



(21)申請案號：112112762

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D513/08 (2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/05 美國

63/327,659

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：莫禮森 亨利 MORRISON, HENRY (US)；泰德羅 傑森 S TEDROW, JASON S. (US)；派倫 史黛芬 D PARENT, STEPHAN D. (US)；強森 科特妮 JOHNSON, COURTNEY (US)；賀斯敦 崔維斯 HOUSTON, TRAVIS (US)；貝維爾 馬蘭尼 BEVILL, MELANIE (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；姚金梅

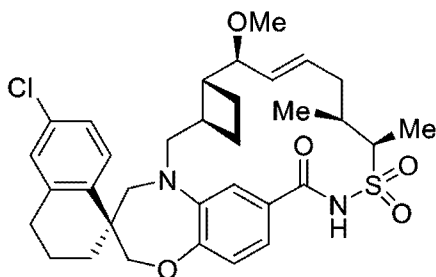
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：70 項 圖式數：36 共 96 頁

(54)名稱

MCI-1 拮抗劑之鹽形式及溶劑化物

(57)摘要

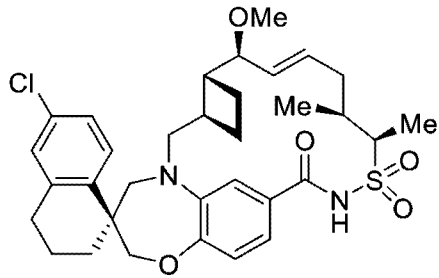
本文揭露了以下物質的鹽和溶劑化物形式：(1S,3´R,6´R,7´S,8´E,11´S,12´R)-6-氯-7´-甲氧基-11´,12´-二甲基-3,4-二氫-2H,15´H-螺[萘-1,22´-[20]氧雜[13]硫雜[1,14]二氮雜四環[14.7.2.0^{3,6,0}19,24]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15´-酮 13´,13´-二氧化物 (AMG 176)：



(AMG 176)

，諸如其結晶鹽和溶劑化物形式。還揭露了製備該等鹽和溶劑化物形式之方法，以及用該等鹽和溶劑化物形式治療疾病和障礙之方法。

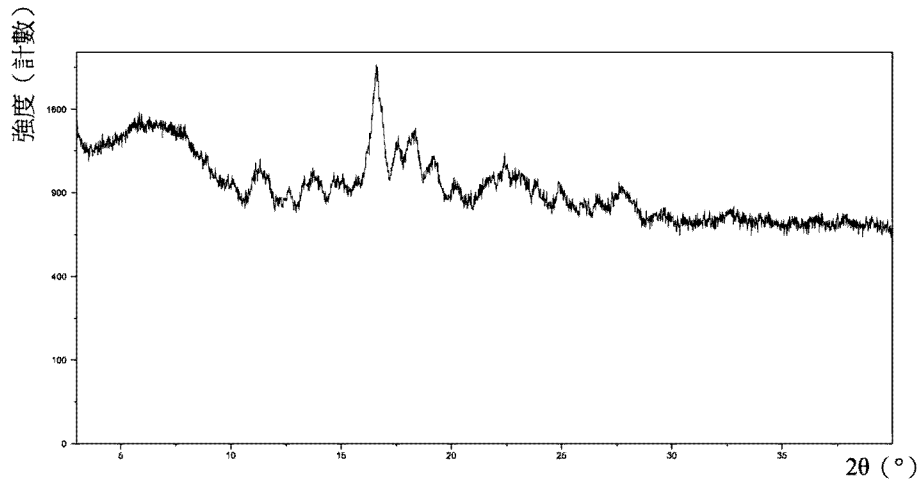
Disclosed herein are salt and solvate forms of (1S,3´R,6´R,7´S,8´E,11´S,12´R)-6-chloro-7´-methoxy-11´,12´-dimethyl-3,4-dihydro-2H,15´H-spiro[naphthalene-1,22´-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6,0}19,24]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15´-one 13´,13´-dioxide (AMG 176):



(AMG 176)

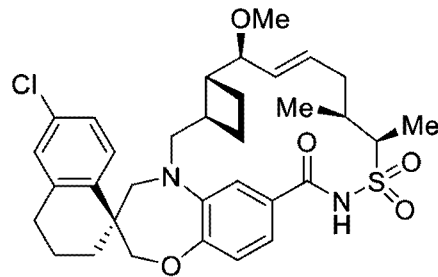
, such as crystalline salt and solvate forms thereof. Also disclosed are methods of making the salt and solvate forms, and methods of treating diseases and disorders with the salt and solvate forms.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(AMG 176)

【發明摘要】

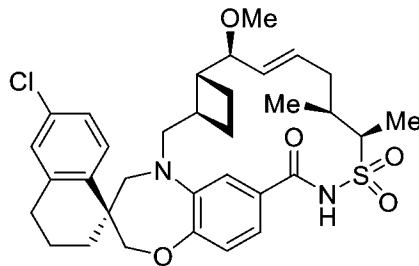
【中文發明名稱】 MCI-1拮抗劑之鹽形式及溶劑化物

【英文發明名稱】 SALT FORMS AND SOLVATES OF MCI-1

ANTAGONISTS

【中文】

本文揭露了以下物質的鹽和溶劑化物形式：(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-氯-7'-甲氧基-11',12'-二甲基-3,4-二氫-2H,15'H-螺[萘-1,22'-[20]氧雜[13]硫雜[1,14]二氮雜四環[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15'-酮13',13'-二氧



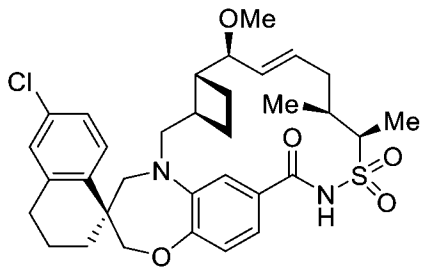
化物 (AMG 176)：

(AMG 176)，諸如其結晶鹽和

溶劑化物形式。還揭露了製備該等鹽和溶劑化物形式之方法，以及用該等鹽和溶劑化物形式治療疾病和障礙之方法。

【英文】

Disclosed herein are salt and solvate forms of . (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-chloro-7'-methoxy-11',12'-dimethyl-3,4-dihydro-2H,15'H-spiro[naphthalene-1,22'-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15'-one 13',13'-dioxide (AMG 176):



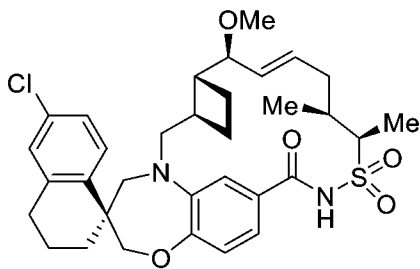
(AMG 176), such as crystalline salt and solvate

forms thereof. Also disclosed are methods of making the salt and solvate forms, and methods of treating diseases and disorders with the salt and solvate forms.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



(AMG 176)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 MCI-1拮抗劑之鹽形式及溶劑化物

【英文發明名稱】 SALT FORMS AND SOLVATES OF MCI-1

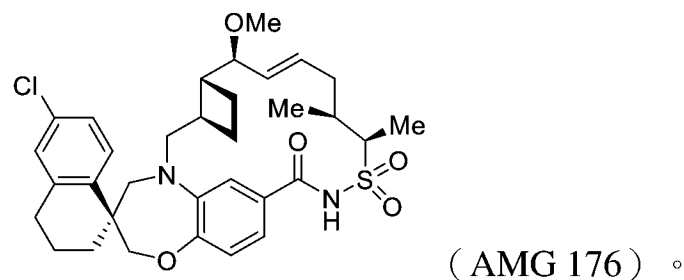
ANTAGONISTS

【技術領域】

【0001】 本揭露關於(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-氯-7'-甲氧基-11',12'-二甲基-3,4-二氫-2H,15'H-螺[萘-1,22'-[20]氧雜[13]硫雜[1,14]二氮雜四環[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15'-酮13',13'-二氧化物(AMG 176)的鹽和溶劑化物形式，諸如結晶鹽和溶劑化物形式，其充當髓細胞白血病1蛋白(Mcl-1)的抑制劑。

【先前技術】

【0002】 化合物(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-氯-7'-甲氧基-11',12'-二甲基-3,4-二氫-2H,15'H-螺[萘-1,22'-[20]氧雜[13]硫雜[1,14]二氮雜四環[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15'-酮13',13'-二氧化物(AMG 176)被用作髓細胞白血病1(「Mcl-1)的抑制劑：



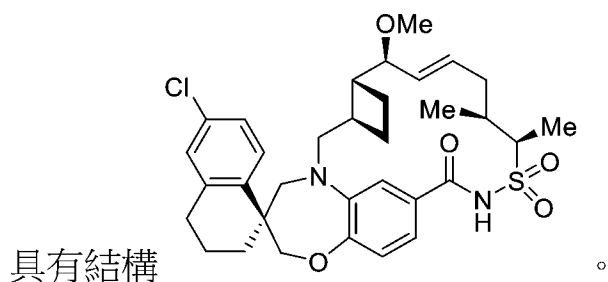
【0003】 人類癌症的一個共同特徵係Mcl-1過表現。Mcl-1過表現阻止癌細胞經歷計劃性細胞死亡（細胞凋亡），使得該等細胞儘管存在廣泛遺傳損傷但仍存活。

【0004】 Mcl-1係Bcl-2家族蛋白的成員。Bcl-2家族包括促細胞凋亡成員（諸如BAX和BAK），其在活化後在粒線體外膜中形成同源寡聚物，這樣導致孔形成及粒線體內容物的漏出，這係觸發細胞凋亡之步驟。Bcl-2家族的抗細胞凋亡成員（諸如Bcl-2、Bcl-XL和Mcl-1）阻斷BAX和BAK的活性。其他蛋白質（諸如BID、BIM、BIK和BAD）展現另外的調節功能。研究已顯示，Mcl-1抑制劑可用於治療癌症。Mcl-1在多種癌症中過表現。

【0005】 藉由引用以其全文併入本文的美國專利案號9,562,061揭露了作為Mcl-1抑制劑的AMG 176並且提供了用於製備該化合物之方法。然而，具有改進特性的AMG 176的替代形式係期望的，特別是對於AMG 176之臨床用途。

【發明內容】

【0006】 本文提供了 AMG 176 的結晶鹽和溶劑化物形式，其中 AMG 176



【0007】 還提供了作為銨鹽的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 16.6、17.6 和 18.4 \pm 0.2° 2 θ 處之 XRPD 圖譜峰。

【0008】 還提供了作為二乙胺鹽的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於基本上如圖 5 所示的 XRPD 圖譜（「二乙胺形式 A」）。

【0009】 還提供了作為二乙胺鹽的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於基本上如圖 7 所示的 XRPD 圖譜（「二乙胺形式 B」）。

【0010】 還提供了作為二乙醇胺鹽的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於基本上如圖 9 所示的 XRPD 圖譜（「二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物」）。

【0011】 還提供了作為二乙醇胺鹽的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於基本上如圖 11 所示的 XRPD 圖譜（「無水二乙醇胺鹽」）。

【0012】 還提供了作為 1,4-二噁唑溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 12.4、12.8、15.8 和 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【0013】 還提供了作為咪唑鹽丙酮溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 4.2、8.1 和 $20.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【0014】 還提供了作為半鎂鹽二水合物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 3.8、5.8 和 $7.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【0015】 還提供了作為甲基三級丁基醚溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 12.4、15.6 和 $20.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【0016】 還提供了作為 2-甲基四氫呋喃溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 12.4、15.6 和 $20.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【0017】 還提供了作為鉀鹽水合物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 5.9、7.6 和 $23.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【0018】 還提供了作為鉀鹽異丙醇溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 5.8、18.7、22.5 和 $23.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【0019】 還提供了作為四氫呋喃溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 12.5、15.8 和 $17.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【0020】 還提供了作為鈉鹽乙腈溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 3.4、3.7 和 $16.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【0021】 還提供了包含如本文所述之 AMG 176 的結晶或無定形形式和藥學上可接受的賦形劑的藥物配製物。

【0022】 還提供了治療患有癌症的受試者之方法，該等方法包括向受試者投與治療有效量的如本文所述之 AMG 176 的結晶或無定形形式、或包含如本文所述之 AMG 176 的結晶或無定形形式和藥學上可接受的賦形劑的藥物配製物。

【圖式簡單說明】

【0023】 [圖 1]描繪了 AMG 176 的結晶銨鹽形式之 X 射線粉末繞射（「XRPD」）圖譜。

【0024】 [圖 2]描繪了 AMG 176 的結晶銨鹽形式之差示掃描量熱法（「DSC」）熱譜圖，指示 156°C 的 T_m 。

【0025】 [圖 3]描繪了 AMG 176 的結晶銨鹽形式之熱重分析（「TGA」）跡線，示出 2.5% 的重量損失。

【0026】 [圖 4]描繪了 AMG 176 的結晶銨鹽形式之吸濕曲線（DVS），示出 95% 相對濕度下約 1.2% 的重量增加。

【0027】 [圖 5]描繪了 AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 A 之 X 射線粉末繞射（「XRPD」）圖譜。

【0028】 [圖 6]描繪了 AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 A 之差示掃描量熱法（「DSC」）熱譜圖和熱重分析（「TGA」）跡線的疊加，指示 151°C 的 T_m 並且示出從 37°C - 177°C 的 19.0% 的重量損失。

【0029】 [圖 7]描繪了 AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 B 之 X 射線粉末繞射 (「XRPD」) 圖譜。

【0030】 [圖 8]描繪了 AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 B 之差示掃描量熱法 (「DSC」) 熱譜圖和熱重分析 (「TGA」) 跡線的疊加, 指示 140°C 的 T_m 並且示出從 60°C-183°C 的 2% 的重量損失。

【0031】 [圖 9]描繪了 AMG 176 之結晶二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物之 X 射線粉末繞射 (「XRPD」) 圖譜。

【0032】 [圖 10]描繪了 AMG 176 之結晶二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物之差示掃描量熱法 (「DSC」) 熱譜圖和熱重分析 (「TGA」) 跡線的疊加, 指示 134°C 的 T_m 並且示出從 43°C-147°C 的 4.2% 的重量損失。

【0033】 [圖 11]描繪了 AMG 176 之結晶二乙醇胺鹽無水形式之 X 射線粉末繞射 (「XRPD」) 圖譜。

【0034】 [圖 12]描繪了 AMG 176 的結晶二乙醇胺鹽無水形式之差示掃描量熱法 (「DSC」) 熱譜圖和熱重分析 (「TGA」) 跡線的疊加, 指示 126°C 的 T_m 並且示出從 55°C-160°C 的 0.3% 的重量損失。

【0035】 [圖 13]描繪了 AMG 176 之結晶 1,4-二吡啶溶劑化物之 X 射線粉末繞射 (「XRPD」) 圖譜。

【0036】 [圖 14]描繪了 AMG 176 的結晶咪唑鹽形式 A 之 X 射線粉末繞射 (「XRPD」) 圖譜。

【0037】 [圖 15]描繪了 AMG 176 的結晶咪唑鹽形式 A 之差示掃描量熱法 (「DSC」) 熱譜圖, 指示 110°C 的 T_m。

【0038】 [圖 16]描繪了 AMG 176 的結晶咪唑鹽形式 A 之熱重分析 (「TGA」) 跡線, 示出 9% 的重量損失。

【0039】 [圖 17]描繪了 AMG 176 的結晶半鎂鹽二水合物形式之 X 射線粉末繞射 (「XRPD」) 圖譜。

【0040】 [圖 18]描繪了 AMG 176 的結晶半鎂鹽二水合物形式之差示掃描量熱法 (「DSC」) 熱譜圖和熱重分析 (「TGA」) 跡線的疊加, 指示在 84°C 和 115°C 處的吸熱轉變並且示出 5.4% 的重量損失。

【0041】 [圖 19]描繪了 AMG 176 之結晶半鎂鹽二水合物形式的吸濕曲線 (DVS), 示出 95% 相對濕度下約 12% 的重量增加。

【0042】 [圖 20]描繪了 AMG 176 的結晶甲基三級丁基醚溶劑化物之 X 射線粉末繞射 (「XRPD」) 圖譜。

【0043】 [圖 21]描繪了 AMG 176 的結晶 2-甲基四氫呋喃溶劑化物之 X 射線粉末繞射 (「XRPD」) 圖譜。

【0044】 [圖 22]描繪了 AMG 176 的結晶鉀鹽水合物之 X 射線粉末繞射 (「XRPD」) 圖譜。

【0045】 [圖 23]描繪了 AMG 176 的結晶鉀鹽水合物之差示掃描量熱法 (「DSC」) 熱譜圖, 指示在 58°C 和 182°C 處的吸熱事件。

【0046】 [圖 24]描繪了 AMG 176 的結晶鉀鹽水合物形式之熱重分析 (「TGA」) 跡線, 示出 3.6% 的重量損失。

【0047】 [圖 25]描繪了 AMG 176 的結晶鉀鹽水合物形式之吸濕曲線 (DVS), 示出 95% 相對濕度下約 5% 的重量增加, 其在解吸時損失。

【0048】 [圖 26]描繪了 AMG 176 的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物之 X 射線粉末繞射 (「XRPD」) 圖譜。

【0049】 [圖 27]描繪了 AMG 176 的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物之差示掃描量熱法 (「DSC」) 熱譜圖, 指示在 64°C 和 180°C 處的吸熱事件。

【0050】 [圖 28]描繪了 AMG 176 的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物形式之熱重分析（「TGA」）跡線，示出 12% 的重量損失。

【0051】 [圖 29]描繪了 AMG 176 的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物形式的吸濕曲線（DVS），示出 95% 相對濕度下約 4.5% 的重量增加，其在解吸時損失。

【0052】 [圖 30]描繪了 AMG 176 的結晶 AMG 176 游離酸、鈉鹽和鉀鹽異丙醇溶劑化物形式（自上而下）之質子核磁共振（ ^1H NMR）譜圖之疊加，示出在溶劑化物中異丙醇的存在。

【0053】 [圖 31]描繪了 AMG 176 的結晶四氫呋喃溶劑化物之 X 射線粉末繞射（「XRPD」）圖譜。

【0054】 [圖 32]描繪了 AMG 176 的結晶四氫呋喃溶劑化物形式之差示掃描量熱法（「DSC」）熱譜圖和熱重分析（「TGA」）跡線的疊加，指示在 174°C 處的吸熱轉變並且示出 10% 的重量損失。

【0055】 [圖 33]描繪了 AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式之 X 射線粉末繞射（「XRPD」）圖譜。

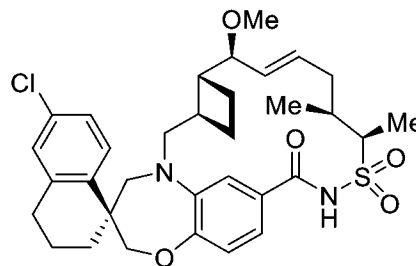
【0056】 [圖 34]描繪了 AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式之差示掃描量熱法（「DSC」）熱譜圖，指示在 58°C 處的吸熱事件。

【0057】 [圖 35]描繪了 AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式之熱重分析（「TGA」）跡線，示出至 150°C 的 29% 的重量損失。

【0058】 [圖 36]描繪了 AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式之吸濕曲線（DVS），示出 95% 相對濕度下約 14% 的重量增加，隨後在解吸時損失 13%。

【實施方式】

【0059】 本文揭露了(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-氯-7'-甲氧基-11',12'-二甲基-3,4-二氫-2H,15'H-螺[萘-1,22'-[20]氧雜[13]硫雜[1,14]二氮雜四環[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15'-酮13',13'-二氧化物(AMG 176)的



鹽和溶劑化物形式，諸如其結晶鹽和溶劑化物形式：
(AMG 176)。

【0060】 AMG 176 形式 1 係適合用於開發的穩定結晶形式，然而在中性條件下溶解度低（在水中 < 0.1 µg/mL）。AMG 176 的無定形形式以及鹽和溶劑化物形式可以為劑型開發提供溶解度優勢。本文描述的結晶形式具有獨特的物理特性，這對於 AMG 176 的新配製物可以是有利的。

【0061】 本文還提供了 AMG 176 的鹽和溶劑化物形式的藥物配製物，以及治療患有癌症的受試者之方法，該等方法包括向受試者投與治療有效量的如本文所揭露的鹽或溶劑化物形式的藥物配製物。

【0062】 美國專利案號 9,562,061（其藉由引用以其整體併入本文）揭露了用於合成 Mcl-1 抑制劑（如 AMG 176）之合成程序。

【0063】 本文進一步提供了 AMG 176 的結晶鹽和溶劑化物形式、其藥物配製物，以及治療患有癌症的受試者之方法，該等方法包括向受試者投與治療有效量的如本文所揭露的結晶鹽或溶劑化物形式的藥物配製物。

【0064】 本文揭露的化合物可以在本文中藉由其化學結構和/或化學名稱標識。當化學結構和化學名稱衝突時，則化學結構將確定化合物的身份。

【0065】 當針對物理特性（諸如分子量）或化學特性（諸如化學式）在本文中使用的範圍時，旨在包括範圍和其中的具體實施方式的所有組合和子組合。

【0066】如本文所用，含有一個或多個以虛鍵和粗鍵（即， \cdots 和 \blacktriangleright ）描繪的立構中心的化學結構意在指示化學結構中存在的一個或多個立構中心的絕對立體化學。如本文所用，藉由簡單線表示的鍵不指示立體偏好。除非另有相反指示，否則包括一個或多個本文中說明的立構中心而不指示絕對或相對立體化學的化學結構涵蓋化合物的所有可能的立體異構形式（例如，非鏡像異構物、鏡像異構物）及其混合物。具有單一粗線或虛線和至少一條另外簡單線的結構涵蓋所有可能的非鏡像異構物的單一鏡像異構物系列。

【0067】術語「約」意在解釋由實驗誤差所致的變化。除非另有明確說明，否則應理解，本文所報告的所有量測值均由術語「約」，不管該術語是否明確使用。除非上下文中另有明確指明，否則如本文所用，單數形式「一個/種（a/an）」和「該」包括複數個指示物。

【0068】「治療（Treatment）」或「治療（treating）」意指患者疾病的任何治療，包括：a) 預防疾病，即，使疾病的臨床症狀不發生；b) 抑制疾病；c) 減緩或阻止臨床症狀的發展；和/或d) 緩解疾病，即，引起臨床症狀的消退。本文中疾病和障礙的治療旨在還包括向認為需要治療（例如像癌症）的受試者（即動物，較佳的是哺乳動物，最較佳的是人）預防性投與本文所述之藥物配製物。

【0069】「鹽」係藉由用酸或鹼處理AMG 176所形成的離子化合物。可以使用常規方法提供與AMG 176的化合物的總體穩定性和效用一致的任何鹽。合適的鹽包括但不限於可以存在於本文所提供的化合物中的酸性或鹼性基團的鹽。在某些酸性條件下，化合物可以與各種無機和有機酸形成多種鹽。可以用於製備此類鹼性化合物的藥學上可接受的鹽的酸係形成包含藥學上可接受的陰離子的鹽的那些，該等陰離子包括但不限於乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、丙酸酯月

桂硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、對羥乙醯胺基苯胂酸鹽、己基間苯二酚鹽、海巴明 (hydrabamine)、羥基萘甲酸鹽、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽 (亞甲基磺酸鹽)、甲基硫酸鹽、肉豆蔻鹽 (muscate)、萘磺酸鹽、硝酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽 (teoclolate)、三乙基碘、和雙羥萘酸鹽。在某些鹼性條件下，化合物可以與各種藥理學上可接受的陽離子形成鹼鹽。此類鹽的非限制性實例包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，並且特別是鈣、鎂、鈉、鋰、鋅、鉀和鐵鹽，以及四烷基銨鹽。關於藥學上可接受的鹽的一般資訊可以在Stahl PH和Wermuth CG編輯, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* [藥用鹽手冊：特性、選擇和使用], 2002, Wiley-VCH/VHCA Weinheim/Zürich中找到。

【0070】 術語「治療有效量」意指當向人或非人患者投與時有效治療疾病的量，例如，治療有效量可以是足以回應於肌球蛋白活化治療疾病或障礙的量。治療有效量可以藉由實驗，例如藉由測定化學實體的血液濃度來確定，或者藉由理論，藉由計算生體可用率來確定。

【0071】 術語「溶劑化物」係指藉由溶劑化物和化合物的相互作用形成的化學個體。具體設想到了在本文的配製物中使用的AMG 176的結晶溶劑化物。可以形成AMG 176的結晶溶劑化物形式的溶劑包括但不限於甲苯、1,4-二噁吡、丙酮、甲基三級丁基醚、2-甲基四氫呋喃、異丙醇、四氫呋喃和乙腈。在一些情況下，溶劑化物具有0.5至2個溶劑分子/AMG 176分子。

【0072】 鹽和溶劑化物形式

【0073】 銨鹽形式：AMG 176的結晶銨鹽形式的特徵可以在於，如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在16.6、17.6和 $18.4 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有峰的X射線粉末

繞射圖譜，視需要特徵進一步在於使用Cu K α 輻射在19.2、21.6、22.4和 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有另外的峰和/或使用Cu K α 輻射在7.9、10.1、11.0、12.7、13.9、20.2、24.9、27.7和 $29.8 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176的結晶銨鹽形式具有基本上如圖1所示的X射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0074】如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶銨鹽形式之差示掃描量熱法（DSC）熱譜圖。DSC 曲線指示在 $156^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。例如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶銨鹽形式的特徵在於如圖 2 所示的 DSC。

【0075】AMG 176 的結晶銨鹽形式可以藉由熱重分析（TGA）表徵。因此，AMG 176 的結晶銨鹽形式的特徵可以在於約 2.5% 範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶銨鹽形式具有基本上如圖 3 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0076】AMG 176的結晶銨鹽形式可以藉由吸濕曲線表徵。例如，在一些實施方式中，AMG 176的結晶銨鹽形式的特徵在於如圖4所示的吸濕曲線，示出95%相對濕度下約1.2%的重量增加。

【0077】二乙胺鹽形式A（二乙胺鹽甲苯溶劑化物）：AMG 176的結晶二乙胺鹽形式A的特徵可以在於如實例中所述獲得的X射線粉末繞射圖，例如，基本上如圖5所示的X射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0078】如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 A 之差示掃描量熱法（DSC）熱譜圖。DSC 曲線指示在 $151^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。因此，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 A 的特徵可以在於具有轉變

吸熱的 DSC 熱譜圖，該轉變吸熱的起始在 148°C 至 154°C。如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 A 的特徵在於如圖 6 所示的 DSC。

【0079】 AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 A 可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 A 的特徵可以在於在從 37°C-111°C 的約 19.0% 重量損失範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 A 具有基本上如圖 6 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0080】 二乙胺鹽形式 B (無水二乙胺鹽)：AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 B 的特徵可以在於如實例中所述獲得的 X 射線粉末繞射圖，例如，基本上如圖 7 所示的 X 射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在 XRPD 領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0081】 如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 B 之差示掃描量熱法 (DSC) 熱譜圖。DSC 曲線指示在 $140^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。因此，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 B 的特徵可以在於具有轉變吸熱的 DSC 熱譜圖，該轉變吸熱的起始在 140°C 至 260°C。例如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 B 的特徵在於如圖 8 所示的 DSC。

【0082】 AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 B 可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 B 的特徵可以在於在從 60°C-183°C 的約 2% 重量損失範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶二乙胺鹽形式 B 具有基本上如圖 8 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0083】 二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物：AMG 176 的結晶二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物的特徵可以在於如實例中所述獲得的 X 射線粉末繞射圖，例如，基本上如圖

9所示的X射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0084】如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物之差示掃描量熱法 (DSC) 熱譜圖。DSC 曲線指示在 $134^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。因此，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物的特徵可以在於具有轉變吸熱的 DSC 熱譜圖，該轉變吸熱的起始在 134°C 至 230°C 。例如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物的特徵在於如圖 10 所示的 DSC。

【0085】AMG 176 的結晶二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，AMG 176 的結晶二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物的特徵可以在於在從 43°C - 147°C 的約 4.2% 重量損失範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物具有基本上如圖 10 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0086】無水二乙醇胺鹽形式：AMG 176 的結晶無水二乙醇胺鹽形式的特徵可以在於如實例中所述獲得的X射線粉末繞射圖，例如，基本上如圖11所示的X射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0087】如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶無水二乙醇胺鹽形式之差示掃描量熱法 (DSC) 熱譜圖。DSC 曲線指示在 $126^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。因此，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶無水二乙醇胺鹽形式的特徵可以在於具有轉變吸熱的 DSC 熱譜圖，該轉變吸熱的起始在 126°C 至 240°C 。例如，在

一些實施方式中，AMG 176 的結晶無水二乙醇胺鹽形式的特徵在於如圖 12 所示的 DSC。

【0088】 AMG 176 的結晶無水二乙醇胺鹽形式可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，AMG 176 的結晶無水二乙醇胺鹽形式的特徵可以在於在從 55°C-160°C 的約 0.3% 重量損失範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶無水二乙醇胺鹽形式具有基本上如圖 12 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0089】 1,4-二噁吡啶溶劑化物形式：AMG 176 的結晶 1,4-二噁吡啶溶劑化物形式的特徵可以在於，如實例中所述獲得的，使用 Cu K α 輻射在 12.4、12.8、15.8 和 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰的 X 射線粉末繞射圖譜，視需要特徵進一步在於使用 Cu K α 輻射在 18.0、19.4、20.2 和 $22.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有另外的峰和/或使用 Cu K α 輻射在 8.1、10.1、14.0、16.2、16.7、17.4、19.0、20.3、20.9、21.5、22.8、23.5、24.0、25.0、25.7、26.7 和 $27.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶 1,4-二噁吡啶溶劑化物形式具有基本上如圖 13 所示的 X 射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在 XRPD 領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0090】 咪唑鹽丙酮溶劑化物形式：AMG 176 的結晶咪唑鹽丙酮溶劑化物形式的特徵可以在於，如實例中所述獲得的，使用 Cu K α 輻射在 4.2、8.1 和 $20.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰的 X 射線粉末繞射圖譜，視需要特徵進一步在於使用 Cu K α 輻射在 8.7、12.9、16.4 和 $17.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有另外的峰和/或使用 Cu K α 輻射在 6.4、7.0、8.5、9.1、10.7、13.8、14.1、15.1、15.5、16.7、18.8、19.7、19.9、21.0、22.4 和 $23.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶咪唑鹽丙酮溶劑化物形式具有基本上如圖 14 所示的 X 射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指

所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0091】 如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶咪唑鹽丙酮溶劑化物形式之差示掃描量熱法 (DSC) 熱譜圖。DSC 曲線指示在 $110^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。例如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶咪唑鹽丙酮溶劑化物形式的特徵在於如圖 15 所示的 DSC。

【0092】 AMG 176 的結晶咪唑鹽丙酮溶劑化物形式可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，AMG 176 的結晶咪唑鹽丙酮溶劑化物形式的特徵可以在於在約 9% 重量損失範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶咪唑鹽丙酮溶劑化物形式具有基本上如圖 16 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0093】 半鎂鹽二水合物形式：AMG 176 的結晶鎂鹽水合物形式的特徵可以在於，如實例中所述獲得的，使用 Cu K α 輻射在 3.8 、 5.8 和 $7.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰的 X 射線粉末繞射圖譜，視需要特徵進一步在於使用 Cu K α 輻射在 10.3 、 12.3 、 13.7 、 15.1 、 16.7 、 19.7 、 20.7 和 $23.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶鎂鹽水合物形式具有基本上如圖 17 所示的 X 射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在 XRPD 領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0094】 如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶半鎂鹽二水合物形式之差示掃描量熱法 (DSC) 熱譜圖。DSC 曲線指示在 $84^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $115^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。例如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶半鎂鹽二水合物形式的特徵在於如圖 18 所示的 DSC。

【0095】 AMG 176的結晶半鎂鹽二水合物形式可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，AMG 176的結晶半鎂鹽二水合物形式的特徵可以在於在約 5.4%重量損失範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176的結晶半鎂鹽水合物形式具有基本上如圖 18 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

【0096】 AMG 176的結晶半鎂鹽二水合物形式可以藉由吸濕曲線表徵。例如，在一些實施方式中，AMG 176的結晶半鎂鹽二水合物形式的特徵在於如圖 19所示的吸濕曲線，示出95%相對濕度下約12%的重量增加。

【0097】 甲基三級丁基醚溶劑化物形式：AMG 176的結晶甲基三級丁基醚溶劑化物形式的特徵可以在於，如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在12.4、15.6和 $20.1 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖譜，視需要特徵進一步在於使用Cu K α 輻射在8.0、12.6、17.7、17.9、19.3和 $22.0 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處具有另外的峰和/或使用Cu K α 輻射在10.8、13.8、16.1、16.3、16.6、17.2、18.7、20.9、21.4、22.6、23.2、24.9、25.3、26.3和 $26.4 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176的結晶甲基三級丁基醚溶劑化物形式具有基本上如圖20所示的X射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^{\circ}$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0098】 2-甲基四氫呋喃溶劑化物形式：AMG 176的結晶2-甲基四氫呋喃溶劑化物形式的特徵可以在於，如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在12.4、15.6和 $20.1 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖譜，視需要特徵進一步在於使用Cu K α 輻射在12.6、17.8、19.4和 $21.9 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處具有另外的峰和/或使用Cu K α 輻射在8.1、13.7、16.2、16.7、17.9、18.7、21.0、21.4、22.6和 $23.1 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176的結晶2-甲基四氫呋喃溶劑化物形式

具有基本上如圖21所示的X射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0099】 鉀鹽水合物形式：AMG 176的結晶鉀鹽水合物形式的特徵可以在於，如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在 5.9 、 7.6 和 $23.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖譜，視需要特徵進一步在於使用Cu K α 輻射在 11.2 、 13.6 、 15.3 、 16.9 、 18.5 和 $22.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176的結晶鉀鹽水合物形式具有基本上如圖22所示的X射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0100】 如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶鉀鹽水合物形式之差示掃描量熱法（DSC）熱譜圖。DSC 曲線指示在 $58^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $182^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱事件。例如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶鉀水合物鹽形式的特徵在於如圖 23 所示的 DSC。

【0101】 AMG 176 的結晶鉀鹽水合物形式可以藉由熱重分析(TGA)表徵。因此，AMG 176 的結晶鉀鹽水合物形式的特徵可以在於在約 3.6%重量損失範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶鉀鹽水合物具有基本上如圖 24 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0102】 AMG 176的結晶鉀鹽水合物形式可以藉由吸濕曲線表徵。例如，在一些實施方式中，AMG 176的結晶鉀鹽水合物形式的特徵在於如圖25所示的吸濕曲線，示出95%相對濕度下約5%的重量增加，其在解吸時損失。

【0103】 鉀鹽異丙醇溶劑化物形式：AMG 176的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物形式的特徵可以在於，如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在5.8、18.7、22.5和 $23.5 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有峰的X射線粉末繞射圖譜，視需要特徵進一步在於使用Cu K α 輻射在11.0、12.0、13.6、14.7、17.4、19.4、20.4和 $29.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物形式具有基本上如圖26所示的X射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0104】 如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物形式之差示掃描量熱法（DSC）熱譜圖。DSC 曲線指示在 $64^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $180^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱事件。例如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物形式的特徵在於如圖 27 所示的 DSC。

【0105】 AMG 176 的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物形式可以藉由熱重分析（TGA）表徵。因此，AMG 176 的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物形式的特徵可以在於在約 12%重量損失範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物具有基本上如圖 28 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0106】 AMG 176的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物形式可以藉由吸濕曲線表徵。例如，在一些實施方式中，AMG 176的結晶鉀鹽異丙醇溶劑化物形式的特徵在於如圖29所示的吸濕曲線，示出95%相對濕度下約4.5%的重量增加，其在解吸時損失。

【0107】 四氫呋喃溶劑化物形式：AMG 176的結晶四氫呋喃溶劑化物形式的特徵可以在於，如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在12.5、15.8和 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有峰的X射線粉末繞射圖譜，視需要特徵進一步在於使用Cu K α 輻射在

12.8、16.2、18.0、19.4、20.3、20.4和 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有另外的峰和/或使用Cu K α 輻射在8.1、10.1、14.0、19.0、21.0、21.6、22.9、23.5、25.7和 $26.8 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176的結晶四氫呋喃溶劑化物形式具有基本上如圖31所示的X射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0108】如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶四氫呋喃溶劑化物形式之差示掃描量熱法（DSC）熱譜圖。DSC 曲線指示在 $174^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱事件。例如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶四氫呋喃溶劑化物形式的特徵在於如圖 32 所示的 DSC。

【0109】AMG 176 的結晶四氫呋喃溶劑化物形式可以藉由熱重分析（TGA）表徵。因此，AMG 176 的結晶四氫呋喃溶劑化物形式的特徵可以在於在約 10%重量損失範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶四氫呋喃溶劑化物具有基本上如圖 32 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0110】鈉鹽乙腈溶劑化物形式：AMG 176的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式的特徵可以在於，如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在3.4、3.7和 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有峰的X射線粉末繞射圖譜，視需要特徵進一步在於使用Cu K α 輻射在17.1、17.9、21.0、21.4和 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有另外的峰和/或使用Cu K α 輻射在6.9、7.4、13.5、14.4、14.7、16.4、17.6、18.7、19.1、19.3、20.2、22.4、23.9、24.2和 $24.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式具有基本上如圖33所示的X射線粉末繞射圖，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決

於多種因素，例如樣本製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0111】 如實例中所述，獲得 AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式之差示掃描量熱法 (DSC) 熱譜圖。DSC 曲線指示在 $58^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 和 $223^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 處的吸熱轉變。例如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式的特徵在於如圖 34 所示的 DSC。

【0112】 AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式的特徵可以在於在至 150°C 約 29% 重量損失範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物具有基本上如圖 35 所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

【0113】 AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式可以藉由吸濕曲線表徵。例如，在一些實施方式中，AMG 176 的結晶鈉鹽乙腈溶劑化物形式的特徵在於如圖 36 所示的吸濕曲線，示出 95% 相對濕度下約 14% 的重量增加，隨後在解吸時損失 13%。

【0114】 藥物配製物

【0115】 本文提供了包含如本文所揭露的 AMG 176 的鹽或溶劑化物和藥學上可接受的賦形劑的藥物配製物。

【0116】 在一些實施方式中，藥物配製物呈片劑的形式。在一些實施方式中，藥物配製物呈速釋片劑的形式。固體口服藥物組成物 (例如，片劑) 或製劑具有各種釋放曲線，例如，如 FDA 指南所引用的速釋曲線 (「Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms [速釋固體口服劑型的溶解測試]」，發佈於 1997 年 8 月, 第 IV-A 部分)。在速釋曲線的溶解測試指南中，在前 30 分鐘至 60 分鐘內在溶液中溶解至少 80% 的材料符合速釋曲線的條件。因此，速釋固體劑

型允許在短的時間段（例如60分鐘或更短）中釋放大部分或全部活性成分，並使藥物的快速吸收成為可能。相比之下，緩釋固體口服劑型允許活性成分在延長的時間段中釋放，以求在類似的延長的時段中維持治療有效的血漿水平、改善給藥依從性、和/或改變活性成分的其他藥物動力學特性。

【0117】 「藥學上可接受的賦形劑」係指可以與本發明之化合物或鹽組合來製備藥物組成物或配製物的廣泛範圍的成分。賦形劑係包括在配製物中的添加劑，因為它們賦予或增強藥物產品的穩定性、遞送和可製造性，並且對其受者係生理上無害的。無論其包含的原因如何，賦形劑皆為藥物產品的整體組分，並且因此需要安全且患者耐受良好。鑒於本文提供的教導和指導，熟悉該項技術者將能夠容易地改變賦形劑的量或範圍，而不會將黏度增加至不希望的水平。可以選擇賦形劑以實現所希望的生體可用率，所希望的穩定性，抗聚集或抗降解或抗沈澱，在冷凍、凍乾或高溫條件下的保護，或其他特性。典型地，賦形劑包括但不限於稀釋劑、著色劑、媒介物、抗黏劑、助流劑、崩解劑、調味劑、塗覆劑、黏合劑、甜味劑、潤滑劑、吸附劑、防腐劑等。合適的賦形劑的實例係片劑配製物領域的技術人員熟知的並且可見於例如*Handbook of Pharmaceutical Excipients* [藥用輔料手冊] (編輯Rowe, Sheskey和Quinn), 第6版 2009。

【0118】 如本文所用，術語「賦形劑」旨在尤其是指鹼化劑、增溶劑、助流劑、填充劑、黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、防腐劑、表面活性劑、分散劑等。該術語還包括例如甜味劑、調味劑、著色劑和防腐劑的藥劑。此類組分通常以混合物形式存在於片劑中。

【0119】 增溶劑的實例包括但不限於離子表面活性劑（包括離子表面活性劑和非離子表面活性劑二者），諸如十二烷基硫酸鈉、十六烷基三甲基溴化銨、聚山梨酯（諸如聚山梨酯20或聚山梨酯80）、泊洛沙姆（諸如泊洛沙姆188或泊洛沙姆207）和聚乙二醇。

【0120】潤滑劑、助流劑和流動助劑的實例包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氫化植物油、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、山嶮酸甘油酯、硬脂富馬酸鈉、膠體二氧化矽和滑石。片劑中潤滑劑的量通常可以在按重量計0.1%-5%之間。

【0121】崩解劑的實例包括但不限於澱粉、纖維素、交聯PVP、澱粉乙醇酸鈉、交聯羧甲基纖維素鈉等。

【0122】填充劑（也稱為膨脹劑（bulking agent）或稀釋劑）的實例包括但不限於澱粉、麥芽糖糊精、多元醇（例如，乳糖）和纖維素。本文提供的片劑可包括乳糖和/或微晶纖維素。乳糖可以無水形式或水合形式（例如，一水合物）使用，並且典型地藉由噴霧乾燥、流化床造粒或滾筒乾燥來製備。

【0123】黏合劑的實例包括但不限於交聯PVP、HPMC、微晶纖維素、蔗糖、澱粉等。

【0124】在一些實施方式中，藥學上可接受的賦形劑可以包含一種或多種稀釋劑、黏合劑或崩解劑。在實施方式中，藥學上可接受的賦形劑可以包含：包括微晶纖維素、澱粉、磷酸二鈣、乳糖、山梨糖醇、甘露醇、蔗糖和甲基糊精中的一種或多種的稀釋劑，包括聚維酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素和羧甲基纖維素鈉中的一種或多種的黏合劑，以及包括交聚維酮、澱粉乙醇酸鈉和交聯羧甲基纖維素鈉中的一種或多種的崩解劑。

【0125】本文提供的片劑可以是未包衣的或包衣的（在這種情況下它們包括包衣）。儘管可以使用未包衣的片劑，但更常見的是提供包衣片劑，在這種情況下可以使用常規的非腸溶包衣。薄膜包衣係本領域已知的並且可以由親水性聚合物材料組成，但不限於多糖材料，例如，羥丙基甲基纖維素（HPMC）、甲基纖維素、羥乙基纖維素（HEC）、羥丙基纖維素（HPC）、聚(乙烯醇-共-乙二醇)和其他水溶性聚合物。儘管包括在本發明之薄膜包衣中的水溶性材料可以包括單一的聚合物材料，但也可以使用多於一種聚合物的混合物形成。包衣可以是

白色或有色的，例如，灰色。合適的包衣包括但不限於聚合物薄膜包衣，例如包含聚乙烯醇的那些包衣，例如，「Opadry® II」（其包括部分水解的PVA、二氧化鈦、聚乙二醇3350和滑石，具有視需要的著色，例如，氧化鐵或靛洋紅或氧化鐵黃或FD&C黃6號（FD&C yellow # 6））。包衣的量通常在芯的重量的2%-4%之間，並且在某些具體實施方式中為3%。除非另外具體說明，在將劑型包衣的情況下，應理解提及片劑的重量%意指總片劑的重量，即包括包衣。

【0126】 本文所揭露的藥物配製物可以進一步包含表面活性劑。如本文所用，表面活性劑可以是陽離子、陰離子或非離子的。在一些實施方式中，藥物配製物可以包含非離子表面活性劑。在一些實施方式中，表面活性劑可以包含聚山梨酯、泊洛沙姆或其組合。在一些實施方式中，表面活性劑可以包含聚山梨酯20、聚山梨酯60、聚山梨酯80或其組合。

【0127】 治療受試者之方法

【0128】 本文進一步提供了治療患有癌症的受試者之方法，該等方法包括向受試者投與治療有效量的如本文所揭露的AMG 176的鹽或溶劑化物形式，視需要作為如本文所揭露的藥物配製物。在一些實施方式中，癌症係多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤或急性骨髓性白血病。

【0129】 鹽和溶劑化物形式的製備

【0130】 本文所揭露的鹽和溶劑化物形式可以藉由熟悉該項技術者已知的多種方法製備。例如，鹽和溶劑化物形式可以由 AMG 176 的無定形、粗品、或結晶形式製備。在一些實施方式中，將 AMG 176 與溶劑和/或成鹽劑組合以形成期望的鹽或溶劑化物形式，例如如以下實例中所討論的。在一些實施方式中，將 AMG 176 溶解在溶劑中，或與溶劑組合以形成漿料。在一些實施方式中，將 AMG 176 溶解在溶劑中，或與溶劑組合以形成漿料，並且然後將成鹽劑添加至漿料中。在一些實施方式中，在形成漿料之前添加成鹽劑。在一些實施方式中，

將 AMG 176 與溶劑和/或成鹽劑組合，並且將由此形成的溶液或漿料老化以形成鹽或溶劑化物形式。在一些實施方式中，在老化或晶體形成之前加熱溶液或漿料。

其他實施方式

【0131】 應理解，雖然本揭露結合其詳細描述來閱讀，但是前述描述旨在說明且不限制本揭露之範圍，該範圍藉由所附請求項的範圍來限定。其他方面、優點和修改在以下請求項的範圍內。

實例

【0132】 提供以下實例用於說明而不旨在限制本發明之範圍。

材料與方法

【0133】 除非指定，否則可商購獲得的試劑原樣使用而不進行進一步純化。

【0134】 用於以下方法的起始材料（AMG 176）的合成揭露於美國專利案號 9,562,061 中。本文所揭露的結晶形式可以使用常規手段表徵，包括物理常數和光譜數據。

【0135】 **X 射線粉末繞射**：使用帕納科公司（PANalytical）X-Pert Pro 繞射儀獲得 X 射線粉末繞射數據。所使用的輻射係具有 45 kV 和 40 mA 的電壓和電流的 $\text{CuK}\alpha$ (1.542 Å)。使用 0.0167° 的步長在環境溫度下從 5.00 至 40.00° 2 θ 收集數據。使用低背景樣本架，並且以 2.0 秒的旋轉時間旋轉載物台。入射光束路徑配備有 0.02 弧度的索勒狹縫、15 mm 掩模、4° 固定防散射狹縫和可程式設計發散狹縫。繞射光束配備有 0.02 弧度的索勒狹縫、可程式設計防散射狹縫和 0.02 mm 鎳濾光片。

【0136】可替代地，用帕納科公司 X'Pert PRO MPD 繞射儀，使用由 Optix 長、細焦點源產生的 Cu $K\alpha$ X 射線入射光束，以透射模式收集 XRPD 圖譜。使用橢圓梯度多層反射鏡來將 Cu $K\alpha$ X 射線聚焦通過樣本並且到檢測器上。在分析之前，分析矽樣本（NIST SRM 640e）以驗證所觀察到的 Si 111 峰的位置與 NIST 證實的位置一致。將樣本的樣本夾置在 3 μm 厚膜之間，並且以透射幾何結構進行分析。使用光束阻擋器、短防散射延伸和防散射刀刃來使由空氣產生的背景最小化。使用用於入射和繞射光束的索勒狹縫來使來自軸向發散的增寬最小化。使用位於距樣本 240 mm 處的掃描位置敏感性檢測器 (X'Celerator) 和 Data Collector 軟體 v. 2.2b 收集繞射圖譜。每個圖譜的數據獲取參數在此報告的數據部分中的圖像上方展示，包括鏡前的發散狹縫 (DS)。

【0137】用帕納科公司 X'Pert PRO MPD 繞射儀，使用由長、細焦點源和鎳濾光片產生的 Cu $K\alpha$ 輻射的入射光束，以反射模式收集 XRPD 圖譜。使用對稱布拉格-布倫塔諾 (Bragg-Brentano) 幾何結構配置繞射儀。在分析之前，分析矽樣本（NIST SRM 640e）以驗證所觀察到的 Si 111 峰的位置與 NIST 證實的位置一致。將樣本的樣本裝入孔中。使用防散射狹縫 (SS) 來使空氣產生的背景最小化。使用用於入射和繞射光束的索勒狹縫來使來自軸向發散的增寬最小化。使用位於距樣本 240 mm 處的掃描位置敏感性檢測器 (X'Celerator) 和 Data Collector 軟體 v. 2.2b 收集繞射圖譜。每個圖譜的數據獲取參數在此報告的數據部分中的圖像上方展示，包括發散狹縫 (DS) 和入射光束 SS。

【0138】在對於給定指標化的 XRPD 圖譜所參考的圖中，用紅色條標記的允許的峰位置與所觀察到的峰之間的一致指示一致的晶胞確定。除非另有說明，否則圖譜的成功指標化表明樣本主要由單晶相組成。與指定的消光符號一致的空間群、晶胞參數和導出量都列在下圖中。為了確認試驗性的指標化解決方案，必須確定晶體學晶胞內的分子堆積模體。未在分子堆積方面進行嘗試。

【0139】 **單晶結構**：使用非常少量的巴拉通油（paratone oil），將具有尺寸 0.18 x 0.11 x 0.05 mm 的無色針狀晶體（一水合物）安裝在尼龍環上。安裝晶體，將晶胞確定為一水合物，並且然後將溫度升至 400 K 以脫水。晶體在 400 K 下保持 4 小時，並且然後使溫度降低至 173 K 並收集數據。使用基於 Bruker CCD（電荷耦合裝置）的繞射儀收集數據，該繞射儀配備有在 173 K 下操作的 Oxford Cryostream 低溫裝置。使用 0.5°/幀的 ω 和 ϕ 掃描測量數據持續 30 s。圖像的總數目基於程式 COSMO 的結果，其中冗餘度預計為 4.0，並且完整性達到 100%，達到 0.83 Å。使用 APEX II 軟體檢索晶胞參數，並且使用 SAINT 對所有觀察到的反射進行精修。使用 SAINT 軟體進行數據簡化。使用 SADABS 多掃描技術應用縮放和吸收校正。該等結構藉由使用 SHELXS-97 程式的直接方法解決，並且藉由 F2、SHELXL-97 上的最小二乘法精修，其併入 SHELXTL-PC V 6.10 中。

【0140】 **差示掃描量熱法**：在 TA Instruments Q100 儀器上進行差示掃描量熱法（DSC）分析。將大約 1 mg 的樣本量稱入標準鋁 DSC 盤中；該盤未被夾壓。在 50 mL/min 的乾燥氮氣下，將樣本以 10°C/min 從環境溫度加熱至 300°C。使用 TA Instruments Q100 儀器進行調製 DSC 分析。在鋁的未夾壓盤中使用大約 1 mg 的樣本量。將樣本在 20°C 下平衡並且保持 5 分鐘，然後在 50 mL/min 的乾燥氮氣下以 3°C/min 的加熱速率加熱至 300°C。調製為每 45 秒 \pm 0.75°C。

【0141】 可替代地，使用 TA Instruments Q2000 差示掃描量熱儀進行 DSC。使用 NIST 可追蹤鋼金屬進行溫度校準。將樣本置於鋁 Tzero 盤中，蓋上蓋子，夾壓，並且精確記錄重量。將配置為樣本盤的稱重鋁盤放置於小室的參考側上。每個熱譜圖的數據獲取參數和盤配置顯示在該報告的數據部分中的圖像中。熱譜圖上之方法代碼係起始和結束溫度以及加熱速率的縮寫；例如，-30-250-10 意指「以 10°C/min，從 -30°C 至 250°C」。

【0142】可替代地，在配備有冷凍冷卻系統(RCS)的 TA Instruments Q2000 差示掃描量熱儀上獲得 MDSC 數據。使用 NIST 可追蹤鋼金屬進行溫度校準。將樣本置於鋁 DSC 盤中，並且精確記錄重量。將盤用蓋子覆蓋並且將蓋子夾壓。將稱重的夾壓鋁盤置於小室的參考側上。使用 $\pm 0.8^{\circ}\text{C}$ 的調製幅度和 60 秒週期，以 $2^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 的基礎加熱速率從 -30°C 至 250°C 獲得數據。所報告的玻璃化轉變溫度由反向熱流相對於溫度曲線中階躍變化的拐點獲得。

【0143】可替代地，使用 Mettler-Toledo DSC3+差示掃描量熱儀進行 DSC。使用金剛烷、水楊酸苯酯、鋼、錫和鋅進行溫度校準。將樣本置於氣密地密封的或開口的鋁 DSC 盤中，並且精確記錄重量。將配置為樣本盤的稱重鋁盤放置於小室的參考側上。以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的升溫速率，從 -30°C 至 250°C 分析樣本。儘管藉由參考溫度(x 軸)繪製熱譜圖，但根據樣本溫度報告結果。

【0144】熱分析：在 TA Instruments Q500 儀器上進行熱重分析。在鋁盤中使用大約 1-5 mg 的樣本量。在 25 mL/min 的乾燥氮氣下，將樣本以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 從環境溫度加熱至 400°C 。

【0145】可替代地，使用 TA Instruments Q5000 IR 熱重分析儀進行 TG 分析。使用鎳和 Alumel™進行溫度校準。將每個樣本置於鋁盤中。將樣本氣密地密封，刺穿蓋，然後插入 TG 爐中。在氮氣下加熱爐。每個熱譜圖的數據獲取參數顯示在該報告的數據部分中的圖像中。熱譜圖上之方法代碼係起始和結束溫度以及加熱速率的縮寫；例如，25-350-10 意指「以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ，從 25°C 至 350°C 」。

【0146】可替代地，使用 Mettler Toledo TGA/DSC3+分析儀進行熱重分析。使用水楊酸苯酯、鋼、錫和鋅進行溫度校準。將樣本置於鋁盤中。將開口的盤插入 TG 爐中。在氮氣下加熱爐。將每個樣本以 2、5、或 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的升溫速率從環境溫度加熱至 350°C 。儘管藉由參考溫度(x 軸)繪製熱譜圖，但根據樣本溫度報告結果。

【0147】 **吸濕**：使用 VTI 蒸氣吸附分析儀在 25°C 下收集吸濕數據。在標準鉑盤中使用大約 4-10 mg 的樣本量。以 5% RH 的增量從 5% RH 至 95% RH 評價吸濕性。收集吸附和解吸循環的數據。將平衡標準設定為 10 分鐘內重量變化 0.001%，最大平衡時間為 180 分鐘。

【0148】 **NMR**：藉由伊利諾州香檳城（Champaign）的波譜數據服務公司（Spectral Data Services）在 25°C 下用 Varian UNITYINOVA-400 波譜儀採集溶液質子 NMR 波譜。將樣本溶解在 DMSO-d6 中。在一些情況下，在 SSCI 處用安捷倫 DD2-400 波譜儀使用氘化 DMSO 或甲醇採集溶液 NMR 波譜。

【0149】 在於 600 MHz (^1H) 下操作的 Bruker DSX 波譜儀上收集 ^{13}C SSNMR 數據。所有實驗均使用以 14 kHz 旋轉頻率操作的 4 mm H/F/X 旋轉探針。使用具有 TOSS 程式的 CPMAS，循環延遲為 10 s。使用 2.5 μs 的 ^1H 90°脈衝和 8 μs 的 ^{13}C 180°脈衝。使用 spinal64 序列進行去耦。採集 4096 個暫態以進行信號平均化。用 Topspin 3.0 軟體處理數據。

實例 1：AMG 176 鉍鹽

【0150】 在 50°C 下，將 AMG 176 游離酸以 25 mg/mL 的濃度溶解在乙腈中，隨後添加在甲醇中的 2 M 氨。將溶液在超音波浴中分散兩小時，產生沈澱物。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0151】 [表1]：XRPD數據表

位置[°2 θ]	FWHM [°2 θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
7.91	0.40	11.18	148.64	12.68
10.05	0.40	8.80	53.36	4.55
11.04	0.33	8.01	154.49	13.18
12.65	0.20	7.00	67.39	5.75

13.86	0.67	6.39	166.51	14.20
16.59	0.27	5.34	1172.23	100.00
17.57	0.23	5.05	496.69	42.37
18.38	0.27	4.83	552.23	47.11
19.23	0.47	4.62	350.87	29.93
20.16	0.33	4.41	165.98	14.16
21.61	0.40	4.11	212.58	18.13
22.44	0.27	3.96	350.26	29.88
23.83	0.20	3.73	218.41	18.63
24.89	0.27	3.58	206.00	17.57
27.67	0.54	3.22	205.38	17.52
29.75	0.80	3.00	35.28	3.01

實例 2：AMG 176 二乙胺鹽形式 A（二乙胺鹽甲苯溶劑化物）

【0152】 將 AMG 176 懸浮於甲苯中。向溶液中加入二乙胺（1.0 當量），並且將混合物在室溫下攪拌 3 天。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0153】 [表2]：XRPD數據表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
7.08	0.05	12.48	874.93	3.14
7.64	0.07	11.57	2655.78	9.52
9.40	0.07	9.41	12126.59	43.49
9.81	0.05	9.02	7309.46	26.21
10.05	0.07	8.80	27884.27	100.00
11.79	0.07	7.51	8593.14	30.82

12.18	0.54	7.27	708.15	2.54
12.49	0.08	7.09	18781.52	67.36
13.06	0.08	6.78	7032.55	25.22
13.56	0.08	6.53	5035.56	18.06
14.22	0.08	6.23	6903.52	24.76
14.72	0.08	6.02	14333.81	51.40
14.88	0.05	5.95	1945.77	6.98
15.15	0.08	5.85	11142.01	39.96
15.32	0.05	5.78	2304.31	8.26
15.65	0.08	5.66	10385.77	37.25
16.36	0.08	5.42	14959.41	53.65
16.67	0.08	5.32	15320.61	54.94
16.87	0.07	5.26	4904.42	17.59
17.07	0.08	5.20	18082.19	64.85
17.28	0.08	5.13	3117.03	11.18
18.20	0.08	4.87	5518.34	19.79
18.48	0.08	4.80	14509.65	52.04
18.96	0.08	4.68	2773.14	9.95
19.34	0.07	4.59	2262.53	8.11
19.69	0.08	4.51	1382.68	4.96
19.96	0.07	4.45	3208.30	11.51
20.16	0.10	4.41	9292.29	33.32
20.51	0.08	4.33	2055.56	7.37

20.76	0.10	4.28	5789.55	20.76
21.44	0.13	4.14	3243.28	11.63
21.73	0.10	4.09	7437.77	26.67
21.99	0.05	4.04	4622.50	16.58
22.13	0.08	4.02	6083.80	21.82
22.44	0.10	3.96	8640.25	30.99
23.06	0.08	3.85	6226.62	22.33
23.16	0.10	3.84	12496.30	44.81
23.40	0.10	3.80	5462.45	19.59
23.70	0.10	3.75	3665.71	13.15
24.00	0.10	3.71	2267.41	8.13
24.32	0.12	3.66	7814.74	28.03
24.57	0.10	3.62	1465.62	5.26
24.96	0.12	3.57	2587.70	9.28
25.39	0.12	3.51	3025.85	10.85
25.84	0.10	3.45	1480.65	5.31
26.05	0.08	3.42	1700.32	6.10
26.26	0.12	3.39	1800.94	6.46
26.60	0.07	3.35	2004.63	7.19
26.76	0.08	3.33	1355.10	4.86
27.25	0.12	3.27	1464.30	5.25
27.50	0.07	3.24	511.83	1.84
27.96	0.12	3.19	4489.22	16.10

28.28	0.08	3.16	1186.88	4.26
28.70	0.10	3.11	2125.42	7.62
29.03	0.07	3.08	504.19	1.81
29.38	0.12	3.04	1581.09	5.67
29.72	0.10	3.01	557.12	2.00
29.99	0.10	2.98	1411.53	5.06
30.39	0.08	2.94	944.36	3.39
30.47	0.05	2.93	981.64	3.52
30.79	0.07	2.90	313.03	1.12
31.61	0.10	2.83	739.83	2.65
32.33	0.13	2.77	1148.43	4.12
32.73	0.07	2.74	1069.84	3.84
33.16	0.10	2.70	621.32	2.23
33.48	0.10	2.68	154.04	0.55
33.76	0.10	2.66	1075.23	3.86
33.95	0.08	2.64	767.94	2.75
34.51	0.08	2.60	1531.70	5.49
34.89	0.15	2.57	1363.47	4.89
35.16	0.12	2.55	819.23	2.94
35.84	0.08	2.51	731.22	2.62
36.10	0.13	2.49	1193.65	4.28
36.57	0.08	2.46	918.65	3.29
36.89	0.10	2.44	816.34	2.93

37.50	0.10	2.40	361.35	1.30
37.72	0.27	2.39	168.85	0.61
37.92	0.08	2.37	501.78	1.80
38.52	0.08	2.34	533.70	1.91
38.97	0.13	2.31	314.77	1.13
39.26	0.10	2.29	276.62	0.99
39.85	0.08	2.26	951.68	3.41

【0154】 ^1H NMR數據

【0155】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.84 (d, $J=6.39$ Hz, 2 H) 1.09 - 1.20 (m, 4 H) 1.24 - 1.45 (m, 1 H) 1.60 - 1.88 (m, 3 H) 1.90 - 2.16 (m, 2 H) 2.19 - 2.41 (m, 2 H) 2.59 - 2.85 (m, 1 H) 2.87 - 3.00 (m, 2 H) 3.06 - 3.12 (m, 1 H) 3.16 (br d, $J=13.85$ Hz, 1 H) 3.38 - 3.61 (m, 5 H) 3.72 (br d, $J=14.49$ Hz, 4 H) 3.82 - 4.06 (m, 6 H) 5.35 (br dd, $J=15.34, 9.16$ Hz, 2 H) 5.93 - 6.09 (m, 2 H) 6.72 (d, $J=8.10$ Hz, 2 H) 6.83 - 6.95 (m, 2 H) 6.99 (dd, $J=7.99, 1.60$ Hz, 2 H) 7.11 - 7.28 (m, 6 H) 7.69 (d, $J=8.52$ Hz, 1 H)。

【0156】 [表3]：X射線單結構數據

晶系	正交晶
空間群	$\text{P}2_12_12_1$ (19)
晶胞	$a = 13.044 \text{ \AA}$
	$b = 13.553 \text{ \AA}$
	$c = 24.929 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
體積	4407.2 \AA^3

實例 3：AMG 176 二乙胺鹽形式 B（無水二乙胺鹽）

【0157】 將 AMG 176 二乙胺鹽形式 A（二乙胺甲苯溶劑化物）在真空下在 50°C 下乾燥。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0158】 [表4]：XRPD數據表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
7.66	0.07	11.54	2662.38	17.12
7.85	0.07	11.26	2265.41	14.57
9.54	0.08	9.27	1792.32	11.53
10.32	0.07	8.57	8715.25	56.06
10.47	0.05	8.45	2260.56	14.54
12.36	0.10	7.16	10154.55	65.32
13.15	0.08	6.73	7988.63	51.38
13.49	0.08	6.57	5579.22	35.89
13.71	0.08	6.46	1247.91	8.03
14.38	0.07	6.16	646.56	4.16
15.16	0.10	5.84	15546.98	100.00
15.37	0.08	5.76	9386.10	60.37
15.82	0.08	5.60	2000.14	12.87
16.81	0.07	5.27	3122.59	20.08
17.04	0.10	5.21	9429.38	60.65
17.23	0.07	5.15	4475.29	28.79
17.67	0.08	5.02	5182.87	33.34
18.40	0.12	4.82	3646.69	23.46
19.35	0.10	4.59	1183.88	7.61

20.13	0.08	4.41	937.22	6.03
20.52	0.10	4.33	3580.28	23.03
20.87	0.10	4.26	5535.42	35.60
21.31	0.10	4.17	794.37	5.11
21.68	0.08	4.10	3002.76	19.31
21.99	0.10	4.04	2085.05	13.41
22.21	0.07	4.00	1088.17	7.00
22.50	0.08	3.95	1198.68	7.71
23.63	0.17	3.76	2044.01	13.15
24.08	0.10	3.70	1567.15	10.08
24.72	0.15	3.60	1776.51	11.43
25.31	0.08	3.52	3328.49	21.41
25.52	0.07	3.49	1696.03	10.91
26.17	0.20	3.41	649.67	4.18
27.13	0.08	3.29	605.95	3.90
27.61	0.08	3.23	729.08	4.69
28.02	0.13	3.18	403.34	2.59
28.95	0.08	3.08	983.43	6.33
29.33	0.10	3.05	387.92	2.50
31.52	0.10	2.84	438.85	2.82
31.74	0.13	2.82	369.92	2.38
32.39	0.20	2.76	199.43	1.28
33.17	0.13	2.70	116.82	0.75

33.83	0.27	2.65	317.12	2.04
35.13	0.17	2.55	229.15	1.47
36.05	0.12	2.49	275.81	1.77
36.38	0.17	2.47	163.09	1.05
36.94	0.17	2.43	176.58	1.14
37.57	0.20	2.39	83.55	0.54
38.19	0.20	2.36	98.20	0.63
39.57	0.10	2.28	137.86	0.89

【0159】 ^1H NMR數據

【0160】 ^1H NMR (400 MHz, 氘仿-*d*) δ ppm 1.04 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.32 (m, 5 H) 1.40 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.48 - 1.69 (m, 2 H) 1.72 - 1.90 (m, 3 H) 1.90 - 2.09 (m, 3 H) 2.09 - 2.26 (m, 3 H) 2.27 - 2.51 (m, 4 H) 2.61 - 2.86 (m, 3 H) 2.86 - 3.05 (m, 5 H) 3.16 - 3.33 (m, 4 H) 3.59 - 3.76 (m, 2 H) 3.92 - 4.11 (m, 3 H) 5.57 (br dd, $J=15.45, 8.42$ Hz, 2 H) 5.90 (ddd, $J=15.24, 7.67, 4.58$ Hz, 2 H) 6.74 - 6.94 (m, 2 H) 6.94 - 7.12 (m, 2 H) 7.12 - 7.24 (m, 2 H) 7.44 - 7.64 (m, 4 H) 7.72 (d, $J=8.52$ Hz, 1 H)。

【0161】 [表5]：X射線單結構數據

晶系	正交晶
空間群	$P2_12_12_1$ (19)
晶胞	$a = 12.811 \text{ \AA}$
	$b = 13.469 \text{ \AA}$
	$c = 22.552 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

體積	3891.3 Å ³
----	-----------------------

實例 4：AMG 176 二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物

【0162】 將 AMG 176 懸浮於甲苯中。向溶液中加入二乙醇胺（1.0 當量），並且將混合物在室溫下攪拌 3 天。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0163】 [表6]：XRPD數據表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
7.10	0.07	12.45	2828.97	26.59
7.41	0.05	11.93	1182.22	11.11
7.58	0.05	11.67	727.04	6.83
9.35	0.07	9.46	5027.24	47.25
9.77	0.05	9.06	2443.11	22.96
10.00	0.07	8.84	9458.59	88.90
11.75	0.07	7.53	4066.73	38.22
12.51	0.08	7.08	10412.00	97.86
13.05	0.08	6.78	1843.59	17.33
13.42	0.07	6.60	1569.93	14.75
14.21	0.08	6.23	1830.55	17.20
14.68	0.08	6.03	4868.38	45.75
15.11	0.08	5.86	5515.74	51.84
15.67	0.08	5.65	5614.34	52.77
16.33	0.08	5.43	5200.75	48.88
16.56	0.08	5.35	6705.90	63.02
16.88	0.05	5.25	2069.50	19.45

17.06	0.08	5.20	10640.14	100.00
18.18	0.07	4.88	3120.58	29.33
18.39	0.08	4.83	8544.24	80.30
18.76	0.07	4.73	465.62	4.38
18.99	0.08	4.67	1212.52	11.40
19.36	0.08	4.59	1476.40	13.88
19.62	0.07	4.53	801.57	7.53
19.95	0.08	4.45	2190.88	20.59
20.16	0.10	4.40	3774.62	35.48
20.50	0.07	4.33	1539.59	14.47
20.69	0.08	4.29	3036.92	28.54
21.24	0.08	4.18	1657.95	15.58
21.42	0.05	4.15	1930.07	18.14
21.54	0.10	4.12	2978.95	28.00
21.63	0.08	4.12	2479.35	23.30
21.97	0.10	4.04	1943.57	18.27
22.15	0.10	4.01	2875.50	27.03
22.47	0.14	3.95	3397.14	31.93
22.89	0.12	3.88	2721.77	25.58
23.16	0.12	3.84	5538.73	52.06
23.40	0.14	3.80	2442.73	22.96
23.62	0.10	3.76	1684.01	15.83
23.83	0.10	3.73	1221.56	11.48

24.12	0.10	3.69	1055.36	9.92
24.33	0.14	3.66	3284.65	30.87
24.79	0.12	3.59	1884.52	17.71
25.17	0.14	3.54	1098.15	10.32
25.37	0.08	3.51	681.69	6.41
25.68	0.12	3.47	310.72	2.92
26.02	0.16	3.42	643.00	6.04
26.21	0.10	3.40	767.91	7.22
26.62	0.06	3.35	637.40	5.99
26.78	0.10	3.33	635.29	5.97
27.27	0.08	3.27	542.39	5.10
27.88	0.14	3.20	2484.53	23.35
28.11	0.08	3.17	1059.64	9.96
28.32	0.12	3.15	623.88	5.86
28.75	0.12	3.10	349.21	3.28
29.22	0.14	3.05	1105.91	10.39
29.62	0.08	3.01	415.32	3.90
29.92	0.14	2.98	553.36	5.20
30.33	0.06	2.94	398.32	3.74
31.58	0.20	2.83	274.93	2.58
32.37	0.06	2.76	476.89	4.48
32.47	0.06	2.76	480.47	4.52
32.75	0.08	2.73	433.65	4.08

33.08	0.08	2.71	294.98	2.77
33.67	0.16	2.66	238.12	2.24
33.97	0.12	2.64	204.64	1.92
34.50	0.12	2.60	821.63	7.72
34.86	0.08	2.57	709.22	6.67
35.44	0.16	2.53	223.02	2.10
35.81	0.10	2.51	368.00	3.46
36.12	0.24	2.48	329.40	3.10
36.64	0.16	2.45	368.45	3.46
36.86	0.12	2.44	306.62	2.88
37.85	0.12	2.38	168.13	1.58
38.32	0.24	2.35	165.87	1.56
39.27	0.24	2.29	97.06	0.91
39.66	0.16	2.27	198.78	1.87

【0164】 ^1H NMR數據

【0165】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84 (d, $J=6.39$ Hz, 1 H) 1.12 (d, $J=7.25$ Hz, 1 H) 1.20 - 1.43 (m, 1 H) 1.61 - 1.89 (m, 2 H) 1.89 - 2.09 (m, 2 H) 2.20 - 2.41 (m, 2 H) 2.64 - 2.84 (m, 1 H) 2.85 - 3.09 (m, 3 H) 3.09 - 3.20 (m, 1 H) 3.38 - 3.62 (m, 4 H) 3.62 - 3.81 (m, 1 H) 3.81 - 4.07 (m, 2 H) 4.96 (br s, 2 H) 5.35 (br dd, $J=15.34, 9.16$ Hz, 1 H) 5.91 - 6.07 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=8.10$ Hz, 1 H) 6.79 - 6.95 (m, 1 H) 6.99 (dd, $J=7.99, 1.60$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.21 (m, 2 H) 7.21 - 7.35 (m, 2 H) 7.69 (d, $J=8.52$ Hz, 1 H)。

【0166】 [表7]：X射線單結構數據

晶系	正交晶
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
晶胞	a = 13.184 Å
	b = 13.561 Å
	c = 24.864 Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
體積	4445.4 Å ³

實例 5：AMG 176 無水二乙醇胺鹽形式

【0167】 將 AMG 176 二乙醇胺甲苯溶劑化物在真空下在 50°C 下乾燥。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0168】 [表8]：XRPD數據表

位置[°2 θ]	FWHM [°2 θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
6.58	0.05	13.44	776.36	5.21
7.77	0.07	11.37	5999.87	40.25
7.95	0.07	11.13	6983.90	46.85
9.51	0.07	9.30	780.96	5.24
10.23	0.08	8.65	8147.48	54.65
10.38	0.08	8.52	9831.24	65.94
12.27	0.10	7.21	5489.69	36.82
12.54	0.12	7.06	7958.70	53.38
13.19	0.08	6.71	7755.61	52.02
13.48	0.12	6.57	4285.18	28.74
13.76	0.10	6.44	6337.27	42.51

14.32	0.10	6.19	6624.17	44.43
14.88	0.07	5.96	4101.98	27.51
15.14	0.12	5.85	10110.99	67.82
15.50	0.13	5.72	9489.34	63.65
15.82	0.10	5.60	9456.40	63.43
15.95	0.05	5.56	4988.90	33.46
16.70	0.10	5.31	5083.31	34.10
17.11	0.13	5.18	10224.65	68.58
17.32	0.10	5.12	11086.27	74.36
17.55	0.10	5.05	4935.92	33.11
18.11	0.12	4.90	4759.36	31.92
18.26	0.07	4.86	3691.65	24.76
18.82	0.15	4.71	2618.41	17.56
19.40	0.18	4.58	3991.15	26.77
19.84	0.07	4.48	885.79	5.94
20.12	0.12	4.41	4860.93	32.61
20.37	0.10	4.36	2647.85	17.76
21.15	0.13	4.20	14908.33	100.00
21.57	0.13	4.12	3130.68	21.00
22.09	0.15	4.02	5931.79	39.79
22.37	0.12	3.97	3864.37	25.92
22.82	0.15	3.90	2303.31	15.45
23.12	0.10	3.85	819.39	5.50

23.56	0.12	3.78	2192.63	14.71
23.95	0.13	3.72	5840.25	39.17
24.33	0.12	3.66	2543.38	17.06
24.68	0.12	3.61	3821.75	25.64
25.01	0.12	3.56	4662.08	31.27
25.37	0.13	3.51	2236.35	15.00
25.73	0.12	3.46	1640.04	11.00
26.01	0.15	3.43	2457.72	16.49
26.24	0.12	3.40	2039.26	13.68
26.92	0.17	3.31	1030.25	6.91
27.36	0.12	3.26	1133.85	7.61
27.87	0.08	3.20	1647.52	11.05
28.80	0.15	3.10	1766.17	11.85
29.21	0.13	3.06	1059.91	7.11
29.65	0.23	3.01	1596.44	10.71
30.25	0.17	2.95	428.51	2.87
30.78	0.13	2.91	501.49	3.36
31.37	0.47	2.85	595.28	3.99
32.00	0.15	2.80	685.09	4.60
32.77	0.17	2.73	416.77	2.80
33.04	0.10	2.71	247.84	1.66
33.91	0.20	2.64	534.74	3.59
34.59	0.15	2.59	930.49	6.24

35.16	0.17	2.55	810.15	5.43
35.97	0.27	2.50	888.13	5.96
36.27	0.13	2.48	595.29	3.99
36.66	0.20	2.45	789.62	5.30
37.46	0.30	2.40	788.74	5.29
38.51	0.20	2.34	415.65	2.79
39.12	0.30	2.30	450.38	3.02

【0169】 ^1H NMR數據

【0170】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.85 (d, $J=6.62$ Hz, 4 H) 1.14 (d, $J=7.27$ Hz, 4 H) 1.27 - 1.46 (m, 1 H) 1.58 - 1.79 (m, 4 H) 1.79 - 2.04 (m, 8 H) 2.21 - 2.45 (m, 3 H) 2.64 - 2.91 (m, 3 H) 2.91 - 3.04 (m, 5 H) 3.09 (s, 3 H) 3.17 (br d, $J=14.10$ Hz, 1 H) 3.42 - 3.59 (m, 3 H) 3.64 (br t, $J=4.92$ Hz, 4 H) 3.73 (br d, $J=14.75$ Hz, 1 H) 3.83 - 4.08 (m, 4 H) 5.00 - 5.22 (m, 2 H) 5.36 (dd, $J=15.39, 9.19$ Hz, 1 H) 5.90 - 6.09 (m, 1 H) 6.74 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.95 (m, 1 H) 7.00 (dd, $J=8.12, 1.71$ Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 7.27 (dd, $J=8.44, 2.46$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H)。

【0171】 [表9]：X射線單結構數據

晶系	單斜
空間群	P2 ₁ (4)
晶胞	a = 13.417 Å
	b = 12.873 Å
	c = 22.211 Å
	$\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 91.79$

體積	3834.4 Å ³
----	-----------------------

實例 6：AMG 176 1,4-二噁吡啶溶劑化物

【0172】 在 2°C-8°C 下，將 AMG 176 在 1,4-二噁吡啶/水 (70:30) 中漿化 14 天。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0173】 [表10]：XRPD數據表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
7.26	0.07	12.18	347.51	1.91
8.05	0.07	10.98	5289.43	29.02
10.07	0.07	8.78	2774.63	15.22
10.27	0.07	8.61	624.77	3.43
10.85	0.07	8.16	1738.49	9.54
12.43	0.08	7.12	18228.42	100.00
12.75	0.08	6.94	17443.45	95.69
13.97	0.08	6.34	5264.28	28.88
14.55	0.05	6.09	593.41	3.26
14.68	0.07	6.03	769.46	4.22
14.97	0.08	5.92	594.13	3.26
15.76	0.10	5.62	16496.49	90.50
16.15	0.07	5.49	10860.35	59.58
16.66	0.08	5.32	3095.97	16.98
17.38	0.08	5.10	2004.31	11.00
17.73	0.10	5.00	18174.37	99.70
17.96	0.08	4.94	11651.25	63.92

18.96	0.10	4.68	5385.90	29.55
19.39	0.10	4.58	14041.00	77.03
20.22	0.10	4.39	13381.92	73.41
20.34	0.08	4.37	10247.31	56.22
20.93	0.12	4.24	5619.77	30.83
21.51	0.10	4.13	6740.57	36.98
21.86	0.10	4.07	954.66	5.24
22.27	0.12	3.99	11145.24	61.14
22.82	0.10	3.90	8759.72	48.06
23.18	0.08	3.84	1659.55	9.10
23.45	0.10	3.79	5071.23	27.82
23.98	0.10	3.71	2295.15	12.59
24.18	0.07	3.68	1542.69	8.46
25.00	0.13	3.56	1832.86	10.05
25.42	0.08	3.50	1450.65	7.96
25.66	0.12	3.47	4029.30	22.10
26.08	0.10	3.42	1312.28	7.20
26.70	0.13	3.34	4191.03	22.99
27.10	0.13	3.29	1997.56	10.96
28.16	0.10	3.17	949.33	5.21
28.47	0.12	3.13	1174.21	6.44
29.09	0.10	3.07	467.17	2.56
29.61	0.12	3.02	1609.35	8.83

29.98	0.15	2.98	845.14	4.64
30.49	0.10	2.93	629.68	3.45
31.24	0.20	2.86	946.66	5.19
31.47	0.08	2.84	627.32	3.44
31.82	0.08	2.81	966.80	5.30
32.67	0.10	2.74	409.66	2.25
32.95	0.13	2.72	682.11	3.74
33.46	0.12	2.68	733.13	4.02
33.97	0.08	2.64	1693.06	9.29
35.17	0.07	2.55	669.79	3.67
35.88	0.17	2.50	848.04	4.65
36.37	0.10	2.47	865.73	4.75
36.75	0.13	2.45	327.66	1.80
37.09	0.08	2.42	744.90	4.09
37.56	0.20	2.39	503.19	2.76
38.47	0.10	2.34	568.62	3.12
38.95	0.12	2.31	417.20	2.29
39.77	0.08	2.27	665.14	3.65

【0174】 [表11]：X射線單結構數據

晶系	四方
空間群	$P4_1(76)$ ， $P4_3(78)$ ， $P4_122(91)$ ， $P4_322(95)$
晶胞	$a = 12.165 \text{ \AA}$
	$b = 12.165 \text{ \AA}$

	$c = 25.333 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
體積	3749.1 \AA^3

實例 7：AMG 176 咪唑鹽形式 A（咪唑鹽丙酮溶劑化物）

【0175】 將 AMG 176 和咪唑（1 當量）溶解在丙酮中。將溶液冷卻至低於環境溫度並使其結晶。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0176】 [表12]：XRPD數據表

位置[°2 θ]	FWHM [°2 θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
4.24	0.07	20.82	14724.72	90.12
6.41	0.10	13.78	5928.15	36.28
7.02	0.08	12.59	5300.91	32.44
8.05	0.07	10.99	16339.76	100.00
8.50	0.08	10.40	7052.61	43.16
8.67	0.07	10.20	12437.34	76.12
9.11	0.08	9.71	5838.66	35.73
9.77	0.10	9.05	141.81	0.87
10.31	0.08	8.58	1569.63	9.61
10.70	0.08	8.27	4736.56	28.99
11.16	0.10	7.93	616.56	3.77
11.73	0.08	7.54	2708.99	16.58
12.03	0.10	7.35	2007.03	12.28
12.92	0.17	6.85	14025.36	85.84
13.79	0.10	6.42	5758.64	35.24

14.11	0.12	6.28	5414.50	33.14
15.13	0.12	5.85	4521.07	27.67
15.53	0.20	5.70	4764.85	29.16
16.40	0.15	5.41	8707.54	53.29
16.70	0.08	5.31	5361.86	32.81
17.38	0.13	5.10	8454.29	51.74
18.28	0.15	4.85	2841.97	17.39
18.47	0.08	4.81	2068.10	12.66
18.84	0.28	4.71	7805.11	47.77
19.68	0.10	4.51	6052.26	37.04
19.94	0.15	4.45	8029.03	49.14
20.67	0.15	4.30	15582.81	95.37
20.96	0.12	4.24	5087.65	31.14
21.36	0.18	4.16	2803.76	17.16
21.95	0.13	4.05	2526.87	15.46
22.38	0.13	3.97	4072.04	24.92
22.71	0.12	3.92	2343.72	14.34
23.60	0.17	3.77	5650.60	34.58
24.18	0.13	3.68	1445.97	8.85
24.75	0.12	3.60	1911.35	11.70
24.96	0.10	3.57	1484.83	9.09
25.59	0.13	3.48	2983.47	18.26
25.84	0.12	3.45	1803.54	11.04

26.80	0.20	3.33	2674.54	16.37
27.28	0.13	3.27	893.78	5.47
27.57	0.10	3.24	1125.89	6.89
27.83	0.10	3.21	1061.32	6.50
28.57	0.17	3.12	727.83	4.45
29.69	0.27	3.01	70.77	0.43
30.57	0.40	2.92	234.06	1.43
31.47	0.27	2.84	316.38	1.94
32.84	0.17	2.73	686.32	4.20
33.30	0.13	2.69	560.68	3.43
33.81	0.23	2.65	847.03	5.18
34.63	0.17	2.59	435.11	2.66
35.32	0.20	2.54	123.44	0.76
36.51	0.27	2.46	232.21	1.42
38.94	0.30	2.31	262.64	1.61

【0177】 [表13] : X射線單結構數據

晶系	正交晶
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (18)
晶胞	a = 27.302 Å
	b = 31.768 Å
	c = 10.976 Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
體積	9554.7 Å ³

實例 8 : AMG 176 半鎂鹽二水合物

【0178】 將 AMG 176 (827 mg) 溶解在乙醇 (16.54 mL) 中並且升溫至 55°C。將甲醇鎂 (0.742 mmol) 加入混合物中並且將混合物在 55°C 下保持 3 h，並且然後冷卻至室溫。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0179】 [表14]：XRPD數據表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
3.80	0.20	23.24	438.87	3.06
5.81	0.05	15.21	1899.44	13.23
7.49	0.12	11.80	14352.31	100.00
10.33	0.10	8.56	339.74	2.37
12.26	0.13	7.22	156.06	1.09
13.67	0.13	6.48	136.50	0.95
15.14	0.10	5.85	119.55	0.83
16.70	0.40	5.31	73.55	0.51
19.66	0.10	4.52	157.48	1.10
20.73	0.20	4.29	54.07	0.38
23.54	0.13	3.78	144.13	1.00

【0180】 ¹H NMR數據

【0181】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.86 (br s, 3 H) 1.04 - 1.18 (m, 3 H) 1.32 - 1.42 (m, 1 H) 1.61 - 1.79 (m, 3 H) 1.85 (br s, 3 H) 1.99 (br d, *J*=12.32 Hz, 4 H) 2.28 (br s, 1 H) 2.31 - 2.41 (m, 1 H) 2.65 - 2.84 (m, 2 H) 2.93 - 3.08 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.14 - 3.29 (m, 1 H) 3.54 (br d, *J*=13.89 Hz, 2 H) 3.68 - 3.82 (m, 1 H) 3.82 - 4.03 (m, 3 H) 5.31 - 5.43 (m, 1 H) 6.73 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H) 6.92 - 6.99 (m, 1 H) 7.02

(br s, 1 H) 7.16 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 7.26 (dd, $J=8.41, 1.96$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=8.41$ Hz, 1 H)。

實例 9：AMG 176 甲基三級丁基醚溶劑化物

【0182】將 AMG 176 在室溫下在甲基三級丁基醚（MTBE）中漿化 1 天。
固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0183】 [表15]：XRPD數據表

位置[°2 θ]	FWHM [°2 θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
3.42	0.05	25.84	573.82	1.76
7.24	0.05	12.21	509.29	1.56
8.02	0.05	11.02	16932.38	51.96
9.99	0.05	8.85	2243.75	6.88
10.25	0.07	8.63	1591.99	4.88
10.82	0.07	8.18	4131.78	12.68
12.36	0.08	7.16	29804.38	91.45
12.62	0.07	7.01	25108.70	77.05
13.77	0.07	6.43	14019.46	43.02
14.53	0.07	6.10	1004.37	3.08
14.94	0.07	5.93	1040.46	3.19
15.58	0.08	5.69	32239.66	98.93
16.08	0.07	5.51	11796.91	36.20
16.25	0.07	5.45	5676.13	17.42
16.62	0.08	5.34	6026.54	18.49
17.20	0.07	5.15	4196.55	12.88

17.66	0.08	5.02	27524.99	84.46
17.85	0.07	4.97	16599.50	50.93
18.72	0.08	4.74	13724.82	42.11
19.29	0.08	4.60	17827.73	54.70
20.09	0.12	4.42	32589.61	100.00
20.88	0.10	4.25	9570.60	29.37
21.36	0.10	4.16	7263.83	22.29
21.98	0.10	4.04	19133.91	58.71
22.61	0.10	3.93	12737.87	39.09
22.94	0.07	3.88	1828.01	5.61
23.17	0.10	3.84	6861.90	21.06
23.33	0.07	3.81	1815.94	5.57
23.77	0.10	3.74	3020.37	9.27
24.23	0.08	3.67	731.43	2.24
24.86	0.10	3.58	3832.99	11.76
25.31	0.13	3.52	6435.25	19.75
25.92	0.10	3.44	2632.53	8.08
26.35	0.08	3.38	3399.01	10.43
26.44	0.07	3.37	4923.02	15.11
26.60	0.10	3.35	1833.68	5.63
26.96	0.12	3.31	1848.45	5.67
27.75	0.08	3.22	1006.28	3.09
27.97	0.08	3.19	631.80	1.94

28.35	0.12	3.15	1233.93	3.79
28.70	0.07	3.11	250.16	0.77
28.92	0.07	3.09	225.72	0.69
29.30	0.10	3.05	1415.43	4.34
29.49	0.07	3.03	1001.45	3.07
29.83	0.12	3.00	572.27	1.76
30.40	0.07	2.94	931.17	2.86
31.00	0.05	2.88	1048.15	3.22
31.19	0.07	2.87	1900.56	5.83
31.45	0.10	2.84	2642.81	8.11
31.99	0.07	2.80	330.88	1.02
32.84	0.08	2.73	1029.94	3.16
33.02	0.07	2.71	1220.90	3.75
33.34	0.13	2.69	439.73	1.35
33.70	0.15	2.66	1584.66	4.86
34.19	0.13	2.62	38.38	0.12
34.67	0.10	2.59	267.88	0.82
34.98	0.08	2.57	858.59	2.63
35.46	0.08	2.53	1202.58	3.69
36.08	0.08	2.49	879.75	2.70
36.37	0.08	2.47	464.76	1.43
36.94	0.20	2.43	473.80	1.45
37.35	0.12	2.41	292.30	0.90

37.59	0.27	2.39	240.15	0.74
37.97	0.10	2.37	245.38	0.75
38.32	0.17	2.35	692.93	2.13
39.22	0.08	2.30	1207.79	3.71

【0184】 [表16]：X射線單結構數據

晶系	四方
空間群	P4 (75) , P422 (89)
晶胞	a = 12.188 Å
	b = 12.188 Å
	c = 25.699 Å
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
體積	3817.6 Å ³

實例 10：AMG 176 2-甲基四氫呋喃溶劑化物

【0185】 在室溫下，將 AMG 176 (673 mg) 在 2-MeTHF (10 mL) 中漿化 1 天。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0186】 [表17]：XRPD數據表

位置[°2 θ]	FWHM [°2 θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
7.29	0.05	12.13	541.80	1.09
8.06	0.07	10.97	20485.18	41.23
10.01	0.07	8.84	7831.96	15.76
10.32	0.07	8.57	1915.23	3.85
10.88	0.07	8.13	7616.54	15.33
12.40	0.07	7.14	46734.32	94.05

12.61	0.08	7.02	37872.63	76.22
13.72	0.08	6.46	15322.46	30.84
14.60	0.10	6.07	2285.36	4.60
15.03	0.07	5.90	600.45	1.21
15.55	0.08	5.70	45862.03	92.30
16.17	0.08	5.48	19007.95	38.25
16.37	0.08	5.42	7030.13	14.15
16.73	0.08	5.30	10887.80	21.91
17.20	0.08	5.16	6087.58	12.25
17.76	0.08	5.00	34513.69	69.46
17.92	0.07	4.95	20589.20	41.44
18.67	0.10	4.75	15665.50	31.53
19.36	0.10	4.58	29626.10	59.62
20.09	0.10	4.42	49688.30	100.00
21.03	0.12	4.22	13160.68	26.49
21.41	0.10	4.15	11278.76	22.70
21.92	0.12	4.06	31338.15	63.07
22.29	0.08	3.99	2812.92	5.66
22.63	0.12	3.93	22336.56	44.95
23.12	0.15	3.85	15015.92	30.22
23.49	0.08	3.79	2405.81	4.84
23.81	0.10	3.74	3845.31	7.74
24.24	0.12	3.67	2539.77	5.11

24.95	0.12	3.57	5446.49	10.96
25.24	0.10	3.53	8333.76	16.77
25.45	0.10	3.50	4874.42	9.81
26.04	0.10	3.42	2465.07	4.96
26.30	0.08	3.39	5916.83	11.91
26.47	0.10	3.37	5365.92	10.80
26.78	0.10	3.33	2844.89	5.73
27.08	0.13	3.29	3731.86	7.51
27.65	0.10	3.23	1381.57	2.78
28.05	0.10	3.18	867.98	1.75
28.53	0.17	3.13	2166.15	4.36
29.30	0.12	3.05	2495.62	5.02
29.73	0.12	3.00	664.29	1.34
30.00	0.13	2.98	1948.94	3.92
30.39	0.10	2.94	473.97	0.95
30.63	0.12	2.92	874.31	1.76
31.27	0.16	2.86	3691.12	7.43
31.38	0.06	2.86	3569.35	7.18
31.82	0.12	2.81	436.43	0.88
32.31	0.14	2.77	903.70	1.82
32.91	0.12	2.72	1306.05	2.63
33.06	0.12	2.71	1350.35	2.72
33.55	0.10	2.67	827.45	1.67

33.88	0.20	2.64	3008.00	6.05
34.36	0.12	2.61	285.37	0.57
34.80	0.18	2.58	369.62	0.74
35.19	0.14	2.55	1052.71	2.12
35.44	0.12	2.53	1620.50	3.26
35.95	0.08	2.50	620.35	1.25
36.21	0.16	2.48	2086.22	4.20
36.45	0.10	2.46	1018.17	2.05
37.08	0.14	2.42	571.86	1.15
37.34	0.16	2.41	928.26	1.87
37.85	0.10	2.38	991.37	2.00
38.56	0.08	2.33	1781.85	3.59
38.67	0.14	2.33	1652.72	3.33
39.14	0.18	2.30	1858.43	3.74

【0187】 [表18]：X射線單結構數據

晶系	四方
空間群	$P4_1(76)$ ， $P4_3(78)$ ， $P4_122(91)$ ， $P4_322(95)$
晶胞	$a = 12.101 \text{ \AA}$
	$b = 12.101 \text{ \AA}$
	$c = 25.804 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
體積	3778.7 \AA^3

實例 11：AMG 176 鉀鹽水合物

【0188】將 AMG 176 (200 mg) 溶解在 THF (2 mL) 中，並且然後添加 10 mg 的 KOH 並攪拌以形成溶液。加入庚烷 (18 mL) 以使固體沈澱。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0189】 [表19]：XRPD數據表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
5.86	0.20	15.08	1220.34	100.00
7.55	0.54	11.71	622.44	51.01
11.20	0.40	7.90	161.46	13.23
13.58	0.27	6.52	245.62	20.13
15.34	0.80	5.78	139.95	11.47
16.93	0.54	5.24	166.65	13.66
18.51	0.27	4.79	465.38	38.14
22.53	0.40	3.95	230.99	18.93
23.54	0.54	3.78	698.27	57.22

實例 12：AMG 176 鉀鹽異丙醇溶劑化物

【0190】將 AMG 176 (200 mg) 溶解在 THF (2 mL) 中，並且然後添加 10 mg 的 KOH 並攪拌以形成溶液。加入庚烷 (18 mL) 以使固體沈澱。分離固體，然後在 1:1 IPA:水中漿化。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0191】 [表20]：XRPD數據表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
3.75	0.40	23.55	92.59	3.27
5.80	0.12	15.23	2834.97	100.00

11.00	0.13	8.04	327.67	11.56
11.97	0.33	7.40	167.13	5.90
13.60	0.13	6.51	282.51	9.97
14.65	0.27	6.05	216.07	7.62
17.38	0.27	5.10	171.35	6.04
18.65	0.20	4.76	665.56	23.48
19.42	0.20	4.57	162.98	5.75
20.41	0.33	4.35	176.51	6.23
22.46	0.13	3.96	598.53	21.11
23.54	0.08	3.78	1027.29	36.24
29.17	0.40	3.06	110.79	3.91

【0192】 ^1H NMR數據

【0193】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.82 - 0.95 (m, 5 H) 1.05 (d, $J=6.06$ Hz, 3 H) 1.17 - 1.42 (m, 7 H) 1.62 - 1.80 (m, 3 H) 1.80 - 2.08 (m, 7 H) 2.17 - 2.33 (m, 1 H) 2.39 (br d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 2.65 - 2.83 (m, 2 H) 2.94 - 3.07 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.14 - 3.30 (m, 1 H) 3.51 - 3.58 (m, 2 H) 3.69 - 3.82 (m, 2 H) 3.99 (q, $J=12.26$ Hz, 3 H) 4.33 (d, $J=4.11$ Hz, 1 H) 5.42 (br dd, $J=14.67, 9.39$ Hz, 1 H) 5.89 (br s, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 6.86 (br s, 1 H) 7.02 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H) 7.15 - 7.19 (m, 1 H) 7.27 (dd, $J=8.51, 2.05$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=8.41$ Hz, 1 H)。

實例 13：AMG 176 四氫呋喃溶劑化物

【0194】 將 AMG 176 (200 mg) 溶解在四氫呋喃 (THF, 2 mL) 中。將庚烷 (18 mL) 加入混合物中以使固體沈澱。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0195】 [表21]：XRPD數據表

位置[°2 θ]	FWHM [°2 θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
7.27	0.05	12.16	279.88	0.71
8.07	0.05	10.95	15965.49	40.22
10.10	0.05	8.76	8566.90	21.58
10.30	0.07	8.59	2977.00	7.50
10.87	0.05	8.14	3292.62	8.30
12.46	0.08	7.11	39692.68	100.00
12.78	0.08	6.93	30869.19	77.77
14.00	0.08	6.32	15134.57	38.13
14.58	0.07	6.07	1839.41	4.63
14.73	0.05	6.02	1112.21	2.80
14.99	0.08	5.91	764.01	1.92
15.80	0.08	5.61	32683.50	82.34
16.19	0.07	5.48	21985.69	55.39
16.33	0.05	5.43	5802.19	14.62
16.69	0.08	5.31	7855.73	19.79
17.41	0.07	5.09	5627.32	14.18
17.77	0.08	4.99	35391.39	89.16
18.00	0.08	4.93	21813.62	54.96
19.00	0.10	4.67	13171.56	33.18
19.44	0.08	4.57	27846.51	70.16
20.26	0.07	4.38	22126.85	55.75
20.38	0.07	4.36	21229.83	53.49

20.98	0.08	4.23	12651.19	31.87
21.56	0.10	4.12	15401.88	38.80
21.85	0.10	4.07	3036.21	7.65
22.32	0.12	3.98	21389.94	53.89
22.87	0.10	3.89	19640.98	49.48
23.06	0.05	3.86	3183.89	8.02
23.24	0.05	3.83	2724.36	6.86
23.50	0.10	3.79	9315.71	23.47
24.03	0.07	3.70	4343.01	10.94
24.21	0.08	3.68	3901.75	9.83
25.06	0.10	3.55	4739.37	11.94
25.48	0.08	3.50	2584.43	6.51
25.71	0.12	3.46	8311.11	20.94
26.13	0.12	3.41	2958.73	7.45
26.44	0.10	3.37	1456.47	3.67
26.76	0.13	3.33	9224.93	23.24
27.16	0.10	3.28	3830.87	9.65
28.22	0.08	3.16	2216.86	5.59
28.53	0.12	3.13	2866.93	7.22
29.18	0.07	3.06	1256.00	3.16
29.69	0.12	3.01	3329.92	8.39
30.05	0.12	2.97	1666.48	4.20
30.55	0.10	2.93	1949.00	4.91

31.17	0.08	2.87	1745.19	4.40
31.30	0.07	2.86	2008.42	5.06
31.51	0.08	2.84	1667.59	4.20
31.90	0.07	2.81	2444.56	6.16
32.40	0.10	2.76	605.54	1.53
32.77	0.07	2.73	1245.48	3.14
32.98	0.12	2.72	1303.45	3.28
33.23	0.10	2.70	941.47	2.37
33.55	0.10	2.67	1823.18	4.59
34.06	0.12	2.63	3901.80	9.83
34.17	0.06	2.63	2059.49	5.19
34.41	0.12	2.60	572.30	1.44
34.72	0.12	2.58	487.68	1.23
35.24	0.10	2.54	1627.96	4.10
35.98	0.12	2.49	1862.52	4.69
36.08	0.06	2.49	1716.84	4.33
36.46	0.10	2.46	2778.38	7.00
36.82	0.12	2.44	1019.73	2.57
37.19	0.10	2.42	1421.00	3.58
37.58	0.08	2.39	1053.85	2.66
37.70	0.06	2.38	1260.26	3.18
37.97	0.16	2.37	661.01	1.67
38.57	0.10	2.33	1925.28	4.85

39.01	0.10	2.31	993.29	2.50
39.47	0.12	2.28	684.05	1.72
39.74	0.06	2.27	938.96	2.37

【0196】 ^1H NMR數據

【0197】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.97 (d, $J=6.85$ Hz, 3 H) 1.30 - 1.44 (m, 4 H) 1.66 - 1.84 (m, 7 H) 1.88 (br d, $J=7.63$ Hz, 4 H) 1.99 (br d, $J=14.67$ Hz, 1 H) 2.06 - 2.27 (m, 3 H) 2.39 - 2.49 (m, 1 H) 2.67 - 2.84 (m, 2 H) 3.02 - 3.13 (m, 4 H) 3.17 - 3.31 (m, 1 H) 3.53 - 3.65 (m, 6 H) 3.75 (br d, $J=15.06$ Hz, 1 H) 3.99 - 4.12 (m, 3 H) 5.51 (br dd, $J=14.67, 8.80$ Hz, 1 H) 5.74 (br s, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.91 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H) 7.05 (dd, $J=8.12, 1.66$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 7.29 (dd, $J=8.51, 2.25$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 11.92 (s, 1 H)。

【0198】 [表22]：X射線單結構數據

晶系	四方
空間群	$P4_1$ (76) , $P4_3$ (78) , $P4_122$ (91) , $P4_322$ (95)
晶胞	$a = 12.139 \text{ \AA}$
	$b = 12.139 \text{ \AA}$
	$c = 25.278 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
體積	3724.6 \AA^3

實例 14：AMG 176 鈉鹽乙腈溶劑化物

【0199】 在室溫下，將 AMG 176 在含有 1 當量 NaOH 的乙腈中漿化 12 天。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0200】 [表23] : XRPD數據表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度[%]
3.41	0.13	25.87	19969.38	79.20
3.66	0.22	24.15	25214.09	100.00
4.61	0.17	19.16	2343.06	9.29
5.72	0.17	15.46	1098.49	4.36
6.06	0.13	14.59	2363.99	9.38
6.89	0.07	12.83	3275.05	12.99
7.40	0.13	11.95	2641.43	10.48
8.22	0.08	10.76	1919.68	7.61
8.92	0.20	9.92	1586.13	6.29
9.20	0.17	9.61	1548.74	6.14
9.94	0.20	8.90	377.59	1.50
10.38	0.17	8.52	289.94	1.15
10.85	0.20	8.15	135.05	0.54
11.49	0.13	7.70	1088.43	4.32
11.84	0.13	7.47	436.91	1.73
12.30	0.20	7.20	653.97	2.59
12.83	0.17	6.90	726.38	2.88
13.47	0.17	6.57	3110.90	12.34
13.88	0.17	6.38	1533.52	6.08
14.35	0.10	6.17	2561.87	10.16
14.65	0.17	6.05	2735.02	10.85

15.91	0.10	5.57	1968.91	7.81
16.37	0.10	5.42	3040.22	12.06
16.65	0.13	5.33	5853.67	23.22
17.13	0.17	5.18	3912.19	15.52
17.62	0.10	5.03	3130.44	12.42
17.85	0.08	4.97	4519.56	17.92
18.71	0.13	4.74	3753.11	14.88
19.09	0.13	4.65	3001.93	11.91
19.27	0.10	4.61	2926.47	11.61
20.20	0.27	4.40	2877.15	11.41
20.95	0.12	4.24	4113.18	16.31
21.35	0.13	4.16	4221.62	16.74
21.65	0.13	4.11	4224.60	16.75
22.42	0.13	3.97	3597.26	14.27
23.85	0.20	3.73	3201.83	12.70
24.21	0.17	3.68	3251.90	12.90
24.70	0.17	3.60	3327.62	13.20
25.31	0.27	3.52	2474.85	9.82
25.91	0.20	3.44	2192.98	8.70
26.53	0.54	3.36	1688.56	6.70
26.96	0.20	3.31	1697.82	6.73
28.36	0.33	3.15	948.21	3.76
31.43	0.80	2.85	69.79	0.28

33.01	0.27	2.71	209.89	0.83
34.15	0.40	2.63	136.44	0.54
35.93	0.40	2.50	83.47	0.33
37.45	0.80	2.40	104.90	0.42

【0201】 提供以上描述僅為了清楚理解，而不應理解為無必要的限制，因為本發明範疇內的修改方案對熟悉該項技術者係顯而易見的。

【0202】 貫穿本說明書及以下申請專利範圍，除非上下文另有要求，否則單詞「包含（comprise）」及變化形式如「包含（comprises 和 comprising）」應理解為隱含包括所陳述的整數或步驟或者整數或步驟的組，而不是排除任何其他整數或步驟或者整數或步驟的組。

【0203】 貫穿本說明書，在組成物描述為包括組分或材料時，除非另外描述，否則預期該等組成物也可基本上由或由所敘述的組分或材料的任何組合組成。同樣，在方法描述為包括特定步驟時，除非另外描述，否則預期該等方法也可基本上由或由所敘述的步驟的任何組合組成。本文中說明性地揭露的本發明可在不存在本文中未明確揭露的任何要素或步驟的情況下適當地實踐。

【0204】 如在閱讀本揭露時對熟悉該項技術者清楚的，本文所述和說明的單獨實施方式中的每一個具有離散組分和特徵，其可以容易地與其他若干實施方式中的任一個的特徵分離或組合而不脫離本揭露之範圍或精神。任何所述方法可以按敘述事件的順序或邏輯上可能的任何其他順序進行。

【0205】 本文中所揭露之方法及其單個步驟的實踐可人工和/或在電子設備輔助或由其提供的自動化下進行。雖然已參考特定實施方式描述了諸多方法，但熟悉該項技術者應容易瞭解到，可使用執行與該等方法相關的動作的其他方式。例如，除非另外描述，否則可在不背離該方法的範疇或精神的情況下改變各步驟的順序。此外，一些單個步驟可組合、省略或進一步再分成另外的步驟。

【0206】 除非另有指示，否則本文的揭露內容的上下文中（尤其是在申請專利範圍的上下文中）術語「一個（種）（a/an）」、「該（the）」及類似參考物的使用應解釋為涵蓋單數和複數兩者。除非本文另有指示，否則本文有關值的範圍的敘述僅旨在用作個別地提及在該範圍內的每個單獨值的簡寫方法，並且每個單獨值併入說明書中，就如同在本文個別地敘述該值一般。除非另有指示，否則本文所提供的任何和所有實例、或示例性語言（例如，「諸如」）的使用旨在更好地說明本文的揭露內容且並非對本文的揭露內容的範圍的限制。說明書中的語言不應當被解釋為指示任何未要求保護的要素為實踐本文的揭露內容所必需的。

【0207】 本文中所引用的所有專利、出版物及參考文獻均藉由引用以其全文併入本文中。在本揭露與所併入的專利、出版物及參考文獻出現矛盾之情況下，應以本揭露為主。

【符號說明】

【0208】 無

【生物材料寄存】

【0209】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種作為銨鹽的AMG 176的結晶形式，其特徵在於使用Cu K α 輻射在16.6、17.6和 $18.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之XRPD圖譜峰。

【請求項2】如請求項1所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用Cu K α 輻射在19.2、21.6、22.4和 $23.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之XRPD圖譜峰。

【請求項3】如請求項2所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用Cu K α 輻射在7.9、10.1、11.0、12.7、13.9、20.2、24.9、27.7和 $29.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之XRPD圖譜峰。

【請求項4】如請求項1至3中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖1所示的XRPD圖譜。

【請求項5】如請求項1至4中任一項所述之結晶形式，其具有在 $156^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項6】如請求項1至5中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖3所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項7】一種作為二乙胺鹽的AMG 176的結晶形式，其特徵在於基本上如圖5所示的XRPD圖譜（「二乙胺形式A」）。

【請求項8】如請求項7所述之結晶形式，其具有在 148°C 至 154°C 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項9】如請求項8所述之結晶形式，其具有在 $151^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項10】如請求項7至9中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖6所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 11】 一種作為二乙胺鹽的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於基本上如圖 7 所示的 XRPD 圖譜（「二乙胺形式 B」）。

【請求項 12】 如請求項 11 所述之結晶形式，其具有在 140°C 至 260°C 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 13】 如請求項 12 所述之結晶形式，其具有在 140°C \pm 3°C 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 14】 如請求項 11 至 13 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 8 所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 15】 一種作為二乙醇胺鹽的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於基本上如圖 9 所示的 XRPD 圖（「二乙醇胺鹽甲苯溶劑化物」）。

【請求項 16】 如請求項 15 所述之結晶形式，其具有在 134°C 至 230°C 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 17】 如請求項 16 所述之結晶形式，其具有在 134°C \pm 3°C 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 18】 如請求項 15 至 17 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 10 所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 19】 一種作為二乙醇胺鹽的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於基本上如圖 11 所示的 XRPD 圖（「無水二乙醇胺鹽」）。

【請求項 20】 如請求項 19 所述之結晶形式，其具有在 126°C 至 240°C 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 21】 如請求項 20 所述之結晶形式，其具有在 126°C \pm 3°C 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 22】 如請求項 19 至 21 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 12 所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 23】 一種作為 1,4-二噁唑溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 12.4、12.8、15.8 和 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 24】 如請求項 23 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 18.0、19.4、20.2 和 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 25】 如請求項 24 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 8.1、10.1、14.0、16.2、16.7、17.4、19.0、20.3、20.9、21.5、22.8、23.5、24.0、25.0、25.7、26.7 和 $27.1 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 26】 如請求項 23 至 25 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 13 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 27】 一種作為咪唑鹽丙酮溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 4.2、8.1 和 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 28】 如請求項 27 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 8.7、12.9、16.4 和 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 29】 如請求項 28 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 6.4、7.0、8.5、9.1、10.7、13.8、14.1、15.1、15.5、16.7、18.8、19.7、19.9、21.0、22.4 和 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 30】 如請求項 27 至 29 中任一項所述之結晶形式，其特徵在於，基本上如圖 14 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 31】 如請求項 30 所述之結晶形式，其具有在 $110^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 32】 如請求項 30 或 31 所述之結晶形式，其具有基本上如圖 16 所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 33】一種作為半鎂鹽二水合物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 3.8、5.8 和 $7.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 34】如請求項 33 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 10.3、12.3、13.7、15.1、16.7、19.7、20.7 和 $23.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 35】如請求項 33 或 34 所述之結晶形式，其具有基本上如圖 17 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 36】如請求項 33 至 35 中任一項所述之結晶形式，其具有在 $84^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $115^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 37】如請求項 33 至 35 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 18 所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 38】一種作為甲基三級丁基醚溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 12.4、15.6 和 $20.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 39】如請求項 38 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 8.0、12.6、17.7、17.9、19.3 和 $22.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 40】如請求項 39 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 10.8、13.8、16.1、16.3、16.6、17.2、18.7、20.9、21.4、22.6、23.2、24.9、25.3、26.3 和 $26.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 41】如請求項 38 至 40 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 20 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 42】一種作為 2-甲基四氫呋喃溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 12.4、15.6 和 $20.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 43】如請求項 42 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 12.6、17.8、19.4 和 $21.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 44】 如請求項 43 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 8.1、13.7、16.2、16.7、17.9、18.7、21.0、21.4、22.6 和 $23.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 45】 如請求項 42 至 44 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 21 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 46】 一種作為鉀鹽水合物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 5.9、7.6 和 $23.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 47】 如請求項 46 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 11.2、13.6、15.3、16.9、18.5 和 $22.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 48】 如請求項 46 或 47 所述之結晶形式，其具有基本上如圖 22 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 49】 如請求項 46 至 48 中任一項所述之結晶形式，其具有在 $58^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $182^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 50】 如請求項 46 至 49 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 24 所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 51】 一種作為鉀鹽異丙醇溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 5.8、18.7、22.5 和 $23.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 52】 如請求項 51 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 11.0、12.0、13.6、14.7、17.4、19.4、20.4 和 $29.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 53】 如請求項 51 或 52 所述之結晶形式，其具有基本上如圖 26 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 54】如請求項 53 所述之結晶形式，其具有在 $64^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 和 $180^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 55】如請求項 53 或 54 所述之結晶形式，其具有基本上如圖 28 所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 56】一種作為四氫呋喃溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 12.5 、 15.8 和 $17.8 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 57】如請求項 56 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 12.8 、 16.2 、 18.0 、 19.4 、 20.3 、 20.4 和 $22.3 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 58】如請求項 57 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 8.1 、 10.1 、 14.0 、 19.0 、 21.0 、 21.6 、 22.9 、 23.5 、 25.7 和 $26.8 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 59】如請求項 56 至 58 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 31 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 60】如請求項 56 至 59 中任一項所述之結晶形式，其具有在 $174^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

【請求項 61】如請求項 56 至 60 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 32 所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 62】一種作為鈉鹽乙腈溶劑化物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 3.4 、 3.7 和 $16.7 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 63】如請求項 62 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 17.1 、 17.9 、 21.0 、 21.4 和 $21.7 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 64】 如請求項 63 所述之結晶形式，其特徵進一步在於，使用 Cu K α 輻射在 6.9、7.4、13.5、14.4、14.7、16.4、17.6、18.7、19.1、19.3、20.2、22.4、23.9、24.2 和 $24.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之 XRPD 圖譜峰。

【請求項 65】 如請求項 62 至 64 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 33 所示的 XRPD 圖譜。

【請求項 66】 如請求項 62 至 65 中任一項所述之結晶形式，其具有在 $58^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $223^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法測量的。

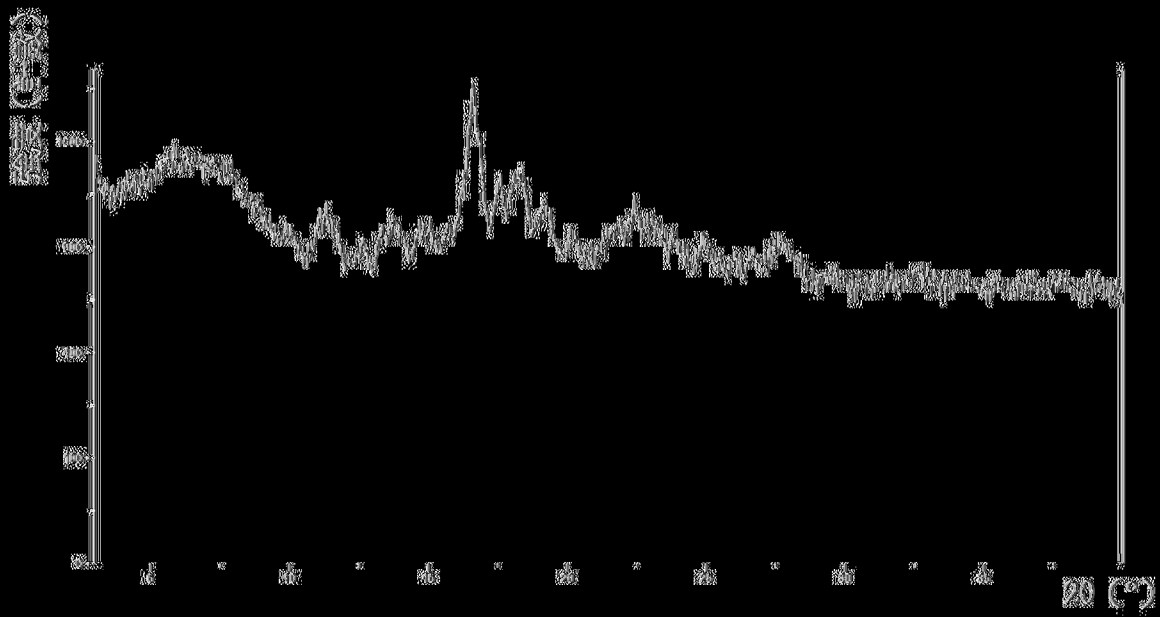
【請求項 67】 如請求項 62 至 66 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 36 所示的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 68】 一種藥物配製物，其包含如請求項 1 至 67 中任一項所述之結晶形式或無定形形式和藥學上可接受的賦形劑。

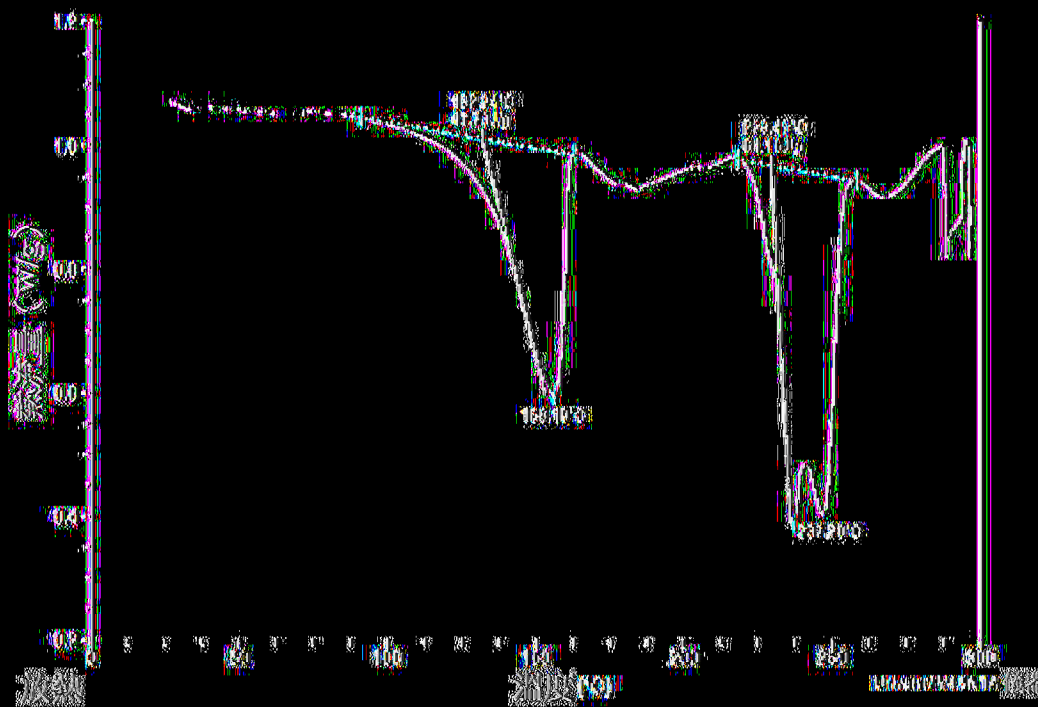
【請求項 69】 一種治療患有癌症的受試者之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的如請求項 1 至 67 中任一項所述之結晶形式或無定形形式或如請求項 68 所述之藥物配製物。

【請求項 70】 如請求項 69 所述之方法，其中，該癌症係多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤或急性骨髓性白血病。

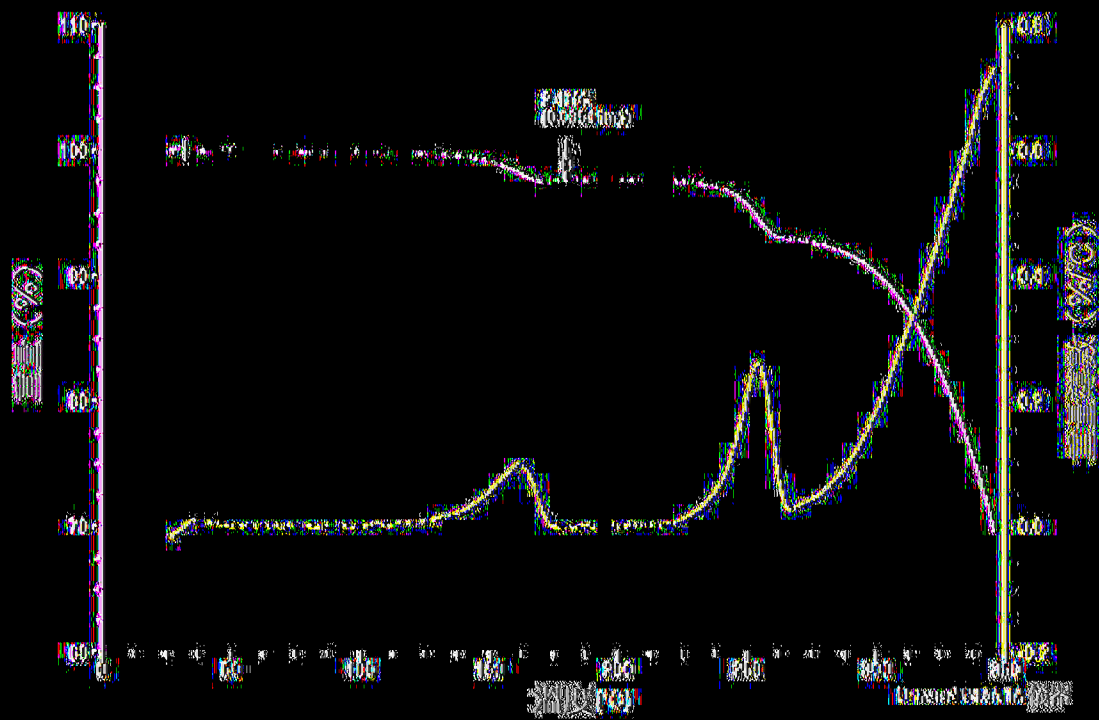
〔發明圖式〕



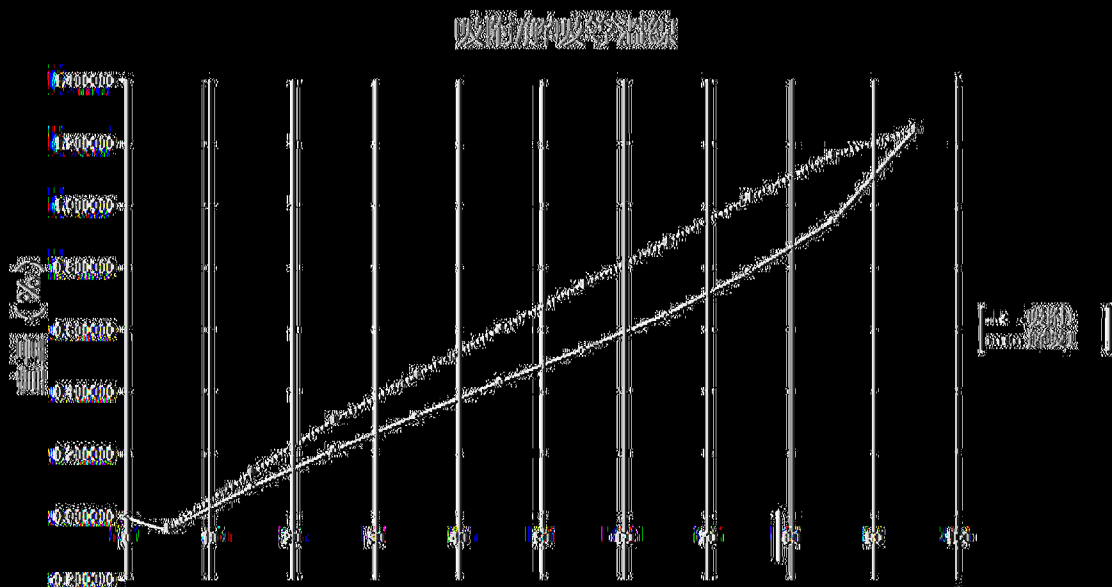
〔圖1〕



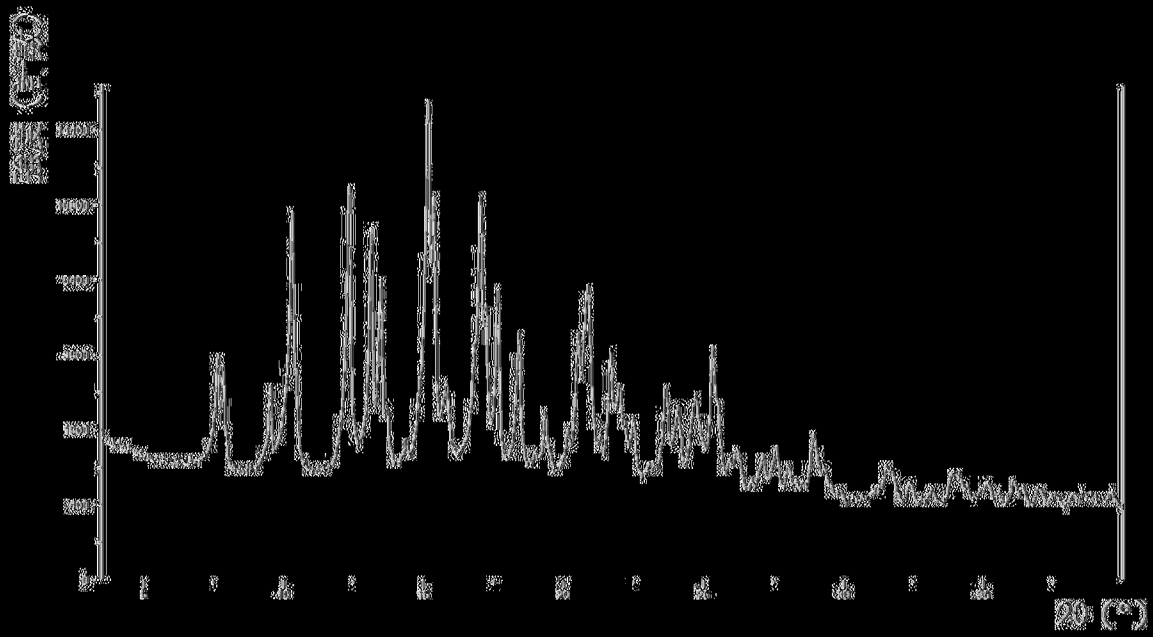
〔圖2〕



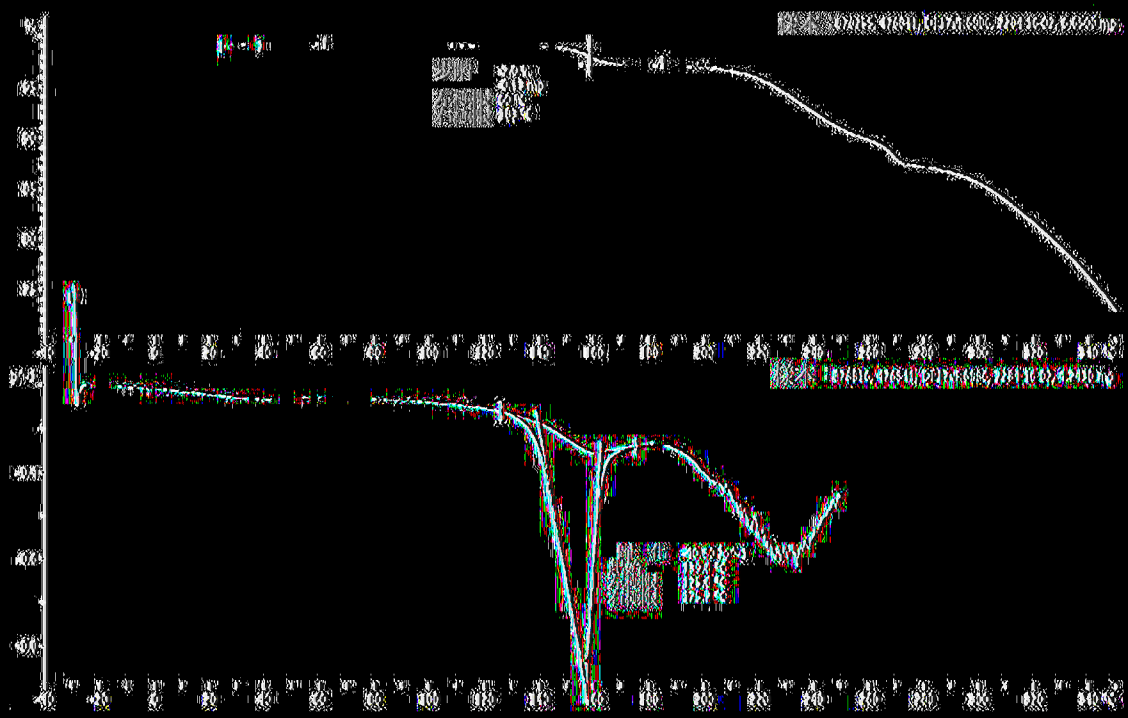
(圖3)



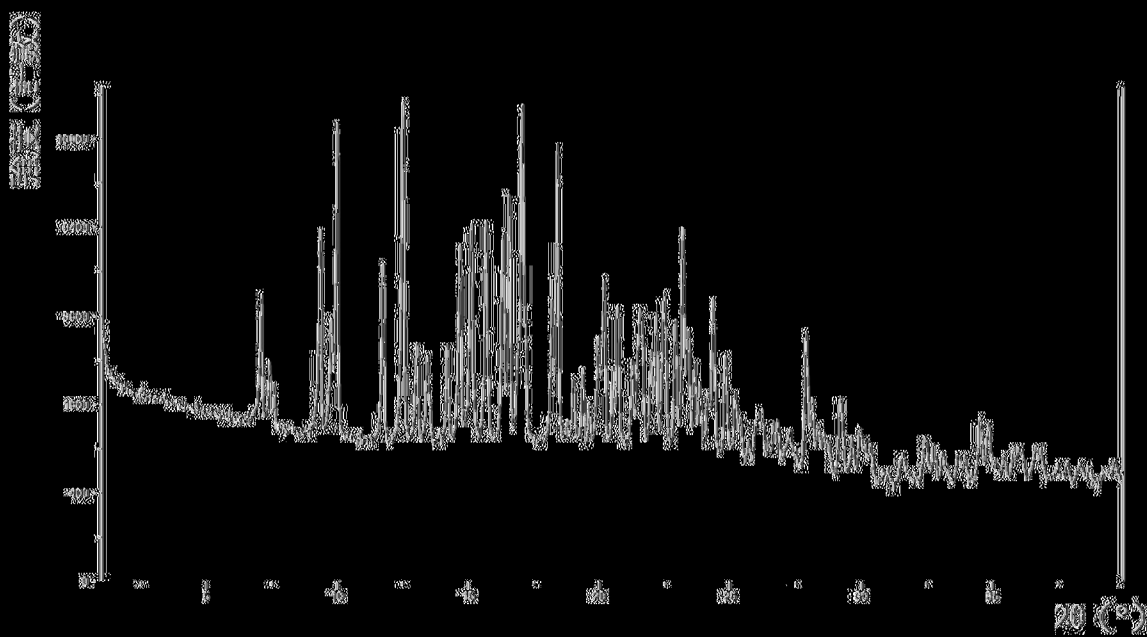
(圖4)



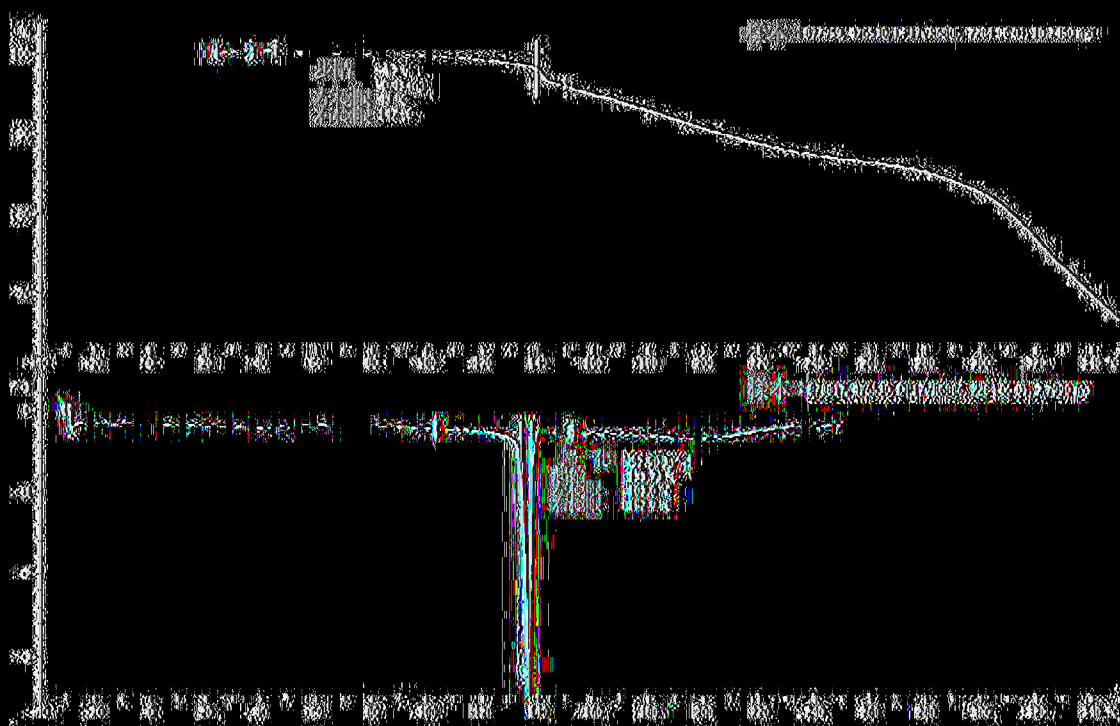
(圖7)



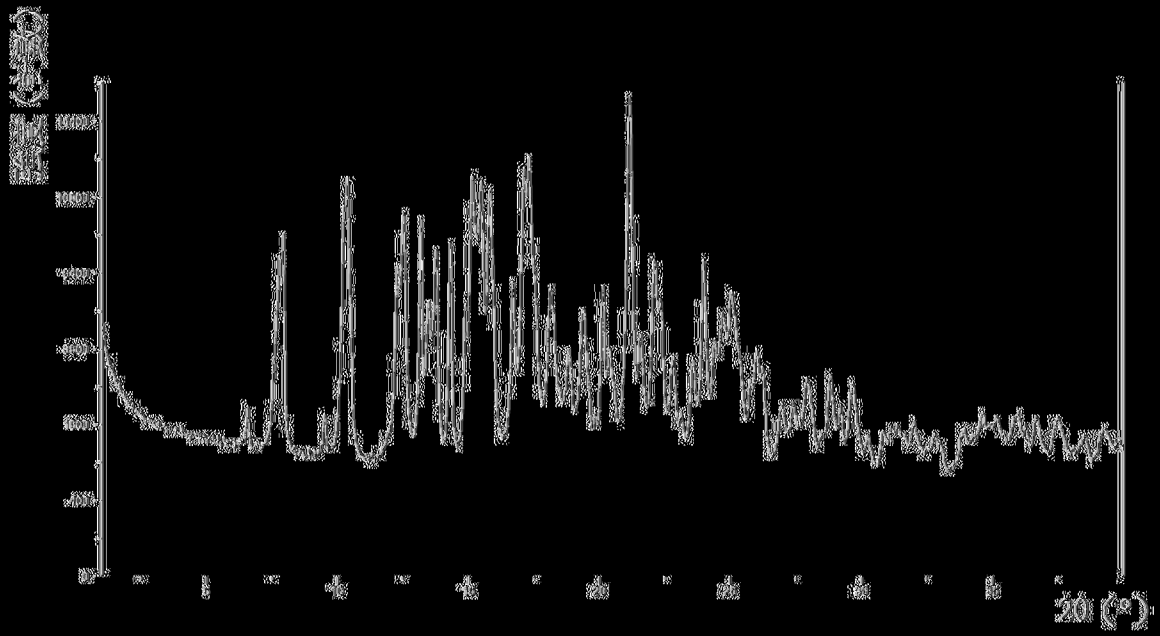
(圖8)



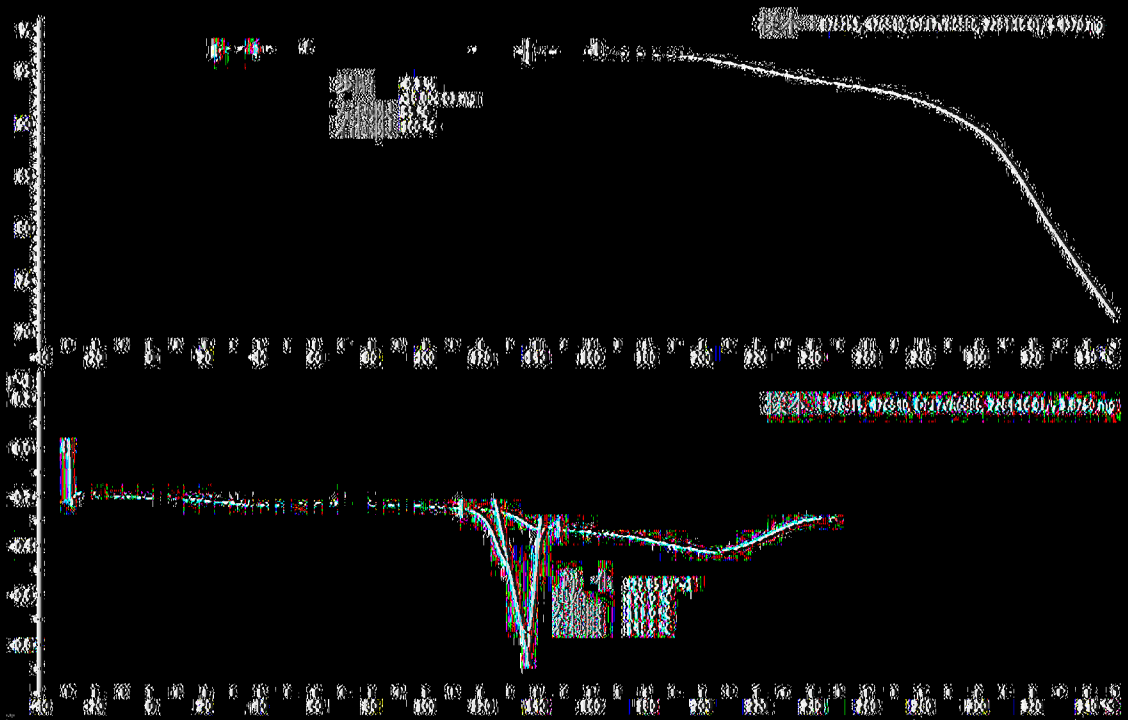
[(圖)9]



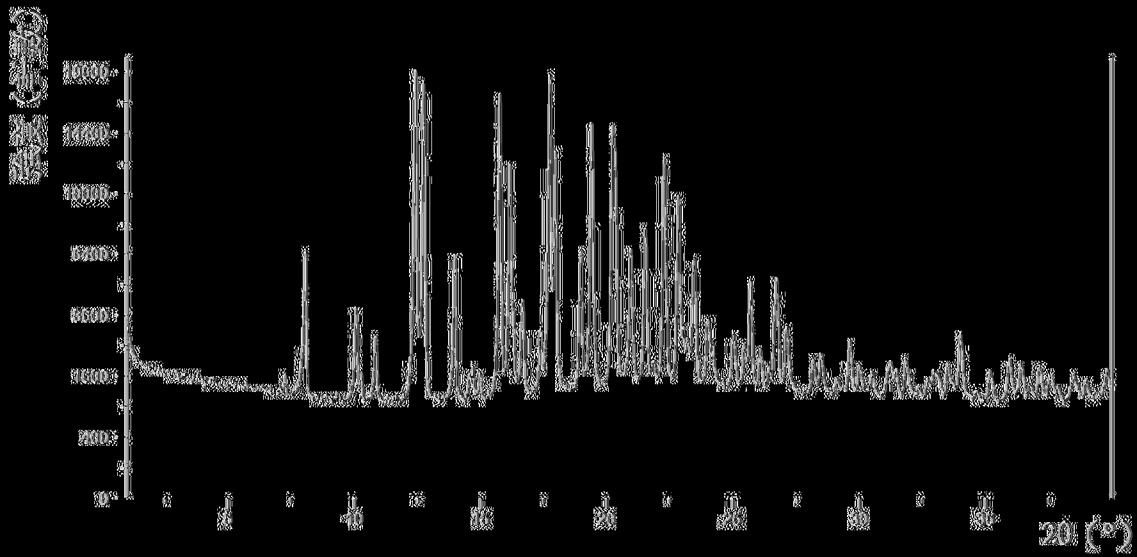
[(圖)10]



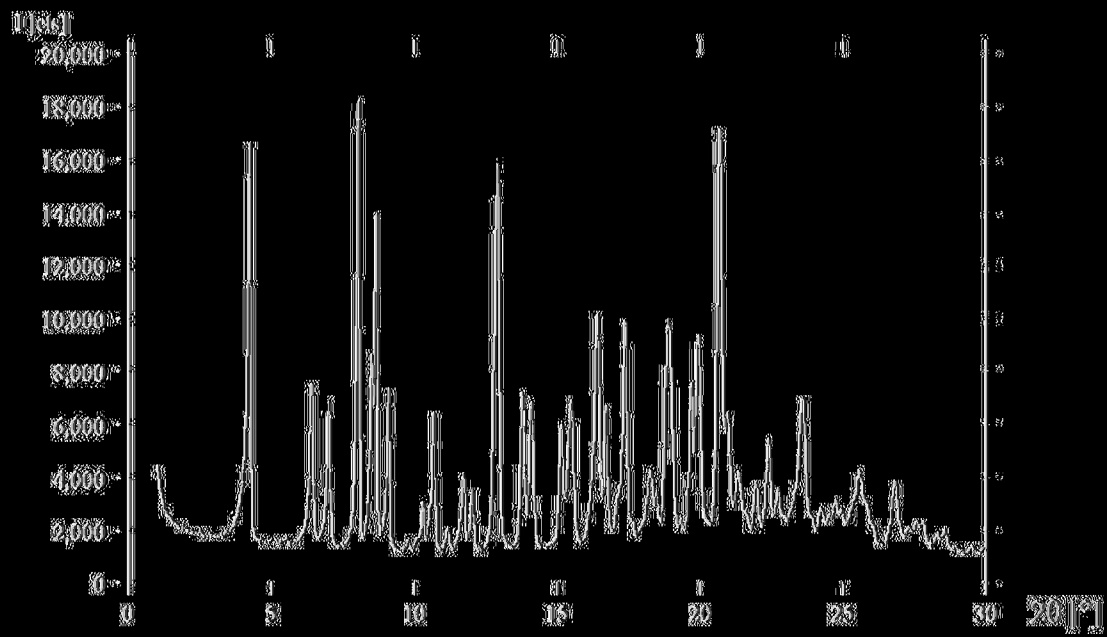
[(圖)11]



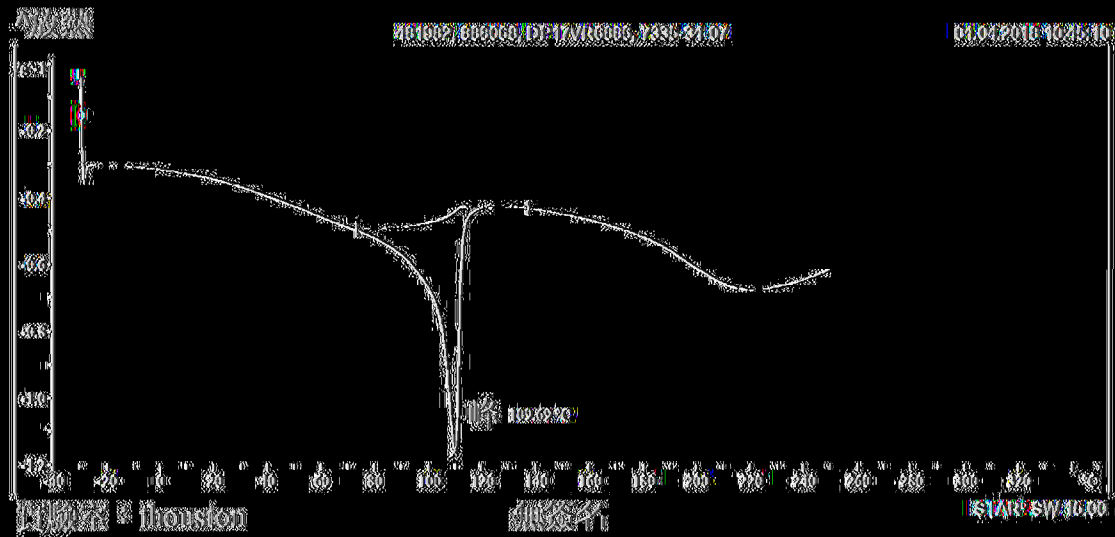
[(圖)12]



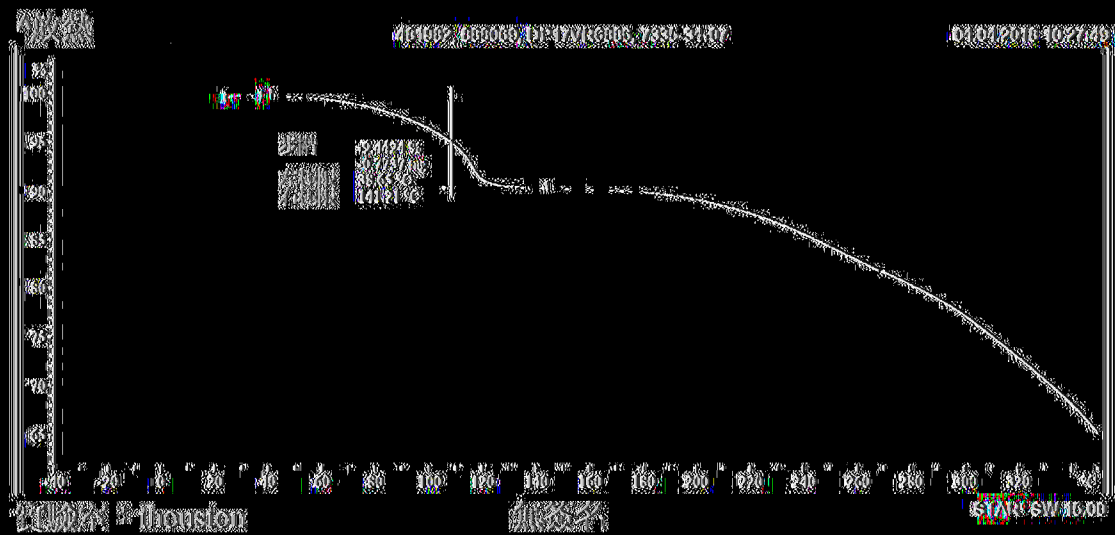
(圖13)



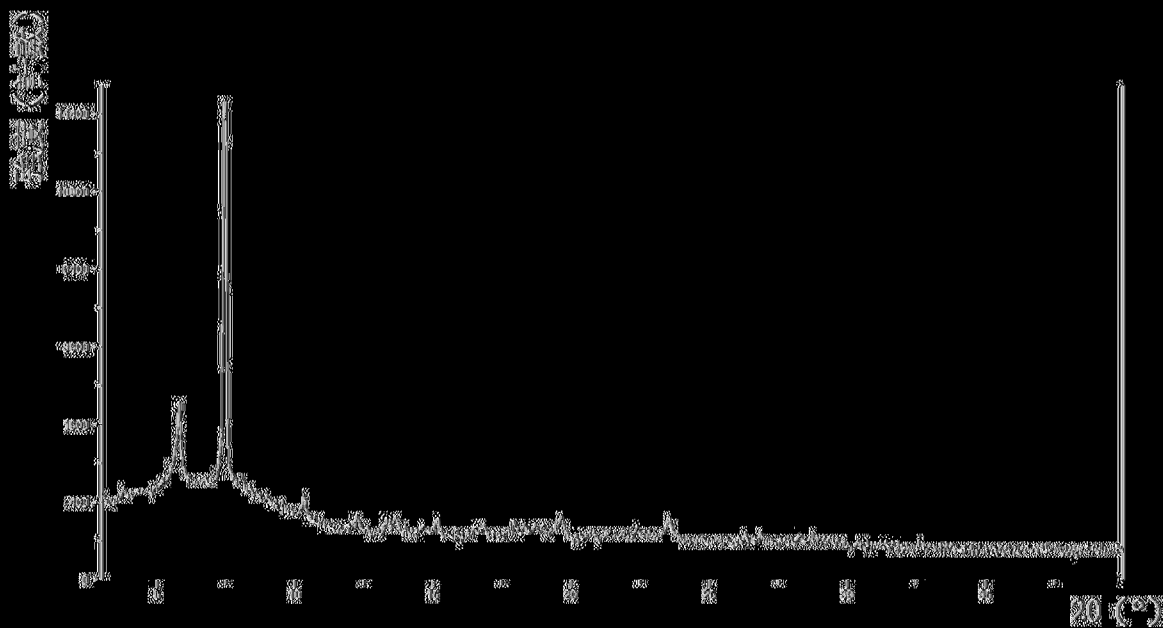
(圖14)



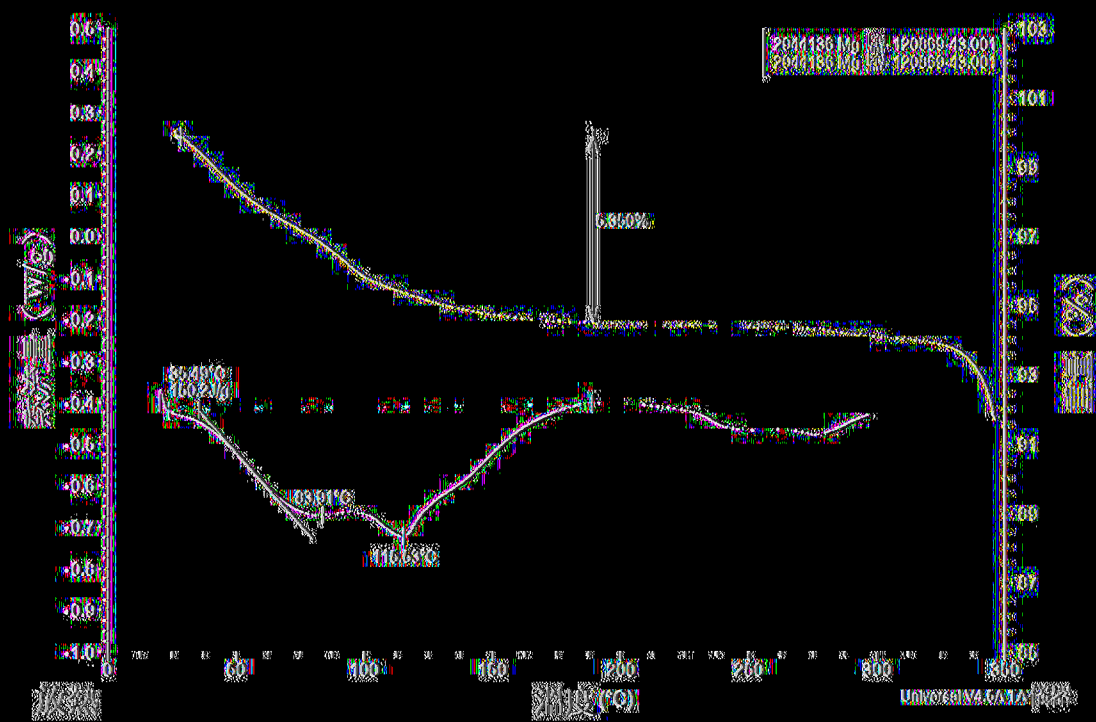
[(圖)15]



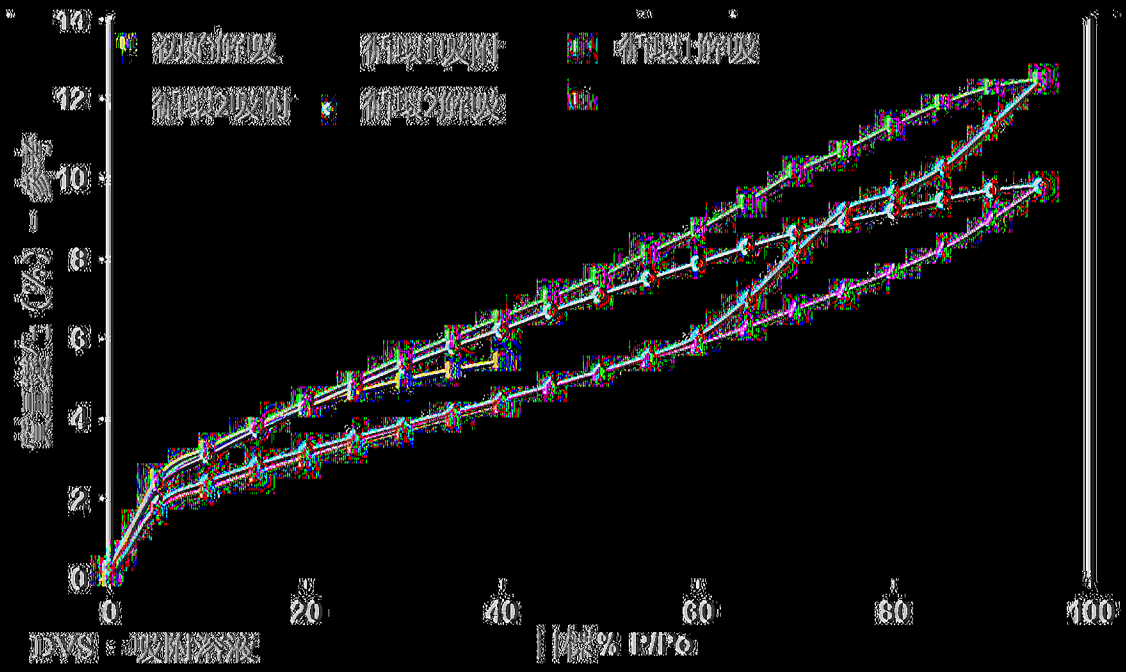
[(圖)16]



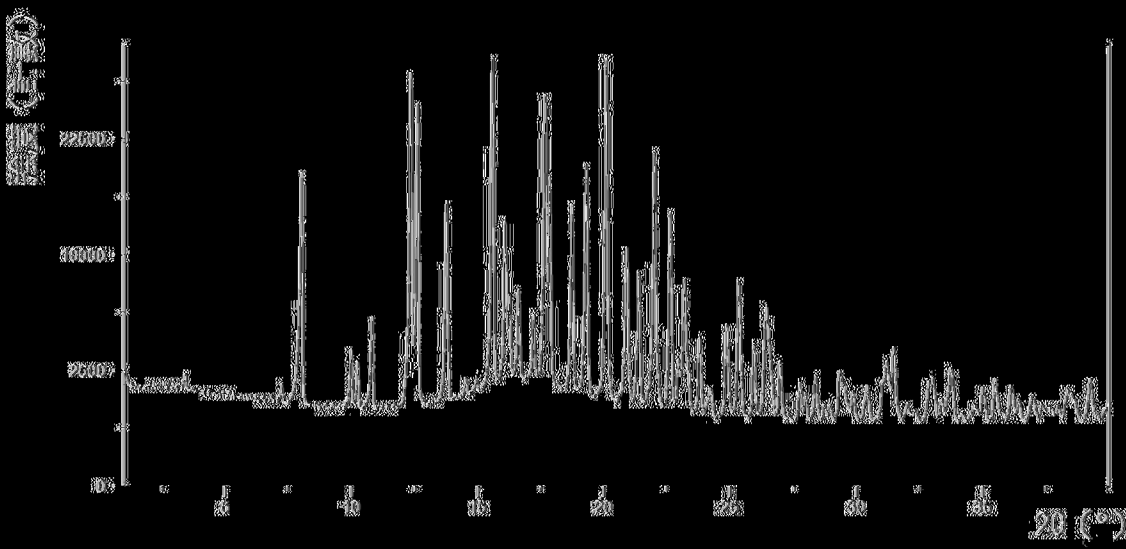
[(圖)17]



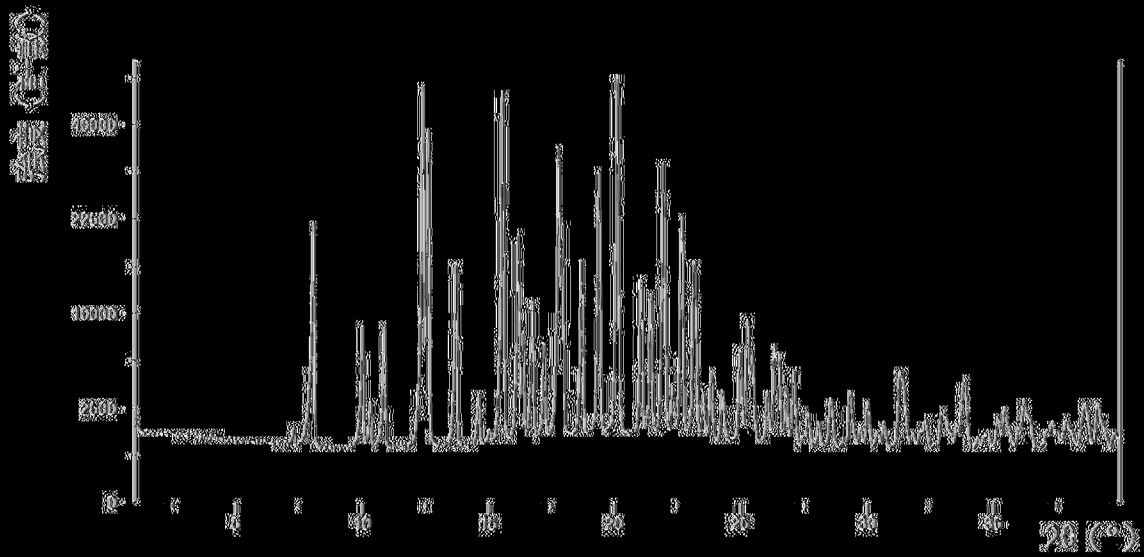
[(圖)18]



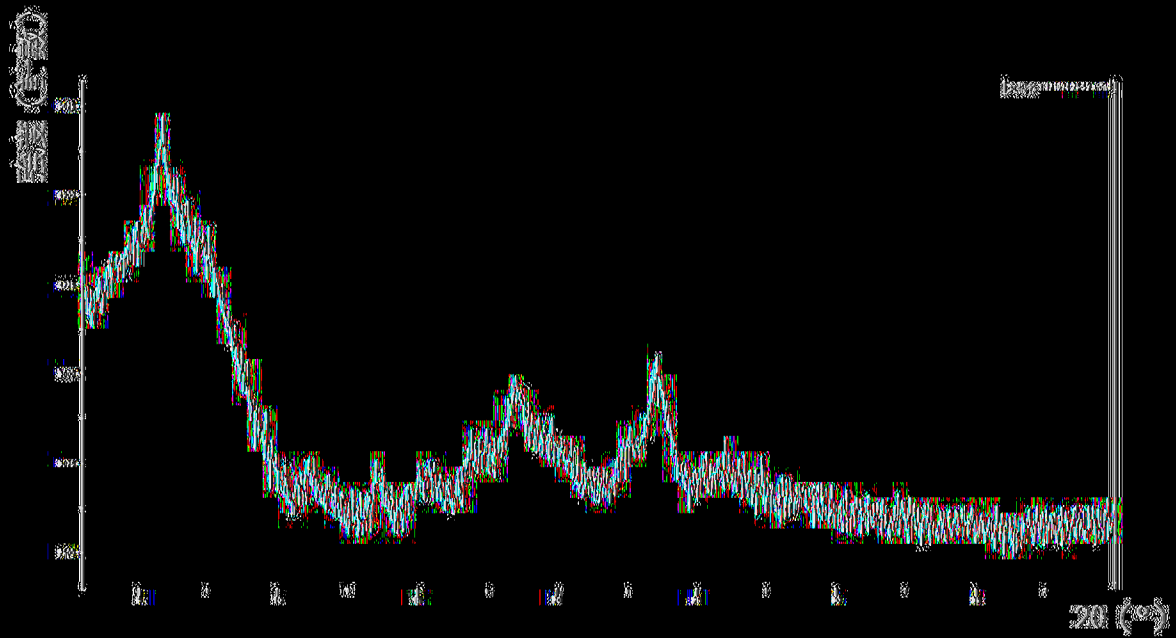
(圖19)



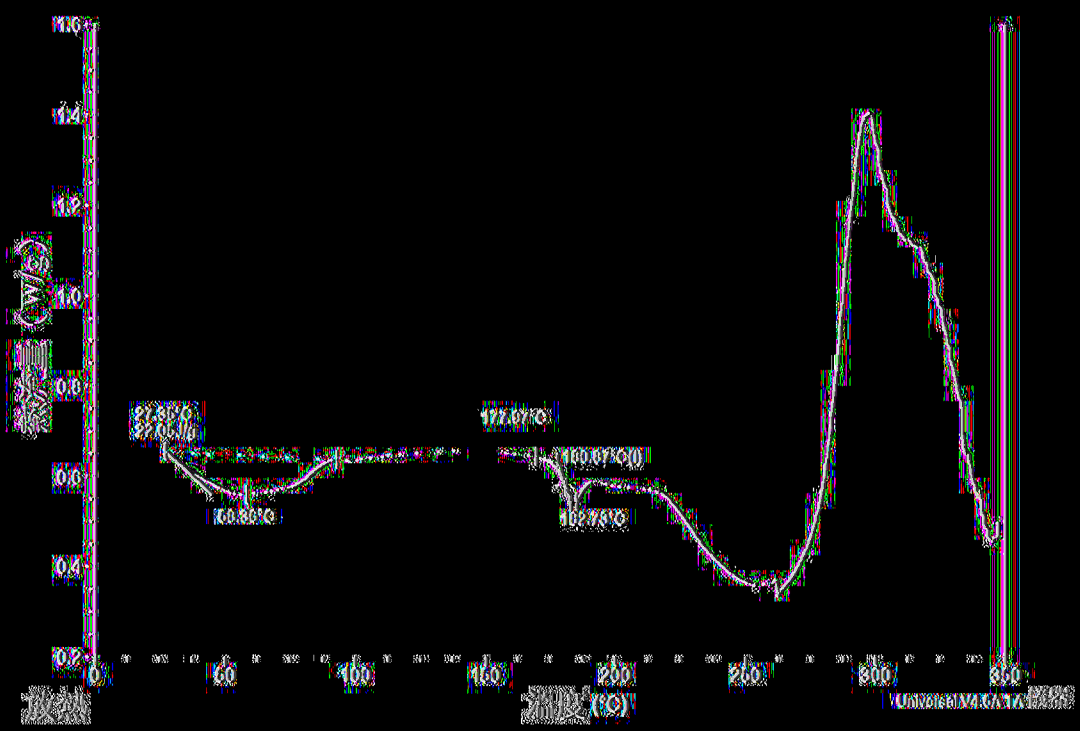
(圖20)



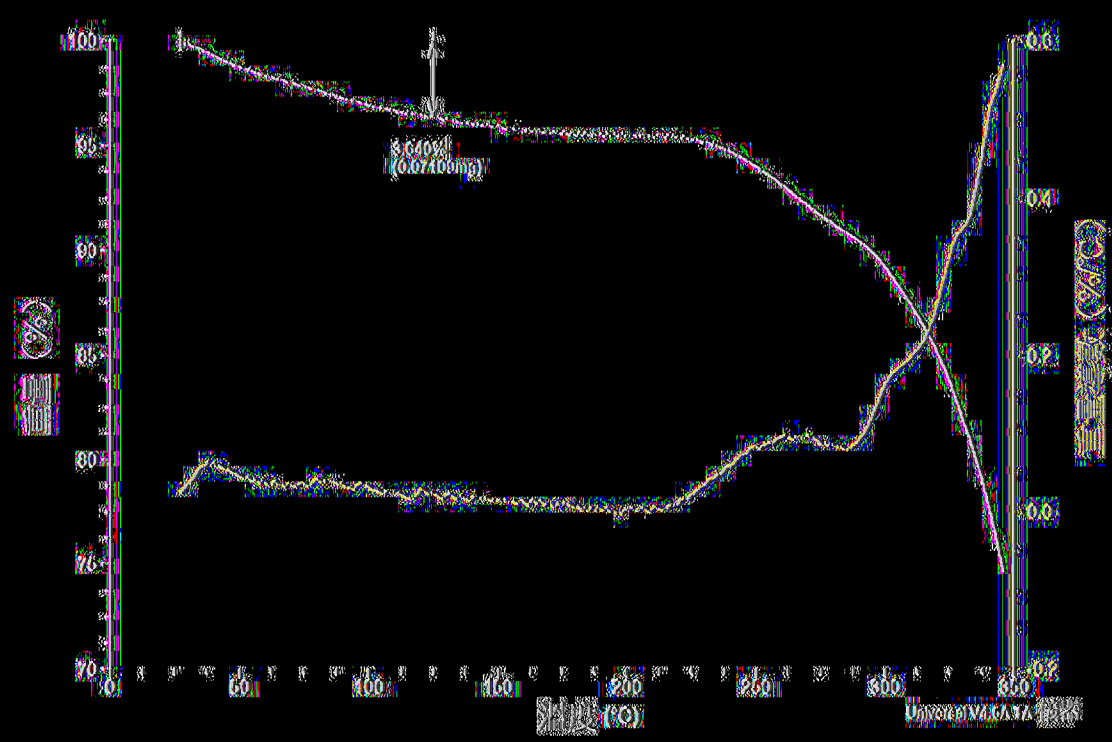
(圖21)



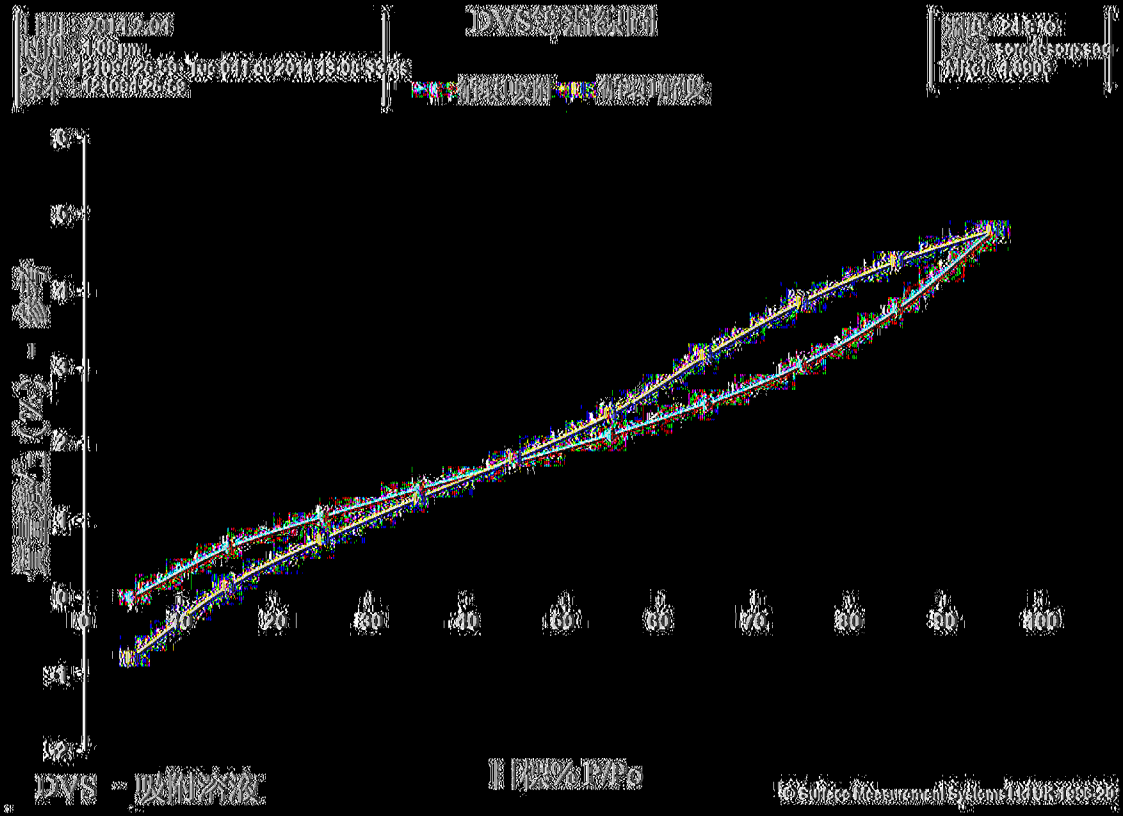
(圖22)



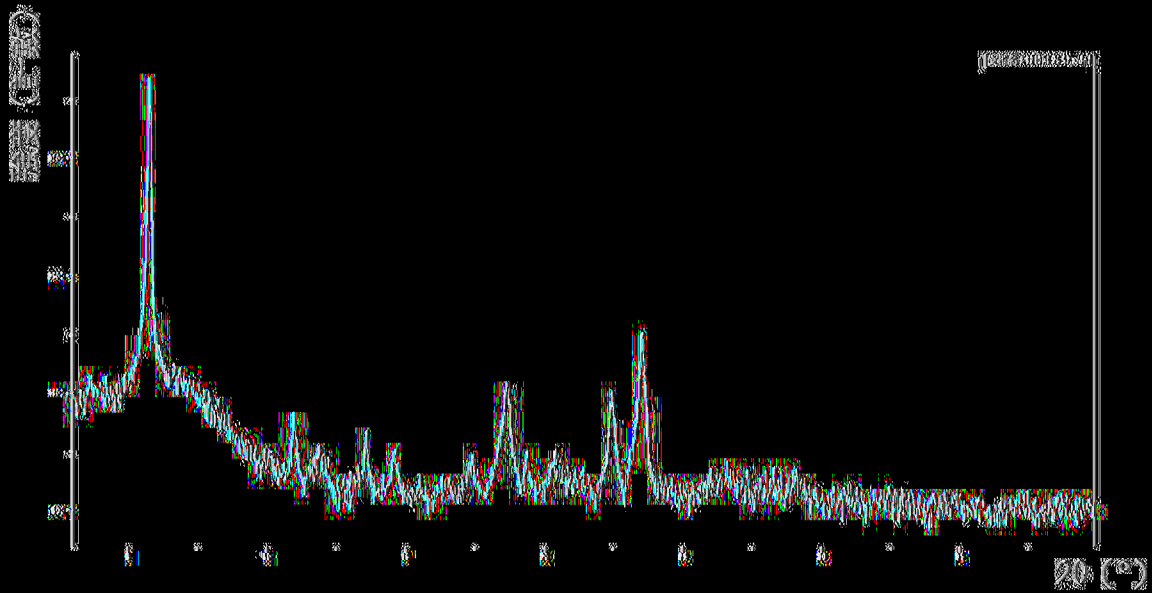
(圖23)



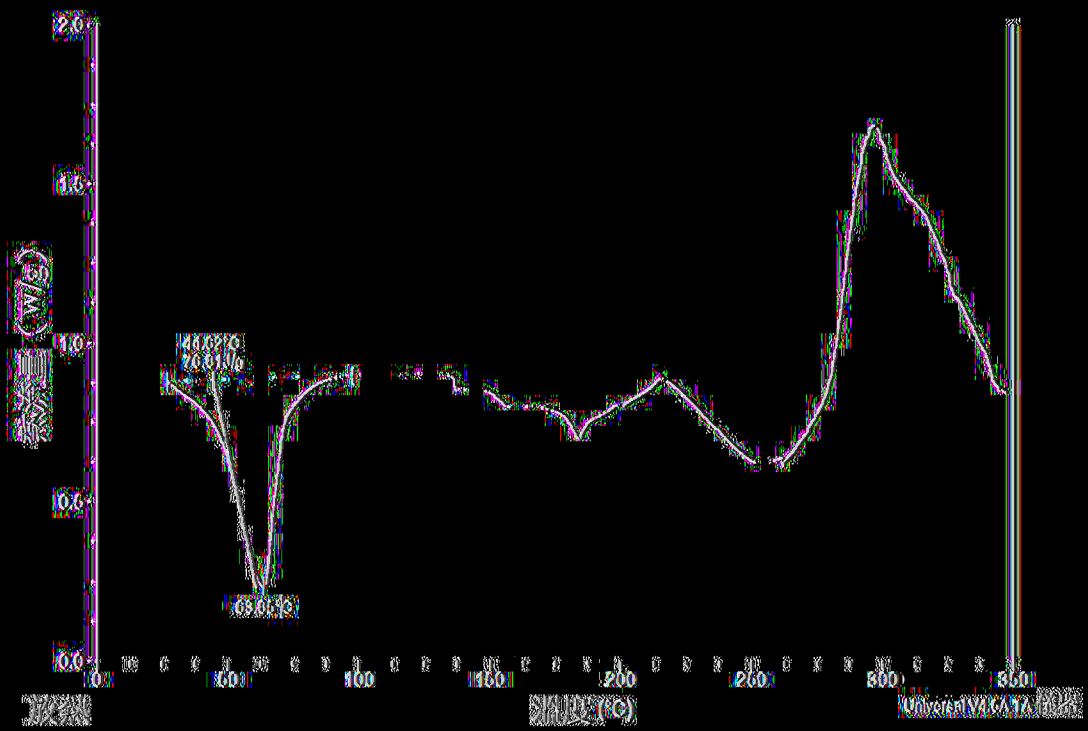
(圖24)



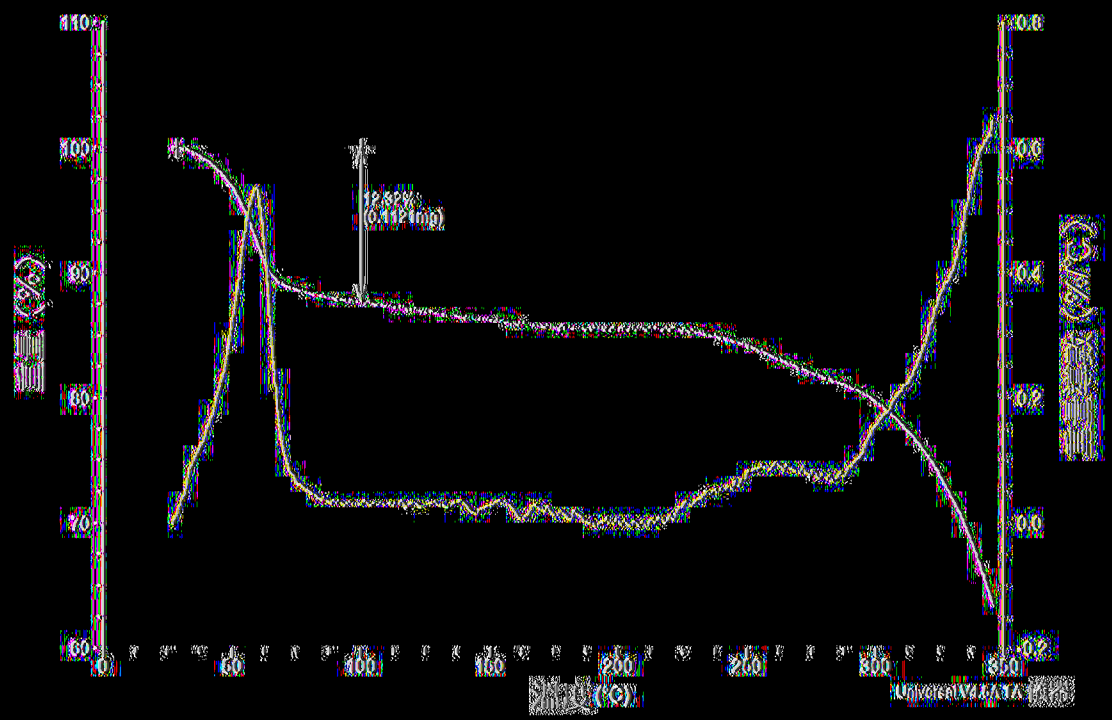
(圖25)



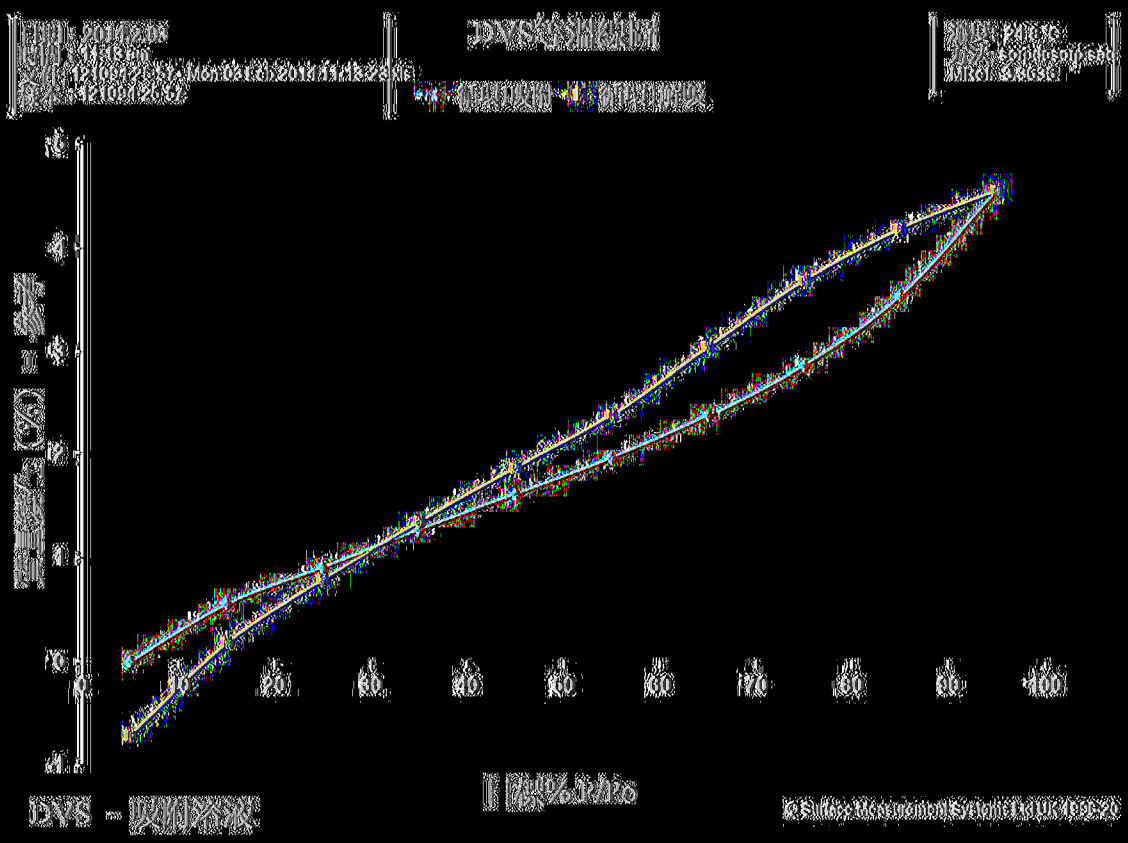
(圖26)



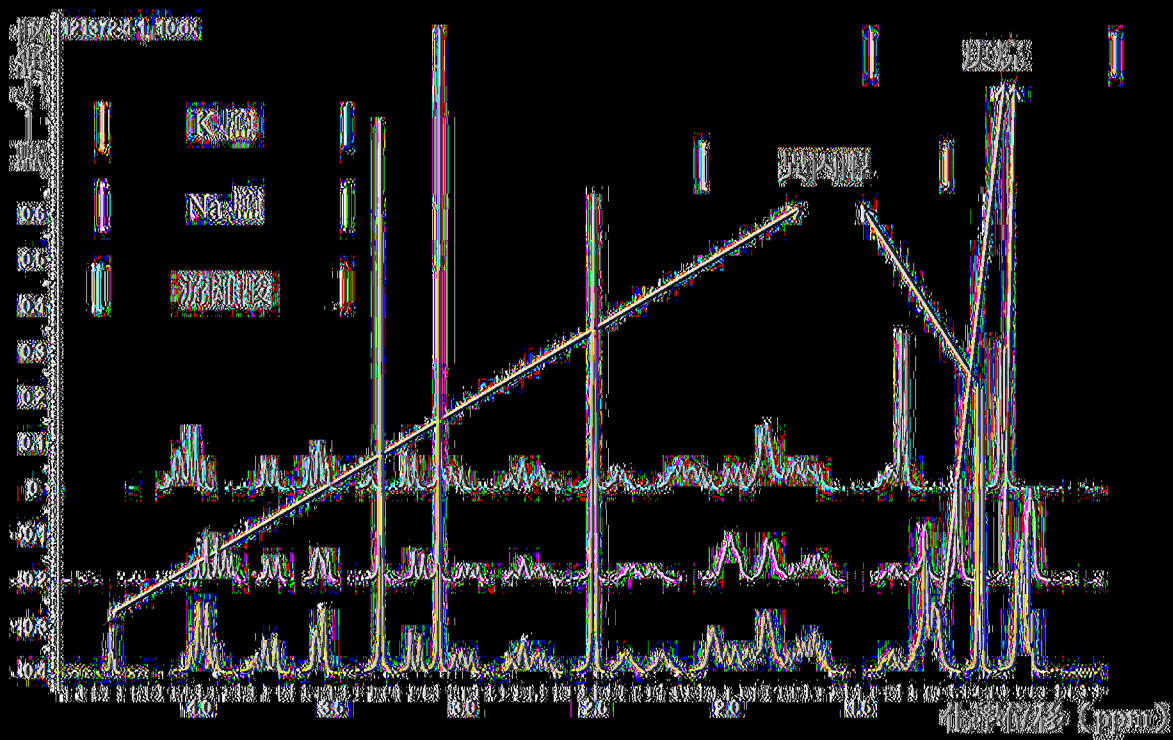
(圖27)



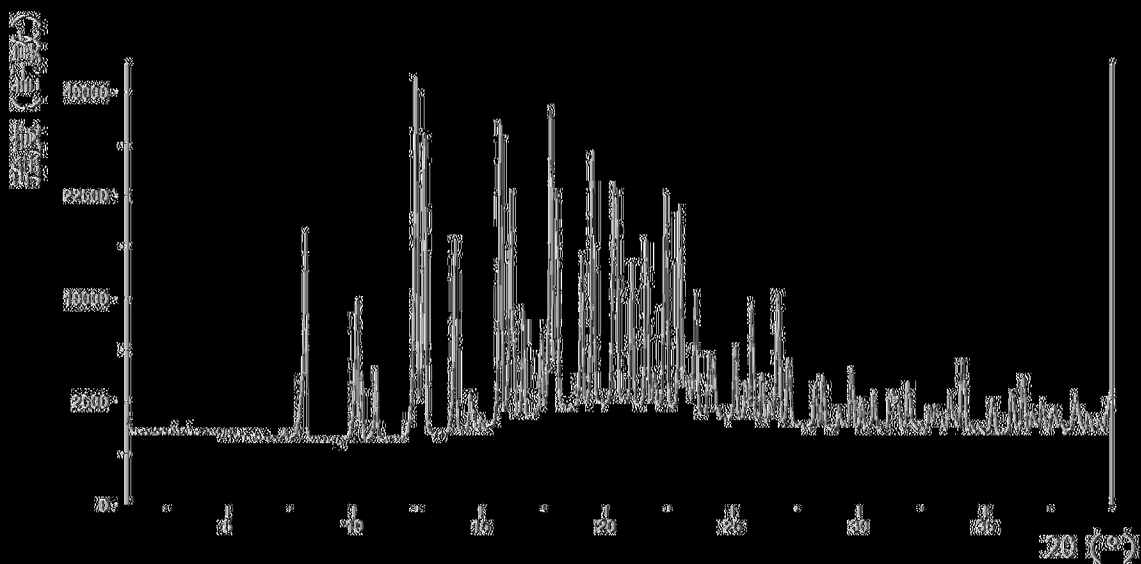
(圖28)



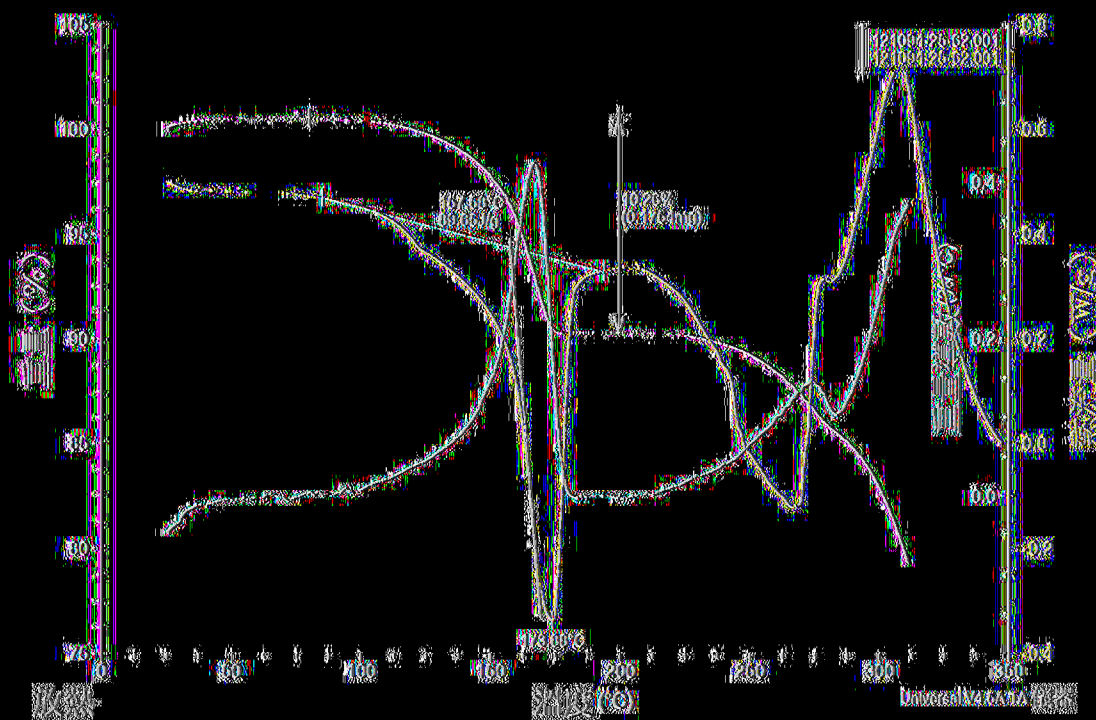
(图29)



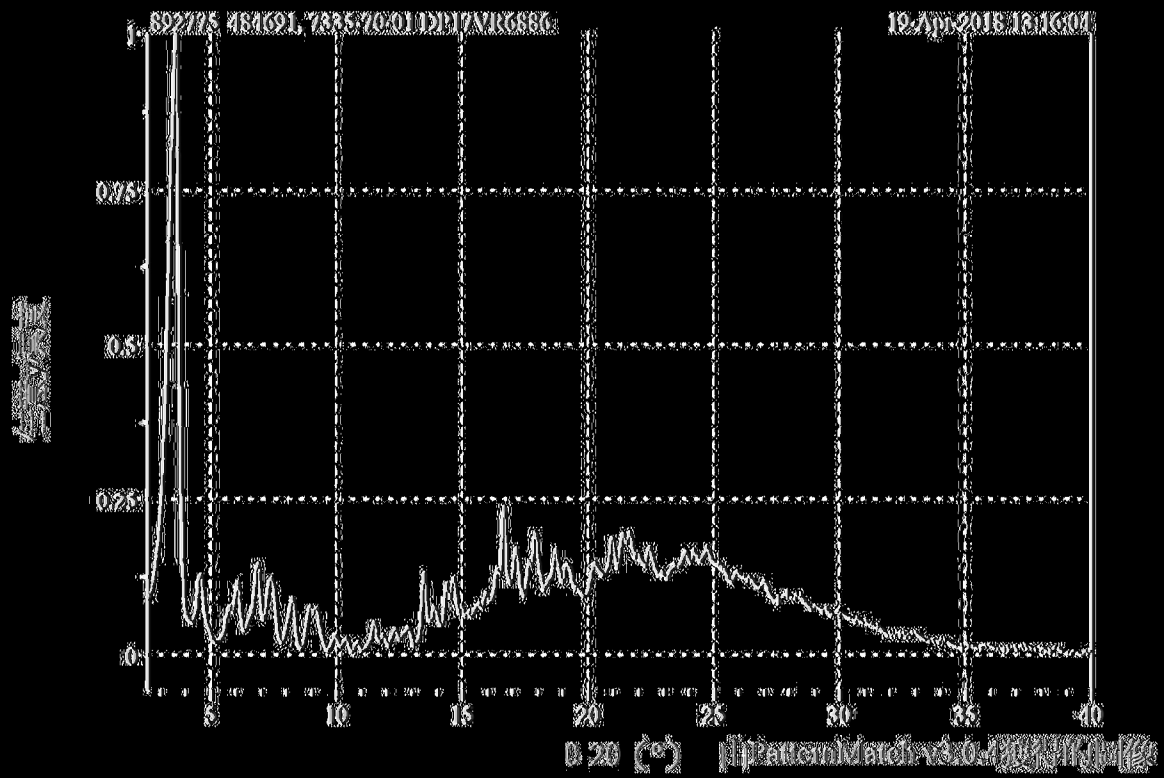
(圖30)



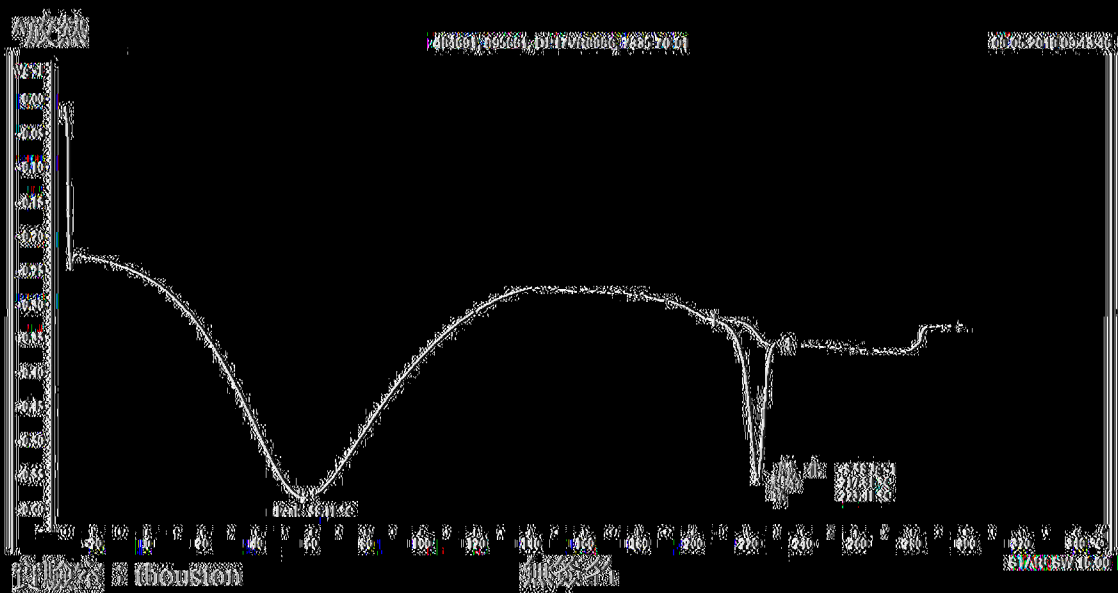
(圖31)



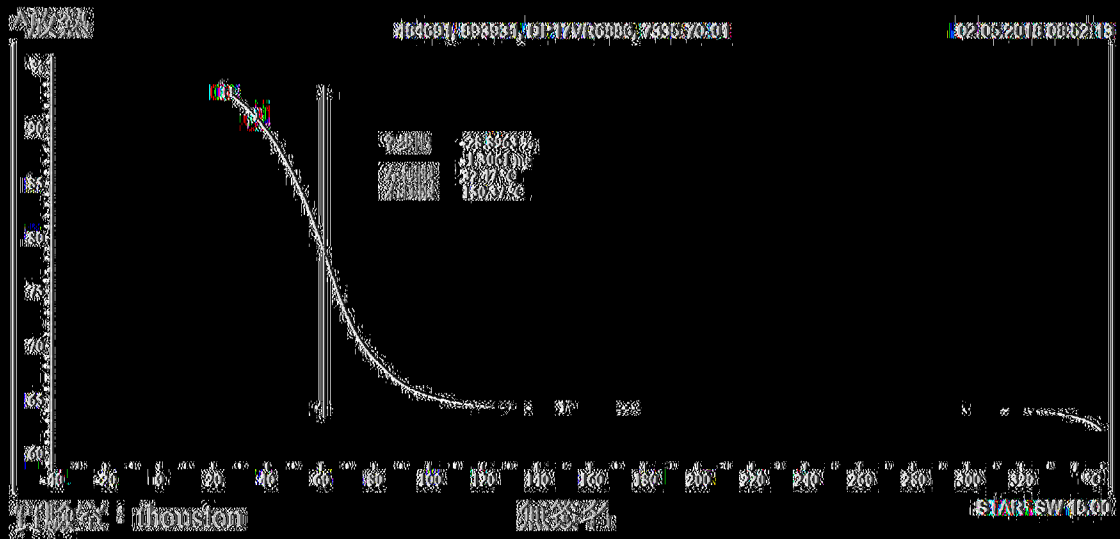
(圖32)



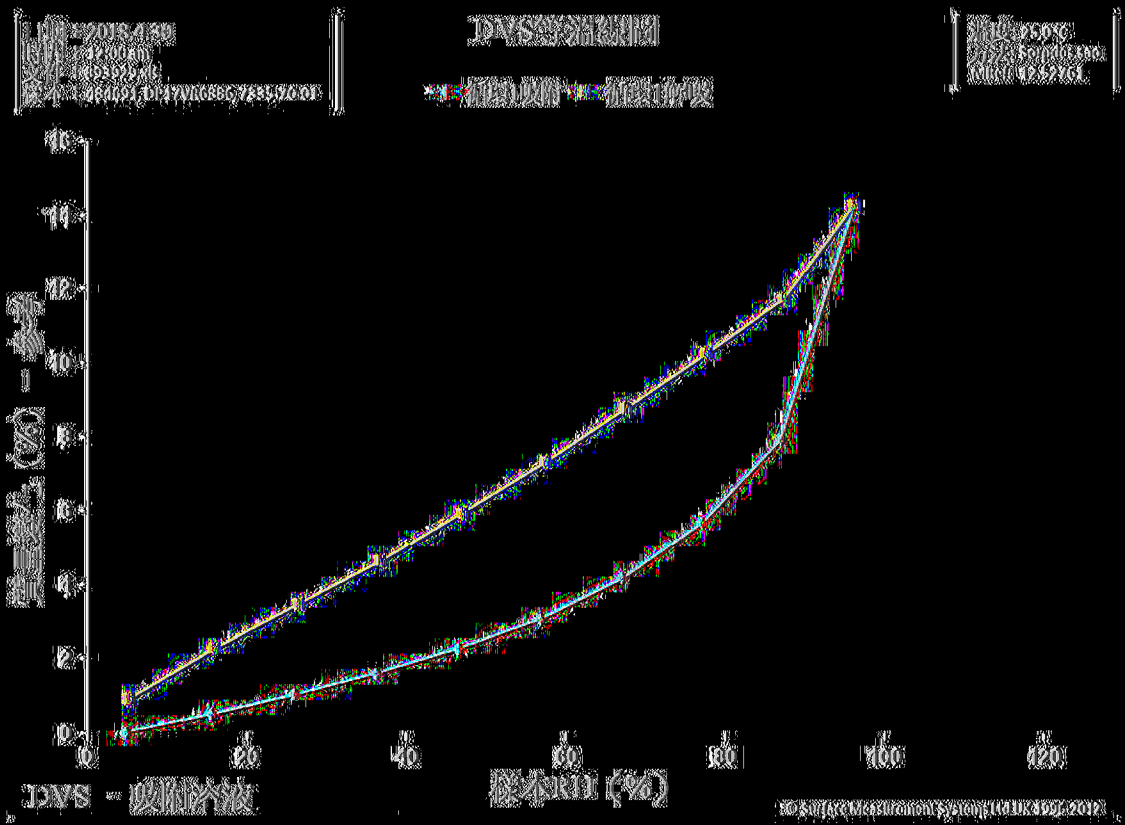
(圖33)



(圖34)



(圖35)



(圖36)