



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I714182 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：108126031

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl. : **C07D401/04 (2006.01)****A61K31/4439(2006.01)****A61P7/06 (2006.01)**

(30)優先權：2014/02/07 美國

61/937,393

2014/02/07 美國

61/937,404

(71)申請人：美商全球血液治療公司(美國) GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (US)
其他(72)發明人：李 哲 LI, ZHE (US)；帕瑞特 史蒂芬 D PARENT, STEPHAN D. (US)；休斯頓
特拉維斯 HOUSTON, TRAVIS (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/102142A1

Topics in current Chemistry, Vol.198, p.163-208。

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：25 共 95 頁

(54)名稱

2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛之游離鹼的結晶多晶型物

(57)摘要

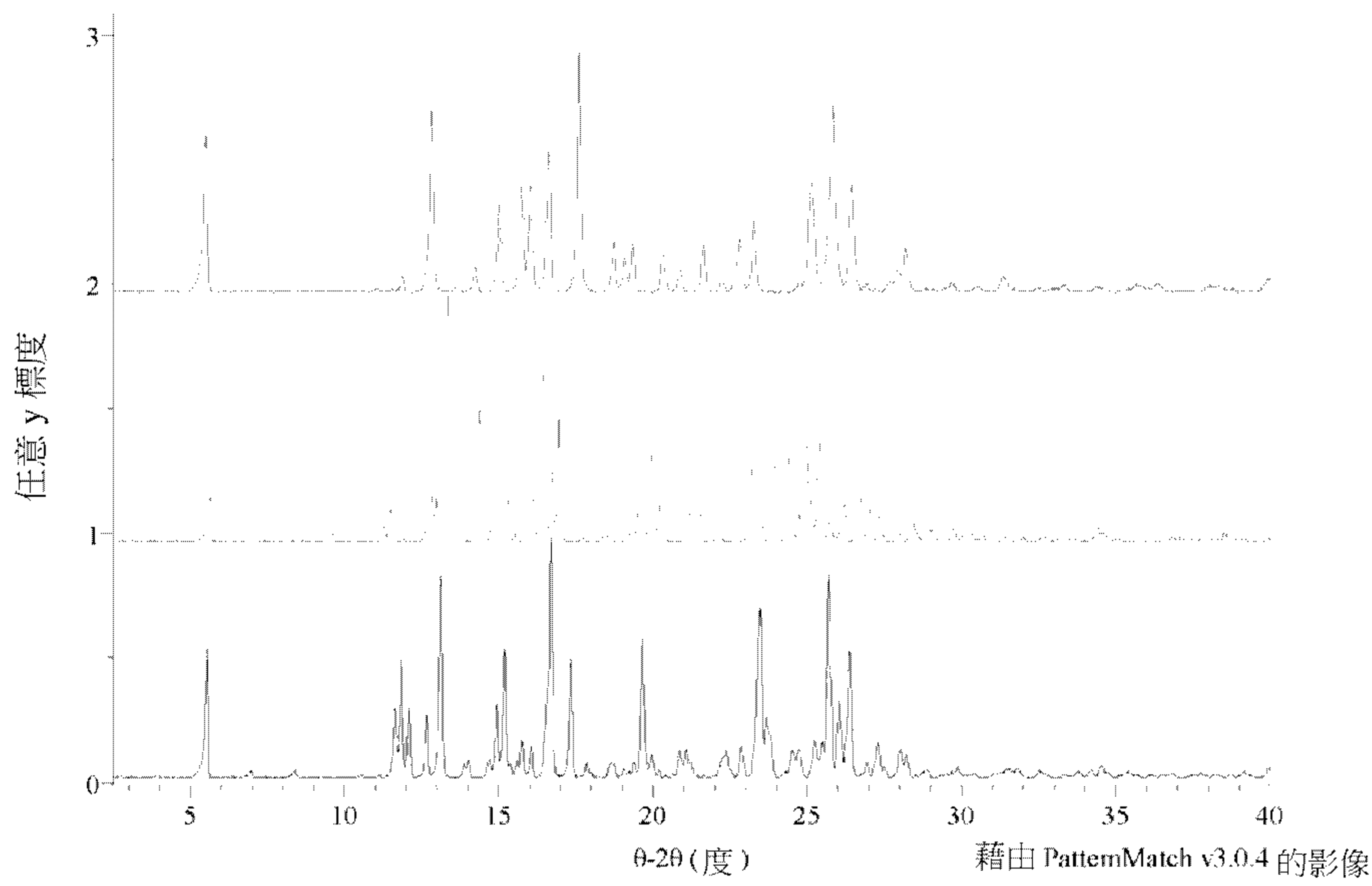
本發明揭示 2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(或化合物 1)之結晶游離鹼非溶劑合物形式，諸如游離鹼形式 I、形式 II 及材料 N。本發明亦揭示 2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(或化合物 1)之結晶游離鹼溶劑合物。

Disclosed are crystalline free base anhydrate forms of 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde (or Compound 1), such as the free base Form I, Form II and Material N. Also disclosed are crystalline free base solvates of 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde (or Compound 1).

指定代表圖：

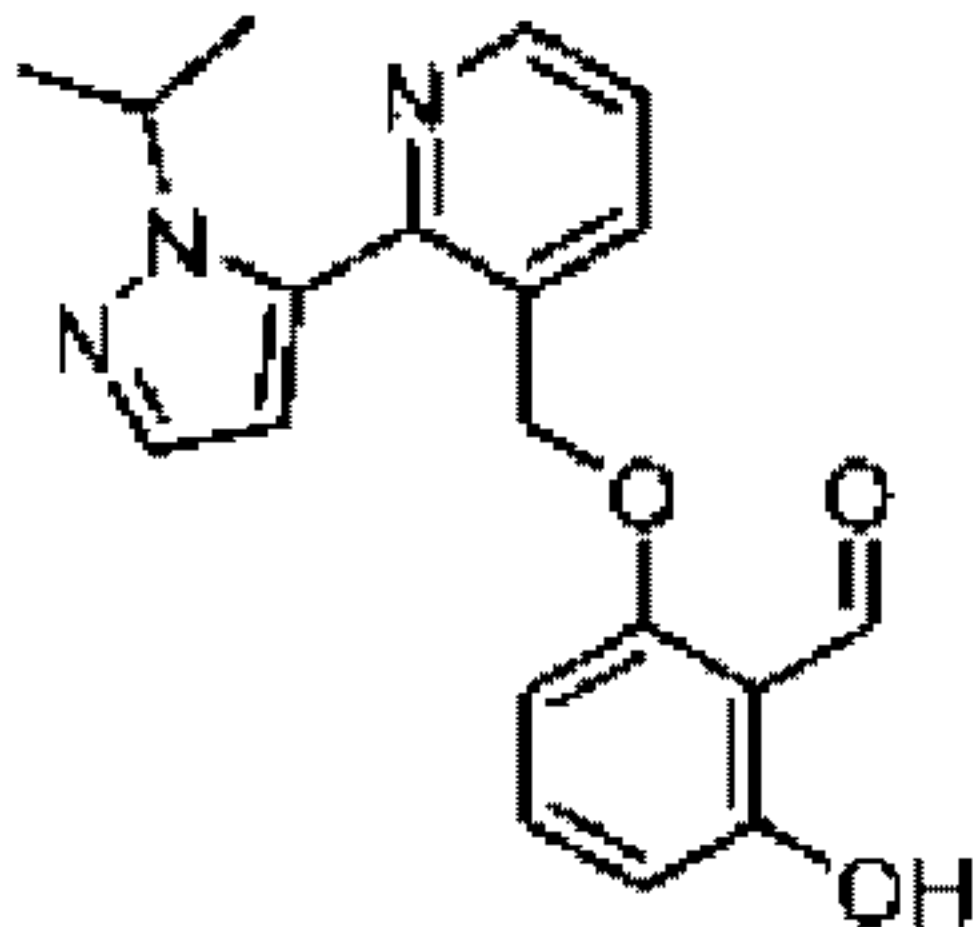
I714182

TW I714182 B



【圖 2】

特徵化學式：



化合物1

I714182

【發明摘要】

【中文發明名稱】

2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛之
游離鹼的結晶多晶型物

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE POLYMORPHS OF THE FREE BASE OF 2-
HYDROXY-6-((2-(1-ISOPROPYL-1H-PYRAZOL-5-YL)PYRIDIN-3-
YL)METHOXY)BENZALDEHYDE

【中文】

本發明揭示2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(或化合物1)之結晶游離鹼非溶劑合物形式，諸如游離鹼形式I、形式II及材料N。本發明亦揭示2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(或化合物1)之結晶游離鹼溶劑合物。

【英文】

Disclosed are crystalline free base anhydrate forms of 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde (or Compound 1), such as the free base Form I, Form II and Material N. Also disclosed are crystalline free base solvates of 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde (or Compound 1).

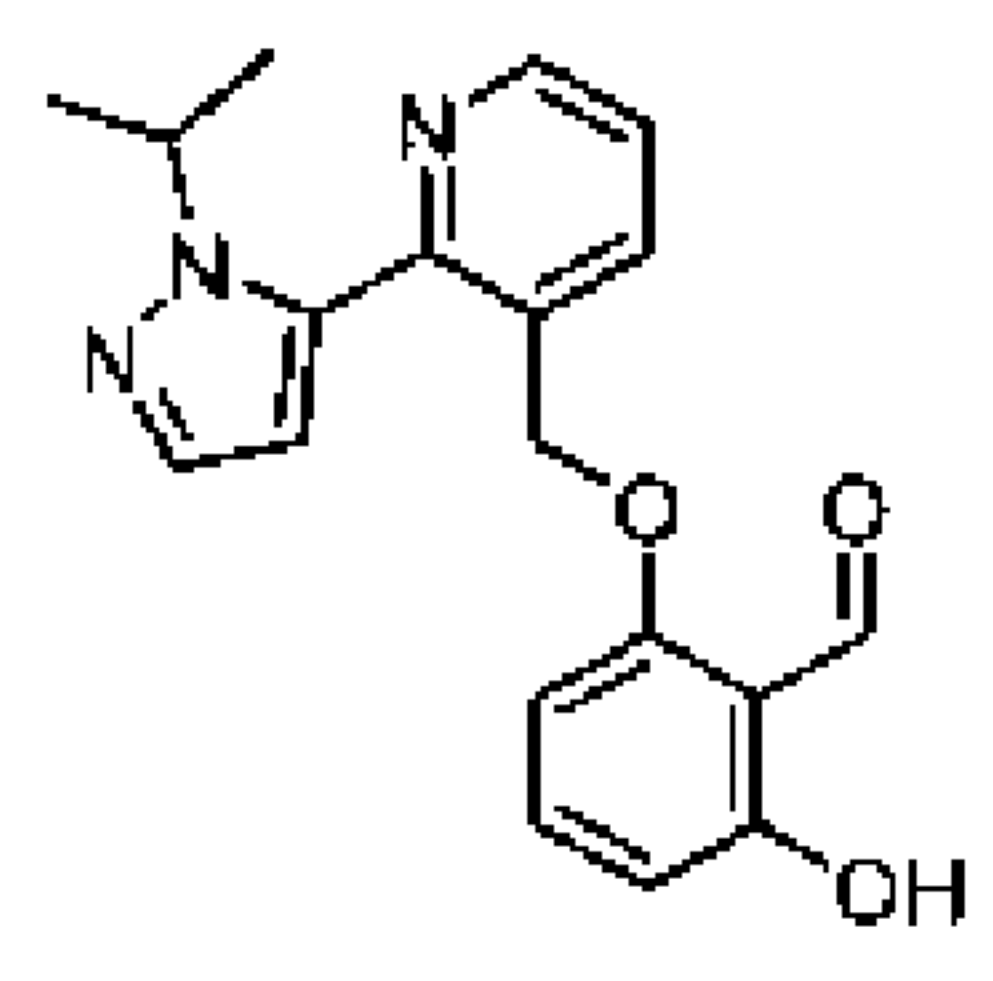
【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



化合物1

【發明說明書】

【中文發明名稱】

2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛之游離鹼的結晶多晶型物

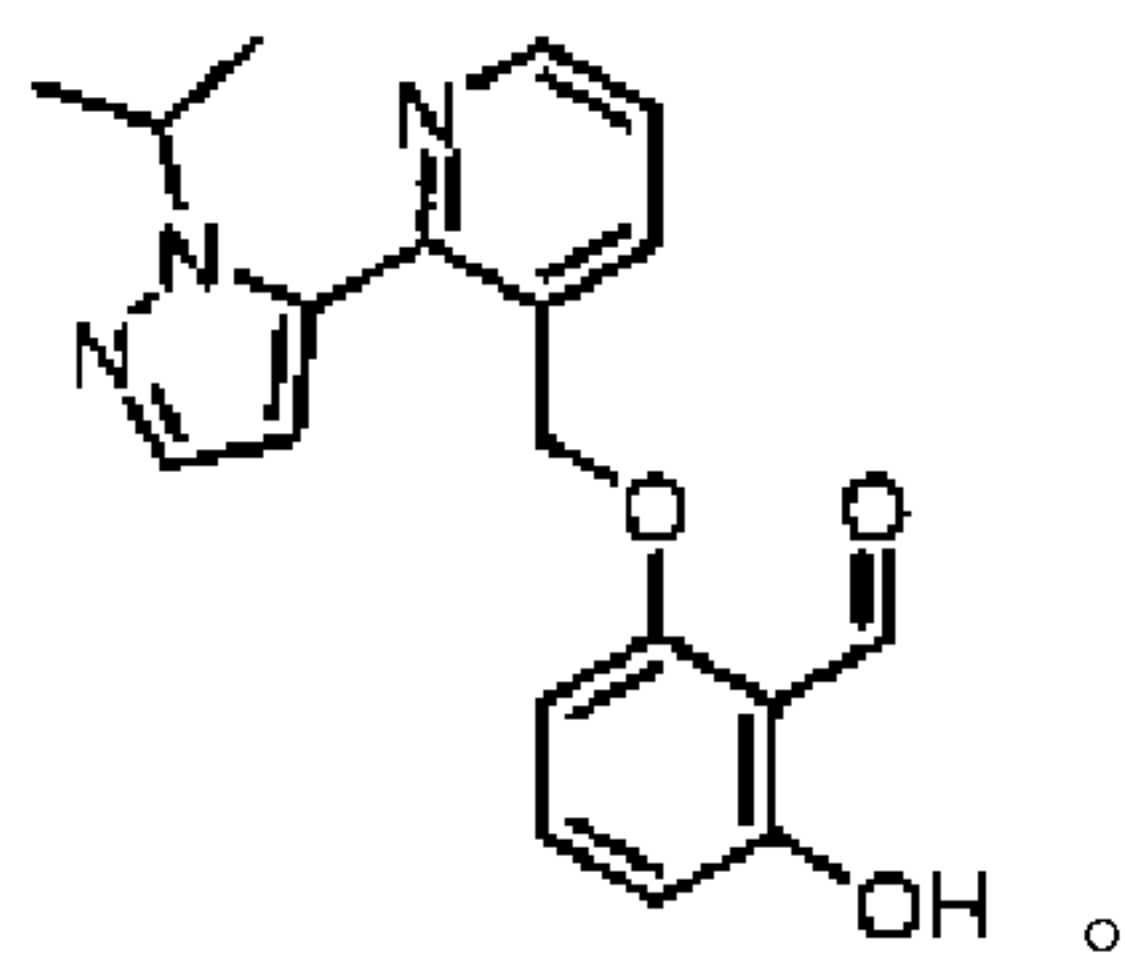
【英文發明名稱】

CRYSTALLINE POLYMORPHS OF THE FREE BASE OF 2-HYDROXY-6-((2-(1-ISOPROPYL-1H-PYRAZOL-5-YL)PYRIDIN-3-YL)METHOXY)BENZALDEHYDE

【技術領域】

【先前技術】

2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛係一種具有下式之化合物：



鐮刀形細胞病(sickle cell disease)係紅血球之失調症，多發於非洲及地中海裔族群中。鐮刀形細胞病之基礎發現於鐮刀形血紅素(HbS)中，HbS含有相對於血紅素(Hb)之盛行肽序列的點突變。

血紅素(Hb)將氧分子自肺部運輸至遍及全身各種組織及器官。血紅素通過構象變化結合及釋放氧氣。鐮刀形血紅素(HbS)含有其中纈胺酸取代麩胺酸之點突變，其使HbS變得易於聚合從而賦予含HbS紅血球特徵性鐮刀形狀。該等鐮刀形細胞亦比正常紅血球更僵硬，及其等缺乏可撓性可導致血管堵塞。故需要可治療由Hb或由異常Hb(諸如HbS)所介導之失

調症之治療藥劑，例如2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛。

當用於治療人類時，重要的是，治療藥劑(諸如2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛或其鹽)之結晶形式隨時間及該藥劑之各種製造之批次保持其多晶型物及化學穩定性、溶解度及其他物理化學性質。若物理化學性質隨時間及批次變化，則治療上有效劑量之投與變得不確定且可導致毒性副作用或治療無效，特別係若既定多晶型物在使用前分解，則導致低活性、非活性或毒性化合物。因此，重要的是選擇該結晶藥劑之穩定、可重複製造及具有有利於其作為治療藥劑使用之物理化學性質之形式。

然而，此項技術仍無法預測藥劑之何種結晶形式將具有所需之性質的組合及將適用於人類投與，及如何製造此類結晶形式之藥劑。

【發明內容】

非溶劑合物

本發明係部分關於以下發現：化合物1之HCl鹽歧化或損失HCl，及化合物1之HCl鹽在水中之歧化產生游離鹼及在曝露於高濕度、使用濕磨及與水直接接觸(例如，漿體)時易於歧化。當用水沉澱時，化合物1之硫酸鹽亦自某種溶劑例如二甲亞砢及甲醇歧化。在曝露於乾燥條件之數小時內HCl明顯揮發。例如，在30°C下12小時內觀察到部分轉化為游離鹼。因此，化合物1之游離鹼相較於對應HCl或硫酸鹽及諸如此類之其他鹽提供更穩定之化學實體。

目前已發現2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(或化合物1)(即，化合物1之游離鹼)可呈一或多種結晶非溶劑合

物形式獲得，其中之若干種在本文中稱為結晶形式I、形式II及材料N。在較佳實施例中，化合物1之游離鹼係結晶非溶劑合物，諸如結晶無水形式。化合物1之游離鹼可獲得自其對應鹽形式，諸如化合物1之HCl鹽。

已識別該游離鹼之三種無水結晶形式，稱為游離鹼形式I、II及材料N。已發現游離鹼形式I之成核作用通常最先發生於漿體中。延長漿體時間可引起游離鹼形式I轉變為游離鹼形式II，其係相對於形式I之熱力學上更穩定相。已進一步發現游離鹼材料N可在室溫下相對於形式I及II更穩定。

發現游離鹼材料N係與形式II互變性相關，及將在特定轉移溫度(本文估計接近40-42°C)下進行可逆轉變。高於該轉移溫度，游離鹼形式II似乎為相對於形式I及材料N之最穩定形式。因此，在低於40°C之操作溫度下，例如，在30°C時，化合物1之游離鹼主要以材料N存在，其可具有部分剩餘之形式II。因此，在高於40°C之操作溫度下，例如，在50°C時，化合物1之游離鹼主要以形式II存在，其可具有部分剩餘之材料N。在40°C時，在材料N與形式II之間看見極少明顯轉化。預期此現象對於該游離鹼在某些溶劑中之漿體及在固態下存在。在一個實施例中，在適於製造及儲存結晶形式之條件下，化合物1之該一或多種結晶游離鹼形式不經歷多晶型物轉變。

形式I

在一個實施例中，化合物1之結晶游離鹼包括結晶形式I，其係藉由如藉由差示掃描量熱法所測得之在(97±2)°C下的吸熱峰來表徵。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼的結晶形式I係藉由在低於如藉由差示掃描量熱法所測得之在(97±2)°C下之吸熱峰之溫度下基本無熱事件來表徵。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼的結晶形式I係藉由在12.82°、

15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°及26.44 ±0.2°2θ中之一或多者下的X射線粉末繞射峰(Cu Kα輻射)來表徵。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶形式I係藉由與圖3之X射線粉末繞射圖案實質上類似的X射線粉末繞射圖案(Cu Kα輻射)來表徵。

在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶形式I係藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu Kα輻射)來表徵：12.82°、15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°及26.44°(每個±0.2°2θ)。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶形式I係藉由至少兩個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu Kα輻射)來表徵：12.82°、15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°及26.44°(每個±0.2°2θ)。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶形式I係藉由至少三個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu Kα輻射)來表徵：12.82°、15.74°、16.03°、16.63°、17.60°、25.14°、25.82°及26.44°(每個±0.2°2θ)。

在另一實施例中，形式I係藉由如列於下表之1個、2個、3個、4個或更多個峰來表徵。

形式I之觀測峰，XRPD檔609973。

°2θ	d距離(Å)	強度(%)
5.52 ± 0.20	16.021 ± 0.602	68
12.82 ± 0.20	6.906 ± 0.109	74
15.03 ± 0.20	5.897 ± 0.079	38
15.74 ± 0.20	5.629 ± 0.072	46
16.03 ± 0.20	5.530 ± 0.069	46
16.63 ± 0.20	5.331 ± 0.064	61

17.60 ± 0.20	5.040 ± 0.057	100
18.74 ± 0.20	4.736 ± 0.051	24
19.07 ± 0.20	4.654 ± 0.049	17
19.35 ± 0.20	4.587 ± 0.047	23
20.32 ± 0.20	4.370 ± 0.043	18
21.64 ± 0.20	4.106 ± 0.038	23
22.80 ± 0.20	3.901 ± 0.034	26
23.28 ± 0.20	3.821 ± 0.033	34
25.14 ± 0.20	3.543 ± 0.028	52
25.82 ± 0.20	3.451 ± 0.026	81
26.44 ± 0.20	3.371 ± 0.025	51
27.91 ± 0.20	3.197 ± 0.023	17
28.19 ± 0.20	3.165 ± 0.022	26

形式II

在另一實施例中，該結晶化合物1游離鹼包括結晶形式II，其係藉由如藉由差示掃描量熱法測得之在(97±2)°C下的吸熱峰來表徵。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶形式II係藉由在低於如藉由差示掃描量熱法所測得之在(97±2)°C下之吸熱峰之溫度下基本無熱事件來表徵。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶形式II係藉由在13.37°、14.37°、19.95°或23.92°2θ中一或多者下之X射線粉末繞射峰(Cu Kα輻射)來表徵。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶形式II係藉由與圖5之X射線粉末繞射圖案實質上類似的X射線粉末繞射圖案(Cu Kα輻射)來表徵。

在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶形式II係藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：13.37°、14.37°、19.95°及23.92°2 θ (每個 $\pm$ 0.2°2 θ)。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶形式II係藉由至少兩個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：13.37°、14.37°、19.95°及23.92°2 θ (每個 $\pm$ 0.2°2 θ)。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶形式II係藉由至少三個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：13.37°、14.37°、19.95°及23.92°2 θ (每個 $\pm$ 0.2°2 θ)。

在另一實施例中，形式II係藉由如列於下表之1個、2個、3個、4個或更多個峰來表徵。

形式II之觀測峰，XRPD檔613881。

°2 θ	d距離(Å)	強度(%)
5.62 $\pm$ 0.20	15.735 $\pm$ 0.581	24
12.85 $\pm$ 0.20	6.888 $\pm$ 0.108	22
12.97 $\pm$ 0.20	6.826 $\pm$ 0.106	21
13.37 $\pm$ 0.20	6.622 $\pm$ 0.100	100
14.37 $\pm$ 0.20	6.162 $\pm$ 0.087	56
15.31 $\pm$ 0.20	5.788 $\pm$ 0.076	21
16.09 $\pm$ 0.20	5.507 $\pm$ 0.069	23
16.45 $\pm$ 0.20	5.390 $\pm$ 0.066	69
16.75 $\pm$ 0.20	5.294 $\pm$ 0.064	32
16.96 $\pm$ 0.20	5.227 $\pm$ 0.062	53
19.95 $\pm$ 0.20	4.450 $\pm$ 0.045	39

20.22 ± 0.20	4.391 ± 0.043	20
23.18 ± 0.20	3.837 ± 0.033	38
23.92 ± 0.20	3.721 ± 0.031	41
24.40 ± 0.20	3.648 ± 0.030	44
24.73 ± 0.20	3.600 ± 0.029	22
24.99 ± 0.20	3.564 ± 0.028	50
25.12 ± 0.20	3.545 ± 0.028	28
25.39 ± 0.20	3.509 ± 0.027	51
25.70 ± 0.20	3.466 ± 0.027	21
26.19 ± 0.20	3.403 ± 0.026	27
26.72 ± 0.20	3.336 ± 0.025	30
27.02 ± 0.20	3.300 ± 0.024	25
27.34 ± 0.20	3.262 ± 0.024	23
28.44 ± 0.20	3.138 ± 0.022	20

在一些實施例中，該結晶化合物1之游離鹼包括結晶形式II。在一些較佳實施例中，該結晶化合物1之游離鹼包括結晶形式II及小於25莫耳%、10莫耳%或5莫耳%之結晶形式I、結晶材料N或化合物1之非結晶形式。

在一較佳實施例中，該結晶形式II係由包括在庚烷中之化合物1之游離鹼的漿體來製備，自該漿體形成該結晶形式II並過濾。因此，在一些實施例中，該結晶形式II包括剩餘(1-500 ppm)庚烷。在另一較佳實施例中，該結晶形式II係由包括在水中之化合物1之游離鹼的漿體來製備，自該漿體形成該結晶形式II並過濾。

相對於結晶形式I或材料N，結晶形式II具有若干優點。例如，該結晶形式II可由包括在庚烷中之化合物1之游離鹼的漿體來製備，其適用於優良製造實務(GMP)協議。此外，在一最佳實施例中，該結晶形式II可由包括在水中之化合物1之游離鹼或在水中之化合物1之HCl鹽之漿體來製備，因此在再結晶期間，減少或消除對溶劑之需求。因此，在一些實施例中，化合物1之結晶形式II包括小於500 ppm、100 ppm，小於50 ppm或小於10 ppm有機溶劑。此外，當減小尺寸(例如，在研磨後)後，形式II具有比材料N更低之凝聚傾向。因此，形式II具有比材料N更大之流動性。下表中顯示形式II勝過材料N(即，形式N)之特定說明性及非限制性優點。

資料/實驗	結果/狀態
確定適用於擴大規模之溶劑	<u>形式N</u>： • 相較於形式II，具有有限數量之合適之溶劑 • 經MTBE確定(適用於GMP；III類溶劑) • 擴大規模，結果看上去較好 <u>形式II</u>： • 相較於形式N，具有更多溶劑選擇，包含H₂O • 目前溶劑係庚烷(適用於GMP；III類溶劑) • 在5 kg之規模上製造 • 形成時間快於N(可轉變為2-3天，節約生產時間) • 比N具有更佳回收率
N及II之尺寸/形態	• 觀察到形式N之針狀形態；材料由小顆粒及大顆粒組成 • 相對於形式II(使用能量較小之方法發現低聚結作用)，形式N之問題係聚結物
N及II之PK比較	• 向小鼠經口投與GBT440形式N及II，導致在100 & 500 mg/kg下之可比較的曝露

材料N

在另一實施例中，該結晶化合物1游離鹼包括結晶材料N，其係藉由如藉由差示掃描量熱法測得之在 $(95\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 下的吸熱峰來表徵。術語「材料N」、「形式N」及「多晶型物形式N」在本文中互換使用。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶材料N係藉由在低於如藉由差示掃描量熱法所測得之在 $(95\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 下之吸熱峰之溫度下來表徵。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶材料N係藉由在 11.65° 、 11.85° 、 12.08° 、 16.70° 、 19.65° 或 $23.48^{\circ}2\theta$ 中一或多者下之X射線粉末繞射峰(Cu $K\alpha$ 輻射)來表徵。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶材料N係藉由與圖7的X射線粉末繞射圖案實質上類似的X射線粉末繞射圖案(Cu $K\alpha$ 輻射)來表徵。

在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶材料N係藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu $K\alpha$ 輻射)來表徵： 11.65° 、 11.85° 、 12.08° 、 16.70° 、 19.65° 及 $23.48^{\circ}2\theta$ (每個 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$)。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶材料N係藉由至少兩個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu $K\alpha$ 輻射)來表徵： 11.65° 、 11.85° 、 12.08° 、 16.70° 、 19.65° 及 $23.48^{\circ}2\theta$ (每個 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$)。在另一實施例中，該結晶化合物1之游離鹼之結晶材料N係藉由至少三個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu $K\alpha$ 輻射)來表徵： 11.65° 、 11.85° 、 12.08° 、 16.70° 、 19.65° 及 $23.48^{\circ}2\theta$ (每個 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$)。

在另一實施例中，材料N係藉由如列於下表之1個、2個、3個、4個或更多個峰來表徵。

材料N之觀測峰，XRPD檔615765。

$^{\circ}2\theta$	d距離(Å)	強度(%)
5.55 ± 0.20	15.924 ± 0.595	54
11.65 ± 0.20	7.597 ± 0.132	31
11.85 ± 0.20	7.468 ± 0.128	50
12.08 ± 0.20	7.324 ± 0.123	31
12.67 ± 0.20	6.987 ± 0.112	29
13.12 ± 0.20	6.748 ± 0.104	83
14.94 ± 0.20	5.929 ± 0.080	34
15.19 ± 0.20	5.832 ± 0.077	56
15.76 ± 0.20	5.623 ± 0.072	20
16.70 ± 0.20	5.310 ± 0.064	100
17.35 ± 0.20	5.112 ± 0.059	52
19.65 ± 0.20	4.517 ± 0.046	60
23.48 ± 0.20	3.789 ± 0.032	72
23.68 ± 0.20	3.757 ± 0.032	29
25.25 ± 0.20	3.527 ± 0.028	20
25.47 ± 0.20	3.497 ± 0.027	20
25.70 ± 0.20	3.466 ± 0.027	85
26.04 ± 0.20	3.422 ± 0.026	35
26.37 ± 0.20	3.380 ± 0.025	55

在一些實施例中，該結晶化合物1之游離鹼包括該結晶材料N及小於25莫耳%、10莫耳%或5莫耳%之結晶形式I或II或化合物1之非結晶形式。

在另一實施例中，該結晶材料N係由包括在甲基第三丁基醚(MTBE)

中之化合物1之游離鹼之漿體來製備，自該漿體形成該結晶材料N並過濾。因此，在一些實施例中，該結晶材料N包括剩餘(1-500 ppm) MTBE。

相對於結晶形式I或II，結晶材料N具有若干優點。例如，該結晶材料N可由包括在MTBE中之化合物1之游離鹼的漿體來製備，MTBE適用於優良製造實務(GMP)協議。

在一些實施例中，該等結晶非溶劑合物形式可與水、庚烷、異丙醚(IPE)、MTBE及甲苯，及諸如此類之其他溶劑穩定接觸。

在另一其組合物實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之賦形劑及結晶化合物1游離鹼(其包括形式I、形式II或材料N中的一或多者)。

在一個其方法實施例中，本發明提供一種用於製備化合物1之固體結晶游離鹼的方法，該化合物1之固體結晶游離鹼包括例如形式I、形式II及/或材料N。

在又另一其方法實施例中，提供用於增加個體之血紅素S之氧親和力的方法，該方法包括對有需要的個體投與治療上有效量的化合物1之結晶游離鹼，其包括例如形式I、形式II及/或材料N。

在又另一其方法實施例中，提供用於治療個體之與鐮刀形細胞貧血症相關聯之缺氧的方法，該方法包括對有需要的個體投與治療上有效量的化合物1之結晶游離鹼，其包括例如形式I、形式II及/或材料N。

在所有此類治療中，此項技術中已揭示投與至所治療患者之包括例如形式I、形式II及/或材料N之化合物1之游離鹼的有效量。

溶劑合物

本發明係部分關於以下發現：化合物1之游離鹼之非溶劑合物多晶型物會與多種溶劑(較佳除某些烴溶劑、水及醚類以外)形成溶劑合物多晶型物。

亦考慮使用化合物1之結晶游離鹼之溶劑合物(例如，來自丙酮、乙腈、二氯甲烷、二噁烷、乙醇、乙酸乙酯、異丙醇、甲基乙基酮(MEK)及四氫呋喃)作為例如中間物以再生化合物1之游離鹼結晶非溶劑合物。此類方法可包含(但不限於)使該溶劑合物經歷真空條件；及/或生成鹽並使其在水中歧化以形成該非溶劑合物；及/或以較不易於溶劑合物形成之溶劑諸如庚烷、異丙醚(IPE)、甲基第三丁基醚(MTBE)及甲苯漿化或清洗該溶劑合物。

在另一其組合物實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之賦形劑及本文提供之溶劑化結晶形式中之一或多者。

在一個其方法實施例中，本發明提供一種用於製備本文提供之溶劑化結晶形式的方法。

在又另一其方法實施例中，提供用於增加個體之血紅素S之氧親和力之方法，該方法包括對有需要之個體投與治療上有效量之一或多種本文提供之溶劑化結晶形式。

在又另一其方法實施例中，提供用於治療個體之與鐮刀形細胞貧血症相關聯之缺氧之方法，該方法包括對有需要之個體投與治療上有效量之一或多種本文提供之溶劑化結晶形式。

在所有此類治療中，此項技術中已揭示投與至所治療患者之化合物1之游離鹼的有效量。

【圖式簡單說明】

圖1係結晶HCl鹽在水中漿化5分鐘之前(上部)及之後(底部)之XRPD分析圖。

圖2係游離鹼形式I(上部)、形式II(中間)及材料N(底部)的XRPD分析圖。

圖3係游離鹼形式I之XRPD分析圖及預期指標化。

圖4係游離鹼形式I之熱表徵。

圖5係游離鹼形式II之XRPD分析圖及預期指標化。

圖6係游離鹼形式II之熱表徵。

圖7係游離鹼材料N的XRPD分析圖。

圖8係游離鹼材料N之熱表徵。

圖9繪示游離鹼形式I、II及材料N之間之能量-溫度圖。各形式之焓(H)及自由能(G)等壓線係作為溫度之函數繪示。 ΔH_f 係熔化熱；T係轉移溫度；m係熔化溫度；上標I、II及N係指多晶型物。*在測試條件下，無法獲得足夠之資訊以圖式化表示形式I在6°C以下及估計之轉移溫度 T^{N-II} 以上之自由能等壓線；該壓線可能在低於 m^{II} 之溫度下與 G_L 相交，使得形式I有可能與形式II(其中 T^{I-II} 在6°C以下發生)及/或材料N(其中 T^{I-N} 在 T^{I-II} 以下發生或 T^{N-I} 在 T^{N-II} 以上發生，但非兩者兼而有之)係互變性。自由能等壓線僅可彼此相交一次。

圖10繪示游離鹼形式I(底部)、II(中間)、及材料N(上部)之 ^{13}C 固態NMR光譜。形式I之每個不對稱單元含有一個分子。材料N之每個不對稱單元含有四個分子。如藉由 ^{13}C 固態NMR光譜所觀察，形式II及N在250 K至340 K內未經歷轉變。化學位移隨溫度小幅改變(未圖式化說明)。

圖11繪示游離鹼形式I(底部)、II(中間)及材料N(上部)之 ^{15}N 固態

NMR光譜。

圖12繪示游離鹼材料N之差示掃描量熱法(DSC)曲線。

圖13繪示游離鹼形式II之DSC曲線

圖14繪示游離鹼形式I之DSC曲線。

圖15繪示化合物1之游離鹼在多種溫度下之成熟實驗的XRPD分析圖。

圖16繪示溶劑化材料E之預期的XRPD分析圖。

圖17繪示溶劑化材料F之預期的XRPD分析圖。

圖18繪示溶劑化材料G之預期的XRPD分析圖。

圖19繪示溶劑化材料H之預期的XRPD分析圖。

圖20繪示溶劑化材料J之預期的XRPD分析圖。

圖21繪示溶劑化材料K之預期的XRPD分析圖。

圖22繪示溶劑化材料L之預期的XRPD分析圖。

圖23繪示溶劑化材料M之預期的XRPD分析圖。

圖24繪示溶劑化材料O之預期的XRPD分析圖。

圖25繪示化合物1之游離鹼之預期的同構溶劑合物之XRPD分析圖比較。從上至下：來自於丙酮之材料E；來自於ACN之材料F；來自於DCM之材料G；來自於二噁烷之材料H；來自於EtOH之材料J；來自於IPA/水(亦獲得自IPA)之材料K；及來自於THF之材料L；來自於MEK之材料M。

【實施方式】

如上所示，本發明係部分關於化合物1之穩定型游離鹼，及特定言之，係游離鹼形式I、形式II或材料N。然而，在進一步詳細討論本發明之前，將定義下列術語。

定義

如本文使用，下列術語具有以下含義。

單數形式「一(a)」、「一個(an)」及「該(the)」及類似語言包含複數個指示物，除非文中另有明確規定。因此，例如，提及之「一化合物」包含單一化合物及複數種不同化合物。

當在數字符號例如溫度、時間、數量及濃度前使用術語「約」時，其包含一範圍，指示可以 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 變化的近似值。

「投與」係指將藥劑引介於患者中。可投與可藉由主治醫生或類似人員判定之治療量。以口服投與途徑較佳。相關術語及片語「投與(administering)」及「投與(administration of)」在與化合物或醫藥組合物(及語法等效物)結合使用時係指直接投與，其可係由醫療專業人士對患者投與或患者自行投與，及/或間接投與，其可係處方藥物之行為。例如，指導患者自行投與藥物及/或向患者提供藥物處方之醫師係對患者投與藥物。在任何情況下，投與需要對患者遞送藥物。

化合物1之「結晶非溶劑合物」係2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛之游離鹼的結晶固體形式，諸如例如，本文揭示之結晶形式I、形式II或材料N。該形式I、形式II或材料N晶格中之每一個係實質上不含結晶化溶劑。然而，任何存在之溶劑不包含於晶格中及係隨機分佈於晶格外部。因此，大批形式I、形式II或材料N的晶體可在晶格外部含有少量之一或多個溶劑，諸如用於其合成或結晶化之溶劑。如上文使用，「實質上不含」及「少量」係指存在之溶劑較佳少於10,000 百萬分率(ppm)，或更佳少於500 ppm。

化合物1之「結晶溶劑合物」係2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-

基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛之游離鹼的結晶固體形式，其中該等晶格包括結晶化之溶劑。

「表徵」係指獲得可用以識別化合物之固體形式，例如，識別該固體形式是非結晶還是結晶及其是非溶劑化還是溶劑化之資料。該表徵固體形式之方法涉及分析對該等多晶型物形式收集的資料以便讓一般技術者區分一種固體形式與其他含有相同材料之固體形式。可通常以諸如 ^{13}C NMR或 ^1H NMR之溶液狀態技術判定固體形式的化學同一性。雖然此等技術可有助於識別溶劑合物之材料及溶劑分子，但此類溶液狀態技術本身可能不提供關於固態的資訊。然而，有可用於提供關於固態結構之資訊及區分多晶型物固體形式的固態分析技術，諸如單晶體X射線繞射、X射線粉末繞射(XRPD)、固態核磁共振(SS-NMR)、及紅外線及拉曼光譜，及諸如差示掃描量熱法(DSC)、固態 ^{13}C -NMR、熱重分析法(TG)、熔點，及熱載臺顯微術之熱技術。

為「表徵」化合物之固體形式，可例如收集關於化合物固體形式之XRPD資料並比較該等形式之XRPD峰。例如，當僅比較三個固體形式例如形式I及II及材料N且該形式I圖案在其中在該形式II或材料N圖案中未出現峰的角度下顯示峰時，則該化合物之該峰區分形式I與形式II及材料N及進一步用於表徵形式I。區分例如形式I與其他已知形式之峰之收集係可用以表徵形式I之峰之收集。一般技術者將瞭解通常具有多種方法，包含使用相同分析技術之多種方法以表徵固體形式。亦可使用(但非必要)額外峰以表徵至多且包含整個繞射圖案之形式。儘管可使用在整個XRPD圖案內之所有峰以表徵該形式，但該資料之子集可且通常用以表徵該形式。

XRPD圖案係x軸為繞射角(通常係 $^{\circ}2\theta$)及y軸為強度的x-y圖。此圖案

內之峰可用以表徵結晶固體形式。如同任何資料量測，在XRPD資料中亦具有可變性。通常僅藉由峰之繞射角而非包含峰強度來表現該資料，因為峰強度可對樣品製法特別敏感(例如，粒度、含水量、溶劑含量及較佳的定向效應影響靈敏度)，所以在不同條件下製造之相同材料的樣品可產出略有不同之圖案；此可變性通常大於繞射角的可變性。繞射角可變性亦可對樣品製法敏感。可變性之其他來源來自於儀器參數及原始X射線資料的處理：不同X射線儀器使用不同參數操作且此等可導致來自相同固體形式之稍有不同之XRPD圖案，及同樣地，不同軟體套件以不同方式處理X射線資料且此亦導致可變性。醫藥領域中的一般技術者知曉可變性之此等及其他來源。由於可變性之此類來源，所以通常在XRPD圖案中，向繞射角分配 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 之可變性。

「包括(Comprising)」或「包括(comprises)」意指該等組合物及方法包含所引述之元素，但並不排除其他元素。當使用「大體上由...組成」定義組合物及方法時，應指排除對用於指定目的之組合具有任何必要意義之其他元素。因此，大體上由本文指定之元素組成的組合物將不排除其他不實質性影響所主張之本發明之基本及新穎特徵的材料或步驟。「由...組成」應指排除超過痕量元素的其他成分及實質性方法步驟。藉由此等過渡術語中的各者所定義的實施例係在本發明之範圍內

形式II及材料N在轉移溫度(約 42°C)下可互變。低於此轉移溫度，則化合物1之游離鹼的材料N係相對於形式I及II之熱力學上更穩定形式。高於此轉移溫度，化合物1之游離鹼之形式II係相對於形式I及材料N之熱力學上更穩定形式。

「室溫」係指 $(22\pm 5)^\circ\text{C}$ 。

「治療上有效量」或「治療量」係指當投與至罹患某種病症之患者時將具有預期之治療效果，例如，緩解、改善、減輕或消除患者病症中之一或多種臨床表現之藥物或藥劑的量。該治療上有效量將取決於治療中之個體及病症、個體之體重及年齡、病症之嚴重度、所選之特定組合物或賦形劑、待遵循之給藥方案、投與之時間、投與之方式及其類似情況而變化，此等所有情況可由一般技術者判定。全治療效果並不一定藉由投與一次劑量發生，及可僅在投與一系列劑量後發生。因此，可分一次或多次投與治療上有效量。例如，及非限制性，在治療與血紅素S相關聯之失調症的情況下，藥劑之治療上有效量係指緩解、改善、減輕或消除患者之與血紅素S相關聯之失調症之一或多種臨床表現的藥劑量。

將「治療」定義為以藥劑作用於疾病、失調症或病症以減輕或改善該疾病、失調症或病症及/或其症狀之有害或任何其他非所需效應。如本文使用，治療涵蓋人類患者之治療，且包含：(a)減少經確定預診斷為該疾病但尚未診斷罹患該病症之患者出現該病症之風險，(b)阻礙該病症之發展，及/或(c)減輕該病症，即，導致該病症退化及/或減輕該病症中之一或多種症狀。出於本發明之目的，有利之或所需之臨床結果包含(但不限於)多系型血液學改善、所需輸血減少、感染減少、低出血及其類似情況。

識別形式I、II及材料N

當化合物1之HCl鹽經歷各種應力條件時，觀察到HCl鹽在水中歧化以生成游離鹼。識別游離鹼之至少三種無水結晶形式，稱之為游離鹼形式I、II及材料N。發現游離鹼形式I之成核通常最先發生及延長漿體時間會引起游離鹼形式I轉變為游離鹼形式II，其係相對於形式I之熱力學上更穩

定相。進一步發現游離鹼材料N在室溫下似乎為相對於形式I及II之最穩定形式。發現游離鹼材料N相對於形式II具有互變性活性，及將在特定轉移溫度(本文估計近似於42°C)時可逆地轉變。高於該轉移溫度，游離鹼形式II似乎為相對於形式I及材料N之最穩定形式。

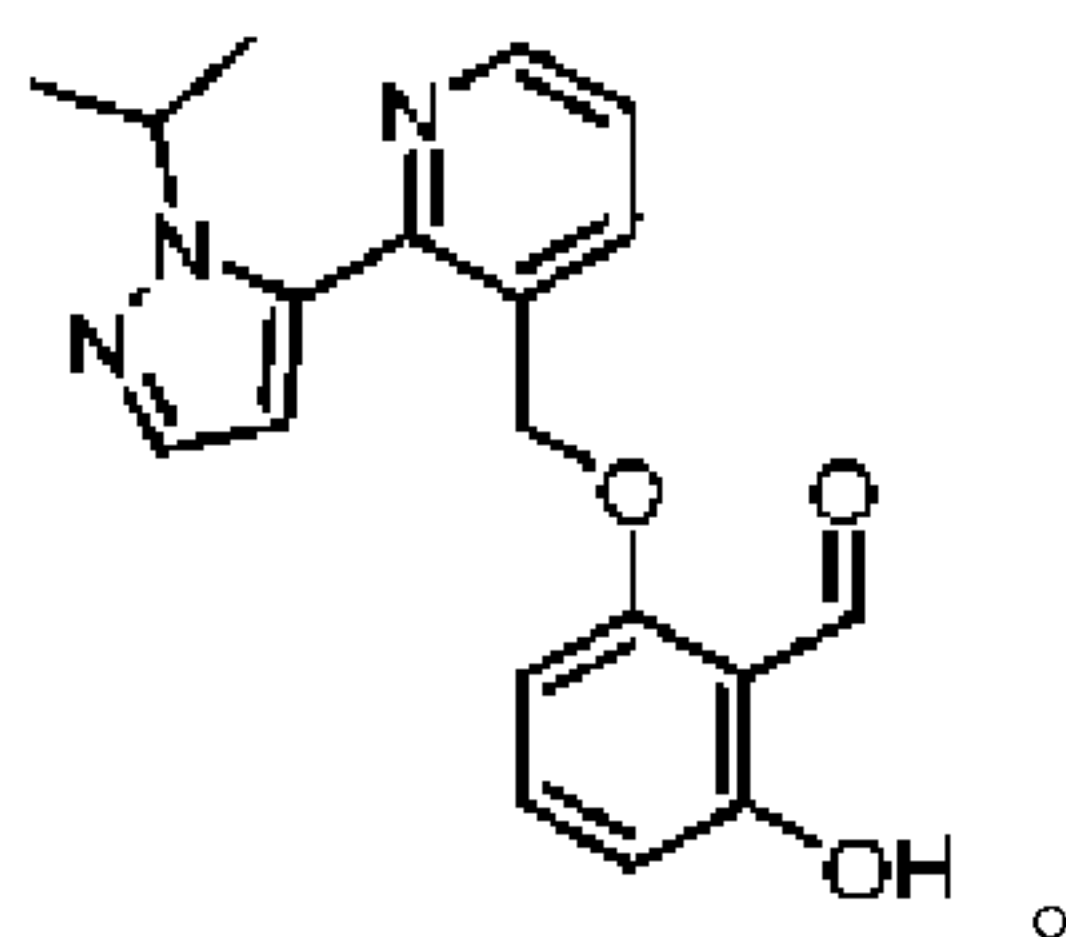
部分基於固態核磁共振資料，所有三種形式係結晶，及係不同的多晶型物形式。參見圖10及11。形式I之每個不對稱單元含有一個分子，形式II之每個不對稱單元含有兩個分子及形式N之每個不對稱單元含有四個分子。參見圖11中之¹⁵N光譜。

形式I、II及材料N之非溶劑合物

在一個實施例中，本發明提供化合物1之游離鹼結晶非溶劑合物。該化合物1之游離鹼結晶非溶劑合物可含有形式I、形式II及/或材料N多晶型物中之一或多者。在一些實施例中，該化合物1之游離鹼結晶非溶劑合物可含有形式II多晶型物。較佳地，該化合物1之游離鹼結晶非溶劑合物可含有形式II及/或材料N多晶型物。更佳地，該化合物1之游離鹼結晶非溶劑合物可含有材料N多晶型物。仍更佳地，該化合物1之游離鹼結晶非溶劑合物實質上不含化合物1游離鹼之溶劑化多晶型物。進一步仍更佳地，該化合物1之游離鹼結晶非溶劑合物實質上不含化合物1游離鹼之其他溶劑化多晶型物。本文使用之「實質上不含」組分係指含有高達至多約5%，更佳約3%，及仍更佳約1%之該組分。如本文使用，溶劑合物亦包含水合物形式。

化合物1之溶劑合物

在一個態樣中，提供化合物1之結晶溶劑合物：



化合物1

在一些實施例中，該結晶溶劑合物係實質上不含化合物1之非溶劑化多晶型物。

許多使用化合物1之游離鹼之溶解度及篩選實驗導致以與一些溶劑形成溶劑合物為特徵之固體沉澱。在該等條件下，自化合物1之游離鹼與四種溶劑未觀察到溶劑合物，該等溶劑包含庚烷、異丙醚(IPE)、甲基第三丁基醚(MTBE)及甲苯。可自在九種溶劑中之化合物1之游離鹼觀察到溶劑合物，該等溶劑包含丙酮(材料E)、乙腈(材料F)、二氯甲烷(材料G)、二噁烷(材料H)、乙醇(材料J)、異丙醇或水及異丙醇之混合物(材料K)、四氫呋喃(材料L)、甲基乙基酮「MEK」(材料M)、乙酸乙酯(材料O)及二甲亞砜「DMSO」(材料P)。大多數該等溶劑合物(即，材料E至H、J至M、O及P)預期為同構性。在一些實施例中，該結晶溶劑合物包含材料E、材料F、材料G、材料H、材料J、材料K、材料L、材料M、材料O或材料P中之一或多者。

材料E可藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：8.69、11.73、12.10、15.26、16.11、17.45、22.39、22.55及23.70 $\pm$ 0.20。材料F可藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：8.47、8.81、12.75、13.17、14.92、15.63、17.01、23.73及24.07 $\pm$ 0.20。材料G可藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：8.47、11.45、12.62、14.66、15.69、17.01、18.47、

20.32、22.61、23.08、23.43 及 23.70 ± 0.20 。材料H可藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：8.61、11.67、15.33、16.28、17.28、22.58、23.51及 25.77 ± 0.20 。材料J可藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：8.52、8.88、12.79、15.04、15.61、17.11、22.81、23.87、24.17、24.62及 26.44 ± 0.20 。材料K可藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：8.52、8.83、11.35、15.04、15.74、17.11、23.46、23.58、24.08及 25.99 ± 0.20 。材料L可藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：8.61、8.78、11.67、14.94、15.28、16.14、17.30、22.75、23.71及 26.05 ± 0.20 ；及材料M可藉由至少一個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：7.74、10.05、12.82、15.33、16.80、20.82、21.14、25.80及 26.97 ± 0.20 。

該等溶劑合物(諸如，丙酮、乙腈、二氯甲烷、二噁烷、乙醇、乙酸乙酯、異丙醇、MEK、四氫呋喃或DMSO之溶劑合物)可用作例如中間物以藉由包括以下之若干方法再生成化合物1之游離鹼結晶非溶劑合物：使該溶劑合物經歷真空條件；及/或再生成HCl鹽及歧化HCl；及/或用較不易於溶劑合物形成之溶劑諸如庚烷、異丙醚(IPE)、甲基第三丁基醚(MTBE)及甲苯清洗該溶劑合物。

表1：與化合物1之游離鹼之溶劑合物相關的資料

識別號	結晶化溶劑	體積 (Å ³ /晶胞)	式單元數/ 晶胞	估計體積/ 式單元* (Å ³)	指標化 結果
材料E	丙酮	968	2	484	圖1
材料F	ACN	947	2	473	圖2

材料G	DCM	959	2	480	圖3
材料H	二噁烷	977	2	488	圖4
材料J	EtOH	943	2	472	圖5
材料K	IPA	963	2	481	圖6
材料L	THF	972	2	486	圖7
材料M	MEK	3956	8	494	圖8
材料O	EtOAc	-	-	-	圖9
材料P**	DMSO	-	-	-	-

*該值係藉由將晶胞體積(源自暫行指標化方案(tentative indexing solution))除以該晶胞內之式單元數而獲得。 **觀察到材料P呈與「硫酸鹽形式I」之混合物的形式。

各種本文提供之溶劑合物之某些預期峰列於下表中。未識別某些具有強強度之峰，其較佳係非重疊性、低角度峰。測得該等峰至該等樣品中之較佳定向狀態係未知的程度。

表2：材料E之觀測峰。

°2θ	d距離(Å)	強度(%)
8.41 ± 0.20	10.517 ± 0.256	13
8.69 ± 0.20	10.174 ± 0.239	100
11.73 ± 0.20	7.543 ± 0.130	17
12.10 ± 0.20	7.314 ± 0.122	20
13.00 ± 0.20	6.809 ± 0.106	15
14.02 ± 0.20	6.316 ± 0.091	5
14.77 ± 0.20	5.996 ± 0.082	16
15.26 ± 0.20	5.807 ± 0.077	34
15.81 ± 0.20	5.605 ± 0.071	7

16.11 ± 0.20	5.501 ± 0.069	20
16.48 ± 0.20	5.379 ± 0.066	11
16.65 ± 0.20	5.326 ± 0.064	11
16.88 ± 0.20	5.253 ± 0.063	3
17.26 ± 0.20	5.136 ± 0.060	9
17.45 ± 0.20	5.083 ± 0.058	32
20.02 ± 0.20	4.435 ± 0.044	2
20.92 ± 0.20	4.246 ± 0.041	13
21.91 ± 0.20	4.057 ± 0.037	20
22.39 ± 0.20	3.970 ± 0.035	49
22.55 ± 0.20	3.944 ± 0.035	37
22.81 ± 0.20	3.898 ± 0.034	16
23.36 ± 0.20	3.807 ± 0.032	12
23.70 ± 0.20	3.755 ± 0.032	61
24.37 ± 0.20	3.653 ± 0.030	12
24.85 ± 0.20	3.583 ± 0.029	5
25.42 ± 0.20	3.504 ± 0.027	2
25.89 ± 0.20	3.442 ± 0.026	8
26.19 ± 0.20	3.403 ± 0.026	40
26.97 ± 0.20	3.306 ± 0.024	3
27.61 ± 0.20	3.231 ± 0.023	16
28.24 ± 0.20	3.160 ± 0.022	2
28.48 ± 0.20	3.134 ± 0.022	5

28.69 ± 0.20	3.111 ± 0.021	7
29.83 ± 0.20	2.995 ± 0.020	4

表3：材料F之觀測峰。

°2θ	d距離 (Å)	強度(%)
8.47 ± 0.20	10.434 ± 0.252	100
8.81 ± 0.20	10.039 ± 0.233	49
11.42 ± 0.20	7.752 ± 0.138	15
12.75 ± 0.20	6.942 ± 0.110	27
13.17 ± 0.20	6.723 ± 0.103	21
13.87 ± 0.20	6.384 ± 0.093	7
14.61 ± 0.20	6.064 ± 0.084	13
14.92 ± 0.20	5.936 ± 0.080	43
15.51 ± 0.20	5.713 ± 0.074	24
15.63 ± 0.20	5.671 ± 0.073	43
15.96 ± 0.20	5.553 ± 0.070	15
17.01 ± 0.20	5.212 ± 0.062	31
17.26 ± 0.20	5.136 ± 0.060	4
17.70 ± 0.20	5.011 ± 0.057	9
18.17 ± 0.20	4.883 ± 0.054	4
18.79 ± 0.20	4.724 ± 0.050	10
19.35 ± 0.20	4.587 ± 0.047	4
19.49 ± 0.20	4.555 ± 0.047	3
20.02 ± 0.20	4.435 ± 0.044	4

20.29 ± 0.20	4.377 ± 0.043	9
21.06 ± 0.20	4.219 ± 0.040	11
21.33 ± 0.20	4.167 ± 0.039	4
22.71 ± 0.20	3.915 ± 0.034	27
23.11 ± 0.20	3.848 ± 0.033	15
23.73 ± 0.20	3.749 ± 0.031	42
24.07 ± 0.20	3.698 ± 0.031	59
24.65 ± 0.20	3.612 ± 0.029	87
24.95 ± 0.20	3.569 ± 0.028	6
25.20 ± 0.20	3.534 ± 0.028	5
25.69 ± 0.20	3.468 ± 0.027	15
26.52 ± 0.20	3.361 ± 0.025	61
26.79 ± 0.20	3.328 ± 0.025	10
27.02 ± 0.20	3.300 ± 0.024	9

表4：材料G之觀測峰。

°2θ	d距離(Å)	強度(%)
8.47 ± 0.20	10.434 ± 0.252	45
8.76 ± 0.20	10.096 ± 0.235	12
11.45 ± 0.20	7.729 ± 0.137	76
12.62 ± 0.20	7.015 ± 0.113	36
13.09 ± 0.20	6.765 ± 0.105	10
13.87 ± 0.20	6.384 ± 0.093	5
14.66 ± 0.20	6.044 ± 0.083	39

14.92 ± 0.20	5.936 ± 0.080	26
15.33 ± 0.20	5.782 ± 0.076	7
15.69 ± 0.20	5.647 ± 0.072	88
16.01 ± 0.20	5.536 ± 0.070	8
16.76 ± 0.20	5.289 ± 0.063	15
17.01 ± 0.20	5.212 ± 0.062	29
17.50 ± 0.20	5.068 ± 0.058	5
17.60 ± 0.20	5.040 ± 0.057	4
18.13 ± 0.20	4.892 ± 0.054	5
18.47 ± 0.20	4.804 ± 0.052	21
19.55 ± 0.20	4.540 ± 0.046	4
20.01 ± 0.20	4.439 ± 0.044	5
20.32 ± 0.20	4.370 ± 0.043	20
21.11 ± 0.20	4.209 ± 0.040	15
22.61 ± 0.20	3.932 ± 0.035	42
22.88 ± 0.20	3.887 ± 0.034	9
23.08 ± 0.20	3.854 ± 0.033	28
23.43 ± 0.20	3.797 ± 0.032	56
23.70 ± 0.20	3.755 ± 0.032	48
24.12 ± 0.20	3.690 ± 0.030	13
24.42 ± 0.20	3.646 ± 0.030	100
25.05 ± 0.20	3.555 ± 0.028	7
25.40 ± 0.20	3.506 ± 0.027	26

26.36 ± 0.20	3.382 ± 0.025	50
26.57 ± 0.20	3.355 ± 0.025	7
26.82 ± 0.20	3.324 ± 0.025	27
27.07 ± 0.20	3.294 ± 0.024	10

表5：材料H之觀測峰。

°2θ	d距離(Å)	強度(%)
8.61 ± 0.20	10.273 ± 0.244	48
8.81 ± 0.20	10.039 ± 0.233	20
11.67 ± 0.20	7.586 ± 0.132	32
12.10 ± 0.20	7.314 ± 0.122	11
12.79 ± 0.20	6.924 ± 0.110	9
14.56 ± 0.20	6.085 ± 0.084	4
14.87 ± 0.20	5.956 ± 0.081	22
15.33 ± 0.20	5.782 ± 0.076	42
15.76 ± 0.20	5.623 ± 0.072	18
16.28 ± 0.20	5.445 ± 0.067	51
16.73 ± 0.20	5.299 ± 0.064	9
17.28 ± 0.20	5.132 ± 0.060	61
17.68 ± 0.20	5.016 ± 0.057	3
20.47 ± 0.20	4.338 ± 0.042	12
21.38 ± 0.20	4.157 ± 0.039	7
21.83 ± 0.20	4.072 ± 0.037	4
22.23 ± 0.20	3.999 ± 0.036	9

22.58 ± 0.20	3.938 ± 0.035	100
22.95 ± 0.20	3.876 ± 0.034	6
23.11 ± 0.20	3.848 ± 0.033	14
23.51 ± 0.20	3.783 ± 0.032	88
24.37 ± 0.20	3.653 ± 0.030	13
24.65 ± 0.20	3.612 ± 0.029	10
25.77 ± 0.20	3.457 ± 0.027	41
26.67 ± 0.20	3.342 ± 0.025	7
26.97 ± 0.20	3.306 ± 0.024	5
27.66 ± 0.20	3.225 ± 0.023	3
28.11 ± 0.20	3.174 ± 0.022	4
28.61 ± 0.20	3.120 ± 0.022	6
28.96 ± 0.20	3.083 ± 0.021	4
29.23 ± 0.20	3.055 ± 0.021	3
29.63 ± 0.20	3.015 ± 0.020	3

表6：材料J之觀測峰。

°2θ	d距離(Å)	強度(%)
8.52 ± 0.20	10.373 ± 0.249	100
8.88 ± 0.20	9.964 ± 0.229	39
11.33 ± 0.20	7.809 ± 0.140	22
12.79 ± 0.20	6.924 ± 0.110	25
13.12 ± 0.20	6.748 ± 0.104	24
13.94 ± 0.20	6.354 ± 0.092	4

14.47 ± 0.20	6.120 ± 0.085	14
15.04 ± 0.20	5.890 ± 0.079	42
15.61 ± 0.20	5.677 ± 0.073	56
15.84 ± 0.20	5.594 ± 0.071	16
17.11 ± 0.20	5.181 ± 0.061	33
17.40 ± 0.20	5.097 ± 0.059	4
17.82 ± 0.20	4.979 ± 0.056	8
18.12 ± 0.20	4.897 ± 0.054	3
18.90 ± 0.20	4.695 ± 0.050	11
19.39 ± 0.20	4.579 ± 0.047	5
19.62 ± 0.20	4.525 ± 0.046	4
20.16 ± 0.20	4.406 ± 0.044	8
20.96 ± 0.20	4.239 ± 0.040	12
22.81 ± 0.20	3.898 ± 0.034	27
23.15 ± 0.20	3.843 ± 0.033	9
23.28 ± 0.20	3.821 ± 0.033	7
23.87 ± 0.20	3.729 ± 0.031	34
24.17 ± 0.20	3.683 ± 0.030	52
24.62 ± 0.20	3.616 ± 0.029	95
25.20 ± 0.20	3.534 ± 0.028	5
25.77 ± 0.20	3.457 ± 0.027	13
26.44 ± 0.20	3.371 ± 0.025	70
26.71 ± 0.20	3.338 ± 0.025	10

27.21 ± 0.20 3.278 ± 0.024 7

表7：GBT000440材料K之觀測峰。

°2θ	d距離(Å)	強度(%)
8.52 ± 0.20	10.373 ± 0.249	75
8.83 ± 0.20	10.020 ± 0.232	33
11.35 ± 0.20	7.797 ± 0.139	29
12.52 ± 0.20	7.071 ± 0.114	21
12.90 ± 0.20	6.861 ± 0.108	24
13.92 ± 0.20	6.361 ± 0.092	4
14.49 ± 0.20	6.113 ± 0.085	18
15.04 ± 0.20	5.890 ± 0.079	41
15.34 ± 0.20	5.775 ± 0.076	17
15.74 ± 0.20	5.629 ± 0.072	57
15.93 ± 0.20	5.564 ± 0.070	13
16.61 ± 0.20	5.336 ± 0.065	7
17.11 ± 0.20	5.181 ± 0.061	33
17.70 ± 0.20	5.011 ± 0.057	7
18.00 ± 0.20	4.928 ± 0.055	4
18.38 ± 0.20	4.826 ± 0.053	13
19.04 ± 0.20	4.662 ± 0.049	4
19.74 ± 0.20	4.498 ± 0.046	5
20.21 ± 0.20	4.395 ± 0.043	11
20.99 ± 0.20	4.232 ± 0.040	12

22.70 ± 0.20	3.918 ± 0.034	22
22.90 ± 0.20	3.884 ± 0.034	17
23.46 ± 0.20	3.791 ± 0.032	45
23.58 ± 0.20	3.773 ± 0.032	70
24.08 ± 0.20	3.695 ± 0.030	100
24.75 ± 0.20	3.597 ± 0.029	6
25.19 ± 0.20	3.536 ± 0.028	21
25.99 ± 0.20	3.429 ± 0.026	71
26.71 ± 0.20	3.338 ± 0.025	11
27.36 ± 0.20	3.260 ± 0.024	9
28.11 ± 0.20	3.174 ± 0.022	4
28.69 ± 0.20	3.111 ± 0.021	9

表8：材料L之觀測峰。

°2θ	d距離(Å)	強度(%)
8.61 ± 0.20	10.273 ± 0.244	79
8.78 ± 0.20	10.077 ± 0.235	38
11.67 ± 0.20	7.586 ± 0.132	35
12.17 ± 0.20	7.274 ± 0.121	19
12.94 ± 0.20	6.844 ± 0.107	14
14.07 ± 0.20	6.293 ± 0.090	3
14.62 ± 0.20	6.057 ± 0.084	5
14.94 ± 0.20	5.929 ± 0.080	25
15.28 ± 0.20	5.800 ± 0.076	50

15.93 ± 0.20	5.564 ± 0.070	18
16.14 ± 0.20	5.490 ± 0.068	49
16.33 ± 0.20	5.429 ± 0.067	9
16.70 ± 0.20	5.310 ± 0.064	9
16.85 ± 0.20	5.263 ± 0.063	6
17.30 ± 0.20	5.127 ± 0.060	52
17.63 ± 0.20	5.030 ± 0.057	6
18.37 ± 0.20	4.830 ± 0.053	3
20.14 ± 0.20	4.409 ± 0.044	5
20.59 ± 0.20	4.314 ± 0.042	14
21.53 ± 0.20	4.128 ± 0.038	11
22.01 ± 0.20	4.038 ± 0.037	3
22.44 ± 0.20	3.961 ± 0.035	27
22.75 ± 0.20	3.910 ± 0.034	72
23.10 ± 0.20	3.851 ± 0.033	20
23.31 ± 0.20	3.816 ± 0.033	19
23.48 ± 0.20	3.789 ± 0.032	12
23.71 ± 0.20	3.752 ± 0.031	100
24.48 ± 0.20	3.636 ± 0.029	20
24.70 ± 0.20	3.604 ± 0.029	4
24.93 ± 0.20	3.571 ± 0.028	3
25.59 ± 0.20	3.482 ± 0.027	5
25.72 ± 0.20	3.464 ± 0.027	5

26.05 ± 0.20	3.420 ± 0.026	62
26.59 ± 0.20	3.352 ± 0.025	6
27.14 ± 0.20	3.286 ± 0.024	8
27.83 ± 0.20	3.206 ± 0.023	8
28.38 ± 0.20	3.145 ± 0.022	3
28.78 ± 0.20	3.102 ± 0.021	8
29.05 ± 0.20	3.074 ± 0.021	4
29.36 ± 0.20	3.042 ± 0.020	3

表9：材料M之觀測峰。

°2θ	d距離(Å)	強度(%)
7.74 ± 0.20	11.424 ± 0.303	100
8.34 ± 0.20	10.601 ± 0.260	4
10.05 ± 0.20	8.806 ± 0.178	17
12.82 ± 0.20	6.906 ± 0.109	46
13.05 ± 0.20	6.783 ± 0.105	4
14.17 ± 0.20	6.249 ± 0.089	2
14.54 ± 0.20	6.092 ± 0.085	6
14.99 ± 0.20	5.910 ± 0.079	16
15.33 ± 0.20	5.782 ± 0.076	47
15.53 ± 0.20	5.707 ± 0.074	21
16.80 ± 0.20	5.278 ± 0.063	27
18.33 ± 0.20	4.839 ± 0.053	3
19.17 ± 0.20	4.630 ± 0.048	22

20.19 ± 0.20	4.399 ± 0.044	23
20.82 ± 0.20	4.266 ± 0.041	32
21.14 ± 0.20	4.202 ± 0.040	27
21.29 ± 0.20	4.173 ± 0.039	14
22.01 ± 0.20	4.038 ± 0.037	13
22.28 ± 0.20	3.991 ± 0.036	23
22.93 ± 0.20	3.879 ± 0.034	6
23.35 ± 0.20	3.810 ± 0.032	11
24.00 ± 0.20	3.708 ± 0.031	14
24.25 ± 0.20	3.670 ± 0.030	3
24.88 ± 0.20	3.578 ± 0.029	11
25.54 ± 0.20	3.488 ± 0.027	9
25.80 ± 0.20	3.453 ± 0.027	94
26.97 ± 0.20	3.306 ± 0.024	27
27.63 ± 0.20	3.229 ± 0.023	2
28.41 ± 0.20	3.142 ± 0.022	7
28.54 ± 0.20	3.127 ± 0.022	8
29.03 ± 0.20	3.076 ± 0.021	3
29.30 ± 0.20	3.049 ± 0.020	7
29.63 ± 0.20	3.015 ± 0.020	15

醫藥組合物

在另一其組合物實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之賦形劑及化合物1之結晶游離鹼非溶劑合物(其較佳包含形式

I、形式II及/或材料N多晶型物中之一或多者)。

可針對不同投與途徑調配此類組合物。雖然最可能常用適用於經口遞送之組合物，但可使用之其他途徑包含靜脈內、動脈內、肺、直腸、鼻、陰道、舌、肌肉內、腹膜內、皮內、顱內、皮下及經皮途徑。適合投與本文描述之任何化合物之劑型包含錠劑、膠囊、丸劑、粉劑、氣溶膠、栓劑、注射劑及口服液(其包含懸浮液、溶液及乳液)。亦可使用緩釋劑型，例如呈經皮貼劑形式。可使用此項技術中標準的方法(參見，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，A. Oslo編輯，Easton Pa. 1980年)製備所有劑型。

醫藥上可接受之賦形劑係無毒、有助於投與及不會不利地影響本發明之化合物的治療效益。此類賦形劑可係任何固體、液體、半固體或(在氣溶膠組合物之情況下)通常熟習此項技術者可得到的氣態賦形劑。可藉由使用此項技術中已知的方法製備本發明之醫藥組合物。

本文所揭示之組合物可與藥物製劑中常用的媒劑及賦形劑中之任何一者例如滑石、阿拉伯樹膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、可可油、水性或非水性溶劑、油、石蠟衍生物、二醇類等結合使用。亦可將著色劑及調味劑添加至製劑中，特別係添加至彼等口服製劑中。可使用水或生理上相容性有機溶劑諸如乙醇、1,2-丙二醇、聚乙二醇、二甲亞砷、脂肪醇、三酸甘油酯、甘油之部分酯及類似物製備溶液。

固體醫藥賦形劑包含澱粉、纖維素、羥丙基纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、大米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂乳粉及類似物。液體及半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油，包含彼等石油來源、動物來

源、植物來源或合成來源的油，例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。在某些實施例中，本文提供之組合物包括 α -生育酚、阿拉伯樹膠及/或羥丙基纖維素中之一者或多者。

在一個實施例中，本發明提供包括有效量本發明化合物之緩釋調配物，諸如藥物儲積或貼劑。在另一實施例中，該貼劑在 α -生育酚之存在下進一步各別或組合地包括阿拉伯樹膠或羥丙基纖維素。較佳地，羥丙基纖維素具有自10,000至100,000之平均MW。在一更佳實施例中，羥丙基纖維素具有自5,000至50,000之平均MW。

本發明之化合物及醫藥組合物可單獨使用或與其他化合物組合使用。當與另一藥劑一起投與時，該共同投與可呈其中兩者之藥理作用同時出現於患者體內的任何方式。因此，共同投與不需要使用單一醫藥組合物、相同劑型或甚至相同投與途徑以投與本發明之化合物及該其他藥劑或正好同時投與該等兩種藥劑。然而，最便利地以相同劑型及相同投與途徑在實質上相同時間下完成共同投與。顯然，該投與最宜藉由同時遞送兩者活性組分於本發明之新穎醫藥組合物中而進行。

製備方法及處理方法

非溶劑合物

在另一態樣中，本發明提供一種製備化合物1之結晶游離鹼非溶劑合物的方法。在一個實施例中，本文提供一種製備化合物1之結晶游離鹼的方法，其包括以水漿化或接觸化合物1之HCl鹽及使HCl解離以產生化合物1之游離鹼。在一個實施例中，所製得之化合物1之結晶游離鹼非溶劑合物包括形式I、形式II及材料N中之一或多者。

在又另一其方法實施例中，提供用於增加個體之血紅素S之氧親和力

之方法，該方法包括對有需要的個體投與治療上有效量之化合物1的結晶游離鹼。在一些實施例中，化合物1之結晶游離鹼係非溶劑合物。在一個實施例中，化合物1之結晶游離鹼包括形式I、形式II及材料N中之一或多者。

在又另一其方法實施例中，提供用於治療個體之與鐮刀形細胞貧血症相關聯的缺氧之方法，該方法包括對有需要的個體投與治療上有效量之化合物1的結晶游離鹼。在一些實施例中，化合物1之結晶游離鹼係非溶劑合物。在一個實施例中，化合物1之結晶游離鹼包括形式I、形式II及材料N中之一或多者。

在本發明之其他態樣中，提供一種用於治療鐮刀形細胞疾病之方法，該方法包括對有需要的個體投與治療上有效量之化合物1的結晶游離鹼。在一些實施例中，化合物1之結晶游離鹼係非溶劑合物。在一個實施例中，化合物1之結晶游離鹼包括形式I、形式II及材料N中之一或多者。在本發明之又其他態樣中，提供一種用於治療癌症、肺病、中風、高海拔病、潰瘍、褥瘡、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、急性呼吸道疾病症候群及傷口的方法，該方法包括對有需要的個體投與治療上有效量之化合物1的結晶游離鹼。在一些實施例中，化合物1之結晶游離鹼係非溶劑合物。在一個實施例中，化合物1之結晶游離鹼包括形式I、形式II及材料N中之一或多者。

在此類治療中，此項技術中已揭示投與至待治療患者之化合物1之結晶游離鹼之劑量。

溶劑合物

在另一態樣中，本發明提供一種用於製備化合物1之結晶游離鹼溶劑

合物的方法。在一些實施例中，使如本文描述之化合物1之游離鹼非溶劑合物(例如，如藉由在水中漿化化合物1之HCl鹽獲得)與本文提供之溶劑(包含溶劑之混合物)接觸，以製備該溶劑合物。溶劑或溶劑混合物。因此，溶劑可係單一溶劑或實質上單一溶劑或溶劑的混合物。當使用溶劑混合物時，可產生具有該溶劑混合物之個別組成溶劑中之一或多者之溶劑合物。在一些實施例中，該溶劑包含醇溶劑，諸如一元、二元或多元醇或烷醇。在一些實施例中，該溶劑包含氯化溶劑，諸如二氯甲烷、氯仿等。在一些實施例中，該溶劑包含酮溶劑，諸如烷酮或環烷酮。某些溶劑包含(但不限於)甲醇、乙醇、2-丙醇、2-甲基-1-丙醇、1-丁醇、乙腈、丙酮、二氯甲烷、二噁烷或四氫呋喃，或其組合，視需要包含水。

在另一態樣中，提供一種用於增加個體之血紅素S之氧親和力之方法，該方法包括對有需要的個體投與治療上有效量之化合物1的結晶溶劑合物。

在另一態樣中，提供一種用於治療與鐮刀形細胞貧血症相關聯的缺氧的方法，該方法包括對有需要的個體投與治療上有效量之化合物1的結晶溶劑合物。

實例

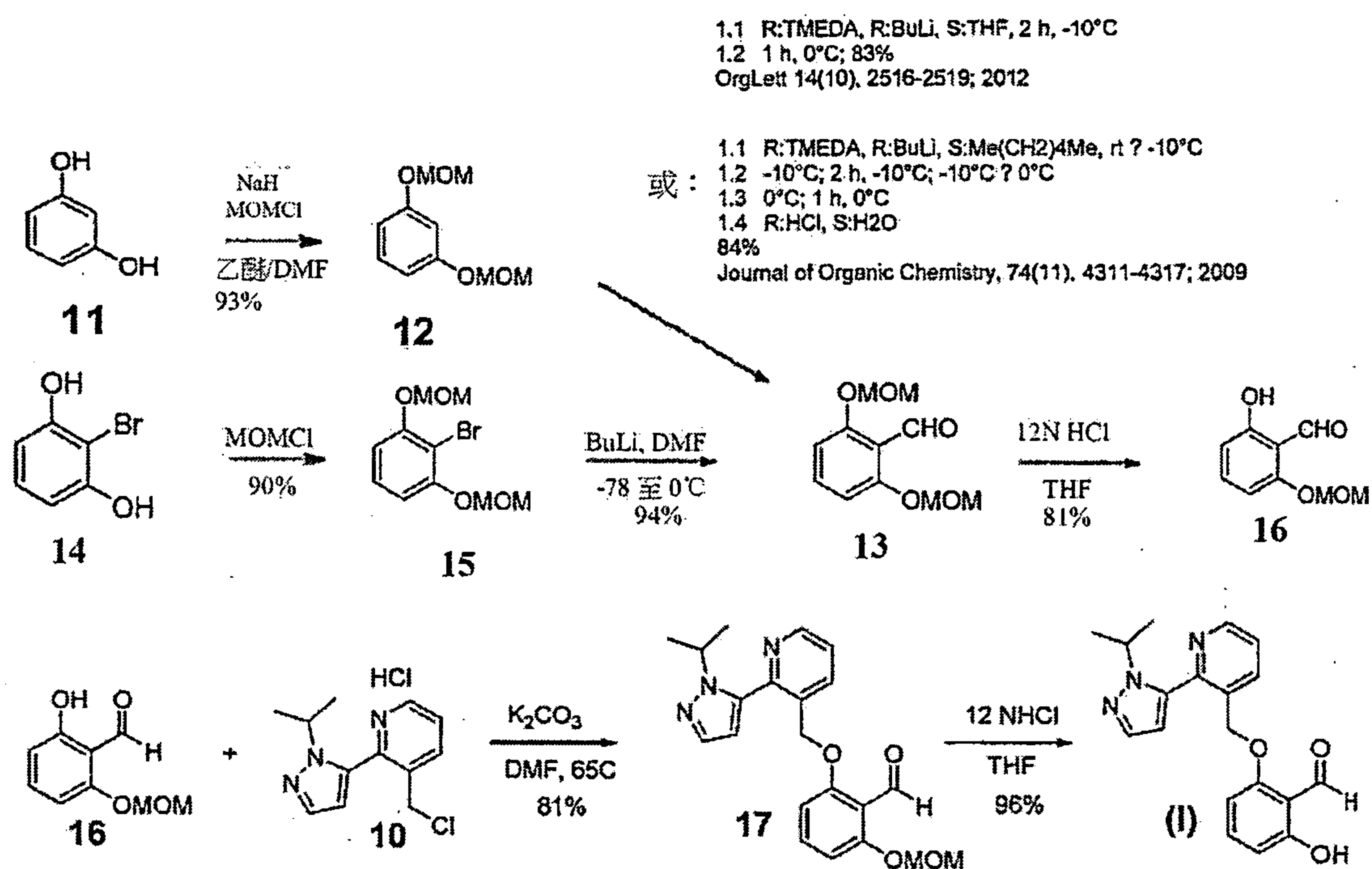
下列實例描述化合物1之游離鹼形式I非溶劑合物的製法、表徵及性質。除非另作說明，否則所有溫度皆以攝氏度(°C)計及下列縮寫具有以下定義：

DSC	差示掃描量熱法
DVS	動態蒸氣吸附
HPLC	高效液相層析

NA	不適用
ND	不確定
Q	每單位時間內溶解之百分率
RH	相對濕度
RSD	剩餘標準差
RRT	相對滯留時間
SS-NMR	固態核磁共振
TGA	熱重分析
TG-IR	熱重紅外分析
XRPD	X射線粉末繞射
VT-XRPD	可變溫度X射線粉末繞射

製備化合物1之合成途徑

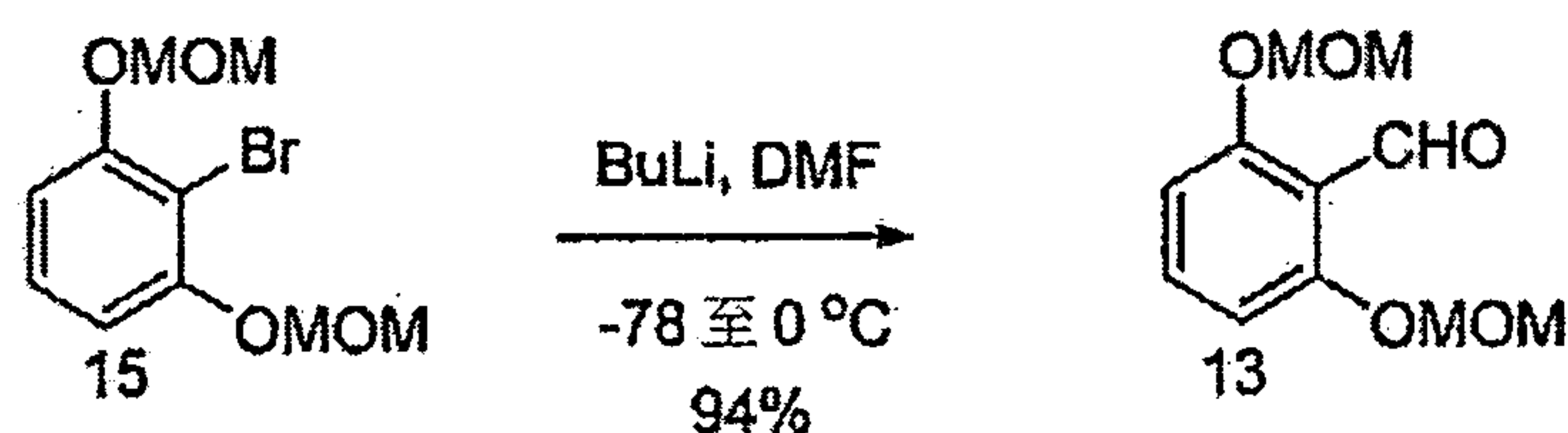
如下文示意性地描述合成式(I)之化合物及其後將詳細闡述。



在0°C下，向DCM (50 ml)中之2-溴苯-1,3-二酚(5 g, 26.45 mmol)溶

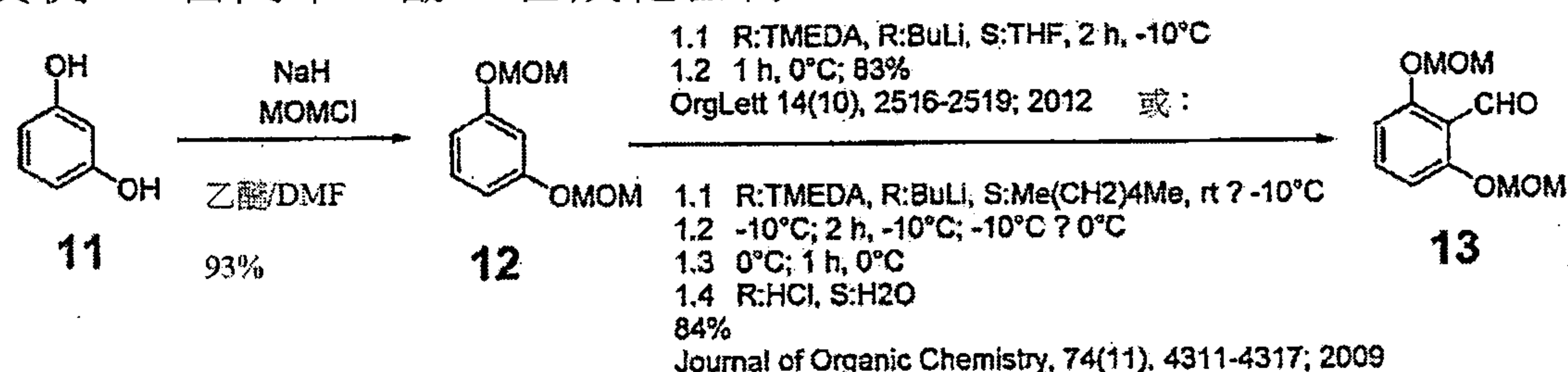
液添加DIPEA (11.54 mL, 66.13 mmol)及MOMCl (4.42 mL, 58.19 mmol)。在0°C下攪拌該混合物1.5 h, 及然後加熱至室溫。用DCM稀釋該溶液, 用飽和NaHCO₃、鹽水清洗, 乾燥並濃縮以產生粗產物, 藉由管柱(己烷/EtOAc=4:1)純化該粗產物以產生所需的產物15.58 g (90%)。

實例2：自15合成化合物13



-78°C時, 向在THF (150 mL)中之2-溴-1,3-雙(甲氧基甲氧基)苯(15) (19.9 g, 71.8 mmol)滴加BuLi (2.5 M, 31.6 mL, 79.0 mmol)。在-78°C下攪拌該溶液25 min (產生白色渾濁之混合物), 然後將其升溫至0°C並攪拌25 min。該反應混合物緩慢變均勻。在0°C下向該溶液中添加DMF。25 min後, HPLC顯示反應完成。用飽和NH₄Cl (150 mL)淬滅該混合物, 用乙醚(300 mL)稀釋。分離有機層, 用乙醚(2X200 mL)進一步萃取液相, 及合併該有機層, 用鹽水清洗, 乾燥並濃縮以產生粗產物, 將其濕磨以產出14.6 g所需的產物。然後濃縮該濾液並藉由管柱進行純化以產生額外0.7 g, 總質量係15.3 g。

實例3：自間苯二酚11合成化合物13



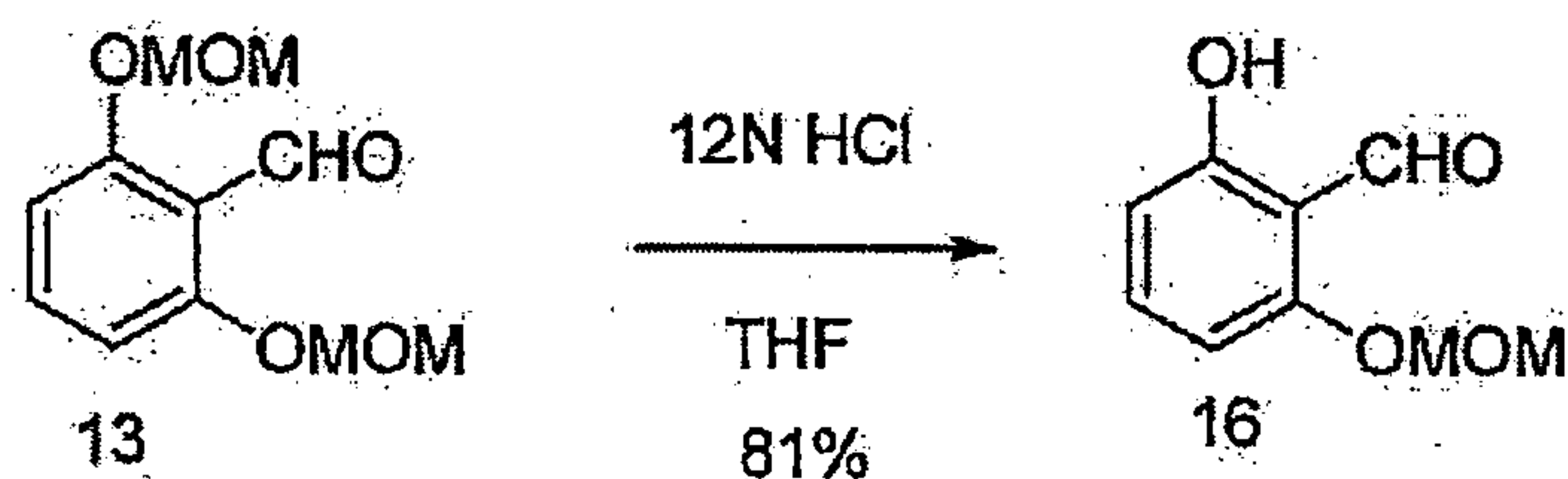
在氮氣氣氛下, 向配備機械攪拌器之三頸圓底燒瓶中裝入0.22 mol NaH (在礦物油中之50%懸浮液)。依序用2份(100 mL)正己烷及300 mL無

水乙醚清洗NaH；然後添加80 mL無水DMF。然後滴加0.09 mol之溶解於100 mL乙醚中之間苯二酚11，及在室溫下保持攪拌該混合物30 min。然後緩慢添加0.18 mol MOMCl。在室溫下攪拌1 h之後，添加250 mL水及用乙醚萃取有機層。用鹽水清洗該等萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，然後濃縮以產生粗產物，藉由矽膠層析純化該粗產物以產生化合物12(產率93%)。

在氮氣氣氛下，向三頸圓底燒瓶中裝入110 mL正己烷、0.79 mol BuLi及9.4 mL四甲基乙二胺(TMEDA)。在 -10°C 下冷卻該混合物及緩慢添加0.079 mol雙苯基醚12。在 -10°C 下保持磁性攪拌該所得混合物2 h，然後溫度升高至 0°C 並滴加0.067 mol DMF。1 h後，添加水性HCl直至pH呈酸性；然後用乙醚萃取該混合物。用鹽水清洗合併之混合物，乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮以產生乙醛13(84%)。

2,6-雙(甲氧基甲氧基)苯甲醛(13)：mp $58-59^\circ\text{C}$ (正己烷)；IR (KBr) ν : 1685 (C=O) cm^{-1} ； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.51 (s, 6H, 2 OCH_3)，5.28 (s, 4H, 2 OCH_2O)，6.84 (d, 2H, $J = 8.40$ Hz, H-3, H-5)，7.41 (t, 1H, $J = 8.40$ Hz, H-4)，10.55 (s, 1H, CHO)；MS, m/e (相對強度) 226 (M^+ , 3)，180 (4)，164 (14)，122 (2)，92 (2)，45 (100)； $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ 之分析計算值：C, 58.40；H, 6.24。實測值：C, 57.98；H, 6.20。

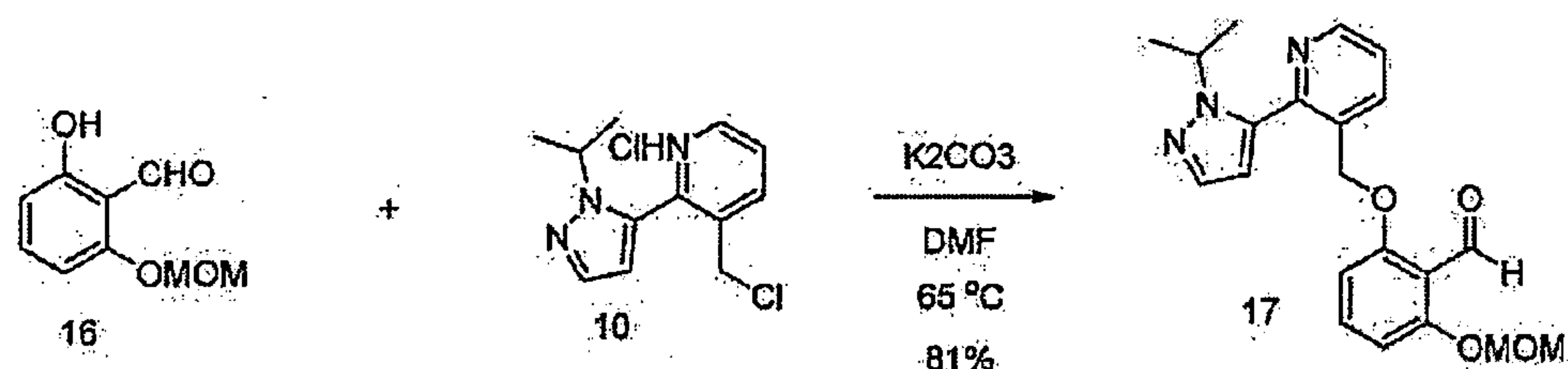
實例4：化合物16之合成



在 N_2 下，向THF (105 mL)(溶劑經 N_2 淨化)中之2,6-雙(甲氧基甲氧基)苯甲醛(13) (15.3 g, 67.6 mmol)溶液添加濃HCl (12N, 7 mL)，然後在

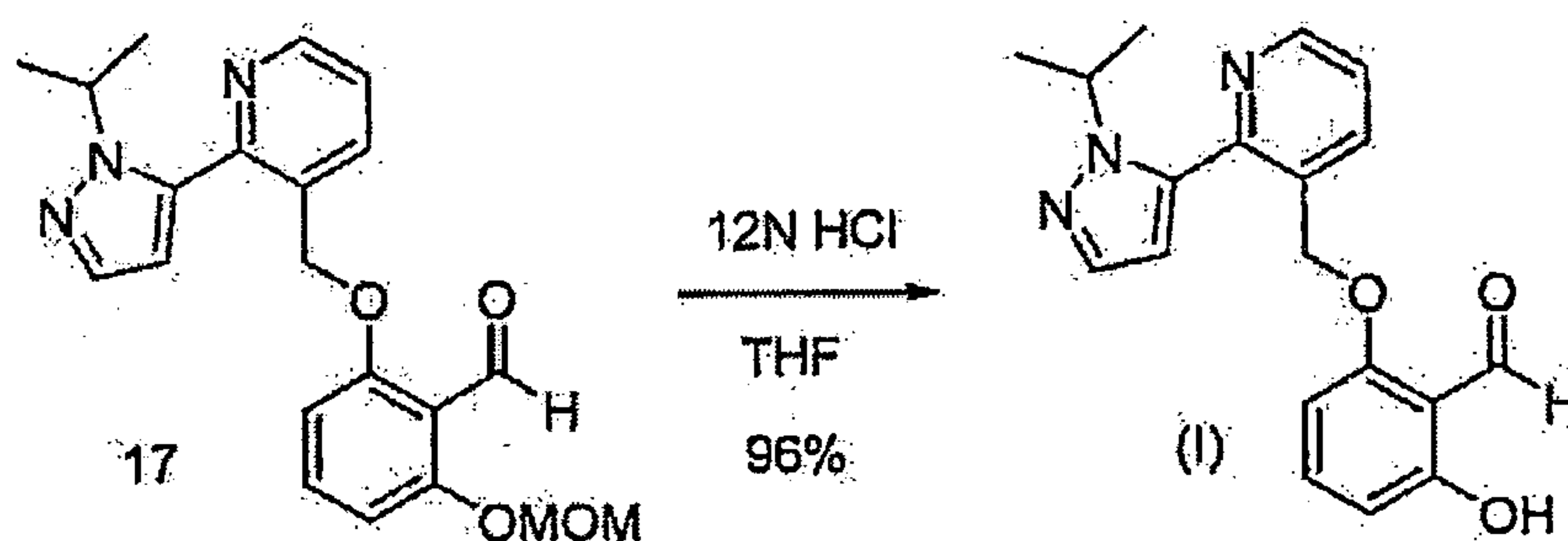
N₂下將其進一步攪拌1.5 h。向該溶液添加鹽水(100 mL)及乙醚(150 mL)。分離有機層並使用乙醚(2x200 mL)進一步萃取水性層。合併有機層，用鹽水清洗，乾燥及濃縮以產生粗產物，藉由管柱(300 g，己烷/EtOAc=85:15)純化該粗產物以產生所需之呈黃色液體之產物16 (9.9 g)。

實例5：化合物17之合成



向在DMF (120 mL) (DMF溶液經N₂淨化10 min)中之2-羥基-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(16) (10.88 g, 59.72 mmol)之溶液中添加K₂CO₃ (32.05 g, 231.92 mmol)及3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶鹽酸鹽(10) (15.78 g, 57.98 mmol)。在65°C下加熱該混合物1.5 h，冷卻至室溫，倒入冰水(800 mL)中。藉由過濾分離沉澱固體，乾燥並濃縮以產生所需的產物(17, 18 g)。

實例6：化合物(I)之合成

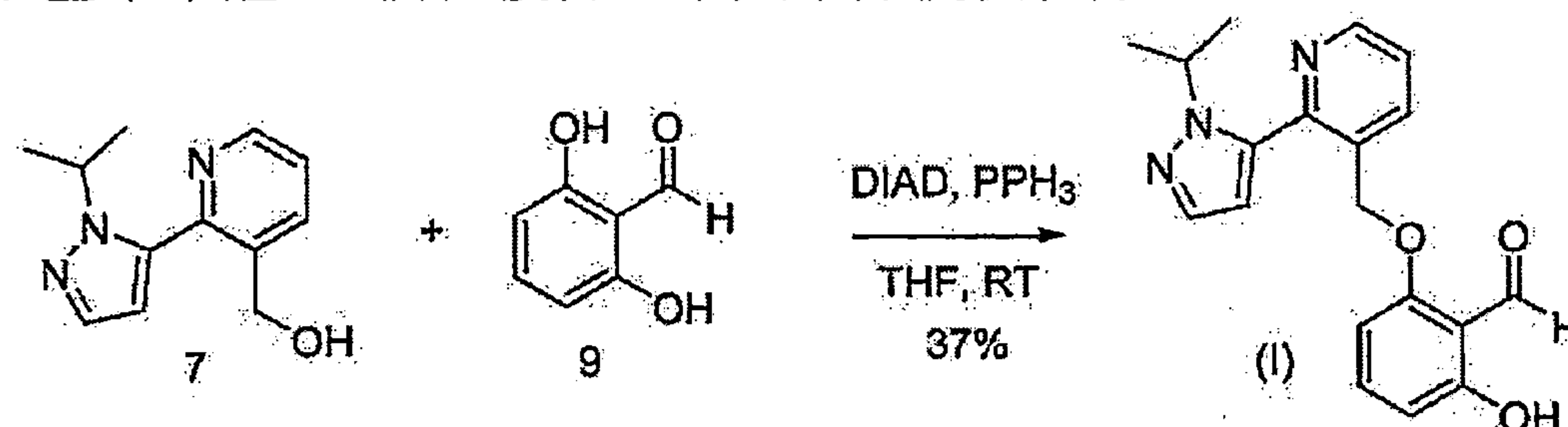


向在THF (135 mL，溶液經N₂淨化)中之2-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(17) (18 g, 47.19 mmol)之溶液添加濃HCl (12N, 20 mL)。在室溫攪拌該溶液3 h至HPLC顯示該反應完成。將該混合物添加至水(1.2 L)中之NaHCO₃ (15 g)溶液中，及藉

由過濾收集所得之沉澱，乾燥以產生粗固體，藉由管柱(DCM/EtOAc=60:40)進一步純化該粗固體以產生純產物(15.3 g)。

實例7：化合物I(游離鹼)之合成及其HCl鹽形式

化合物(I)游離鹼(40 g)係在光延(Mitsunobu)條件下自醇中間物7及2,6-二羥基苯甲醛9之偶合獲得。下文中亦提供程序：



實例8：藉由光延偶合合成化合物(I)

將在四氫呋喃(1000 mL)中之[2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲醇(7) (70 g, 322.18 mmol, 1.00當量)的溶液放置於經惰性氮氣淨化並保持之2000 mL三頸圓底燒瓶中。向該反應混合物中添加2,6-二羥基苯甲醛(9) (49.2 g, 356.21 mmol, 1.10當量)及PPh₃ (101 g, 385.07 mmol, 1.20當量)。此後攪拌滴加在四氫呋喃(200 mL)中之DIAD (78.1 g, 386.23 mmol, 1.20當量)之溶液。在室溫下攪拌所得溶液過夜。用500 mL H₂O稀釋所得溶液。用3x500 mL二氯甲烷萃取所得溶液並於硫酸鈉上乾燥合併之有機層及在真空下濃縮。將剩餘物施加在矽膠管柱上及EA:PE (1:50-1:3)作為溶離劑以產生粗產物。該粗產物係自1/1.5比例之異丙醇/H₂O再結晶。此導致40 g(37%)呈淺黃色固體之2-羥基-6-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲氧基)苯甲醛。該化合物展示80-82°C之熔點。MS (ES, m/z): 338.1 [M+1]. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72(s, 1H), 10.21(s, 1H), 8.76(d, J=3.6Hz, 1H), 8.24(d, J=2.7Hz,

1H) , 7.55(m, 3H) , 6.55(m,3H) , 5.21 (s, 2H) , 4.65 (m, 1H) , 1.37 (d, J=5.1Hz, 6H) 。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.96 (s, 1H) , 10.40 (s, 1H) , 8.77 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H) , 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H) , 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 2H) , 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H) , 6.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 6.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H) , 5.10 (s, 2H) , 4.67 (七重峰, J = 6.7 Hz, 1H) , 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 6H) 。

在另一方法中，製備多公克量(20 g)的多批次化合物(I)游離鹼。此途徑之優點係使用單保護之2,6-二羥基苯甲醛(16)，此有效消除產生雙烷基化副產物的可能性。2,6-二羥基苯甲醛(16)之單MOM醚可獲得自兩個初始點：溴間苯二酚(14)或間苯二酚(11) [程序描述在Journal of Organic Chemistry , 74(11) , 4311-4317 ; 2009中]。下文提供所有步驟及程序。由於存在酚醛基團，所以應採取預防措施(即，在諸如氮氣之惰性氣體下進行所有反應)以避免酚基及/或醛基之氧化反應。

化合物I HCl鹽的製法：用氮氣沖刷在乙腈(275 mL)中之化合物I (55.79 g , 165.55 mmol)的溶液10 min，然後在室溫下向此溶液中添加3N 水性HCl (62 mL)。添加後再攪拌該混合物10 min，然後藉由在旋轉蒸發儀上於約32°C下蒸發移除大多數乙腈(約200 mL)，藉由在丙酮-乾冰浴中冷卻以凝固剩餘之溶液及凍乾以提供化合物I HCl鹽(59.4 g)。

實例9：化合物1之HCl鹽之表徵

技術	細節	結果
XRPD	經指標化	化合物1之HCl鹽
顯微鏡	-	淺黃色固體，薄片/錠劑，雙折射性

¹ H NMR	DMSO-d6	與結構一致，<0.01莫耳之MEK
--------------------	---------	-------------------

XRPD	-	化合物1之HCl鹽
DVS	-	在5%RH下平衡後，增益0.03% 自5至95%RH，增益0.10% 自95至5%RH，損失0.09%
	XRPD後	HCl I + 游離鹼形式I

實例10：化合物1之HCl鹽曝露於水之物理穩定性

條件	時間(所有時間皆係近似值)	觀察	XRPD結果
經接觸之w/水	-	5 min後形成薄片	-
水漿體	約5 min	分離後，漂浮之黃色固體轉化為白色固體	游離鹼(FB) I(經指標化)
真空乾燥	約1天	保持	FB I
水漿體	約6天	白色、薄片、雙折射性(B)	FB I + FB II

實例11：化合物1之HCl鹽經研磨的物理穩定性

條件	時間	觀察	XRPD結果
研磨，乾燥	30 min	灰白色/淺黃色	HCl I
研磨，濕潤	30 min	灰白色/淺黃色糊劑	HCl I + FB I

實例12：化合物1之HCl鹽曝露於高溫及/或真空之物理穩定性

條件	時間	觀察	XRPD結果
室溫、真空	6天	淺黃色，片/板，B	HCl I + FB I
30 °C	6 hrs	淺黃色，片/錠劑，B	HCl I
	12 hrs	淺黃色，片/錠劑，B	HCl I + FB I

	24 hrs	淺黃色，片/錠劑，B	HCl I + FB I
40℃	6 hrs	淺黃色，片/錠劑，B	HCl I + FB I
	12 hrs	淺黃色，片/錠劑，B	HCl I + FB I
	24 hrs	淺黃色，片/錠劑，B	HCl I + FB I
40℃、真空	6 hrs	淺黃色，片/錠劑，B	HCl I + FB I
	12 hrs	淺黃色，片/錠劑，B	HCl I + FB I
	24 hrs	淺黃色，片/錠劑，B	HCl I + FB I
60℃	6天	淺黃色片，B	HCl I + FB I
60℃、真空	6天	淺黃色，片，B； 不規則殘餘物	HCl I + FB I +其他 游離鹼形式
100至125℃	20 min	樣品上之pH試紙指示酸性 揮發物	HCl I + FB I +其他 游離鹼形式

實例13：自化合物1之HCl鹽在水中之歧化產生化合物1之游離鹼(初始材料係化合物1之HCl鹽)

方法	觀察	XRPD結果
1.與水接觸 2.超音波處理 3.過濾及用水沖洗 4.在N ₂ 下乾燥10分鐘 5.真空、RT，過夜	1.淺黃色，潤濕不良 2.白色 3.- 4.- 5.-	FB I
1.與水接觸 2.超音波處理5分鐘 3.漿化10分鐘 4.過濾，用水沖洗 5.在N ₂ 下乾燥10分鐘 6.真空、RT，過夜 7.儲存在冷凍機中	1.- 2.淺黃色，變為白色 3.- 4.- 5.白色 6.- 7.-	FB I +其他游離 鹼形式

1.在水中之漿體，RT，8天；以FB II進行接種 2.過濾，用水沖洗 3.真空、RT，過夜	1.厚白色漿體 2. - 3. -	FB II
2.漿體之子樣品 3.用水沖洗	2. - 3. -	FB II (經指標化)

實例14：化合物1之游離鹼之形式I的表徵

技術	細節	結果
XRPD	經指標化	游離鹼形式I

XRPD	-	游離鹼形式I
TGA	25至350℃	在高達100℃下之0.2%的重量損失
DSC	25至350℃	開始於接近97℃之吸熱事件
熱載臺顯微術	22.7℃	初始、細粉、雙折射性
	91.2℃	粒度及雙折射率增加
	94.2℃	粒度及雙折射率增加
	95.7℃	開始熔化，來自於初始加熱之較大顆粒
	96.1℃	繼續熔化
	96.3℃	熔化完成，熔化後不發生結晶化
	68.7℃	新製，較大的放大倍率
	91.1℃	雙折射率增加
	94.8℃	開始熔化，較大顆粒，雙折射性
	95.4℃	繼續熔化
	95.9℃	僅剩餘少數結晶，冷卻至92.6℃
	92.6℃	保持2至3分鐘之晶體生長以形成較大的片，開始加熱

	96.3 °C	熔化完成
¹ H NMR	DMSO-d6	與結構一致
DVS	-	在5%RH下平衡後，損失0.02% 自5至95%之RH，增益0.22% 自95至5%之RH，損失0.22%
	XRPD後	游離鹼形式I+其他游離鹼材料

實例15：化合物1之游離鹼之形式II之表徵

技術	細節	結果
XRPD	經指標化	游離鹼形式II

XRPD	初始	游離鹼形式II
	7天後	游離鹼形式II
TGA	25至350 °C	在高達100 °C 下之0.1%的重量損失
DSC	25至350 °C	開始於接近97 °C 之吸熱事件
¹ H NMR	DMSO-d6	與結構一致

實例16：化合物1之游離鹼之材料N之表徵

技術	細節	結果
XRPD	-	游離鹼材料N
TGA	25至350 °C	在高達100 °C 下之0.2%的重量損失
DSC	25至350 °C	開始於接近94 °C 之吸熱事件
¹ H NMR	DMSO-d6	與結構一致，觀察到無剩餘之反應溶劑

實例17：在游離鹼形式I與II之間的競爭性互變漿體

條件	溶劑	觀察	XRPD結果
6 °C ， 6天	水	白色	FB II

6°C ， 6天	庚烷	白色	FB II
6°C ， 6天	IPE	輕微淺黃色	FB N

室溫 ， 6天	水	白色	FB II
室溫 ， 6天	庚烷	灰白色	FB II
室溫 ， 6天	IPE	淺黃色	FB N
室溫 ， 6天	甲苯	淺黃色	FB N

57°C ， 2天	水	細粉 ， 灰白色 ， B	FB II + FB I
57°C ， 過夜	庚烷	片及錠劑 ， B	FB II
57°C ， 過夜	IPE	片 ， 經分層 ， 淺黃色 ， B	FB II

實例18：在游離鹼形式II與材料N之間的競爭性互變漿體

條件			
----	--	--	--

35°C ； 3天	庚烷	淺黃色細粉 ， B	FB N
-----------	----	-----------	------

57°C ， 3天	庚烷	較大片 ， 及玫瑰花形之片 ， B	FB II
-----------	----	-------------------	-------

實例19：所選之實驗方法

指標化：藉由使用專利SSCI軟體指標化XRPD圖案。容許之峰位置(在該等圖式內以紅杠標記)與觀測峰之間之一致性指示一致性單位晶胞測定。指標化及結構精化係計算機研究，其等在「用於SSCI非cGMP活動之程序(Procedures for SSCI Non-cGMP Activities)」下進行。為證實暫行指標化方案，必須測定在結晶單位晶胞內之分子堆砌基元。不進行分子堆砌嘗試。

差示掃描量熱法(DSC)：使用TA Instruments Q2000差示掃描量熱儀進行DSC。使用NIST-可追溯性鈹金屬進行溫度校準。將樣品放置於DSC鋁盤中，用蓋子覆蓋，及精確記錄重量。將配置為樣品盤之經稱重之鋁盤放置在該單元的參比側上。各熱譜圖之資料獲取參數及盤結構展示於此報告之資料區內之影像中。熱譜圖上之方法編碼係初始溫度及最終溫度及加熱速率之縮寫；例如，-30-250-10意指「自-30°C至250°C，10°C/min」。下文總結用於盤結構之每個影像中之縮寫：Tzero捲曲盤(T0C)；及蓋子非捲曲(NC)。

動態蒸氣吸附(DVS)：在VTI SGA-100蒸氣吸附分析儀上收集動態蒸氣吸附(DVS)資料。NaCl及PVP用作校準標準物。分析前不乾燥樣品。在氮氣淨化下，在自5至95%之RH範圍內以10%之RH增量收集吸附及解吸資料。用於分析之平衡標準係在5分鐘內小於0.0100%重量變化及3小時之最大平衡時間。不針對樣品之初始水分含量校準資料。

顯微術

熱載臺顯微術：使用安裝於裝備SPOT Insight™彩色數位相機之Leica DM LP顯微鏡上之Linkam熱載臺(FTIR 600)進行熱載臺顯微術。使用USP熔點標準物進行溫度校準。將樣品放置在一蓋玻片上，及將第二蓋玻片放置在該樣品頂部。當加熱該載臺時，使用目的採用正交偏光鏡之20× 0.40 N.A.長工作距離物鏡及一級紅外補償器目視觀測每個樣品。使用SPOT軟體(v. 4.5.9)捕獲影像。

偏振光顯微術：在實驗過程中，利用以正交偏振光觀測形態及雙折射率之顯微鏡觀察產生之樣品。可在40x放大倍數下目視觀測樣品。

¹H溶液核磁共振(¹H NMR)

SSCI：樣品製備成用於NMR光譜術之~5-50 mg在合適之氘化溶劑中之溶液。特定獲取參數列於每個樣品之第一完整譜的繪圖中，其係在SSCI下之樣品運行之資料區中。

光譜資料溶液：對於使用光譜資料溶液(轉包商)之樣品運行而言，在Varian ^{UNITY} INOVA-400光譜儀(¹H拉莫頻率=399.8 MHz)上在周圍溫度下獲得溶液¹H NMR光譜。特定獲取參數列於樣品之光譜資料表上及光譜的每個資料圖上。

熱重分析(TGA)

使用TA Instruments 2950熱重分析儀進行TG分析。使用鎳及Alumel™進行溫度校準。將每個樣品放置於鋁盤中並插入於TG爐內。在氮氣淨化下加熱該爐。資料獲取參數顯示於此報告之資料區內之每個熱譜圖上。在熱譜圖上之方法編碼係初始溫度及最終溫度及加熱速率之縮寫；例如，25-350-10意指「自25°C至350°C，10°C/min」。0作為初始溫度使用指示樣品運行係在周圍環境下初始化。

XRPD分析

INEL：使用Inel XRG-3000繞射儀收集XRPD圖案。使用細聚焦管及拋物線漸變多層鏡產生Cu K α 輻射入射束。在分析之前，分析矽標準物(NIST SRM 640d)以驗證Si 111峰位置。將樣品試樣填充至薄壁玻璃毛細管中，及使用射束阻擋器以最小化來自於空氣的背景。使用Windif v. 6.6軟體及具有120°之2 θ 範圍之弧形位敏Equinox偵測器在透射幾何中收集繞射圖案。用於每個圖案之資料獲取參數顯示於此報告之資料區內之影像上。

PANalytical透射：使用利用Optix長細焦點源產生之Cu輻射入射束

以PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀收集XRPD圖案。橢圓漸變多層鏡係用於聚焦Cu K α X射線通過樣品及到達偵測器上。在分析之前，分析矽試樣(NIST SRM 640d)以驗證Si 111峰位置。樣品試樣夾於3 μ m厚膜之間並於透射幾何中分析。射束阻擋器、短防散射延長及防散射刀式邊緣用於最小化形成自空氣的背景。入射束及繞射束之索勒(Soller)狹縫係用於最小化自軸向發散之增寬。使用定位在距離試樣240 mm處之掃描位敏偵測器(X'Celerator)及資料收集器軟體v. 2.2b收集繞射圖案。每個圖案之數據獲取參數顯示於此報告之資料區內之影像上，其包含鏡子前之發散狹縫(DS)及入射束防散射狹縫(SS)。

PANalytical反射：使用利用長細焦點源及鎳過濾器產生之Cu K α 輻射入射束以PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀收集XRPD圖案。使用對稱式Bragg-Brentano幾何組態該繞射儀。在分析之前，分析矽試樣(NIST SRM 640d)以驗證Si 111峰之觀測位置與經NIST證明之位置一致。該樣品之試樣製造成居於零背景之矽基板中心之圓形薄層。防散射狹縫(SS)用於最小化由空氣產生之背景。入射束及繞射束之索勒(Soller)狹縫係用於最小化自軸向發散之增寬。使用定位在距離樣品240 mm處之掃描位敏偵測器(X'Celerator)及資料收集器軟體v. 2.2b收集繞射圖案。每個圖案之數據獲取參數顯示於此報告之資料區內之影像上，其包含散射狹縫(DS)及入射束SS。

近似之溶解度：在室溫下用等分試樣之測試溶劑處理經稱重的樣品。在添加之間超音波處理該混合物以促進溶解。藉由目視檢查判定測試材料之完全溶解。基於用於提供完全溶解之總溶劑估計溶解度。然後加熱部分樣品及目視觀察完全溶解。真實之溶解度可大於計算值，因為所用之

溶劑等分試樣過大或由於溶解速率過慢。若實驗期間未發生溶解，則將溶解度表達為「小於」。若由於僅添加一等分試樣而達成完全溶解，則將溶解度表達為「大於」。

抗溶劑添加物：使化合物1/有機溶劑溶液與判定化合物1難溶或不溶的溶劑接觸。添加此等抗溶劑添加物以幫助降低溶劑系統之溶解度及引起結晶化。

冷卻及緩慢冷卻：在選定之溶劑或溶劑/抗溶劑系統中製備溶液。使此等溶液在致冷機內冷卻至低於室溫達可變時間長度以嘗試引起成核。記下存在或不存在固體。觀察到足以用於分析之固體量時，進行材料之分離。若存在數量不足，則在冷凍機中進行進一步冷卻。樣品係經分離用於濕分析或係乾燥粉末。

壓縮：利用KBr模具及卡弗(Carver)水壓機壓縮選定的樣品。將10000 lbs之施加载荷施加於模具軸上約20分鐘。

自溶液之結晶化：在周圍環境下形成飽和溶液及然後將其覆蓋。在評估化合物1之游離鹼期間，自此等系統觀察到發生成核。

快速蒸發：在所選之溶劑中製備溶液及在等分試樣添加之間攪動以幫助溶解。一旦混合物達到完全溶解，如藉由目視觀察判定，則讓溶液在周圍溫度下在無蓋小瓶內蒸發或在氮氣下之周圍環境中蒸發。分離所形成之固體以用於評估。

研磨：利用Reitch研磨機研磨選定之材料，將該材料裝載於內襯瑪瑙之研磨容器內，接著添加瑪瑙球。然後將該容器放置於該研磨機上並以1/30秒之頻率研磨約30分鐘。大約每10分鐘停止研磨並在進一步研磨之前，自壁上刮下材料。

漿體：藉由向既定溶劑中添加足夠之固體以使得存在過量的固體來製備溶液。然後在周圍溫度或高溫下，在密封瓶內攪動該混合物。在給定時間長度之後，分離該等固體用於分析。

溫度及相對濕度應力：在高相對濕度及/或溫度下，向選定之材料加壓。利用相對濕度廣口瓶(用以形成所需之相對濕度的飽和鹽溶液)儲存所選之樣品。在評估期間利用下列相對濕度廣口瓶：75% RH (NaCl)及60% (NaBr)，以研究濕度的影響。利用之溫度係周圍溫度、30、40、60及100-125°C。

真空：在減壓下加壓所選材料達一段固定時間。初始加壓係以室內真空系統以<500 mTorr，通常30至50 mTorr (0.030至0.05 mm Hg)之絕對壓力讀數進行。利用攜帶式實驗室真空在48 mmHg下再進行真空加壓及洩放以模仿與彼等在過程期間期望之條件類似之條件。

實例20：HCl鹽之歧化

利用HCl鹽在水中之歧化以產生游離鹼。首先出現游離鹼形式I之成核。延長漿體時間引起轉變為相對於形式I之熱力學上更穩定相游離鹼形式II。

識別游離鹼之三種無水材料：游離鹼形式I、II及材料N。游離鹼材料N在室溫下似乎為相對於形式I及II之最穩定形式。游離鹼材料N相對於形式II可互變，及可在特定轉移溫度(估計近似於42°C)下可逆轉變。高於該轉移溫度，則游離鹼形式II似乎為相對於形式I及材料N之最穩定形式。

使HCl鹽(稱之為「HCl形式I」)經歷各種應力條件及藉由XRPD監測以評估物理穩定性。如討論，在HCl鹽之DVS實驗期間發生歧化，指示一經曝露於高濕度之不穩定性。歧化在濕研磨或直接與水接觸(例如，漿體)的

情況下更明顯，如存在藉由XRPD所識別之游離鹼形式I或II所示。加熱及/或真空後之HCl的揮發及損失係藉由存在XRPD所識別之游離鹼形式I顯示，及亦指示在此等條件下之不穩定性。

- 與水接觸導致材料自淺黃色變為白色之目視顏色變化；亦可在顯微鏡下觀察到物理變化。立即發生歧化。XRPD分析識別來自水漿體(~5分鐘)之所得材料為游離鹼形式I。若延長漿體時間，則游離鹼形式II亦變得明顯。

- 在曝露於乾燥條件下之數個小時內，HCl揮發明顯。藉由XRPD在30°C (12 hrs後)、40°C (6 hrs後)及在40°C /48 mmHg (6 hrs後)下觀察到轉變為游離鹼形式I。

- 在涉及高溫下之更極端條件下，游離鹼材料C變得明顯。將HCl形式I加熱至高達125°C 會引起酸性揮發物之損失(藉由使用放置於樣品上之pH試紙目視判斷)。XRPD分析識別所得樣品為HCl形式I、游離鹼形式I、及游離鹼材料C之混合物。將HCl鹽在真空下曝露於60°C 達6天提供相同結果。無法確定材料C的性質。

顯示HCl鹽在水中立即發生歧化。利用此現象形成游離鹼。首先發生游離鹼形式I之成核。延長漿體時間引起轉變為相對於形式I之熱力學上更穩定相游離鹼形式II。

- 在20 ml小瓶中裝入266.4 mg之HCl形式I並與10 ml水接觸。超音波處理該樣品直至淺黃色材料顏色變為白色。藉由過濾(抽吸水)收集所得固體及用10 ml水沖洗。使氮淨化吹掃樣品上方約10分鐘，接著在周圍溫度下曝露於真空以乾燥過夜。藉由XRPD分析所得材料及判定其為游離鹼形式I。

- 在250 ml鄂倫麥爾燒瓶(Erlenmeyer flask)中裝入6.0250公克之HCl形式I並與220 mL水接觸。超音波處理該樣品約5分鐘以分散該材料。該黃色材料在超音波處理期間顏色改變至白色。添加攪拌棒及在700 RPM下攪拌該樣品約10分鐘。藉由過濾收集固體及用220 ml水沖洗，接著氮淨化吹掃樣品上方約10分鐘，接著在周圍溫度下曝露至真空。在此條件下乾燥該樣品約24小時，產出5.1834公克之材料。藉由XRPD分析該所得材料及判定其為游離鹼形式I及游離鹼材料D的混合物(無法確定材料D之性質)。

下文描述用於產生游離鹼形式II之程序。

- 在20 ml小瓶中裝入477.5 mg之HCl形式I組20(lot 20)並與20 ml水接觸。超音波處理該樣品直至淺黃色材料顏色變為白色。作為種子添加少量樣品(游離鹼形式I及II之混合物)。添加攪拌棒及在200 RPM下攪拌該樣品8天。藉由過濾(抽吸水)收集所得固體及用15 ml水沖洗。在周圍溫度下使樣品曝露於真空中以乾燥過夜。藉由XRPD分析所得材料及判定其為游離鹼形式II。

實例21：用於製備形式I、形式II及形式N之游離鹼的額外程序

化合物1之游離鹼轉化為HCl鹽

一般程序：以濃HCl (1.5當量)緩慢處理在MEK (5體積)中之化合物1之游離鹼溶液。歷時1 h冷卻所得漿體至0-5°C並過濾。用MEK (1體積)清洗固體。在30-35°C下真空乾燥。

製法A：按照上述之一般程序，處理35 g之粗化合物1以提供呈淺黃色固體之HCl鹽(32.4 g，產率82%，99.8%HPLC純度)。

自化合物1之HCl鹽製備游離鹼形式I

一般程序：劇烈攪拌在DIW (10體積)中之化合物1之HCl鹽之漿體5

min至2 h。過濾該漿體，用DIW (2×1體積)清洗，在漏斗上乾燥，然後在30-35°C下進一步真空乾燥。

製法A：按照上述之一般程序，攪拌1 h後，處理32 g之化合物1之HCl鹽以提供呈淺黃色固體之游離鹼(27.3 g，產率95%，99.8%HPLC純度；DSC指示形式I)。

製法B：按照上述之一般製程，攪拌1 h後，處理39 g之化合物1之HCl鹽以提供呈淺黃色固體之游離鹼(31.8 g，產率90%，>99.9%HPLC純度)。

製法C：因此，劇烈攪拌水(10體積)中之化合物1之HCl鹽(134 g)，直至材料呈現為良好分散的白色漿體。過濾及乾燥後，分離白色結晶固體(116 g，96%回收率，>99.9% HPLC純度)。

製法D：本實驗之目的係自化合物1 HCl製備游離鹼形式。因此，劇烈攪拌水(10體積)中之化合物1之HCl鹽(65.3 g)，直至材料呈現良好分散的白色漿體。過濾及乾燥後，分離白色結晶固體(57.5 g，97.6%回收率，>99.9% HPLC純度)。

自GBT000440游離鹼形式I製備GBT000440游離鹼形式II

一般程序：攪拌在合適之溶劑(例如，庚烷或水)(10體積)中之化合物1之游離鹼形式I之漿體1至7天。過濾該漿體，用DIW (2×1體積)清洗，在漏斗上乾燥，然後在30-35°C下進一步真空乾燥。

製法A：因此，在35°C下，攪拌正庚烷(10體積)中之化合物1之游離鹼形式I(114 g)。4天後，XRPD指示該材料係形式II。過濾漿體並乾燥以提供110 g灰白色固體。

製法B：在室溫下，將化合物1之游離鹼(5 g)漿化於庚烷(10體積50

mlL)中。4天後，過濾該漿體以提供灰白色固體。

製法C：在室溫下，將化合物1之游離鹼(5.8 kg)漿化於庚烷(10體積)中。2天後，過濾該漿體及用2x2體積之正庚烷清洗以提供4.745 kg呈灰白色固體之形式II。

製法D：將化合物1之游離鹼(5 g)漿化於水中。4天後，過濾該漿體以提供灰白色固體。自GBT000440游離鹼形式I或形式II製備GBT000440游離鹼形式N。

一般程序：在室溫下攪拌化合物1之游離鹼形式I在MTBE (4體積)中的漿體至少4天。4天後，過濾該漿體以提供灰白色固體。獲得XRPD以證實多晶型物為材料N。

製法A：按照上述之一般程序，在18–23°C下，在MTBE中攪拌27 g之化合物1之游離鹼形式I(48TRS079) 4天。DSC指示其應係材料N。分離22.2 g奶白色固體(82%回收率，藉99.9%HPLC純度)。計劃XRPD分析。

製法B：按照上述之一般程序，在18–23°C下，在3體積MTBE中攪拌31 g之化合物1之游離鹼形式I達4天。

製法C：在室溫下，在MTBE(5體積)中攪拌化合物1之游離鹼形式I(13KWB023，1 g)。用材料N (50 mg)接種漿體。4天後，過濾該漿體以提供灰白色固體。DSC指示其熔點與材料N相同。

製法D：本實驗之目的係將化合物1之游離鹼形式II轉化為材料N。因此，在18–23°C下，在5體積二正丙基醚中攪拌化合物1之游離鹼(0.5 g)。2天後，DSC對應於針對材料N所觀察之圖案。XRPD分析證實已形成材料N。

製法E：在室溫下向化合物1之游離鹼形式II(5 g)中添加異丙基醚(5

體積，25 mL)。4天後，過濾該漿體以提供灰白色固體。DSC指示材料N。

實例22：初步基於溶劑之篩選

進行迅速的基於溶劑之篩選以嘗試判定化合物1之游離鹼的最穩定形式。該研究亦提供此等材料以各種晶體形式存在之傾向性之初步評定。藉由偏振光顯微術(PLM)觀察及/或藉由X射線粉末繞射(XRPD)分析所產生之固體，比較所得之XRPD圖案與化合物1之已知圖案。

若可能，指標化XRPD圖案。指標化係一種在繞射圖案中給定峰位置之情況下判定結晶單位晶胞之大小及形狀的方法。該術語得名於向個別峰分配米勒指數標籤(Miller index label)。XRPD指標化用於若干目的。若圖案中之所有峰藉由單一單位晶胞進行指標化，則此有力證明該樣品含有單一結晶相。在給定指標化方案的情況下，單位晶胞體積可直接計算及可有助於判定其溶劑化狀態。指標化亦係一種結晶形式之有力描述及提供該相在特定熱力學狀態點下之所有可用峰位置的簡明概述。

顯示獨特結晶XRPD圖案之材料(基於目視檢查與此等材料相關之峰)係給定之字母符號。若可獲得之表徵資料不足，則字母符號暫時結合單詞「材料」。該命名法僅用於幫助識別獨特之XRPD圖案，及並不意味知曉該材料的化學計量、結晶相純度或化學純度。當已判定該材料之相純度(可通過XRPD圖案之指標化或單一結晶結構說明獲得)及化學同一性/純度(通過質子NMR光譜獲得)時，材料進一步命名為具有羅馬數字符號之形式(即，游離鹼材料A=游離鹼形式I)。

識別三種無水材料：形式I、II及材料N。材料N在室溫下似乎為相對於形式I及II之最穩定形式。材料N係相對於形式II互變，及在特定轉移溫

度(估計近似於42°C)下可逆轉變。高於該轉移溫度，形式II似乎為相對於形式I及材料N之最穩定形式。

材料C及D用於識別在XRPD圖案中觀察到的少數額外的低強度峰，其等主要由化合物1之游離鹼形式I或化合物1之HCl形式I及游離鹼形式I的混合物組成。

實例23：無水非溶劑合物形式

形式I

游離鹼形式I係自HCl鹽在水中之歧化而立即形成之游離鹼之相對穩定的無水相。成功指標化形式I之代表性XRPD圖案及單位晶胞體積與無水游離鹼一致。XRPD圖案與提供之游離鹼的歷史性圖案之目視比較指示該材料可類似；然而，該歷史性圖案似乎展示來自潛在混合物之額外峰。

¹H NMR光譜與化合物1之化學結構一致。在約2.5 ppm處之化學位移係指派至DMSO(由於在NMR溶劑中剩餘之質子)。可能與剩餘之溶劑相關的峰係不可見、與判定自上述指標化方案的無水單位晶胞體積及藉由下文討論之TGA觀察的可忽略重量%損失一致。

熱譜圖(TG)資料顯示在高達100°C下之可忽略之0.2%的重量損失，其與無水形式一致。DSC展示開始於近似97°C(類似於在形式II中觀察到)的單一吸熱。該吸熱係與藉由熱載臺顯微術之熔化一致。然而，熔化前，粒度及雙折射率之變化明顯；發生可能之相變。因此，若發生相變及觀察到類似於游離鹼形式II之吸熱，則可推斷所觀察之熔體實際上並非形式I之熔體，而係所得相之熔體，最可能係形式II的熔體。

DVS等溫線指示形式I為非吸濕性。通過吸附/解吸觀察到0.2%的可忽略重量增益及損失。藉由XRPD，自DVS實驗回收之材料主要係具有少

量額外峰的游離鹼形式I。該等額外峰稱為游離鹼材料D。材料D之性質未知；然而，另外相的出現指示形式I在高濕度條件(在周圍溫度下)不可能係物理性穩定。

形式II

游離鹼形式II係游離鹼之無水相。形式II係與材料N互變性相關，其中其在42°C之估計轉移溫度以上係熱力學上穩定形式。可在不形成已知溶劑合物之溶劑諸如庚烷、IPE、MTBE或甲苯中產生形式II；通過形式I之短期漿體轉化(其中結晶化動力學延遲更穩定形式的成核)或高溫漿體(高於42°C)。成功指標化形式II之代表性XRPD圖案及單位晶胞體積與化合物1之無水游離鹼一致。

¹H NMR光譜係與化合物1之化學結構一致。在約2.5 ppm處之化學位移係指派至DMSO(由於在NMR溶劑中剩餘之質子)。可能與剩餘之溶劑相關的峰係不可見、與判定自上述指標化方案的無水單位晶胞體積及藉由下文討論之TGA觀察的可忽略重量%損失一致。

熱譜圖(TG)資料顯示在高達100°C下之可忽略之0.1%的重量損失，其與無水形式一致。DSC展示具有開始於近似97°C的單一吸熱(80.1 J/g)。

在周圍儲存下7天後，通過藉由XRPD重新分析，形式II保持不變。在此條件下，知曉該形式相對於材料N係熱力學上相對穩定；然而，在周圍條件及在固態下，多晶型物轉化的動力學可係緩慢。

材料N

游離鹼材料N係游離鹼之無水相。材料N係與形式II互變性相關，其中其在低於42°C之估計轉移溫度下為熱力學上穩定形式。在給定機會下，

可在低於42℃之溫度下通過在不形成已知溶劑合物之溶劑諸如庚烷、IPE、MTBE或甲苯中之漿體產生材料N。下列係用以產生游離鹼材料N之實驗室規模程序之實例。

使53.0 mg之游離鹼形式I與2 ml之IPE/游離鹼溶液(濃度13 mg/ml)接觸。添加攪拌棒並在周圍環境下攪拌該樣品7天。自樣品中傾析該溶液及在氮氣下簡單乾燥剩餘之固體。表徵資料指示材料N係獨特之結晶相。

¹H NMR光譜係與化合物1之化學結構一致。在約2.5 ppm處之化學位移係指派至DMSO(由於在NMR溶劑中剩餘之質子)。可能與剩餘溶劑相關的峰係不可見、與藉由下文討論之TGA觀察的可忽略重量%損失一致。

熱譜圖(TG)資料顯示在高達100℃下之可忽略之0.2%的重量損失，其與無水形式一致。DSC展示具有開始於近似94℃的單一吸熱(82.8 J/g)。

在游離鹼形式I、II與材料N之間之熱力學關係之暫行測定。

表徵資料指示材料形式I、II及材料N係獨特之結晶相；然而，僅成功指標化形式I及II之XRPD圖案以證實相純度。因此，此等材料之間之任何提議之熱力學關聯係工作假設，其中假定材料N之相純度。

固體之相轉變可係熱力學上可逆或不可逆。在特定轉移溫度(T_p)下可逆轉變之結晶形式係稱作互變性多晶型物。若該等結晶形式在此等條件下非可互相轉化，則該系統係單變系統(一熱力學上穩定形式)。已發展若干規則以預測多晶型物之相對熱力學穩定性及該等多晶型物之間之關係是互變性還是單變性。在此研究中應用熔化熱規則。熔化熱規則規定若較高熔化形式具有較低熔化熱，則該等兩種形式係互變性，否則其等係單變性。

材料N在室溫下似乎為相對於形式I及II之最穩定形式。基於藉由

DSC判定之熔化熱及熔體，材料N係相對於形式II互變，及在特定轉移溫度(T^{N-II})下將可逆轉變。由於在DSC中觀察到吸熱前出現的形式I至形式II之可能相變化，所以可通過熔化熱規則最終判定形式I與材料N或形式II之關係。然而，通過各種互變漿體，展示形式I在6℃與 T^{N-II} 之間係熱力學上最不穩定形式。此外，假定在高溫(在觀察到熔體之前)下，形式I在DSC中自發地轉化為形式II，其必須遵循高於 T^{N-II} 時，形式II亦比形式I更穩定。

實例24：估計之轉移溫度

兩個互變性相關形式之間之估計之轉移溫度可基於下示等式自其等熔化初始點及熔化熱計算。

$$T_p = \frac{\Delta H_{f,2} - \Delta H_{f,1} + (C_{p,liq} - C_{p,l}) \cdot (T_{f,1} - T_{f,2})}{\frac{\Delta H_{f,2}}{T_{f,2}} - \frac{\Delta H_{f,1}}{T_{f,1}} + (C_{p,liq} - C_{p,l}) \cdot \ln\left(\frac{T_{f,1}}{T_{f,2}}\right)}$$

其中，

$$(C_{p,liq} - C_{p,l}) = k \cdot \Delta H_{f,1} \quad \text{及} \quad k = 0.005$$

在材料N與形式II之間，該等式估計42℃之轉移溫度。總而言之，如下顯示該等形式自最穩定至最不穩定之相對穩定性。

溫度範圍*	相對穩定性	評論
低於6℃	$N > II$	低於此溫度，對形式I之關係無法確定
在6℃與 T^{N-II} 之間	$N > II > I$	-
高於 T^{N-II}	$(II > N)$ 及 $(II > I)$	高於此溫度，形式I與材料N之間的關係無法確定

*估計 T^{N-II} 接近42℃

實例25：能量-溫度圖

圖17之能量-溫度圖係Gibbs – Helmholtz等式之半定量圖解方案，其中以溫度之函數描述每個形式之焓(H)及自由能(G)等壓線。

實例26：競爭性互變漿體實驗

進行互變實驗以支持在藉由上文之能量-溫度圖說明之多晶型物之間的熱力學關係。互變或競爭性漿體實驗係溶液介導之方法，其提供一種以犧牲更可溶結晶形式為代價使低溶(更穩定)結晶生長的途徑。在形成溶劑合物或降解的範圍外，因為熱力學上更穩定多晶型物具有較低能量及因此較低溶解性，所以預期自互變實驗中獲得之更穩定多晶型物與使用的溶劑無關。溶劑之選擇影響多晶型物轉化之動力學及不影響多晶型物形式之間的熱力學關係。

互變研究之結果與本文所示之暫行能量-溫度圖一致。使用形式I及II在周圍環境、6、及57°C下製備二元漿體。大多數此等實驗產生形式II，此證實形式II在此溫度範圍內相對於形式I更穩定。

少數在周圍環境及6°C下進行之實驗產生材料N。儘管此不在形式I與II之間提供具體說明，但其提供材料N在此等溫度(其等在低於42°C之估計轉移溫度下進行)下係相對於形式I及II之最穩定形式之證據。在包括此估計轉移溫度之溫度下進行形式II與材料N之間之額外互變漿體及證實形式II及材料N係互變相關。

實例27：固態核磁共振

獲得三種多晶型物形式I、II及材料N之¹³C及¹⁵N光譜。參見圖10及11。光譜係在253K下獲得以防止在測量期間發生任何低溫轉移及為每個多晶型物形式最優化獲取參數。

基於固態核磁共振，所有三種形式係結晶及係不同多晶型物形式。

形式I之每個不對稱單元含有一個分子，形式II之每個不對稱單元含有兩個分子及形式N之每個不對稱單元含有四個分子。參見圖11中之 ^{15}N 光譜。

實例28：化合物1之游離鹼形式I的化學及物理穩定性評估

將主要由游離鹼形式I(具有游離鹼材料D)組成之混合物曝露於穩定性條件以評定物理及化學穩定性。使用三種條件：開放至 $25^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ 、開放至 $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ 及關閉於 60°C 。藉由XRPD評估物理穩定性。當適用時，通過UPLC及 ^1H NMR判定化學穩定性。在曝露之1、7及14天後測試材料。

游離鹼形式I之化學穩定性

對於游離鹼穩定性樣品，UPLC顯示存在極低濃度之雜質。14天之階段後，雜質濃度未顯著升高。此似乎指示針對用於穩定性評定之條件具有良好化學穩定性。曝露於 60°C (14天)之樣品的 ^1H NMR光譜亦與此結論一致。

游離鹼形式I之物理穩定性

化合物1之游離鹼保持不變，藉由XRPD在 $25^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ 下測定。然而，在其他兩種情況下，觀察到差異。無法再觀察到歸於游離鹼材料D之極少之次峰，此指示材料D係相對穩定及在高溫下不持續。此外，7天之階段後，觀察到游離鹼形式II。此與本文討論之結論一致，其中游離鹼形式II在此等溫度下相對於游離鹼形式更穩定。

實例29：化合物1之游離鹼形式II及材料N(形式N)之物理穩定性評估

在低基礎加熱速率下調整DSC，接著X射線粉末繞射。使用 $0.02^{\circ}\text{C min}^{-1}$ 之低基礎加熱速率。用於形式N之溫度係 80°C 及用於形式II之溫度係

90°C。曝露係大體上等溫，涵蓋一敏感溫度範圍以偵測物理形式之變化。藉由X射線粉末繞線檢測所得材料。觀察到多晶型物形式II或多晶型物形式N(即，材料N)的物理形式沒有變化。

將形式II及N曝露於40°C /75%相對濕度(RH)、80°C、80°C /80%RH下9天，接著X射線粉末繞射。觀察到多晶型物形式II或多晶型物形式N之物理形式均沒有變化。

在多晶型物形式II與形式N之間的互變之熱力學障礙較高，及兩種形式之物理穩定性皆良好。不可能在形式II與形式N之間發生熱引發的互變。

實例30：多晶型物形式II及N的相對熱力學穩定性。

使用多晶型物形式II及形式N之1:1重量/重量混合物進行大量溶劑介導之成熟研究。己烷為溶劑評定提供優良的介質。所使用之溫度包含-20°C、-10°C、0°C、10°C、20°C、30°C、40°C及50°C。在30°C、40°C及50°C下觀察到顯著提高之溶解度。藉由X射線粉末繞射分析自在-20°C、-10°C、0°C、10°C、20°C下之成熟獲得之固體。在每一種情況下，觀察到顯著轉化形成形式N。

在20°C及更低溫度下，形式N在熱力學上比形式II更穩定。在約30-40°C下，該等兩種形式之間之互變性關係可能展示相等熱力學穩定性。

實例31：形式N之形態

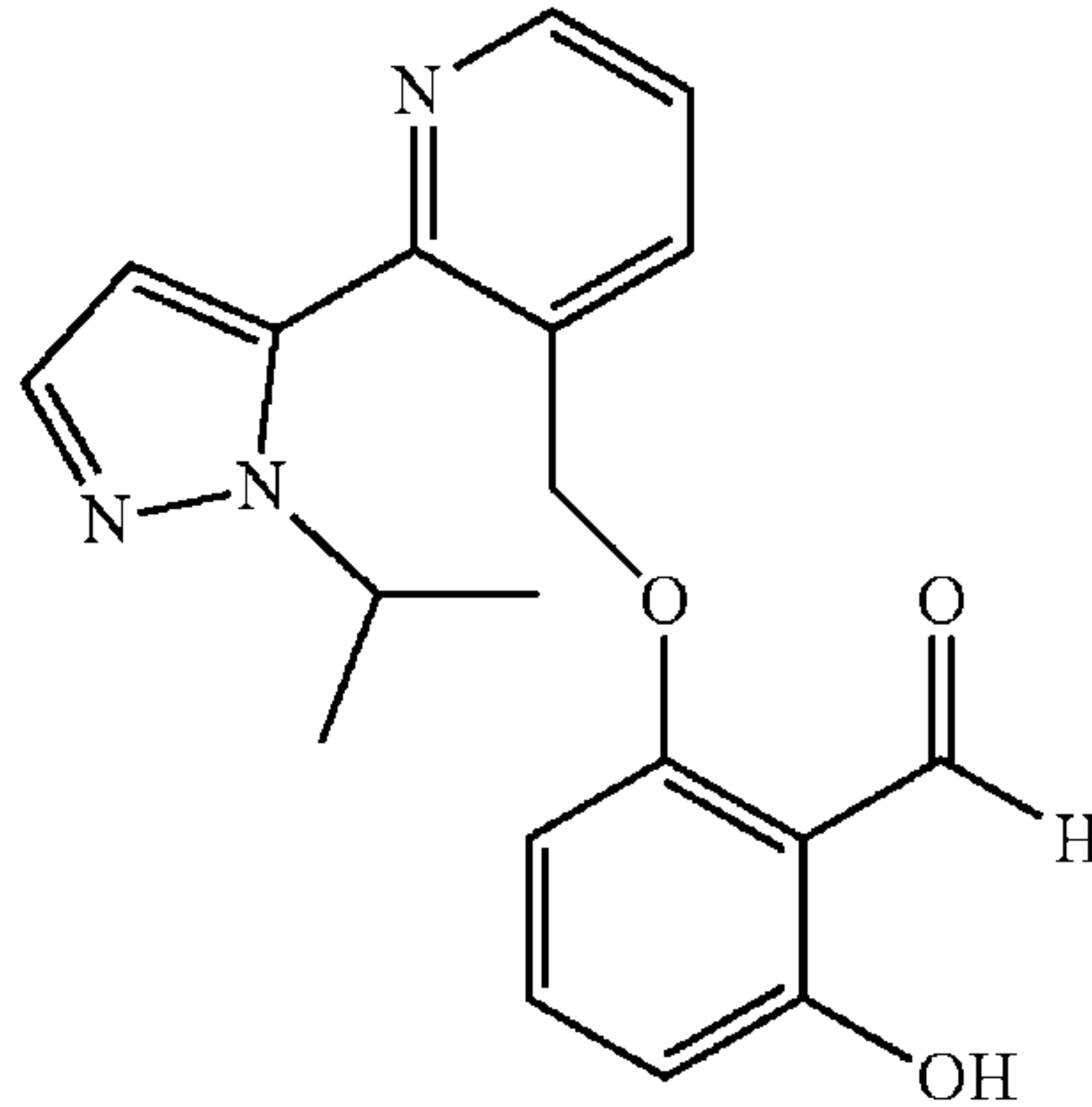
一批多晶型物形式N的初始檢查指示針狀形態。

雖然已經結合特定實施例及實例描述本發明，但考慮到此項技術及本發明之揭示內容，一般技術者將瞭解本發明明確揭示之材料及方法之等同物亦將適用於本發明中；且此類等同物意欲包含在下列申請專利範圍內。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物1之結晶非溶劑合物，



化合物1

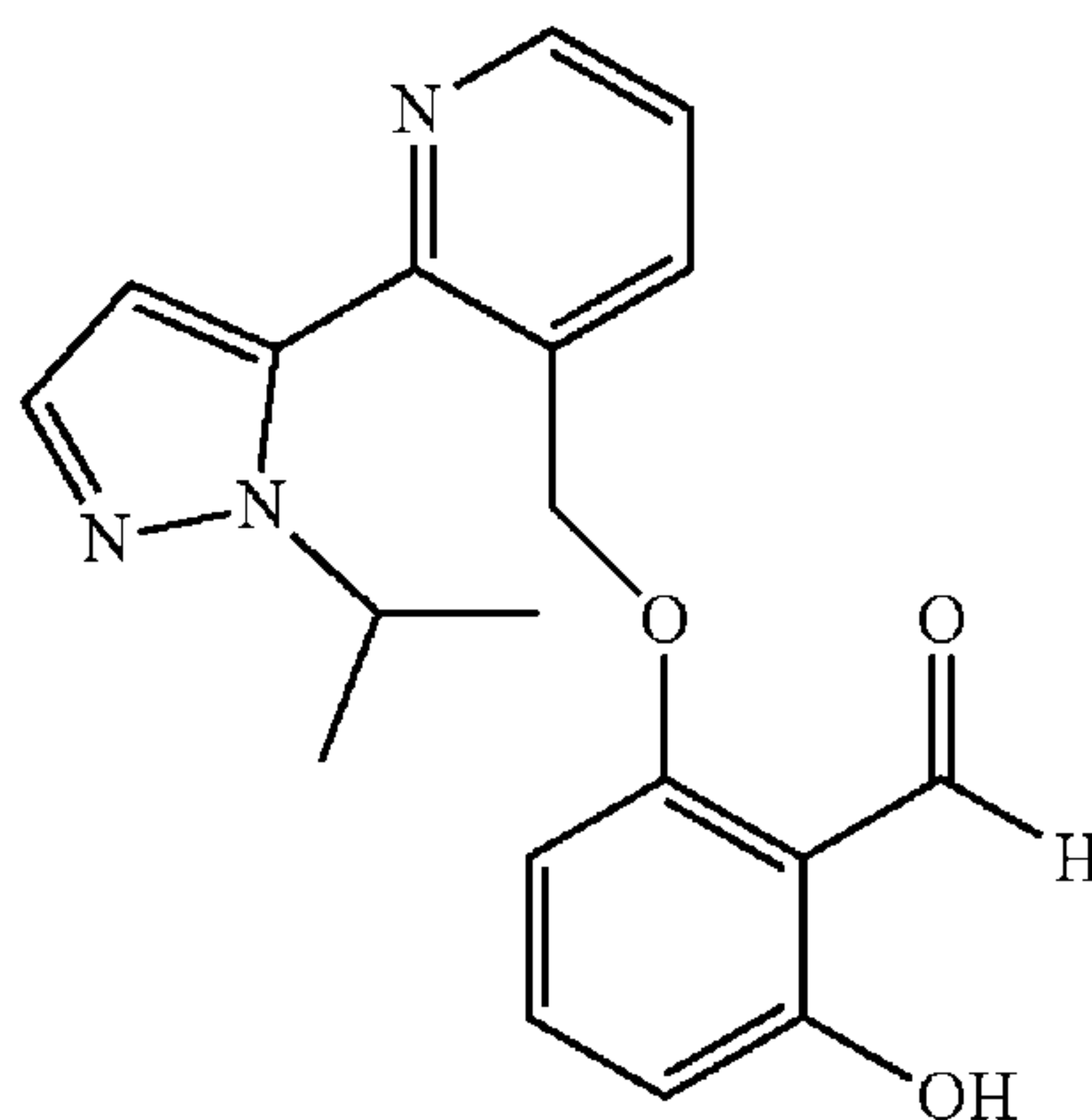
其藉由至少三個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：11.65°、11.85°、12.08°、16.70°、19.65°及23.48°2 θ (每個 $\pm 0.2^\circ 2\theta$)。

【第2項】

如請求項1之結晶非溶劑合物，其係藉由如由差示掃描量熱法所測得之在 $95^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下的吸熱峰來表徵。

【第3項】

一種醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之賦形劑及化合物1之結晶非溶劑合物：

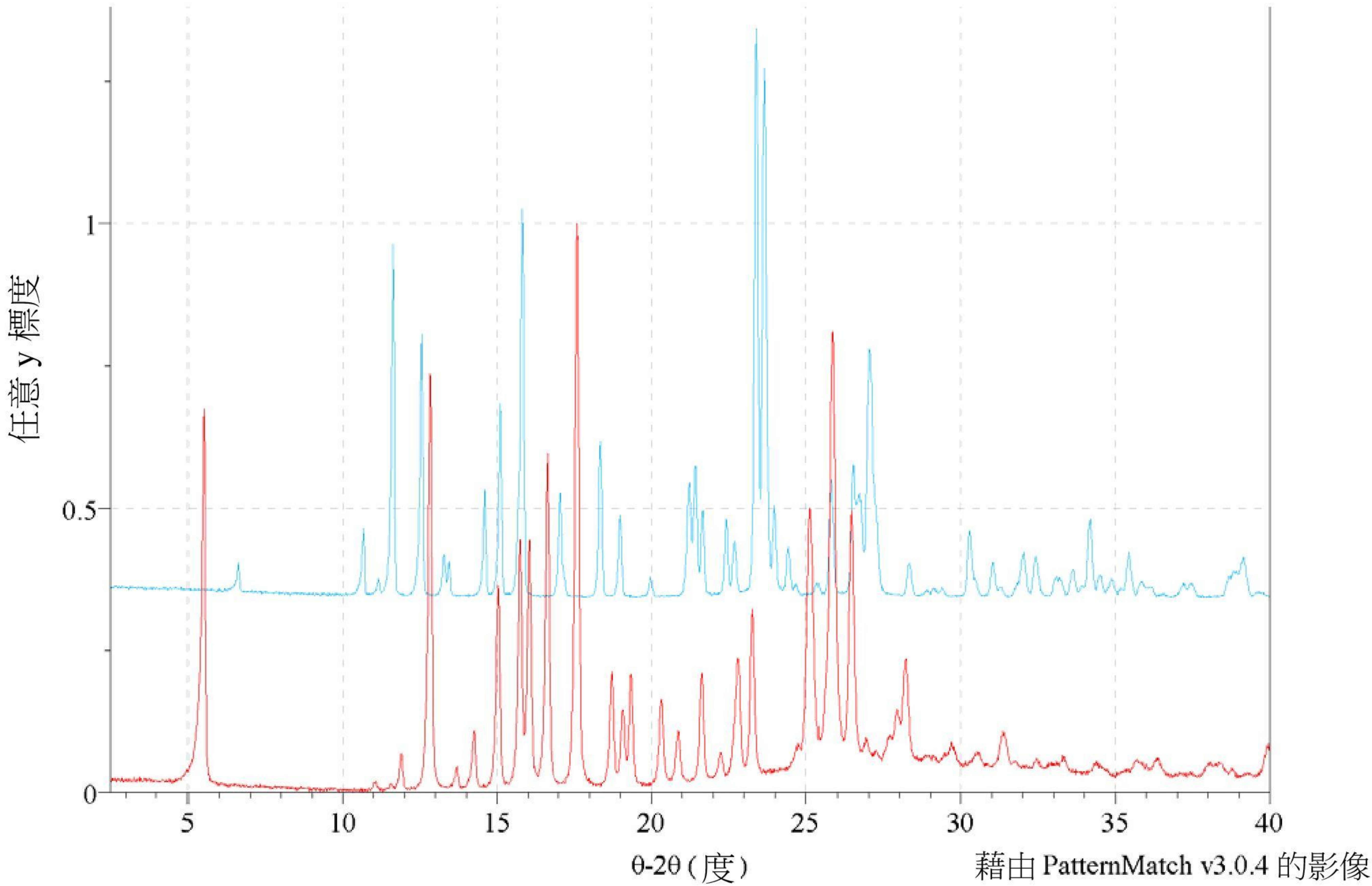


化合物1

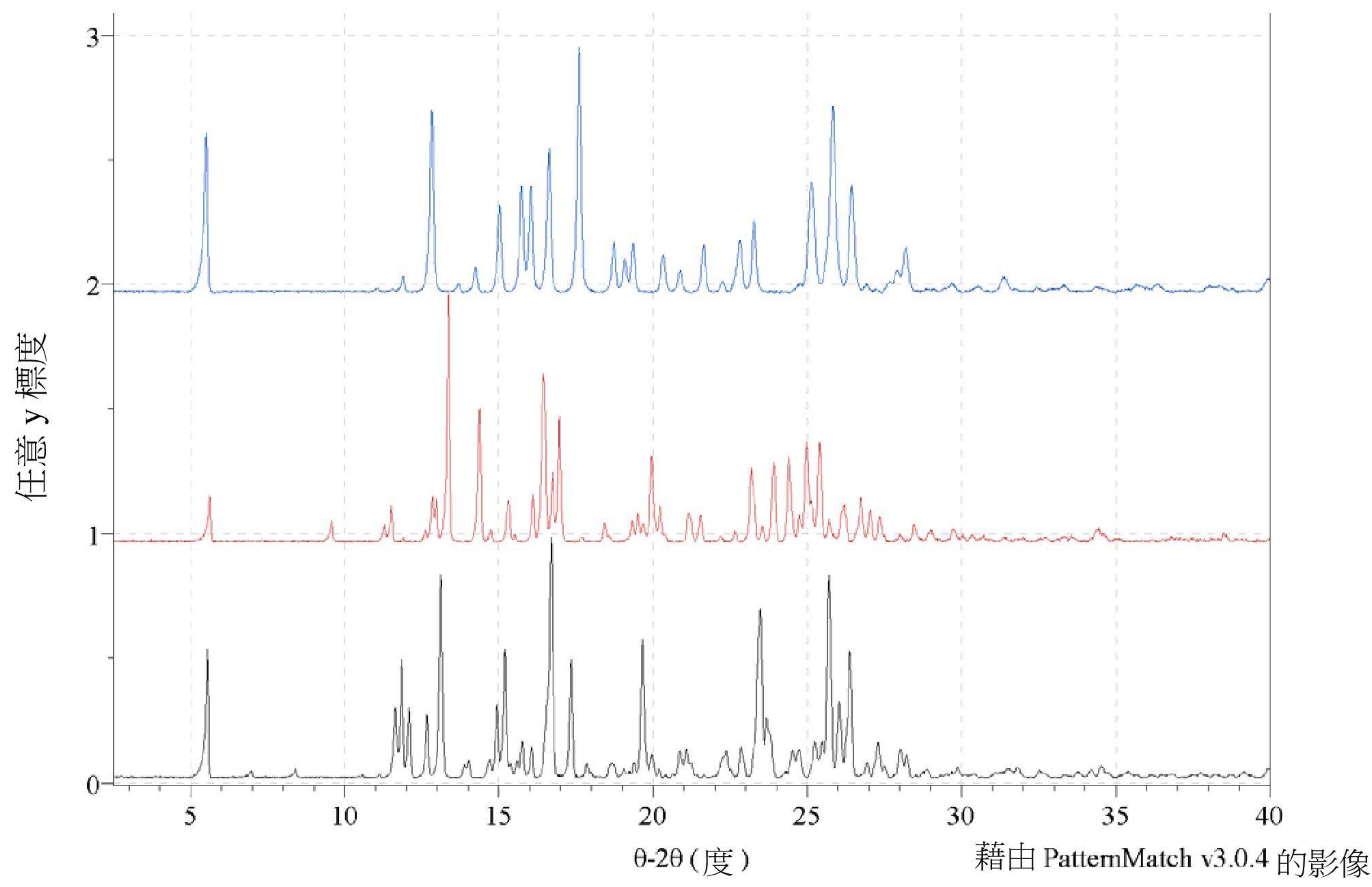
其藉由至少三個選自以下之X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射)來表徵：11.65°、11.85°、12.08°、16.70°、19.65°及23.48°2 θ （每個 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）。

【第4項】

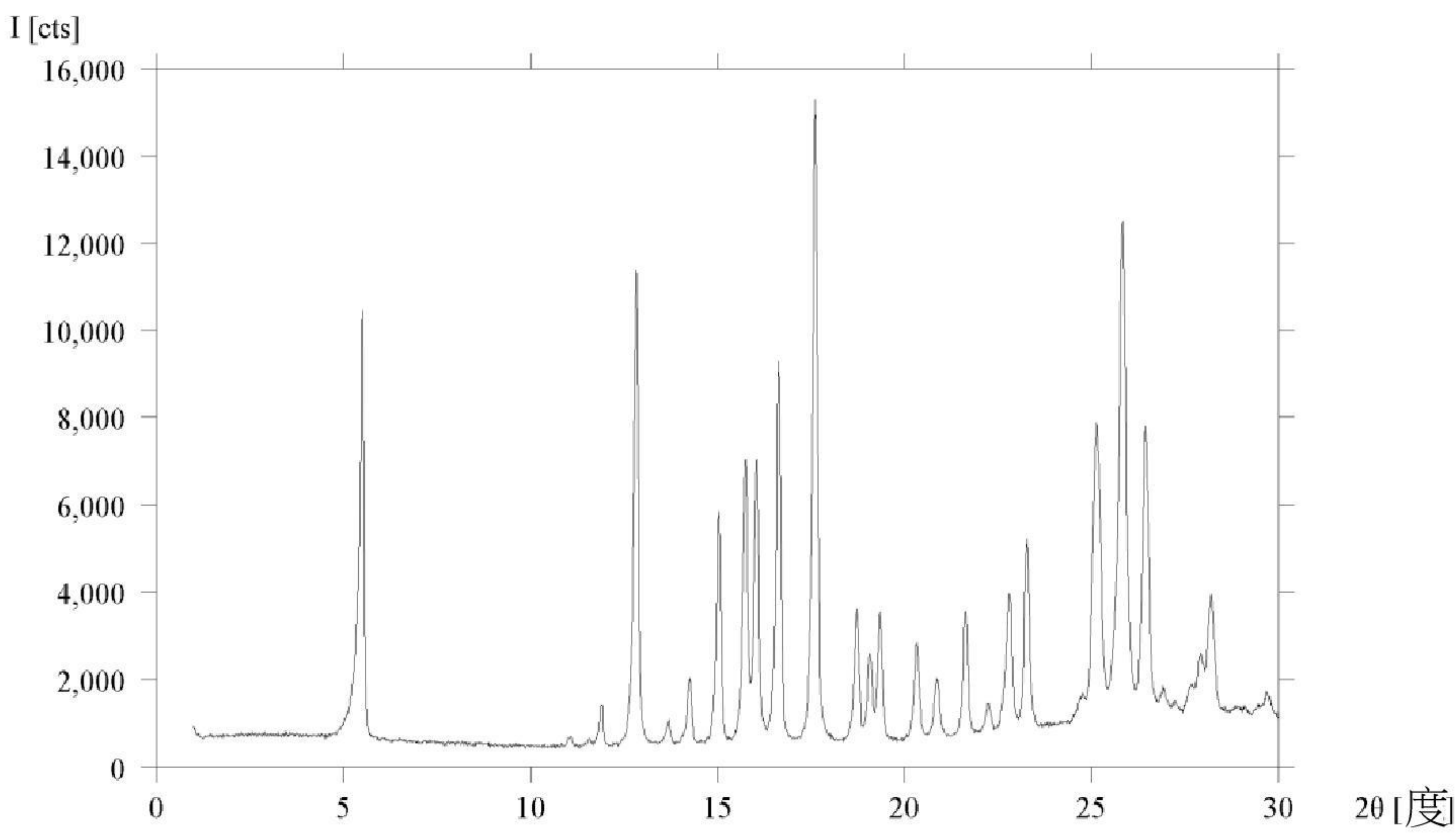
如請求項3之醫藥組合物，其中該化合物1之結晶非溶劑合物係藉由如由差示掃描量熱法所測得之在95°C $\pm$ 2°C下的吸熱峰來表徵。



【圖 1】



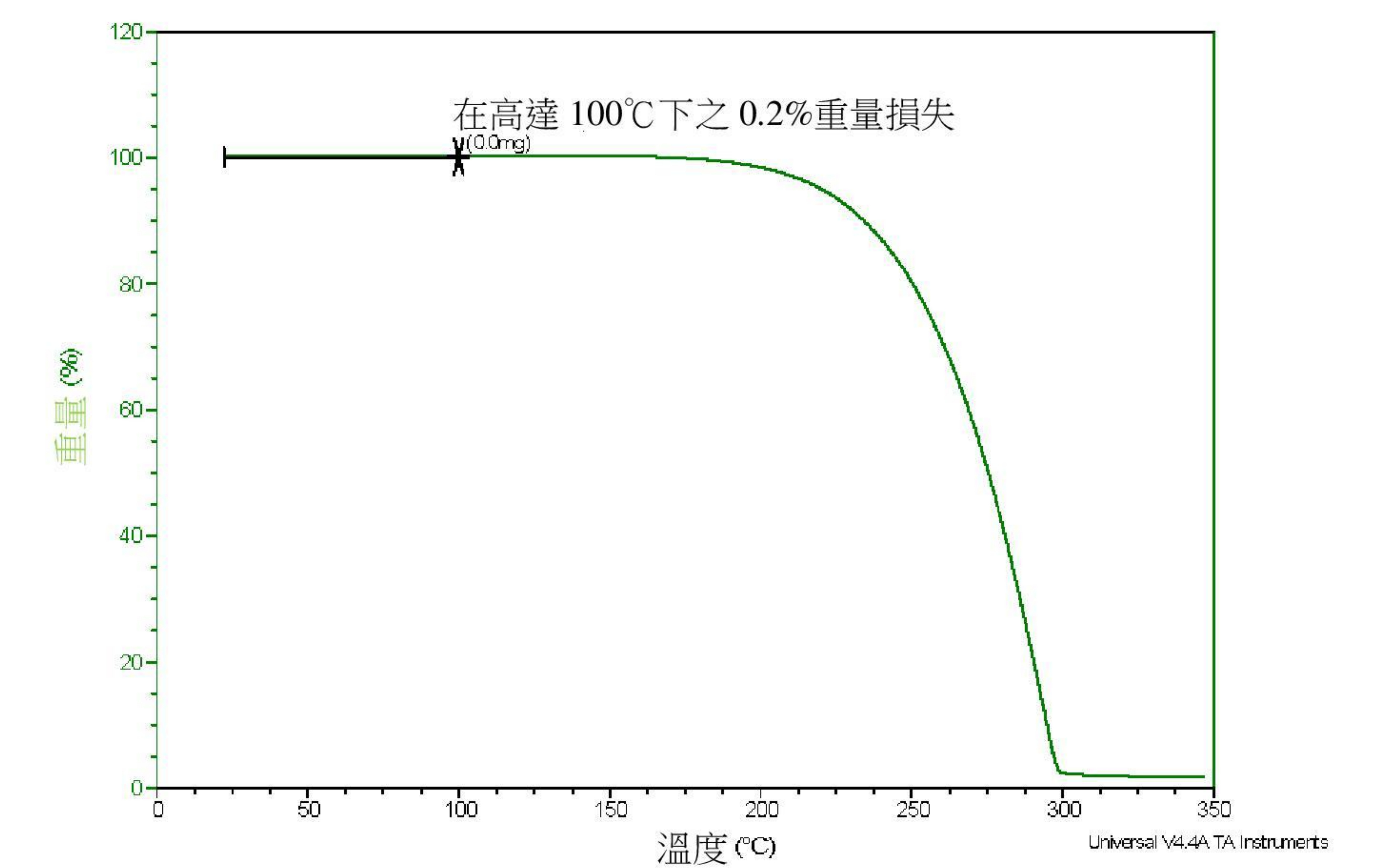
【圖 2】



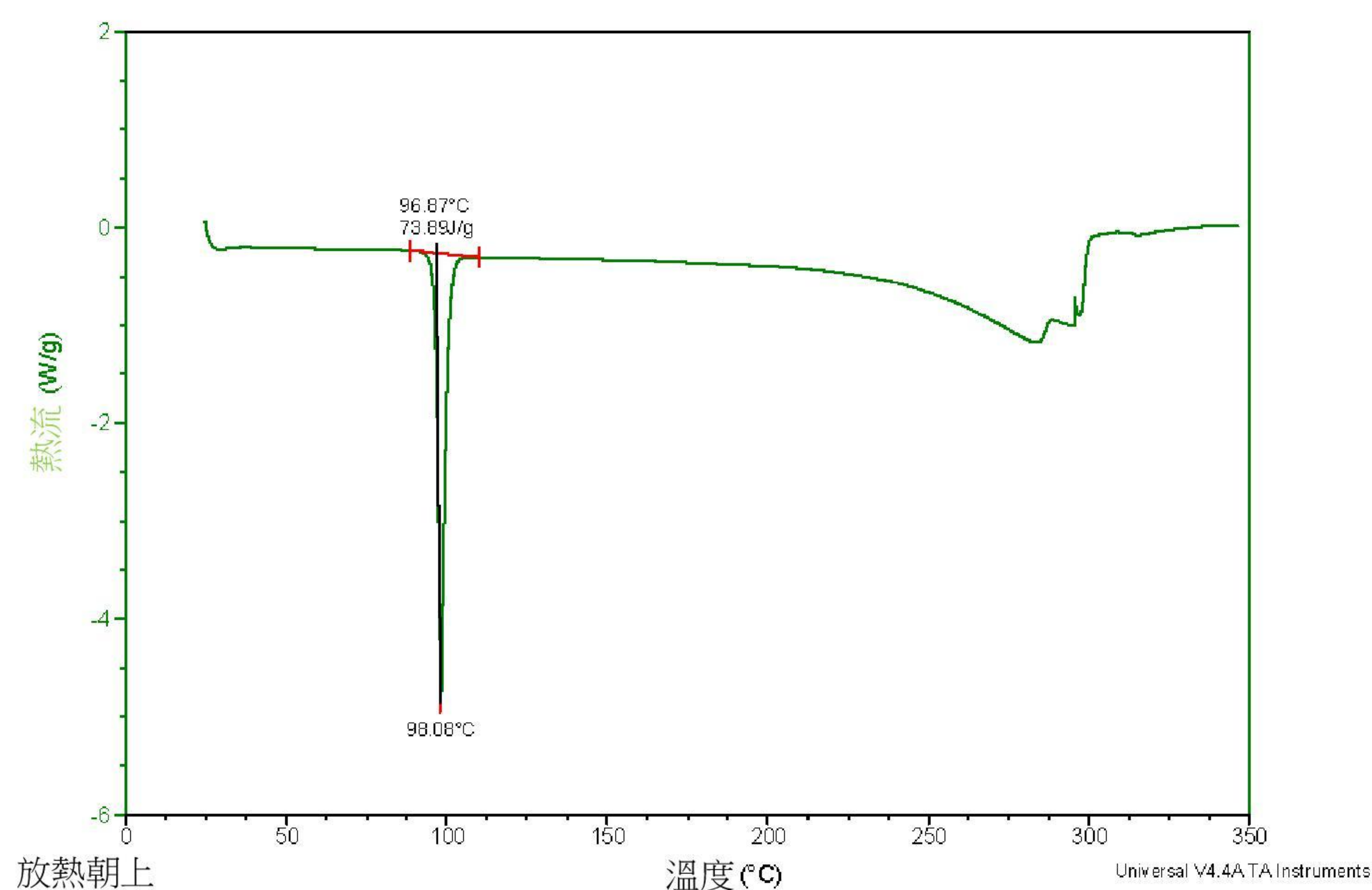
Bravais類型	原始 單斜晶系
a [Å]	7.760
b [Å]	31.978
c [Å]	7.177
α [度]	90
β [度]	100.16
γ [度]	90
體積 [Å³/晶胞]	1,753.0
對掌性含量?	非對掌性
消光符號	P 1 2 ₁ /c 1
空間群	P2 ₁ /c (14)
來源	人工輸入

【圖 3】

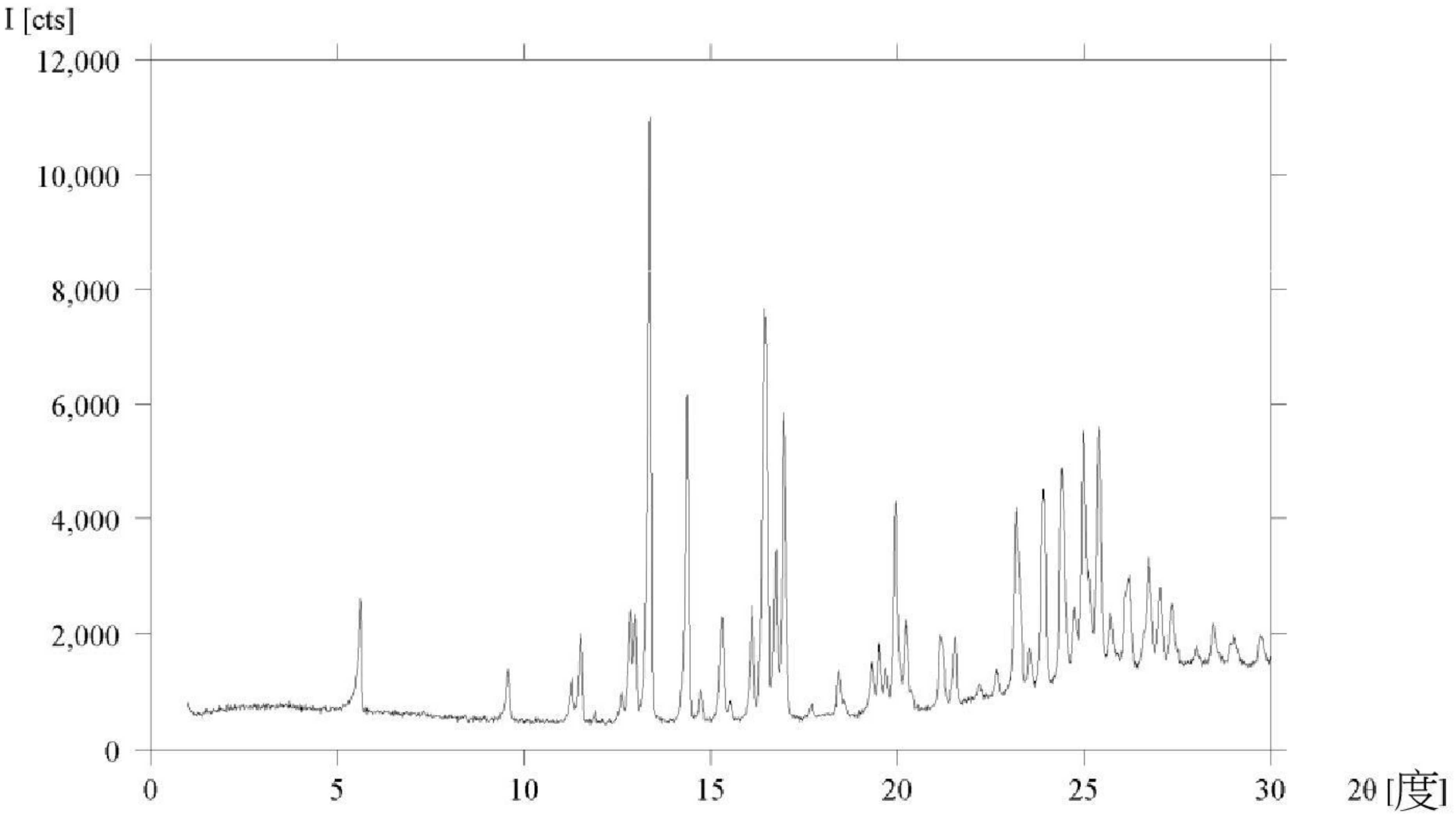
TGA



DSC

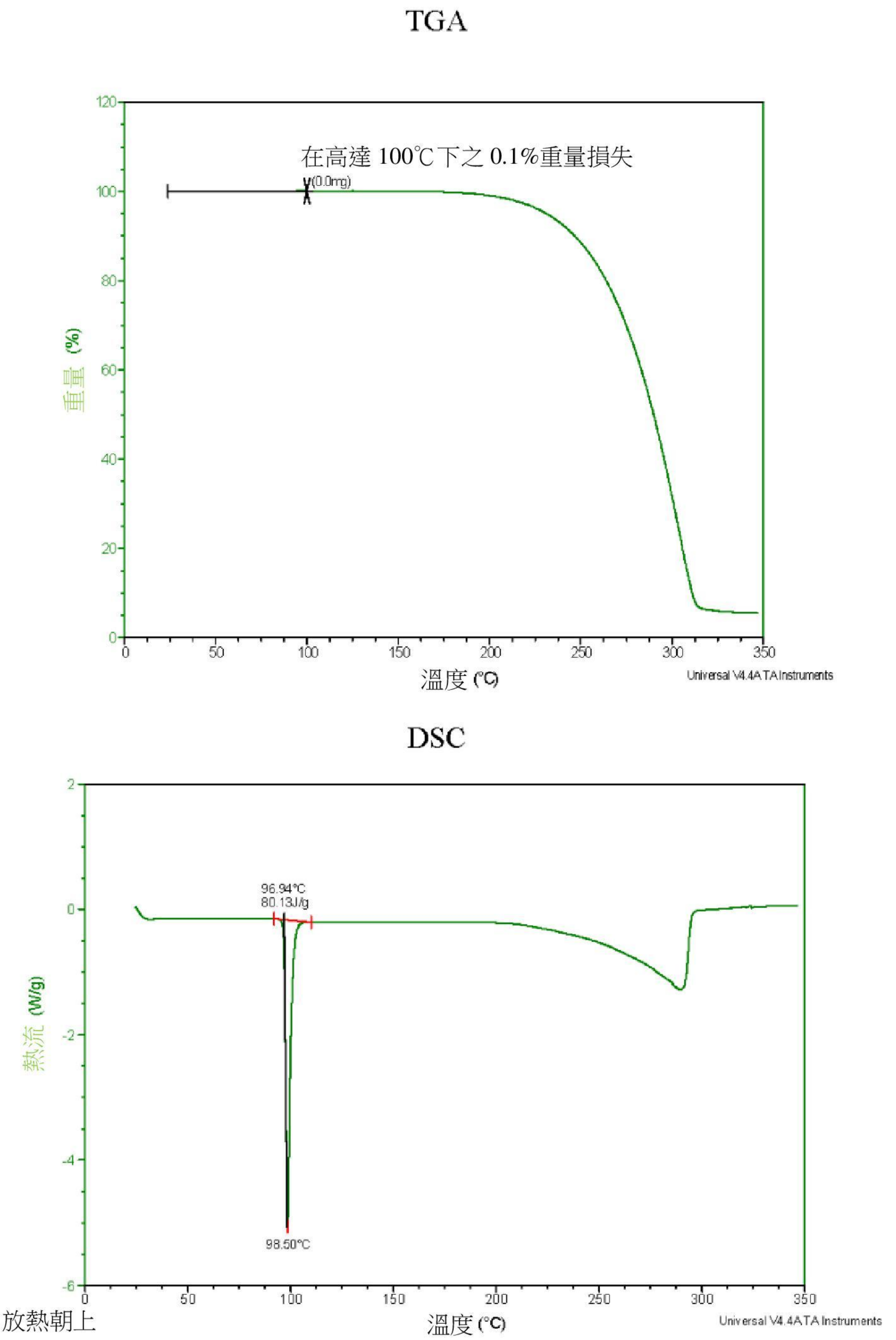


【圖 4】

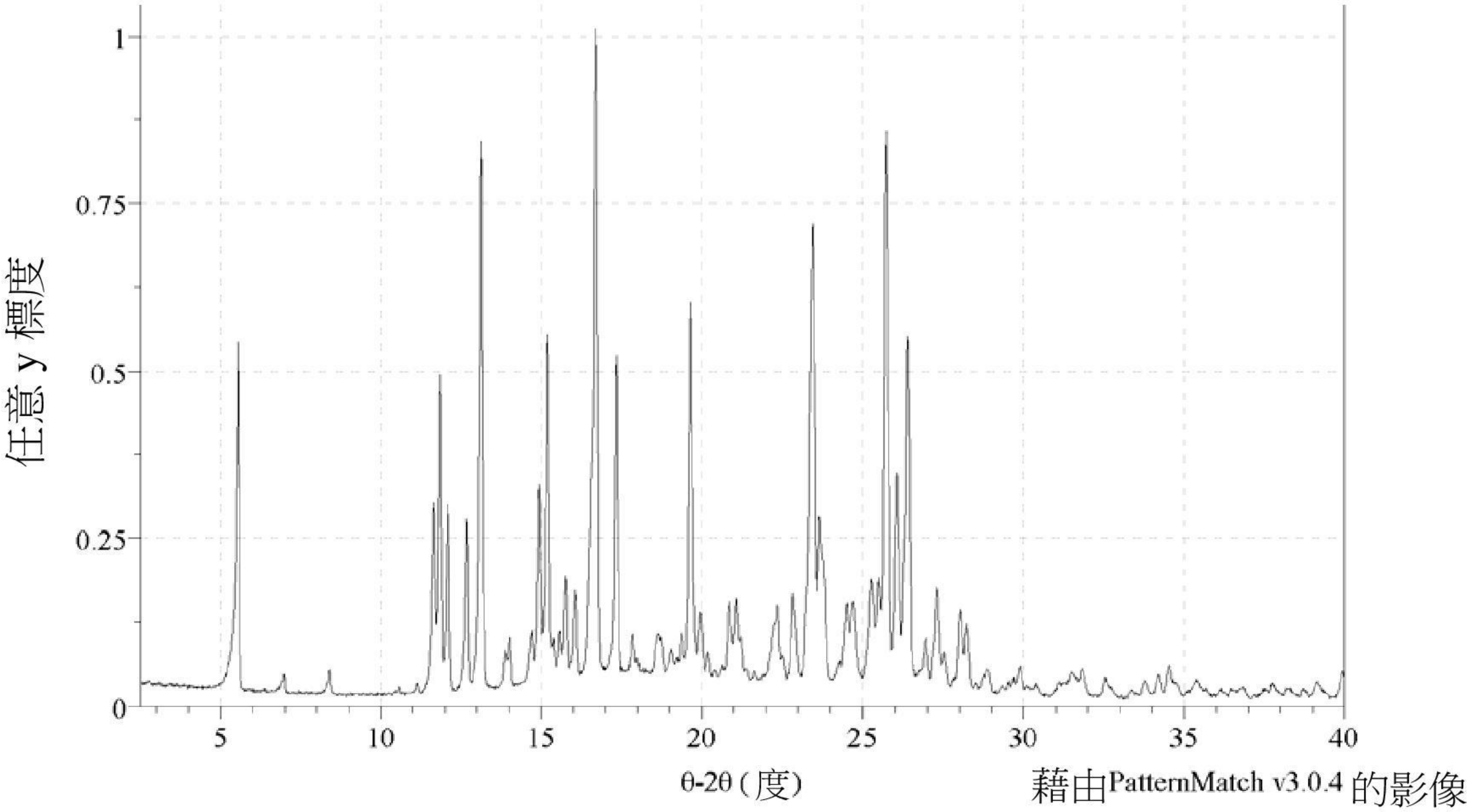


Bravais 類型	三斜晶系
a [Å]	7.876
b [Å]	14.555
c [Å]	16.281
α [度]	104.23
β [度]	92.96
γ [度]	101.38
體積 [Å³/晶胞]	1,763.8
對掌性含量?	未指定
消光符號	P -
空間群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
來源	Triads 演算法

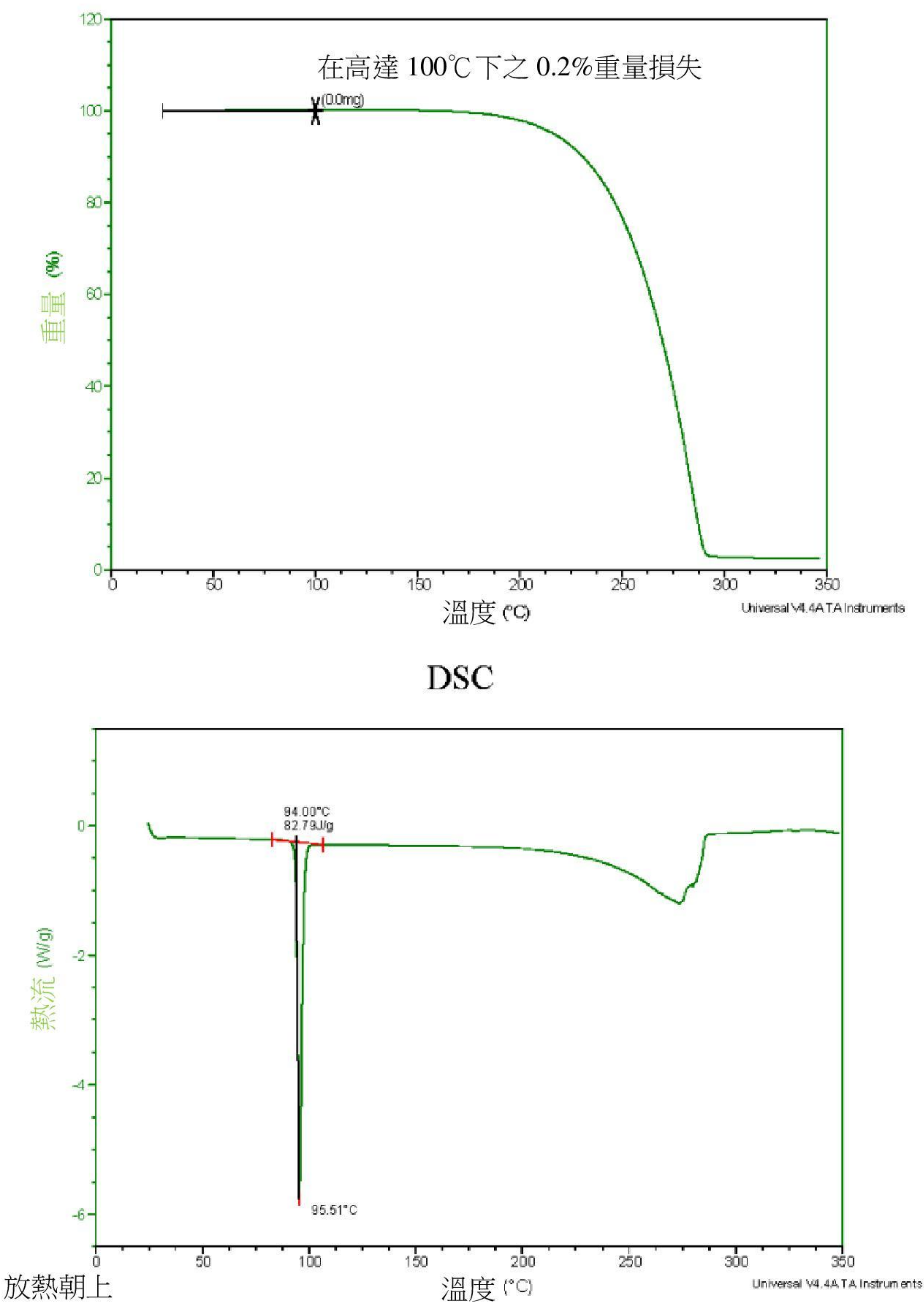
【圖 5】



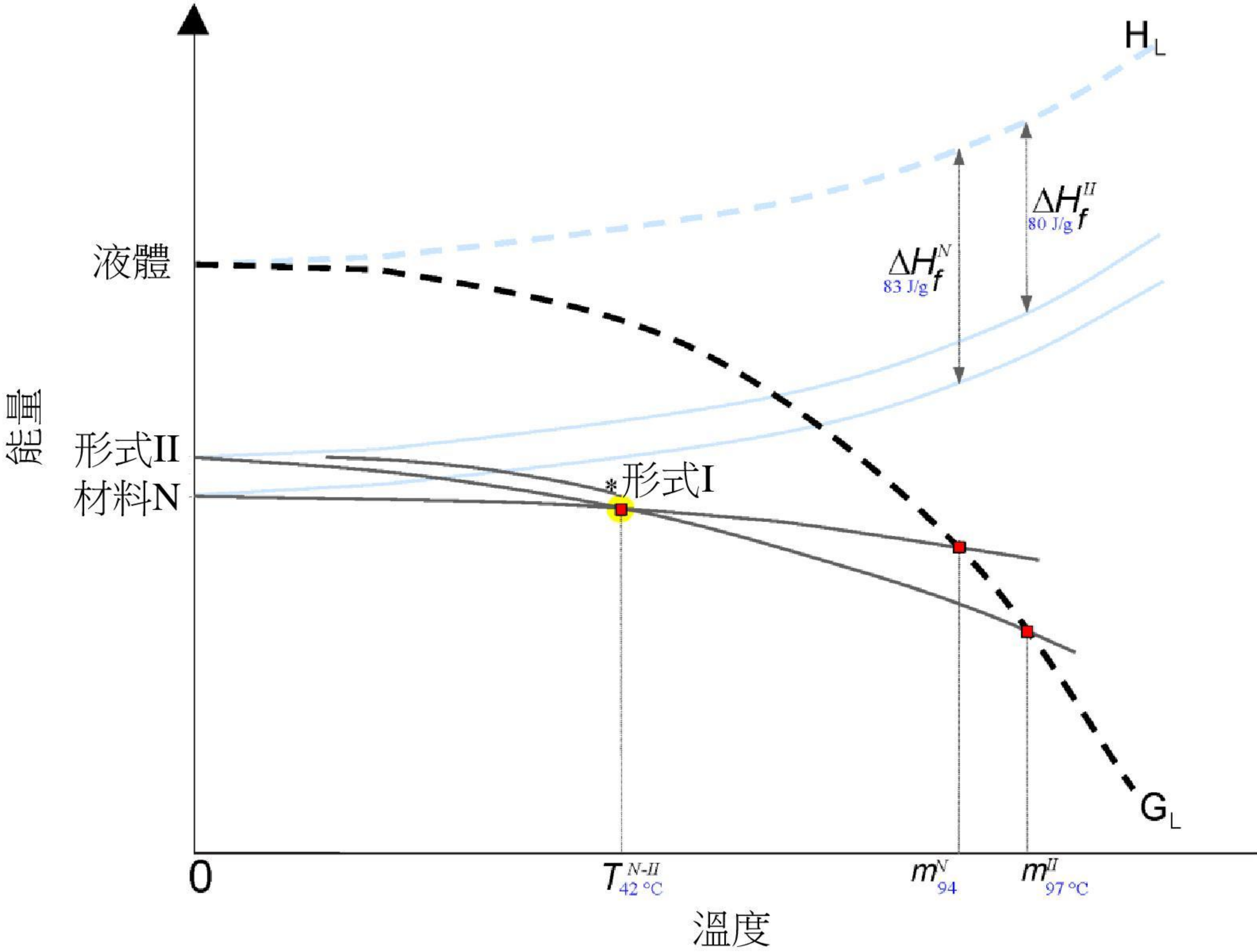
【圖 6】



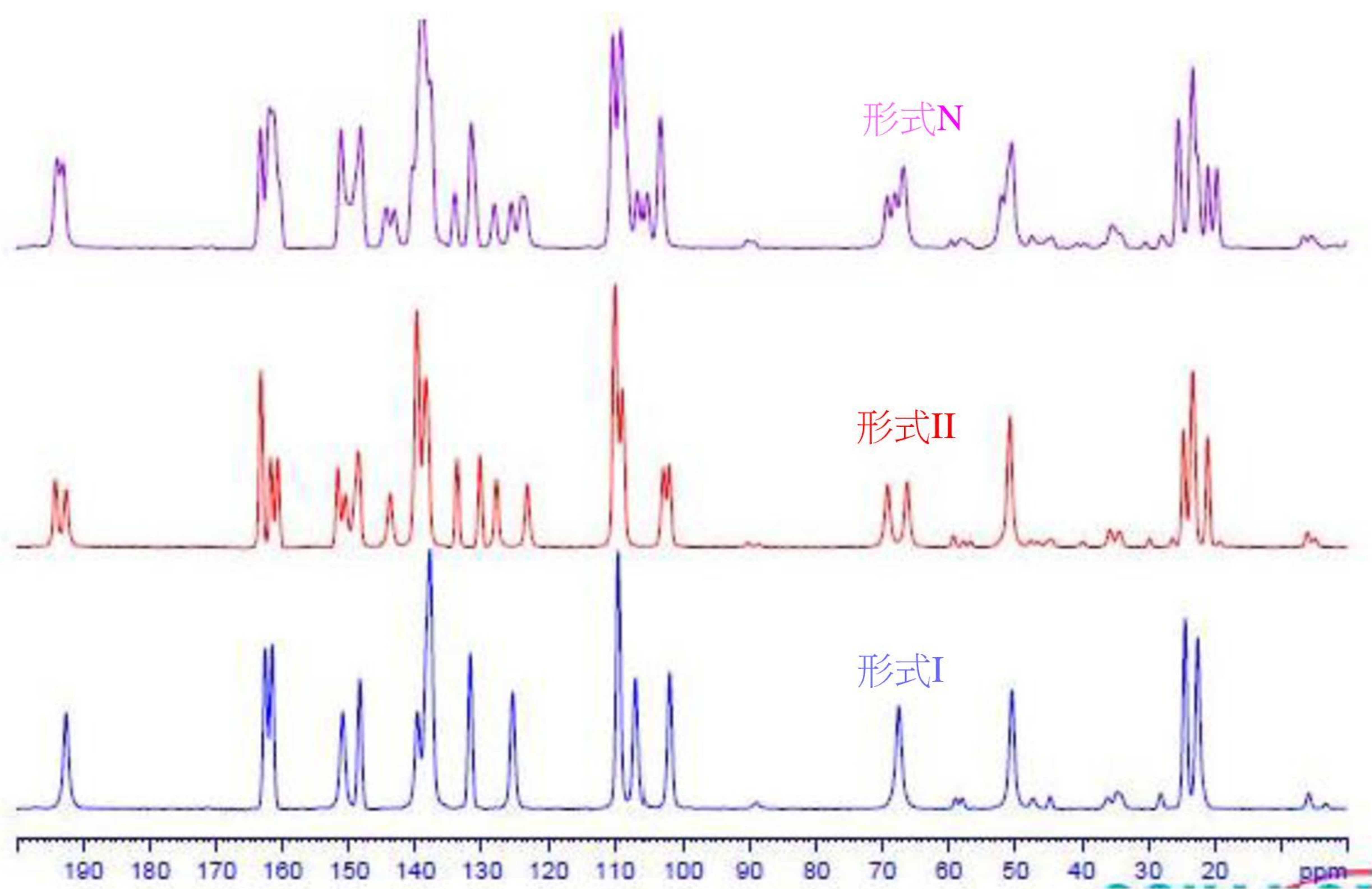
【圖 7】



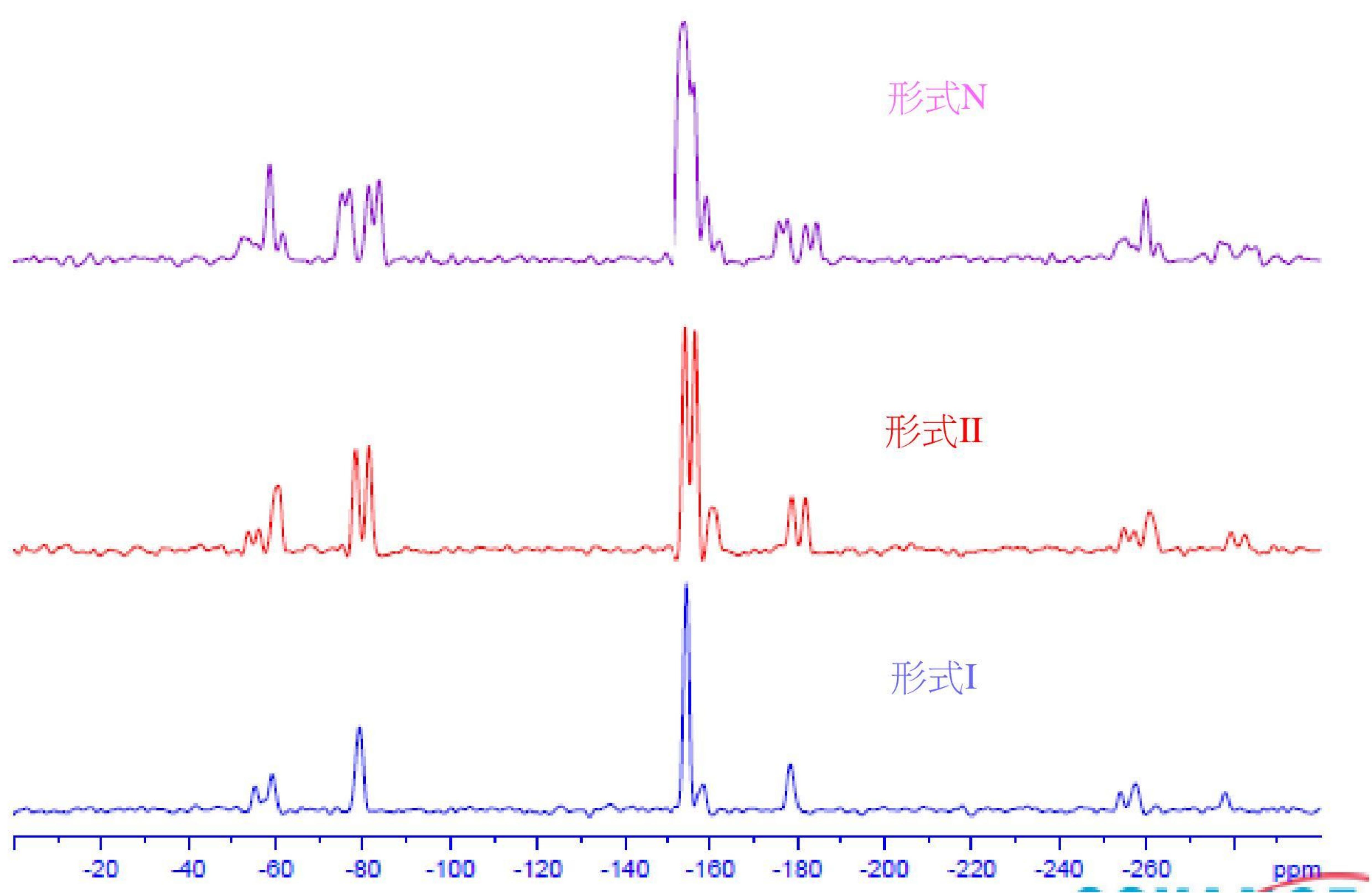
【圖 8】



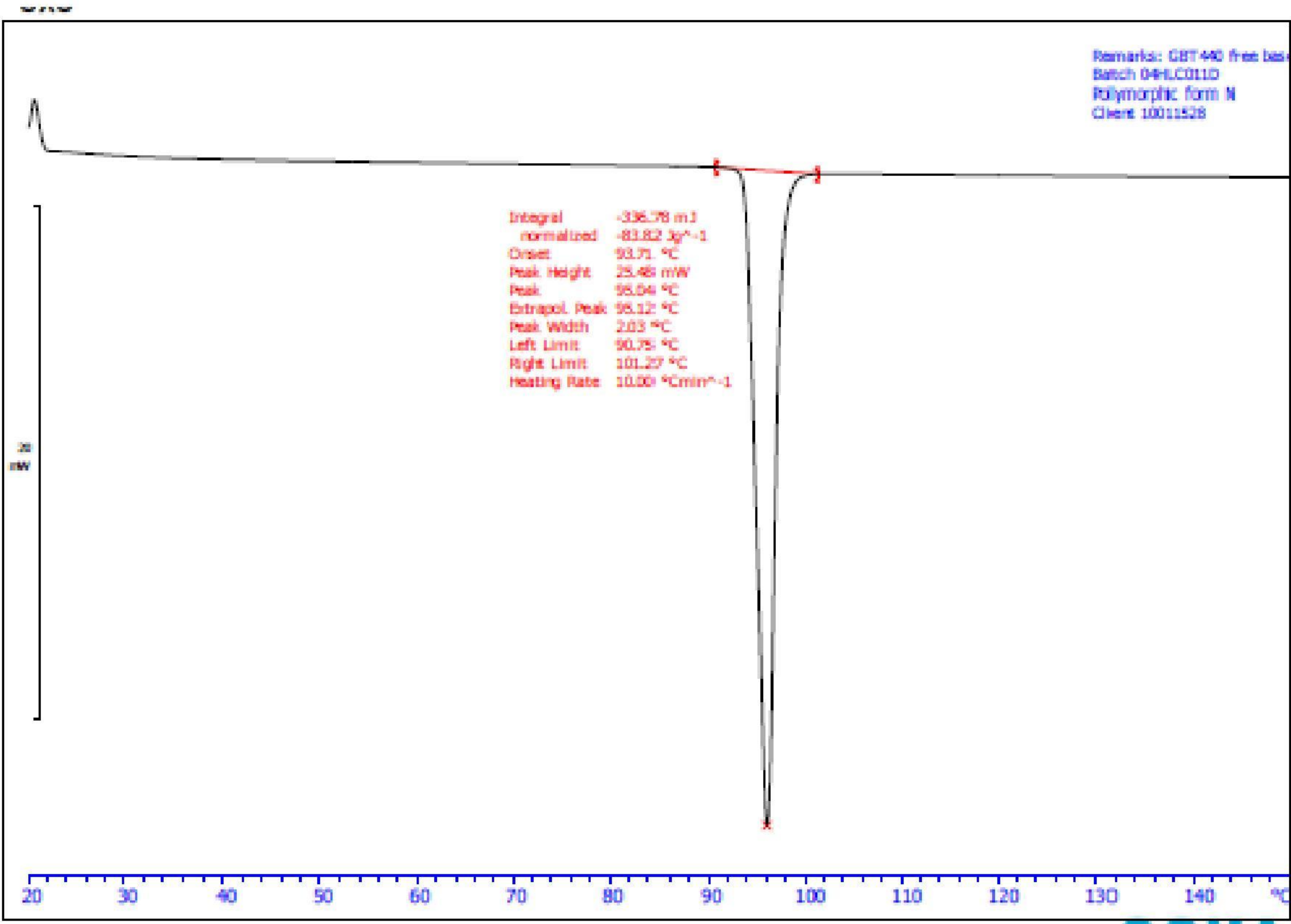
【圖 9】



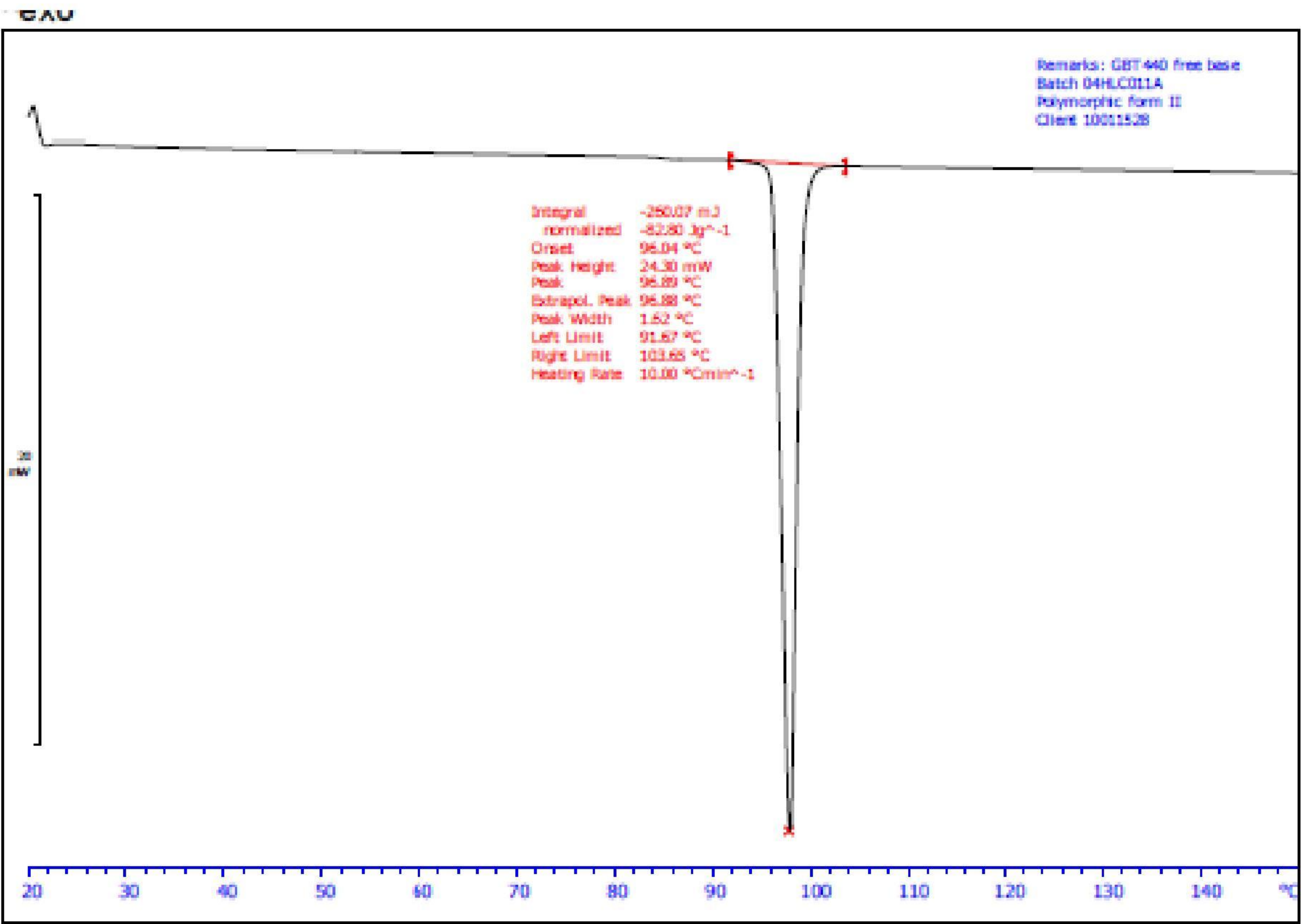
【圖 10】



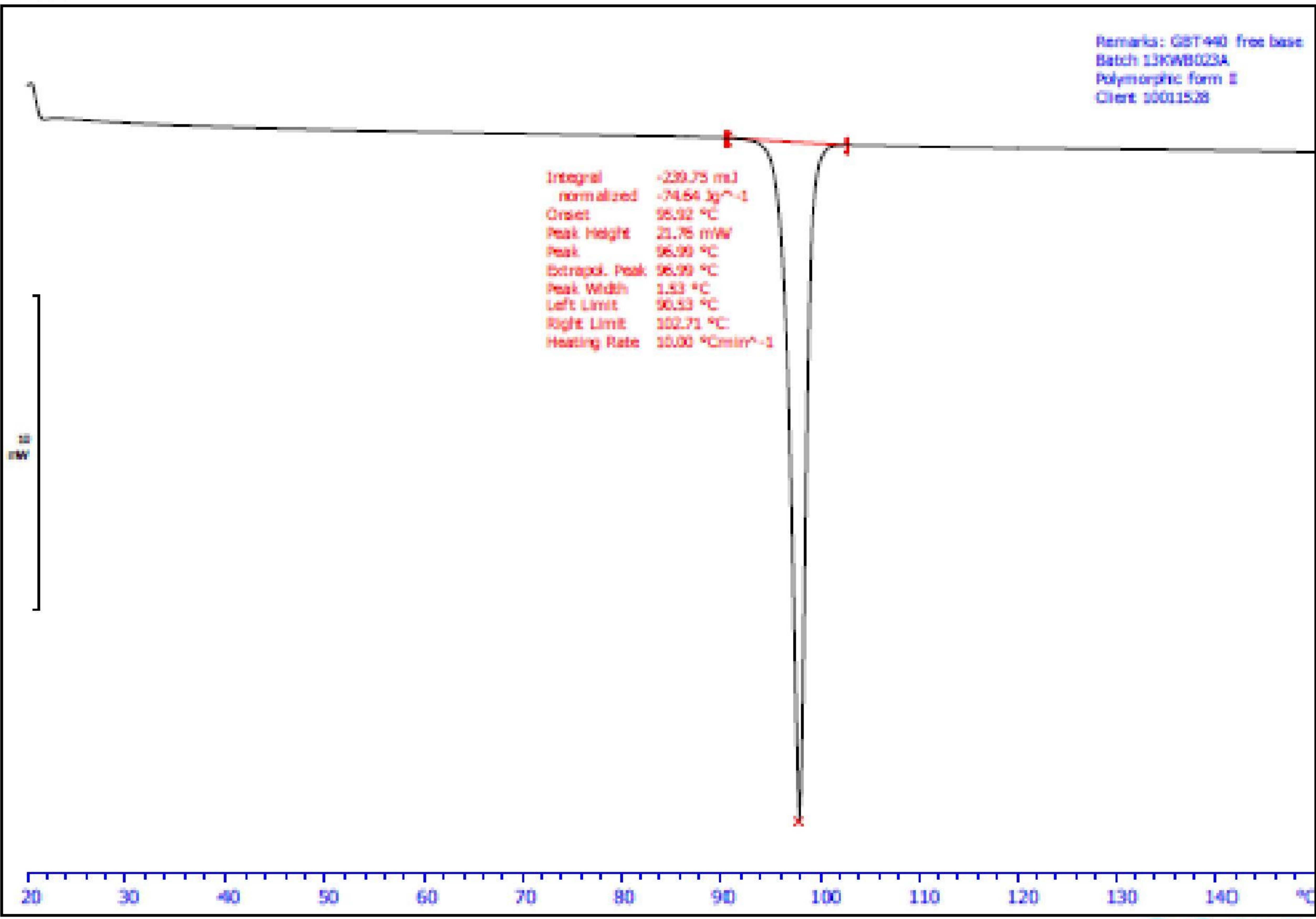
【圖 11】



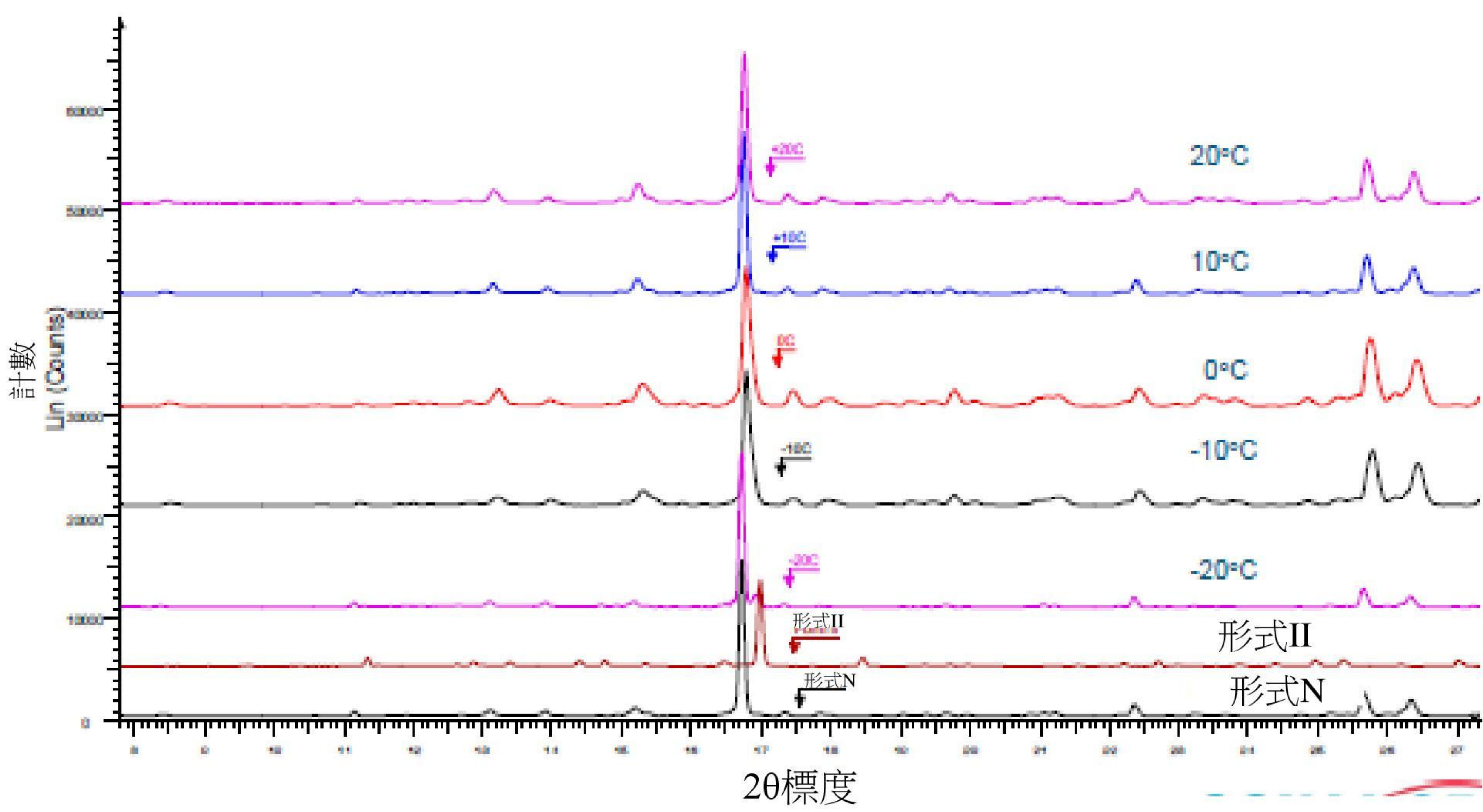
【圖 12】



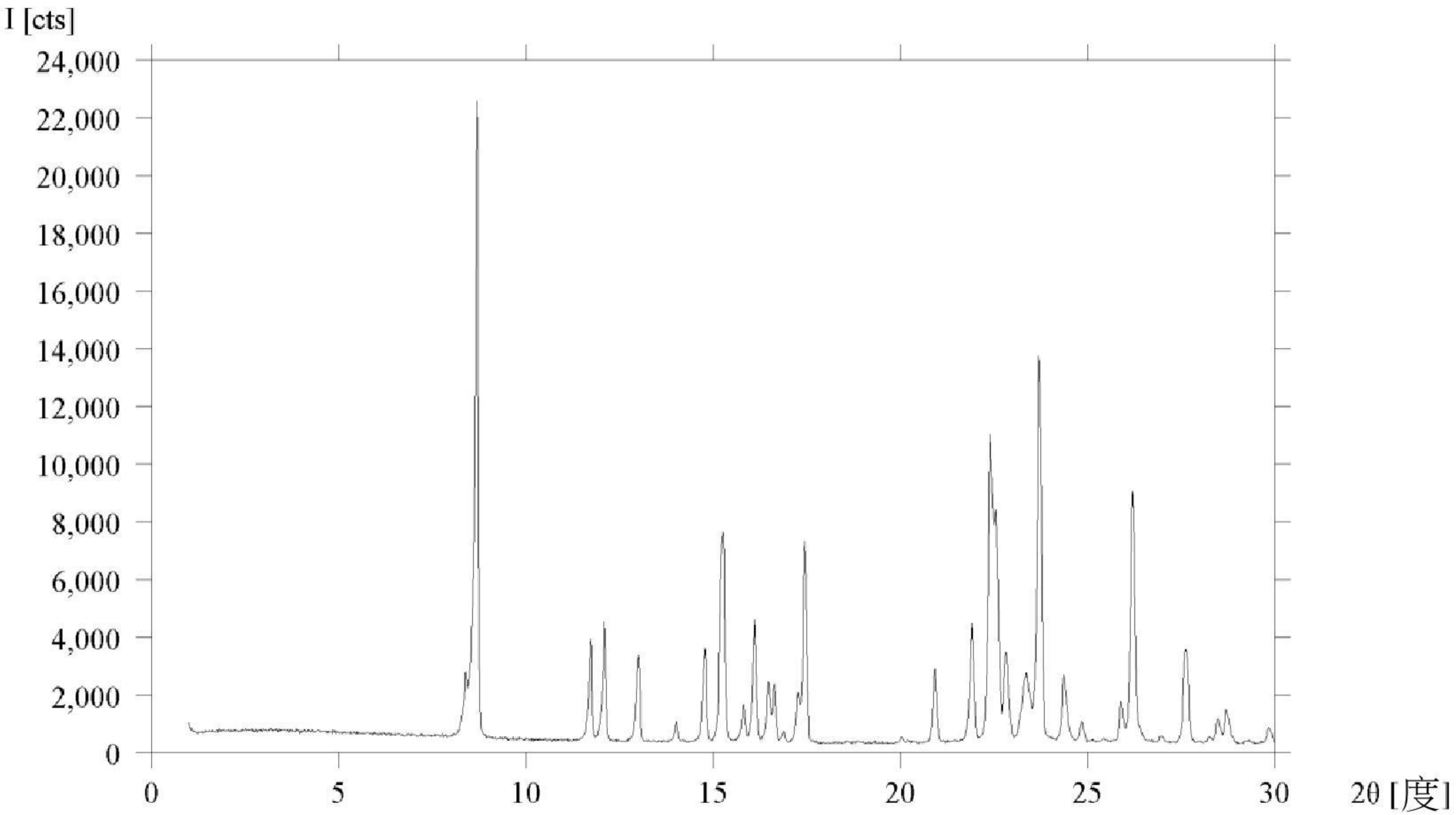
【圖 13】



【圖 14】

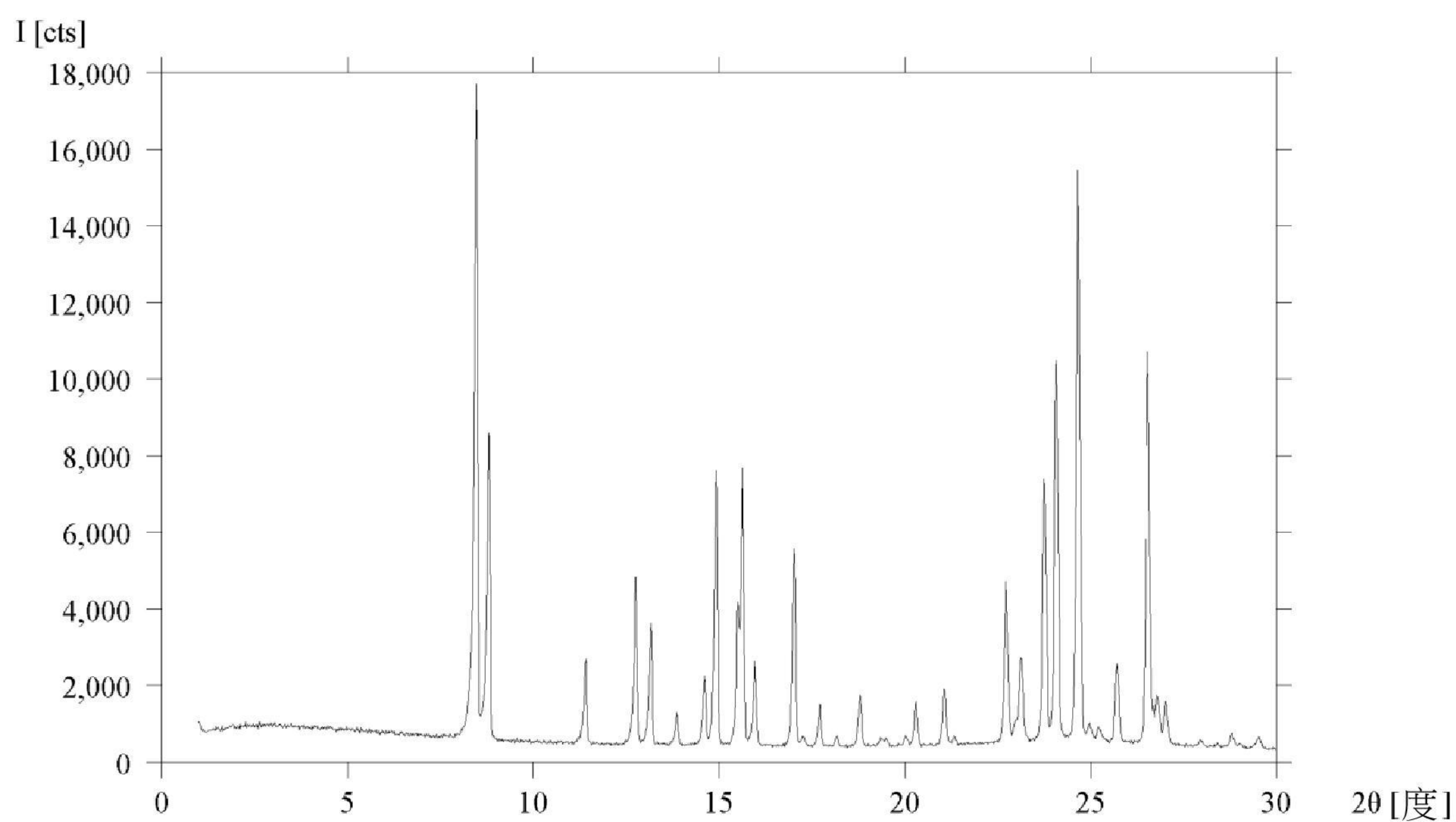


【圖 15】



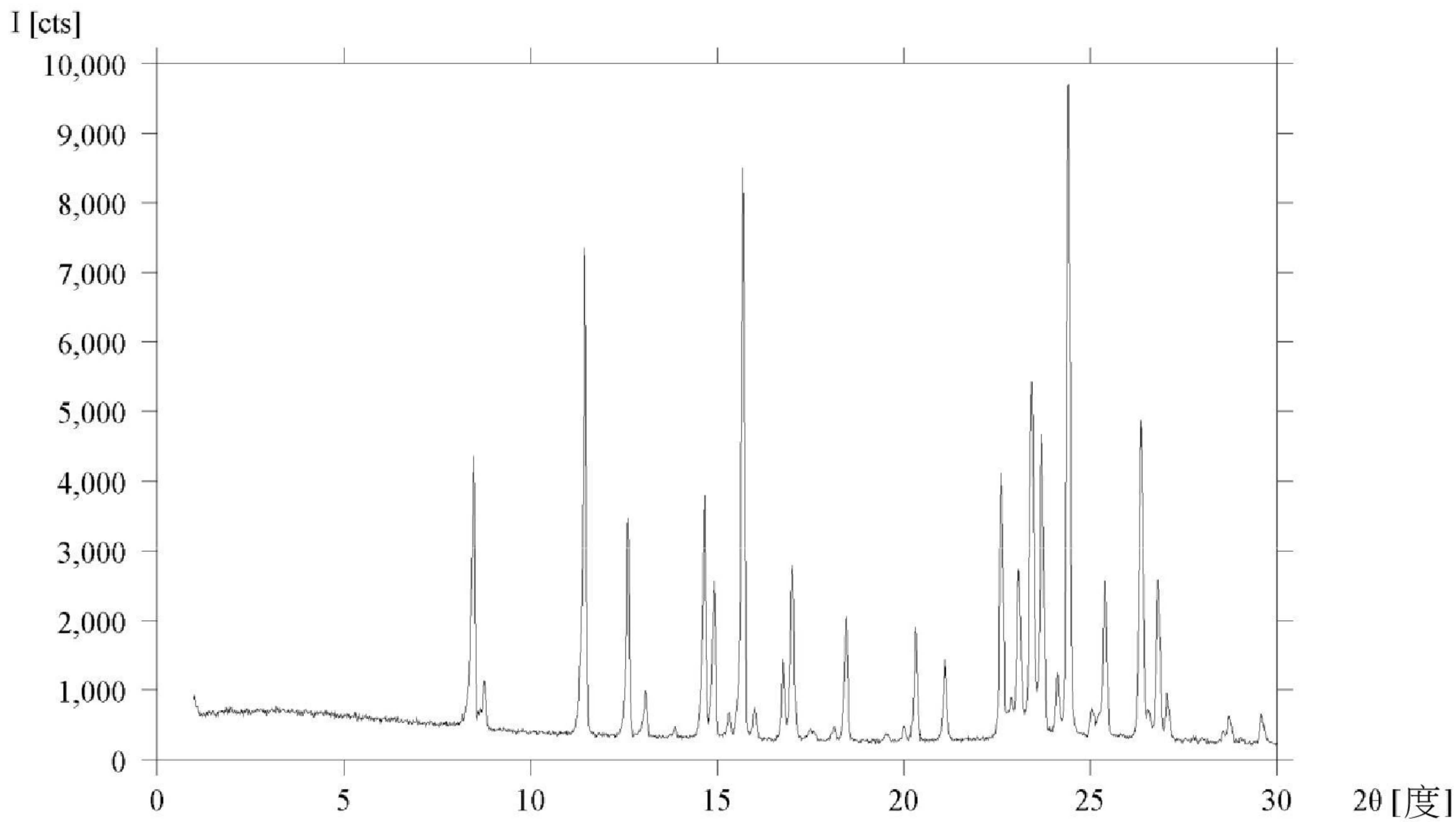
Bravais類型	三斜晶系
a [Å]	7.966
b [Å]	11.609
c [Å]	12.382
α [度]	116.67
β [度]	104.16
γ [度]	94.58
體積[Å³/晶胞]	968.1
對掌性含量?	非對掌性
消光符號	P -
空間群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
來源	人工輸入

【圖 16】



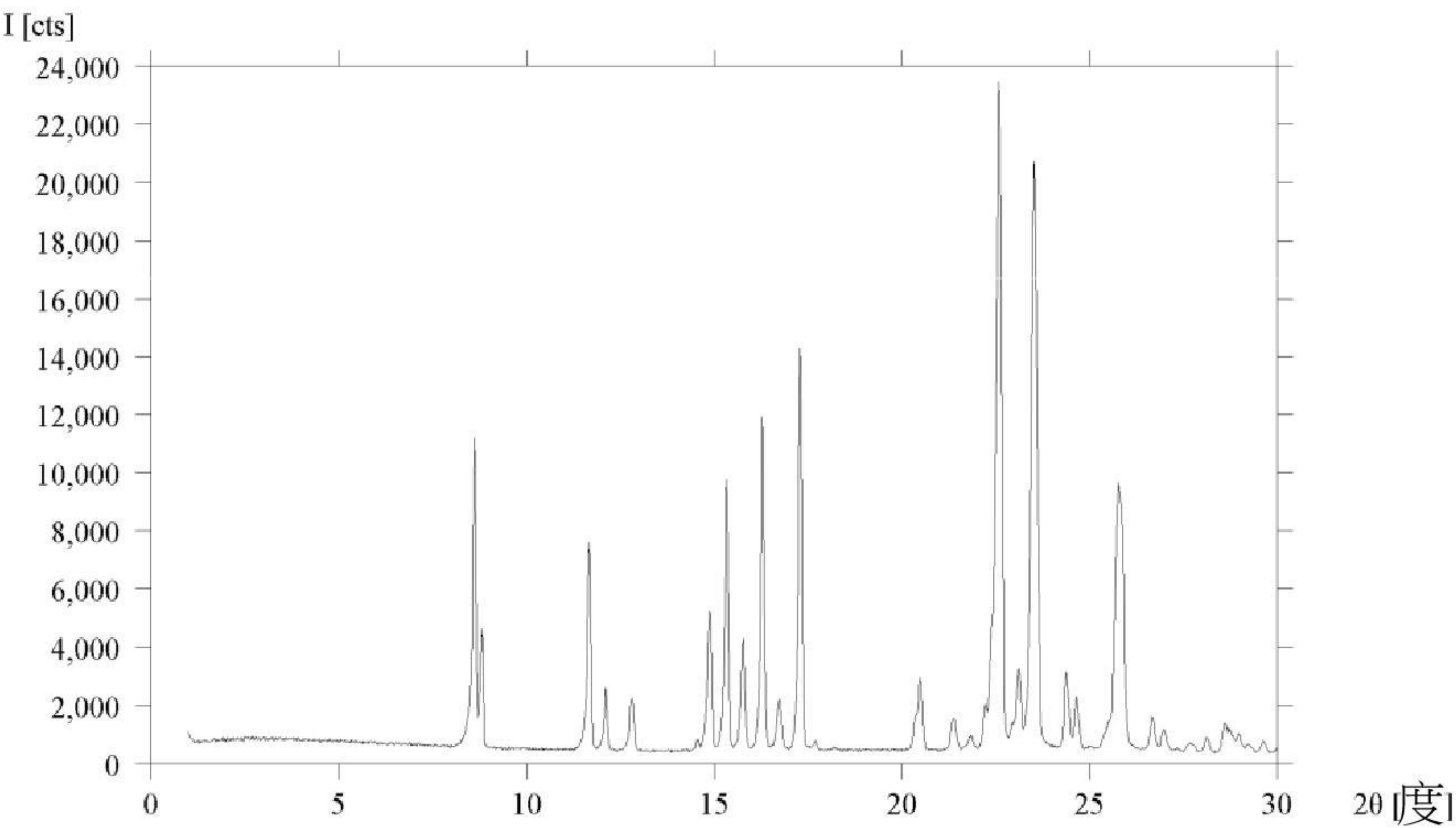
Bravais類型	三斜晶系	三斜晶系
a [Å]	7.966	7.966
b [Å]	11.726	11.891
c [Å]	11.891	12.031
α [度]	61.25	121.30
β [度]	86.34	99.19
γ [度]	76.79	93.66
體積 [Å ³ /晶胞]	946.7	946.6
對掌性含量?	非對掌性	非對掌性
消光符號	P -	P -
空間群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
來源	人工輸入	人工輸入

【圖 17】



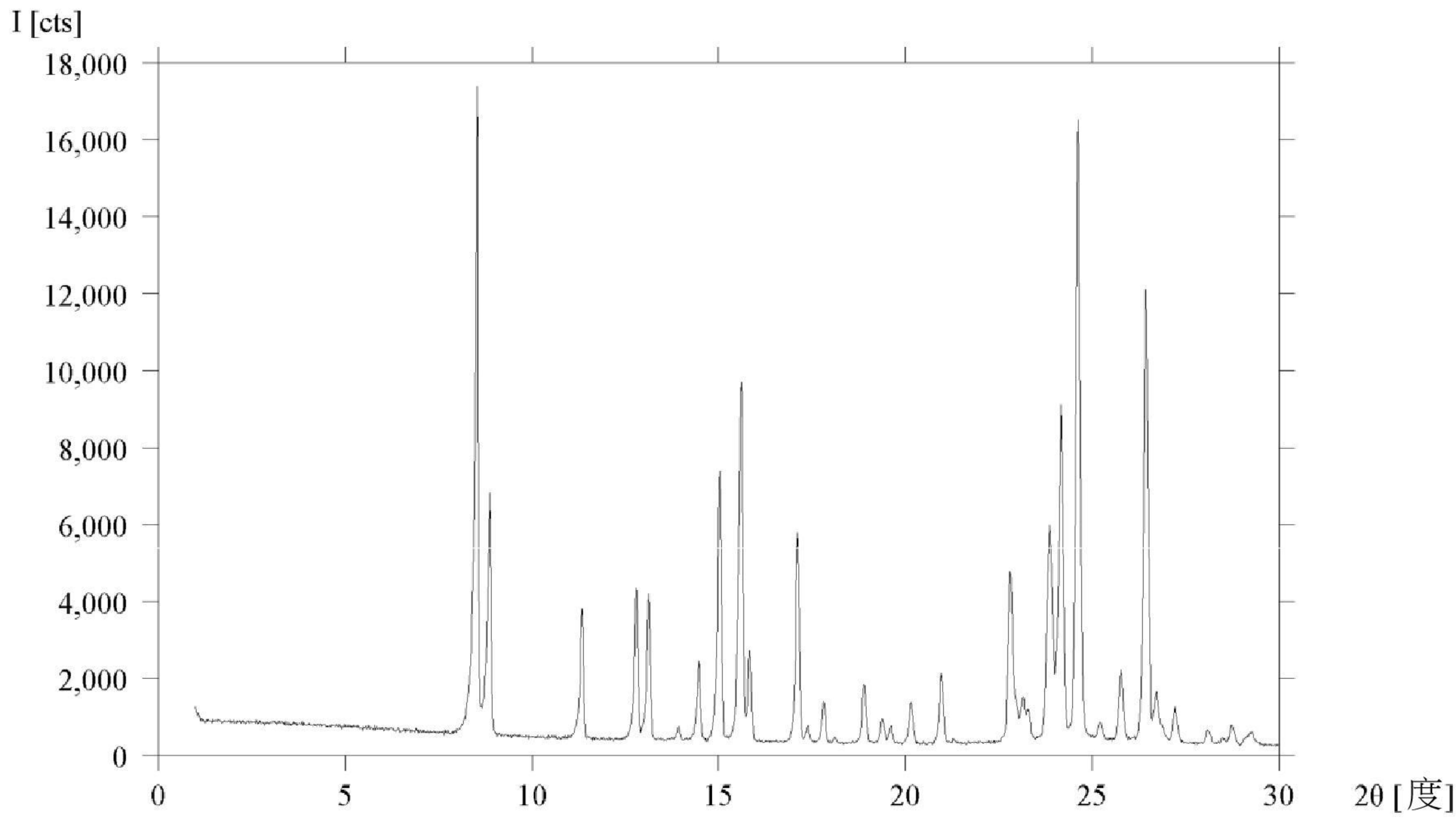
Bravais類型	三斜晶系	三斜晶系
a [Å]	7.971	7.971
b [Å]	11.901	11.901
c [Å]	11.914	12.131
α [度]	61.25	120.57
β [度]	75.84	99.94
γ [度]	86.05	93.95
體積 [Å³/晶胞]	959.2	959.2
對掌性含量?	非對掌性	非對掌性
消光符號	P -	P -
空間群	P1 (1), Pī (2)	P1 (1), Pī (2)
來源	人工輸入	人工輸入

【圖 18】



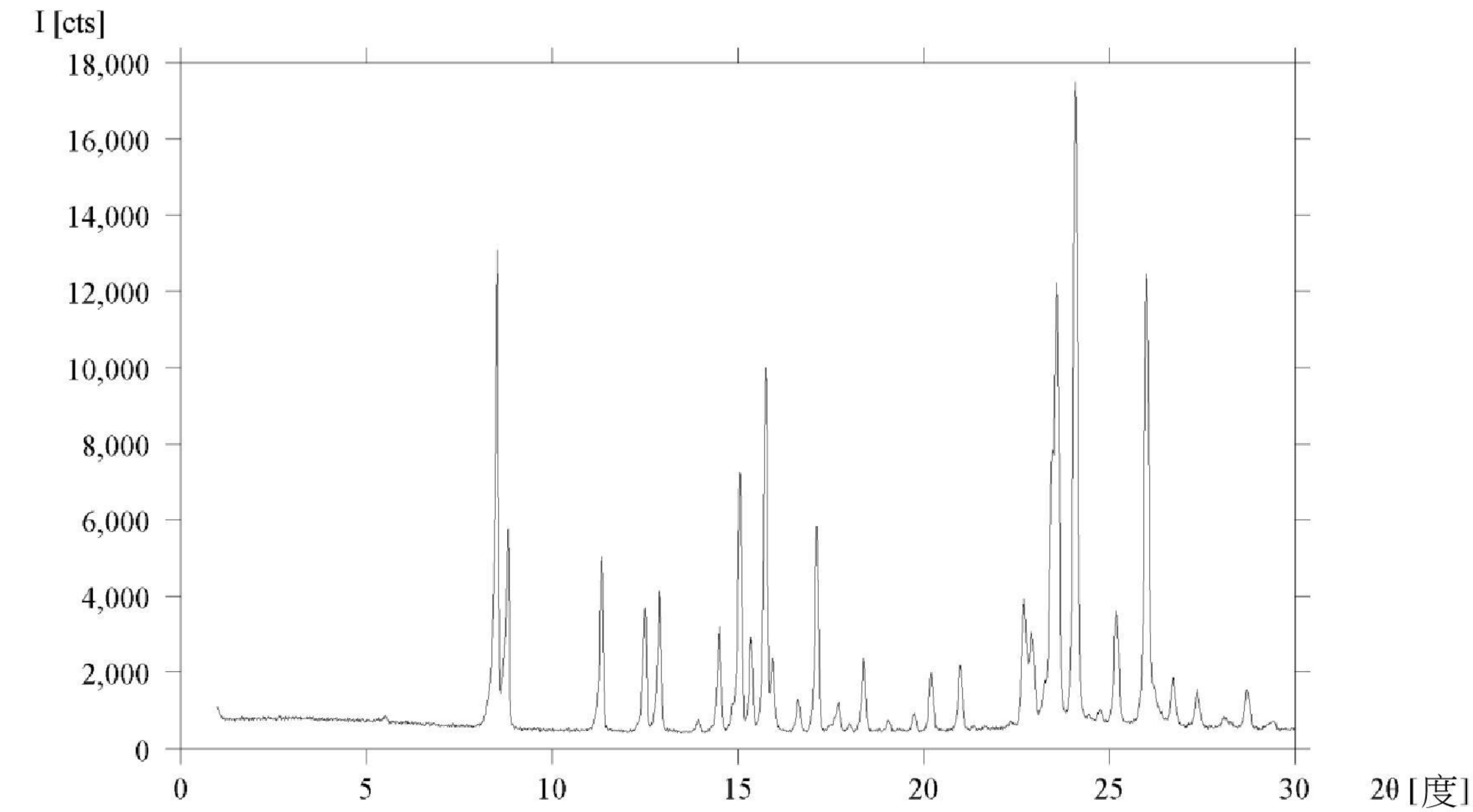
Bravais類型	三斜晶系
a [Å]	8.011
b [Å]	11.633
c [Å]	12.471
α [度]	117.30
β [度]	102.75
γ [度]	96.36
體積 [Å³/晶胞]	976.7
對掌性含量?	未指定
消光符號	P -
空間群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
來源	Triads 演算法

【圖 19】



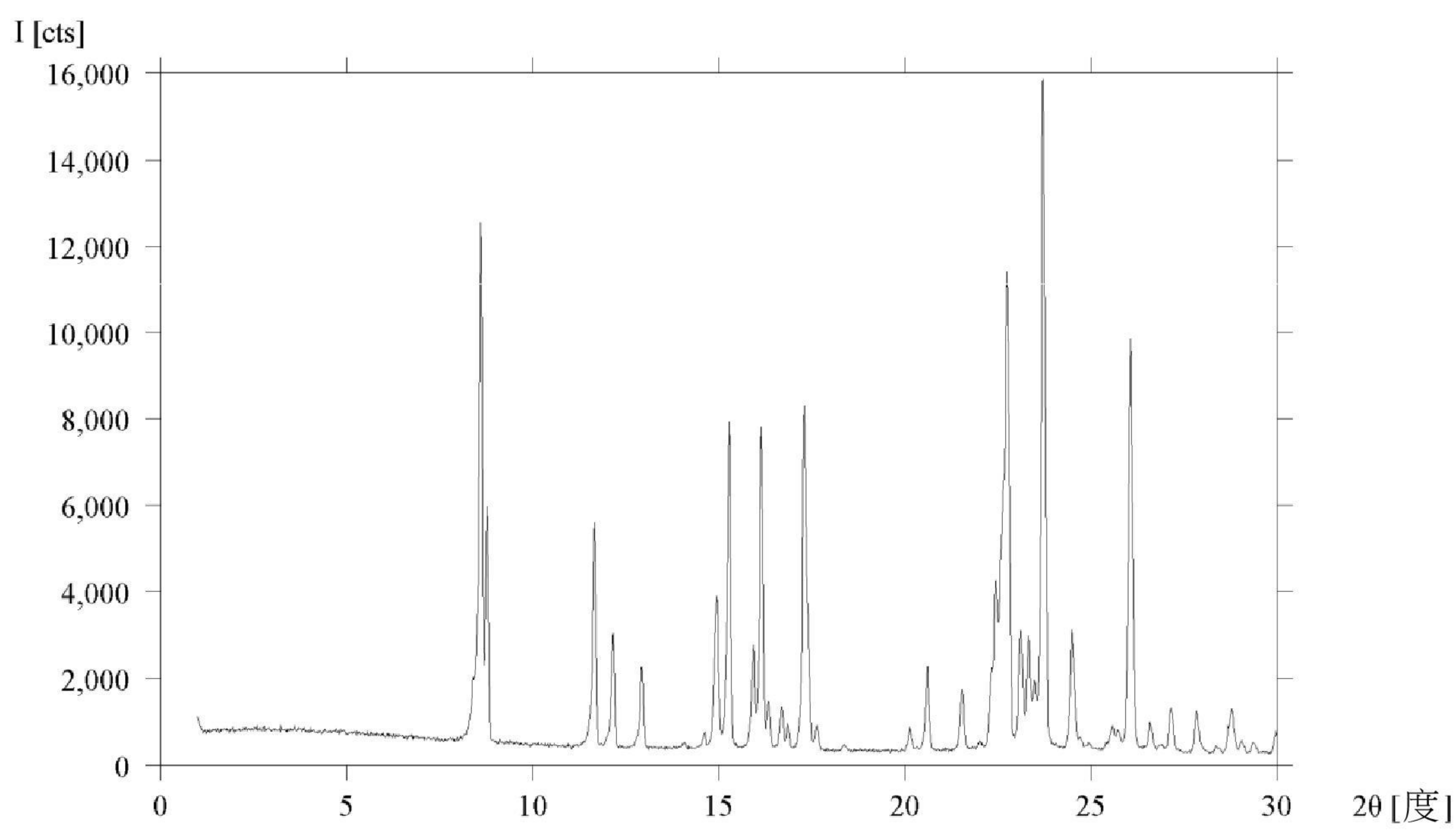
Bravais類型	三斜晶系	三斜晶系
a [Å]	8.005	8.005
b [Å]	11.676	11.812
c [Å]	11.812	11.974
α [度]	61.30	121.21
β [度]	85.79	98.35
γ [度]	77.10	94.21
體積 [Å³/晶胞]	943.2	943.2
對掌性含量?	非對掌性	非對掌性
消光符號	P -	P -
空間群	P1 (1), Pī (2)	P1 (1), Pī (2)
來源	人工輸入	人工輸入

【圖 20】



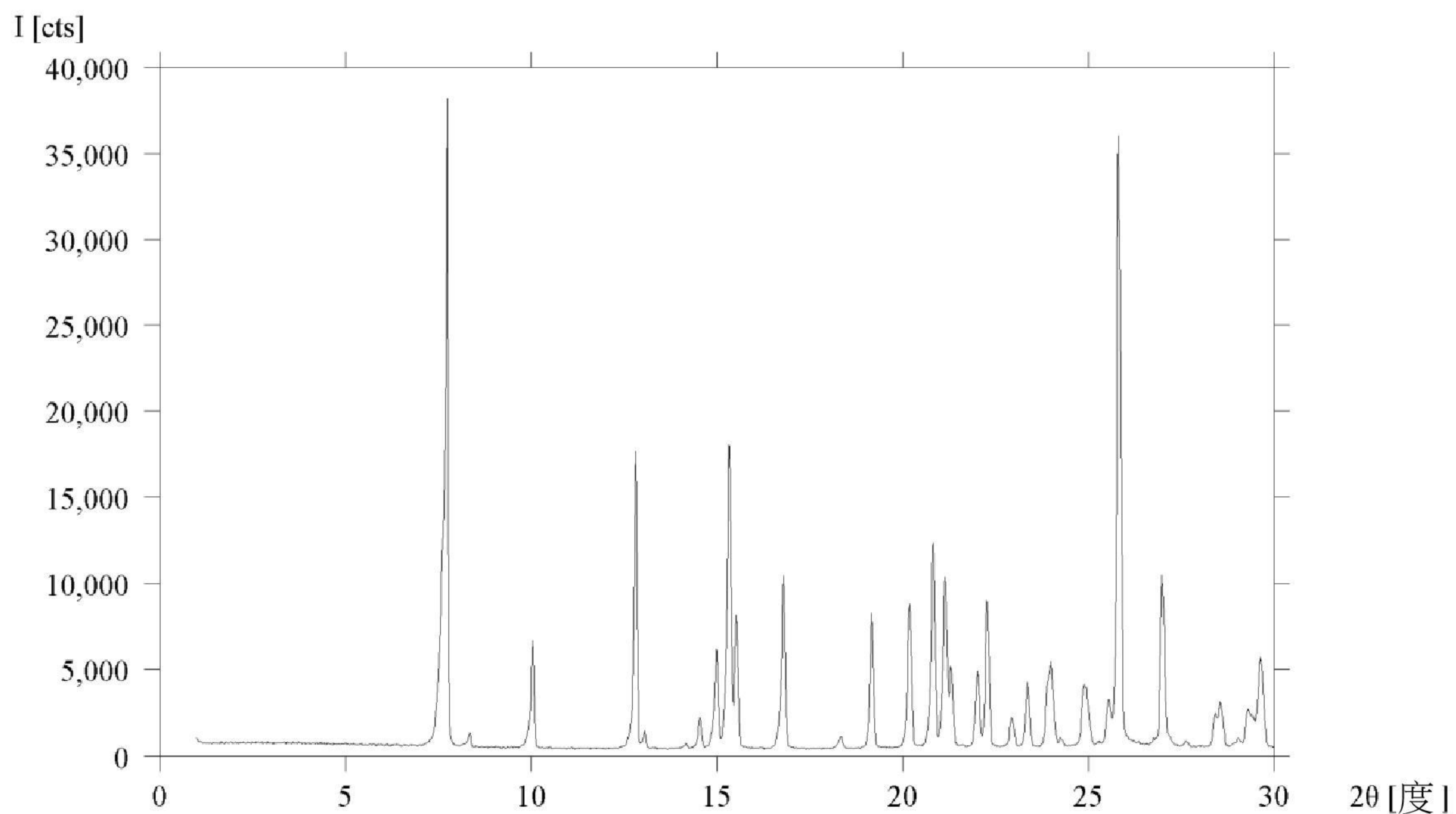
Bravais類型	三斜晶系	三斜晶系
a [Å]	8.067	8.067
b [Å]	11.820	11.820
c [Å]	11.935	12.096
α [度]	61.22	120.14
β [度]	75.17	99.57
γ [度]	84.93	95.07
體積 [Å³/晶胞]	963.4	963.4
對掌性含量?	非對掌性	非對掌性
消光符號	P -	P -
空間群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
來源	人工輸入	人工輸入

【圖 21】



Bravais類型	三斜晶系
a [Å]	7.976
b [Å]	11.642
c [Å]	12.429
α [度]	117.58
β [度]	102.82
γ [度]	95.26
體積 [Å³/晶胞]	971.9
對掌性含量?	非對掌性
消光符號	P -
空間群	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
來源	人工輸入

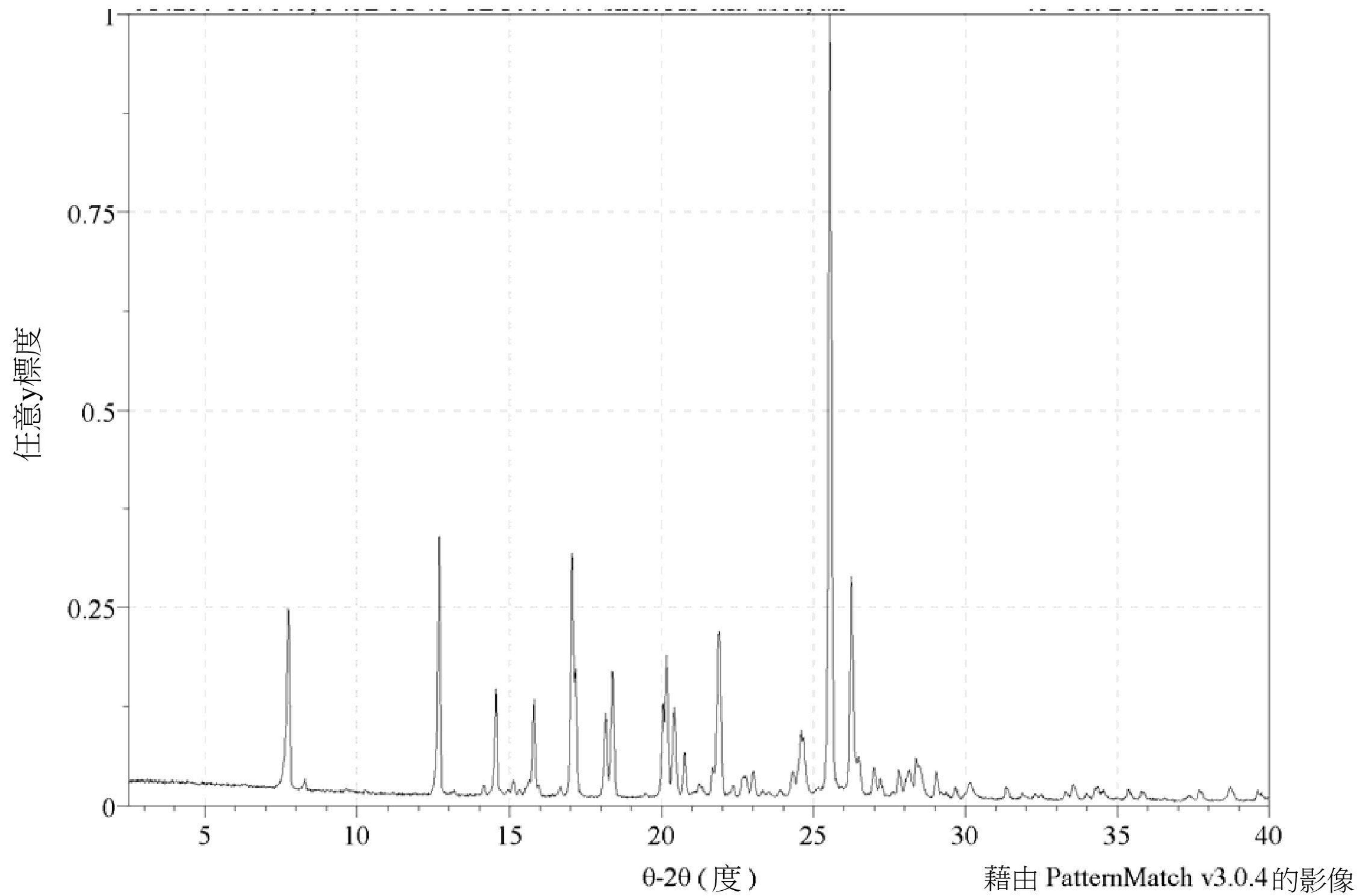
【圖 22】



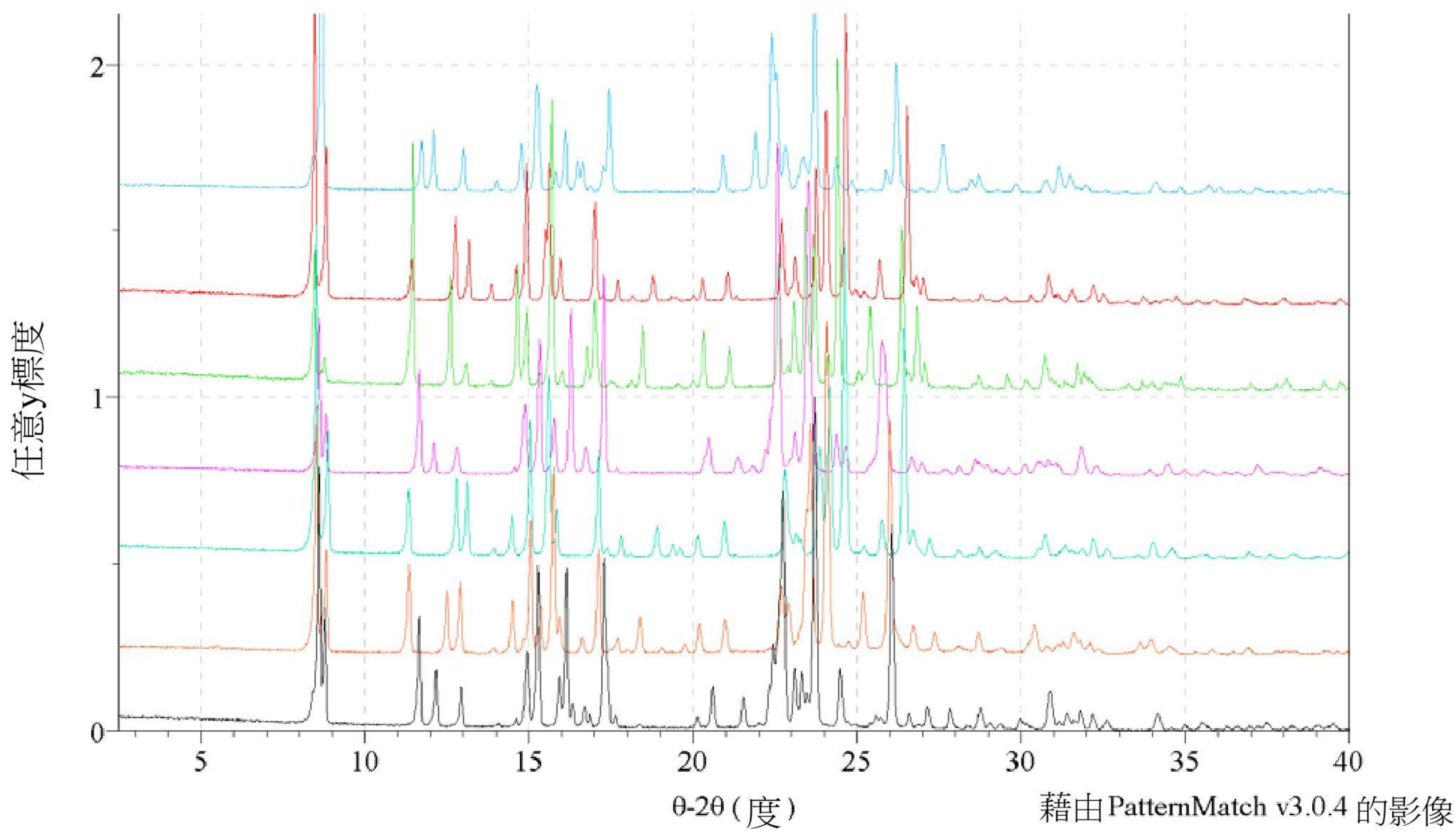
Bravais類型	C底心 斜方晶	原始 單斜晶系
a [Å]	13.561	13.801
b [Å]	21.137	13.560
c [Å]	13.790	21.138
α [度]	90	90
β [度]	90	90.08
γ [度]	90	90
體積[Å³/晶胞]	3,952.8	3,955.8
對掌性含量?	未指定	未指定
消光符號	C c - -	P 1 2₁/n 1
空間群	Ccm2₁ (36)*, Cc2m (40)*, Cmmm (63)*	P2₁/n (14)
來源	Triads 演算法	人工輸入

* = 非習知空間群設定

【圖 23】



【圖 24】



【圖 25】