

(21)申請案號：112112761

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 06 日

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

A61K31/553 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/05

美國

63/327,656

(71)申請人：美商安進公司(美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：柳耀習 REW, YOSUP (US)；盧凡 LUU, VAN (US)；塞肯艾拉曼紐

ZANCANELLA, MANUEL (US)；查維茲瑪莉 CHAVES, MARY (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；姚金梅

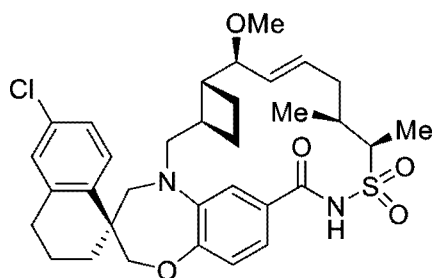
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：41 項 圖式數：31 共 65 頁

(54)名稱

MCI-1 拮抗劑之無定形及結晶形式

(57)摘要

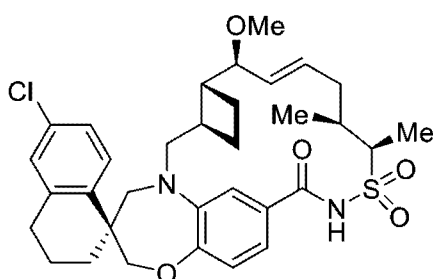
本文揭露了(1S,3[′]R,6[′]R,7[′]S,8[′]E,11[′]S,12[′]R)-6-氯-7[′]-甲氧基-11[′],12[′]-二甲基-3,4-二氫-2H,15[′]H-螺[萘-1,22[′]-[20]氧雜[13]硫雜[1,14]二氮雜四環[14.7.2.0^{3,6.0^{19,24}}]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15[′]-酮 13[′],13[′]-二氧化物 (AMG 176) 的結晶和無定形形式：



(AMG 176)

以及其鹽和水合物。還揭露了製備結晶和無定形形式之方法，以及用該等結晶和無定形形式治療疾病和障礙之方法。

Disclosed herein are crystalline and amorphous forms of (1S,3[′]R,6[′]R,7[′]S,8[′]E,11[′]S,12[′]R)-6-chloro-7[′]-methoxy-11[′],12[′]-dimethyl-3,4-dihydro-2H,15[′]H-spiro[naphthalene-1,22[′]-[20]oxa[13]thia[1,14]diazatetracyclo[14.7.2.0^{3,6.0^{19,24}}]pentacosa[8,16,18,24]tetraen]-15[′]-one 13[′],13[′]-dioxide (AMG 176):



(AMG 176)

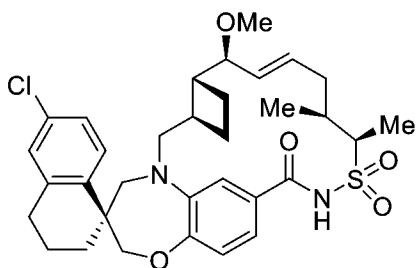
【發明摘要】

【中文發明名稱】 MCI-1拮抗劑之無定形及結晶形式

【英文發明名稱】 AMORPHOUS AND CRYSTALLINE FORMS OF MCI-1
ANTAGONISTS

【中文】

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

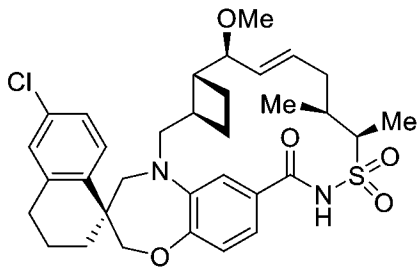


(AMG 176) 以及其鹽和水合物。還揭露了製備結晶

和無定形形式之方法，以及用該等結晶和無定形形式治療疾病和障礙之方法。

【英文】

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



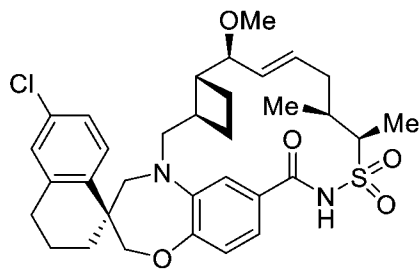
(AMG 176), and salts and hydrates thereof. Also

disclosed are methods of making the crystalline and amorphous forms, and methods of treating diseases and disorders with the crystalline and amorphous forms.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



(AMG 176)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 MCI-1拮抗劑之無定形及結晶形式

【英文發明名稱】 AMORPHOUS AND CRYSTALLINE FORMS OF MCI-1

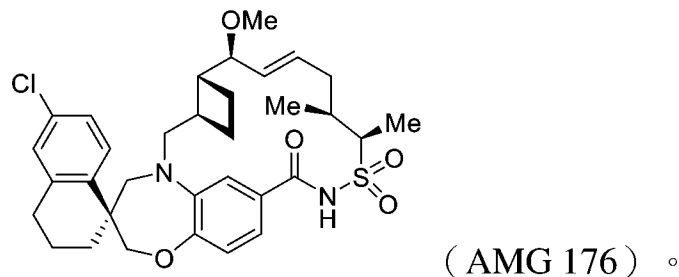
ANTAGONISTS

【技術領域】

【0001】 本揭露關於(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-氯-7'-甲氧基-11',12'-二甲基-3,4-二氫-2H,15'H-螺[萘-1,22'-[20]氧雜[13]硫雜[1,14]二氮雜四環[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15'-酮13',13'-二氧化物(AMG 176)的結晶和無定形形式、其水合物和鹽，其充當髓細胞白血病1蛋白(Mcl-1)的抑制劑。

【先前技術】

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



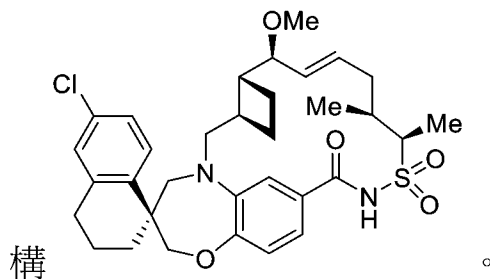
【0003】 人類癌症的一個共同特徵係Mcl-1過表現。Mcl-1過表現阻止癌細胞經歷計劃性細胞死亡（細胞凋亡），使得該等細胞儘管存在廣泛遺傳損傷但仍存活。

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

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

【發明內容】

【0006】 本文提供了AMG 176的結晶和無定形形式，其中AMG 176具有結



【0007】 還提供了 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於在 12.39、19.40、20.46、27.24、28.07、30.54、33.09、33.80、37.18、41.80、42.98、54.86、58.69、60.01、63.11、80.06、85.77、117.20、119.77、120.86、127.04、129.01、129.71、

131.30、132.24、133.58、139.16、140.11、140.69、152.08 和 169.82 ± 0.5 ppm 處的固態 ^{13}C NMR 峰（「AMG 176 形式 1」）。

【0008】還提供了 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 13.0、16.9 和 $17.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 的 XRPD 圖譜（「AMG 176 形式 2」）。

【0009】還提供了 AMG 176 的無定形形式，其具有基本上如圖 14 中所示出的 XRPD 圖譜（「AMG 176 無定形」）。

【0010】還提供了作為鈣鹽水合物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 6.8、7.8 和 $15.5 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 的 XRPD 圖譜（「AMG 176 鈣水合物形式 1」）。

【0011】還提供了作為鈣鹽水合物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 6.2、20.2 和 $24.4 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 的 XRPD 圖譜（「AMG 176 鈣水合物形式 2」）。

【0012】還提供了作為鈣鹽水合物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射在 6.2、6.7 和 $8.2 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 的 XRPD 圖譜（「AMG 176 鈣水合物形式 3」）。

【0013】還提供了作為鈣鹽水合物的 AMG 176 的無定形形式，其具有基本上如圖 28 中所示出的 XRPD 圖譜（「AMG 176 無定形鈣水合物」）。

【0014】還提供了包含如本文所描述的 AMG 176 的結晶或無定形形式和藥學上可接受的賦形劑的藥物配製物。

【0015】還提供了治療患有癌症的受試者之方法，其包括向受試者投與治療有效量的如本文所描述的 AMG 176 的結晶或無定形形式、或包含如本文所描述的 AMG 176 的結晶或無定形形式和藥學上可接受的賦形劑的藥物配製物。

【圖式簡單說明】

【0016】 [圖1]描繪了AMG 176的結晶形式1之固態¹³C NMR。

【0017】 [圖2]描繪了AMG 176的結晶形式1之X射線粉末繞射(「XRPD」)圖譜。

【0018】 [圖3]描繪了AMG 176的結晶形式1之差示掃描量熱法(「DSC」)熱譜圖。

【0019】 [圖4]描繪了AMG 176的結晶形式1之熱重分析(「TGA」)跡線。

【0020】 [圖5]描繪了AMG 176的結晶形式1之吸濕曲線(DVS)。

【0021】 [圖6]描繪了AMG 176的結晶形式1的晶胞之單晶X射線晶體結構。

【0022】 [圖7]描繪了在固態物理穩定性評估之後AMG 176的結晶形式1之X射線粉末繞射(「XRPD」)圖譜的疊加。在應力條件下8週之後未觀察到形式轉化。

【0023】 [圖8]描繪了AMG 176的結晶形式2之X射線粉末繞射(「XRPD」)圖譜。

【0024】 [圖9]描繪了AMG 176的結晶形式2之差示掃描量熱法(「DSC」)熱譜圖，分別指示大約233°C和238°C的起始熔融溫度和峰值熔融溫度。

【0025】 [圖10]描繪了AMG 176的結晶2-Me THF溶劑化物形式2之差示掃描量熱法(「DSC」)熱譜圖和熱重分析(「TGA」)跡線疊加，示出在176°C處起始的DSC和在140°C - 215°C之間的12.8%的TGA重量損失。

【0026】 [圖11]描繪了AMG 176的結晶THF/水溶劑化物形式2之差示掃描量熱法(「DSC」)熱譜圖和熱重分析(「TGA」)跡線疊加，示出在177°C處起始的DSC和在140°C - 200°C之間的8.9%的TGA重量損失。

【0027】 [圖 12]描繪了 AMG 176 的結晶 MTBE 溶劑化物形式 2 之差示掃描量熱法（「DSC」）熱譜圖和熱重分析（「TGA」）跡線疊加，示出在 163°C 處起始的 DSC 和在 140°C - 190°C 之間的 12.7% 的 TGA 重量損失。

【0028】 [圖 13]描繪了 AMG 176 的結晶 1,4-二噁唑/水溶劑化物形式 2 之差示掃描量熱法（「DSC」）熱譜圖和熱重分析（「TGA」）跡線疊加，示出在 170°C 處起始的 DSC 和在 120°C - 180°C 之間的 10.1% 的 TGA 重量損失。

【0029】 [圖 14]描繪了 AMG 176 的無定形形式之 X 射線粉末繞射（「XRPD」）圖譜。

【0030】 [圖 15]描繪了 AMG 176 的無定形形式之差示掃描量熱法（「DSC」）熱譜圖，指示大約 163°C 的 T_m。

【0031】 [圖 16]描繪了 AMG 176 的無定形形式之熱重分析（「TGA」）跡線，示出至 200°C 的 5.4% 的重量損失，以及至 275°C 的 11.6% 的重量損失。

【0032】 [圖 17]描繪了 AMG 176 的無定形形式之熱重分析（「TGA」）跡線，示出至 180°C 的 3.8% 的重量損失。

【0033】 [圖 18]描繪了 AMG 176 的無定形形式之吸濕曲線（DVS），示出在 5% 與 95% 相對濕度之間約 0.95 wt% 的水蒸氣的重量增加。在解吸時損失的重量（1.59%）多於在吸附時獲得的重量，這可能是由於來自起始材料的殘餘 DCM 和/或水的損失。DVS 後材料的 XRPD 與無定形材料一致。

【0034】 [圖 19]描繪了在固態物理穩定性評估之後無定形 AMG 176 樣品的 XRPD 分析的疊加。在應力條件下 8 週之後未觀察到結晶。

【0035】 [圖 20]描繪了 AMG 176 的結晶鈣鹽水合物形式 1 之 X 射線粉末繞射（「XRPD」）圖譜。

【0036】 [圖 21]描繪了 AMG 176 的結晶鈣鹽水合物形式 1 的重疊之差示掃描量熱法（「DSC」）熱譜圖和熱重分析（「TGA」）跡線，指示在 301°C 下的熔融、重結晶和在 322°C 下的另一熔融、隨後降解和約 5.5% TGA 重量損失。

【0037】 [圖 22]描繪了 AMG 176 的結晶鈣鹽水合物形式 2 之 X 射線粉末繞射（「XRPD」）圖譜。

【0038】 [圖 23]描繪了 AMG 176 的結晶鈣鹽水合物形式 2 之吸濕曲線（DVS），示出在 70%相對濕度下約 5.2%的重量增加和在 95%相對濕度下 23%的重量增加，這可能是由於存在殘餘的 NaCl。

【0039】 [圖 24]描繪了 AMG 176 的結晶鈣鹽水合物形式 3 之 X 射線粉末繞射（「XRPD」）圖譜。

【0040】 [圖 25]描繪了 AMG 176 的結晶鈣鹽水合物形式 3 之差示掃描量熱法（「DSC」）熱譜圖，指示 314°C 的 T_m。

【0041】 [圖 26]描繪了 AMG 176 的結晶鈣鹽水合物形式 3 之熱重分析（「TGA」）跡線，示出 3.5%的重量損失。

【0042】 [圖 27]描繪了 AMG 176 的結晶鈣鹽水合物形式 3 之吸濕曲線（DVS），示出在 95%相對濕度下約 7.4%的水分的重量增加。

【0043】 [圖 28]描繪了 AMG 176 的無定形鈣鹽形式之 X 射線粉末繞射（「XRPD」）圖譜。

【0044】 [圖 29]描繪了 AMG 176 的鈣鹽形式之差示掃描量熱法（「DSC」）熱譜圖的疊加（從上到下：結晶形式 2、無定形形式和結晶形式 1），分別指示 323°C、295°C 和 322°C 的 T_m。

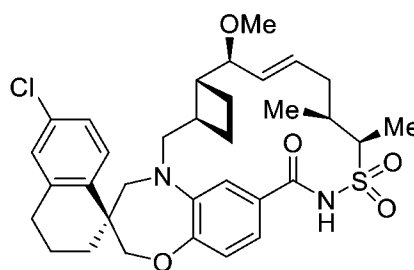
【0045】 [圖 30]描繪了 AMG 176 的鈣鹽形式之熱重分析（「TGA」）跡線的疊加（自上而下：無定形形式、結晶形式 2 和結晶形式 1），分別示出約 2.0% 的重量損失、約 3.1% 的重量損失和約 5.5% 的重量損失。

【0046】 [圖 31]描繪了 AMG 176 的無定形鈣鹽形式之吸濕曲線 (DVS)，示出約 9%至 95%相對濕度的重量增加。

【實施方式】

【0047】 AMG 176 係靶向 Mcl-1 途徑用於治療血液惡性腫瘤的小分子。迄今為止進行的高通量 (HTS) 和手動篩選實驗在分離和/或按比例放大用於開發的可接受的鹽或共晶體形式方面係不成功的。對游離酸的多晶型物篩選確認了本文所揭露之多晶型物，諸如結晶游離酸、AMG 176 形式 1，作為用於開發以支持靜脈內 (IV) 藥物產品開發的合適形式。如果期望，本文所揭露之 AMG 176 多晶型物還可改變作為無定形固體分散體用於口服遞送。

【0048】 本文揭露了((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-氯-7'-甲氧基-11',12'-二甲基-3,4-二氫-2H,15'H-螺[萘-1,22'-[20]氧雜[13]硫雜[1,14]二氮雜四環[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15'-酮 13',13'-二氧化物 (AMG 176)



的結晶和無定形形式，其水合物和鹽：

(AMG 176)。

AMG 176 結晶形式 1 係無水/非溶劑化 AMG 176 形式並且可能在 2°C 與 79°C 之間係熱力學穩定的。由於藥物配製物的改進的特性，AMG 176 結晶形式 1 可以優於其他溶劑化形式。

【0049】 本文還提供了 AMG 176 的結晶和無定形形式的藥物配製物，以及治療患有癌症的受試者之方法，該等方法包括向受試者投與治療有效量的如本文所揭露之結晶或無定形形式的藥物配製物。

【0050】 美國專利案號 9,562,061 (其藉由引用以其整體併入本文) 揭露了用於合成 Mcl-1 抑制劑 (諸如 AMG 176) 之合成程序。

【0051】 本文進一步提供了 AMG 176 的結晶水合物形式、其藥物配製物，以及治療患有癌症的受試者之方法，該等方法包括向受試者投與治療有效量的如本文所揭露之結晶水合物形式的藥物配製物。

【0052】 本文揭露的化合物可以在本文中藉由其化學結構和/或化學名稱標識。當化學結構和化學名稱衝突時，則化學結構將確定化合物的個性特徵 (identity)。

【0053】 當針對物理特性 (諸如分子量) 或化學特性 (諸如化學式) 在本文中使用的範圍時，旨在包括範圍和其中的具體實施方式的所有組合和子組合。

【0054】 如本文所用，含有一個或多個以虛鍵和粗鍵 (即， \cdots 和 \diagup) 描繪的立構中心的化學結構意在指示化學結構中存在的一個或多個立構中心的絕對立體化學。如本文所用，藉由簡單線表示的鍵不指示立體偏好。除非另有相反指示，否則包括一個或多個本文中說明的立構中心而不指示絕對或相對立體化學的化學結構涵蓋化合物的所有可能的立體異構形式 (例如，非鏡像異構物、鏡像異構物) 及其混合物。具有單一粗線或虛線和至少一條另外簡單線的結構涵蓋所有可能的非鏡像異構物的單一鏡像異構物系列。

【0055】 術語「約」意在解釋由實驗誤差所致的變化。除非另有明確說明，否則應理解，本文所報告的所有量測值均由術語「約」修飾，不管該術語是否明確使用。除非上下文中另有明確指明，否則如本文所用，單數形式「一個/種 (a/an)」和「該」包括複數個指示物。

【0056】 「治療 (Treatment)」或「治療 (treating)」意指患者疾病的任何治療，包括：a) 預防疾病，即，使疾病的臨床症狀不發生；b) 抑制疾病；c) 減緩或阻止臨床症狀的發展；和/或d) 緩解疾病，即，引起臨床症狀的消退。本文

中疾病和障礙的治療旨在還包括向認為需要治療（例如像癌症）的受試者（即動物，較佳的是哺乳動物，最較佳的是人）預防性投與本文所述之藥物配製物。

【0057】 術語「治療有效量」意指當向人或非人患者投與時有效治療疾病的量，例如，治療有效量可以是足以治療回應於McI-1的抑制的疾病或障礙的量。治療有效量可以藉由實驗，例如藉由測定化學實體的血液濃度來確定，或者藉由理論，藉由計算生體可用率來確定。

【0058】 術語「溶劑化物」係指藉由溶劑化物和化合物的相互作用形成的化學實體。具體設想到了在本文的配製物中使用的 AMG 176 的結晶溶劑化物。可以形成 AMG 176 的結晶溶劑化物形式的溶劑包括但不限於 2-甲基四氫呋喃（2-Me THF）、四氫呋喃（THF）、甲基三級丁基醚（MTBE）、1,4-二噁咻、水及其組合。在一些情況下，溶劑化物具有 0.5 至 2 個溶劑分子/AMG 176 分子。

【0059】 術語「水合物」係其中溶劑係水的特定類型的溶劑化物。如本文所使用的，水合物可以具有可變數的水，包括例如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等。具體設想到了 AMG 176 的結晶水合物用於本文所揭露之配製物中。在一些情況下，水合物具有 0.5 至 2 個水分子/AMG 176 分子。

【0060】 如本文所使用的術語「多晶型物」包括化合物的所有結晶和無定形形式，包括例如多晶型物、假多晶型物、溶劑化物、水合物、非溶劑化多晶型物（包括無水物）和構象多晶型物，以及其混合物，除非提及特定的結晶或無定形形式。在一些實施方式中，本揭露提供了 AMG 176 的結晶形式，例如，結晶多晶型物、假多晶型物、溶劑化物、水合物、非溶劑化多晶型物（包括無水物）和構象多晶型物，以及其混合物，除非提及特定的結晶形式。

【0061】 結晶形式

【0062】 結晶形式1：AMG 176結晶形式1的特徵可以在於如在實例中所述獲得之固態¹³C NMR，其具有在12.39、19.40、20.46、27.24、28.07、30.54、33.09、

33.80、37.18、41.80、42.98、54.86、58.69、60.01、63.11、80.06、85.77、117.20、119.77、120.86、127.04、129.01、129.71、131.30、132.24、133.58、139.16、140.11、140.69、152.08和 169.82 ± 0.5 ppm處的峰。在一些實施方式中，AMG 176形式1具有基本上如圖1中所示出之固態 ^{13}C NMR，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 ± 0.5 ppm。

【0063】 AMG 176形式1的特徵可以在於如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在 14.2 、 18.0 和 $18.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖譜，視需要進一步特徵在於使用Cu K α 輻射在 12.6 、 17.0 、 22.7 和 $26.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有另外的峰和/或使用Cu K α 輻射在 5.6 、 12.3 、 12.8 、 14.5 、 16.7 、 24.4 、 25.2 、 27.1 、 28.3 和 $28.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176形式1具有基本上如圖2中所示出的X射線粉末繞射圖譜，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣品製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0064】 如實例中所述之，獲得 AMG 176 形式 1 的差示掃描量熱法(DSC)熱譜圖。DSC 曲線指示在 $236^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。因此，在一些實施方式中，AMG 176 形式 1 的無定形形式的特徵可以在於具有起始為約 234°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。例如，在一些實施方式中，AMG 176 形式 1 的特徵在於如圖 3 中所示出的 DSC。

【0065】 AMG 176形式1可以藉由熱重分析(TGA)表徵。因此，AMG 176形式1的特徵可以在於在約 234°C 的起始溫度下約5.3%的範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176形式1具有基本上如圖4中所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的TGA特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0066】 AMG 176形式1可以藉由吸濕曲線表徵。例如，在一些實施方式中，AMG 176形式1的特徵在於如圖5中所示出的吸濕曲線，示出AMG 176形式1在最高達95% RH下是非吸濕性的。

【0067】 AMG 176形式1的特徵可以在於基本上如圖6中所示出的或如實例中所述之單晶結構。

【0068】 結晶形式2：AMG 176結晶形式2的特徵可以在於如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在13.0、16.9和 $17.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有峰的X射線粉末繞射圖譜，視需要進一步特徵在於使用Cu K α 輻射在19.1、21.5、22.7、24.3、27.0、33.8、40.0和 $42.8 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176形式2具有基本上如圖8中所示出的X射線粉末繞射圖譜，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣品製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0069】 如實例中所述之，獲得 AMG 176 形式 2 的差示掃描量熱法(DSC)熱譜圖。DSC 曲線指示起始為 162°C 至 169°C、169°C 至 173°C、177°C 至 179°C、178°C 至 182°C、或 232°C 至 238°C 的吸熱轉變。因此，在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於具有起始為約 163°C \pm 3°C、170°C \pm 3°C、176°C \pm 3°C、177°C \pm 3°C、或 238°C \pm 3°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。例如，在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的特徵在於如圖 9、圖 10、圖 11、圖 12、或圖 13 中所示出的 DSC。在一些實施方式中，DSC 曲線指示起始為 232°C 至 238°C 的吸熱轉變，即，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於具有起始為約 238°C \pm 3°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。例如，在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的特徵在於如圖 9 中所示出的 DSC。在一些實施方式中，DSC 曲線指示起始為 177°C 至 179°C 的吸熱轉變，即，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於具有起始為約 176°C \pm 3°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。例如，在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的

特徵在於如圖 10 中所示出的 DSC。在一些實施方式中，DSC 曲線指示起始為 178°C 至 182°C 的吸熱轉變，即，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於具有起始為約 177°C \pm 3°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。例如，在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的特徵在於如圖 11 中所示出的 DSC。在一些實施方式中，DSC 曲線指示起始為 162°C 至 169°C 的吸熱轉變，即，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於具有起始為約 163°C \pm 3°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的特徵在於如圖 12 中所示出的 DSC。在一些實施方式中，DSC 曲線指示起始為 169°C 至 173°C 的吸熱轉變，即，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於具有起始為約 170°C \pm 3°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的特徵在於如圖 13 中所示出的 DSC。

【0070】 AMG 176 形式 2 可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於在 140°C - 215°C 之間約 12.8%、在 140 - 200°C 之間約 8.9%、在 140°C - 190°C 之間約 12.7%、或在 120°C - 180°C 之間約 10.1% 的範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於在 140°C - 215°C 之間約 12.8% 的範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於在 140°C - 200°C 之間約 8.9% 的範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於在 140°C - 190°C 之間約 12.7% 的範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 形式 2 的特徵可以在於在 120°C - 180°C 之間約 10.1% 的範圍內的重量損失。在一些實施方式中，AMG 176 形式 1 具有基本上如圖 10、圖 11、圖 12、或圖 13 中所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 \pm 5°C。在一些實施方式中，AMG 176 形式 1 具有基本上如圖 10 中所描繪的熱重分析。在一些實施方式中，AMG 176 形式 1 具有基本上如圖 11 中所描繪的熱重分析。在一些實施方式中，AMG 176 形

式 1 具有基本上如圖 12 中所描繪的熱重分析。在一些實施方式中，AMG 176 形式 1 具有基本上如圖 13 中所描繪的熱重分析。

【0071】無定形 AMG 176 的特徵可以在於如實例中所述之獲得的 X 射線粉末繞射圖譜。在一些實施方式中，無定形 AMG 176 具有基本上如圖 14 中所示出的 X 射線粉末繞射圖譜，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在 XRPD 領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣品製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0072】如實例中所述之，獲得無定形 AMG 176 的差示掃描量熱法 (DSC) 熱譜圖。DSC 曲線指示在 $122^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 或 $163^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸熱轉變。在一些實施方式中，DSC 曲線指示在 $122^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。在一些實施方式中，DSC 曲線指示在 $163^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。因此，在一些實施方式中，無定形 AMG 176 的特徵可以在於具有起始為 122°C 至 130°C 或 159°C 至 166°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。在一些實施方式中，無定形 AMG 176 的特徵可以在於具有起始為 122°C 至 130°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。在一些實施方式中，無定形 AMG 176 的特徵可以在於具有起始為 159°C 至 166°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。例如，在一些實施方式中，無定形 AMG 176 的特徵在於如圖 15 或圖 16 中所示出的 DSC。在一些實施方式中，無定形 AMG 176 的特徵在於如圖 15 中所示出的 DSC。在一些實施方式中，無定形 AMG 176 的特徵在於如圖 16 中所示出的 DSC。

【0073】無定形 AMG 176 可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，無定形 AMG 176 的特徵可以在於在 28°C 與 180°C 之間約 3.8 wt% 的重量損失。在一些實施方式中，無水 AMG 176 具有基本上如圖 17 中所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0074】無定形AMG 176可以藉由吸濕曲線表徵。例如，在一些實施方式中，無定形AMG 176的特徵在於如圖18中所示出的吸濕曲線，示出在95% RH下0.95%的重量增加。

【0075】AMG 176鈣鹽水合物形式1的特徵可以在於如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在6.8、7.8和 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖譜，視需要進一步特徵在於使用Cu K α 輻射在11.6、19.4和 $31.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176鈣鹽水合物形式1具有基本上如圖20中所示出的X射線粉末繞射圖譜，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在XRPD領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣品製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0076】如實例中所述之，獲得AMG 176鈣鹽水合物形式1的差示掃描量熱法（DSC）熱譜圖。DSC曲線指示在 $301^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $322^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變處的吸熱轉變。因此，在一些實施方式中，AMG 176鈣鹽水合物形式1的特徵可以在於具有起始為 298°C 至 304°C 和 319°C 至 325°C 的轉變吸熱的DSC熱譜圖。例如，在一些實施方式中，AMG 176鈣鹽水合物形式1的特徵在於如圖21中所示出的DSC。

【0077】AMG 176鈣鹽水合物形式1可以藉由熱重分析（TGA）表徵。因此，AMG 176鈣鹽水合物形式1的特徵可以在於約5.5%的重量損失的重量損失，這藉由TGA-IR證實係由於水和乙醇的損失。在一些實施方式中，AMG 176鈣鹽水合物形式1具有基本上如圖21中所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的TGA特徵可以變化 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0078】AMG 176鈣鹽水合物形式2的特徵可以在於如實例中所述獲得的，使用Cu K α 輻射在6.2、20.2和 $24.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰的X射線粉末繞射圖譜，視需要進一步特徵在於使用Cu K α 輻射在15.5、18.2、19.3和 $21.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$

處具有另外的峰和/或使用 Cu K α 輻射在 10.8、11.8、13.9、16.9、17.5、19.6、22.7、23.3、23.5、25.5、26.0 和 $26.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176 鈣鹽水合物形式 2 具有基本上如圖 22 中所示出的 X 射線粉末繞射圖譜，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在 XRPD 領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣品製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0079】 AMG 176 鈣鹽水合物形式 2 可以藉由吸濕曲線表徵。例如，在一些實施方式中，AMG 176 鈣鹽水合物形式 2 的特徵在於如圖 23 中所示出的吸濕曲線，示出在 70% RH 下大約 5.2% 的重量增加和在 95% RH 下 23% 的重量增加。

【0080】 AMG 176 鈣鹽水合物形式 3 的特徵可以在於如實例中所述獲得的，使用 Cu K α 輻射在 6.2、6.7 和 $8.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處具有峰的 X 射線粉末繞射圖譜，視需要進一步特徵在於使用 Cu K α 輻射在 17.4、18.6 和 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處具有另外的峰和/或使用 Cu K α 輻射在 11.1、12.0、13.0、21.4、25.4 和 $29.4 \pm 0.2^\circ$ 2θ 處具有另外的峰。在一些實施方式中，AMG 176 鈣鹽水合物形式 3 具有基本上如圖 24 中所示出的 X 射線粉末繞射圖譜，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^\circ$ 。在 XRPD 領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣品製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0081】 如實例中所述之，獲得 AMG 176 鈣鹽水合物形式 3 的差示掃描量熱法 (DSC) 熱譜圖。DSC 曲線指示在 $314^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變。因此，在一些實施方式中，AMG 176 鈣鹽水合物形式 3 的特徵可以在於具有起始為 311°C 至 317°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。例如，在一些實施方式中，AMG 176 鈣鹽水合物形式 3 的特徵在於如圖 25 中所示出的 DSC。

【0082】 AMG 176 鈣鹽水合物形式 3 可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，AMG 176 鈣鹽水合物形式 3 的特徵可以在於約 3.5% 的重量損失。在一些實

施方式中，AMG 176 鈣鹽水合物形式 3 具有基本上如圖 26 中所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

【0083】 AMG 176 鈣鹽水合物形式 3 可以藉由吸濕曲線表徵。例如，在一些實施方式中，AMG 176 鈣鹽水合物形式 3 的特徵在於如圖 27 中所示出的吸濕曲線，示出在 95% RH 下 7.4% 的重量增加。

【0084】 無定形 AMG 176 鈣鹽水合物的特徵可以在於基本上如圖 28 中所示出的如實例中所述之獲得的 X 射線粉末繞射圖譜，其中「基本上」意指所報告的峰可以變化 $\pm 0.2^{\circ}$ 。在 XRPD 領域熟知的是，儘管光譜中的相對峰高取決於多種因素，例如樣品製備和儀器幾何結構，但是峰位置對實驗細節相對不敏感。

【0085】 如實例中所述之，獲得無定形 AMG 176 鈣鹽水合物的差示掃描量熱法 (DSC) 熱譜圖。DSC 曲線指示在 $292^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 處的吸熱轉變。因此，在一些實施方式中，無定形 AMG 176 鈣鹽水合物的特徵可以在於具有起始為 289°C 至 295°C 的轉變吸熱的 DSC 熱譜圖。例如，在一些實施方式中，無定形 AMG 176 鈣鹽水合物的特徵在於如圖 29 中所示出的 DSC。

【0086】 無定形 AMG 176 鈣鹽水合物可以藉由熱重分析 (TGA) 表徵。因此，無定形 AMG 176 鈣鹽水合物的特徵可以在於約 2% 的範圍內的重量損失。在一些實施方式中，無定形 AMG 176 鈣鹽水合物具有基本上如圖 30 中所描繪的熱重分析，其中「基本上」意指所報告的 TGA 特徵可以變化 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

【0087】 無定形 AMG 176 鈣鹽水合物可以藉由吸濕曲線表徵。例如，在一些實施方式中，無定形 AMG 176 鈣鹽水合物的特徵在於如圖 31 中所示出的吸濕曲線，示出在 95% RH 下大約 9% 的重量增加。

【0088】 藥物配製物

【0089】 本文提供了包含如本文所揭露之結晶形式和藥學上可接受的賦形劑的藥物配製物。

【0090】 在一些實施方式中，藥物配製物呈片劑的形式。在一些實施方式中，藥物配製物呈速釋片劑的形式。固體口服藥物組成物（例如，片劑）或製劑具有各種釋放曲線，例如，如FDA指南所引用的速釋曲線（「Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms [速釋固體口服劑型的溶解測試]」，發佈於1997年8月，第IV-A部分）。在速釋曲線的溶解測試指南中，在前30分鐘至60分鐘內在溶液中溶解至少80%的材料符合速釋曲線的條件。因此，速釋固體劑型允許在短的時間段（例如60分鐘或更短）中釋放大部分或全部活性成分，並使藥物的快速吸收成為可能。相比之下，緩釋固體口服劑型允許活性成分在延長的時間段中釋放，以求在類似的延長的時段中維持治療有效的血漿水平、改善給藥依從性、和/或改變活性成分的其他藥物動力學特性。

【0091】 「藥學上可接受的賦形劑」係指可以與本發明之化合物或鹽組合來製備藥物組成物或配製物的廣泛範圍的成分。賦形劑係包括在配製物中的添加劑，因為它們賦予或增強藥物產品的穩定性、遞送和可製造性，並且對其受者係生理上無害的。無論其包含的原因如何，賦形劑皆為藥物產品的整體組分，並且因此需要安全且患者耐受良好。鑒於本文提供的教導和指導，熟悉該項技術者將能夠容易地改變賦形劑的量或範圍，而不會將黏度增加至不希望的水平。可以選擇賦形劑以實現所希望的生體可用率，所希望的穩定性，抗聚集或抗降解或抗沈澱，在冷凍、凍乾或高溫條件下的保護，或其他特性。典型地，賦形劑包括但不限於稀釋劑、著色劑、媒介物、抗黏劑、助流劑、崩解劑、調味劑、塗覆劑、黏合劑、甜味劑、潤滑劑、吸附劑、防腐劑等。合適的賦形劑的實例係片劑配製物領域的技術人員熟知的並且可以在例如*Handbook of Pharmaceutical Excipients [藥用輔料手冊]* (編輯Rowe, Sheskey和Quinn), 第6版 2009中找到。

【0092】 如本文所用，術語「賦形劑」旨在尤其是指鹼化劑、增溶劑、助流劑、填充劑、黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、防腐劑、表面活性劑、分散劑等。該

術語還包括例如甜味劑、調味劑、著色劑和防腐劑的藥劑。此類組分通常以混合物形式存在於片劑中。

【0093】 增溶劑的實例包括但不限於離子表面活性劑（包括離子表面活性劑和非離子表面活性劑兩者），諸如十二烷基硫酸鈉、十六烷基三甲基溴化銨、聚山梨酯（諸如聚山梨酯20或聚山梨酯80）、泊洛沙姆（諸如泊洛沙姆188或泊洛沙姆207）和聚乙二醇。

【0094】 潤滑劑、助流劑和流動助劑的實例包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氫化植物油、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、山嶺酸甘油酯、硬脂富馬酸鈉、膠體二氧化矽和滑石。片劑中潤滑劑的量通常可以在按重量計0.1%-5%之間。

【0095】 崩解劑的實例包括但不限於澱粉、纖維素、交聯PVP、澱粉乙醇酸鈉、交聯羧甲基纖維素鈉等。

【0096】 填充劑（也稱為膨脹劑（bulking agent）或稀釋劑）的實例包括但不限於澱粉、麥芽糖糊精、多元醇（例如，乳糖）和纖維素。本文提供的片劑可包括乳糖和/或微晶纖維素。乳糖可以無水形式或水合形式（例如，一水合物）使用，並且典型地藉由噴霧乾燥、流化床造粒或滾筒乾燥來製備。

【0097】 黏合劑的實例包括但不限於交聯PVP、HPMC、微晶纖維素、蔗糖、澱粉等。

【0098】 在一些實施方式中，藥學上可接受的賦形劑可以包含一種或多種稀釋劑、黏合劑、或崩解劑。在實施方式中，藥學上可接受的賦形劑可以包含：包括微晶纖維素、澱粉、磷酸二鈣、乳糖、山梨糖醇、甘露醇、蔗糖和甲基糊精中的一種或多種的稀釋劑，包括聚維酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素和羧甲基纖維素鈉中的一種或多種的黏合劑，以及包括交聚維酮、澱粉乙醇酸鈉和交聯羧甲基纖維素鈉中的一種或多種的崩解劑。

【0099】 本文提供的片劑可以是未包衣的或包衣的（在這種情況下它們包括包衣）。儘管可以使用未包衣的片劑，但更常見的是提供包衣片劑，在這種情況下可以使用常規的非腸溶包衣。薄膜包衣係本領域已知的並且可以由親水性聚合物材料組成，但不限於多糖材料，例如，羥丙基甲基纖維素（HPMC）、甲基纖維素、羥乙基纖維素（HEC）、羥丙基纖維素（HPC）、聚(乙烯醇-共-乙二醇)和其他水溶性聚合物。儘管包括在本發明之薄膜包衣中的水溶性材料可以包括單一的聚合物材料，但也可以使用多於一種聚合物的混合物形成。包衣可以是白色或有色的，例如，灰色。合適的包衣包括但不限於聚合物薄膜包衣，例如包含聚乙烯醇的那些包衣，例如，「Opadry® II」（其包括部分水解的PVA、二氧化鈦、聚乙二醇3350和滑石，具有視需要的著色，例如，氧化鐵或靛洋紅或氧化鐵黃或FD&C黃6號（FD&C yellow #6））。包衣的量通常在芯的重量的2%-4%之間，並且在某些具體實施方式中為3%。除非另外具體說明，在將劑型包衣的情況下，應理解提及片劑的重量%意指總片劑的重量，即包括包衣。

【0100】 本文所揭露之藥物配製物可以進一步包含表面活性劑。如本文所用，表面活性劑可以是陽離子、陰離子或非離子的。在一些實施方式中，藥物配製物可以包含非離子表面活性劑。在一些實施方式中，表面活性劑可以包含聚山梨酯、泊洛沙姆或其組合。在一些實施方式中，表面活性劑可以包含聚山梨酯20、聚山梨酯60、聚山梨酯80或其組合。

【0101】 治療受試者之方法

【0102】 本文進一步提供了治療患有癌症的受試者之方法，該等方法包括向受試者投與治療有效量的如本文所揭露之無定形或結晶形式，視需要作為如本文所揭露之藥物配製物。在一些實施方式中，癌症係多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤或急性骨髓性白血病。

【0103】 結晶形式的製備

【0104】 本文所揭露之結晶形式可以藉由熟悉該項技術者已知的多種方法製備。例如，結晶形式可以由 AMG 176 的無定形、粗品、或另一種結晶形式製備。在一些實施方式中，將 AMG 176 與溶劑組合以形成期望的結晶形式，例如如以下實例中所討論的。在一些實施方式中，將 AMG 176 溶解在溶劑中，或與溶劑組合以形成漿料。在一些實施方式中，將 AMG 176 與溶劑組合，並且將由此所形成的溶液或漿料老化以形成結晶形式。在一些實施方式中，在老化或晶體形成之前加熱溶液或漿料。

其他實施方式

【0105】 應理解，雖然本揭露結合其詳細描述來閱讀，但是前述描述旨在說明且不限制本揭露之範圍，該範圍藉由所附請求項的範圍來限定。其他方面、優點和修改在以下請求項的範圍內。

實例

【0106】 提供以下實例用於說明而不意欲限制本發明之範圍。

材料與方法

【0107】 除非指定，否則可商購獲得的試劑原樣使用而不進行進一步純化。

【0108】 用於以下方法的起始材料（AMG 176）的合成揭露於美國專利案號 9,562,061 中。本文所揭露之結晶形式可以使用常規手段表徵，包括物理常數和光譜數據。

【0109】 **X 射線粉末繞射**：使用帕納科公司（PANalytical）X-Pert Pro 繞射儀獲得 X 射線粉末繞射數據。所使用的輻射係具有 45 kV 和 40 mA 的電壓和電流的 Cu K α (1.542 Å)。使用 0.0167° 的步長在環境溫度下從 5.00 至 40.00° 2 θ 收集數據。使用低背景樣品架，並且以 2.0 秒的旋轉時間旋轉載物台。入射光束路

徑配備有 0.02 弧度的索勒狹縫、15 mm 掩模、4°固定防散射狹縫和可程式設計發散狹縫。繞射光束配備有 0.02 弧度的索勒狹縫、可程式設計防散射狹縫和 0.02 mm 鎳濾光片。

【0110】 可替代地，用帕納科公司 (PANalytical) X'Pert PRO MPD 繞射儀，使用由 Optix 長、細焦點源產生的 Cu 輻射的入射束，以透射模式收集 XRPD 圖譜。使用橢圓梯度多層反射鏡來將 Cu K α X 射線聚焦通過樣本並且到檢測器上。在分析之前，分析矽樣本 (NIST SRM 640e) 以驗證所觀察到的 Si 111 峰的位置與 NIST 證實的位置一致。將樣品的樣本夾置在 3 μ m 厚膜之間，並且以透射幾何結構進行分析。使用光束阻擋器、短防散射延伸和防散射刀刃來使由空氣產生的背景最小化。使用用於入射和繞射光束的索勒狹縫來使來自軸向發散的增寬最小化。使用位於距樣本 240 mm 處的掃描位置敏感性檢測器 (X'Celerator) 和 Data Collector 軟體 v. 2.2b 收集繞射圖譜。每個圖譜的數據獲取參數在此報告的數據部分中的圖像上方顯示，包括鏡前的發散狹縫 (DS)。

【0111】 用帕納科公司 X'Pert PRO MPD 繞射儀，使用由長、細焦點源和鎳濾光片產生的 Cu K α 輻射的入射光束，以反射模式收集 XRPD 圖譜。使用對稱布拉格-布倫塔諾 (Bragg-Brentano) 幾何結構配置繞射儀。在分析之前，分析矽樣本 (NIST SRM 640e) 以驗證所觀察到的 Si 111 峰的位置與 NIST 證實的位置一致。將樣品的樣本裝入孔中。使用防散射狹縫 (SS) 來使空氣產生的背景最小化。使用用於入射和繞射光束的索勒狹縫來使來自軸向發散的增寬最小化。使用位於距樣品 240 mm 處的掃描位置敏感性檢測器 (X'Celerator) 和 Data Collector 軟體 v. 2.2b 收集繞射圖譜。每個圖譜的數據獲取參數在該報告的數據部分中的圖像上方顯示，包括發散狹縫 (DS) 和入射光束 SS。

【0112】 在對於給定指標化的 XRPD 圖譜所參考的圖中，用紅色條標記的允許的峰位置與所觀察到的峰之間的一致性指示一致的晶胞確定。除非另有說

明，否則圖譜的成功指標化表明樣品主要由單晶相組成。與指定的消光符號一致的空間群、晶胞參數和導出量都列在下圖中。為了確認試驗性的指標化解決方案，必須確定晶體學晶胞內的分子堆積基序。未在分子堆積方面進行嘗試。

【0113】 單晶結構：使用非常少量的巴拉通油（paratone oil），將具有尺寸 $0.18 \times 0.11 \times 0.05$ mm 的無色針狀晶體（一水合物）安裝在尼龍環上。安裝晶體，將晶胞確定為一水合物，並且然後將溫度升至 400°K 以脫水。晶體在 400°K 下保持 4 小時，並且然後使溫度降低至 173°K 並且收集數據。使用基於 Bruker CCD（電荷耦合裝置）的繞射儀收集數據，該繞射儀配備有在 173°K 下操作的 Oxford Cryostream 低溫裝置。使用 $0.5^\circ/\text{min}$ 的 ω 和 ϕ 掃描測量數據持續 30 s。圖像的總數目基於程式 COSMO 的結果，預期冗餘度係 4.0 並且完整性係 100%，超出 0.83 \AA 。使用 APEX II 軟體檢索晶胞參數，並且使用 SAINT 對所有觀察到的反射進行精修。使用 SAINT 軟體進行數據簡化。使用 SADABS 多掃描技術應用縮放和吸收校正。該等結構藉由使用 SHELXS-97 程式的直接方法解析，並且藉由 F2、SHELXL-97 上的最小二乘法精修，其併入 SHELXTL-PC V 6.10 中。

【0114】 差示掃描量熱法：在 TA Instruments Q100 儀器上進行差示掃描量熱法（DSC）分析。將大約 1 mg 的樣品量稱入標準鋁 DSC 盤中；該盤未被夾壓。在以 50 mL/min 的乾燥氮氣下，將樣品以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 從環境溫度加熱至 300°C 。使用 TA Instruments Q100 儀器進行調製 DSC 分析。在鋁的未夾壓盤中使用大約 1 mg 的樣品量。將樣品在 20°C 下平衡並且保持 5 分鐘，然後在 50 mL/min 的乾燥氮氣下以 $3^\circ\text{C}/\text{min}$ 的加熱速率加熱至 300°C 。調製為每 45 秒 $\pm 0.75^\circ\text{C}$ 。

【0115】 可替代地，使用 TA Instruments Q2000 差示掃描量熱儀進行 DSC。使用 NIST 可追蹤鋼金屬進行溫度校準。將樣品置於鋁 Tzero 盤中，蓋上蓋子，夾壓，並且精確記錄重量。將配置為樣品盤的稱重鋁盤放置於小室的參考側上。每個熱譜圖的數據獲取參數和盤配置顯示在該報告的數據部分中的圖像中。熱

譜圖上之方法代碼係起始和結束溫度以及加熱速率的縮寫；例如，-30-250-10 意指「以 10°C/min，從-30°C 至 250°C」。

【0116】 可替代地，在配備有冷凍冷卻系統(RCS)的 TA Instruments Q2000 差示掃描量熱儀上獲得 MDSC 數據。使用 NIST 可追蹤鋼金屬進行溫度校準。將樣品置於鋁 DSC 盤中，並且精確記錄重量。將盤用蓋子覆蓋並且將蓋子夾壓。將稱重的夾壓鋁盤置於小室的參考側上。使用±0.8°C 的調製幅度和 60 秒週期，以 2°C/分鐘的基礎加熱速率從-30°C 至 250°C 獲得數據。所報告的玻璃化轉變溫度由反向熱流相對於溫度曲線中階躍變化的拐點獲得。

【0117】 可替代地，使用 Mettler-Toledo DSC3+差示掃描量熱儀進行 DSC。使用金剛烷、水楊酸苯酯、鋼、錫和鋅進行溫度校準。將樣品置於氣密地密封的或開口的鋁 DSC 盤中，並且精確記錄重量。將配置為樣品盤的稱重鋁盤放置於小室的參考側上。以 10°C/min 的升溫速率，從-30°C 至 250°C 分析樣品。儘管藉由參考溫度（x 軸）繪製熱譜圖，但根據樣品溫度報告結果。

【0118】 熱分析：在 TA Instruments Q500 儀器上進行熱重分析。在鋁盤中使用大約 1-5 mg 的樣品量。在以 25 mL/min 的乾燥氮氣下，將樣品以 10°C/min 從環境溫度加熱至 400°C。

【0119】 可替代地，使用 TA Instruments Q5000 IR 熱重分析儀進行 TG 分析。使用鎳和 Alumel™進行溫度校準。將每個樣品置於鋁盤中。將樣品氣密地密封，刺穿蓋，然後插入 TG 爐中。在氮氣下加熱爐。每個熱譜圖的數據獲取參數顯示在該報告的數據部分中的圖像中。熱譜圖上之方法代碼係起始和結束溫度以及加熱速率的縮寫；例如，25-350-10 意指「以 10°C/min，從 25°C 至 350°C」。

【0120】 可替代地，使用 Mettler Toledo TGA/DSC3+分析儀進行熱重分析。使用水楊酸苯酯、鋼、錫和鋅進行溫度校準。將樣品置於鋁盤中。將開口的盤插入 TG 爐中。在氮氣下加熱爐。將每個樣品以 2、5、或 10°C/min 的升溫速率從

環境溫度加熱至 350°C。儘管藉由參考溫度（x 軸）繪製熱譜圖，但根據樣品溫度報告結果。

【0121】 吸濕：使用 VTI 蒸氣吸附分析儀在 25°C 下收集吸濕數據。在標準鉑盤中使用大約 4-10 mg 的樣品量。以 5% RH 的增量從 5% RH 至 95% RH 評價吸濕性。收集吸附和解吸循環的數據。將平衡標準設定為 10 分鐘內重量變化 0.001%，最大平衡時間為 180 分鐘。

【0122】 NMR：藉由伊利諾州香檳城（Champaign）的波譜數據服務公司（Spectral Data Services）在 25°C 下用 Varian UNITYINOVA-400 波譜儀採集溶液質子 NMR 波譜。將樣品溶解在 DMSO-d₆ 中。在一些情況下，在 SSCI 處用安捷倫 DD2-400 波譜儀使用氘代 DMSO 或甲醇採集溶液 NMR 波譜。

【0123】 在於 600 MHz (¹H) 下操作的 Bruker DSX 波譜儀上收集 ¹³C SSNMR 數據。所有實驗均使用以 14 kHz 旋轉頻率操作的 4 mm H/F/X 旋轉探針。使用具有 TOSS 程式的 CPMAS，循環延遲為 10 s。使用 2.5 μs 的 ¹H 90°脈衝和 8 μs 的 ¹³C 180°脈衝。使用 spinal64 序列進行去耦。採集 4096 個暫態以進行信號平均化。用 Topspin 3.0 軟體處理數據。

實例 1：AMG 176 形式 1

【0124】 AMG 176 形式 1 具有可接受的藥學和物理特性，可以按比例放大至千克量，並且可以在藥物產品配製為原位鈉鹽期間被配混以達到期望的藥物濃度以實現 IV 遞送。如果期望，取決於給藥範圍，還可以將 AMG 176 轉化為無定形材料以支持口服給藥。犬 PK 研究表明，與結晶懸浮液相比，當將 AMG 176 作為無定形懸浮液給藥時，吸收提高了 10 倍。雖然藉由給藥無定形材料觀察到了改進的暴露，但是如果口服遞送需要克水平劑量，暴露將可能達到平穩狀態。

【0125】 將 AMG 176 (121 g) 溶解在乙酸乙酯中。添加乙醇 (800 mL)，並且將組合在加熱下混合 20 min。經 30 min 逐滴添加水 (250 mL)。使漿液冷卻至室溫持續 2 h，並且然後在冰浴中進一步冷卻 4 h，然後過濾。將濕濾餅用冷的在水 (300 mL) 中的 30% 乙醇洗滌。將濾餅風乾兩天，並且然後在 40°C 下在真空下進一步乾燥四天。乾燥的固體被確認為結晶 AMG 176 形式 1。

【0126】 AMG 176 形式 1 由無水/非溶劑化 AMG 176 組成並且可能在 2°C 與 79°C 之間係熱力學穩定的。形式 1 的 XRPD 圖譜成功地指標化，表明材料主要或完全由單晶相組成。從指標化溶液獲得的晶胞體積含有最小自由體積，與無水/非溶劑化 AMG 176 一致。在氘代 DMSO 中測量形式 1 的質子 NMR 譜圖。譜圖與 AMG 176 的化學結構一致。

【0127】 藉由 DSC 和 TGA 分析 AMG 176 形式 1。藉由 TGA 最高達 220°C 觀察到可忽略的重量損失，與無水/非溶劑化材料一致 (圖 4)。DSC 熱譜圖係平穩的，直到在 232°C 處起始急劇吸熱，可能對應於同時發生的熔融和分解 (圖 3)。

【0128】 AMG 176 形式 1 還藉由 DVS 分析 (圖 5)。材料展現出低吸濕性，在 5% 與 95% RH 之間僅吸收 0.3% 水蒸氣。所有該重量在解吸時損失，幾乎未觀察到滯後現象。DVS 後材料的 XRPD 指示沒有形式變化 (圖 7)。

【0129】 [表1]：XRPD數據表

位置 [°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距 [Å]	高度 [cts]	相對強度 [%]
5.62	0.16	15.72	1159.12	16.00
8.35	0.19	10.58	155.73	2.15
12.30	0.16	7.20	1395.51	19.27
12.61	0.10	7.02	1932.24	26.68

12.81	0.10	6.91	1368.50	18.89
13.54	0.16	6.54	537.81	7.43
14.19	0.16	6.24	4709.46	65.02
14.50	0.10	6.11	1322.25	18.26
14.94	0.16	5.93	711.49	9.82
15.28	0.19	5.80	1042.99	14.40
16.69	0.19	5.31	1111.37	15.34
17.04	0.16	5.20	1883.03	26.00
17.98	0.26	4.93	7243.22	100.00
18.64	0.19	4.76	6735.32	92.99
19.05	0.13	4.66	1038.67	14.34
19.69	0.16	4.51	1028.18	14.20
21.05	0.29	4.22	197.66	2.73
22.11	0.16	4.02	960.66	13.26
22.72	0.16	3.91	1925.83	26.59
23.40	0.16	3.80	584.67	8.07
24.36	0.19	3.65	1468.17	20.27
25.21	0.23	3.53	1734.61	23.95
25.74	0.16	3.46	454.24	6.27
26.31	0.10	3.39	645.73	8.91
26.62	0.19	3.35	2615.20	36.11
27.10	0.19	3.29	1186.83	16.39
28.10	0.10	3.18	850.14	11.74

28.29	0.10	3.15	1107.43	15.29
28.86	0.13	3.09	1138.69	15.72
29.20	0.13	3.06	667.56	9.22
30.18	0.23	2.96	206.09	2.85
30.88	0.16	2.90	275.11	3.80
31.57	0.10	2.83	373.63	5.16
32.32	0.39	2.77	335.44	4.63
32.78	0.13	2.73	309.44	4.27
33.73	0.19	2.66	249.09	3.44
34.16	0.13	2.62	421.08	5.81
36.17	0.45	2.48	120.94	1.67
38.71	0.19	2.33	266.03	3.67
39.87	0.19	2.26	342.99	4.74
40.25	0.19	2.24	348.15	4.81
41.27	0.29	2.19	769.25	10.62
42.75	0.32	2.11	280.57	3.87

【0130】 單晶數據：確定 AMG 176 形式 1 的晶體結構。晶體參數總結在表 2 中，並且晶胞顯示在圖 6 中。

【0131】 [表2]：X射線單結構數據

晶系	正交晶
空間群	$P2_12_12_1$
晶胞	$a = 6.964 \text{ \AA}$
	$b = 14.402 \text{ \AA}$

	$c = 31.391 \text{ \AA}$
	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
體積	3148 \AA^3
Z	4
密度 (計算值)	1.294 g/cm^3

【0132】 在 25°C/60% RH(敞開)、40°C(封閉)、60°C(封閉)和 40°C/75% RH(敞開)加速條件下進行 AMG 176 形式 1 之固態穩定性評估以確定 AMG 176 的化學和物理穩定性。8 週之後，形式 1 在所有應力條件下皆為物理和化學穩定的，如圖 7 中所顯示的。

實例 2：AMG 176 形式 2

【0133】 AMG 176 形式 2 由每莫耳的 AMG 176 含有 1 莫耳的 2-MeTHF、THF、MTBE、或 1,4-二噁咻的同構溶劑化物組成。該形式由相關溶劑系統中的許多漿料或蒸氣應力實驗產生。藉由 XRPD 指標化、質子 NMR、DSC 和 TGA 表徵來自每種溶劑的代表性樣品用於比較。產生 AMG 176 形式 2 的溶劑系統係 IPA/庚烷、2-MeTHF、THF/水、MTBE 和 1,4-二噁咻/水。

【0134】 在 XRPD 圖譜中觀察到峰位移，與同構溶劑化物一致。來自 XRPD 指標化溶液的晶胞體積和質子 NMR 譜圖都與晶格中大約 1 莫耳的相應溶劑一致。另外，每個 TGA 熱譜圖中的重量損失量與 0.8 與 1 莫耳之間的相應溶劑的損失一致。基於藉由 DSC 觀察到的吸熱，去溶劑化事件在稍微不同的起始處發生，並且每個樣品的 DSC 和 TGA 熱譜圖的疊加呈現於圖 9-13 中以示出加熱時重量損失的差異。來自 2-MeTHF 和 1,4-二噁咻的樣品的 DSC 熱譜圖展現出伴隨去溶劑化吸熱的放熱事件，可能指示形式轉變。

【0135】基於 DSC 和 TGA 數據，設計實驗以藉由加熱、真空和 VT-XRPD 探究各種 AMG 176 形式 2 樣品的去溶劑化。在真空下在約 70°C 下並且在約 164°C-165°C 下加熱 10 分鐘使形式 2 的樣品去溶劑化的嘗試在去除溶劑方面係不足的。

【0136】嘗試藉由以約 600 mg 規模在 2-MeTHF 中漿化再現形式 2 係成功的。利用該材料用於形式篩選實驗。

【0137】例如，藉由在 25°C 下將 AMG 176 在 IPA/庚烷 (1:1, 8.4 mg/mL) 中漿化 8 小時形成 AMG 176 形式 2。使溶劑蒸發。剩餘固體藉由 XRPD 確認為結晶形式 2。

【0138】 [表3]：XRPD數據表

位置[°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距 [Å]	高度 [cts]	相對強度 [%]
12.99	0.15	6.82	1415.50	59.05
16.90	0.15	5.25	2397.27	100.00
17.25	0.10	5.14	565.60	23.59
19.10	0.15	4.65	108.70	4.53
21.46	0.30	4.14	56.61	2.36
22.67	0.30	3.92	72.39	3.02
24.32	0.15	3.66	89.22	3.72
26.95	0.39	3.31	38.12	1.59
33.80	0.15	2.65	46.86	1.95
40.03	0.30	2.25	27.97	1.17
42.84	0.36	2.11	33.89	1.41

【0139】 AMG形式1與形式2之間的XRPD峰區分的總結呈現於以下表4中。

【0140】 [表4]

游離鹼形式	每種形式所獨有的峰 (KA1 °)					
形式 1	12.30	12.61	13.54	14.19	14.94	15.28
形式 2	12.99	17.25	21.46			

實例 3：無定形 AMG 176

【0141】 無定形材料由在形式篩選期間的大量蒸發和蒸氣擴散實驗產生。注意到藉由快速蒸發容易製備，在約 500 mg 規模上由 DCM 製備材料用於另外的形式篩選實驗和表徵中。

【0142】 無定形材料藉由質子 NMR、DVS、調製 DSC 和 TGA 表徵。質子 NMR 譜圖與 AMG 176 的化學結構一致。

【0143】 DVS 等溫線示出於圖 18 中。無定形材料展現出有限的吸濕性，在 5%與 95% RH 之間吸收 0.95 wt%的水蒸氣。在解吸時損失的重量 (1.59%) 多於在吸附時獲得的重量，這可能是由於來自起始材料的殘餘 DCM 和/或水的損失。DVS 後材料的 XRPD 與無定形材料一致。

【0144】 觀察到的玻璃化轉變 (T_g) 可以是材料的非晶性質的特徵。進行調製 DSC (mDSC) 以確定材料的 T_g 並且示出於圖 15 中。mDSC 允許將總熱流信號分離成其熱力學 (熱容) 和動力學分量。因此， T_g 典型地可以被視為反向信號中的階躍變化。無定形 AMG 176 展現出在大約 163°C 處的 T_g ($\Delta CP: 0.3 \text{ J/(g } ^\circ\text{C)}$)。要注意的是，樣品內溶劑和/或水含量的差異可以改變發生玻璃化轉變的溫度。

【0145】 TGA 熱譜圖示出於圖 17 中。在 28°C 與 180°C 之間觀察到 3.8 wt%的逐漸重量損失，與損失溶劑 (可能是 DCM 和水) 一致。

【0146】藉由在各種條件下的蒸氣加壓和漿化，建立了使無定形材料結晶的嘗試。大部分實驗引起結晶為形式 1，除了從相關溶劑系統（1,4-二噁吡/水、2-MeTHF 和 MTBE）產生形式 2 的那些。僅一個實驗，在室溫下與水的蒸氣應力不引起結晶，這可能是由於缺乏足夠的溶解度。

【0147】例如，藉由將 AMG 176 (3.9 g) 溶解在最少量的 EtOAc 中，然後用庚烷快速沈澱來形成無定形 AMG 176。將懸浮液過濾。剩餘固體藉由 XRPD 確認為係無定形的。

【0148】在 25°C/60% RH (敞開)、40°C (封閉)、60°C (封閉) 和 40°C/75% RH (敞開) 加速條件下進行 AMG 176 無定形材料和形式 1 之固態穩定性評估以確定 AMG 176 的化學和物理穩定性。8 週之後，無定形材料和形式 1 在所有應力條件下皆為物理和化學穩定的，如圖 19 中所顯示的。

實例 4：AMG 176 鈣水合物形式 1

【0149】將 AMG 176 鈉鹽以 140 mg/mL 溶解在乙醇中，向其中添加作為在乙醇中的溶液的 0.55 當量 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，產生沈澱物。將懸浮液過濾，並且然後將濾液的 0.5 mL 等分試樣用庚烷分層，並且然後在室溫下放置以結晶。固體藉由 XRPD 確認為結晶（圖 20）。

【0150】TGA 分析示出大約 5.5% 的重量損失，這藉由 TGA-IR 證實係由於水和乙醇的損失。檢測到大約 0.5 莫耳當量的 Ca。Ca 鹽似乎在大約 301°C 下熔融、再結晶，並且在 322°C 下經歷另一熔融，隨後降解。TGA 和 DSC 數據示出於圖 21 中。

【0151】[表5]：XRPD數據表

位置 [°2θ]	FWHM [°2θ]	d-間距 [Å]	高度 [cts]	相對強度 [%]
6.77	0.16	13.06	7244.50	100
7.76	0.10	11.39	2682.06	37.02

11.64	0.13	7.60	822.86	11.36
15.54	0.10	5.70	2559.39	35.33
19.44	0.19	4.57	213.72	2.95
31.79	0.19	2.82	119.34	1.65

【0152】 AMG 176 鈣水合物形式 1 - ^1H NMR 證實與殘餘乙醇形成鹽。TGA 分析示出從 25°C-225°C 大約 5.5% 的重量損失，這藉由 TGA-IR 證實係由於水和乙醇的損失。藉由 CE 檢測到大約 0.5 莫耳當量的 Ca。

【0153】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.78 - 1.04 (m, 4 H) 1.04 - 1.18 (m, 4 H) 1.18 - 1.29 (m, 1 H) 1.29 - 1.53 (m, 2 H) 1.54 - 1.79 (m, 4 H) 1.84 (br d, $J = 7.67$ Hz, 3 H) 1.91 - 2.11 (m, 4 H) 2.22 - 2.49 (m, 3 H) 2.65 - 2.83 (m, 2 H) 2.89 - 3.07 (m, 1 H) 3.07 - 3.12 (m, 3 H) 3.17 (br d, $J = 14.10$ Hz, 1 H) 3.34 - 3.60 (m, 6 H) 3.64 - 3.82 (m, 2 H) 3.82 - 4.06 (m, 5 H) 4.35 (t, $J = 5.08$ Hz, 1 H) 5.36 (br dd, $J = 15.45, 9.23$ Hz, 2 H) 6.00 (br s, 2 H) 6.73 (d, $J = 8.09$ Hz, 2 H) 6.88 - 6.96 (m, 2 H) 7.01 (dd, $J = 7.98, 1.76$ Hz, 2 H) 7.16 (d, $J = 2.28$ Hz, 2 H) 7.27 (dd, $J = 8.50, 2.28$ Hz, 2 H) 7.69 (d, $J = 8.71$ Hz, 1 H)。

實例 5：AMG 176 鈣水合物形式 2

【0154】 將 AMG 176 鈉以 43.6 mg/mL 溶解在 EtOH 中，向其中添加作為在乙醇中的溶液的 0.55 當量 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。向濾液中添加 AMG 176 鈣形式 1 的晶種，然後在室溫下攪拌。固體藉由 XRPD 確認為結晶（圖 22）。

【0155】 藉由 TGA，AMG 176 Ca 鹽形式 2 具有大約 3.6% 的重量損失（圖 30），與存在 3.2% 的水一致。吸濕分析示出在 70% RH 下大約 5.2% 的重量增加和在 95% RH 下 23% 的重量增加，這可能是由於存在殘餘的 NaCl（圖 23）。Ca 含量確定為 3.17%，其對應於大約 0.5 莫耳的 Ca。該結晶鹽的水溶解度確定為大約 24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

【0156】 [表6]：XRPD數據表

位置 [°2 θ]	FWHM [°2 θ]	d-間距 [Å]	高度 [cts]	相對強度 [%]
6.18	0.16	14.31	6355.17	100.00
7.85	0.16	11.27	1083.73	17.05
8.30	0.16	10.65	660.95	10.40
9.73	0.19	9.09	397.92	6.26
10.11	0.19	8.75	726.66	11.43
10.83	0.26	8.17	2221.33	34.95
11.79	0.26	7.50	2055.65	32.35
13.08	0.23	6.77	515.29	8.11
13.93	0.26	6.36	2081.42	32.75
14.75	0.19	6.01	628.86	9.90
15.49	0.26	5.72	2516.87	39.60
16.42	0.19	5.40	1013.66	15.95
16.88	0.19	5.25	1923.11	30.26
17.51	0.23	5.06	2121.53	33.38
18.23	0.23	4.87	2842.52	44.73
19.29	0.32	4.60	3208.45	50.49
19.61	0.10	4.53	1955.58	30.77
20.19	0.26	4.40	4717.35	74.23
20.88	0.23	4.25	665.88	10.48
21.58	0.29	4.12	2527.73	39.77
22.71	0.26	3.92	1474.97	23.21

23.27	0.13	3.82	1745.80	27.47
23.47	0.13	3.79	1704.15	26.82
24.40	0.29	3.65	3880.12	61.05
25.53	0.23	3.49	2165.24	34.07
26.02	0.19	3.42	2218.48	34.91
26.46	0.32	3.37	1335.35	21.01
27.40	0.16	3.25	957.94	15.07
28.01	0.19	3.19	1047.73	16.49
28.90	0.26	3.09	871.40	13.71
29.96	0.29	2.98	1157.74	18.22
30.40	0.19	2.94	615.78	9.69
31.91	0.29	2.80	1232.90	19.40
33.14	0.26	2.70	478.62	7.53
33.81	0.26	2.65	408.33	6.43
34.60	0.23	2.59	153.05	2.41
35.30	0.26	2.54	308.42	4.85
35.93	0.39	2.50	275.99	4.34
39.46	0.45	2.28	262.55	4.13
40.08	0.19	2.25	70.29	1.11
40.92	0.32	2.21	479.29	7.54
42.36	0.26	2.13	293.35	4.62
42.97	0.32	2.10	419.54	6.60

【0157】 AMG 176 鈣水合物形式 2 - ^1H NMR 證實與殘餘乙醇形成鹽。在 TGA 上從 25°C-225°C 觀察到 3.6% 的重量損失。藉由 KF 證實其為水 (3.2%)。Ca 含量藉由毛細管電泳確定為 3.17%，其對應於 0.5 mol 鈣。

【0158】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.85 (d, $J = 6.01$ Hz, 3 H) 0.99 - 1.21 (m, 5 H) 1.24 - 1.44 (m, 1 H) 1.55 - 1.79 (m, 3 H) 1.84 (br d, $J = 7.46$ Hz, 3 H) 1.91 - 2.09 (m, 4 H) 2.22 - 2.48 (m, 2 H) 2.65 - 2.83 (m, 2 H) 2.89 - 3.07 (m, 1 H) 3.09 (s, 2 H) 3.13 - 3.31 (m, 1 H) 3.34 - 3.60 (m, 4 H) 3.72 (br d, $J = 14.93$ Hz, 1 H) 3.85 - 4.03 (m, 3 H) 4.35 (t, $J = 5.08$ Hz, 1 H) 5.36 (dd, $J = 15.34, 9.12$ Hz, 1 H) 6.01 (br dd, $J = 15.65, 8.40$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J = 8.09$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.01 (dd, $J = 7.98, 1.76$ Hz, 2 H) 7.16 (d, $J = 2.28$ Hz, 2 H) 7.27 (dd, $J = 8.50, 2.28$ Hz, 2 H) 7.70 (d, $J = 8.71$ Hz, 1 H)。

實例 6：AMG 176 鈣水合物形式 3

【0159】 將 AMG 176 鈣鹽形式 2 以 17.5 mg/mL 在水中在 25°C 下漿化 24 h。固體藉由 XRPD 確認為結晶。

【0160】 根據 TGA 分析，大約 3.5% 的重量被損失 (圖 26)，這可能是由於基於 KF 結果損失了 4.3% 的水。藉由 DSC 分析觀察到大約 314°C 的熔點 (圖 25)。材料被確定係吸濕性的，在 95% RH 下吸收大約 7.4% 的水分 (圖 27)。樣品中存在的 Ca 的量係大約 1.8%，這低於預期。

【0161】 [表7]：XRPD數據表

位置 [$^{\circ}2\theta$]	FWHM [$^{\circ}2\theta$]	d-間距 [\AA]	高度 [cts]	相對強度 [%]
6.21	0.13	14.23	774.30	89.01
6.70	0.19	13.19	869.87	100.00
8.22	0.13	10.76	689.30	79.24

11.13	0.16	7.95	256.33	29.47
12.00	0.26	7.38	185.10	21.28
12.98	0.19	6.82	127.26	14.63
17.38	0.19	5.10	307.15	35.31
18.58	0.13	4.78	635.95	73.11
20.01	0.19	4.44	347.79	39.98
21.39	0.26	4.15	228.08	26.22
25.36	0.19	3.51	186.26	21.41
29.43	0.19	3.03	183.70	21.12

【0162】 AMG 176 鈣水合物形式 3 - ^1H NMR 譜圖證實鹽形成並且無殘餘有機溶劑。藉由 KF 測得水含量係 4.3%。

【0163】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.85 (br d, $J = 6.01$ Hz, 3 H) 1.13 (d, $J = 7.05$ Hz, 3 H) 1.36 (br t, $J = 9.85$ Hz, 1 H) 1.55 - 1.79 (m, 3 H) 1.84 (br d, $J = 7.46$ Hz, 2 H) 1.92 - 2.03 (m, 3 H) 2.21 - 2.48 (m, 2 H) 2.65 - 2.83 (m, 2 H) 2.89 - 3.07 (m, 1 H) 3.09 (s, 2 H) 3.13 - 3.31 (m, 1 H) 3.44 - 3.62 (m, 2 H) 3.72 (br d, $J = 14.72$ Hz, 2 H) 3.86 - 4.06 (m, 3 H) 5.36 (br dd, $J = 15.24, 9.02$ Hz, 2 H) 6.01 (br dd, $J = 15.13, 8.09$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J = 8.09$ Hz, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 1 H) 7.01 (dd, $J = 8.09, 1.66$ Hz, 1 H) 7.16 (d, $J = 2.49$ Hz, 1 H) 7.27 (dd, $J = 8.50, 2.49$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J = 8.50$ Hz, 1 H)。

實例 7：無定形 AMG 176 鈣水合物

【0164】 藉由顯微鏡觀察，無定形 AMG 176 鈣水合物表現為不規則形狀的顆粒，存在一些較小的雙折射。當藉由 XRPD 分析時，無定形材料不展現出任何特徵繞射峰（圖 28）。藉由 TGA 觀察到大約 2% 的重量損失（圖 30），這

可能是由於殘餘溶劑。DSC 分析示出在大約 292°C 處的熔融吸熱（圖 29）。無定形材料可能在分析期間重結晶，即使未觀察到明顯的重結晶放熱。在吸濕分析時，無定形材料被確定為在 95% RH 下吸濕增加大約 9% 重量（圖 31）。

【0165】 無定形材料展現出有限的吸濕性，在 5% 與 95% RH 之間吸收 0.95 wt% 的水蒸氣。在解吸時損失的重量（1.59%）多於在吸附時獲得的重量，這可能是由於來自起始材料的殘餘 DCM 和/或水的損失。DVS 後材料的 XRPD 與無定形材料一致。

【0166】 提供以上描述僅為了清楚理解，而不應理解為無必要的限制，因為本發明範疇內的修改方案對熟悉該項技術者係顯而易見的。

【0167】 貫穿本說明書及以下申請專利範圍，除非上下文另有要求，否則單詞「包含（comprise）」及變化形式如「包含（comprises 和 comprising）」應理解為隱含包括所陳述的整數或步驟或者整數或步驟的組，而不是排除任何其他整數或步驟或者整數或步驟的組。

【0168】 貫穿本說明書，在組成物描述為包括組分或材料時，除非另外描述，否則預期該等組成物也可基本上由或由所敘述的組分或材料的任何組合組成。同樣，在方法描述為包括特定步驟時，除非另外描述，否則預期該等方法也可基本上由或由所敘述的步驟的任何組合組成。本文中說明性地揭露的本發明可在不存在本文中未明確揭露的任何要素或步驟的情況下適當地實踐。

【0169】 如在閱讀本揭露時對熟悉該項技術者清楚的，本文所述和說明的單獨實施方式中的每一個具有不同的組分和特徵，其可以容易地與其他若干實施方式中的任一個的特徵分離或組合而不脫離本揭露之範圍或精神。任何所述方法可以按敘述事件的順序或邏輯上可能的任何其他順序進行。

【0170】 本文中所揭露之方法及其單個步驟的實踐可人工和/或在電子設備輔助或由其提供的自動化下進行。雖然已參考特定實施方式描述了諸多方法，

但熟悉該項技術者應容易瞭解到，可使用執行與該等方法相關的動作的其他方式。例如，除非另外描述，否則可在不背離該方法的範疇或精神的情況下改變各步驟的順序。另外，一些單個步驟可組合、省略或進一步再分成其他步驟。

【0171】 除非另有指示，否則本文的揭露內容的上下文中（尤其是在申請專利範圍的上下文中）術語「一個（種）（a/an）」、「該（the）」及類似參考物的使用應解釋為涵蓋單數和複數兩者。除非本文另有指示，否則本文有關值的範圍的敘述僅旨在用作個別地提及在該範圍內的每個單獨值的簡寫方法，並且每個單獨值併入說明書中，就如同在本文個別地敘述該值一般。除非另有指示，否則本文所提供的任何和所有實例、或示例性語言（例如，「諸如」）的使用旨在更好地說明本文的揭露內容且並非對本文的揭露內容的範圍的限制。說明書中的語言不應當被解釋為指示任何未要求保護的要素為實踐本文的揭露內容所必需的。

【0172】 本文中所引用的所有專利、出版物及參考文獻均藉由引用以其全文併入本文中。在本揭露與所併入之專利、出版物及參考文獻出現矛盾的情況下，應以本揭露為主。

【符號說明】

【0173】 無

【生物材料寄存】

【0174】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種AMG 176的結晶形式，其特徵在於，在12.39、19.40、20.46、27.24、28.07、30.54、33.09、33.80、37.18、41.80、42.98、54.86、58.69、60.01、63.11、80.06、85.77、117.20、119.77、120.86、127.04、129.01、129.71、131.30、132.24、133.58、139.16、140.11、140.69、152.08和 169.82 ± 0.5 ppm處之固態 ^{13}C NMR峰（「AMG 176形式1」）。

【請求項2】如請求項1所述之結晶形式，其進一步特徵在於，使用Cu K α 輻射在14.2、18.0和 $18.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處的XRPD圖譜峰。

【請求項3】如請求項2所述之結晶形式，其進一步特徵在於，使用Cu K α 輻射在12.6、17.0、22.7和 $26.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處的XRPD圖譜峰。

【請求項4】如請求項3所述之結晶形式，其進一步特徵在於，使用Cu K α 輻射在5.6、12.3、12.8、14.5、16.7、24.4、25.2、27.1、28.3和 $28.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處的XRPD圖譜峰。

【請求項5】如請求項1至4中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖2中所示出的XRPD圖譜。

【請求項6】如請求項1至5中任一項所述之結晶形式，其具有在233°C至238°C處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法所測量的。

【請求項7】如請求項6所述之結晶形式，其中，該吸熱轉變係在 $236^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處。

【請求項8】如請求項1至7中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖4中所示出的熱重分析（「TGA」）。

【請求項9】一種AMG 176的結晶形式，其特徵在於，使用Cu K α 輻射在13.0、16.9和 $17.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的XRPD圖譜（「AMG 176形式2」）。

【請求項 10】如請求項 9 所述之結晶形式，其進一步特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 19.1、21.5、22.7、24.3、27.0、33.8、40.0 和 $42.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處的 XRPD 圖譜峰。

【請求項 11】如請求項 9 或 10 所述之結晶形式，其具有基本上如圖 8 中所示出的 XRPD 圖譜。

【請求項 12】如請求項 9 至 11 中任一項所述之結晶形式，其具有在 232°C 至 238°C 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法所測量的。

【請求項 13】如請求項 12 所述之結晶形式，其中，該吸熱轉變係在 $238^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處。

【請求項 14】如請求項 9 至 11 中任一項所述之結晶形式，其具有在 162°C 至 169°C 、 169°C 至 173°C 、 177°C 至 179°C 、或 178°C 至 182°C 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法所測量的。

【請求項 15】如請求項 14 所述之結晶形式，其中，該吸熱轉變係在 $163^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 、 $170^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 、 $176^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 、或 $177^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處。

【請求項 16】如請求項 9 至 15 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 10-13 中任一個中所示出的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 17】一種 AMG 176 的無定形形式，其具有基本上如圖 14 中所示出的 XRPD 圖譜（「AMG 176 無定形」）。

【請求項 18】如請求項 17 所述之無定形形式，其具有在 122°C 至 130°C 或 159°C 至 166°C 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法所測量的。

【請求項 19】如請求項 18 所述之無定形形式，其中該吸熱轉變係在 122°C 或 $163^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處。

【請求項 20】如請求項 17 至 19 中任一項所述之無定形形式，其具有基本上如圖 17 中所示出的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 21】 一種作為鈣鹽水合物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 6.8、7.8 和 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 XRPD 圖譜（「AMG 176 鈣水合物形式 1」）。

【請求項 22】 如請求項 21 所述之結晶形式，其進一步特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 11.6、19.4 和 $31.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處的 XRPD 圖譜峰。

【請求項 23】 如請求項 21 或 22 所述之結晶形式，其具有基本上如圖 20 中所示出的 XRPD 圖譜。

【請求項 24】 如請求項 21 至 23 中任一項所述之結晶形式，其具有在 $301^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 和 $322^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法所測量的。

【請求項 25】 如請求項 21 至 24 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 21 中所示出的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 26】 一種作為鈣鹽水合物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 6.2、20.2 和 $24.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 XRPD 圖譜（「AMG 176 鈣水合物形式 2」）。

【請求項 27】 如請求項 26 所述之結晶形式，其進一步特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 15.5、18.2、19.3 和 $21.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處的 XRPD 圖譜峰。

【請求項 28】 如請求項 26 或 27 所述之結晶形式，其進一步特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 10.8、11.8、13.9、16.9、17.5、19.6、22.7、23.3、23.5、25.5、26.0 和 $26.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處的 XRPD 圖譜峰。

【請求項 29】 如請求項 26 至 28 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 22 中所示出的 XRPD 圖譜。

【請求項 30】 一種作為鈣鹽水合物的 AMG 176 的結晶形式，其特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 6.2、6.7 和 $8.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的 XRPD 圖譜（「AMG 176 鈣水合物形式 3」）。

【請求項 31】 如請求項 30 所述之結晶形式，其進一步特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 17.4、18.6 和 $20.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處的 XRPD 圖譜峰。

【請求項 32】 如請求項 30 或 31 所述之結晶形式，其進一步特徵在於，使用 Cu K α 輻射在 11.1、12.0、13.0、21.4、25.4 和 $29.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處的 XRPD 圖譜峰。

【請求項 33】 如請求項 30 至 32 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 24 中所示出的 XRPD 圖譜。

【請求項 34】 如請求項 30 至 33 中任一項所述之結晶形式，其具有在 $314^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法所測量的。

【請求項 35】 如請求項 30 至 34 中任一項所述之結晶形式，其具有基本上如圖 26 中所示出的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 36】 一種作為鈣鹽水合物的 AMG 176 的無定形形式，其具有基本上如圖 28 中所示出的 XRPD 圖譜（「AMG 176 無定形鈣水合物」）。

【請求項 37】 如請求項 36 所述之結晶形式，其具有在 $292^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 處的吸熱轉變，如藉由差示掃描量熱法所測量的。

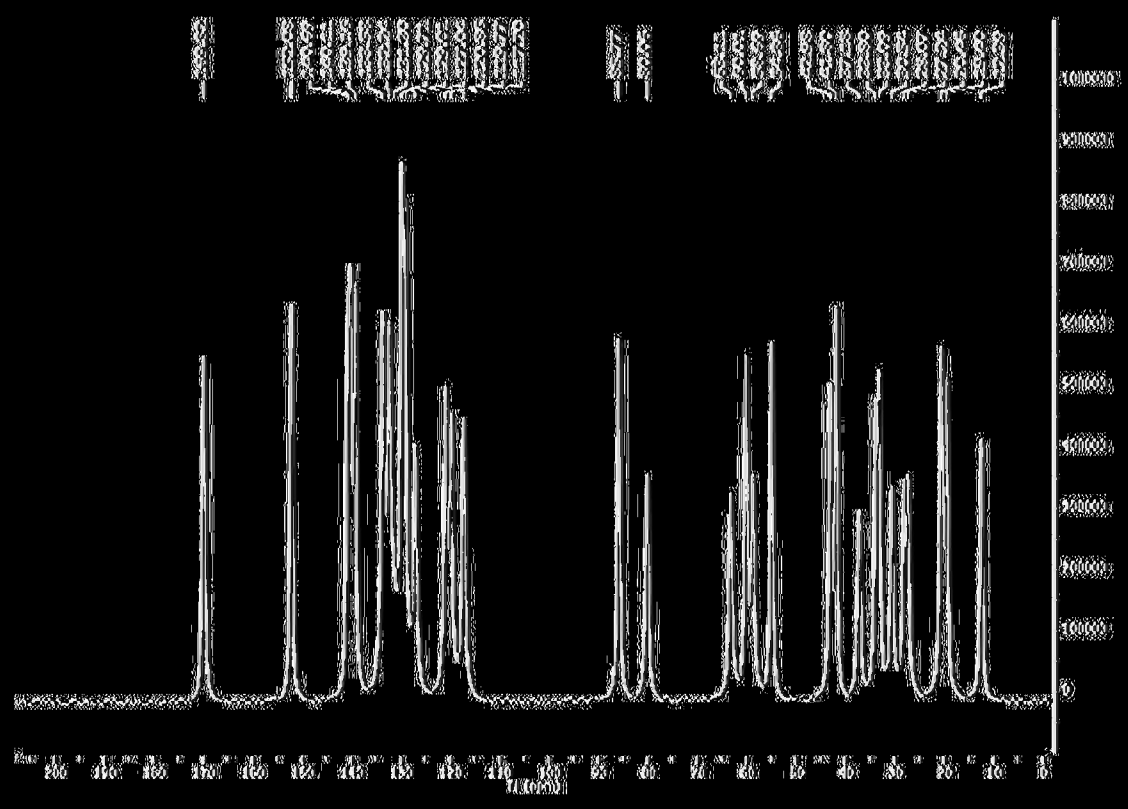
【請求項 38】 如請求項 36 或 37 所述之結晶形式，其具有基本上如圖 30 中所示出的熱重分析（「TGA」）。

【請求項 39】 一種藥物配製物，其包含如請求項 1 至 38 中任一項所述之結晶形式或無定形形式和藥學上可接受的賦形劑。

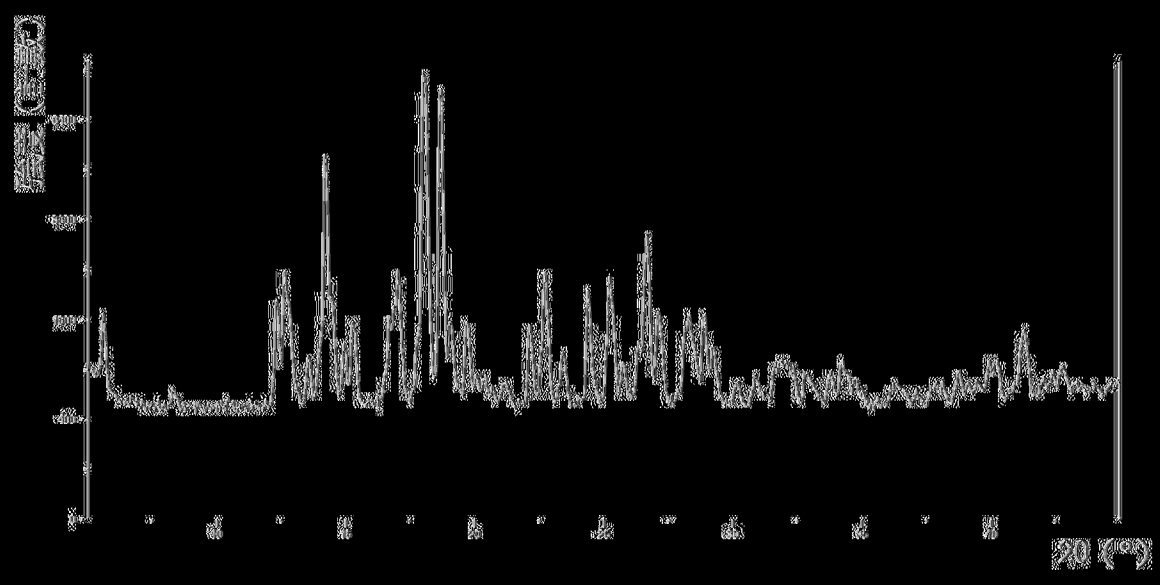
【請求項 40】 一種治療患有癌症的受試者之方法，其包括向該受試者投與治療有效量的如請求項 1 至 38 中任一項所述之結晶形式或無定形形式或如請求項 39 所述之藥物配製物。

【請求項 41】 如請求項 40 所述之方法，其中，該癌症係多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤或急性骨髓性白血病。

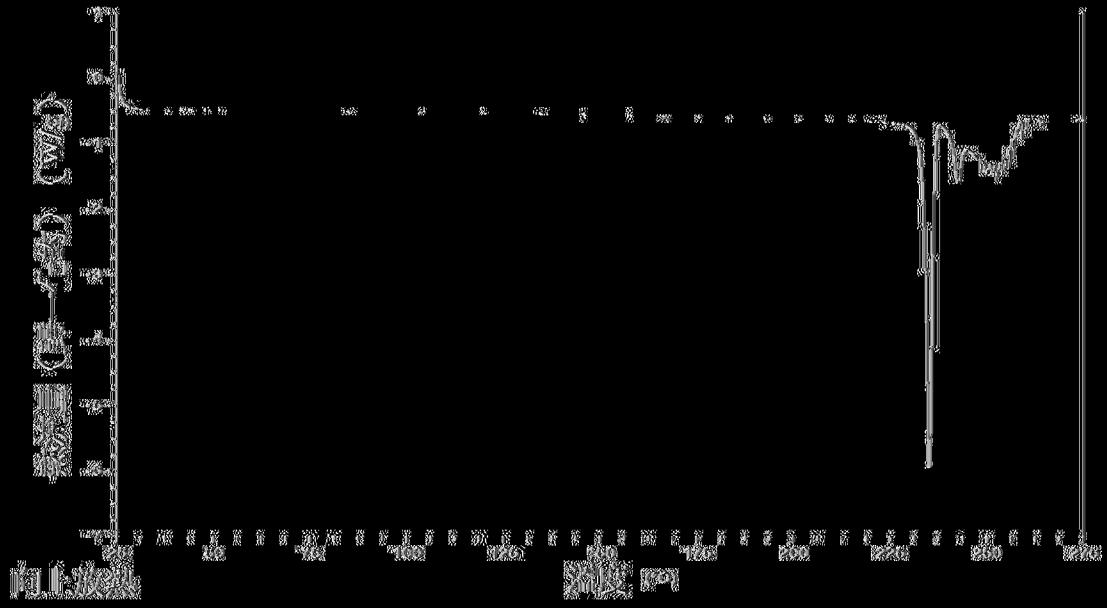
(發明圖式)



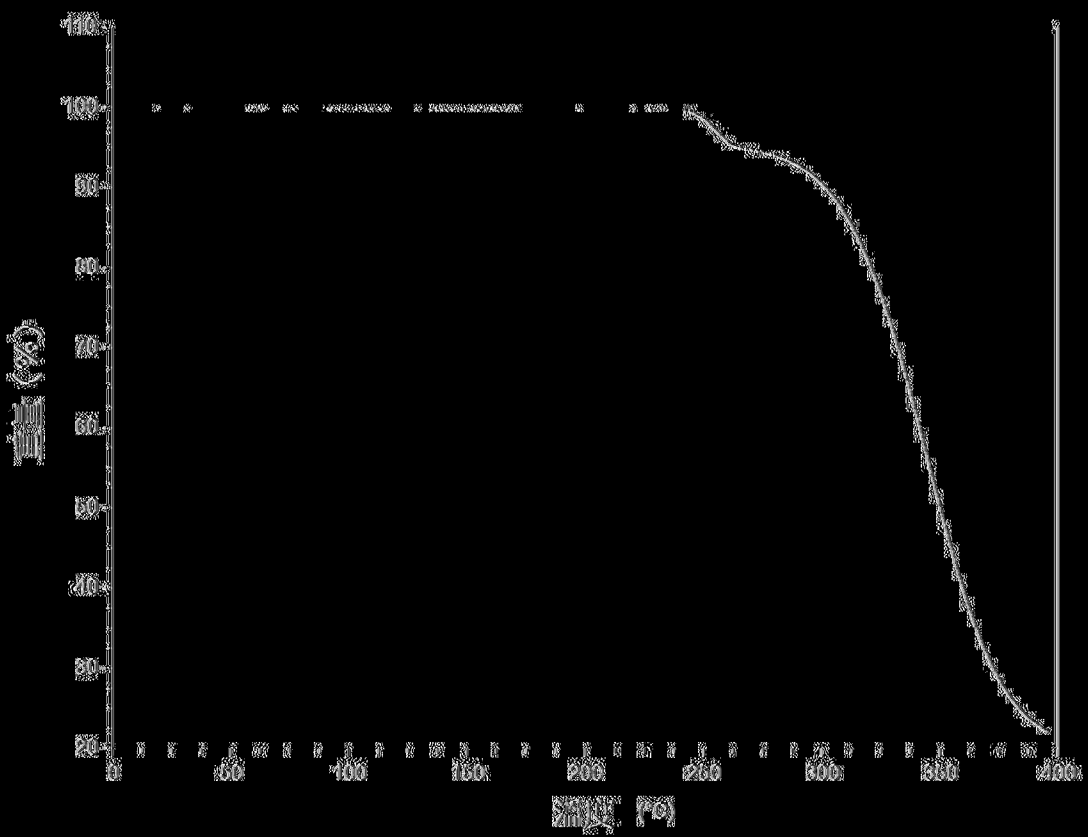
(圖1)



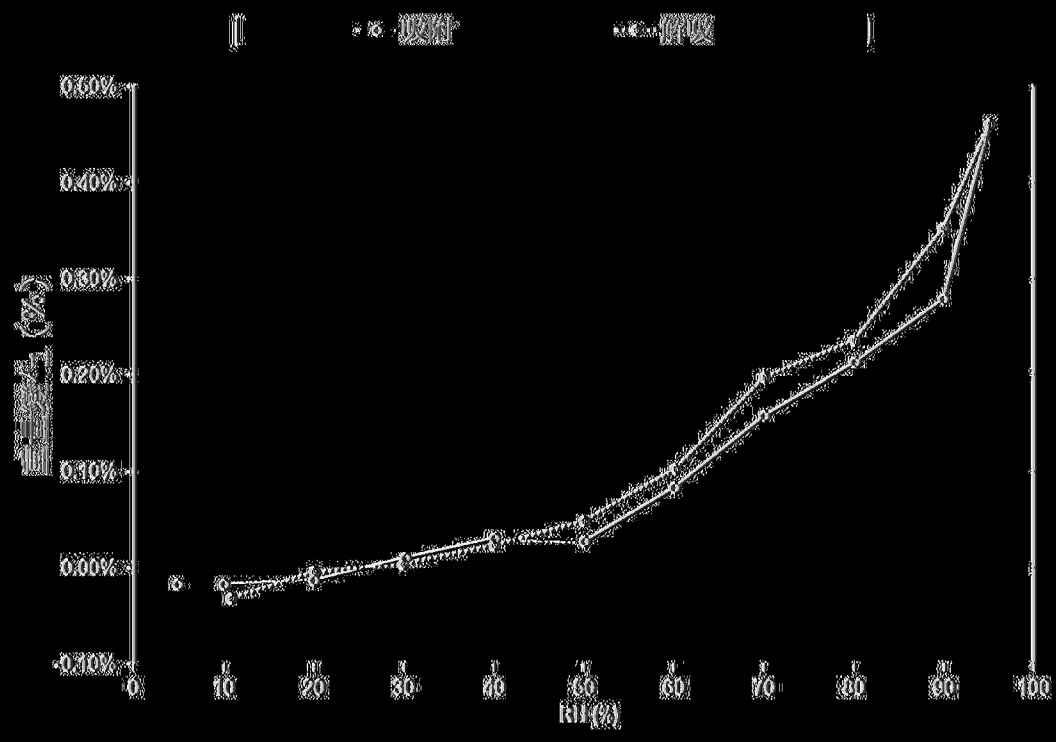
(圖2)



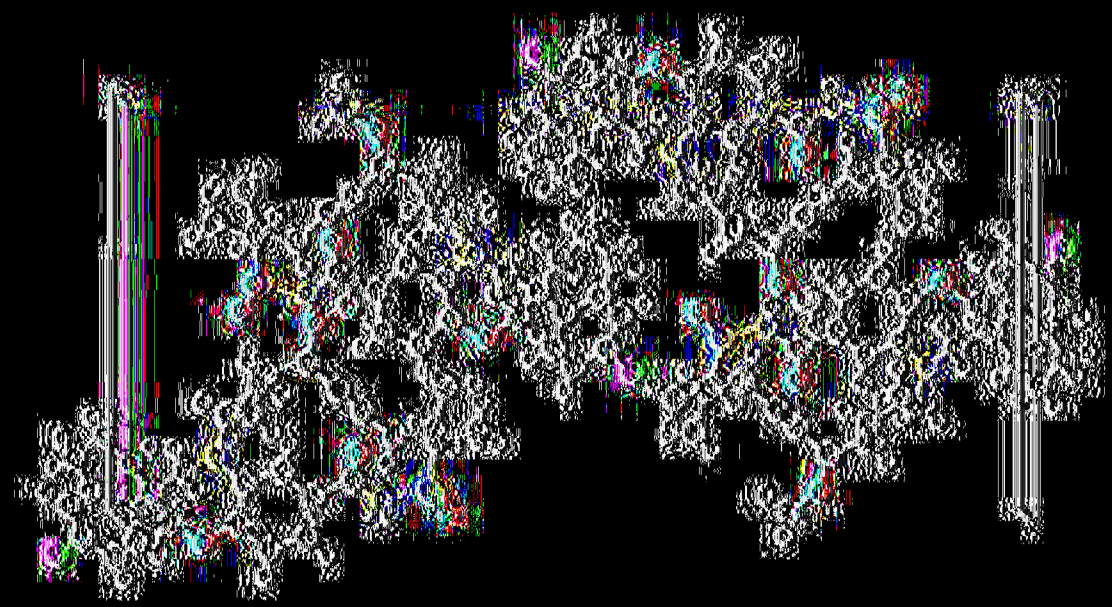
(図3)



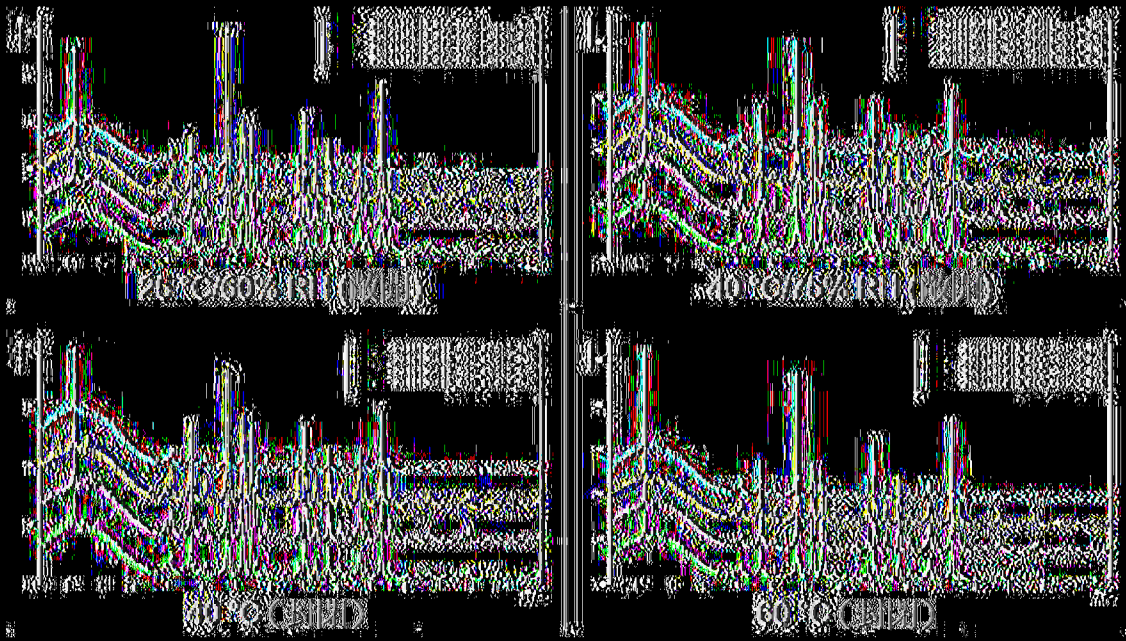
(図4)



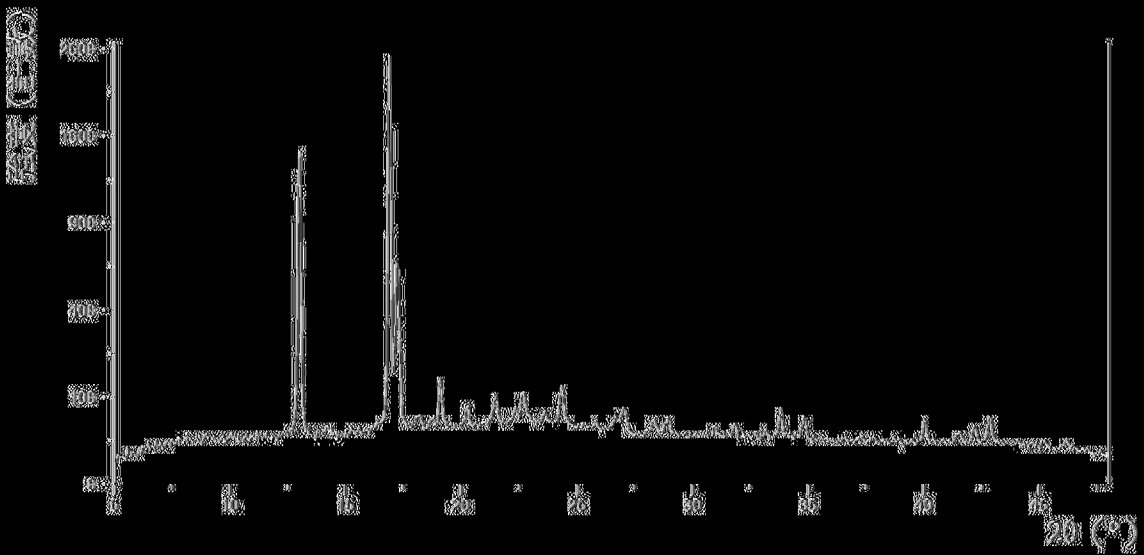
(圖5)



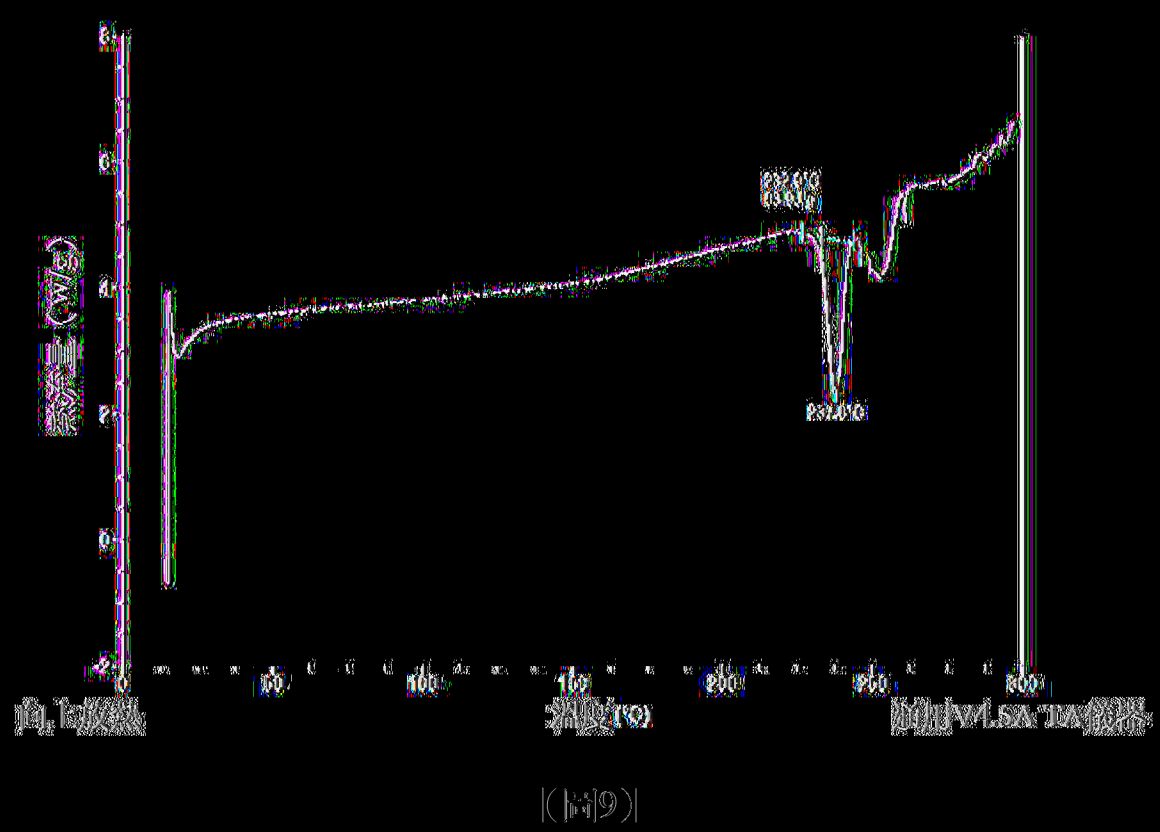
(圖6)

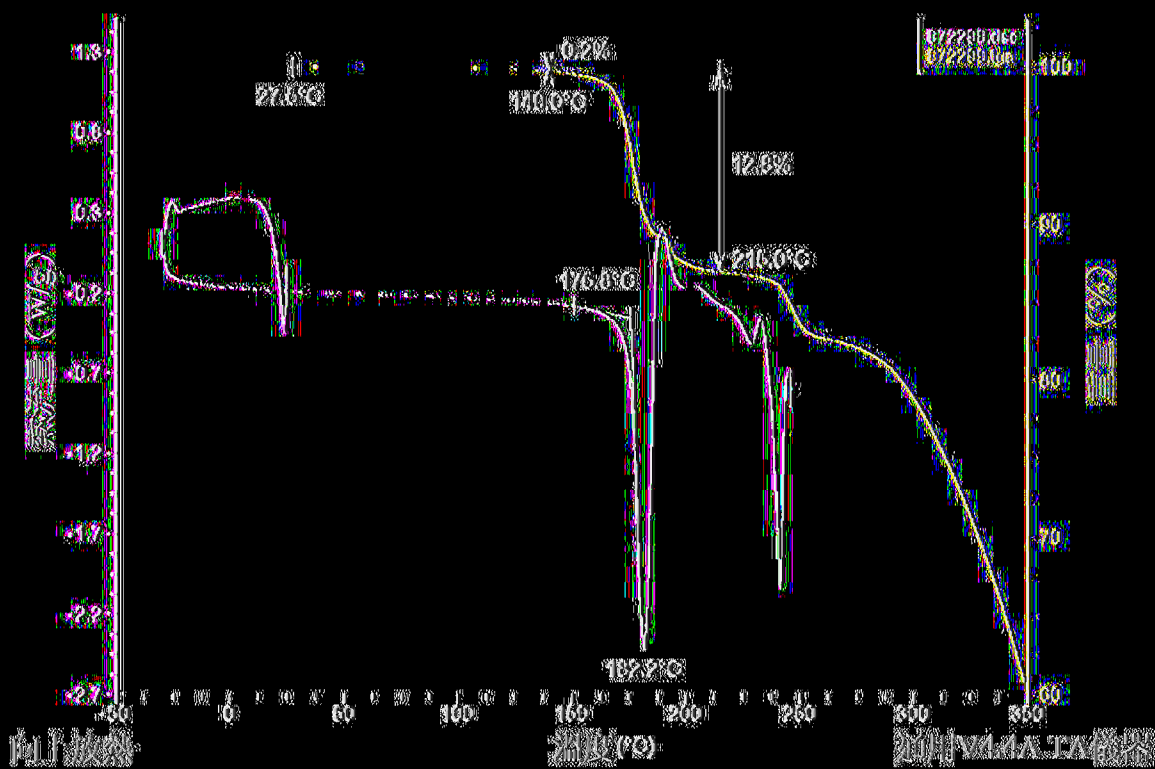


(圖7)

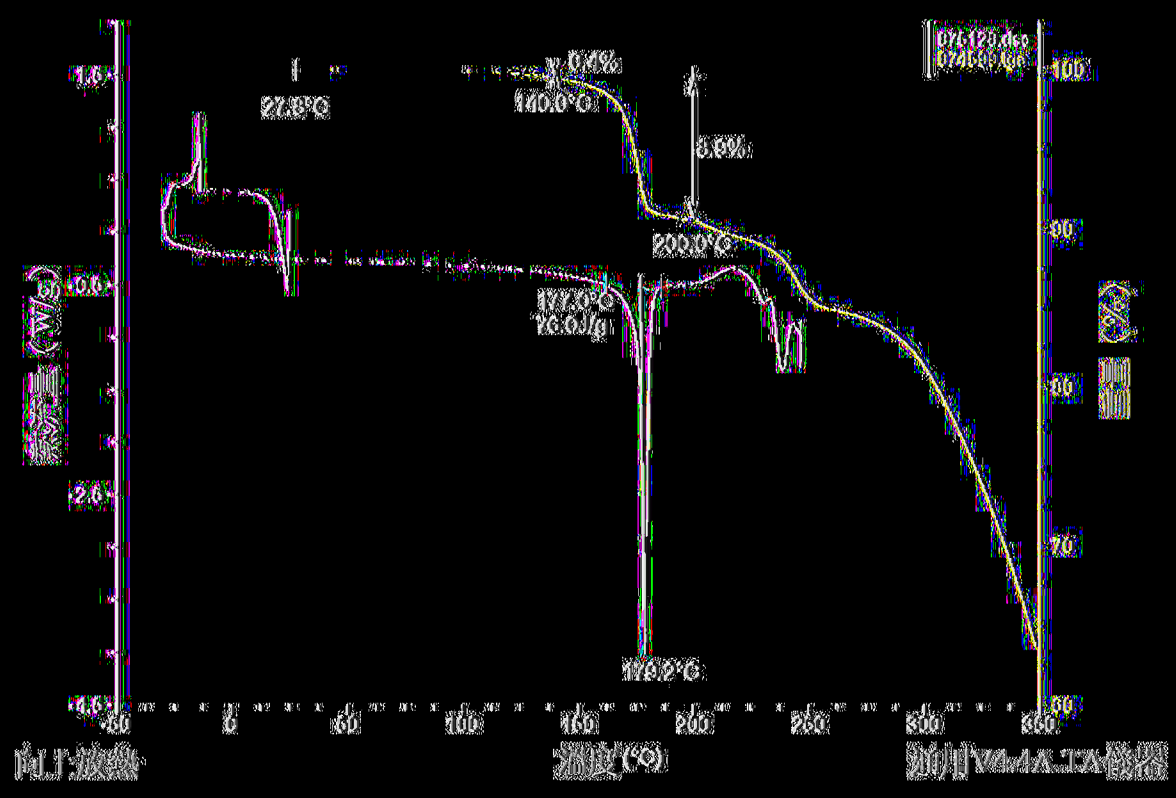


(圖8)

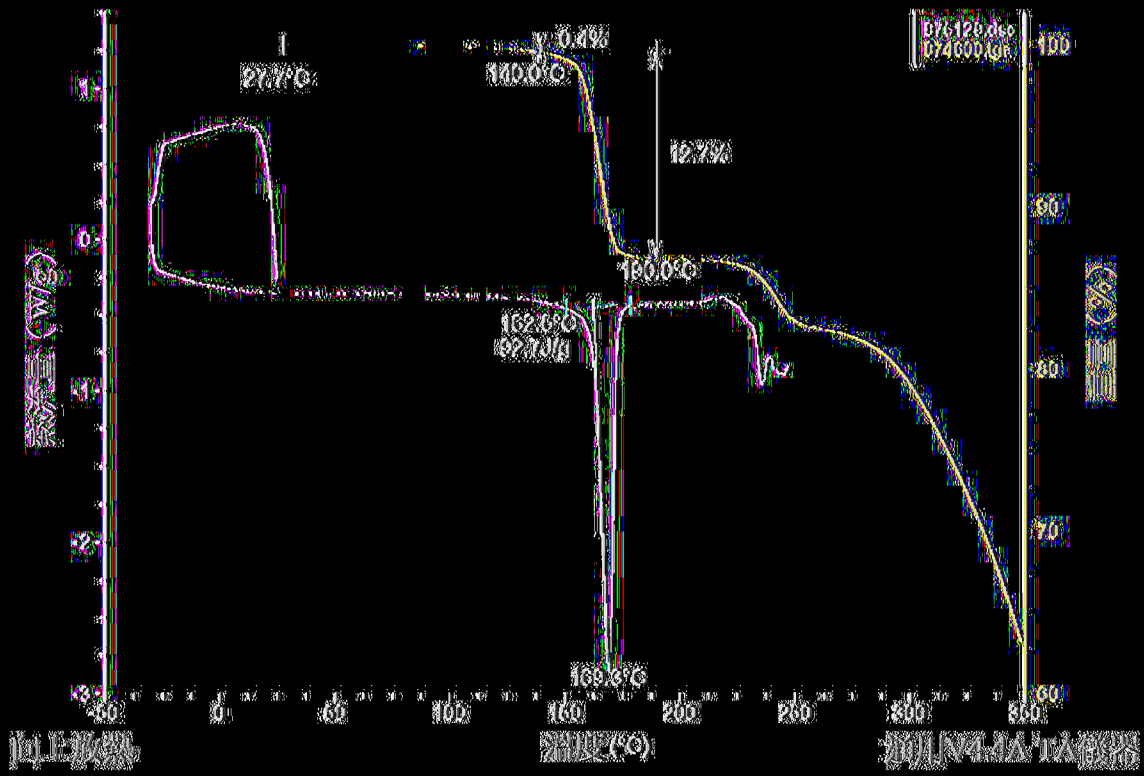




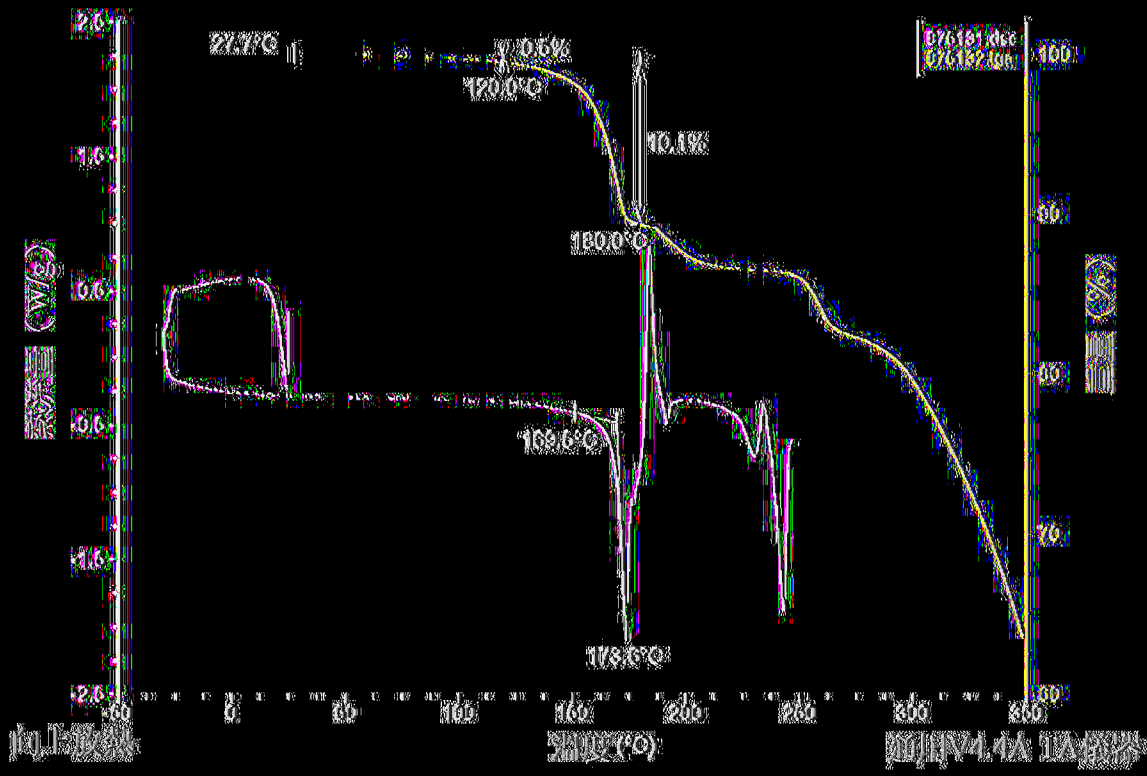
(圖10)



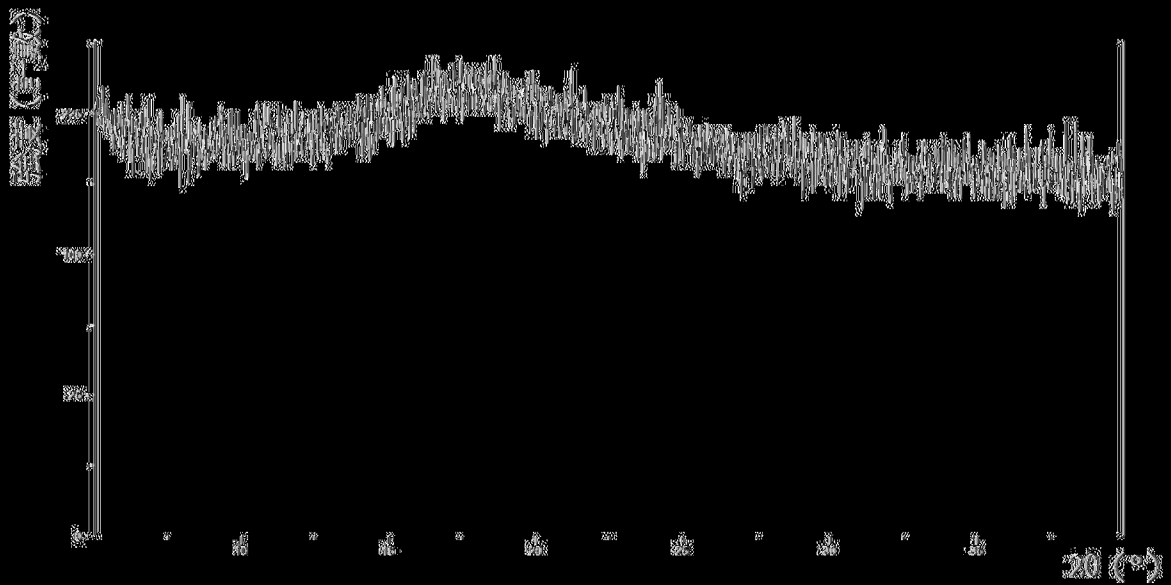
(11)



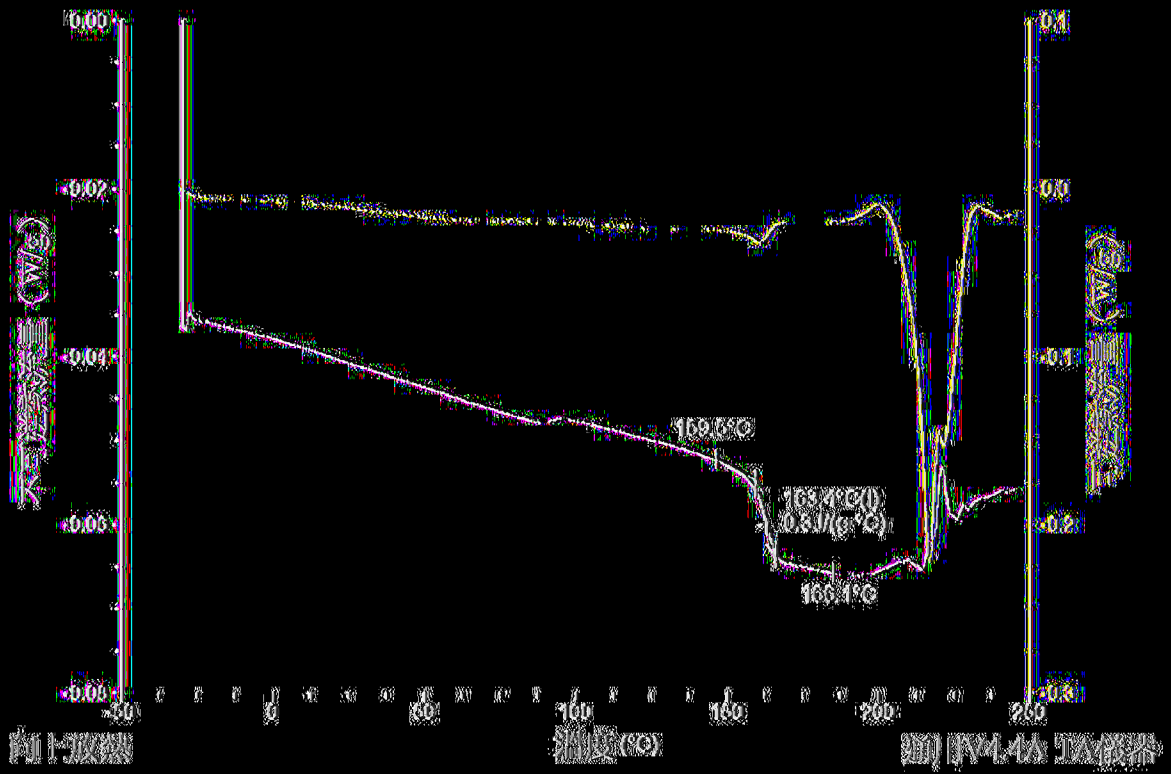
(圖12)



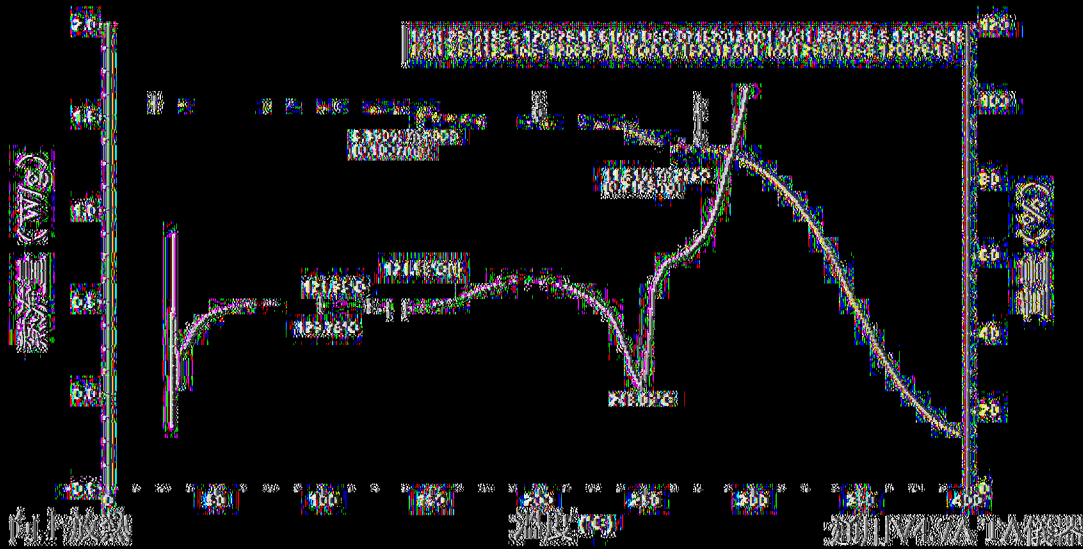
(圖)13



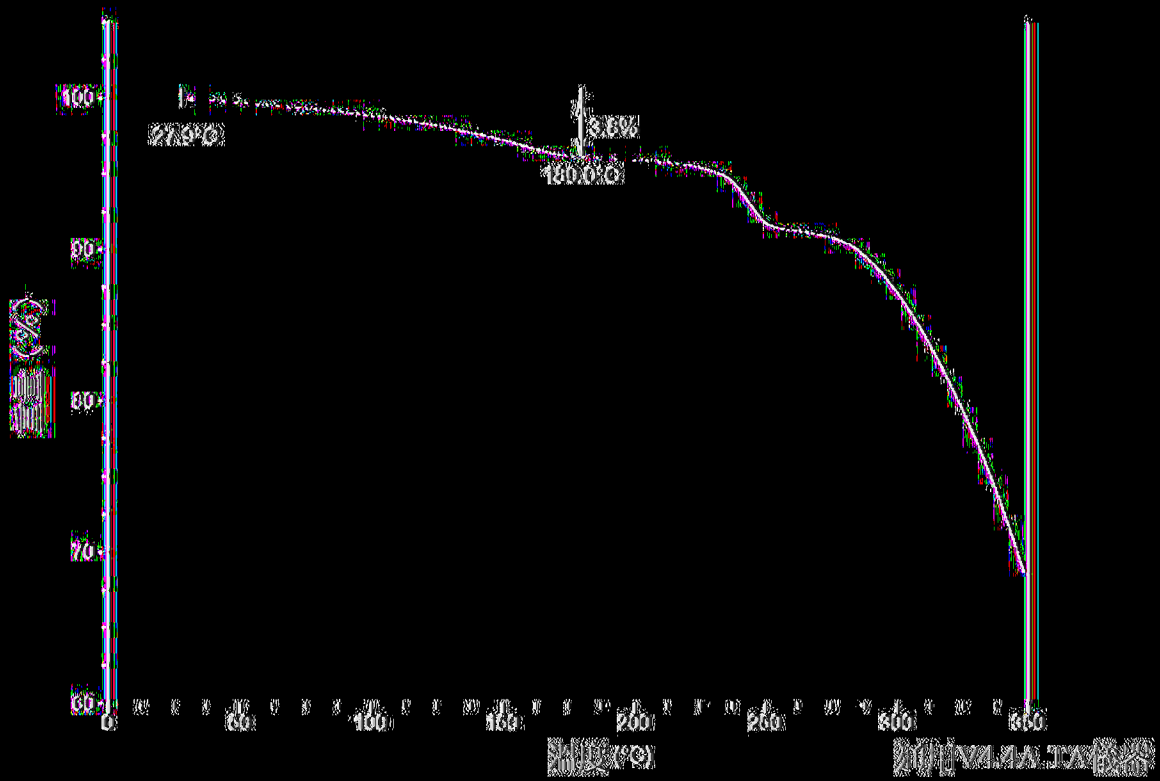
(圖)14



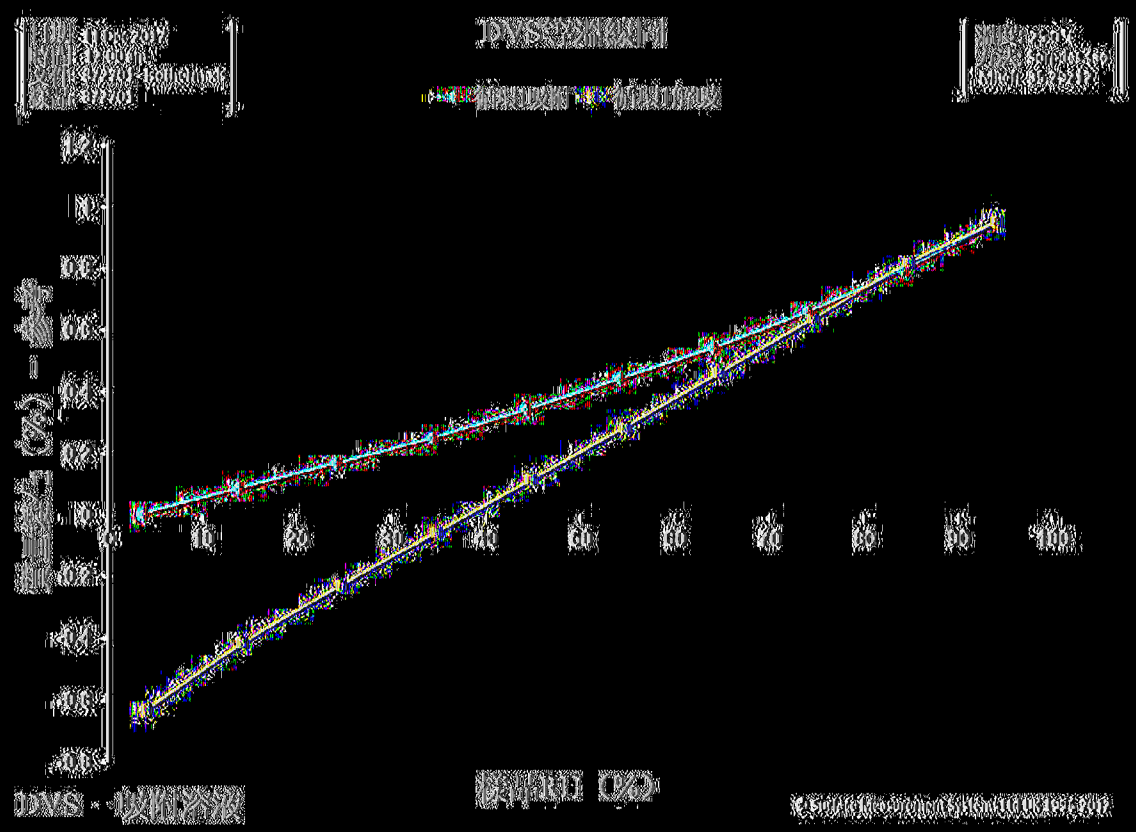
(圖15)



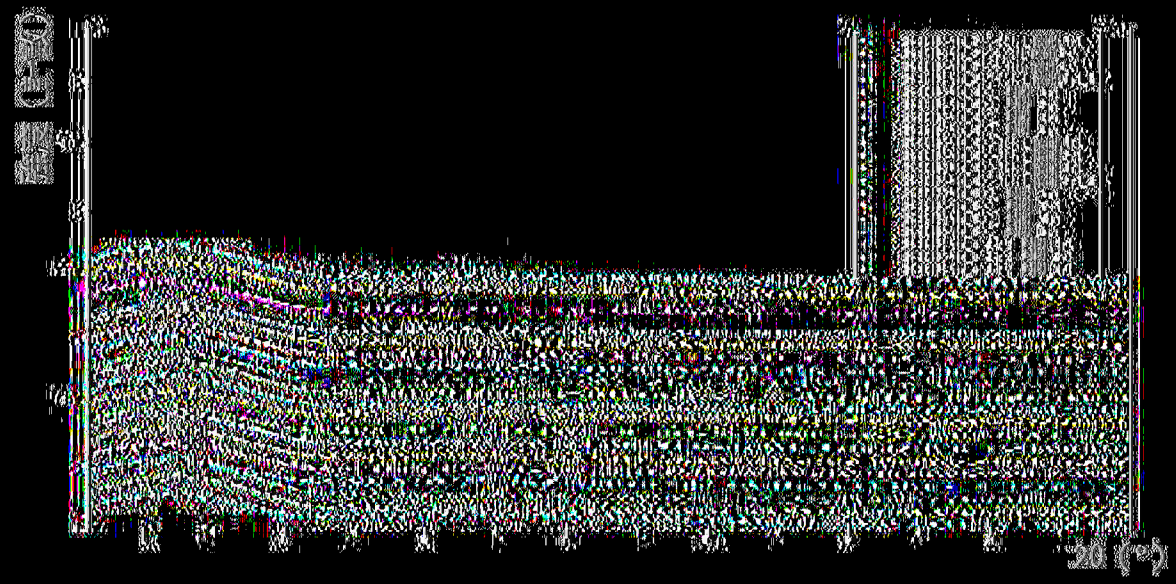
(圖16)



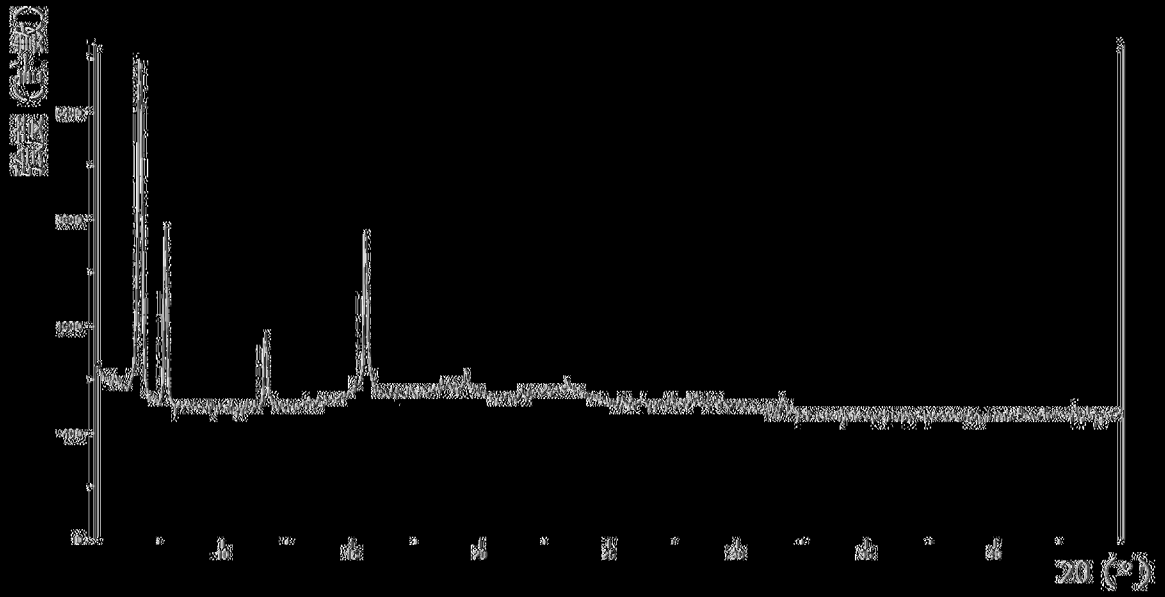
(17)



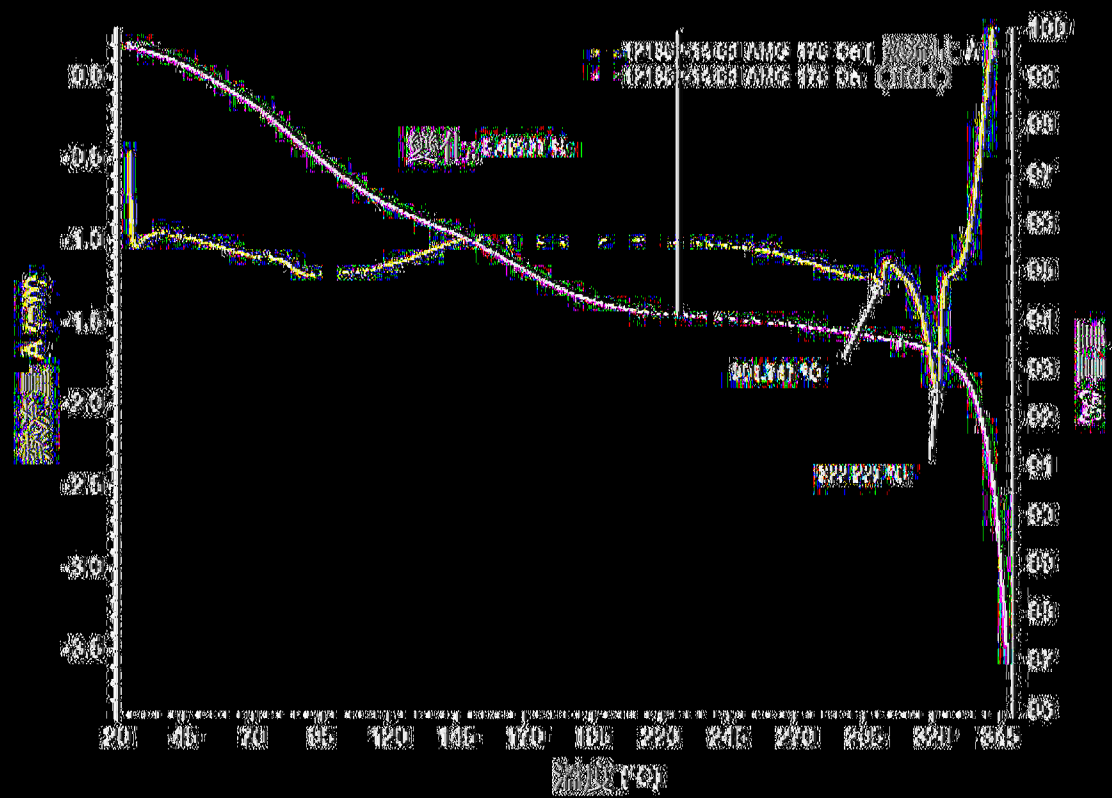
(圖18)



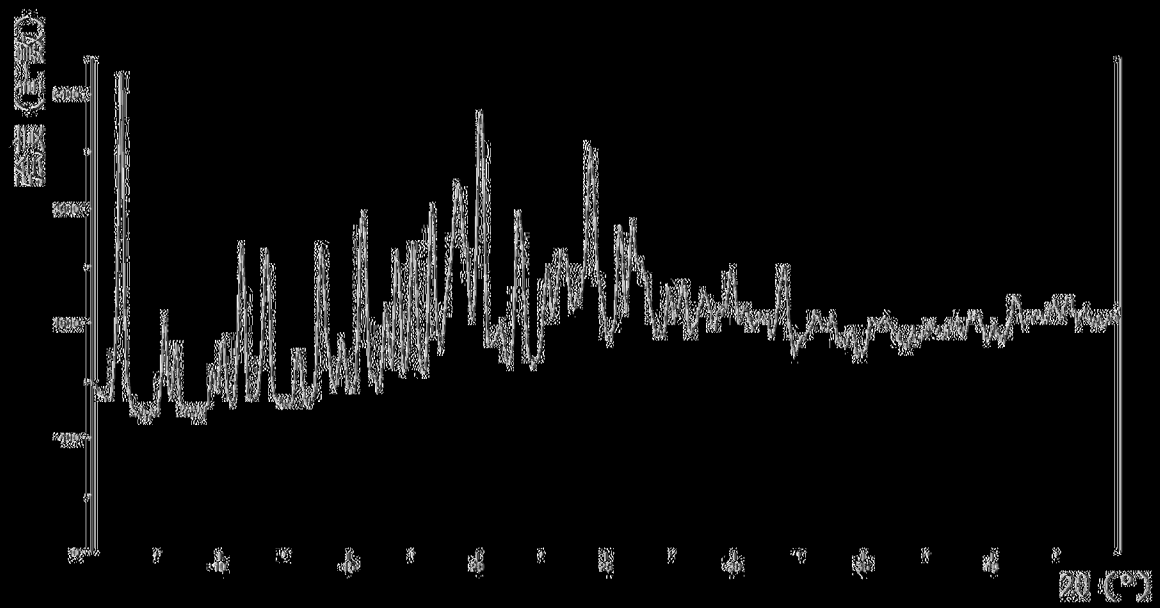
(圖19)



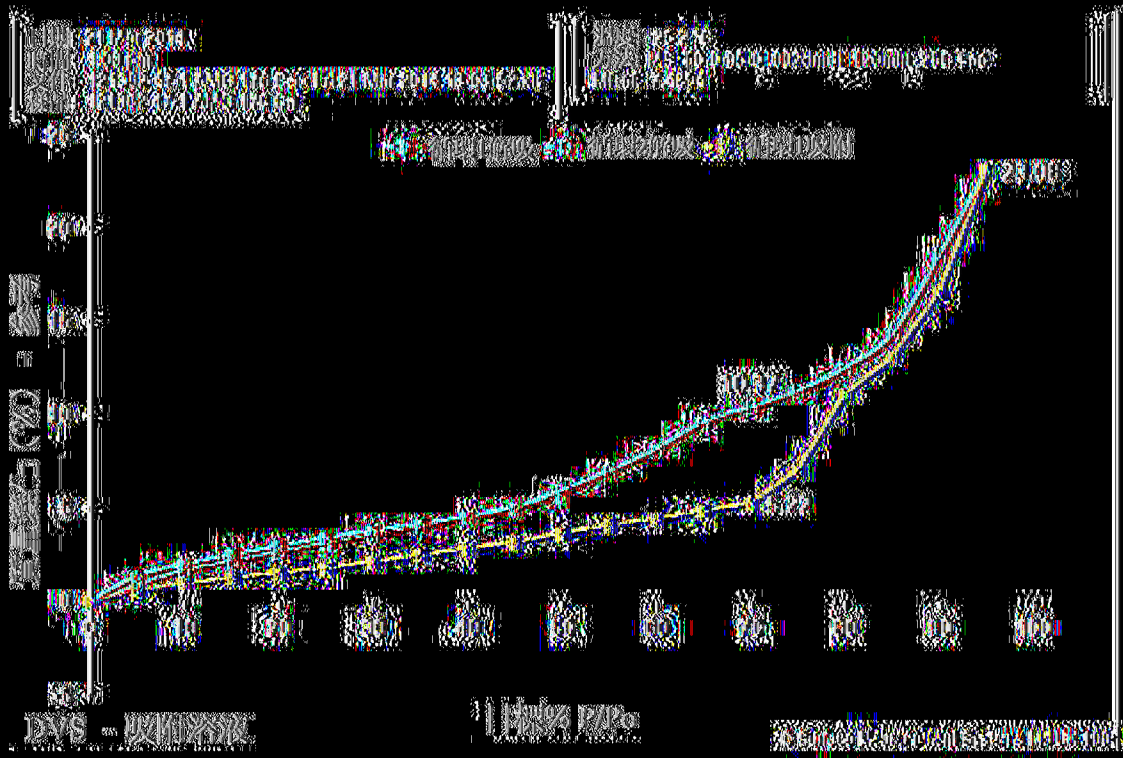
([H]20)



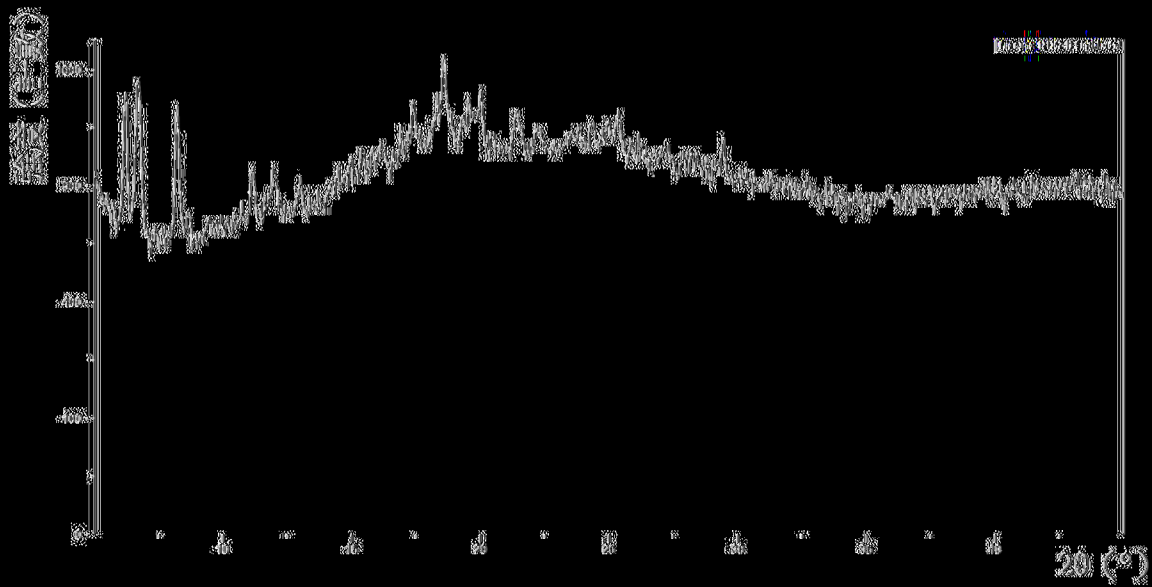
(圖21)



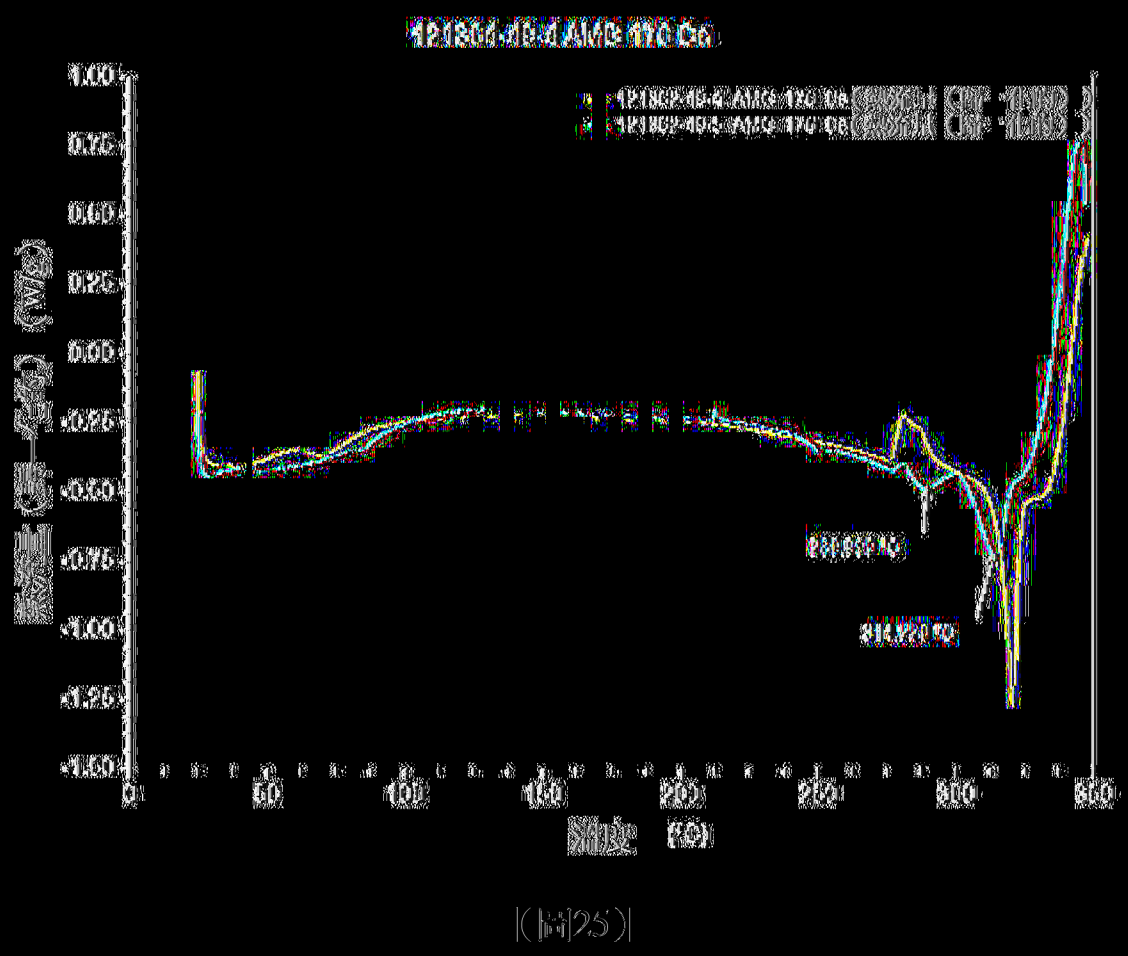
(圖22)

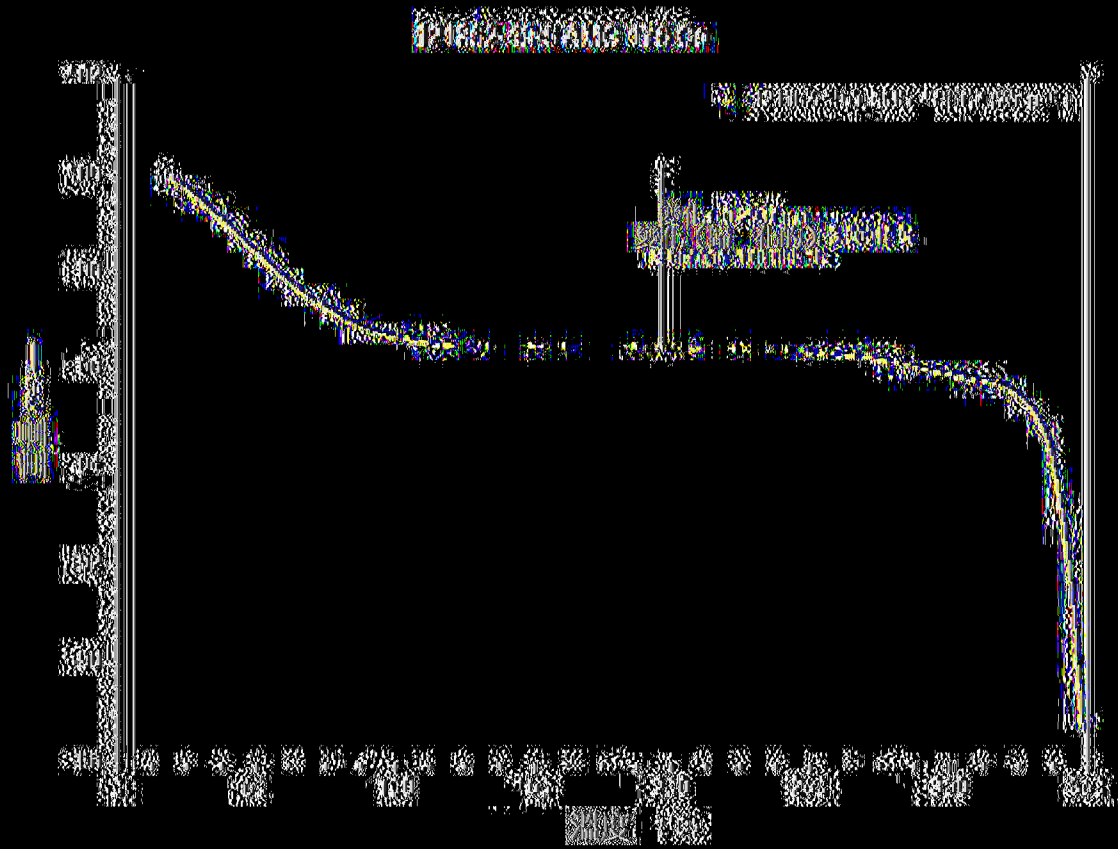


(圖23)

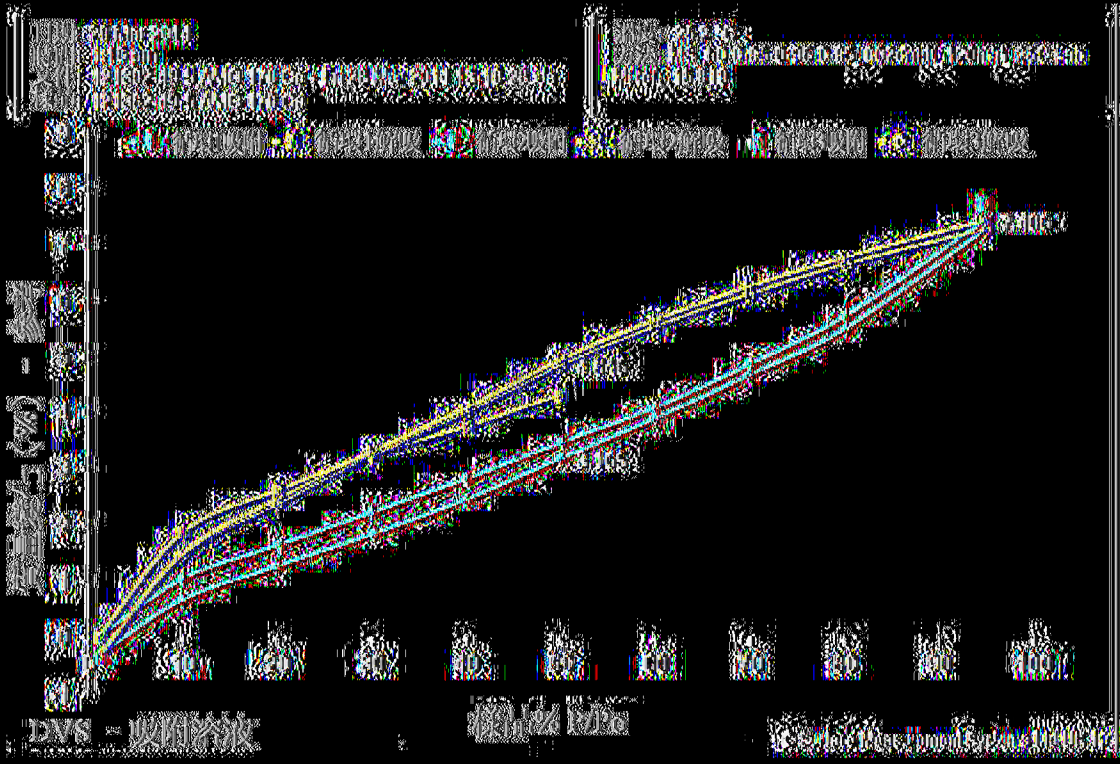


(圖24)

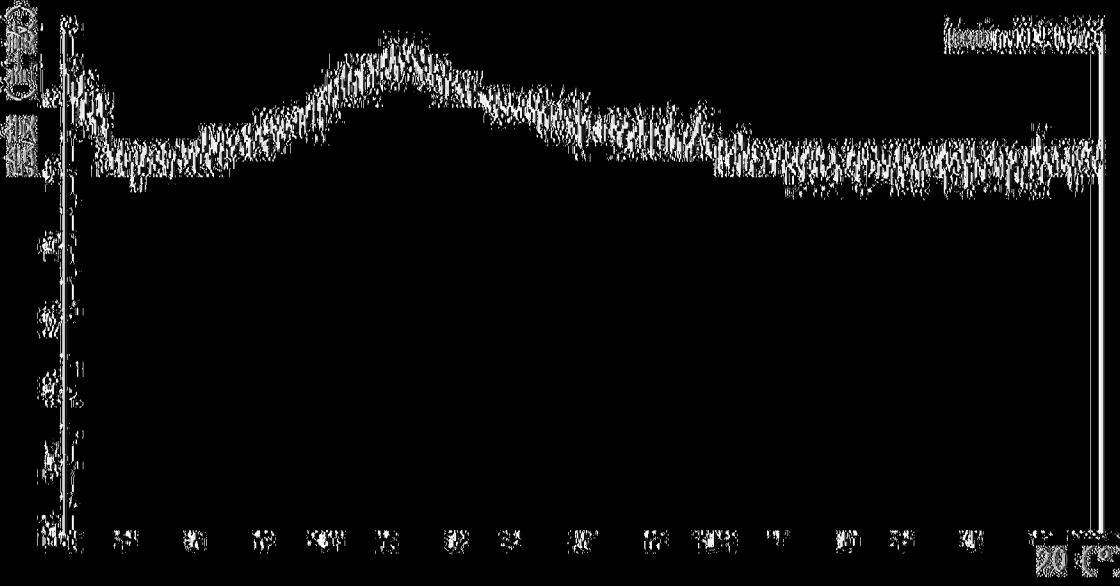




(圖)26



(圖27)



(圖28)

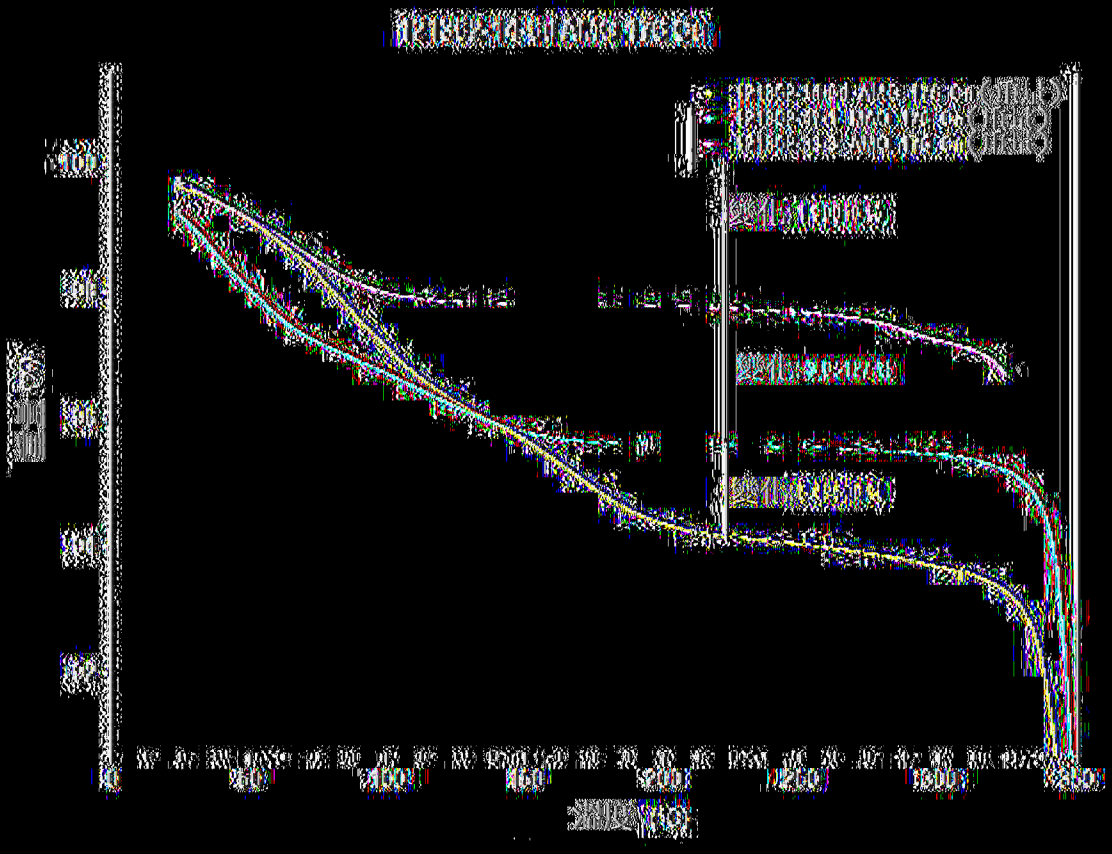
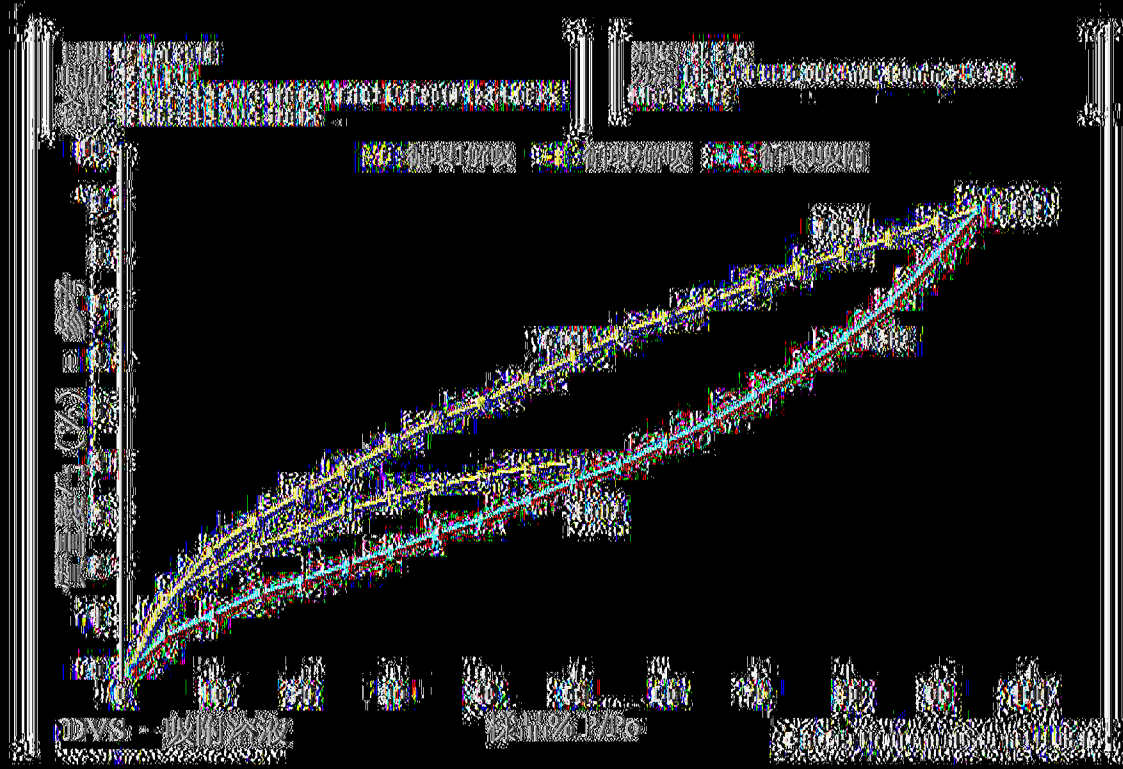


圖 30



(圖31)