



(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 I449705 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：098142605

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 11 日

(51)Int. Cl. : C07D498/02 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/11 美國

61/121,668

(71)申請人：細胞治療公司 (美國) CELL THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：戴莫克 布萊安 DYMOCK, BRIAN (GB)；威廉 安東尼 迪奧東尼亞 WILLIAM, ANTHONY DEODAUNIA (IN)；李 靜霞 安吉琳 LEE, CHENG HSIA ANGELINE (SG)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2007/058627A1

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：30 共 0 頁

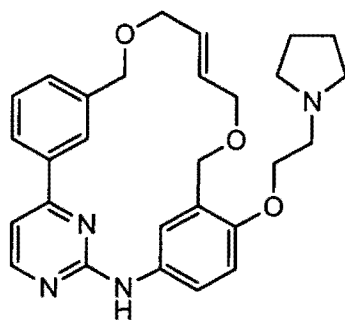
(54)名稱

11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯檸檬酸鹽

11-(2-PYRROLIDIN-1-YL-ETHOXY)-14,19-DIOXA-5,7,26-TRIAZA-TETRACYCLO[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]HEPTACOSA-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-DECAENE CITRATE SALT

(57)摘要

本發明係關於一種已發現具有改良性質的 11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯(化合物 I)之某些鹽。詳言之，本發明係關於該化合物之檸檬酸鹽。本發明亦關於含有該檸檬酸鹽之醫藥組合物及該檸檬酸鹽在治療某些醫學病狀中之使用方法。



化合物 I

The present invention relates to certain salts of a 11-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-14,19-dioxo-5,7,26-triaza-tetracyclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacos-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-decaene

C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C359C

Compound I

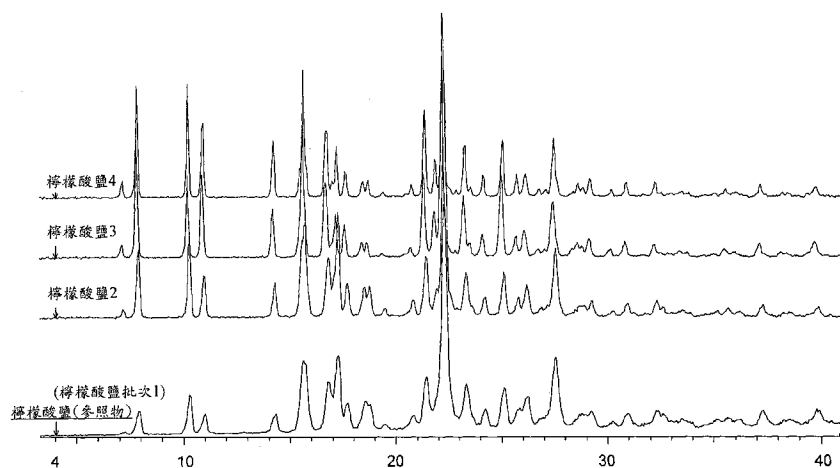
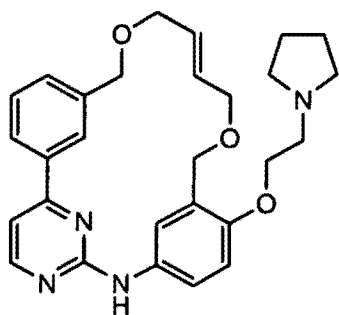


圖17



化合物 I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98142605

(2006.01)

※申請日： 98 12 11

※IPC 分類：C07D^{498/02}

A61K^{31/519}

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P^{35/00}

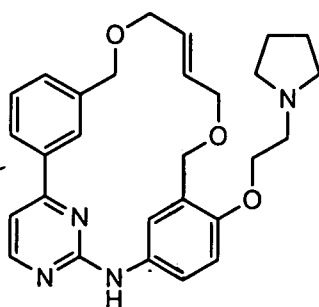
(2006.01)

11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環
[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十
烯檸檬酸鹽

11-(2-PYRROLIDIN-1-YL-ETHOXY)-14,19-DIOXA-5,7,26-TRIAZA-
TETRACYCLO[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]HEPTACOSA-1(25),2(26),3,5,8,10,
12(27),16,21,23-DECAENE CITRATE SALT

二、中文發明摘要：

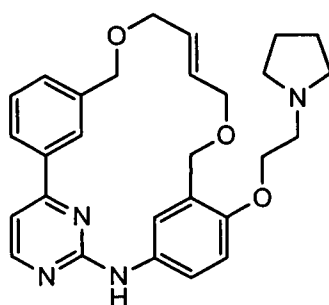
本發明係關於一種已發現具有改良性質的11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯(化合物I)之某些鹽。詳言之，本發明係關於該化合物之檸檬酸鹽。本發明亦關於含有該檸檬酸鹽之醫藥組合物及該檸檬酸鹽在治療某些醫學病狀中之使用方法。



化合物 I

三、英文發明摘要：

The present invention relates to certain salts of a 11-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetracyclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacos-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-decaene (Compound I) which have been found to have improved properties. In particular the present invention relates to the citrate salt of this compound. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing the citrate salt and methods of use of the citrate salt in the treatment of certain medical conditions.



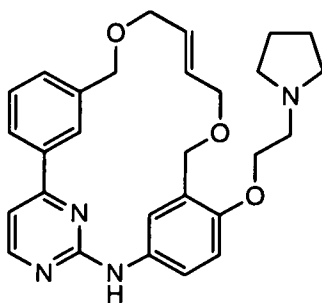
Compound I

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (17) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

化合物 I

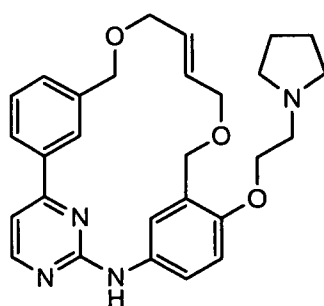
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種 11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環 [19.3.1.1(2,6).1(8,12)] 二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯之檸檬酸鹽。另外，本發明係關於含有該檸檬酸鹽之醫藥組合物及該鹽在某些醫學病狀治療中之使用方法。

【先前技術】

化合物 11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環 [19.3.1.1(2,6).1(8,12)] 二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯 (化合物 I) 最初描述於 PCT/SG2006/000352 中且展示出作為醫藥活性劑治療許多醫學病狀的極大希望，且根據該化合物所顯示之活性概況正在進行該化合物之臨床開發。



化合物 I

在開發適於大量生產且最終進行市售之藥物時，針對所關注目標之可接受藥物活性程度僅為必須考慮的重要變數之一。例如，在調配醫藥組合物時，使醫藥活性物質呈可在商業製造方法中可靠再生產且足夠穩固而耐受醫藥活性物質所暴露之條件的形式是必不可少的。

就製造方面而言，在商業製造期間，醫藥活性物質製造方法之重要一點在於使用相同製造條件下，必需可再生產出相同物質。另外，醫藥活性物質最好以固體形式存在，在此情況下製造條件之微小變化不會導致所生產之醫藥活性物質固體形式之較大變化。例如，製造方法以可靠之基礎產生具有相同結晶性質之物質且亦產生具有相同水合程度之物質係非常重要。

另外，就降解、吸濕性及後續對其固體形式之變化而言，醫藥活性物質之穩定性亦非常重要。其重要性在於可促進醫藥活性物質得以併入醫藥調配物中。若醫藥活性物質為吸濕性(「黏性」)，亦即其(緩慢或長時間)吸水，則由於所添加之提供相同劑量之物質量將視水合程度不同發生極大變化，而幾乎不可能可靠地將醫藥活性物質調配成藥物。此外，水合作用或固體形式之變動(「多形現象」)可致使理化性質(諸如溶解度或溶解速率)發生變化，其又可轉而導致患者口服吸收性不一致。

因此，該醫藥活性物質之化學穩定性、固態穩定性及「存放期」為極其重要之因素。在理想情況下，醫藥活性物質及含有其之任何組合物應能有效儲存相當長的時間，而不展現活性物質在理化特徵(諸如其活性、水分含量、溶解度特徵、固體形式及其類似特徵)方面之顯著變化。

關於11-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯之初步研究係對其鹽酸鹽進行，

且顯示普遍存在多形現象，發現該化合物視製造條件而定會採用一種以上結晶形式。另外觀察到即使製造條件保持不變，多晶型物之水分含量及比率仍在批次間存在差異。此等批次間之不一致及所展現之吸濕性使得該鹽酸鹽從商業觀點來看不太理想。

因此，希望開發出克服或改善一或多個上述所確定之問題的11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯的一種鹽或多種鹽。

【發明內容】

本發明提供11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯之檸檬酸鹽。

在一些實施例中，該鹽為結晶態。

在一些實施例中，該鹽為1:1之檸檬酸鹽。在一些實施例中，檸檬酸鹽之X射線繞射展示在 2θ 標度上於 $22.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰。

在一些實施例中，檸檬酸鹽之X射線繞射展示在 2θ 標度上於 $10.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $15.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰。

在一些實施例中，檸檬酸鹽之X射線繞射展示在 2θ 標度上於選自由 $7.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $22.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 組成之群之至少4個峰。

在一些實施例中，檸檬酸鹽之X射線繞射展示在 2θ 標度

上於選自由 $7.8^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $14.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $15.7^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $21.4^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 及 $22.4^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 組成之群之至少6個峰。

在一些實施例中，檸檬酸鹽之X射線繞射展示在 2θ 標度上於 $7.8^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $14.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $15.7^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $21.4^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 及 $22.4^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 之峰。

在一些實施例中，檸檬酸鹽之X射線繞射亦展示在 2θ 標度上於 $7.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $10.9^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $17.1^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.5^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.7^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $23.1^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $23.3^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $25.1^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $25.8^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $26.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $26.9^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $27.5^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $28.7^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $29.3^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $31.0^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $32.4^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $37.3^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $38.6^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $39.9^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 及 $41.6^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 之峰。

本發明亦提供包含上述鹽之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供一種治療或預防增生性病徵之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之本發明鹽。在一些實施例中，增生性病徵為癌症。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽在增生性病徵治療中之用途。在一些實施例中，增生性病徵為癌症。

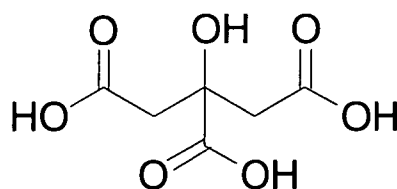
在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽在用於治療增生性病徵之藥物的製造中之用途。在一些實施例中，增生性病徵為癌症。

【實施方式】

如上所述，現已發現11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-

二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯之某些鹽係以單一穩固之多晶型物形式存在。詳言之，本申請者已發現該化合物之檸檬酸鹽係以單一多晶型物形式存在。

雖然咸信檸檬酸之結構為熟習此項技術者所瞭解，但為避免任何不確定性，將結構展示如下。



檸檬酸

有關化合物I之初步研究涉及對其鹽酸鹽之分析。如下表1中所概括，發現最初製備之鹽酸鹽產生不一致的固體形式，在DSC、TGA、GVS及XRPD圖案(參見圖1至16)中存在顯著之可變性。

表1 化合物I之各種鹽酸鹽的固體形式分析列表

批次編號	批次量	固體形式註解(參見正文)
HCl 1	0.72 kg	組1+3+非晶形
HCl 2	0.6 kg	主要為組1
HCl 3	1.6 kg	組1+3+少量非晶形
HCl 4	79 mg	組1
HCl 5	10 mg	組2
HCl 6	30 mg	組3

自表中可看出，儘管使用相同生產條件(批次1至3)，但對6個鹽酸鹽批次的分析卻確定存在多種固體形式，表示該鹽存在較高程度的多形現象。

HCl批次1樣本(參見表1)之XRPD展示於圖1中。該繞射圖顯示該批次具有相當低之結晶度及非晶形光暈，表示其

為多相混合物。HCl批次1樣本的熱解重量分析(TGA)及差示掃描熱量測定(DSC)展示於圖2中。TGA顯示升至100°C兩個階段重量損失總共4.5%，其等於1.4當量之水。此結果分別很好對應於DSC中所見40°C及88°C起始之兩個吸熱峰。樣本中很可能有水分損失，因為¹H NMR中未觀察到製程溶劑。隨後為141°C起始之放熱事件，很可能發生相變形成新固體形式，接著為最終吸熱事件或238°C起始之熔融，之後分解。該等物理變化可見於熱載台顯微視訊中。

HCl批次1樣本之GVS結果展示於圖3中。樣本顯示90% RH下初始吸附循環中+5.5%的初始水吸附。樣本隨後在進行乾燥時損失5%質量且隨後在40% RH中時復得2%質量，總增重為2%。該2%增重將使水含量升至6.5%，其對應於二水合物。樣本似乎為部分脫水水合物，其一旦已暴露於足夠高程度的濕度，即獲得水且隨後在GVS實驗期間一直保留。為判定是否在GVS實驗之後物質固體形出現變化，因此獲取XRPD繞射圖且展示於圖4中。該GVS後之X射線繞射圖與起始物質之繞射圖類似，但具有更多強峰。一些原繞射圖中之次峰(約8.5及15.5 2θ)亦消失不見。進行GVS實驗之物質可能含有一種以上結晶相(晶型)，且其中一種晶型在暴露於升高之濕度時可能發生改變。

HCl批次2之XRPD光譜展示於圖5中且如圖中可見，與獲自HCl批次1之XRPD的相關性較低。HCl批次2之TGA及DSC光譜展示於圖6中且與HCl批次1具有一些相似性，但

並不完全相同。HCl批次2在TGA之第一階段直至260°C才分解，損失5.6%的水。該水分損失代表1.67當量之水。DSC光譜顯示與HCl批次1中所見相同的3個熱事件，然而兩組數據明顯不完全相同。

HCl批次3之XRPD光譜展示於圖7中且與HCl批次1或2不完全相符。HCl批次3之XRPD相當複雜，較其他批次具有更多反射且於 2θ 6.7的額外反射並未出現在其他批次中。HCl批次3之TGA及DSC光譜展示於圖8中。樣本在TGA之第一階段損失1.5%水、接著在165°C直至260°C之分解溫度下再損失1.97%(可能為溶劑)。該水分損失代表0.5當量之水，低於卡爾-費休分析(Karl-Fischer analysis)所指示之1.1當量(3.79%)。造成該情況的一個可能原因在於，為藉助於脫水、晶格(其釋放所捕獲之水)之微小膨脹或結晶結構之變化來釋出捕獲於結構中之水，需要更高溫度。TGA中所損失之總重量為3.4%。DSC光譜顯示與HCl批次1及2中所見相同之3個熱事件，但於200°C有一個額外吸熱事件，可能為去溶劑化。

為探究上述所觀察到之行為，自回流乙腈/水中再結晶HCl鹽，產生79 mg黃色粉末，即HCl批次4。藉由XRPD、TGA及DSC分析，且將數據展示於圖9及10中。證實該物質為HCl鹽之單一、可分離之多晶型(此後稱為『組1』)。作為再結晶之替代，亦可直接自游離鹼及水性酸形成組1物質。圖9展示HCl批次4(組1)之XRPD光譜，其與任何前述批次之XRPD光譜不完全相符。圖10展示HCl批次4之

TGA及DSC光譜，表示其樣本在環境溫度與108°C之間損失6.5%之質量。2當量水相當於6.58%。此與DSC中觀察到的寬吸熱峰(起始=76°C)良好相關。DSC接著展示放熱相變(起始=148°C)隨後繼續展示最終吸熱峰(起始=222°C)。

進行GVS分析且數據展示於圖11中。自40% RH至90% RH，樣本展示極少的水吸收，僅獲得1.6%之質量。自90% RH至乾燥，樣本損失2.8%之質量。藉由GVS後XRPD分析樣本。樣本形式未發生變化(數據未展示)。

當經由『成熟(maturation)』方法自非晶形HCl鹽合成HCl鹽時，可製得第二種不同、可分離之多晶型(HCl批次5)。在該方法中，於小瓶中以10或20體積之甲醇或乙醇處理少量非晶形鹽(10 mg)。隨後蓋上小瓶且置於成熟腔室中自環境溫度至50°C循環，在各條件下用時4小時。約18小時後，過濾樣本且分析。證實該物質為不同於組1物質之HCl鹽單一、多晶型(此後稱為『組2』)。圖12展示於乙醇(20體積，上方)及甲醇(10體積，下方)中製得之樣本的XRPD繞射圖。儘管樣本間存在較小差異，但顯然該等數據完全不同於本文中描述之其他批次。圖13展示製備於乙醇中之樣本的DSC，其明顯比其他批次更加複雜。

當在丙酮或在具有甲醇或水性HCl之醇溶劑中自游離鹼合成HCl鹽時，可製得第三種不同、可分離之多晶型(HCl批次6)。圖14展示XRPD繞射圖，其記錄於低解析度及高解析度儀器上，且亦不同於本文中描述之其他批次。令人驚奇的是，展示於圖15中之DSC及TGA非常簡單，在降解

發生於約 240°C 之前，TGA 中記錄了極小的重量損失，且同樣地在熔融及分解之前，DSC 中無熱事件。證實該物質為不同於組 1 及 2 物質之 HCl 鹽單一、多晶型(此後稱為『組 3』)。在 GVS(圖 16)中，自 40% RH 至 90% RH，樣本展示極少的水吸附，僅獲得 1.6% 之質量。自 90% RH 至乾燥，樣本損失 2.4% 之質量。藉由 GVS 後 XRPD 分析樣本。樣本形式在實驗後未發生變化(數據未展示)。HCl 批次 4 及 6(組 1 及 3)二者之 GVS 實驗彼此有些類似但不同於 HCl 批次 1，進一步突出 HCl 鹽之可變性。

組 3 物質在一定條件下受壓(stressed)，該等條件可能使其轉化為組 1 物質或實際上另一水合形式或多晶型。因此在 40°C / 75% RH 下以及在 60°C / 96% RH 下儲存樣本且定期藉由 XRPD 分析。結果概括於表 2 中。

表 2 組 3 鹽酸鹽壓力測試之列表

實驗	條件	時間	註解
1	40°C/75% RH	0 小時	組 3
2	60°C/96% RH	0 小時	組 3
3	40°C/75% RH	24 小時	組 3
4	60°C/96% RH	24 小時	組 1
5	40°C/75% RH	48 小時	組 3
6	40°C/75% RH	72 小時	組 1

自 XRPD 數據(未展示)可看出，組 3 物質可在高溫及高濕度下轉化成組 1 物質。此暗示，若將組 3 物質選作較佳之生產形式，則其需要以控制方式生產且任何後生產操作(諸如調配方法)需要加以控制以確保其不會轉化成組 1 物質。

總而言之，用以製備及純化 11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-

14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯HCl鹽之方法由於觀察到存在顯著批次間變化而並未充分控制該化合物之多晶型。儘管經仔細研究確定了3種不同的、明顯可分離之固體形式(HCl批次4-6)，但仍十分清楚較大規模生產批次(HCl 1-3)並不嚴格匹配任何參照標準。HCl批次1及3皆為組1及3形式之混合物，非晶形含量之數量有所不同。HCl批次2十分接近組1，但令人遺憾的是，其在XRPD圖案中含有其他無法解釋的峰。另外，即使產生單一多晶型物(批次4至6)，但其仍展現顯著之吸水性(通常高達1.6%)，使得其在醫藥調配物中之使用難以確保一致之給藥。另外，已發現自DSC分析觀點來看最有前途之鹽酸鹽(HCl批次6-組3)在如以上所討論之壓力下轉化為其他多晶型，表示其並非穩定的多晶型物。

由於觀察到如以上所討論之鹽酸鹽具有不可接受之可變性，因此需要一種替代的穩固固體形式。進一步的發現試圖確定檸檬酸鹽即為這樣一種穩固的固體形式。表3列出所製備及分析之檸檬酸鹽批次。

表 3

批次編號	批次量	固體形式註解
檸檬酸鹽1	0.3 g	組A
檸檬酸鹽2	20 g	組A
檸檬酸鹽3	66 g	組A
檸檬酸鹽4	37 g	組A
檸檬酸鹽5	3.5 kg	組A
檸檬酸鹽6	0.88 kg	組A

對上表中提及之各種檸檬酸鹽批次的分析顯示其作為單一多晶型物之顯著一致性。

圖 17 展示以檸檬酸鹽 1 作為參照標準，檸檬酸鹽批次 1、2、3 及 4 之高解析度 X 射線繞射圖案(D5000)。很明顯該等批次實際上非常類似且就確立固體形式分類而言基本相同。所觀察到的所有峰的完整列表展示於表 5 中。

圖 18、19、20 及 21 分別展示檸檬酸鹽批次 1、2、3 及 4 之 TGA(上方)及 DSC(下方)光譜。熱解重量分析明顯顯示該等檸檬酸鹽在 180°C 熔融分解前無重量損失。此表示檸檬酸鹽之一般溫度穩定性及穩固性，以及檸檬酸鹽通常不吸濕。另外，對差示掃描熱量測定圖的檢查表示該等鹽無其他明顯熱事件(相變等)。亦自該數據明顯看出該等批次在其熱分布方面基本相同。

圖 22 展示檸檬酸鹽批次 1 之變溫 X 射線繞射圖案。參看所示之變溫 X 射線繞射圖案，明顯不存在與實驗溫度無關之變化，再次表示該檸檬酸鹽之穩固性質。另外，圖 23 及 24 分別展示 GVS 實驗及 GVS 後 XRPD 光譜。數據表示檸檬酸鹽批次 1 亦具有低吸濕性，且在 0 與 90% RH 之間無大量水(小於 0.8%)經吸收。在 GVS 實驗前後，XRPD 圖案中不存在變化。

圖 25、26、27、28 及 29 分別展示以不同於圖 17 之儀器所記錄，檸檬酸鹽批次 2、3、4、5 及 6 之高解析度 X 射線繞射圖案。該數據與圖 17 相比在 y 軸上對於峰的擴張具有極好解析度，然而所發生反射之 2 θ 及相對強度明顯與本文中所

提供之其他 XRPD 數據基本相同。

為測定檸檬酸鹽多形現象之傾向，使組 A 物質在 27 種不同溶劑中成熟。以相應溶劑(參見下表 4)將少量固體調成漿且儲存於恆溫器中，在 50°C/室溫下進行 4 小時加熱/冷卻循環，持續 24 小時。隨後在真空下移除溶劑且藉由 XRPD 分析留存之固體。在所有情況下僅鑑定出一種固體形式。

表 4 成熟研究後固體分析之結果

溶劑	固體形式	溶劑	固體形式	溶劑	固體形式
庚烷	形式 A	3-甲基-1-丁醇	形式 A	乙醇	形式 A
環己烷	形式 A	甲基異丁基酮	形式 A	乙酸異丙酯	形式 A
1,4-二噁烷	形式 A	2-丁醇	形式 A	甲醇	形式 A
甲苯	形式 A	2-甲氧基乙醇	形式 A	乙腈	形式 A
TBME	形式 A	1-丁醇	形式 A	硝基甲烷	形式 A
乙酸異丁酯	形式 A	IPA	形式 A	DMSO	形式 A
乙酸丙酯	形式 A	甲基乙基酮	形式 A	水	形式 A
乙酸乙酯	形式 A	1-丙醇	形式 A	四氫呋喃	形式 A
1-戊醇	形式 A	丙酮	形式 A	二氯甲烷	形式 A

在更苛刻條件下，如當樣本在 60°C 及 96% RH 之潮濕箱中置放 1 週來測試檸檬酸鹽組 A 物質之穩定性。圖 30 展示即使在此等條件下亦未觀察到結晶圖案之變化。

表 5 檸檬酸鹽(檸檬酸鹽批次 6，20 範圍源自檸檬酸鹽批次 2-5)顯著 X 射線繞射峰之列表

峰位置(2 θ , $\pm 0.5^\circ$)	相對強度
7.1	弱
7.8 ✓	中等
10.2 ✓	強
10.9 ✓	弱
14.2 ✓	中等
15.7 ✓	中等
16.8 ✓	中等
17.1 ✓	弱
17.6	弱

峰位置(2θ , $\pm 0.5^\circ$)	相對強度
18.5	弱
18.7	弱
20.7	弱
21.4 ✓	中等
22.4 ✓	強
23.3 ✓	弱
24.2	弱
25.1 ✓	弱
25.8 ✓	弱
26.2	弱
26.9	弱
27.5 ✓	弱
28.7	弱
29.3	弱
31.0	弱
32.4	弱
37.3	弱
38.6	弱
39.9	弱
41.6	弱

可看出，檸檬酸鹽可以X射線繞射展示在 2θ 標度上於 $22.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰為特徵。

在一些實施例中，檸檬酸鹽可進一步以X射線繞射展示在 2θ 標度上於 $10.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $15.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰為特徵。

在一些實施例中，檸檬酸鹽可進一步以X射線繞射展示在 2θ 標度上於選自由 $7.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $22.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 組成之群之至少4個峰為特徵。

在一些實施例中，檸檬酸鹽可進一步以X射線繞射展示在 2θ 標度上於選自由 $7.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $22.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 組成之群之至少6個峰為特徵。

在一些實施例中，檸檬酸鹽可進一步以X射線繞射展示在 2θ 標度上於 $7.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $22.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰為特徵。

在一些實施例中，檸檬酸鹽可進一步以X射線繞射展示在 2θ 標度上於 $10.9^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $23.3^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $25.1^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $25.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $27.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰為特徵。

雖然上述討論之峰為特徵峰，但檸檬酸鹽之X射線繞射亦可展示在 2θ 標度上於 $7.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $23.1^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $24.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $26.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $26.9^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $28.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $29.3^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $31.0^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $32.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $37.3^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $38.6^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $39.9^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $41.6^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰。

如所屬領域中熟習此項技術者所瞭解，繞射之相對強度可視許多因素(諸如樣本製備方法及所用儀器類型)而變化。另外，在某些情況下可能無法偵測出上文提及的一些峰。

本發明之鹽可藉由使化合物(I)之游離鹼與適當形式之檸檬酸在適當溶劑中反應且在結晶、沈澱或蒸發後自反應混合物中回收所得鹽而產生。

可在任何無干擾之溶劑或溶劑混合物(在其中游離鹼具有適當溶解度)中進行形成鹽之反應。該類型合適溶劑之實例包括甲苯、四氫呋喃及水。方法通常涉及使游離鹼在高溫(諸如大於 20°C)下溶解於適當溶劑中。在一些實施例

中，游離鹼在約65°C之溫度下溶解於溶劑(例如四氫呋喃)中。在一些實施例中，游離鹼在約90°C之溫度下溶解於溶劑(例如水)中。

一旦游離鹼已溶解於適當溶劑中，方法隨後則涉及添加適量酸。儘管酸之量可變化，但通常所用酸之量為化學計量當量或稍微超過化學計量。添加酸後，方法隨後通常涉及在添加溫度下攪拌反應混合物1小時，之後冷卻反應混合物至低於反應溫度之溫度以促進結晶。一旦已形成所需程度之晶體，則可藉由過濾分離晶體且使用此項技術中之常規方式乾燥。

在另一實施例中，本發明提供一種以本發明之鹽在治療增生性病變上之用途。使用該類型化合物之調配物及方法學及可由此治療之病變係揭示於PCT/SG2006/000352中。

現將參考下列非限制性實例來描述本發明。如以上所討論製備鹽酸鹽用作比較實例且以類似方式分析。

實例1 化合物I鹽酸鹽之形成(比較實例)

溶解游離鹼 11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯於二氯甲烷中，使之回流且以活性碳處理。趁熱經由矽藻土墊過濾混合物並以二氯甲烷洗滌。向濾液中添加甲醇HCl且在10-15°C下攪拌混合物2-3小時。冷卻漿液至5-10°C，過濾，以庚烷洗滌且在40-45°C真空烘箱中乾燥，產生 11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1

(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯鹽酸鹽。

實例2 檸檬酸鹽之形成

懸浮化合物I(50 mg, 0.106 mmol)於THF或甲苯(2 mL)中，且平緩加熱至65°C直至成為澄清溶液。接著以1當量檸檬酸處理溶液，在65°C下加熱1小時且緩慢冷卻至5°C隔夜以促進結晶。接著藉由過濾分離由此形成之晶體。

實例3 檸檬酸鹽之形成

懸浮化合物I(50 mg, 0.106 mmol)於THF(2 mL)中，且平緩加熱至65°C直至成為澄清溶液。接著以1當量檸檬酸(水溶液)處理溶液，在90°C下加熱1小時且緩慢冷卻至5°C隔夜以促進結晶。接著藉由過濾分離由此形成之晶體。

實例4 熱解重量分析及差示掃描熱量測定

在以下條件下對鹽酸鹽(比較)及檸檬酸鹽之樣本進行熱解重量分析及差示掃描熱量測定。在配備50個位置之自動取樣器之TA儀器Q2000上收集DSC數據。使用經認證之鈦對儀器進行能量及溫度校正。通常，將針孔鋁盤中0.5-3 mg之各樣本以10°C/分自25°C加熱至270°C。

在樣本上維持50 ml/分之氮氣吹掃。儀器控制軟體為Thermal Advantage v4.6.6，且使用Universal Analysis v4.3A來分析數據。或者，在配備50個位置之自動取樣器之Mettler DSC 823e上收集DSC數據。使用經認證之鈦對儀器進行能量及溫度校正。通常，將針孔鋁盤中0.5-3 mg之各樣本以10°C/分自25°C加熱至270°C。在樣本上保持50

ml/分之氮氣吹掃。儀器控制及數據分析軟體為 STARe v9.01。

在配備16個位置之自動取樣器之TA儀器Q500 TGA上收集TGA數據。使用經認證之亞鋁美(Alumel)對儀器進行溫度校正。通常將5-30 mg各樣本負載於預配衡鉑坩堝及鋁DSC盤上，且以10°C/分自環境溫度加熱至300°C。在樣本上維持60 ml/分之氮氣吹掃。儀器控制軟體為Thermal Advantage v4.6.6，且使用Universal Analysis v4.3A來分析數據。或者，在配備34個位置之自動取樣器之Mettler TGA/SDTA 851e上收集TGA數據。使用經認證之鈹對儀器進行溫度校正。通常將5-30 mg各樣本負載於預稱重鋁坩堝上，且以10°C/分自環境溫度加熱至300°C。在樣本上維持50 ml/分之氮氣吹掃。儀器控制及數據分析軟體為STARe v9.01。掃描結果展示於上文討論之圖中。

實例5 X射線繞射分析

對鹽酸鹽(比較)及檸檬酸鹽樣本進行X射線繞射以測定特徵性X射線繞射圖案。所用條件如下：在Siemens D5000繞射儀上使用Cu K α 輻射(40 kV, 40 mA)、 θ - θ 測角器、V20發散及接收狹縫、石墨二次單色器及閃爍計數器來收集X射線粉末繞射圖案。使用經認證之剛玉標準(NIST 1976)核查儀器之效能。

環境條件

將在環境條件下運行之樣本使用原樣粉末製備為平板試樣。將約35 mg之樣本輕緩裝填於切割為零背景(510)拋光

矽晶圓的空腔中。分析期間，使樣本在其自身平面內旋轉。數據收集之詳情為：

- 角度範圍：2-42 °2 θ
- 步長：0.05 °2 θ
- 收集時間：4秒/步。

或者，在Bruker AXS C2 GADDS繞射儀上使用Cu K α 輻射(40 kV，40 mA)、XYZ自動載台、用於自動樣本定位之雷射視訊顯微鏡及HiStar二維區偵測器來收集X射線粉末繞射圖案。X射線光學裝置由聯合0.3 mm針孔視準儀之單個Göbel多層反射鏡組成。光束發散角，亦即X射線光束在樣本上之有效大小為約4 mm。使用 θ - θ 連續掃描模式，樣本-偵測器距離為20 cm，得出有效2 θ 範圍為3.2°-29.7°。通常將樣本曝露於X射線光束120秒。

將在環境條件下運行之樣本使用未經研磨之原樣粉末製備成平板試樣。將約1-2 mg樣本輕輕壓在玻璃載片上以得到平面。

非環境條件

將在非環境條件下運行之樣本與導熱化合物一起安裝於矽晶圓上。接著以約10°C/分加熱樣本至適當溫度且隨後保持等溫約2分鐘，之後開始數據收集。

檸檬酸鹽之X射線繞射圖案展示於上文討論之圖中。

實例6 變溫X射線繞射

為探究檸檬酸鹽樣本之穩定性，進行變溫X射線繞射。因此，在一系列溫度下之X射線繞射條件下掃描該等鹽且

測定特徵峰。各掃描之結果展示於上文討論之圖中。

在本發明中所描述特定實施例之詳情不應理解為限制條件。在不脫離本發明本質及範疇的情況下可作各種等價及修改，且應瞭解該等等價實施例為本發明之一部分。

【圖式簡單說明】

圖1展示HCl批次1之X射線粉末繞射(XRPD)繞射圖：低解析度跡線(C2，上方)及高解析度跡線(D5000，下方)。

圖2展示HCl批次1之差示掃描熱量測定(DSC)(上方)及熱解重量分析(TGA)(下方)結果。

圖3展示HCl批次1之重量法蒸氣吸附(GVS)結果。

圖4展示HCl批次1 GVS前及GVS後之XRPD繞射圖。

圖5展示HCl批次2之XRPD繞射圖。

圖6展示HCl批次2之TGA(上方)及DSC(下方)結果。

圖7展示HCl批次3之XRPD繞射圖。

圖8展示HCl批次3之TGA(上方)及DSC(下方)結果。

圖9展示HCl批次4之高解析度XRPD繞射圖。

圖10展示HCl批次4之DSC(上方)及TGA(下方)結果。

圖11展示HCl批次4之GVS結果。

圖12展示HCl批次5之XRPD繞射圖(2種情況)。

圖13展示HCl批次5(由乙醇製備)之DSC溫譜圖結果。

圖14展示HCl批次6之XRPD繞射圖：低解析度跡線(C2，上方)及高解析度跡線(D5000，下方)。

圖15展示HCl批次6之TGA(上方)及DSC(下方)結果。

圖16展示HCl批次6之GVS結果。

圖 17 展示檸檬酸鹽批次 1、2、3 及 4 之高解析度 X 射線繞射圖案 (D5000)。

圖 18 展示檸檬酸鹽批次 1 之 TGA(上方)及 DSC(下方)結果。

圖 19 展示檸檬酸鹽批次 2 之 TGA(上方)及 DSC(下方)結果。

圖 20 展示檸檬酸鹽批次 3 之 TGA(上方)及 DSC(下方)結果。

圖 21 展示檸檬酸鹽批次 4 之 TGA(上方)及 DSC(下方)結果。

圖 22 展示檸檬酸鹽批次 1 之變溫 X 射線繞射圖案。

圖 23 及 24 分別展示檸檬酸鹽批次 1 之 GVS 實驗測得之 DVS 等溫圖及 GVS 後 XRPD 光譜。

圖 25、26、27、28 及 29 分別展示以不同於圖 17 之儀器所記錄，檸檬酸鹽批次 2、3、4、5 及 6 之高解析度 X 射線繞射圖案。

圖 30 展示檸檬酸鹽組 A 物質在 60°C 及 96% RH 下之潮濕箱中保存一週前與後之 X 射線繞射圖案。

103年3月14日修正(本)
103年3月14日

第098142605號專利申請案

中文申請專利範圍替換本(103年3月)

七、申請專利範圍：

1. 一種11-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-14,19-二噁-5,7,26-三氮雜-四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十烯之檸檬酸鹽。
2. 如請求項1之鹽，其中該鹽為結晶態。
3. 如請求項1或2之鹽，其中該鹽為1:1鹽。
4. 如請求項1或2之鹽，其X射線繞射展示在 2θ 標度上於 $22.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰。
5. 如請求項4之鹽，其X射線繞射亦展示在 2θ 標度上於 $10.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $15.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰。
6. 如請求項1或2之鹽，其X射線繞射展示在 2θ 標度上於選自由 $7.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $22.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 組成之群之至少4個峰。
7. 如請求項1或2之鹽，其X射線繞射展示在 2θ 標度上於選自由 $7.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $22.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 組成之群之至少6個峰。
8. 如請求項6之鹽，其X射線繞射展示在 2θ 標度上於 $7.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $22.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰。
9. 如請求項8之鹽，其X射線繞射亦展示在 2θ 標度上於 $10.9^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $17.1^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $23.3^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $25.1^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $25.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 及 $27.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 之峰。

10. 如請求項9之鹽，其X射線繞射亦展示在 2θ 標度上於
 $7.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.5^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.7^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、
 $20.7^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $23.1^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $26.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、
 $26.9^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $28.7^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $29.3^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $31.0^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、
 $32.4^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $37.3^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $38.6^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 、 $39.9^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 及
 $41.6^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 之峰。
11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之鹽。
12. 一種如請求項1至10中任一項之鹽之用途，其係用於製造供治療增生性病徵之藥物。
13. 如請求項12之用途，其中該增生性病徵為癌症。

八、圖式：

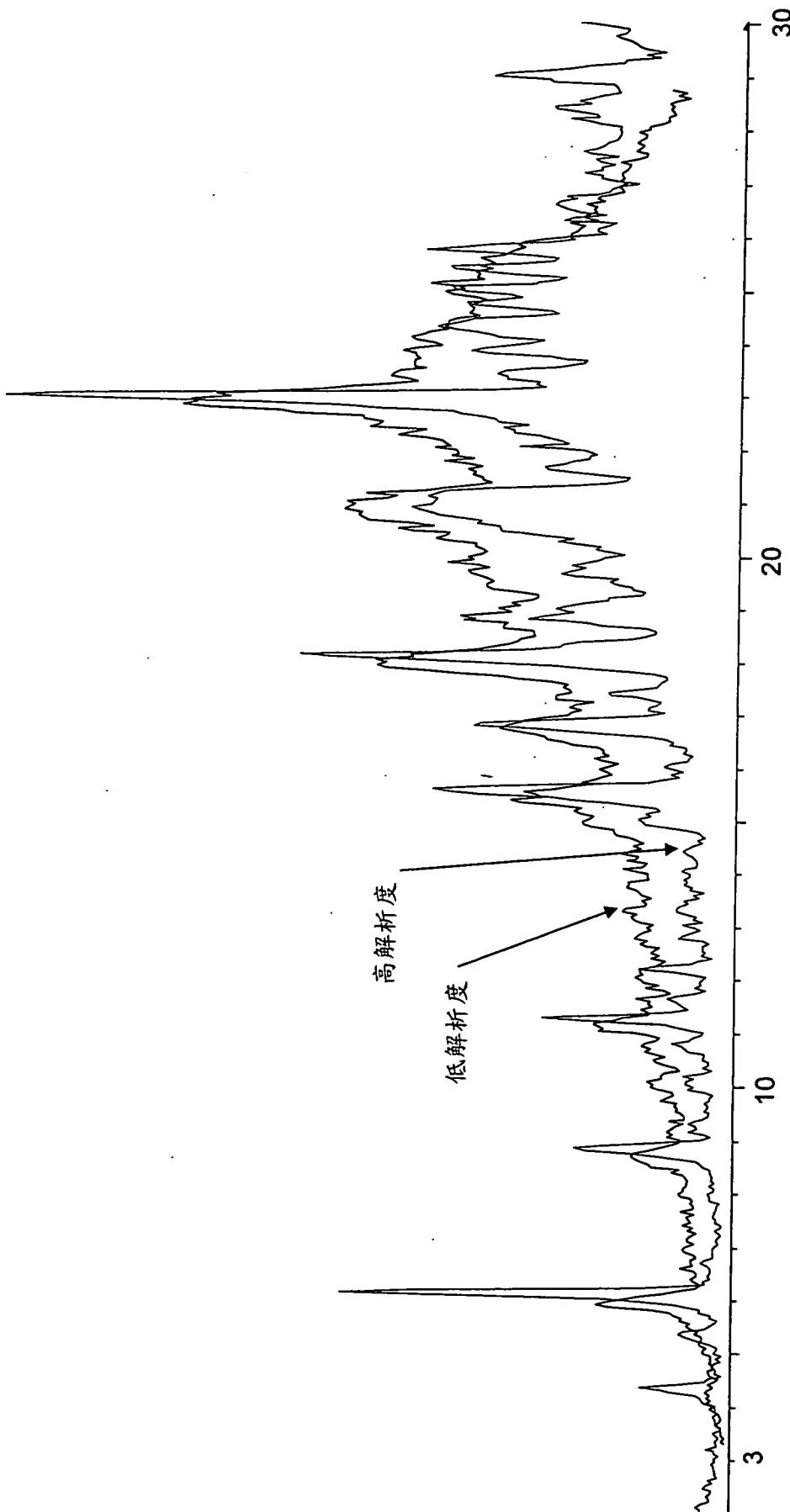


圖1

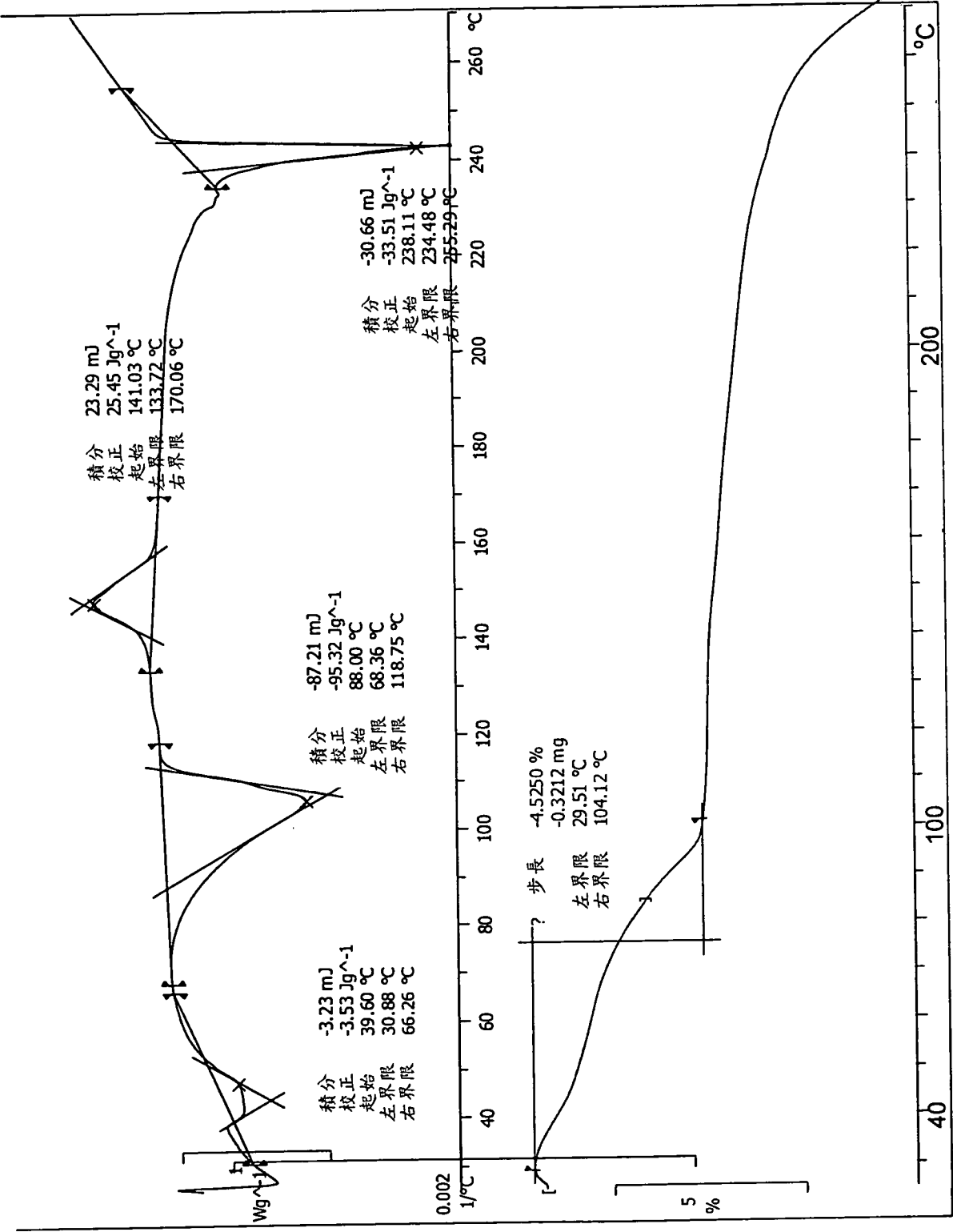


圖2

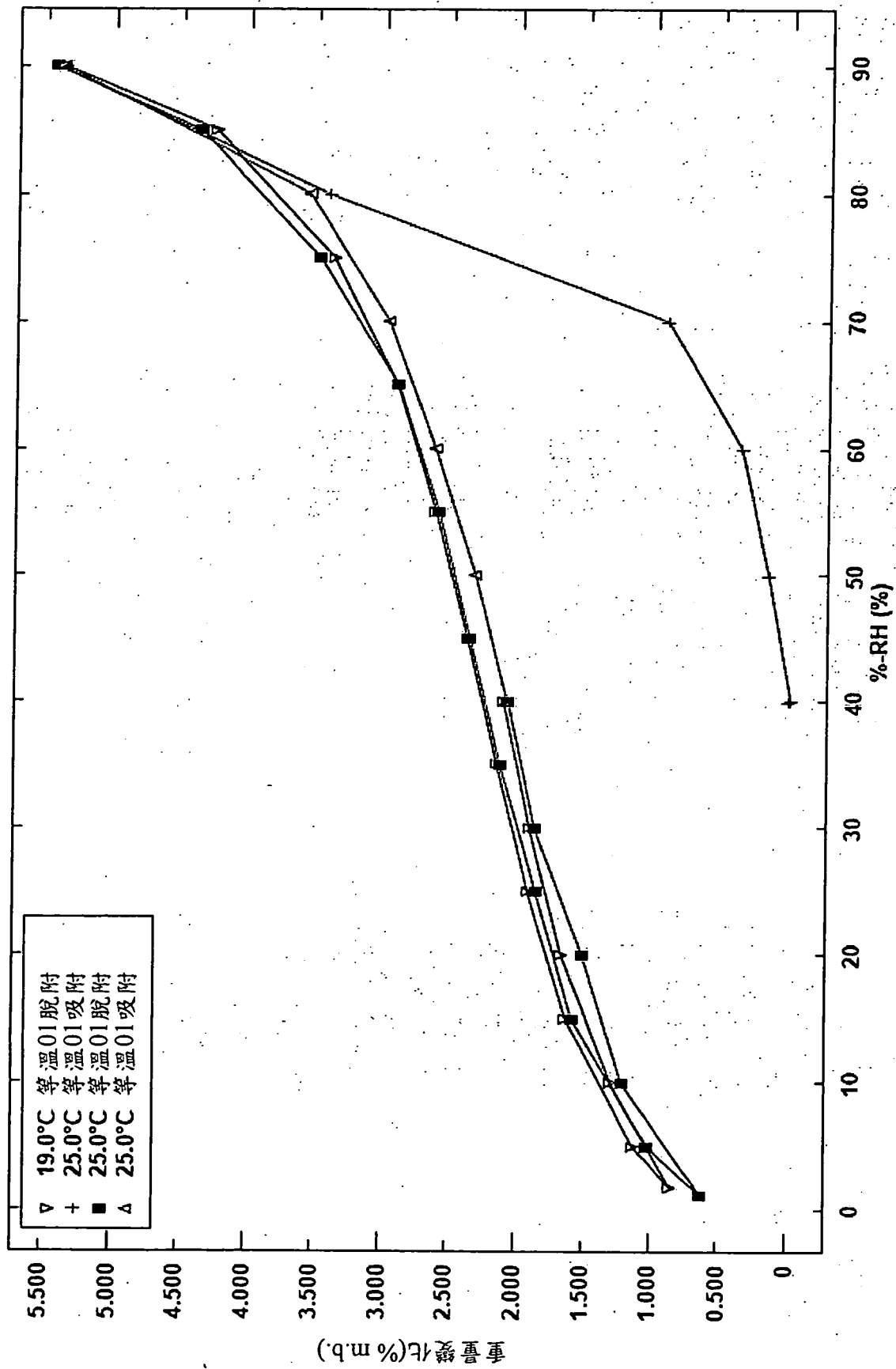


圖3

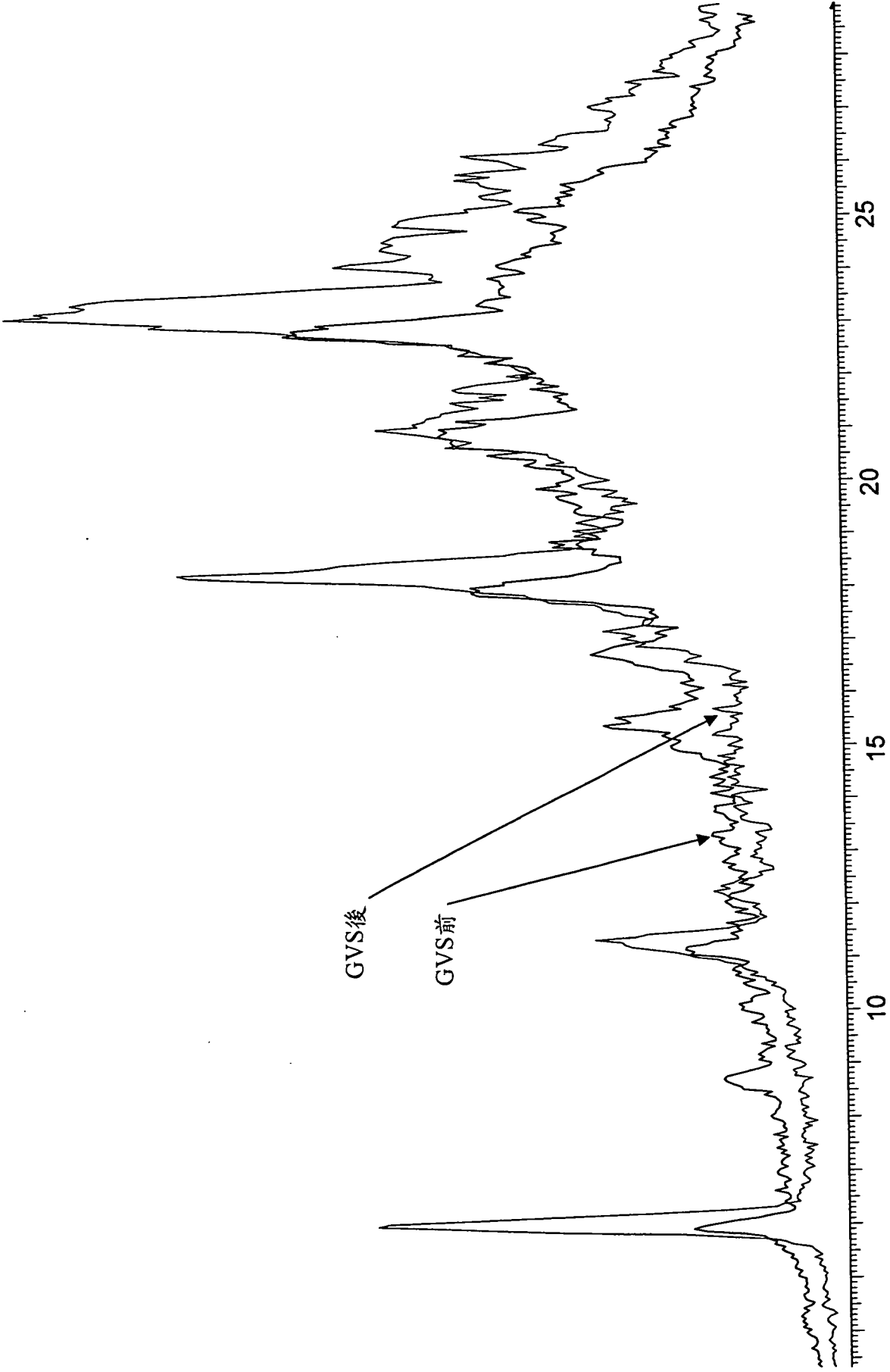


圖 4

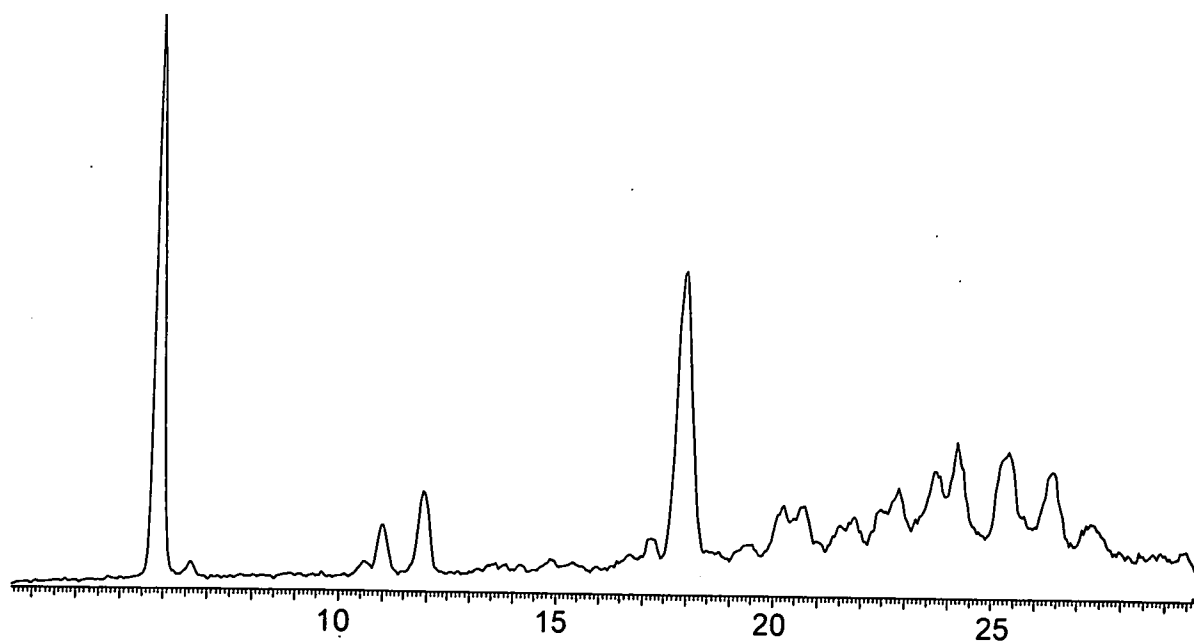


圖5

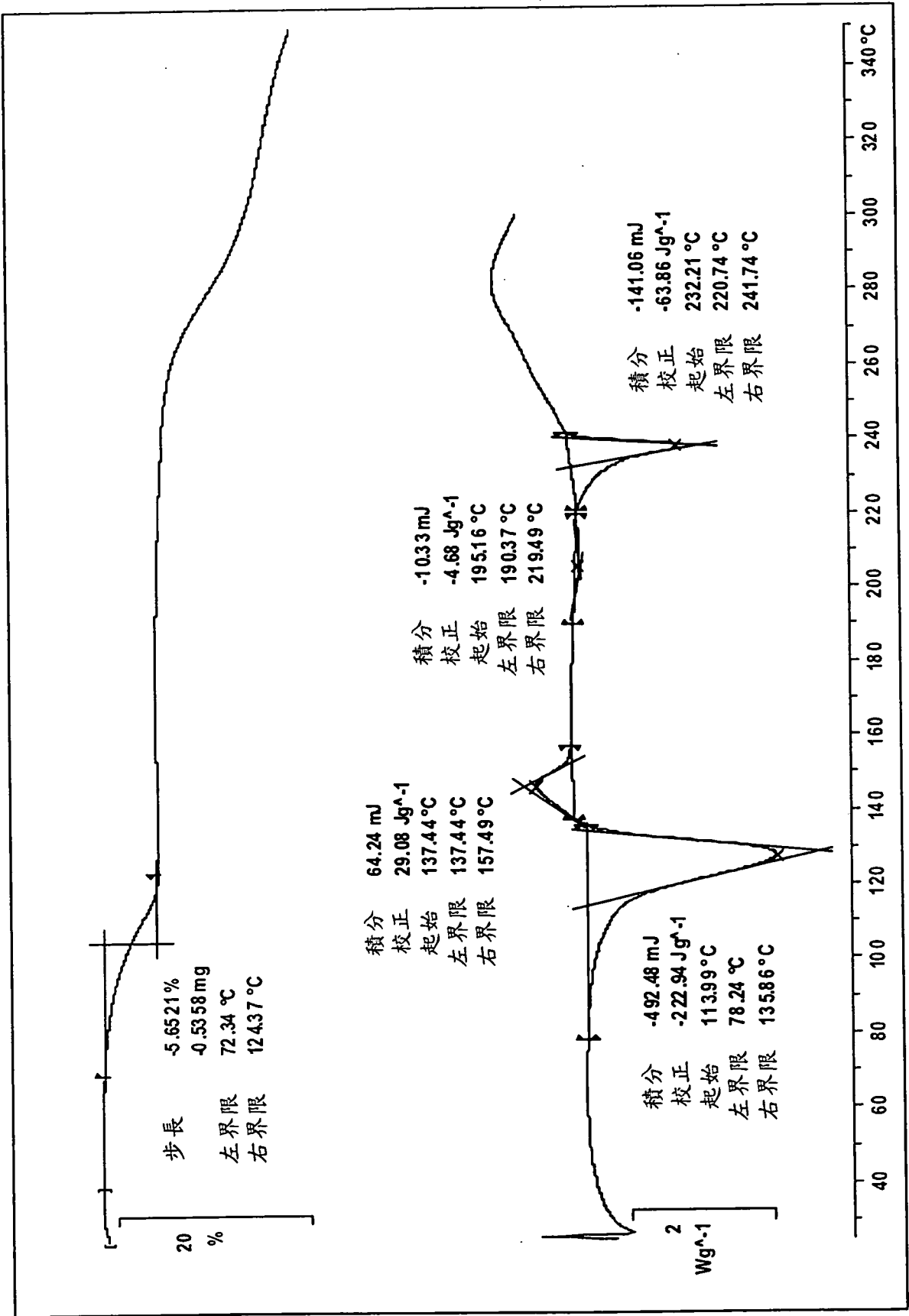


圖6



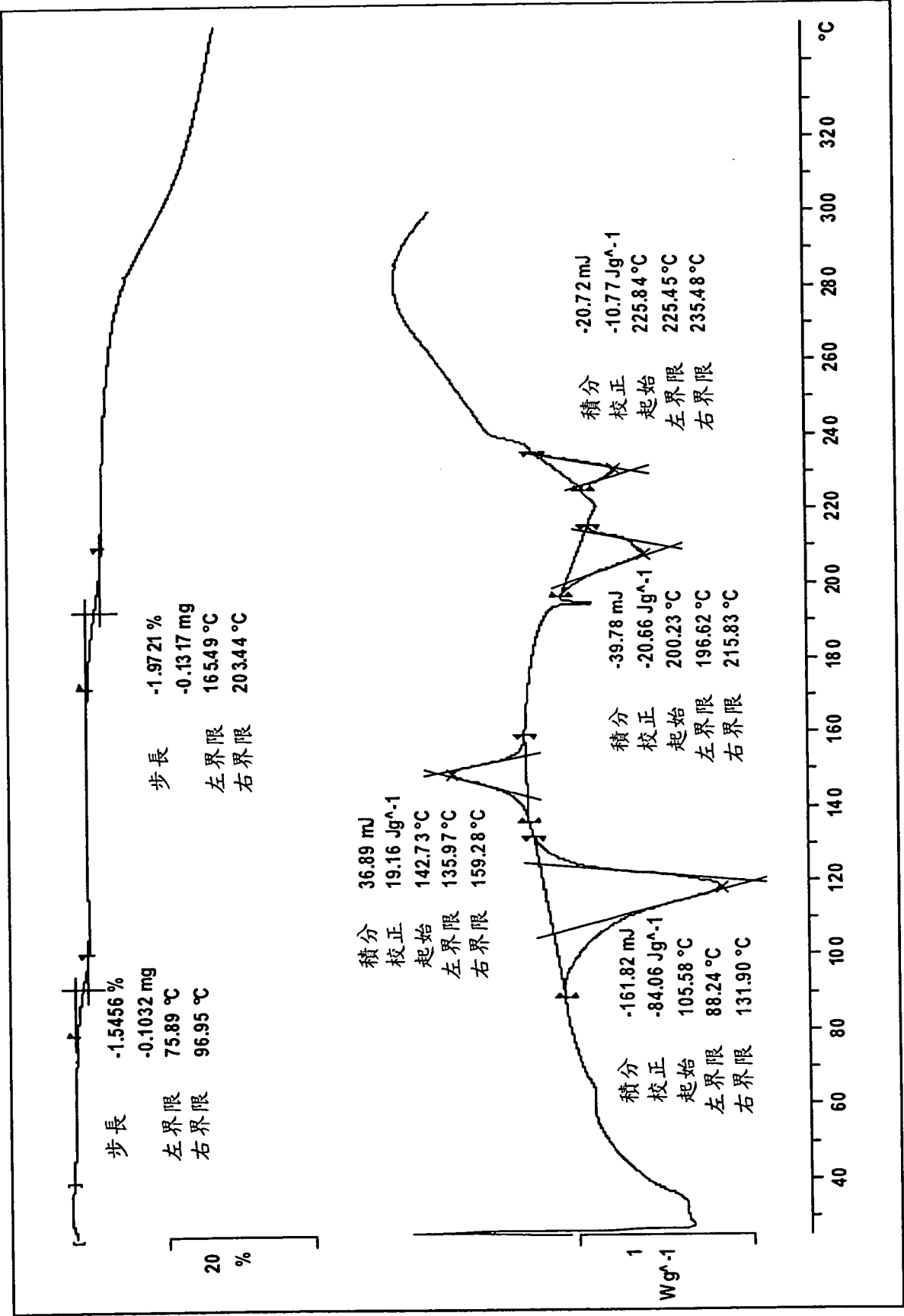


圖8

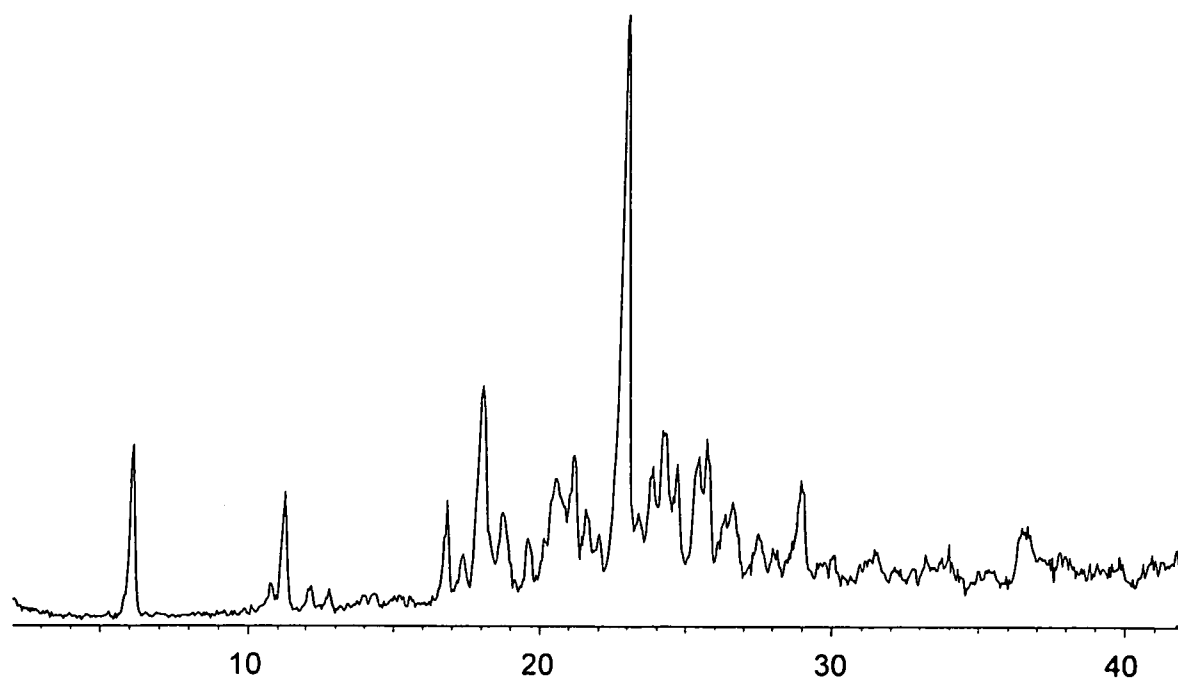


圖9

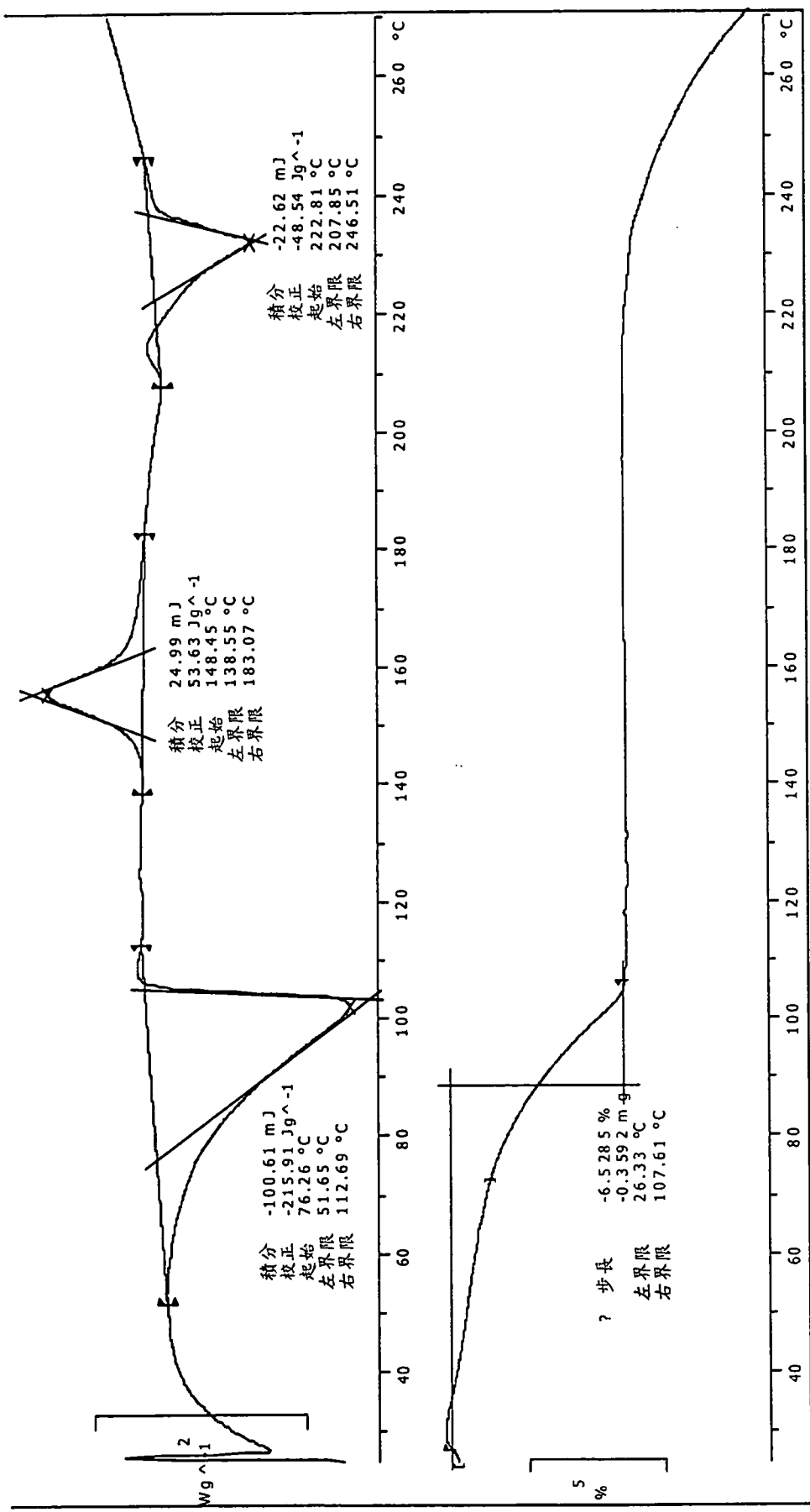


圖10

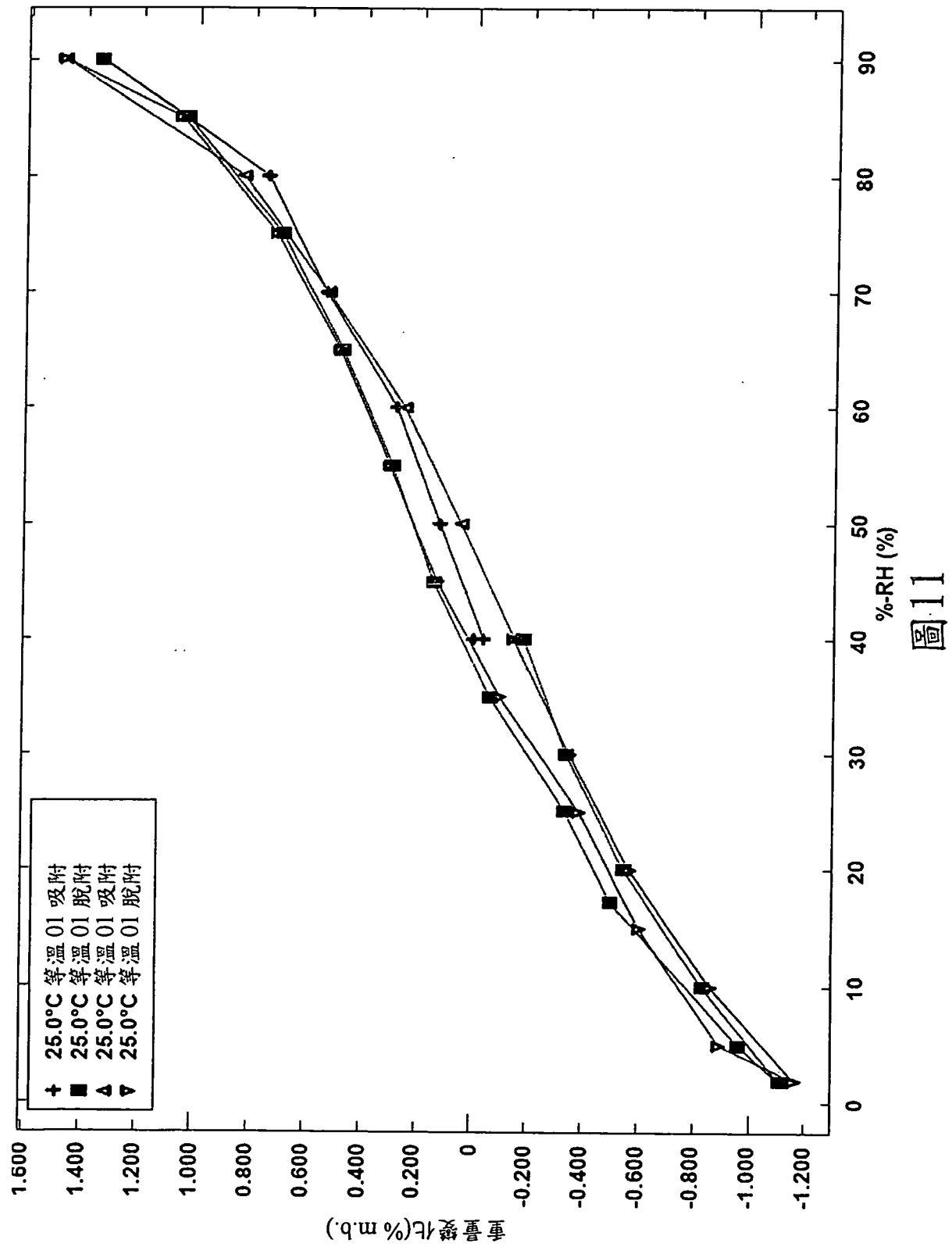


圖 11

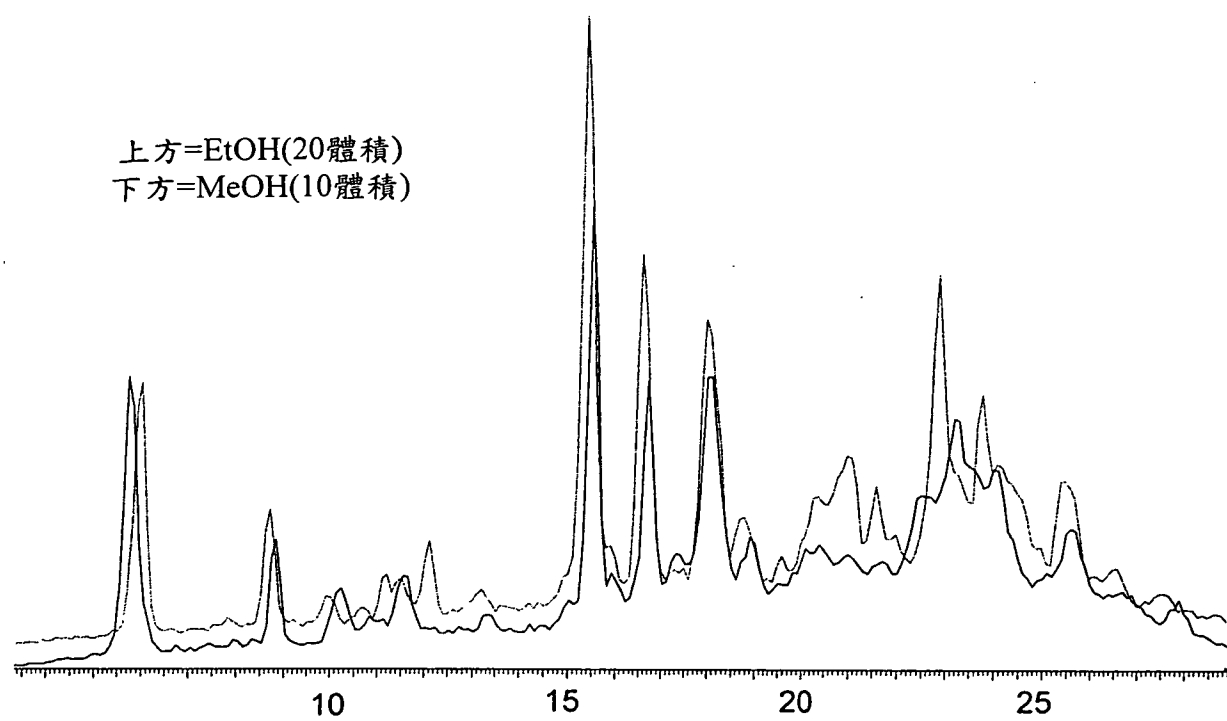


圖12

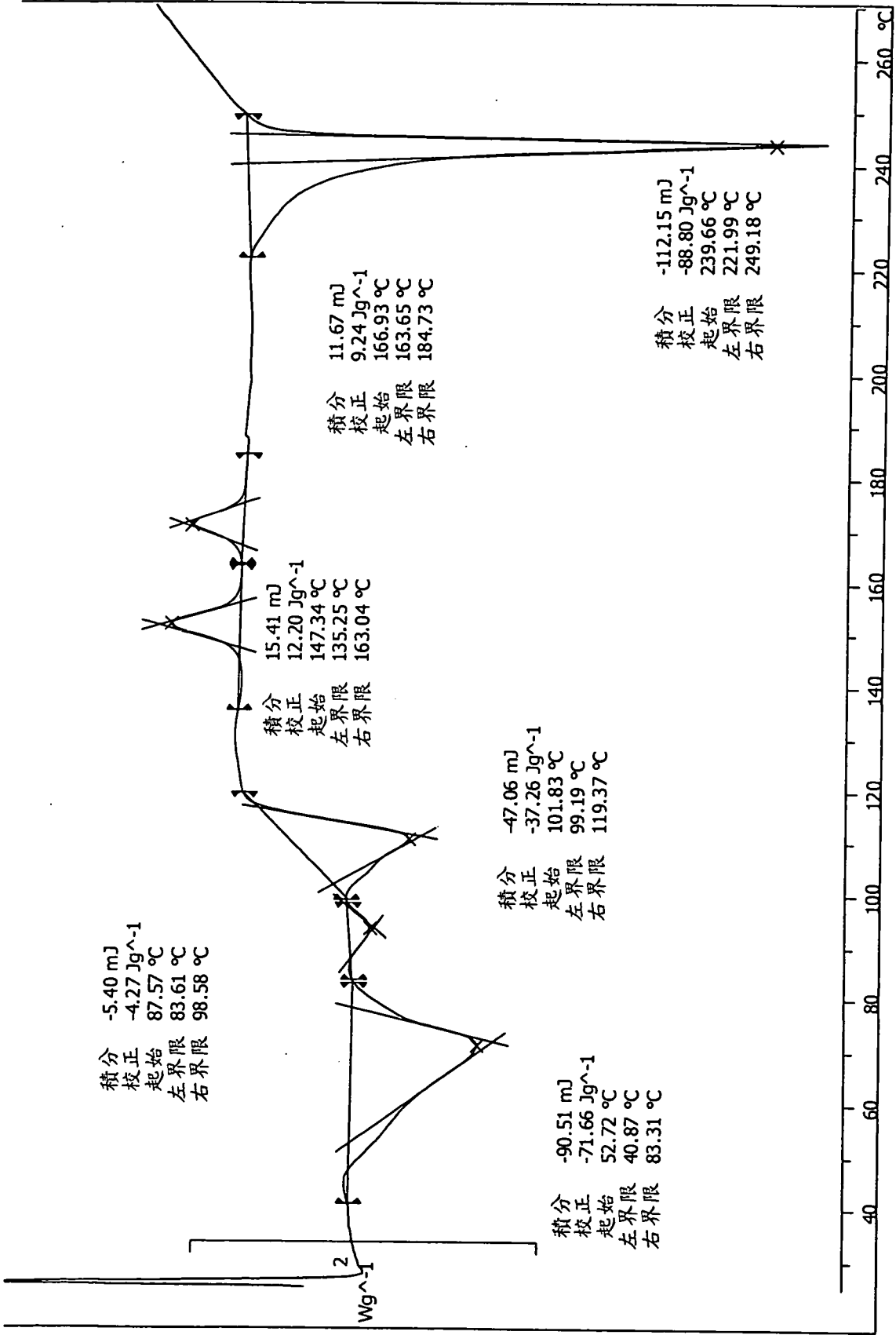


圖13

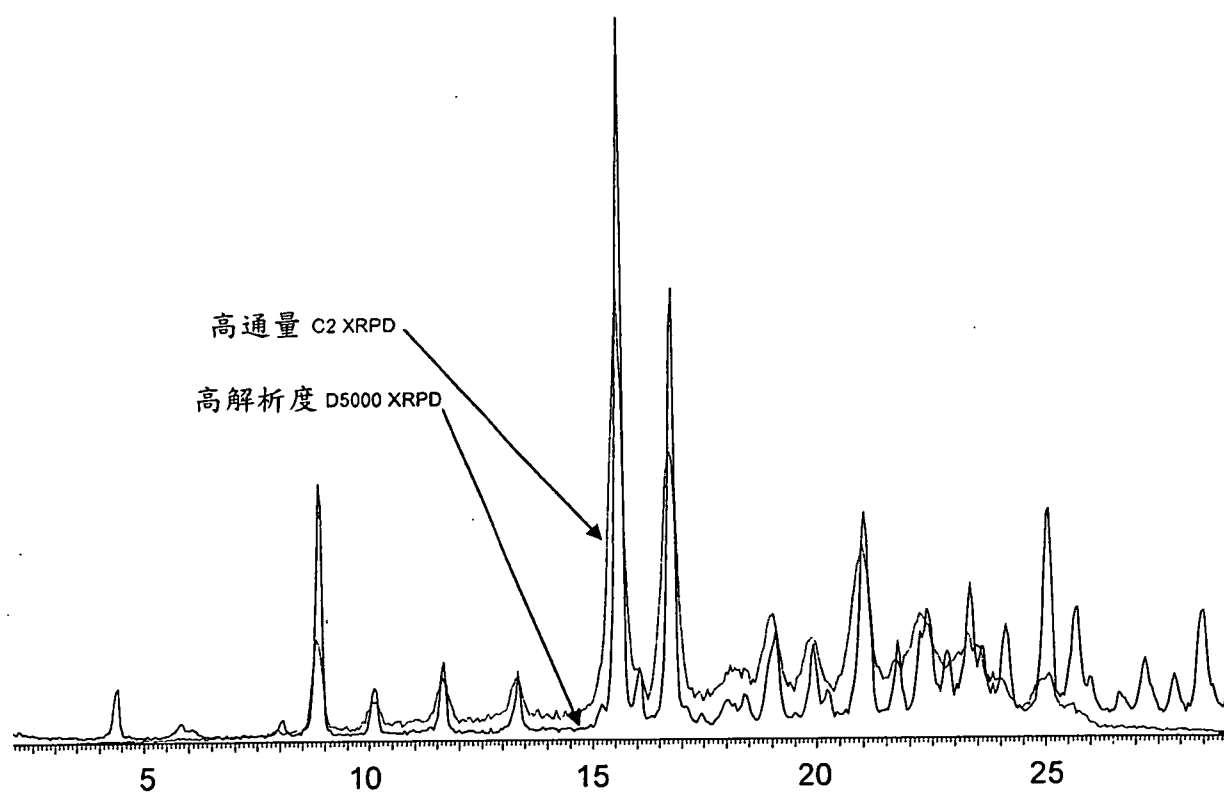


圖14

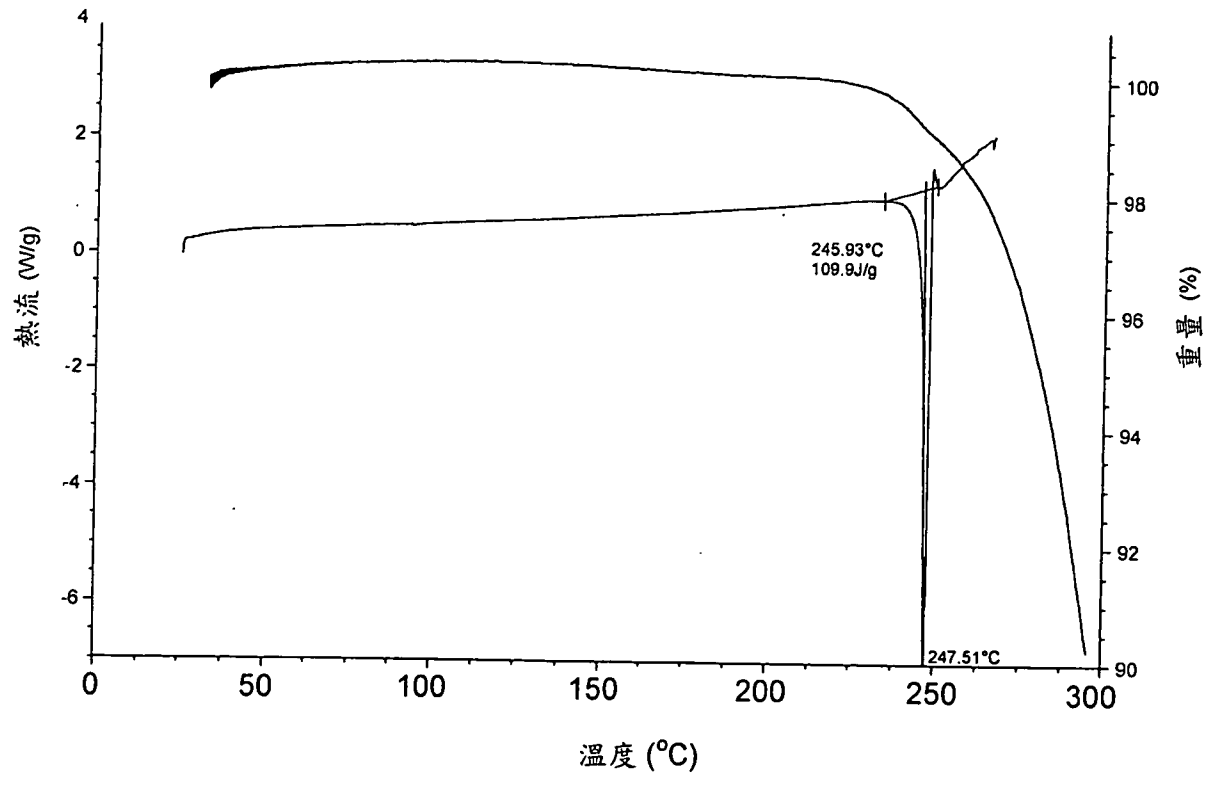


圖15

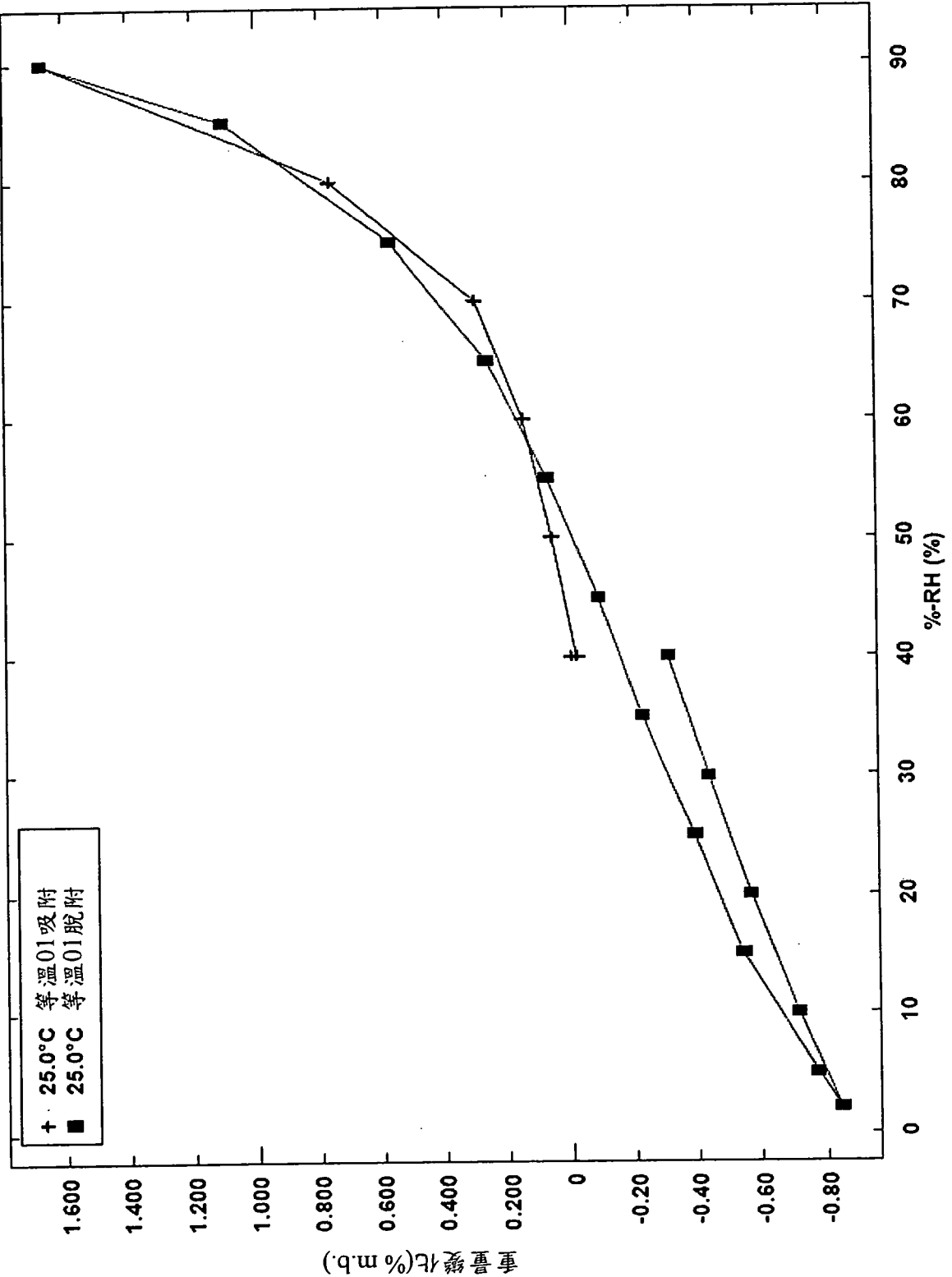


圖16

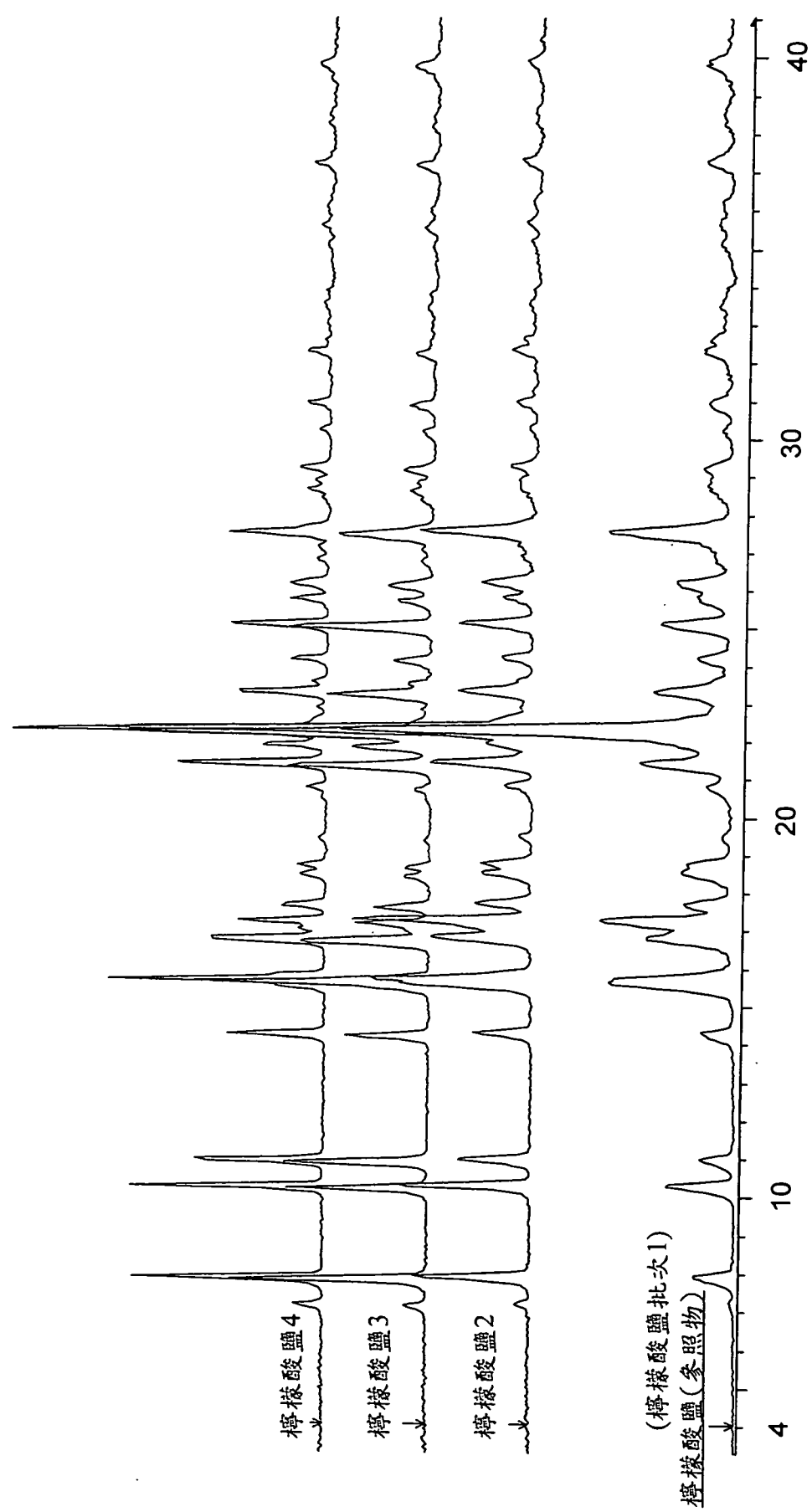


圖17

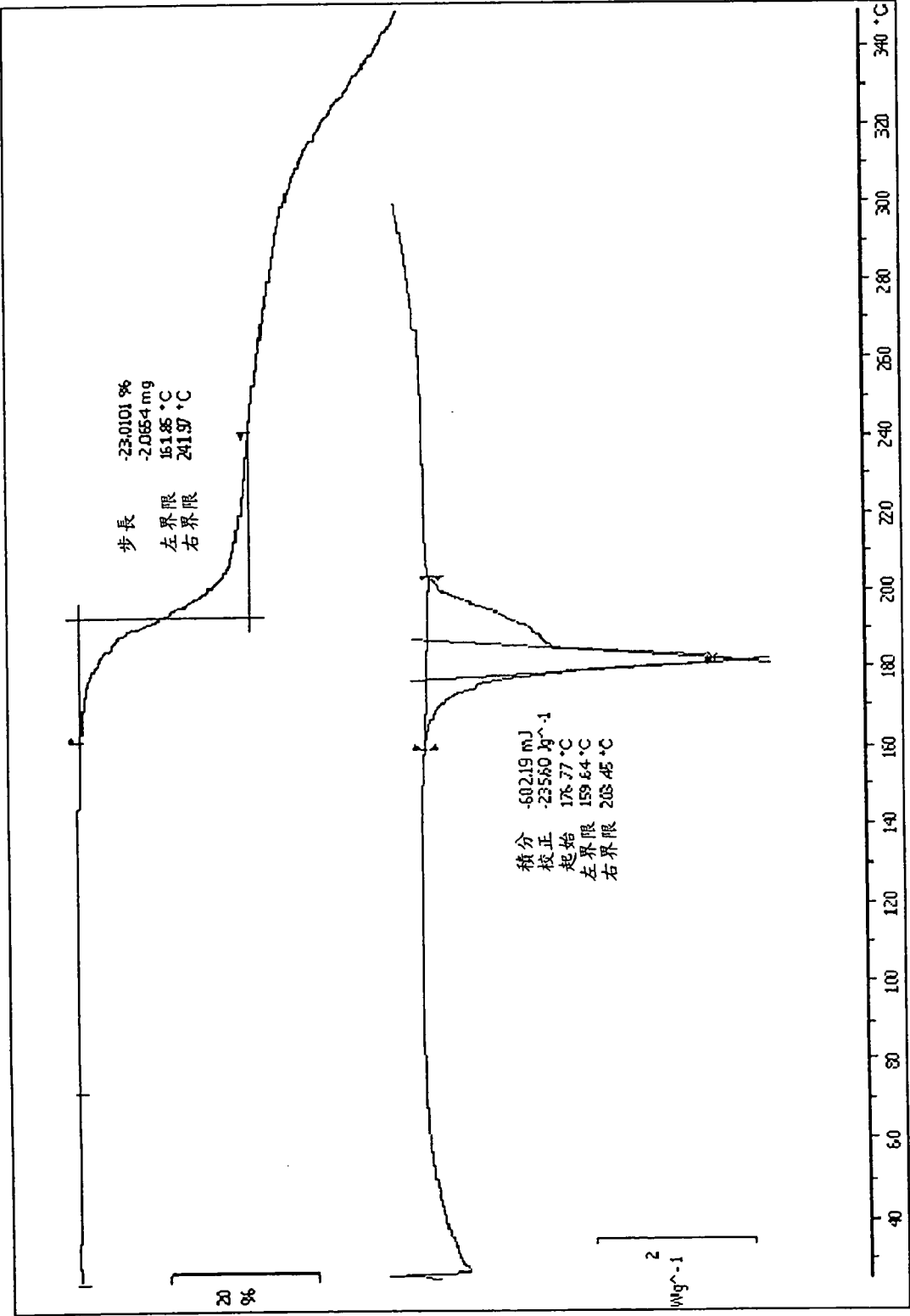


圖18

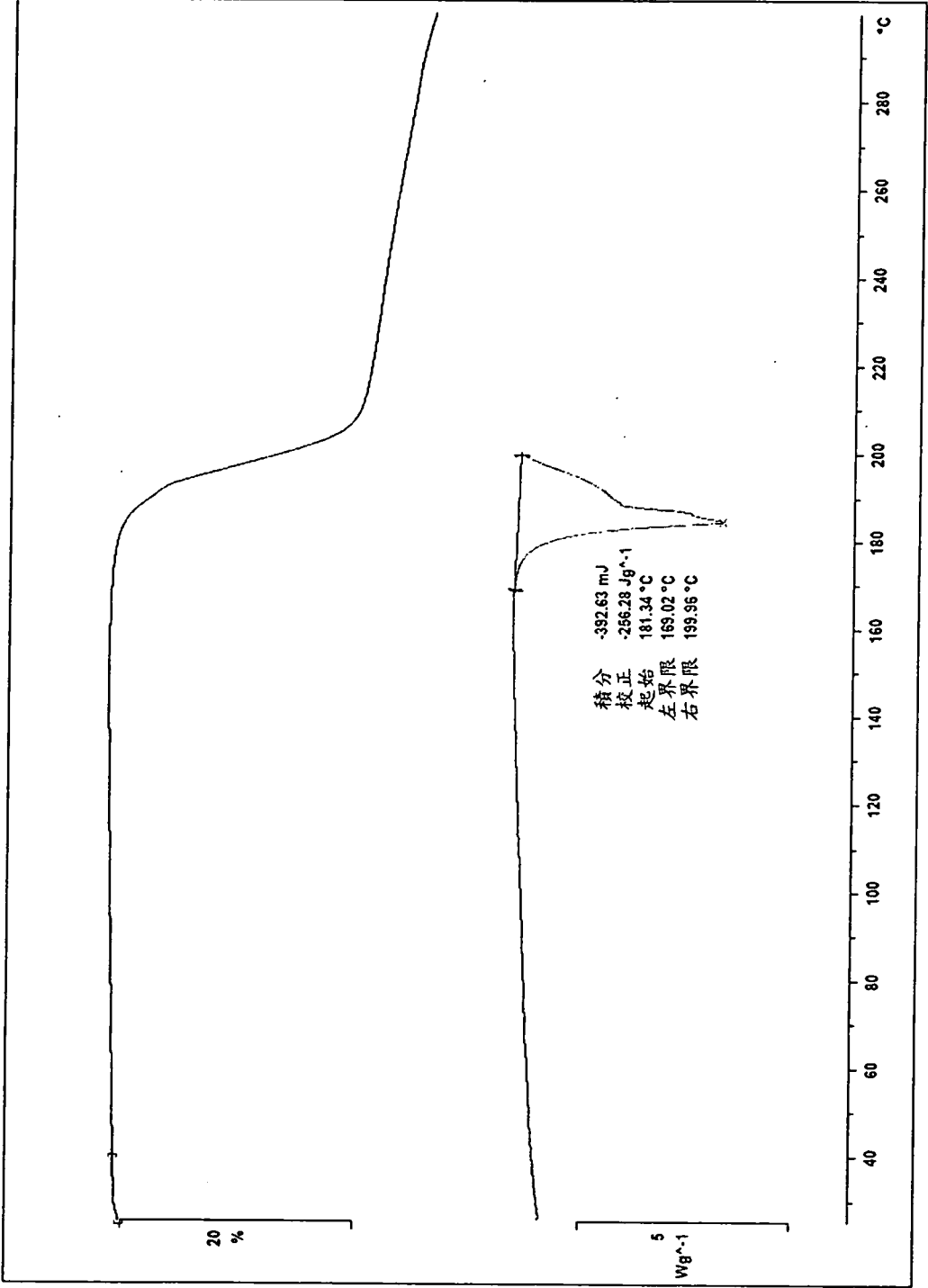


圖19

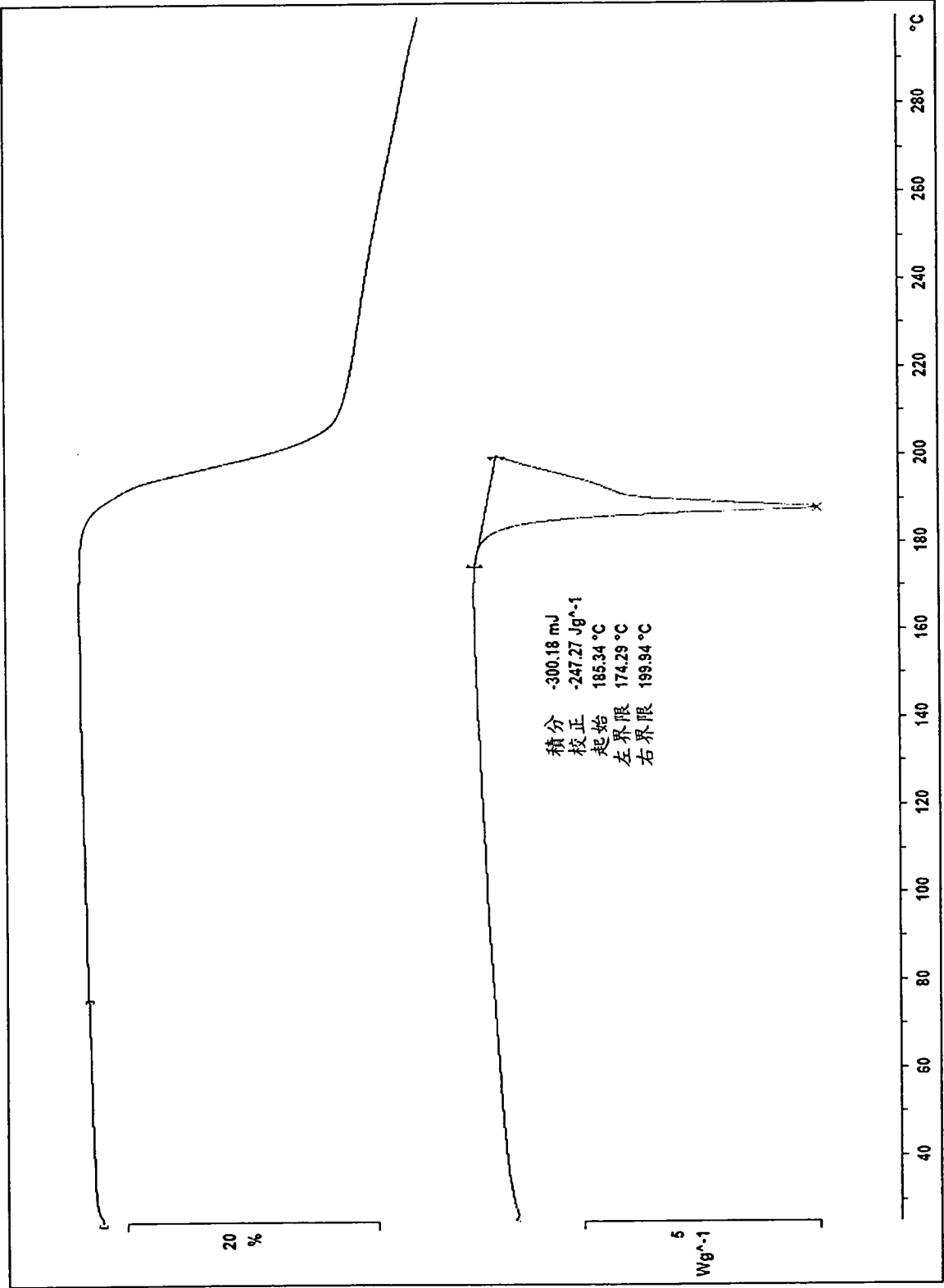


圖20

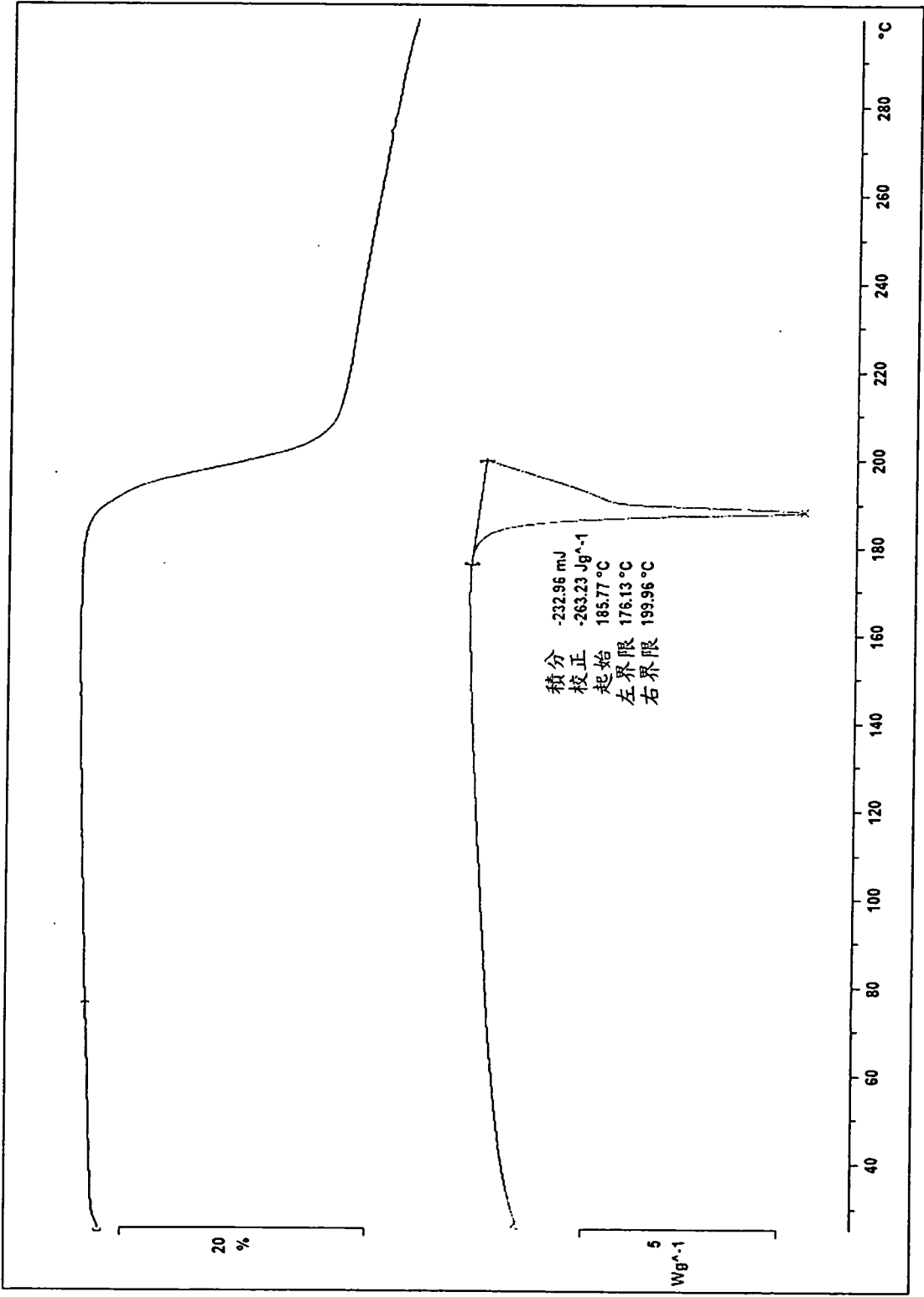


圖21

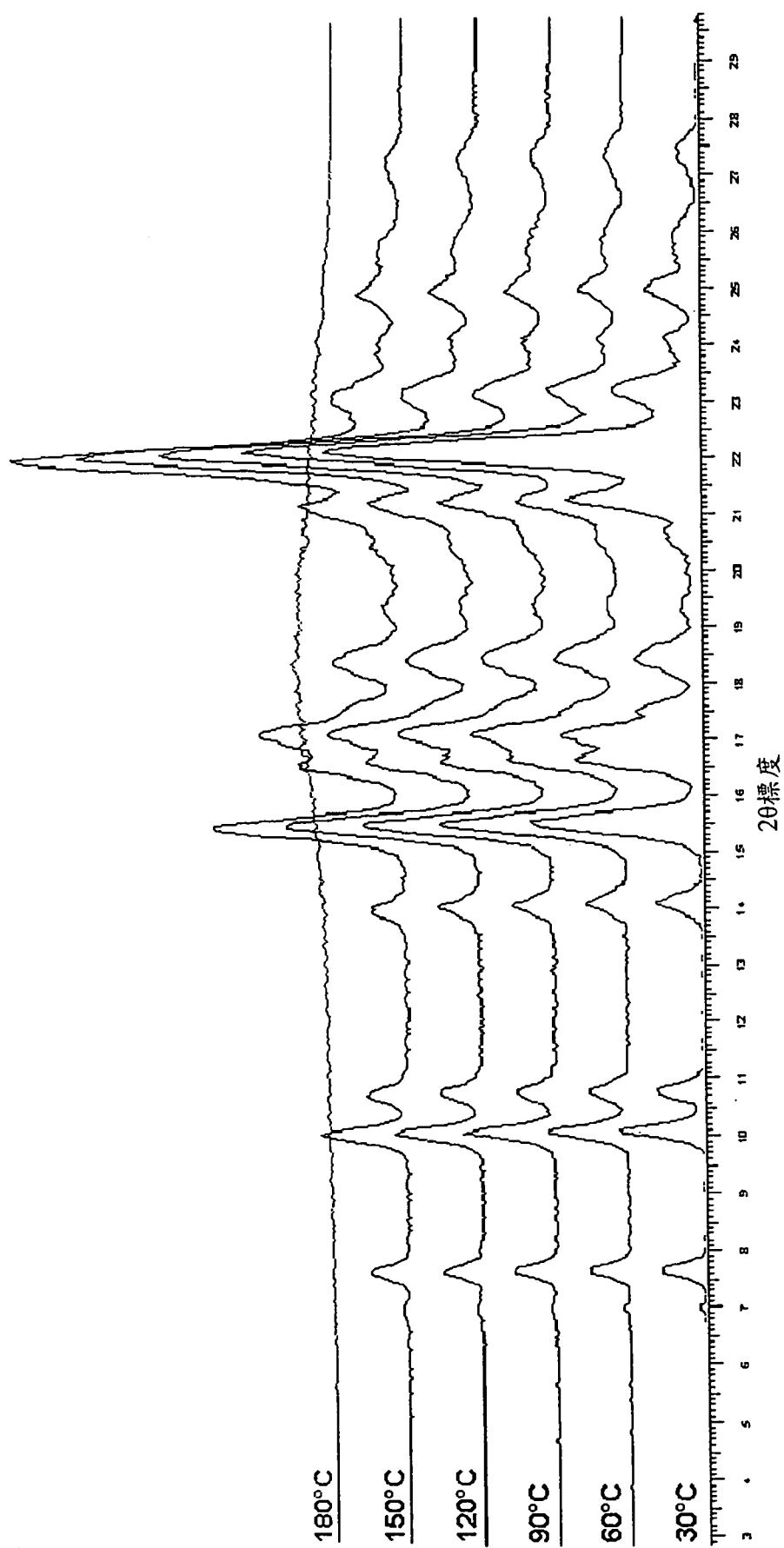


圖22

103年3月14日修正
對像頁(本)

第 098142605 號專利申請案
中文圖式替換頁(103 年 3 月)

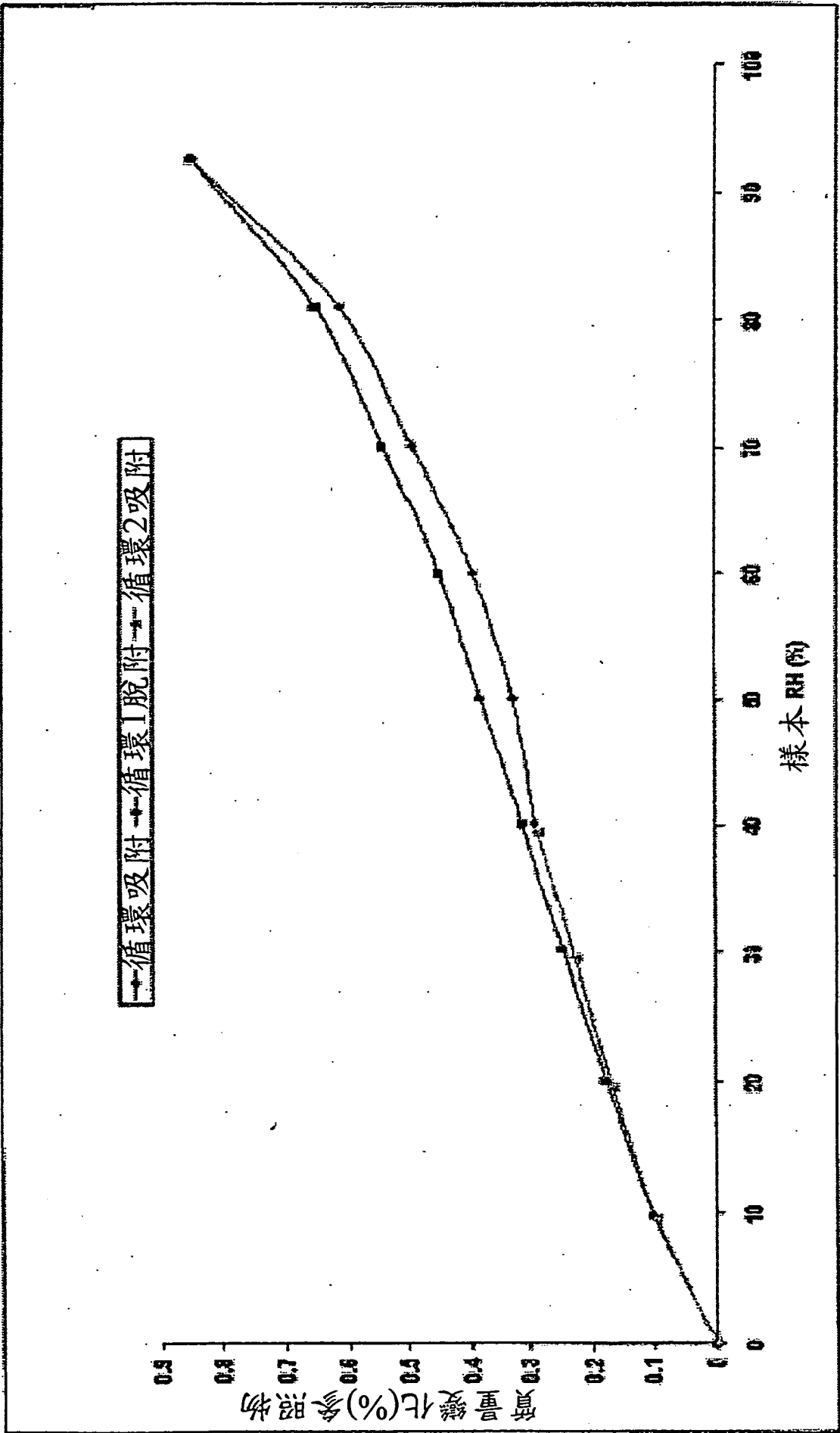


圖 23

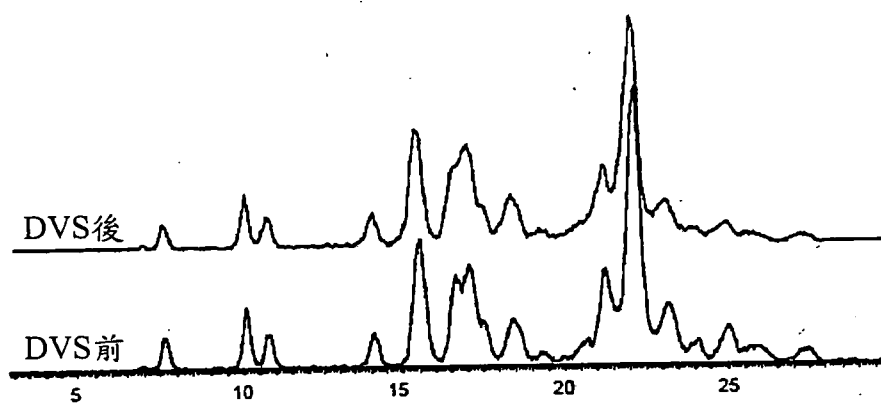
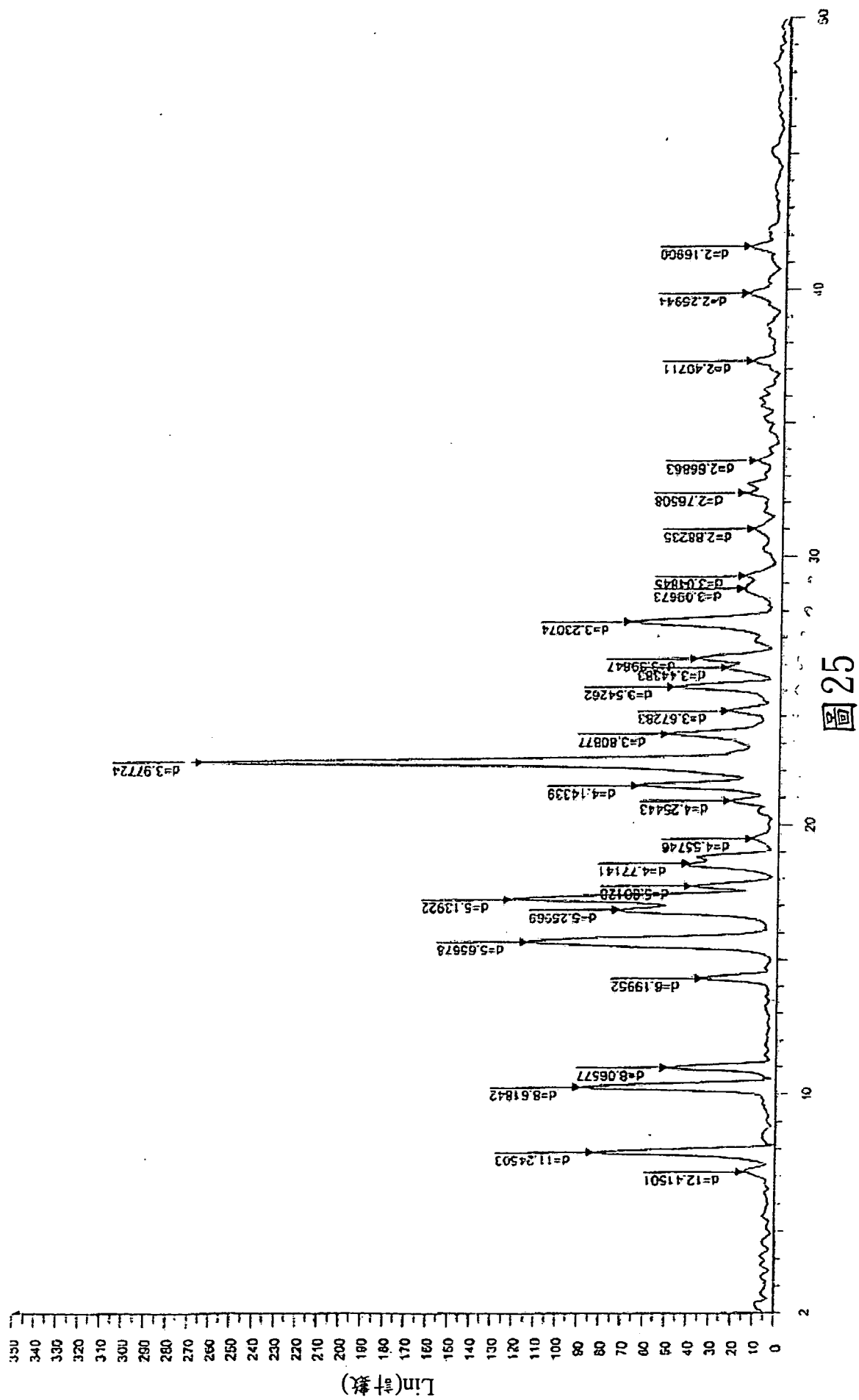


圖24



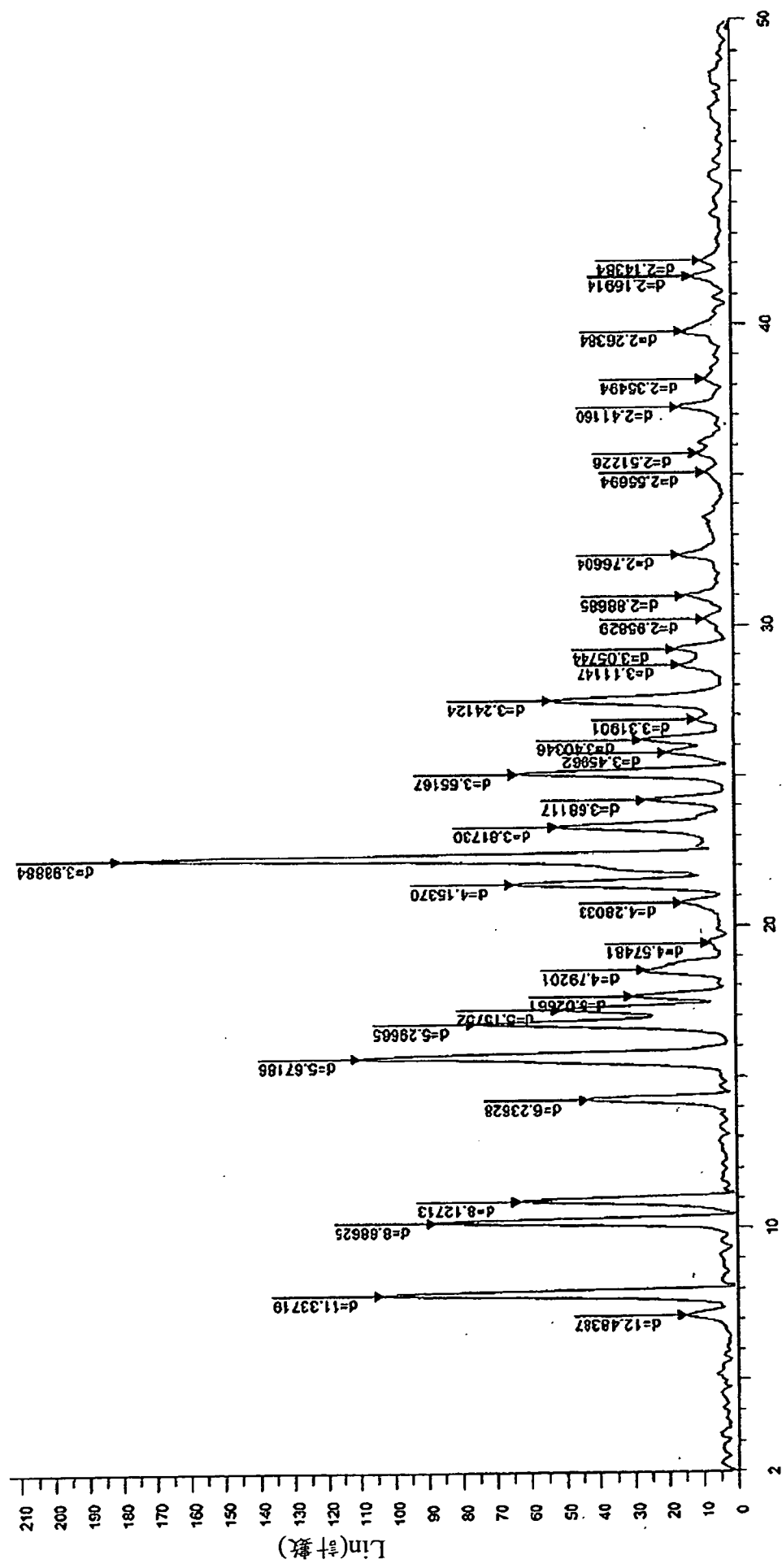


図 26

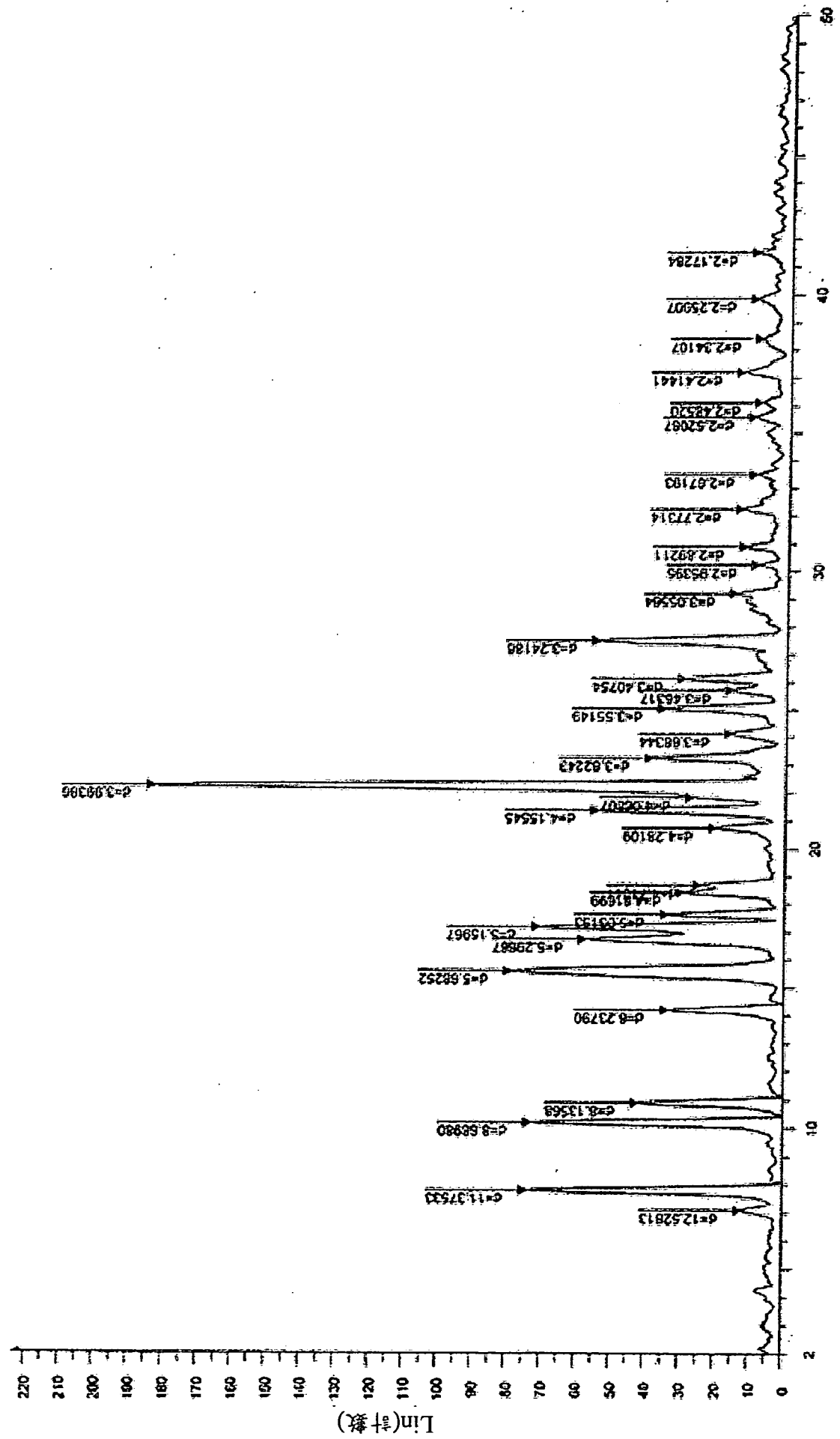
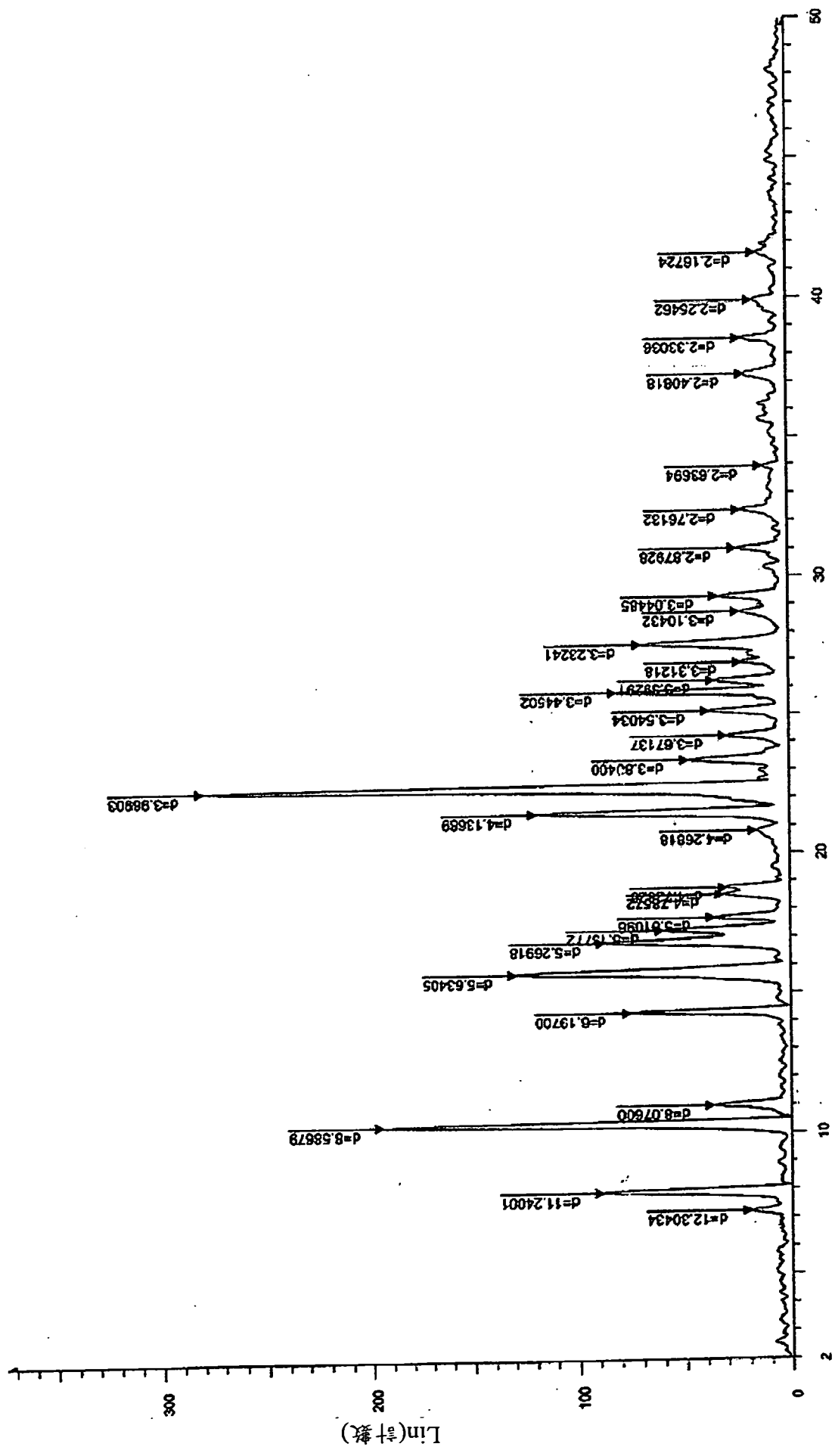


圖 27



28

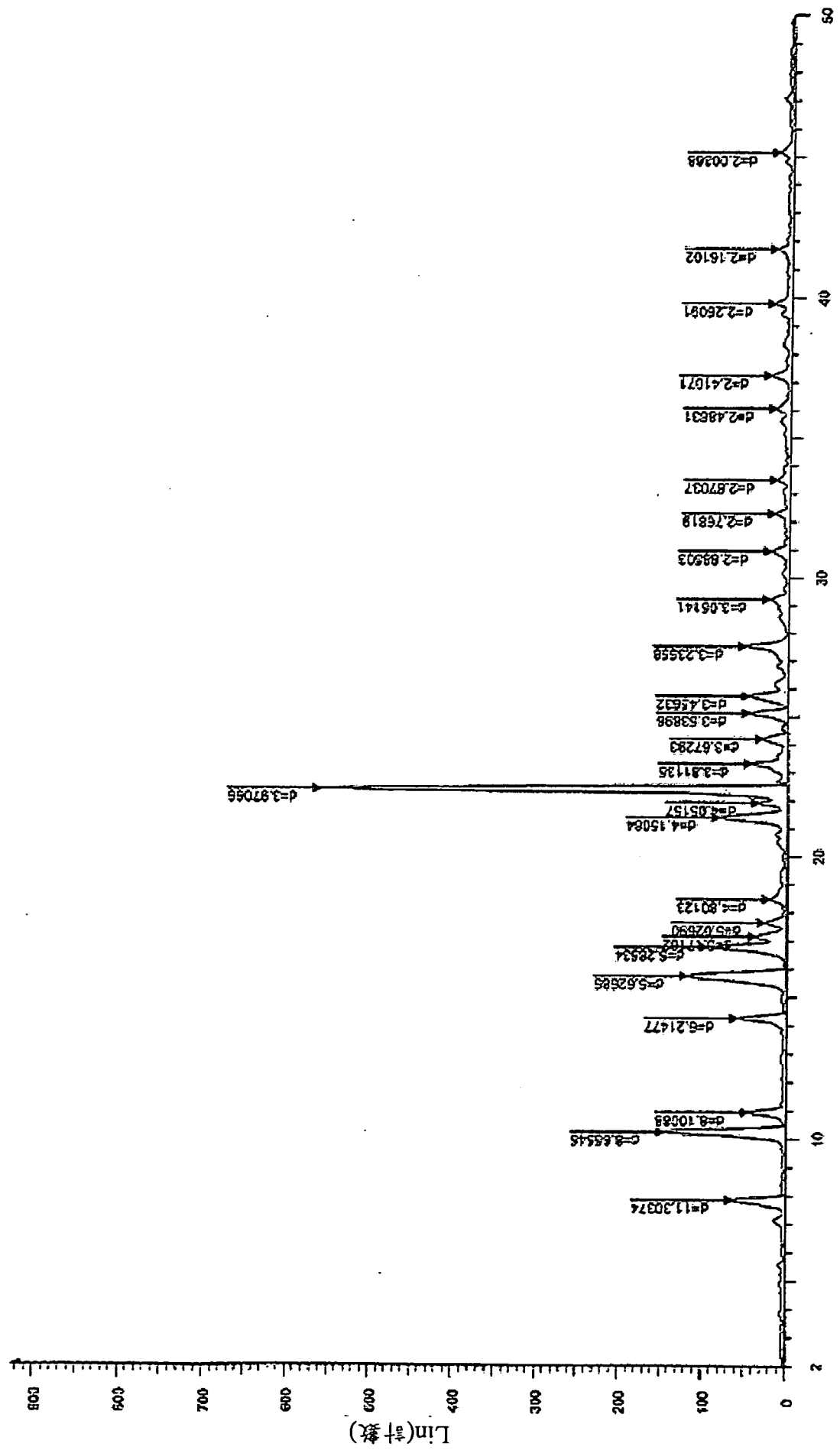


図 29

上方：在潮濕箱一週後的XRPD圖案
下方：原XRPD圖案

檸檬酸鹽

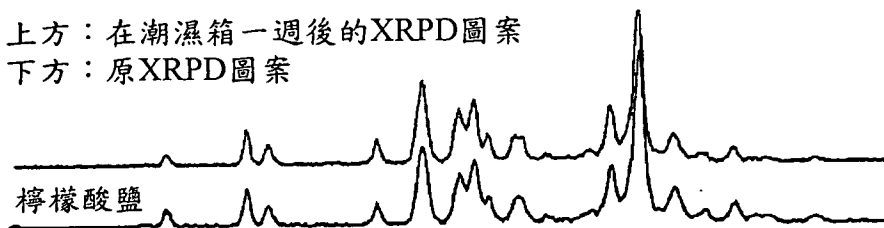


圖 30