本文中所

提供之鹽或固態形式。

**【圖式簡單說明】**

圖1提供化合物(I-S)之無水物之代表性XRPD圖。

圖2提供化合物(I-S)之無水物之代表性DSC溫譜圖。

圖3提供化合物(I-S)之無水物之代表性TGA溫譜圖。

圖4提供化合物(I-S)之無水物之代表性DVS圖。

圖5提供化合物(I-S)之水合物之代表性XRPD圖。

圖6提供化合物(I-S)之水合物之代表性DSC溫譜圖。

圖7提供化合物(I-S)之水合物之代表性TGA溫譜圖。

圖8提供化合物(I-S)之THF溶劑合物之代表性XRPD圖。

圖9提供化合物(I-S)之THF溶劑合物之代表性DSC溫譜圖。

圖10提供化合物(I-S)之THF溶劑合物之代表性TGA溫譜圖。

圖11提供化合物(I-S)之苯磺酸鹽之代表性XRPD圖。

圖12提供化合物(I-S)之苯磺酸鹽之代表性DSC溫譜圖。

圖13提供化合物(I-S)之苯磺酸鹽之代表性TGA溫譜圖。

圖14提供化合物(I-S)之苯磺酸鹽之代表性DVS圖。

圖15提供化合物(I-S)之苯磺酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖16提供化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的代表性XRPD圖。

圖17提供化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的代表性DSC溫譜圖。

圖18提供化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的代表性TGA溫譜圖。

圖19提供化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖20提供化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之代表性XRPD圖。

圖21A提供化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之代表性DSC溫譜圖。

圖21B提供化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之代表性TGA溫譜圖。

圖22提供化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖23提供化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之代表性XRPD圖。

圖24A提供化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之代表性DSC溫譜圖。

圖24B提供化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之代表性TGA溫譜圖。

圖25提供化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖26提供化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之代表性XRPD圖。

圖27A提供化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之代表性DSC溫譜圖。

圖27B提供化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之代表性TGA溫譜圖。

圖28提供化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖29提供化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之代表性XRPD圖。

圖30A提供化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之代表性DSC溫譜圖。

圖30B提供化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之代表性TGA溫譜圖。

圖31提供化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖32提供化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之代表性XRPD圖。

圖33提供化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之代表性DSC溫譜圖。

圖34提供化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之代表性TGA溫譜圖。

圖35提供化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖36提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的代表性XRPD圖。

圖37提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的代表性晶體慣態。

圖38提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的代表性DSC溫譜圖。

圖39提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的代表性TGA溫譜圖。

圖40提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖41提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的代表性DVS圖。

圖42提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A在進行吸附/脫附週期之前

與之後的代表性XRPD圖。

圖43提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A在施加2000 psi約1分鐘之後的代表性XRPD圖。

圖44提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B的代表性XRPD圖。

圖45提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B的代表性晶體慣態。

圖46提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B的代表性DSC溫譜圖。

圖47提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B的代表性TGA溫譜圖。

圖48提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B的代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖49提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B在環境儲存之後的代表性XRPD圖。

圖50提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C的代表性XRPD圖。

圖51提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C的代表性晶體慣態。

圖52提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C的代表性DSC溫譜圖。

圖53提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C的代表性TGA溫譜圖。

圖54提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C在經加熱至165°C 之後的代表性XRPD圖。

圖55提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C的代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖56提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C在進行吸附/脫附週期之前與之後的代表性XRPD圖。

圖57提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的代表性XRPD圖。

圖58提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的代表性晶體慣態。

圖59提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的代表性DSC溫譜圖。

圖60提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的代表性TGA溫譜圖。

圖61提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖62提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的代表性DVS圖。

圖63提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D在進行吸附/脫附週期之前



與之後的代表性XRPD圖。

圖64提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的代表性XRPD圖。

圖65提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的代表性晶體慣態。

圖66提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的代表性DSC溫譜圖。

圖67提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的代表性TGA溫譜圖。

圖68提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖69提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的代表性DVS圖。

圖70提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E在進行吸附/脫附週期之前與之後的代表性XRPD圖。

圖71提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E在經加熱至120°C之後的代表性XRPD圖。

圖72提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E在經加熱至190°C之後的代表性XRPD圖。

圖73提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的代表性XRPD圖。

圖74提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的代表性晶體慣態。

圖75提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的代表性DSC溫譜圖。

圖76提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的代表性TGA溫譜圖。

圖77提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖78提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的代表性DVS圖。

圖79提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F在進行吸附/脫附週期之前與之後的代表性XRPD圖。

圖80提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F在經加熱至120°C之後的代表性XRPD圖。

圖81提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F在經加熱至120°C之後的代表性TGA溫譜圖。

圖82提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式G的代表性XRPD圖。

圖 83 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式G的代表性DSC溫譜圖。

圖 84 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式G的代表性TGA溫譜圖。

圖 85 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式G的代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖 86 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式H的代表性XRPD圖。

圖 87 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式H的代表性DSC溫譜圖。

圖 88 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式H的代表性TGA溫譜圖。

圖 89 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式H的代表性<sup>1</sup>H-NMR譜。

圖 90 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式I的代表性XRPD圖。

圖 91 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式I在用MeOAc洗滌之後的代表性XRPD圖。

圖 92 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式J的代表性XRPD圖。

圖 93 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式J的代表性DSC溫譜圖。

圖 94 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式J的代表性TGA溫譜圖。

圖 95 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式K的代表性XRPD圖。

圖 96 提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式K在環境儲存之後的代表性XRPD圖。

圖 97 提供外消旋化合物(I)之無水物之代表性XRPD圖。

圖 98A 提供外消旋化合物(I)之無水物之代表性DSC溫譜圖。

圖 98B 提供外消旋化合物(I)之無水物之代表性TGA溫譜圖。

圖 99 提供外消旋化合物(I)之水合物之代表性XRPD圖。

圖 100A 提供外消旋化合物(I)之水合物之代表性DSC溫譜圖。

圖 100B 提供外消旋化合物(I)之水合物之代表性TGA溫譜圖。

圖 101 提供外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物的代表性XRPD圖。

圖 102A 提供外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物的代表性DSC溫譜圖。

圖102B提供外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物的代表性TGA溫譜圖。

圖103提供外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物的代表性DVS圖。

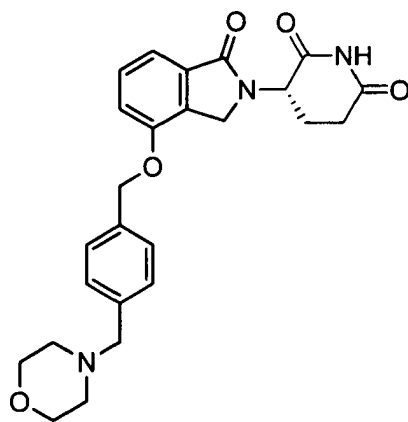
圖104提供外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之MeOH溶劑合物的代表性XRPD圖。

圖105提供化合物(I-S)之鹽酸鹽形式之代表性XRPD堆疊圖。

## 【實施方式】

### 5.1 化合物(I-S)之鹽及固態形式及其合成

化合物(I-S)為3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苄基)氧基)-1-氧異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮之(S)立體異構體。製備外消旋3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苄基)氧基)-1-氧異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮之方法已報導於美國專利公開案第2011/0196150號中，其以全文引用的方式併入本文中。化合物(I-S)具有以下結構：



(I-S)。

本文中提供化合物(I-S)之鹽。在一些實施例中，化合物(I-S)為H-X之鹽，其中X為F、Cl、Br、I、RSO<sub>3</sub>或RCO<sub>2</sub>，其中R為烷基、芳基、經取代之烷基、經取代之芳基或羥基。在一些實施例中，化合物(I-S)為酒石酸鹽，例如D酒石酸鹽或L酒石酸鹽或半酒石酸鹽。在一些實施例中，鹽為鹽酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、(+)-樟腦磺酸鹽、D-酒石酸鹽或L-酒石酸鹽。在一些實施例中，鹽為碳酸鹽或硫酸

鹽。在不受任何特定理論限制之情況下，酸與化合物(I-S)之嗎啉環上的氮之鹼性氮締合。

本文中亦提供化合物(I-S)之固態形式及化合物(I-S)之鹽。在一些實施例中，該固態形式為無水物、水合物或溶劑合物。在一些實施例中，該溶劑合物為四氫呋喃溶劑合物或二甲亞砜溶劑合物。

如本文中所用且除非另外規定，否則術語「固態形式」及相關術語係指並非主要呈液態或氣態之物理形式。固態形式可為結晶、非晶或其混合物。在特定實施例中，固態形式可為液晶。

在一些實施例中，化合物(I-S)為單組分或多組分固態形式。「單組分」固態形式包含基本上由化合物(I-S)組成之化合物(I-S)。「多組分」固態形式包含在固態形式內包含顯著量之一或多種其他物質(諸如離子及/或分子)之化合物(I-S)。舉例而言，在特定實施例中，包含化合物(I-S)之結晶多組分固態形式進一步在晶格中之規則位置處包含一或多種非共價鍵結之物質。在一個實施例中，本文中所提供之多組分固態形式為共晶體。

如本文中所用且除非另外規定，否則本文中術語「結晶」及所用之相關術語，當用以描述物質、修改、材料、組分或產物時，除非另外規定，否則意謂該物質、修改、材料、組分或產物如藉由 X 射線繞射測定實質上為結晶。參見例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版, Lippincott, Williams 及 Wilkins, Baltimore, MD (2005); *The United States Pharmacopeia*, 第 23 版, 1843-1844 (1995)。

如本文中所用且除非另外規定，否則本文中術語「晶體形式」及相關術語係指為結晶之固態形式。晶體形式包括單組分晶體形式及多組分晶體形式，且包括(但不限於)多晶型物、溶劑合物、水合物及其他分子複合物以及鹽、鹽之溶劑合物、鹽之水合物、鹽之其他分子

複合物及其多晶型物。在某些實施例中，物質之晶體形式可實質上不含非晶形式及/或其他晶體形式。在某些實施例中，物質之晶體形式可含有以重量計少於約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%之一或多種非晶形式及/或其他晶體形式。在某些實施例中，物質之晶體形式可為物理及/或化學純。在某些實施例中，物質之晶體形式可為約99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%物理及/或化學純。

本文中亦提供化合物(I-S)之多種鹽之多晶型物。如本文中所用且除非另外規定，否則本文中術語「多晶型物」、「多晶形式」及相關術語係指兩種或兩種以上基本上由同一分子、相同分子或相同離子組成之晶體形式。類似於不同晶體形式，不同多晶型物可由於晶格中之分子及/或離子之排列或構形而具有不同物理性質，諸如熔融溫度、熔化熱、溶解度、溶解速率及/或振動光譜。物理性質之差異可影響醫藥參數，諸如儲存穩定性、可壓縮性及密度(在調配物及產品製造方面重要)及溶解速率(生物可用性方面之重要因素)。穩定性之差異可由化學反應性之變化(例如差異氧化，使得劑型在包含一種多晶型物時比在包含另一多晶型物時更快速變色)或機械變化(例如錠劑在儲存時由於動力學上有利之多晶型物轉變成熱力學上更穩定之多晶型物而破碎)或兩者(例如一種多晶型物之錠劑在高濕度下更易於破裂)引起。由於溶解度/溶解差異，在極端情況下，一些固態轉變可導致效能缺乏，或在另一極端情況下產生毒性。另外，物理性質在加工中可為重要的(舉例而言，一種多晶型物更可能形成溶劑合物或可能難以過濾且洗滌以不含雜質，且顆粒形狀及粒度分佈可能在多晶型物之間不同)。

如本文中所用且除非另外規定，否則術語「溶劑合物」及「溶

劑化的」係指含有溶劑之物質之晶體形式。術語「水合物」及「水化的」係指其中溶劑包含水之溶劑合物。「溶劑合物之多晶型物」係指特定溶劑合物組合物存在一種以上晶體形式。類似地，「水合物之多晶型物」係指特定水合物組合物存在一種以上晶體形式。如本文中所用之術語「去溶劑化溶劑合物」係指可藉由自溶劑合物移除溶劑而製備之物質之晶體型式。

如本文中所用且除非另外規定，否則本文中術語「非晶的」、「非晶形式」及所用之相關術語意謂所討論之物質、組分或產物如藉由X射線繞射測定並非實質上結晶。特定言之，術語「非晶形式」描述無序固態形式，亦即缺乏長距結晶規則之固態形式。在某些實施例中，物質之非晶形式可實質上不含其他非晶形式及/或晶體形式。在其他實施例中，物質之非晶形式可含有以重量計少於約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%之一或多種其他非晶形式及/或晶體形式。在某些實施例中，物質之非晶形式可為物理及/或化學純。在某些實施例中，物質之非晶形式可為約99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%物理及/或化學純。

表徵晶體形式及非晶形式之技術包括(但不限於)熱解重量分析(TGA)、差示掃描熱量測定(DSC)、X射線粉末繞射測定法(XRPD)、單晶X射線繞射測定法、例如紅外(IR)光譜法及拉曼光譜法(Raman spectroscopy)之振動光譜法、固態及溶液核磁共振(NMR)光譜法、光學顯微法、熱台光學顯微法、掃描電子顯微法(SEM)、電子晶體學及定量分析、粒度分析(PSA)、表面積分析、溶解度量測、溶解量測、元素分析及卡耳-費雪分析(Karl Fischer analysis)。特徵單位晶胞參數可使用一或多種技術來測定，諸如(但不限於)X射線繞射及中子繞射，包括單晶繞射及粉末繞射。適用於分析粉末繞射資料之技術包括

輪廓精修，諸如雷特韋德精修(Rietveld refinement)，其可用於例如分析包含一種以上固相之樣品中與單相相關之繞射峰。適用於分析粉末繞射資料之其他方法包括單位晶胞索引，其允許熟習此項技術者自包含結晶粉末之樣品測定單位晶胞參數。

如本文中所用且除非另外規定，否則術語「約」及「大約」，當與經提供以表徵特定固態形式的數值或值之範圍(例如諸如描述熔融溫度、脫水溫度、去溶劑化溫度或玻璃轉移溫度之比溫或溫度範圍；質量變化，諸如作為溫度或濕度函數之質量變化；就例如質量或百分比而言之溶劑或水含量；或諸如藉由IR光譜法或拉曼光譜法或XRPD分析中之峰值位置)結合使用時，指示該值或值之範圍可在一般熟習此項技術者視為合理之程度上偏離同時仍描述特定固態形式。舉例而言，在特定實施例中，術語「約」及「大約」，當在此情形下使用時，指示該數值或值的範圍可在所列舉的值或值之範圍之25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.25%內變化。如本文中所用，位於數值或值之範圍之前的波浪號(亦即「~」)指示「約」或「大約」。

在一些實施例中，本文中所述之固態形式(例如晶體或非晶形式)為實質上純，亦即實質上不含其他固態形式及/或其他化合物；含有少於約25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或0.1%重量百分比之一或多種其他固態形式及/或其他化合物。

固態形式可展現為本文中所述之特定固態形式(諸如晶體形式)獨有之不同物理表徵資料。此等表徵資料可藉由熟習此項技術者已知之多種技術獲得，包括例如X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定、熱解重量分析及核磁共振光譜法。藉由此等技術提供之資料可用於鑑別特定固態形式。熟習此項技術者可藉由進行此等表徵技術之一來確定固

態形式是否為本文中所述之形式之一，且確定所得資料是否「匹配」本文中所提供之參考資料，其鑑別為特定固態形式之特徵。熟習此項技術者認為「匹配」參考固態形式之表徵資料的表徵資料對應於與參考固態形式相同之固態形式。在分析資料是否「匹配」中，一般熟習此項技術者理解，特定表徵資料點可由於例如實驗誤差及常規樣品間分析而在合理程度上變化同時仍描述既定固態形式。

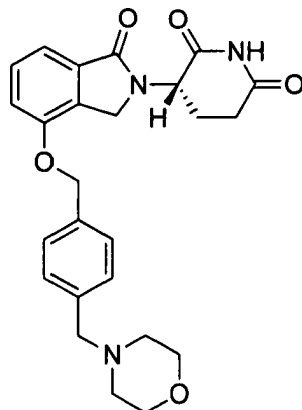
本文中所提供之固態形式可為結晶、非晶或中間形式。本文中所述之晶體形式因此可具有不同結晶或晶格規則程度。本文中所述之固態形式不受任何特定結晶或晶格規則程度限制，且可為0-100%結晶。測定結晶程度之方法為一般熟習此項技術者所已知，諸如為 Suryanarayanan, R., *X-Ray Power Diffraction*, Physical Characterization of Pharmaceutical Salts, H.G. Brittain, 編者, Merce Dekker, Murray Hill, N.J., 1995, 第187-199頁中所述之方法，該文獻以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，本文中所述之固態形式為約0%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%結晶。

#### (i) 游離鹼無水物

本文中提供化合物(I-S)之無水物。在一些實施例中，該無水物藉由加熱化合物(I-S)與乙腈之混合物而獲得。在一些實施例中，該無水物藉由將化合物(I-S)與乙腈之混合物加熱至約40°C及隨後將混合物冷卻至約室溫而獲得。在一些實施例中，該無水物藉由將化合物(I-S)與乙腈之混合物加熱至約40°C、隨後將混合物冷卻至約室溫及藉由過濾分離無水物而獲得。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該無水物具有下式：





化合物(I-S)之無水物之代表性XRPD圖提供於圖1中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7者或全體處的XRPD峰表徵：4.76、7.15、8.72、12.10、14.31、14.96、19.06及26.11度 $2\theta$ 。在一個實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在另一實施例中，固態形式以該等峰中之5者表徵。在另一實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之固態形式，其XRPD圖在大約4.76、8.72、14.31及14.96度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，固態形式進一步在大約7.15、12.10、19.06及26.11度 $2\theta$ 處包含峰。在一些實施例中，固態形式在4.76、7.15、8.72、12.10、14.31、14.96、19.06及26.11度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖1中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該無水物之代表性熱特徵提供於圖2及圖3中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖2中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約133°C之峰溫度及約127°C之起始溫度、具有約155°C之峰溫度、或具有約215°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約133°C之峰溫度

及約127°C之起始溫度、具有約155°C之峰溫度、且具有約215°C之峰溫度的熱事件。在某些實施例中，具有約133°C之峰溫度的事件對應於熔融。在某些實施例中，具有約155°C之峰溫度的事件對應於差向異構及結晶。在某些實施例中，具有約215°C之峰溫度的事件對應於熔融。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖2中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

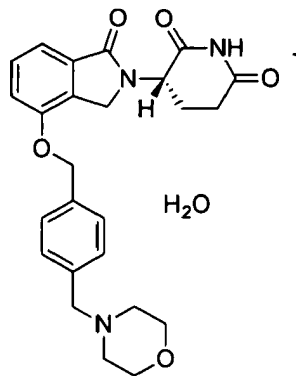
該無水物之代表性熱解重量分析曲線提供於圖3中，其在自約25°C加熱至約150°C時展現總樣品重量無實質性變化。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖3中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

無水物之代表性DVS等溫圖提供於圖4中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖4中之DVS等溫圖的DVS等溫圖表徵。

## (ii) 游離鹼水合物

本文中提供化合物(I-S)之水合物。此外，本文中提供一種包含化合物(I-S)及水之固態形式。在一些實施例中，該固態形式藉由加熱化合物(I-S)與水之混合物而獲得。在一些實施例中，該固態形式藉由將化合物(I-S)與水之混合物加熱至約50°C及隨後將混合物冷卻至約室溫而獲得。在一些實施例中，該固態形式藉由將化合物(I-S)與水之混合物加熱至約50°C、隨後將混合物冷卻至約室溫及藉由過濾分離固態形式而獲得。在一些實施例中，化合物(I-S)與水之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，化合物(I-S)與水之莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該水合物具有下式：



化合物(I-S)之水合物之代表性XRPD圖提供於圖5中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及水之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12者或全體處的XRPD峰表徵：8.31、11.80、13.42、13.79、15.92、17.15、17.37、18.31、20.41、22.07、25.58、26.00及27.14度 $2\theta$ 。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及水之固態形式，其XRPD圖在大約8.31、11.80及17.37度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約13.79、17.15、26.00度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約8.31、11.80、13.42、13.79、15.92、17.15、17.37、18.31、20.41、22.07、25.58、26.00及27.14度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及水之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖5中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該水合物之代表性熱特徵提供於圖6及圖7中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖6中。在一些實施例中，本文中提供一

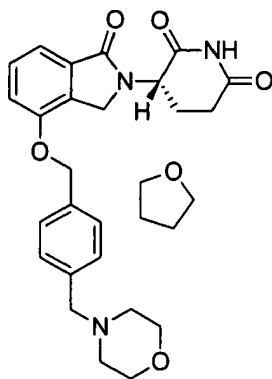
種包含化合物(I-S)及水之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約110°C之峰溫度、具有約188°C之峰溫度及約180°C之起始溫度、或具有約220°C之峰溫度及約217°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及水之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約110°C之峰溫度、具有約188°C之峰溫度及約180°C之起始溫度、且具有約220°C之峰溫度及約217°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及水之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖6中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

該水合物之代表性熱解重量分析曲線提供於圖7中，其在自約30°C加熱至約150°C時展現總樣品重量的約5.43%之重量損失。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及水之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖7中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

### (iii) 游離鹼THF溶劑合物

本文中提供化合物(I-S)之四氫呋喃(THF)溶劑合物。此外，本文中提供一種包含化合物(I-S)及THF之固態形式。在一些實施例中，該固態形式藉由加熱化合物(I-S)與THF之混合物而獲得。在一些實施例中，該固態形式藉由將化合物(I-S)與THF之混合物加熱至約40°C及隨後將混合物冷卻至約室溫而獲得。在一些實施例中，該固態形式藉由將化合物(I-S)與THF之混合物加熱至約40°C、隨後將混合物冷卻至約室溫及藉由過濾分離固態形式而獲得。在一些實施例中，化合物(I-S)與THF之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，化合物(I-S)與THF之莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該溶劑合物具有下式：



化合物(I-S)之THF溶劑合物之代表性XRPD圖提供於圖8中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及THF之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14者或全體處的XRPD峰表徵：6.03、8.65、10.40、11.80、15.12、17.71、17.90、18.23、18.59、20.49、20.89、22.16、23.24、26.47及29.14度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及THF之固態形式，其XRPD圖在大約11.80、20.89及22.16度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約6.03及18.59度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約6.03、8.65、10.40、11.80、15.12、17.71、17.90、18.23、18.59、20.49、20.89、22.16、23.24、26.47及29.14度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及THF之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖8中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

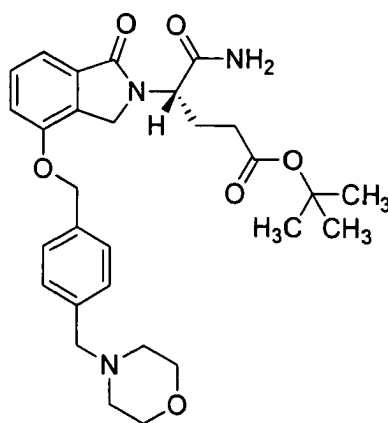
該溶劑合物之代表性熱特徵提供於圖9及圖10中。代表性差示掃

描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖9中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及THF之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約114°C之峰溫度及約105°C之起始溫度、具有約177°C之峰溫度及約171°C之起始溫度、或具有約219°C之峰溫度及約219°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及THF之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約114°C之峰溫度及約105°C之起始溫度、具有約177°C之峰溫度及約171°C之起始溫度、且具有約219°C之峰溫度及約219°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及THF之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖9中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

該溶劑合物之代表性熱解重量分析曲線提供於圖10中，其在自約50°C加熱至約175°C時展現總樣品重量的約11.51%之重量損失。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)及THF之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖10中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

#### (iv) 苯磺酸鹽

本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之固態形式。在一些實施例中，該固態形式藉由加熱化合物(II)、溶劑與苯磺酸之混合物、隨後結晶而獲得。

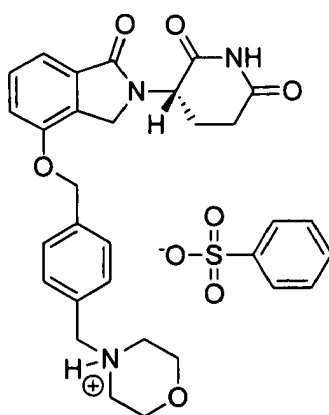


(II)

在一些實施例中，溶劑為乙腈。在一些實施例中，該固態形式藉由以下步驟而獲得：(1)將化合物(II)、苯磺酸與乙腈之混合物加熱至約82℃，及(2)結晶。在一些實施例中，該固態形式藉由過濾而分離。

在一些實施例中，該固態形式中化合物(I-S)與苯磺酸之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，該莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該苯磺酸鹽具有下式：



化合物(I-S)苯磺酸鹽之代表性XRPD圖提供於圖11中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25者或全體處的XRPD峰表徵：7.06、7.69、9.51、9.99、15.48、15.92、16.42、18.28、19.07、20.36、20.71、21.34、21.66、22.33、22.52、23.60、23.96、24.31、24.44、25.14、25.32、26.02、27.58、27.99、28.36及29.82度2 $\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之9者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之11者表徵。在一些實施例中，該固態形

式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之15者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之17者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約19.07、20.71及23.96度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約15.48及15.92度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約7.06、7.69、9.51、9.99、15.48、15.92、16.42、18.28、19.07、20.36、20.71、21.34、21.66、22.33、22.52、23.60、23.96、24.31、24.44、25.14、25.32、26.02、27.58、27.99、28.36及29.82度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖11中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該苯磺酸鹽之代表性熱特徵提供於圖12及圖13中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖12中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約220°C之峰溫度及約211°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖12中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之代表性熱解重量分析曲線提供於圖13中，其展現在自約30°C加熱至約125°C時總樣品重量無實質性變化。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖13中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之代表性DVS等溫圖提供於圖14中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之固態形



式，其中該固態形式以匹配呈現於圖14中之DVS等溫圖的DVS等溫圖表徵。

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜提供於圖15中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖15中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

#### (v) 苯磺酸鹽DMSO溶劑合物

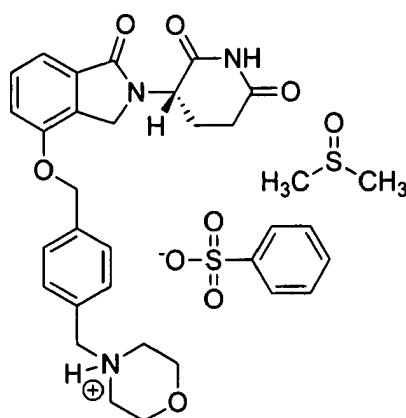
本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的固態形式。

在一些實施例中，該固態形式藉由使化合物(I-S)之苯磺酸鹽與DMSO及溶劑接觸而獲得。在一些實施例中，溶劑為乙酸乙酯。

在一些實施例中，該固態形式中化合物(I-S)與苯磺酸之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，該莫耳比為大約1:1。

在一些實施例中，該固態形式中化合物(I-S)與DMSO之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，該莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該溶劑合物具有下式：



該溶劑合物之代表性XRPD圖提供於圖16中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、

2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15者或全體處的XRPD峰表徵：7.31、12.17、14.94、16.02、16.58、16.88、18.14、20.02、21.10、22.68、23.04、24.22、24.49、24.99、26.70及28.52度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之9者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之11者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的固態形式，其XRPD圖在大約16.88、18.14及20.02度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約7.31及24.49度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約7.31、12.17、14.94、16.02、16.58、16.88、18.14、20.02、21.10、22.68、23.04、24.22、24.49、24.99、26.70及28.52度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖26中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該DMSO溶劑合物之代表性熱特徵提供於圖17及圖18中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖17中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約146°C之峰溫度及約143°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖17中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的代表性熱解重量分析

曲線提供於圖18中，其展現在自約15°C加熱至約110°C時總樣品重量無實質性變化。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖18中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的代表性<sup>1</sup>H-NMR譜提供於圖19中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖19中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

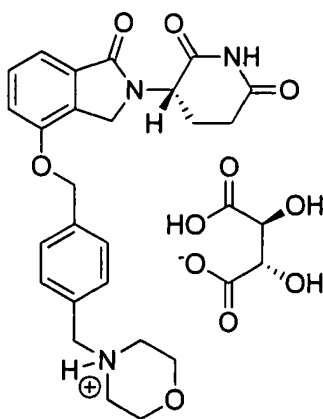
#### (vi) D-酒石酸鹽

本文中提供一種包含化合物(I-S)之D-酒石酸鹽的固態形式。

在一些實施例中，該固態形式藉由加熱化合物(I-S)與D-酒石酸及溶劑之混合物而獲得。在一些實施例中，溶劑為乙腈。在一些實施例中，將混合物加熱至約70°C。在一些實施例中，溶劑為乙腈，且將混合物加熱至約70°C持續約5小時，隨後維持於約50°C下約14小時，且隨後冷卻。在一些實施例中，該固態形式藉由過濾而分離。

在一些實施例中，該莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該酒石酸鹽具有下式：



該酒石酸鹽之代表性XRPD圖提供於圖20中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之D-酒石酸

鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8者或全體處的XRPD峰表徵：6.84、17.00、18.01、19.25、19.73、20.51、21.25、21.67及25.86度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約17.00、19.73及25.86度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約19.25及21.25度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約位置6.84、17.00、18.01、19.25、19.73、20.51、21.25、21.67及25.86度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖20中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該D-酒石酸鹽之代表性熱特徵提供於圖21A及圖21B中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖21A中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約181°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖21A中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

該D-酒石酸鹽之代表性熱解重量分析曲線提供於圖21B中，其在自約140°C加熱至約250°C時展現總樣品重量的約28.91%之重量損失。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖21B中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之代表性 $^1\text{H}$ -NMR譜提供於圖22中。在

一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖22中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

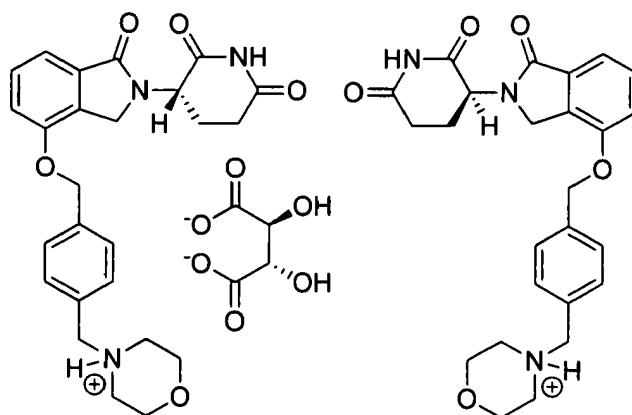
### (vii) 半D-酒石酸鹽

本文中提供一種包含化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽的固態形式。

在一些實施例中，該固態形式藉由加熱化合物(I-S)與D-酒石酸及溶劑之混合物而獲得。在一些實施例中，溶劑為乙腈。在一些實施例中，將混合物加熱至約60℃。在一些實施例中，溶劑為乙腈，且將混合物加熱至約60℃持續約1小時，隨後維持於約75℃下約1小時，且隨後冷卻。在一些實施例中，該固態形式藉由過濾而分離。

在一些實施例中，該固態形式中化合物(I-S)與酒石酸之莫耳比為大約2:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該半酒石酸鹽具有下式：



該半酒石酸鹽之代表性XRPD圖提供於圖23中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15者或全體處的XRPD峰表徵：6.21、6.47、9.94、12.32、12.91、16.32、16.64、17.73、19.09、19.78、19.88、21.32、24.60、25.89、26.00及27.54度2θ。在一些實施

例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之9者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之11者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約6.21、12.91及16.32度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約12.32及19.09度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約位置66.21、6.47、9.94、12.32、12.91、16.32、16.64、17.73、19.09、19.78、19.88、21.32、24.60、25.89、26.00及27.54度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖23中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該半D-酒石酸鹽之代表性熱特徵提供於圖24A及圖24B中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖24A中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約111°C之峰溫度、或具有約169°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約111°C之峰溫度、且具有約169°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖24A中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

該半D-酒石酸鹽之代表性熱解重量分析曲線提供於圖24B中，其在自約20°C加熱至約150°C時展現總樣品重量的約4.60%之重量損失。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖24B中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

該半D-酒石酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜提供於圖25中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖25中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

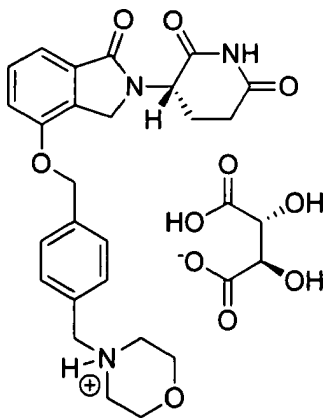
#### (viii) L-酒石酸鹽

本文中提供一種包含化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之固態形式。

在一些實施例中，該固態形式藉由加熱化合物(I-S)與L-酒石酸及溶劑之混合物而獲得。在一些實施例中，溶劑為2-丙醇。在一些實施例中，將混合物加熱至約50°C。在一些實施例中，該固態形式藉由過濾而分離。

在一些實施例中，化合物(I-S)與L-酒石酸之莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該酒石酸鹽具有下式：



該酒石酸鹽之代表性XRPD圖提供於圖26中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11者或全體處的XRPD峰表徵：6.27、7.21、10.90、

11.97、14.41、15.32、17.08、17.75、18.79、20.82、23.40及25.28度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之9者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約6.27、10.90及15.32度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約11.97、14.41及17.08度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約位置6.27、7.21、10.90、11.97、14.41、15.32、17.08、17.75、18.79、20.82、23.40及25.28度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖26中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該L-酒石酸鹽之代表性熱特徵提供於圖27A及圖27B中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖27A中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約114°C之峰溫度、或具有約123°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約114°C之峰溫度、且具有約123°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖27A中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

該L-酒石酸鹽之代表性熱解重量分析曲線提供於圖27B中，其在自約25°C加熱至約125°C時展現總樣品重量的約3.76%之重量損失。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之固態



形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖27B中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

該L-酒石酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜提供於圖28中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖28中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

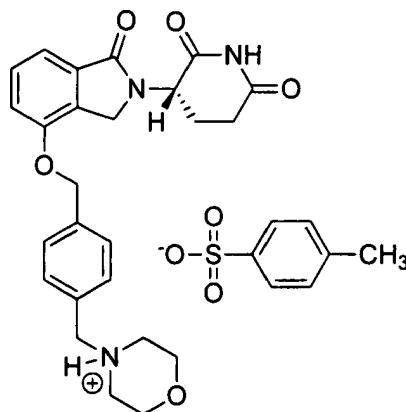
#### (ix) 甲苯磺酸鹽

本文中提供一種包含化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之固態形式。

在一些實施例中，該固態形式藉由加熱化合物(I-S)、溶劑與對甲苯磺酸水合物之混合物而獲得。在一些實施例中，溶劑為乙腈。在一些實施例中，該固態形式藉由以下步驟而獲得：(1)將乙腈、化合物(I-S)與對甲苯磺酸水合物之混合物加熱至70℃持續約1.5小時；(2)隨後維持約50℃之溫度約5小時；及(3)最後維持約20℃之溫度約15小時。在一些實施例中，該固態形式藉由過濾而分離。

在一些實施例中，該固態形式中化合物(I-S)與對甲苯磺酸之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，該莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該苯磺酸鹽具有下式：



化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之代表性XRPD圖提供於圖29中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、

7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18者或全體處的XRPD峰表徵：7.41、9.22、9.77、15.41、18.70、18.84、19.25、20.66、20.89、21.98、22.37、22.97、23.83、24.36、24.89、25.29、25.55、27.69及28.08度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之9者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之11者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之15者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之17者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約9.77、15.41及19.25度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約7.41及22.97度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約7.41、9.22、9.77、15.41、18.70、18.84、19.25、20.66、20.89、21.98、22.37、22.97、23.83、24.36、24.89、25.29、25.55、27.69及28.08度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖29中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該甲苯磺酸鹽之代表性熱特徵提供於圖30A及圖30B中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖30A中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約242°C之峰溫度及約237°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖30A中之DSC溫譜圖的DSC

溫譜圖表徵。

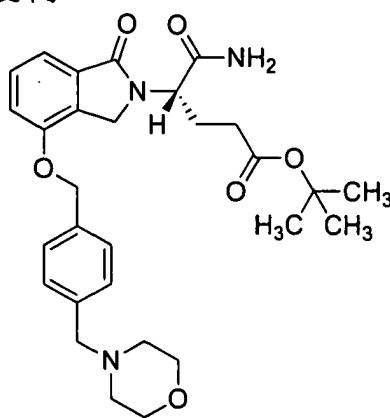
該甲苯磺酸鹽之代表性熱解重量分析曲線提供於圖30B中，其展現在自約25℃加熱至約150℃時總樣品重量無實質性變化。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖30B中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

該甲苯磺酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜提供於圖31中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖31中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

### (x) (+)樟腦磺酸

本文中提供一種包含化合物(I-S)之(+)-樟腦磺酸鹽之固態形式。

在一些實施例中，該固態形式藉由加熱化合物(I-S)、溶劑與(+)-樟腦磺酸鹽之混合物而獲得。

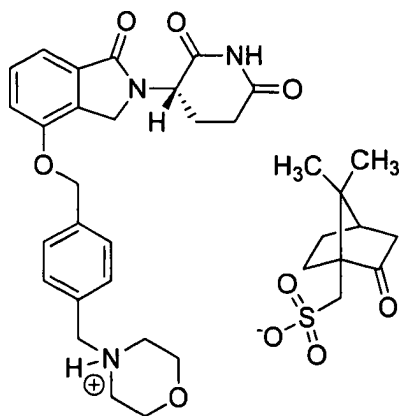


(II)

在一些實施例中，溶劑為乙酸乙酯。在一些實施例中，該固態形式藉由以下步驟而獲得：(1)將化合物(II)、(+)-樟腦磺酸鹽與乙酸乙酯之混合物加熱至回流持續約28小時，及移除水。在一些實施例中，水經由迪安斯塔克設備(Dean stark apparatus)移除。

在一些實施例中，該固態形式中化合物(I-S)與(+)-樟腦磺酸之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，該莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該(+)樟腦磺酸鹽具有下式：



化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之代表性XRPD圖提供於圖32中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15者或全體處的XRPD峰表徵：5.61、9.05、11.12、13.97、14.61、15.34、16.12、16.35、16.82、17.20、17.52、18.67、20.92、21.53、26.40及27.34度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之9者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之11者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約9.05、14.61及16.82度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約13.97、15.34及16.35度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約5.61、9.05、11.12、13.97、14.61、15.34、16.12、16.35、16.82、17.20、17.52、18.67、20.92、21.53、26.40及27.34度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖32中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該(+)樟腦磺酸鹽之代表性熱特徵提供於圖33及圖34中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖33中。在一些實施例中，本文中提供化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約195°C之峰溫度及約181°C之起始溫度、或具有約251°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約195°C之峰溫度及約181°C之起始溫度、且具有約251°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖33中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之代表性熱解重量分析曲線提供於圖34中，其在自約25°C加熱至約150°C時展現總樣品重量的約1.79%之重量損失。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖34中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜提供於圖35中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之(+)樟腦磺酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖35中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

## 5.2 化合物(I-S)鹽酸鹽之多種固態形式及其合成

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式。在一些實施例中，該固態形式為結晶。在一些實施例中，該固態形式為水合物、無水物或溶劑合物。化合物(I-S)之鹽酸鹽之某些固態形式已在上文描述。

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之多種多晶形式。

**(i) 形式A**

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A晶體形式。

形式A之代表性XRPD圖提供於圖36中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20者或全體處的XRPD峰表徵：9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、22.30、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72及32.91度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之15者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約15.09、15.94及22.30度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約17.65、22.47及26.77度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約9.69、12.82、15.09、15.94、16.76、17.65、19.44、19.80、22.30、22.47、22.95、23.02、24.29、24.48、24.70、26.27、26.77、27.60、29.43、29.72及32.91度 $2\theta$ 處包含峰。

在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖36中之XRPD繞射圖的XRPD繞射圖表徵。

在一些實施例中，形式A晶體形式具有不規則棒形晶體慣態。代

表性晶體慣態呈現於圖37中。

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A晶體形式之代表性熱特徵展示於圖38及圖39中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖38中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約261°C之峰溫度及約256°C之起始溫度的熱事件。在不受任何特定理論限制之情況下，該事件對應於熔融及/或分解。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖38中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

形式A之代表性熱解重量分析曲線提供於圖39中，其在自約25°C加熱至約120°C時展現總樣品重量的約0.16%之重量損失。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖39中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

形式A晶體形式之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜呈現於圖40中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖40中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

代表性DVS等溫圖提供於圖41中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖41中之DVS等溫圖的DVS等溫圖表徵。在一些實施例中，在0%與95%之間的相對濕度(RH)之間出現約1.8%之質量變化。形式A晶體形式在其進行吸附/脫附週期之前與之後的代表性XRPD圖呈現於圖42中。在一個實施例中，形式A晶體在其進行吸附/脫附週期之後保持為形式A晶體。

在一些實施例中，形式A晶體形式在施加2000 psi約1分鐘之後保持為形式A晶體形式。形式A在施加2000 psi約1分鐘之後的代表性XRPD圖呈現於圖43中。在一個實施例中，形式A晶體形式在施加

2000 psi約1分鐘之後保持為形式A晶體形式。

在一些實施例中，形式A晶體形式為無水物。

形式A晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

## (ii) 形式B

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B晶體形式。

在一些實施例中，形式B晶體形式藉由使形式A晶體形式於MeOH中再結晶而獲得。

形式B之代表性XRPD圖提供於圖44中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15者或全體處的XRPD峰表徵：7.11、7.87、9.93、11.48、13.90、14.20、15.71、20.71、20.96、21.36、23.61、26.68、27.69、27.76、28.05及31.63度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約7.11、14.20及20.71度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約9.93及21.36度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約7.11、7.87、9.93、11.48、13.90、14.20、15.71、20.71、20.96、21.36、23.61、26.68、27.69、27.76、28.05及31.63度 $2\theta$ 處包含峰。

在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖44中之XRPD繞射圖的



XRPD繞射圖表徵。

在一些實施例中，形式B晶體形式具有不規則棒形晶體慣態。代表性晶體慣態呈現於圖45中。

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B晶體形式之代表性熱特徵展示於圖46及圖47中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖46中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約174°C之峰溫度及約170°C之起始溫度、或具有約250°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約174°C之峰溫度及約170°C之起始溫度、且具有約250°C之峰溫度的熱事件。在不受任何特定理論限制之情況下，具有約174°C之峰溫度的事件對應於熔融，且具有約250°C之峰溫度的事件對應於分解。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖46中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

形式B之代表性熱解重量分析曲線提供於圖47中，其在自約25°C加熱至約125°C時展現總樣品重量的約7.60%之重量損失。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖47中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。在不受任何特定理論限制之情況下，重量損失對應於水及/或溶劑損失。

形式B晶體形式之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜呈現於圖48中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖48中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

在一些實施例中，形式B晶體形式為化合物(I-S)之鹽酸鹽之水合物。

在一些實施例中，形式B晶體形式在經受環境儲存之後展現呈現

於圖49中之XRPD繞射圖。在一個實施例中，形式B晶體形式在經受環境儲存之後轉化為形式A晶體形式。

形式B晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

### (iii) 形式C

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C晶體形式。

在一些實施例中，形式C晶體形式藉由使化合物(I-S)之鹽酸鹽於DMSO/n-BuOH、DMSO/MTBE或DMSO/BuOAc中再結晶而獲得。

形式C之代表性XRPD圖提供於圖50中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8者或全體處的XRPD峰表徵：6.55、7.65、9.09、13.14、13.37、19.62、19.80、22.40及23.32度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約6.55、13.14及13.37度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約9.09、19.62及19.80度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約6.55、7.65、9.09、13.14、13.37、19.62、19.80、22.40及23.32度 $2\theta$ 處包含峰。

在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖50中之XRPD繞射圖的XRPD繞射圖表徵。

在一些實施例中，形式C晶體形式具有不規則晶體慣態。代表性晶體慣態呈現於圖51中。

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C晶體形式之代表性熱特徵展示於圖

52及圖53中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖52中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約142°C之峰溫度、具有約147°C之峰溫度、或具有約252°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約142°C之峰溫度、具有約147°C之峰溫度、且具有約252°C之起始溫度的熱事件。在不受任何特定理論限制之情況下，具有約252°C之起始溫度的事件對應於熔融及/或分解。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖52中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

形式C之代表性熱解重量分析曲線提供於圖53中，其展現在自約30°C加熱至約80°C時總樣品重量的1.55%之重量損失及在自約80°C加熱至約175°C時總樣品重量的15.14%之重量損失。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖53中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。在不受任何特定理論限制之情況下，重量損失對應於水及/或溶劑損失。

在一些實施例中，形式C晶體形式在經受加熱至165°C之後展現呈現於圖54中之XRPD繞射圖。在一個實施例中，形式C晶體形式在經受在165°C下加熱之後轉化為形式A晶體形式。

形式C晶體形式之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜呈現於圖55中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖55中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

在一些實施例中，形式C晶體形式為化合物(I-S)之鹽酸鹽之DMSO溶劑合物。

在一些實施例中，形式C晶體形式在例如於DVS儀器中曝露於高濕度(例如高於70% RH)時轉化為形式A晶體形式。形式C晶體形式在

於DVS儀器中曝露於高濕度之前與之後的代表性XRPD繞射圖呈現於圖56中。

形式C晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

#### (iv) 形式D

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D晶體形式。

在一些實施例中，形式D晶體形式藉由使形式A於MeCN/水(95:5)中平衡而獲得。

形式D之代表性XRPD圖提供於圖57中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16者或全體處的XRPD峰表徵：6.82、8.07、9.56、12.23、13.52、14.16、14.82、15.71、18.61、18.85、20.27、21.65、22.06、25.00、25.99、27.93及28.62度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之15者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約13.52、14.16及25.00度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約6.82、8.07及15.71度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約6.82、8.07、9.56、12.23、13.52、14.16、14.82、15.71、18.61、18.85、20.27、21.65、22.06、25.00、25.99、27.93及28.62度 $2\theta$ 處包含峰。

在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖57中之XRPD繞射圖的

XRPD繞射圖表徵。

在一些實施例中，形式D晶體形式具有不規則晶體慣態。代表性晶體慣態呈現於圖58中。

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D晶體形式之代表性熱特徵展示於圖59及圖60中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖59中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約60°C之峰溫度、具有約169°C之峰溫度、或具有約252°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約60°C之峰溫度、具有約169°C之峰溫度、且具有約252°C之峰溫度的熱事件。在不受任何特定理論限制之情況下，具有約60°C之峰溫度的熱事件對應於水及/或溶劑損失，具有約169°C之峰溫度的熱事件對應於熔融，且具有約252°C之峰溫度的熱事件對應於分解。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖59中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

形式D之代表性熱解重量分析曲線提供於圖60中，其在自約25°C加熱至約125°C時展現總樣品重量的約9.19%之重量損失。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖60中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。在不受任何特定理論限制之情況下，重量損失對應於水及/或溶劑損失。

形式D晶體形式之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜呈現於圖61中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖61中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

代表性DVS等溫圖提供於圖62中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈

現於圖 62 中之 DVS 等溫圖的 DVS 等溫圖表徵。在一些實施例中，在 50% 與 80% 之間的相對濕度 (RH) 之間出現相對於乾質量約 11% 之質量變化，且在吸附期間在 80-90% 相對濕度之間出現約 12% 之質量變化。在不受任何特定理論限制之情況下，在 80-90% RH 之間的質量變化對應於固態形式之轉化。

形式 D 晶體形式在其進行吸附/脫附週期之前與之後的代表性 XRPD 圖呈現於圖 63 中。在一個實施例中，形式 D 晶體形式在其進行吸附/脫附週期之後轉化為形式 F 晶體形式。

在一些實施例中，形式 D 晶體形式為化合物 (I-S) 之鹽酸鹽之水合物。

形式 D 晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

#### (v) 形式 E

本文中提供化合物 (I-S) 之鹽酸鹽之形式 E 晶體形式。

在一些實施例中，形式 E 晶體形式藉由在約 45°C 下加熱化合物 (I-S)、HCl、水與乙腈之混合物、隨後冷卻而獲得。在一些實施例中，形式 E 晶體形式藉由包含以下步驟之方法而獲得：(1) 在約 45°C 下加熱化合物 (I-S)、乙腈與水之混合物；(2) 添加 HCl 至混合物中；(3) 將混合物冷卻至約室溫以誘發沈澱；(4) 將混合物再加熱至約 45°C；及 (4) 將混合物冷卻至約室溫。在某些實施例中，形式 E 晶體形式藉由過濾而分離。

形式 E 之代表性 XRPD 圖提供於圖 64 中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物 (I-S) 之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 者或全體處的 XRPD 峰表徵：8.48、9.82、13.27、13.64、16.05、17.06、17.73、21.96、25.71、26.15 及 28.03 度 2 $\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之 3 者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之 5 者表徵。在一

些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之9者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約9.82、17.06及17.73度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約16.05、25.71及26.15度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約8.48、9.82、13.27、13.64、16.05、17.06、17.73、21.96、25.71、26.15及28.03度 $2\theta$ 處包含峰。

在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖64中之XRPD繞射圖的XRPD繞射圖表徵。

在一些實施例中，形式E晶體形式具有不規則晶體慣態。代表性晶體慣態呈現於圖65中。

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E晶體形式之代表性熱特徵展示於圖66及圖67中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖66中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約111°C之峰溫度、具有約185°C之峰溫度、或具有約250°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約111°C之峰溫度、具有約185°C之峰溫度、且具有約250°C之峰溫度的熱事件。在不受任何特定理論限制之情況下，具有約250°C之峰溫度的事件對應於熔融及/或分解。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖66中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

形式E之代表性熱解重量分析曲線提供於圖67中，其在自約25°C

加熱至約120℃時展現約4.49%之重量損失。在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，重量損失對應於顯示4.2重量%水之卡耳-費雪結果。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖67中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

形式E晶體形式之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜呈現於圖68中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖68中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

代表性DVS等溫圖提供於圖69中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖69中之DVS等溫圖的DVS等溫圖表徵。在一些實施例中，在50%與80%之間的相對濕度(RH)之間出現相對於乾質量約14%之質量變化。在一些實施例中，在吸附期間在80-90%相對濕度之間觀測到質量變化。在不受任何特定理論限制之情況下，在80-90% RH之間的質量變化對應於固態形式之轉化。

形式E晶體形式在其進行吸附/脫附週期之前與之後的代表性XRPD圖呈現於圖70中。在一個實施例中，形式E晶體形式在其進行吸附/脫附週期之後轉化為形式F晶體形式。

在一些實施例中，形式E晶體形式於IPA漿液中轉化為形式A。在一些實施例中，形式E晶體形式於IPA/水混合物中轉化為形式F。

形式E晶體形式在其加熱至120℃之後所得之代表性XRPD圖呈現於圖71中。在一個實施例中，形式E晶體形式在其加熱至120℃之後保持為形式E晶體形式。形式E在其加熱至190℃之後的代表性XRPD圖呈現於圖72中。在一個實施例中，形式E晶體形式在其加熱至190℃之後轉化為非晶形式。

在一些實施例中，形式E晶體形式為水合物。



形式E晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

**(vi) 形式F**

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F晶體形式。

在一些實施例中，形式F晶體形式藉由在約40°C下加熱化合物(I-S)、HCl、水與2-丙醇之混合物、隨後冷卻及結晶而獲得。在一些實施例中，結晶藉由添加2-丙醇而誘發。在某些實施例中，形式F晶體形式藉由過濾而分離。在一些實施例中，形式F晶體形式藉由使形式E於IPA/水混合物中成漿液而獲得。

形式F之代表性XRPD圖提供於圖73中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10者或全體處的XRPD峰表徵：7.10、13.71、14.22、14.94、16.35、19.56、20.87、27.55、28.36、30.10及34.81度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之9者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約13.71、14.22及20.87度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約7.10、16.35及28.36度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約7.10、13.71、14.22、14.94、16.35、19.56、20.87、27.55、28.36、30.10及34.81度 $2\theta$ 處包含峰。

在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖73中之XRPD繞射圖的XRPD繞射圖表徵。

在一些實施例中，形式F晶體形式具有不規則棒形晶體慣態。代表性晶體慣態呈現於圖74中。

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F晶體形式之代表性熱特徵展示於圖75及圖76中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖75中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約83°C之峰溫度及約63°C之起始溫度、具有約217°C之峰溫度及約204°C之起始溫度、或具有約250°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約83°C之峰溫度及約63°C之起始溫度、具有約217°C之峰溫度及約204°C之起始溫度、且具有約250°C之峰溫度的熱事件。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖75中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

形式F之代表性熱解重量分析曲線提供於圖76中，其在自約30°C加熱至約110°C時展現總樣品重量的約5.00%之重量損失。在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，重量損失對應於顯示5.3重量%水之卡耳-費雪結果。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖76中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

形式F晶體形式之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜呈現於圖77中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖77中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

代表性DVS等溫圖提供於圖78中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖78中之DVS等溫圖的DVS等溫圖表徵。在一些實施例中，在0%與90%之間的相對濕度(RH)之間出現相對於乾質量約6.3%之質量

變化。在一些實施例中，藉由DVS測定自10%至90%，水含量穩定於5.2重量%與6.3重量%之間，在某些實施例中，其對應於大約1.5-1.9莫耳當量水。

形式F晶體形式在其進行吸附/脫附週期之前與之後的代表性XRPD圖呈現於圖79中。在一個實施例中，形式F晶體形式在其進行吸附/脫附週期之後保持為形式F晶體形式。

在一些實施例中，形式F晶體形式當於IPA漿液中時轉化為形式A。

形式F晶體形式在其加熱至120°C之後所得之代表性XRPD圖呈現於圖80中。形式F晶體形式在其加熱至120°C之後所得之代表性TGA圖呈現於圖81中。在一個實施例中，形式F晶體形式在其加熱至120°C之後保持為形式F晶體形式。

在一些實施例中，形式F晶體形式為水合物。在一些實施例中，形式F晶體形式為倍半水合物。

形式F晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

#### (vii) 形式G

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式G晶體形式。

在一些實施例中，形式G晶體形式藉由使形式A於MeOH/MTBE中再結晶而獲得。

形式G之代表性XRPD圖提供於圖82中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15者或全體處的XRPD峰表徵：6.85、7.81、9.56、11.59、13.69、16.30、19.05、20.20、20.60、23.25、23.57、25.26、26.81、26.99、27.51及31.57度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一

些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約6.85、20.20及20.60度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約9.56、13.69、19.05及23.57度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約6.85、7.81、9.56、11.59、13.69、16.30、19.05、20.20、20.60、23.25、23.57、25.26、26.81、26.99、27.51及31.57度 $2\theta$ 處包含峰。

在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖82中之XRPD繞射圖的XRPD繞射圖表徵。

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式G晶體形式之代表性熱特徵展示於圖83及圖84中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖83中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約199°C之峰溫度及約185°C之起始溫度、或具有約248°C之峰溫度及約222°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約199°C之峰溫度及約185°C之起始溫度、且具有約248°C之峰溫度及約222°C之起始溫度的熱事件。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖83中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

形式G之代表性熱解重量分析曲線提供於圖84中，其展現在自約30°C加熱至約110°C時總樣品重量的約1.92%之重量損失及在自約110°C加熱至約210°C時總樣品重量的約12.27%之重量損失。在不受任

何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，約1.92%之重量損失對應於水及/或溶劑損失，且12.27%之重量損失對應於去溶劑化。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖84中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

形式G晶體形式之代表性<sup>1</sup>H-NMR譜呈現於圖85中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖85中之<sup>1</sup>H-NMR譜的<sup>1</sup>H-NMR譜表徵。

在一些實施例中，形式G晶體形式為溶劑合物。在一些實施例中，形式G晶體形式為MTBE溶劑合物。在某些實施例中，該溶劑合物含有相對於化合物(I-S)約0.5莫耳當量MTBE。

形式G晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

#### (viii) 形式H

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式H晶體形式。

在一些實施例中，形式H晶體形式藉由使形式A於MeOH/甲苯中再結晶而獲得。

形式H之代表性XRPD圖提供於圖86中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8者或全體處的XRPD峰表徵：6.83、9.47、13.63、16.13、20.19、20.58、25.08、26.99及27.55度2θ。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約6.83、20.19及20.58度2θ處包含峰。在某些

實施例中，該固態形式進一步在大約9.47及13.63度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約6.83、9.47、13.63、16.13、20.19、20.58、25.08、26.99及27.55度 $2\theta$ 處包含峰。

在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖86中之XRPD繞射圖的XRPD繞射圖表徵。

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式H晶體形式之代表性熱特徵展示於圖87及圖88中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖87中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約187°C之峰溫度、或具有約255°C之峰溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約187°C之峰溫度、且具有約255°C之峰溫度的熱事件。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖87中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

形式H之代表性熱解重量分析曲線提供於圖88中，其展現在自約25°C加熱至約80°C時總樣品重量的約0.33%之重量損失及在自約80°C加熱至約200°C時總樣品重量的約15.30%之重量損失。在不受任何特定理論限制之情況下，15.30%之重量損失對應於去溶劑化。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖88中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

形式H晶體形式之代表性 $^1\text{H}$ -NMR譜呈現於圖89中。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖89中之 $^1\text{H}$ -NMR譜的 $^1\text{H}$ -NMR譜表徵。

在一些實施例中，形式H晶體形式為溶劑合物。在一些實施例中，形式G晶體形式為甲苯溶劑合物。

形式H晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

#### (ix) 形式I

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式I晶體形式。

在一些實施例中，形式I晶體形式藉由使形式A於DMSO/MeCN或DMSO/丙酮中再結晶而獲得。

形式I之代表性XRPD圖提供於圖90中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5者或全體處的XRPD峰表徵：13.29、13.51、13.95、23.39、24.10及24.30度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約13.95、23.39及24.10度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約13.51及24.30度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約13.29、13.51、13.95、23.39、24.10及24.30度 $2\theta$ 處包含峰。

在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖90中之XRPD繞射圖的XRPD繞射圖表徵。

在一些實施例中，形式I晶體形式在用MeOAc洗滌之後展現呈現於圖91中之XRPD圖。在一個實施例中，形式I晶體在用MeOAc洗滌之後轉化為形式A晶體。

在一些實施例中，形式I晶體形式為溶劑合物。

形式I晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

#### (x) 形式J

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式J晶體形式。

在一些實施例中，形式J晶體形式藉由使形式A於DMSO/THF中再結晶而獲得。

形式J之代表性XRPD圖提供於圖92中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19者或全體處的XRPD峰表徵：4.86、6.66、7.08、8.22、9.65、9.82、11.70、13.26、13.48、15.11、16.39、18.12、20.06、20.39、20.51、21.20、22.15、22.72、23.45及24.15度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之15者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約4.86、13.48及20.06度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約20.39、22.15及23.45度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約4.86、6.66、7.08、8.22、9.65、9.82、11.70、13.26、13.48、15.11、16.39、18.12、20.06、20.39、20.51、21.20、22.15、22.72、23.45及24.15度 $2\theta$ 處包含峰。

在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖92中之XRPD繞射圖的XRPD繞射圖表徵。

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式J晶體形式之代表性熱特徵展示於圖93及圖94中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖93中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形



式，其展現如藉由DSC表徵具有約70°C之峰溫度、具有約106°C之峰溫度、具有約127°C之峰溫度、或具有約251°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約70°C之峰溫度、具有約106°C之峰溫度、具有約127°C之峰溫度、且具有約251°C之起始溫度的熱事件。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖93中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

形式J之代表性熱解重量分析曲線提供於圖94中，其展現在自約25°C加熱至約80°C時總樣品重量的約4.73%之重量損失、在自約80°C加熱至約120°C時總樣品重量的約7.59%之重量損失及在自約120°C加熱至約200°C時總樣品重量的約10.21%之重量損失。在不受任何特定理論限制之情況下，約4.73%之重量損失對應於水及/或溶劑損失，約7.59%之重量損失及約10.21%之重量損失對應於去溶劑化。在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖94中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

在一些實施例中，形式J晶體形式為溶劑合物。

形式J晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

#### **(xi) 形式K**

本文中提供化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式K晶體形式。

在一些實施例中，形式K晶體形式藉由在約0%相對濕度下乾燥形式F而獲得。在一個實施例中，乾燥藉由將形式F置放於含有燥石膏(drierite)之腔室中約16小時來進行。

形式K之代表性XRPD圖提供於圖95中。在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7者或全體處的XRPD峰表徵：

7.09、9.35、14.03、14.22、14.76、15.91、19.17及21.60度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其XRPD圖在大約7.09、14.03及14.22度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約9.35及21.60度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約7.09、9.35、14.03、14.22、14.76、15.91、19.17及21.60度 $2\theta$ 處包含峰。

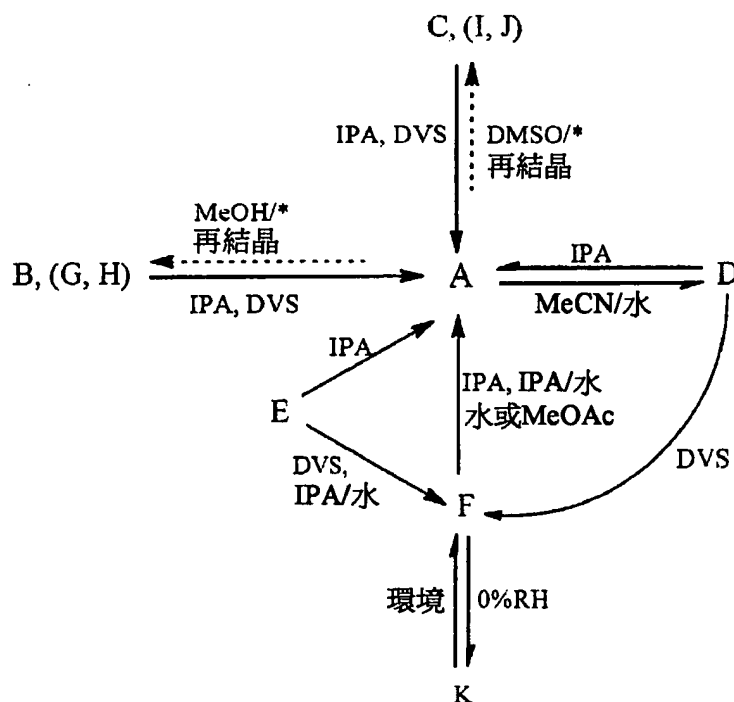
在某些實施例中，本文中提供一種包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖95中之XRPD繞射圖的XRPD繞射圖表徵。

形式K在其曝露於環境條件之後的代表性XRPD圖提供於圖96中。在一個實施例中，形式K晶體在其曝露於環境條件之後轉化為形式F晶體。

形式K晶體形式之其他性質提供於實例部分中。

#### **(xii) 鹽酸鹽形式之相互轉化**

形式A-K之相互轉化描繪於下圖中。



### 5.3 外消旋化合物(I)之鹽及固態形式及其合成

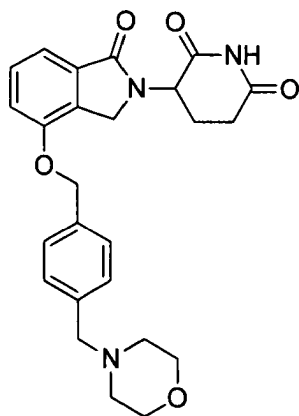
本文中提供外消旋化合物(I)之鹽。在一些實施例中，外消旋化合物(I)為H-X之鹽，其中X為F、Cl、Br、I、RSO<sub>3</sub>或RCO<sub>2</sub>，其中R為烷基、芳基、經取代之烷基或經取代之芳基。在一些實施例中，該鹽為鹽酸鹽。在不受任何特定理論限制之情況下，酸與外消旋化合物(I)之嗎啉環上的氮之鹼性氮締合。

本文中亦提供外消旋化合物(I)之固態形式及外消旋化合物(I)之鹽。在一些實施例中，該固態形式為無水物、水合物或溶劑合物。在一些實施例中，該溶劑合物為甲醇溶劑合物。

#### (i) 游離鹼無水物

本文中提供外消旋化合物(I)之無水物。在一些實施例中，該無水物藉由加熱外消旋化合物(I)與乙腈之混合物而獲得。在一些實施例中，該無水物藉由將外消旋化合物(I)與乙腈之混合物加熱至約40℃及隨後將混合物冷卻至約室溫而獲得。在一些實施例中，該無水物藉由將外消旋化合物(I)與乙腈之混合物加熱至約40℃、隨後將混合物冷卻至約室溫及藉由過濾分離無水物而獲得。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該無水物具有下式：



外消旋化合物(I)之無水物之代表性XRPD圖提供於圖97中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18者或全體處的XRPD峰表徵：4.95、7.11、8.96、9.97、12.67、14.30、14.83、16.20、19.26、20.09、20.61、21.81、22.82、23.21、23.58、24.37、26.57、27.09及32.16度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之15者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之固態形式，其XRPD圖在大約4.95、8.96及14.83度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約12.67、14.30、20.09及26.57度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約4.95、7.11、8.96、9.97、12.67、14.30、14.83、16.20、19.26、20.09、20.61、21.81、22.82、23.21、23.58、24.37、26.57、27.09及32.16度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖97中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

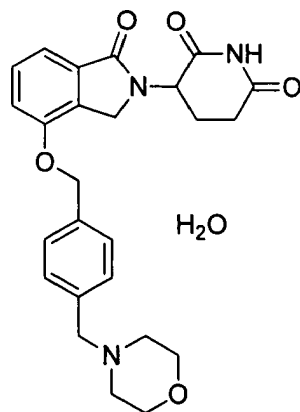
該無水物之代表性熱特徵提供於圖98A及圖98B中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖98A中。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約217°C之峰溫度及約216°C之起始溫度的熱事件。在某些實施例中，該事件對應於熔融。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖98A中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

該無水物之代表性熱解重量分析曲線提供於圖98B中，其展現在自約25°C加熱至約200°C時總樣品重量無實質性變化。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖98B中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

## (ii) 游離鹼水合物

本文中提供外消旋化合物(I)之水合物。在一些實施例中，該水合物藉由加熱外消旋化合物(I)、乙腈與水之混合物而獲得。在一些實施例中，該水合物藉由將外消旋化合物(I)、乙腈與水之混合物加熱至約40°C及隨後將混合物冷卻至約室溫而獲得。在一些實施例中，該水合物藉由將外消旋化合物(I)、乙腈與水之混合物加熱至約40°C、隨後將混合物冷卻至約室溫及藉由過濾分離水合物而獲得。在一些實施例中，用於製備該水合物之乙腈與水之體積比為約1:1。在一些實施例中，該水合物中外消旋化合物(I)與水之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，該水合物中外消旋化合物(I)與水之莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該水合物具有下式：



外消旋化合物(I)之水合物之代表性XRPD圖提供於圖99中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)及水之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15者或全體處的XRPD峰表徵：8.34、8.95、11.79、12.88、14.01、16.02、17.01、17.28、18.00、20.46、23.05、24.37、25.71、26.21、26.38及27.37度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)及水之固態形式，其XRPD圖在大約14.01、17.28及26.21度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約8.34、11.79及17.01度 $2\theta$ 處包含峰。在一些實施例中，該固態形式在8.34、8.95、11.79、12.88、14.01、16.02、17.01、17.28、18.00、20.46、23.05、24.37、25.71、26.21、26.38及27.37度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)及水之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖99中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該水合物之代表性熱特徵提供於圖100A及圖100B中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖100A中。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)及水之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約94°C之峰溫度、具有約137°C之峰溫度及約128°C之起始溫度、具有約157°C之峰溫度及約149°C之起始溫度、或具有約218°C之峰溫度及約215°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)及水之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約94°C之峰溫度、具有約137°C之峰溫度及約128°C之起始溫度、具有約157°C之峰溫度及約149°C之起始溫度、且具有約218°C之峰溫度及約215°C之起始溫度的熱事件。在不受任何特定理論限制之情況下，具有約94°C之峰溫度的事件對應於熔融，具有約149°C之起始溫度的事件對應於再結晶，且具有約215°C之起始溫度的事件對應於熔融。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)及水之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖100A中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

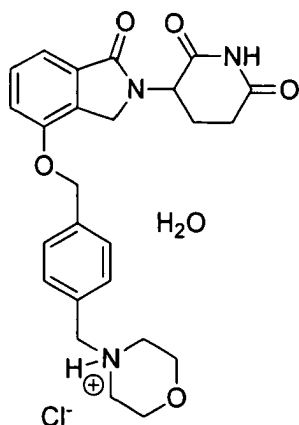
該水合物之代表性熱解重量分析曲線提供於圖100B中，其在自約25°C加熱至約125°C時展現總樣品重量的約4.90%之重量損失。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)及水之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖100B中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

### (iii) 鹽酸鹽水合物

本文中提供外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物。本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及水之固態形式。在一些實施例中，該固態形式藉由加熱外消旋化合物(I)之鹽酸鹽、異丙醇與水之混合物而獲得。在一些實施例中，該固態形式藉由將外消旋化合物(I)之鹽酸鹽、異丙醇與水之混合物加熱至約50°C及隨後將混合物冷卻至約室溫

而獲得。在一些實施例中，該固態形式藉由將外消旋化合物(I)之鹽酸鹽、異丙醇與水之混合物加熱至約50°C、隨後將混合物冷卻至約室溫及藉由過濾分離固態形式而獲得。在一些實施例中，用於製備該固態形式之異丙醇與水之體積比為約4:1。在一些實施例中，該固態形式中外消旋化合物(I)與HCl之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，該固態形式中外消旋化合物(I)與HCl之莫耳比為大約1:1。在一些實施例中，該固態形式中外消旋化合物(I)與水之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，該固態形式中外消旋化合物(I)與水之莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該鹽酸鹽水合物具有下式：



外消旋化合物(I)之鹽酸鹽水合物之代表性XRPD圖提供於圖101中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及水之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11者或全體處的XRPD峰表徵：5.17、7.17、9.84、13.88、14.30、15.36、16.42、19.82、20.48、21.22、25.74及26.95度2 $\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以



該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及水之固態形式，其XRPD圖在大約13.88、14.30及15.36度 $2\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約9.84、16.42及19.82度 $2\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約5.17、7.17、9.84、13.88、14.30、15.36、16.42、19.82、20.48、21.22、25.74及26.95度 $2\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及水之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖101中之XRPD圖的XRPD繞射圖表徵。

該水合物之代表性熱特徵提供於圖102A及圖102B中。代表性差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖呈現於圖102A中。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及水之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約122°C之峰溫度、或具有約255°C之峰溫度及約252°C之起始溫度的熱事件。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及水之固態形式，其展現如藉由DSC表徵具有約122°C之峰溫度、且具有約255°C之峰溫度及約252°C之起始溫度的熱事件。在不受任何特定理論限制之情況下，具有約252°C之起始溫度的事件對應於熔融/分解。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及水之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖102A中之DSC溫譜圖的DSC溫譜圖表徵。

外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物的代表性熱解重量分析曲線提供於圖102B中，其在自約25°C加熱至約100°C時展現總樣品重量的約4.27%之重量損失。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及水之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖

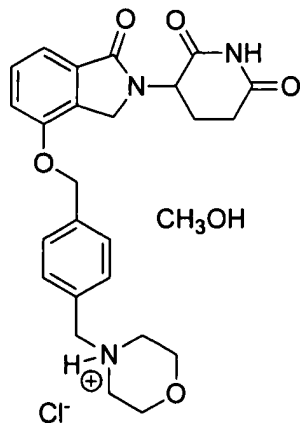
102B中之TGA溫譜圖的TGA溫譜圖表徵。

外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物的代表性DVS等溫圖提供於圖103中。在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及水之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖103中之DVS等溫圖的DVS等溫圖表徵。

#### (iv) 鹽酸鹽MeOH溶劑合物

本文中提供外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之MeOH溶劑合物。本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及MeOH之固態形式。在一些實施例中，該固態形式藉由加熱外消旋化合物(I)之鹽酸鹽與甲醇之混合物而獲得。在一些實施例中，該固態形式藉由將外消旋化合物(I)之鹽酸鹽與甲醇之混合物加熱至約50°C及隨後將混合物冷卻至約室溫而獲得。在一些實施例中，該固態形式藉由將外消旋化合物(I)之鹽酸鹽與甲醇之混合物加熱至約50°C、隨後將混合物冷卻至約室溫及藉由過濾分離固態形式而獲得。在一些實施例中，將用於製備該固態形式之甲醇在3-A分子篩上預乾燥。在一些實施例中，該固態形式中外消旋化合物(I)與HCl之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，該固態形式中外消旋化合物(I)與HCl之莫耳比為大約1:1。在一些實施例中，該固態形式中外消旋化合物(I)與甲醇之莫耳比為大約2:1至1:2。在一些實施例中，該固態形式中外消旋化合物(I)與甲醇之莫耳比為大約1:1。

在不受任何特定理論限制之情況下，在一些實施例中，該鹽酸鹽水合物具有下式：



外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之MeOH溶劑合物的代表性XRPD圖提供於圖104中。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及甲醇之固態形式，其以位於以下或大約以下位置中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16者或全體處的XRPD峰表徵：7.73、10.45、12.38、14.54、15.06、16.18、18.95、20.00、21.26、21.97、22.24、22.30、22.61、24.17、26.10、26.86及30.13度 $2\theta$ 。在一些實施例中，固態形式以該等峰中之3者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之5者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之7者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之10者表徵。在一些實施例中，該固態形式以該等峰中之13者表徵。在一些實施例中，固態形式以該等峰全體表徵。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及甲醇之固態形式，其XRPD圖在大約12.38、14.54及26.10度2 $\theta$ 處包含峰。在某些實施例中，該固態形式進一步在大約15.06、20.00及26.86度2 $\theta$ 處包含峰。在一個實施例中，該固態形式在大約7.73、10.45、12.38、14.54、15.06、16.18、18.95、20.00、21.26、21.97、22.24、22.30、22.61、24.17、26.10、26.86及30.13度2 $\theta$ 處包含峰。

在一些實施例中，本文中提供一種包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽及甲醇之固態形式，其中該固態形式以匹配呈現於圖104中之XRPD

圖的XRPD繞射圖表徵。

在一個實施例中，外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之MeOH溶劑合物在曝露於環境水分時轉化為外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物。

#### 5.4 治療、預防及控制之方法

本文中提供使用化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體治療、預防及/或控制多種疾病或病症的方法。

疾病或病症之實例包括(但不限於)癌症；與血管生成相關之病症；疼痛，包括(但不限於)複雜區域疼痛症候群(「CRPS」)；黃斑變性(「MD」)及相關症候群；皮膚疾病；免疫缺乏病症；睡眠功能障礙及相關病症；血紅蛋白病及相關病症(例如貧血)；TNF $\alpha$ 相關病症；及其他多種疾病及病症。

如本文中所用且除非另外規定，否則術語「治療(treat、treating及treatment)」係指根除或改善疾病或病症或與該疾病或病症相關之一或多種症狀。在某些實施例中，該等術語係指因向患有該種疾病或病症之個體投與一或多種預防劑或治療劑而將該疾病或病症之擴散或惡化降至最低。

如本文中所用，除非另外規定，否則術語「預防」係指在症狀發作之前，尤其針對處於本文中所述之癌症及/或其他病症風險中之患者，用本文中所提供之化合物與或不與其他活性化合物一起治療或投與。術語「預防」包括抑制或減少特定疾病之症狀。在某些實施例中，具有疾病家族病史之患者尤其為預防療法之候選者。另外，具有復發症狀病史之患者亦為預防之潛在候選者。在此方面，術語「預防」可與術語「預防性治療」互換使用。

如本文中所用且除非另外規定，否則術語「控制(manage、managing及management)」係指預防或減緩疾病或病症或其一或多種

症狀之發展、擴散或惡化。在某些情況下，個體自預防劑或治療劑所得之有益作用並不導致疾病或病症痊癒。

如本文中所用且除非另外規定，否則化合物之「治療有效量」為足以在治療或控制疾病或病症中提供治療效益或足以使與該疾病或病症相關之一或多種症狀得以延遲或降至最低之量。化合物之治療有效量意謂單獨或與其他療法組合在治療或控制疾病或病症中提供治療效益之治療劑的量。術語「治療有效量」可涵蓋改良總體療法、減少或避免疾病或病症之症狀或病因、或增強另一治療劑之治療功效之量。

如本文中所用且除非另外規定，否則化合物之「預防有效量」為足以抑制或減少疾病症狀或足以預防疾病復發之量。化合物之預防有效量意謂單獨或與其他藥劑組合在抑制或減少疾病症狀或疾病復發中提供預防效益之治療劑的量。術語「預防有效量」可涵蓋改良總體預防或增強另一預防劑之預防功效之量。

在一個實施例中，本文中提供一種治療及預防癌症之方法，其包含向患者投與化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

在另一實施例中，本文中提供一種控制癌症之方法，其包含向患者投與化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中亦提供治療先前已對癌症進行治療但對標準療法無反應之患者以及先前尚未進行治療之患者的方法。本發明亦涵蓋與患者年齡無關之治療患者之方法，但一些疾病或病症在某些年齡組中更常見。本發明進一步涵蓋治療已進行手術以求治療所討論之疾病或病況之患者以及未經手術之患者的方法。因為癌症患者具有異種臨床表現及變化臨床結果，所以給與患者之治療可視其預後而變化。熟練臨床

醫師不經過度實驗即能容易地確定可有效用於治療患癌症之個別患者之特定第二藥劑、手術類型及基於非藥物之標準療法之類型。

如本文中所用，術語「癌症」包括(但不限於)實體腫瘤及血源性腫瘤。癌症之特定實例包括(但不限於)皮膚癌(例如黑色素瘤)；淋巴結癌；乳癌；子宮頸癌；子宮癌；胃腸道癌；肺癌；卵巢癌；前列腺癌；結腸癌；直腸癌；口腔癌；腦癌；頭頸癌；咽喉癌；睪丸癌；腎癌；胰腺癌；骨癌；脾癌；肝癌；膀胱癌；喉癌；鼻腔癌；及AIDS相關癌症。該等化合物亦適用於治療血癌及骨髓癌，諸如多發性骨髓瘤及急性及慢性白血病，例如淋巴母細胞白血病、骨髓性白血病、淋巴球性白血病及髓細胞性白血病。本文中所提供之化合物可用於治療、預防或控制原發性腫瘤或轉移性腫瘤。

其他特定癌症包括(但不限於)晚期惡性癌、澱粉樣變性病、神經母細胞瘤、腦膜瘤、血管外皮瘤、多發性腦轉移瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、預後不良惡性腦腫瘤、惡性神經膠質瘤、復發性惡性神經膠質瘤、退行性星形細胞瘤、退行性少突神經膠質瘤、神經內分泌腫瘤、直腸腺癌、Dukes C期及D期結腸直腸癌、不可切除性結腸直腸癌、轉移性肝細胞癌、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、核型急性骨髓母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T細胞淋巴瘤、皮膚B細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、低級濾泡性淋巴瘤、轉移性黑色素瘤(侷限性黑色素瘤，包括(但不限於)眼黑色素瘤)、惡性間皮瘤、惡性肋膜積液間皮瘤症候群、腹膜癌、乳頭狀漿液性癌、婦科肉瘤、軟組織肉瘤、硬皮病、皮膚血管炎、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病(Langerhans cell histiocytosis)、平滑肌肉瘤、進行性骨化性纖維發育不良、激素難治性前列腺癌、切除高風險性軟組織肉瘤、不可切除性肝細胞癌、瓦爾

登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、和緩性骨髓瘤、惰性骨髓瘤、輸卵管癌、雄激素非依賴性前列腺癌、雄激素依賴性IV期非轉移性前列腺癌、激素不敏感性前列腺癌、化學療法不敏感性前列腺癌、乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌、髓性甲狀腺癌及平滑肌瘤。在一特定實施例中，癌症為轉移性的。在另一實施例中，癌症為化學療法或輻射所難以治癒或對化學療法或輻射具有抗性的。

在某些實施例中，癌症為血源性腫瘤。在某些實施例中，血源性腫瘤為轉移性的。在某些實施例中，血源性腫瘤為耐藥的。在某些實施例中，癌症為骨髓瘤、白血病或淋巴瘤。

在一個實施例中，本文中提供治療、預防或控制各種形式之白血病之方法，該等白血病諸如為慢性淋巴球性白血病、慢性髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病及急性骨髓母細胞白血病，如2006年2月9日公開之美國公開案第2006/0030594號中所揭示包括復發性、難治癒或具抗性之白血病，該公開案以全文引用的方式併入。在一個實施例中，癌症為急性骨髓性白血病或急性骨髓白血病。在另一實施例中，本文中提供使用化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體治療、預防及/或控制骨髓增生疾病或骨髓發育不良症候群的方法。

術語「白血病」係指血液形成組織之惡性贅瘤。白血病包括(但不限於)慢性淋巴球性白血病、慢性髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病及急性骨髓母細胞白血病。白血病對習知療法可為復發性、難治癒或具抗性的。術語「復發」係指治療之後白血病已緩解之患者在骨髓中之白血病細胞回升且正常血細胞減少的情況。術語「難治癒或具抗性」係指患者甚至在強化治療後仍在其骨髓中具有殘餘白血病細胞之情況。

在另一實施例中，本文中提供治療、預防或控制包括非霍奇金

氏淋巴瘤(NHL)之各種類型淋巴瘤之方法。術語「淋巴瘤」係指在網狀內皮系統及淋巴系統中所出現之贅瘤之雜合群。「NHL」係指包括淋巴結、骨髓、脾、肝及胃腸道之免疫系統部位中之淋巴細胞的惡性單株增殖。NHL之實例包括(但不限於)套細胞淋巴瘤(MCL)、中間分化型淋巴球性淋巴瘤、中間型淋巴球性淋巴瘤(ILL)、彌漫性分化不良型淋巴球性淋巴瘤(PDL)、中心細胞性淋巴瘤、彌漫性小核裂細胞淋巴瘤(DSCCL)、濾泡性淋巴瘤及在顯微鏡下可見之任何類型之套細胞淋巴瘤(結節性、彌漫性、母細胞性及套區淋巴瘤)。在一個實施例中，癌症為彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤或套細胞淋巴瘤。在一個實施例中，本文中提供使用預後因素治療或控制包括(但不限於)彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)的方法。

在某些實施例中，癌症為實體腫瘤。在某些實施例中，實體腫瘤為轉移性的。在某些實施例中，實體腫瘤為耐藥的。在某些實施例中，實體腫瘤為肝細胞癌、前列腺癌、卵巢癌或神經膠母細胞瘤。

與不當血管生成相關或以其為特徵之疾病及病症的實例包括(但不限於)發炎性疾病、自體免疫疾病、病毒性疾病、遺傳性疾病、過敏性疾病、細菌性疾病、眼部新生血管疾病、脈絡膜新生血管疾病、視網膜新生血管疾病及虹膜紅變(隅角新血管生成)。與不當血管生成相關或以其為特徵之疾病及病症的特定實例包括(但不限於)關節炎、子宮內膜異位、克羅恩氏病(Crohn's disease)、心臟衰竭、晚期心臟衰竭、腎損害、內發性毒血症、中毒性休克症候群、骨關節炎、反轉錄病毒複製、消耗病、腦膜炎、矽石誘發性纖維化、石棉誘發性纖維化、獸醫病症、惡性相關血鈣過多、中風、循環性休克、牙周炎、齒齦炎、大紅血球性貧血、難治性貧血及5q缺失症候群。

如本文中所用，術語「複雜區域疼痛症候群」、「CRPS」及



「CRPS及相關症候群」意謂以以下症狀中之一或多者為特徵之慢性疼痛病症：自發性或誘發性疼痛，其包括異常疼痛(對通常不引起疼痛之刺激之疼痛反應)及痛覺過敏(對通常僅引起輕度疼痛之刺激之過度反應)；與刺激事件不成比例之疼痛(例如踝關節扭傷後數年嚴重疼痛)；並不限於單一周邊神經分佈之區域疼痛；及與營養性皮膚變化(頭髮及指甲生長異常及皮膚潰瘍)相關之自主失調(例如水腫、血流改變及多汗症)。

MD及相關症候群之實例包括(但不限於)2004年5月13日公開之美國專利公開案第2004/0091455號中所述之疾病，該公開案以引用的方式併入本文中。特定實例包括(但不限於)萎縮性(乾性)MD、滲出性(濕性)MD、年齡相關黃斑變性(ARM)、脈絡膜新血管生成(CNVM)、視網膜色素上皮脫離(PED)及視網膜色素上皮(RPE)萎縮。

皮膚疾病之實例包括(但不限於)角化病及相關症狀；以表皮過度生長為特徵之皮膚疾病或病症；硬皮病；皮膚血管炎；痤瘡；及皺紋。

免疫缺乏病症之實例包括(但不限於)2005年11月30日申請之美國申請案第11/289,723號中所述之免疫缺乏病症。特定實例包括(但不限於)腺苷去胺酶缺乏、伴有正常Ig或高Ig之抗體缺乏、毛細血管擴張性共濟失調、裸淋巴細胞症候群、一般變異性免疫缺乏、伴有高IgM之Ig缺乏、Ig重鏈缺失、IgA缺乏、伴有胸腺瘤之免疫缺乏、網狀發育不全、尼茲諾夫症候群(Nezelof syndrome)、選擇性IgG子類缺乏、嬰兒期短暫性低丙種球蛋白血症、維斯科特-奧爾德里奇症候群(Wiscott-Aldrich syndrome)、X連鎖無丙種球蛋白血症、X連鎖重度聯合免疫缺乏。

睡眠功能障礙及相關症候群之實例包括(但不限於)2005年10月6日公開之美國公開案第2005/0222209A1號中所揭示之疾病，該公開案

以引用的方式併入本文中。特定實例包括(但不限於)打鼾、睡眠呼吸暫停、失眠、嗜眠、腿不寧症候群、夜驚、夢遊、夢食及與慢性神經或發炎性病況相關之睡眠功能障礙。慢性神經或發炎性病況包括(但不限於)複雜區域疼痛症候群、慢性下背痛、肌肉骨絡痛、關節炎、神經根病變、與癌症相關之疼痛、肌肉纖維疼痛、慢性疲勞症候群、內臟痛、膀胱痛、慢性胰腺炎、神經病(糖尿病性、疱疹後、創傷性或發炎性)；及神經退化性病況，諸如帕金森氏病(Parkinson's Disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、肌肉萎縮性側索硬化、多發性硬化症、亨廷頓氏病(Huntington's Disease)、運動徐緩；肌肉僵硬；帕金森氏顫抖(parkinsonian tremor)；帕金森氏步態(parkinsonian gait)；運動僵硬；抑鬱症；長期記憶力缺失、魯賓斯坦-泰比氏症候群(Rubinstein-Taybi syndrome, RTS)；癡呆；姿勢不穩；運動功能減退病症；突觸核蛋白病症；多系統萎縮；黑質退化症；橄欖橋腦小腦萎縮症；香-德症候群(Shy-Drager syndrome)；具有帕金森氏病特徵之運動神經元疾病；路易體性癡呆(Lewy body dementia)； $\tau$ 病理學病症；進行性核上麻痺；皮質基底核退化症；額顳葉型癡呆；澱粉狀蛋白病理學病症；輕度認知障礙；具有帕金森氏病之阿茲海默氏病；威爾遜病(Wilson disease)；哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)；切迪阿克-希加西病(Chediak-Hagashi disease)；SCA-3脊髓小腦共濟失調；X連鎖肌張力障礙帕金森氏病；朊病毒疾病；運動機能亢進病症；舞蹈病；顫搐；肌張力障礙顫抖；肌肉萎縮性側索硬化(ALS)；CNS損傷及肌陣攣。

血紅蛋白病及相關病症之實例包括(但不限於)2005年6月30日公開之美國公開案第2005/0143420A1號中所述之病症，該公開案以引用的方式併入本文中。特定實例包括(但不限於)血紅蛋白病、鐮狀細胞性貧血及與CD34+細胞分化相關之任何其他病症。

TNF $\alpha$  相關之病症之實例包括(但不限於)WO 98/03502及WO 98/54170中所述之病症，該等文獻均以全文引用的方式併入本文中。特定實例包括(但不限於)內發性毒血症或中毒性休克症候群；惡病質；成人呼吸窘迫症候群；骨骼再吸收疾病，諸如關節炎；血鈣過多；移植物抗宿主反應；腦性瘡疾；炎症；腫瘤生長；慢性肺炎疾病；再灌注損傷；心肌梗塞；中風；循環性休克；類風濕性關節炎；克羅恩氏病；HIV感染及AIDS；其他病症，諸如類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎及其他關節炎病況、敗血性休克、敗血症、內毒素性休克、移植物抗宿主疾病、消耗病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、麻風性ENL、HIV、AIDS及AIDS中之機會性感染；諸如敗血性休克、敗血症、內毒素性休克、血液動力學休克及敗血症候群、缺血後再灌注損傷、瘡疾、分支桿菌感染、腦膜炎、牛皮癬、充血性心臟衰竭、纖維化疾病、惡病質、移植排斥反應、致癌性或癌性病況、哮喘、自體免疫疾病、輻射損傷及高氧肺泡損傷之病症；病毒感染，諸如由疱疹病毒所引起之病毒感染；病毒性結膜炎；或異位性皮膚炎。

本文中亦提供治療、預防及/或控制與免疫相關之疾病及發炎性疾病相關之疾病、病症及/或病況的方法，其包含投與治療有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。在某些實施例中，該疾病係選自狼瘡、硬皮病、修格蘭氏症候群(Sjögren syndrome)、ANCA誘發之脈管炎、抗磷脂症候群及重症肌無力。在某些實施例中，該疾病為硬皮病或狼瘡。

在某些實施例中，本文中提供治療、預防及/或控制硬皮病或其症狀之方法，其包含向患有硬皮病之患者投與治療有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

在某些實施例中，本文中提供預防硬皮病或其症狀之方法，其包含向處於患硬皮病風險中之患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

在某些實施例中，硬皮病為局部、全身性、侷限性或彌散性硬皮病。

在某些實施例中，系統性硬皮病包含CREST症候群(鈣質沈著、雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)、食道功能障礙或蠕動異常、指皮硬化、毛細血管擴張病)。硬皮病亦稱為全身性硬化症或進行性全身性硬化症。在某些實施例中，本文中提供治療或預防雷諾氏病或雷諾氏症候群之方法。在某些實施例中，全身性硬化症包含硬皮病性肺病、硬皮病性腎危機、心臟表現、肌肉無力(包括疲勞或侷限性CREST)、胃腸蠕動異常及痙攣、及中樞、周邊及自主神經系統異常(包括腕隧道症候群，之後為三叉神經痛)。亦包括一般殘疾，包括抑鬱症及對生活品質之影響。

在某些實施例中，侷限性硬皮病限於手、面部、頸部或其組合。

在某些實施例中，彌漫性硬皮病包含皮膚收緊，且亦出現在腕(或肘)以上。在某些實施例中，彌漫性全身性硬化症為無皮膚硬化的硬皮病，包含內臟器官纖維化，但無皮膚收緊；或家族性進行性全身性硬化症。

在一個實施例中，硬皮病與消耗病，諸如疾病相關之消耗病不相關。

在一個實施例中，本文中提供減少、抑制或預防硬皮病之以下症狀中之一或多者的方法：(i)皮膚逐漸變硬、變厚及收緊(例如在末端(諸如手、臉及足)中)；(ii)皮膚變色；(iii)末端麻木；(iv)皮膚色澤明亮；(v)皮膚表面下爆發為瑩白色流體之小白塊；(vi)雷諾氏食道功

能障礙(手由在曝露於寒冷或情緒負荷時之血管痙攣所引起之疼痛、麻木及/或變色)；(vii)毛細血管擴張(例如手、掌、前臂、臉及唇上之紅斑)；(viii)關節疼痛及/或僵硬；(ix)手及足腫脹；(x)皮膚發癢；(xi)手指僵硬及蜷曲；(xii)某些關節(諸如指關節及肘)外面之潰瘍(瘡)；(xiii)消化問題，諸如胃灼熱、吞咽困難、腹瀉、腸激躁及便秘；(xiv)疲勞及無力；(xv)呼吸短促；(xvi)關節炎；(xvii)毛髮減少；(xviii)內臟問題；(xix)手指潰瘍；或(xx)手指自身斷離，其包含向有需要之患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

在不受任何特定理論限制之情況下，咸信化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體增強Th1免疫反應且抑制Th2免疫反應，其可在皮膚中產生抗纖維變性作用。

本文中進一步提供改良或減小患有硬皮病之患者之皮膚厚度的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。在一個實施例中，皮膚厚度減小約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或90%以上。

本文中進一步提供達成與硬皮病相關之一或多個臨床終點的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中進一步提供增加患有硬皮病之患者之總體存活、客觀反應率、至進展時間、無進展存活及/或至治療失敗時間的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中進一步提供降低患有硬皮病之患者之死亡率、呼吸死亡

率及/或呼吸住院的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中進一步提供改良患有硬皮病之患者之改進羅南皮膚計分(Rodnan skin score)的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。在一個實施例中，改進羅南皮膚計分之改良為5、10、15或20個點或20個點以上。

本文中進一步提供改良或減小患有硬皮病之患者之皮膚厚度的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。在一個實施例中，皮膚厚度減小約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或90%以上。

本文中進一步提供改良或減小患有硬皮病之患者之皮膚硬化的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中進一步提供改良患有硬皮病之患者之皮膚病學生活品質指數的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中進一步提供改良患有硬皮病之患者之肺功能的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中進一步提供改良患有硬皮病之患者之一氧化碳擴散能力的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。在一個實施例中，患者之一氧化碳擴散能力改良約10%、約20%、約25%、約

30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或90%以上之一氧化碳肺擴散能力( $D_{Lco}$ )改良。

本文中進一步提供改良患有硬皮病之患者之馬勒呼吸困難指數(Mahler Dyspnea index)的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。在一個實施例中，馬勒呼吸困難指數改良為4、5、6、7、8、9或10個點或10個點以上。

本文中進一步提供改良患有硬皮病之患者之聖喬治呼吸問卷計分(Saint George's Respiratory Questionnaire score)的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。在一個實施例中，聖喬治呼吸問卷計分改良為4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52個點或52個點以上。

本文中進一步提供改良患有硬皮病之患者之UCLA硬皮病臨床試驗協會胃腸道計分(UCLA scleroderma clinical trial consortium gastrointestinal tract score)的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中進一步提供治療或預防患有硬皮病之患者或患者群體之手指潰瘍的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中進一步提供改良患有硬皮病之患者之流量介導擴張的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中進一步提供改良或增加患有硬皮病之患者之六分鐘步行距離的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。在一個實施

例中，六分鐘步行距離改良為約200公尺、約250公尺、約300公尺、約350公尺、約400公尺或400公尺以上。

在某些實施例中，本文中提供治療、預防及/或控制紅斑狼瘡症或其症狀之方法，其包含向患有紅斑狼瘡症之患者投與治療有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

在一個實施例中，本文中提供預防紅斑狼瘡症或其症狀之方法，其包含向處於患紅斑狼瘡症風險中之患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

在某些實施例中，本文中提供治療、預防及/或控制全身性紅斑狼瘡症(SLE)、皮膚紅斑狼瘡症(CLE)、盤狀紅斑狼瘡症(DLE)或藥物誘導性狼瘡之方法。

在本文中，片語「全身性紅斑狼瘡症」可與SLE及狼瘡互換使用，且係指該疾病如在此項技術中已知之所有表現(包括緩解及爆發)。在SLE中，B淋巴細胞之異常活動過度及免疫球蛋白 $\gamma$  (IgG)自體抗體之大規模異常產生起重要作用。此病理過程導致Ig包被細胞隔離及破壞，互補蛋白固定及分裂，及化學吸引素、血管活性肽及破壞性酶釋放至組織中(Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL 編. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (第16版). New York (US): McGraw-Hill; 2005. 第1960-1967頁)。

SLE之症狀因人而異，且可能反覆。在大部分患者中，症狀包括關節疼痛及腫脹。頻繁受影響之關節為手指、手、腕及膝。一些患者患上關節炎。其他常見症狀包括：深呼吸時胸痛、疲勞、無其他原因之發燒、一般不適、不安或不適感(不適)、毛髮減少、口瘡、淋巴結



腫脹、對日光之敏感性、皮疹-臉頰及鼻樑上之「蝶形」疹影響約一半的患有SLE之人，在一些患者中，疹在日光下變得更差，且疹亦會廣泛流傳。

其他症狀視影響身體何部分而定，且可包括以下：

腦及神經系統：頭痛、麻木、麻刺感、癲癇、視力問題、個性變化，

消化道：腹痛、噁心及嘔吐，

心臟：異常心律(心律不整)，

肺：咳出血及呼吸困難，及

皮膚：膚色不勻、寒冷時變色之手指(雷諾氏現象)。

一些患者僅具有皮膚症狀。此稱為盤狀狼瘡。

在一個實施例中，本文中提供治療中度、重度或極重度SLE之方法。如本文中所用，術語「重度SLE」係指患者具有一或多種嚴重或危及生命之症狀(諸如溶血性貧血、心臟肥大或肺受累、腎病或中樞神經系統受累)的SLE病況。

本文中進一步提供達成與SLE相關之一或多個臨床終點的方法，其包含向有需要之患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

本文中進一步提供增加患有SLE之患者之總體存活、客觀反應率、至進展時間、無進展存活及/或至治療失敗時間的方法，其包含向患者投與有效量之化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

在某些實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體充當初級人類記憶CD19<sup>+</sup> B細胞分化至漿母細胞期之抑制劑。在不受任何特定理論限制之情況下，咸信化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式

或其立體異構體在未成熟期阻擋細胞，從而減少能夠產生高水準免疫球蛋白之漿母細胞的數目。此作用之功能結果為在此等分化培養物中減少之免疫球蛋白G (IgG)及免疫球蛋白M (IgM)產生。

在某些實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體抑制初級人類記憶CD19<sup>+</sup> B細胞分化至漿母細胞期之能力。在某些實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體對短期培養物中之成熟CD138<sup>+</sup>漿細胞不具有顯著作用。在某些實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體抑制B細胞分化因子，包括干擾素調節因子4 (IRF4)、淋巴細胞誘導之成熟蛋白(BLIMP)、X盒蛋白-1 (XBP-1)及B細胞淋巴瘤6 (Bcl6)。

本文中進一步提供使用化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體治療、控制或預防其他免疫相關疾病或病況的方法。在某些實施例中，舉例而言，本文中提供一種治療患有疾病或病症之個體的方法，其中疾病或病症由以下造成或與以下相關：不恰當或不合乎需要之免疫反應，例如為可藉由免疫抑制有益治療之疾病、病症或病況，其包含向個體投與化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體。

在多種特定實施例中，該等免疫相關疾病為選自以下中之一或多者：修格蘭氏症候群、ANCA誘發之脈管炎、抗磷脂症候群、重症肌無力、愛迪生氏病(Addison's disease)、斑形脫髮、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、抗磷脂症候群(原發性或繼發性)、哮喘、自體免疫胃炎、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫內耳疾病、自體免疫淋巴組織增生疾病、自身免疫血小板減少性紫癜、巴洛病(Balo disease)、白塞氏病(Behcet's disease)、大疱性類天疱瘡、心

肌症、脂瀉病、查加斯氏病(Chagas disease)、慢性發炎性脫髓鞘多神經病、癍痕性類天疱瘡(例如黏膜類天疱瘡)、冷凝集素病、德戈斯病(degos disease)、疱疹樣皮炎、原發性混合性冷球蛋白血症、古德帕斯特氏症候群(Goodpasture's syndrome)、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)(橋本氏病(Hashimoto's disease)；自體免疫甲狀腺炎)、特發性肺纖維化、特發性血小板減少性紫癍、IgA腎病變、幼年期關節炎、扁平苔癬、梅尼埃病(Ménière disease)、混合性結締組織病、硬斑病、嗜眠、神經肌強直、小兒自體免疫神經精神異常(PANDA)、尋常天疱瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多軟骨炎、風濕性多肌痛、原發性無丙種球蛋白血症、原發性膽汁性肝硬化、雷諾病(雷諾現象)、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、復發性多軟骨炎、風濕熱、修格蘭氏症候群、僵硬人症候群(默-沃二氏症候群(Moersch-Woltmann syndrome))、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顱動脈炎(巨細胞性動脈炎)、葡萄膜炎、脈管炎(例如與紅斑狼瘡症不相關之脈管炎)、白斑症及/或韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。

在其他實施例中，本文中提供該等鹽或固態形式之用途，其與接種疫苗組合在多種免疫應用中例如用作疫苗佐劑。雖然與疫苗組合使用本文中所提供之鹽或固態形式之任何方法及方式均涵蓋於本文中，但根據以全文引用的方式併入本文中之於2005年9月1日申請之美國臨時申請案第60/712,823號中揭示之投與療法，該等用途之非限制性實例為本文中所提供之鹽或固態形式作為疫苗佐劑之用途。此等實施例亦關於本文中所提供之鹽及固態形式與疫苗組合治療或預防癌症或傳染病之用途，及本文中所提供之化合物之其他各種用途，諸如但不限於減少或減感過敏性反應。

本文中所提供之鹽或固態形式之劑量視諸如以下之因素而變化：待治療、預防或控制之特定適應症；患者之年齡及病況；及所用第二活性劑(在有任何時)之量。在某些實施例中，化合物之治療有效量或預防有效量為每天約0.005 mg至約1,000 mg、每天約0.01 mg至約500 mg、每天約0.01 mg至約250 mg、每天約0.01 mg至約100 mg、每天約0.1 mg至約100 mg、每天約0.5 mg至約100 mg、每天約1 mg至約100 mg、每天約0.01 mg至約50 mg、每天約0.1 mg至約50 mg、每天約0.5 mg至約50 mg、每天約1 mg至約50 mg、每天約0.02 mg至約25 mg或每天約0.05 mg至約10 mg。

在某些實施例中，治療有效量或預防有效量為每天約0.005 mg至約1,000 mg、每天約0.01 mg至約500 mg、每天約0.01 mg至約250 mg、每天約0.01 mg至約100 mg、每天約0.1 mg至約100 mg、每天約0.5 mg至約100 mg、每天約1 mg至約100 mg、每天約0.01 mg至約50 mg、每天約0.1 mg至約50 mg、每天約0.5 mg至約50 mg、每天約1 mg至約50 mg、每天約0.02 mg至約25 mg或每隔一天約0.05 mg至約10 mg。

在某些實施例中，治療有效量或預防有效量為每天約0.1 mg、約0.2 mg、約0.5 mg、約1 mg、約2 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg或約150 mg。

在一個實施例中，用於本文中所述之病況的化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體之建議日劑量範圍處於每天約0.5 mg至約50 mg範圍內，較佳以單一每天一次劑量形式或以全天分次劑量形式給出。在一些實施例中，劑量介於每天約1 mg至約50 mg範圍內。在其他實施例中，劑量介於每天約0.5 mg至約5 mg範圍內。每天特定劑量包括每天0.1 mg、0.2 mg、0.5

mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、44 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg或50 mg。

在一特定實施例中，建議起始劑量可為每天0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg或50 mg。在另一實施例中，建議起始劑量可為每天0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg或5 mg。劑量可遞增至每天15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg及50 mg。在一特定實施例中，化合物可以每天約25 mg之量向患有NHL (例如DLBCL)之患者投與。在一特定實施例中，化合物可以每天約10 mg之量向患有NHL (例如DLBCL)之患者投與。

在某些實施例中，治療有效量或預防有效量為每天約0.001 mg/kg至約100 mg/kg、每天約0.01 mg/kg至約50 mg/kg、每天約0.01 mg/kg至約25 mg/kg、每天約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、每天約0.01 mg/kg至約9 mg/kg、每天0.01 mg/kg至約8 mg/kg、每天約0.01 mg/kg至約7 mg/kg、每天約0.01 mg/kg至約6 mg/kg、每天約0.01 mg/kg至約5 mg/kg、每天約0.01 mg/kg至約4 mg/kg、每天約0.01 mg/kg至約3 mg/kg、每天約0.01 mg/kg至約2 mg/kg或每天約0.01 mg/kg至約1 mg/kg。

投與劑量亦可以除毫克/公斤/天以外之單位表示。舉例而言，非經腸投與劑量可以毫克/平方公尺/天表示。在個體之身高或體重或兩者指定的情況下，一般熟習此項技術者將易於知曉如何將劑量由毫克

/ 公 斤 / 天 轉 換 為 毫 克 / 平 方 公 尺 / 天 ( 參 見 [www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm](http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm))。舉例而言，65公斤人類之1毫克/公斤/天之劑量約等於38毫克/平方公尺/天。

在某些實施例中，所投與化合物之量足以使化合物之穩態血漿濃度在約0.001  $\mu\text{M}$ 至約500  $\mu\text{M}$ 、約0.002  $\mu\text{M}$ 至約200  $\mu\text{M}$ 、約0.005  $\mu\text{M}$ 至約100  $\mu\text{M}$ 、約0.01  $\mu\text{M}$ 至約50  $\mu\text{M}$ 、約1  $\mu\text{M}$ 至約50  $\mu\text{M}$ 、約0.02  $\mu\text{M}$ 至約25  $\mu\text{M}$ 、約0.05  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 、約0.1  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 、約0.5  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 或約1  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 之範圍內。

在其他實施例中，所投與化合物之量足以使化合物之穩態血漿濃度在約5 nM至約100 nM、約5 nM至約50 nM、約10 nM至約100 nM、約10 nM至約50 nM或約50 nM至約100 nM之範圍內。

如本文中所用，術語「穩態血漿濃度」為在投與化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體一段時期之後達成的濃度。一旦達至穩態，則化合物之血漿濃度之時間依賴曲線上即存在較少峰及谷。

在某些實施例中，所投與化合物之量足以使化合物之最大血漿濃度(峰濃度)在約0.001  $\mu\text{M}$ 至約500  $\mu\text{M}$ 、約0.002  $\mu\text{M}$ 至約200  $\mu\text{M}$ 、約0.005  $\mu\text{M}$ 至約100  $\mu\text{M}$ 、約0.01  $\mu\text{M}$ 至約50  $\mu\text{M}$ 、約1  $\mu\text{M}$ 至約50  $\mu\text{M}$ 、約0.02  $\mu\text{M}$ 至約25  $\mu\text{M}$ 、約0.05  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 、約0.1  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 、約0.5  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 或約1  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 之範圍內。

在某些實施例中，所投與化合物之量足以使化合物之最小血漿濃度(谷濃度)在約0.001  $\mu\text{M}$ 至約500  $\mu\text{M}$ 、約0.002  $\mu\text{M}$ 至約200  $\mu\text{M}$ 、約0.005  $\mu\text{M}$ 至約100  $\mu\text{M}$ 、約0.01  $\mu\text{M}$ 至約50  $\mu\text{M}$ 、約1  $\mu\text{M}$ 至約50  $\mu\text{M}$ 、約0.01  $\mu\text{M}$ 至約25  $\mu\text{M}$ 、約0.01  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 、約0.02  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 、約0.02  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 或約0.01  $\mu\text{M}$ 至約20  $\mu\text{M}$ 之範圍內。

在某些實施例中，所投與化合物之量足以使化合物之曲線下面

積(AUC)在約100 ng\*hr/mL至約100,000 ng\*hr/mL、約1,000 ng\*hr/mL至約50,000 ng\*hr/mL、約5,000 ng\*hr/mL至約25,000 ng\*hr/mL或約5,000 ng\*hr/mL至約10,000 ng\*hr/mL之範圍內。

在某些實施例中，待用一種本文中所提供之方法治療的患者在投與化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體之前未用抗癌療法治療。在某些實施例中，待用一種本文中所提供之方法治療的患者在投與化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體之前已用抗癌療法治療。在某些實施例中，待用一種本文中所提供之方法治療之患者已發展出對抗癌療法之耐藥性。

本文中所提供之方法涵蓋與患者年齡無關之治療患者之方法，但一些疾病或病症在某些年齡組中更常見。本文中進一步提供一種治療已進行手術以求治療所討論之疾病或病況之患者以及未經手術之患者的方法。因為癌症個體具有異種臨床表現及變化臨床結果，所以給與特定個體之治療可視其預後而變化。熟練臨床醫師不經過度實驗即能容易地確定可有效用於治療患癌症之個別個體之特定第二藥劑、手術類型及基於非藥物之標準療法之類型。

視待治療之疾病及個體之病況而定，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體可藉由經口、非經腸(例如肌內、腹膜內、靜脈內、CIV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、吸入、經鼻、經陰道、經直腸、經舌下或局部(例如經皮或局部)投藥途徑投與。化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體可單獨或與適用於各投藥途徑的醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、佐劑及媒劑一起調配於適合劑量單位中。

在一個實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合

物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係經口投與。在另一實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係非經腸投與。在另一實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係經靜脈內投與。

化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體可以單一劑量(諸如單次快速注射或經口錠劑或丸劑)形式或隨時間(諸如隨時間連續輸注或隨時間分次快速劑量)傳遞。化合物必要時可重複投與，例如直至患者經歷穩定疾病或消退，或直至患者經歷疾病進展或不可接受之毒性。舉例而言，關於實體腫瘤之穩定疾病通常意謂可量測病變之垂直直徑自上次量測未增加25%或25%以上。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000)。穩定疾病或其缺乏藉由此項技術中已知的方法確定，諸如評估患者症狀、身體檢查、目測已使用X射線、CAT、PET或MRI掃描成像之腫瘤及其他公認之評估模態。

化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體可每天一次(QD)投與，或分成多個每天劑量，諸如每天兩次(BID)、每天三次(TID)及每天四次(QID)。另外，投與可為連續的(亦即連續數天每天投與或天天投與)；間歇的，例如呈週期形式(亦即包括在無藥物之情況下停藥數天、數週或數月)。如本文中所用，術語「每天」旨在意謂治療化合物係每天一次或一次以上投與持續例如一段時間。術語「連續」旨在意謂治療化合物係每天投與持續至少10天至52週之不間斷時期。如本文中所用，術語「間歇的」或「間歇地」旨在意謂以規則或不規則時間間隔停止及起始。舉例而言，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形



式或其立體異構體之間歇投藥為每週投藥一至六天、週期投藥(例如每天投藥持續連續二至八週，隨後為不投藥之停止時期持續至多一週)或隔天投藥。如本文中所用，術語「週期性」旨在意謂治療化合物係每天或連續投與但有停止時期。

在一些實施例中，投藥頻率在約每天一劑至約每月一劑之範圍內。在某些實施例中，投藥為一天一次、一天兩次、一天三次、一天四次、每隔一天一次、一週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次。在一個實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係一天一次投與。在另一實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係一天兩次投與。在另一實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係一天三次投與。在另一實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係一天四次投與。

在某些實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係每天一次投與一天至六個月、一週至三個月、一週至四週、一週至三週或一週至兩週。在某些實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係每天一次投與持續一週、兩週、三週或四週。在一個實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係每天一次投與持續一週。在另一實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係每天一次投與持續兩週。在另一實施例中，化合物(I)之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係每天一次投與持續三週。在另一實施例中，化合物(I)

之固態形式、化合物(I)之鹽、化合物(I)之鹽之固態形式或其立體異構體係每天一次投與持續四週。

### 5.5 癌症核准之臨床試驗終點

「總體存活」定義為自隨機化直至因任何原因死亡之時間，且在在有治療意向之群體中進行量測。總體存活應在隨機對照研究中進行評估。若毒性特徵可接受，則顯示總體存活之統計上顯著之改良可視為臨床上顯著，且通常支持新藥物核准。

若干終點係基於腫瘤評估。此等終點包括無疾病存活(DFS)、客觀反應率(ORR)、至進展時間(TTP)、無進展存活(PFS)及至治療失敗時間(TTF)。此等時間依賴性終點之資料收集及分析係基於間接評估、計算及估算(例如腫瘤量測)。

一般而言，「無疾病存活」(DFS)定義為自隨機化直至腫瘤復發或因任何原因死亡之時間。儘管總體存活為大多數輔助背景之習知終點，但在存活可延長致使存活終點不切實際之情形下DFS可為重要終點。DFS可為臨床效益之替代或其可提供臨床效益之直接證據。此測定係基於作用之量值、其風險-效益關係及疾病背景。DFS之定義可能為複雜的，尤其在無先前腫瘤進展記錄之情況下注意到死亡時。此等事件可根據疾病復發或檢查到之事件計分。儘管死亡統計分析之所有方法均具有一定侷限性，但將所有死亡均視為復發(因所有原因之死亡)可使偏差減至最小。使用此定義可使DFS被高估，尤其在長期未觀測後死亡之患者中。若長期跟蹤隨訪之頻率在研究組之間不同或若中途退出由於毒性而並不隨機，則可引入偏差。

「客觀反應率」(ORR)定義為腫瘤尺寸減小預定量且持續最短時期之患者之比例。反應持續時間通常根據初始反應至證明腫瘤進展之時間進行量測。一般而言，FDA將ORR定義為部分反應加完全反應之總和。當以此方式定義時，ORR為藥物抗腫瘤活性之直接量度，其可

在單組研究中進行評估。若可獲得，則應使用標準化準則確定反應。已將多種反應準則視為適當的(例如RECIST準則)(Therasse等人, (2000) *J. Natl. Cancer Inst*, 92: 205-16)。ORR之顯著性根據其量值及持續時間及完全反應(無可偵測之腫瘤跡象)之百分比進行評估。

「至進展時間」(TTP)及「無進展存活」(PFS)已用作藥物核准之主要終點。TTP定義為隨機化直至客觀腫瘤進展之時間；TTP不包括死亡。PFS定義為隨機化直至客觀腫瘤進展或死亡之時間。與TTP相比，PFS為較佳調節終點。PFS包括死亡且因此可與總體存活更好地關聯。PFS假定患者死亡與腫瘤進展隨機相關。然而，在大部分死亡與癌症無關之情況下，TTP可為可接受之終點。

作為支持藥物核准之終點，PFS可反映腫瘤生長且在確定存活效益之前進行評估。其確定不會被後續療法混淆。就既定樣品規模而言，對PFS之作用的量值可大於對總體存活之作用。然而，作為現有許多不同惡性病之存活的替代之PFS之形式驗證可能為困難的。資料有時不足以允許穩固評估對存活之作用與對PFS之作用之間的相關性。癌症試驗通常較小，且現有藥物之已證實存活效益一般為適度的。PFS作為支持許可核准之終點之作用在不同癌症背景中不同。PFS之改良表示直接臨床效益抑或臨床效益之替代視與可獲得療法相比新穎治療之作用及風險-效益的量值而定。

「至治療失敗時間」(TTF)定義為量測自隨機化至治療因包括疾病進展、治療毒性及死亡在內之任何原因中止之時間的複合終點。並不推薦將TTF作為藥物核准之調節終點。TTF不能充分區別功效與此等其他變數。調節終點應能明顯區別藥物之功效與毒性、患者或醫師退出或患者不耐性。

## 5.6 第二活性劑

在本文中所提供之方法及組合物中本文中所提供之鹽或固態形

式可與其他藥理學上活性化合物(「第二活性劑」)組合。某些組合在治療特定類型疾病或病症及與該等疾病或病症相關之病況及症狀中可協同作用。鹽或固態形式亦可作用以減輕與某些第二活性劑相關之不利作用，反之亦然。

在本文中所提供之方法及組合物中可使用一或多種第二活性成分或藥劑。第二活性劑可為大分子(例如蛋白)或小分子(例如合成無機分子、有機金屬分子或有機分子)。

大分子活性劑之實例包括(但不限於)造血生長因子、細胞激素及單株及多株抗體。活性劑之特定實例為抗CD40單株抗體(諸如SGN-40)；組蛋白脫乙酰基酶抑制劑(諸如SAHA及LAQ 824)；熱休克蛋白90抑制劑(諸如17-AAG)；胰島素樣生長因子-1受體激酶抑制劑；血管內皮生長因子受體激酶抑制劑(諸如PTK787)；胰島素生長因子受體抑制劑；溶血磷脂酸酯基轉移酶抑制劑；IkB激酶抑制劑；p38MAPK抑制劑；EGFR抑制劑(諸如吉非替尼(gefitinib)及鹽酸埃羅替尼(erlotinib HCl))；HER-2抗體(諸如曲妥珠單抗(trastuzumab, Herceptin®)及帕妥珠單抗(pertuzumab, Omnitarg™))；VEGFR抗體(諸如貝伐單抗(bevacizumab, Avastin™))；VEGFR抑制劑(諸如flk-1特異性激酶抑制劑、SU5416及ptk787/zk222584)；PI3K抑制劑(諸如渥曼青黴素(wortmannin))；C-Met抑制劑(諸如PHA-665752)；單株抗體(諸如利妥昔單抗(rituximab, Rituxan®)、托西莫單抗(tositumomab, Bexxar®)、依決洛單抗(edrecolomab, Panorex®)及G250)；及抗TNF- $\alpha$ 抗體。小分子活性劑之實例包括(但不限於)：抗癌劑及抗生素(例如克拉黴素(clarithromycin))。

在某些實施例中，大分子活性劑為生物分子，諸如天然存在或人工製造之蛋白。尤其適用於本發明之蛋白包括活體外或活體內刺激造血前驅細胞及免疫活性生成細胞之存活及/或增殖的蛋白。其他活

體外或活體內刺激細胞中之定型紅血球系祖細胞分裂及分化。特定蛋白包括(但不限於)：介白素，諸如IL-2(包括重組IL-II(「rIL2」)及金絲雀痘IL-2)、IL-10、IL-12及IL-18；干擾素，諸如干擾素 $\alpha$ -2a、干擾素 $\alpha$ -2b、干擾素 $\alpha$ -n1、干擾素 $\alpha$ -n3、干擾素 $\beta$ -I a及干擾素 $\gamma$ -I b；GM-CSF及GM-CSF；GC-CSF、BCG；癌症抗體；及EPO。

可用於本發明之方法及組合物中之特定蛋白包括(但不限於)：非格司亭(filgrastim)，其以商標名NEUPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA)在美國出售；沙格司亭(sargramostim)，其以商標名LEUKINE® (Immunex, Seattle, WA)在美國出售；及重組EPO，其以商標名EPGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA)在美國出售。

在本文中所提供之方法及組合物中可使用ActRII受體之抑制劑或活化素-ActRII抑制劑。ActRII受體之抑制劑包括ActRIIA抑制劑及ActRIIB抑制劑。ActRII受體之抑制劑可為包含ActRII之活化素結合域的多肽。在某些實施例中，包含活化素結合域之多肽與抗體之Fc部分連接(亦即產生包含ActRII受體之含活化素結合域之多肽與抗體之Fc部分的結合物)。在某些實施例中，活化素結合域經由連接子(例如肽連接子)與抗體之Fc部分連接。選用於活化素或ActRIIA結合之該等非抗體蛋白之實例及其設計及選擇方法見於WO/2002/088171、WO/2006/055689、WO/2002/032925、WO/2005/037989、US 2003/0133939及US 2005/0238646中，該等文獻各自以全文引用的方式併入本文中。在一個實施例中，ActRII受體之抑制劑為ACE-11。在另一實施例中，ActRII受體之抑制劑為ACE-536。

GM-CSF之重組及突變形式可如美國專利第5,391,485號、第5,393,870號及第5,229,496號中所述製備，該等專利每一者之揭示內容均以全文引用的方式併入本文中。G-CSF之重組及突變形式可如美國專利第4,810,643號、第4,999,291號、第5,528,823號及第5,580,755

號中所述製備，該等專利每一者之揭示內容均以全文引用的方式併入本文中。

本發明涵蓋天然、天然存在及重組蛋白之用途。本發明進一步涵蓋天然存在之蛋白之活體內展現其所基於之蛋白的至少一些藥理學活性之突變體及衍生物(例如修飾形式)。突變體之實例包括(但不限於)具有一或多個不同於蛋白之天然存在形式中相應殘基之胺基酸殘基的蛋白。術語「突變體」亦涵蓋缺乏通常存在於蛋白之天然存在形式(例如非糖基化形式)中之碳水化合物部分的蛋白。衍生物之實例包括(但不限於)聚乙二醇化衍生物及融合蛋白，諸如藉由使IgG1或IgG3融合於蛋白或所關注蛋白之活性部分而形成之蛋白。參見例如 Penichet, M.L. 及 Morrison, S.L., *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001)。

可與本文中所提供之化合物組合使用之抗體包括單株及多株抗體。抗體之實例包括(但不限於)曲妥珠單抗(HERCEPTIN<sup>®</sup>)、利妥昔單抗(RITUXAN<sup>®</sup>)、貝伐單抗(AVASTIN<sup>™</sup>)、帕妥珠單抗(OMNITARG<sup>™</sup>)、托西莫單抗(BEXXAR<sup>®</sup>)、依決洛單抗(PANOREX<sup>®</sup>)、帕尼單抗(panitumumab)及G250。本文中所提供之化合物亦可與抗TNF- $\alpha$ 抗體組合或與其組合使用。

大分子活性劑可以抗癌疫苗形式投與。舉例而言，在本發明之方法、醫藥組合物及套組中可使用分泌細胞激素(諸如IL-2、SCF、CXC14 (血小板因子4)、G-CSF及GM-CSF)或引起其分泌之疫苗。參見例如Emens, L.A.等人, *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001)。

亦可使用為小分子之第二活性劑以減輕與投與本文中所提供之化合物相關之副作用。然而，如一些大分子，咸信當與本文中所提供之化合物投與(例如之前、之後或同時)時多數能夠提供協同作用。小分子第二活性劑之實例包括(但不限於)抗癌劑、抗生素、免疫抑制劑

及類固醇。

可與本文中所提供之化合物組合之特定第二活性化合物視待治療、預防或控制之特定適應症而變化。

舉例而言，爲了治療、預防或控制癌症，第二活性劑包括(但不限於)：司馬沙尼(semaxanib)；環孢素(cyclosporin)；依那西普(etanercept)；多西環素(doxycycline)；硼替佐米(bortezomib)；拉帕替尼(lapatinib, Tykerb®)；白蛋白結合型紫杉醇(abraxane)；ace-11；阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；六甲密胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(ametantrene acetate)；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；安麴黴素(anthracycline)；門冬醯胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)；阿紫胞苷(azacitidine)；阿紫替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropiramine)；白消安(busulfan)；放線菌素C(cactinomycin)；卡普甾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；塞內昔布(celecoxib, COX-2抑制劑)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；順鉑(cisplatin)；克拉屈濱(cladribine)；甲磺酸克里斯奈托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺(cyclophosphamide)；阿糖胞苷(cytarabine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；放線菌素D(dactinomycin)；鹽酸道諾黴素(daunorubicin)。

hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紫胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紫胍寧(dezaguanine mesylate)；地吡醌(diaziquone)；多烯紫杉醇(docetaxel)；小紅莓(doxorubicin)；鹽酸小紅莓(doxorubicin hydrochloride)；曲洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸曲洛昔芬(droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estramustine)；雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷(etoposide)；磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紫拉濱(fazarabine)；芬維A胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(flurouracil)；氟西他濱(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱(gemcitabine)；鹽酸吉西他濱(gemcitabine hydrochloride)；赫賽汀(herceptin)；羥基脲(hydroxyurea)；鹽酸艾達黴素(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；異丙鉑(iproplatin)；伊立替康(irinotecan)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；拉帕替尼(lapatinib)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocil)；美登素(maytansine)；鹽酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸美侖孕酮



(melengestrol acetate)；美法侖(melphalan)；美諾立爾(menogaril)；巯嘌呤(mercaptapurine)；甲胺喋呤(methotrexate)；甲胺喋呤鈉(methotrexate sodium)；蔓托寧(metoprime)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)；黴酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾加黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；太平洋紫杉醇(paclitaxel)；培門冬酶(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸甲基苄肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素(puromycin hydrochloride)；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboquine)；羅米地辛(romidepsin)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈(safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；幹細胞治療，諸如PDA-001；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈佐星(streptozocin)；磺氨苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；泰素帝(taxotere)；替加氟(tegafur)；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睪內酯(testolactone)；噻咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥

嘌呤(thioguanine)；塞替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride)；烏拉莫司汀(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛(vindesine sulfate)；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏氯唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；及鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。

其他第二藥劑包括(但不限於)：20-表-1,25-二羥維生素D3；5-乙炔尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星(aclarubicin)；醯基富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新；阿地介白素；ALL-TK拮抗劑；六甲密胺；胺莫司汀(ambamustine)；艾美多(amidox)；阿米福汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星；安吡啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；抗背部化形態發生蛋白-1；抗雄激素(前列腺癌)；抗雌激素；抗新普拉通(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；無嘌呤核酸(apurinic acid)；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新

司坦汀1 (axinastatin 1)；阿新司坦汀2 (axinastatin 2)；阿新司坦汀3 (axinastatin 3)；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫托新(azatoxin)；重氮酪氨酸(azatyrosine)；漿果赤黴素III衍生物(baccatin III derivative)；巴拉諾(balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫卟吩(benzochlorin)；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstauroporine)；β內醯胺衍生物；β-阿立辛(beta-alethine)；β克拉黴素B (betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；bFGF抑制劑；比卡魯胺；比生群(bisantrene)；雙氮丙啶基精胺(bisaziridinylspermine)；雙奈法德(bisnafide)；雙特拉汀A (bistratene A)；比折來新；比銳來特(breflate)；溴匹立明；布度鈦(budotitane)；丁硫胺酸亞砒亞胺(buthionine sulfoximine)；卡泊三醇(calcipotriol)；鈣磷酸蛋白C (calphostin C)；喜樹鹼衍生物(camptothecin derivative)；卡培他濱(capecitabine)；羧醯胺-胺基-三唑；羧胺三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生抑制劑；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗樹精胺(castanospermine)；殺菌肽B(cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；克羅林(chlorins)；氯喹啉磺醯胺(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順卟吩(cis-porphyrin)；克拉屈濱；克羅米芬類似物(clomifene analogues)；克黴唑(clotrimazole)；克立黴素A (collismycin A)；克立黴素B (collismycin B)；康柏斯達汀A4 (combretastatin A4)；康柏斯達汀類似物(combretastatin analogue)；康納京尼(conagenin)；卡那貝西汀816(crambescidin 816)；克立那托(crisnatol)；念珠藻環肽8 (cryptophycin 8)；念珠藻環肽A衍生物(cryptophycin A derivative)；卡拉新A (curacin A)；環戊蒽醌(cyclopentantraquinone)；環普蘭姆(cycloplatam)；西匹黴素(cypemycin)；阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosfate)；溶細胞激素；細胞抑素(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱；去氫膜海鞘素B (dehydrodidenmin B)；地洛

瑞林 (deslorelin) ; 地塞米松 (dexamethasone) ; 右異環磷醯胺 (dexifosfamide) ; 右雷佐生 (dexrazoxane) ; 右維拉帕米 (dexverapamil) ; 地吡醌 ; 迪德尼B (didemnin B) ; 地多西 (didox) ; 二乙基降精胺 (diethylnorspermine) ; 二氫-5-氮胞苷 ; 9-二氫紫杉醇 (dihydrorotaxol) ; 二噁黴素 (dioxamycin) ; 二苯基螺莫司汀 (diphenyl spiromustine) ; 多烯紫杉醇 ; 二十二醇 (docosanol) ; 多拉司瓊 (dolasetron) ; 去氧氟尿苷 (doxifluridine) ; 小紅莓 ; 曲洛昔芬 ; 屈大麻酚 (dronabinol) ; 倍癌黴素SA (duocarmycin SA) ; 依布硒啉 (ebselen) ; 依考莫司汀 (ecomustine) ; 依地福新 (edelfosine) ; 依決洛單抗 (edrecolomab) ; 依氟鳥胺酸 (eflornithine) ; 欖香烯 (elemene) ; 乙嘧替氟 (emitefur) ; 表柔比星 (epirubicin) ; 愛普列特 (epristeride) ; 雌莫司汀類似物 (estramustine analogue) ; 雌激素促效劑 ; 雌激素拮抗劑 ; 依他硝唑 (etanidazole) ; 磷酸依託泊苷 (etoposide phosphate) ; 依西美坦 (exemestane) ; 法屈唑 (fadrozole) ; 法紮拉濱 ; 芬維A胺 ; 非格司亭 ; 非那雄安 (finasteride) ; 夫拉平度 (flavopiridol) ; 氟卓斯汀 (flezelastine) ; 氟斯特酮 (fluasterone) ; 氟達拉濱 (fludarabine) ; 鹽酸氟道諾黴素 (fluorodaunorubicin hydrochloride) ; 福酚美克 (forfenimex) ; 福美司坦 (formestane) ; 福司曲星 (fostriecin) ; 福莫司汀 (fotemustine) ; 德卞啉釷 (gadolinium texaphyrin) ; 硝酸鎂 ; 加洛他濱 (galocitabine) ; 加尼瑞克 (ganirelix) ; 明膠酶抑制劑 ; 吉西他濱 ; 麩胱甘肽抑制劑 ; 和普蘇姆 (hepsulfam) ; 和瑞古林 (heregulin) ; 六亞甲基雙乙醯胺 ; 金絲桃素 (hypericin) ; 伊班膦酸 (ibandronic acid) ; 艾達黴素 (idarubicin) ; 艾多昔芬 (idoxifene) ; 伊決孟酮 (idramantone) ; 伊莫福新 ; 伊洛馬司他 (ilomastat) ; 伊馬替尼 (imatinib, Gleevec®) ; 咪喹莫特 (imiquimod) ; 免疫刺激肽 ; 胰島素樣生長因子-1受體抑制劑 ; 干擾素促效劑 ; 干擾素 ; 介白素 ; 碘苳瓜 (iobenguane) ; 碘多柔比星

(iododoxorubicin)；4-甘薯醇(ipomeanol, 4-)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯胍唑(isobengazole)；異質哈立康定B(isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；傑斯普拉克立德(jasplakinolide)；卡哈拉立德F(kahalalide F)；三乙酸片螺素-N(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷那黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多醣(lentinan sulfate)；立托斯坦汀(leptolstatin)；來曲唑；白血病抑制因子；白血球 $\alpha$ 干擾素；亮丙立德+雌激素+孕酮(leuprolide+estrogen+progesterone)；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；直鏈多元胺類似物；親脂性二糖肽；親脂性鉑化合物；立索克林醯胺7(lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌(losoxantrone)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卞淋鐳(lutetium texaphyrin)；立索茶鹼(lysofylline)；溶胞肽；美坦新(maitansine)；麥洛坦汀A(mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；乳腺絲抑蛋白(maspin)；基質溶素抑制劑(matrilysin inhibitors)；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾(menogaril)；美巴龍(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；蛋胺酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；丙脒脞(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物(mitomycin analogue)；米托萘胺(mitonafide)；米托毒素纖維母細胞生長因子-沙泊寧(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin)；米托蔥醌(mitoxantrone)；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；愛必妥(Erbitux)(人絨毛膜促性腺激素)；單磷醯基脂質A+分支桿菌細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；芥末抗癌劑；印度洋海綿B(mycaperoxide B)；分支桿

菌細胞壁提取物；美瑞泡仁(myriaporone)；N-乙醯地那林(N-acetyldinaline)；N-經取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮+戊唑星(naloxone+pentazocine)；納帕維(napavin)；萘萆二醇(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；萘達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；尼魯米特(nilutamide)；尼撒黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；紐崔林(nitrullyn)；奧利默森(oblimersen, Genasense®)；O6-苯甲基鳥嘌呤(O6-benzylguanine)；奧曲肽(octreotide)；奧克恩(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧拉新(oracin)；口服細胞激素誘導劑；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧賽力鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；太平洋紫杉醇；太平洋紫杉醇類似物；太平洋紫杉醇衍生物；帕諾明(palauamine)；棕櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；人參三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉貝新(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶；皮地新(peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他丁(pentostatin)；噴唑(pentozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺(perfosfamide)；紫蘇子醇(perillyl alcohol)；吩嗪黴素(phenazinomycin)；苯乙酸酯(phenylacetate)；磷酸酶抑制劑；畢西巴尼(picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；普來司汀A(placetin A)；普來司汀B(placetin B)；纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；吡吩姆鈉；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼松(prednisone)；丙基雙-吡啶酮；前列腺素J2；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；蛋白激酶C抑制劑；微藻(microalgal)；蛋白

酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素(purpurin)；吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血色素聚氧乙烯結合物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate)；raf拮抗劑；雷替曲賽(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；ras法呢基蛋白轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基瑞替立汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸銻 Re 186 (rhenium Re 186 etidronate)；根瘤菌素(rhizoxin)；核糖酶；R11視黃醯胺(R11 retinamide)；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；魯濱吉隆B1 (rubiginone B1)；魯泊塞(ruboxyl)；沙芬戈；聖特平(saintopin)；SarCNU；沙卡弗托A (sarcophytol A)；沙格司亭；Sdi 1模擬劑；司莫司汀；衰老衍生抑制劑1；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；西佐喃(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索佛羅(solverol)；促生長因子結合蛋白；索納明(sonermin)；斯帕福斯酸(sparfosic acid)；斯皮卡黴素D (spicamycin D)；螺莫司汀；斯蘭羅皮汀(splenopentin)；海綿抑素1(spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；斯替皮米德(stipiamide)；基質溶素抑制劑(stromelysin inhibitor)；索非羅新(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑；磺化偏端黴素(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；他莫司汀(tallimustine)；甲碘化他莫昔芬(tamoxifen methiodide)；牛碘莫司汀(tauromustine)；他紫羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟；碲吡喃鎗(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑(telomerase inhibitor)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷；四氫十氧化物；替啞明(tetrazomine)；噻立拉斯汀(thaliblastine)；噻考瑞林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬劑；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生成素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺素；乙基初吡啉錫(tin ethyl

etiopurpurin)；替拉紫明；二氯化二茂鈦(titanocene bichloride)；托普升替(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；轉譯抑制劑；維甲酸(tretinoin)；三乙酰基尿苷(triacetyluridine)；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；替伏汀(tyrphostins)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖竇衍生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；凡瑞林B (variolin B)；維拉雷瑣(velaresol)；凡拉明(veramine)；凡啖(verdin)；維替泊芬；長春瑞賓(vinorelbine)；維薩汀(vinxaltine)；維他欣(vitaxin)；伏氮唑；紫諾特隆(zanoterone)；折尼鉑；亞苳維(zilasorb)；及淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

在一個實施例中，第二活性劑為蛋白酶體抑制劑。在一個實施例中，蛋白酶體抑制劑為硼替佐米、雙硫侖(disulfiram)、表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate)、鹽孢菌醯胺A(salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、ONX 0912、CEP-18770或MLN9708。

在一個實施例中，第二活性劑為HDAC抑制劑。在一個實施例中，HDAC抑制劑為伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、貝林司他(belinostat)、莫司汀司他(mocetinostat)、阿貝司他(abexinostat)、恩替司他(entinostat)、SB939、雷斯明司他(resminostat)、吉維諾司他(givinostat)、CUDC-101、AR-42、CHR-2845、CHR-3996、4SC-202、CG200745、ACY-1215、蘿蔔硫素(sulforaphane)、凱維特林(kevetrin)或曲古抑菌素A(trichostatin A)。

在一個實施例中，第二活性劑為有絲分裂抑制劑。在一個實施例中，有絲分裂抑制劑為紫杉烷(taxane)、長春花生物鹼(vinca



alkaloid)或秋水仙鹼(colchicine)。在一個實施例中，紫杉烷為太平洋紫杉醇(白蛋白結合型紫杉醇)或多烯紫杉醇。在一個實施例中，長春花屬生物鹼為長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛或長春瑞賓。

特定第二活性劑包括(但不限於)2-甲氧雌二醇(2-methoxyestradiol)、端粒酶抑素(telomestatin)、多發性骨髓瘤細胞中細胞凋亡之誘導劑(諸如TRAIL)、斯達汀(statins)、司馬沙尼、環孢素、依那西普、多西環素、硼替佐米、奧利默森(Genasense<sup>®</sup>)、雷米卡德(remicade)、多烯紫杉醇、塞內昔布、美法侖、地塞米松(Decadron<sup>®</sup>)、類固醇、吉西他濱、順鉑(cisplatinum)、替莫唑胺(temozolomide)、依託泊苷、環磷醯胺、替莫達(temodar)、卡鉑、甲基苄肼、格立得(gliadel)、他莫昔芬(tamoxifen)、拓朴替康(topotecan)、甲胺喋呤、Arisa<sup>®</sup>、紫杉醇(taxol)、泰素帝、氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、伊立替康、希羅達(xeloda)、CPT-11、干擾素 $\alpha$ 、聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ (例如PEG INTRON-A)、卡培他濱、順鉑、塞替派、氟達拉濱、卡鉑、脂質體道諾黴素(liposomal daunorubicin)、阿糖胞苷、多烯紫杉醇(doxetaxol)、太平洋紫杉醇(pacilitaxel)、長春鹼、IL-2、GM-CSF、達卡巴嗪、長春瑞賓、唑來膦酸(zoledronic acid)、棕櫚酮酸鹽(palmitronate)、比阿信(biaxin)、白消安、潑尼松、雙膦酸鹽(bisphosphonate)、三氧化二砷、長春新鹼、小紅莓(Doxil<sup>®</sup>)、太平洋紫杉醇、更昔洛韋(ganciclovir)、阿黴素(adriamycin)、雌莫司汀磷酸鈉(Emcynt<sup>®</sup>)、舒林酸(sulindac)及依託泊苷。

在另一實施例中，根據待治療、預防或控制之適應症的特定第二藥劑之實例可見於以下參考文獻中，該等參考文獻均全文併入本文中：美國專利第6,281,230號及第5,635,517號；美國公開案第

2004/0220144 號、第 2004/0190609 號、第 2004/0087546 號、第 2005/0203142 號、第 2004/0091455 號、第 2005/0100529 號、第 2005/0214328 號、第 2005/0239842 號、第 2006/0154880 號、第 2006/0122228 號及第 2005/0143344 號；及美國臨時申請案第 60/631,870 號。

可用於治療、預防及/或控制疼痛之第二活性劑之實例包括(但不限於)用以治療或預防疼痛之習知治療劑，諸如抗抑鬱劑、抗驚厥劑、抗高血壓劑、抗焦慮劑、鈣通道阻斷劑、肌肉鬆弛劑、非麻醉止痛劑、類鴉片止痛劑、抗發炎劑、cox-2抑制劑、免疫調節劑、 $\alpha$ -腎上腺素受體促效劑或拮抗劑、免疫抑制劑、皮質類固醇、高壓氧、氯胺酮(ketamine)、其他麻醉劑、NMDA拮抗劑及見於例如 *Physician's Desk Reference* 2003中之其他治療劑。特定實例包括(但不限於)乙醯水楊酸(Aspirin<sup>®</sup>)、塞內昔布(Celebrex<sup>®</sup>)、Enbrel<sup>®</sup>、氯胺酮、加巴噴丁(gabapentin, Neurontin<sup>®</sup>)、苯妥英(phenytoin, Dilantin<sup>®</sup>)、卡馬西平(carbamazepine, Tegretol<sup>®</sup>)、奧卡西平(oxcarbazepine, Trileptal<sup>®</sup>)、丙戊酸(Depakene<sup>®</sup>)、硫酸嗎啡(morphine sulfate)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、潑尼松、灰黃黴素(griseofulvin)、(penthonium)、阿侖膦酸鹽(alendronate)、苯海拉明(dyphenhydramide)、胍乙啶(guanethidine)、酮咯酸(ketorolac, Acular<sup>®</sup>)、降鈣素(thyrocalcitonin)、二甲亞砜(DMSO)、可樂定(clonidine, Catapress<sup>®</sup>)、溴苄胺(bretylium)、酮色林(ketanserin)、利舍平(reserpine)、氟哌利多(droperidol)、阿托品(atropine)、酚妥拉明(phentolamine)、布比卡因(bupivacaine)、利多卡因(lidocaine)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、去甲替林(nortriptyline, Pamelor<sup>®</sup>)、阿米曲替林(amitriptyline, Elavil<sup>®</sup>)、丙咪嗪(imipramine, Tofranil<sup>®</sup>)、多慮平(doxepin, Sinequan<sup>®</sup>)、氯米帕明(clomipramine, Anafranil<sup>®</sup>)、氟西

汀 (fluoxetine , Prozac<sup>®</sup>)、舍曲林 (sertraline , Zoloft<sup>®</sup>)、萘普生 (naproxen)、奈法唑酮 (nefazodone , Serzone<sup>®</sup>)、文拉法辛 (venlafaxine , Effexor<sup>®</sup>)、曲唑酮 (trazodone , Desyrel<sup>®</sup>)、安非他酮 (bupropion , Wellbutrin<sup>®</sup>)、美西律 (mexiletine)、硝苯地平 (nifedipine)、普萘洛爾 (propranolol)、曲馬多 (tramadol)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、(vioxx)、(ziconotide)、氯胺酮、右甲嗎喃 (dextromethorphan)、苯并二氮呋、氯苯胺丁酸 (baclofen)、替紮尼定 (tizanidine) 及酚苳明 (phenoxybenzamine)。

可用於治療、預防及/或控制黃斑變性及相關症候群之第二活性劑之實例包括(但不限於)類固醇、光敏劑、整合素、抗氧化劑、干擾素、黃嘌呤衍生物、生長激素、神經營養因子、新血管生成調節劑、抗VEGF抗體、前列腺素、抗生素、植物雌激素、消炎化合物或抗血管生成化合物或其組合。特定實例包括(但不限於)維替泊芬、初紅紫素錫錯合物 (purlytin)、血管生成抑制性類固醇、rhuFab、干擾素-2 $\alpha$ 、配妥西菲林 (pentoxifylline)、初卞啉錫 (tin etiopurpurin)、莫特沙芬 (motexafin)、雷珠單抗 (lucentis)、鐳 (lutetium)、9-氟-11,21-二羥基-16,17-1-甲基次乙基雙(氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮、拉坦前列素 (latanoprost, 參見美國專利第6,225,348號)、四環素 (tetracycline) 及其衍生物、利福黴素 (rifamycin) 及其衍生物、巨環內酯 (macrolide)、甲硝達唑 (metronidazole, 美國專利第6,218,369號及第6,015,803號)、染料木素 (genistein)、染料木苷 (genistin)、6'-O-Mal染料木苷、6'-O-Ac染料木苷、大豆黃酮 (daidzein)、大豆苷 (daidzin)、6'-O-Mal大豆苷、6'-O-Ac大豆苷、黃豆黃素 (glycitein)、黃豆黃苷 (glycitin)、6'-O-Mal黃豆黃苷、雞豆黃素A (biochanin A)、芒柄花黃素 (formononetin, 美國專利第6,001,368號)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、地塞米松 (美國專利第5,770,589號)、沙力度胺 (thalidomide)、麩胱甘肽 (美國專

利第5,632,984號)、鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)、轉型生長因子b (TGF-b)、腦衍生神經營養因子(BDNF)、2型纖維蛋白溶酶原活化因子 (PAI-2)、EYE101 (Eyetechnopharmaceuticals)、LY333531 (Eli Lilly)、Miravant及RETISERT植入物(Bausch & Lomb)。本文中所引用之所有參考文獻均以全文引用的方式併入。

可用於治療、預防及/或控制皮膚病之第二活性劑之實例包括(但不限於)角質溶解劑、類視色素、 $\alpha$ -羥基酸、抗生素、膠原蛋白、肉毒桿菌毒素、干擾素、類固醇及免疫調節劑。特定實例包括(但不限於)5-氟尿嘧啶、馬索羅酚、三氯乙酸、水楊酸、乳酸、乳酸鈹、脲、維甲酸、異維甲酸(isotretinoin)、抗生素、膠原蛋白、肉毒桿菌毒素、干擾素、皮質類固醇、反式視黃酸及諸如人胎盤膠原蛋白、動物胎盤膠原蛋白、真皮膠原(Dermalogen)、AlloDerm、Fascia、Cymetra、Autologen、Zyderm、Zyplast、Resoplast及Isolagen之膠原蛋白。

可用於治療、預防及/或控制免疫缺乏病症之第二活性劑之實例包括(但不限於)：抗生素(治療性或預防性)，諸如(但不限於)安比西林(ampicillin)、四環素、青黴素(penicillin)、頭孢菌素(cephalosporin)、鏈黴素(streptomycin)、卡那黴素(kanamycin)及紅黴素(erythromycin)；抗病毒劑，諸如(但不限於)金剛烷胺(amantadine)、金剛乙胺(rimantadine)、阿昔洛韋(acyclovir)及利巴韋林(ribavirin)；免疫球蛋白；血漿；免疫增強藥，諸如(但不限於)左旋咪唑(levamisole)及異丙肌苷(isoprinosine)；生物劑，諸如(但不限於) $\gamma$ 球蛋白(gammaglobulin)、轉移因子、介白素及干擾素；激素，諸如(但不限於)胸腺激素；及其他免疫劑，諸如(但不限於)B細胞刺激劑(例如BAFF/BlyS)、細胞激素(例如IL-2、IL-4及IL-5)、生長因子(例如TGF- $\alpha$ )、抗體(例如抗CD40及IgM)、含有非甲基化CpG基元之寡核苷

酸及疫苗(例如病毒疫苗及腫瘤肽疫苗)。

可用於治療、預防及/或控制睡眠功能障礙及相關症候群之第二活性劑之實例包括(但不限於)三環抗抑鬱劑、選擇性血清素再吸收抑制劑、抗癲癇劑(加巴噴丁、普瑞巴林(pregabalin)、卡馬西平(carbamazepine)、奧卡西平、左乙拉西坦(levetiracetam)、托吡酯(topiramate))、抗心律失常劑、鈉通道阻斷劑、選擇性發炎介體抑制劑、類鴉片劑、第二免疫調節化合物、組合劑及在睡眠療法中所用之其他已知或習知藥劑。特定實例包括(但不限於)雷若尼汀(Neurontin)、羥氫可待因(oxycontin)、嗎啡鹼(morphine)、托吡酯、阿米替林(amitryptiline)、諾曲替林(nortryptiline)、卡馬西平、左旋多巴(Levodopa)、L-DOPA、可卡因(cocaine)、 $\alpha$ -甲基-酪胺酸、利舍平、丁苯那嗪(tetrabenazine)、苯紮托品(benzotropine)、帕吉林(pargyline)、甲磺酸芬多拉帕(fenodolpam mesylate)、卡麥角林(cabergoline)、二鹽酸普拉克索(pramipexole dihydrochloride)、羅匹尼羅(ropinorole)、鹽酸金剛烷胺(amantadine hydrochloride)、鹽酸司來吉蘭(selegiline hydrochloride)、卡比多巴(carbidopa)、甲磺酸培高利特(pergolide mesylate)、息寧控釋片(Sinemet CR)、金剛烷胺(Symmetrel)、異丙菸肼(iproniazid)、氯吉靈(clorgyline)、苯乙肼(phenelzine)、異卡波肼(isocarboxazid)、托卡朋(tolcapone)、恩他卡朋(entacapone)、水楊酸毒扁豆鹼(physostigmine salicylate)、硫酸毒扁豆鹼(physostigmine sulfate)、溴化毒扁豆鹼(physostigmine bromide)、溴化新斯的明(meostigmine bromide)、甲基硫酸新斯的明(neostigmine methylsulfate)、氯化安貝氯鎂(ambenonim chloride)、依酚氯鎂(edrophonium chloride)、他克林(tacrine)、氯解磷定(pralidoxime chloride)、雙複磷(obidoxime chloride)、溴化雙解磷(trimedoxime bromide)、二乙醯單肼(diacetyl monoxim)、騰喜龍(endrophonium)、

吡斯的明(pyridostigmine)、地美卡林(demecarium)、萘普生鈉(naproxen sodium)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、雙氯芬酸鉀(diclofenac potassium)、塞內昔布、舒林酸、奧沙普嗪(oxaprozin)、二氟尼柳(diflunisal)、依託度酸(etodolac)、美洛昔康(meloxicam)、布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、萘丁美酮(nabumetone)、羅非昔布(refecoxib)、甲胺喋呤、來氟米特(leflunomide)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、氯金酸鈉(gold salts)、RHo-D免疫球蛋白、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenylate mofetil)、環孢黴素(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、他克莫司(tacrolimus)、巴利昔單抗(basiliximab)、達利珠單抗(daclizumab)、水楊酸、乙醯水楊酸、水楊酸甲酯、二氟尼柳、雙水楊酸酯(salsalate)、奧沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶、乙醯胺苯酚、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯滅酸鈉(meclofenamate sodium)、托美丁(tolmetin)、酮洛酸(ketorolac)、雙氯芬酸(dichlofenac)、氟濱普芬(flurbinprofen)、奧沙普嗪、吡羅昔康(piroxicam)、美洛昔康、安吡昔康(ampiroxicam)、屈惡昔康(droxicam)、匹伐昔康(pivoxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、安替比林(antipyrine)、胺基比林(aminopyrine)、阿紮丙宗(apazone)、齊留通(zileuton)、金硫葡萄糖(aurothioglucose)、硫代蘋果酸金鈉、金諾芬(auranofin)、甲胺喋呤、秋水仙鹼、別嘌醇(allopurinol)、丙磺舒(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、苯溴馬隆(benzbromarone)、倍他米松(betamethasone)及其他糖皮質激素(glucocorticoids)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、多潘立酮(domperidone)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、異丙嗪(promethazine)、氯丙嗪(chlorpromazine)、曲美苳胺(trimethobenzamide)、昂丹司瓊(ondansetron)、格拉司瓊(granisetron)、羥嗪、乙醯白胺酸單乙醇胺、阿立必利(alizapride)、阿

紫司瓊、苯喹胺、胺醇醋茶鹼(bietanautine)、溴必利(bromopride)、布克力嗪(buclicine)、氯波必利(clebopride)、賽克力嗪(cyclizine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、地芬尼多(diphenidol)、多拉司瓊、美克利嗪(meclizine)、美沙拉妥(methallatal)、美托哌丙嗪(metopimazine)、納比隆(nabilone)、氧培納多(oxyperndyl)、匹哌馬嗪(pipamazine)、莨菪鹼(scopolamine)、舒必利(sulpiride)、四氫大麻酚、硫乙拉嗪(thiethylperazine)、硫丙拉嗪(thiopropazine)、托烷司瓊及其混合物。

可用於治療、預防及/或控制血紅蛋白病及相關病症之第二活性劑之實例包括(但不限於)：介白素，諸如IL-2(包括重組IL-II(「rIL2」)及金絲雀痘IL-2)、IL-10、IL-12及IL-18；干擾素，諸如干擾素 $\alpha$ -2a、干擾素 $\alpha$ -2b、干擾素 $\alpha$ -n1、干擾素 $\alpha$ -n3、干擾素 $\beta$ -I a及干擾素 $\gamma$ -I b；及G-CSF；羥基脲；丁酸酯或丁酸酯衍生物；氧化亞氮；羥基脲；HEMOXIN™ (NIPRISAN™；參見美國專利第5,800,819號)；Gardos通道拮抗劑，諸如克黴唑及三芳基甲烷衍生物；去鐵胺(Deferoxamine)；蛋白C；及血液輸注物或血液替代品(諸如Hemospan™或Hemospan™ PS (Sangart))輸注物。

本文中所提供之鹽或固態形式及第二活性劑向患者之投與可藉由相同或不同投藥途徑同時或依序進行。用於特定活性劑之特定投藥途徑之適合性將視活性劑本身(例如其是否可經口投與而在進入血流之前未分解)及正治療之疾病而定。一種用於本文中所提供之化合物之投藥為口服。第二活性劑或成分之投藥途徑為一般熟習此項技術者所已知。參見例如*Physicians' Desk Reference* (第60版, 2006)。

在一個實施例中，第二活性劑係以約1至約1000 mg、約5至約500 mg、約10至約350 mg或約50至約200 mg之量經靜脈內或皮下且每天一或兩次投與。第二活性劑之特定量將視所用特定藥劑；所治療或

控制之疾病類型；疾病之嚴重程度及階段；及同時向患者投與的本文中所提供之化合物及任何視情況選用之其他活性劑之量而定。

如本文中別處所論述，亦涵蓋一種減少、治療及/或預防與習知療法相關之不利或不當作用之方法，該習知療法包括(但不限於)手術、化學療法、輻射療法、激素療法、生物學療法及免疫療法。本文中所提供之鹽及固態形式及其他活性成分可在與習知療法相關之不利作用出現之前、期間或之後向患者投與。

### 5.7 週期性療法

在某些實施例中，本文中所提供之預防劑或治療劑係週期地向患者投與。週期性療法包括歷時一段時間投與活性劑，隨後暫停(亦即中止投藥)一段時間，且重複此依序投藥。週期性療法可減少對療法中之一或多者之抵抗性的發展、避免或減少療法中之一者之副作用及/或改良治療功效。

因此，在一個實施例中，本文中所提供之鹽或固態形式係每天以單一或分次劑量投與，週期為四至六週，暫停時期為約一週或兩週。週期性療法進一步允許給藥週期之頻率、數目及時長增加。因此，另一實施例涵蓋投與本文中所提供之化合物歷時比當單獨投與時之典型週期更多之週期。在另一實施例中，本文中所提供之鹽或固態形式係投與持續比典型地在亦投與第二活性成分之患者中產生劑量限制毒性更大的週期數。

在一個實施例中，本文中所提供之鹽或固態形式係以每天約0.1 mg至約500 mg之劑量每天且連續投與持續三或四週，隨後暫停一或兩週。在其他實施例中，劑量可為約1 mg至約300 mg、約0.1 mg至約150 mg、約1 mg至約200 mg、約10 mg至約100 mg、約0.1 mg至約50 mg、約1 mg至約50 mg、約10 mg至約50 mg、約20 mg至約30 mg或約1 mg至約20 mg，隨後暫停。



在一個實施例中，本文中所提供之鹽或固態形式及第二活性成分係在四至六週之週期期間經口投與，投與本文中所提供之化合物進行30至60分鐘、隨後投與第二活性成分。在另一實施例中，本文中所提供之化合物及第二活性成分之組合係以每個週期經約90分鐘藉由靜脈內輸注而投與。

典型地，向患者投與組合治療期間之週期數將為約1個至約24個週期、約2個至約16個週期或約4個至約3個週期。

## 5.8 醫藥組合物及劑型

醫藥組合物可用於製備個別、單一單位劑型。本文中所提供之醫藥組合物及劑型包含本文中所提供之鹽或固態形式。醫藥組合物及劑型可進一步包含一或多種賦形劑。

本文中所提供之醫藥組合物及劑型亦可包含一或多種其他活性成分。視情況選用之第二或其他活性成分之實例在上文揭示。

本文中所提供之單一單位劑型適用於向患者經口、經黏膜(例如經鼻、經舌下、經陰道、頰內或經直腸)、非經腸(例如皮下、靜脈內、快速注射、肌內或動脈內)、局部(例如滴眼劑或其他眼用製劑)、經皮(transdermal)或經皮(transcutaneous)投與。劑型之實例包括(但不限於)：錠劑；囊片；膠囊，諸如軟質彈性明膠膠囊；扁囊劑；糖衣錠；口含錠；分散液；栓劑；散劑；氣溶膠(例如鼻用噴霧或吸入劑)；凝膠；適用於向患者經口或經黏膜投與之液體劑型，包括懸浮液(例如水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酏劑；適用於向患者非經腸投與之液體劑型；適用於局部投與之滴眼劑或其他眼用製劑；及可經復原以提供適用於向患者非經腸投與之液體劑型之無菌固體(例如結晶或非晶固體)。

劑型之組成、形狀及類型典型地將視其用途而變。舉例而言，急性治療疾病中所用之劑型可含有比慢性治療相同疾病中所用之劑型

更大量之一或多種其所包含之活性成分。類似地，非經腸劑型可含有比用於治療相同疾病之口服劑型更少量之一或多種其所包含之活性成分。使用特定劑型之此等及其他方式將彼此不同，將對熟習此項技術者顯而易見。參見例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第20版，Mack Publishing, Easton PA (2000)。

在一個實施例中，醫藥組合物及劑型包含一或多種賦形劑。適合賦形劑為熟習藥劑學技術者所熟知，且適合賦形劑之非限制性實例提供於本文中。特定賦形劑是否適於併入醫藥組合物或劑型中視此項技術中所熟知之多種因素而定，該等因素包括(但不限於)向患者投與劑型之方式。舉例而言，諸如錠劑之口服劑型可含有不適用於非經腸劑型之賦形劑。特定賦形劑之適合性亦可視劑型中之特定活性成分而定。舉例而言，一些活性成分之分解可因一些賦形劑(諸如乳糖)或當曝露於水時而加速。包含一級胺或二級胺之活性成分尤其易發生該加速之分解。因此，提供含有(若有)極少乳糖、其他單醣或二醣之醫藥組合物及劑型。如本文中所用，術語「無乳糖」意謂所存在之乳糖(若有)的量不足以實質上增加活性成分之降解速率。

無乳糖組合物可包含此項技術中所熟知且(例如)在 *U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002)* 中所列出之賦形劑。一般而言，無乳糖組合物包含醫藥學上相容及醫藥學上可接受之量的活性成分、黏合劑/填充劑及潤滑劑。在一個實施例中，無乳糖劑型包含活性成分、微晶纖維素、預膠凝澱粉及硬脂酸鎂。

亦提供包含活性成分之無水醫藥組合物及劑型，此係由於水可促進一些化合物降解。舉例而言，添加水(例如5%)在醫藥技術中被廣泛接受為模擬長期儲存方式以測定調配物隨時間流逝之諸如存放期或穩定性之特徵。參見例如Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*，第2版，Marcel Dekker, NY, NY, 1995，第379-80頁。實際

上，水及熱加速一些化合物分解。因此，水對調配物之作用可非常顯著，此係由於在製造、處置、封裝、儲存、運輸及使用調配物期間常遇到水分及/或濕氣。

無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分成分及低水分或低濕氣條件來製備。若預期在製造、封裝及/或儲存期間會實質接觸水分及/或濕氣，則包含乳糖及至少一種包含一級胺或二級胺之活性成分之醫藥組合物及劑型較佳為無水的。

無水醫藥組合物應以維持其無水性質之方式來製備及儲存。因此，在一個實施例中，無水組合物係使用已知防止曝露於水之材料來封裝，以使得其可包括於適合調配套組中。適合封裝之實例包括(但不限於)密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、泡殼包裝及條帶包裝。

亦提供包含一或多種減小活性成分將分解之速率之化合物的醫藥組合物及劑型。本文中稱為「穩定劑」之該等化合物包括(但不限於)抗氧化劑，諸如抗壞血酸、pH緩衝液或鹽緩衝液。

如同賦形劑之量及類型，劑型中活性成分之量及特定類型可視諸如(但不限於)向患者投與之途徑的因素而不同。在一個實施例中，劑型以約0.10 mg至約500 mg之量包含本文中所提供之化合物。在其他實施例中，劑型以約0.1 mg、1 mg、2 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg或500 mg之量包含本文中所提供之化合物。

在其他實施例中，劑型以1 mg至約1000 mg、約5 mg至約500 mg、約10 mg至約350 mg或約50 mg至約200 mg之量包含第二活性成分。當然，第二活性劑之特定量將視所用特定藥劑；正治療或控制之疾病或病症；及本文中所提供之化合物之量；及向患者同時投與之任

何視情況選用之其他活性劑而定。

### 5.8.1 口服劑型

適用於經口投與之醫藥組合物可以離散劑型提供，該等離散劑型諸如(但不限於)錠劑(例如咀嚼錠劑)、囊片、膠囊及液體(例如調味糖漿)。該等劑型含有預定量之活性成分，且可藉由熟習此項技術者熟知之藥劑學方法來製備。一般參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第20版, Mack Publishing, Easton PA (2000)。

本文中所提供之口服劑型係藉由根據習知醫藥混配技術將精細混雜物中之活性成分與至少一種賦形劑組合來製備。賦形劑可視投與所要之製劑形式而採用多種形式。舉例而言，適用於口服液體或氣溶膠劑型中之賦形劑包括(但不限於)水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑及著色劑。適用於固體口服劑型(例如散劑、錠劑、膠囊及囊片)中之賦形劑之實例包括(但不限於)澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。

在一個實施例中，口服劑型為錠劑或膠囊，在該情況下使用固體賦形劑。在另一實施例中，錠劑可由標準水性或非水性技術塗佈。該等劑型可由藥劑學方法中之任一者來製備。一般而言，醫藥組合物及劑型係藉由將活性成分與液體載劑、細粉狀固體載劑或二者均一旦精細混雜，及隨後必要時使產物定形成所要呈現形式來製備。

舉例而言，錠劑可藉由壓製或模製來製備。壓製型錠劑可藉由在適合機器中將視情況與賦形劑混合之活性成分壓製成自由流動形式(諸如散劑或顆粒)來製備。模製型錠劑可藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物而製成。

可用於本文中所提供之口服劑型之賦形劑的實例包括(但不限於)黏合劑、填充劑、崩解劑及潤滑劑。適用於醫藥組合物及劑型之黏合劑包括(但不限於)玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然及

合成膠(諸如阿拉伯膠)、海藻酸鈉、褐藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀黃蓍膠、瓜爾膠、纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、預膠凝澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如第2208號、第2906號、第2910號)、微晶纖維素及其混合物。

微晶纖維素之適合形式包括(但不限於)以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105出售之物質(可獲自FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)及其混合物。特定黏合劑為以 AVICEL RC-581出售的微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。適合無水或低水分賦形劑或添加劑包括 AVICEL-PH-103™及 Starch 1500 LM。

適用於本文中所提供之醫藥組合物及劑型之填充劑的實例包括(但不限於)滑石、碳酸鈣(例如顆粒或散劑)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠凝澱粉及其混合物。在一個實施例中，醫藥組合物中之黏合劑或填充劑係以醫藥組合物或劑型的約50重量%至約99重量%存在。

崩解劑可在組合物中用以提供當曝露於水性環境時崩解之錠劑。含有過多崩解劑之錠劑可能在儲存時崩解，而含有過少崩解劑之錠劑可能無法以所要速率或在所要條件下崩解。因此，可使用既不過多亦不過少而有害地改變活性成分釋放之充足量之崩解劑以形成固體口服劑型。所用崩解劑之量根據調配物之類型而變化，且一般熟習此項技術者容易辨別。在一個實施例中，醫藥組合物包含約0.5重量%至約15重量%之崩解劑，或約1重量%至約5重量%之崩解劑。

可用於醫藥組合物及劑型中之崩解劑包括(但不限於)瓊脂、褐藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、交聯普維酮(crospovidone)、陽離子交換樹脂鉀(polacrillin potassium)、羥乙酸澱

粉鈉、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、其他澱粉、預膠凝澱粉、其他澱粉、黏土、其他褐藻膠、其他纖維素、膠及其混合物。

可用於醫藥組合物及劑型中之潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂及其混合物。其他潤滑劑包括(例如)矽酸鹽矽膠(AEROSIL200，由W.R. Grace Co. (Baltimore, MD)製造)、合成二氧化矽之凝聚型氣溶膠(由Degussa Co. (Plano, TX)出售)、CAB-O-SIL(由Cabot Co. (Boston, MA)出售之熱解二氧化矽產品)及其混合物。若完全使用，則潤滑劑可以占其所併入之醫藥組合物或劑型的少於約1重量%之量使用。

在一個實施例中，固體口服劑型包含本文中所提供之鹽或固態形式、無水乳糖、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、硬脂酸、膠狀無水二氧化矽及明膠。

### 5.8.2 控制釋放劑型

諸如本文中所提供之化合物、鹽及固態形式的活性成分可藉由控制釋放方法或藉由一般熟習此項技術者所熟知之傳遞裝置投與。實例包括(但不限於)以下美國專利中所述者：第3,845,770號、第3,916,899號、第3,536,809號、第3,598,123號及第4,008,719號、第5,674,533號、第5,059,595號、第5,591,767號、第5,120,548號、第5,073,543號、第5,639,476號、第5,354,556號、第5,639,480號、第5,733,566號、第5,739,108號、第5,891,474號、第5,922,356號、第5,972,891號、第5,980,945號、第5,993,855號、第6,045,830號、第6,087,324號、第6,113,943號、第6,197,350號、第6,248,363號、第6,264,970號、第6,267,981號、第6,376,461號、第6,419,961號、第

6,589,548號、第6,613,358號、第6,699,500號，其每一者均以引用的方式併入本文中。該等劑型可用於使用(例如)氫丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、可滲透膜、滲透系統、多層塗層、微粒、脂質體、微球體或其組合以提供一或多種活性成分之緩慢或控制釋放，從而以變化之比例提供所要之釋放曲線。可容易地選擇一般熟習此項技術者已知的適合控制釋放調配物(包括本文中所述之調配物)以供本文中所提供之活性成分使用。因此，所提供之組合物涵蓋適合於控制釋放的適用於經口投與之單一單位劑型，諸如(但不限於)錠劑、膠囊、囊形片及囊片。

所有控制釋放醫藥產品均具有改良藥物療法以超越由其非控制性對應物所達成者之共同目標。理想地，在醫學治療中使用最佳設計之控制釋放製劑之特徵為採用最少原料藥以最少量時間治癒或控制病況。控制釋放調配物之優勢包括藥物活性擴展、給藥頻率降低及患者適應性增加。另外，可使用控制釋放調配物以影響起始作用時間或其他特徵(諸如藥物之血液水準)，且可由此影響副作用(例如不利作用)出現。

大多數控制釋放調配物經設計而最初釋放一定量藥物(活性成分)使得立即產生所要治療作用，且逐步及連續地釋放其他量之藥物以歷經延長時段維持此治療或預防作用之水準。爲了在體內維持藥物之此恆定水準，藥物必須以將替代經代謝且自體內排泄之藥物量的速率自劑型釋放。活性成分之控制釋放可受各種條件刺激，該等條件包括(但不限於)pH值、溫度、酶、水或其他生理學條件或化合物。

在某些實施例中，藥物可使用靜脈內輸注、可植入滲透泵、經皮貼片、脂質體或其他投藥模式投與。在一個實施例中，可使用泵(參見Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald等人, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek等人, *N. Engl. J. Med.* 321:574

(1989))。在另一實施例中，可使用聚合材料。在另一實施例中，可將控制釋放系統置於個體中由專業技術人員確定之適當部位處，亦即因此僅需要全身性劑量之一部分(參見例如 Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 第2卷, 第115-138頁 (1984))。其他控制釋放系統由 Langer 在綜述中論述(*Science* 249:1527-1533 (1990))。活性成分可分散於固體內部基質(例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇及部分水解之交聯聚乙酸乙烯酯)中，該固體內部基質由外部聚合薄膜(例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、離聚物聚對苯二甲酸伸乙酯、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物)圍繞，該外部聚合薄膜不溶於體液中。活性成分隨後在釋放速率控制步驟中擴散穿過外部聚合薄膜。該等非經腸組合物中活性成分之百分比高度視其特定性質以及個體需要而定。

### 5.8.3 非經腸劑型

非經腸劑型可藉由各種途徑向患者投與，該等途徑包括(但不限於)經皮下、經靜脈內(包括快速注射)、肌內及動脈內。在一些實施例中，非經腸劑型之投與繞過患者之抗污染物天然防護，且由此，在此等實施例中，非經腸劑型為無菌的或能夠在至患者投與之前滅菌。非經腸劑型之實例包括(但不限於)待注射溶液、待溶解或懸浮於醫藥學



上可接受之注射用媒劑中之乾式產品、待注射懸浮液及乳液。

可用於提供非經腸劑型之適合媒劑為熟習此項技術者熟知。實例包括(但不限於)：注射用水USP；水性媒劑，諸如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水可混溶性媒劑，諸如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

亦可將增加本文中所揭示之一或多種活性成分之溶解度的鹽及固態形式併入非經腸劑型中。舉例而言，可使用環糊精及其衍生物以增加本文中所提供之化合物之溶解度。參見例如美國專利第5,134,127號，其以引用的方式併入本文中。

#### 5.8.4 局部及經黏膜劑型

本文中所提供之局部及經黏膜劑型包括(但不限於)噴霧、氣溶膠、溶液、乳液、懸浮液、滴眼劑或其他眼用製劑或為熟習此項技術者所知之其他形式。參見例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第16版、第18版及第20版, Mack Publishing, Easton PA (1980、1990及2000)；及*Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 第4版, Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。適用於治療口腔內之黏膜組織之劑型可調配為漱口劑或口服凝膠。

可用於提供由本文中所涵蓋之局部及經黏膜劑型之適合賦形劑(例如載劑及稀釋劑)及其他物質為熟習醫藥技術者所熟知，且視既定醫藥組合物或劑型將施用之特定組織而定。在一個實施例中，賦形劑包括(但不限於)水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷-1,3-二醇、十四烷酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油及其混合物以形成無毒及醫藥學上可接受之溶液、乳液或凝膠。亦可添加增濕劑或保濕劑至醫藥

組合物及劑型中。其他成分之實例為此項技術中所熟知。參見例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第16版、第18版及第20版, Mack Publishing, Easton PA (1980、1990及2000)。

亦可調節醫藥組合物或劑型之pH值以改良一或多種活性成分之傳遞。又,可調節溶劑載劑之極性、其離子強度或張力以改良傳遞。亦可添加諸如硬脂酸鹽之化合物至醫藥組合物或劑型中以改變一或多種活性成分之親水性或親脂性以改良傳遞。在其他實施例中,硬脂酸鹽可充當用於調配物之脂質媒劑、乳化劑或界面活性劑,或傳遞增強劑或滲透增強劑。在其他實施例中,活性成分之鹽、溶劑合物、前藥、籠形物或立體異構體可用於進一步調節所得組合物之性質。

## 5.9 套組

在一個實施例中,本文中所提供之活性成分並不同時或藉由相同投藥途徑向患者投與。在另一實施例中,提供可使投與適當量之活性成分簡單化之套組。

在一個實施例中,套組包含本文中所提供之化合物之劑型。套組可進一步包含其他活性成分,諸如奧利默森(Genasense<sup>®</sup>)、美法侖、G-CSF、GM-CSF、EPO、拓朴替康、達卡巴嗪、伊立替康、泰素帝、IFN、COX-2抑制劑、己酮可可鹼(pentoxifylline)、環丙沙星(ciprofloxacin)、地塞米松、IL2、IL8、IL18、Ara-C、長春瑞賓、異維甲酸、13順-視黃酸或其藥理學上活性突變體或衍生物或其組合。其他活性成分之實例包括(但不限於)本文中所揭示之活性成分。

在其他實施例中,套組可進一步包含用於投與活性成分之裝置。該等裝置之實例包括(但不限於)注射器、滴液袋、貼片及吸入器。

套組可進一步包含用於移植之細胞或血液以及可用於投與一或多種活性成分之醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言,若活性成分係以

須經復原以用於非經腸投與之固態形式提供，則套組可包含適合媒劑之密封容器，活性成分可溶解於該媒劑中以形成適用於非經腸投與之無微粒無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑之實例包括(但不限於)：注射用水USP；水性媒劑，諸如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水可混溶性媒劑，諸如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

## 6 實例

### 6.1 化合物(I-S)之鹽及溶劑合物

#### 6.1.1 合成化合物(I-S)

添加化合物(I-S)之苯磺酸鹽(75 g, 1X)及碳酸氫鈉(11.4 g, 0.15X)至具有頂置式攪動器及氮氣層之3公升夾套底滴式容器中之乙酸甲酯(1350 mL, 18X)及水(300 mL, 4X)中。在15至25°C下攪動混合物直至固體溶解。使混合物沈澱且分離。添加水(75 mL, 1X)至有機相中，在15至25°C下攪動5分鐘，使其沈澱且分離。乾燥有機層，提供化合物(I-S)。

#### 6.1.2 游離鹼無水物

在小瓶中，將約50 mg化合物(I-S)及約250 µL乙腈加熱至約40°C，隨後冷卻至室溫。過濾所得漿液，獲得化合物(I-S)游離鹼無水物固體。

#### 6.1.3 游離鹼水合物

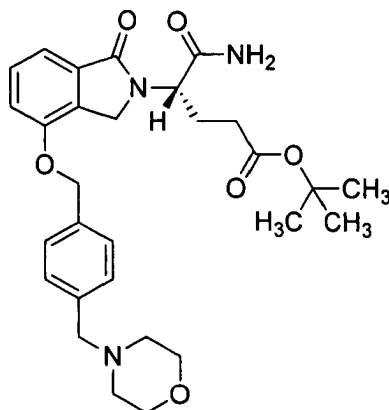
在小瓶中，將約150 mg化合物(I-S)及約1.5 mL水加熱至50°C，且隨後冷卻至室溫。過濾所得漿液，獲得化合物(I-S)游離鹼水合物固體。

#### 6.1.4 游離鹼THF溶劑合物

在小瓶中，將約50 mg化合物(I-S)及約250  $\mu$ L THF加熱至40℃，隨後冷卻至室溫。過濾所得漿液，獲得化合物(I-S)之THF溶劑合物。

### 6.1.5 苯磺酸鹽

將化合物(II) (175 g, 1X)及苯磺酸(68.7 g, 0.39X)饋入乙腈(1400 mL, 8X)。



(II)

在90℃下以每小時1至3X乙腈體積之速率蒸餾混合物4小時。添加晶種(1.75 g, 0.01X, 為於17.5 mL乙腈中之漿液)。以每小時1至3X乙腈體積之速率再連續蒸餾混合物4至5小時(總計8至9小時)。經約1至4小時將混合物冷卻至15至25℃，且在15至25℃下攪動至少1小時。過濾固體，用乙腈(350 mL, 2X)洗滌，且在35至50℃下在氮氣流下在減壓下乾燥，獲得化合物(I-S)之苯磺酸鹽。

### 6.1.6 苯磺酸鹽DMSO溶劑合物

將5 g化合物(I-S)之苯磺酸鹽溶解於10 mL二甲亞砜及10 mL乙酸乙酯中。在室溫下經約5小時添加50 mL乙酸乙酯，且在室溫下攪動混合物15小時。過濾反應混合物，獲得溶劑合物，其用10 mL乙酸乙酯洗滌。

### 6.1.7 D-酒石酸鹽

將250 mg化合物(I-S)饋入5 mL乙腈。饋入83 mg (1莫耳當量)D-酒石酸。將反應混合物加熱至70℃，維持於該溫度下2小時，隨後維

持於50℃下14小時，隨後冷卻至20℃。過濾D-酒石酸鹽，且在真空下乾燥。

#### 6.1.8 半D-酒石酸鹽

添加2 g化合物(I-S)及0.71 g D-酒石酸至30 mL乙腈中。在60℃下加熱混合物1小時，且隨後在75℃下加熱1小時。隨後將混合物冷卻至20℃，且收集半D-酒石酸鹽。

#### 6.1.9 L-酒石酸鹽

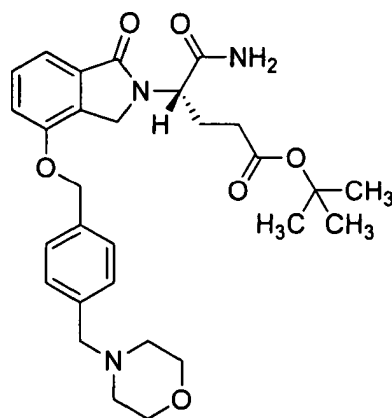
向小瓶中添加100 mg化合物(I-S)、120 mg L-(+)酒石酸溶液(25% w/w於水中)及2 mL 2-丙醇。隨後將漿液加熱至50℃，隨後冷卻至室溫。隨後過濾漿液，且乾燥，獲得酒石酸鹽。

#### 6.1.10 甲苯磺酸鹽

將250 mg化合物(I-S)饋入乙腈。將106 mg (1等效物)對甲苯磺酸水合物饋入混合物。在70℃下攪動混合物1.5小時，在50℃下攪動5小時，且在20℃下攪動15小時。隨後過濾固體，獲得甲苯磺酸鹽。

#### 6.1.11 (+)樟腦磺酸鹽

將2 g化合物(II) (3.82 mmol)、1.15 g (4.97 mmol) (+)樟腦磺酸鹽饋入20 mL乙酸乙酯。



(II)

將混合物加熱至回流持續28小時，且經由迪安斯塔克設備移除水。隨後冷卻混合物，且過濾，獲得(+)-樟腦磺酸鹽。

## 6.2 化合物(I-S)之鹽酸鹽之多晶型物篩檢

進行化合物(I-S)鹽酸鹽之多晶型物篩檢以研究是否可在各種條件(諸如不同溶劑、溫度及濕度變化)下產生化合物(I-S)鹽酸鹽之不同固態形式。

在此多形現象研究中得到鹽酸鹽之總共十一種獨特結晶形式。形式A為此研究中得到之唯一無水物形式。發現所有其他形式均為水合物或溶劑合物。

開始多晶型物篩檢以求產生儘可能多的固態形式。在篩檢期間產生之晶體形式之表徵係藉由X射線粉末繞射(XRPD)、差示掃描熱量測定(DSC)、熱解重量分析(TGA)、微型掃描式電子顯微鏡(Mini SEM)及動態氣相吸附(DVS)進行。亦獲得關於在水性及各種常見有機溶劑中之溶解度的資訊。用於篩檢中之實驗程序之描述描述如下。

### 6.2.1 近似溶解度

用於多晶型物篩檢中之溶劑為HPLC或試劑等級，包括丙酮、乙腈(MeCN)、MeCN/水(1:1)、正丁醇(n-BuOH)、絕對乙醇(EtOH)、乙醇/水(1:1)、甲醇(MeOH)、2-丙醇(IPA)、乙酸乙酯(EtOAc)、二氯甲烷(DCM)、甲基乙基酮(MEK)、甲基第三丁基醚(MTBE)、庚烷、甲苯、乙酸甲酯(MeOAc)、四氫呋喃(THF)、THF/水(1:1)及水。用已知體積之測試溶劑處理稱重之化合物(I-S)鹽酸鹽樣品(約100 mg)。在室溫下攪動所得混合物至少24小時。若所有固體藉由目視檢查似乎均溶解，則基於用以給出完整溶液之溶劑的總體積計算估計溶解度。若存在固體，則將已知體積之濾液蒸發至乾燥，且量測殘餘物重量以估計溶解度。

### 6.2.2 平衡/成漿液及蒸發

藉由添加過量鹽酸鹽至至多2 mL測試溶劑中來進行平衡及蒸發實驗。在室溫及50℃下各別地攪動所得混合物至少24小時。在達至平

衡時，移除飽和上清溶液，使用0.45  $\mu\text{m}$  PTFE過濾器過濾，且使其分別在室溫及50°C下在氮氣下於開口小瓶中蒸發。分離由平衡產生之固體，且風乾，隨後分析。

### 6.2.3 再結晶

爲了冷卻再結晶，在60°C下用鹽酸鹽使所選擇之溶劑(MeOH)飽和。在60°C下攪拌溶液10分鐘，使用0.45  $\mu\text{m}$  PTFE注射器過濾器過濾，且隨後以20°C/min冷卻至室溫隔夜。將溶液置於冰箱中5天。分離由再結晶產生之固體，且風乾，隨後分析。

爲了反溶劑再結晶，在60°C下用鹽酸鹽使所選擇之溶劑(DMSO及MeOH)飽和。一次固體完全溶解，則將一部分溶液過濾至反溶劑(丙酮、MeCN、BuOAc、n-BuOH、MTBE、甲苯或THF)中。在室溫下攪拌DMSO/MTBE與DMSO/THF之混合物隔夜。將溶液其餘部分置於冰箱中5天。分離由再結晶產生之固體，且風乾，隨後分析。

### 6.2.4 表徵

#### (A) X射線粉末繞射(XRPD)

藉由XRPD分析多晶型物篩檢中產生之所有固體樣品。在PANalytical Empyrean或Thermo ARL X'TRA X射線粉末繞射儀上使用Cu  $K\alpha$ 輻射在1.54 Å下進行XRPD分析。

PANalytical Empyrean儀器配備有細焦X射線管。將X射線產生器之電壓及電流分別設定在45 kV及40 mA。將發散狹縫設定在1/16°及1/8°，且接收狹縫設定在1/16°。使用Pixel 2D偵測器量測繞射輻射。將 $\theta$ -2 $\theta$ 連續掃描設定在步長0.013或0.026，自3°至40° 2 $\theta$ ，樣品旋轉速率爲4。使用燒結氧化鋁標準來檢查峰位置。

Thermo ARL X'TRA儀器配備有細焦X射線管。將X射線產生器之電壓及電流分別設定在45 kV及40 mA。將發散狹縫設定在4 mm及2 mm，且量測狹縫設定在0.5 mm及0.2 mm。使用Peltier冷卻Si (Li)固態

偵測器量測繞射輻射。使用 $2.40^{\circ}/\text{min}$  ( $0.5$ 秒/ $0.02^{\circ}$ 步)下自 $1.5^{\circ}$ 至 $40^{\circ}$   $2\theta$ 之 $\theta$ - $2\theta$ 連續掃描。使用燒結氧化鋁標準來檢查峰位置。

#### **(B) 差示掃描熱量測定(DSC)**

在TA instrument Q2000差示掃描量熱儀上進行DSC分析。使用鈦作為校準標準。將大約2-5 mg樣品置於DSC盤中。在氮氣下以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之速率加熱樣品，達至 $300^{\circ}\text{C}$ 之最終溫度。熔點報導為外推起始溫度。

#### **(C) 熱解重量分析(TGA)**

在TA instrument Q5000熱解重量分析儀上進行TGA分析。使用草酸鈣用於效能檢查。將大約2-10 mg準確稱重之樣品置於盤中，且裝載至TGA熔爐中。在氮氣下以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之速率加熱樣品，達至 $300^{\circ}\text{C}$ 之最終溫度。

#### **(D) 微型掃描式電子顯微鏡(Mini SEM)**

在Even Mini SEM上進行樣品之形態分析。將少量樣品分散於樣品固持器上，且隨後用金塗佈，在 $200\times$ 及 $1000\times$ 放大率下觀察。

#### **(E) 動態氣相吸附(DVS)**

在Surface Measurement Systems DVS上測定吸濕性。典型地將5-30 mg之樣品量裝載至DVS儀器樣品盤中，且在室溫下在DVS自動化吸附分析儀上分析樣品。相對濕度以10% RH步進自0%增加至90% RH，隨後在95% RH下。相對濕度隨後以類似方式減小以實現完整吸附/脫附週期。就水合形式而言，分析在50% RH下開始且以10% RH步進增加至90% RH。相對濕度隨後以類似方式減小至0% RH，隨後增加至50% RH。

#### **(F) 核磁共振(NMR)**

在Bruker 300 MHz NMR光譜儀上獲得 $^1\text{H}$  NMR譜。將樣品溶解於DMSO- $d_6$ 中，且用64至128個掃描分析。將形式C樣品溶解於MeOD



中。

### 6.2.5 結果

如所述估計鹽酸鹽形式A在環境溫度下於各種溶劑中之近似溶解度。結果概述於表1中。

**表1. 鹽酸鹽形式A在室溫下於所選溶劑中之近似溶解度.**

溶劑	近似溶解度(mg/mL)
丙酮	< 1
CH <sub>3</sub> CN	< 1
n-BuOH	< 1
EtOH	~ 1
MeOH	~ 10
IPA	~ 1
EtOAc	< 1
MEK	< 1
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	< 1
MTBE	< 1
庚烷	< 1
甲苯	< 1
MeOAc	< 1
THF	< 1
H <sub>2</sub> O	> 50
CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (1:1)	> 50
EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	> 50
THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	> 50
DMSO	> 50

發現鹽酸鹽大多數可溶(大於50 mg/mL)於MeCN/水(1:1)、EtOH/水(1:1)、THF/水(1:1)及水中。鹽酸鹽於MeOH中顯示中等溶解度。鹽酸鹽於丙酮、MeCN、n-BuOH、EtOH、IPA、EtOAc、MEK、DCM、MTBE、庚烷、MeOAc、甲苯及THF中顯示低或極低溶解度(約1 mg/mL或小於1 mg/mL)。

用以產生多晶型物篩檢中之樣品之鹽酸鹽原料藥的XRPD圖展示於圖94及圖35中。結晶圖案指定為形式A。

在室溫及50°C下使用鹽酸鹽形式A作為起始物質進行平衡實驗。結果概述於表2中。

**表2. 形式A在室溫及50°C下之平衡**

溶劑	藉由XRPD所得之形式	
	RT	50°C
丙酮	A	A
CH <sub>3</sub> CN	A	A
n-BuOH	A	A
EtOH	A	A
MeOH	A	A
IPA	A	A
EtOAc	A	A
MEK	A	A
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	n/a
MTBE	A	A
庚烷	A	A
甲苯	A	A
MeOAc	A	A
THF	A	A
H <sub>2</sub> O	n/a	n/a
CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (1:1)	n/a	n/a
EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	n/a	n/a
THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	n/a	n/a
丙酮/H <sub>2</sub> O (95:5)	A	n/a
MeCN/H <sub>2</sub> O (95:5)	D	n/a
EtOH/H <sub>2</sub> O (95:5)	A	n/a
IPA/H <sub>2</sub> O (95:5)	A	n/a
MeOAc/H <sub>2</sub> O (95:5)	A	n/a
THF/H <sub>2</sub> O (95:5)	A	n/a

n/a：所有固體均進入溶液中或不進行實驗。

在24小時成漿液之後自非水性溶劑分離之所有固體藉由XRPD證實均為形式A。因為水性或水性/有機溶劑混合物之50/50混合物中之所有固體均進入溶液，所以在室溫下在包括以下、含有5%水之有機物/水混合物中進行平衡實驗：丙酮/水、MeCN/水、EtOH/水、IPA/水、MeOAc/水及THF/水。所有經分離固體藉由XRPD證實均為形式A，其例外為來自MeCN/水之固體。由此條件獲得之獨特XRPD圖指定為形式D。

在室溫及50°C下進行蒸發實驗。結果概述於表3中。

表3. 形式A在室溫及50°C下之蒸發

溶劑	藉由XRPD所得之形式	
	RT	50°C
丙酮	-	-
CH <sub>3</sub> CN	-	-
n-BuOH	-	-
EtOH	-	-
MeOH	-	A
IPA	-	-
EtOAc	-	-
MEK	-	-
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	-
MTBE	-	-
庚烷	-	-
甲苯	-	-
MeOAc	-	A
THF	-	-
H <sub>2</sub> O	非晶的	非晶的
CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O	非晶的	非晶的
EtOH/H <sub>2</sub> O	非晶的	非晶的
THF/H <sub>2</sub> O	非晶的	非晶的

- 不可分析的

因為鹽酸鹽於大多數有機測試溶劑中之溶解度較低，所以由此等溶劑獲得之殘餘固體不夠用於任何分析。由MeOH及MeOAc蒸發獲得藉由XRPD證實為形式A之固體。在室溫及50°C下由水或水/有機物混合物蒸發分離之固體均顯示非晶XRPD圖。

用反溶劑進行冷卻再結晶及再結晶。使用MeOH作為冷卻再結晶之單一溶劑。為了反溶劑再結晶，使用DMSO或MeOH作為主要溶劑，且使用丙酮、MeCN、MTBE、BuOAc、n-BuOH、甲苯或THF作為反溶劑。結果概述於表4中。

表4. 再結晶實驗之概述.

主要溶劑	反溶劑	溶劑比率	藉由XRPD所得之形式
MeOH	n/a	n/a	B
MeOH	CH <sub>3</sub> CN	1:3	n/a
MeOH	BuOAc	1:3	n/a
MeOH	MTBE	1:3	G
MeOH	甲苯	1:3	H
MeOH	THF	1:3	n/a

DMSO	CH <sub>3</sub> CN	1:10	I
DMSO	BuOAc	1:10	C + 峰*
DMSO	n-BuOH	1:10	C
DMSO	MTBE	1:10	C + 峰*
DMSO	丙酮	1:10	I
DMSO	THF	1:10	J

n/a：不可分析的。

\*：觀測到但不確定可識別之其他繞射峰。

來自 MeOH 之固體顯示指定為形式 B 之獨特 XRPD 圖。來自 MeOH//MTBE 及 MeOH/甲苯之固體之 XRPD 圖顯示類似繞射峰，但隨後鑑別為不同固態形式，分別指定為形式 G 及形式 H。來自 DMSO/n-BuOH、DMSO/MTBE 及 DMSO/BuOAc 之固體顯示指定為形式 C 之獨特 XRPD 圖。來自 DMSO/丙酮或 DMSO/MeCN 之固體顯示指定為形式 I 之獨特 XRPD 圖。且來自 DMSO/THF 之固體之圖指定為形式 J。

進行其他形式轉化實驗以測定固態形式之中的相互轉化。在固態形式之其他表徵期間亦觀測到形式轉化。結果概述於表 5 中。

**表 5. 鹽酸鹽之穩定性及形式轉移實驗**

起始形式	溶劑/條件	在室溫下之時間	XRPD 結果
形式 B	曝露於環境空氣	1 週	形式 A
形式 C	MeOAc	1 天	形式 A
形式 D	MeCN/水(95:5)	10 天	形式 D
形式 B	在 DVS 之後	-	形式 A
形式 C	在 DVS 之後	-	形式 A
形式 D	在 DVS 之後	-	形式 F
形式 B	IPA	24 小時	形式 A
形式 C	IPA	24 小時	形式 A
形式 D	IPA	24 小時	形式 A
形式 E	IPA	24 小時	形式 A
形式 F	IPA	10 天	形式 A
形式 I	MeOAc	1 分鐘	形式 A

進行形式 E 及 F 之競爭性成漿液實驗。結果概述於表 6 中。

**表 6. 鹽酸鹽形式 E 及形式 F 轉化之概述。**

起始形式	溶劑/條件	在室溫下之時間	XRPD 結果
形式 E	IPA/水(40/60)	自發的	形式 F
形式 E	IPA/水(60/40)	自發的	形式 F

形式E	IPA/水(80/20)	自發的	形式F
形式E	IPA/水(90/10)	自發的	形式F
形式E	IPA/水(95/5)	自發的	形式F
形式A + F	IPA/水(50/50)	3天	形式A
形式A + F	IPA/水(65/35)	3天	形式A
形式A + F	IPA/水(80/20)	6天	形式A
形式A + F	IPA/水(95/5)	6天	形式A
形式A + F	水	3天	形式A
形式A + F	水飽和之MeOAc	3天	形式A

### 6.2.6 多晶形式之表徵

在此多晶型物篩檢研究期間得到總共十一種鹽酸鹽結晶形式。此等形式之XRPD圖之堆疊圖展示於圖105中，且物理特徵概述於表7中。

表7. 鹽酸鹽結晶形式之物理特徵之概述。

形式	描述	代表性條件	DSC起始或峰(°C)	TGA (wt%)	DVS或其他說明
A	無水物	於IPA/水/MeOAc中鹽形成	256(起始)	~ 0.16	自0至90% RH有1.8重量%水吸收
B	水合物/溶劑合物	MeOH再結晶	~ 80(寬), 174(內), ~ 250(峰)	7.6	在曝露於環境期間轉化為形式A
C	溶劑合物/水合物	DMSO/(n-BuOH、MTBE或BuoAc)再結晶	~50(寬), 142(內), 146(內), ~250(起始)	1.6, 15.1	在高濕度下轉化為形式A
D	水合物	MeCN/水成漿液	~60(寬), 169(內), ~250(起始)	9.2	在DVS實驗期間在高濕度下轉化為形式F
E	水合物	於MeCN/水中鹽形成	111(寬), 185(內), ~250(起始)	4.5	在DVS實驗期間轉化為形式F
F	水合物	於IPA/水中鹽形成	83(寬), 217(內), ~250(起始)	5.0	在10至90% RH之間5.3至6.3重量%水；自10至0% RH有5.3重量%質量變化
G	溶劑合物/水合物	MeOH/MTBE再結晶	199(內), 248(峰)	1.9, 12.3	在DVS實驗期間部分轉化為形式A

H	溶劑合物/ 水合物	MeOH/ 甲苯再結 晶	187(內), 255(峰)	0.3, 15.3	n/a
I	溶劑合物/ 水合物	DMSO/(MeCN, 丙酮)再結晶	n/a	n/a	在曝露於環境濕度 時轉化為形式A
J	溶劑合物/ 水合物	DMSO/THF 再結 晶	~ 70(寬), 106(內), 127(內), 251(起始)	4.7, 7.6, 10.2	n/a
K	脫水物	自形式F脫水	n/a	n/a	在曝露於環境濕度 時轉化為形式F

n/a：不可用的。

### (A) 形式A

向小瓶中添加100 mg化合物(I-S)之鹽酸鹽之水合物及2 mL 2-丙醇。將漿液加熱至75°C。再添加2 mL 2-丙醇以使所得漿液變稀薄。隨後將批料冷卻至室溫，且過濾漿液，且乾燥，獲得形式A，即化合物(I-S)之鹽酸鹽之無水物。形式A亦自此研究中進行之大多數平衡及蒸發實驗得到。形式A具有如圖36中所示之結晶XRPD圖及如圖37中所示之不規則棒形晶體慣態。形式A之DSC及TGA溫譜圖分別展示於圖38及圖39中。DSC溫譜圖顯示具有256°C之起始溫度之唯一一個主要事件，其對應於熔融/分解。觀測到高達約120°C下0.16%之TGA重量損失。形式A之<sup>1</sup>H-NMR譜與具有少量殘餘溶劑之化合物(I-S)結構一致(圖40)。在不受任何特定理論限制之情況下，基於此等資料，形式A為無水物。

藉由DVS測定形式A之水分吸附/脫附特性，且結果概述於圖41中。在0% RH與95% RH之間觀測到1.8%之總質量變化，表明形式A為微吸濕性。在進行吸附/脫附週期之後，樣品之XRPD繞射圖顯示無變化(圖42)。

藉由壓縮測試及形式轉移實驗進一步表徵形式A之穩定性。在施加2000 psi壓力約1分鐘時，物質仍為形式A(圖43)。來自形式轉移實

驗(表5及6)之結果顯示，所有水合物及溶劑合物形式於IPA漿液中均將轉化為形式A。此外，形式A於水及所研究之水性/有機物混合物中亦比水合物形式更穩定。在不受任何特定理論限制之情況下，此等結果表明形式A為鹽酸鹽之穩定無水物形式。

### (B) 形式B

形式B由使形式A於MeOH中再結晶獲得。形式B具有如圖44中所示之結晶XRPD圖及如圖45中所示之不規則棒形晶體慣態。形式B之DSC及TGA溫譜圖分別展示於圖46及圖47中。對應於約80°C之寬DSC寬峰的7.6重量%之TGA重量損失可歸因於形式B之水/溶劑損失。DSC溫譜圖亦分別在174°C及250°C下展示吸熱峰。獲得形式B樣品之<sup>1</sup>H-NMR譜，且並不顯示顯著降解或殘餘溶劑(圖48)。發現形式B樣品在環境儲存時已轉化為形式A(圖49)。在不受任何特定理論限制之情況下，基於可用表徵資料，形式B為化合物(I-S)鹽酸鹽之水合物。

### (C) 形式C

形式C由於DMSO/n-BuOH、DMSO/MTBE或DMSO/BuOAc中反溶劑再結晶獲得。形式C具有如圖50中所示之結晶XRPD圖及如圖51中所示之不規則晶體慣態。形式C之DSC及TGA溫譜圖分別展示於圖52及圖53中。1.6重量%及15.1重量%之TGA重量損失分別對應於約50°C之寬DSC吸熱及約142-146°C之吸熱，且可歸因於形式C之溶劑/水損失。具有251.8°C之起始溫度之DSC溫譜圖歸因於最終熔融/分解。為了進一步證實所觀測到之去溶劑化事件，將形式C樣品加熱至165°C，且測試XRPD。經加熱樣品之XRPD圖與形式A一致(圖54)。形式C之<sup>1</sup>H-NMR譜與具有大約一莫耳當量(或約13.9重量%) DMSO溶劑之化合物I結構一致(圖55)。在不受任何特定理論限制之情況下，形式C為DMSO溶劑合物。

發現形式C樣品在DVS儀器中曝露於高濕度(高於70% RH)時轉化

為形式A(圖56)。亦發現形式C於IPA漿液中轉化為形式A(表5)。

#### (D)形式D

形式D藉由使形式A於MeCN/水(95:5)中平衡而獲得。形式D具有如圖57中所示之結晶XRPD圖及如圖58中所示之不規則晶體慣態。形式D之DSC及TGA溫譜圖分別展示於圖59及圖60中。9.2重量%之TGA重量損失對應於約60°C之寬DSC吸熱。DSC溫譜圖亦在169°C及250°C下展示吸熱峰。形式D之<sup>1</sup>H-NMR譜與不具有顯著降解或殘餘溶劑之化合物(I-S)結構一致(圖61)。在不受任何特定理論限制之情況下，形式D為水合物。

藉由DVS測定形式D之水分吸附/脫附特性，且結果概述於圖62中。當相對濕度自50% RH增加至80% RH時，形式D展現相對於乾質量約11%之質量變化，表明形式D為吸濕性物質。在吸附期間在80-90% RH之間觀測到約12%之陡質量變化，此很可能由於固態形式之轉化。在進行吸附/脫附週期之後，樣品之XRPD繞射圖顯示，物質自初始形式D變為形式F(圖63)。此結果解釋所獲得的形式D之脫附曲線及第二吸附曲線為何類似於形式F之曲線。此等觀測結果表明，形式D為不如形式F穩定之水合物。

#### (E)形式E

向燒瓶中添加1 g化合物(I-S)、19 mL乙腈及1 mL水，且加熱至45°C以使固體溶解。隨後添加大約0.4 mL 6 M HCl，且將該批料冷卻至室溫。維持批料於室溫下直至出現沈澱，隨後將該批料再加熱至45°C。隨後，將批料冷卻至室溫，過濾，且乾燥，獲得形式E，即化合物(I-S)之鹽酸鹽之水合物。形式E具有如圖64中所示之結晶XRPD圖及如圖65中所示之不規則晶體慣態。形式E之DSC及TGA溫譜圖分別展示於圖66及圖67中。4.5重量%之TGA重量損失對應於約100°C之寬DSC吸熱，且亦對應於卡耳-費雪結果，其顯示4.2重量%水。在不



受任何特定理論限制之情況下，形式E為水合物。DSC溫譜圖顯示約185°C之吸熱及約250°C之最終熔融/分解。形式E之<sup>1</sup>H-NMR譜與不具有顯著降解或殘餘溶劑之化合物(I-S)結構一致(圖68)。

藉由DVS測定形式E之水分吸附/脫附特性，且結果概述於圖69中。當相對濕度自50% RH增加至80% RH時，形式E展現相對於乾質量約14%之質量變化，表明形式E為吸濕性的。在吸附期間在80-90% RH之間觀測到陡質量變化，此很可能由於固態形式之轉化。在進行吸附/脫附週期之後，樣品之XRPD繞射圖顯示物質部分轉化為形式F(圖70)。

將形式E樣品加熱至120°C，且分析XRPD。所得XRPD圖與形式E一致，表明形式E晶格在中度加熱時穩定。此外，將形式E樣品加熱至190°C且產生非晶圖案，證實185°C下之吸熱事件對應於形式E中晶格之熔融或塌陷。資料提供於圖71及82中。

形式轉移實驗顯示，形式E於IPA漿液中轉化為形式A(表5)。亦發現形式E於各種IPA/水混合物中轉化為形式F(表6)。

#### (F) 形式F

向燒瓶中添加2.5 g化合物(I-S)、5 mL 2-丙醇及7.5 mL水。隨後添加大約0.5 mL濃HCl。將該批料加熱至40°C，且隨後冷卻至25°C。逐滴添加大約50 mL 2-丙醇，導致結晶。過濾漿液，且乾燥，獲得化合物(I-S)之鹽酸鹽之水合物。當使形式E於IPA/水溶劑混合物中成漿液時，亦自發地形成形式F。形式F具有如圖73中所示之結晶XRPD圖及如圖74中所示之不規則棒形晶體慣態。形式F之DSC及TGA溫譜圖分別展示於圖75及圖76中。5.0重量%之TGA重量損失對應於約83°C之寬DSC吸熱，且亦對應於卡耳-費雪結果，其顯示5.3重量%水。在不受任何特定理論限制之情況下，形式F為水合物。所量測水含量與化合物(I-S)鹽酸鹽之倍半水合物之理論水含量一致。DSC溫譜圖亦顯示

約217°C之吸熱及約250°C之最終分解。形式F之<sup>1</sup>H-NMR譜與不具有顯著降解或殘餘溶劑之化合物(I-S)結構一致(圖77)。

藉由DVS測定形式F之水分吸附/脫附特性，且結果概述於圖78中。當相對濕度自0增加至90% RH時，形式F展現相對於乾質量6.3%之總質量變化。自10% RH至90% RH水含量穩定於5.2重量%至6.3重量%之間，對應於大約1.5至1.8莫耳當量水。在脫附期間在10-0% RH之間觀測到5.2重量%之陡質量變化。在進行吸附/脫附週期之後，樣品之XRPD繞射圖顯示，物質自初始形式F不變(圖79)。

形式轉移實驗顯示，形式F當於IPA漿液中時轉化為形式A(表5)。表6中列出之競爭性成漿液實驗亦顯示，形式F於各種水性/IPA混合物中不如形式A穩定。爲了進一步探測形式F之穩定性，將形式F樣品加熱至120°C，且分析XRPD。所得XRPD圖與形式F一致(圖80)。經加熱樣品之TGA圖顯示4.9重量%重量損失(圖81)，與形式F之預期水含量一致。此外，將形式F樣品置於含有燥石膏之腔室中16小時，所得固體提供指定爲形式K之獨特XRPD圖。

### (G)形式G

形式G由使形式A於MeOH/MTBE中再結晶獲得。形式G具有如圖82中所示之結晶XRPD圖。圖展示與形式B及形式H之一定類似性，但發現爲不同溶劑合物形式。形式G之DSC及TGA溫譜圖分別展示於圖83及圖84中。1.9重量%之初始TGA重量損失對應於約60°C之寬DSC寬峰，且可能歸因於形式G之表面水/溶劑損失。12.3重量%之主要TGA重量損失對應於199°C下之DSC吸熱峰。獲得形式G樣品之<sup>1</sup>H-NMR譜，且展示大約0.5莫耳當量(或約8.3重量%)之MTBE(圖85)。在不受任何特定理論限制之情況下，形式G爲化合物(I-S)鹽酸鹽之MTBE溶劑合物。

### (H)形式H

形式H由使形式A於MeOH/甲苯中再結晶獲得。形式H具有如圖86中所示之結晶XRPD圖。圖展示與形式B之一定類似性且與形式G幾乎相同，但發現為不同溶劑合物形式。形式H之DSC及TGA溫譜圖分別展示於圖87及圖88中。15.3重量%之主要TGA重量損失對應於187°C下之DSC吸熱峰。獲得形式H樣品之<sup>1</sup>H-NMR譜，且展示大約0.8莫耳當量(或約13.2重量%)甲苯(圖89)。在不受任何特定理論限制之情況下，形式H為化合物(I-S)鹽酸鹽之甲苯溶劑合物。

### (I) 形式I

形式I由使形式A於DMSO/MeCN或DMSO/丙酮中再結晶獲得。形式I具有如圖90中所示之結晶XRPD圖。發現形式I變為形式A。在結晶實驗期間，用MeOAc洗滌一些形式I固體以求移除殘餘DMSO。所得固體之XRPD圖與形式A一致(圖91)。在不受任何特定理論限制之情況下，形式I為化合物(I-S)鹽酸鹽之溶劑合物。

### (J) 形式J

形式J由使形式A於DMSO/THF中再結晶獲得。形式J具有如圖92中所示之結晶XRPD圖。形式J之DSC及TGA溫譜圖分別展示於圖93及94中。4.7重量%之初始TGA重量損失對應於約70°C之寬DSC寬峰，且可能歸因於形式J之表面水/溶劑損失。7.6重量%及10.3重量%之TGA重量損失分別對應於106°C及127°C下之DSC吸熱峰。在不受任何特定理論限制之情況下，形式J為鹽酸鹽之溶劑合物。

### (K) 形式K

形式K由在接近於0% RH條件下乾燥形式F獲得。詳言之，將形式F樣品置於含有燥石膏之腔室中16小時。所得固體獲得如圖95中所示之獨特XRPD圖。形式K不可獲得，此由於觀測到該形式在曝露於環境條件之後轉化為形式F(圖96)。

## 6.3 外消旋化合物(I)之鹽及溶劑合物

### 6.3.1 游離鹼無水物

在小瓶中，將約50 mg外消旋化合物(I)及約250  $\mu$ L乙腈加熱至40°C，隨後冷卻至室溫。過濾所得漿液，獲得外消旋化合物(I)游離鹼無水物固體。

### 6.3.2 游離鹼水合物

在小瓶中，將約50 mg外消旋化合物(I)及約250  $\mu$ L 1/1乙腈/水加熱至40°C，隨後冷卻至室溫。過濾所得漿液，獲得外消旋化合物(I)游離鹼水合物固體。

### 6.3.3 鹽酸鹽水合物

在小瓶中，將約750 mg外消旋化合物(I)鹽酸鹽及約15 mL 80/20異丙醇/水加熱至50°C，隨後冷卻至室溫。過濾所得漿液，獲得外消旋化合物(I)鹽酸鹽水合物固體。

### 6.3.4 鹽酸鹽甲醇溶劑合物

在小瓶中，添加約70 mg外消旋化合物(I)鹽酸鹽及1 mL在3 Å分子篩上乾燥之甲醇。將懸浮液加熱至50°C，隨後冷卻至室溫。過濾所得漿液，獲得外消旋化合物(I)鹽酸鹽甲醇溶劑合物之濕固體。產物在曝露於環境水分時轉化為外消旋化合物(I)鹽酸鹽水合物。

## 6.4 分析

### 6.4.1 hPMBC中之TNF $\alpha$ 抑制分析

藉由Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA)密度離心獲得來自正常供體之人類外周血液單核細胞(hPBMC)。將細胞在補充有10% AB+人類血清(Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA)、2 mM L-麩胺醯胺、100 U/ml青黴素及100  $\mu$ g/ml鏈黴素(Life Technologies)之RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, USA)中培養。

將PBMC ( $2 \times 10^5$ 個細胞)一式三份塗於96孔平底Costar組織培養盤(Corning, NY, USA)中。在不存在或存在化合物的情況下，用LPS(來

自馬流產沙氏桿菌(*Salmonella abortus equi*)，Sigma目錄號L-1887，St.Louis, MO, USA)以最終1 ng/ml來刺激細胞。將本文中所提供之化合物溶解於DMSO (Sigma)中，且在使用前即刻在培養基中進行進一步稀釋。所有分析中最終DMSO濃度可為約0.25%。在LPS刺激前1小時將化合物添加至細胞中。隨後將細胞在37°C下在5% CO<sub>2</sub>中培育18-20小時，且隨後將上清液收集，用培養基稀釋且由ELISA (Endogen, Boston, MA, USA)分析TNF $\alpha$ 水準。使用非線性回歸、S形劑量反應曲線(限定上限為100%且下限為0%，允許斜率可變)(GraphPad Prism 3.02版)計算IC<sub>50</sub>。

#### 6.4.2 由T細胞產生IL-2及MIP-3 $\alpha$

藉由在37°C、5% CO<sub>2</sub>培育箱中將1 $\times$ 10<sup>8</sup>個PBMC置於每個10 cm組織培養盤10 ml完全培養基(補充有10%熱不活化胎牛血清、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/ml青黴素及100  $\mu$ g/ml鏈黴素之RPMI 1640)中30-60分鐘，使PBMC耗盡黏著單核細胞。將該盤用培養基沖洗以移除所有非黏著性PBMC。藉由每1 $\times$ 10<sup>8</sup>個非黏著性PBMC使用以下抗體(Pharmingen)及Dynabead (Dyna)混合物陰性選擇純化T細胞：0.3 ml綿羊抗小鼠IgG珠子、15  $\mu$ l抗CD16、15  $\mu$ l抗CD33、15  $\mu$ l抗CD56、0.23 ml抗CD19珠子、0.23 ml抗HLA II類珠子及56  $\mu$ l抗CD14珠子。在4°C下將細胞及珠子/抗體混合物旋轉翻滾式殺菌30-60分鐘。使用Dynal磁體自珠子移出經純化T細胞。藉由流動式細胞量測術，典型產率為約50% T細胞、87-95% CD3<sup>+</sup>。

將組織培養96孔平底盤每孔用100  $\mu$ l於PBS中之5  $\mu$ g/ml之抗CD3抗體OKT3塗佈，在37°C下培育3-6小時，隨後每孔用100  $\mu$ l完全培養基洗滌四次，隨後即刻添加T細胞。在圓底組織培養96孔盤中將化合物最終稀釋20倍。最終濃度為約10  $\mu$ M至約0.00064  $\mu$ M。將本文中所提供之化合物之10 mM儲備液於2% DMSO之200  $\mu$ M第一20倍稀釋液

中以1:50完全稀釋且於2% DMSO中以1:5連續稀釋。每200  $\mu\text{l}$ 培養物添加10  $\mu\text{l}$ 化合物，得到0.1%之最終DMSO濃度。在37°C、5%  $\text{CO}_2$ 下培育培養物2-3天，且藉由ELISA (R&D Systems)分析上清液之IL-2及MIP-3 $\alpha$ 。將IL-2及MIP-3 $\alpha$ 水準標準化成在存在一定量之本文中所提供之化合物的情況下所產生之量，且使用非線性回歸、S形劑量反應曲線(限定上限為100%且下限0%，允許斜率可變)(GraphPad Prism 3.02版)計算 $\text{EC}_{50}$ 。

### 6.4.3 細胞增殖分析

由 Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Germany)獲得細胞株(例如Namalwa、MUTZ-5、UT-7及各種NHL細胞株)。由美國菌種保存中心(American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)獲得細胞株KG-1。在所有細胞株中如下量測由併入 $^3\text{H}$ -胸苷所指示之細胞增殖。

將細胞以於培養基中每孔6000個細胞塗於96孔盤中。在37°C下在含濕氣培育箱中在5%  $\text{CO}_2$ 下用約100  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、1  $\mu\text{M}$ 、0.1  $\mu\text{M}$ 、0.01  $\mu\text{M}$ 、0.001  $\mu\text{M}$ 、0.0001  $\mu\text{M}$ 及0  $\mu\text{M}$ 化合物以約0.25% DMSO之最終濃度一式三份地預處理細胞72小時。隨後添加一微居里 $^3\text{H}$ -胸苷(Amersham)至各孔，且再次在37°C下在含濕氣培育箱中在5%  $\text{CO}_2$ 下培育細胞6小時。使用細胞收集器(Tomtec)將細胞收集於UniFilter GF/C濾盤(Perkin Elmer)上，且使該等盤乾燥隔夜。添加Microscint 20 (Packard) (25微升/孔)，且將盤在TopCount NXT (Packard)中分析。對各孔進行計數歷時1分鐘。藉由取全部三份之平均值且標準化成DMSO對照物(0%抑制)來計算細胞增殖之抑制百分比。以三個獨立實驗測試各細胞株中之各化合物。使用非線性回歸、S形劑量反應曲線(限定上限為100%且下限為0%，允許斜率可變)(GraphPad Prism 3.02版)計算最終 $\text{IC}_{50}$ 。

#### 6.4.4 免疫沈澱及免疫墨點

用DMSO或一定量之本文中所提供之化合物處理細胞(例如各種NHL細胞株)1小時，隨後用10 U/ml Epo (R&D Systems)刺激30分鐘。製備細胞溶解產物且用Epo受體Ab使其免疫沈澱或藉由SDS-PAGE立即分離。免疫墨點係用Akt、磷-Akt (Ser473或Thr308)、磷-Gab1 (Y627)、Gab1、IRS2、肌動蛋白及IRF-1 Ab探測且在Storm 860成像器上使用ImageQuant軟體(Molecular Dynamics)分析。

#### 6.4.5 細胞週期分析

將細胞用DMSO或一定量之本文中所提供之化合物處理隔夜。使用CycleTEST PLUS (Becton Dickinson)根據製造商方案進行細胞週期之碘化丙啶染色。染色後，藉由FACSCalibur流式細胞儀使用ModFit LT軟體(Becton Dickinson)分析細胞。

#### 6.4.6 細胞凋亡分析

在各個時間點將細胞用DMSO或一定量之本文中所提供之化合物處理，隨後用膜聯蛋白-V洗滌緩衝液(BD Biosciences)洗滌。將細胞用膜聯蛋白-V結合蛋白及碘化丙啶(BD Biosciences)培育10分鐘。使用流動式細胞量測術分析樣品。

#### 6.4.7 螢光素酶分析

將Namalwa細胞用每 $1 \times 10^6$ 個細胞4  $\mu$ g AP1-螢光素酶(Stratagene)及3  $\mu$ l脂染胺(Lipofectamine) 2000 (Invitrogen)試劑根據製造商指示轉染。轉染6小時後，將細胞用DMSO或一定量之本文中所提供之化合物處理。螢光素酶活性係使用螢光素酶溶解緩衝液及受質(Promega)分析且使用光度計(Turner Designs)來量測。

上文所述之實施例意欲僅為例示性的，且熟習此項技術者將認識到或將能夠僅使用常規實驗來確定特定化合物、物質及程序之眾多等效物。所有該等等效物均視為屬於所主張之主題之範疇內且由隨附

申請專利範圍涵蓋。

本文中所提及之所有專利、專利申請案及公開案均全文併入本文中。本申請案中對任何參考文獻之引用或標識並不承認該參考文獻可用作所主張之主題的先前技術。本發明之全部範疇根據隨附申請專利範圍而更好地理解。

## 【符號說明】

無



## 發明摘要

※ 申請案號：102128555

※ 申請日：102.8.8

※IPC 分類：C07D 401/04 (2006.01)

### 【發明名稱】

(S)-3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苄基)氧基)-1-氧異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮之鹽及固態形式、包含其之組合物及其使用方法

SALTS AND SOLID FORMS OF (S)-3-(4-((4-

(MORPHOLINOMETHYL)BENZYL)OXY)-1-OXOISOINDOLIN-2-YL)PIPERIDINE-2,6-DIONE AND COMPOSITIONS

COMPRISING AND METHODS OF USING THE SAME

### 【中文】

本發明揭示3-(4-((4-(嗎啉基甲基)苄基)氧基)-1-氧異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或其立體異構體之鹽及固態形式。亦揭示包含該等鹽及固態形式之組合物及使用該等鹽及固態形式之方法。

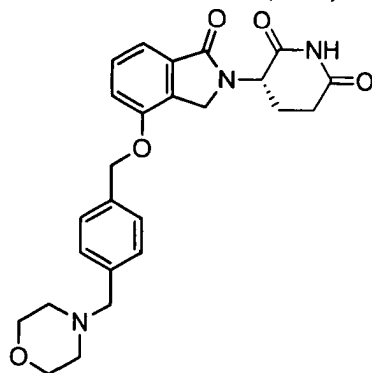
### 【英文】

Salts and solid forms of 3-(4-((4-(morpholinomethyl)benzyl)oxy)-1-

oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione, or a stereoisomer thereof, are disclosed. Compositions comprising and methods of using the salts and solid forms are also disclosed.

## 申請專利範圍

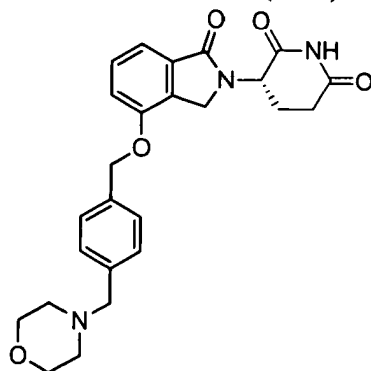
1. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之無水物：



(I-S)。

2. 如請求項1之固態形式，其具有匹配呈現於圖1中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

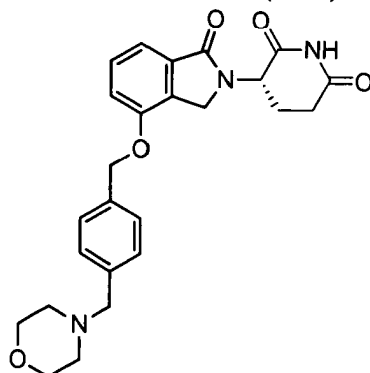
3. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之水合物：



(I-S)。

4. 如請求項3之固態形式，其具有匹配呈現於圖5中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

5. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之THF溶劑合物：

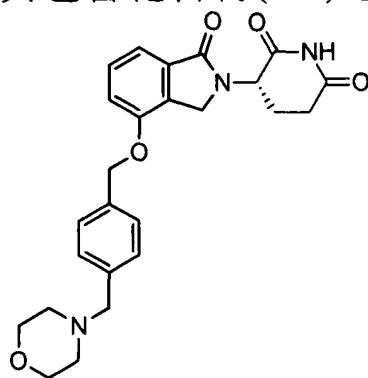


(I-S)。

6. 如請求項5之固態形式，其具有匹配呈現於圖8中之XRPD圖的X

射線粉末繞射圖。

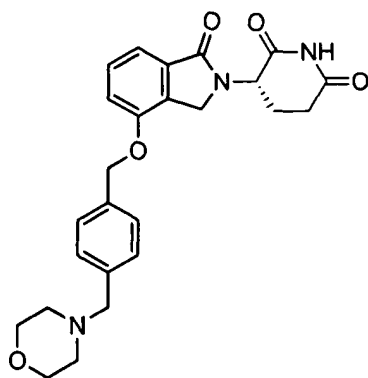
7. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽：



(I-S)。

8. 如請求項7之固態形式，其具有匹配呈現於圖11中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

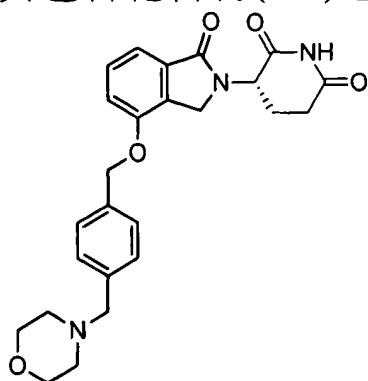
9. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物：



(I-S)。

10. 如請求項9之固態形式，其具有匹配呈現於圖16中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

11. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之D-酒石酸鹽：

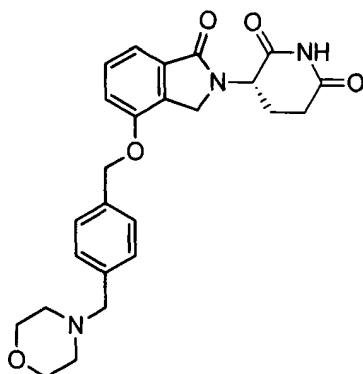


(I-S)。

12. 如請求項11之固態形式，其具有匹配呈現於圖20中之XRPD圖的

X射線粉末繞射圖。

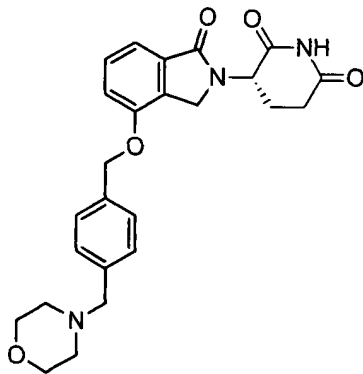
13. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之D-酒石酸鹽，其為半D-酒石酸鹽：



(I-S)。

14. 如請求項13之固態形式，其具有匹配呈現於圖23中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

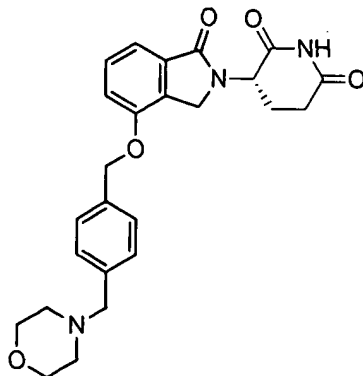
15. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之L-酒石酸鹽：



(I-S)。

16. 如請求項15之固態形式，其具有匹配呈現於圖26中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

17. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽：

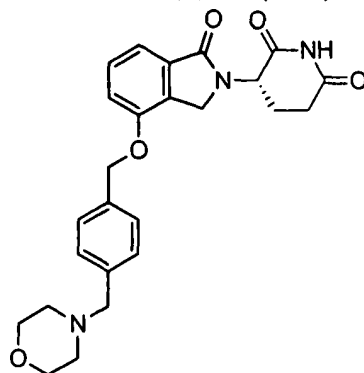


(I-S)。

18. 如請求項17之固態形式，其具有匹配呈現於圖29中之XRPD圖的

X射線粉末繞射圖。

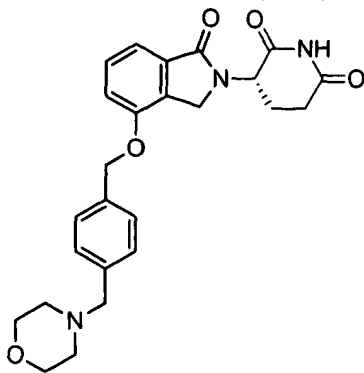
19. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之(+)-樟腦磺酸鹽：



(I-S)。

20. 如請求項19之固態形式，其具有匹配呈現於圖32中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

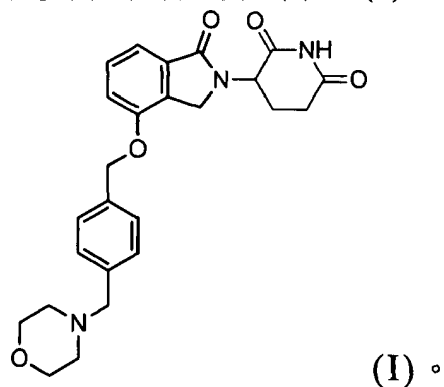
21. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之鹽酸鹽：



(I-S)。

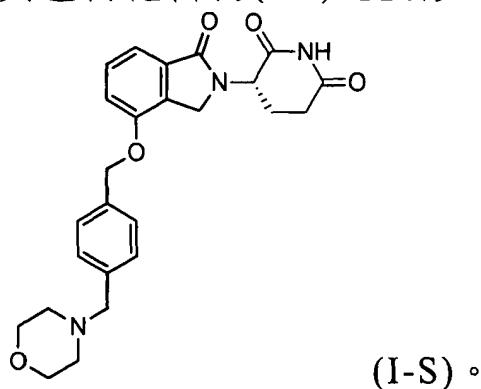
22. 如請求項21之固態形式，其中該固態形式為水合物、無水物或溶劑合物。
23. 如請求項21之固態形式，其中該固態形式為結晶。
24. 如請求項21之固態形式，其中該固態形式為形式A晶體形式。
25. 如請求項24之固態形式，其具有匹配呈現於圖36中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。
26. 如請求項21之固態形式，其中該固態形式為形式B晶體形式、形式C晶體形式、形式D晶體形式、形式E晶體形式、形式F晶體形式、形式G晶體形式、形式H晶體形式、形式I晶體形式、形式J晶體形式或形式K晶體形式。

27. 一種固態形式，其包含外消旋化合物(I)之無水物：



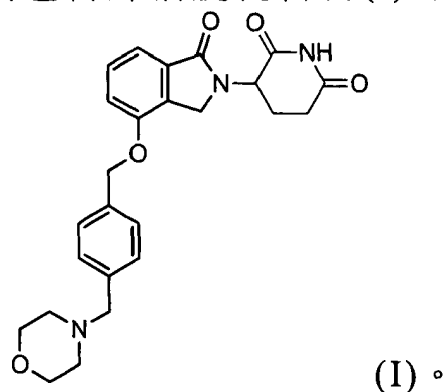
28. 如請求項26之固態形式，其具有匹配呈現於圖97中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

29. 一種固態形式，其包含化合物(I-S)之鹽酸鹽之水合物：



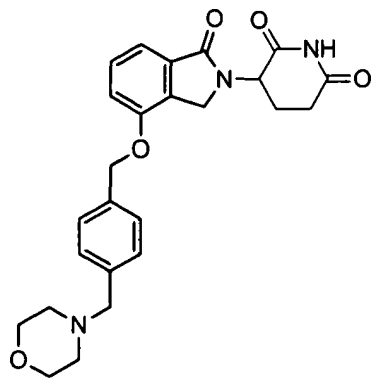
30. 如請求項29之固態形式，其具有匹配呈現於圖64中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

31. 一種固態形式，其包含外消旋化合物(I)之水合物：



32. 如請求項31之固態形式，其具有匹配呈現於圖73中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

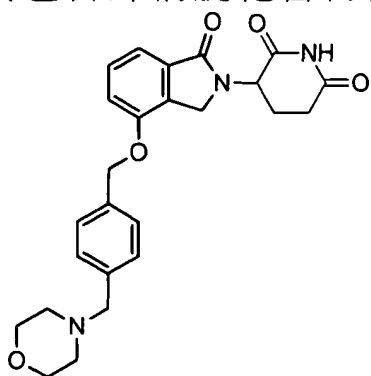
33. 一種固態形式，其包含外消旋化合物(I)之水合物：



(I)。

34. 如請求項28之固態形式，其具有匹配呈現於圖99中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

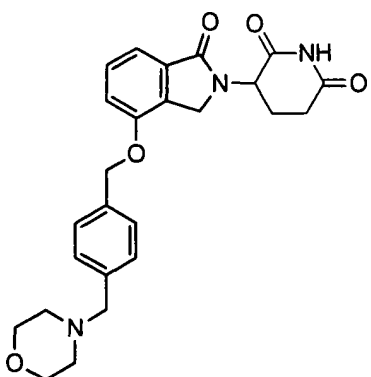
35. 一種固態形式，其包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物：



(I)。

36. 如請求項30之固態形式，其具有匹配呈現於圖101中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

37. 一種固態形式，其包含外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之甲醇溶劑合物：



(I)。

38. 如請求項32之固態形式，其具有匹配呈現於圖104中之XRPD圖的X射線粉末繞射圖。

圖式

化合物(I-S)之無水物之XRPD圖

XRD

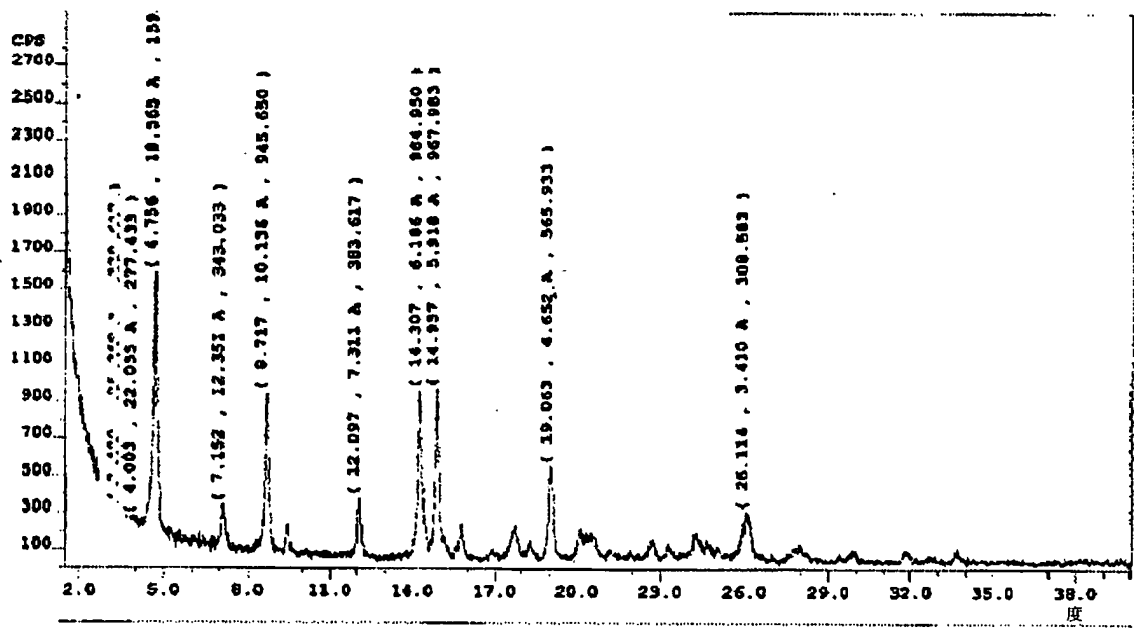


圖1



化合物(I-S)之無水物之DSC溫譜圖

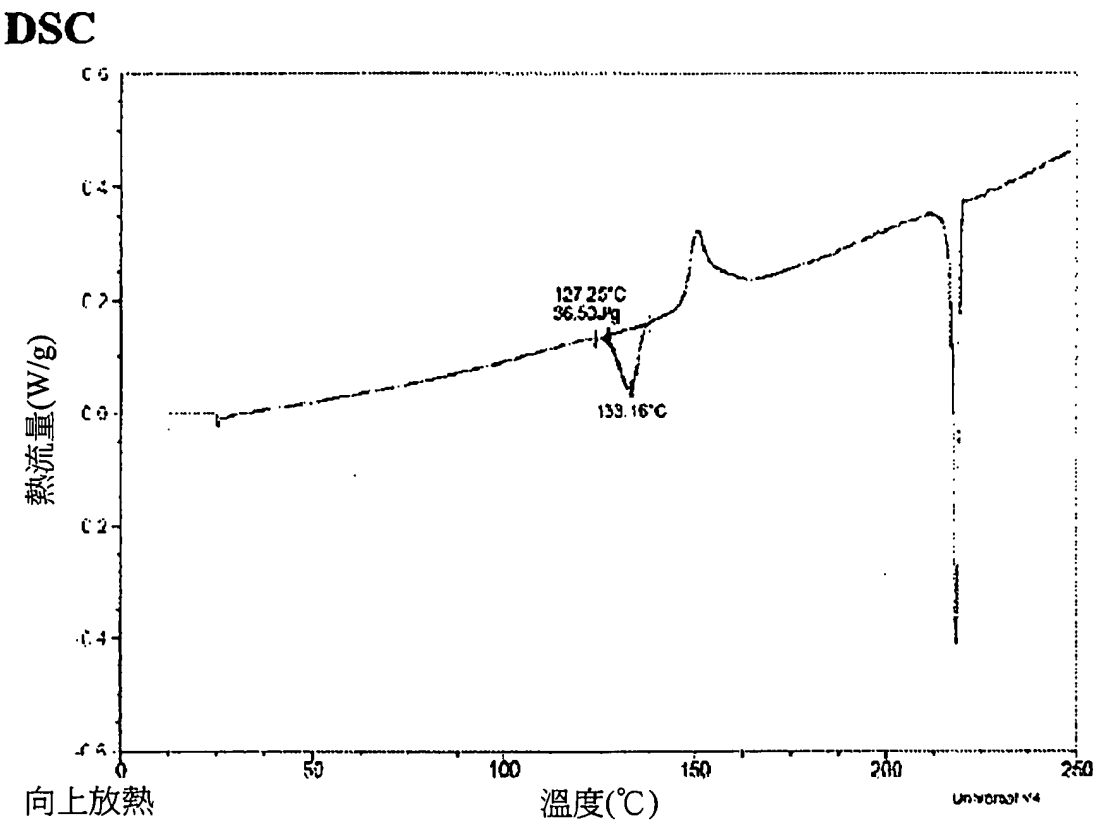


圖2

化合物(I-S)之無水物之TGA溫譜圖

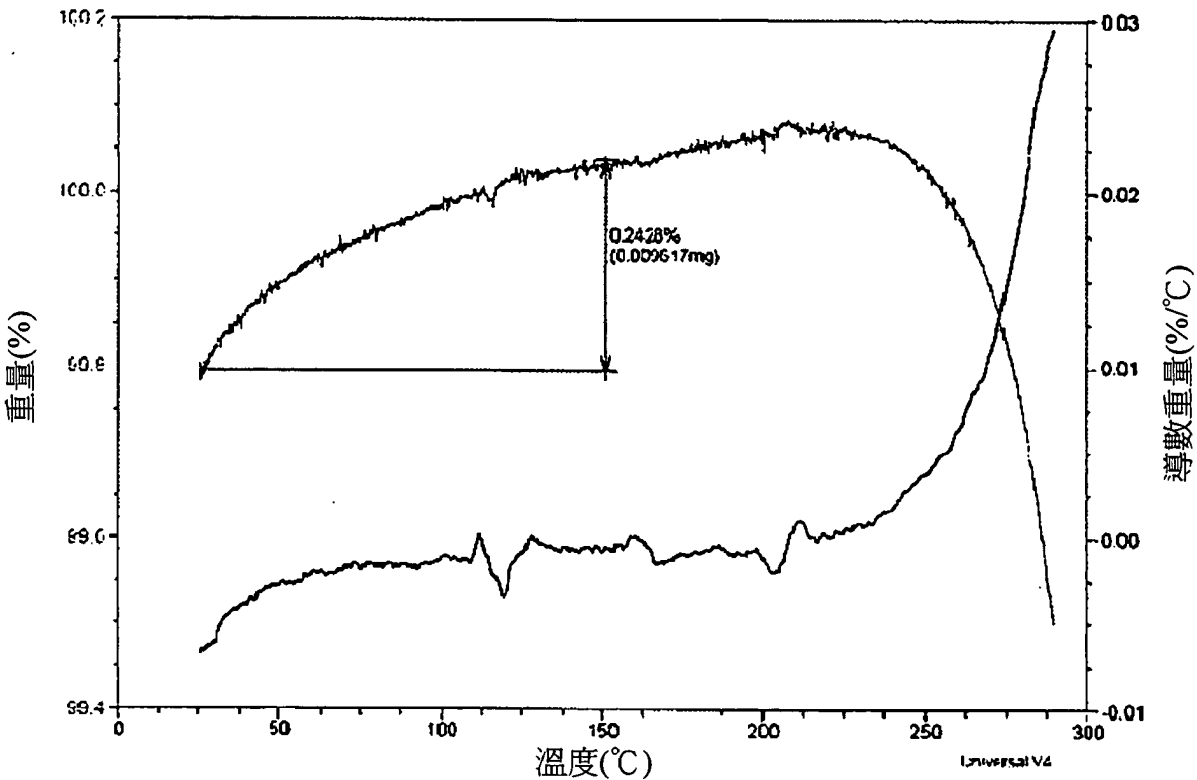


圖3

化合物(I-S)之無水物之DVS圖

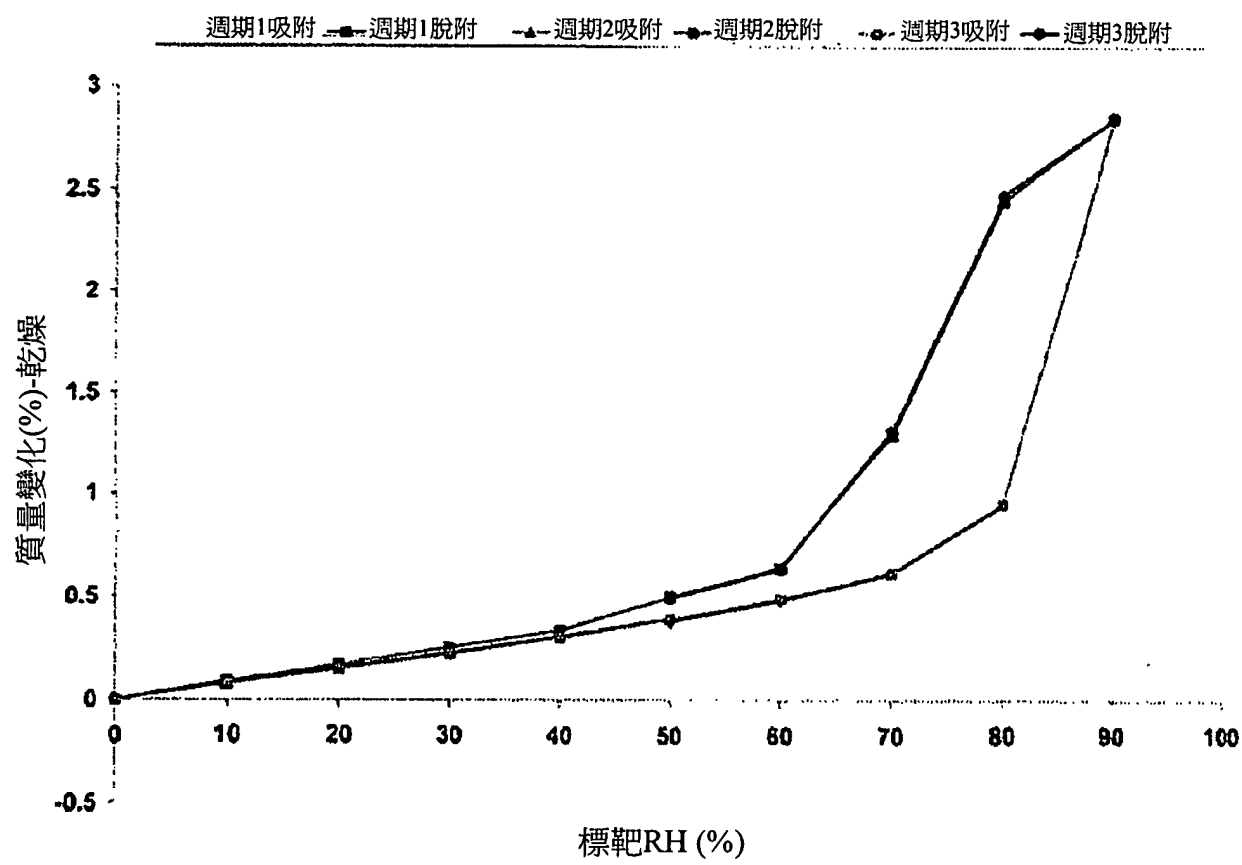


圖4

化合物(I-S)之水合物之XRPD圖

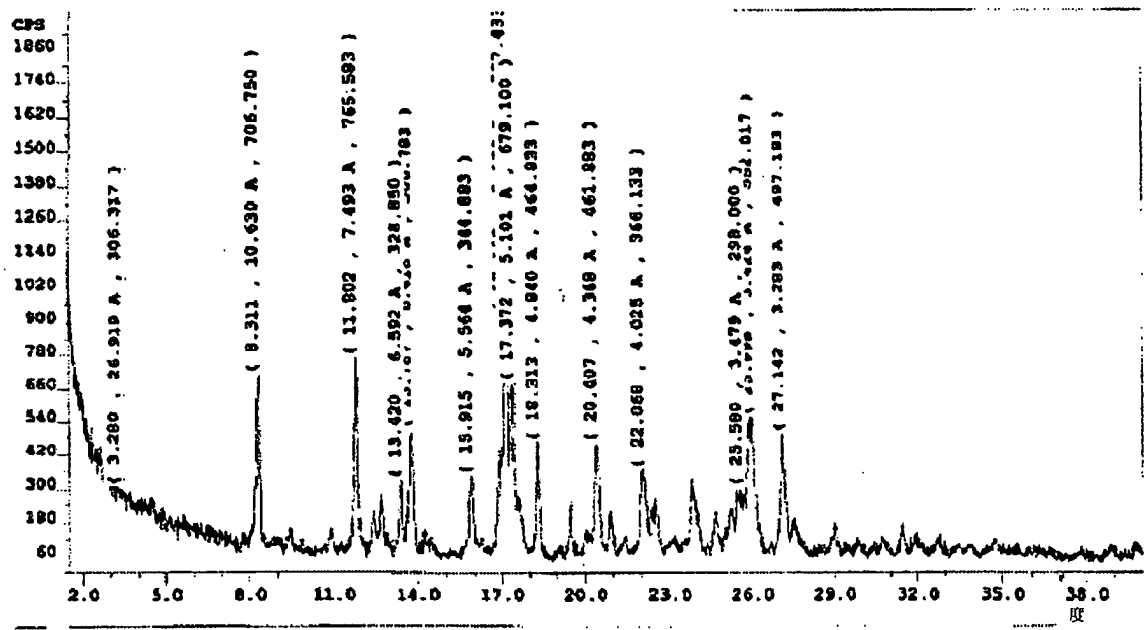


圖5

化合物(I-S)之水合物之DSC溫譜圖

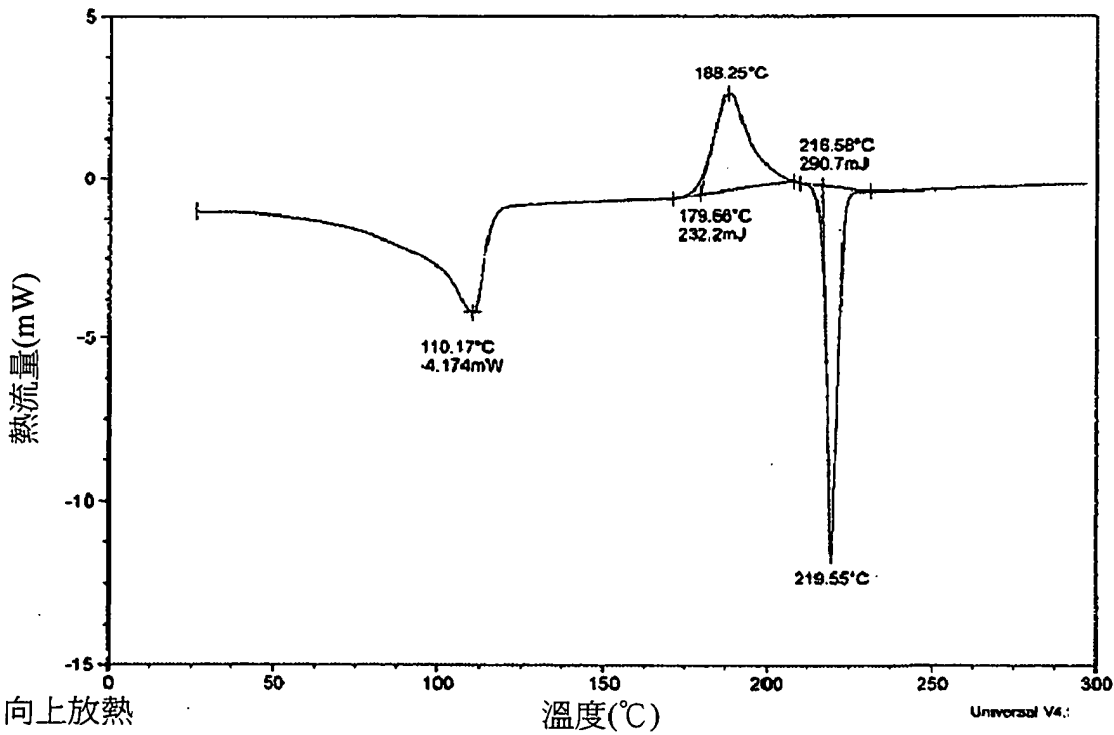


圖6

化合物(I-S)之水合物之TGA溫譜圖

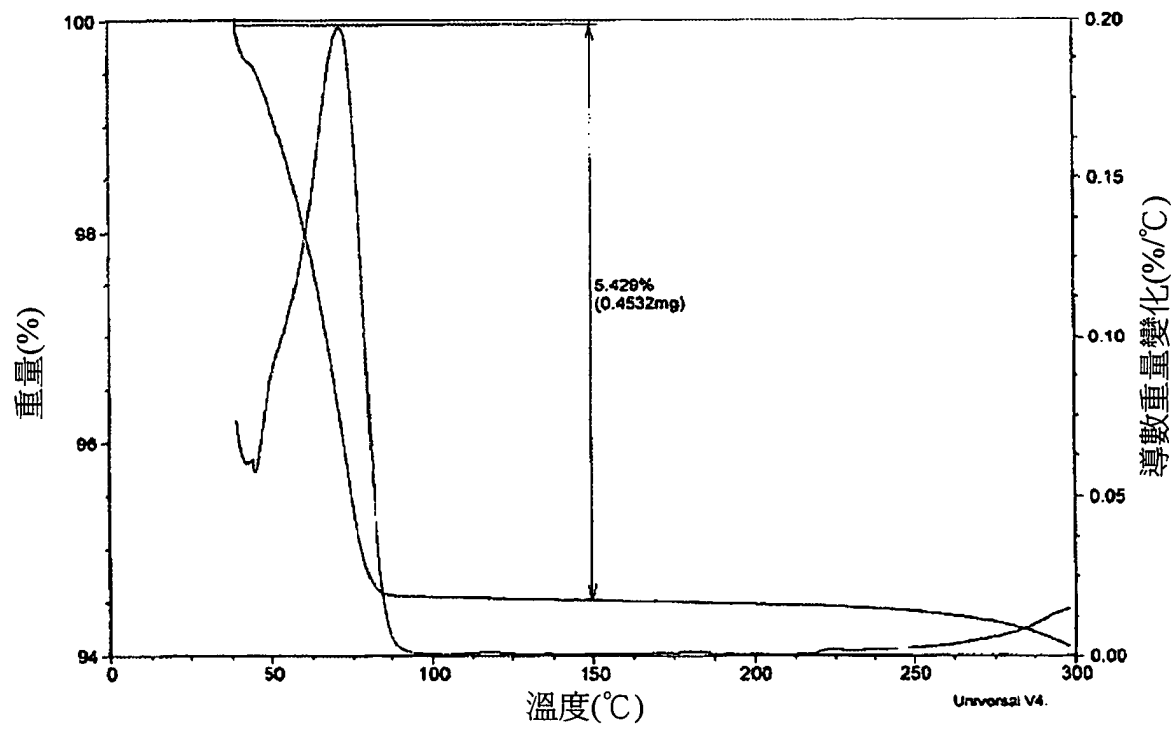


圖7

化合物(I-S)之THF溶劑合物之XRPD圖

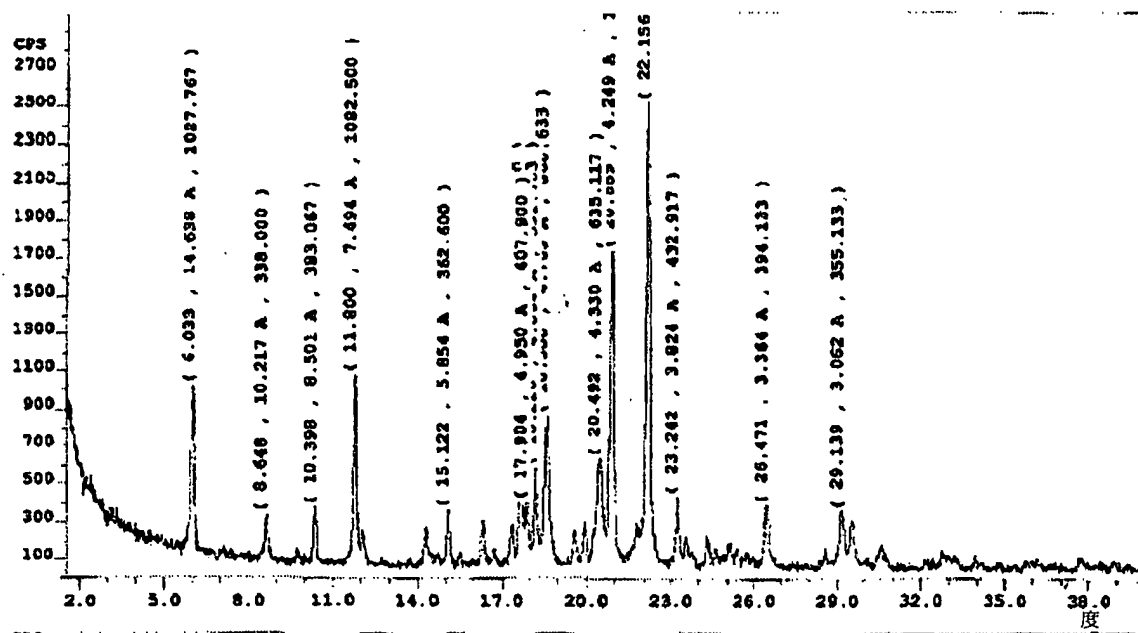


圖8

化合物(I-S)之THF溶劑合物之DSC溫譜圖

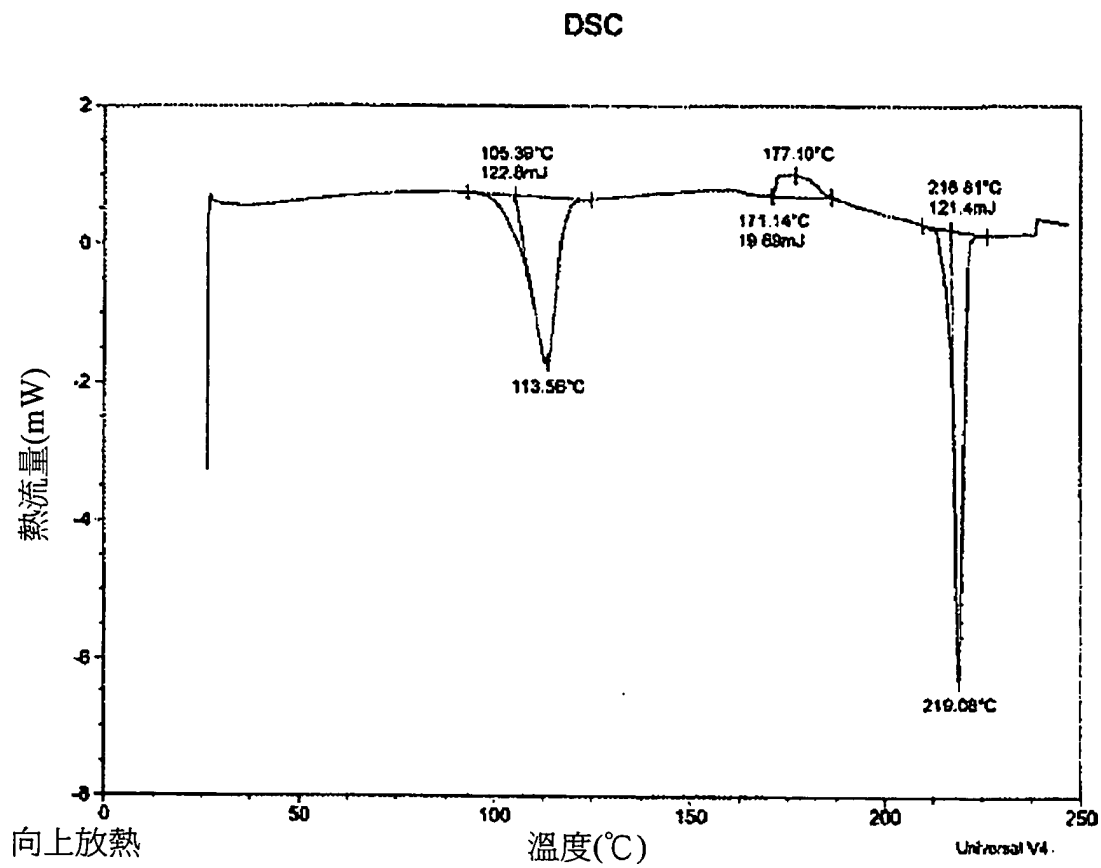


圖9



化合物(I-S)之THF溶劑合物之TGA溫譜圖

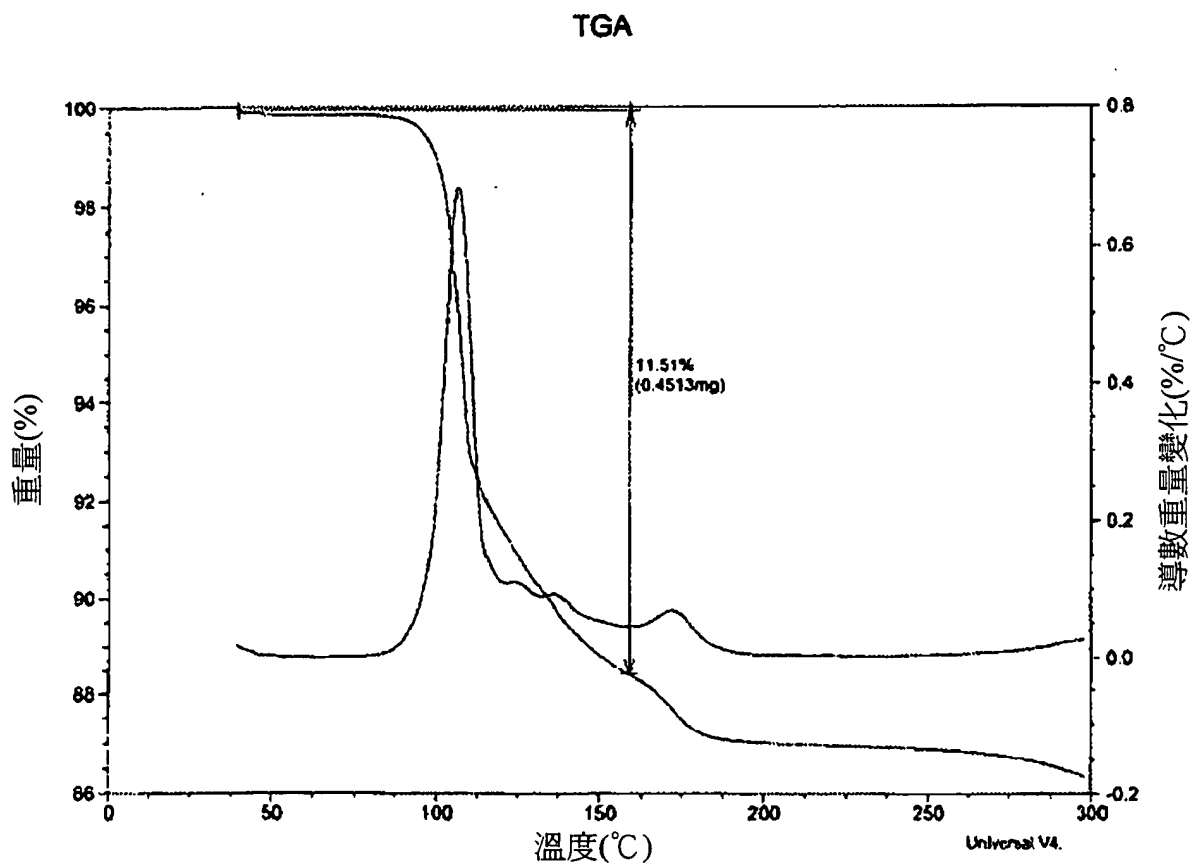


圖10

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之XRPD圖

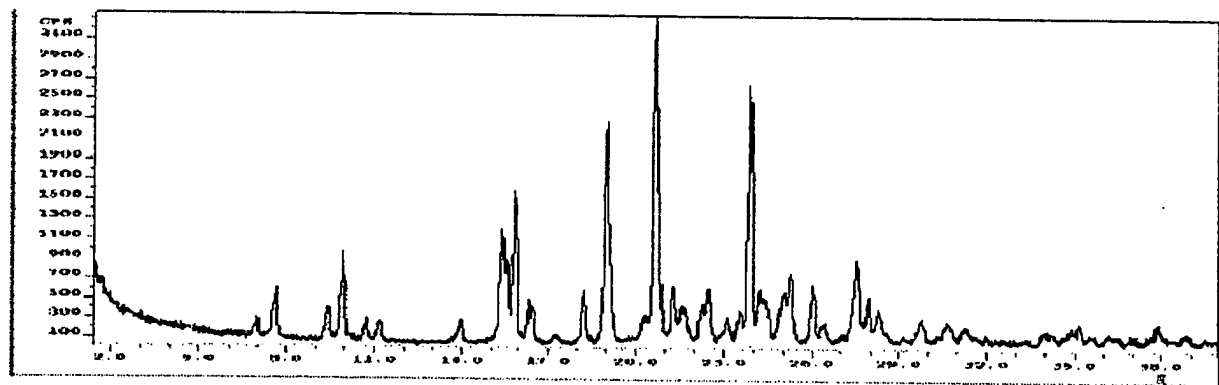


圖11

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DSC溫譜圖

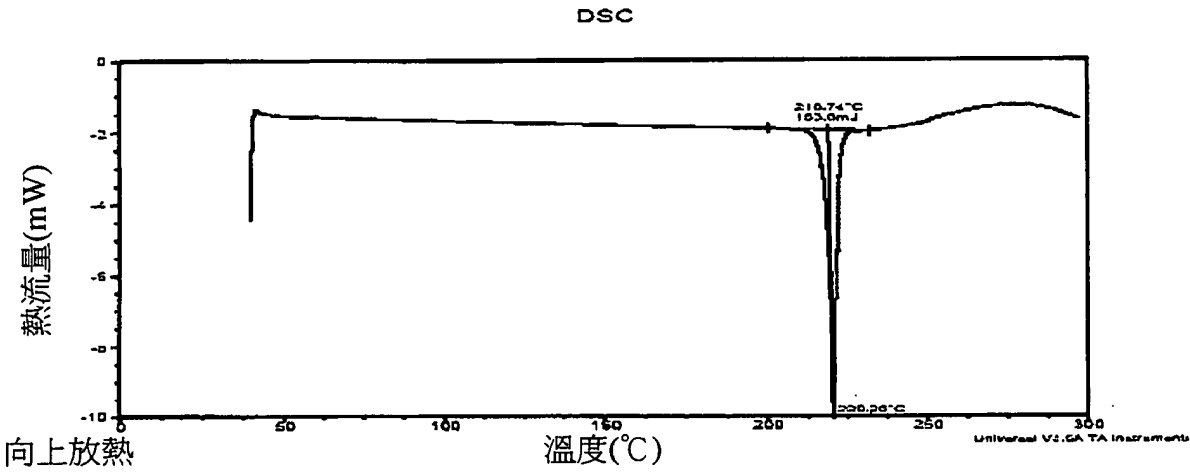


圖12

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之TGA溫譜圖

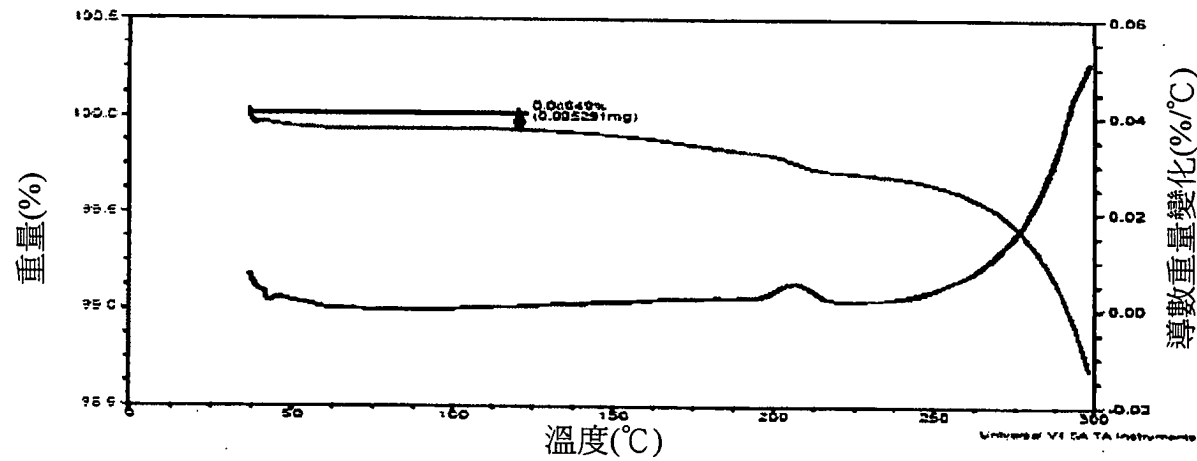


圖13

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DVS等溫圖

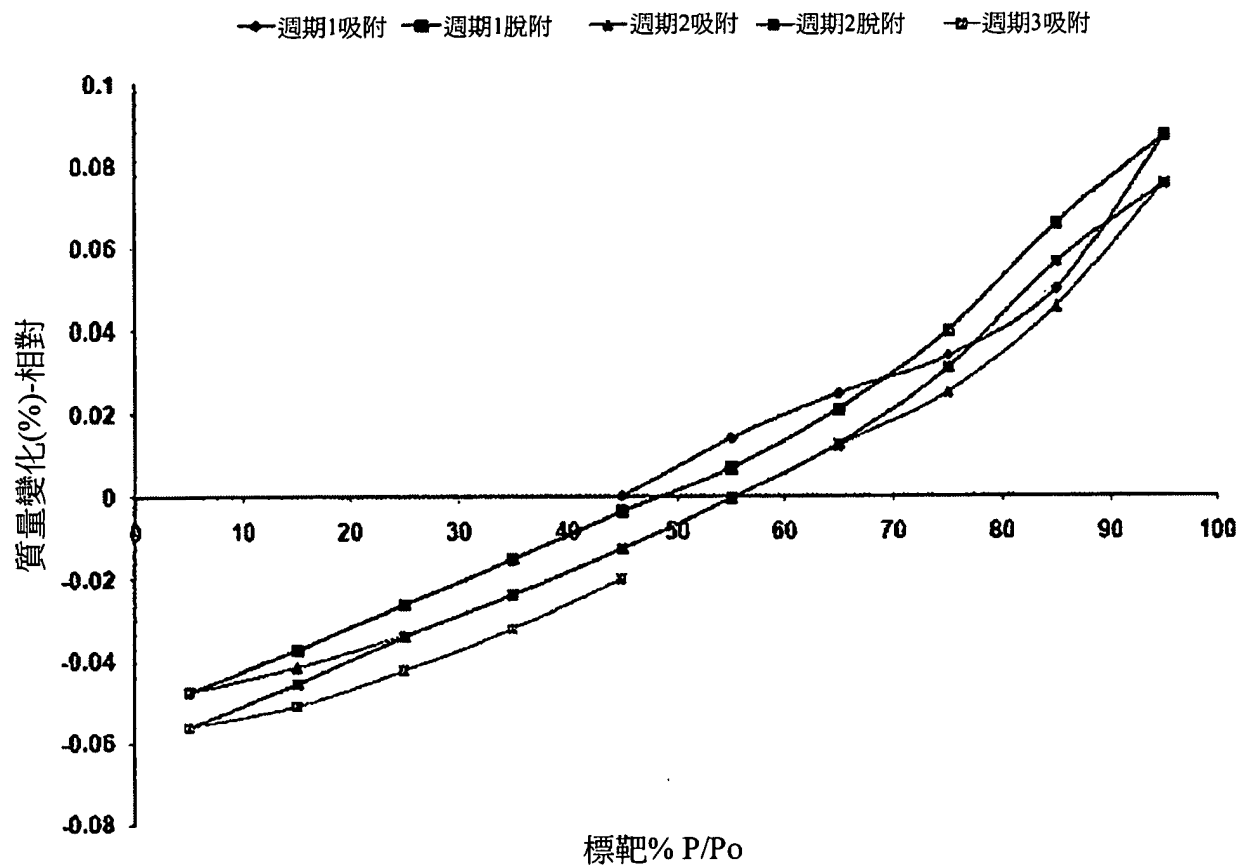
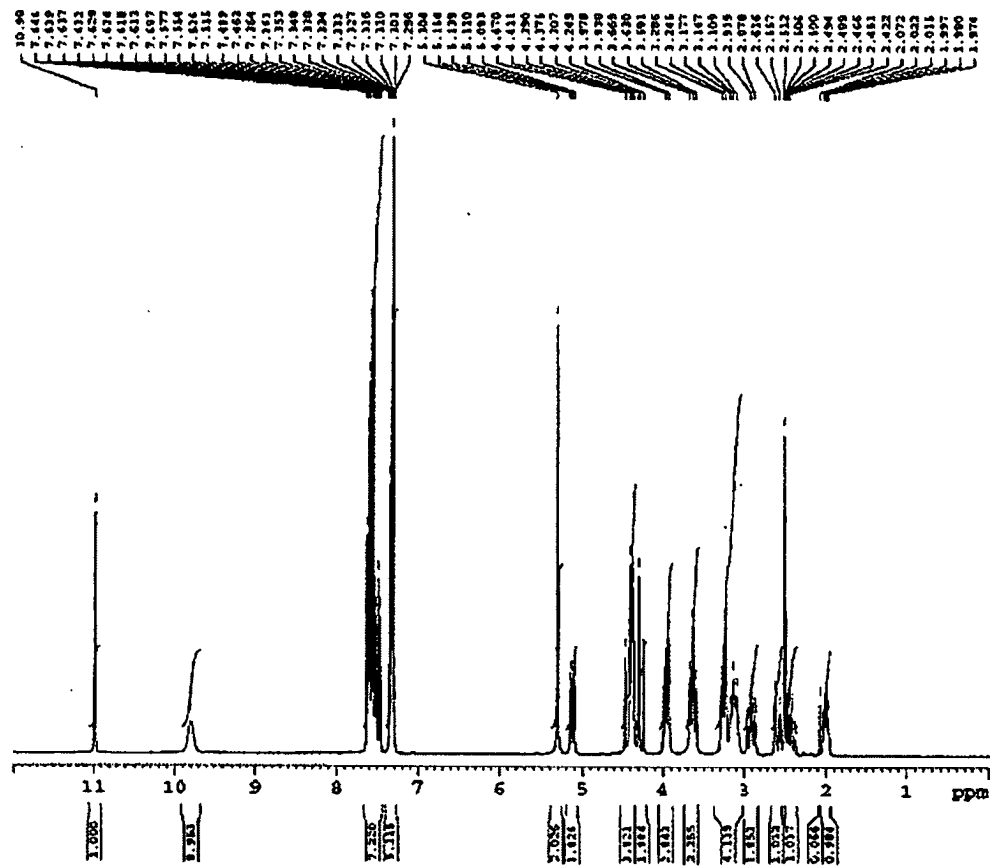


圖14

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之<sup>1</sup>H-NMR譜



化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的XRPD圖

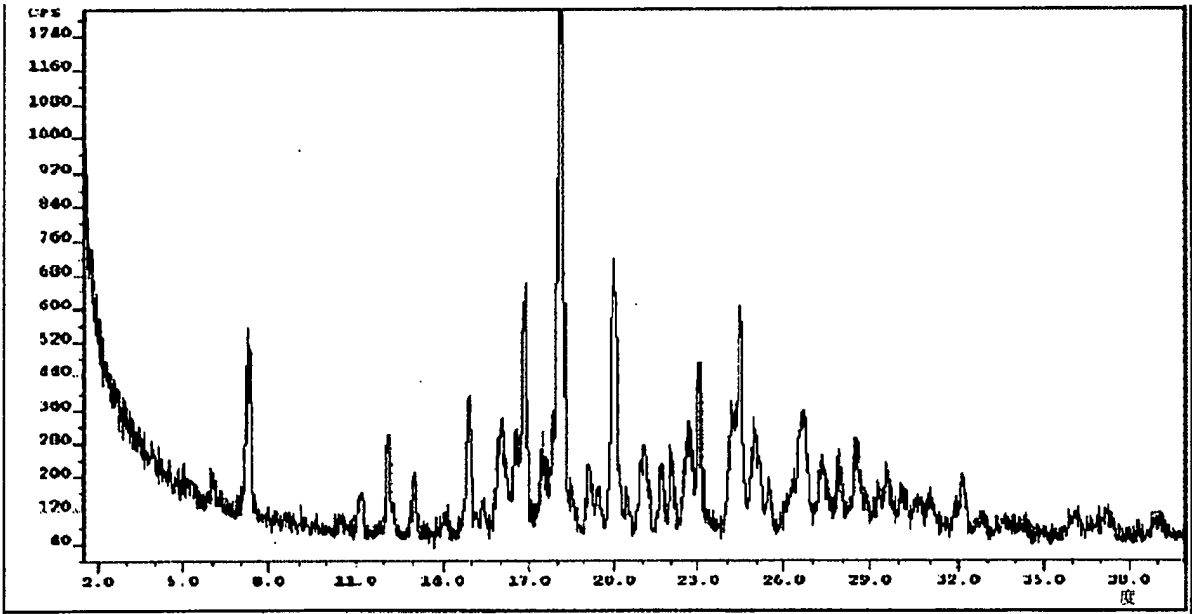


圖16

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的DSC溫譜圖

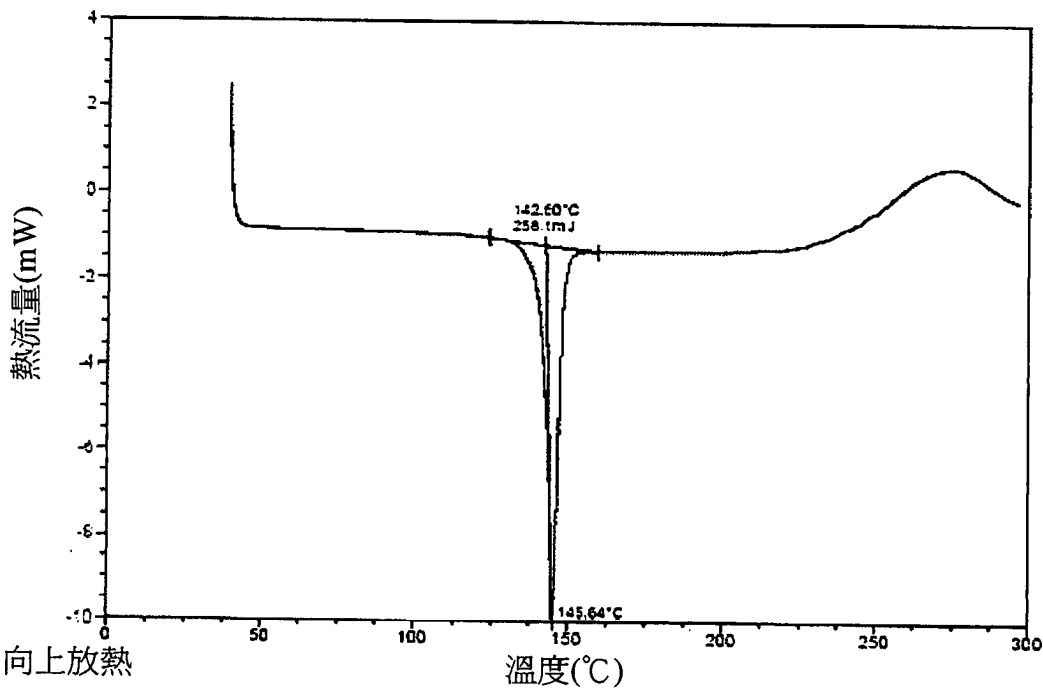


圖17



化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的TGA溫譜圖

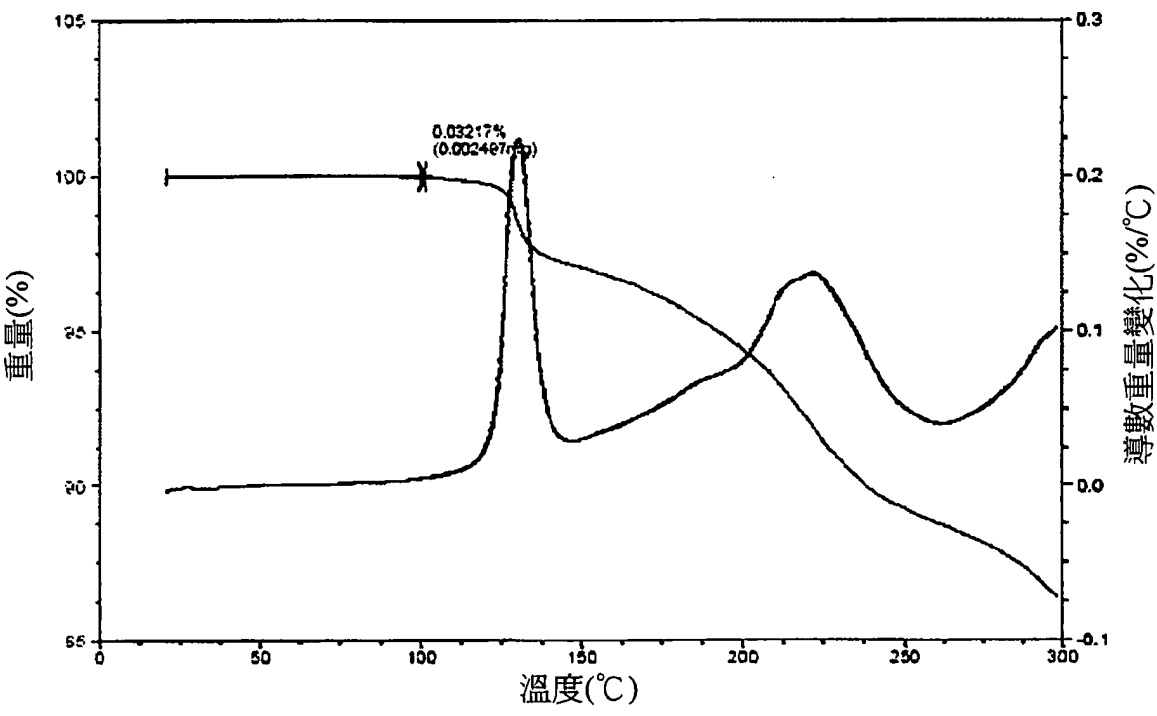


圖18

化合物(I-S)之苯磺酸鹽之DMSO溶劑合物的<sup>1</sup>H-NMR譜

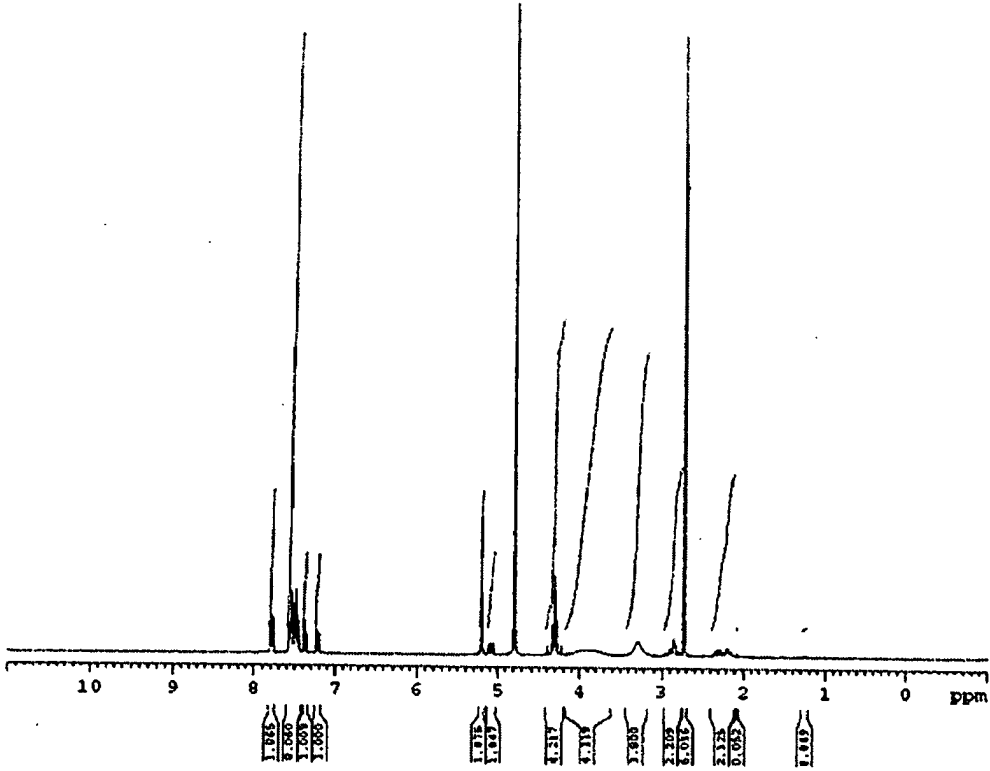


圖19

化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之XRPD圖

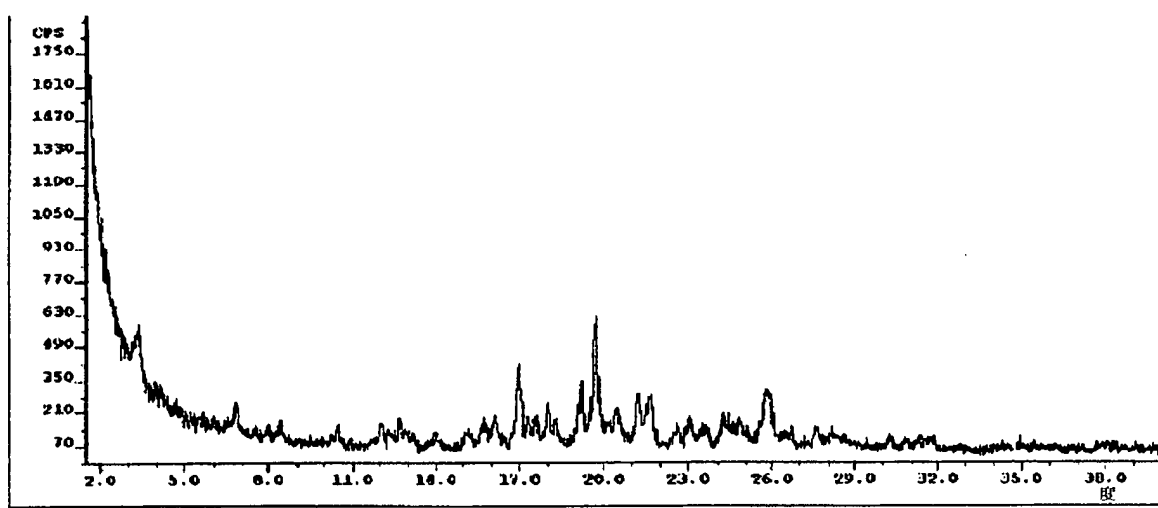


圖20

化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之DSC (A)及TGA (B)溫譜圖

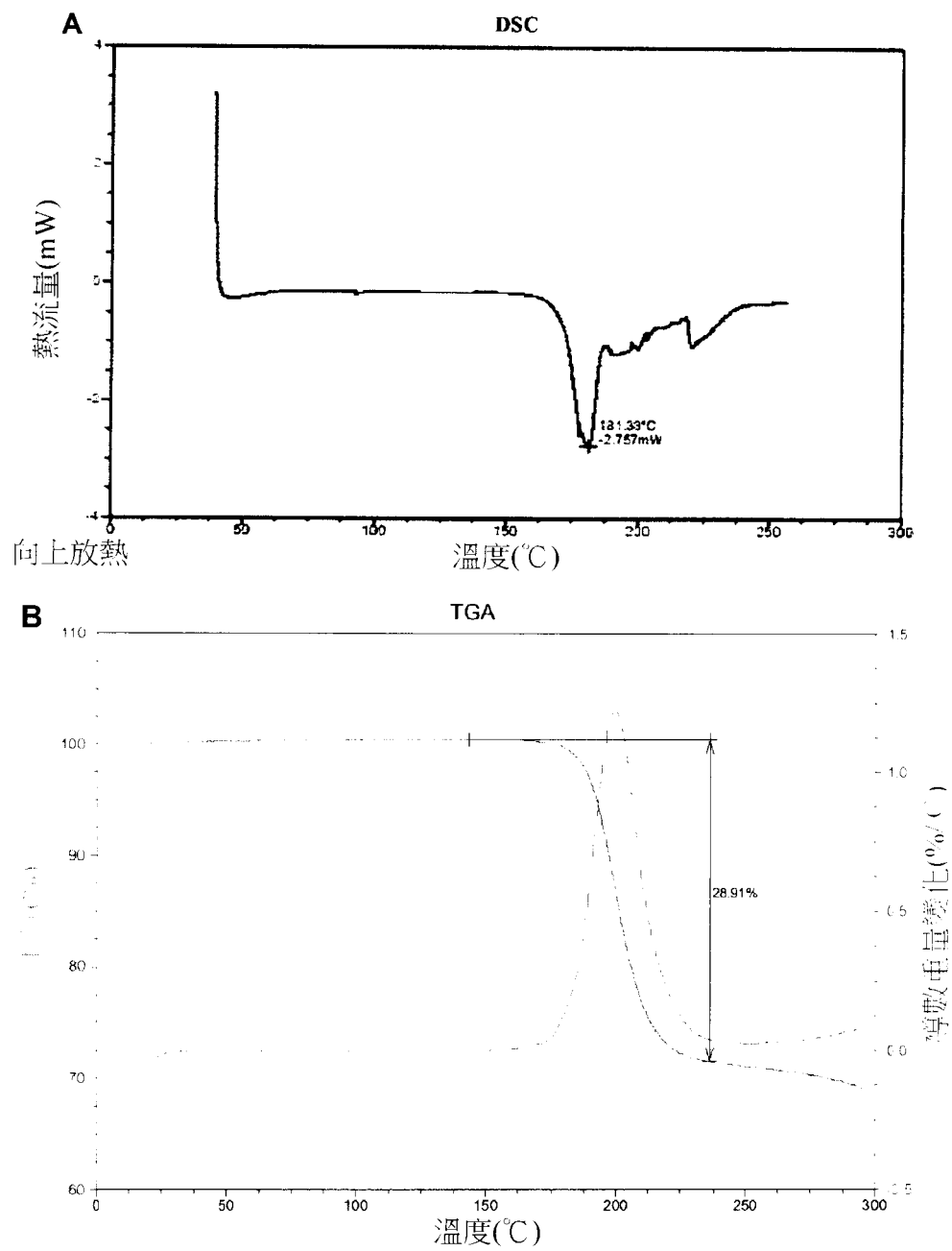


圖21A及21B

化合物(I-S)之D-酒石酸鹽之<sup>1</sup>H-NMR譜

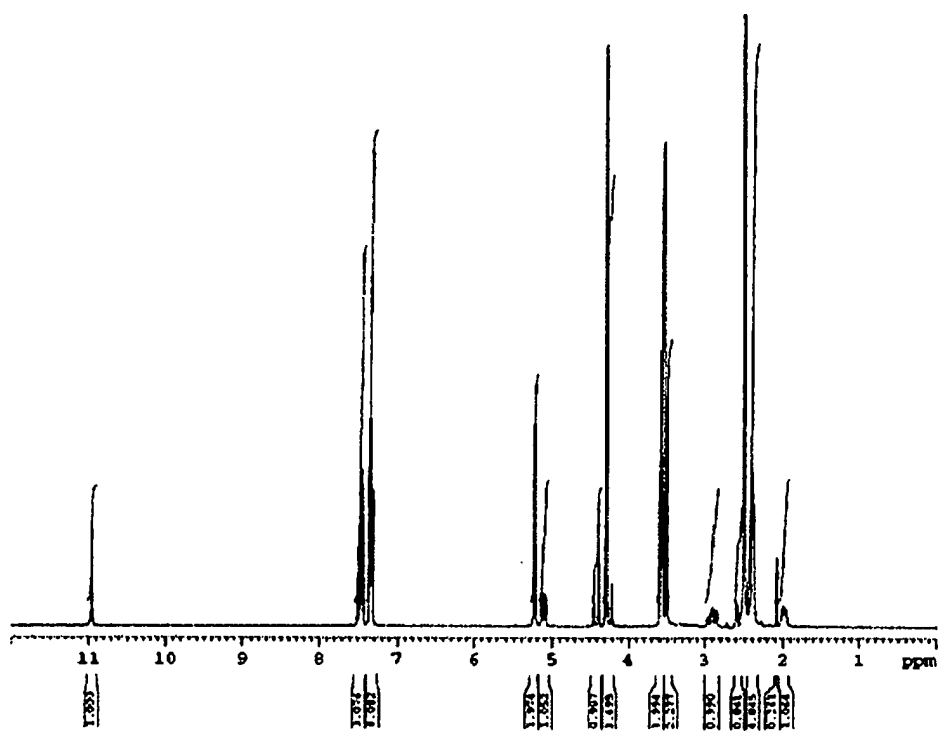


圖22

化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之XRPD圖

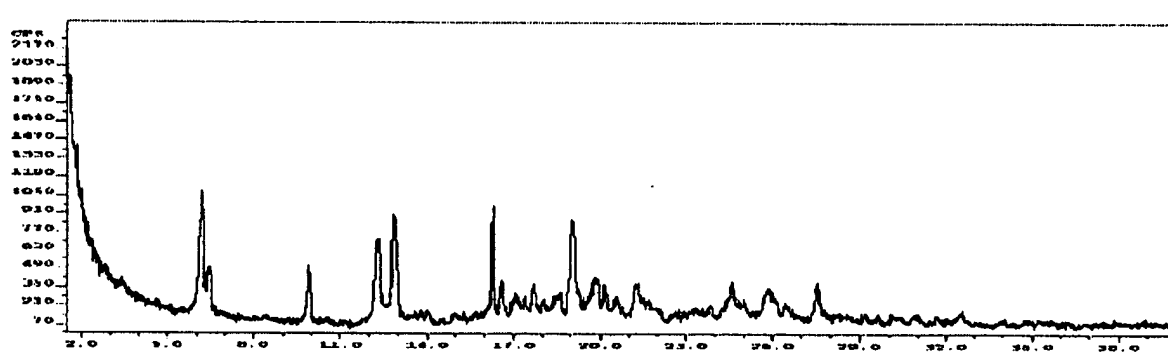


圖23

化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之DSC (A)及TGA (B)溫譜圖

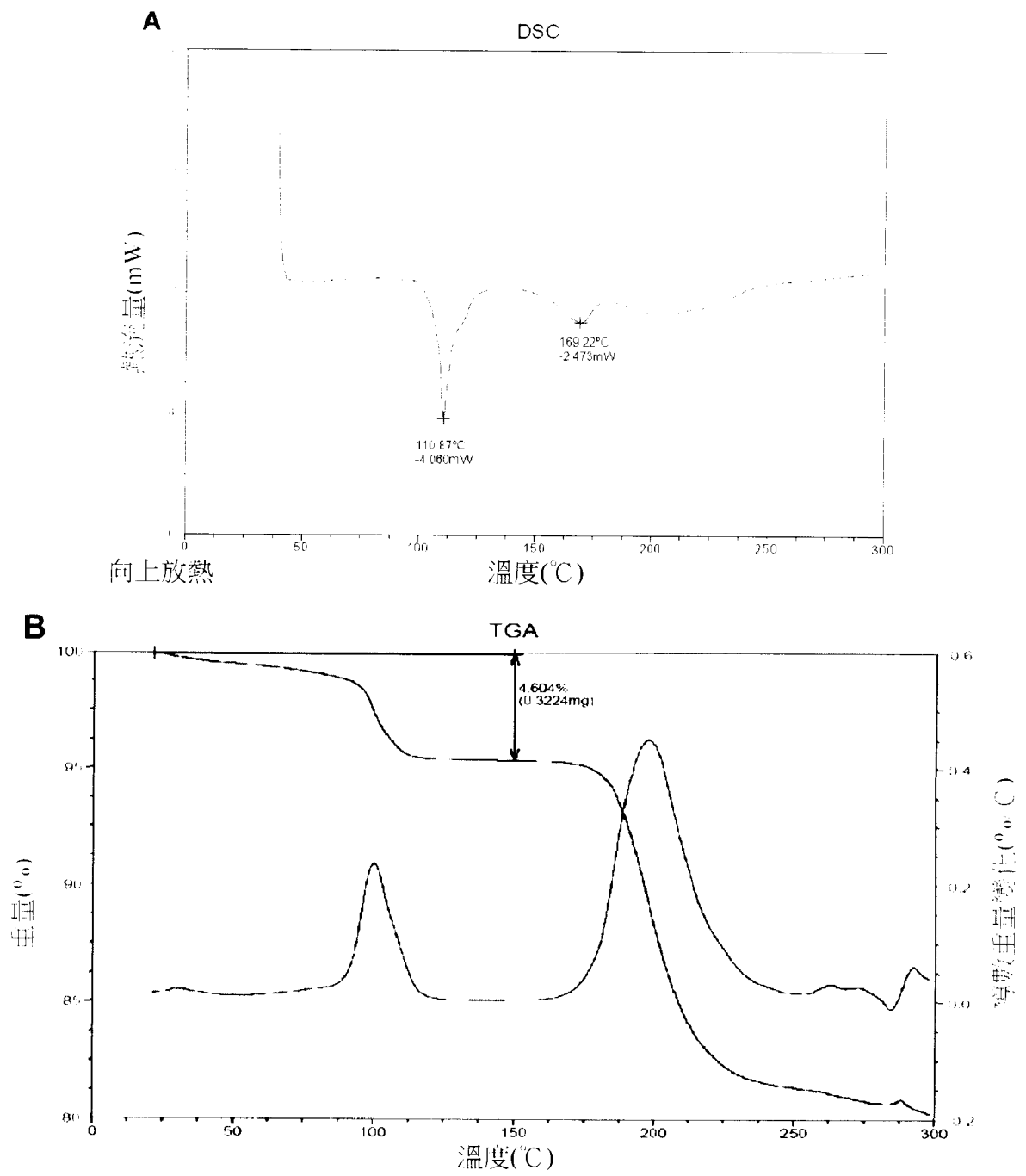


圖24A及24B

化合物(I-S)之半D-酒石酸鹽之<sup>1</sup>H-NMR譜

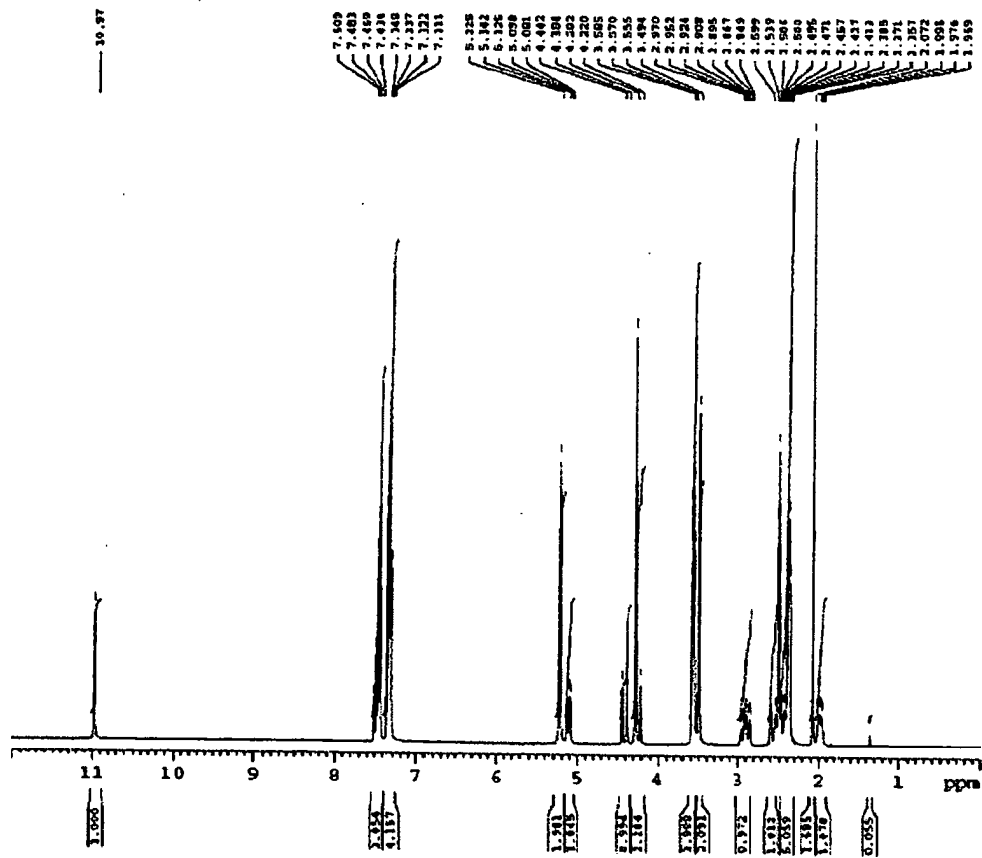


圖25



化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之XRPD圖

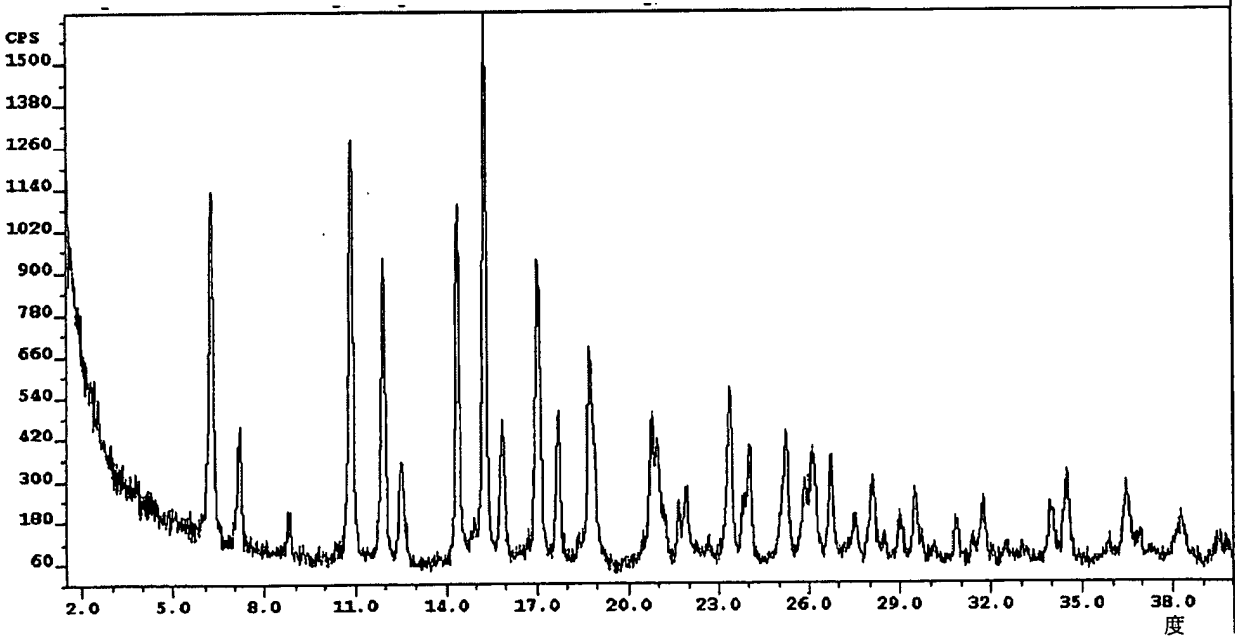


圖26

化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之DSC (A)及TGA (B)溫譜圖

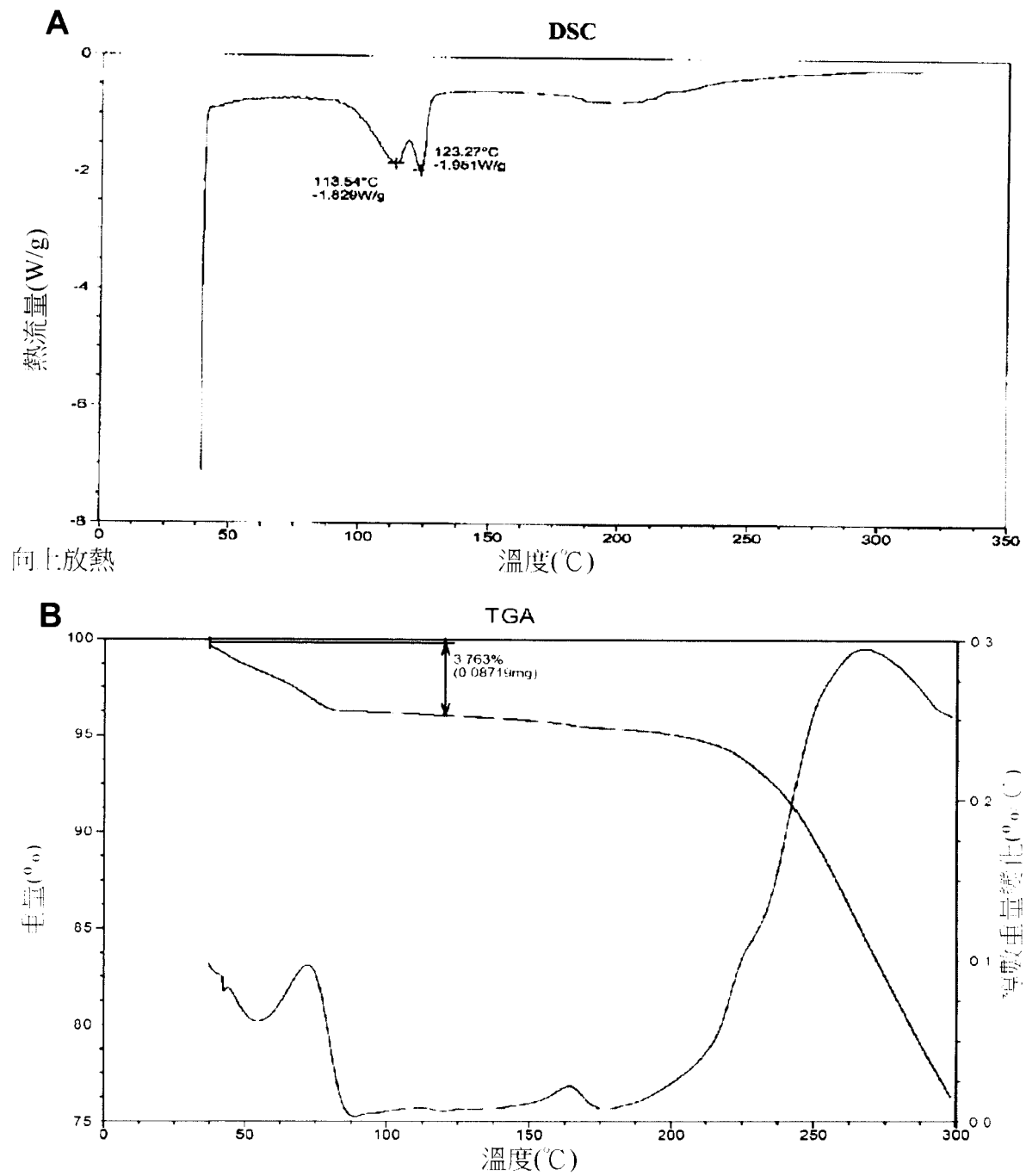


圖27A及27B

化合物(I-S)之L-酒石酸鹽之<sup>1</sup>H-NMR譜

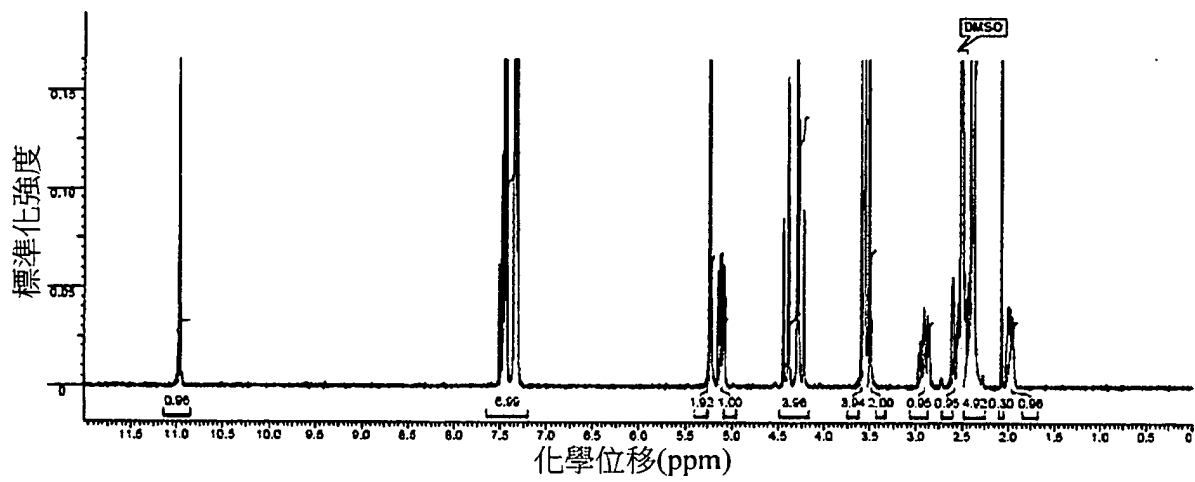


圖28

化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之XRPD圖

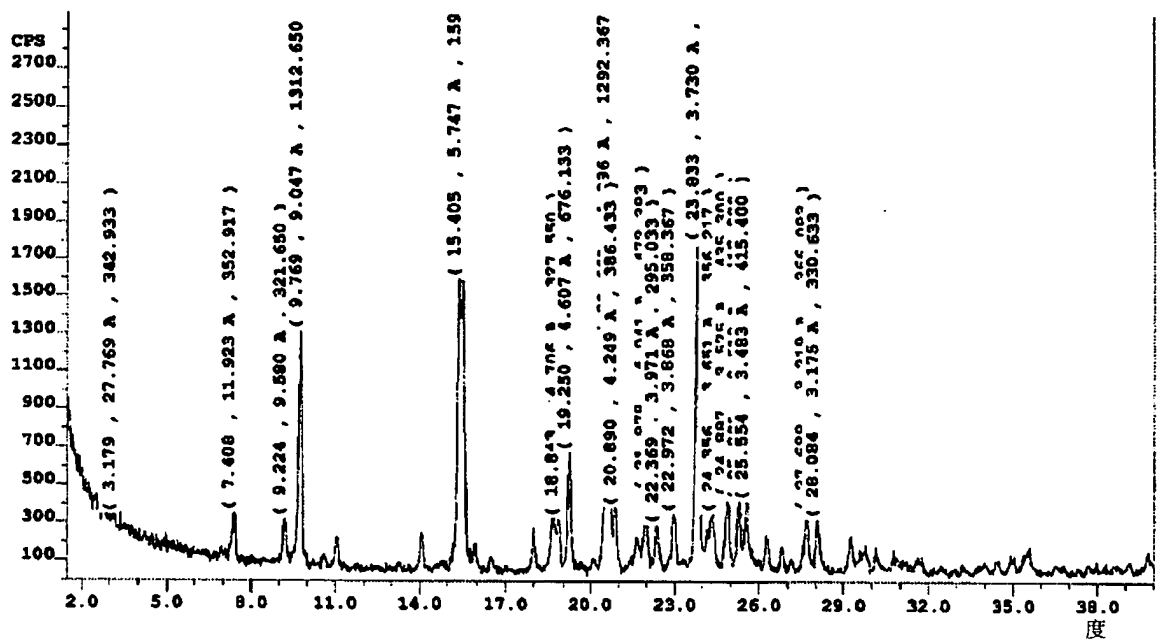


圖29

化合物(I-S)之甲苯磺酸鹽之DSC (A)及TGA (B)溫譜圖

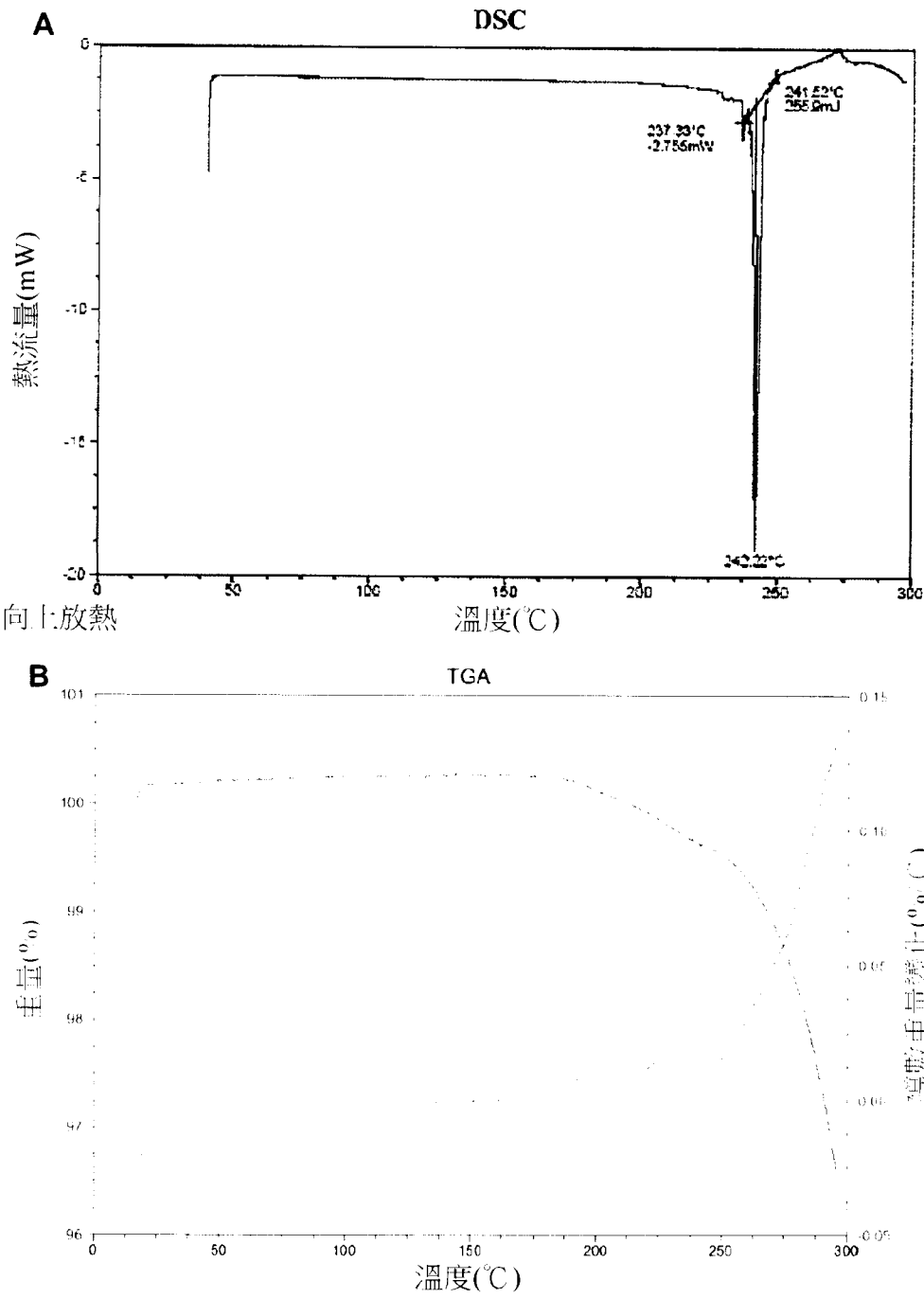


圖30A及30B

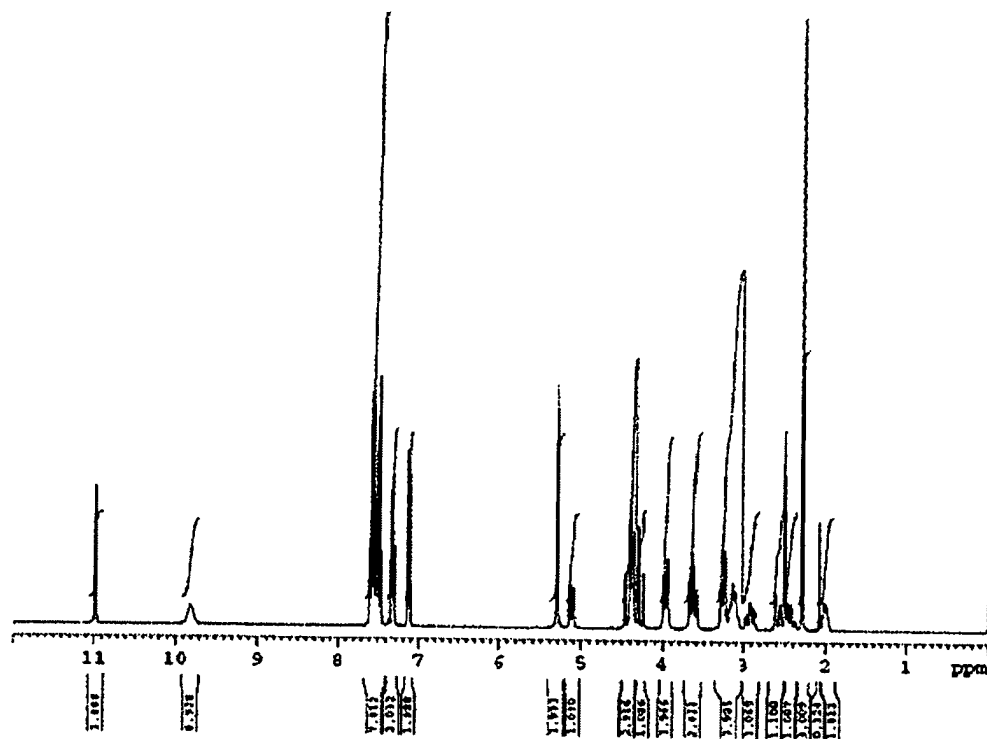


圖31

化合物(I-S)之(+)-樟腦磺酸鹽之XRPD圖

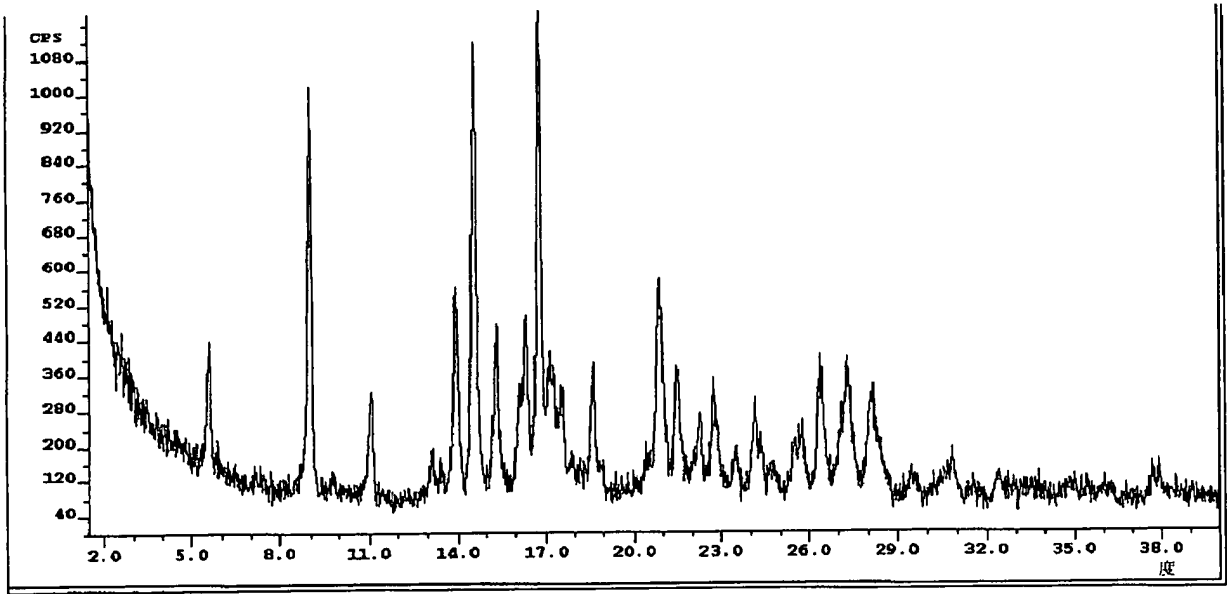


圖32

化合物(I-S)之(+)-樟腦磺酸鹽之DSC溫譜圖

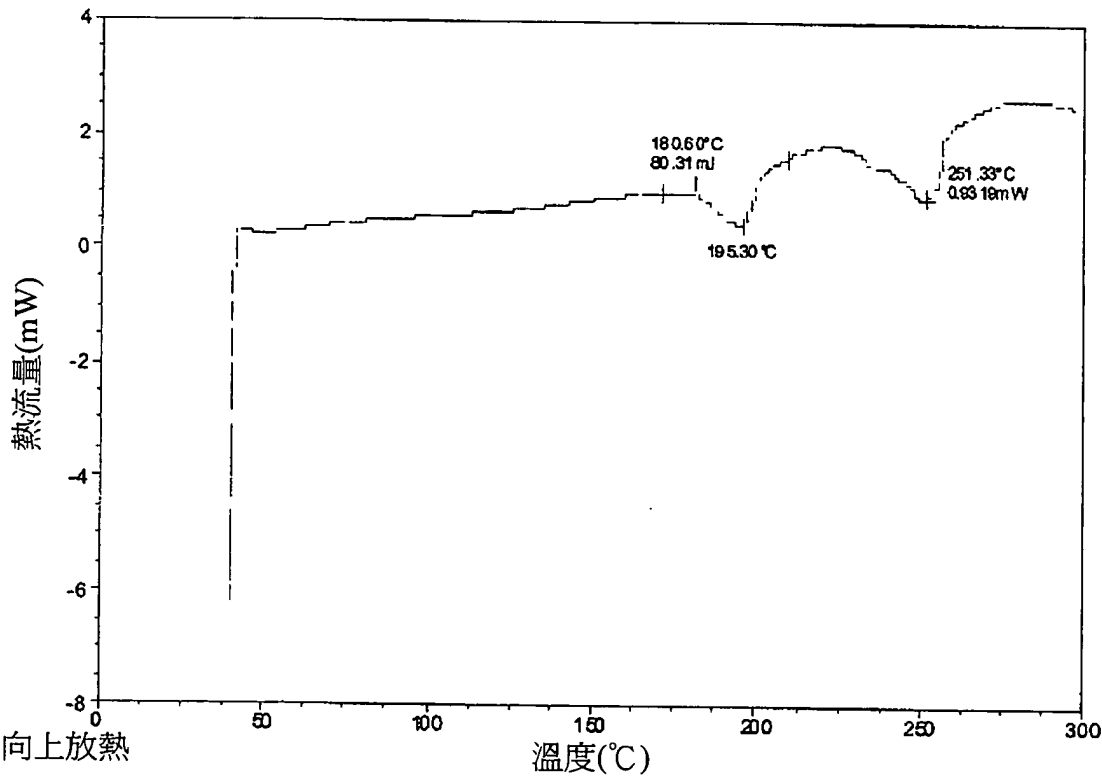


圖33



化合物(I-S)之(+)-樟腦磺酸鹽之TGA溫譜圖

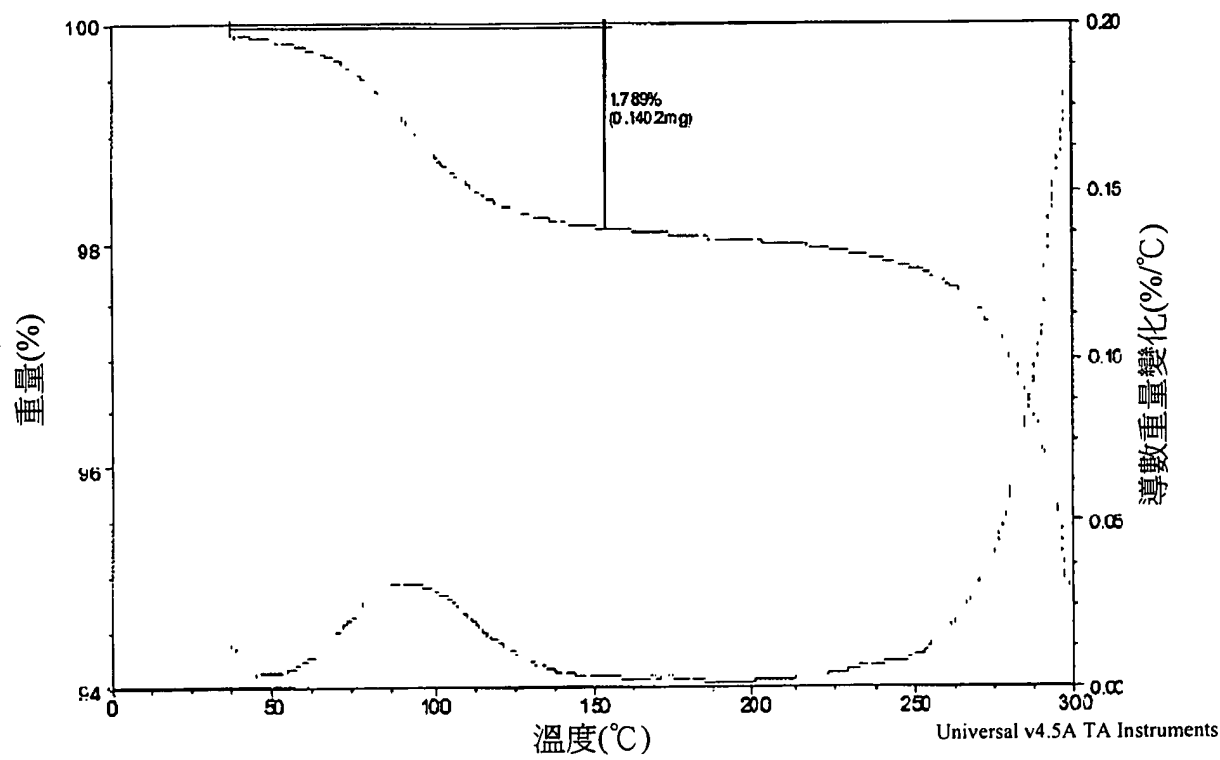


圖34

化合物(I-S)之(+)-樟腦磺酸鹽之<sup>1</sup>H-NMR譜

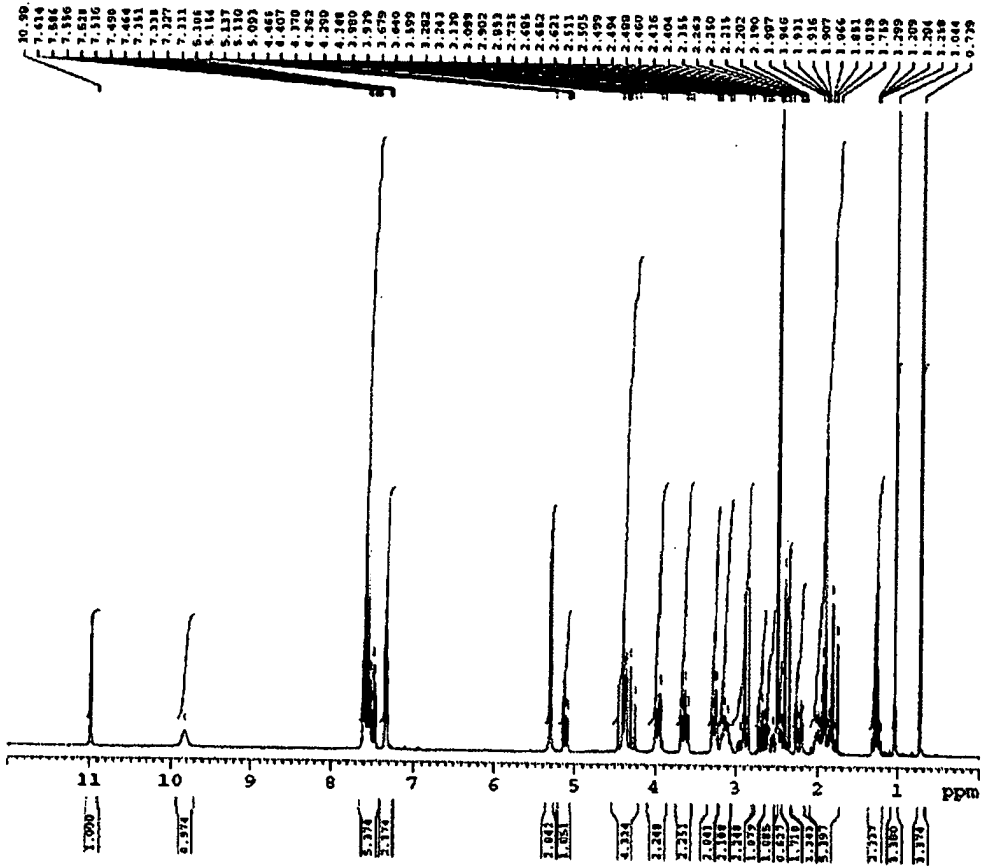


圖35

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的XRPD圖

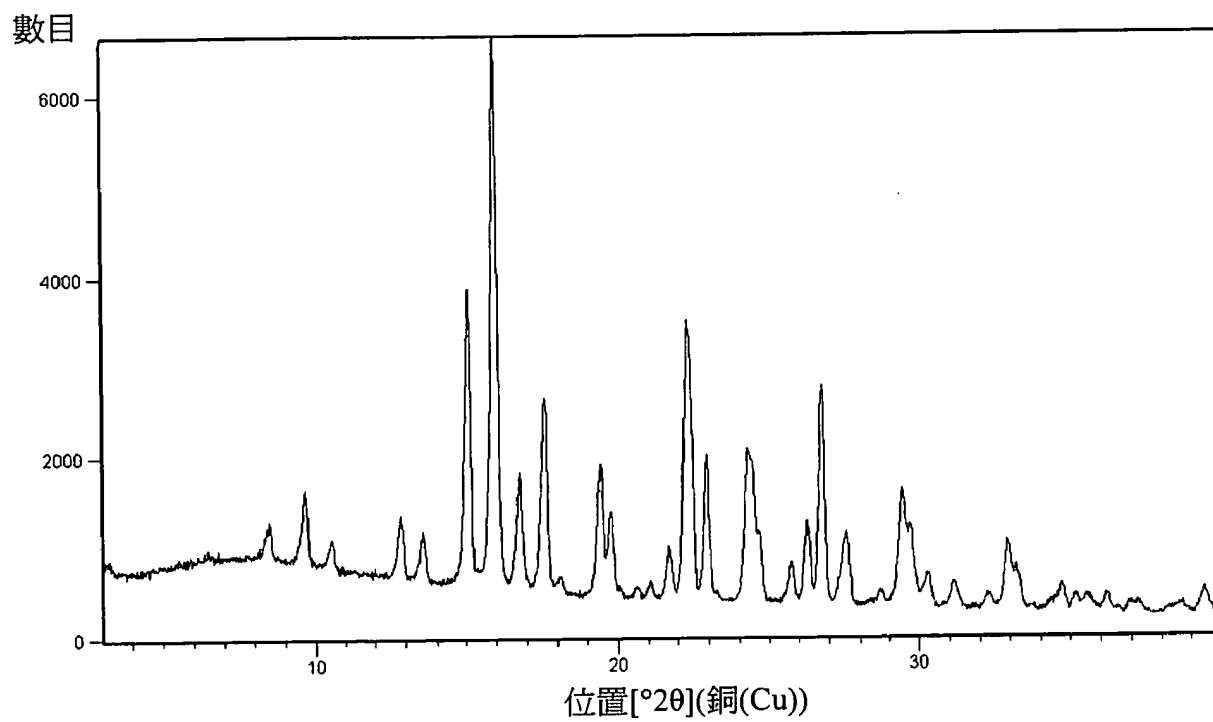


圖36

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的晶體慣態



圖37

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的DSC溫譜圖

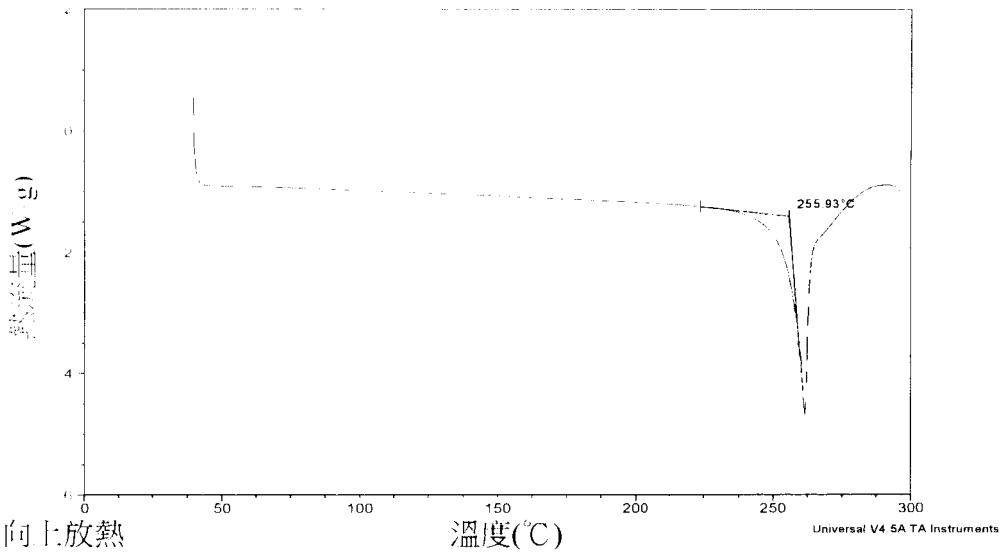


圖38

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的TGA溫譜圖

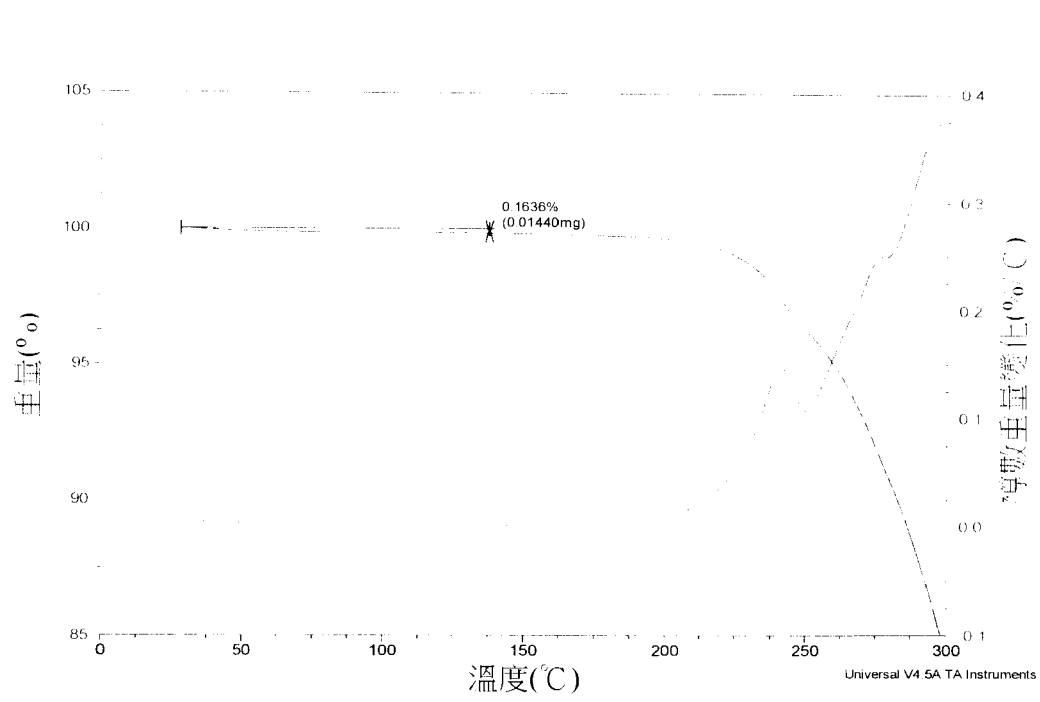


圖39

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的<sup>1</sup>H-NMR譜

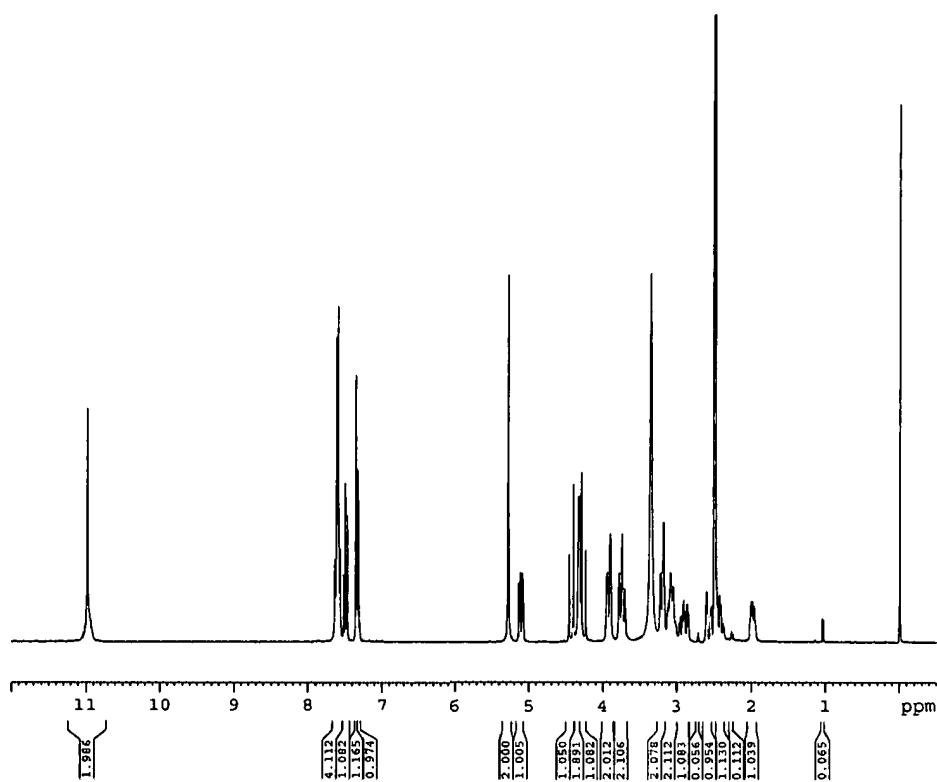


圖40

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A的DVS圖

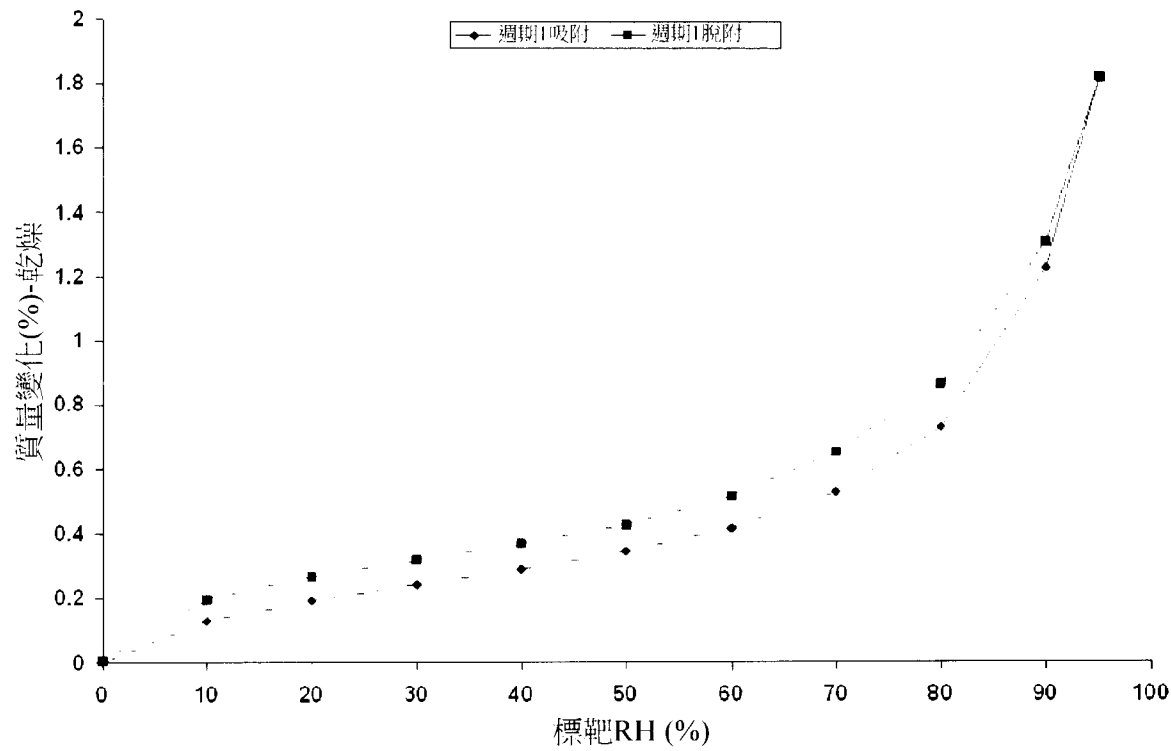


圖41



化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A在進行吸附/脫附週期之前與之後的XRPD圖

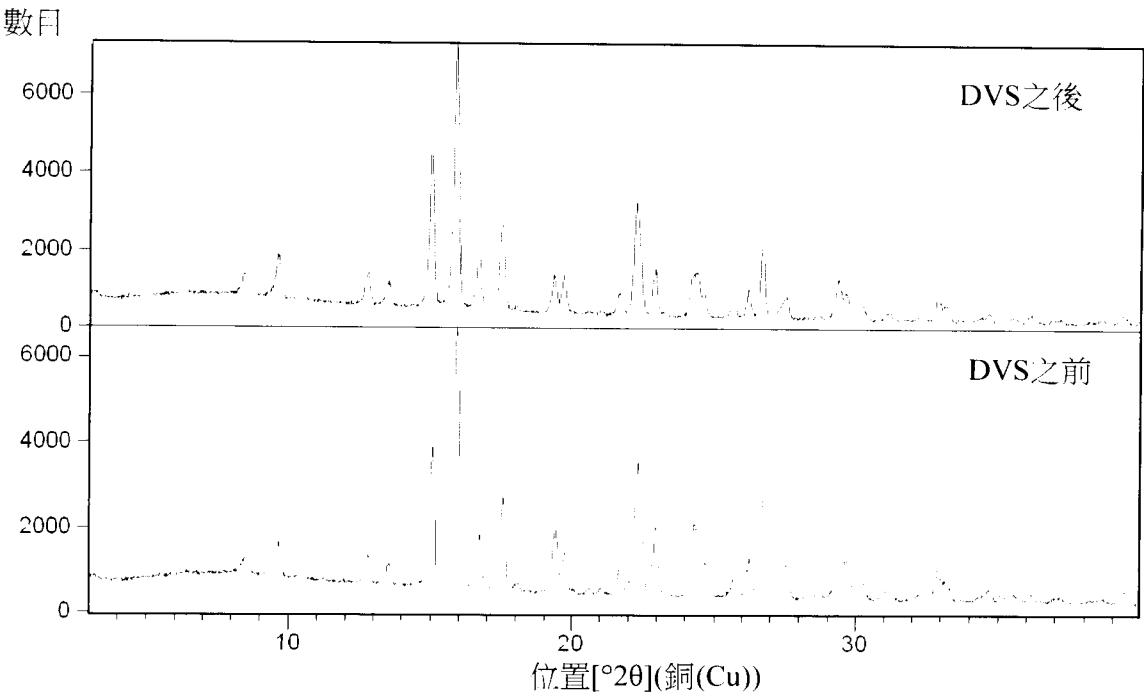


圖42

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式A在施加2000 psi持續約1分鐘之後的XRPD圖

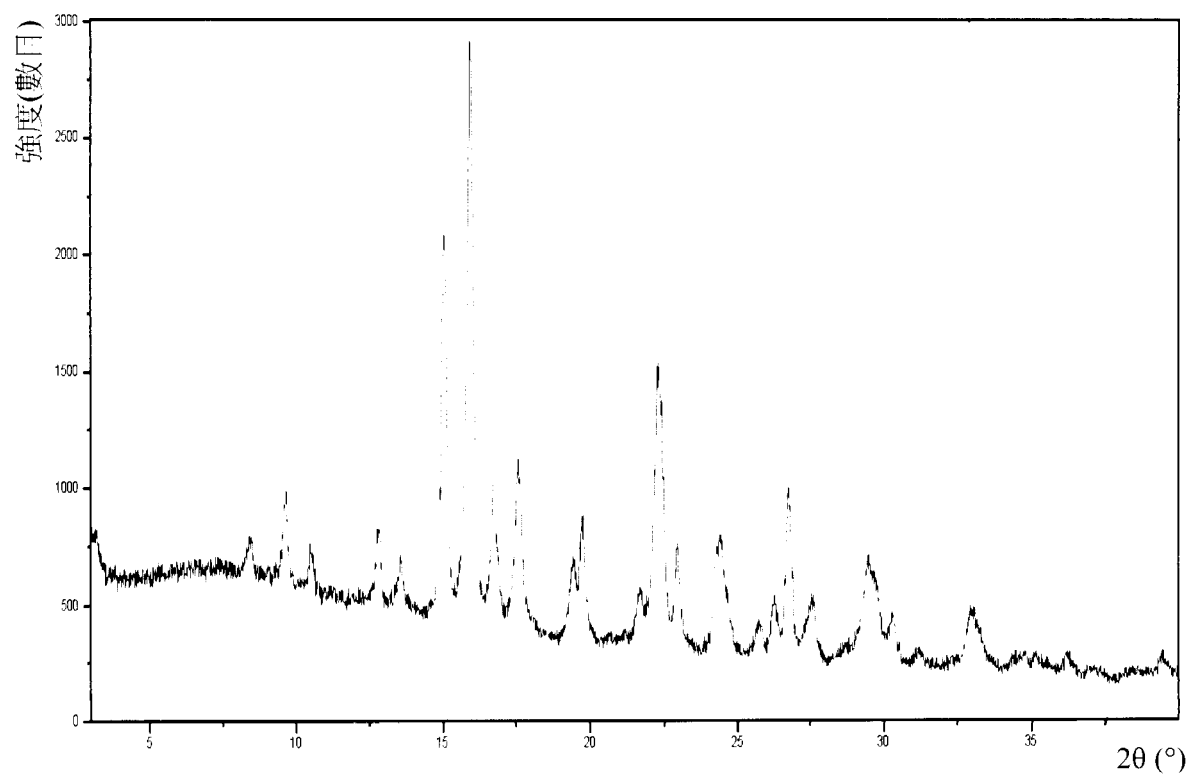


圖43

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B的XRPD圖

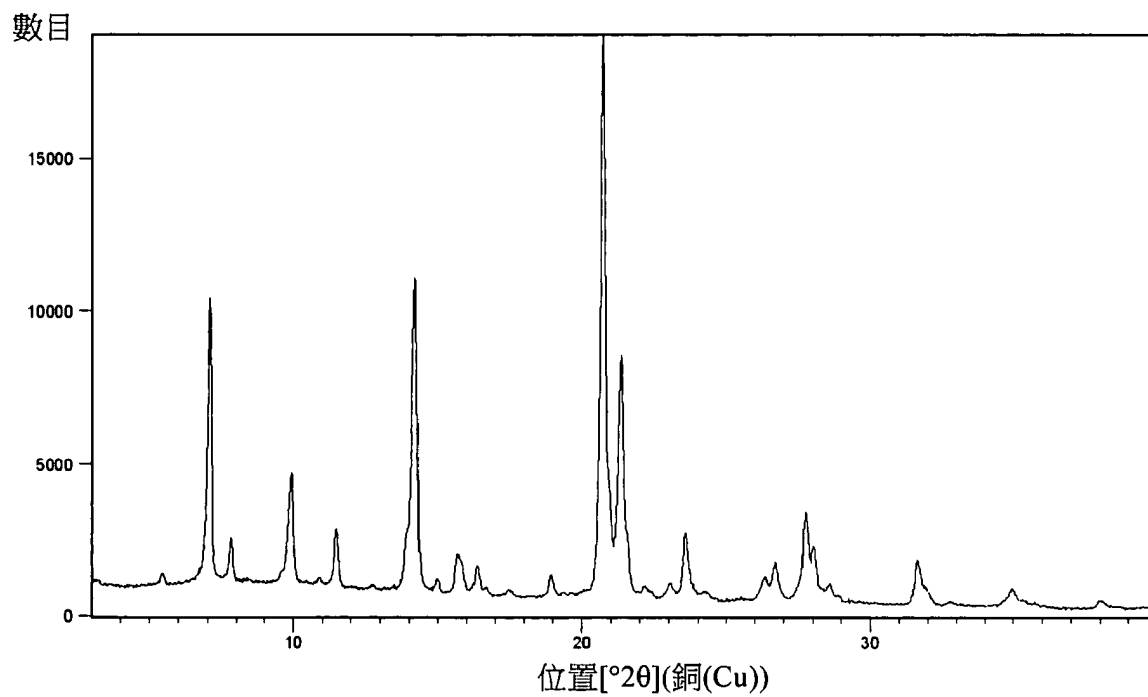


圖44

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B的晶體慣態

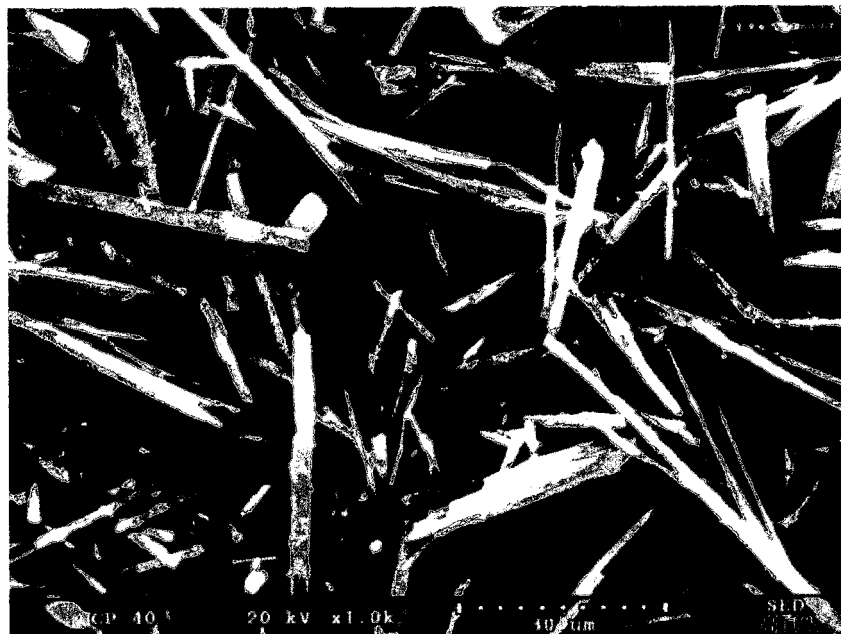


圖45

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B的DSC溫譜圖

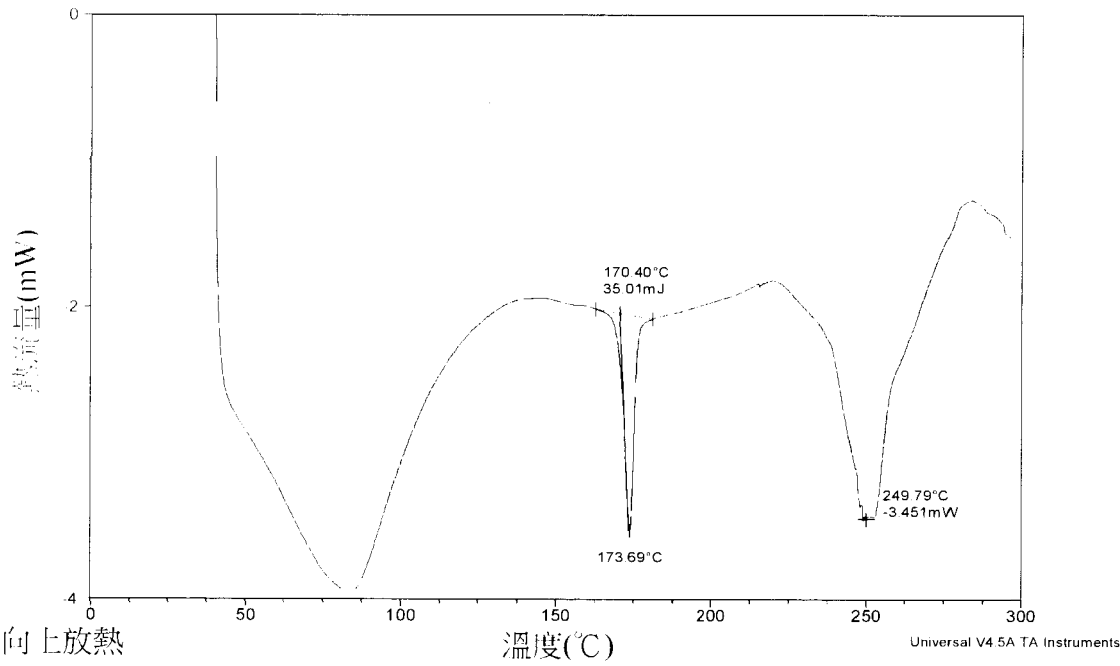


圖46

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B的TGA溫譜圖

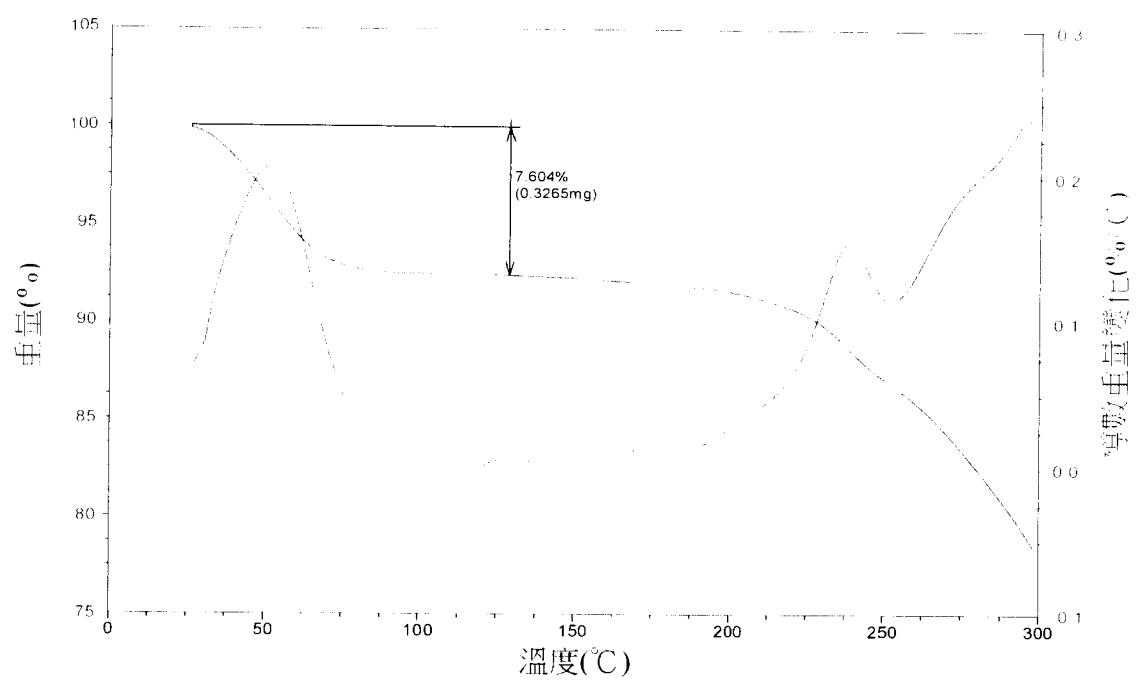


圖47

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B的<sup>1</sup>H-NMR譜

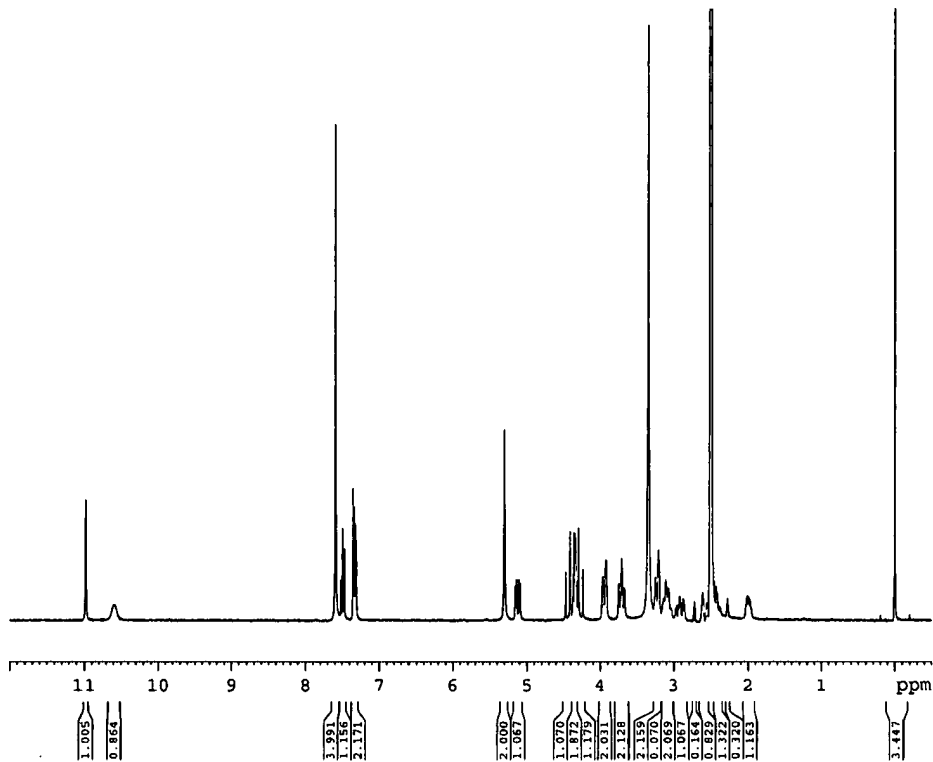


圖48

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式B在環境儲存之後的XRPD圖

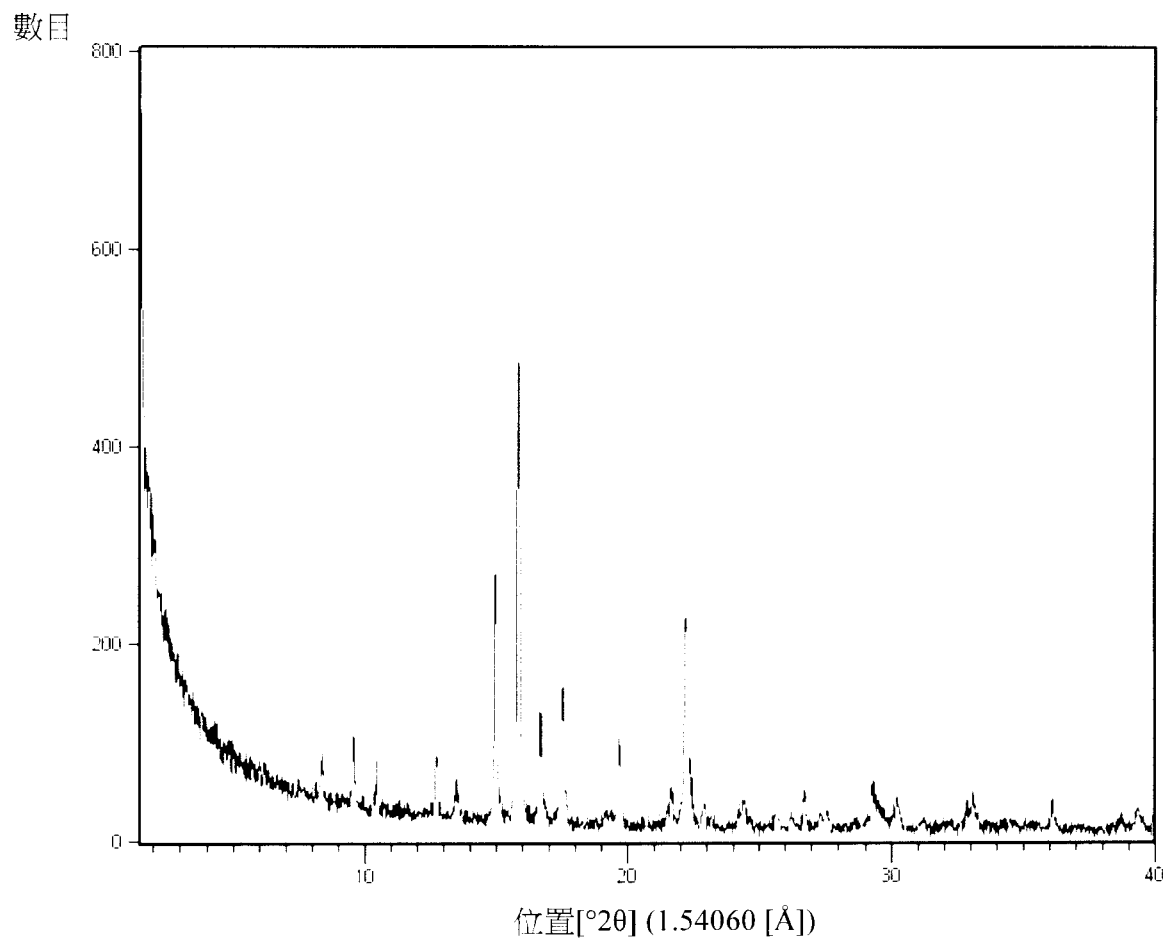


圖49



化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C的XRPD圖

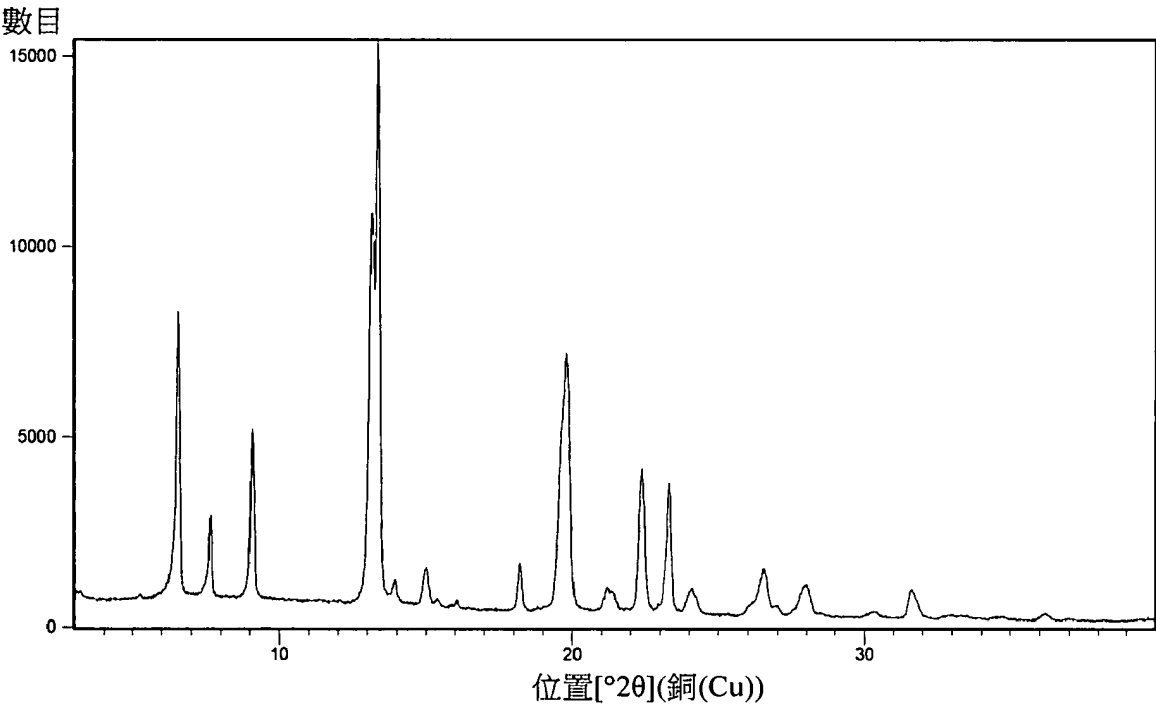


圖50

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C的晶體慣態



圖51

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C的DSC溫譜圖

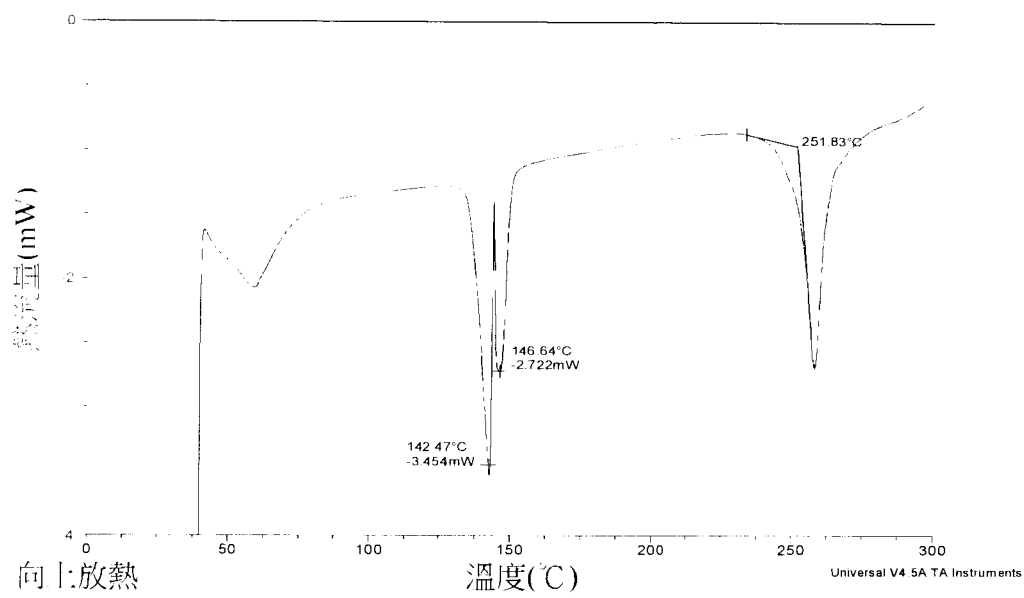


圖52

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C的TGA溫譜圖

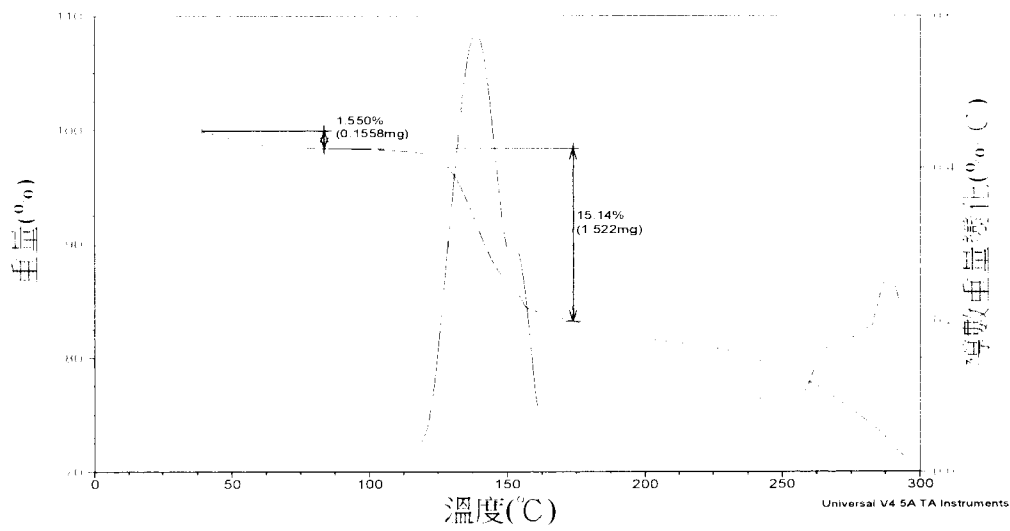


圖53

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C在經加熱至165℃之後的XRPD圖

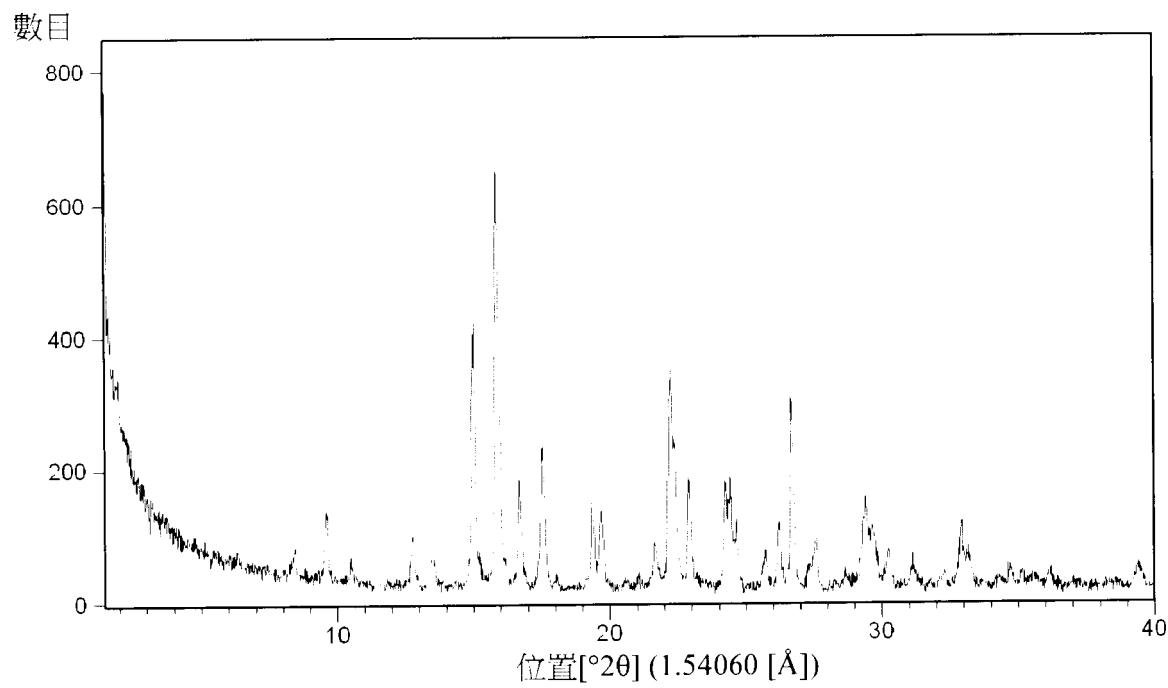


圖54



化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式C在進行吸附/脫附週期之前與之後的XRPD圖

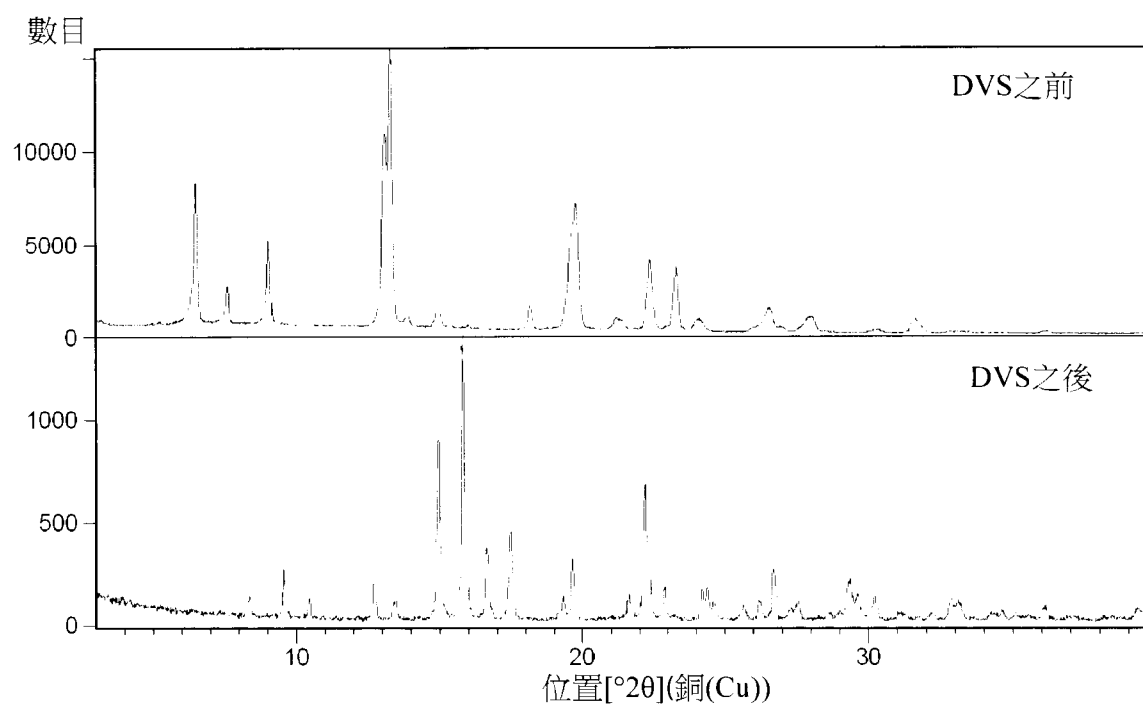


圖56

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的XRPD圖

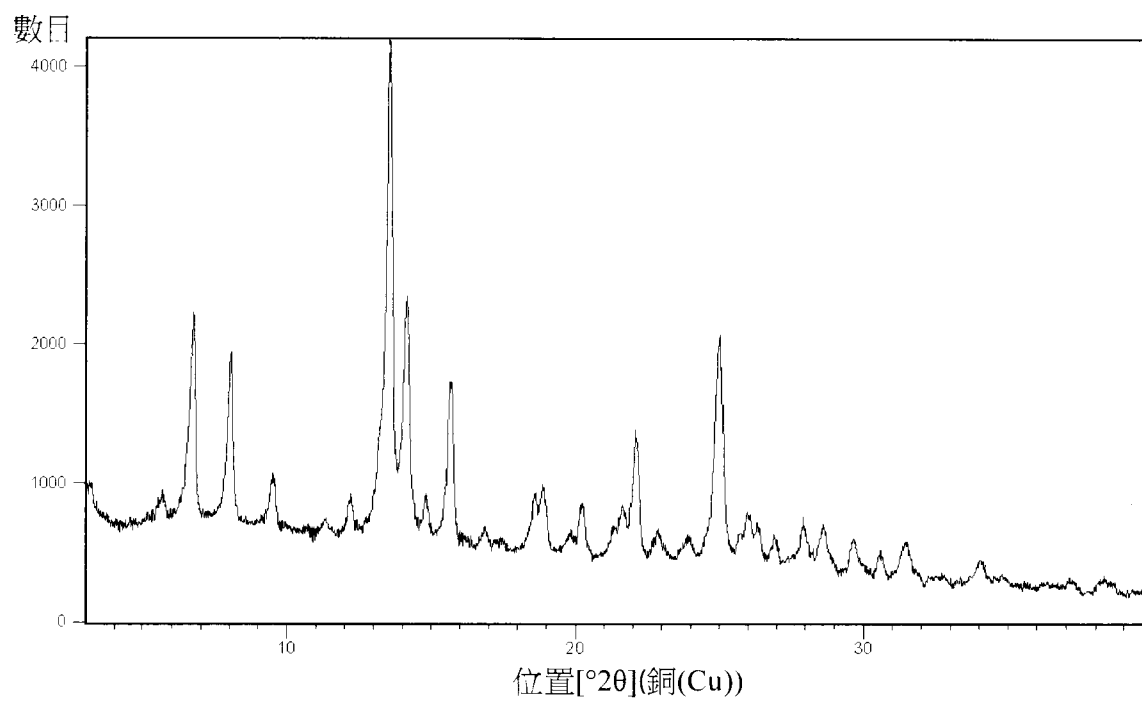


圖57



化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的晶體慣態

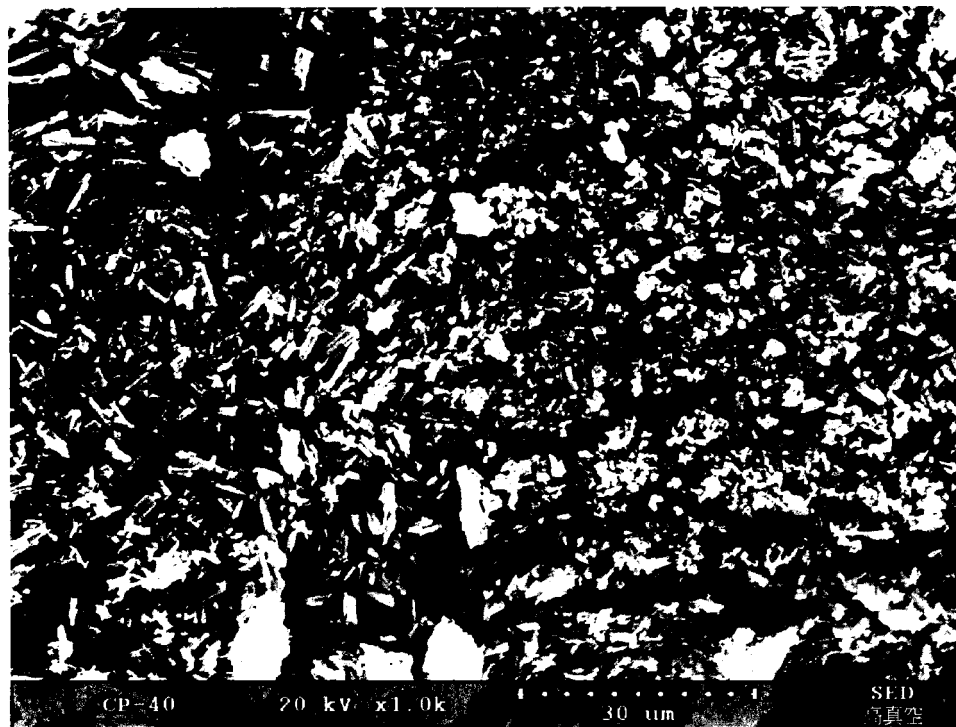


圖58

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的DSC溫譜圖

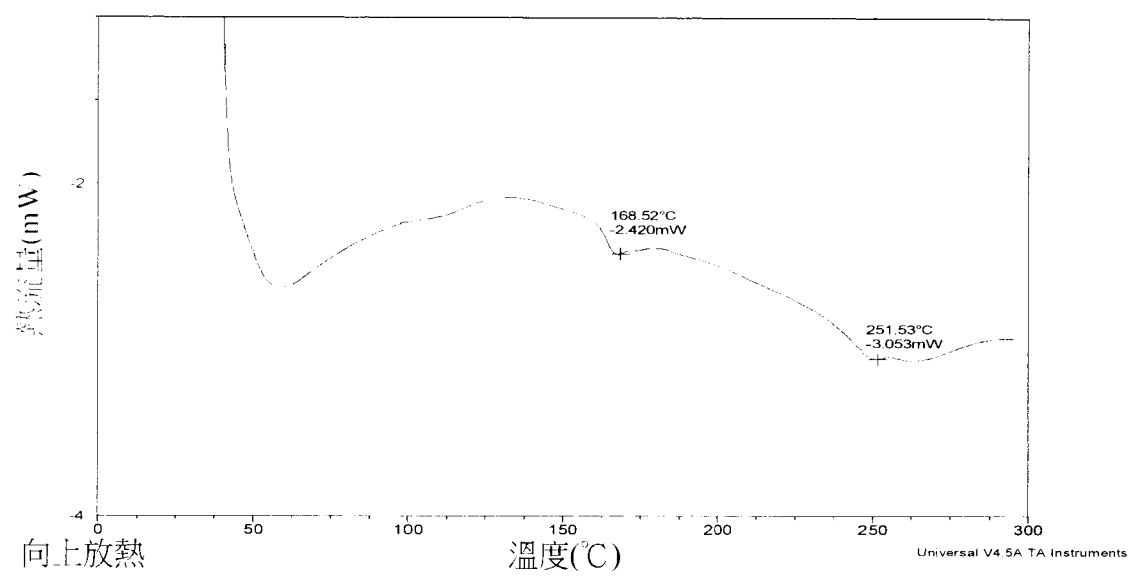


圖59

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的TGA溫譜圖

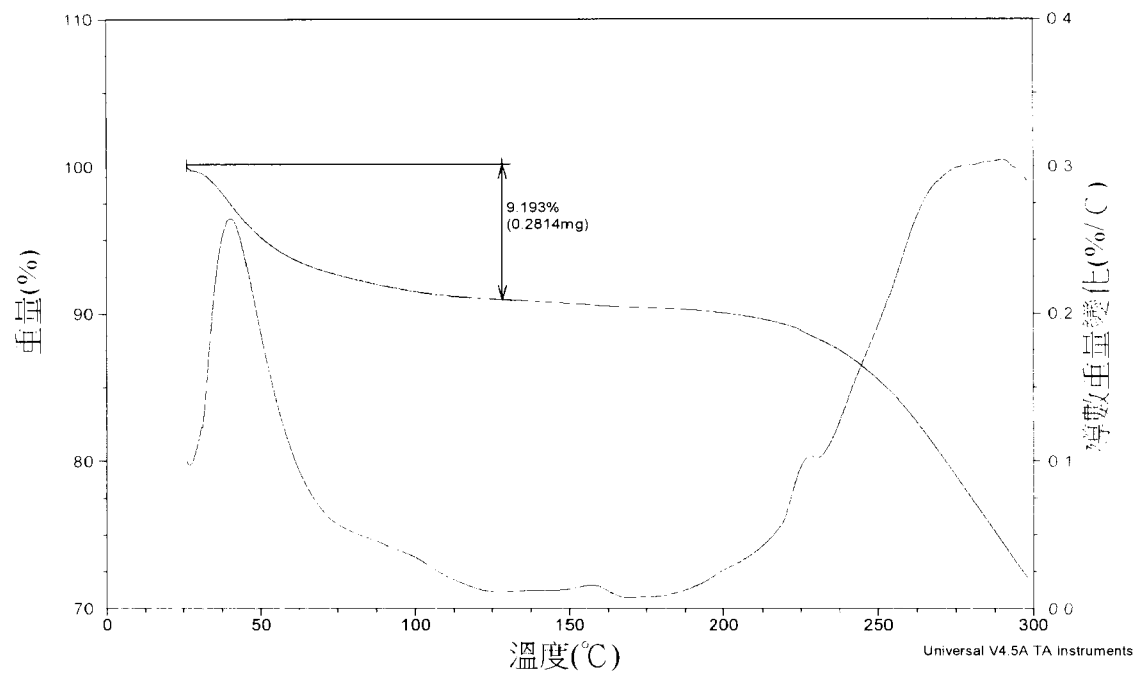
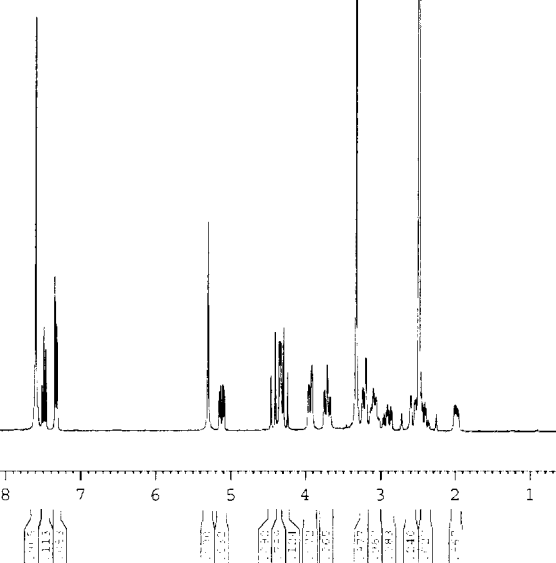


圖60

[illegible]

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D的DVS圖

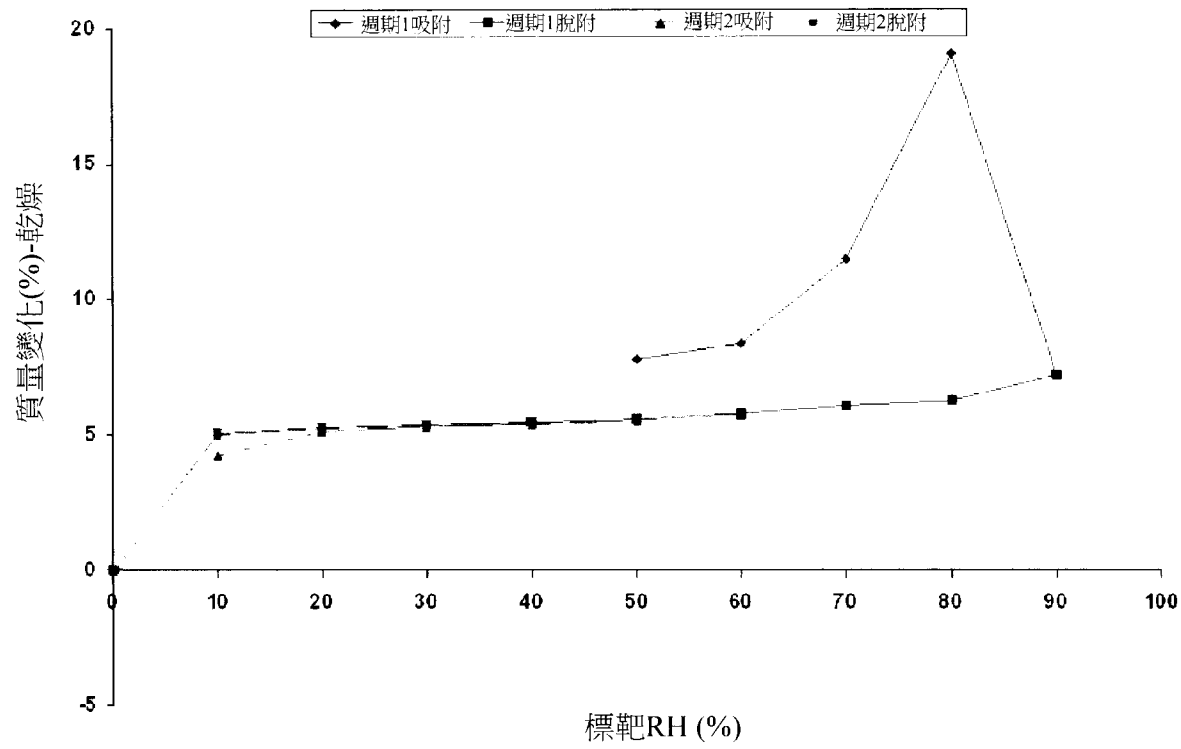


圖62

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式D在進行吸附/脫附週期之前與之後的XRPD圖

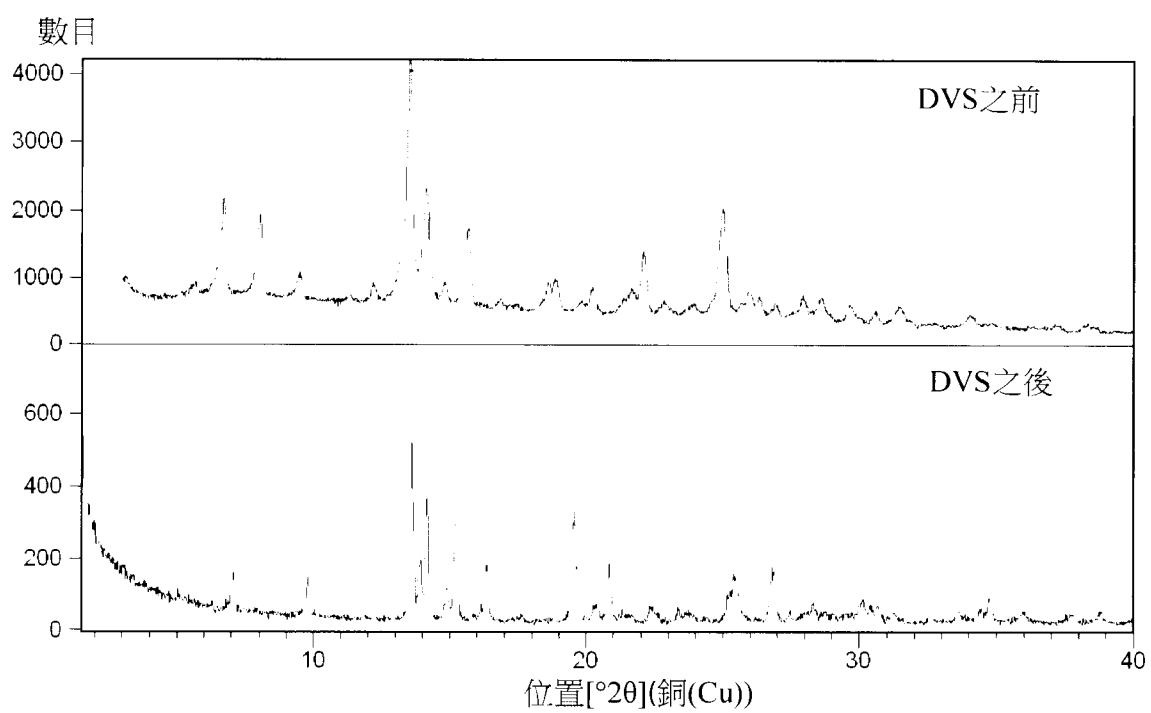


圖63

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的XRPD圖

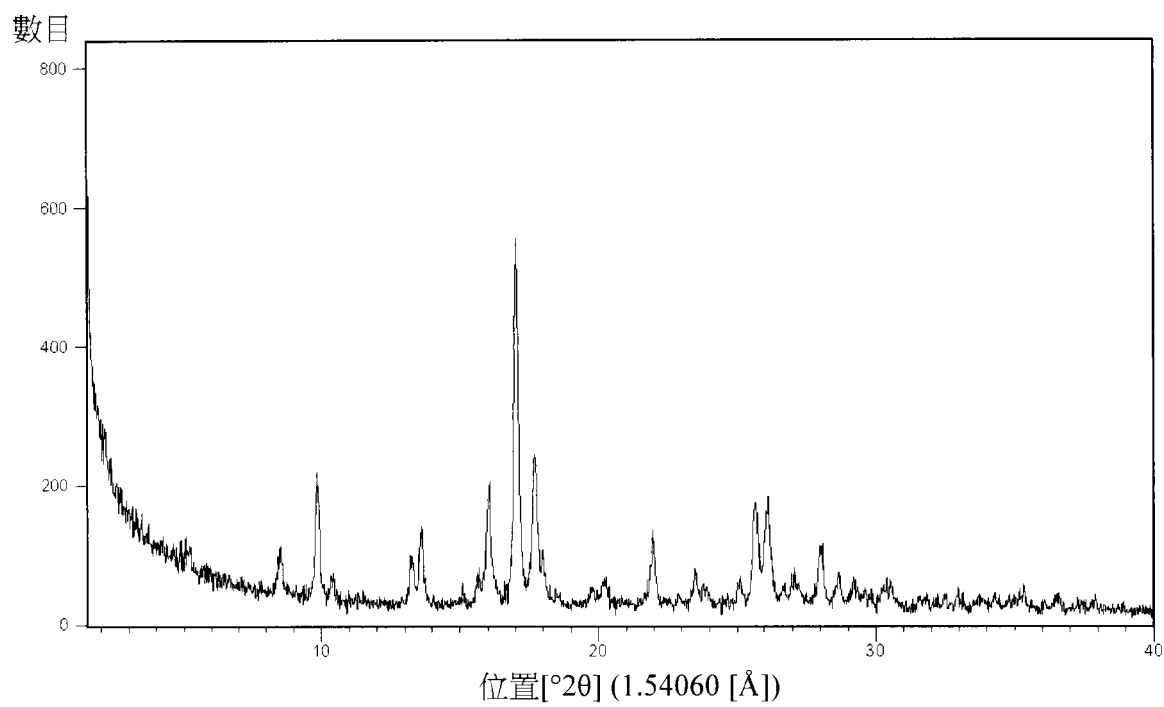


圖64

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的晶體慣態

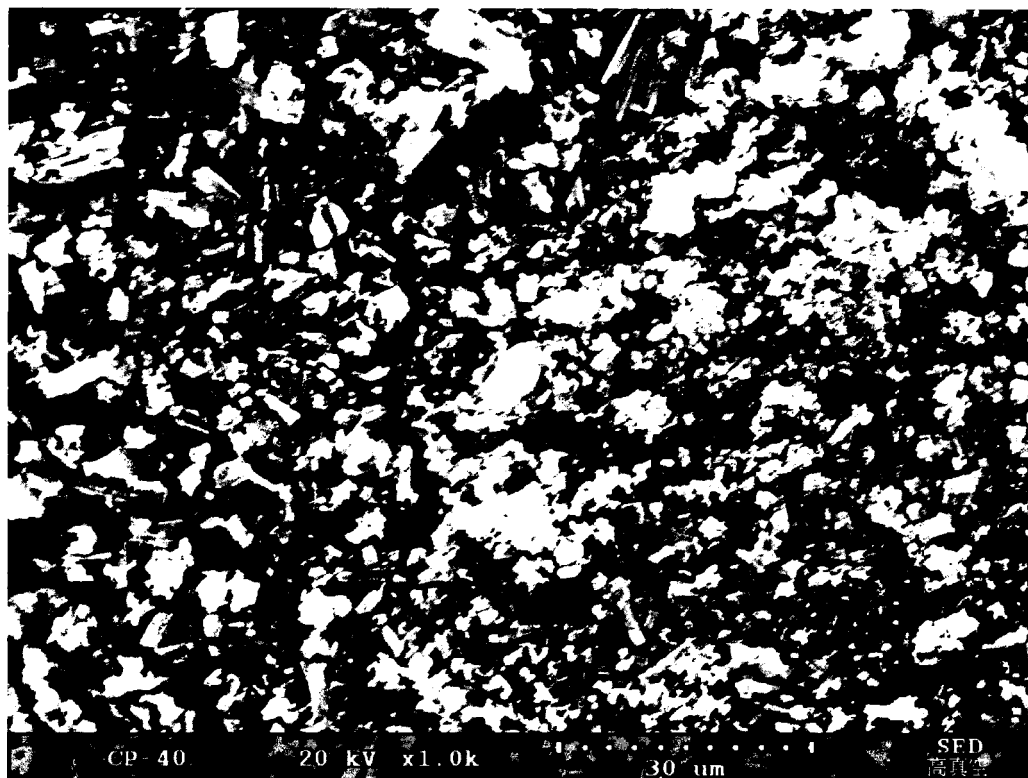


圖65



化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的DSC溫譜圖

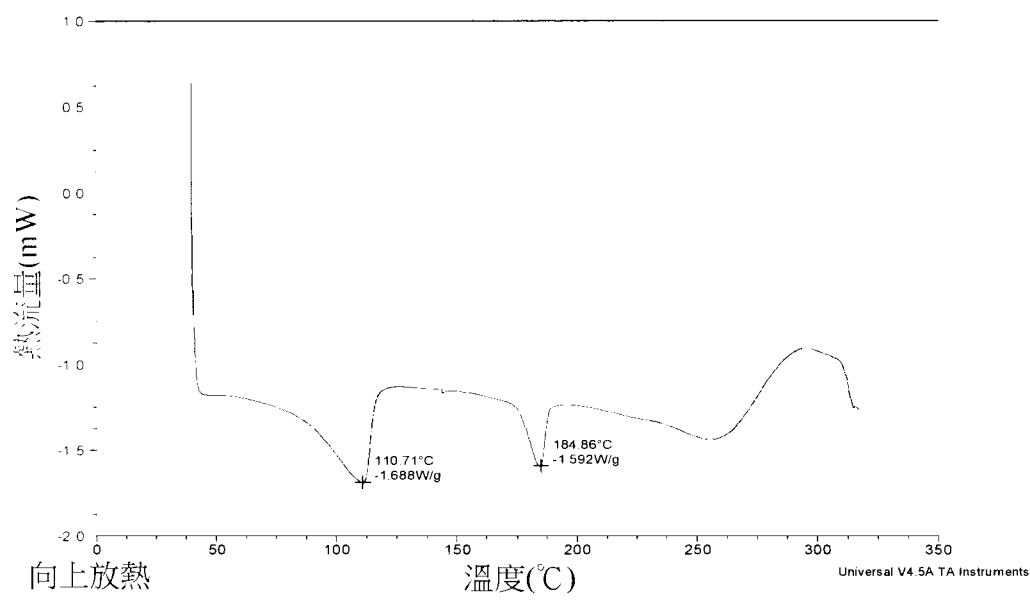


圖66

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的TGA溫譜圖

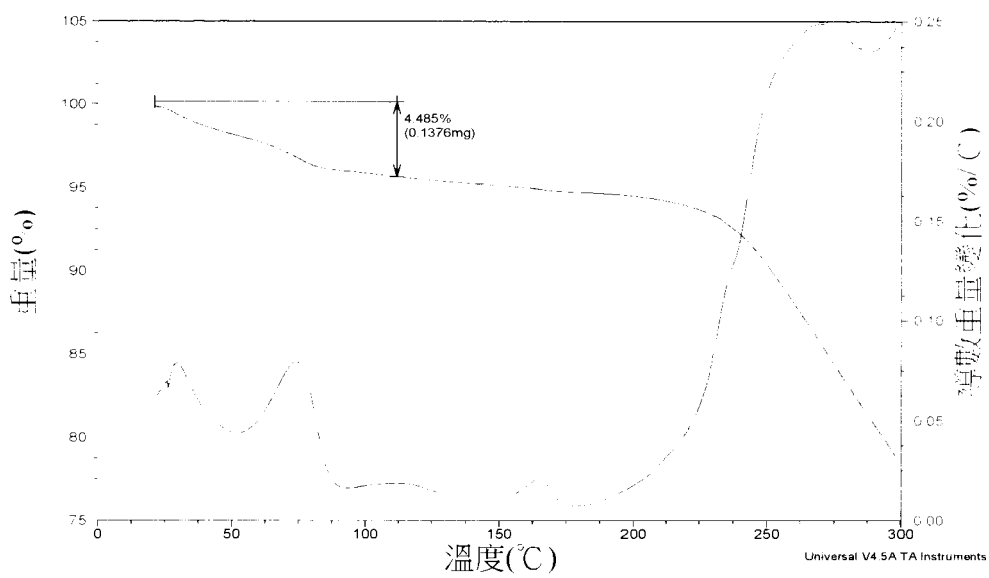


圖67

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的<sup>1</sup>H-NMR譜

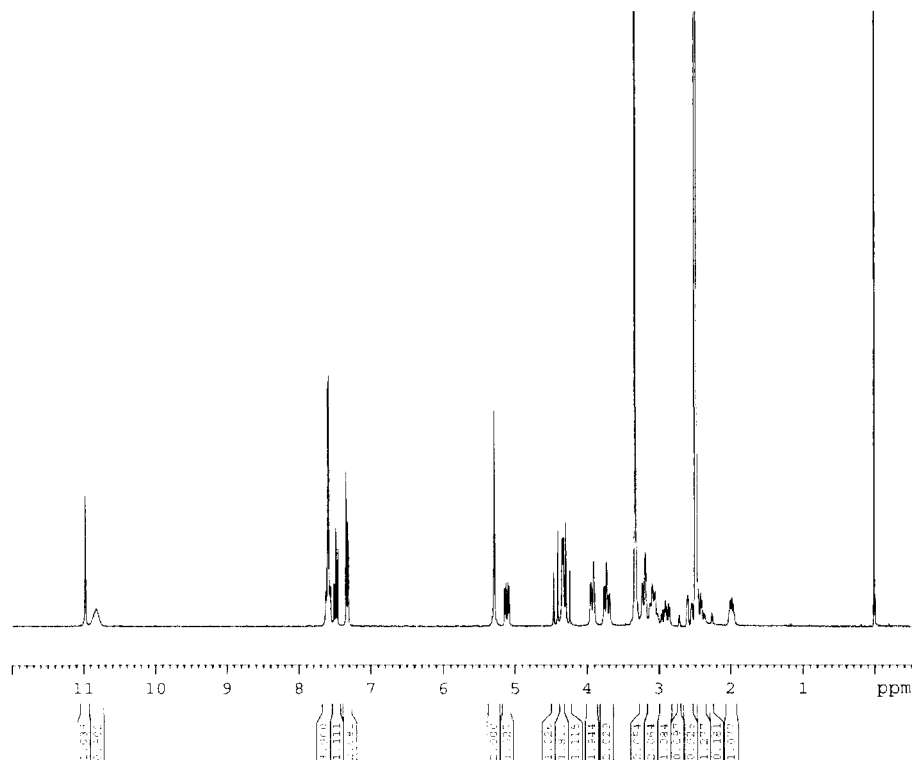


圖68

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E的DVS圖

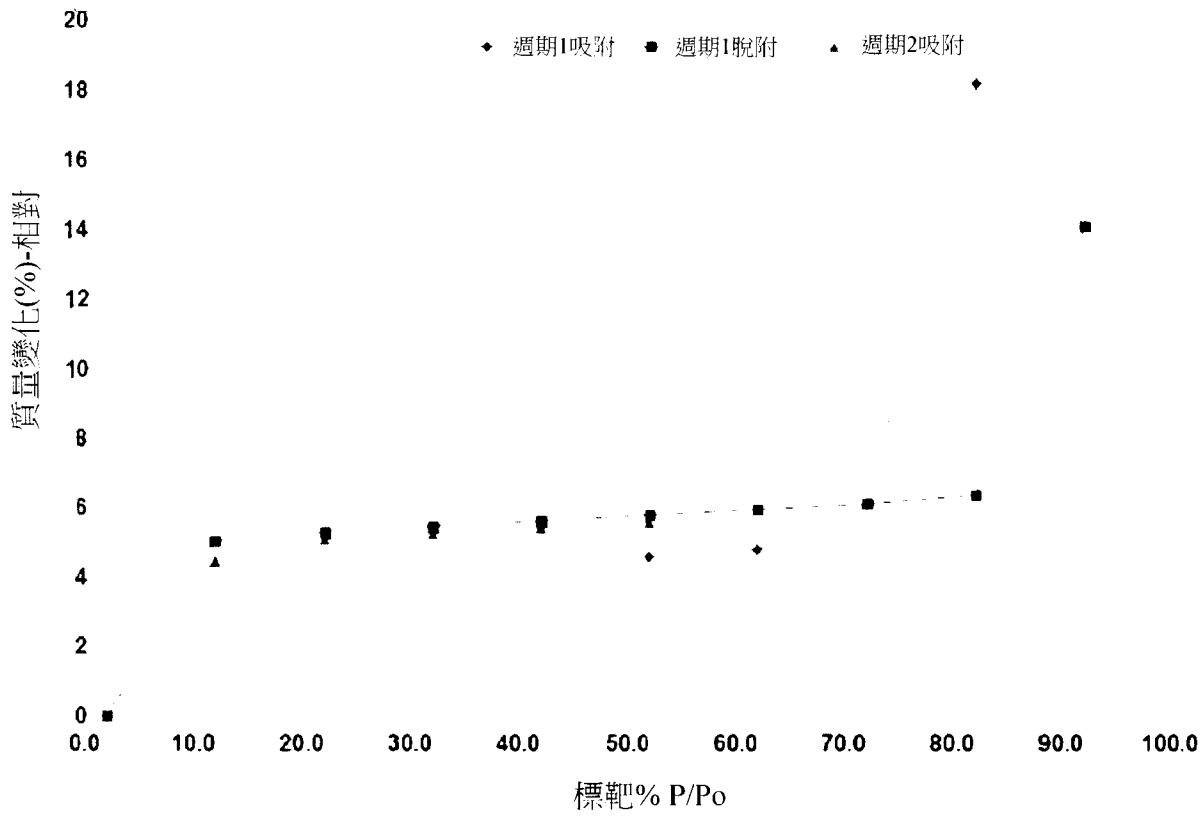


圖69

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E在進行吸附/脫附週期之前與之後的XRPD圖

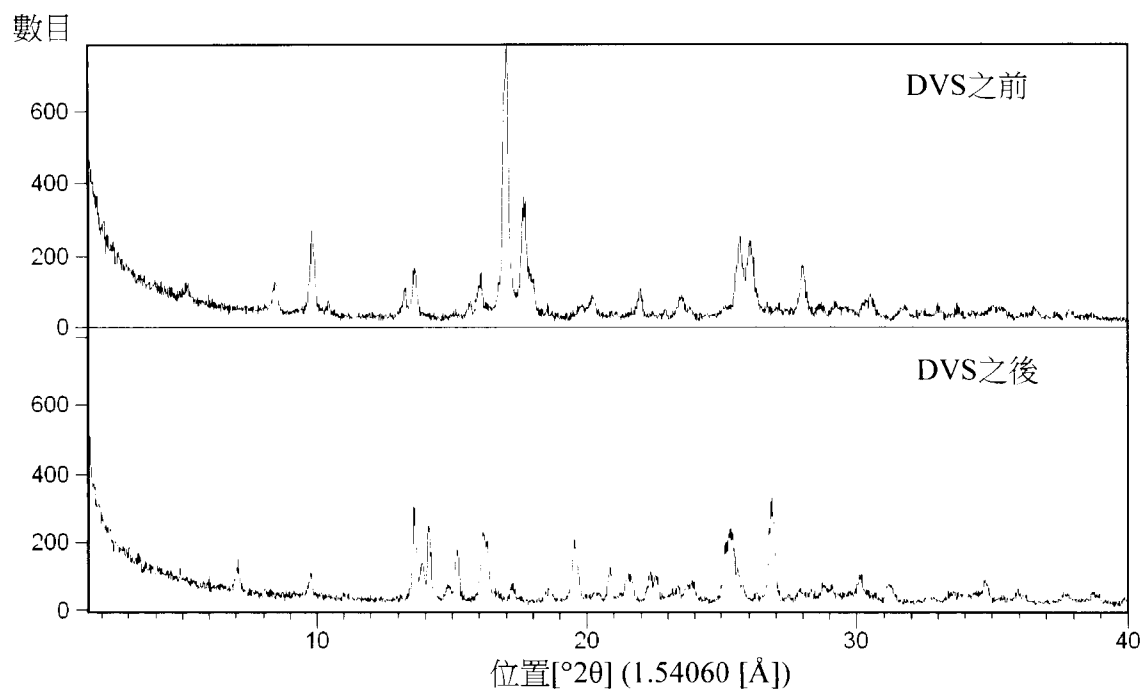


圖70

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E在經加熱至120°C之後的XRPD圖

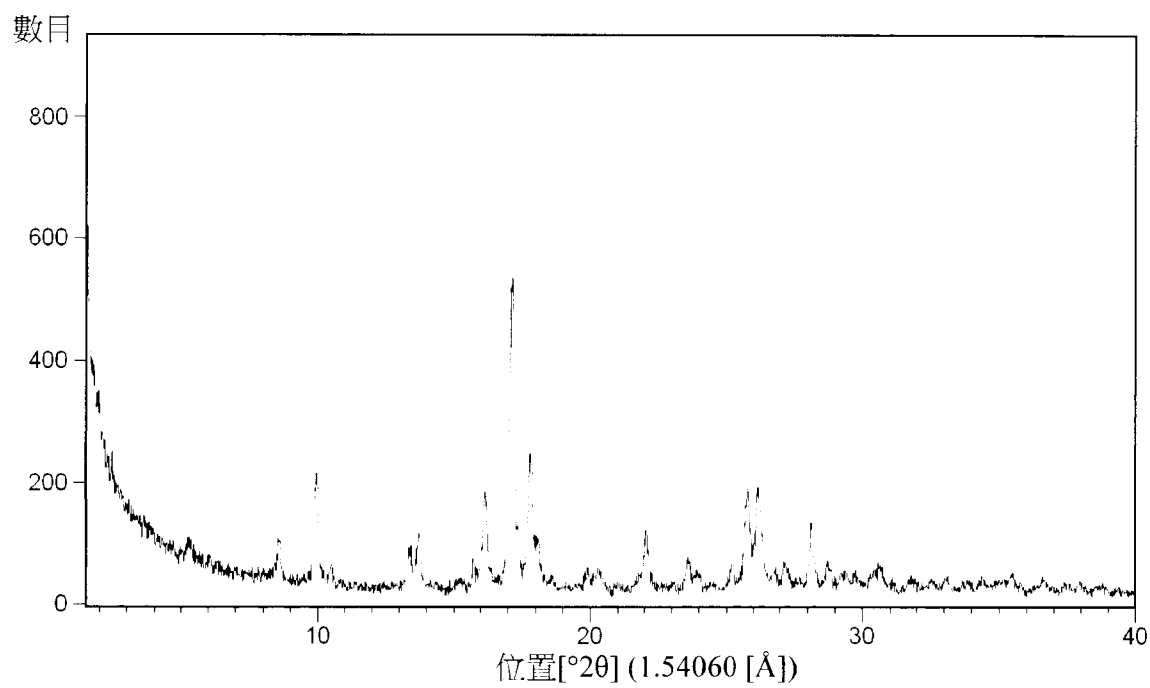


圖71

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式E在經加熱至190°C之後的XRPD圖

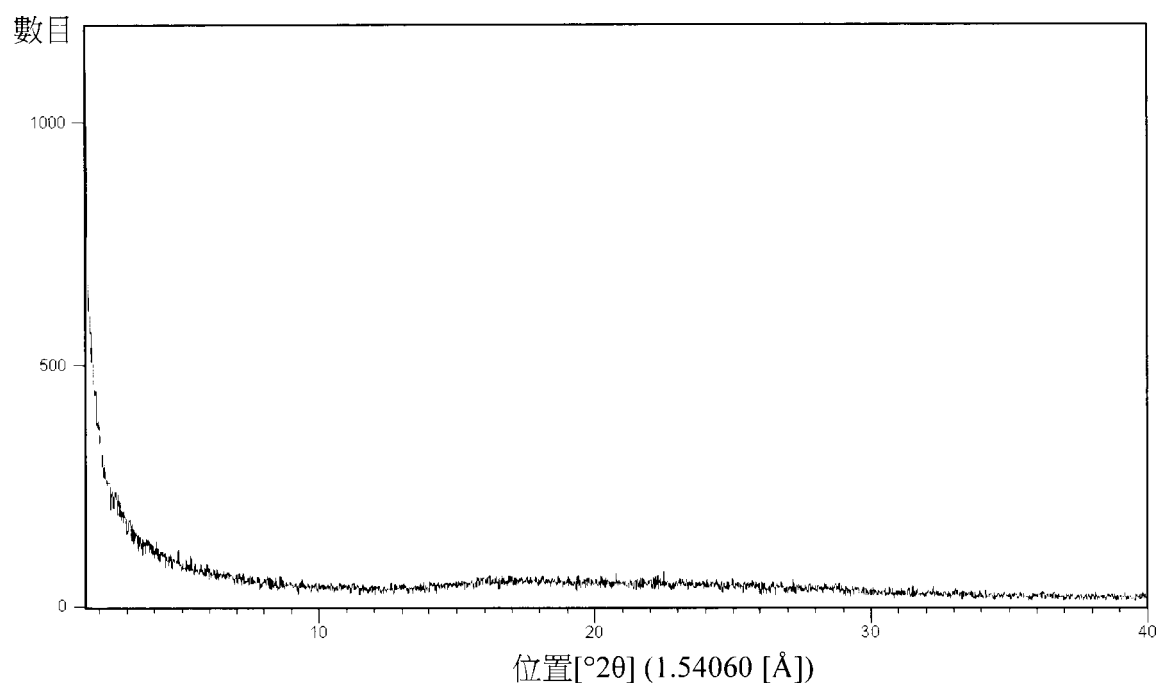


圖72

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的XRPD圖

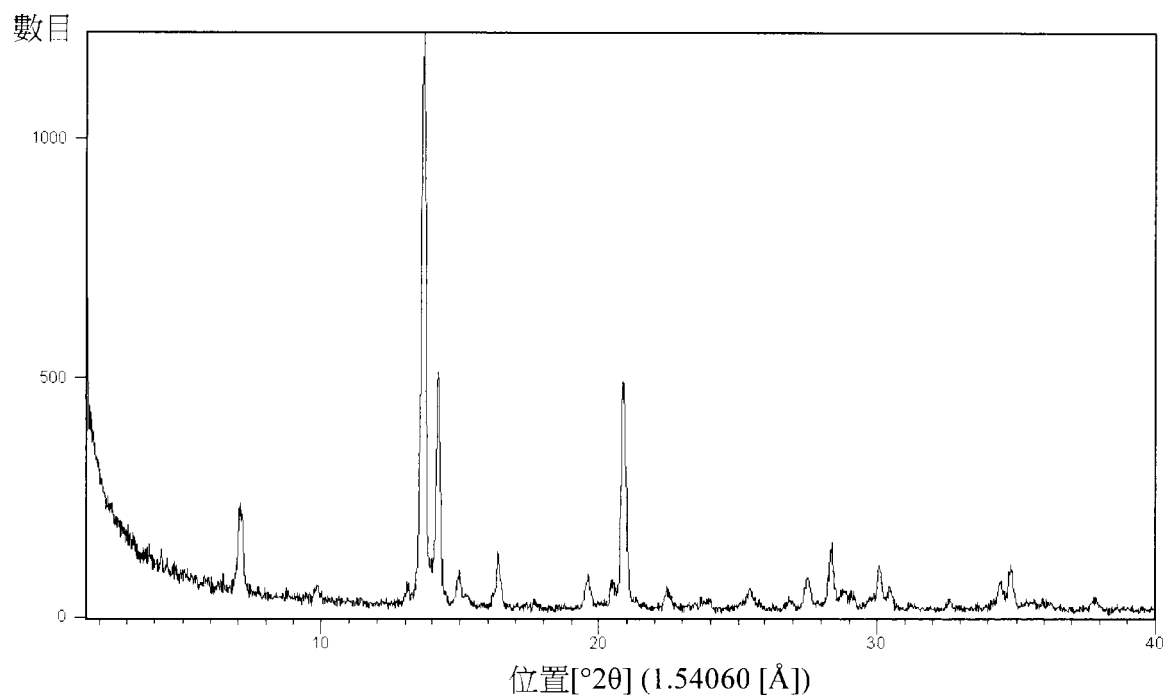


圖73



化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的晶體慣態



圖74

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的DSC溫譜圖

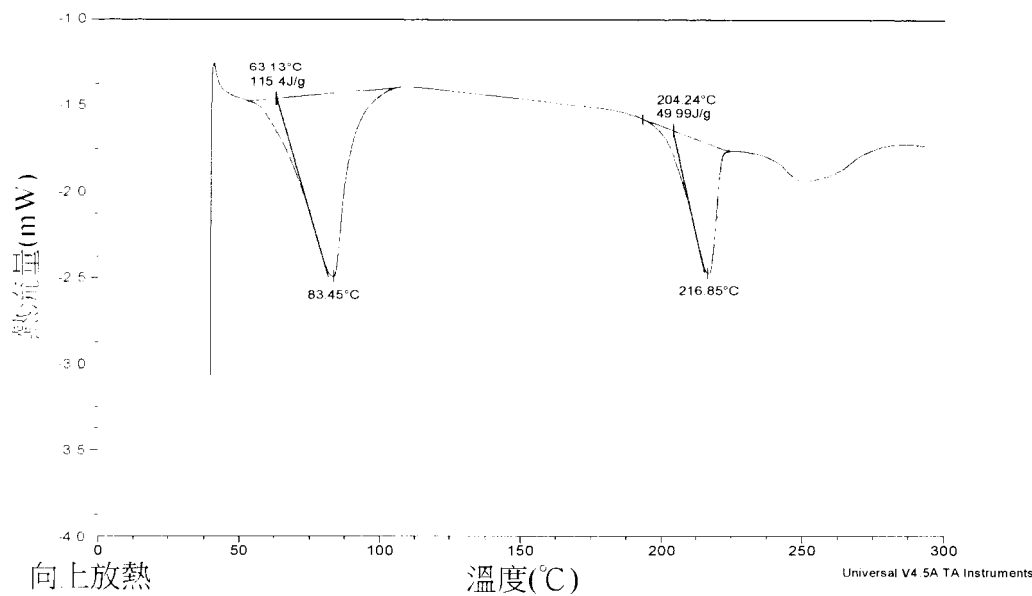


圖75

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的TGA溫譜圖

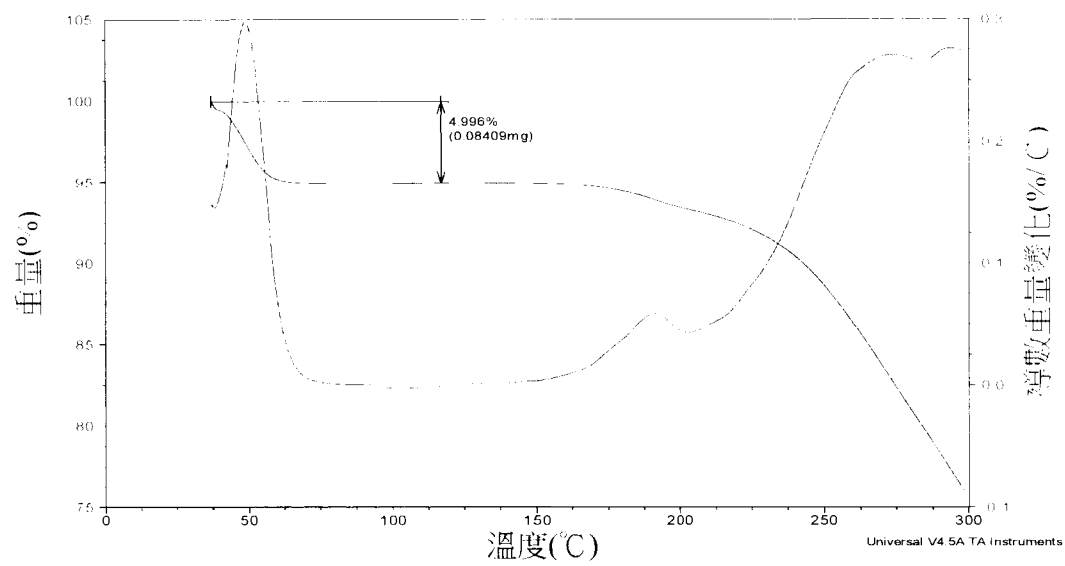


圖76

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的<sup>1</sup>H-NMR譜

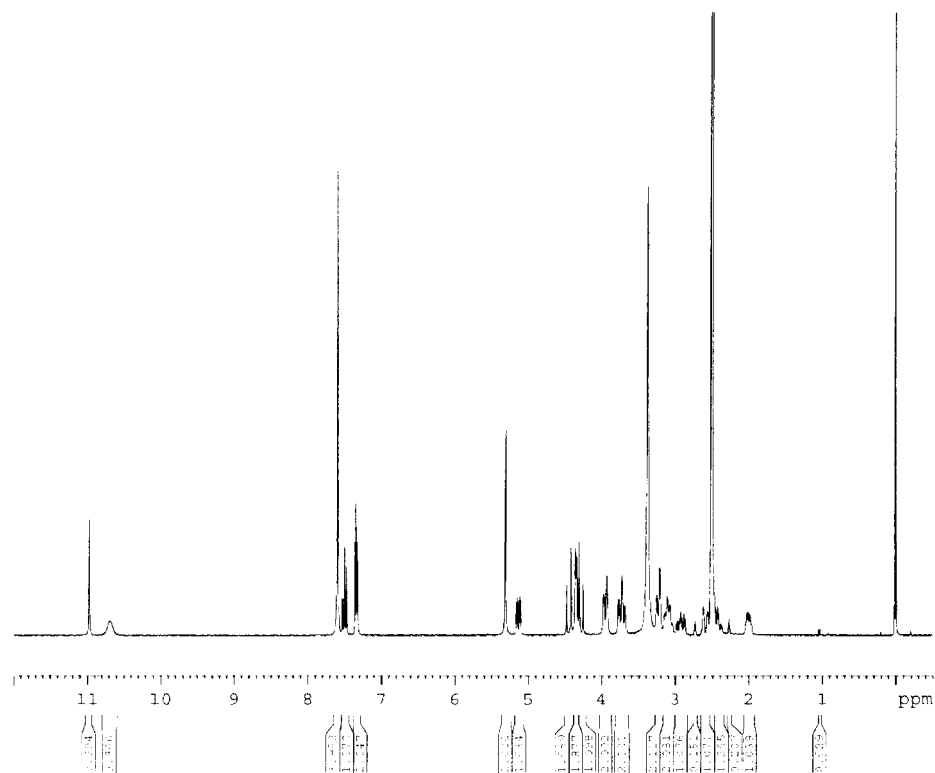


圖77

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F的DVS圖

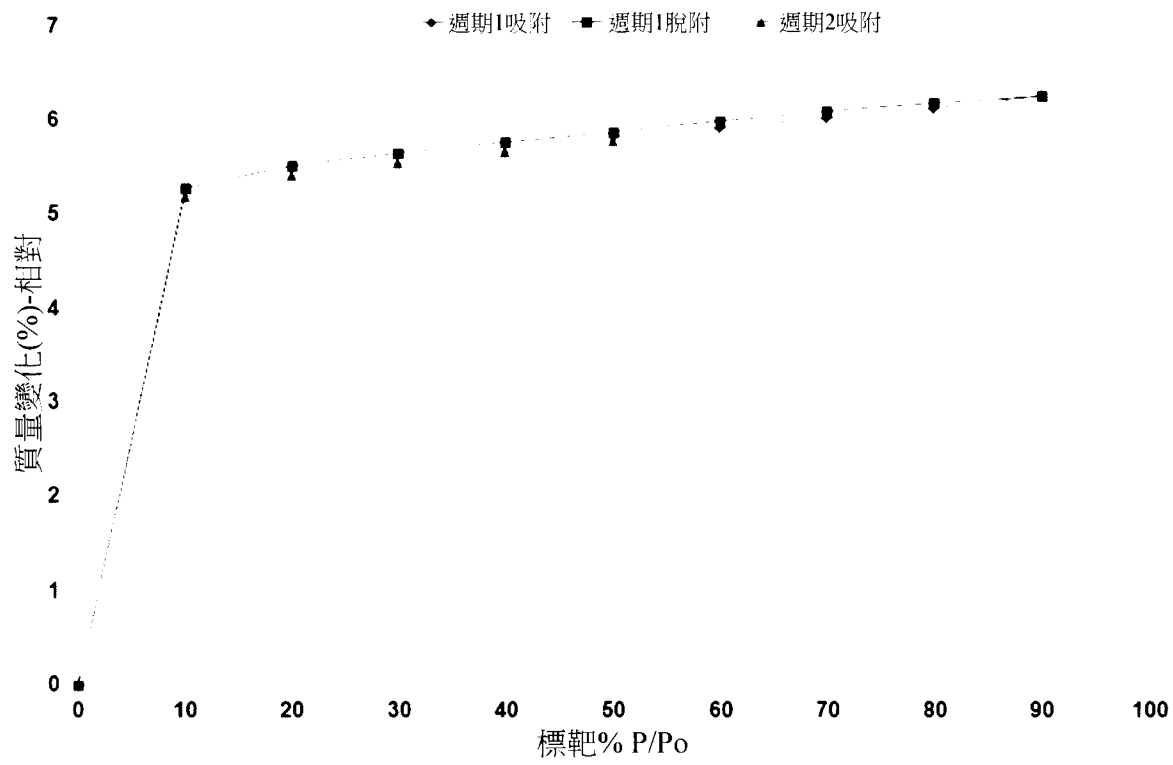


圖78

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F在進行吸附/脫附週期之前與之後的XRPD圖

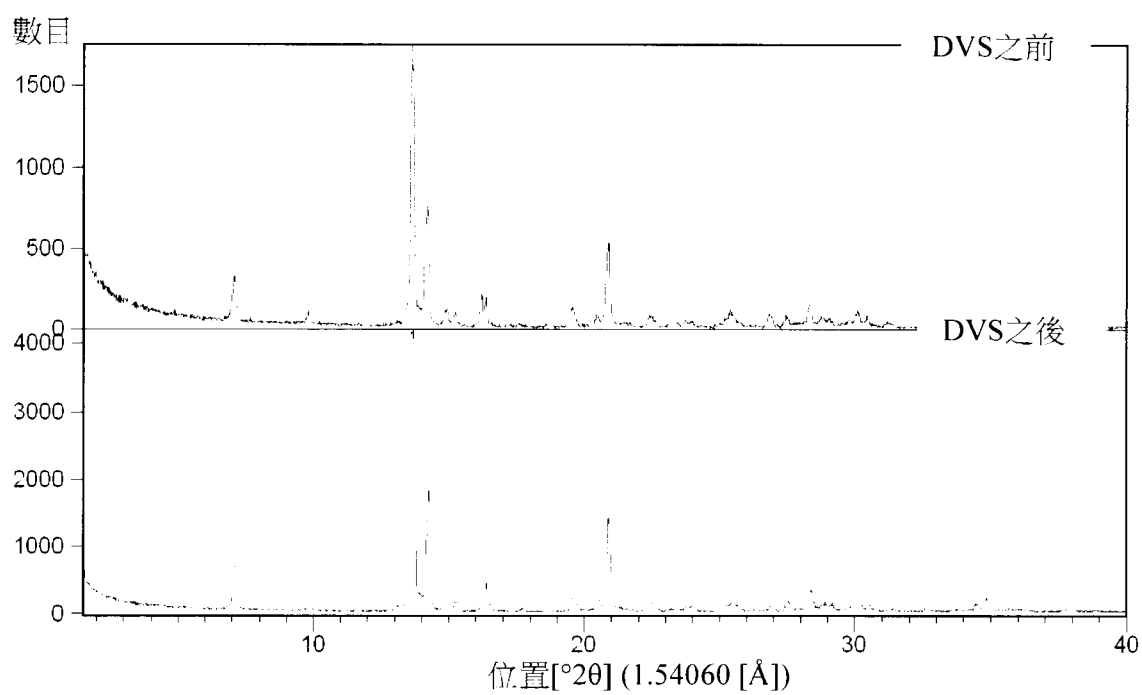


圖79

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F在經加熱至120°C之後的XRPD圖

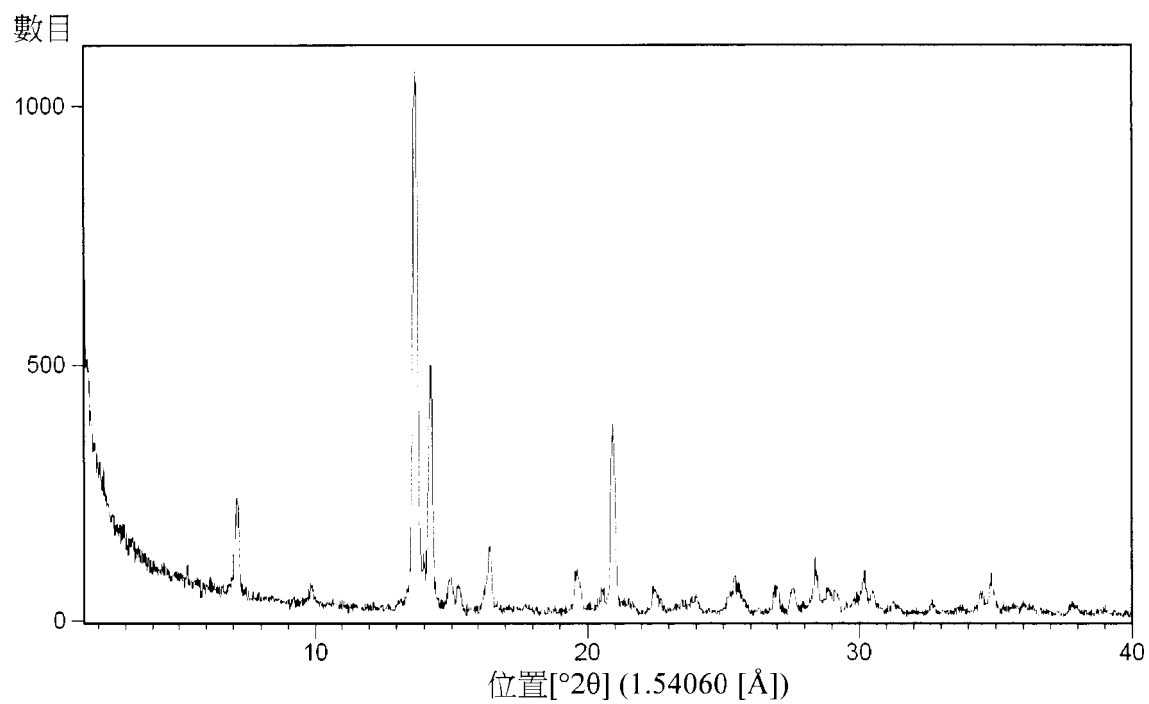


圖80

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式F在經加熱至120°C之後的TGA溫譜圖

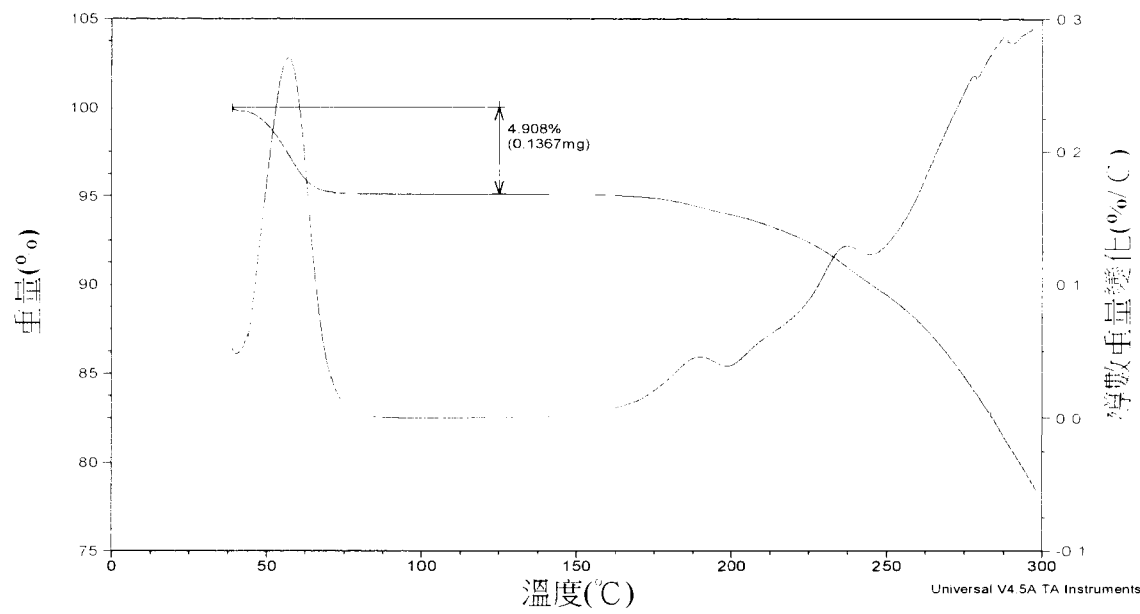


圖81



化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式G的XRPD圖

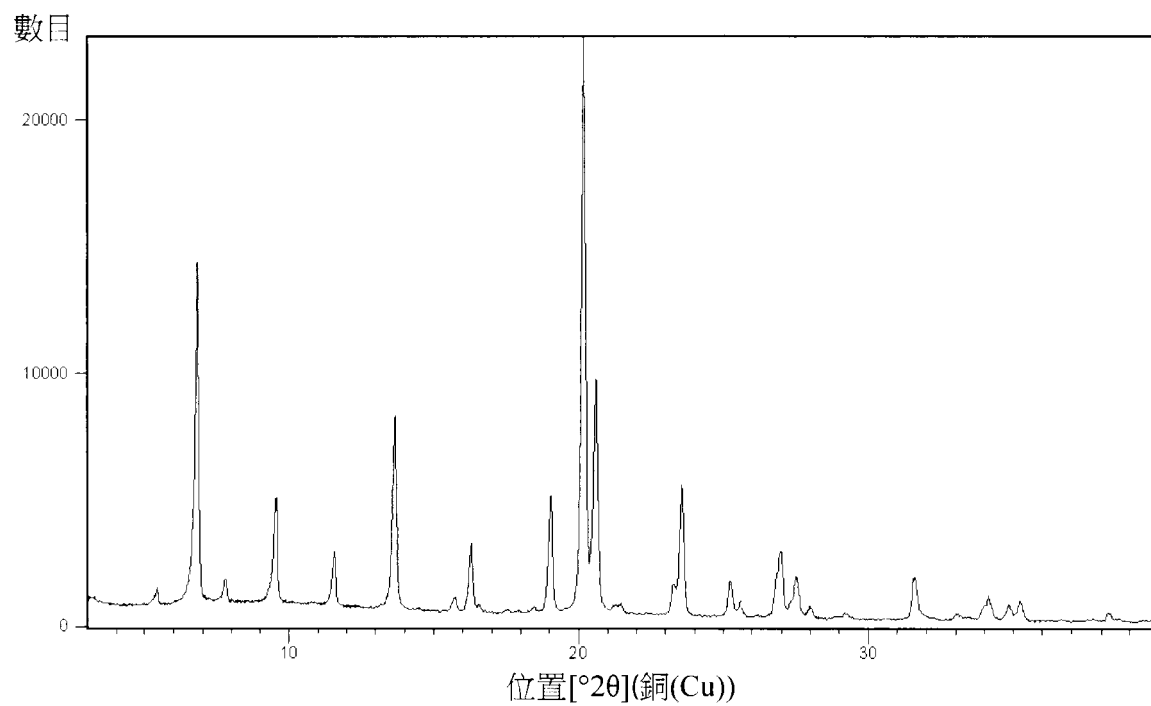


圖82

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式G的DSC溫譜圖

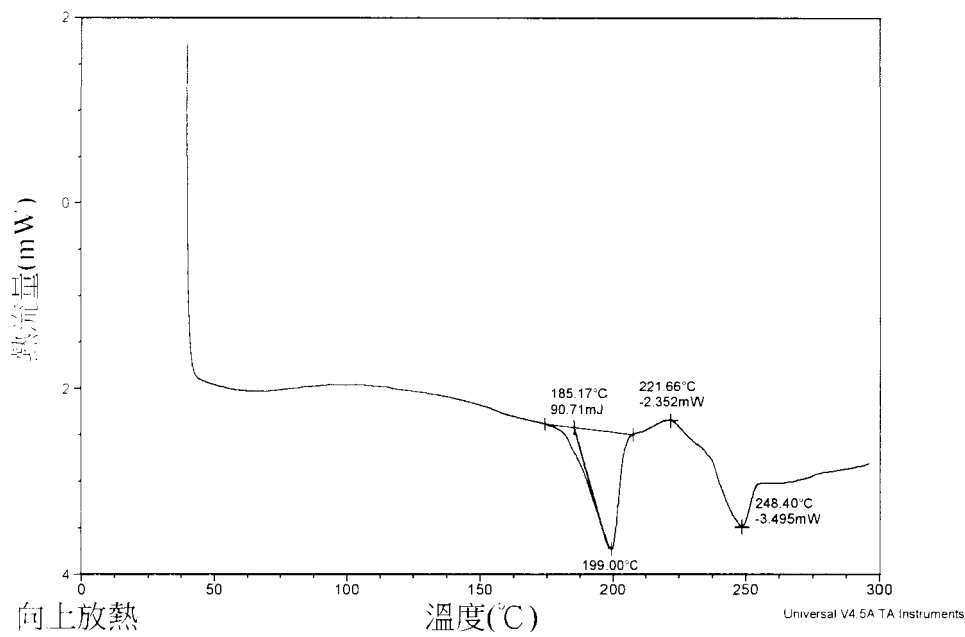


圖83

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式G的TGA溫譜圖

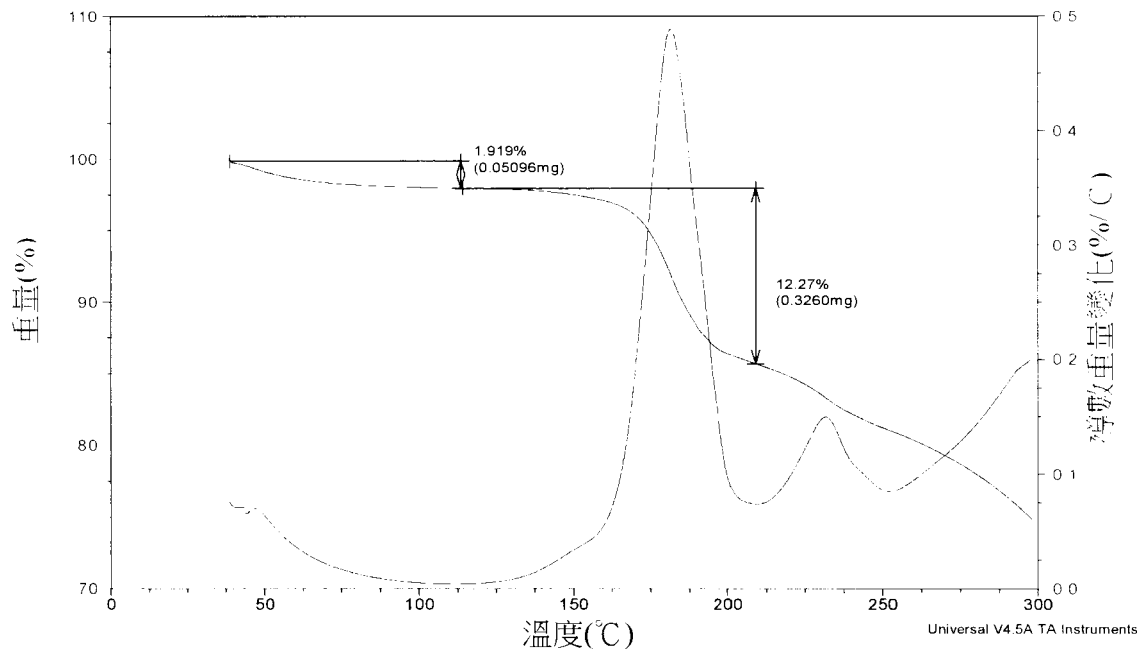


圖84

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式G的<sup>1</sup>H-NMR譜

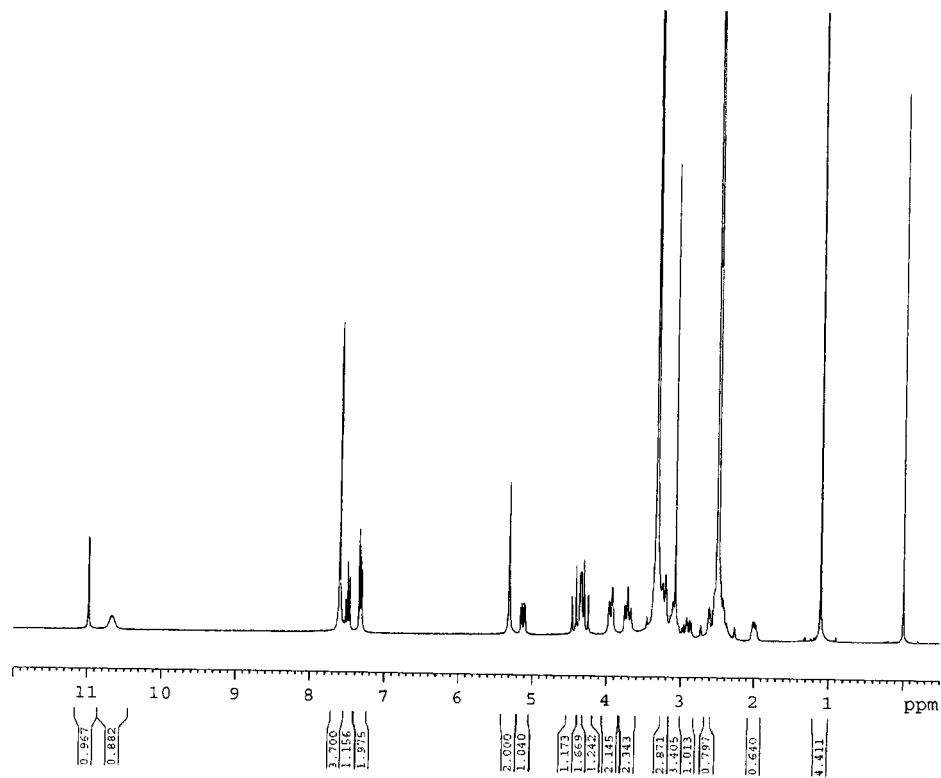


圖85

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式H的XRPD圖

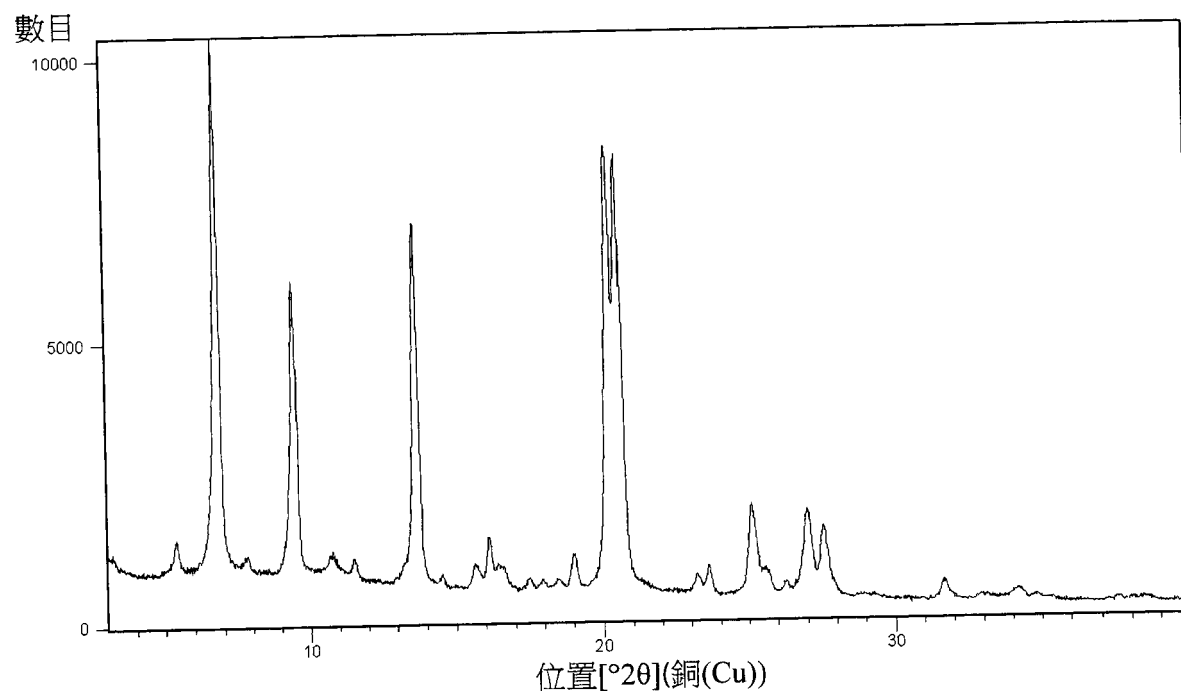


圖86

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式H的DSC溫譜圖

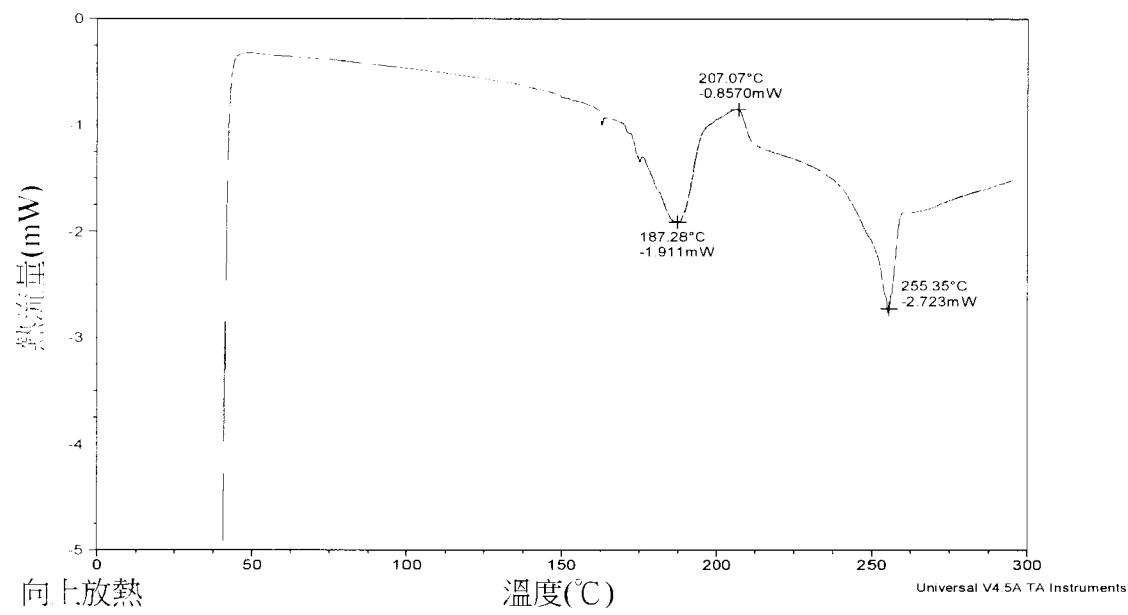


圖87

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式H的TGA溫譜圖

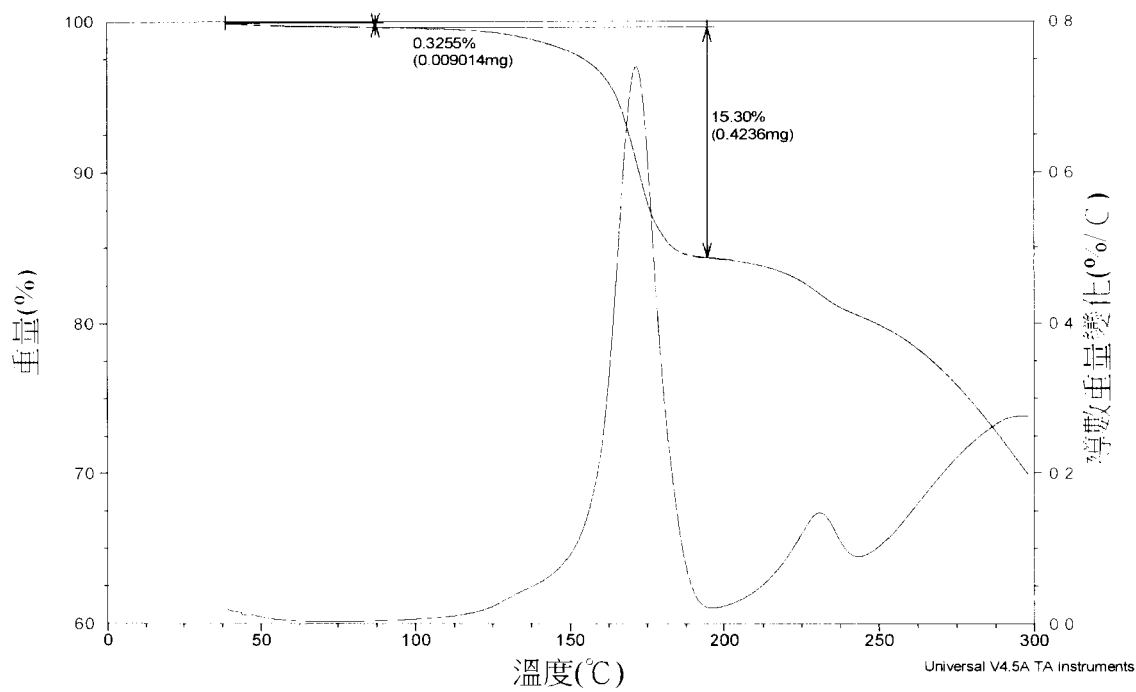


圖88

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式H的<sup>1</sup>H-NMR譜

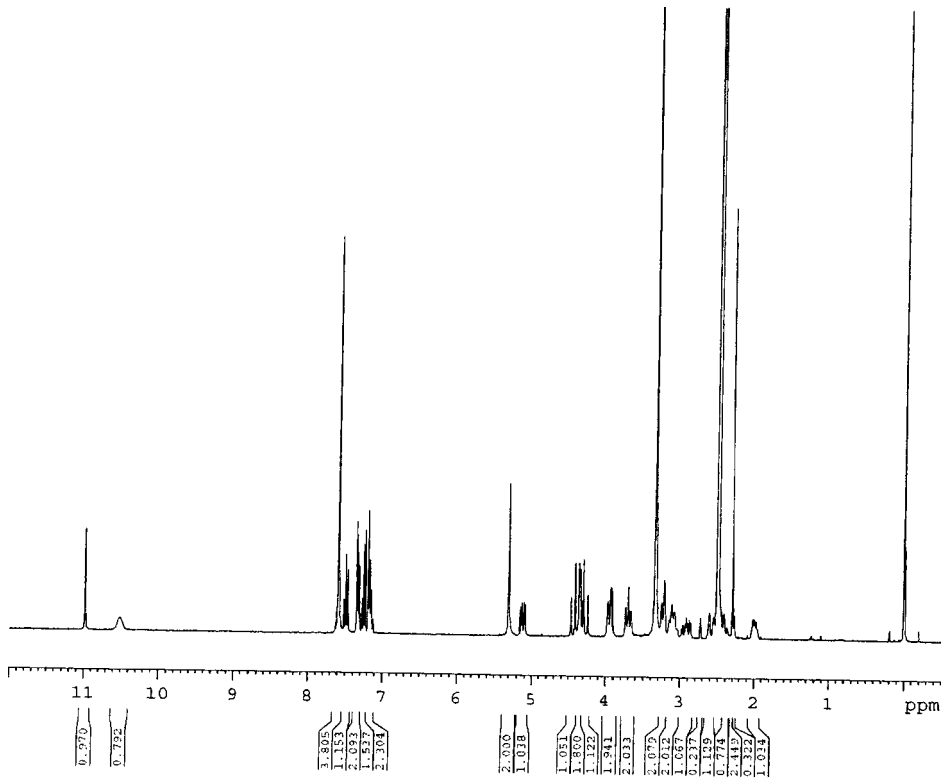


圖89



化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式I的XRPD圖

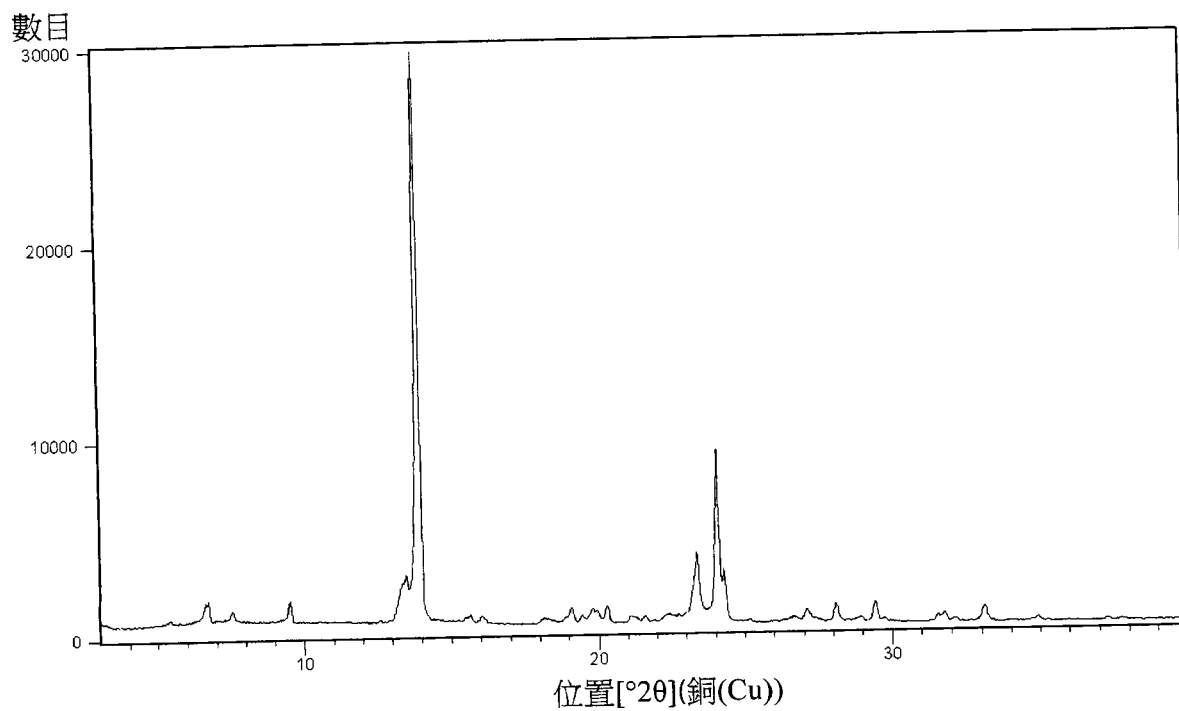


圖90

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式I在用MeOAc洗滌之後的XRPD圖

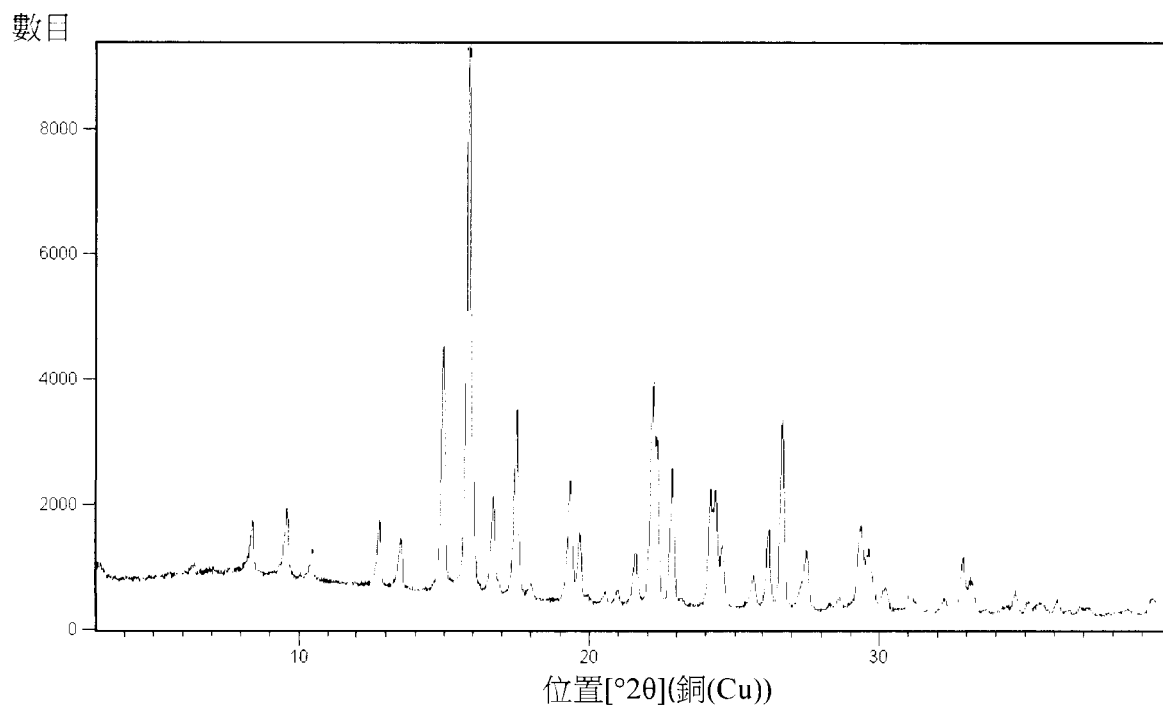


圖91

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式J的XRPD圖

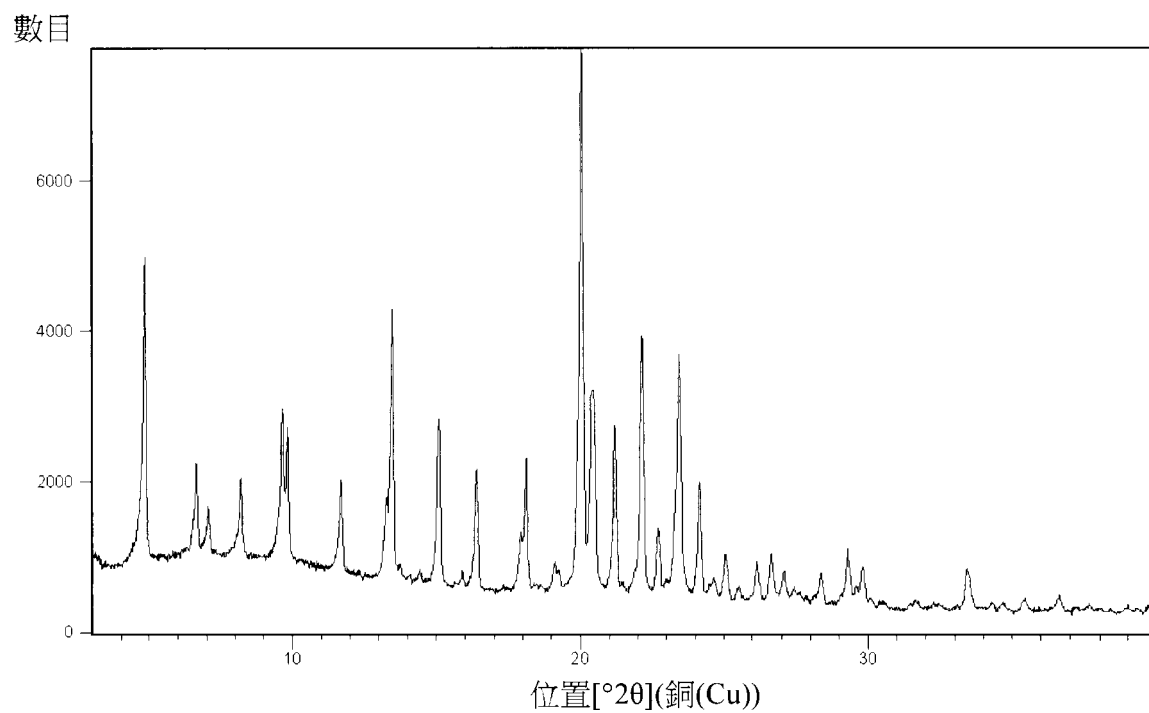


圖92

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式J的DSC溫譜圖

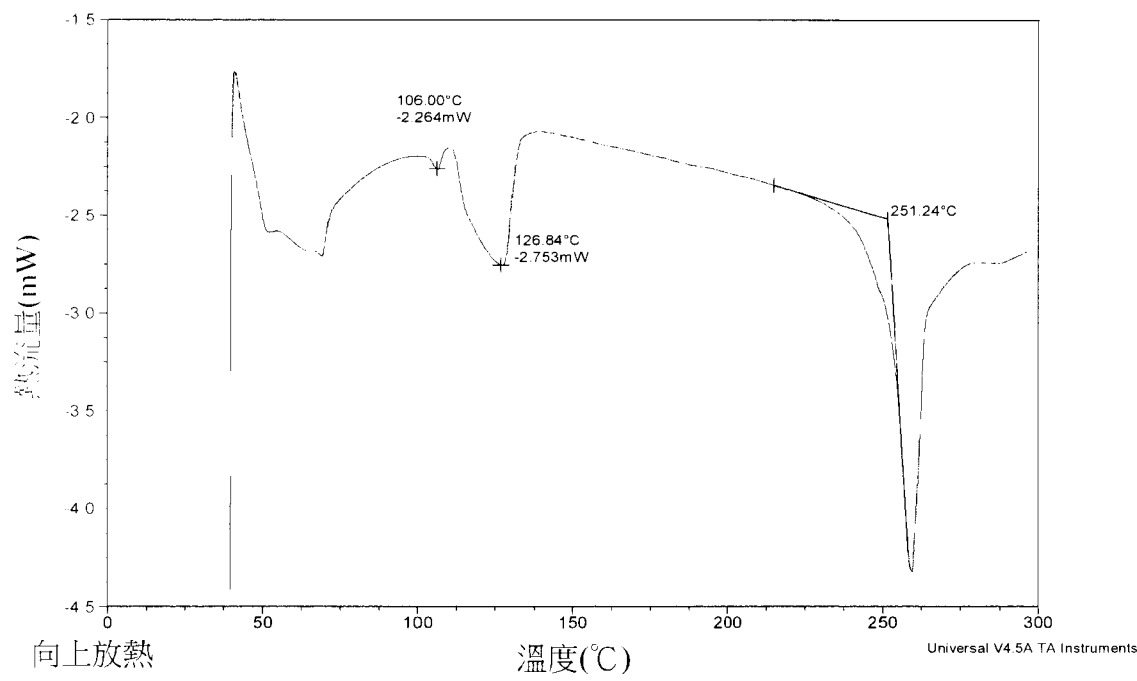


圖93

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式J的TGA溫譜圖

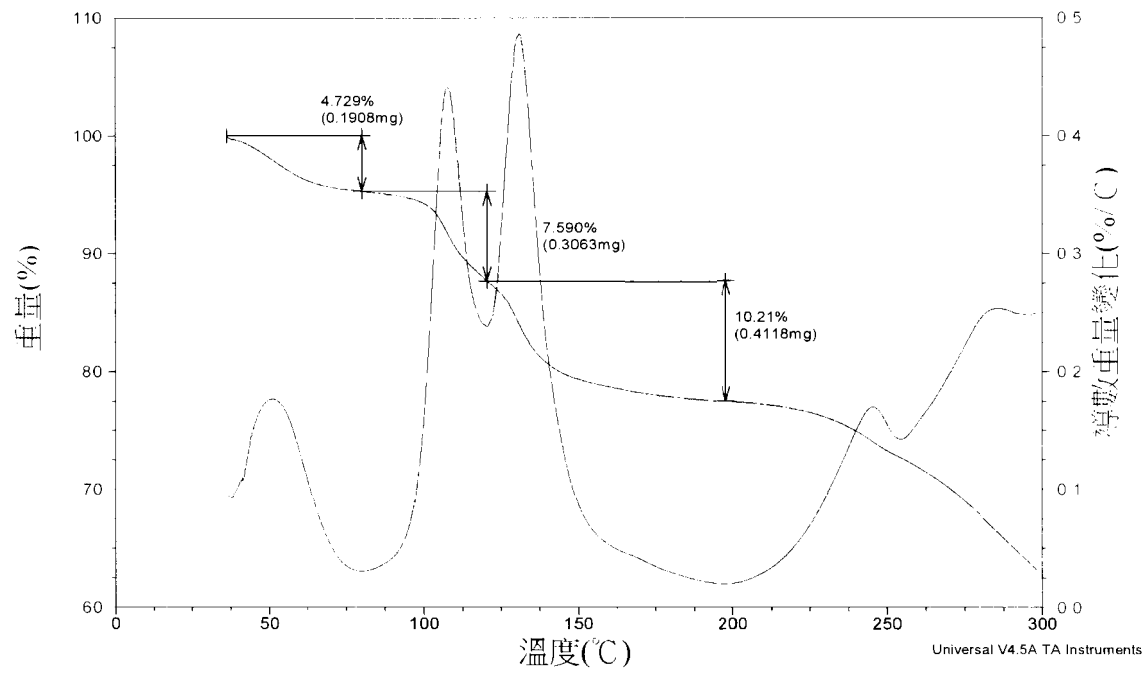


圖94

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式K的XRPD圖

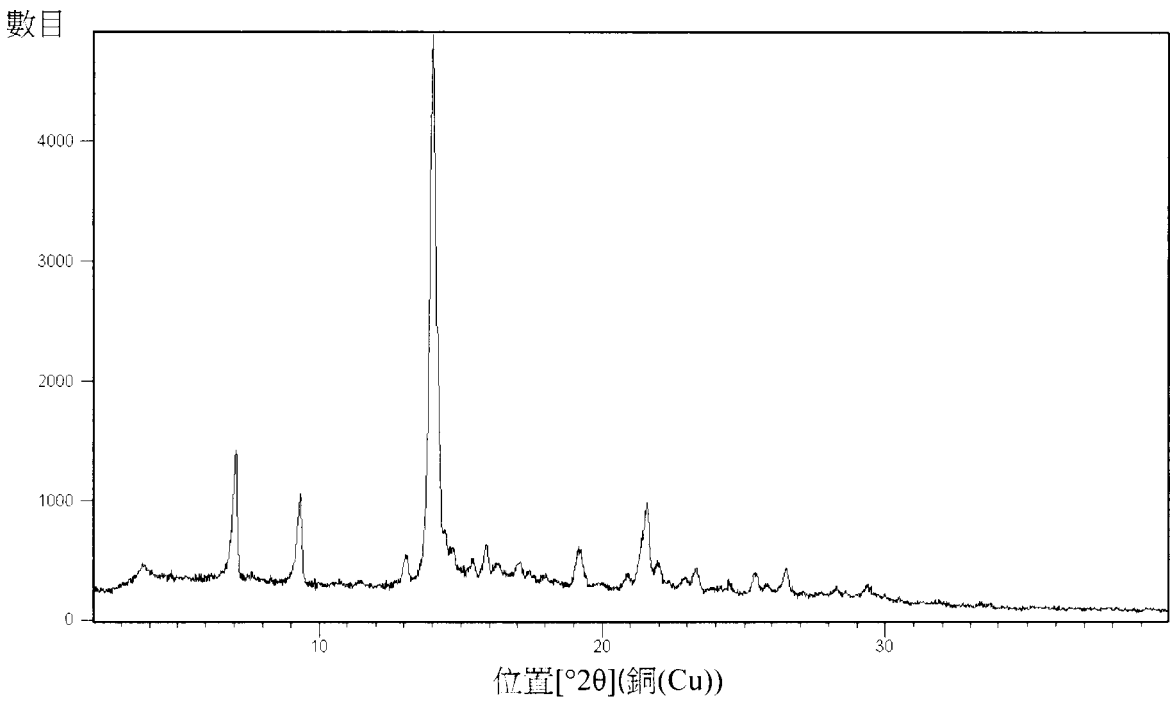


圖95

化合物(I-S)之鹽酸鹽之形式K在環境儲存之後的XRPD圖

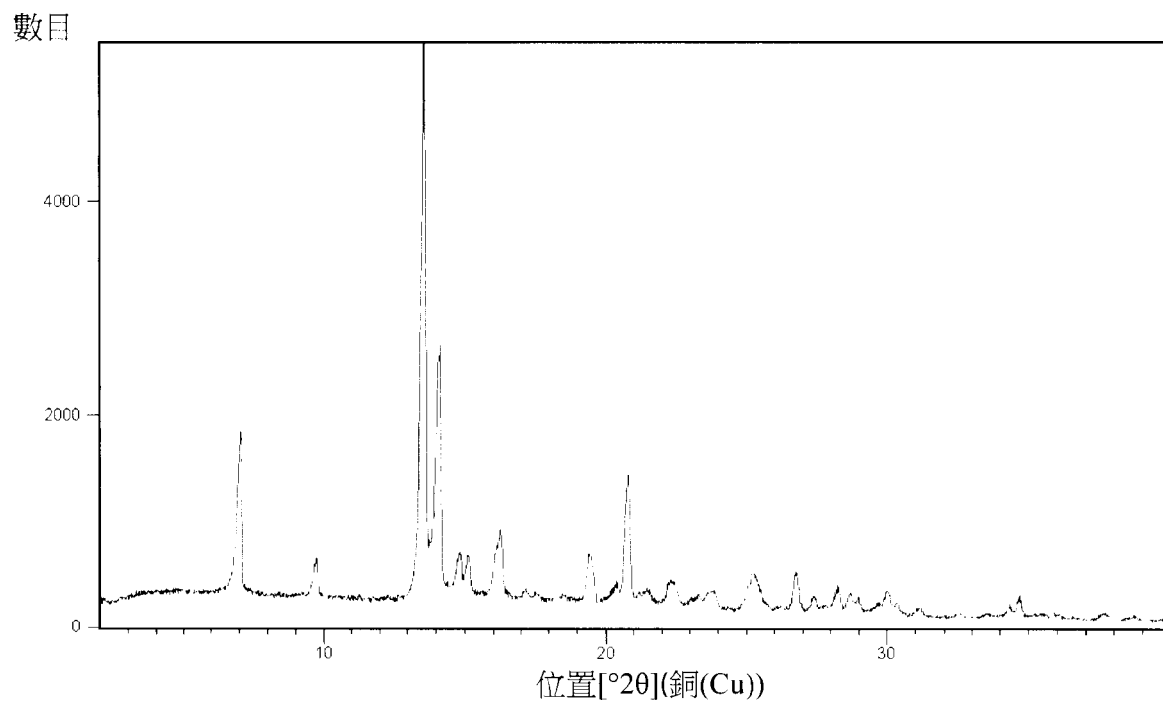


圖96

外消旋化合物(I)之無水物之XRPD圖

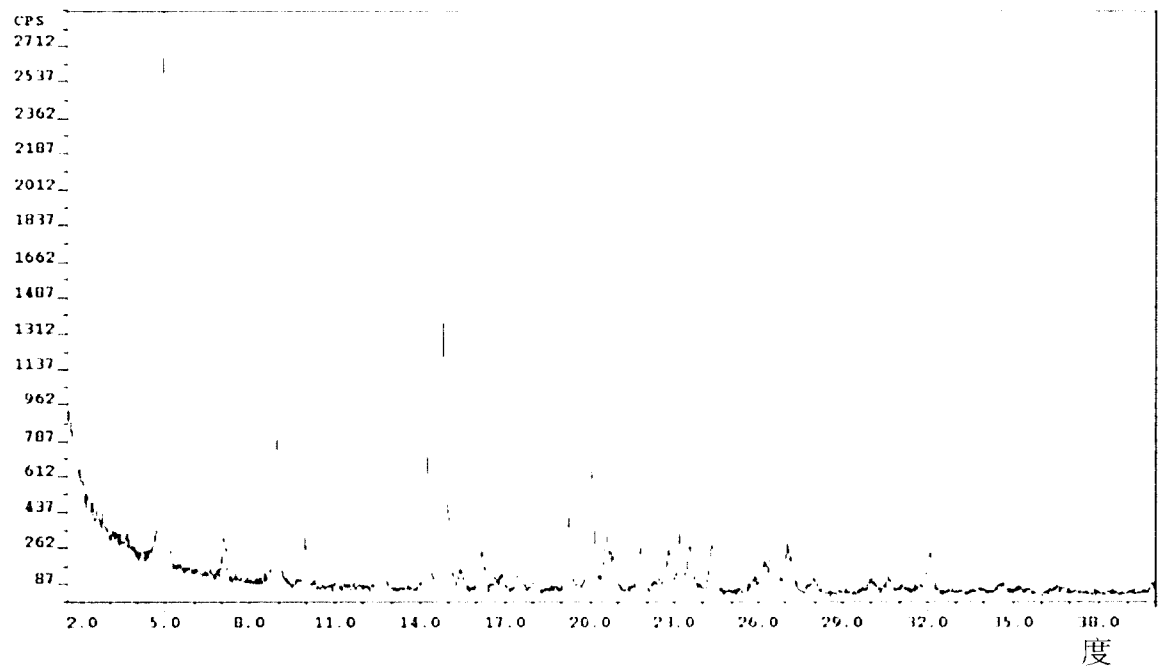


圖97



外消旋化合物(I)之無水物之DSC (A)及TGA (B)溫譜圖

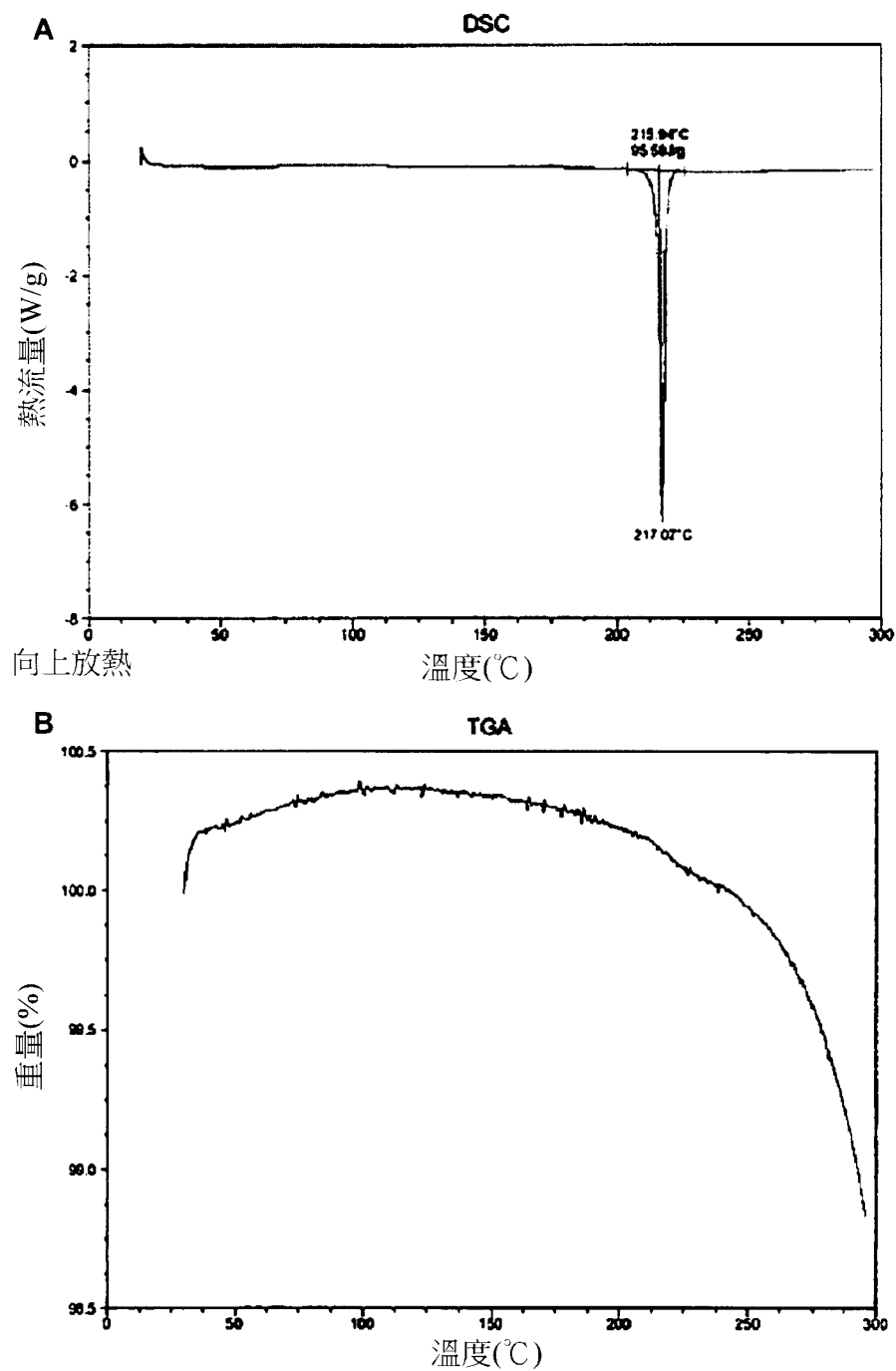


圖98A及98B

外消旋化合物(I)之水合物之XRPD圖

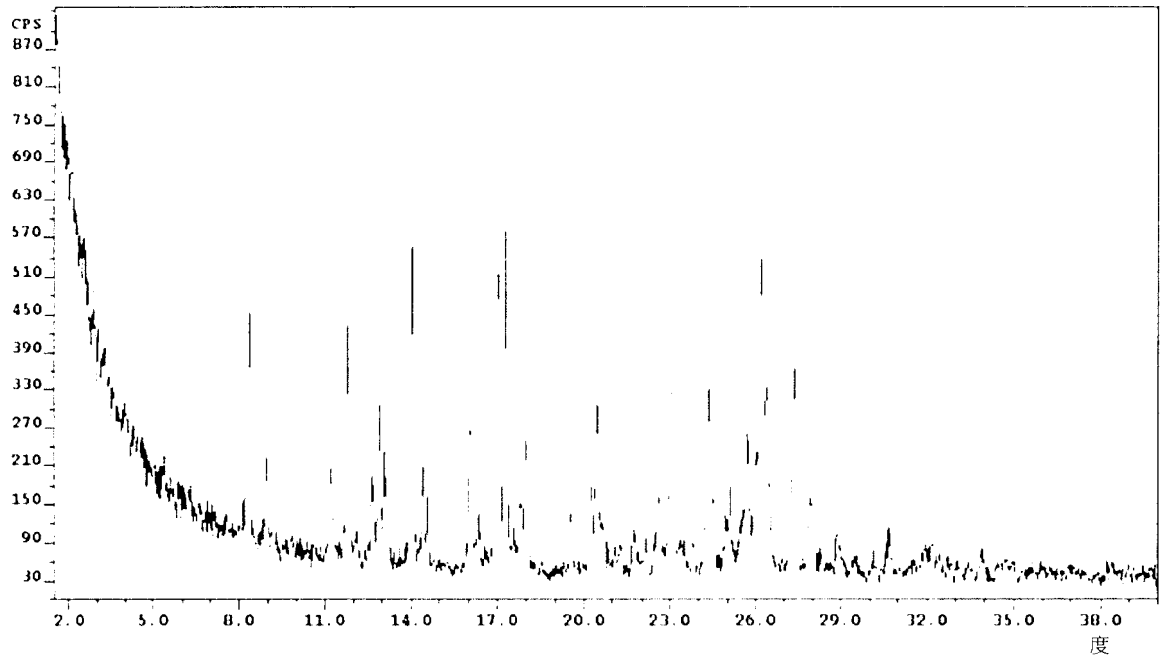


圖99

外消旋化合物(I)之水合物之DSC (A)及TGA (B)溫譜圖

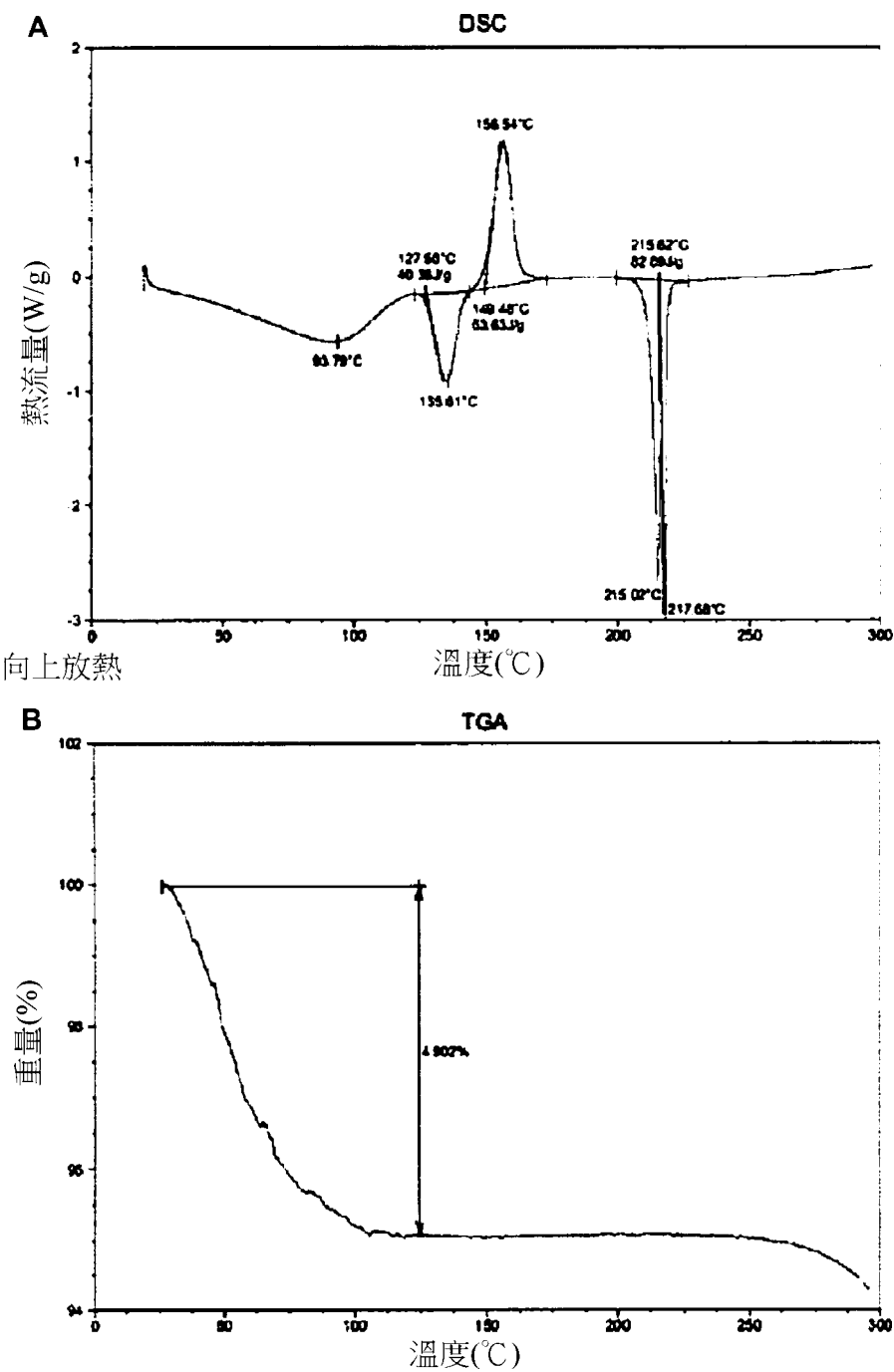


圖100A及100B

外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物的XRPD圖

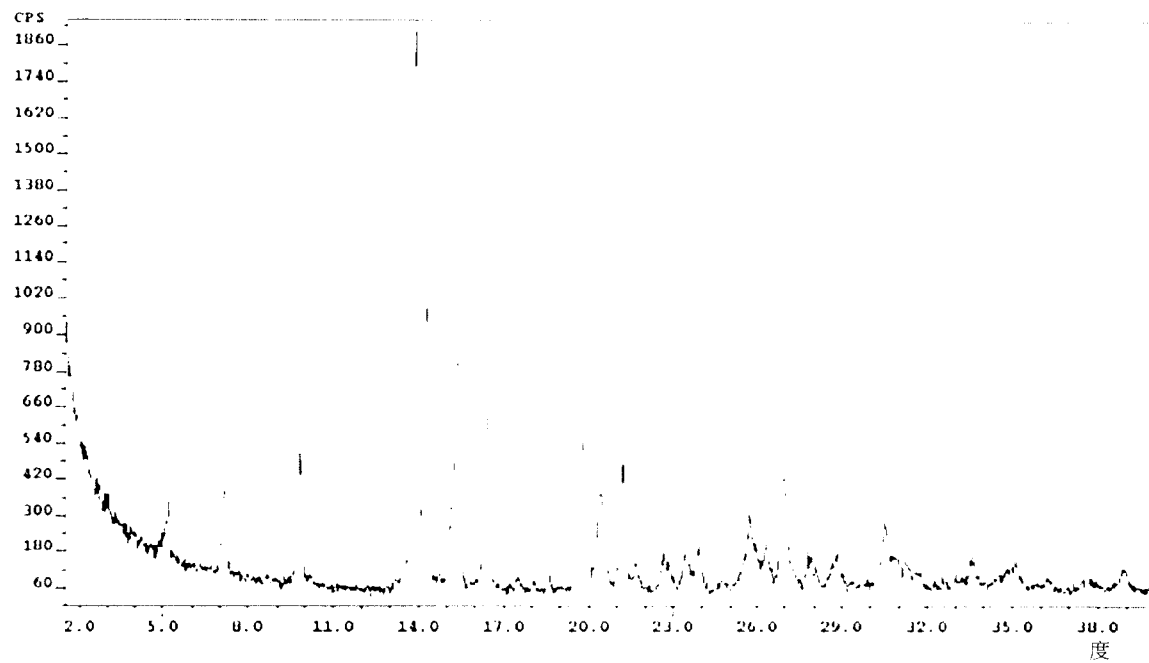


圖101

外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物的DSC (A)及TGA (B)溫譜圖

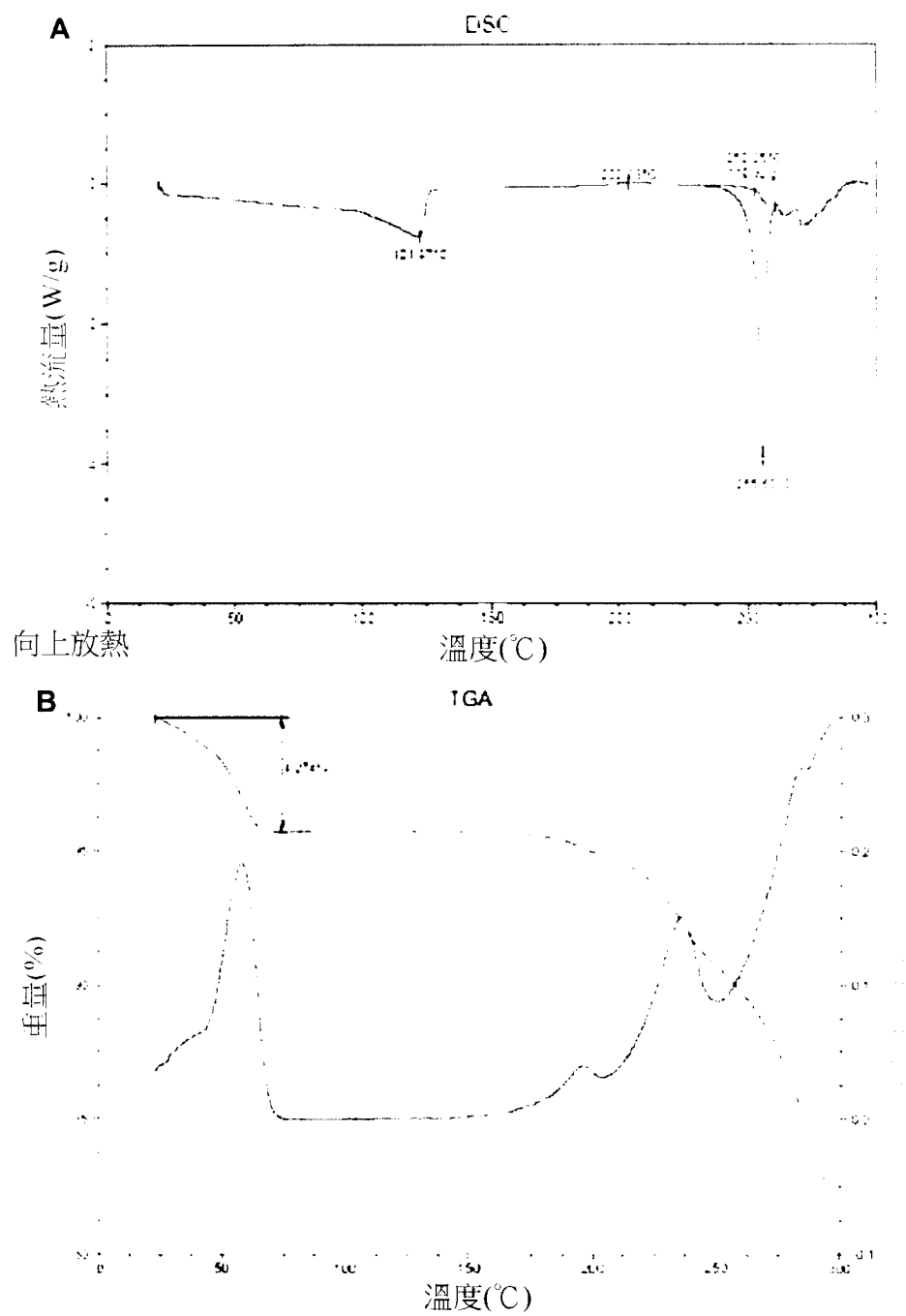


圖102A及102B

外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之水合物的DVS等溫圖

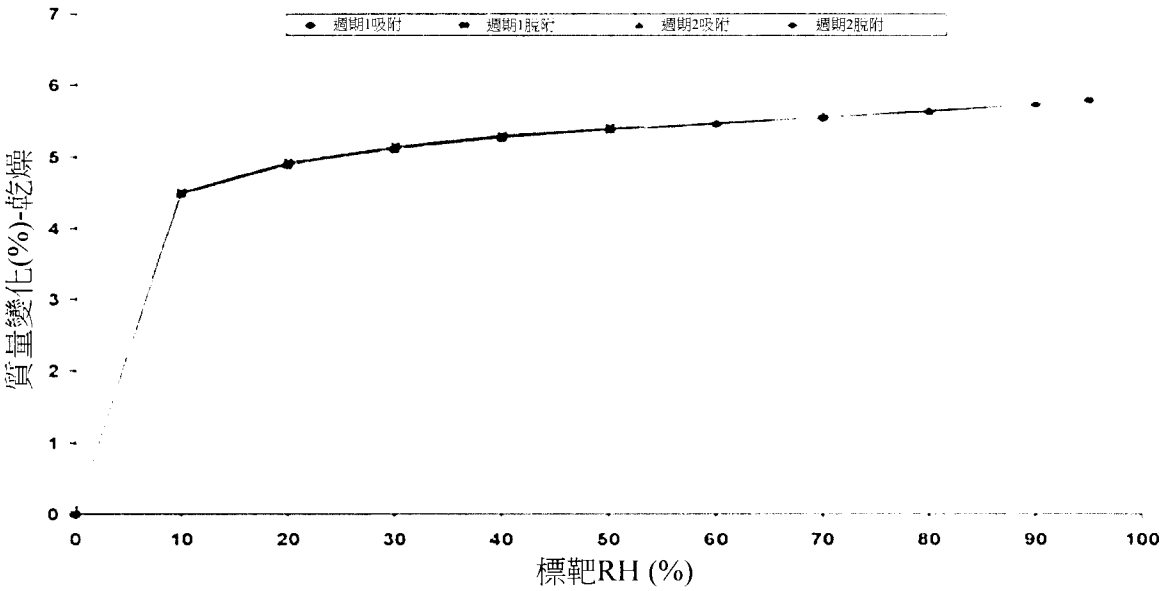


圖103

外消旋化合物(I)之鹽酸鹽之MeOH溶剂合物的XRPD圖

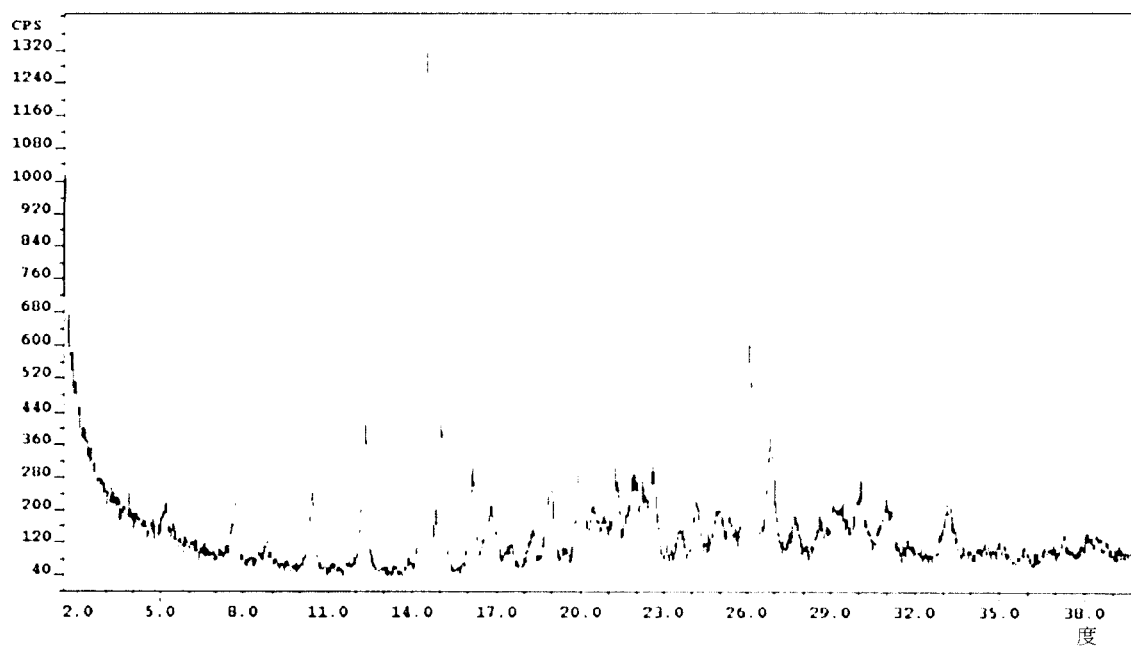


圖104

化合物(I-S)之鹽酸鹽形式之XRPD堆疊圖

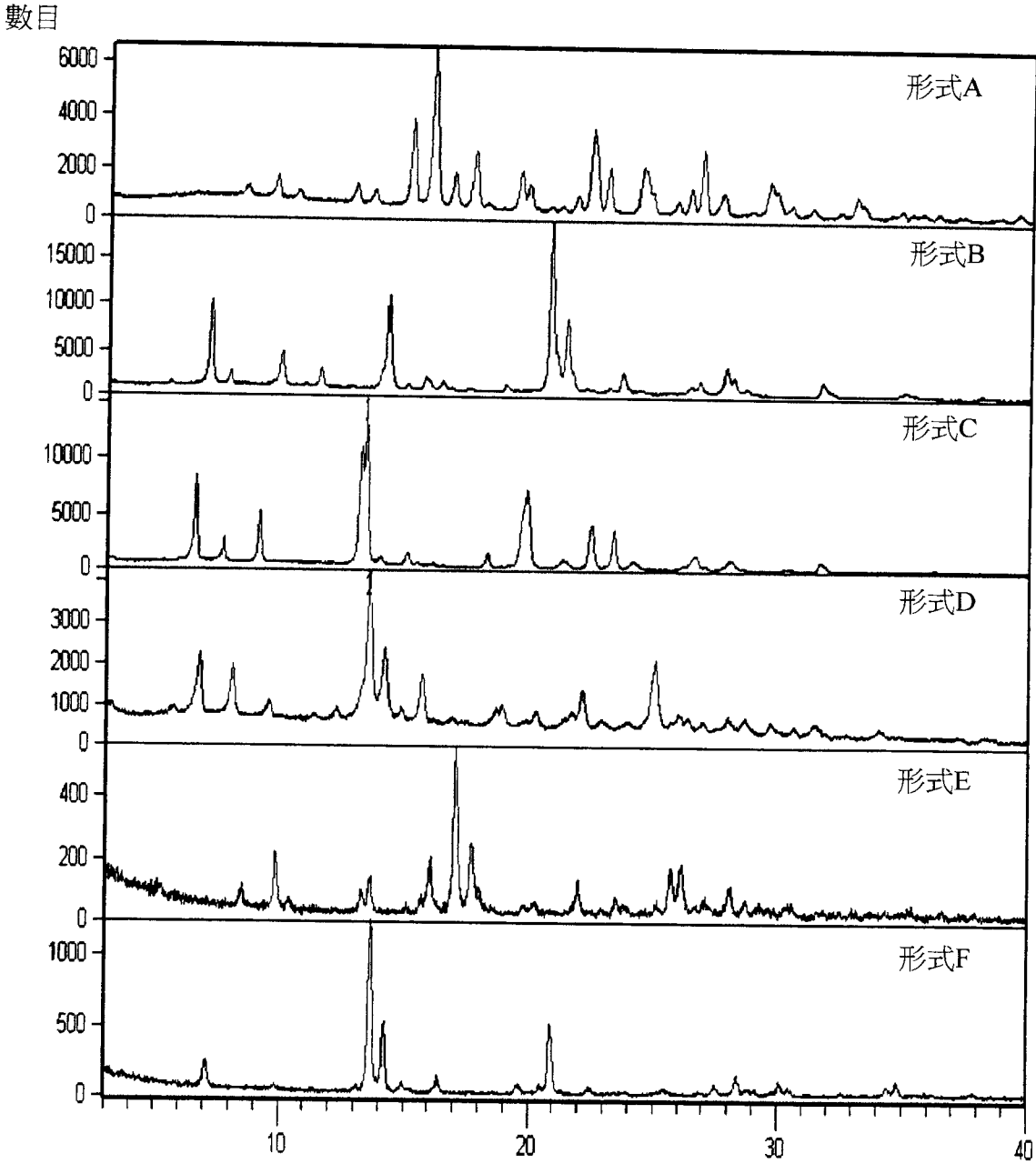


圖105



化合物(I-S)之鹽酸鹽形式之XRPD堆疊圖(續)

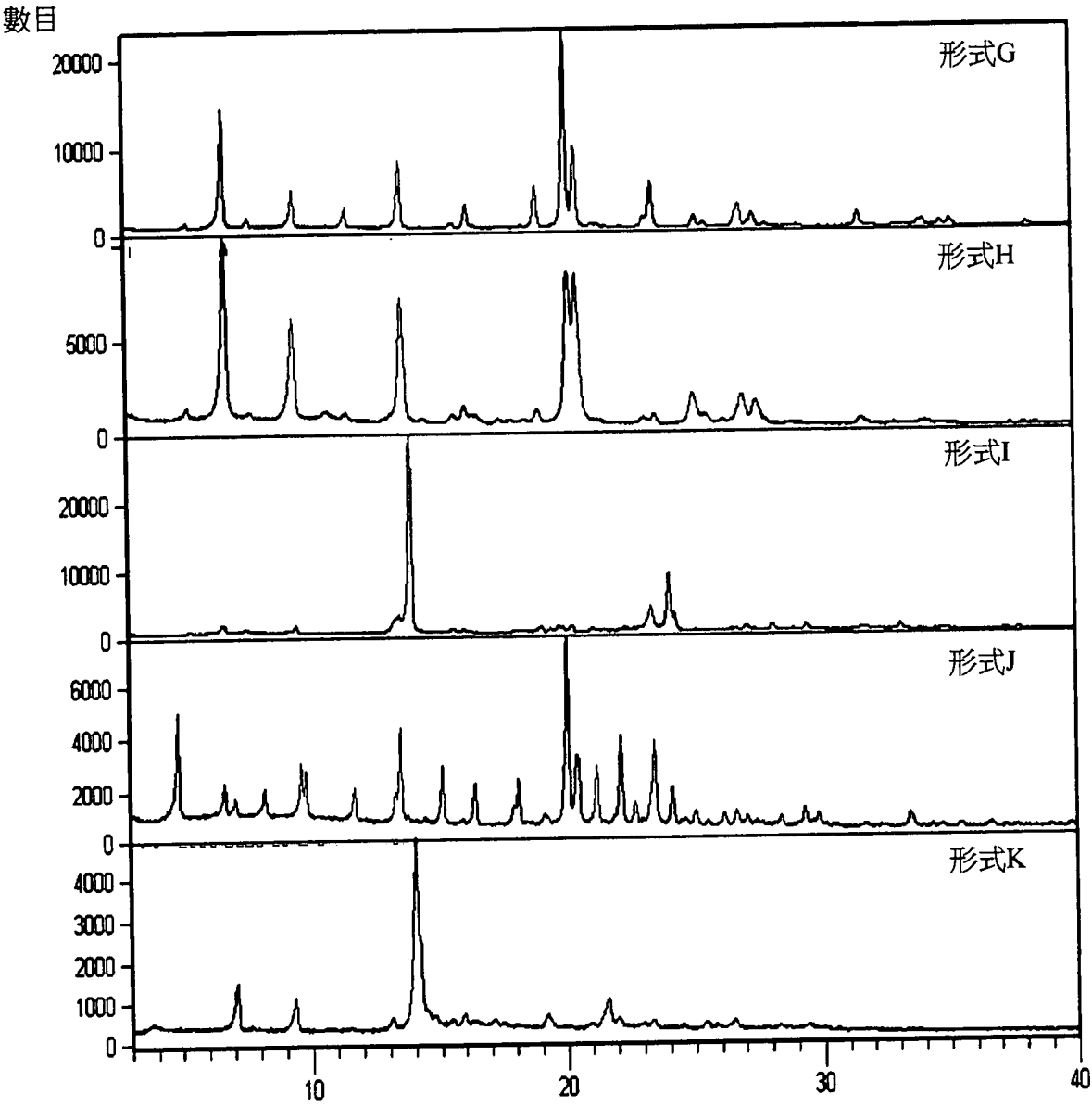


圖105(續)

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

