



(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 I863271 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：112117450

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 11 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/435 (2006.01)**A61K31/41 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)**A61P1/16 (2006.01)*

(30)優先權：2022/05/12

美國

63/341,289

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：卡拉 爾內斯特 A CARRA, ERNEST A. (US)；陳 盈盈 CHAN, LINA (CA)；

齋藤 大輔 SAITO, ROLAND D. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

(56)參考文獻：

WO 2020/252151A1

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：43 項 圖式數：97 共 251 頁

(54)名稱

用於調節 C O T 之化合物之固體形式

(57)摘要

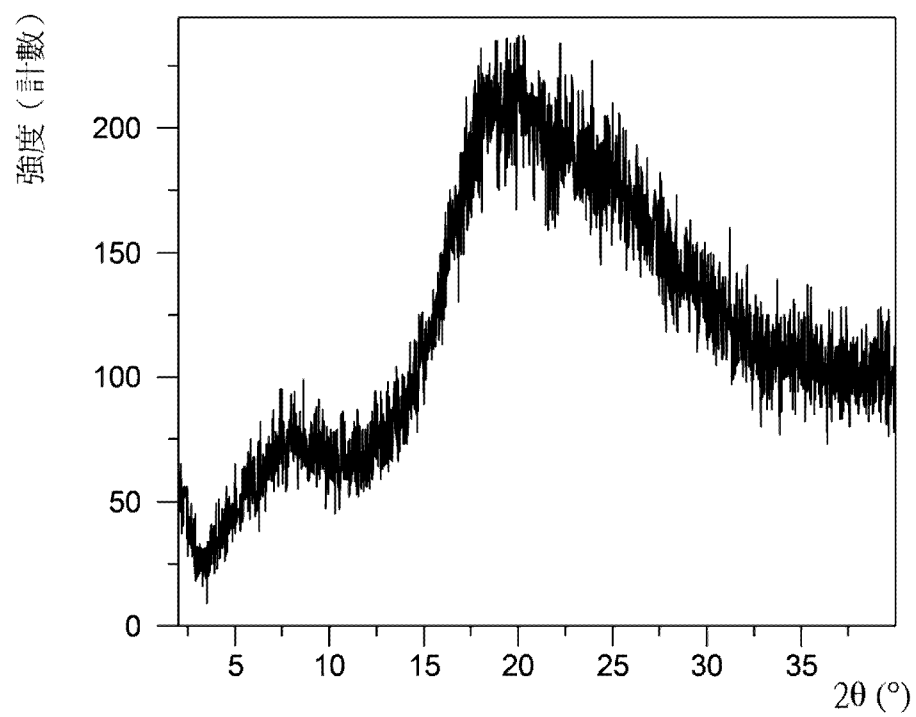
本文揭示可用於調節 Cot 之化合物之固體形式。本揭露亦關於含有一或多種本文所揭示之固體形式的醫藥組成物、以及使用固體形式治療由 Cot 介導之病況的方法。本揭露亦關於獲得此類固體形式之方法。

Disclosed herein are solid forms of a compound useful for modulating Cot. The disclosure also relates to pharmaceutical compositions containing one or more of the solid forms disclosed herein, as well as methods of using the solid forms in the treatment of conditions mediated by Cot. The disclosure also relates to methods for obtaining such solid forms.

指定代表圖：

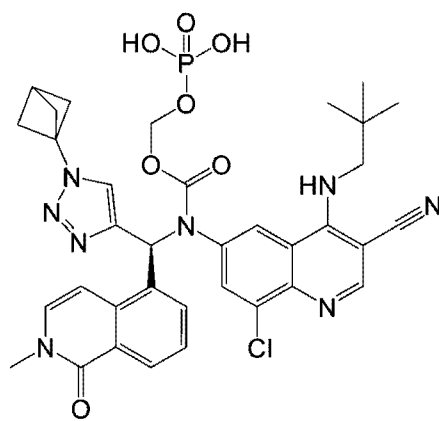
I863271

TW I863271 B



【圖1】

特徵化學式：



(I)



I863271

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於調節COT之化合物之固體形式

【英文發明名稱】 SOLID FORMS OF A COMPOUND FOR MODULATING
COT

【中文】

本文揭示可用於調節Cot之化合物之固體形式。本揭露亦關於含有一或多種本文所揭示之固體形式的醫藥組成物、以及使用固體形式治療由Cot介導之病況的方法。本揭露亦關於獲得此類固體形式之方法。

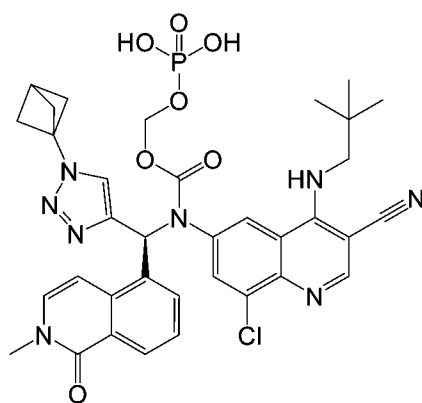
【英文】

Disclosed herein are solid forms of a compound useful for modulating Cot. The disclosure also relates to pharmaceutical compositions containing one or more of the solid forms disclosed herein, as well as methods of using the solid forms in the treatment of conditions mediated by Cot. The disclosure also relates to methods for obtaining such solid forms.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於調節COT之化合物之固體形式

【英文發明名稱】 SOLID FORMS OF A COMPOUND FOR MODULATING
COT

【技術領域】

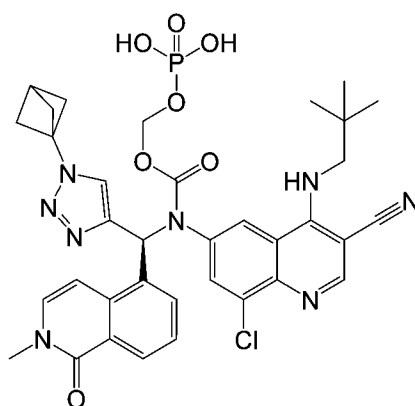
【0001】 本揭露係關於可用於調節Cot（大阪甲狀腺癌(cancer Osaka thyroid)）之化合物之固體形式、及其醫藥配方及治療用途。

【先前技術】

【0002】 Cot（大阪甲狀腺癌）蛋白係一種絲胺酸/蘇胺酸激酶，其為MAP激酶激酶激酶(MAP3K)家族之成員。亦稱為「Tpl2」（腫瘤進展基因座）、「MAP3K8」（促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶8）、或「EST」（尤文氏(Ewing)肉瘤轉化體）。Cot係由其在細胞中之致癌轉化活性而識別且已顯示會調控致癌及發炎路徑。

【0003】 已知Cot在MEK-ERK路徑上游，且對LPS誘導之腫瘤壞死因子- α (TNF- α)產生係必需的。已顯示Cot涉及TNF α 之產生及信號傳導兩者。TNF α 係促炎性細胞介素，且在發炎性疾病（諸如類風濕性關節炎(RA)、多發性硬化症(MS)、發炎性腸道疾病(IBD)、糖尿病、敗血症、乾癬、失調之TNF α 表現、及移植物排斥）中發揮重要作用。

【0004】 結合至大阪甲狀腺癌(Cot)蛋白之化合物可作用為Cot之調節劑。透過結合Cot，Cot調節劑可用於治療及/或預防疾病及病況。一種可用於調節Cot之化合物係式I之化合物：



(I)

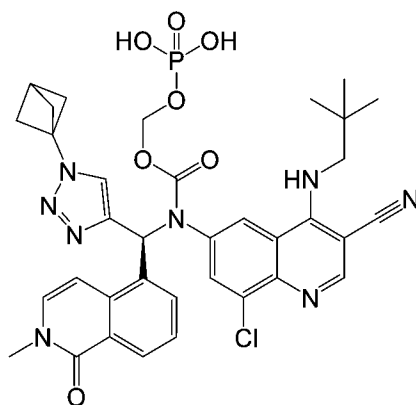
【0005】 雖然可用於調節Cot之多種化合物係已知的，但所屬技術領域中所欲的是式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽之物理穩定形式，其具有所欲的性質，諸如良好的物理及化學穩定性、良好的水溶性、及良好的生體可用率。例如，所欲的是醫藥組成物能夠解決穩定性、可變藥效動力學反應、藥物-藥物交互作用、pH效應、食物效應、及/或口服生體可用率之挑戰。

【0006】 因此，需要具有合適的化學及物理穩定性之式I之化合物之穩定形式，以用於化合物之調配、治療用途、製造、及儲存。

【0007】 固體形式在某些條件下可具有諸如生體可用率、穩定性、純度、及/或可製造性之性質，此等性質可適用於醫療或醫藥用途。

【發明內容】

【0008】 在一些實施例中，本揭露係關於式I之固體形式：



式I

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、及水合物。

【0009】 此等形式可用於例如治療罹患發炎性疾病或病況之人類患者，諸如類風濕性關節炎(RA)、狼瘡、骨關節炎(OA)、或發炎性腸道疾病(IBD) (諸如潰瘍性結腸炎(UC)或克隆氏症(CD))、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、特發性肺纖維化(IPF)、間質性肺部疾病(ILD)、糖尿病腎病(DKD)、或慢性腎病(CKD)。本揭露之固體形式可用於製備用於治療發炎性疾病之藥劑。本揭露之固體形式可用以調節Cot。

【0010】 在一些實施例中，本揭露係關於一種非晶式I。

【0011】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式I。

【0012】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式II。

【0013】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式III。

【0014】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式IV。

【0015】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式V。

【0016】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式VI。

【0017】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式VII。

- 【0018】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式VIII。
- 【0019】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式IX。
- 【0020】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式X。
- 【0021】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式XI。
- 【0022】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式XII。
- 【0023】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式XIII。
- 【0024】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式XIV。
- 【0025】 在一些實施例中，本揭露係關於式I形式XV。
- 【0026】 在一些實施例中，本揭露係關於式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽。
- 【0027】 在一些實施例中，本揭露係關於式I香草酸鹽。
- 【0028】 在一些實施例中，本揭露係關於式I馬尿酸鹽。
- 【0029】 在一些實施例中，本揭露係關於式I順丁烯二酸鹽。
- 【0030】 在一些實施例中，本揭露係關於式I乙醛酸鹽。
- 【0031】 在一些實施例中，本揭露係關於式I L-焦麩胺酸鹽。
- 【0032】 在一些實施例中，本揭露係關於式I 2-萘磺酸鹽。
- 【0033】 在一些實施例中，本揭露係關於式I 1-萘磺酸鹽。
- 【0034】 在一些實施例中，本揭露係關於式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽。
- 【0035】 在一些實施例中，本揭露係關於式I S-苦杏仁酸鹽。
- 【0036】 在一些實施例中，本揭露係關於式I龍膽酸鹽。
- 【0037】 在一些實施例中，本揭露係關於式I檸檬酸鹽。
- 【0038】 在一些實施例中，本揭露係關於式I R-苦杏仁酸鹽。

【0039】 在一些實施例中，本揭露係關於式I苯甲酸鹽。

【0040】 在一些實施例中，本揭露係關於式I對羥基苯甲酸甲酯鹽
(Methylparabenate)。

【0041】 在一些實施例中，本揭露係關於式I咖啡酸鹽。

【0042】 在一些實施例中，本揭露係關於式I乙醇酸鹽。

【0043】 在一些實施例中，本揭露係關於式I α -丁酮酸鹽。

【0044】 在一些實施例中，本揭露係關於式I丙酮酸鹽。

【0045】 在一些實施例中，醫藥組成物包含治療有效量的式I之固體形式。

【圖式簡單說明】

【0046】

圖1顯示非晶式I之XRPD圖案。

圖2顯示非晶式I之DSC熱分析圖。

圖3顯示非晶式I之TGA熱分析圖。

圖4顯示非晶式I之DVS等溫線。

圖5顯示式I形式I之XRPD圖案。

圖6顯示式I形式I之DSC熱分析圖。

圖7顯示式I形式II之XRPD圖案。

圖8顯示式I形式II (85%RH)之全圖Pawley精修(Whole Pattern Pawley Refinement)。

圖9顯示式I形式II之DVS等溫線。

圖10顯示描繪RH對掃描之VH-XRD數據。

圖11顯示式I形式III（RH 36%；KF 2.3%水）之XRPD圖案。

圖12顯示描繪在40% RH下獲取之XRPD的式I形式III之VH-XRD數據。

圖13顯示式I形式III在40% RH下之全圖Pawley精修。

圖14顯示式I形式III之DVS等溫線。

圖15顯示式I形式IV在0% RH下之全圖Pawley精修。

圖16顯示式I形式IV在5% RH下之XRPD圖案。

圖17顯示式I形式V之XRPD圖案。

圖18顯示式I形式V之DSC熱分析圖。

圖19顯示式I形式VI之XRPD圖案。

圖20顯示式I形式VI之XRPD圖案之放大圖。

圖21顯示式I形式VI之DSC熱分析圖。

圖22顯示式I形式VII之XRPD圖案。

圖23顯示式I形式VIII之XRPD圖案。

圖24顯示式I形式IX之XRPD圖案。

圖25顯示式I形式X之XRPD圖案。

圖26顯示式I形式XI之XRPD圖案。

圖27顯示式I形式XII之XRPD圖案。

圖28顯示式I形式XIII之XRPD圖案。

圖29顯示式I形式XIV之XRPD圖案。

圖30顯示式I形式XV之XRPD圖案。

圖31顯示式I 2-(4-羥基苯甲酰基)苯甲酸鹽形式A之XRPD圖案。

圖32顯示式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B之XRPD圖案。

圖33顯示式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B之DSC熱分析圖。

圖34顯示式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B之TGA熱分析圖。

圖35顯示式I香草酸鹽形式A之XRPD圖案。

圖36顯示式I香草酸鹽形式B之XRPD圖案。

圖37顯示式I香草酸鹽形式B之DSC熱分析圖。

圖38顯示式I香草酸鹽形式B之TGA熱分析圖。

圖39顯示式I馬尿酸鹽形式A之XRPD圖案。

圖40顯示式I馬尿酸鹽形式B之XRPD圖案。

圖41顯示式I馬尿酸鹽形式B之DSC熱分析圖。

圖42顯示式I馬尿酸鹽形式B之TGA熱分析圖。

圖43顯示式I順丁烯二酸鹽形式A之XRPD圖案。

圖44顯示式I順丁烯二酸鹽形式B之XRPD圖案。

圖45顯示式I順丁烯二酸鹽形式B之DSC熱分析圖。

圖46顯示式I順丁烯二酸鹽形式B之TGA熱分析圖。

圖47顯示式I乙醛酸鹽形式A之XRPD圖案。

圖48顯示式I乙醛酸鹽形式B之XRPD圖案。

圖49顯示式I乙醛酸鹽形式B之DSC熱分析圖。

圖50顯示式I乙醛酸鹽形式B之TGA熱分析圖。

圖51顯示式I L-焦麩胺酸鹽（濕餅）之XRPD圖案。

圖52顯示式I L-焦麩胺酸鹽（風乾）之DSC熱分析圖。

圖53顯示式I 2-萘磺酸鹽（濕餅）之XRPD圖案。

圖54顯示式I 2-萘磺酸鹽（風乾）之XRPD圖案。

圖55顯示式I 2-萘磺酸鹽（風乾）之DSC熱分析圖。

圖56顯示式I 2-萘磺酸鹽（風乾）之TGA熱分析圖。

圖57顯示式I 1-萘磺酸鹽（濕餅）之XRPD圖案。

圖58顯示式I 1-萘磺酸鹽（風乾）之XRPD圖案。

圖59顯示式I 1-萘磺酸鹽（風乾）之DSC熱分析圖。

圖60顯示式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽（濕餅）之XRPD圖案。

圖61顯示式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽（風乾）之XRPD圖案。

圖62顯示式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽（風乾）之DSC熱分析圖。

圖63顯示式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽（風乾）之TGA熱分析圖。

圖64顯示式I S-苦杏仁酸鹽形式A之XRPD圖案。

圖65顯示式I S-苦杏仁酸鹽形式B之XRPD圖案。

圖66顯示式I S-苦杏仁酸鹽形式B之DSC熱分析圖。

圖67顯示式I S-苦杏仁酸鹽形式B之TGA熱分析圖。

圖68顯示式I龍膽酸鹽（濕餅）之XRPD圖案。

圖69顯示式I龍膽酸鹽（風乾）之XRPD圖案。

圖70顯示式I龍膽酸鹽（風乾）之DSC熱分析圖。

圖71顯示式I龍膽酸鹽（風乾）之TGA熱分析圖。

圖72顯示式I檸檬酸鹽（濕餅）之XRPD圖案。

圖73顯示式I檸檬酸鹽（風乾）之XRPD圖案。

圖74顯示式I檸檬酸鹽（風乾）之DSC熱分析圖。

圖75顯示式I檸檬酸鹽（風乾）之TGA熱分析圖。

圖76顯示式I R-苦杏仁酸鹽形式A之XRPD圖案。

圖77顯示式I R-苦杏仁酸鹽形式B之XRPD圖案。

圖78顯示式I R-苦杏仁酸鹽形式B之DSC熱分析圖。

圖79顯示式I R-苦杏仁酸鹽形式B之TGA熱分析圖。

圖80顯示式I苯甲酸鹽形式A之XRPD圖案。

圖81顯示式I苯甲酸鹽形式B之XRPD圖案。

圖82顯示式I苯甲酸鹽形式B之DSC熱分析圖。

圖83顯示式I苯甲酸鹽形式B之TGA熱分析圖。

圖84顯示式I對羟基苯甲酸甲酯鹽形式A之XRPD圖案。

圖85顯示式I對羟基苯甲酸甲酯鹽形式B之XRPD圖案。

圖86顯示式I對羟基苯甲酸甲酯鹽形式B之DSC熱分析圖。

圖87顯示式I對羟基苯甲酸甲酯鹽形式B之TGA熱分析圖。

圖88顯示式I咖啡酸鹽（濕餅）之XRPD圖案。

圖89顯示式I咖啡酸鹽（風乾）之XRPD圖案。

圖90顯示式I咖啡酸鹽（風乾）之DSC熱分析圖。

圖91顯示式I咖啡酸鹽（風乾）之TGA熱分析圖。

圖92顯示式I乙醇酸鹽濕餅之XRPD圖案。

圖93顯示經乾燥之式I乙醇酸鹽之XRPD圖案。

圖94顯示式I α -丁酮酸鹽濕餅之XRPD圖案。

圖95顯示經乾燥之式I α -丁酮酸鹽之XRPD圖案。

圖96顯示式I丙酮酸鹽濕餅之XRPD圖案。

圖97顯示經乾燥之式I丙酮酸鹽之XRPD圖案。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0047】 本申請案主張於2022年5月12日申請之美國臨時專利申請案第63/341,289號之優先權，該申請案之全文出於所有目的併入本文中。

【0048】 在以下描述中，闡述某些具體細節以提供對本揭露之各種實施例的徹底理解。然而，所屬技術領域中具有通常知識者將理解，本揭露可在沒有此等細節的情況下實施。以下數個實施例之描述係在理解本揭露被視為所請標的之示例下做出的，且不意欲將隨附申請專利範圍限制於所說明之具體實施例。本揭露通篇所使用之標題僅為了方便而提供，且不應被解讀為以任何方式限制申請專利範圍。在任何標題下說明之實施例可與在任何其他標題下說明之實施例組合。

定義

【0049】 除非上下文另有要求，否則在本說明書通篇及申請專利範圍中，詞語「包含(comprise)」及其變化形式（諸如「包含(comprises/comprising)」）應以開放(open)、涵括性(inclusive)意義解讀，即「包括但不限於(including, but not limited to)」。

【0050】 在本說明書通篇中，提及「一個實施例」或「一實施例」意指結合該實施例所描述之特定特徵、結構、或特性係包括在本揭露之至少一個實施例中。因此，在本說明書通篇各處出現的片語「在一個實施例中」或「在一

實施例中」不一定全都指稱相同實施例。此外，在一或多個實施例中，可依任何合適的方式組合特定特徵、結構、或特性。

【0051】 在本說明書通篇中提及「化合物」之實施例包括本文所揭示之式及/或化合物之結晶、鹽、共晶體、水合物、溶劑合物、及/或非晶形式。因此，外觀或片語「式I之化合物」可包括非晶式I；式I形式I；式I形式II；式I形式III；式I形式IV；式I形式V；式I形式VI；式I形式VII；式I形式VIII；式I形式IX；式I形式X；式I形式XI；式I形式XII；式I形式XIII；式I形式XIV；式I形式XV；式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽；式I香草酸鹽；式I馬尿酸鹽；式I順丁烯二酸鹽；式I乙醛酸鹽；式I L-焦麩胺酸鹽；式I 2-萘磺酸鹽；式I 1-萘磺酸鹽；式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽；式I S-苦杏仁酸鹽；式I龍膽酸鹽；式I檸檬酸鹽；式I R-苦杏仁酸鹽；式I苯甲酸鹽；式I對羥基苯甲酸甲酯鹽；式I咖啡酸鹽；式I乙醇酸鹽；式I α -丁酮酸鹽；及/或式I丙酮酸鹽。

【0052】 本文所揭示之揭露亦意欲涵蓋藉由具有被具有不同原子質量或質量數之原子置換之一或多個原子來同位素標示的所有式I之醫藥上可接受之化合物。可併入所揭示化合物之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯、及碘之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及 ^{125}I 。這些經放射標示之化合物可用於幫助判定或測量化合物之有效性，其係藉由例如表徵作用的位點或模式、或與藥理學上重要的作用位點之結合親和力。式I之某些經同位素標示之化合物（例如併入放射性同位素者）可用於藥物及/或受質組織分布研究。放射性同位素氚（亦即 ^3H ）及碳-14（亦即 ^{14}C ）鑑於其等易於併入及有現成的偵測手段而特別可用於此目的。

【0053】 用較重的同位素（諸如氘，亦即 ^2H ）取代由於較高的代謝穩定性而可提供某些治療優點。例如，可增加體內半衰期，或可減少劑量需求。因此，在一些情況下，較重的同位素可係較佳的。

【0054】 用發射正子的同位素（諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及 ^{13}N ）進行之取代可用於正子發射斷層造影(Positron Emission Topography, PET)研究中，以用於檢查受質受體佔有率。式I之經同位素標示之化合物通常可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的習知技術或藉由類似於如下所提出之實例中所述之程序，使用適當的經同位素標示之試劑代替先前所採用之未經標示之試劑來製備。

【0055】 「穩定的化合物(stable compound)」及「穩定的結構(stable structure)」意欲表示化合物足夠穩固以自反應混合物中單離成可用純度之程度下存活，並調配成有效的治療劑。

【0056】 「可選的(optional)」或「可選地(optionally)」意指隨後描述的事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生的情況及不發生的情況。例如，「可選地經取代之芳基(optionally substituted aryl)」意指芳基可經取代或可不經取代，且該描述包括經取代之芳基及不具有取代之芳基兩者。

【0057】 「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」包括但不限於任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增味劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑、及/或乳化劑、或上述之一或多者之組合，其已經美國食品藥物管理局(United States Food and Drug Administration)核准可用於人類或馴養動物。

【0058】 「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」係指本揭露之化合物（例如式I之化合物）及所屬技術領域中一般公認之介質的配方，該介質係用於將生物活性化合物遞送至哺乳動物，例如人類。此類介質包括所有其醫藥上可接受之賦形劑。

【0059】 「有效量(effective amount)」或「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指根據本揭露之化合物的量，當投予至有需要之患者時，其足以實現化合物對其有用的疾病狀態、病況、或病症之治療。此量將足以誘發研究者或臨床醫師所尋求的組織系統或患者之生物或醫學反應。構成治療有效量的根據本揭露之化合物的量將取決於下列因素而變化，諸如化合物及其生物活性、用於投予之組成物、投予時間、投予途徑、化合物的排泄率、治療的持續時間、所治療之疾病狀態或病症的類型及其嚴重性、與本揭露之化合物組合使用或同時使用的藥物、及患者的年齡、體重、整體健康、性別、及飲食。此治療有效量可由所屬技術領域中具有通常知識者根據其自己的知識、目前最佳技術、及本揭露來常規判定。

【0060】 「預防(prevention/preventing/prophylaxis)」意指造成疾病或病況之臨床症狀不發展的疾病或病況之任何治療。在一些實施例中，化合物可投予至對象（包括人類），該對象處於風險或具有疾病或病況之家族病史。

【0061】 疾病之「治療(treating/treatment)」包括下列：

- (1) 預防或降低發展疾病之風險，亦即造成疾病之臨床症狀在可能暴露於或易患疾病但尚未經歷或展示出疾病之症狀的對象中不發展，
- (2) 抑制疾病，亦即阻止或降低疾病或其臨床症狀之發展，及
- (3) 減輕疾病，亦即造成疾病或其臨床症狀之消退。

【0062】 用語「對象(subject)」或「患者(patient)」係指已成為或將成為治療、觀察、或實驗標的之動物，諸如哺乳動物（包括人類）。本文所述之方法可用於人類療法及/或獸醫應用。在一些實施例中，對象係哺乳動物（或患者）。在一些實施例中，對象（或患者）係人類、馴養動物（例如狗及貓）、農場動物（例如牛、馬、綿羊、山羊、及豬）、及/或實驗室動物（例如小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、豬、兔、狗、及猴）。在一些實施例中，對象（或患者）係人類。「有需要之人類（或患者）(human (or patient) in need thereof)」係指可能患有或疑似患有可受益於某些治療之疾病或病況之人類；例如，根據本申請案用本文所揭示之化合物治療。

【0063】 本文提及「約(about)」值或參數包括（且描述）針對該值或參數本身的實施例。例如，提及「約X」之描述包括「X」之描述。此外，單數形式「一(a)」及「該(the)」皆包括複數的指稱，除非上下文另有明確說明。因此，例如提及「該化合物」包括複數個此類化合物，而提及「該檢定」包括提及所屬技術領域中具有通常知識者已知之一或多種檢定及其等效物。

【0064】 「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」或「生理上可接受(physiologically acceptable)」係指適用於動物醫藥或人類醫藥用途的化合物、鹽、組成物、劑型、及其他可用於製備醫藥組成物之材料。

【0065】 「單位劑型(unit dosage form)」係適合作為用於對象（例如人類對象及其他哺乳動物）之單位劑量(unitary dosage)的物理離散單位，各單位含有經計算與合適的醫藥賦形劑聯合產生所欲治療效應之預定數量的活性材料。

【0066】 當提及例如XRPD圖案、DSC熱分析圖、DVS等溫線、TGA-MS熱分析圖、或TGA熱分析圖時，用語「實質上如...中所示(substantially as shown

in)」包括圖案、熱分析圖、或光譜，其不一定與本文中所描繪者相同，但落入所屬技術領域中具有通常知識者所認為之實驗誤差或偏差之範圍內。

【0067】 在一些實施例中，關於化合物之特定晶形之用語「實質上純(substantially pure)」或「實質上不含(substantially free)」意指包含晶形之組成物含有小於99重量%、小於95重量%、小於90重量%、小於85重量%、小於80重量%、小於75重量%、小於70重量%、小於65重量%、小於60重量%、小於55重量%、小於50重量%、小於40重量%、小於30重量%、小於20重量%、小於15重量%、小於10重量%、小於5重量%、或小於1重量%的其他物質，包括其他晶形及/或雜質。在某些實施例中，「實質上純」或「實質上不含」係指不含其他物質（包括其他晶形及/或雜質）之物質。雜質可例如包括來自化學反應之副產物或殘餘試劑、污染物、降解產物、其他晶形、水、及溶劑。

【0068】 此外，本揭露之化合物可以溶劑合物之形式存在，諸如包括作為溶劑合物水者、或醫藥上可接受之溶劑合物，諸如醇，特別是乙醇。「溶劑合物(solvate)」係藉由溶劑與化合物之交互作用形成。當溶劑係水時，「溶劑合物」係「水合物」。「溶劑合物」亦可透過與周圍環境及起始材料之交互作用形成。溶劑通常係所屬技術領域中具有通常知識者已知的，且可包括例如甲醇、乙醇、乙醇/水、丙酮、四氫呋喃、二氯甲烷、甲基三級丁基醚、2-丙醇、1-丙醇、及環戊基甲基醚。

【0069】 在某些實施例中，提供本文所述之化合物的光學異構物、外消旋物、或其其他混合物或醫藥上可接受之鹽或其混合物。在一些實施例中，異構物可藉由所屬技術領域中熟知的方法（例如藉由液相層析法）分離。在該等狀況中，單一鏡像異構物或非鏡像異構物（亦即光學活性形式）可藉由不對稱

合成或藉由解析獲得。解析可藉由例如習知方法完成，諸如在解析劑存在下結晶、或使用例如掌性高壓液相層析法(HPLC)管柱進行層析。

【0070】 「立體異構物(stereoisomer)」係指由相同鍵所鍵結之相同原子構成但具有不同三維結構的化合物，該等化合物係不可互換的。本發明設想各種立體異構物及其混合物且包括「鏡像異構物(enantiomer)」，其係指兩個立體異構物的分子係彼此之不可重疊鏡像。「非鏡像異構物(diastereomer)」係具有至少兩個非對稱原子、但彼此不為鏡像之立體異構物。

【0071】 本文所揭示之化合物及其醫藥上可接受之鹽可包括不對稱中心，並因此可產生鏡像異構物、非鏡像異構物、及其他立體異構形式，其等可依絕對立體化學定義為(*R*)或(*S*)、或針對胺基酸定義為(*D*)或(*L*)。本發明意欲包括所有此類可能的異構物、以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及()、(*R*)及(*S*)、或(*D*)及(*L*)異構物可使用掌性合成組元(synthon)或掌性試劑製備，或使用例如層析法及分段結晶之習知技術解析。用於製備/單離個別鏡像異構物的習知技術包括使用例如掌性高壓液相層析法(high-pressure liquid chromatography, HPLC)，由合適的光學純前驅物進行掌性合成或解析外消旋物（或鹽或衍生物的外消旋物）。當本文所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，除非另有指明，否則意指該等化合物包括*E*及*Z*幾何異構物兩者。

【0072】 包括本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物之本文所提供之組成物可包括外消旋混合物、或含有鏡像異構過量的一種鏡像異構物或單一非鏡像異構物或非鏡像異構混合物之混合物。此等化合物之所有此類異構形式皆明確包括在本文中，如同各種及每一種異構形式皆經具體且個別列出。

式I之固體形式

【0073】 式I之固體形式（包括晶形及實質上純形式）可提供生體可用率及穩定性之優點，適合用作醫藥組成物之活性成分。用於醫藥組成物中之合適的固體形式之開發需要考量在各種環境中之穩定性及生體可用率。例如，在醫藥品或活性成分之情況下，可為所欲的是在低於5之pH下展現出穩定性。例如，式I形式II、形式III、及形式IV展現出有利的物理性質，諸如良好的物理及化學穩定性（例如在pH 5及以下）、良好的水溶性、良好的藥物動力學性質、及/或良好的生體可用率。此外，應考慮在不同條件下固體形式之間的轉化。例如，濕度變化可導致自一個形式轉化成另一形式。應給予注意以確保所欲的形式在所關注條件下展現出所欲的性質。在不同濕度下，可發生形式II、形式III、及形式IV之間的轉化。所欲地，式I在不同濕度條件下展現出所欲的穩定性。在一些情況下，醫藥原料藥或活性成分之晶體結構中之變化可影響醫藥品或活性成分之溶解速率、生體可用率、可製造性（包括例如易於處理、能夠一致地製備已知強度之劑量）、及穩定性（諸如熱穩定性、儲放壽命、及類似者）。此類變化可影響不同劑量或遞送形式（諸如溶液或固體口服劑型，包括錠劑及膠囊）之醫藥組成物之製備或調配。相較於其他形式（諸如非結晶或非晶形式），晶形可提供所欲或合適的吸濕性、粒徑控制、溶解速率、溶解度、純度、物理及化學穩定性、可製造性、產率、及/或程序控制。因此，式I之化合物之固體形式可提供諸如改善下列之優點：化合物之製造程序、化合物之藥品形式之穩定性或可儲存性、化合物之原料藥之穩定性或可儲存性、及/或化合物作為活性劑之生體可用率及/或穩定性。

【0074】 已發現使用某些溶劑及/或程序可產生本文所述之化合物式I之不同固體形式，其可展現出上述一或多種有利特性。以下詳細描述用於製備本文所述之固體形式之程序及此等固體形式之表徵。

【0075】 在特定實施例中，揭示固體形式，諸如式I之晶形。在一些實施例中，揭示非晶式I之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式I之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式II之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式III之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式IV之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式V之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式VI之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式VII之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式VIII之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式IX之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式X之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式XI之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式XII之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式XIII之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式XIV之固體形式。在一些實施例中，揭示式I形式XV之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B之固體形式。在一些實施例中，揭示式I香草酸鹽形式A之固體形式。在一些實施例中，揭示式I香草酸鹽形式B之固體形式。在一些實施例中，揭示式I馬尿酸鹽形式A之固體形式。在一些實施例中，揭示式I馬尿酸鹽形式B之固體形式。在一些實施例中，揭示式I順丁烯二酸鹽形式A之固體形式。在一些實施例中，揭示式I順丁烯二酸鹽形式B之固體形式。在一些實施例中，揭示式I乙醛酸鹽形式A之固體形式。在一些實施例中，揭示式I乙醛酸鹽形式B之固體形式。在一些實施例中，揭示式I L-焦麩胺酸鹽之固體形式。在一些

實施例中，揭示式I 2-萘磺酸鹽之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 1-萘磺酸鹽之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽之固體形式。在一些實施例中，揭示式I S-苦杏仁酸鹽形式A之固體形式。在一些實施例中，揭示式I S-苦杏仁酸鹽形式B之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 龍膽酸鹽之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 檸檬酸鹽之固體形式。在一些實施例中，揭示式I R-苦杏仁酸鹽形式A之固體形式。在一些實施例中，揭示式I R-苦杏仁酸鹽形式B之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 苯甲酸鹽形式A之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 苯甲酸鹽形式B之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 對羥基苯甲酸甲酯鹽形式A之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 咖啡酸鹽之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 乙醇酸鹽之固體形式。在一些實施例中，揭示式I α -丁酮酸鹽之固體形式。在一些實施例中，揭示式I 丙酮酸鹽之固體形式。

【0076】 在一些實施例中，提供包括式I之結晶鹽及/或共晶體。在一些實施例中，包括式I之結晶鹽及/或共晶體係衍生自羥基苯甲醯基苯甲酸、香草酸、龍膽酸、馬尿酸、順丁烯二酸、乙醛酸、2-萘磺酸、1-萘磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、S-苦杏仁酸、檸檬酸、R-苦杏仁酸、苯甲酸、對羥基苯甲酸甲酯、咖啡酸、乙醇酸、 α -丁酮酸、及丙酮酸。

非晶式I

【0077】 在一些實施例中，本文提供一種式I之非晶固體化合物（非晶式I）。在一進一步實施例中，非晶式I展現出實質上如圖1中所示之X射線粉末繞

射(XRPD)圖案。非晶式I可展現出實質上如圖2中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。非晶式I可展現出實質上如圖3中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。非晶式I可展現出實質上如圖4中所示之動態蒸氣吸著(DVS)等溫線。

【0078】 在非晶式I之一些實施例中，下列(a)至(d)中之至少一、至少二、至少三、或所有者適用：(a)非晶式I具有實質上如圖1中所示之XRPD圖案；(b)非晶式I具有實質上如圖2中所示之DSC熱分析圖；(c)非晶式I具有實質上如圖3中所示之TGA熱分析圖；(d)非晶式I具有實質上如圖4中所示之DVS等溫線。

式I形式I

【0079】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式I之固體形式。在一進一步實施例中，式I形式I展現出實質上如圖5中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I形式I可展現出實質上如圖6中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。

【0080】 在一些實施例中，式I形式I具有下列性質中之一或兩者：

- (a) 實質上如圖5中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖6中所示之DSC熱分析圖。

【0081】 在一些實施例中，式I形式I具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖5中所示之XRPD圖案。

【0082】 在某些實施例中，式I形式I具有包含在6.2、8.3、及11.6度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式I具有包含在6.2、8.3、及11.6度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在10.9、14.5、及22.4度之度2 θ

反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式I具有包含在6.2、8.3、及11.6度之度 2θ 反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 及在17.4、18.7、及22.6度之度 2θ 反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式I具有包含在6.2、8.3、11.6、10.9、14.5、22.4、17.4、18.7、及22.6度之度 2θ 反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 之XRPD圖案。

【0083】 在一些實施例中，式I形式I具有具有在約25°C下開始之吸熱的微差掃描熱量法熱分析圖。在一些實施例中，式I形式I具有具有在約175°C下開始之放熱的微差掃描熱量法熱分析圖。

式I形式II

【0084】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式II之固體形式，其中該固體形式展現出實質上如圖7中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I形式II可展現出實質上如圖9中所示之動態蒸氣吸著(DVS)等溫線。

【0085】 在式I形式II之一些實施例中，下列(a)至(b)中之一或兩者適用：
(a)式I形式II具有實質上如圖7中所示之XRPD圖案；(b)式I形式II具有實質上如圖9中所示之DVS等溫線。

【0086】 在一些實施例中，式I形式II具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖7中所示之XRPD圖案。

【0087】 在某些實施例中，式I形式II具有包含在7.4、9.4、及10.6度之度 2θ 反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式II具有包含在7.4、9.4、及10.6度之度 2θ 反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 及在8.8、12.3、及26.1度之度 2θ 反

射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式II具有包含在7.4、9.4、及10.6度之度 2θ 反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 及在14.7、18.1、及22.4度之度 2θ 反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式I具有包含在7.4、9.4、10.6、8.8、12.3、26.1、14.7、18.1、及22.4度之度 2θ 反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 之XRPD圖案。

式I形式III

【0088】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式III，其中固體形式展現出實質上如圖11中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I形式III可展現出實質上如圖12中所示之VH-XRD圖案。式I形式III可展現出實質上如圖13中所示之Pawley精修圖案。式I形式III可展現出實質上如圖14中所示之動態蒸氣吸著(DVS)等溫線。

【0089】 在一些實施例中，式I形式III具有下列性質中之至少一、至少二、至少三、或至少四者：

- (a) 實質上如圖11中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖12中所示之VH-XRD圖案
- (c) 實質上如圖13中所示之Pawley精修圖案XRPD
- (d) 實質上如圖14中所示之DVS等溫線。

【0090】 在一些實施例中，式I形式III具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖11中所示之XRPD圖案。

【0091】 在某些實施例中，式I形式III具有包含在7.8、9.8、及10.7度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式III具有包含在7.8、9.8、及10.7度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在8.9、12.5、及20.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式III具有包含在7.8、9.8、及10.7度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在15.5、18.2、及22.9度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式III具有包含在7.8、9.8、10.7、8.9、12.5、20.1、15.5、18.2、及22.9度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I形式IV

【0092】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式IV，其中固體形式展現出實質上如圖16中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I形式IV可展現出實質上如圖15中所示之Pawley精修XRPD圖案。

【0093】 在一些實施例中，式I形式IV具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖16中所示之XRPD圖案。

【0094】 在某些實施例中，式I形式IV具有包含在8.0、18.1、及20.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式IV具有包含在8.0、18.1、及20.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在9.0、9.9、及10.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式IV具有包含在8.0、18.1、及20.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在15.6、22.8、及24.9度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施

例中，式I形式IV具有包含在8.0、18.1、20.0、9.0、9.9、10.8、15.6、22.8、及24.9度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。

式I形式V

【0095】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式V，其中固體形式展現出實質上如圖17中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I形式V可展現出實質上如圖18中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。

【0096】 在式I形式V之一些實施例中，下列(a)至(b)中之一或兩者適用：(a)式I形式V具有實質上如圖17中所示之XRPD圖案；(b)式I形式V具有實質上如圖18中所示之DSC熱分析圖。

【0097】 在一些實施例中，式I形式V具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖17中所示之XRPD圖案。

【0098】 在某些實施例中，式I形式V具有包含在6.2、22.6、及20.4度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式V具有包含在6.2、22.6、及20.4度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在16.3、16.5、及17.4度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式V具有包含在6.2、22.6、及20.4度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在22.4、23.5、及25.1度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式V具有包含在6.2、22.6、20.4、16.3、16.5、17.4、22.4、23.5、及25.1度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。

式I形式VI

【0099】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式VI，其中固體形式展現出實質上如圖19中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I形式VI可展現出實質上如圖21中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。

【0100】 在式I形式VI之一些實施例中，下列(a)至(b)中之一或兩者適用：(a)式I形式VI具有實質上如圖19及圖20（放大影像）中所示之XRPD圖案；(b)式I形式VI具有實質上如圖21中所示之DSC熱分析圖。

【0101】 在一些實施例中，式I形式VI具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖19中所示之XRPD圖案。

【0102】 在某些實施例中，式I形式VI具有包含在7.2、14.4、及21.7度之度2 θ 反射（ ± 0.2 度2 θ ）之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式VI具有包含在7.2、14.4、及21.7度之度2 θ 反射（ ± 0.2 度2 θ ）及在29.1、25.3、及25.0度之度2 θ 反射（ ± 0.2 度2 θ ）中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式VI具有包含在7.2、14.4、及21.7度之度2 θ 反射（ ± 0.2 度2 θ ）及在16.6、26.7、及30.2度之度2 θ 反射（ ± 0.2 度2 θ ）中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式VI具有包含在7.2、14.4、21.7、29.1、25.3、25.0、16.6、26.7、及30.2度之度2 θ 反射（ ± 0.2 度2 θ ）之XRPD圖案。

式I形式VII

【0103】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式VII，其中固體形式展現出實質上如圖22中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0104】 在一些實施例中，式I形式VII具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖22中所示之XRPD圖案。

【0105】 在某些實施例中，式I形式VII具有包含在6.2、8.4、及22.6度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式VII具有包含在6.2、8.4、及22.6度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）及在10.3、10.9、及11.7度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式VII具有包含在6.2、8.4、及22.6度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）及在16.1、16.4、及17.3度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式VII具有包含在6.2、8.4、22.6、10.3、10.9、11.7、16.1、16.4、及17.3度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）之XRPD圖案。

式I形式VIII

【0106】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式VIII，其中固體形式展現出實質上如圖23中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0107】 在一些實施例中，式I形式VIII具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖23中所示之XRPD圖案。

【0108】 在某些實施例中，式I形式VIII具有包含在6.2、8.3、及22.3度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式VIII具有包含在6.2、8.3、及22.3度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）及在11.6、10.8、及14.5度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I

形式VIII具有包含在6.2、8.3、及22.3度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在16.5、18.7、及20.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式VIII具有包含在6.2、8.3、22.3、11.6、10.8、14.5、16.5、18.7、及20.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。

式I形式IX

【0109】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式IX，其中固體形式展現出實質上如圖24中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0110】 在一些實施例中，式I形式IX具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖24中所示之XRPD圖案。

【0111】 在某些實施例中，式I形式IX具有包含在7.2、5.8、及5.7度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式IX具有包含在7.2、5.8、及5.7度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在10.7、15.3、及17.1度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式IX具有包含在7.2、5.8、及5.7度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在7.4、10.0、及8.9度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式IX具有包含在7.2、5.8、5.7、10.7、15.3、17.1、7.4、10.0、及8.9度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。

式I形式X

【0112】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式X，其中固體形式展現出實質上如圖25中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0113】 在一些實施例中，式I形式X具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖25中所示之XRPD圖案。

【0114】 在某些實施例中，式I形式X具有包含在16.3、7.2、及5.7度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式X具有包含在16.3、7.2、及5.7度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在10.8、13.7、及18.3度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式X具有包含在16.3、7.2、及5.7度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在19.1、22.4、及26.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式X具有包含在16.3、7.2、5.7、10.8、13.7、18.3、19.1、22.4、及26.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。

式I形式XI

【0115】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式XI，其中固體形式展現出實質上如圖26中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0116】 在一些實施例中，式I形式XI具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖26中所示之XRPD圖案。

【0117】 在某些實施例中，式I形式XI具有包含在7.8、5.5、及6.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XI具有包含在7.8、5.5、及6.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在8.6、9.5、及10.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XI具有包含在7.8、5.5、及6.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在15.4、17.8、及19.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XI具有包含在7.8、5.5、6.8、8.6、9.5、10.3、15.4、17.8、及19.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I形式XII

【0118】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式XII，其中固體形式展現出實質上如圖27中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0119】 在一些實施例中，式I形式XII具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖27中所示之XRPD圖案。

【0120】 在某些實施例中，式I形式XII具有包含在6.2、5.4、及11.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XII具有包含在6.2、5.4、及11.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在14.5、16.4、及22.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XII具有包含在6.2、5.4、及11.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在12.5、9.7、及19.2度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實

施例中，式I形式XII具有包含在6.2、5.4、11.5、14.5、16.4、22.3、12.5、9.7、及19.2度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）之XRPD圖案。

式I形式XIII

【0121】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式XIII，其中固體形式展現出實質上如圖28中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0122】 在一些實施例中，式I形式XIII具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖28中所示之XRPD圖案。

【0123】 在某些實施例中，式I形式XIII具有包含在5.8、6.2、及8.1度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XIII具有包含在5.8、6.2、及8.1度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）及在11.6、16.6、及20.0度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XIII具有包含在5.8、6.2、及8.1度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）及在13.0、22.0、及22.8度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XIII具有包含在5.8、6.2、8.1、11.6、16.6、20.0、13.0、22.0、及22.8度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）之XRPD圖案。

式I形式XIV

【0124】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式XIV，其中固體形式展現出實質上如圖29中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0125】 在一些實施例中，式I形式XIV具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖29中所示之XRPD圖案。

【0126】 在某些實施例中，式I形式XIV具有包含在5.8、8.2、及18.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XIV具有包含在5.8、8.2、及18.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在11.7、16.6、及22.0度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XIV具有包含在5.8、8.2、及18.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在22.8、10.0、及10.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XIV具有包含在5.8、8.2、18.5、11.7、16.6、22.0、22.8、10.0、及10.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。

式I形式XV

【0127】 在一些實施例中，本文提供一種式I形式XV，其中固體形式展現出實質上如圖30中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0128】 在一些實施例中，式I形式XV具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖30中所示之XRPD圖案。

【0129】 在某些實施例中，式I形式XV具有包含在6.2、5.4、及8.3度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XV具有包含在6.2、5.4、及8.3度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在11.6、16.4、及19.3度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形

式XV具有包含在6.2、5.4、及8.3度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在12.4、20.3、及22.4度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I形式XV具有包含在6.2、5.4、8.3、11.6、16.4、19.3、12.4、20.3、及22.4度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。

式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽

【0130】 在一些實施例中，本文提供一種式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A，其中固體形式展現出實質上如圖31中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0131】 在一些實施例中，式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖31中所示之XRPD圖案。

【0132】 在某些實施例中，式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A具有包含在6.2、11.0、及13.7度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A具有包含在6.2、11.0、及13.7度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在15.2、17.4、及18.3度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A具有包含在6.2、11.0、及13.7度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在20.8、7.6、及8.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A具有包含在6.2、11.0、

13.7、15.2、17.4、18.3、20.8、7.6、及8.5度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。

【0133】 在一些實施例中，本文提供一種式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B，其中固體形式展現出實質上如圖32中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B可展現出實質上如圖33中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B可展現出實質上如圖34中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0134】 在一些實施例中，式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖32中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖33中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖34中所示之TGA熱分析圖。

式I香草酸鹽

【0135】 在一些實施例中，本文提供一種式I香草酸鹽形式A，其中固體形式展現出實質上如圖35中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0136】 在一些實施例中，式I香草酸鹽形式A具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖35中所示之XRPD圖案。

【0137】 在某些實施例中，式I香草酸鹽形式A具有包含在6.2、7.3、及16.4度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I香草酸鹽形式A具有包含在6.2、7.3、及16.4度之度 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在17.5、

24.7、及30.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I香草酸鹽形式A具有包含在6.2、7.3、及16.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在12.4、13.4、及20.2度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I香草酸鹽形式A具有包含在6.2、7.3、16.4、17.5、24.7、30.6、12.4、13.4、及20.2度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0138】 在一些實施例中，本文提供一種式I香草酸鹽形式B，其中固體形式展現出實質上如圖36中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I香草酸鹽形式B可展現出實質上如圖37中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I香草酸鹽形式B可展現出實質上如圖38中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0139】 在一些實施例中，式I香草酸鹽形式B具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖36中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖37中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖38中所示之TGA熱分析圖。

式I馬尿酸鹽

【0140】 在一些實施例中，本文提供一種式I馬尿酸鹽形式A，其中固體形式展現出實質上如圖39中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0141】 在一些實施例中，式I馬尿酸鹽形式A具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖39中所示之XRPD圖案。

【0142】 在某些實施例中，式I馬尿酸鹽形式A具有包含在6.5、8.2、及9.3度之 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I馬尿酸鹽形式A具有包含在6.5、8.2、及9.3度之 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在7.0、13.1、及21.8度之 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I馬尿酸鹽形式A具有包含在6.5、8.2、及9.3度之 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 及在14.7、18.0、及25.7度之 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I馬尿酸鹽形式A具有包含在6.5、8.2、9.3、7.0、13.1、21.8、14.7、18.0、及25.7度之 2θ 反射 (± 0.2 度 2θ) 之XRPD圖案。

【0143】 在一些實施例中，本文提供一種式I馬尿酸鹽形式B，其中固體形式展現出實質上如圖40中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I馬尿酸鹽形式B可展現出實質上如圖41中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I馬尿酸鹽形式B可展現出實質上如圖42中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0144】 在一些實施例中，式I馬尿酸鹽形式B具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖40中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖41中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖42中所示之TGA熱分析圖。

式I順丁烯二酸鹽

【0145】 在一些實施例中，本文提供一種式I順丁烯二酸鹽形式A，其中固體形式展現出實質上如圖43中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0146】 在一些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式A具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖43中所示之XRPD圖案。

【0147】 在某些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式A具有包含在5.8、8.2、及11.7度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式A具有包含在5.8、8.2、及11.7度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在10.0、10.4、及14.9度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式A具有包含在5.8、8.2、及11.7度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在6.4、20.0、及25.7度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式A具有包含在5.8、8.2、11.7、10.0、10.4、14.9、6.4、20.0、及25.7度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)之XRPD圖案。

【0148】 在一些實施例中，本文提供一種式I順丁烯二酸鹽形式B，其中固體形式展現出實質上如圖44中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I順丁烯二酸鹽形式B可展現出實質上如圖45中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I順丁烯二酸鹽形式B可展現出實質上如圖46中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0149】 在一些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式B具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖44中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖45中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖46中所示之TGA熱分析圖。

【0150】 在一些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式B具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖44中所示之XRPD圖案。

【0151】 在某些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式B具有包含在6.1、8.3、及10.7度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式B具有包含在6.1、8.3、及10.7度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在14.4、16.4、及20.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式B具有包含在6.1、8.3、及10.7度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在21.4、22.7、及28.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I順丁烯二酸鹽形式B具有包含在6.1、8.3、10.7、14.4、16.4、20.1、21.4、22.7、及28.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I乙醛酸鹽

【0152】 在一些實施例中，本文提供一種式I乙醛酸鹽形式A，其中固體形式展現出實質上如圖47中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0153】 在一些實施例中，式I乙醛酸鹽形式A具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖47中所示之XRPD圖案。

【0154】 在某些實施例中，式I乙醛酸鹽形式A具有包含在5.9、22.5、及8.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醛酸鹽形式A具有包含在5.9、22.5、及8.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在12.4、16.4、

及19.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醛酸鹽形式A具有包含在5.9、22.5、及8.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在15.0、20.0、及28.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醛酸鹽形式A具有包含在5.9、22.5、8.1、12.4、16.4、19.1、15.0、20.0、及28.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0155】 在一些實施例中，本文提供一種式I乙醛酸鹽形式B，其中固體形式展現出實質上如圖48中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I乙醛酸鹽形式B可展現出實質上如圖49中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I乙醛酸鹽形式B可展現出實質上如圖50中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0156】 在一些實施例中，式I乙醛酸鹽形式B具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖48中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖49中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖50中所示之TGA熱分析圖。

【0157】 在一些實施例中，式I乙醛酸鹽形式B具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖48中所示之XRPD圖案。

【0158】 在某些實施例中，式I乙醛酸鹽形式B具有包含在6.2、8.3、及12.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醛酸鹽形式B具有包含在6.2、8.3、及12.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在10.8、16.1、及16.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實

施例中，式I乙醛酸鹽形式B具有包含在6.2、8.3、及12.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在18.6、19.4、及20.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醛酸鹽形式B具有包含在6.2、8.3、12.6、10.8、16.1、16.4、18.6、19.4、及20.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式IL-焦麩胺酸鹽

【0159】 在一些實施例中，本文提供一種式IL-焦麩胺酸鹽之固體形式，其中該固體形式展現出實質上如圖51中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0160】 在一些實施例中，式IL-焦麩胺酸鹽具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖51中所示之XRPD圖案。

【0161】 在某些實施例中，式IL-焦麩胺酸鹽具有包含在6.1、16.5、及19.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式IL-焦麩胺酸鹽具有包含在6.1、16.5、及19.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在11.6、12.4、及17.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式IL-焦麩胺酸鹽具有包含在6.1、16.5、及19.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在22.8、23.0、及28.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式IL-焦麩胺酸鹽具有包含在6.1、16.5、19.8、11.6、12.4、17.3、22.8、23.0、及28.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0162】 在一些實施例中，本文提供一種式I L-焦麩胺酸鹽之固體形式，其中該固體形式展現出實質上如圖52中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。

式I 2-萘磺酸鹽

【0163】 在一些實施例中，本文提供一種式I 2-萘磺酸鹽，其中固體形式展現出實質上如圖53中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0164】 在一些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖53中所示之XRPD圖案。

【0165】 在某些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽具有包含在5.9、8.1、及16.3度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽形式A具有包含在5.9、8.1、及16.3度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在18.6、19.1、及20.0度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽形式A具有包含在5.9、8.1、及16.3度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在10.1、12.6、及13.1度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽形式A具有包含在5.9、8.1、16.3、18.6、19.1、20.0、10.1、12.6、及13.1度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)之XRPD圖案。

【0166】 在一些實施例中，本文提供經風乾之式I 2-萘磺酸鹽，其中固體形式展現出實質上如圖54中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I 2-萘磺酸

鹽可展現出實質上如圖55中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I 2-萘磺酸鹽可展現出實質上如圖56中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0167】 在一些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖54中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖55中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖56中所示之TGA熱分析圖。

【0168】 在一些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖54中所示之XRPD圖案。

【0169】 在某些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽具有包含在6.2、8.4、及16.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽具有包含在6.2、8.4、及16.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在10.8、11.7、及19.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽具有包含在6.2、8.4、及16.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在12.6、14.6、及22.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 2-萘磺酸鹽具有包含在6.2、8.4、16.5、10.8、11.7、19.1、12.6、14.6、及22.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I 1-萘磺酸鹽

【0170】 在一些實施例中，本文提供一種式I 1-萘磺酸鹽濕餅，其中固體形式展現出實質上如圖58中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0171】 在一些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽濕餅具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖58中所示之XRPD圖案。

【0172】 在某些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽濕餅具有包含在5.9、8.1、及16.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽濕餅具有包含在5.9、8.1、及16.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在10.0、10.5、及20.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽濕餅具有包含在5.9、8.1、及16.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在18.6、19.0、及22.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽濕餅具有包含在5.9、8.1、16.3、10.0、10.5、20.0、18.6、19.0、及22.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0173】 在一些實施例中，本文提供一種式I 1-萘磺酸鹽之固體形式，其中固體形式展現出實質上如圖58中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I 1-萘磺酸鹽之固體形式可展現出實質上如圖58中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。

【0174】 在一些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽之固體形式具有下列性質中之一或兩者：

- (a) 實質上如圖58中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖59中所示之DSC熱分析圖。

【0175】 在一些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖58中所示之XRPD圖案。

【0176】 在某些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽具有包含在6.2、8.4、及16.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽具有包含在6.2、8.4、及16.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在10.9、11.7、及20.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽具有包含在6.2、8.4、及16.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在14.6、15.3、及17.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 1-萘磺酸鹽具有包含在6.2、8.4、16.5、10.9、11.7、20.5、14.6、15.3、及17.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽

【0177】 在一些實施例中，本文提供一種式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽濕餅，其中該式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽濕餅展現出實質上如圖60中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0178】 在一些實施例中，式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖60中所示之XRPD圖案。

【0179】 在某些實施例中，式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽濕餅具有包含在5.3、5.6、及7.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽濕餅具有包含在5.3、5.6、及7.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及

在6.7、9.3、及21.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽濕餅具有包含在5.3、5.6、及7.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在17.5、18.5、及23.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽濕餅具有包含在5.3、5.6、7.4、6.7、9.3、21.0、17.5、18.5、及23.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0180】 在一些實施例中，本文提供一種式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽之固體形式，其中固體形式展現出實質上如圖61中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽可展現出實質上如圖62中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽可展現出實質上如圖63中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0181】 在一些實施例中，式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽之固體形式具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖61中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖62中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖63中所示之TGA熱分析圖。

【0182】 在一些實施例中，式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽之固體形式具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二或至少三者之XRPD圖案，其實質上如圖61中所示之XRPD圖案。

【0183】 在某些實施例中，式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽之固體形式具有包含在6.1、7.3、及15.9度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I S-苦杏仁酸鹽

【0184】 在一些實施例中，本文提供一種式I S-苦杏仁酸鹽形式A，其中固體形式展現出實質上如圖64中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0185】 在一些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式A具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖64中所示之XRPD圖案。

【0186】 在某些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式A具有包含在5.5、5.7、及6.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式A具有包含在5.5、5.7、及6.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在11.4、16.6、及20.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式A具有包含在5.5、5.7、及6.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在10.0、10.4、及19.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式A具有包含在5.5、5.7、6.3、11.4、16.6、20.8、10.0、10.4、及19.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0187】 在一些實施例中，本文提供一種式I S-苦杏仁酸鹽形式B，其中固體形式展現出實質上如圖65中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I S-苦杏仁酸鹽形式B可展現出實質上如圖66中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I S-苦杏仁酸鹽形式B可展現出實質上如圖67中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0188】 在一些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式B具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖65中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖66中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖67中所示之TGA熱分析圖。

【0189】 在一些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式B具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖65中所示之XRPD圖案。

【0190】 在某些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式B具有包含在5.7、6.2、及22.6度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）之XRPD圖案。在一些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式B具有包含在5.7、6.2、及22.6度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）及在8.0、8.4、及11.7度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式B具有包含在5.7、6.2、及22.6度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）及在13.5、16.0、及16.6度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式B具有包含在5.7、6.2、22.6、8.0、8.4、11.7、13.5、16.0、及16.6度之度 2θ 反射（ ± 0.2 度 2θ ）之XRPD圖案。

【0191】 在一些實施例中，式I S-苦杏仁酸鹽形式B具有包含在約50°C下開始之吸熱的微差掃描熱量法熱分析圖。

式I龍膽酸鹽

【0192】 在一些實施例中，本文提供一種式I龍膽酸鹽濕餅，其中該式I龍膽酸鹽濕餅展現出實質上如圖68中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0193】 在一些實施例中，式I龍膽酸鹽濕餅具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖68中所示之XRPD圖案。

【0194】 在某些實施例中，式I龍膽酸鹽形式A具有包含在7.4、6.5、及8.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I龍膽酸鹽濕餅具有包含在7.4、6.5、及8.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在13.5、16.9、及12.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I龍膽酸鹽濕餅具有包含在7.4、6.5、及8.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在25.1、22.4、及19.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I龍膽酸鹽濕餅具有包含在7.4、6.5、8.0、13.5、16.9、12.0、25.1、22.4、及19.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0195】 在一些實施例中，本文提供一種式I龍膽酸鹽之固體形式，其中該固體形式展現出實質上如圖69中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I龍膽酸鹽可展現出實質上如圖70中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I龍膽酸鹽可展現出實質上如圖71中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0196】 在一些實施例中，式I龍膽酸鹽之固體形式具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖69中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖70中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖71中所示之TGA熱分析圖。

【0197】 在一些實施例中，式I龍膽酸鹽之固體形式具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖69中所示之XRPD圖案。

【0198】 在某些實施例中，式I龍膽酸鹽之固體形式具有包含在7.4、6.1、及8.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I龍膽酸鹽具有包含在7.4、6.1、及8.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在16.7、17.9、及9.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I龍膽酸鹽具有包含在7.4、6.1、及8.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在24.9、22.8、及12.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I龍膽酸鹽具有包含在7.4、6.1、8.4、16.7、17.9、9.1、24.9、22.8、及12.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I檸檬酸鹽

【0199】 在一些實施例中，本文提供一種式I檸檬酸鹽濕餅，其中該式I檸檬酸鹽濕餅展現出實質上如圖72中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0200】 在一些實施例中，式I檸檬酸鹽濕餅具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖72中所示之XRPD圖案。

【0201】 在某些實施例中，式I檸檬酸鹽濕餅具有包含在7.4、7.9、及16.7度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I檸檬酸鹽濕餅具有包含在7.4、7.9、及16.7度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在15.1、17.7、及20.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實

施例中，式I檸檬酸鹽濕餅具有包含在7.4、7.9、及16.7度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在11.4、18.9、及22.1度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I檸檬酸鹽濕餅具有包含在7.4、7.9、16.7、15.1、17.7、20.4、11.4、18.9、及22.1度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)之XRPD圖案。

【0202】 在一些實施例中，本文提供一種式I檸檬酸鹽之固體形式，其中該固體形式展現出實質上如圖89中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I檸檬酸鹽可展現出實質上如圖73中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I檸檬酸鹽可展現出實質上如圖75中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0203】 在一些實施例中，式I檸檬酸鹽形式B具有下列性質中之至少一、至少二、或所有者：

- (a) 實質上如圖73中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖74中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖75中所示之TGA熱分析圖。

【0204】 在一些實施例中，式I檸檬酸鹽具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖73中所示之XRPD圖案。

【0205】 在某些實施例中，式I檸檬酸鹽具有包含在6.1、7.4、及18.2度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，式I檸檬酸鹽具有包含在6.1、7.4、及18.2度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在8.3、16.4、及36.7度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I檸檬酸鹽具有包含在6.1、7.4、及18.2度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在20.7、

24.5、及26.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I檸檬酸鹽具有包含在6.1、7.4、18.2、8.3、16.4、36.7、20.7、24.5、及26.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I R-苦杏仁酸鹽

【0206】 在一些實施例中，本文提供一種式I R-苦杏仁酸鹽形式A，其中固體形式展現出實質上如圖76中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0207】 在一些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式A具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖76中所示之XRPD圖案。

【0208】 在某些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式A具有包含在5.7、5.4、及16.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式A具有包含在5.7、5.4、及16.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在6.2、7.8、及11.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式A具有包含在5.7、5.4、及16.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在10.5、13.4、及18.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式A具有包含在5.7、5.4、16.5、6.2、7.8、11.5、10.5、13.4、及18.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0209】 在一些實施例中，本文提供一種式I R-苦杏仁酸鹽形式B，其中固體形式展現出實質上如圖77中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I R-苦杏仁酸鹽形式B可展現出實質上如圖78中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析

圖。式I R-苦杏仁酸鹽形式B可展現出實質上如圖79中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0210】 在一些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式B具有下列性質中之至少一、至少二、或所有者：

- (a) 實質上如圖77中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖78中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖79中所示之TGA熱分析圖。

【0211】 在一些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式B具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖77中所示之XRPD圖案。

【0212】 在某些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式B具有包含在6.2、8.3、及22.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式B具有包含在6.2、8.3、及22.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在15.9、16.3、及17.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式B具有包含在6.2、8.3、及22.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在10.0、10.8、及11.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I R-苦杏仁酸鹽形式B具有包含在6.2、8.3、22.4、15.9、16.3、17.0、10.0、10.8、及11.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I苯甲酸鹽

【0213】 在一些實施例中，本文提供一種式I苯甲酸鹽形式A，其中固體形式展現出實質上如圖80中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0214】 在一些實施例中，式I苯甲酸鹽形式A具有展示出具有最大強度之度 2θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、或至少七者之XRPD圖案，其實質上如圖80中所示之XRPD圖案。

【0215】 在某些實施例中，式I苯甲酸鹽形式A具有包含在7.44、18.97、及16.70度之度 2θ 反射(± 0.2 度 2θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，式I苯甲酸鹽形式A具有包含在7.44、18.97、及16.70度之度 2θ 反射(± 0.2 度 2θ)及在21.14、22.45、25.07、及6.09度之度 2θ 反射(± 0.2 度 2θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I苯甲酸鹽形式A具有包含在7.44、18.97、16.70、21.14、22.45、25.07、及6.09度之度 2θ 反射(± 0.2 度 2θ)之XRPD圖案。

【0216】 在一些實施例中，本文提供一種式I苯甲酸鹽形式B，其中固體形式展現出實質上如圖81中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I苯甲酸鹽形式B可展現出實質上如圖82中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I苯甲酸鹽形式B可展現出實質上如圖83中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0217】 在一些實施例中，式I苯甲酸鹽形式B具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖81中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖82中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖83中所示之TGA熱分析圖。

【0218】 在一些實施例中，式I苯甲酸鹽形式B具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖81中所示之XRPD圖案。

【0219】 在某些實施例中，式I苯甲酸鹽形式B具有包含在14.9、6.7、及7.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I苯甲酸鹽形式B具有包含在14.9、6.7、及7.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在20.6、22.5、及8.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I苯甲酸鹽形式B具有包含在14.9、6.7、及7.4度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在6.7、14.9、及21.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I苯甲酸鹽形式B具有包含在14.9、6.7、7.4、20.6、22.5、8.1、6.7、14.9、及21.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I對羥基苯甲酸甲酯鹽

【0220】 在一些實施例中，本文提供一種式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式A，其中固體形式展現出實質上如圖84中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0221】 在一些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式A具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖84中所示之XRPD圖案。

【0222】 在某些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式A具有包含在7.4、8.0、及6.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式A具有包含在7.4、8.0、及6.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在20.5、19.2、及12.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之

XRPD圖案。在一些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式A具有包含在7.4、8.0、及6.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在31.6、22.8、及14.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式A具有包含在7.4、8.0、6.3、20.5、19.2、12.1、31.6、22.8、及14.0度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0223】 在一些實施例中，本文提供一種式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B，其中固體形式展現出實質上如圖85中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B可展現出實質上如圖86中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B可展現出實質上如圖87中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0224】 在一些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖85中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖86中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖87中所示之TGA熱分析圖。

【0225】 在一些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖85中所示之XRPD圖案。

【0226】 在某些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B具有包含在7.4、8.3、及6.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B具有包含在7.4、8.3、及6.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在19.3、20.6、及21.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之

XRPD圖案。在一些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B具有包含在7.4、8.3、及6.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在12.2、13.0、及31.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B具有包含在7.4、8.3、6.5、19.3、20.6、21.6、12.2、13.0、及31.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I咖啡酸鹽

【0227】 在一些實施例中，本文提供一種式I咖啡酸鹽濕餅，其中固體形式展現出實質上如圖88中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0228】 在一些實施例中，式I咖啡酸鹽濕餅具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖88中所示之XRPD圖案。

【0229】 在某些實施例中，式I咖啡酸鹽濕餅具有包含在5.3、7.4、及9.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I咖啡酸鹽濕餅具有包含在5.3、7.4、及9.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在6.5、7.0、及15.9度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I咖啡酸鹽濕餅具有包含在5.3、7.4、及9.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在27.1、22.5、及10.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I咖啡酸鹽濕餅具有包含在5.3、7.4、9.1、6.5、7.0、15.9、27.1、22.5、及10.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0230】 在一些實施例中，本文提供一種式I咖啡酸鹽之固體形式，其中該固體形式展現出實質上如圖89中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。式I咖啡

酸鹽可展現出實質上如圖90中所示之微差掃描熱量法(DSC)熱分析圖。式I咖啡酸鹽可展現出實質上如圖91中所示之熱重分析(TGA)熱分析圖。

【0231】 在一些實施例中，式I咖啡酸鹽之固體形式具有下列性質中之至少一、至少二、或至少三者：

- (a) 實質上如圖89中所示之XRPD圖案
- (b) 實質上如圖90中所示之DSC熱分析圖
- (c) 實質上如圖91中所示之TGA熱分析圖。

式I乙醇酸鹽

【0232】 在一些實施例中，本文提供一種式I乙醇酸鹽濕餅，其中固體形式展現出實質上如圖92中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0233】 在一些實施例中，式I乙醇酸鹽濕餅具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖92中所示之XRPD圖案。

【0234】 在某些實施例中，式I乙醇酸鹽濕餅具有包含在6.2、8.4、及11.5度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醇酸鹽濕餅具有包含在6.2、8.4、及11.5度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在10.9、16.4、及22.3度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醇酸鹽濕餅具有包含在6.2、8.4、及11.5度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在13.6、14.0、及15.3度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醇酸鹽濕餅具有包含在6.2、8.4、11.5、

10.9、16.4、22.3、13.6、14.0、及15.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0235】 在一些實施例中，本文提供一種式I乙醇酸鹽之固體形式，其中該固體形式展現出實質上如圖93中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0236】 在一些實施例中，式I乙醇酸鹽具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖93中所示之XRPD圖案。

【0237】 在某些實施例中，式I乙醇酸鹽具有包含在6.2、8.3、及11.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醇酸鹽具有包含在6.2、8.3、及11.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在10.8、16.4、及22.2度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醇酸鹽具有包含在6.2、8.3、及11.5度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在13.6、14.9、及15.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I乙醇酸鹽具有包含在6.2、8.3、11.5、10.8、16.4、22.2、13.6、14.9、及15.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I α -丁酮酸鹽

【0238】 在一些實施例中，本文提供一種式I α -丁酮酸鹽濕餅，其中該式I α -丁酮酸鹽濕餅展現出實質上如圖94中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0239】 在一些實施例中，式I α -丁酮酸鹽濕餅具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖94中所示之XRPD圖案。

【0240】 在某些實施例中，式I α -丁酮酸鹽濕餅具有包含在6.2、8.3、及10.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I α -丁酮酸鹽濕餅具有包含在6.2、8.3、及10.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在12.3、12.5、及12.7度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I α -丁酮酸鹽濕餅具有包含在6.2、8.3、及10.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在16.4、19.0、及21.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I α -丁酮酸鹽濕餅具有包含在6.2、8.3、10.8、12.3、12.5、12.7、16.4、19.0、及21.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

【0241】 在一些實施例中，本文提供一種式I α -丁酮酸鹽之固體形式，其中該固體形式展現出實質上如圖95中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0242】 在一些實施例中，式I α -丁酮酸鹽具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖95中所示之XRPD圖案。

【0243】 在某些實施例中，式I α -丁酮酸鹽具有包含在6.2、16.4、及8.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I α -丁酮酸鹽具有包含在6.2、16.4、及8.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在10.8、11.5、及20.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I α -丁酮酸鹽具有包含在6.2、16.4、及8.3度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在18.5、19.0、及21.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I α -丁酮酸鹽具有包含在6.2、16.4、8.3、10.8、11.5、20.3、18.5、19.0、及21.6度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

式I丙酮酸鹽

【0244】 在一些實施例中，本文提供一種式I丙酮酸鹽濕餅，其中該式I丙酮酸鹽濕餅展現出實質上如圖96中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0245】 在一些實施例中，式I丙酮酸鹽濕餅具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖96中所示之XRPD圖案。

【0246】 在某些實施例中，式I丙酮酸鹽濕餅具有包含在6.21、8.34、及10.85度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)之XRPD圖案。在一些實施例中，式I丙酮酸鹽濕餅具有包含在6.21、8.34、及10.85度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在11.56、13.60、及14.51度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I丙酮酸鹽濕餅具有包含在6.21、8.34、及10.85度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)及在20.34、21.73、及22.59度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I丙酮酸鹽濕餅具有包含在6.21、8.34、10.85、11.56、13.60、14.51、20.34、21.73、及22.59度之度2 θ 反射(± 0.2 度2 θ)之XRPD圖案。

【0247】 在一些實施例中，本文提供一種式I丙酮酸鹽之固體形式，其中該固體形式展現出實質上如圖97中所示之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0248】 在一些實施例中，式I丙酮酸鹽具有展示出具有最大強度之度2 θ 反射中之至少二、至少三、至少四、至少五、至少六、至少七、至少八、或至少九者之XRPD圖案，其實質上如圖97中所示之XRPD圖案。

【0249】 在某些實施例中，式I丙酮酸鹽具有包含在6.2、8.3、及10.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。在一些實施例中，式I丙酮酸鹽具有包含在6.2、8.3、及10.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在11.5、16.3、及19.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I丙酮酸鹽具有包含在6.2、8.3、及10.8度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 及在20.3、21.7、及22.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 中之一、二、或三者之XRPD圖案。在一些實施例中，式I丙酮酸鹽具有包含在6.2、8.3、10.8、11.5、16.3、19.1、20.3、21.7、及22.1度之度2 θ 反射 (± 0.2 度2 θ) 之XRPD圖案。

醫藥組成物

【0250】 為了投予目的，在某些實施例中，本文所述之化合物係作為原始化學品投予，或經調配為醫藥組成物。本揭露之醫藥組成物可包括治療有效量的式I之化合物、及至少一種醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑。式I之化合物係以有效治療所關注之特定疾病或病況之量存在於組成物中。本揭露之醫藥組成物可額外包含一或多種其他化合物作為活性成分，包括例如前藥、其他核受體調節劑、或其他活性醫藥成分，諸如用於治療肝病之活性醫藥成分，諸如ACC抑制劑或ASK1抑制劑。在一些實施例中，本揭露之醫藥組成物額外包含ACC抑制劑及ASK1抑制劑。

【0251】 在一些實施例中，醫藥組成物包括非晶式I；式I形式I；式I形式II；式I形式III；式I形式IV；式I形式V；式I形式VI；式I形式VII；式I形式VIII；式I形式IX；式I形式X；式I形式XI；式I形式XII；式I形式XIII；式I形式XIV；式I形式XV；式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A；式I 2-(4-羥基苯甲

鹽基)苯甲酸鹽形式B；式I香草酸鹽形式A；式I香草酸鹽形式B；式I馬尿酸鹽形式A；式I馬尿酸鹽形式B；式I順丁烯二酸鹽形式A；式I順丁烯二酸鹽形式B；式I乙醛酸鹽形式A；式I乙醛酸鹽形式B；式IL-焦麩胺酸鹽；式I 2-萘磺酸鹽形式A；式I 2-萘磺酸鹽形式B；式I 1-萘磺酸鹽形式A；式I 1-萘磺酸鹽形式B；式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽形式A；式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽形式B；式IS-苦杏仁酸鹽形式A；式IS-苦杏仁酸鹽形式B；式I龍膽酸鹽形式A；式I龍膽酸鹽形式B；式I檸檬酸鹽形式A；式I檸檬酸鹽形式B；式IR-苦杏仁酸鹽形式A；式IR-苦杏仁酸鹽形式B；式I苯甲酸鹽形式A；式I苯甲酸鹽形式B；式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式A；式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B；式I咖啡酸鹽形式A；式I咖啡酸鹽形式B；式I乙醇酸鹽形式A；式I乙醇酸鹽形式B；式I α -丁酮酸鹽形式A；式I α -丁酮酸鹽形式B；式I丙酮酸鹽形式A；及/或式I丙酮酸鹽形式B及醫藥上可接受之載劑。

【0252】 例如，式I之化合物之活性可由所屬技術領域中具有通常知識者如本文所述判定。適當的治療有效濃度及劑量可由所屬技術領域中具有通常知識者容易地判定。

【0253】 在某些實施例中，本文所述之晶形、鹽形式、及/或溶劑合物形式可潛在地展現出改善之性質。例如，在某些實施例中，本文所述之晶形及/或鹽形式可潛在地展現出改善之穩定性。此改善之穩定性可對式I之化合物之製造具有潛在有益影響，諸如例如提供長期儲存程序中間物之能力。改善之穩定性亦可潛在地有利於式I之化合物之組成物或醫藥組成物。在某些實施例中，本文所述之結晶鹽形式及/或溶劑合物形式亦可潛在地導致式I之化合物之改善產率、或式I之化合物之品質改善。在某些實施例中，本文所述之晶形、鹽形式、

及/或溶劑合物形式亦可展現出改善之藥物動力學性質及/或潛在改善之生體可用率。

【0254】 組成物適用於口服、直腸、局部、腸胃外（包括皮下、肌肉、及靜脈內）、眼部（眼科）、肺部（經鼻或經頰吸入）、或經鼻投予，但在任何給定情況下之最合適途徑將取決於所治療之病況之本質及嚴重性及活性成分之本質。其等可便利地以單位劑型呈現，且藉由藥學技術領域中熟知的任何方法製備。

【0255】 在實務使用中，本揭露之化合物可作為活性成分根據習知醫藥複合技術與醫藥載劑組合為緊密混合物。載劑可採各式各樣的形式，取決於投予（例如口服或腸胃外（包括靜脈內））所欲之製劑形式。在製備用於口服劑型之組成物時，可採用任何可用的醫藥介質，諸如例如下列：在諸如例如懸浮液、酏劑、及溶液之口服液體製劑之情況下為水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑、及類似者；或在諸如例如粉劑、硬及軟膠囊、及錠劑之口服固體製劑之情況下為載劑，諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、及類似者，其中固體口服製劑較液體製劑佳。

【0256】 由於錠劑及膠囊易於投予，因此其等代表最有利的口服劑量單位形式，在此情況下採用固體醫藥載劑。若為所欲，錠劑可藉由標準水性或非水性技術包衣。此類組成物及製劑應含有至少0.1百分比的活性化合物。在此等組成物中活性化合物之百分比當然可有所變化，且可便利地在單位重量之約2百分比至約60百分比之間。在此類治療有用組成物中活性化合物之量得以獲得有效劑量。活性化合物亦可例如作為液滴或噴霧鼻內投予。

【0257】 錠劑、丸劑、膠囊、及類似者亦可含有黏合劑，諸如黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉、或明膠；賦形劑，諸如磷酸二鈣、微晶纖維素、乳糖單水合物、甘露醇、或膠態二氧化矽；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、藻酸、交聯羧甲基纖維素鈉、或交聯普維酮(crospovidone)；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；及甜味劑，諸如蔗糖、乳糖、或糖精。當劑量單位形式係膠囊時，其除了上述類型的材料之外，可含有液體載劑，諸如脂肪油或醫藥介質，諸如例如水、二醇（例如聚乙二醇400）、或醇。

【0258】 可存在各種其他材料作為塗層或改變劑量單位之物理形式。例如，錠劑可用蟲膠、糖、聚乙烯醇、聚乙二醇3350、二氧化鈦、滑石、著色劑、或其組合包衣。漿料或酃劑除了活性成分之外，可含有作為甜味劑之蔗糖、作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、染料、及調味劑（諸如櫻桃或柳橙口味）。

【0259】 本揭露之化合物亦可腸胃外投予。此等活性化合物之溶液或懸浮液可在水中與有機物、添加劑、或其組合適當地混合而製備。有機物之實例包括但不限於N-甲基吡咯啉酮、二甲亞碸、聚乙二醇、及其組合。添加劑之實例包括但不限於羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、泊洛沙姆(poloxamer)、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚山梨醇酯、普維酮(povidone)、羧甲基纖維素、及其組合。分散液亦可在甘油、液體聚乙二醇、及其混合物在油中製備。在一般儲存及使用條件下，此等製劑可含有防腐劑以例如防止微生物生長。在一些實施例中，腸胃外投予包括使用包含具有有機物及水性介質之混合物之溶液的配方靜脈內投予。在一些實施例中，靜脈內投予係以100%有機溶液給藥。

【0260】 適用於注射用途之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液、及用於即時(extemporaneous)製備無菌注射溶液或分散液之無菌粉劑。在所有情況下，形式必須為無菌，且必須在容易注射性存在之情況下為流體。例如，形式在製造及儲存之條件下可係穩定的。形式可被保存以防止微生物（諸如細菌及真菌）之汙染作用（例如，經由使用防腐劑）。載劑可係含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、及液體聚乙二醇）、其合適的混合物、及植物油之溶劑或分散介質。

【0261】 可採用任何合適的投予途徑以提供哺乳動物（特別是人類）有效劑量的本揭露之化合物。例如，可採用口服、直腸、局部、腸胃外、眼部、眼部、經鼻、及類似者。劑型包括錠劑、喉錠(troche)、分散液、懸浮液、溶液、膠囊、乳膏、軟膏、氣霧劑、及類似者。在一些實施例中，本揭露之化合物係口服投予。

【0262】 在包含式I之晶形或其醫藥上可接受之鹽之組成物之特定實施例中，至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、或至少約99%的存在於組成物中之式I係本文所揭示之晶形中之一者。在某些實施例中，組成物包括至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、或至少約99%的式I之晶形中之一者。

【0263】 在包含本文所揭示之晶形之組成物之其他實施例中，小於約50%、小於約40%、小於約30%、小於約20%、小於約10%、小於約5%、小於

約4%、小於約3%、小於約2%、或小於約1%的存在於組成物中之式I係式I之其他非晶形式或晶形及/或雜質。

【0264】 在包含本文所揭示之晶形之組成物之又其他實施例中，相對於存在的晶形之質量，雜質佔總質量之小於約5%、小於約4%、小於約3%、小於約2%、或小於約1%。雜質可例如包括來自合成式I之副產物、污染物、降解產物、其他晶形、非晶形式、水、及溶劑。在某些實施例中，雜質包括來自合成式I之程序之副產物。在某些實施例中，雜質包括來自合成式I之程序之污染物。在某些實施例中，雜質包括式I之降解產物。在某些實施例中，雜質包括式I之其他晶形。在某些實施例中，雜質包括式I之其他晶形及/或式I之非晶形式。在某些實施例中，雜質包括水或溶劑。在包含本文所揭示之晶形之組成物之某些實施例中，雜質係選自由下列所組成之群組：來自合成式I之副產物、污染物、降解產物、其他晶形、非晶形式、水、溶劑、及其組合。

劑量

【0265】 所採用之活性成分的有效劑量可取決於所採用之特定化合物、投予模式、所欲治療之病況、及所欲治療之病況的嚴重性而異。所屬技術領域中具有通常知識者可容易地確定此類劑量。

【0266】 當治療或預防本揭露之化合物適用的Cot介導之病況時，當本揭露之化合物係以每公斤動物體重約0.1毫克至約100毫克之每日劑量投予時，獲得大致上滿意的結果。在一些實施例中，本揭露之化合物係以單一每日劑量或以一天二至六次之分開劑量或以持續釋放形式給予。對於大多數大型哺乳動物，總每日劑量可係約1毫克至約1000毫克。在70 kg成人之情況下，總每日劑

量通常將係約7毫克至約350毫克。此劑量方案可經調整以提供最佳治療反應。在一些實施例中，總每日劑量係約1毫克至約900毫克、約10毫克至約800毫克、約20毫克至約700毫克、約30毫克至約600毫克、約40毫克至約550毫克、或約50毫克至約400毫克。在一些實施例中，總每日劑量係約10毫克至約50毫克、約20毫克至約40毫克、約25毫克至約35毫克、約50毫克至約150毫克、約70毫克至約130毫克、約80毫克至約120毫克、約90毫克至約100毫克、約1毫克至約150毫克、約1毫克至約75毫克、約1毫克至約50毫克、約25毫克至約125毫克、約125毫克至約275毫克、約275毫克至約425毫克、約425毫克至約575毫克、約575毫克至約725毫克、約725毫克至約875毫克、或約875毫克至約1000毫克。

【0267】 本申請案之化合物或其組成物可使用任何上述合適的模式每天投予一、二、三、或四次。此外，投予化合物或用化合物治療可持續數天或數個月；例如，通常治療將持續至少7天、14天、或28天、或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12個月。

【0268】 在一特定實施例中，本文所提供之方法包含向對象投予約1 mg至約1500 mg之初始每日劑量的本文所述之化合物，諸如150至600 mg，例如150 mg、300 mg、600 mg。在進一步實施例中，該等方法包含藉由增量增加劑量直到達成臨床功效。可使用約5、10、25、30、40、50、或100 mg之增量以增加劑量。劑量可每天增加、每隔一天增加、每週增加兩次、每週增加一次、或每4週增加一次。

治療方法及用途

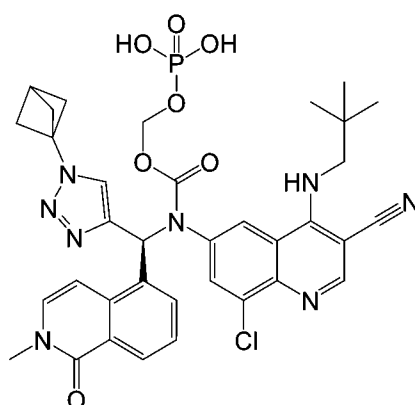
【0269】 「治療(treatment/treating)」係用於獲得包括臨床結果之有益或所欲結果之方法。有益或所欲臨床結果可包括下列中之一或多者：(a)抑制疾病或病況（例如，降低起因於疾病或病況之一或多個症狀、及/或縮小疾病或病況的程度）；(b)減緩或阻止與疾病或病況相關之一或多種臨床症狀的發展（例如，使疾病或病況穩定、預防或延遲疾病或病況之惡化或進展、及/或預防或延遲疾病或病況之擴散（例如，轉移））；及/或(c)減輕疾病，亦即使臨床症狀消退（例如，改善疾病狀態、提供疾病或病況之部分或總體緩解、增強另一藥物之效應、延遲疾病之進展、提高生活品質、及/或延長存活期。

【0270】 本揭露進一步係關於一種該等化合物用於透過該等化合物結合該核受體來治療及/或預防疾病及/或病況的用途。此外，本揭露係關於一種該等化合物用於製備用於透過該等化合物結合該核受體來治療及/或預防疾病及/或病況之藥劑的用途。

【0271】 本文亦提供治療患有Cot介導之病況之患者的方法。在一些實施例中，該方法包括投予本文所揭示之化合物或組成物。在一些實施例中，治療患有Cot介導之病況之患者的方法包括投予治療有效量的非晶式I；式I形式I；式I形式II；式I形式III；式I形式IV；式I形式V；式I形式VI；式I形式VII；式I形式VIII；式I形式IX；式I形式X；式I形式XI；式I形式XII；式I形式XIII；式I形式XIV；式I形式XV；式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽；式I香草酸鹽；式I馬尿酸鹽；式I順丁烯二酸鹽；式I乙醛酸鹽；式I L-焦麩胺酸鹽；式I 2-萘磺酸鹽；式I 1-萘磺酸鹽；式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽；式I S-苦杏仁酸鹽；式I龍膽酸鹽；式I

檸檬酸鹽；式I R-苦杏仁酸鹽；式I 苯甲酸鹽；式I 對羥基苯甲酸甲酯鹽；式I 咖啡酸鹽；式I 乙醇酸鹽；式I α -丁酮酸鹽；及/或式I 丙酮酸鹽。

【0272】 本文亦提供治療或預防有需要之患者之疾病或病況的方法，其包含投予治療有效量的可用於調節Cot之化合物，其中該疾病或病況係發炎性疾病，且其中該可用於調節Cot之化合物係式I之化合物。



(I)。

套組

【0273】 本文亦提供套組，其包括本文所述之化合物或組成物及合適的包裝。在一個實施例中，套組進一步包括使用說明。在一個態樣中，套組包括本揭露之晶形或包括本揭露之晶形之組成物、及化合物在治療適應症（包括本文所述之疾病或病況）中的標籤及/或使用說明。

【0274】 本文亦提供製品，其包括在合適的容器中之本文所述之化合物或組成物。容器可係小瓶、罐子、安瓿、預載注射器、及靜脈內袋。

額外治療劑

【0275】 在一些實施例中，本揭露之化合物係與一或多種（例如一、二、三、或四種）額外治療劑一起共投予。在一些實施例中，額外治療劑包括可用於調節、治療、或預防發炎之藥劑，諸如5-HT 1a受體部分促效劑及拮抗劑、5-HT 2a受體部分促效劑及拮抗劑、5-HT 2b受體拮抗劑、5-HT 6受體拮抗劑、5-HT 7受體拮抗劑、Abl酪胺酸激酶抑制劑、ACE抑制劑、酸性哺乳動物幾丁質酶抑制劑、肌動蛋白拮抗劑、乙醛去氫酶抑制劑、乙醯輔酶A羧化酶(ACC)抑制劑、ACC-1抑制劑、ACC-2抑制劑、2-醯基甘油O-醯基轉移酶2(DGAT2)抑制劑、ACTH受體促效劑、活化素受體拮抗劑、腺苷同半胱胺酸酶(Adenosylhomocysteinase)抑制劑、腺苷受體拮抗劑及促效劑、腺苷去胺酶抑制劑、腺苷酸環化酶相關蛋白1抑制劑、脂肪營養蛋白(Adiponutrin)抑制劑、脂聯素受體促效劑、ADP核糖基環化酶-1抑制劑、ADP核糖基環化酶-1調節劑、ADP核糖基化因子6抑制劑、促腎上腺皮質激素配體、腎上腺髓素(adrenomedullin)配體、腎上腺素受體拮抗劑及促效劑、阿德羅平(Adropin)刺激劑、蛋白聚醣酶(Aggrecanase)-2抑制劑、AIMP多合成酶複合體蛋白1刺激劑、AKT1基因抑制劑、AKT蛋白激酶抑制劑、白蛋白拮抗劑、白蛋白調節劑、醛去氫酶2刺激劑、醛固酮拮抗劑、醛固酮合成酶抑制劑Alk-5蛋白激酶抑制劑、 α 2腎上腺素受體促效劑、 α 2腎上腺素受體調節劑、 α 1抗胰蛋白酶(antitrypsin)刺激劑、 α -胎兒蛋白調節劑、阿爾斯特倫氏症候群(Alstrom syndrome)蛋白1(ALMS1)/PKC α 蛋白質交互作用抑制劑、1胺基環丙烷羧基合成酶抑制劑、澱粉素(Amylin)受體促效劑、AMP-活化蛋白激酶(AMPK)、AMP活化蛋白激酶抑制劑、活化劑或刺激劑、AMP活化蛋白激酶 α 2刺激劑、雄性素(Androgen)受體

促效劑及拮抗劑、血管生成素(Angiopoietin)相關蛋白-3抑制劑、血管收縮素(Angiotensin) II受體拮抗劑、血管收縮素II AT-1受體拮抗劑、血管收縮素II AT-2受體促效劑、血管收縮素原(Angiotensinogen)配體抑制劑、膜聯蛋白(Annexin) A1調節劑、抗生素、抗真菌劑(antifungal)、抗IL6抗體、抗TNF類固醇接合物、活化蛋白1 (AP1)轉錄因子抑制劑、AP1轉錄因子調節劑、愛帕琳(Apelin)受體促效劑、APOA1基因刺激劑、載脂蛋白(Apolipo蛋白) A拮抗劑、載脂蛋白B調節劑、載脂蛋白L1調節劑、細胞凋亡調節劑Bcl w抑制劑、芳烴受體(AHR)促效劑及調節劑、AHR促效劑加自體抗原、ASK1抑制劑、ATP酶抑制劑、ATP結合盒轉運蛋白(binding cassette transporter) C2抑制劑、ATP檸檬酸裂解酶抑制劑、自噬蛋白調節劑及刺激劑、自分泌運動因子(Autotaxin)抑制劑、Axl酪胺酸激酶受體抑制劑、BAFF/APRIL抑制劑、基礎免疫球蛋白(Basigin)抑制劑、B及T淋巴球衰減因子刺激劑、Bax蛋白刺激劑、Bcl-2蛋白抑制劑、Bcl-xL Bcl-2關聯死亡啟動子抑制劑、Bcl-xL Bcl-2關聯死亡啟動子調節劑、Bcr蛋白抑制劑、苯并二氮呋(Benzodiazepine)受體促效劑、β腎上腺素受體拮抗劑、BET抑制劑、β2腎上腺素受體促效劑、β類澱粉蛋白拮抗劑、β-鏈蛋白抑制劑、β-鏈蛋白調節劑、β-鏈蛋白刺激劑、β-半乳糖苷酶抑制劑、β內酰胺酶調節劑、17β羥基類固醇去氫酶13抑制劑、雙官能胺基醯基tRNA合成酶抑制劑、B-淋巴球抗原CD19抑制劑、B-淋巴球抗原CD20抑制劑、B-淋巴球抗原CD20調節劑、B-淋巴球細胞黏附分子抑制劑、B-淋巴球刺激劑配體抑制劑、B-淋巴球刺激劑配體調節劑、生物活性脂質、骨形態演發蛋白(Bone morphogenetic protein)-7配體、骨形態演發蛋白-7配體調節劑、緩激肽(Bradykinin)受體調節劑、BRAF基因抑制劑、支鏈胺基酸轉胺酶1抑制劑、含布羅莫域蛋白(BRD)抑制劑、BRD1、BRD2、及

BRD4抑制劑、BTK抑制劑、B7同源物抑制劑、鈣黏蛋白-11拮抗劑、Cak酪胺酸激酶受體抑制劑、鈣調磷酸酶抑制劑、鈣離子通道抑制劑、Ca²⁺釋放活化的Ca²⁺通道1抑制劑、降鈣素(Calcitonin)促效劑、鈣蛋白酶(Calpain)-IX抑制劑、鈣蛋白酶-I抑制劑、鈣蛋白酶-II抑制劑、鈣網蛋白(Calreticulin)抑制劑、小窩蛋白(Caveolin) 1刺激劑、大麻素CB1受體拮抗劑及反向促效劑、大麻素CB2受體促效劑、大麻素受體拮抗劑及促效劑、大麻素CB1受體反向促效劑、碳水化合物代謝調節劑、碳酸酐酶抑制劑、酪蛋白激酶-I δ 及/或 ϵ 抑制劑、CASP9基因刺激劑、凋亡蛋白酶(Caspase)抑制劑、凋亡蛋白酶-3刺激劑、過氧化氫酶(Catalase)刺激劑、組織蛋白酶(Cathepsin)抑制劑、組織蛋白酶K抑制劑、組織蛋白酶S抑制劑、小窩蛋白1抑制劑、CCK受體拮抗劑、CCAAT強化子結合蛋白 β 調節劑、C-C模體配體26 (CCL26)基因抑制劑、趨化因子受體拮抗劑、C-C模體趨化因子受體(CCR) 1拮抗劑、CCR2拮抗劑、CCR3拮抗劑及調節劑、CCR4拮抗劑、CCR5拮抗劑、CCR6拮抗劑、CCR7調節劑、CCR9趨化因子拮抗劑、CCR3基因調節劑、CD3調節劑或拮抗劑、CD4促效劑或拮抗劑、CD7抑制劑、CD11b促效劑、CD29調節劑、CD39促效劑、CD40配體受體調節劑或拮抗劑、CD47拮抗劑、CD52拮抗劑、CD73促效劑及拮抗劑、CD79b調節劑、CD80調節劑或拮抗劑、CD86調節劑或拮抗劑、CD95拮抗劑、CD126拮抗劑、CD223調節劑、CDGSH鐵硫域蛋白調節劑、CDw123拮抗劑、細胞黏附分子抑制劑、細胞表面糖蛋白CD200R促效劑、細胞表面糖蛋白MUC18抑制劑、趨化因子CXC配體抑制劑、伴護蛋白(Chaperonin)抑制劑及調節劑、幾丁質酶抑制劑、幾丁三糖酶1抑制劑、氯離子通道刺激劑、霍亂腸毒素次單元B抑制劑、膽鹼激酶抑制劑、CHST15基因抑制劑、凝乳酶抑制劑、密連蛋白(Claudin) 1抑制

劑、群集素(Clusterin)刺激劑、CNR1抑制劑、膠原蛋白I拮抗劑、膠原蛋白VII拮抗劑、膠原蛋白基因抑制劑、膠原蛋白酶抑制劑、膠原蛋白調節劑、補體C1q次組分抑制劑、補體C1s次組分抑制劑、補體C3抑制劑、補體C5因子抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、補體級聯抑制劑、補體因子刺激劑、補體因子B抑制劑、補體因子D抑制劑、結締組織生長因子配體抑制劑、皮質類固醇激素受體促效劑、COT蛋白激酶抑制劑、CREB結合蛋白抑制劑、C-反應蛋白(CRP)抑制劑、腦脊液(CSF)-1促效劑及拮抗劑、C-型凝集素域蛋白4C抑制劑、CTGF基因抑制劑、CX3CR1拮抗劑及調節劑、CXCR2拮抗劑、CXCR3拮抗劑、CXCR4拮抗劑及調節劑、CXCR5拮抗劑及調節劑、CXC5配體抑制劑、CXC6趨化因子配體抑制劑、CXC10配體抑制劑、CXC11配體調節劑、週期素依賴性激酶(CDK) 1、2、5、7、及/或9抑制劑、環氧化酶(COX)抑制劑、COX-1抑制劑、COX-2抑制劑及調節劑、半胱胺酸棕櫚醯轉移酶豪豬抑制劑、細胞色素P450 7A1抑制劑、細胞色素P450 11B2抑制劑、細胞色素P450 2E1抑制劑(CYP2E1)、細胞色素P450還原酶抑制劑、細胞介素受體促效劑及拮抗劑、胞質磷脂酶A2 (cPLA2)抑制劑、細胞毒性T-淋巴球蛋白-4 (CTLA4)調節劑及刺激劑、去氧核糖核酸酶(DNase)調節劑、DNase γ 刺激劑、DNase I刺激劑、DGAT2基因抑制劑、DHFR抑制劑、二醯基甘油O醯基轉移酶(DGAT) 1抑制劑、DGAT2抑制劑、二胺乙醯轉移酶抑制劑、二氫神經醯胺 δ 4去飽和酶抑制劑、二氫乳清酸去氫酶抑制劑、二肽基肽酶(DPP) I抑制劑、DPP IV抑制劑、DNA結合蛋白Ikaros抑制劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、DNA聚合酶抑制劑、多巴胺D2受體部分促效劑、多巴胺D3受體部分促效劑、多巴胺D4受體部分促效劑、多巴胺D2受體促效劑、DYRK-1 α 蛋白激酶抑制劑、核苷酸內焦磷酸酶-PDE-2抑制劑、EGFR酪胺酸激

酶受體抑制劑、EGR1基因抑制劑、延長因子(Elongation factor) 2抑制劑、內皮糖蛋白(Endoglin)抑制劑、內質網素(Endoplasmin)抑制劑、內皮唾酸蛋白(Endosialin)調節劑、內皮抑素(Endostatin)調節劑、內皮素ET-A受體拮抗劑、內皮素ET-B受體拮抗劑、內皮一氧化氮合成酶刺激劑、烯醇酶1抑制劑、腸肽酶抑制劑、嗜酸性細胞趨化因子(Eotaxin) 2配體抑制劑、嗜酸性細胞趨化因子配體抑制劑、EP4前列腺素受體拮抗劑或促效劑、EP4前列腺素受體拮抗劑、表皮生長因子(EGF)受體拮抗劑、EGF調節劑、環氧化物水解酶抑制劑、紅血球生成素受體拮抗劑或促效劑、外輸蛋白1抑制劑、細胞外基質蛋白調節劑、F1F0 ATP合成酶調節劑、易化葡萄糖轉運蛋白-1調節劑、因子IIa拮抗劑、因子XIIa拮抗劑、類法尼醇(Farnesoid) X受體(FXR)促效劑及調節劑、脂肪酸合成酶抑制劑、糞便微生物移植(FMT)、纖維母細胞活化蛋白(FAP)抑制劑、纖維母細胞生長因子(FGF)受體促效劑及拮抗劑、FGF-2配體抑制劑、FGF1受體促效劑及拮抗劑、FGF2受體拮抗劑、FGF3受體拮抗劑、FGF19基因刺激劑、FGF-15配體或調節劑、FGF-19配體或調節劑、FGF-21配體或調節劑、FK506結合蛋白抑制劑、FK506結合蛋白-10抑制劑、FK506結合蛋白-12調節劑、Flt3酪胺酸激酶抑制劑、點狀黏著激酶抑制劑、葉酸拮抗劑或促效劑、葉酸受體 β 拮抗劑、FP前列腺素受體拮抗劑、弗拉塔凱(Fractalkine)配體抑制劑、游離脂肪酸受體1、2、及/或3促效劑、游離脂肪酸受體2拮抗劑、捲曲-5受體促效劑、捲曲-8受體促效劑、Fyn酪胺酸激酶抑制劑、G-蛋白偶聯膽酸受體1促效劑、G蛋白偶聯受體15拮抗劑、G-蛋白 β 次單元抑制劑、G-蛋白偶聯受體受體(GPCR) 35、44、84、119、120調節劑、GPCR 44、87拮抗劑、GABA A受體調節劑、GABA A受體 α -2次單元調節劑、GABA A受體 α -3次單元調節劑、甘丙肽(Galanin) GAL2受體促

效劑、半乳糖凝集-3抑制劑、胃抑制多肽受體(GIP-R)促效劑及調節劑、GATA 3轉錄因子抑制劑、GDNF家族受體 α 樣促效劑、GHR基因抑制劑、升糖素樣肽(GLP) 1促效劑、GLP 2促效劑、GLP 1受體調節劑、糖皮質素(Glucocorticoid)促效劑或拮抗劑、糖皮質素誘導白胺酸拉鍊刺激劑、葡萄糖激酶刺激劑、葡萄糖 6-磷酸鹽-1-去氫酶抑制劑、麩醯胺醯肽環轉移酶抑制劑、麩氧還蛋白(Glutaredoxin) 1調節劑、麩胺基硫(Glutathione)依賴性PGD合成酶抑制劑、糖蛋白Ib (GPIb)拮抗劑、GM-CSF受體拮抗劑或調節劑、GMP合成酶抑制劑、GNRH受體調節劑、GP IIb IIIa拮抗劑、GPCR調節劑、GPR40促效劑、GPR84拮抗劑、GroEL蛋白2抑制劑、GroEL蛋白2抑制劑、生長激素配體、生長激素受體促效劑、生長調節蛋白 α 配體抑制劑、鳥苷酸激酶環化酶受體促效劑、鳥苷酸激酶環化酶刺激劑、熱休克蛋白抑制劑、H⁺ K⁺ ATP酶抑制劑、刺蝟蛋白(Hedgehog) (Hh)調節劑、Hh蛋白抑制劑、血基質加氧酶1調節劑、B型肝炎結構蛋白抑制劑、C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑、C型肝炎病毒蛋白NS5A抑制劑、肝細胞核因子4 α 調節劑(HNF4A)、肝細胞生長因子調節劑及拮抗劑、缺氧誘導因子(HIF)脯胺醯羥化酶抑制劑、HIF脯胺醯羥化酶-2抑制劑、高遷移率族蛋白蛋白B1抑制劑、組織胺H1受體拮抗劑、組織胺H4受體促效劑、組織胺H4受體拮抗劑、組織胺H4受體調節劑、組蛋白去乙酰醯酶(HDAC)抑制劑、HDAC-1抑制劑、HDAC-2抑制劑、HDAC-3抑制劑、HDAC-6抑制劑、H⁺ K⁺ ATP酶抑制劑、HIV-1 gp120蛋白抑制劑、HLA抗原調節劑、HLA II類抗原DQ-2 α 調節劑、HLA II類抗原DR-1 β 抑制劑、HLA II類抗原抑制劑、HLA II類抗原調節劑、HMG CoA還原酶抑制劑、同源域交互作用激酶2 (HIPK2)抑制劑、激素敏感性脂酶刺激劑、HSD17B3基因調節劑、HSD17B13基因抑制劑、Hsp 70家族

抑制劑及刺激劑、Hsp 90抑制劑、玻尿酸酶刺激劑、水解酶抑制劑、缺氧誘導因子(HIF)調節劑、HIF-1抑制劑、HIF-1 α 調節劑及刺激劑、HIF-2 α 抑制劑、ICAM1基因抑制劑、ICE抑制劑、干擾素 β (IFNB)基因刺激劑、胰島素-樣生長因子1 (IGF1)基因抑制劑、IgG受體FcRn大次單元p51拮抗劑、IgG受體FcRn大次單元p51調節劑、I- κ B激酶抑制劑、I- κ B激酶 β 抑制劑、IK鉀離子通道抑制劑、介白素(IL)-1拮抗劑、IL-2促效劑或拮抗劑、IL-3拮抗劑、IL-4促效劑或拮抗劑、IL-5拮抗劑、IL-6促效劑或拮抗劑、IL-7受體拮抗劑、IL-8拮抗劑、IL-10拮抗劑或促效劑、IL-11促效劑、IL-12拮抗劑、IL-13拮抗劑、IL-15拮抗劑、IL-17、IL17A、及IL17B促效劑或拮抗劑、IL-18拮抗劑、IL-21拮抗劑、IL-22促效劑或拮抗劑、IL-23拮抗劑、IL-1 β 配體調節劑、IL-23A抑制劑、IL-31受體調節劑及拮抗劑、IL-36抑制劑、IL-6中和人類抗體、IL-1受體輔助蛋白抑制劑、IL-18受體輔助蛋白拮抗劑、IL-2受體 α 次單元抑制劑、IL-2受體 α 次單元刺激劑、介白素配體、IL-1 α 配體抑制劑、IL-1配體抑制劑、IL-1 β 配體抑制劑及調節劑、IL-1 β 配體、介白素配體抑制劑、IL-2配體、IL-4配體、IL-4配體抑制劑、IL-6配體抑制劑、IL-8配體抑制劑、IL-10配體、IL-13配體抑制劑、IL 17配體抑制劑、IL 17A配體抑制劑及調節劑、IL-17F配體抑制劑、IL 18配體抑制劑、介白素-22配體、IL-29配體、IL-33配體抑制劑、IL-1樣受體抑制劑、迴腸鈉膽酸共轉運蛋白抑制劑、免疫球蛋白(Ig)促效劑或拮抗劑、IgE拮抗劑及調節劑、免疫球蛋白Fc受體調節劑、IgG促效劑、IgG1促效劑及拮抗劑、IgG2拮抗劑及調節劑、免疫球蛋白 γ Fc受體拮抗劑、免疫球蛋白 γ Fc受體II調節劑、免疫球蛋白 γ Fc受體IIB拮抗劑、免疫球蛋白 κ 調節劑、免疫球蛋白樣域受體2拮抗劑、IgM拮抗劑、誘導性一氧化氮合成酶抑制劑 (iNOS抑制劑)、誘導性T細胞共刺激

劑抑制劑、肌苷單磷酸去氫酶抑制劑、胰島素配體、胰島素配體促效劑、胰島素受體促效劑、胰島素受體受質-1抑制劑、胰島素增敏劑、整聯蛋白拮抗劑及調節劑、整聯蛋白 α -1/ β -1拮抗劑、整聯蛋白 α -4/ β -1拮抗劑、整聯蛋白 α -V/ β -1拮抗劑、整聯蛋白 α -V/ β -3拮抗劑、整聯蛋白 α -V/ β -6拮抗劑、整聯蛋白 α -V/ β -8調節劑、整聯蛋白 α -4/ β -7拮抗劑、整聯蛋白 α -9拮抗劑、干擾素(IFN) α 配體s、IFN α 配體抑制劑及調節劑、IFN ω 配體抑制劑、IFN β 配體、IFN β 配體抑制劑、IFN γ 配體、IFN γ 受體1促效劑、IFN γ 受體拮抗劑、IFN I型受體拮抗劑、介白素-1受體相關激酶4 (IRAK4)抑制劑、IRE1蛋白激酶抑制劑、Itk酪胺酸激酶抑制劑、Janus激酶(JAK)抑制劑及調節劑、JAK3基因抑制劑、JAK1抑制劑、JAK2抑制劑、JAK3抑制劑、Jun N末端激酶抑制劑、Jun N末端激酶-1抑制劑、激肽釋放酶抑制劑、激肽釋放酶2抑制劑、激肽釋放酶7抑制劑、KCNA電壓門控鉀離子通道-3抑制劑、KCNA電壓門控鉀離子通道-3調節劑、KCNN鉀離子通道-4抑制劑、KCNN4基因抑制劑、Kelch樣ECH相關蛋白1調節劑、己酮糖激酶(KHK)抑制劑、Kit酪胺酸激酶抑制劑、克洛索(Klotho) β 刺激劑、乳鐵蛋白刺激劑、LanC樣蛋白2刺激劑、LanC樣蛋白2調節劑、Lck酪胺酸激酶抑制劑、LDHA基因抑制劑、LDL受體相關蛋白-1刺激劑、LDL受體相關蛋白-6抑制劑、LDL受體相關蛋白-6刺激劑、凝集素甘露糖結合蛋白抑制劑、白血球彈性蛋白酶抑制劑、白血球類Ig受體A4調節劑、白血球蛋白酶-3抑制劑、白三烯受體拮抗劑、白三烯A4水解酶抑制劑、白三烯BLT受體拮抗劑、白三烯D4拮抗劑、5-脂氧化酶活化蛋白抑制劑、5-脂氧化酶抑制劑、脂氧化酶調節劑、脂蛋白脂酶抑制劑、LITAF基因抑制劑、肝X受體促效劑及拮抗劑、肝X受體 α 反向促效劑、肝X受體 β 反向促效劑、LPL基因刺激劑、淋巴球功能性抗原-3受體拮抗

劑、Lyn酪胺酸激酶抑制劑、Lyn酪胺酸激酶刺激劑、溶血磷脂-1受體拮抗劑、離胺酸氧化酶同源物(LOXL) 2抑制劑、LXR反向促效劑、巨噬細胞-藥物接合物(MDC)、巨噬細胞發炎性蛋白(MIP) 2 α 抑制劑、MIP 2 β 抑制劑、MIP 3 α 配體抑制劑、巨噬細胞甘露糖受體1調節劑、巨噬細胞遷移抑制因子抑制劑、MAdCAM抑制劑、MAdCAM調節劑、MALT蛋白1抑制劑、甘露聚糖結合凝集素絲胺酸蛋白酶-2抑制劑、MAP激酶抑制劑、MAP激酶4抑制劑、MAP激酶調節劑、MAP3K2基因抑制劑、MAPKAPK2抑制劑、MAPKAPK5抑制劑、基質細胞外磷酸糖蛋白調節劑、基質金屬蛋白酶抑制劑、MCH受體-1拮抗劑、MCL1基因抑制劑、MEK蛋白激酶抑制劑、MEK-1蛋白激酶抑制劑、MEK-2蛋白激酶抑制劑、MEKK-5蛋白激酶抑制劑、黑色素聚集激素(MCH-1)拮抗劑、黑素皮質素促效劑、黑素皮質素MC1受體促效劑、黑素皮質素MC3受體促效劑、黑素皮質素受體促效劑、膜銅胺氧化酶抑制劑、金屬蛋白酶-1抑制劑、金屬蛋白酶-2抑制劑、金屬蛋白酶-9抑制劑、金屬蛋白酶-9刺激劑、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、甲硫胺酸胺肽酶-2抑制劑、甲基CpG結合蛋白2調節劑、微生物群系-靶向療法、微小RNA-132 (miR-132)拮抗劑、微RNA-21(miR-21)抑制劑、中期因子(Midkine)配體抑制劑、礦皮質素受體拮抗劑及調節劑、粒線體解偶聯劑、粒線體10 kDa熱休克蛋白刺激劑、粒線體丙酮酸載劑2抑制劑、粒線體丙酮酸載劑抑制劑、混合譜系激酶-3 (Mixed lineage kinase-3)抑制劑、MKL心肌樣蛋白抑制劑、MNK蛋白激酶抑制劑、單羧酸鹽轉運蛋白抑制劑、單核球巨噬細胞分化抑制劑、活動精子域蛋白2抑制劑、MST-1蛋白激酶抑制劑、mTOR複合體1抑制劑、mTOR複合體2抑制劑、mTOR抑制劑、髓鞘鹼性蛋白刺激劑、髓過氧化物酶抑制劑、肌球蛋白2抑制劑、N-甲醯肽受體拮抗劑、

NACHT LRR PYD域蛋白3 (NLRP3)抑制劑、NAD ADP核糖基轉移酶刺激劑、
 NAD-依賴性去乙酰酶sirtuin刺激劑、NAD-依賴性去乙酰酶sirtuin-1刺激劑、
 NADPH氧化酶抑制劑、NADPH氧化酶1抑制劑、NADPH氧化酶4抑制劑、
 NAMPT基因抑制劑、利鈉肽(natriuretic peptide)受體C促效劑、神經調節蛋白-4
 配體、神經纖毛蛋白(Neuropilin) 2調節劑、中性內肽酶抑制劑、NF κ B抑制劑
 刺激劑、NFAT基因抑制劑、NFE2L2基因抑制劑、NFE2L2基因刺激劑、菸鹼
 型乙醯膽鹼受體拮抗劑、菸鹼酸受體1促效劑、菸鹼醯胺磷酸核糖轉移酶抑制
 劑、NK細胞受體調節劑、NK1受體拮抗劑、NKG2 A B活化NK受體拮抗劑、
 NKG2 D活化NK受體拮抗劑、NLR家族成員X1刺激劑、NLRP3抑制劑、NMDA
 受體 ϵ 2次單元抑制劑、NOD2基因調節劑、非受體酪胺酸激酶TYK2拮抗劑、
 NOX4基因抑制劑、NUAK SNF1-樣蛋白激酶1抑制劑、核紅血球2-相關因子2刺
 激劑、核因子 κ (NFK) B抑制劑及調節劑、核因子 κ B p105抑制劑、核激素受體
 調節劑、核孔複合體蛋白調節劑、核受體調節劑、核酸酶刺激劑、核苷反轉錄
 酶抑制劑、核小體組裝蛋白1樣-4抑制劑、抑癌蛋白M受體調節劑、抑癌蛋白M
 受體次單元 β 抑制劑、類鴉片受體拮抗劑、類鴉片生長因子受體促效劑、類鴉
 片受體 δ 、 κ 、及 μ 拮抗劑、類鴉片受體 σ 拮抗劑1、孤兒核受體拮抗劑、蝕骨細
 胞分化因子拮抗劑、蝕骨細胞分化因子配體抑制劑、氧化還原酶抑制劑、
 OX40配體抑制劑、OX-40受體拮抗劑及調節劑、泌酸調節素配體、PGE1促效
 劑、P-糖蛋白抑制劑、P-選滯蛋白糖蛋白配體-1、14-3-3蛋白 η 抑制劑、P2X3嘌
 呤受體拮抗劑、P2X7嘌呤受體促效劑及調節劑、P2Y6嘌呤受體調節劑、P2Y13
 嘌呤受體刺激劑、p38 MAP激酶 α 抑制劑、p38 MAP激酶抑制劑、p53腫瘤抑制
 蛋白刺激劑、PACAP I型受體促效劑、泛組織蛋白酶抑制劑、副甲狀腺激素配

體抑制劑、PARP調節劑、PDE 1抑制劑、PDE 3抑制劑、PDE 4抑制劑、PDE 4b抑制劑、PDE 5抑制劑、PDGF-B配體抑制劑、PDGF受體促效劑、PDGF受體 α 拮抗劑、PDGF受體 β 拮抗劑及調節劑、聚乙二醇化長效升糖素樣肽-1/升糖素 (GLP-1R/GCGR)受體雙重促效劑、Pellino同源物1抑制劑、肽基-脯胺醯基順-反異構酶A抑制劑、肽基-脯胺醯基順-反異構酶D抑制劑、PERK基因抑制劑、PGI₂促效劑、PGD₂拮抗劑、苯丙胺酸羥化酶刺激劑、磷脂酸肌醇3激酶次單元3抑制劑、降磷素受體促效劑、磷酸肌醇3-激酶抑制劑、磷酸肌醇-3激酶 α 、 δ 、及 γ 抑制劑、磷脂酶A₂抑制劑、磷脂酶C抑制劑、磷酸二酯水解酶抑制劑、磷酸化酶抑制劑、血漿視網醇結合蛋白抑制劑、血纖蛋白原活化劑抑制劑1抑制劑、血纖蛋白酶刺激劑、血小板活化因子受體拮抗劑、含叢蛋白域(Plexin domain containing)蛋白刺激劑、PNPLA3基因抑制劑及調節劑、鉀離子通道抑制劑PPAR促效劑、PPAR α/δ 促效劑、PPAR δ 促效劑、PPAR γ 促效劑及調節劑、PRKAA2基因刺激劑、程序性細胞死亡配體(PDL) 1調節劑、程序性細胞死亡蛋白1調節劑、程序性細胞死亡蛋白1刺激劑、前蛋白轉化酶PC9抑制劑、前列腺環素(PGI₂)促效劑、前列腺素D合成酶刺激劑、前列腺素受體拮抗劑、蛋白酶-活化受體-2拮抗劑、蛋白酶體 β -8次單元調節劑、蛋白酶體抑制劑、蛋白精胺酸去亞胺酶抑制劑、蛋白精胺酸去亞胺酶IV抑制劑、蛋白C活化劑、蛋白cereblon調節劑、蛋白fimH抑制劑、蛋白激酶C θ 抑制劑、蛋白激酶抑制劑及調節劑、蛋白激酶C θ 抑制劑、蛋白MB21D1抑制劑及調節劑、蛋白NOV同源物調節劑、P-選滯蛋白糖蛋白配體-1抑制劑、蛋白酪胺酸激酶抑制劑、蛋白酪胺酸磷酸酶 β 抑制劑、蛋白酪胺酸磷酸酶-1B抑制劑、蛋白酪胺酸磷酸酶-2C抑制劑、蛋白酪胺酸磷酸酶1E抑制劑、P-選滯蛋白糖蛋白配體-1刺激劑、PTGS2基

因抑制劑、PurH嘌呤生物合成蛋白抑制劑、QSK絲胺酸蘇胺酸蛋白激酶抑制劑、Ras基因抑制劑、活性氧物質調節劑抑制劑、鬆弛素受體調節劑、鬆弛素受體2調節劑、腎素抑制劑、抵抗素配體抑制劑、抵抗素/CAP1（腺苷酸環化酶相關蛋白1）交互作用抑制劑、視黃酸受體促效劑、視黃酸受體 γ 拮抗劑及反向促效劑、視黃醇受體促效劑、視黃醇X受體促效劑及調節劑、視黃醇Z受體 γ 促效劑及拮抗劑、Ret酪胺酸激酶受體抑制劑、Rev蛋白調節劑、Rho相關蛋白激酶抑制劑、Rho相關蛋白激酶1抑制劑、Rho相關蛋白激酶2抑制劑、菱形家族成員2抑制劑、核糖核酸酶P抑制劑、RIP-1激酶抑制劑、RIP-2激酶抑制劑、RNA聚合酶抑制劑、分離酶抑制劑、絲胺酸蘇胺酸蛋白激酶TBK1抑制劑、絲胺酸蘇胺酸蛋白激酶TBK1調節劑、絲胺酸蘇胺酸SNF1樣激酶2抑制劑、SERPINH1基因抑制劑、血清類澱粉蛋白A蛋白調節劑、血清類澱粉蛋白P刺激劑、信號轉導蛋白CD24調節劑、信號轉導抑制劑、SLC22A12抑制劑、SMAD抑制劑、SMAD-3抑制劑、平滑受體拮抗劑、S-亞硝基麩胱甘肽還原酶(GSNOR)酶抑制劑、鈉離子通道抑制劑、鈉葡萄糖轉運蛋白-1抑制劑、鈉葡萄糖轉運蛋白-2抑制劑、溶質載劑家族抑制劑、生長抑素受體促效劑、鞘脂 $\delta 4$ 去飽和酶DES1抑制劑、鞘胺醇激酶1抑制劑、鞘胺醇激酶2抑制劑、鞘胺醇1磷酸酯磷酸酶調節劑、鞘胺醇1磷酸酯磷酸酶1刺激劑、鞘胺醇-1-磷酸酯受體-1促效劑、鞘胺醇-1-磷酸酯受體-5促效劑、鞘胺醇-1-磷酸酯受體-1拮抗劑、鞘胺醇-1-磷酸酯受體-1調節劑、鞘胺醇-1-磷酸酯受體-3調節劑、鞘胺醇-1-磷酸酯受體-4調節劑、鞘胺醇-1-磷酸酯受體-5調節劑、Src酪胺酸激酶抑制劑、SREBP轉錄因子抑制劑、SREBP轉錄因子1抑制劑、SREBP轉錄因子2抑制劑、STAT抑制劑、STAT3基因抑制劑、STAT-1抑制劑及調節劑、STAT-3抑制劑及調節劑、STAT-5抑制

劑、STAT-6抑制劑、硬脂醯CoA去飽和酶-1抑制劑、幹細胞抗原-1抑制劑、干擾素刺激物基因s蛋白抑制劑、STK25抑制劑、壓力誘導型分泌蛋白1刺激劑、超氧歧化酶調節劑、超氧歧化酶刺激劑、細胞介素信號傳導抑制因子-1刺激劑、細胞介素信號傳導抑制因子-3刺激劑、SYK抑制劑、多配體蛋白聚糖(Syndecan)-1抑制劑、TACE抑制劑、TAK1結合蛋白調節劑、Talin調節劑、味覺受體2型促效劑、T-box轉錄因子TBX21調節劑、T細胞分化抗原CD6抑制劑、T細胞受體調節劑、T細胞受體拮抗劑、T細胞表面糖蛋白CD1a抑制劑、T細胞表面糖蛋白CD8抑制劑、T細胞表面糖蛋白CD28抑制劑、T細胞表面糖蛋白CD8調節劑、T細胞表面糖蛋白CD28刺激劑、T細胞轉錄因子NFAT調節劑、Tec酪胺酸激酶抑制劑、端粒酶刺激劑、肌腱蛋白(Tenascin)調節劑、TERT基因調節劑、TGF- β 活化激酶-1抑制劑、TGF- β 活化調節劑、TGF β 促效劑、TGF β 配體抑制劑、TGF β 1配體抑制劑、TGF β 3配體抑制劑、TGF β 1基因抑制劑、TGF β 1配體調節劑、TGF β 受體拮抗劑、TGF β 受體拮抗劑、TGF- β II型受體拮抗劑、TGFB1基因抑制劑、硫氧還蛋白(thioredoxin)還原酶抑制劑、凝血酶調節素(Thrombomodulin)刺激劑、凝血脂素A2拮抗劑、凝血脂素A2受體拮抗劑、凝血脂素合成抑制劑、胸腺基質淋巴生成素配體抑制劑、胸腺基質淋巴生成素配體調節劑、胸腺基質淋巴生成素受體調節劑、胸腺肽促效劑、甲狀腺激素受體促效劑、甲狀腺激素受體 β 促效劑、組織麩醯胺酸酶抑制劑、類鐸受體(TLR)-2拮抗劑、TLR-3拮抗劑、TLR-4拮抗劑、TLR-7拮抗劑及調節劑、TLR-8拮抗劑、TLR-9拮抗劑及促效劑、TLR調節劑、TNF α 配體促效劑及拮抗劑、TNF配體促效劑及拮抗劑、TNF結合劑、TNF基因抑制劑、TNFSF11基因抑制劑、拓撲異構酶II抑制劑、TPL-2抑制劑、轉胺酶刺激劑、轉錄因子調節劑、轉錄因子

p65抑制劑、轉錄因子RelB抑制劑、運鐵蛋白調節劑、轉化生長因子 β (TGF- β)、轉化生長因子 β 活化激酶1 (TAK1)、轉麩醯胺酸酶抑制劑、運甲狀腺素蛋白調節劑、TrkA受體拮抗劑、Trk酪胺酸激酶受體抑制劑、TRP陽離子通道A1抑制劑、TRP陽離子通道C5抑制劑、TRP陽離子通道C6抑制劑、色胺酸5-羥化酶-1抑制劑、色胺酸酶抑制劑、微管蛋白結合劑、腫瘤壞死因子配體抑制劑、腫瘤壞死因子配體13抑制劑、腫瘤壞死因子15配體抑制劑、腫瘤壞死因子14配體調節劑、腫瘤壞死因子13C受體拮抗劑、腫瘤壞死因子14配體抑制劑、Tyk2酪胺酸激酶抑制劑、I型IL-1受體拮抗劑、I型TNF受體拮抗劑、II型TNF受體拮抗劑、II型TNF受體調節劑、酪胺酸激酶受體抑制劑、酪胺酸激酶受體調節劑、泛蛋白連接酶調節劑及刺激劑、泛蛋白硫酯酶-30抑制劑、解偶聯蛋白調節劑、未指定的細胞黏附分子抑制劑、未指定的GPCR促效劑、未指定的GPCR調節劑、未指定的生長因子受體拮抗劑、尿酸鹽陰離子交換劑1抑制劑、香草素VR1促效劑、香草素VR1拮抗劑、升壓素V1a受體拮抗劑、VDR促效劑、VEGF受體拮抗劑、VEGF受體調節劑、VEGF-1受體拮抗劑、VEGF-2受體拮抗劑、VEGF-3受體拮抗劑、VEGF-2受體調節劑、VEGF-B配體抑制劑、波形蛋白抑制劑、VIP 1受體促效劑、VIP 2受體促效劑、維生素D3受體促效劑、維生素D3受體調節劑、維生素K依賴性蛋白C刺激劑、WNT調節劑、Wnt配體抑制劑、Wnt 5A配體抑制劑、黃嘌呤氧化酶抑制劑、X-連鎖凋亡蛋白抑制劑、XPO1基因調節劑、YAP/TAZ調節劑、YSK-4蛋白激酶抑制劑、Zap70酪胺酸激酶抑制劑、鋅指結合蛋白Aiolos抑制劑、連蛋白抑制劑。

類風濕性關節炎

【0276】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種可用於治療及/或預防風濕病學病況之劑共投予。

【0277】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種可用於治療及/或預防類風濕性關節炎之劑共投予。此類劑之非限制性實例包括疾病修飾抗風濕藥物(DMARDs)，諸如羥氯喹、柳氮磺吡啶、胺甲喋呤、及來氟米特；TNF抑制劑（例如依那西普、阿達木單抗、英利昔單抗、戈利木單抗、聚乙二醇化賽妥珠單抗）、T細胞共刺激抑制劑（例如阿巴西普）、IL-6受體抑制劑（例如托西利單抗、沙瑞盧單抗）、抗CD20抗體（例如利妥昔單抗）；及JAK抑制劑（例如托法替尼、巴瑞克替尼、優帕替尼）；NSAID，諸如布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、及雙氯芬酸(diclofenac)；COX-2抑制劑，諸如塞內昔布及依他昔布；類固醇及皮質類固醇，例如潑尼松龍及可體松；及已知用於治療及/或預防此類病況之生物劑，包括例如依那西普（例如ENBREL）、英利昔單抗（例如REMICADE）、阿達木單抗（例如HUMIRA）、阿那白滯素（例如KINARET）、阿巴西普（例如ORENCIA）、利妥昔單抗（例如RITUXAN）、賽妥珠單抗（例如CIMZIA）、戈利木單抗（例如SIMPONI）、及托西利單抗（例如ACTEMRA）。在一些實施例中，本揭露之化合物係與兩種可用於治療及/或預防風濕病學病況之額外治療劑投予。在一些實施例中，可用於治療及/或預防風濕病學病況之劑包括本揭露之化合物及兩種額外治療劑，諸如胺甲喋呤+來氟米特、胺甲喋呤+柳氮磺吡啶、胺甲喋呤+環孢素、胺甲喋呤+羥氯喹、及三合一療法治療羥氯喹+柳氮磺吡啶+胺甲喋呤、羥氯喹+柳氮磺吡啶+來氟米特。

狼瘡

【0278】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種可用於治療及/或預防全身性紅斑性狼瘡(SLE)或狼瘡性腎炎(LN)之劑共投予。此類劑之非限制性實例包括抑制免疫系統之活性之免疫抑制藥物及經核准用於治療SLE之劑，諸如羥氯喹、類固醇及皮質類固醇（例如潑尼松、甲基潑尼松龍）、貝利木單抗、硫唑嘌呤、胺甲喋呤、環磷醯胺、黴酚酸酯(mycophenolate/mycophenolate mofetil)、環孢素、來氟米特、伏環孢素、阿巴西普、阿利弗魯單抗、利妥昔單抗、NSAIDS（諸如萘丁美酮鈉及布洛芬）、抗瘡疾藥（諸如羥氯喹）、鈣調磷酸酶抑制劑、及他克莫司。

【0279】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與二或更多種可用於治療LN之劑共投予，該二或更多種劑諸如潑尼松+黴酚酸類似物、潑尼松+黴酚酸鈉、潑尼松+環磷醯胺、潑尼松+他克莫司、潑尼松+伏環孢素、潑尼松+貝利木單抗+黴酚酸類似物、潑尼松+貝利木單抗+環磷醯胺、潑尼松+利妥昔單抗。

【0280】 在其他實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與兩種或更多種可用於治療LN之劑共投予，該兩種或更多種劑諸如潑尼松+黴酚酸類似物、潑尼松+黴酚酸鈉、潑尼松+硫唑嘌呤、潑尼松+他克莫司、潑尼松+環孢素、潑尼松+咪唑立賓(mizoribine)。

骨關節炎

【0281】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種可用於治療及/或預防骨關節炎(OA)之劑共投予。此類劑之非限制性實例包括非類固醇消炎藥(NSAID)、局部辣椒素、關節內糖皮質素注射劑、乙醯胺酚、度洛西汀(duloxetine)、曲馬多(tramadol)、及可注射皮質類固醇，諸如甲基潑尼松龍乙酸酯、乙酸曲安西龍(triamcinolone acetate)、乙酸倍他米松(betamethasone acetate)及倍他米松磷酸鈉、六丙酮曲安西龍(triamcinolone hexacetonide)、及地塞米松。

潰瘍性結腸炎

【0282】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種可用於治療及/或預防胃腸病學病況（諸如潰瘍性結腸炎(UC)或克隆氏疾病(CD)）之劑共投予。此類劑之非限制性實例包括英利昔單抗、阿達木單抗、戈利木單抗、維多珠單抗、托法替尼、優特克單抗、那他珠單抗、美沙拉嗪、重氮鍵結之5-ASA、柳氮磺吡啶、巴柳氮、奧沙拉嗪、皮質類固醇（諸如布地奈德）、氫化可體松、甲基潑尼松龍、及潑尼松；免疫抑制劑或免疫調節劑，諸如硫唑嘌呤及6-甲巯嘌呤、環孢素、及胺甲喋呤。

肺學

【0283】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種可用於治療及/或預防肺部病況（諸如特發性肺纖維化(IPF)或間質性肺部疾病(ILD)）之劑共投予。此類劑之非限制性實例包括尼達布尼(nitendanib)、

吡非尼酮(pirfenidone)、皮質類固醇（諸如潑尼松）、其他風濕藥物，包括黴酚酸酯（例如CellCept®）、硫唑嘌呤（例如Imuran®）、來氟米特（例如ARAVA®）、利妥昔單抗（例如RITUXAN®）、環磷醯胺（例如CYTOXAN®）、他克莫司（例如PROGRAF®）、減少胃酸之藥物（諸如H-2受體拮抗劑）、或質子泵抑制劑，諸如拉索米唑（例如PREVACID®24HR）、奧美拉唑（例如Prilosec OTC）、及泮托拉唑（例如PROTONIX®）。

肝臟學及腎臟學

【0284】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種可用於治療及/或預防肝或腎病況（諸如NAFLD、NASH、DKD、或CKD）之劑共投予。此類劑之非限制性實例包括甲福明(metformin)、鈉-葡萄糖共轉運蛋白-2抑制劑(SGLT2i)、用於血糖控制之藥物療法、DPP-4抑制劑、胰島素、磺醯脲、TZD（四氫噻唑二酮）、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、SGLT2抑制劑（例如恩格列淨(empagliflozin)、坎格列淨(canagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)）、升糖素樣肽-1受體促效劑(GLP-1 RA）（例如利西拉肽(lixisenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、索馬魯肽(semaglutide)、艾塞那肽(exenatide)、阿必魯肽(albiglutide)、德拉魯泰(dulaglutide)）、DPP-4抑制劑（例如沙格列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、西他列汀(sitagliptin)、利拉利汀(linagliptin)）、一或多種用於治療高血壓之劑（諸如血管緊縮素轉化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)抑制劑及血管緊縮素2受體阻斷劑(ARB)）、支持體重減少或控制血糖之劑、膽固醇降低劑（例如斯他汀(statin)）、非奈利酮(finerenone)、及用於治療糖尿病之劑，諸如 α -葡萄糖苷酶抑

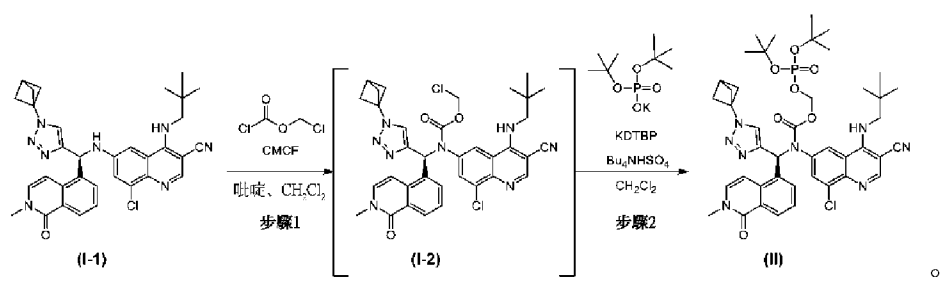
制劑（例如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)）。

皮膚學

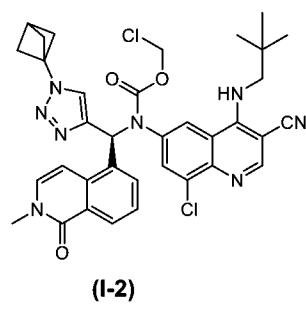
【0285】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種可用於治療及/或預防皮膚病況（諸如異位性皮膚炎(atopic dermatitis, AD)）之劑共投予。此類劑之非限制性實例包括局部皮質類固醇(TCS)（例如地奈德(desonid)、氫化可體松、氟洛皮質醇、曲安西龍、二丙酸倍他米松）、局部鈣調磷酸酶抑制劑(topical calcineurin inhibitor, TCI)（例如他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)）、局部抗微生物劑及消毒劑(antiseptic)、環孢素、胺甲喋呤、黴酚酸酯、干擾素 γ 、磷酸二酯酶4 (PDE4)抑制劑（諸如克立硼羅(crisaborole)）、JAK抑制劑（例如魯索替尼(ruxolitinib)、優帕替尼、阿布羅替尼）、全身性糖皮質素（例如潑尼松）、度匹單抗(dupilumab)、及抗IL-13抗體（例如塔羅金單抗）。

合成

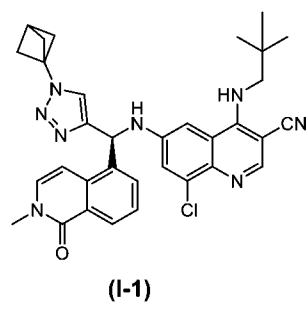
【0286】 在一些實施例中，提供一種合成式(I)及/或式(II)之方法。在一些實施例中，中間物(I-2)及式(II)之化合物係根據以下合成方案形成：



【0287】 在一些實施例中，製備中間物(I-2)之化合物之程序：



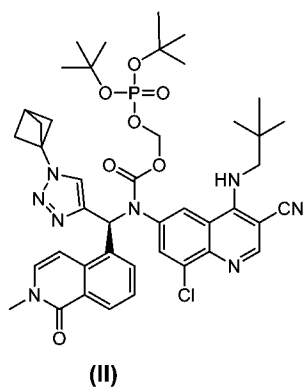
包含使中間物(I-1)之化合物：



或其鹽與鹼及氯甲酸氯甲酯反應。在一些實施例中，鹼包含碳酸鹽、金屬氫化物、或有機鹼。在一些實施例中，鹼係芳族鹼。在一些實施例中，鹼係吡啶。在一些實施例中，使中間物(I-2)之化合物反應係在溶劑中執行。在一些實施例中，溶劑包含鹵化溶劑。在一些實施例中，溶劑包含二氯甲烷。

【0288】 中間物(I-1)可與溶劑（諸如二氯甲烷、鹼（諸如吡啶）、及氯甲酸氯甲酯）組合，以產出中間物(I-2)。可使用之其他例示性溶劑包括但不限於醚（諸如四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、三級丁基甲基醚）、極性非質子溶劑（諸如*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基-2-吡咯啉酮）、鹵化溶劑（諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯）、及烴（諸如甲苯、正庚烷）。可使用之其他例示性鹼包括但不限於碳酸鹽（諸如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨）、金屬氫化物（諸如氫化鈉、氫化鉀）、受阻烷氧化物（諸如三級丁醇鈉、三級丁醇鋰）、及有機鹼（諸如1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯、1,5-二氮雜雙環(4.3.0)壬-5-烯、2,6-二甲基吡啶）。反應之合適溫度可在-30至60°C之範圍內。

【0289】 在一些實施例中，製備式(II)之化合物之程序：



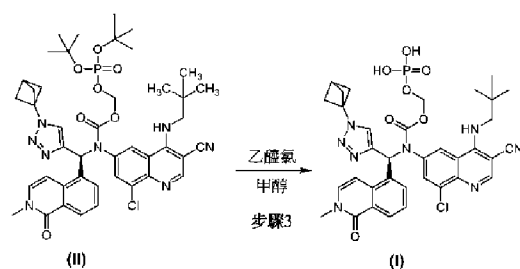
包含使中間物(I-2)之化合物或其鹽與磷酸鹽源在催化劑存在下反應。在一些實施例中，磷酸鹽源包含二-三級丁基磷酸鹽。在一些實施例中，磷酸鹽源包含二-三級丁基磷酸鉀。在一些實施例中，催化劑包含四級銨鹽。在一些實施例中，催化劑包括四-正丁基硫酸氫銨。在一些實施例中，使中間物(I-2)之化合物反應

係在溶劑中執行。在一些實施例中，溶劑包含鹵化溶劑。在一些實施例中，溶劑包含二氯甲烷。

【0290】 式(II)可藉由將中間物(I-2)在溶劑中與磷酸鹽源在催化劑存在下組合來形成。磷酸鹽源可包括二-三級丁基磷酸鉀、或例如二-三級丁基磷酸鈉或二-三級丁基磷酸銻。可使用之例示性催化劑包括但不限於四-正丁基硫酸氫銨、或四級銨鹽（亦即四丁基氯化銨、四-正丁基溴化銨等）、碘化鈉、及目前最佳技術中已知的其他促進劑，以促進芬克爾斯坦樣(Finkelstein-like)反應。可使用之例示性溶劑包括醚（諸如四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、三級丁基甲基醚）、極性非質子溶劑（諸如*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基-2-吡咯啉酮）、鹵化溶劑（諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯）、烴（諸如甲苯、正庚烷）、酯（諸如乙酸乙酯、乙酸異丙酯）、或前述者可選地與水之組合。反應之合適溫度可在0至60°C之範圍內。

【0291】 在一些實施例中，製備式I之化合物之程序包含將式(II)之化合物或其鹽用酸源去保護。在一些實施例中，酸源包含乙醯氯、乙酸、氯化氫、硫酸、磷酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸、氯化氫氣體、或無水氯化氫之來源。在一些實施例中，酸源包含醯基鹵化物。在一些實施例中，酸源包含乙醯基鹵化物。在一些實施例中，酸源包含乙醯氯。在一些實施例中，將式(II)之化合物去保護係在溶劑中執行。在一些實施例中，溶劑包含醇溶劑。在一些實施例中，溶劑包含甲醇。

【0292】 在一些實施例中，式(I)之化合物係藉由將式(II)去保護形成，例如根據以下方案。



【0293】 式(II)可與溶劑及酸源組合。可用作酸源之酸之實例包括乙醯氯、乙酸、濃氯化氫、濃硫酸、磷酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸、氯化氫氣體、及無水氯化氫之來源（亦即醯氯及醇溶劑）。可使用之溶劑包括醇（諸如甲醇、乙醇、2-丙醇）、醚（諸如四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、三級丁基甲基醚）、極性非質子溶劑（諸如*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基-2-吡咯啉酮）、酸（諸如乙酸）、鹵化溶劑（諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯）、烴（諸如甲苯、正庚烷）、及/或前述者與水之組合。反應之合適溫度可在0至50°C之範圍內。

【0294】 在一些實施例中，製備式I之化合物之程序包含：

- (a) 使中間物(I-1)之化合物或其鹽與鹼及氯甲酸氯甲酯反應，以製備中間物(I-2)之化合物；
- (b) 使中間物(I-2)之化合物或其鹽與磷酸鹽源在催化劑存在下反應，以製備式(II)之化合物；及

- (c) 將式(II)之化合物或其鹽用酸源去保護，以製備式I之化合物。

【0295】 在一些實施例中，製備式I之化合物之程序包含：

- (a) 使中間物(I-2)之化合物或其鹽與磷酸鹽源在催化劑存在下反應，以製備式(II)之化合物；及

(b) 將式(II)之化合物或其鹽用酸源去保護，以製備式I之化合物。

【0296】 在一些實施例中，製備式I之化合物之程序包含使中間物(I-1)之化合物或其鹽與鹼及氯甲酸氯甲酯反應，以製備中間物(I-2)之化合物。在一些實施例中，製備式I之化合物之程序包含使中間物(I-2)之化合物或其鹽與磷酸鹽源在催化劑存在下反應，以製備式(II)之化合物。

【0297】 在一些實施例中，製備式(II)之化合物之程序包含：

(a) 使中間物(I-1)之化合物或其鹽與鹼及氯甲酸氯甲酯反應，以製備中間物(I-2)之化合物；及

(b) 使中間物(I-2)之化合物或其鹽與磷酸鹽源在催化劑存在下反應，以製備式(II)之化合物。

【0298】 在一些實施例中，製備式II之化合物之程序包含使式(I-1)之化合物或其鹽與鹼及氯甲酸氯甲酯反應，以製備中間物(I-2)之化合物。

實例

方法

【0299】 式I之化合物係根據已知方法合成，諸如揭示於美國專利第10,947,259號中者。

X射線粉末繞射(XRPD)

【0300】 XRPD圖案係用PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀使用Cu K α 輻射之入射光束收集，該入射光束係使用長的精細聚焦源及鎳濾波器產生。繞射儀係使用對稱型Bragg-Brentano幾何組態。在分析前，分析矽樣品(NIST SRM

640e)以驗證Si 111峰之觀察位置與NIST認證位置一致。將樣本之樣品製備為以矽零-背景基材為中心之薄的圓形層。使用防散射狹縫(SS)以最小化由空氣產生之背景。使用用於入射及繞射光束之索勒狹縫(Soller slit)以最小化自軸向發散之增寬。使用位於距樣本240 mm之掃描位置敏感偵測器(X'Celerator)及數據收集器軟體v. 2.2b收集繞射圖案。

微差掃描熱量法(DSC)

【0301】 使用TA Instruments Q2000微差掃描熱量計收集微差掃描熱量法(DSC)數據。使用NIST-可追蹤鈹金屬執行溫度校準。將樣本置於T zero鋁DSC盤中，用具有使用針刺穿之孔的蓋覆蓋。接著精確地記錄重量。將經組態為樣本盤之秤重的鋁盤置於單元之參考側上。將樣本以10°C/分鐘自0°C加熱至300°C。

熱重分析(TGA)

【0302】 使用TA Instruments Discovery熱重分析儀收集熱重分析(TGA)數據。使用鎳及Alumel™執行溫度校準。將各樣本置於鋁盤中並插入TG爐中。將爐在氮吹掃下加熱。將樣本以10°C/分鐘自環境溫度加熱至300°C。

熱重-質譜儀分析(TG-MS)

【0303】 熱重-質譜儀分析(TG-MS)係用以識別揮發性釋氣(off-gassing)，並在Discovery TGA (TA Instruments, New Castle, DE)上評估樣本重量損失隨溫度之變化，其係藉由將1至10 mg的材料裝載至秤重盤上，且將樣本以20°C/min

之速率加熱至材料完全去溶劑化。將樣本及參考盤分別置於60 mL/min及40 mL/min氮吹掃下。使用TRIOS (TA Instruments, New Castle, DE)完成數據分析。質譜儀係Discovery MS (TA Instruments, New Castle, DE)台式四極桿儀器。

動態蒸汽吸著(DVS)

【0304】 吸濕性係使用動態蒸汽吸著 (DVS, TA Q5000 SA, TA Instruments, New Castle, DE或DVS, DVS Intrinsic, Surface Measurement Systems, London, UK) 來研究。將樣本 (2至20 mg) 置於鋁DVS盤中並裝載於雙盤天秤之樣本側上。在25°C下研究水吸著及脫附隨相對濕度(RH)之變化。在10% RH增量下, 將相對濕度自5% RH增加至95% RH, 接著降回5% (一些情況係自0至90% RH, 接著降回0%)。除非重量變化%在20分鐘內小於0.01%, 否則各相對濕度增量具有120分鐘之平衡時間。使用Universal Analysis 2000版本4.7A (TA Instruments, New Castle, DE)針對TA DVS運行、及Microsoft Excel針對SMS DVS運行執行數據分析。

質子核磁共振(^1H NMR)

【0305】 質子核磁共振(^1H NMR)光譜係在具有SampleXpress之Bruker Avance III-HD 400上收集。預設質子參數係光譜寬度: 16.19至-3.84 ppm (8012.8 Hz); 弛豫延遲: 1 sec; 脈衝: 90度; 擷取時間: 4.0894 sec; 掃描或重複次數: 16; 溫度: 25°C。

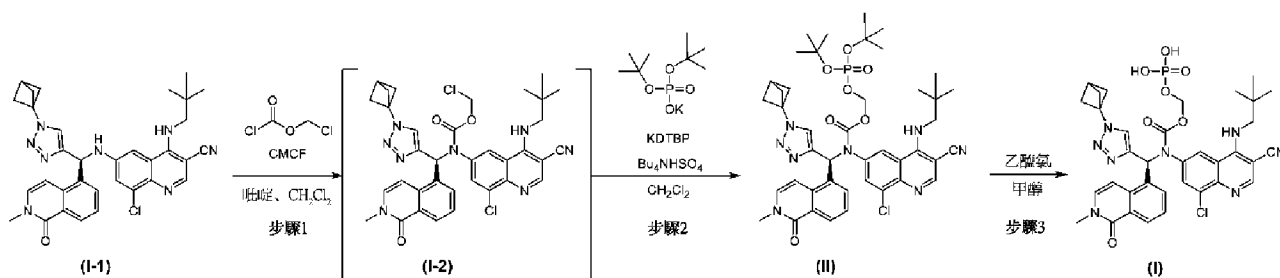
非晶式I

【0306】 非晶式I係經由球磨製備。在含有不鏽鋼球之圓柱形不銹鋼單元中裝入約5克的式I之形式III。將單元加蓋，且將固體在Retsch型號MM200球磨機中以30次/秒之振動頻率研磨，總時間為約24分鐘。在此期間，停止研磨3次以經由（偏光顯微術）PLM檢查進展，且在研磨結束時PLM沒有顯示出雙折射之跡象。將材料儲存在約10°C下之單元中。第二天，收集固體並秤重。

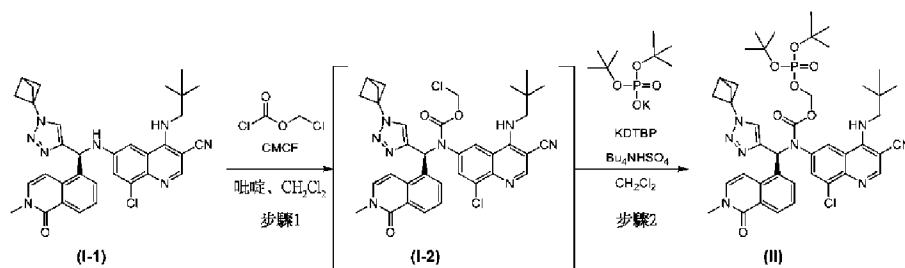
【0307】 非晶式I係藉由XRPD、DSC、TGA、及DVS表徵。進行XRPD，且繞射圖係描繪於圖1中。獲得DSC熱分析圖並描繪於圖2中，其顯示寬廣的吸熱（28至120°C；135 J/g；歸因於水之損失）、及高於約150°C之放熱事件。執行TGA，且所得熱分析圖係描繪於圖3中。執行DVS，且所得等溫線係顯示於圖4中。

式I

【0308】 式I係藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法及/或根據以下反應方案製備。



在(I-1)上安裝胺甲酸酯及二-三級丁基磷酸鹽，以形成式(II)：

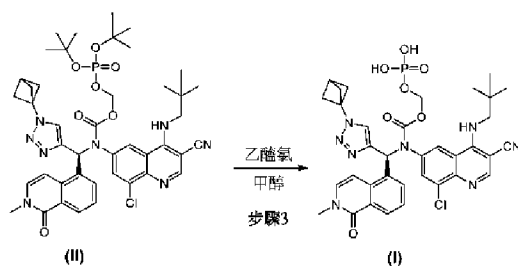


【0309】 將中間物(I-1) (1.00 equiv, 比例因數) 及二氯甲烷 (9.8體積) 裝入反應器中，且將混合物在約5°C下攪動。裝入吡啶(1.80 equiv)，接著裝入氯甲酸氯甲酯(1.38 equiv)。將混合物在約5°C下攪動直到反應視為完成。裝入9 wt%硫酸水溶液 (5.0體積)，且將混合物在約22°C下攪動。將各層分離，且將有機層用9 wt%硫酸水溶液 (5.0體積) 洗滌，接著用5 wt%碳酸氫鉀水溶液 (5.0體積) 洗滌，提供中間物(I-2)於二氯甲烷中之溶液。

【0310】 向含有中間物(I-2)-二氯甲烷溶液之反應器中裝入四-正丁基硫酸氫銨(0.10 equiv)及二-三級丁基磷酸鉀(1.24 equiv)。將混合物在約40°C下攪動直到反應視為完成。接著將混合物冷卻至約22°C，且將混合物用水 (5.0體積) 洗滌。將有機層在真空下濃縮至約3體積，且裝入*N,N*-二甲基乙醯胺 (3.0體積)。將混合物濃縮至約4體積，且將溫度調整至約40°C。裝入式(II)晶種 (0.001 wt當量)，將混合物在約40°C下攪動約1 h，且裝入2-丙醇 (12.0體積)。將混合物調整至約10°C，在約10°C下攪動，且將漿料過濾。將濾餅用2-丙醇 (3.0體積) 洗滌，接著乾燥，以提供式(II)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H),

7.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.6$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 16.3$ Hz, 5.3 Hz, 1H), 5.42 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.41 (s, 6 H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 9 H), 1.03 (s, 9H) 。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.21, 154.70, 153.18 153.05, 144.88, 143.73, 135.64, 135.04, 133.75, 133.64, 133.43, 132.48, 131.04, 128.59, 126.62, 125.96, 122.02, 119.63, 119.01, 101.21, 84.59, 84.16, 84.09, 83.82, 83.74, 83.62, 83.54, 55.00, 54.77, 53.23, 51.99, 37.14, 33.12, 29.76, 29.72, 29.65, 29.61, 27.21, 23.46 。

式(II)之去保護以形成式(I)

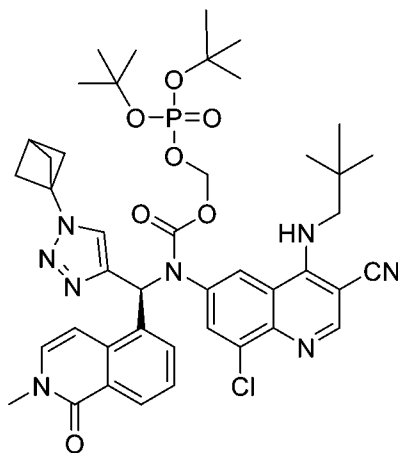


【0311】 將式(II) (1.00 equiv, 比例因數) 及甲醇 (3.00體積) 裝入反應器中。裝入乙醯氯(2.97 equiv)同時維持小於約30°C, 且將混合物在約22°C下攪動直到反應視為完成。將混合物用二氯甲烷 (5.0體積) 稀釋, 且裝入5 wt%氯化鈉水溶液 (3.2體積)。將各層分離, 接著將有機層在真空下濃縮至約4體積。裝入2-丙醇 (5.1體積), 且將混合物在真空下濃縮至約4.0體積。裝入水 (3.0體積), 且將混合物在約22°C下攪拌約1小時。裝入式(I)晶種(0.002 wt equiv), 且將混合物在約22°C下攪動。將漿料過濾, 且將濾餅用水 (1.3體積) 及2-丙醇 (1.3體積) 之混合物潤洗, 接著乾燥, 以提供式(I)。 ^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6): δ 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.35 (s, 6H), 0.87 (s, 9H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 161.1, 154.5, 152.9, 152.7, 144.8, 142.7, 135.5, 135.0, 134.7, 133.4, 132.7, 131.7, 131.6, 127.5, 125.6, 125.5, 123.4, 119.7, 118.8, 100.1, 83.6, 83.4, 54.3, 53.2, 52.6, 51.5, 36.5, 33.3, 26.8, 22.9。

式I形式I

【0312】 在反應器中裝入1 eq.的式II，且將內容物用氮氣沖洗。



(II)

【0313】 添加甲醇(3V)，將攪動設定至250 rpm，且將反應器內部溫度調整至約15°C。向反應器中裝入2.3 equiv的乙醯氯，且將內部溫度維持在低於約30°C。在乙醯氯添加完成時，將內部溫度維持在約20°C。將混合物攪動約2小時。添加二氯甲烷(DCM)（約5體積）及5 wt% NaCl水溶液（約3體積），將混

合物攪動約15分鐘，並靜置過夜。將各相分離。將有機流濃縮至約3體積並用約5.4體積的乙醇稀釋，接著再次濃縮至約3體積。裝入額外的乙醇（約5.4體積），且將混合物再次濃縮至約5.4體積並用約0.6體積的水稀釋。將內部溫度調整至約15℃，且將混合物攪動過夜。將漿料過濾，且將固體用約1體積的預冷卻9:1乙醇:水(v: v)洗滌。將固體在約25% RH下在20℃下在減壓下用濕氮氣乾燥。

【0314】 式I形式I係藉由XRPD表徵，且所得繞射圖係顯示於圖5中。XRPD峰列表係記述於表1中。

表1.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	8.3	6.5
3	11.6	10.3
4	10.9	6.7
5	14.5	6.0
6	22.4	8.1
7	17.4	5.9
8	18.7	8.4
9	22.6	8.7

【0315】 獲得DSC熱分析圖，且顯示在約25至100℃之寬廣的吸熱事件及在約175至225℃之放熱事件（圖6）。執行TGA-MS分析，且顯示質量損失歸因於水合水之損失及由於分解所致之二氧化碳及甲醛之逸出。進行DVS，且所得等溫線顯示自RH 5至95%之約9.5重量百分比之重量變化及中度遲滯。

式I形式II

【0316】 方法1：在具有攪拌子之4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約100 mg的式I形式I及約2 mL的2-丙醇/水1:1。將混合物加蓋並在室溫下攪拌約一天，產生呈懸浮於溶液中之晶體之式I形式II。

【0317】 方法2：在反應器中裝入1 equiv的式II，且將內容物用氮氣沖洗。添加甲醇（約3體積），將攪動設定至約250 rpm，且將反應器內部溫度調整至約15°C。向反應器中裝入3 equiv的乙醯氯，且將內部溫度維持在低於約30°C。在乙醯氯添加完成時，將內部溫度維持在約20°C。將混合物攪動約4小時。添加DCM（約5體積）及5 wt% NaCl水溶液（約3體積），攪動約15分鐘，並靜置過夜。將各相分離。將有機流濃縮至約4體積並用約5體積的2-丙醇稀釋，接著濃縮至約4體積並用約3體積的水稀釋。將內部溫度調整至約20°C，在約1小時之後添加約0.005 wt%式I形式I晶種，且將混合物攪動過夜。將漿料過濾，且將固體（式I形式II）用約2.5體積的1:1 (v:v) 2-丙醇:水洗滌。將固體在約20°C下在減壓下乾燥。

【0318】 式I形式II係藉由XRPD、VH-XRD、單晶X射線晶體學、及DVS表徵。所得XRPD繞射圖係描繪於圖7中。XRPD峰列表係顯示於表2中。

表2.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	7.4	100.0
2	9.4	31.5
3	10.6	25.9

4	8.8	8.8
5	12.3	34.6
6	26.1	22.1
7	14.7	23.2
8	18.1	23.0
9	22.4	21.1

【0319】 使用Pawley法對在VH-XRD檢定中在85% RH下在平衡下獲得的繞射圖進行索引，且判定單位晶胞尺寸並記述於表3中。

表3.

空間群	$P2_12_12_1$	體積($\text{\AA}^3$)	4008.4
a ($\text{\AA}$)	11.042	α ($^\circ$)	90
b ($\text{\AA}$)	15.045	β ($^\circ$)	90
c ($\text{\AA}$)	24.130	γ ($^\circ$)	90
τ_G (nm)	149.4	ϵ_L	0.186
SAM (mm)	13.3		
R_{wp}	2.9%		

【0320】 進行形式II之單晶X射線晶體學，且數據顯示形式II係四水合物。

【0321】 圖8顯示式I形式II在85%RH下之全圖Pawley精修。

【0322】 DVS顯示隨RH而變動之多個質量變化，具有低遲滯（圖9）。形式II存在於DVS實驗中之最高RH點處。

式I形式III

【0323】 方法1：式I形式III係由形式I及形式II及其混合物藉由延長暴露於40%之RH而製備。相對濕度控制器係用於以下分析。控制器經編程以維持以下目標RH值各1小時：40%、50%、60%、80%、85%、80%、60%、50%、及40%。圖10描繪在RH編程期間獲取之測量RH值及對應的5分鐘XRPD重複掃描。總運行時間係大約14小時，在此期間收集XRPD圖案（5分鐘重複）。

【0324】 方法2：在反應器中裝入1 equiv的式II，且將內容物用氮氣沖洗。添加甲醇（約3體積），將攪動設定至約250 rpm，且將反應器內部溫度調整至約15°C。向反應器中裝入約3 equiv的乙醯氯，且將內部溫度維持在低於約30°C。在添加乙醯氯之後，將內部溫度維持在約20°C。將混合物攪動約4小時。添加DCM（約5體積）及5 wt% NaCl水溶液（約3體積），將混合物攪動約15分鐘，並靜置過夜。將各相分離。將有機流濃縮至約4體積並用約5體積的2-丙醇稀釋，接著再次濃縮至約4體積並用約3體積的水稀釋。將內部溫度調整至約20°C，在約1小時之後添加約0.002 wt%式II晶種，且將混合物攪動過夜。將漿料過濾，且將固體用約2.5體積的1:1 (v:v) 2-丙醇:水洗滌。將固體在約20°C下在減壓下乾燥。

【0325】 方法3：將約1克的式I形式II裝入20 mL玻璃小瓶中。將小瓶用Kimwipe布覆蓋並靜置暴露於環境氛圍及溫度（約47% RH及約22°C）。在約46小時之後，記錄溫度及RH，且獲取樣本以用於XRPD及KF，如下所記述。

【0326】 方法4：將約40 mg的式I S-苦杏仁酸鹽裝入配備有蓋及攪拌子之4 mL玻璃小瓶中。添加約0.5 mL的乙醇/水(35:65 v:v)，將小瓶加蓋，且將混合物在室溫下攪拌過夜。在攪拌過夜之後，將固體單離並在室溫下風乾過夜，接

著在約40℃下烘箱乾燥約3小時。獲得烘箱乾燥固體之XRPD圖案，並識別固體形式為形式III，如下所記述。

【0327】 如上所述（方法1、方法2、方法3、及方法4）製備之樣本係藉由XRPD、VH-XRD、及DVS表徵。所得XRPD係描繪於圖11中，其顯示藉由方法3製備在約36% RH下獲取之XRPD。藉由KF測量評估水含量並發現為2.3%水（1莫耳，單水合物形式）。來自VH-XRD實驗（方法1）之40% RH XRPD係描繪於圖12中。

【0328】 使用Pawley法對40% RH繞射圖進行索引，且判定單位晶胞尺寸。結果可見於圖13中並記述於表4中。

表4.

空間群	<i>P2₁2₁2₁</i>	體積(Å ³)	3715.2
<i>a</i> (Å)	10.993	<i>α</i> (°)	90
<i>b</i> (Å)	14.976	<i>β</i> (°)	90
<i>c</i> (Å)	22.566	<i>γ</i> (°)	90
<i>τ_G</i> (nm)	152.4	<i>ε_L</i>	0.183
<i>SAM</i> (mm)	14.0		
<i>R_{wp}</i>	2.7%		

【0329】 形式III之XRPD峰列表係記述於表5中。

表5.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	9.8	100.0
2	7.8	83.8
3	10.7	52.3

4	12.5	41.0
5	8.9	29.2
6	20.1	95.7
7	15.5	68.2
8	18.2	56.0
9	22.9	48.3

【0330】 執行DVS，且所得等溫線係描繪於圖14中。

式I形式IV

【0331】 式I形式IV係由形式III及形式II及其混合物藉由暴露於乾燥氮氣（0%至5% RH）來製備。

【0332】 如上所述製備之樣本係藉由VH-XRD及DVS表徵。

【0333】 使用Pawley法對式I形式IV之繞射圖進行索引（圖15）。判定單位晶胞尺寸並記述於表6中。

表6.

空間群	$P2_12_12_1$	體積($\text{\AA}^3$)	3718.3
a ($\text{\AA}$)	11.034	α ($^\circ$)	90
b ($\text{\AA}$)	15.157	β ($^\circ$)	90
c ($\text{\AA}$)	22.232	γ ($^\circ$)	90
τ_G (nm)	167.9	ϵ_L	0.264
SAM (mm)	13.9		
R_{wp}	2.5%		

【0334】 收集XRPD，且所得繞射圖係描繪於圖16中，其係如所述在5% RH下在平衡下獲得。5% RH XRPD之XRPD峰列表係記述於表7中。

表7.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	20.0	100.0
2	8.0	19.0
3	18.1	76.6
4	9.0	33.2
5	9.9	65.8
6	10.8	47.7
7	15.6	57.3
8	22.8	47.3
9	24.9	34.1

式I形式V

【0335】 在20 mL螺紋玻璃容器中裝入約1.4 g式I形式I及約10 mL的乙醇/水溶液(9:1 v:v)。混合物形成懸浮液，將小瓶加蓋，且將懸浮液在室溫下在旋轉混合器(nutating mixer)上攪動。在12天之後，經由離心過濾取得樣本以進行測試。

【0336】 式I形式V係藉由XRPD、DSC、及TGA-MS表徵。所得XRPD係顯示於圖17中。XRPD峰列表係記述於表8中。

表8.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.23	100.0
2	22.6	45.9
3	20.4	36.6
4	16.3	16.9
5	16.5	21.3

6	17.4	21.2
7	22.4	30.8
8	23.5	25.1
9	25.1	22.0

【0337】 獲得DSC熱分析圖並描繪於圖18中。執行TGA-MS，且所得數據顯示自約50至150°C之7.3重量百分比之水及乙醇之組合損失及由於高於150°C之分解所致之甲醛及二氧化碳之損失。

式I形式VI

【0338】 在20 mL螺紋玻璃容器中裝入約1.4 g式I形式I及約10 mL的乙醇/水溶液(7.4:2.6)。混合物形成懸浮液，將小瓶加蓋，且將懸浮液在室溫下在旋轉混合器(nutating mixer)上攪動。在12天之後，經由離心過濾取得樣本以進行測試。

【0339】 式I形式VI係藉由XRPD、DSC、及TGA-MS表徵。所得XRPD繞射圖係描繪於圖19中。包括垂直軸限制設定為2000計數的第二影像（圖20）。XRPD峰列表係記述於表9中。

表9.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	7.2	100.0
2	14.4	9.6
3	21.7	4.2
4	29.1	2.9
5	25.3	1.3
6	25.0	0.7

7	16.6	0.23
8	26.7	0.28
9	30.2	0.13

【0340】 獲得DSC熱分析圖並描繪於圖21中。執行TGA-MS，且顯示在30°C下在15分鐘之乾燥期期間約3.8 wt%之水之損失及自約30至200°C之約7.4 wt%之水及乙醇之組合質量損失。此第二質量損失顯示在不同時間偵測到水及乙醇之離子。在高於約150°C偵測到的額外質量損失歸因於由於二氧化碳、水、及甲醛之損失所致之分解。

式I形式VII

【0341】 式I形式VII係藉由將約0.3克的式I形式I於約3 mL的甲醇中之混合物在室溫下攪拌數天來製備。將固體藉由離心過濾單離並表徵。

【0342】 式I形式VII係藉由XRPD及TGA-MS表徵。所得XRPD繞射圖係描繪於圖22中。XRPD峰列表係記述於表10中。

表10.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	8.4	10.4
3	22.6	31.5
4	10.3	8.7
5	10.9	9.3
6	11.7	11.0
7	16.1	12.4
8	16.4	15.6
9	17.3	13.7

【0343】 執行TGA-MS，且所得熱分析圖顯示自約50至125°C之約2.9 wt%質量之質量損失，經識別為甲醇及水。在高於約150°C之質量損失係歸因於二氧化碳、水、及甲醛，其係由於分解所致。

式I形式VIII

【0344】 式I形式VIII係藉由將約0.2至0.4克的式I形式I於約3 mL的乙醇中之混合物在室溫下攪拌數天來製備。將固體藉由離心過濾單離並表徵。

【0345】 式I形式VIII係藉由XRPD及TGA-MS表徵。所得XRPD繞射圖係顯示於圖23中。XRPD峰列表係記述於表11中。

表11.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	8.3	8.3
3	22.3	20.3
4	11.6	9.56
5	10.8	8.0
6	14.5	10.9
7	16.5	8.0
8	18.7	8.4
9	20.5	8.7

【0346】 執行TGA-MS，且所得熱分析圖顯示自約50至125°C之約5.9 wt%之組合質量損失，經識別為乙醇及水。乙醇及水之峰重疊。在高於156°C之質量損失係歸因於分解產物二氧化碳、水、及甲醛。

式I形式IX

【0347】 式I形式IX係藉由將約0.2至0.4克的式I形式I於約3 mL的丙酮中之混合物在室溫下攪拌數天來製備。將固體藉由離心過濾單離並表徵。

【0348】 式I形式IX係藉由XRPD及TGA-MS表徵。所得XRPD繞射圖係描繪於圖33中。XRPD峰列表係記述於表12中。

表12.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	7.2	100.0
2	5.8	69.4
3	5.7	28.5
4	10.7	8.8
5	15.3	3.9
6	17.1	6.0
7	7.4	8.8
8	10.0	4.1
9	8.9	3.6

【0349】 執行TGA-MS，且顯示在30°C 乾燥步驟期間之約6.3%之表面水及丙酮之重疊質量損失及自約30至150°C 之約1.8%之重疊質量損失，其亦歸因於水及丙酮。觀察到在高於150°C 之質量損失，且歸因於分解產物二氧化碳、水、及甲醛。

式I形式X

【0350】 式I形式X係藉由將約0.2至0.4克的式I形式I於約3 mL的THF中之混合物在室溫下攪拌數天來製備。將固體藉由離心過濾單離並表徵。

【0351】 式I形式X係藉由XRPD及TGA-MS表徵。所得XRPD繞射圖係顯示於圖25中。XRPD峰列表係記述於表13中。

表13.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	16.3	100
2	7.2	94.7
3	5.7	85.6
4	10.8	36.6
5	13.7	17.6
6	18.3	24.0
7	19.1	24.0
8	22.4	19.6
9	26.5	10.3

【0352】 執行TGA-MS，且所得熱分析圖顯示在30°C 乾燥步驟期間之約8.5%之表面水及THF之重疊質量損失及自約30至150°C 之約8.5%之重疊質量損失，其亦歸因於水及THF。在高於150°C 之質量損失係歸因於分解產物二氧化碳、水、及甲醛。

式I形式XI

【0353】 式I形式XI係藉由將約0.2至0.4克的式I形式I於約3 mL的DCM中之混合物在室溫下攪拌數天來製備。將固體藉由離心過濾單離並表徵。

【0354】 式I形式XI係藉由XRPD及TGA-MS表徵。所得XRPD繞射圖係顯示於圖26中。XRPD峰列表係記述於表14中。

表14.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	7.8	100.0
2	5.5	41.5
3	6.8	27.4
4	8.6	51.0
5	9.5	16.2
6	10.3	28.3
7	15.4	13.2
8	17.8	30.5
9	19.4	22.0

【0355】 執行TGA-MS，且顯示在30°C 乾燥步驟期間之約2.6%之表面水之質量損失及自約30至150°C 之約3.8%之重疊質量損失，其歸因於水及DCM。觀察到在高於150°C 之質量損失，且歸因於分解產物二氧化碳、水、及甲醛。

式I形式XII

【0356】 式I形式XII係藉由將約0.2至0.4克的式I形式I於約3 mL的MTBE中之混合物在室溫下攪拌數天來製備。將固體藉由離心過濾單離並表徵。

【0357】 式I形式XII係藉由XRPD及TGA-MS表徵。所得XRPD繞射圖係顯示於圖27中。XRPD峰列表係記述於表15中。

表15.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	5.4	14.3
3	11.5	9.6
4	14.5	7.5
5	16.4	10.6
6	22.3	9.0
7	12.5	4.6
8	9.7	2.4
9	19.2	4.2

【0358】 執行TGA-MS，且顯示在30°C 乾燥步驟期間之約4.2%之表面水之質量損失及自約30至150°C 之約1.2%之重疊質量損失，其歸因於水。自約100至200°C 看到MTBE之損失，且重疊的質量損失歸因於分解產物二氧化碳、水、及甲醛。

式I形式XIII

【0359】 式I形式XIII係藉由將約0.2至0.4克的式I形式I於約3 mL的IPA中之混合物在室溫下攪拌數天來製備。將固體藉由離心過濾單離並表徵。

【0360】 式I形式XIII係藉由XRPD及TGA-MS表徵。所得XRPD繞射圖係顯示於圖28中。XRPD峰列表係記述於表16中。

表16.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.8	100
2	6.2	32.8

3	8.1	9.4
4	11.6	5.7
5	16.6	9.9
6	20.0	8.8
7	13.0	5.0
8	22.0	5.9
9	22.8	13.2

【0361】 執行TGA-MS，且顯示在30°C 乾燥步驟期間之約3.7%之表面水及IPA之質量損失及自約30至150°C 之約10.7%之重疊質量損失，其歸因於水及IPA。在高於150°C 之質量損失係歸因於分解產物二氧化碳、水、及甲醛。

式I形式XIV

【0362】 式I形式XIV係藉由將約0.2至0.4克的式I形式I於約3 mL的1-丙醇中之混合物在室溫下攪拌數天來製備。將固體藉由離心過濾單離並表徵。

【0363】 式I形式XIX係藉由XRPD及TGA-MS表徵。所得XRPD繞射圖係顯示於圖29中。XRPD峰列表係記述於表17中。

表17.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.8	100
2	8.2	12.0
3	18.5	23.0
4	11.7	7.7
5	16.6	10.9
6	22.0	13.7
7	22.8	23.9

8	10.0	4.9
9	10.5	4.1

【0364】 執行TGA-MS，且顯示在30°C 乾燥步驟期間之約1.6%之表面水及1-丙醇之質量損失及自約30至150°C 之約11.6%之重疊質量損失，其歸因於水及1-丙醇。觀察到在高於150°C 之質量損失，且歸因於分解產物二氧化碳、水、及甲醛。

式I形式XV

【0365】 式I形式XV係藉由將約0.2至0.4克的式I形式I於約3 mL的CPME中之混合物在室溫下攪拌數天來製備。將固體藉由離心過濾單離並表徵。

【0366】 式I形式XV係藉由XRPD及TGA-MS表徵。所得XRPD繞射圖係顯示於圖30中。XRPD峰列表係記述於表18中。

表18.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100
2	5.4	7.8
3	8.3	8.2
4	11.6	19.4
5	16.4	22.1
6	19.3	20.2
7	12.4	15.5
8	20.3	18.2
9	22.4	17.8

【0367】 執行TGA-MS，且顯示在30°C乾燥步驟期間之約8.3%之表面水及CPME之質量損失及自約30至150°C之約3.2%之重疊質量損失，其歸因於水及CPME。自約5至200°C觀察到CPME，且重疊的質量損失歸因於分解產物二氧化碳、水、及甲醛。

式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽

【0368】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq. 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約19天。將固體藉由離心單離。

【0369】 式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。呈濕餅之經新鮮經單離之固體（式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖31中。XRPD峰列表係記述於表19中。

表19.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100
2	11.0	7.5
3	13.7	7.6
4	15.2	6.6
5	17.4	5.3
6	18.3	9.6
7	20.8	6.5
8	7.6	3.9
9	8.5	4.4

【0370】 將上述式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A風乾。將所得固體形式式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B表徵。式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B之XRPD繞射圖係描繪於圖32中。進行式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式B之DSC熱分析圖，且所得熱分析圖係顯示於圖33中，其顯示在約30至100°C之寬廣的吸熱事件及高於約150°C之寬廣的吸熱及放熱事件。執行式I 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽形式A之TGA，且所得熱分析圖係描繪於圖34中。¹H NMR顯示約0.63 wt% IPAc（約0.07莫耳）及1.0: 0.96之式I: 2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽比。

式I香草酸鹽

【0371】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq.的香草酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約19天。將固體藉由離心單離以用於測試。

【0372】 式I香草酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮單離之固體（式I香草酸鹽形式A）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖35中。式I香草酸鹽形式A之XRPD峰列表係記述於表20中。

表20.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	7.8
2	7.3	100.0
3	16.4	13.8
4	17.5	6.3

5	24.7	6.2
6	30.6	6.7
7	12.4	4.8
8	13.4	3.9
9	20.2	4.3

【0373】 將上述式I香草酸鹽形式A風乾。將所得固體形式式I香草酸鹽形式B表徵。式I香草酸鹽形式B之XRPD繞射圖係描繪於圖36中。進行式I香草酸鹽形式B之DSC熱分析圖，且所得熱分析圖係顯示於圖37中，其顯示在約30至100℃之寬廣的吸熱事件及高於約150℃之寬廣的吸熱及放熱事件。執行式I香草酸鹽形式B之TGA，且所得熱分析圖係描繪於圖38中。¹H NMR顯示約1.5 wt% IPAc及1:0.44之式I:香草酸比。

式I馬尿酸鹽

【0374】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq.的馬尿酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約19天。將固體藉由離心單離以用於測試。

【0375】 式I馬尿酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮單離之固體（式I馬尿酸鹽形式A）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖39中。式I馬尿酸鹽形式A之XRPD峰列表係記述於表21中。

表21.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.5	100.0
2	8.2	48.1

3	9.3	41.5
4	7.0	35.9
5	13.1	63.6
6	21.8	89.9
7	14.7	15.4
8	18.0	28.6
9	25.7	23.6

【0376】 將上述式I馬尿酸鹽形式A風乾。將所得固體形式式I馬尿酸鹽形式B表徵。式I馬尿酸鹽形式B之XRPD繞射圖係描繪於圖40中。進行式I馬尿酸鹽形式B之DSC熱分析圖，且所得熱分析圖係顯示於圖41中，其顯示在約30至100°C之寬廣的吸熱事件及高於約150°C之寬廣的吸熱及放熱事件。執行式I馬尿酸鹽形式B之TGA，且所得熱分析圖係描繪於圖42中。¹H NMR顯示約0.45 wt% IPAc及1:0.49之式I:馬尿酸比。

式I順丁烯二酸鹽

【0377】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq.的順丁烯二酸、及約2 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約12天。將固體藉由離心單離以用於測試。

【0378】 式I順丁烯二酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮單離之固體（式I順丁烯二酸鹽形式A）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖43中。XRPD峰列表係記述於表22中。

表22.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.8	100.0
2	8.2	10.0
3	11.7	11.3
4	10.0	8.5
5	10.4	10.3
6	14.9	9.8
7	6.4	5.9
8	20.0	9.9
9	25.7	6.7

【0379】 將上述式I順丁烯二酸鹽形式A風乾。將所得固體形式式I順丁烯二酸鹽形式B表徵。式I順丁烯二酸鹽形式B之XRPD繞射圖係顯示於圖44中。XRPD峰列表係包括於表23中。

表23.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.1	100.0
2	8.3	8.6
3	10.7	11.6
4	14.4	19.4
5	16.4	31.6
6	20.1	22.1
7	21.4	14.9
8	22.7	29.0
9	28.4	15.6

【0380】 進行式I順丁烯二酸鹽形式B之DSC熱分析圖，且所得熱分析圖係描繪於圖45中，其顯示在約30至100℃之寬廣的吸熱事件及高於約150℃之寬廣的吸熱及放熱事件。執行式I順丁烯二酸鹽形式B之TGA熱分析圖，且所得熱分析圖係顯示於圖46中。¹H NMR顯示1:0.4之式I:順丁烯二酸比及約0.05 wt% IPAc。

式I乙醛酸鹽

【0381】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.1 g的式I、約2 eq.的乙醛酸、及約2 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約12天。將固體藉由離心分離以用於測試。

【0382】 式I乙醛酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮分離之固體（式I乙醛酸鹽形式A）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖47中。XRPD峰列表係記述於表24中。

表24.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.9	100.0
2	22.5	58.1
3	8.1	13.2
4	12.4	19.0
5	16.4	37.2
6	19.1	37.3
7	15.0	18.0
8	20.0	32.4
9	28.1	24.8

【0383】 將上述式I乙醛酸鹽形式A風乾。將所得固體形式式I乙醛酸鹽形式B表徵。式I乙醛酸鹽形式B之XRPD繞射圖係顯示於圖48中。XRPD峰列表係記述於表25中。

表25.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100
2	8.3	14.4
3	12.6	13.9
4	10.8	9.0
5	16.1	12.9
6	16.4	16.4
7	18.6	19.4
8	19.4	19.3
9	20.3	22.9

【0384】 進行式I乙醛酸鹽形式B之DSC熱分析圖，且所得熱分析圖係描繪於圖49中。執行式I乙醛酸鹽形式B之TGA，且所得熱分析圖係描繪於圖50中。固體之¹H NMR顯示式I:乙醛酸比係約1.0: 0.77，且存在約3.0 wt% IPAc。

式I L-焦麩胺酸鹽

【0385】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.1 g的式I、約2 eq.的L-焦麩胺酸、及約2 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約12天。將固體藉由離心單離以用於測試。

【0386】 式I L-焦麩胺酸鹽係藉由XRPD、DSC、及¹H NMR表徵。（濕餅）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖67中。XRPD峰列表係記述於表26中。

表26.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.1	88.4
2	16.5	24.6
3	19.8	100.0
4	11.6	13.3
5	12.4	13.8
6	17.3	13.8
7	22.8	34.4
8	23.0	39.8
9	28.4	11.5

【0387】 將式I L-焦麩胺酸鹽風乾並藉由DSC表徵（圖52）。固體之¹H NMR顯示式I: L-焦麩胺酸比係約1.0: 0.63，且存在約0.8 wt% IPAc。

式I 2-萘磺酸鹽

【0388】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.1 g的式I、約1 eq.的2-萘磺酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約12天。將固體藉由離心單離

【0389】 式I 2-萘磺酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮製備之固體（濕餅）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖53中。XRPD峰列表係記述於表27中。

表27.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.9	100.0
2	8.1	15.9
3	16.3	38.5
4	18.6	23.8
5	19.1	28.2
6	20.0	26.1
7	10.1	9.1
8	12.6	10.6
9	13.1	8.4

【0390】 將式I 2-萘磺酸鹽風乾並經受XRPD。式I 2-萘磺酸鹽之所得XRPD繞射圖係顯示於圖54中。XRPD峰列表係記述於表28中。

表28.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	8.4	8.6
3	16.5	17.5
4	10.8	7.3
5	11.7	13.4
6	19.1	14.9
7	12.6	4.7
8	14.6	6.1
9	22.6	13.8

【0391】 進行經風乾之式I 2-萘磺酸鹽之DSC熱分析圖，且所得熱分析圖係描繪於圖55中。對經風乾之固體執行TGA，且式I 2-萘磺酸鹽之熱分析圖係

描繪於圖56中。經風乾之固體之¹H NMR顯示式I: 2-萘磺酸鹽比係1.0: 0.99，且存在3.1 wt% IPAc。

式I 1-萘磺酸鹽

【0392】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.1 g的式I、約1 eq.的1-萘磺酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約12天。將固體藉由離心單離以用於測試。

【0393】 所得式I 1-萘磺酸鹽係藉由XRPD、DSC、及¹H NMR表徵。經新鮮製備之固體（式I 1-萘濕餅）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖57中。XRPD峰列表係記述於表29中。

表29.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.9	100.0
2	8.1	11.7
3	16.3	21.0
4	10.0	7.6
5	10.5	6.1
6	20.0	17.9
7	18.6	13.2
8	19.0	9.3
9	22.6	17.9

【0394】 將上述式I 1-萘磺酸鹽濕餅風乾並經受XRPD分析。經風乾之式I 1-萘磺酸鹽之XRPD繞射圖係描繪於圖58中。XRPD峰列表係記述於表30中。

表30.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	8.4	8.8
3	16.5	18.0
4	10.9	8.9
5	11.7	14.3
6	20.5	12.5
7	14.6	7.8
8	15.3	8.3
9	17.3	9.5

【0395】 執行經風乾之式I 1-萘磺酸鹽之DSC，且所得熱分析圖係顯示於圖59中。固體之¹H NMR顯示式I: 1-NSA比係1.0: 0.60，且存在4.0 wt% IPAc。

式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽

【0396】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.1 g的式I、約2 eq.的1-羥基-2-萘甲酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約12天。將固體藉由離心單離以用於測試。

【0397】 式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮製備之固體（式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽濕餅）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖60中。XRPD峰列表係記述於表31中。

表31.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.3	75.0
2	5.6	100.0

3	7.4	62.1
4	6.7	57.3
5	9.3	46.8
6	21.0	35.8
7	17.5	21.3
8	18.5	27.1
9	23.6	30.6

【0398】 將式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽風乾並經受XRPD。經風乾之式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽之XRPD繞射圖係顯示於圖61中。XRPD峰列表係記述於表32中。

表32.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.1	100.0
2	7.3	47.0
3	15.9	18.0

【0399】 執行經風乾之式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽之DSC，且所得熱分析圖係描繪於圖62中。式I 1-羥基-2-萘甲酸鹽之TGA熱分析圖係顯示於圖63中。形式B之¹H NMR顯示式I: 1-羥基-2-萘甲酸比係約1.0: 0.43，且存在約1.4 wt% IPAc。

式I S-苦杏仁酸鹽

【0400】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq.的S-苦杏仁酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約30天。將固體藉由離心單離。

【0401】 式I S-苦杏仁酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮製備之固體（濕餅）（式I S-苦杏仁酸鹽形式A）之所得XRPD繞射圖係描繪於圖64中。XRPD峰列表係記述於表33中。

表33.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.5	100.0
2	5.7	97.0
3	6.3	26.0
4	11.4	30.4
5	16.6	36.5
6	20.8	24.9
7	10.0	10.7
8	10.4	10.5
9	19.0	22.6

【0402】 將上述式I S-苦杏仁酸鹽形式A風乾。使所得固體形式式I S-苦杏仁酸鹽形式B經受XRPD分析。式I S-苦杏仁酸鹽形式B之XRPD繞射圖係顯示於圖65中。式I S-苦杏仁酸鹽形式B之XRPD峰列表係記述於表34中。

表34.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.7	100.0
2	6.2	76.5
3	22.6	90.2
4	8.0	15.8
5	8.4	8.9
6	11.7	58.7
7	13.5	24.4
8	16.0	39.3
9	16.6	56.6

【0403】 進行式I S-苦杏仁酸鹽形式B之DSC熱分析圖，且所得熱分析圖係顯示於圖66中，並顯示在約50至75°C之寬廣的吸熱事件、在約150°C下之急劇吸熱事件。在較高溫度下之吸熱及放熱事件係歸因於分解。式I S-苦杏仁酸鹽形式B之TGA熱分析圖係描繪於圖67中，並顯示在高達約100°C之約3.0重量百分比之質量損失及在高於150°C之較大的質量損失，其可能歸因於分解。¹H NMR顯示式I:S-苦杏仁酸比係1.0: 0.6，且IPAc含量係2.2 wt%。

式I龍膽酸鹽

【0404】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq.的龍膽酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約30天。將固體藉由離心分離。

【0405】 式I龍膽酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮製備之固體（式I龍膽酸鹽濕餅）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖68中。XRPD峰列表係記述於表35中。

表35.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	7.4	100.0
2	6.5	96.4
3	8.0	45.7
4	13.5	16.4
5	16.9	36.0
6	12.0	26.9
7	25.1	13.1
8	22.4	14.5
9	19.3	19.8

【0406】 將上述式I龍膽酸鹽濕餅風乾。所得固體形式係藉由XRPD表徵。所得XRPD繞射圖係顯示於圖69中。XRPD峰列表係記述於表36中。

表36.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	7.4	100.0
2	6.1	71.5
3	8.4	71.4
4	16.7	59.8
5	17.9	41.5
6	9.1	38.4
7	24.9	30.5
8	22.8	19.4
9	12.3	16.3

【0407】 進行經風乾之式I龍膽酸鹽之DSC熱分析圖，且所得熱分析圖係顯示於圖70中。執行經風乾之式I龍膽酸鹽之TGA，且所得熱分析圖係描繪於圖

71中。TGA顯示在高達約100°C之約1.5重量百分比之質量損失及在高於150°C之較大的質量損失，其可能由於分解所致。¹H NMR顯示式I:龍膽酸比係1.0: 0.8，且IPAc含量係2.6 wt%。

式I檸檬酸鹽

【0408】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq.的檸檬酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約30天。將固體藉由離心分離以用於測試。

【0409】 式I檸檬酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮製備之固體（濕餅）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖72中。XRPD峰列表係記述於表37中。

表37.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	7.4	100.0
2	7.9	26.4
3	16.7	33.0
4	15.1	7.4
5	17.7	13.8
6	20.4	17.6
7	11.4	4.1
8	18.9	14.5
9	22.1	15.2

【0410】 將上述式I檸檬酸鹽風乾。所得固體形式係藉由XRPD表徵（圖73）。XRPD峰列表係記述於表38中。

表38.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.1	58.5
2	7.4	92.1
3	18.2	100.0
4	8.3	44.2
5	16.4	60.1
6	36.7	48.4
7	20.7	36.4
8	24.5	18.8
9	26.0	22.7

【0411】 對經風乾之式I檸檬酸鹽進行DSC，且所得熱分析圖係描繪於圖74中。執行式I檸檬酸鹽形式B之TGA，且所得熱分析圖係描繪於圖75中，其顯示在高達約100℃之約2.3重量百分比之質量損失及在高於150℃之較大的質量損失，其可能由於分解所致。¹H NMR顯示式I:檸檬酸比係1.0: 0.8，且IPAc含量係0.3 wt%。

式I R-苦杏仁酸鹽

【0412】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq.的R-苦杏仁酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約30天。將固體藉由離心單離以用於測試。

【0413】 式I R-苦杏仁酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮製備之固體（式I R-苦杏仁酸鹽形式A）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖76中。XRPD峰列表係記述於表39中。

表39.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.7	100.0
2	5.4	83.3
3	16.5	37.0
4	6.2	22.0
5	7.8	9.2
6	11.5	19.1
7	10.5	12.8
8	13.4	17.0
9	18.5	14.1

【0414】 將上述式I R-苦杏仁酸鹽形式A風乾。將所得固體形式式I R-苦杏仁酸鹽形式B藉由XRPD表徵表徵。式I R-苦杏仁酸鹽形式B之XRPD繞射圖係顯示於圖77中。XRPD峰列表係記述於表40中。

表40.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	8.3	8.9
3	22.4	19.7
4	15.9	10.3
5	16.3	8.7
6	17.0	11.4
7	10.0	5.8
8	10.8	8.3
9	11.6	12.3

【0415】 進行式I R-苦杏仁酸鹽形式B之DSC熱分析圖，且所得熱分析圖係描繪於圖78中，並顯示在約50至75°C之寬廣的吸熱事件、在約150°C下之急劇吸熱事件、及在更高溫度下之吸熱及放熱事件，其可能由於分解所致。執行式I R-苦杏仁酸鹽形式B之TGA，且所得熱分析圖係顯示於圖79中。TGA顯示在高達約100°C之約3.3重量百分比之質量損失及在高於150°C之較大的質量損失，其可能由於分解所致。¹H NMR顯示式I: R苦杏仁酸比係約1: 0.5及約0.7 wt% IPAc。

式I苯甲酸鹽

【0416】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq.的苯甲酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約30天。將固體藉由離心分離以用於測試。

【0417】 式I苯甲酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮製備之固體（濕餅）（式I苯甲酸鹽形式A）之所得XRPD繞射圖係描繪於圖80中。XRPD峰列表係記述於表41中。

表41.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	7.44	100.00
2	18.97	33.75
3	16.70	41.50
4	21.14	26.17
5	22.45	23.59
6	25.07	23.94
7	6.09	20.93

【0418】 將上述式I苯甲酸鹽形式A風乾。將所得固體形式式I苯甲酸鹽形式B表徵。式I苯甲酸鹽形式B之XRPD繞射圖係顯示於圖81中。XRPD峰列表係記述於表42中。

表42.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	14.9	34.0
2	6.7	29.0
3	7.4	100.0
4	20.6	40.3
5	22.5	43.1
6	8.1	43.3
7	6.7	29.0
8	14.9	34.0
9	21.5	34.8

【0419】 進行式I苯甲酸鹽形式B之DSC熱分析圖，且所得熱分析圖係描繪於圖82中。執行式I苯甲酸鹽形式B之TGA，且所得熱分析圖係顯示於圖83中。¹H NMR顯示式I:苯甲酸比係約1.0: 0.5，且IPAc含量係約1.9 wt%。

式I對羟基苯甲酸甲酯鹽

【0420】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq.的對羟基苯甲酸甲酯、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約30天。將固體藉由離心單離。

【0421】 式I對羟基苯甲酸甲酯鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮製備之固體（濕餅）（式I對羟基苯甲酸甲酯鹽形式A）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖85中。XRPD峰列表係記述於表43中。

表43.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	7.4	100
2	8.0	82.5
3	6.3	45.7
4	20.5	36.8
5	19.2	19.2
6	12.1	20.0
7	31.6	10.6
8	22.8	27.6
9	14.0	19.4

【0422】 將上述式I對羟基苯甲酸甲酯鹽形式A風乾。將所得固體形式式I對羟基苯甲酸甲酯鹽形式B藉由XRPD表徵（圖85）。XRPD峰列表係記述於表44中。

表44.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	7.4	100.0
2	8.3	71.0
3	6.5	33.1
4	19.3	51.1
5	20.6	64.4
6	21.6	69.7

7	12.2	27.4
8	13.0	18.3
9	31.8	26.6

【0423】 進行式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B之DSC熱分析圖，且熱分析圖係描繪於圖86中。執行式I對羥基苯甲酸甲酯鹽形式B之TGA，且所得熱分析圖係顯示於圖87中。¹H NMR顯示式I:對羥基苯甲酸甲酯鹽比係約1.0: 0.7，且IPAc含量係約0 wt%。

式I咖啡酸鹽

【0424】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入約0.2 g的式I、約2 eq.的咖啡酸、及約3 mL的乙酸異丙酯。將小瓶加蓋並在室溫下攪動約30天。將固體藉由離心分離。

【0425】 式I咖啡酸鹽係藉由XRPD、DSC、TGA、及¹H NMR表徵。經新鮮製備之固體（式I咖啡酸鹽濕餅）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖88中。XRPD峰列表係記述於表45中。

表45.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	5.3	100
2	7.4	20.6
3	9.1	21.7
4	6.5	12.4
5	7.0	10.2
6	15.9	19.0
7	27.1	19.0

8	22.5	16.1
9	10.6	7.7

【0426】 將上述式I咖啡酸鹽濕餅風乾並藉由XRPD表徵。所得XRPD繞射圖係顯示於圖89中。進行經風乾之式I咖啡酸鹽之DSC，且所得熱分析圖係顯示於圖90中。執行TGA，且所得熱分析圖係描繪於圖91中。¹H NMR顯示式I:咖啡酸比係約1.0:1.3。

式I乙醇酸鹽

【0427】 在4 mL螺紋玻璃小瓶中裝入攪拌子、約0.9 g的式I形式II、1.0 eq.的乙醇酸、及2 mL的乙酸乙酯。將懸浮液在室溫下攪拌約6天並取樣以用於進一步分析。將固體藉由離心單離以用於XRPD表徵。

【0428】 式I乙醇酸鹽係藉由XRPD、¹H NMR、及DVS表徵。經新鮮製備之固體（濕餅）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖92中。XRPD峰列表係記述於表46中。

表46.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	8.4	13.7
3	11.5	16.6
4	10.9	10.8
5	16.4	33.2
6	22.3	14.5
7	13.6	11.3

8	14.0	6.7
9	15.3	9.2

【0429】 將上述式I乙醇酸鹽濕餅真空乾燥。所得固體形式係藉由XRPD表徵，且所得繞射圖係顯示於圖93中。XRPD峰列表係記述於表47中。

表47.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	8.3	12.5
3	11.5	12.2
4	10.8	9.5
5	16.4	33.2
6	22.2	13.2
7	13.6	6.5
8	14.9	6.3
9	15.3	7.7

【0430】 執行經乾燥之式I乙醇酸鹽之DVS，並顯示自0至90% RH之約7.5%之重量變化。觀察到弱遲滯，且行為大致線性。50至90% RH之重量變化係約2%。¹H NMR顯示式I:乙醇酸比係1.0: 0.8。

式I α-丁酮酸鹽

【0431】 在燒瓶中裝入攪拌子、約5.0 g的式I形式I、1.0 eq.的α-丁酮酸、及10 mL的乙酸乙酯。將懸浮液在室溫下攪拌約3天並取樣以用於測試。第二天

將懸浮液過濾並用約2 mL的乙酸乙酯洗滌，風乾約1天，接著在真空下在約40°C下乾燥約7天。

【0432】 式I α -丁酮酸鹽係藉由XRPD、¹H NMR、及DVS表徵。濕餅式I α -丁酮酸鹽之所得XRPD繞射圖係顯示於圖94中。XRPD峰列表係記述於表48中。

表48.

編號	位置°2 θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	8.3	11.3
3	10.8	10.1
4	12.3	1.6
5	12.5	1.5
6	12.7	1.9
7	16.4	6.9
8	19.0	6.3
9	21.6	5.0

【0433】 上述式I α -丁酮酸鹽係空氣並藉由XRPD表徵（圖95）。乾燥材料之XRPD峰列表係記述於表49中。

表49.

編號	位置°2 θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	16.4	15.8
3	8.3	15.1
4	10.8	11.8
5	11.5	12.6

6	20.3	12.4
7	18.5	5.9
8	19.0	5.7
9	21.6	7.1

【0434】 執行式I α -丁酮酸鹽形式B之DVS等溫線，且所得等溫線顯示自0至90% RH之約5.5%之重量變化。10至90% RH之遲滯較小，但在0與10% RH之間觀察到斜率變化。50至90% RH之重量變化係約2%。經洗滌之濕餅固體之¹H NMR顯示式I:乙醇酸比係1.0: 0.8。

式I丙酮酸鹽

【0435】 在螺紋玻璃小瓶中裝入約5克的式I形式I、約1.0 eq.的丙酮酸、及約10 mL的乙酸乙酯。將小瓶加蓋，且將懸浮液在室溫下磁性攪拌約5天。將懸浮液過濾，且將餅用約2 mL的乙酸乙酯洗滌。將餅在真空下在室溫下乾燥，且將產物單離。

【0436】 式I丙酮酸鹽係藉由XRPD、¹H NMR、及DVS表徵。經新鮮製備之固體（濕餅）之所得XRPD繞射圖係顯示於圖96中。XRPD峰列表係記述於表50中。

表50.

編號	位置°2 θ	相對強度(%)
1	6.21	100.00
2	8.34	13.30
3	10.85	11.29
4	11.56	8.27

5	13.60	6.37
6	14.51	5.59
7	20.32	10.59
8	21.73	7.08
9	22.59	5.13

【0437】 將上述式I丙酮酸鹽真空乾燥並經受XRPD。XRPD繞射圖係顯示於圖97中。XRPD峰列表係記述於表51中。

表51.

編號	位置°2θ	相對強度(%)
1	6.2	100.0
2	8.3	15.0
3	10.8	10.8
4	11.5	16.1
5	16.3	20.1
6	19.1	9.1
7	20.3	17.9
8	21.7	11.4
9	22.1	10.8

【0438】 執行式I丙酮酸鹽形式B之DVS，且所得等溫線顯示自10至90% RH之約4.3%之重量變化，其具有弱的遲滯及線性行為。自50至90% RH之重量變化係約2.5%。來自經洗滌之濾餅之固體之¹H NMR顯示1.0: 0.90之式I:丙酮酸比。

穩定性研究

【0439】 檢查式I非晶材料及形式I、形式II、形式III、及形式IV隨時間推移之純度損失，如藉由液相層析法所判定。如藉由呈現於表57中之數據所觀察到的，當相較於式I形式I或式I非晶材料時，式I形式II、形式III、及形式IV隨著時間的推移純度損失減少。

【0440】 用於穩定性研究之樣本製劑係描述如下：

式I非晶：將非晶固體之樣本置於約22°C下開放於空氣，且藉由液相層析法監測純度3天。

式I形式I：將式I形式I之樣本置於密封玻璃小瓶中，並置於約40°C及約75% RH下之腔室中，且藉由液相層析法定期監測純度。

式I形式II：將式I形式II之樣本置於開放小瓶中。將小瓶連同飽和鹽溶液一起置於容器內以提供約88% RH之濕度並密封。接著將密封之容器置於約40°C下之腔室中，且藉由液相層析法定期監測純度。

式I形式III：將式I形式II之樣本置於開放小瓶中。將小瓶連同飽和鹽溶液一起置於容器內以提供約27% RH之濕度並密封。接著將密封之容器置於約40°C下之腔室中，且藉由液相層析法定期監測純度。

式I形式IV：將式I形式IV之樣本在約0% RH下封裝在PE袋內並熱封在箔袋內部。接著將袋置於約40°C之腔室中，且藉由液相層析法定期監測純度。

【0441】 結果係記述於表52中。

表52.

持續時間 (天)	式 I 隨時間推移之純度 (純度%)					
	固體形式	式 I 非晶	式 I 形式 I	式 I 形式 II	式 I 形式 III	式 I 形式 IV
	儲存條件	約 22°C， 開放於大氣	約 40°C， 約 75% RH	約 40°C， 約 88% RH	約 40°C， 約 27% RH	約 40°C， 約 0% RH
0		95.74	99.13	98.78	98.61	99.49
1		95.45	-	98.67	98.58	-
2		95.18	-	-	-	-
3		95.05	-	-	-	-
7		-	98.37	98.64	98.55	-
14		-	97.97	98.59	98.50	99.44
28		-	96.57	-	-	99.43

* * *

【0442】 除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有本揭露所屬技術領域中具有通常知識者共同理解之相同意義。

【0443】 因此，應理解儘管已藉由較佳實施例及可選特徵具體揭示本揭露，但所屬技術領域中具有通常知識者可採用本文所揭示之在其中體現之本揭露之修改、改善、及變化，且此類修改、改善、及變化被視為在本揭露之範疇內。本文所提供之材料、方法、及實例代表較佳實施例，係例示性的，且不意欲作為對本揭露之範疇的限制。

【0444】 本揭露已廣泛地且一般地描述於本文中。落入一般揭露內之各個較窄物種及亞屬群組亦形成本揭露之一部分。此包括以前提或負面限制自屬移除之任何標的之本揭露之一般描述，無論所刪除之材料是否具體陳述於本文中。

【0445】 此外，當本揭露之特徵或態樣係以馬庫西群組之用語描述時，所屬技術領域中具有通常知識者將理解本揭露亦藉此以馬庫西群組之任何個別成員或成員子群之用語描述。

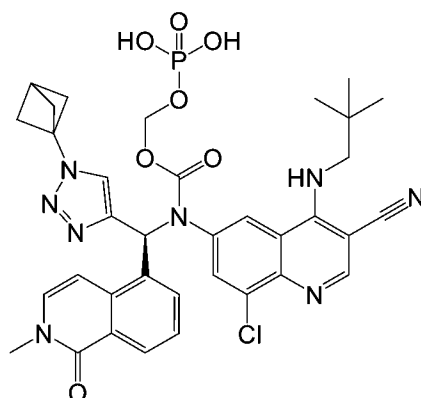
【0446】 應理解的是，雖然本揭露已結合以上實施例描述，但前述描述及實例意欲說明而非限制本揭露之範疇。本揭露之範疇內之其他態樣、優點、及修改對於本揭露所屬之技術領域中具有通常知識者而言將為顯而易見的。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式I形式II之固體形式，其中該式I具有以下結構：



(I)

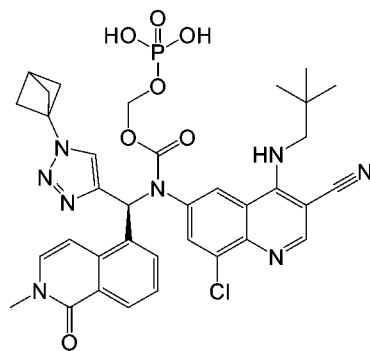
其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在7.4、8.8、9.4、10.6、12.3及26.1度2θ正負0.2度2θ之2θ反射。

【請求項2】 如請求項1之固體形式，其中X射線繞射圖案進一步包含在14.7、18.1、及22.4度2θ正負0.2度2θ之2θ反射。

【請求項3】 如請求項1或2之固體形式，其具有實質上如圖7中所示之X射線繞射圖案。

【請求項4】 如請求項1或2之固體形式，其具有實質上如圖8中所示之全圖Pawley精修繞射圖(whole pattern Pawley Refinement diffractogram)。

【請求項5】 一種式I形式III之固體形式，其中該式I具有以下結構：



(I)

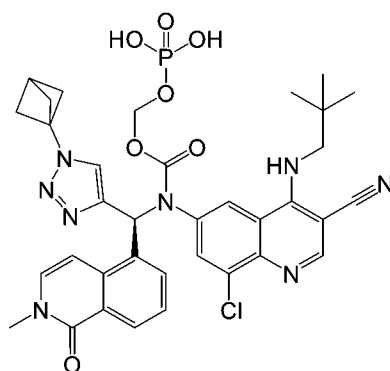
其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在7.8、8.9、9.8、10.7、12.5及20.1度2 θ 正負0.2度2 θ 之2 θ 反射。

【請求項6】 如請求項5之固體形式，其中X射線繞射圖案進一步包含在15.5、18.2、及22.9度2 θ 正負0.2度2 θ 之2 θ 反射。

【請求項7】 如請求項5或6之固體形式，其具有實質上如圖11中所示之X射線繞射圖案。

【請求項8】 如請求項5或6之固體形式，其具有實質上如圖14中所示之動態蒸氣吸著等溫線。

【請求項9】 一種式I形式IV之固體形式，其中該式I具有以下結構：



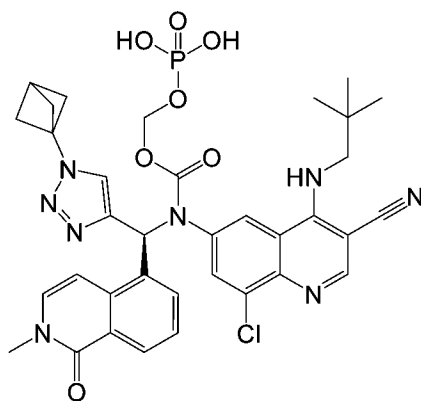
(I)

其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在8.0、9.0、9.9、10.8、18.1及20.0度2 θ 正負0.2度2 θ 之2 θ 反射。

【請求項10】 如請求項9之固體形式，其中X射線繞射圖案進一步包含在15.6、22.8、及24.9度2 θ 正負0.2度2 θ 之2 θ 反射。

【請求項11】 如請求項9或10之固體形式，其具有實質上如圖16中所示之X射線繞射圖案。

【請求項12】 一種式I形式VII之固體形式，其中該式I具有以下結構：



(I)

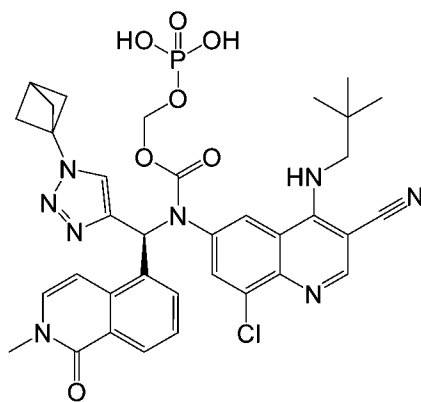
其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在6.2、8.4、10.3、10.9、11.7及22.6度2 θ 正負0.2度2 θ 之2 θ 反射。

【請求項13】如請求項12之固體形式，其中X射線繞射圖案進一步包含在16.1、16.4、及17.3度2 θ 正負0.2度2 θ 之2 θ 反射。

【請求項14】如請求項12或13之固體形式，其具有實質上如圖22中所示之X射線繞射圖案。

【請求項15】如請求項12或13之固體形式，其在經受熱重分析-質譜法時，在約50至125°C之溫度下具有約2.9 wt%之質量損失。

【請求項16】一種式I形式IX之固體形式，其中該式I具有以下結構：



(I)

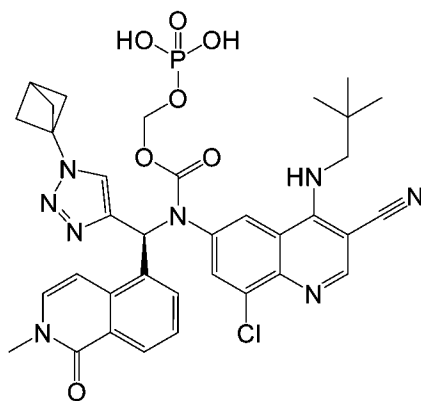
其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在5.7、5.8、7.2、10.7、15.3及17.1度 2θ 正負0.2度 2θ 之 2θ 反射。

【請求項17】如請求項16之固體形式，其中X射線繞射圖案進一步包含在7.4、10.0、及8.9度 2θ 正負0.2度 2θ 之 2θ 反射。

【請求項18】如請求項16或17之固體形式，其具有實質上如圖24中所示之X射線繞射圖案。

【請求項19】如請求項16或17之固體形式，其在經受熱重分析-質譜法時，在30°C下具有約6.3%之質量損失。

【請求項20】一種式I S-苦杏仁酸鹽形式A之固體形式，其中該式I具有以下結構：



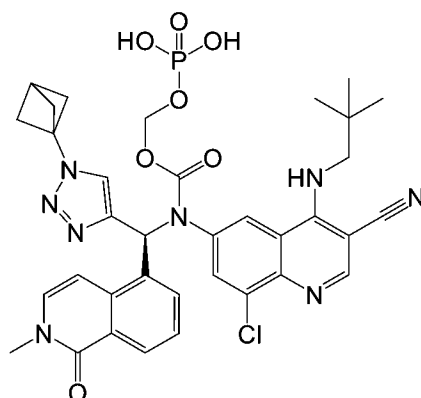
(I)

其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在5.5、5.7、6.3、11.4、16.6及20.8度 2θ 正負0.2度 2θ 之 2θ 反射。

【請求項21】如請求項20之固體形式，其中X射線繞射圖案進一步包含在10.0、10.4、及19.0度 2θ 正負0.2度 2θ 之 2θ 反射。

【請求項22】如請求項20或21之固體形式，其具有實質上如圖64中所示之X射線繞射圖案。

【請求項23】 一種式I S-苦杏仁酸鹽形式B之固體形式，其中該式I具有以下結構：



(I)

其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在5.7、6.2、8.0、8.4、11.7及22.6度2θ正負0.2度2θ之2θ反射。

【請求項24】 如請求項23之固體形式，其中X射線繞射圖案進一步包含在13.5、16.0、及16.6度2θ正負0.2度2θ之2θ反射。

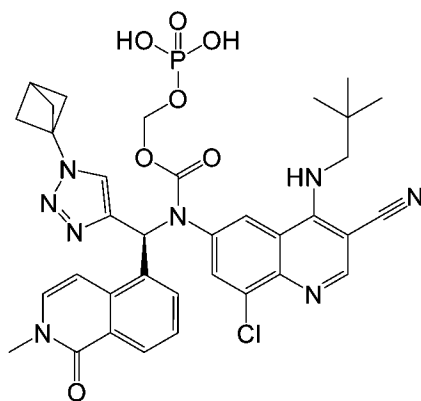
【請求項25】 如請求項23或24之固體形式，其具有實質上如圖65中所示之X射線繞射圖案。

【請求項26】 如請求項23或24之固體形式，其具有包含在約50°C至約75°C之第一吸熱事件及在約150°C下之第二吸熱事件的微差掃描熱量法熱分析圖。

【請求項27】 如請求項23或24之固體形式，其具有實質上如圖66中所示之微差掃描熱量法熱分析圖。

【請求項28】 如請求項23或24之固體形式，其具有實質上如圖67中所示之熱重分析。

【請求項29】 一種式I R-苦杏仁酸鹽形式A之固體形式，其中該式I具有以下結構：



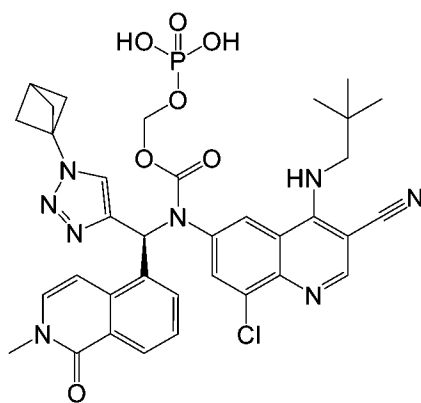
(I)

其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在5.4、5.7、6.2、7.8、11.5及16.5度2 θ 正負0.2度2 θ 之2 θ 反射。

【請求項30】 如請求項29之固體形式，其中X射線繞射圖案進一步包含在10.5、13.4、及18.5度2 θ 正負0.2度2 θ 之2 θ 反射。

【請求項31】 如請求項29或30之固體形式，其具有實質上如圖92中所示之X射線繞射圖案。

【請求項32】 一種式I R-苦杏仁酸鹽形式B之固體形式，其中該式I具有以下結構：



(I)

其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在6.2、8.3、15.9、16.3、17.0及22.4度2 θ 正負0.2度2 θ 之2 θ 反射。

【請求項33】如請求項32之固體形式，其中X射線繞射圖案進一步包含在10.0、10.8、及11.6度 2θ 正負0.2度 2θ 之 2θ 反射。

【請求項34】如請求項32或33之固體形式，其具有實質上如圖77中所示之X射線繞射圖案。

【請求項35】如請求項32或33之固體形式，其具有包含在約50°C下開始之第一吸熱及在約150°C下開始之第二吸熱的微差掃描熱量法熱分析圖。

【請求項36】如請求項32或33之固體形式，其具有實質上如圖78中所示之微差掃描熱量法熱分析圖。

【請求項37】如請求項32或33之固體形式，其具有實質上如圖79中所示之熱重分析。

【請求項38】一種醫藥組成物，其包含治療有效量的如請求項1至37中任一項之固體形式及醫藥上可接受之載劑。

【請求項39】一種醫藥組成物，其包含：
治療有效量之

式I形式II之固體形式，其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在7.4、

8.8、9.4、10.6、12.3及26.1度 2θ 正負0.2度 2θ 之 2θ 反射；

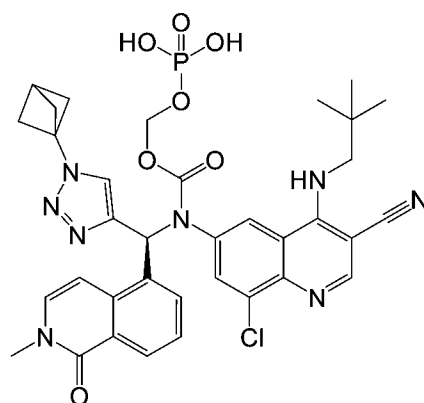
式I形式III之固體形式，其中該固體形式之X射線繞射圖案具有在7.8、

8.9、9.8、10.7、12.5及20.1度 2θ 正負0.2度 2θ 之 2θ 反射，及

式I形式IV之固體形式之混合物，其中該固體形式之X射線繞射圖案具有

在8.0、9.0、9.9、10.8、18.1及20.0度 2θ 正負0.2度 2θ 之 2θ 反射，及

醫藥上可接受之載劑，其中該式I具有以下結構：



(I)。

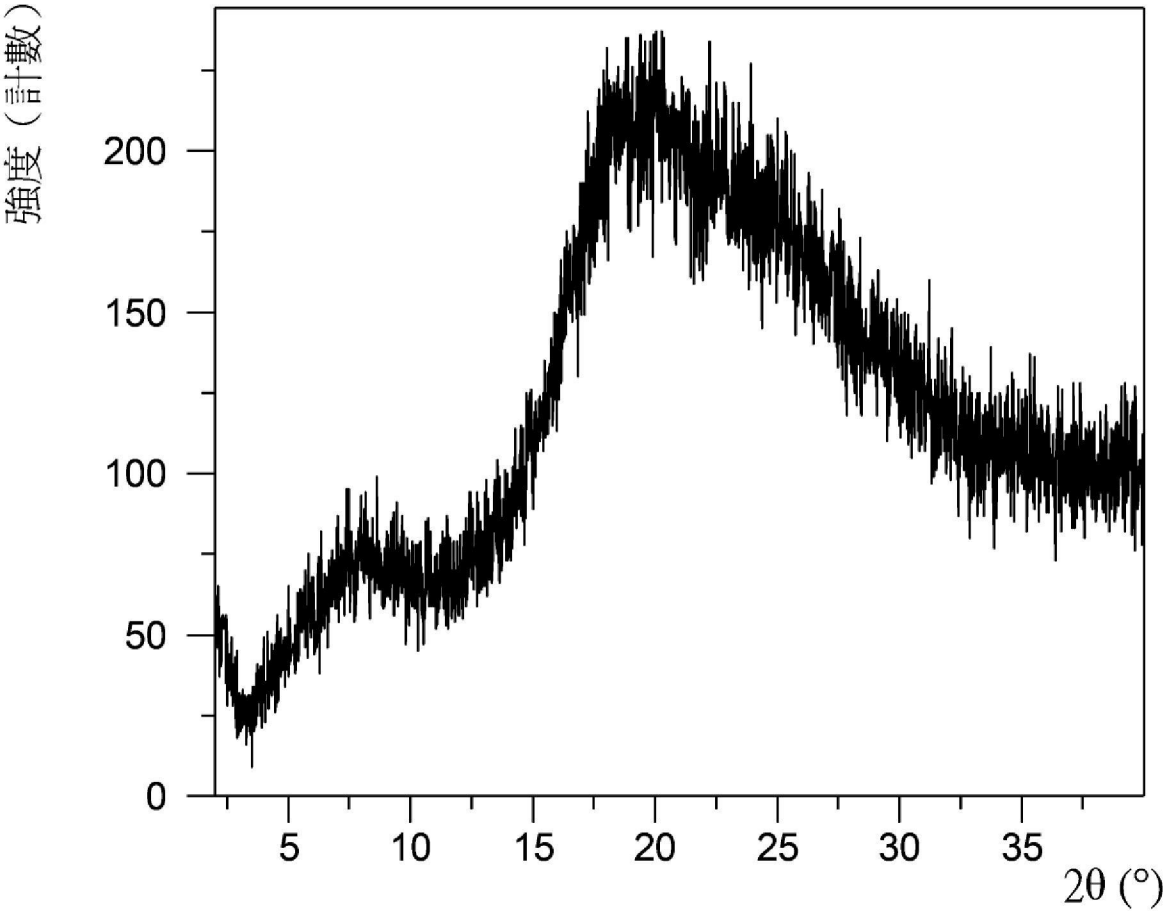
【請求項40】如請求項38或39之醫藥組成物，其進一步包含一至三種額外治療劑。

【請求項41】如請求項40之醫藥組成物，其中該等額外治療劑中之至少一者對發炎性疾病具有活性。

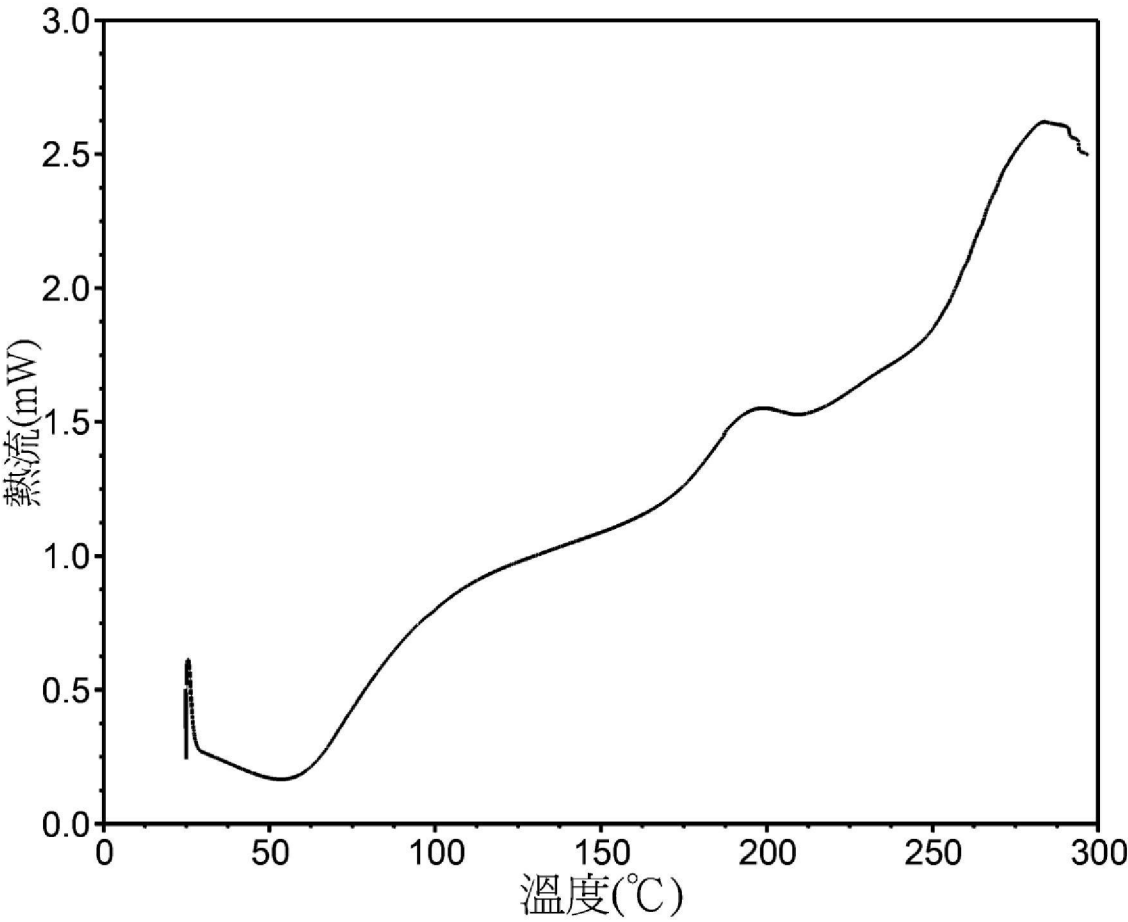
【請求項42】如請求項38或39之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係呈單位劑型。

【請求項43】如請求項42之醫藥組成物，其中該單位劑型係錠劑。

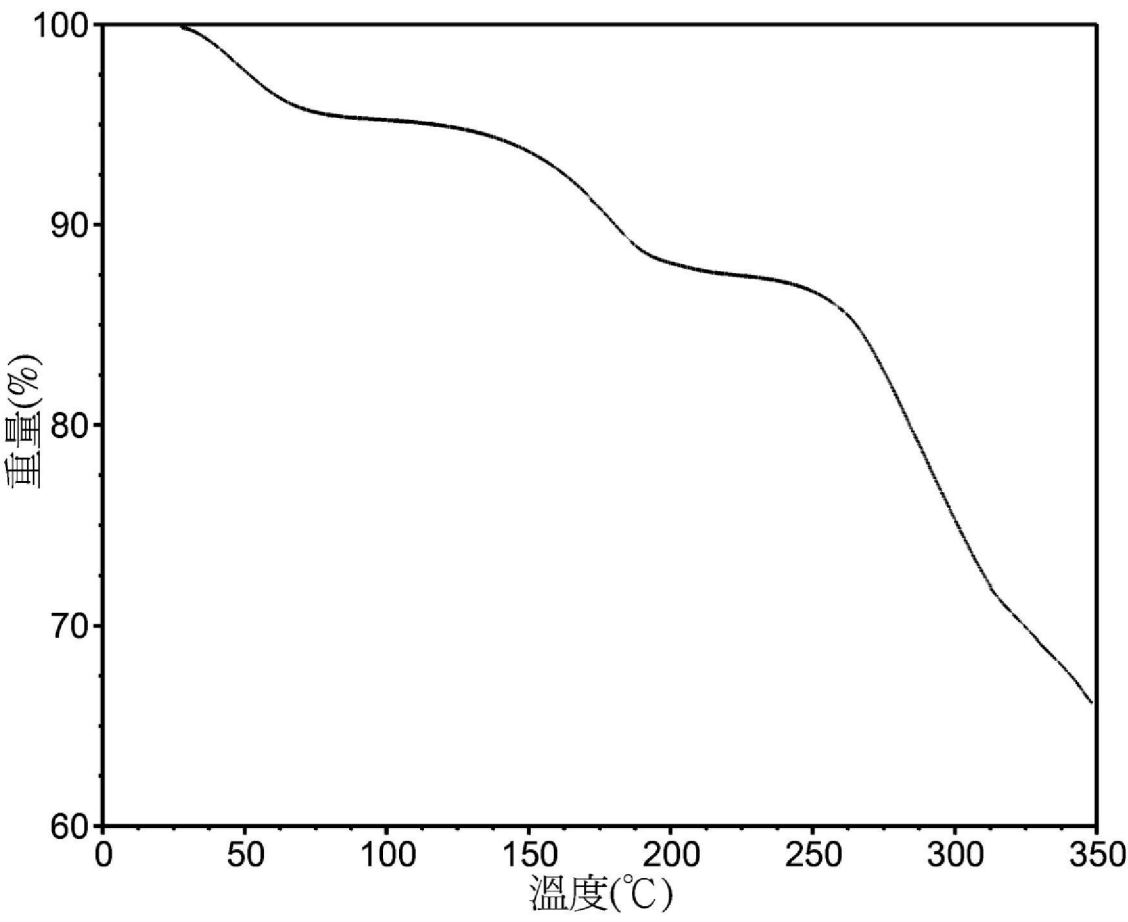
【發明圖式】



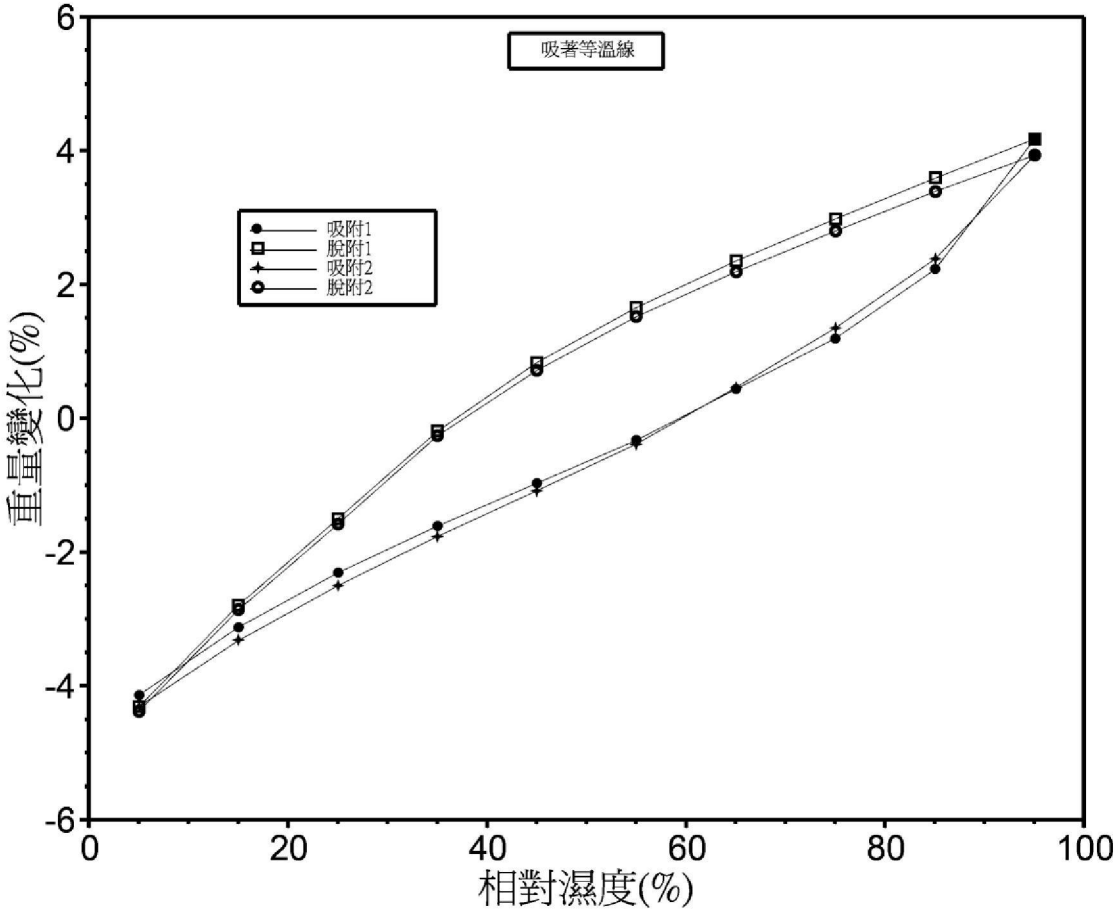
【圖1】



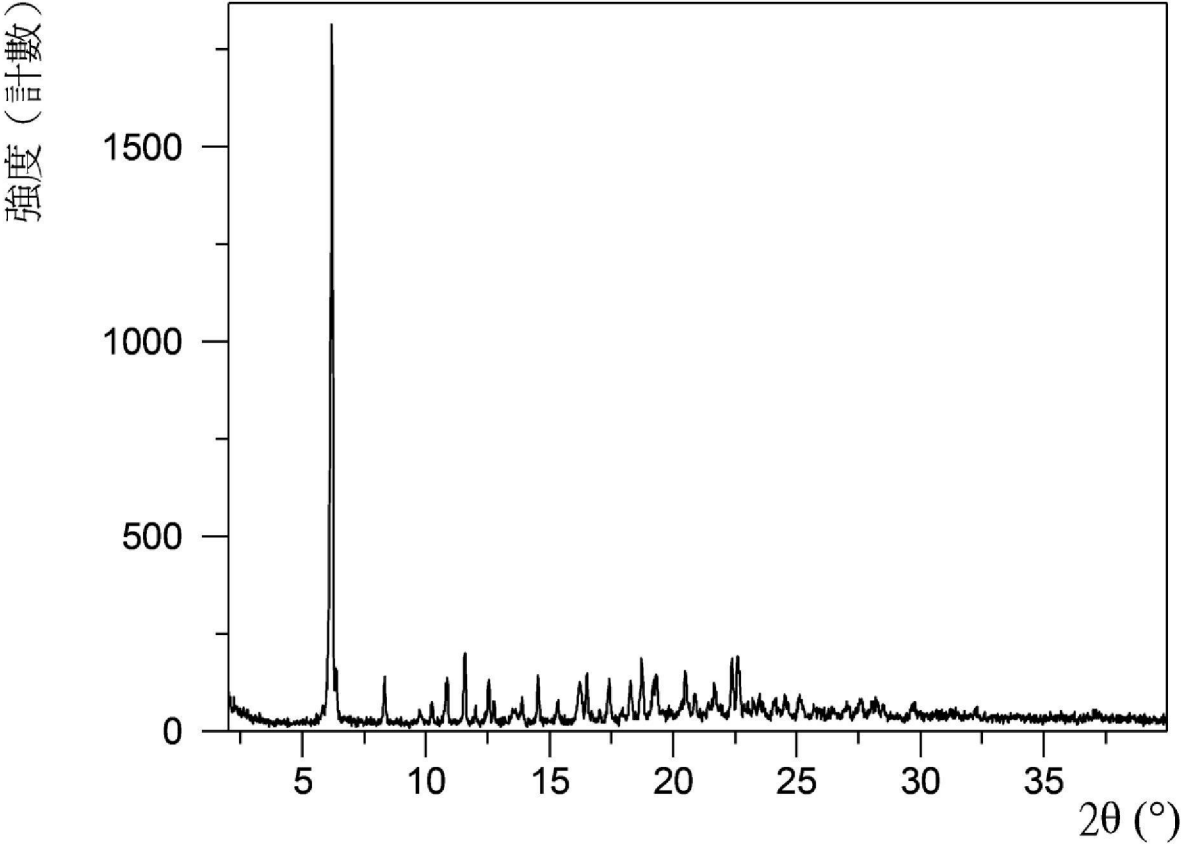
【圖2】



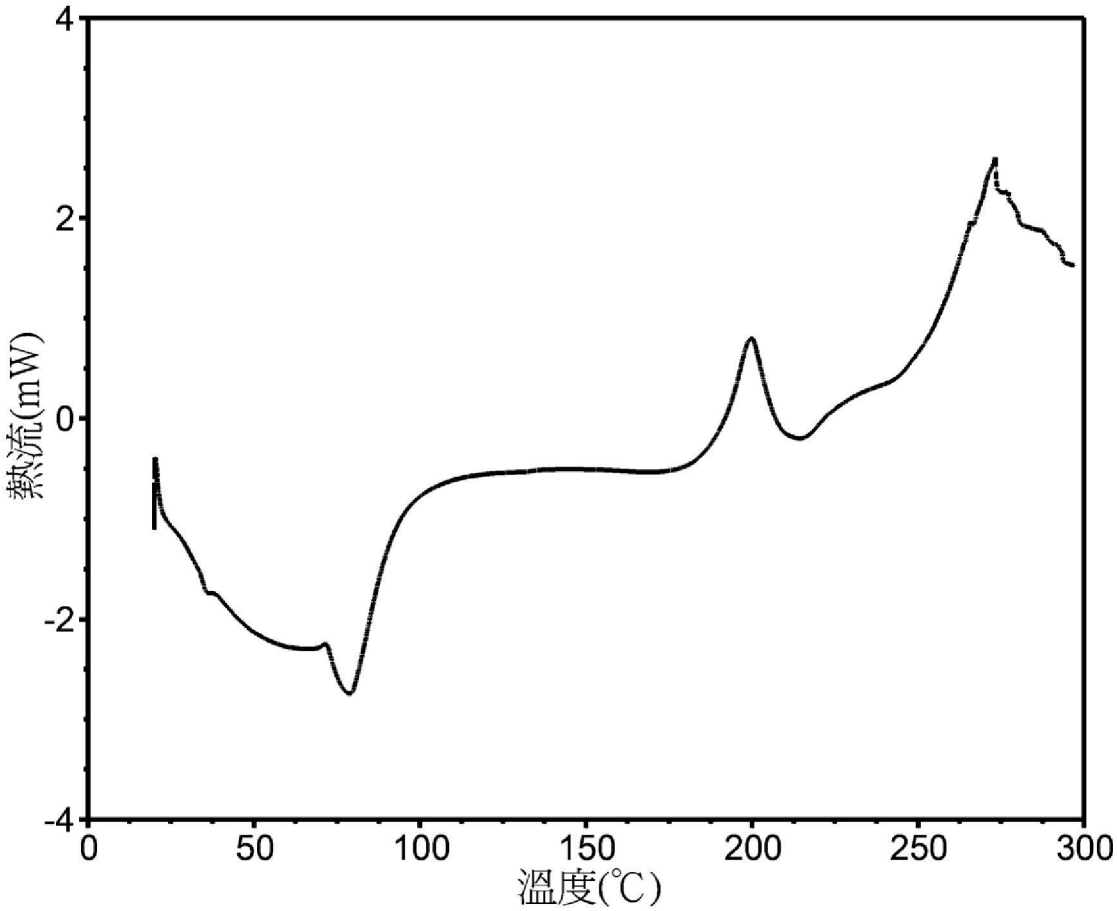
【圖3】



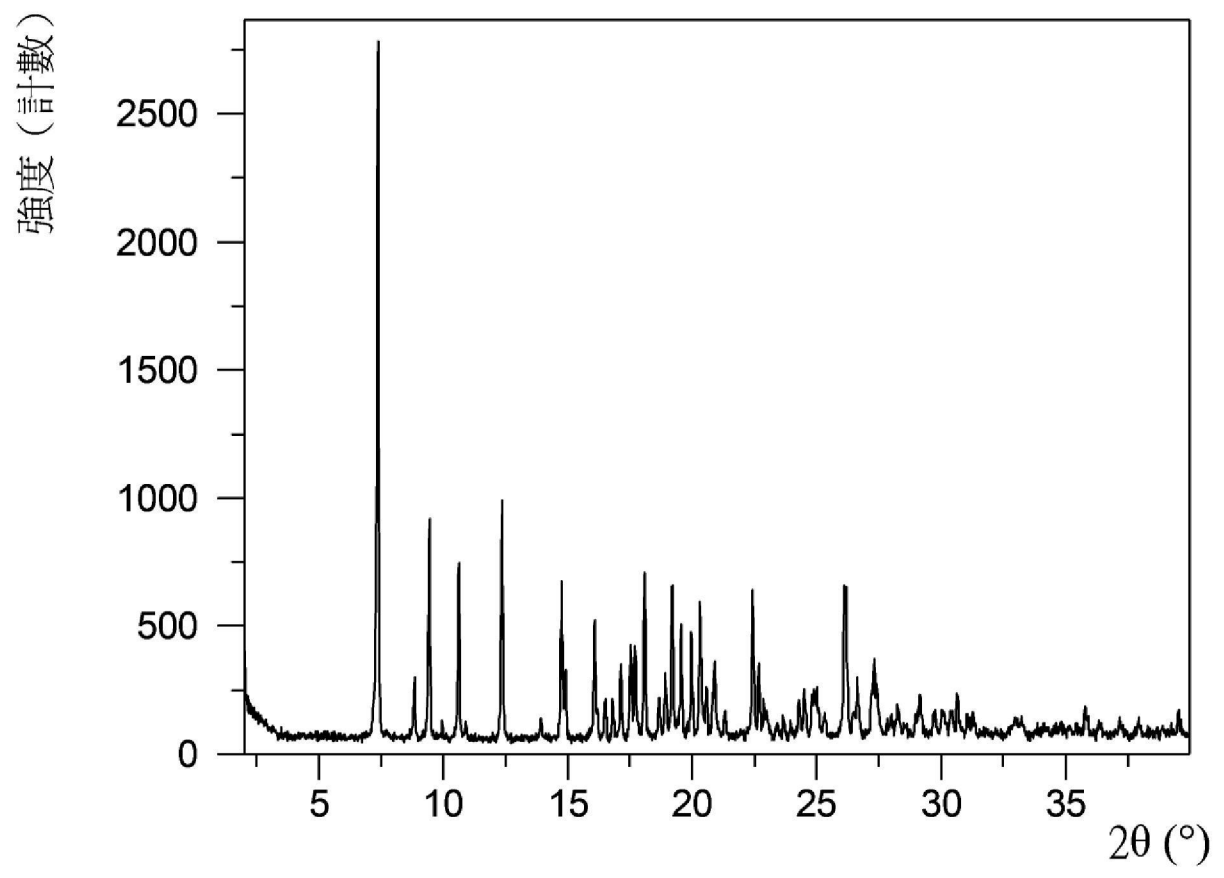
【圖4】



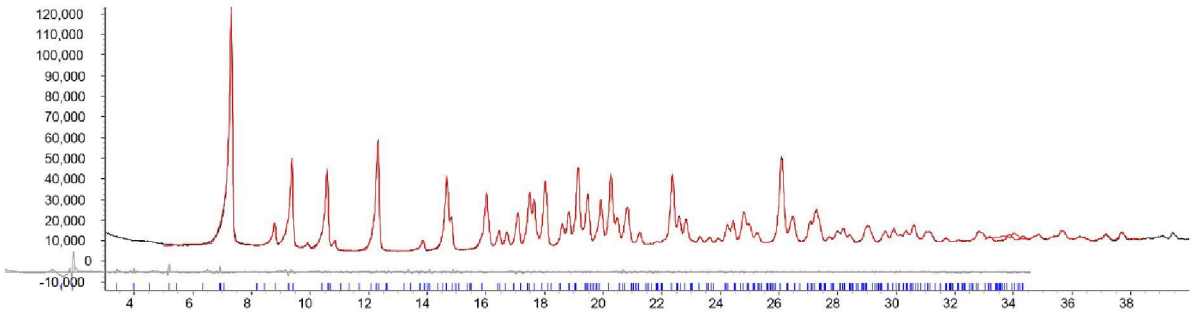
【圖5】



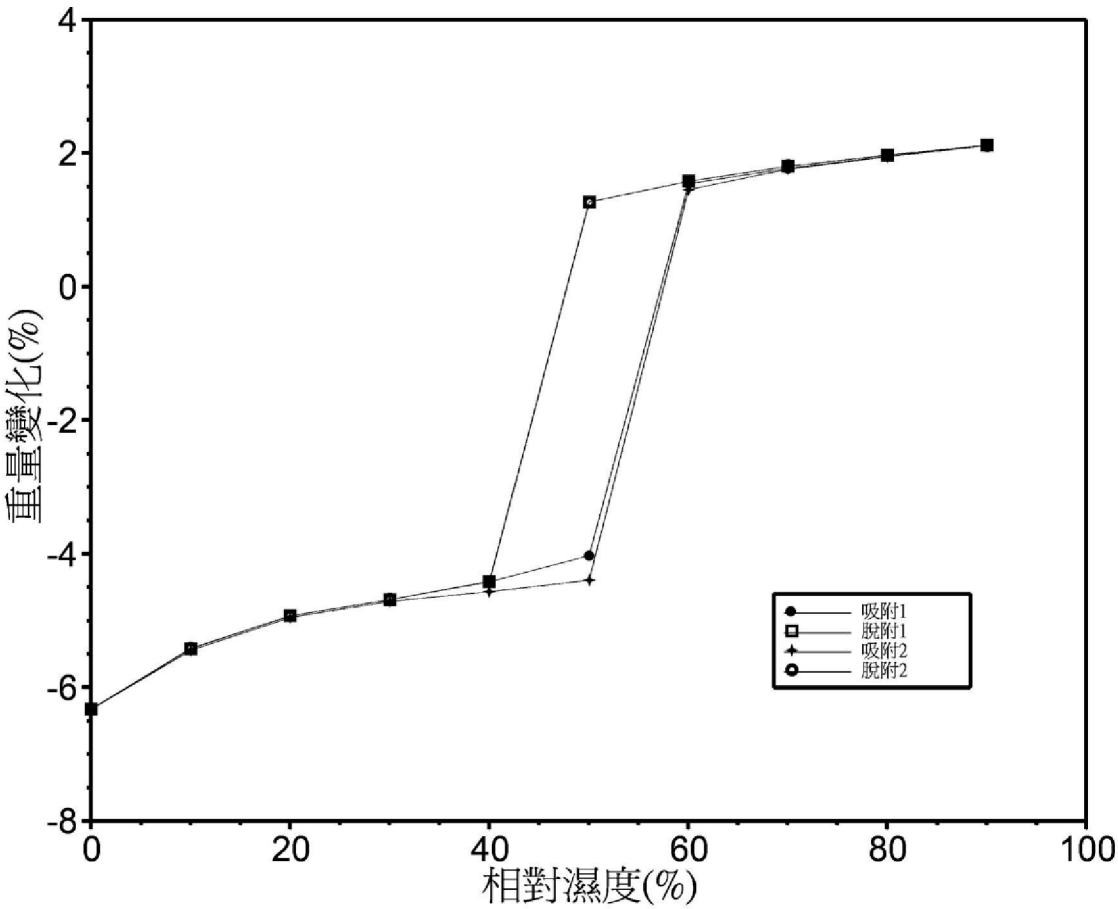
【圖6】



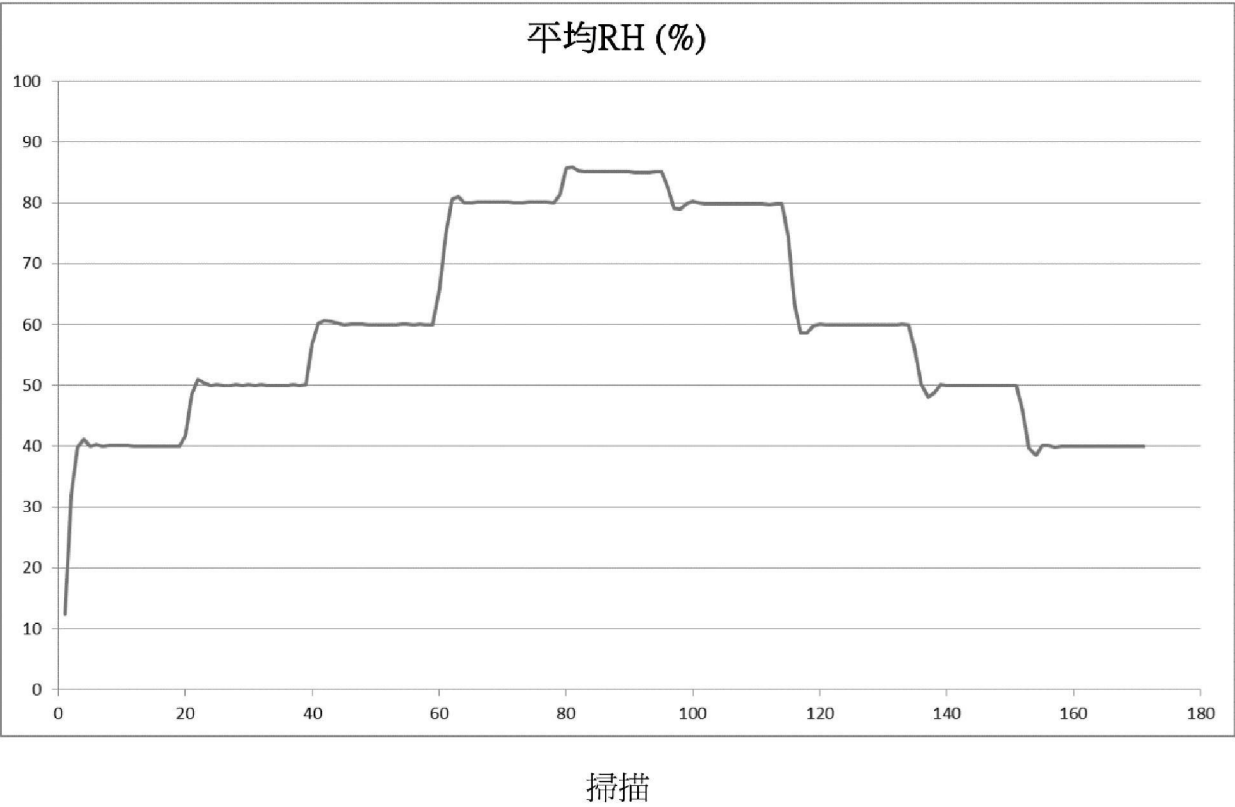
【圖7】



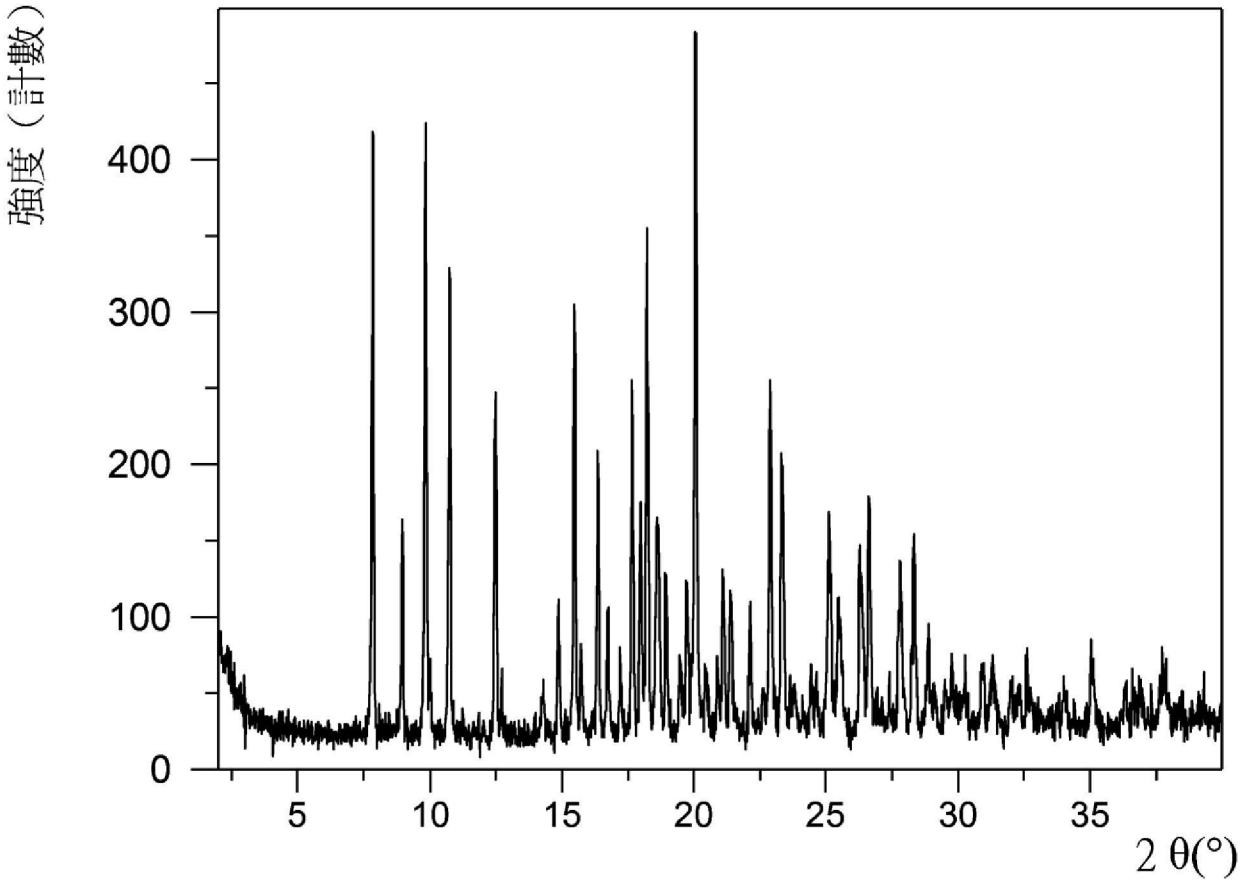
【圖8】



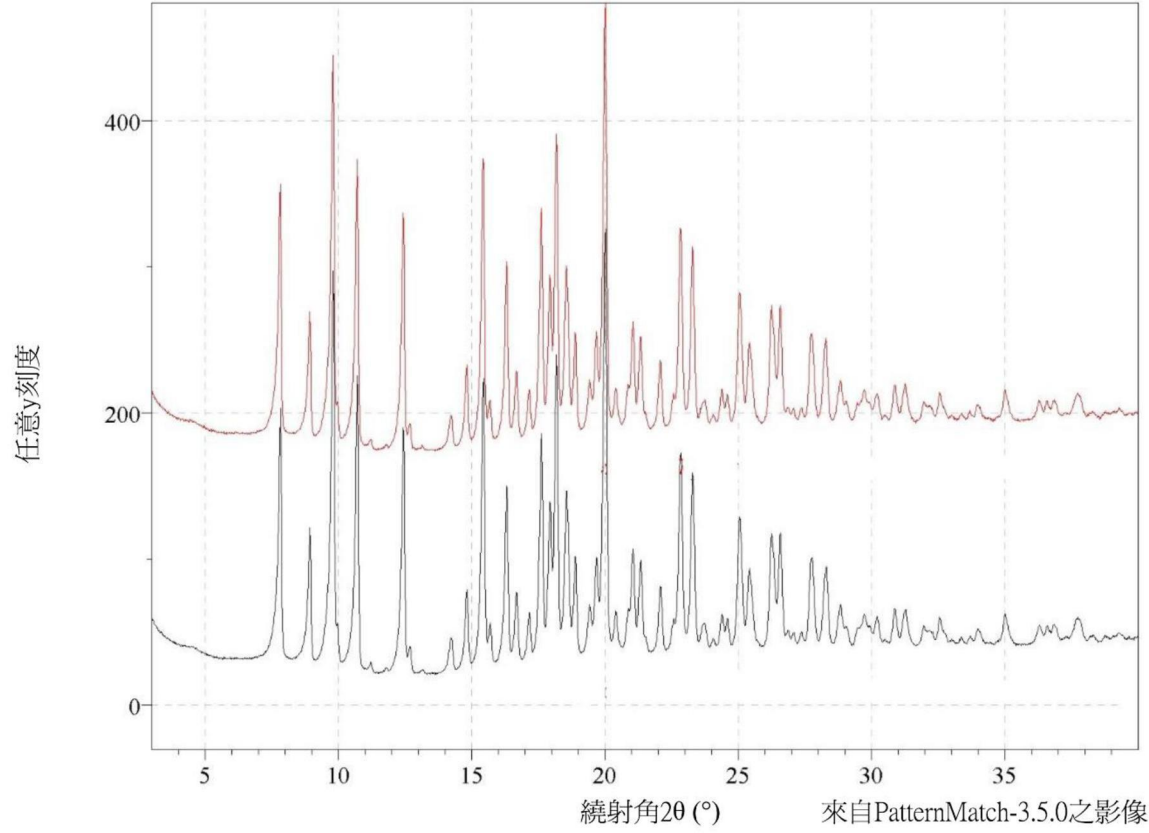
【圖9】



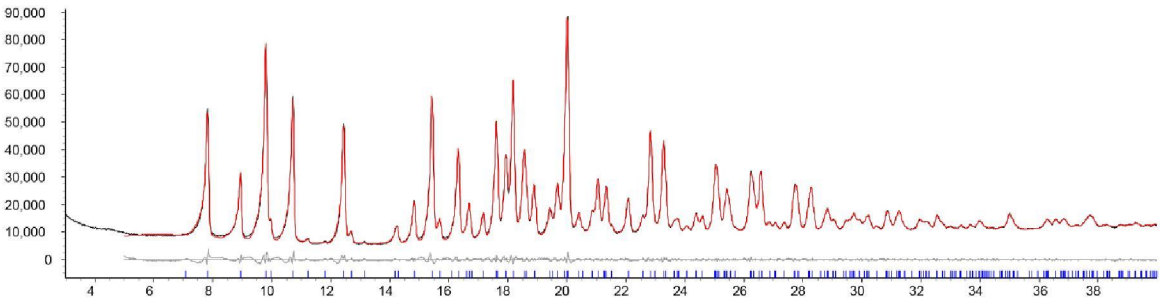
【圖10】



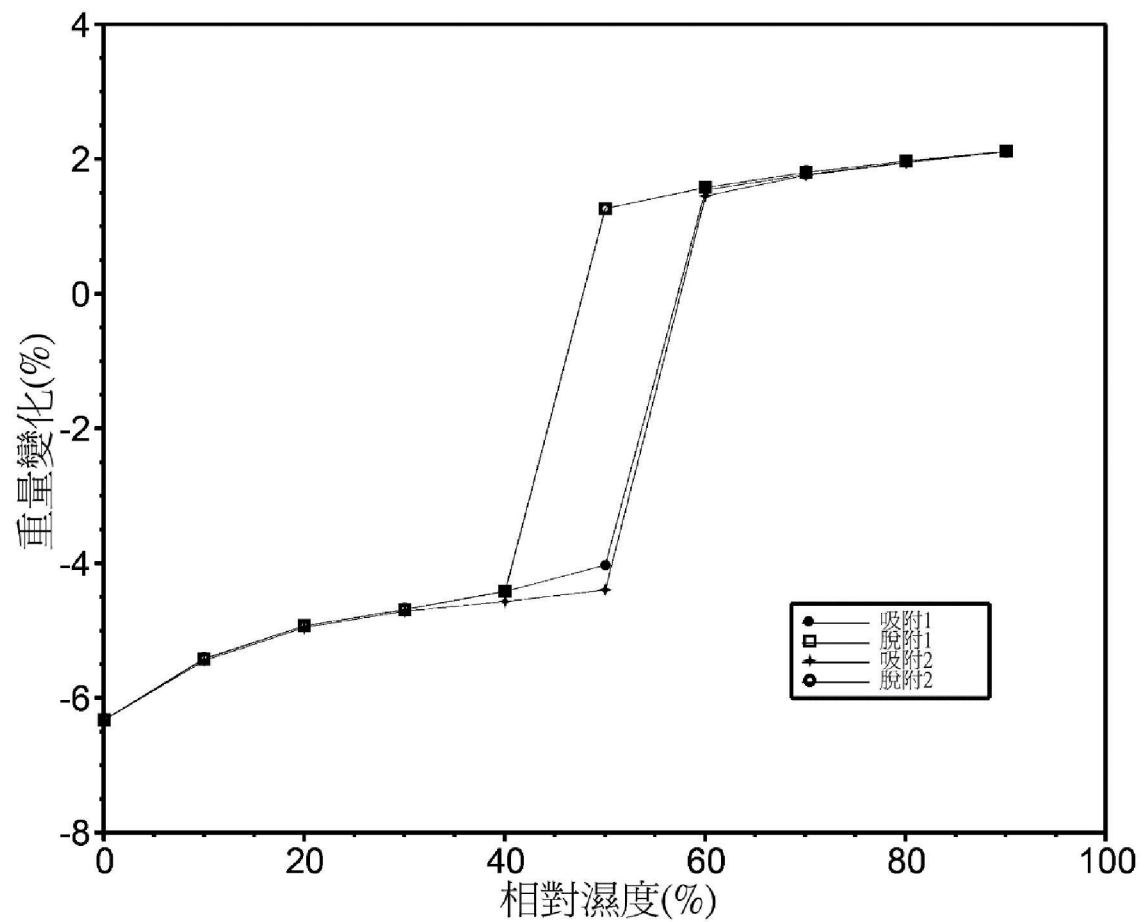
【圖11】



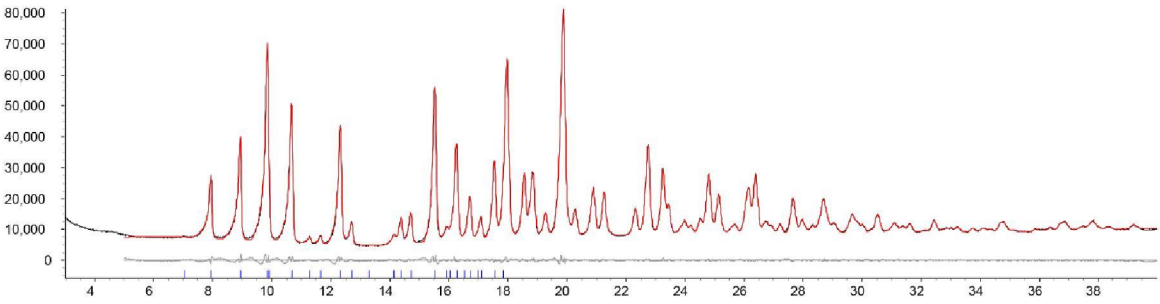
【圖12】



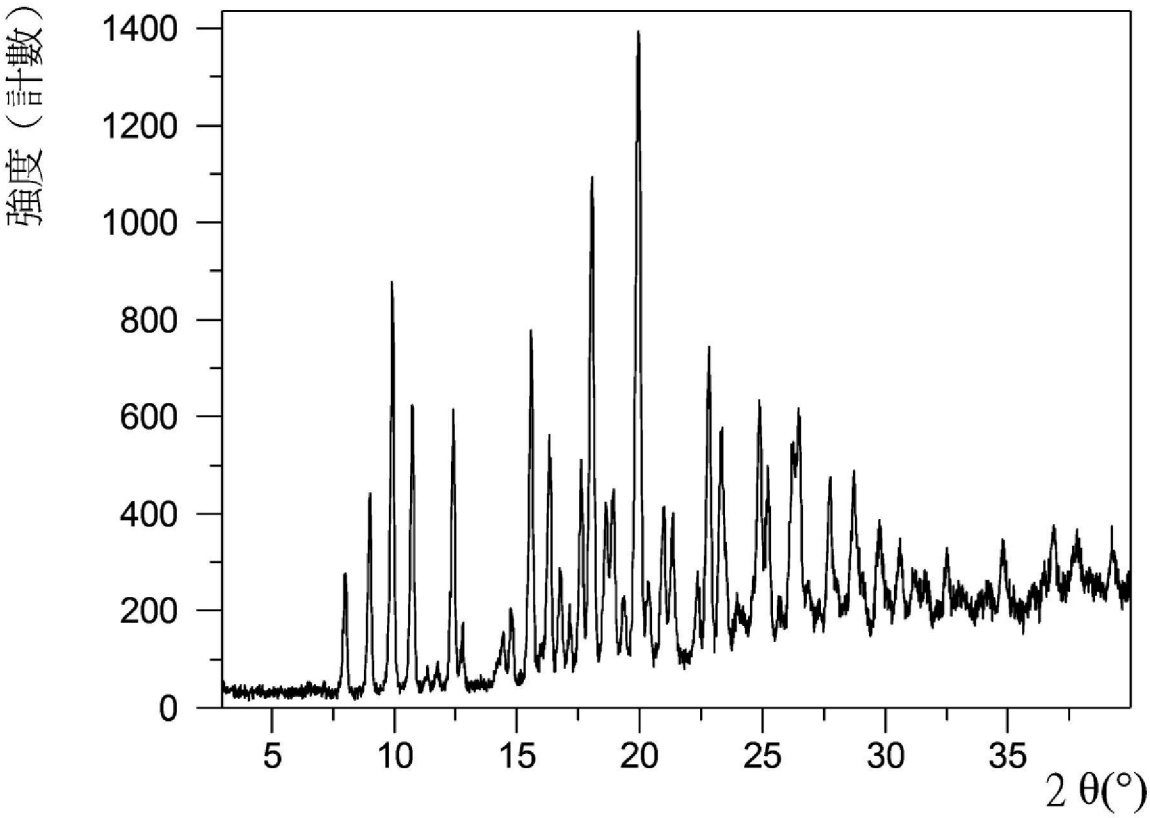
【圖13】



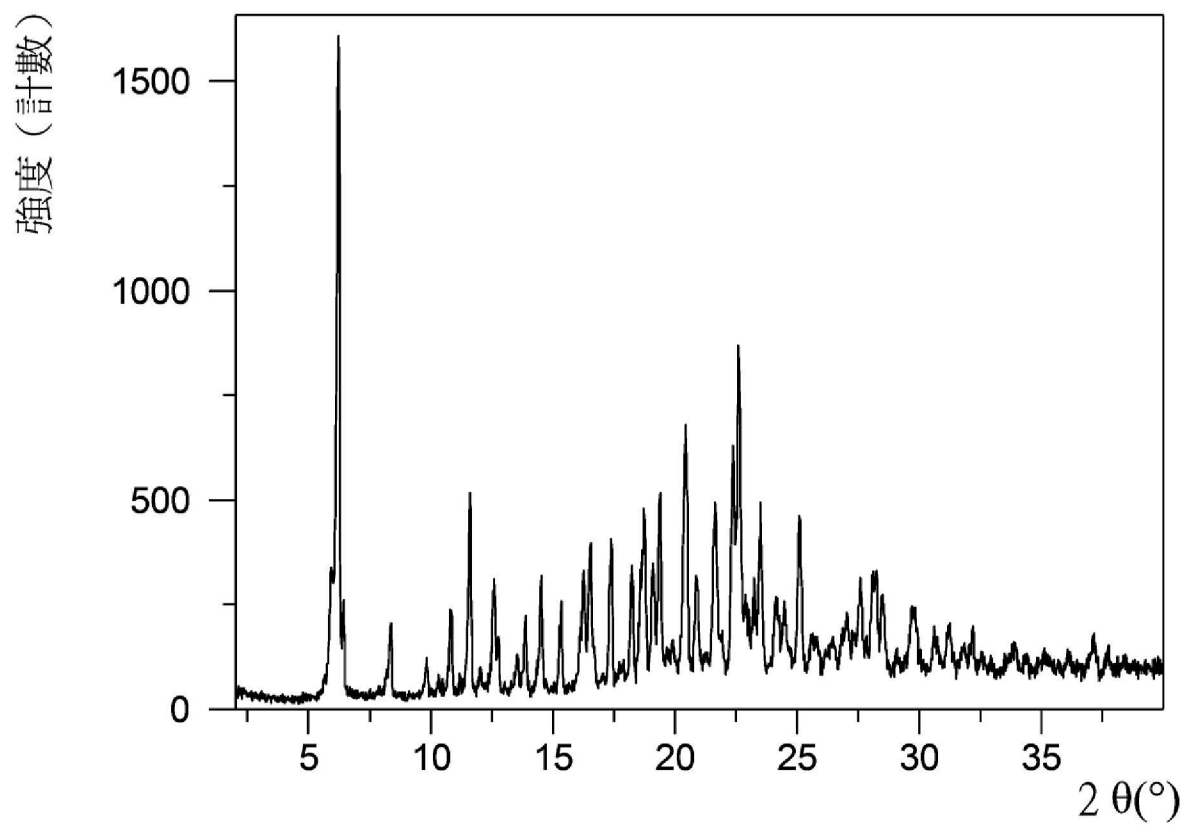
【圖14】



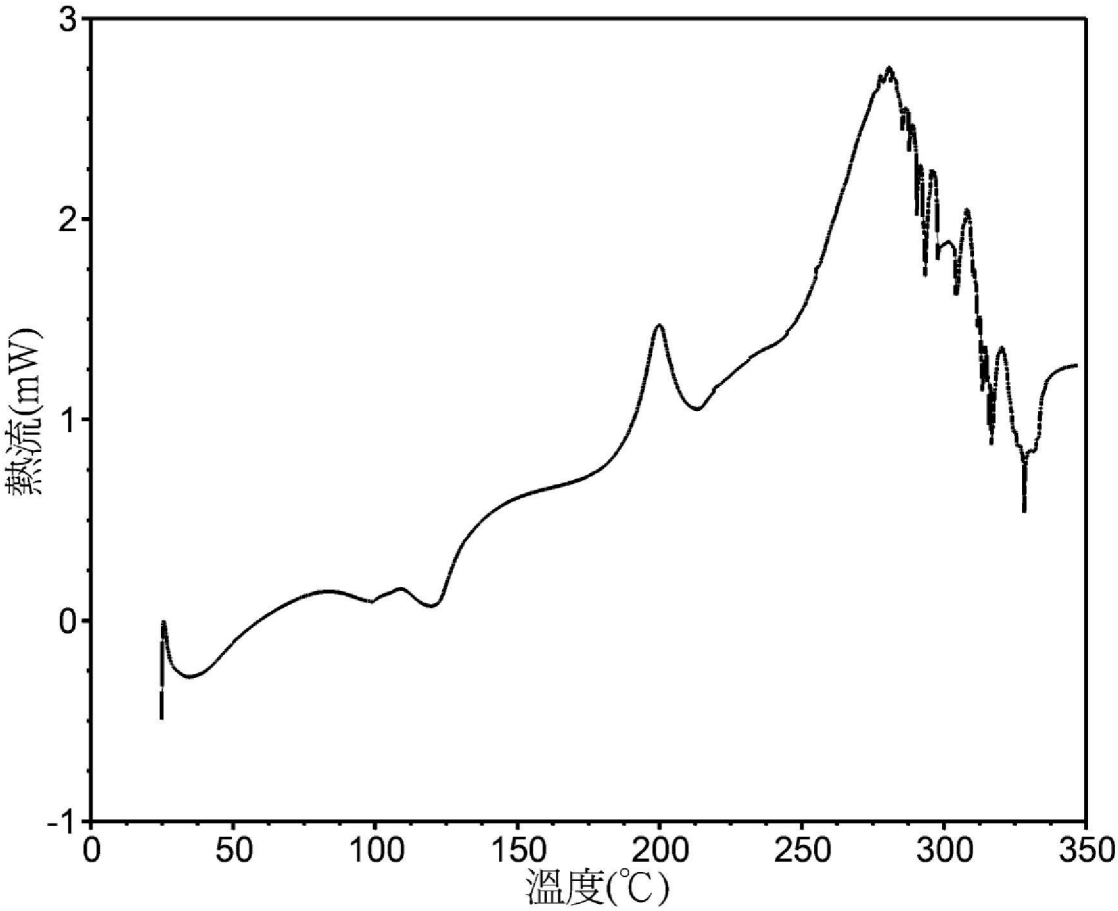
【圖15】



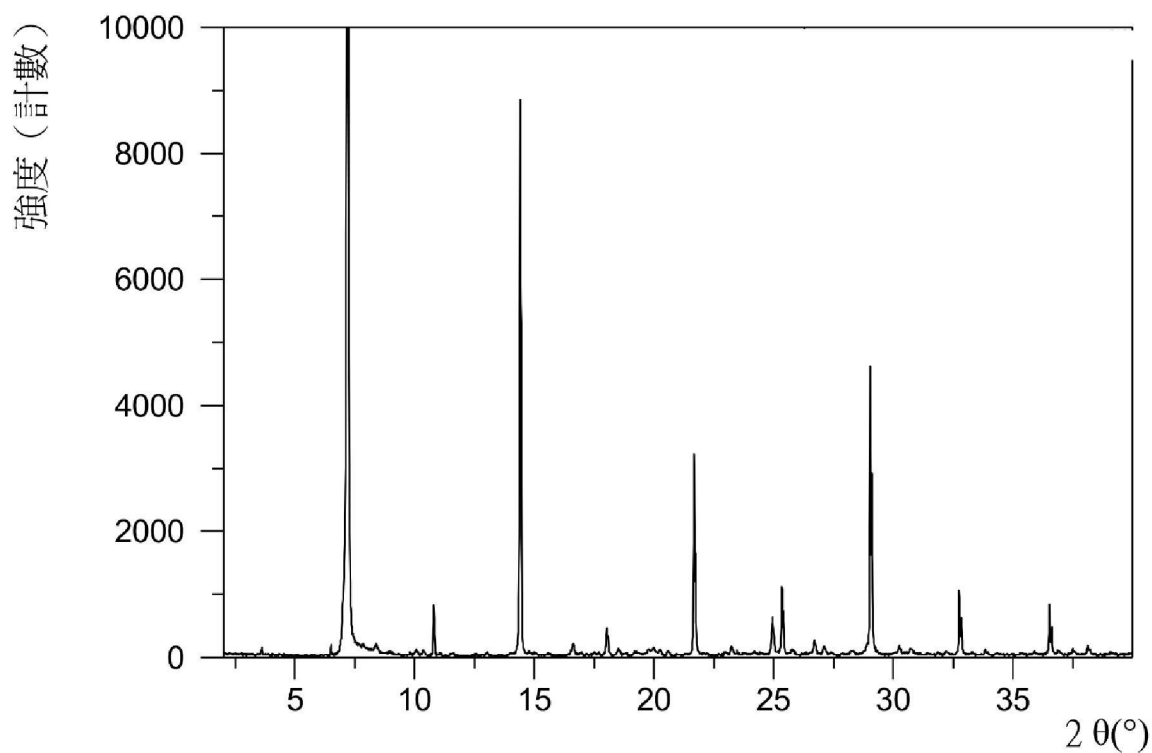
【圖16】



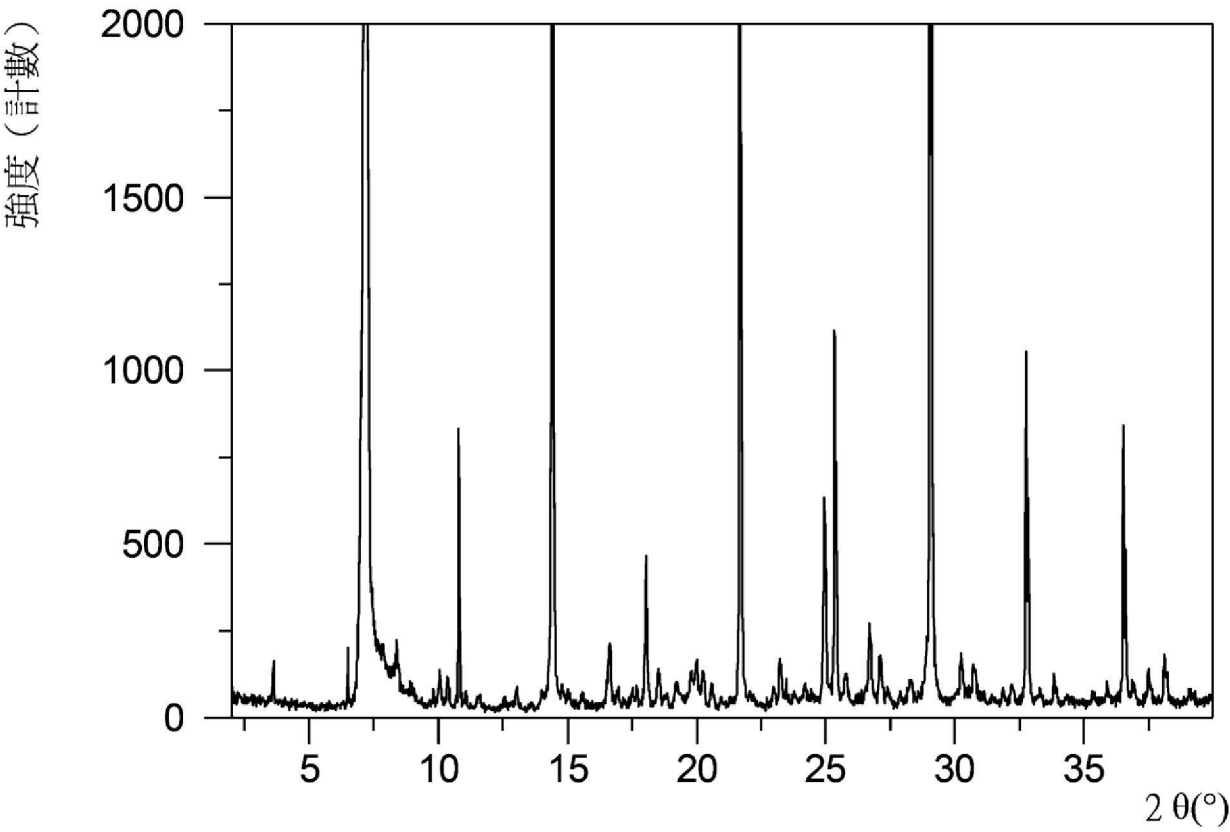
【圖17】



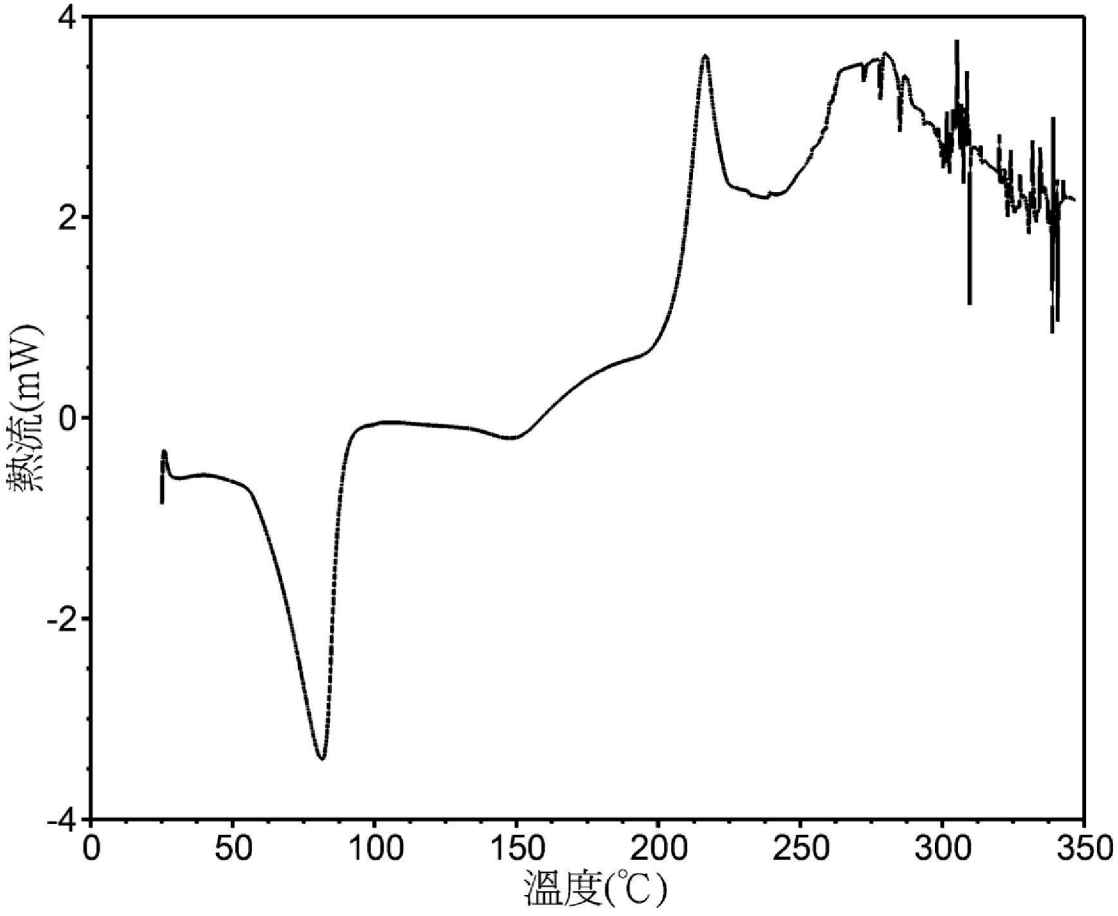
【圖18】



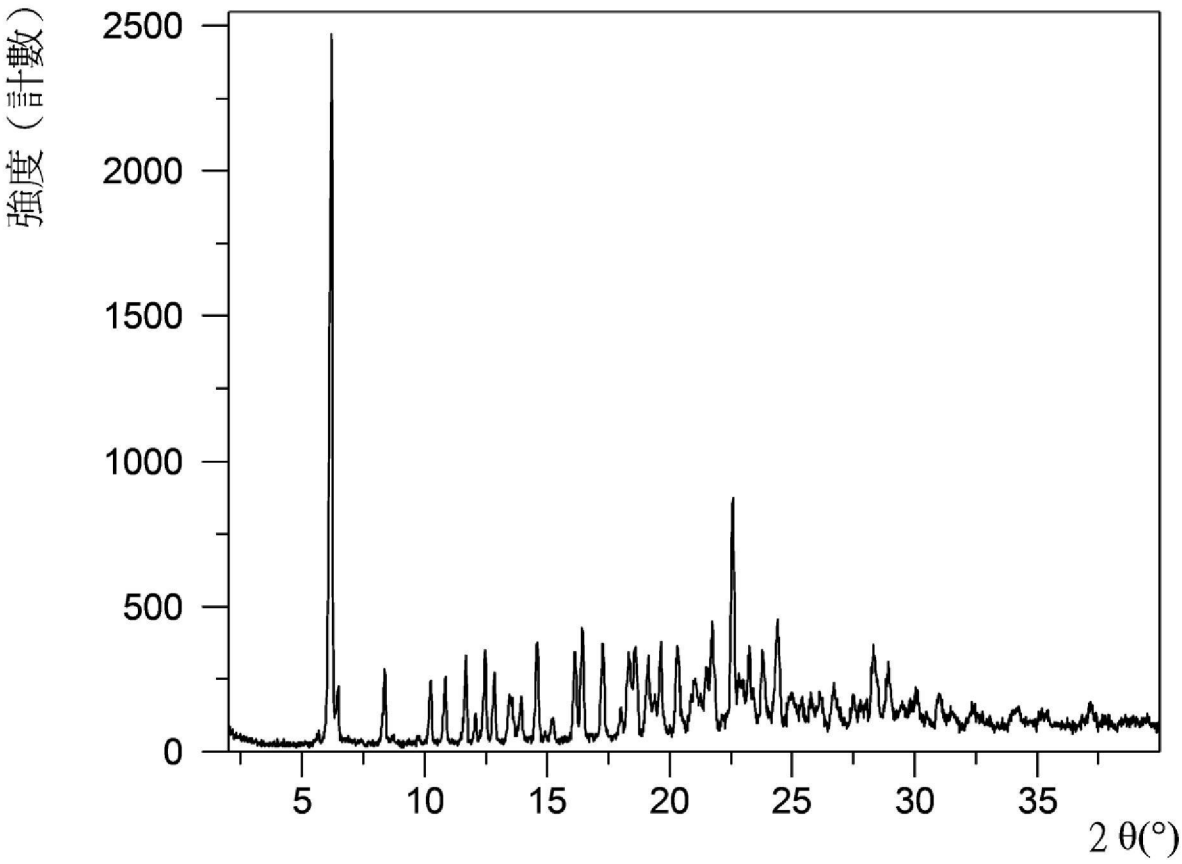
【圖19】



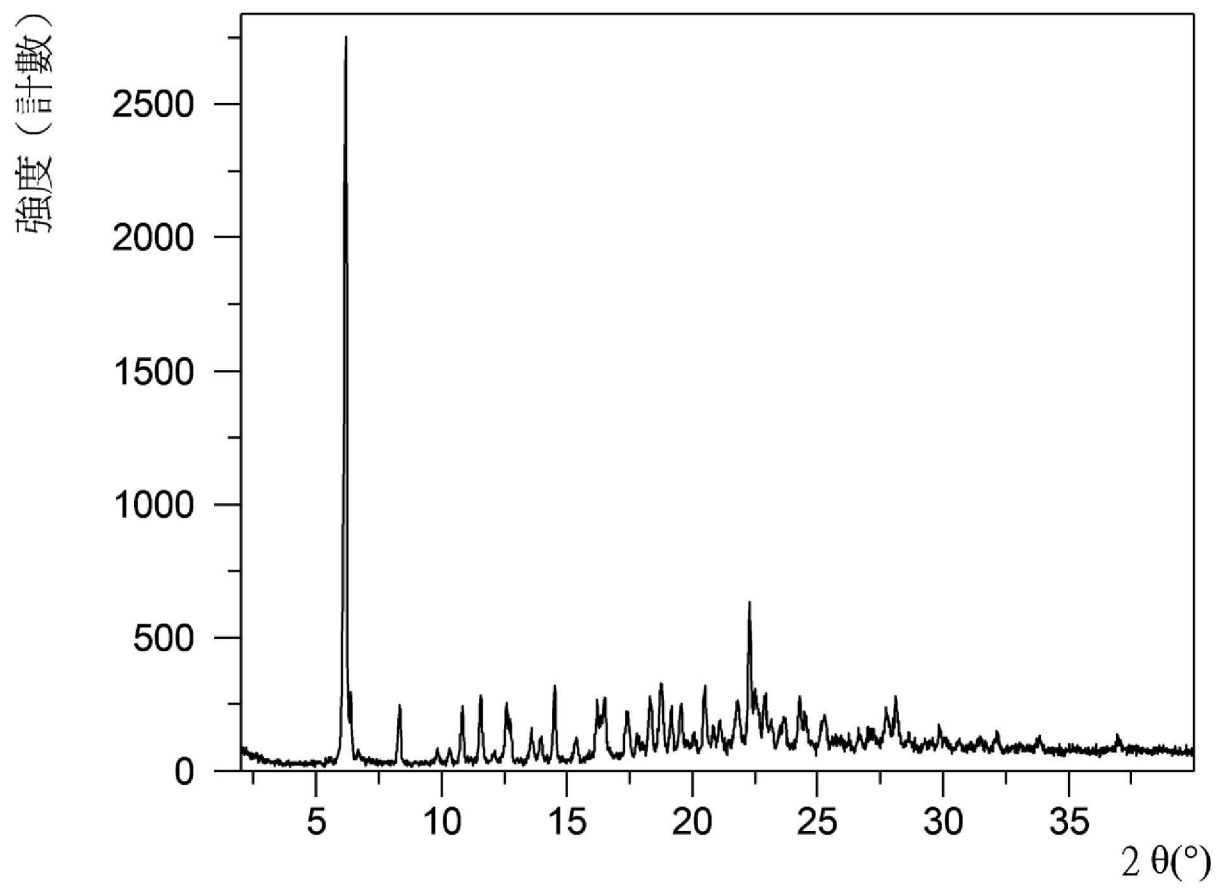
【圖20】



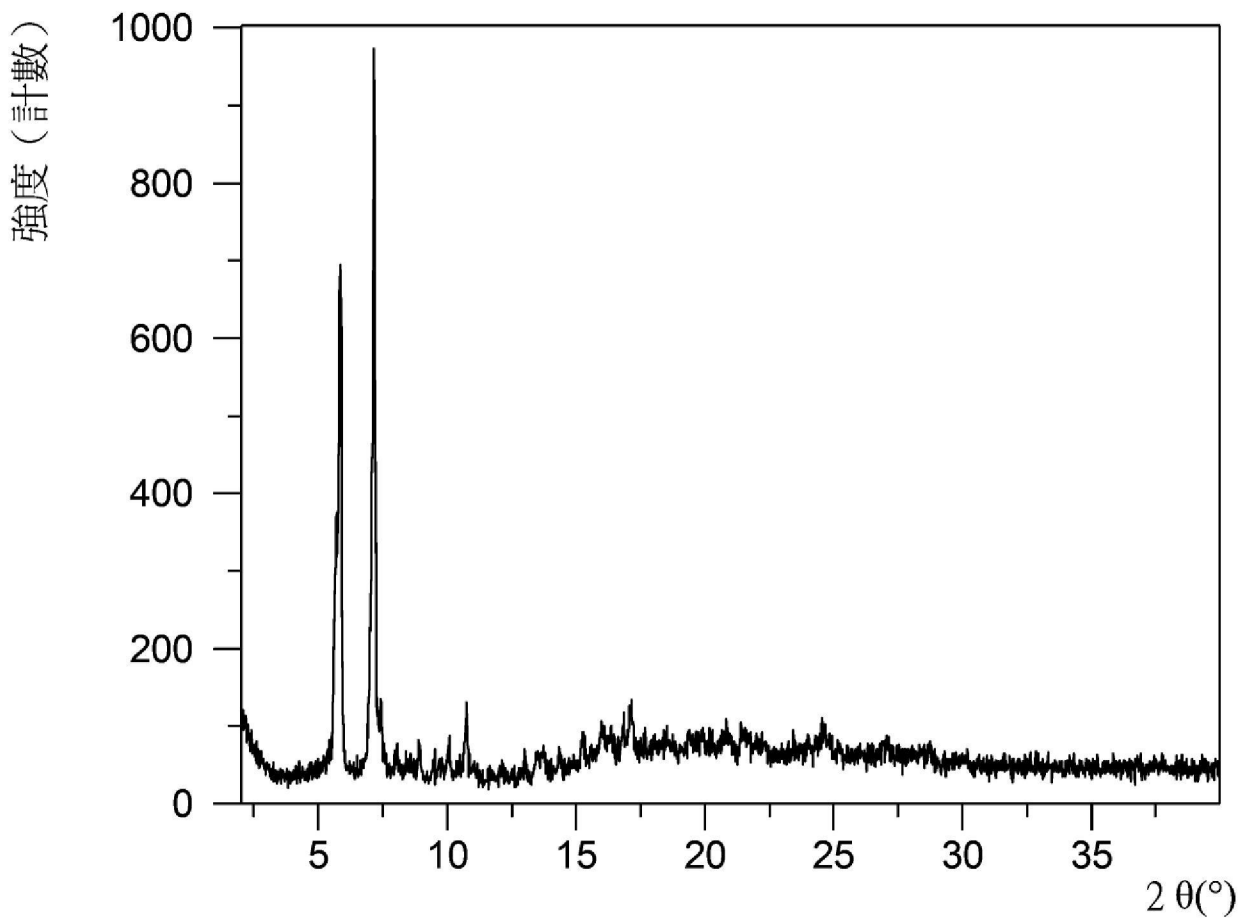
【圖21】



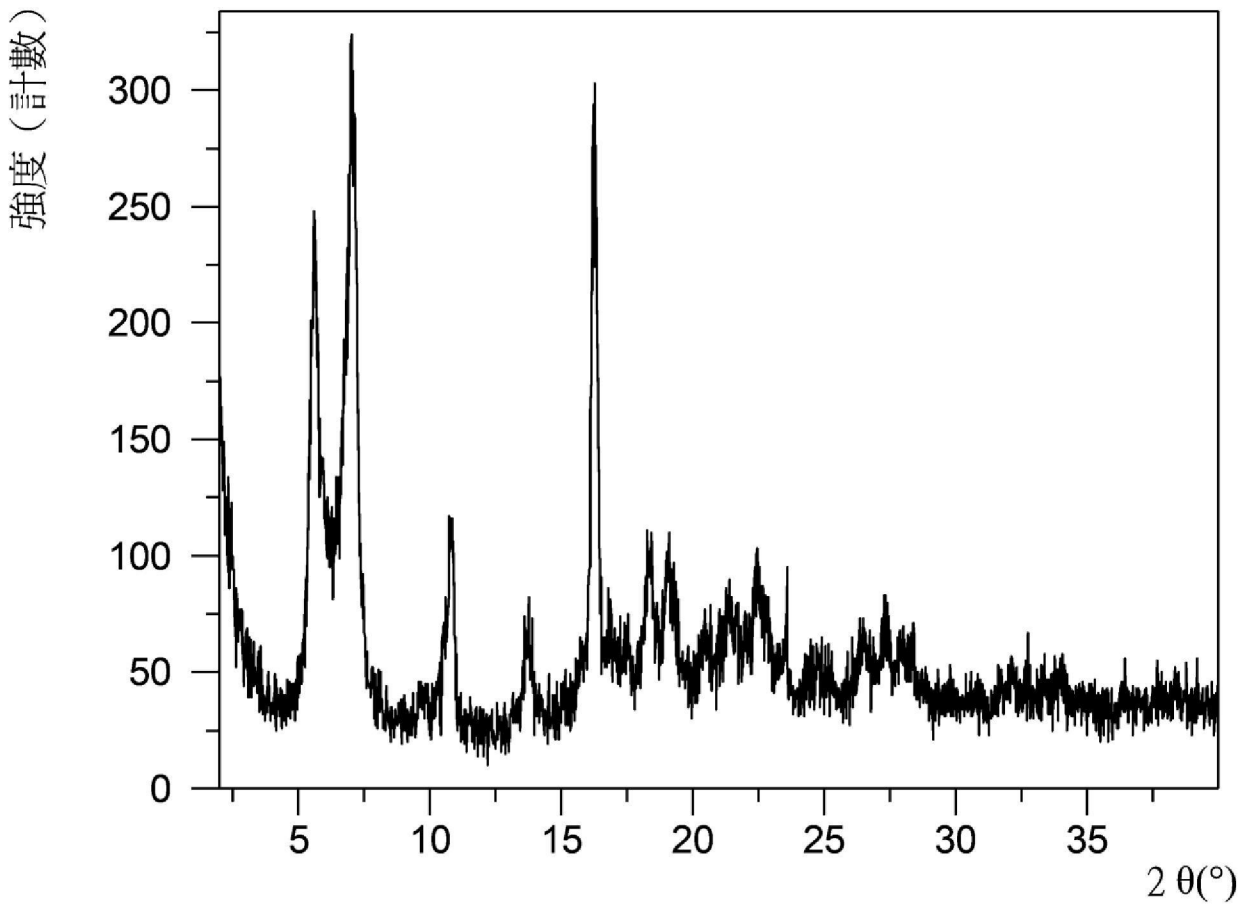
【圖22】



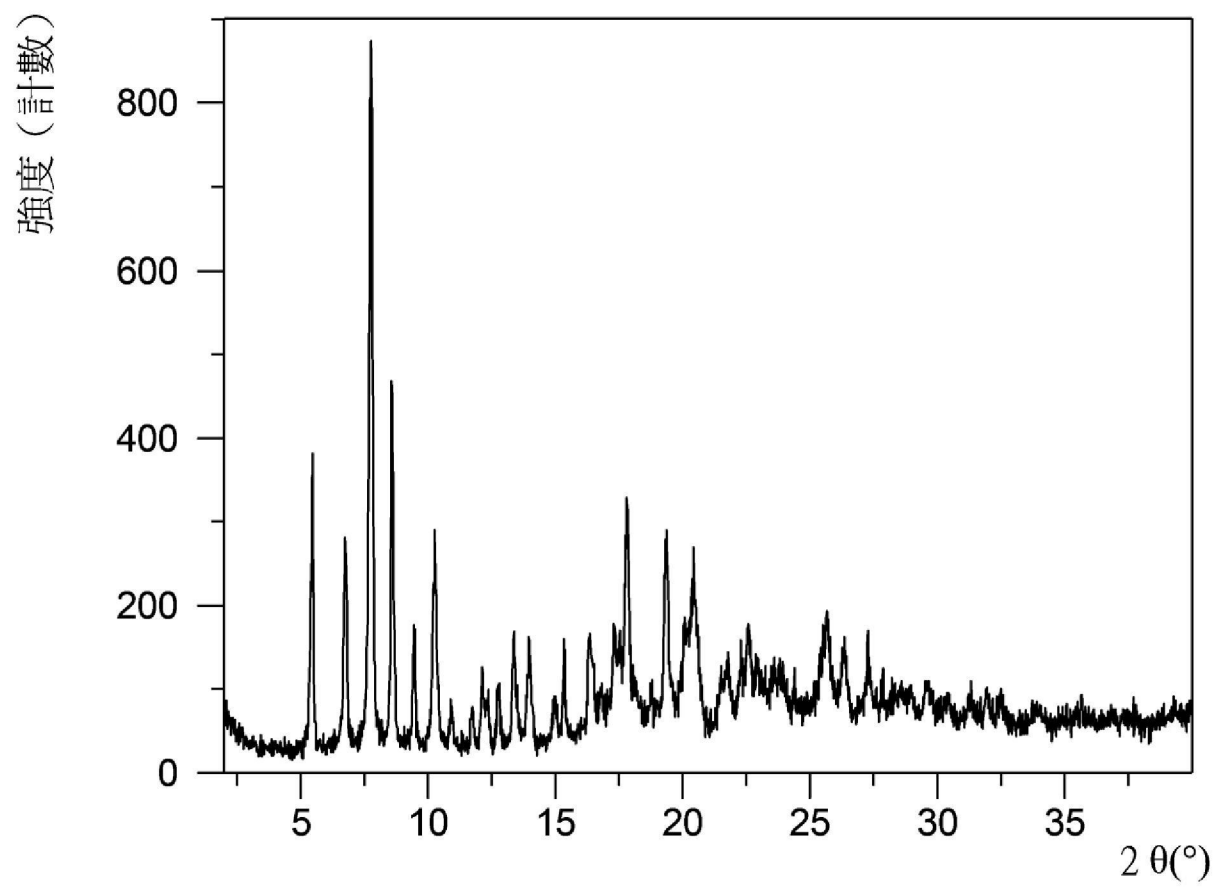
【圖23】



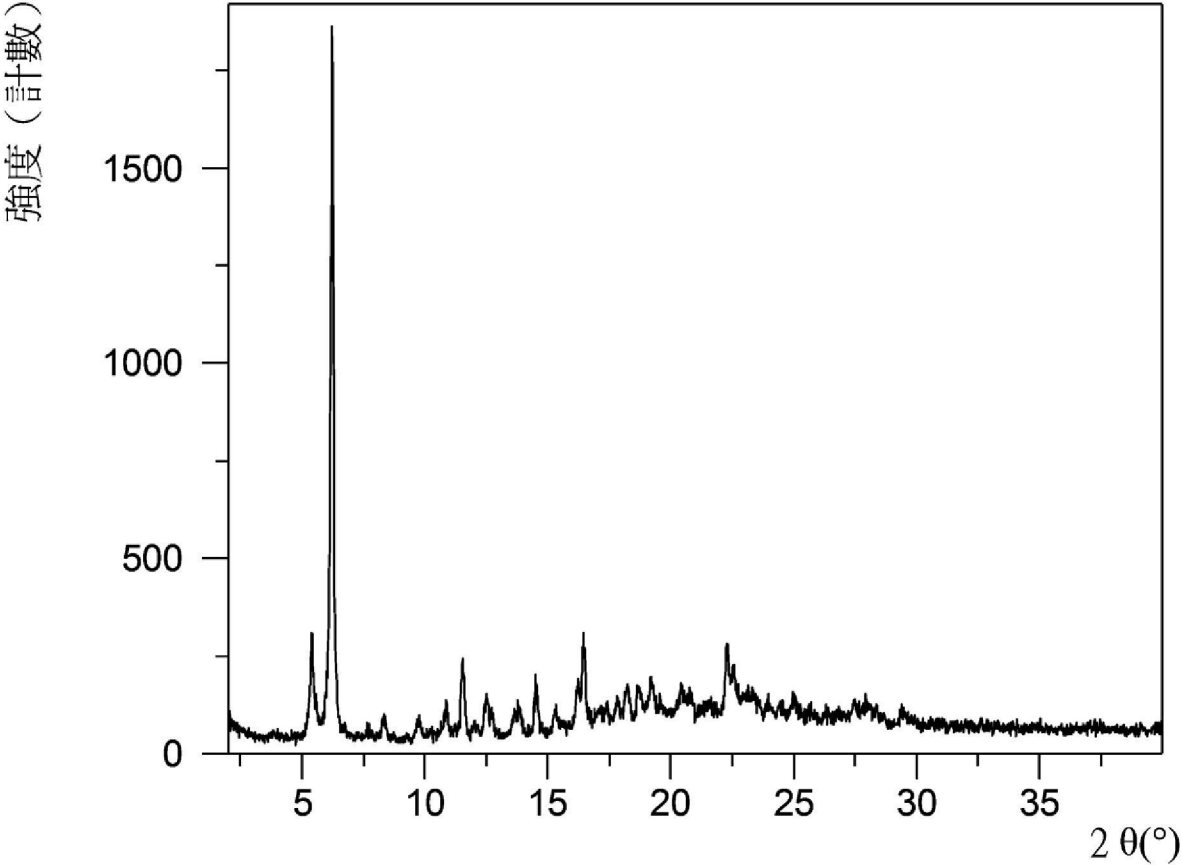
【圖24】



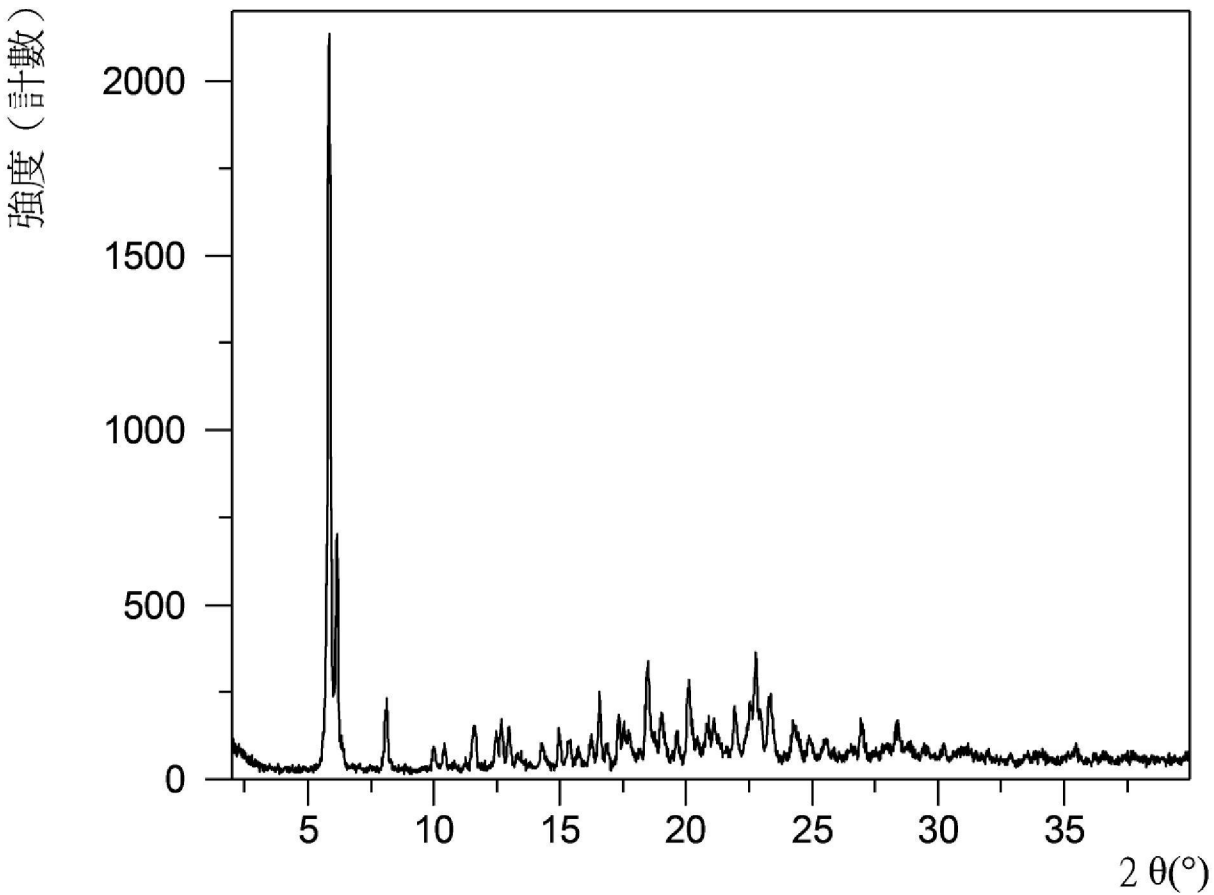
【圖25】



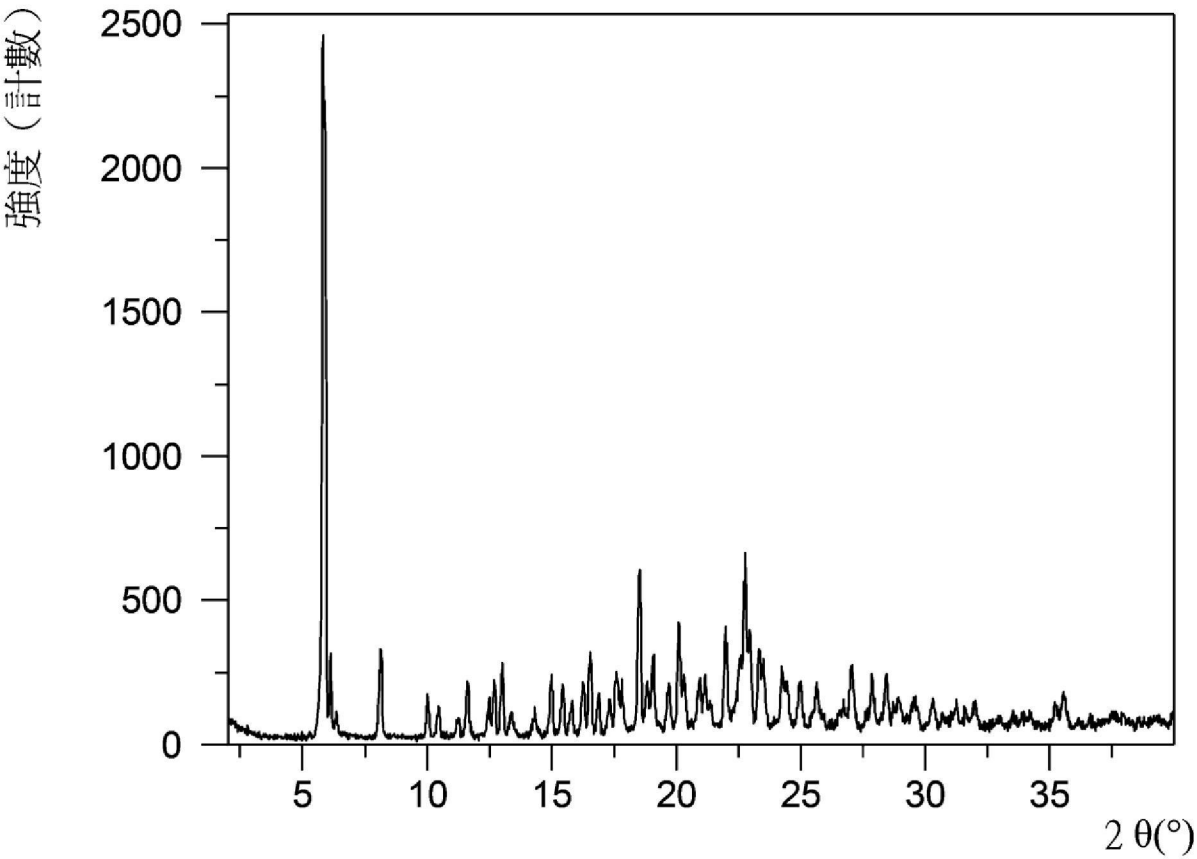
【圖26】



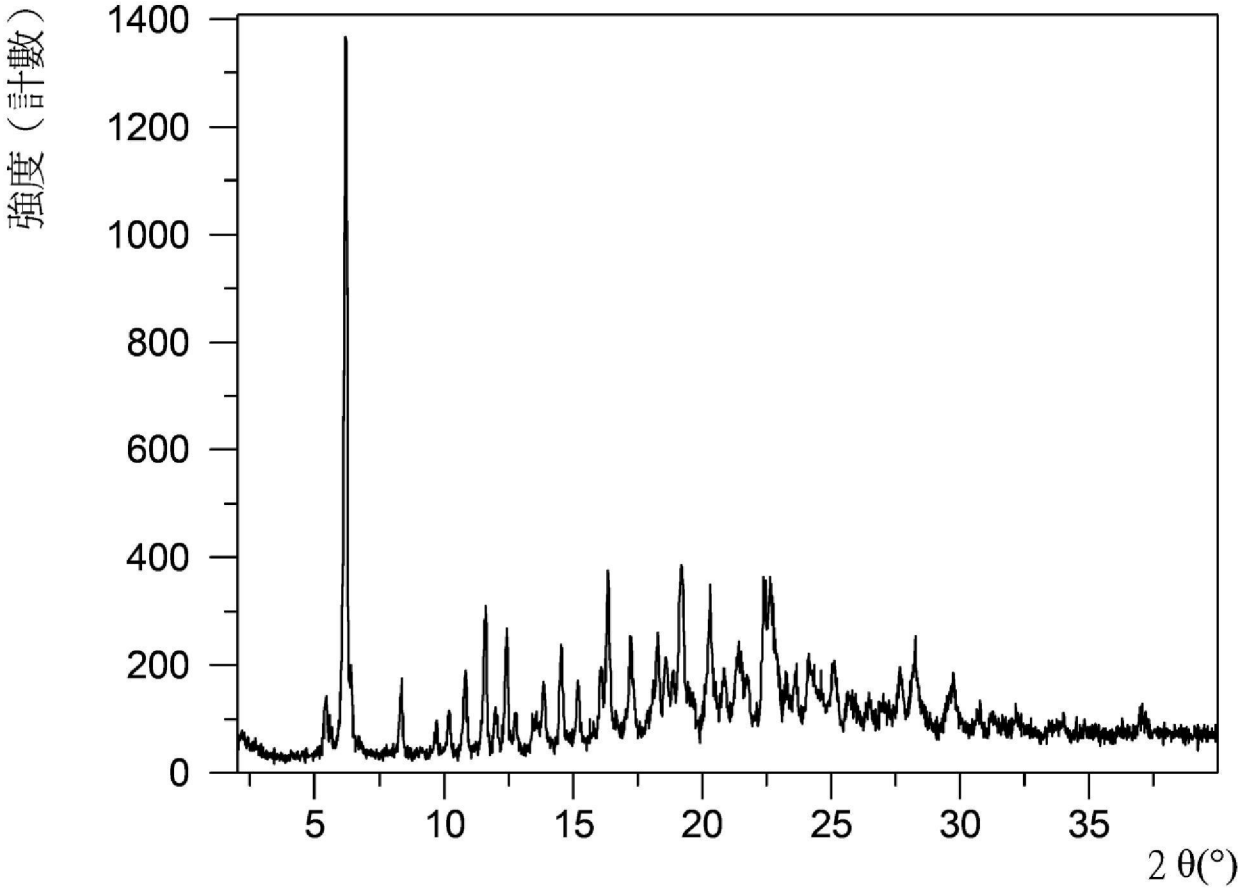
【圖27】



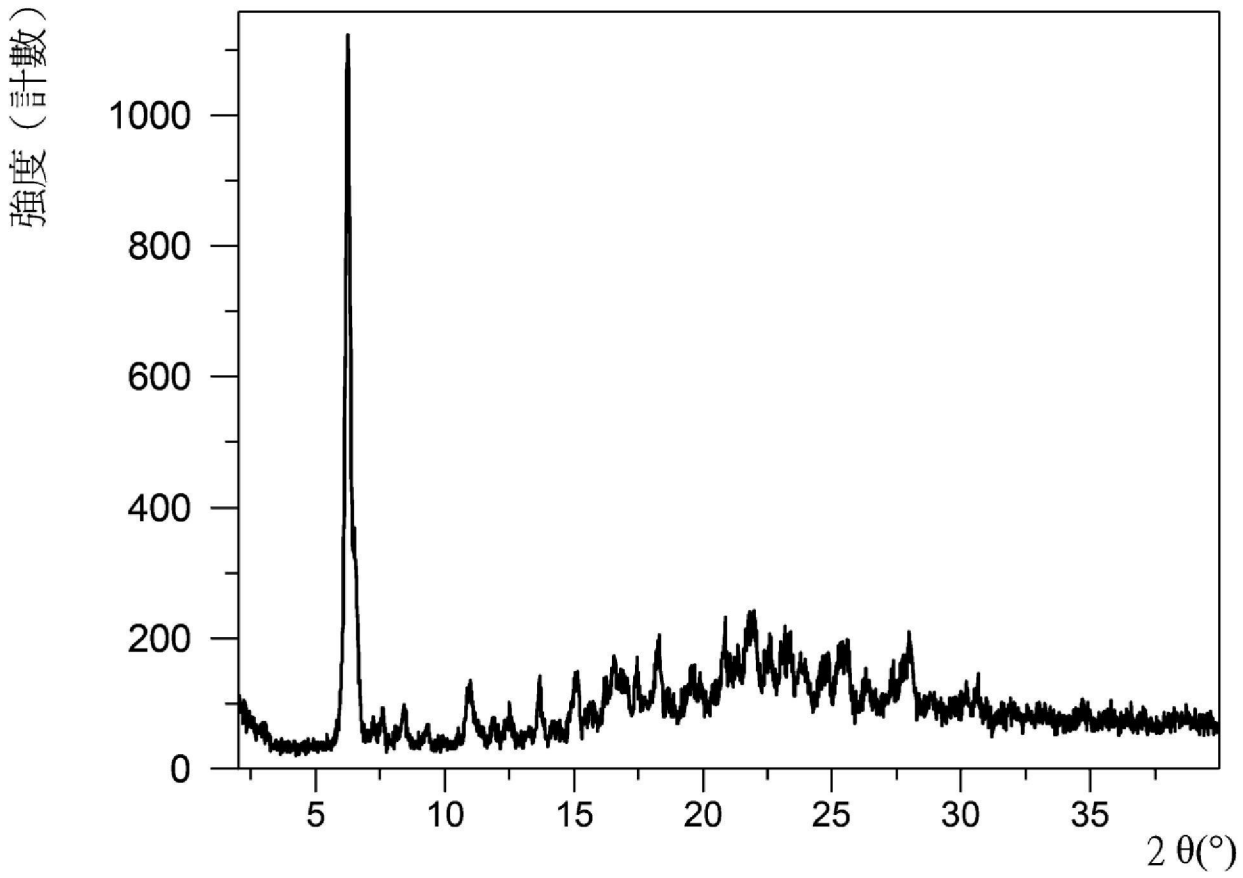
【圖28】



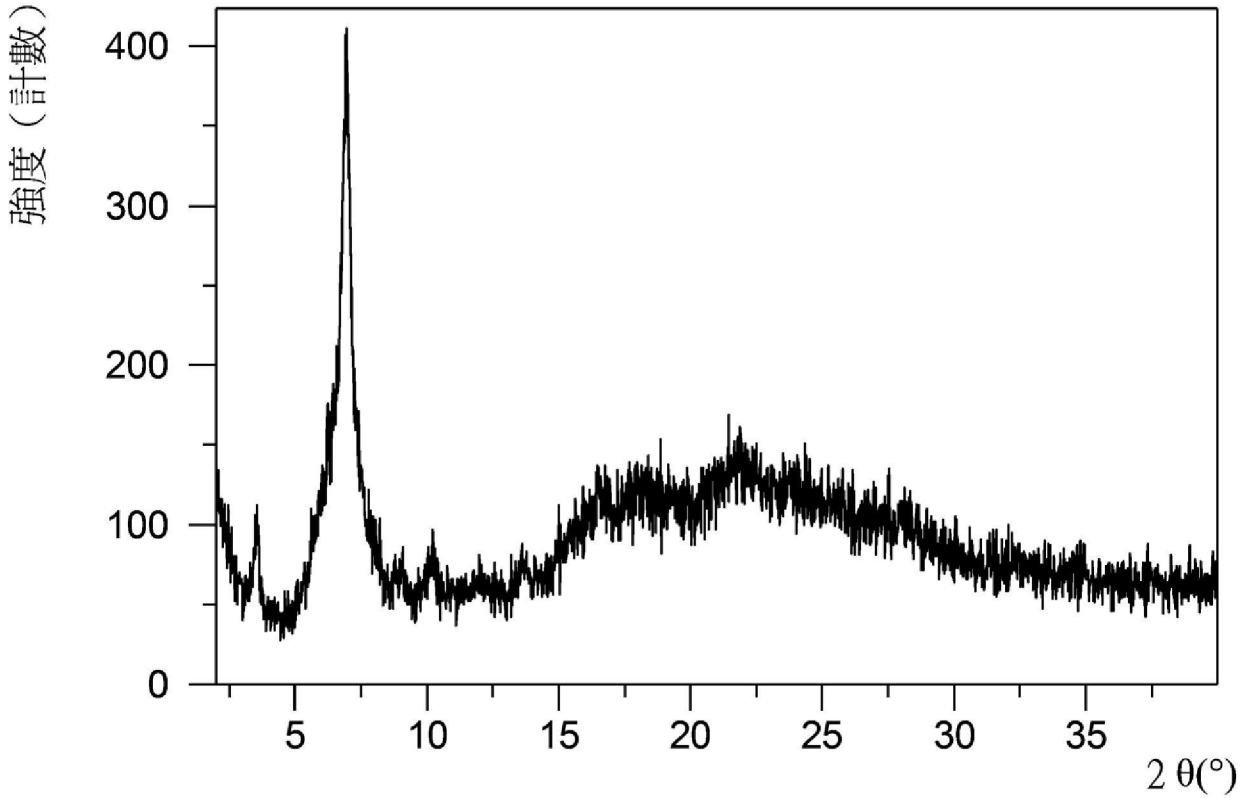
【圖29】



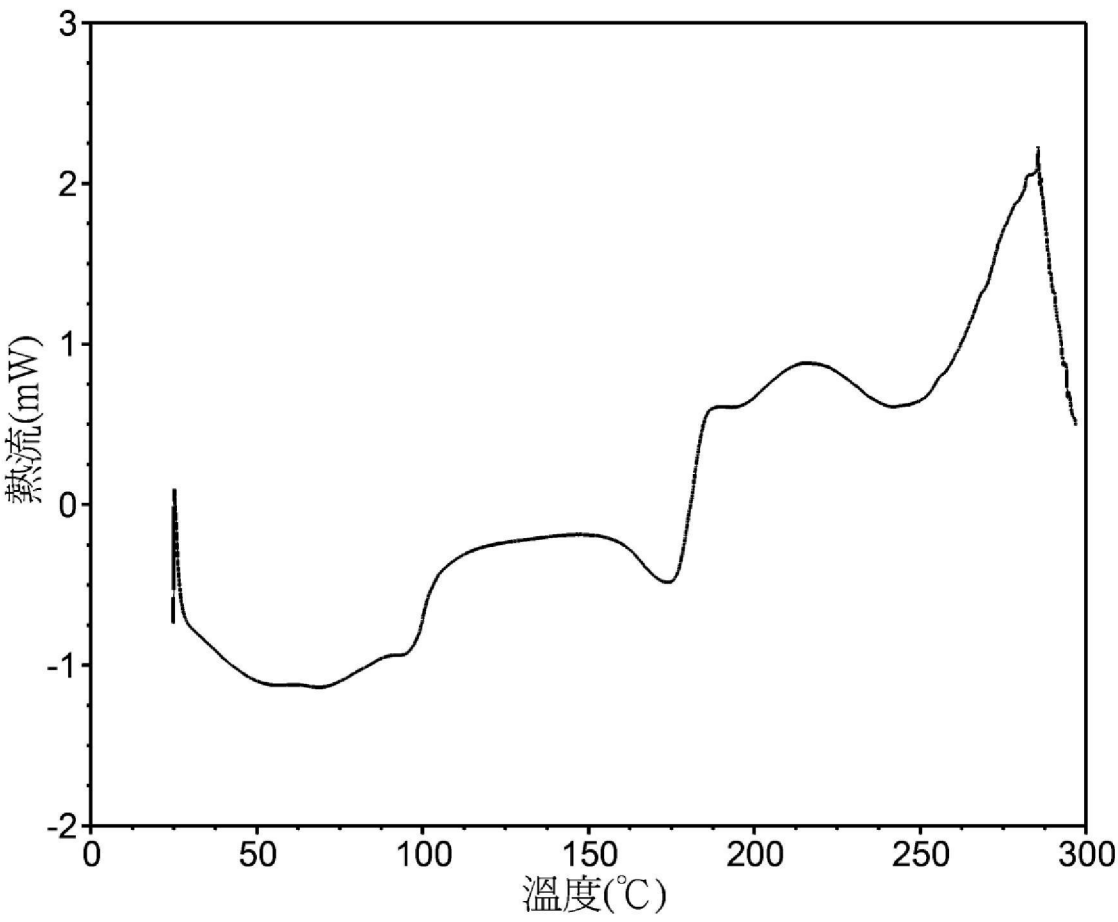
【圖30】



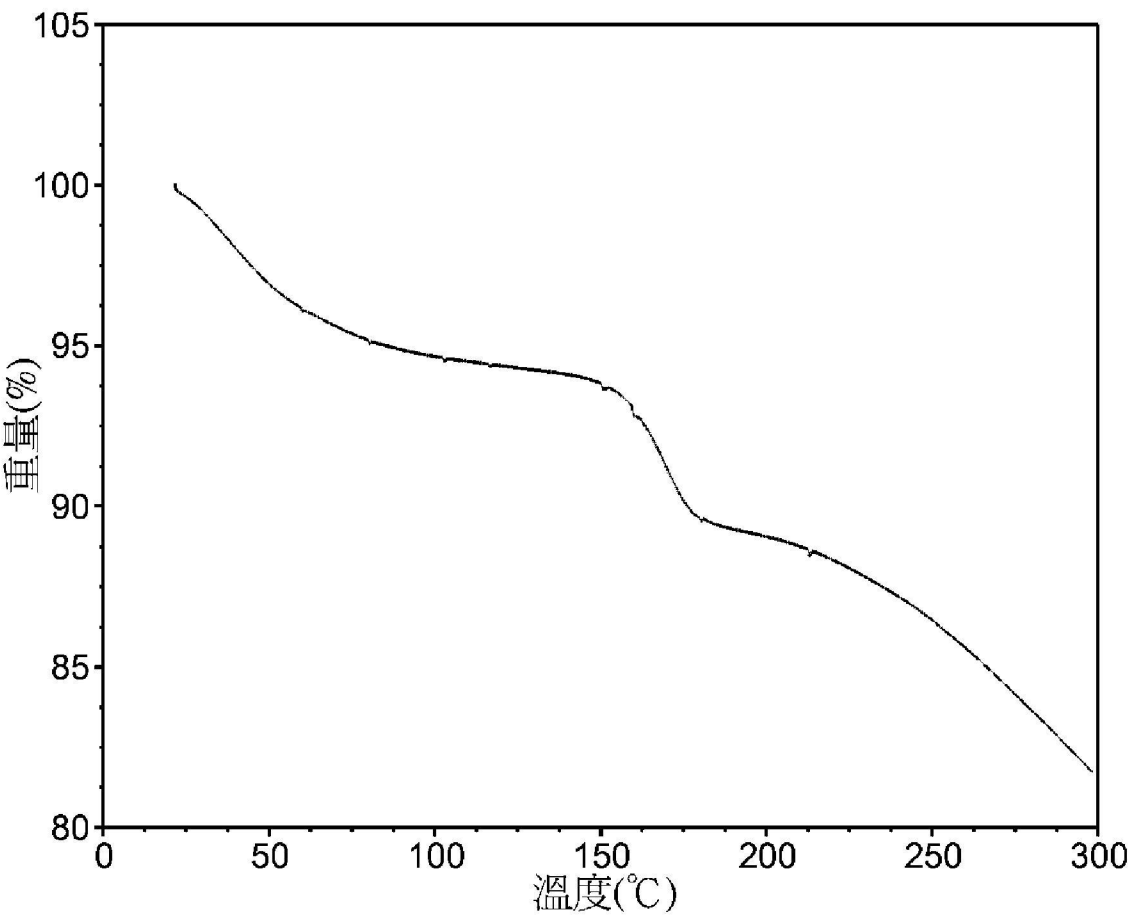
【圖31】



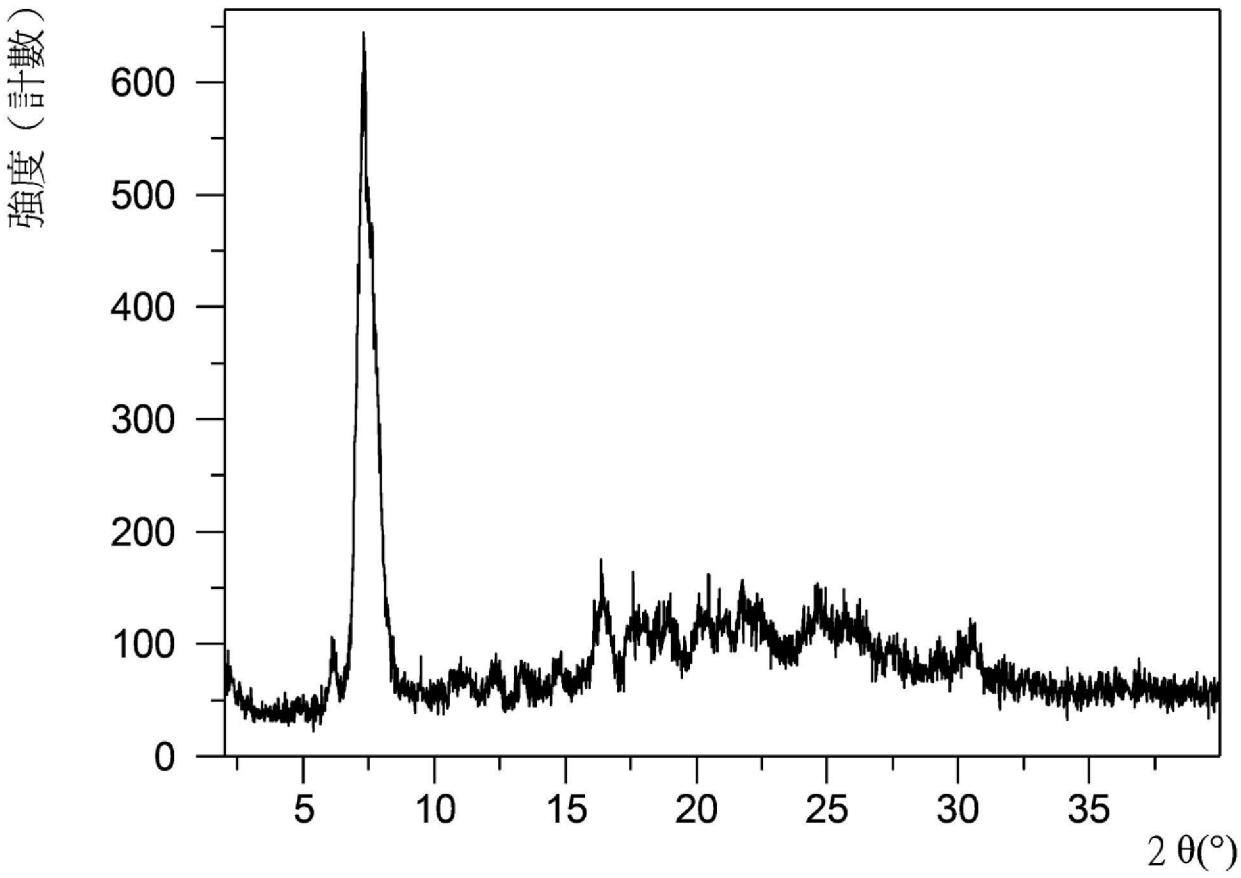
【圖32】



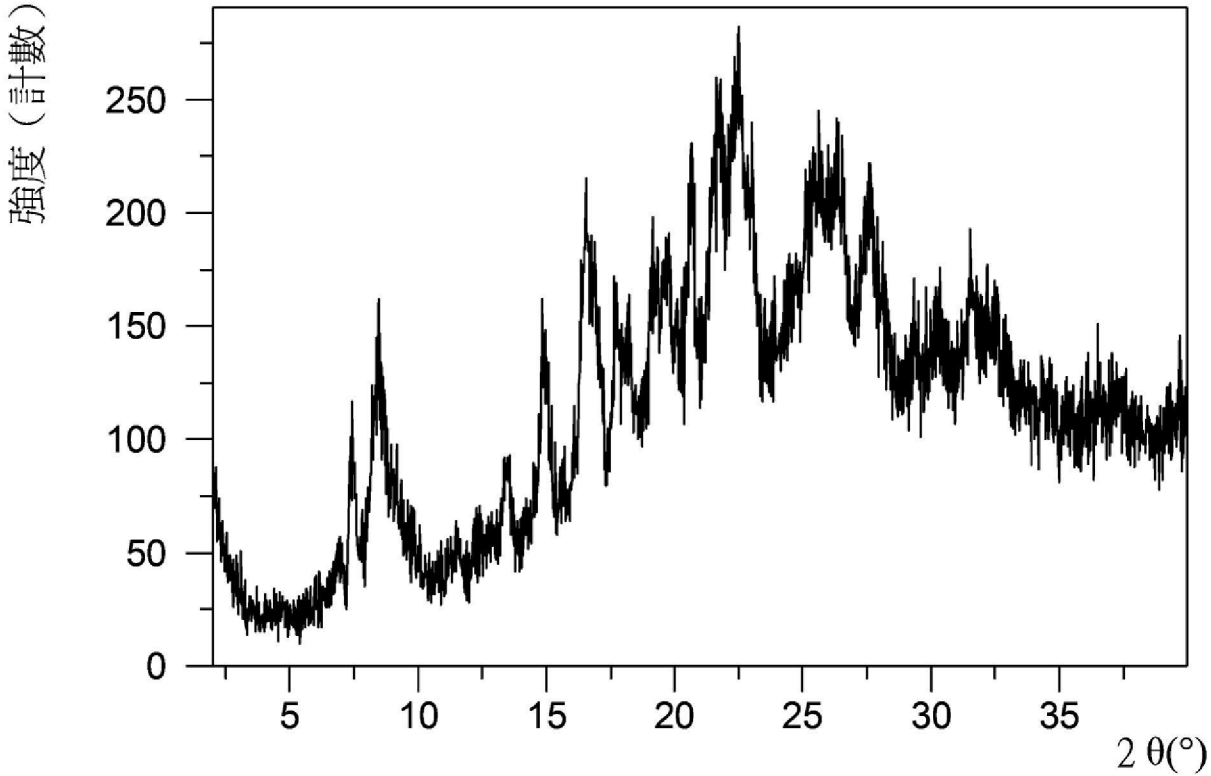
【圖33】



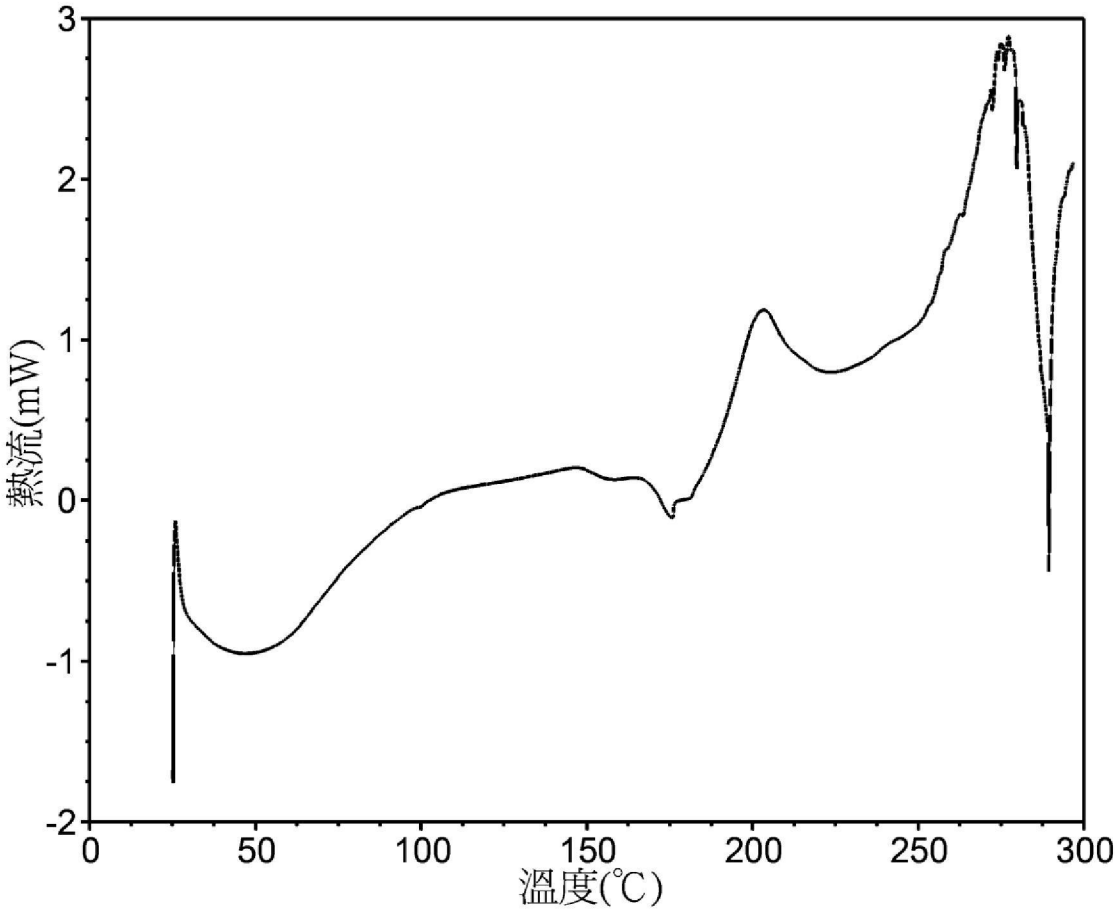
【圖34】



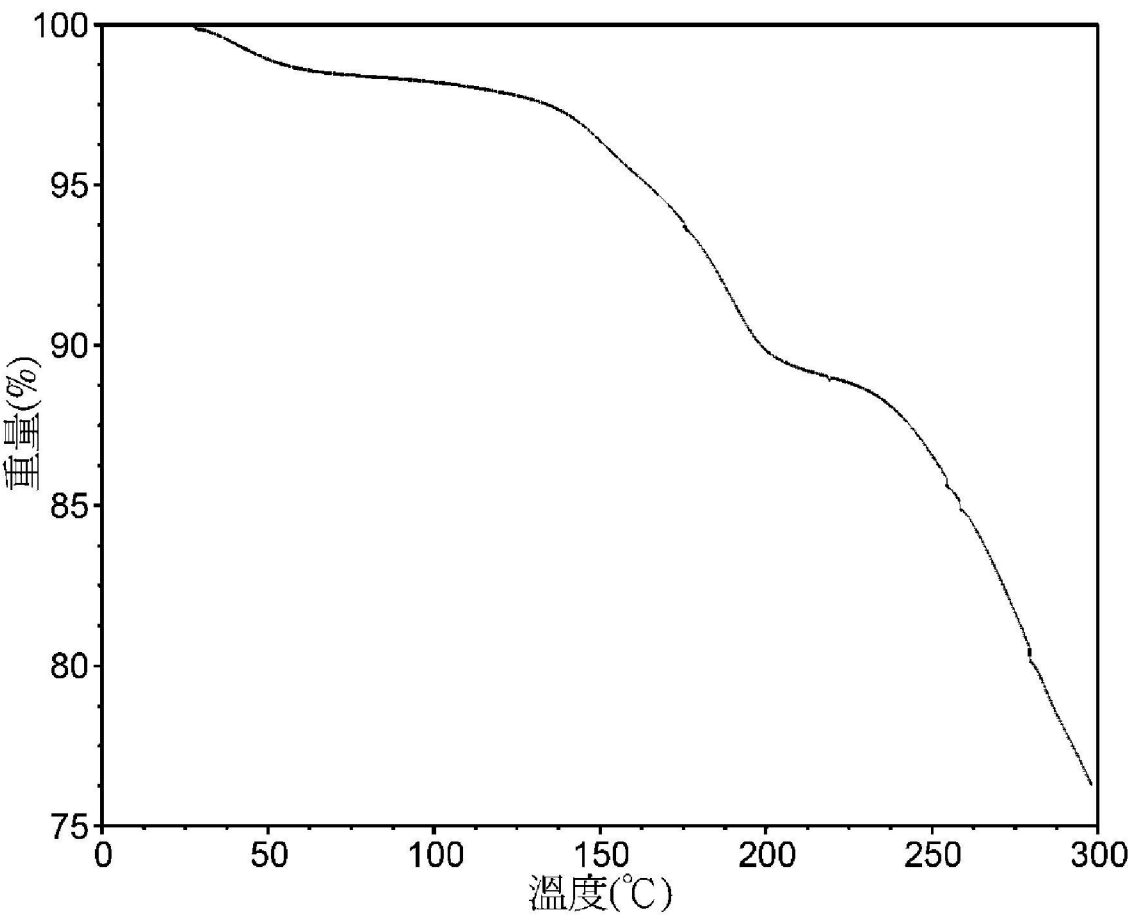
【圖35】



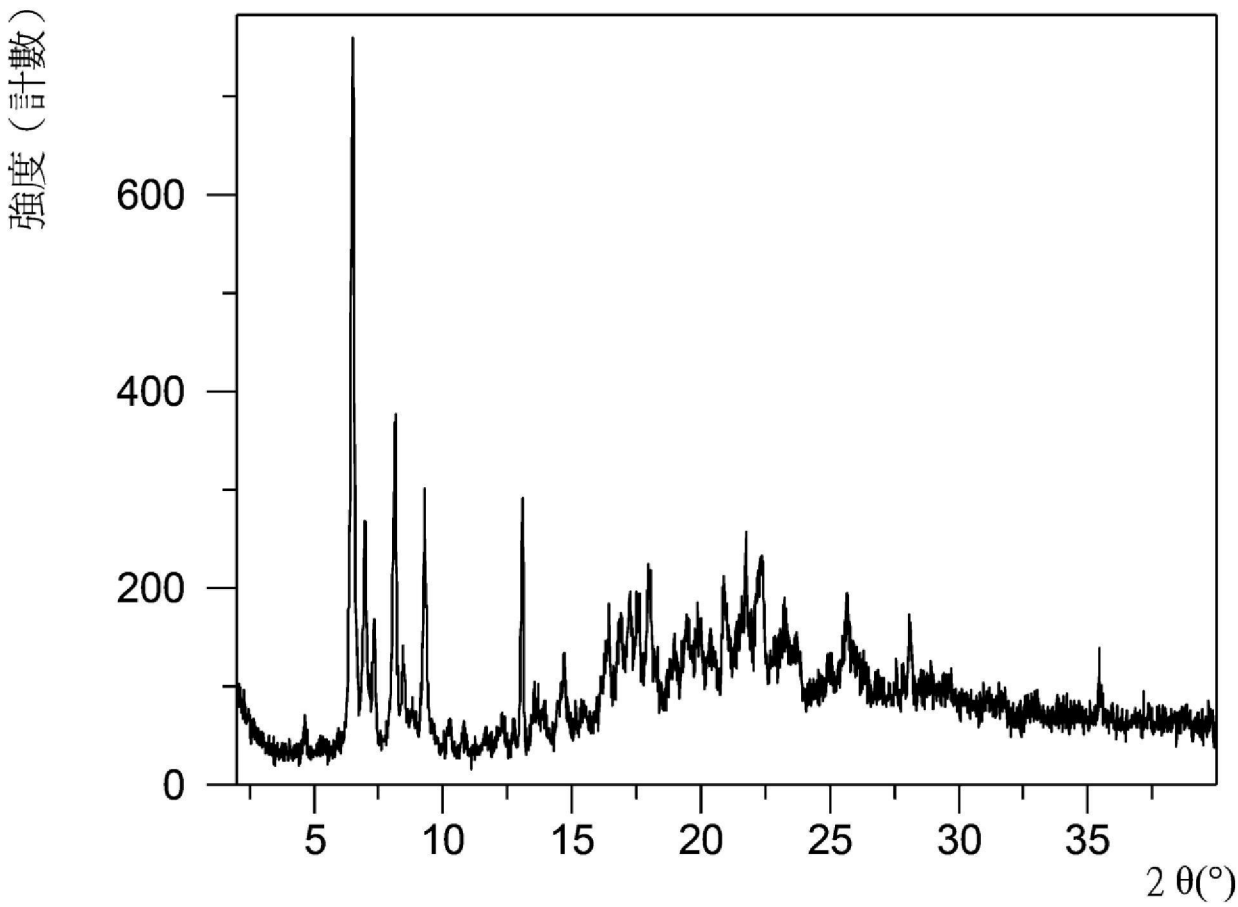
【圖36】



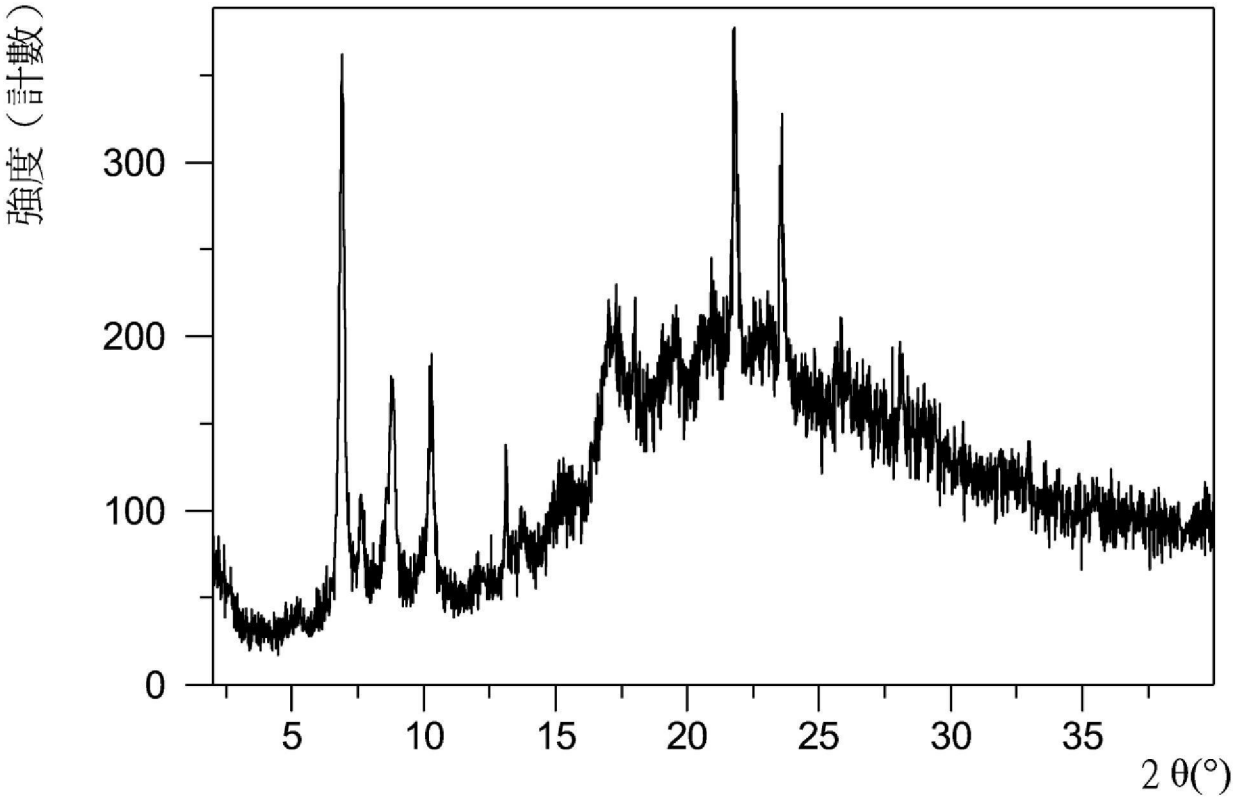
【圖37】



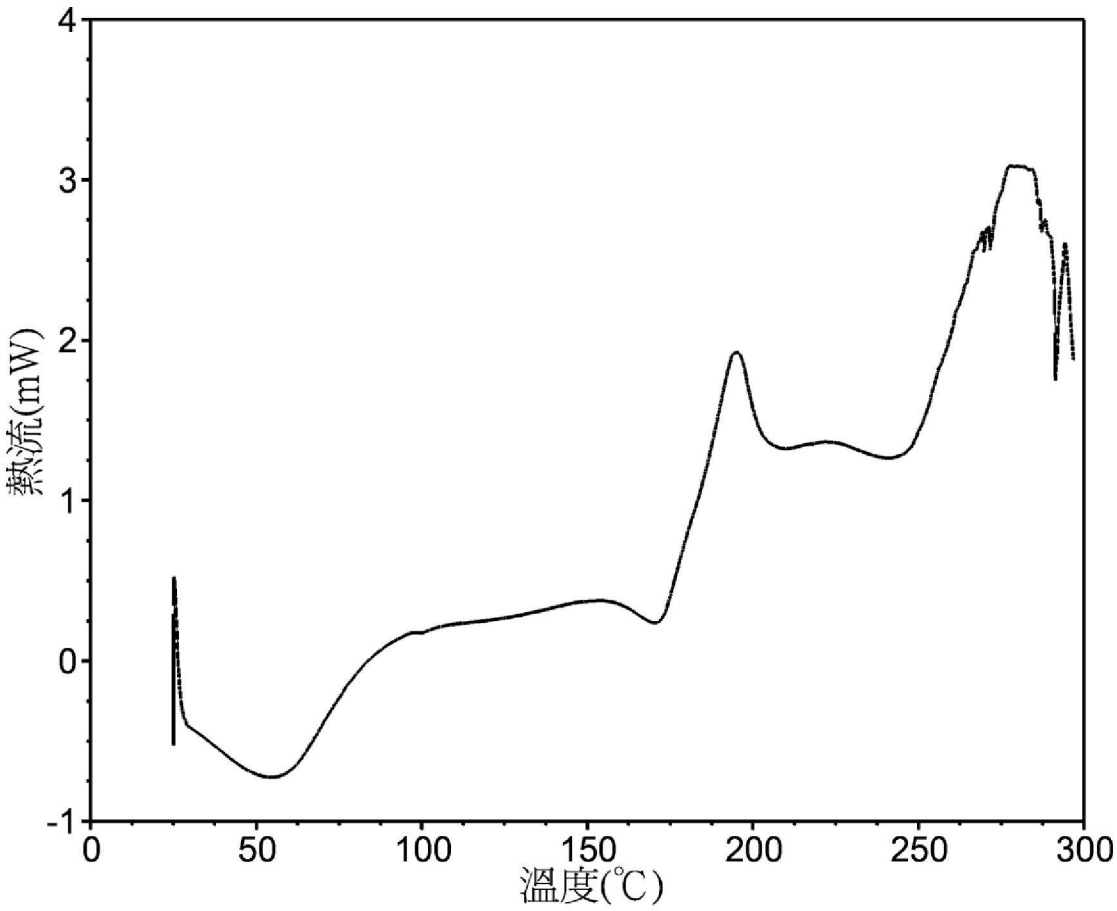
【圖38】



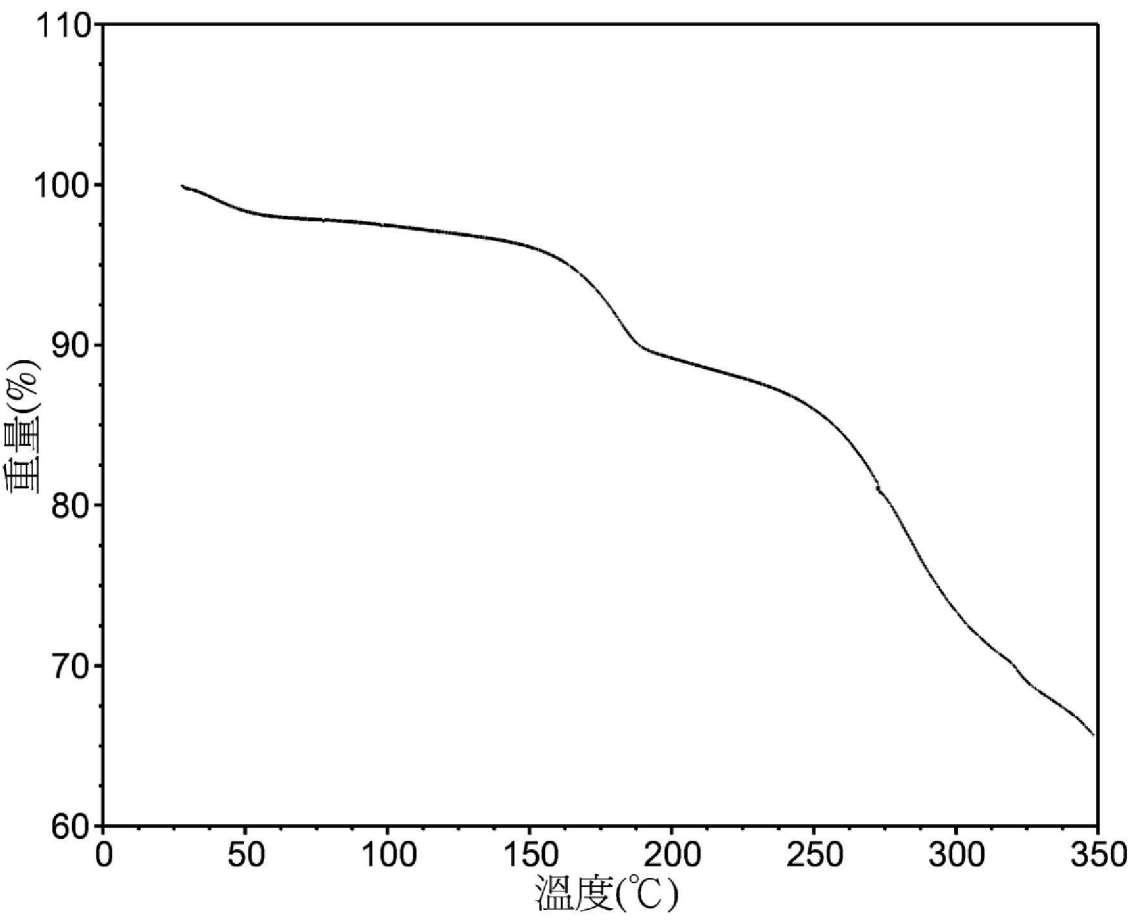
【圖39】



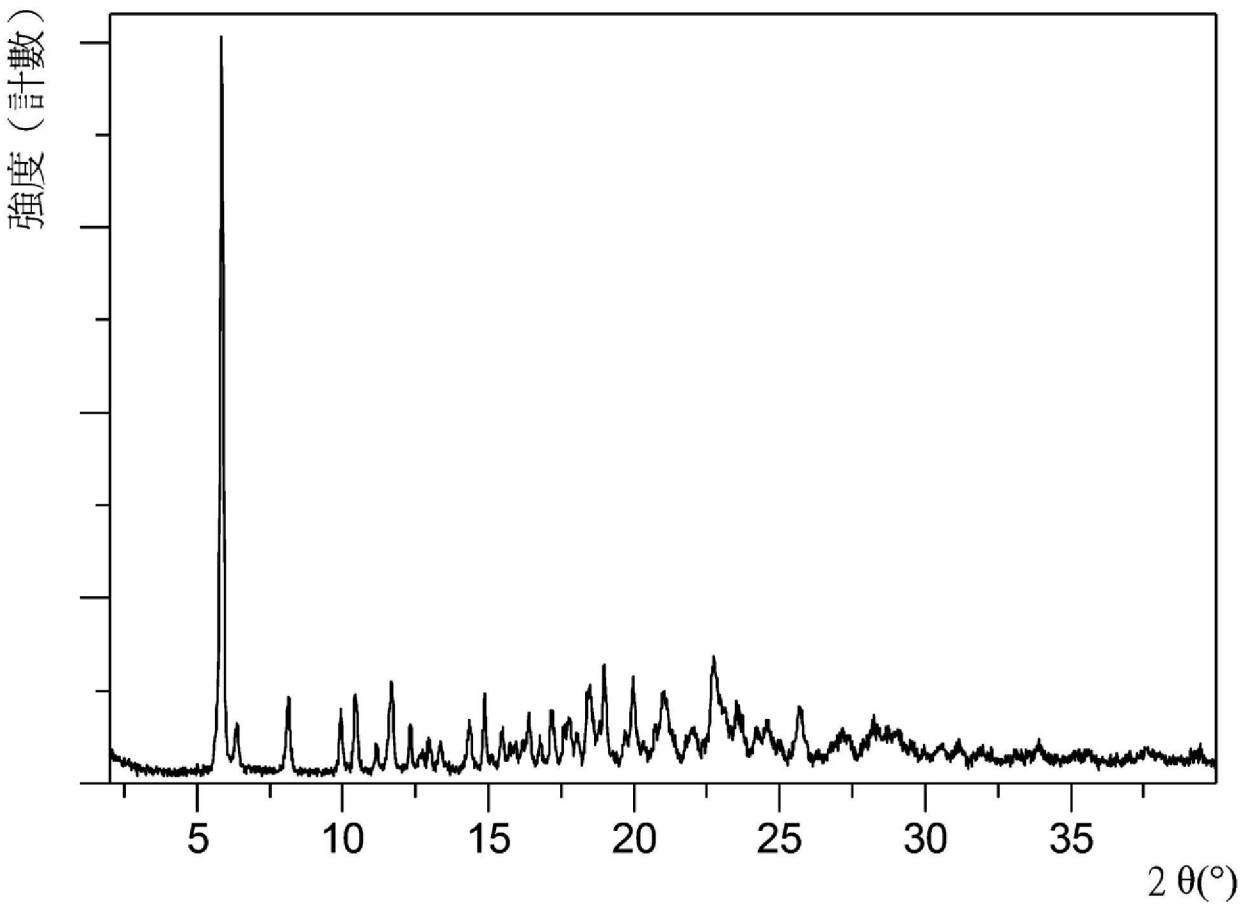
【圖40】



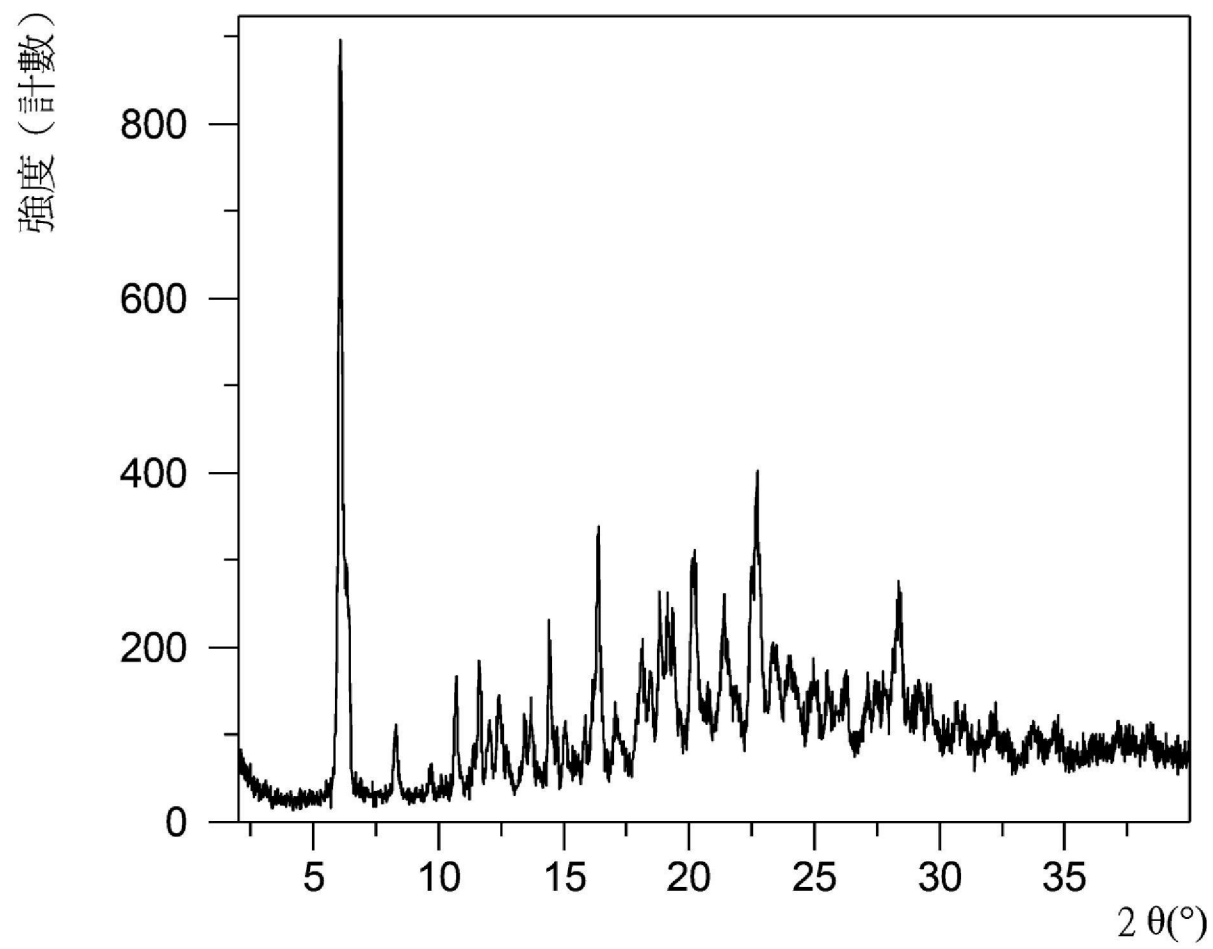
【圖41】



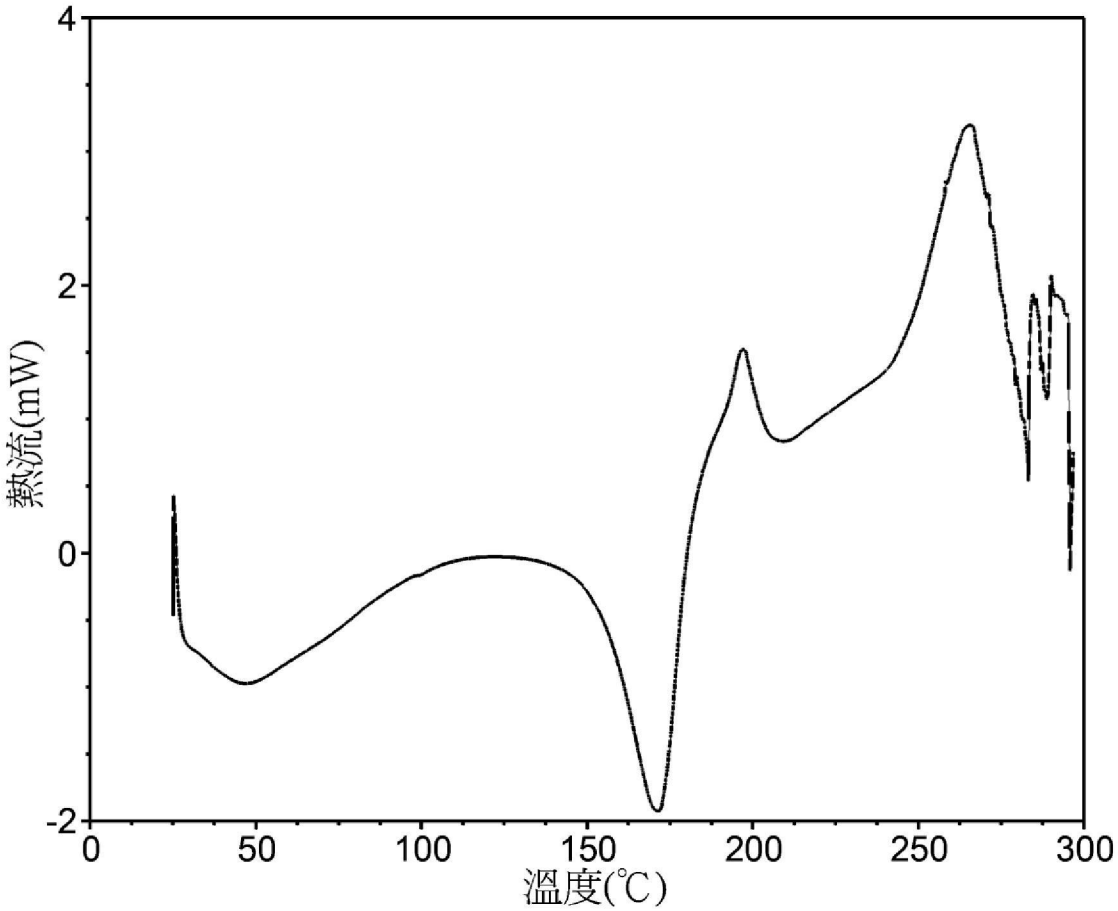
【圖42】



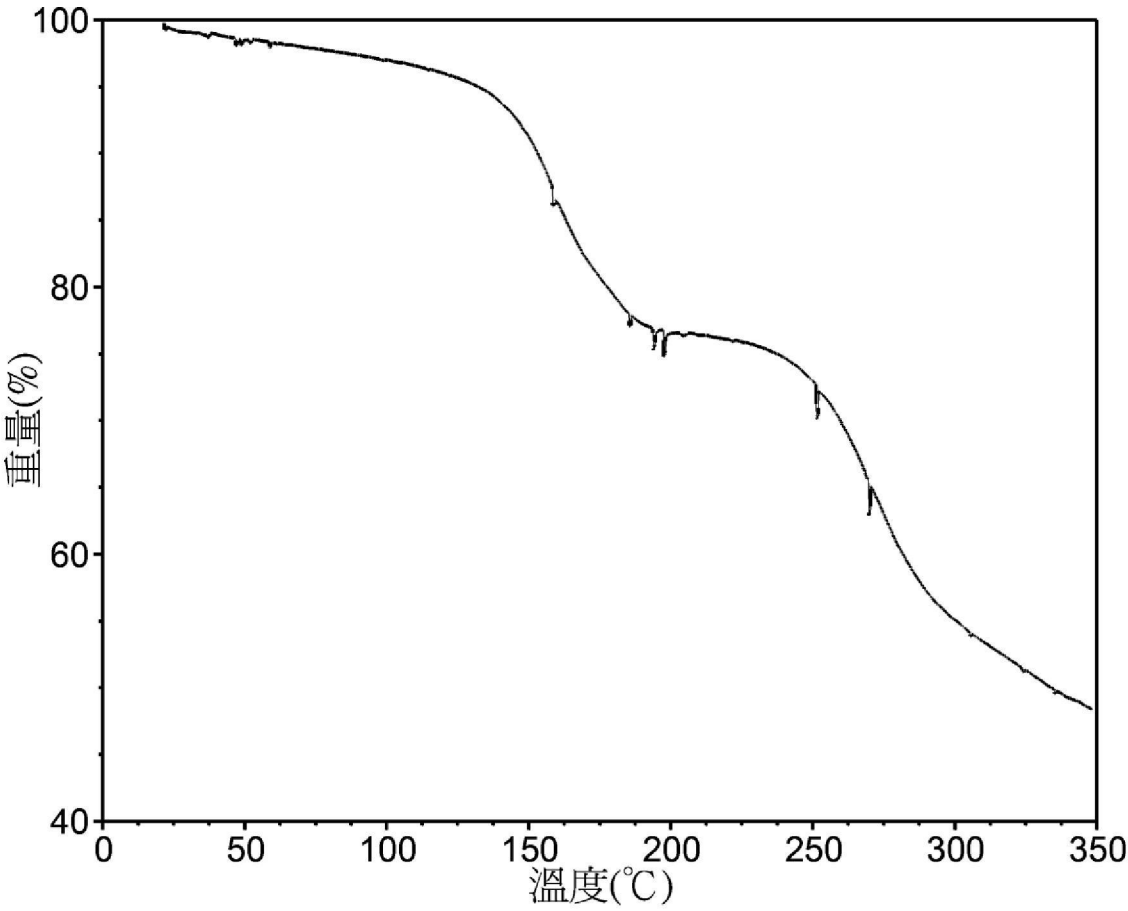
【圖43】



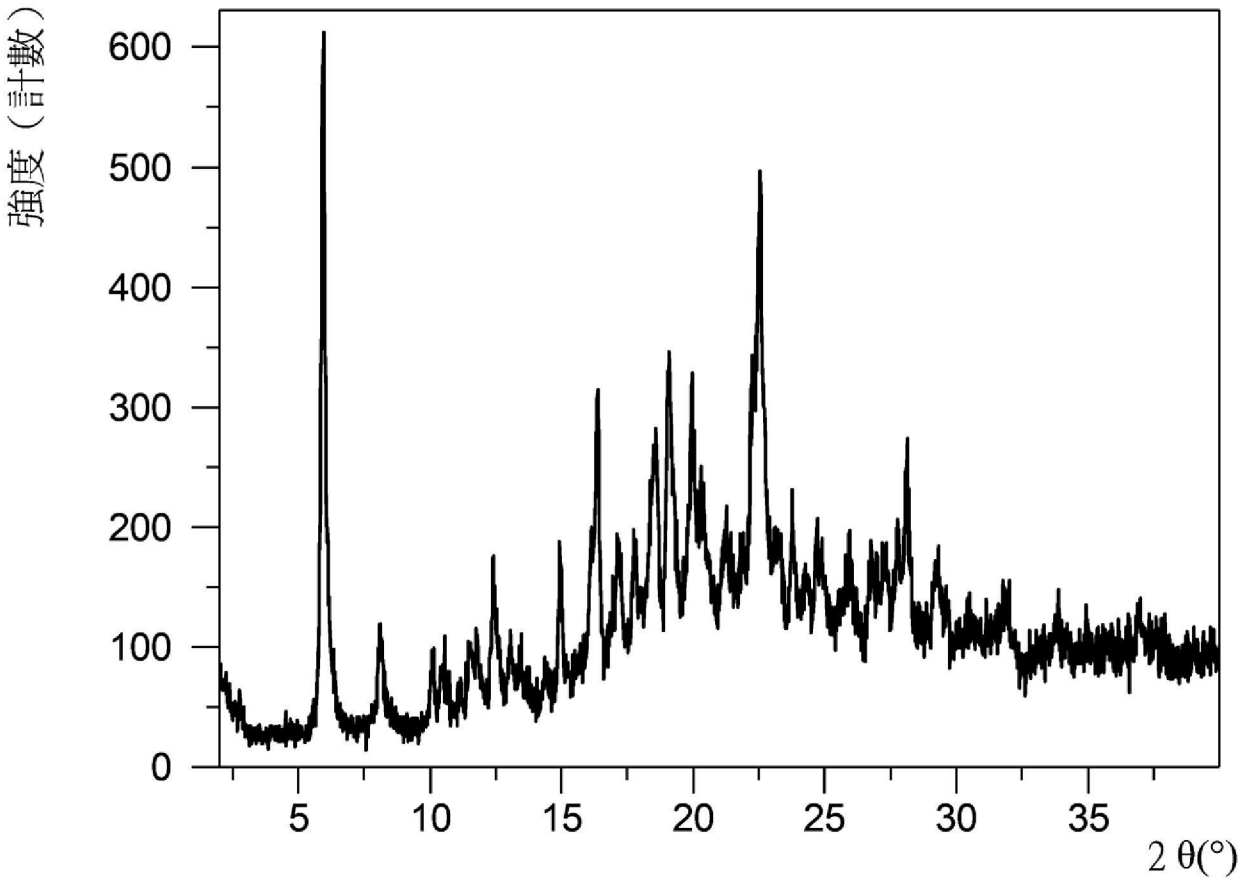
【圖44】



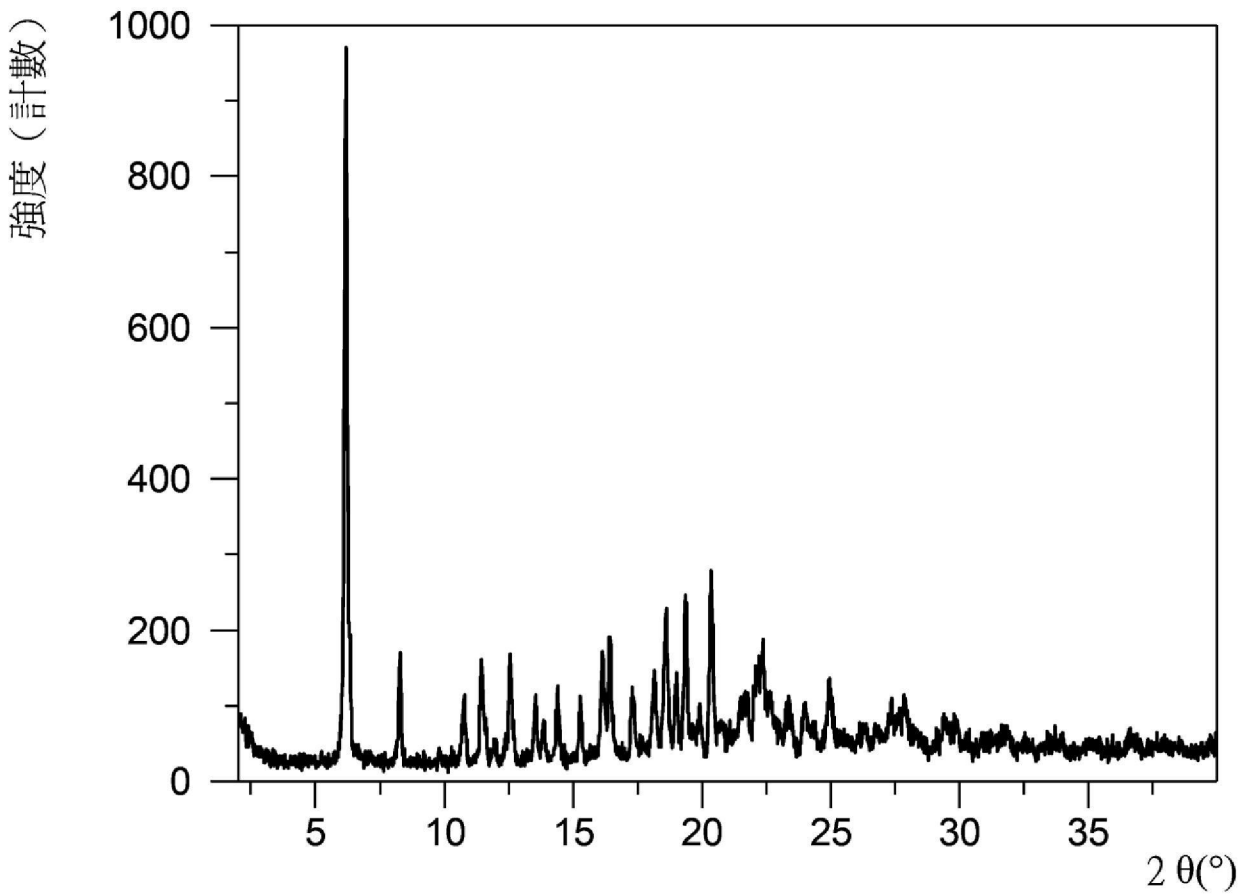
【圖45】



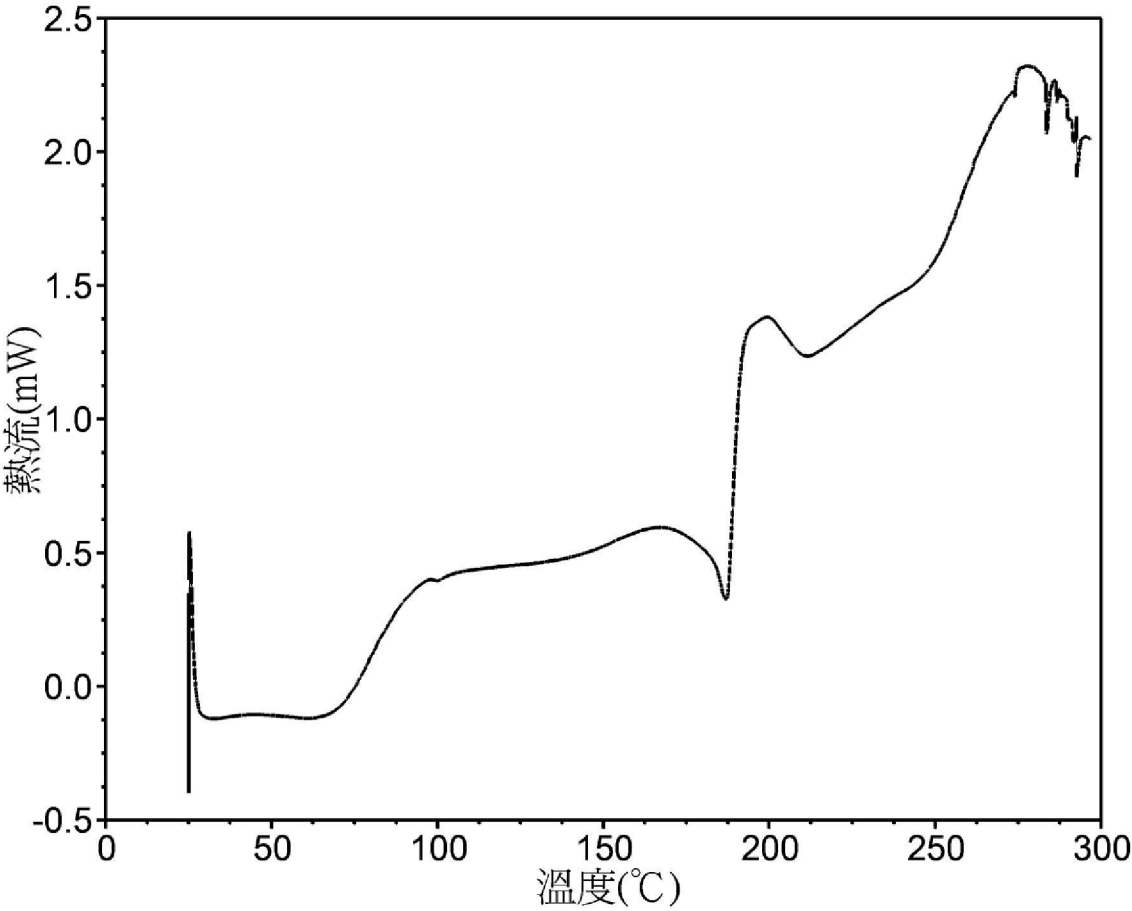
【圖46】



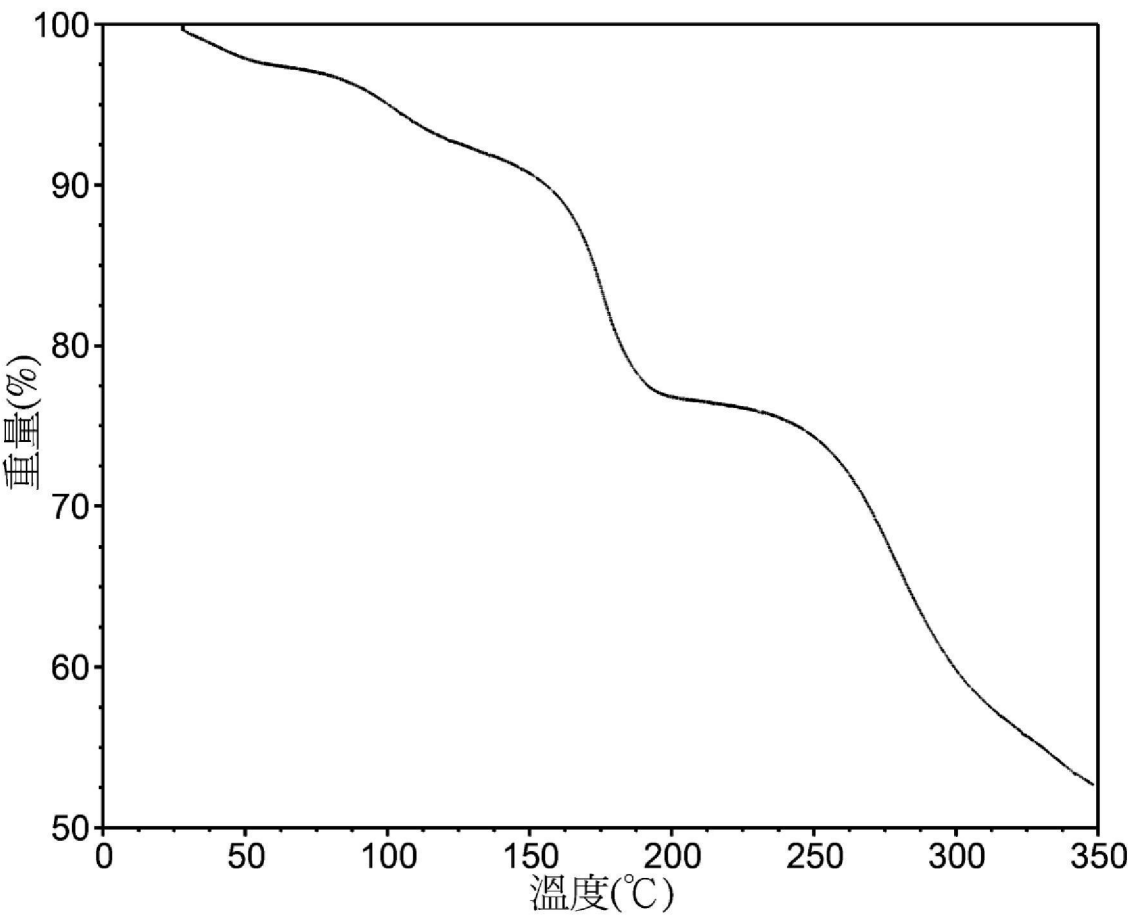
【圖47】



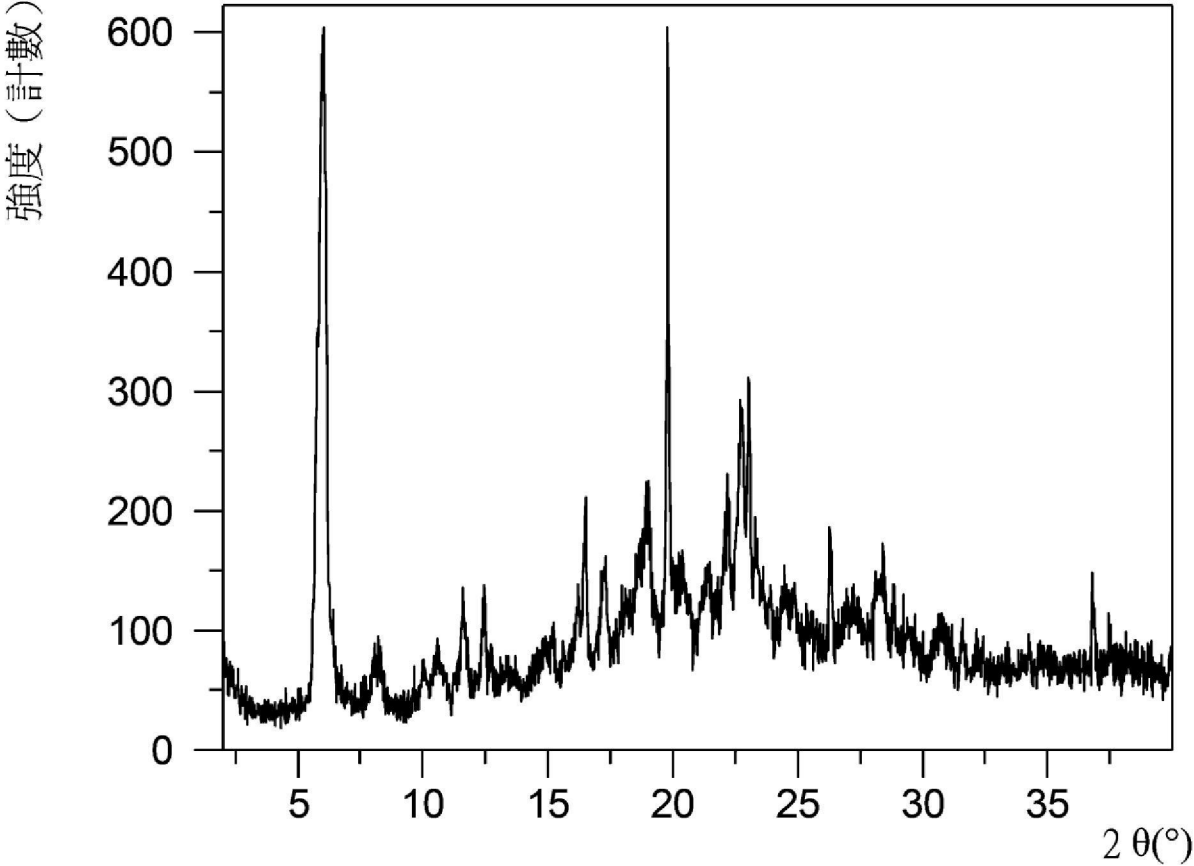
【圖48】



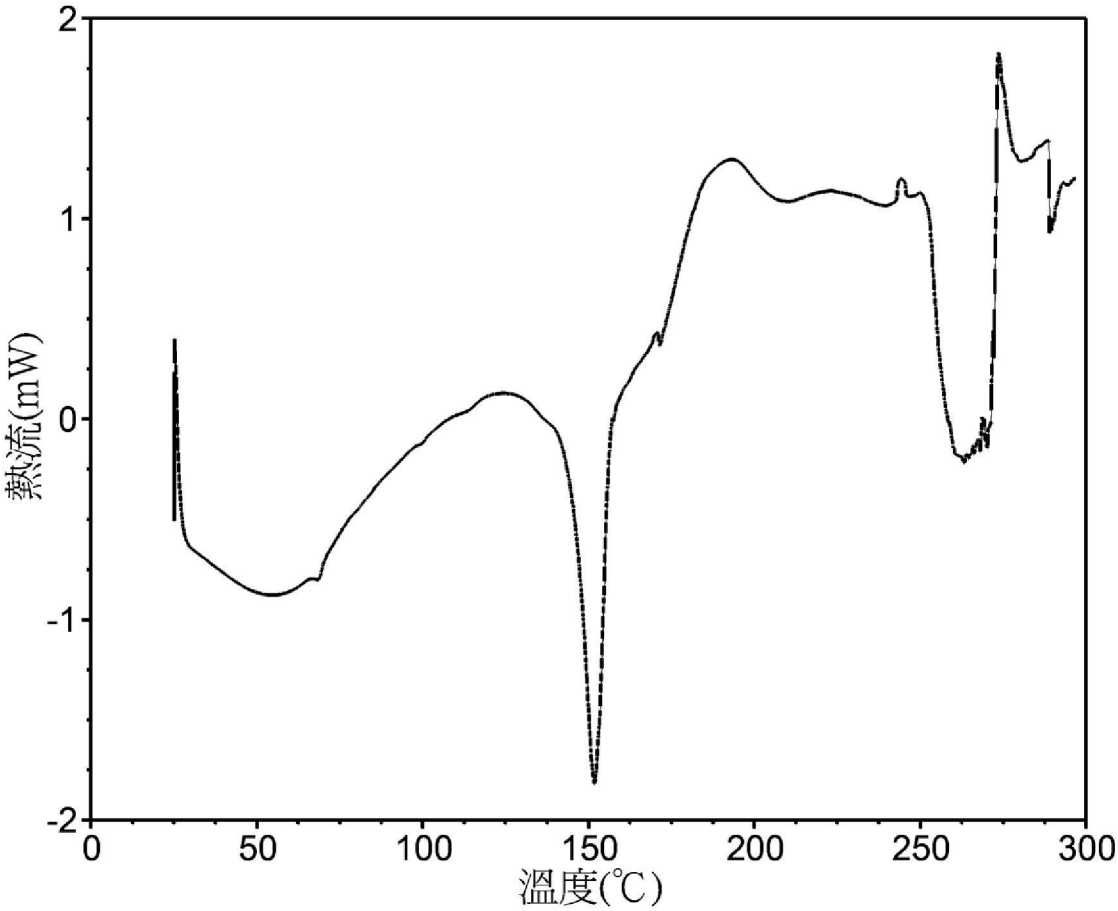
【圖49】



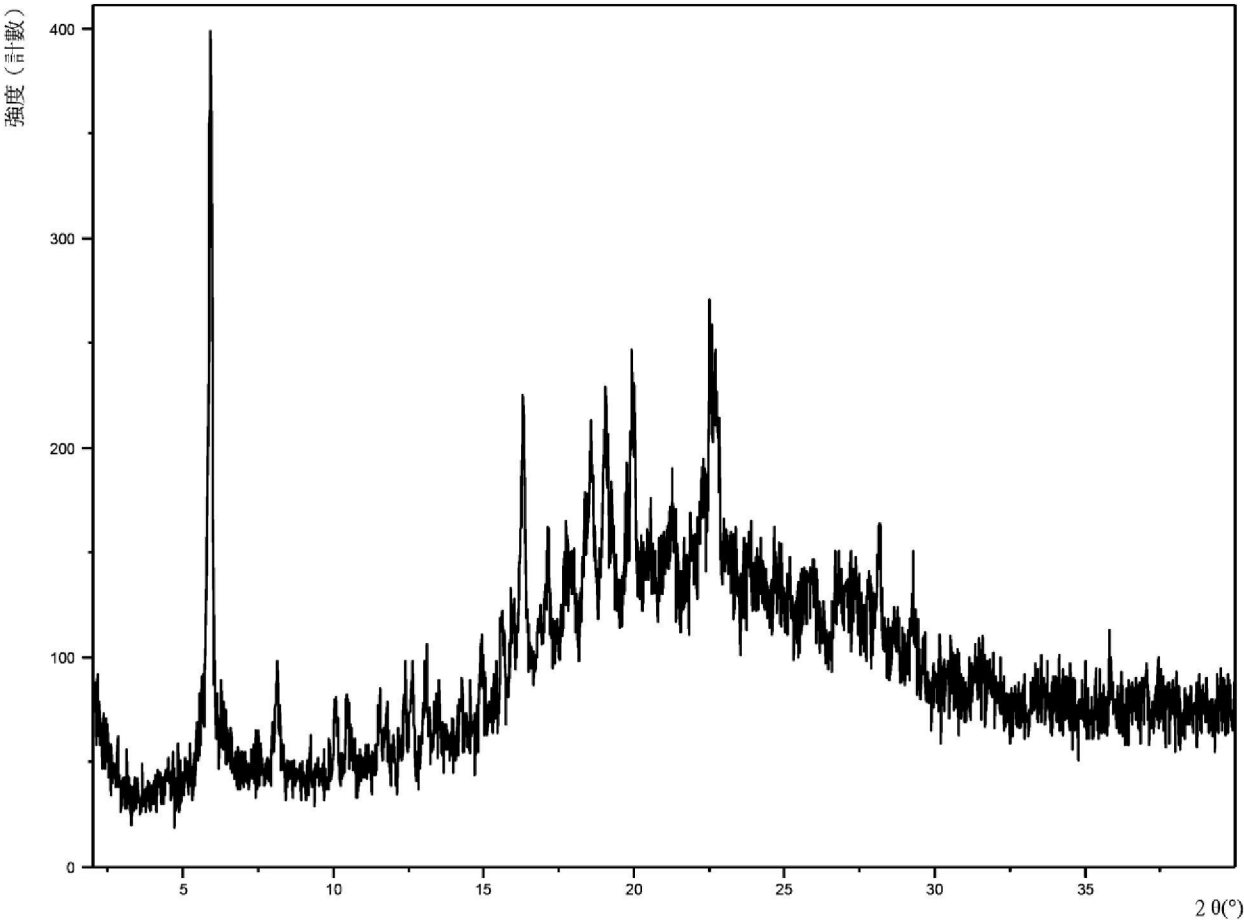
【圖50】



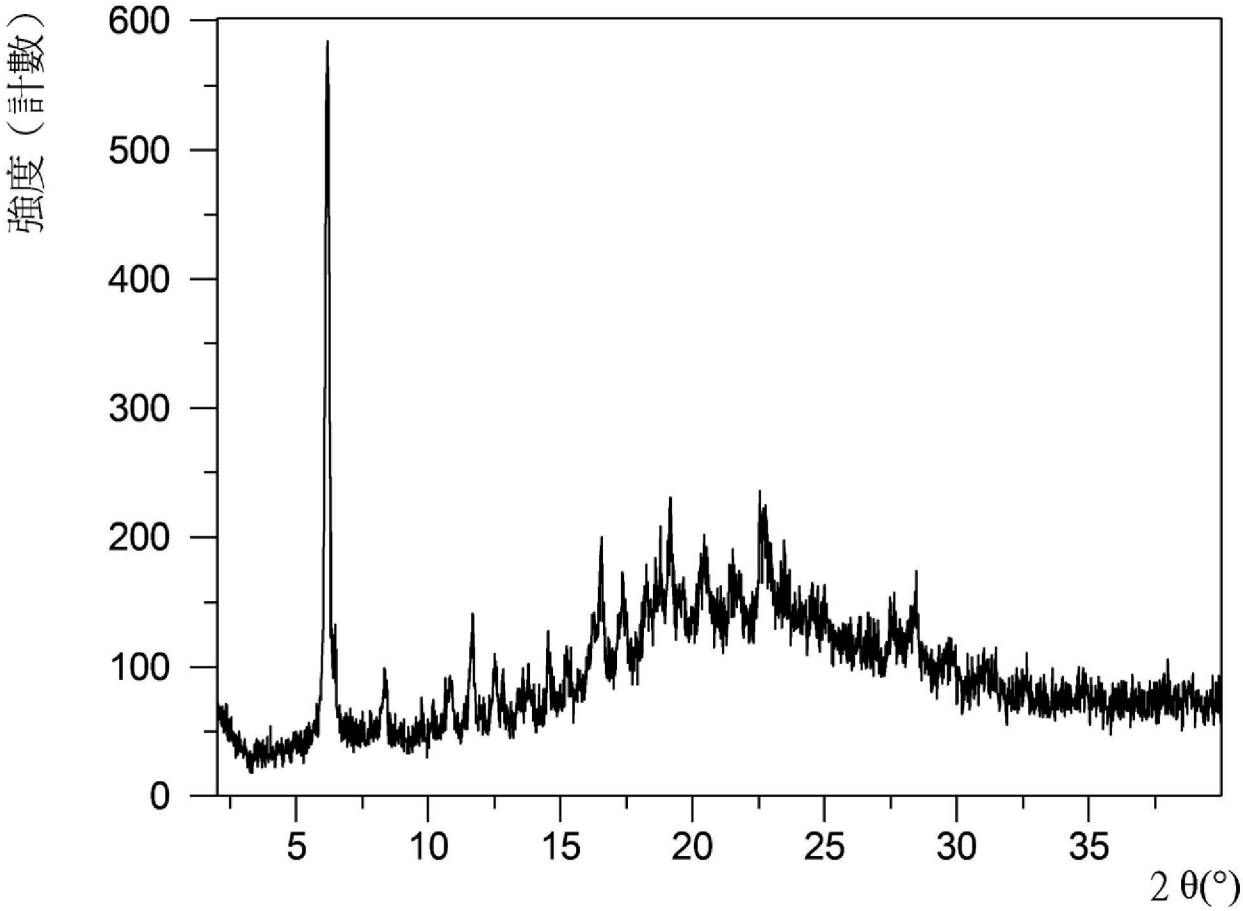
【圖51】



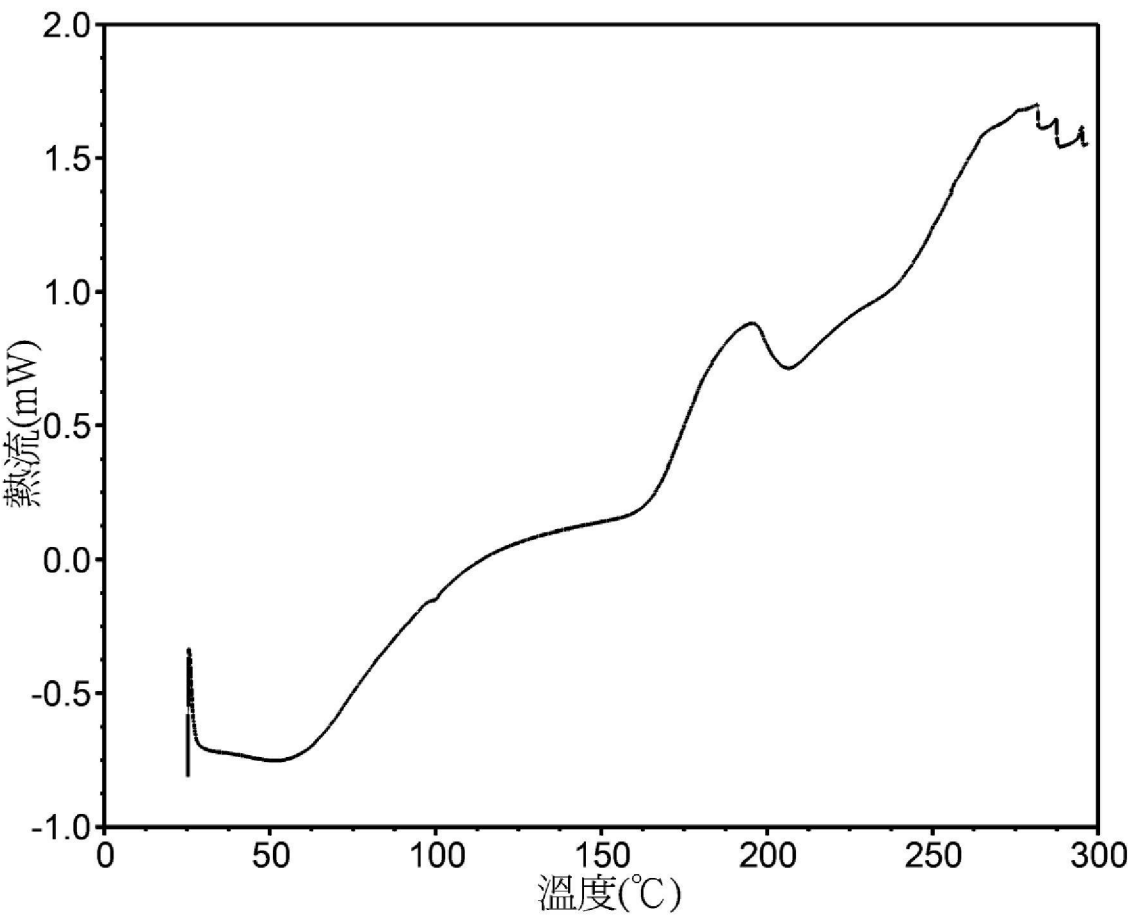
【圖52】



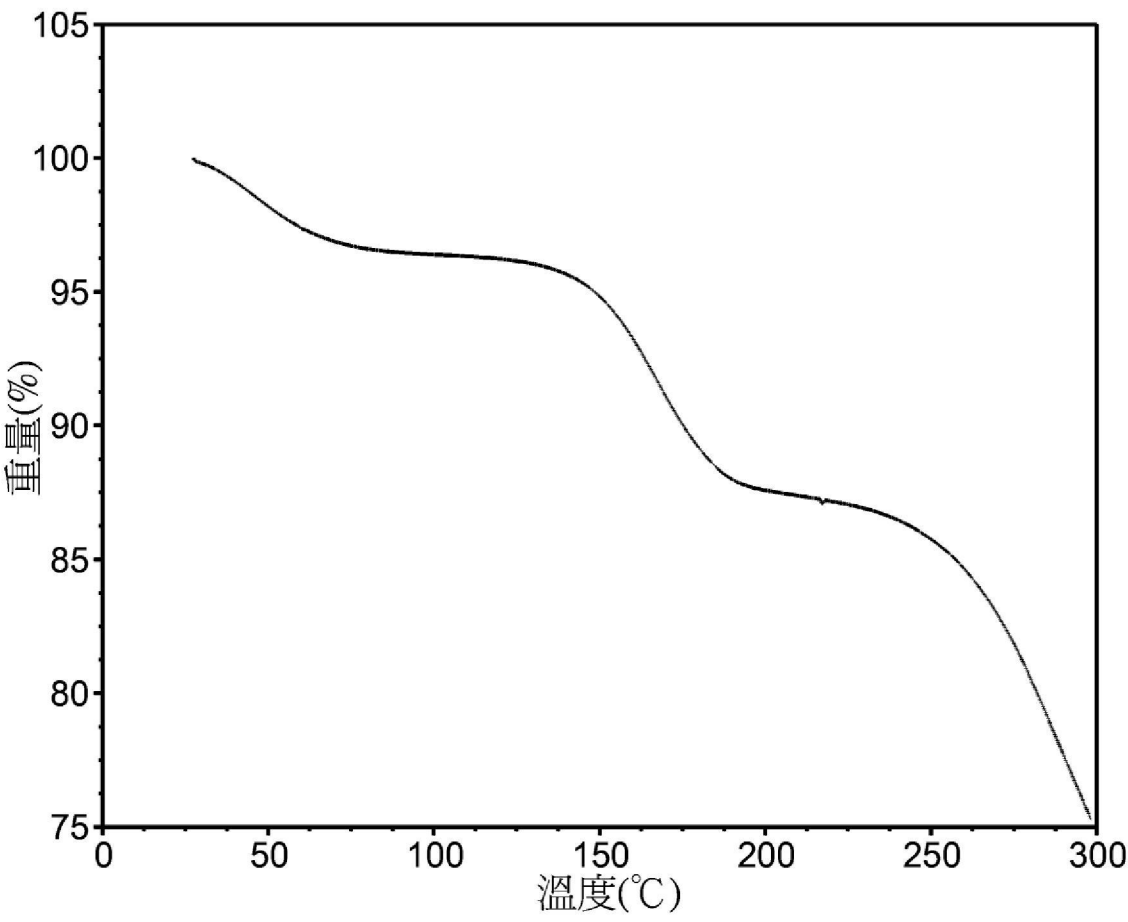
【圖53】



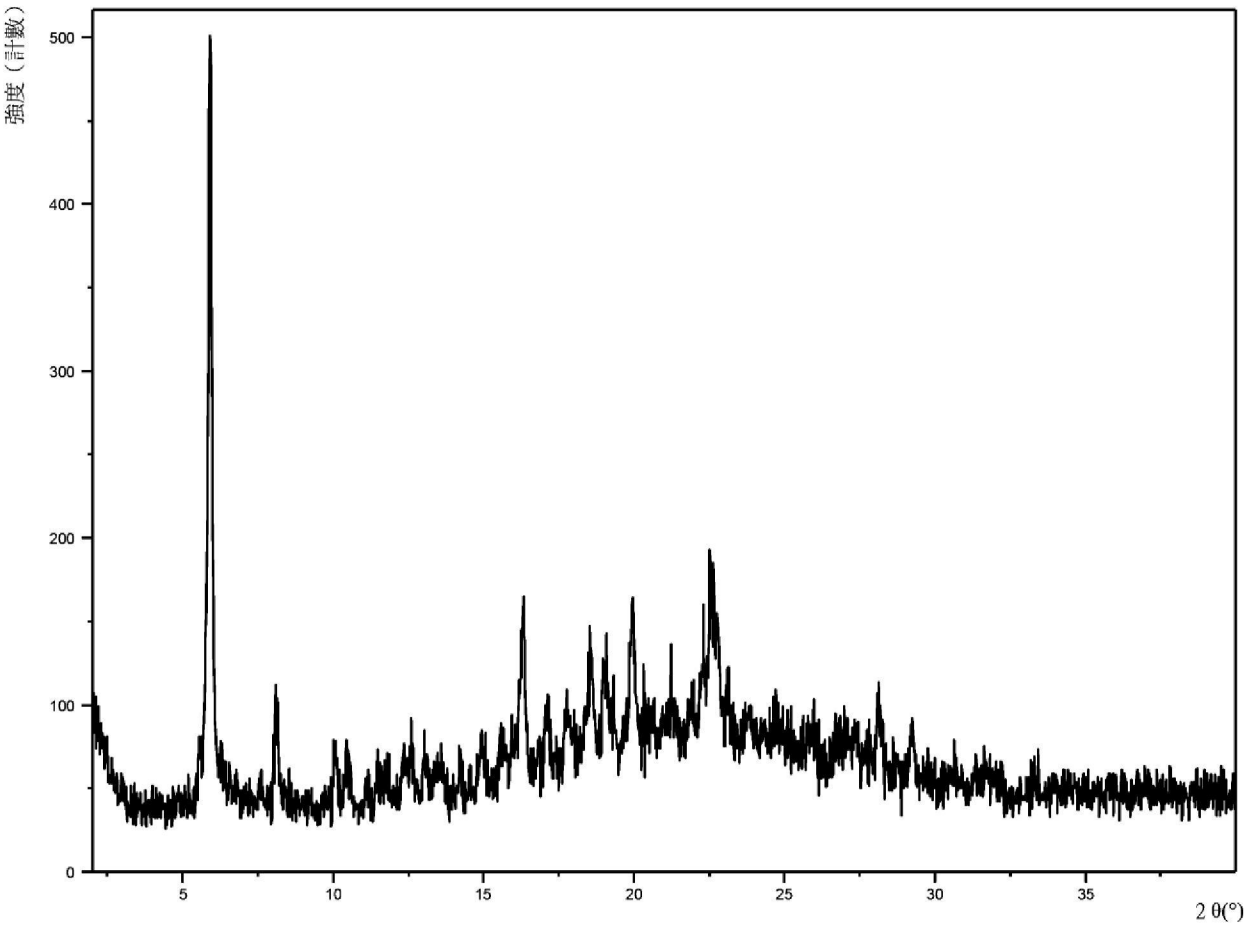
【圖54】



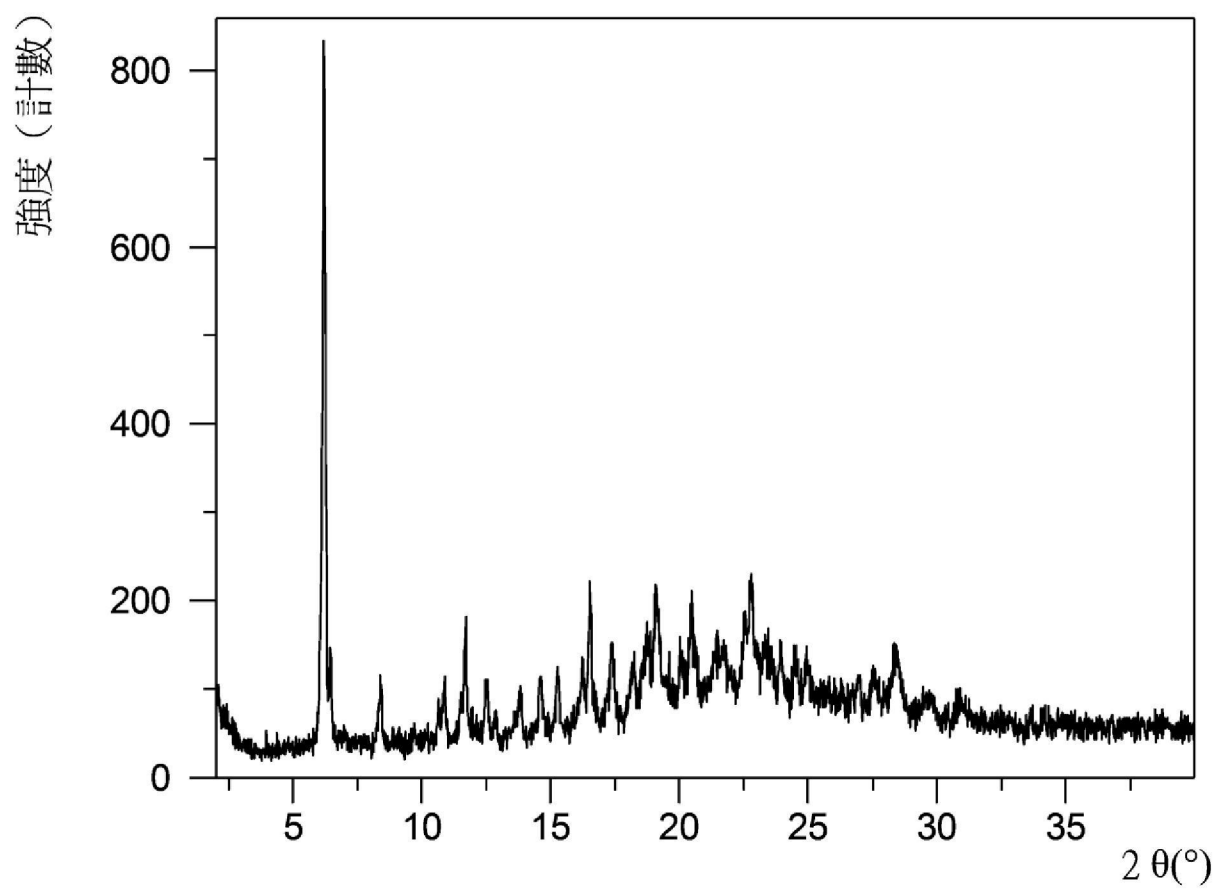
【圖55】



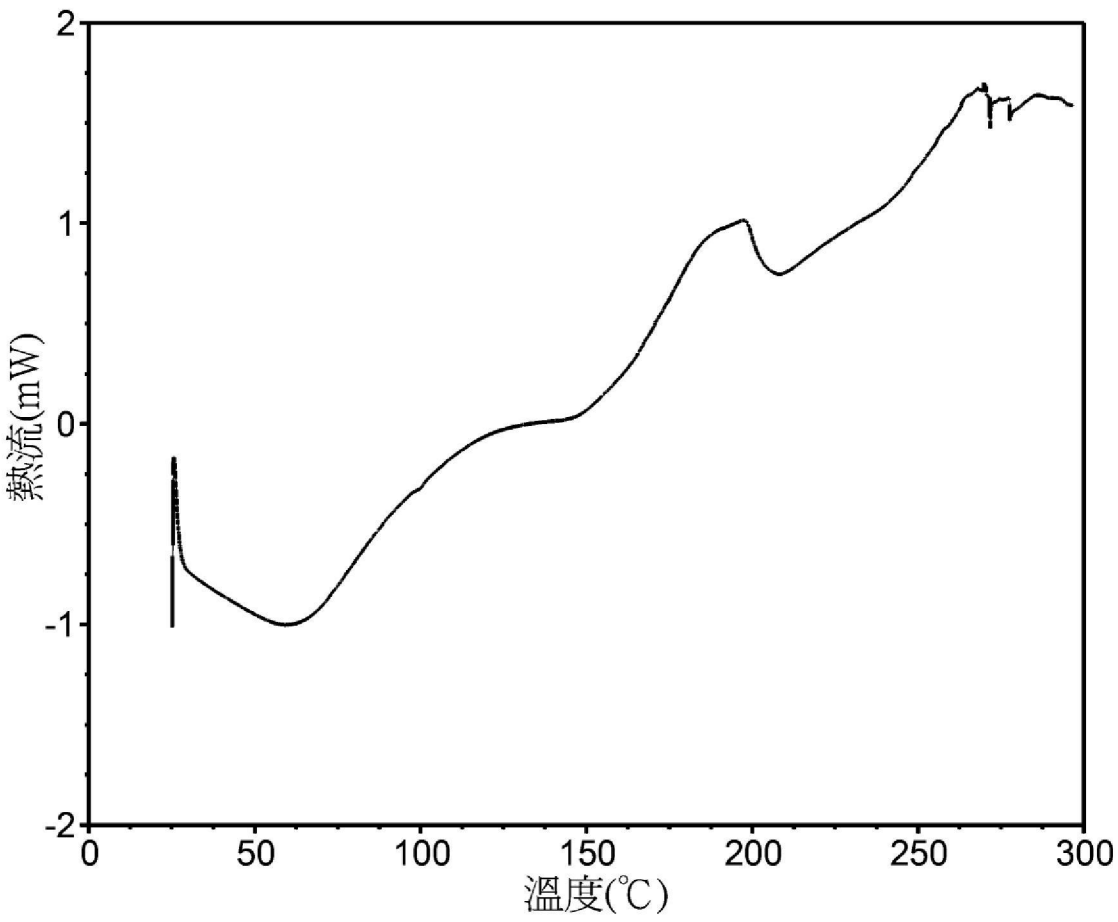
【圖56】



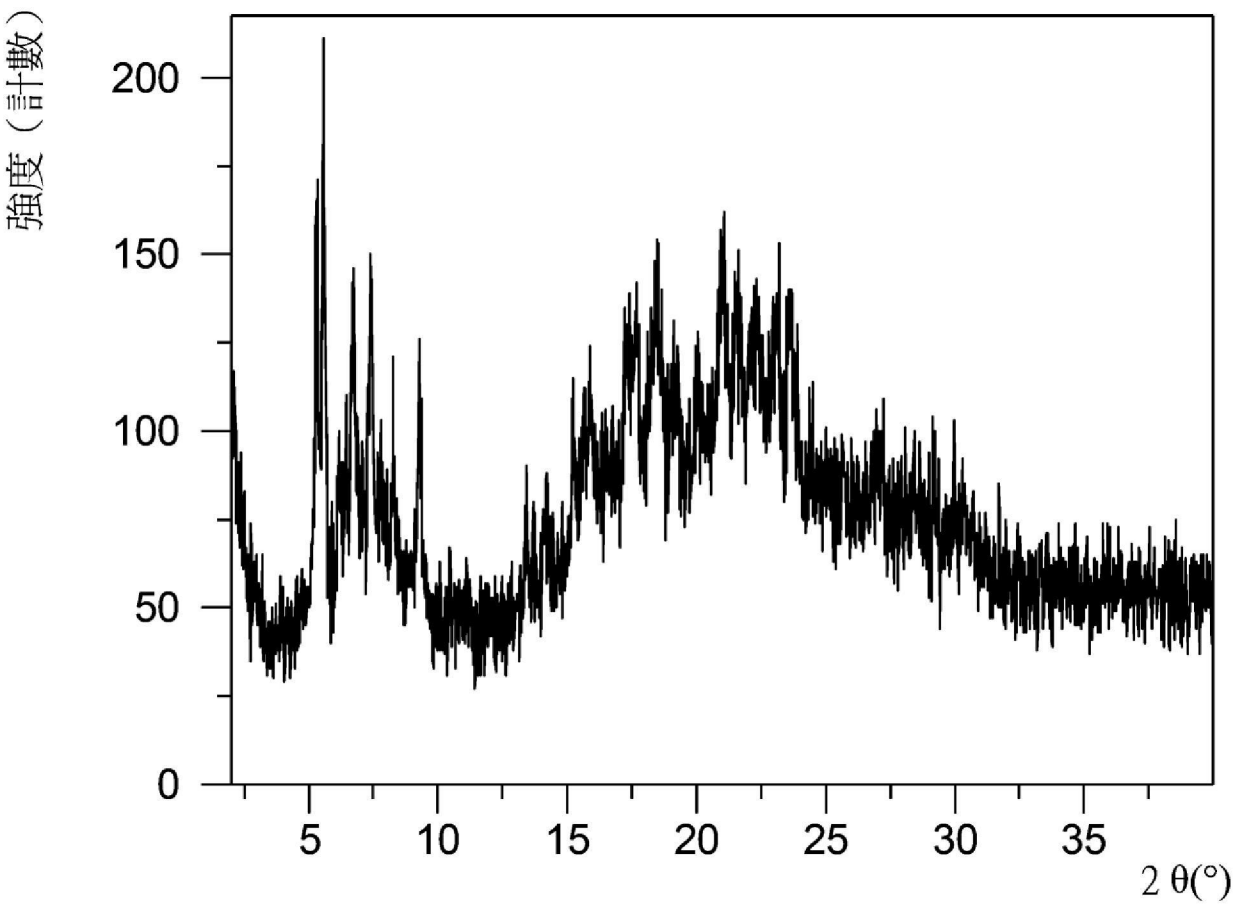
【圖57】



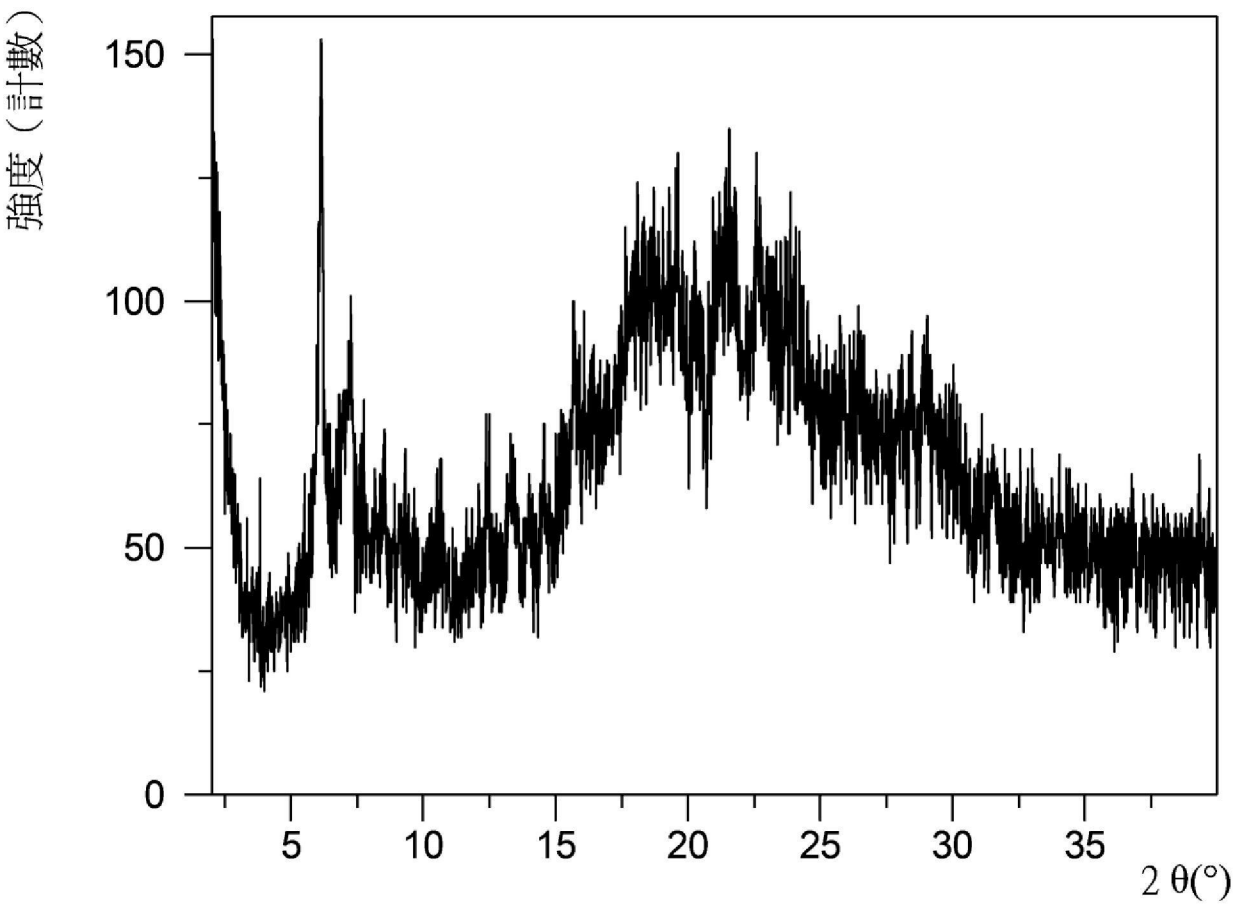
【圖58】



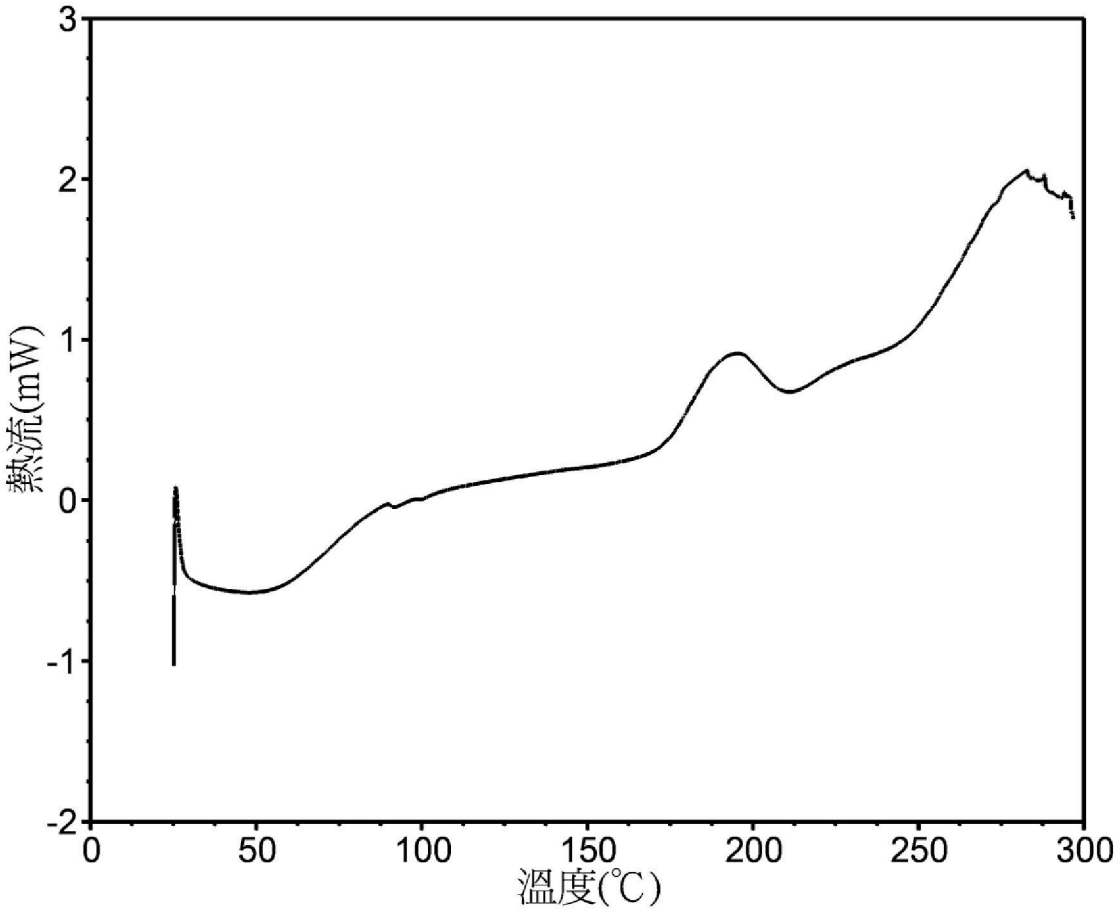
【圖59】



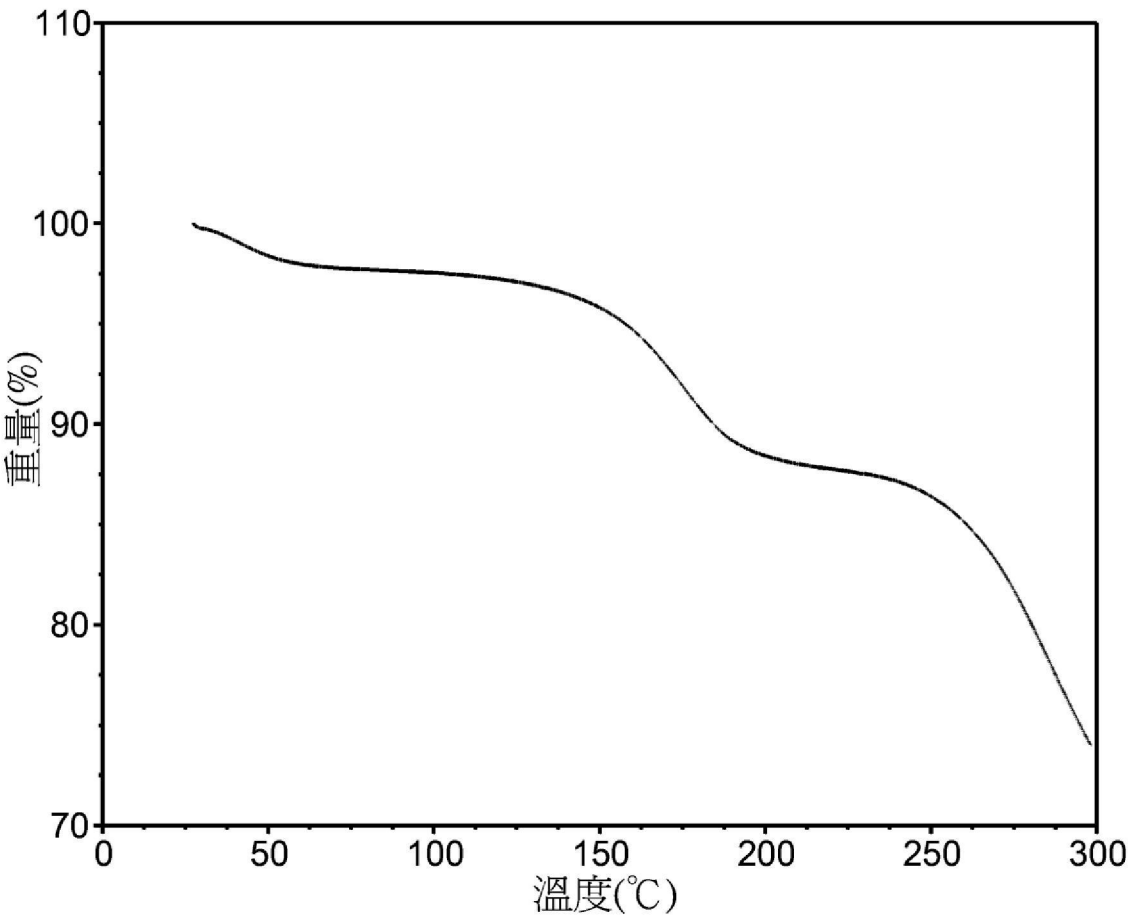
【圖60】



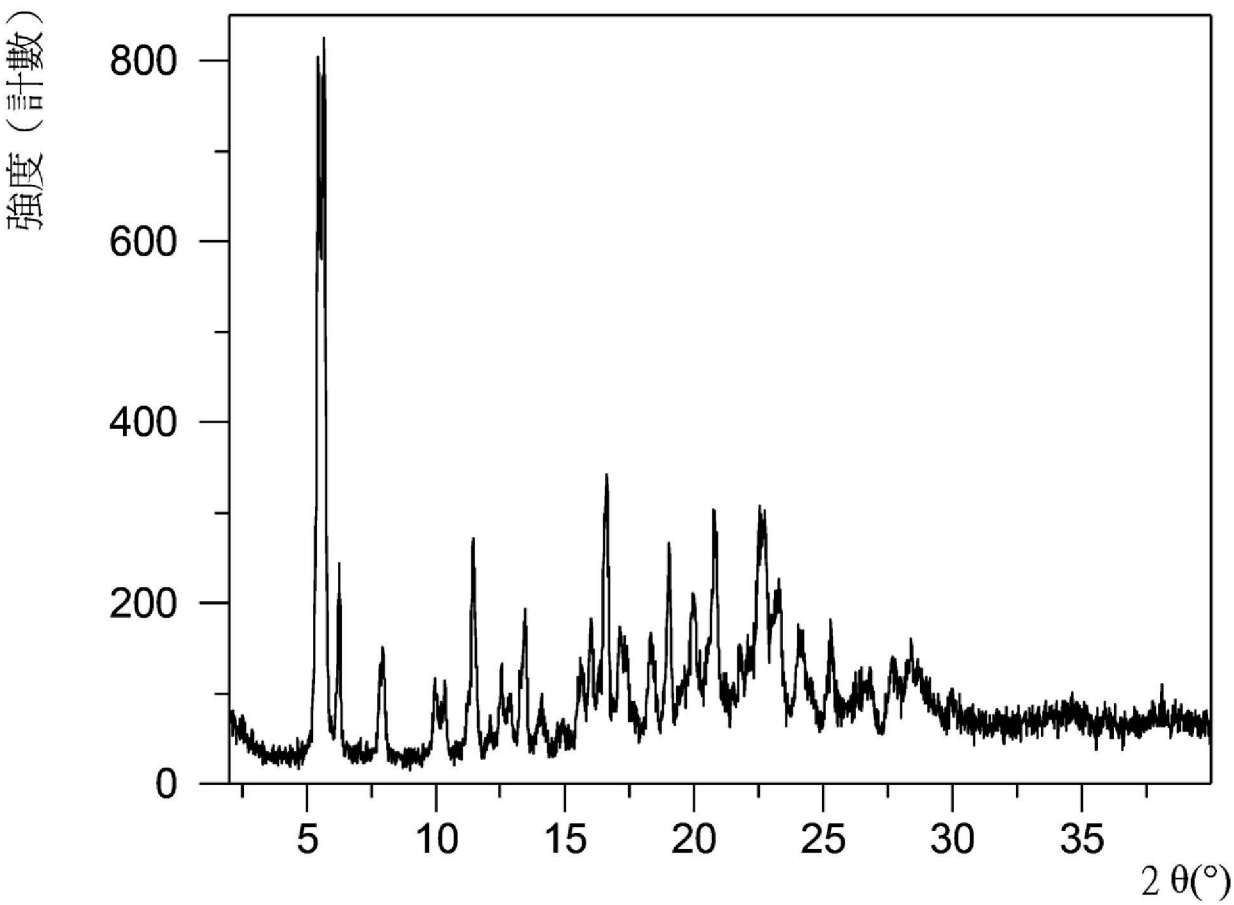
【圖61】



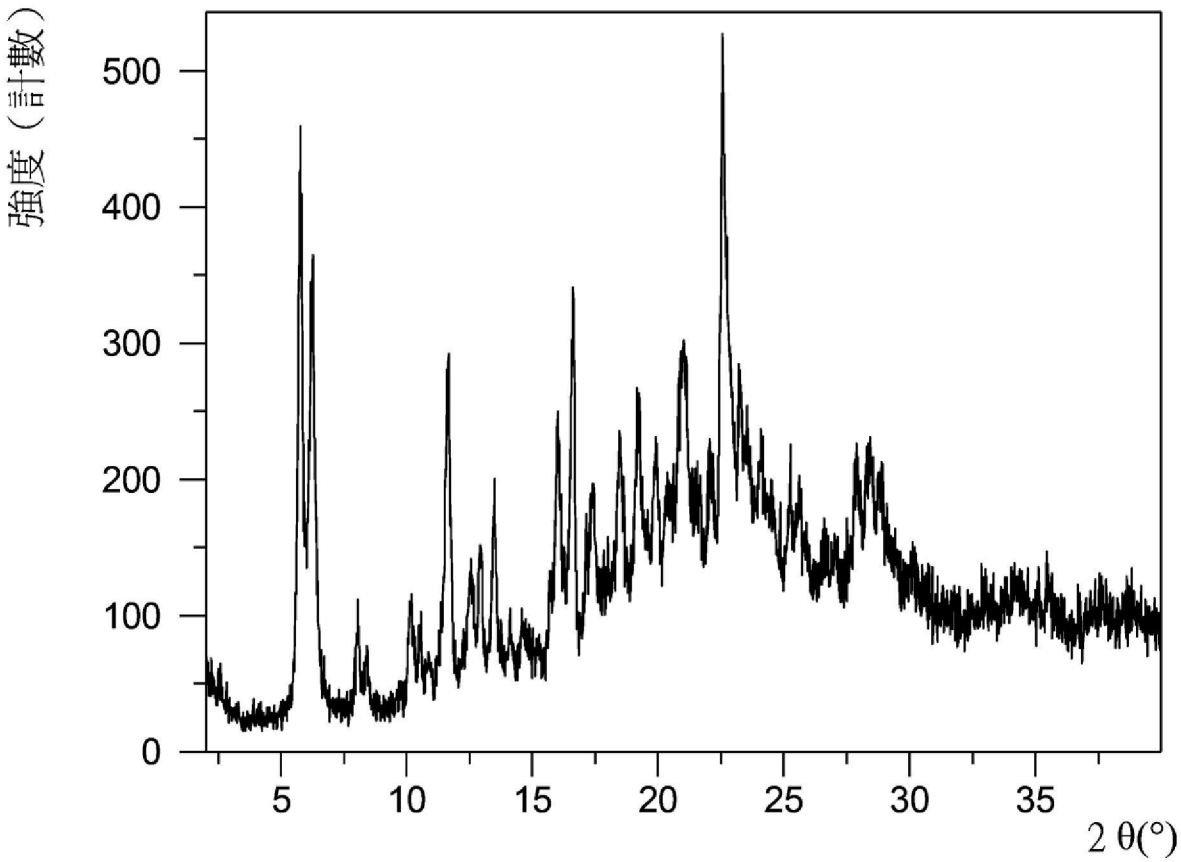
【圖62】



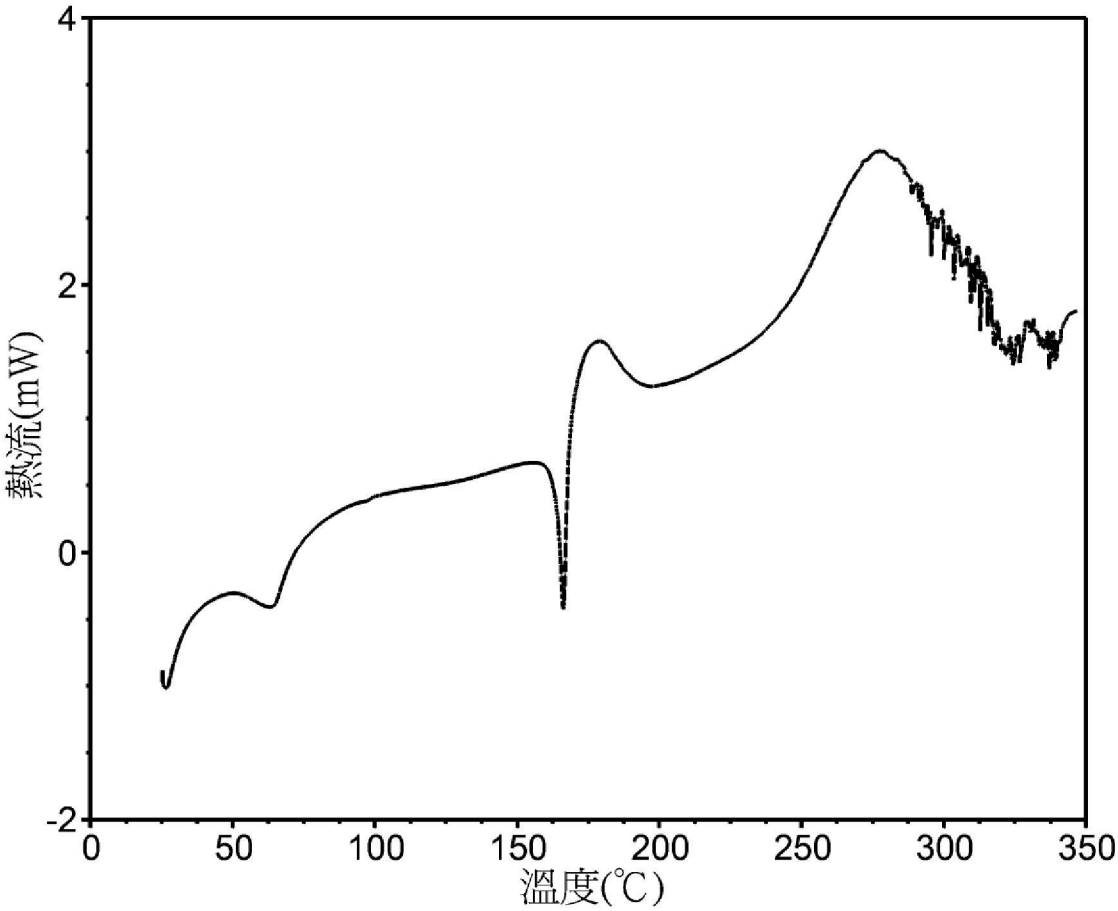
【圖63】



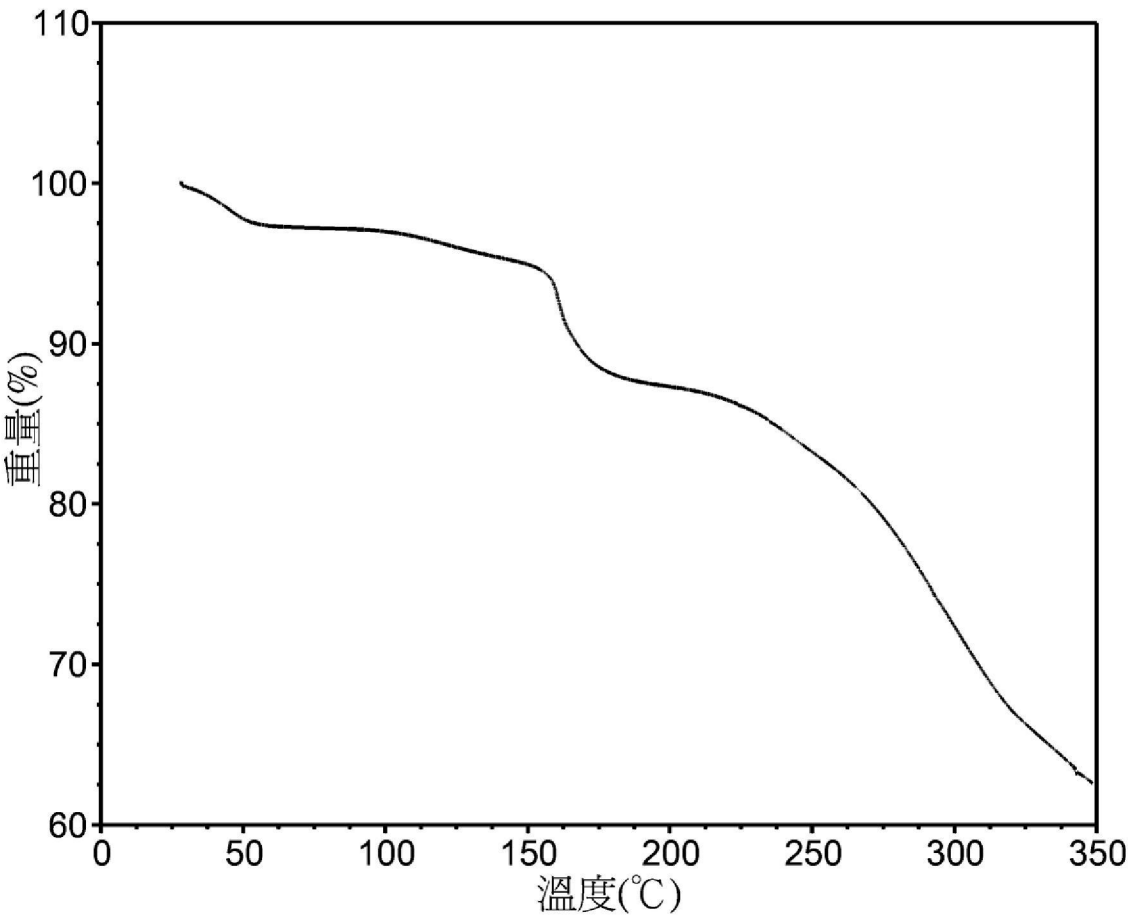
【圖64】



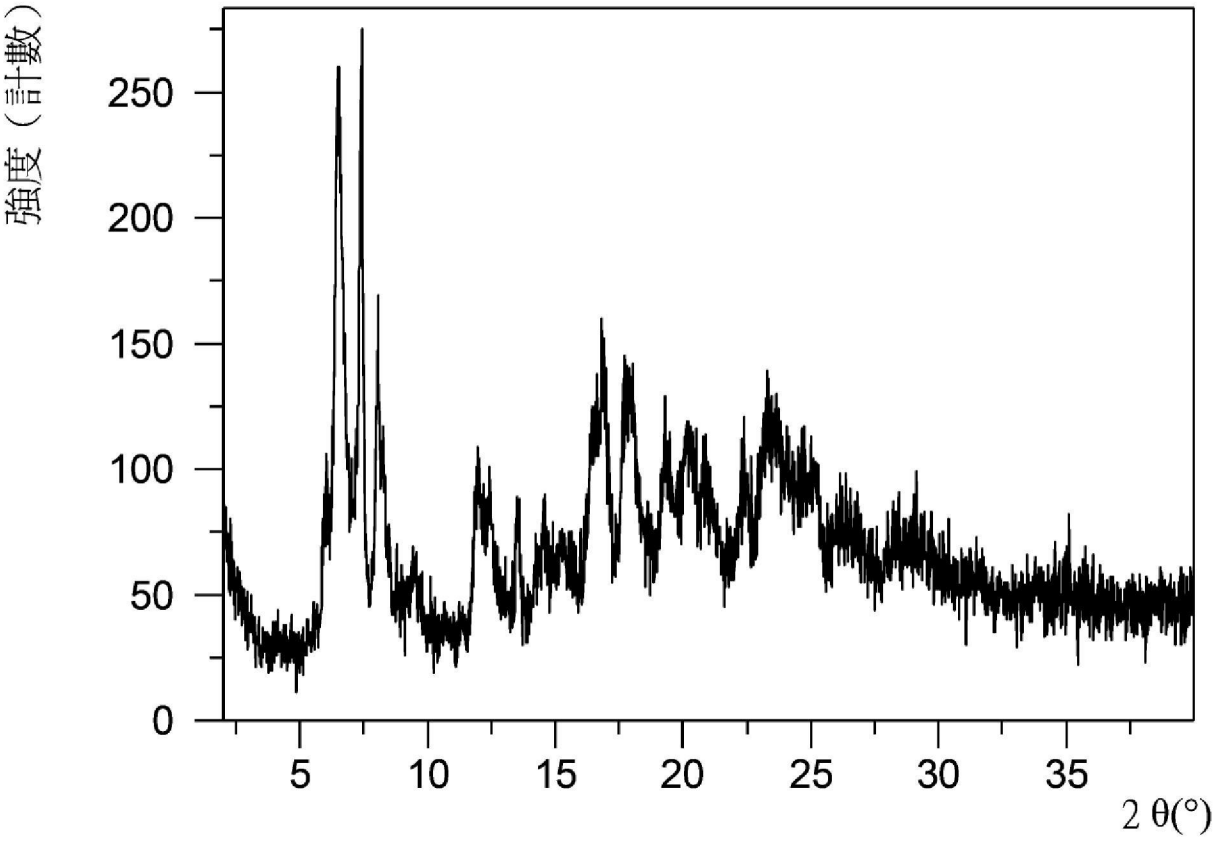
【圖65】



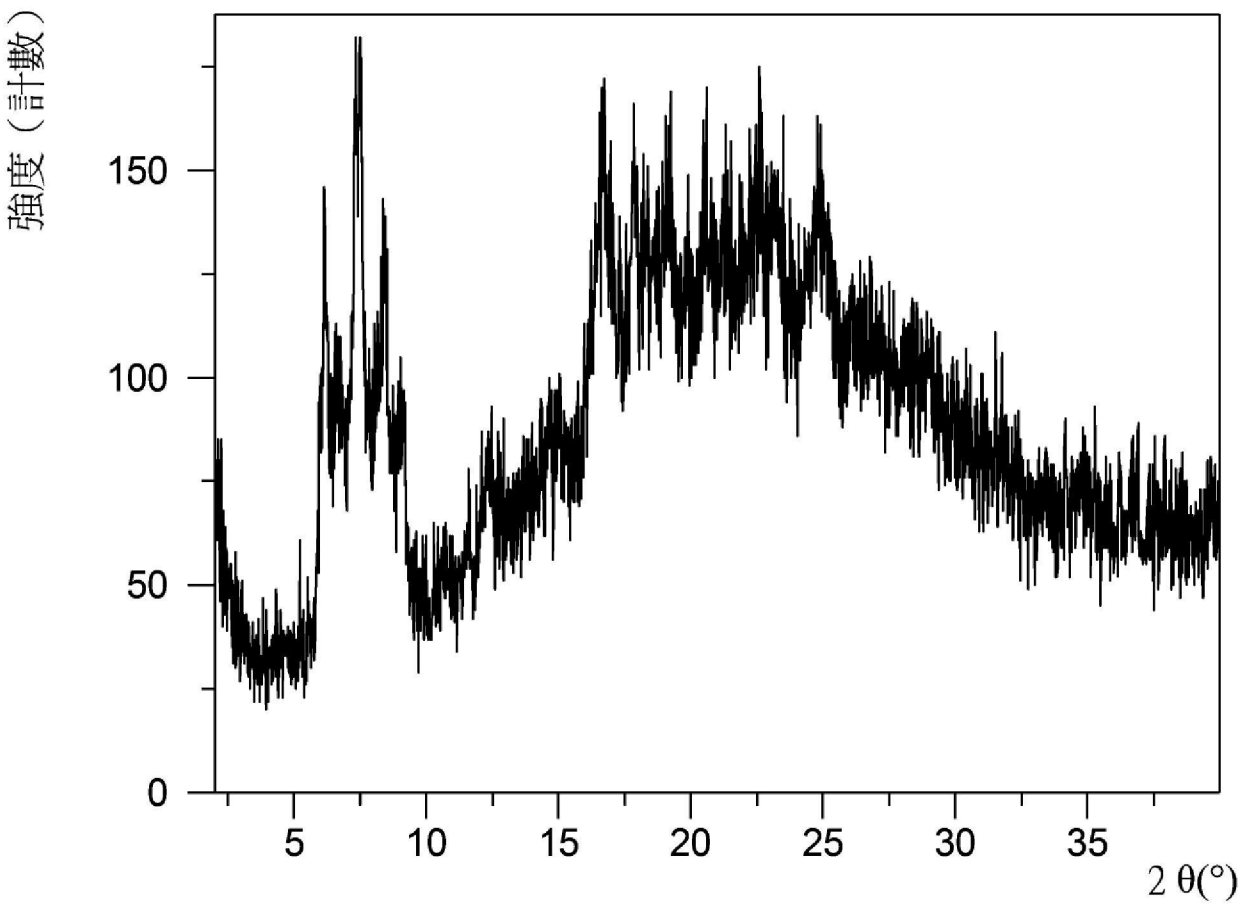
【圖66】



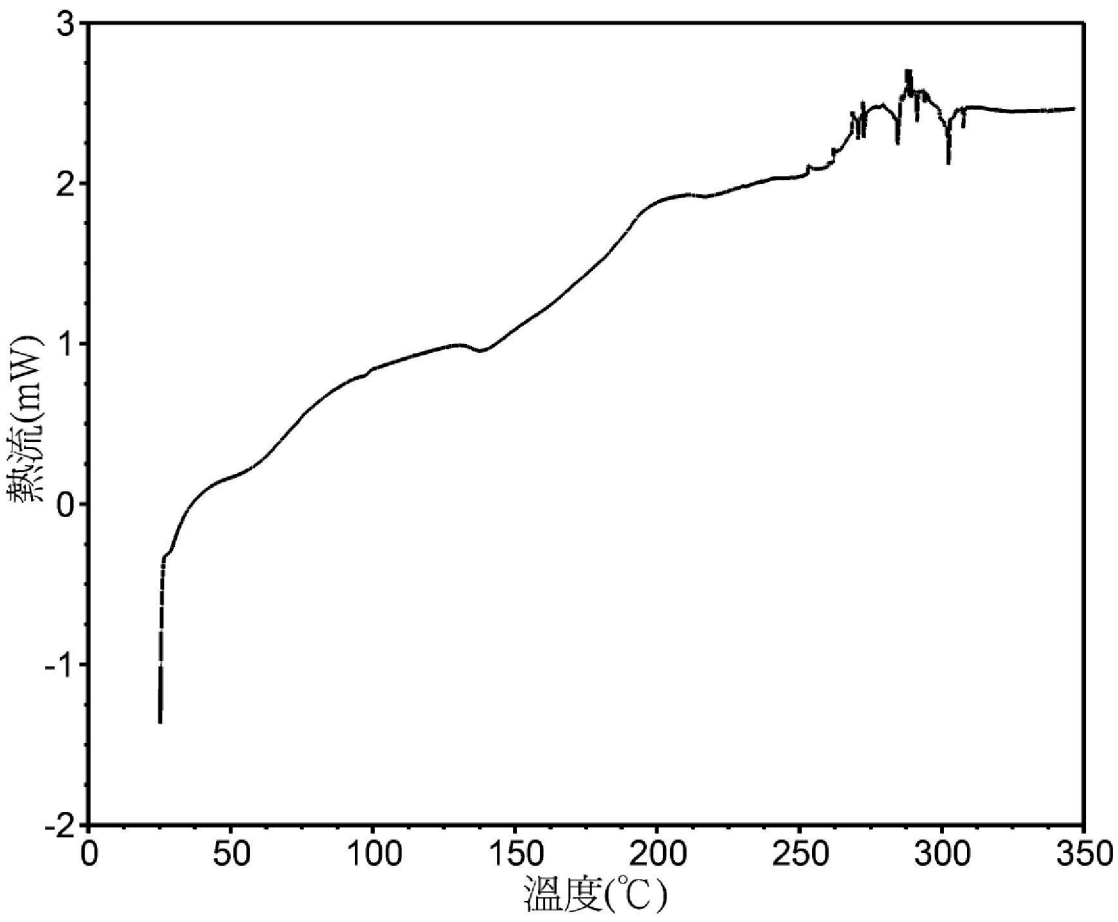
【圖67】



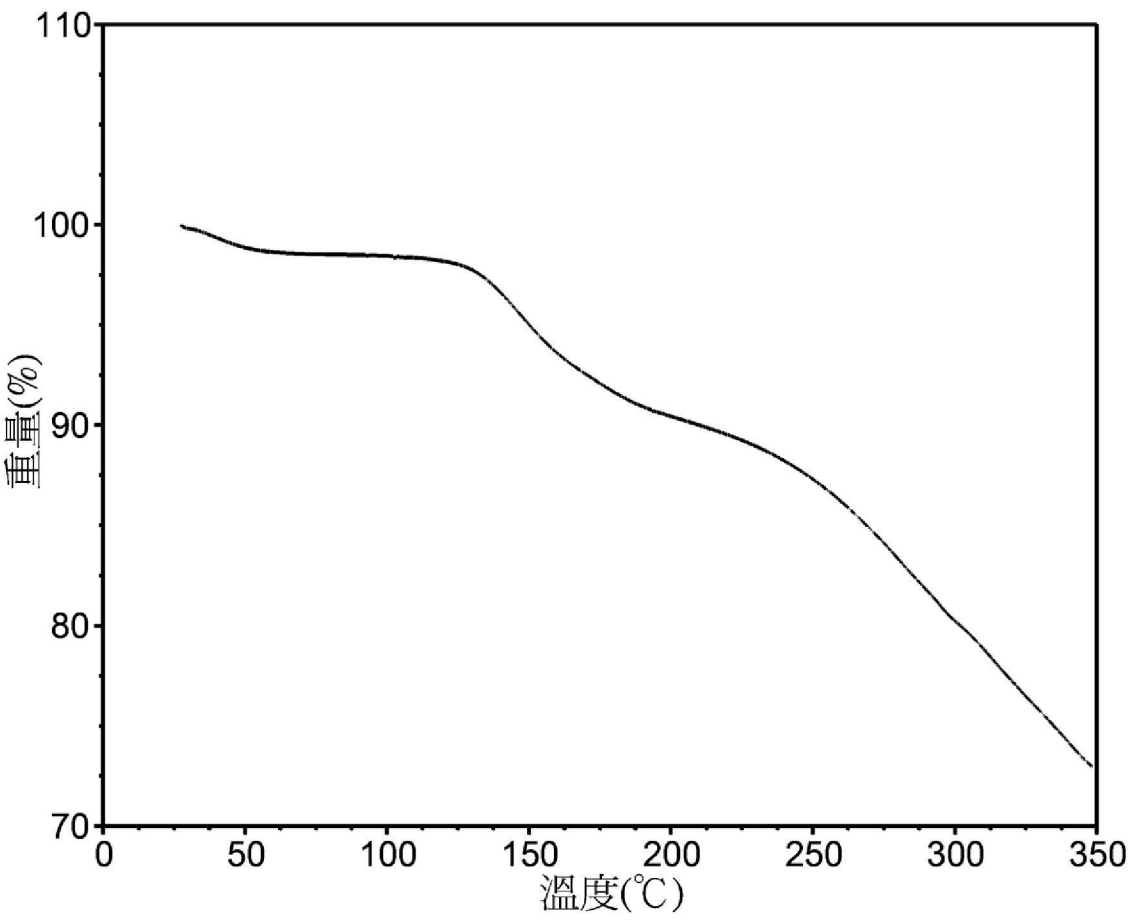
【圖68】



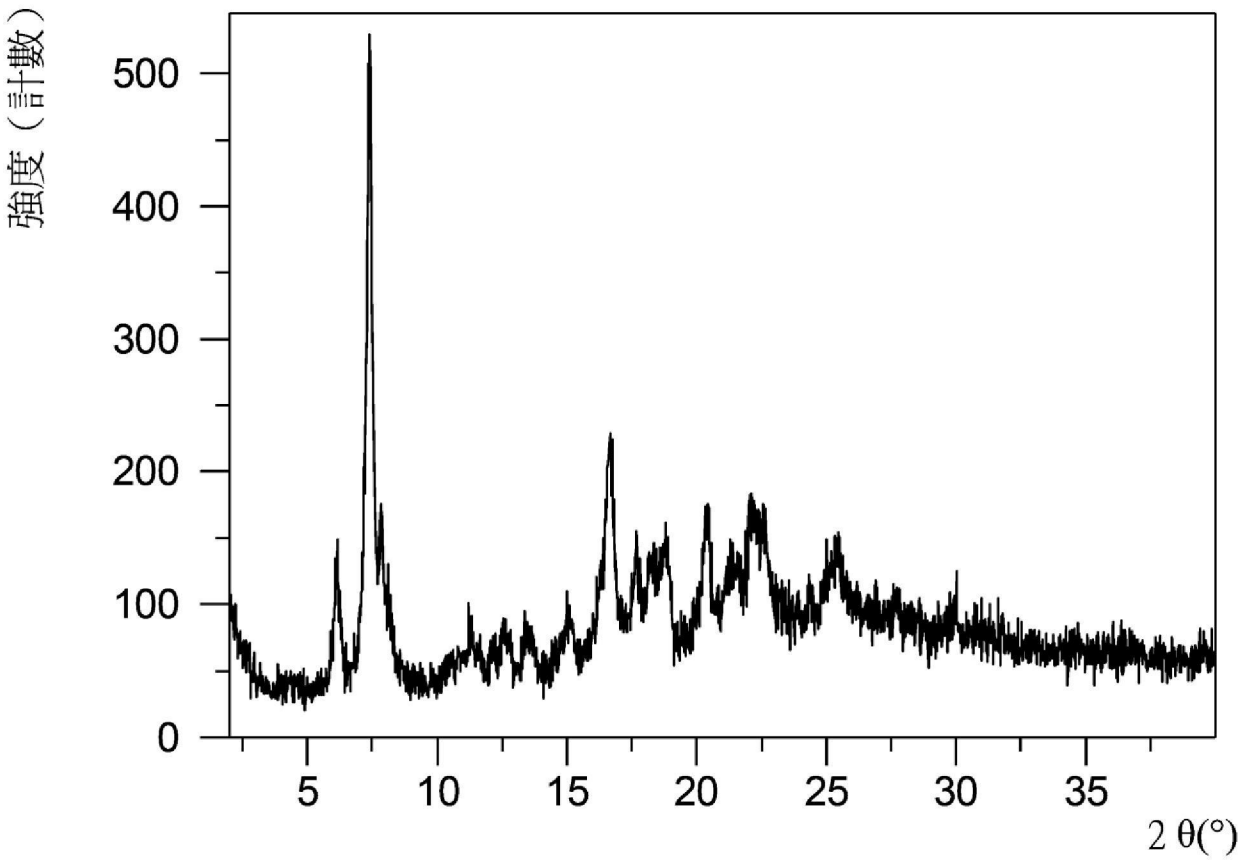
【圖69】



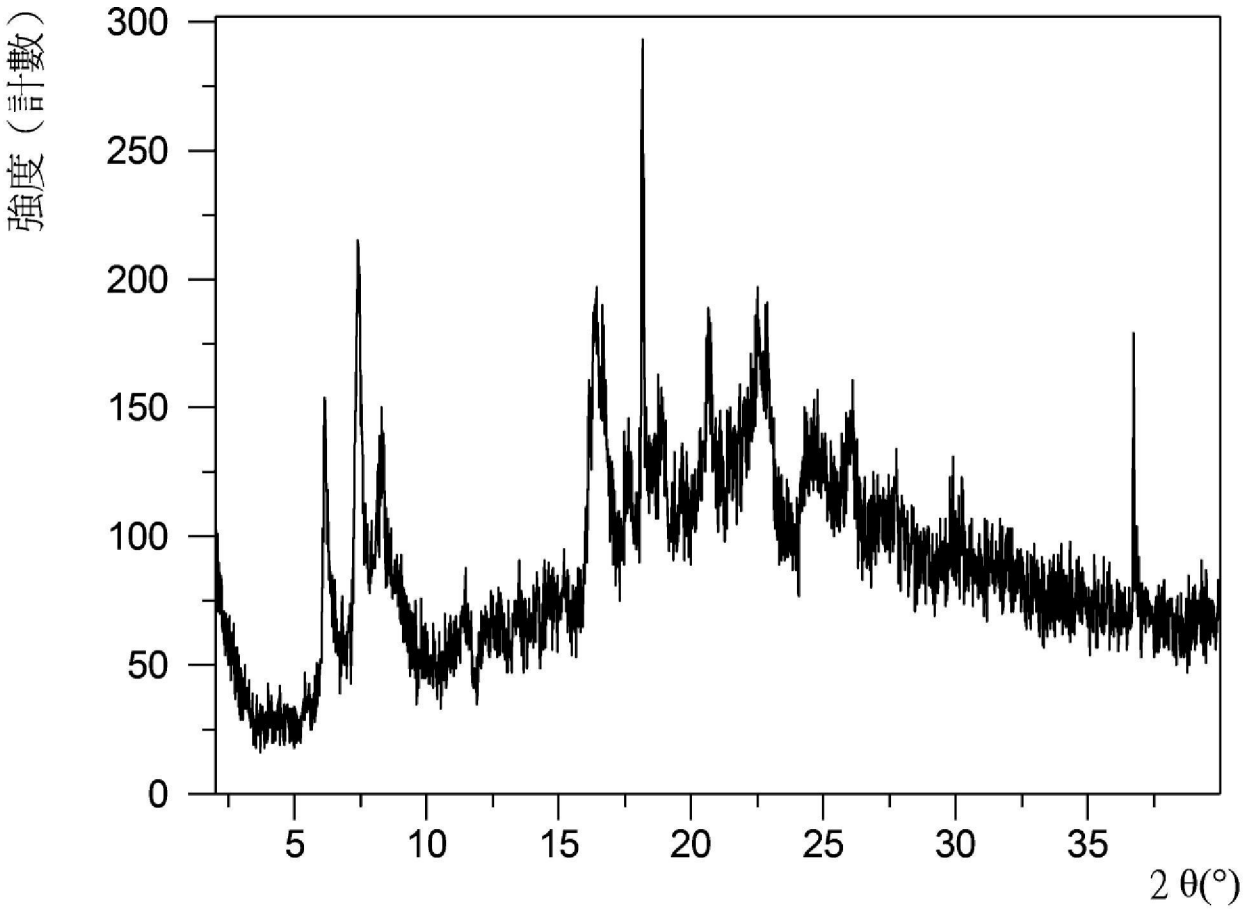
【圖70】



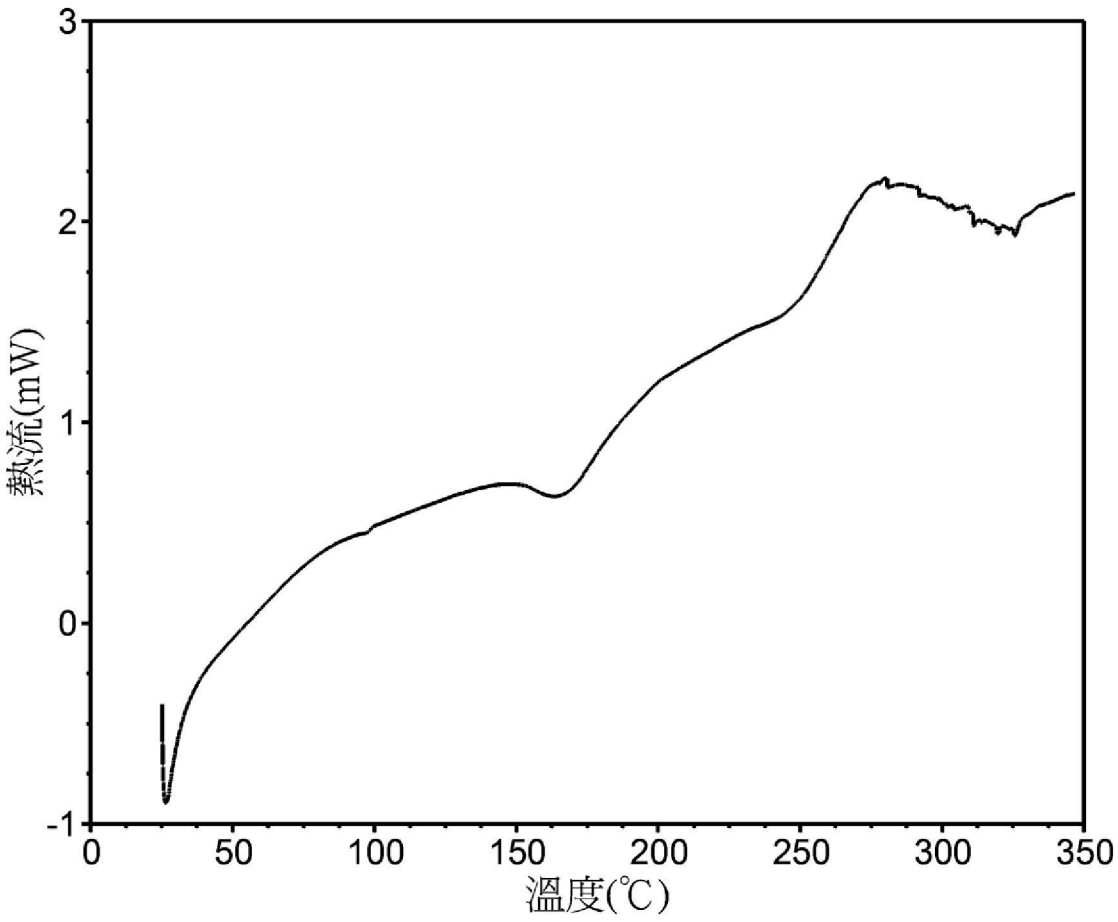
【圖71】



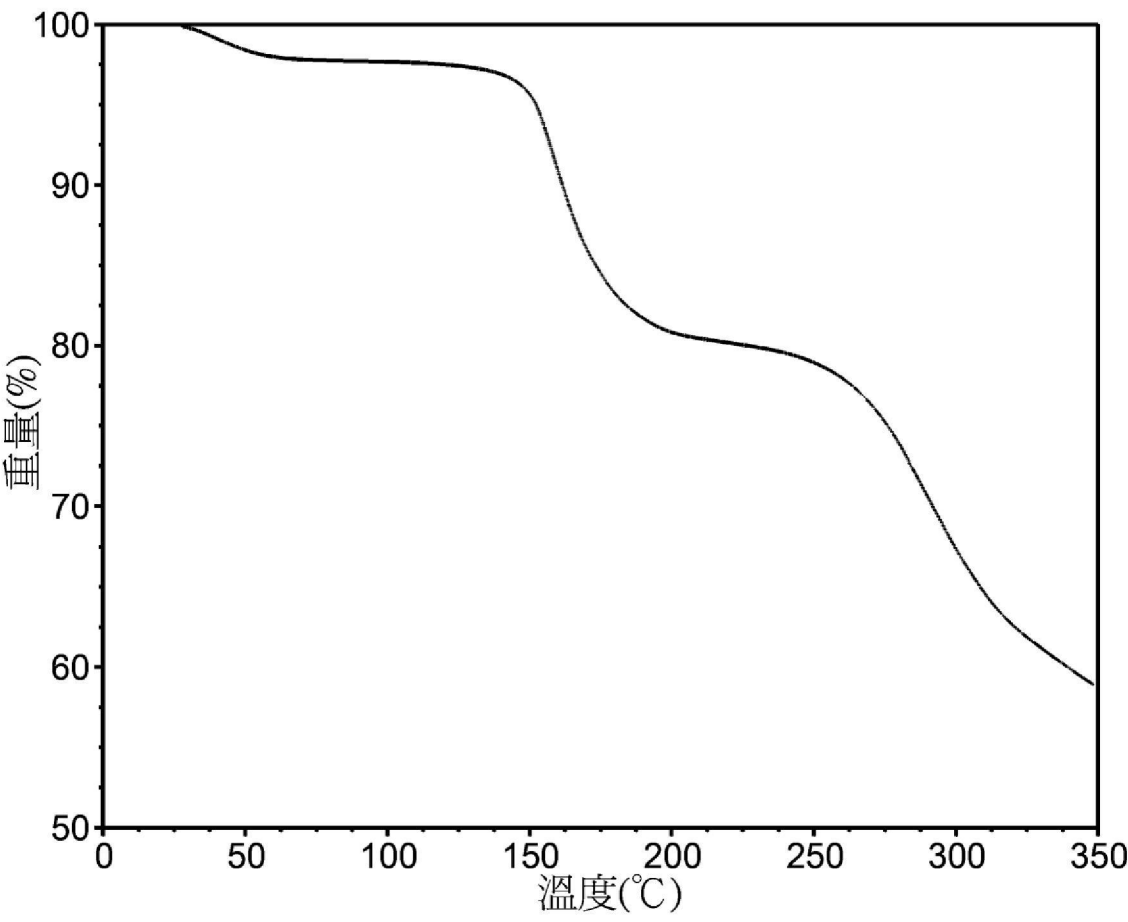
【圖72】



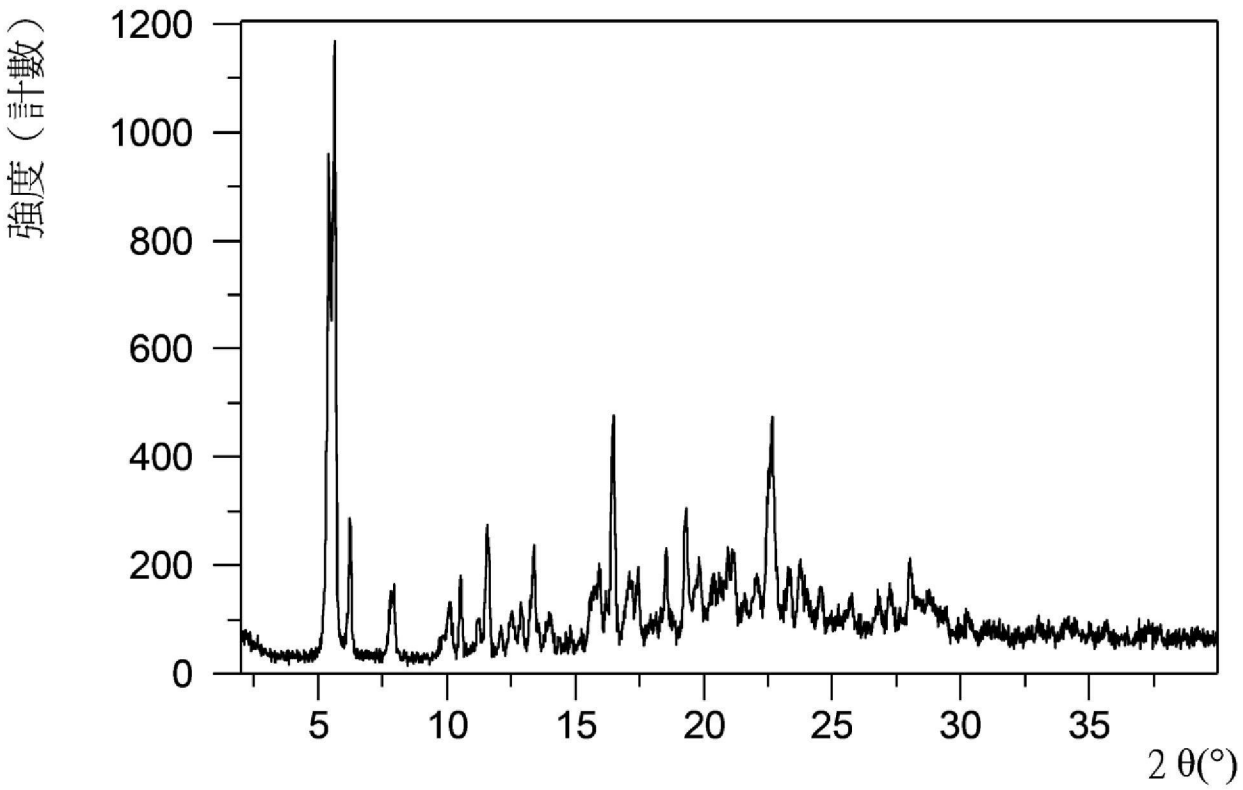
【圖73】



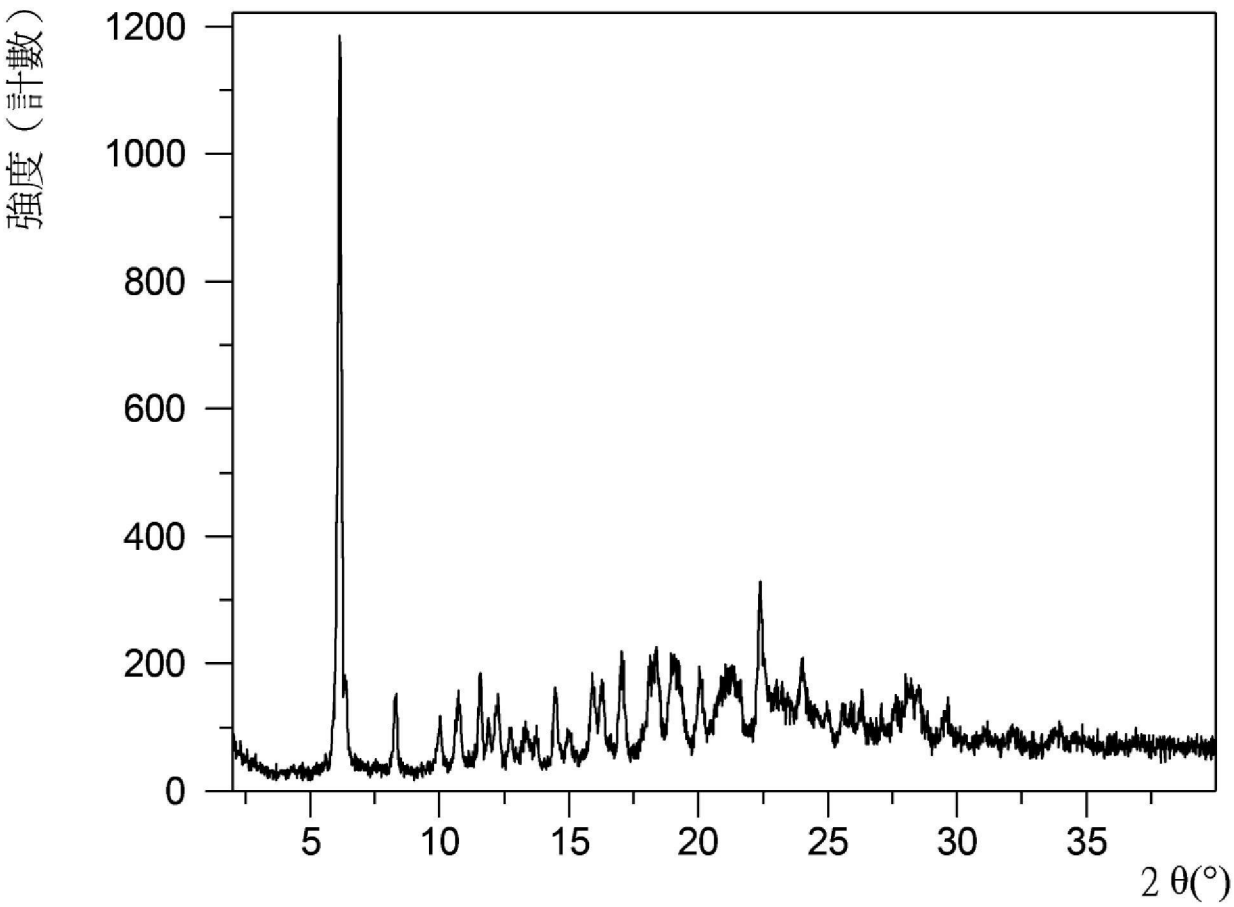
【圖74】



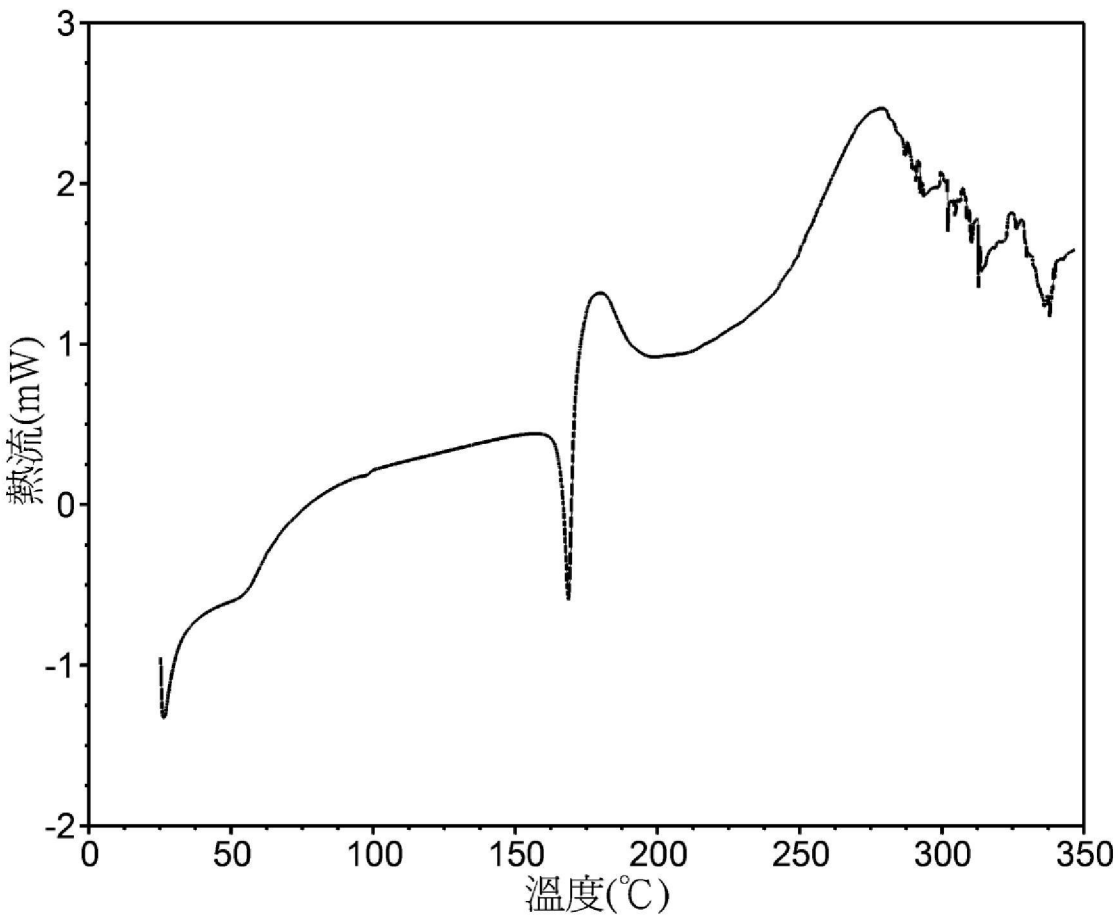
【圖75】



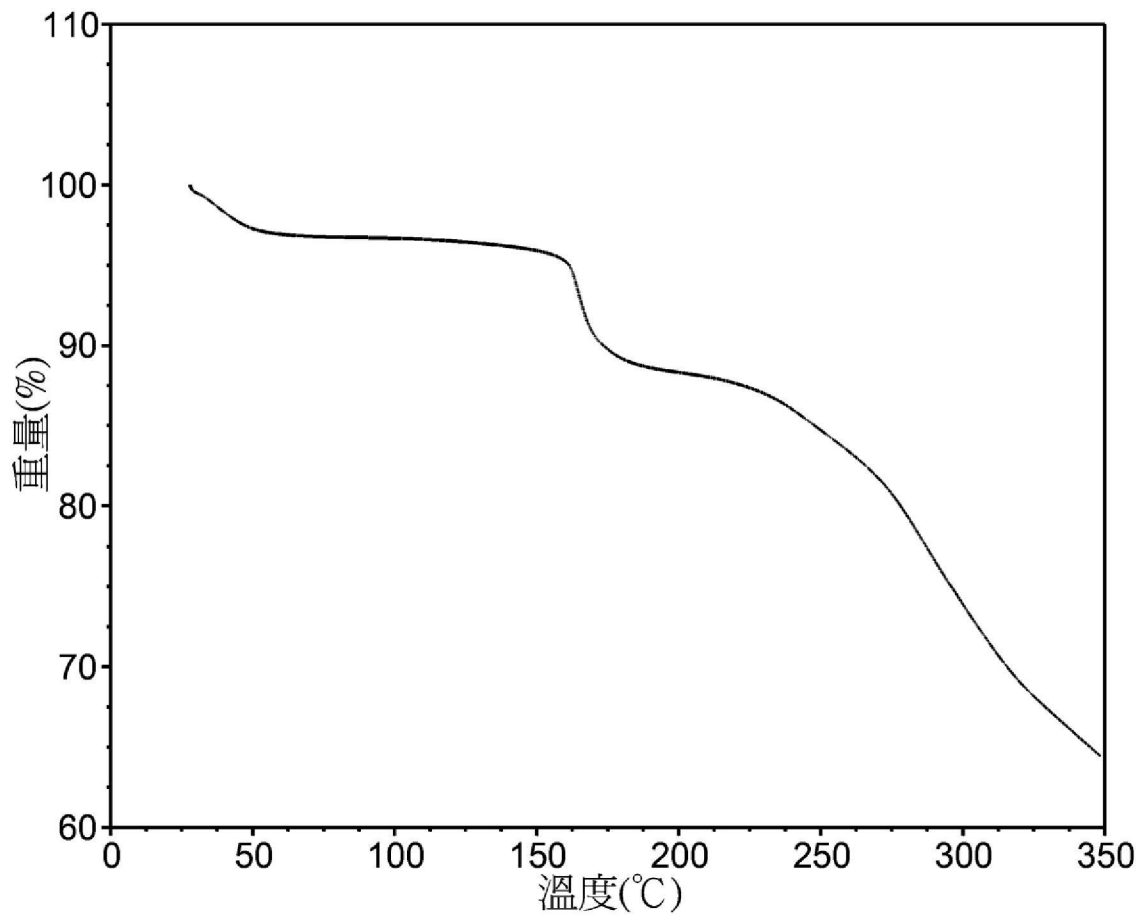
【圖76】



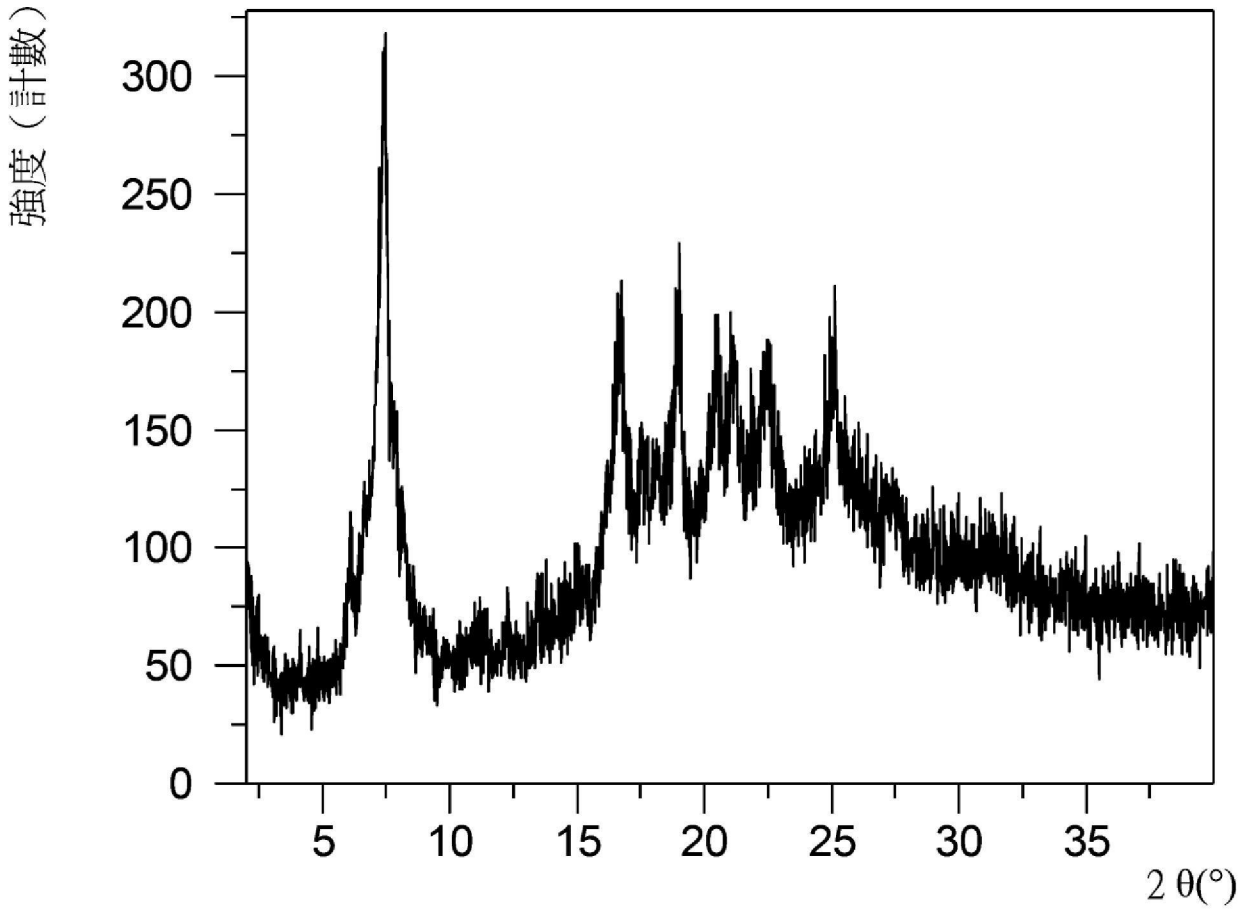
【圖77】



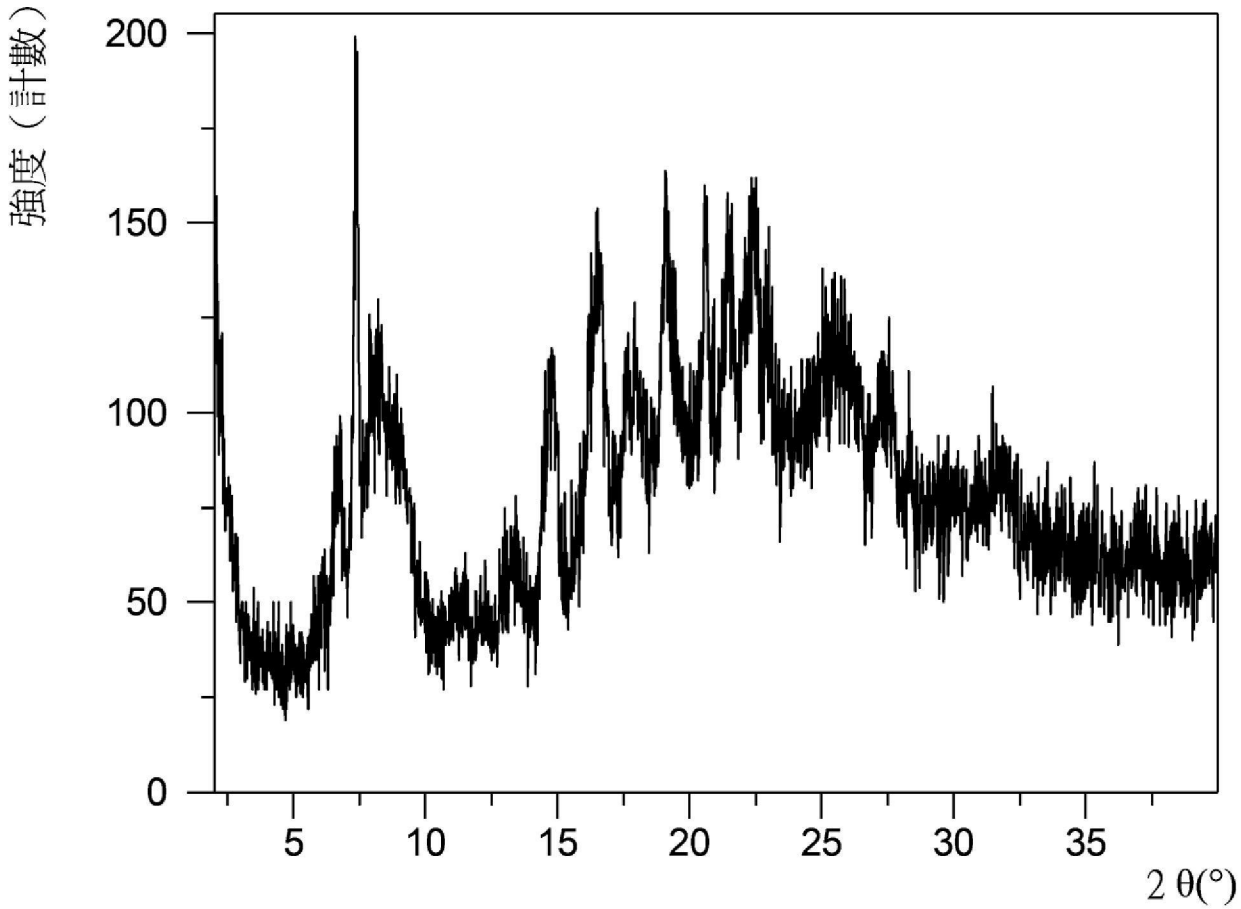
【圖78】



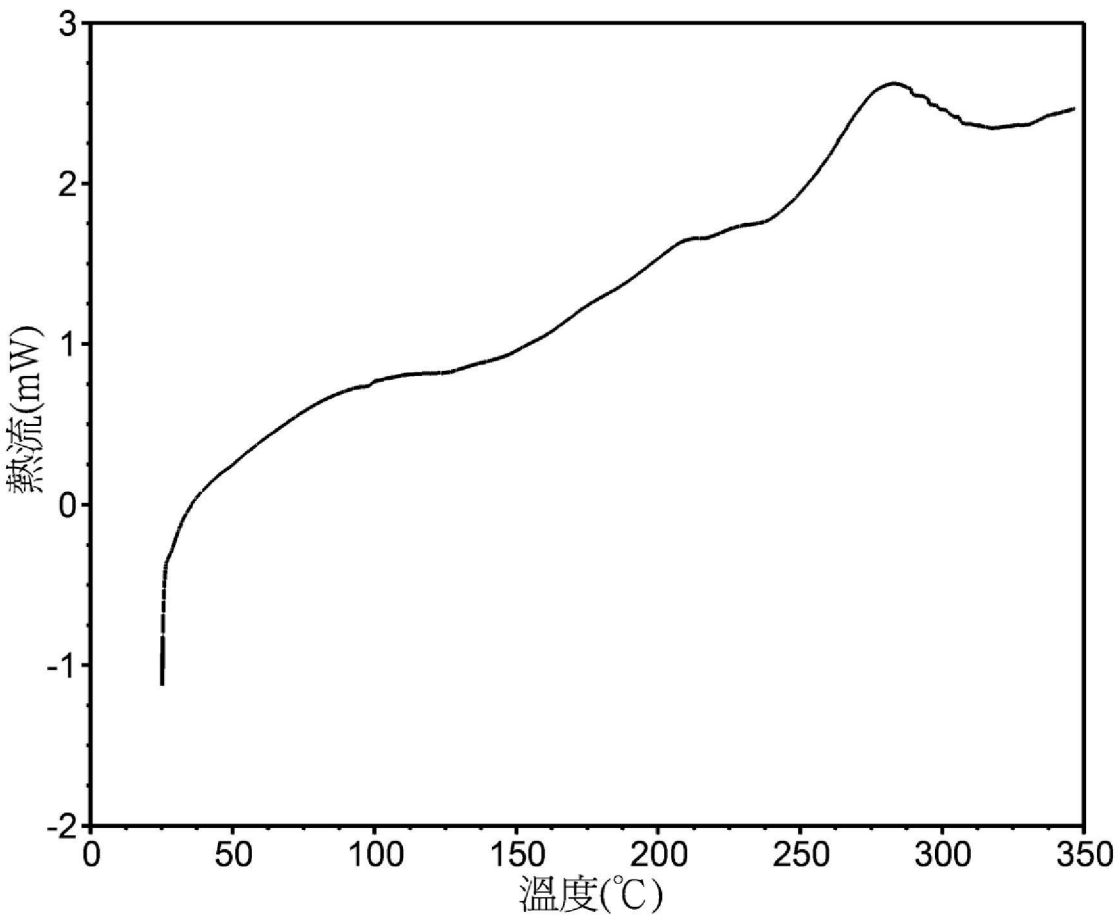
【圖79】



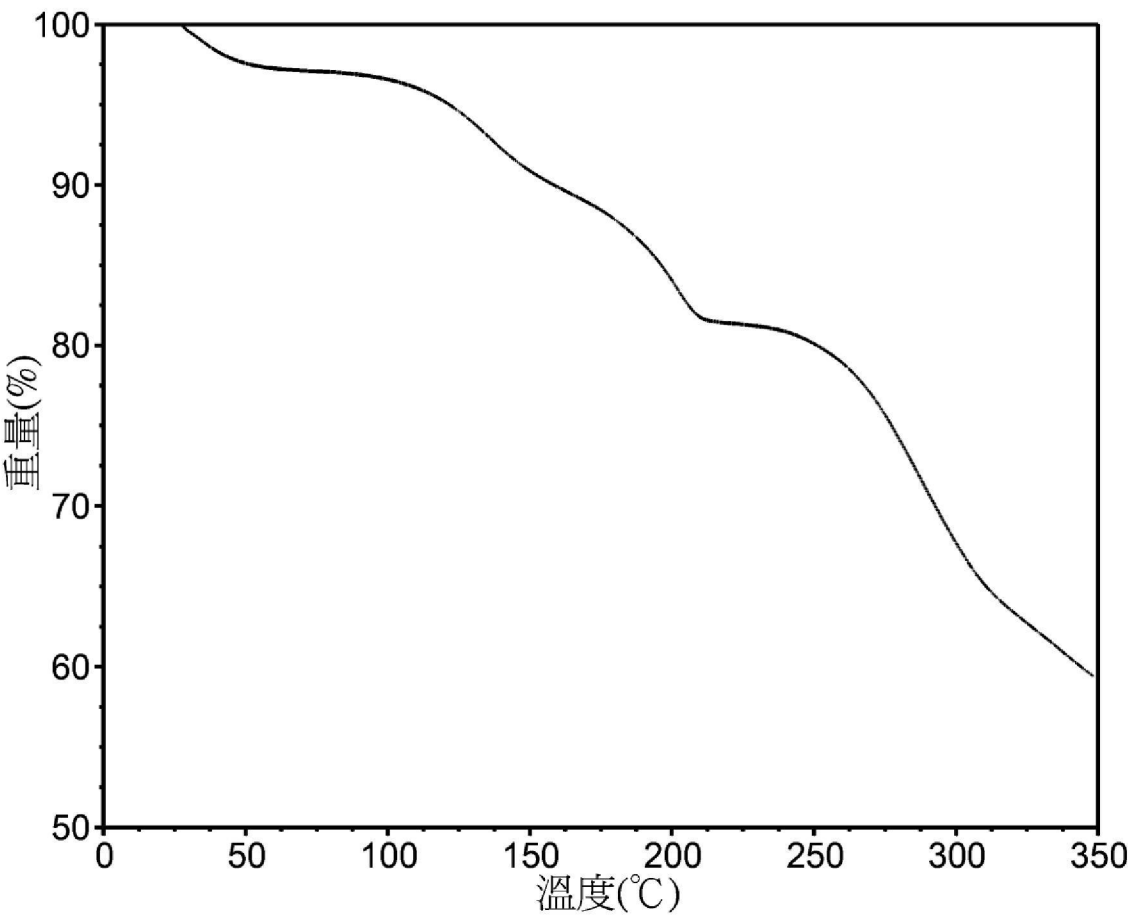
【圖80】



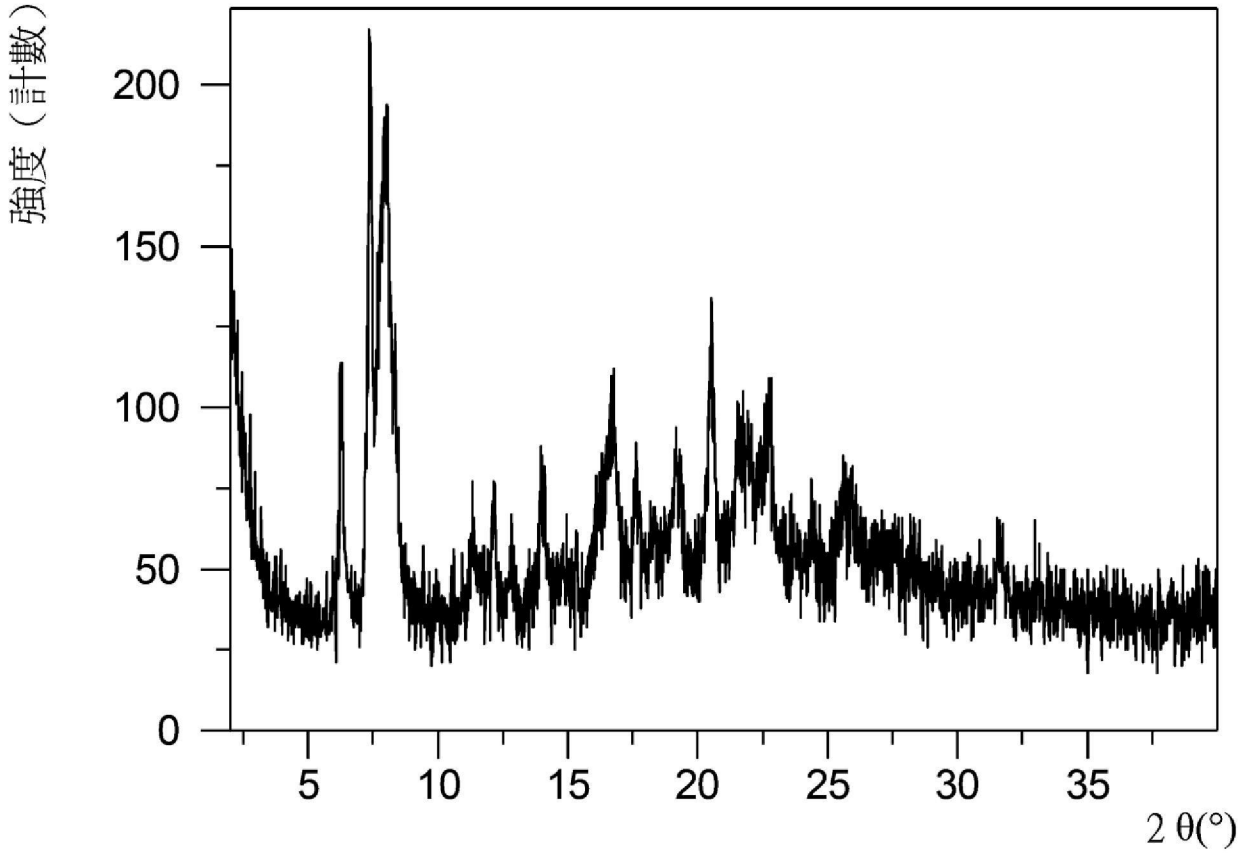
【圖81】



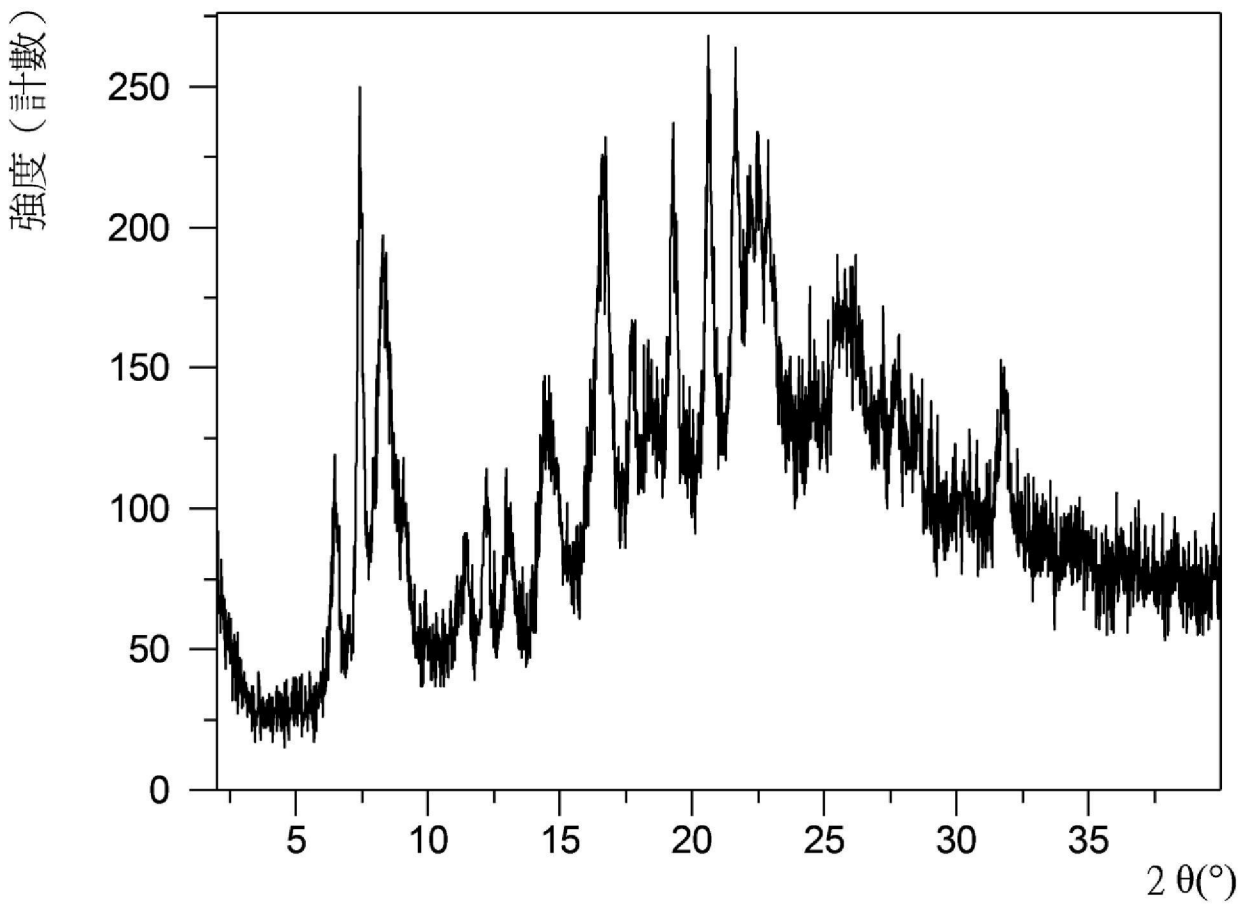
【圖82】



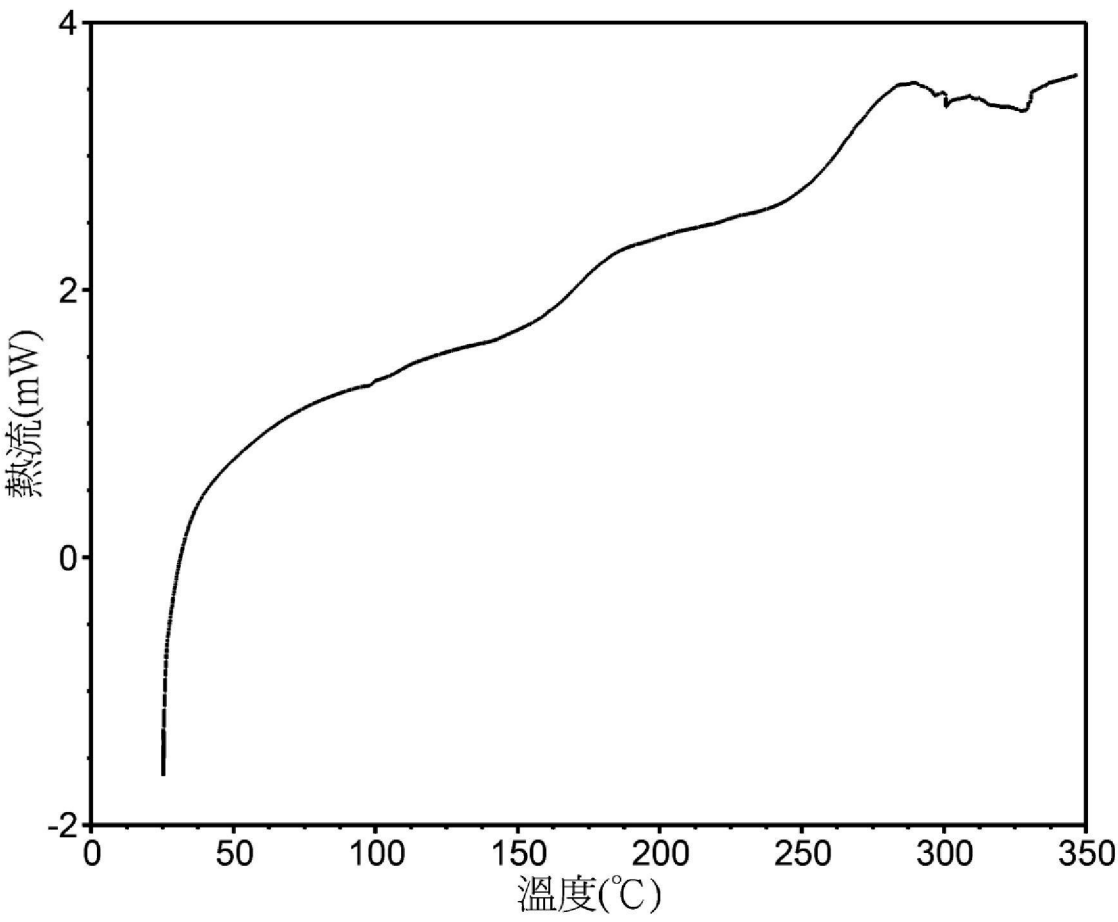
【圖83】



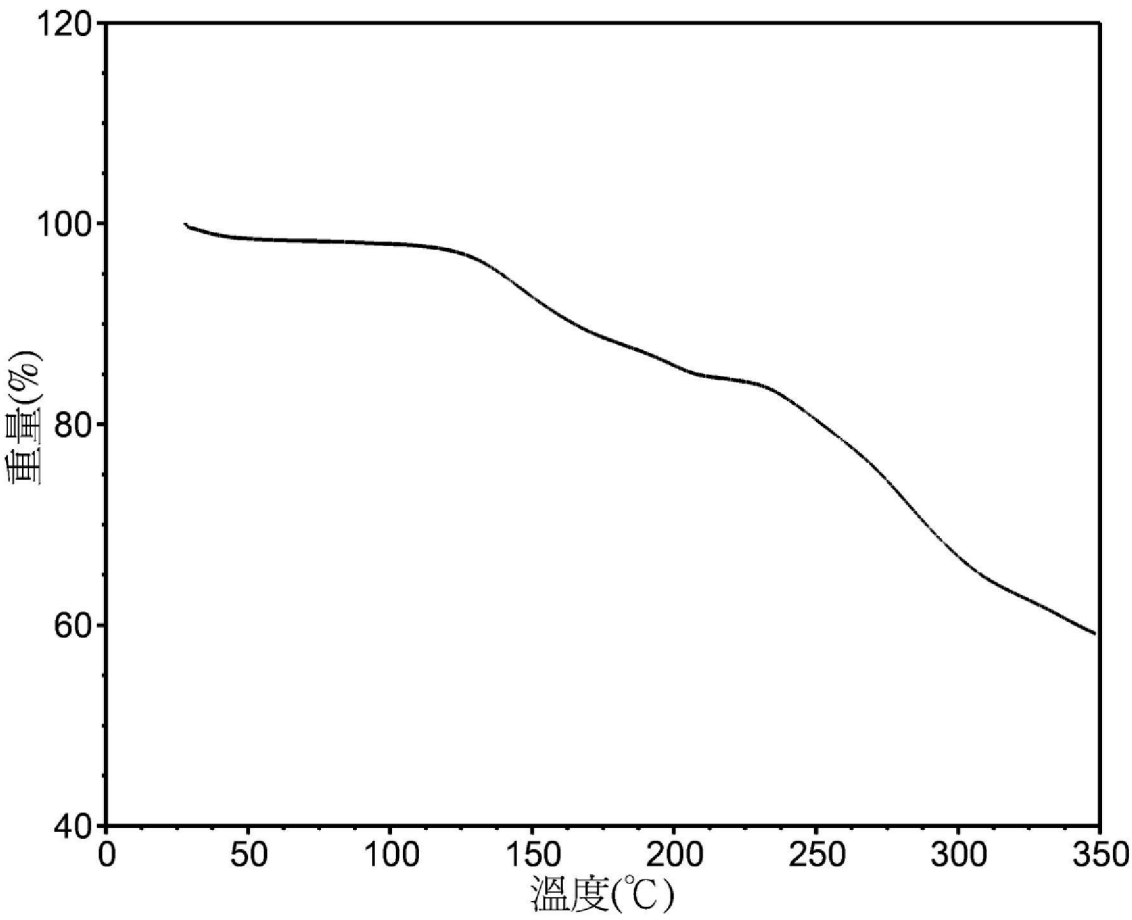
【圖84】



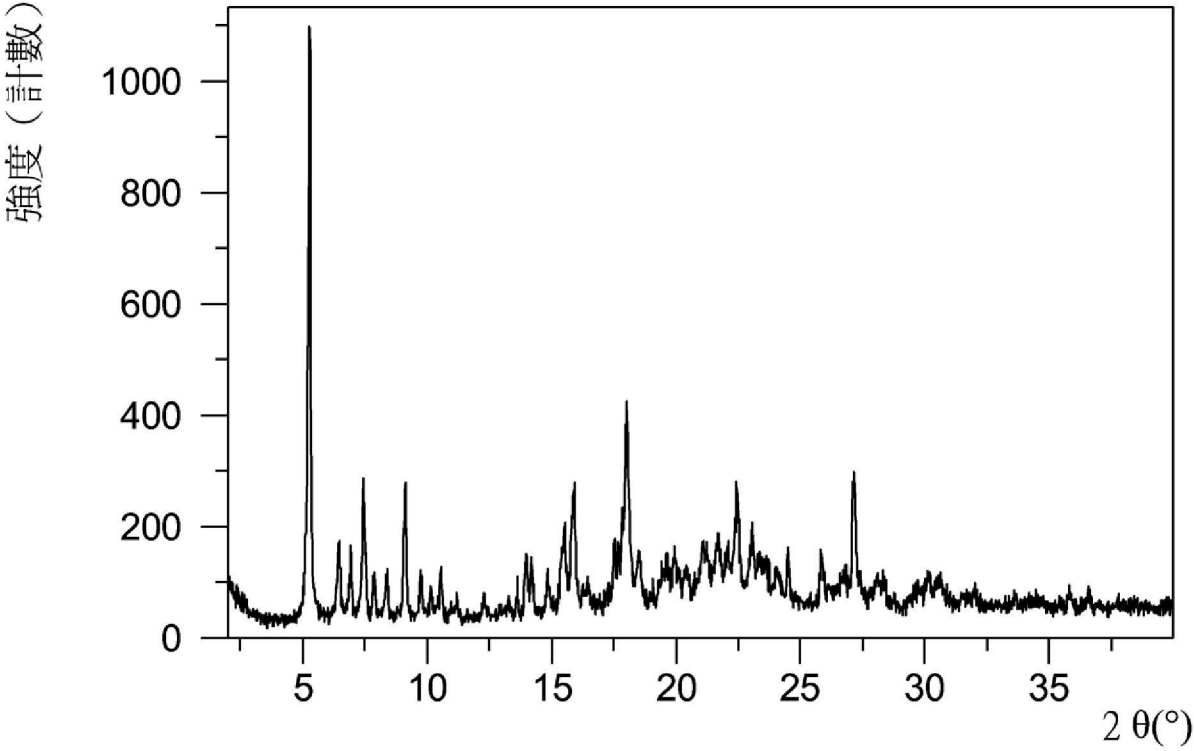
【圖85】



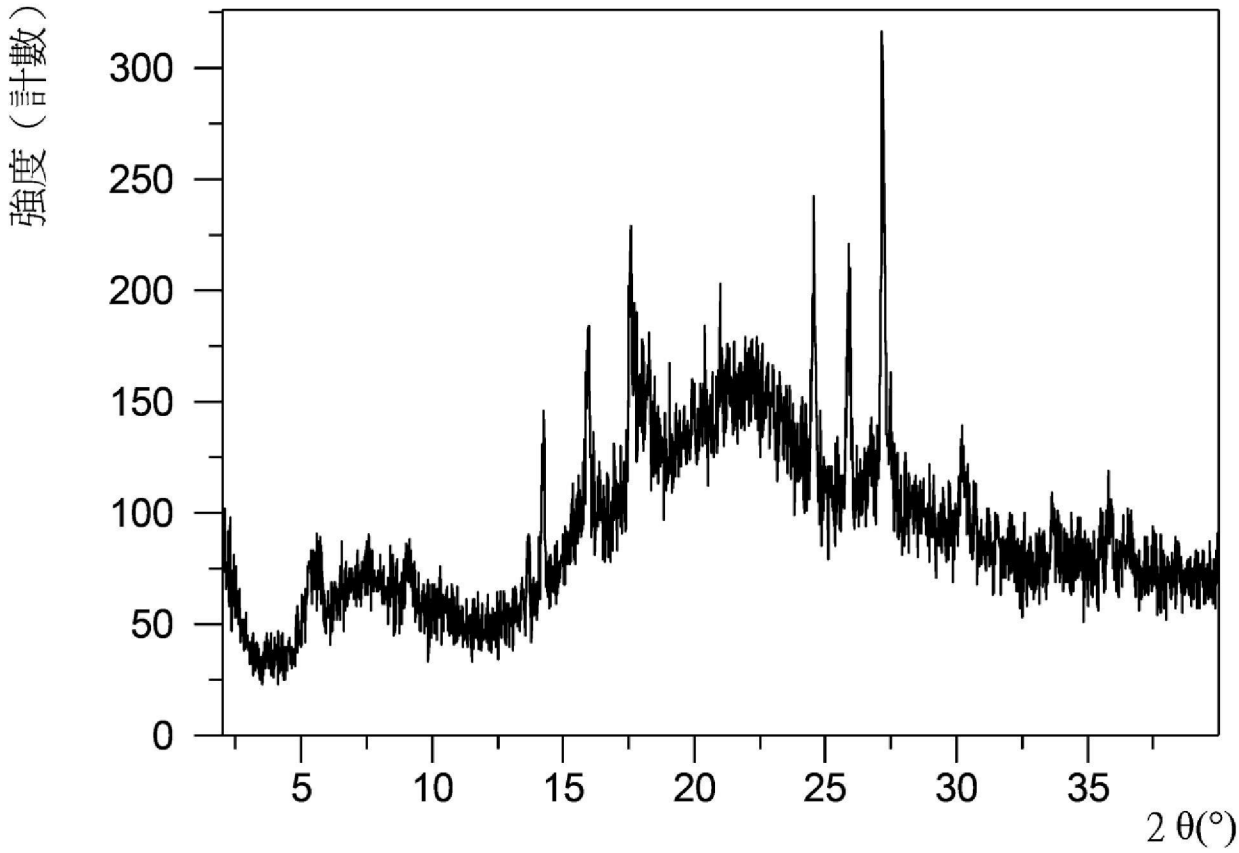
【圖86】



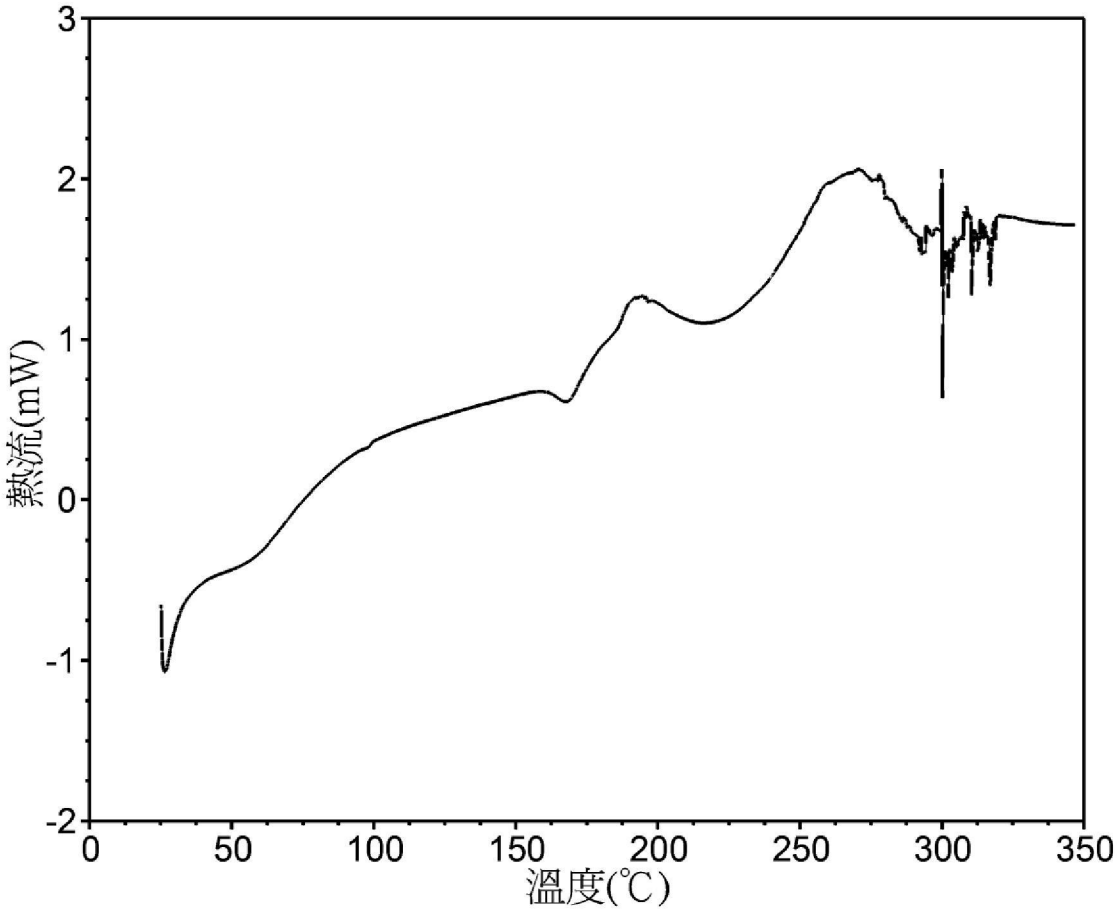
【圖87】



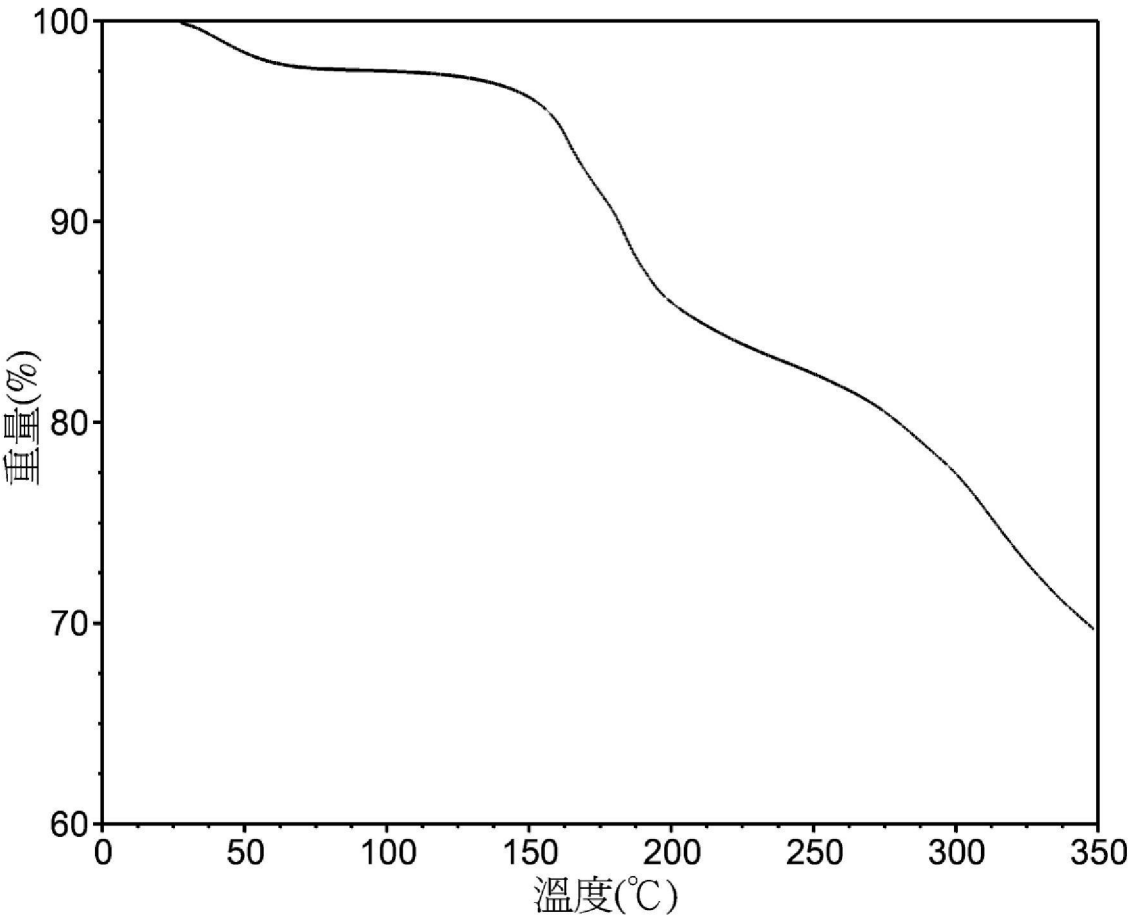
【圖88】



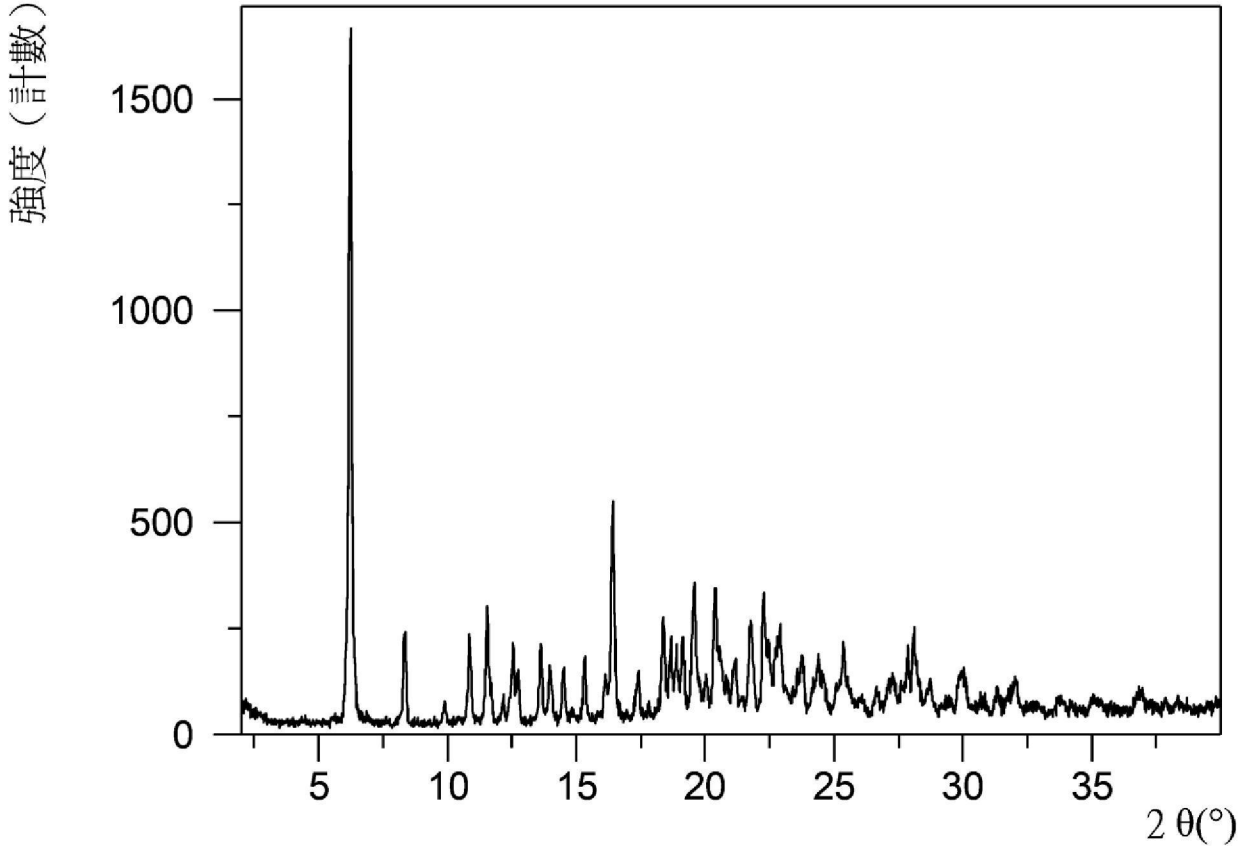
【圖89】



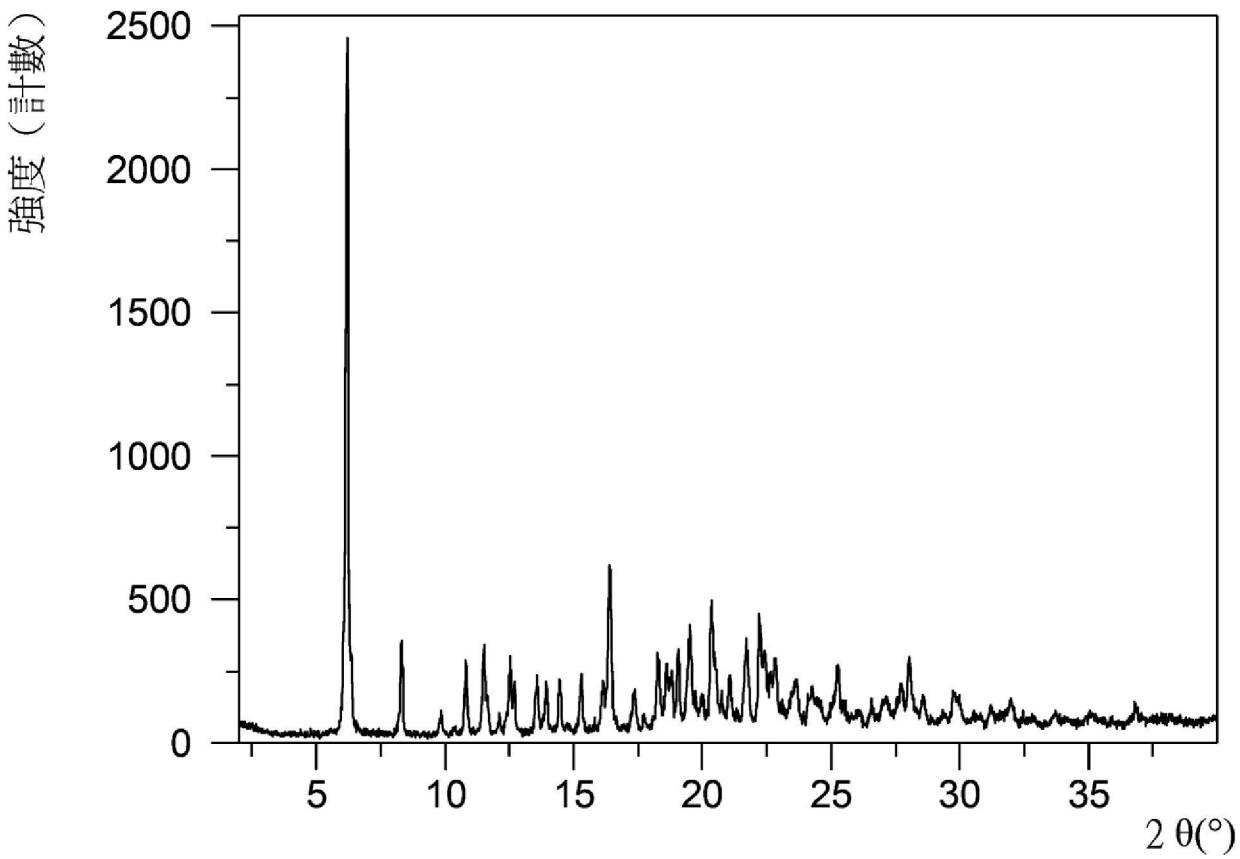
【圖90】



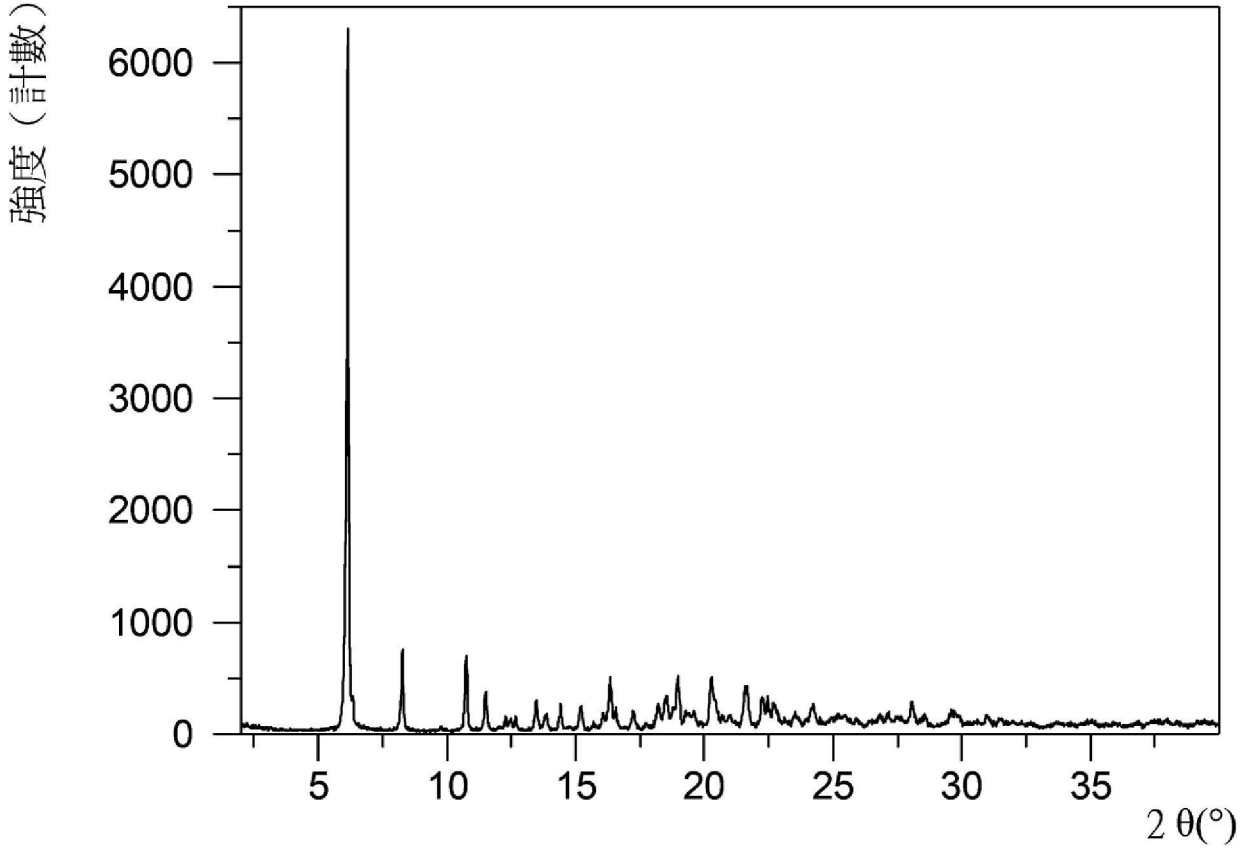
【圖91】



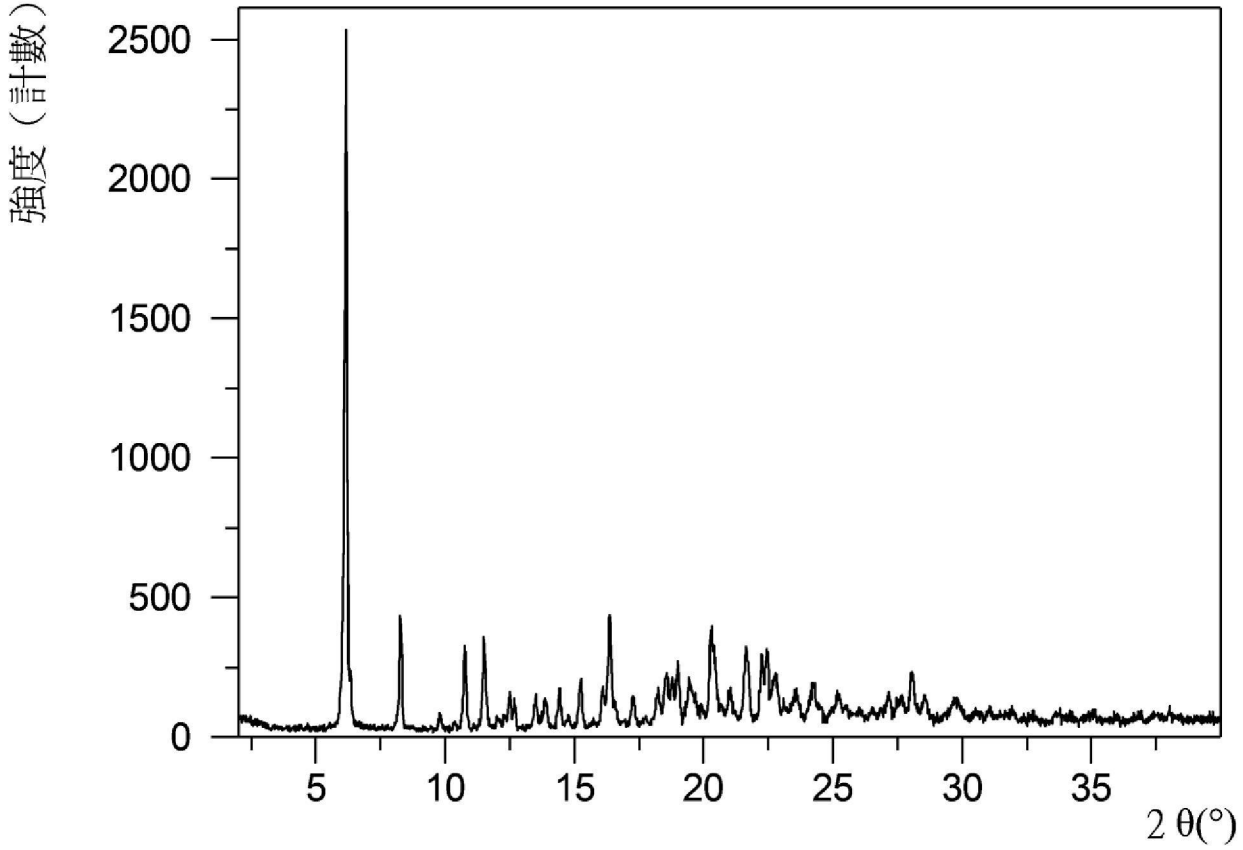
【圖92】



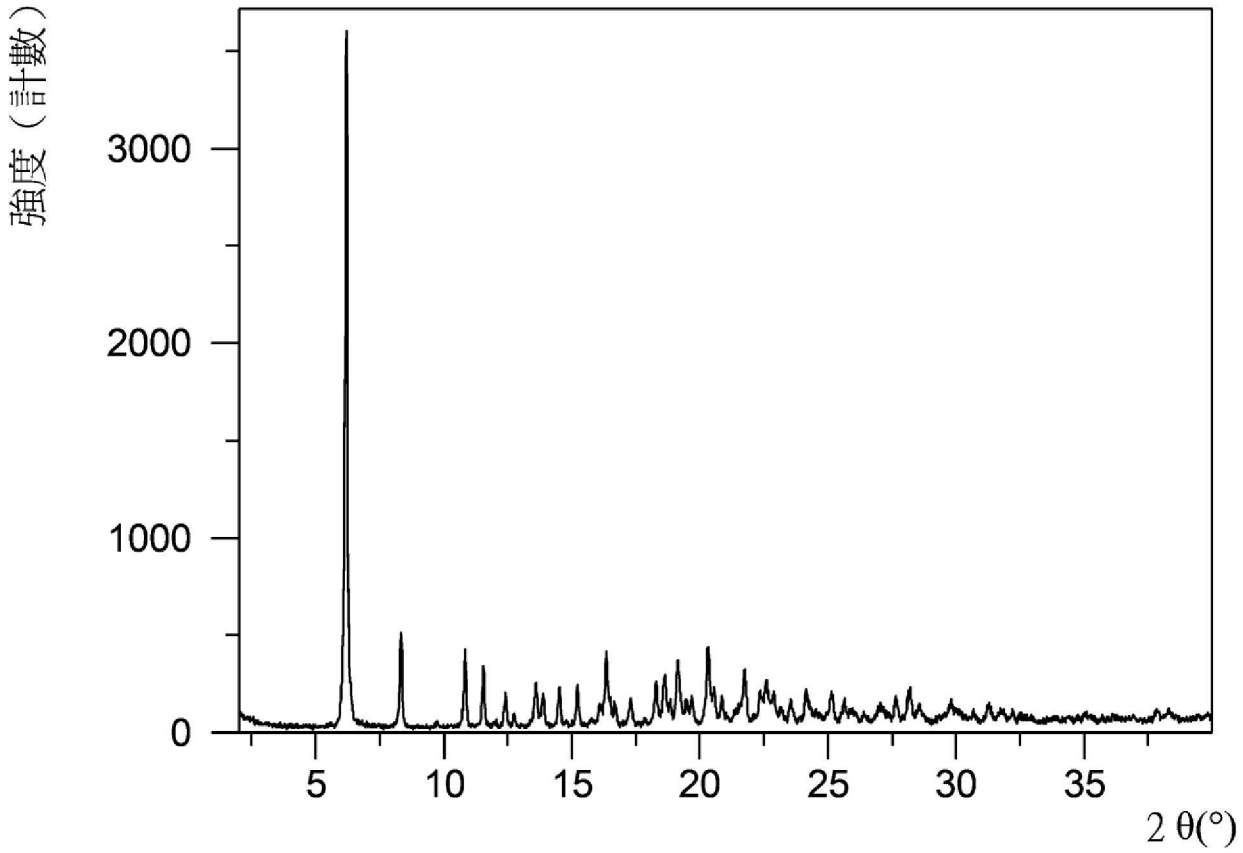
【圖93】



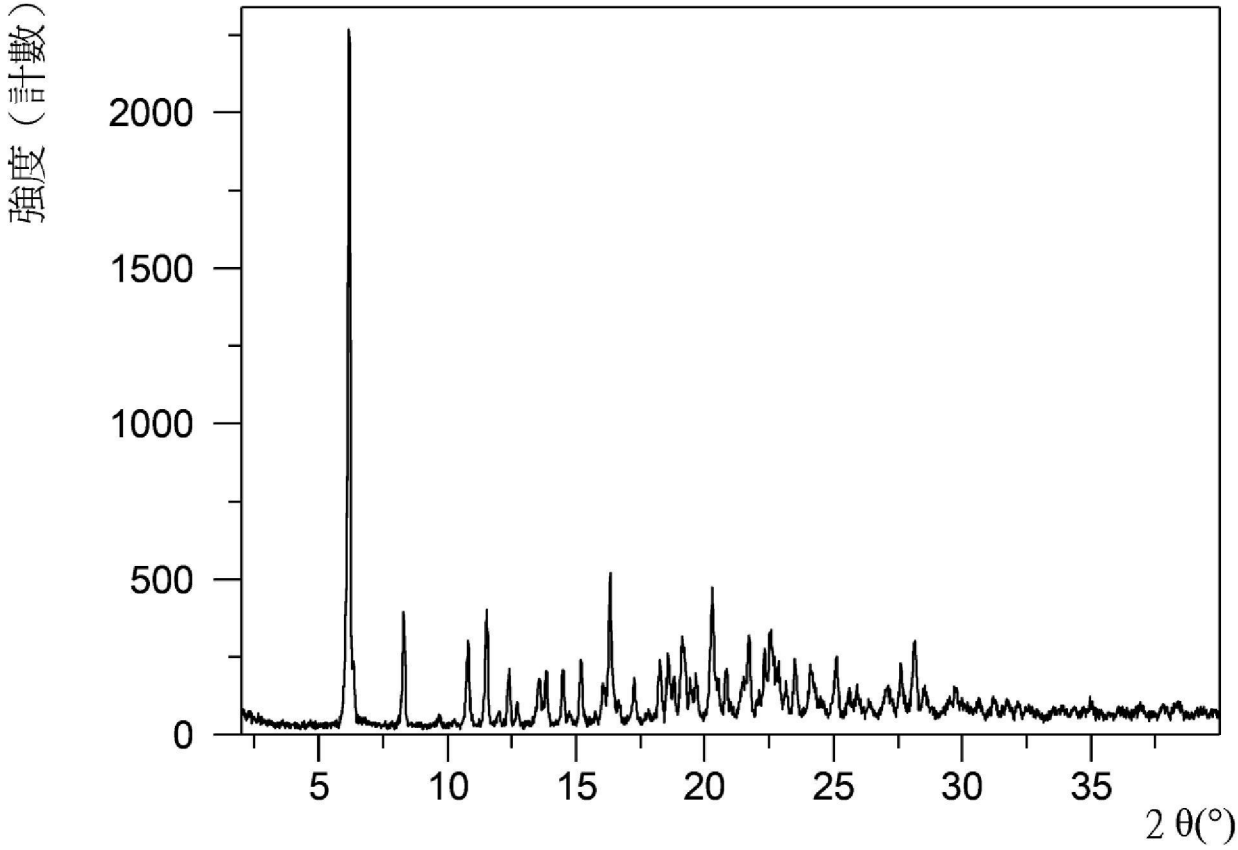
【圖94】



【圖95】



【圖96】



【圖97】