202014412

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202014412 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：108115465　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 05 月 03 日

(51)Int. Cl.：　*C07D239/48 (2006.01)*　*A61K31/506 (2006.01)*

A61P35/02 (2006.01)　*B01D9/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/05/04　美國　62/667,226

(71)申請人：美商普托拉製藥有限公司 (美國) PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.　(US)
美國

(72)發明人：潘迪　安傑禮 PANDEY, ANJALI (US)；諾森　朱利安　史考特 NORTHEN, JULIAN SCOTT (GB)；佛南德斯　菲利浦 FERNANDES, PHILIPPE (BE)；陳　英 CHEN, YING (US)；盧　躍列 LU, YUELIE (US)；卡拉波爾尼　薩米 KARABORNI, SAMI (US)；柯德夏　葛斯 KODERSHA, GUS (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：55 項　圖式數：76　共 257 頁

(54)名稱

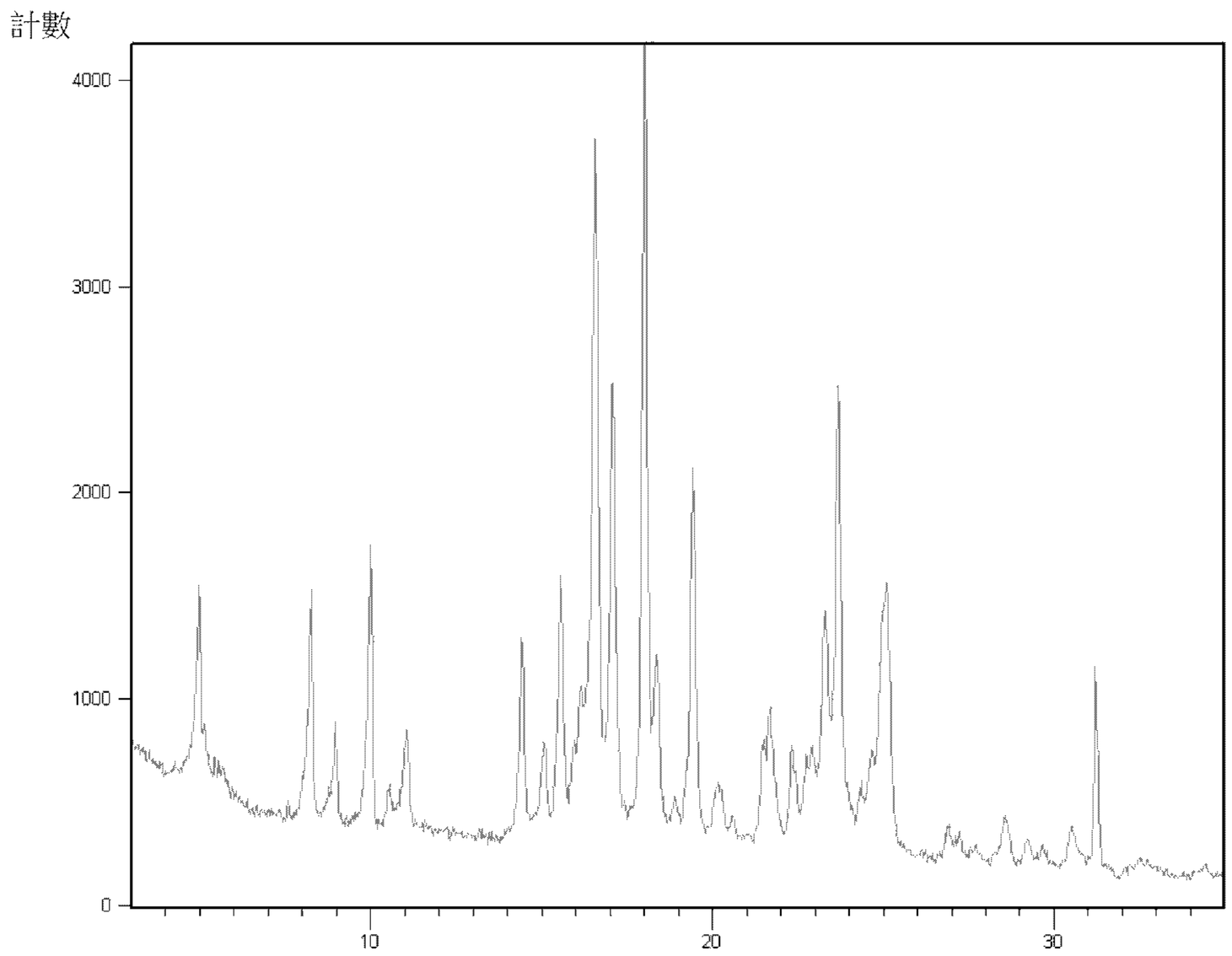
賽度替尼(CERDULATINIB)之固體型式

(57)摘要

本發明係關於製備賽度替尼(cerdulatinib)及其鹽或共結晶體之型式且以固態表徵。亦提供製造該等型式賽度替尼及其鹽或共結晶體之方法及其使用方法。

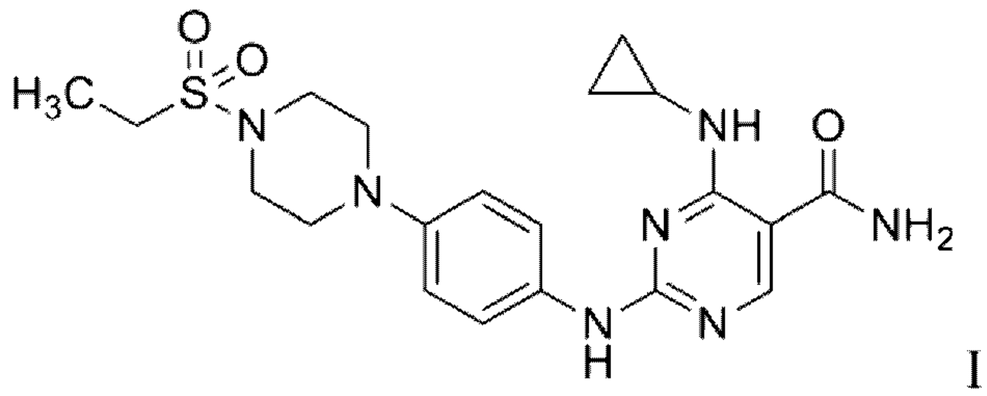
Forms of cerdulatinib and salts or co-crystals thereof were prepared and characterized in the solid state. Also provided are processes of manufacture and methods of using the forms cerdulatinib and salts or co-crystals thereof.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



I

202014412

【發明摘要】

【中文發明名稱】

賽度替尼(CERDULATINIB)之固體型式

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF CERDULATINIB

【中文】

本發明係關於製備賽度替尼(cerdulatinib)及其鹽或共結晶體之型式且以固態表徵。亦提供製造該等型式賽度替尼及其鹽或共結晶體之方法及其使用方法。

【英文】

Forms of cerdulatinib and salts or co-crystals thereof were prepared and characterized in the solid state. Also provided are processes of manufacture and methods of using the forms cerdulatinib and salts or co-crystals thereof.

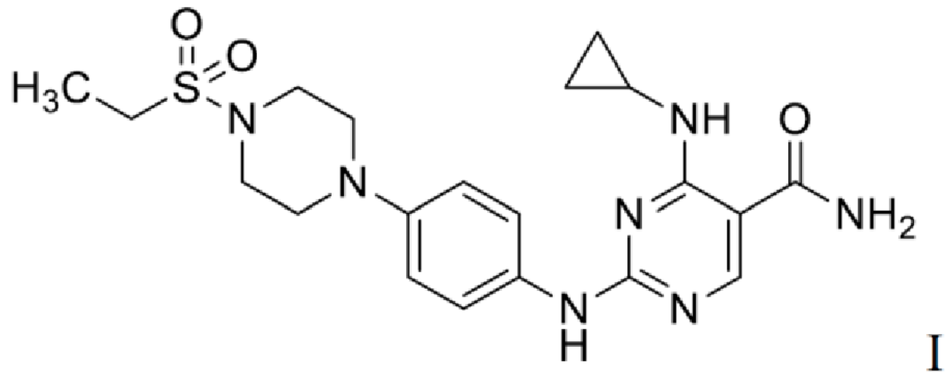
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

賽度替尼(CERDULATINIB)之固體型式

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF CERDULATINIB

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於賽度替尼(cerdulatinib)之固體型式及其鹽或共結晶體，包含該等型式之醫藥組合物，該等型式之治療性用途，以及用於製備該等型式之方法。

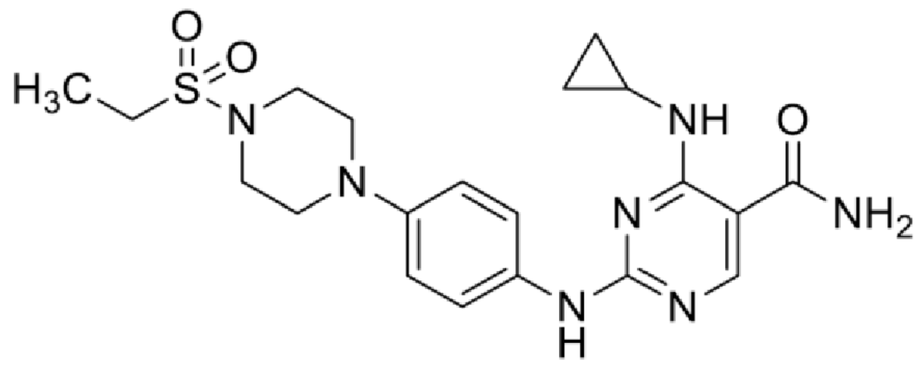
【先前技術】

【0002】 仍需要開發對罹患蛋白質激酶介導之疾病或病狀，諸如至少部分地由JAK及/或SYK活性介導之彼等疾病或病狀或處於該等疾病或病狀風險下之個體的有效治療。用於治療該等疾病及病狀之適合化合物，包括賽度替尼揭示於美國專利第8,138,339號及美國專利第8,501,944號中，該等專利之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0003】 仍需要賽度替尼或其鹽或共結晶體之固體型式，其有效治療至少部分地由蛋白質激酶介導之疾病且展現改善之穩定性及可溶性。

【發明內容】

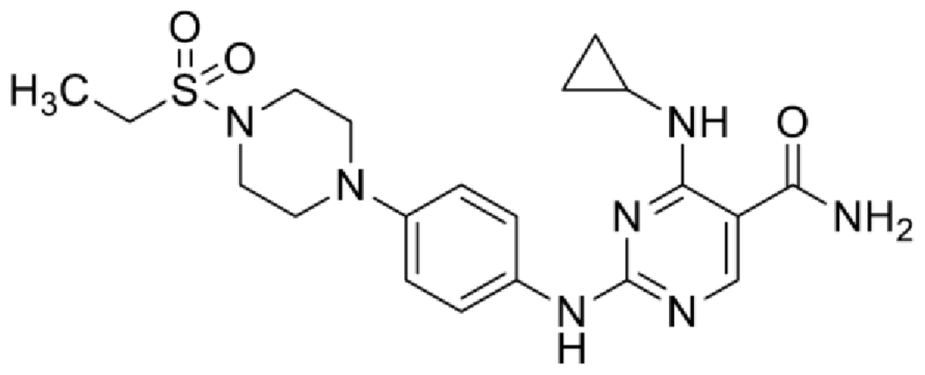
【0004】 已知賽度替尼抑制或調節SYK及JAK活性且描述於例如以全文引用之方式併入本文中之美國專利第8,138,339號及第8,501,944號。在本文中稱為化合物I或化合物化合物I (游離鹼)之賽度替尼具有式：



I 。

【0005】 本發明提供化合物I及其鹽或共結晶體之固體型式。本文中亦描述製備化合物I之型式之方法，包含化合物I及其鹽或共結晶體之固體型式的醫藥組合物，以及使用該等型式及醫藥組合物治療至少部分地由SYK及/或JAK激酶活性介導之疾病的方法。

【0006】 因此，在一些實施例中，提供包含化合物I之結晶鹽：



I ，

及選自由以下組成之群的酸：鹽酸、萘-1,5-二磺酸、硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、甲磺酸、對甲苯基磺酸及甲烷磺酸。在一些實施例中，酸選自：鹽酸、萘-1,5-二磺酸、硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、甲磺酸、對甲苯基磺酸、甲烷磺酸、乙醇酸、己二酸、草酸、磷酸、順丁烯二酸、酒石酸、反丁烯二酸、檸檬酸、蘋果酸、葡萄糖酸、丁二酸、丙二酸、龍膽酸、苯磺酸、2-羥基乙磺酸、萘-2-磺酸、4-氯苯磺酸及樟腦磺酸。在一些實施例中，化合物I與所存在酸之莫耳比可變化。舉例而言，化合物I與酸之莫耳比可為1、2或3。莫耳比可為非整數值，例如1:2、2:1、2:3或3:2。

【0007】 在一些實施例中，提供化合物I之結晶單鹽酸鹽。在一些實施例中，化合物I之結晶單鹽酸鹽之特徵在於包含在8.7、15.9及20.0 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I鹽酸鹽型式I)。在一些實施例中，X射線粉末繞射圖

進一步包含在11.5、22.5及25.5 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。在一些實施例中，化合物I之結晶單鹽酸鹽之特徵進一步在於包含在約288℃下起始之吸熱的差示掃描熱量測定曲線。

【0008】 在一些實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含本文所描述之固體型式，諸如結晶鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，結晶鹽包含至少約50% w/w之化合物I鹽酸鹽型式I。

【0009】 在一些實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含本文所描述之固體型式，諸如結晶鹽及另一種治療劑。

【0010】 在一些實施例中，提供一種用於治療有需要之患者中至少部分地由蛋白質激酶介導之疾病或病狀的方法，其包含向該患者投與治療有效量之本文所描述之固體型式，諸如結晶鹽，或組合物。在某些實施例中，蛋白質激酶係JAK或其任何突變。在某些實施例中，蛋白質激酶係SYK或其任何突變。在某些實施例中，該疾病或病狀係慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化型濾泡性淋巴瘤(tFL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、外周T細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、邊緣區淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)或瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobluinemia)(WM)。

【圖式簡單說明】

【0011】 圖1為化合物I型式I之X射線粉末繞射圖(XRPD)。

【0012】 圖2為化合物I型式II之X射線粉末繞射圖。

【0013】 圖3為化合物I鹽酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。

【0014】 圖4為化合物I鹽酸鹽型式II之X射線粉末繞射圖。

【0015】 圖5為化合物I雙鹽酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。

【0016】 圖6為非晶形化合物I鹽酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。

【0017】 圖7為化合物I乙磺酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。

【0018】 圖8為化合物I乙二磺酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。

【0019】 圖9為化合物I乙二磺酸鹽型式II之X射線粉末繞射圖。

【0020】 圖10為化合物I乙二磺酸鹽型式III之X射線粉末繞射圖。

【0021】 圖11為化合物I乙二磺酸鹽型式IV之X射線粉末繞射圖。

【0022】 圖12為化合物I甲磺酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。

【0023】 圖13為化合物I甲磺酸鹽型式II之X射線粉末繞射圖。

【0024】 圖14為化合物I甲磺酸鹽型式III之X射線粉末繞射圖。

【0025】 圖15為化合物I雙甲磺酸鹽型式II之X射線粉末繞射圖。

【0026】 圖16為化合物I萘二磺酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。

【0027】 圖17為化合物I萘二磺酸鹽型式II之X射線粉末繞射圖。

【0028】 圖18為化合物I萘二磺酸鹽型式III之X射線粉末繞射圖。

【0029】 圖19為化合物I萘二磺酸鹽型式IV之X射線粉末繞射圖。

【0030】 圖20為化合物I硫酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。

【0031】 圖21為化合物I硫酸鹽型式II之X射線粉末繞射圖。

【0032】 圖22為化合物I硫酸鹽型式III之X射線粉末繞射圖。

【0033】 圖23為化合物I甲苯磺酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。

【0034】 圖24為化合物I甲苯磺酸鹽型式II之X射線粉末繞射圖。

【0035】 圖25為化合物I甲苯磺酸鹽型式III之X射線粉末繞射圖。

【0036】 圖26為化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之X射線粉末繞射圖。

【0037】 圖27為化合物I甲苯磺酸鹽型式V之X射線粉末繞射圖。

【0038】 圖28為化合物I甲苯磺酸鹽型式VI之X射線粉末繞射圖。

【0039】 圖29為化合物I甲苯磺酸鹽型式VII之X射線粉末繞射圖。

【0040】 圖30A-30D係由不同溶劑及/或在不同按比例擴大製程期間製備之化合物I之乙磺酸鹽/共結晶體的X射線粉末繞射圖。圖30A-30B分別提供在按比例擴大製程(在本文中，且尤其在實例中稱為「第二按比例擴大方法」)期間由甲苯製備之化合物I材料A，及由IPA製備之化合物I材料B之X射線粉末繞射圖。為了比較，圖30C-30D分別提供在不同按比例擴大方法(在本文中，且尤其在實例中稱為「第一按比例擴大方法」)期間由IPA及甲苯製備之化合物I乙磺酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。

【0041】 圖31展示化合物I乙磺酸鹽材料A及化合物I乙磺酸鹽材料B之差示掃描熱量測定(DSC)曲線及熱解重量分析(TGA)熱分析圖。

【0042】 圖32A-32D係由不同溶劑及/或在不同按比例擴大方法期間製備之化合物I之硫酸鹽/共結晶體的X射線粉末繞射圖。圖32A-32B分別提供具有與其型式II類似之型式且在第二按比例擴大製程期間由水製備之化合物I硫酸鹽，及具有與型式I類似之型式且在第二按比例擴大製程期間由IPA製備之化合物I硫酸鹽的X射線粉末繞射圖。為了比較，圖32C-32D分別提供在第一按比例擴大製程期間，由水製備之化合物I硫酸鹽型式II，及由IPA製備之化合物I硫酸鹽型式I的X射線粉末繞射圖。

【0043】 圖33展示具有與其型式II類似之型式之化合物I硫酸鹽的差示掃描熱量測定(DSC)曲線及熱解重量分析(TGA)熱分析圖。

【0044】 圖34展示具有與其型式I類似之型式之化合物I硫酸鹽的差示掃描熱量測定(DSC)曲線及熱解重量分析(TGA)熱分析圖。

【0045】 圖35A-35D係由不同溶劑及/或在不同按比例擴大製程期間

製備之化合物I之氫氯酸鹽/共結晶體的X射線粉末繞射圖。圖35A-35B分別提供在第二按比例擴大製程期間由HCl水溶液(約2當量)及乙醇製備之化合物I鹽酸鹽型式I，及在第二按比例擴大製程期間由無水HCl (約1當量)及乙腈製備之化合物I型式II的X射線粉末繞射圖。為了比較，圖35C-35D分別提供在第一按比例擴大製程期間，由無水HCl (約1當量)及水製備，及由無水HCl (約1當量)及乙腈製備之化合物I鹽酸鹽型式I的X射線粉末繞射圖。

【0046】 圖36展示化合物I鹽酸鹽型式I之差示掃描熱量測定(DSC)曲線及熱解重量分析(TGA)熱分析圖。

【0047】 圖37展示化合物I鹽酸鹽型式II之差示掃描熱量測定(DSC)曲線及熱解重量分析(TGA)熱分析圖。

【0048】 圖38A-38D係由不同溶劑及/或在不同按比例擴大製程期間製備之化合物I之甲磺酸鹽/共結晶體的X射線粉末繞射圖。圖38A-38B分別提供在第二按比例擴大製程期間由乙醇製備之化合物I甲磺酸鹽材料A，及具有與其型式III類似之型式且在第二按比例擴大製程期間由EtOAc製備之化合物I甲磺酸鹽的X射線粉末繞射圖。為了比較，圖38C-38D分別提供在第一按比例擴大製程期間，由水製備之化合物I甲磺酸鹽型式II，及由乙醇製備之化合物I甲磺酸鹽型式III的X射線粉末繞射圖。

【0049】 圖39展示化合物I甲磺酸鹽材料A之差示掃描熱量測定(DSC)曲線及熱解重量分析(TGA)熱分析圖。

【0050】 圖40展示具有與其型式III類似之型式之化合物I甲磺酸鹽的差示掃描熱量測定(DSC)曲線及熱解重量分析(TGA)熱分析圖。

【0051】 圖41A-41B分別係如在其可溶性分析之後及之前所量測之

化合物I鹽酸鹽型式I的X射線粉末繞射圖。圖41C-41D分別係如在其可溶性分析之後及之前所量測之化合物I鹽酸鹽型式II的X射線粉末繞射圖。

【0052】 圖42A及42C分別係如在其可溶性分析之後及之前所量測之化合物I甲磺酸鹽材料A的X射線粉末繞射圖。圖42B及42D分別係如在其可溶性分析之後及之前具有與型式III類似之型式之化合物I甲磺酸鹽的X射線粉末繞射圖。

【0053】 圖43A-43B分別係如在其可溶性分析之後及之前所量測之化合物I硫酸鹽型式II的X射線粉末繞射圖。圖43C-43D分別係如在其可溶性分析之前及之後所量測之化合物I硫酸鹽型式I的X射線粉末繞射圖。

【0054】 圖44A-44B分別係如在可溶性分析之後所量測，分別地化合物I乙磺酸鹽材料A及化合物I乙磺酸鹽材料B之X射線粉末繞射圖。

【0055】 圖45係化合物I乙磺酸鹽型式I之重力蒸氣吸附(GVS)等溫線。

【0056】 圖46A-46B分別係如在其重力蒸氣吸附(GVS)分析之後及之前所量測之化合物I乙磺酸鹽型式I的X射線粉末繞射圖。

【0057】 圖47係化合物I甲磺酸鹽型式II之重力蒸氣吸附(GVS)等溫線。

【0058】 圖48A-48B分別係如在其重力蒸氣吸附(GVS)分析之前及之後所量測之化合物I甲磺酸鹽型式II的X射線粉末繞射圖。

【0059】 圖49係化合物I鹽酸鹽型式I之重力蒸氣吸附(GVS)等溫線。

【0060】 圖50A-50B分別係如在其重力蒸氣吸附(GVS)分析之後及之前所量測之化合物I鹽酸鹽型式I的X射線粉末繞射圖。

【0061】 圖51係化合物I硫酸鹽型式II之重力蒸氣吸附(GVS)等溫線。

【0062】 圖52A-52B分別係如在其重力蒸氣吸附(GVS)分析之後及之前所量測之化合物I硫酸鹽型式II的X射線粉末繞射圖。

【0063】 圖53A係用於各種漿液熟化之化合物I鹽酸鹽型式I起始物質之X射線粉末繞射圖。圖53B-53E係自包含乙腈(53B)、EtOAc (53C)、乙醇(53D)及IPA (53E)之漿液分離之所得結晶材料的X射線粉末繞射圖。

【0064】 圖54A係用於各種漿液熟化之化合物I鹽酸鹽型式II起始物質之X射線粉末繞射圖。圖54B-54E係自包含乙腈(54B)、EtOAc (54C)、乙醇(54D)及IPA (54E)之漿液分離之所得結晶材料的X射線粉末繞射圖。

【0065】 圖55A係用於各種漿液熟化之化合物I甲磺酸鹽材料A起始物質之X射線粉末繞射圖。圖55B-55E係自包含乙腈(55B)、EtOAc (55C)、乙醇(55D)及IPA (55E)之漿液分離之所得結晶材料的X射線粉末繞射圖。

【0066】 圖56A係用於各種漿液熟化之化合物I甲磺酸鹽型式III起始物質之X射線粉末繞射圖。圖56B-56E係自包含乙腈(56B)、EtOAc (56C)、乙醇(56D)及IPA (56E)之漿液分離之所得結晶材料的X射線粉末繞射圖。

【0067】 圖57A-57G係化合物I鹽酸鹽非晶形起始物質(57A)，及由含異丙苯(57B)、n-BuOAc (57C)、二噁烷(57D)、水(57E)、IPA (57F)及乙腈(57G)之漿液形成之所得化合物I鹽酸鹽非晶形樣本的X射線粉末繞射圖。

【0068】 圖58A-58F係化合物I鹽酸鹽非晶形起始物質(58A)，及由

含MEK(58B)、EtOH (58C)、EtOAc(58D)、TBME (58E)及DCM (58F)之漿液形成之所得化合物I鹽酸鹽非晶形樣本的X射線粉末繞射圖。

【0069】 圖59係非晶形化合物I鹽酸鹽之重力蒸氣吸附等溫線。

【0070】 圖60係化合物I鹽酸鹽型式I之動態蒸氣吸附(DVS)曲線。

【0071】 圖61係化合物I鹽酸鹽型式I在各種緩衝或非緩衝溶液中之熱力學pH-溶解度特徵曲線。

【0072】 圖62係展示在約1.2至約10.0之pH值範圍內化合物I鹽酸鹽型式I在各種緩衝溶液中之溶液穩定性的曲線圖。

【0073】 圖63A-63B提供根據實例12製備之化合物I鹽酸鹽B型之分析；圖63A係化合物I鹽酸鹽B型之X射線粉末繞射圖；圖63B係化合物I鹽酸鹽B型之差示掃描熱量測定(DSC)曲線(底部)及熱解重量分析(TGA)熱分析圖(頂部)。

【0074】 圖64A-64B提供根據實例13之化合物I游離鹼型式I之分析；圖64A係在化合物I游離鹼型式I之溫度循環期間所觀測到之固體型式的X射線粉末繞射圖；圖64B係化合物I游離鹼型式I之三種溫度循環之差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

【0075】 圖65A-65B提供根據實例13之化合物I游離鹼型式II之分析；圖65A係在化合物I游離鹼型式II之溫度循環期間所觀測到之固體型式的X射線粉末繞射圖；圖65B係化合物I游離鹼型式II之差示掃描熱量測定(DSC)曲線(底部)及熱解重量分析(TGA)熱分析圖(頂部)。

【0076】 圖66係化合物I游離鹼E型之差示掃描熱量測定(DSC)曲線(底部)及熱解重量分析(TGA)熱分析圖(頂部)。

【0077】 圖67係在真空下在40℃下及在60℃下在根據實例14之化合

物I鹽酸鹽型式I之穩定性測試期間觀測到之固體型式之XRPD繞射圖的重疊圖。

【0078】 圖68係在25℃/60% RH下及在40℃/75% RH下在根據實例14之化合物I鹽酸鹽型式I之穩定性測試期間觀測到之固體型式之XRPD繞射圖的重疊圖。

【0079】 圖69A係在根據實例14之化合物I鹽酸鹽型式I之低濕度測試期間觀測到之固體型式的XRPD繞射圖之重疊圖；圖69B係在低濕度測試之後量測之化合物I鹽酸鹽型式I的差示掃描熱量測定(DSC)曲線(底部)及熱解重量分析(TGA)熱分析圖(頂部)。

【0080】 圖70A-70D係在水(圖70A)、模擬胃液(「SGF」)(圖70B)、禁食狀態模擬胃液(「FaSSIF」)(圖70C)及進食狀態模擬胃液(「FeSSIF」)(圖70D)中進行化合物I乙磺酸鹽A型動力學可溶性實驗期間分離之固體材料的X射線粉末繞射圖。

【0081】 圖71A-71D係在水(圖71A)、模擬胃液(「SGF」)(圖71B)、禁食狀態模擬胃液(「FaSSIF」)(圖71C)及進食狀態模擬胃液(「FeSSIF」)(圖71D)中進行化合物I羥乙磺酸鹽A型動力學可溶性實驗期間分離之固體材料的X射線粉末繞射圖。

【0082】 圖72A-72D係在水(圖72A)、模擬胃液(「SGF」)(圖72B)、禁食狀態模擬胃液(「FaSSIF」)(圖72C)及進食狀態模擬胃液(「FeSSIF」)(圖72D)中進行化合物I萘二磺酸鹽A型動力學可溶性實驗期間分離之固體材料的X射線粉末繞射圖。

【0083】 圖73A-73D係在水(圖73A)、模擬胃液(「SGF」)(圖73B)、禁食狀態模擬胃液(「FaSSIF」)(圖73C)及進食狀態模擬胃液

(「FeSSIF」) (圖73D)中進行化合物I甲磺酸鹽A型動力學可溶性實驗期間分離之固體材料的X射線粉末繞射圖。

【0084】 圖74A-74D係在水(圖74A)、模擬胃液(「SGF」) (圖74B)、禁食狀態模擬胃液(「FaSSIF」) (圖74C)及進食狀態模擬胃液(「FeSSIF」) (圖74D)中進行化合物I鹽酸鹽型式I動力學可溶性實驗期間分離之固體材料的X射線粉末繞射圖。

【0085】 圖75A-75D係化合物I乙磺酸鹽A型(三角形符號)、化合物I 2-羥基乙烷磺酸鹽(「羥乙磺酸鹽」) 羥基乙烷磺酸鹽(方形符號)、化合物I萘二磺酸鹽A型(圓形符號)、化合物I甲磺酸鹽A型(加號符號)，及化合物I鹽酸鹽型式I(菱形符號)在水(圖75A)、模擬胃液(「SGF」) (圖75B)、禁食狀態模擬胃液(「FaSSIF」) (圖75C)，及進食狀態模擬胃液(「FeSSIF」) (圖75D)中之動力學可溶性的圖表。

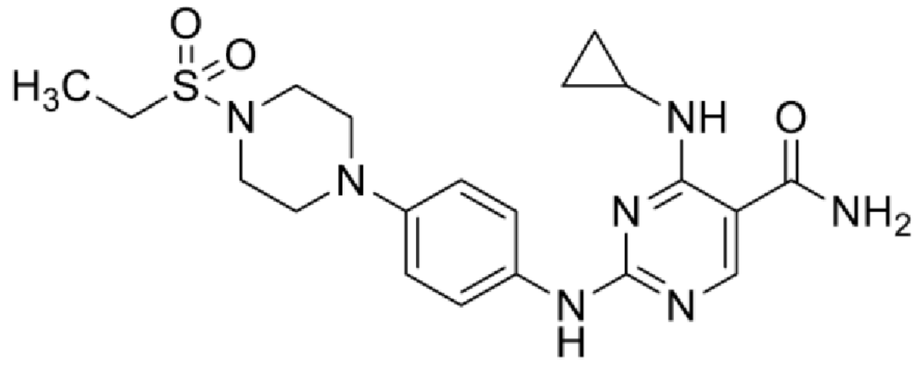
【0086】 圖76A-76D係化合物I乙磺酸鹽A型(菱形符號)、化合物I草酸鹽A型(加號符號)、化合物I鹽酸鹽型式I (「X」符號)、化合物I乙醇酸鹽A型(方形符號)、化合物I己二酸鹽C型(圓形符號)、化合物I硫酸鹽C型(三角形符號)，及化合物I型式I(星號符號)在水(圖76A)、模擬胃液(「SGF」) (圖76B)、禁食狀態模擬胃液(「FaSSIF」) (圖76C)，及進食狀態模擬胃液(「FeSSIF」) (圖76D)中之動力學可溶性的圖表。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0087】 本申請案在35 U.S.C. § 119下主張2018年5月4日申請之美國申請案第62/667226號之優先權，該申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0088】 賽度替尼(4-(環丙胺基)-2-((4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺或4-(環丙胺基)-2-({4-[4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基]苯基}胺基)嘧啶-5-甲醯胺)在本文中稱為化合物I或化合物I (游離鹼)，其具有下式：

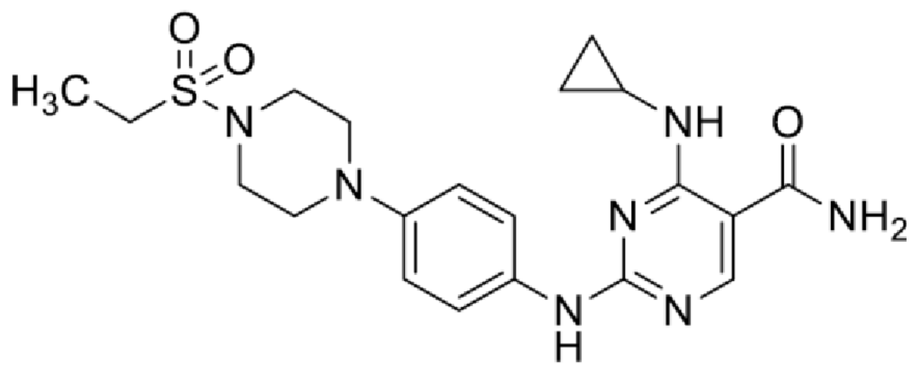


I。

化合物I係SYK及JAK兩種家族成員之小分子ATP競爭性可逆抑制劑。其合成及使用方法描述於美國專利第8,138,339號中，該專利以全文引用之方式併入本文中。

【0089】 本發明係關於化合物I之各種結晶型式，及製備該等結晶型式之方法。舉例而言，本文所描述之化合物I之型式包括「化合物I型式I」、「化合物I型式II」、「化合物I游離鹼C型」、「化合物I游離鹼D型」及「化合物I游離鹼E型」。

【0090】 本文亦描述化合物I之鹽或共結晶體之結晶型式。在一些實施例中，化合物I之鹽或共結晶體可具有下式：



·X ，

其中X可為鹽酸鹽(單或雙)、乙磺酸鹽、乙二磺酸鹽、甲磺酸鹽(單或雙)、萘二磺酸鹽、硫酸鹽或甲苯磺酸鹽。在一些實施例中，X可為鹽酸鹽(單或雙)、乙磺酸鹽、乙二磺酸鹽、甲磺酸鹽(單或雙)、萘二磺酸鹽、硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙醇酸鹽、己二酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、馬來酸

酯、酒石酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、葡糖酸鹽、琥珀酸鹽、丙二酸鹽、龍膽酸鹽、苯磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、4-氯苯磺酸鹽及樟腦磺酸鹽。本文所描述之化合物I之鹽或共結晶體的以下例示性型式包括：「化合物I鹽酸鹽型式I」、「化合物I鹽酸鹽型式II」、「化合物I雙鹽酸鹽型式I」、「非晶形化合物I鹽酸鹽」、「化合物I乙磺酸鹽型式I」、「化合物I乙二磺酸鹽型式I」、「化合物I乙二磺酸鹽型式II」、「化合物I乙二磺酸鹽型式III」、「化合物I乙二磺酸鹽型式IV」、「化合物I甲磺酸鹽型式I」、「化合物I甲磺酸鹽型式II」、「化合物I甲磺酸鹽型式III」、「化合物I雙甲磺酸鹽型式I」、「化合物I萘二磺酸鹽型式I」、「化合物I萘二磺酸鹽型式II」、「化合物I萘二磺酸鹽型式III」、「化合物I萘二磺酸鹽型式IV」、「化合物I硫酸鹽型式I」、「化合物I硫酸鹽型式II」、「化合物I硫酸鹽型式III」、「化合物I甲苯磺酸鹽型式I」、「化合物I甲苯磺酸鹽型式II」、「化合物I甲苯磺酸鹽型式III」、「化合物I甲苯磺酸鹽型式IV」、「化合物I甲苯磺酸鹽型式V」、「化合物I甲苯磺酸鹽型式VI」、「化合物I甲苯磺酸鹽型式VII」、「化合物I鹽酸鹽B型」、「化合物I硫酸鹽A型」、「化合物I硫酸鹽B型」、「化合物I硫酸鹽C型」、「化合物I乙醇酸鹽A型」、「化合物I己二酸鹽A型」、「化合物I己二酸鹽B型」、「化合物I草酸鹽A型」、「化合物I乙磺酸鹽A型」、「化合物I磷酸鹽A型」、「化合物I馬來酸鹽A型」、「化合物I馬來酸鹽B型」、「化合物I L-酒石酸鹽A型」、「化合物I富馬酸鹽A型」、「化合物I檸檬酸鹽A型」、「化合物I檸檬酸鹽B型」、「化合物I檸檬酸鹽C型」、「化合物I L-蘋果酸鹽A型」、「化合物I L-蘋果酸鹽B型」、「化合物I葡糖酸鹽A型」、「化合物I琥珀酸鹽A型」、「化合物I甲苯磺酸鹽A型」、「化合物I甲苯磺酸鹽B型」、「化合物I甲磺酸鹽A型」、「化合物I甲磺酸鹽B型」、「化合物I丙

二酸鹽A型」、「化合物I龍膽酸鹽A型」、「化合物I乙二磺酸鹽A型」、「化合物I乙二磺酸鹽B型」、「化合物I乙二磺酸鹽C型」、「化合物I乙二磺酸鹽D型」、「化合物I苯磺酸鹽A型」、「化合物I苯磺酸鹽B型」、「化合物I甲苯磺酸鹽C型」、「化合物I甲苯磺酸鹽D型」、「化合物I羥乙磺酸鹽A型」、「化合物I萘二磺酸鹽A型」、「化合物I萘磺酸鹽A型」、「化合物I萘磺酸鹽B型」、「化合物I萘磺酸鹽C型」、「化合物I氯苯硫酸鹽A型」、「化合物I氯苯硫酸鹽B型」、「化合物I樟腦磺酸鹽A型」、「化合物I樟腦磺酸鹽B型」及「化合物I樟腦磺酸鹽C型」。

【0091】 本文描述進一步化合物I之其他型式，諸如化合物I之氫氯酸鹽之非晶型式。

1. 定義

【0092】 如本說明書中所用，以下字語及片語一般意欲具有如在下文中闡述之含義，使用其之上下文另外指示的方面除外。

【0093】 術語「包含(comprise)」及其變化型式(諸如包含(comprises/comprising))應解釋為開放性、包括性意義，亦即「包括(但不限於)」。此外，除非在上下文中以其他方式明確指定，否則單數型式「一(a/an)」及「該」包括複數個參考物。因此，對「該化合物」之參考包括複數種此類化合物且對「該分析法」之參考包括對一或多種分析法及熟習此項技術者已知之其等效物之參考。

【0094】 本文中，對「約」一個值或參數之提及包括(及描述)針對該值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量±10%。在其他實施例中，術語「約」包括指示量±5%。在某些其他實施例中，術語「約」包括指示量± 1%。此外，術語「約X」包括「X」之描

述。

【0095】 在整個本發明中，數值範圍之敘述意欲充當個別地提及屬於該範圍內之每個單獨值(包括定義該範圍之值)的簡化註解，且每個單獨值併入說明書中如同其在本文中個別地敘述一般。

【0096】 本文提供化合物I及鹽/共結晶體之型式。在一個實施例中，參考化合物I之型式意謂組合物中所存在之至少50%至99% (例如至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%)之化合物I或其鹽或共結晶體呈指定型式。舉例而言，在一個實施例中，參考化合物I鹽酸鹽型式I意謂組合物中所存在之至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%之化合物I的鹽酸鹽呈型式I型式。

【0097】 術語「固體型式」係指包括非晶形以及結晶型式之固態材料類型。

【0098】 術語「結晶型式」係指其中材料在分子層級上具有規則排序之內部結構且產生具有規定峰值之獨特的X射線繞射圖案的固相。此類材料在充分加熱時亦將呈現液體之特性，但自固體至液體之變化的特徵在於相變，通常為一級(「熔點」)。術語「結晶型式」涵蓋如本文所定義之共結晶體。獨特的結晶型式可藉由術語「型式」材料或「類型」指定，該等術語可互換使用。

【0099】 如本文所使用，術語「實質上結晶」意欲意謂組合物中超過50%；或超過55%；或超過60%；或超過65%；或超過70%；或超過75%；或超過80%；或超過85%；或超過90%；或超過95%，或超過99%

的化合物呈結晶型式。「實質上結晶」亦可指具有不超過約20%，或不超過約10%，或不超過約5%，或不超過約2%的非晶型式之材料。類似地，術語「實質上」在限定本文所描述之化合物之任何型式時意欲意謂超過50%；或超過55%；或超過60%；或超過65%；或超過70%；或超過75%；或超過80%；或超過85%；或超過90%；或超過95%，或超過99%的化合物呈指定型式。

【0100】 術語「非晶形」係指其中材料在分子層面上缺乏長程規則性且可視溫度而呈現固體或液體之物理特性的狀態。通常，該等材料不提供獨特的X射線繞射圖。

【0101】 術語「共結晶體」係指化合物與經由非共價相互作用連接之一或多種共結晶體形成劑的分子複合物。在一些實施例中，本文所揭示之共結晶體可包括化合物I之非離子化型式(例如化合物I游離鹼)及一或多種非離子化共結晶體形成劑，其中非離子化化合物I與共結晶體形成劑經由非共價相互作用連接。在一些實施例中，本文中所揭示之共結晶體可包括化合物I之離子化型式(例如，化合物I之鹽)及一或多種非離子化共結晶體形成劑，其中離子化化合物I及共結晶體形成劑係經由非共價相互作用連接。共結晶體可另外以無水、溶合或水合型式存在。在一些實施例中，化合物與共結晶體形成劑之間不存在氫轉移。

【0102】 術語「共結晶體形成劑」或「共晶形成物」係指可與化合物(諸如化合物I)結合以形成共結晶體之一或多種醫藥學上可接受之化合物。

【0103】 術語「溶劑合物」係指藉由組合化合物I或其鹽或共結晶體，以及溶劑形成之複合物。如本文所用，術語「溶劑合物」包括水合物

(亦即，當溶劑係水時之溶劑合物)。

【0104】 術語「去溶劑化」係指如本文所描述之溶劑合物的化合物I型式，且已自其中部分地或完全地移除溶劑分子。產生去溶劑化型式之去溶劑化技術包括(但不限於)使化合物I型式(溶劑合物)暴露於真空，使溶劑合物經歷高溫，使溶劑合物暴露於氣流，諸如空氣或氮或其任何組合。因此，去溶劑化化合物I型式可為無水(亦即完全地不含溶劑分子)，或部分地去溶劑化，其中溶劑分子以化學計量或非化學計量量存在。

【0105】 術語「醫藥組合物」係指適用於出於治療目的向預期個體投與之醫藥製劑，其包含如本文所述之化合物I或其鹽/共結晶體的固體型式中之一或多者。該組合物可包括至少一種醫藥學上可接受之組分以提供該化合物之改良的調配物，諸如適合之載劑或賦形劑。

【0106】 本文所給定之任何式或結構(包括化合物I)亦意欲代表化合物之未標記型式以及同位素標記型式。經同位素標記之化合物具有由本文中給定之式所描繪之結構，其例外之處在於一或多個原子經具有選定原子質量或質量數之原子置換。可併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，諸如(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。可製備經各種同位素標記之本發明化合物，例如其中併入諸如^{3}H、^{13}C及^{14}C之同位素的彼等化合物。此類經同位素標記之化合物可適用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析法)或用於患者之放射性治療。

【0107】 本發明亦包括式I化合物之「氘化類似物」，其中連接至碳

原子之1至n個氫經氘置換，其中n為分子中氫之數目。此類化合物展現增加之代謝抗性，且因此適用於當向哺乳動物(尤其人類)投與時增加任何式I化合物之半衰期。參見例如，Foster,「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此類化合物藉由此項技術中熟知之手段來合成，例如藉由使用其中一或多個氫已由氘置換之起始物質。

【0108】本發明的經氘標記或取代之治療性化合物可具有經改良之DMPK（藥物代謝及藥物動力學)特性，該等特性與分佈、代謝及排泄(ADME)相關。用較重同位素(諸如氘)取代可得到由更大代謝穩定性產生之某些治療性優點，例如增加之活體內半衰期、減少之劑量需求及/或治療指數改良。經^{18}F標記之化合物可適用於PET或SPECT研究。本發明的經同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由進行流程中所揭示之程序或下文所描述之實例及製備，藉由用可容易獲得的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑來製備。應理解，在此上下文中，氘被視為式I化合物之取代基。

【0109】可藉由同位素增濃因子來界定此類較重同位素(尤其氘)之濃度。在本發明之化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲表示該原子之任何穩定同位素。除非另外陳述，否則當位置經特定指定為「H」或「氫」時，應理解該位置在其天然豐度同位素組成中具有氫。因此，在本發明之化合物中，特定指定為氘(D)之任何原子意欲表示氘。

【0110】術語「治療(treatment)或(treating)」係指用於獲得有利或所要結果(包括臨床結果)之途徑。有利或期望臨床結果可包括以下各者中之一或多者：a)抑制該疾病或病狀(例如，減少由該疾病或病狀產生之一

或多種症狀及/或減輕該疾病或病狀之程度)；b)減緩或停止與該疾病或病狀相關之一或多種臨床症狀的發展(例如，使該疾病或病狀穩定、預防或延遲該疾病或病狀之惡化或進展及/或預防或延遲該疾病或病狀之擴散(例如轉移))；及/或c)減輕該疾病，亦即使臨床症狀消退(例如，改善疾病病況、提供該疾病或病狀之部分或總體緩解、增強另一藥物療法之作用、延遲該疾病之進展、提高生命品質及/或延長存活期)。

【0111】 術語「預防(prevention或preventing)」係指疾病或病狀之促使該疾病或病狀之臨床症狀不發展的任何治療。在一些實施例中，如本文所述之化合物可向具有該疾病或病況之風險或具有該疾病或病況之家族史之個體(包括人類)投與。

【0112】 術語「投與」係指向個體經口投與、以栓劑型式投與、局部接觸、靜脈內、腹膜內、肌肉內、病灶內、鼻內或皮下投與或移植緩慢釋放裝置(例如微滲透泵)。投與係藉由任何途徑，包括非經腸及經黏膜(例如經頰、舌下、經齶、經牙齦、經鼻、經陰道、經直腸或經皮)。非經腸投與包括例如靜脈內、肌肉內、小動脈內、皮內、皮下、腹膜內、室內及顱內。其他遞送模式包括(但不限於)使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼片等。

【0113】 術語「調節(modulating或modulate)」係指改變生物活性，尤其與特定生物分子(諸如蛋白質激酶)相關之生物活性之作用。舉例而言，特定生物分子之促效劑或拮抗劑藉由增加(例如，促效劑、活化子)或減小(例如，拮抗劑、抑制劑)生物分子(諸如酶)之活性來調節彼生物分子(例如，酶)之活性。此類活性通常就抑制性濃度(IC_{50})或激發濃度(EC_{50})而言相對於例如酶分別指示抑制劑或活化劑之化合物。

【0114】 術語「蛋白質激酶介導之疾病或病狀」係指如下疾病或病狀，其中蛋白質激酶(包括其任何突變)之生物功能影響該疾病或病狀之產生、過程及/或症狀，及/或其中調節蛋白質激酶改變該疾病或病狀之產生、過程及/或症狀。蛋白質激酶介導之疾病或病狀包括抑制為其提供治療益處之疾病或病狀，例如其中使用蛋白質激酶抑制劑(包括一或多種化合物I之固體、結晶或多晶型或如本文所述)治療向罹患該疾病或病狀或處於該疾病或病狀風險下之個體提供治療益處。

【0115】 術語「個體」係指用如本文所述之化合物治療之活有機體，包括(但不限於)任何哺乳動物，諸如人類、其他靈長類動物、競技動物、商業相關動物(諸如牛)、農畜(諸如馬)或寵物(諸如犬及貓)。

【0116】 術語「醫藥學上可接受」指示在考慮欲治療之疾病或病狀及各別投藥途徑的情況下，所指示之物質不具有將使相當謹慎之醫學從業者避免向患者投與該物質之特性。舉例而言，通常需要此類物質基本上無菌，例如用於可注射劑。

【0117】 本文所描述之化合物之術語「治療有效量」或「有效量」意謂在向個體投與時足以實現治療，提供治療益處，諸如症狀改善或疾病進展減緩的量。治療有效量可視待治療之個體及疾病或病狀、個體之體重及年齡、該疾病或病狀之嚴重程度及投藥方式而改變，其可容易地由一者或一般技術者判定。

【0118】 片語「大體上如」圖「中所示」在應用於X射線粉末繞射圖時意欲包括各峰值± 0.2 °2θ之變化量，在在應用於DSC熱分析圖時意欲包括± 3攝氏度之變化量，在應用於DSC熱分析圖時意欲包括± 3攝氏度之變化量，且在應用於熱解重量分析(TGA)時意欲包括體重減輕或增加±2%

之變化量。

【0119】 在作為或可為調節劑之化合物之使用、測試或篩選之情形中，術語「接觸」意謂使得化合物足夠接近特定分子、複合物、細胞、組織、生物或潛在結合相互作用之其他指定材料及/或可在化合物與其他指定材料之間進行化學反應。

【0120】 另外，如本文所使用之縮寫具有如下各別含義：

ACN (MeCN)	乙腈
DCM	二氯甲烷
苯磺酸鹽(besylate)	苯磺酸鹽(benzenesulfonate)
BuOH	丁醇
BuOAc	乙酸丁酯
CPME	環戊基甲醚
DMAc	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DSC	差示掃描熱量測定
乙二磺酸鹽(edisylate)	乙烷二磺酸鹽
乙磺酸鹽(esylate或esilate)	乙烷磺酸鹽(ethanesulfonate)
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FB	游離鹼
FaSSIF	禁食狀態模擬腸液
FeSSIF	進食狀態模擬腸液
FIG.	圖
HP-β-CD	羥丙基β環糊精
HPLC	高壓液相層析
羥乙磺酸鹽(isethionate)	2-羥基乙烷磺酸鹽
IPA	異丙醇
IPAc	乙酸異丙酯
MEK	甲基乙基酮
MeOH	甲醇
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃

甲磺酸鹽(mesylate)	甲烷磺酸鹽
MIBK	甲基異丁基酮
萘二磺酸鹽(napadisylate)	萘二磺酸鹽
NMP	N-甲基-2-吡咯啶二酮
PEG	聚乙二醇
PG	丙二醇
RH	相對濕度
RT	室溫
SGF	模擬胃液
TBME	第三丁基甲基醚
TGA	熱解重量分析
THF	四氫呋喃
甲苯磺酸鹽(tosylate)	對甲苯磺酸鹽
XRPD	X射線粉末繞射

2. 賽度替尼之型式

【0121】 如上文一般所描述，本發明提供化合物I及其鹽/共結晶體之結晶型式。額外型式(包括非晶型式)亦進一步論述於本文中。化合物I(游離鹼)之結晶型式、化合物I之鹽/共結晶體之結晶型式，及化合物I(游離鹼)及其鹽/共結晶體之其他型式(例如非晶形或無序型式)在本文中共同稱為「化合物I之型式」。

【0122】 意外且令人驚訝地發現化合物I之氫氯酸鹽/共結晶體展現優於化合物I及化合物I之其他固體型式，及尤其化合物I之乙磺酸鹽、乙二磺酸鹽、甲磺酸鹽、萘二磺酸鹽、硫酸鹽及甲苯磺酸鹽/共結晶體的穩定性、吸濕性、可溶性及熱特性。舉例而言，化合物I之甲磺酸鹽及乙磺酸鹽儘管高度可溶，但在處理期間展現多種型式變化/溶劑合作用，而無單一穩定結晶實體之分離。發現化合物I之硫酸鹽/共結晶體高度不溶且展現對於化合物I之甲磺酸鹽及乙磺酸鹽/共結晶體顯著的型式變化。化合物I之其他鹽/共結晶體(例如乙二磺酸鹽、萘二磺酸鹽及甲苯磺酸鹽/共結晶

體)亦展現型式變化。

【0123】 另外，發現化合物I之單鹽酸鹽(例如化合物I鹽酸鹽型式I)及單甲磺酸鹽/共結晶體比其對應的雙鹽/共結晶體更加穩定，因為雙鹽/共結晶體在溶液中處理時解離回為單型式。另外，發現化合物I之單鹽酸鹽/共結晶體之固體型式(例如化合物I鹽酸鹽型式I)展現優於化合物I之單甲磺酸鹽/共結晶體之固體型式。

【0124】 令人驚訝且意外地發現化合物I鹽酸鹽型式I為化合物I之物理-化學穩定性最高之固體型式。如下文更詳細地論述，化合物I鹽酸鹽型式I在室溫下在環境條件下穩定且在水合時保持結晶。化合物I鹽酸鹽型式I之水合行為係可逆的，使得化合物I鹽酸鹽型式I之再水合返回單一結晶型式，從而允許化合物I鹽酸鹽型式I在無乾燥劑下在環境條件下儲存。

【0125】 亦設想單鹽酸鹽(化合物I鹽酸鹽型式I)相比於其他鹽展現變化、DVS穩定性、可溶性及結晶方法控制之總體改善。進一步設想磺酸鹽(例如乙磺酸鹽、甲磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、萘磺酸鹽、氯苯硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、乙二磺酸鹽及/或樟腦磺酸鹽之結晶型式)相比於其他鹽展現改善之可溶性。

a.化合物I型式I (亦稱為「化合物I A型」或「化合物I游離鹼A型」)

【0126】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之結晶型式(化合物I型式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：16.6、18.0及23.7 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射(1.54 Å)測定。在一個實施例中，化合物I型式I之繞射圖進一步包含在10.0、17.1及19.4 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0127】在一個實施例中，化合物I型式I之特徵在於包含以下峰中之至少兩者之X射線粉末繞射圖：5.0、8.3、10.0、14.4、15.6、16.6、17.1、18.0、18.4、19.4、21.7、23.3、23.7、25.1及31.2 °2θ, 各自 ± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式I之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：5.0、8.3、10.0、14.4、15.6、16.6、17.1、18.0、18.4、19.4、21.7、23.3、23.7、25.1及31.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式I之特徵在於包含以下峰中之至少六者之X射線粉末繞射圖：5.0、8.3、10.0、14.4、15.6、16.6、17.1、18.0、18.4、19.4、21.7、23.3、23.7、25.1及31.2 °2θ, 各自 ± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式I之特徵在於包含以下峰中之至少八者之X射線粉末繞射圖：5.0、8.3、10.0、14.4、15.6、16.6、17.1、18.0、18.4、19.4、21.7、23.3、23.7、25.1及31.2 °2θ, 各自 ± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式I之特徵在於包含以下峰中之每一者之X射線粉末繞射圖：5.0、8.3、10.0、14.4、15.6、16.6、17.1、18.0、18.4、19.4、21.7、23.3、23.7、25.1及31.2 °2θ, 各自 ± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式I之特徵在於圖1中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0128】在另一實施例中，提供一種製備化合物I型式I之方法。在一個實施例中，製備化合物I型式I之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I型式II (亦稱為「化合物I B型」或「化合物I游離鹼B型」)

【0129】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之結晶型式(化合物I型式II)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：13.2、18.7及22.0 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射測定。在一個實施例中，化合物I

型式II之繞射圖進一步包含在8.6、10.0及16.5 °2θ ± 0.2 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0130】 在一個實施例中，化合物I型式II之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：8.6、10.0、11.7、13.2、14.0、14.8、15.9、16.0、16.5、17.1、18.7、18.8、22.0、23.0及27.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式II之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：8.6、10.0、11.7、13.2、14.0、14.8、15.9、16.0、16.5、17.1、18.7、18.8、22.0、23.0及27.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式II之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：8.6、10.0、11.7、13.2、14.0、14.8、15.9、16.0、16.5、17.1、18.7、18.8、22.0、23.0及27.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式II之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：8.6、10.0、11.7、13.2、14.0、14.8、15.9、16.0、16.5、17.1、18.7、18.8、22.0、23.0及27.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式II之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：8.6、10.0、11.7、13.2、14.0、14.8、15.9、16.0、16.5、17.1、18.7、18.8、22.0、23.0及27.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式I之特徵在於圖2中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0131】 在另一實施例中，提供一種製備化合物I型式II之方法。在一個實施例中，製備化合物I型式II之方法如本文所提供之實例中所描述。

c.化合物I C型

【0132】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之結晶型式(化合物I C型)，其特徵在於圖64A中大體上展示之X射線粉末繞射圖。

【0133】 在另一實施例中，提供一種製備化合物I C型之方法。在一個實施例中，製備化合物I C型之方法如本文所提供之實例中所描述。

d.化合物I D型

【0134】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之結晶型式(化合物I D型)，其特徵在於圖65A中大體上展示之X射線粉末繞射圖。

【0135】 在另一實施例中，提供一種製備化合物I D型之方法。在一個實施例中，製備化合物I D型之方法如本文所提供之實例中所描述。

e.化合物I E型

【0136】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之結晶型式(化合物I E型)，其特徵在於圖65A中大體上展示之X射線粉末繞射圖。

【0137】 在另一實施例中，提供一種製備化合物I E型之方法。在一個實施例中，製備化合物I E型之方法如本文所提供之實例中所描述。

賽度替尼鹽

鹽酸鹽

a.化合物I鹽酸鹽型式I

【0138】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之鹽酸鹽之結晶型式(化合物I鹽酸鹽型式I，在本文中亦稱為化合物I單鹽酸鹽型式I)，其特徵在於包含以下

峰之X射線粉末繞射圖：8.7、15.9及20.0 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式I之繞射圖進一步包含在11.5、22.5及25.5 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0139】 在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：4.3、8.0、8.6、8.7、11.5、15.3、15.9、17.3、18.1、20.0、21.7、22.5、25.0、25.5及28.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：4.3、8.0、8.6、8.7、11.5、15.3、15.9、17.3、18.1、20.0、21.7、22.5、25.0、25.5及28.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：4.3、8.0、8.6、8.7、11.5、15.3、15.9、17.3、18.1、20.0、21.7、22.5、25.0、25.5及28.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：4.3、8.0、8.6、8.7、11.5、15.3、15.9、17.3、18.1、20.0、21.7、22.5、25.0、25.5及28.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：4.3、8.0、8.6、8.7、11.5、15.3、15.9、17.3、18.1、20.0、21.7、22.5、25.0、25.5及28.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式I之特徵在於圖3中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0140】 在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式I以水合型式表徵。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式I以單水合物型式表徵。

【0141】在另一實施例中，提供一種製備化合物I鹽酸鹽型式I之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I游離鹼與鹽酸在溶劑中接觸。在一個實施例中，該溶劑包含以下中之一或多者：DMSO、DMF、3-Me-1-BuOH、n-BuOAc、甲苯、水、IPA、EtOH及THF。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於溶劑(諸如DMSO)中之溶液與鹽酸及溶劑，諸如DMF、3-Me-1-BuOH、n-BuOAc、甲苯、水、IPA、EtOH或THF接觸，藉此形成化合物I鹽酸鹽型式I。在一個實施例中，製備化合物I鹽酸鹽型式I之方法如本文所提供之實例中所描述。

【0142】在某些實施例中，化合物I鹽酸鹽型式I相比於本文所描述之化合物I游離鹼或其其他鹽或固體型式具有一或多個改善之特性。此等改善之特性可包括：增加之可溶性、增加之分解、增加之生物可用性、增加之劑量反應、降低之吸濕性、更加需要之形態及類似特性。

b.化合物I鹽酸鹽型式II

【0143】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之鹽酸鹽之結晶型式(化合物I鹽酸鹽型式II，在本文中亦稱為化合物I單鹽酸鹽型式II)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：9.6、16.8及23.3 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式II之繞射圖進一步包含在18.1、20.9及21.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0144】在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：8.8、9.6、10.2、11.5、13.1、14.0、16.8、17.6、18.1、18.9、20.1、20.9、21.7、23.3及31.2 °2θ，各

自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：8.8、9.6、10.2、11.5、13.1、14.0、16.8、17.6、18.1、18.9、20.1、20.9、21.7、23.3及31.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：8.8、9.6、10.2、11.5、13.1、14.0、16.8、17.6、18.1、18.9、20.1、20.9、21.7、23.3及31.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：8.8、9.6、10.2、11.5、13.1、14.0、16.8、17.6、18.1、18.9、20.1、20.9、21.7、23.3及31.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：8.8、9.6、10.2、11.5、13.1、14.0、16.8、17.6、18.1、18.9、20.1、20.9、21.7、23.3及31.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式II之特徵在於圖4中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0145】 在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式II以無水型式表徵。

【0146】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I鹽酸鹽型式II之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與鹽酸及乙腈接觸，藉此形成化合物I鹽酸鹽型式II。在一個實施例中，製備化合物I鹽酸鹽型式II之方法如本文所提供之實例中所描述。

c.化合物I鹽酸鹽B型

【0147】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之鹽酸鹽之結晶型式(化合物I鹽酸鹽B型)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：7.9、19.6及13.3

°2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽B型之繞射圖進一步包含在22.5、17.2及9.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0148】 在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽B型之特徵在於圖63A中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0149】 在一個實施例中，製備化合物I鹽酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

d.化合物I雙鹽酸鹽型式I

【0150】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之雙氫氯酸鹽之結晶型式(化合物I雙鹽酸鹽型式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：10.1、19.4及20.9 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I雙鹽酸鹽型式I之繞射圖進一步包含在13.1、19.6及23.6 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0151】 在一個實施例中，化合物I雙鹽酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：9.7、10.1、11.8、13.1、15.3、17.7、18.2、19.1、19.4、19.6、20.9、23.6、24.7、26.0及27.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I雙鹽酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：9.7、10.1、11.8、13.1、15.3、17.7、18.2、19.1、19.4、19.6、20.9、23.6、24.7、26.0及27.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I雙鹽酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：9.7、10.1、11.8、13.1、15.3、17.7、18.2、19.1、19.4、19.6、20.9、23.6、24.7、26.0及

27.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I雙鹽酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：9.7、10.1、11.8、13.1、15.3、17.7、18.2、19.1、19.4、19.6、20.9、23.6、24.7、26.0及27.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I雙鹽酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：9.7、10.1、11.8、13.1、15.3、17.7、18.2、19.1、19.4、19.6、20.9、23.6、24.7、26.0及27.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I雙鹽酸鹽型式I之特徵在於圖5中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0152】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I雙鹽酸鹽型式I之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與乙腈在室溫下接觸，之後添加含無水鹽酸之THF，藉此形成化合物I雙鹽酸鹽型式I。可替代地，在另一實施例中，此方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與乙腈在室溫下接觸，之後添加含鹽酸水溶液之THF，藉此形成化合物I雙鹽酸鹽型式I。

e.非晶形化合物I鹽酸鹽

【0153】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之鹽酸鹽之非晶型式(非晶形化合物I鹽酸鹽)，其特徵在於如圖6中大體上展示之X射線粉末。非晶形化合物I鹽酸鹽之X射線粉末繞射圖亦顯示存在最小量之化合物I鹽酸鹽型式I。

【0154】 在一個實施例中，提供一種製備非晶形化合物I鹽酸鹽之方法。舉例而言，在一個實施例中，非晶形化合物I鹽酸鹽經由凍乾包含化合物I鹽酸鹽型式I、水及THF之溶液形成。

乙磺酸鹽

a.化合物I乙磺酸鹽型式I

【0155】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙磺酸鹽之結晶型式(化合物I乙磺酸鹽型式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：5.6、20.2及23.5 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I乙磺酸鹽型式I之繞射圖進一步包含在7.2、16.8及17.5 °2θ，各自±0.2°2θ處之一或多個峰。

【0156】在一個實施例中，化合物I乙磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：5.6、7.2、9.9、13.6、15.8、16.8、17.5、18.2、18.7、20.2、21.8、22.3、23.5、24.2及29.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：5.6、7.2、9.9、13.6、15.8、16.8、17.5、18.2、18.7、20.2、21.8、22.3、23.5、24.2及29.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：5.6、7.2、9.9、13.6、15.8、16.8、17.5、18.2、18.7、20.2、21.8、22.3、23.5、24.2及29.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：5.6、7.2、9.9、13.6、15.8、16.8、17.5、18.2、18.7、20.2、21.8、22.3、23.5、24.2及29.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：5.6、7.2、9.9、13.6、15.8、16.8、17.5、18.2、18.7、20.2、21.8、22.3、23.5、24.2及29.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式I之特徵在於圖7中大體上展

示之完整X射線粉末繞射圖。

【0157】在一個實施例中，提供一種製備化合物I乙磺酸鹽型式I之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I在DMSO中之溶液與甲磺酸及溶劑(諸如3-Me-1-BuOH、n-BuOAc、甲苯、水、IPA、乙腈、MEK、EtOH或THF)接觸，藉此形成化合物I乙磺酸鹽型式I。在一個實施例中，用於製備化合物I乙磺酸鹽型式I之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I乙磺酸鹽A型

【0158】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙磺酸鹽之結晶型式(化合物I乙磺酸鹽A型)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：7.5、18.1及14.9 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I乙磺酸鹽A型之繞射圖進一步包含在15.9、16.2及24.6 °2θ ± 0.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0159】在另一實施例中，提供一種製備化合物I乙磺酸鹽A型之方法。在一個實施例中，用於製備化合物I乙磺酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

乙二磺酸鹽

a.化合物I乙二磺酸鹽型式I

【0160】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙二磺酸鹽之結晶型式(化合物I乙二磺酸鹽型式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：17.0、17.7及19.3 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。

在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式I之繞射圖進一步包含在10.4、18.3及22.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0161】 在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：5.2、6.8、7.2、9.6、10.4、10.6、15.7、15.9、16.5、17.0、17.7、18.3、18.6、19.3、21.4及22.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：5.2、6.8、7.2、9.6、10.4、10.6、15.7、15.9、16.5、17.0、17.7、18.3、18.6、19.3、21.4及22.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：5.2、6.8、7.2、9.6、10.4、10.6、15.7、15.9、16.5、17.0、17.7、18.3、18.6、19.3、21.4及22.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：5.2、6.8、7.2、9.6、10.4、10.6、15.7、15.9、16.5、17.0、17.7、18.3、18.6、19.3、21.4及22.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：5.2、6.8、7.2、9.6、10.4、10.6、15.7、15.9、16.5、17.0、17.7、18.3、18.6、19.3、21.4及22.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式I之特徵在於圖8中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0162】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I乙二磺酸鹽型式I之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與乙烷1,2-二磺酸及溶劑(諸如3-Me-1-BuOH或IPA)接觸，藉此形成化合

物I乙二磺酸鹽型式I。在一個實施例中，製備化合物I乙二磺酸鹽型式I之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I乙二磺酸鹽型式II

【0163】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙二磺酸鹽之結晶型式(化合物I乙二磺酸鹽型式II)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：9.1、17.8及18.6 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式I之繞射圖進一步包含在13.7、19.5及20.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0164】 在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：7.9、8.2、9.1、10.1、13.7、16.5、16.9、17.8、18.4、18.6、19.5、20.1、22.1及23.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：7.9、8.2、9.1、10.1、13.7、16.5、16.9、17.8、18.4、18.6、19.5、20.1、22.1及23.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：7.9、8.2、9.1、10.1、13.7、16.5、16.9、17.8、18.4、18.6、19.5、20.1、22.1及23.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：7.9、8.2、9.1、10.1、13.7、16.5、16.9、17.8、18.4、18.6、19.5、20.1、22.1及23.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：7.9、8.2、9.1、10.1、13.7、

16.5、16.9、17.8、18.4、18.6、19.5、20.1、22.1及23.6 °2θ，各自±0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式I之特徵在於圖9中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0165】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I乙二磺酸鹽型式II之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與乙烷1,2-二磺酸及溶劑(諸如n-BuOAc、甲苯、MEK、EtOH或THF)接觸，藉此形成化合物I乙二磺酸鹽型式II。在一個實施例中，製備化合物I乙二磺酸鹽型式II之方法如本文所提供之實例中所描述。

c.化合物I乙二磺酸鹽型式III

【0166】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙二磺酸鹽之結晶型式(化合物I乙二磺酸鹽型式III)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：4.1、16.3及21.8 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式III之繞射圖進一步包含在8.2、13.1及17.0 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0167】 在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：4.1、8.2、8.4、10.3、12.3、13.1、16.3、17.0、17.3、18.4、18.6、21.7、22.9及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：4.1、8.2、8.4、10.3、12.3、13.1、16.3、17.0、17.3、18.4、18.6、21.7、22.9及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：4.1、8.2、8.4、10.3、

12.3、13.1、16.3、17.0、17.3、18.4、18.6、21.7、22.9及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：4.1、8.2、8.4、10.3、12.3、13.1、16.3、17.0、17.3、18.4、18.6、21.7、22.9及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：4.1、8.2、8.4、10.3、12.3、13.1、16.3、17.0、17.3、18.4、18.6、21.7、22.9及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式III之特徵在於圖10中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0168】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I乙二磺酸鹽型式III之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與乙烷1,2-二磺酸及水接觸，藉此形成化合物I乙二磺酸鹽型式III。在一個實施例中，製備化合物I乙二磺酸鹽型式III之方法如本文所提供之實例中所描述。

d.化合物I乙二磺酸鹽型式IV

【0169】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙二磺酸鹽之結晶型式(化合物I乙二磺酸鹽型式IV)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：3.4、10.1及20.1 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式IV之繞射圖進一步包含在16.8、19.5及22.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0170】 在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：3.4、5.5、8.2、10.1、

11.4、13.5、16.8、18.6、19.5、20.1、22.8、23.3及26.0 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：3.4、5.5、8.2、10.1、11.4、13.5、16.8、18.6、19.5、20.1、22.8、23.3及26.0 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：3.4、5.5、8.2、10.1、11.4、13.5、16.8、18.6、19.5、20.1、22.8、23.3及26.0 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：3.4、5.5、8.2、10.1、11.4、13.5、16.8、18.6、19.5、20.1、22.8、23.3及26.0 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：3.4、5.5、8.2、10.1、11.4、13.5、16.8、18.6、19.5、20.1、22.8、23.3及26.0 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽型式IV之特徵在於圖11中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0171】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I乙二磺酸鹽型式IV之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與乙烷1,2-二磺酸及乙腈接觸，藉此形成化合物I乙二磺酸鹽型式IV。在一個實施例中，製備化合物I乙二磺酸鹽型式IV之方法如本文所提供之實例中所描述。

e.化合物I乙二磺酸鹽A型

【0172】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙二磺酸鹽之結晶型式(化合物I

乙二磺酸鹽A型)。

【0173】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I乙二磺酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I乙二磺酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

f.化合物I乙二磺酸鹽B型

【0174】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙二磺酸鹽之結晶型式(化合物I乙二磺酸鹽B型)。

【0175】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I乙二磺酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I乙二磺酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

g.化合物I乙二磺酸鹽C型

【0176】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙二磺酸鹽之結晶型式(化合物I乙二磺酸鹽C型)。

【0177】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I乙二磺酸鹽C型之方法。在一個實施例中，製備化合物I乙二磺酸鹽C型之方法如本文所提供之實例中所描述。

h.化合物I乙二磺酸鹽D型

【0178】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙二磺酸鹽之結晶型式(化合物I乙二磺酸鹽D型)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：14.7、24.5及19.1 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。

在一個實施例中，化合物I乙二磺酸鹽D型之繞射圖進一步包含在10.7、22.8及20.7 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0179】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I乙二磺酸鹽D型之方法。在一個實施例中，製備化合物I乙二磺酸鹽D型之方法如本文所提供之實例中所描述。

甲磺酸鹽

a.化合物I甲磺酸鹽型式I

【0180】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲磺酸鹽型式I)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：4.0、8.0及18.7 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式I之繞射圖進一步包含在5.5、17.3及20.0 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0181】 在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：4.0、5.5、8.0、16.0、17.3、18.7、20.0、21.9、23.0、23.8及24.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：4.0、5.5、8.0、16.0、17.3、18.7、20.0、21.9、23.0、23.8及24.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：4.0、5.5、8.0、16.0、17.3、18.7、20.0、21.9、23.0、23.8及24.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少八個的X射線粉末繞射圖：4.0、5.5、8.0、16.0、17.3、18.7、

20.0、21.9、23.0、23.8及24.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：4.0、5.5、8.0、16.0、17.3、18.7、20.0、21.9、23.0、23.8及24.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I型式I之特徵在於圖12中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0182】在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲磺酸鹽型式I之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與甲烷磺酸及IPA接觸，藉此形成化合物I甲磺酸鹽型式I。在一個實施例中，製備化合物I甲磺酸鹽型式I之方法如本文所提供之實例所描述。

b.化合物I甲磺酸鹽型式II

【0183】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲磺酸鹽型式II)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：4.0、8.0及18.7 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式II之繞射圖進一步包含在12.0、20.0及23.8 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0184】在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：4.0、5.5、8.0、12.0、16.0、17.3、18.5、18.7、20.0、22.0、23.0、23.8、24.5、26.1、26.4及27.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：4.0、5.5、8.0、12.0、16.0、17.3、18.5、18.7、20.0、22.0、23.0、23.8、24.5、26.1、26.4及27.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式II之特

徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：4.0、5.5、8.0、12.0、16.0、17.3、18.5、18.7、20.0、22.0、23.0、23.8、24.5、26.1、26.4及27.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：4.0、5.5、8.0、12.0、16.0、17.3、18.5、18.7、20.0、22.0、23.0、23.8、24.5、26.1、26.4及27.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：4.0、5.5、8.0、12.0、16.0、17.3、18.5、18.7、20.0、22.0、23.0、23.8、24.5、26.1、26.4及27.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式II之特徵在於圖13中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0185】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲磺酸鹽型式II之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與甲烷磺酸及溶劑(諸如DMF、3-Me-1-BuOH、n-BuOH、甲苯、水、乙腈、MEK、EtOH或THF)接觸，藉此形成化合物I甲磺酸鹽型式I。在一個實施例中，製備化合物I甲磺酸鹽型式II之方法如本文所提供之實例所描述。

c.化合物I甲磺酸鹽型式III

【0186】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲磺酸鹽型式III)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：4.0、8.0及18.5 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式III之繞射圖進一步包含在18.7、20.1及23.9 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0187】在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：4.0、8.0、9.0、12.0、14.1、16.0、16.5、17.3、18.5、18.7、20.1、22.0、23.0、23.9、24.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：4.0、8.0、9.0、12.0、14.1、16.0、16.5、17.3、18.5、18.7、20.1、22.0、23.0、23.9及24.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：4.0、8.0、9.0、12.0、14.1、16.0、16.5、17.3、18.5、18.7、20.1、22.0、23.0、23.9、24.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：4.0、8.0、9.0、12.0、14.1、16.0、16.5、17.3、18.5、18.7、20.1、22.0、23.0、23.9、24.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：4.0、8.0、9.0、12.0、14.1、16.0、16.5、17.3、18.5、18.7、20.1、22.0、23.0、23.9、24.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽型式III之特徵在於圖14中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0188】在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲磺酸鹽型式III之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式III於DMSO中之溶液與甲烷磺酸及溶劑(諸如乙醇或EtOAc)接觸，藉此形成化合物I甲磺酸鹽型式III。在一個實施例中，製備化合物I甲磺酸鹽型式III之方法如本文所提供之實例所描述。

d.化合物I雙甲磺酸鹽型式I

【0189】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之雙甲磺酸鹽之結晶型式(化合物I雙甲磺酸鹽型式I)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：10.1、18.0及20.0 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I雙甲磺酸鹽型式I之繞射圖進一步包含在7.9、9.7及17.1 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0190】 在一個實施例中，化合物I雙甲磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：5.0、6.4、6.9、7.9、9.0、9.7、10.1、17.1、18.0、18.5、19.5、20.0、20.2、21.1及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I雙甲磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：5.0、6.4、6.9、7.9、9.0、9.7、10.1、17.1、18.0、18.5、19.5、20.0、20.2、21.1及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I雙甲磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：5.0、6.4、6.9、7.9、9.0、9.7、10.1、17.1、18.0、18.5、19.5、20.0、20.2、21.1及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I雙甲磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少八者之X射線粉末繞射圖：5.0、6.4、6.9、7.9、9.0、9.7、10.1、17.1、18.0、18.5、19.5、20.0、20.2、21.1及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I雙甲磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：5.0、6.4、6.9、7.9、9.0、9.7、10.1、17.1、18.0、18.5、19.5、20.0、20.2、21.1及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I雙甲磺酸鹽型式I之特徵在於圖15中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0191】在一個實施例中，提供一種製備化合物I雙甲磺酸鹽型式I之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與甲烷磺酸及溶劑(諸如EtOH、EtOAc及乙醇)接觸，藉此形成化合物I雙甲磺酸鹽型式I。在一個實施例中，製備化合物I雙甲磺酸鹽型式I之方法如本文所提供之實例中所描述。

e.化合物I甲磺酸鹽A型

【0192】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲磺酸鹽A型)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：16.0、16.4及16.7 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲磺酸鹽A型之繞射圖進一步包含在24.2、8.1及18.3 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0193】在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲磺酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I甲磺酸鹽A型之方法如本文所提供之實例所描述。

f.化合物I甲磺酸鹽B型

【0194】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲磺酸鹽B型)。

【0195】在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲磺酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I甲磺酸鹽B型之方法如本文所提供之實例所描述。

萘二磺酸鹽

a.化合物I萘二磺酸鹽型式I

【0196】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之萘二磺酸鹽之結晶型式(化合物I萘二磺酸鹽型式I)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：11.7、19.3及22.3 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式I之繞射圖進一步包含在5.4、15.6及23.0 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0197】在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：5.4、6.0、11.4、11.7、12.0、15.6、16.5、16.9、17.6、18.7、19.1、19.3、22.3、23.1及24.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：5.4、6.0、11.4、11.7、12.0、15.6、16.5、16.9、17.6、18.7、19.1、19.3、22.3、23.1及24.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：5.4、6.0、11.4、11.7、12.0、15.6、16.5、16.9、17.6、18.7、19.1、19.3、22.3、23.1及24.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：5.4、6.0、11.4、11.7、12.0、15.6、16.5、16.9、17.6、18.7、19.1、19.3、22.3、23.1及24.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：5.4、6.0、11.4、11.7、12.0、15.6、16.5、16.9、17.6、18.7、19.1、19.3、22.3、23.1及24.5 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型

式I之特徵在於圖16中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0198】 在另一實施例中，提供製備化合物I萘二磺酸鹽型式I之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與萘二磺酸鹽及溶劑(諸如DMF、n-BuOH或EtOH)接觸，藉此形成化合物I萘二磺酸鹽型式I。在一個實施例中，製備化合物I萘二磺酸鹽型式I之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I萘二磺酸鹽型式II

【0199】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之萘二磺酸鹽之結晶型式(化合物I萘二磺酸鹽型式II)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：7.2、9.4及11.3 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式II之繞射圖進一步包含在15.9、17.9、20.6及20.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0200】 在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：7.2、9.4、11.3、15.9、17.9、19.2、20.1、20.6、20.8、22.7及27.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：7.2、9.4、11.3、15.9、17.9、19.2、20.1、20.6、20.8、22.7及27.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：7.2、9.4、11.3、15.9、17.9、19.2、20.1、20.6、20.8、22.7及27.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：7.2、9.4、11.3、

15.9、17.9、19.2、20.1、20.6、20.8、22.7及27.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：7.2、9.4、11.3、15.9、17.9、19.2、20.1、20.6、20.8、22.7及27.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式II之特徵在於圖17中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0201】 在一個實施例中，提供製備化合物I萘二磺酸鹽型式II之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與萘二磺酸鹽酸及溶劑(諸如乙腈、MEK或THF)接觸，藉此形成化合物I萘二磺酸鹽型式II。在一個實施例中，製備化合物I萘二磺酸鹽型式II之方法如本文所提供之實例中所描述。

c.化合物I萘二磺酸鹽型式III

【0202】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之萘二磺酸鹽之結晶型式(化合物I萘二磺酸鹽型式III)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：13.4、16.9及19.2 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式III之繞射圖進一步包含在8.9、16.0及21.4 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0203】 在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：8.9、9.9、11.6、13.4、14.7、16.0、16.9、17.5、17.8、19.0、19.2、19.6、20.2、21.1、21.4、22.0及22.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：8.9、

9.9、11.6、13.4、14.7、16.0、16.9、17.5、17.8、19.0、19.2、19.6、20.2、21.1、21.4、22.0及22.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：8.9、9.9、11.6、13.4、14.7、16.0、16.9、17.5、17.8、19.0、19.2、19.6、20.2、21.1、21.4、22.0及22.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：8.9、9.9、11.6、13.4、14.7、16.0、16.9、17.5、17.8、19.0、19.2、19.6、20.2、21.1、21.4、22.0及22.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：8.9、9.9、11.6、13.4、14.7、16.0、16.9、17.5、17.8、19.0、19.2、19.6、20.2、21.1、21.4、22.0及22.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式III之特徵在於圖18中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0204】 在一個實施例中，提供製備化合物I萘二磺酸鹽型式III之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與萘二磺酸鹽酸及溶劑(諸如甲苯3、Me-1BuOH或IPA)接觸，藉此形成化合物I萘二磺酸鹽型式III。在一個實施例中，製備化合物I萘二磺酸鹽型式III之方法如本文所提供之實例中所描述。

d.化合物I萘二磺酸鹽型式IV

【0205】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之萘二磺酸鹽之結晶型式(化合物I萘二磺酸鹽型式IV)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：6.1、12.1及15.0 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測

定。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式IV之繞射圖進一步包含在13.8、14.0及17.7 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0206】 在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：6.1、12.1、13.8、14.0、15.0、16.3、17.0、17.7、18.6、20.2、20.8、21.1、23.4及24.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：6.1、12.1、13.8、14.0、15.0、16.3、17.0、17.7、18.6、20.2、20.8、21.1、23.4及24.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：6.1、12.1、13.8、14.0、15.0、16.3、17.0、17.7、18.6、20.2、20.8、21.1、23.4及24.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：6.1、12.1、13.8、14.0、15.0、16.3、17.0、17.7、18.6、20.2、20.8、21.1、23.4及24.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：6.1、12.1、13.8、14.0、15.0、16.3、17.0、17.7、18.6、20.2、20.8、21.1、23.4及24.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽型式IV之特徵在於圖19中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0207】 在一個實施例中，提供製備化合物I萘二磺酸鹽型式IV之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與萘二磺酸鹽酸及水接觸，藉此形成化合物I萘二磺酸鹽型式IV。在一個實施例中，製備化合物I萘二磺酸鹽型式IV之方法如本文所提供之實例中所

描述。

e.化合物I萘二磺酸鹽A型

【0208】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之萘二磺酸鹽之結晶型式(化合物I萘二磺酸鹽A型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：21.9、17.3及13.7 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I萘二磺酸鹽A型之繞射圖進一步包含在20.1、16.4及9.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0209】 在另一實施例中，提供製備化合物I萘二磺酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I萘二磺酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

硫酸鹽

a.化合物I硫酸鹽型式I

【0210】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之硫酸鹽之結晶型式(化合物I硫酸鹽型式I)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：4.0、8.0及20.6 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式I之繞射圖進一步包含在10.1、16.1及22.6 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0211】 在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：3.1、4.0、8.0、9.4、10.1、13.5、16.1、17.1、19.0、20.6、22.6及27.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X

射線粉末繞射圖：3.1、4.0、8.0、9.4、10.1、13.5、16.1、17.1、19.0、20.6、22.6及27.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：3.1、4.0、8.0、9.4、10.1、13.5、16.1、17.1、19.0、20.6、22.6及27.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少八個的X射線粉末繞射圖：3.1、4.0、8.0、9.4、10.1、13.5、16.1、17.1、19.0、20.6、22.6及27.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：3.1、4.0、8.0、9.4、10.1、13.5、16.1、17.1、19.0、20.6、22.6及27.1 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式I之特徵在於圖20中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0212】 在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式I以水合型式表徵。

【0213】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I硫酸鹽型式I之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與硫酸及溶劑(諸如DMF、甲苯、IPA、乙腈、MEK或THF)接觸，藉此形成化合物I硫酸鹽型式I。在一個實施例中，製備化合物I硫酸鹽型式I之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I硫酸鹽型式II

【0214】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之硫酸鹽之結晶型式(化合物I硫酸鹽型式II)，其特徵在於包含以下峰之X射線粉末繞射圖：8.7、16.7及22.9 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式II之繞射圖進一步包含在16.9、18.0及20.5 °2θ，

各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0215】 在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：4.3、7.8、8.7、9.0、9.9、11.4、12.8、13.3、16.7、16.9、17.4、18.0、18.2、18.7、18.9、20.5、22.9及 25.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：4.3、7.8、8.7、9.0、9.9、11.4、12.8、13.3、16.7、16.9、17.4、18.0、18.2、18.7、18.9、20.5、22.9及 25.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：4.3、7.8、8.7、9.0、9.9、11.4、12.8、13.3、16.7、16.9、17.4、18.0、18.2、18.7、18.9、20.5、22.9及 25.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：4.3、7.8、8.7、9.0、9.9、11.4、12.8、13.3、16.7、16.9、17.4、18.0、18.2、18.7、18.9、20.5、22.9及 25.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：4.3、7.8、8.7、9.0、9.9、11.4、12.8、13.3、16.7、16.9、17.4、18.0、18.2、18.7、18.9、20.5、22.9及 25.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式I之特徵在於圖21中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0216】 在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式II以水合型式表徵。

【0217】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I硫酸鹽型式II之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與硫酸及水接觸，藉此形成化合物I硫酸鹽型式II。在一個實施例中，製備化

合物I硫酸鹽型式II之方法如本文所提供之實例中所描述。

c.化合物I硫酸鹽型式III

【0218】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之硫酸鹽之結晶型式(化合物I硫酸鹽型式III)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：13.4、16.7及18.3 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式III之繞射圖進一步包含在11.6、19.7及24.6 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0219】 在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：5.5、9.2、11.6、11.9、13.4、14.1、16.4、16.7、17.1、18.3、18.7、19.7、22.0及24.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：5.5、9.2、11.6、11.9、13.4、14.1、16.4、16.7、17.1、18.3、18.7、19.7、22.0及24.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：5.5、9.2、11.6、11.9、13.4、14.1、16.4、16.7、17.1、18.3、18.7、19.7、22.0及24.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：5.5、9.2、11.6、11.9、13.4、14.1、16.4、16.7、17.1、18.3、18.7、19.7、22.0及24.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I硫酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：5.5、9.2、11.6、11.9、13.4、14.1、16.4、16.7、17.1、18.3、18.7、19.7、22.0及24.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，

化合物I硫酸鹽型式III之特徵在於圖22中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0220】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I硫酸鹽型式III之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與硫酸及溶劑(諸如n-BuOAc或EtOH)接觸，藉此形成化合物I硫酸鹽型式III。在一個實施例中，製備化合物I硫酸鹽型式III之方法如本文所提供之實例中所描述。

d.化合物I硫酸鹽A型

【0221】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之硫酸鹽之結晶型式(化合物I硫酸鹽A型)。

【0222】 在一個實施例中，製備化合物I硫酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

e.化合物I硫酸鹽B型

【0223】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之硫酸鹽之結晶型式(化合物I硫酸鹽B型)。

【0224】 在一個實施例中，製備化合物I硫酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

f.化合物I硫酸鹽C型

【0225】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之硫酸鹽之結晶型式(化合物I硫酸鹽C型)。

【0226】 在一個實施例中，製備化合物I硫酸鹽C型之方法如本文所提供之實例中所描述。

甲苯磺酸鹽

a.化合物I甲苯磺酸鹽型式I

【0227】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽型式I)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：17.5、19.1及20.7 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式I之繞射圖進一步包含在18.1、24.0及24.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0228】 在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：9.3、13.5、15.9、16.4、17.5、18.1、19.1、20.7、24.0、24.2及24.7 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：9.3、13.5、15.9、16.4、17.5、18.1、19.1、20.7、24.0、24.2及24.7 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：9.3、13.5、15.9、16.4、17.5、18.1、19.1、20.7、24.0、24.2及24.7 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：9.3、13.5、15.9、16.4、17.5、18.1、19.1、20.7、24.0、24.2及24.7 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式I之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：9.3、13.5、15.9、16.4、17.5、

18.1、19.1、20.7、24.0、24.2及24.7 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式I之特徵在於圖23中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0229】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽型式I之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與對甲苯基磺酸及溶劑(諸如n-BuOAc或MEK)接觸，藉此形成化合物I甲苯磺酸鹽型式I。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽型式I之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I甲苯磺酸鹽型式II

【0230】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽型式II)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：5.7、17.6及19.9 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式II之繞射圖進一步包含在14.4、18.2及20.6 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0231】 在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：5.7、9.3、14.4、15.9、17.3、17.6、18.2、18.8、19.9、20.6、22.7及24.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：5.7、9.3、14.4、15.9、17.3、17.6、18.2、18.8、19.9、20.6、22.7及24.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：5.7、9.3、14.4、15.9、17.3、17.6、18.2、18.8、

19.9、20.6、22.7及24.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：5.7、9.3、14.4、15.9、17.3、17.6、18.2、18.8、19.9、20.6、22.7及24.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式II之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：5.7、9.3、14.4、15.9、17.3、17.6、18.2、18.8、19.9、20.6、22.7及24.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式II之特徵在於圖24中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0232】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽型式II之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與對甲苯基磺酸及溶劑(諸如IPA或乙腈)接觸，藉此形成化合物I甲苯磺酸鹽型式II。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽型式II之方法如本文所提供之實例中所描述。

c.化合物I甲苯磺酸鹽型式III

【0233】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽型式III)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：9.9、16.2及19.5 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式III之繞射圖進一步包含在7.8、22.2及24.3 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0234】 在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：7.8、9.9、16.2、17.7、19.5、21.2、22.2、24.4及25.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，

化合物I甲苯磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：7.8、9.9、16.2、17.7、19.5、21.2、22.2、24.4及25.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：7.8、9.9、16.2、17.7、19.5、21.2、22.2、24.4及25.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：7.8、9.9、16.2、17.7、19.5、21.2、22.2、24.4及25.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式III之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：7.8、9.9、16.2、17.7、19.5、21.2、22.2、24.4及25.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式III之特徵在於圖25中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0235】在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽型式III之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與對甲苯基磺酸及溶劑(諸如甲苯或THF)接觸，藉此形成化合物I甲苯磺酸鹽型式III。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽型式III之方法如本文所提供之實例中所描述。

d.化合物I甲苯磺酸鹽型式IV

【0236】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽型式IV)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：5.5、17.3及20.0 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之繞射圖進一步包含在

4.7、16.5及19.0 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0237】在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：4.7、5.5、8.5、9.4、13.6、16.5、17.3、19.0、20.0及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：4.7、5.5、8.5、9.4、13.6、16.5、17.3、19.0、20.0及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：4.7、5.5、8.5、9.4、13.6、16.5、17.3、19.0、20.0及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：4.7、5.5、8.5、9.4、13.6、16.5、17.3、19.0、20.0及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：4.7、5.5、8.5、9.4、13.6、16.5、17.3、19.0、20.0及23.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之特徵在於圖26中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0238】在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與對甲苯基磺酸及3-Me-1-BuOH接觸，藉此形成化合物I甲苯磺酸鹽型式IV。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之方法如本文所提供之實例中所描述。

e.化合物I甲苯磺酸鹽型式V

【0239】在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺

醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽型式V)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：4.7、17.9及18.6 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式V之繞射圖進一步包含在6.7、19.4及24.8 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0240】在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式V之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：4.7、6.7、12.6、13.5、14.3、15.5、17.9、18.6、19.4、22.0、23.4及24.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式V之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：4.7、6.7、12.6、13.5、14.3、15.5、17.9、18.6、19.4、22.0、23.4及24.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式V之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：4.7、6.7、12.6、13.5、14.3、15.5、17.9、18.6、19.4、22.0、23.4及24.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式V之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：4.7、6.7、12.6、13.5、14.3、15.5、17.9、18.6、19.4、22.0、23.4及24.8 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式V之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：4.7、6.7、12.6、13.5、14.3、15.5、17.9、18.6、19.4、22.0、23.4及24.8 °2θ，各自±0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式V之特徵在於圖27中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0241】在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽型式V之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液

與對甲苯基磺酸及水接觸，藉此形成化合物I甲苯磺酸鹽型式V。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽型式V之方法如本文所提供之實例中所描述。

f.化合物I甲苯磺酸鹽型式VI

【0242】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽型式VI)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：6.2、16.2及20.3 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VI之繞射圖進一步包含在4.2、17.4及21.2 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0243】 在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VI之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：4.2、6.0、6.2、11.4、15.7、16.2、16.9、17.4、18.0、20.3及21.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VI之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉末繞射圖：4.2、6.0、6.2、11.4、15.7、16.2、16.9、17.4、18.0、20.3及21.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VI之特徵在於包含以下峰中之至少六者的X射線粉末繞射圖：4.2、6.0、6.2、11.4、15.7、16.2、16.9、17.4、18.0、20.3及21.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VI之特徵在於包含以下峰中之至少八者的X射線粉末繞射圖：4.2、6.0、6.2、11.4、15.7、16.2、16.9、17.4、18.0、20.3及21.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VI之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：4.2、6.0、6.2、11.4、15.7、16.2、16.9、

17.4、18.0、20.3及21.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式IV之特徵在於圖28中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0244】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽型式VI之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與對甲苯基磺酸及THF接觸，藉此形成化合物I甲苯磺酸鹽型式VI。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽型式VI之方法如本文所提供之實例中所描述。

g.化合物I甲苯磺酸鹽型式VII

【0245】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽型式VII)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：14.5、18.5及20.2 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VII之繞射圖進一步包含在9.5及19.9 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0246】 在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VII之特徵在於包含以下峰中之至少一者的X射線粉末繞射圖：9.5、14.5、18.5、19.9及20.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VII之特徵在於包含以下峰中之至少兩者的X射線粉末繞射圖：9.5、14.5、18.5、19.9及20.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VII之特徵在於包含以下峰中之至少三者的X射線粉末繞射圖：9.5、14.5、18.5、19.9及20.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VII之特徵在於包含以下峰中之至少四者的X射線粉

末繞射圖：9.5、14.5、18.5、19.9及20.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VII之特徵在於包含以下峰中之每一者的X射線粉末繞射圖：9.5、14.5、18.5、19.9及20.2 °2θ，各自± 0.2 °2θ。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽型式VII之特徵在於圖29中大體上展示之完整X射線粉末繞射圖。

【0247】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽型式VII之方法。在一個實施例中，該方法包含使化合物I型式I於DMSO中之溶液與對甲苯基磺酸及EtOH接觸，藉此形成化合物I甲苯磺酸鹽型式VII。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽型式VII之方法如本文所提供之實例中所描述。

h.化合物I甲苯磺酸鹽A型

【0248】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽A型)。

【0249】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

i.化合物I甲苯磺酸鹽B型

【0250】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽B型)。

【0251】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽B型之方法如本文所提供

之實例中所描述。

j.化合物I甲苯磺酸鹽C型

【0252】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽C型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：7.5、15.0及8.9 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽C型之繞射圖進一步包含在9.5、17.2及11.4 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0253】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽C型之方法。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽C型之方法如本文所提供之實例中所描述。

k.化合物I甲苯磺酸鹽D型

【0254】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之甲苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I甲苯磺酸鹽D型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：9.2、19.2及6.3 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I甲苯磺酸鹽D型之繞射圖進一步包含在17.2、13.5及12.6 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0255】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I甲苯磺酸鹽D型之方法。在一個實施例中，製備化合物I甲苯磺酸鹽D型之方法如本文所提供之實例中所描述。

乙醇酸鹽

a.化合物I乙醇酸鹽A型

【0256】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之乙醇酸鹽之結晶型式(化合物I乙醇酸鹽A型)。

【0257】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I乙醇酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I乙醇酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

己二酸鹽

a.化合物I己二酸鹽A型

【0258】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之己二酸鹽之結晶型式(化合物I己二酸鹽A型)。

【0259】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I己二酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I己二酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I己二酸鹽B型

【0260】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之己二酸鹽之結晶型式(化合物I己二酸鹽B型)。

【0261】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I己二酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I己二酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

草酸鹽

a.化合物I草酸鹽A型

【0262】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之草酸鹽之結晶型式(化合物I草酸鹽A型)。

【0263】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I草酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I草酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

磷酸鹽

a.化合物I磷酸鹽A型

【0264】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之磷酸鹽之結晶型式(化合物I磷酸鹽A型)。

【0265】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I磷酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I磷酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

馬來酸鹽

a.化合物I馬來酸鹽A型

【0266】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之順丁烯二酸鹽之結晶型式(化合物I馬來酸鹽A型)。

【0267】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I馬來酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I馬來酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

a.化合物I馬來酸鹽B型

【0268】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之順丁烯二酸鹽之結晶型式(化合物I馬來酸鹽B型)。

【0269】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I馬來酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I馬來酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

L-酒石酸鹽

a.化合物I L-酒石酸鹽A型

【0270】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之L-酒石酸鹽之結晶型式(化合物I L-酒石酸鹽A型)。

【0271】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I L-酒石酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I L-酒石酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

富馬酸鹽

a.化合物I富馬酸鹽A型

【0272】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之富馬酸鹽之結晶型式(化合物I富馬酸鹽A型)。

【0273】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I富馬酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I富馬酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

檸檬酸鹽

a.化合物I檸檬酸鹽A型

【0274】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之檸檬酸鹽之結晶型式(化合物I檸檬酸鹽A型)。

【0275】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I檸檬酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I檸檬酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I檸檬酸鹽B型

【0276】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之檸檬酸鹽之結晶型式(化合物I檸檬酸鹽B型)。

【0277】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I檸檬酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I檸檬酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

c.化合物I檸檬酸鹽C型

【0278】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之檸檬酸鹽之結晶型式(化合物I檸檬酸鹽C型)。

【0279】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I檸檬酸鹽C型之方法。在一個實施例中，製備化合物I檸檬酸鹽C型之方法如本文所提供之實例中所描述。

蘋果酸鹽

a.化合物I蘋果酸鹽A型

【0280】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之蘋果酸鹽之結晶型式(化合物I蘋果酸鹽A型)。

【0281】 在一個實施例中，提供一種用於製備化合物I蘋果酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I蘋果酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I蘋果酸鹽B型

【0282】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之蘋果酸鹽之結晶型式(化合物I蘋果酸鹽B型)。

【0283】 在一個實施例中，提供一種用於製備化合物I蘋果酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I蘋果酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

葡糖酸鹽

a.化合物I葡糖酸鹽A型

【0284】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之葡糖酸鹽之結晶型式(化合物I葡糖酸鹽A型)。

【0285】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I葡糖酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I葡糖酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

琥珀酸鹽

a.化合物I琥珀酸鹽A型

【0286】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之琥珀酸鹽之結晶型式(化合物I琥珀酸鹽A型)。

【0287】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I琥珀酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I琥珀酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

丙二酸鹽

a.化合物I丙二酸鹽A型

【0288】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之丙二酸鹽之結晶型式(化合物I丙二酸鹽A型)。

【0289】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I丙二酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I丙二酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

龍膽酸鹽

a.化合物I龍膽酸鹽A型

【0290】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之龍膽酸鹽之結晶型式(化合物I龍膽酸鹽A型)。

【0291】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I龍膽酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I龍膽酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

苯磺酸鹽

a.化合物I苯磺酸鹽A型

【0292】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I苯磺酸鹽D型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：7.4、14.9及15.3 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I苯磺酸鹽A型之繞射圖進一步包含在22.3、23.7及17.6 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0293】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I苯磺酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I苯磺酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I苯磺酸鹽B型

【0294】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之苯磺酸鹽之結晶型式(化合物I苯磺酸鹽B型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：6.0、11.9及6.9 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I苯磺酸鹽B型之繞射圖進一步包含在20.6、25.3及14.9 °2θ，各自± 0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0295】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I苯磺酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I苯磺酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

羥乙磺酸鹽

a.化合物I羥乙磺酸鹽A型

【0296】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺

醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之羥乙磺酸鹽之結晶型式(化合物I羥乙磺酸鹽B型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：15.8、17.9及20.1 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I羥乙磺酸鹽A型之繞射圖進一步包含在12.9、24.5及9.9 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0297】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I羥乙磺酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I羥乙磺酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

萘磺酸鹽

a.化合物I萘磺酸鹽A型

【0298】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之萘磺酸鹽之結晶型式(化合物I苯磺酸鹽A型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：14.4、20.2及7.5 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I萘磺酸鹽A型之繞射圖進一步包含在13.4、8.1及11.1 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0299】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I萘磺酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I萘磺酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I萘磺酸鹽B型

【0300】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之萘磺酸鹽之結晶型式(化合物I苯磺酸鹽B型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：9.0、15.6

及19.7 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I萘磺酸鹽B型之繞射圖進一步包含在5.7、13.4及25.1 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0301】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I萘磺酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I萘磺酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

c.化合物I萘磺酸鹽C型

【0302】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之萘磺酸鹽之結晶型式(化合物I苯磺酸鹽C型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：6.9、13.6及13.3 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I萘磺酸鹽C型之繞射圖進一步包含在20.3、18.0及16.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0303】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I萘磺酸鹽C型之方法。在一個實施例中，製備化合物I萘磺酸鹽C型之方法如本文所提供之實例中所描述。

氯苯硫酸鹽

a.化合物I氯苯硫酸鹽A型

【0304】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之氯苯硫酸鹽之結晶型式(化合物I氯苯硫酸鹽A型)。

【0305】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I氯苯硫酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I氯苯硫酸鹽A型之方法如本文所提供

之實例中所描述。

b.化合物I氯苯硫酸鹽B型

【0306】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之氯苯硫酸鹽之結晶型式(化合物I氯苯硫酸鹽B型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：8.8、18.5及9.5 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I氯苯硫酸鹽B型之繞射圖進一步包含在17.7、4.7及12.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0307】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I氯苯硫酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I氯苯硫酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

樟腦磺酸鹽

a.化合物I樟腦磺酸鹽A型

【0308】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之樟腦磺酸鹽之結晶型式(化合物I樟腦磺酸鹽A型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：5.9、14.3及17.8 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I樟腦磺酸鹽A型之繞射圖進一步包含在11.4、23.0及14.0 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0309】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I樟腦磺酸鹽A型之方法。在一個實施例中，製備化合物I樟腦磺酸鹽A型之方法如本文所提供之實例中所描述。

b.化合物I樟腦磺酸鹽B型

【0310】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之樟腦磺酸鹽之結晶型式(化合物I樟腦磺酸鹽B型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：4.7、14.0及17.2 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I樟腦磺酸鹽B型之繞射圖進一步包含在18.3、19.5及15.9 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0311】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I樟腦磺酸鹽B型之方法。在一個實施例中，製備化合物I樟腦磺酸鹽B型之方法如本文所提供之實例中所描述。

c.化合物I樟腦磺酸鹽C型

【0312】 在一個實施例中，本發明提供4-(環丙胺基)-2-(4-(4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-5-甲醯胺之樟腦磺酸鹽之結晶型式(化合物I樟腦磺酸鹽C型)，其特徵在於包含以下峰之完整X射線粉末繞射圖：13.5、16.8及9.5 °2θ，各自±0.2 °2θ，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定。在一個實施例中，化合物I樟腦磺酸鹽C型之繞射圖進一步包含在19.3、8.0及22.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【0313】 在一個實施例中，提供一種製備化合物I樟腦磺酸鹽C型之方法。在一個實施例中，製備化合物I樟腦磺酸鹽C型之方法如本文所提供之實例中所描述。

3.醫藥組合物及投藥模式

【0314】 如本文所描述之化合物I之型式可以醫藥組合物型式投與。因此，本發明提供包含以下中之一或多者的醫藥組合物：如本文所述之化合物I或其鹽/共結晶體之型式及一或多種醫藥學上可接受之媒劑，諸如載

劑、佐劑及賦形劑。適合之醫藥學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)、穿透增強劑、增溶劑及佐劑。此類組合物以醫藥技術中熟知之方式製備。參見例如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)。醫藥組合物可單獨或與其他治療劑組合投與。

【0315】 一些實施例涉及包含如本文所描述之化合物I之型式之醫藥組合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少75%之化合物I呈如本文所描述之型式。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少75%之化合物I呈型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少75%之化合物I呈型式II。

【0316】 在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少80%之化合物I呈如本文所描述之型式。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少80%之化合物I呈型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少80%之化合物I呈型式II。

【0317】 在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少85%之化合物I呈如本文所描述之型式。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少85%之化合物I呈型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少85%之化合物I呈型式II。

【0318】 在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少90%之化合物I呈如本文所描述之型式。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少90%之化合物I呈型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包

含化合物I，其中至少90%之化合物I呈型式II。

【0319】 在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少95%之化合物I呈如本文所描述之型式。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少95%之化合物I呈型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少95%之化合物I呈型式II。

【0320】 在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少97%之化合物I呈如本文所描述之型式。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少97%之化合物I呈型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少97%之化合物I呈型式II。

【0321】 在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少99%之化合物I呈如本文所描述之型式。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少97%之化合物I呈型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I，其中至少97%之化合物I呈型式II。

【0322】 一些實施例係針對醫藥組合物，其包含呈如本文所述之型式之化合物I的鹽酸鹽。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I鹽酸鹽，其中至少75%之化合物I鹽酸鹽呈如本文所述之型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I鹽酸鹽，其中至少80%之化合物I鹽酸鹽呈如本文所述之型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I鹽酸鹽，其中至少85%之化合物I鹽酸鹽呈如本文所述之型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I鹽酸鹽，其中至少90%之化合物I鹽酸鹽呈如本文所述之型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I鹽酸鹽，其中至少95%之化合物I鹽酸鹽呈如本文所述之型式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I鹽酸鹽，其中至少97%之化合物I鹽酸鹽呈如本文所述之型

式I。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I鹽酸鹽，其中至少99%之化合物I鹽酸鹽呈如本文所述之型式I。

【0323】 一些實施例係針對醫藥組合物，其包含呈如本文所述之非晶型式之化合物I的鹽酸鹽。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I鹽酸鹽，其中至少95%之化合物I鹽酸鹽呈如本文所述之非晶型式。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I鹽酸鹽，其中至少97%之化合物I鹽酸鹽呈如本文所述之非晶型式。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物I鹽酸鹽，其中至少99%之化合物I鹽酸鹽呈如本文所述之非晶型式。

【0324】 一些實施例係針對醫藥組合物，其包含一或多種醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之選自以下的化合物：化合物I型式I、化合物I型式II、化合物I鹽酸鹽型式I、化合物I鹽酸鹽型式II、化合物I雙鹽酸鹽型式I、非晶形化合物I鹽酸鹽、化合物I乙磺酸鹽型式I、化合物I乙二磺酸鹽型式I、化合物I乙二磺酸鹽型式II、化合物I乙二磺酸鹽型式III、化合物I乙二磺酸鹽型式IV、化合物I甲磺酸鹽型式I、化合物I甲磺酸鹽型式II、化合物I甲磺酸鹽型式III、化合物I雙甲磺酸鹽型式I、化合物I萘二磺酸鹽型式I、化合物I萘二磺酸鹽型式II、化合物I萘二磺酸鹽型式III、化合物I萘二磺酸鹽型式IV、化合物I硫酸鹽型式I、化合物I硫酸鹽型式II、化合物I硫酸鹽型式III、化合物I甲苯磺酸鹽型式I、化合物I甲苯磺酸鹽型式II、化合物I甲苯磺酸鹽型式III、化合物I甲苯磺酸鹽型式IV、化合物I甲苯磺酸鹽型式V、化合物I甲苯磺酸鹽型式VI、化合物I甲苯磺酸鹽型式VII、化合物I鹽酸鹽B型、化合物I硫酸鹽A型、化合物I硫酸鹽B型、化合物I硫酸鹽C型、化合物I乙醇酸鹽A型、化合物I己二酸鹽A型、化合物I己二酸鹽B型、化合物I草酸鹽A型、化合物I乙磺酸鹽A型、化合物I磷酸鹽A型、化

合物I馬來酸鹽A型、化合物I馬來酸鹽B型、化合物I L-酒石酸鹽A型、化合物I富馬酸鹽A型、化合物I檸檬酸鹽A型、化合物I檸檬酸鹽B型、化合物I檸檬酸鹽C型、化合物I L-蘋果酸鹽A型、化合物I L-蘋果酸鹽B型、化合物I葡糖酸鹽A型、化合物I琥珀酸鹽A型、化合物I甲苯磺酸鹽A型、化合物I甲苯磺酸鹽B型、化合物I甲苯磺酸鹽C型、化合物I甲苯磺酸鹽D型、化合物I甲磺酸鹽A型、化合物I甲磺酸鹽B型、化合物I丙二酸鹽A型、化合物I龍膽酸鹽A型、化合物I乙二磺酸鹽A型、化合物I乙二磺酸鹽B型、化合物I乙二磺酸鹽C型、化合物I乙二磺酸鹽D型、化合物I苯磺酸鹽A型、化合物I苯磺酸鹽B型、化合物I羥乙磺酸鹽A型、化合物I萘二磺酸鹽A型、化合物I萘磺酸鹽A型、化合物I萘磺酸鹽B型、化合物I萘磺酸鹽C型、化合物I氯苯硫酸鹽A型、化合物I氯苯硫酸鹽B型、化合物I樟腦磺酸鹽A型、化合物I樟腦磺酸鹽B型及化合物I樟腦磺酸鹽C型。

【0325】 一些實施例係針對醫藥組合物，其包含一或多種醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之化合物I鹽酸鹽型式I。

【0326】 本文所描述之醫藥組合物可以單一劑量或多劑量型式提供。適合的劑量型式部分視投藥用途或途徑而定，例如口服、經皮、經黏膜、吸入劑或藉由注射(非經腸)。此類劑型應使得化合物到達標靶細胞。其他因素為此項技術中熟知，且包括考慮因素，諸如毒性及阻礙化合物或組合物發揮其作用的劑型。技術及調配物一般可見於The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (特此以引用之方式併入本文中)中。

【0327】 如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之固體型式)可藉由不同途徑投與，包括靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內、口

服、經黏膜、直腸、經皮或吸入劑。在一些實施例中，如本文所述之化合物可藉由經口投藥投與。對於經口投藥，例如，化合物可調配為習知經口劑型，諸如膠囊、錠劑及液體製劑(諸如糖漿、酏劑及濃滴劑)。

【0328】 對於吸入劑，本文所描述之化合物可調配為乾粉或適合溶液、懸浮液或噴霧劑。粉末及溶液可藉由此項技術中已知之適合添加劑調配。舉例而言，粉末可包括適合粉末基質，諸如乳糖或澱粉，且溶液可包含丙二醇、無菌水、乙醇、氯化鈉及其他添加劑，諸如酸、鹼及緩衝鹽。此類溶液或懸浮液可藉由吸入經由噴霧器、泵、霧化器或噴灑器及其類似物投與。本發明之化合物亦可與其他吸入療法組合使用，例如皮質類固醇，諸如丙酸氟替卡松(fluticasone proprionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、布地奈德(budesonide)及糠酸莫米松(mometasone furoate)；β促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)及福莫特羅(formoterol)；抗膽鹼激導性藥劑，諸如異丙托溴銨(ipratroprium bromide)或噻托銨(tiotropium)；血管擴張劑，諸如曲前列環素(treprostinal)及伊洛前列素(iloprost)；酶，諸如DNAase；治療蛋白；免疫球蛋白抗體；寡核苷酸，諸如單或雙股DNA或RNA、siRNA；抗生素，諸如托普黴素(tobramycin)；蕈毒鹼受體拮抗劑；白三烯拮抗劑；細胞介素拮抗劑；蛋白酶抑制劑；色甘酸鈉；尼德瑞鈉(nedocril sodium)；及色苷酸鈉。

【0329】 經口使用之醫藥製劑可例如藉由組合本文所描述之化合物與固體賦形劑，視情況研磨所得混合物且必要時在添加適合助劑之後加工顆粒之混合物以得到錠劑或糖衣藥丸核心來獲得。適合賦形劑尤其為填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，例如

玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(CMC)及/或聚乙烯吡咯啶酮(PVP：普維酮(povidone))。若需要，則可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

【0330】 糖衣藥丸芯具有適合之包衣。出於此目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有例如阿拉伯膠、滑石、聚乙烯基吡咯啶酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇(PEG)及/或二氧化鈦、塗漆溶液及適合有機溶劑或溶劑混合物。可向錠劑或糖衣藥丸包衣中添加染料或顏料以鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0331】 可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠囊(「膠囊錠」)以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之密封軟膠囊。配合插入膠囊可含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑以及視情況選用之穩定劑混合。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇(PEG)之適合液體中。另外，可添加穩定劑。

【0332】 可替代地，可使用注射(非經腸投與)，例如肌肉內、靜脈內、腹膜內及/或皮下注射。對於注射，本文所描述之化合物可調配於無菌液體溶液中，諸如生理相容緩衝液或溶液，諸如鹽水溶液、漢克氏溶液或林格氏溶液中。另外，本文所描述之化合物可經調配呈固體型式，且在使用之前立即再溶解或懸浮。亦可製造凍乾型式。

【0333】 本文所描述之化合物之投藥亦可藉由經黏膜、局部、經皮或吸入劑方式。對於經黏膜、局部或經皮投藥，在調配物中使用適於滲透阻障之滲透劑。此類滲透劑一般為此項技術中已知，且對於經黏膜投藥，

包括例如膽汁鹽及梭鏈孢酸衍生物。另外，清潔劑可用於促進滲透。經黏膜投與例如可經由經鼻噴霧劑或栓劑(經直腸或陰道)進行。

【0334】 本發明之局部用組合物可藉由選擇此項技術中已知的合適載劑而經調配為油劑、乳霜、乳液、軟膏及其類似物。適合載劑包括植物或礦物油、白凡士林(白色軟性鏈烷烴)、分支鏈脂肪或油劑、動物脂肪及高分子量醇(大於C_{12})。在另一實施例中，載劑係活性成分可溶於其中之彼等。必要時，亦可包括乳化劑、穩定劑、保濕劑及抗氧化劑以及賦予色彩或香味之試劑。用於局部施用之乳霜由礦物油、自乳化蜂蠟及水之混合物調配，在該混合物中混合有溶解於少量溶劑(例如油)中之活性成分。另外，藉由經皮方式投與可包含經皮貼片或敷料，諸如浸漬有活性成分及視情況選用之一或多種此項技術中已知之載劑或稀釋劑之繃帶。為以經皮遞送系統型式投與，劑量投藥在整個給藥方案中當然為連續的而非間歇的。

【0335】 本文所描述之化合物亦可與其他療法、藥物、醫療程序等組合使用以用於治療同一疾病。在一些實施例中，此類組合使用包括在與本文所描述之化合物不同的時間(例如在較短時間內，諸如在數小時(例如，1、2、3、4-24小時內)，或在更長時間(例如1-2天、2-4天、4-7天、1-4週)內，或與本文所描述之化合物相同時間投與的一或多種其他療法、藥物、或醫療程序。在一些實施例中，組合使用包括將投與一次或不頻繁投與之至少一種其他療法、藥物或醫學程序(諸如手術)以及在其他療法、藥物或程序之前或之後短時間或較長時間內投與之本文所描述之化合物一起使用。在一些實施例中，組合使用包括藉由相同或不同投藥途徑遞送本文所描述之化合物及一或多種其他藥物療法。在一些實施例中，可藉由相同投藥途徑將本文所描述之化合物及一或多種其他藥物療法連同任何調配

物遞送，包括化合物及其他藥物治療劑以化學方式連結以此方式使得在投與時維持其治療活性的調配物。在一些實施例中，其他藥物治療劑可與本文所描述之化合物一起共投與。在一些實施例中，共同投藥包括在彼此較短時間內(例如，在一小時、2小時、3小時、至多24小時內)投與共同調配物或化學接合化合物之調配物，或投與呈獨立調配物型式之兩種或多於兩種化合物，藉由相同或不同途徑投與。共同投藥獨立調配物包括藉由經由一個裝置遞送(例如相同吸入裝置、相同注射器等)來共同投與或在彼此之短時間內利用各別裝置投與。藉由相同途徑遞送之本文所描述之化合物及一或多種額外藥物療法的共同調配物包括將材料一起製備使得其可藉由一個裝置來投與，包括組合呈一個調配物型式之個別化合物，或經修改使得其化學接合，但仍然維持其生物活性之化合物。此類化學接合化合物可具有活體內實質上維持之鍵聯，或該鍵聯可活體內分解而使兩種活性組分分離。在一些實施例中，如本文中所揭示之化合物可用於輔助或新輔助療法中結合如本文所描述之其他療法或治療劑。在一些涉及組合使用之實施例中，劑量可藉由一般技術者熟知之方法經修改用於本發明之化合物中之一或多種，或組合使用之其他療法，例如相對於單獨使用之化合物或療法而減小給藥之量。下文論述例示性組合療法。

4. 使用方法

【0336】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療罹患或處於蛋白質激酶介導之疾病或病狀風險下之個體的方法。該方法包括向個體投與治療有效量之本文所描述之型式(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式，諸如化合物I型式I、化合物I型式II、化合物I鹽酸鹽型式I、化合物I鹽酸鹽型式II、化合物I雙鹽酸鹽型式I、非晶形化合物I鹽酸

鹽、化合物I乙磺酸鹽型式I、化合物I乙二磺酸鹽型式I、化合物I乙二磺酸鹽型式II、化合物I乙二磺酸鹽型式III、化合物I乙二磺酸鹽型式IV、化合物I甲磺酸鹽型式I、化合物I甲磺酸鹽型式II、化合物I甲磺酸鹽型式III、化合物I雙甲磺酸鹽型式I、化合物I萘二磺酸鹽型式I、化合物I萘二磺酸鹽型式II、化合物I萘二磺酸鹽型式III、化合物I萘二磺酸鹽型式IV、化合物I硫酸鹽型式I、化合物I硫酸鹽型式II、化合物I硫酸鹽型式III、化合物I甲苯磺酸鹽型式I、化合物I甲苯磺酸鹽型式II、化合物I甲苯磺酸鹽型式III、化合物I甲苯磺酸鹽型式IV、化合物I甲苯磺酸鹽型式V、化合物I甲苯磺酸鹽型式VI、化合物I甲苯磺酸鹽型式VII、化合物I鹽酸鹽B型、化合物I硫酸鹽A型、化合物I硫酸鹽B型、化合物I硫酸鹽C型、化合物I乙醇酸鹽A型、化合物I己二酸鹽A型、化合物I己二酸鹽B型、化合物I草酸鹽A型、化合物I乙磺酸鹽A型、化合物I磷酸鹽A型、化合物I馬來酸鹽A型、化合物I馬來酸鹽B型、化合物I L-酒石酸鹽A型、化合物I富馬酸鹽A型、化合物I檸檬酸鹽A型、化合物I檸檬酸鹽B型、化合物I檸檬酸鹽C型、化合物I L-蘋果酸鹽A型、化合物I L-蘋果酸鹽B型、化合物I葡糖酸鹽A型、化合物I琥珀酸鹽A型、化合物I甲苯磺酸鹽A型、化合物I甲苯磺酸鹽B型、化合物I甲苯磺酸鹽C型、化合物I甲苯磺酸鹽D型、化合物I甲磺酸鹽A型、化合物I甲磺酸鹽B型、化合物I丙二酸鹽A型、化合物I龍膽酸鹽A型、化合物I乙二磺酸鹽A型、化合物I乙二磺酸鹽B型、化合物I乙二磺酸鹽C型、化合物I乙二磺酸鹽D型、化合物I苯磺酸鹽A型、化合物I苯磺酸鹽B型、化合物I羥乙磺酸鹽A型、化合物I萘二磺酸鹽A型、化合物I萘磺酸鹽A型、化合物I萘磺酸鹽B型、化合物I萘磺酸鹽C型、化合物I氯苯硫酸鹽A型、化合物I氯苯硫酸鹽B型、化合物I樟腦磺酸鹽A型、化合物I樟腦磺酸

鹽B型及化合物I樟腦磺酸鹽C型)。在某些實施例中，該方法涉及向個體投與有效量之如本文所述之化合物I或其鹽/共結晶體的任何一或多種固體型式與一或多種該疾病或病狀之其他療法的組合。

【0337】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療罹患或處於蛋白質激酶介導之疾病或病狀風險下之個體的方法，其中該方法涉及向個體投與治療有效量之化合物I鹽酸鹽型式I或包含化合物I鹽酸鹽型式I之醫藥組合物。

【0338】 在一些實施例中，可用如本文所述之化合物治療之疾病或病狀包括至少部分地由JAK及/或SYK活性介導之疾病或病狀。例示性JAK及/或SYK介導之疾病或病狀包括但不限於心血管疾病；過敏；哮喘；自身免疫疾病，諸如移植排斥(例如腎、心臟、肺、肝、胰臟、皮膚、小腸、大腸、宿主抗移植物反應(HVGR)，及移植物抗宿主反應(GVHR))、類風濕性關節炎及肌萎縮性側索硬化；T細胞介導之自身免疫疾病，諸如多發性硬化症、牛皮癬及休格連氏症候群；II型發炎疾病，諸如血管發炎(包括脈管炎、動脈炎、動脈粥樣硬化及冠狀動脈疾病)或其他發炎疾病，諸如骨關節炎、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、特發性發炎性腸病、大腸急躁症、痙攣性結腸、低級疤痕(例如硬皮病、纖維化增加、瘢痕瘤、術後疤痕、肺纖維化、血管痙攣、偏頭痛、再灌注損傷及心肌梗塞後)，以及乾複合症或症候群；中樞神經系統疾病，諸如中風；肺病，諸如閉塞性細支氣管炎及原發性肺動脈高壓；延遲或細胞介導IV型過敏反應；以及實體惡性瘤及血液科惡性疾病，諸如白血病及淋巴瘤。

【0339】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療或預防特徵在

於非所需血塞之個體中之病狀的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)。該等病狀(亦即非所需血栓)包括但不限於再狹窄、急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞、不穩定絞痛、難治性絞痛、溶血栓療法後或冠狀動脈血管成形術後發生的閉塞性冠狀動脈血栓、血栓形成介導之腦血管症候群、栓塞性中風、短暫性腦缺血發作、靜脈栓塞、深靜脈血栓形成、肺栓塞、凝血病、彌散性血管內凝血、血栓性血小板減少性紫癜、閉塞性血栓性脈管炎、與肝素誘發血小板減少相關之血栓性疾病、與體外循環相關之血栓併發症、與儀器(諸如心臟或其他血管內導管插入術、主動脈內氣囊泵、冠狀動脈支架或心臟閥門)相關之血栓併發症、需要裝配輔助裝置之病狀及類似病狀。

【0340】 在一些實施例中，本發明提供一種藉由向個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)治療有需要之個體中之自身免疫或發炎疾病或病狀的方法。例示性自身免疫或發炎疾病或病狀包括但不限於多發性硬化症(MS)、牛皮癬、休格連氏症候群、橋本氏甲狀腺炎、自體免疫溶血性貧血、惡性貧血之自身免疫萎縮性胃炎、自身免疫腦脊髓炎、自身免疫睪丸炎、古巴士德氏病、自體免疫血小板減少症、交感性眼炎、重症肌無力、格雷夫氏病、原發性膽汁性肝硬化、慢性侵襲性肝炎、潰瘍性結腸炎及膜性腎小球病變、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、萊特爾氏症候群、多發性肌炎-皮肌炎、全身性硬化症、結節性多動脈炎、大皰性類天疱瘡、基於β細胞(體液)或基於T細胞之自身免疫疾病(諸如柯根氏症候群)、僵直性脊椎炎、韋格納氏肉芽腫病、自身免疫禿頭症、I型或幼年期發病型糖尿病及

甲狀腺炎。

【0341】 在一些實施例中，本發明提供一種藉由向個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)治療有需要之個體中之血液癌症的方法。例示性血液癌症包括但不限於慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化型濾泡性淋巴瘤(tFL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、侵襲性NHL、T細胞淋巴瘤(諸如外周T細胞淋巴瘤(PTCL))、未另列出之外周T細胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤(AITL)、濾泡性T細胞淋巴瘤(FTCL)、多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)、腸病相關之T細胞淋巴瘤(EATL)、成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、經鼻NK/T細胞淋巴瘤、肝脾T細胞淋巴瘤或皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL) (諸如蕈樣黴菌病或塞紮里症候群)、邊緣區淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)及瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)。

【0342】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療有需要之患者中之復發性或難治性血液癌的方法，其包含向該患者投與有效量之本文所揭示之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)。

【0343】 在一些實施例中，可藉由本文所描述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)治療之疾病或病狀係選自：血栓、溶血性貧血、免疫血小板性紫癜、肝素誘發之血小板減少、擴張型心肌症、鐮狀細胞病、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、血管發炎、不穩定絞痛及急性冠狀症候群。在一個實施例中，該疾病或病狀係血栓。在一個實施例中，該疾病或病狀係貧血。在一個實施例中，該疾病或病狀係免疫血小板

性紫癜。在一個實施例中，該疾病或病狀係血栓。在一個實施例中，該疾病或病狀係肝素引發之血小板減少。在一個實施例中，該疾病或病狀係擴張型心肌症。在一個實施例中，該疾病或病狀係鐮狀細胞病。在一個實施例中，該疾病或病狀係動脈粥樣硬化。在一個實施例中，該疾病或病狀係心肌梗塞。在一個實施例中，該疾病或病狀係血管發炎。在一個實施例中，該疾病或病狀係不穩定絞痛或急性冠狀動脈症候群。

【0344】 在一些實施例中，可藉由本文所描述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)治療之疾病或病狀係選自：過敏、哮喘、類風濕性關節炎、抗磷脂症候群、狼瘡、牛皮癬、多發性硬化症及末期腎病。在一個實施例中，該疾病或病狀係過敏。在一個實施例中，該疾病或病狀係哮喘。在一個實施例中，該疾病或病狀為類風濕性關節炎。在一個實施例中，該疾病或病狀係抗磷脂症候群。在一個實施例中，該疾病或病狀係狼瘡。在一個實施例中，該疾病或病狀係牛皮癬。在一個實施例中，該疾病或病狀係多發性硬化症。在一個實施例中，該疾病或病狀係末期腎病。

【0345】 在一些實施例中，可藉由本文所描述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)治療之疾病或病狀係選自：B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、侵襲性NHL、轉化型NHL、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、外周T細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、濾泡性淋巴瘤(FL) (例如1級、2級、3A級或3B級(FL3b)濾泡性淋巴瘤)、轉化型濾泡性淋巴瘤(tFL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、邊緣區淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)及瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)。在一個實施例中，該疾病或病狀係B細胞非霍奇

金氏淋巴瘤(NHL)。在一個實施例中，該疾病或病狀係侵襲性NHL。在一個實施例中，該疾病或病狀係轉化型NHL。在一個實施例中，該疾病或病狀係慢性淋巴球性白血病(CLL)。在一個實施例中，該疾病或病狀係小淋巴球性淋巴瘤(SLL)。在一個實施例中，該疾病或病狀係外周T細胞淋巴瘤(PTCL)。在一個實施例中，該疾病或病狀係皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)。在一個實施例中，該疾病或病狀係濾泡性淋巴瘤(FL)。在一個實施例中，該疾病或病狀係FL 1級。在一個實施例中，該疾病或病狀係FL 2級。在一個實施例中，該疾病或病狀係FL 3A級。在一個實施例中，該疾病或病狀係FL3b。在一個實施例中，該疾病或病狀係轉化型濾泡性淋巴瘤(FL)。在一個實施例中，該疾病或病狀係彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一個實施例中，該疾病或病狀係邊緣區淋巴瘤。在一個實施例中，該疾病或病狀係黏膜相關淋巴組織(MALT)。在一個實施例中，該疾病或病狀係瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)。

【0346】 預期本文所揭示之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)可能適用於重度預處理之個體(患者)及/或復發性/難治性血液癌症，包括但不限於CLL、FL、NHL及DLBCL。在一些實施例中，如本文所述之化合物可誘導活體外原發性彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)細胞之細胞凋亡。在一些實施例中，如本文所述之化合物可誘導原發性CLL之細胞凋亡，在不良預後(諸如未突變IGHV、高CD49d、ZAP-70或表面IgM表現)之情況下具有較佳活性。

【0347】 在一些實施例中，有需要之個體(患者)係患有B細胞惡性腫瘤之患者。在一些實施例中，個體患有骨髓惡性腫瘤，諸如多發性骨髓瘤及急性骨髓性白血病。

【0348】 在一些實施例中，有需要之個體(患者)係出於多種原因展現對血液癌症之抗藥性及/或血液癌症之復發的患者。舉例而言，患者可具有與復發及/或對治療血液癌症之藥物之抗性相關的突變。因此，一些實施例提供一種用於治療有需要之患者中之血液癌症的方法，其包含向該患者投與有效量之本文所揭示之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)，其中該患者具有與復發及/或對治療血液癌症之另一種藥物之抗性相關的突變。

【0349】 在一些實施例中，患者可具有del17p突變、del11q突變、TP53突變、ATM突變、STAT突變、STAT 6突變、C481S STAT6突變、與NOTCH路徑相關之突變、與鈣黏素路徑相關之突變或其組合。在一些實施例中，患者可在STAT中具有S86A突變。在一些實施例中，患者不具有P53、BTK及EP300中之每一者的突變。

【0350】 在一些實施例中，患者可包含del17p突變、del11q突變、P53突變、ATM突變、STAT突變、STAT 6突變、C481S STAT6突變、與NOTCH路徑相關之突變、與鈣黏素路徑相關之突變或其組合。在一些實施例中，患者可包含del17p突變、del11q突變、TP 53突變、ATM突變、STAT突變、STAT 6突變、C481S BTK突變、與NOTCH路徑相關之突變、與鈣黏素路徑相關之突變或其組合。

【0351】 在一些實施例中，患者患有MYD88突變、CARD11突變或A20突變。在一些實施例中，患者患有高風險遺傳性異常，包括del11q、三體性12及del17p。在一些實施例中，患者患有del17p突變。在一些實施例中，患者患有del11q突變。

【0352】 在一些實施例中，患者患有CD79B突變、MYD88突變、

CARD11突變或A20突變。在一些實施例中，患者具有CD79B突變。在一些實施例中，患者不具有IKB缺失。

【0353】 在一些實施例中，患者具有PLCγ2突變。

【0354】 在一些實施例中，患者具有BTK突變。在一些實施例中，患者不具有IKB缺失。在一些實施例中，患者不具有IkB-α、IkB-β、IkB-ε或IkB-γ。

【0355】 在一些實施例中，患者可具有不良預後，諸如未突變IGHV、高CD49d、ZAP-70或表面IgM表現。

【0356】 在一些實施例中，患者具有對藥物之抗性，該藥物並非賽度替尼。此等藥物之非限制性實例係抗CD20抗體、BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13Kδ抑制劑、利妥昔單抗、基於鉑之藥物、抗代謝產物、依魯替尼、艾代拉里斯(idelalisib)、氟達拉濱(fludararbine) (氟達拉濱磷酸鹽，FLUDARA®)、蒽環黴素、BCR路徑抑制劑、ABT-199 (維奈托克(venetoclax))或另一種用於治療血液癌之化學治療劑。化學治療劑之其他非限制性實例包括烷基化劑、細胞骨架瓦解劑、埃博黴素、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、拓樸異構酶I之抑制劑、拓樸異構酶II之抑制劑、核苷酸類似物及前驅體類似物、抗生素、基於鉑之試劑、類視黃素、長春花屬生物鹼或其組合。在一些實施例中，患者具有對化學治療劑之抗性。

【0357】 在一些實施例中，患者具有對抗CD20抗體、BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13Kδ抑制劑、基於鉑之藥物、抗代謝產物、蒽環黴素、BCR路徑抑制劑或另一種用於治療血液癌之化學治療劑的抗性。在一些實施例中，患者具有對選自由以下組成之群之藥物的抗性：ABT-199(維奈托克)、利妥昔單抗、依魯替尼、艾代拉里斯及氟達拉濱(氟達拉濱

磷酸鹽，FLUDARA®)。在一些實施例中，患者具有對依魯替尼之抗性。

【0358】 在一些實施例中，先前已對患者投與用於治療血液癌症之藥物。該藥物之非限制性實例包括烷化劑、抗CD20抗體、BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13Kδ抑制劑、利妥昔單抗、基於鉑之藥物、抗代謝產物、依魯替尼、艾代拉里斯(idelalisib)、氟達拉濱(fludararbine) (氟達拉濱磷酸鹽，FLUDARA®)、蒽環黴素、BCR路徑抑制劑、ABT-199 (維奈托克(venetoclax))或用於治療血液癌之其他試劑。化學治療劑之其他非限制性實例包括細胞骨架瓦解劑、埃博黴素、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、拓樸異構酶I之抑制劑、拓樸異構酶II之抑制劑、核苷酸類似物及前驅體類似物、抗生素、基於鉑之試劑、類視黃素、長春花屬生物鹼或其組合。

【0359】 在一些實施例中，先前已向患者投與選自由以下組成之群的藥物：烷化劑、抗CD20抗體、BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13Kδ抑制劑、基於鉑之藥物、抗代謝產物、蒽環黴素、BCR路徑抑制劑及另一種用於治療血液癌之化學治療劑。在一些實施例中，先前已向患者投與選自由以下組成之群的藥物：維奈托克、利妥昔單抗、依魯替尼、艾代拉里斯及氟達拉濱。在一些實施例中，藥物係R-CHOP (利妥昔單抗；環磷醯胺；鹽酸阿黴素；安可平(Oncovin) (長春新鹼)；強的松)。在一些實施例中，藥物係R-CVP (利妥昔單抗；環磷醯胺；長春新鹼；強的松)。在一些實施例中，藥物係貝伐單抗。在一些實施例中，藥物係氟達拉賓與利妥昔單抗之組合、苯達莫司汀與利妥昔單抗之組合，或貝伐單抗與利妥昔單抗之組合。

【0360】 在一些實施例中，先前已向患者投與選自以下的藥物：維奈托克、利妥昔單抗、依魯替尼、艾代拉里斯及氟達拉濱。

【0361】 在一些實施例中，患者係60歲或更大且在一線癌症療法之後復發。在一些實施例中，患者係18歲或更大且在二線癌症療法之後具有復發或難治。在一些實施例中，患者係60歲或更大且對一線癌症療法為原發性難治的。在一些實施例中，患者係70歲或更大且先前未經治療。在一些實施例中，患者係70歲或更大且不夠資格接受癌症療法及/或不太可能受益於癌症療法。

5. 組合治療

【0362】 在一些實施例中，本文所描述之固體型式(例如化合物I或其鹽/共結晶體之固體型式，諸如化合物I型式I、化合物I型式II、化合物I鹽酸鹽型式I、化合物I鹽酸鹽型式II、化合物I雙鹽酸鹽型式I、非晶形化合物I鹽酸鹽、化合物I乙磺酸鹽型式I、化合物I乙二磺酸鹽型式I、化合物I乙二磺酸鹽型式II、化合物I乙二磺酸鹽型式III、化合物I乙二磺酸鹽型式IV、化合物I甲磺酸鹽型式I、化合物I甲磺酸鹽型式II、化合物I甲磺酸鹽型式III、化合物I雙甲磺酸鹽型式I、化合物I萘二磺酸鹽型式I、化合物I萘二磺酸鹽型式II、化合物I萘二磺酸鹽型式III、化合物I萘二磺酸鹽型式IV、化合物I硫酸鹽型式I、化合物I硫酸鹽型式II、化合物I硫酸鹽型式III、化合物I甲苯磺酸鹽型式I、化合物I甲苯磺酸鹽型式II、化合物I甲苯磺酸鹽型式III、化合物I甲苯磺酸鹽型式IV、化合物I甲苯磺酸鹽型式V、化合物I甲苯磺酸鹽型式VI、化合物I甲苯磺酸鹽型式VII、化合物I鹽酸鹽B型、化合物I硫酸鹽A型、化合物I硫酸鹽B型、化合物I硫酸鹽C型、化合物I乙醇酸鹽A型、化合物I己二酸鹽A型、化合物I己二酸鹽B型、化合物I草酸鹽A型、化合物I乙磺酸鹽A型、化合物I磷酸鹽A型、化合物I馬來酸鹽A型、化合物I馬來酸鹽B型、化合物I L-酒石酸鹽A型、化合物I富馬酸

鹽A型、化合物I檸檬酸鹽A型、化合物I檸檬酸鹽B型、化合物I檸檬酸鹽C型、化合物I L-蘋果酸鹽A型、化合物I L-蘋果酸鹽B型、化合物I葡糖酸鹽A型、化合物I琥珀酸鹽A型、化合物I甲苯磺酸鹽A型、化合物I甲苯磺酸鹽B型、化合物I甲苯磺酸鹽C型、化合物I甲苯磺酸鹽D型、化合物I甲磺酸鹽A型、化合物I甲磺酸鹽B型、化合物I丙二酸鹽A型、化合物I龍膽酸鹽A型、化合物I乙二磺酸鹽A型、化合物I乙二磺酸鹽B型、化合物I乙二磺酸鹽C型、化合物I乙二磺酸鹽D型、化合物I苯磺酸鹽A型、化合物I苯磺酸鹽B型、化合物I羥乙磺酸鹽A型、化合物I萘二磺酸鹽A型、化合物I萘磺酸鹽A型、化合物I萘磺酸鹽B型、化合物I萘磺酸鹽C型、化合物I氯苯硫酸鹽A型、化合物I氯苯硫酸鹽B型、化合物I樟腦磺酸鹽A型、化合物I樟腦磺酸鹽B型及化合物I樟腦磺酸鹽C型)可與另一種治療劑，或與兩種或更多其他治療劑，尤其用於治療癌症或本文所描述之其他疾病或病狀之治療劑組合。在一個實施例中，化合物I鹽酸鹽型式I可與另一種治療劑，或與兩種或更多種其他治療劑，尤其治療癌症或本文所描述之其他疾病或病狀之治療劑組合。

【0363】 在一些實施例中，組合物包括如所描述之任何一或多種化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)以及一或多種對同一疾病適應症治療上有效之化合物，其中該等化合物對疾病適應症具有協同效應。舉例而言，在一個實施例中，該組合物包括有效治療癌症之如本文所述之任何一或多種化合物及有效治療同一癌症之一或多種其他化合物，另外其中該等化合物在治療癌症方面係協同有效的。

【0364】 在一些實施例中，本發明提供用於治療有需要之個體中部分地由SYK或JAK活性介導之疾病或病狀的方法，該等方法藉由向個體投

與有效量之如本文所述之任何一或多種化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)，或包含如本文所述之化合物以及一或多種如本文所述之其他治療劑的組合物。在一些實施例中，該一或多種治療劑包括但不限於常見免疫抑制療法，諸如巯基嘌呤；皮質類固醇，諸如潑尼松；甲基潑尼龍及潑尼龍；烷基化劑，諸如環磷醯胺；鈣調神經磷酸酶抑制劑，諸如環孢黴素、西羅莫司及他克莫司；肌苷單磷酸去氫酶(IMPDH)之抑制劑，諸如黴酚酸酯、黴酚酸嗎啉乙酯及硫唑嘌呤；設計成抑制細胞免疫同時使受體之體液免疫反應保持完整之試劑，包括各種抗體(例如抗淋巴球球蛋白(ALG)、抗胸腺細胞球蛋白(ATG)、單株抗T細胞抗體(OKT3))；輻射；以及其組合。

【0365】 在一些實施例中，本發明提供用於治療有需要之個體中之血液癌症的方法，該等方法藉由向個體投與有效量之如本文所述之任何一或多種化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)，或包含如本文所述之化合物以及有效治療血液癌症之一或多種其他治療劑的組合物。有效治療血液癌症之例示性治療劑包括但不限於抗CD20抗體、BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13Kδ抑制劑、利妥昔單抗、基於鉑之藥物、抗代謝產物、依魯替尼、艾代拉里斯、氟達拉濱(氟達拉濱磷酸鹽，FLUDARA®)、R-CHOP (利妥昔單抗；環磷醯胺；鹽酸阿黴素；(長春新鹼)；強的松)、R-CVP (利妥昔單抗；環磷醯胺；長春新鹼；強的松)、貝伐單抗、苯達莫司汀、蒽環黴素、BCR路徑抑制劑、ABT-199 (維奈托克)、細胞骨架瓦解劑、埃博黴素、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、拓樸異構酶I之抑制劑、拓樸異構酶II之抑制劑、核苷酸類似物及前驅體類似物、抗生素、類視黃素、長春花屬生物鹼、烷化劑及其組合。

【0366】在一些實施例中，本發明提供用於治療有需要之患者中之血液癌的方法，其中該方法包含向患者投與有效量如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之固體型式)及有效量之維奈托克以治療血液癌。在一些實施例中，如本文所述之化合物及維奈托克同時或依序投與。

【0367】在一些實施例中，本發明提供用於治療有需要之患者中之血液癌的方法，其中該方法包含投與治療有效量之如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之固體型式)與用於治療相同血液癌之化學治療劑(諸如維奈托克)的組合，該組合包括次治療有效量之如本文所揭示之化合物及次治療有效量之化學治療劑。

【0368】一些實施例提供一種用於治療具有IκBα基因下調之癌細胞之患者中的B細胞淋巴瘤之方法，其包含向該患者投與有效量之如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)及NF-κB抑制劑。在一些實施例中，細胞具有失調之CD40受體信號傳導或失調之鐸樣受體信號傳導。在一些實施例中，CD40受體信號傳導路徑之失調包含CD40之活化。

【0369】在一些實施例中，本發明提供治療有需要之個體中之癌症的方法，其藉由向個體投與有效量之如本文所述之任何一或多種化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)，或包含如本文所述之化合物以及有效治療癌症之一或多種其他療法或醫療程序的組合物。其他療法或醫學程序包括適合抗癌療法(例如，藥物療法、疫苗療法、基因療法、光動力療法)或醫療程序(例如，手術、輻射治療、高溫加熱、骨髓或幹細胞移植)。在一個實施例中，一或多種適合抗癌療法或醫

學程序係選自以下各者：使用化學治療劑(例如化學治療藥物)之治療、輻射治療(例如x射線、-射線或電子、質子、中子或粒子束)、高溫加熱(例如微波、超音波、射頻切除)、疫苗療法(例如AFP基因肝細胞癌疫苗、AFP腺病毒載體疫苗、AG-858、同種異體GM-CSF分泌乳癌疫苗、樹突狀細胞肽疫苗)、基因療法(例如Ad5CMV-p53載體、編碼MDA7之腺病毒載體、腺病毒5-腫瘤壞死因子α)、光動力療法(例如胺基乙醯丙酸、莫特沙芬鎘)、手術或骨髓及幹細胞移植。一些實施例提供組合物，該組合物包含如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)，及選自BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13Kδ抑制劑、基於鉑之藥物、抗代謝產物及其組合之化學治療劑。

【0370】 一些實施例提供組合物，該組合物包含如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)，及選自以下之化學治療劑：BCL-2抑制劑、BTK抑制劑、P13Kδ抑制劑、抗CD20抗體、ABT-199 (維奈托克)、利妥昔單抗(Rituxan®、Mabthera®、Zytux®)、基於鉑之藥物、抗代謝產物、依魯替尼(Imbruvica®)、艾代拉里斯(Zydelig®)及其組合。在一些實施例中，化學治療劑選自維奈托克、利妥昔單抗、依魯替尼、艾代拉里斯、吉西他濱、奧沙利鉑及其組合。

【0371】 一些實施例提供組合物，該組合物包含如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)，及選自以下之化學治療劑：杜維利斯(duvelisib) (PI3K-δ及PI3K-γ抑制劑)、烏妥昔單抗(抗CD20抗體)、奧濱尤妥珠單抗(抗CD20抗體)、ACP-196 (BTK抑制劑)、TGR-1202 (PI3K-δ抑制劑)、納武單抗(抗-PD-1抗體)、派立珠單抗(抗-PD-1抗體)、皮立珠單抗(抗-PD-1抗體)、CTL019 (CAR-T抑制劑)、

KTE-C19 CAR (CAR-T抑制劑)或EPZ-6438 (EZH2抑制劑)、阿立塞替(alisertib) (極光激酶抑制劑)及莫格利珠單抗(抗CCR4抗體)。

【0372】 在一些實施例中，如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)及化學治療劑可對細胞凋亡提供協同效應。在一些實施例中，如本文所述之化合物及化學治療劑可在表現Bcl-2蛋白質之細胞株內提供協同效應。在一些實施例中，如本文所述之化合物及化學治療劑可在表現Bim蛋白質之細胞株內提供協同效應。

【0373】 在一些實施例中，如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)以治療劑量投與且其他化學治療劑之量可呈降低約10%至約65%之藥劑治療劑量之量，該劑量在本文中描述。

【0374】 一些實施例提供組合物，該組合物包含莫耳比為約300:1至約3:1之如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)，及化學治療劑。

【0375】 一些實施例提供組合物，該組合物包含如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)，及ABT-199(維奈托克)，及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。維奈托克係BCL2抑制劑且描述於例如美國專利8,722,657及美國專利8,580,794。維奈托克具有化學名稱4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}-磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺。

【0376】 在本文所描述之實施例中，維奈托克亦可係指其醫藥學上可接受之鹽(如上文所定義)。

【0377】 在一些實施例中，如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)及維奈托克對細胞凋亡提供協同效應。

【0378】 一些實施例提供組合物，該組合物包含莫耳比為約300:1至約3:1之如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)及維奈托克。在一些實施例中，該組合物包含呈低於治療量之量的如本文所述之化合物及/或維奈托克。舉例而言，預期如本文所述之化合物呈治療劑量投與且維奈托克之量可呈降低約10%至約65%之試劑治療劑量的量，該劑量在本文中描述。在一些實施例中，如本文所述之化合物呈如本文所定義之治療有效量投與且維奈托克之量可呈降低約10%至約50%之維奈托克之治療劑量的量。

【0379】 一些實施例提供組合物，該組合物包含約9:1至約1:9之如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)及維奈托克。在一些實施例中，組合物包括莫耳比為約2:1至約1:2之如本文所述之化合物及維奈托克。在一些實施例中，組合物包括莫耳比為約2:1至約1:5之如本文所述之化合物及維奈托克。在一些實施例中，組合物包括莫耳比為約1:1之如本文所述之化合物及維奈托克。在一些實施例中，組合物包括莫耳比為約1:1、約1:2、約1:9、約2:1或約9:1之如本文所述之化合物及維奈托克。

【0380】 在一些實施例中，維奈托克單獨或與如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)組合以約0.01及50 mg/kg，或0.1及20 mg/kg所治療個體投與。在一些實施例中，維奈托克單獨或與如本文所述之化合物組合以約10 mg、20 mg、50 mg、100

mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg或約450 mg每日一次投與。在一些實施例中，維奈托克單獨或與如本文所述之化合物組合以少於約600 mg、約550 mg、約500 mg、約450 mg、約400 mg、約350 mg、約300 mg、約250 mg、約200 mg、約150 mg、約100 mg或約50 mg每日投與。

【0381】 在一些實施例中，維奈托克單獨或與如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)組合以約400 mg每日投與。在一些實施例中，維奈托克單獨或與本文所揭示之化合物組合以20 mg每日投與，前7天個體服用維奈托克。

【0382】 一些實施例提供組合物，該組合物包含如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)及依魯替尼。依魯替尼(Imbruvica®)係BTK抑制劑且描述於例如U.S. 7,514,444中。依魯替尼具有化學名稱1-[(3*R*)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

【0383】 在一些實施例中，如本文所述之化合物及依魯替尼以約300:1至約3:1之莫耳比投與。

【0384】 在一些實施例中，如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)及依魯替尼以約1:5之莫耳比投與。在一些實施例中，如本文所述之化合物及依魯替尼以低於治療量的量投與。

【0385】 在一些實施例中，如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)及依魯替尼以約9:1至約1:9之莫耳比投與。在一些實施例中，如本文所述之化合物及依魯替尼以約2:1至約

1:2之莫耳比投與。在一些實施例中，如本文所述之化合物及依魯替尼以約1:1之莫耳比投與。在一些實施例中，如本文所述之化合物及依魯替尼以約1:1、約1:2、約1:9、約2:1或約9:1之莫耳比投與。

【0386】 在一些實施例中，依魯替尼以約420 mg至約560 mg/天投與。在一些實施例中，依魯替尼以約140 mg投與且每天三次或四次投與。在一些實施例中，依魯替尼在與如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)組合投與時以約210 mg至約280 mg/天投與。在一些實施例中，依魯替尼在與如本文所述之化合物組合投與時以約140 mg投與且每天一次、每天一次半或每天兩次投與。在一些實施例中，依魯替尼以560 mg/天投與。在一些實施例中，依魯替尼以420 mg/天投與。在一些實施例中，依魯替尼以280 mg/天投與。在一些實施例中，依魯替尼以140 mg/天投與。

【0387】 在一些實施例中，如本文所述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)呈如本文所定義之治療有效量投與且依魯替尼之量可呈降低約10%至約50%之依魯替尼治療劑量之量。

【0388】 適用於與本文所描述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之任何一或多種固體型式)組合使用之治療劑、療法或醫療治療之額外實例描述於美國專利申請公開案第2013/0237493號，及PCT申請案第PCT/US16/34861號、PCT/US2016/64824及PCT/US2016/046862中，其各自以全文引用之方式併入本文中。

6. 劑量

【0389】 待投與之本文所描述之化合物(例如化合物I或其鹽/共結晶體之固體型式中之任一者)中的任一者之量可藉由標準程序測定，該等標

準程序考慮諸如以下的因素：化合物IC_{50}、化合物之生物半衰期、個體之年齡、身材及體重及治療之適應症。此等及其他因素之重要性為一般技術者所熟知。一般而言，劑量將在約0.01與50 mg/kg所治療個體，或0.1與20 mg/kg所治療個體之間。可使用多劑量。

【0390】 在一些實施例中，如本文所述之化合物之治療有效量係在IL-4及/或CD40L存在下在活體外展現少於15%細胞凋亡減少的量，其中IL-4及/或CD40L以預期淋巴結組織部位中所存在之任何量存在。在一些實施例中，化學治療劑以導致在IL-4及/或CD40L存在下在活體外細胞凋亡減少至少15%之量投與，其中IL-4及/或CD40L以預期淋巴結組織部位中所存在之任何量存在。

【0391】 在一些實施例中，方法中所用之單獨或呈指定組合中之一者的如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)的治療有效量為至少約10 mg/天。在一個實施例中，如本文所述之化合物之治療有效量為至少約10、20、30、40或50 mg/劑量。在一個實施例中，賽度替尼之治療有效量為至少約10、20、30、40、50、60、70、80、90或100 mg/天。

【0392】 在一個實施例中，如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)之治療有效量為至少30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg或65 mg/天。在一個實施例中，如本文所述之化合物之治療有效量為至少約15 mg、20 mg、25 mg、30 mg或35 mg且每日兩次投與。

【0393】 在一些實施例中，如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)之治療有效量不超過約500、400、300、200、150、

120或100 mg/天。在一個實施例中，如本文所述之化合物之治療有效量不超過約300、200、150、120、100、90、80、70、60、55或50 mg/劑量。

【0394】 在一些實施例中，如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)之治療有效量不超過約100 mg、95 mg、90 mg、85 mg、80 mg或75 mg/天。在某些實施例中，如本文所述之化合物之治療有效量不超過45 mg、40 mg、35 mg或30 mg且每日兩次投與。

【0395】 在一個實施例中，如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)單獨或與另一種試劑組合以約10 mg至200 mg、約25 mg至150 mg、約50至120 mg或約80至100 mg一天投與。

【0396】 在一個實施例中，單獨或與另一種試劑組合的如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)之治療有效量為每日25 mg至120 mg。在一些實施例中，如本文所描述之化合物之有效量為每日兩次25 mg至50 mg。

【0397】 在一個實施例中，單獨或與另一種試劑組合之如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)以約10 mg至150 mg、約25 mg至120 mg、約30至80 mg、約40至50 mg劑量一天一次或兩次投與。在某些實施例中，如本文所述之化合物單獨或與另一種試劑組合一天一次、兩次、三次或四次投與。

【0398】 在一個實施例中，如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)單獨或與另一種試劑組合以約30 mg至約80 mg一天一次投與。在一個實施例中，單獨或與另一種試劑組合之如本文所述之化合物以約15 mg至約40 mg一天兩次投與。

【0399】 在一個實施例中，每日兩次投與45 mg單獨或與另一種試劑組合之如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)。在一個實施例中，每日兩次投與35 mg單獨或與另一種試劑組合之如本文所述之化合物。

【0400】 在一些實施例中，如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為每日兩次投與之約40 mg至約50 mg。

【0401】 在一些實施例中，如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為每日兩次投與之約30 mg至約40 mg。

【0402】 在一些實施例中，有效量之單獨或與另一種試劑組合之如本文所述的化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)或其醫藥學上可接受之鹽以約30 mg至約45 mg一天投與。

【0403】 在一些實施例中，每日兩次投與30 mg單獨或與另一種試劑組合之如本文所述之化合物(例如固體型式化合物I或其鹽/共結晶體)或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 套組

【0404】 在一些實施例中，本發明提供套組，該等套組包括如本文所述之化合物或組合或其醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，化合物或組合物封裝於例如小瓶、瓶子、燒瓶中，其可進一步封裝於例如盒子、包封或袋內；化合物或組合物經過美國食品藥物管理局或相似監管機構批准用於向哺乳動物，例如人類投與；化合物或組合物經過批准用於向哺乳動物，例如人類投與，用於蛋白質激酶介導之疾病或病狀；本文所描

述之套組可包括編寫使用說明書及/或其他指示，其說明化合物或組合物適合或批准用於向哺乳動物，例如人類投與，用於蛋白質激酶介導之疾病或病狀；且化合物或組合物可呈單位劑量或單次劑量型式封裝，例如單次劑量丸劑、膠囊或類似物。

實例

1. 實驗方法

a.X射線粉末繞射(XRPD)

【0405】 在PANalytical X'Pert PRO繞射儀上利用Cu K輻射(45 kV，40 mA，1.54 Å)、θ - θ測角計、聚焦鏡、發散狹縫(1/2'')、索勒狹縫在入射及發散光束(4 mm)下及PIXcel偵測器收集X射線粉末繞射圖。用於數據收集之軟體係X'Pert數據收集器，2.2f版本且使用X'Pert數據查看器，1.2d版本呈現數據。

【0406】 在環境條件下運作樣本且藉由透射箔片XRPD，使用原樣粉末分析。將大約2-5 mg樣本安裝於支撐於聚醯亞胺(Kapton，12.7 μM厚)膜上之96位置樣本板上。在連續掃描下在3-40° 2範圍內收集數據(速度為0.146 ° 2/s)。

b.差示掃描熱量測定(DSC)

【0407】 在PerkinElmer Pyris 6 DSC上收集DSC數據。使用經鑑定之銦檢驗儀器之能量及溫度校準。將以毫克mg為單位之預定量之樣本置放於帶針孔鋁盤中且以20 °C.min^{-1}自30℃加熱至350℃ 。儀器控制及數據分析係Pyris軟體v9.0.1.0174。

c.熱重分析(TGA)

【0408】 在配備有20位置自動取樣器之Pyris 1 TGA上收集TGA數

據。使用經鑑定之亞鋁美及珀克合金校準儀器。將以毫克為單位之預定量之樣本裝載於預稱重鋁坩堝上且以40 °C.min^{-1}自環境溫度加熱至500℃。以20 mL.min^{-1}在樣本上維持氮氣沖洗。儀器控制及數據分析係Pyris軟體v9.0.1.0174。

d.重力蒸氣吸附(GVS)

【0409】使用由IGAsorp系統軟體v6.50.48控制之Hiden Isochema水分吸附分析儀(模型IGAsorp)獲得吸附等溫線。藉由儀器控制將樣本溫度維持在恆溫(25℃)下。藉由乾燥與濕潤氮氣之混合流控制濕度，總流動速率為250 mL.min^{-1}。藉由量測三種校準Rotronic鹽溶液(10 - 50 - 88%)檢驗儀器之相對濕度含量。藉由微量天平(精確度+/- 0.005 mg)監測樣本隨濕度而變之體重變化。在環境條件下將定義量之樣本置放於稱皮重網狀不鏽鋼籃中。完整實驗週期由在恆溫(25℃)及在10-90%範圍之10% RH時間間隔(各濕度水準90分鐘)下之兩種掃描(吸附及解吸附)組成。此類型之實驗應展現所研究樣本在一組十分確定的濕度範圍內吸收水分(或不吸收水分)之能力。

e.核磁共振(NMR) ^{1}H

【0410】在配備有自動取樣器且由DRX400控制台控制之Bruker 270MHz儀器上收集NMR光譜。使用Delta NMR Processing & Control軟體4.3版本採集自動化實驗結果。除非另外陳述，否則樣本在d6-DMSO中製備。使用(ACD/Specmanager 7.11)進行分析。

f.熱載台顯微法

【0411】使用Leica DME偏光顯微鏡與Mettler-Toledo MTFP82HT熱載台及用於圖像捕獲的數位視訊攝影機之組合執行熱載台顯微鏡術。將

少量的每種樣本置放於玻璃載片上，個別顆粒儘可能分離。以合適的放大倍數及部分偏光觀測樣本，同時通常以20 ℃.min-1自環境溫度加熱。

g.藉由HPLC之熱力學水溶解度

【0412】藉由將足夠化合物懸浮於HPLC級水中以得到化合物之母體游離型式之≥ 10 $mg.mL^{-1}$最大最終濃度，以此來測定水溶解度。使懸浮液在25℃下平衡24小時。隨後使懸浮液穿過過濾器進入HPLC小瓶中。隨後將濾液稀釋適當倍數。藉由HPLC，參考於乙腈:水(1:1)中大約1 $mg.mL^{-1}$之標準溶液執行定量。注射不同體積之標準、經稀釋及未經稀釋樣本溶液。使用藉由對在與標準注射液中之主峰相同之滯留時間處發現之峰值積分所測定之峰面積計算溶解度， HPLC方法參數描述於表1及表2中。

【0413】在配備有在254 nm下之UV偵測器(DAD或VWD)之Agilent 1100系列液相層析上且使用用於數據處理之Chemstation Rev.B.01.03軟體進行分析。

表1：用於LC量測之實驗參數

方法類型	基於梯度方法之逆相分析		
管柱	Zorbax XDB-C18 5 µm 4.6× 150 mm		
移動相A	10 mM碳酸氫銨緩衝液，pH 7.0		
移動相B	乙腈		
流動速率($mL.min^{-1}$)	1.0 $mL.min^{-1}$		
注射體積(µl)	15 µl/8 µl		
管柱溫度(℃)	25℃		
偵測波長(nm)	235 nm下之UV		
運作後時間(min)	7.5分鐘		
梯度	時間(min)	A%	B%
	0	90	10
	2	90	10

	15	65	35
	22	65	35
	30	5	95
	37	5	95
	37.5	90	10

表2：LC分析之實驗細節

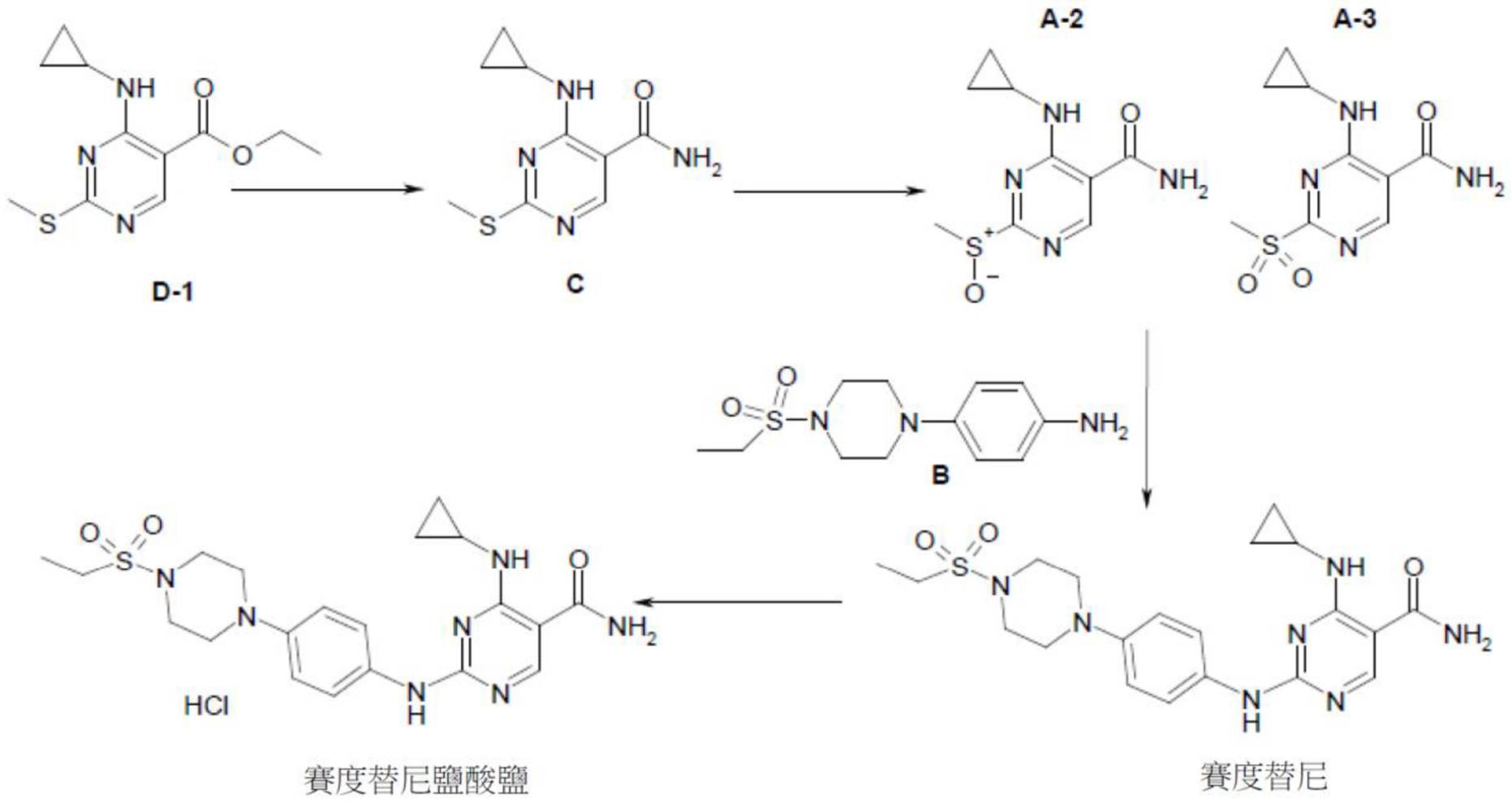
稀釋液	乙腈:水(1:1)
樣本製備	首先檢查所提供之溶液經過濾且若未過濾則穿過0.22 μm針筒過濾器過濾。 測定如由化學家所估計之樣本溶解度之大致水準，且如下製備樣本： **估計之溶解度LT 1 mg/mL - 1/1稀釋** 原樣注射。 **估計之溶解度LT 5 mg/mL - 1/10稀釋** 將200 μl過濾溶液精確移液於14 mL含有1800 μl稀釋液之玻璃瓶中，充分混合且使用此溶液注射。 **估計之溶解度20 mg/mL - 1/50稀釋** 將200 μl過濾溶液精確移液於10 mL含有大約2 mL稀釋液之量瓶中，用稀釋液稀釋至體積刻度，充分混合且使用此溶液注射。 **估計之溶解度50 mg/mL - 1/100稀釋** 將100 μl過濾溶液精確移液於10 mL含有大約2 mL稀釋液之量瓶中，用稀釋液稀釋至體積刻度，充分混合且使用此溶液注射。 **估計之溶解度100 mg/mL - 1/200稀釋** 將100 μl過濾溶液精確移液於20 mL含有大約2 mL稀釋液之量瓶中，用稀釋液稀釋至體積刻度，充分混合且使用此溶液注射。
典型的反應時間	19.7分鐘

2.化合物I之固體型式(游離鹼)

a.化合物I及化合物I鹽酸鹽

【0414】化合物I及化合物I鹽酸鹽可根據流程1製備。在下文中描述例示性合成。

流程1：



步驟1：化合物D-1轉化為化合物C

【0415】 將86.0 Kg DMF、76.5 kg甲醯胺及45.5 kg化合物D-1加至反應器中。在達到0-10℃之內部溫度之後，向此混合物中添加84.0 kg乙醇鈉21%，保持在0-10℃之間的內部溫度。使混合物升溫至50℃，且攪拌60分鐘。中間控制顯示化合物D-1之殘餘含量為3.14%。將混合物冷卻至0℃且添加900 L水，在完成水添加之後，再次將反應物冷卻至-5℃且將其攪拌16小時。過濾混合物且用50 kg冷甲基第三丁基醚洗滌濾餅。

【0416】 將含有化合物C之濾餅(52.95 kg)轉遞至乾燥器。乾燥化合物C粗濕潤產物(60℃持續21小時40分鐘)得到37.30 kg (92.6%產率)化合物C粗乾燥產物。純度97.54%。

步驟2：合成化合物I

【0417】 將235 Kg NMP及32.1 kg化合物C粗乾燥產物加至反應器。內部溫度設定在0-10℃之間。加至72.95 Kg MCPBA，同時將溫度保持在5℃下。隨後將混合物升溫至25℃且攪拌1小時。IPC顯示對於氧化反應而言，化合物C之殘餘含量係0.00%。將混合物在25℃下額外攪拌一小時。

【0418】 向以上混合物添加40.05 kg化合物B。將內部溫度設定在40℃下且將混合物攪拌隔夜持續17小時17分鐘，且接著再持續4小時。中間控制顯示化合物A-2+化合物A-3之殘餘含量為2.05%。將混合物冷卻至3℃，且將預先冷卻之水(642 L)與$NaHCO_3$ (48 kg)之鹼性溶液添加至混合物。將混合物攪拌1小時且接著添加水(193 L)，保持內部溫度在0-10℃之間。將混合物攪拌40分鐘。藉由過濾(配備有20 μm篩網之過濾器-乾燥器)分離固體，保持用N_2/真空擠壓濾餅，持續51小時。

【0419】 隨後將化合物I粗濕潤產物(106.9 kg)重新加至反應器且在25℃下歷時9小時用水(1434 L)製成漿液。

【0420】 藉由過濾(配備有20 μm網格布之過濾器-乾燥器)分離固體，保持用N_2/真空擠壓濾餅，持續60小時。

【0421】 在過濾器-乾燥器中使用水(877 L)分別將濕潤固體製成漿液且再擠壓四次。

【0422】 隨後將固體轉遞至過濾器-乾燥器以進行分離及乾燥(在真空下43℃持續20小時)。化合物I粗乾燥產物總產率為88% (63.76 kg)，純度為90.84%。

步驟3：合成化合物I鹽酸鹽

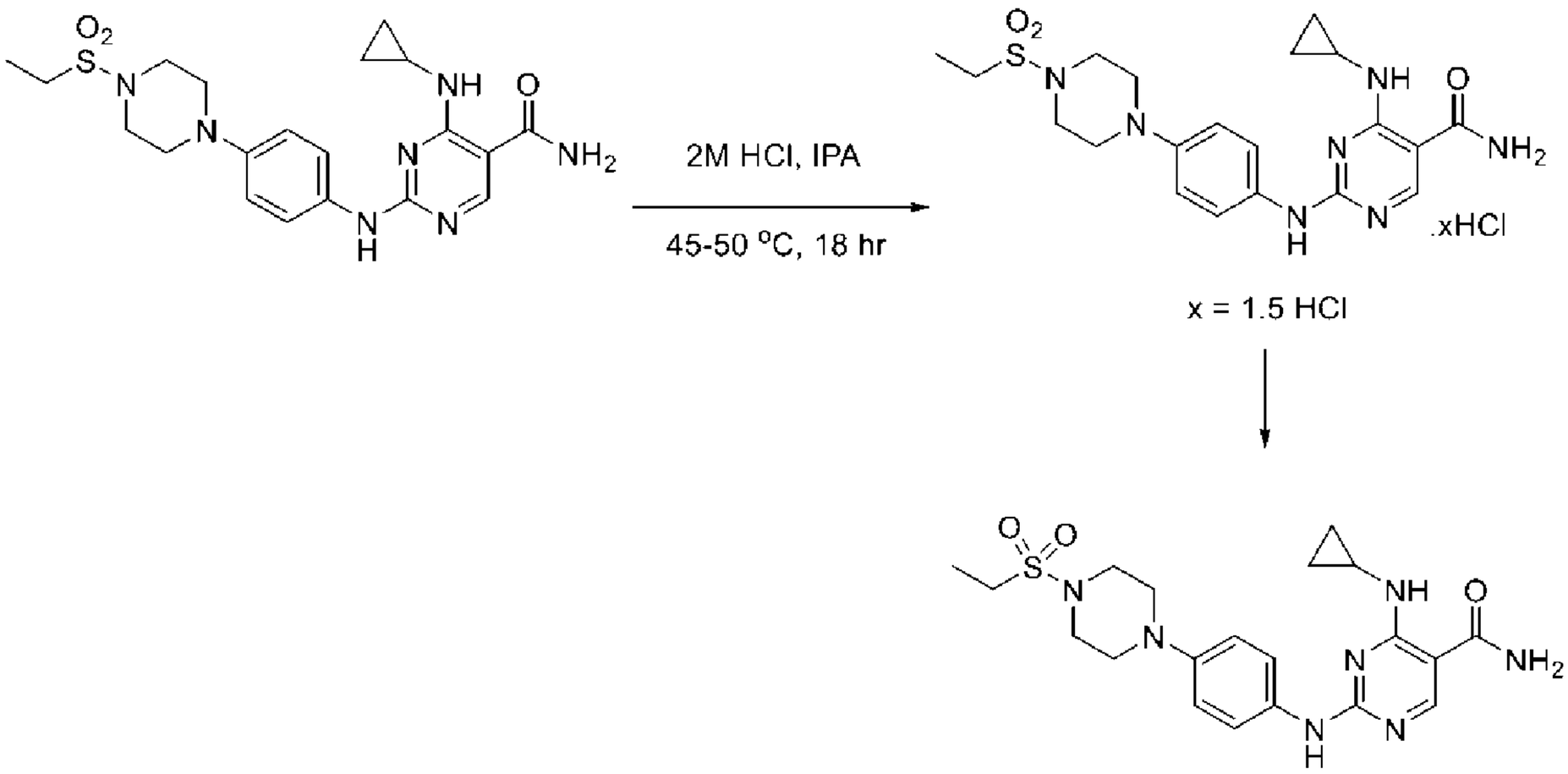
【0423】 將252 Kg DMSO及56.2 kg化合物I加至反應器。將混合物升溫至75℃且攪拌直至完全溶解。添加664 Kg無水EtOH且將反應物攪拌30分鐘。將內部溫度保持在70-80℃ (72.9℃)之間，添加藉由混合347 kg水與43 kg HCl 33% w/w製得之酸性溶液。將反應物進一步攪拌30分鐘。隨後使混合物冷卻至20℃且攪拌19小時。隨後將固體轉遞至過濾器-乾燥器(20 μm網格布)以進行分離。直接在過濾器-乾燥器中使用EtOH (1073

L)分別將濕潤固體製成漿液且擠壓兩次，且接著乾燥(在35℃下在真空下50小時)。化合物I鹽酸鹽產率為58.4% (35.44 kg)，純度為99.41%。

b.化合物I型式I

【0424】 化合物I型式I係結晶體，如經由XRPD分析所確定(圖1)。化合物I型式I可藉由包含以下峰之X射線粉末繞射圖表徵：16.6、18.0及23.7 °2θ ± 0.2 °2θ。

【0425】 在一個實施例中，化合物I型式I由化合物I之鹽酸鹽形成，其中該鹽酸鹽根據以下製備：



【0426】 將化合物I (10.0 g)於IPA (50 mL)及2 M HCl水溶液(50 mL)中之懸浮液加熱至45-50℃且在此溫度下攪拌18小時，之後冷卻至25℃。經由真空過濾收集固體且用1:1 IPA:2M HCl水溶液(100 mL)、IPA (100 mL)及甲基第三丁基醚(100 mL)洗滌。乾燥固體提供產率為7.9 g (73.15 %)之化合物I鹽酸鹽。

【0427】 將化合物I鹽酸鹽(約3.5 g，約7 mmol)懸浮於EtOAc (約35 mL)中且在添加飽和K_2CO_3 (約35 mL)期間攪拌。混合懸浮液且在約50℃下加熱約4小時，隨後冷卻、過濾且用EtOAc及水洗滌。在真空中在約45

℃下乾燥所得固體以製備化合物I型式I。

【0428】 在一個實施例中，亦使用THF及1 N NaOH由鹽酸鹽起始物質形成化合物I型式I。

b.化合物I型式II

【0429】 化合物I型式II係結晶體，如經由XRPD分析所確定(圖2)。化合物I型式II可藉由包含以下峰之X射線粉末繞射圖表徵：13.2、18.7及22.0 °2θ ± 0.2 °2θ。

【0430】 在一個實施例中，在50℃下使用EtOAc/THF (9:1)及1N NaOH由前述鹽酸鹽起始物質形成化合物I型式II。在THF及EtOAc中自漿液分離化合物I型式II。

3. 化合物I之鹽/共結晶體篩選

【0431】 使用化合物I型式I作為起始物質進行鹽/共結晶體篩選。

【0432】 首先測定化合物I型式I在各種溶劑中之溶解度且在表3中概述。

表3：化合物I型式I之溶解度

質量/體積	溶劑	觀測結果
25 mg/1 mL	DCM	約10 mg
25 mg/1 mL	EtOAc	< 5 mg
25 mg/1 mL	庚烷	< 5 mg
25 mg/1 mL	IPA	< 5 mg
25 mg/1 mL	THF	< 5 mg
25 mg/1 mL	丙酮	< 5 mg
25 mg/1 mL	MeOH	< 5 mg
25 mg/1 mL	TBME	< 5 mg
25 mg/1 mL	甲苯	約10 mg
25 mg/1 mL	乙腈	< 5 mg

【0433】 化合物I型式I在THF、甲苯或乙腈中之組合形成漿液。選

擇化合物I型式I於DMSO中之溶液進行鹽/共結晶體篩選。

【0434】 用於鹽/共結晶體篩選之共晶形成體包括鹽酸、萘-1,5-二磺酸、硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、甲磺酸、對甲苯基磺酸及甲烷磺酸。

【0435】 化合物I之鹽/共結晶體係藉由組合約20 mg於DMSO中之化合物I型式I(約5 m)及約1當量於各種溶劑(諸如NMP、DMSO、DMF、3-Me-1-BuOH、n-BuOAc、甲苯、水、IPA、CH_3CN、MEK、EtOH及THF)中之所選擇共晶形成物(1M儲備液THF)來獲得。使產生固體材料之樣本在真空中在40℃下乾燥且藉由XRPD分析。化合物I之例示性鹽/共結晶體及其各別固體型式概述於下表4中。

表4：化合物I之鹽/共結晶體之XRPD結果

	化合物I乙磺酸鹽	化合物I乙二磺酸鹽	化合物I鹽酸鹽	化合物I甲磺酸鹽	化合物I萘二磺酸鹽	化合物I硫酸鹽	化合物I甲苯磺酸鹽
NMP	0	0	0	0	0	0	0
DMSO	0	0	0	0	0	0	0
DMF	0	0	I	II	I*	II	0
3-Me-1-BuOH	I+E	I	PD(I)	II	III+E	II/I	IV
n-BuOAc	I	II	I	II	I	III(PO)	I
甲苯	I	II	I	II	III	I	III
水	PD(I)	III	I	II	IV	II*	V
IPA	PD(I)	I	I	I	III	I	II
CH_3CN	I	IV	II	II	II*	I	II
MEK	I	II	PD(I)	II	II	I	I
EtOH	I	II	I	PD(II)	I	III	VII
THF	I	II	I	II	II	I	III

0：無固體

I、II、III…：特定化合物I鹽/共結晶體之觀測到的型式

PD：不良繞射

PO：較佳定向

* 良好的繞射特徵

E：額外峰

4.化合物I之鹽/共結晶體之按比例擴大形成法

【0436】 進行化合物I之各種結晶鹽/共結晶體之初始按比例擴大形成法(「第一按比例擴大」)。選擇用於第一按比例擴大之溶劑係在上表4中描述之鹽篩選實驗中獲得良好繞射圖案之彼等。第一按比例擴大之結果在下文概述於表5中。

表5：化合物I之鹽/共結晶體之按比例擴大形成法

	溶劑	XRPD	HSM	TGA	GVS
化合物I乙磺酸鹽	甲苯	型式I	大約250℃熔融	直至約250℃重量逐漸減輕約7%，主要起始在約316℃下	在0至約60% RH之間無吸濕；在約60%至約90%之間約5 mg重量吸收
	IPA	型式I			
化合物I乙二磺酸鹽	水	型式3	在約110℃下的峰值；高於約260℃觀測到熔融	在RT與約150℃之間可能有溶劑損失(約2.9%)，之後在高於約300℃分解之前重量損失約1.5%	--
	乙腈	型式I	在約210℃下熔融；高於約260℃分解	直至約200℃重量連續減輕(約3.6%)；在200℃與270℃之間重量另外減輕3.2%，直至200℃及270℃重量逐漸減輕3.65%	--
化合物I甲磺酸鹽	水	型式II	在約235℃下熔融	在約150℃與約300℃之間重量損失約1.74% (在約296℃下起始)	吸收約12 mg水
	乙醇	型式III	在約210℃下小部分再結	在溫度範圍(室溫至約500℃)內重量損失	--

	溶劑	XRPD	HSM	TGA	GVS
			晶；高於約250℃熔融	約0.1%	
化合物I萘二磺酸鹽	3-Me-丁醇	類似於型式II	高於約210℃觀測到熔融	直至約200℃重量逐漸減輕約2.42%；在約209℃下起始	--
	乙腈	類似於型式IV	未觀測到熔化；直接繼續分解	在約150℃下重量損失；在約182℃下起始(重量損失約10%)	--
化合物I硫酸鹽	水	類似於型式II	在約240℃下最終熔融之前存在結晶	直至約200℃重量逐漸減輕約3.65%；在約275℃下降解	在RH下逐漸吸收約0.5 mg水
	IPA	類似於型式I	高於約250℃熔融	直至約271℃重量逐漸減輕約5.15%；在約271℃下觀測到分解，直至200℃重量逐漸減輕3.65%	--
化合物I甲苯磺酸鹽	水	不同於表4中呈現之化合物I甲苯磺酸鹽之XRPD結果的XRPD結果	約220℃熔融	在約100℃以下重量損失約0.73%；在約141℃下第1次起始，重量損失約4.6%；在約300℃下第2次起始	--
	甲苯	不同於表4中呈現之化合物I甲苯磺酸鹽之XRPD結果的XRPD結果	在約210℃及約260℃下之熔化值	在約100℃以下重量損失約0.4%；在約132.6℃下第1次起始，重量損失約6%；在約298℃下第2次起始	--
化合物I鹽酸鹽(無水，1:1)	水	型式I	高於約250℃熔融	在約100℃以下重量損失約3.3%；在約267℃下起始	--
	乙腈	型式I	--		
化合物I鹽酸鹽	乙醇	型式I	--	--	在約70% RH下體重增加約5.9%

	溶劑	XRPD	HSM	TGA	GVS
(水溶液，1:2)					

--無數據可用

【0437】 表4及5中所提供之XRPD結果之比較揭露化合物I之乙二磺酸鹽、萘二磺酸鹽及甲苯磺酸鹽/共結晶體之初始鹽篩選實驗與初始按比例擴大形成法之間的型式變化。化合物I之乙磺酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽及氫氯酸鹽/共結晶體未表現出展現此類型式變化，且因此選擇用於如下文分部(a)-(d)及表6中所描述之後續按比例擴大實驗(「第二按比例擴大」)。

a.化合物I乙磺酸鹽

【0438】 將約200 mg於DMSO (約0.5M，約0.9 mL)中之化合物I(游離鹼)加至包含甲苯或IPA (約15份體積)之熱(約70℃)試管中。取約1當量甲磺酸，以含於THF中之1M溶液型式添加至化合物I (游離鹼)溶液中。將所得溶液/懸浮液保持等溫約4小時且冷卻隔夜，之後過濾、乾燥及分析。

【0439】 在第二按比例擴大方法中，由甲苯及IPA製備之化合物I乙磺酸鹽之X射線粉末繞射圖分別展示於圖30A及圖30B中。在第一按比例擴大方法期間，由IPA及甲苯製備之化合物I乙磺酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖分別提供於圖30C及圖30D中。

【0440】 圖30A及圖30D之比較顯示，化合物I乙磺酸鹽經由甲苯之第一及第二按比例擴大形成法產生不同結晶型式。化合物I乙磺酸鹽經由甲苯之第二按比例擴大形成法產生可能為結晶型式之混合物的結晶材料(化合物I乙磺酸鹽材料A)。

【0441】 圖30B及圖30C之比較顯示，化合物I乙磺酸鹽經由IPA之第一及第二按比例擴大形成法產生不同結晶型式。化合物I乙磺酸鹽經由IPA之第二按比例擴大形成法產生可能為結晶型式之混合物的結晶材料(化合物I乙磺酸鹽材料B)。

【0442】 圖31展示化合物I乙磺酸鹽材料A及材料B之差示掃描熱量測定(DSC)曲線及熱解重量分析(TGA)熱分析圖的重疊圖。兩種樣本之DSC/TGA數據在約250℃下產生顯著吸熱，之後分解，顯示兩種樣本可能包括至少一種相同型式。化合物I材料A藉由DSC，例如藉由在約155℃下之DSC，展示至少一種其他結晶型式之存在，其對應於藉由TGA從約100℃以上之質量損失。質量損失相當於約一莫耳水，顯示其為水合樣本。化合物I材料B約1.57%之質量損失可等同於半水合物。此等兩種材料(化合物I材料A及材料B)均具有吸濕性。

b.化合物I硫酸鹽

【0443】 將約200 mg於DMSO (約0.5M，約0.9 mL)中之化合物I(游離鹼)加至包含水或IPA (約15份體積)之熱(約70℃)試管。約1當量硫酸以含於THF中之1M溶液型式添加至化合物I (游離鹼)溶液中。將所得溶液/懸浮液保持等溫約4小時且冷卻隔夜，之後過濾、乾燥及分析。

【0444】 在第二按比例擴大方法中由水及IPA製備之化合物I硫酸鹽之X射線粉末繞射圖分別展示於圖32A及圖32B中。在第一按比例擴大方法期間由水製備之化合物I硫酸鹽型式II及由IPA製備之化合物I硫酸鹽型式I的X射線粉末繞射圖分別提供於圖32C及32D中。

【0445】 圖32A及圖32C之比較顯示，化合物I硫酸鹽經由水之第一及第二按比例擴大形成法產生實質上相同的結晶型式(化合物I硫酸鹽型式

II)。

【0446】 圖32B及圖32D之比較顯示，化合物I硫酸鹽經由IPA之第一及第二按比例擴大形成法產生實質上相似的結晶型式。舉例而言，化合物I硫酸鹽經由IPA之第二按比例擴大形成法產生實質上類似於化合物I硫酸鹽型式I之結晶型式，可能存在至少一種額外型式。

【0447】 圖33展示在第二按比例擴大方法期間由水製備之化合物I硫酸鹽之結晶型式的DSC曲線及TGA熱分析圖之重疊圖。圖34展示在第二按比例擴大方法期間由IPA製備之化合物I硫酸鹽之結晶型式的DSC曲線及TGA熱分析圖之重疊圖。熱分析顯示由水製備之化合物I硫酸鹽樣本在TGA中乾燥(表面水可能在N_2流下低於約100℃)，繼之以在高於約100℃下的水損失，其可等同於半水合物單硫酸鹽或單水合物半硫酸鹽。重力蒸氣吸附(GVS)等溫線(圖中未示)亦顯示對此樣本之表面水分之容易吸收。針對由IPA製備之化合物I硫酸鹽樣本獲得相似結果，約一莫耳質量水在約100℃之後損失，且在約269℃下熔化分解之前在DSC中不存在顯著吸熱。

c.化合物I鹽酸鹽

【0448】 將約200 mg於DMSO (約0.5M，約0.9 mL)中之化合物I(游離鹼)加至包含乙醇或乙腈(約15份體積)之熱(約70℃)試管中。取約2當量鹽酸(水溶液)，以含於THF中之1M溶液型式添加至包含乙醇之化合物I(游離鹼)溶液中。取約1當量鹽酸(無水)，以含於THF中之1M溶液型式將添加至包含乙腈之化合物I (游離鹼)溶液中。將所得溶液/懸浮液保持等溫約4小時且冷卻隔夜，之後過濾、乾燥及分析。

【0449】 在第二按比例擴大方法中由HCl水溶液(約2當量)及乙醇製

備之化合物I鹽酸鹽之X射線粉末繞射圖展示於圖35A中。在第二按比例擴大方法中由無水HCl (約1當量)及乙腈製備之化合物I鹽酸鹽之X射線粉末繞射圖展示於圖35B中。在第一按比例擴大方法期間由無水HCl (約1當量)及水形成，以及由無水HCl (約1當量)及乙腈形成之化合物I鹽酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖分別提供於圖35C及35D中。

【0450】 圖35A、圖35C及圖35D之比較顯示，使用約2當量HCl (水溶液)及乙醇之化合物I鹽酸鹽之第二按比例擴大形成法產生與使用約2當量HCl (水溶液)及乙醇或約1當量HCl (無水)及乙腈之化合物I鹽酸鹽之第一按比例擴大形成法實質上相同的結晶型式(化合物I鹽酸鹽型式I)。

【0451】 然而，如圖35B中所示，使用約1當量HCl (無水)及乙腈之化合物I鹽酸鹽之第二按比例擴大形成法產生新型式(在本文中稱為型式II)，該新型式在描述於實例中之先前基於漿液或溶液之實驗中未觀測到。

【0452】 圖36展示在第二按比例擴大方法期間使用HCl (水溶液)及乙醇製備之化合物I鹽酸鹽型式I的DSC曲線及TGA熱分析圖之重疊圖。該樣本乙醇之TGA熱分析圖顯示大約3%之質量損失；因此，該樣本可為水合物。該樣本之DSC曲線包含吸熱，在約288℃下起始且在約292℃下達到峰值。

【0453】 圖37展示在第二按比例擴大方法期間，使用約1當量HCl (無水)及乙腈形成之化合物I鹽酸鹽型式II之DSC曲線及TGA熱分析圖的重疊圖。該樣本之TGA熱分析圖展示在低於約50℃下較小的質量損失，在約150℃下約4.3%之更加顯著的重量損失。該樣本之DSC曲線包含在約225℃下起始且在約246℃下達到峰值之吸熱，以及在約277℃下起始且在

約284℃下達到峰值之其他吸熱。

【0454】 用於製備化合物I鹽酸鹽型式I之其他方法包括：向在氮氣下在回流下加熱之乙醇(825 mL)添加呈穩定流型式之化合物I游離鹼(55 g)於DMSO (248 mL)中之經過濾處理溶液，同時維持溫度高於74℃。在回流下攪拌溶液5分鐘。隨後以穩定流型式將1M HCl水溶液(370.4 mL)添加至溶液，維持溫度高於70℃。使所得綠色懸浮液在75℃下攪拌30分鐘，之後冷卻至室溫隔夜。固體經過濾，用乙醇(3×220 mL)、水(2×220 mL)洗滌且抽吸乾燥72小時。此時之KF分析指示23.7%水。因此將固體在真空烘箱中在30℃下乾燥24小時。KF分析指示2.4%水。再水合作用(在20℃下進行)將含水量增加至5.37%。在20℃下進一步乾燥30分鐘得到4.3%之平均KF。所產生之化合物I鹽酸鹽型式I之產率為55.7 g，94%。^{1}H NMR及HPLC分析證實身分及純度(98.78%)。

d.化合物I甲磺酸鹽

【0455】 將約200 mg於DMSO (約0.5M，約0.9 mL)中之化合物I(游離鹼)加至包含乙醇或EtOAc (約15份體積)之熱(約70℃)試管中。取約1當量甲烷磺酸，以含於THF中之1M溶液型式添加至化合物I (游離鹼)溶液中。將所得溶液/懸浮液保持等溫約4小時且冷卻隔夜，之後過濾、乾燥及分析。

【0456】 在第二按比例擴大方法中由乙醇及EtOAc製備之化合物I甲磺酸鹽之X射線粉末繞射圖分別展示於圖38A及圖38B中。在第一按比例擴大方法期間，由水製備之化合物I甲磺酸鹽型式II，及由乙醇製備之化合物I甲磺酸鹽型式III的X射線粉末繞射圖分別提供於圖38C及38D中。

【0457】 圖38A及圖38D之比較顯示，化合物I甲磺酸鹽經由乙醇之

第一及第二按比例擴大形成法產生不同的結晶型式。詳言之，化合物I甲磺酸鹽經由乙醇之第二按比例擴大形成法產生可能為結晶型式之混合物的結晶材料(化合物I甲磺酸鹽材料A)。

【0458】 圖38B及圖38D之比較顯示化合物I甲磺酸鹽經由EtOAc之第二按比例擴大形成法及化合物I甲磺酸鹽經由乙醇之第一按比例擴大形成法產生實質上相同的型式(型式III)，具有少量微小差異。

【0459】 圖39展示在第二按比例擴大方法期間由乙醇製備之化合物I甲磺酸鹽材料A之DSC曲線及TGA熱分析圖的重疊圖。化合物I材料A之TGA熱分析圖顯示，該材料包含型式之混合物，具有顯著大量的小質量損失。化合物I材料A之DSC曲線包含在約261℃下起始之吸熱，繼之以分解。

【0460】 圖40展示在第二按比例擴大方法期間由EtOAc製備之化合物I甲磺酸鹽型式III之DSC曲線及TGA熱分析圖的重疊圖。該樣本之熱分析顯示在約156℃下起始之廣泛吸熱，其對應於約3.1%之質量損失(指示單水合物)，繼之以後續約2.3%損失，分解及在約266℃下之起始的吸熱。

表6：化合物I之鹽/共結晶體之第二按比例擴大形成法

	溶劑	XRPD	DSC	TGA	溶解度 (mg/mL)
化合物I乙磺酸鹽	甲苯	包含型式之混合物之結晶材料(材料A)含有與材料B相同的型式	在約150℃、190℃及250℃下起始之吸熱	在約250℃下開始分解之前，在室溫與約160℃之間約3.5%重量損失	1.98
	IPA	包含型式之混合物之不	在約160℃下可能存在之玻璃轉移，在	在約275℃下開始分解之前，在約200℃	2.84

	溶劑	XRPD	DSC	TGA	溶解度 (mg/mL)
		良結晶材料(材料B)含有與材料A相同的型式	約197℃下達到峰值之小的吸熱，在約251℃下起始之主要吸熱	與約250℃之間約1.6%重量損失	
化合物I甲磺酸鹽	EtOAc	類似於型式III (具有微小差異)	在約160℃下起始之廣泛吸熱，在約200℃以下約3.1%重量損失，在265℃下起始之主要吸熱	在室溫與約100℃之間重量逐漸減輕約0.4%，之後在約130℃與約180℃之間重量損失約3.1%，最終在約200℃與約270℃之間重量損失約2.3%，在高於約275℃下開始分解	2.32
	乙醇	包含型式之混合物之結晶材料(材料A)	在約148℃及204℃下起始之廣泛吸熱，在約261℃下起始之由兩個特定實體構成之主要吸熱(在主要吸熱之左側上存在肩部)	在室溫與約160℃之間重量損失約1.7%，之後在約160℃與約230℃之間重量損失約0.93%，及在約230℃與約260℃之間最終重量損失，在約275℃下開始分解	2.01
化合物I硫酸鹽	水	類似於型式II	由於真去溶劑化在約140℃下起始之廣泛吸熱，在約273℃下起始之主要吸熱	在室溫與約80℃之間重量損失約1.7%，在約100℃與約130℃之間重量損失約1.6%，在約260℃下開始分解	0.007
	IPA	類似於型式I	在約90℃下及約181℃下起始之吸熱，在約263℃下起始之主要吸熱	在室溫與約80℃之間重量損失約0.84%，在約100℃與約160℃之間第二	0.01

	溶劑	XRPD	DSC	TGA	溶解度 (mg/mL)
				重量損失約3.07%，在約240℃下開始分解	
化合物I鹽酸鹽(使用無水HCl形成)	ACN	新的結晶型式(型式II)	在約225℃下起始之廣泛吸熱，在約277℃下之主要吸熱	在室溫與約70℃之間重量損失約1%，在約130℃與約210℃之間重量損失約4.4%，在約250℃下開始分解	0.12
化合物I鹽酸鹽(使用HCl水溶液形成)	乙醇	型式I	在約50℃與約120℃之間的廣泛吸熱，在約288℃下起始之主要吸熱	在室溫與約80℃之間約3.1%重量損失，在約250℃下開始分解	0.35

5.化合物I之鹽/共結晶體之溶解度

【0461】 分析由第二按比例擴大方法製備之化合物I之鹽/共結晶體的溶解度。藉由XRPD評估在溶解度分析之後回收之材料以觀測任何型式變化。結果展示於以下子部分(a)-(d)中。

a.化合物I鹽酸鹽

【0462】 由約2當量HCl水溶液及乙醇製備之化合物I鹽酸鹽型式I不受溶解度分析影響(亦即不存在型式變化)，如分別地溶解度分析後及溶解度分析前該樣本之圖41A及圖41B之X射線粉末繞射圖中所示。然而，在無水條件下形成之化合物I鹽酸鹽型式II之溶解度分析產生化合物I鹽酸鹽型式I之相變化及型式變化，如分別地溶解度分析後及溶解度分析前該樣本之圖41C及圖41D之X射線粉末繞射圖中所示。

【0463】 對於第二按比例擴大及溶解度實驗，化合物I鹽酸鹽型式I就型式可再生性/穩定性及實際溶解度而言返回最佳結果。

b.化合物I甲磺酸鹽

【0464】 用於溶解度分析之化合物I甲磺酸鹽輸入材料具有不同結晶型式(亦即，由乙醇製備之化合物I甲磺酸鹽材料A (圖42B))，及由EtOAc製備之化合物I甲磺酸鹽之型式(亦即，實質上類似於型式III之型式，圖42D)。自化合物I甲磺酸鹽材料A (圖42A)及化合物I甲磺酸鹽型式III (圖42C)回收之材料(溶解度分析後)各自藉由同一型式表徵，該型式不同於任一輸入材料之型式。

c.化合物I硫酸鹽

【0465】 由水製備之化合物I硫酸鹽之型式(亦即類似於化合物I硫酸鹽型式II之型式)不受溶解度分析影響(亦即不存在型式變化)，如分別地溶解度分析後及溶解度分析前該樣本之圖43A及圖43B之X射線粉末繞射圖中所示。然而，由IPA製備之化合物I硫酸鹽之結晶型式(亦即，實質上類似於化合物I硫酸鹽型式I之型式)的溶解度分析導致化合物I硫酸鹽型式II之型式變化，如分別地溶解度分析後及溶解度分析前該樣本之圖43C及圖43D之X射線粉末繞射圖中所示。

d.化合物I乙磺酸鹽

【0466】 用於溶解度分析之化合物I乙磺酸鹽輸入材料具有不同結晶型式(亦即，由甲苯製備之化合物I乙磺酸鹽材料A，及由IPA製備之化合物I乙磺酸鹽材料B)。自化合物I甲磺酸鹽材料A (圖44A)及化合物I乙磺酸鹽材料B (圖44B)回收之材料(溶解度分析後)各自藉由同一型式表徵，該型式不同於任一輸入材料之型式。

6. 化合物I之鹽/共結晶體之吸濕性

【0467】 分析經由第一按比例擴大方法形成之化合物I之乙磺酸鹽、

甲磺酸鹽、鹽酸鹽及硫酸鹽/共結晶體的吸濕性。所有吸濕性實驗均覆蓋廣泛範圍之濕度(0至約90%相對濕度)且在約25℃下進行以評估行為。結果提供於以下子部分(a)-(d)中。

a.化合物I乙磺酸鹽型式I

【0468】 評估在第一按比例擴大方法中由IPA製備之化合物I乙磺酸鹽型式I的吸濕性。GVS分析之結果展示於圖45中且顯示濕度對樣本之顯著影響，主要高於約60% RH。在0與約60% RH之間的吸附週期中樣本未進行水分吸收。儘管主要由於乾燥而在0與約10% RH之間觀測到極少的重量損失，但實際上不存在重量變化。高於約60% RH，重量之急劇增加(例如約35%體重變化)顯示水進入樣本之顯著影響。此趨勢在約90與約60% RH之間的解吸附週期中逆轉，其中樣本損失所有水且返回至與在約60% RH下之吸附週期中量測之值相同的值。儘管注意到大量水分吸收，但未導致潮解，顯示高水合作用水準及表面水分吸收。若乾燥至約10% RH，則樣本相對於輸入重量損失約4.6%質量。此等結果顯示樣本(化合物I乙磺酸鹽型式I)經水合。

【0469】 圖46A及圖46B分別展示在GVS分析後及GVS分析前化合物I乙磺酸鹽型式I樣本之X射線粉末繞射圖。暴露於濕度對樣本之結晶型式具有顯著影響。在GVS分析後，樣本展示結晶度損失，以及在X射線粉末繞射圖中消失一些峰(圖46A)。該等結果說明因乾燥效果(可能由於水損失)引起之結構變化及可能由於在約60與約90% RH之間的可逆水分吸收而發生之變化。

b.化合物I甲磺酸鹽型式II

【0470】 評估在第一按比例擴大方法中由水製備之化合物I甲磺酸鹽

型式II的吸濕性。GVS分析之結果展示於圖47中且顯示濕度對樣本之相對影響。詳言之，隨著相對濕度增加，重量吸收因此變化。自起點之總重量吸收不超過約1.4%。解吸附顯示總計僅約2%質量損失。若此樣本完全水合(單水合物)，則在乾燥後的總重量損失應等同於約3.2%。

【0471】 圖48A及圖48B分別展示在GVS分析前及GVS分析後化合物I甲磺酸鹽型式II樣本之X射線粉末繞射圖。暴露於濕度不會導致此樣本之型式變化。

c.化合物I鹽酸鹽型式I

【0472】 評估在第一按比例擴大方法中由水製備之化合物I鹽酸鹽型式I的吸濕性。GVS分析之結果展示於圖49中且顯示濕度對樣本之相對影響。詳言之，樣本重量在達到70% RH之前未發生顯著變化，在此之後觀測到約5.9%之總重量吸收。樣本之解吸附週期顯示其重量在約50% RH下恢復至與在開始GVS分析時之重量相同的重量值。另外，將樣本保持在約100%無水氛圍下時質量損失約0.5%。

【0473】 圖50A及圖50B分別展示在GVS分析後及GVS分析前化合物I鹽酸鹽型式I之X射線粉末繞射圖。暴露於濕度不會導致此樣本之型式變化。

d.化合物I硫酸鹽型式II

【0474】 評估在第一按比例擴大方法中由水製備之化合物I硫酸鹽之型式(亦即實質上類似於型式II之型式)的吸濕性。GVS分析之結果展示於圖51中且顯示濕度對樣本之相對影響。GVS等溫線顯示直至約80% RH體重逐漸增加約4.2%，之後在暴露於約90% RH時重量急劇增加。此重量增加與在解吸附等溫線中的方式相同。在乾燥至0% RH時總重量損失為約

5.9%。

【0475】 圖52A及圖51B分別展示在GVS分析後及GVS分析前結晶化合物I硫酸鹽樣本之X射線粉末繞射圖。暴露於濕度略微增加樣本之結晶度而不影響峰分佈。

7. 化合物I之鹽/共結晶體之漿液形成

【0476】 在各種溶劑中進行一系列漿液熟化以進一步分析化合物I之乙磺酸鹽、甲磺酸鹽、鹽酸鹽及硫酸鹽/共結晶體之型式可再生性/穩定性。所選擇溶劑係乙腈、EtOAc、乙醇及IPA。輸入材料係經由第二按比例擴大方法形成之化合物I之鹽/共結晶體。將約20 mg各樣本加至回流試管且以在約25與約50℃之間的溫度循環加熱約4天。所得材料藉由過濾分離且在真空中在約40℃下乾燥。所得鹽酸鹽及甲磺酸鹽/共結晶體之漿液熟化結果提供於下文子部分(a)-(d)中。已由於明顯的型式變化忽略所得化合物之乙磺酸鹽及硫酸鹽/共結晶體的數據。

a.化合物I鹽酸鹽型式I

【0477】 用於此等漿液熟化之起始物質係在第二按比例擴大方法期間由約2當量HCl水溶液及乙醇製備之化合物I鹽酸鹽(單鹽酸鹽)型式I。圖53A展示化合物I鹽酸鹽型式I起始物質之X射線粉末繞射圖，且圖53B-53E展示自包含乙腈(53B)、EtOAc (53C)、乙醇(53D)及IPA (53E)之漿液分離之結晶體材料的X射線粉末繞射圖。如自圖53A-53E顯而易見，化合物I鹽酸鹽型式I在漿化後不經歷任何型式變化，且在除EtOAc以外之所有情況下經歷結晶度之微小提高。

b.化合物I鹽酸鹽型式II

【0478】 用於此等漿液熟化之起始物質係在第二按比例擴大方法期

間由約1當量無水HCl及乙腈製備之化合物I鹽酸鹽(單鹽酸鹽)型式II。圖54A展示化合物I鹽酸鹽型式II起始物質之X射線粉末繞射圖，且圖54B-54E展示自包含乙腈(54B)、EtOAc (54C)、乙醇(54D)及IPA (54E)之漿液分離之結晶體材料的X射線粉末繞射圖。此等材料之XRPD特徵明顯不同。自乙腈及EtOAc分離之樣本展示由化合物I型式I、化合物I型式II及可能其他型式之混合物構成的材料。自IMA分離之樣本展示轉化為化合物I型式I。自IPA分離之樣本亦展示轉化為化合物I型式I，卻又保留一些混合特徵。

c.化合物I甲磺酸鹽材料A

【0479】 用於此等漿液熟化之起始物質係在第二按比例擴大方法期間由乙醇製備之化合物I甲磺酸鹽(單甲磺酸鹽)材料A。圖55A展示化合物I甲磺酸鹽材料A起始物質之X射線粉末繞射圖，且圖55B-55E展示自包含乙腈(55B)、EtOAc (55C)、乙醇(55D)及IPA (55E)之漿液分離之結晶體材料的X射線粉末繞射圖。自每種溶劑分離，而不同於輸入材料之樣本就其由型式之混合物產生之結晶結構而言彼此近似相同。

d.化合物I甲磺酸鹽型式III

【0480】 用於此等漿液熟化之起始物質係在第二按比例擴大方法期間由EtOAc製備之化合物I甲磺酸鹽(單甲磺酸鹽)型式III。圖56A展示化合物I甲磺酸鹽型式III起始物質之X射線粉末繞射圖，且圖56B-56E展示自包含乙腈(56B)、EtOAc (56C)、乙醇(56D)及IPA (56E)之漿液分離之結晶體材料的X射線粉末繞射圖。自漿液分離之各樣本展示複雜的圖案，其可能指示包含化合物I甲磺酸鹽型式III之型式及其他型式之混合物。

8. 化合物I之單鹽酸鹽/共結晶體之多晶型物篩選

【0481】 將約7 mL化合物I游離鹼之0.5M DMSO溶液緩慢添加至約40 mL攪拌熱乙醇(約70℃)。在相同溫度(約70℃)下將約10.5 mL 1M HCl水溶液緩慢添加至攪拌溶液。靜置溶液以隔夜冷卻至室溫。過濾材料且在烘箱中乾燥約72小時。

【0482】 對於多晶型物篩選，將約20 mg所得化合物I之單鹽酸鹽/共結晶體及約1 mL所選擇溶劑添加至試管且加熱至約50℃持續約三小時以提高溶解。使樣本趁熱經過PTFE玻璃料過濾以避免使沈澱粉碎及消除任何晶種。將具有極高熔點以致不會蒸發之溶劑置放於genevac中以加速蒸發且使材料崩潰。若揭示新的型式，則XRPD係主要的分析工具，之後為DSC / TGA。用於比較之繞射圖係化合物I單鹽酸鹽型式I及化合物I雙鹽酸鹽型式I之彼等繞射圖。結果呈現於下表7中。

表7：單鹽酸鹽/共結晶體多晶型物研究之結果概述

溶劑	XRPD
萘滿	膠狀物
NMP	膠狀物
乙二醇	不良繞射
DMSO	化合物I二鹽酸鹽型式I
苯甲醚	化合物I單鹽酸鹽型式I
DMF	化合物I二鹽酸鹽型式I
異丙苯	化合物I單鹽酸鹽型式I
3-Me-1-BuOH	化合物I單鹽酸鹽型式I
n-BuOAc	化合物I單鹽酸鹽型式I
甲苯	化合物I單鹽酸鹽型式I
二噁烷	化合物I單鹽酸鹽型式I
水	化合物I單鹽酸鹽型式I
庚烷	化合物I單鹽酸鹽型式I
n-PrOH	化合物I單鹽酸鹽型式I
IPA	化合物I單鹽酸鹽型式I
CH_3CN	化合物I單鹽酸鹽型式I

MEK	化合物I單鹽酸鹽型式I
EtOH	化合物I單鹽酸鹽型式I
EtOAc	化合物I單鹽酸鹽型式I
THF	不良繞射
MeOH	化合物I單鹽酸鹽型式I
丙酮	化合物I單鹽酸鹽型式I
TBME	化合物I單鹽酸鹽型式I
DCM	化合物I單鹽酸鹽型式I

【0483】 如藉由實例中所論述之各種研究一致地發現，化合物I單鹽酸鹽型式I相對於本文所描述之化合物I之其他鹽/共結晶體展現優異的熱力學穩定性。

9. 非晶形化合物I鹽酸鹽

【0484】 經由在高真空下歷經約4-5天凍乾包含化合物I鹽酸鹽型式I之THF/水溶液獲得非晶形化合物I鹽酸鹽。隨後使用在室溫與約45℃之間的熱/冷循環(約4天)使材料在12種溶劑中進行漿液熟化。過濾所得固體且在約40℃下在真空中乾燥隔夜，之後藉由XRPD分析。圖57A-57G展示化合物I鹽酸鹽非晶形起始物質(57A)，及由含異丙苯(57B)、n-BuOAc(57C)、二噁烷(57D)、水(57E)、IPA (57F)及乙腈(57G)之漿液形成之所得化合物I鹽酸鹽非晶形樣本的X射線粉末繞射圖。類似地，圖58A-58F展示化合物I鹽酸鹽非晶形起始物質(58A)，及由含MEK(58B)、EtOH(58C)、EtOAc(58D)、TBME (58E)及DCM (58F)之漿液形成之所得化合物I鹽酸鹽非晶形樣本的X射線粉末繞射圖。如在繞射圖中顯而易見，非晶形化合物I鹽酸鹽包含一定量的化合物I鹽酸鹽型式I。

【0485】 圖59展示非晶形化合物I鹽酸鹽之GVS等溫線。如在GVS等溫線中所示，觀測到質量在高於約40% RH下大量增加，在高於約80% RH下最明顯，此增加可藉由暴露於乾燥消除。

【0486】 亦進行對非晶形化合物I鹽酸鹽之水分吸收的研究且展現僅藉由暴露於環境條件即觀測到結晶度之逐漸增加。

10. 化合物I鹽酸鹽型式I

【0487】 如在表4中所指示，化合物I鹽酸鹽型式I係由在各種溶劑中組合化合物I型式I與約1當量鹽酸獲得，該等溶劑包括DMF、3-Me-1-BuOH、n-BuOAc、甲苯、水、IPA、MEK、EtOH、DMSO或THF。亦發現利用約2、約3或約4當量之鹽酸的方法產生化合物I鹽酸鹽型式I。

【0488】 化合物I鹽酸鹽型式I係結晶體，如經由XRPD分析所確定(圖3)。化合物I鹽酸鹽型式I可藉由包含以下峰之X射線粉末繞射圖表徵：8.7、15.9及20.0 °2θ ± 0.2 °2θ。

【0489】 對化合物I鹽酸鹽型式I之單晶分析獲得以下單位晶胞維度：

晶體體系：	三斜晶系
空間群：	P-1
單位晶胞尺寸：	a = 5.2441(3) Å，α = 89.428(6)°
	b = 11.3283(9) Å，β= 85.493(5)°
	c = 20.1798(13) Å，γ= 84.008(6)°

【0490】 化合物I鹽酸鹽型式I可藉由包含在約288℃下起始且在約293℃下達到峰值之吸熱的差示掃描熱量測定(DSC)曲線來表徵(圖36)。

【0491】 化合物I鹽酸鹽型式I藉由展示在低於約100℃下約3.5%之重量損失及在約270℃下約4.5%之重量損失的熱解重量分析(TGA)熱分析圖表徵(圖36)。

【0492】 化合物I鹽酸鹽型式I藉由展示在約40%與約90% RH之間有最小水分吸收且無滯後之動態蒸氣吸附(DVS)分析來表徵。儘管DVS分析另外展示在約10% RH下至多約3.5%之重量，但在約20% RH下觀測到完

全的水分再吸收。因此，發現化合物I鹽酸鹽型式I之去水合及再水合為可逆的且不會擾亂其結晶結構。化合物I鹽酸鹽型式I之例示性DVS曲線提供於圖60中。鑒於DVS分析，化合物I鹽酸鹽型式I可表徵為單水合物。

【0493】 化合物I鹽酸鹽型式I展現在多種溶劑及溶劑系統中之溶解度。化合物I鹽酸鹽型式I在有機溶劑、模擬生物流體及常見醫藥共溶劑中之近似動力學溶解度之概述分別提供於表8-10中。

表8：化合物I鹽酸鹽型式I在有機溶劑中之近似動力學溶解度

溶劑	近似動力學溶解度(mg/mL)
DMSO	10 - 33.3
DMF、PEG300	1 - 10
甲醇、乙醇、PG、紅花籽油、Tween 80	0.1 - 1
丙酮、MeCN、IPA、EtOAc、THF、二噁烷、DCM	< 0.1

表9：在約37℃下化合物I鹽酸鹽型式I在模擬生物流體中之近似動力學溶解度

模擬生物流體	近似動力學溶解度 (μg/mL)	
	平衡2小時	平衡1天
SGF (pH 1.2)	67	78
FeSSIF (pH 5.0)	35	39
FaSSIF (pH 6.1)	3	3

表10：化合物I鹽酸鹽型式I在醫藥共溶劑中之近似動力學溶解度(無pH調節)

共溶劑 (在水溶液中)	近似動力學溶解度(mg/mL)		
	2小時	24小時	7天
10%辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯***	1.15	0.82	0.70
20%辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯***	1.84	1.85	1.71
35%辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯***	1.90	2.01	1.80
50%辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯***	2.05	2.65	2.20
20% PEG	0.27	0.37	--

共溶劑 (在水溶液中)	近似動力學溶解度(mg/mL)		
	2小時	24小時	7天
30% PEG	0.42	0.45	0.41
50% PEG	2.17	0.87	0.69
3% HP-β-CD	0.99	1.12	1.02
5% HP-β-CD	1.45	1.39	1.59
10% HP-β-CD	1.88	2.03	1.93
20% HP-β-CD	2.63	2.81	2.65
30% HP-β-CD	2.98	2.94	--
40% HP-β-CD	3.86	3.84	4.12
2% Captisol *	2.04	2.51	2.54
5% Captisol *	3.01	3.61	3.75
10% Captisol *	3.04	3.41	3.67
40% Captisol *	4.25	4.40	4.33
5% 泊洛沙姆(Poloxamer) F68	0.23	0.18	--
10%泊洛沙姆 F68	0.26	0.21	--
5% Pharmasolve **	0.43	0.69	--
10% Pharmasolve **	0.70	0.57	--
3% TPGS ****	1.06	0.64	0.54
5% TPGS ****	1.61	1.53	1.32
10% TPGS ****	1.80	1.93	1.72
20% TPGS ****	2.45	2.42	2.62

* Captisol：磺基丁醚β-環糊精(SBE-b-CD)

* * Pharmasolve：N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)

*** Labrasol：辛醯基己醯基聚乙二醇-8甘油酯

**** TPGS：對聚乙二醇1000酯化之α-生育酚琥珀酸酯

【0494】化合物I鹽酸鹽型式I在各種緩衝或非緩衝溶液中之熱力學pH-溶解度特徵曲線進一步提供於圖61中。圖61另外包括化合物I游離鹼之熱力學pH-溶解度特徵曲線。應注意，未展示關於化合物I游離鹼在約2.0 之pH值以下之特徵曲線的數據，因為化合物I游離鹼在約2.0之pH值以

下轉化為化合物I鹽酸鹽型式I。類似地，未展示關於化合物I鹽酸鹽型式I在約3.0之pH值以上之特徵曲線的數據，因為化合物I鹽酸鹽型式I在約3.0之pH值以上轉化為化合物I游離鹼。在約37℃水浴下將各別體系振盪7天之後測定化合物I游離鹼及化合物I鹽酸鹽型式I體系之熱力學溶解度。

【0495】 化合物I鹽酸鹽型式I另外展現期望的穩定性。舉例而言，呈粉末型式之化合物I鹽酸鹽型式I在約40℃/75% RH下在敞口盤條件下約6個月之後未展現任何型式變化，如藉由XRPD、TGA及DSC所測定。

【0496】 亦評估化合物I鹽酸鹽型式I在pH值範圍為約1.2至約10.0之緩衝溶液中的穩定性。將此等溶液儲存在約60℃下，且在第2天分析pH值及剩餘%。數據顯示化合物I鹽酸鹽型式I在約4.5之pH值下最穩定(圖62)。

【0497】 化合物I鹽酸鹽型式I亦在高溫下展現多態穩定性。在約50℃下將化合物I鹽酸鹽型式I乾燥加熱約72小時並未改變化合物I鹽酸鹽型式I之結晶型式，如藉由XRPD、DSC及質子NMR所測定。在TGA內部將化合物I鹽酸鹽型式I加熱至約120℃直至大約3%重量損失顯示結晶度之微小損失，但無新型式出現。在再水合此TGA後材料之後(在約60% RH下3天)，DSC顯示對多晶型現象無宏觀影響，但出現非晶形內容物(Tg在約250℃下)。

11. 鹽篩選

【0498】 藉由將化合物I與各種酸組合來進行固體型式之額外鹽篩選。使用之程序如下：將約20 mg化合物I游離鹼型式I稱重於2-mL玻璃瓶中。添加莫耳比為1:1酸:化合物I之對應量之酸。將0.5 mL對應溶劑添加於玻璃瓶中。在室溫(25±3℃)下攪拌混合物3天。經由離心分離固體，且在室溫下將固體乾燥隔夜。對乾燥固體進行XRPD分析。在提供情況下，

藉由積分NMR峰值測定酸:游離鹼之莫耳比。篩選實驗之概述呈現於表11中。鹽型式之表徵概述呈現於表12中。

表11

酸	**Mw**	**pKa**	安全性類別	丙酮 **A**	**THF/H2O (19:1，v/v)** **B**	**EtOAc** **C**
空白樣				游離鹼型式II	游離鹼型式II	游離鹼型式II
H_2SO_4	98.08	-3.00	1	硫酸鹽A型	硫酸鹽B型	硫酸鹽C型
H_3PO_4	98.00	1.96	1	磷酸鹽A型	磷酸鹽A型	磷酸鹽A型
順丁烯二酸	116.08	1.92	1	馬來酸鹽A型	馬來酸鹽B型	馬來酸鹽A型
L-酒石酸	150.09	3.02	1	L-酒石酸鹽A型	L-酒石酸鹽A型	L-酒石酸鹽A型
反丁烯二酸	116.08	3.03	1	富馬酸鹽A型	富馬酸鹽A型	富馬酸鹽A型
檸檬酸	192.13	3.13	1	檸檬酸鹽A型	檸檬酸鹽B型	檸檬酸鹽C型
乙醇酸	76.05	3.28	1	乙醇酸鹽A型	乙醇酸鹽A型	乙醇酸鹽A型
L-蘋果酸	134.09	3.46	1	蘋果酸鹽A型	蘋果酸鹽B型	蘋果酸鹽A型
馬尿酸	179.17	3.55	1	游離鹼型式II	游離鹼型式II	游離鹼型式II
葡萄糖酸	196.16	3.76	1	游離鹼型式II	游離鹼型式II	葡糖酸鹽A型
丁二酸	118.09	4.21	1	琥珀酸鹽A型	游離鹼型式II	琥珀酸鹽A型
己二酸	146.14	4.44	1	己二酸鹽A型	游離鹼型式II	己二酸鹽B型
1,2-乙二磺酸	190.20	-2.10	2	乙二磺酸鹽A型	乙二磺酸鹽B型	乙二磺酸鹽C型
對甲苯磺酸	190.22	-1.34	2	甲苯磺酸鹽A型	甲苯磺酸鹽B型	甲苯磺酸鹽B型
甲烷磺酸	96.10	-1.20	2	甲磺酸鹽A型	甲磺酸鹽B型	甲磺酸鹽B型
草酸	126.04	1.27	2	草酸鹽A型	草酸鹽A型	草酸鹽A型
乙烷磺酸	110.13	2.05	2	乙磺酸鹽A型	乙磺酸鹽A型	乙磺酸鹽A型
丙二酸	104.06	2.83	2	丙二酸鹽A型	丙二酸鹽A型	丙二酸鹽A型 + 游離鹼型式II
龍膽酸	154.12	2.93	2	龍膽酸鹽A型	游離鹼型式II	龍膽酸鹽A型
苯甲酸	122.12	4.19	2	游離鹼型式II	游離鹼型式II	游離鹼型式II + 額外峰

表 12

晶體型式	**酸安全性類別**	**重量損失(%)**	**吸熱(起始，℃)**	**莫耳比(酸:游離鹼)**	**殘餘溶劑**
硫酸鹽A型	I	2.8	244.8	1.0	0.9%

					丙酮
乙醇酸鹽A型	I	2.0	245.6	1.0	0.9% 丙酮
己二酸鹽B型	I	1.2	212.8	1.0	0.3% EtOAc
草酸鹽A型	II	2.0	269.4	ND	ND
乙磺酸鹽A型	II	1.1	262.9	1.0	0.2% 丙酮
磷酸鹽A型	I	0.1	233.4、287.9	1.0	ND
馬來酸鹽B型	I	4.2	84.4*, 100.8*、172.7、213.8、249.9*	1.0	ND
L-酒石酸鹽A型	I	6.9	203.0*、249.6	0.6	0.7% THF
富馬酸鹽A型	I	0.7	132.1、196.7、263.9	0.9	0.5% THF
檸檬酸鹽B型	I	6.9	78.8*、159.3、191.4、242.2	0.7	4.5% THF
L-蘋果酸鹽B型	I	8.5	94.7*、170.6*、174.9*、226.3、247.3*	0.7	0.7% THF
葡糖酸鹽A型	I	8.8	69.7、99.5、136.9	1.0	0.2% EtOAc
琥珀酸鹽A型	I	4.0	184.3、236.7	0.6	0.3% EtOAc
甲苯磺酸鹽A型	II	2.6	220.4、256.6	0.8	ND
甲磺酸鹽A型#	II	0.4	243.1、259.4*	1.0	0.1% 丙酮
丙二酸鹽A型	II	4.1	193.6、255.1	1.0	0.5% 丙酮
龍膽酸鹽A型	II	1.7	228.7、241.7	1.0	0.6% 丙酮

*峰值溫度

12.後續鹽篩選

【0499】藉由組合化合物I與如下文所指示之各種酸來研究其他化合

物I固體型式。

【0500】 乙二磺酸鹽：在室溫下在THF中以1:1之莫耳比用乙烷-1,2-二磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。

【0501】 苯磺酸鹽A型：在室溫下在EtOH/水(19:1，v/v)中以1:1之莫耳比用苯磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。苯磺酸鹽B型：在室溫下在THF中以1:1之莫耳比用苯磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。

【0502】 甲苯磺酸鹽C型：在室溫下在EtOH/水(19:1，v/v)中以1:1之莫耳比用對甲苯磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。甲苯磺酸鹽D型：在室溫下在ACN中以1:1之莫耳比用對甲苯磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。

【0503】 羥乙磺酸鹽A型：在室溫下在EtOH/水(19:1，v/v)中以1:1之莫耳比用2-羥基乙烷磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。

【0504】 萘二磺酸鹽A型：在室溫下在EtOH/水(19:1，v/v)中以1:1之莫耳比用萘-1,5-二磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。

【0505】 萘磺酸鹽A型：在室溫下在EtOH/水(19:1，v/v)中以1:1之莫耳比用萘-2-磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。萘磺酸鹽B型：在室溫下在IPAc中以1:1之莫耳比用萘-2-磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。萘磺酸鹽C型：在室溫下在ACN中以1:1之莫耳比用萘-2-磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。

【0506】 氯苯硫酸鹽A型：在室溫下在IPAc中以1:1之莫耳比用4-氯苯磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。氯苯硫酸鹽B型：在室溫下在THF中以1:1之莫耳比用4-氯苯磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。

【0507】 樟腦磺酸鹽A型：在室溫下在EtOH/水(19:1，v/v)中以1:1

之莫耳比用樟腦磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。樟腦磺酸鹽B型：在室溫下在IPAc中以1:1之莫耳比用樟腦磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。樟腦磺酸鹽C型：在室溫下在ACN中以1:1之莫耳比用樟腦磺酸將化合物I游離鹼型式II製成漿液。

【0508】 鹽酸鹽B型：將2559.0 mg化合物I鹽酸鹽型式I懸浮於50 mL MeOH中且在50℃下歷時2天製成漿液。將固體經由過濾分離且用MeOH (2×10 mL)洗滌。在室溫下在真空下乾燥固體隔夜以提供2253.3 mg材料。

【0509】 鹽型式篩選之結果概述呈現於表13中。

表13

晶體型式	重量損失(%)	吸熱(起始，℃)	莫耳比(酸:游離鹼)
乙二磺酸鹽C型	7.3	119.5*、134.9*	0.6
乙二磺酸鹽D型	5.2	107.3*、246.9*	0.6
苯磺酸鹽A型	3.3	94.0、167.3、221.5、246.9	0.8
苯磺酸鹽B型	3.2	158.8、257.9	0.8
甲苯磺酸鹽B型	6.9	218.2*、254.2、182.1#	1.0
甲苯磺酸鹽C型	4.6	181.5*、259.0、187.5#	1.0
甲苯磺酸鹽D型	3.9	210.7、225.8*、251.2*、229.1#	0.7
乙磺酸鹽A型	1.0	251.3*、257.5	1.0
羥乙磺酸鹽A型	1.0	250.1	1.0
萘二磺酸鹽A型	3.6	197.6*	0.9
萘磺酸鹽A型	3.5	91.1*、188.9*、250.8*、195.1#	1.0
萘磺酸鹽B型	6.8	207.6、242.1	1.0
萘磺酸鹽C型	1.6	108.4*、212.6、243.7*	0.9
氯苯硫酸鹽A型	4.4	83.4*、139.9、185.2#	1.1
氯苯硫酸鹽B型	6.3	82.9*、213.8*、262.1、219.7#	1.0
樟腦磺酸鹽A型	2.3	68.3*、199.3、256.7*、263.1*	0.9

樟腦磺酸鹽B型	7.0	160.0、256.3、172.2#	1.0
樟腦磺酸鹽C型	2.4	60.5*、256.1、194.4#	1.0
鹽酸鹽B型	0.5	285.9	ND

*峰值溫度

#發熱

13. 游離鹼固體型式篩選

【0510】 基於DSC結果，進行VT-XRPD以進一步表徵化合物I游離鹼型式I。在將游離鹼型式I加熱至150℃之後觀測到型式變化。新型式指定為游離鹼C型且在冷卻至30℃後轉化為游離鹼型式I，其與在DSC循環結果中觀測到之在135℃下之可逆吸熱信號一致。

【0511】 基於DSC結果，進行VT-XRPD以進一步表徵化合物I游離鹼型式II。在將游離鹼型式II加熱至250℃之後觀測到指定為游離鹼D型之新型式，且其在冷卻至30℃期間轉化為另一種新型式(指定為E型)，顏色自白色變化為黃色。

【0512】 游離鹼型式篩選之結果概述呈現於表14中。

表14

晶體型式	重量損失(%)	吸熱(起始，℃)	推測型式
型式I	1.2	136.3、232.0、257.5	無水物
型式II	2.2	240.1、255.1	無水物
C型	NA	NA	無水物
D型	NA	NA	無水物
E型	0.8	126.4、257.3	無水物
F型	9.2	91.5*、231.3*	未鑑別

【0513】 進行漿液競爭以評估化合物I游離鹼型式II及E型之穩定性。將化合物I游離鹼型式II及E型之混合物添加至1.0 mL飽和EtOH或MEK溶液(型式I之漿液下在5℃/室溫/50℃下隔夜)中。在目標溫度下攪拌

懸浮液。在使懸浮液在5℃、室溫及50℃下攪拌之後僅觀測到化合物I游離鹼型式II，顯示自5℃至50℃游離鹼型式II之熱力學穩定性比E型更高。結果呈現於表15中。

表15

起始型式	溶劑	溫度(℃)	固體型式
游離鹼型式II及E型	EtOH	5	游離鹼型式II
		RT	
		50	
游離鹼型式II及E型	MEK	5	游離鹼型式II
		RT	
		50	

【0514】進行漿液競爭以評估游離鹼型式I及型式II之穩定性。將游離鹼型式I及型式II之混合物添加至1.0 mL飽和EtOH或MEK溶液(型式I之漿液下在5℃/室溫/50℃下隔夜)中。在目標溫度下攪拌懸浮液3天。在使懸浮液在5℃、室溫及50℃下攪拌之後僅觀測到游離鹼型式II，顯示自5℃至50℃游離鹼型式II之熱力學穩定性更高。結果呈現於表16中。

表16

起始型式	溶劑	溫度(℃)	固體型式
游離鹼型式I及型式II	EtOH	5	游離鹼型式II
		RT	
		50	
游離鹼型式I及型式II	MEK	5	游離鹼型式II
		RT	
		50	

【0515】藉由將化合物I游離鹼型式II加熱至250℃持續15 min來以100-mg規模製備化合物I游離鹼E型。化合物I游離鹼E型TGA顯示直至150℃重量損失0.8%；而DSC分析顯示在126.4及257.3℃ (起始溫度)下之兩

種吸熱峰。

【0516】 化合物I游離鹼型式I經受如下表17中所指示之其他篩選。

表17

方法	固體型式(FB=游離鹼)
反溶劑添加	FB型式I、型式II 非晶形，有限固體
緩慢蒸發	FB型式I，型式II
緩慢冷卻	FB型式II
於室溫下漿化	FB型式II
在50℃下漿化	FB型式I，型式II
固體蒸氣擴散	FB型式I，型式II
液體蒸氣擴散	FB型式II，有限固體
濕度引發之結晶	FB型式I
溫度循環	FB型式I，型式II, 非晶形
全部	FB型式I，型式II，非晶形，有限固體

【0517】 如下表18中所指示進行化合物I游離鹼型式I反溶劑添加實驗。

表18

溶劑	反溶劑	固體型式
NMP	H2O	FB型式I+型式II
	EtOAc	有限固體
	EtOH	FB型式II
	2-MeTHF	FB型式II
DMF	MeOH	FB型式II
	甲苯	FB型式II
	H2O	FB型式I
	丙酮	FB型式II
DMAc	MEK	有限固體
	EtOH	FB型式I
	IPAc	FB型式I
	H2O	FB型式II

DMSO	H2O	非晶形
	MIBK	非晶形
	EtOH	FB型式II
	EtOAc	FB型式II
THF/H2O，9:1	EtOH	FB型式II
	EtOAc	FB型式II
	丙酮	FB型式II

【0518】如下表19中所指示進行化合物I游離鹼型式I減緩蒸發實驗。

表19

溶劑，v/v	**固體型式**
THF /H2O，9:1	FB型式I
MeOH/DCM，1:1	FB型式II
1,4-二噁烷/H2O，9:1	FB型式II

【0519】如下表20中所指示進行化合物I游離鹼型式I減緩冷卻實驗(50℃至5℃)。

表20

溶劑，v/v	**固體型式**
THF/H2O，4:1	FB型式II
1,4-二噁烷/H2O，4:1	FB型式II
丙酮/H2O，4:1	FB型式II
MeOH/DCM，1:1	FB型式II
EtOH/DMSO，1:2	FB型式II
NMP/H2O，3:1	FB型式II
EtOAc/DMAc，1:2	FB型式II

【0520】如下表21中所指示在室溫下進行化合物I游離鹼型式I漿化實驗。

表21

溶劑	**固體型式**
MeOH	FB型式II

EtOH	FB型式II
ACN	FB型式II
丙酮	FB型式II
MIBK	FB型式II
EtOAc	FB型式II
苯甲醚	FB型式II
CPME	FB型式II
1,4-二噁烷	FB型式II
2-MeTHF	FB型式II
DCM	FB型式II
H2O	FB型式II
甲苯	FB型式II
THF	FB型式II
THF/H2O，aw 0.2，98:2	FB型式II
THF/H2O，aw 0.4，96:4	FB型式II
THF/H2O，aw 0.6，93:7	FB型式II
THF/H2O，aw 0.8，87:13	FB型式II
MeOH/DCM，1:1	FB型式II
MEK/DMSO，3:1	FB型式II

【0521】 如下表22中所指示在50℃下進行化合物I游離鹼型式I漿化實驗。

表22

溶劑，v/v	**固體型式**
MeOH	FB型式II
IPA	FB型式II
ACN	FB型式II
MEK	FB型式II
IPAc	FB型式II
2-MeTHF	FB型式II
1,4-二噁烷	FB型式II
CHCl3	FB型式II
甲苯	FB型式II

H2O	FB型式I+型式II
DMSO/EtOH, 1:2	FB型式II
DMAc/IPAc, 1:2	FB型式II
DMF/MEK, 1:2	FB型式II
NMP/H2O, 1:1	FB型式II
丙酮	FB型式II
丙酮/H2O，aw 0.2	FB型式II
丙酮/H2O，aw 0.4	FB型式II
丙酮/H2O，aw 0.6	FB型式II
丙酮/H2O，aw 0.8	FB型式II

【0522】 如下表23中所指示進行化合物I游離鹼型式I固體蒸氣擴散實驗。

表23

溶劑	固體型式
DCM	FB型式I+型式II
MEK	FB型式I
MeOH	FB型式II
EtOH	FB型式I+型式II
ACN	FB型式I+型式II
THF	FB型式I+型式II
丙酮	FB型式II
EtOAc	FB型式I+型式II
IPA	FB型式I

【0523】 如下表24中所指示進行化合物I游離鹼型式I溶液蒸氣擴散實驗。

表24

溶劑	反溶劑	固體型式
NMP	丙酮	正在進行
	H2O	FB型式II
DMSO	EtOH	有限固體
	IPAc	有限固體

DMAc	ACN	有限固體
THF/H2O，4:1	MeOH	FB型式II
	MEK	FB型式II
MeOH/DCM，1:1	H2O	FB型式II
	EtOH	FB型式II

【0524】 如下表25中所指示進行化合物I游離鹼型式I濕度引發之結晶實驗。

表25

在RT之RH%	**固體型式**
約43 (K2CO3)	FB型式I
約58 (NaBr)	FB型式I
約84 (KCl)	FB型式I
100 (H2O)	FB型式I

【0525】 如下表26中所指示進行化合物I游離鹼型式I溫度循環(50℃至5℃)實驗。

表26

溶劑，v/v	**固體型式**
DCM/MeOH，1:1	FB型式II
丙酮/H2O，9:1	FB型式II
EtOAc/THF，9:1	FB型式II
NMP/IPA，1:2	FB型式II
DMSO/MeOH，1:2	FB型式II
DMAc/EtOAc，1:2	FB型式II
NMP/MEK，1:2	FB型式II
DMF/甲苯，1:2	FB型式II
DMSO/IPAc，1:2	非晶形
DMAc/丙酮，1:2	FB型式I+型式II

14.穩定性測試

【0526】 在40℃下及在60℃下在真空下儲存：在40℃下及在60℃下在真空下儲存化合物I鹽酸鹽型式I。初始HPLC純度為99.3%。在任一實

驗中4天之後觀測到無型式變化或藉由HPLC之純度未減小。

【0527】 儲存在25℃/60% RH下及在40℃/75% RH下：將化合物I鹽酸鹽型式I儲存在25℃/60% RH下及在40℃/75% RH下。初始HPLC純度為99.3%。在任一實驗中2週之後觀測到無型式變化或藉由HPLC之純度未減小。

【0528】 低濕度測試：將化合物I鹽酸鹽型式I置放在N_2下且在20 min及60分鐘藉由原位XRPD檢查。在N_2放氣下20 min觀測到新型式(量測相對濕度為10.2% RH)。在暴露於環境條件之後新型式迅速轉化回鹽酸鹽型式I。將鹽酸鹽型式I置放在N_2放氣下約60 min且量測TGA及DSC。TGA結果顯示直至150℃ 1.6%之重量損失；DSC結果顯示在244.4 (起始溫度)及265.5℃ (峰值溫度)下之兩個吸熱峰。

【0529】 化合物I鹽酸鹽型式I之進一步溶解度測試提供如在表27中所指示之結果。

表27

溶劑	溶解度(mg/mL)	溶劑(v/v)	溶解度(mg/mL)
DMSO	S>36.0	CPME	S<2.0
NMP	4.0<S<6.7	ACN	S<2.2
MeOH	1.9<S<6.3	正庚烷	S<1.9
EtOH	S<2.2	甲苯	S<2.1
IPA	S<1.9	DCM	S<2.1
丙酮	S<2.2	1,4-二噁烷	S<2.1
$CHCl_3$	S<2.3	MTBE	S<2.0
MIBK	S<2.3	MeOH/H_2O，4:1	S<2.0
EtOAc	S<2.0	EtOH/H_2O，4:1	S<2.0
IPAc	S<2.3	丙酮/H_2O，4:1	S<1.9
苯甲醚	S<2.3	THF/H_2O，4:1	2.0<S<2.5
THF	S<1.9	ACN/H_2O，4:1	2.9<S<3.8
2-MeTHF	S<2.1	MeOH/DCM，1:1	6.8<S<12.5

15.額外鹽篩選

【0530】 如下文所指示製備及分析某些鹽型式。結果之概述呈現於表28中。

表28

晶體型式(樣本ID)	重量損失(%)	吸熱(起始，℃)	莫耳比(酸:游離鹼)	殘餘溶劑
乙磺酸鹽型式I	1.4	209.3，255.4	1.0	未偵測到
羥乙磺酸鹽A型	1.8	249.6	1.0	未偵測到
萘二磺酸鹽A型	3.8	191.8*	1.0	0.9% wt EtOH
甲磺酸鹽A型	2.4	273.4	0.9	0.1% wt丙酮
鹽酸鹽型式I	4.0	66.9，281.3	1.0	NA

*峰值溫度

【0531】 藉由以下程序以300 mg規模由乙醇/水(19:1 v/v)製備化合物I乙磺酸鹽A型：將299.5 mg化合物I游離鹼型式II及84.3 mg乙磺酸稱重於20-mL玻璃瓶中。添加7 mL EtOH/水(19:1，v/v)以形成懸浮液。在室溫下攪拌混合物3天，經由離心分離固體且在室溫下在真空下乾燥隔夜。乾燥固體之XRPD圖案顯示剩餘少量游離鹼。將固體懸浮於5 mL EtOH中且添加約10 mg酸。在室溫下攪拌混合物1.5 hr。在濕潤材料之XRPD圖案中未觀測到游離鹼之峰。經由離心分離固體且在室溫下在真空下乾燥3 hr。收集323.7 mg白色粉末。

【0532】 藉由以下程序以300 mg規模由乙醇/水(19:1 v/v)製備化合物I羥乙磺酸鹽A型：將301.5 mg化合物I游離鹼型式II及84.9 mg 2-羥基乙磺酸(80%)稱重於20-mL玻璃瓶中。添加5 mL EtOH/水(19:1，v/v)以形成懸浮液。在室溫下攪拌混合物3天，經由離心分離固體且在室溫下在真空下乾燥隔夜。乾燥固體之XRPD圖案顯示剩餘少量游離鹼。將固體懸浮於

5 mL EtOH中且添加約10 mg酸。在室溫下攪拌混合物1.5 hr。在濕潤材料之XRPD圖案中未觀測到游離鹼之峰。經由離心分離固體且在室溫下在真空下乾燥3 hr。收集337.1 mg白色粉末。

【0533】 藉由以下程序以300 mg規模由乙醇/水(19:1 v/v)製備化合物I萘二磺酸鹽A型：將299.7 mg化合物I游離鹼型式II及226.8 mg萘-1,5-二磺酸稱重於20-mL玻璃瓶中。添加5 mL EtOH/水(19:1，v/v)以形成懸浮液。在室溫下攪拌混合物3天，經由離心分離固體且在室溫下在真空下乾燥隔夜。乾燥固體之XRPD圖案顯示剩餘少量游離鹼。添加約20 mg酸，且在室溫下攪拌混合物1小時。在濕潤材料之XRPD圖案中未觀測到游離鹼之峰。經由離心分離固體且在室溫下在真空下乾燥3 hr。收集475.9 mg粉色粉末。

【0534】 藉由以下程序以500 mg規模由丙酮製備化合物I甲磺酸鹽A型：將500.4 mg化合物I游離鹼型式II及114.3 mg甲磺酸稱重於20-mL玻璃瓶中。添加9 mL丙酮以形成懸浮液。在室溫下攪拌混合物3天，且濕潤材料之XRPD圖案證實轉化。經由離心分離固體且在室溫下在真空下乾燥隔夜。收集563.9 mg白色粉末。

16. 動力學溶解度測試

【0535】 如下進行動力學溶解度測試：將約40至55 mg材料稱重於5-mL EP管道中。將4 mL水/生物相關介質(SGF、FaSSIF或FeSSIF)添加於對應的樣本管道(藥物負載：約10 mg/mL以游離鹼計算)中。將管道加蓋擰緊且檢驗材料與介質接觸。將樣本小瓶置放於輥上且在37℃ (速率：25 r/min)下開始滾軋。在1、2、4、24 h時採集樣本。對於每個時間點，將1.0 mL懸浮液轉移至2-mL離心管中且將樣本離心。經由0.45 μm PTFE

膜過濾上清液且量測溶解度及pH值。對殘餘固體進行XRPD試驗。

【0536】 將在水中動力學溶解度結果之概述呈現於表29中。

表29

晶體型式(樣本ID)	溶解度(mg/mL)				pH*				最終型式			
	1 h	2 h	4 h	24 h	1 h	2 h	4 h	24 h	1 h	2 h	4 h	24 h
乙磺酸鹽A型	1.7	1.5	1.4	1.3	2.3	2.0	2.2	2.1	游離鹼型式II			
羥乙磺酸鹽A型	1.5	1.3	1.3	1.2	2.1	2.0	2.1	2.1	游離鹼型式II			
萘二磺酸鹽A型	0.0014	0.0025	0.0015	0.0016	2.8	2.6	2.5	2.4	萘二磺酸鹽A型及一個額外峰			
甲磺酸鹽A型	1.4	1.3	1.3	1.3	1.9	1.9	2.2	2.0	游離鹼型式II			
鹽酸鹽型式I	0.22	0.25	0.18	0.18	3.1	2.9	3.0	2.9	鹽酸鹽型式I及游離鹼型式II			

* 水之天然pH值為7.6

【0537】 將在SGF中動力學溶解度結果之概述呈現於表30中。

表30

晶體型式(樣本ID)	溶解度(mg/mL)				pH*				最終型式			
	1 h	2 h	4 h	24 h	1 h	2 h	4 h	24 h	1 h	2 h	4 h	24 h
乙磺酸鹽A型	0.092	0.10	0.087	0.083	2.1	1.9	2.1	1.9	鹽酸鹽型式I			
羥乙磺酸鹽A型	0.077	0.081	0.073	0.069	1.9	1.9	2.1	2.0	鹽酸鹽型式I及一個額外峰			
萘二磺酸鹽A型	0.019	0.016	0.018	0.016	2.0	1.9	2.0	1.8	萘二磺酸鹽A型			
甲磺酸鹽A型	0.081	0.096	0.080	0.076	1.9	2.0	2.0	1.9	鹽酸鹽型式I及一個額外峰			
鹽酸鹽型式I												

	0.041	0.039	0.036	0.035	1.9	1.9	2.0	2.0	鹽酸鹽型式I

* SGF之天然pH值為1.8

【0538】 將在FaSSIF中動力學溶解度結果之概述呈現於表31中。

表31

晶體型式(樣本ID)	溶解度(mg/mL)				pH*				最終型式			
	1 h	2 h	4 h	24 h	1 h	2 h	4 h	24 h	1 h	2 h	4 h	24 h
乙磺酸鹽A型	0.015	0.012	0.024	0.0040	5.2	5.0	4.3	3.8	游離鹼型式II			
羥乙磺酸鹽A型	0.020	0.026	0.018	0.015	3.9	3.9	3.9	3.9	游離鹼型式II及羥乙磺酸鹽A型			
萘二磺酸鹽A型	0.0035	0.0037	0.0030	0.0027	2.8	2.7	2.6	2.5	新型式X			
甲磺酸鹽A型	0.062	0.055	0.039	0.020	4.1	3.7	3.6	4.0	游離鹼型式II及一個額外峰			
鹽酸鹽型式I	0.012	0.013	0.013	0.011	5.4	5.1	5.2	4.6	鹽酸鹽型式I及游離鹼型式II			

* FaSSIF之天然pH值為6.5

【0539】 將在FeSSIF中動力學溶解度結果之概述呈現於表32中。

表32

晶體型式(樣本ID)	溶解度(mg/mL)				pH*				最終型式			
	1 h	2 h	4 h	24 h	1 h	2 h	4 h	24 h	1 h	2 h	4 h	24 h
乙磺酸鹽A型	0.060	0.027	0.014	0.011	4.8	4.7	4.7	4.4	新型式	游離鹼型式II		
羥乙磺酸鹽A型	0.0058	0.0053	0.0052	0.0054	4.6	4.7	4.7	4.6	游離鹼型式II			
萘二磺酸鹽A型	0.0088	0.0079	0.0069	0.0059	4.6	4.6	4.6	4.6	新型式X			
甲磺酸鹽A型	0.023	0.020	0.0084	0.0083	4.7	4.5	4.6	4.6	游離鹼型式II			

鹽酸鹽型式I	0.049	0.031	0.010	0.0072	4.9	4.7	4.7	4.5	鹽酸鹽型式I	游離鹼型式II

【0540】 表32中呈現之結果指示化合物I鹽酸鹽型式I在FeSSIF中具有有利的動力學溶解度。

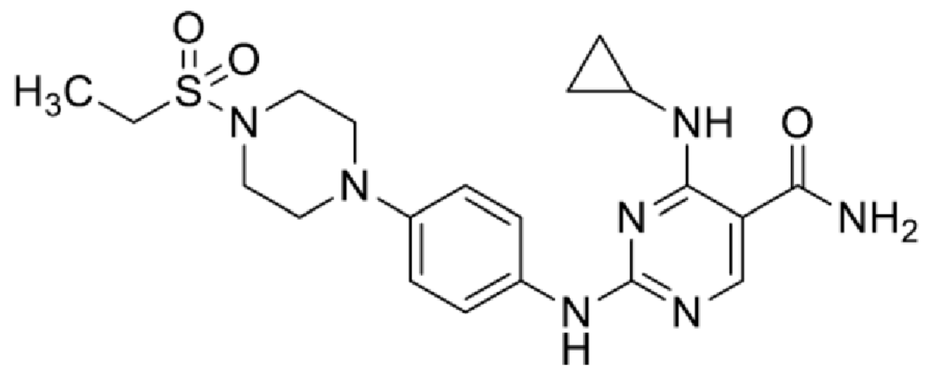
【0541】 本說明書中引用之所有專利及其他參考文獻指示熟習本發明所涉及之技術者的技能水準，且以全文引用的方式以相同程度併入，包括任何表及圖，如同各參考文獻個別地以全文引用的方式併入本文中一般。

【0542】 熟習此項技術者應易於瞭解，本發明完全適合於獲得所提及之目的及優點以及其中固有之目的及優點。本文中作為較佳實施例之本發明代表所述之方法、變化及組合物為例示性的且不欲限制本發明之範疇。熟習此項技術者將想到涵蓋在本發明之精神內且由申請專利範圍之範疇界定之其中之變化及其他用途。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種結晶鹽，其包含化合物I：

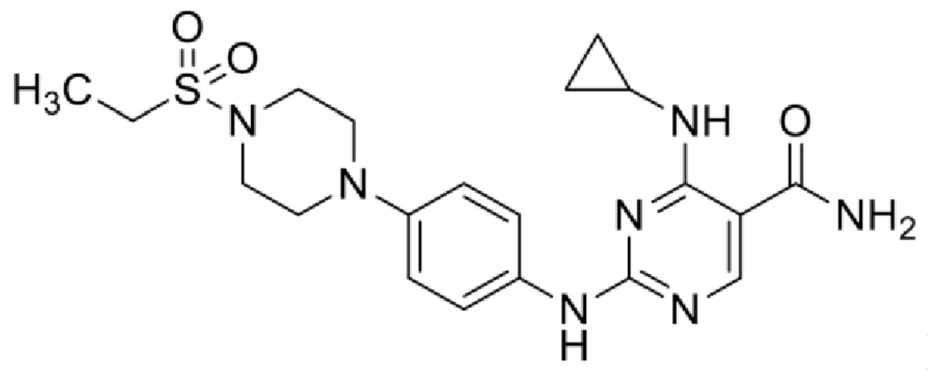


I，

及選自由以下組成之群的酸：鹽酸、萘-1,5-二磺酸、硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、對甲苯基磺酸、甲烷磺酸、乙醇酸、己二酸、草酸、磷酸、順丁烯二酸、酒石酸、反丁烯二酸、檸檬酸、蘋果酸、葡萄糖酸、丁二酸、丙二酸、龍膽酸、苯磺酸、2-羥基乙磺酸、萘-2-磺酸、4-氯苯磺酸及樟腦磺酸。

【第2項】

一種化合物I之結晶單鹽酸鹽，



I。

【第3項】

如請求項2之鹽，其特徵在於包含在8.7、15.9及20.0 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I鹽酸鹽型式I)。

【第4項】

如請求項3之鹽，其特徵進一步在於在11.5、22.5及25.5 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第5項】

如請求項3或4之鹽，其特徵進一步在於包含在約288℃下開始之吸熱的差示掃描熱量測定曲線。

【第6項】

一種醫藥組合物，其包含一或多種醫藥學上可接受之載劑，及治療有效量之如請求項1至5中任一項之鹽。

【第7項】

如請求項6之醫藥組合物，其中該鹽包含至少約50% w/w之如請求項3之化合物I鹽酸鹽型式I。

【第8項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之鹽，及另一種治療劑。

【第9項】

一種治療有需要之患者中至少部分地由蛋白質激酶介導之疾病或病狀的方法，其包括向該患者投與治療有效量之如請求項1至5中任一項之鹽，或如請求項6至8中任一項之組合物。

【第10項】

如請求項9之方法，其中該蛋白質激酶係JAK或其任何突變。

【第11項】

如請求項9或10之方法，其中該蛋白質激酶係SYK或其任何突變。

【第12項】

如請求項9至11中任一項之方法，其中該疾病或病狀係慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、轉化型濾

泡性淋巴瘤(tFL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、外周T細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、邊緣區淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織(MALT)或瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobluinemia)(WM)。

【第13項】

如請求項12之方法，其中該疾病或病狀係慢性淋巴球性白血病(CLL)。

【第14項】

如請求項12之方法，其中該疾病或病狀係小淋巴球性淋巴瘤(SLL)。

【第15項】

如請求項12之方法，其中該疾病或病狀係濾泡性淋巴瘤(FL)或轉化型濾泡性淋巴瘤(tFL)。

【第16項】

如請求項12之方法，其中該疾病或病狀係彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【第17項】

如請求項12之方法，其中該疾病或病狀係套細胞淋巴瘤(MCL)。

【第18項】

如請求項12之方法，其中該疾病或病狀係B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。

【第19項】

如請求項12之方法，其中該疾病或病狀係外周T細胞淋巴瘤(PTCL)或皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)。

【第20項】

如請求項12之方法，其中該疾病或病狀係邊緣區淋巴瘤。

【第21項】

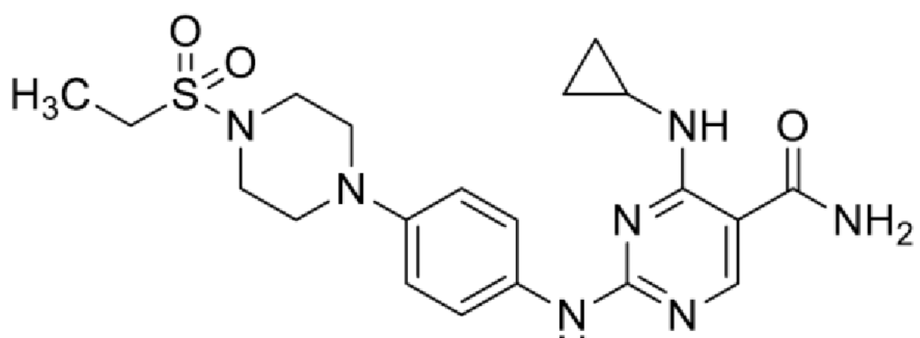
如請求項12之方法，其中該疾病或病狀係黏膜相關淋巴組織(MALT)。

【第22項】

如請求項12之方法，其中該疾病或病狀係瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)。

【第23項】

一種化合物I之結晶鹽，



I，

其中該鹽選自乙磺酸鹽、鹽酸鹽、甲磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、萘磺酸鹽、氯苯硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、乙二磺酸鹽及樟腦磺酸鹽。

【第24項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係乙磺酸鹽，其特徵在於包含在7.5、18.1及14.9 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I乙磺酸鹽A型)。

【第25項】

如請求項24之鹽，其特徵進一步在於在15.9、16.2及24.6 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第26項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係鹽酸鹽，其特徵在於包含在7.9、19.6及13.3 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I鹽酸鹽B型)。

【第27項】

如請求項26之鹽，其特徵進一步在於在22.5、17.2及9.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第28項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係甲磺酸鹽，其特徵在於包含在16.0、16.4及16.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I甲磺酸鹽A型)。

【第29項】

如請求項28之鹽，其特徵進一步在於在24.2、8.1及18.3 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第30項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係羥乙磺酸鹽，其特徵在於包含在15.8、17.9及20.1 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I羥乙磺酸鹽A型)。

【第31項】

如請求項30之鹽，其特徵進一步在於在12.9、24.5及9.9 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第32項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係萘磺酸鹽，其特徵在於包含在14.4、20.2及7.5 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上

使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I萘磺酸鹽A型)。

【第33項】

如請求項32之鹽，其特徵進一步在於在13.4、8.1及11.1 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第34項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係萘磺酸鹽，其特徵在於包含在9.0、15.6及19.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I萘磺酸鹽B型)。

【第35項】

如請求項34之鹽，其特徵進一步在於在5.7、13.4及25.1 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第36項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係萘磺酸鹽，其特徵在於包含在6.9、13.6及13.3 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I萘磺酸鹽C型)。

【第37項】

如請求項36之鹽，其特徵進一步在於在20.3、18.0及16.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第38項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係苯磺酸鹽，其特徵在於包含在7.4、14.9及15.3 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I苯磺酸鹽A型)。

【第39項】

如請求項38之鹽，其特徵進一步在於在22.3、23.7及17.6 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第40項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係苯磺酸鹽，其特徵在於包含在6.0、11.9及6.9 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I苯磺酸鹽B型)。

【第41項】

如請求項40之鹽，其特徵進一步在於在20.6、25.3及14.9 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第42項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係乙二磺酸鹽，其特徵在於包含在14.7、24.5及19.1 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I乙二磺酸鹽D型)。

【第43項】

如請求項42之鹽，其特徵進一步在於在10.7、22.8及20.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第44項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係樟腦磺酸鹽，其特徵在於包含在5.9、14.3及17.8 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I樟腦磺酸鹽A型)。

【第45項】

如請求項44之鹽，其特徵進一步在於在11.4、23.0及14.0 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第46項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係樟腦磺酸鹽，其特徵在於包含在4.7、14.0及17.2 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I樟腦磺酸鹽B型)。

【第47項】

如請求項46之鹽，其特徵進一步在於在18.3、19.5及15.9 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第48項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係樟腦磺酸鹽，其特徵在於包含在13.5、16.8及9.5 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I樟腦磺酸鹽C型)。

【第49項】

如請求項48之鹽，其特徵進一步在於在19.3、8.0及22.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第50項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係氯苯硫酸鹽，其特徵在於包含在8.8、18.5及9.5 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I氯苯硫酸鹽B型)。

【第51項】

如請求項50之鹽，其特徵進一步在於在17.7、4.7及12.7 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【第52項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係甲苯磺酸鹽，其特徵在於包含在7.5、

15.0及8.9 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I甲苯磺酸鹽C型)。

【第53項】

如請求項52之鹽，其特徵進一步在於在9.5、17.2及11.4 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

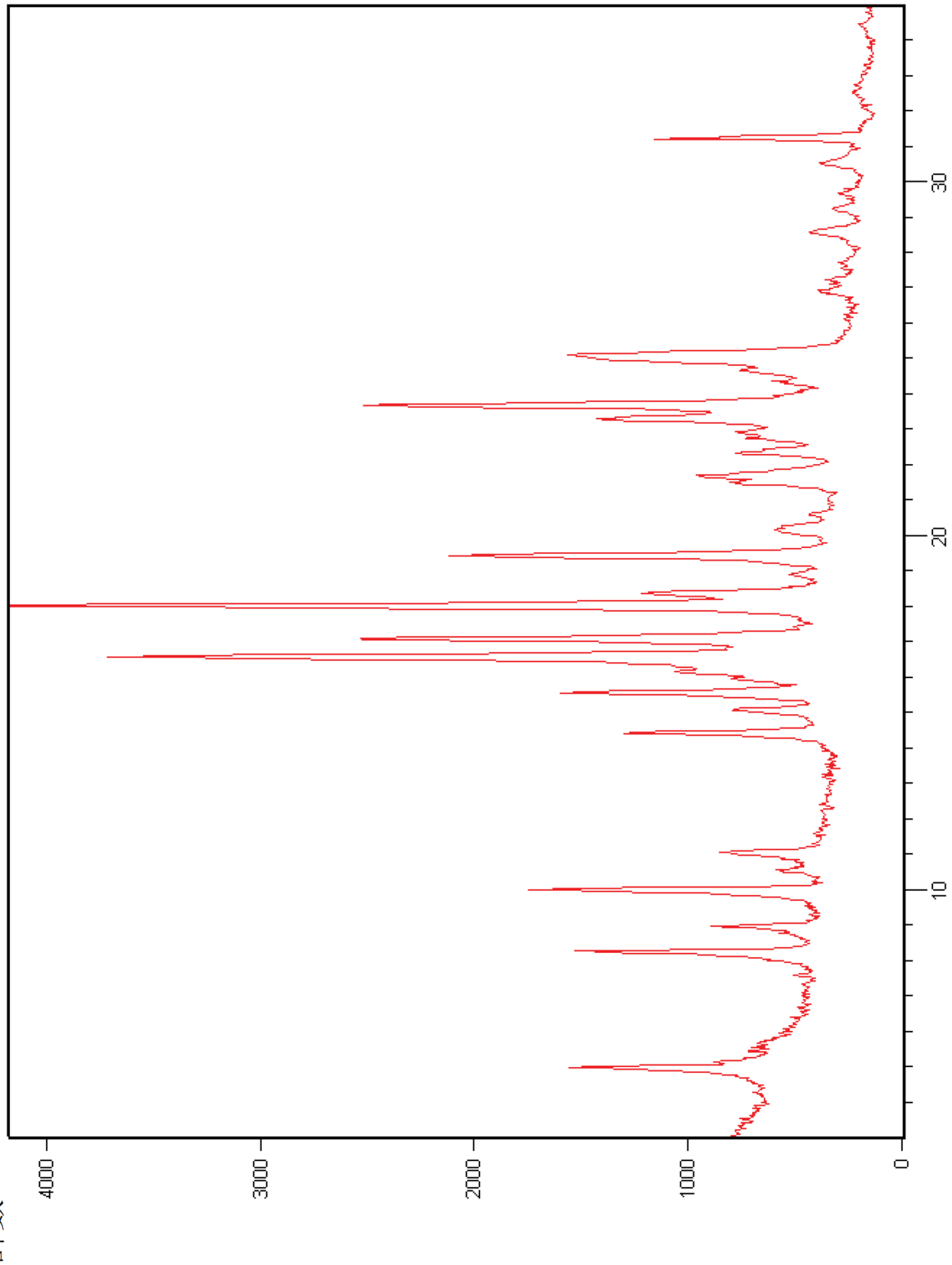
【第54項】

如請求項23之鹽，其中該鹽係甲苯磺酸鹽，其特徵在於包含在9.2、19.2及6.3 °2θ，各自±0.2 °2θ處之峰的X射線粉末繞射圖，如在繞射儀上使用Cu-Kα輻射所測定(化合物I甲苯磺酸鹽D型)。

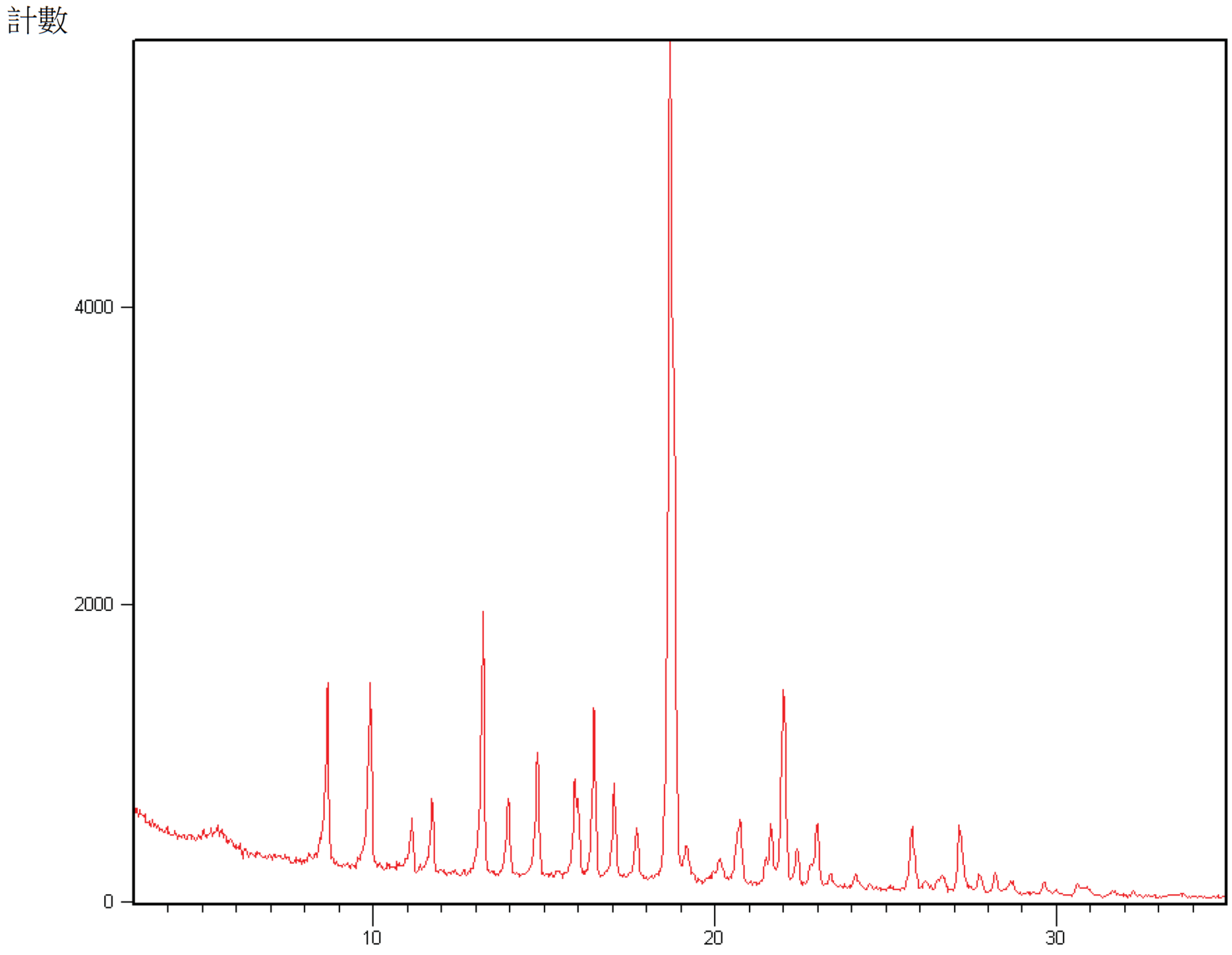
【第55項】

如請求項54之鹽，其特徵進一步在於在17.2、13.5及12.6 °2θ，各自±0.2 °2θ處之一或多個峰。

【發明圖式】

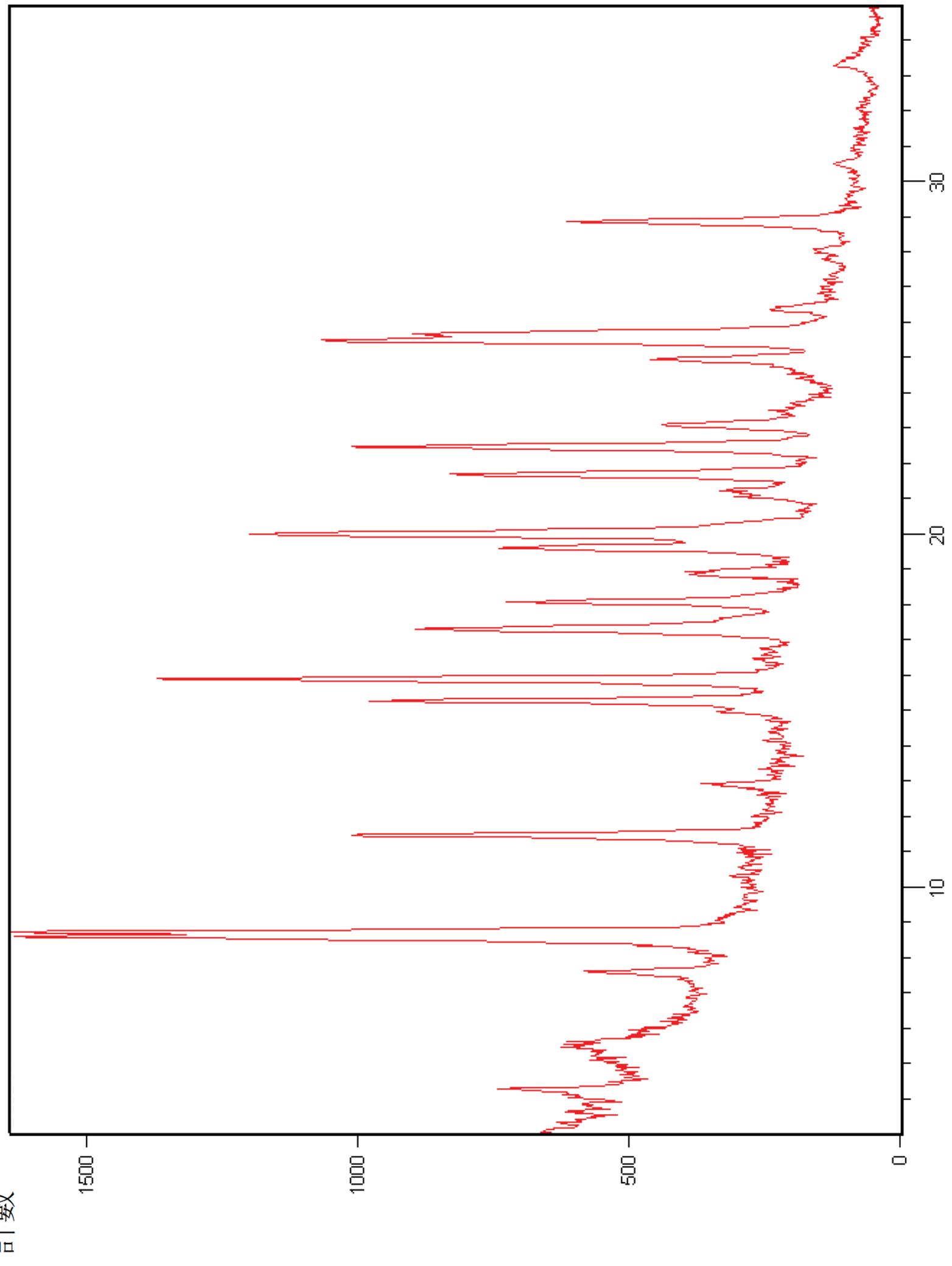


【圖1】



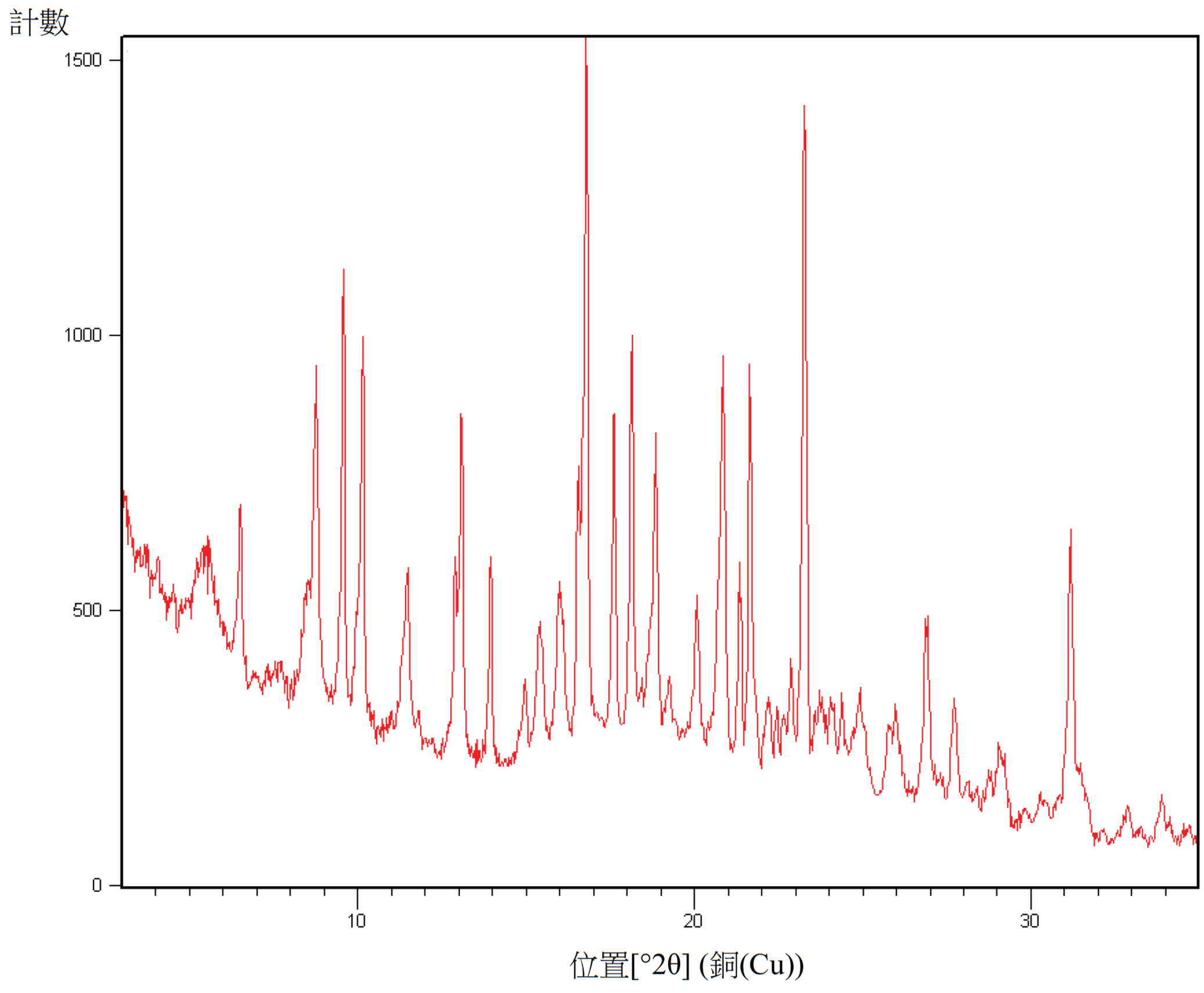
【圖2】

202014412



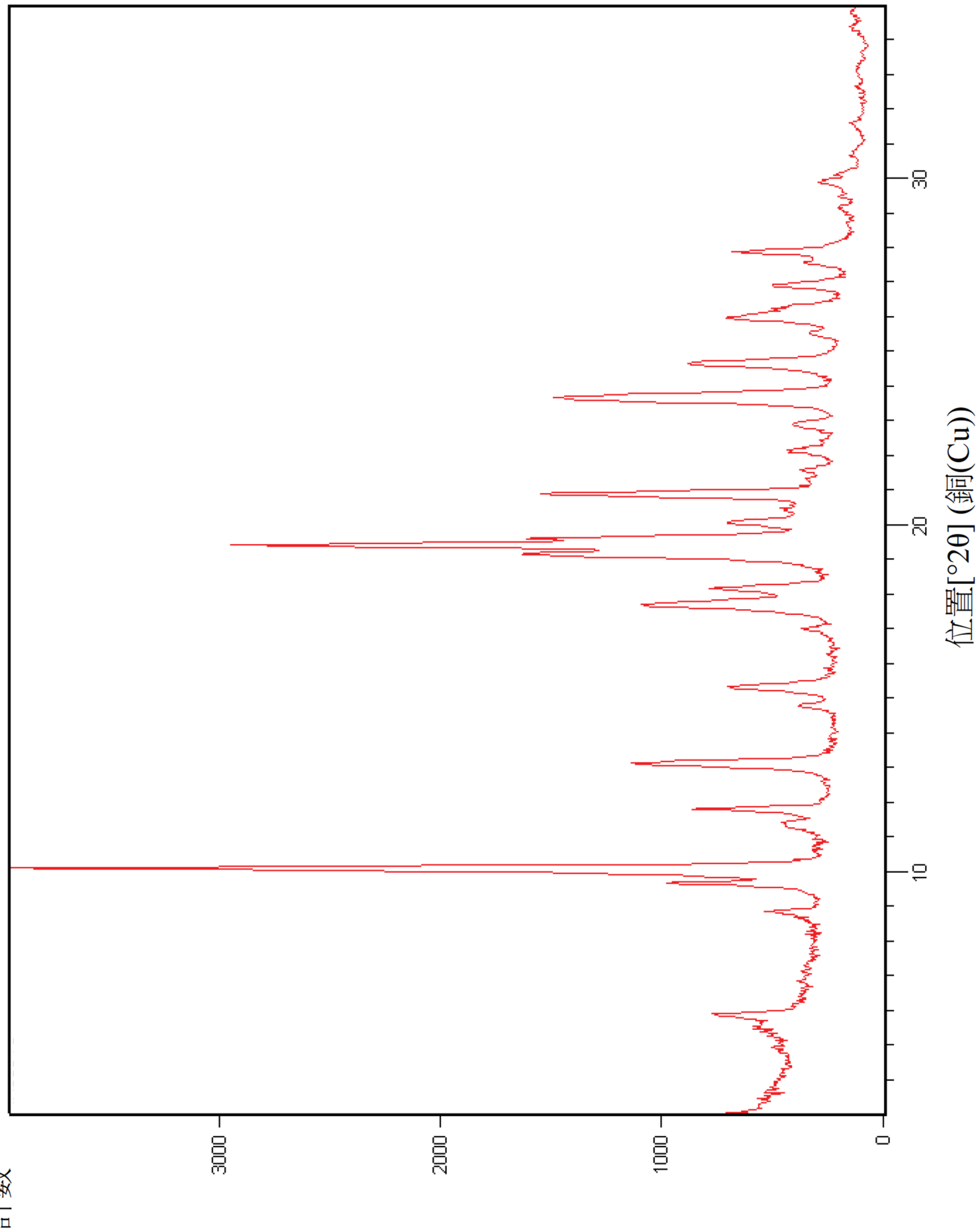
【圖3】

C221034DA.pdf
108115465
表單編號 A0202
第 4 頁，共 95 頁(發明圖式)

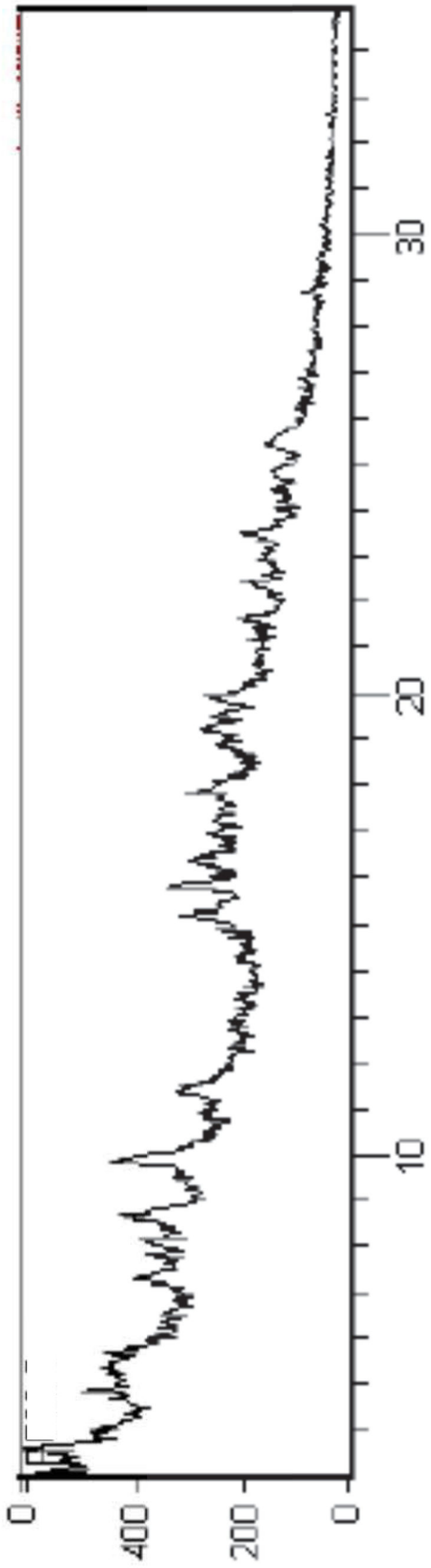


【圖4】

202014412

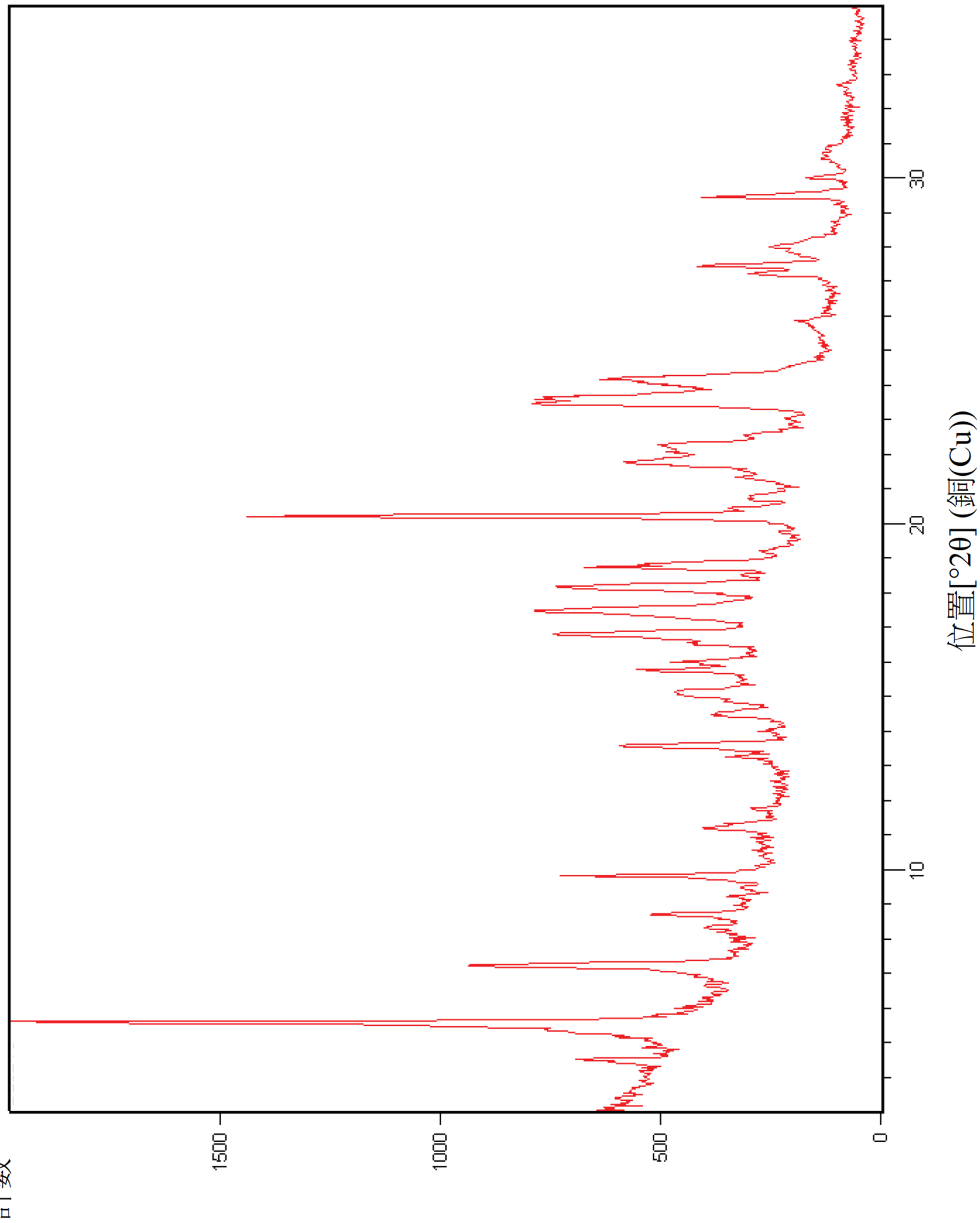


【圖5】



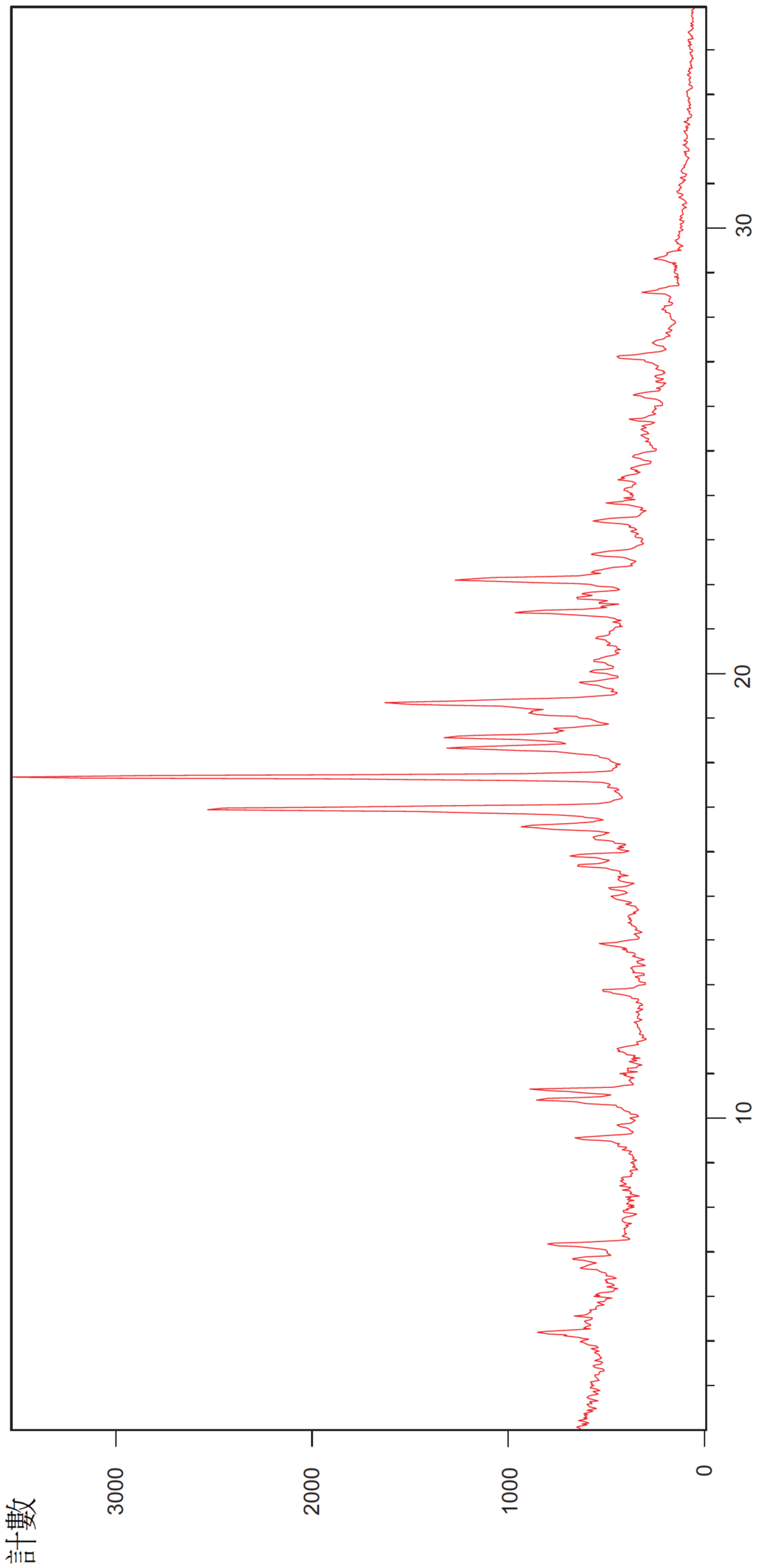
【圖6】

202014412

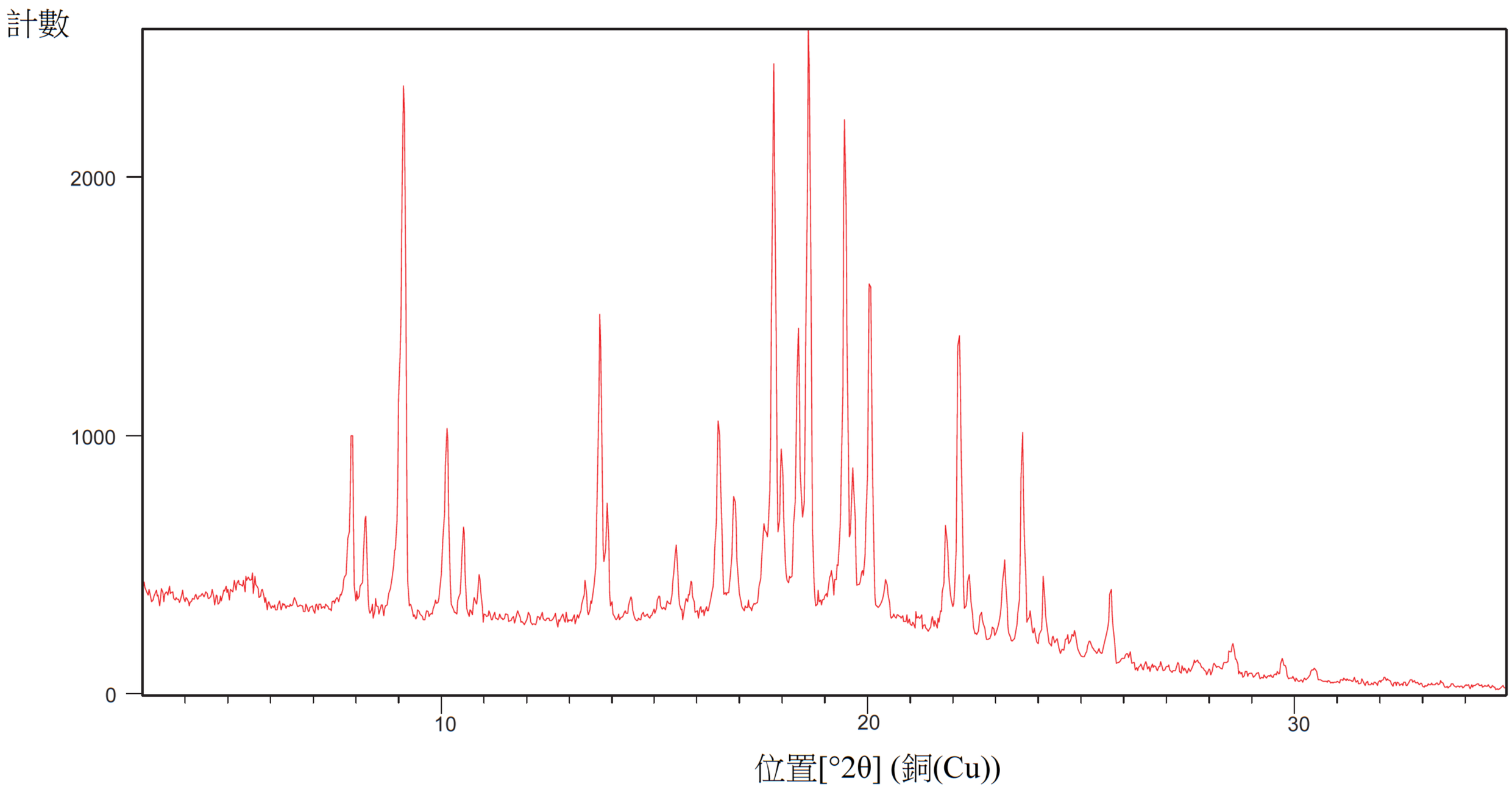


【圖7】

202014412

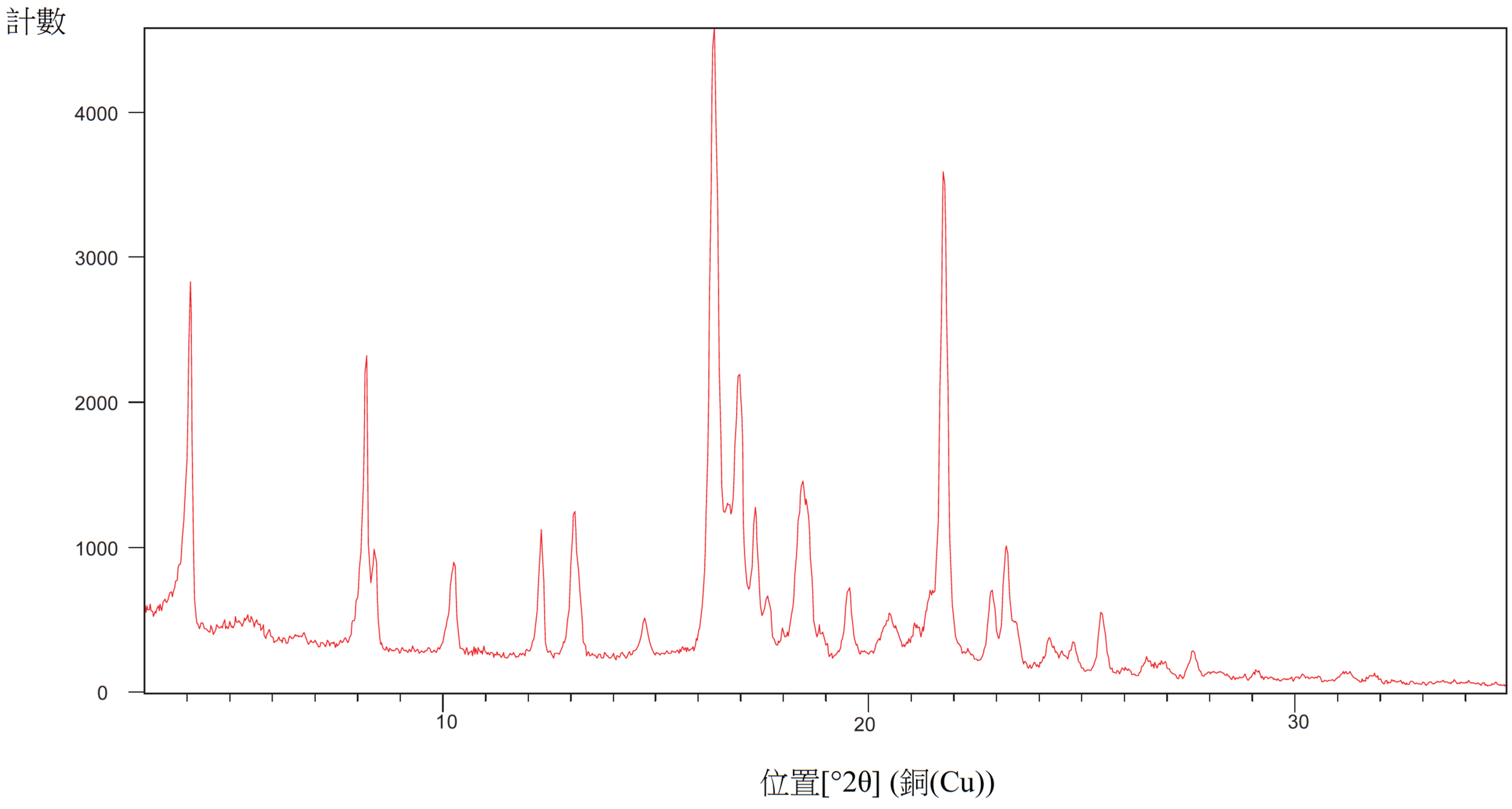


【圖8】

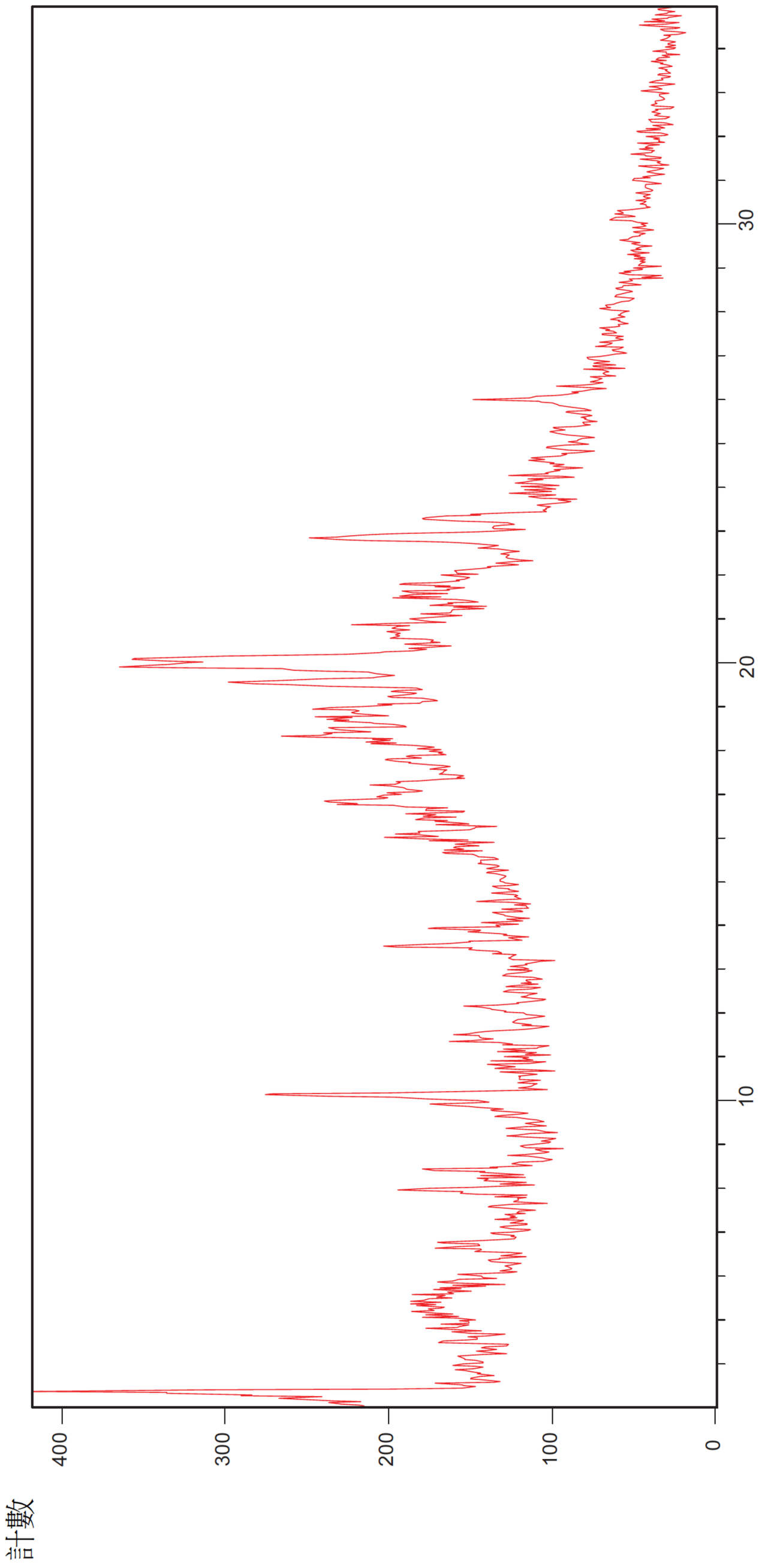


【圖9】

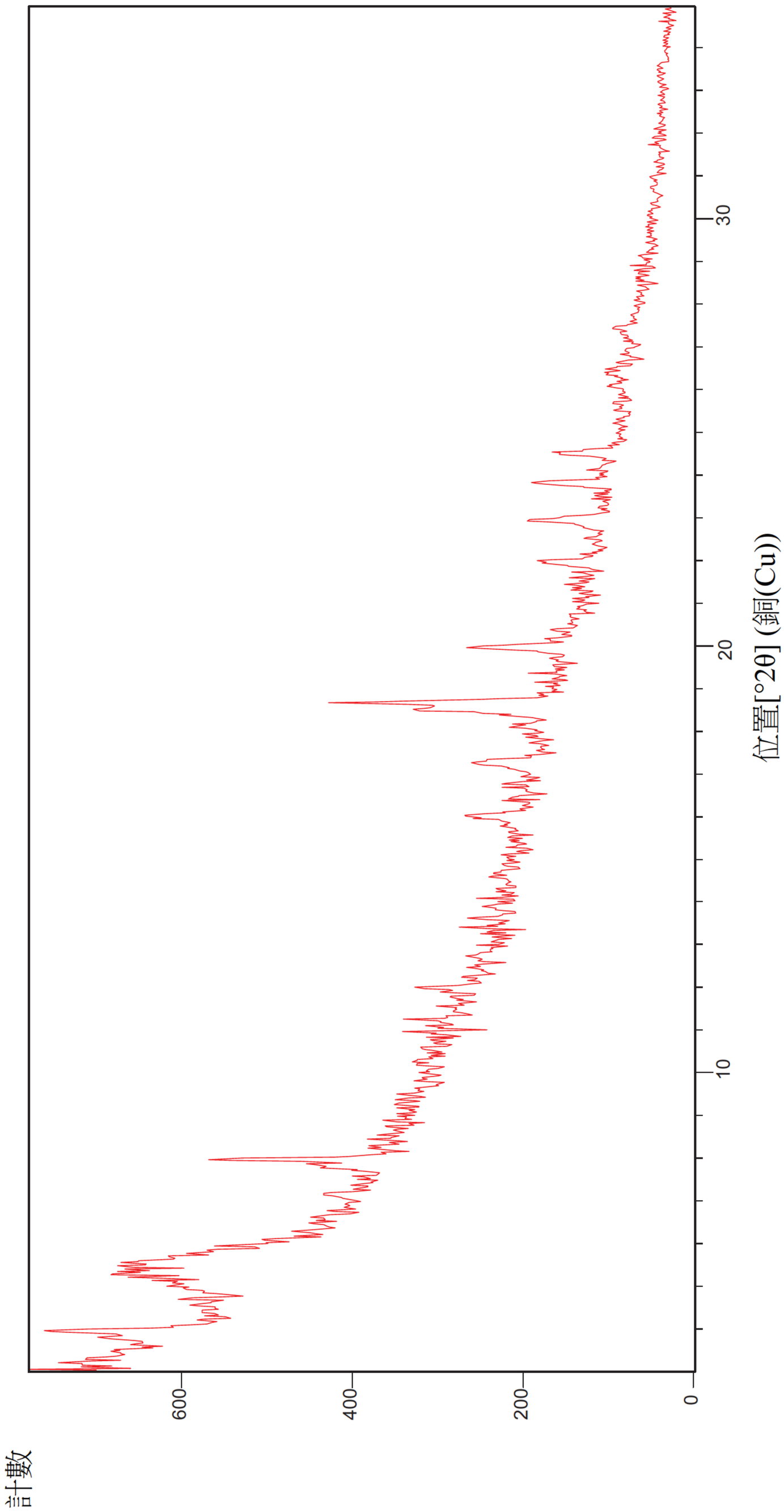
C221034DA.pdf
108115465
表單編號 A0202
第 10頁，共 95頁(發明圖式)



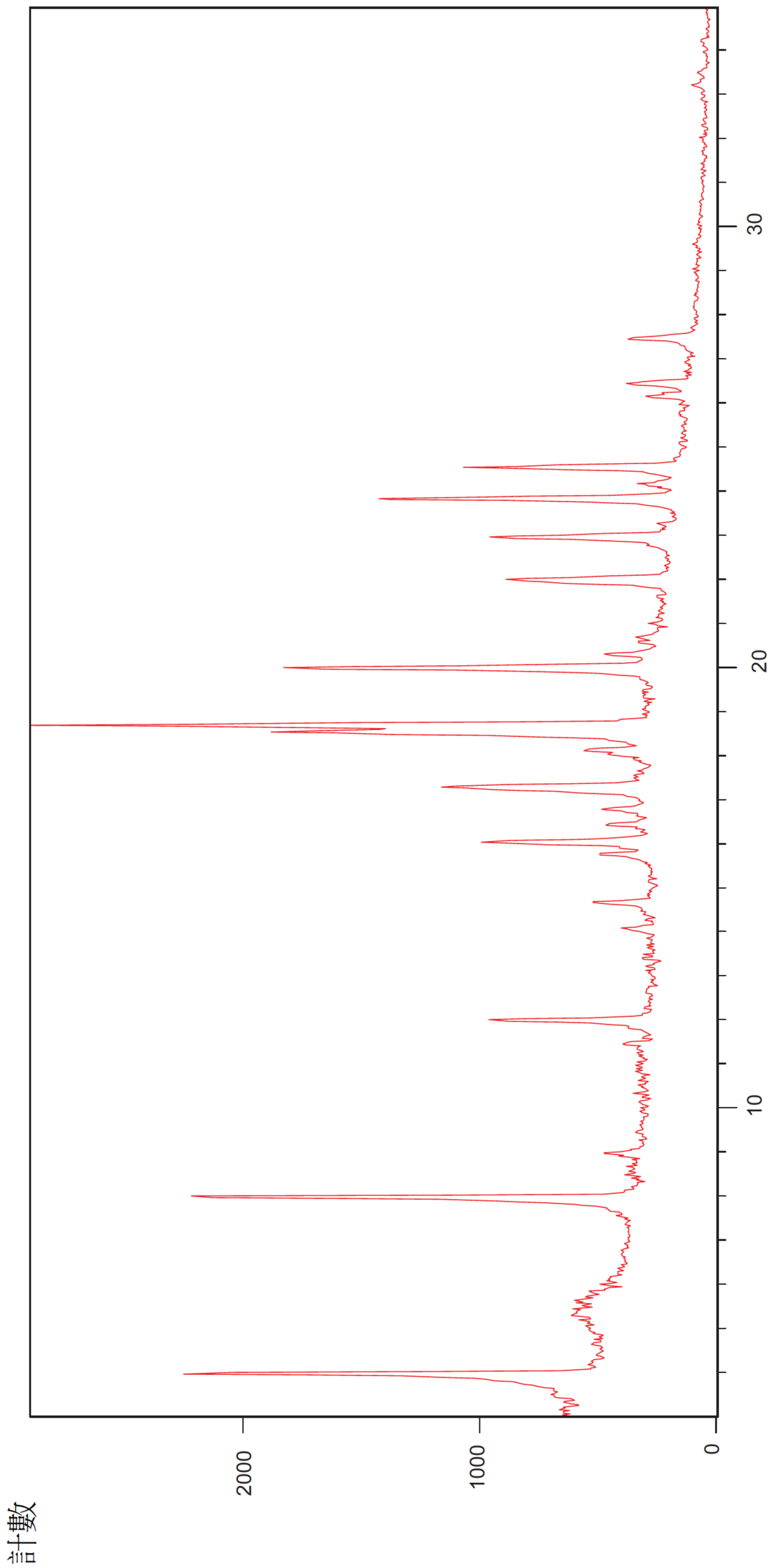
【圖10】



【圖11】

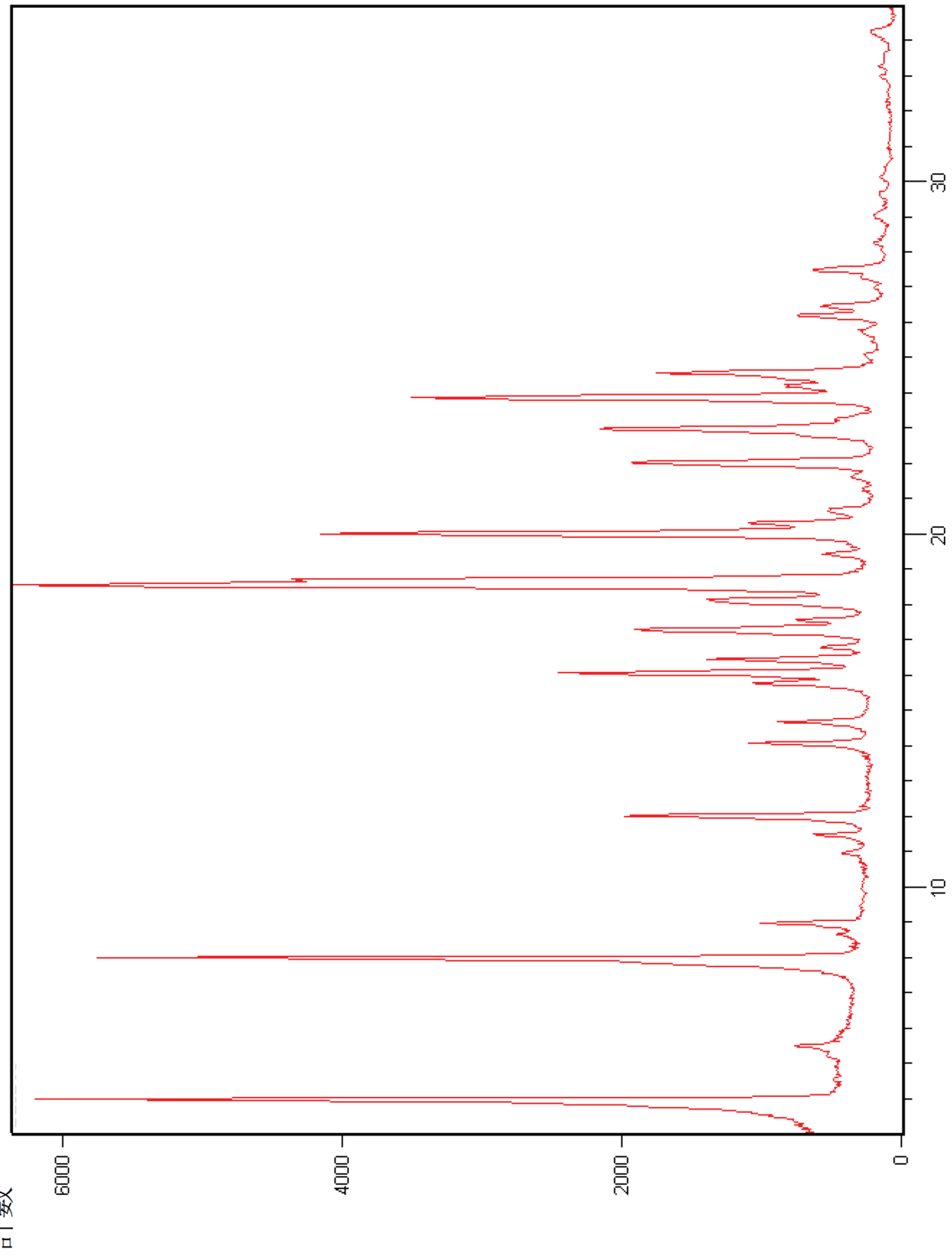


【圖12】



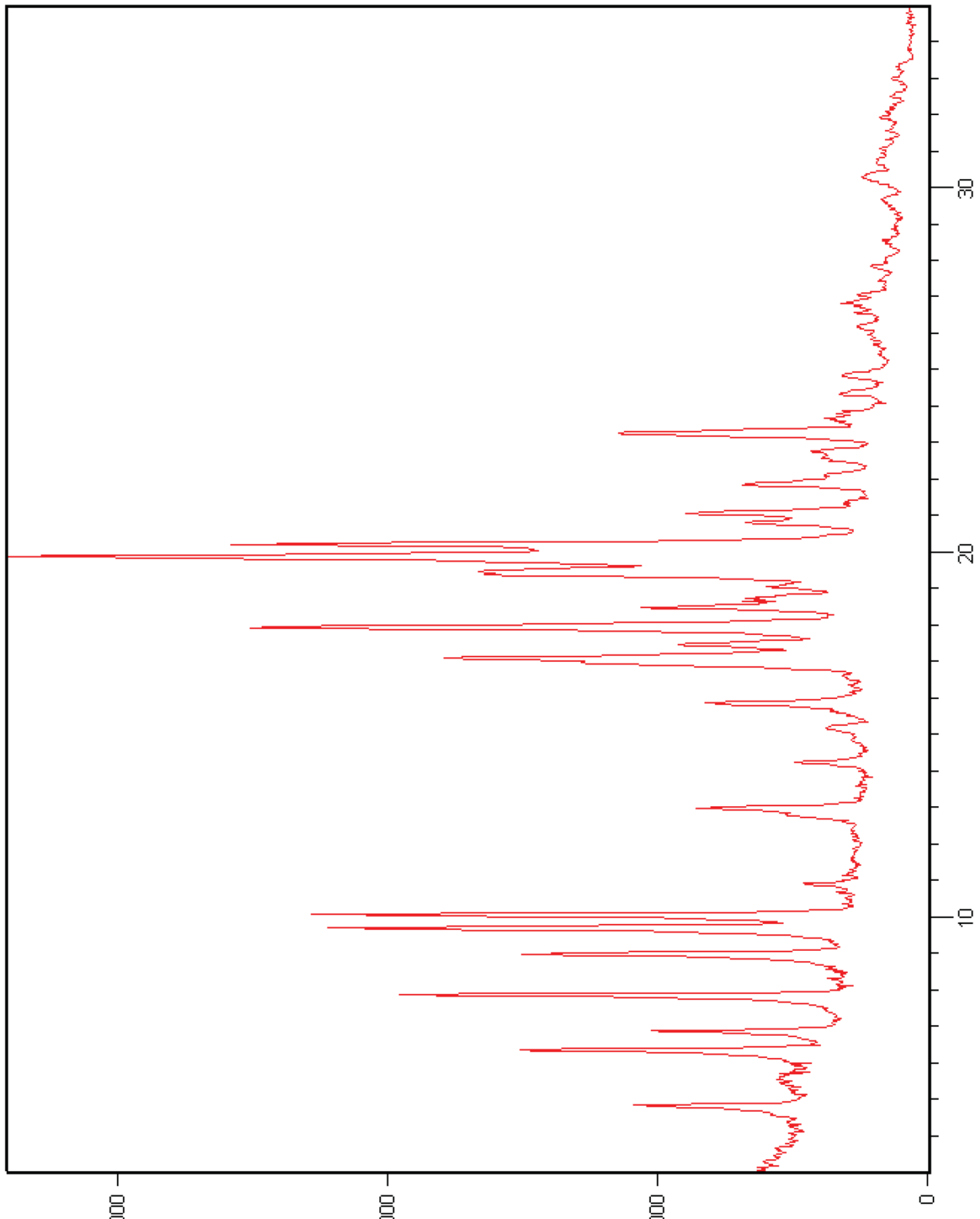
【圖13】

202014412

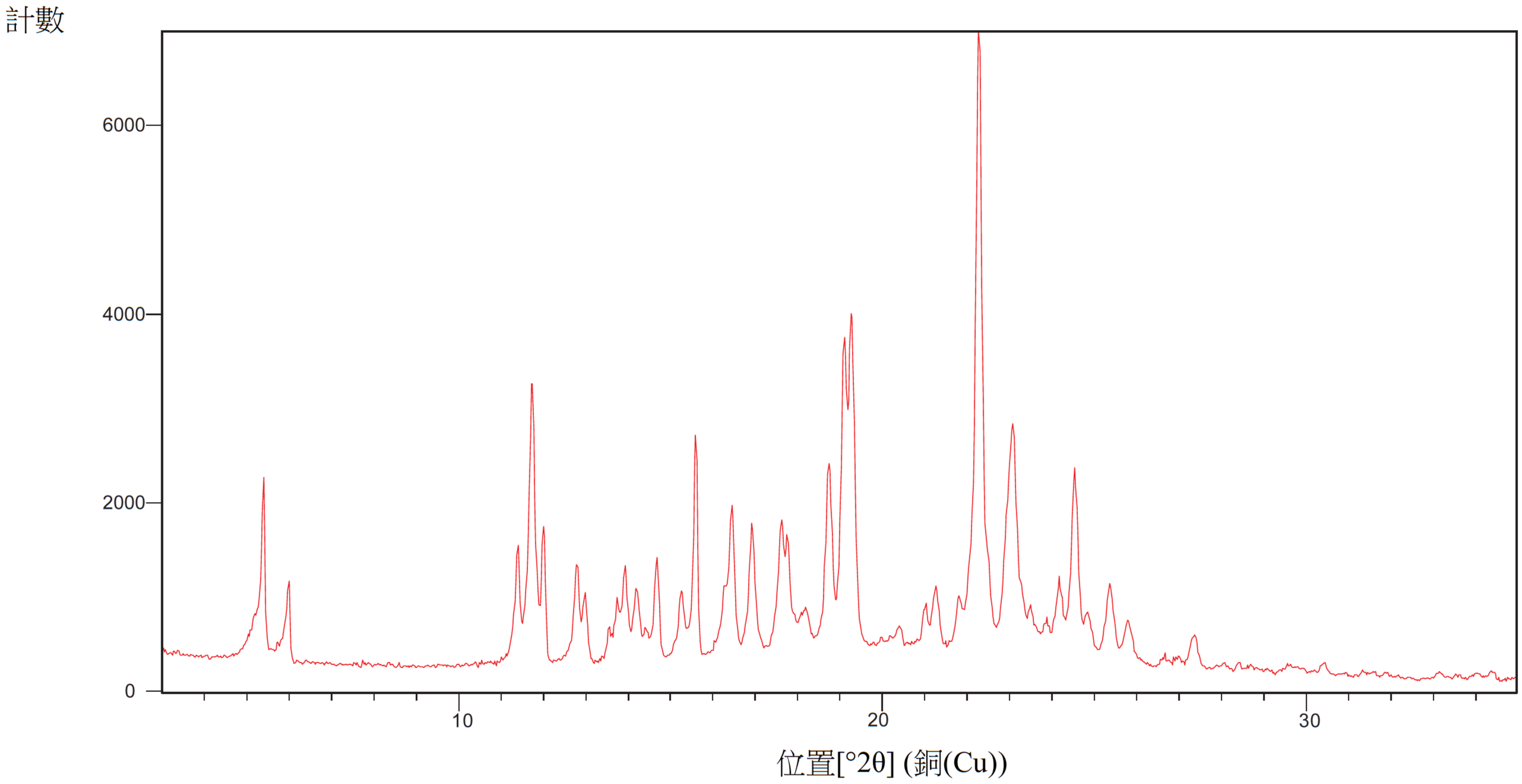


【圖14】

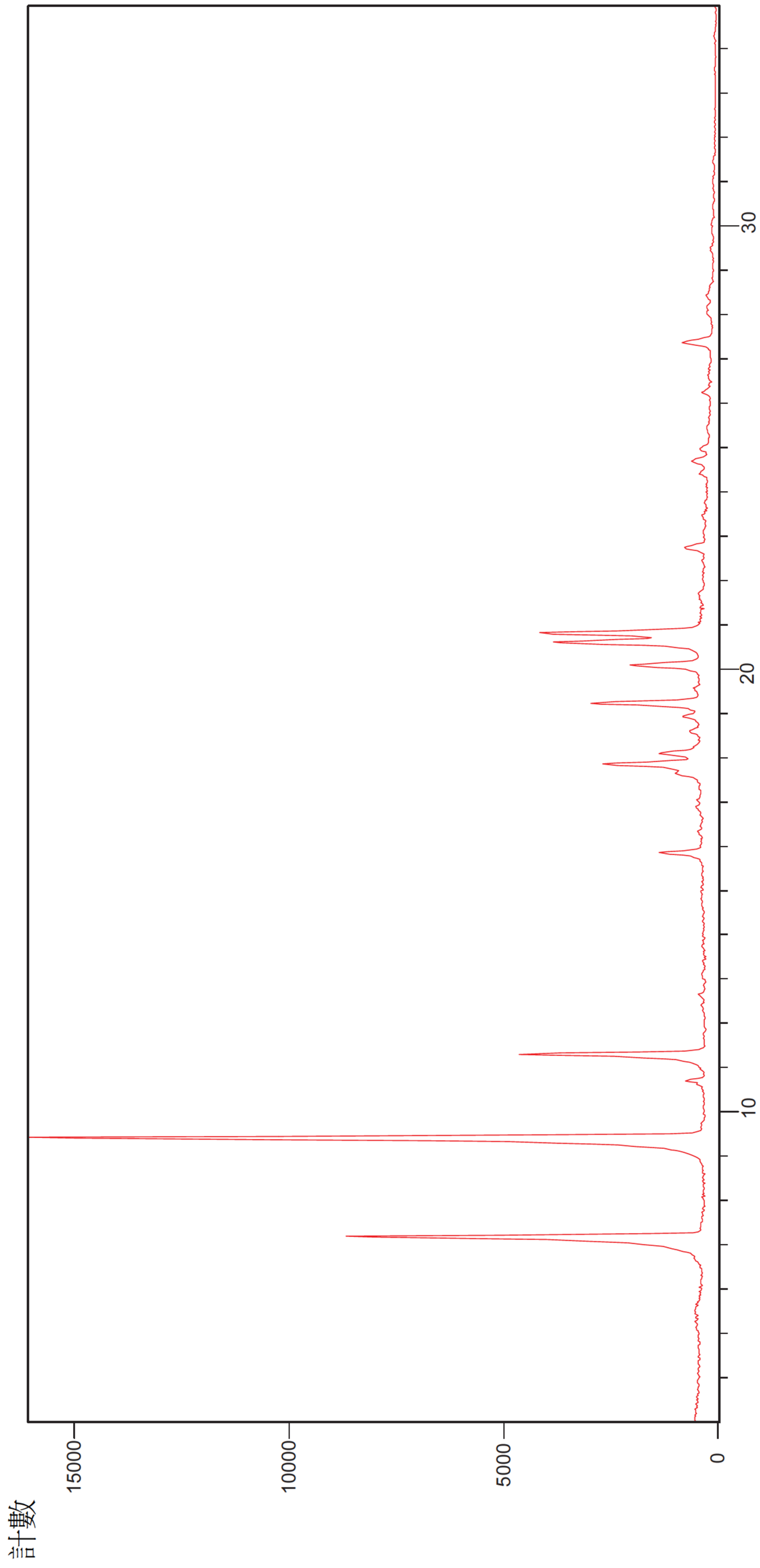
202014412



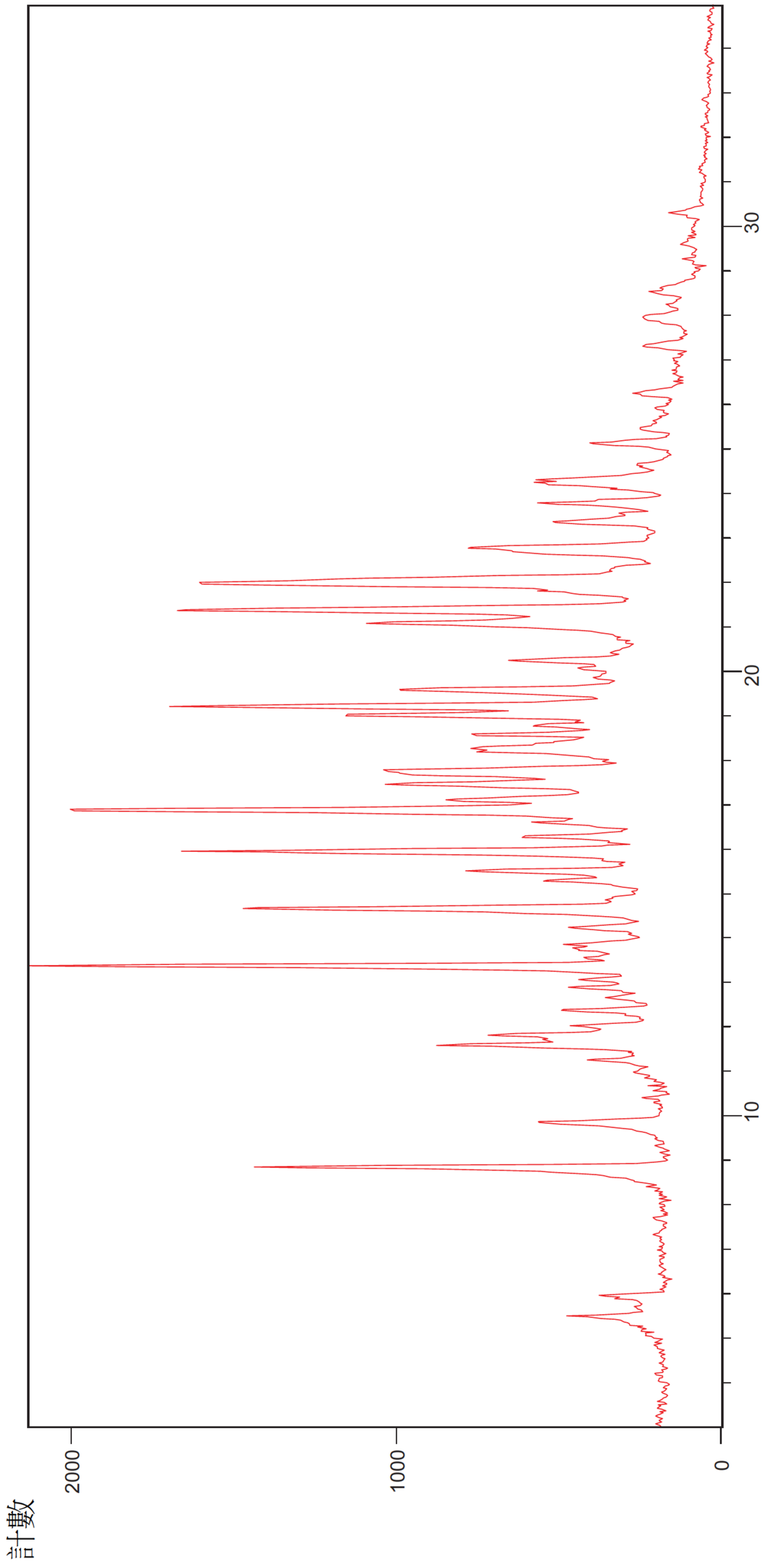
【圖15】



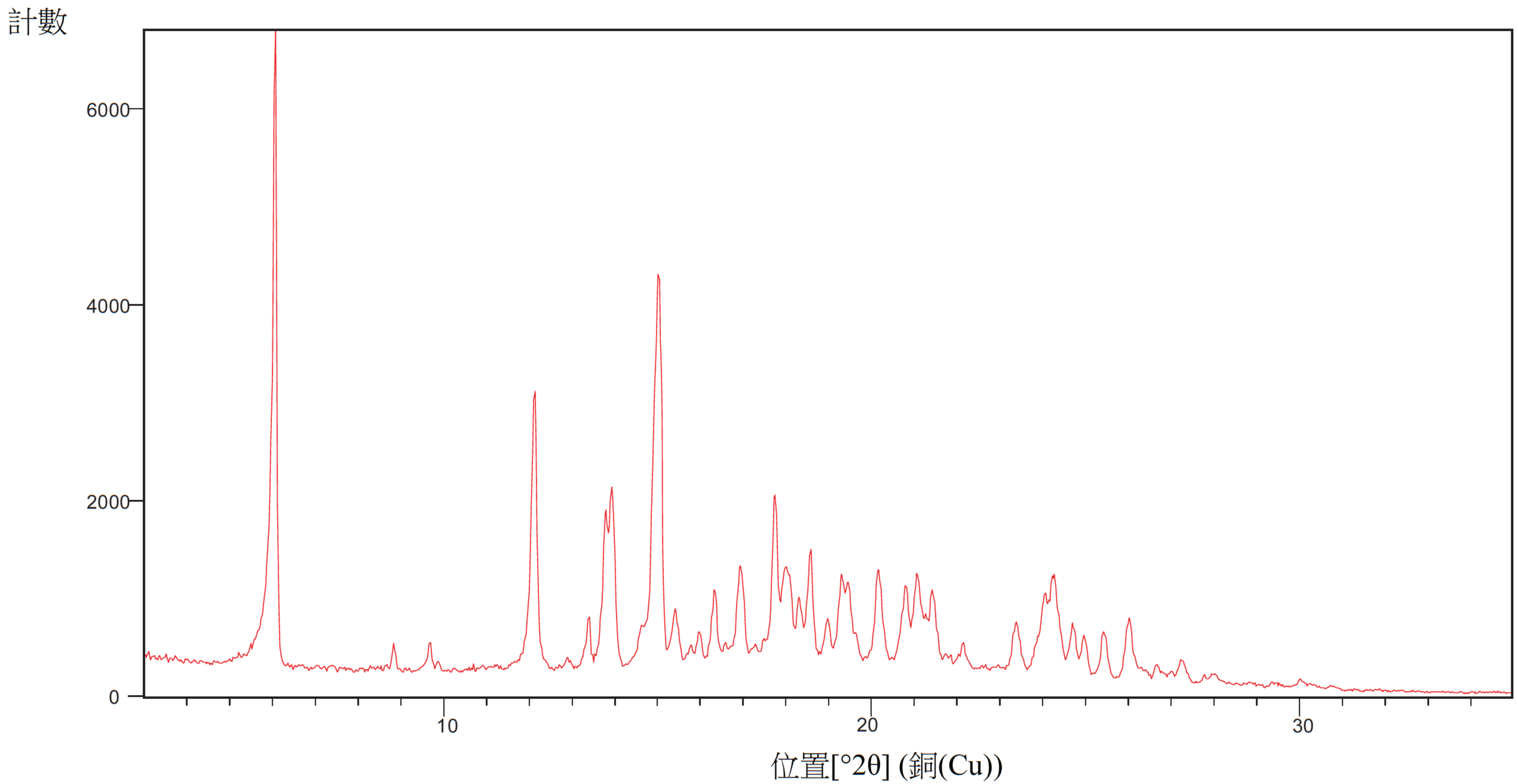
【圖16】



【圖17】

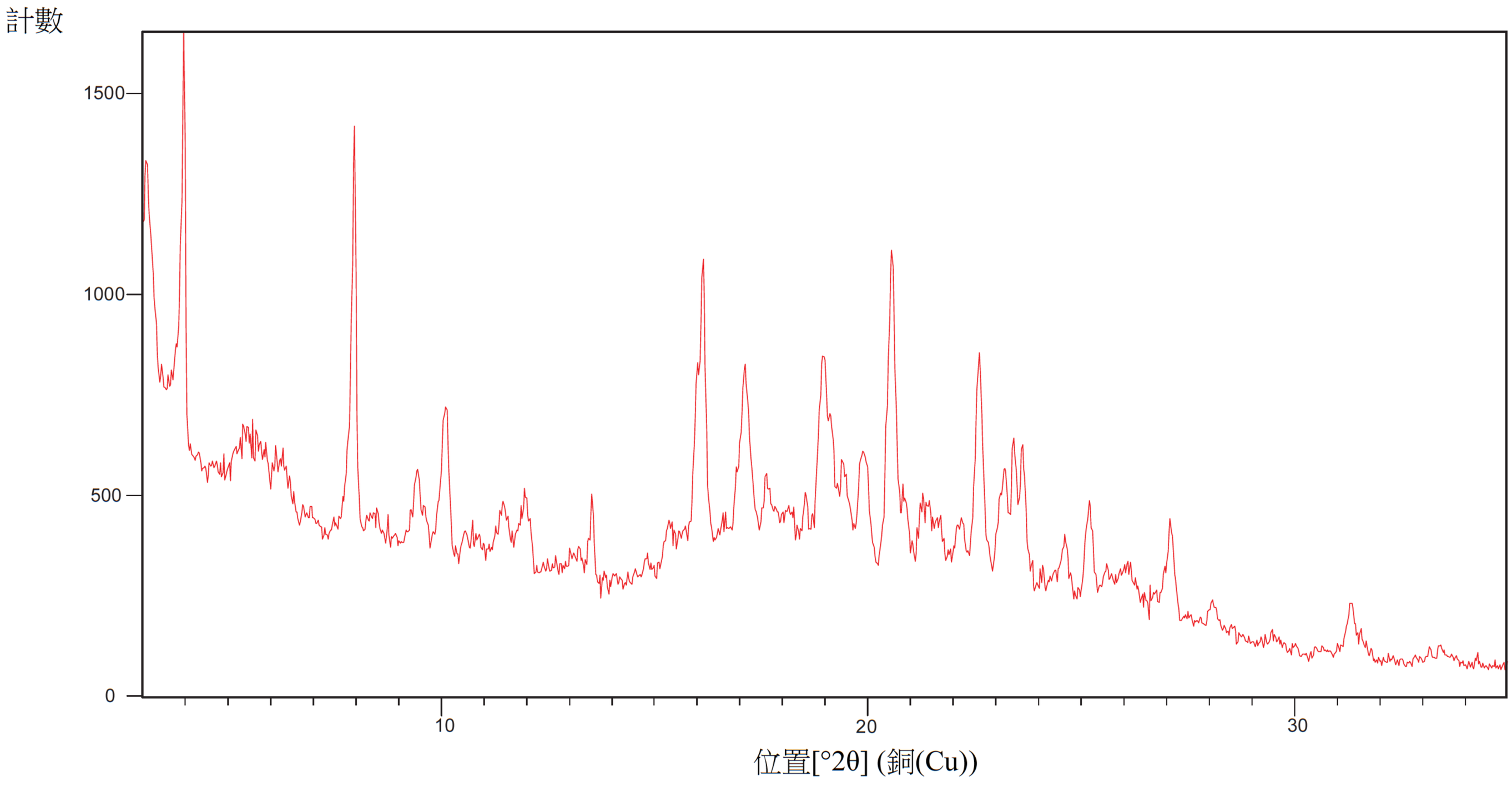


【圖18】



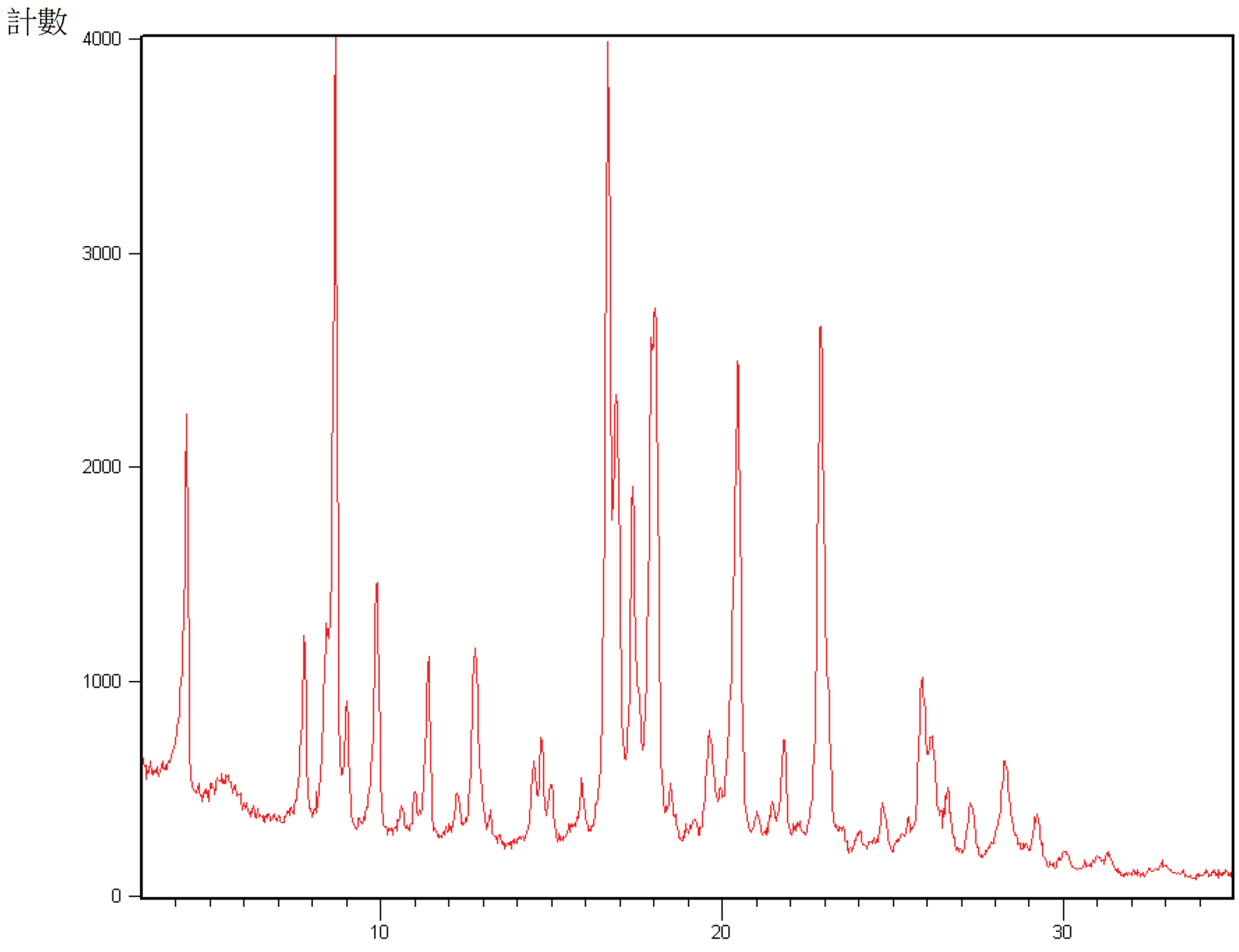
【圖19】

C221034DA.pdf
108115465
表單編號 A0202
第 20頁，共 95頁(發明圖式)

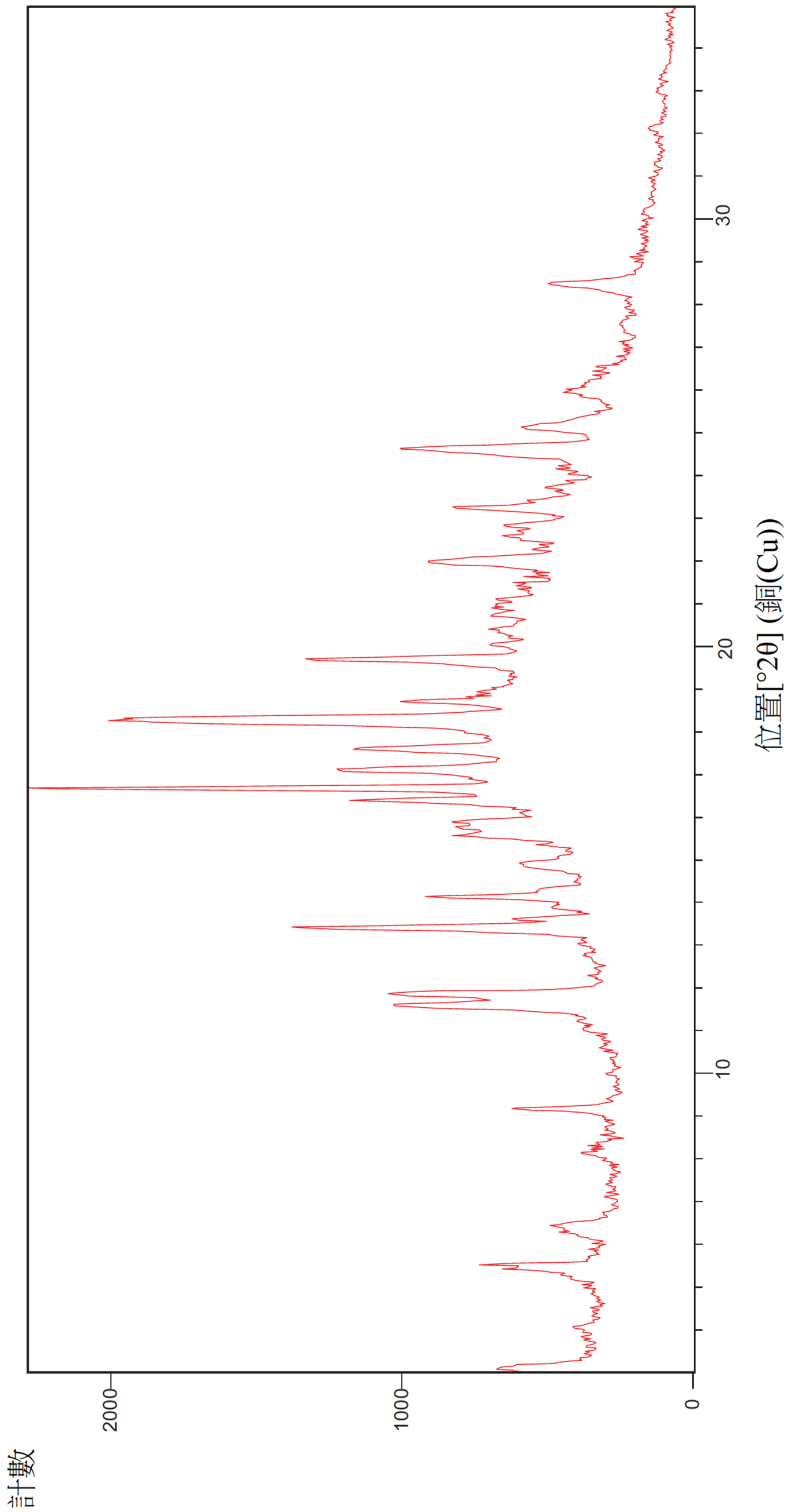


【圖20】

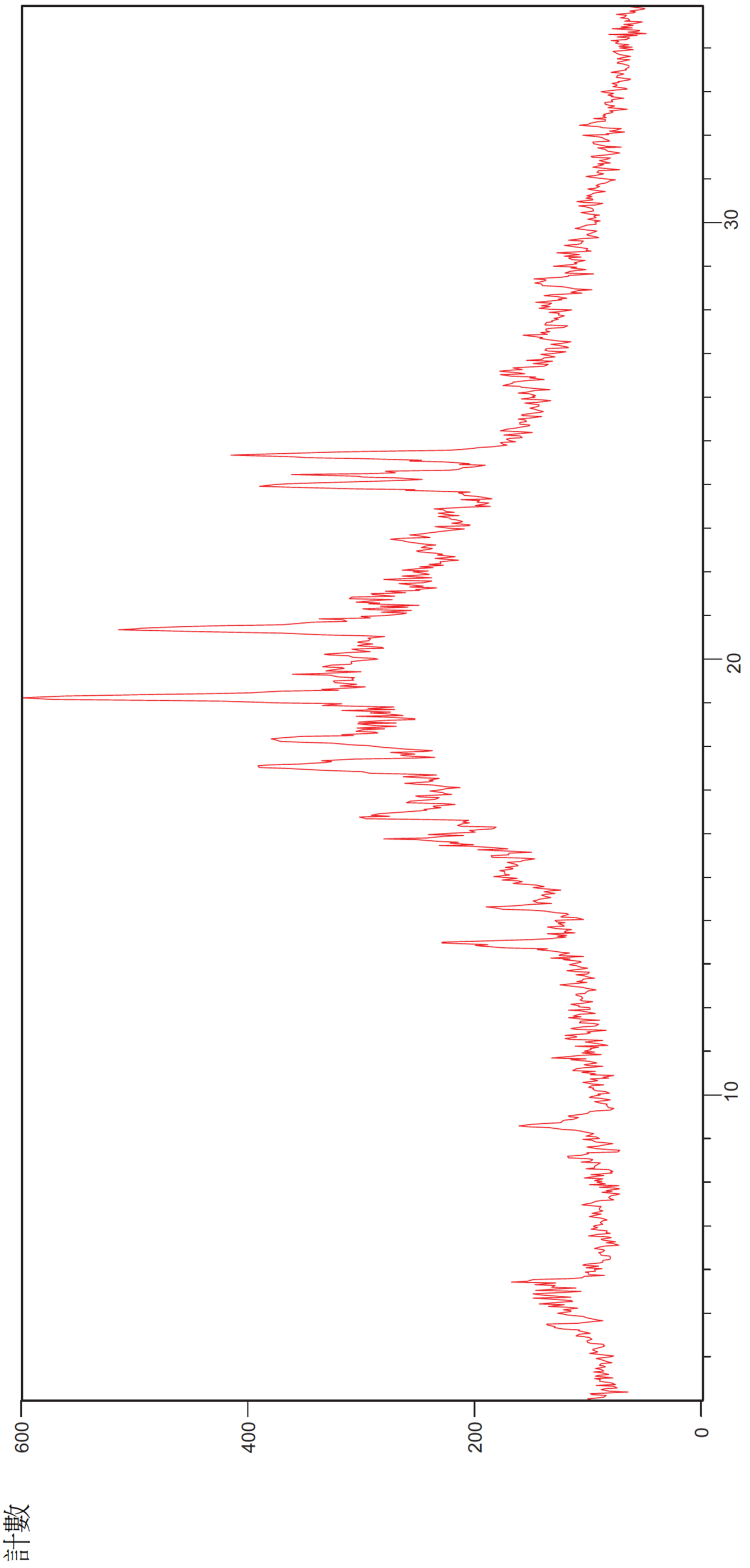
20201412



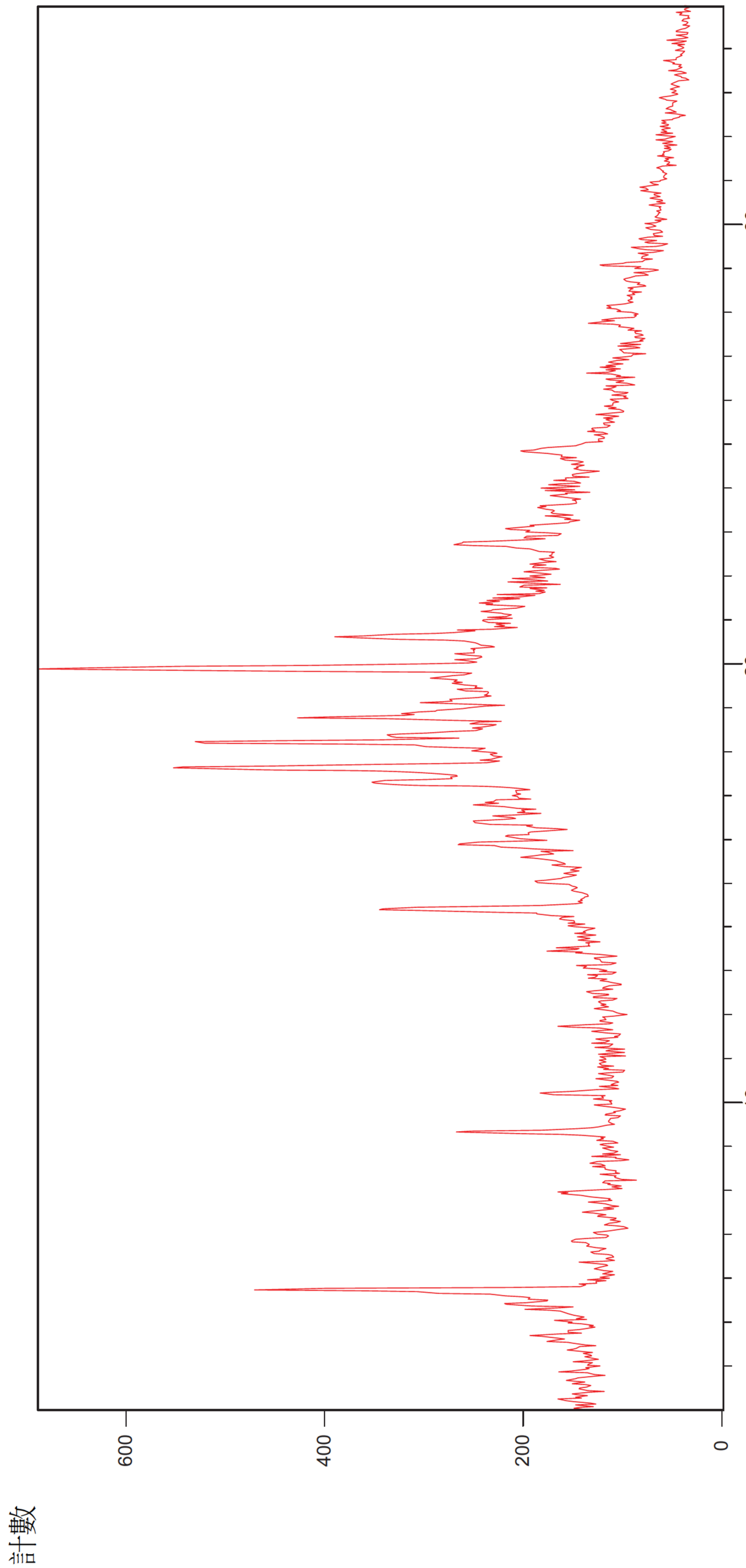
【圖21】



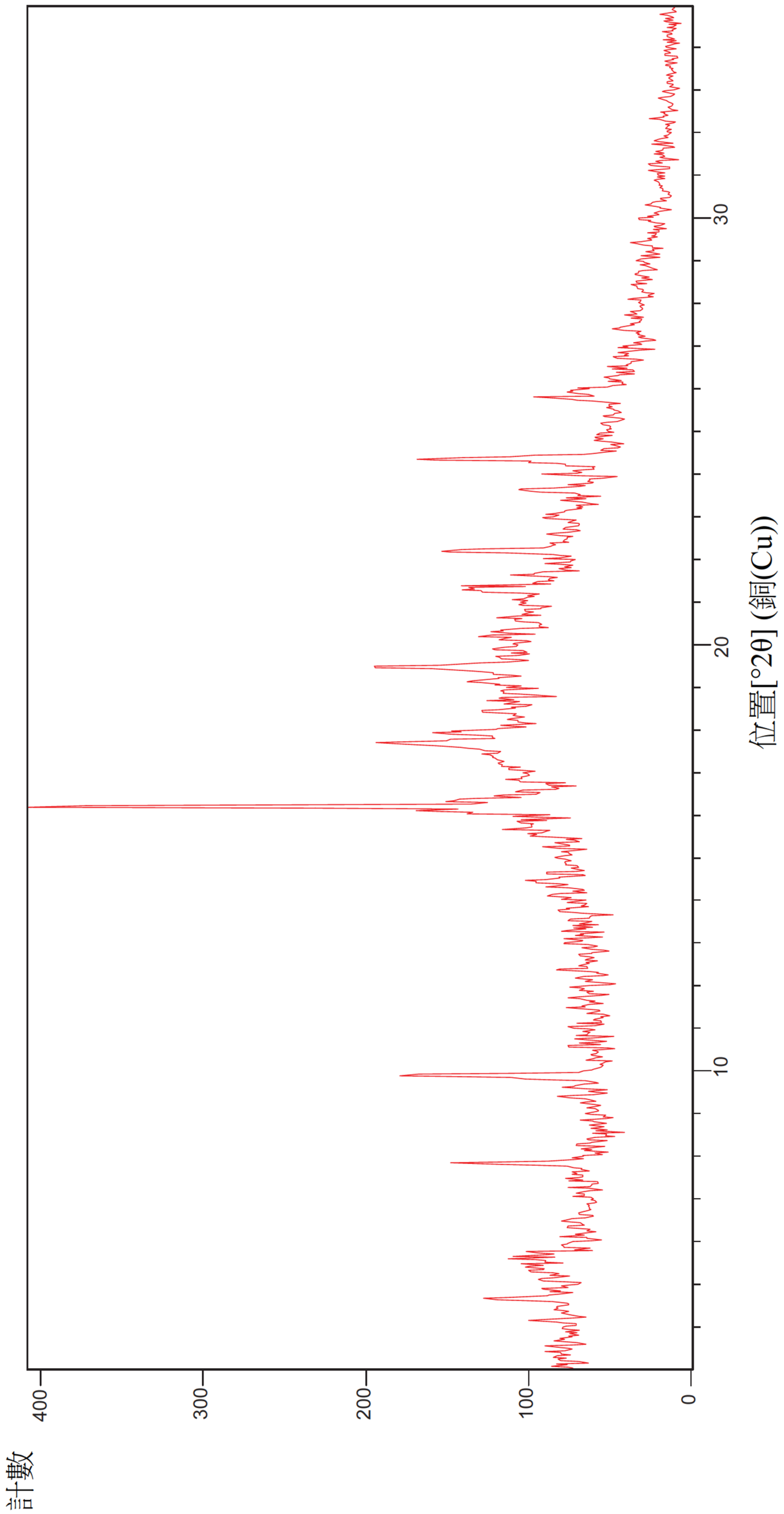
【圖22】



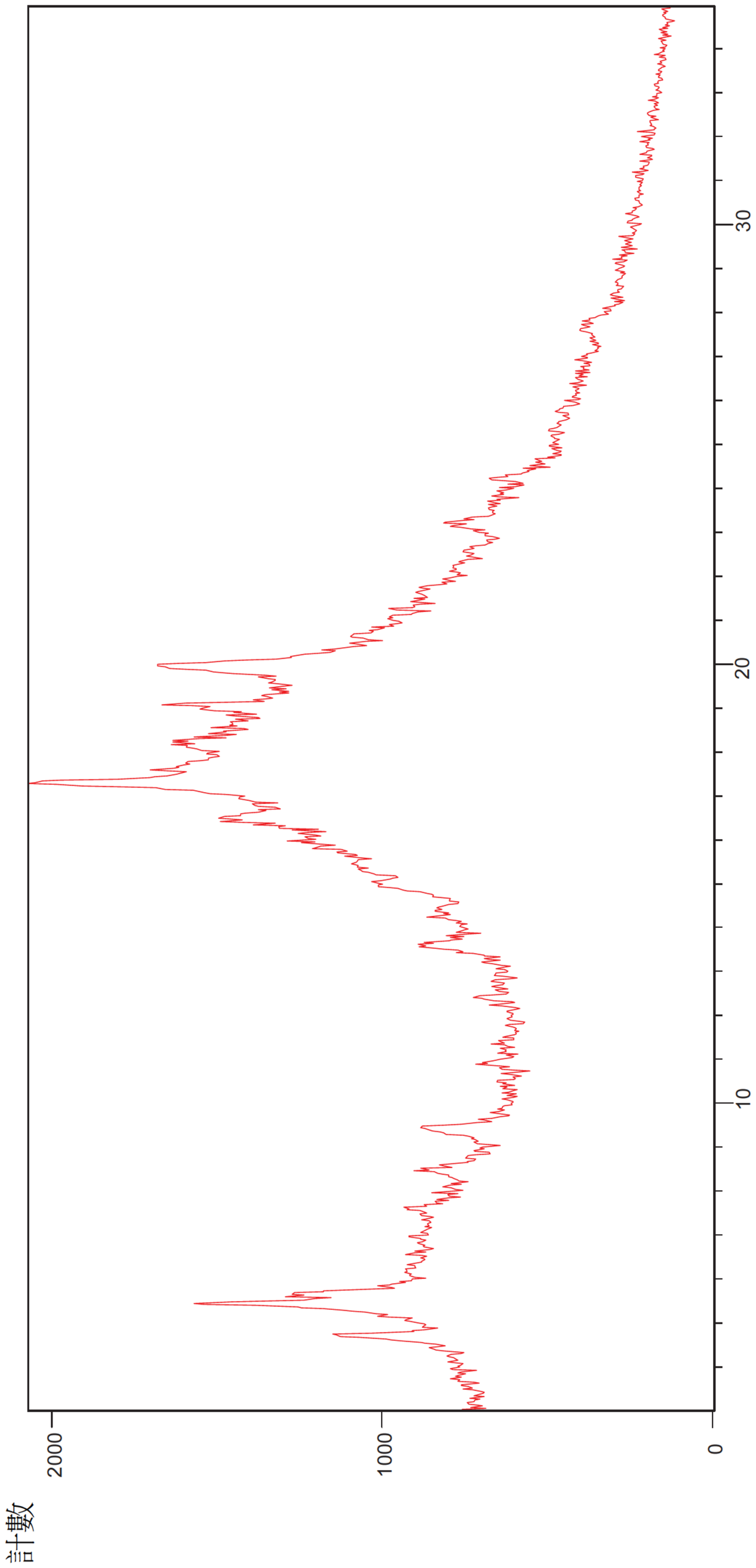
【圖23】



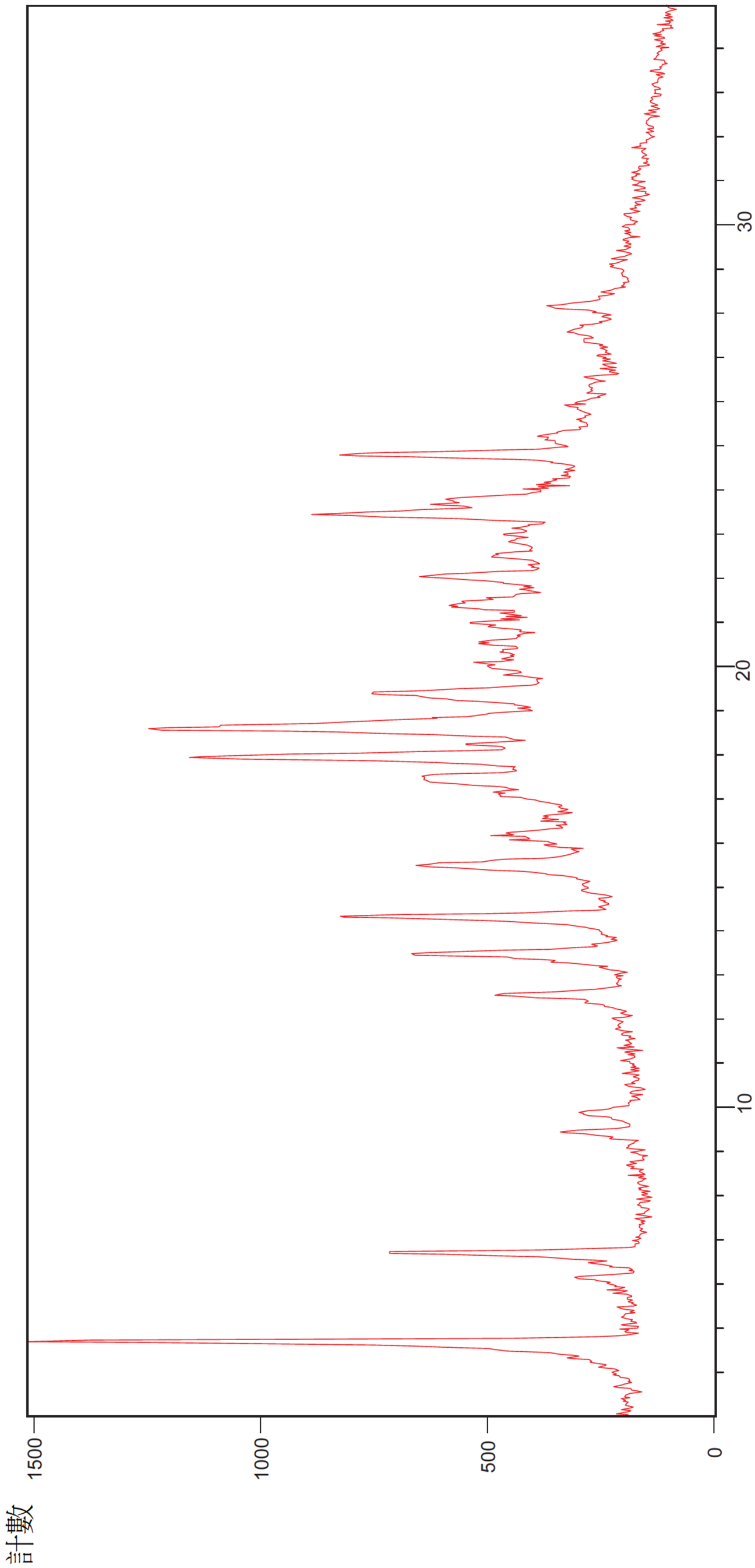
【圖24】



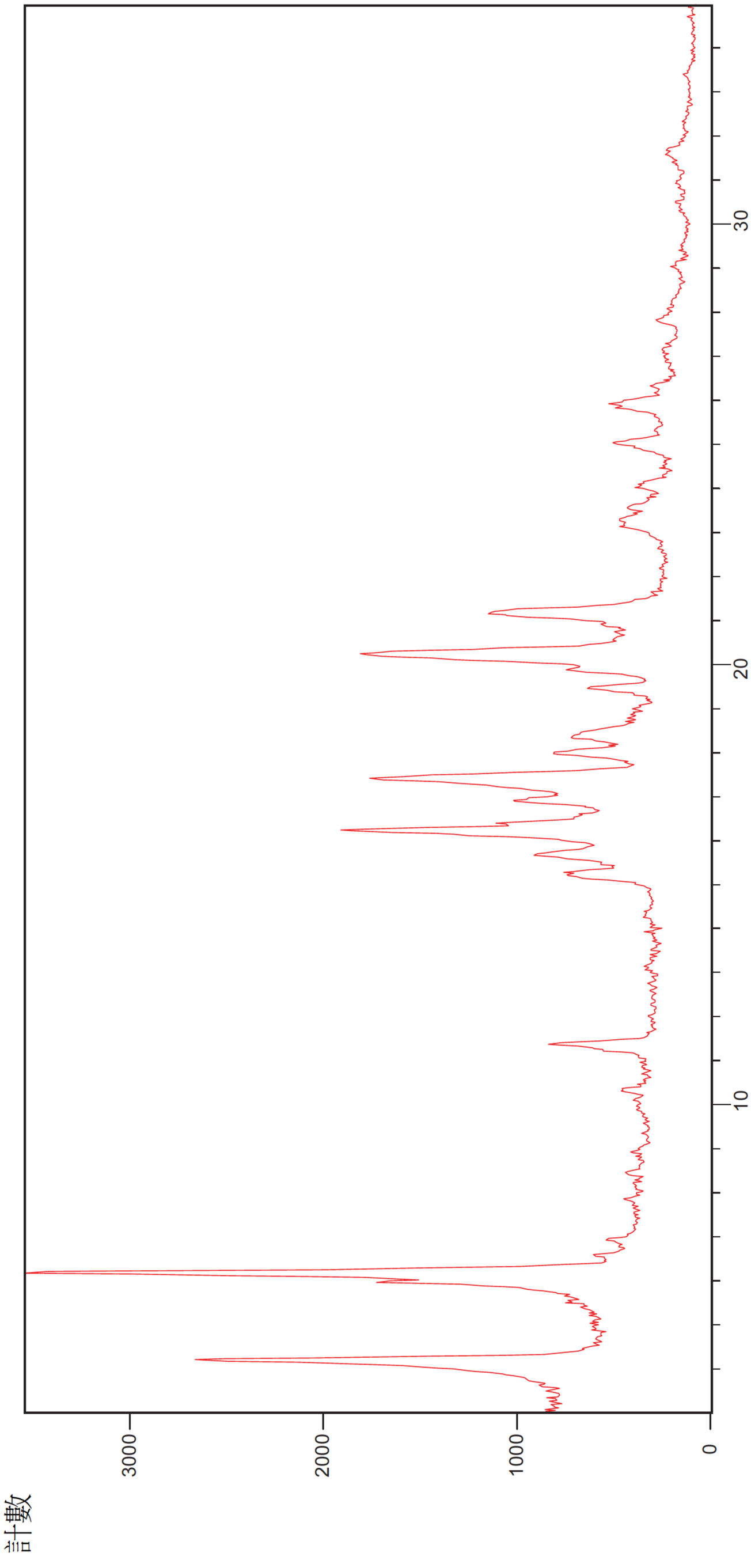
【圖25】



【圖26】

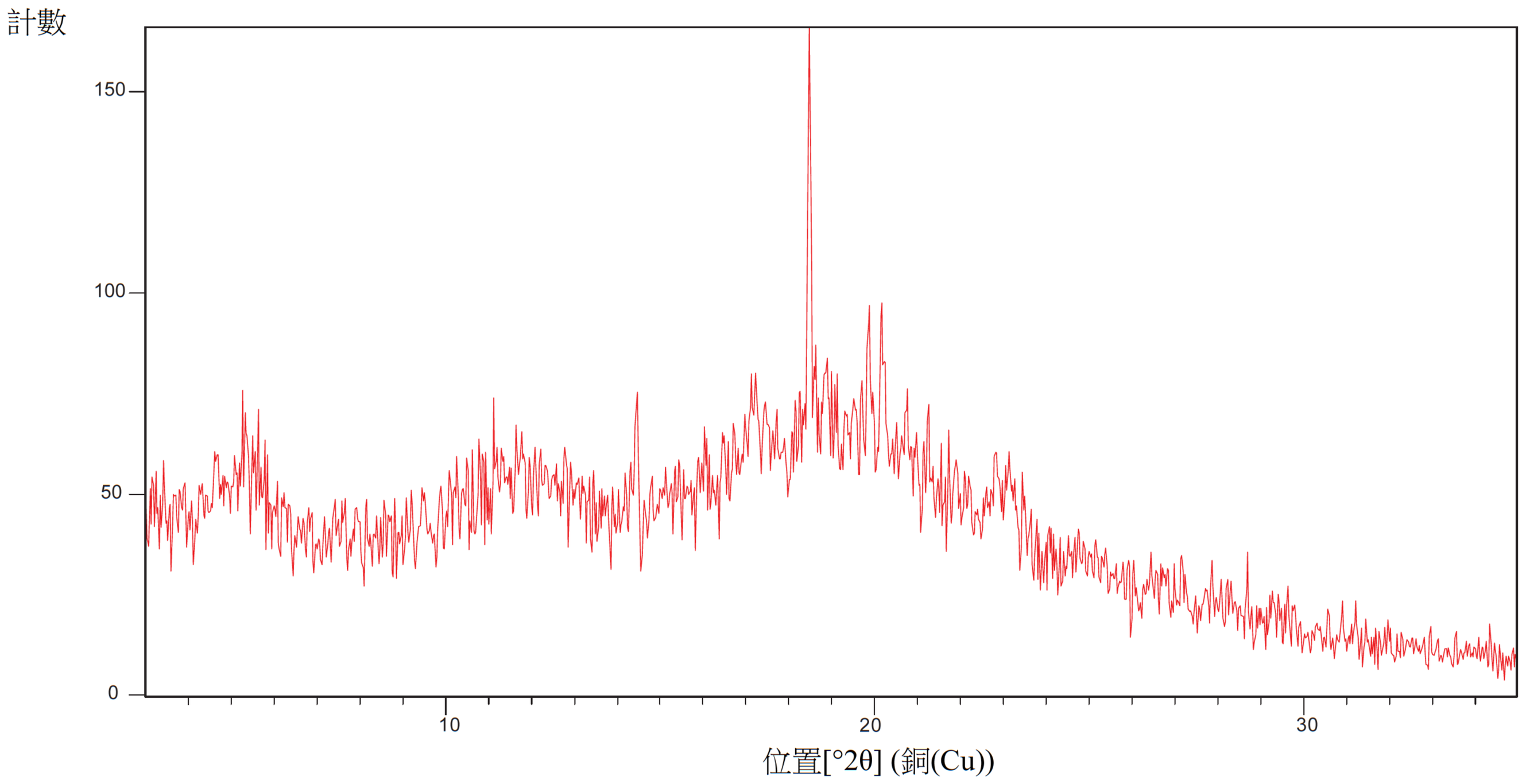


【圖27】

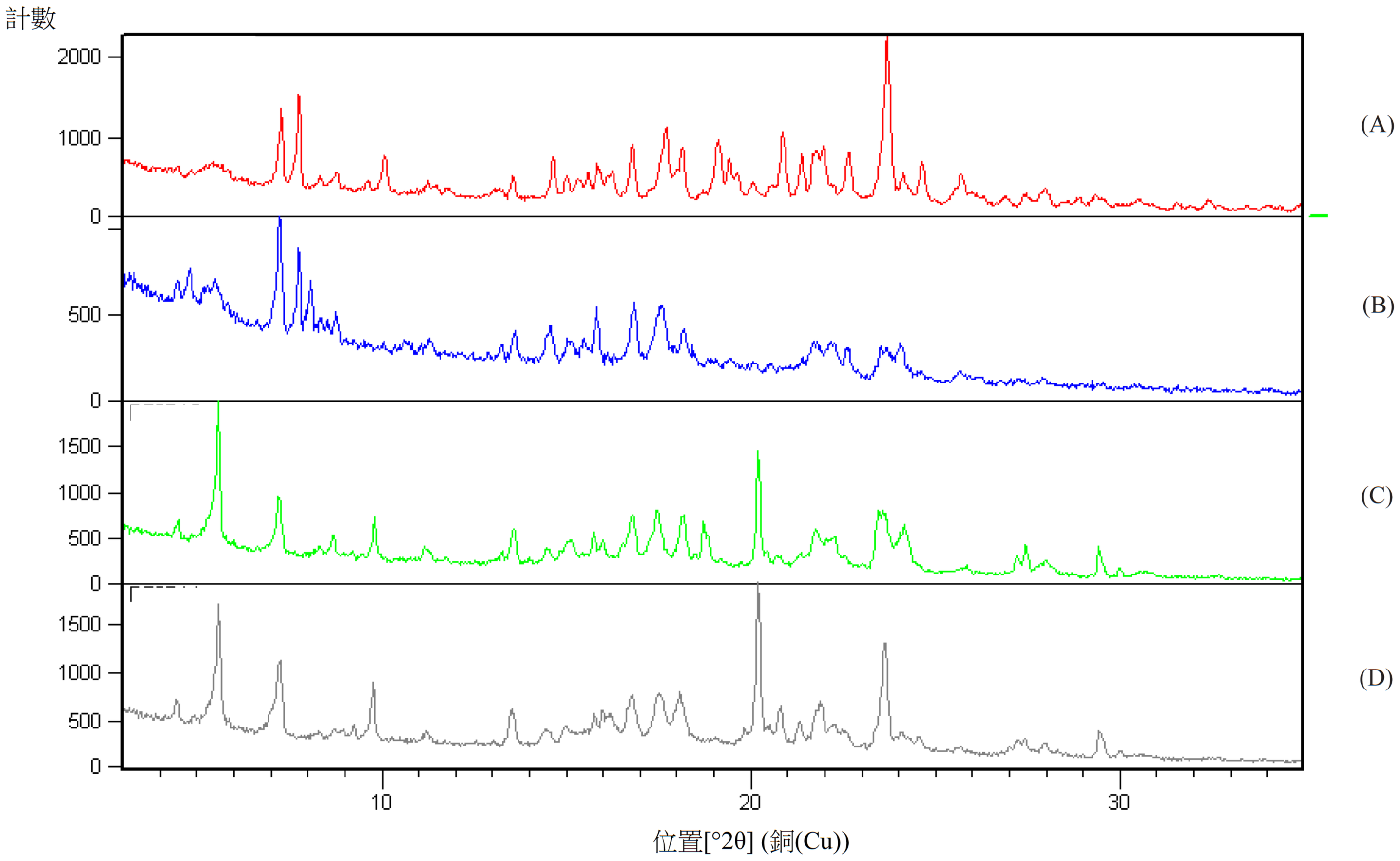


【圖28】

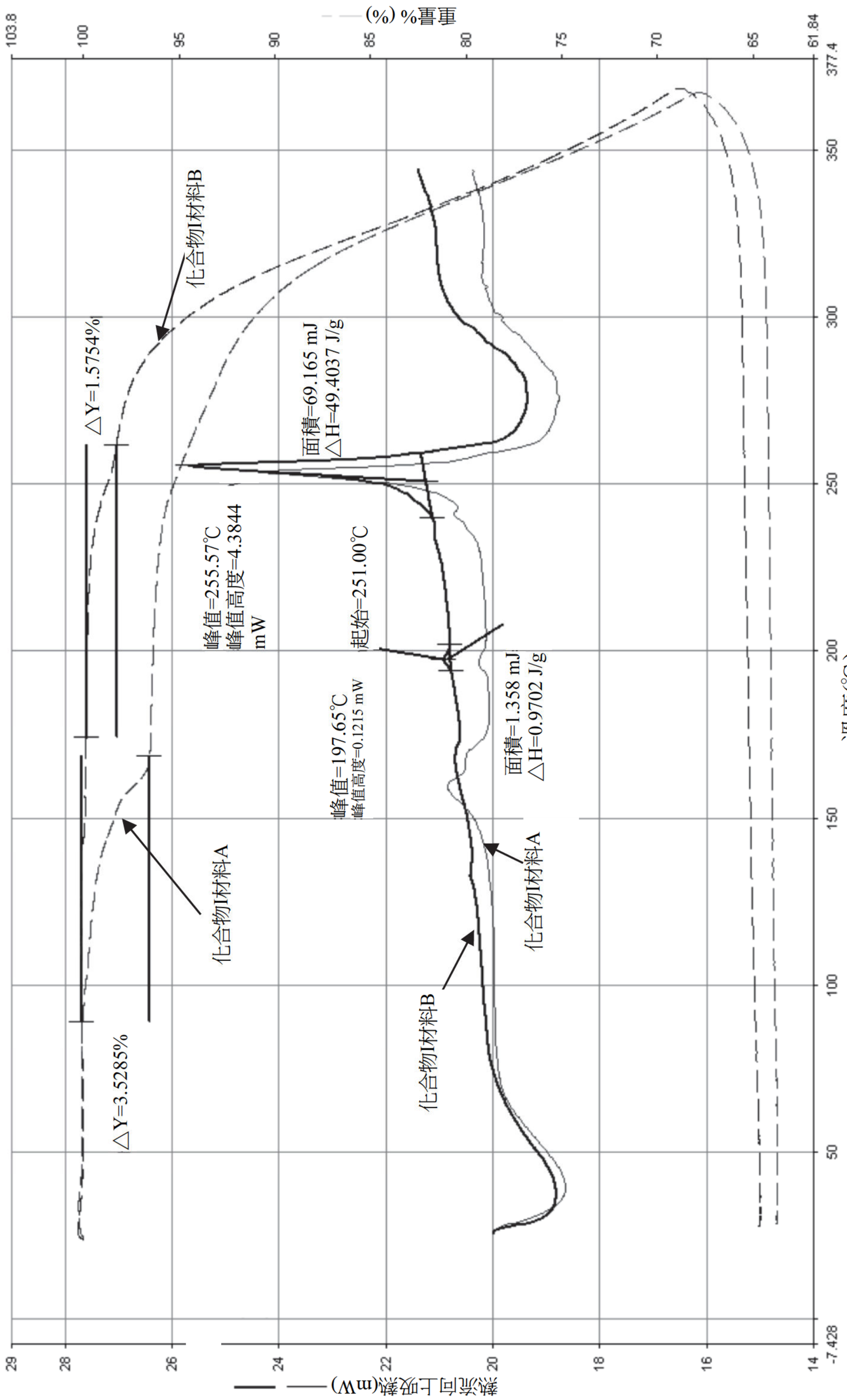
C221034DA.pdf
108115465
表單編號 A0202
第 29頁，共 95頁(發明圖式)



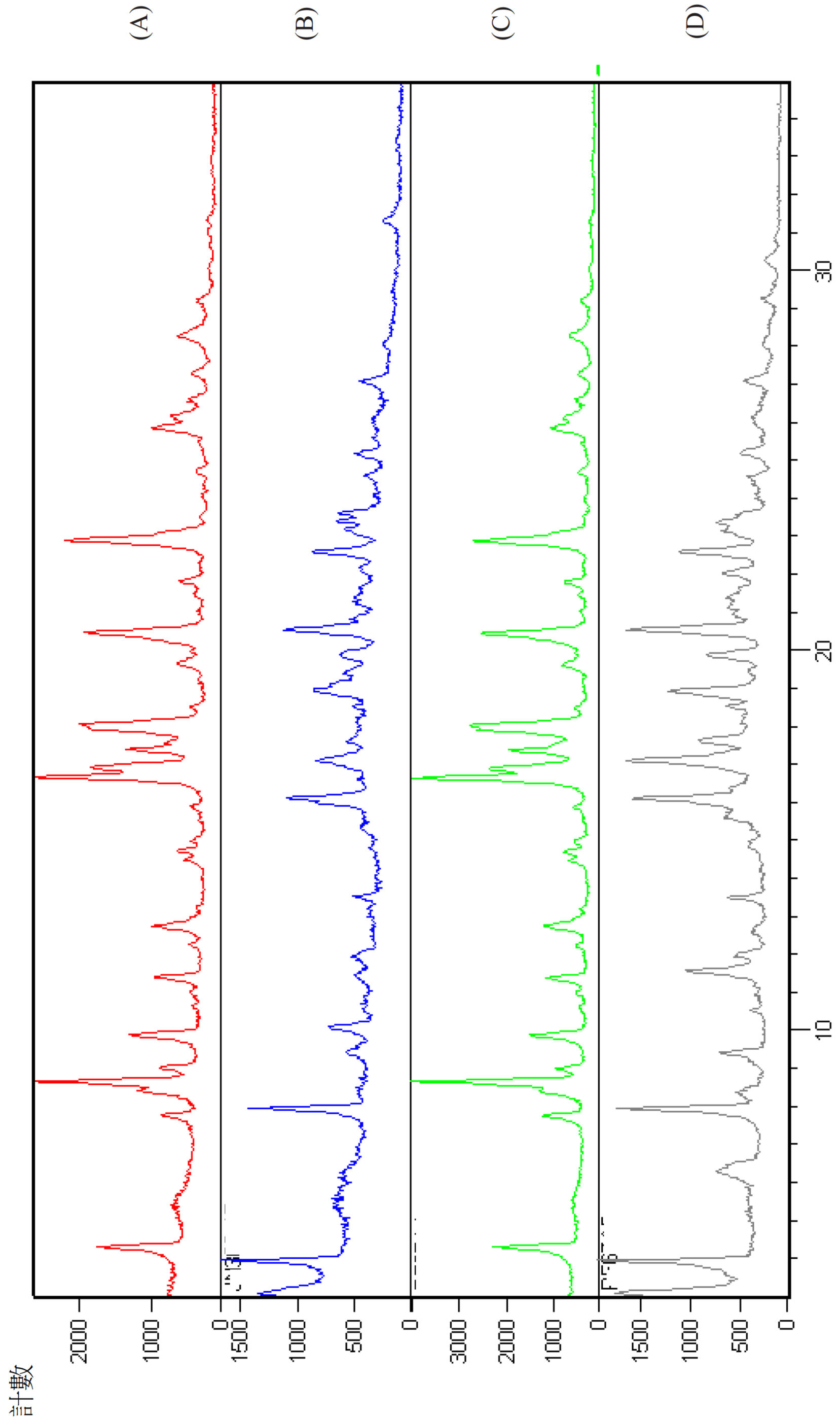
【圖29】


計數
2000
1000
0
500
0
1500
1000
500
0
1500
1000
500
0
10
20
30
(A)
(B)
(C)
(D)
位置[°2θ] (銅(Cu))

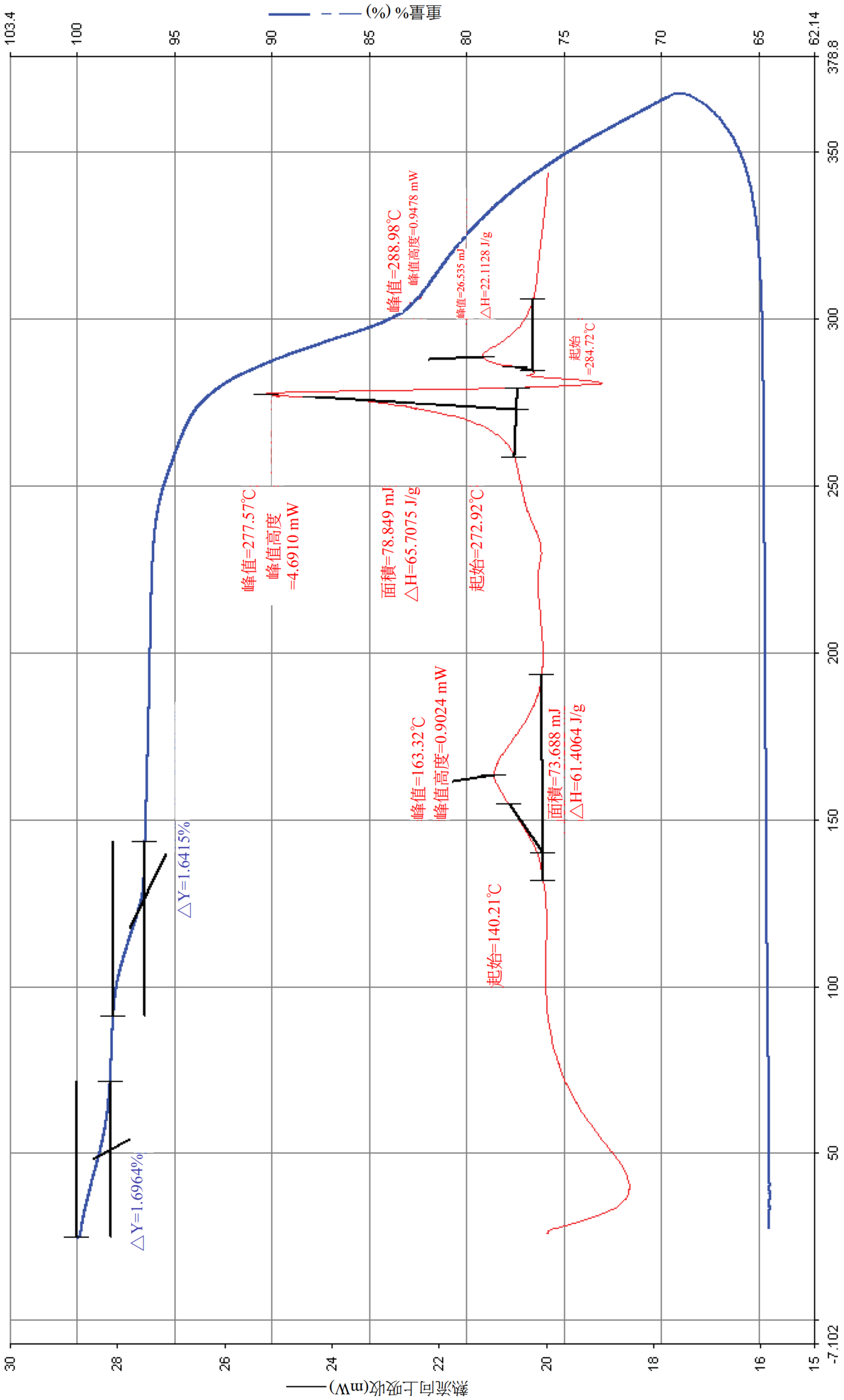
【圖30】


(%) %重量
103.8
100
95
90
85
80
75
70
65
61.84
377.4
350
300
250
200
150
100
50
-7.428
29
28
26
24
22
20
18
16
14
溫度(℃)
熱流向上吸熱(mW)
化合物I材料B
△Y=1.5754%
峰值=255.57℃
峰值高度=4.3844 mW
面積=69.165 mJ
△H=49.4037 J/g
起始=251.00℃
峰值=197.65℃
峰值高度=0.1215 mW
面積=1.358 mJ
△H=0.9702 J/g
化合物I材料A
化合物I材料B
化合物I材料A
△Y=3.5285%

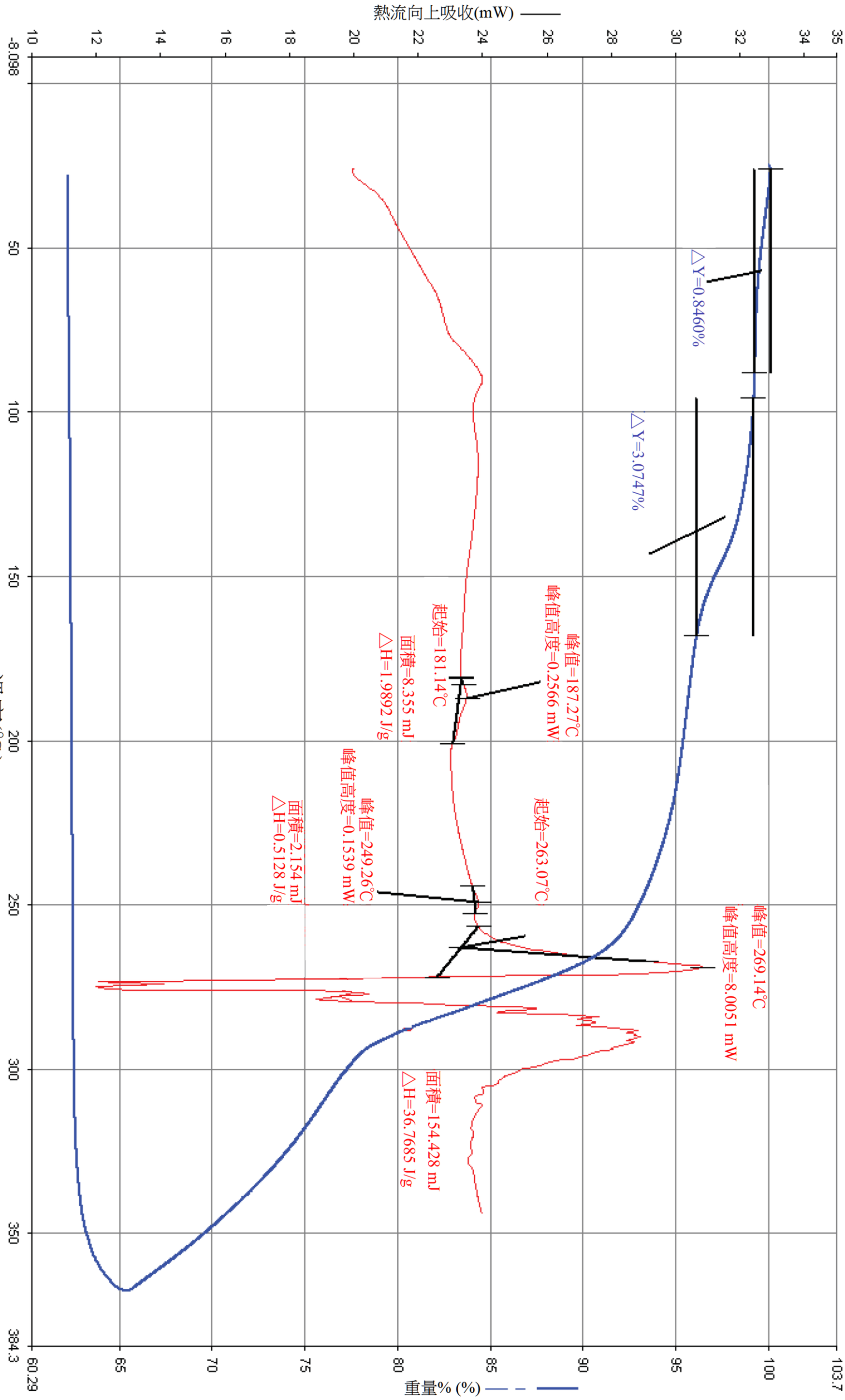
【圖31】


(A)
(B)
(C)
(D)
2000
1000
0
1500
1000
500
0
3000
2000
1000
0
1500
1000
500
0
計數
10
20
30
位置[°2θ] (銅(Cu))

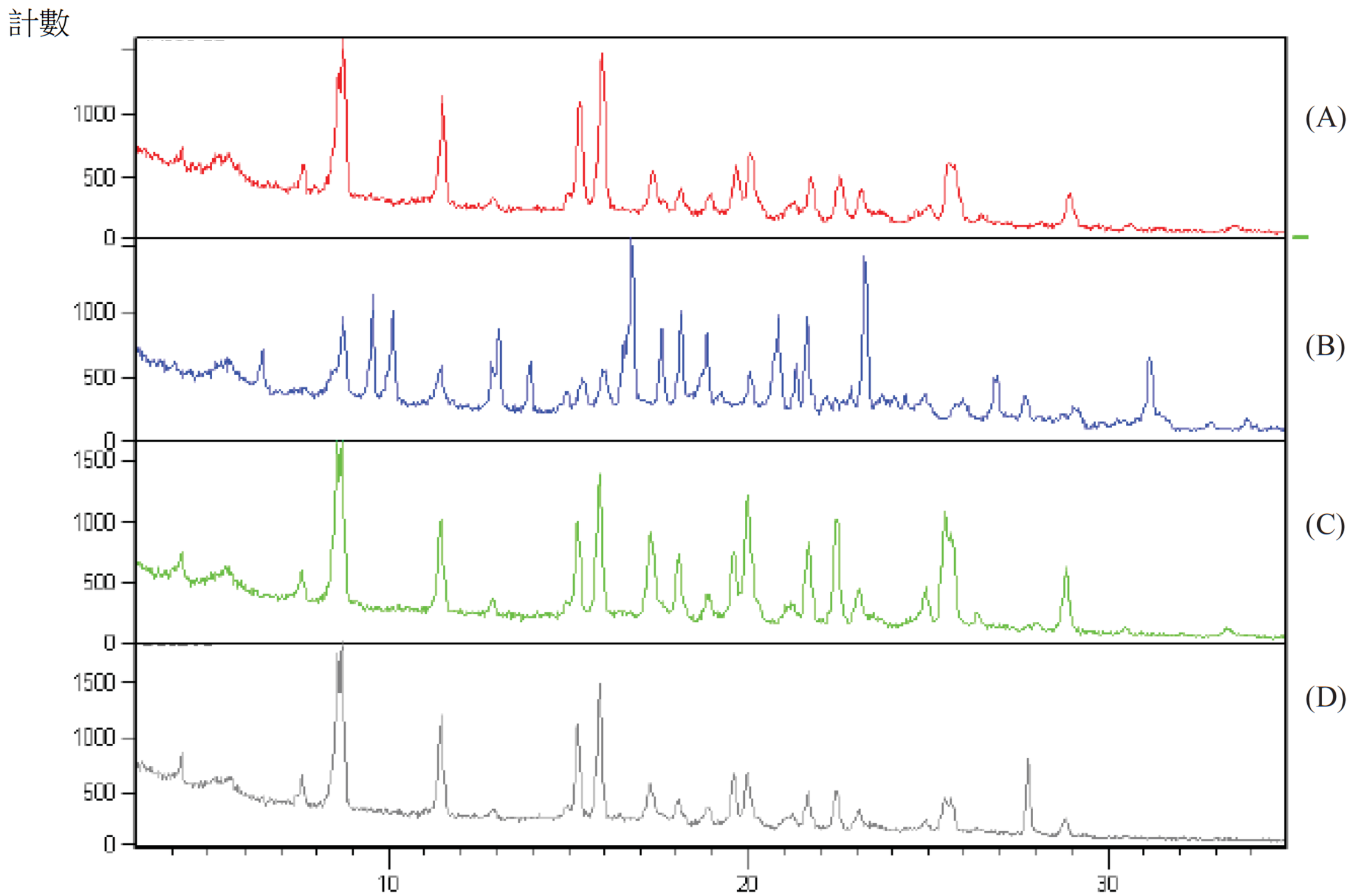
【圖32】


(%) %重量
103.4
100
95
90
85
80
75
70
65
62.14
378.8
350
300
250
200
150
100
50
-7.102
30
28
26
24
22
20
18
16
15
溫度(℃)
熱流向上吸收(mW)
峰值=277.57℃
峰值高度
=4.6910 mW
面積=78.849 mJ
△H=65.7075 J/g
起始=272.92℃
△Y=1.6415%
峰值=288.98℃
峰值高度=0.9478 mW
峰值=26.535 mJ
△H=22.1128 J/g
起始
=284.72℃
峰值=163.32℃
峰值高度=0.9024 mW
面積=73.688 mJ
△H=61.4064 J/g
起始=140.21℃
△Y=1.6964%

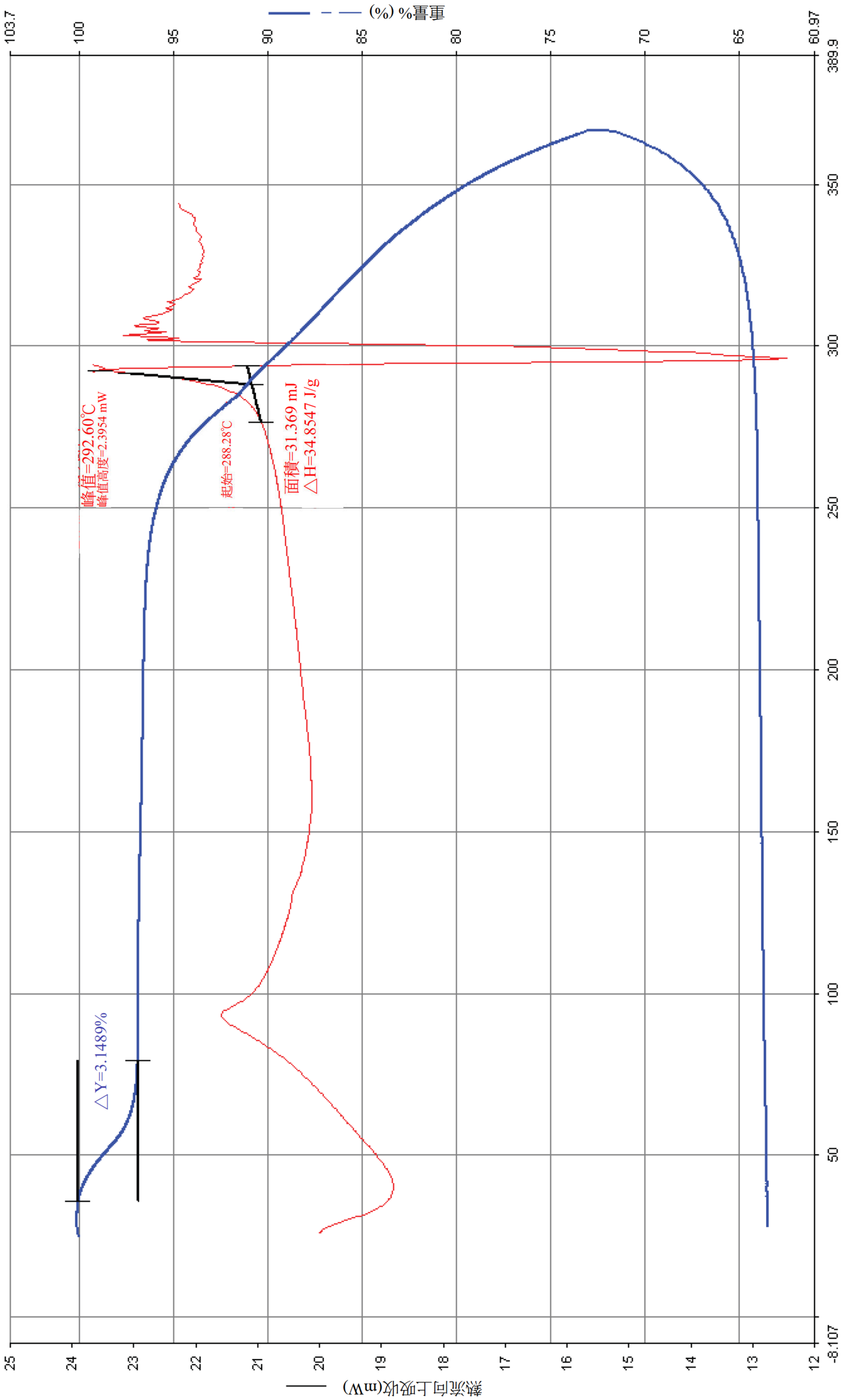
【圖33】


熱流向上吸收(mW)
溫度(℃)
重量% (%)
-8.098
50
100
150
200
250
300
350
384.3
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
35
60.29
65
70
75
80
85
90
95
100
103.7
△Y=0.8460%
△Y=3.0747%
峰值=187.27℃
峰值高度=0.2566 mW
起始=181.14℃
面積=8.355 mJ
△H=1.9892 J/g
起始=263.07℃
峰值=249.26℃
峰值高度=0.1539 mW
面積=2.154 mJ
△H=0.5128 J/g
峰值=269.14℃
峰值高度=8.0051 mW
面積=154.428 mJ
△H=36.7685 J/g

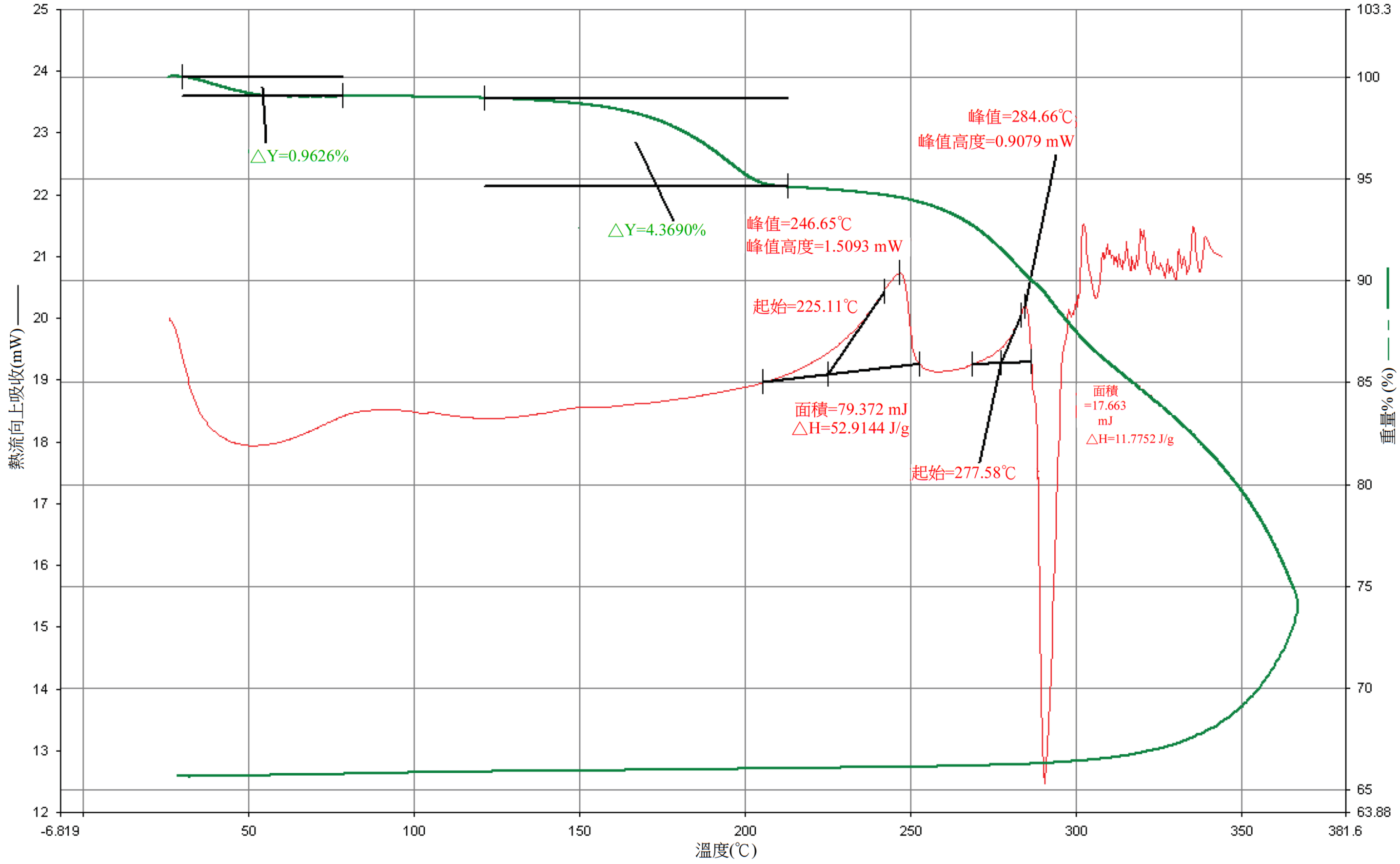
【圖34】


計數
1000
500
0
(A)
1000
500
0
(B)
1500
1000
500
0
(C)
1500
1000
500
0
(D)
10
20
30
位置[°2θ] (銅(Cu))

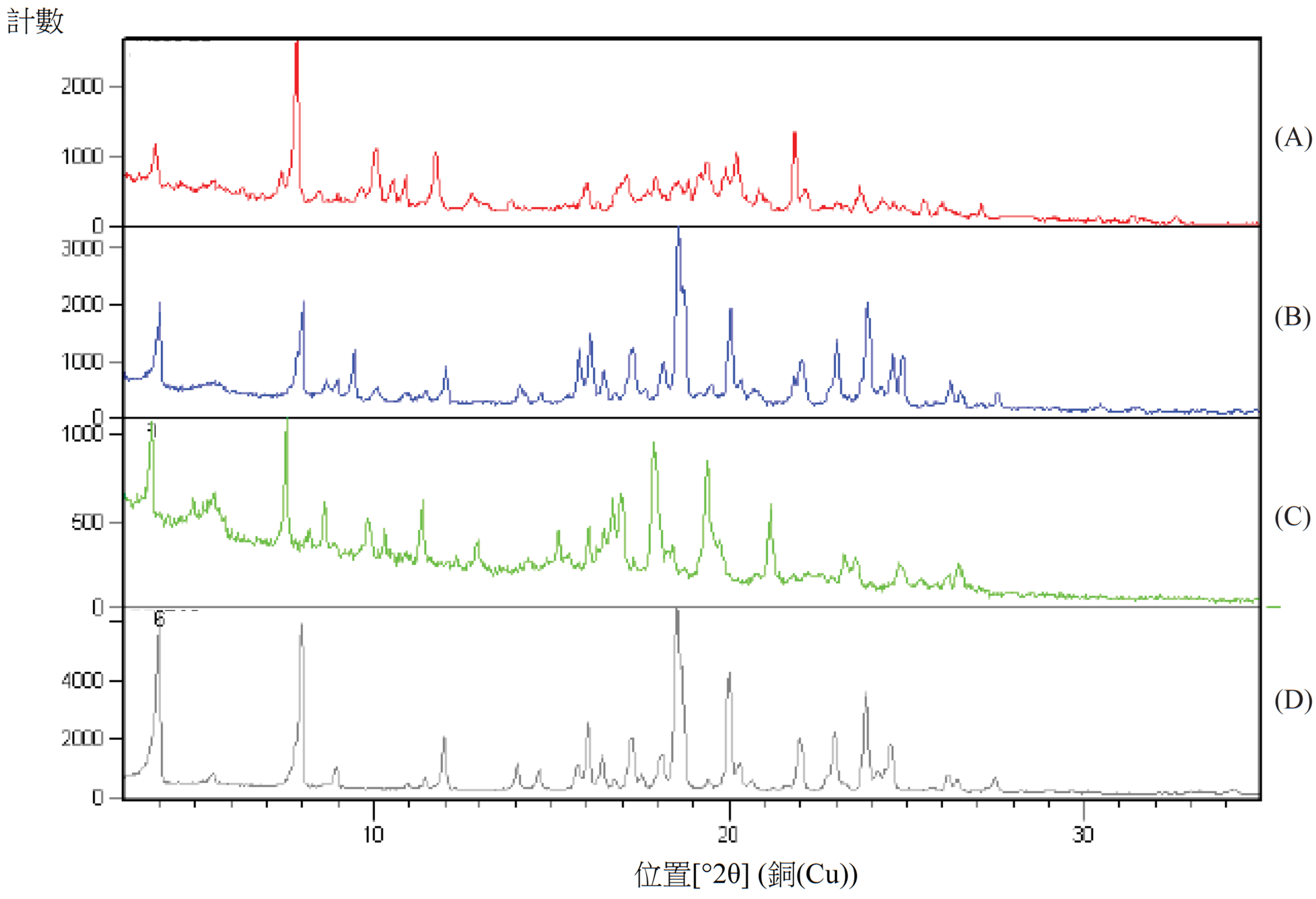
【圖35】


(%) %重重
103.7
100
95
90
85
80
75
70
65
60.97
389.9
350
300
250
200
150
100
50
-8.107
溫度(℃)
峰值=292.60℃
峰值高度=2.3954 mW
起始=288.28℃
面積=31.369 mJ
△H=34.8547 J/g
△Y=3.1489%
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
熱流向上吸收(mW)

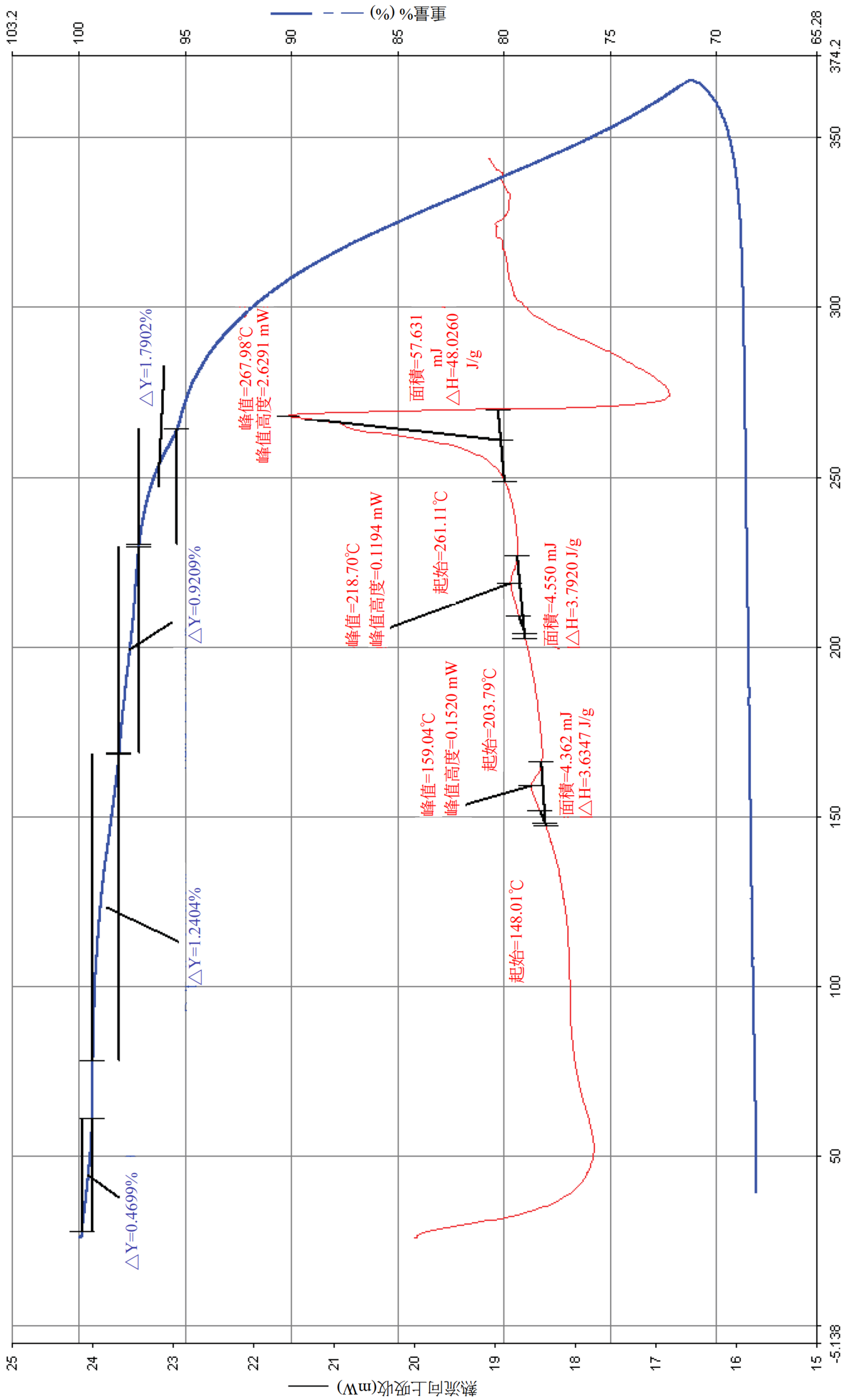
【圖36】


△Y=0.9626%
△Y=4.3690%
峰值=246.65℃
峰值高度=1.5093 mW
起始=225.11℃
面積=79.372 mJ
△H=52.9144 J/g
峰值=284.66℃
峰值高度=0.9079 mW
起始=277.58℃
面積
=17.663
mJ
△H=11.7752 J/g
熱流向上吸收(mW)
重量%(%)
溫度(℃)
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
103.3
100
95
90
85
80
75
70
65
63.88
-6.819
50
100
150
200
250
300
350
381.6

【圖37】

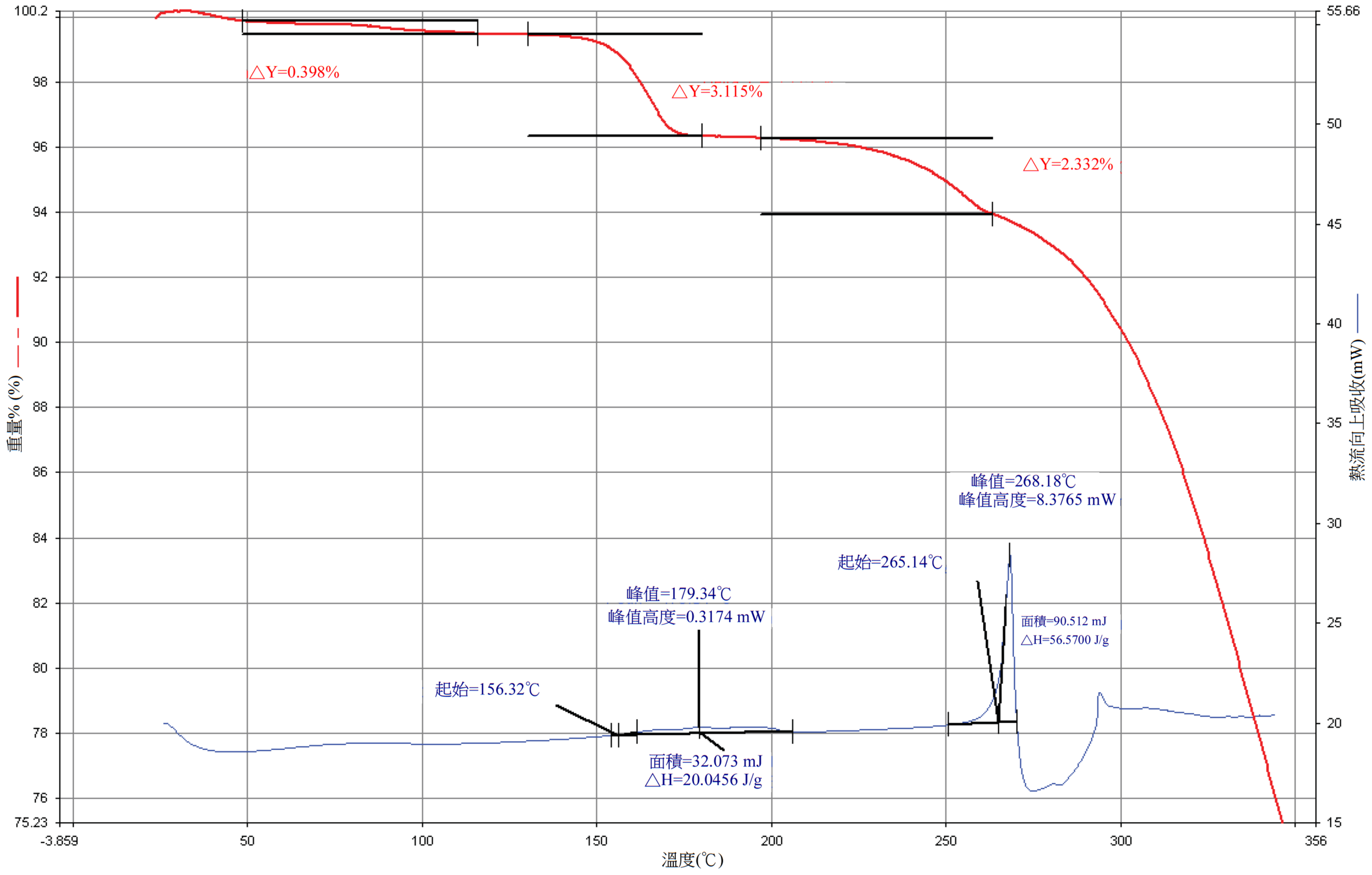

計數
2000
1000
0
(A)
3000
2000
1000
0
(B)
1000
500
0
(C)
4000
2000
0
(D)
10
20
30
位置[°2θ] (銅(Cu))

【圖38】

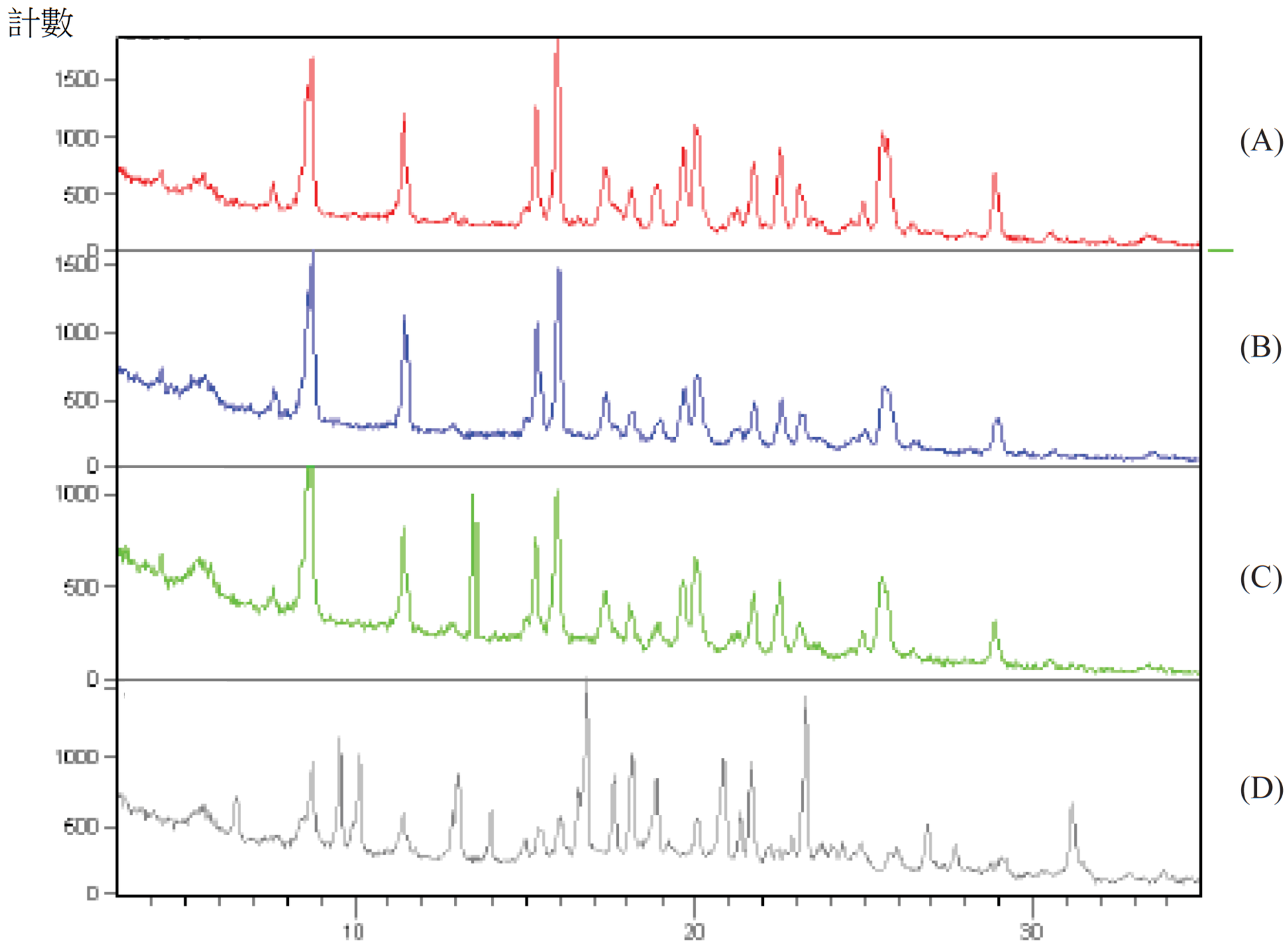

(%) %重量
103.2
100
95
90
85
80
75
70
65.28
374.2
350
300
250
200
150
100
50
-5.138
溫度(℃)
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
熱流向上吸收(mW)
△Y=1.7902%
△Y=0.9209%
△Y=1.2404%
△Y=0.4699%
峰值=267.98℃
峰值高度=2.6291 mW
面積=57.631 mJ
△H=48.0260 J/g
峰值=218.70℃
峰值高度=0.1194 mW
起始=261.11℃
面積=4.550 mJ
△H=3.7920 J/g
峰值=159.04℃
峰值高度=0.1520 mW
起始=203.79℃
面積=4.362 mJ
△H=3.6347 J/g
起始=148.01℃

【圖39】

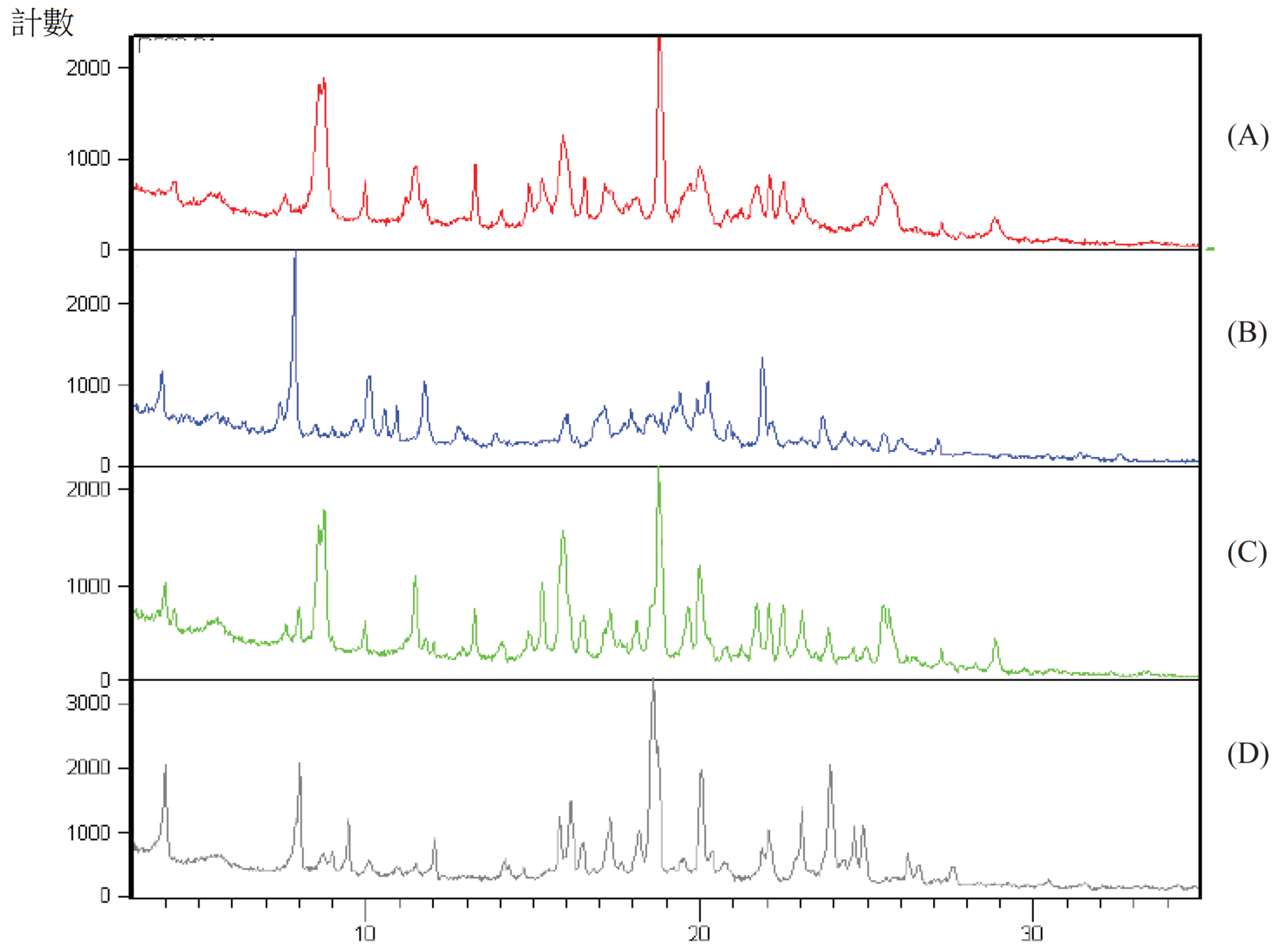
108115465 表單編號 A0202 第 40頁，共 95頁(發明圖式) C221034DA.pdf



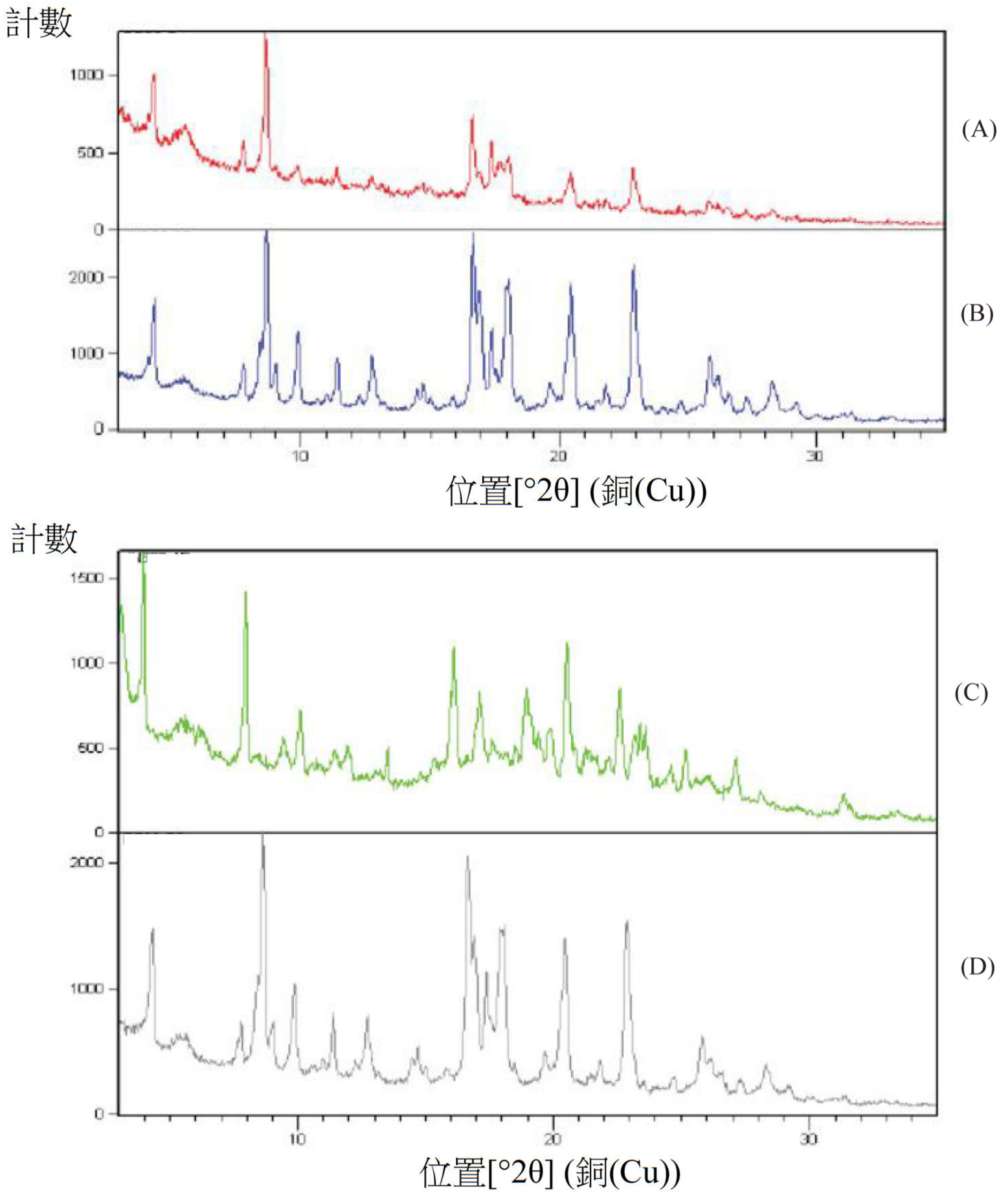
【圖40】


計數
1500
1000
500
0
(A)
1500
1000
600
0
(B)
1000
500
0
(C)
1000
600
0
(D)
10
20
30
位置[°2θ] (銅(Cu))

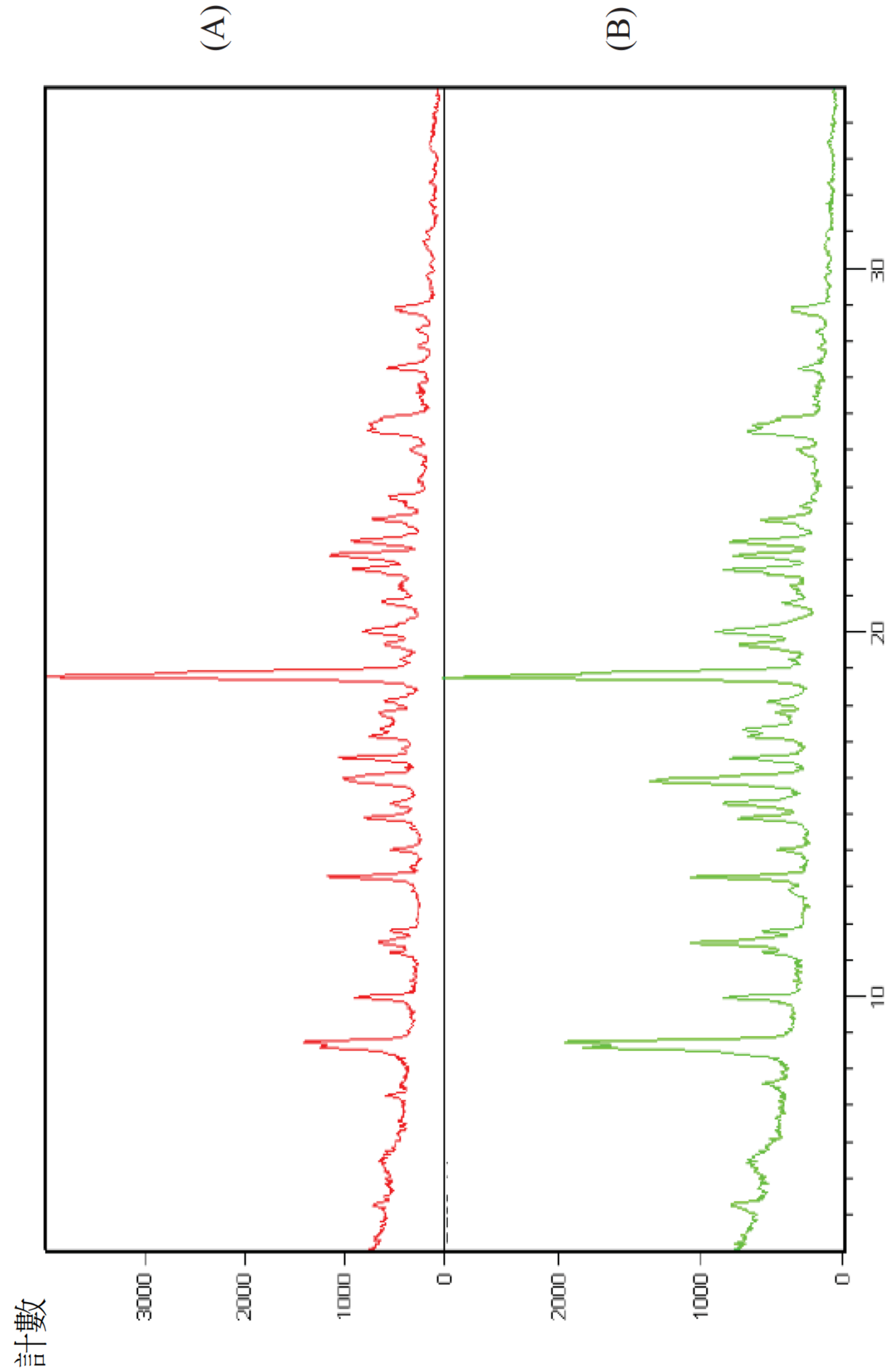
【圖41】


計數
2000
1000
0
(A)
2000
1000
0
(B)
2000
1000
0
(C)
3000
2000
1000
0
(D)
10
20
30
位置[°2θ] (銅(Cu))

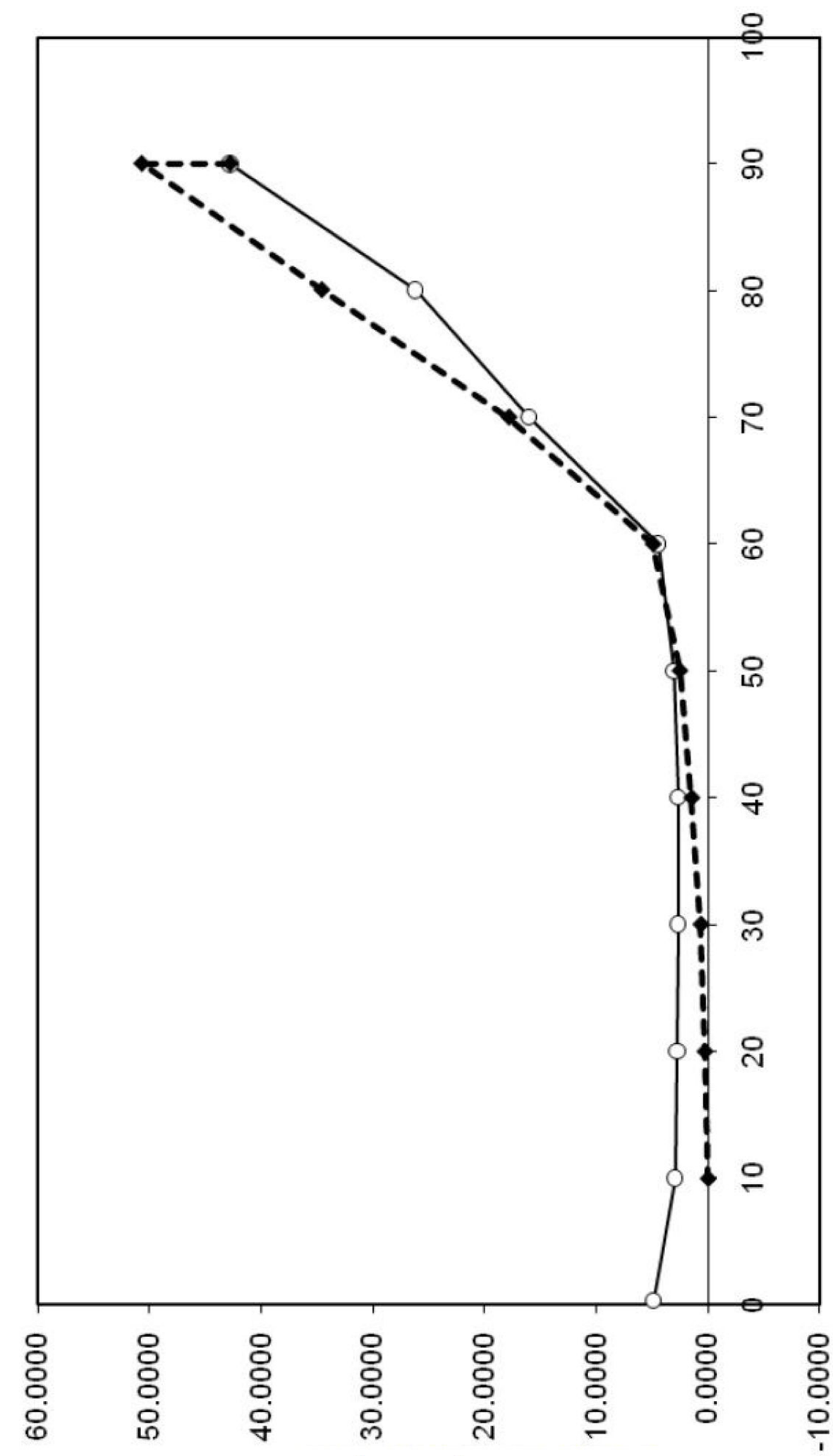
【圖42】


計數
1000
500
0
2000
1000
0
10
20
30
(A)
(B)
位置[°2θ] (銅(Cu))
計數
1500
1000
500
0
2000
1000
0
10
20
30
(C)
(D)
位置[°2θ] (銅(Cu))

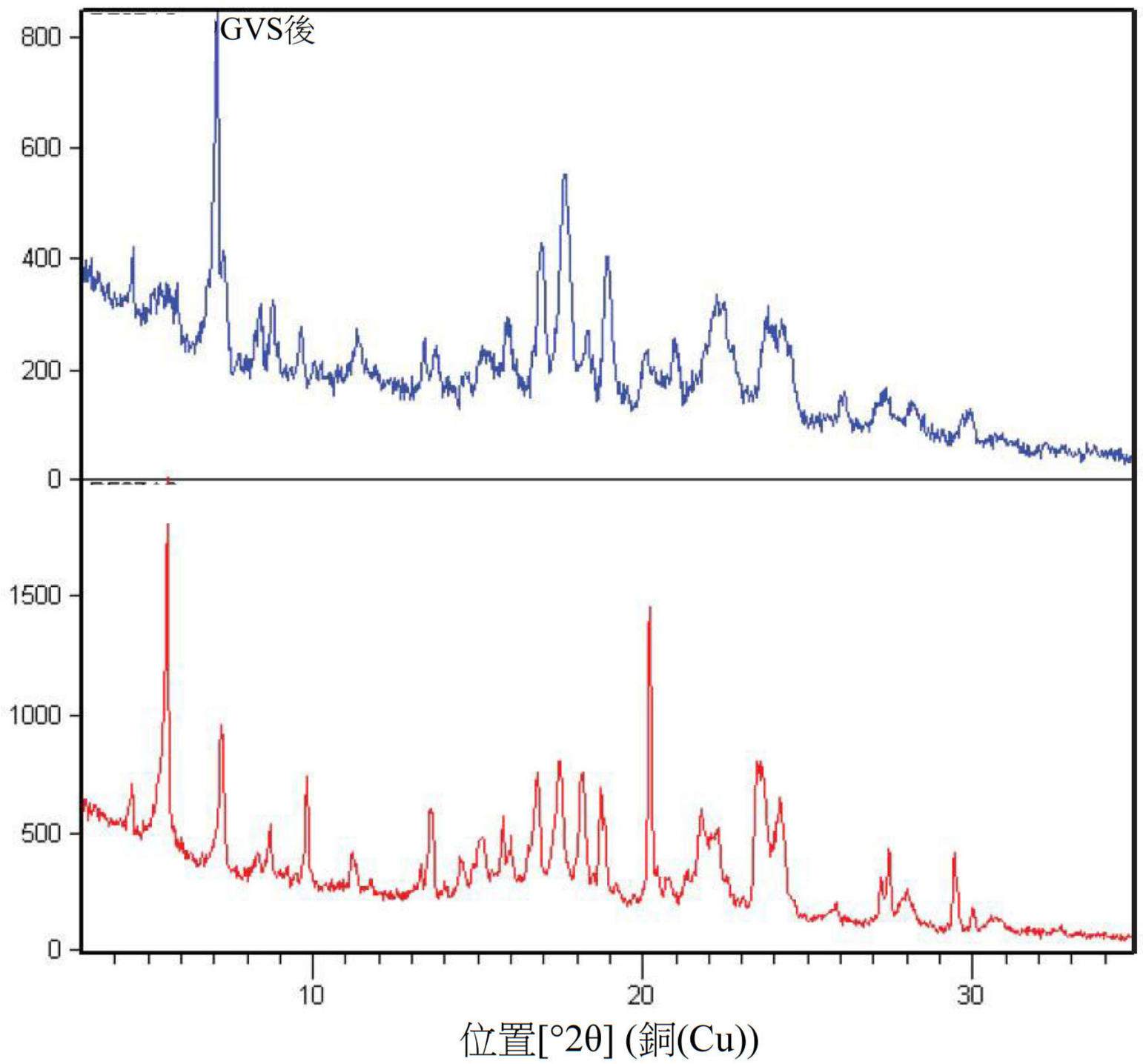
【圖43】



【圖44】


60.000
50.000
40.000
30.000
20.000
10.000
0.000
-10.000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
重量變化(% d.b.)
相對濕度(%)

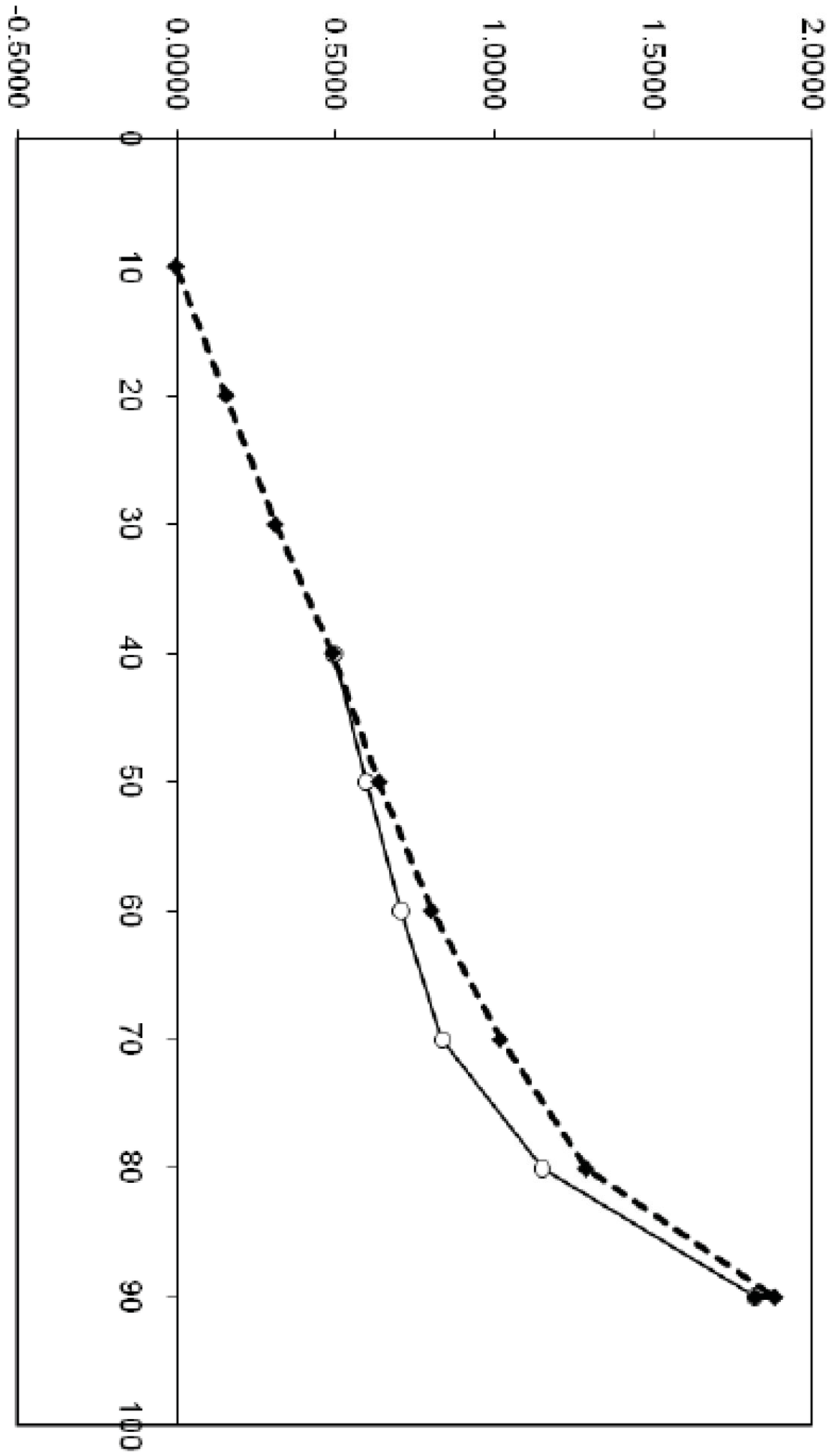
【圖45】



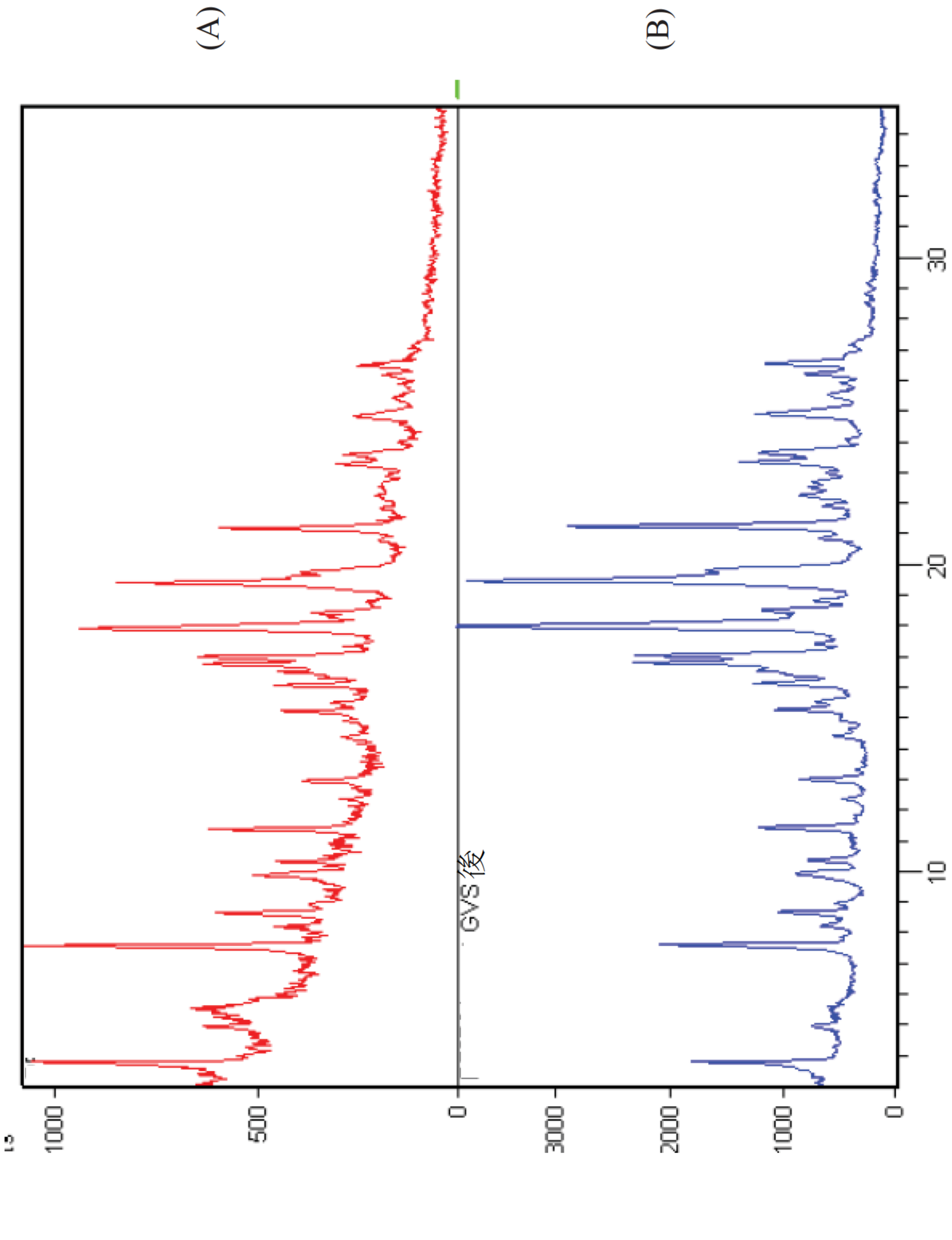
(A)

(B)

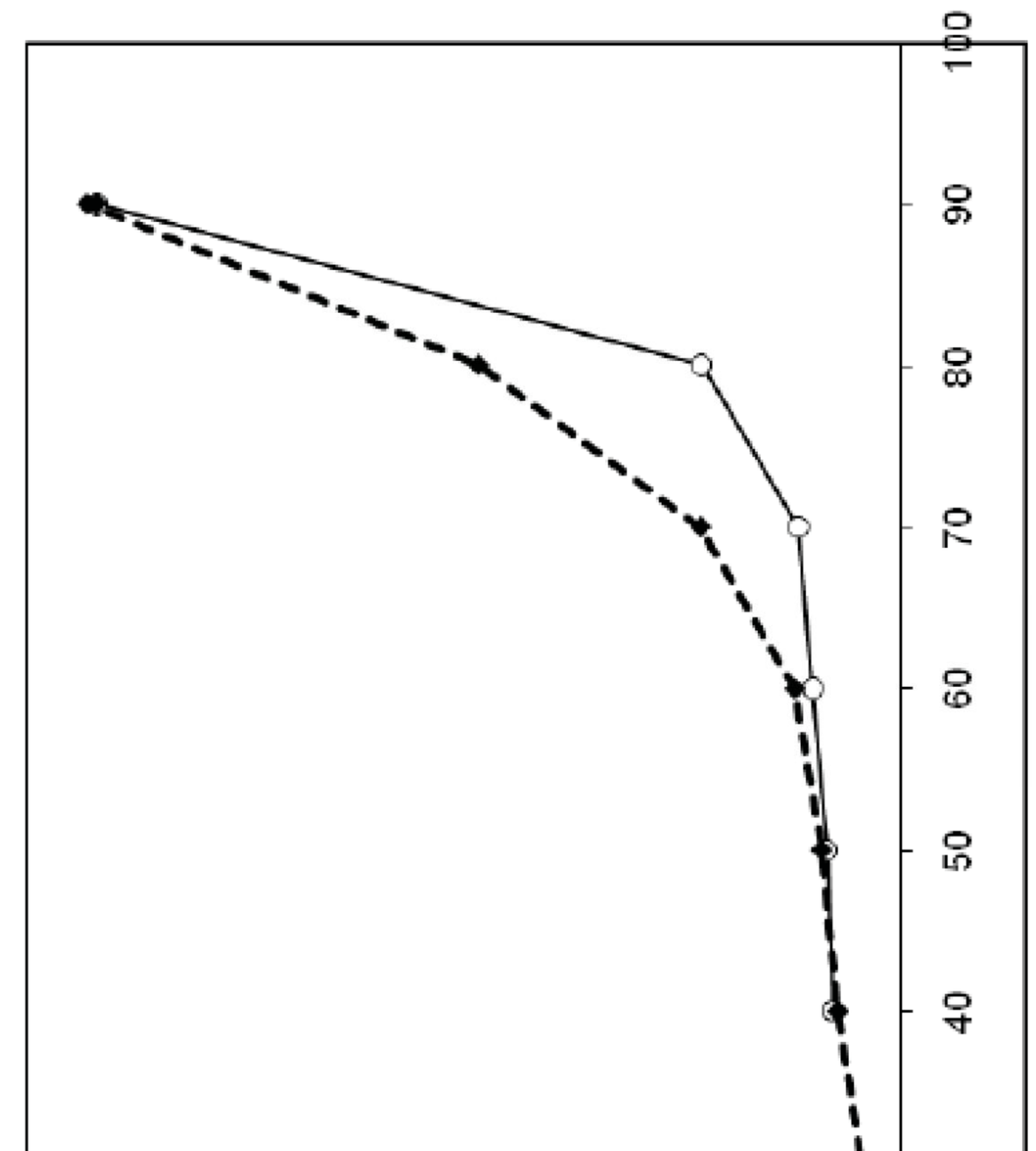
【圖46】


重量變化(% d.b.)
0.5000
0.0000
-0.5000
-1.0000
-1.5000
-2.0000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
相對濕度(%)

【圖47】

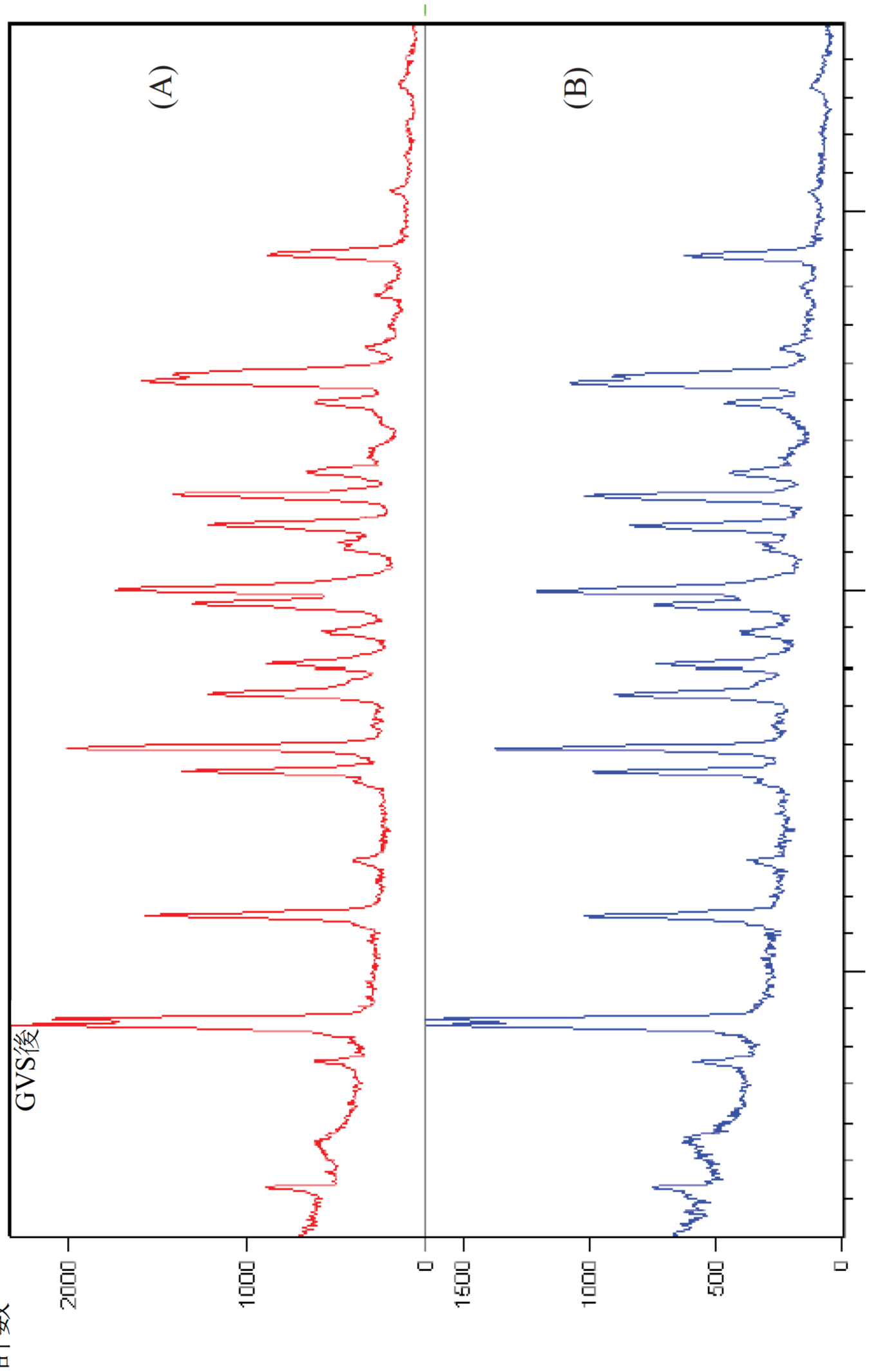


【圖48】

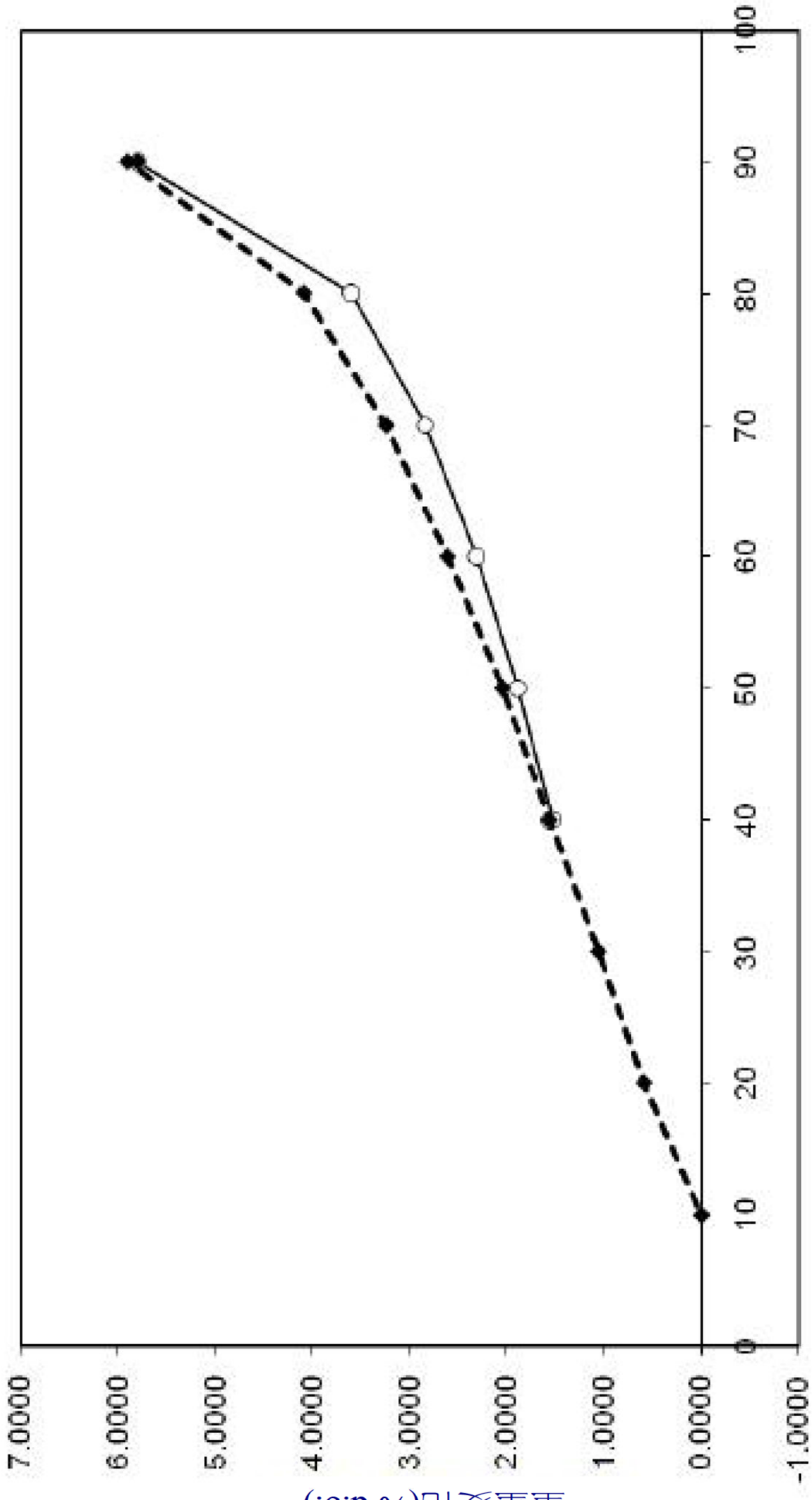

重量變化(% d.b.)
7.0000
6.0000
5.0000
4.0000
3.0000
2.0000
1.0000
0.0000
-1.0000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
相對濕度(%)

【圖49】

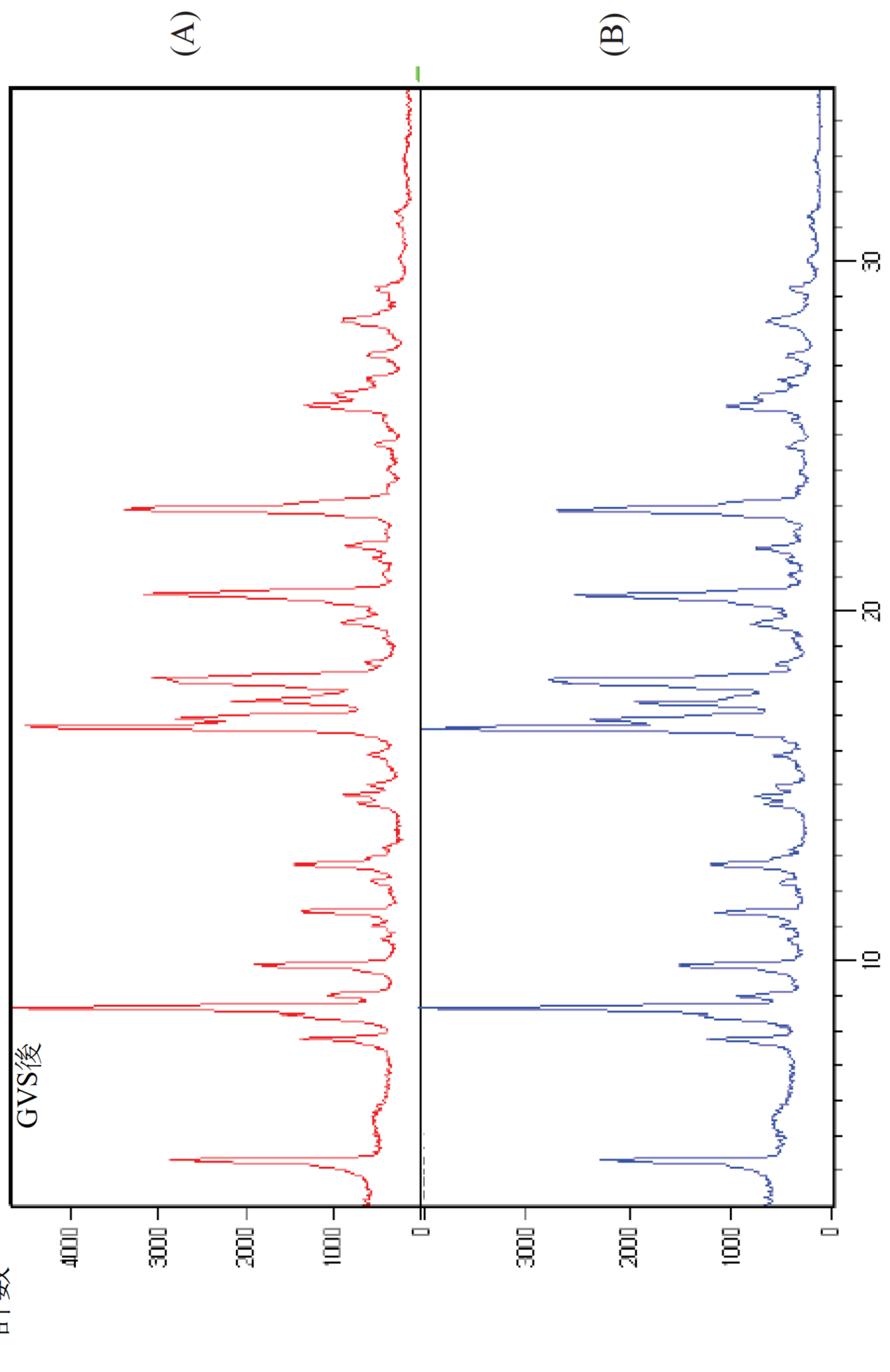
202014412



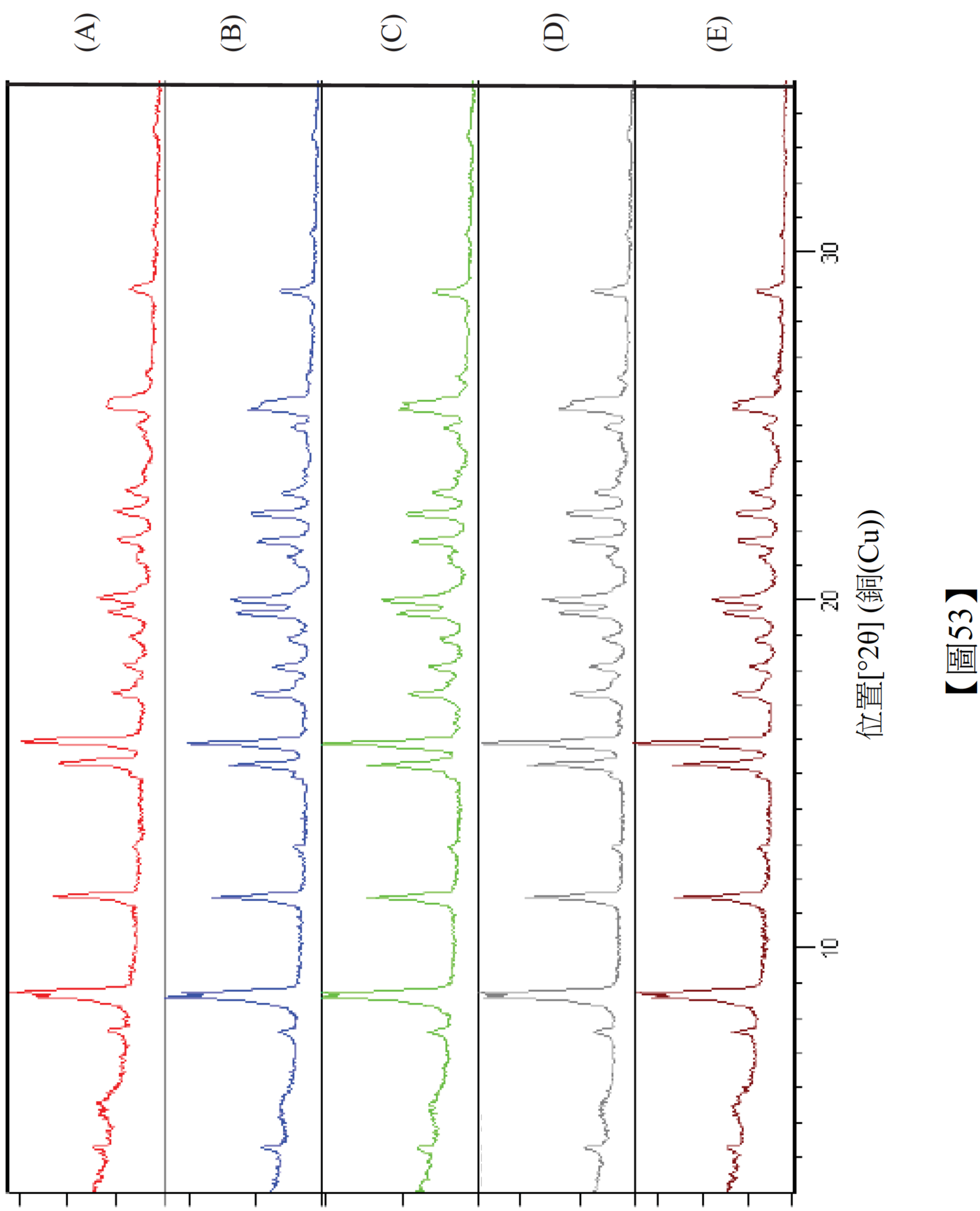
【圖50】


重量變化(% d.b.)
7.000
6.000
5.000
4.000
3.000
2.000
1.000
0.000
-1.000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
相對濕度(%)

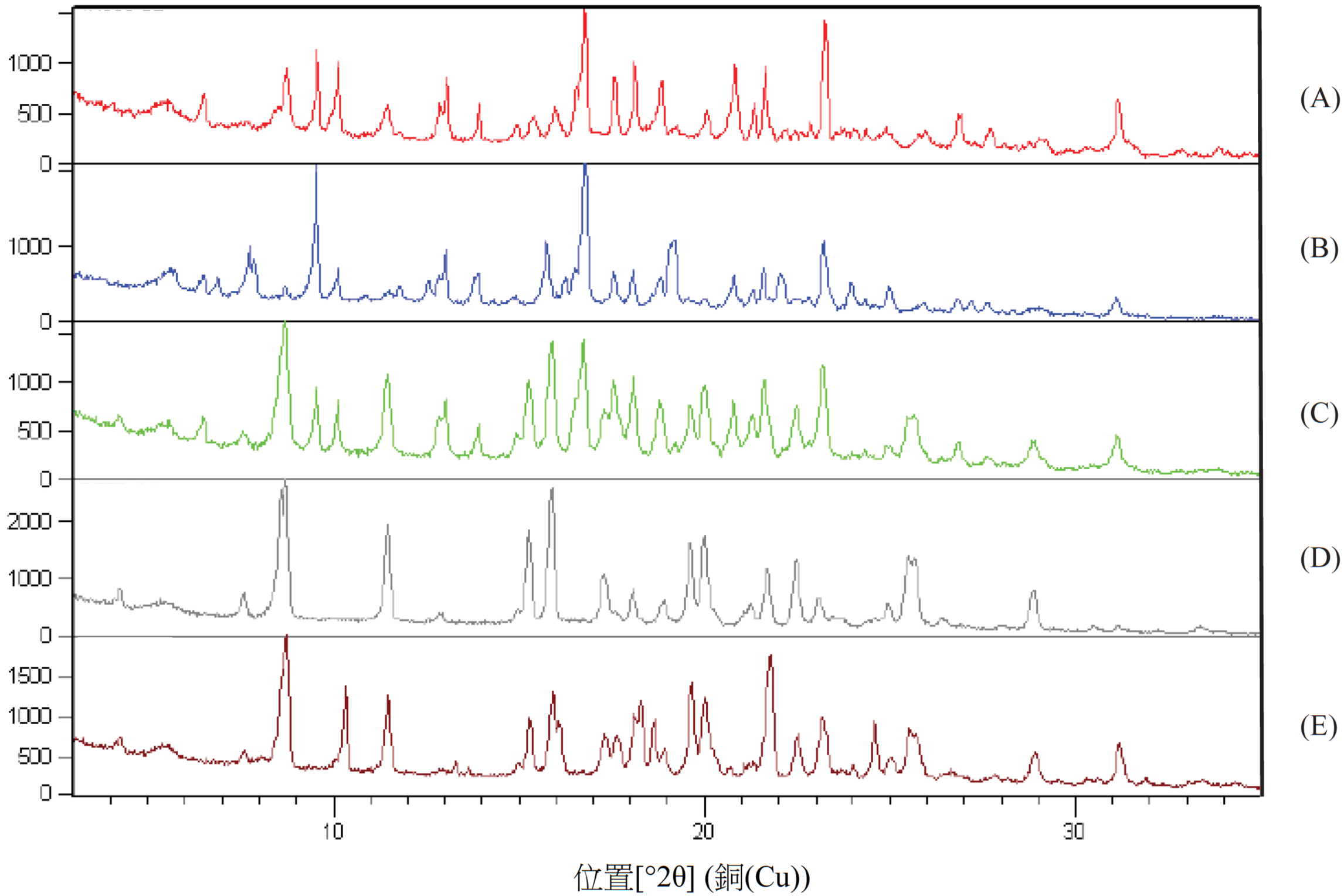
【圖51】


(A)
(B)
GVS後
4000
3000
2000
1000
0
3000
2000
1000
0
計數
10
20
30
位置[°2θ] (銅(Cu))

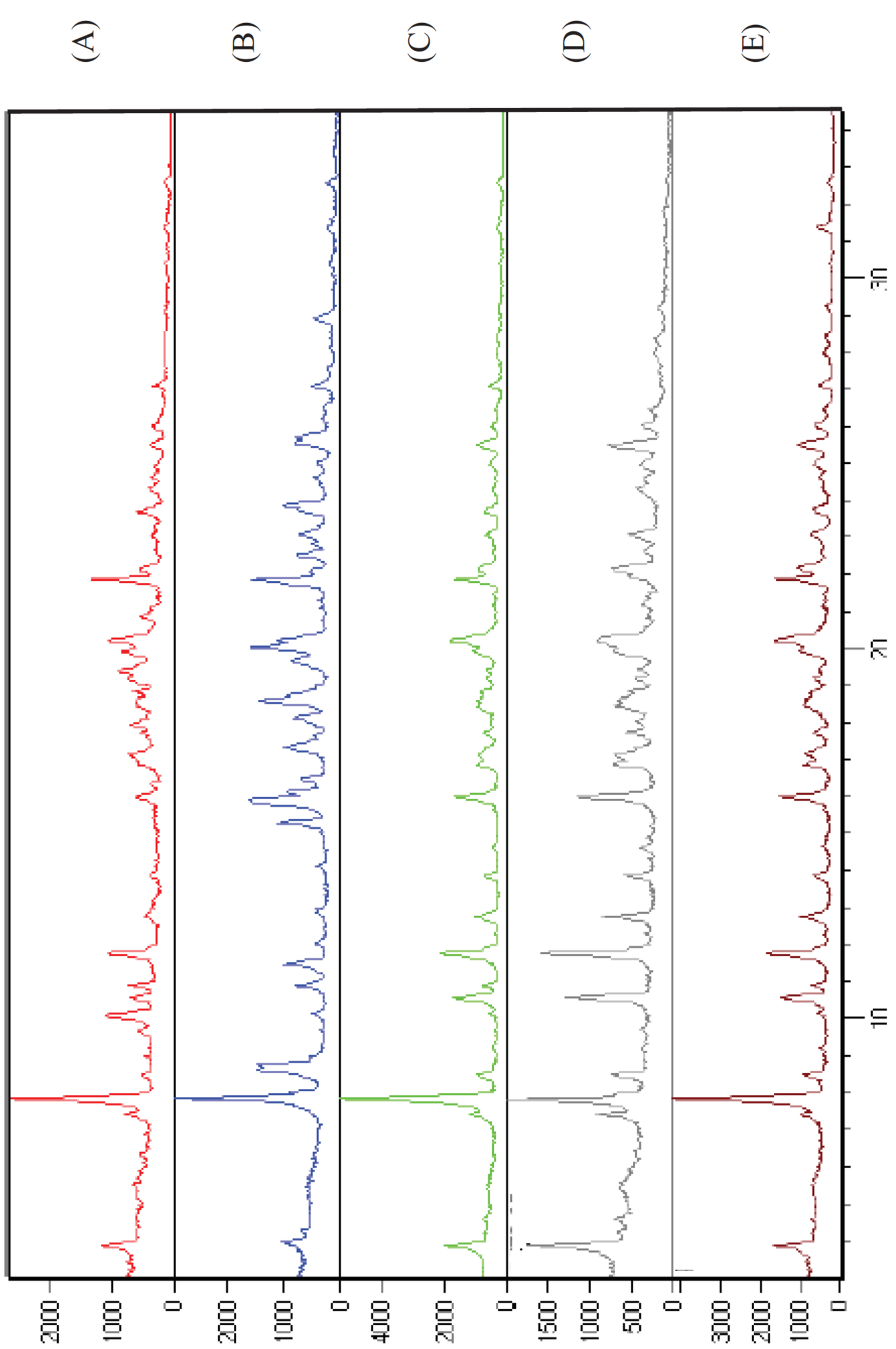
【圖52】


(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
10
20
30
位置[°2θ] (銅(Cu))
1000
500
0
2000
1000
0
1000
0
2000
1000
0
1500
1000
500
0

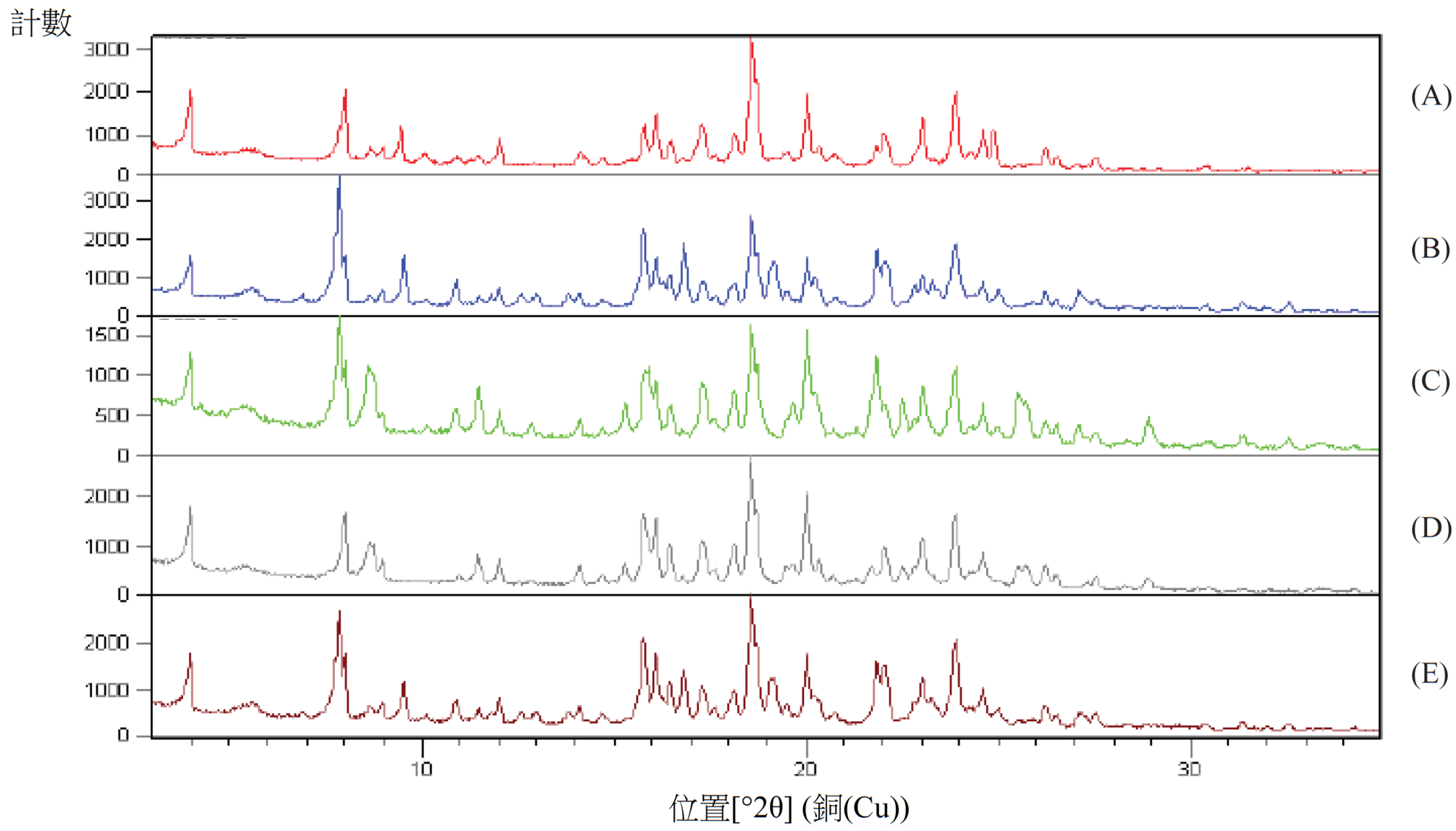
【圖53】


1000
500
0
(A)
1000
0
(B)
1000
500
0
(C)
2000
1000
0
(D)
1500
1000
500
0
(E)
10
20
30
位置[°2θ] (銅(Cu))

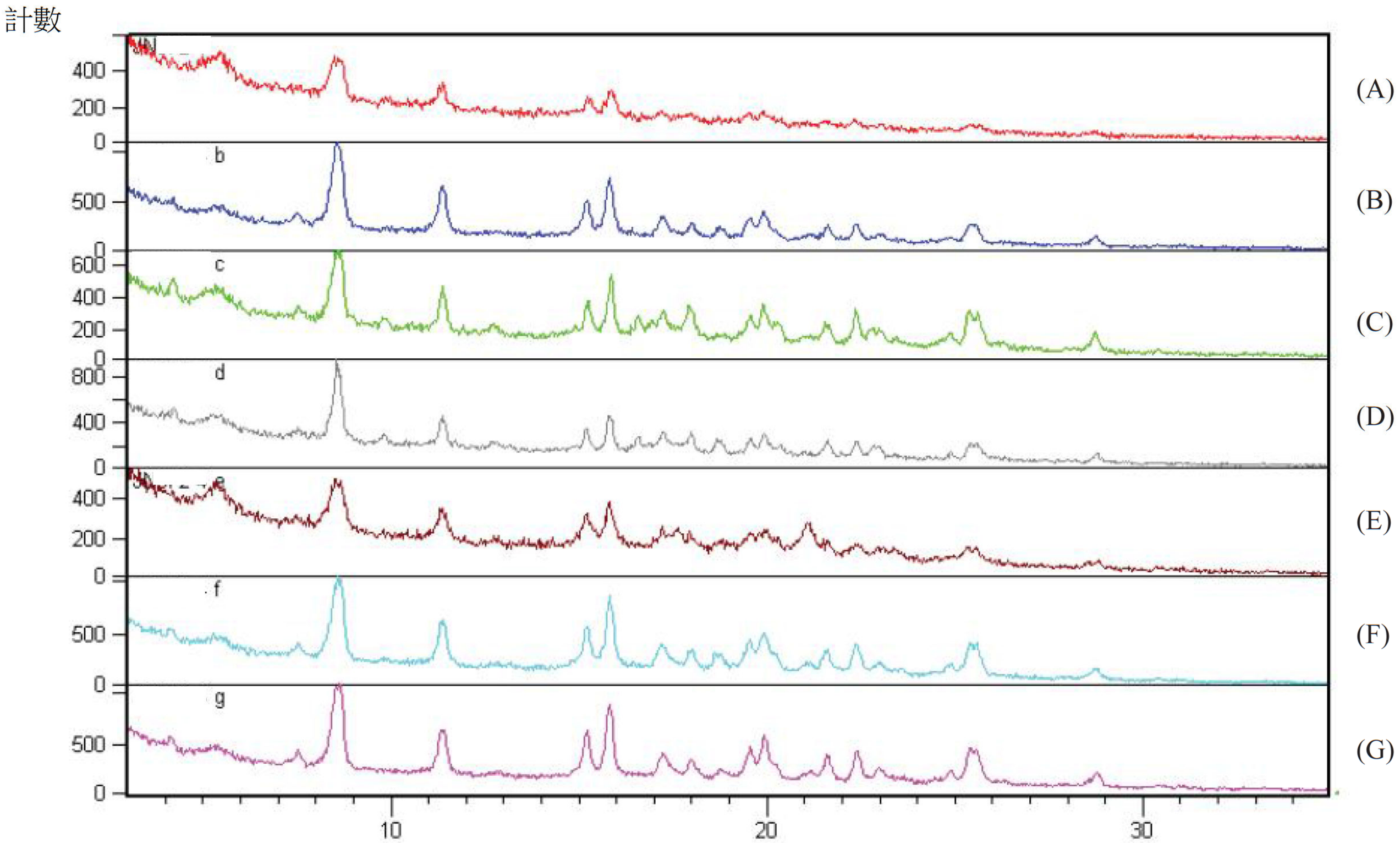
【圖54】


(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
2000
1000
0
2000
1000
0
4000
2000
0
1500
1000
500
0
3000
2000
1000
0
nε
nε
nε

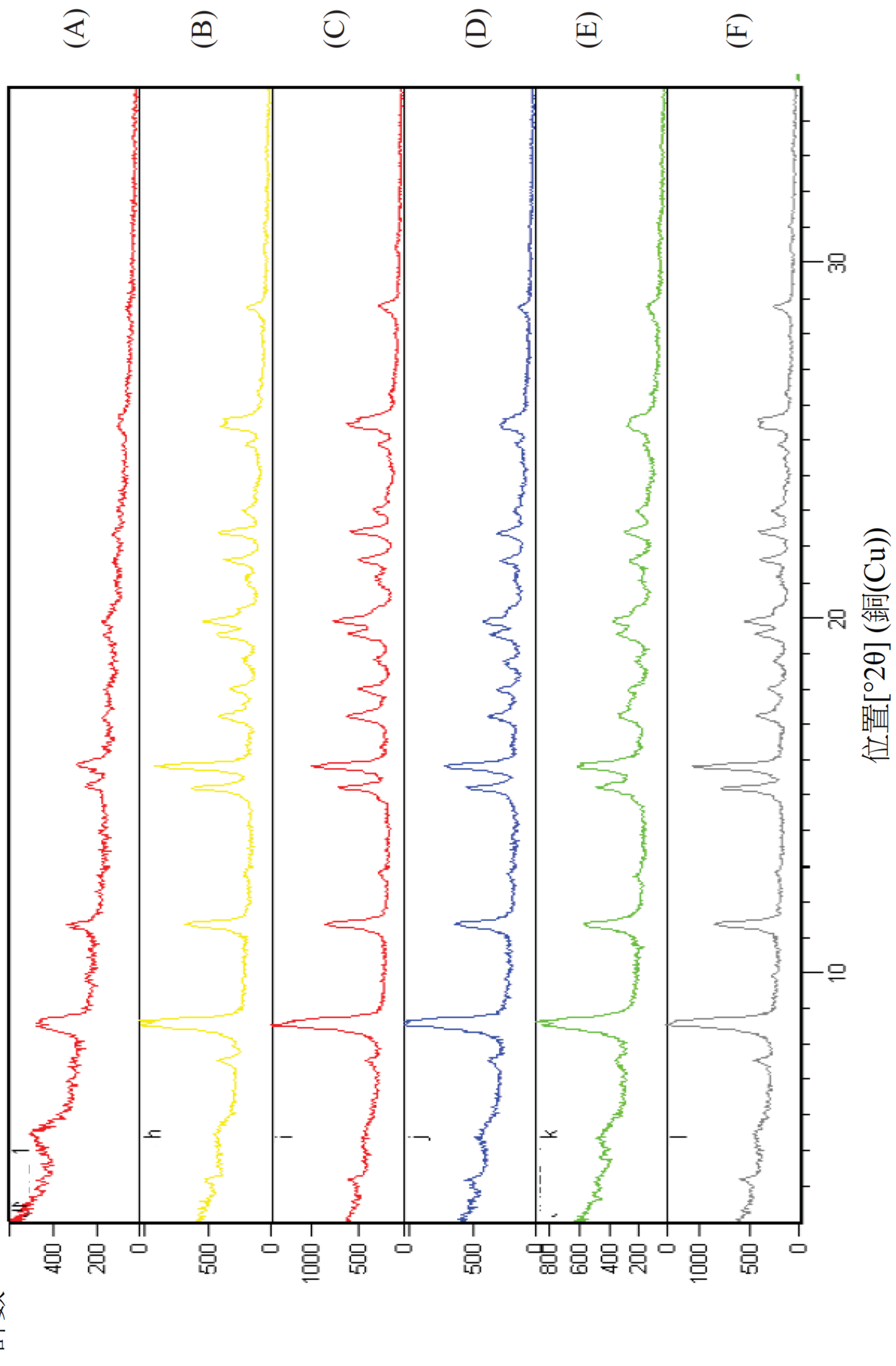
【圖55】


計數
3000
2000
1000
0
(A)
3000
2000
1000
0
(B)
1500
1000
500
0
(C)
2000
1000
0
(D)
2000
1000
0
(E)
10
20
30
位置[°2θ] (銅(Cu))

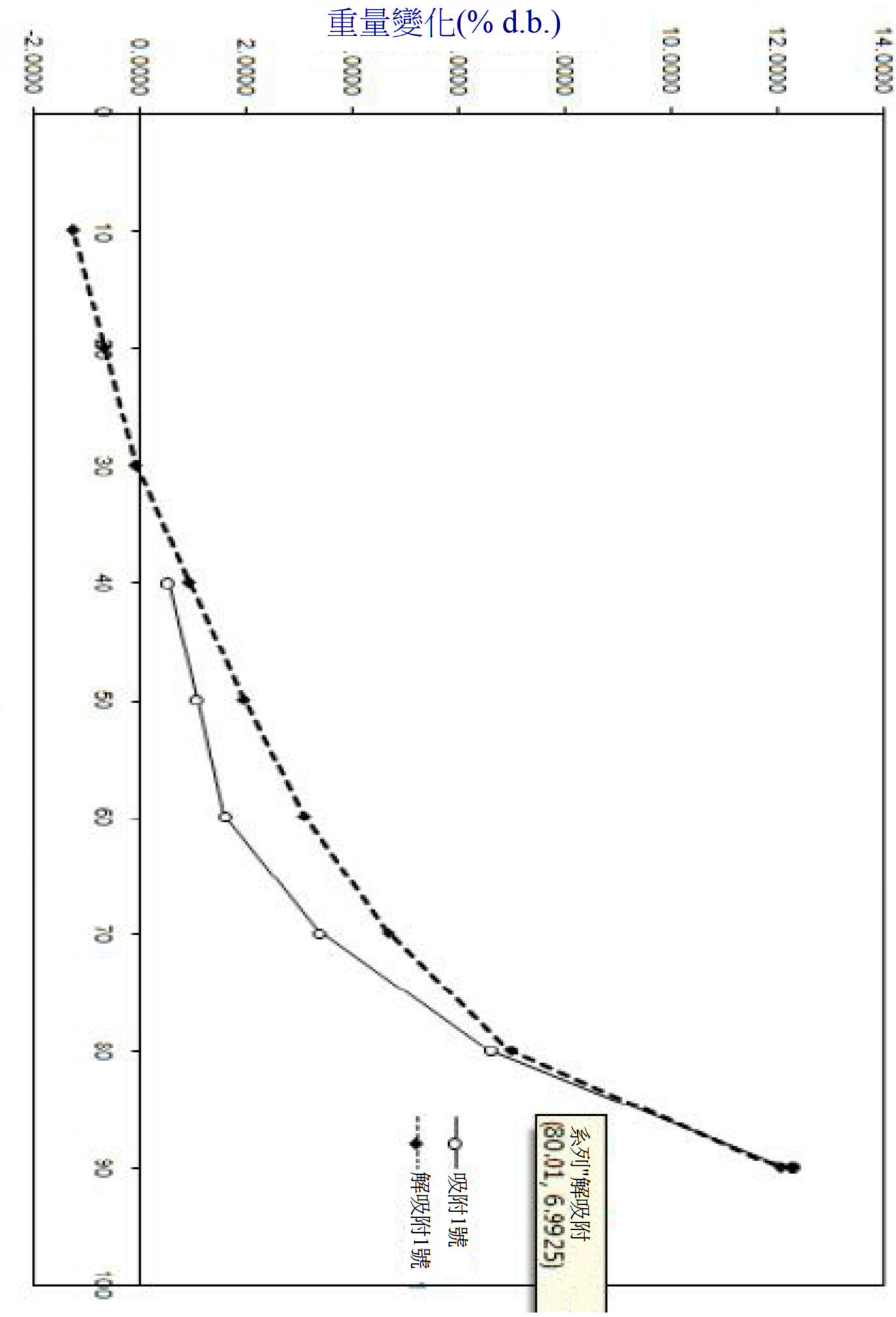
【圖56】


計數
400
200
0
(A)
b
500
0
(B)
600
400
200
0
c
(C)
800
400
0
d
(D)
400
200
0
e
(E)
f
500
0
(F)
g
500
0
(G)
10
20
30
位置[°2θ] (銅(Cu))

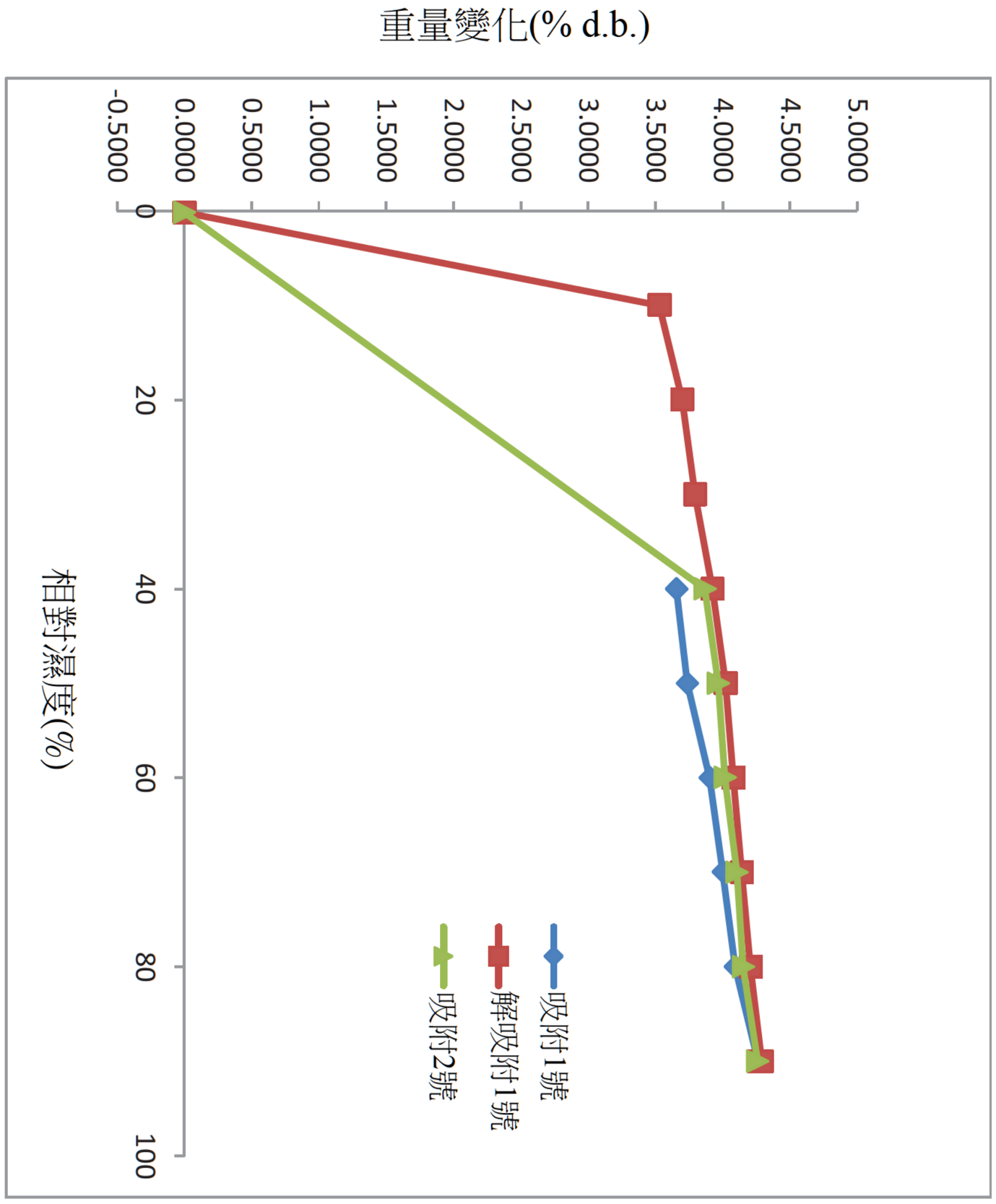
【圖57】



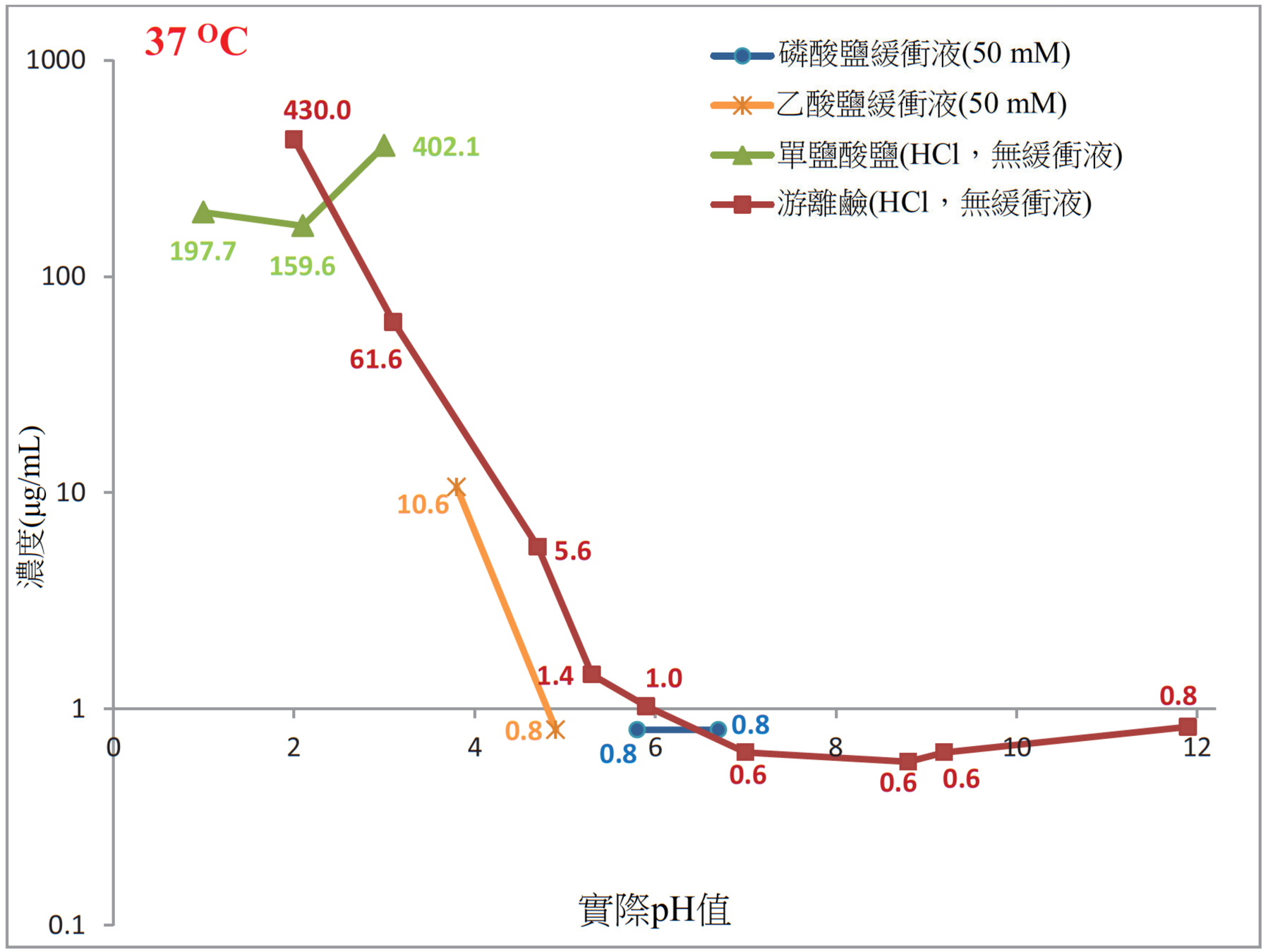
【圖58】


重量變化(% d.b.)
-2.0000
0.0000
2.0000
4.0000
6.0000
8.0000
10.0000
12.0000
14.0000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
相對濕度(%)
系列"解吸附
(80,01, 6,9925)
吸附1號
解吸附1號

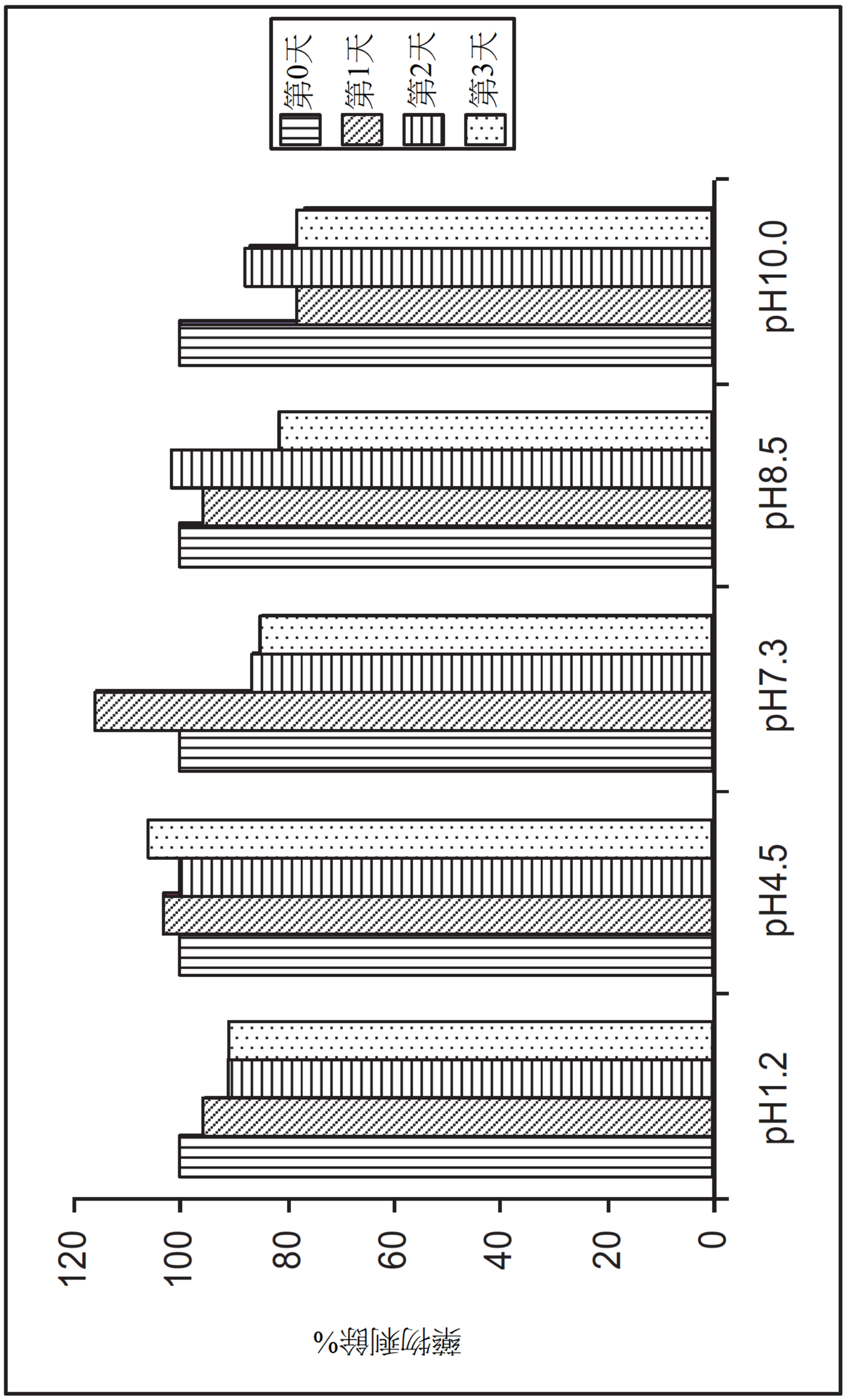
【圖59】


重量變化(% d.b.)
-0.5000
0.0000
0.5000
1.0000
1.5000
2.0000
2.5000
3.0000
3.5000
4.0000
4.5000
5.0000
0
20
40
60
80
100
相對濕度(%)
吸附1號
解吸附1號
吸附2號

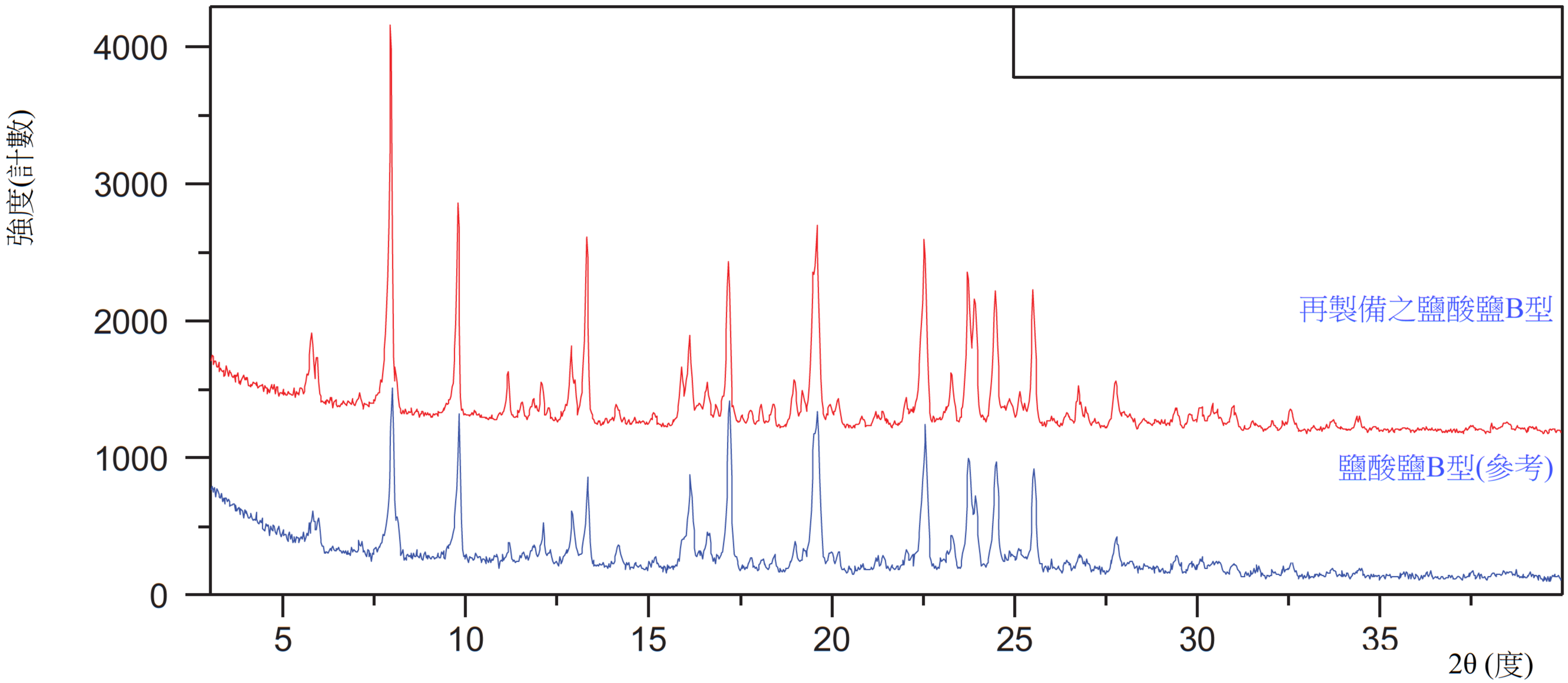
【圖60】


37 °C
磷酸鹽緩衝液(50 mM)
乙酸鹽緩衝液(50 mM)
單鹽酸鹽(HCl，無緩衝液)
游離鹼(HCl，無緩衝液)
濃度(μg/mL)
實際pH值
1000
100
10
1
0.1
0
2
4
6
8
10
12
430.0
402.1
197.7
159.6
61.6
10.6
5.6
1.4
1.0
0.8
0.8
0.8
0.6
0.6
0.6
0.8

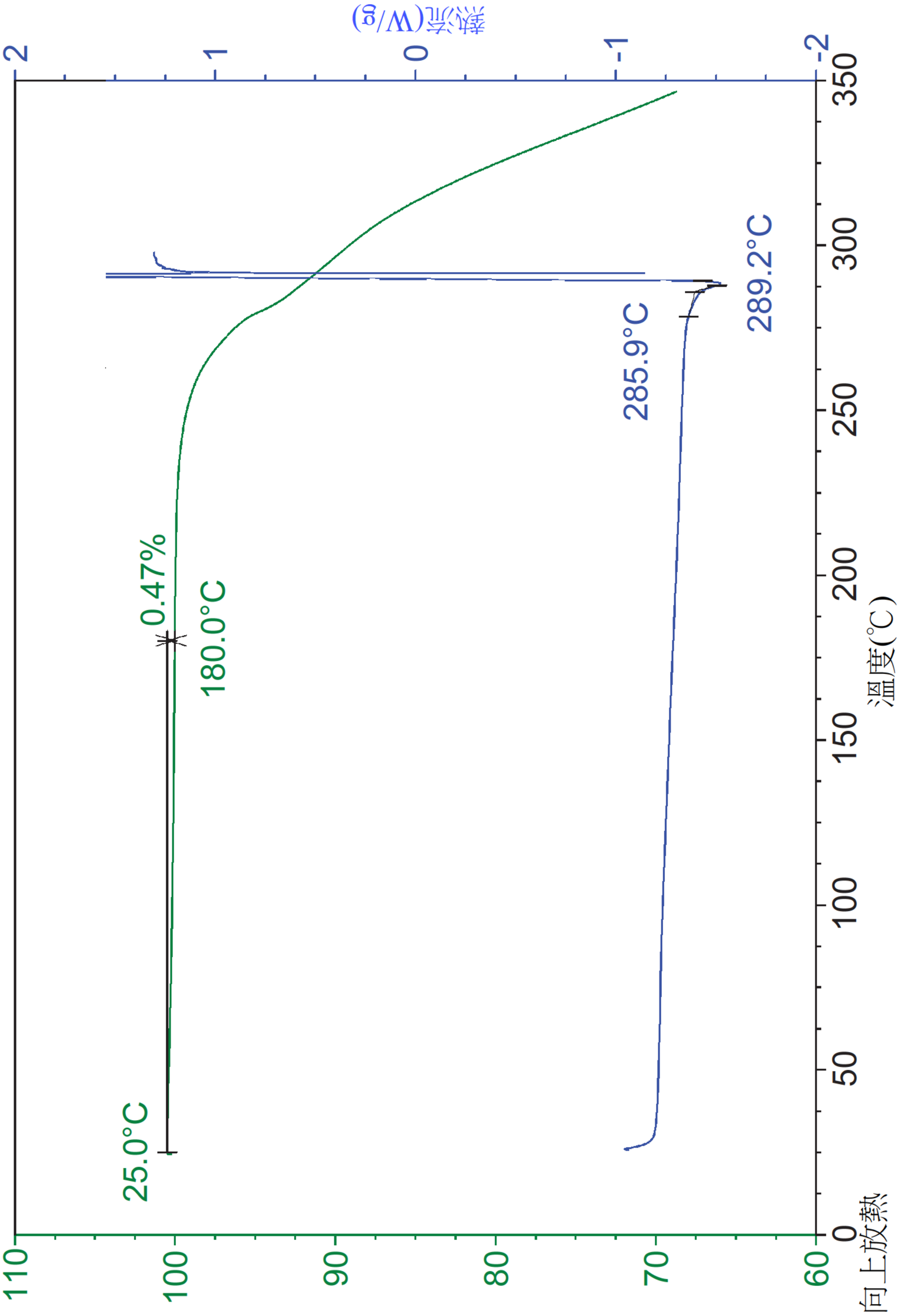
【圖61】


第0天
第1天
第2天
第3天
pH10.0
pH8.5
pH7.3
pH4.5
pH1.2
120
100
80
60
40
20
0
藥物剩餘%

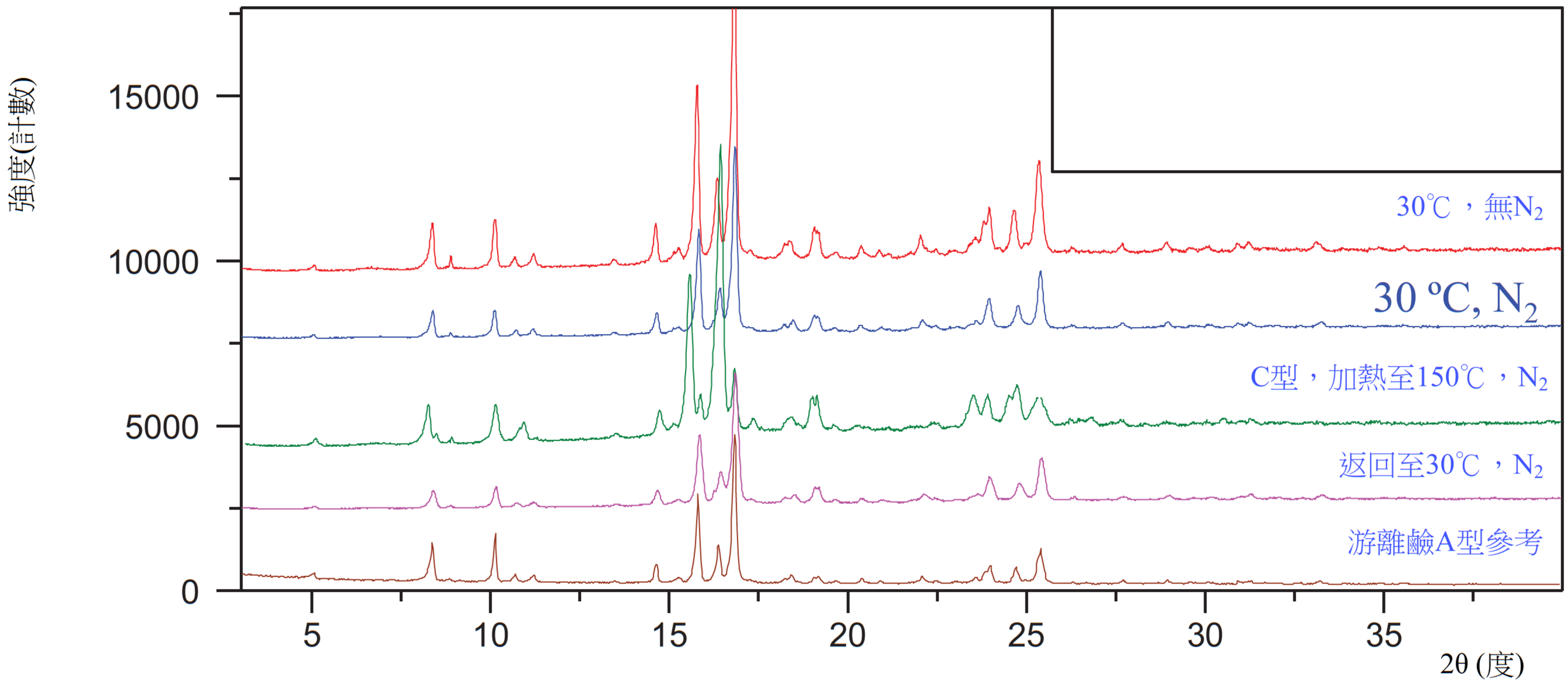
【圖62】


強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
再製備之鹽酸鹽B型
鹽酸鹽B型(參考)

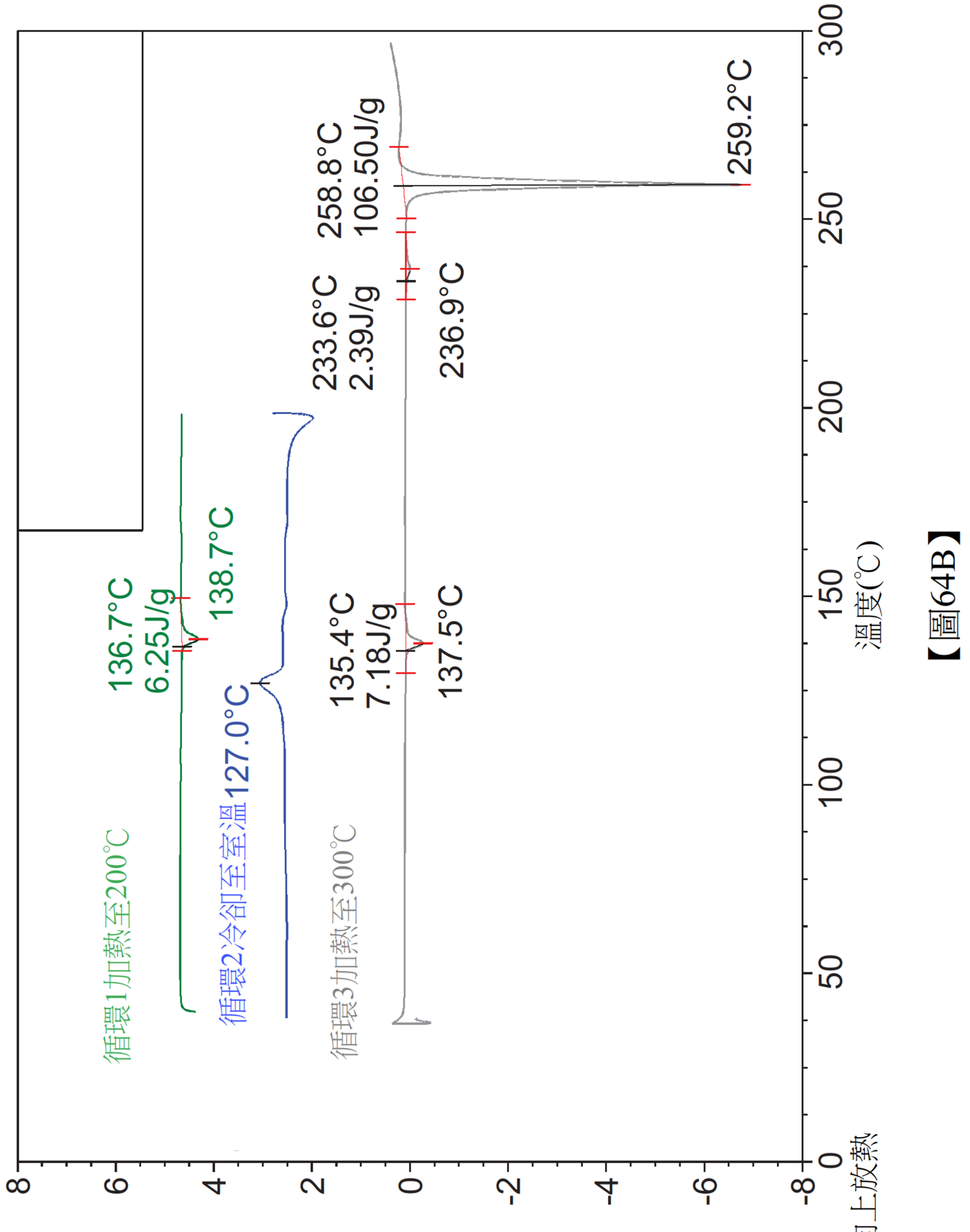
【圖63A】



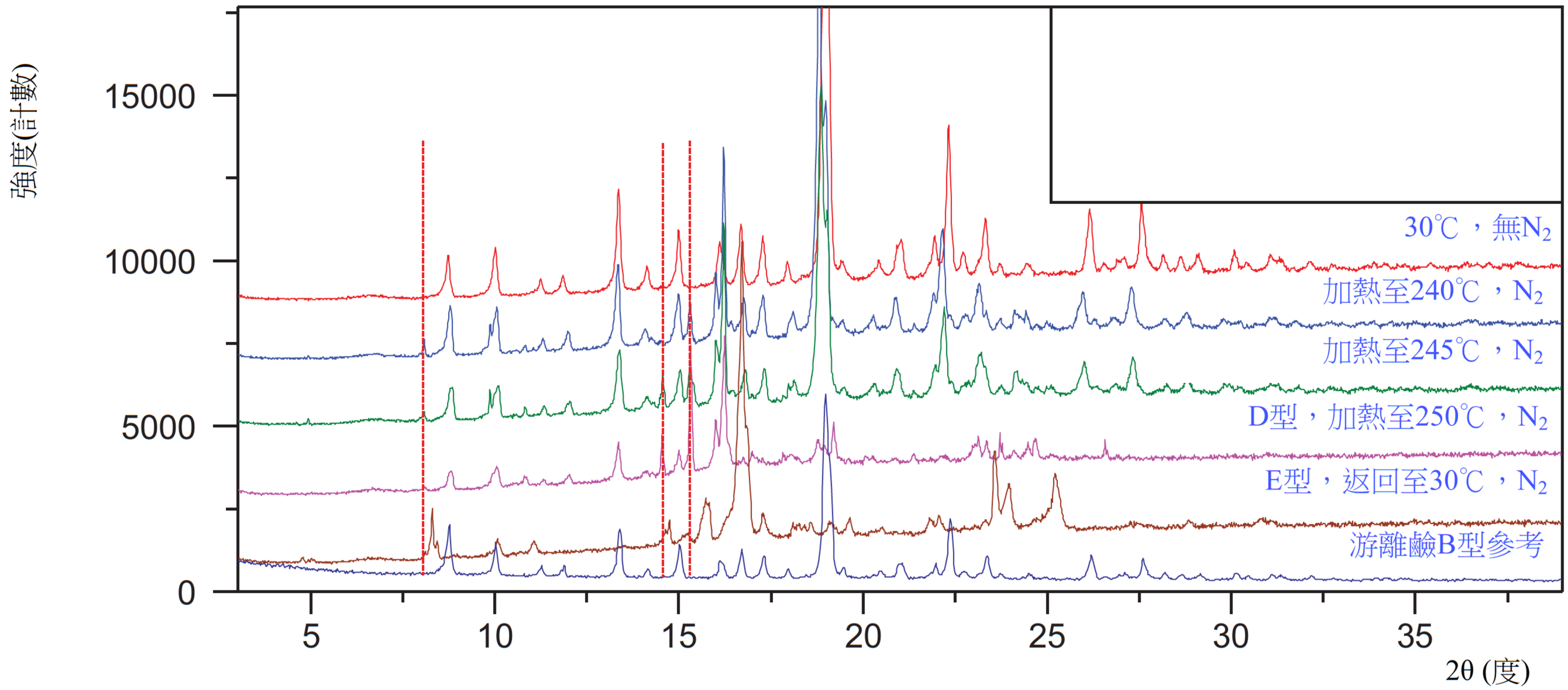
【圖63B】


強度(計數)
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
30℃，無N2
30 ºC, N2
C型，加熱至150℃，N2
返回至30℃，N2
游離鹼A型參考

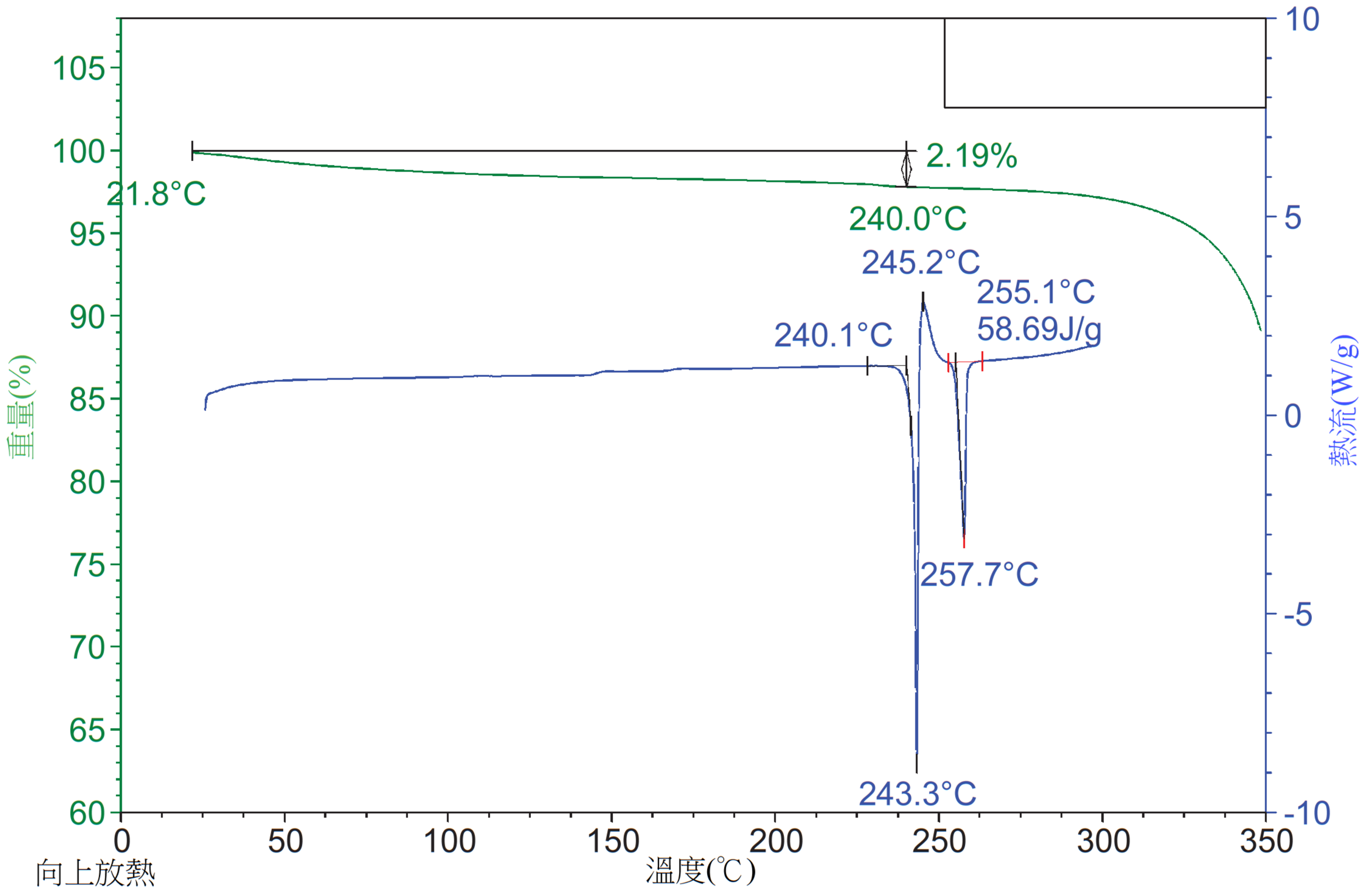
【圖64A】


循環1加熱至200℃
136.7℃
6.25J/g
138.7℃
循環2冷卻至室溫127.0℃
循環3加熱至300℃
135.4℃
7.18J/g
137.5℃
233.6℃
2.39J/g
258.8℃
106.50J/g
236.9℃
259.2℃
熱流(W/g)
向上放熱
溫度(℃)

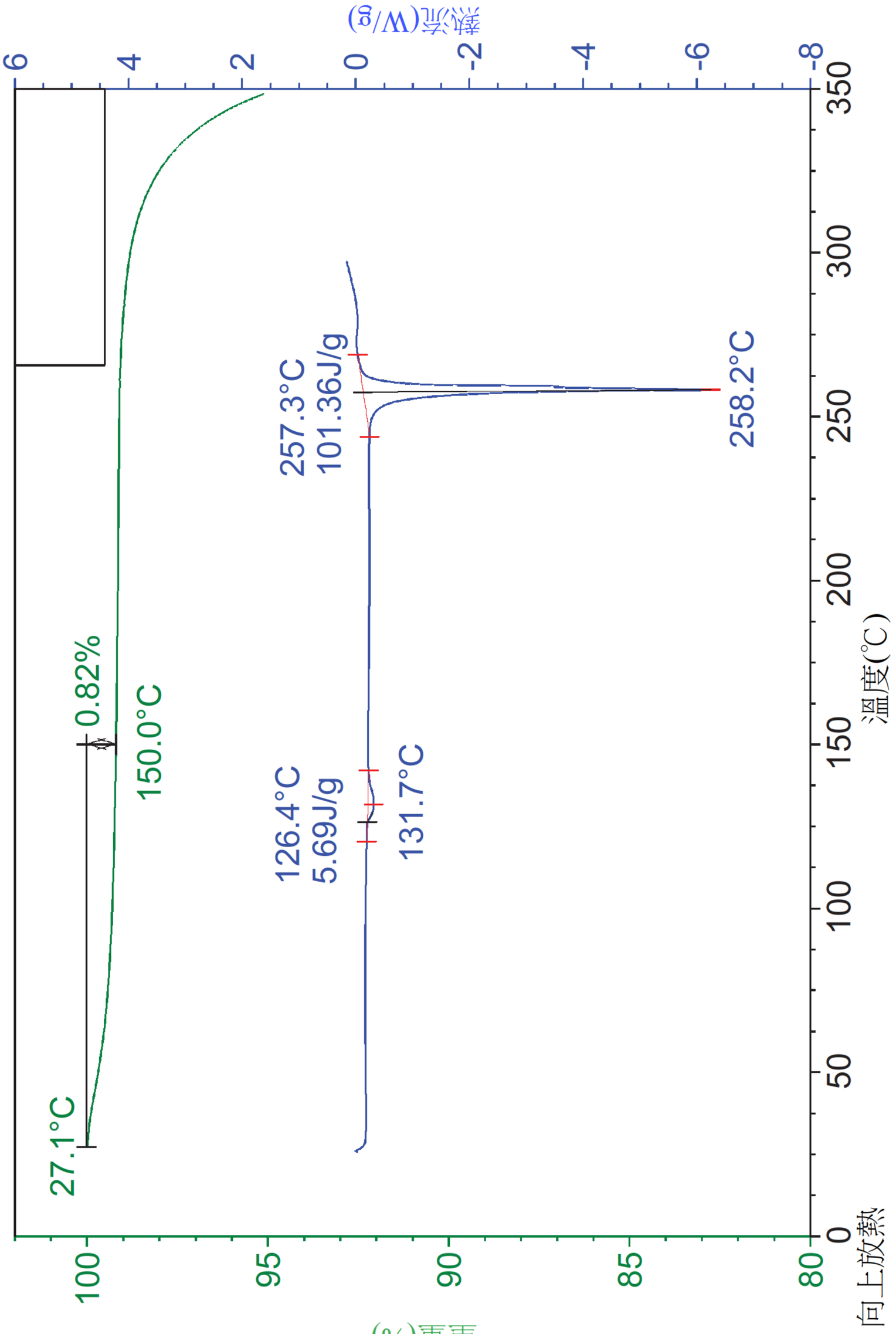
【圖64B】


強度(計數)
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
30℃，無N2
加熱至240℃，N2
加熱至245℃，N2
D型，加熱至250℃，N2
E型，返回至30℃，N2
游離鹼B型參考

【圖65A】

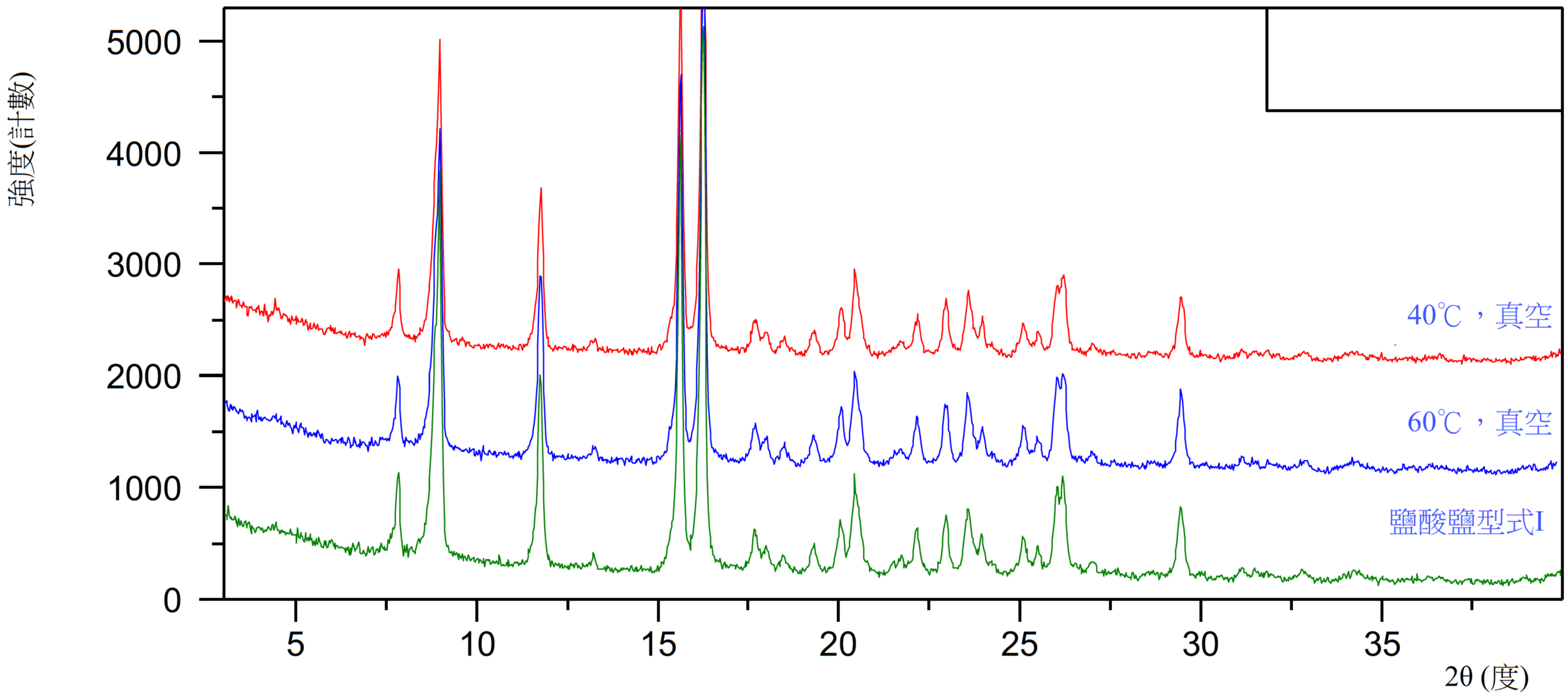

105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
重量(%)
10
5
0
-5
-10
熱流(W/g)
0
50
100
150
200
250
300
350
溫度(℃)
向上放熱
21.8°C
2.19%
240.0°C
245.2°C
255.1°C
58.69J/g
240.1°C
257.7°C
243.3°C

【圖65B】

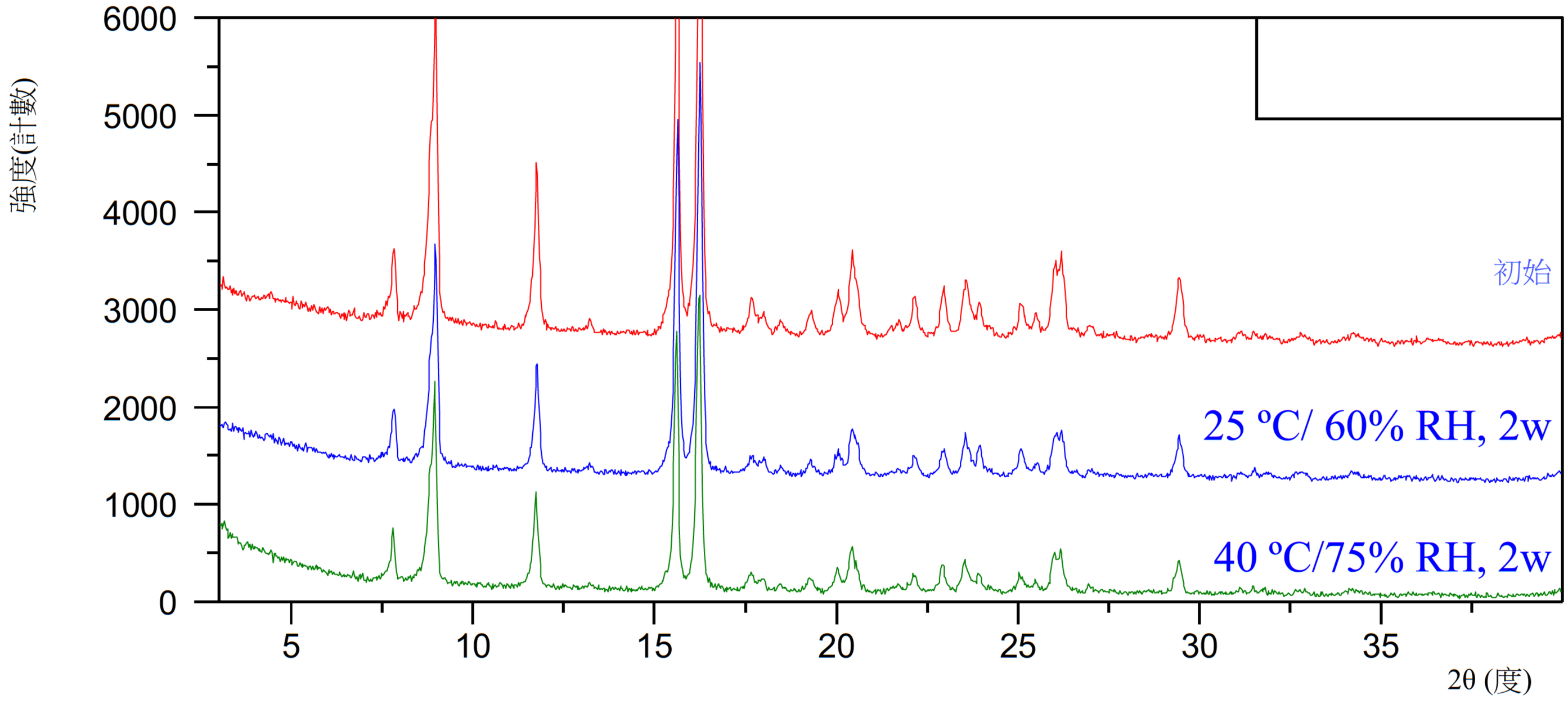

熱流(W/g)
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
50
100
150
200
250
300
350
溫度(°C)
放熱向上
(%)量重
100
99
98
97
0
5
0
5
0
27.1°C
0.82%
150.0°C
257.3°C
101.36J/g
258.2°C
126.4°C
5.69J/g
131.7°C

【圖66】

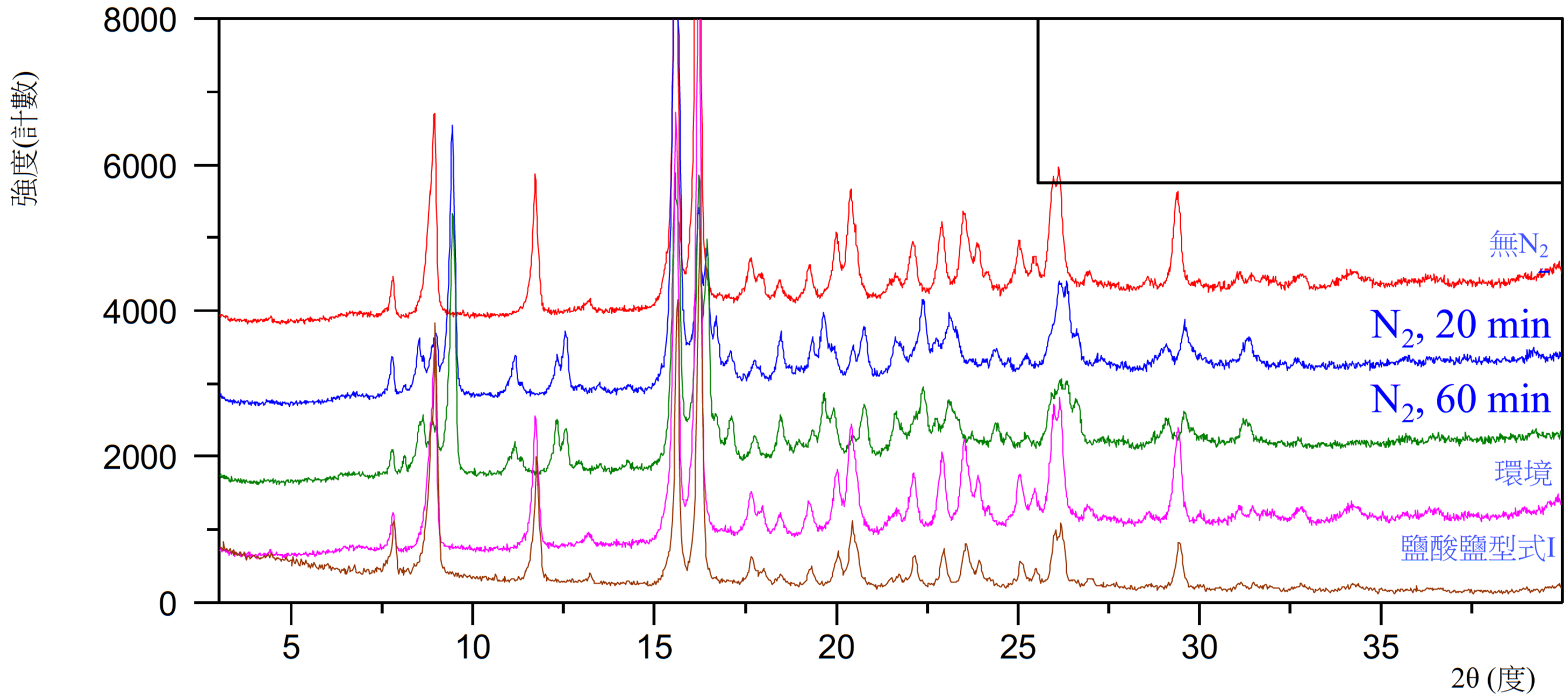
C221034DA.pdf
108115465
表單編號 A0202
第 70頁，共 95頁(發明圖式)



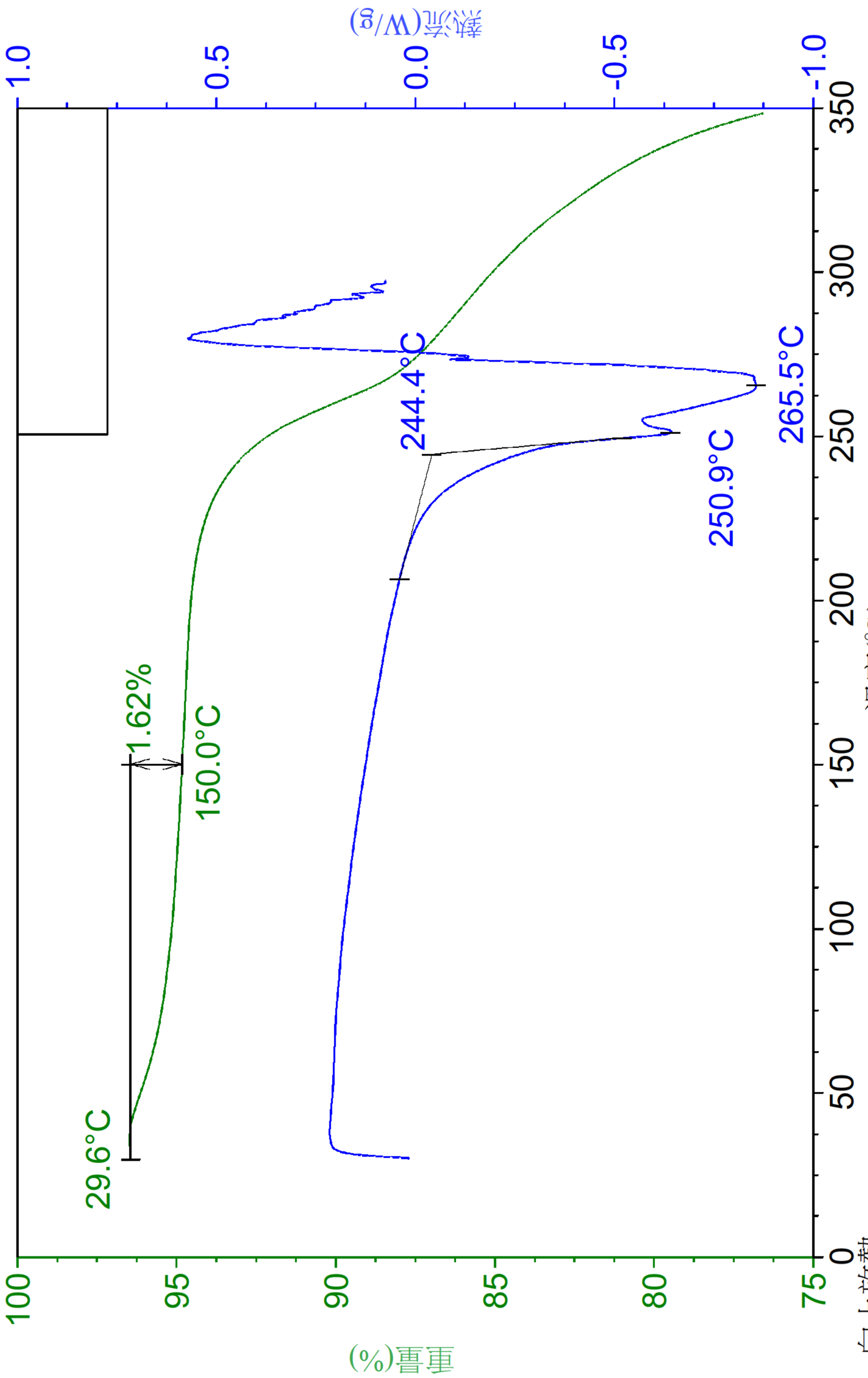
【圖67】


強度(計數)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
初始
25 ºC/ 60% RH, 2w
40 ºC/75% RH, 2w

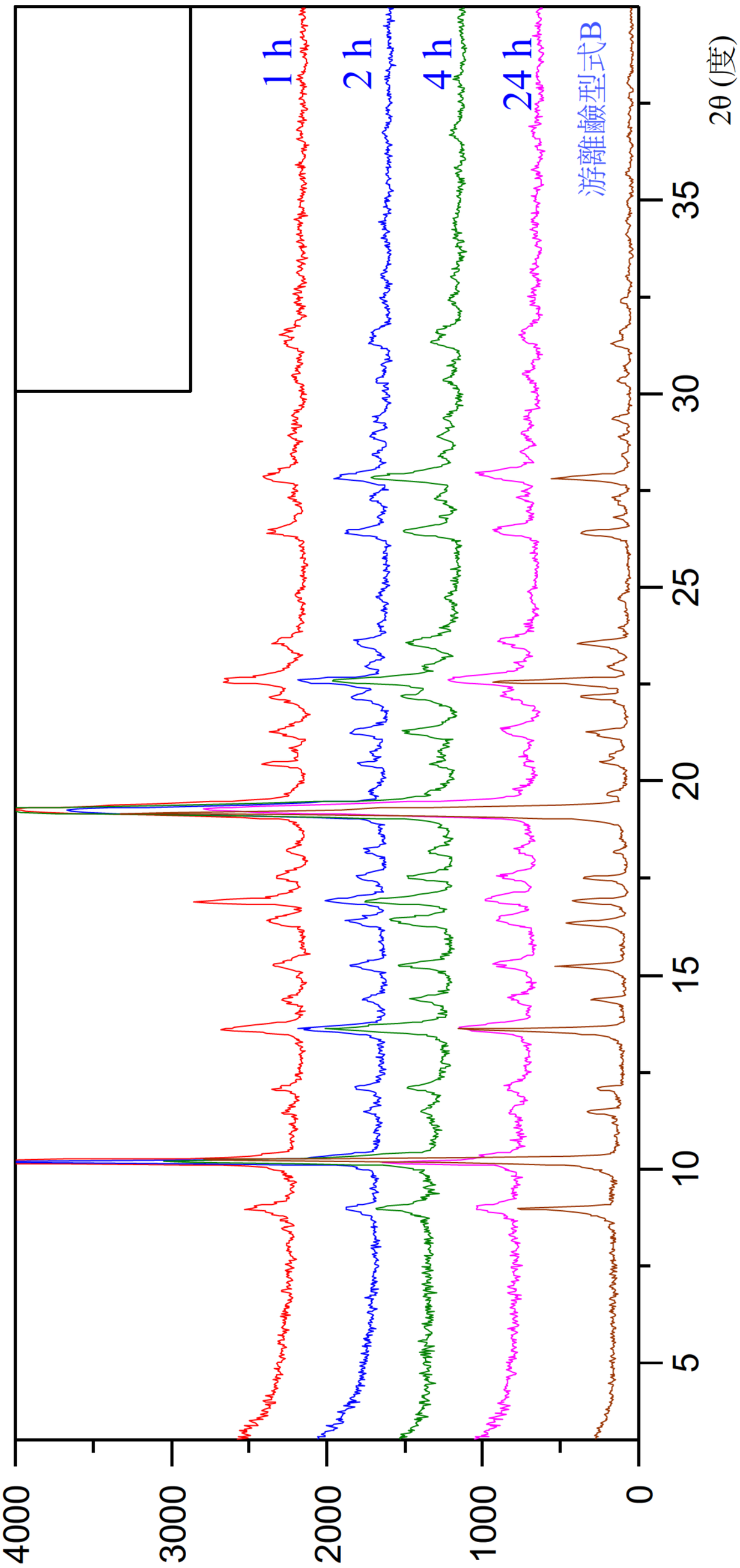
【圖68】


強度(計數)
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
無N2
N2, 20 min
N2, 60 min
環境
鹽酸鹽型式I

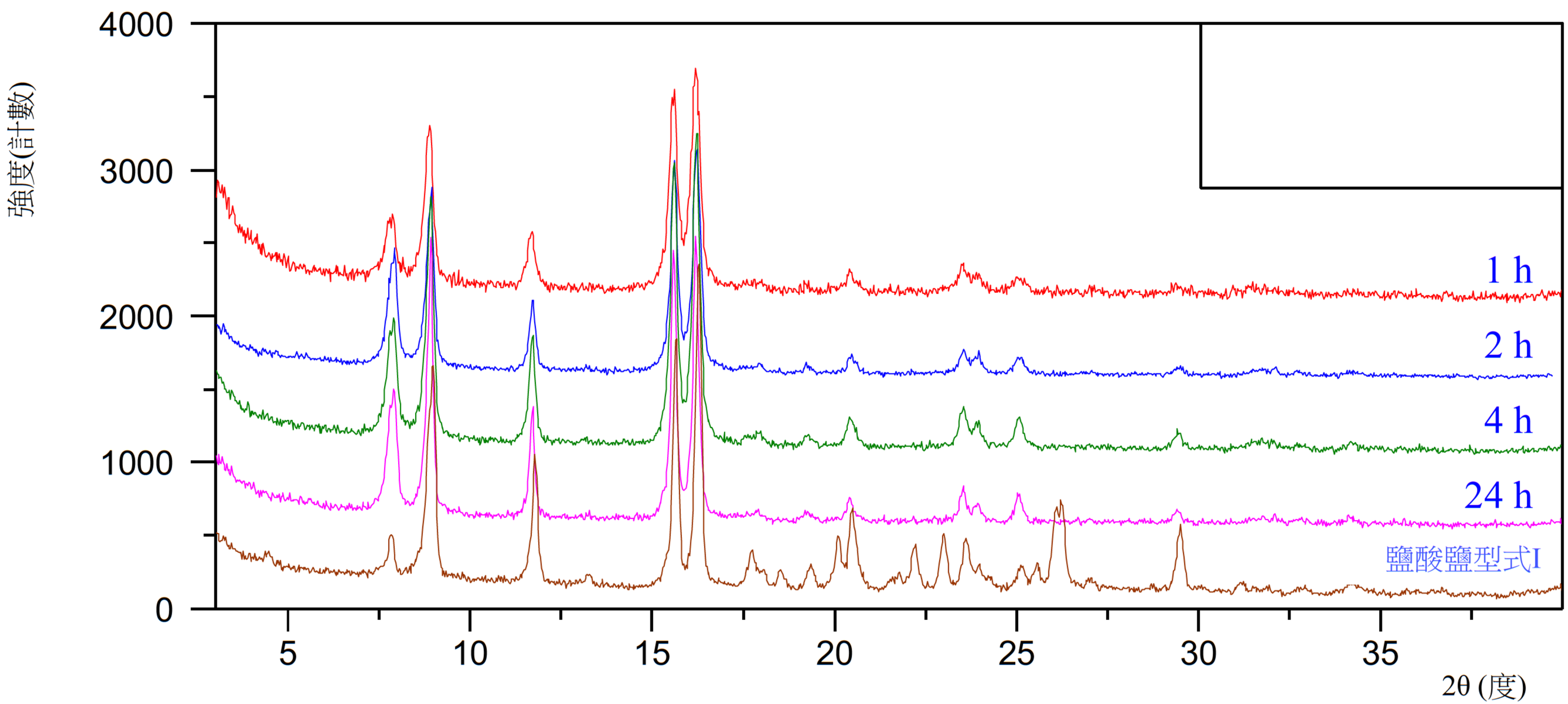
【圖69A】


熱流(W/g)
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
50
100
150
200
250
300
350
244.4°C
265.5°C
250.9°C
1.62%
150.0°C
29.6°C
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
(%)量重
溫度(°C)
向上放熱

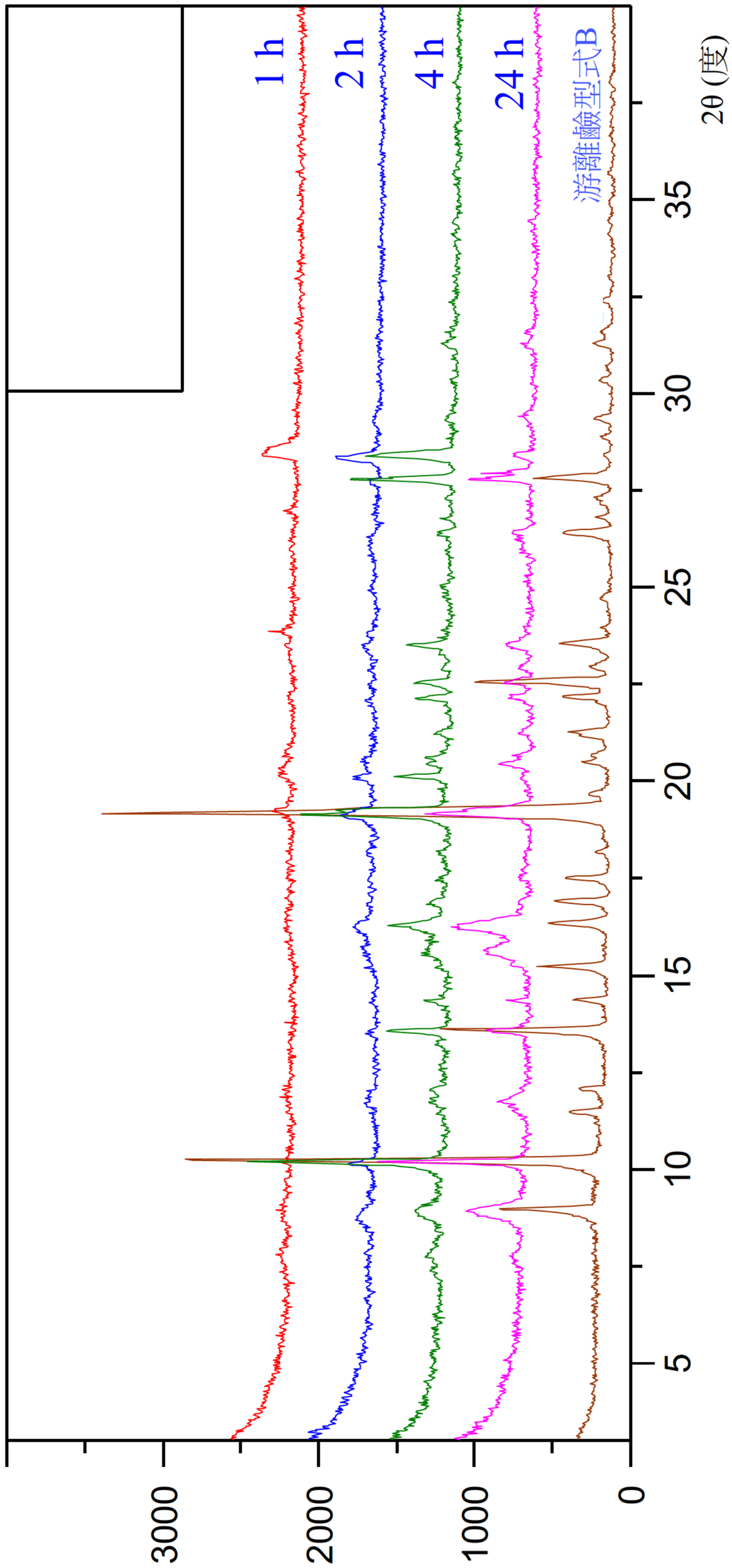
【圖69B】


1 h
2 h
4 h
24 h
游離鹼型式B
2θ (度)
35
30
25
20
15
10
5
0
4000
3000
2000
1000
強度(計數)

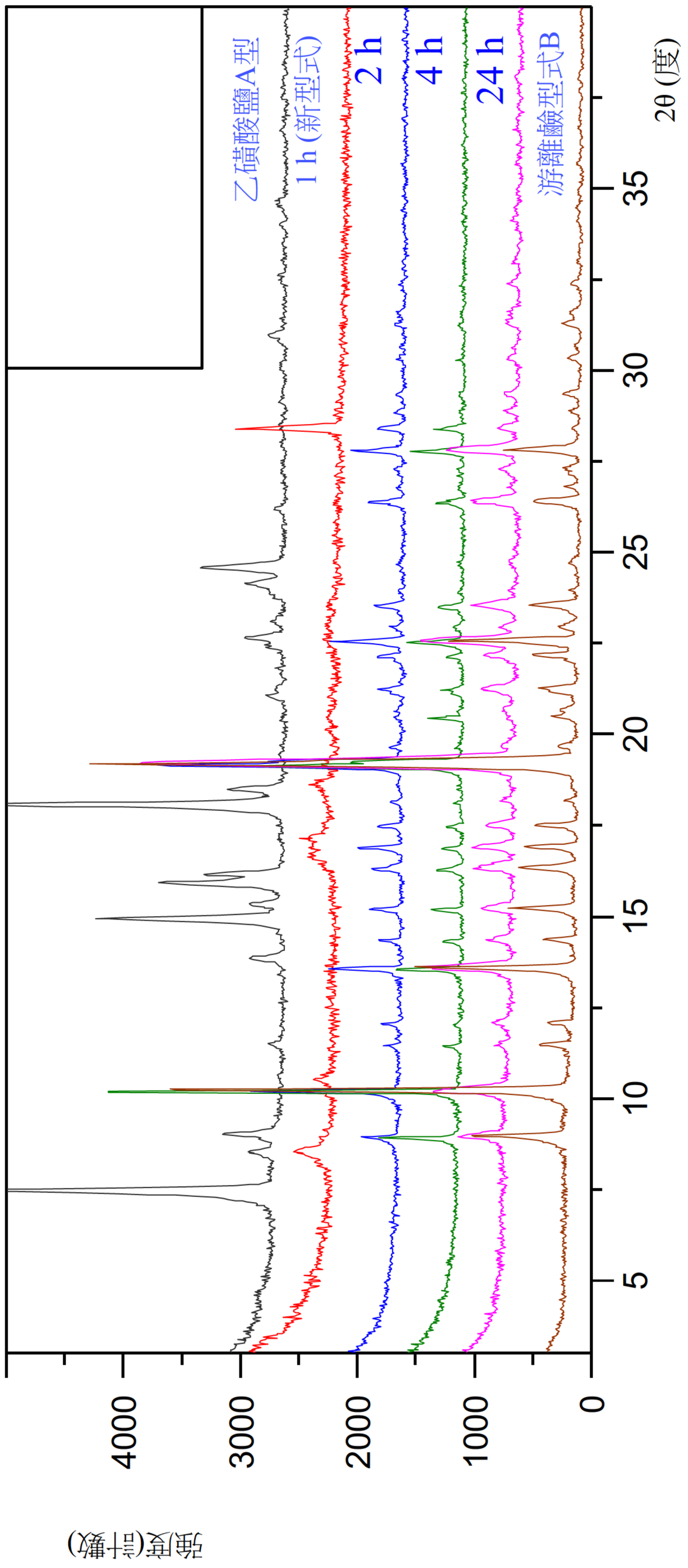
【圖70A】


強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
1 h
2 h
4 h
24 h
鹽酸鹽型式I

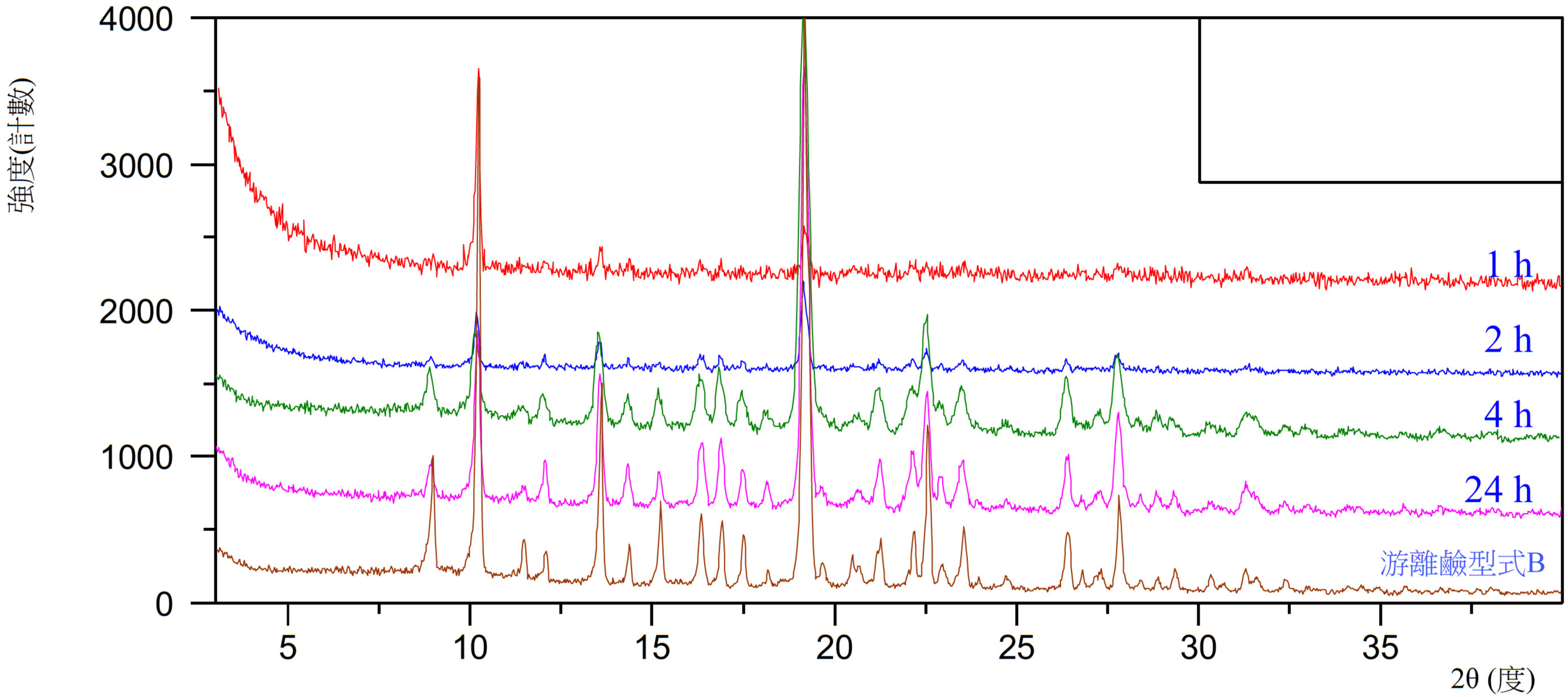
【圖70B】



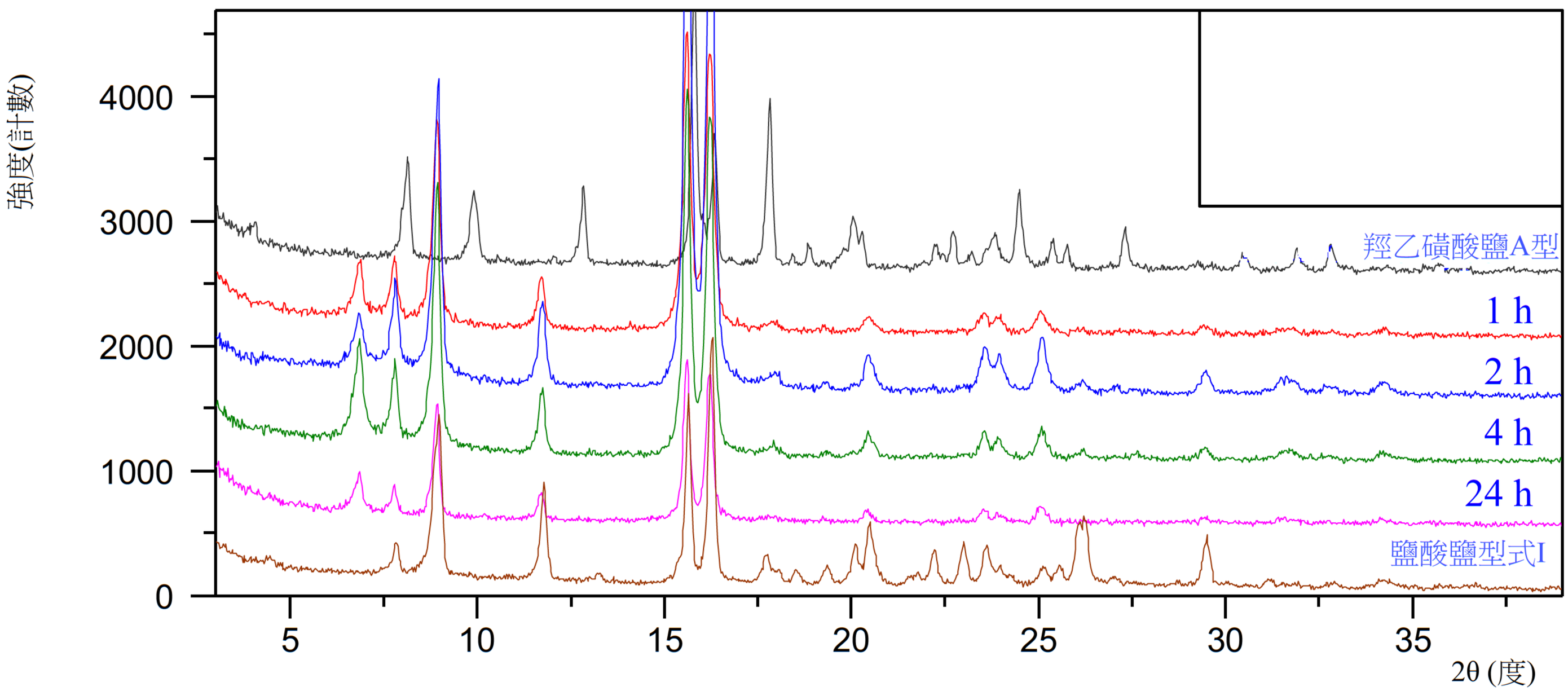
【圖70C】


乙磺酸鹽A型
1 h (新型式)
2 h
4 h
24 h
游離鹼型式B
35
2θ (度)
20
30
25
15
10
5
0
4000
3000
2000
1000
強度(計數)

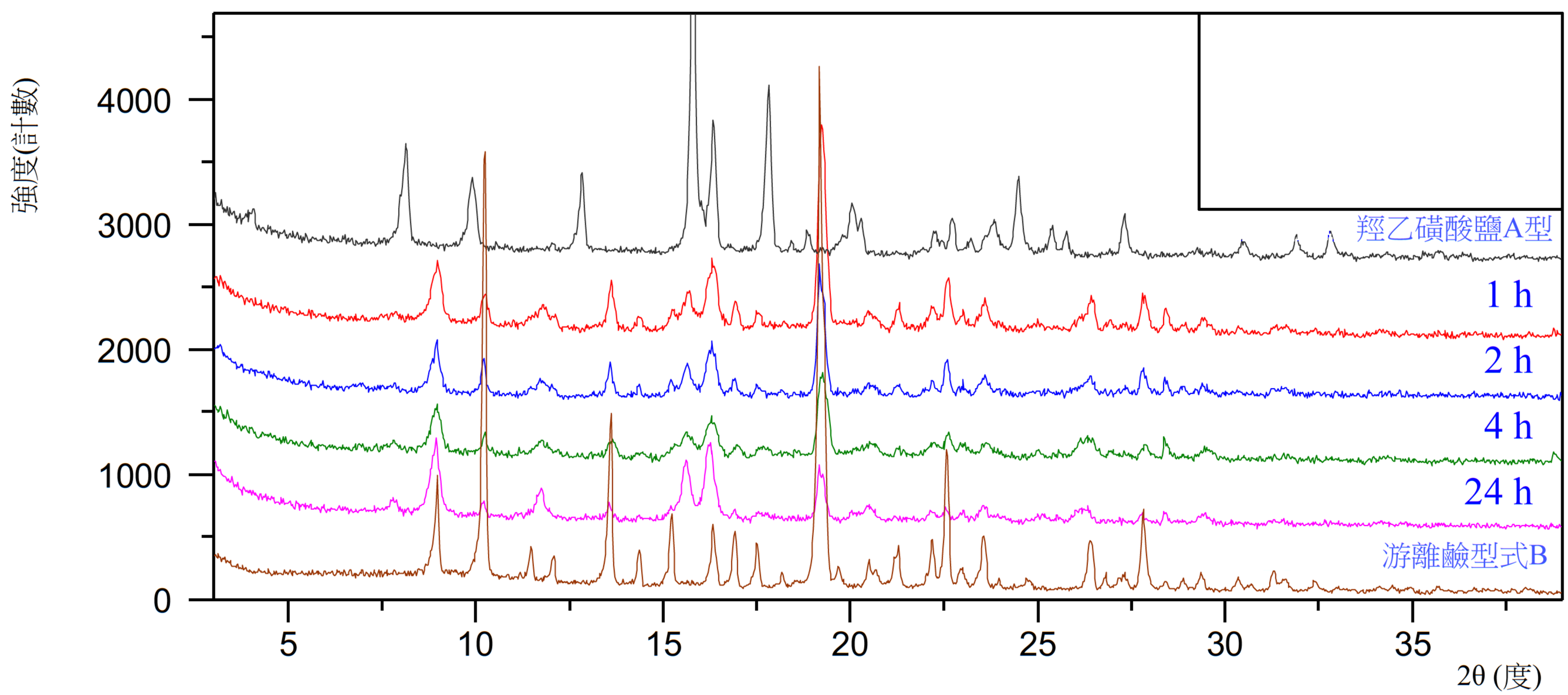
【圖70D】


強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
1 h
2 h
4 h
24 h
游離鹼型式B

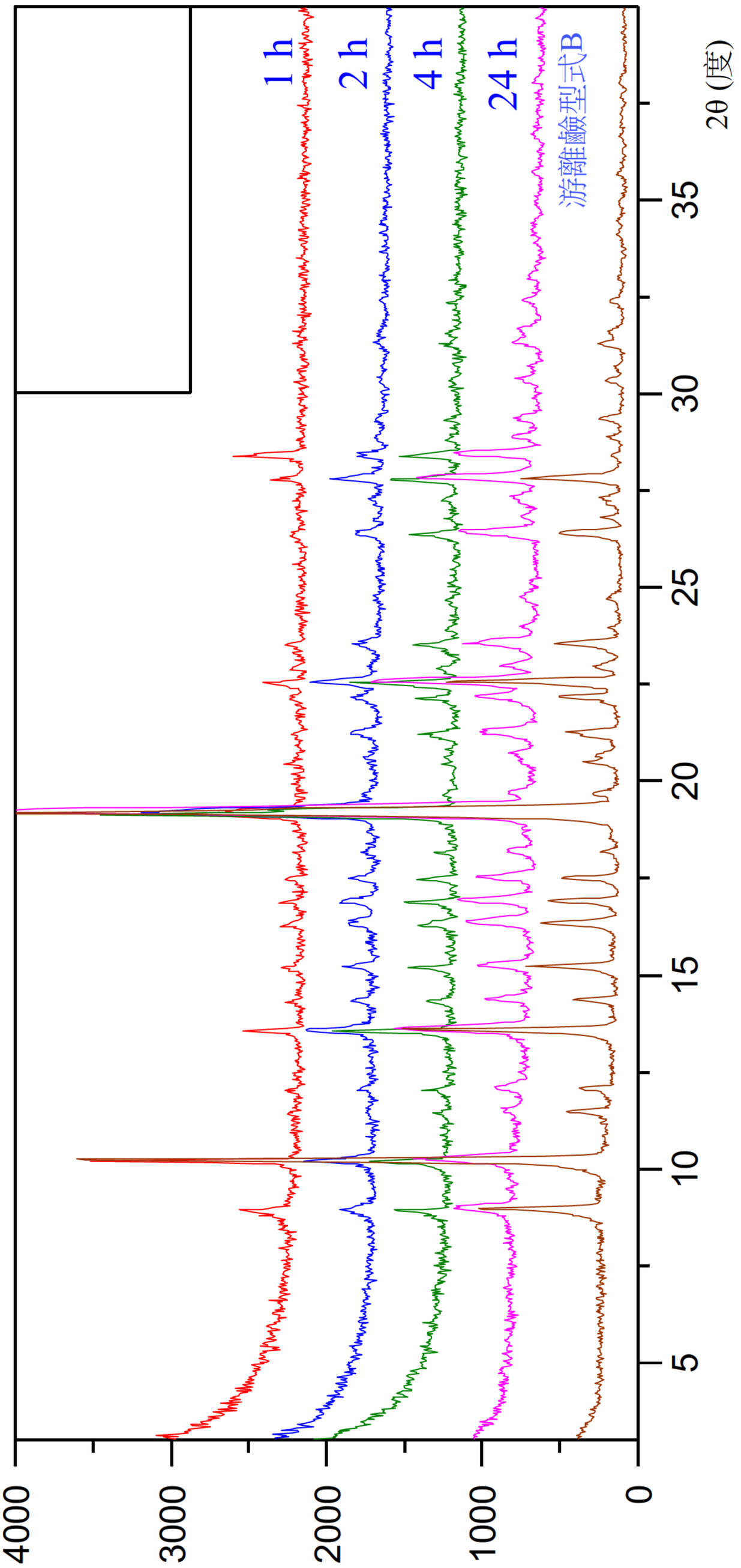
【圖71A】


強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
羥乙磺酸鹽A型
1 h
2 h
4 h
24 h
鹽酸鹽型式I

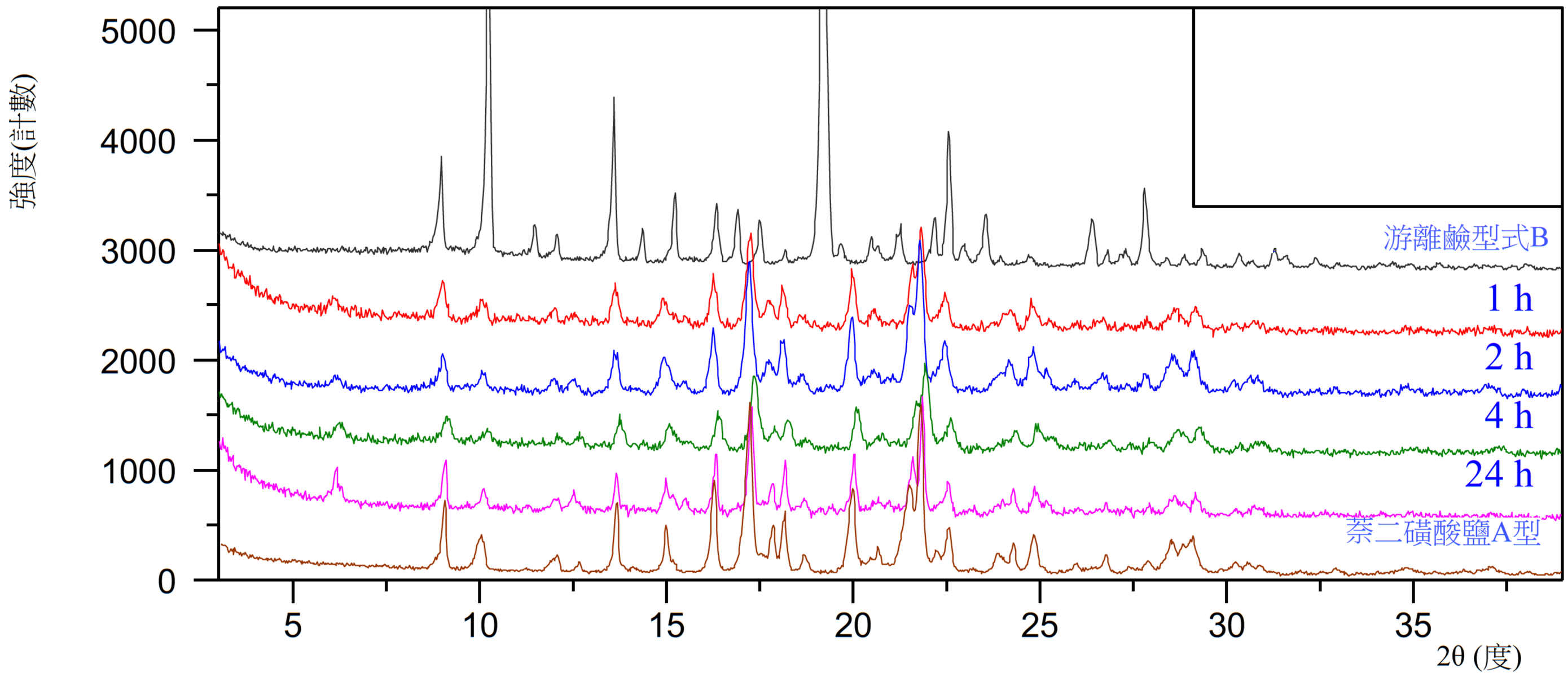
【圖71B】


強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
羥乙磺酸鹽A型
1 h
2 h
4 h
24 h
游離鹼型式B

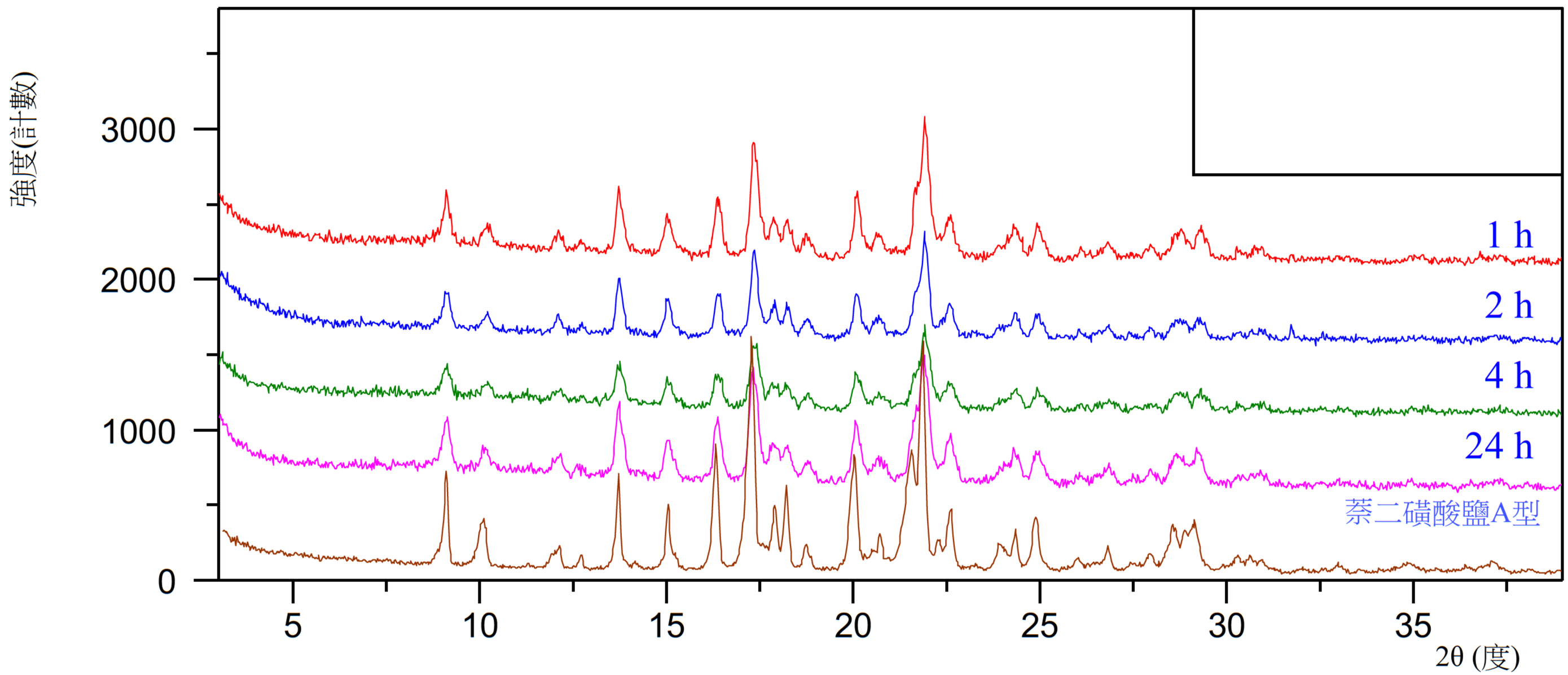
【圖71C】


1 h
2 h
4 h
24 h
游離鹼型式B
2θ (度)
35
30
25
20
15
10
5
4000
3000
2000
1000
0
強度(計數)

【圖71D】

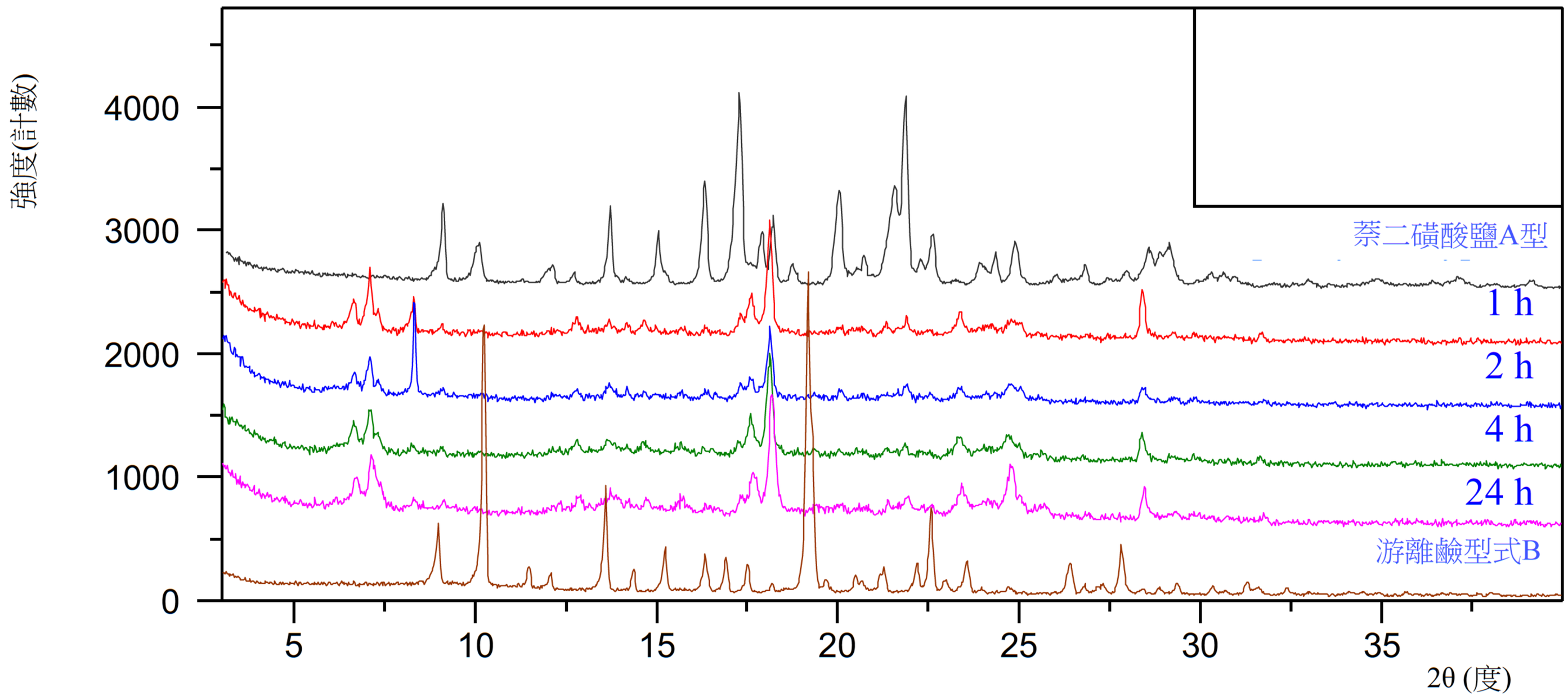

強度(計數)
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
游離鹼型式B
1 h
2 h
4 h
24 h
萘二磺酸鹽A型

【圖72A】

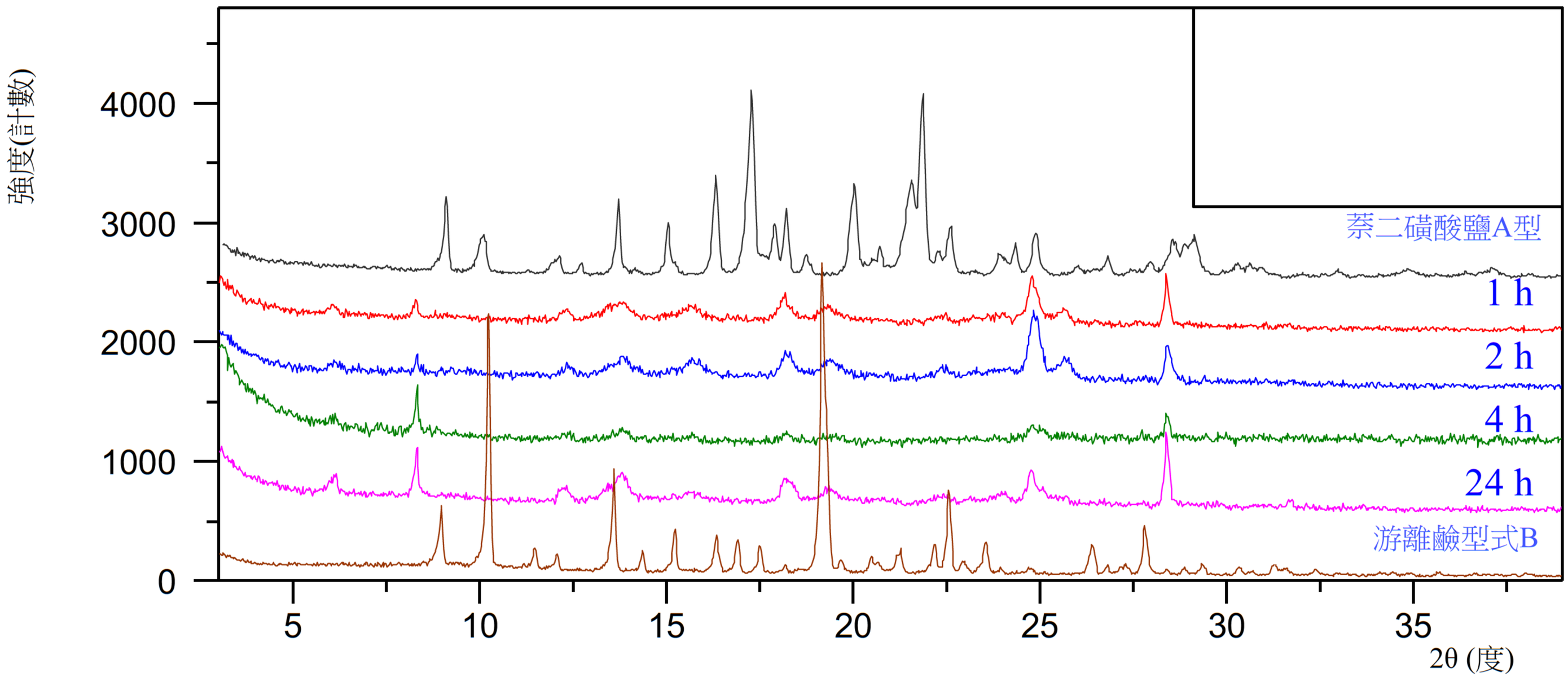


【圖72B】

C221034DA.pdf
108115465
表單編號 A0202
第84頁，共95頁(發明圖式)

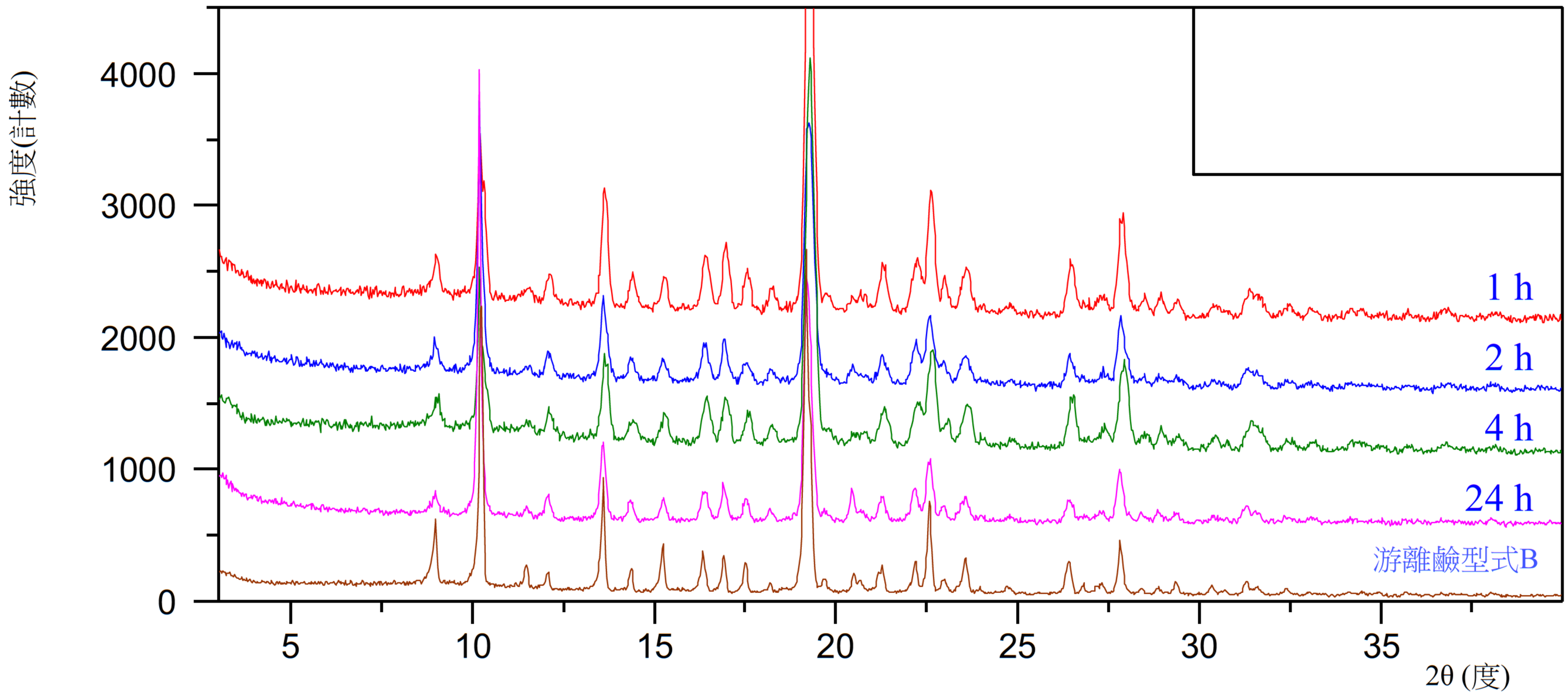


【圖72C】

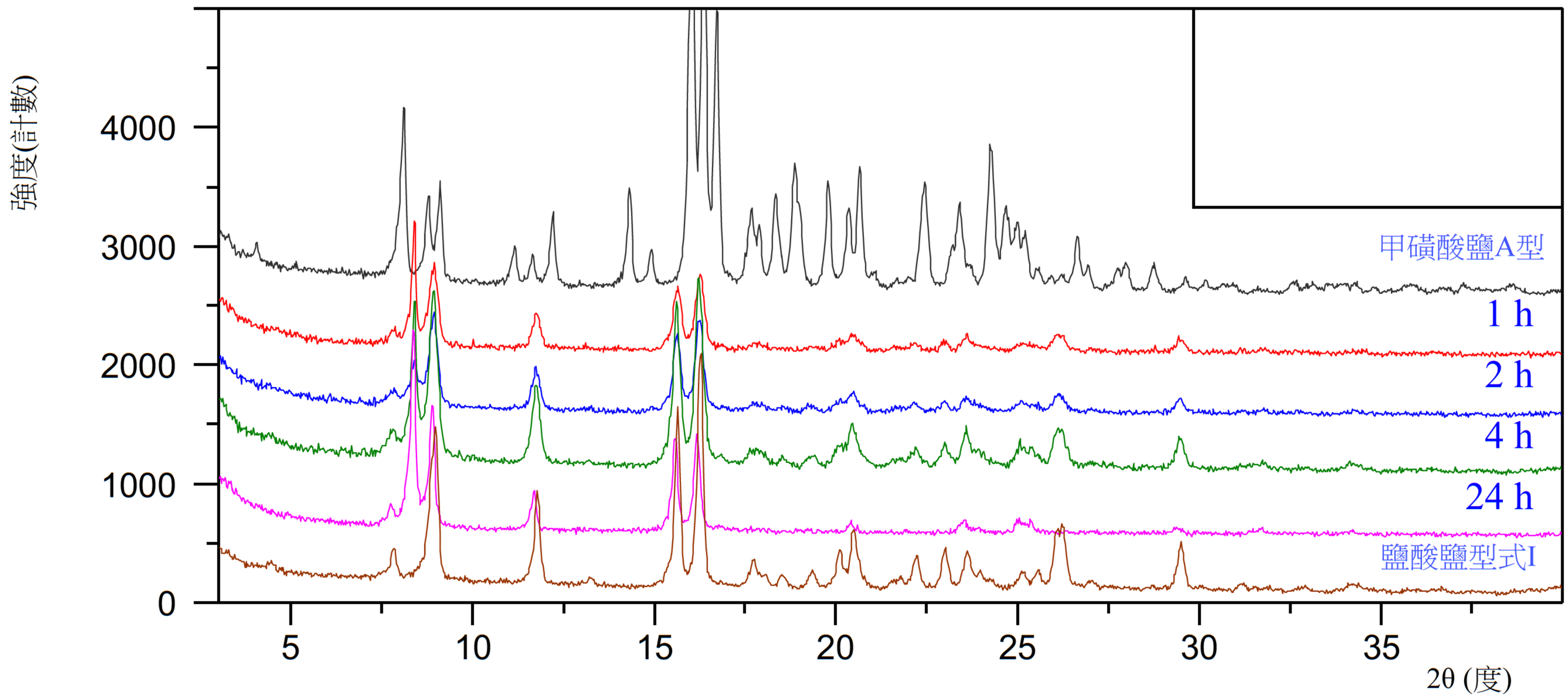

強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
萘二磺酸鹽A型
1 h
2 h
4 h
24 h
游離鹼型式B

【圖72D】

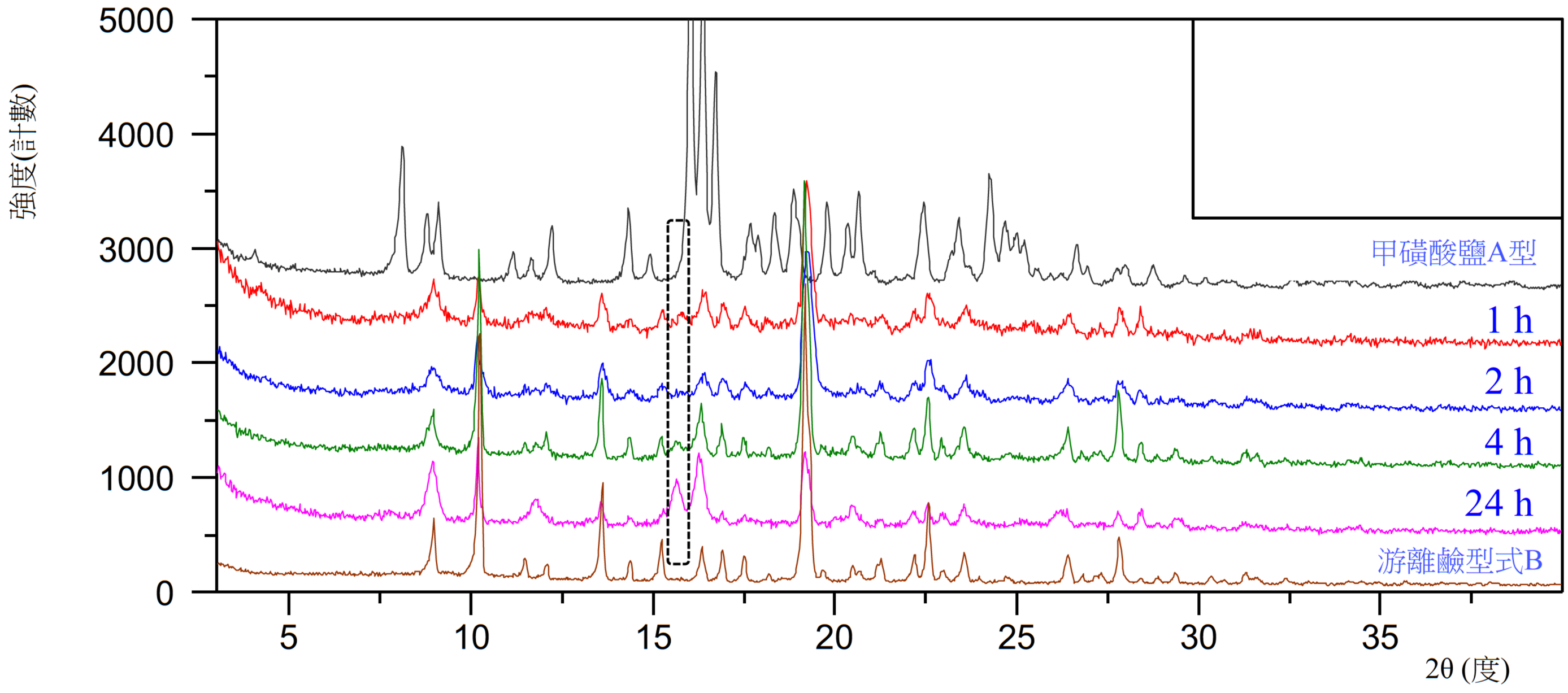
C221034DA.pdf
108115465
表單編號 A0202
第86頁，共95頁(發明圖式)



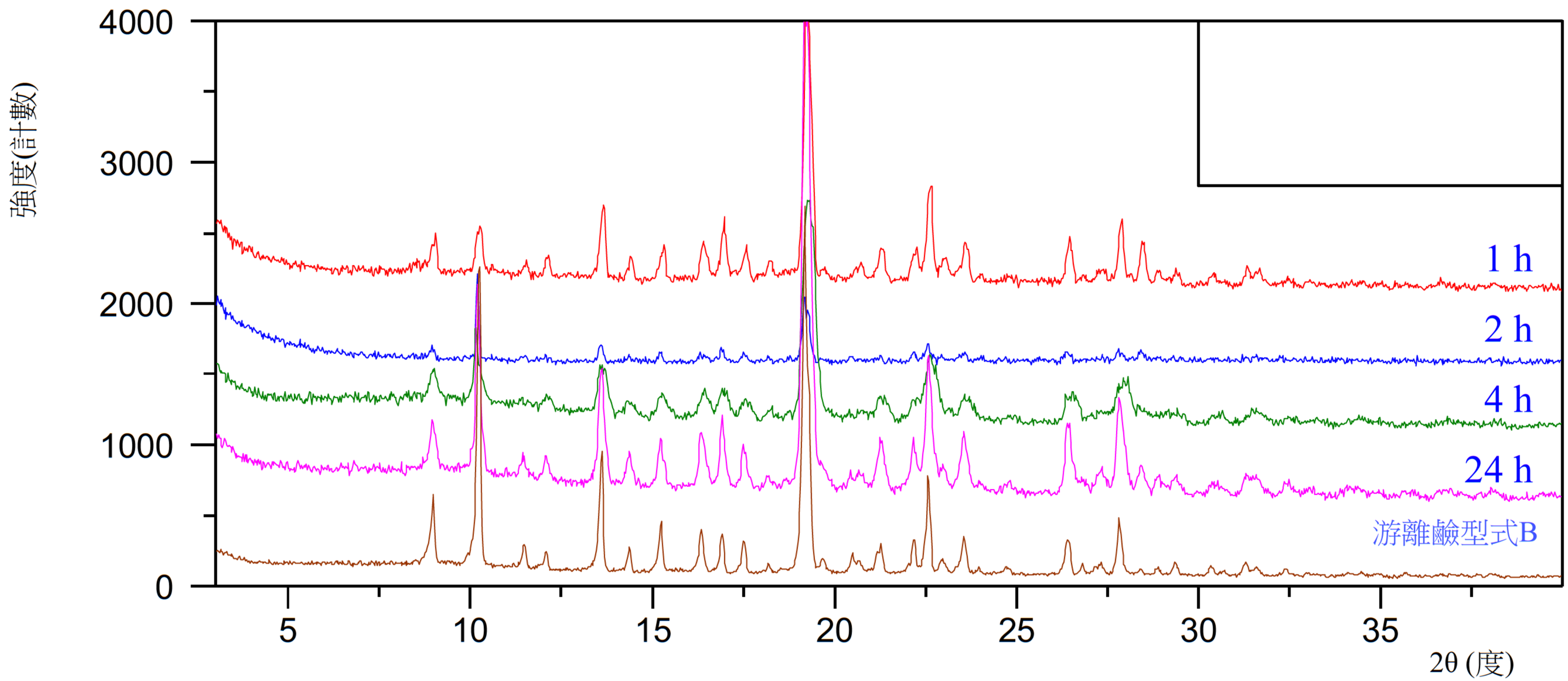
【圖73A】


強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
甲磺酸鹽A型
1 h
2 h
4 h
24 h
鹽酸鹽型式I

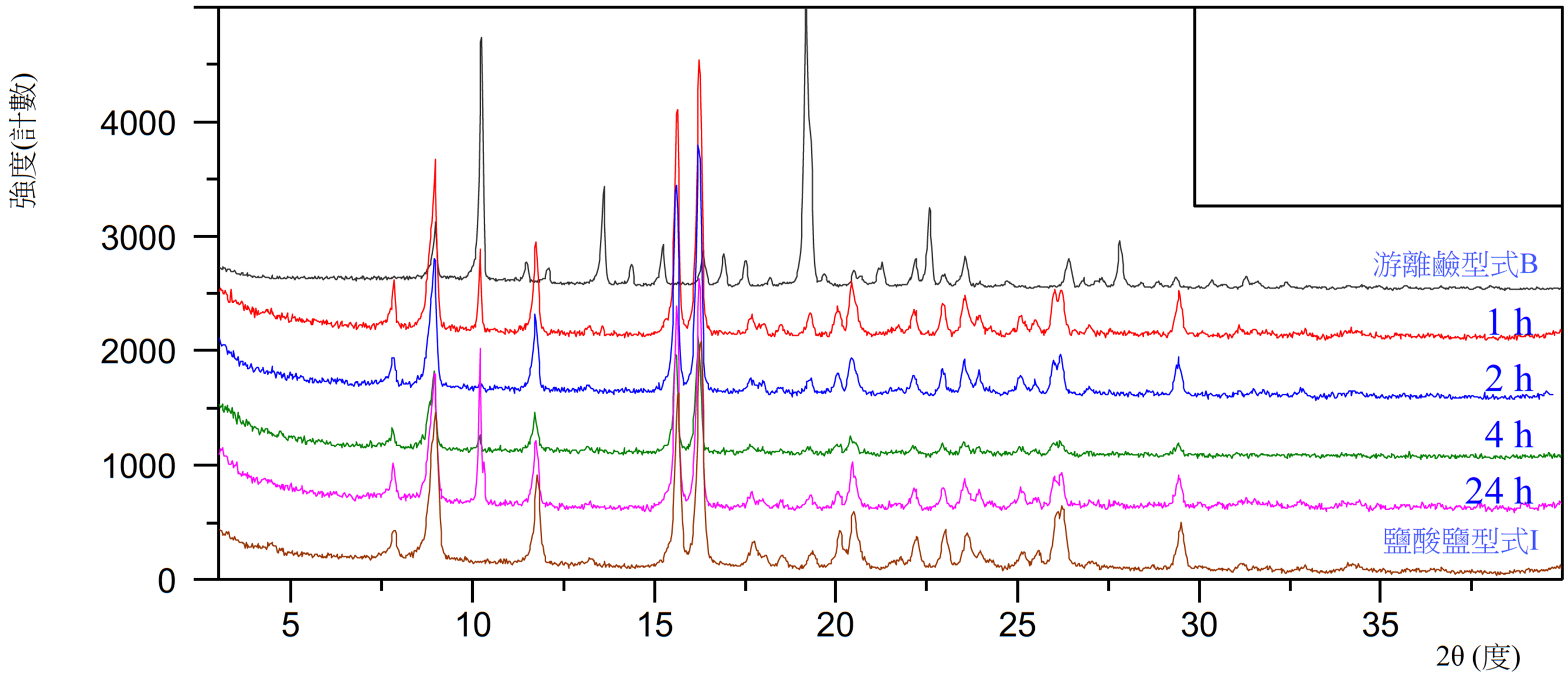
【圖73B】


強度(計數)
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
甲磺酸鹽A型
1 h
2 h
4 h
24 h
游離鹼型式B

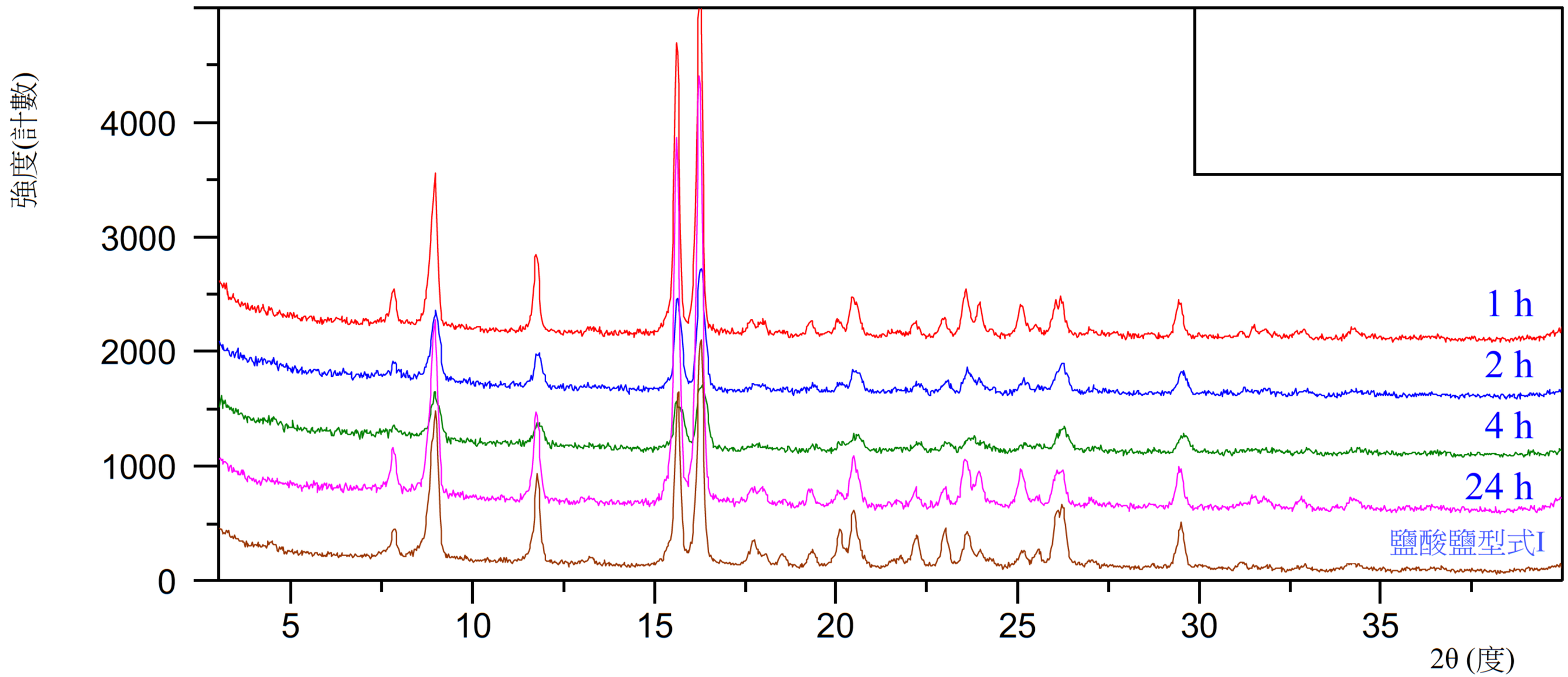
【圖73C】


強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
1 h
2 h
4 h
24 h
游離鹼型式B

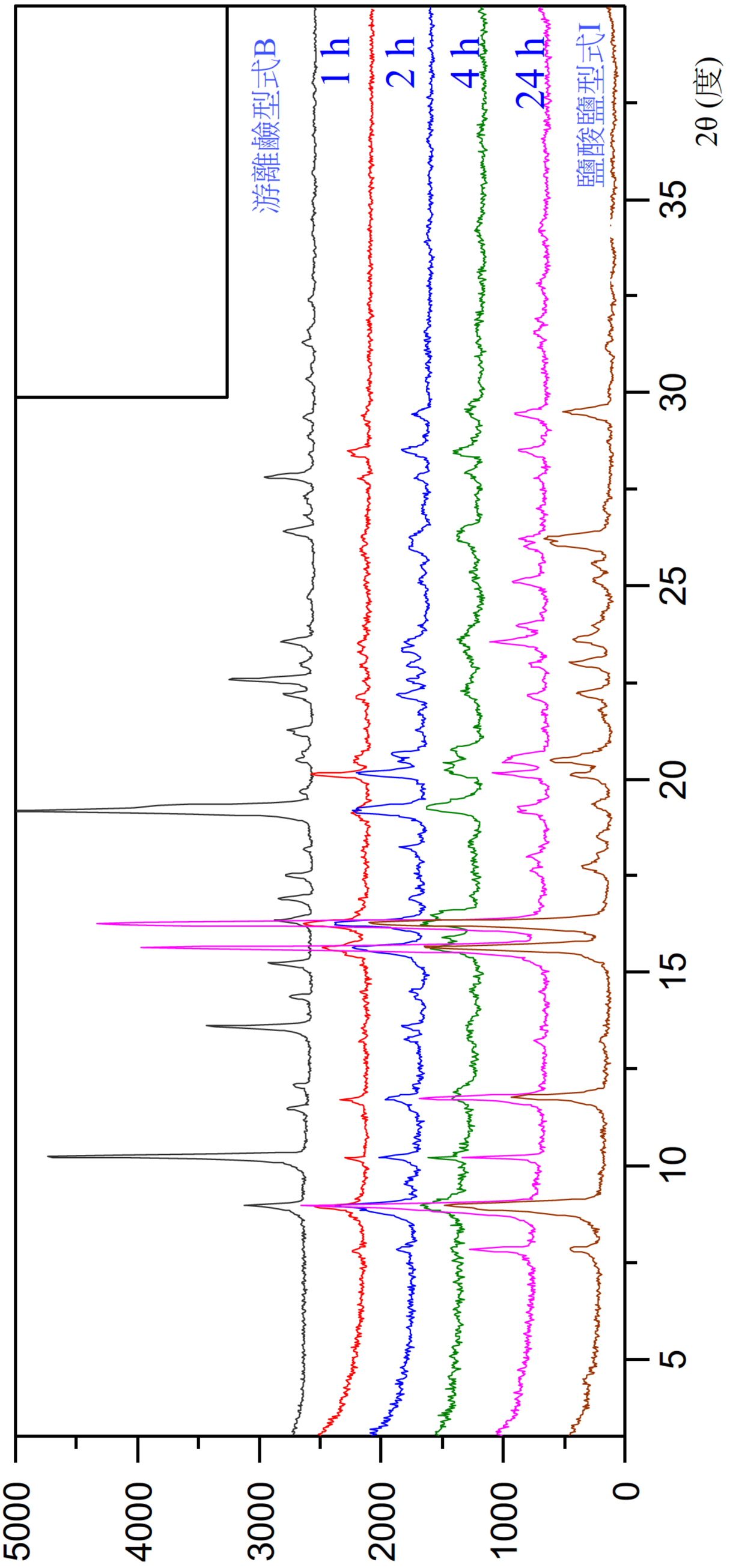
【圖73D】


強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
游離鹼型式B
1 h
2 h
4 h
24 h
鹽酸鹽型式I

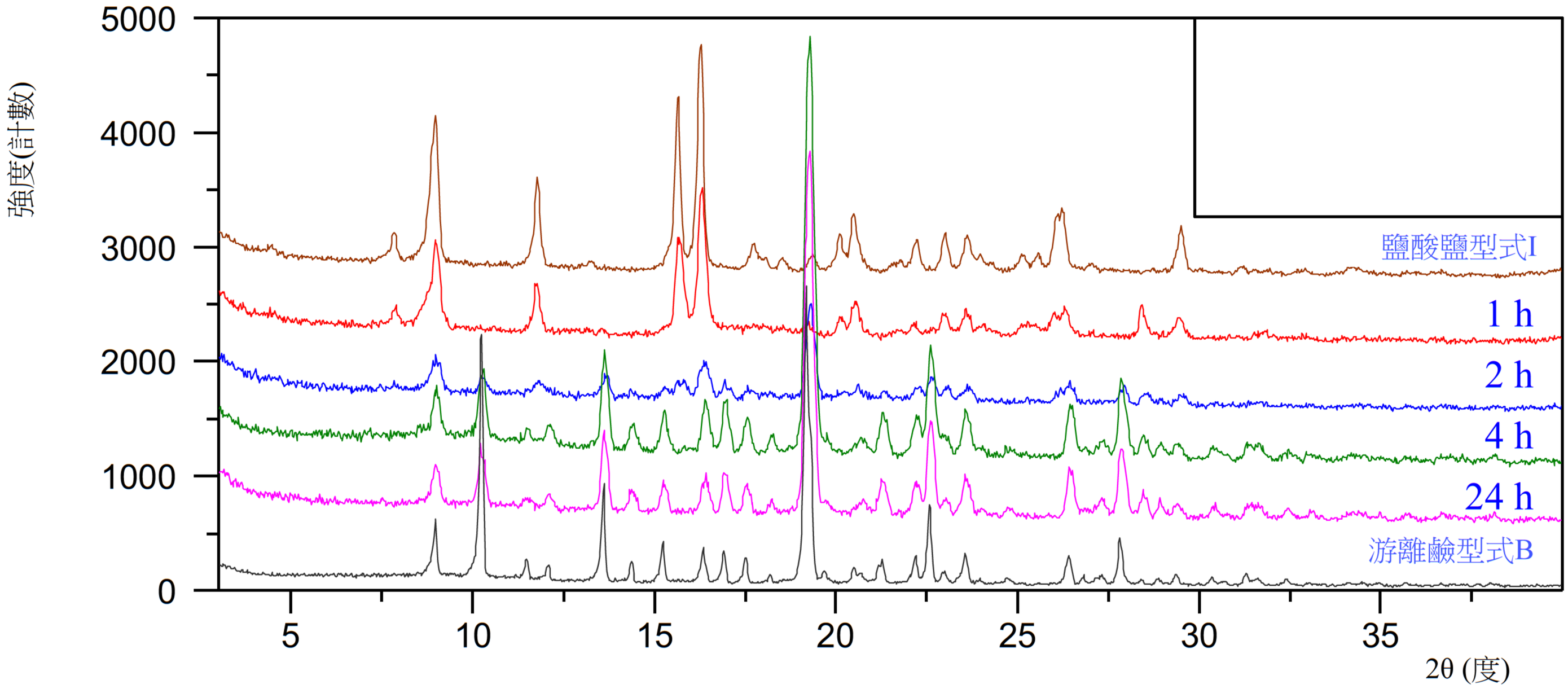
【圖74A】


強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
1 h
2 h
4 h
24 h
鹽酸鹽型式I

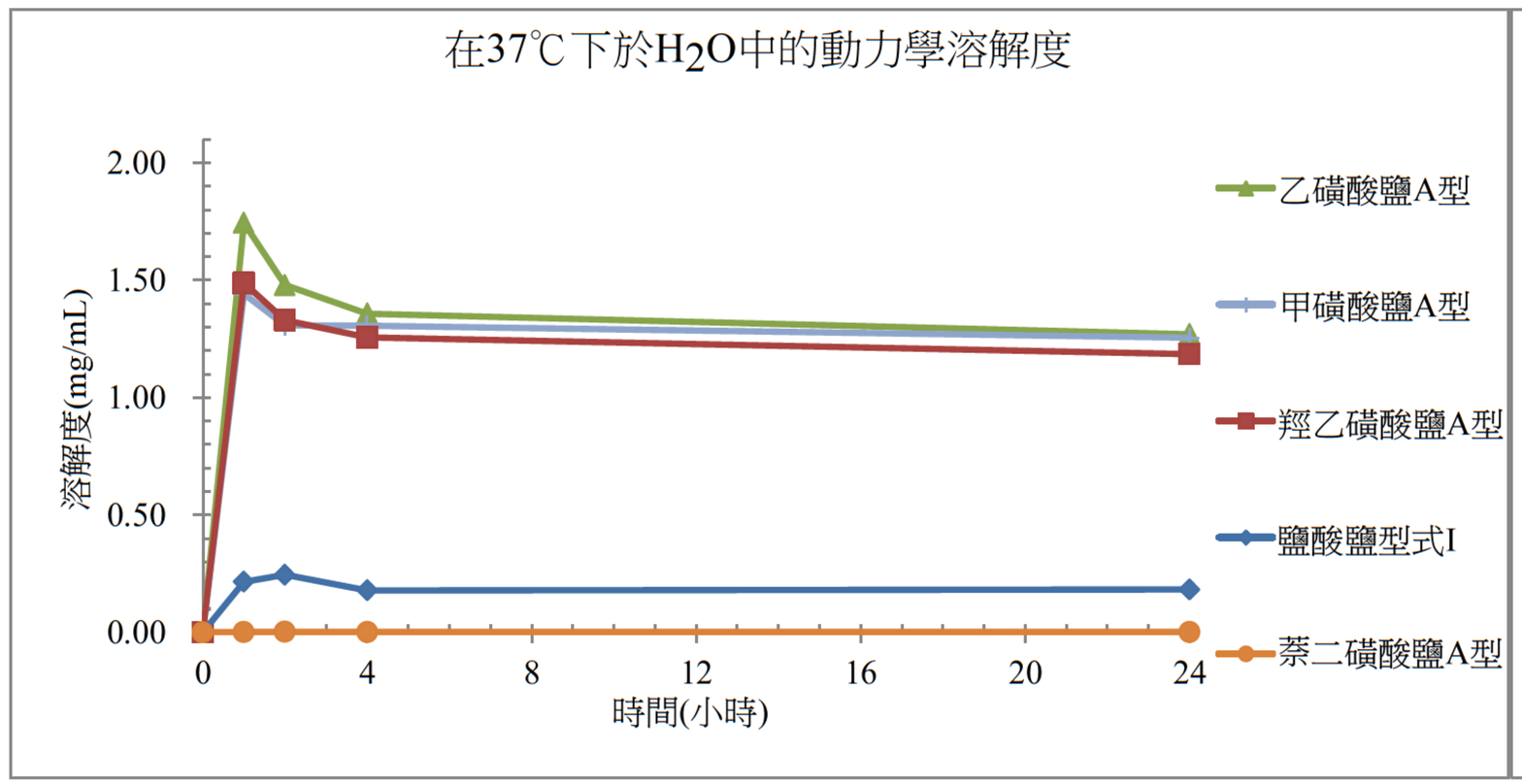
【圖74B】



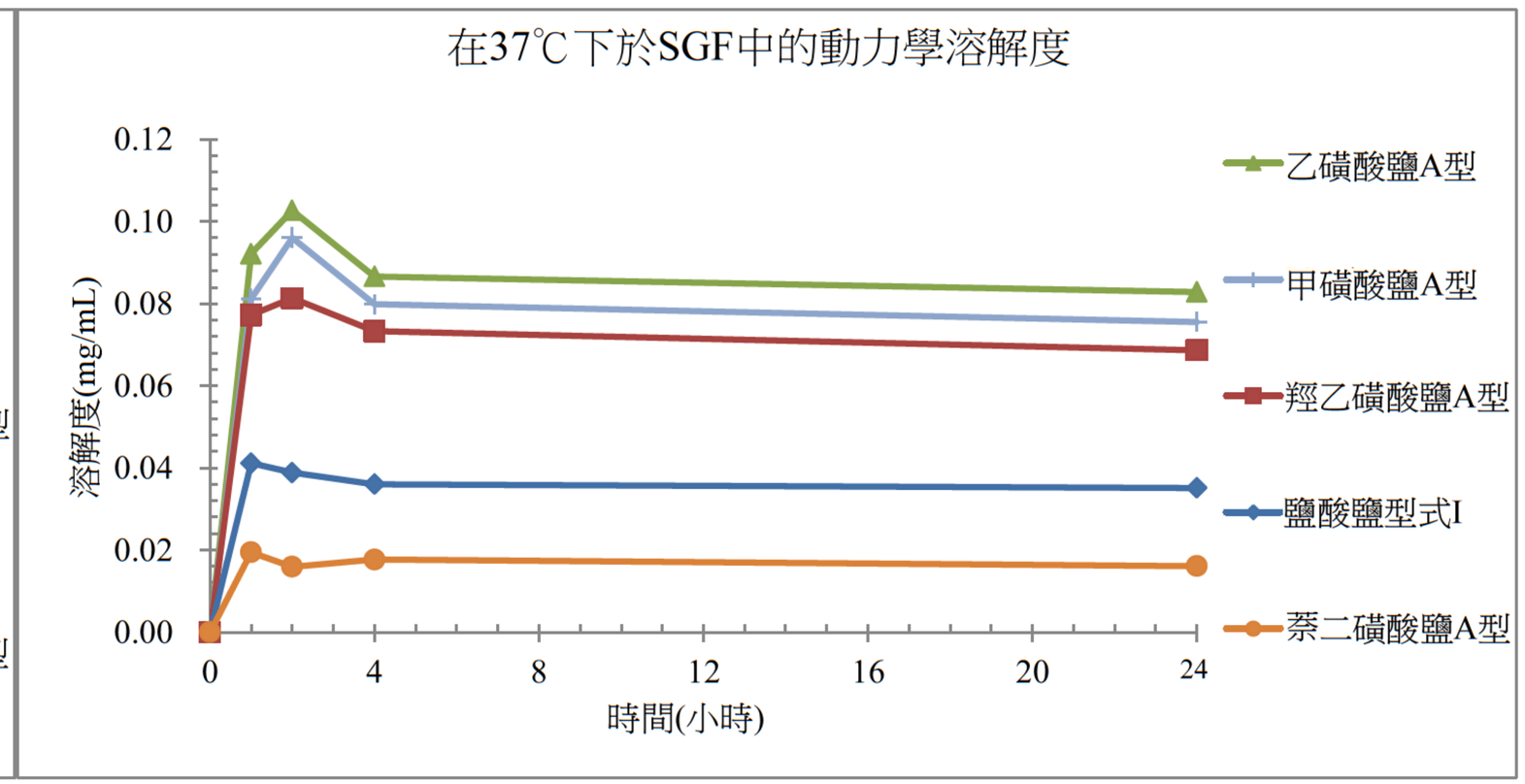
【圖74C】


強度(計數)
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (度)
鹽酸鹽型式I
1 h
2 h
4 h
24 h
游離鹼型式B

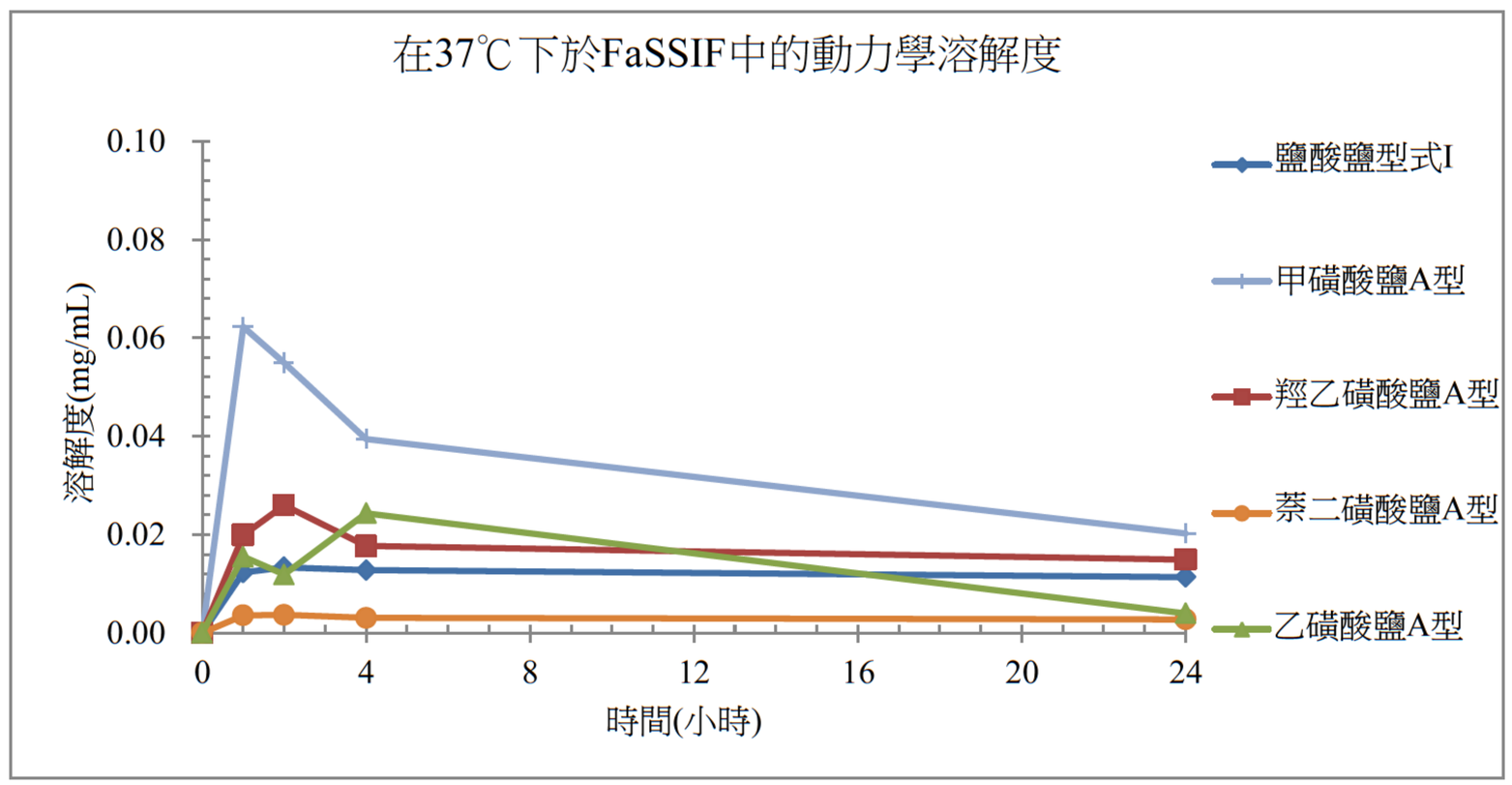
【圖74D】



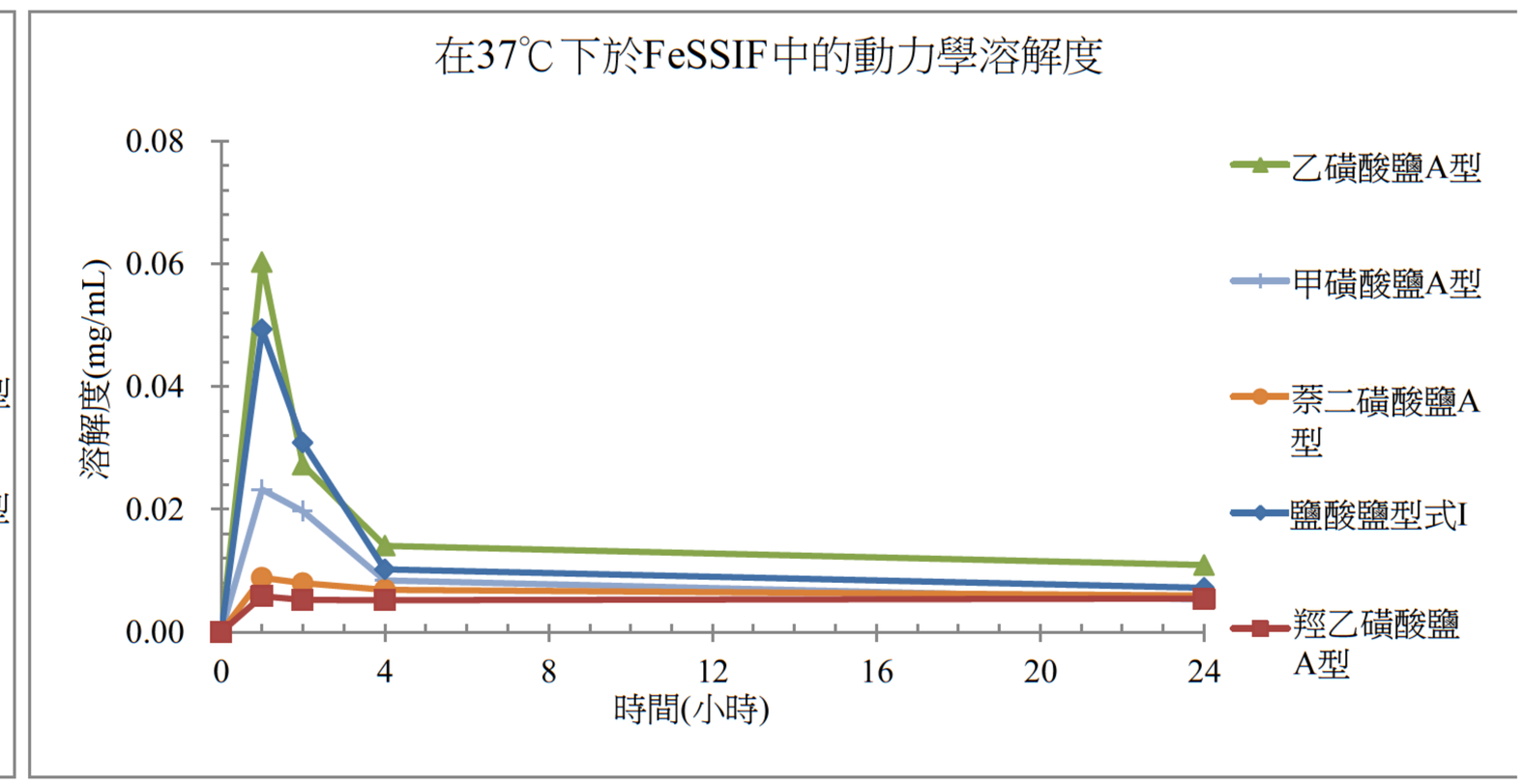
【圖75A】



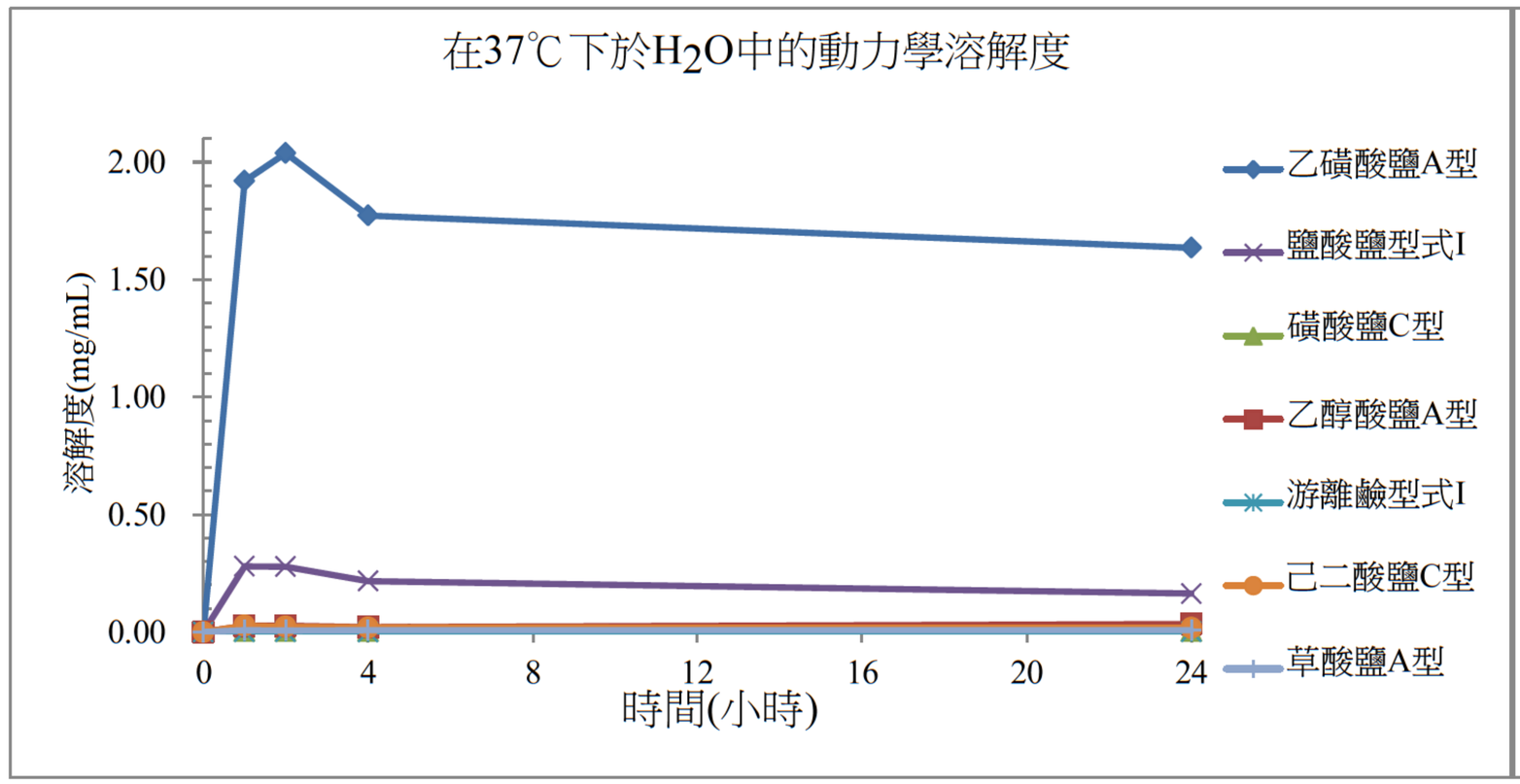
【圖75B】



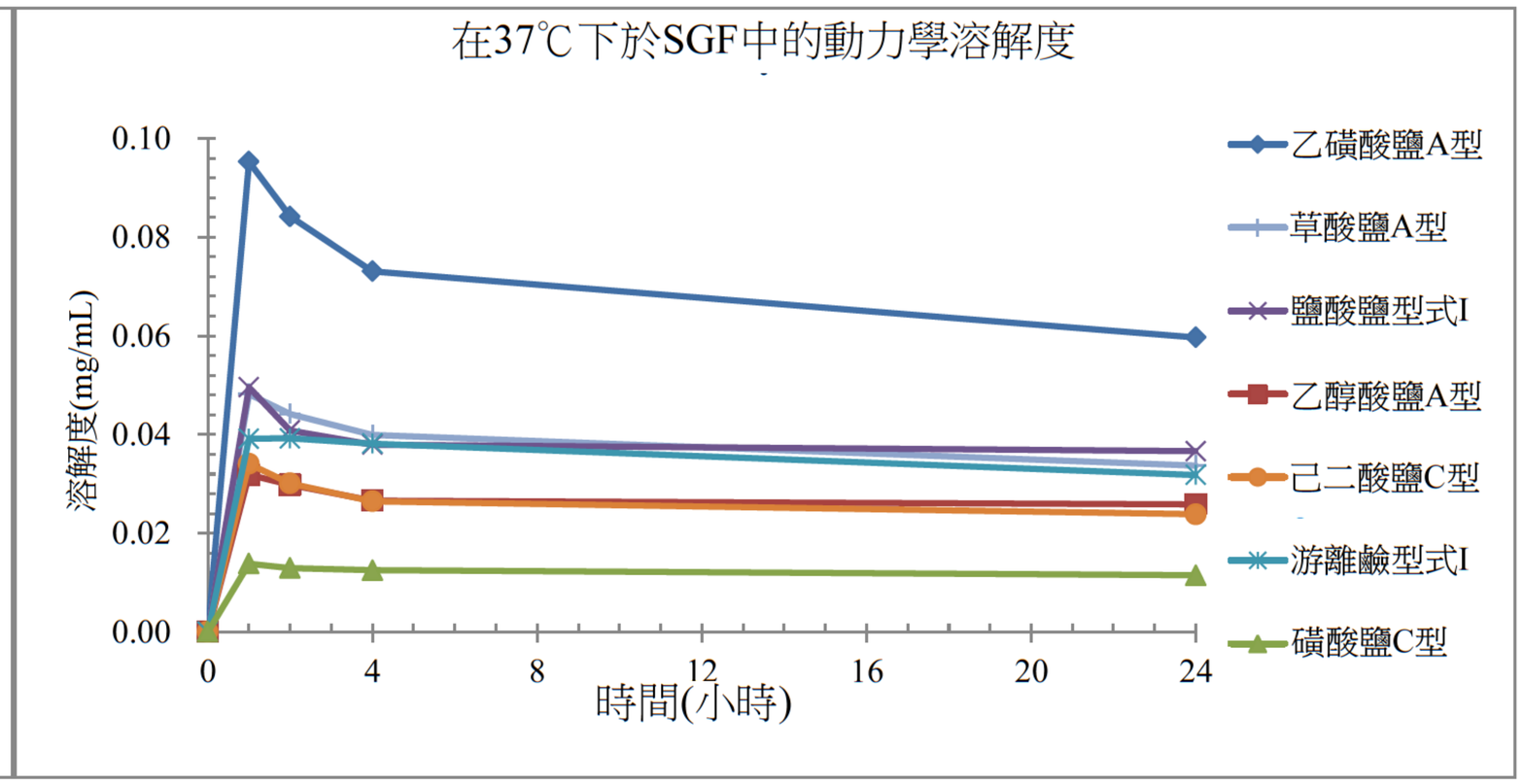
【圖75C】



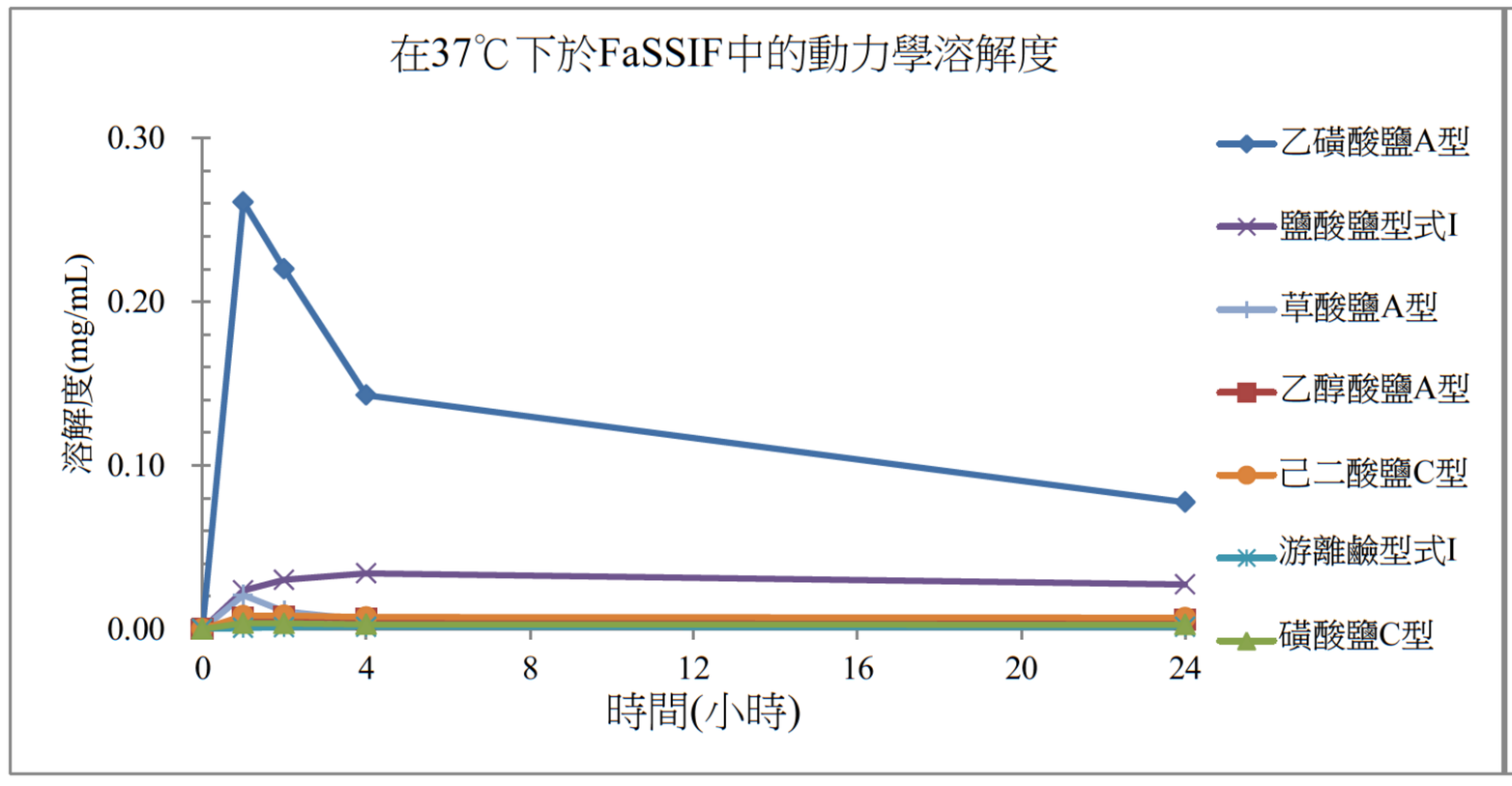
【圖75D】



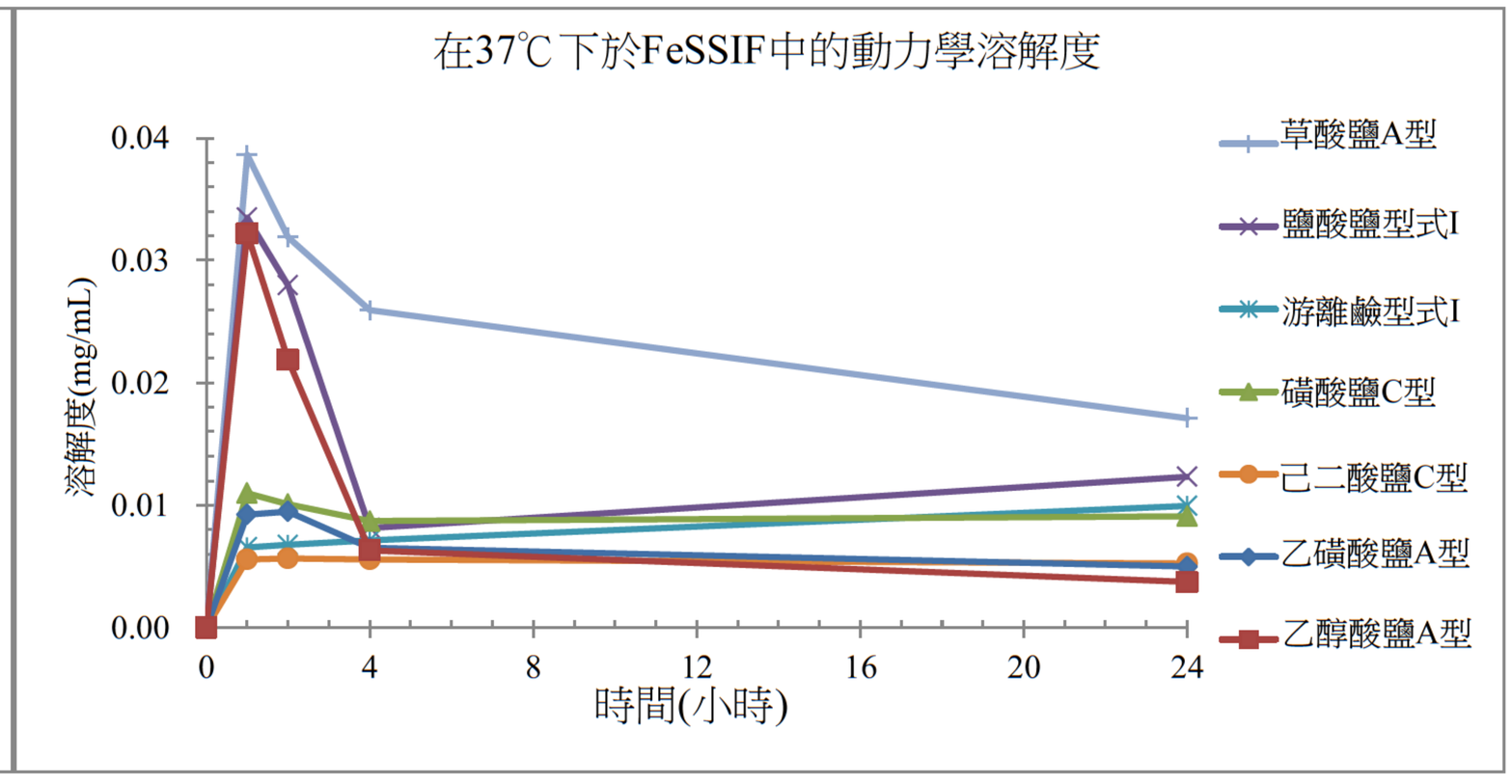
【圖76A】



【圖76B】



【圖76C】



【圖76D】