

(21)申請案號：112107594

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 02 日

(51)Int. Cl. :

C07C235/62 (2006.01)

A61K31/196 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/03/02

美國

63/315,898

(71)申請人：愛爾蘭商赫瑞森治療學愛爾蘭指定活動公司(愛爾蘭) HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：比利恩 丹尼斯 BILLEN, DENIS (US)；馬丁 班尼迪特 MARTIN, BENEDICTE (FR)；歐馬赫尼 米歇爾 O'MAHONY, MICHELLE (IE)

(74)代理人：陳長文；王淑靜

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：26 共 107 頁

(54)名稱

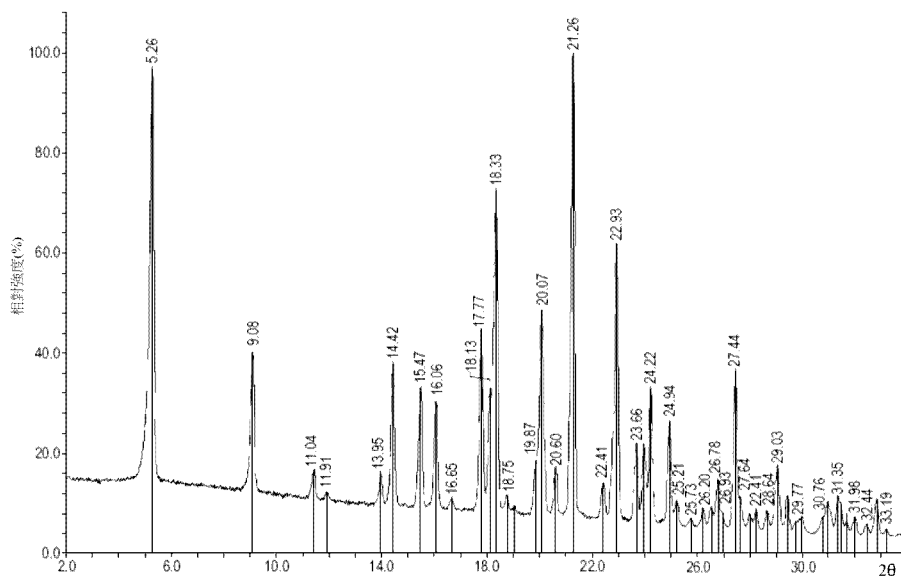
結晶 EDG-2 受體拮抗劑之製造方法

(57)摘要

本文闡述 2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸之結晶形式 1 之製造方法。

Described herein are methods of making crystalline Form 1 of 2-(4-methoxy-3-(3-methylphenethoxy)benzamido)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylic acid.

指定代表圖：

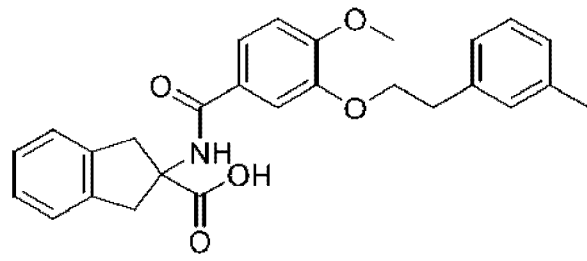


【圖1】

特徵化學式：

202346256

TW 202346256 A



化合物I

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

結晶EDG-2受體拮抗劑之製造方法

### 【英文發明名稱】

PROCESS OF MAKING A CRYSTALLINE EDG-2 RECEPTOR  
ANTAGONIST

### 【中文】

本文闡述2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸之結晶形式1之製造方法。

### 【英文】

Described herein are methods of making crystalline Form 1 of 2-(4-methoxy-3-(3-methylphenethoxy)benzamido)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylic acid.

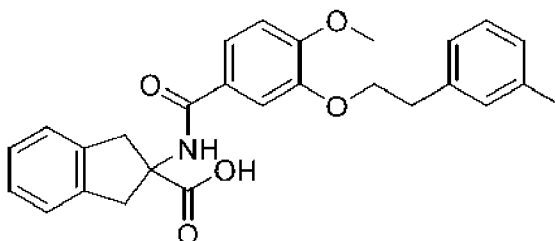
### 【指定代表圖】

圖1

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



化合物I

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

結晶EDG-2受體拮抗劑之製造方法

### 【英文發明名稱】

PROCESS OF MAKING A CRYSTALLINE EDG-2 RECEPTOR  
ANTAGONIST

### 【技術領域】

【0001】 本文闡述2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸(化合物I)之結晶形式1之製造方法。

### 【先前技術】

【0002】 化合物I係可口服利用之強效選擇性LPA<sub>1</sub>受體拮抗劑，其可用於治療如本文所闡述之各種疾病或病狀(例如纖維化疾病或病狀)。化合物I係多型物質且已鑑別出4種結晶形式。可靠地產生多型物質之單一結晶形式可能為一個挑戰。本文闡述用以產生形式1之可靠及可再現之方法。

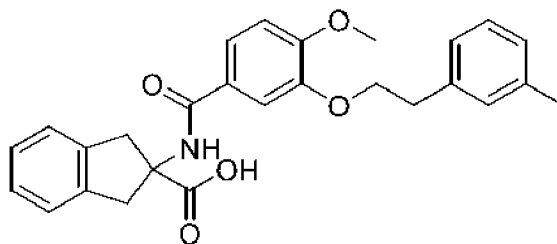
### 【發明內容】

【0003】 化合物I係正研發用於治療將受益於使用LPA<sub>1</sub>受體拮抗劑之治療之疾病或病狀(例如纖維化疾病或病狀)之多型藥物候選物。已將化合物I之結晶形式1鑑別為較佳結晶形式。在中性/酸性pH下，化合物I在大部分溶劑中高度不溶且易於劇烈及不受控地結晶為多形體混合物。先前已研發製備形式1之製程，其包括向化合物I之溶液中添加檸檬酸及形式1之晶種。先前研發之製程利用嚴格範圍之溫度及pH條件作為防止化合物I之過飽和溶液自結晶成多形體混合物的方式。用以製備形式1之嚴格範圍之反應條件為形式1之可靠產生帶來製造挑戰。因此，需要產生化合物I之結晶

形式1之改良製造製程。

【0004】本文闡述可靠產生化合物I之結晶形式1之改良方法。本文所闡述之製程無需形式1之晶種即可產生形式1。

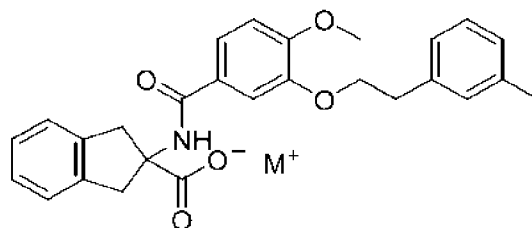
【0005】在一態樣中，本文闡述製備2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-甲酸(化合物I)之結晶形式1之製程：



化合物I

該製程包括以下步驟：

(1) 將包括於適宜溶劑中之式2化合物之混合物添加：



(式2)，

其中M<sup>+</sup>係Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或Li<sup>+</sup>；

至檸檬酸漿液中；及

(2) 藉由過濾分離化合物I之結晶形式1；

其中化合物I之結晶形式1之特徵在於具有：在 $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測。

【0006】在一些實施例中，步驟(1)之適宜溶劑係四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水或其組合。在一些實施例中，步驟(1)之適宜溶劑係甲醇及水之混合物。

【0007】 在一些實施例中，包括式2化合物之混合物係溶液。

【0008】 在一些實施例中，檸檬酸漿液包括於適宜溶劑中之檸檬酸。在一些實施例中，檸檬酸漿液包括於選自四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水或其組合之溶劑中之檸檬酸。在一些實施例中，檸檬酸漿液包括於甲醇中之檸檬酸。在一些實施例中，漿液包括相對於式2化合物之量至少1.0當量之檸檬酸。在一些實施例中，相對於式2化合物之量約1.2當量至約1.5當量之檸檬酸。在一些實施例中，漿液中之檸檬酸濃度為約0.5 M至約1.5 M。在一些實施例中，漿液中之檸檬酸濃度為約1.0 M。在一些實施例中，檸檬酸漿液在甲醇中以約1.0 M之濃度包括相對於式2化合物之量約1.32當量之檸檬酸。

【0009】 在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括多達約10% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括0%至約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括約0.5%至約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括約0.5%、約1.0%、約1.5%、約2.0%、約2.5%、約3.0%、約3.5%、約4.0%、約4.5%或約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。

【0010】 在一些實施例中，將檸檬酸漿液加熱至約40°C之溫度。

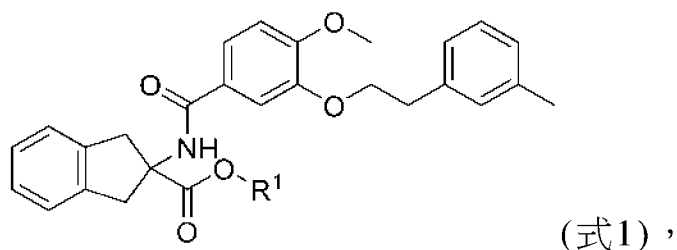
【0011】 在一些實施例中，約10分鐘至約120分鐘之時間段將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中。在一些實施例中，在將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中之後，將所得混合物維持於約40°C之溫度下約3小時。

【0012】 在一些實施例中，使用適宜溶劑進一步洗滌在步驟(2)之後

分離之化合物I之結晶形式1最多4次。在一些實施例中，用於洗滌之適宜溶劑係甲醇、水或其組合。在一些實施例中，在真空下進一步乾燥在步驟(2)之後分離之化合物I之結晶形式1。在一些實施例中，將在步驟(2)之後分離之化合物I之結晶形式1在真空及約35°C至約45°C之溫度下進一步乾燥約3小時至約36小時的時間。在一些實施例中，將在步驟(2)之後分離之化合物I之結晶形式1在真空及約40°C之溫度下進一步乾燥約16小時。

**【0013】** 在一些實施例中，該製程進一步包括冷卻步驟，其中在步驟(2)中分離化合物I之結晶形式1之前冷卻在步驟(1)之後獲得的混合物。在一些實施例中，將在步驟(1)之後獲得之混合物冷卻至約10°C。在一些實施例中，經約3小時之時間段將在步驟(1)之後獲得之混合物冷卻至約10°C。

**【0014】** 在一些實施例中，藉由在適宜溶劑中皂化式1化合物之酯部分來獲得包括式2化合物之混合物：



其中R<sup>1</sup>係甲基或乙基。

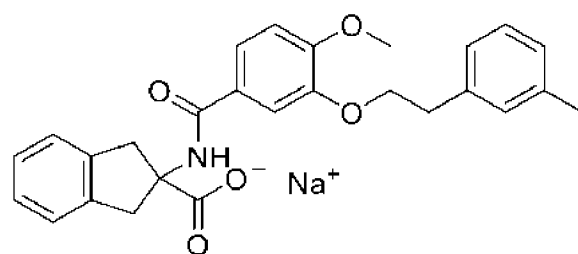
**【0015】** 在一些實施例中，用於皂化之適宜溶劑包括四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水或其組合。在一些實施例中，用於皂化之適宜溶劑包括甲醇及水之混合物。

**【0016】** 在一些實施例中，在皂化之前將式1化合物溶於適宜溶劑中以獲得溶液。在一些實施例中，適宜溶劑係四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水或其組合。在一些實施例中，適宜溶劑係甲醇。在一些實施

例中，該製程進一步包括在皂化之前將式1化合物之所獲得溶液加熱至約50°C之溫度。

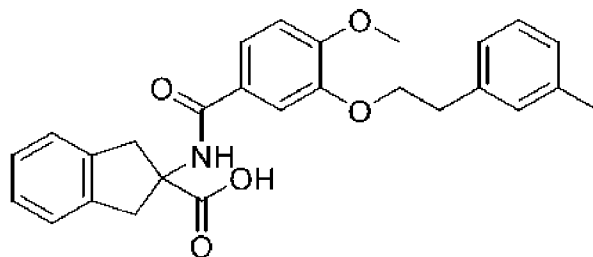
【0017】在一些實施例中，皂化包括具有式M-OH之金屬氫氧化物鹼；其中M-OH係NaOH、KOH或LiOH，且M<sup>+</sup>分別係Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或Li<sup>+</sup>。在一些實施例中，以水溶液形式添加金屬氫氧化物鹼。在一些實施例中，金屬氫氧化物鹼在水中之濃度為約0.5 M至約5.0 M。在一些實施例中，金屬氫氧化物鹼在水中之濃度為約1.0 M。在一些實施例中，皂化包括相對於式1化合物之量至少1.0當量之金屬氫氧化物鹼。在一些實施例中，皂化包括相對於式1化合物之量約1.1當量至約1.25當量之金屬氫氧化物鹼。在一些實施例中，金屬氫氧化物鹼係NaOH。在一些實施例中，皂化步驟中之溫度為約60°C。在一些實施例中，皂化步驟發生至少2小時。在一些實施例中，皂化步驟發生約2小時至約4小時。

【0018】在一些實施例中，式2化合物具有化合物2a之結構：



(化合物2a)。

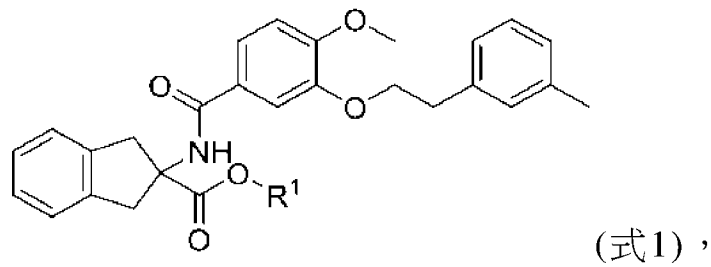
【0019】在另一態樣中，本文闡述製備2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸(化合物I)之結晶形式1之製程：



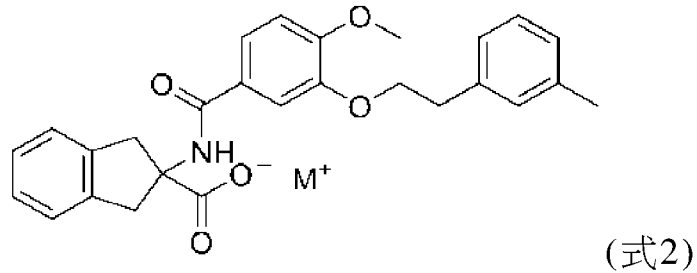
化合物I

該製程包括以下步驟：

- (1) 在適宜溶劑中皂化式1化合物之酯部分：



其中R<sup>1</sup>係甲基或乙基；從而提供包括式2化合物之反應混合物：



其中M<sup>+</sup>係適宜陽離子；

- (2) 將步驟(1)之反應混合物添加至檸檬酸漿液中；及  
 (3) 藉由過濾分離化合物I之結晶形式1；

其中化合物I之結晶形式1之特徵在於具有：在 $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測。

**【0020】** 在一些實施例中，皂化包括具有式M-OH之金屬氫氧化物鹼；其中M-OH係NaOH、KOH或LiOH，且M<sup>+</sup>分別係Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或Li<sup>+</sup>。

**【0021】** 在一些實施例中，步驟(1)中之皂化包括：

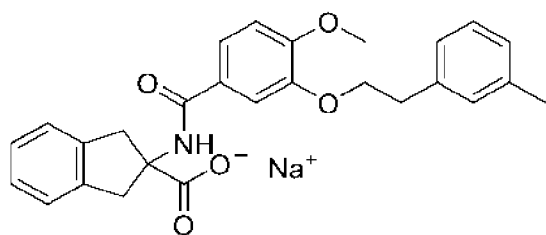
- (a) 獲得式1化合物於適宜溶劑中之溶液；  
 (b) 視情況加熱步驟(a)之溶液；及  
 (c) 將金屬氫氧化物鹼以水溶液形式添加至步驟(a)之溶液中並加熱反應混合物以獲得包括式2化合物之反應混合物。

**【0022】** 在一些實施例中，步驟(a)之適宜溶劑係甲醇；且將步驟(a)

之溶液加熱至約50°C。

【0023】在一些實施例中，步驟(c)中金屬氫氧化物鹼在水中之濃度為約1.0 M；且相對於式1化合物之量在步驟(c)中使用約1.1當量至約1.25當量之金屬氫氧化物鹼。在一些實施例中，將步驟(c)中之反應混合物加熱至約60°C並保持約2小時至約4小時。

【0024】在一些實施例中，步驟(c)中之金屬氫氧化物鹼係NaOH；且式2化合物具有化合物2a之結構：

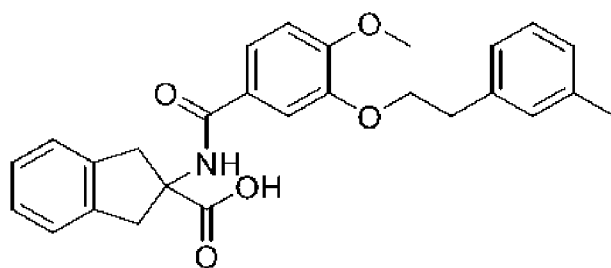


(化合物2a)。

【0025】在一些實施例中，檸檬酸漿液在甲醇中包括相對於式1化合物之量約1.2當量至約1.5當量之檸檬酸。在一些實施例中，漿液中之檸檬酸濃度為約0.5 M至約1.5 M。在一些實施例中，漿液中之檸檬酸濃度為約1.0 M。在一些實施例中，檸檬酸漿液在甲醇中以約1.0 M之濃度包括相對於式1化合物之量約1.32當量之檸檬酸。在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括多達約10% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括約0.5%、約1.0%、約1.5%、約2.0%、約2.5%、約3.0%、約3.5%、約4.0%、約4.5%或約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。在一些實施例中，經約10分鐘至約120分鐘之時間段將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中。在一些實施例中，在將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中之後，將所得混合物維持於約40°C之溫度下約3小時。

【0026】在另一態樣中，本文闡述製備2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙

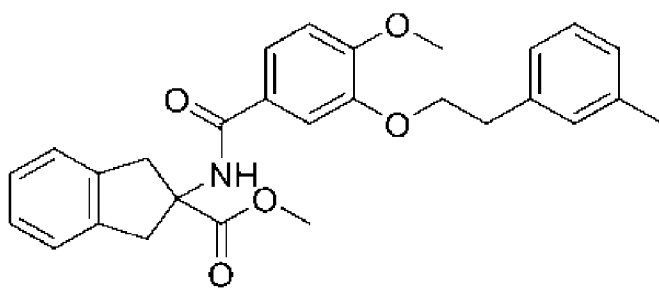
氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸(化合物I)之結晶形式1之製程：



化合物I

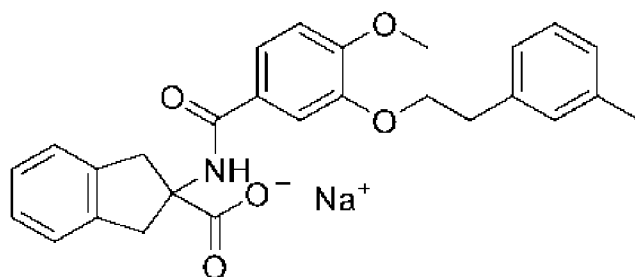
該製程包括以下步驟：

(1) 使用NaOH在適宜溶劑中皂化化合物2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸甲酯(化合物1a)之酯部分：



(化合物1a)。

以提供包括2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸鈉(化合物2a)之反應混合物：



(化合物2a)；

- (2) 將步驟(1)之反應混合物添加至檸檬酸漿液中；及
- (3) 藉由過濾分離化合物I之結晶形式1；

其中化合物I之結晶形式1之特徵在於具有：在 $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu ( $K\alpha$ )輻射所量測。

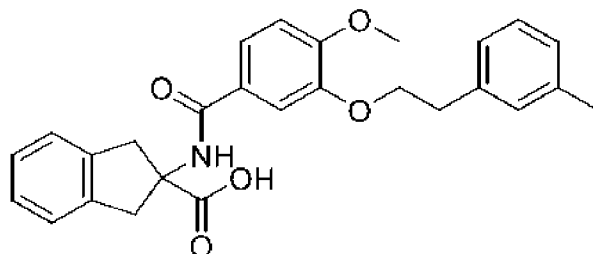
【0027】 在一些實施例中，步驟(1)之皂化包括：

- a. 獲得化合物1a於甲醇中之溶液並加熱至約50°C之溫度；
- b. 以約1.0 M水溶液形式將相對於化合物1a約1.1當量至約1.25當量之NaOH添加至步驟(a)中之溶液中以獲得反應混合物；及
- c. 將步驟(b)之反應混合物加熱至約60°C並保持約2小時至約4小時。

【0028】 在一些實施例中，檸檬酸漿液在甲醇中包括相對於式1化合物之量約1.2當量至約1.5當量之檸檬酸；漿液中之檸檬酸濃度為約1.0 M；且檸檬酸漿液包括0%至約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。在一些實施例中，將檸檬酸漿液加熱至約40°C之溫度；經約10分鐘至約120分鐘之時間段將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中；且將所得混合物維持於約40°C之溫度下約3小時。

【0029】 在一些實施例中，使用甲醇及水之混合物將在步驟(3)之後分離之化合物I之結晶形式1進一步洗滌兩次，隨後使用甲醇洗滌兩次，且在真空及約35°C至約45°C之溫度下進一步乾燥約3小時至約36小時之時間。

【0030】 在另一態樣中，本文闡述2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-甲酸(化合物I)之結晶形式1：



化合物I

，其係藉由本文所闡述之製程所製備。在一些實施例中，化合物I之

結晶形式1之特徵在於具有：在 $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu ( $K\alpha$ )輻射所量測。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1實質上不含化合物I之結晶形式2。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1包括小於1% w/w之化合物I之結晶形式2。

【0031】在一些實施例中，本文亦闡述包括本文所製備化合物I之結晶形式1及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物經調配以藉由經口投與來投與哺乳動物。在一些實施例中，醫藥組合物經調配以藉由經口投與以錠劑、丸劑、膠囊、懸浮液或溶液之形式來投與哺乳動物。在一些實施例中，醫藥組合物係呈固體形式醫藥組合物之形式。在一些實施例中，醫藥組合物係呈錠劑、丸劑或膠囊之形式。

【0032】自下列詳細說明可明瞭本文所闡述之化合物、方法及組合物之其他目標、特徵及優點。然而，應理解，儘管詳細說明及具體實例指示具體實施例，但僅以闡釋方式給出，此乃因熟習此項技術者自此詳細說明將明瞭在本發明之精神及範圍內之各種變化及修改。

#### 【圖式簡單說明】

【0033】圖1展示形式1之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0034】圖2展示形式1之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0035】圖3展示形式1之熱重分析(TGA)圖案。

【0036】圖4展示形式1之固態 $^{13}\text{C}$ NMR光譜。

【0037】圖5展示形式2之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0038】圖6展示形式2之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0039】圖7展示形式2之固態<sup>13</sup>碳NMR光譜。

【0040】圖8展示形式3之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0041】圖9展示形式3之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0042】圖10展示形式3之固態<sup>13</sup>碳NMR光譜。

【0043】圖11展示形式4之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0044】圖12展示形式4之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0045】圖13展示形式1、2、3及4之傅立葉轉變IR光譜術(Fourier Transform IR Spectroscopy, FTIR)圖案疊加。

【0046】圖14展示非晶形式之固態<sup>13</sup>碳NMR光譜。

【0047】圖15展示使用Malvern Panalytical Empyrean繞射儀獲得之形式1之XRPD圖案。

【0048】圖16展示使用Malvern Panalytical Empyrean繞射儀獲得之形式2之XRPD圖案。

【0049】圖17展示使用Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072繞射儀獲得之形式1之XRPD圖案。

【0050】圖18展示使用Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072繞射儀獲得之形式2之XRPD圖案。

【0051】圖19展示使用Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072繞射儀獲得之形式1 (上XRPD)形式2 (下XRPD)之XRPD圖案之疊加。

【0052】圖20展示使用PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀獲得之形式1之XRPD圖案。

【0053】圖21展示使用PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀獲得之形式2之XRPD圖案。

【0054】圖22展示形式1 (上XRPD)及2 (下XRPD)之XRPD圖案之對比，其突出顯示了用於量化形式1中之形式2之形式2峰。

【0055】圖23展示用於研發XRPD邊界測試之校準標準之XRPD疊加，該XRPD邊界測試用於確定形式1藥物物質中之形式2。

【0056】圖24展示用於研發XRPD邊界測試之校準曲線，該XRPD邊界測試用於確定形式1藥物物質中之形式2。

【0057】圖25展示形式1之拉曼光譜(Raman spectrum)。

【0058】圖26展示形式2之拉曼光譜。

#### 【實施方式】

##### 交叉參考

【0059】本申請案主張2022年3月2日提出申請之美國臨時申請案第63/315,898號之權益，該申請案之全部內容以引用方式併入本文中。

【0060】2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸(化合物I)係強效及選擇性之LPA<sub>1</sub>受體拮抗劑。LPA<sub>1</sub>受體由溶血磷脂酸(LPA)活化。LPA<sub>1</sub>受體拮抗劑可用於治療異常LPA信號傳導發揮作用之疾病或病狀，例如動脈粥樣硬化、心肌梗塞及心臟衰竭。

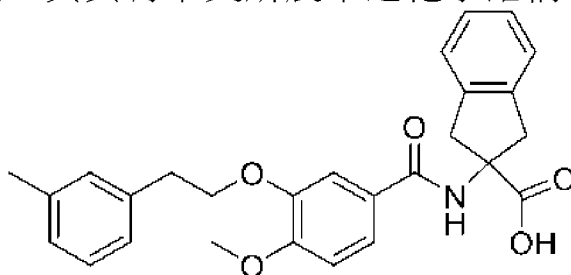
##### 化合物I

【0061】化合物I係可口服利用之強效選擇性LPA<sub>1</sub>受體拮抗劑，其可用於治療如本文所闡述之各種疾病或病狀(例如纖維化疾病或病狀)。在皮膚纖維化之小鼠模型中，化合物I在活體內逆轉真皮增厚，且顯著抑制肌纖維母細胞分化並減小膠原含量。機制研究展示，可經由抑制Wnt信號傳導路徑來部分地介導LPA<sub>1</sub>阻斷之抗纖維化效應。在臨床環境中，化合物I在瀰漫性皮膚全身性硬化症SSc (dcSSc)患者中充分耐受，顯示靶銜接，

並改良結果指標(Y. Allamore等人, *Arthritis & Rheumatology*, 第70卷, 第10期, 2018年10月, pp 1634-1643)。

【0062】 先前已闡述化合物I之製備及應用(參見WO 2009/135590、US 8,362,073、US 8,445,530、US 8,802,720、US 9,328,071, 其中之每一者之全部內容以引用方式併入本文中)。先前已闡述化合物I之結晶形式1之製備(參見國際專利申請案第PCT/IB2021/000594號及美國專利申請案第17/463,369號, 其中之每一者之全部內容以引用方式併入本文中)。

【0063】 化合物I係指2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苄氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸, 其具有下文所展示之化學結構:



化合物I

【0064】 在本文所提供之一些實施例中, 化合物I係結晶的。

【0065】 在本文所提供之一些實施例中, 化合物I係單一結晶形式。在本文所提供之一些實施例中, 化合物I係實質上不含任何其他結晶形式之單一結晶形式。在一些實施例中, 結晶固體形式係單一固態形式, 例如結晶形式1。在一些實施例中, 「實質上不含」意指在結晶形式1之試樣中具有小於約10% w/w、小於約9% w/w、小於約8% w/w、小於約7% w/w、小於約6% w/w、小於約5% w/w、小於約4% w/w、小於約3% w/w、小於約2.5% w/w、小於約2% w/w、小於約1.5% w/w、小於約1% w/w、小於約0.75% w/w、小於約0.50% w/w、小於約0.25% w/w、小於約0.10% w/w或小於約0.05% w/w之任何其他結晶形式(例如形式2)。在一

些實施例中，「實質上不含」意指不可檢測之量(例如藉由XRPD分析)。

【0066】在一些實施例中，藉由X射線粉末繞射(XRPD)測定固體形式之結晶度。在一些實施例中，藉由固態NMR測定固體形式之結晶度。在一些實施例中，藉由傅立葉轉變IR光譜術(FTIR)測定固體形式之結晶度。

### 化合物I之結晶形式1

【0067】在一態樣中，本文提供化合物I之結晶形式1。一些實施例提供包括化合物I之結晶形式1之組合物。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有：

- 與圖1中所展示實質上相同之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測；
- 具有 $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 處之峰X射線粉末繞射(XRPD)圖案(使用Cu (K $\alpha$ )輻射獲得)，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測；
- 具有約 $1,739.6 \text{ cm}^{-1}$ 處之峰之傅立葉轉變IR光譜術(FTIR)圖案；
- 在293 K下實質上等於下列各項之晶胞參數：

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| 晶系                         | 三斜          |
| 空間群                        | P-1；Z=2     |
| a (Å)                      | 6.521(6)    |
| b (Å)                      | 10.548(9)   |
| c (Å)                      | 17.453(15)  |
| $\alpha$ (°)               | 104.080(16) |
| $\beta$ (°)                | 92.430(16)  |
| $\gamma$ (°)               | 101.081(17) |
| V (Å <sup>3</sup> )        | 1137.6(17)  |
| 計算密度(Mg / m <sup>3</sup> ) | 1.301       |
| 獨特反射數                      | 4753        |

- 與圖4中所展示實質上相同之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜；
- 特徵在於23.35、124.43、126.78、127.42及136.47 ppm處之共振( $\delta_c$ )之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜；或
- 其組合。

【0068】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有在 $5.2 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 處具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu ( $K\alpha$ )輻射所量測。

【0069】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有在 $5.2 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 處具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu ( $K\alpha$ )輻射所量測；及具有約 $1739.6 \text{ cm}^{-1}$ 處之峰之傅立葉轉變IR光譜術(FTIR)圖案。

【0070】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有在 $5.2 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 處具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu ( $K\alpha$ )輻射所量測；及具有以下三個吸熱事件之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖：約 $198.5^\circ\text{C}$ 處之開始點及約 $200.4^\circ\text{C}$ 處之峰；約 $204.8^\circ\text{C}$ 處之開始點及約 $205.8^\circ\text{C}$ 處之峰；及約 $213.9^\circ\text{C}$ 處之開始點及約 $216.3^\circ\text{C}$ 處之峰。

【0071】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有在 $5.2 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 處具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu ( $K\alpha$ )輻射所量測；及特徵在於約23.35 ppm、約124.43 ppm、約126.78 ppm、約127.42 ppm及約136.47 ppm處之共振( $\delta_c$ )之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜。

【0072】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有在 $5.2 \pm 0.2^\circ$

2 $\theta$ 、9.0  $\pm$ 0.2° 2 $\theta$ 、14.4  $\pm$ 0.2° 2 $\theta$ 及17.7  $\pm$ 0.2° 2 $\theta$ 處具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測；及特徵在於約23.35 ppm、約124.43 ppm、約126.78 ppm、約127.42 ppm及約136.47 ppm處之共振( $\delta$ c)之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜；及具有以下三個吸熱事件之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖：約198.5°C處之開始點及約200.4°C處之峰；約204.8°C處之開始點及約205.8°C處之峰；及約213.9°C處之開始點及約216.3°C處之峰。

【0073】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有與圖1中所展示實質上相同之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測。

【0074】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有與圖1中所展示實質上相同之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測；及與圖2中所展示實質上相同之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0075】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有與圖1中所展示實質上相同之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測；及具有約1739.6 cm<sup>-1</sup>處之峰之傅立葉轉變IR光譜術(FTIR)圖案。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有與圖1中所展示實質上相同之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測；及具有約1739.6 cm<sup>-1</sup>處之峰之傅立葉轉變IR光譜術(FTIR)圖案；及與圖2中所展示實質上相同之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0076】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有與圖1中所展示實質上相同之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測；及與圖4中所展示實質上相同之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有與圖1中所展示實質上相同之X射線

粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測；及與圖4中所展示實質上相同之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜；及與圖2中所展示實質上相同之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0077】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1在293 K下具有實質上等於下列各項之晶胞參數：

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| 晶系                         | 三斜          |
| 空間群                        | P-1；Z=2     |
| a (Å)                      | 6.521(6)    |
| b (Å)                      | 10.548(9)   |
| c (Å)                      | 17.453(15)  |
| $\alpha$ (°)               | 104.080(16) |
| $\beta$ (°)                | 92.430(16)  |
| $\gamma$ (°)               | 101.081(17) |
| V (Å <sup>3</sup> )        | 1137.6(17)  |
| 計算密度(Mg / m <sup>3</sup> ) | 1.301       |
| 獨特反射數                      | 4753        |

【0078】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有與圖4中所展示實質上相同之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有與圖4中所展示實質上相同之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜；及具有約1739.6 cm<sup>-1</sup>處之峰之傅立葉轉變IR光譜術(FTIR)圖案。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有與圖4中所展示實質上相同之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜；及與圖2中所展示實質上相同之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0079】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有特徵在於約23.35 ppm、約124.43 ppm、約126.78 ppm、約127.42 ppm及約136.47 ppm處之共振( $\delta_c$ )之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜。

【0080】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有特徵在於約23.35 ppm、約124.43 ppm、約126.78 ppm、約127.42 ppm及約

136.47 ppm處之共振( $\delta_c$ )之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜；及與圖2中所展示實質上相同之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0081】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有特徵在於約23.35 ppm、約124.43 ppm、約126.78 ppm、約127.42 ppm及約136.47 ppm處之共振( $\delta_c$ )之固態<sup>13</sup>碳核磁共振(ssNMR)光譜；及具有約1739.6 cm<sup>-1</sup>處之峰之傅立葉轉變IR光譜術(FTIR)圖案。

【0082】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有在約1739.6 cm<sup>-1</sup>處具有峰之傅立葉轉變IR光譜術(FTIR)圖案。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有在約1739.6 cm<sup>-1</sup>處具有峰之傅立葉轉變IR光譜術(FTIR)圖案；及與圖2中所展示實質上相同之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

【0083】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有在約1739.6 cm<sup>-1</sup>處具有峰之傅立葉轉變IR光譜術(FTIR)圖案；及具有以下三個吸熱事件之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖：約198.5°C處之開始點及約200.4°C處之峰；約204.8°C處之開始點及約205.8°C處之峰；及約213.9°C處之開始點及約216.3°C處之峰。

【0084】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有與圖2中所展示實質上相同之DSC溫度記錄圖。在一些實施例中，結晶形式1具有具有以下一或多個吸熱事件之DSC溫度記錄圖：約198.5°C處之開始點及約200.4°C處之峰；約204.8°C處之開始點及約205.8°C處之峰；及/或約213.9°C處之開始點及約216.3°C處之峰。在一些實施例中，結晶形式1具有具有以下三個吸熱事件之DSC溫度記錄圖：約198.5°C處之開始點及約200.4°C處之峰；約204.8°C處之開始點及約205.8°C處之峰；及約213.9°C

處之開始點及約216.3°C處之峰。

【0085】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有與圖3中所展示實質上相同之TGA圖案。在一些實施例中，結晶形式1具有自約287.9°C至約298.9°C具有15.4% w/w損失之TGA圖案。在一些實施例中，結晶形式1具有在高達200°C時重量損失小於1%之TGA圖案。

【0086】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1在0與95%相對濕度(RH)之間並無可逆吸水率(約-0.1% w/w)。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1在0與95%相對濕度(RH)之間並無可逆吸水率。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1在0與95%相對濕度(RH)之間具有< 1% w/w之可逆吸水率。在一些實施例中，化合物I之結晶形式1在0與95%相對濕度(RH)之間具有約-0.1% w/w之可逆吸水率。

【0087】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有在約1739.6  $\text{cm}^{-1}$ 處具有峰之FTIR光譜。

【0088】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1在儲存於75% RH及80°C下7天之後具有不變之FTIR。

【0089】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1具有與圖4中所展示實質上相同之ssNMR光譜。在一些實施例中，結晶形式1具有特徵在於23.35、124.43、126.78、127.42及136.47 ppm處之共振( $\delta_c$ )之ssNMR光譜。在一些實施例中，結晶形式1具有特徵進一步在於54.41、65.40、138.94、142.61、148.68、152.19及174.59 ppm處之共振( $\delta_c$ )之ssNMR光譜。在一些實施例中，結晶形式1具有特徵在於23.35、36.40、44.12、45.70、54.41、65.40、71.58、110.97、114.45、121.00、124.43、126.78、127.42、131.27、136.47、138.94、142.61、148.68、152.19、

172.07及174.59 ppm處之共振( $\delta_c$ )之ssNMR光譜。

〔0090〕 在一些實施例中，當在60°C或以上之溫度下於溶劑中製成漿液時，化合物I之結晶形式1轉化至結晶形式2。在一些實施例中，當在60°C或70°C之溫度下於MOCK或1-戊醇中製成漿液時，結晶形式1轉化為結晶形式2。在一些實施例中，藉由DSC測定形式轉化。

〔0091〕 在一些實施例中，化合物I之結晶形式1係無水的。

化合物I之結晶形式1之製備

〔0092〕 本文揭示合成化合物I之結晶形式1之方法，如反應圖1中所概述。

反應圖1：化合物I之結晶形式1之製備



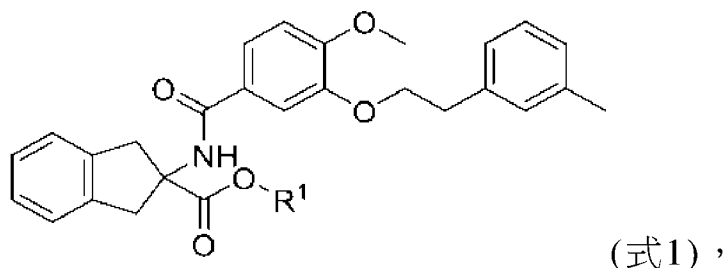
其中R<sup>1</sup>係甲基或乙基，且M<sup>+</sup>係適宜陽離子。

〔0093〕 簡言之，式1化合物發生皂化反應以產生式2化合物。藉由將化合物添加至檸檬酸中以提供化合物I來酸化式2化合物，該化合物I係以化合物1之結晶形式1自反應容器直接分離。

步驟(1)：式2化合物之合成(皂化)

〔0094〕 在一些實施例中，式1化合物之酯部分在適宜溶劑中發生皂化反應以產生式2化合物。

【0095】在一些實施例中，藉由在適宜溶劑中皂化式1化合物之酯部分來獲得式2化合物：



其中R<sup>1</sup>係甲基或乙基。

【0096】在一些實施例中，用於皂化反應之適宜溶劑係四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水或其組合。在一些實施例中，適宜溶劑係甲醇及水之混合物。

【0097】在一些實施例中，在皂化之前將式1化合物溶於適宜溶劑中以獲得溶液。在一些實施例中，適宜溶劑係四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水或其組合。在一些實施例中，適宜溶劑係甲醇、乙醇、水或其組合。在一些實施例中，適宜溶劑係甲醇。在一些實施例中，適宜溶劑係乙醇。在一些實施例中，在皂化之前加熱式1化合物之所獲得溶液。在一些實施例中，在皂化之前將式1化合物之所獲得溶液加熱至約50°C之溫度。在一些實施例中，「約50°C」意指45°C至55°C。在一些實施例中，「約50°C」意指47°C至53°C。在一些實施例中，在皂化之前將式1化合物之所獲得溶液加熱至47°C至53°C之溫度。

【0098】在一些實施例中，皂化包括金屬氫氧化物鹼。在一些實施例中，皂化包括具有式M-OH之金屬氫氧化物鹼；其中M-OH係NaOH、KOH或LiOH，且M<sup>+</sup>分別係Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或Li<sup>+</sup>。在一些實施例中，皂化包括具有式M-OH之金屬氫氧化物鹼；其中M-OH係NaOH，且M<sup>+</sup>係Na<sup>+</sup>。在一些實施例中，皂化包括具有式M-OH之金屬氫氧化物鹼；其中M-OH係

KOH，且 $M^+$ 係 $K^+$ 。在一些實施例中，皂化包括具有式 $M-OH$ 之金屬氫氧化物鹼；其中 $M-OH$ 係 $LiOH$ ，且 $M^+$ 係 $Li^+$ 。

**【0099】** 在一些實施例中，皂化包括相對於式1化合物之量至少1.0當量之金屬氫氧化物鹼。在一些實施例中，皂化包括相對於式1化合物之量約1.1當量至約1.25當量之金屬氫氧化物鹼。在一些實施例中，皂化包括相對於式1化合物之量約1.0、約1.05、約1.1、約1.15、約1.2、約1.25或約1.3當量之金屬氫氧化物鹼。在一些實施例中，皂化包括相對於式1化合物之量約1.15、約1.16、約1.17、約1.18、約1.19、約1.20、約1.21、約1.22、約1.23、約1.24或約1.25當量之金屬氫氧化物鹼。

**【0100】** 在一些實施例中，以水溶液形式將金屬氫氧化物鹼添加至化合物1之溶液中。在一些實施例中，金屬氫氧化物鹼之水溶液之濃度為約0.5 M至約5.0 M。在一些實施例中，以水溶液形式來添加金屬氫氧化物鹼。在一些實施例中，金屬氫氧化物鹼之水溶液之濃度為約0.5 M至約1.5 M。在一些實施例中，金屬氫氧化物鹼之水溶液之濃度為約0.1 M、約0.5 M、約1.0 M、約2.0 M或約5.0 M。在一些實施例中，金屬氫氧化物鹼之水溶液之濃度為約1.0 M。在一些實施例中，金屬氫氧化物鹼之水溶液之濃度為1.0 M。

**【0101】** 在一些實施例中，在金屬氫氧化物鹼之整個添加過程中維持反應溫度。在一些實施例中，在金屬氫氧化物鹼之整個添加過程中將反應溫度維持於約 $50^{\circ}C$ 。在一些實施例中，「約 $50^{\circ}C$ 」意指 $45^{\circ}C$ 至 $65^{\circ}C$ 。在一些實施例中，「約 $50^{\circ}C$ 」意指 $47^{\circ}C$ 至 $63^{\circ}C$ 。在一些實施例中，在金屬氫氧化物鹼之整個添加過程中將反應溫度維持於 $47^{\circ}C$ 至 $63^{\circ}C$ 之溫度。在一些實施例中，在金屬氫氧化物鹼之整個添加過程中，藉由緩慢添加金

屬氫氧化物鹼來維持反應溫度。

**【0102】** 在一些實施例中，在升高溫度實施皂化步驟。在一些實施例中，在約50°C至約70°C之溫度實施皂化步驟。在一些實施例中，在約60°C之溫度實施皂化步驟。在一些實施例中，「約60°C」意指55°C至65°C。在一些實施例中，「約60°C」意指57°C至63°C。在一些實施例中，在57°C至63°C之溫度實施皂化步驟。

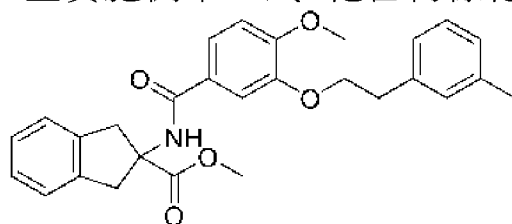
**【0103】** 在一些實施例中，實施皂化步驟至少1小時。在一些實施例中，實施皂化步驟約1小時、約2小時、約3小時或更久。在一些實施例中，實施皂化步驟至少2小時。在一些實施例中，實施皂化步驟約2小時至約4小時。在一些實施例中，實施皂化步驟約2小時。在一些實施例中，「約2小時」意指約1 h 30 min至約2 h 30 min。在一些實施例中，「約2小時」意指約1 h 45 min至約2 h 15 min。在一些實施例中，「約2小時」意指1 h 45 min至2 h 15 min。在一些實施例中，實施皂化步驟1 h 45 min至2 h 15 min。在一些實施例中，實施皂化步驟約2小時。在一些實施例中，「約3小時」意指約2 h 30 min至約3 h 30 min。在一些實施例中，「約3小時」意指約2 h 45 min至約3 h 15 min。在一些實施例中，「約3小時」意指2 h 45 min至3 h 15 min。在一些實施例中，實施皂化步驟2 h 45 min至3 h 15 min。

**【0104】** 在一些實施例中，在57°C至63°C之溫度實施皂化步驟約1 h 45 min至2 h 15 min。在其他實施例中，在57°C至63°C之溫度實施皂化步驟約2 h 45 min至3 h 15 min。

**【0105】** 在其他實施例中，皂化包括無機酸。在一些實施例中，無機酸係鹽酸、硫酸、三氟乙酸、甲酸或硝酸。在一些實施例中，使用適宜

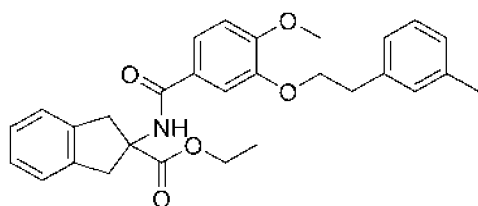
鹼將所得酸轉化至式2化合物。

【0106】 在一些實施例中，式1化合物係化合物1a：



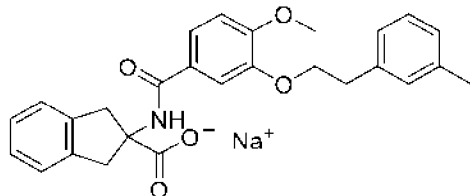
(化合物1a)。

【0107】 在一些實施例中，式1化合物係化合物1b：



(化合物1b)。

【0108】 在一些實施例中，式2化合物係化合物2a：



(化合物2a)。

【0109】 在一些實施例中，在步驟(2)：酸化之前分離式2化合物。

在一些實施例中，在酸化步驟之前式2純化化合物。

【0110】 在一些實施例中，在步驟(2)：酸化之前不分離式2化合物。在一些實施例中，將步驟(1)之反應混合物反向添加至步驟(2)中所使用之反應混合物中。

### 步驟(2)：化合物I之結晶形式1之製備(酸化)

【0111】 在一些實施例中，式2化合物發生酸化反應以提供游離酸化化合物I。在一些實施例中，式2化合物發生酸化反應以提供化合物I之結晶形式1。在一些實施例中，自酸化反應混合物直接分離化合物I之結晶形式1。

### 用於製備化合物I之結晶形式1之初始最佳化

**【0112】** 用於製備化合物I之結晶形式1之先前方法包括：

- a. 將檸檬酸添加至步驟(1)之反應混合物中以淬滅過量金屬氫氧化物鹼，並將pH小心控制至中性；
- b. 此後迅速添加化合物I之結晶形式1之晶種(例如2%)；
- c. 將此混合物精確陳化15分鐘；
- d. 迅速添加額外檸檬酸以使化合物1結晶成結晶形式1。

**【0113】** 儘管此製程能夠產生結晶形式1，但該製程帶來許多製造挑戰且因需要極嚴格範圍之條件而需要密切監測。

**【0114】** 舉例而言，在一些情況下，高於50°C之溫度會導致分離出結晶形式2而非結晶形式1。在一些情況下，低於20°C之溫度會引起快速自發結晶，從而產生多形體混合物。另外，在一些情況下，高於之35°C溫度會提供大小小於500  $\mu\text{m}$ 且呈單模態粒度分佈之結晶顆粒；而低於20°C之溫度會產生粒度>500  $\mu\text{m}$ 之雙模態粒度分佈。因此，先前所報導之酸化及結晶製程中之溫度必須在整個製程中嚴格控制於40°C下以獲得結晶形式1。

**【0115】** 在原始製程之一些情況下，在淬滅鹼之後小於6.9之pH亦導致分離出結晶形式2。在一些情況下，若反應混合物之pH下降過快，則化合物I會自發結晶，此可產生多晶型之混合物或產生形式2。另外，若在添加晶種時pH過高，則晶種將溶解，從而不利於加晶種。因此，需要在整個製程中緩慢且仔細地控制pH以獲得結晶形式1。

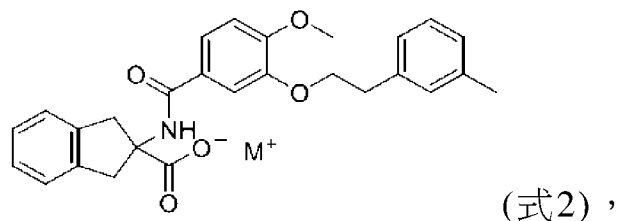
**【0116】** 另外，在一些情況下，即使嚴格控制溫度及pH，保持於40°C下之未加晶種混合物亦可引起結晶形式2之自發結晶。在其他情況下，加入2%至5% w/w晶種且保持於20°C之混合物會產生結晶形式2。可

藉由在20°C下經較長時段將混合物製成漿液來使不期望形式2極緩慢地轉化至期望形式1，但此非良好之製造解決方案。

【0117】因此，此原始製程依賴於在整個製程中使用嚴格範圍之pH及溫度條件來防止化合物I之過飽和溶液自結晶成多形體混合物。在形成游離酸化合物I所需之中性/酸性pH下，化合物I高度不溶，且最終過飽和溶液在熱動力學上不穩定並易於劇烈及自發地結晶成多形體混合物。

### 化合物I之結晶形式1之改良製備

【0118】在一些實施例中，藉由包括以下步驟之製程來製備化合物I之結晶形式1：將包括於適宜溶劑中之式2化合物之混合物：



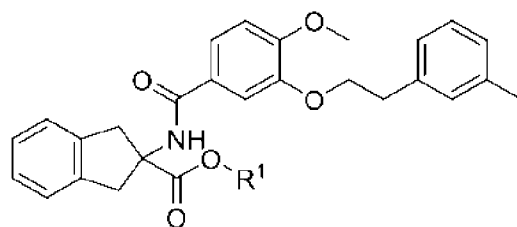
其中M<sup>+</sup>係Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或Li<sup>+</sup>；

添加至檸檬酸漿液中。

【0119】在一些實施例中，化合物I之結晶形式1之特徵在於具有：在5.2 ±0.2° 2θ、9.0 ±0.2° 2θ、14.4 ±0.2° 2θ及17.7 ±0.2° 2θ處具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (Kα)輻射所量測。

【0120】在一些實施例中，適宜溶劑係四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水或其組合。在一些實施例中，適宜溶劑係甲醇及水之混合物。

【0121】在一些實施例中，包括式2化合物之混合物係溶液。在一些實施例中，藉由在適宜溶劑中皂化式1化合物之酯部分來獲得包括式2化合物之混合物：



(式1)。

其中 $R^1$ 係甲基或乙基。在一些實施例中，包括式2化合物之混合物係自如上文所闡述之皂化反應獲得之反應混合物。

**【0122】** 在一些實施例中，檸檬酸漿液包括於適宜溶劑中之檸檬酸。在一些實施例中，檸檬酸漿液包括於選自四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水或其組合之溶劑中之檸檬酸。在一些實施例中，檸檬酸漿液包括於甲醇中之檸檬酸。

**【0123】** 在一些實施例中，漿液包括相對於式2化合物之量至少1.0當量之檸檬酸。在一些實施例中，相對於如上文所闡述之皂化反應中所使用式1化合物之量，漿液包括至少1.0當量之檸檬酸。在一些實施例中，漿液包括相對於式2化合物之量約1.2當量至約1.5當量之檸檬酸。在一些實施例中，相對於如上文所闡述之皂化反應中所使用式1化合物之量，漿液包括約1.2當量至約1.5當量之檸檬酸。在一些實施例中，漿液中之檸檬酸濃度為約0.5 M至約1.5 M。在一些實施例中，漿液中之檸檬酸濃度為約0.5 M、約0.6 M、約0.7 M、約0.8 M、約0.9 M、約1.0 M、約1.1 M、約1.2 M、約1.3 M、約1.4 M或約1.5 M。在一些實施例中，漿液中之檸檬酸濃度為約1.0 M。在一些實施例中，檸檬酸漿液在甲醇中以約1.0 M之濃度包括相對於式2化合物之量約1.32當量之檸檬酸。在一些實施例中，相對於如上文所闡述之皂化反應中所使用式1化合物之量，檸檬酸漿液在甲醇中以約1.0 M之濃度包括約1.32當量之檸檬酸。

**【0124】** 在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括化合物I之結晶形

式1之種晶。在一些情況下，種晶係用作生長大單晶之基質之小晶體。在一些情況下，晶體係在不存在種晶下自隨機分子間相互作用緩慢形成。在一些情況下，在晶種位於飽和或過飽和溶液中時，其用作期望形式(例如化合物I之結晶形式1)之結晶之成核位點。

**【0125】** 在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括多達約10% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括0%至約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括約0.5%至約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。在一些實施例中，檸檬酸漿液進一步包括約0.5%、約1.0%、約1.5%、約2.0%、約2.5%、約3.0%、約3.5%、約4.0%、約4.5%或約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。在一些實施例中，% w/w係相對於預計化合物I之量。在一些實施例中，% w/w係相對於式2化合物之量。在一些實施例中，% w/w係相對於如上文所闡述之皂化反應中所使用式1化合物之量。

**【0126】** 在一些實施例中，檸檬酸漿液不包括化合物I之結晶形式1之任何種晶。

**【0127】** 在一些實施例中，在添加包括式2化合物之混合物之前加熱檸檬酸漿液。在一些實施例中，將檸檬酸漿液加熱至約40°C。在一些實施例中，在包括式2化合物之混合物之整個添加過程中將漿液溫度維持於約40°C。在一些實施例中，「約40°C」意指35°C至45°C。在一些實施例中，「約40°C」意指37°C至43°C。在一些實施例中，在包括式2化合物之混合物之整個添加過程中將漿液溫度維持於37°C至43°C之溫度下。在一些實施例中，在包括式2化合物之混合物之整個添加過程中，藉由緩慢添加包括式2化合物之混合物來維持漿液溫度。在一些實施例中，經約1小

時、約2小時、約3小時或更久將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中。在一些實施例中，經約2小時將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中。在一些實施例中，「約2小時」意指約1 h 30 min至約2 h 30 min。在一些實施例中，「約2小時」意指約1 h 45 min至約2 h 15 min。在一些實施例中，「約2小時」意指1 h 30 min至2 h 30 min。在一些實施例中，「約2小時」意指1 h 45 min至2 h 15 min。在一些實施例中，經1 h 30 min至2 h 30 min之時間段將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中。在其他實施例中，經約10分鐘至約120分鐘之時間段將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中。

**【0128】** 在一些實施例中，在將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中之後，將所得混合物維持或陳化於約40°C之溫度下。在一些實施例中，「約40°C」意指35°C至45°C。在一些實施例中，「約40°C」意指37°C至43°C。在一些實施例中，將所得混合物維持或陳化約1小時、約2小時、約3小時或更久。在一些實施例中，將所得混合物陳化約2小時。在一些實施例中，「約2小時」意指約1 h 30 min至約2 h 30 min。在一些實施例中，「約2小時」意指約1 h 45 min至約2 h 15 min。在一些實施例中，「約2小時」意指1 h 45 min至2 h 15 min。在一些實施例中，將所得混合物陳化約3小時。在一些實施例中，「約3小時」意指約2 h 30 min至約3 h 30 min。在一些實施例中，「約3小時」意指約2 h 45 min至約3 h 15 min。在一些實施例中，「約3小時」意指2 h 45 min至3 h 15 min。在一些實施例中，在將包括式2化合物之混合物添加至檸檬酸漿液中之後，將所得混合物維持於約40°C之溫度下約3小時。

**【0129】** 在一些實施例中，在分離之前冷卻混合物。在一些實施例

中，將混合物冷卻至約0°C至約10°C。在一些實施例中，將混合物冷卻至約10°C。在一些實施例中，「約10°C」意指5°C至15°C。在一些實施例中，「約50°C」意指7°C至13°C。在一些實施例中，在分離之前將混合物冷卻至7°C至13°C。

**【0130】** 在一些實施例中，將混合物迅速冷卻。在其他實施例中，將混合物緩慢冷卻。在一些實施例中，經約1小時、2小時、3小時、4小時或更久來冷卻混合物。在一些實施例中，將經冷卻混合物維持於較低溫度下約1小時、2小時、3小時、4小時或更久之時段。在一些實施例中，經約3小時之時間段將混合物冷卻至約10°C。

**【0131】** 在一些實施例中，藉由過濾分離化合物I之結晶形式1。

**【0132】** 在一些實施例中，使用適宜溶劑洗滌經分離之化合物I之結晶形式1。在一些實施例中，使用適宜溶劑將經分離之化合物I之結晶形式1洗滌一次、兩次、三次、四次或更多次。在一些實施例中，使用適宜溶劑將經分離之化合物I之結晶形式1洗多達4次。在一些實施例中，用於洗滌之適宜溶劑係四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水或其組合。在一些實施例中，用於洗滌之適宜溶劑係甲醇、水或其組合。在一些實施例中，使用相同溶劑實施每一洗滌。在其他實施例中，使用一種適宜溶劑(例如甲醇)實施一些洗滌，且使用另一適宜溶劑(例如1:1甲醇/水混合物)實施其他洗滌。

**【0133】** 在一些實施例中，乾燥經分離之化合物I之結晶形式1。在一些實施例中，在真空下乾燥經分離之化合物I之結晶形式1。在一些實施例中，在升高溫度下乾燥經分離之化合物I之結晶形式1。在一些實施例中，在約40°C之溫度下乾燥經分離之化合物I之結晶形式1。在一些實施例

中，在約35°C至約45°C之溫度下乾燥經分離之化合物I之結晶形式1。在一些實施例中，在真空及約35°C至約45°C之溫度下乾燥經分離之化合物I之結晶形式1。在一些實施例中，將經分離之化合物I之結晶形式1在真空及約35°C至約45°C之溫度下乾燥約3小時至約36小時之時間。在一些實施例中，將經分離之化合物I之結晶形式1在真空及約40°C之溫度下乾燥約16小時。

**【0134】** 在一些實施例中，經分離化合物I係分離為結晶形式1且不展示其他形式之證據。在一些實施例中，經分離化合物I係分離為結晶形式1且不展示結晶形式2之證據。

**【0135】** 在一些實施例中，包括式2化合物之混合物向包括檸檬酸之漿液反向添加較為穩定、可縮放及可預測，且便宜於向式2化合物中添加酸之先前製程。改良製程無需早期製程中仍不可預測之嚴格參數條件即可提供結晶形式1。

**【0136】** 在一些實施例中，如實例中所概述來合成化合物I之結晶形式1。

**【0137】** 本文闡述實質上不含雜質之化合物I之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物實質上不含化合物I雜質。在一些實施例中，醫藥組合物包括小於約1% w/w之化合物I雜質。在一些實施例中，醫藥組合物包括小於約1% w/w、小於約0.75% w/w、小於約0.50% w/w、小於約0.25% w/w、小於約0.20% w/w、小於約0.15% w/w、小於約0.10% w/w或小於約0.05% w/w之化合物I雜質。在一些實施例中，化合物I雜質之量不可檢測。在一些實施例中，化合物I雜質之量不可藉由NMR、HPLC或諸如此類檢測。



1977, 66, 1-19。P. H. Stahl 及 C. G. Wermuth 編輯，*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002。醫藥鹽通常較非離子物質更加可溶且可更迅速溶於胃及腸液中且由此可用於固體劑型中。另外，因其溶解度通常隨pH而變化，故可選擇性溶於消化道之一部分或另一部分中，且此能力可作為延遲及持續釋放行為之一態樣來操縱。同樣，因成鹽分子可與中性形式達成平衡，故可調節生物膜中之通過性。

**【0141】** 在一些實施例中，藉由使化合物I與鹼進行反應來獲得化合物I之醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，鹼係無機鹼。在該等情況下，化合物I之酸性質子由金屬離子(例如鋰、鈉、鉀、鎂或鈣)代替。用於與化合物I形成鹽之可接受無機鹼包含(但不限於)氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰及諸如此類。在一些實施例中，將本文所提供之化合物製備為鈉鹽、鈣鹽、鉀鹽或鎂鹽。在一些實施例中，本文闡述化合物I之鈉鹽。

**【0142】** 應理解，所提及醫藥上可接受之鹽包含溶劑加成形式。在一些實施例中，溶劑合物含有化學計量或非化學計量量之溶劑，且係在使用醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)進行結晶過程期間形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇合物。本文所闡述化合物之溶劑合物係在本文所闡述製程期間方便地製得或形成。另外，本文所提供之化合物視情況以非溶劑化形式以及溶劑化形式存在。

**【0143】** 必須藉由下列管理導則來製備可投與哺乳動物(例如人類)之治療劑。該等政府管理導則稱為良好製造規範(GMP)。GMP導則概述了活性治療劑之可接受污染程度，例如最終產物中殘餘溶劑之量。較佳溶

劑係適用於GMP設施且符合工業安全考慮者。溶劑類別定義於(例如) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 「Impurities: Guidelines for Residual Solvents」, Q3C(R3), (2005年11月)中。

【0144】溶劑分成三個種類。種類1溶劑具有毒性且應避免。種類2溶劑係在治療劑製造期間限制使用之溶劑。種類3溶劑係具有低毒性可能且對人類健康之風險較低之溶劑。種類3溶劑之數據指示, 其在急性或短期研究中具有較小毒性且在遺傳毒性研究中呈陰性。

【0145】應避免之種類1溶劑包含: 苯; 四氯化碳; 1,2-二氯乙烷; 1,1-二氯乙烯; 及1,1,1-三氯乙烷。

【0146】種類2溶劑之實例係: 乙腈、氯苯、氯仿、環己烷、1,2-二氯乙烯、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲醯胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基環己烷、N-甲基吡咯啉、硝基甲烷、吡啉、環丁砜、四氫萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烯及二甲苯。

【0147】擁有低毒性之種類3溶劑包含: 乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、第三丁基甲基醚(MTBE)、異丙苯、二甲基亞砜、乙醇、乙酸乙酯、乙基醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯及四氫呋喃。

【0148】活性醫藥成分(API)中之殘餘溶劑源自API之製造。在一些情形下, 藉由實際製造技術不能完全去除溶劑。適當選擇用於合成API之溶劑可增加產率, 或確定諸如晶體形式、純度及溶解度等特性。因此, 溶

劑係合成製程中之關鍵參數。

**【0149】** 在一些實施例中，包括化合物I之組合物包括有機溶劑。在一些實施例中，包括化合物I之組合物包含殘餘量之有機溶劑。在一些實施例中，包括化合物I之組合物包括殘餘量之種類3溶劑。在一些實施例中，種類3溶劑係選自由以下組成之群：乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、第三丁基甲基醚、異丙苯、二甲基亞砷、乙醇、乙酸乙酯、乙基醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯及四氫呋喃。在一些實施例中，種類3溶劑係選自乙酸乙酯、乙酸異丙酯、第三丁基甲基醚、庚烷、異丙醇及乙醇。

**【0150】** 在一些實施例中，包括化合物I之組合物包含可檢測量之有機溶劑。在一些實施例中，有機溶劑係種類3溶劑。

**【0151】** 在其他實施例中係包括化合物I之組合物，其中組合物包括小於約1%之可檢測量之溶劑，其中溶劑係選自丙酮、1,2-二甲氧基乙烷、乙腈、乙酸乙酯、四氫呋喃、甲醇、乙醇、庚烷及2-丙醇。在另一實施例中係包括化合物I之組合物，其中組合物包括小於約5000 ppm之可檢測量之溶劑。在又一實施例中係包括化合物I之組合物，其中溶劑之可檢測量係小於約5000 ppm、小於約4000 ppm、小於約3000 ppm、小於約2000 ppm、小於約1000 ppm、小於約500 ppm或小於約100 ppm。

**【0152】** 除非另外陳述，否則本申請案中所用之下列術語皆具有下文所給出之定義。術語「包含(including)」以及其他形式(例如「包含(include、includes及included)」)之使用不具有限制性。本文所用之各章

節標題僅出於組織目的，而不能理解為限制所闡述標的物。

**【0153】**如本文中所使用，關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意指對所治療受試者之整體健康狀況無持續性不利效應。

**【0154】**本文所用之術語「調節」意指直接或間接與靶相互作用以改變靶活性，其包含(僅舉例而言)增強靶活性、抑制靶活性、限制靶活性或擴展靶活性。

**【0155】**如本文中所使用，術語「調節劑」係指直接或間接與靶相互作用之分子。相互作用包含(但不限於)激動劑、部分激動劑、反激動劑、拮抗劑、降解劑或其組合之相互作用。在一些實施例中，調節劑係激動劑。

**【0156】**本文所用之術語「投與(administer、administering、administration)」及類似用語係指可用於使得能夠將化合物或組合物遞送至生物作用之期望位點之方法。該等方法包含(但不限於)口服途徑。

**【0157】**本文所用之術語「有效量」或「治療有效量」係指足以將所治療疾病或病狀之一或多種症狀減輕一定程度之所投與藥劑或化合物的量。結果包含減少疾病之體徵、症狀或病因及/或緩解生物系統之任何其他期望變化。舉例而言，對於治療用途而言，「有效量」係使疾病症狀在臨床上顯著減輕所需要之包括本文所揭示化合物之組合物之量。任何個別情形下之適宜「有效」量皆係視情況使用諸如劑量漸增研究等技術來確定。

**【0158】**如本文中所使用，術語「增強(enhance或enhancing)」意指增加期望效應之效力或延長其持續時間。因此，就增強治療藥劑之效應而言，術語「增強」係指增加其他治療藥劑對系統之效應之效力或延長其持

續時間之能力。本文所用之「增強有效量」係指足以增強另一治療藥劑在期望系統中之效應之量。

**【0159】**術語「受試者」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包含(但不限於)任何哺乳動物綱成員：人類、非人類靈長類，例如黑猩猩及其他猿及猴類；農業動物，例如牛、馬、綿羊、山羊及豬；家畜，例如兔、狗及貓；實驗室動物，包含齧齒動物，例如大鼠、小鼠及天竺鼠及諸如此類。在一態樣中，哺乳動物係人類。

**【0160】**本文所用之術語「治療(treat、treating或treatment)」包含緩解、減弱或改善疾病或病狀之至少一種症狀、預防額外症狀、抑制疾病或病狀，例如防治性及/或治療性阻止疾病或病狀發展、減輕疾病或病狀、使疾病或病狀消退、減輕由疾病或病狀所引起之狀況或使疾病或病狀之症狀終止。

### **醫藥組合物**

**【0161】**在一些實施例中，將本文所闡述之化合物調配成醫藥組合物。以習用方式使用一或多種有利於將活性化合物處理成在醫藥上使用之製劑之醫藥上可接受之非活性成分來調配醫藥組合物。適宜調配物取決於所選投與途徑。本文所闡述醫藥組合物之概述參見(例如) Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company，1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L.編輯之Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第7版(Lippincott Williams

& Wilkins1999)，該揭示內容以引用方式併入本文中。

【0162】在一些實施例中，將本文所闡述之化合物單獨投與或與醫藥上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑以醫藥組合物形式組合投與。可藉由任一使得能夠將化合物遞送至作用位點之方法來投與本文所闡述之化合物及組合物。

【0163】在一些實施例中，適於經口投與之醫藥組合物呈現為以下形式：離散單元，例如膠囊、扁囊劑或錠劑，其各自含有預定量之活性成分；粉劑或粒劑；於水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。在一些實施例中，活性成分呈現為濃注、舐劑或膏糊。

【0164】可經口使用之醫藥組合物包含錠劑、由明膠製成之推入配合式(push-fit)膠囊以及由明膠及增塑劑(例如甘油或山梨醇)製成之密封軟膠囊。錠劑可藉由壓製或模製視情況與一或多種輔助成分一起製得。壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓縮自由流動形式(例如粉末或顆粒)之活性成分來製備，該活性成分視情況可與黏合劑、惰性稀釋劑或潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合。經模製錠劑可藉由在適宜機器中模製利用惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物來製備。在一些實施例中，該等錠劑經包衣或刻痕且經調配以緩慢或受控釋放其活性成分。所有用於經口投與之調配物皆應具有適於該投與之劑量。推入配合式膠囊可含有活性成分與填充劑(例如乳糖)、黏合劑(例如澱粉)及/或潤滑劑(例如滑石粉或硬脂酸鎂)以及視情況穩定劑之混合物。在軟質膠囊中，可將活性化合物溶解或懸浮於適宜液體(例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。在一些實施例中，添加穩定劑。糖衣錠劑核心提供有適宜包衣。出於此目的，可使用濃糖溶

液，其可視情況含有阿拉伯樹膠(gum arabic)、滑石粉、聚乙烯基吡咯啉酮、卡波普(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適宜有機溶劑或溶劑混合物。亦可將染料或顏料添加至錠劑或醣衣藥丸包衣中以供鑑別或描述不同活性化合物劑量組合。

**【0165】**應理解，考慮到所述調配物之類型，除上文特別提及之成分外，本文所闡述之化合物及組合物亦可包含業內習用之其他試劑，舉例而言，適於經口投與者可包含矯味劑。

### 投用方法及治療方案

**【0166】**在一實施例中，使用本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽來製備用於治療哺乳動物中受益於LPA<sub>1</sub>受體活性調節之疾病或病狀之藥劑。用於治療需要此治療之哺乳動物之本文所闡述疾病或病狀中任一者之方法涉及向該哺乳動物投與治療有效量之醫藥組合物，該等醫藥組合物包含至少一種本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、活性代謝物、前藥或醫藥上可接受之溶劑合物。

**【0167】**在某些實施例中，投與含有本文所闡述化合物之組合物以供預防性及/或治療性治療。在某些治療性應用中，以足以治癒或至少部分阻止疾病或病狀之至少一種症狀之量向已患有該疾病或病狀之患者投與該等組合物。對於該用途有效之量可端視疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應及治療醫師之判斷而定。視情況藉由包含(但不限於)劑量遞增及/或劑量範圍尋找臨床試驗在內之方法來確定治療有效量。

**【0168】**對應於此一量之既定藥劑之量可根據諸如以下等因素而變化：特定化合物、疾病病狀及其嚴重程度、需要治療之哺乳動物之屬性

(例如體重)，但亦根據該病例之特定情況來確定，包含(例如)所投與具體藥劑、投與途徑、所治療病狀及所治療之受試者或宿主。

**【0169】** 在上文所提及態樣中之任一者中涵蓋其他實施例，其中將有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽：(a)全身性投與哺乳動物；及/或(b)經口投與哺乳動物。

**【0170】** 在一些實施例中，以選自約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg及約400 mg之劑量來投與化合物I或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，每天投與劑量一次。在一些實施例中，每天投與劑量兩次。

## 實例

**【0171】** 縮寫：

|            |          |
|------------|----------|
| Aq或aq：     | 水性；      |
| ACN或MeCN：  | 乙腈；      |
| DCM：       | 二氯甲烷；    |
| DSC：       | 差示掃描量熱法； |
| DVS：       | 動態蒸氣吸附；  |
| Et：        | 乙基；      |
| EtOAc：     | 乙酸乙酯；    |
| EtOH：      | 乙醇；      |
| equiv或eq.： | 當量；      |
| FTIR：      | 傅立葉轉變紅外  |
| h或hr：      | 小時；      |

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| hrs :              | 小時；                |
| HPLC :             | 高效液相層析；            |
| LC-MS或LCMS或LC/MS : | 液相層析-質譜；           |
| M :                | 莫耳濃度；              |
| MEK :              | 甲基乙基酮；             |
| Me :               | 甲基；                |
| MeOH :             | 甲醇；                |
| Me-THF或甲基THF :     | 2-甲基四氫呋喃；          |
| mins或min :         | 分鐘；                |
| NaOH :             | 氫氧化鈉；              |
| NMR :              | 核磁共振；              |
| RH :               | 相對濕度；              |
| rt或RT :            | 室溫；                |
| SCXRD :            | 單晶X射線繞射；           |
| ssNMR :            | 固態核磁共振；            |
| TGA :              | 熱重分析；              |
| THF :              | 四氫呋喃；              |
| vol :              | 體積，通常用於溶劑之反應體積或比率； |
| w/w :              | 重量比；及              |
| XRPD :             | X射線粉末繞射。           |

**【0172】** 僅出於闡釋目的提供下列實例且並不限制本文所提供申請專利範圍之範圍。

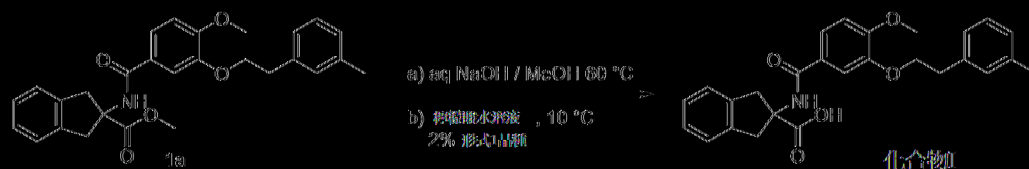
**實例1：2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-**

## 第 2 甲酸(化合物I)之製備

[0173] 先前已闡述化合物I之製備(參見WO 2009/135590、US 8,362,073、US 8,445,530、US 8,802,720、US 9,328,071，其中之每一者之全部內容以引用方式併入本文中)。

### 實例2：化合物I之結晶形式1之製備-初始最佳化製程

[0174] 先前已闡述化合物I之結晶形式1之製備(參見國際專利申請案第PCT/JP2021/000594號及美國專利申請案第17/463,369號，其中之每一者之全部內容以引用方式併入本文中)。化合物I之結晶形式1之製備包括下列步驟：



[0175] a)皂化：將2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲酰氨基)-2,3-二氫-1H-茚-2-甲酸甲酯(1a, 10 g, 22 mmol, 1當量)溶於甲醇(164 mL, 1.64體積)中且在攪拌下加熱至50°C。經30 min將NaOH水溶液(1 M, 2.6 mL, 1.21當量)添加至經攪拌溶液中，隨後添加水(3 mL, 0.3體積)。將反應液在60°C下攪拌3 h，此時LCMS展示1a之反應已完成。將反應混合物冷卻至20°C並過濾以去除不溶性材料。所得溶液之pH為13.2。

[0176] b)酸化/結晶：使用1 M檸檬酸(水溶液)將溶液酸化至pH 7.5。使用形式1之晶體(2質量%)向溶液加晶種，經3 hr冷卻至10°C，且在10°C下保持1 hr。過濾所得懸浮液且使用1:1水:甲醇(2 × 5體積)洗滌固體，隨後使用甲醇(2 × 5體積)洗滌。在真空烘箱中於40°C下乾燥固體以產生化合物I(9.2 g, 95%，形式1，藉由XRPD測得)。

### 實例3：化合物I之結晶形式1之大規模製備

**【0177】** 以公斤規模重複實例2之製程，且鑑別形式1之可靠產生之製造挑戰。難以控制化合物I之多型性且需要嚴格控制條件範圍以產生形式1。在中性/酸性pH下，化合物I在大部分溶劑中高度不溶，因此過飽和溶液(最終製造階段)在熱動力學上不穩定且易於劇烈及自發地(亦即不受控地)結晶為多形體混合物。

**【0178】** 需要經由依序添加檸檬酸來精確控制pH：首先小心添加檸檬酸以使pH達到完全中性(亦即淬滅過量NaOH)；然後向反應液中使用形式1加晶種；然後再次添加檸檬酸以使pH達到酸性並釋放游離羧酸化合物I。若在此製程期間pH過高，則晶種將發生溶解，且過低pH將觸發不受控結晶。

**【0179】** 亦需要在此製程期間精確控制溫度。若溫度過低(例如約20°C)，則觸發快速結晶而產生形式2及形式1之混合物。高於約40°C之溫度將傾向於形式2。在40°C及適當最佳化加晶種下發現「甜蜜點(但仍不穩定)」。溫度/加晶種之間之微妙平衡揭示了條件之關鍵性：在未加晶種之情況下，化合物I之溶液將自發結晶。另外，40°C下之自發結晶同樣可產生形式2。

**【0180】** 實例2之製程依賴於使用嚴格範圍之溫度及pH條件來防止化合物I之過飽和溶液自結晶成多形體混合物。

**【0181】** a) 皂化：在20°C (可接受限值：17-23°C)之目標溫度下將化合物1a (1.00當量)及甲醇(16.40 V)裝填至反應器A中。將混合物加熱至50°C (47-53°C)之目標溫度，且添加1 M氫氧化鈉溶液(1.21當量)並將溫度保持於約50°C (47-60°C)。使用純化水(0.22 V)沖洗氫氧化鈉傳輸線，且將所得反應混合物加熱至60°C (57-63°C)並在60°C (57- 63°C)下攪拌3 h

(2 h 45-3 h 15)。監測反應進展且若剩餘起始材料 > 1.0%，則將反應時間延長1 h並再採樣。在反應完成後，將包括**化合物2a**之反應混合物冷卻至20°C (17-23°C)。使所得溶液通過精密過濾器(0.3 μm)進入反應器B。使用甲醇(0.50 C)沖洗反應器A、過濾器及傳輸線且將溶液熱至40°C (37-43°C)。

**【0182】** b)酸化/結晶：將檸檬酸溶液(1M, ~0.127當量)添加至反應器B中之溶液(來自步驟a)中。將溶液之pH調節至pH 8.0 (7.5-8.5)。若pH穩定於8.5以上，則添加0.05當量部分之額外1M檸檬酸溶液。將**化合物I**之結晶形式1之種晶(~2% w/w, 60 g/L)於甲醇中之單獨懸浮液添加至反應器中的混合物中，且將所得混合物在40°C(37-43°C)下攪拌15 min (15-25 min)。在證實種晶尚未溶解之後，添加剩餘1M檸檬酸溶液(~1.189當量)且同時將溫度維持於40°C (37-43°C)。將反應混合物在40°C(37-43°C)下攪拌3 h (2 h 45-3 h 15)，然後在3 h (2 h 45-3 h 15)內冷卻至10°C (7-13°C)。

**【0183】** 分離：過濾母液且使用甲醇:純化水混合物(1:1) (2 × 5.00 V)洗滌濾餅。使用甲醇(2 × 5.00 V)進一步洗滌濾餅。在最大真空及40°C(37-43°C)下將濕潤固體乾燥至恆定質量並保持3 h (3-36 h)。所分離固體係**化合物I**之不期望結晶形式2，如藉由XRPD、DSC及IR所證實。

**【0184】** 如此實例中所證實，即使仔細控制溫度、pH及時間，該製程亦極為不穩定。

#### 實例4：\_化合物I之結晶形式1之改良製備-反向添加入檸檬酸中



【0188】所分離固體係化合物I之結晶形式1。未檢測到結晶形式2。

### 實例5：製程參數研究

【0189】此研究之目標為測試持續獲得多晶型1之穩定性。為此，在低及高量/速率下測試晶種濃度、羧酸酯添加速率及攪拌速度。為生成較大晶體及促進過濾，亦測試溫度循環之影響。僅進行微小修改以最佳化水解步驟且減小皂化持續時間，亦限制產物可能發生潛在水解之時間。然後測試化合物I懸浮液在分離前之穩定性且最後如同兩個先前步驟在滾筒乾燥中實施乾燥模擬。

【0190】在此步驟中以實驗室規模實施總共8個試驗。結果詳述於下列段落中。

### 實例6：反向添加結晶之穩健性

【0191】通常藉由溶劑組成、溫度、雜質、過飽和程度或結晶時間來驅動不同多晶型之轉變。在將羧酸酯反向添加至檸檬酸溶液中後，沉澱出產物，因此結晶時間及過飽和程度不再係需要小心控制之參數。藉由進入製程之甲醇及水之量來定義溶劑組成且應充分控制。因此，測試晶種量(實例6a)、加入時間(實例6b)及攪拌模式(實例6c)。最後，為證實結果，使用最有利及最不利於靶多形體之條件來重複試驗(實例6d)。

【0192】該等試驗之結果示於表1中。

表1:1

| 試驗               | 晶種    | 羧酸酯添加時間 | 攪拌器                  | 分離形式 |
|------------------|-------|---------|----------------------|------|
| -                | % w/w | min     | -                    | -    |
| 1                | 1.0   | 120     | 斜槳渦輪機 <sup>(1)</sup> | 1    |
| 2                | 1.0   | 10      | 斜槳渦輪機 <sup>(1)</sup> | 1    |
| 3                | 1.0   | 120     | 半月形葉輪 <sup>(2)</sup> | 1    |
| 4                | 1.0   | 10      | 半月形葉輪 <sup>(2)</sup> | 1    |
| 5                | 0.5   | 120     | 斜槳渦輪機 <sup>(1)</sup> | 1    |
| 6 <sup>(3)</sup> | 0.0   | 240     | 斜槳渦輪機 <sup>(1)</sup> | 1    |

(1) 軸向+徑向攪拌

(2) 徑向攪拌

(3) 在20°C下攪拌30 min，同時將1.25當量1 M NaOH加入1.36當量檸檬酸溶液中對化合物I形式2進行再處理(反向結晶)

### 實例6a：晶種量

【0193】使用5% w/w晶種成功地測試反向添加結晶。因在將羧酸酯加入檸檬酸溶液中時羧酸與大大過量之晶種一起沈澱出，故研究多達1.0% w/w之初始晶種床減小。即使使用關於添加時間及攪拌之「最壞情形條件」（參見表1），亦始終獲得結晶形式1。進一步減小至0.5% w/w並在根本不使用晶種下實施，且再次始終獲得結晶形式1。

### 實例6b：羧酸酯溶液添加時間

【0194】意欲在生產中以規則方式經約兩小時來實施羧酸酯加入。在轉移問題之情形下，在試驗2中測試極迅速加入，亦即在完全打開加料漏斗下持續10 min。將晶種載量保持於1% w/w。試驗2獲得結晶形式1（基於IR）及經分離產物之典型雜質特徵。將羧酸酯溶液添加至含晶種檸檬酸溶液中之持續時間並不影響測試極端（10及120 min）之多晶型（參見表1）。

### 實例6c：攪拌之影響

【0195】因迅速加入、較差攪拌或該兩種因素之組合引起之局部熱點可潛在地影響多形體。為此，測試攪拌之影響。研究軸向流攪拌器（斜槳渦輪機）及徑向攪拌器（半月形葉輪）。將晶種量維持於1% w/w且經2 h加入羧酸酯溶液。同樣，在所有研究中獲得多形體形式1（基於IR）及所分離產物之典型雜質特徵（參見表1）。混合效率較低之攪拌對化合物I晶體之多晶型並無影響。

**實例6d：重複試驗**

【0196】使用標準及「最壞情形」條件下實施兩個重複試驗(表2)。在兩種情形下，皆獲得結晶形式1。

表2：

| 試驗 | 晶種    | 羧酸酯添加時間 | 攪拌器     | 分離形式 |
|----|-------|---------|---------|------|
| -  | % w/w | min     | -       | -    |
| 7  | 1.0   | 10      | 徑向攪拌    | 1    |
| 8  | 0.5   | 120     | 軸向+徑向攪拌 | 1    |

【0197】該等結果證實了反向結晶製程之穩定性。在攪拌效率及羧酸酯加入時間之方面體現了製程穩定性。使用最有利及次有利條件下重複兩個試驗可證實已獲得之結果。在兩種情形下皆獲得具有規範雜質特徵之形式1多形體。

**實例7：X射線粉末繞射(XRPD)**

【0198】儘管使用下列繞射儀，但可使用其他類型之繞射儀。另外，可使用其他波長並轉換至Cu K $\alpha$ 。在一些實施例中，可使用同步輻射X射線粉末繞射(SR-XRPD)來表徵結晶形式。

【0199】「特徵峰」就其存在程度而言係觀察峰之子組且用於區分一種結晶多形體與另一結晶多形體(多形體係具有相同化學組成之結晶形式)。藉由評估相對於化合物之所有其他已知結晶多形體何種觀察峰(若存在)存在於該化合物之一種結晶多形體中來確定特徵峰(在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 內)。

**STOE Stadi-P透射繞射儀**

【0200】利用STOE Stadi-P透射繞射儀使用Cu-K $\alpha_1$ 輻射來實施X射線粉末繞射。將線性位置敏感檢測器用於毛細管量測及平板製備中之試樣，而將影像板位置敏感檢測器(IP-PSD)用於溫度解析型XRPD、濕度解析型XRPD及96孔板中之機器人試樣。將所量測數據可視化並使用軟體

WinXPOW V2.12評估。

【0201】XRPD所提供之 $2\theta$ 峰值在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 內。

### 化合物I之固態形式之表徵

【0202】化合物I之結晶形式1之X射線粉末繞射圖案顯示於圖1中。化合物I之結晶形式2之X射線粉末繞射圖案顯示於圖5中。化合物I之結晶形式3之X射線粉末繞射圖案顯示於圖8中。化合物I之結晶形式4之X射線粉末繞射圖案顯示於圖11中。

### 化合物I之結晶形式1之表徵

【0203】化合物I之結晶形式1之X射線粉末繞射圖案顯示於圖1中。特徵性XRPD峰包含： $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

### 化合物I之結晶形式2之表徵

【0204】化合物I之結晶形式2之X射線粉末繞射圖案顯示於圖6中。特徵性XRPD峰包含： $5.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $7.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $8.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $16.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

### 化合物I之結晶形式3之表徵

【0205】化合物I之結晶形式3之X射線粉末繞射圖案顯示於圖8中。特徵性XRPD峰包含： $4.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $6.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $25.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $26.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0206】在一些實施例中，在不同儀器上量測獨立製備之試樣可產生大於 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 之可變性。在三種其他繞射儀上表徵結晶形式1及2之獨立製備之試樣。

### Malvern Panalytical Empyrean繞射儀

【0207】儀器：Malvern Panalytical

【0208】類型：Empyrean，具有Pixcel 1D檢測器、銅XRD管、 $\theta$ - $\theta$ 測角儀及試樣轉換器。

### 化合物I之結晶形式1之表徵

【0209】化合物I之結晶形式1之X射線粉末繞射圖案顯示於圖15中。特徵性XRPD峰包含： $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

### 化合物I之結晶形式2之表徵

【0210】化合物I之結晶形式2之X射線粉末繞射圖案顯示於圖16中。特徵性XRPD峰包含： $5.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $7.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $8.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

### Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072

【0211】設備及量測參數

|                     |                                       |
|---------------------|---------------------------------------|
| 繞射儀：                | Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072           |
| 試樣架：                | Stoe透射試樣架，試樣位於其間具有0.4 mm金屬墊圈之兩個乙酸酯箔之間 |
| 評估軟體：               | Stoe之WinXPOW                          |
| 使用下列儀器參數來記錄X射線繞射圖案： |                                       |
| 輻射：                 | Cu $K\alpha 1$ ; 40 kV, 40 mA         |
| 準直器：                | 0.5 × 10 mm                           |
| 檢測器：                | Mythen1K                              |
| 檢測器距離：              | 產生 $0.01^\circ(2\theta)$ 之固有解析度       |
| 單色儀：                | Ge，曲面單色儀                              |
| 試樣轉速                | 1 rps                                 |
| 掃描範圍：               | 至少 $2-40^\circ(2\theta)$              |
| 步長：                 | $0.020^\circ(2\theta)$                |
| 檢測器步時：              | 48 s                                  |
| 檢測器步階：              | $1^\circ(2\theta)$                    |

**【0212】試樣製備：**使由墊圈及兩個箔片界定之圓柱形體積稍微過填充少量試樣且然後使用兩個載玻片抹平以獲得粉末盤。然後將此樣品固定至經Ni塗覆之金屬試樣架中。

#### **化合物I之結晶形式1之表徵**

**【0213】** 化合物I之結晶形式1之X射線粉末繞射圖案顯示於圖17中。特徵性XRPD峰包含： $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

#### **化合物I之結晶形式2之表徵**

**【0214】** 化合物I之結晶形式2之X射線粉末繞射圖案顯示於圖18中。特徵性XRPD峰包含： $5.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $7.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $8.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

**【0215】** 形式1 (上光譜)及形式2 (下光譜)之XRPD之疊加顯示於圖21中。

#### **PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀**

**【0216】X射線粉末繞射術(XRPD，透射模式)：**利用PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀使用Cu輻射入射光束(使用Optix長細焦光源產生)來收集XRPD圖案。使用橢圓漸變多層鏡來使Cu  $K\alpha$  X射線聚焦穿過樣品並到達檢測器上。將樣品夾於3- $\mu\text{m}$ 厚膜之間並分析透射幾何學。在分析之前，分析矽樣品(NIST SRM 640f)以驗證Si 111峰之觀察位置與NIST認證位置一致。使用光束阻擋件、短抗散射延伸件及防散射刀口來最小化由空氣生成之背景。使用用於入射束與繞射束之索勒狹縫(Soller slit)來最小化源自軸向發散之加寬。使用掃描位置敏感性檢測器(X'Celerator) (位於距樣品240 mm處)及數據收集軟體v. 5.5來收集繞射圖案。

**【0217】X射線粉末繞射峰鑑別過程**：端視用於收集數據之儀器及/或固有峰解析度，使用舍入演算法將每一峰舍入至最接近之 $0.1^\circ$ 或 $0.01^\circ$   $2\theta$ 。使用TRIADS® v2.1.1軟體來確定圖及表中沿x軸之峰位置( $^\circ 2\theta$ )並基於上述準則舍入至小數點後之一或兩個有效數字。基於USP關於X射線粉末繞射可變性之論述(USP discussion of variability in x-ray powder diffraction) (USP-NF 2021, 第2期, <941>, *Characterization of Crystalline and Partially Crystalline Solids by X-Ray Powder Diffraction (XRPD)*, 1\_GUID-14EBB55E-0D24-45A1-A84F-FE4DCAAEE3E8\_1\_en-US, 2013年之前官方)中所概述之建議，峰位置之可變性在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 內。在一些實施例中，在不同儀器上量測獨立製備之試樣可產生大於 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 之可變性。對於d-間距清單而言，用於計算d-間距之波長為 $1.5405929\text{\AA}$ ，其係Cu-K $\alpha$ 1波長(Phys. Rev. A56(6) 4554-4568 (1997))。

#### 化合物I之結晶形式1之表徵

**【0218】**化合物I之結晶形式1之X射線粉末繞射圖案顯示於圖20中。特徵性XRPD峰包含： $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

#### 化合物I之結晶形式2之表徵

**【0219】**化合物I之結晶形式2之X射線粉末繞射圖案顯示於圖21中。特徵性XRPD峰包含： $5.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $7.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $8.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

#### 使用PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀之XRPD邊界測試方法

**【0220】**闡述用於確定形式1藥物物質中之形式2之XRPD邊界測試

之非限制性方法研發。藉由比較形式1及2之XRPD圖案來評價特異性(在預計可能存在之組分存在下明確評價分析物之能力)。形式2在形式1藥物物質中之特異性較為良好，此乃因可使用圖22中突出顯示之若干峰來量化形式1(上光譜)中之形式2(下光譜)。

【0221】校準模型生成：藉由在無需任何額外試樣處理下以幾何方式混合組分來製備含有於形式1中之0-10%形式2之校準標準。

| 形式2    | 形式1      | 形式2   | 形式1    | XRPD    |
|--------|----------|-------|--------|---------|
| mg     |          | %     |        |         |
| 0.0000 | 100.0240 | 0.00  | 100.00 | 1054814 |
| 1.0260 | 98.9810  | 1.03  | 98.97  | 1054212 |
| 1.9830 | 98.0325  | 1.98  | 98.02  | 1054213 |
| 2.9730 | 96.9775  | 2.97  | 97.03  | 1054214 |
| 5.0255 | 94.9725  | 5.03  | 94.97  | 1054215 |
| 6.0170 | 93.9960  | 6.02  | 93.98  | 1054216 |
| 7.9800 | 92.0045  | 7.98  | 92.02  | 1054811 |
| 9.0410 | 90.9795  | 9.04  | 90.96  | 1054812 |
| 9.9990 | 90.0040  | 10.00 | 90.00  | 1054813 |

【0222】校準標準之XRPD疊加展示於圖23中。形式2之獨特峰經突出顯示(使用虛線)且基於目測評價展示良好線性。

【0223】研發試算表以計算大約 $5.6^{\circ}$ 、 $7.6^{\circ}$ 及 $8.1^{\circ}$ 處之峰面積，將該等峰面積正規化至 $4.0$ - $25.5^{\circ}$ 範圍內之總峰面積。

【0224】校準曲線展示於圖24中。回歸統計學以及檢測限值(LOD)及量化限值(LOQ)匯總於下文中。

| 回歸統計學 |        |
|-------|--------|
| 多元R   | 0.9974 |
| R平方   | 0.9947 |
| 調整R平方 | 0.9938 |
| 標準誤差  | 0.4316 |
| 觀察數   | 8      |

| ANOVA |    |        |        |         |             |
|-------|----|--------|--------|---------|-------------|
|       | df | SS     | MS     | F       | 顯著性F        |
| 回歸值   | 1  | 210.54 | 210.54 | 1130.43 | 4.60825E-08 |
| 殘差    | 6  | 1.12   | 0.19   |         |             |
| 總量    | 7  | 211.66 |        |         |             |

|      | 係數    | 標準誤差 | t Stat | P值         | 下95%  | 上95% |
|------|-------|------|--------|------------|-------|------|
| 截距   | -0.54 | 0.25 | -2.13  | 0.08       | -1.16 | 0.08 |
| X變量1 | 1.42  | 0.04 | 33.62  | 4.6082E-08 | 1.32  | 1.53 |

【0225】使用下列方程式計算LOD及LOQ：

$$\text{LOD} = (3.3 \times \sigma) / S$$

$$\text{LOQ} = (10 \times \sigma) / S$$

其中 $\sigma$ 係線性回歸之標準誤差且S係校準曲線之斜率。經計算，LOD及LOQ分別為1.0%及2.8% (w/總量)。

### 實例8：差示掃描量熱法(DSC)

#### 9.1 METTLER DSC822e

【0226】使用METTLER DSC822e (模組DSC822e/700/109/414935/0025)實施DSC量測。使用具有密封蓋及針孔之40 $\mu$ l Al坩堝。所有量測皆係在50 mL/min之氮氣流中及10°C/min之典型加熱速率下來實施。經由軟體STARe V8.10評估所量測數據。

#### 9.2 Perkin Elmer Diamond DSC

【0227】使用Perkin Elmer Diamond DSC獲得DSC掃描。將試樣囊封於經刺穿以釋放殘餘溶劑之鋁盤中。以10°C/min自25-240°C來獲得掃描。在使用之前使用銮(MP 156.6°C)及錫(MP 231.9°C)校準系統。

### 化合物I之固態形式之表徵

【0228】化合物I之結晶形式1之DSC溫度記錄圖顯示於圖2中。

【0229】化合物I之結晶形式2之DSC溫度記錄圖顯示於圖6中。

【0230】化合物I之結晶形式3之DSC溫度記錄圖顯示於圖9中。

【0231】化合物I之結晶形式4之DSC溫度記錄圖顯示於圖12中。

【0232】固態形式之差示掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖熱事件係如

下表中所闡述：

| 固態形式 | DSC熱事件  |
|------|---|
| 形式1  | 以下三個吸熱事件：約198.5°C處之開始點及約200.4°C處之峰；約204.8°C處之開始點及約205.8°C處之峰；及約213.9°C處之開始點及約216.3°C處之峰 |
| 形式2  | 具有約215.3°C處之開始點及約216.4°C處之峰之吸熱事件  |
| 形式3  | 以下兩個吸熱事件：約204.2°C處之開始點及約205.3°C處之峰；及約213.6°C處之開始點及約215.8°C處之峰                           |

### 實例9：熱重分析(TGA)

#### 方法10.1：METTLER TGA851e

【0233】使用METTLER TGA851e (模組TGA/SDTA851e/SF1100/042) 實施熱重分析。使用具有密封蓋及孔之100µl Al坩堝且在50 mL/min之氮氣流中實施量測。經由軟體STARe V8.10評估所量測數據。

#### 方法10.2：Perkin Elmer Pyris系統

【0234】在Perkin Elmer Pyris系統上獲得TGA。自25-200°C以10°C/min來運行試樣。使用二水合氯化銦驗證系統之準確度。

### 化合物I之固態形式之表徵

【0235】化合物I之結晶形式1之TGA圖案顯示於圖3中。

【0236】固態形式之熱重分析(TGA)圖案係如下表中所闡述：

| 固態形式 | TGA圖案   |
|------|---|
| 形式1  | 方法10.1：自約287.9°C至約298.9°C具有15.4% w/w損失；<br>方法10.2：TGA圖案(高達200°C)展示小於1%之重量損失 |
| 形式2  | TGA圖案(高達200°C)展示小於1%之重量損失   |
| 形式3  | TGA圖案(高達200°C)展示小於1%之重量損失   |
| 形式4  | TGA圖案(高達200°C)展示小於1%之重量損失   |

### 實例10：動態蒸氣吸附(DVS)

【0237】在來自SURFACE MEASUREMENT SYSTEMS之DVS-1上記錄水分吸附/解吸等溫線。在25°C下運行兩個循環，其中相對濕度(RH)自0%漸增至95%並返回0%。使用軟體DVSWin V. 2.15評估數據。

【0238】化合物I之形式1之可逆吸水率(如藉由DVS所測定)小於1% (在0 - 95% RH之間約-0.1% w/w)。

### 實例11：傅立葉轉變紅外(FTIR)光譜術

【0239】使用Nicolet Magna 750系統收集化合物I之不同固態形式之FTIR。在KBr中製備1%濃度之試樣並在10,000 lbs下壓縮。

【0240】化合物I之結晶形式1、2、3及4之部分傅立葉轉變紅外(FTIR)圖案疊加顯示於圖13中。結晶形式1之FTIR光譜具有約1739.6  $\text{cm}^{-1}$ 處之峰。結晶形式2之FTIR光譜具有約1731.7  $\text{cm}^{-1}$ 處之峰。結晶形式3之FTIR光譜具有約1722.0  $\text{cm}^{-1}$ 處之峰。結晶形式4之FTIR光譜具有約1743.9  $\text{cm}^{-1}$ 處之峰。

### 實例12：傅立葉轉變拉曼光譜術

【0241】在界接至Nicolet 6700 IR分光光度計(Thermo Nicolet)(配備有砷化銦鎵(InGaAs)檢測器)之拉曼模組上獲取拉曼光譜。使用硫及環己烷實施波長驗證。製備每一試樣以藉由將試樣置於13 mm直徑不銹鋼杯中並整平材料來進行分析。在數據獲取期間使用Thermo Nicolet Step-and-Repeat配件旋轉杯子。自試樣杯之外圈至內圈收集每一試樣之三個光

譜。使用大約0.5 W Nd:YVO<sub>4</sub>雷射功率(1064 nm激發波長)來輻照試樣。每一光譜由512次共加掃描組成且光譜解析度為2 cm<sup>-1</sup>。使用Omnice v7.2 (ThermoElectron)將每一試樣之三個光譜平均化。

【0242】基於所挑選峰之觀察清晰度及使用1 cm<sup>-1</sup>數據點間距(2 cm<sup>-1</sup>解析度)獲取之數據，拉曼峰位置之可變性在± 2 cm<sup>-1</sup>內。使用OMNIC軟體第7.2版(Thermo Electron Corporation)實施峰挑選。所觀察峰包含既定形式之所有拉曼峰，極弱強度峰及最大值不太明確之寬峰除外。

【0243】形式1之拉曼光譜顯示於圖25中。

【0244】形式2之拉曼光譜顯示於圖26中。

### 實例13：固態核磁共振(ssNMR)光譜術

【0245】所有光譜皆係使用配備有11.7 Tesla磁體及4 mm直徑固態探針之Bruker DRX500光譜儀所獲取。採用下列參數：

|                   |  |
|-------------------|--|
| 觀察核心              | <sup>13</sup> C                                      |
| 觀察頻率              | 125.77 MHz   |
| 複雜數據點             | 2716補零至4096  |
| 光譜寬度              | 34.0 kHz   |
| 獲取時間              | 40 ms  |
| 偽瞬態數              | 2  |
| 瞬態數               | 2048   |
| 弛豫延遲              | 形式1為11.0 s<br>形式2為20.0 s<br>形式3為12.0 s<br>非晶形為11.0 s |
| 接觸時間              | 形式1為5.0 ms<br>形式2為3.0 ms<br>形式3為2.0 ms<br>非晶形為3.0 ms |
| π/2質子脈衝長度         | 2.9 μs   |
| <sup>1</sup> H去耦合 | TPPM-15  |
| 試樣旋轉速率            | 14.0 kHz   |
| 溫度                | 周圍溫度   |

【0246】使用金剛烷之高頻率信號間接參照關於四甲基矽烷之所有光譜。將所有試樣裝入由氧化鋯構成且配備有Kel-F驅動蓋之4 mm OD轉子中。在傅立葉轉變之前，將高斯卷積(Gaussian convolution)應用於自由感應衰減；GB = 0.035且LB = -10.0 Hz。

### 化合物I之結晶形式1之表徵

【0247】化合物I之結晶形式1之ssNMR光譜顯示於圖4中。形式1之特徵性共振列示於下文中：

$\delta_c$ /ppm: 23.35, 36.40, 44.12, 45.70, 54.41, 65.40, 71.58, 110.97, 114.45, 121.00, 124.43, 126.78, 127.42, 131.27, 136.47, 138.94, 142.61, 148.68, 152.19, 172.07, 174.59

### 化合物I之結晶形式2之表徵

【0248】化合物I之結晶形式2之ssNMR光譜顯示於圖7中。形式2之特徵性共振列示於下文中：

$\delta_c$ /ppm: 20.59, 37.04, 44.03, 46.84, 55.25, 66.34, 71.74, 111.25, 116.90, 122.48, 123.63, 126.39, 128.34, 131.33, 136.78, 137.69, 141.73, 149.44, 153.68, 172.82, 175.49

### 化合物I之結晶形式3之表徵

【0249】化合物I之結晶形式3之ssNMR光譜顯示於圖10中。形式3之特徵性共振列示於下文中：

$\delta_c$ /ppm: 21.72<sup>#</sup>, 22.23<sup>#</sup>, 43.81, 46.00, 54.01, 64.56, 67.67, 109.22, 110.33, 119.58, 122.99, 126.71, 130.28<sup>#</sup>, 138.46<sup>#</sup>, 139.68, 140.34, 143.63, 144.25, 146.87, 150.90, 168.32, 176.47

<sup>#</sup>形狀或化學位移可變之加寬或分裂信號。

### 化合物I之非晶形形式之表徵

【0250】化合物I之非晶形形式之ssNMR光譜顯示於圖14中。

#### 實例14：固態形式之穩定性

【0251】在80°C/75% RH下研究形式1、2及3之物理穩定性以確定是否觀察到互變。在開口玻璃小瓶中加壓1周之後藉由FTIR檢驗試樣。

【0252】在任一形式中未觀察到FTIR光譜變化，從而表明該等形式之固態相對穩定。

#### 實例15：溶解度研究

【0253】在25°C及pH 7.4下於磷酸鹽緩衝液中來測定不同多形體之溶解度。隨時間變化分析試樣之每一形式以測定平衡值。分析每一試樣之殘餘固體以驗證該形式在實驗期間不變。每一形式之濃度(mg/mL)與時間數據列示於下文中：

|     | 1 hr  | 2hr   | 3hr   | 24hr   |
|-----|-------|-------|-------|--------|
| 形式1 | 0.042 | 0.041 | 0.042 | 0.042  |
| 形式2 | 0.034 | 0.039 | 0.043 | 0.057* |
| 形式3 | 0.083 | 0.093 | 0.095 | 0.097  |
| 形式4 | 0.079 | 0.089 | 0.105 | 0.102  |

\*其他時間點證實平衡

【0254】24小時時之平衡溶解度值展示，形式3及4之溶解度係形式1之兩倍以上。形式2之24小時結果大於形式1之30%以上。

【0255】應注意，殘餘固體之分析展示，在實驗過程期間並無多形體轉化。形式3及4之數據在實驗誤差內係等效的。

#### 實例16：化合物I之結晶形式1之單晶X射線繞射(SCXRD)

【0256】自乙酸丙酯使化合物I結晶可產生大小為0.5 \* 0.04 \* 0.02 mm<sup>3</sup>之晶體，將其密封於林得曼玻璃毛細管(Lindemann-glass capillary)

中。在Bruker/AXS三圓繞射儀上收集X射線繞射數據，該繞射儀配備有SMART APEX平面檢測器、低溫裝置(模型LT 2)及鉬-K $\alpha$ 旋轉陽極生成器、在50 kV/120 mA下操作並調節至 $0.5 \times 5 \text{ mm}^2$ 之細焦。使用程式包SMART V 5.628 (Bruker AXS, 2001)收集數據框，其中施加步寬為 $0.3^\circ$ 且暴露時間為60秒之 $\omega$ 掃描。使用程式SAINT + Release 6.45 (Bruker AXS, 2003)進行之數據處理會產生6452個反射( $\theta_{\min} = 2.04$ ,  $\theta_{\max} = 28.06$ ;  $-8 < h < 8$ ,  $-7 < k < 13$ ,  $-22 < l < 22$ )，其中4753個反射係獨特的( $R_{\text{int}} = 0.0829$ ,  $R_{\sigma} = 0.2353$ )。使用720個反射來精修晶胞參數。使用直接方法藉由SHELXTL 6.14之XS模組(Bruker AXS, 2000)來解析相問題。

【0257】藉由最小平方方法(最小化 $(F_o^2 - F_c^2)^2$ )使用SHELXTL 6.14之XL模組(Bruker AXS, 2000)來精修結構。根據差分傅立葉合成圖以實驗方式來確定所有H原子之位置， $S_{\text{擬合優度}} = 0.780$ ， $R_{\text{所有數據}} = 0.2189$  (1479個反射之 $R_{\text{觀察數據}} = 0.0536$ 且 $|F_{\text{obs}}| > 4\sigma$ ， $wR2_{\text{所有數據}} = 0.1080$ ， $wR2_{\text{觀察數據}} = 0.0759$ )。差分圖中之最大未指派峰對應於-0.193與+0.162個電子/ $\text{\AA}^3$ 。C-C鍵之平均估計標準偏差(e.s.d.)為 $0.005 \text{ \AA}$ ，O-C鍵為 $0.004 \text{ \AA}$ ，N-C鍵為 $0.004 \text{ \AA}$ 且C-H鍵角為 $0.03 \text{ \AA}$ 。C-C-C鍵角之平均e.s.d.為 $0.4$ 且C-C-C-C扭角為 $0.5^\circ$ 。

【0258】在293 K下確定化合物I之結晶形式1之晶體結構且結構數據之匯總可參見表1及表2。

表1.化合物I (形式1)在293 K下之晶體數據

|                            |                           |
|----------------------------|---------------------------|
| 晶系                         | 三斜                        |
| 空間群                        | P-1 ; Z=2                 |
| a (Å)                      | 6.521(6)                  |
| b (Å)                      | 10.548(9)                 |
| c (Å)                      | 17.453(15)                |
| $\alpha$ (°)               | 104.080(16)               |
| $\beta$ (°)                | 92.430(16)                |
| $\gamma$ (°)               | 101.081(17)               |
| V (Å <sup>3</sup> )        | 1137.6(17)                |
| 計算密度(Mg / m <sup>3</sup> ) | 1.301                     |
| 獨特反射數                      | 4753                      |
| 模型品質                       | R <sub>觀察數據</sub> = 5.36% |

表2.化合物I (形式1)在293 K下之原子坐標及等效各向同性位移參數

| [Å] | x          | Y         | z            | U(eq)*     |
|-----|------------|-----------|--------------|------------|
| O01 | 0.5030(4)  | 0.4696(2) | -0.24147(13) | 0.0519(8)  |
| O02 | 0.1244(4)  | 0.3734(2) | -0.21202(13) | 0.0517(7)  |
| O03 | 0.8430(4)  | 0.7934(2) | 0.03104(13)  | 0.0437(7)  |
| O04 | 0.8283(4)  | 1.0809(2) | 0.02552(15)  | 0.0441(7)  |
| O05 | 1.0255(4)  | 1.1365(3) | 0.14238(14)  | 0.0665(9)  |
| N01 | 0.5633(5)  | 0.8827(3) | 0.06678(19)  | 0.0418(9)  |
| C01 | 1.0831(7)  | 0.5910(4) | -0.3552(2)   | 0.0543(12) |
| C02 | 1.2317(7)  | 0.6751(5) | -0.3842(3)   | 0.0661(14) |
| C03 | 1.1721(8)  | 0.7334(5) | -0.4423(3)   | 0.0654(15) |
| C04 | 0.9651(7)  | 0.7091(4) | -0.4737(2)   | 0.0557(12) |
| C05 | 0.9012(14) | 0.7688(9) | -0.5392(4)   | 0.092(2)   |
| C06 | 0.8190(7)  | 0.6242(4) | -0.4438(2)   | 0.0516(12) |
| C07 | 0.8725(6)  | 0.5657(4) | -0.3858(2)   | 0.0435(10) |
| C08 | 0.7044(8)  | 0.4798(5) | -0.3518(2)   | 0.0552(13) |
| C09 | 0.6788(7)  | 0.5492(4) | -0.2681(2)   | 0.0478(12) |
| C10 | 0.4477(6)  | 0.5258(4) | -0.1675(2)   | 0.0403(10) |
| C11 | 0.2397(6)  | 0.4736(3) | -0.1521(2)   | 0.0438(10) |
| C12 | -0.0778(7) | 0.3071(5) | -0.1940(3)   | 0.0548(12) |
| C13 | 0.1733(7)  | 0.5270(4) | -0.0805(2)   | 0.0531(12) |
| C14 | 0.3017(6)  | 0.6301(4) | -0.0243(2)   | 0.0515(12) |
| C15 | 0.5061(5)  | 0.6793(3) | -0.0386(2)   | 0.0379(10) |
| C16 | 0.5770(6)  | 0.6257(4) | -0.1102(2)   | 0.0400(10) |
| C17 | 0.6506(6)  | 0.7874(4) | 0.0212(2)    | 0.0388(10) |

|      |           |           |             |            |
|------|-----------|-----------|-------------|------------|
| C18  | 0.6849(5) | 0.9914(3) | 0.1310(2)   | 0.0361(9)  |
| C19  | 0.7593(6) | 0.9353(5) | 0.1986(2)   | 0.0432(11) |
| C20  | 0.5965(5) | 0.9512(3) | 0.2570(2)   | 0.0402(10) |
| C21  | 0.5709(7) | 0.8992(5) | 0.3221(3)   | 0.0529(12) |
| C22  | 0.4184(7) | 0.9324(5) | 0.3719(3)   | 0.0613(13) |
| C23  | 0.2946(8) | 1.0159(5) | 0.3560(3)   | 0.0607(14) |
| C24  | 0.3156(6) | 1.0695(4) | 0.2899(2)   | 0.0468(11) |
| C25  | 0.4722(6) | 1.0356(3) | 0.2408(2)   | 0.0378(10) |
| C26  | 0.5351(6) | 1.0837(4) | 0.1691(2)   | 0.0405(10) |
| C27  | 0.8654(6) | 1.0758(4) | 0.1007(2)   | 0.0429(10) |
| H1   | 0.448(4)  | 0.886(3)  | 0.0505(17)  | 0.025(11)  |
| H4   | 0.953(7)  | 1.131(4)  | 0.016(2)    | 0.112(18)  |
| H01  | 1.122(4)  | 0.543(3)  | -0.3064(17) | 0.050(10)  |
| H02  | 1.390(6)  | 0.700(3)  | -0.357(2)   | 0.089(14)  |
| H03  | 1.276(5)  | 0.791(3)  | -0.4616(18) | 0.061(12)  |
| H051 | 0.924(8)  | 0.726(5)  | -0.582(3)   | 0.12(3)    |
| H052 | 0.999(10) | 0.857(6)  | -0.534(4)   | 0.24(4)    |
| H053 | 0.776(7)  | 0.777(5)  | -0.536(3)   | 0.13(3)    |
| H06  | 0.680(5)  | 0.607(3)  | -0.4665(17) | 0.041(11)  |
| H081 | 0.745(5)  | 0.392(3)  | -0.3537(19) | 0.062(14)  |
| H082 | 0.571(5)  | 0.446(3)  | -0.3879(18) | 0.064(12)  |
| H091 | 0.647(5)  | 0.645(3)  | -0.2638(17) | 0.052(12)  |
| H092 | 0.815(5)  | 0.570(3)  | -0.2255(19) | 0.073(12)  |
| H121 | -0.175(6) | 0.376(4)  | -0.183(2)   | 0.086(15)  |
| H122 | -0.130(5) | 0.245(3)  | -0.244(2)   | 0.079(14)  |
| H123 | -0.054(6) | 0.267(4)  | -0.136(3)   | 0.131(18)  |
| H13  | 0.035(5)  | 0.500(3)  | -0.073(2)   | 0.076(14)  |
| H14  | 0.256(4)  | 0.664(3)  | 0.0241(17)  | 0.044(11)  |
| H16  | 0.716(4)  | 0.667(2)  | -0.1171(14) | 0.025(9)   |
| H191 | 0.750(4)  | 0.844(3)  | 0.1739(17)  | 0.041(11)  |
| H192 | 0.902(5)  | 0.999(3)  | 0.2276(15)  | 0.043(9)   |
| H21  | 0.651(5)  | 0.842(3)  | 0.3281(19)  | 0.047(13)  |
| H22  | 0.399(5)  | 0.900(3)  | 0.426(2)    | 0.085(13)  |
| H23  | 0.181(6)  | 1.031(4)  | 0.385(2)    | 0.082(15)  |
| H24  | 0.227(5)  | 1.130(3)  | 0.2714(17)  | 0.047(11)  |
| H261 | 0.611(5)  | 1.188(3)  | 0.1875(16)  | 0.051(10)  |
| H262 | 0.427(5)  | 1.084(3)  | 0.1328(17)  | 0.051(12)  |

\* $U(eq)$ 定義為正交化 $U_{ij}$ 張量之跡線之三分之一。

### 實例17：化合物I之結晶形式2之單晶X射線繞射(SCXRD)

【0259】自N-甲基-2-吡咯啉酮/甲醇使化合物I結晶可產生大小為0.6

\* 0.2 \* 0.2 mm<sup>3</sup>之晶體，將其密封於林得曼玻璃毛細管中。在Bruker/AXS三圓繞射儀上收集X射線繞射數據，該繞射儀配備有SMART APEX平面檢測器、低溫裝置(模型LT 2)及銅-K<sub>β</sub>微聚焦生成器、在45 kV/650 μA下操作且具有影像焦點直徑為約250 μm之聚焦光束Montel多層光學裝置(Wiesmann等人，2007)。使用程式包SMART V 5.628 (Bruker AXS, 2001)收集數據框，其中施加步寬為0.3°且暴露時間為5秒之 $\omega$ 掃描。使用程式SAINT + Release 6.45 (Bruker AXS, 2003)進行之數據處理會產生23571個反射( $\theta_{\min} = 2.80$ ,  $\theta_{\max} = 69.16$ ;  $-7 < h < 6$ ,  $-28 < k < 26$ ,  $-34 < l < 38$ )，其中4163個反射係獨特的( $R_{\text{int}} = 0.0242$ ,  $R_{\sigma} = 0.0190$ )。使用在數據整合期間觀察之99個所測定局部晶胞參數來精修晶胞參數。使用程式SADABS (SAINT 6.45之模組，Bruker AXS, 2003)來實施經驗吸收校正。使用直接方法藉由SHELXTL 6.14之XS模組(Bruker AXS, 2000)來解析相問題。

【0260】藉由最小平方方法(最小化 $(F_o^2 - F_c^2)^2$ )使用SHELXTL 6.14之XL模組(Bruker AXS, 2000)來精修結構。根據差分傅立葉合成圖以實驗方式來確定所有H原子之位置， $S_{\text{擬合優度}} = 1.039$ ， $R_{\text{所有數據}} = 0.0490$  (3283個反射之 $R_{\text{觀察數據}} = 0.0379$ 且 $|F_{\text{obs}}| > 4\sigma$ ， $wR2_{\text{所有數據}} = 0.1041$ ， $wR2_{\text{觀察數據}} = 0.0971$ )。差分圖中之最大未指派峰對應於-0.179與+0.185個電子/Å<sup>3</sup>。C-C鍵之平均估計標準偏差(e.s.d.)為0.002 Å，O-C鍵為0.002 Å，N-C鍵為0.002 Å且C-H鍵角為0.02 Å。C-C-C鍵角之平均e.s.d.為0.2且C-C-C-C扭角為0.2°。

【0261】在293 K下確定化合物I之結晶形式2之晶體結構且結構數據之匯總可參見表3及表4。

表3.化合物I (形式2)在293 K下之晶體數據

|                            |                           |
|----------------------------|---------------------------|
| 晶系                         | 斜方晶                       |
| 空間群                        | Pbca ; Z=8                |
| a (Å)                      | 6.2823(10)                |
| b (Å)                      | 23.285(4)                 |
| c (Å)                      | 31.614(6)                 |
| $\alpha$ (°)               | 90.00                     |
| $\beta$ (°)                | 90.00                     |
| $\gamma$ (°)               | 90.00                     |
| V (Å <sup>3</sup> )        | 4624.5(14)                |
| 計算密度(Mg / m <sup>3</sup> ) | 1.280                     |
| 獨特反射數                      | 4163                      |
| 模型品質                       | R <sub>觀察數據</sub> = 3.79% |

表4.化合物I (形式2)在293 K下之原子坐標及等效各向同性位移參數

| [Å] | x           | Y           | z           | U(eq)*     |
|-----|-------------|-------------|-------------|------------|
| O01 | 0.64153(19) | 0.50661(5)  | 0.18516(3)  | 0.0611(3)  |
| O02 | 0.28437(18) | 0.45533(5)  | 0.19955(3)  | 0.0633(3)  |
| O03 | 0.90062(15) | 0.41927(4)  | 0.04333(3)  | 0.0463(3)  |
| O04 | 0.80055(16) | 0.50310(4)  | -0.02774(3) | 0.0502(3)  |
| O05 | 0.9886(2)   | 0.44424(5)  | -0.06867(4) | 0.0775(4)  |
| N01 | 0.5874(2)   | 0.41538(5)  | 0.00862(4)  | 0.0430(3)  |
| C01 | 1.1636(3)   | 0.63689(10) | 0.18246(6)  | 0.0685(5)  |
| C02 | 1.2638(4)   | 0.68761(11) | 0.17096(6)  | 0.0805(6)  |
| C03 | 1.1664(4)   | 0.73952(10) | 0.17789(6)  | 0.0800(6)  |
| C04 | 0.9689(3)   | 0.74237(8)  | 0.19659(6)  | 0.0720(5)  |
| C05 | 0.8583(8)   | 0.79928(13) | 0.20384(14) | 0.1180(11) |
| C06 | 0.8710(3)   | 0.69112(8)  | 0.20812(5)  | 0.0636(5)  |
| C07 | 0.9644(3)   | 0.63853(7)  | 0.20097(5)  | 0.0578(4)  |
| C08 | 0.8452(4)   | 0.58411(10) | 0.21203(6)  | 0.0732(6)  |
| C09 | 0.7850(3)   | 0.55127(9)  | 0.17367(5)  | 0.0629(5)  |
| C10 | 0.5684(2)   | 0.47210(6)  | 0.15318(4)  | 0.0460(3)  |
| C11 | 0.3731(2)   | 0.44413(6)  | 0.16110(4)  | 0.0472(4)  |
| C12 | 0.1001(3)   | 0.42334(10) | 0.21130(7)  | 0.0692(5)  |
| C13 | 0.2878(3)   | 0.40883(7)  | 0.13037(5)  | 0.0517(4)  |
| C14 | 0.3910(2)   | 0.40118(7)  | 0.09210(5)  | 0.0493(4)  |
| C15 | 0.5845(2)   | 0.42789(6)  | 0.08447(4)  | 0.0416(3)  |
| C16 | 0.6729(2)   | 0.46302(6)  | 0.11559(4)  | 0.0444(3)  |
| C17 | 0.7039(2)   | 0.42086(5)  | 0.04418(4)  | 0.0404(3)  |

|      |           |            |             |           |
|------|-----------|------------|-------------|-----------|
| C18  | 0.6857(2) | 0.40508(6) | -0.03269(4) | 0.0422(3) |
| C19  | 0.7875(3) | 0.34474(7) | -0.03372(5) | 0.0502(4) |
| C20  | 0.6175(2) | 0.30717(6) | -0.05197(4) | 0.0481(4) |
| C21  | 0.6098(4) | 0.24762(8) | -0.05344(6) | 0.0662(5) |
| C22  | 0.4395(4) | 0.22158(9) | -0.07369(6) | 0.0783(6) |
| C23  | 0.2804(4) | 0.25389(9) | -0.09190(6) | 0.0736(6) |
| C24  | 0.2872(3) | 0.31333(8) | -0.09077(5) | 0.0579(4) |
| C25  | 0.4573(2) | 0.33957(6) | -0.07050(4) | 0.0459(3) |
| C26  | 0.5073(3) | 0.40272(7) | -0.06663(5) | 0.0471(4) |
| C27  | 0.8436(2) | 0.45215(6) | -0.04449(5) | 0.0479(4) |
| H1   | 0.453(3)  | 0.4252(7)  | 0.0094(5)   | 0.054(5)  |
| H4   | 0.906(3)  | 0.5274(9)  | -0.0346(6)  | 0.087(6)  |
| H01  | 1.231(3)  | 0.5999(10) | 0.1763(6)   | 0.084(6)  |
| H02  | 1.396(4)  | 0.6848(9)  | 0.1581(7)   | 0.097(7)  |
| H03  | 1.243(4)  | 0.7768(10) | 0.1684(6)   | 0.100(7)  |
| H051 | 0.899(7)  | 0.8235(19) | 0.1837(13)  | 0.20(2)   |
| H052 | 0.835(7)  | 0.8063(18) | 0.2320(14)  | 0.208(19) |
| H053 | 0.704(11) | 0.798(2)   | 0.1966(18)  | 0.28(3)   |
| H06  | 0.731(3)  | 0.6930(8)  | 0.2207(6)   | 0.076(6)  |
| H081 | 0.719(4)  | 0.5932(11) | 0.2274(8)   | 0.121(9)  |
| H082 | 0.919(3)  | 0.5607(10) | 0.2329(7)   | 0.096(7)  |
| H091 | 0.733(3)  | 0.5726(9)  | 0.1502(7)   | 0.086(6)  |
| H092 | 0.923(4)  | 0.5349(9)  | 0.1618(7)   | 0.103(7)  |
| H121 | -0.019(4) | 0.4312(9)  | 0.1902(7)   | 0.092(7)  |
| H122 | 0.063(3)  | 0.4362(9)  | 0.2379(7)   | 0.092(7)  |
| H123 | 0.136(3)  | 0.3791(10) | 0.2109(6)   | 0.090(6)  |
| H13  | 0.158(3)  | 0.3900(7)  | 0.1360(5)   | 0.059(5)  |
| H14  | 0.332(3)  | 0.3756(7)  | 0.0716(5)   | 0.054(4)  |
| H16  | 0.803(2)  | 0.4808(6)  | 0.1100(4)   | 0.046(4)  |
| H191 | 0.835(3)  | 0.3324(7)  | -0.0053(5)  | 0.060(5)  |
| H192 | 0.912(3)  | 0.3445(7)  | -0.0524(5)  | 0.065(5)  |
| H21  | 0.717(3)  | 0.2274(8)  | -0.0407(6)  | 0.072(6)  |
| H22  | 0.433(3)  | 0.1802(9)  | -0.0748(6)  | 0.083(6)  |
| H23  | 0.157(3)  | 0.2352(9)  | -0.1048(6)  | 0.090(6)  |
| H24  | 0.174(3)  | 0.3357(8)  | -0.1036(6)  | 0.070(5)  |
| H261 | 0.566(2)  | 0.4176(6)  | -0.0943(5)  | 0.058(4)  |
| H262 | 0.385(3)  | 0.4262(7)  | -0.0586(5)  | 0.053(4)  |

\* $U(eq)$ 定義為正交化 $U_{ij}$ 張量之跡線之三分之一

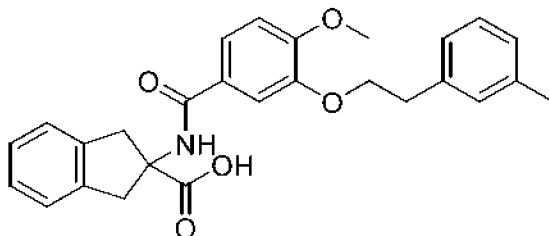
【0262】以實驗方式測定之粉末繞射圖案與自晶體結構計算者一致。

【0263】本文所闡述之實例及實施例僅用於闡釋目的，且熟習此項技術者所建議之各種修改或改變皆包含於本申請案之精神及範圍內及隨附申請專利範圍之範圍內。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

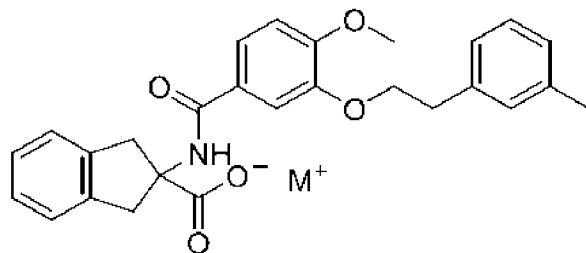
一種製備2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸(化合物I)之結晶形式1之方法，



化合物I

該方法包括以下步驟：

(1) 將包括式2化合物於適宜溶劑中之混合物：



(式2)，

其中M<sup>+</sup>係Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或Li<sup>+</sup>；

添加至檸檬酸漿液中；及

(2) 藉由過濾分離該化合物I之結晶形式1；

其中化合物I之結晶形式1之特徵在於具有：在 $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測。

### 【請求項2】

如請求項1之方法，其中步驟(1)之適宜溶劑係四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水，或其組合。

### 【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中步驟(1)之適宜溶劑係甲醇及水之混合物。

**【請求項4】**

如請求項1至3中任一項之方法，其中包括該式2化合物之混合物係溶液。

**【請求項5】**

如請求項1至4中任一項之方法，其中該檸檬酸漿液包括檸檬酸於適宜溶劑中。

**【請求項6】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中該檸檬酸漿液包括檸檬酸於選自四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水或其組合之溶劑中。

**【請求項7】**

如請求項1至6中任一項之方法，其中該檸檬酸漿液包括檸檬酸於甲醇中。

**【請求項8】**

如請求項1至7中任一項之方法，其中該漿液包括相對於該式2化合物之量至少1.0當量之檸檬酸。

**【請求項9】**

如請求項1至8中任一項之方法，其中相對於該式2化合物之量約1.2當量至約1.5當量之檸檬酸。

**【請求項10】**

如請求項1至9中任一項之方法，其中該漿液中檸檬酸之濃度為約0.5 M至約1.5 M。

**【請求項11】**

如請求項10之方法，其中該漿液中檸檬酸之濃度為約1.0 M。

**【請求項12】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中該檸檬酸漿液包括相對於該式2化合物之量約1.32當量之檸檬酸在甲醇中約1.0 M之濃度。

**【請求項13】**

如請求項1至12中任一項之方法，其中該檸檬酸漿液進一步包括多達約10% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。

**【請求項14】**

如請求項13之方法，其中該檸檬酸漿液進一步包括0%至約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。

**【請求項15】**

如請求項13之方法，其中該檸檬酸漿液進一步包括約0.5%至約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。

**【請求項16】**

如請求項13之方法，其中該檸檬酸漿液進一步包括約0.5%、約1.0%、約1.5%、約2.0%、約2.5%、約3.0%、約3.5%、約4.0%、約4.5%或約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。

**【請求項17】**

如請求項1至16中任一項之方法，其中將該檸檬酸漿液加熱至約40°C之溫度。

**【請求項18】**

如請求項1至17中任一項之方法，其中經約10分鐘至約120分鐘之時

間段將包括該式2化合物之混合物添加至該檸檬酸漿液中。

**【請求項19】**

如請求項1至18中任一項之方法，其中在將包括該式2化合物之混合物添加至該檸檬酸漿液中之後，將所得混合物維持於約40°C之溫度約3小時。

**【請求項20】**

如請求項1至19中任一項之方法，其中在步驟(2)之後分離之該化合物I之結晶形式1進一步使用適宜溶劑洗多達4次。

**【請求項21】**

如請求項20之方法，其中用於洗之適宜溶劑係甲醇、水，或其組合。

**【請求項22】**

如請求項1至21中任一項之方法，其中在真空下進一步乾燥在步驟(2)之後分離之該化合物I之結晶形式1。

**【請求項23】**

如請求項22之方法，其中將在步驟(2)之後分離之該化合物I之結晶形式1在真空及約35°C至約45°C之溫度下進一步乾燥約3小時至約36小時的時間。

**【請求項24】**

如請求項22之方法，其中將在步驟(2)之後分離之該化合物I之結晶形式1在真空及約40°C之溫度下進一步乾燥約16小時。

**【請求項25】**

如請求項1至24中任一項之方法，其進一步包括冷卻步驟，其中在步

驟(2)中分離該化合物I之結晶形式1之前，冷卻在步驟(1)之後獲得的混合物。

**【請求項26】**

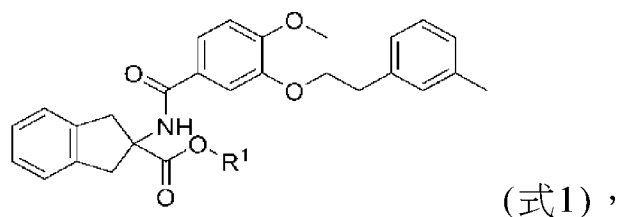
如請求項25之方法，將在步驟(1)之後獲得之混合物冷卻至約10°C。

**【請求項27】**

如請求項25或26之方法，其中經約3小時之時間段將在步驟(1)之後獲得之混合物冷卻至約10°C。

**【請求項28】**

如請求項1至27中任一項之方法，其中藉由在適宜溶劑中皂化該式1化合物之酯部分來獲得包括式2化合物之混合物：



其中R<sup>1</sup>係甲基或乙基。

**【請求項29】**

如請求項28之方法，其中用於皂化之適宜溶劑包括四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水，或其組合。

**【請求項30】**

如請求項28或29之方法，其中用於皂化之適宜溶劑包括甲醇及水之混合物。

**【請求項31】**

如請求項28至30中任一項之方法，其中在皂化之前將該式1化合物溶於適宜溶劑中以獲得溶液。

**【請求項32】**

如請求項31之方法，其中該適宜溶劑係四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇、乙腈、水，或其組合。

**【請求項33】**

如請求項31之方法，其中該適宜溶劑係甲醇。

**【請求項34】**

如請求項31至33中任一項之方法，其進一步包括在皂化之前將所獲得之該式1化合物之溶液加熱至約50°C之溫度。

**【請求項35】**

如請求項28至34中任一項之方法，其中該皂化包括具有式M-OH之金屬氫氧化物鹼；其中M-OH係NaOH、KOH或LiOH，且M<sup>+</sup>分別係Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或Li<sup>+</sup>。

**【請求項36】**

如請求項35之方法，其中該金屬氫氧化物鹼係以水溶液添加。

**【請求項37】**

如請求項36之方法，其中該金屬氫氧化物鹼在水中之濃度為約0.5 M至約5.0 M。

**【請求項38】**

如請求項36或37之方法，其中該金屬氫氧化物鹼在水中之濃度為約1.0 M。

**【請求項39】**

如請求項35至38中任一項之方法，其中該皂化包括相對於該式1化合物之量至少1.0當量之該金屬氫氧化物鹼。

**【請求項40】**

如請求項35至39中任一項之方法，其中該皂化包括相對於該式1化合物之量約1.1當量至約1.25當量之該金屬氫氧化物鹼。

**【請求項41】**

如請求項35至40中任一項之方法，其中該金屬氫氧化物鹼係NaOH。

**【請求項42】**

如請求項35至41中任一項之方法，其中該皂化步驟中之溫度為約60°C。

**【請求項43】**

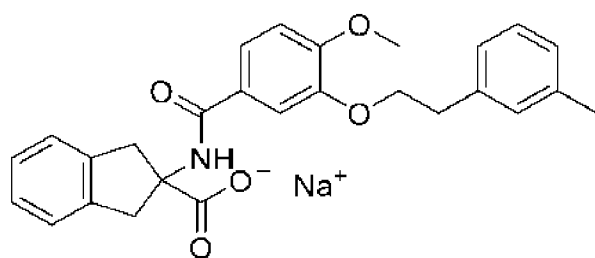
如請求項35至42中任一項之方法，其中該皂化步驟發生至少2小時。

**【請求項44】**

如請求項35至42中任一項之方法，其中該皂化步驟發生約2小時至約4小時。

**【請求項45】**

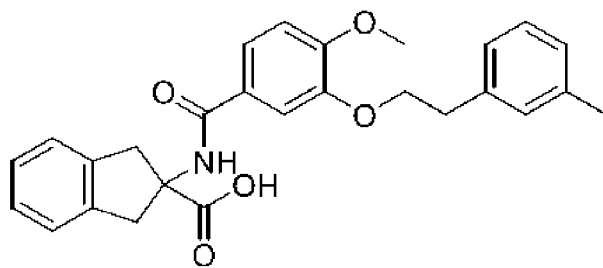
如請求項1至44中任一項之方法，其中該式2化合物具有化合物2a之結構：



(化合物2a)。

**【請求項46】**

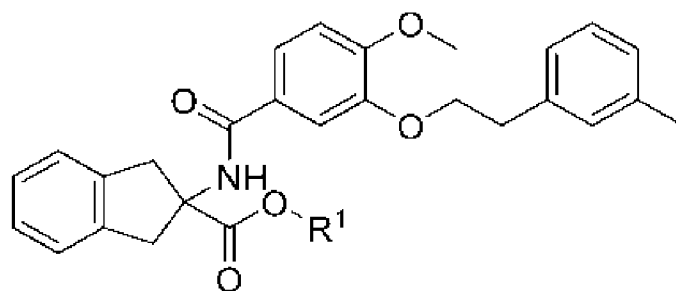
一種製備2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸(化合物I)之結晶形式1之方法，



化合物I

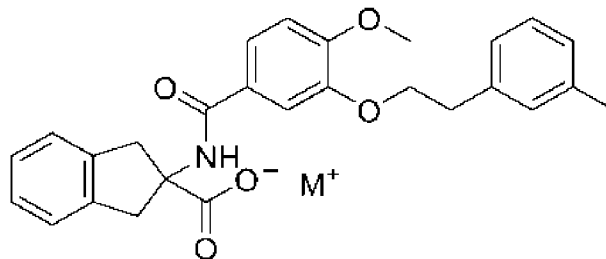
該方法包括以下步驟：

- (1) 在適宜溶劑中皂化該式1化合物之酯部分：



(式1) ,

其中R<sup>1</sup>係甲基或乙基；以提供包括式2化合物之反應混合物：



(式2)

其中M<sup>+</sup>係適宜陽離子；

- (2) 將步驟(1)之反應混合物添加至檸檬酸漿液中；及

- (3) 藉由過濾分離該化合物I之結晶形式1；

其中化合物I之結晶形式1之特徵在於具有：在 $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測。

### 【請求項47】

如請求項46之方法，其中該皂化包括具有式M-OH之金屬氫氧化物鹼；其中M-OH係NaOH、KOH或LiOH，且M<sup>+</sup>分別係Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>或Li<sup>+</sup>。

第8頁(發明申請專利範圍)

**【請求項48】**

如請求項47之方法，其中步驟(1)中之皂化包括：

- a. 獲得該式1化合物於適宜溶劑中之溶液；
- b. 視情況加熱步驟(a)之溶液；及
- c. 將該金屬氫氧化物鹼以水溶液添加至步驟(a)之溶液中並加熱該

反應混合物以獲得包括該式2化合物之反應混合物。

**【請求項49】**

如請求項48之方法，其中：

步驟(a)之適宜溶劑係甲醇；且

將步驟(a)之溶液加熱至約50°C。

**【請求項50】**

如請求項48或49之方法，其中：

在步驟(c)中該金屬氫氧化物鹼在水中之濃度為約1.0 M；且

在步驟(c)中使用相對於該式1化合物之量，約1.1當量至約1.25當量之該金屬氫氧化物鹼。

**【請求項51】**

如請求項48至50中任一項之方法，其中：

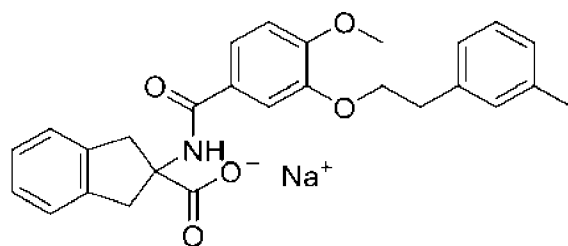
將步驟(c)中之反應混合物加熱至約60°C約2小時至約4小時。

**【請求項52】**

如請求項48至51之方法，其中：

步驟(c)中之該金屬氫氧化物鹼係NaOH；且

該式2化合物具有化合物2a之結構：



(化合物2a)。

**【請求項53】**

如請求項46至52中任一項之方法，其中該檸檬酸漿液包括相對於該式1化合物之量約1.2當量至約1.5當量之檸檬酸在甲醇中。

**【請求項54】**

如請求項46至53中任一項之方法，其中該漿液中檸檬酸之濃度為約0.5 M至約1.5 M。

**【請求項55】**

如請求項54之方法，其中該漿液中檸檬酸之濃度為約1.0 M。

**【請求項56】**

如請求項46至55中任一項之方法，其中該檸檬酸漿液包括相對於該式1化合物之量約1.32當量之檸檬酸在甲醇中約1.0 M之濃度。

**【請求項57】**

如請求項46至56中任一項之方法，其中該檸檬酸漿液進一步包括多達約10% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。

**【請求項58】**

如請求項57之方法，其中該檸檬酸漿液進一步包括約0.5%、約1.0%、約1.5%、約2.0%、約2.5%、約3.0%、約3.5%、約4.0%、約4.5%或約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。

**【請求項59】**

如請求項46至58中任一項之方法，其中經約10分鐘至約120分鐘之時

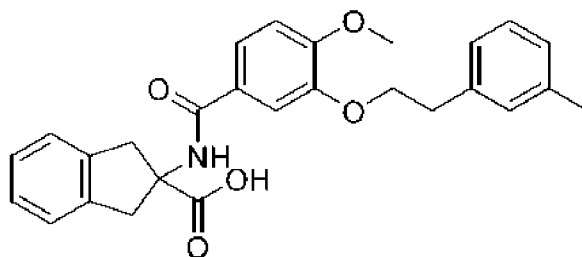
間段將包括該式2化合物之混合物添加至該檸檬酸漿液中。

**【請求項60】**

如請求項46至59中任一項之方法，其中在將包括該式2化合物之混合物添加至該檸檬酸漿液中之後，將所得混合物維持於約40°C之溫度約3小時。

**【請求項61】**

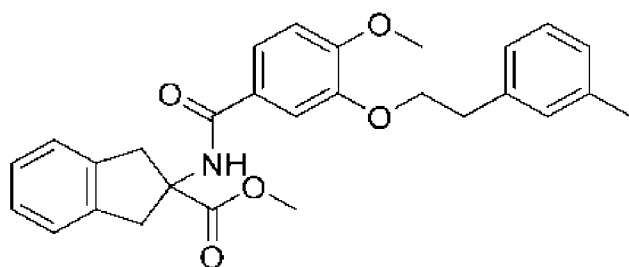
一種製備2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸(化合物I)之結晶形式1之方法，



化合物I

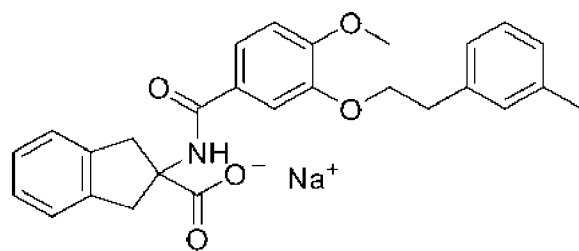
該方法包括以下步驟：

(1) 使用NaOH在適宜溶劑中皂化化合物2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸甲酯(化合物1a)之酯部分：



(化合物1a)，

以提供包括2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸鈉(化合物2a)之反應混合物：



(化合物2a)；

(2) 將步驟(1)之反應混合物添加至檸檬酸漿液中；及

(3) 藉由過濾分離該化合物I之結晶形式1；

其中化合物I之結晶形式1之特徵在於具有：在 $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測。

#### 【請求項62】

如請求項61之方法，其中步驟(1)之皂化包括：

a. 獲得化合物1a於甲醇中之溶液並加熱至約 $50^\circ\text{C}$ 之溫度；

b. 將相對於化合物1a約1.1當量至約1.25當量之NaOH於水中之約1.0 M溶液添加至步驟(a)中之溶液中以獲得反應混合物；及

c. 將步驟(b)之反應混合物加熱至約 $60^\circ\text{C}$ 約2小時至約4小時。

#### 【請求項63】

如請求項61或62之方法，其中：

該檸檬酸漿液包括相對於該式1化合物之量約1.2當量至約1.5當量之檸檬酸在甲醇中；

該漿液中檸檬酸之濃度為約1.0 M；且

該檸檬酸漿液包括0%至約5% w/w之化合物I之結晶形式1之晶種。

#### 【請求項64】

如請求項61至63中任一項之方法，其中：

將該檸檬酸漿液加熱至約 $40^\circ\text{C}$ 之溫度；

經約10分鐘至約120分鐘之時間段將包括該式2化合物之混合物添加至該檸檬酸漿液中；且

將所得混合物維持於約40°C之溫度約3小時。

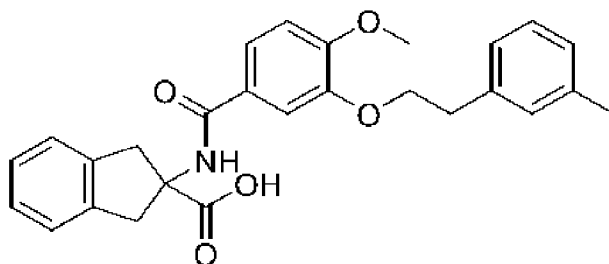
**【請求項65】**

如請求項61至64中任一項之方法，其中：

將步驟(3)之後分離之化合物I之結晶形式1進一步使用甲醇及水之混合物洗兩次，隨後使用甲醇洗兩次，且在真空及約35°C至約45°C之溫度下進一步乾燥約3小時至約36小時之時間。

**【請求項66】**

一種2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-甲酸(化合物I)之結晶形式1，



化合物I

其係藉由如請求項1至65中任一項之方法獲得，其中化合物I之結晶形式1之特徵在於具有：在 $5.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 具有峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案，如使用Cu (K $\alpha$ )輻射所量測。

**【請求項67】**

如請求項66之結晶形式，其中該化合物I之結晶形式1實質上不含化合物I之結晶形式2。

**【請求項68】**

如請求項66之結晶形式，其中該化合物I之結晶形式1包括小於1% w/w之化合物I之結晶形式2。

**【請求項69】**

一種醫藥組合物，其包括如請求項66至68中任一項之2-(4-甲氧基-3-(3-甲基苯乙氧基)苯甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茛-2-甲酸(化合物I)之結晶形式1及至少一種醫藥上可接受之賦形劑；其中該醫藥組合物係呈固體形式醫藥組合物之形式。

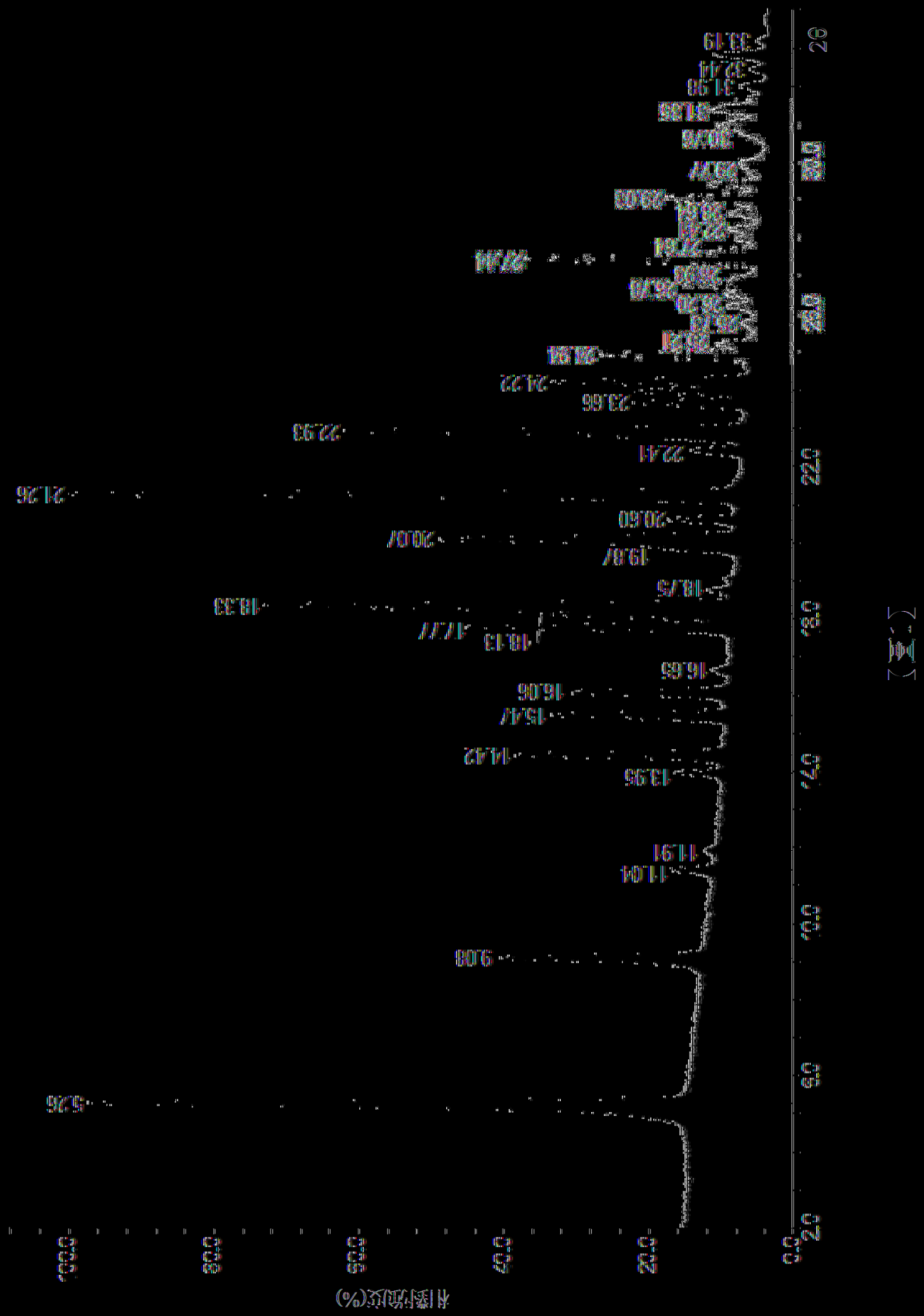
**【請求項70】**

如請求項69之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈錠劑、丸劑或膠囊之形式。

**【請求項71】**

如請求項69之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈錠劑形式且包括約50 mg至約300 mg之化合物I之結晶形式1。

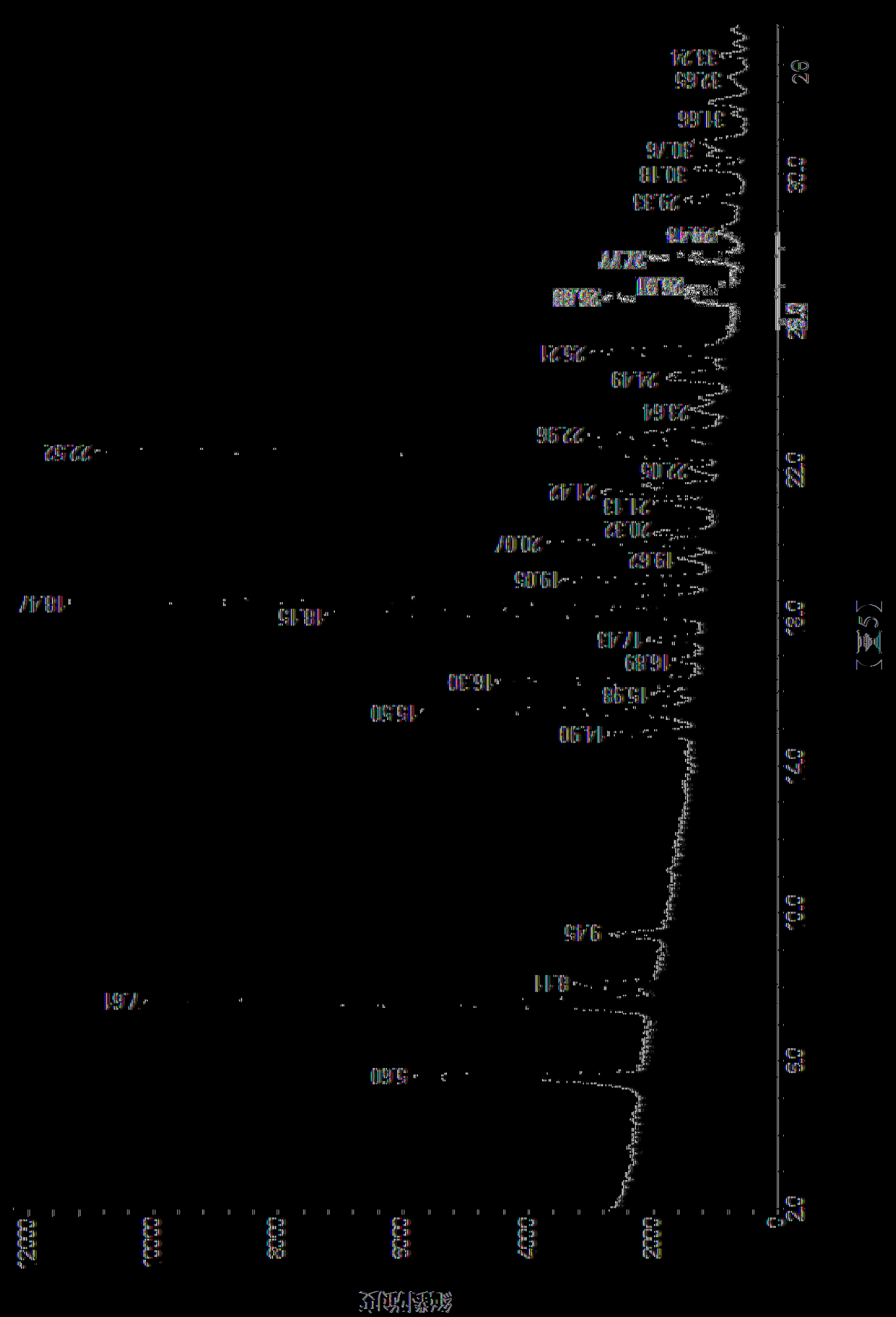
(發明圖式)



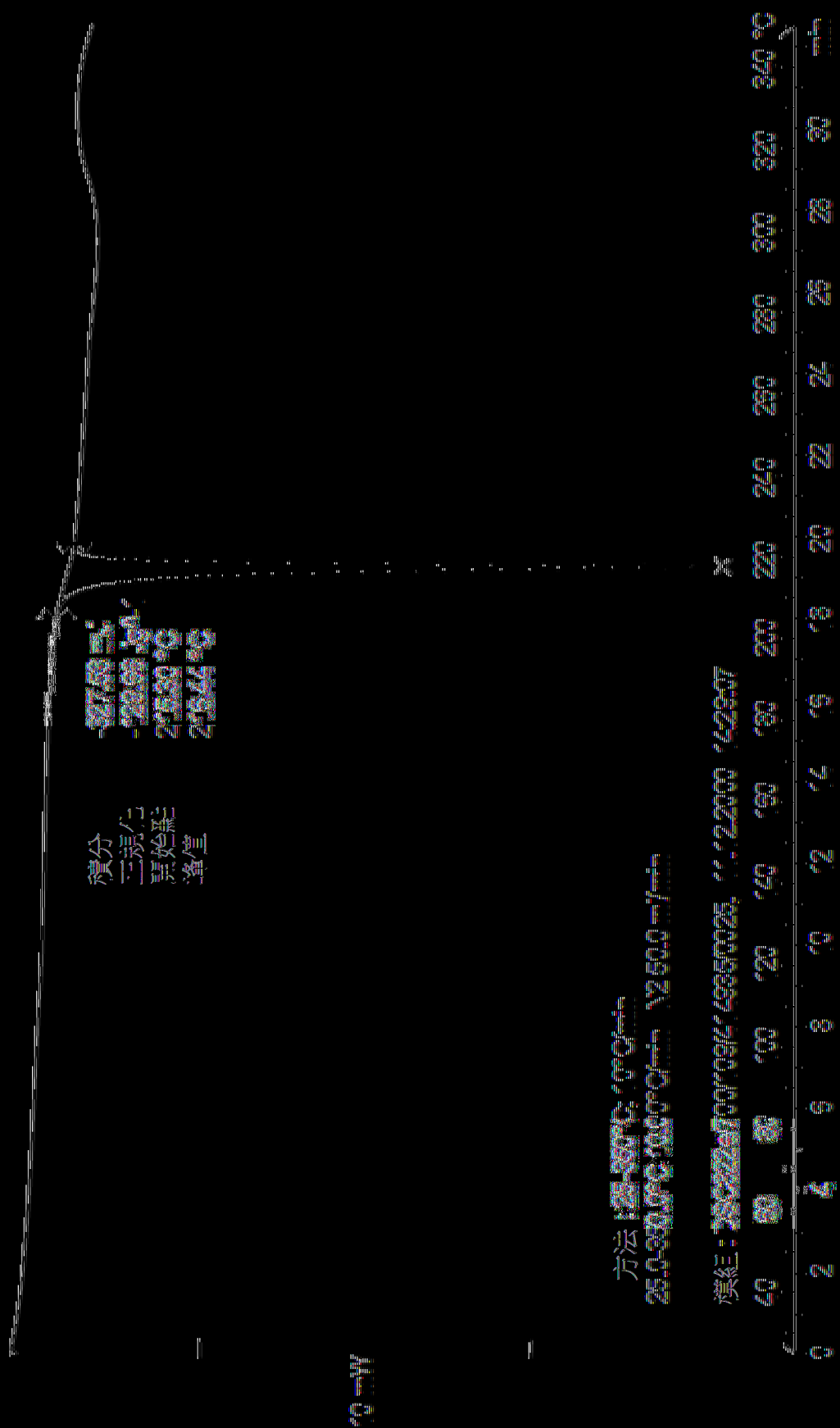








(5)



[ 56 ]



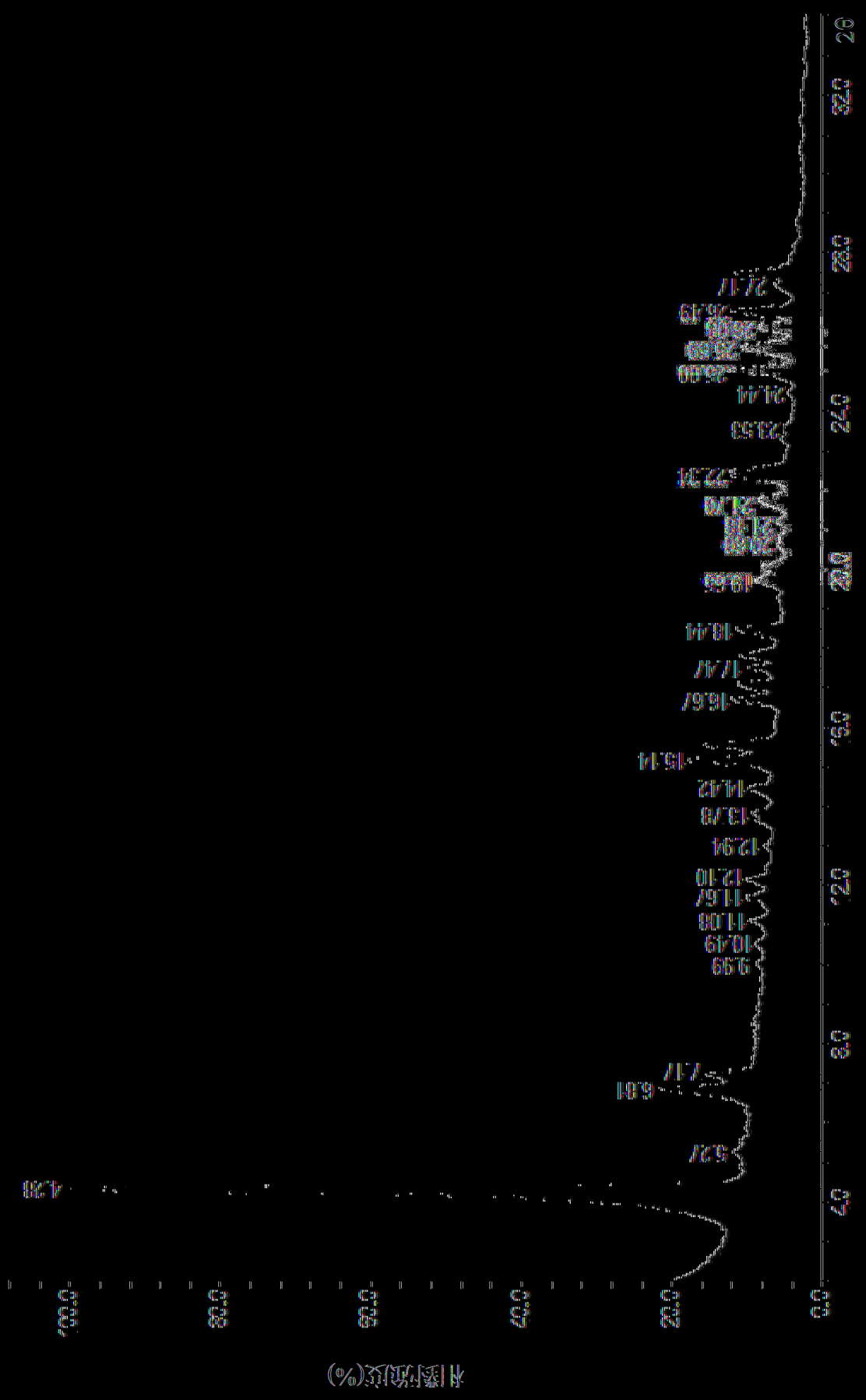


圖 8

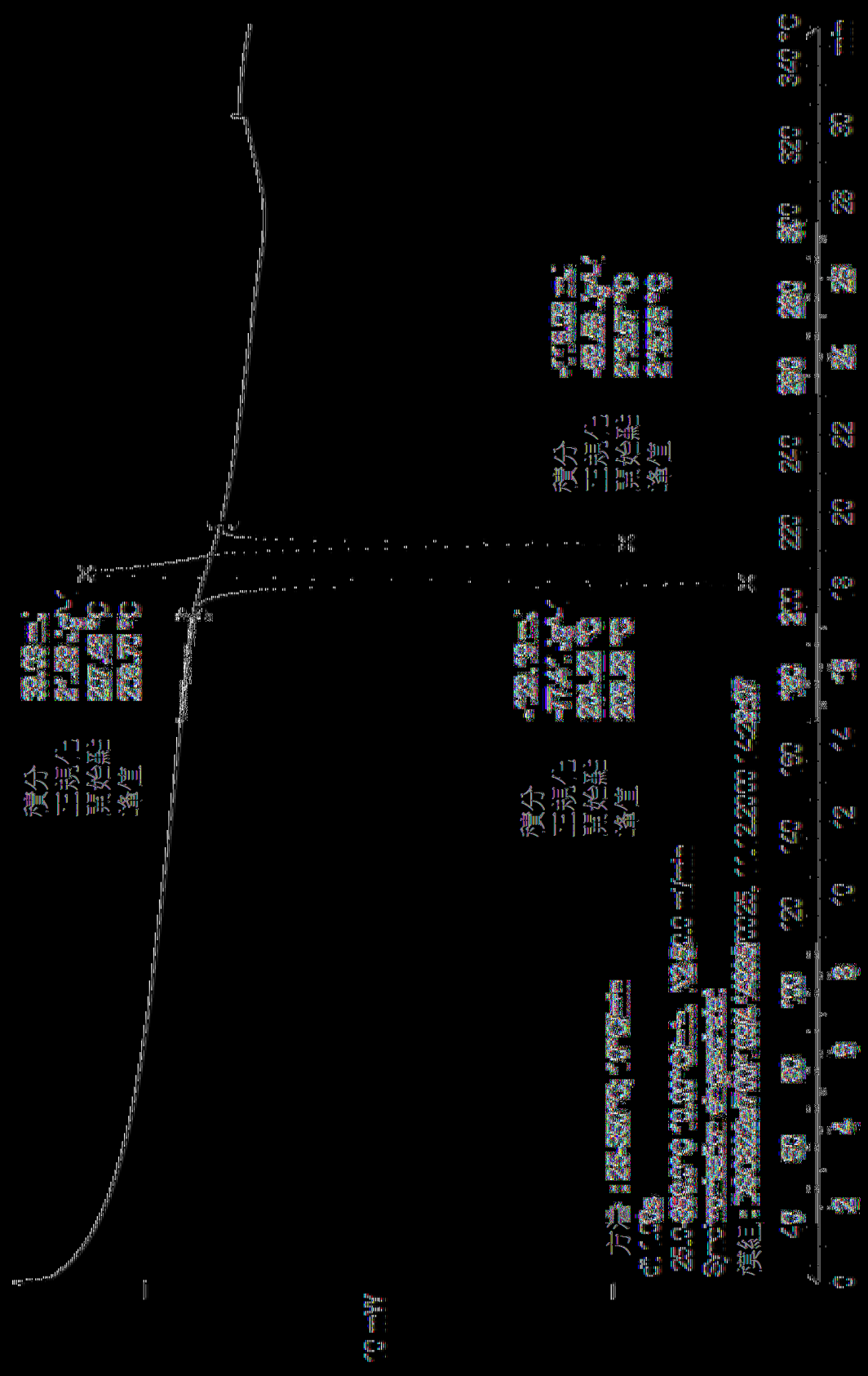
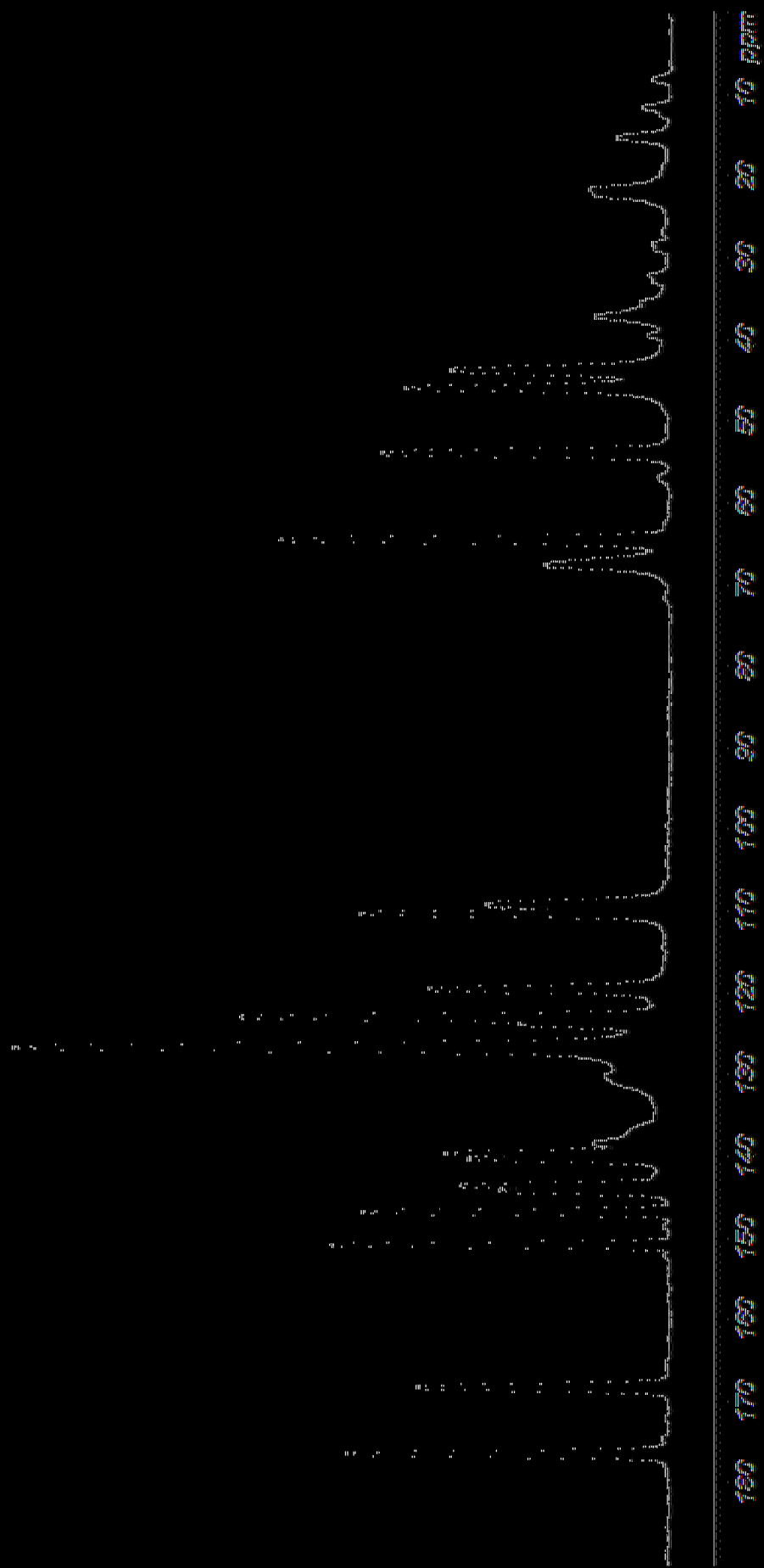
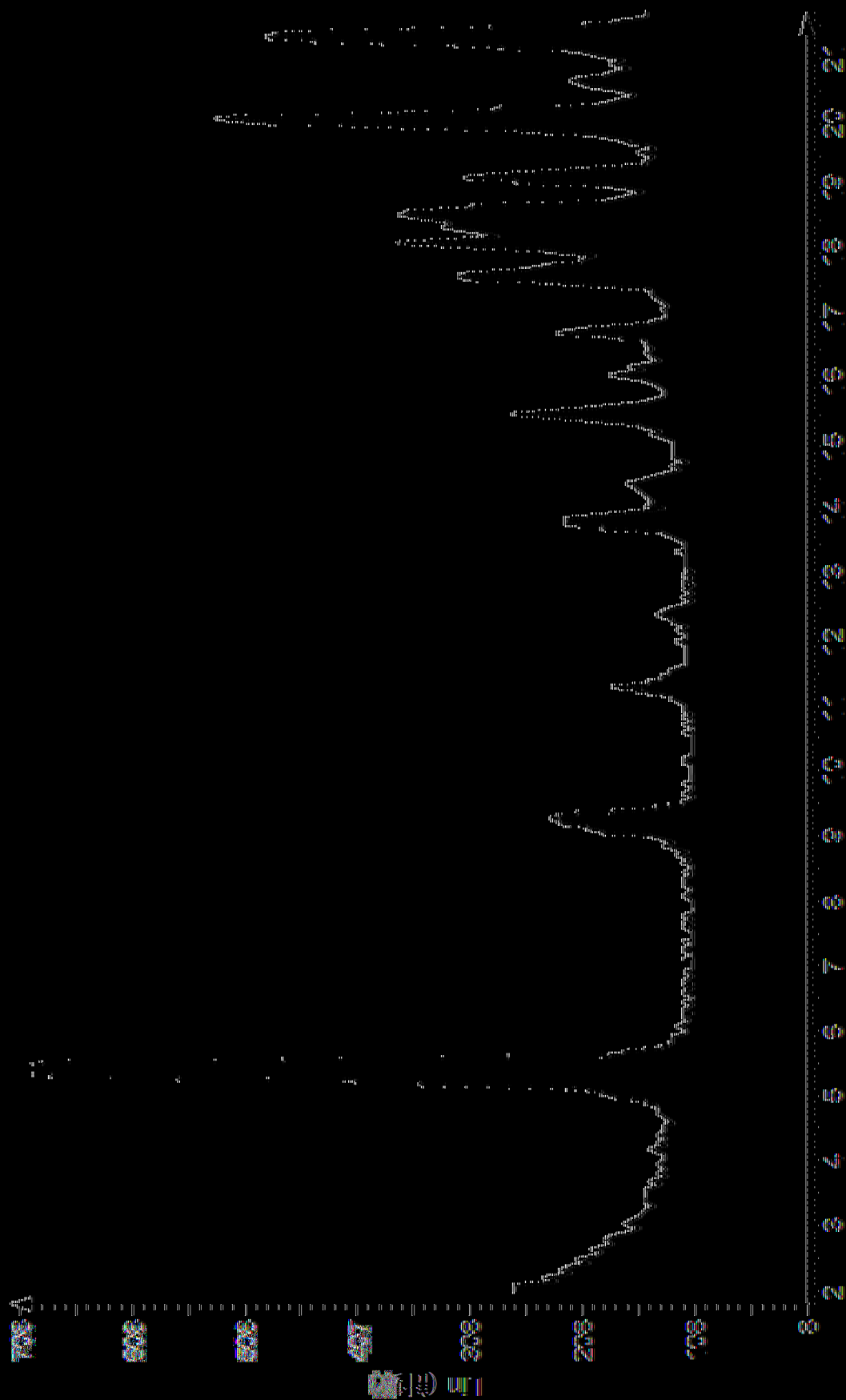


圖 1

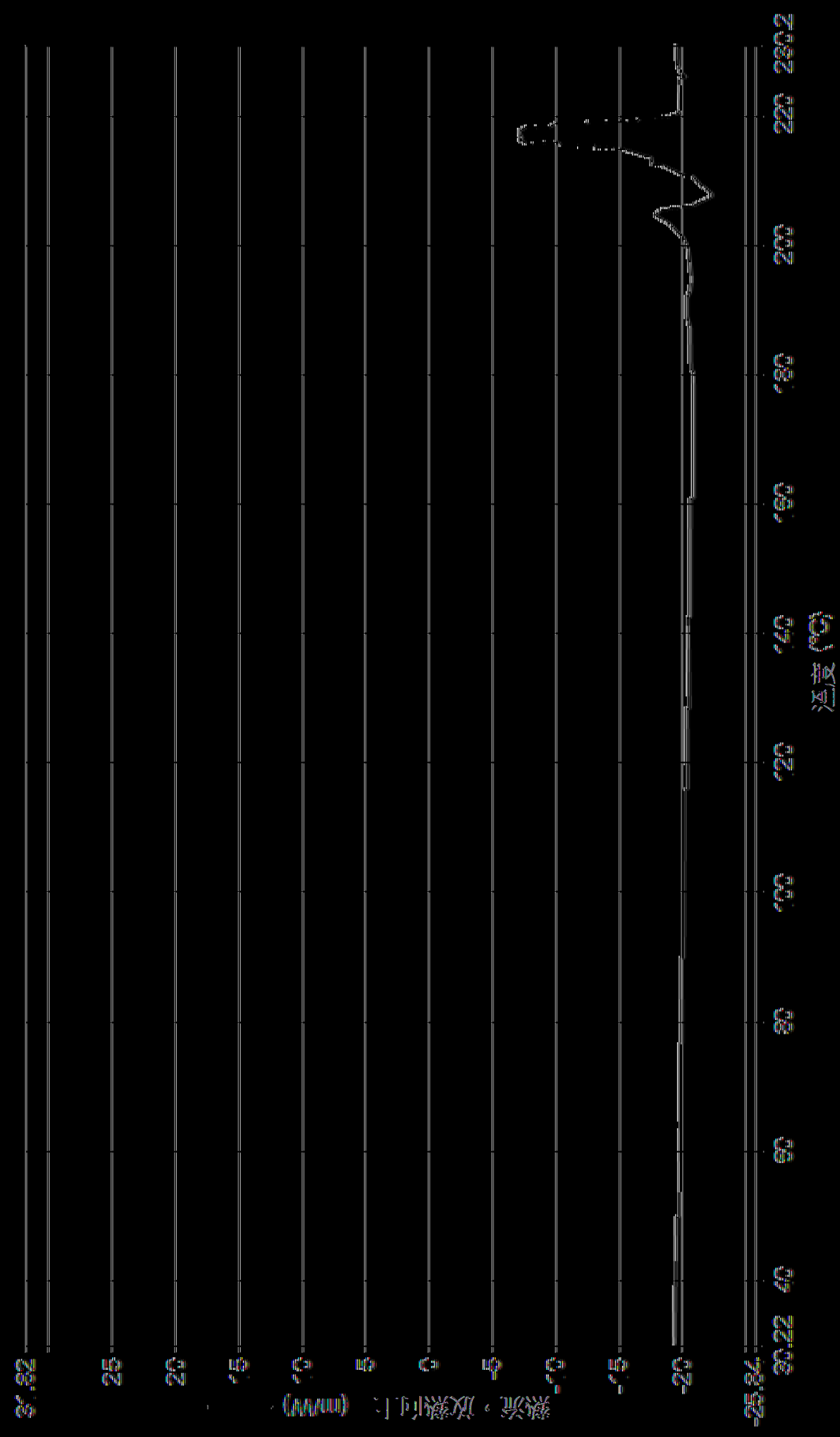


(圖 10)

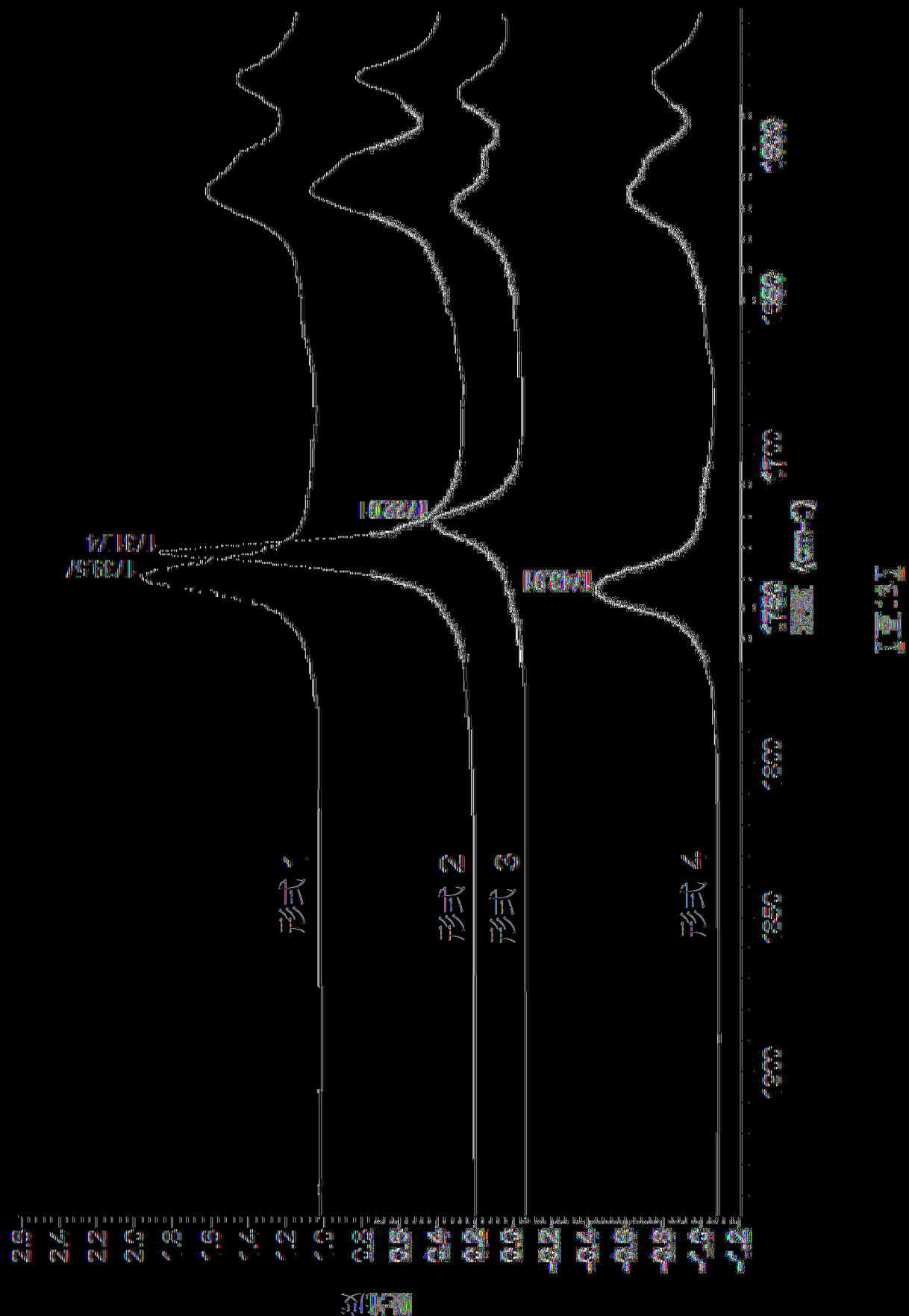


2θ 標度

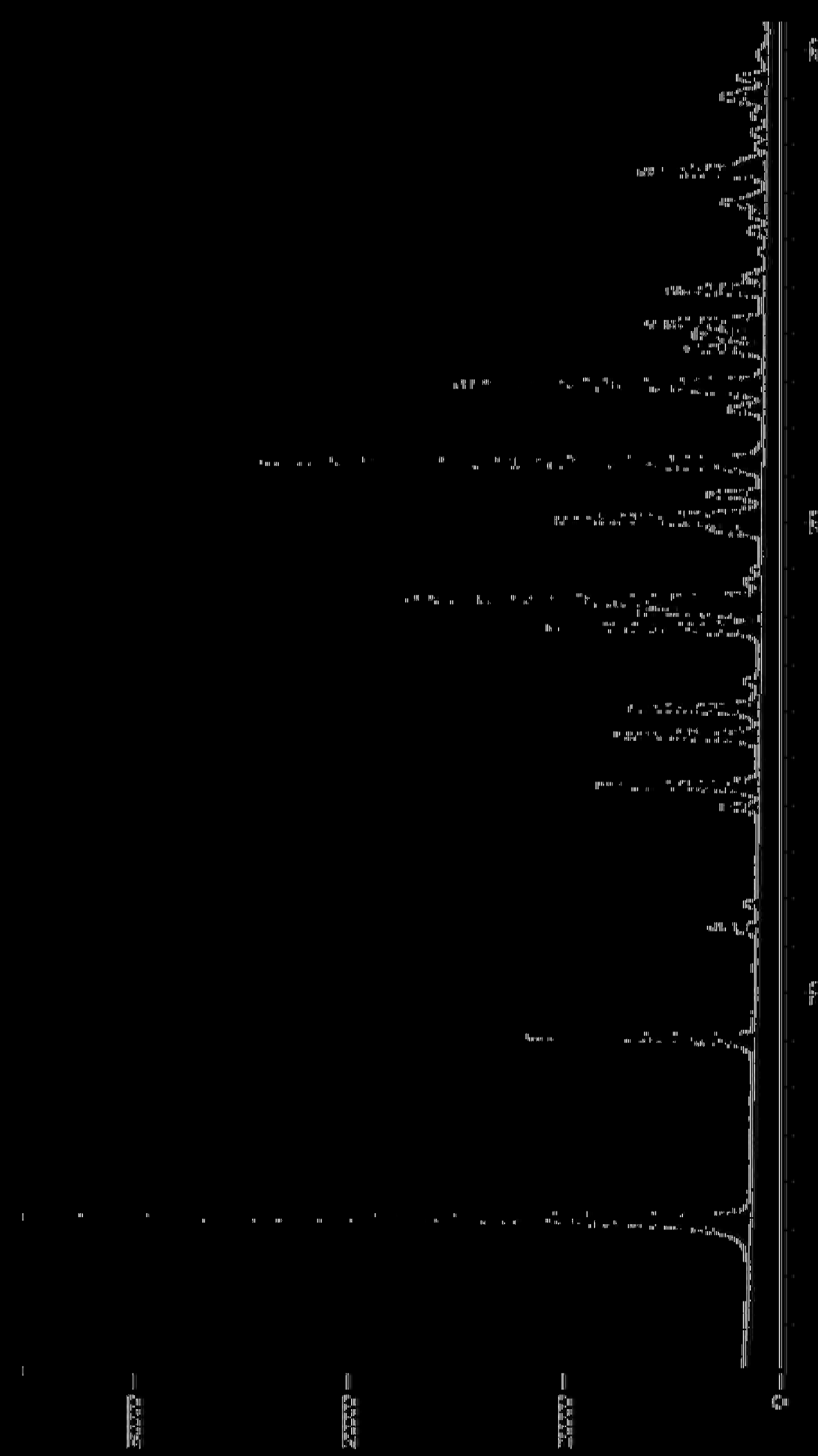
(重)



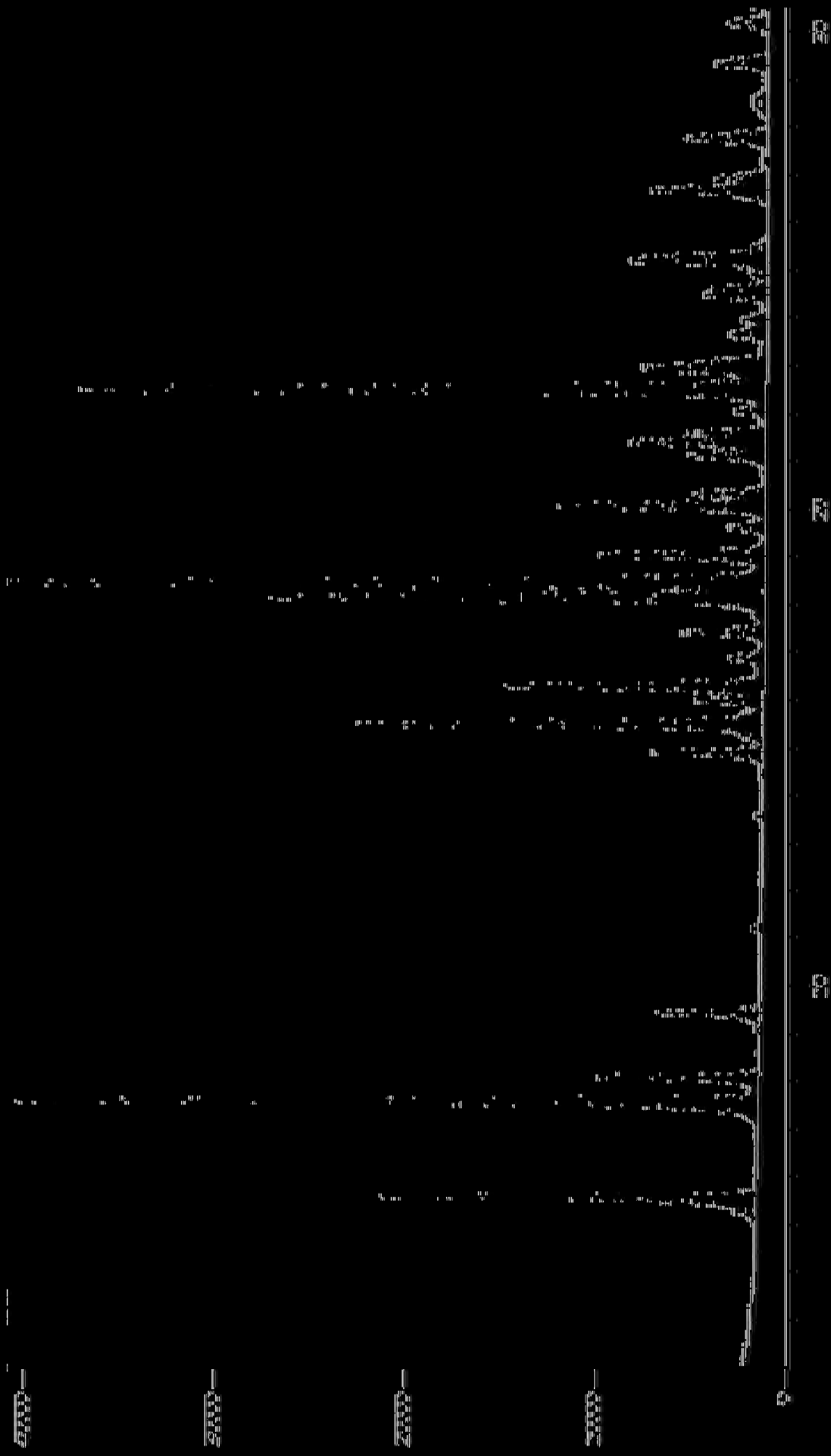
[圖12]







(5)



1

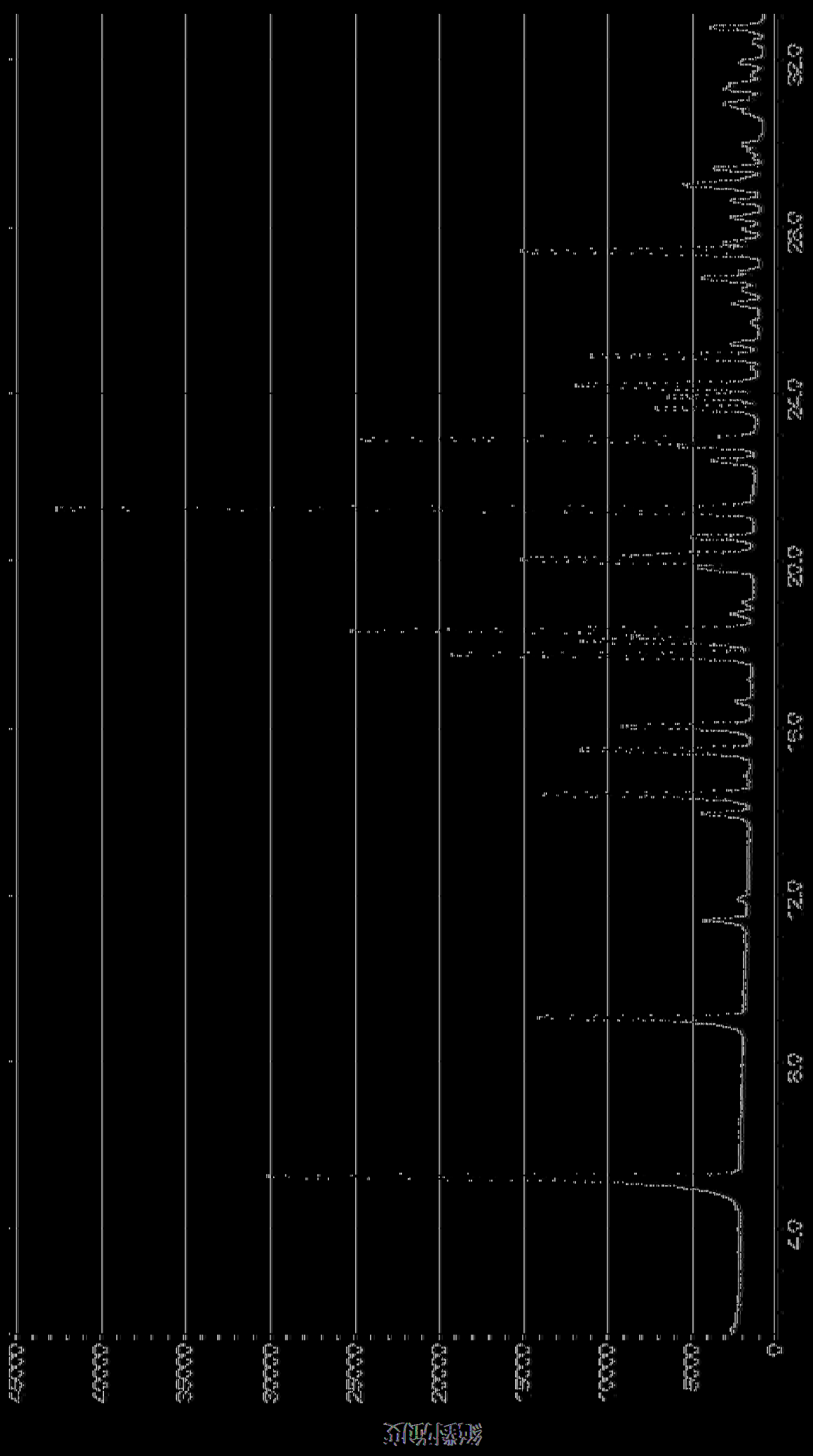
2

3

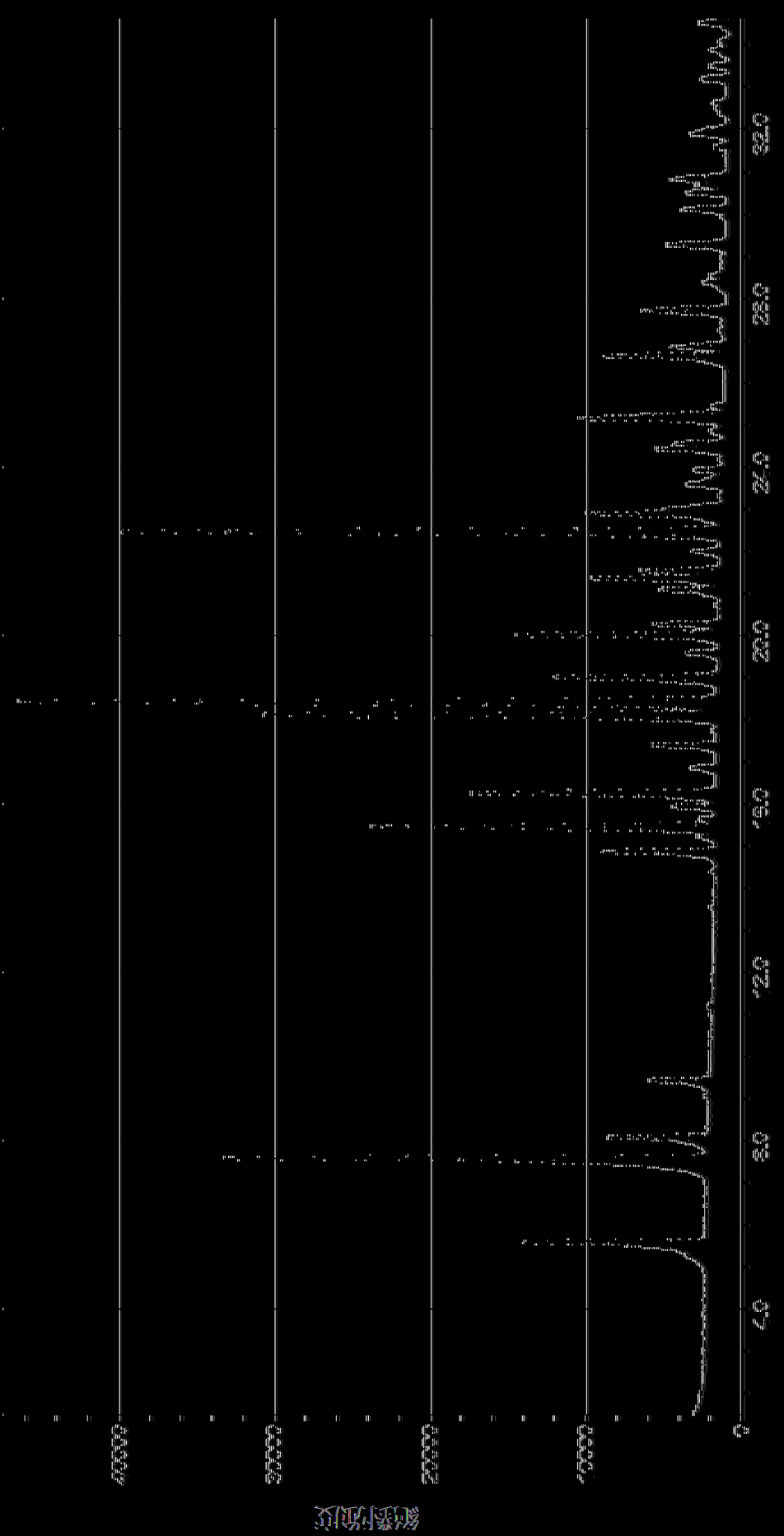
4

5

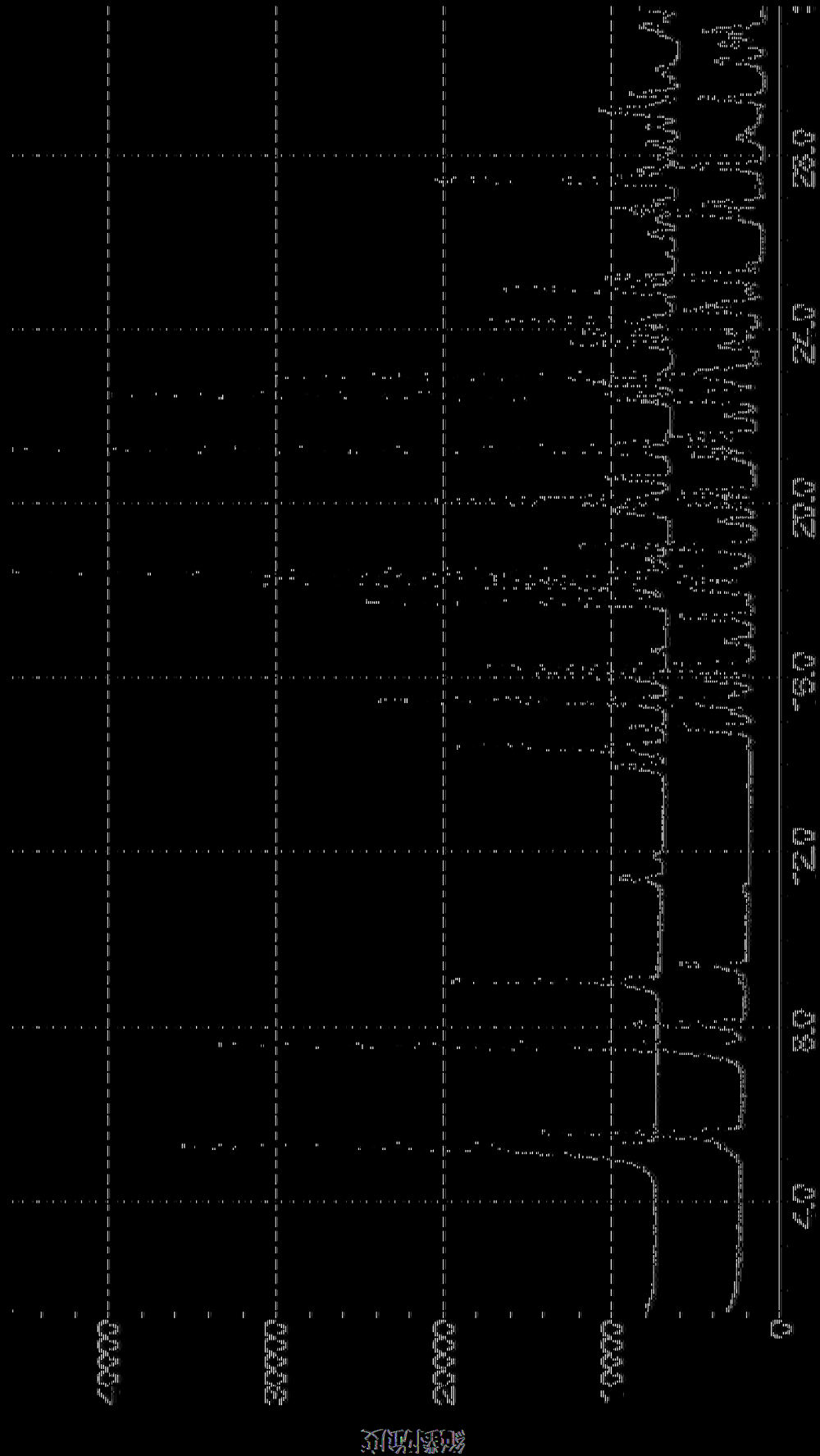
6



(圖 7)



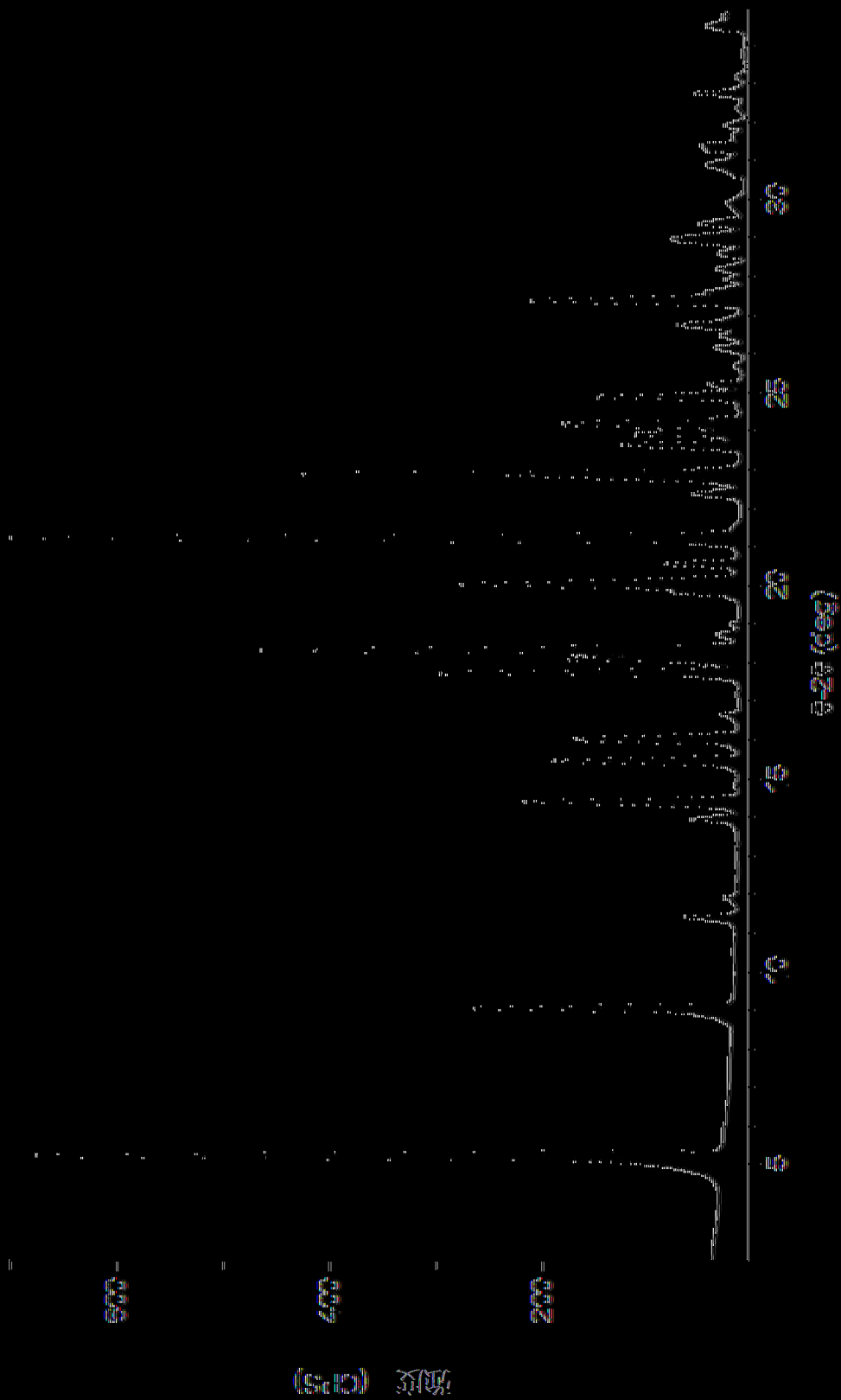
【表 8】



【圖19】

Figure X-21:  $^{57}\text{Fe}$  XRD pattern

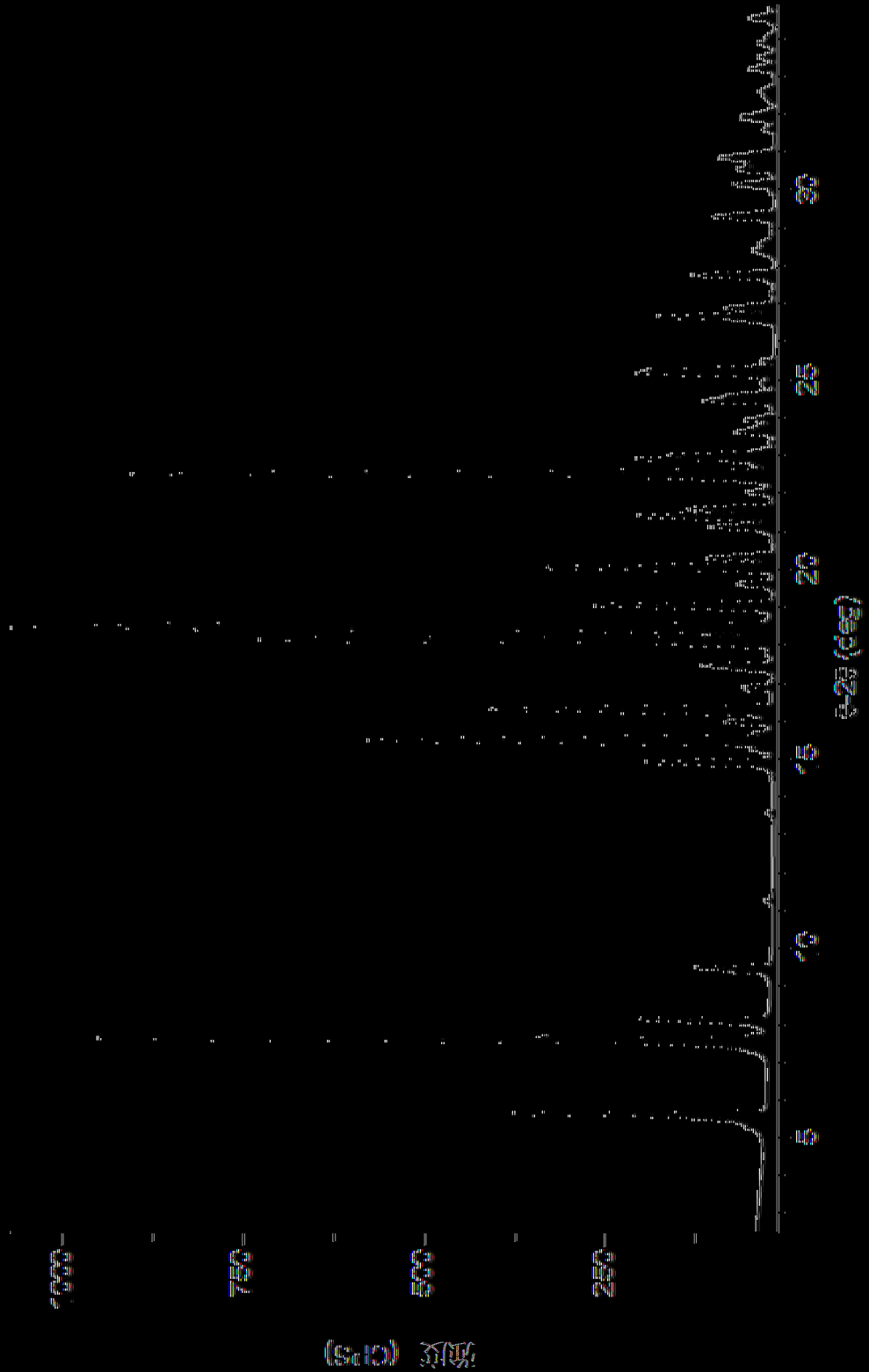
X光線管: Cu( $\lambda=0.154060 \text{ \AA}$ ) 電壓: 45 kV 電流值: 40 mA 掃描範圍:  $2\theta$ : 0.00-39.99 $^\circ$  步長: 0.017 $^\circ$  2 $\theta$   
收集時間: 722 s 掃描速度: 3.2 $^\circ/\text{min}$  狹縫: DS 固定狹縫: 1/2 $^\circ$  SS: 零解所準更: 1.0 s 模式: 透射



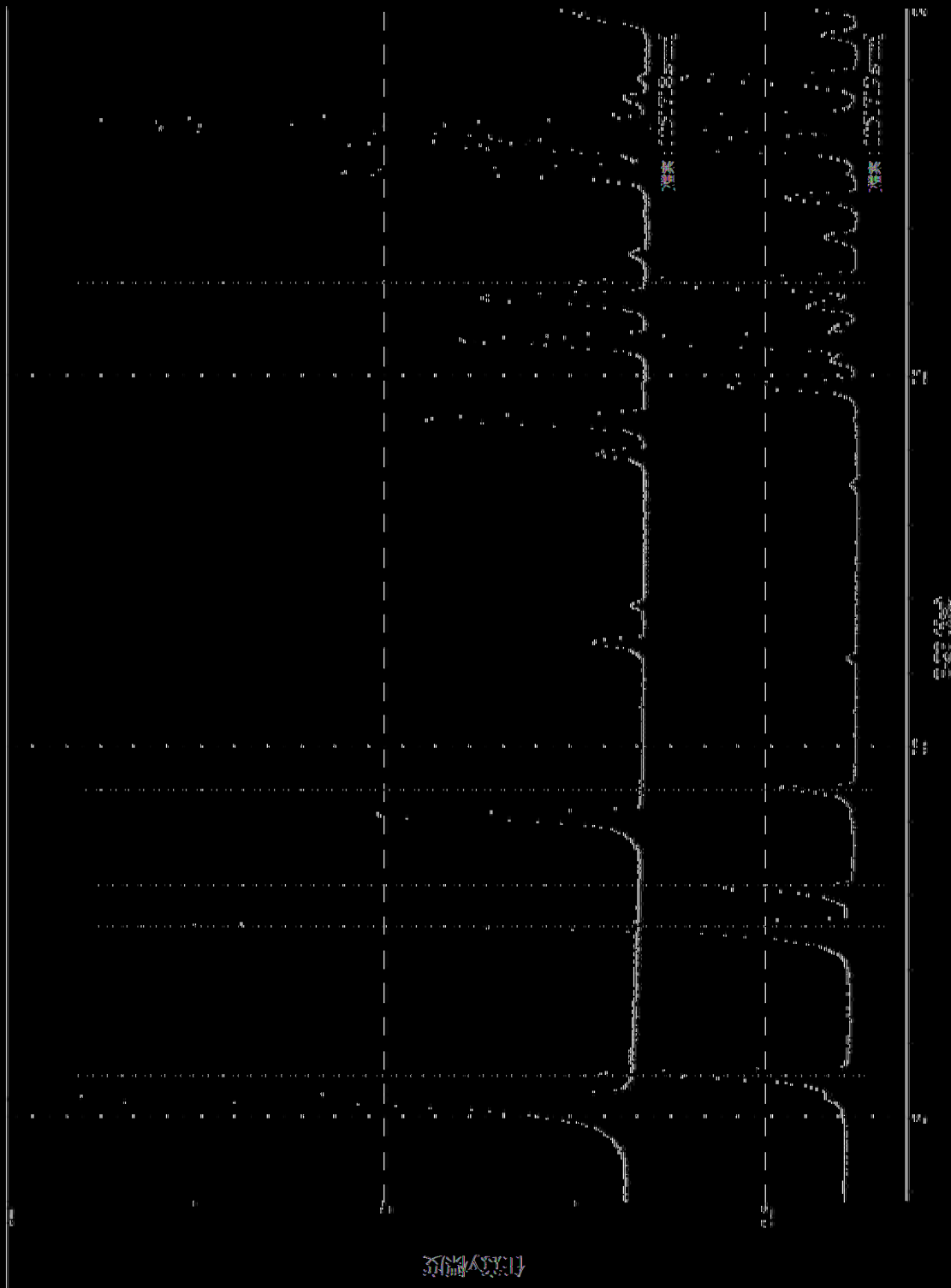
[圖20]

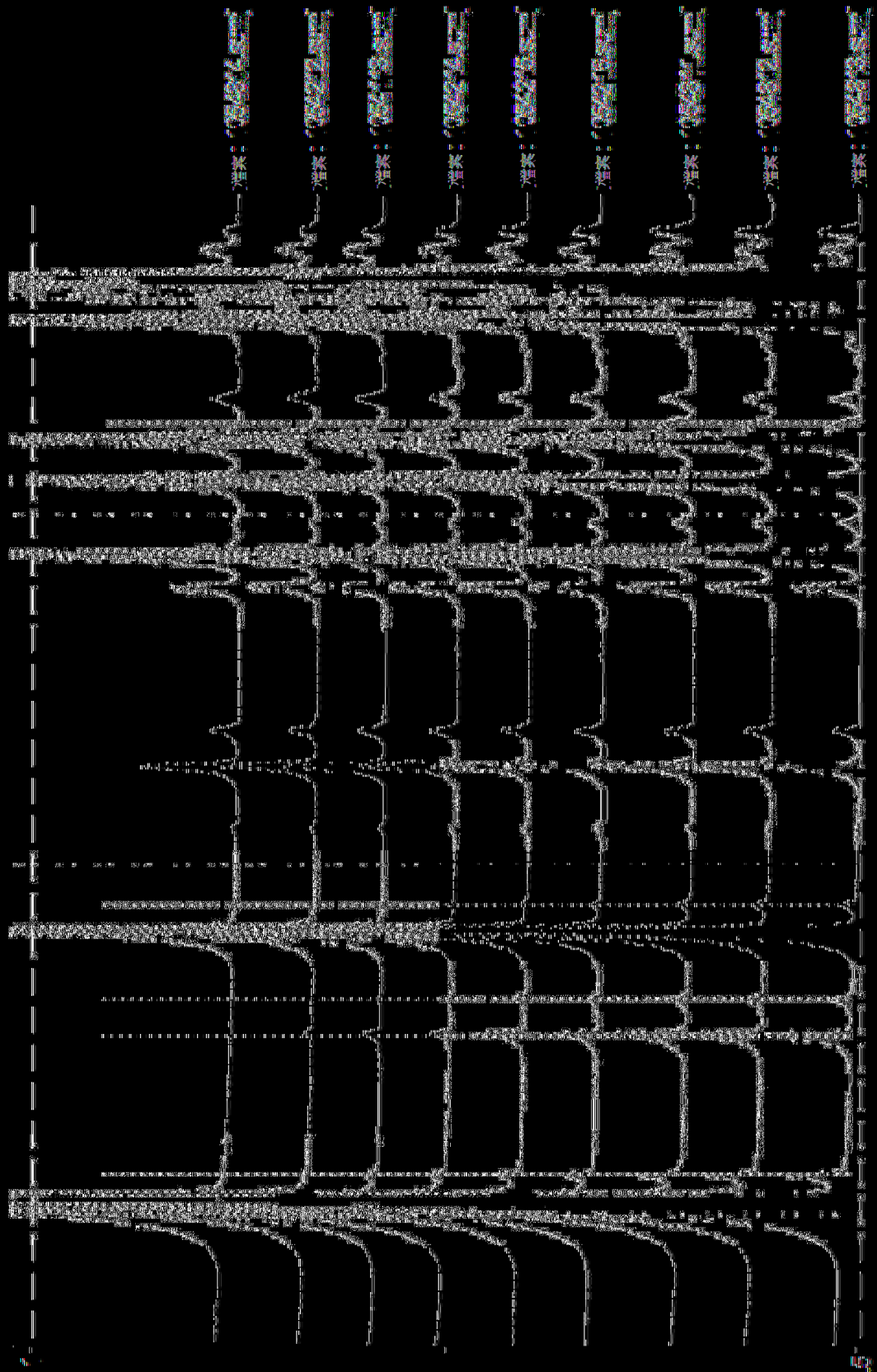
File: XRD\_0173\_01000000

X光線管: Cu( $\lambda=0.154060 \text{ \AA}$ ) 電壓: 45 kV 電流值: 40 mA 掃描範圍: 1.00-39.99 $^{\circ}2\theta$  步長: 0.017 $^{\circ}2\theta$   
收集時間: 72.1 s 掃描速度: 3.2 $^{\circ}/\text{min}$  狹縫: DS 固定狹縫: 1/2 $^{\circ}$  SS: 零解角時間: 1.0 s 模式: 透射



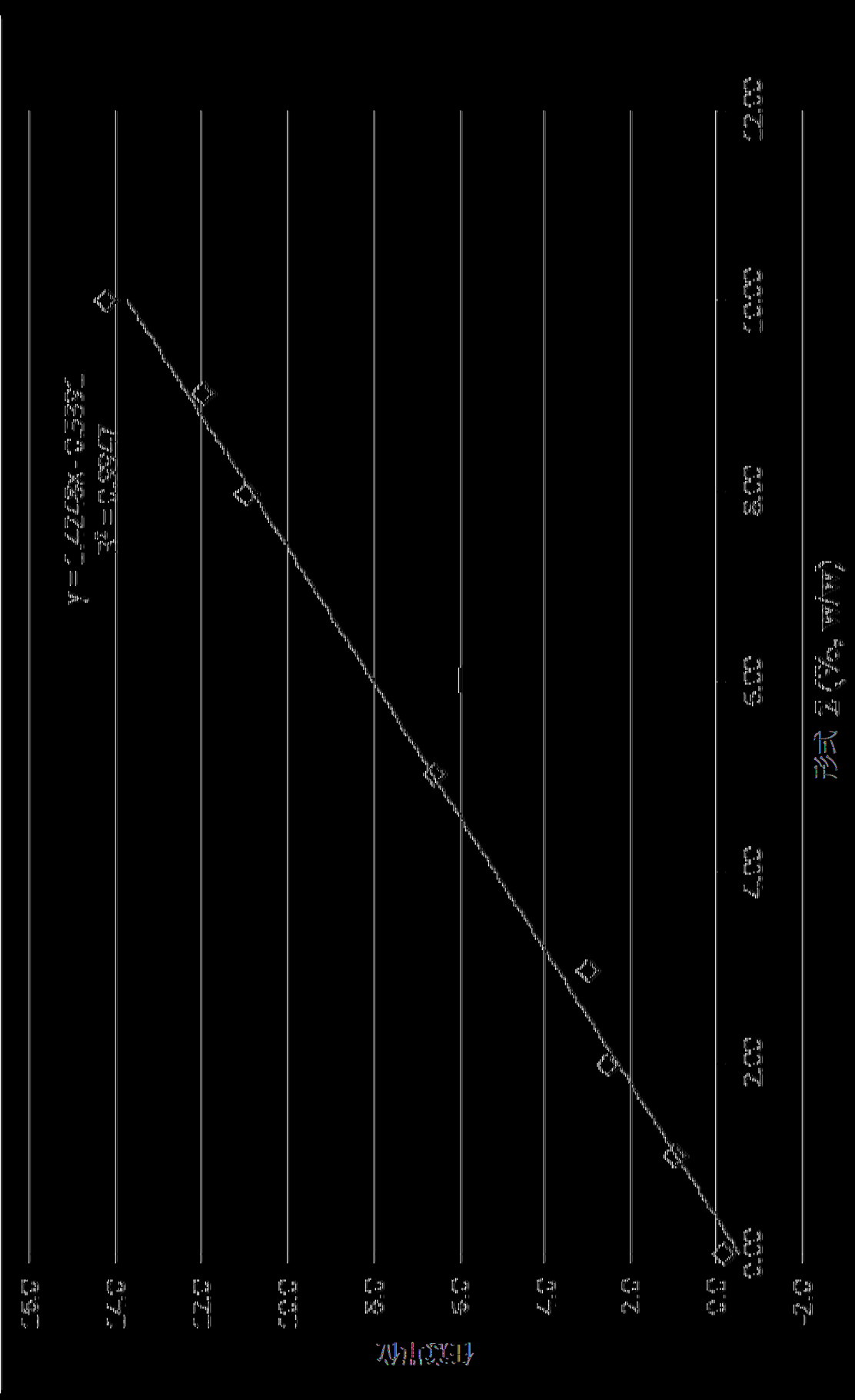
【圖21】





【圖23】

發明圖式



形式 區 (%, 圓/年)

[圖24]



