



(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 201736352 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21) 申請案號：105141873

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 16 日

(51) Int. Cl. : C07D239/84 (2006.01)

(30) 優先權：2015/12/17 美國 62/268,747

(71) 申請人：亞闊股份有限公司 (美國) ARQULE, INC. (US)

美國

(72) 發明人：貝茨 克雷格 BATES, CRAIG (US) ; 瑞德 大衛 REED, DAVID P. (US)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：27 共 121 頁

(54) 名稱

經取代之 5, 6-二氫-6-苯基苯并 [F] 異喹啉-2-胺化合物之固體形式

SOLID FORMS OF SUBSTITUTED 5,6-DIHYDRO-6-PHENYLBENZO[F]ISOQUINOLIN-2-AMINE COMPOUNDS

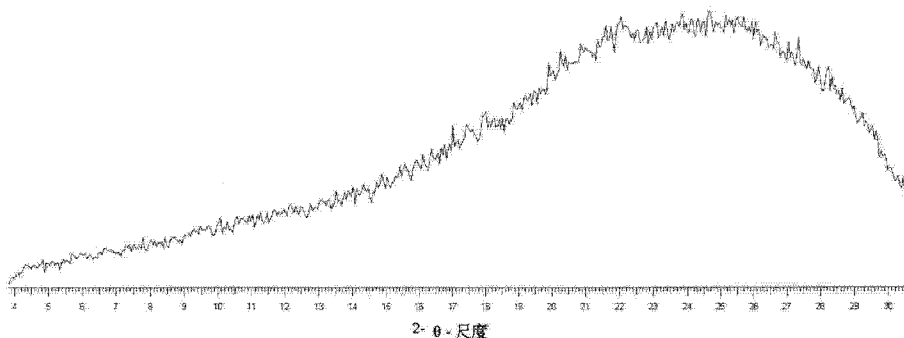
(57) 摘要

本申請案提供(R)-6-(2-氟苯基)-N-(3-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)苯基)-5,6-二氫苯并[h]喹啉-2-胺二鹽酸鹽之固體形式，以及製備及使用彼之方法。

The present application provides solid forms of (R)-6-(2-fluorophenyl)-N-(3-(2-(2-methoxyethylamino)ethyl)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-2-amine dihydrochloride, and methods of preparing and using same.

指定代表圖：

圖 1



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之 5,6-二氫-6-苯基苯并[F]異喹啉-2-胺化合物
之固體形式

Solid forms of substituted 5,6-dihydro-6-phenylbenzo[F]isoquinolin-2-
amine compounds

〔相關申請案的交互參照〕

此申請案主張 2015 年 12 月 17 日申請的 U.S.S.N. 62/268,747 之優先權及利益，該案之內容係以引用方式全部併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於經取代之 5,6-二氫-6-苯基苯并[F]異喹啉-2-胺化合物之固體形式。

【先前技術】

在美國，癌症係第二主要死因，僅次於心臟病。儘管近期在癌症診斷及治療、手術及放射治療的進展若在癌症早期發現則可係有療效的，但目前用於轉移性疾病的藥物療法大多係減輕性且很少提供長期治癒。即使有新的化療進入市場，仍持續有對治療抗性腫瘤 (resistant tumor) 的有效之單一療法或與已有的用劑合併作為第一線療法、

及作為第二線及第三線療法之新藥物需求。

就定義而言，癌細胞係異質性的。例如，在單一組織或細胞類型內，多種突變“機制”會導致癌症的發展。由此，異質性常存在於來自不同個體的取自相同組織及相同類型的腫瘤之癌細胞間。常觀察到與一些癌相關之突變“機制”於一種組織類型與另一種組織類型之間會不同（例如，常觀察到導致結腸癌之突變“機制”會不同於常觀察到導致白血病之突變“機制”）。因此，經常難以預測是否特定癌症會對特定化療劑反應。

當調控正常細胞之生長及分化的細胞訊息傳導路徑之組分調控異常（*dysregulate*）時，會導致細胞增生失調及癌症發生。細胞傳訊蛋白質中之突變會造成此等蛋白質在細胞周期期間以不適當的量或在不適當時間表現或活化，其繼而會導致不受控之細胞生長或細胞-細胞附連性質改變。例如，因受體和配體二者突變、基因重排、基因擴增、及過度表現造成之受體酪胺酸激酶的調控異常已牽涉癌症之發生及進展。

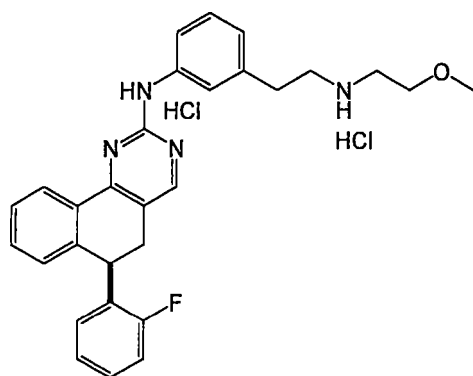
FGFR2 係纖維母細胞生長因子家族之成員，其中胺基酸序列在成員間及在整個演化中係高度保守性。FGFR 家族成員彼此不同處在於其配體親和性及組織分布。全長代表性蛋白質由胞外區域（由三個似免疫球蛋白域構成）、單一疏水性跨膜區段、及胞質酪胺酸激酶域組成。蛋白質的胞外部分與纖維母細胞生長因子交互作用，其設定下游訊息、最終影響致有絲分裂（*mitogenesis*）及分化。

FGFR2 基因的活性（表現）的改變與某些癌症有關。基因表現改變可增強數種癌症相關事件，諸如細胞增生、細胞移動、及滋養生長中腫瘤的新血管之發生。FGFR2 基因在某些胃癌類型中異常地活化（過度表現），且此擴增係與較為不良的預後及對標準臨床方法之反應有關。FGFR2 異常表現亦見於具有前列腺癌之患者。在美國，大於 60 百分比之具有乳癌女性也帶有此基因的至少單一突變。

因此，需要用於調變 FGFR2 及治療包括癌症的增生失調之新化合物及方法。本申請案致力處理這些需求。

【發明內容】

本申請案提供具下列結構的 (R) -6- (2-氟苯基) -N- (3- (2- (2-甲氧基乙基胺基) 乙基) 苯基) -5,6-二氫苯并[h]喹啉-2-胺二鹽酸鹽（化合物 A）之固體形式：



在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之非晶質形式。在一個實施態樣中，該非晶質形式表徵係 X 射線粉末繞射圖式實質上類似於圖 1 中所述者。在一個實施態樣中，該非晶質形式特徵在於在大約 102°C 的玻璃轉移溫

度。在一個實施態樣中，該非晶質形式特徵在於藉由 DSC 測量，吸熱情況在大約 98°C 開始。在一個實施態樣中，該非晶質形式特徵在於 DSC 溫度記錄圖 (thermogram) 係實質上類似於圖 2 中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之結晶形式。在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之多晶型。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 A 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 12.0、14.8、及 20.8 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，該形式 A 多晶型特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 4A、4B、或 4C 中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 A 多晶型，其特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 40°C 與大約 49°C 之間開始、在大約 72°C 與大約 74°C 之間開始、及在大約 143°C 與大約 149°C 之間開始。在一個實施態樣中，該形式 A 多晶特徵在於 DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 6A 中所述者或 DSC 溫度記錄圖係實質上類似於圖 6B 中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 E 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 10.4、12.4、及 23.7 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，該形式 E 多晶型特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 8 中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 C 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 8.9、20.2、及 20.9 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，該形式 C 多晶型特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 10 中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 C 多晶型，其特徵在於藉由 DSC 測量，吸熱情況在大約 152 °C 開始。在一個實施態樣中，該形式 C 多晶型特徵在於 DSC 溫度記錄圖係實質上類似於圖 11 中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 D 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 14.9、23.1、及 23.8 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，該形式 D 多晶型特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 13A、13B、或 13C 中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 D 多晶型，其特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 110 °C 與大約 123 °C 之間開始。在一個實施態樣中，該形式 D 多晶型特徵在於 DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 16A、16B、16C、及 16D 之任一者中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 F 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 11.1、17.9、及 28.2 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，該形式 F 多晶型特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 17A 或 17B 中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 F 多晶型，其特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 51°C 與大約 133°C 之間開始。在一個實施態樣中，該形式 F 多晶型特徵在於 DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 18 中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 G 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 9.0、9.6、及 24.2 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，該形式 G 多晶型特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 20A、20B、或 20C 中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 G 多晶型，其特徵在於藉由 DTA 測量，吸熱情況在大約 108°C 與大約 125°C 之間開始。在一個實施態樣中，該形式 G 多晶型特徵在於 DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 21A、21B、21C、及 21D 之任一者中所述者。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 B 固體形式，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 5.2、9.3、及 10.6 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，該形式 B 固體形式特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 25 中所述者。在一個實施態樣中，該形式 B 固體形式係部分結晶及部分非晶質。

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 B 固體形式，其特徵在於藉由 DSC 測量，吸熱情況在大約 158°C 開始。在一個實施態樣中，該形式 B 固體形式特徵

在於 DSC 溫度記錄圖係實質上類似於圖 26 中所述者。

本申請案亦提供醫藥組成物，其包含如本文中所述的化合物 A 之固體形式之任一者（例如形式 A、C、D、E、F、及 G、固體形式 B、以及非晶質形式之任何者），以及醫藥上可接受之載體或賦形劑。

本申請案亦提供治療細胞增生性失調之方法，其包含將治療有效量的組成物投予需要彼之對象，該組成物包含如本文中所述的化合物 A 之固體形式之任一者。

本申請案亦提供如本文中所述的化合物 A 之固體形式，其用於製造供治療需要彼之對象的細胞增生失調的藥物。

本申請案亦提供如本文中所述的化合物 A 之固體形式之用途，用於治療需要彼之對象的細胞增生性失調。

除非另有界定，否則用於本文中的所有技術及科學用語具有如本揭露所屬的技術領域中具有通常知識者一般所了解之相同意義。在本說明書中，單數形式亦包括複數，除非前後文另有明確指出。雖然類似於或等效於如本文中所述之方法及材料可用於實施或測試本申請案，但適合方法及材料係說明於下文。在本文中所提及的所有公開發表物、專利申請案、專利、及其他參考文獻係以引用方式併入。在本文中所引用之參考文獻並不經認定為本申請案之先前技術。若有相衝突之情況，以本說明書、包括定義為主。此外，材料、方法、及實施例係僅供說明且不意欲為限制。

本揭露的其他特徵及優點，由下列詳細說明及申請專利範圍將更係清楚。

【圖式簡單說明】

圖 1 闡明化合物 A 的非晶質形式之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 2 闡明化合物 A 的非晶質形式之藉由 DSC 的熱分析。

圖 3 闡明化合物 A 的非晶質形式於儲存在 40°C 及 75% RH 下之前及之後的 X 射線粉末繞射圖式。

圖 4A 闡明形式 A 之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 4B 闡明形式 A 於儲存在 40°C 及 75% RH 下之前及之後的 X 射線粉末繞射圖式。

圖 4C 闡明形式 A 於儲存在 25°C 及 96% RH 下之前及之後的 X 射線粉末繞射圖式。

圖 5 闡明形式 A 自初始水合篩選樣本（最上面框圖）及放大規模樣本乾燥前（中間框圖）及乾燥後（最下面框圖）之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 6A 闡明形式 A 之藉由 DTA 及 TG 的熱分析。

圖 6B 闡明形式 A 之藉由 DSC 及 TG 的熱分析。

圖 7 闡明化合物 A 在不同溫度下之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 8 係顯示形式 E 轉移至形式 A 之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 9 闡明化合物 A 在 GVS 之前及之後的 X 射線粉末繞射圖式。

圖 10 闡明形式 C 之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 11 闡明形式 C 之 DSC 溫度記錄圖及 TG 分析。

圖 12 闡明形式 C 在不同溫度下之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 13A 闡明形式 D 之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 13B 闡明形式 D 於乾燥前（最上面框圖）及乾燥後（最下面框圖）之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 13C 闡明形式 D 於乾燥前（最上面框圖）及乾燥後（最下面框圖）之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 14 闡明形式 D 在如標示的不同儲存條件下之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 15 闡明化合物 D 在 GVS 之前及之後的 X 射線粉末繞射圖式。

圖 16A 闡明形式 D 之藉由 DTA 及 TG 的熱分析。

圖 16B 闡明形式 D 之藉由 DTA 及 TG 的熱分析。

圖 16C 闡明形式 D 之藉由 DTA 及 TG 的熱分析。

圖 16D 闡明形式 D 之藉由 DTA 及 TG 的熱分析。

圖 17A 闡明形式 F 之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 17B 闡明形式 F 之 X 射線粉末繞射圖式：藉由儲存化合物 A 之非晶質形式於 40°C /75% RH 而製備之樣本（最上面框圖）及透過在乙腈中漿化化合物 A 之非晶質形式而製備之樣本（最下面框圖）。

圖 18 闡明形式 F 之藉由 DTA 及 TG 的熱分析。

圖 19 闡明形式 F 在不同溫度下之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 20A 闡明形式 G 之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 20B 闡明形式 G 之 X 射線粉末繞射圖式（最上面框圖），在加入溶劑於 50°C 歷時 96 小時（中間框圖）之後及於 50°C 再 48 小時之後（最下面框圖）。

圖 20C 闡明形式 G 之 X 射線粉末繞射圖式：參考樣本（最上面框圖）、及 15 g 規模樣本在乾燥前（中間框圖）及乾燥後（最下面框圖）。

圖 21A 闡明形式 G 之藉由 DTA 及 TG 的熱分析。

圖 21B 闡明形式 G 之藉由 DTA 及 TG 的熱分析。

圖 21C 闡明形式 G 之藉由 DTA 及 TG 的熱分析。

圖 21D 闡明形式 G 之藉由 DSC 的熱分析。

圖 22 闡明形式 G 於 DVS 分析之前（最上面框圖）及之後（最下面框圖）之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 23 闡明形式 G 之 X 射線粉末繞射圖式：未處理前（最上面框圖）、及儲存於 40°C 及 75% RH 之後（自最上面數下來第二列）、在 40°C 之後（自最上面數下來第三列）、及 60°C 之後（最下面框圖）。

圖 24 闡明形式 G 於熱力水溶解性判定之前（最上面框圖）及之後（最下面框圖）之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 25 闡明化合物 A 的形式 B 固體形式之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 26 闡明化合物 A 的形式 B 固體形式之藉由 DSC 及 TG 的熱分析。

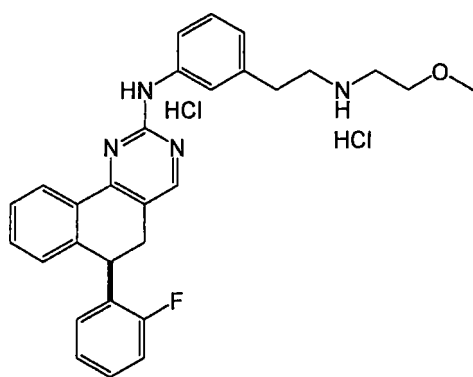
圖 27 闡明化合物 A 之單晶（模擬，最上面）及形式 D（實驗，最下面）之 X 射線粉末繞射圖式。

【實施方式】

固體形式

非晶質形式

本申請案提供具下列結構的 (R) -6- (2-氟苯基) -N- (3- (2- (2-甲氧基乙基胺基) 乙基) 苯基) -5,6-二氫苯并[h]喹啉-2-胺二鹽酸鹽 (化合物 A) 之固體形式：



在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之非晶質形式。在一個實施態樣中，該非晶質形式表徵係 X 射線粉末繞射圖式實質上類似於圖 1 中所述者。在一個實施態樣中，該非晶質形式特徵在於在大約 102°C 的玻璃轉移溫度。在一個實施態樣中，該非晶質形式特徵在於藉由 DSC 測量，吸熱情況在大約 98 °C 開始。在一個實施態樣中，該非晶質形式特徵在於 DSC 溫度記錄圖 (thermogram)

係實質上類似於圖 2 中所述者。

在一個實施態樣中，當儲存在 40°C /75%RH 時，該非晶質形式係經轉化至化合物 A 之形式 F 多晶型。

結晶形式

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之結晶形式。在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之多晶型。在一個實施態樣中，化合物 A 之結晶形式係溶劑合物。在一個實施態樣中，化合物 A 之結晶形式係水合物。在一個實施態樣中，化合物 A 之結晶形式係單水合物。在一個實施態樣中，化合物 A 之結晶形式係半水合物。在一個實施態樣中，化合物 A 之結晶形式係 DMSO 溶劑合物。在一個實施態樣中，化合物 A 之結晶形式係單 DMSO 溶劑合物。在一個實施態樣中，化合物 A 之結晶形式係半 DMSO 溶劑合物。

形式 A

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 A 多晶型（“形式 A”），其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 12.0、14.8、及 20.8 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 A 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 7.0、12.0、14.8、20.8、及 22.3 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 A 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約

3.9、7.0、7.3、9.6、12.0、12.7、14.8、15.3、20.8、21.1、及 22.3 °2θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 A 特徵在於使用 Cu Kα 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 3.9、7.0、7.3、8.7、9.6、12.0、12.7、13.8、14.8、15.3、20.2、20.8、21.1、22.3、及 27.9 °2θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 A 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式包含在大約下列表中所示之位置之峰：

峰列表		
位置 [°2θ]	高度 [cts]	相對強度 [%]
3.9412	200.55	28.31
6.9663	523.96	73.96
7.3452	478.55	67.55
8.6586	173.68	24.51
9.5546	508.46	71.77
11.9659	551.78	77.88
12.6976	383.86	54.18
13.8146	126.60	17.87
14.7909	684.31	96.59
15.2987	397.01	56.04
16.2613	102.84	14.52
16.6588	63.21	8.92
17.4470	23.20	3.28
20.1585	180.78	25.52
20.7539	708.46	100.00
21.1397	201.39	28.43
22.2583	532.01	75.09
24.0525	19.48	2.75
25.6131	46.96	6.63
27.8614	103.31	14.58
28.6483	86.71	12.24

在一個實施態樣中，該形式 A 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 4A、4B、或 4C 中所述者。在一個實施態樣中，該形式 A 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 4A 中所述者。

在一個實施態樣中，形式 A 特徵在於藉由 DTA 或

DSC 測量，吸熱情況在大約 40°C 與大約 49°C 之間開始、在大約 72°C 與大約 74°C 之間開始、及在大約 143°C 與大約 149°C 之間開始。在一個實施態樣中，該形式 A 特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 112°C 開始。在一個實施態樣中，形式 A 特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 40°C、在大約 72°C、及在大約 143°C 開始。在一個實施態樣中，該形式 A 特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 112°C 開始。在一個實施態樣中，形式 A 特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 49°C、在大約 74°C、及在大約 149°C 開始。在一個實施態樣中，形式 A 特徵在於 DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 6A 中所述者或 DSC 溫度記錄圖係實質上類似於圖 6B 中所述者。

在一個實施態樣中，藉由 TGA 所測量，形式 A 在約 25°C 與約 60°C 之間顯示失重大約 1.4%、在約 60°C 與約 110°C 之間顯示失重大約 1.5%、以及在約 110°C 與約 170°C 之間顯示失重大約 2.2%。

在一個實施態樣中，形式 A 係吸濕性。在一個實施態樣中，形式 A 於 25°C 下在 0 與 70%RH 之間展現中度吸濕性（例如，約 2.5% w/w 水分吸入（water uptake））。在一個實施態樣中，形式 A 於 25°C 下在 70 與 90%RH 之間展現明顯吸濕性（例如，約 5% w/w 水分吸入）。

在一個實施態樣中，形式 A 在不同儲存條件下係安定的。在一個實施態樣中，形式 A 在大約 20°C 與大約 50°C

(例如 25°C 或 40°C) 之間至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。在一個實施態樣中，形式 A 在大約 60%RH 與大約 98%RH (例如 75%RH 或 96%RH) 之間至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。在一個實施態樣中，形式 A 在 40°C /75%RH 下至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。在一個實施態樣中，形式 A 在 25°C /96%RH 下至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。

在一個實施態樣中，形式 A 係可溶於水性溶液中。在一個實施態樣中，形式 A 在室溫下係完全溶於水性溶液 (例如水) 中 (>20 mg/ml)。在一個實施態樣中，形式 A 具有低的熱力水溶解性 (例如低於 1.5 mg/ml)。在一個實施態樣中，形式 A 在經溶解後形成凝膠。

在一個實施態樣中，形式 A 係水合物。在一個實施態樣中，形式 A 係單水合物。

在一個實施態樣中，形式 A 係藉由於溶劑中漿化化合物 A 之非晶質形式而製備。在一個實施態樣中，該化合物 A 之非晶質形式係於丙酮、1,4-二噁啉、或乙醇、或其混合物中漿化。在一個實施態樣中，該漿化係在大約 50°C 下來進行。在一個實施態樣中，該漿化係以連續攪動進行。在一個實施態樣中，該漿體係經溫度循環。在一個實施態樣中，該漿體係自約 15°C 至約 50°C 來溫度循環。在

另一實施態樣中，該漿體係自約 20°C 至約 50°C、自約 25°C 至約 50°C、自約 30°C 至約 50°C、自約 35°C 至約 50°C、自約 40°C 至約 50°C、自約 15°C 至約 45°C、自約 15°C 至約 40°C、自約 15°C 至約 35°C、自約 15°C 至約 30°C、自約 15°C 至約 25°C、自約 20°C 至約 45°C、自約 20°C 至約 40°C、自約 20°C 至約 35°C、自約 20°C 至約 30°C、自約 25°C 至約 45°C、自約 25°C 至約 40°C、自約 25°C 至約 35°C、自約 30°C 至約 45°C、自約 30°C 至約 40°C、或自約 35°C 至約 45°C 來溫度循環。

在一個實施態樣中，形式 A 係於加熱時經轉化至化合物 A 之形式 E 多晶型。在一個實施態樣中，形式 A 係於加熱大於 100°C 時經轉化至化合物 A 之形式 E 多晶型。在一個實施態樣中，形式 A 係於加熱至或大於 120°C 時經轉化至化合物 A 之形式 E 多晶型。

形式 E

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 E 多晶型（“形式 E”），其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 10.4、12.4、及 23.7 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 E 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 10.4、12.4、17.4、23.7、25.5、及 27.4 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 E 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 10.4、12.4、13.7、15.4、15.8、17.4、19.9、20.7、

21.2、23.7、25.5、及 27.4 °2θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 E 特徵在於使用 Cu Kα 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 4.0、7.1、7.8、10.4、12.4、13.7、14.3、15.4、15.8、17.4、19.9、20.7、21.2、22.2、23.7、25.5、及 27.4 °2θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 E 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式包含在大約下列表中所示之位置之峰：

峰列表
位置 [°2θ]
4.0
7.1
7.8
10.4
12.4
13.7
14.3
15.4
15.8
17.4
19.9
20.7
21.2
21.7
22.2
23.7
24.8
25.5
26.5
27.4

在一個實施態樣中，該形式 E 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 8 中所述者。

在一個實施態樣中，形式 E 係藉由加熱形式 A 而製備。在一個實施態樣中，形式 E 係藉由加熱形式 A 大於 100°C 而製備。在一個實施態樣中，形式 E 係藉由加熱形

式 A 至或大於 120°C 而製備。

在一個實施態樣中，形式 E 係在冷卻後經轉化至形式 A。在一個實施態樣中，形式 E 係在冷卻至低於 100°C 後經轉化至形式 A。在一個實施態樣中，形式 E 係在冷卻至周圍溫度（例如約 25°C）後經轉化至形式 A。

形式 C

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 C 多晶型（“形式 C”），其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 8.9、20.2、及 20.9 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 C 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 6.9、8.9、11.5、15.6、20.2、及 20.9 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 C 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 6.9、8.9、11.5、14.0、15.6、18.7、20.2、20.9、22.2、24.6、26.2、及 27.0 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 C 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式包含在大約下列表中所示之位置之峰：

2- θ	d(Å)	BG	高度	H%	面積	A%	FWHM
4.256	20.7429	17	45	4.3	672	11.8	0.635
6.862	12.8706	95	470	45.0	2675	46.8	0.242
8.883	9.9466	122	1044	100.0	5083	89.0	0.207
11.545	7.6583	163	486	44.6	3126	54.7	0.285
14.031	6.3067	206	201	19.2	1281	22.4	0.271
15.602	5.6750	262	680	65.1	3701	64.8	0.232
17.787	4.9827	376	142	13.6	722	12.7	0.217
18.698	4.7418	417	518	49.6	2865	46.7	0.219
20.157	4.4018	511	532	51.0	5710	100.0	0.456
20.891	4.2488	519	289	25.8	3977	69.7	0.627
22.152	4.0096	515	234	22.4	1836	32.2	0.333
23.089	3.8474	516	184	15.7	732	12.8	0.189
24.560	3.6231	523	186	17.8	1454	25.5	0.332
26.150	3.4050	585	147	14.1	1290	22.6	0.373
27.048	3.2940	590	112	10.7	1196	20.9	0.453
28.596	3.0158	385	145	13.9	1141	20.0	0.334

在一個實施態樣中，形式 C 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 10 中所述者。

在一個實施態樣中，形式 C 特徵在於藉由 DSC 測量，吸熱情況在大約 152°C 開始。在一個實施態樣中，形式 C 特徵在於 DSC 溫度記錄圖係實質上類似於圖 11 中所述者。

在一個實施態樣中，形式 C 係藉由將化合物 A（例如化合物 A 之非晶質形式）溶於 DMSO、接以將 DMSO 自溶液緩慢蒸發而製備。在一個實施態樣中，形式 C 之製備進一步包含加熱該樣本。在一個實施態樣中，該樣本係經加熱至或大於約 75°C。

在一個實施態樣中，形式 C 係 DMSO 溶劑合物。在一個實施態樣中，形式 C 係 DMSO 半溶劑合物。

形式 D

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 D 多晶型（“形式 D”），其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 14.9、23.1、及 23.8 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 D 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 10.6、14.9、23.1、23.8、及 24.8 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 D 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 10.6、13.9、14.9、21.8、22.3、23.1、23.8、24.8、28.1、及 28.7 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 D 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 10.6、11.6、13.9、14.9、19.0、21.8、22.3、23.1、23.8、24.8、25.3、28.1、28.2、及 28.7 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 D 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式包含在大約下列表中所示之位置之峰：

峰列表		
位置 [$^{\circ}2\theta$]	高度 [cts]	相對強度 [%]
5.1265	98.52	23.49
7.3462	79.00	18.83
10.5714	357.98	85.34
11.5597	113.60	27.08
11.7765	106.11	25.30
13.9022	203.73	48.57
14.9257	419.49	100.00
16.3721	26.24	6.25
16.7358	93.63	22.32
17.2192	68.07	16.23
17.5019	11.50	2.74
18.3150	60.24	14.36
18.9619	124.08	29.58
19.7197	86.49	20.62
20.7378	101.40	24.17
21.0683	83.45	19.89
21.7689	203.41	48.49
22.2869	201.75	48.09
23.1463	371.74	88.62
23.7756	410.38	97.83
24.8390	314.95	75.08
25.2694	132.02	31.47
26.2399	32.20	7.68
27.2203	51.08	12.18
28.0526	181.81	43.34
28.1895	123.55	29.45
28.7259	175.55	41.85

在一個實施態樣中，該形式 D 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 13A、13B、或 13C 中所述者。在一個實施態樣中，該形式 D 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 13A 中所述者。

在一個實施態樣中，形式 D 特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 110°C 與大約 123°C 之間開始。在一個實施態樣中，形式 D 特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 110°C 、 112°C 、 114°C 、 115°C 、或 123°C 開始。在一個實施態樣中，該形式 D 特徵在

於 DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 16A、16B、16C、及 16D 之任一者中所述者。

在一個實施態樣中，藉由 TGA 測量，形式 D 介於約 80°C 至約 90°C 與約 130°C 至約 160°C 之間顯示大約 3.5% 與大約 4.6% 之間的失重。在一個實施態樣中，藉由 TGA 測量，形式 D 介於約 80°C 與約 130°C 之間顯示大約 3.6%（即，1 莫耳當量水）之失重。在一個實施態樣中，藉由 TGA 測量，形式 D 介於約 90°C 與約 160°C 之間顯示大約 4.6% 之失重。

在一個實施態樣中，形式 D 在介於 40 與 70%RH 之間展現少於 0.1% w/w 的水分吸入。在一個實施態樣中，形式 D 於 25°C 下在 70 與 90%RH 之間展現明顯水分吸入（例如，約 1.6% w/w 水分吸入）。

在一個實施態樣中，形式 D 在不同儲存條件下係安定的。在一個實施態樣中，形式 D 在大約 20°C 與大約 50°C（例如 25°C 或 40°C）之間至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。在一個實施態樣中，形式 D 在大約 60%RH 與大約 98%RH（例如 75%RH 或 96%RH）之間至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。在一個實施態樣中，形式 D 在 40°C / 75%RH 下至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。在一個實施態樣中，形式 D 在 25°C / 96%RH 下至少一週、二週、三週、一個月、

二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。

在一個實施態樣中，形式 D 係水合物。在一個實施態樣中，形式 D 係單水合物。

在一個實施態樣中，形式 D 係藉由於溶劑中漿化化合物 A 之非晶質形式而製備。在一個實施態樣中，該化合物 A 之非晶質形式係於丙酮、2-丙醇、或乙腈加上水之混合物中漿化。在一個實施態樣中，該化合物 A 之非晶質形式係於丙酮及水之混合物中漿化。在一個實施態樣中，丙酮及水係在大約 0.4 之 W_A 下來混合。在一個實施態樣中，該漿化係在周圍溫度（例如大約 20°C 至大約 25°C）下來進行。在一個實施態樣中，該漿化係以連續攪動進行。

在一個實施態樣中，形式 D 係藉由包含下列之方法而製備：將化合物 A 溶於第一溶劑中以形成溶液；將反溶劑加至該溶液以形成漿體；以及將該漿體冷卻；且可選地將形式 D 單離。

在一個實施態樣中，該第一溶劑係丙酮、2-丙醇、或乙腈及水之混合物。在一個實施態樣中，該第一溶劑係丙酮及水之混合物。在一個實施態樣中，該混合物包含大約 85 : 15 之丙酮 : 水。在一個實施態樣中，化合物 A 係在至少 50°C 的溫度下溶於該第一溶劑中。在一個實施態樣中，化合物 A 係在大約 50°C 的溫度下溶於該第一溶劑中。

在一個實施態樣中，該反溶劑係丙酮、2-丙醇、或乙腈。在一個實施態樣中，該反溶劑係丙酮。在一個實施態

樣中，在加入該反溶劑後，水在溶液中的百分比下降。在一個實施態樣中，在加入該反溶劑後，水在溶液中的百分比係大約或小於 5%。在一個實施態樣中，在加入該反溶劑後，該溶液包含大約 95 : 5 之丙酮 : 水。在一個實施態樣中，在加入該反溶劑後，形成漿體。

在一個實施態樣中，在加入該反溶劑後，該漿體係經冷卻至大約或低於 20°C 之溫度。

在一個實施態樣中，該方法進一步包含在加入該反溶劑之後且在冷卻之前加入形式 D 晶種。在一個實施態樣中，該形式 D 晶種係當水之百分比下降至介於大約 13% 與大約 10% 之間時加入。

在一個實施態樣中，該方法進一步包含在加入該形式 D 晶種之後且冷卻之前加入該反溶劑。在一個實施態樣中，該反溶劑係經加入以下降水之百分比至介於大約 10% 與大約 5% 之間。在一個實施態樣中，該反溶劑係經加入以下降水之百分比至大約 5%。在一個實施態樣中，在加入形式 D 晶種且進一步加入反溶劑之後，該漿體係經冷卻至大約或低於 20°C 之溫度。

在一個實施態樣中，該方法進一步包含在冷卻之後過濾形式 D。

在一個實施態樣中，形式 D 係藉由於溶劑中漿化化合物 A 之形式 G 多晶型而製備。在一個實施態樣中，該化合物 A 之形式 G 多晶型係於丙酮、2-丙醇、或乙腈加上水之混合物中漿化。在一個實施態樣中，該化合物 A 之形

式 G 多晶型係於丙酮及水之混合物中漿化。在一個實施態樣中，該丙酮及水之混合物具有低的水含量（例如，小於 8%、7%、6%、5%、4%、3%、或 2% 的水）。在一個實施態樣中，丙酮及水係在大約 98 : 2 或 99 : 1 之丙酮 : 水的比例下來混合。在一個實施態樣中，該漿化係在至少 50 °C 之溫度下來進行。在一個實施態樣中，該漿化係在大約 50 °C 下來進行。在一個實施態樣中，該漿化係以連續攪動進行。在一個實施態樣中，該漿化係進行至少 3 天、4 天、或更久。在一個實施態樣中，形式 D 晶種係經加至該漿體。在一個實施態樣中，形式 D 晶種係經加至該漿體，且該漿化係進行小於 10 小時、8 小時、或 6 小時。

形式 F

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 F 多晶型（“形式 F”），其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 11.1、17.9、及 28.2 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 F 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 4.7、8.8、11.1、12.4、17.9、及 28.2 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 F 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 4.7、8.8、11.1、12.4、15.1、16.8、17.9、20.1、22.5、24.0、25.6、及 28.2 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 F 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式包含在大約下列表中所示之位置之峰：

峰列表		
位置 [$^{\circ}2\theta$]	高度 [cts]	相對強度 [%]
4.6967	217.20	21.45
5.8669	41.85	4.13
6.1319	99.29	9.81
8.7707	162.54	16.05
11.1418	1012.52	100.00
12.3508	224.55	22.18
15.0859	110.79	10.94
16.8086	162.01	16.00
17.9051	439.61	43.42
19.8378	35.06	3.46
20.0998	118.15	11.67
20.6692	42.06	4.15
21.6600	73.36	7.25
22.0457	67.06	6.62
22.4765	108.09	10.68
23.4088	80.34	7.94
23.9847	108.97	10.76
25.2417	52.06	5.14
25.5571	142.99	14.12
26.1400	69.38	6.85
27.4225	41.06	4.05
28.2101	261.53	25.83
28.8661	71.14	7.03

在一個實施態樣中，形式 F 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 17A 或 17B 中所述者。在一個實施態樣中，形式 F 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 17A 中所述者。

在一個實施態樣中，形式 F 特徵在於藉由 DTA 測量，吸熱情況在大約 51°C 與大約 133°C 開始。在一個實施態樣中，形式 F 特徵在於 DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 18 中所述者。

在一個實施態樣中，藉由 TGA 所測量，形式 F 在約 25°C 與約 110°C 之間顯示失重大約 3.2% (即，1 莫耳水當

量)、且在約 110°C 與約 170°C 之間顯示失重大約 1.7%。

在一個實施態樣中，形式 F 係水合物。

在一個實施態樣中，形式 F 係藉由將化合物 A 之非晶質形式儲存在 40°C /75%RH 而製備。在一個實施態樣中，化合物 A 之非晶質形式係在 40°C /75%RH 儲存至少 6 天。在一個實施態樣中，化合物 A 之非晶質形式係在 40°C /75%RH 儲存另外 4 天。

在一個實施態樣中，形式 F 係藉由於溶劑中漿化化合物 A 之非晶質形式而製備。在一個實施態樣中，化合物 A 之非晶質形式係在乙腈中漿化。在一個實施態樣中，該漿化係在大約 50°C 下來進行。在一個實施態樣中，該漿化係以連續攪動進行。在一個實施態樣中，該漿體係經溫度循環。在一個實施態樣中，該漿體係自約 15°C 至約 50°C 來溫度循環。在另一實施態樣中，該漿體係自約 20°C 至約 50°C、自約 25°C 至約 50°C、自約 30°C 至約 50°C、自約 35°C 至約 50°C、自約 40°C 至約 50°C、自約 15°C 至約 45°C、自約 15°C 至約 40°C、自約 15°C 至約 35°C、自約 15°C 至約 30°C、自約 15°C 至約 25°C、自約 20°C 至約 45°C、自約 20°C 至約 40°C、自約 20°C 至約 35°C、自約 20°C 至約 30°C、自約 25°C 至約 45°C、自約 25°C 至約 40°C、自約 25°C 至約 35°C、自約 30°C 至約 45°C、自約 30°C 至約 40°C、或自約 35°C 至約 45°C 來溫度循環。

形式 G

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 G 多晶型（“形式 G”），其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 9.0、9.6、及 24.2 °2 θ 之峰。

在一個實施態樣中，形式 G 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 9.0、9.6、13.1、18.3、19.1、及 24.2 °2 θ 之峰。

在一個實施態樣中，形式 G 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 6.4、9.0、9.6、13.1、18.1、18.3、18.6、19.1、22.9、24.2、26.4、及 27.3 °2 θ 之峰。

在一個實施態樣中，形式 G 特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 6.4、7.8、9.0、9.6、12.7、13.1、16.6、18.1、18.3、18.6、19.1、22.9、23.5、24.2、25.5、26.0、26.4、26.9、27.3、及 29.0 °2 θ 之峰。

在一個實施態樣中，形式 G 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式包含在大約下列表中所示之位置之峰：

峰列表		
位置 [$^{\circ}2\theta$]	高度 [cts]	相對強度 [%]
6.3578	156.96	46.19
7.8238	70.87	20.85
9.0274	339.84	100.00
9.5822	270.63	79.63
12.7095	127.49	37.51
13.0939	181.65	53.45
14.9647	52.72	15.51
16.5707	113.56	33.41
18.1237	136.31	40.11
18.2833	228.31	67.18
18.6386	180.55	53.13
19.0947	219.37	64.55
20.9564	24.31	7.15
21.5439	46.74	13.75
22.8567	134.31	39.52
23.5313	85.03	25.02
24.1745	240.93	70.90
24.7712	52.31	15.39
25.4666	106.01	31.19
26.0242	103.31	30.40
26.3932	142.31	41.88
26.9217	75.31	22.16
27.2750	156.50	46.05
27.8390	37.31	10.98
28.4667	46.38	13.65
28.9559	94.31	27.75
29.5172	32.31	9.51
29.7879	35.31	10.39

在一個實施態樣中，形式 G 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 20A、20B、或 20C 中所述者。

在一個實施態樣中，形式 G 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 20A 中所述者。

在一個實施態樣中，形式 D 特徵在於藉由 DTA 測量，吸熱情況在大約 108°C 與大約 125°C 之間開始。在一個實施態樣中，形式 G 特徵在於藉由 DTA 測量，吸熱情況在大約 108°C 、 110°C 、 111°C 、 112°C 、 113°C 、 114°C 、或 125°C 開始。在一個實施態樣中，形式 G 特徵在於

DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 21A、21B、21C、及 21D 之任一者中所述者。

在一個實施態樣中，藉由 TGA 測量，形式 G 介於約 25°C 至約 40°C 與約 130°C 至約 150°C 之間顯示大約 5.1% 與大約 5.7% 之間的失重。在一個實施態樣中，藉由 TGA 測量，形式 G 介於約 25°C 與約 130°C 之間顯示大約 5.1% 之失重。在一個實施態樣中，藉由 TGA 測量，形式 G 介於約 40°C 與約 150°C 之間顯示大約 5.7% 之失重。

在一個實施態樣中，形式 G 在介於 20 與 70%RH 之間展現大約 1.1% w/w 的水分吸入。在一個實施態樣中，形式 G 在介於 70 與 90%RH 之間展現大約 1.3% w/w 的水分吸入。

在一個實施態樣中，形式 G 在不同儲存條件下係安定的。在一個實施態樣中，形式 G 在大約 20°C 與大約 70°C（例如 25°C、40°C、或 60°C）之間至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。在一個實施態樣中，形式 G 在大約 60%RH 與大約 90%RH（例如 75%RH）之間至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。在一個實施態樣中，形式 G 在 40°C 或 60°C 下至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。在一個實施態樣中，形式 G 在 40°C /75%RH 下至少一週、二週、三週、一個月、二個月、三個月、四個月、六個月、或一年係安定的。

在一個實施態樣中，形式 G 係水合物。

在一個實施態樣中，形式 G 係藉由於溶劑中漿化化合物 A 之非晶質形式而製備。在一個實施態樣中，該化合物 A 之非晶質形式係於丙酮、2-丙醇、或乙腈加上水之混合物中漿化。在一個實施態樣中，該化合物 A 之非晶質形式係於 2-丙醇及水之混合物中漿化。在一個實施態樣中，2-丙醇及水係在大約 0.9 之 W_A 下來混合。在一個實施態樣中，該漿化係在至少 50°C 之溫度下來進行。在一個實施態樣中，該漿化係在大約 50°C 下來進行。在一個實施態樣中，該漿化係以連續攪動進行。

在一個實施態樣中，形式 G 係藉由包含下列之方法而製備：將化合物 A 溶於第一溶劑中以形成溶液；及將該溶液冷卻；且可選地將反溶劑加至該溶液以形成漿體；以及可選地將形式 G 單離。

在一個實施態樣中，該第一溶劑係丙酮、2-丙醇、或乙腈及水之混合物。在一個實施態樣中，該第一溶劑係丙酮及水之混合物。在一個實施態樣中，該混合物包含大約 85 : 15 之丙酮 : 水。在一個實施態樣中，該第一溶劑係 2-丙醇及水之混合物。在一個實施態樣中，該混合物包含大約 25 : 75 之 2-丙醇 : 水。在一個實施態樣中，化合物 A 係在至少 40°C 的溫度下溶於該第一溶劑中。在一個實施態樣中，化合物 A 係在大約 40°C 的溫度下溶於該第一溶劑中。在一個實施態樣中，化合物 A 係在大約 50°C 的溫度下溶於該第一溶劑中。在一個實施態樣中，溶解化合物

A 包含增加溫度（例如至大約 60°C）及/或加入另外量之該第一溶劑，以促進化合物 A 之溶解。在一個實施態樣中，溶解化合物 A 包含攪拌該溶液。

在一個實施態樣中，該溶液係經冷卻至大約或低於 25°C 之溫度。在一個實施態樣中，該溶液係經冷卻至大約 22°C。在一個實施態樣中，該冷卻包含多重步驟冷卻。在一個實施態樣中，該冷卻包含冷卻至第一溫度，接以冷卻至第二溫度。在一個實施態樣中，該冷卻包含冷卻至大約 40°C 或大約 30°C，接著冷卻至大約 22°C。在一個實施態樣中，該冷卻包含冷卻至第三溫度之第三步驟。在一個實施態樣中，該第三步驟包含冷卻至大約 5°C。

在一個實施態樣中，該反溶劑係丙酮、2-丙醇、或乙腈。在一個實施態樣中，該反溶劑係丙酮。在一個實施態樣中，在加入該反溶劑後，水在溶液中的百分比下降。在一個實施態樣中，在加入該反溶劑後，水在溶液中的百分比係大約或小於 5%。在一個實施態樣中，在加入該反溶劑後，該溶液包含大約 95：5 之丙酮：水。在一個實施態樣中，在加入該反溶劑後，形成漿體。

形式 B

在一個實施態樣中，本申請案提供化合物 A 之形式 B 固體形式（“形式 B”），其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 5.2、9.3、及 10.6 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 B 特徵在於使用 Cu K α 輻

射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 5.2、9.3、10.6、12.3、16.2、19.4、及 20.0 °2 θ 之峰。在一個實施態樣中，形式 B 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式包含在大約下列表中所示之位置之峰：

2- θ	d(A)	BG	高度	H%	面積	A%	FWHM
4.399	20.0697	27	73	11.3	654	10.7	0.382
5.245	16.8357	104	644	100.0	6126	100.0	0.404
7.004	12.6109	125	112	17.3	852	13.9	0.325
9.302	9.4994	181	260	40.3	1574	25.7	0.258
10.096	8.7544	210	56	8.8	281	4.6	0.212
10.613	8.3287	199	210	32.5	1974	32.2	0.400
12.257	7.2153	224	196	30.5	1552	25.3	0.336
14.150	6.2539	251	73	11.4	618	10.1	0.359
14.686	6.0268	259	147	22.7	1250	20.4	0.363
16.201	5.4667	309	145	22.5	1338	21.8	0.393
17.797	4.9797	392	85	13.3	571	9.3	0.284
19.353	4.5828	565	111	17.2	105	1.7	0.050
19.992	4.4378	504	196	30.4	3277	53.5	0.712
23.103	3.8467	656	113	17.6	1687	27.5	0.633
23.688	3.7530	680	108	16.7	1418	23.2	0.559
29.648	3.0108	206	247	38.3	3612	59.0	0.621

在一個實施態樣中，形式 B 特徵在於 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 25 中所述者。在一個實施態樣中，形式 B 係部分結晶及部分非晶質。

在一個實施態樣中，形式 B 特徵在於藉由 DSC 測量，吸熱情況在大約 158°C 開始。在一個實施態樣中，形式 B 特徵在於 DSC 溫度記錄圖係實質上類似於圖 26 中所述者。

在一個實施態樣中，藉由 TGA 測量，形式 B 在大約 55°C 顯示大約 0.7% 的失重，且介於約 80°C 與約 110°C 之間顯示大約 3.6% 的失重。

在一個實施態樣中，形式 B 係水合物。在一個實施態

樣中，該化合物 A 之形式 B 多晶型係單水合物。

在一個實施態樣中，形式 B 係藉由混合化合物 A 之非晶質形式或形式 A 多晶型於溶劑中以形成漿體溶液；以及自該溶液單離形式 B 而製備。在一個實施態樣中，該溶劑係 EtOAc。

用語“結晶多晶型”、“晶體多晶型”、“結晶形式”、“多晶型”、或“多晶形式”意指化合物（例如，其游離鹼、鹽類、或溶劑合物）可以不同晶體堆積排列結晶的晶體結構，彼等均具有相同元素組成。不同結晶形式通常具有不同 X 射線繞射圖案、紅外線光譜、熔點、密度、晶體形狀、光學及電性質、安定性及溶解性。結晶溶劑、結晶速率、儲存溫度、及其他因素可造成一種結晶形式佔優勢。化合物之晶體多晶型可藉由在不同條件下結晶而製備。此外，可存在晶體多晶型性但不局限於，但任何結晶形式可為單一結晶形式或結晶形式混合物，或為無水或水合結晶形式。

用語“非晶質形式”係指物質之非結晶固態形式。

另外，本申請案之化合物（例如，其游離鹼及鹽類、以及非晶質形式、結晶形式、及多晶型）可以水合或非水合（無水）形式或與其他溶劑分子之溶劑合物或呈非溶劑合形式存在。水合物之非限制性實例包括半水合物、單水合物、二水合物等。溶劑合物之非限制性實例包括 DMSO 溶劑合物、DMSO 半溶劑合物等。

本申請案之所有形式的化合物均有涵蓋，不論為混合

物或純形式或實質上純形式，包括外消旋混合物之結晶形式及個別異構物之結晶形式。

分子之多晶型可藉由本技術中習知之許多方法獲得。此等方法包括但不局限於熔融再結晶、熔融冷卻、溶劑再結晶、去溶劑化、快速蒸發、快速冷卻、緩慢冷卻、蒸氣擴散、及昇華。

用於特徵分析化合物之固體形式（諸如多晶型）之技術包括但不局限於微差掃描熱量法（DSC）、X 射線粉末繞射測定法（XRPD）、單晶 X 射線繞射測定法、振動光譜法（例如 IR 與拉曼光譜法（Raman spectroscopy））、TGA、DTA、DVS、固態 NMR、熱載台光學顯微術、掃描電子顯微法（SEM）、電子結晶學與定量分析、粒徑分析（PSA）、表面積分析、溶解度（solubility）研究與溶解（dissolution）研究。

如本文中所使用，用語“溶劑合物”意指含有化學計量之量的溶劑或非化學計量之量的溶劑之溶劑加成形式。一些化合物具有將固定莫耳比之溶劑分子捕集在結晶固態中的傾向，因而形成溶劑合物。若溶劑為水，所形成之溶劑合物為水合物，當溶劑為醇時，所形成之溶劑合物為醇化物。水合物係由一或多個水之分子與水於其中可保有其分子狀態（如 H_2O ）的物質之一的組合所形成，此種組合能形成一或多種水合物。例如，溶劑合物可為 DMSO 溶劑合物、二氯甲烷（DCM）溶劑合物、甲基乙基酮（MEK）溶劑合物、或四氫呋喃（THF）溶劑合物。

如本文中所使用，用語“非溶劑合 (unsolvated)”或“去溶劑合 (desolvated)”係指不含溶劑之物質的固態形式 (例如，結晶形式、非晶質形式、及多晶型)。

如本文中所使用，用語“純”意指約 90 至 100%、較佳為 95 至 100%、更佳為 98 至 100% (wt./wt.)、或 99 至 100% (wt./wt.) 純化合物；例如，存在少於約 10%、少於約 5%、少於約 2%、或少於約 1%之雜質。此等雜質包括例如降解產物、氧化產物、溶劑、及/或其他不想要的雜質。

如本文中所使用，若經過某段期間 (例如一週、兩週、三週、及四週) 於濕度 (例如，10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、及 95% RH)、光線暴露及溫度 (例如，高於 0°C，例如，20°C、25°C、30°C、35°C、40°C、45°C、50°C、55°C、60°C、65°C、及 70°C) 之恆定條件下未觀察到大量降解產物時，化合物為“安定”的。在某些條件下當降解雜質出現或現存之雜質的面積百分比 (例如以 HPLC 示性之 AUC) 開始增加時，化合物不被視為安定的。降解生長量與時間之關係對於判定化合物安定性而言係重要的。

如本文中所使用，用語“混合”意指結合、摻合、攪拌、搖動、旋動、或攪動。用語“攪拌”意指混合、搖動、攪動、或旋動。用語“攪動”意指混合、搖動、攪拌、或旋動。

除非明確指示，否則用語“大約 (approximately)”及

“約 (about) ”為同義詞。在一個實施態樣中，“大約”及“約”係指所記載之量、值、或期間 $\pm 10\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、或 $\pm 0.5\%$ 。在另一實施態樣中，“大約”及“約”係指所列之量、數、或期間 $\pm 10\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、或 $\pm 2\%$ 。在又另一實施態樣中，“大約”及“約”係指所列之量、數、或期間 $\pm 5\%$ 。在又另一實施態樣中，“大約”及“約”係指所列之量、數、或期間 $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$ 。

當記載 XRPD 峰時使用用語“大約”及“約”時，該等用語係指所記載之 X 射線粉末繞射峰 $\pm 0.3^\circ 2\theta$ 、 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 、或 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 。在另一實施態樣中，用語“大約”及“約”係指所列 X 射線粉末繞射峰 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。在另一實施態樣中，用語“大約”及“約”係指所列 X 射線粉末繞射峰 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 。

當記載溫度或溫度範圍時使用用語“大約”及“約”時，該等用語係指所記載之溫度或溫度範圍 $\pm 5^\circ\text{C}$ 、 $\pm 2^\circ\text{C}$ 、或 $\pm 1^\circ\text{C}$ 。在另一實施態樣中，用語“大約”及“約”係指所記載之溫度或溫度範圍 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。

方法及檢定

化合物 A 之合成

製備有機分子之標準合成方法和製程以及官能基轉變和操縱（包括保護基之使用）可從相關科學文獻或從本領域中之標準參考教科書獲得。雖然不局限於任一或數個來源，但有機合成的公認參考教科書包括：Smith, M. B. ;

March, J. *March's Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed. ; John Wiley & Sons : New York, 2001 ; 及 Greene, T.W. ; Wuts, P.G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ; John Wiley & Sons : New York, 1999 。

用於製備化合物 A 的游離鹼之方法係描述於 US Patent No. 8,357,694，該案的全部內容係以引用方式併入本文中。

生物檢定

本申請案提供評估本案化合物的生物活性之方法。在一個方法中，可利用基於酵素活性之檢定。在一個特定酵素活性檢定中，該酵素活性係來自激酶（例如 FGFR）。如本文中所使用，“激酶”係指催化 γ -磷酸根自 ATP 轉移至蛋白質及胜肽中的 Ser/Thr 或 Tyr 側鏈上的羥基，且密切地涉及控制各種重要細胞功能，諸如訊息傳導、分化、及增生之酵素。較佳的是，所檢定之激酶係酪胺酸激酶（例如 FGFR）。

由本申請案之化合物所造成之酵素活性的改變可於所揭示之檢定來測量。酵素活性之改變可由某些基質的磷酸化程度的改變來表徵。如本文中所使用，“磷酸化（phosphorylation）”係指將磷酸基加至包括蛋白質及有機分子之基質，且在調控蛋白質生物活性中扮演重要角色。較佳的是，檢定及測量磷酸化涉及將磷酸基加至酪胺酸殘

基。基質可係胜肽或蛋白質。

在一些檢定中，係利用到免疫試劑，例如抗體及抗原。在一些檢定中，螢光可經利用在測量酵素活性中。用於評估所揭示化合物之生物活性特定方法係描述於實施例中。

有關在本文中所討論的已知技術或等效技術之詳細說明，熟悉本技術領域者可參照一般參考文獻文字。這些文字包括 Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005) ; Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000) ; Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y. ; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y. ; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975) , Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990) 。這些文字當然亦可參照以製造或使用本揭露之態樣。

X 射線粉末繞射 (XRPD)

平板模式

平板模式 XRPD 分析係於 Siemens D5000 上進行，介於 3 與 30 °2- θ 之間掃瞄樣本。將材料溫和地壓在插入樣

本固持器中的玻璃盤上。接著，將樣本裝載至 Siemens D5000 繞射儀中，其以反射模式運作並分析，並使用下列實驗條件。

原始數據來源	Siemens-binary V2 (.RAW)
起始位置[°2 θ]	3.0000
結束位置[°2 θ]	30.0000
步幅[°2 θ]	0.0200
掃描步進時間[s]	1
掃描類型	連續
偏位[°2 θ]	0.0000
發散狹縫類型	固定
發散狹縫尺寸[mm]	2.0000
樣品長度 [mm]	各種不同
接收狹縫尺寸[mm]	0.2000
測量溫度[°C]	20.00
陽極材料	Cu
K- α 1 [Å]	1.54060
K- α 2 [Å]	1.54443
K- β [Å]	1.39225
K-A2 / K-A1 比	0.50000 (標稱)
發生器設定	40 mA, 40 kV
繞射儀類型	d5000
繞射儀號數	0
測角器半徑 [mm]	217.50
入射束單色器	否
繞射束單色器	(石墨)
旋轉	否

毛細管模式

毛細管模式 XRPD 分析係在 Bruker D8 Advance 上、在 2 與 50 °2- θ 之間掃瞄樣本來進行。將材料裝填至 0.7

mm 毛細管中並使用下列實驗條件於透射 (transmission) 模式中分析。

原始數據來源	BRUKER-binary V3 (.RAW)
掃描軸	Gonio
起始位置[°2 θ]	2.0000
結束位置[°2 θ]	50.0000
步幅[°2 θ]	0.0800
掃描步進時間[s]	5
掃描類型	連續
偏位[°2 θ]	0.0000
發散狹縫類型	固定
發散狹縫尺寸[°]	1.0000
樣品長度 [mm]	10.00
接收狹縫尺寸[mm]	0.1000
測量溫度[°C]	25.00
陽極材料	Cu
K- α 1 [Å]	1.54060
K- α 2 [Å]	1.54443
K- β [Å]	1.39225
K-A2 / K-A1 比	0.50000
發生器設定	40 mA, 40 kV
繞射儀類型	D8
繞射儀號數	0
測角器半徑 [mm]	280.00
焦點-發散狹縫距離[mm]	91.00
入射束單色器	否
旋轉	是

Bruker AXS C2 GADDS

X 射線粉末繞射圖式係於 Bruker AXS C2 GADDS 繞射儀上收集，使用的是 Cu K α 輻射 (40 kV, 40 mA) 、自

動化 XYZ 階、雷射視頻顯微鏡以供自動樣本定位、及 HiStar 2 維面積偵測器。X 射線光學系統係由與 0.3 mm 之針孔準直器耦合之單一 Göbel 多層鏡所組成。每週性能檢查係使用合格標準 NIST 1976 Corundum (平板) 進行。

該束發散度 (即, X 射線束在樣本上之有效大小) 為大約 4 mm。 θ - θ 連續掃描模式係使用提供 3.2° - 29.7° 之有效 2θ 範圍的 20 cm 之樣本-偵測器距離。通常, 該樣本係曝露於 X 射線束 120 秒。用於數據收集之軟體為供 WNT 4.1.16 用之 GADDS, 且該數據係使用 Diffrac Plus EVA v 9.0.0.2 或 v 13.0.0.2 分析與呈現。

周圍條件

在周圍條件操作之樣本係使用原接收狀態而未經研磨的粉末製備成平板樣品。將大約 3 至 5 mg 之該樣本輕壓在載玻片上以獲得平坦表面。

非周圍條件

將在非周圍條件下操作之樣本安裝在具有熱傳導化合物的矽晶圓上。然後以約 $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 下將該樣本加熱至適當溫度, 之後在開始收集數據之前保持恆溫約 1 分鐘。

偏光顯微鏡 (PLM)

使用配備 Motic 相機及影像捕捉軟體 (Motic Images

Plus 2.0) 之 Olympus BX50 偏光顯微鏡判定雙折射的存在。除非另外陳述，否則所有影像係使用 10x 或 20x 物鏡記錄。

或者，在具有用於捕捉影像之數位相機的 Leica LM/DM 偏光顯微鏡上研究樣本。將少量各樣本置於載玻片上，安裝於浸入油中並以玻璃片覆蓋，儘可能分離個別粒子。樣本係以適當倍率及耦合至 λ 假色濾光片之部分偏振光來觀看。

熱載台顯微術 (HSM)

樣本係置於 THM Linkam 熱載台並以 10°C/min 的速率從室溫 (約 22°C) 加熱至 250°C。使用配備 Motic 相機及影像捕捉軟體 (Motic Images Plus 2.0) 之 Olympus BX50 顯微鏡視像監測熱情況。除非另外陳述，否則所有影像係使用 10x 物鏡記錄。

或者，熱載台顯微術係使用 Leica LM/DM 偏光顯微鏡結合 Mettler-Toledo MTFP82HT 熱載台及用於影像捕捉的數位視訊攝影機來進行。將少量各樣本置於載玻片上，儘可能分離個別粒子。樣本係以適當倍率及耦合至 λ 假色濾光片之部分偏振光來觀看，同時自周圍溫度、在 10-20 °C.min⁻¹ 下加熱 1 分鐘)。

熱重/微差熱分析 (TG/DTA)

將大約 5 mg 之材料秤重至開放式鋁盤中，並載入同

時熱重/微差熱分析器 (TG/DTA) 中，並保持於室溫。然後該樣本以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率從 25°C 加熱到 300°C ，在該時間期間內將樣本重量隨著任何微差熱情況 (DTA) 的變化加以記錄。使用氮作為吹洗氣體，流率為 $100\text{ cm}^3/\text{min}$ 。

或者，TGA 數據係在配備 34 位點自動取樣器之 Mettler TGA/SDTA 851e 上收集。該儀器係使用合格鋼進行溫度校準。通常將 5 至 30 mg 之各樣本載於預秤重之鋁坩堝上，並以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 從周圍溫度加熱至 350°C 。在樣本上維持 $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 之氮吹洗。

微差掃描熱量法 (DSC)

將大約 5 mg 之材料秤重至鋁 DSC 盤中，並以穿孔鋁蓋非氣密式密封。然後將該樣本盤載入 Seiko DSC6200 儀器 (配備冷卻器) 且保持在 25°C 。一旦獲得安定熱流反應，將該樣本及參考物以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之掃描速率加熱至約 280°C ，及監測所得之熱流反應。

或者，DSC 數據係在配備 34 位點自動取樣器之 Mettler DSC 823e 上收集。該儀器係使用合格鋼校準能量及溫度。通常，在具有針孔之鋁盤中，將 0.5 至 2 mg 各樣本以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 從 25°C 加熱至 350°C 。在樣本上維持 $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 之氮吹洗。

或者，調制 DSC 數據係在配備 50 位點自動取樣器之 TA Instruments Q2000 上收集。熱容量的校準係使用藍寶

石進行，且能量及溫度的校準係使用合格鈾來進行。調制溫度 DSC 係使用 $2^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 基本加熱速率來進行，且溫度調變參數係 $\pm 1.27^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 及 60 秒。

卡耳費雪庫侖滴定 (KF)

起初，藉 KF (Mettler Toledo C30 Compact Titrator) 來分析只含甲醇的空白樣本以測定樣本分析之前的空白樣本水含量。將大約 10 至 15 mg 之固體材料精確地稱重至小瓶中。然後將該材料溶於甲醇中並記錄所添加之量。然後將所得之溶液手動導入 Mettler Toledo C30 Compact Titrator 的滴定單元槽中。水含量係計算為百分比且印出數據。

動態蒸汽吸附 (DVS)

將大約 10 mg 之樣本置入網狀蒸汽吸附天平盤且載入由 Surface Measurement Systems 所製之 DVS-1 動態蒸汽吸附天平。該樣本接受 10% 增量之 20 至 90% 相對濕度 (RH) 斜面曲線，於各級維持該樣本直到已獲致穩定重量 (99.5% 級完成度) 為止。在完成吸附循環後，使用相同程序，自 90 至 0 % RH，將樣本乾燥，且最終回到開始點 20 % RH。繪製吸附/去吸附循環期間之重量變化，以測定樣本之吸濕性質。

重量蒸汽吸附 (DVS)

吸附等溫線係使用由 DVS Intrinsic 控制軟體 v1.0.0.30 控制之 SMS DVS Intrinsic 水分吸收分析儀而獲得。樣本溫度係藉由儀器控制維持在 25°C。濕度係藉由混合總流率為 200 ml.min⁻¹ 之乾燥及潮濕氮流來控制；相對濕度係藉由位於接近樣本之經校準 Rotronic 探針（動態範圍 1.0 至 100%RH）測量。藉由微量天平（精確度 ±0.005 mg）恆定地監測與 %RH 相關之樣本的重量變化（質量鬆弛）。通常，在周圍條件下將 5 至 20 mg 之樣本置於已扣重網狀不鏽鋼籃。樣本係在 40%RH 及 25°C（通常為室溫條件）裝載及卸載。水分吸附等溫線係如下概述進行（2 次掃描提供 1 個完整循環）。標準等溫線係在 25°C 以 10%RH 間隔在 0 至 90%RH 範圍內進行。數據分析係在 Microsoft Excel 中使用 DVS Analysis Suite v6.0.0.7 實施。

表 1：SMS DVS Intrinsic 實驗之方法參數

參數	數值
吸附-掃描 1	40 - 90
去吸附/吸附-掃描 2	90 - 0, 0 - 40
間隔 (%RH)	10
掃描次數	2
流率 (ml.min ⁻¹)	200
溫度 (°C)	25
安定性 (°C.min ⁻¹)	0.2
吸附時間 (小時)	6 小時逾時 (time out)

¹H 核磁共振 (¹H NMR)

$^1\text{H-NMR}$ 實驗係在 Bruker AV400 (頻率：400 MHz) 上進行。實驗係於適當溶劑中進行，且各樣本係經製備至約 10 mM 濃度。

聚焦 (光) 束反射測量 (FBRM)

聚焦光束反射測量係使用 Mettler Toledo D600 probe 來進行。對於各結晶，在結晶開始時將探針置入適當反應容器，且監測晶核生成及晶體生長。弦長分布及不同計數統計係全部經監測。

紅外光譜術 (IR)

紅外光譜術係於 Bruker ALPHA P 光譜儀上進行。將足夠材料置於光譜儀平板中央上，且使用下列參數來獲得光譜：

解析度：	4 cm^{-1}
背景掃瞄時間：	16 次掃瞄
樣本掃瞄時間：	16 次掃瞄
數據收集：	4000 至 400 cm^{-1}
所得光譜：	穿透率
軟體：	OPUS version 6

離子層析術

將 10 mg 樣本稱重、稀釋於 5 mL 水中 (或水：甲醇 {4%})，並接著使用下列實驗條件分析氯含量：

儀器：	Dionex Chromatography System
管柱：	Dionex IonPac AS14A-5 μ m, 3 x 150 mm
保護管柱：	Dionex IonPac AG14A-5 μ m, 3 x 30 mm
流動相：	15 mM 氫氧化鉀
流率：	0.6 mL/min
進行時間：	25 分鐘
偵測器抑制：	50 mA，水再生液（依所需）
管柱溫度：	30°C
注射體積：	25 μ L

高效液相層析術-紫外線偵測（HPLC-UV）

純度係藉由在乙腈：水（50%）至 100 mg/mL 的第一稀釋樣本來判定；溶解度係藉由稀釋 100 μ L 飽和溶液於 900 μ L 的乙腈：水（50%）中來判定。接著，使用下列實驗條件分析樣本：

設定 1：

儀器：	Agilent 1100
管柱：	Phenomenex Luna C18 5 μ 150x4.6mm LC/031
管柱溫度：	25°C
自動取樣器溫度：	20°C
UV 波長：	255 nm
注射體積：	5 μ L
流率：	1 mL/min
流動相 A：	0.1% TFA
流動相 B：	0.085% TFA 於乙腈中
梯度程序：	

時間（分鐘）	溶劑 B [%]
0	5
45	95
55	95
55.1	5
60	5

設定 2 :

儀器 :	Agilent 1100
管柱 :	Phenomenex Luna C18 5 μ 150x4.6mm LC/031
管柱溫度 :	25°C
自動取樣器溫度 :	周圍
UV 波長 :	280 nm
注射體積 :	5 μ L
流率 :	1 mL/min
流動相 A :	95 : 5 : 01% v/v/v/ H ₂ O : 甲醇 : TFA
流動相 B :	95 : 5 : 01% v/v/v/ 甲醇 : H ₂ O : TFA
梯度程序 :	

時間 (分鐘)	溶劑 A [%]	溶劑 B [%]
0.0	90	10
8.0	65	35
10.0	30	70
24.0	20	80
30.0	5	95
35.0	0	100
35.1	90	10
40.0	90	10

單晶 X 射線繞射 (SCXRD)

數據係在下列儀器上來收集 : Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD 繞射儀, 配備 Oxford Cryosystems Cobra 冷卻裝置。數據係使用 CuK α 輻射來收集。結構通常使用 SHELXS 或 SHELXD 程式來解、且用 SHELXL 程式 (Bruker AXS SHELXTL 套組) 來精修 (refine)。除非另有指明, 否則接在碳的氫原子係幾何置放並允許用加騎各向同性位移參數 (riding isotropic displacement parameter) 來精修。接在雜原子上

的氫原子係以差分傅立葉合成定位，且允許以各向同性位移參數自由精修。

熱力水溶解性

藉由將充足化合物懸浮於水中使最大最終濃度 $\geq 10 \text{ mg.ml}^{-1}$ 該化合物的母游離形式來測定水溶解性。懸浮液係在 25°C 平衡 24 小時，然後測量 pH。然後經由玻璃纖維 C 過濾器過濾該懸浮液至 96 孔盤中。然後藉由 101 之因數來稀釋該濾液。定量係藉由 HPLC 參考於 DMSO 中大約 0.1 mg.ml^{-1} 的標準溶液進行。注射不同體積之標準品、經稀釋樣本、及未經稀釋樣本溶液。溶解性係使用當主峰在標準注射時於相同滯留時間所發現的峰之積分所判定的峰面積來計算。

醫藥組成物

本申請案亦提供醫藥組成物，其包含本申請案之一或多種化合物（例如化合物 A 之固體形式、非晶質型、結晶形式、及多晶型）組合至少一種醫藥上可接受之賦形劑或載體。

“醫藥組成物”係呈適於投予對象形式之含有本申請案化合物之調合物。在一實施態樣中，該醫藥組成物為散裝（in bulk）或呈單位劑型。該單位劑型為各式形式的任一者，包括例如膠囊、IV 袋、錠劑、氣溶膠吸入器上之單泵或小瓶。組成物單位劑量中之活性成分（例如，所揭示

之化合物之一或多者之調合物) 的量係有效量，且係根據所涉及之特定治療而變動。熟習本技術領域者將理解有時必須取決於患者年齡及病況而對劑量進行例行變動。劑量亦取決於投予途徑。可涵蓋各式途徑，包括口、肺部、直腸、腸胃外、經皮、皮下、靜脈內、肌內、腹腔內、吸入、口頰、舌下、胸膜內、鞘內腔、鼻內、及類似者。此揭露之化合物的局部或經皮投予之劑型包括粉劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、溶液、貼布與吸入劑。在一個實施態樣中，該活性化合物係在無菌條件下與醫藥上可接受之載體、及與需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

如本文中所使用，短語“醫藥上可接受”係指在合理的醫學判斷範圍內適合用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏性反應、或其他問題或併發症、具有相稱之合理益處/風險比的化合物、材料、組成物、載體、及/或劑型。

“醫藥上可接受之賦形劑”意指通常為安全、無毒性且無生物或其他方面非所欲的可用於製備醫藥組成物的賦形劑，且包括在獸醫用途以及人類醫藥用途可接受的賦形劑。如本說明書及申請專利範圍中所使用之“醫藥上可接受之賦形劑”包括一種或大於一種此類賦形劑。

本申請案之醫藥組成物係經調合以與其所欲投予途徑相容。投予途徑之實例包括腸胃外（例如，靜脈內、皮內、皮下）、經口（例如，吸入）、經皮（局部）、及經

黏膜投予。用於腸胃外、皮內、或皮下施用之溶液或懸浮液可包括下列組分：無菌稀釋劑，諸如用於注射的水、鹽水溶液、不揮發油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苜醇或對羥苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如伸乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽、以及用於調整張力之劑（諸如氯化鈉或右旋糖）。pH 可用酸類或鹼類（諸如鹽酸或氫氧化鈉）來調整。該腸胃外製劑可密封於由玻璃或塑膠製成的安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。

本申請案之醫藥組成物之化合物可以許多當前用於治療之為人熟知方法來投予對象。例如，為了治療癌症，本申請案之化合物可直接注射至腫瘤、注射至血流中或體腔，或口服或使用貼片經由皮膚施加。所選擇之劑量應足以構成有效治療但不會高到造成不可接受的副作用。在治療期間或治療之後合理期間內較佳應嚴密監測疾病病況（例如癌症、癌前病變（precancer）、及類似者）的狀態及患者的健康。

如本文中所使用，用語“治療有效量”係指用於治療、改善、或防止已鑑別之疾病或病況，或展現可偵測治療或抑制效果的藥劑之量。該效果可由本技術領域中已知的任何檢定方法偵測。用於對象之精確有效量將取決於對象的體重、尺寸、及健康；病況之性質及程度；以及選擇用於投予的治療或治療組合。給定狀態之治療有效量可藉由在

臨床醫師的技術及判斷範圍內之例行實驗測定。在一較佳態樣中，待治療之疾病或病況係癌症。在另一態樣中，待治療之疾病或病況係細胞增生失調。

就任何化合物而言，治療有效量可以細胞培養檢定（例如，贅生細胞之檢定），或以動物模式（通常為大鼠、小鼠、兔、狗、或豬）作最初估計。該動物模型亦可用以判定適當濃度範圍與投予途徑。然後，此等資訊可用以判定用於人類的可用劑量與投予途徑。治療/預防療效及毒性可藉由標準藥學程序於細胞培養或實驗動物中判定，例如，ED₅₀（族群中 50%治療有效之劑量）及 LD₅₀（族群中 50%死亡的劑量）。介於毒性及治療效果之間的劑量比係治療指數，及其可用比值 LD₅₀/ED₅₀ 表示。展現大的治療指數之醫藥組成物係較佳者。劑量可取決於所利用之劑型、患者的敏感性、及投予途徑的此範圍內變動。

劑量及投予係經調整以提供充足水準之活性劑或維持所欲之效果。需要考慮的因素包括疾病狀態的嚴重性、對象的一般健康、年齡、體重，與對象性別、飲食、投予時間與頻率、藥物組合、反應敏感性、及對治療的耐受性/反應而定。長效型醫藥組成物可取決於特定調合物的半生期及廓清率而每 3 至 4 天、每週、或每二週一次投予。

含有本申請案之活性化合物之醫藥組成物可以一般已知方式製造，例如利用習知的混合、溶解、造粒、糖衣製造、研碎、乳化、包囊（encapsulating）、覆埋、或冷凍乾燥法。醫藥組成物可以習知方式使用一或多種醫藥上可

接受之載體（包含可促進將活性成分處理成醫藥上可使用的製劑之賦形劑及/或輔助劑）調合。當然，適當調合物係取決於所選用的投予途徑。

適於注射用途的醫藥組成物包括無菌水性溶液（當為水溶性時）或分散液及無菌粉末以供即時製備無菌可注射溶液或分散液。就靜脈內投予而言，適用載體包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor EL™（BASF, Parsippany, N.J.）或磷酸鹽緩衝液（PBS）。在所有情況下，該組成物必須無菌且應為存在容易注射性之程度的流體。其在製造及儲存條件下必須具有安定性，且必須防腐以抗微生物（諸如細菌及真菌）的污染作用。該載體可為含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、及液態聚乙二醇、及類似者）之溶劑或分散介質、及其適用混合物。適當流性可藉由例如使用塗層（諸如卵磷脂）、在分散液情況下藉由維持所需之粒子大小，以及藉由使用界面活性劑而加以維持。防止微生物之作用可藉由各種抗細菌及抗真菌劑（例如對羥苯甲酸酯類、氯丁醇、酚、抗壞血酸、乙汞硫柳酸鈉、及類似者）等達成。在許多情況下，較佳係在組成物中包括等滲壓劑，例如糖、多元醇（諸如甘露糖醇、山梨醇）、氯化鈉。可注射組成物之長期吸收可藉由在該組成物中包括延遲吸收之劑（例如單硬脂酸鋁及明膠）實現。

無菌可注射溶液可藉由將於適當溶劑中之所需量的該活性化合物與視需要之前文列舉的成分之組合併入，接以進行過濾滅菌而製備。通常，分散液係藉由將該活性化合

物併入含有基底分散介質及來自前文所列舉之所需的其他成分之無菌載劑來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況中，製備方法為真空乾燥及冷凍-乾燥，其來從先前無菌-過濾之溶液產生該活性成分加上任何額外所要之成分的粉末。

口服組成物通常包括惰性稀釋劑及可食用醫藥上可接受之載體。彼等可密封於明膠膠囊中或壓製成錠劑。基於口服治療投予目的，活性化合物可與賦形劑結合並以錠劑、圓形錠片（troche）或膠囊形式使用。口服組成物亦可使用流體載體製備以作為漱口水使用，其中於該流體載體中之化合物係口服施用且漱口（swish）以及吐出或嚥下。可包括醫藥上相容之黏合劑及/或佐劑材料作為該組成物的一部分。錠劑、丸劑、膠囊、圓形錠片及類似者可含有下列成分或具有相似性質之化合物中任一者：黏合劑（諸如微晶型纖維素、黃耆樹膠或明膠）；賦形劑（諸如澱粉或乳糖）、崩解劑（諸如藻酸、Primogel、或玉米澱粉）；潤滑劑（諸如硬脂酸鎂或 Sterotes）；助流劑（諸如膠態二氧化矽）；甜味劑（諸如蔗糖或糖精）；或調味劑（諸如薄荷、柳酸甲酯、或柳橙調味劑）。

就藉由吸入投予而言，該化合物係以來自含有適當推劑劑（例如氣體（諸如二氧化碳））之加壓容器或分配器、或霧化器的氣溶膠噴霧形式遞輸。

全身性投予亦可藉由經黏膜或經皮方式。就經黏膜或經皮投予而言，將適於待滲透之障壁的滲透劑用於該調合

物。此等滲透劑通常為本技術領域中已知，及就經黏膜投予而言，包括例如清潔劑、膽鹽、及梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投予可經由使用鼻噴霧或栓劑達成。就經皮投予而言，將該活性化合物調合成如一般本技術領域中已知的軟膏、油膏（salve）、凝膠或乳霜。

該活性化合物可與將保護該化合物對抗被身體迅速消除的醫藥上可接受之載體來製備，諸如控制釋放調合物，包括植入物及微包囊化遞輸系統。可使用生物可降解、生物相容聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚羥乙酸、膠原蛋白、聚原酸酯（polyorthoester）、及聚乳酸。對於熟習本領域之人士而言製備此等調合物的方法係明顯清楚的。該等材料亦可從 Alza Corporation 及 Nova Pharmaceuticals, Inc. 商業購得。脂質體懸浮液（包括靶定至具有抗病毒抗原之單株抗體之受感染細胞之脂質體）亦可用作醫藥上可接受之載體。此等可根據熟悉本技術領域者已知的方法，如描述於 U.S. Pat. No. 4,522,811 中而製備。

尤其有利的是將口服或腸胃外組成物調合成單位劑型以利投予且投以均勻劑量。如本文中所使用之單位劑型係指適合作為待治療之對象的單位劑量之物理分離的單位；各單位含有經計算之預定數量的活性化合物以連同所需之醫藥載劑產生所希望的治療效果。本揭露之單位劑型的規格係直接取決於該活性化合物之獨特特性及待獲致之特定治療效果。

在治療應用中，在影響所選擇之劑量的其他因素當中，根據本揭露所使用之醫藥組成物的劑量取決於該劑、接受病患的年齡、體重、及臨床條件、以及投予該治療之臨床醫師或醫生的經驗及判斷而變動。通常，該劑量應足以導致減緩，及較佳的是消退腫瘤的生長，以及亦較佳的是造成該癌症完全消退。劑量可從每天約 0.01 mg/kg 至每天約 5000 mg/kg 之範圍。藥劑之有效量係提供如臨床醫師或其他合格觀察者所注意到的客觀地可鑑別改善之量。例如，患者的腫瘤消退可參考腫瘤直徑測量。腫瘤直徑降低表示消退。消退亦由在治療停止之後腫瘤未復發來表示。如本文中所使用，用語“劑量有效方式”係指用以在對象或細胞中產生所希望生物效果的活性化合物之量。

醫藥組成物可連同投予說明包括於容器、包裝、或分配器中。

本申請案之化合物係口服、經鼻、經皮、肺部、吸入、口頰、舌下、腹腔內、皮下、肌內、靜脈內、直腸、胸膜內、鞘內腔及腸胃外投予。在一個實施態樣中，該化合物係口服投予。熟習本領域之人士將理解特定投予途徑的優點。

使用該等化合物之劑量方案係根據包括下列之各式因素來選擇：病患之類型、人種、年齡、體重、性別及醫療狀況；待治療之病況的嚴重性；投予之途徑；患者的腎及肝功能；以及所利用之特定化合物。具有通常技術醫生或獸醫可容易判定及開立防止、對抗或阻止病況進展所需之

藥物的有效量處方。

本揭露之揭示化合物的調合及投予技術可見 Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)。在一實施態樣中，如本文中所述之化合物係組合醫藥上可接受之載體或稀釋劑以用於醫藥製劑。適合的醫藥上可接受之載體包括惰性固體填料或稀釋劑以及滅菌水性或有機溶液。該等化合物將以足以提供如本文中所述範圍內之所需劑量的量存在於此等醫藥組成物中。

除非另外指明，否則本文所使用之所有百分比及比率均以重量計。從不同實例可明白本申請案之其他特性及優點。所提供之實例說明可用於實施本申請案的不同組分及方法學。該等實例不局限本申請案。根據本申請案，技術人士可鑑別及利用可用於實施本申請案的其他組分及方法學。

治療方法

本申請案提供治療有此需要之對象的細胞增生失調之方法，係藉由對需要彼之對象投予治療有效量之本申請案的一或多種化合物（例如，固體形式、非晶質形式、結晶形式、或多晶型）。本申請案亦提供需要彼之對象防止細胞增生性失調之方法，係藉由對需要彼之對象投予治療有效量之本申請案的一或多種化合物（例如，固體形式、非晶質形式、結晶形式、或多晶型）。該細胞增生性失調可

為癌症或癌前病況。本申請案進一步提供本申請案之一或多種化合物之用途，用於製備可用於治療或預防細胞增生性失調的藥物。

如本文中所使用，“需要彼之對象（subject in need thereof）”為具有細胞增生性失調之對象，或相對於一般族群發生細胞增生性失調之風險高的對象。需要彼之對象可能具有癌前病況。較佳地，需要彼之對象有癌症。“對象”包括哺乳動物。該哺乳動物可為任何哺乳動物，例如，人類、靈長類、鳥類、小鼠、大鼠、禽類、犬、貓、乳牛、馬、山羊、駱駝、綿羊或豬。較佳地，該哺乳動物係人類。

如本文中所使用，用語“細胞增生性失調”係指細胞之未經調控或異常生長或二者的病況會導致發生不想要病況或疾病，該病況或疾病可能是或可能不是癌性的。本申請案之例示性細胞增生性失調涵蓋細胞分裂係不受調節的各式病況。例示性細胞增生性失調包括但不限於贅生物、良性腫瘤、惡性腫瘤、癌前病況、原位腫瘤、包膜性腫瘤（encapsulated tumor）、轉移性腫瘤、液態腫瘤、實性腫瘤、免疫腫瘤、血液腫瘤、癌症（cancer）、癌（carcinoma）、白血病、淋巴瘤、肉瘤、及迅速分裂細胞。用語“迅速分裂細胞”如本文中所使用係界定為以超過或大於相同組織內鄰近或並列細胞當中之預期或所觀察到的速率分裂的任何細胞。

細胞增生性失調包括癌前病變或癌前病況。細胞增生

性失調包括癌症。較佳地，本文所提供之方法係用以治療或減輕癌症的症狀。

用語“癌症”包括實性腫瘤以及血液腫瘤及/或惡性腫瘤（malignancy）。“癌前病變細胞（precancer cell）”或“癌前細胞（precancerous cell）”係表現是為癌前病變或癌前病況之細胞增生性失調的細胞。“癌症細胞”或“癌性細胞”係表現是為癌症之細胞增生性失調的細胞。

例示性非癌性病況或失調包括但不限於類風濕性關節炎；發炎；自體免疫疾病；淋巴球增生性病況；肢端肥大症；類風濕性脊椎炎；骨關節炎；痛風、其他關節炎病況；敗血症；敗血性休克；內毒素性休克；革蘭氏陰性敗血症；毒性休克症候群；氣喘；成人呼吸窘迫症候群；慢性阻塞性肺臟疾病；慢性肺發炎；發炎性腸道疾病；克隆氏症；乾癬；濕疹；潰瘍性結腸炎；胰臟纖維化；肝纖維化；急性及慢性腎臟病；大腸激躁症；熱病（pyresis）；再狹窄（restenosis）；腦型瘧疾；中風及缺血性損傷；神經創傷；阿滋海默氏症；漢廷頓氏舞蹈症；帕金森氏症；急性及慢性疼痛；過敏性鼻炎；過敏性結膜炎；慢性心臟衰竭；急性冠心症（coronary syndrome）；惡病質；瘧疾；癩瘋；萊什曼病；萊姆病（Lyme disease）；萊特氏症候群（Reiter's syndrome）；急性滑膜炎；肌肉變性；黏液囊炎；肌腱炎；腱鞘炎；突出、破裂或滑脫椎間盤症候群；骨質疏鬆症；血栓形成；再狹窄；矽肺症；肺結節病（pulmonary sarcosis）；骨之再吸收疾病（諸如骨質疏

鬆症)；移植物抗宿主反應；多發性硬化症；狼瘡；肌纖維痛；AIDS 及其他病毒性疾病（諸如帶狀疱疹、第 I 型或第 II 型單純型疱疹、流行性感冒病毒及巨細胞病毒）；及糖尿病。

例示性癌症包括但不限於腎上腺皮質癌、AIDS 相關之癌症、AIDS 相關之淋巴瘤、肛門癌、肛門直腸癌、肛管之癌症、闌尾癌、兒童小腦星狀細胞瘤、兒童大腦星狀細胞瘤、基底細胞癌、皮膚癌（非黑色素瘤）、膽管癌、肝外膽管癌、肝內膽管癌、膀胱癌（bladder cancer）、膀胱癌（urinary bladder cancer）、骨關節癌（bone and joint cancer）、骨肉瘤及惡性纖維性組織細胞瘤、腦癌、腦腫瘤、腦幹神經膠瘤、小腦星狀細胞瘤、大腦星狀細胞瘤/惡性神經膠瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、小腦幕上原始神經外胚層腫瘤（supratentorial primitive neuroectodermal tumor）、視覺路徑及下視丘神經膠瘤、乳癌、支氣管腺瘤/類癌、類癌腫瘤、胃腸神經系統癌、神經系統淋巴瘤、中樞神經系統癌、中樞神經系統淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生失調、結腸癌、大腸直腸癌、皮膚 T 細胞淋巴瘤、類淋巴腫瘤、漸進壞死性蕈狀肉芽腫、西澤氏症候群（Seziary Syndrome）、子宮內膜癌症、食道癌、顱外生殖細胞腫瘤、生殖腺外（extragonadal）生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌（eye cancer）、眼球內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、

胃部 (gastric) (胃 (stomach)) 癌、胃腸類癌腫瘤、胃腸基質瘤 (GIST)、生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、妊娠性滋養細胞腫瘤神經膠瘤、頭頸癌、肝細胞 (肝) 癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼球內黑色素瘤、眼癌 (ocular cancer)、胰島細胞腫瘤 (內分泌胰腺)、卡波西氏肉瘤、腎臟癌 (kidney cancer)、腎癌 (renal cancer)、腎癌 (kidney cancer)、喉癌 (laryngeal cancer)、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、髮樣細胞白血病、唇及口腔癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、AIDS 相關之淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、瓦氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia)、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、眼內 (眼) 黑色素瘤、莫克爾氏細胞癌、惡性間皮瘤、間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌 (squamous neck cancer)、嘴癌 (mouth cancer)、舌癌 (cancer of the tongue)、多發性內分泌腫瘤症候群、漸進壞死性蕈狀肉芽腫、骨髓增生不良症候群、骨髓增生不良/骨髓增生疾病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、慢性骨髓增生失調、鼻咽癌、神經母細胞瘤、口癌 (oral cancer)、口腔癌 (oral cavity cancer)、口咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低惡性腫瘤 (ovarian low malignant potential tumor)、胰癌、胰島細胞癌症、副鼻竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、

松果體胚細胞瘤 (pineoblastoma) 及小腦幕上原始神經外胚層腫瘤 (supratentorial primitive neuroectodermal tumor)、腦下垂體腫瘤、漿細胞贅生物/多發性骨髓瘤、胸膜肺細胞瘤、前列腺癌、直腸癌、腎盂及輸尿管移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、尤文氏肉瘤 (ewing family of sarcoma tumor)、卡波西氏肉瘤、軟組織肉瘤、子宮癌、子宮肉瘤、皮膚癌 (非黑色素瘤)、皮膚癌 (黑色素瘤)、莫克爾氏細胞皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃 (胃部) 癌、小腦幕上原始神經外胚層腫瘤、睪丸癌、喉癌 (throat cancer)、胸腺瘤、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管及其他泌尿器官移行細胞癌、妊娠性滋養細胞腫瘤、尿道癌、子宮內膜子宮癌 (endometrial uterine cancer)、子宮肉瘤、子宮體癌、陰道癌、陰門癌、及威爾姆斯腫瘤 (Wilm's Tumor)。

如本文中所使用，“治療 (treating/treat)”描述用以對抗疾病、病況、或失調之對於患者的管理及照護，且包括投予本申請案之化合物以減輕疾病、病況或失調之症狀或併發症，或消除該疾病、病況或失調。

如本文中所使用，“防止 (preventing/prevent)”描述減少或消除該疾病、病況或失調之症狀或併發症開始。

如本文中所使用，用語“減輕 (alleviate)”意在描述失調之徵象或症狀的嚴重性降低的過程。重要的是，徵象或症狀可在未消除情況下減輕。在一較佳實施態樣中，投

予本申請案之化合物導致消除徵象或症狀，然而，並不需要消除。有效劑量預期能降低徵象或症狀的嚴重性。例如，若癌症在多重部位中至少一者的嚴重性降低，可在多重部位發生的失調（諸如癌症）之徵象或症狀係減輕。

如本文中所使用，用語“症狀（symptom）”係界定為疾病、不適、損傷、或對身體不利之事的跡象。經歷該症狀的個體會感受或注意到症狀，但不一定容易地被他人所注意到。

如本文中所使用，用語“徵象（sign）”亦係界定為對身體不利之事的跡象。然而，徵象係界定為可由醫師、護士或其他健康照護專業者可見之事。

實施例

實施例 1：本申請案之固體形式之水合篩選

水合篩選係使用模擬結晶程序期間所利用的溫度條件之溫度範圍來進行。所使用之溶劑及結果總結於表 2 中。

表 2：在 10°C、25°C 及 50°C 下於丙酮、2-丙醇、及乙腈中所進行之水合篩選總結

		丙酮					2-丙醇						乙腈			
溫度 (°C)	水活性	薄漿體		厚漿體	溫度 (°C)	水活性	薄漿體		厚漿體		溫度 (°C)	水活性	薄漿體		厚漿體	
10	0.10	形式 D		形式 D	10	0.20	形式 D		形式 D		10	0.11	形式 D		形式 D	
	0.20	形式 D		形式 D		0.40	形式 D		形式 D			0.24	形式 D		形式 D	
	0.30	形式 D		形式 D		0.52	形式 D		形式 D			0.40	形式 D		形式 D	
	0.50	形式 D		形式 D		0.60	形式 D		形式 D			0.59	形式 D		形式 D	
	0.70	形式 D		形式 D		0.70	形式 D		形式 D			0.69	形式 D		形式 D	
	0.90	形式 G	形式 D	形式 D		0.91	形式 D		形式 D			0.89	形式 G	形式 D	形式 D	
25	0.10	形式 D		形式 D	25	0.20	形式 D		形式 D		25	0.11	形式 D		形式 D	
	0.20	形式 D		形式 D		0.35	形式 D		形式 D			0.23	形式 D		形式 D	
	0.30	形式 D		形式 D		0.53	形式 D		形式 D			0.39	形式 D		非晶質	
	0.50	形式 D		形式 D		0.60	形式 D		形式 D			0.57	形式 D		非晶質	
	0.70	形式 D		形式 D		0.70	形式 D		形式 D			0.72	形式 D		形式 D	
	0.90	形式 G		形式 D		0.91	形式 G		形式 G			0.90	形式 G	形式 D	形式 D	
50	0.10	形式 D		形式 D	50	0.20	形式 A	形式 D	形式 A	形式 D	50	0.10	形式 A		形式 D	
	0.20	形式 D		形式 D		0.29	形式 A	形式 D	形式 D			0.21	形式 D		形式 D	
	0.30	形式 D		形式 D		0.51	形式 D		形式 D			0.36	形式 D		形式 D	
	0.50	形式 D		形式 D		0.60	形式 D		形式 D			0.53	形式 D		形式 D	
	0.70	形式 D		形式 D		0.71	形式 G		形式 G			0.73	形式 D		形式 D	
	0.90	形式 D		形式 D		0.91	形式 G		形式 G			0.90	形式 D		形式 D	

實施例 2：化合物 A 之非晶質形式的製備及特徵分析

將大約 4 g 的化合物 A 秤入容器中，並溶於約 50 mL 之去離子水。所得的溶液置於約 -20°C 直至完全冷凍，且接著移至冷凍乾燥機，歷時最低 24 h。所得的固體材料藉由 PLM 及 XRPD 來分析。非晶質形式之 XRPD 顯示於圖 1 中。

進行非晶質形式之調制 DSC 分析，以判定玻璃轉移 (T_g)。非晶質材料之玻璃轉移溫度係此材料之分子及原子鬆弛且獲得移動性程度（允許彼等結晶）時之溫度。低於此玻璃轉移溫度，材料將仍為非晶質且結晶將不會發

生。玻璃轉移會觀察到由於材料的熱容量改變的可逆熱流溫度記錄圖中之步階（示於圖 2 中）。對於化合物 A，玻璃轉移溫度係在 102°C 下建立。

非晶質形式係儲存在 40°C 及 75%RH 的濕度室中。如圖 3 中的 XRPD 所示，在 6 天後，非晶質形式係經轉化至結晶形式，其具有類似於形式 F 的 XRPD 圖式之 XRPD 圖式。

實施例 3：形式 A 的製備及特徵分析

100 mg 規模製備

在 50°C 下將約 100 mg 的非晶質化合物 A 分別漿化於 1.66 mL 的列於表 3 中的各溶劑系統。接著，將漿體以 4 小時循環連續攪拌，溫度循環約 72 小時的時間（漿體在 50°C 下保持 4 小時，接以在周圍溫度下保持 4 小時，在 4 小時保持期後之冷卻/加熱速率係約 1°C/min）。接著將固體材料回收並使之在以 XRPD 分析前於周圍條件下乾燥。

表 3：形式 A 規模放大溶劑

溶劑	溶劑分類
丙酮	3
1,4 噁吡	2
乙醇	3

500 mg 規模製備

將大約 500 mg 的非晶質化合物 A 在 50°C 下於 8.4 mL

的乙醇中漿化，並接著溫度循環，以 4 小時循環連續攪動約 72 小時的時間（漿體在 50°C 下保持 4 小時，接以在周圍溫度下保持 4 小時，在 4 小時保持期後之冷卻/加熱速率係約 1°C/min）。接著藉由過濾將固體材料回收並使之在以 XRPD、KF、TG/DTA 及 IC 分析前於周圍條件下乾燥。

特徵分析

形式 A 之 XRPD 顯示於圖 5 中。藉由 TGA 之熱分析（圖 6A）顯示三個失重：1.38%，介於約 25°C 與約 60°C 之間；1.49%，介於約 60°C 與約 110°C 之間；及 2.23%，介於約 110°C 與約 170°C 之間，此可能係由於數個水合步驟及未結合溶劑所致（1 莫耳當量水大約 3.3%）。藉由 DTA 之熱分析（圖 6A）顯示三次吸熱，其對應 39.6°C（峰約在 52°C）、72.2°C（峰約在 87°C）及 142.8°C（峰約在 163°C）開始的失重。觀察到的第四較小及較尖的吸熱係在 111.7°C（峰在 114°C）開始。KF 庫侖滴定測量含水量約 9%（±0.5%），其高於藉由 TG/DTA 所觀察之 5.2%失重，且顯示形式 A 可係吸濕性。離子層析術指出 HCl 對游離鹼之比例係大約 1.8：1。

形式 A 係在 40°C /75%RH 下及 25°C /96%RH 下儲存一週，並藉由 XRPD 來分析。在兩者情況中，晶體圖式仍未改變，如圖 4A 或 4B 中所示。

另外的形式 A 之 TGA 及 DSC 分析證實形式 A 展現複

雜熱行為。在 TGA 溫度記錄圖中，在室溫與 240°C 之間觀察到四個失重。這些失重各者係與 DSC 溫度記錄圖中的至少一個吸熱情況有相關。這些情況中一些者的形狀顯示同時發生超過一個轉變（圖 6B）。

當在溫度增加下處理時，如變數溫度（VT）XRPD 實驗所證實，形式 A 係經轉化至形式 E（圖 7）。在周圍條件下，形式 E 回復至形式 A（圖 8）。形式 A 的晶體結構中存在水係藉由卡耳費雪水測定而證實（4.03% w/w-平均超過三次測量）。

如 GVS 實驗中所示，形式 A 在 25°C 下介於 0 與 70%RH 之間展現中度吸濕性（~2.5% w/w），但在 25°C 下介於 70 與 90%RH 之間觀察到水分吸入明顯增加。以去吸附的明顯遲滯，所觀察到的水分吸入係可逆的。此現象通常與中孔洞性（mesoporosity）的存在有關。又，在 GVS 實驗後的樣本之晶體圖式未觀察到顯著性改變（圖 9）。然而，在 90% RH 的高的水分吸入顯示介穩水合形式的存在，其無法在周圍條件下單離。

熱力水溶解性亦予測量。樣本在室溫下完全溶於水中（>20 mg/ml），但形成凝膠，其非常難以處理，產生無法預期的低熱力水溶解性數值（1.09 mg/ml）。

實施例 4：形式 C 的製備及特徵分析

形式 C 係藉由自 DMSO 緩慢蒸發/結晶而獲得。形式 C 之 XRPD 分析顯示於圖 10 中。形式 C 之 TGA 溫度記錄

圖顯示可能由於殘留、未結合之 DMSO 所致之初始失重（圖 11）。第二失重，其與 DSC 實驗中大量吸熱相關連且剛好發生在降解開始之前，係可能由於結晶結構中的溶劑所致（圖 11）。¹H-NMR 譜中，形式 C（經加熱至 100 °C）證實溶劑係 DMSO（每莫耳 API 係 0.5 莫耳的 DMSO）。

對形式 C 進行 VT-XRPD 分析。如圖 12 中所示，隨樣本從室溫經加熱至 75 °C 及更多，觀察到結晶性的增加。此被認為係由於發生在加熱時未結合、殘留的 DMSO 移除所致。在 150 °C 下，材料變得非晶質（可能去溶劑化，接以降解）。

實施例 5：形式 D 的製備及特徵分析

600 mg 規模製備及特徵分析

將大約 600 mg 的非晶質化合物 A 在室溫（約 22 °C）下於 7.14 mL 的丙酮：水（WA =0.4）中以連續攪動約 6 天的時間來漿化。接著將固體材料回收並使之在分析前於周圍條件下乾燥。

形式 D 之 XRPD 顯示於圖 13A 或 13B 中。藉由 TGA 之熱分析顯示介於約 80 °C 與約 130 °C 之間的 3.6% 單一失重，大約對應 1 莫耳當量水（3.3%）（圖 16A）。藉由 DTA 之熱分析顯示 109.9 °C 開始之單一吸熱（峰約 127 °C），其對應所觀察之失重（圖 16A）。KF 庫侖滴定測量水含量約 3.9%（±0.5%），其大約對應藉由藉由

TG/DTA 所觀察失重。離子層析術指出 HCl 對游離鹼之比例係大約 1.8 : 1。

形式 D 的製備及特徵分析

或者，在 50°C 下，將大約 139.5 mg 化合物 A 溶於 2 mL 的丙酮：水（85：15%）。在 50°C 下，將大約 4 mL 的丙酮緩慢加入以達到丙酮：水組成物係 95：5%。在 50°C 下，將小部分漿體過濾且濃度係藉由 HPLC 分析來判定；將單離之固體材料藉由 XRPD 及 PLM 來特徵分析。接著，將該反應混合物冷卻至 20°C 超過 1 小時。在 20°C 下，將小部分漿體過濾且再度將濃縮物藉由 HPLC 分析來判定；將單離之固體材料藉由 XRPD 及 PLM 來特徵分析。

表 4：溶解度及多晶形式結果

溶劑系統&溫度	溶解度	固體形式	形態
丙酮：水（95：5%），在 50°C	2.5 mg/mL	形式 D	似桿狀
丙酮：水（95：5%），在 20°C	1.7 mg/mL	形式 D	似桿狀

用形式 D 晶種（結晶 1）製備及特徵分析

將大約 8.0 g 的化合物 A 置入 1L 經控制之實驗室反應器（CLR），並將 114.70 mL 的丙酮：水（85：15%）加入該反應器。將該反應混合物在 270 至 275 rpm 下攪動，並加熱至 50°C 以溶解該材料。在 50°C 下，初始將反溶劑（丙酮）以 6.25 vol./小時（50 mL/小時）的速率加

入。在丙酮：水（88.5：11.5%）組成下，將該程序以 1% 晶種（形式 D，未經微粉化）撒種。在加入晶種後，停止加入反溶劑，並將該程序老化約 30 分鐘。進一步將反溶劑以 3.75 vol./小時（30 mL/小時）的速率加入，以允許晶體生長。最後，在達到丙酮：水（92.9：7.08%）組成之後，以 7.5 vol./小時（60 mL/小時）的速率，將反溶劑加入，直至達到 95：5%的丙酮：水之組成。接著，在 0.25°C/min 速率下，將該結晶從 50°C 冷卻下降至 20°C。在達到 20°C 後，過濾之前將該漿體老化 15 分鐘。該過濾係使用惠特曼濾紙 1，在具有平板直徑 80 mm 及穿孔面積直徑 55 mm 的布赫納漏斗上進行。該過濾係極快速，花費約 1 分鐘 20 秒來過濾約 344 mL 的反應混合物。將濕濾餅在濾器上使用 50 mL（6.25 vol）的丙酮來漿體洗滌。在周圍溫度（約 22°C）於真空下乾燥約 40 小時後，該經過濾之材料係接著於濾器上乾燥，並間歇混合。

在整個結晶中，在不同點進行 PLM 分析，且指示出來自種晶種點的晶體上明顯生長。在結晶結束後，獲得較大的似桿狀晶體，長度大於 150 μm 。在結晶期間所進行之 XRPD 分析，指示出在整個結晶程序觀察到形式 D。乾燥後藉由 TG 之熱分析顯示介於約 90°C 與約 160°C 之間的 4.3% 單一失重（1 莫耳當量水：3.3%）（圖 16B），證實形式 D 的形成。藉由 DTA 之熱分析顯示 113.9°C 開始之寬廣吸熱（峰約 135.8°C），其對應失重（圖 16B）。HPLC 純度分析指示出純度係 99.87%。所觀察之單離產率係

86%，而 HPLC 產率係 91%。卡耳費雪分析指示出 3.97 (± 0.5) % 的水含量。

用形式 D 晶種 (結晶 2) 製備及特徵分析

將大約 8.0 g 的化合物 A 置入 1L 經控制之實驗室反應器，並將 114.70 mL 的丙酮：水 (85：15%) 加入該反應器。將該反應混合物在 270 至 275 rpm 下攪動。將該反應混合物加熱至 50°C 以溶解該材料。在 50°C 下，於整個結晶作用中，將反溶劑 (丙酮) 以 12.5 vol./小時 (100 mL/小時) 的速率加入。在丙酮：水 (88.5：11.5%) 組成下，將該程序以 1% 晶種 (形式 D，未經微粉化) 撒種。在加入晶種後，停止加入反溶劑，並將該程序老化約 60 分鐘。接著，進一步將反溶劑以 12.5 vol./小時 (100 mL/小時) 的速率加入，直至達到丙酮：水 (95：5%) 組成。接著，在 0.25 °C/min 速率下，將該結晶從 50°C 冷卻下降至 20°C。在達到 20 °C 後，過濾之前將該漿體老化 60 分鐘。該過濾係使用惠特曼濾紙 1，在具有平板直徑 80 mm 及穿孔面積直徑 55 mm 的布赫納漏斗上進行。該過濾係極快速，花費約 1 分鐘 20 秒來過濾約 344 mL 的反應混合物。將濕濾餅在濾器上使用 50 mL (6.25 vol) 的丙酮來漿體洗滌。在其在周圍溫度 (約 22°C) 於真空下乾燥約 40 小時後，該經過濾之材料係接著於濾器上乾燥，間以混合。

在整個結晶中，在不同點進行 PLM 分析，且指示出

來自種晶種點的晶體上明顯生長。在結晶結束後，獲得較大的似桿狀晶體，長度大於 150 μm 。在結晶期間所進行之 XRPD 分析，指示出在整個結晶程序觀察到形式 D。藉由 TG 之熱分析顯示介於約 90°C 與約 160°C 之間的 4.4% 單一失重（1 莫耳當量水：3.3%）（圖 16C），證實形式 D 的形成。藉由 DTA 之熱分析顯示 111.7°C 開始之寬廣吸熱（峰約 134.0°C），其對應失重（圖 16C）。HPLC 純度分析指示出純度係 99.86%。所觀察之單離產率係 86%，而 HPLC 產率係 92%。卡耳費雪分析指示出 4.73 (± 0.5) % 的水含量。

用形式 D 晶種（結晶 3）製備及特徵分析

將大約 8.0 g 的化合物 A 置入 1L 經控制之實驗室反應器，並將 114.70 mL 的丙酮：水（85：15%）加入該反應器。將該反應混合物在 270 至 275 rpm 下攪動。將該反應混合物加熱至 50°C 以溶解該材料。在 50°C 下，於整個實驗中，將反溶劑（丙酮）以 6.25 vol./小時（50 mL/小時）的速率加入。在丙酮：水（88.5：11.5%）組成下，將該程序以 1% 經微粉化晶種（形式 D）撒種。在加入晶種後，停止加入反溶劑，並將該程序老化約 60 分鐘。接著，在 0.25°C/min 速率下，將該結晶從 50°C 冷卻下降至 20°C。在達到 20°C 後，過濾之前將該漿體老化 60 分鐘。該過濾係使用惠特曼濾紙 1，在具有平板直徑 80 mm 及穿孔面積直徑 55 mm 的布赫納漏斗上進行。該過濾係極快

速，花費約 2 分鐘 2 秒來過濾約 344 mL 的反應混合物。將濕濾餅在濾器上使用 50 mL (6.25 vol) 的丙酮來漿體洗滌。在其在周圍溫度 (約 22°C) 於真空下乾燥約 40 小時後，該材料係接著於濾器上乾燥，間以混合。

在整個結晶中，在不同點進行 PLM 分析，且指示出來自種晶點的明顯生長。在結晶結束後，獲得較大的似桿狀晶體，其小於自結晶 1 及結晶 2 所獲得者。在結晶期間所進行之 XRPD 分析，指示出在整個結晶程序觀察到形式 D。藉由 TG 之熱分析顯示介於約 90°C 與約 160°C 之間的 4.6% 單一失重 (1 莫耳當量水：3.3%) (圖 16D)，證實形式 D 的形成。藉由 DTA 之熱分析顯示 114.8°C 開始之寬廣吸熱 (峰約 132.6°C)，其對應失重 (圖 16D)。HPLC 純度分析指示出純度係 99.89%。所觀察之單離產率係 89%，而 HPLC 產率係 92%。卡耳費雪分析指示出 4.45 (± 0.5) % 的水含量。

形式 G 轉化至形式 D 及特徵分析

將大約 5 g 的形式 G 材料在 50°C 下於 100 mL 的丙酮：水 (98：2%) 中漿化 4 天。形式 G 轉化至形式 D 係藉由 XRPD 來監測，樣本在 1.5 小時、3 小時、19 小時、1 天、2 天、及 4 天移走以供分析。接著將生成的固體材料過濾，以丙酮洗滌並真空下乾燥。產率係自獲得的乾燥材料來計算。將經乾燥之形式 D 材料係以 XRPD、PLM、TG/DTA 及 KF 來特徵分析。

表 5：XRPD 監測形式 G 轉化至形式 D 之結果

分析時間點	形式
1.5 小時	形式 G
3 小時	形式 G
19 小時	形式 G
1 天	形式 G
2 天	形式 G
4 天	形式 D

觀察自形式 G 轉化之經過濾、洗滌、及乾燥之形式 D 材料，曾經歷自淡黃色（形式 G）顏色改變為鮮黃色（形式 D）。該單離產率係 89.1%，且 HPLC 計算產率（來自濾液濃縮）係 99.1%。XRPD，示於圖 13A，顯示在形式 D 未有改變且在結晶度未有損失。藉由 PLM 分析顯示似桿狀形態之雙折射粒子。藉由 TGA 之熱分析顯示介於約 90 °C 與約 145 °C 之間的 3.5% 單一失重，大約對應 1 莫耳當量水（3.3%）且與先前形式 D 材料一致。藉由 DTA 之熱分析顯示約 112.1 °C 開始之寬廣吸熱（峰約 133 °C），其對應所觀察之失重。在約 160 °C 之峰觀察到第二吸熱。KF 庫侖滴定測量水含量約 3.6%（±0.5%），大約對應藉由藉由 TG/DTA 所觀察失重。藉由 HPLC 之純度分析指示出純度係 99.9%。

使用形式 D 晶種將形式 G 轉化至形式 D

2%形式 D 晶種

將大約 5 g 的形式 G 材料於 200 mL 的丙酮：水（99：1%）中漿化，並將大約 100 mg 的形式 D 籽晶（未經微粉化）（2 質量%）加至漿體。將該漿體在 50°C 下攪拌 5.5 小時，且形式 G 轉化至形式 D 係藉由 XRPD 來監測，於下列時間點移走樣本以供分析：1 小時、2 小時、2.5 小時、3.5 小時、4.5 小時、5 小時、及 5.5 小時。接著，將生成的固體材料過濾，並真空下乾燥。產率係自獲得的乾燥材料來計算。

表 6：XRPD 監測使用 2%形式 D 晶種將形式 G 轉化至形式 D 之結果

分析時間點	形式
1 小時	形式 G
2 小時	形式 G
3.5 小時	形式 G
4.5 小時	形式 G
5 小時	形式 D (具有痕量形式 G)
5.5 小時	形式 D

觀察自形式 G 轉化之經過濾及乾燥之形式 D 材料，曾經歷自淡黃色（形式 G）顏色改變為鮮黃色（形式 D）。該單離產率係 95.2%（一些固體損失在容器及過濾期間），且 HPLC 計算產率（來自濾液濃縮）係 98.9%。XRPD 分析（圖 13B）顯示在形式未有改變且在結晶度未

有損失。藉由 PLM 分析顯示似桿狀形態之雙折射粒子。藉由 TGA 之熱分析顯示介於約 90°C 與約 160°C 之間的 3.8% 單一失重，大約對應 1 莫耳當量水 (3.3%) 且與先前形式 D 材料一致。藉由 DTA 之熱分析顯示約 113.5°C 開始之寬廣吸熱 (峰約 135°C)，其對應所觀察之失重。KF 庫侖滴定測量水含量約 3.4% ($\pm 0.5\%$)，大約對應藉由藉由 TG/DTA 所觀察失重。藉由 HPLC 之純度分析指示出純度係 99.9%。

10%形式 D 晶種

將大約 5 g 的形式 G 材料於 200 mL 的丙酮：水 (99：1%) 中漿化，並將大約 500 mg 的形式 D 籽晶 (未經微粉化) (10 質量%) 加至漿體。將該漿體在 50°C 下攪拌 3 小時，且形式 G 轉化至形式 D 係藉由 XRPD 來監測，於下列時間點移走樣本以供分析：1 小時、2 小時、及 3 小時。接著，將生成的固體材料過濾，並真空下乾燥。產率係自獲得的乾燥材料來計算。

表 7：XRPD 監測使用 10%形式 D 晶種將形式 G 轉化至形式 D 之結果

分析時間點	形式
1 小時	形式 G
2 小時	形式 D (具有痕量形式 G)
3 小時	形式 D

形式 D 的安定性

將形式 D 於 40°C / 75%RH 及 25°C / 96%RH 濕度室中儲存六天，並藉由 XRPD 來分析（圖 14）。又，在任何樣本之晶體圖式均未觀察到顯著性改變。一些非晶化似有發生在儲存於 40°C / 75%RH 之樣本，但此被認為係由於樣品製備所致而非在這些條件中缺少安定性。

形式 D 的吸濕性

形式 D 的吸濕性係藉由 GVS 分析來評估。該實驗係起始於 40%RH。介於 40%與 70%RH 之間的水分吸入係低於 0.1% w/w，而在介於 70%與 90%RH 之間觀察到水分吸入明顯增加（1.6% w/w）。然而，在去吸附循環期間，水含量回復至初始量。又，在 GVS 實驗之前及之後的 XRPD 分析顯示在樣本的晶體圖式未發生顯著性改變（圖 15）。

使用 2%晶種及 10%晶種，成功地以 5 g 規模來製備形式 D。條件改變能使轉化所需時間期間大幅減少，如表 8 中所示。在 4 天中自形式 G 轉化的形式 D 材料（原始條件）及在 5.5 小時中自形式 G 轉化的形式 D（經改變之條件），其特徵分析總結於表 9 中。

表 8：在不同實驗條件下形式 G 轉化至形式 D 所需時間期間

實驗參數	晶種百分比	轉化時間
50 mg/mL; 丙酮：水(98：2%)；50°C	0%	4 天
25 mg/mL; 丙酮：水(99：1%)；50°C	2%	5.5 小時
	10%	3 小時

表 9：形式 D 及形式 G 特徵分析總結

分析	形式 G (15g)	形式 D (5g) 4 天	形式 D (5g) 5.5 小時
XRPD (結晶性)	高	高	高
PLM	雙折射 針	雙折射 桿	雙折射 桿
TGA (失重)	(1.4%) 5.7%	3.5%	3.8%
DTA (吸熱)	112.7°C	112.1°C	113.5°C
KF (水含量)	5.7%	3.6%	3.4%
HPLC (純度)	N/A	99.9%	99.9%

實施例 6：形式 F 的製備及特徵分析

100 mg 規模製備

將大約 100 mg 的非晶質化合物 A 在 50°C 下於 1.66 mL 的乙腈中漿化，並接著溫度循環，以 4 小時循環連續攪動約 72 小時的時間（漿體在 50°C 下保持 4 小時，接以在周圍溫度下保持 4 小時，在 4 小時保持期後之冷卻/加熱速率係約 1°C/min）。接著將固體材料回收並使之在分

析前於周圍條件下乾燥。

600 mg 規模製備及特徵分析

將大約 600 mg 的非晶質化合物 A 於 40°C /75% RH 環境中保持 6 天。發明材料硬化成固體塊，將其溫和研磨，並以 XRPD 來分析。接著，將其置回 40°C /75%RH 環境再進一步歷時 4 天，以改善結晶性。

形式 F 之 XRPD 係示於圖 17：最上面框圖（600 mg 規模製備）及最下面框圖（100 mg 規模製備）。藉由 TGA 之熱分析（圖 18）顯示介於約 25°C 與約 110°C 之間的 3.2% 失重，大約對應 1 莫耳當量水（3.3%）。介於 110°C 與 170°C 之間觀察到第二 1.7% 損失。藉由 DTA 之熱分析（圖 18）顯示 51.2°C 開始之吸熱（峰約 72°C），其對應第一失重。在 133.9°C 開始之第二吸熱（峰約 133°C），其對應所觀察之第二失重。KF 庫侖滴定測量水含量約 4.6%（±0.5%），其大約對應藉由藉由 TG/DTA 所觀察失重。離子層析術指出 HCl 對游離鹼之比例係大約 1.7 : 1。

對形式 F 的 VT-XRPD 實驗顯示樣本於加熱時經歷其晶體結構改變。如圖 19 中所示，隨樣本自室溫加熱至 110°C，樣本結晶度下降。一些新的繞射峰顯現。這些改變係不可逆，且在樣本經冷卻回到室溫後仍在 XRPD 圖式中。

實施例 7：形式 G 的製備及特徵分析

600 mg 規模製備及特徵分析

將大約 600 mg 的非晶質化合物 A 在 50°C 下於 7.14 mL 的 2-丙醇：水 ($W_A = 0.9$) 中以連續攪動約 72 小時的時間來漿化，在其之後，再進一步加入 800 μ L 的溶劑。將樣本替換，以供在 50°C 下以連續攪拌約 24 小時的時間漿化。進行藉由 XRPD 之分析，且在 50°C 下漿化再持續 48 小時。接著將固體材料回收並使之在以 XRPD、KF、TG/DTA 及 IC 分析前於周圍條件下乾燥。

如圖 20A 中所示，在總共 144 h (6 天) 於 50°C 下，形式 G 係高度晶性。藉由 TGA 之熱分析 (圖 21A) 顯示介於約 25°C 與約 130°C 之間的 5.1% 漸進失重 (gradual weight loss)，其稍大於 1 莫耳水當量 (3.3%)。藉由 DTA 之熱分析顯示在 92°C 之些微吸熱、接以 113.6°C 開始的較大吸熱 (峰約 126°C)，其對應所觀察之失重。後續熱分析顯示自室溫開始的質量漸進損失未受乾燥影響，或當大氣水自乾燥條件移除時，大氣水係經材料吸取，顯示形式 G 在周圍濕度下可係吸濕性的。KF 庫侖滴定測量水含量約 5.0% ($\pm 0.5\%$)，其大約對應藉由藉由 TG/DTA 所觀察失重。離子層析術指出 HCl 對游離鹼之比例係大約 1.5 : 1。

介於 25°C 與 250°C 之間的熱載台顯微術分析，若藉由 TG/DTA 觀察到材料降解，顯示未有可見之熔融或去水情況。

另外的經乾燥之形式 G 的 TGA 熱分析顯示介於約 25 °C 與約 135 °C 之間的漸進失重，所觀察到係高於 1 莫耳當量 (3.3%)。

- 在周圍條件下乾燥之材料 (圖 21B) : 5.29 %
- 在真空下乾燥之材料 (圖 21C) : 5.41%

另外的 DTA 熱分析顯示寬廣吸熱，其對應失重：

- 在周圍條件下乾燥之材料 (圖 21B) : 112.4 °C (峰約 132 °C)
- 在真空下乾燥之材料 (圖 21C) : 110.8 °C (峰約 133 °C)

在周圍條件下乾燥的形式 G 材料之 DSC 分析亦顯示在 124.7 °C 之寬廣吸熱 (峰約 146.7 °C) (圖 21D)。

藉由 DVS 分析顯示：

- 吸附：20 至 70% RH : 1.13% 質量改變
- 去吸附：70 至 0% RH : 1.32% 質量改變
- 20 與 70%RH 之間的 1.13% 質量增加指示出形式 G 係稍微吸濕性。未觀察到去水 (dehydration) / 再水合 (rehydration) 步驟，指示出形式 G 可能係安定水合物。

藉由 XRPD 之 DVS 後分析 (圖 22) 顯示在多晶形式未改變。

形式 G 的製備及特徵分析

在 50 °C 下，將大約 139.5 mg 化合物 A 溶於 2 mL 的丙酮：水 (85：15%)。接著，將該反應混合物冷卻至 20

°C 超過 1 小時。觀察到結晶。在 20°C 下，將小部分漿體過濾且濃度係藉由 HPLC 分析來判定；將單離之固體材料藉由 XRPD 及 PLM 來特徵分析。接著，在 20°C 下，將大約 4 mL 的丙酮緩慢加入以達到丙酮：水組成物係 95：5%。在 20°C 下，將小部分漿體過濾且濃度係藉由 HPLC 分析來判定；將單離之固體材料藉由 XRPD 及 PLM 來特徵分析。

表 10：溶解度及多晶形式結果

溶劑系統&溫度	溶解度	固體形式	形態
丙酮：水（85：15%），在 20°C	39.3 mg/mL	形式 G	似針狀
丙酮：水（95：5%），在 20°C	1.3 mg/mL	形式 G	似針狀

表 11：形式 G 的進一步特徵分析總結

分析	形式 G
XRPD (結晶性)	Flat plate and capillary：高
PLM	雙折射針
HSM	未有可觀察情況
TGA (失重)	5.2%(5.4%)*
DTA (吸熱)	112.4°C，峰約 132°C， (110.8°C，峰約 133°C)*
DVS (吸濕性)	些微吸濕(1.1%吸入)，非常安定水合物
XRPD (DVS 後) (形式改變)	形式未改變，結晶性改善
KF (水含量)	4.9%
¹ H-NMR	光譜與結構一致，高水含量
IR	參考用
IC (API：鹽酸鹽)	1：2.15
熱力水溶解性	118.55 mg mL ⁻¹ ， (形式未改變，最終 pH：1.1)
1 週安定性研究	高純度(>99.5%，形式未改變)

*TG/DTA 在真空下乾燥的材料上進行

3 g 規模製備

將大約 3 g 的化合物 A 秤入 20 mL 燒瓶中。將 3 mL 的 2-丙醇：水（25：75%）加入，且將生成的漿體在 50°C 下攪拌 4 小時。該漿體變得非常稠厚，且進一步加入 2 mL 溶劑。在約 30 分鐘後，觀察到完全溶解，使溫度減少至 40°C，並進一步至 RT 過夜。該漿體變得非常稠厚，且進一步加入 1 mL 溶劑，且漿體再加熱至 40°C。1 小時後，進行 XRPD 分析，且溫度減少 30°C。1.5 小時後，觀

察到大量物質沈澱，並進行最後 XRPD 分析。將生成的固體材料過濾，以 2-丙醇：水（50：50%）洗滌並真空下乾燥約 17 小時。

7 g 規模製備

將大約 7 g 的化合物 A 秤入 20 mL 燒瓶中。將 12 mL 的 2-丙醇：水（25：75%）加入，且將生成的漿體在 50°C 下攪拌約 3 小時。進一步加入 1 mL 溶劑，且漿體加熱至 60°C，直至觀察到溶解。該溫度減少至 30°C，且先冷卻至室溫再接著至 5°C 之前，將漿體攪拌 1 小時。進行生成的固體材料之 XRPD 分析，且材料係經過濾並在真空下乾燥約 72 小時。

15 g 規模製備及特徵分析

將大約 15 g 的化合物 A 秤入 100 mL 燒瓶中，並在下列溫度下加入 30 mL 的 2-丙醇：水（25：75%）：

- 在 RT 將 17 mL 溶劑加入（約 22°C）
- 在 40°C 將 13 mL 溶劑加入

將生成漿體在 40°C 下攪拌過夜，接以在 RT 下進一步攪拌約 5.5 小時。將生成的固體材料以過濾來單離，且以 2-丙醇：水（50：50%）洗滌。接著將濾泥在周圍條件下乾燥過夜，並在真空下進一步乾燥 27 小時。產率係自獲得的乾燥材料來計算。

XRPD 分析（圖 20B）在乾燥之前及之後顯示高度晶

體形式 G。PLM 分析顯示形式 G 由小的雙折射針組成。藉由 TG 之熱分析顯示 1.44% 的初始失重，其可能由於非結合水或溶劑所致，接以介於約 40°C 與約 150°C 之間的 5.71% 第二漸進失重，其稍高於先前觀察的形式 G 之 TG/DT 分析，且可能係由於非結合水/溶劑所致（1 莫耳當量水=3.3%）。藉由 DT 之熱分析顯示約 112.7°C 開始之大而寬廣吸熱（峰約 131°C），其對應由 TGA 所觀察之失重。KF 滴定之分析指示出水百分比係 5.7%（±0.5%），其對應由 TG/DTA 所觀察到的質量損失。

形式 G 的安定性

將形式 G 儲存於濕度室中（於 40°C/75% RH、40°C 及 60°C）1 週，且藉由 XRPD（圖 23）及 HPLC 分析。未觀察到所得的材料之多晶形式及純度改變。

- 40°C /75% RH：99.6%
- 40°C：99.7%
- 60°C：99.6%

形式 G 的熱力水溶解性

將大約 100 mg 形式 G 材料於約 1 mL 去離子水中漿化，連續攪拌 24 小時的時間。測量所使用的去離子水之 pH 及最後經過濾溶液之 pH。熱力水溶解性判定係藉由對剩餘固體材料的 HPLC 分析加上 XRPD 後分析來進行。

形式 G 在水中之熱力溶解性係藉由 HPLC 分析來測

量：

- 118.55 mg/mL
- XRPD (圖 24) 顯示在形式未有改變且在結晶度有些微增加。

由於雙 HCl 鹽的溶解所致之 pH 改變係如下：

- 去離子水 (溶解介質) : pH 6.4 (\pm pH 0.1)
- 生成溶液 (在 RT 下攪拌 25 h) : pH 1.1 (\pm pH 0.1)

實施例 8：形式 B 的製備及特徵分析

所獲得的形式 B 為部分晶體固體，其係藉由在溶劑範圍中成熟、自形式 A 或非晶質化合物 A 起始。最結晶性的形式 B 圖式係自 EtOAc 獲得。形式 B 之 XRPD 顯示於圖 25 中。DSC 及 TGA 熱分析顯示在低溫的失重 (0.7% w/w)，其可由於未結合溶劑的存在所致 (圖 26)。第二失重係在 80 至 100°C 觀察到 (3.6% w/w)，其可能對應於結合至晶體結構之溶劑 (圖 26)。在 $^1\text{H-NMR}$ 譜中未觀察到殘餘的有機溶劑，證實該溶劑係水。材料之降解在溶劑失去後即發生。該 DSC 溫度記錄圖顯示有關於初始失重的低溫下的數個情況，且更明顯吸熱 (在 158°C 開始) 係由自晶體失去水而引發 (圖 26)。此外，介於室溫與 100°C 之間進行 VT-XRPD 實驗 (以預防溶劑自晶體結構失去)，以評估是否形式 B 的結晶性隨加熱而改善。然而，隨著樣本加熱，未觀察到晶體圖式顯著性改變。

實施例 9：化合物 A 之單晶 X 射線結構

化合物 A 單水合物的單晶 X 射線結構係自藉由從油再結晶所生長、藉由在 NMP 中緩慢蒸發所獲得之晶體判定。該結構係單斜晶，空間群 $P2_1$ ，有二個化合物 A 獨立分子及二個水合水獨立分子在不對稱單元（由假對稱中心相關聯）。絕對立體化學係以下列判定：R 在 C7A 及 C7B，分別為分子 A 及 B，來自於考量 Flack 參數，其經判定係 0.006 (12)。

表 12：樣本及晶體數據。

辨識碼	PHX-10-035	
化合物編號	VDP-679-14-18	
計畫/程式/F.S.	P1585	
化學人員實驗簿	VDP-679-14-18	
X 射線實驗簿	PHX-10-035	
結晶實驗簿	VDP-679-14-18	
結晶溶劑	NMP	
結晶方法	自油再結晶	
實驗式	$C_{29}H_{33}Cl_2FN_4O_2$	
式量	559.49	
溫度	100 (1) K	
波長	1.5418 Å	
晶體尺寸	0.20 x 0.08 x 0.02 mm	
晶體慣態	黃色片狀	
晶系	單斜晶	
空間群	$P2_1$	
單位晶格因次	$a = 9.70320 (10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16.5616 (3) \text{ \AA}$	$\beta = 92.322 (2)^\circ$
	$c = 16.8628 (3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
體積	$2707.64 (7) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
密度 (計算)	1.373 Mg/m^3	
吸收係數	2.498 mm^{-1}	
F (000)	1176	

表 13：數據收集及結構精修。

繞射儀	SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas
輻射來源	SuperNova (Cu) X-ray Source, CuK α
數據收集方法	phi 及 omega 掃瞄
Theta 範圍供數據收集	3.74 至 62.20°
指數範圍	-11 ≤ h ≤ 10, -18 ≤ k ≤ 18, -16 ≤ l ≤ 19
反射收集 (Reflections collected)	15483
獨立反射	8250 [R (int) = 0.0327]
獨立反射之覆蓋	99.1 %
檢查反射之變異	N/A
吸收校正	來自等效物之半經驗
最大及最小穿透 (Max. and min. transmission)	1.00000 及 0.83454
結構解析技術	直接
結構解析程式	Bruker SHELXTL
精修技術	全方陣最小平方 F ²
精修程式	Bruker SHELXTL
函數 (最小化)	$\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2$
數據 / 限制 / 參數	8250 / 1 / 731
適合度 F ²	1.007
D/s _{max}	0.000
最終 R 指數	
7179 數據 ; I > 2σ (I)	R1 = 0.0381, wR2 = 0.0967
所有數據	R1 = 0.0490, wR2 = 0.1080
加權方案	calc w=1 / [σ ² (F _o ²)+(0.00730P) ² +0.2000P] 其中 P=(F _o ² +2F _c ²)/3
絕對結構參數	0.006 (12)
峰及洞的最大差值 (Largest diff. peak and hole)	0.268 及 -0.310 e Å ⁻³

精修總結：

規則非 H 原子, XYZ	自由精修
規則非 H 原子, U	各向異性
H 原子 (在碳上), XYZ	加騎於母原子
H 原子 (在碳上), U	各向同性
H 原子 (在雜原子上), XYZ	自由精修
H 原子 (在雜原子上), U	各向同性
不規則原子, OCC	自由精修
不規則原子, XYZ	自由精修
不規則原子, U	各向異性

如圖 27 中所示，化合物 A 之單晶之模擬 XRPD 係與形式 D 的 XRPD 一致。

等效物

熟習本技術領域者使用不多於常規實驗將可辨識或能夠確認許多特別在本文中所述之特定實施態樣的不同等效物。此等等效物係意欲涵蓋於後列請求項之範圍中

發明摘要

※申請案號：105141873

※申請日：105年12月16日

※IPC分類：*C07D 239/84* (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之 5,6-二氫-6-苯基苯并[F]異喹啉-2-胺化合物
之固體形式

Solid forms of substituted 5,6-dihydro-6-phenylbenzo[F]isoquinolin-2-
amine compounds

【中文】

本申請案提供 (R)-6-(2-氟苯基)-N-(3-(2-(2-甲氧基乙基胺基)乙基)苯基)-5,6-二氫苯并[h]喹啉-2-胺二鹽酸鹽之固體形式，以及製備及使用彼之方法。

【英文】

The present application provides solid forms of (R)-6-(2-fluorophenyl)-N-(3-(2-(2-methoxyethylamino)ethyl)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-2-amine dihydrochloride, and methods of preparing and using same.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1. 一種 (R) -6- (2-氟苯基) -N- (3- (2- (2-甲氧基乙基胺基) 乙基) 苯基) -5,6-二氫苯并[h]喹啉-2-胺二鹽酸鹽 (化合物 A) 之固體形式，其係選自由下列所組成之群組：

化合物 A 之形式 D 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 14.9、23.1、及 23.8 °2 θ 之峰，或其特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 110°C 與大約 123°C 之間開始；

化合物 A 之形式 G 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 9.0、9.6、及 24.2 °2 θ 之峰，或其特徵在於藉由 DTA 測量，吸熱情況在大約 108°C 與大約 125°C 之間發生；

化合物 A 之形式 A 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 12.0、14.8、及 20.8 °2 θ 之峰，或其特徵在於藉由 DTA 或 DSC 測量，吸熱情況在大約 40°C 與大約 49°C 之間開始、在大約 72°C 與大約 74°C 之間開始、及在大約 143°C 與大約 149°C 之間開始；

化合物 A 之形式 C 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 8.9、20.2、及 20.9 °2 θ 之峰，或其特徵在於藉由 DSC 測量，吸熱情況在大約 152°C 開始；

化合物 A 之形式 F 多晶型，其特徵在於使用 Cu K α

輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 11.1、17.9、及 28.2 °2θ 之峰，或其特徵在於藉由 DTA 測量，吸熱情況在大約 51°C 與在大約 133°C 開始；

化合物 A 之形式 B 固體形式，其特徵在於使用 Cu Kα 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 5.2、9.3、及 10.6 °2θ 之峰，或其特徵在於藉由 DSC 測量，吸熱情況在大約 158°C 開始；

化合物 A 之形式 E 多晶型，其特徵在於使用 Cu Kα 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 10.4、12.4、及 23.7 °2θ 之峰；以及

化合物 A 之非晶質形式，其特徵在於在大約 102°C 的玻璃轉移溫度，或其特徵在於藉由 DSC 測量，吸熱情況在大約 98°C 開始。

2. 如請求項 1 之固體形式，其中該固體形式係形式 D 多晶型。

3. 如請求項 2 之形式 D 多晶型，其中，使用 Cu Kα 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 10.6、14.9、23.1、23.8、及 24.8 °2θ 之峰。

4. 如請求項 2 之形式 D 多晶型，其中 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 13A、13B、或 13C 中所述者。

5. 如請求項 2 之形式 D 多晶型，其中 DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 16A、16B、16C、及 16D 之任一者中所述者。

6. 如請求項 1 之固體形式，其中該固體形式係形式

G 多晶型。

7. 如請求項 6 之形式 G 多晶型，其中，使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 9.0、9.6、13.1、18.3、19.1、及 24.2 °2 θ 之峰。

8. 如請求項 6 之形式 G 多晶型，其中 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 20A、20B、或 20C 中所述者。

9. 如請求項 6 之形式 G 多晶型，其中 DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 21A、21B、21C、及 21D 之任一者中所述者。

10. 如請求項 1 之固體形式，其中該固體形式係形式 A 多晶型。

11. 如請求項 10 之形式 A 多晶型，其中，使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 7.0、12.0、14.8、20.8、及 22.3 °2 θ 之峰。

12. 如請求項 10 之形式 A 多晶型，其中 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 4A、4B、或 4C 中所述者。

13. 如請求項 10 之形式 A 多晶型，其中 DTA 溫度記錄圖係實質上類似於圖 6A 中所述者或 DSC 溫度記錄圖係實質上類似於圖 6B 中所述者。

14. 如請求項 1 之固體形式，其中該固體形式係形式 C 多晶型。

15. 如請求項 14 之形式 C 多晶型，其中，使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 6.9、8.9、11.5、15.6、20.2、及 20.9 °2 θ 之峰。

16. 如請求項 14 之形式 C 多晶型，其中 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 10 中所述者。

17. 如請求項 14 之形式 C 多晶型，其中 DSC 溫度記錄圖係實質上類似圖 11 中所述者。

18. 如請求項 1 之固體形式，其中該固體形式係形式 F 多晶型。

19. 如請求項 18 之形式 F 多晶型，其中，使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 4.7、8.8、11.1、12.4、17.9、及 28.2 °2 θ 之峰。

20. 如請求項 18 之形式 F 多晶型，其中 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 17A 或 17B 中所述者。

21. 如請求項 18 之形式 F 多晶型，其中 DTA 溫度記錄圖係實質上類似圖 18 中所述者。

22. 如請求項 1 之固體形式，其中該固體形式係形式 B 固體形式。

23. 如請求項 22 之形式 B 固體形式，其中，使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 5.2、9.3、10.6、12.3、16.2、19.4、及 20.0 °2 θ 之峰。

24. 如請求項 22 之形式 B 固體形式，其中 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 25 中所述者。

25. 如請求項 22 之形式 B 固體形式，其中 DSC 溫度記錄圖係實質上類似圖 26 中所述者。

26. 如請求項 1 之固體形式，其中該固體形式係形式 E 多晶型。

27. 如請求項 26 之形式 E 多晶型，其中，使用 Cu K α 輻射，X 射線粉末繞射圖式包含在大約 10.4、12.4、17.4、23.7、25.5、及 27.4 °2 θ 之峰。

28. 如請求項 26 之形式 E 多晶型，其中 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 8 中所述者。

29. 如請求項 1 之固體形式，其中該固體形式係非晶質形式。

30. 如請求項 29 之非晶質形式，其中 X 射線粉末繞射圖式係實質上類似於圖 1 中所述者。

31. 如請求項 29 之非晶質形式，其中 DSC 溫度記錄圖係實質上類似圖 2 中所述者。

