I731591

(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 I731591 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：109105209　(22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 12 月 22 日

(51)Int. Cl.：　*C07D401/14* *(2006.01)*　*A61K31/4439* *(2006.01)*

A61P1/16 *(2006.01)*　*A61P3/10* *(2006.01)*

A61P13/12 *(2006.01)*　*A61P37/00* *(2006.01)*

(30)優先權：2014/12/23　美國　62/096,406

2015/12/17　美國　62/269,066

(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：安德烈　馬克 ANDRES, MARK (US)；卡拉　爾內斯特　A CARRA, ERNEST A. (US)；詹　布蘭達　J　柏克 CHAN, BRENDA J. BURKE (US)；邱　安娜 CHIU, ANNA (US)；拉品那　奧嘉　維多羅芙那 LAPINA, OLGA VIKTOROVNA (US)；勒夫洛　史蒂芬　P LATHROP, STEPHEN P. (US)；史默倫斯凱亞　維勒莉亞 SMOLENSKAYA, VALERIYA (US)；余　樂謙 YU, LOK HIM (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO　2013/112741A1

審查人員：陳世芹

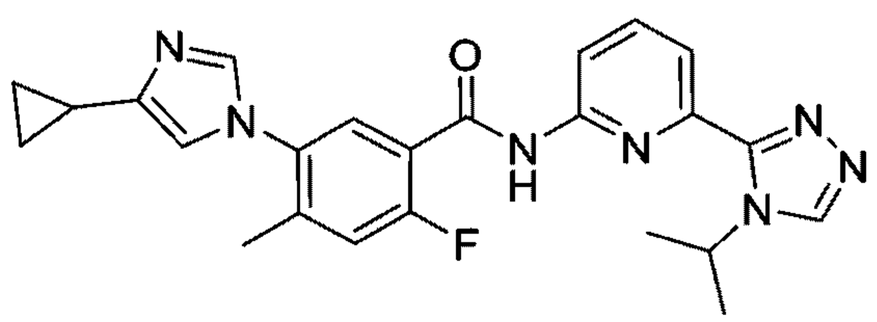
申請專利範圍項數：12 項　圖式數：740　共 184 頁

(54)名稱

固體形式之 ASK1 抑制劑

(57)摘要

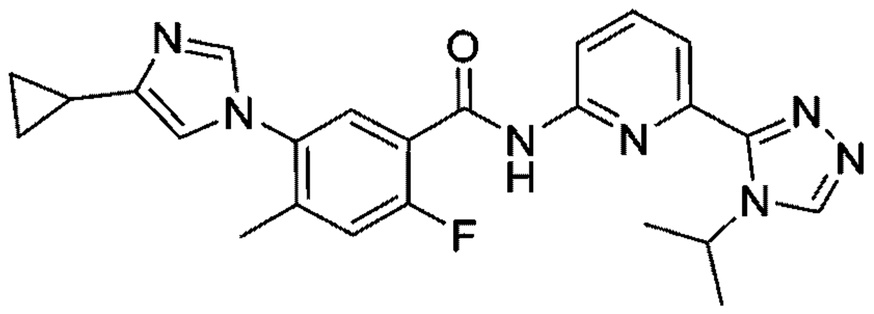
本發明製備且表徵呈固態之 5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物 I)之結晶型：



化合物I

本發明亦提供製造該等結晶型之方法及使用其之方法。

Crystalline forms of 5-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(6-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) pyridin-2-yl)-2-fluoro-4-methylbenzamide (Compound I) were prepared and characterized in the solid state:



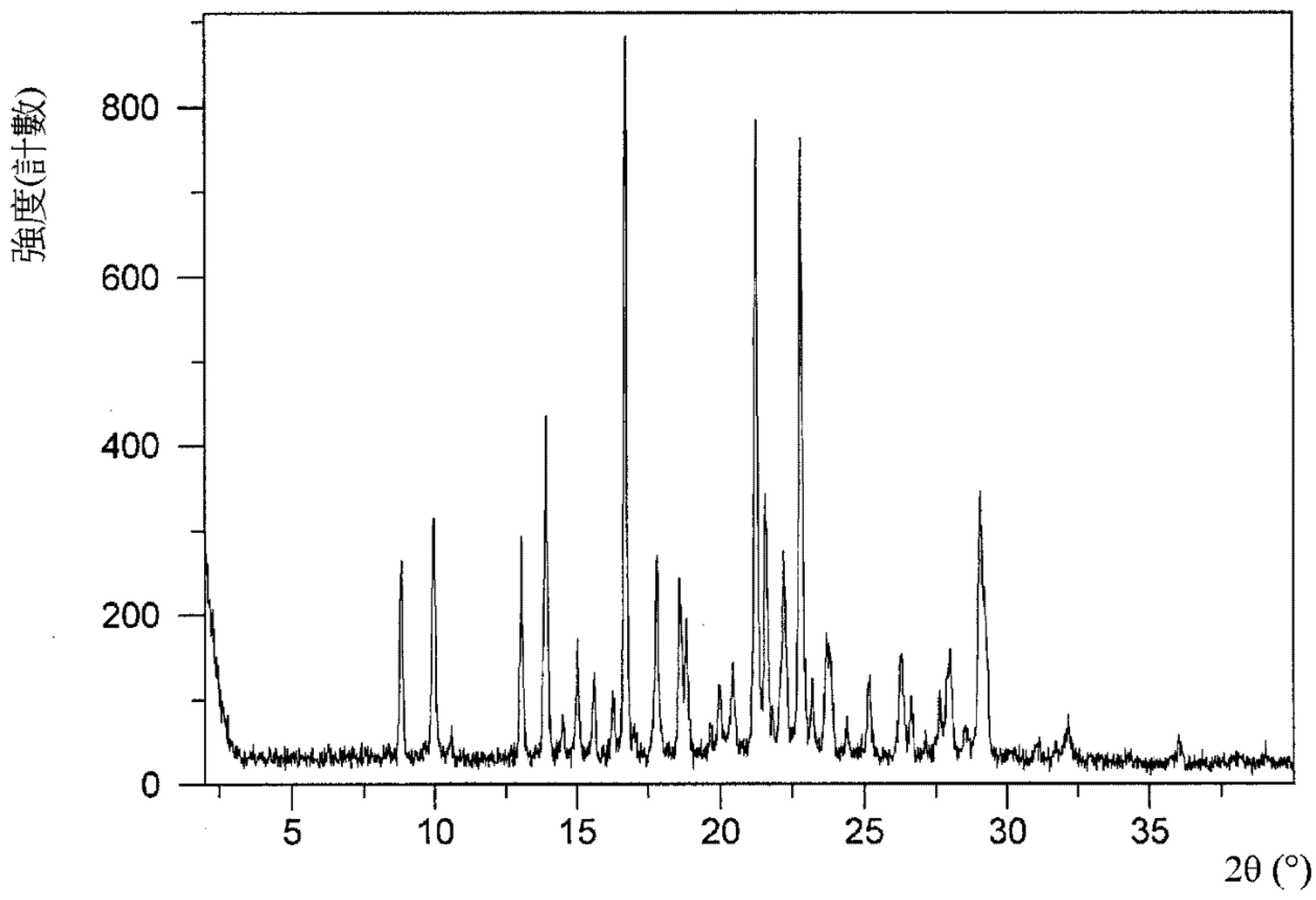
Compound I

Also provided are processes of manufacture and methods of using the crystalline forms.

指定代表圖：

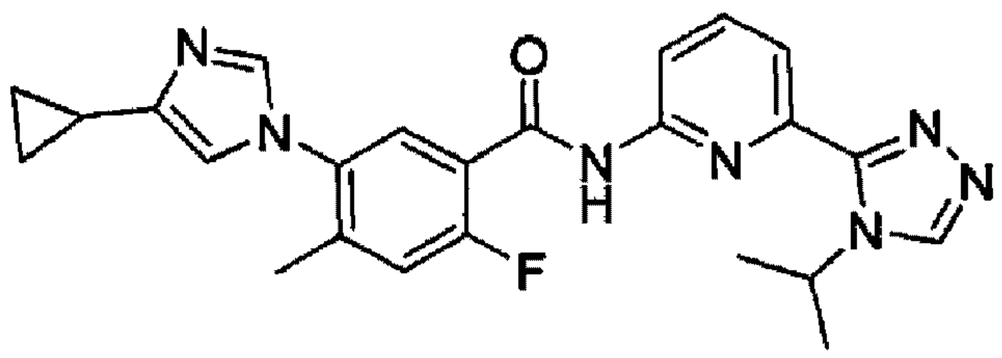
符號簡單說明：

無



【圖 1】

特徵化學式：



專利案號：109105209
原申請案號：104143273
分割案
公告本
I731591

【發明摘要】

【中文發明名稱】

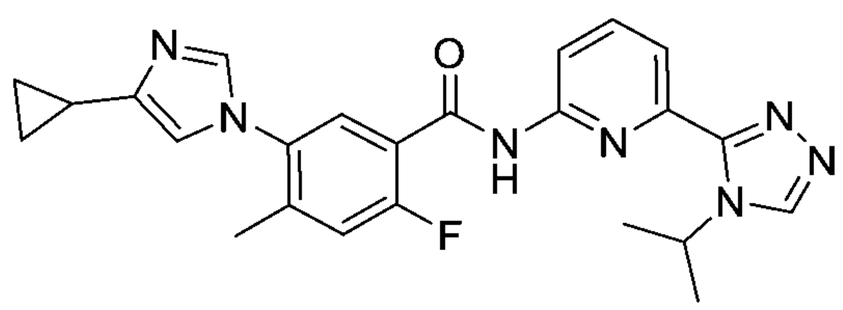
固體形式之ASK1抑制劑

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF AN ASK1 INHIBITOR

【中文】

本發明製備且表徵呈固態之5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I)之結晶型：

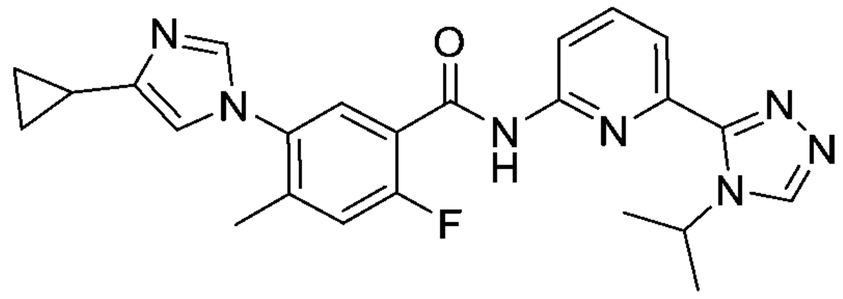


化合物I

本發明亦提供製造該等結晶型之方法及使用其之方法。

【英文】

Crystalline forms of 5-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(6-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)-2-fluoro-4-methylbenzamide (Compound I) were prepared and characterized in the solid state:



Compound I

Also provided are processes of manufacture and methods of using the crystalline forms.

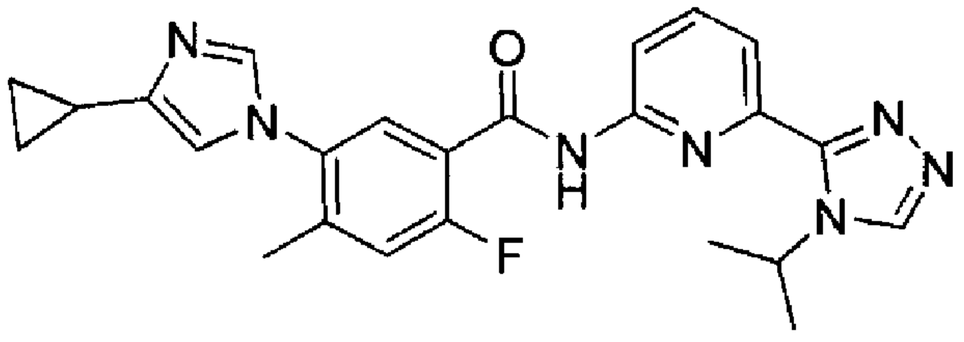
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

固體形式之ASK1抑制劑

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF AN ASK1 INHIBITOR

【技術領域】

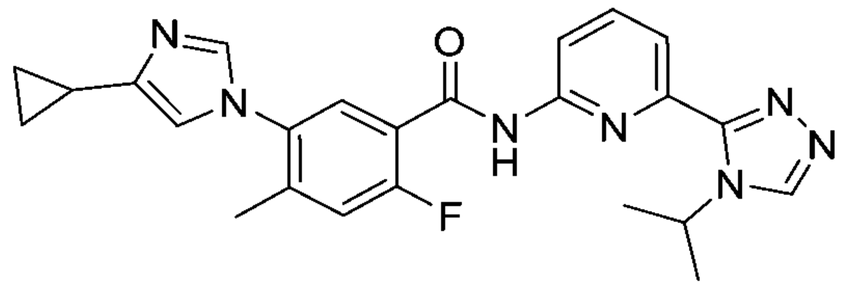
本發明概言之係關於化合物5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(在本文中稱為化合物I)之結晶型、其醫藥組合物、其治療用途及製備該等形式之製程。

【先前技術】

用作ASK1信號傳導抑制劑之治療劑可補救或改良需要治療諸如神經退化、心血管、發炎性、自體免疫及代謝失調等疾病或病況之患者之生命。具體而言，ASK1抑制劑可治療心腎疾病，包括腎病、糖尿病性腎病、慢性腎病、纖維變性疾病(包括肺及腎纖維化)、呼吸疾病(包括慢性阻塞性肺病(COPD)及急性肺損傷)、急性及慢性肝病。業內需要有效且展現經改良藥物動力學及/或藥效學曲線之化合物之高純度單一多形體形式來治療與ASK1活化相關之疾病。

【發明內容】

已知化合物I展現ASK1抑制活性且闡述於例如美國專利第8,742,126號中，該專利之全文皆以引用方式併入本文中。化合物I具有式：



化合物I

化合物I可根據美國專利第8,742,126號或美國臨時申請案第62/096,391號及美國臨時申請案第62/269,064號及PCT申請案____ (其與本案在同一時間提出申請且標題為「Processes for Preparing ASK1 Inhibitors」)中所述之方法來合成，該兩個申請案之全文皆以引用方式併入本文中。

本發明提供化合物I及其鹽、共晶體、水合物及溶劑合物之多種形式。本文亦闡述製備化合物I之多種形式之製程、包含化合物I之結晶型之醫藥組合物以及使用該等形式及醫藥組合物治療由ASK1失調介導之疾病的方法。

因此，一個實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：16.7、21.3及22.8 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式II)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：11.2、16.6及17.4 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式III)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：5.1、10.2及25.3 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式IV)，其特

徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：7.2、12.6及19.3 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式V)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：9.7、13.7及16.4 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式VI)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.8、23.2及23.5 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式VII)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.2、14.2及22.9 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式VIII)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.4、19.3及24.3 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式IX)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：6.9、14.3、23.7及24.8 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係非晶形5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-

4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺。

本文所提供之一些實施例係關於化合物I之鹽或共晶體之結晶型。

因此，一個實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺乙磺酸鹽(化合物I乙磺酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.9、23.6及25.9 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺富馬酸鹽(化合物I富馬酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：18.9、23.2及25.6 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺羥乙酸鹽(化合物I羥乙酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：10.9、15.1及25.2 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺鹽酸鹽(化合物I HCl形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.2、26.0及26.1 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺馬來酸鹽(化合物I馬來

酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.7、25.7及26.5 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺甲磺酸鹽(化合物I甲磺酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.9、24.5及25.6 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺草酸鹽(化合物I草酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：13.3、13.5及26.0 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺硫酸鹽(化合物I硫酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：7.1、13.8及25.5 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺己二酸鹽(化合物I己二酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：6.4、14.6及24.5 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺苯磺酸鹽(化合物I苯磺

酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：6.9、10.8及12.9 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺乙二磺酸鹽(化合物I乙二磺酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：10.3、16.9、19.5及23.7 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺乙二磺酸鹽(化合物I乙二磺酸鹽形式II)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：14.7、20.6及22.7 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺龍膽酸鹽(化合物I龍膽酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：9.7、12.5及26.2 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺龍膽酸鹽(化合物I龍膽酸鹽形式II)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：5.2、10.7及12.1 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺戊二酸鹽(化合物I戊二酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：7.5、20.8及23.3 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺戊二酸鹽(化合物I戊二酸鹽形式II)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：5.1、13.1及16.4 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺L-酒石酸鹽(化合物I L-酒石酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：4.3、12.4及24.8 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺L-酒石酸鹽(化合物I L-酒石酸鹽形式II)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：4.7、9.9、11.4及22.0 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺沒食子酸丙酯(化合物I沒食子酸丙酯形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：3.8、

7.6及24.9 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺琥珀酸鹽(化合物I琥珀酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：12.7、21.2及24.7 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺甲苯磺酸鹽(化合物I甲苯磺酸鹽形式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：6.6、12.1及12.8 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。

另一實施例係關於醫藥組合物，其包含如本文所述化合物I之一或多種形式及一或多種醫藥上可接受之載劑。

另一實施例係關於如本文所述化合物I之形式或如本文所述醫藥組合物之用途，其用於治療需要用ASK1抑制劑治療之患者之疾病。

另一實施例係關於治療糖尿病性腎病變或糖尿病之併發症之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。

另一實施例係關於治療腎病或糖尿病性腎病之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。

另一實施例係關於治療腎纖維化、肺纖維化或特發性肺纖維化(IPF)之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所

述之醫藥組合物。

另一實施例係關於治療糖尿病性腎病、糖尿病性腎病變、腎纖維化、肝纖維化或肺纖維化之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之結晶型或如本文所述之醫藥組合物。

另一實施例係關於治療有需要之患者之肺高血壓之方法，該方法包含向患者投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。在一個態樣中，肺高血壓係可選自以下各項之肺動脈高血壓(PAH)：特發性PAH、家族性PAH、肺靜脈阻塞性疾病(PVOD)、肺毛細血管瘤病(PCH)、新生兒持續性肺高血壓或與另一疾病或病況相關之PAH。在一些實施例中，肺高血壓係肺動脈高血壓。

另一實施例係關於治療非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。另一實施例係關於治療F2或F3期纖維化之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。

另一實施例係關於治療肝病之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。

另一實施例係關於治療酒精性肝病之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。

另一實施例係關於治療酒精性肝炎之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。

另一實施例係關於預防及/或治療哺乳動物(包括人類)之發炎性病況、自體免疫疾病、增生性疾病、移植排斥、涉及軟骨代謝損害之疾病、先天性軟骨畸形及與IL6分泌過多相關之疾病的方法，其包含投與治療有

效量之如本文所述化合物I之形式與治療有效量之菲戈替尼(filgotinib)的組合。

另一實施例係關於治療預防及/或治療哺乳動物(包括人類)之發炎性病況、自體免疫疾病、增生性疾病、移植排斥、涉及軟骨代謝損害之疾病、先天性軟骨畸形及與IL6分泌過多相關之疾病的方法，其包含投與治療有效量之包含如本文所述化合物I之形式及菲戈替尼的醫藥組合物。

另一實施例係關於如本文所述化合物I之形式或如本文所述醫藥組合物之用途，其用於治療慢性腎病。

另一實施例係關於如本文所述化合物I之形式或如本文所述醫藥組合物之用途，其用於治療糖尿病性腎病。

另一實施例係關於如本文所述化合物I之形式或如本文所述醫藥組合物之用途，其用於製造用來治療慢性腎病的藥劑。

另一實施例係關於如本文所述化合物I之形式或如本文所述醫藥組合物之用途，其用於製造用來治療糖尿病性腎病的藥劑。

另一實施例係關於如本文所述化合物I之形式或如本文所述醫藥組合物之用途，其用於製造用來治療肺高血壓的藥劑。

另一實施例係關於如本文所述化合物I之形式或如本文所述醫藥組合物之用途，其用於製造用來治療肝病的藥劑。

另一實施例係關於如本文所述化合物I之形式或如本文所述醫藥組合物之用途，其用於製造用來治療酒精性肝病的藥劑。

另一實施例係關於如本文所述化合物I之形式或如本文所述醫藥組合物之用途，其用於製造用來治療酒精性肝炎的藥劑。

另一實施例係關於如本文所述化合物I之形式與菲戈替尼之組合的用

途，其用於製造用來預防或治療哺乳動物(包括人類)之發炎性病況、自體免疫疾病、增生性疾病、移植排斥、涉及軟骨代謝損害之疾病、先天性軟骨畸形及與IL6分泌過多相關之疾病的藥劑。

另一實施例係關於包含如本文所述化合物I之形式與菲戈替尼之組合之醫藥組合物的用途，其用於製造用來預防或治療哺乳動物(包括人類)之發炎性病況、自體免疫疾病、增生性疾病、移植排斥、涉及軟骨代謝損害之疾病、先天性軟骨畸形及與IL6分泌過多相關之疾病的藥劑。

【圖式簡單說明】

圖1展示化合物I形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖2展示化合物I形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖3展示化合物I形式I之熱重分析(TGA)。

圖4展示化合物I形式II之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖5展示化合物I形式II之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖6展示化合物I形式II之熱重分析(TGA)。

圖7展示化合物I形式III之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖8展示化合物I形式III之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖9展示化合物I形式III之熱重分析(TGA)。

圖10展示化合物I形式IV之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖11展示化合物I形式IV之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖12展示化合物I形式IV之熱重分析(TGA)。

圖13展示化合物I形式V及化合物I形式II之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖14展示化合物I形式V及化合物I形式II之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖15展示化合物I形式V及化合物I形式II之熱重分析(TGA)。

圖16展示化合物I形式VI之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖17展示化合物I形式VI之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖18展示化合物I形式VI之熱重分析(TGA)。

圖19展示化合物I乙磺酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖20展示化合物I乙磺酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖21展示化合物I乙磺酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖22展示化合物I富馬酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖23展示化合物I富馬酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖24展示化合物I富馬酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖25展示化合物I羥乙酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖26展示化合物I羥乙酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖27展示化合物I羥乙酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖28展示化合物I HCl形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖29展示化合物I HCl形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖30展示化合物I HCl形式I之熱重分析(TGA)。

圖31展示化合物I馬來酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖32展示化合物I馬來酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖33展示化合物I馬來酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖34展示化合物I甲磺酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖35展示化合物I甲磺酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖36展示化合物I甲磺酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖37展示化合物I草酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖38展示化合物I草酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖39展示化合物I草酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖40展示化合物I硫酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖41展示化合物I形式VII之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖42展示化合物I形式VII之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖43展示化合物I形式VII之熱重分析(TGA)。

圖44展示化合物I形式VIII之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖45展示化合物I形式VIII之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖46展示化合物I形式VIII之熱重分析(TGA)。

圖47展示化合物I形式IX之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖48展示化合物I形式IX之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖49展示化合物I形式IX之熱重分析(TGA)。

圖50展示化合物I (非晶形)之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖51展示化合物I己二酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖52展示化合物I己二酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖53展示化合物I己二酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖54展示化合物I苯磺酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖55展示化合物I乙二磺酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖56展示化合物I乙二磺酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖57展示化合物I乙二磺酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖58展示化合物I乙二磺酸鹽形式II之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖59展示化合物I乙二磺酸鹽形式II之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖60展示化合物I乙二磺酸鹽形式II之熱重分析(TGA)。

圖61展示化合物I龍膽酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖62展示化合物I龍膽酸鹽形式II之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖63展示化合物I龍膽酸鹽形式II之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖64展示化合物I龍膽酸鹽形式II之熱重分析(TGA)。

圖65展示化合物I戊二酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖66展示化合物I戊二酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖67展示化合物I戊二酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖68展示化合物I戊二酸鹽形式II之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖69展示化合物I戊二酸鹽形式II之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖70展示化合物I戊二酸鹽形式II之熱重分析(TGA)。

圖71展示化合物I L-酒石酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖72展示化合物I L-酒石酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖73展示化合物I L-酒石酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖74展示化合物I L-酒石酸鹽形式II之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖75展示化合物I L-酒石酸鹽形式II之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖76展示化合物I L-酒石酸鹽形式II之熱重分析(TGA)。

圖77展示化合物I沒食子酸丙酯形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖78展示化合物I沒食子酸丙酯形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖79展示化合物I沒食子酸丙酯形式I之熱重分析(TGA)。

圖80展示化合物I琥珀酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖81展示化合物I琥珀酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

圖82展示化合物I琥珀酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

圖83展示化合物I甲苯磺酸鹽形式I之X射線粉末繞射(XRPD)。

圖84展示化合物I甲苯磺酸鹽形式I之差式掃描量熱(DSC)曲線。

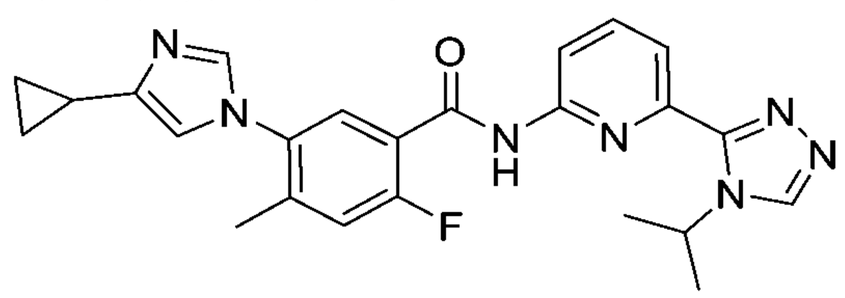
圖85展示化合物I甲苯磺酸鹽形式I之熱重分析(TGA)。

【實施方式】

相關申請案的交叉參考

本申請案依據35 U.S.C. §119(e)主張於2014年12月23日提出申請之美國臨時申請案62/096,406及於2015年12月17日提出申請之美國臨時申請案62/269,066的權益，該等申請案皆以引用方式併入。

化合物5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(亦稱為5-((4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-4-甲基苯甲醯胺)) (在本文中稱為化合物I)具有式：



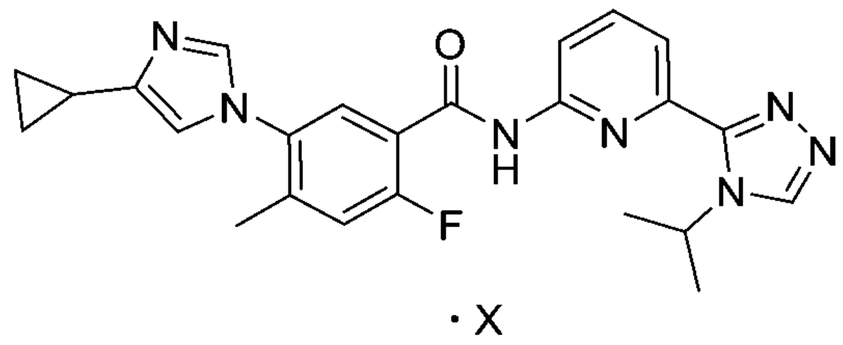
。

在基於ASK1 293細胞之分析中，化合物I展現約2奈莫耳之EC_{50}值。此分析之實驗方案為業內已知且闡述於美國專利第8,742,126號中，該專利之全文皆以引用方式併入本文中。

本發明係關於化合物I之多種結晶型及製備該等結晶型之製程。化合物I亦提供在本文中進一步闡述為「化合物I形式I」、「化合物I形式II」、「化合物I形式III」、「化合物I形式IV」、「化合物I形式V」、「化合物I形式VI」、「化合物I形式VII」、「化合物I形式VIII」、「化合物I、形式IX」及「非晶形化合物I」之形式。在一些實施例中，化合物I之該等形式可為溶劑合物或水合物。

化合物I之其他結晶型亦進一步闡述於本文中。在一些實施例中，化

合物I之結晶型可包括化合物I之鹽或共晶體。化合物I之鹽或共晶體可具有下式：



·X 。

在一些實施例中，X可為乙磺酸鹽、富馬酸鹽、羥乙酸鹽、鹽酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、草酸鹽、硫酸鹽、己二酸鹽、苯磺酸鹽、乙二磺酸鹽、龍膽酸鹽、戊二酸鹽、L-酒石酸鹽、沒食子酸丙酯、琥珀酸鹽及甲苯磺酸鹽。以下實例性形式進一步闡述於本文中：「化合物I乙磺酸鹽形式I」、「化合物I富馬酸鹽形式I」、「化合物I羥乙酸鹽形式I」、「化合物I HCl形式I」、「化合物I馬來酸鹽形式I」、「化合物I甲磺酸鹽形式I」、「化合物I草酸鹽形式I」、「化合物I硫酸鹽形式I」、「化合物I己二酸鹽形式I」、「化合物I苯磺酸鹽形式I」、「化合物I乙二磺酸鹽形式I」、「化合物I乙二磺酸鹽形式II」、「化合物I龍膽酸鹽形式I」、「化合物I龍膽酸鹽形式II」、「化合物I戊二酸鹽形式I」、「化合物I戊二酸鹽形式II」、「化合物I L-酒石酸鹽形式I」、「化合物I L-酒石酸鹽形式II」、「化合物I沒食子酸丙酯形式I」、「化合物I琥珀酸鹽形式I」及「化合物I甲苯磺酸鹽形式I」。

定義

如本說明書中所用，除非在使用其之上下文中另有指示，否則以下詞語及片語通常意欲具有如下文所述之含義。

如本文所用，用於定量量測背景下之術語「約」意指所指示量± 10%，或另一選擇為所指示量± 5%或± 1%。

術語「複合物」係指因化合物I與另一分子之間之相互作用引起之形成。

術語「溶劑合物」係指藉由組合化合物I及溶劑形成之複合物。如本文所用之術語「溶劑合物」包括水合物(即，當溶劑為水時之溶劑合物)。

術語「共晶體」係指經由非共價相互作用連接之離子化或非離子化化合物I (或本文所揭示之任何其他化合物)及一或多種非離子化共晶體形成劑(例如醫藥上可接受之鹽)的分子複合物。在某些實施例中，共晶體可具有與游離形式(即，游離分子、兩性離子、水合物、溶劑合物等)或鹽(其包括鹽水合物及溶劑合物)相比經改良之性質。在其他實施例中，經改良之性質選自由以下組成之群：增加的溶解度、增加的溶解、增加的生物利用度、增加的劑量反應、減小的吸濕性、通常非晶形化合物之結晶型、難以成鹽或無法成鹽(unsaltable)化合物之結晶型、減小的形式多樣性、更合意形態及諸如此類。

術語「共晶體形成劑」或「共形成劑」係指與化合物I或本文所揭示之任何其他化合物締合之一或多種本文所揭示之醫藥上可接受之鹼及/或醫藥上可接受之酸。

本文所給出之任一式或結構(包括化合物I)亦欲表示該等化合物之未經標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出之式繪示之結構，只是一或多個原子經具有所選原子質量或質量數之原子替代。可納入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如(但不限於) ^{2}H (氘、D)、^{3}H (氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl及^{125}I。可製備本發明之多種經同位素標記之化合物，例如其中納入諸如^{3}H、^{13}C及^{14}C等同位素之彼等。

該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、檢測或成像技術(例如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描術(SPECT)，包括藥物或基質組織分佈分析)或患者之放射性治療。

本發明亦包括其中1至「n」個附接至碳原子之氫經氘替代之化合物I，其中n係分子中氫之數量。該等化合物展現增加的代謝抗性，且因此可在投與哺乳動物時用於延長任何化合物I之半衰期。例如，參見Foster,「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984)。該等化合物係藉由業內所熟知之方式、例如藉由採用其中一或多個氫原子已經氘替代之起始材料來合成。

經氘標記或取代之本發明化合物可具有經改良之與分佈、代謝及排泄(ADME)相關之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)性質。用較重同位素(例如氘)取代可因更強代謝穩定性而提供某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低。經^{18}F標記之化合物可用於PET或SPECT研究。經同位素標記之本發明化合物及其前藥通常可藉由實施在方案中或在下文所述實例及製備中所揭示之程序藉由用易於獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。此外，用較重同位素、尤其氘(即，^{2}H或D)取代因更強代謝穩定性而可提供某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低或治療指數改良。應理解，氘在此背景下視為化合物I中之取代基。

此一較重同位素(特定而言氘)之濃度可定義為同位素富集係數。在本發明化合物中，未明確指定為具體同位素之任何原子意欲代表該原子之任何穩定同位素。除非另有說明，否則當一個位置明確指定為「H」或「氫」時，則該位置應理解為具有其天然豐度同位素組成之氫。因此，在

本發明化合物中，明確指定為氘(D)之任何原子意欲代表氘。

如本文所用之「醫藥上可接受之載劑」包括賦形劑或諸如溶劑、稀釋劑、分散介質、塗層、抗細菌及抗真菌劑劑、等滲劑及吸收延遲劑及對本發明化合物或其用途無害之類似藥劑。使用該等載劑及藥劑來製備醫藥活性物質之組合物為業內所熟知(例如，參見*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第17版(1985)；及*Modern Pharmaceutics*, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G. S. Banker及C. T. Rhodes編輯)。

術語「治療有效量」係指如本文所述之化合物在以一或多個劑量投與需要該治療之患者(具體而言人類)時足以實現如下文所定義之治療的量。治療有效量將端視患者、所治療之疾病、患者之體重及/或年齡、疾病之嚴重程度或如由合格處方醫師或護理者確定之投與方式而變化。

術語「治療(treatment)」或「治療(treating)」意指出於以下目的投與如本文所述之化合物：

(i) 延遲疾病之發作，亦即使疾病之臨床症狀不發生或延遲其發生；

(ii) 抑制疾病，亦即阻止臨床症狀之發生；及/或

(iii) 減輕疾病，亦即使臨床症狀或其嚴重程度消退。

另外，如本文所用之縮寫具有如下各別含義：

%AN/%ES	相對於外部標準%正規化之面積%
μL	微升
μm	微米
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
ACN	乙腈
API	活性醫藥成份
ASK1	細胞凋亡信號調控激酶1

BE	丁基醚
BN	丁腈
DCM	二氯甲烷
DSC	差式掃描量熱法
DVS	動態蒸汽吸附
eq.	當量
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	克
h	小時
IC	離子層析
IPA	異丙醇
IPE	二異丙基醚
IPAc/iPrOAc	乙酸異丙基酯
KF	卡-費滴定(Karl Fischer titration)
kV	千伏
MEK	甲基乙基酮
MeOH	甲醇
MIBK	甲基異丁基酮
mA	毫安
mg	毫克
min	分鐘
mL/ml	毫升
MTBE	甲基第三丁基醚
NMR	核磁共振
PLM	偏光顯微術
RH	相對濕度
RT	室溫
s	秒
TGA	熱重分析

THF	四氫呋喃
v/v	體積對體積
wt	重量
wt/wt	重量對重量
XRPD	X射線粉末繞射

化合物I之多種形式

如上文所概述，本發明提供如本文所指定之化合物I及化合物I鹽/共晶體之結晶型。其他形式亦進一步論述於本文中。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：16.7、21.3及22.8 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含8.9、10.0、13.9及29.0 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I形式I之特徵亦在於實質上如圖1中所展示之其完整X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，化合物I形式I之繞射圖包含以下峰：16.7、21.3、22.8、13.9、21.6、29.0、10.0、13.1、17.8、22.2、8.9、18.6、18.8、15.0及23.7 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I形式I之特徵在於包含在約202℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I形式I之特徵亦在於實質上如圖2中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式II)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：11.2、16.6及17.4 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含4.9、23.7及27.4 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I形式II之特徵亦在於實質上如圖4中所

展示之其完整X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，化合物I形式II之繞射圖包含以下峰：16.6、17.4、14.3、15.6、22.8、10.0、11.2、23.7、18.8、17.8、28.4、22.5、27.1、11.8、18.3、27.4、28.2、11.7、12.6及4.9 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I形式II之特徵在於包含在約92℃下吸熱、在約160℃下吸熱、在約166℃下放熱及在約200℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I形式II之特徵亦在於實質上如圖5中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式III)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：5.1、10.2及25.3 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含11.4、18.4及21.9 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I形式III之特徵亦在於實質上如圖7中所展示之其完整X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，化合物I形式III之繞射圖包含以下峰：25.3、5.1、10.2、11.4、21.9、24.5、26.3、18.4、16.9、26.6、21.6、19.5、23.9、21.1及22.2 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I形式III之特徵在於包含在約92℃下吸熱、在約150℃下放熱及在約203℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I形式III之特徵亦在於實質上如圖8中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式IV)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：7.2、12.6及19.3 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含13.8、25.9及28.6

°2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I形式IV之特徵亦在於實質上如圖10中所展示之其完整X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，化合物I形式IV之繞射圖包含以下峰：7.2、12.6、19.3、25.9、21.5、25.2、23.4、19.2、27.3、28.6、13.8、14.3、18.4、23.9、15.9、17.7、14.8及18.0 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I形式IV之特徵在於包含在約62℃下吸熱、在約147℃下吸熱、在約153℃下放熱及在約204℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I形式IV之特徵亦在於實質上如圖11中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式V)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：9.7、13.7及16.4 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含17.2、19.3、22.2及27.9 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I形式V及化合物I形式II之混合物之特徵亦在於實質上如圖13中所展示之其完整X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，化合物I形式V之經計算繞射圖包含以下峰：9.7、12.4、13.3、13.7、15.4、16.4、17.2、19.3、22.2、24.9及27.9 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I形式V及化合物I形式II之混合物之特徵在於包含在約164℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在另一實施例中，化合物I形式V及化合物I形式II之混合物之特徵在於進一步包含在約91℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I形式V及化合物I形式II之混合物之特徵亦在於實質上如圖14中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式VI)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.8、23.2及23.5 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含10.3、15.2、18.6及28.8 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I形式VI之特徵亦在於實質上如圖16中所展示之其完整X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，化合物I形式VI之繞射圖包含以下峰：8.8、23.5、23.2、18.6、15.2、23.3、28.8、10.3、18.3、16.1、28.5、26.1、18.1及10.9 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I形式VI之特徵在於包含在約202℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I形式VI之特徵亦在於實質上如圖17中所展示之其DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式VII)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.2、14.2及22.9 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含18.0及21.7 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I形式VII之特徵亦在於實質上如圖41中所展示之其完整X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，化合物I形式VII之繞射圖包含以下峰：8.2、14.2、18.0、21.7及22.9 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I形式VII之特徵在於包含在約202℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在一些實施例中，化合物I形式VII之特徵在於進一步包含在約147℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I形式VII之特徵亦在於實質上如圖42中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-

基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式VIII之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.4、19.3及24.3 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含14.6、15.0、16.8及20.4 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I形式VIII之特徵亦在於實質上如圖44中所展示之其完整X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，化合物I形式VIII之繞射圖包含以下峰：8.4、14.6、15.0、16.8、19.3、20.4及24.3 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I形式VIII之特徵在於包含在約203℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在一些實施例中，化合物I形式VIII之特徵在於進一步包含在約75℃下小吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I形式VIII之特徵亦在於實質上如圖45中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(化合物I形式IX)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：6.9、14.3、23.7及24.8 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含10.1、21.0、26.9 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I形式IX之特徵亦在於實質上如圖47中所展示之其完整X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，化合物I形式IX之繞射圖包含以下峰：6.9、10.1、14.3、21.0、23.7、24.8及26.9 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I形式IX之特徵在於包含在約91℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I形式IX之特徵亦在於實質上如圖48中所展示之其完整DSC曲線。

在一些實施例中，化合物I為非晶形。在某些實施例中，非晶形化合

物I之特徵在於實質上如圖50中所展示之其完整X射線粉末繞射圖。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺乙磺酸鹽(化合物I乙磺酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.9、23.6及25.9 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含16.0及24.7 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I乙磺酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖19中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I乙磺酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：8.9、23.6、25.9、24.7、16.0、18.6、21.3、10.6、11.4、10.5、19.8、20.9、12.9 17.6、14.5及29.3 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I乙磺酸鹽形式I之特徵在於包含在約221℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I乙磺酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖20中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺富馬酸鹽(化合物I富馬酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：18.9、23.2及25.6 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含7.5及26.1 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I富馬酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖22中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I富馬酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：25.6、23.2、18.9、26.1、7.5、16.6、14.6、12.1、20.1、11.8、16.8、24.6、19.5、16.0、8.0、24.3、23.8、27.8、10.2、30.3、23.6及18.6 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I富馬酸鹽形式I之特徵在於包含在約130℃

下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I富馬酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖23中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺羥乙酸鹽(化合物I羥乙酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：10.9、15.1及25.2 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含22.2及24.6 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I羥乙酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖25中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I羥乙酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：25.2、10.9、15.1、24.6、22.2、25.5、22.0、17.2、7.5、17.1、20.8、23.6、14.8、21.8、21.6、23.1、28.6及20.4 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I羥乙酸鹽形式I之特徵在於包含在約148℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I羥乙酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖26中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺鹽酸鹽(化合物I HCl形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.2、26.0及26.1 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含12.0及19.6 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I HCl形式I之特徵亦在於實質上如圖28中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I HCl形式I之繞射圖包含以下峰：8.2、26.0、26.1、19.6、12.0、14.1、21.6、19.3、9.7、15.3、26.3、14.4、28.8、19.8 14.6及23.9 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I HCl形式I之特徵在於包含在約77℃下吸

熱及在約191℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物IHCl形式I之特徵亦在於實質上如圖29中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺馬來酸鹽(化合物I馬來酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.7、25.7及26.5 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含17.9及26.6 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I馬來酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖31中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I馬來酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：8.7、25.7、26.5、26.6、17.9、18.4、9.1、23.2、14.9、16.8、14.2、10.4、25.5、13.0、9.0、19.7、23.5、13.5及20.0 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I馬來酸鹽形式I之特徵在於包含在約152℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I馬來酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖32中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺甲磺酸鹽(化合物I甲磺酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.9、24.5及25.6 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含10.7及21.6 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I甲磺酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖34中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I甲磺酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：8.9、24.5、25.6、10.7、21.6、26.8、21.2、18.4、10.5、20.1、16.3、17.4、11.9、12.8、20.9、14.9、23.9、25.8及30.1 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I甲磺酸鹽形式I之特徵在於包含在0℃以下吸熱、在100℃以下吸熱及在約232℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I甲磺酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖35中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺草酸鹽(化合物I草酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：13.3、13.5及26.0 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含7.3及24.5 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I草酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖37中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I草酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：13.5、26.0、13.3、24.5、7.3、21.6、20.8、9.5、17.9、23.9、12.2、13.9、25.7、20.3、22.2、12.1、25.5、19.9及21.4 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I草酸鹽形式I之特徵在於包含在約216℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I草酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖38中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺硫酸鹽(化合物I硫酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：7.1、13.8及25.5 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含17.0及21.2 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I硫酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖40中所展示之其完整X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，化合物I硫酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：13.8、7.1、25.5、17.0、21.2、

20.4、25.5、21.0、26.9、18.2、18.1、9.1、12.2、13.1、10.8、27.8、26.9、9.3及13.4 °2θ ± 0.2 °2θ。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺己二酸鹽(化合物I己二酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：6.4、14.6及24.5 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含9.7、12.1及19.3 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I己二酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖51中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I己二酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：6.4、8.1、9.7、12.1、14.6、17.4、19.3及24.5 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I己二酸鹽形式I之特徵在於包含在約151℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I己二酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖52中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺苯磺酸鹽(化合物I苯磺酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：6.9、10.8及12.9 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含10.2、20.9及25.4 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I苯磺酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖54中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I苯磺酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：6.9、10.2、10.8、12.9、16.4、20.9、25.4及25.9 °2θ ± 0.2 °2θ。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺乙二磺酸鹽(化合物I乙二磺酸鹽形式

I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：10.3、16.9、19.5及23.7 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含15.6及26.0 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I乙二磺酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖55中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I乙二磺酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：8.3、10.3、15.6、16.9、19.5、23.7及26.0 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I乙二磺酸鹽形式I之特徵在於包含在約240℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在一些實施例中，化合物I乙二磺酸鹽形式I之特徵在於進一步包含在100℃以下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I乙二磺酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖56中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺乙二磺酸鹽(化合物I乙二磺酸鹽形式II)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：14.7、20.6及22.7 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含12.1、17.3及23.6 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I乙二磺酸鹽形式II之特徵亦在於實質上如圖58中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I乙二磺酸鹽形式II之繞射圖包含以下峰：8.1、9.4、12.1、14.7、17.3、20.6、22.7及23.6 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I乙二磺酸鹽形式II之特徵在於包含在約178℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在一些實施例中，化合物I乙二磺酸鹽形式II之特徵在於進一步包含在約91℃及約150℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I乙二磺酸鹽形式II之特徵亦在於實質上如圖59中

所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺龍膽酸鹽(化合物I龍膽酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：9.7、12.5及26.2 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含18.9及20.4 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I龍膽酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖61中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I龍膽酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：9.7、12.5、18.9、20.4及26.2 °2θ ± 0.2 °2θ。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺龍膽酸鹽(化合物I龍膽酸鹽形式II)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：5.2、10.7及12.1 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含14.4、16.9及26.3 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I龍膽酸鹽形式II之特徵亦在於實質上如圖62中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I龍膽酸鹽形式II之繞射圖包含以下峰：5.2、10.7、12.1、14.4、16.9及26.3 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I龍膽酸鹽形式II之特徵在於包含在約95℃及約134℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I龍膽酸鹽形式II之特徵亦在於實質上如圖63中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺戊二酸鹽(化合物I戊二酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：7.5、20.8及23.3 °2θ ± 0.2

°2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含14.7、15.8及26.1 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I戊二酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖65中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I戊二酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：7.5、10.6、14.7、15.8、18.0、20.8、23.3及26.1 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I戊二酸鹽形式I之特徵在於包含在約129℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在一些實施例中，化合物I戊二酸鹽形式I之特徵在於進一步包含在約66℃及約89℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I戊二酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖66中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺戊二酸鹽(化合物I戊二酸鹽形式II)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：5.1、13.1及16.4 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含11.0、12.6及24.4 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I戊二酸鹽形式II之特徵亦在於實質上如圖68中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I戊二酸鹽形式II之繞射圖包含以下峰：5.1、11.0、12.6、13.1、16.4、21.1及24.4 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I戊二酸鹽形式II之特徵在於包含在約106℃及約127℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I戊二酸鹽形式II之特徵亦在於實質上如圖69中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺L-酒石酸鹽(化合物I L-酒石酸鹽形式

I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：4.3、12.4及24.8 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含9.1、21.2及27.4 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I L-酒石酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖71中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I L-酒石酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：4.3、9.1、12.4、18.3、21.2、24.8及27.4 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I L-酒石酸鹽形式I之特徵在於包含在約61℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在一些實施例中，化合物I L-酒石酸鹽形式I之特徵在於進一步包含在約128℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I L-酒石酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖72中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺L-酒石酸鹽(化合物I L-酒石酸鹽形式II)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：4.7、9.9、11.4及22.0 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含7.1、24.2及25.2 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I L-酒石酸鹽形式II之特徵亦在於實質上如圖74中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I L-酒石酸鹽形式II之繞射圖包含以下峰：4.7、7.1、9.9、11.4、22.0、24.2及25.2 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I L-酒石酸鹽形式II之特徵在於包含在約121℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在一些實施例中，化合物I L-酒石酸鹽形式II之特徵在於進一步包含在110℃以下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I L-酒石酸鹽形式II之特徵亦在於實質上如圖75中所

展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺沒食子酸丙酯(化合物I沒食子酸丙酯形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：3.8、7.6及24.9 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含8.7、15.1及25.8 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I沒食子酸丙酯形式I之特徵亦在於實質上如圖77中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I沒食子酸丙酯形式I之繞射圖包含以下峰：3.8、7.6、8.7、11.5、15.1、20.4、24.9及25.8 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I沒食子酸丙酯形式I之特徵在於包含在約164℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在一些實施例中，化合物I沒食子酸丙酯形式I之特徵在於進一步包含在100℃以下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I沒食子酸丙酯形式I之特徵亦在於實質上如圖78中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺琥珀酸鹽(化合物I琥珀酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：12.7、21.2及24.7 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含7.6、12.4及16.3 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I琥珀酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖80中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I琥珀酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：7.6、12.4、12.7、16.3、20.3、21.2及24.7 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I琥珀酸鹽形式I之特徵在於包含在約152℃

下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在一些實施例中，化合物I琥珀酸鹽形式I之特徵在於進一步包含在120℃以下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I琥珀酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖81中所展示之其完整DSC曲線。

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺甲苯磺酸鹽(化合物I甲苯磺酸鹽形式I)之特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：6.6、12.1及12.8 °2θ ± 0.2 °2θ，如在繞射儀上使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定。該繞射圖包含10.3、16.0及25.2 °2θ ± 0.2 °2θ處之額外峰。化合物I甲苯磺酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖83中所展示之其完整X射線繞射圖。在一些實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽形式I之繞射圖包含以下峰：5.6、6.6、10.3、12.1、12.8、16.0及25.2 °2θ ± 0.2 °2θ。

在一些實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽形式I之特徵在於包含在約131℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。在一些實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽形式I之特徵在於進一步包含在120℃以下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線。化合物I甲苯磺酸鹽形式I之特徵亦在於實質上如圖84中所展示之其完整DSC曲線。

一些實施例係關於包含如本文所述化合物I之形式及不含化合物I之任何其他形式之剩餘部分的組合物。在一些實施例中，組合物包含大於95%之如本文所述化合物I之形式及不含化合物I之任何其他形式之剩餘部分。在一些實施例中，組合物包含大於97%之如本文所述化合物I之形式及不含化合物I之任何其他形式之剩餘部分。在一些實施例中，組合物包含大於99%之如本文所述化合物I之形式及不含化合物I之任何其他形式之剩餘

部分。

一些實施例係關於包含如本文所述化合物I形式I之結晶型及不含化合物I之任何其他形式之剩餘部分的組合物。在一些實施例中，組合物包含大於95%之如本文所述化合物I形式I之結晶型及不含化合物I形式I之任何其他形式之剩餘部分。在一些實施例中，組合物包含大於97%之如本文所述化合物I形式I之結晶型及不含化合物I形式I之任何其他形式之剩餘部分。在一些實施例中，組合物包含大於99%之如本文所述化合物I形式I之結晶型及不含化合物I之任何其他形式之剩餘部分。

一些實施例係關於製備如本文所述化合物I之多種形式之製程。在一些實施例中，該等製程係如本文所提供之實例中所述。

在另一實施例中，本發明提供製備化合物I形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與選自由以下組成之群之溶劑接觸：乙醇、甲醇及水之混合物、甲醇及甲基第三丁基醚之混合物、乙酸異丙基酯及正庚烷之混合物、甲基第三丁基醚及正庚烷之混合物以及乙醇及正庚烷之混合物，藉此形成化合物I形式I。

在另一實施例中，本發明提供製備化合物I形式V之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與二氯甲烷及正庚烷接觸，藉此形成化合物I形式V。另一實施例係製備化合物I形式II之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I形式V去溶劑化，藉此形成化合物I形式II。

另一實施例係製備化合物I形式III之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與甲醇及水之混合物接觸，藉此形成化合物I形式III。在一些實施例中，甲醇對水之比率可為約1:4。

另一實施例係製備化合物I形式IV之製程。該製程包含以下步驟：使

化合物I與甲醇及水之混合物接觸，藉此形成化合物I形式IV。在一些實施例中，甲醇對水之比率可為約4:3。

在另一實施例中，本發明提供製備化合物I形式VI之製程。該製程包含以下步驟：自溶劑蒸發化合物I，藉此形成化合物I形式VI。溶劑可為乙腈、乙醇、四氫呋喃、甲醇/甲基異丁基酮及MeOH/1-丁醇。在一些實施例中，該製程進一步包含加熱。在一些實施例中，製備化合物I形式VI之製程包含使乙醇中之化合物I與庚烷接觸，藉此形成化合物I形式VI。

另一實施例係製備化合物I形式VII之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I形式IV脫水，藉此形成化合物I形式VII。

另一實施例係製備化合物I形式VII之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I形式IV脫水，藉此形成化合物I形式VII。

另一實施例係製備化合物I形式VIII之製程。該製程包含以下步驟：在潮濕條件下平衡化合物I形式VI，藉此形成化合物I形式VIII。在其他實施例中，該製程包含使化合物I形式VI與乙醇及水接觸，藉此形成化合物I形式VIII。

另一實施例係製備化合物I形式IX之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙酸接觸，藉此形成化合物I形式IX。

另一實施例係製備非晶形化合物I之製程。該製程包含以下步驟：自二氯甲烷或甲醇蒸發化合物I。

另一實施例係製備化合物I乙磺酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及乙磺酸接觸，藉此形成化合物I乙磺酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I富馬酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及富馬酸接觸，藉此形成化合物I富馬酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I羥乙酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及乙醇酸接觸，藉此形成化合物I羥乙酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I HCl形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及鹽酸接觸，藉此形成化合物I HCl形式I。

另一實施例係製備化合物I馬來酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙腈及馬來酸接觸，藉此形成化合物I馬來酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I草酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及草酸接觸，藉此形成化合物I草酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I硫酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與二氯甲烷及硫酸接觸，藉此形成化合物I硫酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I己二酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙腈及己二酸接觸，藉此形成化合物I己二酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I苯磺酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及苯磺酸接觸，藉此形成化合物I苯磺酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I乙二磺酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及乙二磺酸接觸，藉此形成化合物I乙二磺酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I乙二磺酸鹽形式II之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及乙二磺酸接觸，藉此形成化合物I乙二磺酸鹽形式II。

另一實施例係製備化合物I龍膽酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及龍膽酸接觸，藉此形成化合物I龍膽酸鹽形式I。另一實施例係製備化合物I龍膽酸鹽形式II之製程。該製程包含以下步

驟：使化合物I與乙醇及龍膽酸接觸，藉此形成化合物I龍膽酸鹽形式II。

另一實施例係製備化合物I戊二酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與二氯甲烷及戊二酸接觸，藉此形成化合物I戊二酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I戊二酸鹽形式II之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及戊二酸接觸，藉此形成化合物I戊二酸鹽形式II。

另一實施例係製備化合物I L-酒石酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及L-酒石酸接觸，藉此形成化合物I L-酒石酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I L-酒石酸鹽形式II之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及L-酒石酸接觸，藉此形成化合物I L-酒石酸鹽形式II。

另一實施例係製備化合物I沒食子酸丙酯形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及沒食子酸丙酯接觸，藉此形成化合物I沒食子酸丙酯形式I。

另一實施例係製備化合物I琥珀酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙腈及琥珀酸接觸，藉此形成化合物I琥珀酸鹽形式I。

另一實施例係製備化合物I甲苯磺酸鹽形式I之製程。該製程包含以下步驟：使化合物I與乙醇及對甲苯磺酸接觸，藉此形成化合物I甲苯磺酸鹽形式I。

醫藥組合物及投與模式

如本文所述化合物I之多種形式可以醫藥組合物形式來投與。因此，

本文亦提供含有本文所述化合物I之多種形式中之一或多者及一或多種選自載劑、佐劑及賦形劑之醫藥上可接受之媒劑的醫藥組合物。適宜醫藥上可接受之媒劑可包括例如惰性固體稀釋劑及填充劑、稀釋劑(包括無菌水溶液及各種有機溶劑)、增滲劑、增溶劑及佐劑。該等組合物係以醫藥業內所熟知之方式製備。例如，參見Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第17版(1985)；及Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S. Banker及C.T. Rhodes編輯)。醫藥組合物可單獨投與或與其他治療劑組合投與。

醫藥組合物可以單一或多個劑量來投與。醫藥組合物可藉由多種方法、包括例如直腸、經頰、鼻內及經皮途徑來投與。在某些實施例中，醫藥組合物可藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌內、皮下、經口、經局部或以吸入劑形式來投與。

一種投與模式係非經腸，例如藉由注射。可納入本文所述之醫藥組合物中用於藉由注射投與之形式包括例如水性或油性懸浮液、或含有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油之乳液、以及酏劑、甘露醇、右旋糖或無菌水溶液及類似醫藥媒劑。

用於投與本文所述化合物I之多種形式中之一或多者之另一途徑可為口服投與。投與可經由例如膠囊或腸溶包衣錠劑。在製備包括本文所述化合物I之多種形式中之一或多者之醫藥組合物中，通常由賦形劑稀釋活性成份及/或將其封閉於可呈膠囊、小藥囊、紙或其他容器形式之此一載劑內。當賦形劑用做稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其對活性成份起媒劑、載劑或介質作用。因此，組合物可呈錠劑、丸劑、粉末、菱形錠劑、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(作

為固體或於液體介質中)、軟膏(含有例如高達10重量%之活性成份)、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末之形式。

適宜賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠(gum acacia)、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。該等調配物可另外包括潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，例如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及矯味劑。

包括本文所述化合物I之多種形式中之一或多者之組合物可經調配以在藉由採用業內已知之程序投與個體後提供活性成份之快速、持續或延遲釋放。用於經口投與之控制釋放藥物遞送系統包括含有聚合物塗覆之儲液層或藥物-聚合物基質調配物之滲透幫浦系統及溶解系統。控制釋放系統之實例於美國專利第3,845,770號；第4,326,525號；第4,902,514號；及第5,616,345號中給出。用於本文所揭示方法中之另一調配物採用經皮遞送裝置(「貼片」)。該等經皮貼片可用於以受控量提供本文所述化合物I之多種形式之連續或不連續輸注。用於遞送醫藥劑之經皮貼片之構築及使用為業內所熟知。例如，參見美國專利第5,023,252號、第4,992,445號及第5,001,139號。該等貼片可經構築用於連續、脈衝或按需遞送醫藥劑。

為製備諸如錠劑等固體組合物，將主要活性成份與醫藥賦形劑混合以形成含有本文所述化合物I之多種形式之均質混合物的固體預調配組合物。當提及該等預調配組合物呈均質時，活性成份可均勻分散於整個組合物中，以使得該組合物可容易地細分成同樣有效之單位劑型，例如錠劑、丸劑及膠囊。

本文所述化合物I之多種形式之錠劑或丸劑可經塗覆或以其他方式複合以提供提供延長作用優點之劑型，或以保護免於胃之酸性條件。舉例而言，錠劑或丸劑可包括內部劑量組份及外部劑量組份，後者為前者之包膜形式。該兩種組份可藉由腸溶性層分開，該腸溶性層用以抵抗胃中之崩解並容許內部組份完整地進入十二指腸或延遲釋放。該等腸溶性層或包衣可使用多種材料，該等材料包括大量聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、十六烷醇及乙酸纖維素等材料之混合物。

供吸入或吹入用之組合物可包括於醫藥上可接受之水性或有機溶劑、或其混合物中之溶液及懸浮液、及粉末。該等液體或固體組合物可含有如上文所述之醫藥上可接受之適當賦形劑。在一些實施例中，該等組合物係藉由口服或鼻呼吸途徑投與以獲得局部或全身效果。在其他實施例中，於醫藥上可接受之溶劑中之組合物可藉由使用惰性氣體來霧化。經霧化溶液可直接自霧化裝置吸入或可將該霧化裝置附裝至面罩帷罩或間歇式正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物較佳可經口或經鼻自以適當方式遞送調配物之裝置投與。

如本文所述化合物I之多種形式可以醫藥有效量來投與。對於經口投與，每一劑量單位可含有1 mg至500 mg化合物I。在一些實施例中，劑量為1 mg至250 mg化合物I。在一些實施例中，化合物I之劑量介於約20 mg每天兩次至約50 mg每天兩次範圍內。在一些實施例中，劑量為2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、10 mg、12 mg、14 mg、16 mg、18 mg或20 mg化合物I。然而應理解，化合物之實際投與量通常將由醫師根據相關情況(包括欲治療之病況、所選投與途徑、共投與化合物)來確定。若適用，個體患者之年齡、體重、反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

本申請案化合物I之多種形式或其組合物可使用上述任何適宜模式每天一次、兩次、三次或四次投與。同樣，本申請案化合物I之多種形式或其組合物可每週一次或兩次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每五週一次或每六週一次投與。在一些實施例中，本申請案化合物I之多種形式或其組合物可視需要每天一次投與持續4週、8週、12週、16週、20週、24週、28週、32週、36週、40週、44週、48週、52週或更長。

本申請案化合物I之多種形式或其組合物可在進食條件下投與。術語「進食條件」或其變化形式係指在投與活性成份之前或同時消耗或攝取呈固體或液體形式之食物或呈任何適宜形式之熱量。舉例而言，本申請案化合物I之多種形式或其組合物可在消耗熱量(例如膳食)之數分鐘或數小時內投與個體(例如人類)。在一些實施例中，本申請案化合物I之多種形式或其組合物可在消耗熱量之5-10分鐘、約30分鐘或約60分鐘內投與個體(例如人類)。

ASK 1及使用方法

細胞凋亡信號調控激酶1 (ASK1)係活化c-Jun N末端蛋白激酶(「JNK」)及p38 MAP激酶之促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶(「MAP3K」)家族之成員(Ichijo, H.、Nishida, E.、Irie, K.、Dijke, P. T.、Saitoh, M.、Moriguchi, T.、Matsumoto, K.、Miyazono, K.及Gotoh, Y. (1997) *Science*, 275, 90-94)。ASK1係由多種刺激活化，該等刺激包括氧化應激、活性含氧物(ROS)、LPS、TNF-α、FasL、ER應激及增加的細胞內鈣濃度(Hattori, K.、Naguro, I.、Runchel, C.及Ichijo, H. (2009) *Cell Comm. Signal.* 7:1-10；Takeda, K.、Noguchi, T.、Naguro, I.及Ichijo, H. (2007) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48: 1-8.27；Nagai,

H.、Noguchi, T.、Takeda, K.及Ichijo, I. (2007) *J. Biochem. Mol. Biol.* 40:1-6)。ASK1蛋白之磷酸化可引起細胞凋亡或其他細胞反應，此端視細胞類型而定。業內已報導ASK1活化及信號傳導在寬範圍之疾病(包括神經退化、心血管、發炎性、自體免疫及代謝失調)中起重要作用。另外，ASK1已參與調介心臟、腦及腎之缺血及再灌注後之器官損壞(Watanabe等人(2005) *BBRC* 333, 562-567；Zhang等人(2003) Life Sci 74-37-43；Terada等人(2007) *BBRC* 364: 1043-49)。

ROS經報導與腎中增加的發炎性細胞介素產生、纖維化、細胞凋亡及壞死相關。(Singh D K、Winocour P、Farrington K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire. *Nat Rev Endocrinol* 2011年3月; 7(3):176-184；Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001年12月13日; 414(6865):813-820；Mimura I、Nangaku M. The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2010年11月; 6(11):667-678)。

此外，氧化應激促進引起進一步腎損傷及ROS產生之晚期糖化終產物(AGE)之形成。(Hung K Y等人，N-acetylcysteine-mediated antioxidation prevents hyperglycemia-induced apoptosis and collagen synthesis in rat mesangial cells. *Am J Nephrol* 2009; 29(3):192-202)。

腎中之小管間質纖維化係患有慢性腎病之患者至腎衰竭之進展的強預測器(Schainuck L I等人，Structural-functional correlations in renal disease. Part II: The correlations. *Hum Pathol* 1970; 1: 631-641。)。大鼠中之單側輸尿管阻塞(UUO)係廣泛使用之小管間質纖維化模型。UUO

引起小管間質發炎、轉變生長因子β (TGF-β)之表現增加及分泌諸如膠原及纖連蛋白等基質蛋白之肌纖維母細胞累積。UUO模型可用於測試藥物藉由抑制腎纖維化來治療慢性腎病之潛能(Chevalier等人，Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy, *Kidney International* (2009) 75, 1145-1152)。

因此，用作ASK1信號傳導抑制劑之治療劑可補救或改良需要治療諸如神經退化、心血管、發炎性、自體免疫及代謝失調等疾病或病況之患者之生命。具體而言，ASK1抑制劑可治療心腎疾病，包括腎病、糖尿病性腎病、慢性腎病、纖維變性疾病(包括肺及腎纖維化)、擴張性心肌病、呼吸疾病(包括慢性阻塞性肺病(COPD)及急性肺損傷)、急性及慢性肝病(例如非酒精性脂肪性肝炎及酒精性肝炎)。

用於鑒定化合物抑制ASK1激酶活性之能力及其作為ASK1抑制劑之用途的多種分析為業內已知且闡述於例如美國專利第8,742,126號中。

本文所述之一些實施例係關於如本文所述化合物I之形式或如本文所述醫藥組合物之用途，其用於治療需要用ASK1抑制劑治療之患者之疾病。

本文所述之一些實施例係治療糖尿病性腎病變或糖尿病併發症之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。在一些實施例中，糖尿病包括1型及2型糖尿病、妊娠糖尿病、糖尿病前期、胰島素抗性、代謝症候群、空腹血糖受損及葡萄糖耐受受損。1型糖尿病亦稱為胰島素依賴性糖尿病(IDDM)。2型亦稱為非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)。

另一實施例係關於治療腎病或糖尿病性腎病之方法，其包含投與治

療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。

另一實施例係關於治療腎纖維化、肺纖維化或特發性肺纖維化(IPF)之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。

另一實施例係關於治療糖尿病性腎病、糖尿病性腎病變、腎纖維化、肝纖維化或肺纖維化之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之結晶型或如本文所述之醫藥組合物。

肝病係基於疾病之持續時間之急性或慢性肝損壞。肝損壞可由感染、損傷、暴露於藥物或毒性化合物(例如酒精或食物雜質)、正常物質於血液中之異常積累、自體免疫過程、遺傳缺陷(例如血色素沈積症)或其他未知病因引起。實例性肝病包括(但不限於)肝硬化、肝纖維化、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝缺血再灌注損傷、原發性膽汁性肝硬化(PBC)及肝炎(包括病毒性及酒精性肝炎二者)。

非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)係並非由酒精引起之肝細胞中額外脂肪之積累。NAFLD可導致肝腫脹(即脂肪性肝炎)，其進而可導致隨時間結瘢(即肝硬化)且可引起肝癌或肝衰竭。NAFLD之特徵在於脂肪在肝細胞中累積且通常與代謝症候群之一些態樣(例如2型糖尿病、胰島素抗性、高脂血症、高血壓)相關。此疾病之頻率已因消耗富含碳水化合物及高脂肪飲食而變得日益常見。NAFLD患者之亞組(約20%)罹患非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

脂肪肝疾病之亞型NASH係NAFLD之更嚴重形式。其特徵在於大泡型脂肪變性、肝細胞之氣球樣退化及/或發炎最終導致肝結瘢(即纖維化)。經診斷患有NASH之患者進展至晚期肝纖維化及最終肝硬化。用於患有終

末期疾病之肝硬化NASH患者之當前治療係肝移植。

研究已展示，較大比例之經診斷NASH患者(39%)尚未具有肝生檢來確認該診斷。較大比例之經診斷NASH患者具有與文獻中所報導(II型糖尿病54%、肥胖症71%、代謝症候群59%)不同之代謝症候群參數。82%之醫師使用下限臨限值來定義與實踐指南建議相比顯著之酒精消耗。88%之醫師對NASH開具某一形式之藥理學治療(Vit E：經開具用於53%之NASH患者，史他汀(statin)：57%，二甲雙胍：50%)。因此，儘管缺少經確認診斷或有效數據來支持介入，但對絕大多數患者開具藥劑，且用以排除NASH之酒精臨限值低於預期。

另一常見肝病係原發性肝硬化膽道炎(PSC)。其係緩慢損壞肝內部及外部之膽管之慢性或長期肝病。在患有PSC之患者中，膽汁因膽管被阻塞而在肝中累積，其中其逐漸損壞肝細胞且導致肝硬化或肝結瘢。當前，業內不存在治癒PSC之有效治療。許多患有PSC之患者通常在經診斷患有該疾病後約10年因肝衰竭所致而最終需要肝移植。PSC亦可導致膽管癌。

肝纖維化係在大多數類型之慢性肝病中出現之細胞外基質蛋白(包括膠原)之過度累積。晚期肝纖維化導致肝硬化、肝衰竭及門靜脈高血壓且通常需要肝移植。

本文揭示治療及/或預防有需要之患者之肝病之方法，其包含向患者投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或其組合物、視情況與治療有效量之LOXL2抑制劑之組合。活性肝病之存在可藉由血液中升高的酶含量之存在來檢測。特定而言，已知高於臨床公認正常範圍之血液丙胺酸胺基轉移酶(ALT)及天冬胺酸鹽胺基轉移酶(AST)含量指示持續肝損壞。在臨床上使用肝病患者之血液ALT及AST含量之常規監測在醫學治療之同

時量測肝病之進展。採用升高的ALT及AST降低至公認正常範圍內作為反映患者持續肝損壞之嚴重程度降低之臨床證據。

在某些實施例中，肝病係慢性肝病。慢性肝病涉及肝實質之進行性破壞及再生，從而導致纖維化及肝硬化。一般而言，慢性肝病可由以下各項引起：病毒(例如B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、巨細胞病毒(CMV)或艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein Barr Virus，EBV))、毒性劑或藥物(例如酒精、胺甲喋呤或硝基呋喃妥因(nitrofurantoin))、代謝疾病(例如非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、血色素沈積症或威爾森氏症(Wilson's Disease))、自體免疫疾病(例如自體免疫慢性肝炎、原發性膽汁性肝硬化或原發性肝硬化膽道炎)或其他病因(例如右心衰竭)。

肝病可分成4個時期：F0指示無纖維化；F1指示輕度纖維化；F2指示中度纖維化；F3指示重度纖維化；且F4指示肝硬化。本文所述之一些實施例係關於治療F2或F3期纖維化之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。

在一個實施例中，本文提供降低肝硬化程度之方法。在一個實施例中，肝硬化之病理學特徵在於正常顯微小葉架構之損失與纖維化及結節性再生。用於量測肝硬化程度之方法為業內所熟知。在一個實施例中，肝硬化程度降低約5%至約100%。在一個實施例中，個體中肝硬化程度降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或約100%。

在某些實施例中，肝病係代謝肝病。在一個實施例中，肝病係非酒

精性脂肪肝疾病(NAFLD)。NAFLD與胰島素抗性及代謝症候群(肥胖症、混合型高脂血症、糖尿病(II型)及高血壓)相關。認為NAFLD涵蓋一系列疾病活動，且開始於肝中之脂肪累積(脂肪肝)。

已展示肥胖症及胰島素抗性二者可能在NAFLD疾病過程中起有力作用。除較差飲食外，NAFLD具有若干其他已知病因。舉例而言，NAFLD可由某些藥劑引起，例如胺碘達隆(amiodarone)、抗病毒藥物(例如，核苷類似物)、阿斯匹林(aspirin，極少作為兒童雷伊氏症候群(Reye's syndrome)之一部分)、皮質類固醇、胺甲喋呤、他莫昔芬(tamoxifen)或四環素(tetracycline)。NAFLD亦藉助高果糖玉米糖漿之存在而與軟飲料之消耗相關，此可導致脂肪在腹部中之沈積增加，但蔗糖之消耗展示類似效應(可能歸因於其分解成果糖)。亦已知遺傳學起作用，此乃因已鑒定出此敏感性之兩個遺傳突變。

若不進行治療，NAFLD可發展成非酒精性脂肪性肝炎(NASH)，其係NAFLD之最極端形式，即脂肪變性與發炎及纖維化組合之狀態。NASH視為未知病因之肝硬化之主要病因。因此，本文提供治療及/或預防有需要之患者之非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之方法，其包含向患者投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或其組合物、視情況與治療有效量之LOXL2抑制劑之組合。

本文亦提供治療及/或預防有需要之患者之肝纖維化之方法，其包含向患者投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或其組合物、視情況與治療有效量之LOXL2抑制劑之組合。肝纖維化係在大多數類型之慢性肝病中出現之細胞外基質蛋白(包括膠原)之過度累積。在某些實施例中，晚期肝纖維化導致肝硬化及肝衰竭。量測肝組織學(例如纖維化程度之變

化、小葉肝炎及門靜脈周圍橋接壞死)之方法為業內所熟知。

在一個實施例中，形成纖維組織、纖維樣或纖維退化之肝纖維化之程度降低約90%以上。在一個實施例中，形成纖維組織、纖維樣或纖維退化之纖維化之程度降低至少約90%、至少約80%、至少約70%、至少約60%、至少約50%、至少約40%、至少約30%、至少約20%、至少約10%、至少約5%或至少約2%。

在一個實施例中，本文所提供之化合物降低肝中纖維生成之程度。肝纖維生成係導致細胞外基質組份在肝中過度沈積之過程，稱為纖維化。其在諸如慢性病毒性B型及C型肝炎、酒精性肝病、藥物引起之肝病、血色素沉著症、自體免疫肝炎、威爾森氏症、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽道炎、肝血吸蟲病及其他等多種病況中觀察到。在一個實施例中，纖維生成之程度降低約90%以上。在一個實施例中，纖維生成之程度降低至少約90%、至少約80%、至少約70%、至少約60%、至少約50%、至少約40%、至少約30%、至少約20%、至少約10%、至少約5%或至少2%。

在其他實施例中，本文提供治療及/或預防有需要之患者之原發性肝硬化膽道炎(PSC)之方法，其包含向患者投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或其組合物、視情況與治療有效量之LOXL2抑制劑之組合。

用於本文所述方法及醫藥組合物中之LOXL2抑制劑可為能夠使離胺醯氧化酶樣2 (LOXL2)蛋白失活之任何藥劑。該藥劑可為化學化合物或生物分子(例如蛋白質或抗體)。該等抑制劑容易地藉由已知方法來鑒定(例如，參見U.S. 8,461,303、U.S. 2009/0053224及U.S. 2011/0044907，其全文皆以引用方式併入本文中)。

在某些實施例中，LOXL2抑制劑係抗LOXL2抗體(例如，參見U.S.

8,461,303 、 U.S. 2012/0309020 、 U.S. 2013/0324705 及 U.S. 2014/0079707，其全文皆以引用方式併入本文中)。抗LOXL2抗體可為單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、雙價抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)或抗體片段，包括(但不限於)單鏈結合多肽，只要其展現期望生物活性即可。

在某些實施例中，抗LOXL2抗體係單株抗LOXL2抗體或其抗原結合片段。在其他實施例中，抗LOXL2抗體係多株抗LOXL2抗體或其抗原結合片段。該等抗體為業內已知或可自商業來源獲得。在一個實施例中，抗LOXL2抗體或其抗原結合片段特異性結合至具有如SEQ ID NO: 1中所述之胺基酸序列之表位。在一些實施例中，抗LOXL2抗體係經分離抗體或其抗原結合片段，其包含包括如SEQ ID NO: 2、3、4或5中所述之胺基酸序列的重鏈可變區之互補決定區(CDR) CDR1、CDR2及CDR3，及包括如SEQ ID NO: 6、7或8中所述之胺基酸序列的輕鏈可變區之CDR、CDR1、CDR2及CDR3，其中該經分離抗體或其抗原結合片段特異性結合離胺醯氧化酶樣2 (LOXL2)蛋白。在其他實施例中，重鏈可變區之CDR1、CDR2及CDR3分別包含如SEQ ID NO: 9、10及11中所述之胺基酸序列，且輕鏈可變區之CDR1、CDR2及CDR3分別包含如SEQ ID NO: 12、13及14中所述之胺基酸序列。在一些其他實施例中，抗LOXL2抗體具有包含如SEQ ID NO: 2、3、4或5中所述之胺基酸序列的重鏈可變區及包含如SEQ ID NO: 6、7或8中所述之胺基酸序列的輕鏈可變區，其中經分離抗體或其抗原結合片段特異性結合離胺醯氧化酶樣2 (LOXL2)蛋白。在另一實施例中，LOXL2抑制劑係具有包含SEQ ID NO: 4中所述之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 7中所述之胺基酸序列的輕鏈可

變區之抗LOXL2抗體。在其他實施例中，LOXL2抑制劑係包含與SEQ ID NO: 4具有約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之序列之抗LOXL2抗體。在一些其他實施例中，LOXL2抑制劑係包含與SEQ ID NO: 7具有約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之序列之抗LOXL2抗體。在某些實施例中，經分離抗體或抗原結合片段經人類化。

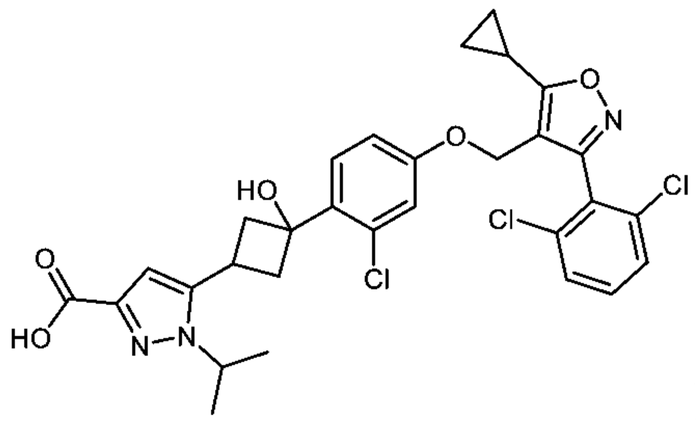
在另一實施例中，LOXL2抑制劑係具有包含SEQ ID NO: 15中所述之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 16中所述之胺基酸序列的輕鏈可變區之抗LOXL2抗體AB0023。產生AB0023及其他抗LOXL2抗體之方法通常揭示於‘303專利中。在某些實施例中，經分離抗體或抗原結合片段經人類化。在其他實施例中，LOXL2抑制劑係包含與SEQ ID NO: 15具有約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之序列之抗LOXL2抗體。在一些其他實施例中，LOXL2抑制劑係包含與SEQ ID NO: 16具有約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之序列之抗LOXL2抗體。

本文亦提供治療有需要之患者之肝病之方法，其包含向患者投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或其組合物、視情況與治療有效量之FXR抑制劑之組合。

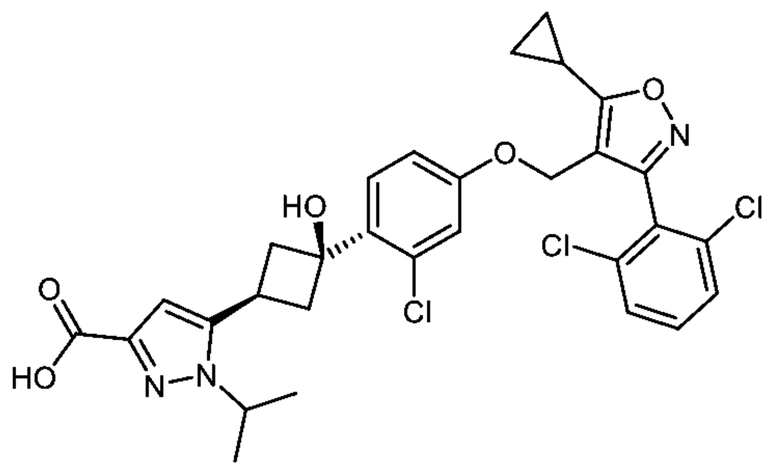
本文亦提供治療及/或預防有需要之患者之非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之方法，其包含向患者投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或其組合物、視情況與治療有效量之FXR激動劑之組合。

FXR係核受體超家族之成員。法尼醇X受體(FXR)之藥理學活化可攻

擊NAFLD及NASH之潛在病因。用於本文所述方法及組合物中之FXR抑制劑可為能夠結合至FXR且活化FXR以產生生物反應之任何藥劑。FXR抑制劑可包括(但不限於)：膽酸；奧貝膽酸(obeticholic acid)、鵝去氧膽酸(chenodeoxycholic acid)、鵝去氧膽酸鹽、PX-102、PX-104、WAY-362450 (FXR-450或XL335)、齊墩果酸及GW-4064。在一些實施例中，FXR激動劑係下式化合物：



或立體異構物或其立體異構物之混合物。在一些實施例中，FXR激動劑係下式化合物：



。

替代性FXR激動劑闡述於美國專利第9,139,539號中，該專利之全文以引用方式併入本文中。

本文亦揭示治療及/或預防有需要之患者之酒精性肝病之方法，其包含向患者投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或其組合物、視情況與治療有效量之另一治療劑之組合。在一些實施例中，酒精性肝病係酒精性肝炎。在一些實施例中，另一治療劑係皮質類固醇(包括(但不限於)普賴蘇濃(prednisolone)及普賴松(prednisone))、配妥西菲林(pentoxifylline)或具有抗氧化效應之其他藥劑(包括(但不限於) N-乙醯基半胱胺酸(NAC))。

用化合物I之形式抑制ASK1及氧化應激引起之肝細胞凋亡及壞死的所得減少(其二者係酒精性肝病發病機制之關鍵調介劑)可改良患有酒精性肝病之患者中之效能及安全性。預期ASK1抑制會減少與酒精性肝病嚴重程度相關聯之病理學肝細胞凋亡及壞死。齧齒類動物模型中之研究及人類中之組織病理學研究表明脂多糖(LPS)引起之發炎及氧化應激係酒精性肝炎中肝細胞死亡之關鍵驅動劑。乙醇消耗增加腸通透性及細菌至肝之移位，從而導致LPS引起之肝發炎。後續肝細胞損傷係藉由嗜中性球氧化爆起以及Fas配體及TNF-α引起之肝細胞凋亡而發生。另外，乙醇強烈誘導CYP2E1之表現，此產生活性含氧物(ROS)作為乙醇代謝之副產物，且降低肝抗氧化劑能力。氧化應激作為該等變化之結果發生且直接誘導肝細胞線粒體功能障礙及壞死，且亦將肝細胞敏化至由TNF-α及FAS配體誘導之細胞凋亡[14]。

ASK1係由氧化應激活化且誘導p38及JNK激酶之活化，此促進線粒體功能障礙從而導致細胞凋亡及壞死。展示氧化應激、CYP2E1、Fas配體及TNF-α信號傳導活化小鼠肝中之ASK1之非臨床研究支持ASK1在酒精性肝病中之潛在作用。另外，*Ask1*$^{-/-}$小鼠對由Fas活化、TNF-α (由LPS加D半乳胺糖誘導)、膽管結紮或乙醯胺基酚過量引起之急性肝損傷有抗性。此外，小鼠中ASK1之藥理學抑制減少由乙醯胺基酚過量引起之肝細胞損傷及壞死以及由急性缺血/再灌注損傷引起之心臟及腎細胞凋亡及壞死。該等效應與降低的ASK1、p38及JNK活化/磷酸化及降低的線粒體功能障礙相關聯。

已發現，ASK1抑制並不直接減少LPS介導之信號傳導及巨噬細胞之細胞介素釋放，且亦不減少嗜中性球之氧化爆起。該等路徑視為重度酒精

性肝炎之病理生理學中之重要機制。普賴蘇濃係重度酒精性肝炎之標準護理且已展示在患有重度酒精性肝炎之患者中降低細胞介素(即TNF-α、IL-8)之全身性含量且降低嗜中性球活性(氧化爆起)。化合物I之形式及普賴蘇濃以及已知可用於酒精性肝炎之其他治療劑的互補作用機制錶明經由其組合可獲得潛在益處。

亦已發現，ASK1活化之下游標記物磷酸-p38 (p-p38)之肝表現在患有酒精性肝炎之患者中升高。此表明用化合物I之形式治療可能有益於患有酒精性肝病之患者。

因酒精性肝炎所致之死亡率與急性肝功能損失及晚期肝病之伴隨併發症(包括腦病、敗血症及/或多發性器官衰竭，包括腎衰竭)相關。人們認為，化合物I之保肝效應可轉化成患有酒精性肝病之患者中經改良之肝功能及所得經改良之死亡率。肝功能之早期改良與較佳存活期(例如呈遞後1-6個月)相關。預期ASK1抑制並不直接改善繼發性併發症，例如由終末期血液動力學變化或敗血症驅動之彼等。

本文亦提供治療病因與異常JAK活性相關或可歸因於其之疾病或病況、且具體而言與異常JAK1及/或JAK2活性相關之病況的方法，其係藉由投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式及治療有效量之菲戈替尼來實施。在其他實施例中，本文提供治療病因與異常JAK活性相關或可歸因於其之疾病或病況、且具體而言與異常JAK1及/或JAK2活性相關之病況的方法，其係藉由投與治療有效量之包含化合物I之形式及菲戈替尼的醫藥組合物來實施。在一些實施例中，包含化合物I之形式及菲戈替尼之醫藥組合物可經口投與。在一些實施例中，包含化合物I之形式及菲戈替尼之醫藥組合物係錠劑。因此，所揭示之方法包括預防及/或治療哺乳動

物(包括人類)之發炎性病況、自體免疫疾病、增生性疾病、移植排斥、涉及軟骨代謝損害之疾病、先天性軟骨畸形及與IL6分泌過多相關之疾病。預期化合物I之形式及菲戈替尼之組合可產生協同效應。菲戈替尼闡述於美國專利第8,563,545號中。

在一個實施例中亦提供治療易受發炎性病況影響或患有該病況之哺乳動物之方法，其係藉由投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式及治療有效量之菲戈替尼或治療有效量之包含化合物I之形式及菲戈替尼之醫藥組合物來實施。在特定實施例中，發炎性病況選自類風濕性關節炎、骨關節炎、過敏性氣道疾病(例如氣喘)及發炎性腸病。

在一個實施例中，欲藉由投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式及治療有效量之菲戈替尼或治療有效量的包含化合物I之形式及菲戈替尼之醫藥組合物來治療之疾病或病況係自體免疫疾病。在特定實施例中，自體免疫疾病選自COPD、氣喘、全身性紅斑狼瘡、I型糖尿病及發炎性腸病。

在一個實施例中，欲藉由投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式及治療有效量之菲戈替尼或治療有效量的包含化合物I之形式及菲戈替尼之醫藥組合物來治療之疾病或病況係增生性疾病，具體而言癌症(例如實體腫瘤，例如子宮平滑肌肉瘤或前列腺癌)、白血病(例如AML或ALL)、多發性骨髓瘤及/或牛皮癬。

在一個實施例中，欲藉由投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式及治療有效量之菲戈替尼或治療有效量的包含化合物I之形式及菲戈替尼之醫藥組合物來治療之疾病或病況係移植排斥，例如器官移植排斥。

在一個實施例中，欲藉由投與治療有效量之如本文所述化合物I之形

式及治療有效量之菲戈替尼或治療有效量的包含化合物I之形式及菲戈替尼之醫藥組合物來治療之疾病或病況係涉及軟骨代謝損害之疾病。

在一個實施例中，欲藉由投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式及治療有效量之菲戈替尼或治療有效量的包含化合物I之形式及菲戈替尼之醫藥組合物來治療之疾病或病況係先天性軟骨畸形。

在一個實施例中，欲藉由投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式及治療有效量之菲戈替尼或治療有效量的包含化合物I之形式及菲戈替尼之醫藥組合物來治療之疾病或病況係與IL6分泌過多相關之疾病，具體而言卡斯爾曼病(Castleman's disease)或系膜增生性腎小球腎炎。

在一些實施例中，菲戈替尼可以醫藥有效量經口投與。對於經口投與，每一劑量單位可含有1 mg至500 mg菲戈替尼。在一些實施例中，劑量為1 mg至250 mg菲戈替尼。在一些實施例中，菲戈替尼之劑量介於約20 mg每天兩次至約50 mg每天兩次範圍內。在一些實施例中，劑量為2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、10 mg、12 mg、14 mg、16 mg、18 mg或20 mg菲戈替尼。然而應理解，化合物之實際投與量通常將由醫師根據相關情況(包括欲治療之病況、所選投與途徑、共投與化合物)來確定。若適用，個體患者之年齡、體重、反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

在一些實施例中，可投與菲戈替尼以達成介於約0.1 mg/kg/小時至至少10 mg/kg/小時範圍內、所有皆持續約1小時至約120小時且尤其24小時至96小時之注射劑量值。亦可投與約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或更大之預裝載濃注以達成足夠穩態量。對於40 kg至80 kg之人類患者而言，預期最大總劑量不超過約2 g/天。

為預防及/或治療長期病況(例如退化性病況)，治療方案通常延長至

數月或數年，因此患者對經口投藥具有較佳便利性及耐受性。對於菲戈替尼之經口投藥而言，代表性方案係每天1至5次、且尤其為2至4次且通常為3次經口投藥。使用該等投藥模式，每一劑量提供約0.01 mg/kg至約20 mg/kg之本發明化合物，其中具體劑量各自提供約0.1 mg/kg至約10 mg/kg且尤其約1 mg/kg至約5 mg/kg本發明化合物。

通常選擇菲戈替尼之經皮投藥以提供類似於或低於使用注射投藥達成之血液含量。

當用於預防發炎性病況之發作時，通常可根據建議及在醫師監督下、以上述劑量值向具有罹患該病況之風險之患者投與菲戈替尼。具有罹患具體病況之風險之患者通常包括彼等具有該病況之家族病史者或彼等已藉由遺傳測試或篩選鑒定為尤其易於罹患該病況者。

本文所揭示化合物I之多種形式可用於治療包括(但不限於)以下各項之疾病或病況：癌症、糖尿病及發炎性疾病，例如類風濕性關節炎(RA)、多發性硬化(MS)、發炎性腸病(IBD)、敗血症、牛皮癬、錯調TNF表現及移植物排斥。本文所揭示化合物I之多種形式可用於緩和包括(但不限於)以下各項之疾病或病況之症狀：癌症、糖尿病及發炎性疾病，例如類風濕性關節炎(RA)、多發性硬化(MS)、發炎性腸病(IBD)、敗血症、牛皮癬、錯調TNF表現及移植物排斥。在一些實施例中，該等方法包括鑒定出具有該疾病或病症之症狀之哺乳動物，及向該哺乳動物提供一定量之可有效地改善該症狀(即，減輕其嚴重程度)之如本文所述化合物I之形式。

在一些實施例中，本文所揭示化合物I之多種形式可用於治療實體腫瘤。在具體實施例中，實體腫瘤係來自胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食管

癌、頭頸癌、黑色素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦瘤(例如，神經膠質瘤、退行性寡樹突膠質瘤、成人多形性神經膠母細胞瘤及成人退行性星細胞瘤)、骨癌或軟組織肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係來自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸癌、CNS癌症、黑色素瘤、卵巢癌、腎癌、前列腺癌或乳癌。

在一些實施例中，本文所揭示化合物I之多種形式可用於治療糖尿病，其包括特徵在於胰島素產生及葡萄糖耐受受損之任何代謝失調。在一些實施例中，糖尿病包括1型及2型糖尿病、妊娠糖尿病、糖尿病前期、胰島素抗性、代謝症候群、空腹血糖受損及葡萄糖耐受受損。1型糖尿病亦稱為胰島素依賴性糖尿病(IDDM)。2型亦稱為非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)。

在一些實施例中，本文所揭示化合物I之多種形式可用於治療發炎性疾病或LPS誘導之內毒素休克。在一些實施例中，疾病係自體免疫疾病。在具體實施例中，自體免疫疾病係全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、類風濕性關節炎(RA)、急性瀰漫性腦脊髓炎、特發性血小板減少紫斑症、多發性硬化(MS)、發炎性腸病(IBD)、敗血症、牛皮癬、修格連氏症候群(Sjoegren’s syndrome)、牛皮癬、自體免疫溶血性貧血、氣喘或慢性阻塞性肺病(COPD)。在其他實施例中，疾病係發炎。在其他實施例中，疾病係過度或破壞性免疫反應，例如氣喘、類風濕性關節炎、多發性硬化、慢性阻塞性肺病(COPD)及狼瘡。

本文所述之一些實施例係治療發炎性腸病(IBD)之方法，其包含投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。如本文使用之術語「發炎性腸病」或「IBD」係闡述發炎性胃腸道病症之通

用術語，其係潰瘍性結腸炎及克隆氏病之最常見形式。可用本發明所揭示之化合物、組合物及方法治療之IBD之其他形式包括改道性結腸炎、缺血性結腸炎、傳染性結腸炎、化學結腸炎、顯微結腸炎(包括膠原性結腸炎及淋巴球性結腸炎)、非典型結腸炎、假膜性結腸炎、暴發性結腸炎、自閉性小腸結腸炎、未定型結腸炎、貝賽特氏病(Behçet's disease)、胃十二指腸CD、空腸迴腸炎、迴腸炎、迴結腸炎、克隆氏(肉芽腫)結腸炎、腸躁激症候群、黏膜炎、輻射誘導之腸炎、短腸症候群、乳糜瀉、胃潰瘍、憩室炎、隱窩炎、直腸炎及慢性腹瀉。

治療或預防IBD亦包括改善或減輕IBD之一或多種症狀。如本文所用之術語「IBD之症狀」係指所檢測症狀，例如腹痛、腹瀉、直腸出血、體重損失、發熱、食慾不振及其他更嚴重之併發症，例如脫水、貧血及營養失調。使多種該等症狀經歷定量分析(例如體重損失、發熱、貧血等)。一些症狀容易地根據血液測試(例如貧血)或檢測血液存在之測試(例如直腸出血)來確定。術語「其中減輕該等症狀」係指可檢測症狀之定性或定量減輕，包括(但不限於)對自疾病恢復之速率(例如增重速率)的可檢測影響。診斷通常係藉助黏膜之內視鏡觀察及內視鏡生檢樣本之病理學檢查來確定。

IBD之進程有所變化，且通常與疾病緩解及疾病加重之間歇時段相關。已闡述多種方法來表徵IBD之疾病活動及嚴重程度以及對患有IBD之個體之治療的反應。根據本發明方法之治療通常適用於患有任何疾病活動等級或程度之IBD之個體。

可用於評價患有潰瘍性結腸炎之個體之疾病活動之準則可參見例如Truelove等人(1955) Br Med J 2:1041-1048。) 使用該等準則，疾病活動

在患有IBD之個體中可表徵為輕度疾病活動或重度疾病活動。不符合所有重度疾病活動準則且超出輕度疾病活動準則之個體分類為具有中度疾病活動。

本發明所揭示之治療方法亦可應用於疾病進程中之任一點。在某些實施例中，該等方法應用於患有IBD之個體之緩解(即無活動性疾病)時間段期間。在該等實施例中，本發明方法藉由延長緩解時間段(例如，延長無活動性疾病之時段)或藉由預防、減少或延遲活動性疾病之發作來提供益處。在其他實施例中，方法可應用於患有IBD之個體之活動性疾病時段期間。該等方法藉由縮短活動性疾病時段之持續時間、減輕或改善IBD之一或多種症狀或治療IBD來提供益處。

業內已闡述確定IBD治療在臨床實踐中之效能之量度且包括(例如)以下各項：症狀控制；瘺管閉合；所需皮質類固醇療法之程度；及生活品質之改良。健康相關之生活品質(HRQL)可使用發炎性腸病問卷(IBDQ)來評價，該問卷廣泛用於臨床實踐中來評價患有IBD之個體之生活品質。(參見Guyatt等人(1989) Gastroenterology 96:804-810。) 本發明之方法明確提供任一前述反應準則之改良。

本文所述之一些實施例係關於治療有需要之患者之肺高血壓之方法，該方法包含向患者投與治療有效量之如本文所述化合物I之形式或如本文所述之醫藥組合物。

藉由本發明方法治療之肺高血壓病況可包含根據世界衛生組織(WHO)或Venice (2003)分類識別之病況中之任一者或多者(例如，參見Rubin (2004) *Chest* 126:7-10)：

第1組：肺動脈高血壓(PAH)

1.1自發性PAH

1.2家族性PAH

1.3與以下相關之PAH：

1.3.1膠原血管疾病

1.3.2先天性全身至肺部分流(包括艾森緬格氏症候群(Eisenmenger's syndrome))

1.3.3門靜脈高血壓

1.3.4 HIV感染

1.3.5藥物及毒素

1.3.6其他(甲狀腺病症、肝糖貯積疾病、高歇氏病(Gaucher disease)、遺傳性出血性毛細血管擴張症、血紅素病、脊髓增生性病症、脾切除術)

1.4 與顯著靜脈或毛細血管受累相關之PAH (PAH associated with significant venous or capillary involvement)

1.4.1肺靜脈阻塞性疾病(PVOD)

1.4.2肺毛細血管多發血管瘤(PCH)

1.5新生兒持續性肺高血壓

第2組：由左心疾病引起之肺高血壓

2.1左房或左室性心臟病

2.2左側瓣膜性心臟病

第3組：與肺病及/或低血氧症相關之肺高血壓

3.1慢性阻塞性肺病(COPD)

3.2間質性肺病

3.3睡眠呼吸障礙

3.4肺泡換氣不足病症

3.5慢性高原缺氧暴露(chronic exposure to high altitude)

3.6發育異常

第4組：因慢性血栓性及/或栓塞性疾病所致之肺高血壓

4.1近端肺動脈血栓栓塞

4.2遠端肺動脈血栓栓塞

4.3非血栓性肺栓塞(腫瘤、寄生物、異物)

第5組：混雜病況(類肉瘤病、組織細胞增多症X、淋巴管瘤病、肺血管壓迫(腺病、腫瘤、纖維性縱隔感染))

在一些實施例中，肺高血壓係肺動脈高血壓。在一個態樣中，肺動脈高血壓可選自特發性PAH、家族性PAH、肺靜脈阻塞性疾病(PVOD)、肺毛細血管瘤病(PCH)、新生兒持續性肺高血壓或與另一疾病或病況相關之PAH。

組合療法

經治療諸如慢性腎病等心腎疾病之患者可自組合藥物治療受益。例如，本發明化合物可與以下各項中之一或多者組合：血管收縮肽轉化酶(ACE)抑制劑，例如依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、雷米普利(ramipril)、賴諾普利(lisinopril)及喹那普利(quinapril)；或血管緊張素II受體阻斷劑(ARB)，例如氯沙坦(losartan)、奧美沙坦(olmesartan)及厄貝沙坦(irbesartan)；或抗高血壓劑，例如胺氯地平(amlodipine)、硝苯地平(nifedipine)及非洛地平(felodipine)。組合之益處可係對組份而言增加的效能及/或減少的副作用，此乃因可調低該組份之劑量以減少其副作用，

同時自其因化合物I及/或其他活性組份之效能而加強之效能受益。

呈現可用ASK1抑制劑(例如化合物I)治療之慢性腎病之患者亦可展現自共投與(如由合格護理者所指示)為抗生素、鎮痛藥、抗抑鬱藥及/或抗焦慮劑之治療劑與化合物I之組合受益之病況。組合治療可同時投與或在如由合格護理者所指示之間隔內依序投與或經由兩種或更多種活性劑之固定劑量(所有活性成份組合成單一劑型(例如錠劑))呈遞來投與。

藉由投與ASK1抑制劑治療急性心血管疾病事件之冠狀患者通常展現自用其他治療劑治療受益之疾病或病況。該等疾病或病況可具有心血管性質或可與肺病症、代謝失調、胃腸道病症及諸如此類相關。另外，藉由投與ASK1抑制劑治療急性心血管疾病事件之一些冠狀患者展現可自用為抗生素、止痛藥及/或抗抑鬱藥及抗焦慮劑之治療劑治療受益之病況。

可自ASK1抑制劑與其他治療劑之組合治療受益之心血管相關之疾病或病況包括(但不限於)心絞痛(包括穩定性心絞痛、不穩定性心絞痛(UA)、運動引起之心絞痛、變異型心絞痛)、心律不整、間歇性跛行、心肌梗塞(包括非STE心肌梗塞(NSTEMI))、心力衰竭(包括鬱血性(或慢性)心力衰竭、急性心力衰竭)或復發性缺血。

適於治療心血管相關之疾病或病況之治療劑包括抗心絞痛藥、心力衰竭劑、抗血栓劑、抗心律不整劑、抗高血壓劑及降脂劑。

共投與ASK1抑制劑與適於治療心血管相關之病況之治療劑允許增強患者當前所接受之標準護理療法。

抗心絞痛藥包括β-阻斷劑、鈣通道阻斷劑及硝酸酯。β阻斷劑藉由降低其工作負荷來減少心臟對氧之需求，從而產生降低的心率及較不劇烈之心臟收縮。β-阻斷劑之實例包括醋丁洛爾(acebutolol，Sectral)、阿替洛

爾(atenolol，Tenormin)、倍他洛爾(betaxolol，Kerlone)、比索洛爾/氫氯噻嗪(bisoprolol/hydrochlorothiazide，Ziac)、比索洛爾(bisoprolol，Zebeta)、卡替洛爾(carteolol，Cartrol)、艾司洛爾(esmolol，Brevibloc)、拉貝洛爾(labetalol，Normodyne、Trandate)、美托洛爾(metoprolol，Lopressor、Toprol XL)、納多洛爾(nadolol，Corgard)、普萘洛爾(propranolol，Inderal)、索他洛爾(sotalol，Betapace)及噻嗎洛爾(timolol，Blocadren)。

硝酸酯使動脈及靜脈擴張，由此增加冠狀血流並降低血壓。硝酸酯之實例包括硝基甘油、硝酸酯貼片、異山梨醇二硝酸酯及異山梨醇-5-單硝酸酯。

鈣通道阻斷劑防止正常鈣流進入心臟及血管之細胞中，從而使血管鬆弛，由此增加血液及氧至心臟之供應。鈣通道阻斷劑之實例包括胺氯地平(Norvasc、Lotrel)、苄普地爾(bepridil，Vascor)、地爾硫卓(diltiazem，Cardizem、Tiazac)、非洛地平(Plendil)、硝苯地平(Adalat、Procardia)、尼莫地平(nimodipine，Nimotop)、尼索地平(nimodipine，Sular)、維拉帕米(verapamil，Calan、Isoptin、Verelan)及尼卡地平(nicardipine)。

用於治療心力衰竭之藥劑包括利尿劑、ACE抑制劑、血管舒張劑及強心苷。利尿劑消除組織及循環中之過量流體，由此減輕心力衰竭之許多症狀。利尿劑之實例包括氫氯噻嗪、美托拉宗(metolazone，Zaroxolyn)、呋塞米(furosemide，Lasix)、布美他尼(bumetanide，Bumex)、螺內酯(spironolactone，Aldactone)及依普利酮(eplerenone，Inspra)。

血管收縮肽轉化酶(ACE)抑制劑藉由使血管擴張並減小對血流之抗性來降低心臟上之工作負荷。ACE抑制劑之實例包括貝那普利(benazepril，Lotensin)、卡托普利(captopril，Capoten)、依那普利(enalapril，Vasotec)、福辛普利(fosinopril，Monopril)、賴諾普利(lisinopril，Prinivil、Zestril)、莫昔普利(moexipril，Univasc)、培哚普利(perindopril，Aceon)、喹那普利(quinapril，Accupril)、雷米普利(ramipril，Altace)及群多普利(trandolapril，Mavik)。

血管舒張劑藉由使血管鬆弛並擴張來降低其上之壓力。血管舒張劑之實例包括肼苯噠嗪(hydralazine)、二氮嗪(diazoxide)、哌唑嗪(prazosin)、可尼丁(clonidine)及甲基多巴(methyldopa)。ACE抑制劑、硝酸酯、鉀通道活化劑及鈣通道阻斷劑亦用作血管舒張劑。

強心苷係增加心臟收縮力之化合物。該等化合物增強心臟之泵送能力且改良不規則心跳活動。強心苷之實例包括毛地黃(digitalis)、長葉毛地黃苷(digoxin)及毛地黃毒苷(digitoxin)。

抗血栓藥抑制血液之凝塊能力。業內存在三類主要的抗血栓藥—血小板抑制劑、抗凝劑及血栓溶解劑。血小板抑制劑抑制血小板之凝塊活性，由此減少動脈中之凝固。血小板抑制劑之實例包括乙醯基柳酸(阿斯匹林)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel，plavix)、雙嘧達莫(dipyridamole)、西洛他唑(cilostazol)、潘生丁苯磺唑酮(persantine sulfinpyrazone)、雙嘧達莫、吲哚美辛(indomethacin)及糖蛋白IIb/IIIa抑制劑(例如阿昔單抗(abciximab)、替羅非班(tirofiban)及埃替非巴肽(eptifibatide，引替瑞林(Integrelin)))。β阻斷劑及鈣通道阻斷劑亦具有血小板抑制效應。

抗凝劑防止血凝塊生長更大且防止形成新凝塊。抗凝劑之實例包括比伐盧定(bivalirudin，Angiomax)、華法林(warfarin，Coumadin)、未分級肝素、低分子量肝素、達那肝素(danaparoid)、來匹盧定(lepirudin)及阿加曲班(argatroban)。

血栓溶解劑用於分解現有血凝塊。血栓溶解劑之實例包括鏈球菌激酶、尿激酶及替奈普酶(TNK)以及組織血纖維蛋白溶酶原活化劑(t-PA)。

抗心律不整劑用於治療心率及節律病症。抗心律不整劑之實例包括胺碘達隆、奎寧定(quinidine)、普魯卡因胺(procainamide)、利多卡因(lidocaine)及普羅帕酮(propafenone)。亦使用強心苷及β阻斷劑作為抗心律不整劑。

抗高血壓劑用於治療高血壓，其係血壓持續高於正常之病況。高血壓與心血管疾病之許多態樣(包括鬱血性心力衰竭、動脈粥樣硬化及凝塊形成)相關。

抗高血壓劑之實例包括α-1-腎上腺素性拮抗劑，例如哌唑嗪(Minipress)、甲磺酸多沙唑嗪(doxazosin mesylate，Cardura)、鹽酸哌唑嗪(Minipress)、哌唑嗪、泊利噻嗪(polythiazide，Minizide)及鹽酸特拉唑嗪(terazosin hydrochloride，Hytrin)；β-腎上腺素性拮抗劑，例如普萘洛爾(Inderal)、納多洛爾(Corgard)、噻嗎洛爾(Blocadren)、美托洛爾(Lopressor)、及吲哚洛爾(pindolol，Visken)；中央α-腎上腺素受體激動劑，例如鹽酸可尼丁(Catapres)、鹽酸可尼丁及氯薩利酮(chlorthalidone)(Clorpres、Combipres)、乙酸胍那苄(guanabenz Acetate，Wytensin)、鹽酸胍法辛(Tenex)、甲基多巴(Aldomet)、甲基多巴及氯噻嗪(Aldoclor)、甲基多巴及氫氯噻嗪(Aldoril)；混合型α/β-腎上腺素性拮抗

劑，例如拉貝洛爾(Normodyne、Trandate)、卡維地洛(Carvedilol，Coreg)；腎上腺素性神經元阻斷劑，例如胍乙啶(guanethidine，Ismelin)、利血平(reserpine，Serpasil)；作用於中樞神經系統之抗高血壓藥，例如可尼丁(Catapres)、甲基多巴(Aldomet)、胍那苄(Wytensin)；抗血管收縮肽II劑；ACE抑制劑，例如培哚普利(Aceon)、卡托普利(Capoten)、依那普利(Vasotec)、賴諾普利(Prinivil、Zestril)；血管收縮肽-II受體拮抗劑，例如坎地沙坦(Candesartan，Atacand)、依普羅沙坦(Eprosartan，Teveten)、厄貝沙坦(Avapro)、氯沙坦(Cozaar)、替米沙坦(Telmisartan，Micardis)、纈沙坦(Valsartan，Diovan)；鈣通道阻斷劑，例如維拉帕米(Calan、Isoptin)、地爾硫卓(Cardizem)、硝苯地平(Adalat、Procardia)；利尿劑；直接血管舒張劑，例如硝普鹽(nitroprusside，Nipride)、二氮嗪(Hyperstat IV)、肼苯噠嗪(Apresoline)、米諾地爾(minoxidil，Loniten)、維拉帕米；及鉀通道活化劑，例如阿普卡林(aprikalim)、比卡林(bimakalim)、克羅卡林(cromakalim)、依馬卡林(emakalim)、尼可地爾(nicorandil)及吡那地爾(pinacidil)。

降脂劑用於降低存在於血液中之膽固醇或脂肪糖之量。降脂劑之實例包括苯紮貝特(bezafibrate，Bezalip)、環丙貝特(ciprofibrate，Modalim)及史他汀，例如阿托伐他汀(atorvastatin，Lipitor)、氟伐他汀(fluvastatin，Lescol)、洛伐他汀(lovastatin，Mevacor、Altocor)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin，Livalo、Pitava)、普伐他汀(pravastatin，Lipostat)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin，Crestor)及斯伐他汀(simvastatin，Zocor)。

在本發明中，需要ASK1抑制劑之個體通常患有繼發性醫學病況，例如代謝失調、肺病症、外周血管病症或胃腸道病症中之一或多者。該等患者可自包含向患者投與本發明化合物與至少一種治療劑之組合的組合療法之治療受益。

肺病症係指與肺相關之任何疾病或病況。肺病症之實例包括(但不限於)氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支氣管炎及肺氣腫。

用於治療肺病症之治療劑之實例包括支氣管擴張劑(包括β2激動劑及抗副交感神經藥)、皮質類固醇及電解質補充藥。用於治療肺病症之治療劑之特定實例包括腎上腺素、特布他林(terbutaline，Brethaire、Bricanyl)、沙丁胺醇(albuterol，Proventil)、沙美特羅(salmeterol，Serevent、Serevent Diskus)、茶鹼、異丙托溴銨(ipratropium bromide，Atrovent)、噻托銨(tiotropium，Spiriva)、甲基普賴蘇濃(Solu-Medrol、Medrol)、鎂及鉀。

代謝失調之實例包括(但不限於)糖尿病(包括I型及II型糖尿病)、代謝症候群、異常血脂症、肥胖症、葡萄糖耐受不良、高血壓、血清膽固醇升高及甘油三酯升高。

用於治療代謝失調之治療劑之實例包括抗高血壓劑及降脂劑，如上文章節「心血管藥劑組合療法」中所述。用於治療代謝失調之其他治療劑包括胰島素、磺醯脲、雙胍、α-葡萄糖苷酶抑制劑及腸促胰島素模擬物。

外周血管病症係與位於心臟及腦外部之血管(動脈及靜脈)相關之病症，包括例如外周動脈疾病(PAD)，其係當將血液供應至內部器官、臂及腿之動脈變得完全或部分阻斷作為動脈粥樣硬化之結果時發生之病況。

胃腸道病症係指與胃腸道相關之疾病及病況。胃腸道病症之實例包

括胃食道返流疾病(GERD)、發炎性腸病(IBD)、胃腸炎、胃炎及消化性潰瘍疾病以及胰臟炎。

用於治療胃腸道病症之治療劑之實例包括質子幫浦抑制劑，例如泮托拉唑(pantoprazole，Protonix)、蘭索拉唑(lansoprazole，Prevacid)、埃索美拉唑(esomeprazole，Nexium)、奧美拉唑(omeprazole，Prilosec)、雷貝拉唑(rabeprazole)；H2阻斷劑，例如希美替定(cimetidine，Tagamet)、雷尼替丁(ranitidine，Zantac)、法莫替丁(famotidine，Pepcid)、尼紮替丁(nizatidine，Axid)；前列腺素，例如米索前列醇(misoprostol，Cytotec)；斯克拉非(sucralfate)；及制酸劑。

在一個實施例中，本文所揭示化合物I之形式可與正用於及/或經研發以治療胃腸道病症之一或多種其他治療劑組合使用。在一個實施例中，本文所揭示化合物I之形式可與正用於及/或經研發以治療發炎性病症(例如IBD)之一或多種其他治療劑組合使用。在該等實施例中，一或多種其他治療劑可為α4β7抑制劑、類固醇、MMP-9抗體、S1P1激動劑、TNF生物製劑或其任何組合。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑可為α4β7整聯蛋白抑制劑或抑制α4β7整聯蛋白之表現及/或活性之藥劑。該抑制劑可為小分子或生物製劑。舉例而言，α4β7整聯蛋白抑制劑可為那他珠單抗(natalizumab)或維多珠單抗(vedolizumab)。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑可為類固醇，包括(但不限於)皮質類固醇。皮質類固醇可藉由多種途徑來投與，包括靜脈內(即，甲基普賴蘇濃、氫化可體松(hydrocortisone))、經口(即，普賴松、普賴蘇濃、布地奈德(budesonide)、地塞米松(dexamethasone))或經局部(即，灌腸

劑、栓劑或泡沫製劑)。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑可為MMP9抑制劑或抑制MMP9之表現及/或活性之藥劑。MMP9之代表性蛋白質序列係基因庫登錄號NP_004985。該抑制劑可為小分子或生物製劑。例如，Gu等人，*The Journal of Neuroscience*, 25(27): 6401-6408 (2005)揭示特定MMP9抑制劑SB-3CT (CAS 292605-14-2)。此外，亦已展示siRNA、反義RNA及抗體抑制MMP9之表現或活性且在本發明之範疇內。在一個實施例中，MMP9抑制劑係單株抗MMP9抗體。在一些實施例中，一或多種其他治療劑包括MMP9抑制劑及核苷類似物(例如吉西他濱(gemcitabine))。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑可為神經鞘胺醇1-磷酸鹽受體(S1P1)抑制劑或抑制S1P1之表現及/或活性之藥劑。該抑制劑可為小分子或生物製劑。舉例而言，S1P1抑制劑可為RPC1063。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑可為TNF抑制劑或抑制TNF之表現及/或活性之藥劑。該抑制劑可為小分子或生物製劑。舉例而言，TNF抑制劑可為戈利木單抗(golimumab)。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑正用於及/或經研發以治療潰瘍性結腸炎(UC)及/或克隆氏病(CD)。該藥劑可為為生物製劑或小分子。在一些實施例中，該藥劑係以下各項之調節劑(例如，激動劑或拮抗劑)：S1P1、IL-6、CX3CL1、DHODH、α4、β7、JAK、TNF、CB、IL-12/IL-23、CCL20、TLR9、MAdCAM、CCR9、CXCL10、Smad7、PDE4、MC、VLA-1、GC、GATA-3、伊紅趨素(Eotaxin)、FFA2、LIGHT、FMS、MMP9、CD40、類固醇、5-ASA、免疫調節蛋白(Immunomod)、STAT3及/或EP4。

用於及/或經研發以治療潰瘍性結腸炎(UC)之藥劑之非限制性實例包括GSK3050002 (CCL20調節劑，來自GSK)、GS-5745 (MMP9調節劑，來自Gilead)、AVX-470 (TNF調節劑，來自Avaxia)、柏替木單抗(Bertilimumab，伊紅趨素調節劑，來自Immune Pharma)、欣普尼(Simponi，TNF調節劑，來自Johnson & Johnson及Merck)、RX-10001(來自Resolvyx)、IBD-98 (5-ASA調節劑，來自Holy Stone)、SP-333(GC調節劑，來自Synergy)、KAG-308 (EP4調節劑，來自Kaken)、SB012 (GATA-3調節劑，來自Sterna)、AJM300 (α4調節劑，來自Ajinomoto)、BL-7040 (TLR9調節劑，來自BiolineRx)、TAK-114 (SAT3調節劑，來自Takeda)、CyCol (來自Sigmoid)、GWP-42003 (CB調節劑，來自GW Pharma)、ASP3291 (MC調節劑，來自Drais)、GLPG0974 (FFA2調節劑，來自Galapagos)、奧尼莫德(Ozanimod，S1P1調節劑，來自Receptos)、ASP015K (JAK調節劑，來自Astellas)、阿普斯特(Apremilast，PDE4調節劑，來自Celgene)、Zoenasa (來自Altheus)、卡帕曲特(Kappaproct，TLR9調節劑，來自InDex)、磷酯醯膽鹼(來自Dr Falk/Lipid Tx)、托法替尼(Tofacitinib，JAk調節劑，來自Pfizer)、考曼特(Cortment，類固醇調節劑，來自Ferring)、Uceris (類固醇調節劑，來自Salix)及5-ASA調節劑，例如Delzicol (來自Actavis)、Canasa (來自Aptalis)、Asacol (來自Actavis)、Pentasa (來自Shire/Ferring)、Lialda(來自Shire)、Mezavant (來自Shire)、Apriso (來自Salix)、Colazal (來自Salix)、Giazo (來自Salix)及Salofalk (來自Dr Falk)。用於及/或經研發以治療克隆氏病(CD)之藥劑之非限制性實例包括FFP102 (CD40調節劑，來自Fast Forward)、E6011 (CX3CL1調節劑，來自Eisai)、PF-06480605

(來自Pfizer)、QBECO SSI (免疫調節蛋白調節劑，來自Qu Biologics)、PDA-001 (來自Celgene)、BI 655066 (IL-12/IL-23調節劑，來自Boehringer)、TNFα kinoid (TNF調節劑，來自Neovacs)、AMG 139/MEDI-2070 (IL-12/IL-23調節劑，來自AstraZeneca)、PF-04236921 (IL-6調節劑，來自Pfizer)、Tysabri (β7調節劑，由美國Biogen Idec出售)、Cimzia (由美國UCB出售)、JNJ-40346527 (FMS調節劑，來自J&J)、SGX-203 (類固醇調節劑，來自Solgenix)、CyCron (來自Sigmoid)、CCX507 (CCR9調節劑，來自ChemoCentryx)、MT1303 (S1P1調節劑，來自Mitsubishi)、6-MP (來自Teva)、ABT-494 (JAk調節劑，來自Abbvie)、托法替尼(JAk調節劑，來自Pfizer)、GLPG0634 (JAk調節劑，來自Galapagos)、TRK-170 (β7調節劑，來自Toray)、孟格森(Mongersen，Smad7調節劑，來自Celgene)、RHB-104 (來自Redhill)、利福昔明EIR (Rifaxmin EIR，來自Salix)、Budenofalk (來自Dr Falk)及Entocort (來自AstraZeneca)。

用於及/或經研發以治療潰瘍性結腸炎(UC)及克隆氏病(CD)之藥劑之非限制性實例包括PF-06410293 (來自Pfizer)、SAN-300 (VLA-1調節劑，來自Salix)、SAR252067 (LIGHT調節劑，來自Sanofi)、PF-00547659 (MAdCAM調節劑，來自Pfizer)、愛德魯單抗(Eldelumab，Smad7調節劑，來自BMS)、AMG 181/ MEDI-7183 (β7調節劑，來自Amgen/AstraZeneca)、艾曲珠單抗(Etrolizumab，β7調節劑，來自Roche)、優特克單抗(Ustekinumab，IL-12/IL-23調節劑，來自J&J)、類克(Remicade，TNF調節劑，來自J&J及Merck)、Entyvio (β7調節劑，來自Takeda)、復邁(Humira，TNF調節劑，來自Abbvie)、英利昔單抗

(Infliximab，來自Celtrion)、PF-06651600 (來自Pfizer)、GSK2982772 (來自GSK)、GLPG1205 (FFA2調節劑，來自Galapagos)、AG014 (來自Intrexon)及維多氟地莫司(Vidofludimus，DHODH調節劑，來自4SC)。

在一些實施例中，一或多種其他治療劑可為JAK抑制劑，具體而言JAK-1選擇性抑制劑。該抑制劑可為小分子或生物製劑。舉例而言，JAK抑制劑可為菲戈替尼、GLPG0634 (JAK調節劑，來自Galαpagos)。

呈現急性冠狀疾病事件之患者可展現自投與為抗生素、止痛藥、抗抑鬱藥及抗焦慮劑之治療劑與雷諾嗪(ranolazine)之組合受益的病況。

抗生素係殺死微生物(包括細菌及真菌二者)或終止其生長之治療劑。抗生素之實例包括β-內醯胺抗生素，包括青黴素(penicillin，阿莫西林(amoxicillin))、頭孢菌素，例如頭孢唑林(cefazolin)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢羥胺苄(cefadroxil，Duricef)、頭孢胺苄(cephalexin，Keflex)、頭孢拉定(cephradine，Velosef)、頭孢克洛(cefaclor，Ceclor)、頭孢呋辛酯(Ceftin)、頭孢丙烯(cefprozil，Cefzil)、氯碳頭孢(loracarbef，Lorabid)、頭孢克肟(Suprax)、頭孢泊肟酯(cefpodoxime proxetil，Vantin)、頭孢布烯(ceftibuten，Cedax)、頭孢地尼(cefdinir，Omnicef)、頭孢曲松(Rocephin)、碳氫黴烯類(carbapenems)及單內醯胺；四環素類(tetracyclines)，例如四環素；巨環內酯抗生素，例如紅黴素(erythromycin)；胺基糖苷，例如慶大黴素(gentamicin)、妥布黴素(tobramycin)、阿米卡星(amikacin)；喹啉酮，例如環丙沙星(ciprofloxacin)；環肽，例如萬古黴素(vancomycin)、鏈陽性菌素(streptogramin)、多黏菌素(polymyxin)；林可醯胺類(lincosamides)，例如克林黴素(clindamycin)；噁唑啶酮類，例如利奈唑

胺(linezolid)；及磺胺抗生素，例如磺胺異噁唑。

止痛藥係用於減輕疼痛之治療劑。止痛藥之實例包括鴉片劑及類嗎啡，例如芬太尼(fentanyl)及嗎啡(morphine)；對乙醯胺基酚；NSAID及COX-2抑制劑。

抗抑鬱藥及抗焦慮劑包括用於治療焦慮症、抑鬱症之彼等藥劑及用作鎮靜劑及寧神劑之彼等。抗抑鬱藥及抗焦慮劑之實例包括苯并二氮呯類，例如二氮呯、樂奈平(lorazepam)及咪達唑侖(midazolam)；苯二氮呯類；巴比妥酸鹽；胺魯米特(glutethimide)；氯醛水合物；甲丙胺酯(meprobamate)；舍曲林(sertraline，Zoloft、Lustral、Apo-Sertral、Asentra、Gladem、Serlift、Stimuloton)；依地普侖(escitalopram，Lexapro、Cipralex)；氟西汀(fluoxetine，Prozac、Sarafem、Fluctin、Fontex、Prodep、Fludep、Lovan)；萬拉法辛(venlafaxine ，Effexor XR、Efexor)；西酞普蘭(citalopram，Celexa、Cipramil、Talohexane)；帕羅西汀(paroxetine，Paxil、Seroxat、Aropax)；曲唑酮(trazodone，Desyrel)；阿米替林(amitriptyline，Elavil)；及安非他酮(bupropion，Wellbutrin、Zyban)。

實例

藉由XRPD、DSC及TGA分析化合物I之結晶型。用PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀主要使用以下實驗設置來收集化合物I之XRPD圖案：45 kV, 40 mA, Kα1=1.5406 Å，掃描範圍2 - 40° 2θ，步長0.0167° 2θ。在TA儀器Q2000差式掃描量熱計上使用2-3 mg材料、10℃/min加熱速率在(-30℃)-300℃之範圍內實施DSC分析。在TA儀器2950及Q5000熱重分析儀上使用2-5 mg材料、10℃/min加熱速率在25℃-350℃之範圍內

獲得TGA數據。

1.1 化合物I形式I

化合物I形式I係化合物I之無水形式，且預期其係在大於0.6之水活性下在環境條件下自大多數有機溶劑/溶劑混合物(除DCM外)及水性混合物獲得之化合物I之熱力學最穩定多形體。

化合物I形式I藉由XRPD為結晶(圖1)且特徵可在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.9、10.0、13.9、16.7、21.3、22.8及29.0°2θ ± 0.2°2θ。表1概述化合物I形式I之單晶數據。化合物I形式I顯示基於DSC約202℃之熔融開始溫度(圖2)。TGA分析展示150℃以下之約0.1%重量損失，此對應於殘餘溶劑之損失(圖3)。

首先，使用以下程序分離化合物I形式I：

在室溫下，將5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸鹽酸鹽(30 g, 102 mmol)懸浮於無水1,2-二氯甲烷(900 mL)中。在氮下攪拌的同時添加草醯氯(18 ml, 205 mmol)，然後添加N,N-二甲基甲醯胺(0.783 ml, 10.2 mmol)。在室溫下將混合物攪拌約4 hr，且然後在減壓下去除溶劑。將殘餘物溶解於約600 mL無水二氯甲烷中。在氮下攪拌的同時快速添加6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺(22.9 g, 113 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(12.5 g, 102 mmol)。在室溫下將反應物攪拌約2小時且蒸發二氯甲烷。將殘餘物溶解於500 mL水中並添加固體$NaHCO_3$，直至混合物之pH為約7。添加二氯甲烷(約500 mL)且分離各層。用二氯甲烷(2 × 300 mL)萃取水層。用水(2 × 200 mL)洗滌合併之有機物，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於最少量THF中，且緩慢添加水直至形成稠漿液。藉由過濾收集固體，用水洗滌，且乾燥。

自熱EtOH (5 ml/g固體)重結晶所獲得之固體(約72 g)且藉由過濾收集固體，用2:1二乙醚/EtOH、然後用二乙醚洗滌且乾燥。

表1. 化合物I形式I之單晶數據

			距離(Å)			角(°)		
類型	式	空間群	a	b	c	α	β	γ
無水	$C_{25}H_{24}FN_7O$	P-1	9.7677	11.1043	11.5183	103.023	104.719	107.755

化合物I形式I可自多個溶劑系統分離，該等溶劑系統包括(但不限於)：MeOH/水、MeOH/MTBE、iPrOAc/正庚烷、MTBE/正庚烷及EtOH/正庚烷。以下兩種實例性方法可適於分離化合物I形式I。

方法1：

- 將化合物I於DCM中之溶液之溶劑交換為EtOH (相對於輸入化合物I為約3 mL/g)且加熱至約50℃
- 經約1 h添加庚烷(相對於輸入化合物I為約6.7 mL/g)，且使所得漿液在約50℃下老化約1 h
- 以約10℃/h將漿液冷卻至約0℃且在約0℃下老化約過夜
- 過濾漿液且用2 mL/g (相對於g輸入化合物I) 1:2 v/v EtOH/庚烷沖洗濕濾餅
- 在真空烘箱中在約45℃下乾燥經分離材料，以獲得化合物I形式I。

方法2：

由於化合物I在EtOH中之溶解度較低(約20 mg/mL)，故化合物I形式I之漿液通常係在如上文所概述實施溶劑交換後形成。在升高溫度下實施化合物I於DCM/EtOH混合物中之溶解度研究以確定將適於加晶種之溶劑替換中之溶解度範圍。使用此數據研發下文所概述之製程，目的係在加晶種

時剩餘約10%-20% v/v DCM。然後按照上文所概述之方法1繼續結晶。過濾後，在真空烘箱中在約45℃-50℃下乾燥形式I固體。可實施以下步驟來分離化合物I形式I：

- 將化合物I於DCM中之最終有機溶液之溶劑部分交換為約7.5 mL/g 20% v/v DCM/EtOH (相對於輸入g化合物I)，且溶液在約50℃下用約0.5 wt/wt%化合物I形式I加晶種並允許在約0.5 h內形成晶種床
- 持續蒸餾以提供約3.3 mL/g總反應器體積，EtOH主要作為溶劑
- 經約2 h添加庚烷(相對於輸入g化合物I為約6.7 mL/g)，且使漿液在約50℃下老化約0.5 h
- 經約1 h將漿液冷卻至約20℃且在約20℃下老化約0.5 h
- 過濾漿液且用2 mL/g (相對於輸入g化合物I) 1:2 v/v EtOH/庚烷沖洗濕濾餅
- 在真空烘箱中在約45℃下乾燥經分離材料，以獲得化合物I形式I。

1.2 化合物I形式II及化合物I形式V

在自DCM/正庚烷分離化合物I期間發現化合物I形式II。實驗XRPD展示形式V係不穩定溶劑合物且XRPD不為相純淨的。在室溫下風乾展示形式V轉化成形式II且存在至少一種中間形式。形式V實際上僅藉由單晶之生長來分離。

化合物I形式II係化合物I之去溶劑化多形體(圖4)且特徵可在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：4.9、11.2、16.6、17.4、23.7、27.4°2θ ± 0.2°2θ。研究展示，化合物I形式II源自化合物I形式V (化合物I之DCM溶劑合物)之去溶劑化。DSC數據展示在約92℃下開始之吸熱、在約160℃下開始之吸熱、然後在約166℃下放熱及在約200℃下開始之吸熱(圖5)。溫度記

錄圖展示約150℃以下之約0.38%重量損失(圖6)。卡-費展示0.33%水。在加熱至約110℃後未觀察到形式變化。然而，在加熱至高達約180℃後，化合物I形式II重結晶成化合物I形式VI。

藉由XRPD藉由分析源自於DCM或DCM/正庚烷混合物中實施之結晶之化合物I的濕濾餅可瞬時觀察到化合物I形式V (圖13)。化合物I形式V之特徵亦可在於包含以下峰之經計算X射線粉末繞射圖：9.7、12.4、13.3、13.7、15.4、16.4、17.2、19.3、22.2、24.9及27.9°2θ ± 0.2 °2θ。在乾燥後，化合物I形式V容易地去溶劑化成化合物I形式II，如藉由TGA所展示(圖15)。迄今為止，已自DCM或其他溶劑與DCM之混合物獲得化合物I形式II。

在化合物I形式I於DCM中之穩定形式篩選期間亦觀察到化合物I形式II及化合物I形式V (參見下文章節2.1)。藉由XRPD，在約24小時後，化合物I形式I於DCM中之漿液產生形式II及V之混合物。在約14天後，漿液係化合物I形式II及化合物I形式V之混合物。DSC數據展示在約91℃下開始之吸熱及在約164℃下開始之吸熱(圖14)。

在確認化合物I DCM溶劑合物之結構之穩定形式篩選(下文章節2.1)期間獲得化合物I形式V之單晶。自DCM懸浮液新獲取之濕濾餅樣品之XRPD與形式V之經計算粉末圖案類似；經計算粉末圖案與實驗圖案之差別可部分歸因於去溶劑化成中間形式(在室溫下完全乾燥DCM濕濾餅產生化合物I形式II)及溫度各向異性。若來自DCM之假定中間形式係真實的，則其界定太不明確而不值得形式指定。表2概述化合物I形式V之單晶數據。

表2. 化合物I形式V之單晶數據

			距離(Å)			角(°)		
類型	式	空間群	a	b	C	α	β	γ
溶劑合物	$C_{25}H_{26}Cl_2FN_7O$	P2(1)/c	20.1155	10.27050	12.6820	90	101.03	90

化合物I形式I與化合物I形式II之間之熱力學關係

化合物I形式I與化合物I形式II之間之競爭性漿液揭露，化合物I形式I在缺乏DCM之溶劑中在環境溫度下係更穩定的多形體。舉例而言，形式I及II於MeOH/水中之混合物產生形式I，而該兩種形式於DCM/正庚烷中製成漿液之混合物產生形式II。

1.3 化合物I形式III

化合物I形式III係藉由在約50℃下將化合物I (約100 mg)於甲醇/水(0.215:0.785)混合物(1 mL)中懸浮約7天獲得之水合形式(圖7)。藉由真空過濾分離固體且在真空下在室溫下乾燥。化合物I形式III之特徵可在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：5.1、10.2、11.4、18.4、21.9及25.3 °2θ ± 0.2 °2θ。化合物I形式III之TGA分析展示在<140℃下之約7.5%質量損失(圖9)。卡-費分析展示約7.0%水。形式III之DSC展示在約92℃下開始之較寬吸熱、在約150℃下開始之放熱及在約203℃下開始之吸熱(圖8)。

1.4 化合物I形式IV

化合物I形式IV係觀察到在將3體積水裝填至化合物I於4體積甲醇中之溶液時沈澱析出溶液之水合物。使用以下程序來獲得形式IV：藉由加熱至約40℃將化合物I (1 g)溶解於4 mL MeOH中。裝填水(3 mL)以產生稠漿液。將水(11.6 mL)再裝填至混合物以獲得0.9水活性。將所得漿液冷卻至室溫並過濾。在真空烘箱中在室溫下乾燥濕濾餅，以獲得化合物I形式IV (0.98 g)。

化合物I形式IV之特徵可在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：7.2、12.6、13.8、19.3、25.9及28.6 °2θ ± 0.2 °2θ (圖10)。DSC展示在約62℃下開始之較寬吸熱、在約147℃下開始之急劇吸熱、然後在約153℃下開始之放熱及在約204℃下開始之吸熱(圖11)。TGA展示75℃以下之7.8%重量損失，此對應於2當量水之損失(圖12)。卡-費分析亦展示約7.9%水，此指示形式IV係二水合物。

1.5 化合物I形式VI

藉由在真空下自多種不同溶劑或溶劑混合物(乙腈、乙醇、四氫呋喃、甲醇/甲基異丁基酮及甲醇/1-丁醇)快速蒸發產生化合物I形式VI。首先，分離呈不純狀態之化合物I形式VI，且該等樣品污染有痕量化合物I形式I或其他多形體。然而，在180℃下將化合物I形式II加熱約10 min (圖16)後、且亦藉由將化合物I之熱乙醇溶液傾倒至庚烷中來分離純淨形式。化合物I形式VI之特徵可在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.8、10.3、15.2、18.6、23.2、23.5及28.8 °2θ ± 0.2 °2θ。化合物I形式VI之DSC跡線展示在約202℃下開始之單一急劇吸熱(圖17)。TGA溫度記錄圖展示高達約150℃之約0.2%之連續重量損失(圖18)。卡-費分析展示約0.1%水。

1.6 化合物I形式VII

藉由將化合物I形式IV (其係如上文所論述來製備)暴露於低相對濕度條件下(圖41)來產生化合物I形式VII。化合物I形式VII係化合物I形式IV之去水合形式，其典型KF值為<0.1%。在環境溫度及濕度下，化合物I形式VII快速轉化回至化合物I形式IV。化合物I形式VII之特徵可在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.2、14.2、18.0、21.7及22.9 °2θ ± 0.2 °2θ。亦

藉由在低相對濕度下DVS分析化合物I形式IV後在約110℃下在氮流下加熱化合物I形式IV、並根據XRPD分析藉由在真空烘箱中在約45℃下乾燥化合物I形式IV來獲得化合物I形式VII。化合物I形式VII之DSC跡線展示在約147℃下開始之急劇吸熱、然後在約153℃下開始之放熱及在202℃下開始之最終熔融(圖42)。TGA溫度記錄圖展示在環境條件下在約30分鐘暴露後在150℃以下0.3%之連續重量損失(圖43)。此重量損失可對應於在環境濕度下再吸收之表面水分。化合物I形式I及化合物I形式VII於乙醇中之競爭性漿液提供在攪動過夜後化合物I形式VII至化合物I形式I之完全轉化。

1.7 化合物I形式VIII

化合物I形式VIII係在環境條件下快速失水且轉化成化合物I形式VI之不穩定水合物。在濕度室中在90% RH下及在0.9水活性下自化合物I形式VI於EtOH/水中之漿液平衡非溶合化合物I形式VI後獲得化合物I形式VIII(圖44)。化合物I形式VIII之特徵可在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.4、14.6、15.0、16.8、19.3、20.4、24.3 °2θ ± 0.2 °2θ。用濾紙乾燥經分離固體以去除殘餘溶劑且藉由DSC、TGA及KF分析。DSC跡線展示75℃以下之較寬吸熱及在約203℃下開始之急劇吸熱(圖45)。TGA溫度記錄圖展示75℃以下之約12.6%重量損失，此對應於殘餘溶劑之損失(圖46)。KF分析提供約16.1%水。

1.8 化合物I形式IX

化合物I形式IX係乙酸溶劑合物。化合物I形式IX係藉由將化合物I溶解於冰乙酸中並在環境溫度下攪拌來獲得(圖47)。將化合物I再添加至溶液中直至其變得很黏，但在幾天期間不達成飽和。將樣品攪拌兩個月以

上，然後在不攪動及在環境條件下置於儲存中。在儲存期間，結晶材料自溶液沈澱。藉由真空過濾收集材料且在環境條件下乾燥。XRPD分析指示結晶材料。化合物I形式IX之特徵可在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：6.9、10.1、14.3、21.0、23.7、24.8及26.9 °2θ ± 0.2 °2θ。DSC跡線展示在約91℃下開始之吸熱(圖48)。在TGA分析期間檢測到三層重量損失(圖49)。量測21.1%之總重量損失。最後的重量損失似乎在進入分解狀態(decomposition regime)時發生。二乙酸鹽或二乙酸溶劑合物將損失21.2%，其中損失係乙酸。^{1}H NMR光譜確認對於每莫耳化合物I存在兩莫耳乙酸。形式IX可為在環境條件下分離並儲存後轉化成形式I之二乙酸溶劑合物。

1.9 非晶形化合物I

非晶形化合物I係藉由快速真空蒸發DCM溶液、快速蒸發甲醇溶液並藉由在110℃下乾燥化合物I形式III來獲得(圖50)。

2.1 化合物I之穩定形式篩選

自化合物I形式I開始，實施化合物I之穩定形式篩選。在室溫下在攪拌的同時將化合物I形式I懸浮於加蓋玻璃瓶中。將來自懸浮液之樣品離心/過濾且分析經分離固體及液體。藉由XRPD分析固體且藉由TGA分析液體之溶解度。在1天及大於14天後實施取樣及分析。

表3呈現在此研究中進行研究之溶劑。在此研究中，觀察到化合物I形式II及化合物I形式V。另外，自DCM獲得適於化合物I形式V之單晶X射線分析之晶體，且自甲醇獲得適於化合物I形式I之單晶X射線分析之晶體(上文所論述)。自穩定形式篩選未發現化合物I之新多形體。

表3. 化合物I穩定形式篩選

化合物I (mg)	溶劑	24小時XRPD	14+天XRPD
70	水	形式I	形式I
77	IPAC	形式I	形式I
75	MTBE	形式I	形式I
76	2-丙醇	形式I	形式I
約200	DCM	V、II	V
80	正庚烷	形式I	形式I
90	THF	形式I	形式I
79	丙酮	形式I	形式I
約150	甲醇	形式I	形式I
85	ACN	形式I	形式I
79	乙醇	形式I	形式I
64	EtOAc	形式I	形式I

3.1 化合物I之鹽及共晶體篩選

使用高通量及手工技術實施鹽/共晶體篩選，且如下文所述獲得實例性鹽。

3.1.1 化合物I乙磺酸鹽形式I

在約60℃下將60.4 mg化合物I於1 mL乙醇中製成漿液。然後，將12 μL乙磺酸(約1.1當量)添加至混合物中，且樣品變澄清。將樣品冷卻至環境溫度且蒸發至乾燥。所獲得固體之XRPD圖案呈現於圖19中。

DSC溫度記錄圖展示在約221℃下開始之單一吸熱(圖20)。TGA展示約175℃以下之約0.4%重量損失及介於約175℃至約210℃之間之約1.0%重量損失，然後分解(圖27)。^{1}H NMR光譜與具有約1:1比率之化合物I:乙磺酸之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.2 化合物I富馬酸鹽形式I

在約60℃下將90.8 mg化合物I與0.75 mL乙醇一起攪拌。然後，將48.2 mg富馬酸(2莫耳當量)裝填至溶液。在升高溫度下將樣品攪拌約2小時，且然後冷卻至環境溫度。藉由真空過濾收集所得固體且在環境條件下乾燥。XRPD圖案呈現於圖22中。

DSC溫度記錄圖展示在約130℃下開始之具有寬肩之吸熱(圖23)。TGA跡線展示約125℃-160℃下之約2.7%重量損失，然後分解(圖24)。^{1}H NMR光譜與具有約1:1比率之化合物I:富馬酸及殘餘量之EtOH之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.3 化合物I羥乙酸鹽形式I

在約60℃下將109.6 mg化合物I與0.75 mL乙醇一起製成漿液。然後，將38.7 mg乙醇酸(2莫耳當量)緩慢添加至混合物中。在升高溫度下將樣品攪拌約2小時，然後在攪拌的同時將其冷卻至環境溫度。藉由真空過濾收集固體且在環境條件下乾燥。所獲得固體之XRPD圖案呈現於圖25中。

DSC溫度記錄圖展示在約148℃下開始之單一吸熱(圖26)。TGA展示約120℃以下之約1.4%重量損失(圖27)。^{1}H NMR光譜與具有1:1比率之化合物I:乙醇酸之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.4 化合物I HCl形式I

在約60℃下將142.2 mg化合物I與1 mL乙醇一起製成漿液。然後，緩慢添加30 μL濃HCl水溶液(約1.1莫耳當量)。混合物變澄清。在攪拌的同時將樣品冷卻至環境溫度。未產生固體。藉由蒸發減小溶液體積直至固體

沈澱。藉由真空過濾收集固體且在環境條件下乾燥。該等固體之XRPD圖案呈現於圖28中。

DSC溫度記錄圖展示在約77℃下開始之較寬吸熱，然後在約191℃下之吸熱(圖29)。TGA跡線展示約101℃以下之約3.0%重量損失及介於約110℃-180℃之間之約1.7%重量損失(圖30)。^{1}H NMR光譜與結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.5 化合物I馬來酸鹽形式I

在約40℃下將108.6 mg化合物I與1 mL乙腈一起製成漿液。然後，添加28.8 mg馬來酸(1莫耳當量)且在升高溫度下攪拌樣品。然後在環境溫度下攪拌樣品並減小體積且產生油狀物。添加250 μL乙腈且在環境溫度下將樣品製成漿液。藉由真空過濾收集固體且在環境條件下乾燥。所獲得固體之XRPD圖案呈現於圖31中。

DSC溫度記錄圖展示在約152℃下開始之急劇吸熱(圖32)。TGA展示約120℃以下之約0.5%重量損失(圖33)。^{1}H NMR光譜與具有約1:1比率之化合物I:馬來酸之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.6 化合物I甲磺酸鹽形式I

在約60℃下將58.5 mg化合物I與2 mL乙腈一起製成漿液。然後，合併8.5 μL甲烷磺酸(1莫耳當量)及11.5 μL乙腈並添加至化合物I混合物中。樣品立即變澄清。在攪拌的同時將溶液冷卻至環境溫度。樣品體積減小約一半且使樣品經受探針超音波處理。藉由真空過濾收集所得固體且在環境條件下乾燥。該等固體之XRPD圖案呈現於圖34中。

DSC溫度記錄圖展示0℃以下之小吸熱、約100℃以下之較寬吸熱及

在約232℃下開始之另一急劇吸熱(圖35)。TGA展示約50℃以下之約1.6%重量損失(圖36)。^{1}H NMR光譜與具有1:1比率之化合物I:甲烷磺酸及少量殘餘EtOH之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.7 化合物I草酸鹽形式I

在約60℃下將69.5 mg化合物I與0.75 mL乙醇一起製成漿液。然後，將14.2 mg草酸(1莫耳當量)緩慢添加至混合物中(固體存留)。使樣品保持在升高溫度下約2小時，且然後在攪拌的同時以不受控方式冷卻至環境溫度。藉由真空過濾收集固體且在環境條件下乾燥。所得固體之XRPD圖案呈現於圖37中。

DSC溫度記錄圖展示在約216℃下開始之單一急劇吸熱(圖38)。TGA展示在約150℃以下無重量損失(圖39)。^{1}H NMR光譜與具有痕量殘餘EtOH之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.8 化合物I硫酸鹽形式I

在約45℃下將41.6 mg化合物I溶解於400 μL二氯甲烷中。合併樣品溶液與7.3 mg硫酸，且然後在攪拌的同時冷卻至環境溫度。將所得溶液蒸發至乾燥，然後在環境條件下與100 μL乙腈一起製成漿液。藉由真空過濾收集所得固體且在環境條件下乾燥並藉由XRPD分析(圖40)。^{1}H NMR光譜與化合物I之結構一致。IC分析確認具有約1:1比率之化合物I:硫酸之鹽形成。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.9 化合物I己二酸鹽形式I

將104.3 mg化合物I於1 mL乙腈中製成漿液。在約40℃下攪拌樣品

(固體存留)。然後，將己二酸(34.4 mg, 1莫耳當量)添加至攪拌混合物中且將混合物升溫並攪拌過夜。然後將渾濁溶液移動至環境溫度攪拌器且攪動3天。藉由真空過濾收集所得固體，在環境條件下乾燥並藉由XRPD、DSC、TGA及NMR分析。XRPD圖案呈現於圖51中。DSC跡線展示在約151℃下開始之單一吸熱(圖52)。藉由TGA觀察到無重量損失，然後分解(圖53)。^{1}H NMR展示1:1比率之化合物I:己二酸。

3.1.10 化合物I苯磺酸鹽形式I

在約60℃下將56.6 mg化合物I於1 mL乙醇中製成漿液(固體存留)。然後將苯磺酸(21.2 mg, 1.06莫耳當量)裝填至溶液，且溶液立即變澄清。將樣品攪拌且冷卻至環境溫度。未產生固體，因此將溶液蒸發至乾燥。固體之XRPD分析展示於圖54中，且^{1}H NMR光譜展示小於1:1之化合物I:鹽比率。

3.1.11 化合物I乙二磺酸鹽形式I

在約60℃下將58.9 mg化合物I於1 mL乙醇中製成漿液(固體存留)。然後，將1,2-乙二磺酸(30.1 mg, 1.2莫耳當量)裝填至混合物，且樣品變澄清。在攪拌的同時將溶液在60℃下維持約1小時，然後在攪拌的同時將其冷卻至環境溫度。未產生固體，因此將溶液蒸發至乾燥。所得材料之XRPD圖案呈現於圖55中。DSC跡線展示在100℃以下之較寬吸熱(在約15℃下開始)，然後在約240℃下開始熔融分解(圖56)。TGA展示70℃以下之0.7%重量損失(圖57)。^{1}H NMR光譜與具有約1:1比率之化合物I:酸及痕量殘餘乙醇之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.12 化合物I乙二磺酸鹽形式II

在約60℃下將91.1 mg化合物I與0.75 mL乙醇一起製成漿液。然後，將1,2-乙二磺酸(49.2 mg, 1.26莫耳當量)緩慢添加至混合物中，且樣品變澄清。在攪拌的同時將樣品於60℃下保持約2小時，然後在攪拌的同時冷卻至環境溫度。藉由真空過濾收集所得固體且在環境條件下乾燥。所獲得固體提供不同於化合物I乙二磺酸鹽形式I之XRPD圖案(圖58)。DSC展示在約91℃及約150℃下開始之多個峰寬吸熱，然後在約178℃下開始之熔融(圖59)。TGA亦展示150℃以下之0.9%、0.8%及2.5%三步重量損失(圖60)。^{1}H NMR光譜與具有約1:1比率之化合物I:酸及痕量殘餘乙醇之結構一致。

3.1.13 化合物I龍膽酸鹽形式I

製備標準乙醇/化合物I溶液，且將0.005 mmol化合物I置於96孔板之每一孔中。經由蒸發去除乙醇，且將1當量龍膽酸(於乙醇/水溶液之乙醇中)添加至孔中。用Silverseal®覆蓋孔板且在熱板上升溫。在升高溫度下保持一段時間後，關閉加熱源且將樣品緩慢冷卻至環境溫度。去除Silverseal®且在環境條件下蒸發溶劑。化合物I龍膽酸鹽形式I之XRPD圖案展示於圖61中。

3.1.14 化合物I龍膽酸鹽形式II

在約60℃下將76.5 mg化合物I與0.75 mL乙醇一起攪拌。然後，將龍膽酸(25.2 mg, 1莫耳當量)添加至渾濁溶液中。溶液立即變澄清。在升高溫度下將樣品攪拌約2小時，且然後在攪拌的同時緩慢冷卻至環境溫度。藉由真空過濾收集固體且在環境條件下乾燥。所獲得固體提供與化合物I龍膽酸鹽形式I相比不同之XRPD圖案(圖62)。DSC溫度記錄圖展示在約95℃及約134℃下開始之兩個較寬吸熱(圖63)。TGA展示80℃以下之3.6%重

量損失(圖64)。^{1}H NMR光譜與具有約1:1比率之化合物I:酸及一些殘餘乙醇之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.15 化合物I戊二酸鹽形式I

將24.9 mg化合物I於550 μL二氯甲烷中製成漿液。將戊二酸(8.0 mg, 1.08莫耳當量)溶解於40 μL丙酮中且裝填至化合物I溶液。將樣品乾燥，然後與200 μL二乙醚一起製成漿液且蒸發至乾燥。所得固體提供結晶XRPD圖案(圖65)。

DSC溫度記錄圖展示在約66℃下開始之小吸熱、在約89℃下開始之弱寬吸熱及在約129℃下開始之熔融(圖66)。TGA光譜並未展示160℃下之重量損失，然後分解(圖67)。^{1}H NMR光譜與具有約1:1.2比率之化合物I:戊二酸之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.16 化合物I戊二酸鹽形式II

在約60℃下將78.5 mg化合物I於0.75 mL乙醇中製成漿液。然後，將戊二酸(50.0 mg, 2莫耳當量)緩慢添加至混合物中，且樣品變澄清。在攪拌的同時將樣品冷卻至環境溫度。未產生固體。在真空中小心地減小樣品體積，此產生透明玻璃。將樣品完全乾燥且於400 μL乙腈中製成漿液。藉由真空過濾收集所得固體且在環境條件下乾燥。所獲得固體提供與化合物I戊二酸鹽形式I相比獨特的XRPD圖案(圖68)。

DSC溫度記錄圖展示100℃以下之弱寬吸熱，然後在約106℃下開始之急劇吸熱及在約127℃下開始之另一吸熱(圖69)。TGA光譜展示120℃以下之2.9%重量損失(圖70)。^{1}H NMR光譜與具有1:1比率之化合物I:酸之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.17 化合物I L-酒石酸鹽形式I

在約60℃下將47.6 mg化合物I與1 mL乙醇一起製成漿液。然後，添加L-酒石酸(16.8 mg, 1.05莫耳當量)且樣品立即變澄清。在攪拌的同時將溶液以不受控方式冷卻至環境溫度。未產生固體。然後將樣品蒸發至乾燥。殘餘固體之XRPD圖案呈現於圖71中。

DSC溫度記錄圖展示在約61℃下開始之較寬吸熱及在約128℃下開始之另一小寬吸熱(圖72)。TGA展示120℃以下之3.5%重量損失(圖73)。^{1}H NMR光譜與存在1:1比率之化合物I:酸及痕量殘餘EtOH之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.18 化合物I L-酒石酸鹽形式II

在約60℃下將77.7 mg化合物I與0.5 mL乙醇一起製成漿液。然後，緩慢添加l-酒石酸(26.4 mg, 1.01莫耳當量)。在升高溫度下將混合物攪拌約2小時。然後在攪拌的同時將溶液冷卻至環境溫度。未產生固體，因此將樣品蒸發至乾燥，且然後在環境溫度下於2 mL二乙醚中製成漿液。藉由真空過濾收集固體且在環境條件下乾燥。所獲得固體提供獨特的XRPD圖案(圖74)。

DSC溫度記錄圖展示110℃以下(在約55℃下開始)之較寬吸熱及在約121℃下開始之另一急劇吸熱(圖75)。TGA展示120℃以下之6.1%重量損失(圖76)。^{1}H NMR光譜與存在1:1比率之化合物I:酸及痕量殘餘EtOH之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.19 化合物I沒食子酸丙酯形式I

在約60℃下將110.3 mg化合物I溶解於1 mL乙醇中。攪拌樣品。將沒食子酸丙酯(57.3 mg, 1.09莫耳當量)溶解於0.5 mL乙醇中。在升高溫度下

合併溶液且攪拌約5分鐘。然後在攪拌的同時將溶液冷卻至環境溫度。藉由真空過濾收集所得固體且在環境條件下乾燥。XRPD圖案呈現於圖77中。

DSC溫度記錄圖展示100℃以下之弱寬吸熱及在約164℃下開始之急劇吸熱(圖78)。TGA展示100℃以下之0.1%重量損失(圖79)。^{1}H NMR光譜與具有約1:1.5比率之化合物I:共形成劑之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.20 化合物I琥珀酸鹽形式I

將106.4 mg化合物I與1 mL乙腈一起製成漿液。在約40℃下將樣品製成漿液。將琥珀酸(27.8 mg, 1莫耳當量)添加至溶液中。固體存留於溶液中。使樣品在升高溫度下保持過夜。將樣品移動至環境溫度攪拌器且保持3天。藉由真空過濾收集固體且在環境條件下乾燥。XRPD圖案呈現於圖80中。

DSC溫度記錄圖展示約120℃以下之弱寬吸熱，然後在約152℃下開始之吸熱(圖81)。TGA展示120℃以下之0.5%重量損失(圖82)。^{1}H NMR光譜與具有1:1比率之化合物I:酸及痕量殘餘EtOH之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

3.1.21 化合物I甲苯磺酸鹽形式I

在約60℃下將48.3 mg化合物I於1 mL乙醇中製成漿液。將對甲苯磺酸(21.3 mg, 1.14莫耳當量)緩慢添加至混合物中，且產生溶液。在攪拌的同時將樣品緩慢冷卻至環境溫度。未產生固體。減小樣品之體積直至產生固體。藉由真空過濾收集固體且在環境條件下乾燥。XRPD圖案呈現於圖83中。

DSC溫度記錄圖展示120℃下之寬廣吸熱，然後在約131℃下開始之吸熱(圖84)。TGA展示100℃以下之4.1%重量損失(圖85)。^{1}H NMR光譜與存在1:1比率之化合物I:酸及0.5當量殘餘EtOH之結構一致。75%RH/RT下之高濕度應力測試並未展示任何潮解證據。

4.1 用於酒精性肝炎之化合物I

基於免疫組織化學使用針對人類p-p38之兔單株抗體量化酒精肝生檢中之肝p-p38表現。確定低、中等及高染色之臨限值及每一類別內細胞之百分比。染色強度表示為考慮染色之分佈及強度之組織學評分(HS) (範圍為0至300)。亦根據酒精性肝炎組織學評分(AHHS)對肝生檢進行分級。確定酒精性肝炎中p-p38表現之強度與臨床及組織學特徵之間之關聯，且與患有NASH (n=60)及原發性肝硬化膽道炎(PSC, n=105)之患者進行比較。

研究來自9個AH患者之肝生檢(中值年齡為42歲；45%男性；中值終末期肝病模型(MELD)為24 (IQR 23-27)；44%患有橋接纖維化或肝硬化；且兩個死亡[22%])。所有酒精性肝炎生檢皆具有p-p38免疫反應性(中值HS為124；範圍100154)；顯著大於在患有非酒精性脂肪性肝炎之患者中所觀察到之彼等(13.4 [IQR 4.3-30.3])及PSC (54.1 [27.1-76.9]；二者P<0.001)。在酒精性肝炎中，在肝細胞簇中之多個病灶檢測到p-p38。肝細胞p-p38表現於細胞質中係瀰漫性地及/或在核中係強烈地。在氣球樣肝細胞中，p-p38定位於細胞質聚集物，此與麥洛利氏小體(Mallory body)一致。對p-p38呈陽性之發炎性浸潤染色主要為巨噬細胞；多型核嗜中性球(PMN)並不表現p-p38。反應性膽管亦含有偶然細胞質及/或核p-p38。p-p38表現與MELD (ρ=0.67; P=0.047)及血容比(ρ=0.73; P=0.025)相關聯，且與血清碳酸氫鹽濃度(ρ=-0.69; P=0.038)而非其他標準實驗室參數

呈負相關。p-p38表現在肝細胞中高於在小管或膽管膽紅素淤積中(中值HS：133.5對103；*P*=0.020)。然而，p-p38染色強度並不與總AHHS或其他組織學變量相關。

結果展示，p-p38之肝表現與MELD及酒精性肝炎嚴重程度之其他標記物相關聯，此表明ASK1抑制在患有此疾病之患者中可具有治療益處。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療至少部分由ASK1介導的疾病之組合物，該組合物包含：

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺，特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.9、10.0、13.9、16.7、21.3、22.8及29.0 °2θ ± 0.2 °2θ，以繞射儀使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定，及包含在約202℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線，

以及一或多種醫藥上可接受之載劑。

【請求項2】

一種組合物之用途，其係用以製備用於治療至少部分由ASK1介導的疾病之藥物，該組合物包含：

結晶5-(4-環丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲醯胺，特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.9、10.0、13.9、16.7、21.3、22.8及29.0 °2θ ± 0.2 °2θ，以繞射儀使用波長為1.5406 Å之Cu-Kα輻射所測定，及包含在約202℃下吸熱之差式掃描量熱(DSC)曲線，

以及一或多種醫藥上可接受之載劑。

【請求項3】

如請求項2之用途，其中該疾病係糖尿病、腎病、肺纖維化、肺高血壓、肝病、自體免疫疾病、增生性疾病、移植排斥、涉及軟骨代謝損害之疾病、先天性軟骨畸形或與IL6分泌過多相關之疾病。

【請求項4】

如請求項2之用途，其中該疾病係發炎性病況。

【請求項5】

如請求項2之用途，其中該疾病係克隆氏病。

【請求項6】

如請求項2之用途，其中該疾病係類風濕性關節炎。

【請求項7】

如請求項2之用途，其中該疾病係發炎性腸病(IBD)。

【請求項8】

如請求項2之用途，其中該疾病係非酒精性脂肪性肝炎。

【請求項9】

如請求項2之用途，其中該疾病係糖尿病性腎病。

【請求項10】

如請求項2之用途，其中該疾病係糖尿病性腎病變、腎纖維化、特發性肺纖維化(IPF)、肝纖維化、或酒精性肝病。

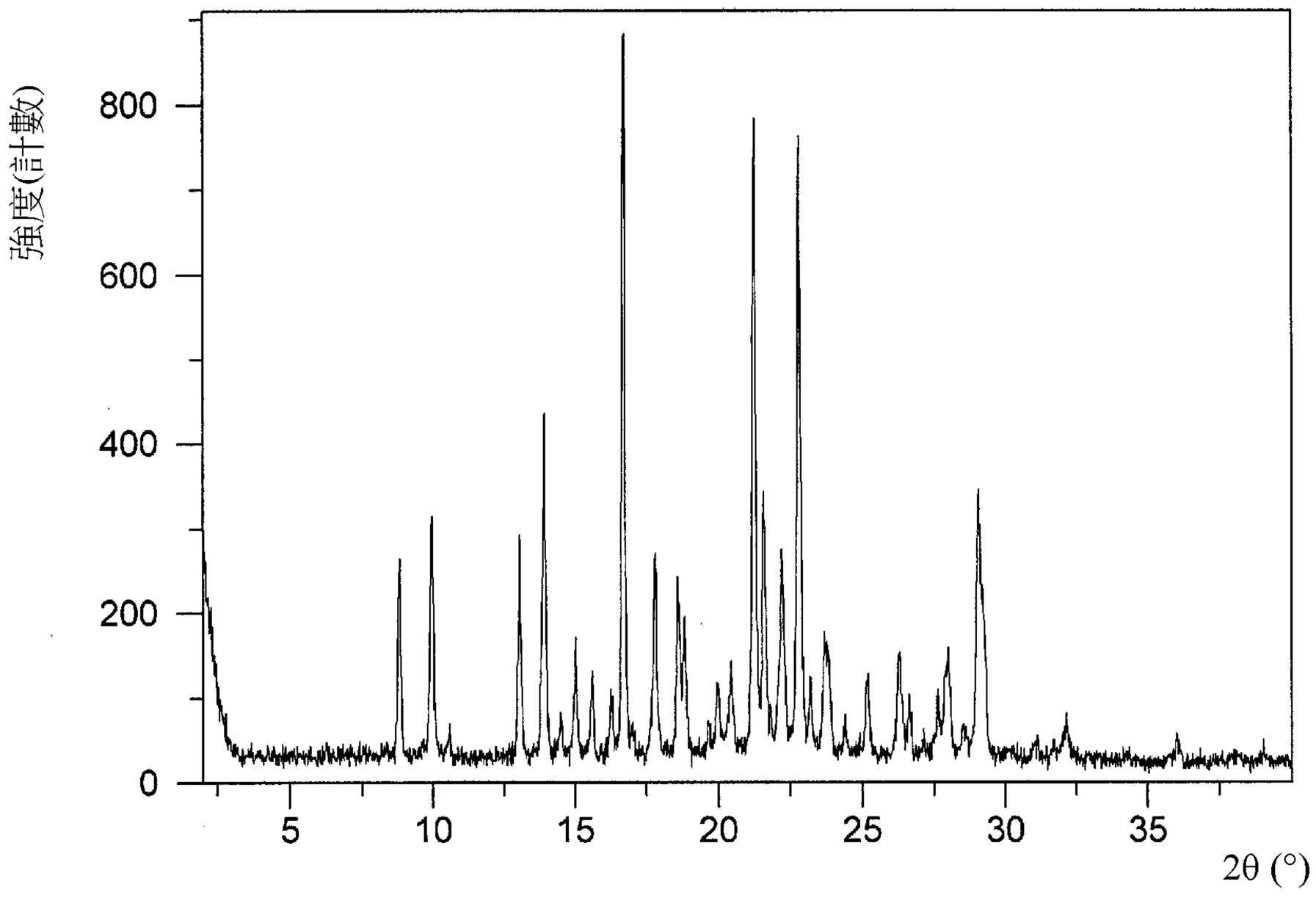
【請求項11】

如請求項2之用途，其中該疾病係酒精性肝炎。

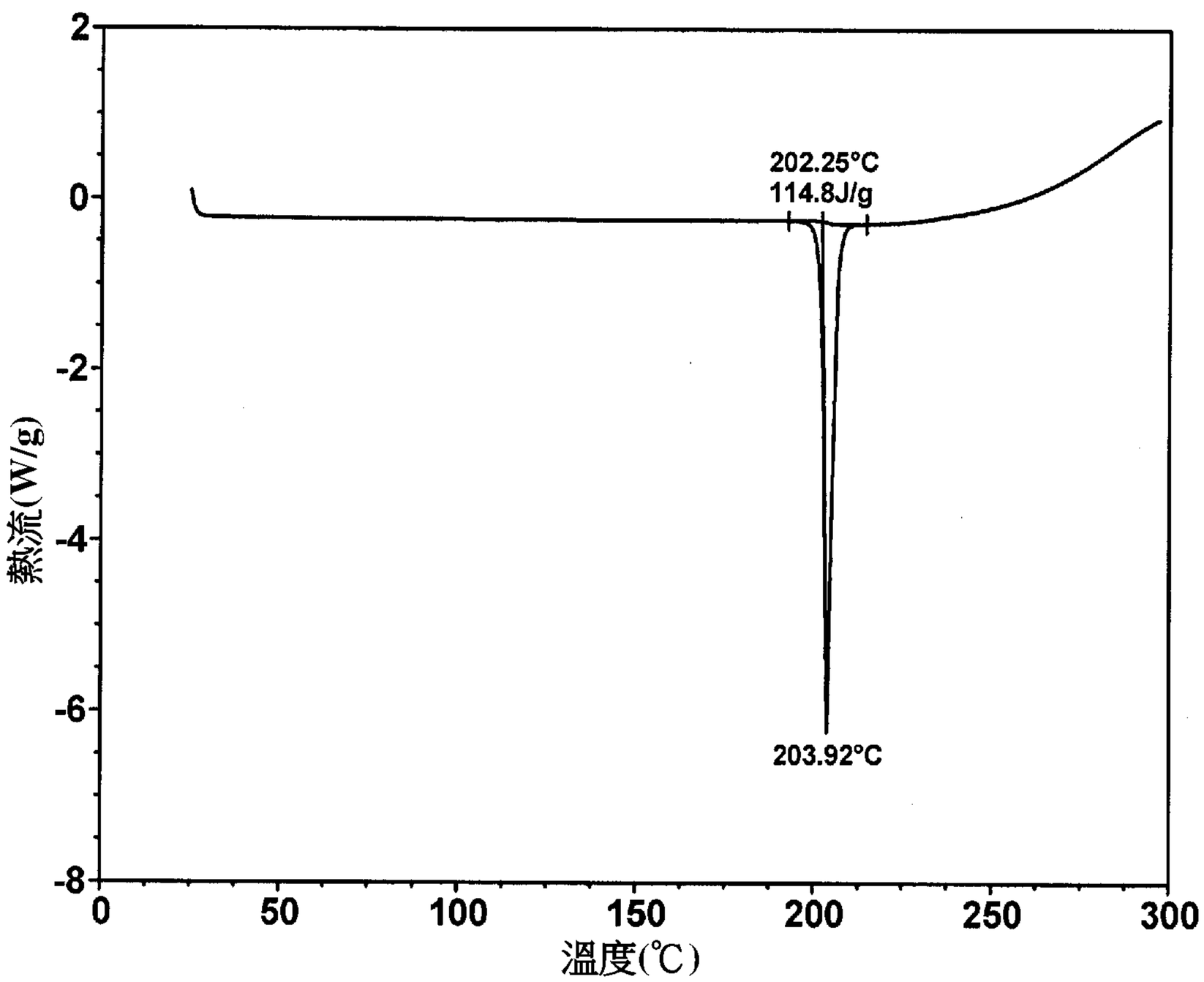
【請求項12】

如請求項2之用途，其中該疾病係慢性腎病。

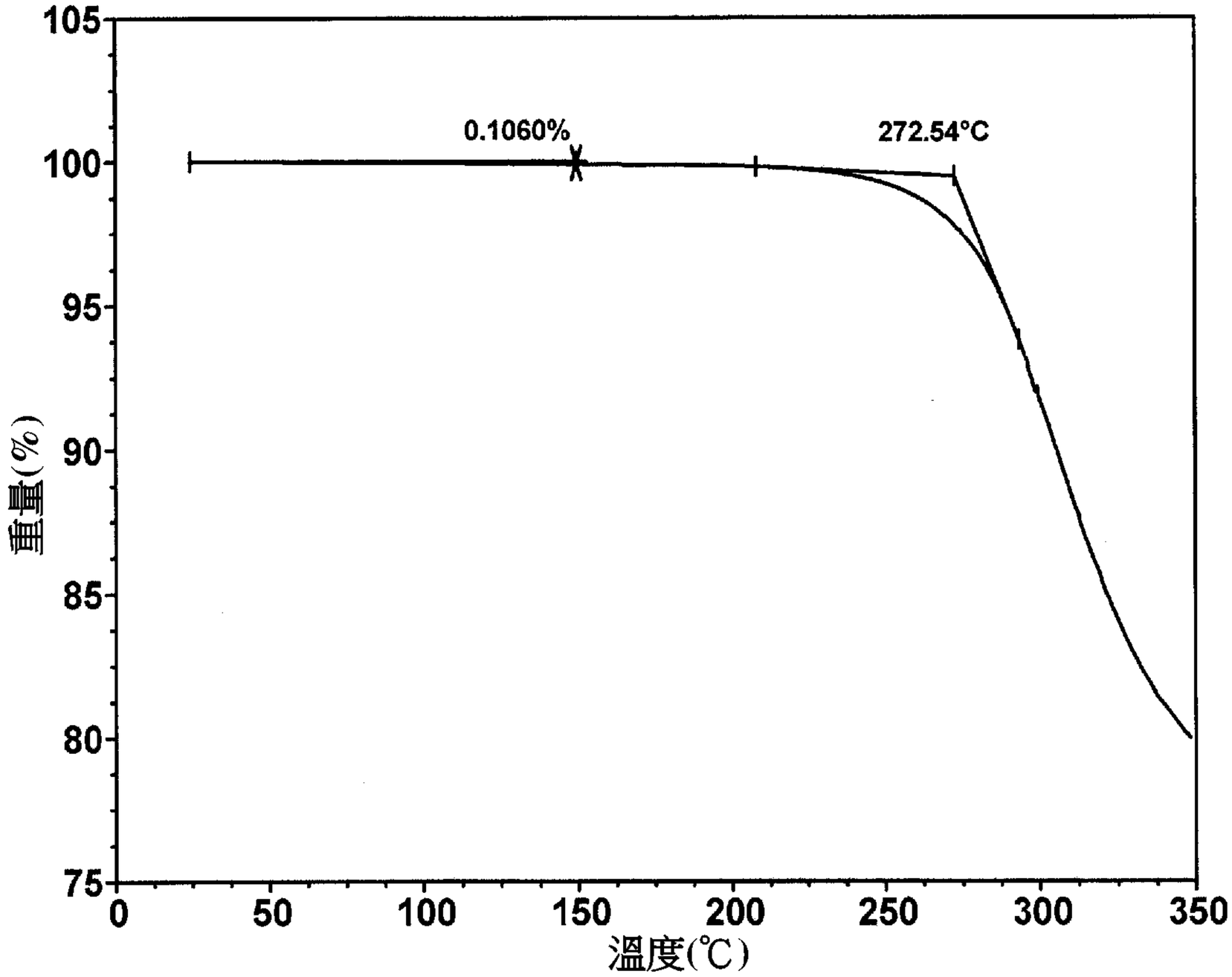
【發明圖式】



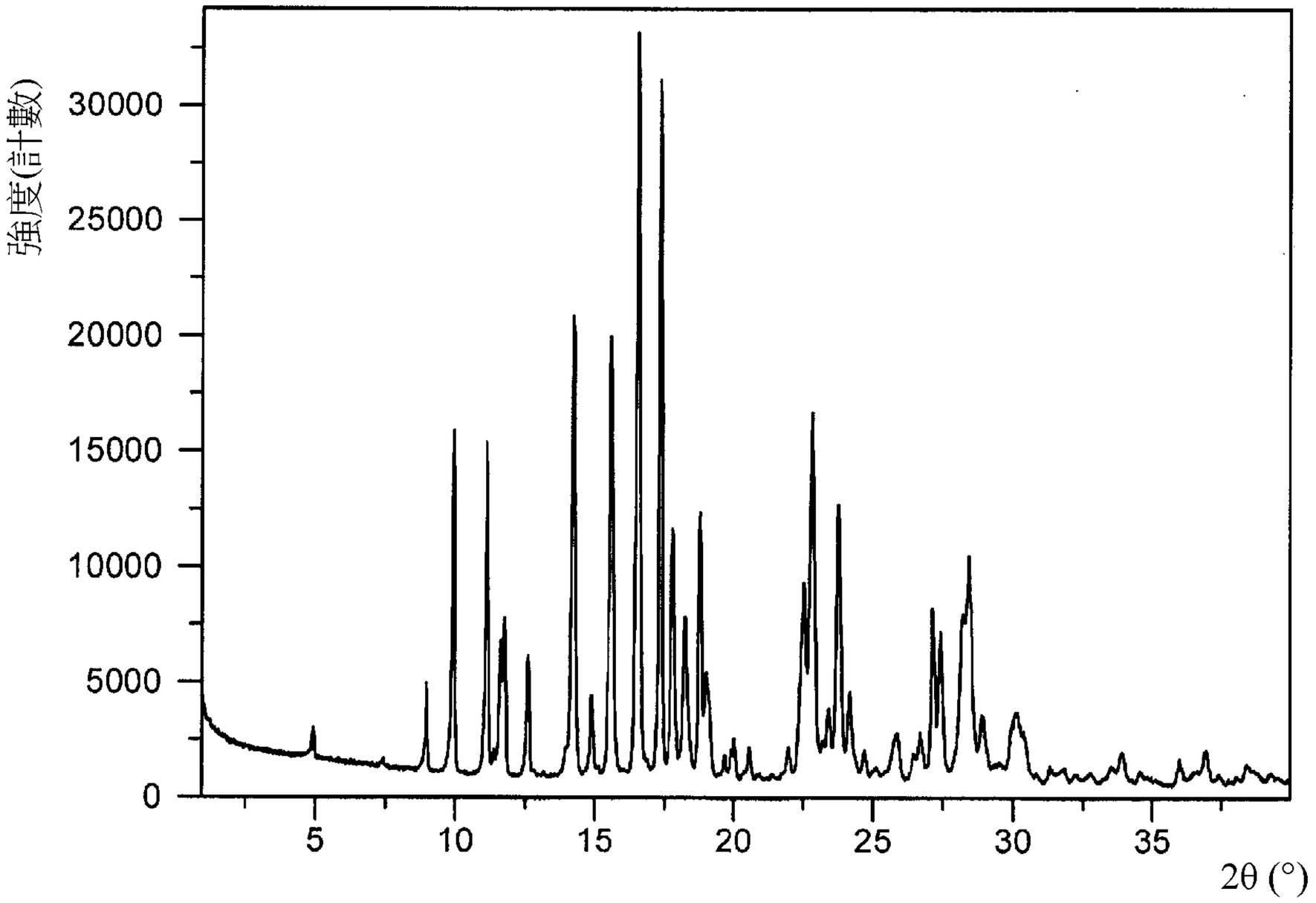
【圖 1】



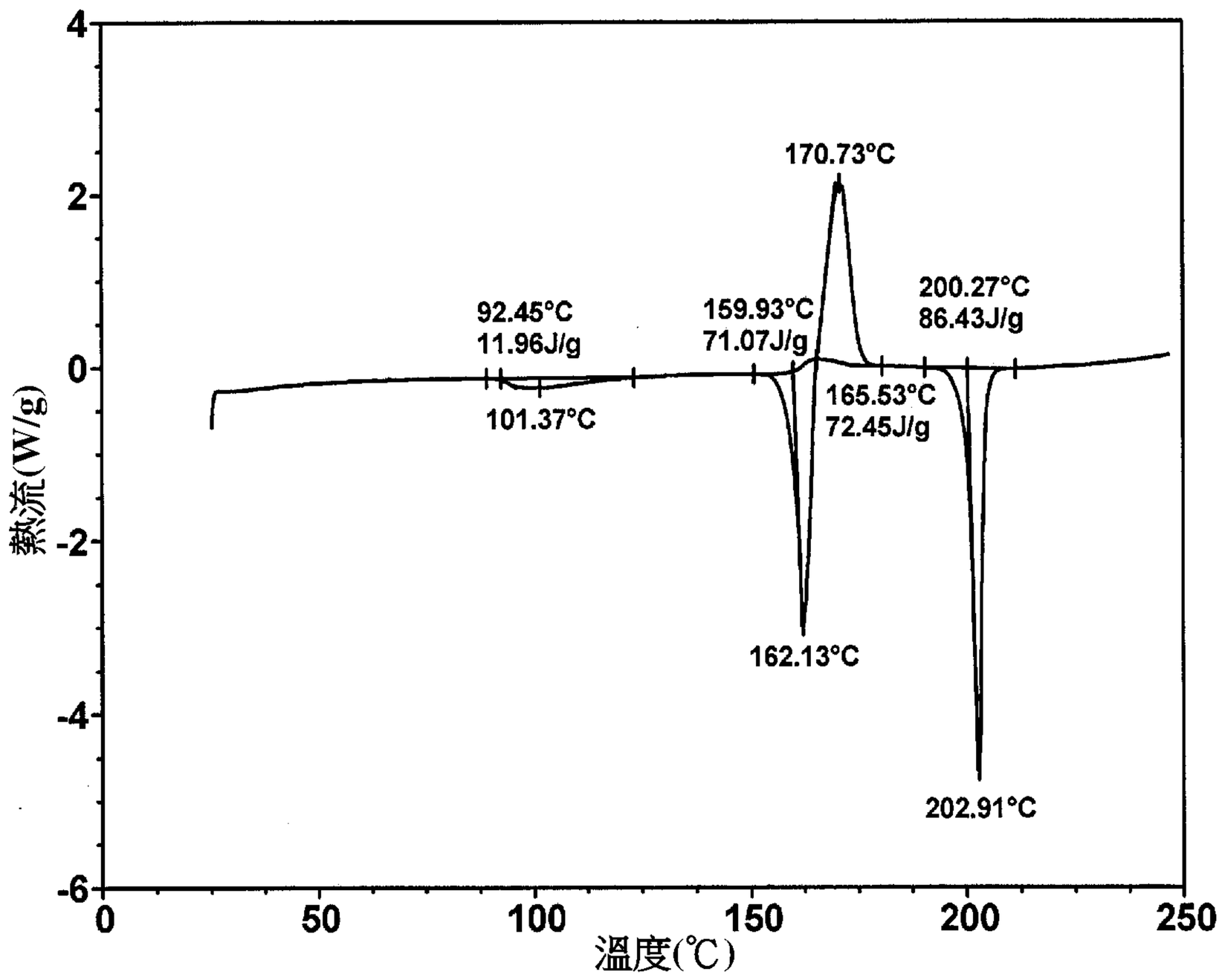
【圖 2】


105
100
95
90
85
80
75
0.1060%
272.54°C
重量(%)
0
50
100
150
200
250
300
350
溫度(℃)

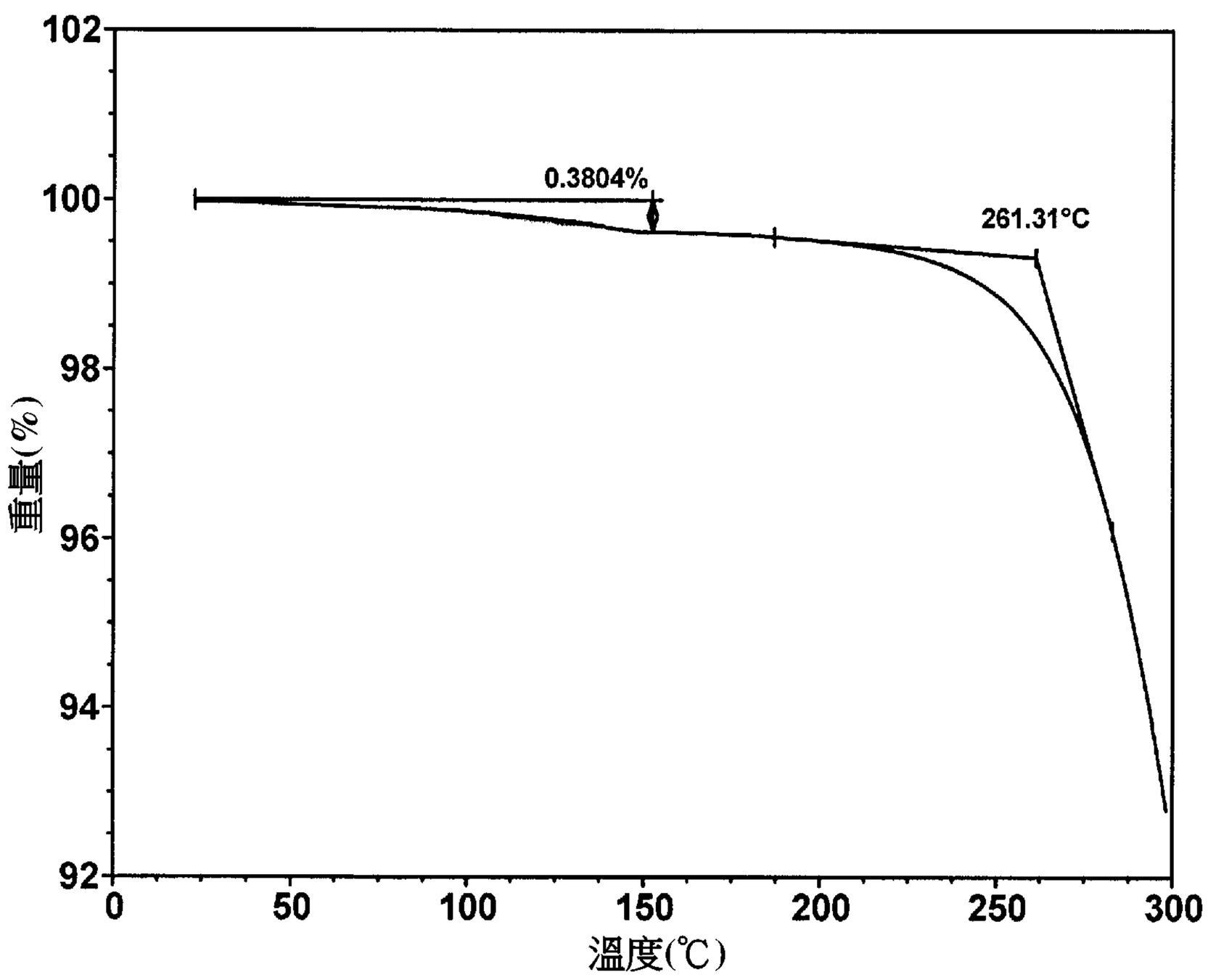
【圖 3】



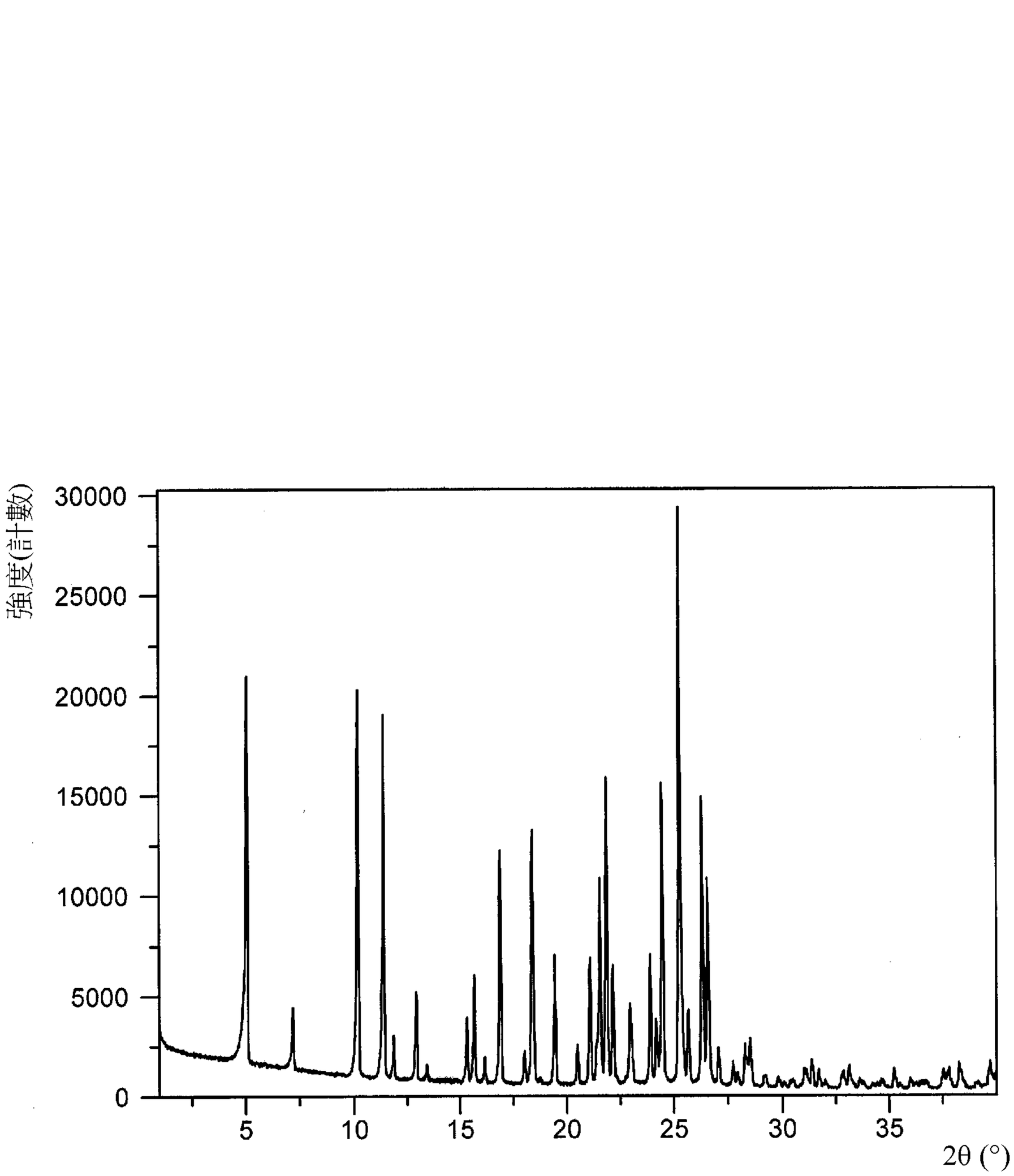
【圖 4】


4
2
0
-2
-4
-6
熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)
92.45°C
11.96J/g
101.37°C
159.93°C
71.07J/g
170.73°C
162.13°C
165.53°C
72.45J/g
200.27°C
86.43J/g
202.91°C

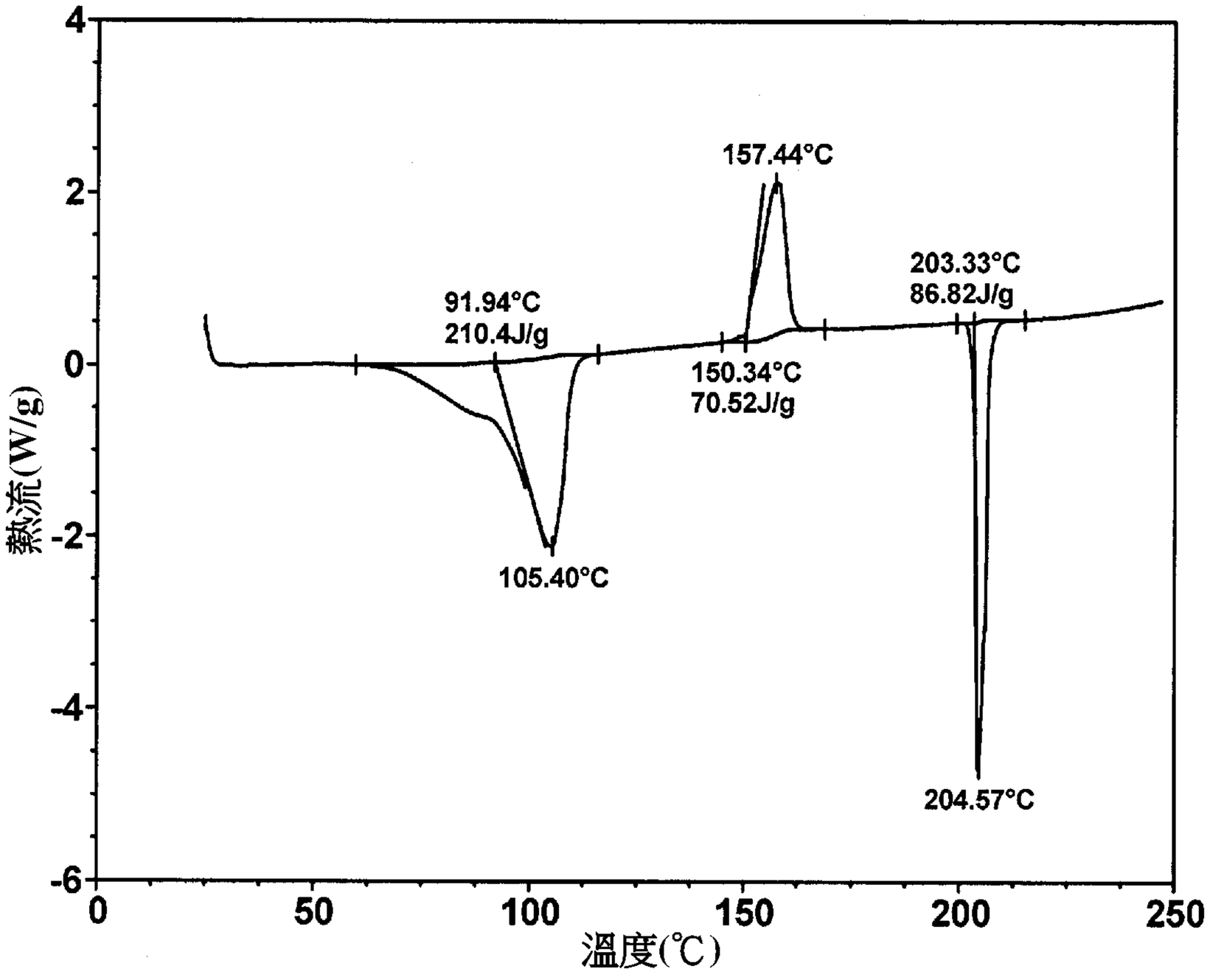
【圖 5】



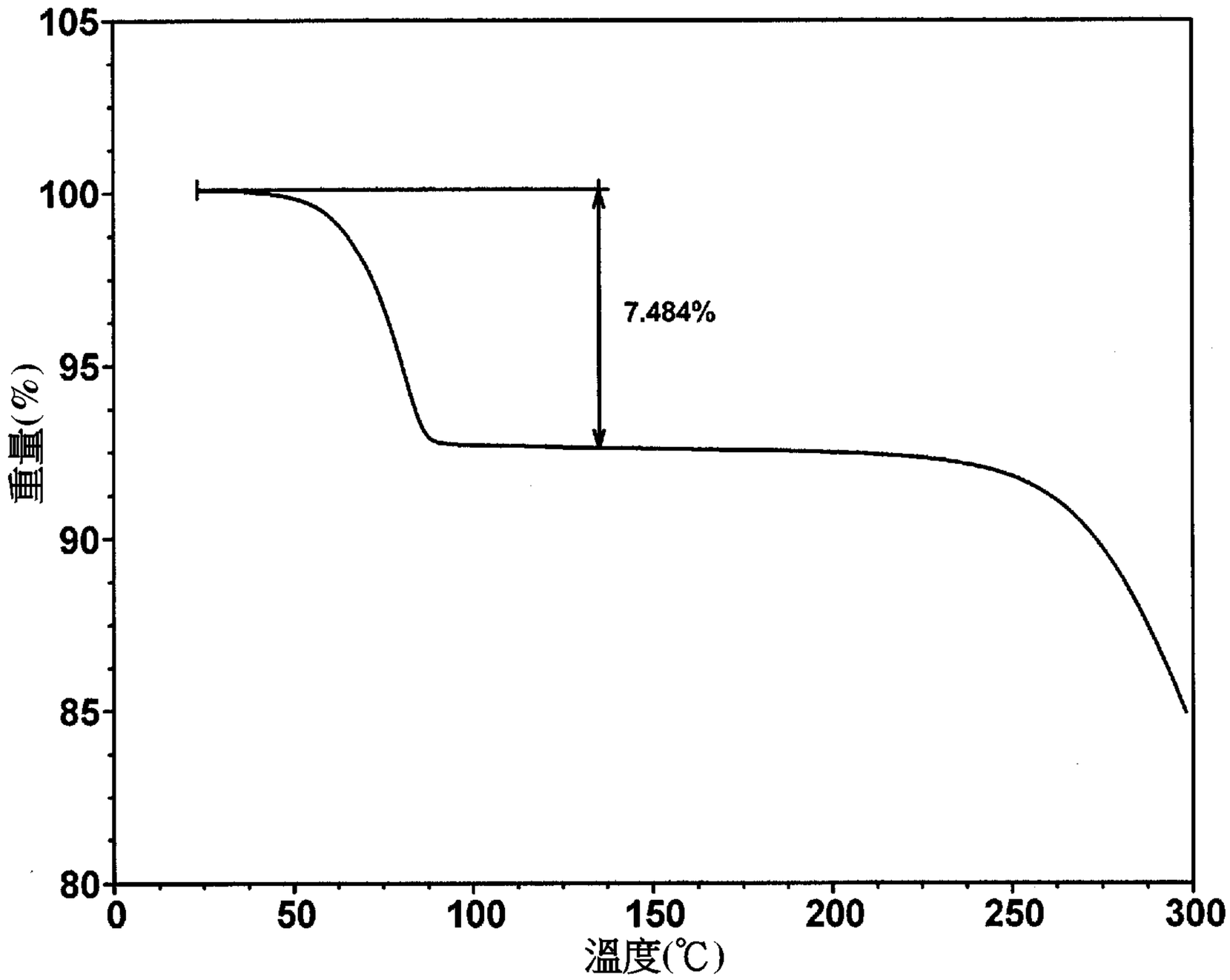
【圖 6】



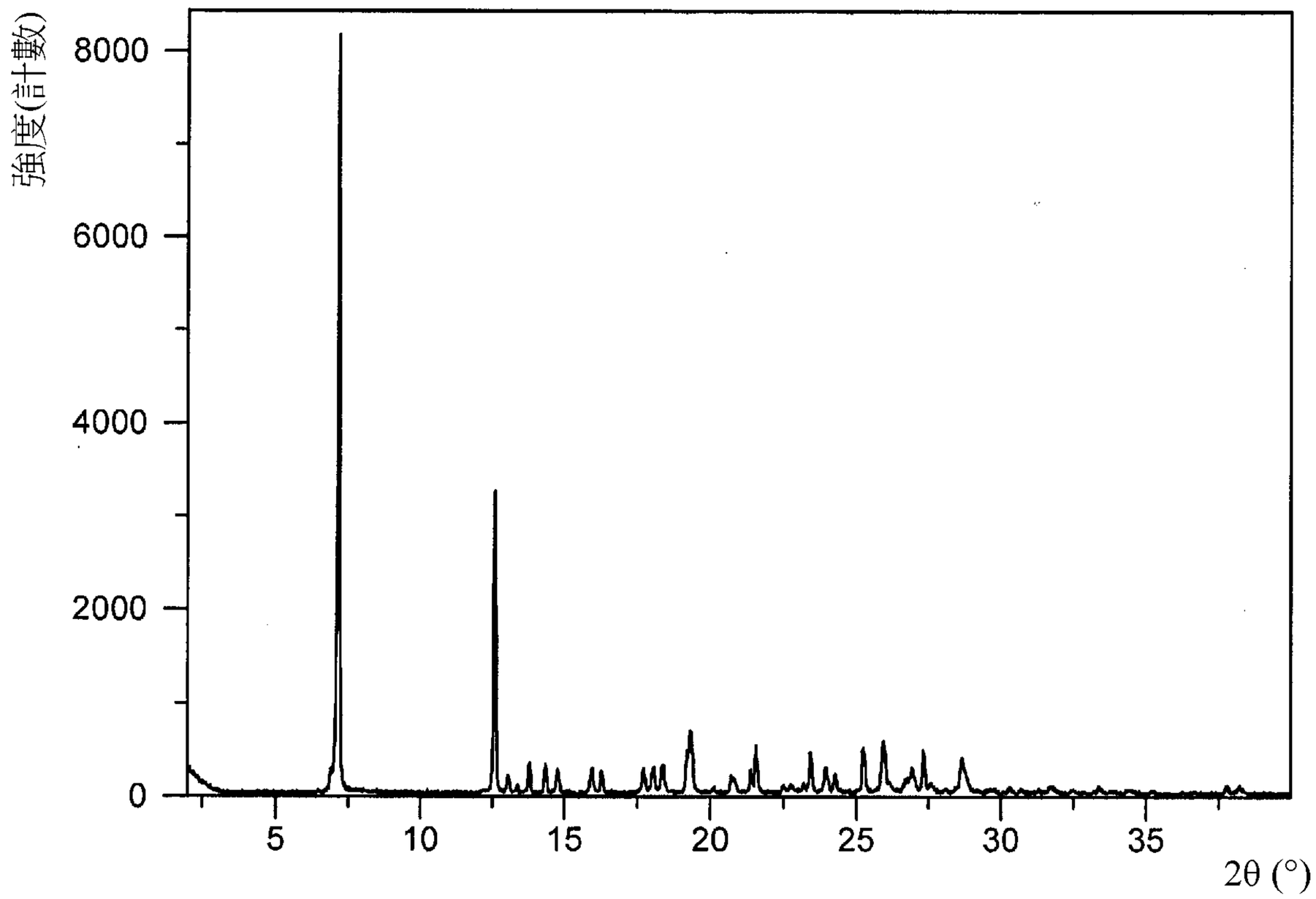
【圖 7】


4
2
0
-2
-4
-6
熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)
91.94°C
210.4J/g
105.40°C
157.44°C
150.34°C
70.52J/g
203.33°C
86.82J/g
204.57°C

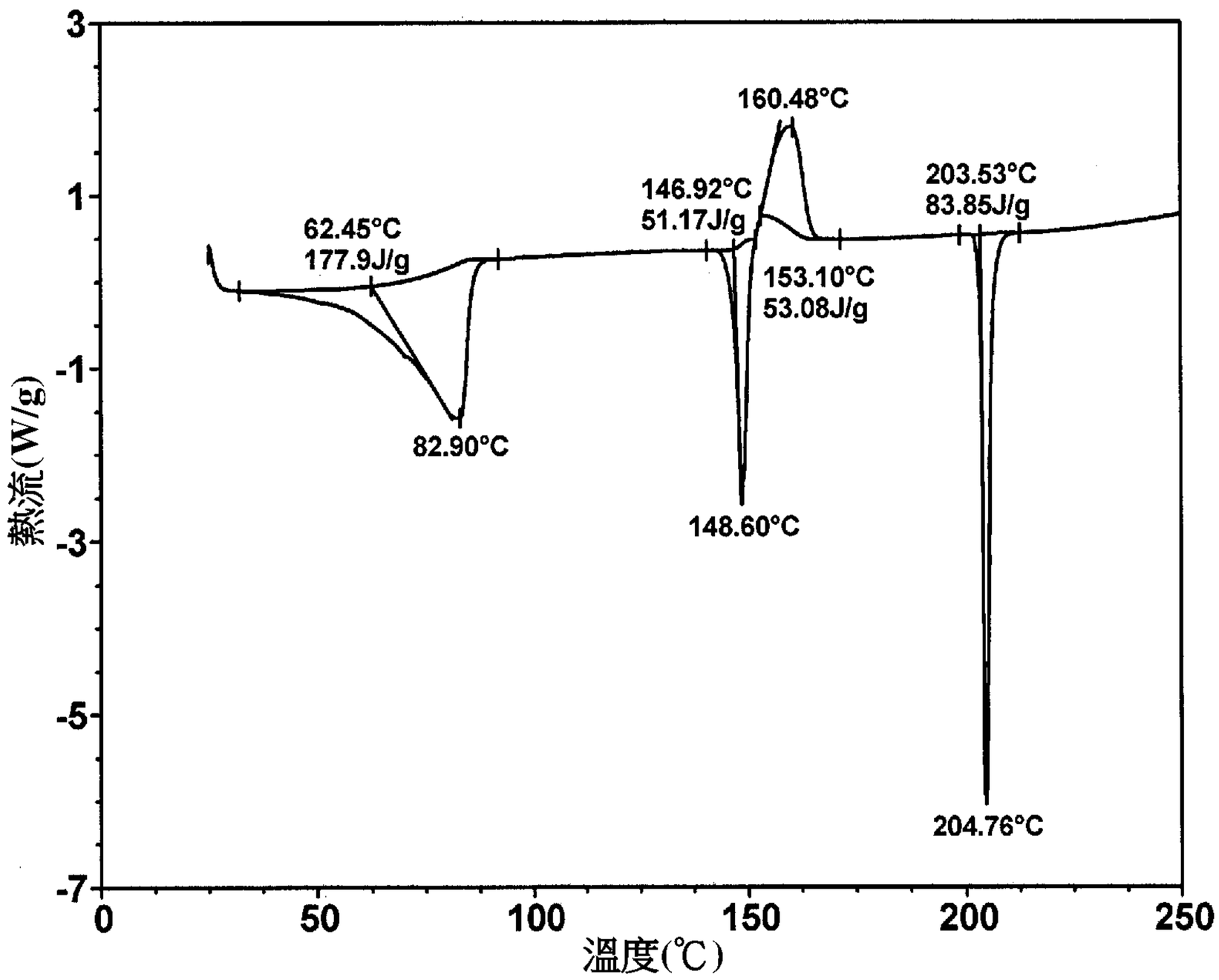
【圖 8】



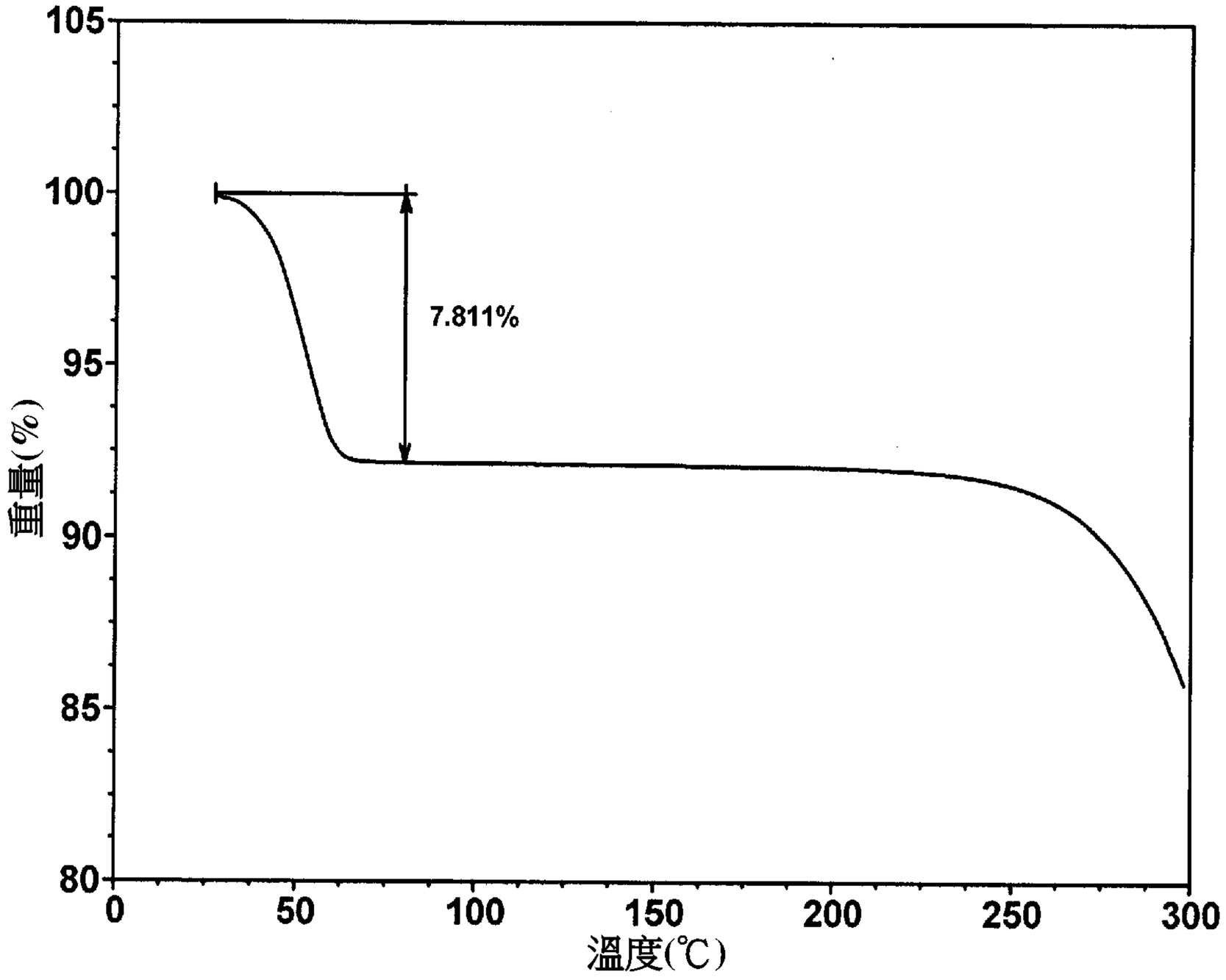
【圖 9】



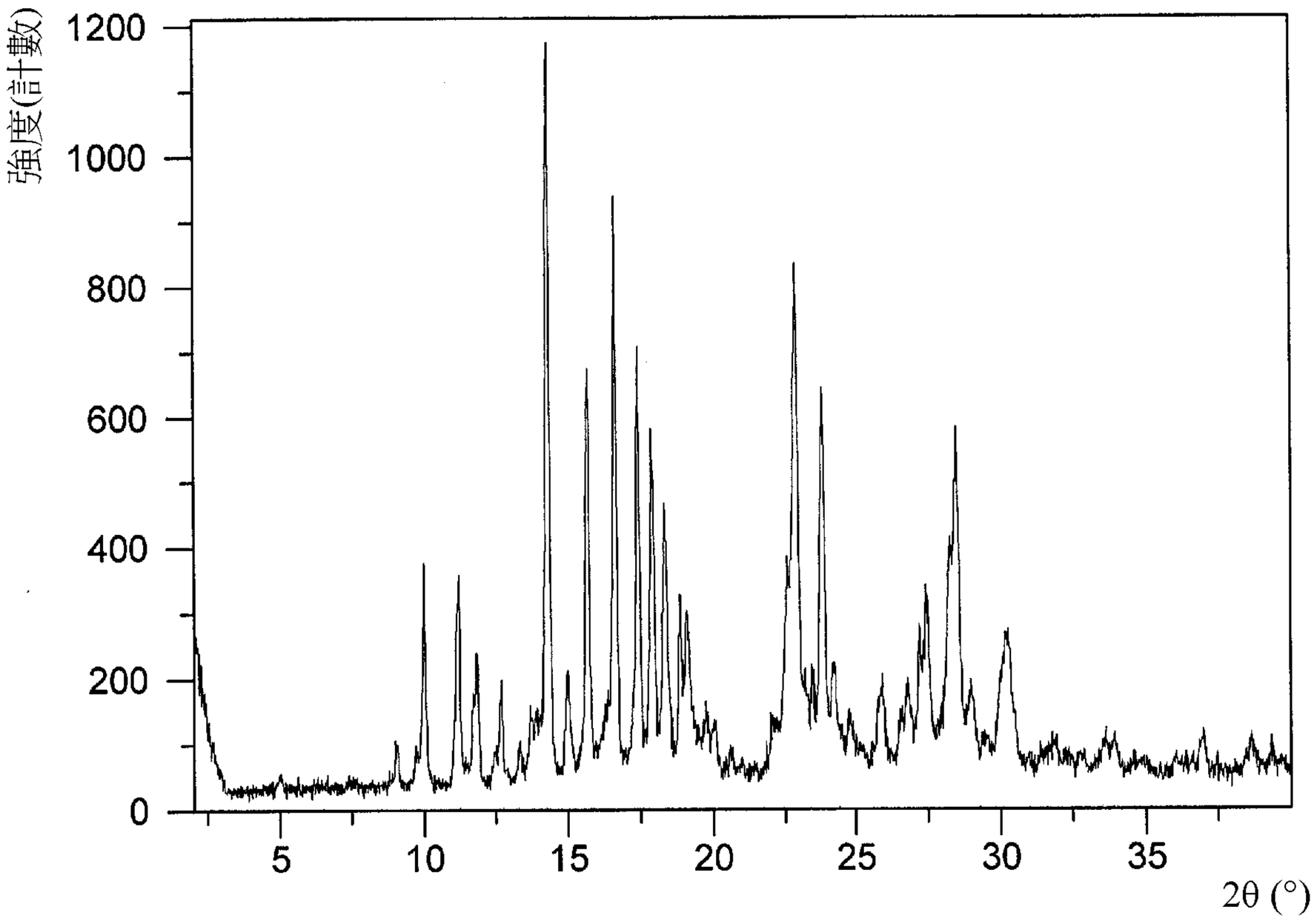
【圖 10】


3
1
-1
-3
-5
-7
熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)
62.45°C
177.9J/g
82.90°C
146.92°C
51.17J/g
160.48°C
148.60°C
153.10°C
53.08J/g
203.53°C
83.85J/g
204.76°C

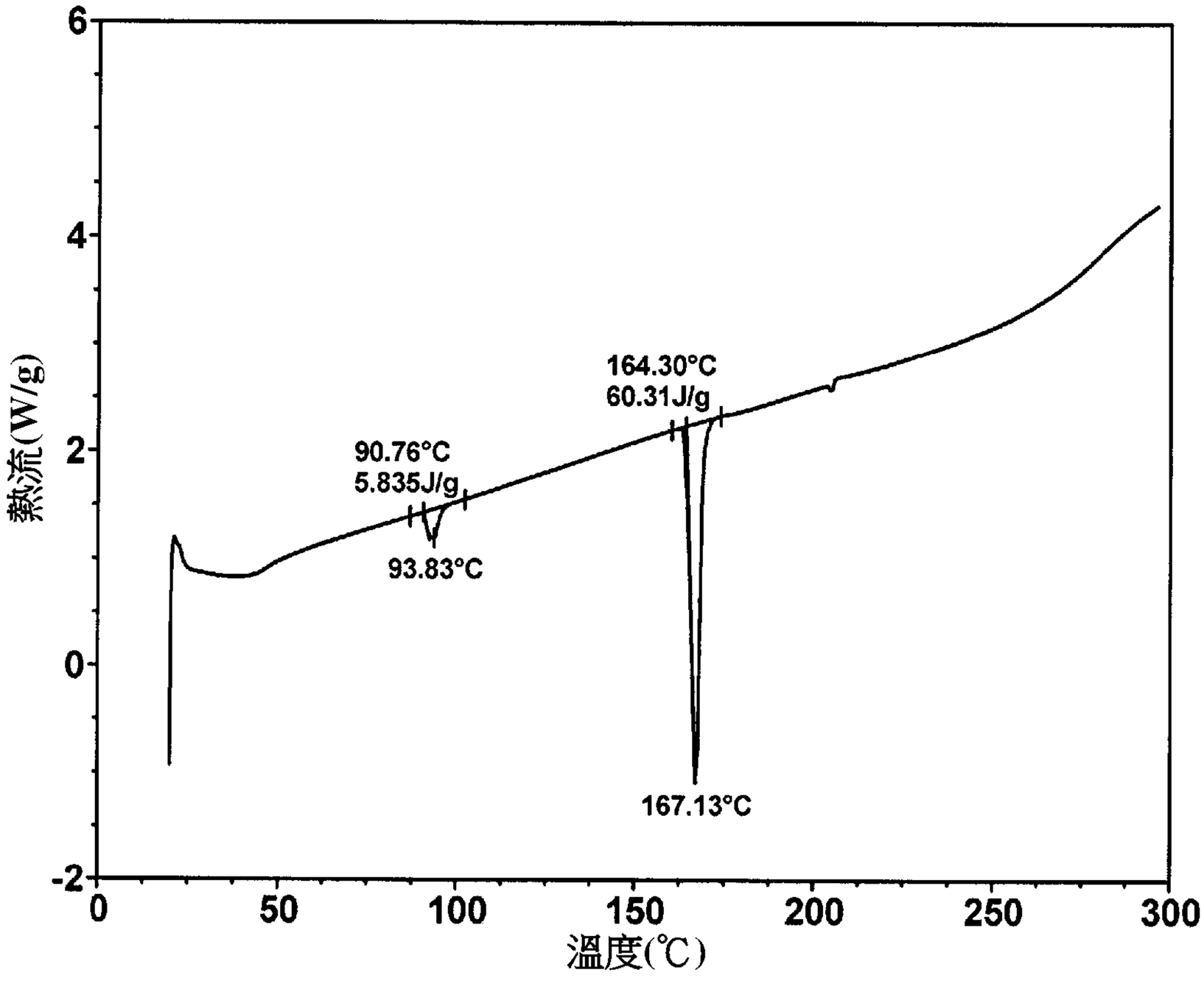
【圖 11】



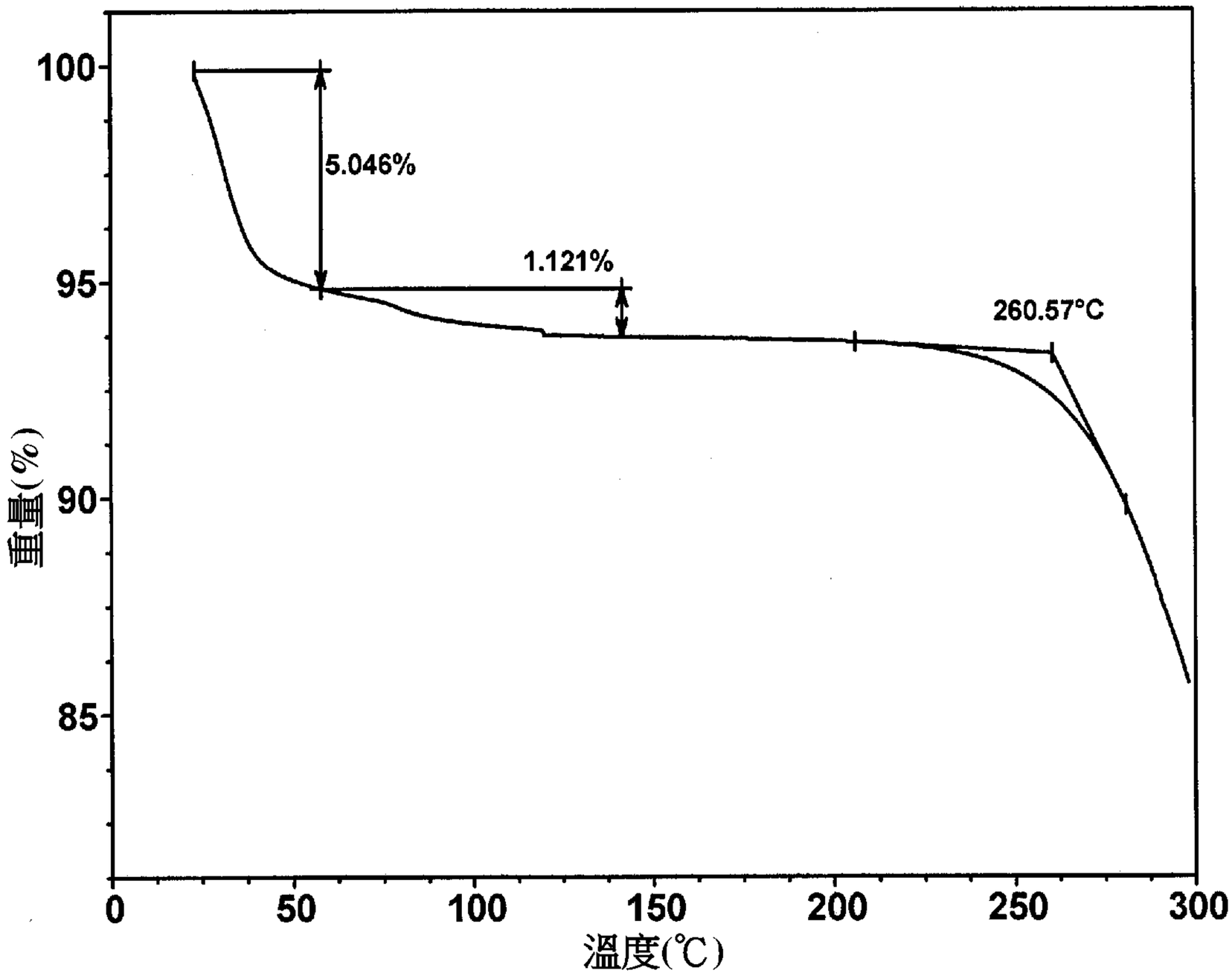
【圖 12】



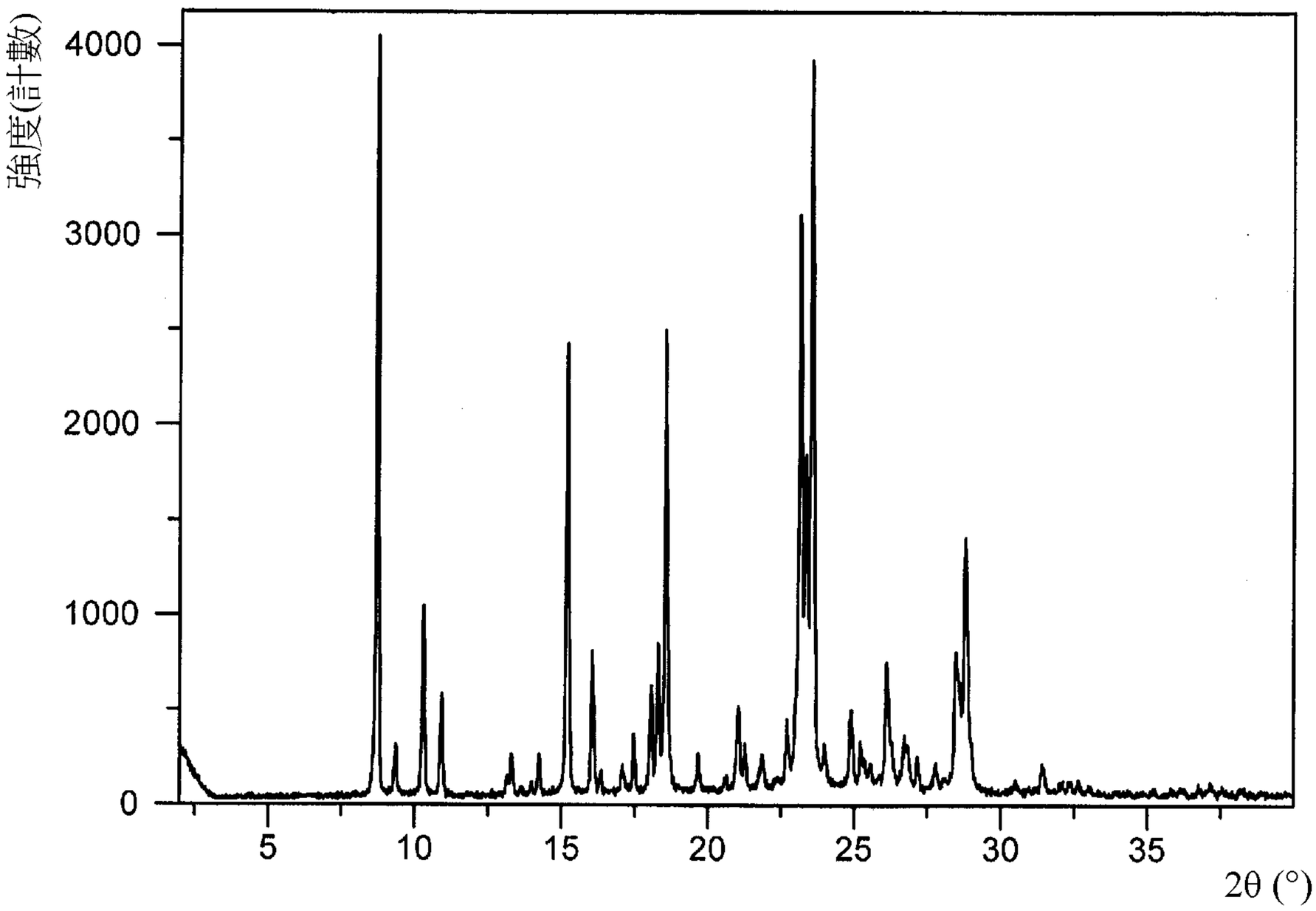
【圖 13】


6
4
2
0
-2
熱流(W/g)
90.76°C
5.835J/g
93.83°C
164.30°C
60.31J/g
167.13°C
0
50
100
150
200
250
300
溫度(℃)

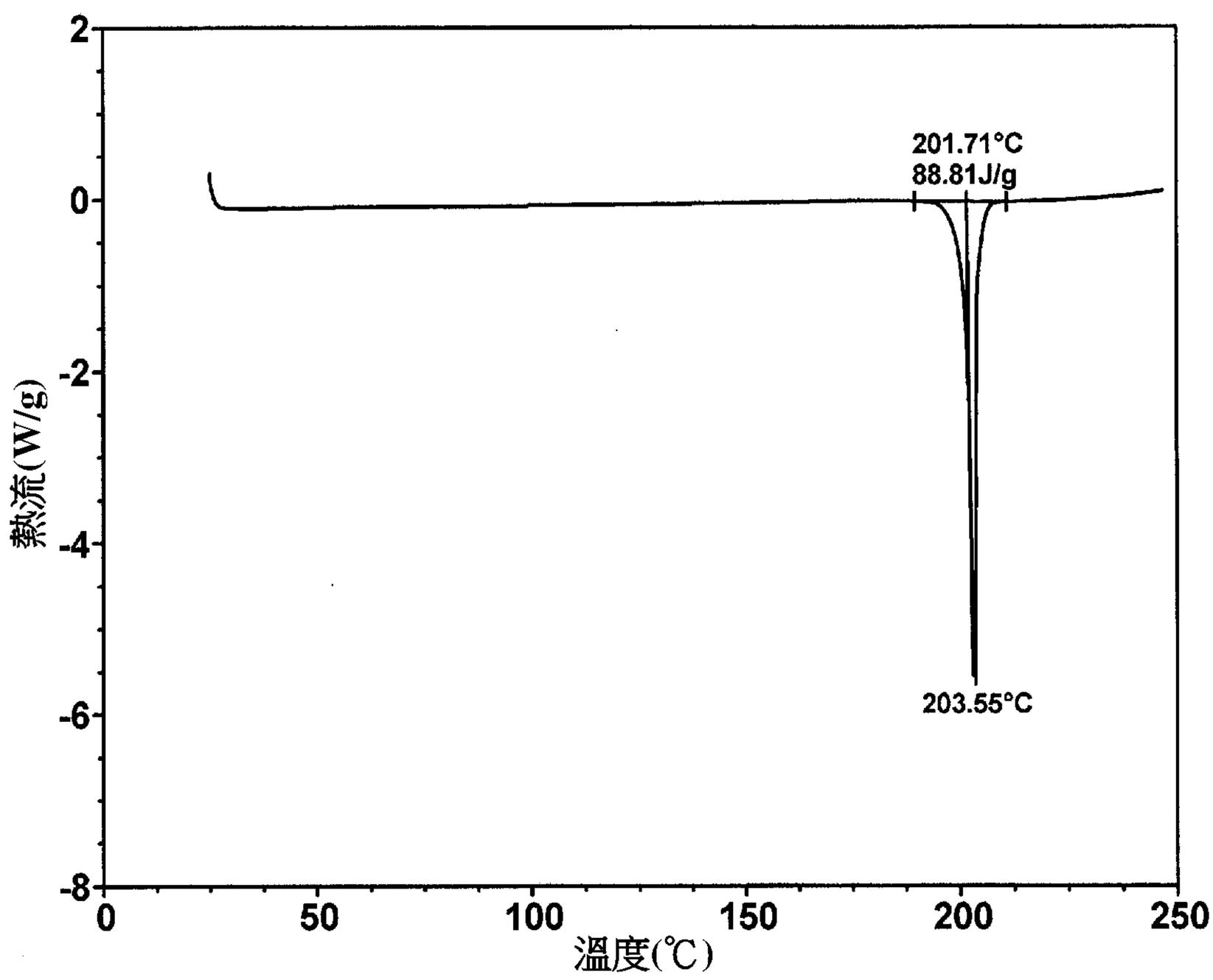
【圖 14】



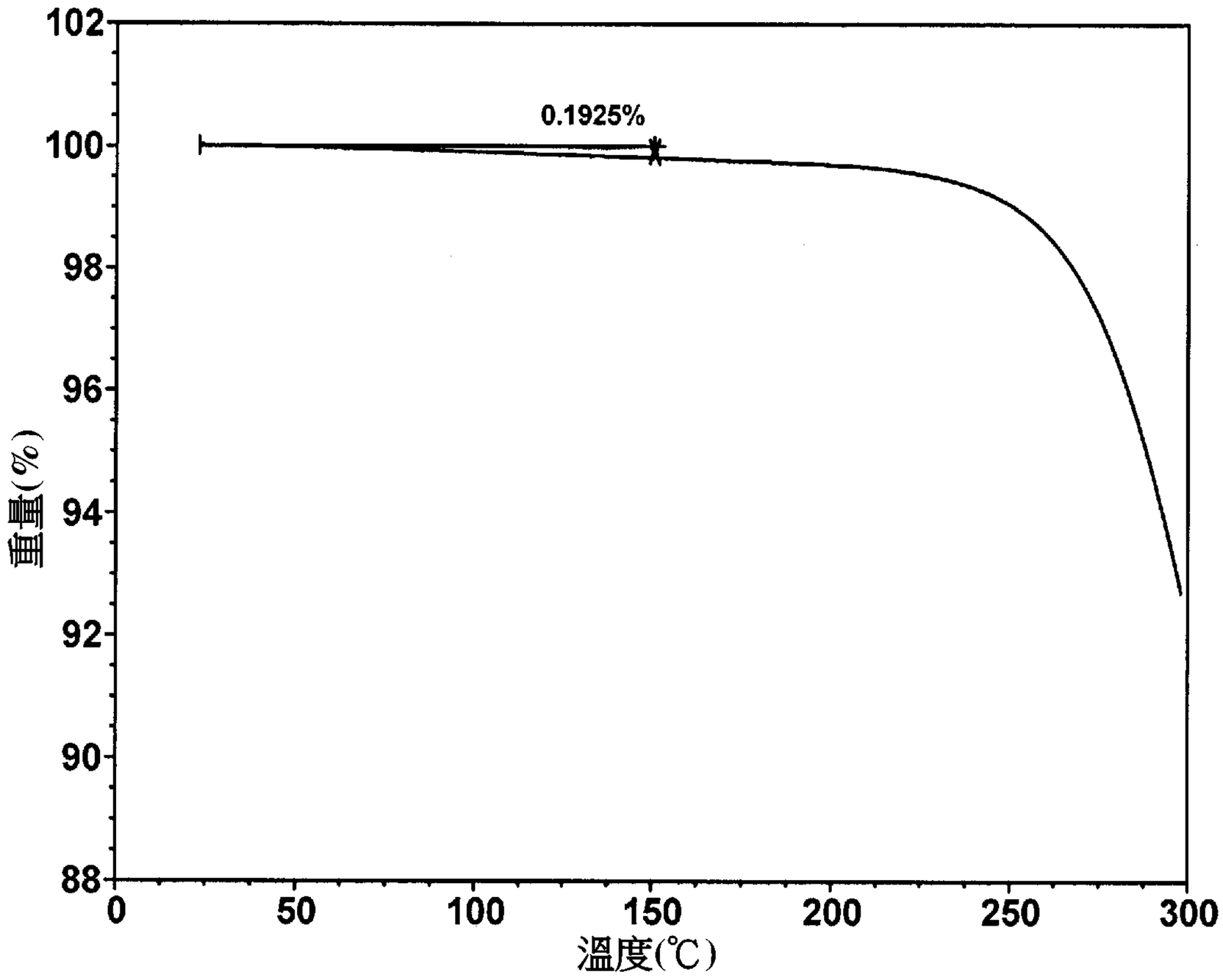
【圖 15】



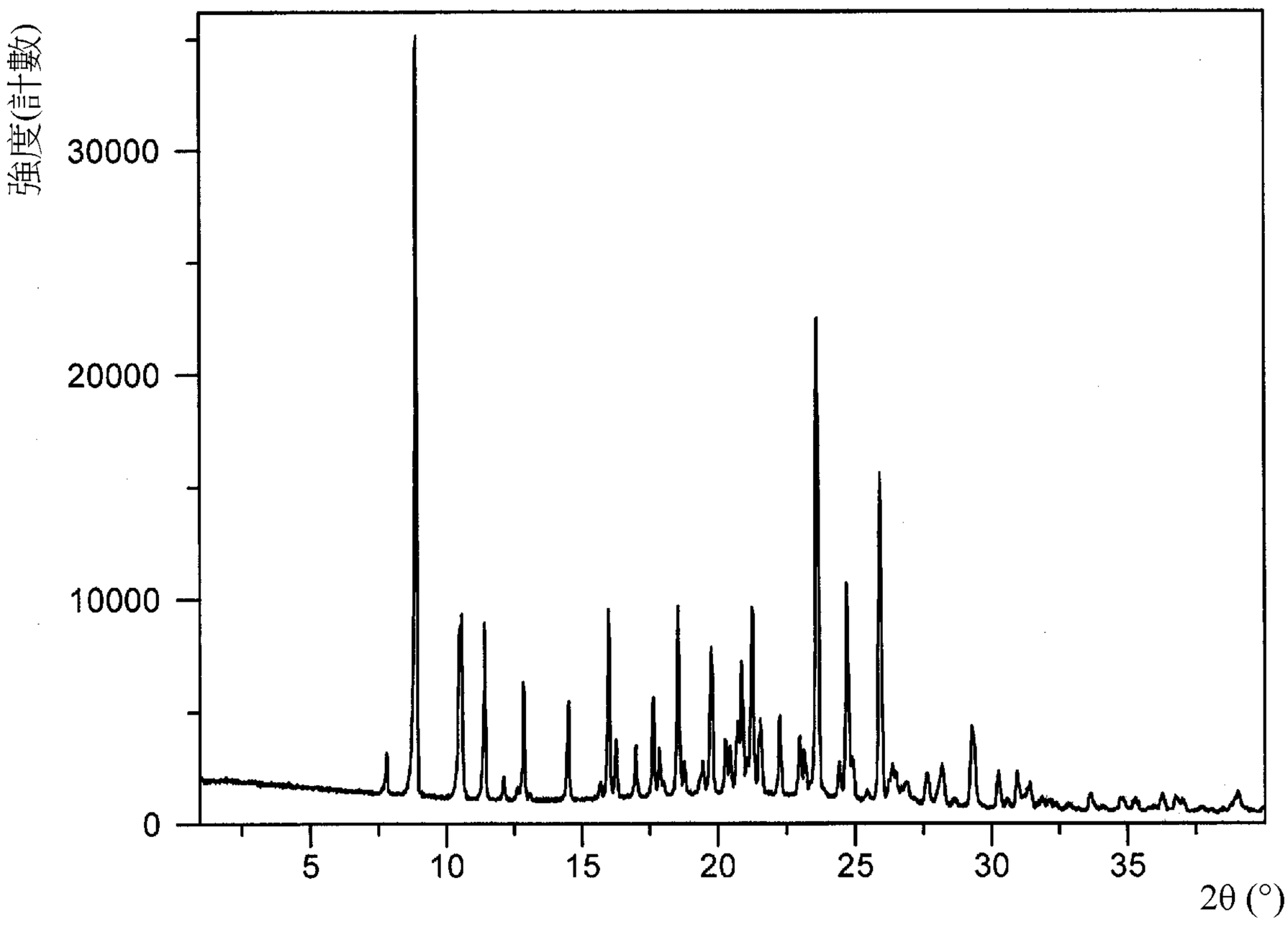
【圖 16】



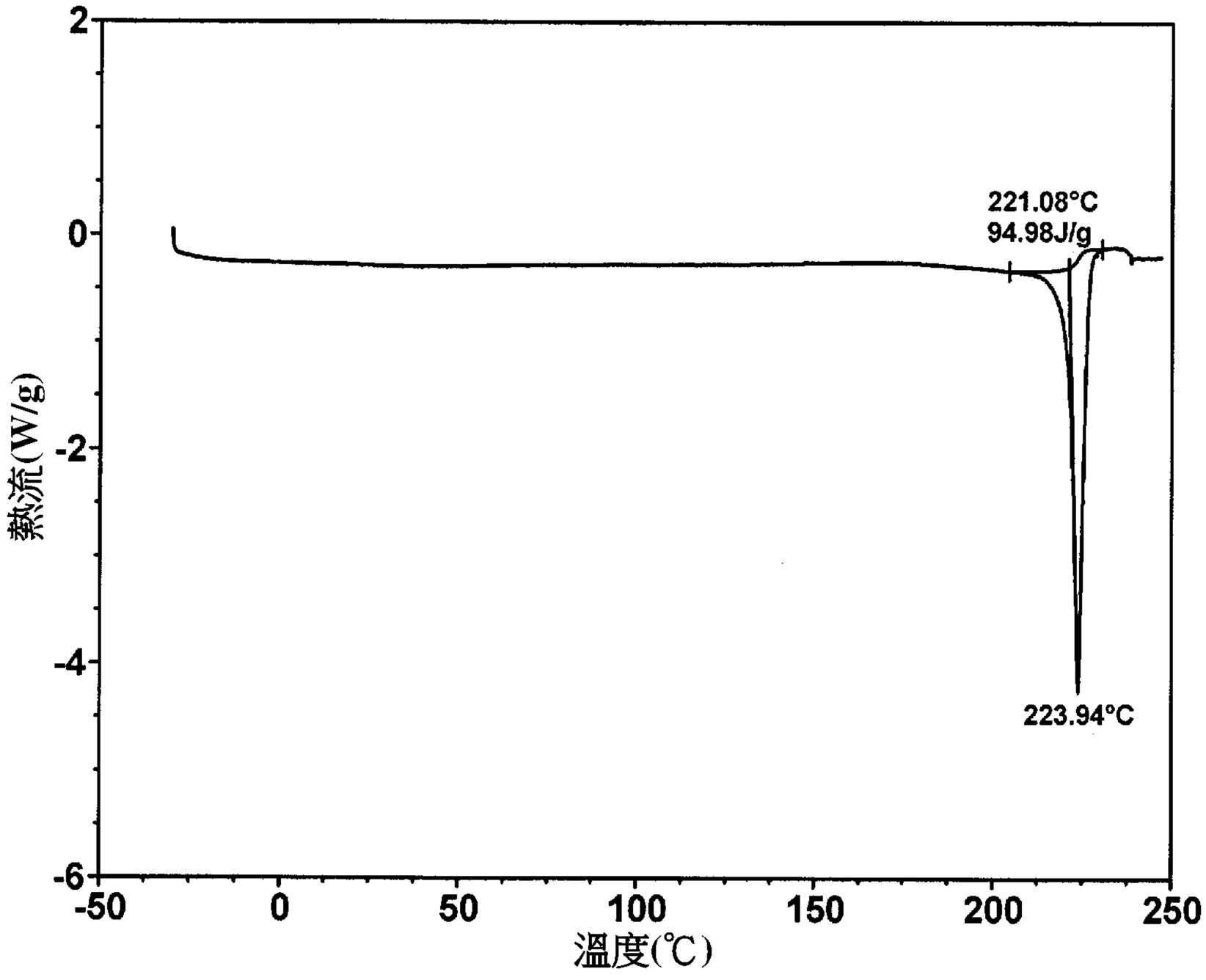
【圖 17】



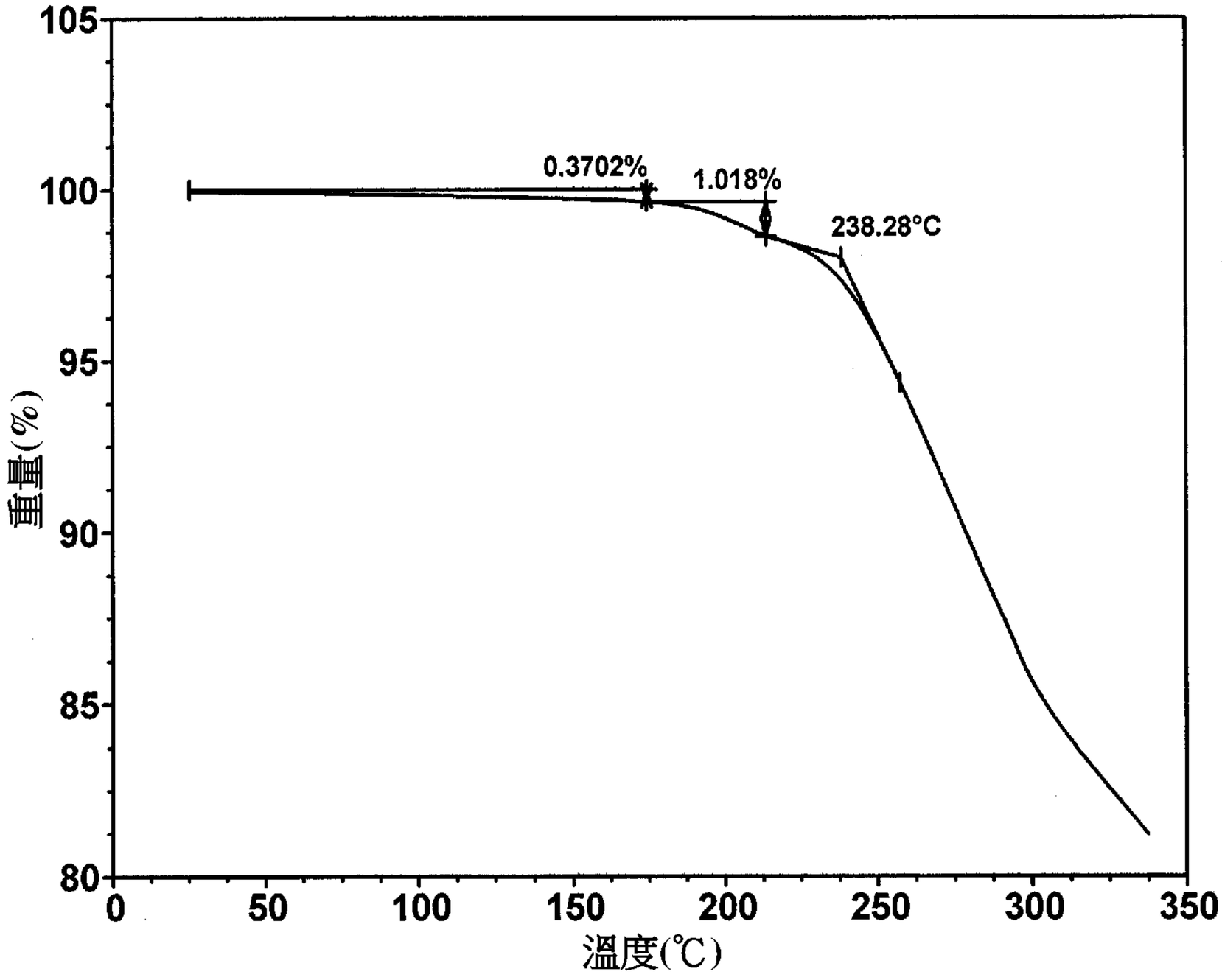
【圖 18】



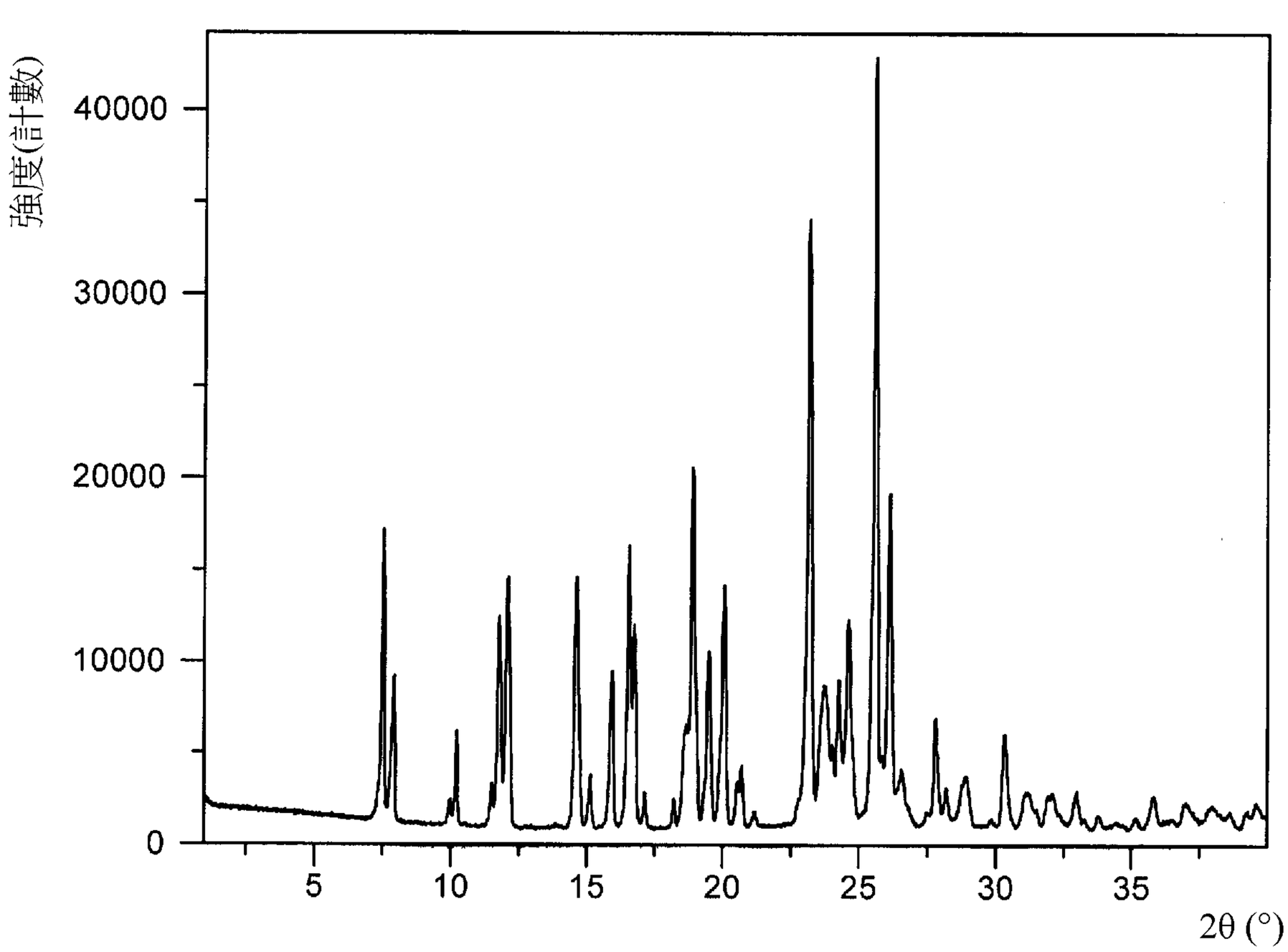
【圖 19】



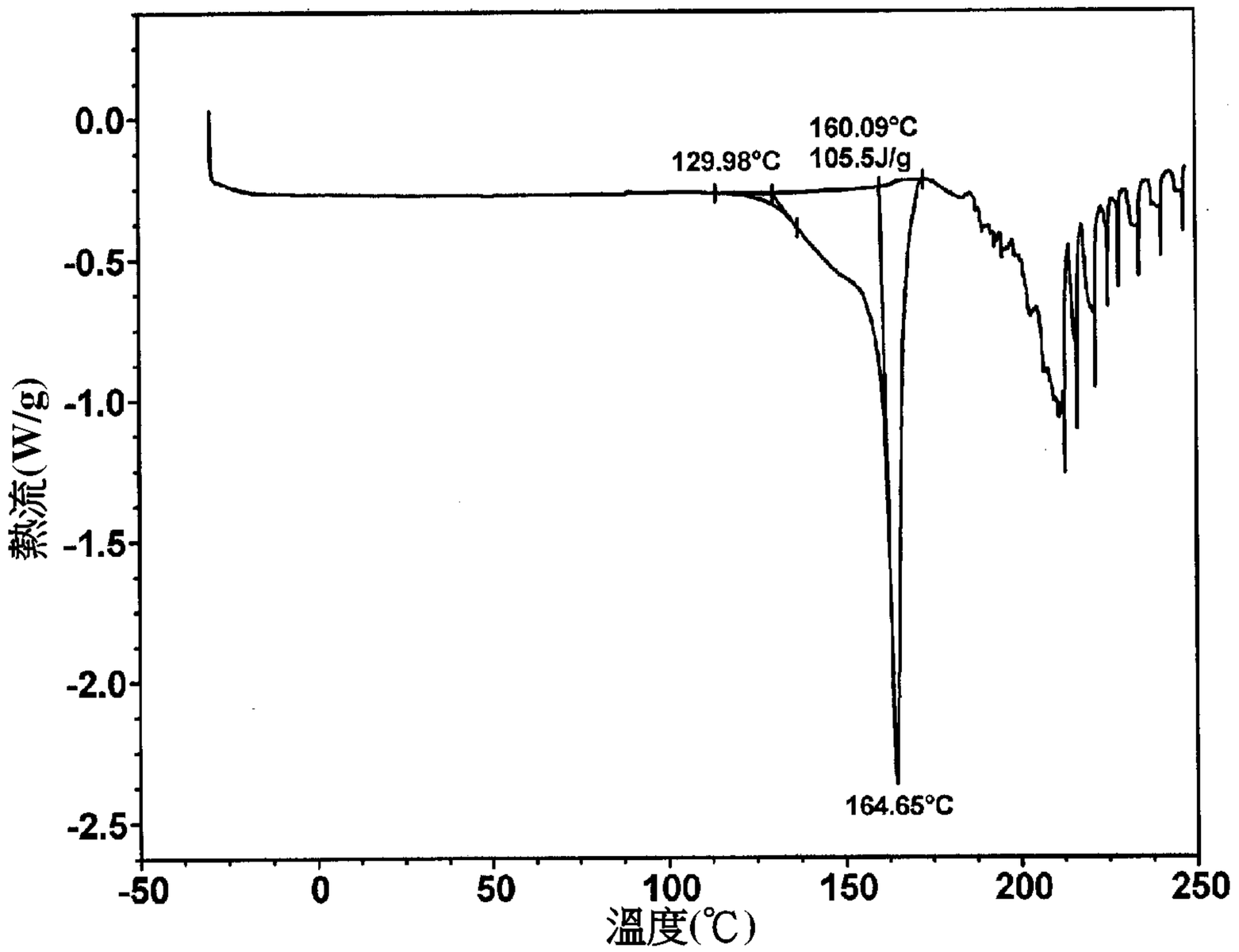
【圖 20】


105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
350
0.3702%
1.018%
238.28°C
重量(%)
溫度(℃)

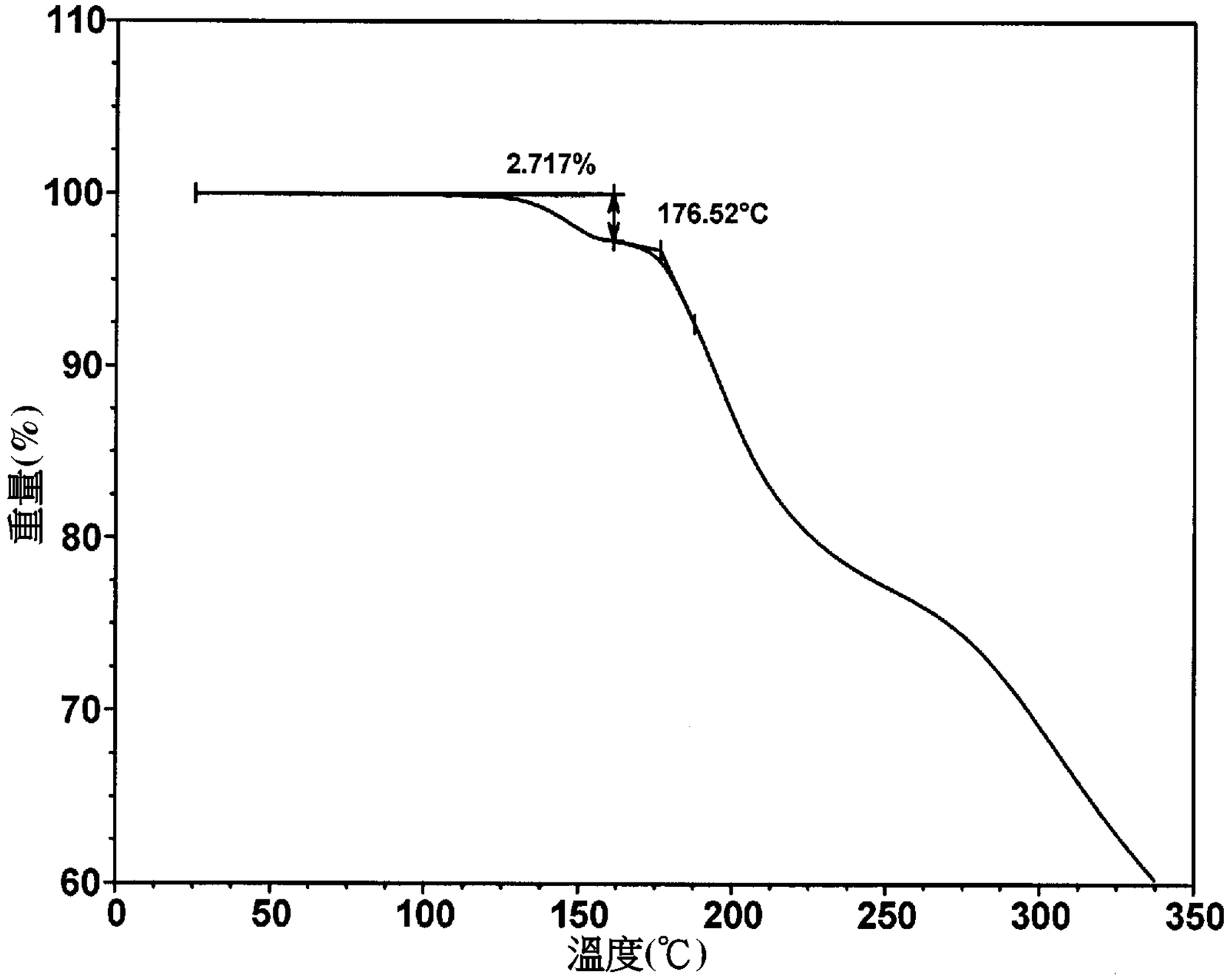
【圖 21】



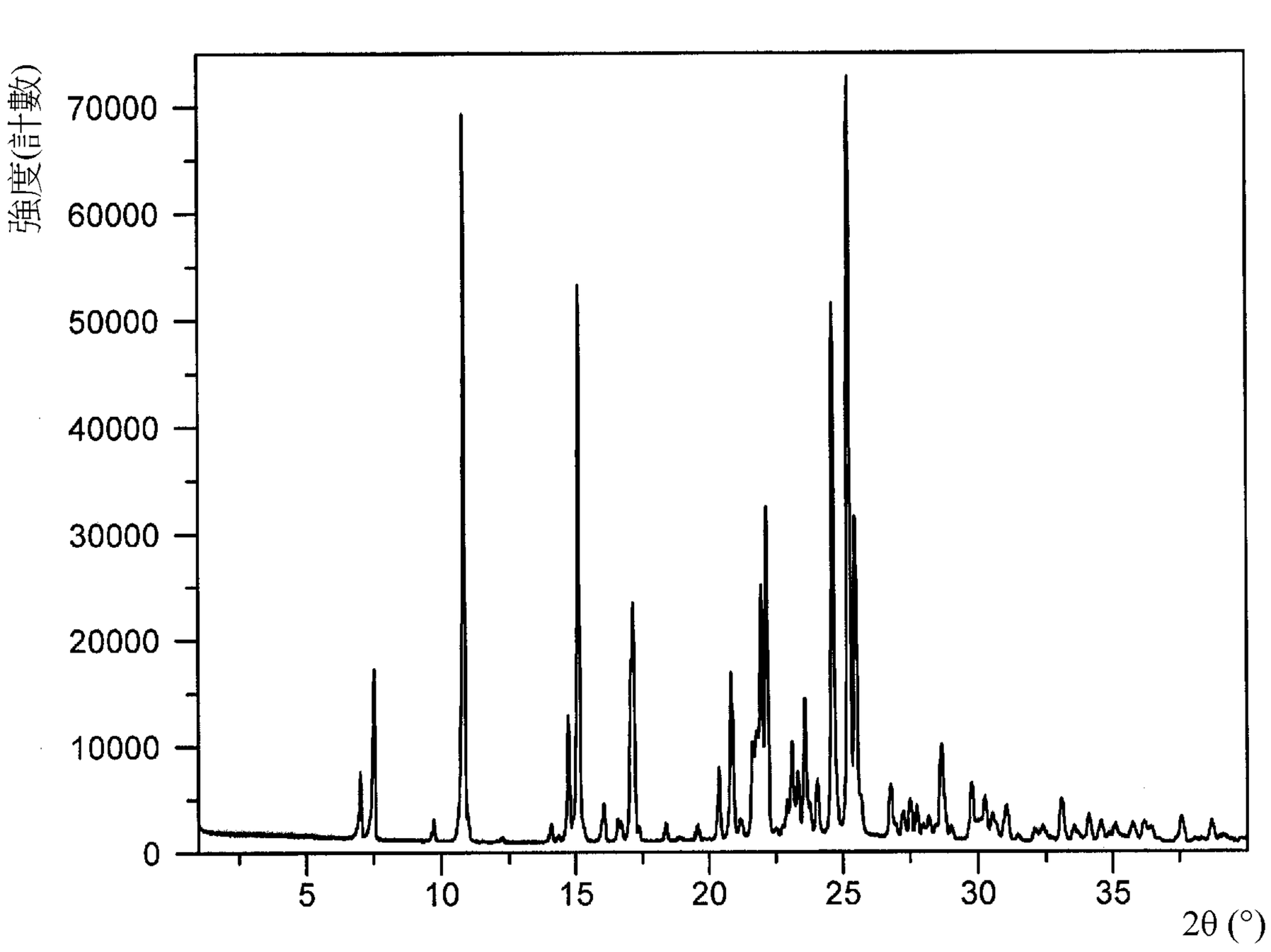
【圖 22】


0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
熱流(W/g)
129.98°C
160.09°C
105.5J/g
164.65°C
-50
0
50
100
150
200
250
溫度(°C)

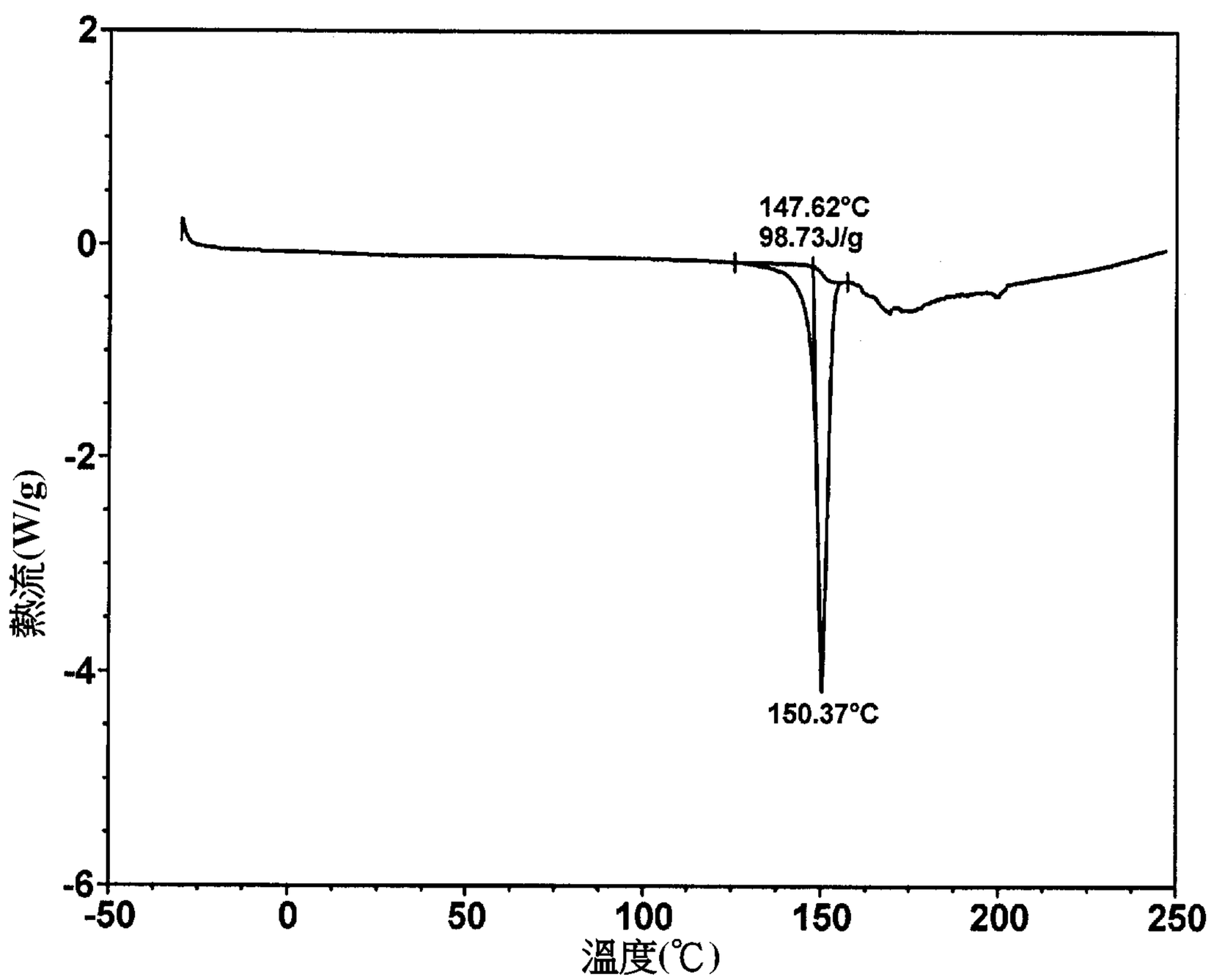
【圖 23】



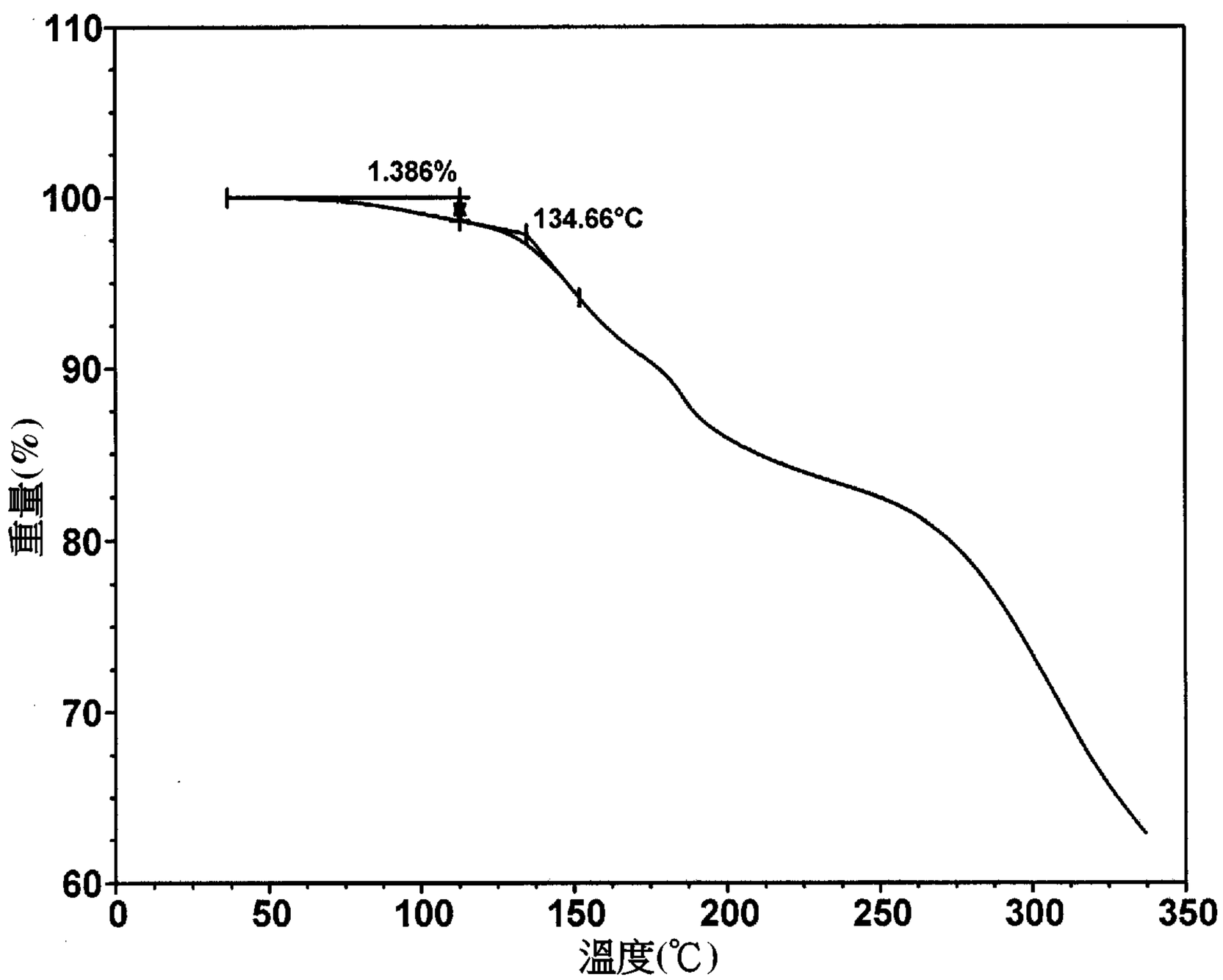
【圖 24】


強度(計數)
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

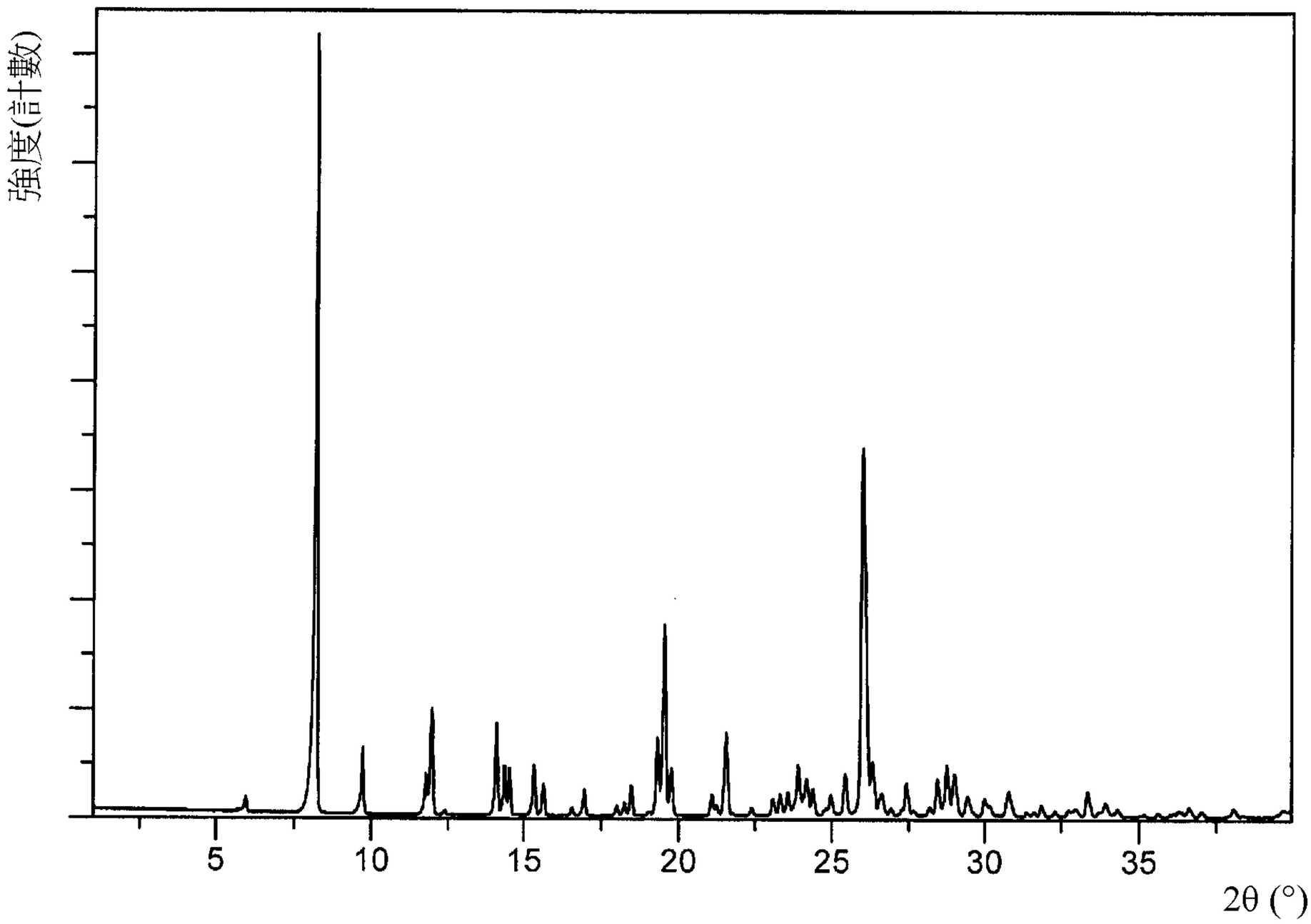
【圖 25】



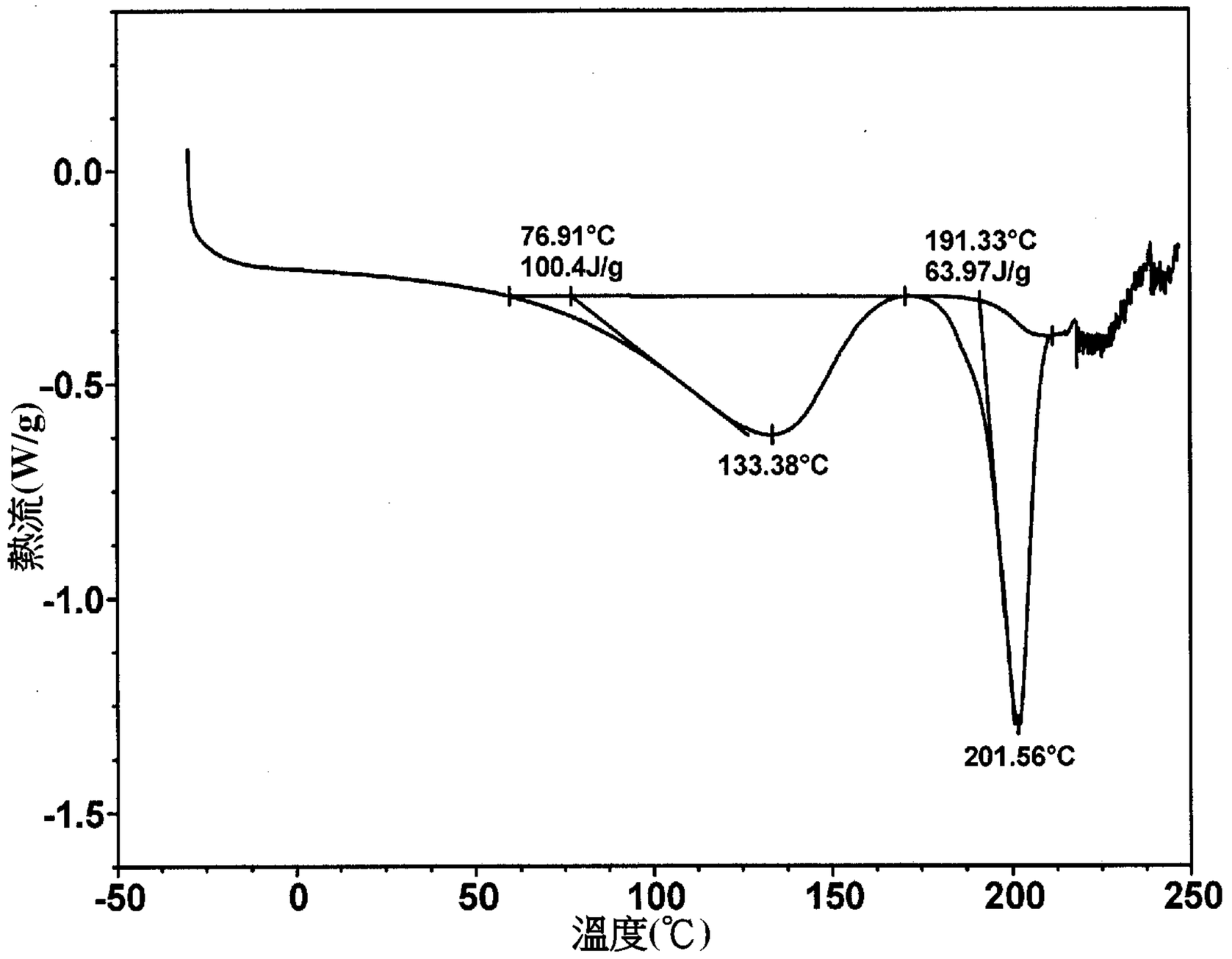
【圖 26】



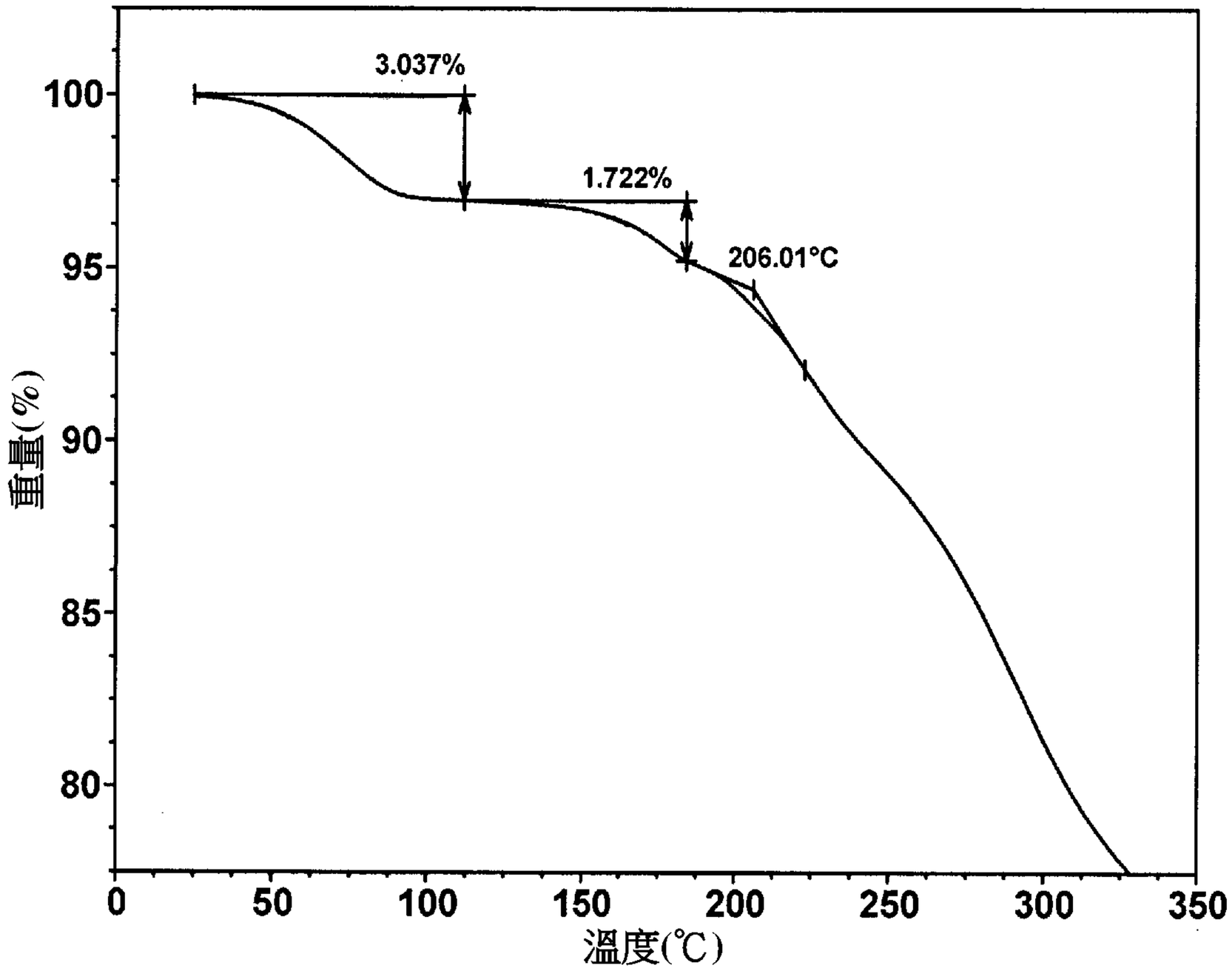
【圖 27】



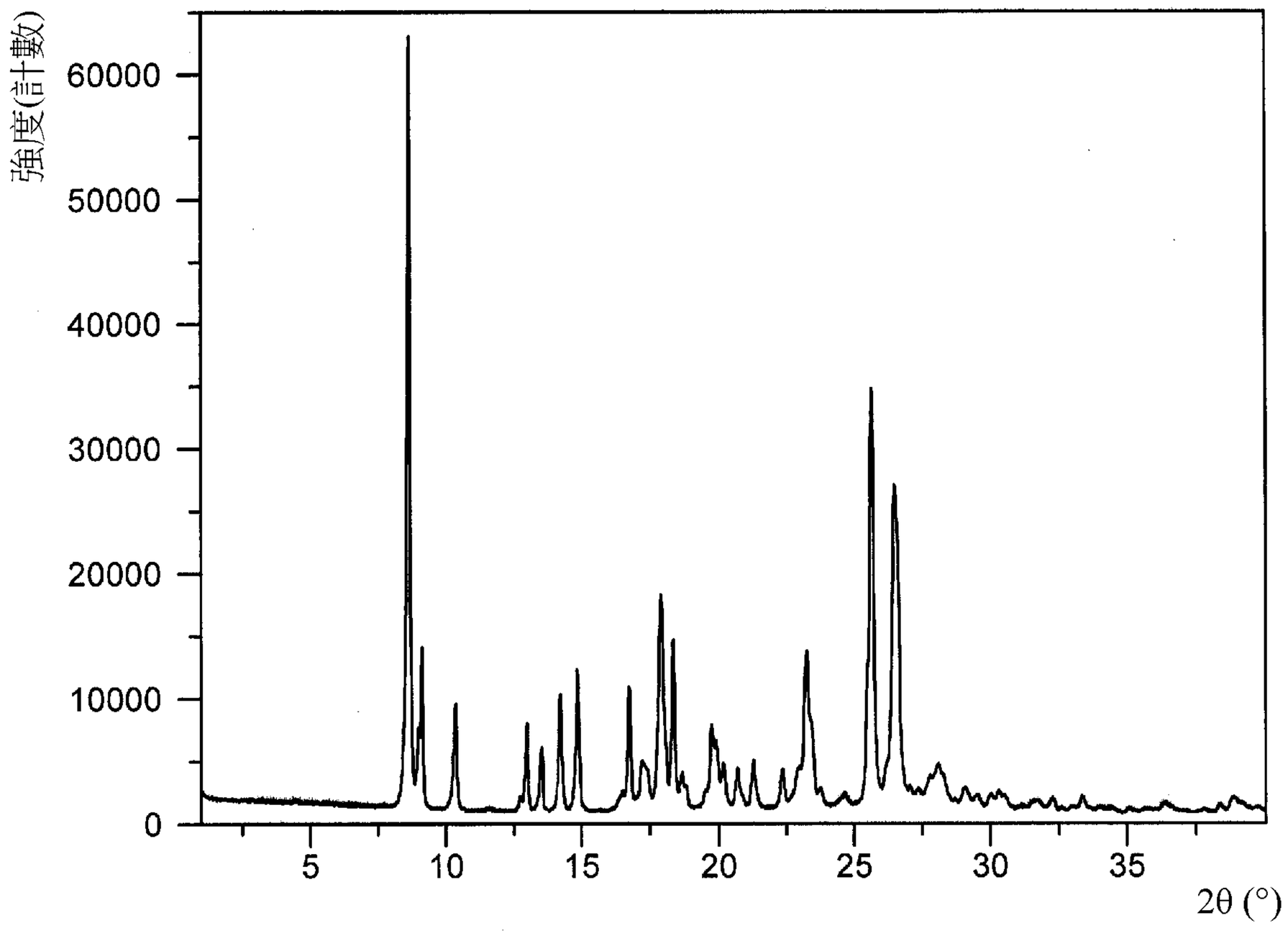
【圖 28】


0.0
-0.5
-1.0
-1.5
熱流(W/g)
76.91°C
100.4J/g
133.38°C
191.33°C
63.97J/g
201.56°C
-50
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)

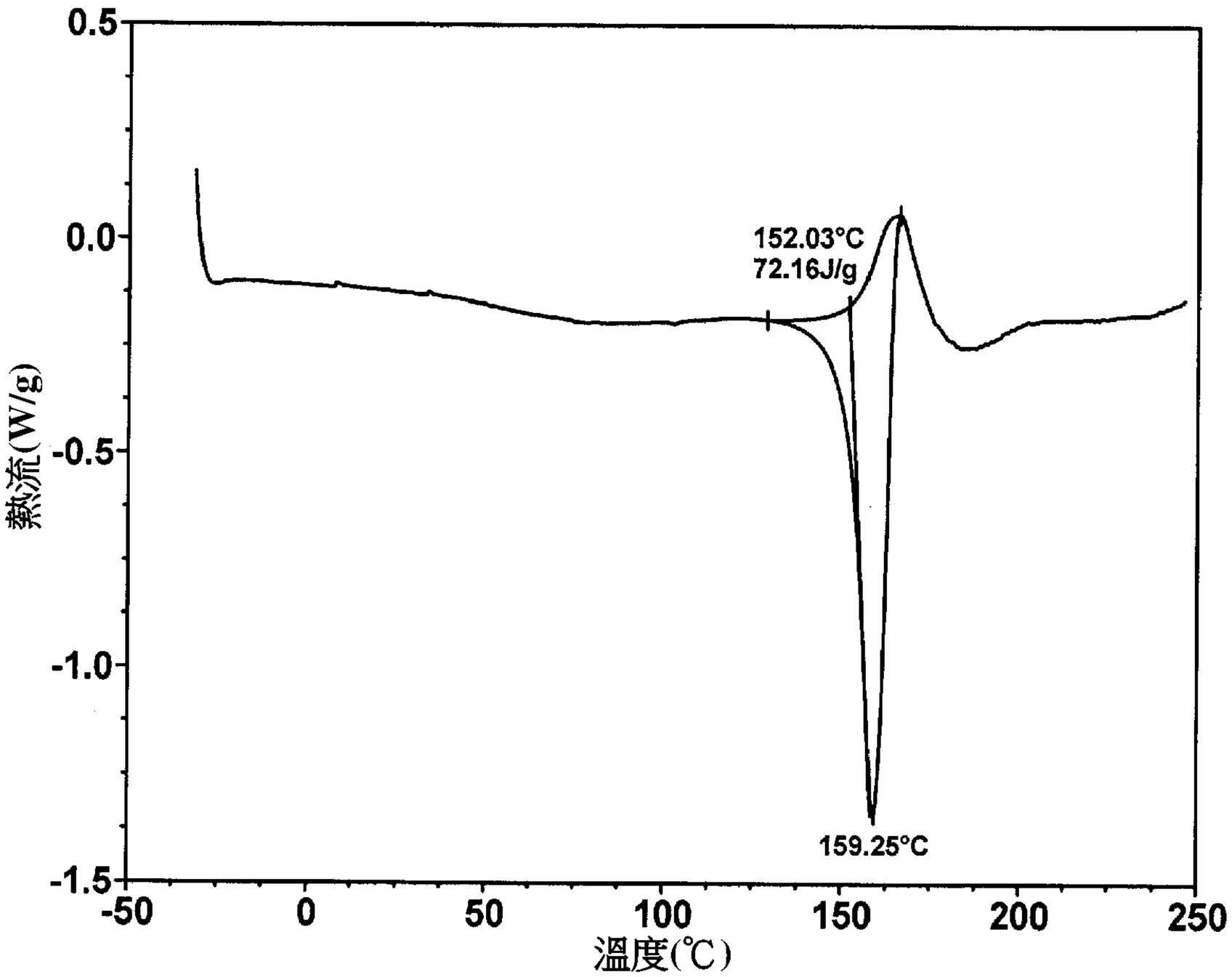
【圖 29】


3.037%
1.722%
206.01°C
100
95
90
85
80
重量(%)
0
50
100
150
200
250
300
350
溫度(℃)

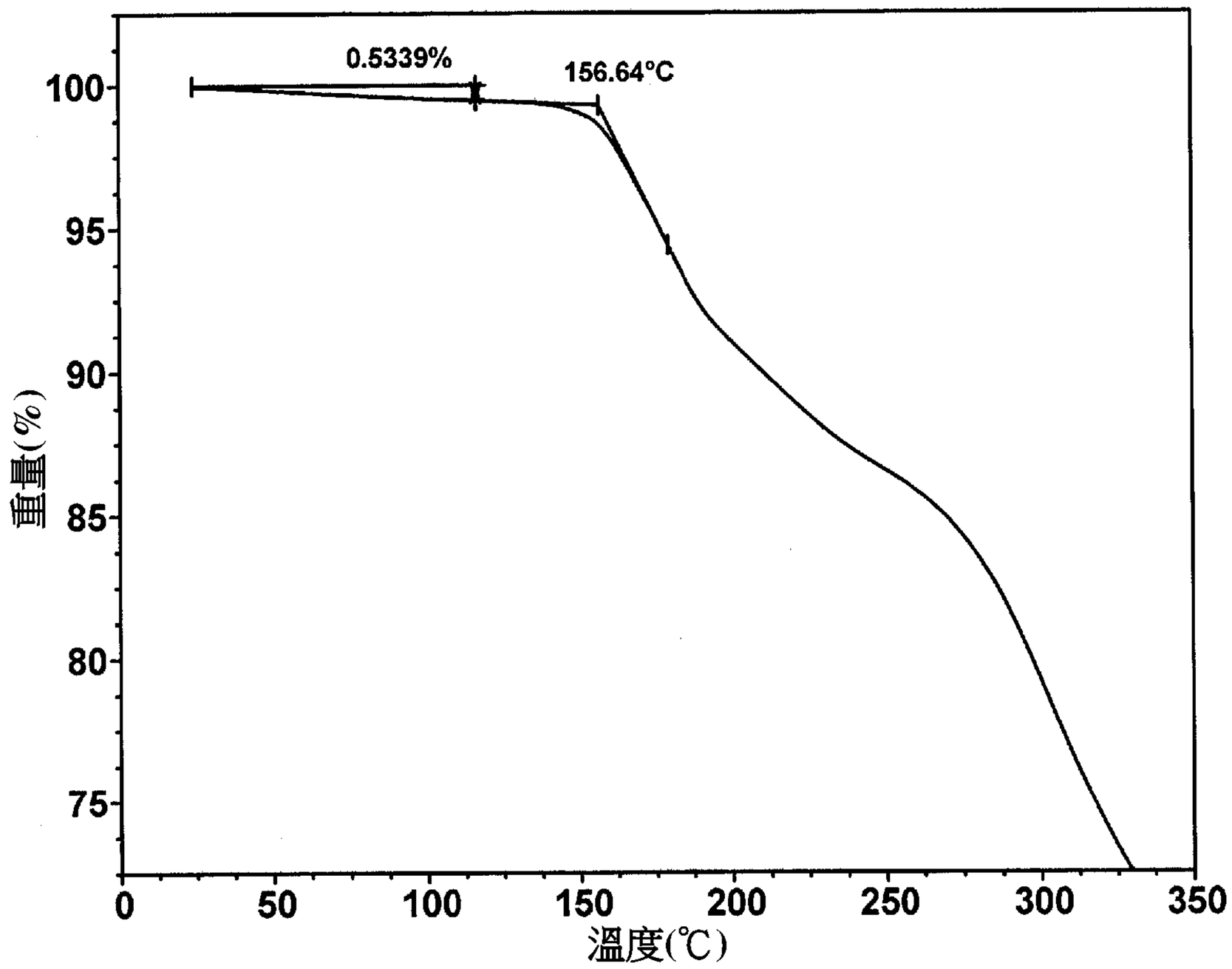
【圖 30】


強度(計數)
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

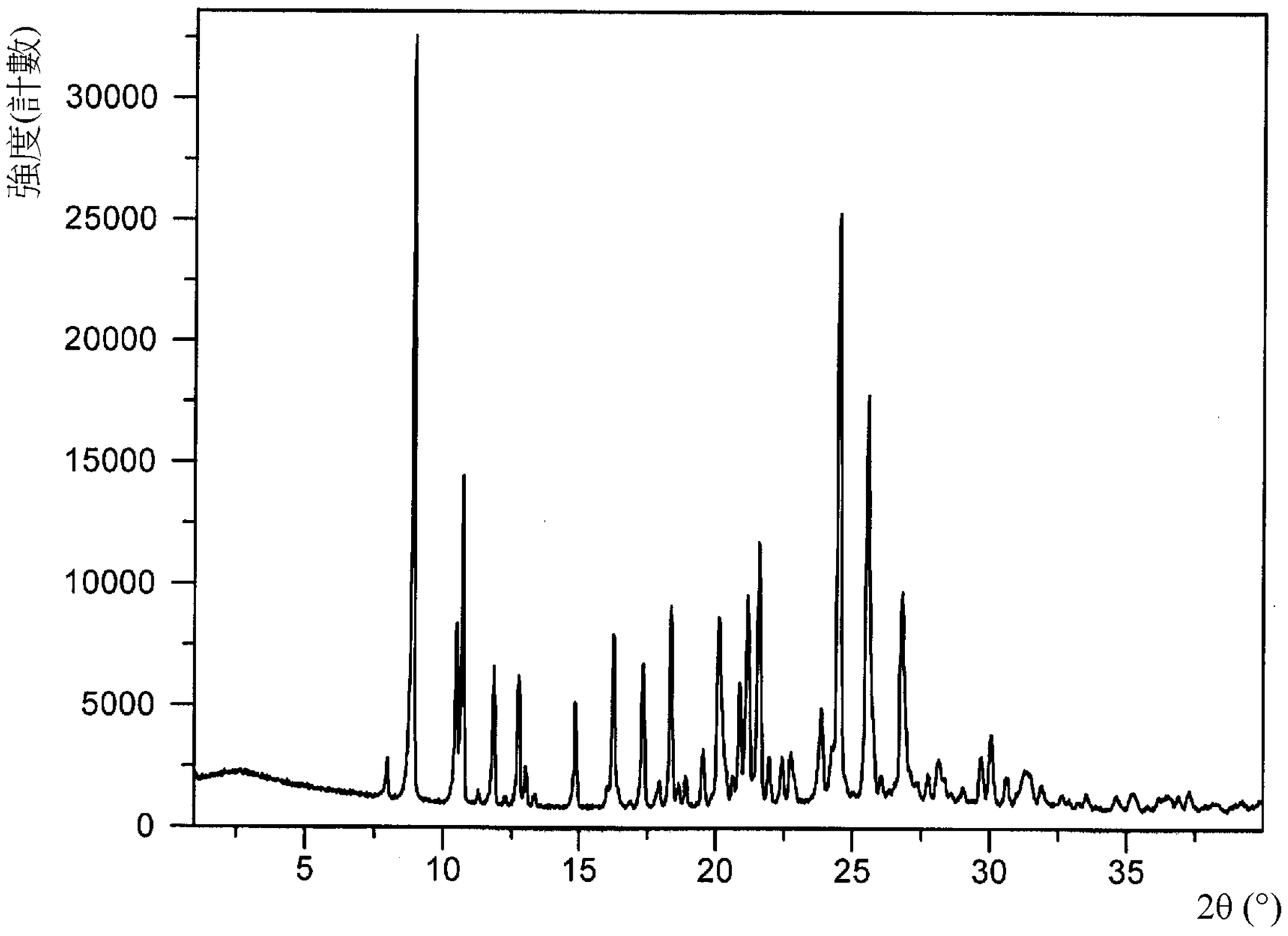
【圖 31】


0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
熱流(W/g)
152.03°C
72.16J/g
159.25°C
-50
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)

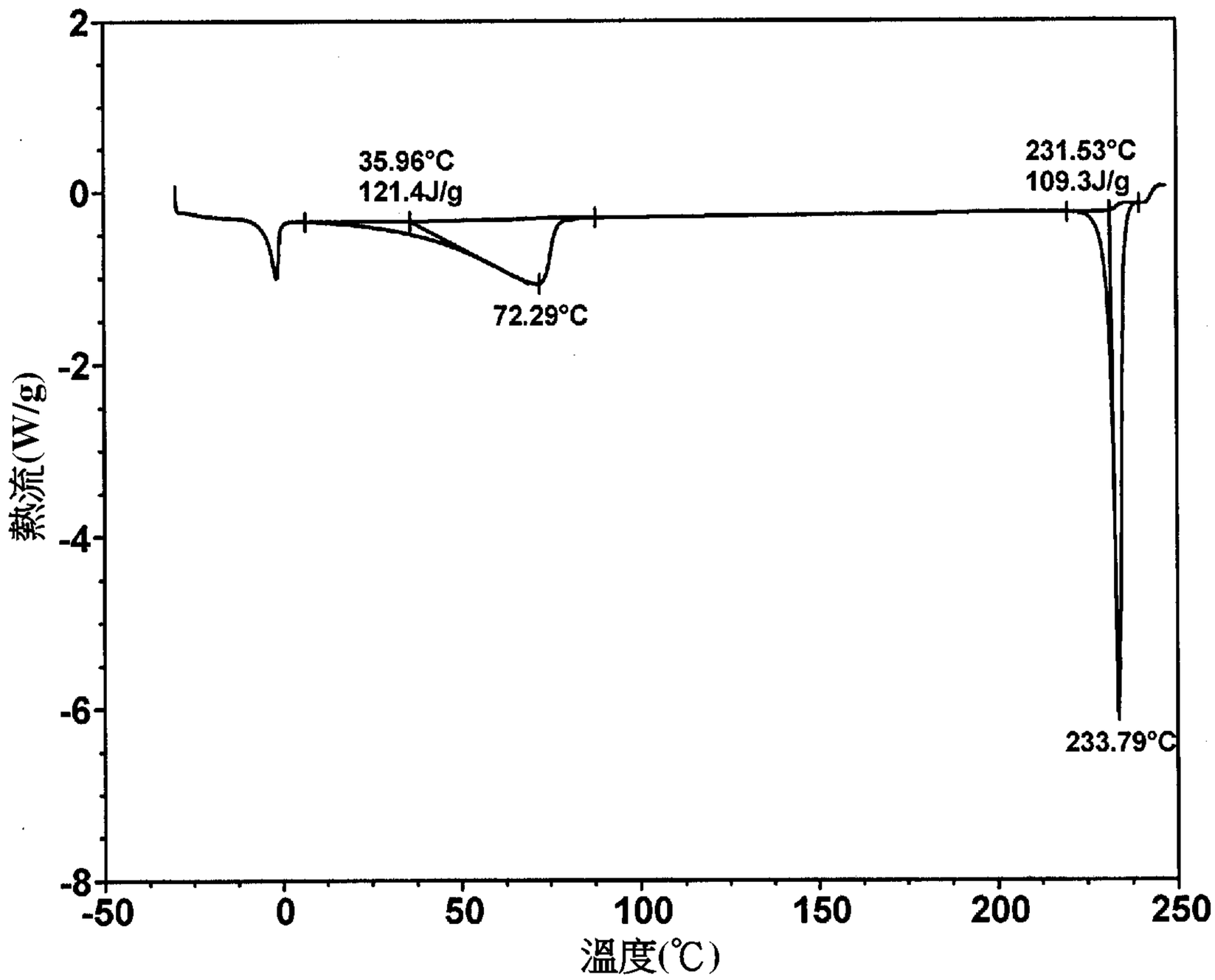
【圖 32】



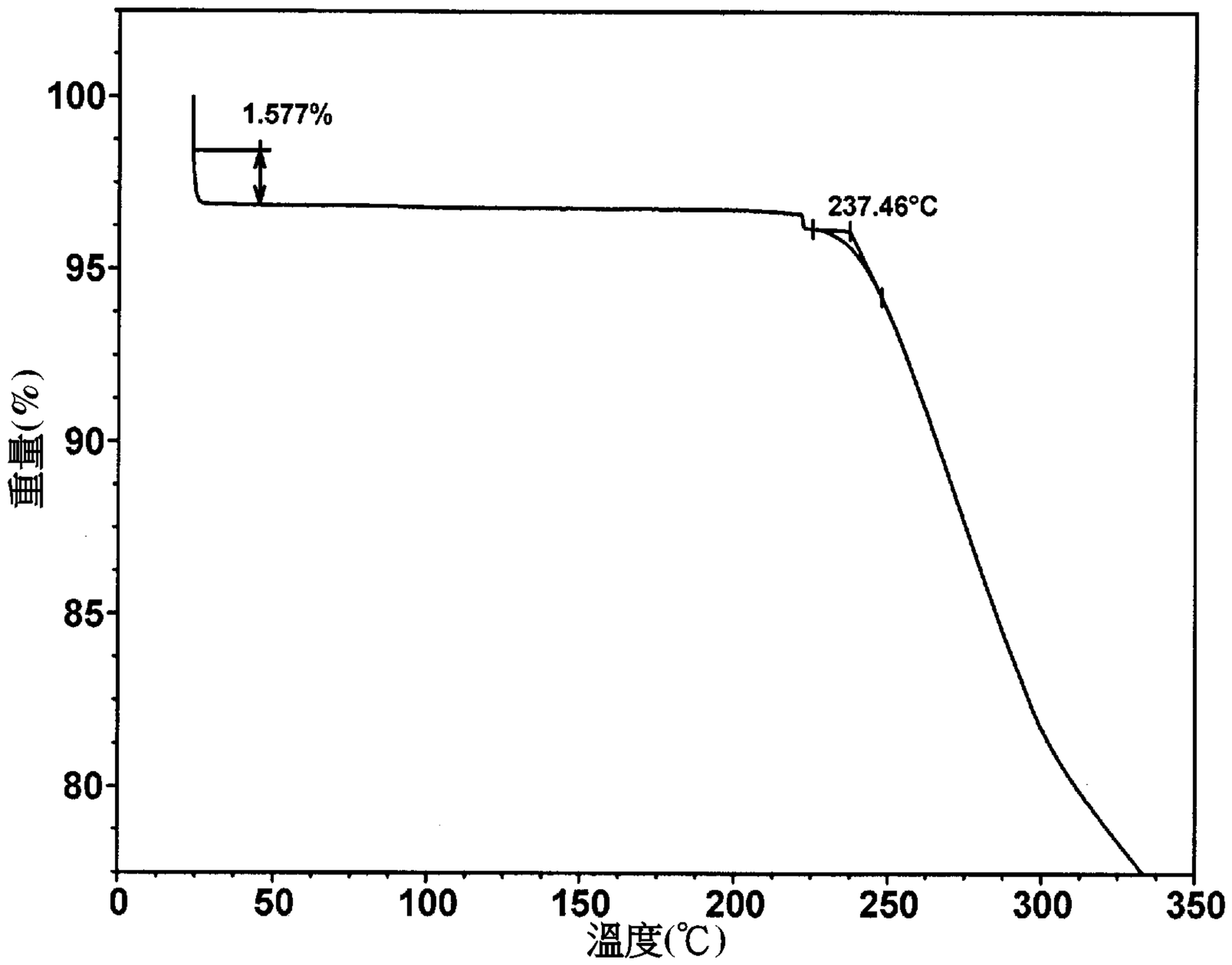
【圖 33】



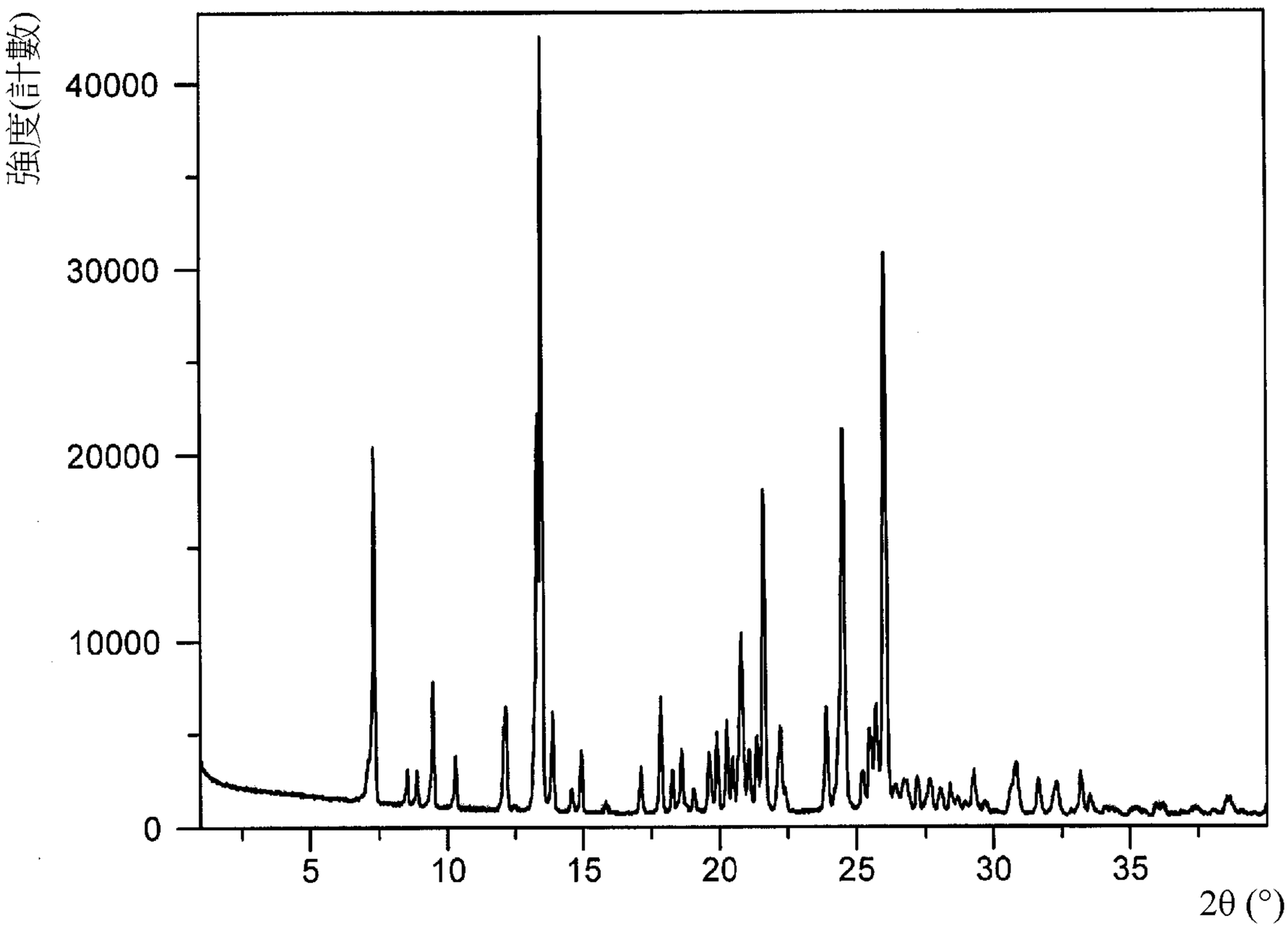
【圖 34】


35.96°C
121.4J/g
72.29°C
231.53°C
109.3J/g
233.79°C
熱流(W/g)
溫度(℃)
2
0
-2
-4
-6
-8
-50
0
50
100
150
200
250

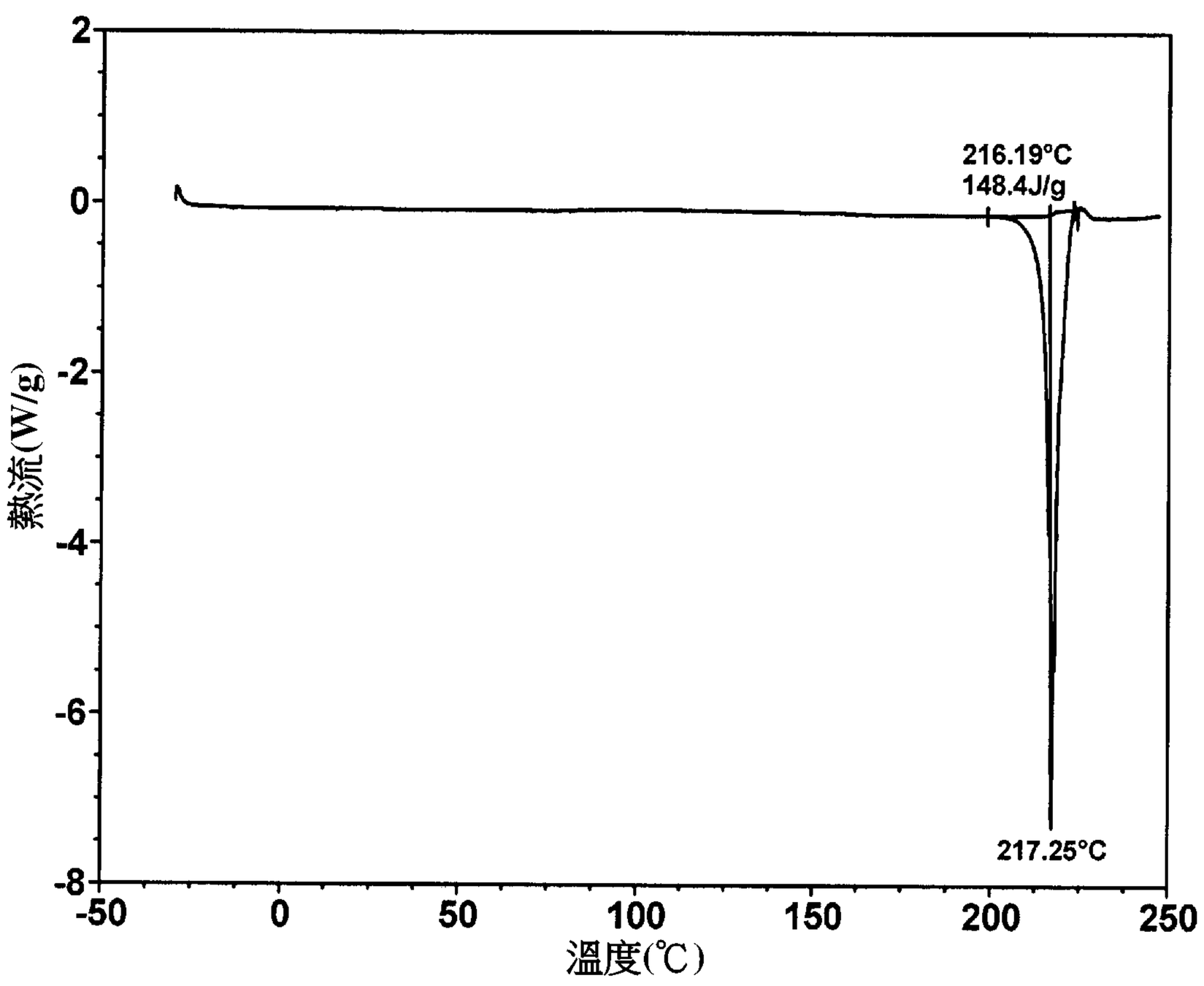
【圖 35】



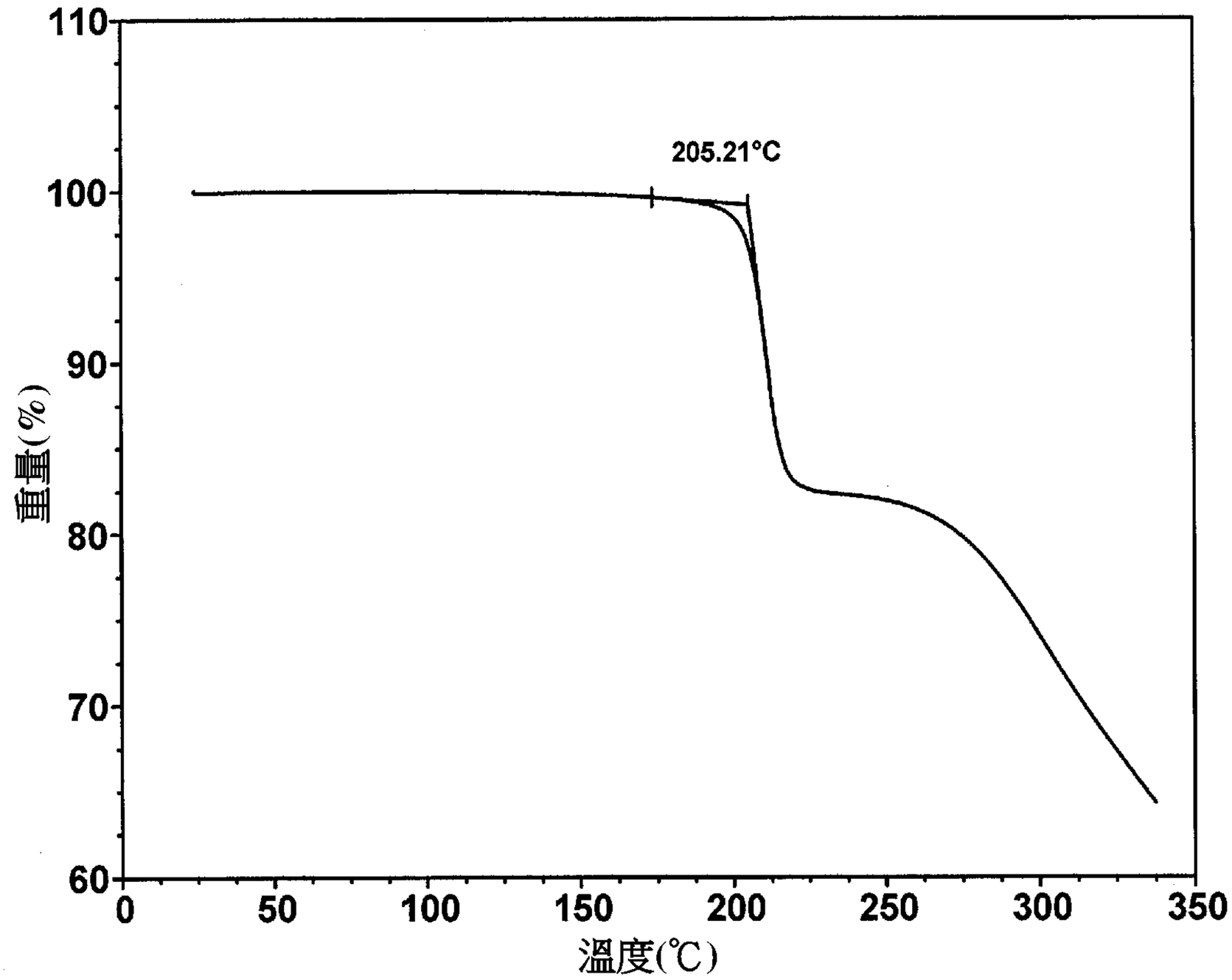
【圖 36】



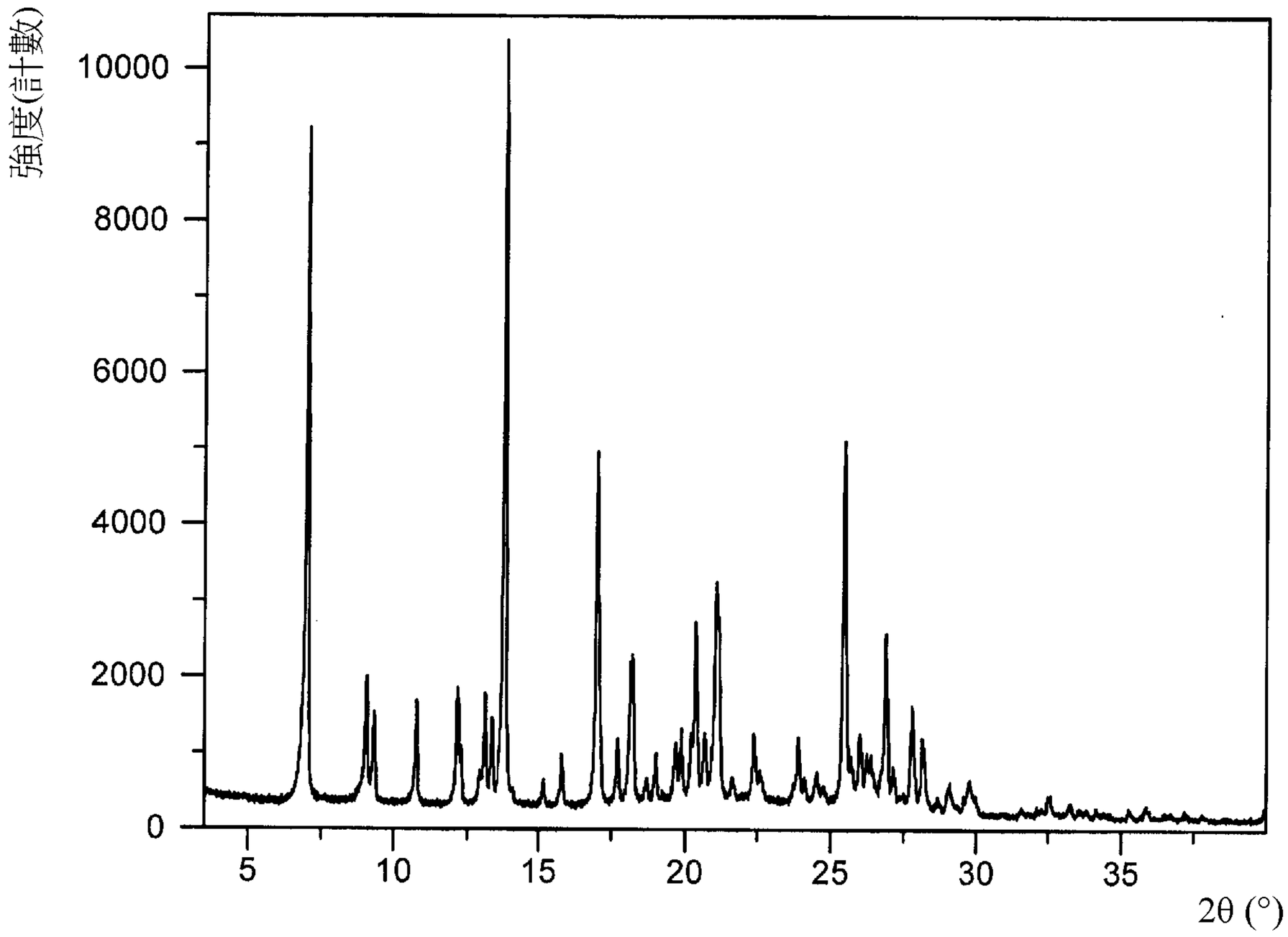
【圖 37】



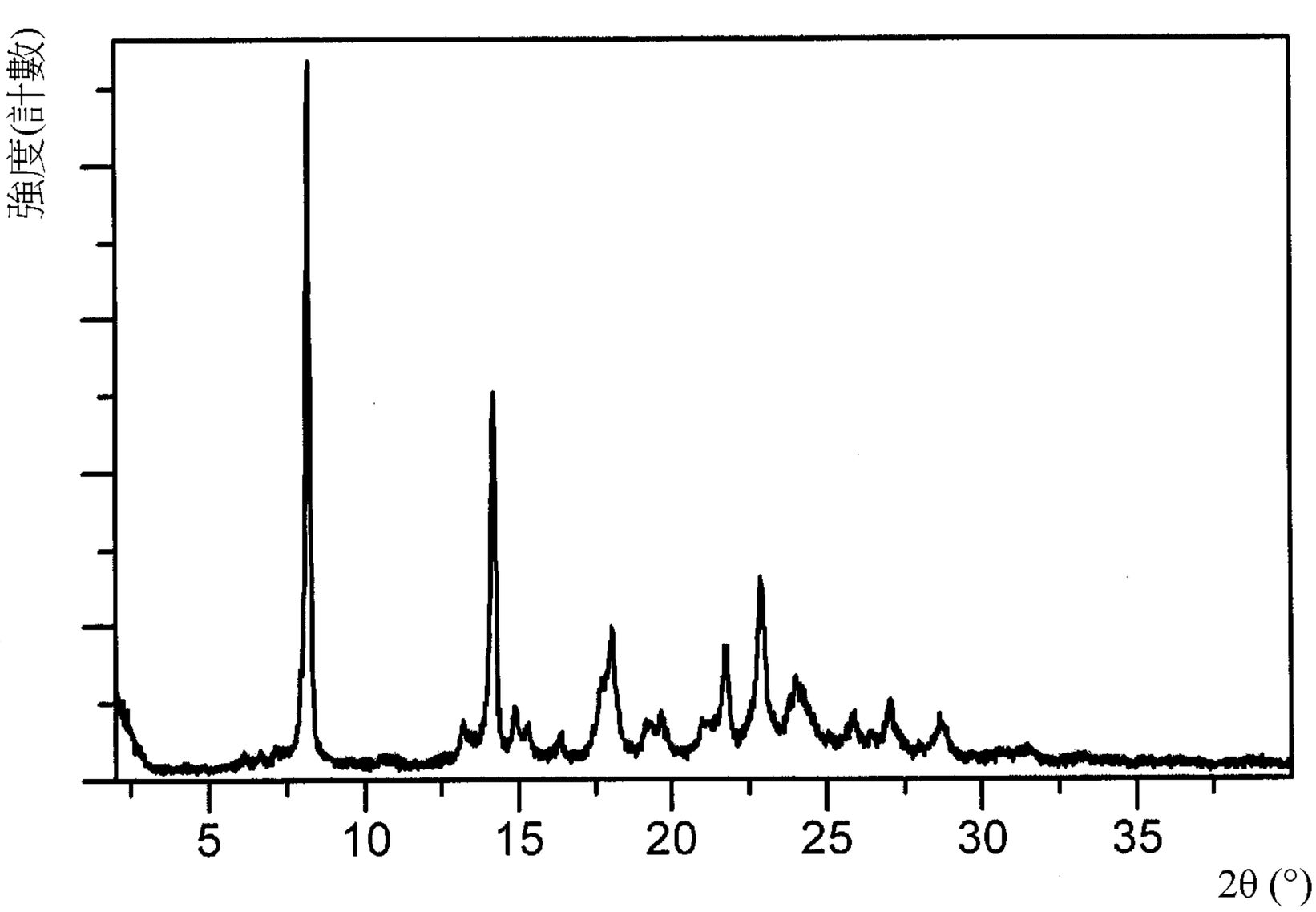
【圖 38】



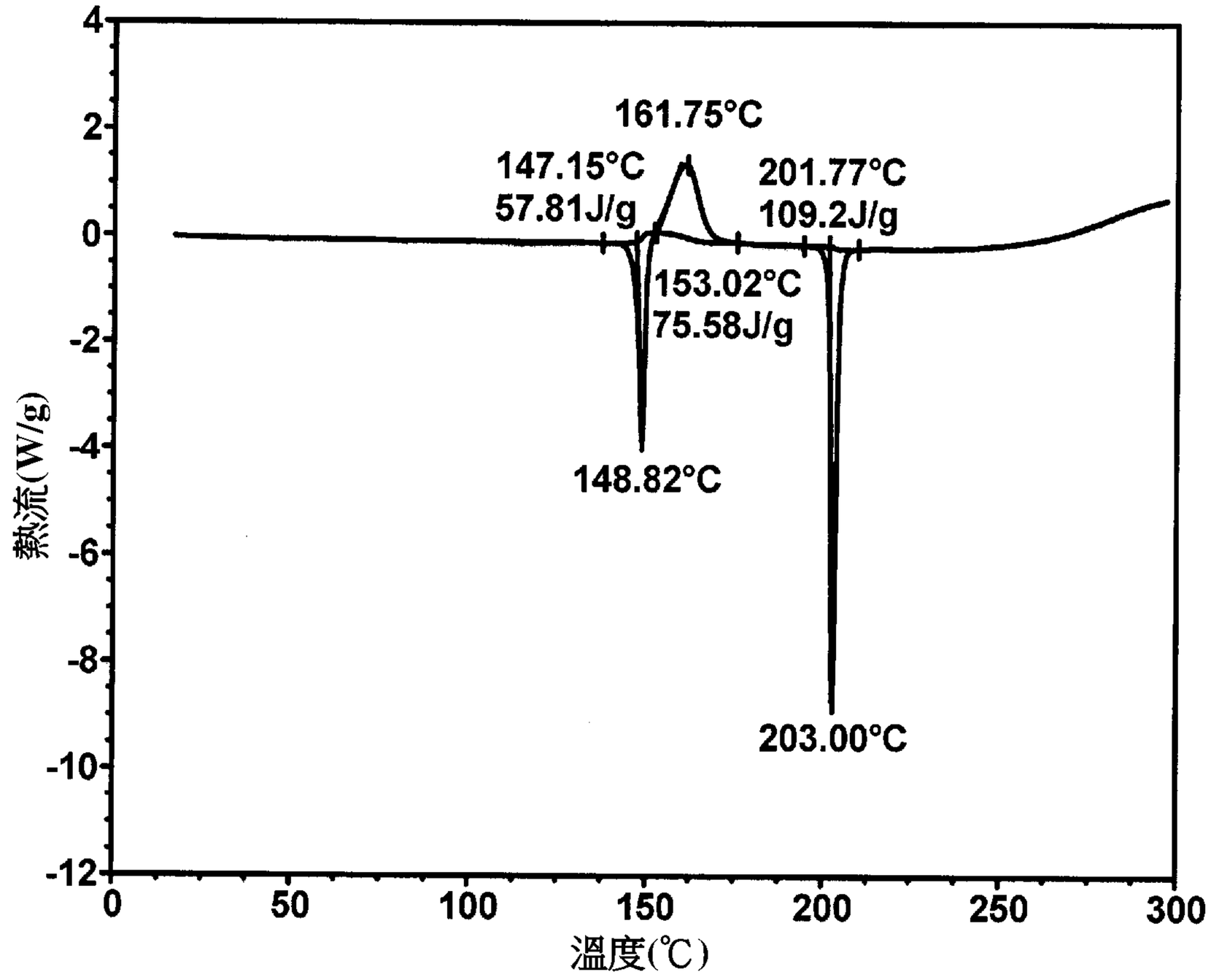
【圖 39】



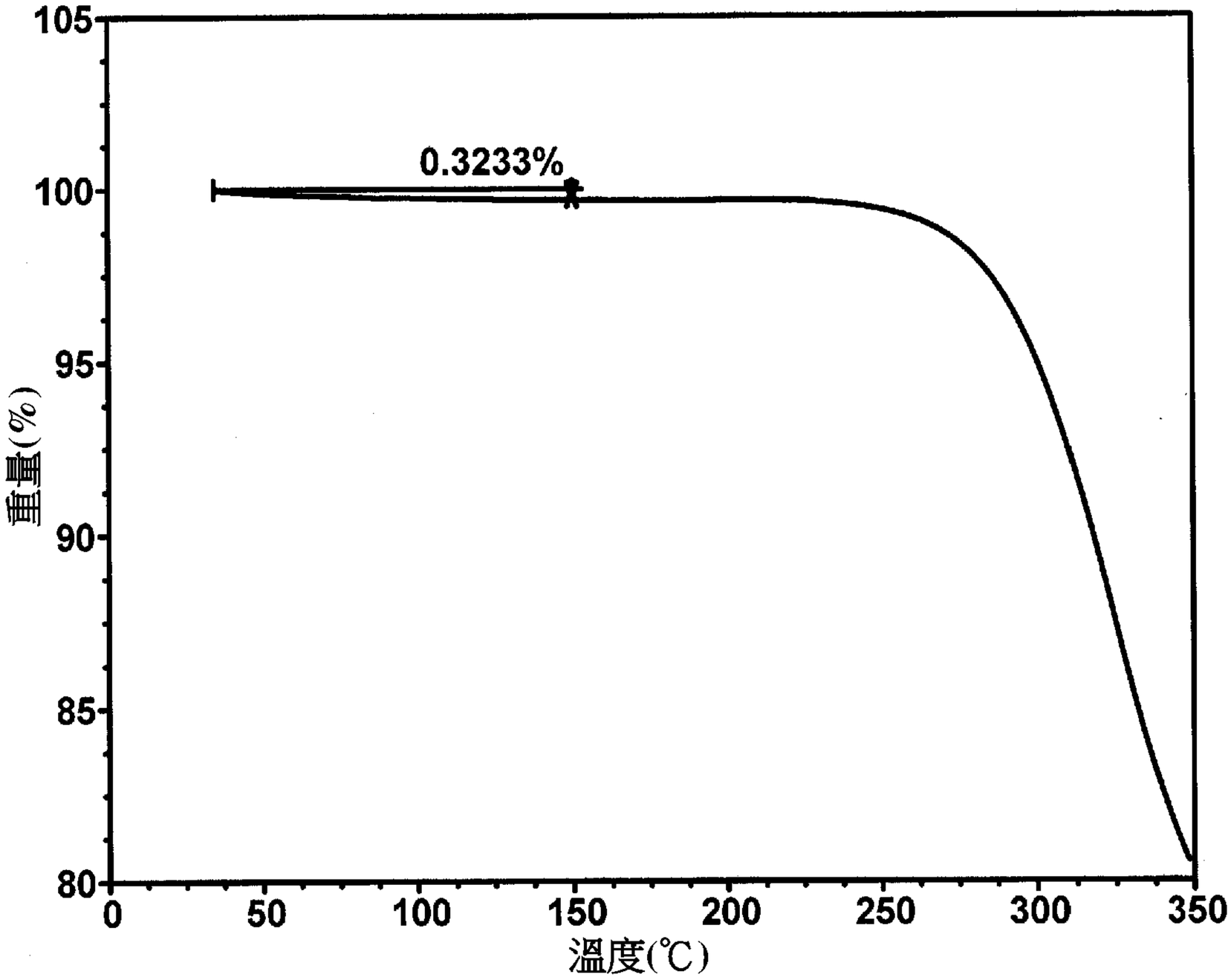
【圖 40】



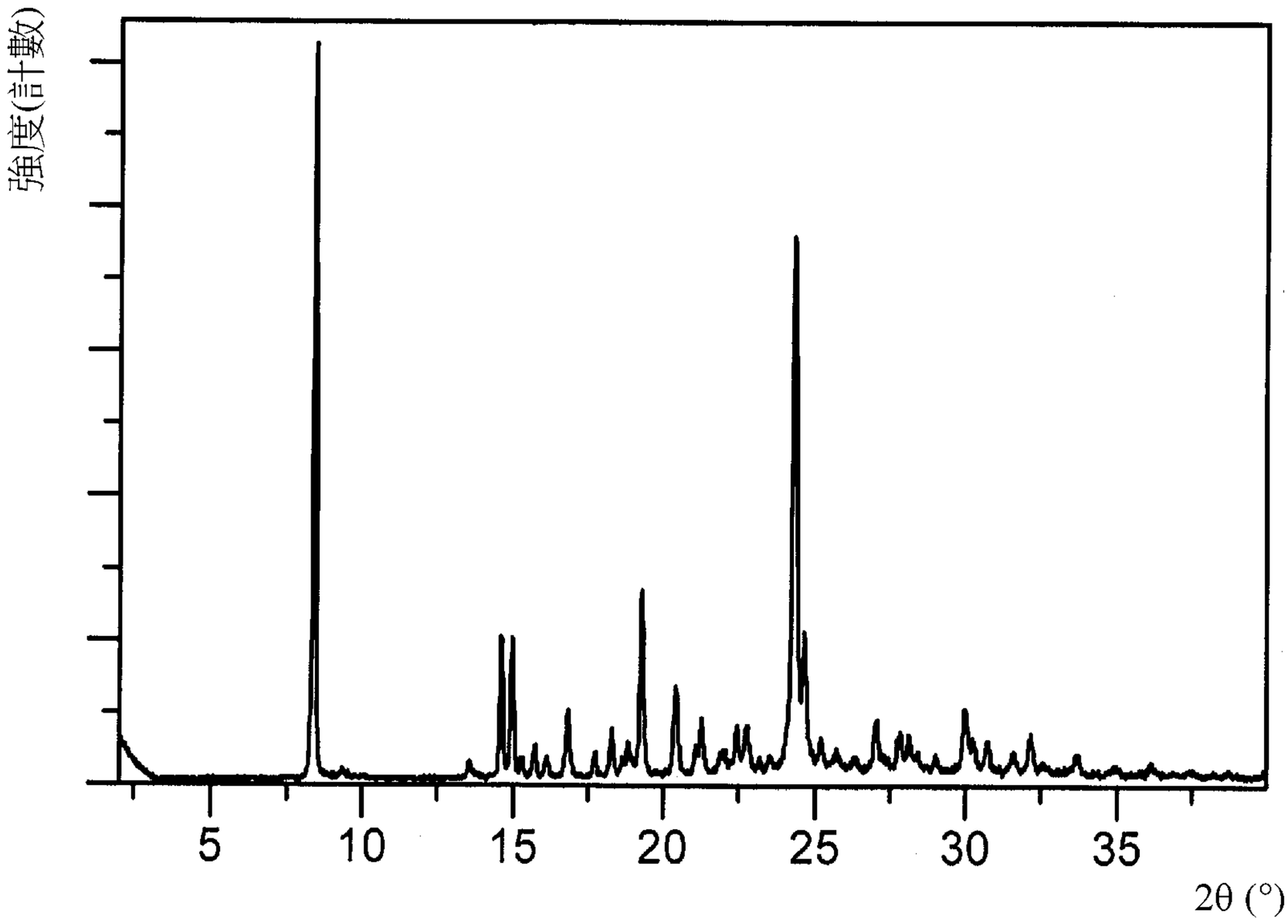
【圖 41】


161.75°C
147.15°C
57.81J/g
201.77°C
109.2J/g
153.02°C
75.58J/g
148.82°C
203.00°C
熱流(W/g)
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
0
50
100
150
200
250
300
溫度(℃)

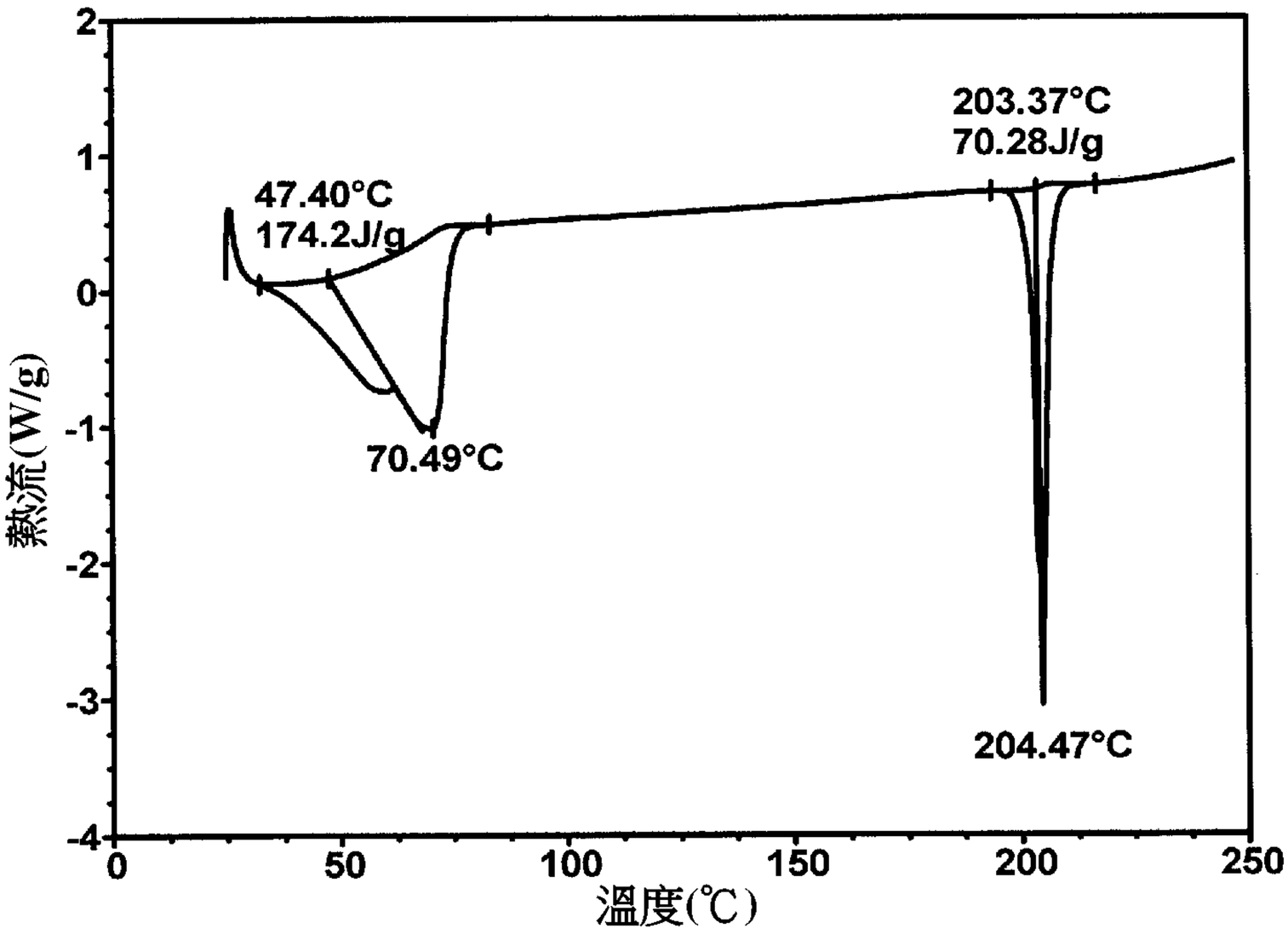
【圖 42】



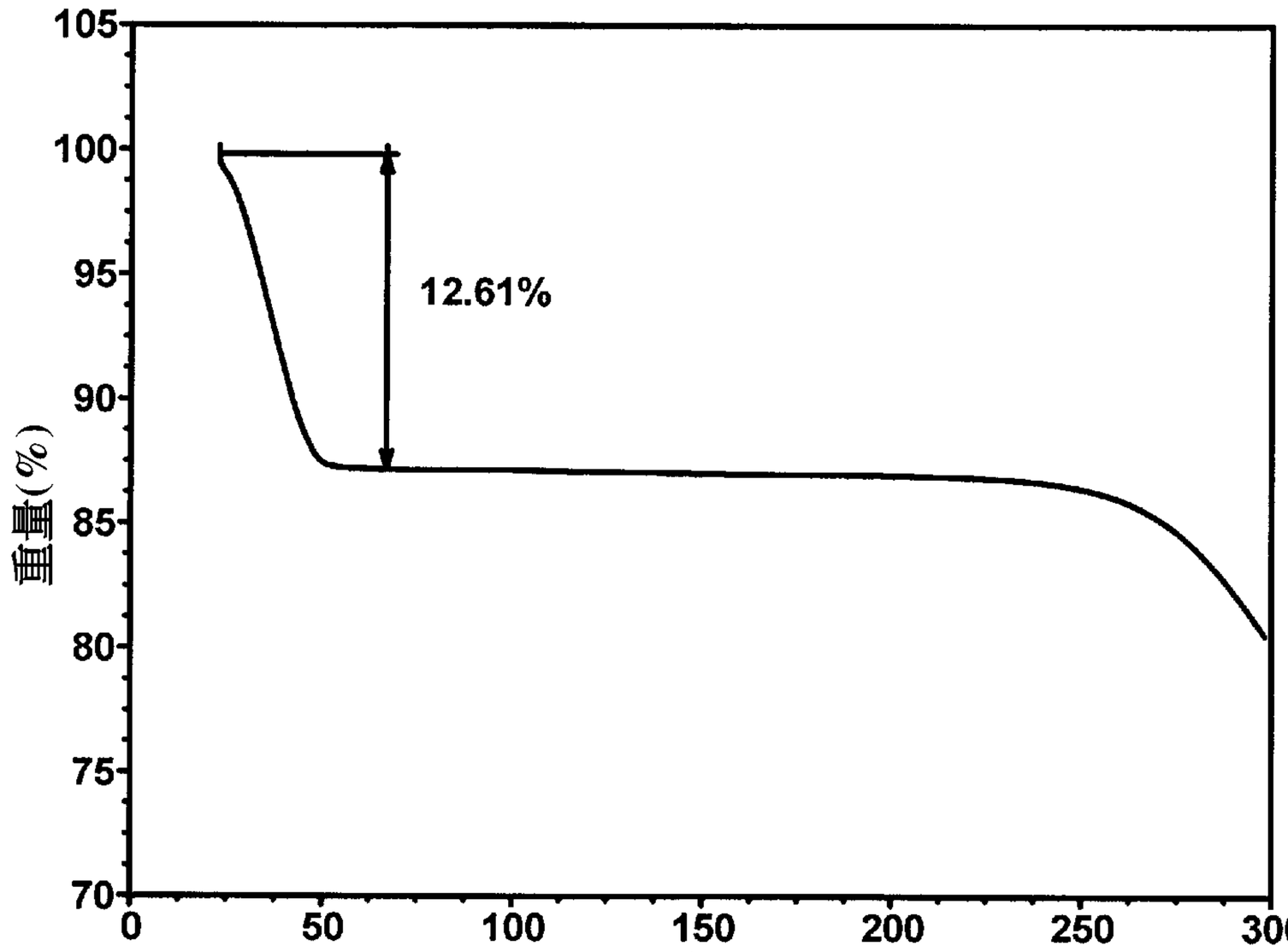
【圖 43】



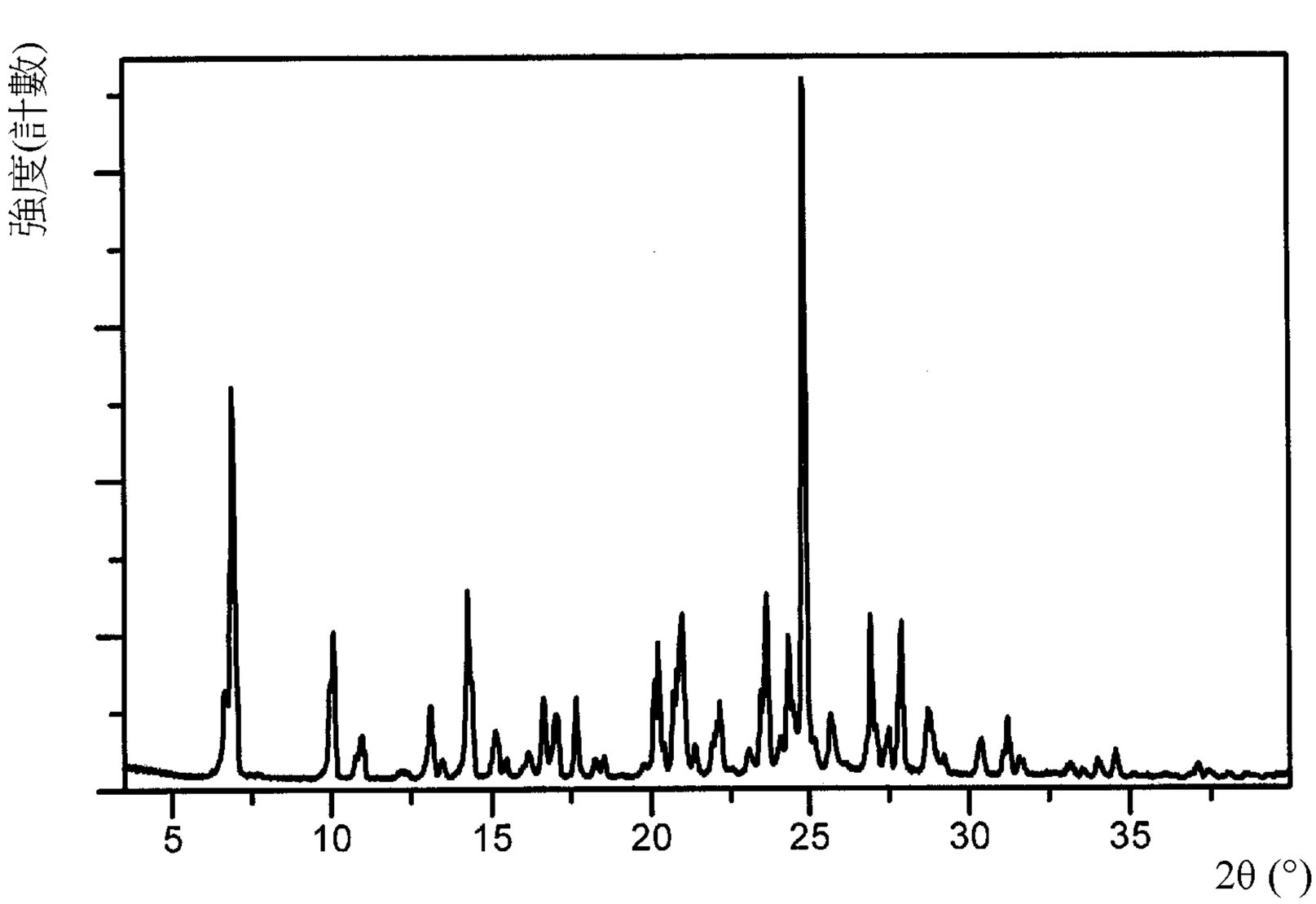
【圖 44】


47.40°C
174.2J/g
70.49°C
203.37°C
70.28J/g
204.47°C
熱流(W/g)
溫度(℃)
2
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250

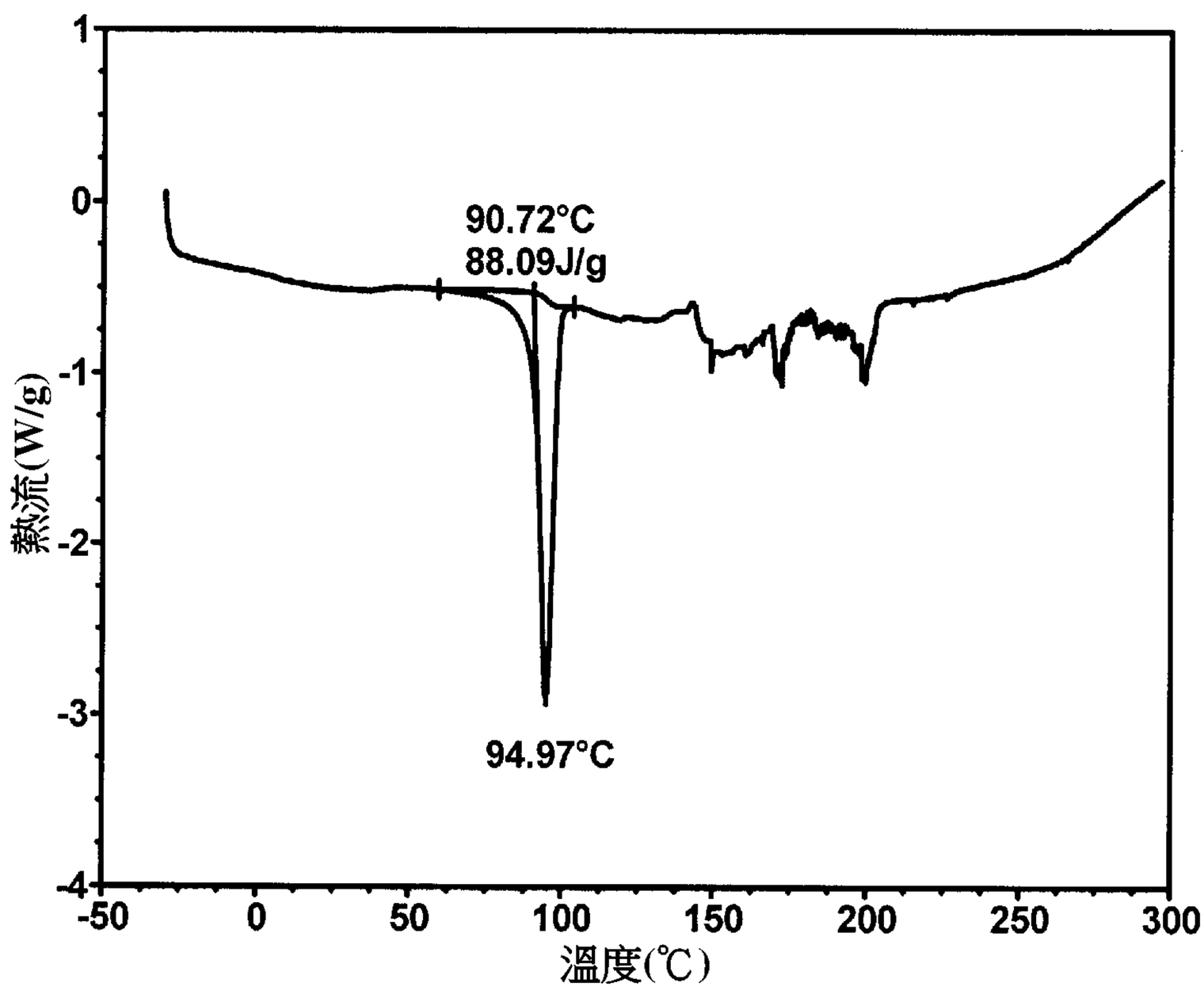
【圖 45】



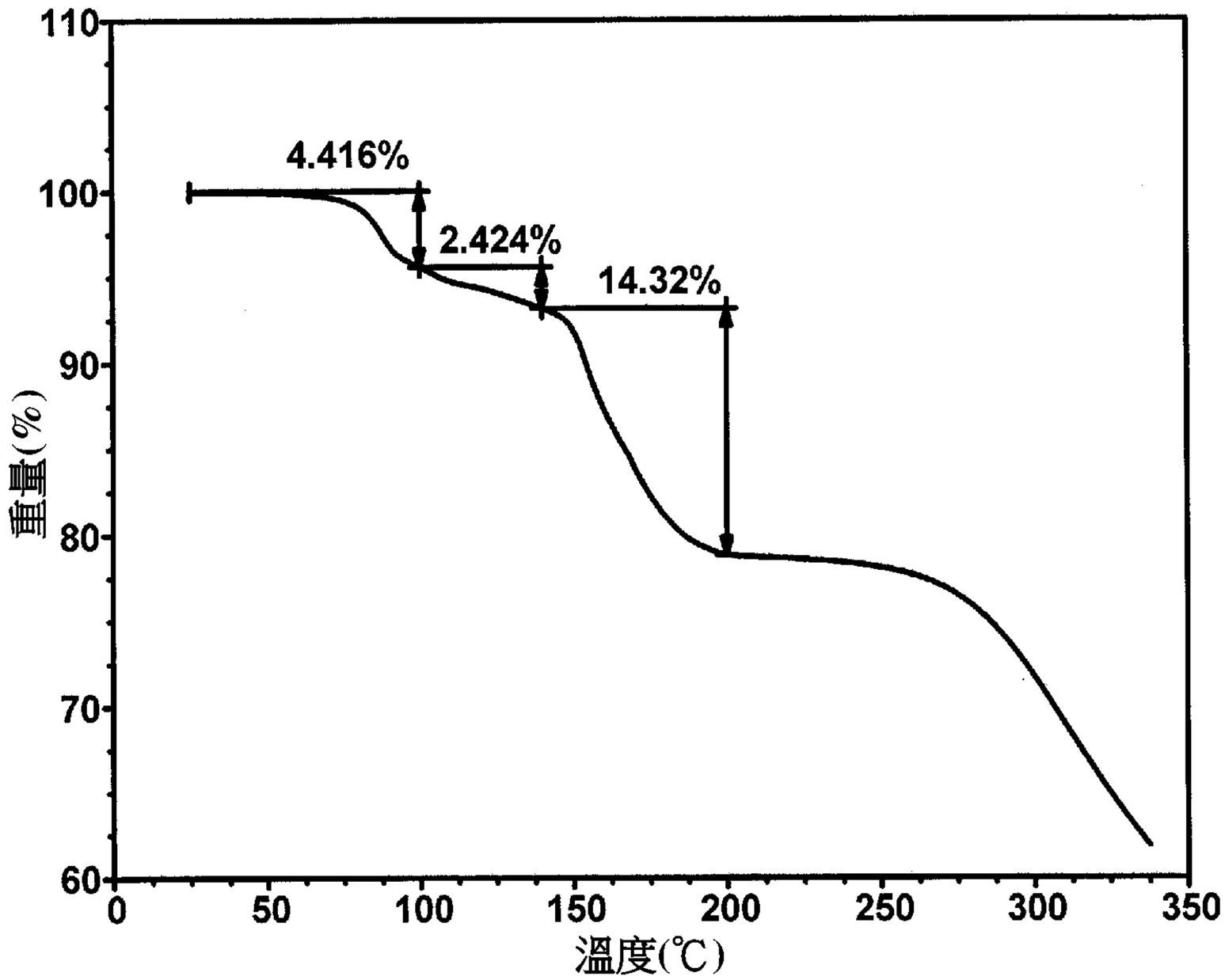
【圖 46】



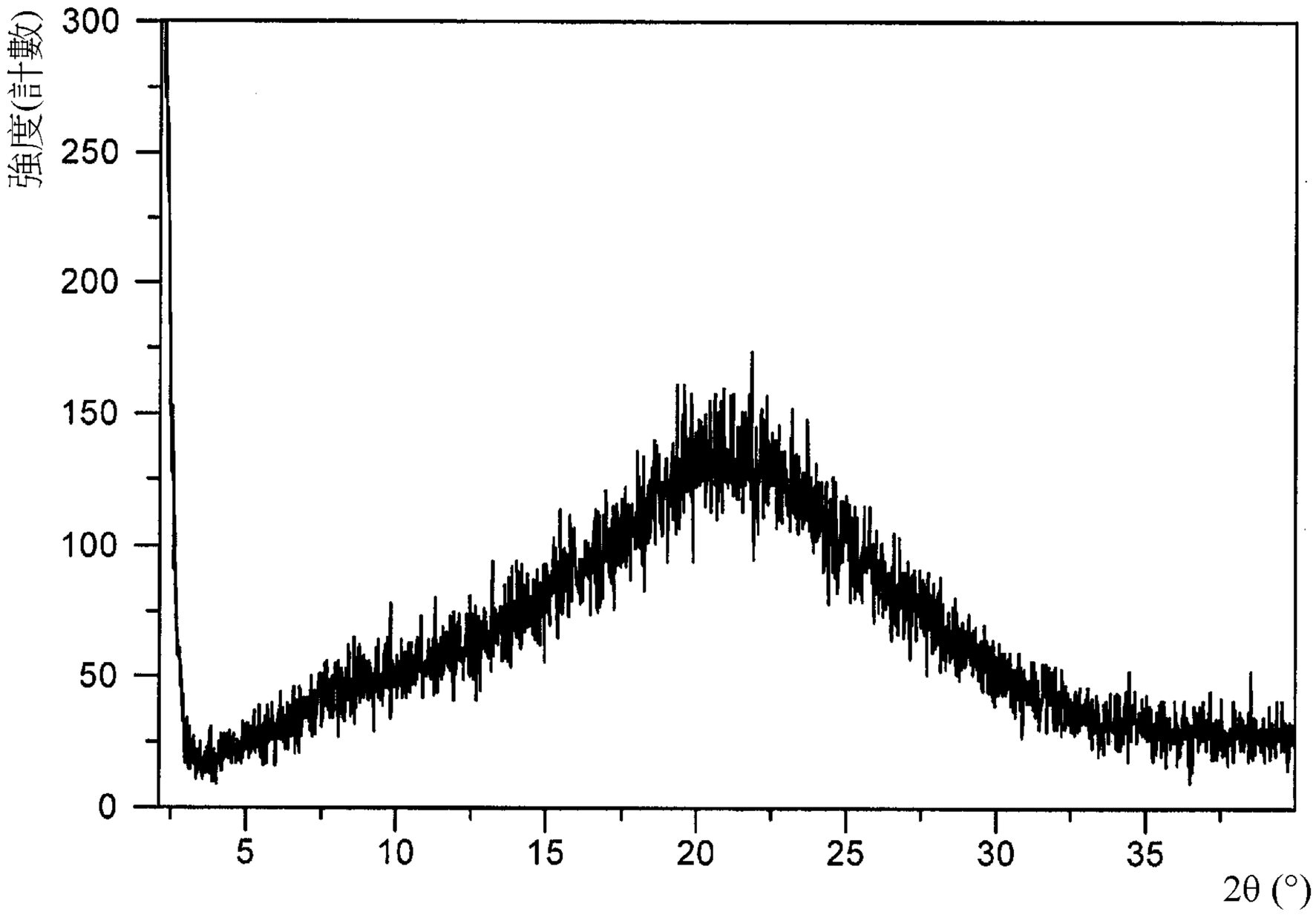
【圖 47】



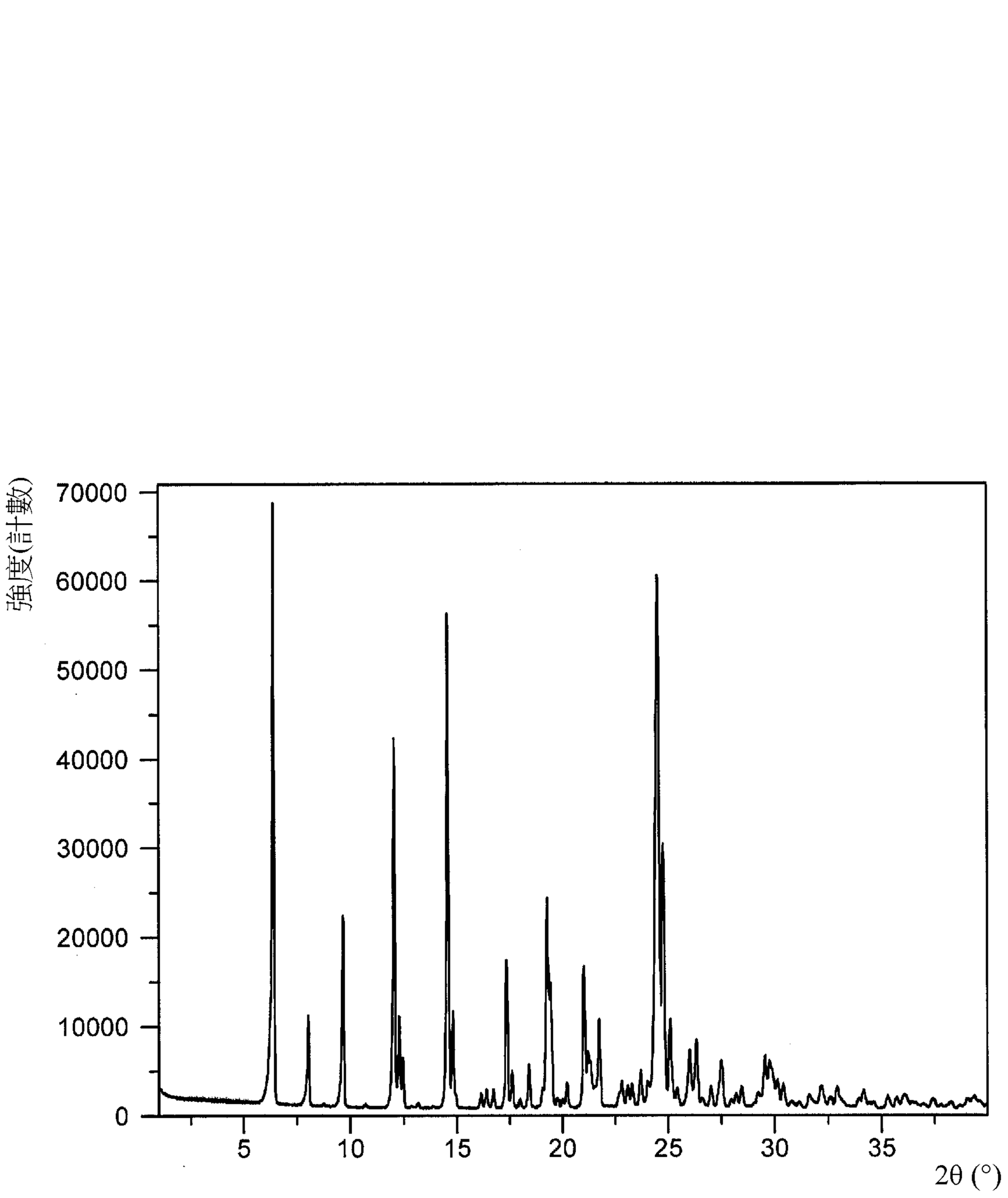
【圖 48】


4.416%
2.424%
14.32%
重量(%)
110
100
90
80
70
60
0
50
100
150
200
250
300
350
溫度(℃)

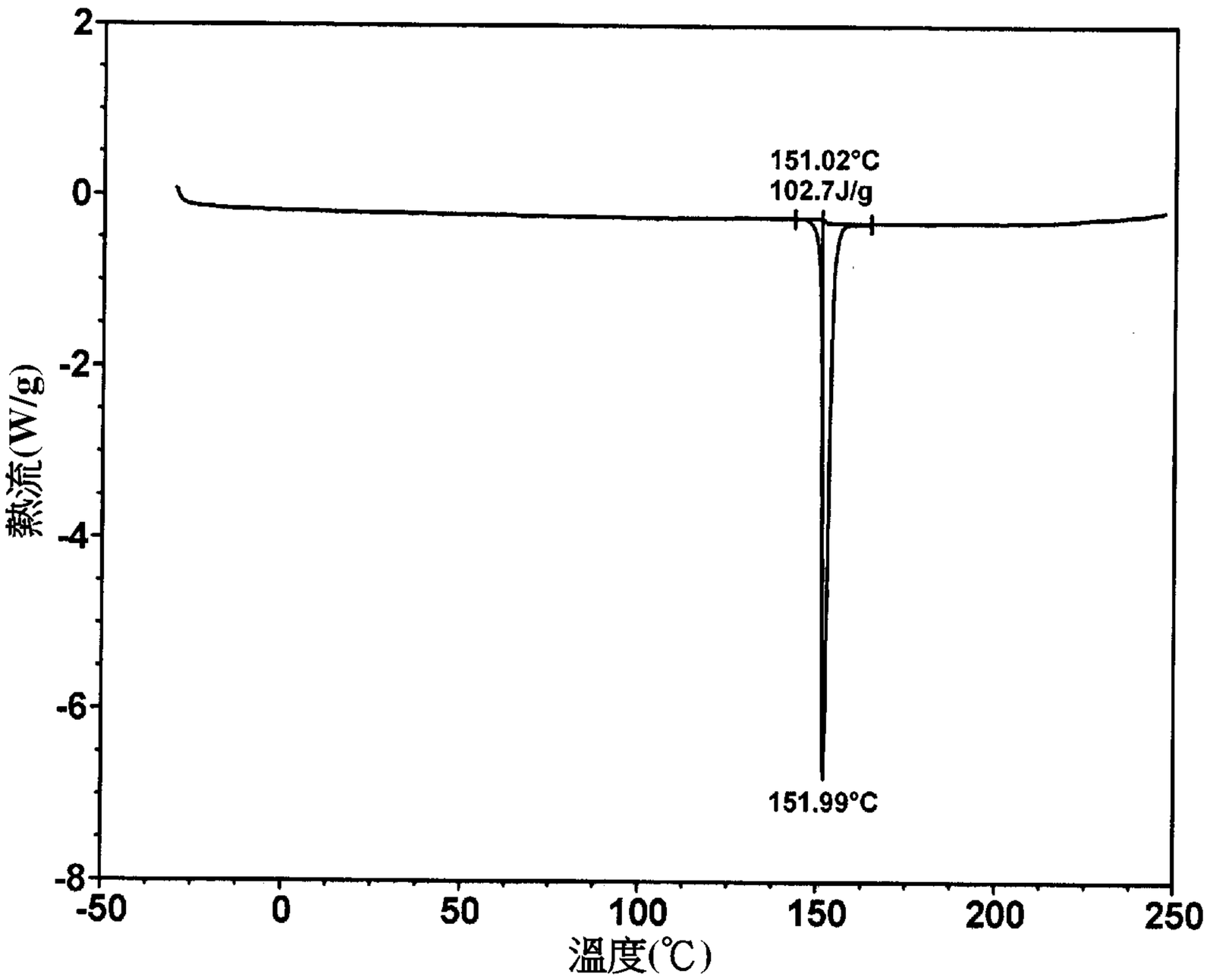
【圖 49】



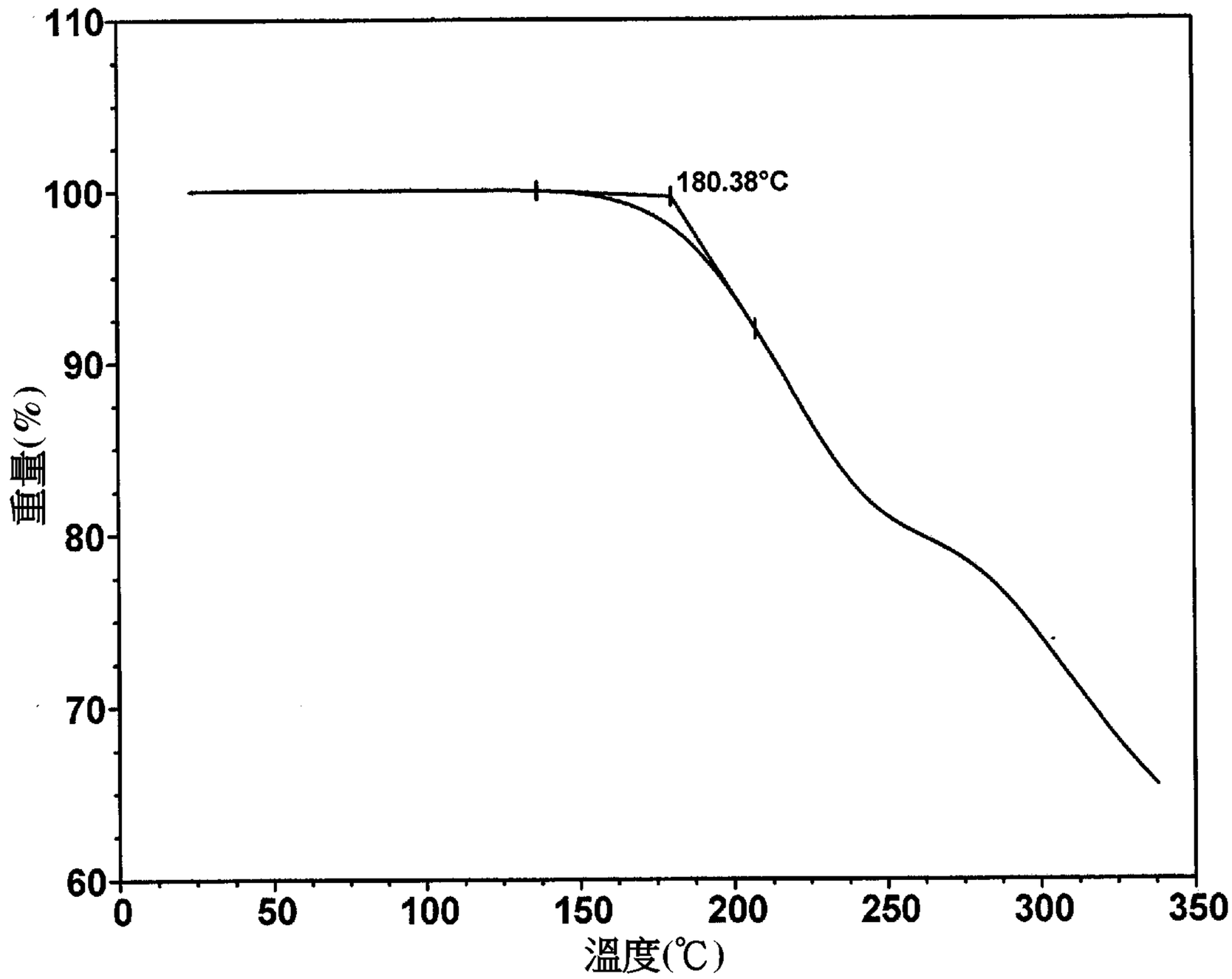
【圖 50】


強度(計數)
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

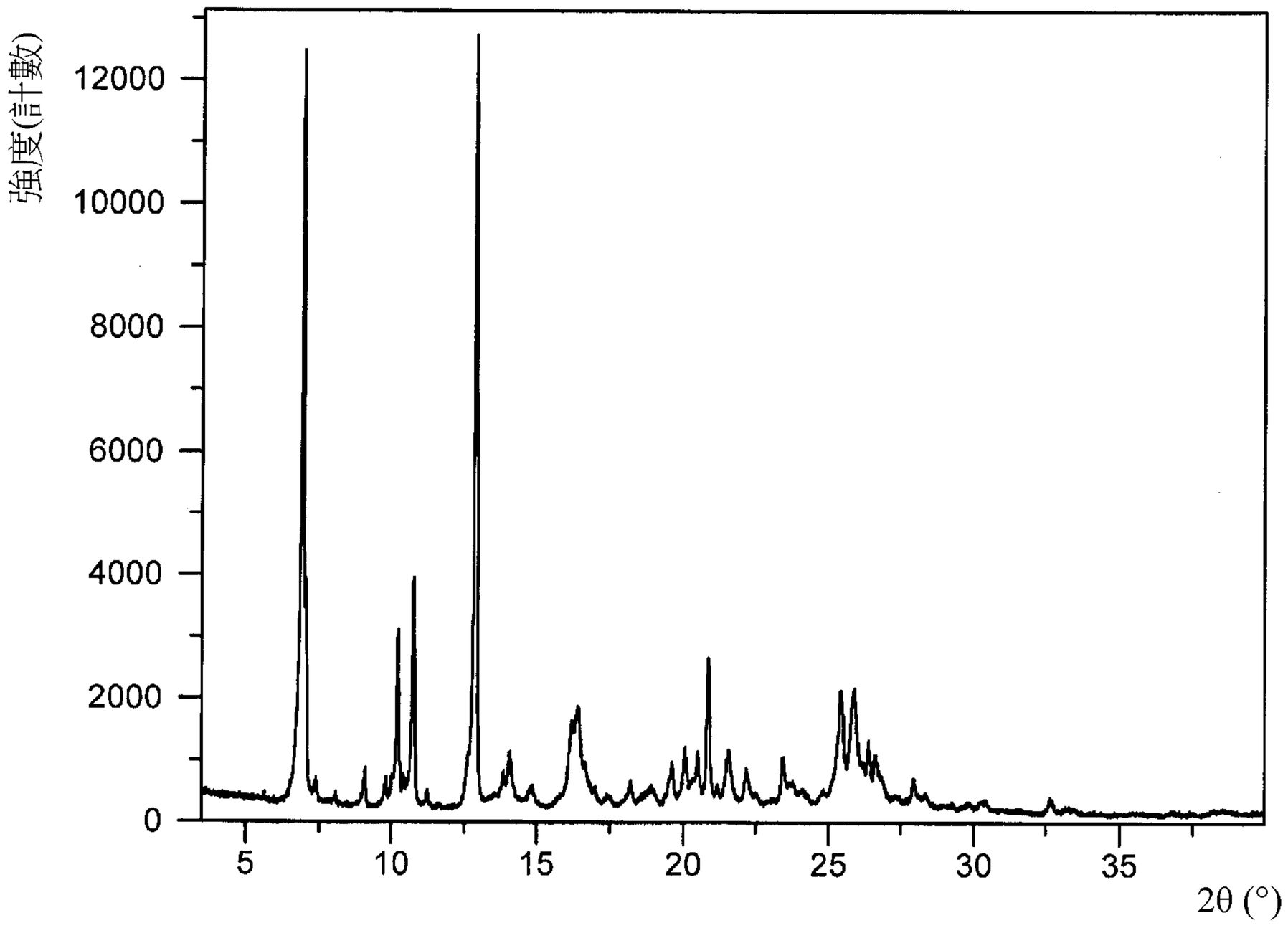
【圖 51】



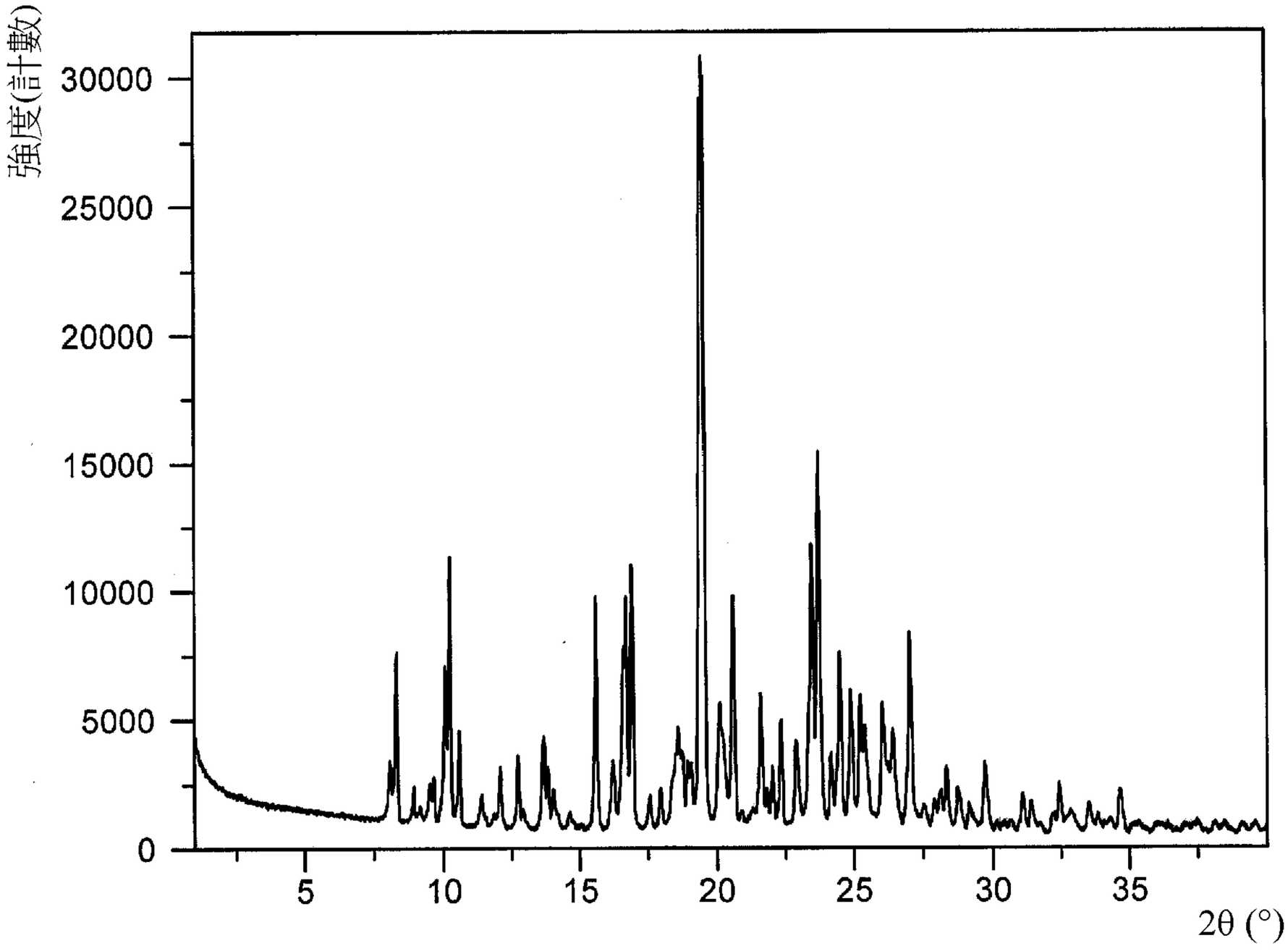
【圖 52】



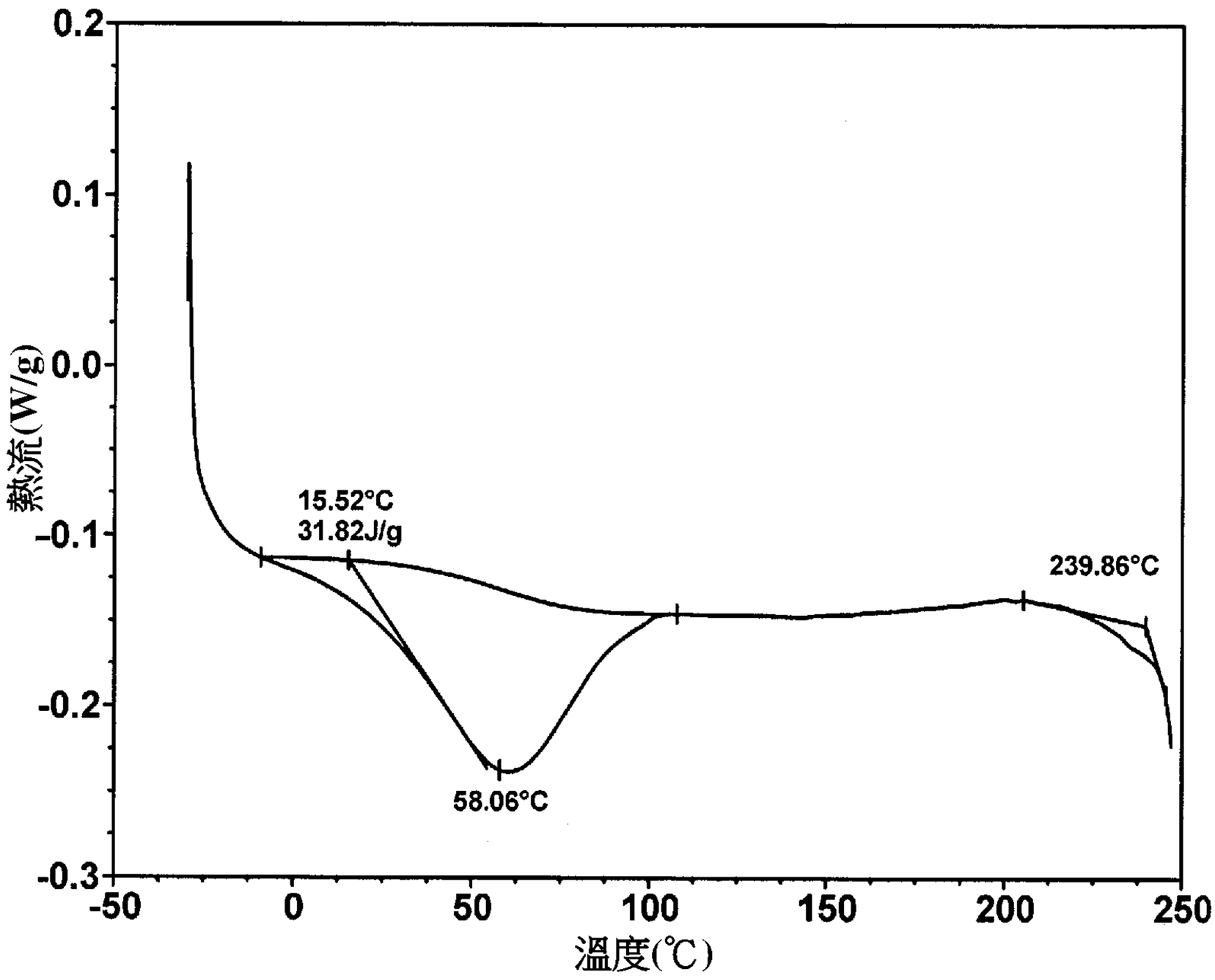
【圖 53】



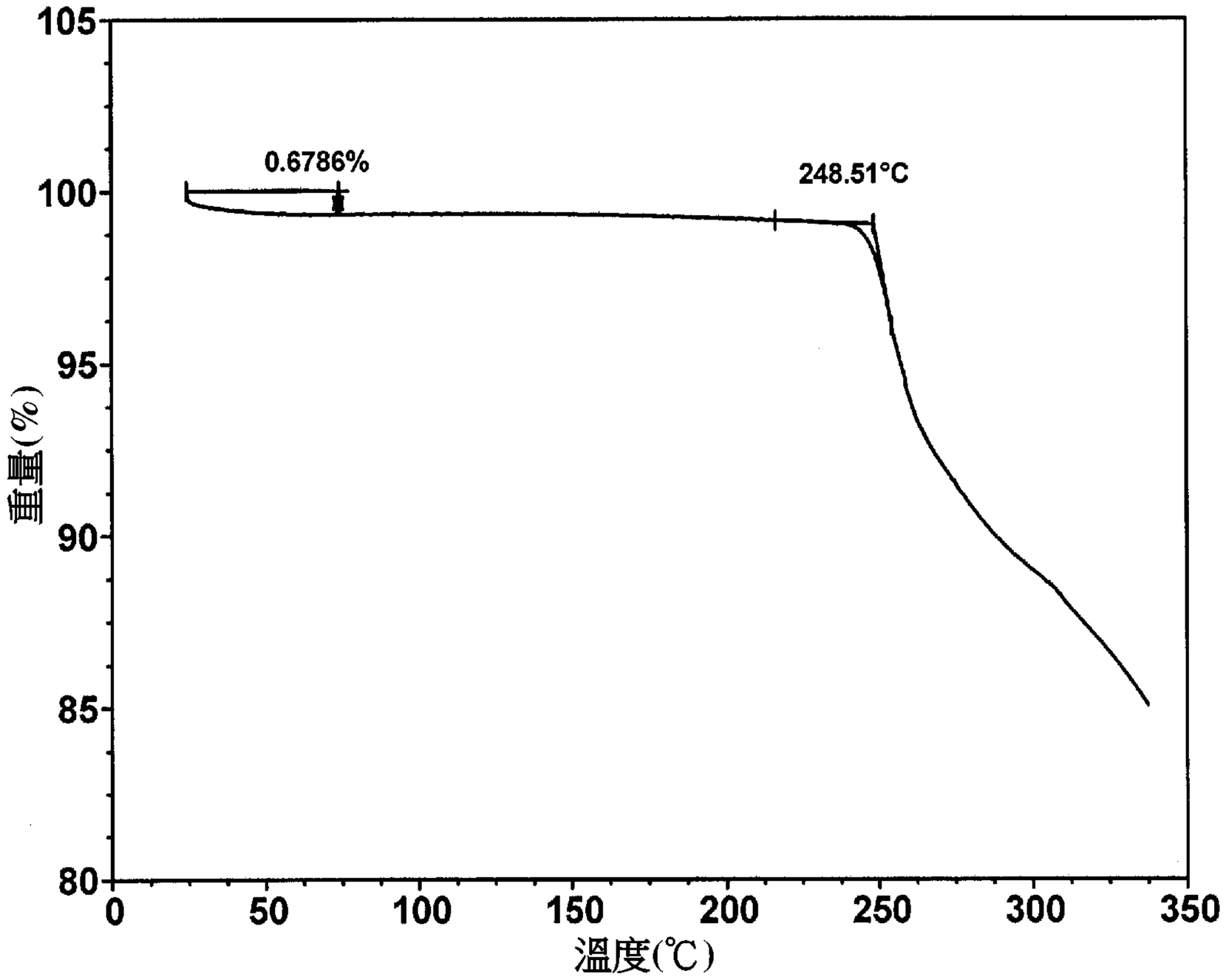
【圖 54】



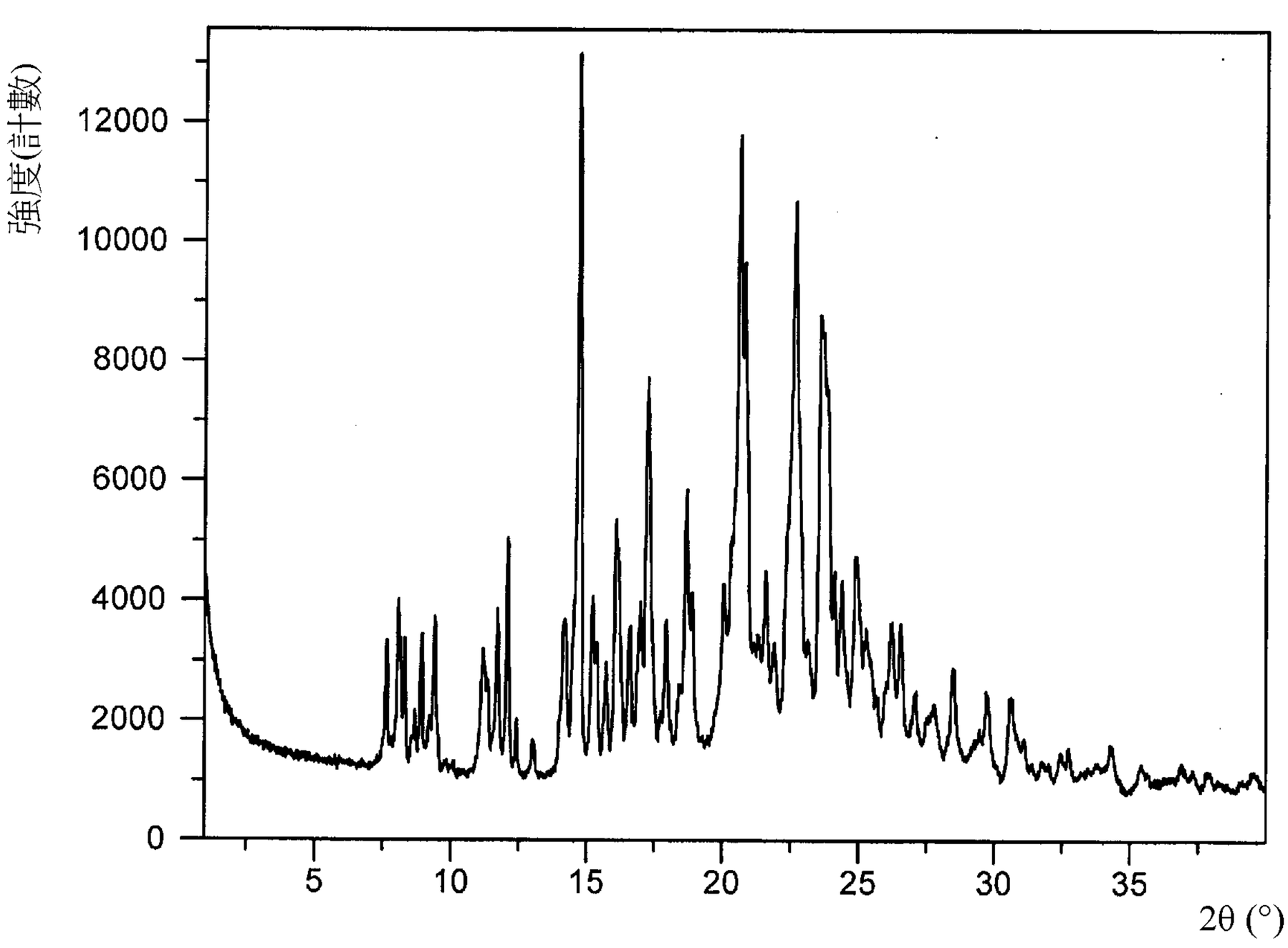
【圖 55】


0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
熱流(W/g)
15.52°C
31.82J/g
58.06°C
239.86°C
-50
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)

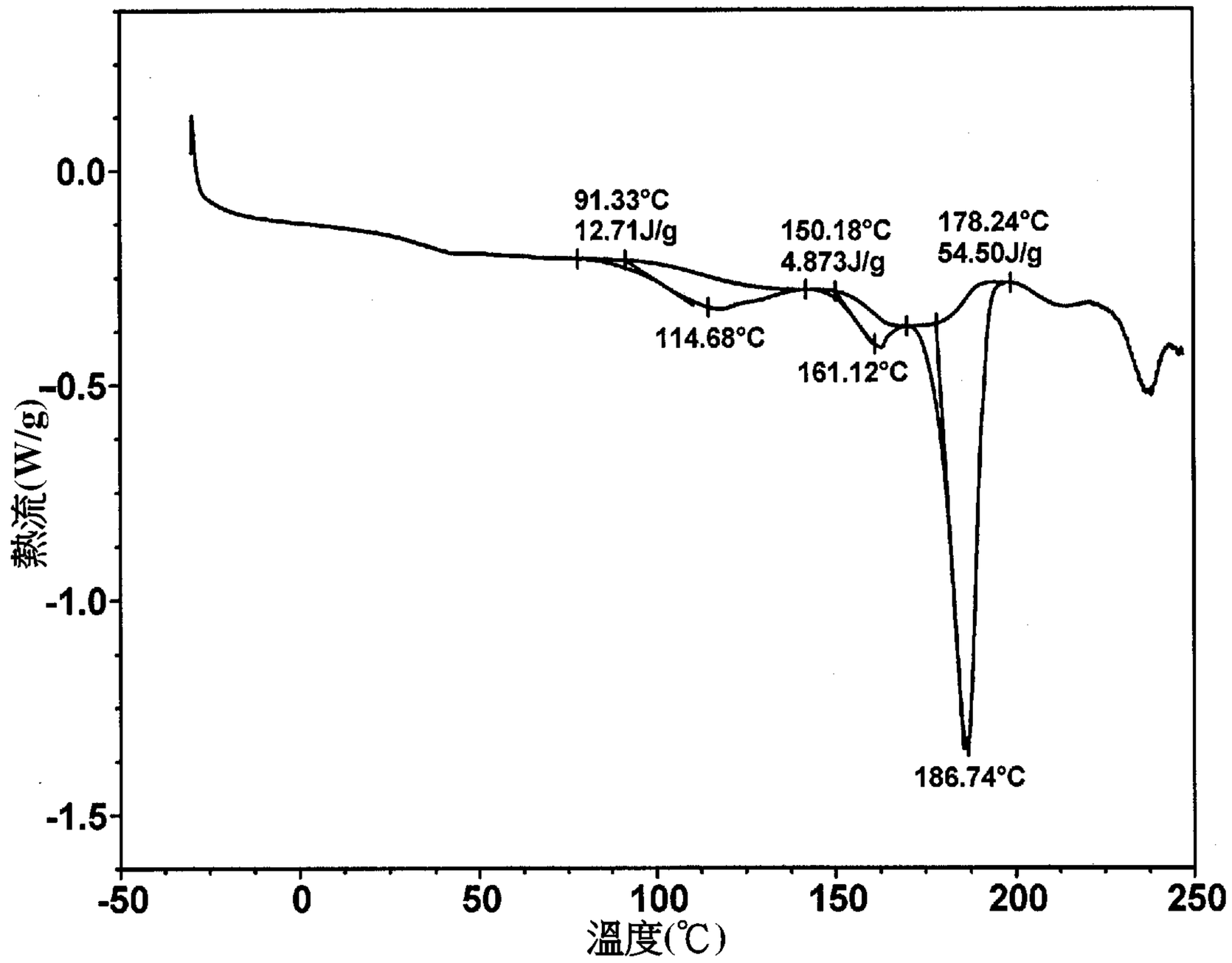
【圖 56】


105
100
95
90
85
80
0.6786%
248.51°C
重量(%)
0
50
100
150
200
250
300
350
溫度(℃)

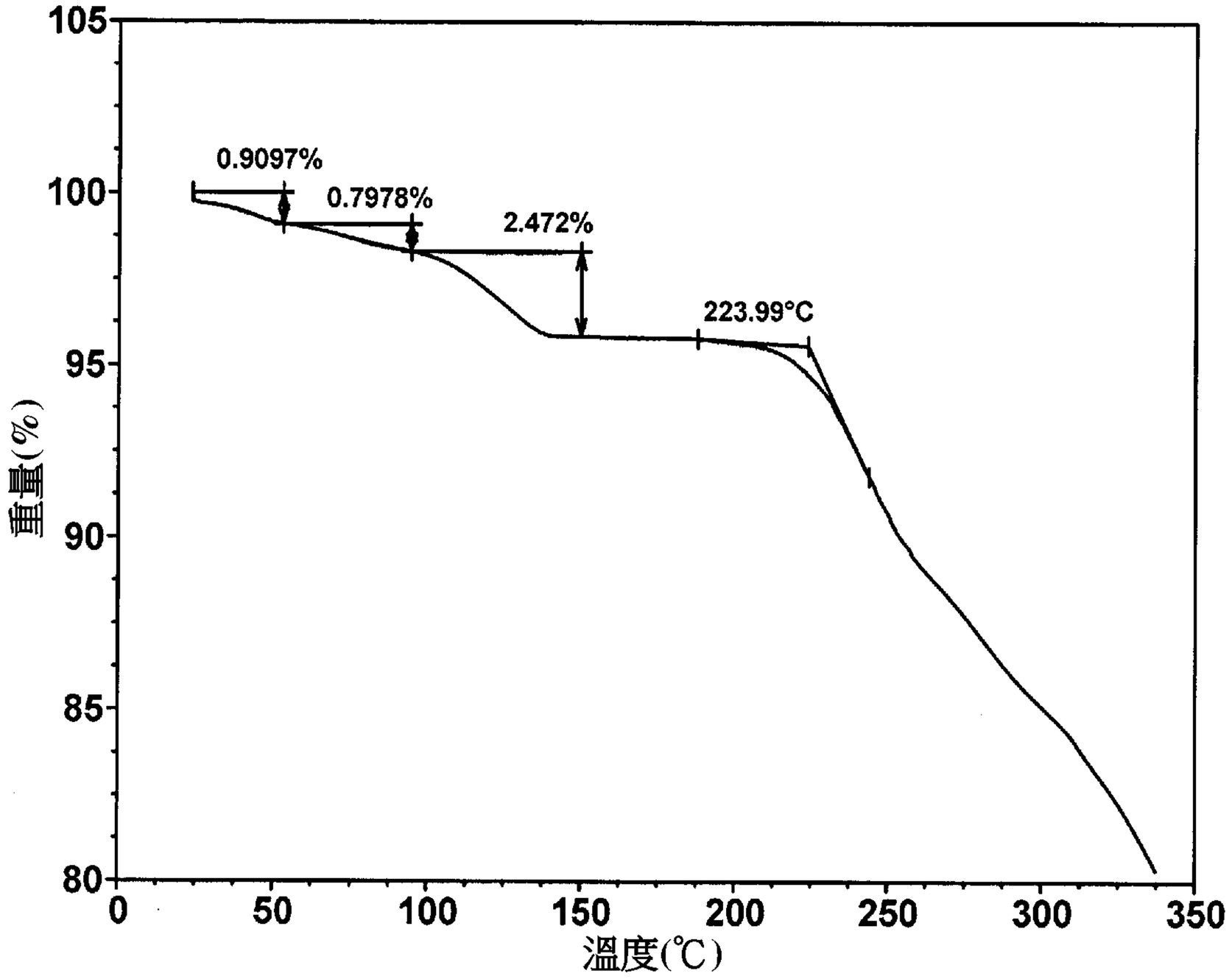
【圖 57】



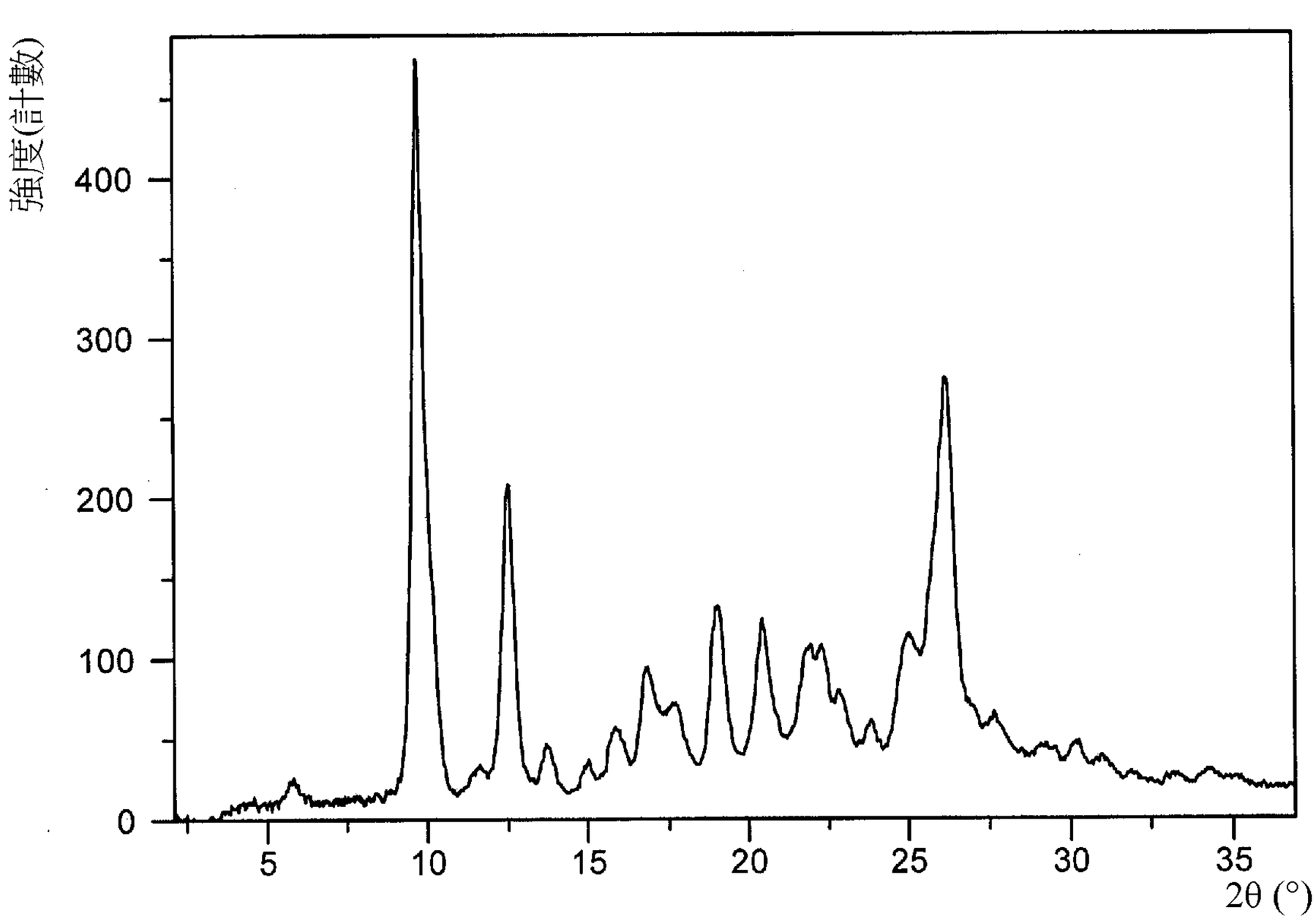
【圖 58】


91.33°C
12.71J/g
114.68°C
150.18°C
4.873J/g
161.12°C
178.24°C
54.50J/g
186.74°C
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
熱流(W/g)
-50
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)

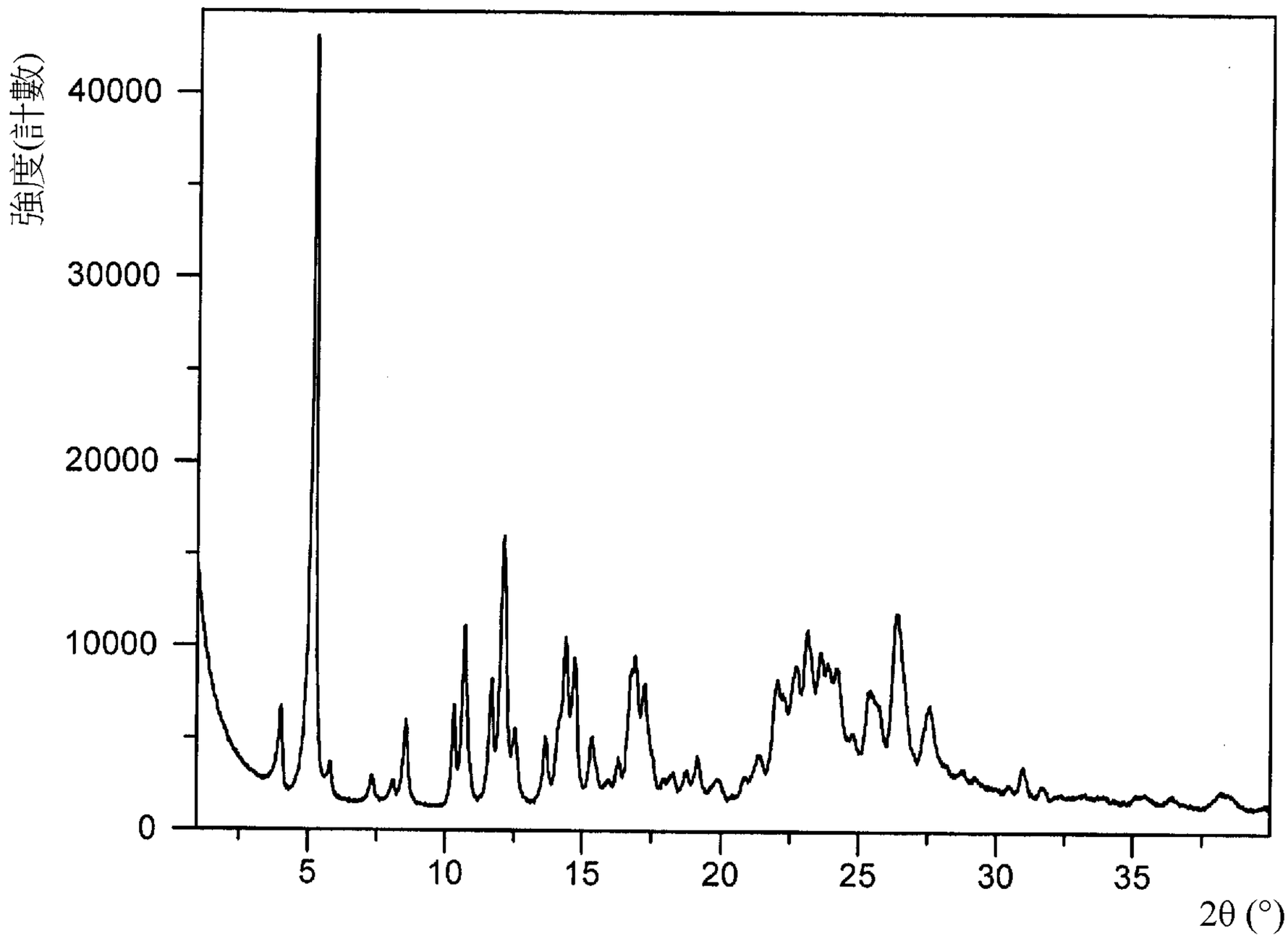
【圖 59】


105
100
95
90
85
80
0.9097%
0.7978%
2.472%
223.99°C
重量(%)
0
50
100
150
200
250
300
350
溫度(℃)

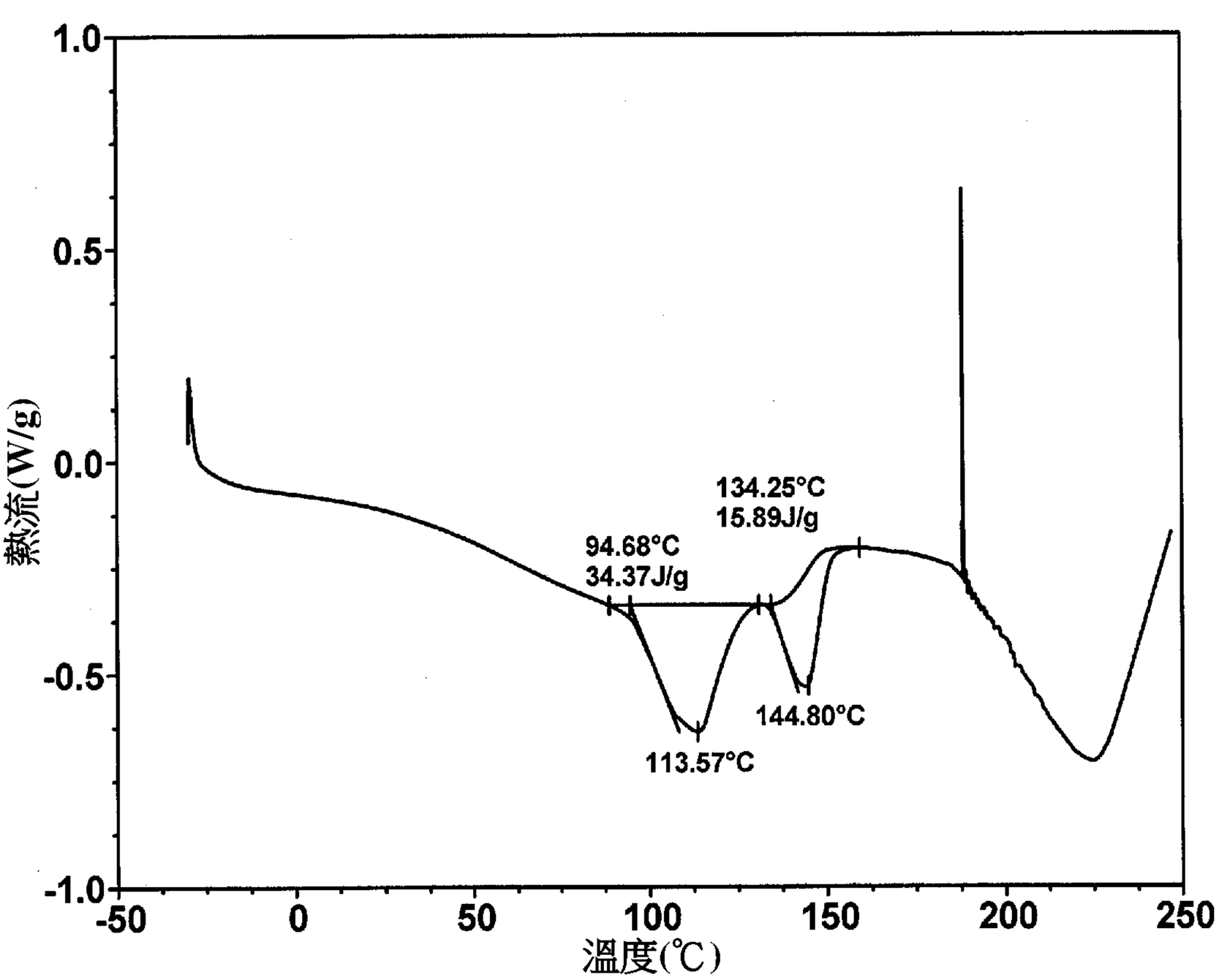
【圖 60】



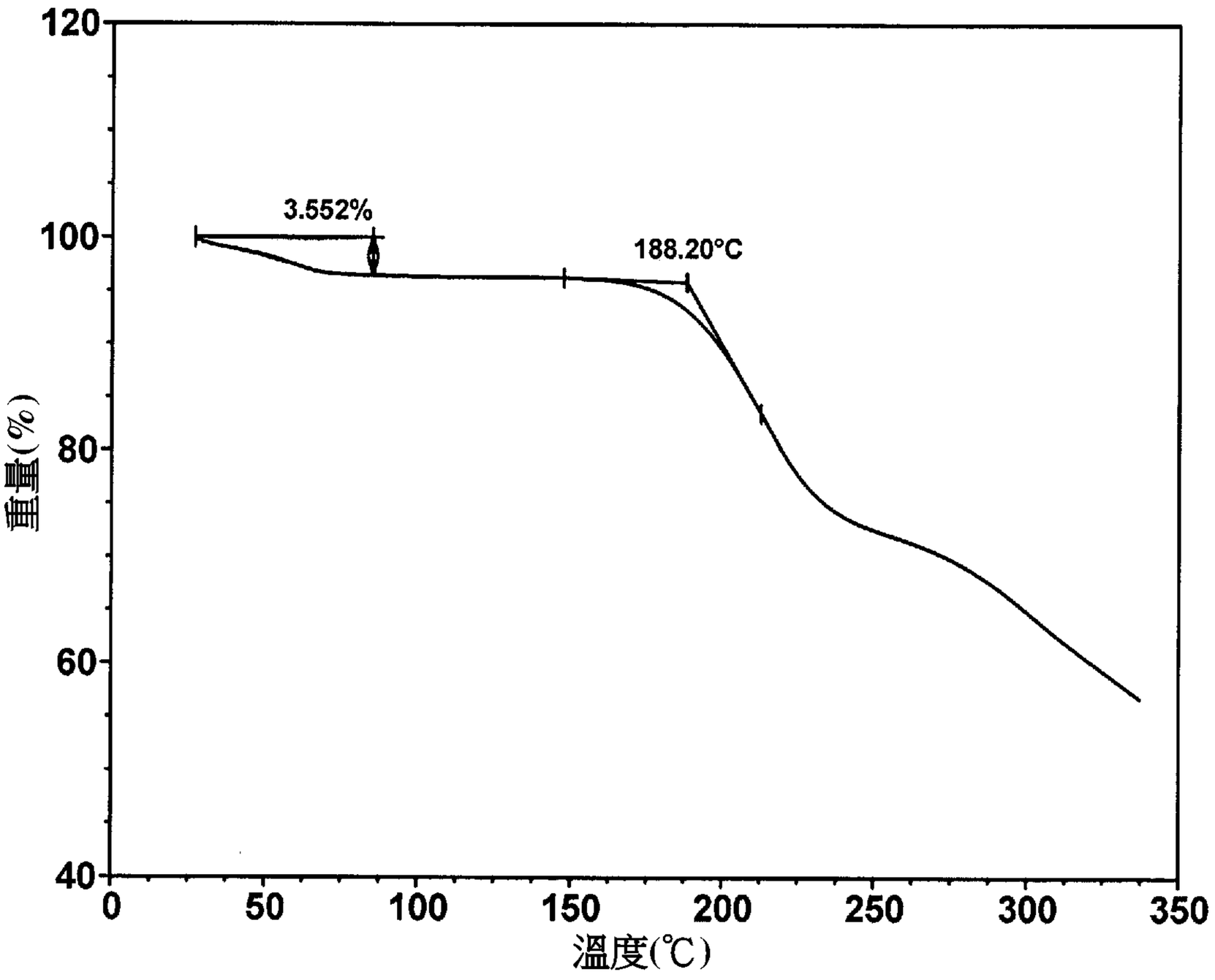
【圖 61】



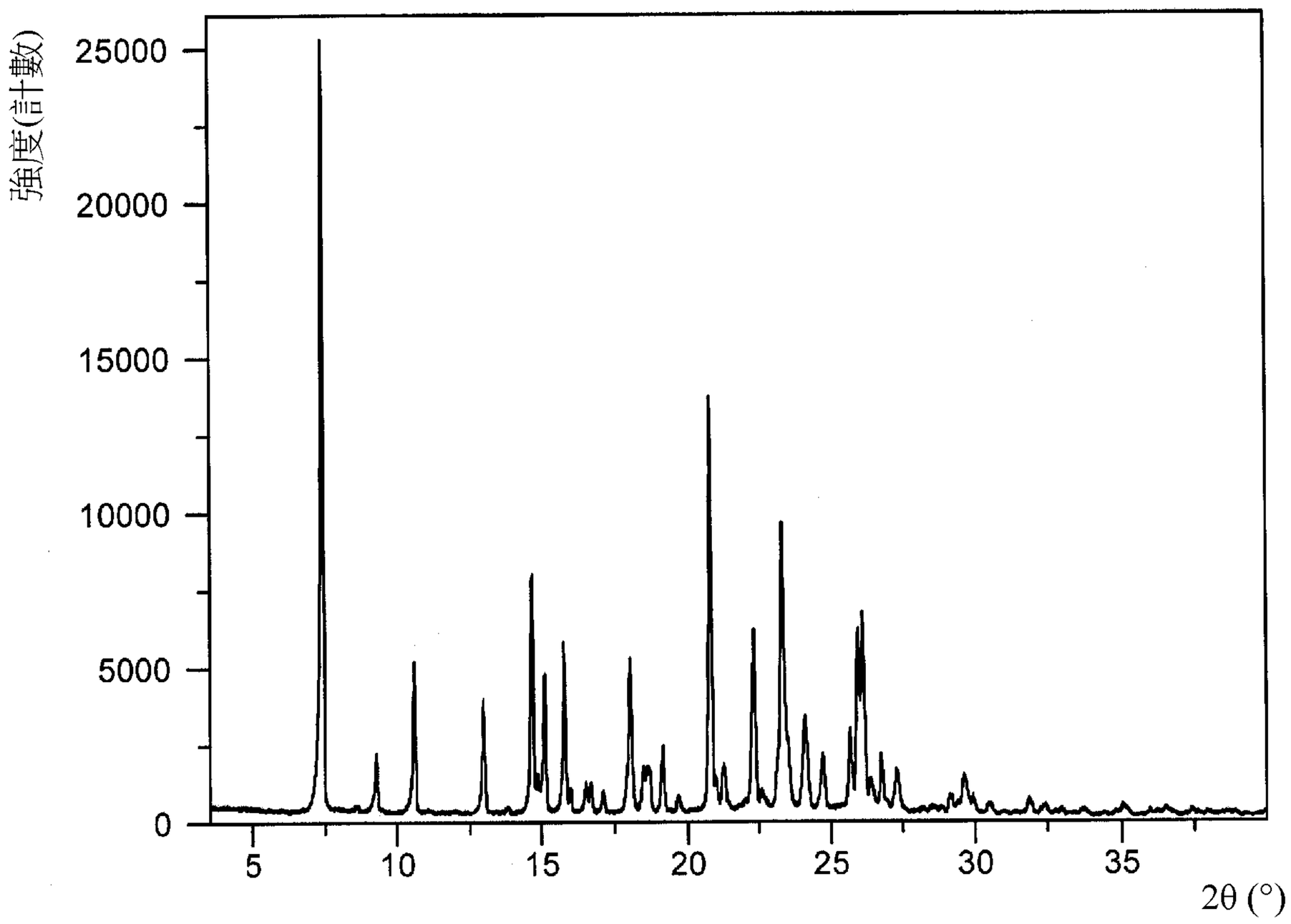
【圖 62】


1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
熱流(W/g)
-50
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)
94.68°C
34.37J/g
134.25°C
15.89J/g
113.57°C
144.80°C

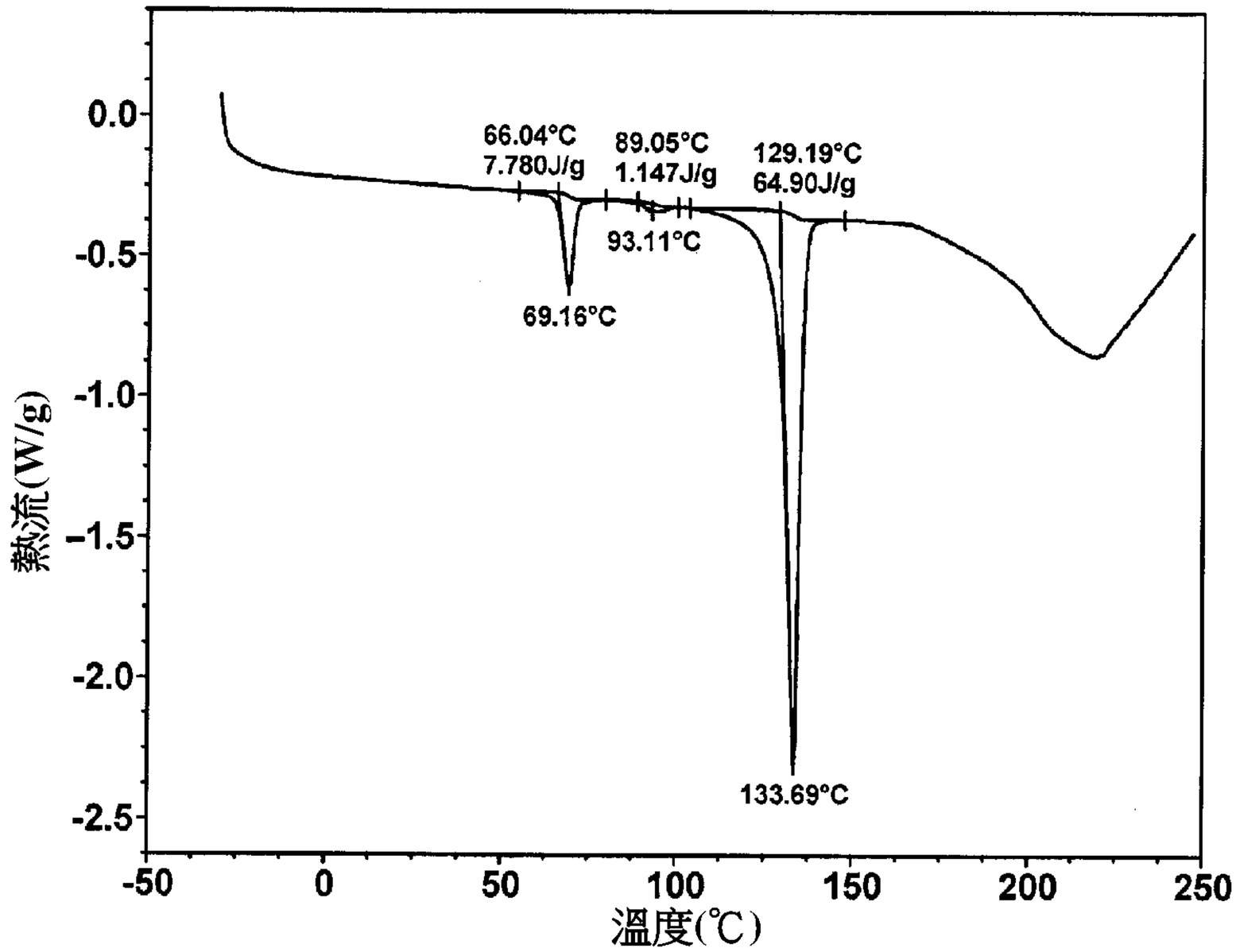
【圖 63】



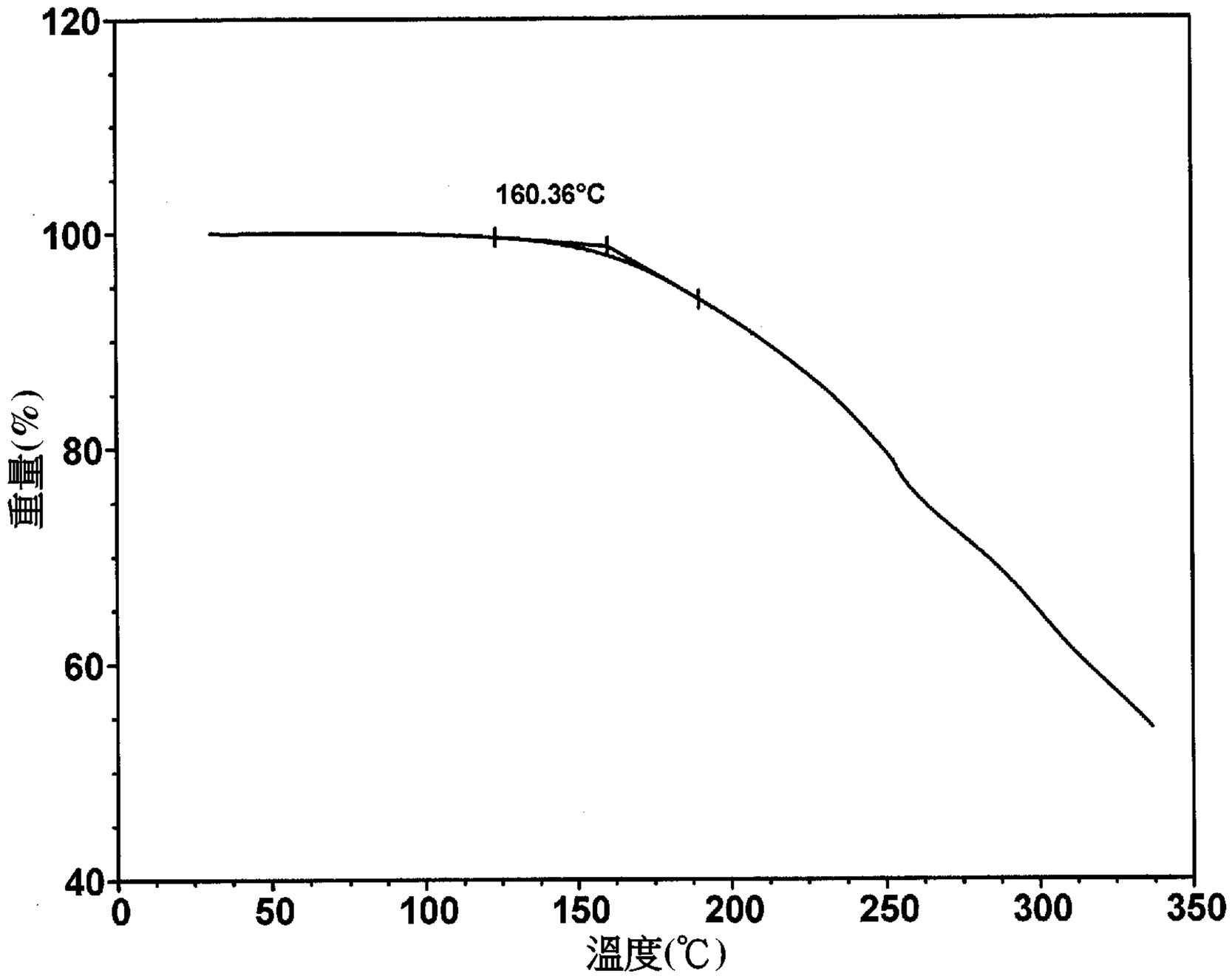
【圖 64】



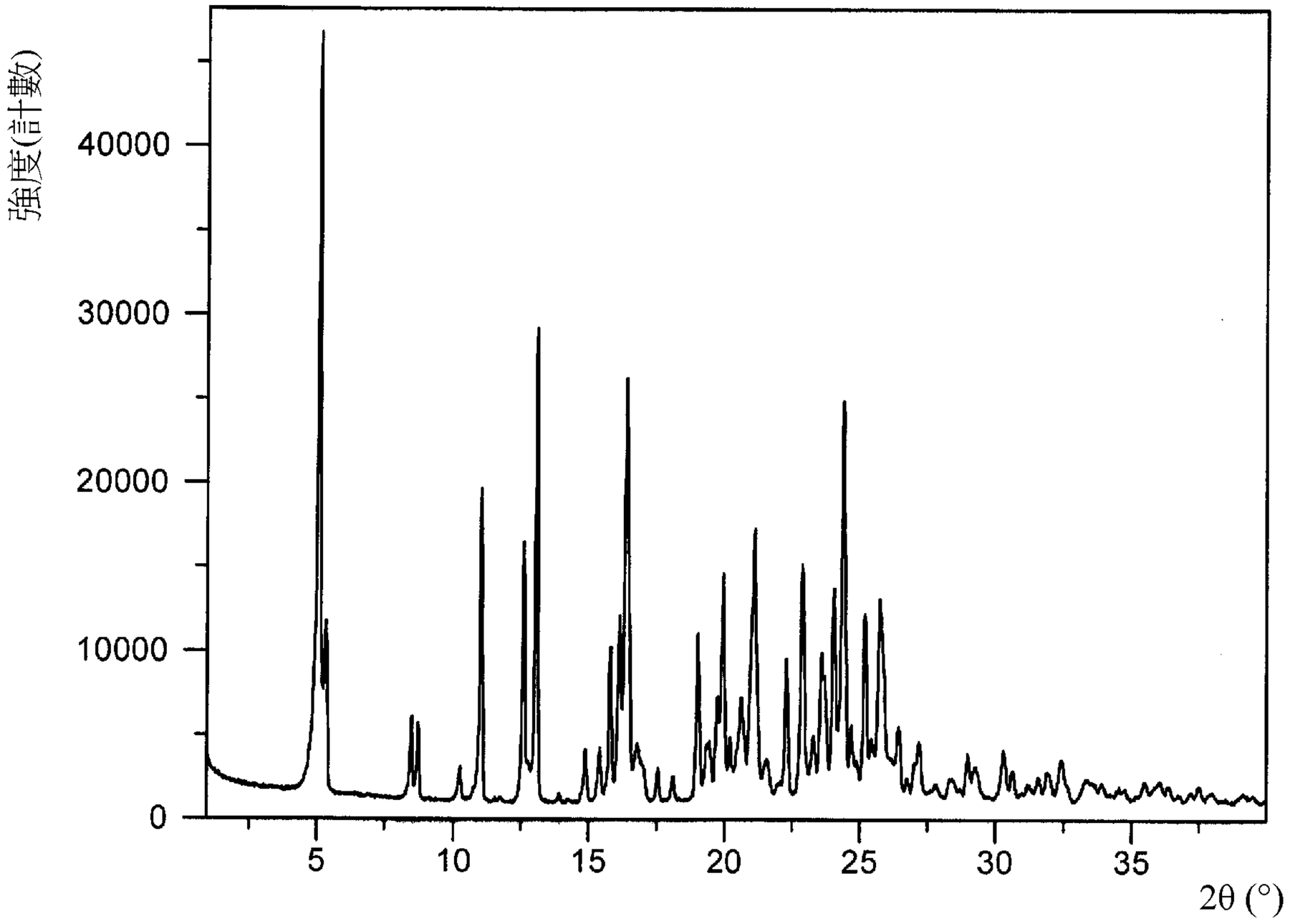
【圖 65】


66.04°C
7.780J/g
89.05°C
1.147J/g
129.19°C
64.90J/g
93.11°C
69.16°C
133.69°C
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
熱流(W/g)
-50
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)

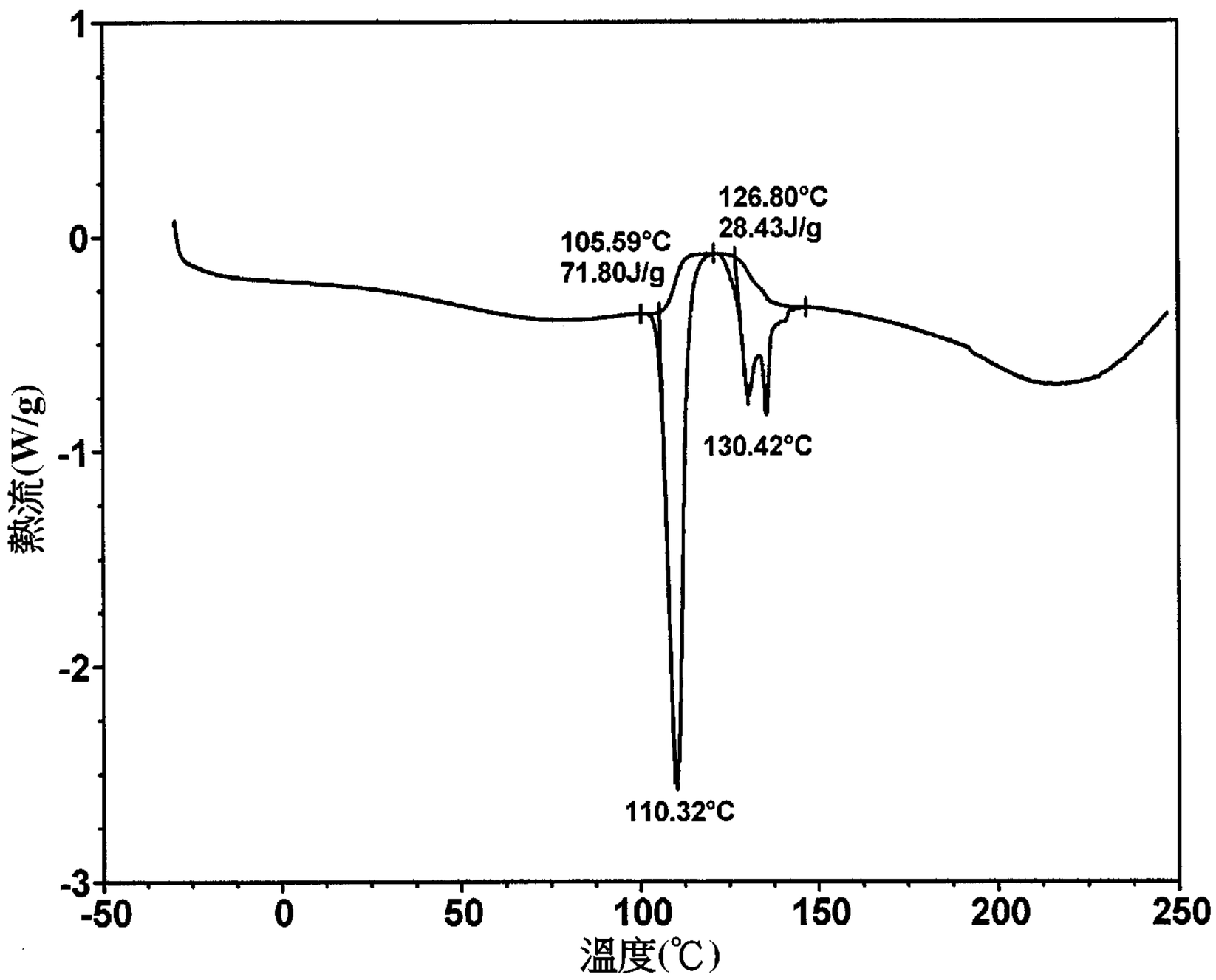
【圖 66】



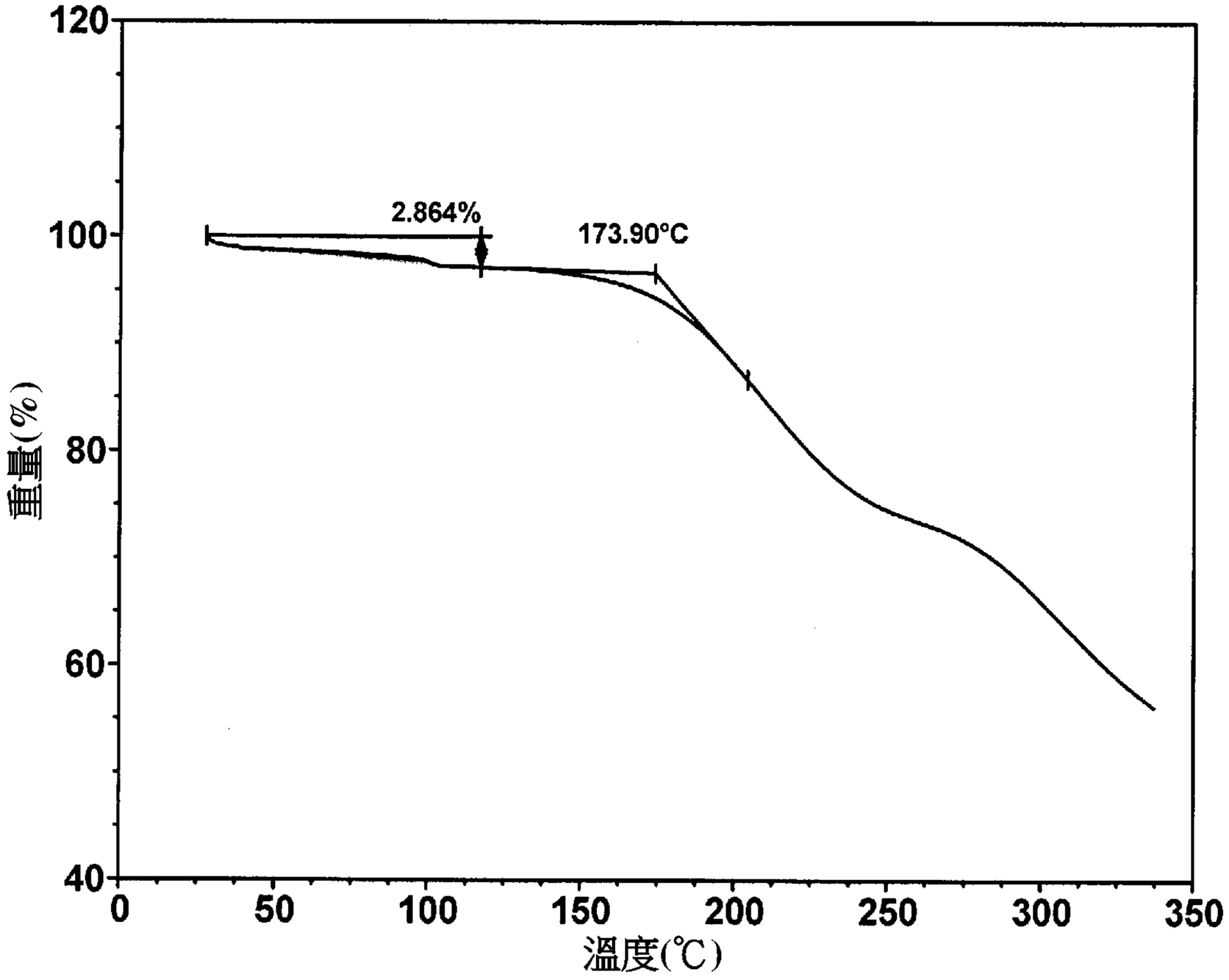
【圖 67】



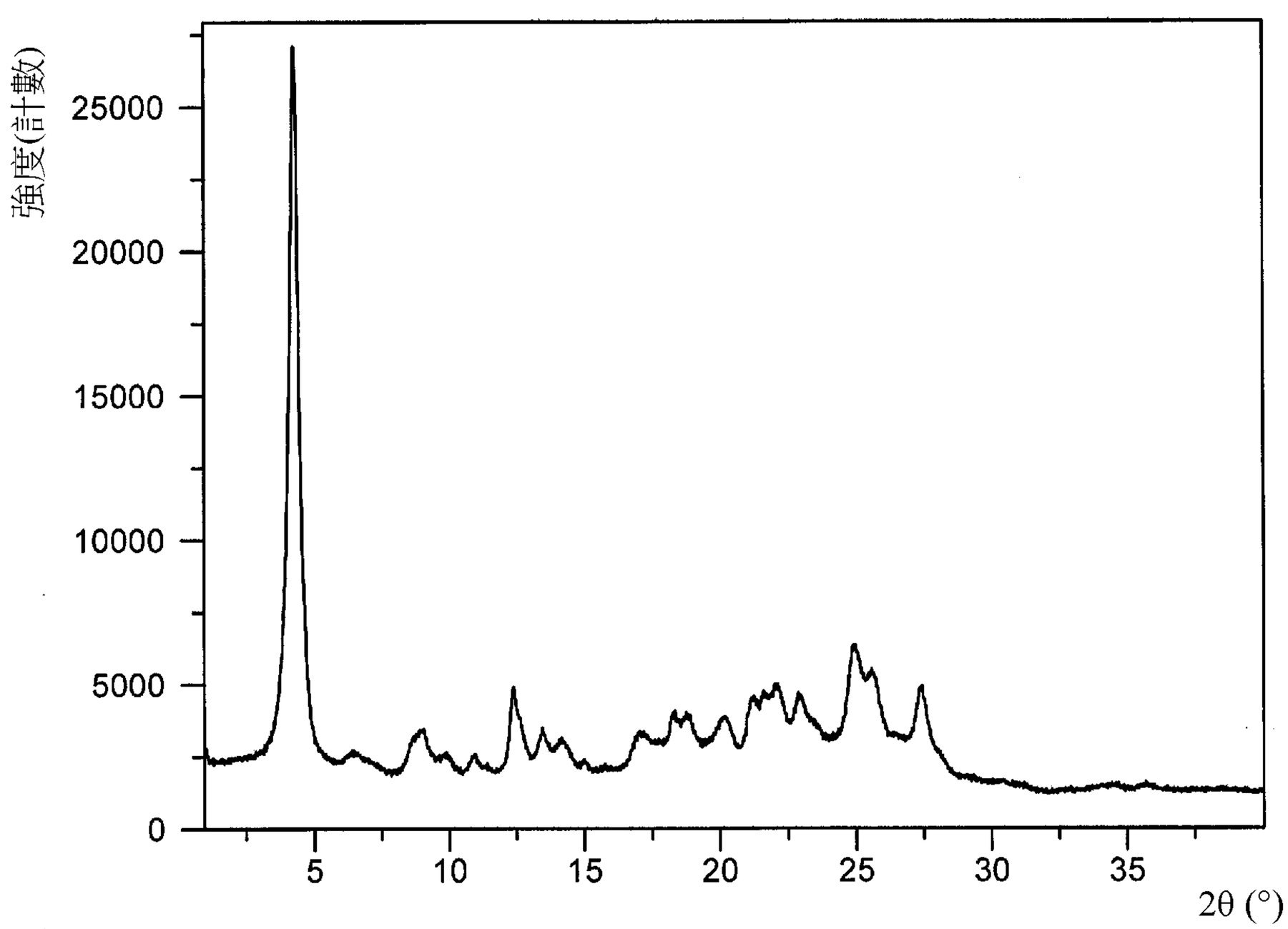
【圖 68】


126.80°C
28.43J/g
105.59°C
71.80J/g
130.42°C
110.32°C
熱流(W/g)
溫度(℃)
1
0
-1
-2
-3
-50
0
50
100
150
200
250

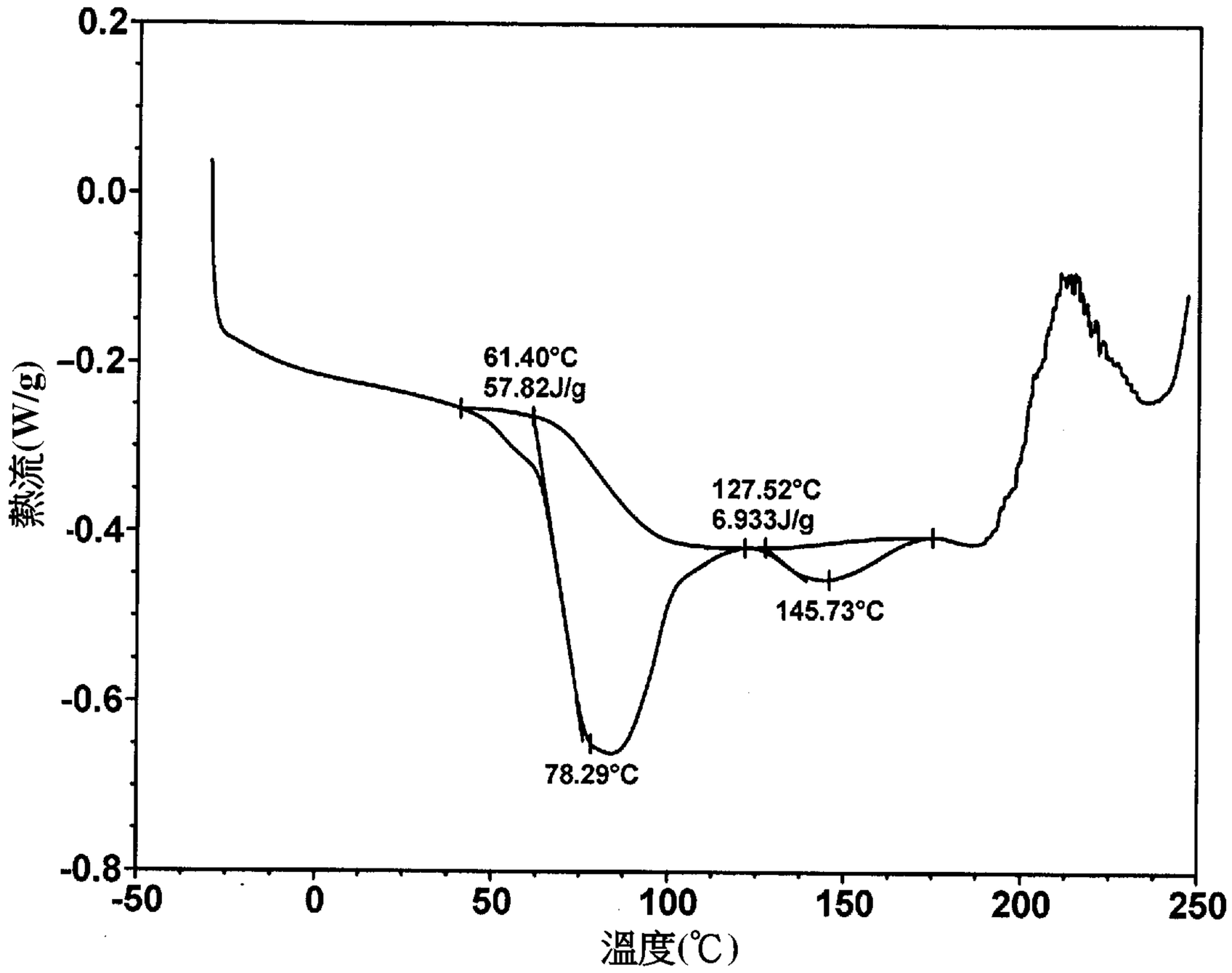
【圖 69】



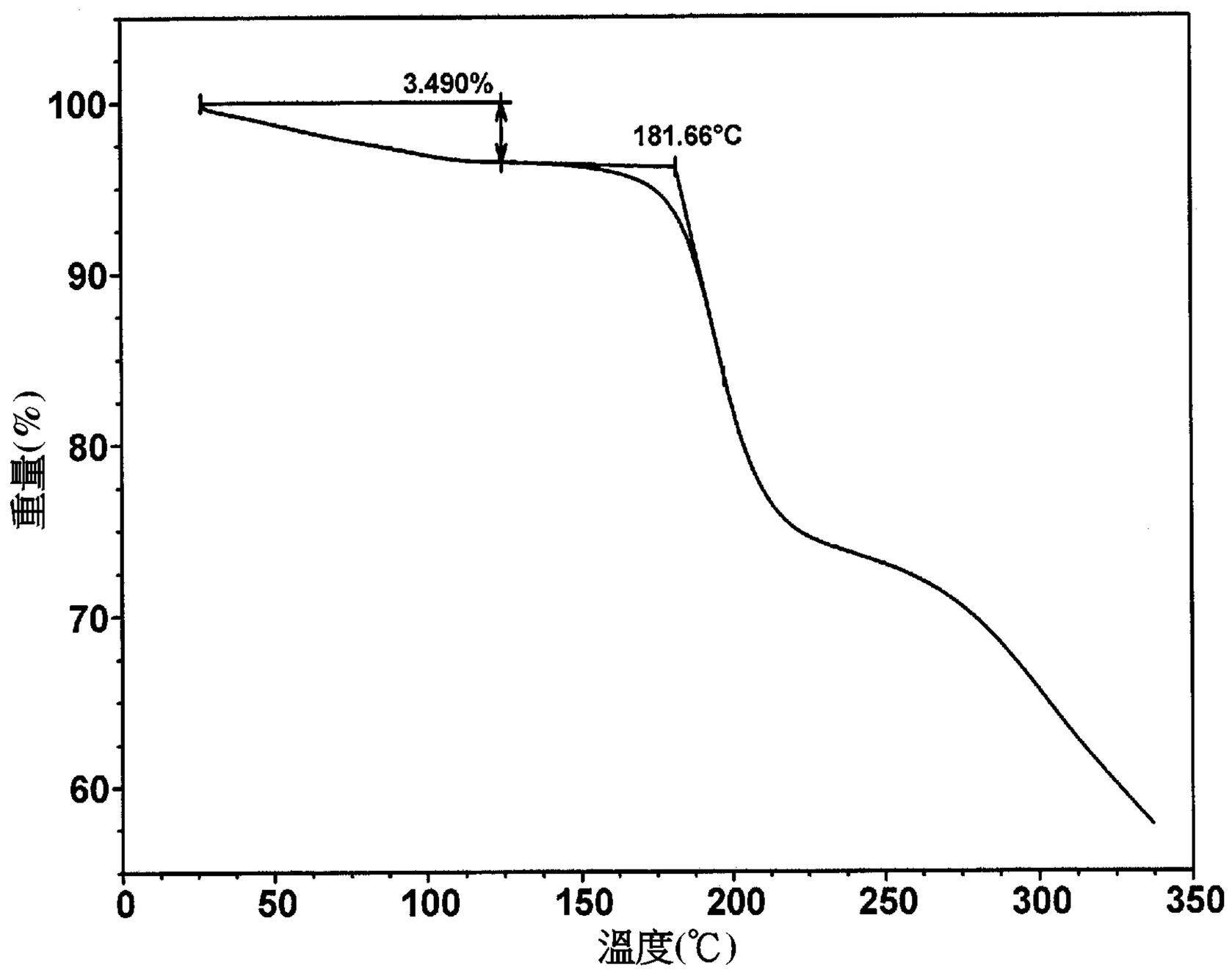
【圖 70】



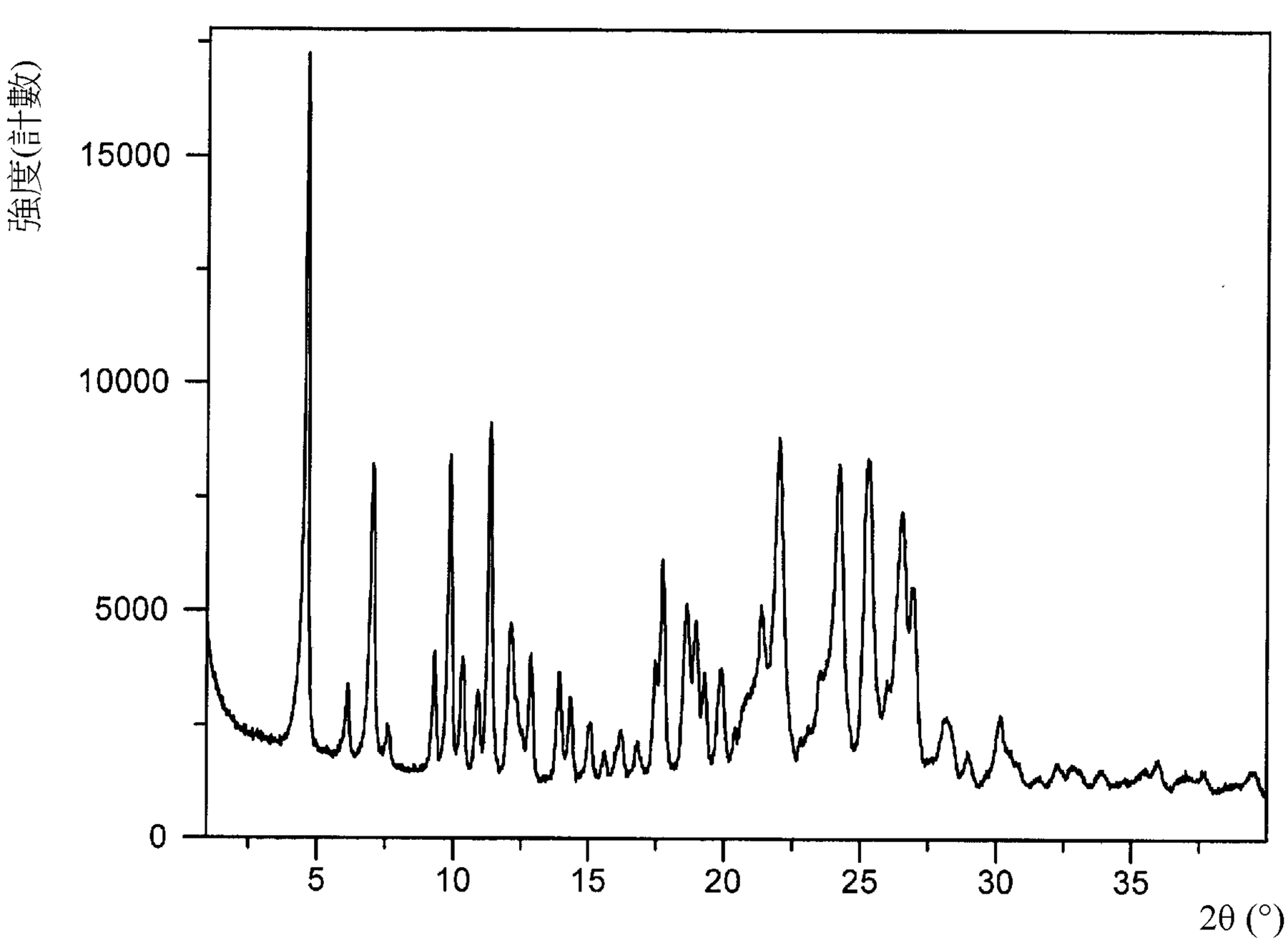
【圖 71】


0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
熱流(W/g)
61.40°C
57.82J/g
127.52°C
6.933J/g
145.73°C
78.29°C
-50
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)

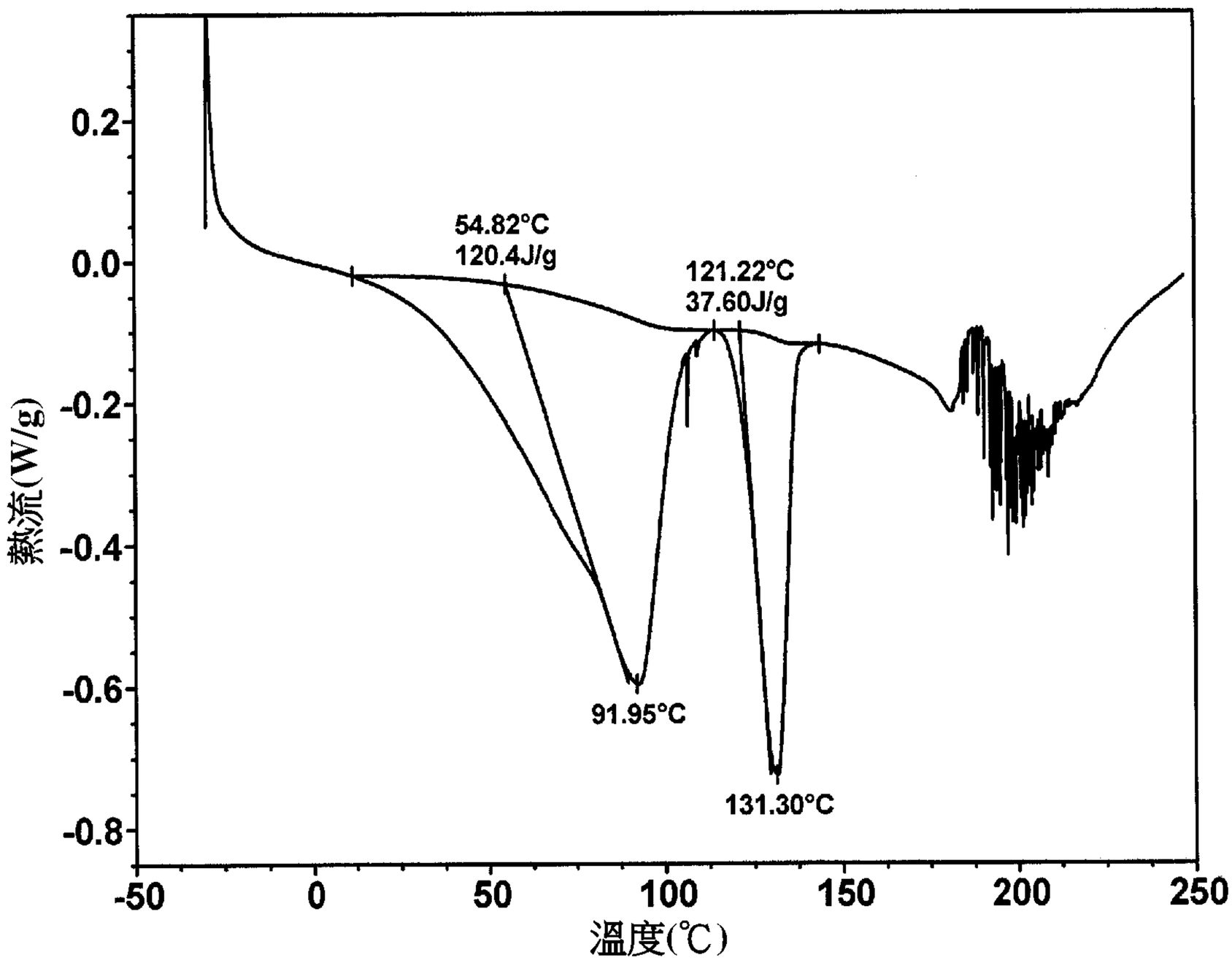
【圖 72】



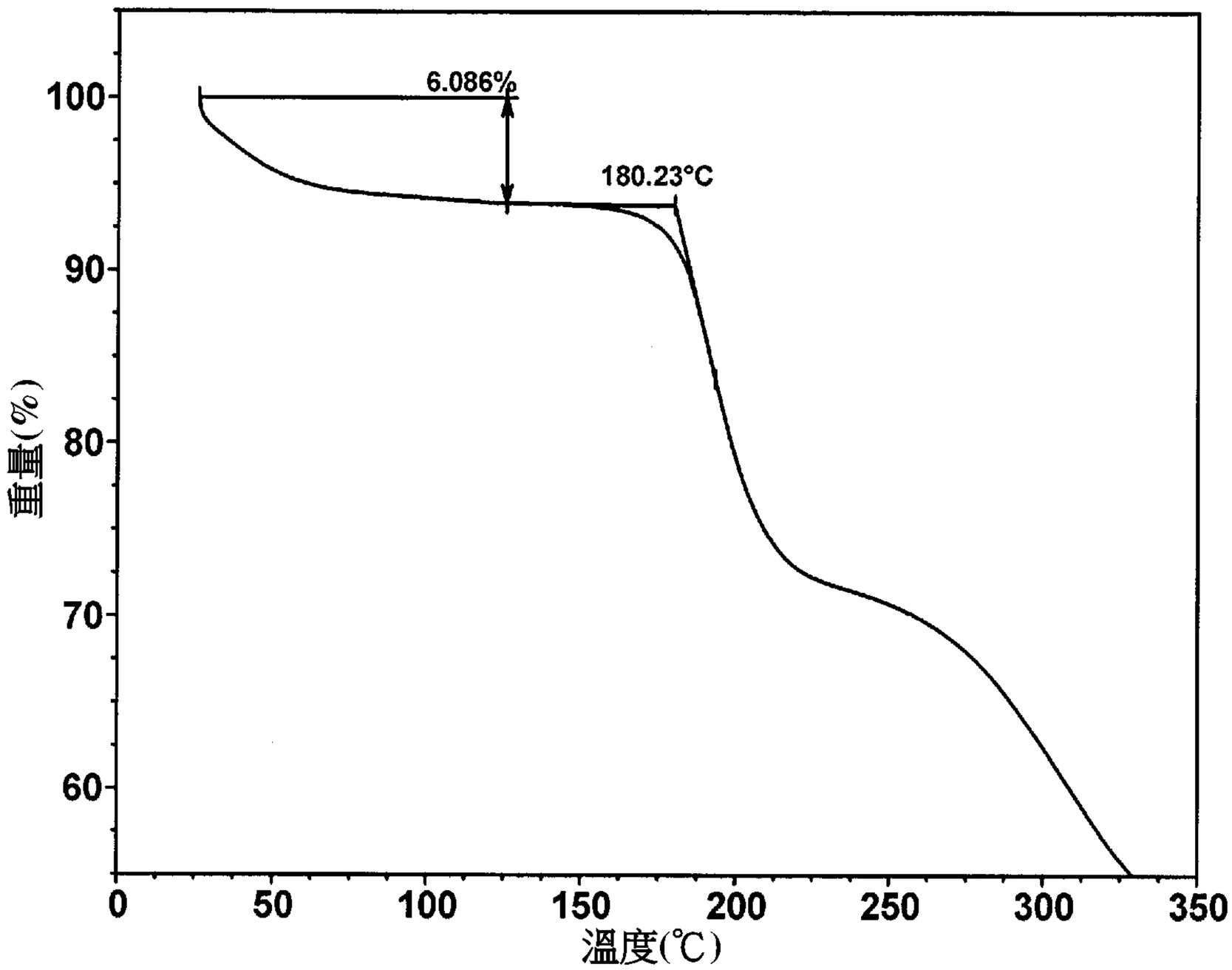
【圖 73】



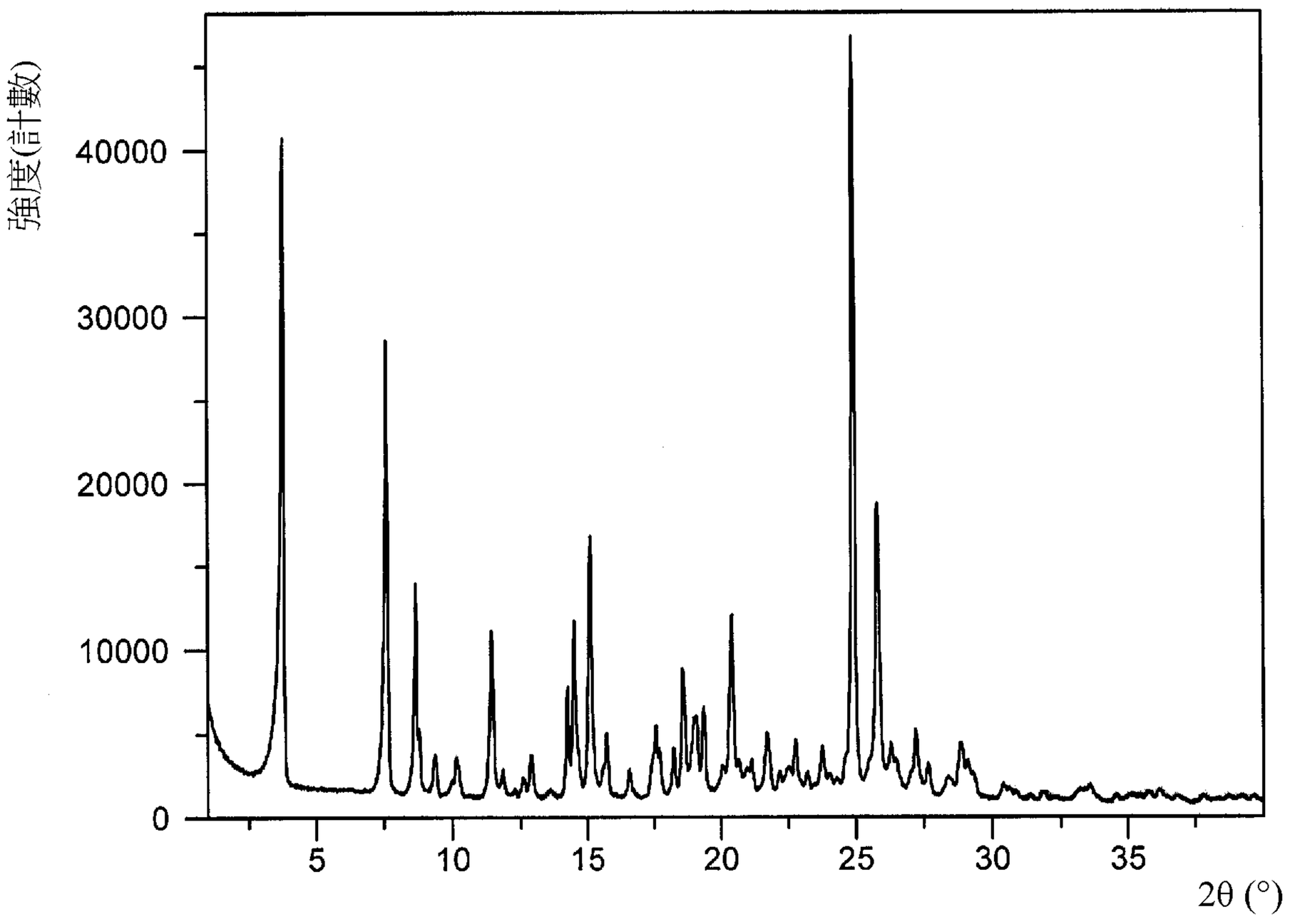
【圖 740】


0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
熱流(W/g)
54.82°C
120.4J/g
121.22°C
37.60J/g
91.95°C
131.30°C
-50
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)

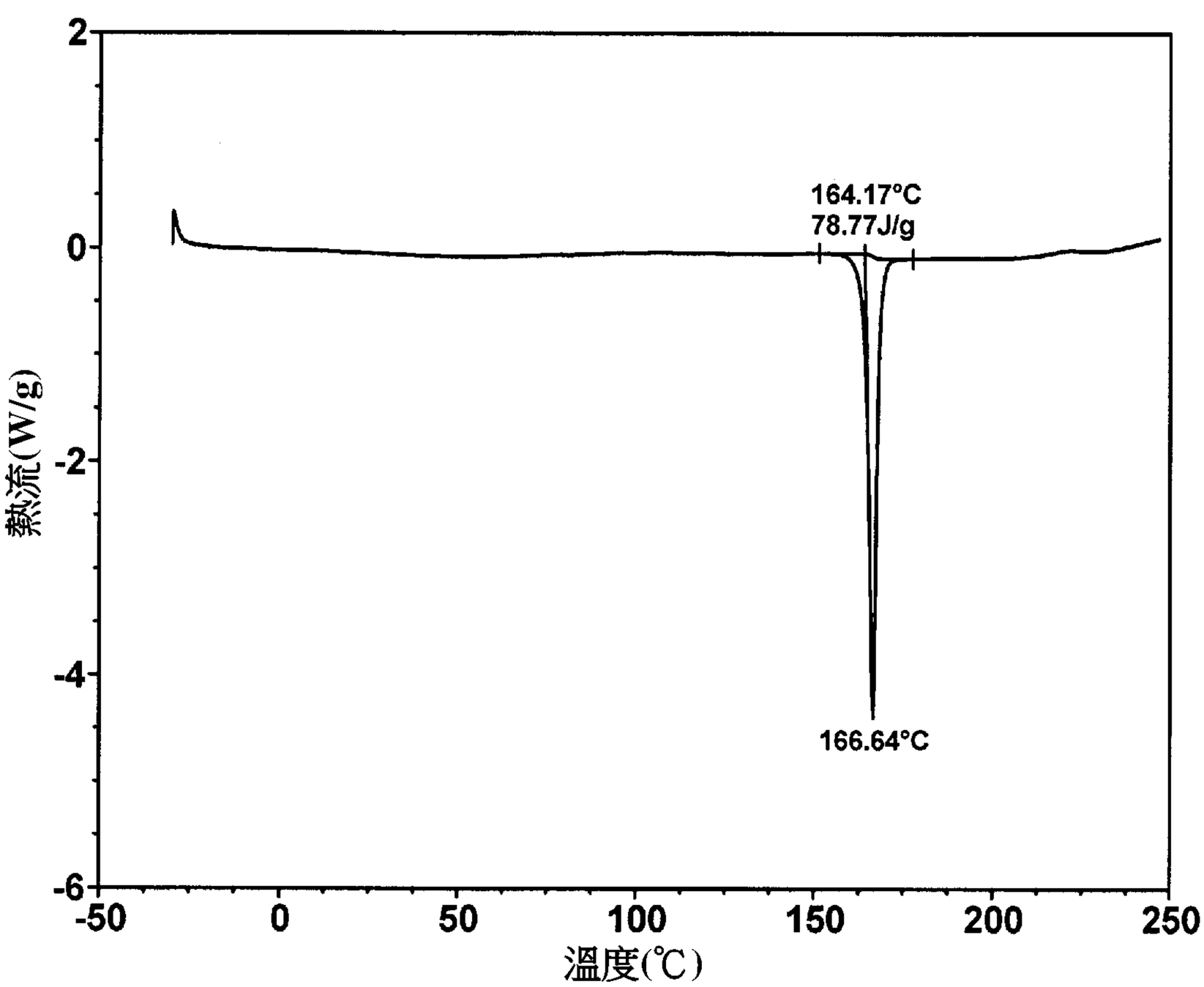
【圖 75】



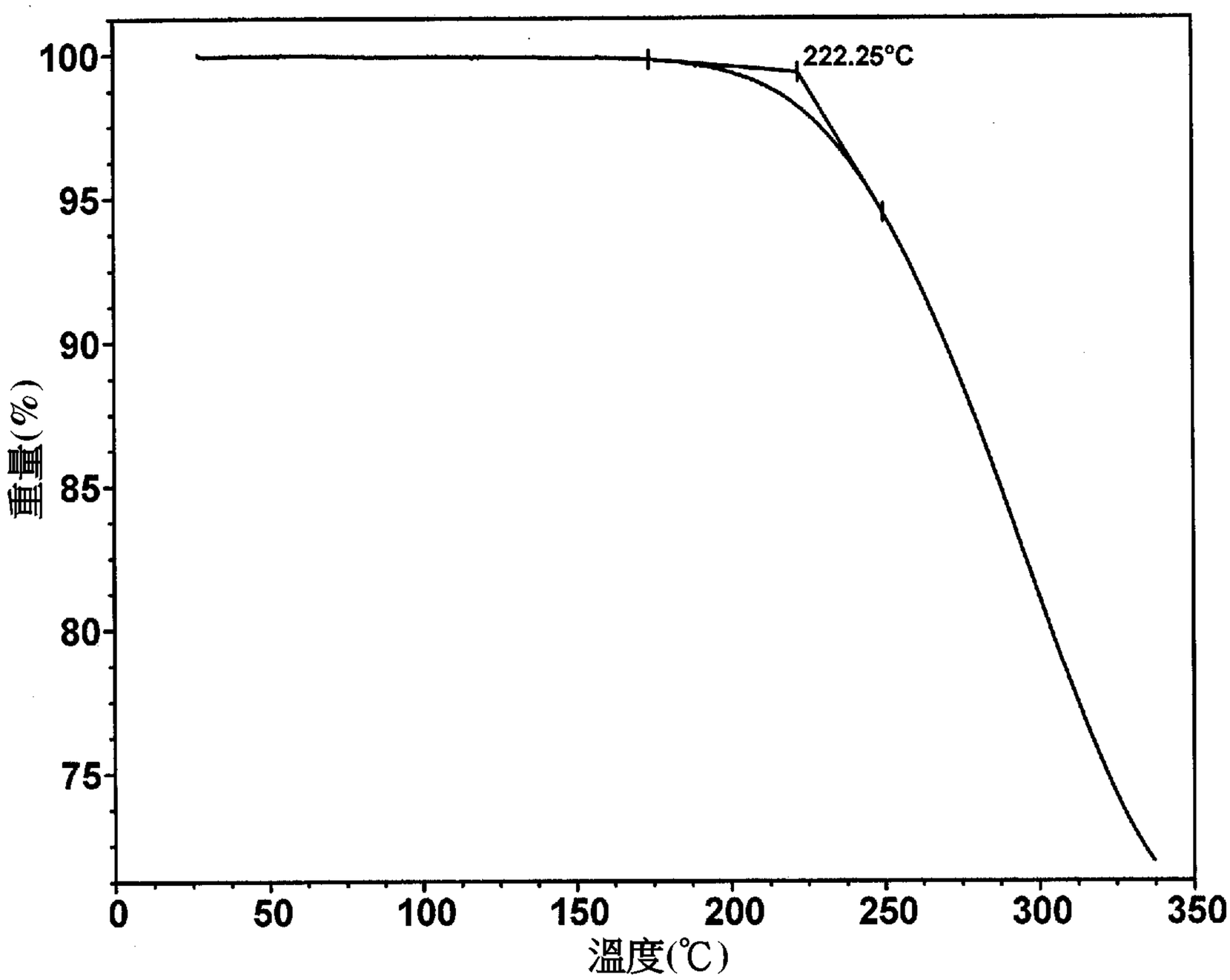
【圖 76】



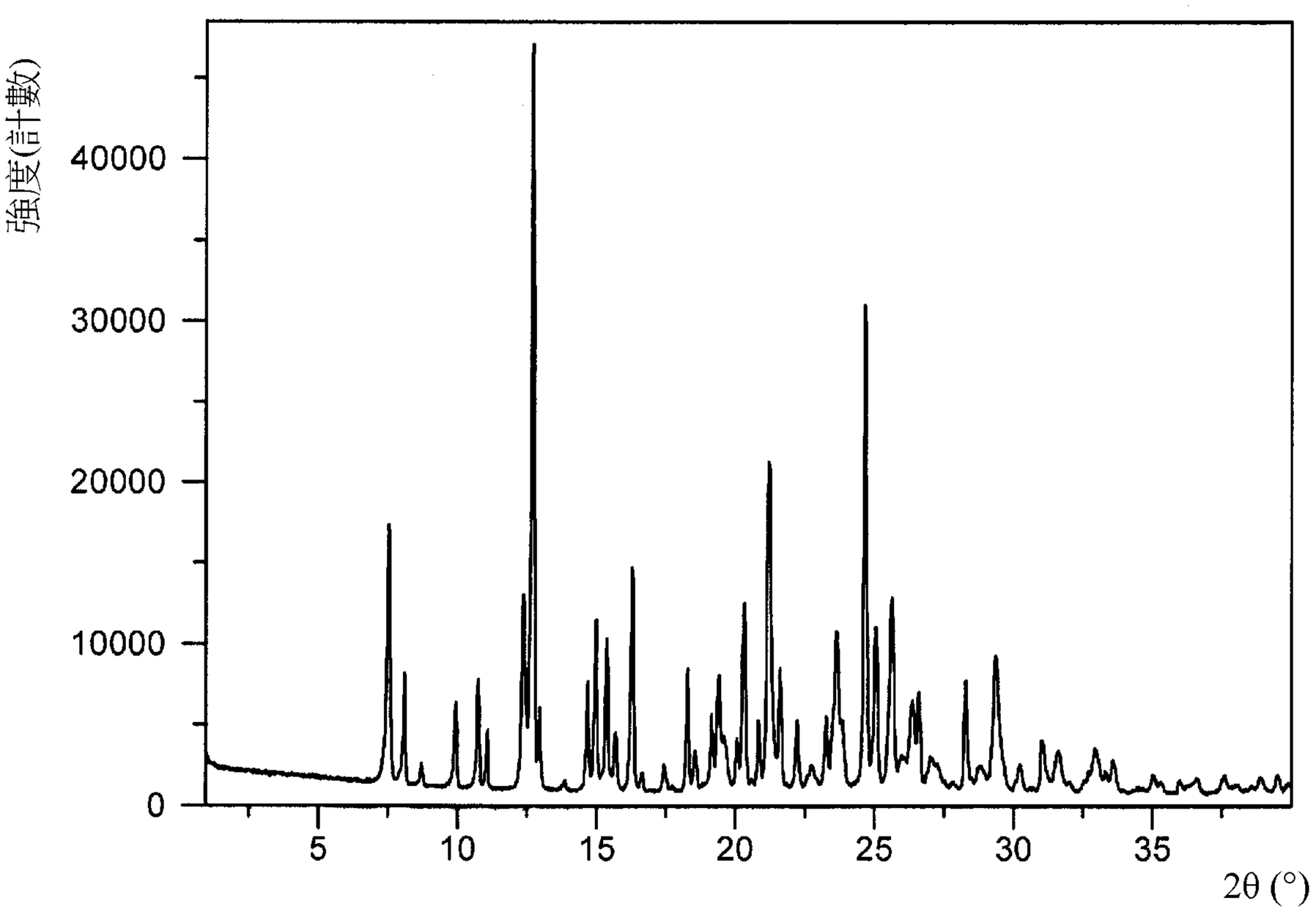
【圖 77】



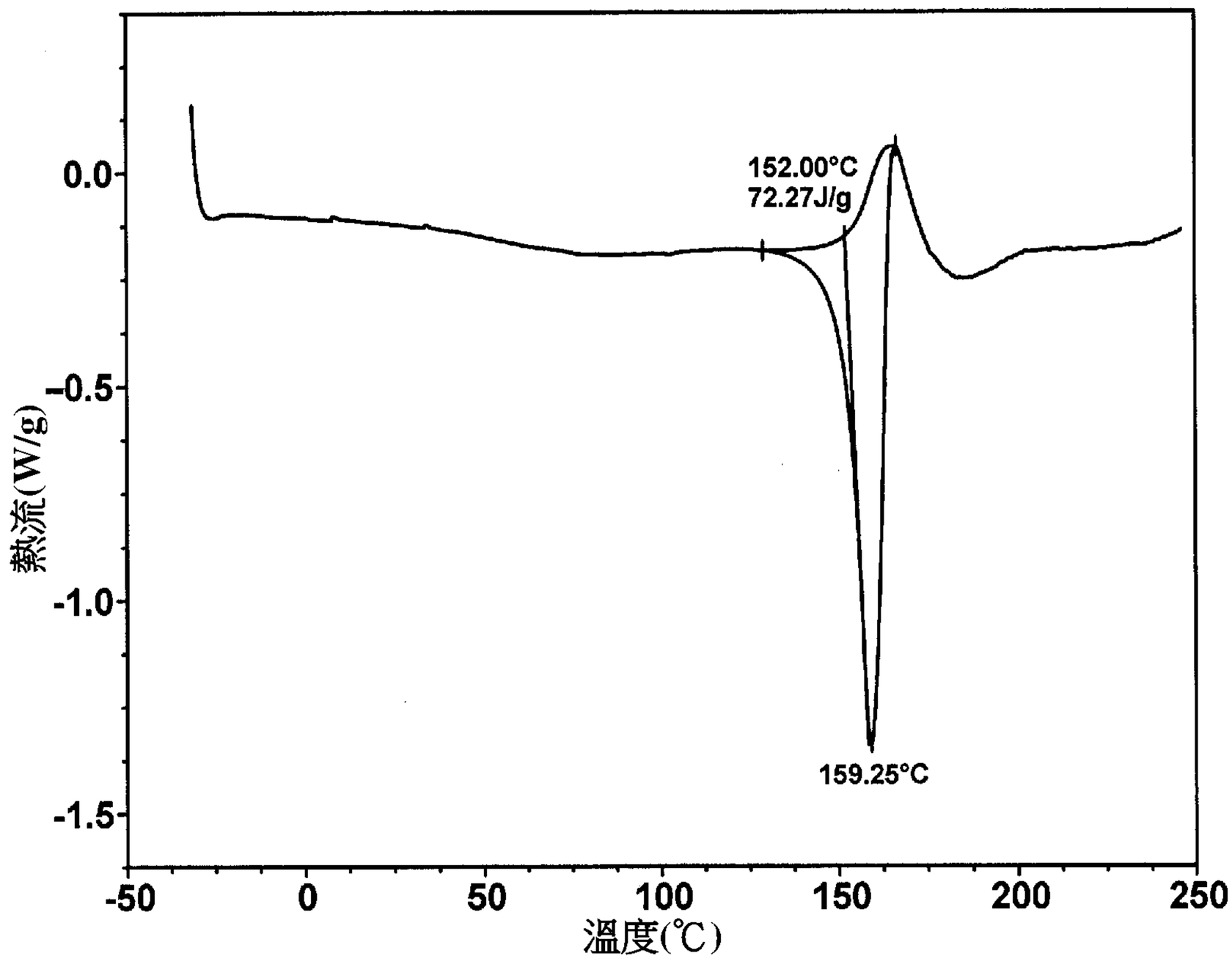
【圖 78】



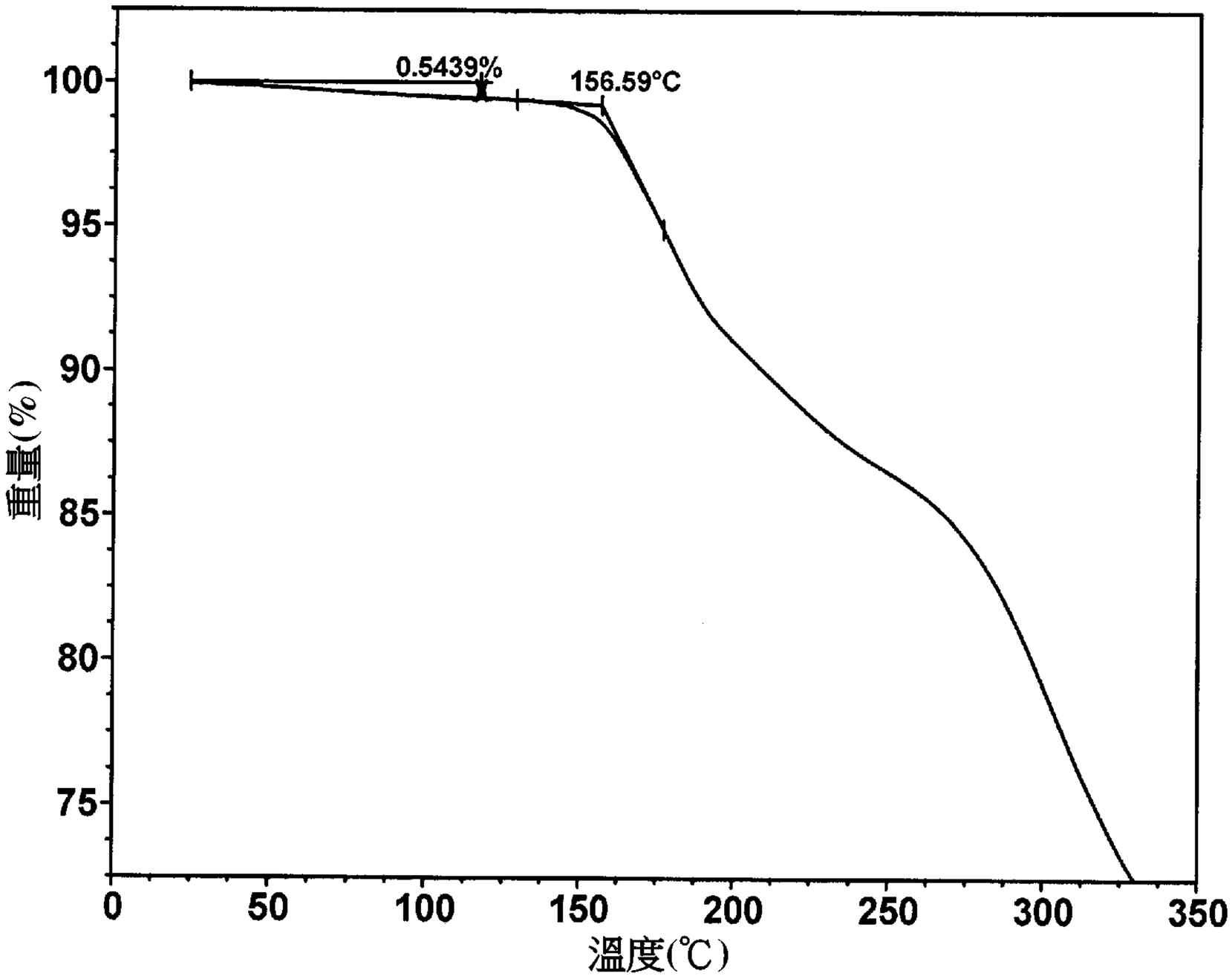
【圖 79】



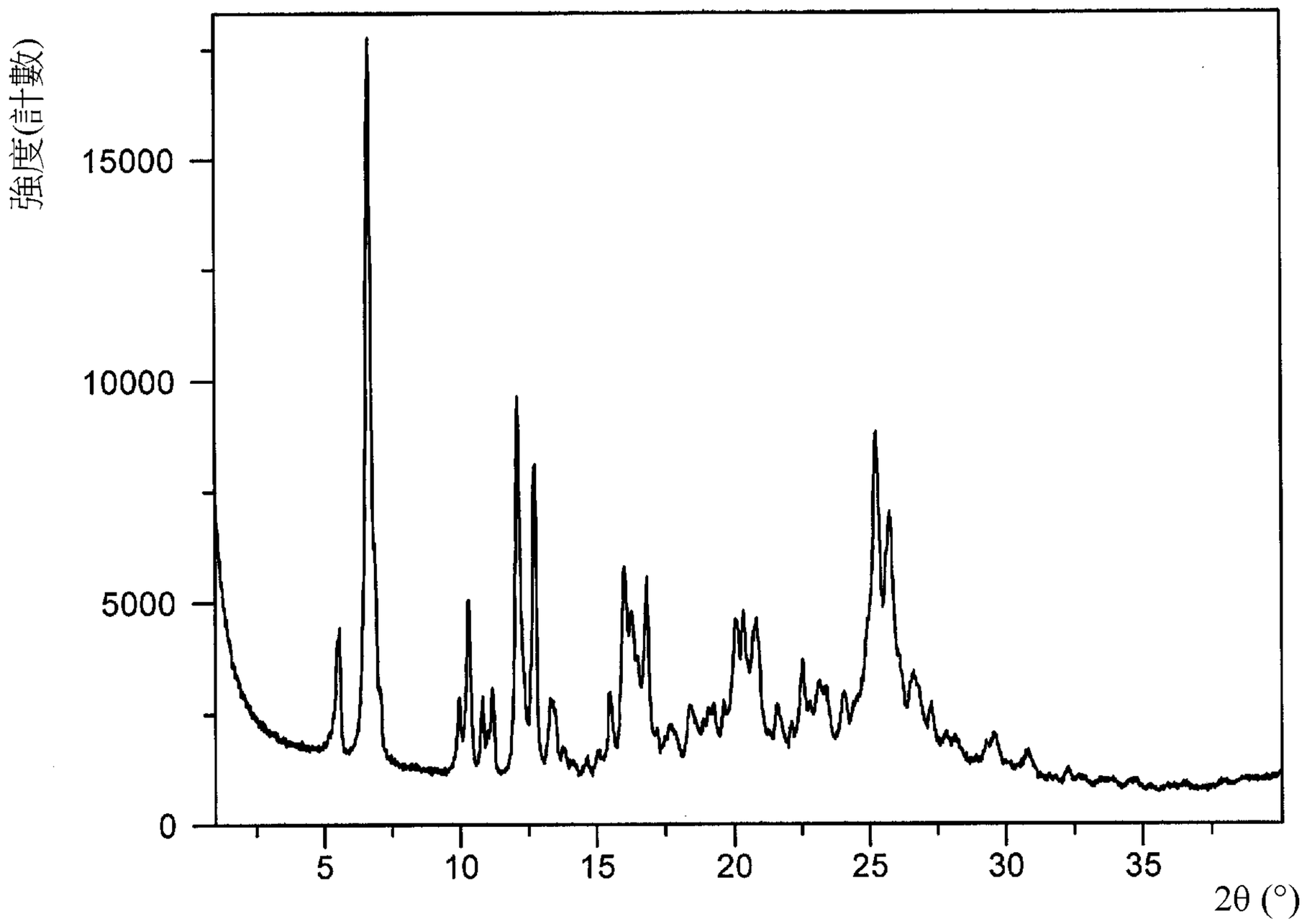
【圖 80】



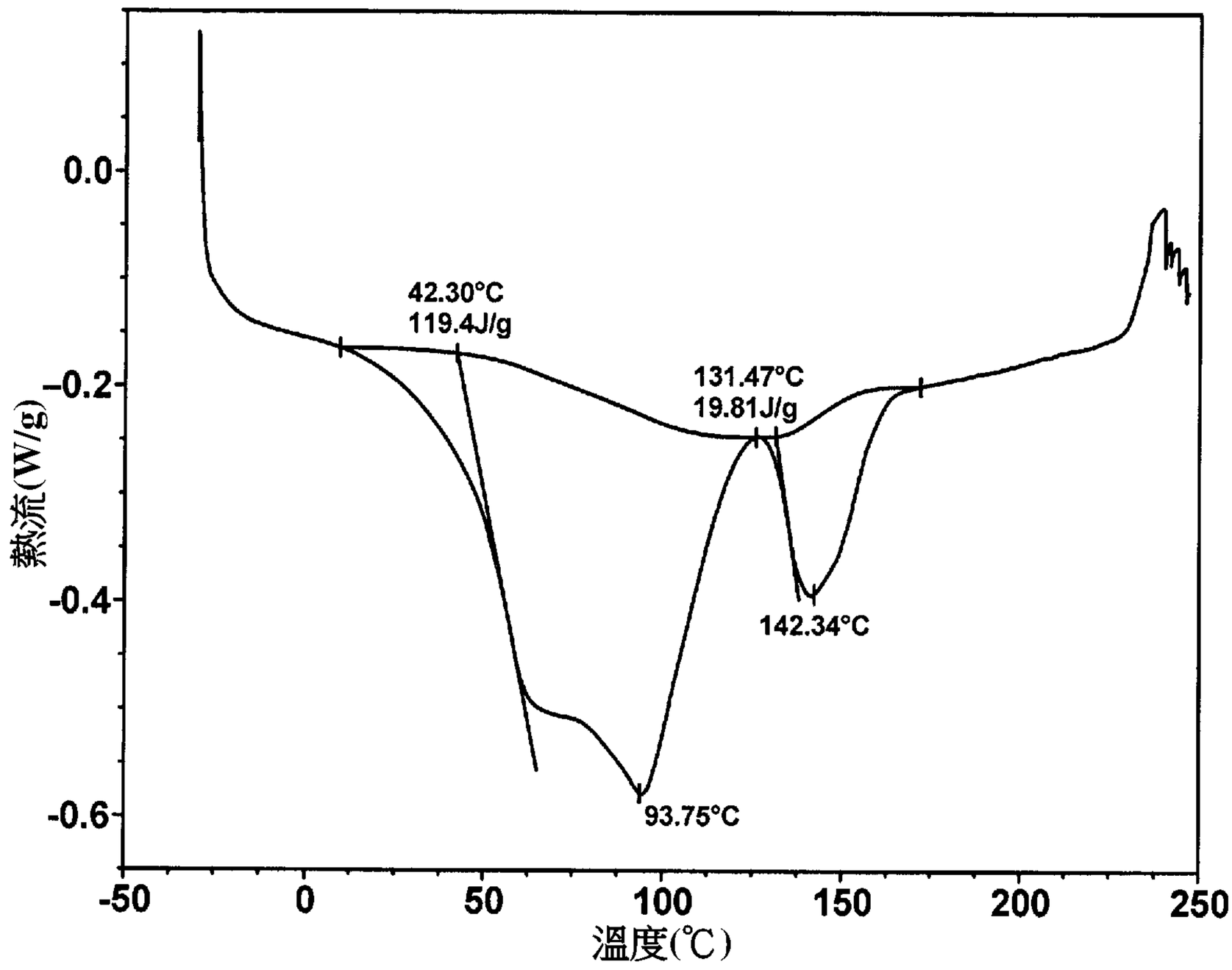
【圖 81】



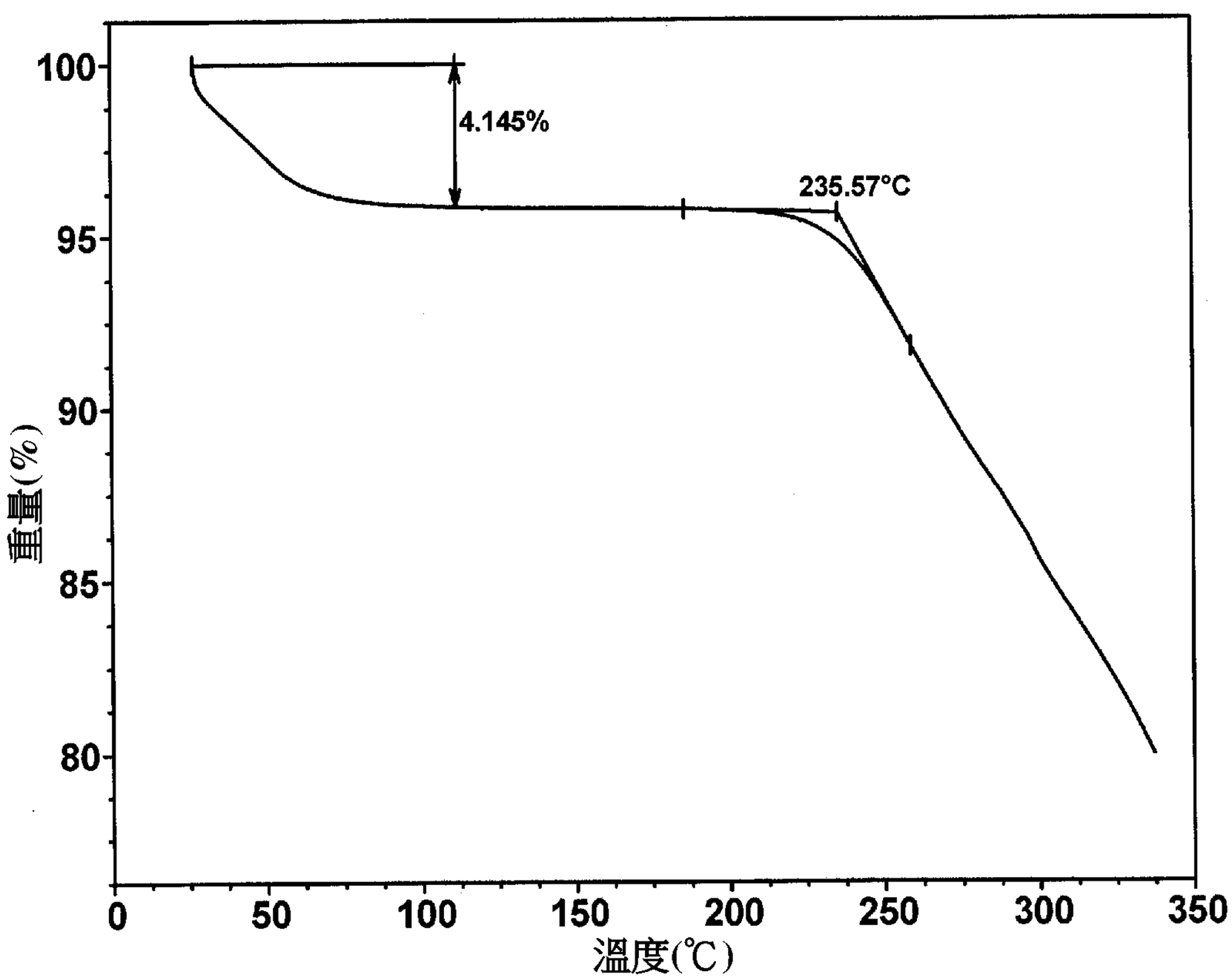
【圖 82】



【圖 83】


0.0
-0.2
-0.4
-0.6
熱流(W/g)
42.30°C
119.4J/g
131.47°C
19.81J/g
142.34°C
93.75°C
-50
0
50
100
150
200
250
溫度(℃)

【圖 84】



【圖 85】