



(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 201741324 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：106115965 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 15 日

(51) Int. Cl. : C07F9/22 (2006.01) A61K31/661 (2006.01)

(30) 優先權：2016/05/13 美國 62/336,549  
 2016/05/14 美國 62/336,652  
 2017/05/12 世界智慧財產權組織 PCT/US2017/032563

(71) 申請人：麥克蓋庫 保羅 羅勃 (美國) MCGUIRK, PAUL ROBERT (US)  
 美國  
 詹波尼 羅勃 (加拿大) ZAMBONI, ROBERT (CA)  
 加拿大  
 貝比爾 美萊茵 (美國) BEVILL, MELANIE (US)  
 美國  
 巴連特 史帝芬 (美國) PARENT, STEPHAN (US)  
 美國

(72) 發明人：麥克蓋庫 保羅 羅勃 MCGUIRK, PAUL ROBERT (US)；詹波尼 羅勃  
 ZAMBONI, ROBERT (CA)；貝比爾 美萊茵 BEVILL, MELANIE (US)；巴連特  
 史帝芬 PARENT, STEPHAN (US)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：59 共 252 頁

(54) 名稱

結晶

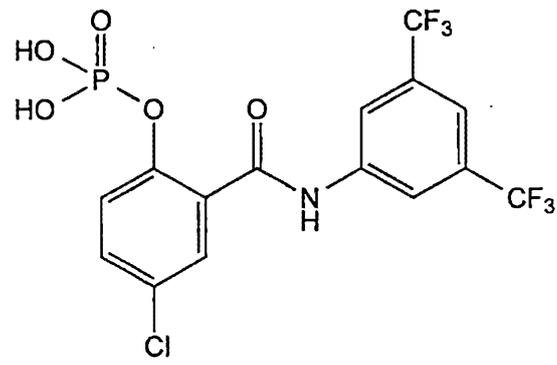
CRYSTALS

(57) 摘要

本發明提供二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之結晶、含其之組成物、及此等結晶之製造及使用方法。

Provided are crystals of 2-{[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}-4-chlorophenyl dihydrogen phosphate, compositions comprising the same, and methods of making and using such crystals.

特徵化學式：



式 I

# 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)

結晶

CRYSTALS

【0001】本申請案主張 2016 年 5 月 13 日申請之美國臨時申請案案號 62/336,549 與 2016 年 5 月 14 日申請之美國臨時申請案案號 62/336,652 之優先權益，此二者之完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

## 【技術領域】

【0002】提供包含二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(亦稱為 5-氯-2-磷醯基氧-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺)-之結晶、含其之組成物、及製造及使用此等結晶之方法。

## 【先前技術】

【0003】二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯已揭示於國際公告案案號 WO 2013/169939 (美國國家階段申請之美國專利公告案案號 2015/0133405)。該化合物可用於預防、治療、及控制水孔蛋白(aquaporin)-介導之病症，例如：水失衡之疾病，例如：因頭部創傷及缺血性中風造成之腦水腫。

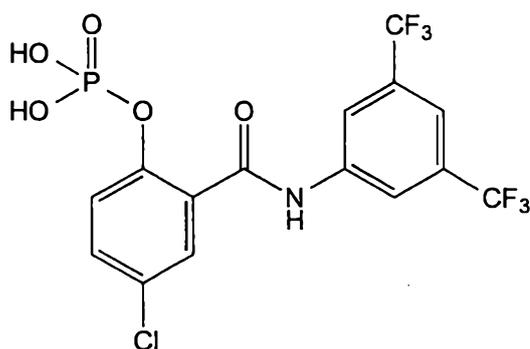
【0004】活性醫藥成份可呈不同物理型式(例如：呈不同晶體、非晶型、水合物、溶劑合物型式之液體或固體)，其等之差異在於可加工性、安定性、溶解性、生體可用率、

或藥物動力學(吸收性、分佈性、代謝性、排泄性，等等)及/或活性醫藥成份與含其之醫藥組成物之生物等效性。

【0005】因此，需要判別具有有利物理型式(例如：呈固體、液體、晶體、水合物、溶劑合物、或非晶型型式)之活性醫藥成份。

### 【發明內容】

【0006】二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯係如下式 I 所示



式 I

【0007】中風或其他嚴重耗弱疾病或病症(例如：患者可能無意識或無法吞嚥時)，可能較適合 IV 輸注或 IV 快速推注。此外，當患者罹患中風、或創傷性腦或脊柱損傷時，讓醫療劑快速達到醫療有效量可能對成功的醫療效果很重要。在醫院的急救醫護中，尤其在中風、創傷性腦損傷、與心肌梗塞時，最好的處理為經由 IV 投與藥物。然而，在水及/或生理介質中僅具有有限溶解度及/或有限安定性之醫療劑可能成為非經腸式(例如：經靜脈內、肌內、腹膜內、皮下、硬脊膜外、舌下、或腦內)投與醫療劑之挑戰。其中 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺為水孔蛋

白(aquaporin)抑制劑，其於水中之溶解度為  $3 \mu\text{g/ml}$ 。

N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺之丙胺酸與二-丙胺酸前藥不可溶於水與 pH 7.4 水。N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺之前藥鹽型顯示改良之溶解度，明確言之，磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯二鈉鹽於 pH 8.5 水中之溶解度為 20 mg/ml。然而，N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺之前藥鹽型即使呈固態仍可能回復化成 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺。例如：氫磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯單鈉鹽(「單鈉鹽」)、磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯雙鈉鹽(「雙鈉鹽」)、與磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯雙乙醇胺鹽(「雙乙醇胺鹽」)呈固態時，顯示每天水解 1%。因此，需要可以快速達到醫療有效量之 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺之安定之醫藥組成物。

【0008】國際公告案案號 WO 2015/069956(其完整內容已以引用之方式併入本文中)說明可以快速達到醫療有效量之 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之調配物。例如：國際公告案案號 WO 2015/069956 說明醫藥組成物，其包含二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯，其中該組成物為固體。

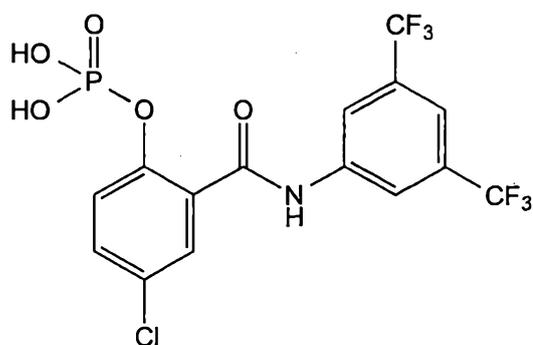
【0009】已發現，二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]

胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)展現高度傾向呈多重多型物/溶劑合物型式存在，例如：呈乙酸乙酯溶劑合物(A型)、水合物(N型)、與無水/非溶劑合物型(B型)。A、B、與N型之交互轉換已示於第30圖。該等型式之彼此差異在於其物理性質、光譜數據、與製備方法。A型之製法可以進行最終過濾，而且可以殺菌。然而，乙酸乙酯卻造成該型式在藥學上較不適用，且A型顯示顯著之吸濕性(從5至95%RH增重~6%)。此外，在較大規模之A型合成法中，已發現使用乙酸乙酯萃取時，無法移除三氟乙酸與乙酸雜質。相較於A型，B型在藥學上較適用，因為其不含溶劑且吸濕性低(從5至95%RH增重~0.6%)。N型亦在藥學上比A型適用，因為其不含有機溶劑且由於其由DVS測定之吸濕性較低(從5至95%RH增重~3%RH)。

**【0010】** 本文提供一種呈晶型之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)，其可用於國際公告案案號 WO 2015/069956 中說明之醫藥組成物、方法、或套組。

**【0011】** 因此，提供二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之半-溶劑合物(例如：半-乙酸乙酯、半-乙腈、半-對二噶烷、或半-甲醇溶劑合物)，例如：如下說明之晶體型式 1 至 4。

**【0012】** 進一步提供式 I 之乙酸乙酯溶劑合物



式 I

(晶型 1，本文中亦稱為 A 型)。進一步提供下列晶型 1：

- 1.1 晶型 1，其中乙酸乙酯對式 I 之莫耳比為至高 0.5 莫耳乙酸乙酯(亦即至高為 0.5 莫耳乙酸乙酯)對 1 莫耳式 I，例如：0.4 至 0.5 莫耳乙酸乙酯對 1 莫耳式 I。
- 1.2 晶型 1 或 1.1，其中乙酸乙酯對式 I 之莫耳比為 0.5：1。
- 1.3 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中晶型為可變之乙酸乙酯溶劑合物。
- 1.4 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中晶型為半-乙酸乙酯溶劑合物，亦即其中不對稱單元包含兩個式 I 分子與一個乙酸乙酯分子。
- 1.5 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中晶型結晶成單斜晶系，屬於 C2/c 空間群，且具有下列晶格參數  $a = 26.2223(3) \text{ \AA}$ ， $b = 9.10581(10) \text{ \AA}$ ， $c = 34.9080(4) \text{ \AA}$ ， $\beta = 97.3256(11)^\circ$ ， $\alpha = \gamma = 90^\circ$ 。
- 1.6 晶型 1.5，其中晶型具有之計算體積  $V = 8267.13(16) \text{ \AA}^3$ 。

- 1.7 晶型 1.5 或 1.6，其中得到之結晶結構為具有接近維度  $0.563 \times 0.089 \times 0.039 \text{ mm}^3$  之結晶，例如：具有接近維度  $0.563 \times 0.089 \times 0.039 \text{ mm}^3$  之無色針狀體。
- 1.8 晶型 1.5 至 1.7 之任一者，其中結晶結構係利用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如： $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$  之 Cu K $\alpha$  射線。
- 1.9 晶型 1.5 至 1.8 之任一者，其中係於 150 K，例如：150.00(10) K 測得結晶結構。
- 1.10 晶型 1 以及其後等等之任一者，其具有如第 8 圖所示之經計算之 XRPD 圖形。
- 1.11 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^\circ$ ) 值：5.1、6.6、8.0、13.8、14.5、16.1、16.5、17.4、19.3、20.9、21.2、22.0、23.2、與 23.8，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059  $\text{\AA}$  之射線測定。
- 1.12 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^\circ$ ) 值為 5.1、6.6、8.0、13.8、14.5、16.1、16.5、17.4、19.3、20.9、21.2、22.0、23.2、與 23.8，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059  $\text{\AA}$  之射線測定。

- 1.13 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：5.07、6.61、7.99、13.80、14.46、16.05、16.52、17.40、19.29、20.93、21.18、21.99、23.17 與 23.82，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 1.14 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值為 5.07、6.61、7.99、13.80、14.46、16.05、16.52、17.40、19.29、20.93、21.18、21.99、23.17 與 23.82，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 1.15 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自彼等如下表 A 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

表 A.

$2\theta$	$d$ 面距 (Å)	強度 (%)
5.07 $\pm$ 0.20	17.430 $\pm$ 0.688	22
6.61 $\pm$ 0.20	13.364 $\pm$ 0.404	100
7.99 $\pm$ 0.20	11.055 $\pm$ 0.276	41
13.80 $\pm$ 0.20	6.410 $\pm$ 0.092	33
14.46 $\pm$ 0.20	6.121 $\pm$ 0.084	37
16.05 $\pm$ 0.20	5.518 $\pm$ 0.068	41
16.52 $\pm$ 0.20	5.363 $\pm$ 0.064	33
17.40 $\pm$ 0.20	5.093 $\pm$ 0.058	36
19.29 $\pm$ 0.20	4.597 $\pm$ 0.047	86
20.93 $\pm$ 0.20	4.241 $\pm$ 0.040	55
21.18 $\pm$ 0.20	4.192 $\pm$ 0.039	50
21.99 $\pm$ 0.20	4.039 $\pm$ 0.036	50
23.17 $\pm$ 0.20	3.835 $\pm$ 0.033	89
23.82 $\pm$ 0.20	3.732 $\pm$ 0.031	77

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.16 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 1.15 之表 A 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.17 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：5.1、6.6、8.0、8.7、10.2、11.3、11.5、12.6、13.3、13.8、14.2、14.5、14.6、15.4、16.1、16.5、17.2、17.4、17.7、18.3、19.3、20.0、20.2、20.7、20.9、21.2、21.7、22.0、23.2、23.8、24.3、24.7、25.0、25.2、25.9、26.2、26.8、27.0、27.5、27.9、28.2、28.6、與 29.4，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.18 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

5.1、6.6、8.0、8.7、10.2、11.3、11.5、12.6、13.3、

13.8、14.2、14.5、14.6、15.4、16.1、16.5、17.2、  
17.4、17.7、18.3、19.3、20.0、20.2、20.7、20.9、  
21.2、21.7、22.0、23.2、23.8、24.3、24.7、25.0、  
25.2、25.9、26.2、26.8、27.0、27.5、27.9、28.2、  
28.6、與 29.4，

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測  
定。

1.19 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包  
含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，  
例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：  
至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少  
三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十  
個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

5.07、6.61、7.99、8.67、10.15、11.25、11.49、12.58、  
13.27、13.80、14.21、14.46、14.58、15.39、16.05、  
16.52、17.16、17.40、17.68、18.26、19.29、19.96、  
20.18、20.65、20.93、21.18、21.65、21.99、23.17、  
23.82、24.28、24.70、24.95、25.23、25.93、26.21、  
26.79、26.98、27.46、27.86、28.22、28.63、與 29.43，  
其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測  
定。

1.20 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具

有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

5.07、6.61、7.99、8.67、10.15、11.25、11.49、12.58、  
13.27、13.80、14.21、14.46、14.58、15.39、16.05、  
16.52、17.16、17.40、17.68、18.26、19.29、19.96、  
20.18、20.65、20.93、21.18、21.65、21.99、23.17、  
23.82、24.28、24.70、24.95、25.23、25.93、26.21、  
26.79、26.98、27.46、27.86、28.22、28.63、與 29.43，  
其中 XRPD 係使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.21 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自彼等如下表 B 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

表 B.

$2\theta$	$d$ 面距 ( $\text{\AA}$ )	強度 (%)
5.07 $\pm$ 0.20	17.430 $\pm$ 0.688	22
6.61 $\pm$ 0.20	13.364 $\pm$ 0.404	100
7.99 $\pm$ 0.20	11.055 $\pm$ 0.276	41
8.67 $\pm$ 0.20	10.190 $\pm$ 0.235	6
10.15 $\pm$ 0.20	8.705 $\pm$ 0.171	9
11.25 $\pm$ 0.20	7.862 $\pm$ 0.139	7
11.49 $\pm$ 0.20	7.695 $\pm$ 0.133	18
12.58 $\pm$ 0.20	7.029 $\pm$ 0.111	14
13.27 $\pm$ 0.20	6.669 $\pm$ 0.100	4
13.80 $\pm$ 0.20	6.410 $\pm$ 0.092	33
14.21 $\pm$ 0.20	6.228 $\pm$ 0.087	7
14.46 $\pm$ 0.20	6.121 $\pm$ 0.084	37
14.58 $\pm$ 0.20	6.070 $\pm$ 0.083	22
15.39 $\pm$ 0.20	5.753 $\pm$ 0.074	5
16.05 $\pm$ 0.20	5.518 $\pm$ 0.068	41
16.52 $\pm$ 0.20	5.363 $\pm$ 0.064	33
17.16 $\pm$ 0.20	5.162 $\pm$ 0.060	15
17.40 $\pm$ 0.20	5.093 $\pm$ 0.058	36
17.68 $\pm$ 0.20	5.013 $\pm$ 0.056	7
18.26 $\pm$ 0.20	4.856 $\pm$ 0.053	19
19.29 $\pm$ 0.20	4.597 $\pm$ 0.047	86
19.96 $\pm$ 0.20	4.444 $\pm$ 0.044	28
20.18 $\pm$ 0.20	4.397 $\pm$ 0.043	22
20.65 $\pm$ 0.20	4.298 $\pm$ 0.041	13
20.93 $\pm$ 0.20	4.241 $\pm$ 0.040	55
21.18 $\pm$ 0.20	4.192 $\pm$ 0.039	50
21.65 $\pm$ 0.20	4.101 $\pm$ 0.037	22
21.99 $\pm$ 0.20	4.039 $\pm$ 0.036	50
23.17 $\pm$ 0.20	3.835 $\pm$ 0.033	89
23.82 $\pm$ 0.20	3.732 $\pm$ 0.031	77
24.28 $\pm$ 0.20	3.663 $\pm$ 0.030	22
24.70 $\pm$ 0.20	3.601 $\pm$ 0.029	14
24.95 $\pm$ 0.20	3.566 $\pm$ 0.028	20
25.23 $\pm$ 0.20	3.527 $\pm$ 0.028	29
25.93 $\pm$ 0.20	3.433 $\pm$ 0.026	27
26.21 $\pm$ 0.20	3.397 $\pm$ 0.025	26
26.79 $\pm$ 0.20	3.325 $\pm$ 0.024	21
26.98 $\pm$ 0.20	3.302 $\pm$ 0.024	14
27.46 $\pm$ 0.20	3.246 $\pm$ 0.023	13
27.86 $\pm$ 0.20	3.199 $\pm$ 0.023	9
28.22 $\pm$ 0.20	3.160 $\pm$ 0.022	10
28.63 $\pm$ 0.20	3.115 $\pm$ 0.021	20
29.43 $\pm$ 0.20	3.033 $\pm$ 0.020	12

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
 例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059  $\text{\AA}$  之射線測

定。

- 1.22 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 1.21 之表 B 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 1.23 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(d-spacing) (Å) 值：17.4、13.4、11.1、6.4、6.1、5.5、5.4、5.1、4.6、4.2、4.0、3.8、與 3.7。
- 1.24 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å) 值：  
17.4、13.4、11.1、6.4、6.1、5.5、5.4、5.1、4.6、4.2、4.0、3.8、與 3.7。
- 1.25 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å) 值：17.43、13.36、11.06、6.41、6.12、5.52、5.36、5.09、4.60、4.24、4.19、4.04、3.84、與 3.73。
- 1.26 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中結晶展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å) 值：  
17.43、13.36、11.06、6.41、6.12、5.52、5.36、5.09、4.60、4.24、4.19、4.04、3.84、與 3.73。
- 1.27 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包

含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：17.430、13.364、11.055、6.410、6.121、5.518、5.363、5.093、4.597、4.241、4.192、4.039、3.835、與 3.732。

1.28 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å)值：

17.430、13.364、11.055、6.410、6.121、5.518、5.363、5.093、4.597、4.241、4.192、4.039、3.835、與 3.732。

1.29 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個選自彼等如晶型 1.15. 表 A 所示之 d-面距(Å)值。

1.30 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如晶型 1.15 之表 A 所示之 d-面距(Å)值。

1.31 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：17.4、13.4、11.1、10.2、8.7、7.9、7.7、7.0、6.7、6.4、6.2、6.1、5.8、5.5、5.4、5.2、5.1、5.0、4.9、4.6、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、與 3.0。

1.32 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

17.4、13.4、11.1、10.2、8.7、7.9、7.7、7.0、6.7、  
6.4、6.2、6.1、5.8、5.5、5.4、5.2、5.1、5.0、4.9、  
4.6、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.8、3.7、3.6、3.5、  
3.4、3.3、3.2、3.1、與 3.0。

1.33 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包  
含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，  
例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：  
至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少  
三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十  
個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：  
17.43、13.36、11.06、10.19、8.71、7.86、7.70、7.03、  
6.67、6.41、6.23、6.12、6.07、5.75、5.52、5.36、  
5.16、5.09、5.01、4.86、4.60、4.44、4.40、4.30、  
4.24、4.19、4.10、4.04、3.84、3.73、3.66、3.60、  
3.57、3.53、3.43、3.40、3.33、3.30、3.25、3.20、  
3.16、3.12、與 3.03。

1.34 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具  
有如下 d-面距(Å)值：  
17.43、13.36、11.06、10.19、8.71、7.86、7.70、7.03、  
6.67、6.41、6.23、6.12、6.07、5.75、5.52、5.36、  
5.16、5.09、5.01、4.86、4.60、4.44、4.40、4.30、  
4.24、4.19、4.10、4.04、3.84、3.73、3.66、3.60、  
3.57、3.53、3.43、3.40、3.33、3.30、3.25、3.20、  
3.16、3.12、與 3.03。

1.35 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：17.430、13.364、11.055、10.190、8.705、7.862、7.695、7.029、6.669、6.410、6.228、6.121、6.070、5.753、5.518、5.363、5.162、5.093、5.013、4.856、4.597、4.444、4.397、4.298、4.241、4.192、4.101、4.039、3.835、3.732、3.663、3.601、3.566、3.527、3.433、3.397、3.325、3.302、3.246、3.199、3.160、3.115、與 3.033。

1.36 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：17.430、13.364、11.055、10.190、8.705、7.862、7.695、7.029、6.669、6.410、6.228、6.121、6.070、5.753、5.518、5.363、5.162、5.093、5.013、4.856、4.597、4.444、4.397、4.298、4.241、4.192、4.101、4.039、3.835、3.732、3.663、3.601、3.566、3.527、3.433、3.397、3.325、3.302、3.246、3.199、3.160、3.115、與 3.033。

1.37 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，

例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自彼等如晶型 1.21 之表 B 所示所組成群組中之 d-面距(Å)值。

- 1.38 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 1.21 之表 B 所示之 d-面距(Å)值。
- 1.39 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：5.1、6.7、14.6、16.6、19.3、21.2、22.1、23.2、與 23.9，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 1.40 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值為 5.1、6.7、14.6、16.6、19.3、21.2、22.1、23.2、與 23.9，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 1.41 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：5.10、6.65、14.60、16.56、19.29、21.19、22.07、23.23、與 23.94，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.42 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值為 5.10、6.65、14.60、16.56、19.29、21.19、22.07、23.23、與 23.94，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.43 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自彼等如下表 AA 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

表 AA.

$2\theta$	$d$ 面距 (Å)	強度 (%)
5.10 ± 0.20	17.299 ± 0.677	25
6.65 ± 0.20	13.276 ± 0.399	28
14.60 ± 0.20	6.064 ± 0.083	19
16.56 ± 0.20	5.348 ± 0.064	24
19.29 ± 0.20	4.597 ± 0.047	100
21.19 ± 0.20	4.189 ± 0.039	40
22.07 ± 0.20	4.024 ± 0.036	23
23.23 ± 0.20	3.827 ± 0.032	64
23.94 ± 0.20	3.714 ± 0.031	58

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.44 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 1.43 之表 AA 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.45 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少九個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至

少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：5.1、6.7、8.1、8.7、10.2、10.4、11.3、11.5、12.6、14.0、14.3、14.6、16.3、16.6、16.9、17.2、17.4、17.7、18.3、18.5、19.3、19.7、20.1、20.5、20.7、21.0、21.2、21.7、22.1、22.2、23.2、23.9、24.3、24.8、25.2、25.4、25.7、26.0、26.2、26.5、27.1、27.6、28.4、28.8、與 29.5，其中 XRPD 係使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.46 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

5.1、6.7、8.1、8.7、10.2、10.4、11.3、11.5、12.6、14.0、14.3、14.6、16.3、16.6、16.9、17.2、17.4、17.7、18.3、18.5、19.3、19.7、20.1、20.5、20.7、21.0、21.2、21.7、22.1、22.2、23.2、23.9、24.3、24.8、25.2、25.4、25.7、26.0、26.2、26.5、27.1、27.6、28.4、28.8、與 29.5，其中 XRPD 係使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.47 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少九個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至

少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：5.10、6.65、8.11、8.68、10.23、10.43、11.30、11.49、12.60、13.98、14.29、14.60、16.29、16.56、16.88、17.20、17.40、17.69、18.29、18.46、19.29、19.72、20.09、20.51、20.65、20.96、21.19、21.69、22.07、22.24、23.23、23.94、24.30、24.78、25.15、25.38、25.71、25.96、26.22、26.51、27.11、27.60、28.35、28.81、與 29.48，其中 XRPD 係使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.48 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

5.10、6.65、8.11、8.68、10.23、10.43、11.30、11.49、12.60、13.98、14.29、14.60、16.29、16.56、16.88、17.20、17.40、17.69、18.29、18.46、19.29、19.72、20.09、20.51、20.65、20.96、21.19、21.69、22.07、22.24、23.23、23.94、24.30、24.78、25.15、25.38、25.71、25.96、26.22、26.51、27.11、27.60、28.35、28.81、與 29.48，其中 XRPD 係使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.49 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包

含至少三個，例如：至少五個，例如：至少九個，  
例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至  
少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十  
個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，  
選自彼等如下表 BB 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

表 BB.

$2\theta$	$d$ 面距 ( $\text{\AA}$ )	強度 (%)
5.10 $\pm$ 0.20	17.299 $\pm$ 0.677	25
6.65 $\pm$ 0.20	13.276 $\pm$ 0.399	28
8.11 $\pm$ 0.20	10.892 $\pm$ 0.268	16
8.68 $\pm$ 0.20	10.183 $\pm$ 0.234	7
10.23 $\pm$ 0.20	8.640 $\pm$ 0.168	10
10.43 $\pm$ 0.20	8.472 $\pm$ 0.162	7
11.30 $\pm$ 0.20	7.827 $\pm$ 0.138	8
11.49 $\pm$ 0.20	7.698 $\pm$ 0.134	17
12.60 $\pm$ 0.20	7.020 $\pm$ 0.111	9
13.98 $\pm$ 0.20	6.330 $\pm$ 0.090	9
14.29 $\pm$ 0.20	6.194 $\pm$ 0.086	5
14.60 $\pm$ 0.20	6.064 $\pm$ 0.083	19
16.29 $\pm$ 0.20	5.438 $\pm$ 0.066	13
16.56 $\pm$ 0.20	5.348 $\pm$ 0.064	24
16.88 $\pm$ 0.20	5.249 $\pm$ 0.062	4
17.20 $\pm$ 0.20	5.152 $\pm$ 0.059	10
17.40 $\pm$ 0.20	5.091 $\pm$ 0.058	16
17.69 $\pm$ 0.20	5.009 $\pm$ 0.056	4
18.29 $\pm$ 0.20	4.847 $\pm$ 0.053	5
18.46 $\pm$ 0.20	4.801 $\pm$ 0.052	8
19.29 $\pm$ 0.20	4.597 $\pm$ 0.047	100
19.72 $\pm$ 0.20	4.498 $\pm$ 0.045	9
20.09 $\pm$ 0.20	4.417 $\pm$ 0.044	8
20.51 $\pm$ 0.20	4.327 $\pm$ 0.042	11
20.65 $\pm$ 0.20	4.298 $\pm$ 0.041	12
20.96 $\pm$ 0.20	4.234 $\pm$ 0.040	18
21.19 $\pm$ 0.20	4.189 $\pm$ 0.039	40
21.69 $\pm$ 0.20	4.093 $\pm$ 0.037	6
22.07 $\pm$ 0.20	4.024 $\pm$ 0.036	23
22.24 $\pm$ 0.20	3.995 $\pm$ 0.035	16
23.23 $\pm$ 0.20	3.827 $\pm$ 0.032	64
23.94 $\pm$ 0.20	3.714 $\pm$ 0.031	58
24.30 $\pm$ 0.20	3.660 $\pm$ 0.030	8
24.78 $\pm$ 0.20	3.591 $\pm$ 0.029	10
25.15 $\pm$ 0.20	3.538 $\pm$ 0.028	16
25.38 $\pm$ 0.20	3.507 $\pm$ 0.027	14
25.71 $\pm$ 0.20	3.463 $\pm$ 0.026	7
25.96 $\pm$ 0.20	3.430 $\pm$ 0.026	14
26.22 $\pm$ 0.20	3.396 $\pm$ 0.025	12
26.51 $\pm$ 0.20	3.359 $\pm$ 0.025	8
27.11 $\pm$ 0.20	3.287 $\pm$ 0.024	12
27.60 $\pm$ 0.20	3.229 $\pm$ 0.023	7
28.35 $\pm$ 0.20	3.146 $\pm$ 0.022	7
28.81 $\pm$ 0.20	3.096 $\pm$ 0.021	16
29.48 $\pm$ 0.20	3.028 $\pm$ 0.020	10

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

- 1.50 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 1.49 之表 BB 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 1.51 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：17.3、13.3、6.1、5.3、4.6、4.2、4.0、3.8、與 3.7。
- 1.52 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å)值：  
17.3、13.3、6.1、5.3、4.6、4.2、4.0、3.8、與 3.7。
- 1.53 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：17.30、13.28、6.06、5.35、4.60、4.19、4.02、3.83、與 3.71。
- 1.54 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中結晶展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å)值：  
17.30、13.28、6.06、5.35、4.60、4.19、4.02、3.83、與 3.71。
- 1.55 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者

所組成群組之 d-面距(Å)值：17.299、13.276、6.064、5.348、4.597、4.189、4.024、3.827、與 3.714。

1.56 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å)值：

17.299、13.276、6.064、5.348、4.597、4.189、4.024、3.827、與 3.714。

1.57 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個選自彼等如晶型 1.43 之表 AA 所示之 d-面距(Å)值。

1.58 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如晶型 1.43 之表 AA 所示之 d-面距(Å)值。

1.59 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少九個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：17.3、13.3、10.9、10.2、8.6、8.5、7.8、7.7、7.0、6.3、6.2、6.1、5.4、5.3、5.2、5.1、5.0、4.8、4.6、4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、與 3.0。

1.60 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

17.3、13.3、10.9、10.2、8.6、8.5、7.8、7.7、7.0、6.3、6.2、6.1、5.4、5.3、5.2、5.1、5.0、4.8、4.6、

4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.8、3.7、3.6、3.5、  
3.4、3.3、3.2、3.1、與 3.0。

- 1.61 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少九個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：

17.30、13.28、10.89、10.18、8.64、8.47、7.83、7.70、  
7.02、6.33、6.19、6.06、5.44、5.35、5.25、5.15、  
5.09、5.01、4.85、4.80、4.60、4.50、4.42、4.33、  
4.30、4.23、4.19、4.09、4.02、4.00、3.83、3.71、  
3.66、3.59、3.54、3.51、3.46、3.43、3.40、3.36、  
3.29、3.23、3.15、3.10、與 3.03。

- 1.62 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

17.30、13.28、10.89、10.18、8.64、8.47、7.83、7.70、  
7.02、6.33、6.19、6.06、5.44、5.35、5.25、5.15、  
5.09、5.01、4.85、4.80、4.60、4.50、4.42、4.33、  
4.30、4.23、4.19、4.09、4.02、4.00、3.83、3.71、  
3.66、3.59、3.54、3.51、3.46、3.43、3.40、3.36、  
3.29、3.23、3.15、3.10、與 3.03。

- 1.63 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少九個，

例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：

17.299、13.276、10.892、10.183、8.640、8.472、7.827、7.698、7.020、6.330、6.194、6.064、5.438、5.348、5.249、5.152、5.091、5.009、4.847、4.801、4.597、4.498、4.417、4.327、4.298、4.234、4.189、4.093、4.024、3.995、3.827、3.714、3.660、3.591、3.538、3.507、3.463、3.430、3.396、3.359、3.287、3.229、3.146、3.096、與 3.028。

1.64 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

17.299、13.276、10.892、10.183、8.640、8.472、7.827、7.698、7.020、6.330、6.194、6.064、5.438、5.348、5.249、5.152、5.091、5.009、4.847、4.801、4.597、4.498、4.417、4.327、4.298、4.234、4.189、4.093、4.024、3.995、3.827、3.714、3.660、3.591、3.538、3.507、3.463、3.430、3.396、3.359、3.287、3.229、3.146、3.096、與 3.028。

1.65 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少九個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三

十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自彼等如晶型 1.49 之表 BB 所示所組成群組中之 d-面距(Å)值。

1.66 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 1.49 之表 BB 所示之 d-面距(Å)值。

1.67 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：5.1、6.6、8.0、11.5、13.9、14.5、16.2、16.5、17.4、19.3、20.9、21.1、22.0、23.2、與 23.9，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.68 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值為 5.1、6.6、8.0、11.5、13.9、14.5、16.2、16.5、17.4、19.3、20.9、21.1、22.0、23.2、與 23.9，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.69 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：5.08、6.62、8.03、11.47、13.86、14.53、16.15、16.53、17.36、19.26、20.93、21.13、22.03、23.17、與 23.88，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，

例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.70 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值為 5.08、6.62、8.03、11.47、13.86、14.53、16.15、16.53、17.36、19.26、20.93、21.13、22.03、23.17、與 23.88，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.71 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，選自彼等如下表 CC 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

**表 CC.**

$2\theta$	$d$ 面距 (Å)	強度 (%)
5.08 $\pm$ 0.20	17.372 $\pm$ 0.683	20
6.62 $\pm$ 0.20	13.349 $\pm$ 0.403	100
8.03 $\pm$ 0.20	10.998 $\pm$ 0.273	29
11.47 $\pm$ 0.20	7.710 $\pm$ 0.134	18
13.86 $\pm$ 0.20	6.385 $\pm$ 0.092	20
14.53 $\pm$ 0.20	6.091 $\pm$ 0.083	27
16.15 $\pm$ 0.20	5.483 $\pm$ 0.067	23
16.53 $\pm$ 0.20	5.359 $\pm$ 0.064	28
17.36 $\pm$ 0.20	5.103 $\pm$ 0.058	34
19.26 $\pm$ 0.20	4.606 $\pm$ 0.047	81
20.93 $\pm$ 0.20	4.240 $\pm$ 0.040	36
21.13 $\pm$ 0.20	4.201 $\pm$ 0.039	49
22.03 $\pm$ 0.20	4.031 $\pm$ 0.036	32
23.17 $\pm$ 0.20	3.835 $\pm$ 0.033	72
23.88 $\pm$ 0.20	3.723 $\pm$ 0.031	53

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.72 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具

有如晶型 1.71 之表 1 之表 CC 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )，其中 XRPD 係使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.73 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：5.1、6.6、8.0、8.6、10.2、11.3、11.5、12.6、13.9、14.5、16.2、16.5、17.4、17.7、18.3、19.3、20.0、20.6、20.9、21.1、22.0、23.2、23.9、24.2、24.7、25.3、26.0、與 26.2，其中 XRPD 係使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.74 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：

5.1、6.6、8.0、8.6、10.2、11.3、11.5、12.6、13.9、14.5、16.2、16.5、17.4、17.7、18.3、19.3、20.0、20.6、20.9、21.1、22.0、23.2、23.9、24.2、24.7、25.3、26.0、與 26.2，其中 XRPD 係使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.75 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：

至少二十個，例如：至少二十五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：5.08、6.62、8.03、8.64、10.18、11.28、11.47、12.58、13.86、14.53、16.15、16.53、17.36、17.67、18.32、19.26、19.97、20.58、20.93、21.13、22.03、23.17、23.88、24.24、24.74、25.28、25.95、與 26.17，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.76 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

5.08、6.62、8.03、8.64、10.18、11.28、11.47、12.58、13.86、14.53、16.15、16.53、17.36、17.67、18.32、19.26、19.97、20.58、20.93、21.13、22.03、23.17、23.88、24.24、24.74、25.28、25.95、與 26.17，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.77 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，選自彼等如下表 DD 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

表 DD.

$2\theta$	$d$ 面距 (Å)	強度 (%)
5.08 ± 0.20	17.372 ± 0.683	20
6.62 ± 0.20	13.349 ± 0.403	100
8.03 ± 0.20	10.998 ± 0.273	29
8.64 ± 0.20	10.223 ± 0.236	7
10.18 ± 0.20	8.682 ± 0.170	7
11.28 ± 0.20	7.837 ± 0.138	7
11.47 ± 0.20	7.710 ± 0.134	18
12.58 ± 0.20	7.029 ± 0.111	12
13.86 ± 0.20	6.385 ± 0.092	20
14.53 ± 0.20	6.091 ± 0.083	27
16.15 ± 0.20	5.483 ± 0.067	23
16.53 ± 0.20	5.359 ± 0.064	28
17.36 ± 0.20	5.103 ± 0.058	34
17.67 ± 0.20	5.015 ± 0.056	6
18.32 ± 0.20	4.839 ± 0.052	11
19.26 ± 0.20	4.606 ± 0.047	81
19.97 ± 0.20	4.442 ± 0.044	24
20.58 ± 0.20	4.311 ± 0.041	18
20.93 ± 0.20	4.240 ± 0.040	36
21.13 ± 0.20	4.201 ± 0.039	49
22.03 ± 0.20	4.031 ± 0.036	32
23.17 ± 0.20	3.835 ± 0.033	72
23.88 ± 0.20	3.723 ± 0.031	53
24.24 ± 0.20	3.669 ± 0.030	18
24.74 ± 0.20	3.596 ± 0.029	12
25.28 ± 0.20	3.521 ± 0.027	24
25.95 ± 0.20	3.430 ± 0.026	22
26.17 ± 0.20	3.402 ± 0.026	20

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.78 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 1.77 之表 DD 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.79 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，

選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：

17.4、13.3、11.0、7.7、6.4、6.1、5.5、5.4、5.1、  
4.6、4.2、4.0、3.8、與 3.7。

1.80 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å)值：

17.4、13.3、11.0、7.7、6.4、6.1、5.5、5.4、5.1、  
4.6、4.2、4.0、3.8、與 3.7。

1.81 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：

17.37、13.35、11.00、7.71、6.39、6.09、5.48、5.36、  
5.10、4.61、4.24、4.20、4.03、3.84、與 3.72。

1.82 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中結晶展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å)值：

17.37、13.35、11.00、7.71、6.39、6.09、5.48、5.36、  
5.10、4.61、4.24、4.20、4.03、3.84、與 3.72。

1.83 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：

17.372、13.349、10.998、7.710、6.385、6.091、5.483、  
5.359、5.103、4.606、4.240、4.201、4.031、3.835、  
與 3.723。

1.84 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å)值：

17.372、13.349、10.998、7.710、6.385、6.091、5.483、  
5.359、5.103、4.606、4.240、4.201、4.031、3.835、  
與 3.723。

- 1.85 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個選自彼等如晶型 1.71 之表 1 之表 CC 所示之 d-面距(Å)值。
- 1.86 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如晶型 1.71 之表 CC 所示之 d-面距(Å)值。
- 1.87 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：17.4、13.3、11.0、10.2、8.7、7.8、7.7、7.0、6.4、6.1、5.5、5.4、5.1、5.0、4.8、4.6、4.4、4.3、4.2、4.0、3.8、3.7、3.6、3.5、與 3.4。
- 1.88 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：  
17.4、13.3、11.0、10.2、8.7、7.8、7.7、7.0、6.4、6.1、5.5、5.4、5.1、5.0、4.8、4.6、4.4、4.3、4.2、4.0、3.8、3.7、3.6、3.5、與 3.4。
- 1.89 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，選自由下列各者所組成群組之 d-

面距(Å)值：17.37、13.35、11.00、10.22、8.68、7.84、7.71、7.03、6.39、6.09、5.48、5.36、5.10、5.02、4.84、4.61、4.44、4.31、4.24、4.20、4.03、3.84、3.72、3.67、3.60、3.52、3.43、與 3.40。

1.90 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

17.37、13.35、11.00、10.22、8.68、7.84、7.71、7.03、6.39、6.09、5.48、5.36、5.10、5.02、4.84、4.61、4.44、4.31、4.24、4.20、4.03、3.84、3.72、3.67、3.60、3.52、3.43、與 3.40。

1.91 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：17.372、13.349、10.998、10.223、8.682、7.837、7.710、7.029、6.385、6.091、5.483、5.359、5.103、5.015、4.839、4.606、4.442、4.311、4.240、4.201、4.031、3.835、3.723、3.669、3.596、3.521、3.430、與 3.402。

1.92 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

17.372、13.349、10.998、10.223、8.682、7.837、7.710、7.029、6.385、6.091、5.483、5.359、5.103、5.015、4.839、4.606、4.442、4.311、4.240、4.201、

4.031、3.835、3.723、3.669、3.596、3.521、3.430、  
與 3.402。

1.93 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自彼等如晶型 1.77 之表 DD 所示群組中之 d-面距(Å)值。

1.94 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 1.77 之表 DD 所示之 d-面距(Å)值。

1.95 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如第 10 圖所示 XRPD 之至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，例如：所有波峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.96 晶型 1 以及其後等等之任一者包含如第 10 圖所示 XRPD 圖形之特徵峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.97 晶型 1 以及其後等等之任一者包含如第 10 圖所示

XRPD 圖形之代表峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.98 晶型 1 以及其後等等之任一者展現如第 10 圖所示之 XRPD 圖形，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.99 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如第 11 圖所示 XRPD 之至少三個，例如：至少五個，例如：至少九個，例如：至少十個，例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，例如：所有波峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.100 晶型 1 以及其後等等之任一者包含如第 11 圖所示 XRPD 圖形之特徵峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

1.101 晶型 1 以及其後等等之任一者包含如第 11 圖所示 XRPD 圖形之代表峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

- 1.102 晶型 1 以及其後等等之任一者展現如第 11 圖所示 XRPD 圖形，其中 XRPD 係採用  $\text{Cu K}\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長  $1.54059 \text{ \AA}$  之射線測定。
- 1.103 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如第 12a 圖所示 XRPD 之至少五個波峰，例如：所有波峰，其中 XRPD 係使用銅源測得，例如：使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線測得。
- 1.104 晶型 1 以及其後等等之任一者包含如第 12a 圖所示 XRPD 圖形之特徵峰，其中 XRPD 係使用銅源測得，例如：使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線測得。
- 1.105 晶型 1 以及其後等等之任一者包含如第 12a 圖所示 XRPD 圖形之代表峰，其中 XRPD 係使用銅源測得，例如：使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線測得。
- 1.106 晶型 1 以及其後等等之任一者展現如第 12a 圖所示 XRPD 圖形，其中 XRPD 係使用銅源測得，例如：使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線測得。
- 1.107 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如第 12b 圖所示 XRPD 圖形之至少五個波峰，例如：所有波峰，其中 XRPD 係使用銅源測得，例如：使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線測得。
- 1.108 晶型 1 以及其後等等之任一者包含如第 12b 圖所示 XRPD 圖形之特徵峰，其中 XRPD 係使用銅源測得，例如：使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線測得。

- 1.109 晶型 1 以及其後等等之任一者包含如第 12b 圖所示 XRPD 圖形之代表峰，其中 XRPD 係使用銅源測得，例如：使用 Cu K $\alpha$  射線測得。
- 1.110 晶型 1 以及其後等等之任一者展現如第 12b 圖所示 XRPD 圖形，其中 XRPD 係使用銅源測得，例如：使用 Cu K $\alpha$  射線測得。
- 1.111 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如第 10、11、12a、12b、31、32、33、35、36、38、39、58、或 59 圖，例如：如第 10 或 11 或 12a 或 12b 或 31 或 32 或 33 或 35 或 36 或 38 或 39 或 58 或 59 圖所示 XRPD 之至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，例如：所有波峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 1.112 晶型 1 以及其後等等之任一者包含如第 10、11、12a、12b、31、32、33、35、36、38、39、58、或 59 圖，例如：如第 10 或 11 或 12a 或 12b 或 31 或 32 或 33 或 35 或 36 或 38 或 39 或 58 或 59 圖所示 XRPD 圖形之特徵峰(群)，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

- 1.113 晶型 1 以及其後等等之任一者包含如第 10、11、12a、12b、31、32、33、35、36、38、39、58、或 59 圖，例如：如第 10 或 11 或 12a 或 12b 或 31 或 32 或 33 或 35 或 36 或 38 或 39 或 58 或 59 圖所示 XRPD 圖形之代表峰(群)，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 1.114 晶型 1 以及其後等等展現之任一者之 XRPD 圖形實質上如第 10、11、12a、12b、31、32、33、35、36、38、39、58、或 59 圖所示，例如：實質上如第 10 或 11 或 12a 或 12b 或 31 或 32 或 33 或 35 或 36 或 38 或 39 或 58 或 59 圖所示，例如：實質上如本文之晶體 A 型之任何 XRPD 照片所示，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 1.115 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之熱重量分析 (TGA)溫度圖包含在 90°C 與 165°C 之間之重量損失，例如：重量損失 6 至 9 重量%，例如：重量損失 7 至 9 重量%，例如：重量損失 7 至 8 重量%，例如：重量損失 7.8 重量%。
- 1.116 晶型 1 以及其後等等之任一者展現如第 25 圖所示之熱重量分析(TGA)溫度圖。
- 1.117 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖包含於 113°C 吸熱。

- 1.118 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖包含於 123°C 吸熱。
- 1.119 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖包含於 131°C 吸熱。
- 1.120 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖包含於 176°C 吸熱，例如：從 170°C 開始，於 176°C 吸熱。
- 1.121 晶型 1 以及其後等等之任一者展現如第 25 圖所示之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖。
- 1.122 晶型 1 以及其後等等之任一者展現之動態(水)蒸氣吸附(DVS)等溫線包含在相對濕度(RH)從 5% 上升至 95% 時，增重 7% 或更少，例如：增重 6.5% 或更少，例如：增重 6 至 7%，例如：在 5% 至 75% 之間之相對濕度增重 2% 或更少及在 75% 至 95% 之間之相對濕度增重 5% 或更少，例如：在 5% 至 75% 之間之相對濕度增重 1 至 2%，及在 75% 至 95% 之間之相對濕度增重 4 至 5%。
- 1.123 晶型 1 以及其後等等之任一者展現如第 34 圖所示之動態(水)蒸氣吸附(DVS)等溫線。
- 1.124 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中結晶之製備包括將包含二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯、氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯單陰離子、與磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯

二陰離子中一或多者之水溶液，例如：使用 HCl 酸化，例如：至 pH 小於 2，例如：至 pH 1，例如：使用 HCl 酸化至 pH 1。

1.125 晶型 1.124 進一步包括使用有機溶劑，例如：乙酸乙酯，萃取二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯，產生水性部分與有機部分。

1.126 晶型 1.125 進一步包括分離有機部分。

1.127 晶型 1.126 進一步包括將有機部分加以乾燥，例如：經硫酸鈉脫水。

1.128 晶型 1.127 進一步包括蒸發有機溶劑。

1.129 晶型 1.124 至 1.128 之任一者進一步包括單離結晶。

1.130 晶型 1.124 至 1.128 之任一者進一步包括減壓濃縮有機溶劑，產生油狀物。

1.131 晶型 1.130 進一步包括取該油狀物溶於有機溶劑(例如：乙酸乙酯)中，可視需要攪拌。

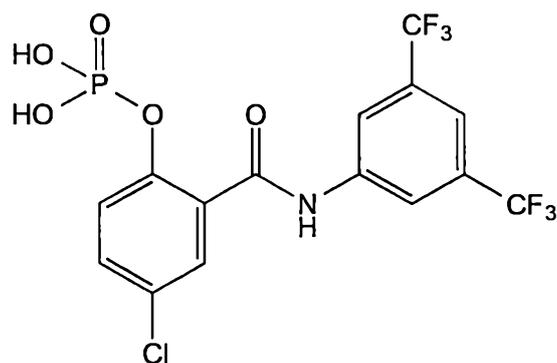
1.132 晶型 1.131 進一步包括添加反溶劑，例如：有機反溶劑(例如：正庚烷)，可視需要攪拌，例如：添加過量反溶劑，例如：2.5：1 或更高之反溶劑：有機溶劑，5：1 或更高之反溶劑：有機溶劑，例如：12：1 或更高之反溶劑：有機溶劑，例如：2.5：1 至 12：1 之反溶劑：有機溶劑。

1.133 晶型 1.132 進一步包括單離固體，例如：藉由過濾。

1.134 晶型 1.133 進一步包括使用反溶劑，例如：有機反溶劑(例如：正庚烷)洗滌固體。

- 1.135 晶型 1.134 進一步包括真空下乾燥該固體。
- 1.136 晶型 1.124 至 1.135 之任一者進一步包括單離結晶。
- 1.137 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中結晶之製備包括將二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯溶於有機溶劑(例如：乙酸乙酯或包含乙酸乙酯之混合物)，例如：可視需要於室溫及/或可視需要攪拌。
- 1.138 晶型 1.137 進一步包括添加反溶劑，例如：有機反溶劑(例如：正庚烷)，可視需要攪拌，例如：添加過量反溶劑，例如：2.5：1 或更高之反溶劑：有機溶劑，5：1 或更高之反溶劑：有機溶劑，例如：12：1 或更高之反溶劑：有機溶劑，例如：2.5：1 至 12：1 之反溶劑：有機溶劑。
- 1.139 晶型 1.138 進一步包括單離固體，例如：藉由過濾。
- 1.140 晶型 1.139 進一步包括使用反溶劑，例如：有機反溶劑(例如：正庚烷)洗滌固體。
- 1.141 晶型 1.140 進一步包括於真空下乾燥該固體。
- 1.142 晶型 1.124 至 1.141 之任一者進一步包括單離結晶。
- 1.143 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中結晶係採用製程 1 以及其後等等之任何製程製備，參見下文。
- 1.144 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中結晶係採用製造 A 型之任何實施例之說明製造。
- 1.145 晶型 1 以及其後等等之任一者，其中 XRPD 圖形之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值具有可接受之偏差為 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

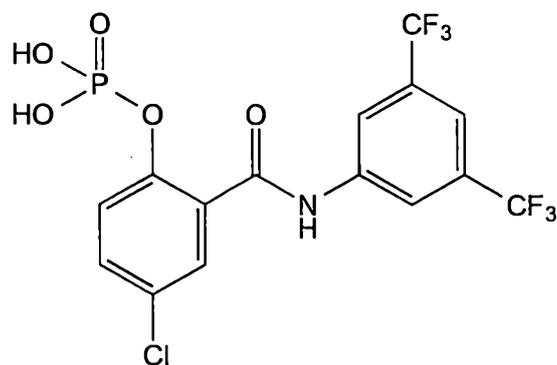
【0013】進一步提供下式 I 之半-鈉鹽晶體。



式 I

(晶型 2a)。

【0014】進一步提供式 I 之乙腈溶劑合物



式 I

(晶型 2b)。

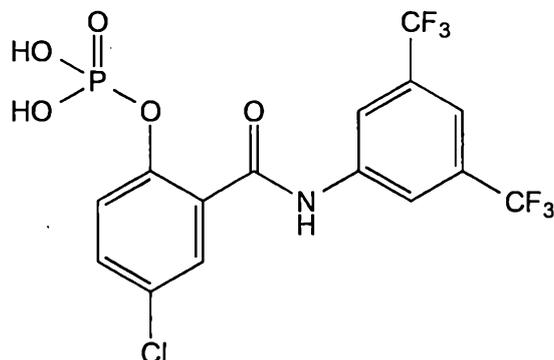
【0015】進一步提供晶型 2a 與晶型 2b 如下：

- 2.1 晶型 2a 或晶型 2b 之任一者，其中該晶型為半-鈉半-乙腈溶劑合物，例如：其中不對稱單元包含四個式 I 分子(兩個式 I 之中性分子與兩個式 I 之單脫質子化分子)、兩個鈉陽離子、與兩個乙腈分子。Na 置換半個分子之  $\text{PO}_4$  基上之一個質子。
- 2.2 晶型 2a、2b、或 2.1 之任一者，其中乙腈對式 I 之莫耳比為 0.5 : 1。

- 2.3 晶型 2a、2b、以及其後等等之任一者，其中鈉對式 I 之莫耳比為 0.5 : 1。
- 2.4 晶型 2a、2b、以及其後等等之任一者，其中乙腈對鈉對式 I 之莫耳比為 0.5 : 0.5 : 1。
- 2.5 晶型 2a、2b、以及其後等等之任一者，其中晶型結晶成單斜晶系，屬於  $P2_1$  空間群，且具有下列晶格參數  $a = 9.0319(2) \text{ \AA}$ ， $b = 15.4685(4) \text{ \AA}$ ， $c = 27.7447(5) \text{ \AA}$ ， $\beta = 96.9157(15)^\circ$ ， $\alpha = \gamma = 90^\circ$ 。
- 2.6 晶型 2.5，其中該晶型具有之計算體積  $V = 3848.01(15) \text{ \AA}^3$ 。
- 2.7 晶型 2.5 或 2.6，其中測得結晶結構為具有接近維度  $0.25 \times 0.10 \times 0.09 \text{ mm}^3$  之結晶，例如：具有接近維度  $0.25 \times 0.10 \times 0.09 \text{ mm}^3$  之無色棒狀體。
- 2.8 晶型 2.5 至 2.7 之任一者，其中使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線測得該結晶結構，例如：具有  $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$  之  $\text{Cu K}\alpha$  射線。
- 2.9 晶型 2.5 至 2.8 之任一者，其中該結晶結構係在 100 K 測得，例如：100(2) K。
- 2.10 晶型 2a、2b、以及其後等等之任一者具有如第 20 圖所示之計算 XRPD。
- 2.11 晶型 2a、2b、以及其後等等之任一者，其中結晶係如實施例 5 之說明製備。
- 2.12 晶型 2 以及其後等等之任一者，其中結晶係依製程 1 以及其後等等之任何製程製造，參見下文。

2.13 晶型 2 以及其後等等之任一者，其中 XRPD 圖形之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值具有可接受之偏差為  $\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0016】進一步提供式 I 之對二噁烷溶劑合物



式 I

(晶型 3，本文中亦稱為 I 型)。進一步提供晶型 3 如下：

- 3.1 晶型 3，其中晶型為半-對二噁烷溶劑合物，亦即其中對二噁烷對式 I 之莫耳比為 0.5 : 1。
- 3.2 晶型 3 或 3.1 展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：6.4、8.5、16.3、17.1、19.3、20.1、21.6、與 23.7，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 3.3 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值為 6.4、8.5、16.3、17.1、19.3、20.1、21.6、與 23.7，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 3.4 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包

含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：6.37、8.49、16.33、17.06、19.28、20.14、21.61、與 23.65，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

3.5 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值為 6.37、8.49、16.33、17.06、19.28、20.14、21.61、與 23.65，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

3.6 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自彼等如下表 E 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：

表 E.

$2\theta$	$d$ 面距 (Å)	強度 (%)
6.37 $\pm$ 0.20	13.870 $\pm$ 0.435	58
8.49 $\pm$ 0.20	10.402 $\pm$ 0.244	20
16.33 $\pm$ 0.20	5.422 $\pm$ 0.066	18
17.06 $\pm$ 0.20	5.194 $\pm$ 0.060	33
19.28 $\pm$ 0.20	4.600 $\pm$ 0.047	49
20.14 $\pm$ 0.20	4.405 $\pm$ 0.043	30
21.61 $\pm$ 0.20	4.108 $\pm$ 0.038	26
23.65 $\pm$ 0.20	3.758 $\pm$ 0.031	100

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

3.7 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 3.6 之表 E 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值，其中 XRPD

係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

- 3.8 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少八個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：  
6.4、8.5、10.7、12.2、12.8、13.6、14.1、16.1、16.3、17.1、17.6、19.3、19.7、20.1、21.0、21.6、21.9、22.2、22.5、22.7、23.7、24.1、24.6、25.2、25.4、26.5、27.5、28.0、28.4、29.0、29.2、29.4、29.9、與 30.2，

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

- 3.9 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：

6.4、8.5、10.7、12.2、12.8、13.6、14.1、16.1、16.3、17.1、17.6、19.3、19.7、20.1、21.0、21.6、21.9、22.2、22.5、22.7、23.7、24.1、24.6、25.2、25.4、26.5、27.5、28.0、28.4、29.0、29.2、29.4、29.9、與 30.2

，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測

定。

3.10 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少八個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：

6.37、8.49、10.70、12.22、12.77、13.63、14.07、16.10、16.33、17.06、17.58、19.28、19.73、20.14、21.04、21.61、21.92、22.19、22.47、22.72、23.65、24.13、24.61、25.15、25.40、26.53、27.47、28.04、28.35、28.95、29.17、29.44、29.88、與 30.19，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

3.11 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：

6.37、8.49、10.70、12.22、12.77、13.63、14.07、16.10、16.33、17.06、17.58、19.28、19.73、20.14、21.04、21.61、21.92、22.19、22.47、22.72、23.65、24.13、24.61、25.15、25.40、26.53、27.47、28.04、28.35、28.95、29.17、29.44、29.88、與 30.19，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

3.12 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包

含至少三個，例如：至少五個，例如：至少八個，  
 例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至  
 少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三  
 十個，選自彼等如下表 F 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

表 F.

$2\theta$	$d$ 面距 ( $\text{\AA}$ )	強度 (%)
6.37 $\pm$ 0.20	13.870 $\pm$ 0.435	58
8.49 $\pm$ 0.20	10.402 $\pm$ 0.244	20
10.70 $\pm$ 0.20	8.263 $\pm$ 0.154	8
12.22 $\pm$ 0.20	7.235 $\pm$ 0.118	10
12.77 $\pm$ 0.20	6.928 $\pm$ 0.108	9
13.63 $\pm$ 0.20	6.489 $\pm$ 0.095	6
14.07 $\pm$ 0.20	6.290 $\pm$ 0.089	13
16.10 $\pm$ 0.20	5.502 $\pm$ 0.068	7
16.33 $\pm$ 0.20	5.422 $\pm$ 0.066	18
17.06 $\pm$ 0.20	5.194 $\pm$ 0.060	33
17.58 $\pm$ 0.20	5.041 $\pm$ 0.057	7
19.28 $\pm$ 0.20	4.600 $\pm$ 0.047	49
19.73 $\pm$ 0.20	4.497 $\pm$ 0.045	10
20.14 $\pm$ 0.20	4.405 $\pm$ 0.043	30
21.04 $\pm$ 0.20	4.219 $\pm$ 0.040	17
21.61 $\pm$ 0.20	4.108 $\pm$ 0.038	26
21.92 $\pm$ 0.20	4.051 $\pm$ 0.036	13
22.19 $\pm$ 0.20	4.003 $\pm$ 0.036	21
22.47 $\pm$ 0.20	3.954 $\pm$ 0.035	15
22.72 $\pm$ 0.20	3.910 $\pm$ 0.034	25
23.65 $\pm$ 0.20	3.758 $\pm$ 0.031	100
24.13 $\pm$ 0.20	3.685 $\pm$ 0.030	16
24.61 $\pm$ 0.20	3.614 $\pm$ 0.029	21
25.15 $\pm$ 0.20	3.539 $\pm$ 0.028	18
25.40 $\pm$ 0.20	3.504 $\pm$ 0.027	13
26.53 $\pm$ 0.20	3.357 $\pm$ 0.025	11
27.47 $\pm$ 0.20	3.244 $\pm$ 0.023	6
28.04 $\pm$ 0.20	3.180 $\pm$ 0.022	5
28.35 $\pm$ 0.20	3.145 $\pm$ 0.022	5
28.95 $\pm$ 0.20	3.082 $\pm$ 0.021	9
29.17 $\pm$ 0.20	3.059 $\pm$ 0.021	8
29.44 $\pm$ 0.20	3.031 $\pm$ 0.020	6
29.88 $\pm$ 0.20	2.988 $\pm$ 0.020	7
30.19 $\pm$ 0.20	2.958 $\pm$ 0.019	8

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
 例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059  $\text{\AA}$  之射線測  
 定。

- 3.13 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 3.12 之表 F 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 3.14 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距 (Å) 值：13.9、10.4、5.4、5.2、4.6、4.4、4.1、與 3.8。
- 3.15 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距 (Å) 值：  
13.9、10.4、5.4、5.2、4.6、4.4、4.1、與 3.8。
- 3.16 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距 (Å) 值：13.87、10.40、5.42、5.19、4.60、4.41、4.11、與 3.76。
- 3.17 晶型 3 以及其後等等之任一者，其中結晶展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距 (Å) 值：  
13.87、10.40、5.42、5.19、4.60、4.41、4.11、與 3.76。
- 3.18 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距 (Å) 值：13.870、10.402、5.422、5.194、4.600、4.405、4.108、與 3.758。
- 3.19 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包

含如下 d-面距(Å)值：

13.870、10.402、5.422、5.194、4.600、4.405、4.108、  
與 3.758。

3.20 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個選自彼等如晶型 3.6 之表 E 所示之 d-面距(Å)值。

3.21 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如晶型 3.6 之表 E 所示之 d-面距(Å)值。

3.22 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少八個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：13.9、10.4、8.3、7.2、6.9、6.5、6.3、5.5、5.4、5.2、5.0、4.6、4.5、4.4、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.2、3.1、與 3.0。

3.23 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

13.9、10.4、8.3、7.2、6.9、6.5、6.3、5.5、5.4、5.2、5.0、4.6、4.5、4.4、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.2、3.1、與 3.0。

3.24 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少八個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至

少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：13.87、10.40、8.26、7.24、6.93、6.49、6.29、5.50、5.42、5.19、5.04、4.60、4.50、4.41、4.22、4.11、4.05、4.00、3.95、3.91、3.76、3.69、3.61、3.54、3.50、3.36、3.24、3.18、3.15、3.08、3.06、3.03、2.99、與 2.96。

3.25 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

13.87、10.40、8.26、7.24、6.93、6.49、6.29、5.50、5.42、5.19、5.04、4.60、4.50、4.41、4.22、4.11、4.05、4.00、3.95、3.91、3.76、3.69、3.61、3.54、3.50、3.36、3.24、3.18、3.15、3.08、3.06、3.03、2.99、與 2.96。

3.26 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少八個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：13.870、10.402、8.263、7.235、6.928、6.489、6.290、5.502、5.422、5.194、5.041、4.600、4.497、4.405、4.219、4.108、4.051、4.003、3.954、3.910、3.758、3.685、3.614、3.539、3.504、3.357、3.244、3.180、3.145、3.082、3.059、3.031、2.988、與 2.958。

- 3.27 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：
- 13.870、10.402、8.263、7.235、6.928、6.489、6.290、5.502、5.422、5.194、5.041、4.600、4.497、4.405、4.219、4.108、4.051、4.003、3.954、3.910、3.758、3.685、3.614、3.539、3.504、3.357、3.244、3.180、3.145、3.082、3.059、3.031、2.988、與 2.958。
- 3.28 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少八個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，選自彼等如晶型 3.12 之表 F 所示所組成群組中之 d-面距(Å)值。
- 3.29 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 3.12 之表 F 所示之 d-面距(Å)值。
- 3.30 晶型 3 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如第 22 圖之 XRPD 所示之至少三個，例如：至少五個，例如：至少八個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：所有波峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 3.31 晶型 3 以及其後等等之任一者包含如第 22 圖所示 XRPD 圖形之特徵峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射

線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

3.32 晶型 3 以及其後等等之任一者包含如第 22 圖所示 XRPD 圖形之代表峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

3.33 晶型 3 以及其後等等之任一者展現如第 22 圖所示之 XRPD 圖形，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

3.34 晶型 3 以及其後等等之任一者，其中結晶之製備包括由式 I 溶於包含對二噁烷之溶劑中，可視需要使用音波處理。

3.35 晶型 3.34 進一步包括單離固體，例如：藉由過濾。

3.36 晶型 3.35 進一步包括於真空下乾燥該固體。

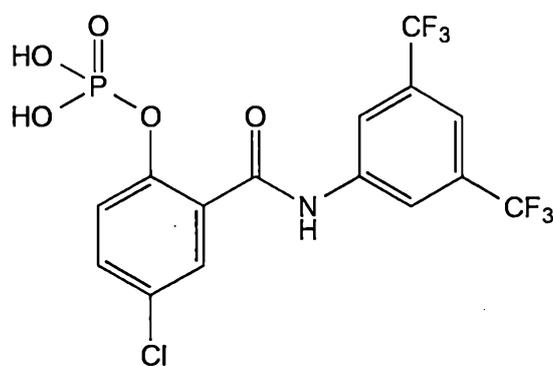
3.37 晶型 3.34 至 3.36 之任一者進一步包括單離結晶。

3.38 晶型 3 以及其後等等之任一者，其中結晶係如實施例 6 之說明製備。

3.39 晶型 3 以及其後等等之任一者，其中 XRPD 圖形之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值具有可接受之偏差為  $\pm 0.2^{\circ}$ 。

3.40 晶型 3 以及其後等等之任一者，其中結晶係依製程 1 以及其後等等之任何製程製造，參見下文。

**【0017】** 進一步提供式 I 之甲醇溶劑合物



(晶型 4，本文中亦稱為 L 型)。進一步提供晶型 4 如下：

- 4.1 晶型 4，其中甲醇對式 I 之莫耳比為最高 0.6 莫耳甲醇(亦即，至高為 0.6 莫耳甲醇)對 1 莫耳式 I。
- 4.2 晶型 4 或 4.1，其中該晶型為半-甲醇溶劑合物，亦即其中甲醇對式 I 之莫耳比為 0.5 : 1。
- 4.3 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值為 19.0、20.3、21.8、22.0、與 26.0，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 4.4 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值為 18.98、20.27、21.75、21.97、與 25.96，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 4.5 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下表 G 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

表 G.

$2\theta$	$d$ 面距 (Å)	強度 (%)
$18.98 \pm 0.20$	$4.671 \pm 0.049$	32
$20.27 \pm 0.20$	$4.377 \pm 0.043$	48
$21.75 \pm 0.20$	$4.083 \pm 0.037$	35
$21.97 \pm 0.20$	$4.042 \pm 0.036$	38
$25.96 \pm 0.20$	$3.429 \pm 0.026$	100

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

4.6 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：6.3、8.8、9.5、11.3、12.6、14.2、14.4、16.4、17.6、18.2、19.0、20.3、20.8、21.8、22.0、22.2、22.7、23.1、23.7、24.0、24.8、25.0、25.2、26.0、26.6、27.0、27.2、27.8、28.6、29.0、29.3、29.7、與 29.9，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

4.7 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：  
6.3、8.8、9.5、11.3、12.6、14.2、14.4、16.4、17.6、18.2、19.0、20.3、20.8、21.8、22.0、22.2、22.7、23.1、23.7、24.0、24.8、25.0、25.2、26.0、26.6、

27.0、27.2、27.8、28.6、29.0、29.3、29.7、與 29.9，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

4.8 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：6.29、8.76、9.45、11.26、12.60、14.15、14.44、16.38、17.57、18.17、18.98、20.27、20.75、21.75、21.97、22.21、22.67、23.08、23.73、23.95、24.81、24.95、25.16、25.96、26.55、26.97、27.19、27.76、28.64、29.00、29.32、29.73、與 29.91，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

4.9 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：  
6.29、8.76、9.45、11.26、12.60、14.15、14.44、16.38、17.57、18.17、18.98、20.27、20.75、21.75、21.97、22.21、22.67、23.08、23.73、23.95、24.81、24.95、25.16、25.96、26.55、26.97、27.19、27.76、28.64、29.00、29.32、29.73、與 29.91，  
其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，

例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

4.10 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，選自彼等如下表 H 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

表 H.

$2\theta$	$d$ 面距 (Å)	強度 (%)
6.29 ± 0.20	14.039 ± 0.446	14
8.76 ± 0.20	10.081 ± 0.230	12
9.45 ± 0.20	9.347 ± 0.197	9
11.26 ± 0.20	7.848 ± 0.139	11
12.60 ± 0.20	7.019 ± 0.111	16
14.15 ± 0.20	6.256 ± 0.088	9
14.44 ± 0.20	6.131 ± 0.084	11
16.38 ± 0.20	5.409 ± 0.066	7
17.57 ± 0.20	5.042 ± 0.057	6
18.17 ± 0.20	4.877 ± 0.053	6
18.98 ± 0.20	4.671 ± 0.049	32
20.27 ± 0.20	4.377 ± 0.043	48
20.75 ± 0.20	4.276 ± 0.041	13
21.75 ± 0.20	4.083 ± 0.037	35
21.97 ± 0.20	4.042 ± 0.036	38
22.21 ± 0.20	3.998 ± 0.036	5
22.67 ± 0.20	3.920 ± 0.034	7
23.08 ± 0.20	3.851 ± 0.033	17
23.73 ± 0.20	3.747 ± 0.031	11
23.95 ± 0.20	3.713 ± 0.031	9
24.81 ± 0.20	3.586 ± 0.028	16
24.95 ± 0.20	3.566 ± 0.028	17
25.16 ± 0.20	3.537 ± 0.028	6
25.96 ± 0.20	3.429 ± 0.026	100
26.55 ± 0.20	3.355 ± 0.025	9
26.97 ± 0.20	3.303 ± 0.024	6
27.19 ± 0.20	3.277 ± 0.024	4
27.76 ± 0.20	3.211 ± 0.023	7
28.64 ± 0.20	3.114 ± 0.021	7
29.00 ± 0.20	3.076 ± 0.021	4
29.32 ± 0.20	3.043 ± 0.020	7
29.73 ± 0.20	3.002 ± 0.020	4
29.91 ± 0.20	2.985 ± 0.020	10

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

4.11 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 4.10 之表 H 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

4.12 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距 (Å) 值：

4.7、4.4、4.1、4.0、與 3.4。

4.13 晶型 4 以及其後等等之任一者，其中結晶展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距 (Å) 值：

4.67、4.38、4.08、4.04、與 3.43。

4.14 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距 (Å) 值：

4.671、4.377、4.083、4.042、與 3.429。

4.15 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如晶型 4.5 之表 G 所示之 d-面距 (Å) 值。

4.16 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距 (Å) 值：14.0、10.1、9.3、7.8、7.0、6.3、6.1、5.4、5.0、4.9、4.7、4.4、4.3、4.1、4.0、3.9、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、

3.1、與 3.0。

4.17 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

14.0、10.1、9.3、7.8、7.0、6.3、6.1、5.4、5.0、  
4.9、4.7、4.4、4.3、4.1、4.0、3.9、3.7、3.6、3.5、  
3.4、3.3、3.2、3.1、與 3.0。

4.18 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，

例如：至少十四個，例如：至少二十個，例如：

至少二十五個，例如：至少三十個，選自由下列

各者所組成群組之 d-面距(Å)值：14.04、10.08、  
9.35、7.85、7.02、6.26、6.13、5.41、5.04、4.88、  
4.67、4.38、4.28、4.08、4.04、4.00、3.92、3.85、  
3.75、3.71、3.59、3.57、3.54、3.43、3.36、3.30、  
3.28、3.21、3.11、3.08、3.04、3.00、與 2.99。

4.19 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

14.04、10.08、9.35、7.85、7.02、6.26、6.13、5.41、  
5.04、4.88、4.67、4.38、4.28、4.08、4.04、4.00、  
3.92、3.85、3.75、3.71、3.59、3.57、3.54、3.43、  
3.36、3.30、3.28、3.21、3.11、3.08、3.04、3.00、  
與 2.99。

4.20 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，

例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：  
至少二十五個，例如：至少三十個，選自由下列  
各者所組成群組之 d-面距(Å)值：14.039、10.081、  
9.347、7.848、7.019、6.256、6.131、5.409、5.042、  
4.877、4.671、4.377、4.276、4.083、4.042、3.998、  
3.920、3.851、3.747、3.713、3.586、3.566、3.537、  
3.429、3.355、3.303、3.277、3.211、3.114、3.076、  
3.043、3.002、與 2.985。

4.21 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

14.039、10.081、9.347、7.848、7.019、6.256、6.131、  
5.409、5.042、4.877、4.671、4.377、4.276、4.083、  
4.042、3.998、3.920、3.851、3.747、3.713、3.586、  
3.566、3.537、3.429、3.355、3.303、3.277、3.211、  
3.114、3.076、3.043、3.002、與 2.985。

4.22 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，  
例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：  
至少二十五個，例如：至少三十個，選自彼等如  
晶型 4.10 之表 H 所示所組成群組中之 d-面距(Å)  
值。

4.23 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 4.10 之表 H 所示之 d-面距(Å)值。

4.24 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包

含如第 23 圖所示 XRPD 之至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：所有波峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

4.25 晶型 4 以及其後等等之任一者包含如第 23 圖所示 XRPD 之特徵峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

4.26 晶型 4 以及其後等等之任一者包含如第 23 圖所示 XRPD 之代表峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

4.27 晶型 4 以及其後等等之任一者展現如第 23 圖所示之 XRPD，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

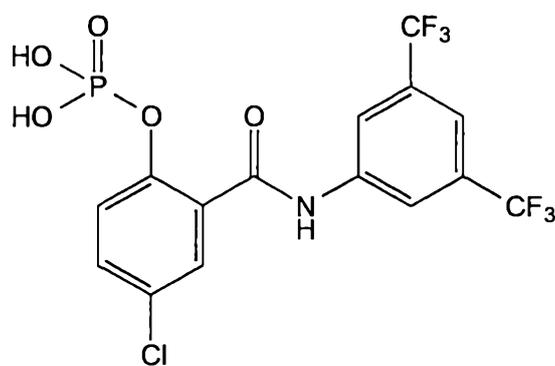
4.28 晶型 4 以及其後等等之任一者展現之熱重量分析 (TGA) 溫度圖，其包含在 90°C 與 150°C 之間之逐步重量損失，例如：重量損失 3 至 5 重量%，例如：重量損失 4 至 5 重量%，例如：重量損失 4.2 重量%。

4.29 晶型 4 以及其後等等之任一者展現如第 29 圖所示

之熱重量分析(TGA)溫度圖。

- 4.30 晶型 4 以及其後等等之任一者，其中結晶之製備包括由式 I 溶於包含甲醇之溶劑，例如：包含甲醇與水之混合物，例如：包含甲醇與水之混合物，其中該溶劑混合物具有較低水活性( $a_w$ )，例如：其中  $a_w$  小於 0.9，可視需要加熱。
- 4.31 晶型 4.30 進一步包括慢慢冷卻，且可視需要讓溶液靜置於室溫。
- 4.32 晶型 4.30 或 4.31 進一步包括讓溶液保存在冷凍庫中，且可視需要回升至室溫。
- 4.33 晶型 4.32 進一步包括單離固體，例如：藉由過濾。
- 4.34 晶型 4.33 進一步包括真空下乾燥該固體。
- 4.35 晶型 4.30 至 4.34 之任一者進一步包括單離結晶。
- 4.36 晶型 4 以及其後等等之任一者，其中該結晶係依實施例 7 之說明製造。
- 4.37 晶型 4 以及其後等等之任一者，其中 XRPD 圖形之  $2-\theta$  ( $^\circ$ )值具有可接受之偏差為  $\pm 0.2^\circ$ 。
- 4.38 晶型 4 以及其後等等之任一者，其中結晶係依製程 1 以及其後等等之任何製程製造，參見下文。

**【0018】** 進一步提供式 I 之水合物



式 I

(晶型 5，本文中亦稱為 N 型)。進一步提供晶型 5 如下：

- 5.1 晶型 5，其中水對式 I 之莫耳比為 3：1 至 4：1。
- 5.2 晶型 5，其中水對式 I 之莫耳比為 4.5：1 或更低，例如：4.2：1 或更低，例如：4.2：1，例如：其中水對式 I 之莫耳比為 4：1 或更低，例如：3：1 或更低，例如：2：1 或更低，例如：4：1，例如：3：1，例如：2：1。
- 5.3 晶型 5 以及其後等等之任一者，其中晶型為化學計量水合物。
- 5.4 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：8.8、9.5、11.1、15.2、15.5、16.4、20.2、20.6、23.6、24.0、24.9、與 27.2，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 5.5 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值為 8.8、9.5、11.1、15.2、15.5、16.4、

20.2、20.6、23.6、24.0、24.9、與 27.2，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

5.6 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：8.82、9.49、11.12、15.23、15.53、16.35、20.20、20.62、23.63、23.95、24.89、與 27.16，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

5.7 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值為 8.82、9.49、11.12、15.23、15.53、16.35、20.20、20.62、23.63、23.95、24.89、與 27.16，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

5.8 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少五個選自彼等如下表 I 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值：

表 I.

$2\theta$	$d$ 面距 (Å)	強度 (%)
$8.82 \pm 0.20$	$10.019 \pm 0.227$	25
$9.49 \pm 0.20$	$9.311 \pm 0.196$	21
$11.12 \pm 0.20$	$7.952 \pm 0.143$	33
$15.23 \pm 0.20$	$5.813 \pm 0.076$	100
$15.53 \pm 0.20$	$5.700 \pm 0.073$	31
$16.35 \pm 0.20$	$5.417 \pm 0.066$	69
$20.20 \pm 0.20$	$4.392 \pm 0.043$	43
$20.62 \pm 0.20$	$4.305 \pm 0.041$	39
$23.63 \pm 0.20$	$3.763 \pm 0.031$	67
$23.95 \pm 0.20$	$3.713 \pm 0.031$	38
$24.89 \pm 0.20$	$3.574 \pm 0.028$	40
$27.16 \pm 0.20$	$3.280 \pm 0.024$	35

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

5.9 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 5.9 之表 I 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

5.10 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十二個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：4.7、5.4、5.6、8.8、9.5、9.9、10.8、11.1、13.1、14.0、14.9、15.2、15.5、16.4、16.5、17.6、17.7、18.8、19.1、19.3、19.5、19.8、20.0、20.2、20.6、20.9、

21.2、21.7、21.9、22.4、22.7、22.8、23.2、23.3、  
23.6、24.0、24.9、25.5、25.8、26.3、26.5、27.0、  
27.2、與 27.4，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之  
入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長  
1.54059 Å 之射線測定。

5.11 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具  
有下列 2- $\theta$  (°)值：

4.7、5.4、5.6、8.8、9.5、9.9、10.8、11.1、13.1、  
14.0、14.9、15.2、15.5、16.4、16.5、17.6、17.7、  
18.8、19.1、19.3、19.5、19.8、20.0、20.2、20.6、  
20.9、21.2、21.7、21.9、22.4、22.7、22.8、23.2、  
23.3、23.6、24.0、24.9、25.5、25.8、26.3、26.5、  
27.0、27.2、與 27.4，

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測  
定。

5.12 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包  
含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，  
例如：至少十二個，例如：至少十五個，例如：  
至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少  
三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十  
個，選自由下列各者所組成群組之 2- $\theta$  (°)值：

4.73、5.36、5.55、8.82、9.49、9.85、10.77、11.12、  
13.05、13.99、14.91、15.23、15.53、16.35、16.53、

17.59、17.70、18.78、19.07、19.30、19.47、19.75、  
19.99、20.20、20.62、20.91、21.16、21.65、21.89、  
22.39、22.68、22.83、23.17、23.31、23.63、23.95、  
24.89、25.54、25.83、26.32、26.52、27.00、27.16、  
與 27.42，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光  
束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å  
之射線測定。

5.13 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具  
有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

4.73、5.36、5.55、8.82、9.49、9.85、10.77、11.12、  
13.05、13.99、14.91、15.23、15.53、16.35、16.53、  
17.59、17.70、18.78、19.07、19.30、19.47、19.75、  
19.99、20.20、20.62、20.91、21.16、21.65、21.89、  
22.39、22.68、22.83、23.17、23.31、23.63、23.95、  
24.89、25.54、25.83、26.32、26.52、27.00、27.16、  
與 27.42，

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測  
定。

5.14 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包  
含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，  
例如：至少十二個，例如：至少十五個，例如：  
至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少  
三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十

個，選自彼等如下表 J 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

表 J.

$2\theta$	$d$ 面距 ( $\text{\AA}$ )	強度 (%)
4.73 $\pm$ 0.20	18.682 $\pm$ 0.790	13
5.36 $\pm$ 0.20	16.479 $\pm$ 0.615	10
5.55 $\pm$ 0.20	15.916 $\pm$ 0.573	10
8.82 $\pm$ 0.20	10.019 $\pm$ 0.227	25
9.49 $\pm$ 0.20	9.311 $\pm$ 0.196	21
9.85 $\pm$ 0.20	8.969 $\pm$ 0.182	10
10.77 $\pm$ 0.20	8.206 $\pm$ 0.152	8
11.12 $\pm$ 0.20	7.952 $\pm$ 0.143	33
13.05 $\pm$ 0.20	6.779 $\pm$ 0.103	7
13.99 $\pm$ 0.20	6.327 $\pm$ 0.090	7
14.91 $\pm$ 0.20	5.937 $\pm$ 0.079	9
15.23 $\pm$ 0.20	5.813 $\pm$ 0.076	100
15.53 $\pm$ 0.20	5.700 $\pm$ 0.073	31
16.35 $\pm$ 0.20	5.417 $\pm$ 0.066	69
16.53 $\pm$ 0.20	5.359 $\pm$ 0.064	21
17.59 $\pm$ 0.20	5.038 $\pm$ 0.057	19
17.70 $\pm$ 0.20	5.006 $\pm$ 0.056	15
18.78 $\pm$ 0.20	4.722 $\pm$ 0.050	26
19.07 $\pm$ 0.20	4.649 $\pm$ 0.048	10
19.30 $\pm$ 0.20	4.596 $\pm$ 0.047	23
19.47 $\pm$ 0.20	4.555 $\pm$ 0.046	12
19.75 $\pm$ 0.20	4.492 $\pm$ 0.045	24
19.99 $\pm$ 0.20	4.438 $\pm$ 0.044	17
20.20 $\pm$ 0.20	4.392 $\pm$ 0.043	43
20.62 $\pm$ 0.20	4.305 $\pm$ 0.041	39
20.91 $\pm$ 0.20	4.245 $\pm$ 0.040	13
21.16 $\pm$ 0.20	4.194 $\pm$ 0.039	20
21.65 $\pm$ 0.20	4.101 $\pm$ 0.037	23
21.89 $\pm$ 0.20	4.056 $\pm$ 0.037	15
22.39 $\pm$ 0.20	3.968 $\pm$ 0.035	18
22.68 $\pm$ 0.20	3.917 $\pm$ 0.034	30
22.83 $\pm$ 0.20	3.892 $\pm$ 0.034	19
23.17 $\pm$ 0.20	3.836 $\pm$ 0.033	27
23.31 $\pm$ 0.20	3.813 $\pm$ 0.032	34
23.63 $\pm$ 0.20	3.763 $\pm$ 0.031	67
23.95 $\pm$ 0.20	3.713 $\pm$ 0.031	38
24.89 $\pm$ 0.20	3.574 $\pm$ 0.028	40
25.54 $\pm$ 0.20	3.485 $\pm$ 0.027	21
25.83 $\pm$ 0.20	3.446 $\pm$ 0.026	15
26.32 $\pm$ 0.20	3.384 $\pm$ 0.025	23
26.52 $\pm$ 0.20	3.358 $\pm$ 0.025	19
27.00 $\pm$ 0.20	3.300 $\pm$ 0.024	25
27.16 $\pm$ 0.20	3.280 $\pm$ 0.024	35
27.42 $\pm$ 0.20	3.250 $\pm$ 0.023	20

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

5.15 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 5.15 之表 J 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

5.16 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：10.0、9.3、8.0、5.8、5.7、5.4、4.4、4.3、3.8、3.7、3.6、與 3.3。

5.17 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å)值：  
10.0、9.3、8.0、5.8、5.7、5.4、4.4、4.3、3.8、3.7、3.6、與 3.3。

5.18 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：10.02、9.31、7.95、5.81、5.70、5.42、4.39、4.31、3.76、3.71、3.57、與 3.28。

5.19 晶型 5 以及其後等等之任一者，其中結晶展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å)值：  
10.02、9.31、7.95、5.81、5.70、5.42、4.39、4.31、3.76、3.71、3.57、與 3.28。

- 5.20 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：10.019、9.311、7.952、5.813、5.700、5.417、4.392、4.305、3.763、3.713、3.574、與 3.280。
- 5.21 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距(Å)值：  
10.019、9.311、7.952、5.813、5.700、5.417、4.392、4.305、3.763、3.713、3.574、與 3.280。
- 5.22 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個選自彼等如晶型 5.9 之表 I 所示之 d-面距(Å)值。
- 5.23 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如晶型 5.9 之表 I 所示之 d-面距(Å)值。
- 5.24 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十二個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：18.7、16.5、15.9、10.0、9.3、9.0、8.2、8.0、6.8、6.3、5.9、5.8、5.7、5.4、5.0、4.7、4.6、4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、與 3.3。
- 5.25 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

18.7、16.5、15.9、10.0、9.3、9.0、8.2、8.0、6.8、  
6.3、5.9、5.8、5.7、5.4、5.0、4.7、4.6、4.5、4.4、  
4.3、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、  
與 3.3。

5.26 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包  
含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，  
例如：至少十二個，例如：至少十五個，例如：  
至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少  
三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十  
個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：  
18.68、16.48、15.92、10.02、9.31、8.97、8.21、7.95、  
6.78、6.33、5.94、5.81、5.70、5.42、5.36、5.04、  
5.01、4.72、4.65、4.60、4.56、4.49、4.44、4.39、  
4.31、4.25、4.19、4.10、4.06、3.97、3.92、3.89、  
3.84、3.81、3.76、3.71、3.57、3.49、3.45、3.38、  
3.36、3.30、3.28、與 3.25。

5.27 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具  
有如下 d-面距(Å)值：  
18.68、16.48、15.92、10.02、9.31、8.97、8.21、7.95、  
6.78、6.33、5.94、5.81、5.70、5.42、5.36、5.04、  
5.01、4.72、4.65、4.60、4.56、4.49、4.44、4.39、  
4.31、4.25、4.19、4.10、4.06、3.97、3.92、3.89、  
3.84、3.81、3.76、3.71、3.57、3.49、3.45、3.38、  
3.36、3.30、3.28、與 3.25。

- 5.28 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十二個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：18.682、16.479、15.916、10.019、9.311、8.969、8.206、7.952、6.779、6.327、5.937、5.813、5.700、5.417、5.359、5.038、5.006、4.722、4.649、4.596、4.555、4.492、4.438、4.392、4.305、4.245、4.194、4.101、4.056、3.968、3.917、3.892、3.836、3.813、3.763、3.713、3.574、3.485、3.446、3.384、3.358、3.300、3.280、與 3.250。
- 5.29 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：18.682、16.479、15.916、10.019、9.311、8.969、8.206、7.952、6.779、6.327、5.937、5.813、5.700、5.417、5.359、5.038、5.006、4.722、4.649、4.596、4.555、4.492、4.438、4.392、4.305、4.245、4.194、4.101、4.056、3.968、3.917、3.892、3.836、3.813、3.763、3.713、3.574、3.485、3.446、3.384、3.358、3.300、3.280、與 3.250。
- 5.30 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，

例如：至少十二個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，選自彼等如晶型 5.15 之表 J 所示所組成群組中之 d-面距(Å)值。

- 5.31 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 5.15 之表 J 所示之 d-面距(Å)值。
- 5.32 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如第 24 圖所示 XRPD 之至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十二個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，例如：所有波峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 5.33 晶型 5 以及其後等等之任一者包含如第 24 圖所示 XRPD 之特徵峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 5.34 晶型 5 以及其後等等之任一者包含如第 24 圖所示 XRPD 之代表峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 5.35 晶型 5 以及其後等等之任一者展現如第 24 圖所示

之 XRPD，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

5.36 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如第 24、44、45、46、48、50、51、52、54、或 57 圖所示，例如：如第 24 或 44 或 45 或 46 或 48 或 50 或 51 或 52 或 54 或 57 圖所示 XRPD 之至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十二個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，例如：所有波峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

5.37 晶型 5 以及其後等等之任一者包含如第 24、44、45、46、48、50、51、52、54、或 57 圖所示，例如：如第 24 或 44 或 45 或 46 或 48 或 50 或 51 或 52 或 54 或 57 圖所示 XRPD 之特徵峰(群)，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

5.38 晶型 5 以及其後等等之任一者包含如第 24、44、45、46、48、50、51、52、54、或 57 圖所示，例如：如第 24 或 44 或 45 或 46 或 48 或 50 或 51 或 52 或 54 或 57 圖所示 XRPD 之代表峰(群)，其中

XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

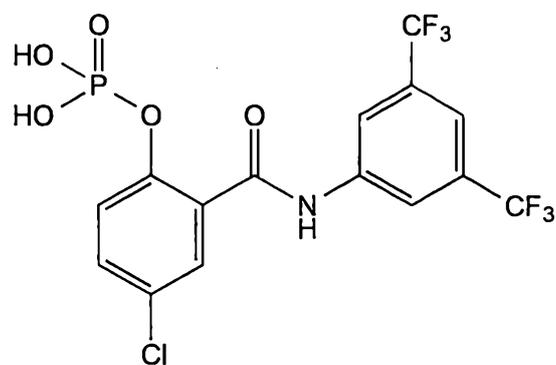
- 5.39 晶型 5 以及其後等等之任一者展現實質上如第 24、44、45、46、48、50、51、52、54、或 57 圖所示，例如：實質上如第 24 或 44 或 45 或 46 或 48 或 50 或 51 或 52 或 54 或 57 圖所示之 XRPD，例如：實質上如本文晶體 N 型之任何 XRPD 照片所示，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 5.40 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之熱重量分析 (TGA) 溫度圖，其包含在 20°C 與 80°C 之間，例如：在 23°C 與 70°C 之間，例如：在 23°C 與 70°C 之間之重量損失，例如：重量損失 3 至 4 重量%，例如：重量損失 3.5 重量%，例如：重量損失 3.7 重量%。
- 5.41 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之熱重量分析 (TGA) 溫度圖，其包含在 60°C 與 110°C 之間，例如：在 70°C 與 105°C 之間之重量損失，例如：重量損失 3 至 4 重量%，例如：重量損失 3.6 重量%，例如：重量損失 3.7 重量%。
- 5.42 晶型 5 之任一者展現之熱重量分析 (TGA) 溫度圖，其包含在 100°C 與 170°C 之間，例如：在 105°C 與 160°C 之間之重量損失，例如：重量損失 0.1 至 2 重量%，例如：重量損失 0.6 重量%，例如：重量損失 1.3 重量%。

- 5.43 晶型 5 以及其後等等之任一者展現如第 26 圖所示之熱重量分析(TGA)溫度圖。
- 5.44 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖包含於 85°C 吸熱。
- 5.45 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖包含於 91°C 吸熱。
- 5.46 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖包含於 95°C 吸熱。
- 5.47 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖包含於 118°C 吸熱。
- 5.48 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖包含於 178°C 吸熱，例如：從 169°C 開始，於 178°C 吸熱。
- 5.49 晶型 5 以及其後等等之任一者展現如第 26 圖所示之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖。
- 5.50 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之動態(水)蒸氣吸附(DVS)等溫線包含在 5%相對濕度達到平衡時之 30%重量損失。
- 5.51 晶型 5 以及其後等等之任一者展現之動態(水)蒸氣吸附(DVS)等溫線包含在相對濕度從 5%上升至 95%時之增重為 4%或更少，例如：在相對濕度從 5%上升至 95%時之增重為 3%或更少，例如：在相對濕度從 5%上升至 95%時之增重為 3%。
- 5.52 晶型 5 以及其後等等之任一者展現如第 27 圖所示

之動態(水)蒸氣吸附(DVS)等溫線。

- 5.53 晶型 5 以及其後等等之任一者，其包含 14%水(採用卡爾-費雪分析法(Karl Fischer 分析))(等於 4 莫耳)，例如：14.2%水(採用卡爾-費雪(KF)分析法(等於 4.2 莫耳水))。
- 5.54 晶型 5 以及其後等等之任一者，其中結晶之製備包括由二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯與水混合(例如：包含僅與水混合，或包含與包含水之混合物混合(例如：其中混合物具有高水活性( $a_w$ )，例如：其中  $a_w$  為 0.9 或更高)，可視需要攪拌)。
- 5.55 晶型 5.54 進一步包括單離固體，例如：藉由過濾。
- 5.56 晶型 5.55 進一步包括真空下乾燥該固體。
- 5.57 晶型 5.54 至 5.56 之任一者進一步包括單離結晶。
- 5.58 晶型 5 以及其後等等之任一者，其中該結晶係依製造 N 型之任何實施例之說明製造。
- 5.59 晶型 5 以及其後等等之任一者，其中該結晶係依製程 1 以及其後等等之任何製程製造，參見下文。
- 5.60 晶型 5 以及其後等等之任一者，其中該結晶係依製程 2 以及其後等等、製程 3 以及其後等等、護製程 4 以及其後等等任何之製程製造，參見下文。
- 5.61 晶型 5 以及其後等等之任一者，其中 XRPD 圖形之  $2-\theta$  ( $^\circ$ )值具有可接受之偏差為  $\pm 0.2^\circ$ 。

**【0019】** 進一步提供式 I 之非溶劑合物非水合物晶型



式 I

(晶型 6，本文中亦稱為 B 型)。進一步提供晶型 6 如下：

- 6.1 晶型 6 展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：6.6、11.0、12.6、14.5、14.6、18.0、19.7、20.1、21.0、21.6、22.0、22.4、23.8、24.5、24.8、與 27.4，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 6.2 晶型 6 或 6.1 展現之 XRPD 圖形包含  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值為 6.6、11.0、12.6、14.5、14.6、18.0、19.7、20.1、21.0、21.6、22.0、22.4、23.8、24.5、24.8、與 27.4，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 6.3 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：6.64、10.95、12.55、14.48、14.61、17.99、19.74、20.07、20.97、21.63、22.02、

22.40、23.80、24.50、24.78、與 27.42，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

6.4 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含 2- $\theta$  (°) 值為 6.64、10.95、12.55、14.48、14.61、17.99、19.74、20.07、20.97、21.63、22.02、22.40、23.80、24.50、24.78、與 27.42，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

6.5 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自彼等如下表 C 所示之 2- $\theta$  (°) 值：

表 C.

2 $\theta$	<i>d</i> 面距 (Å)	強度 (%)
6.64 ± 0.20	13.298 ± 0.400	48
10.95 ± 0.20	8.075 ± 0.147	52
12.55 ± 0.20	7.049 ± 0.112	40
14.48 ± 0.20	6.110 ± 0.084	46
14.61 ± 0.20	6.060 ± 0.083	63
17.99 ± 0.20	4.926 ± 0.054	52
19.74 ± 0.20	4.495 ± 0.045	41
20.07 ± 0.20	4.421 ± 0.044	61
20.97 ± 0.20	4.233 ± 0.040	73
21.63 ± 0.20	4.106 ± 0.038	51
22.02 ± 0.20	4.033 ± 0.036	95
22.40 ± 0.20	3.965 ± 0.035	36
23.80 ± 0.20	3.735 ± 0.031	100
24.50 ± 0.20	3.630 ± 0.029	87
24.78 ± 0.20	3.590 ± 0.029	50
27.42 ± 0.20	3.251 ± 0.023	38

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

- 6.6 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 6.5 之表 C 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 6.7 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少十六個，例如：至少二十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：6.6、11.0、11.1、12.6、14.5、14.6、15.3、16.4、17.1、18.0、19.7、20.1、21.0、21.4、21.6、22.0、22.4、22.8、23.8、24.5、24.8、25.8、27.4、與 29.0，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 6.8 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：  
6.6、11.0、11.1、12.6、14.5、14.6、15.3、16.4、17.1、18.0、19.7、20.1、21.0、21.4、21.6、22.0、22.4、22.8、23.8、24.5、24.8、25.8、27.4、與 29.0，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 6.9 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，

例如：至少十五個，例如：至少十六個，例如：  
至少二十個，選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )  
值：6.64、10.95、11.13、12.55、14.48、14.61、15.28、  
16.35、17.09、17.99、19.74、20.07、20.97、21.36、  
21.63、22.02、22.40、22.77、23.80、24.50、24.78、  
25.76、27.42、與 29.01，其中 XRPD 係使用 Cu K  $\alpha$   
射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波  
長 1.54059 Å 之射線測定。

6.10 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具  
有下列  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

6.64、10.95、11.13、12.55、14.48、14.61、15.28、  
16.35、17.09、17.99、19.74、20.07、20.97、21.36、  
21.63、22.02、22.40、22.77、23.80、24.50、24.78、  
25.76、27.42、與 29.01，

其中 XRPD 係使用 Cu K  $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測  
定。

6.11 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包  
含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，  
例如：至少十五個，例如：至少十六個，例如：  
至少二十個，選自彼等如下 D 表所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：

表 D.

$2\theta$	$d$ 面距 (Å)	強度 (%)
6.64 ± 0.20	13.298 ± 0.400	48
10.95 ± 0.20	8.075 ± 0.147	52
11.13 ± 0.20	7.944 ± 0.142	26
12.55 ± 0.20	7.049 ± 0.112	40
14.48 ± 0.20	6.110 ± 0.084	46
14.61 ± 0.20	6.060 ± 0.083	63
15.28 ± 0.20	5.793 ± 0.075	21
16.35 ± 0.20	5.417 ± 0.066	22
17.09 ± 0.20	5.185 ± 0.060	27
17.99 ± 0.20	4.926 ± 0.054	52
19.74 ± 0.20	4.495 ± 0.045	41
20.07 ± 0.20	4.421 ± 0.044	61
20.97 ± 0.20	4.233 ± 0.040	73
21.36 ± 0.20	4.157 ± 0.038	18
21.63 ± 0.20	4.106 ± 0.038	51
22.02 ± 0.20	4.033 ± 0.036	95
22.40 ± 0.20	3.965 ± 0.035	36
22.77 ± 0.20	3.901 ± 0.034	23
23.80 ± 0.20	3.735 ± 0.031	100
24.50 ± 0.20	3.630 ± 0.029	87
24.78 ± 0.20	3.590 ± 0.029	50
25.76 ± 0.20	3.456 ± 0.026	20
27.42 ± 0.20	3.251 ± 0.023	38
29.01 ± 0.20	3.075 ± 0.021	14

其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，  
例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

6.12 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 6.11 之表 D 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

6.13 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之  $d$ -面距(Å)值：13.3、8.1、7.0、6.1、4.9、4.5、4.4、4.2、4.1、4.0、3.7、3.6、與 3.3。

- 6.14 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距 (Å) 值：  
13.3、8.1、7.0、6.1、4.9、4.5、4.4、4.2、4.1、4.0、3.7、3.6、與 3.3。
- 6.15 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距 (Å) 值：13.30、8.08、7.05、6.11、6.06、4.93、4.50、4.42、4.23、4.11、4.03、3.97、3.74、3.63、3.59、與 3.25。
- 6.16 晶型 6 以及其後等等之任一者，其中結晶展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距 (Å) 值：  
13.30、8.08、7.05、6.11、6.06、4.93、4.50、4.42、4.23、4.11、4.03、3.97、3.74、3.63、3.59、與 3.25。
- 6.17 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距 (Å) 值：13.298、8.075、7.049、6.110、6.060、4.926、4.495、4.421、4.233、4.106、4.033、3.965、3.735、3.630、3.590、與 3.251。
- 6.18 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如下 d-面距 (Å) 值：  
13.298、8.075、7.049、6.110、6.060、4.926、4.495、4.421、4.233、4.106、4.033、3.965、3.735、3.630、3.590、與 3.251。
- 6.19 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包

含至少三個，例如：至少五個選自彼等如晶型 6.5 之表 C 所示之 d-面距(Å)值。

6.20 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如晶型 6.5 之表 C 所示之 d-面距(Å)值。

6.21 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少十六個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：

13.3、8.1、7.9、7.0、6.1、5.8、5.4、5.2、4.9、4.5、4.4、4.2、4.1、4.0、3.9、3.7、3.6、3.5、3.3、與 3.1。

6.22 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：

13.3、8.1、7.9、7.0、6.1、5.8、5.4、5.2、4.9、4.5、4.4、4.2、4.1、4.0、3.9、3.7、3.6、3.5、3.3、與 3.1。

6.23 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十五個，例如：至少十六個，例如：至少二十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：13.30、8.08、7.94、7.05、6.11、6.06、5.79、5.42、5.19、4.93、4.50、4.42、4.23、4.16、4.11、4.03、3.97、3.90、3.74、3.63、3.59、3.46、3.25、與 3.08。

- 6.24 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：  
13.30、8.08、7.94、7.05、6.11、6.06、5.79、5.42、5.19、4.93、4.50、4.42、4.23、4.16、4.11、4.03、3.97、3.90、3.74、3.63、3.59、3.46、3.25、與 3.08。
- 6.25 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十六個，例如：至少二十個，選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：13.298、8.075、7.944、7.049、6.110、6.060、5.793、5.417、5.185、4.926、4.495、4.421、4.233、4.157、4.106、4.033、3.965、3.901、3.735、3.630、3.590、3.456、3.251、與 3.075。
- 6.26 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如下 d-面距(Å)值：  
13.298、8.075、7.944、7.049、6.110、6.060、5.793、5.417、5.185、4.926、4.495、4.421、4.233、4.157、4.106、4.033、3.965、3.901、3.735、3.630、3.590、3.456、3.251、與 3.075。
- 6.27 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十六個，例如：至少二十個，選自彼等如晶型 6.11 之表 D 所示所組成群組中之 d-面距(Å)值。

- 6.28 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形具有如晶型 6.11 之表 D 所示之 d-面距(Å)值。
- 6.29 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如第 21 圖所示 XRPD 之至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，例如：所有波峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 6.30 晶型 6 以及其後等等之任一者，其包含如第 21 圖所示 XRPD 之特徵峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 6.31 晶型 6 以及其後等等之任一者包含如第 21 圖所示 XRPD 之代表峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 6.32 晶型 6 以及其後等等之任一者展現如第 21 圖所示之 XRPD，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 6.33 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形包含如第 21、37、41、42、43、49、53、或 55 圖所

示，例如：如第 21 或 37 或 41 或 42 或 43 或 49 或 53 或 55 圖所示 XRPD 之至少三個，例如：至少五個，例如：至少十個，例如：至少十四個，例如：至少十五個，例如：至少二十個，例如：至少二十五個，例如：至少三十個，例如：至少三十五個，例如：至少四十個，例如：所有波峰，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

6.34 晶型 6 以及其後等等之任一者包含如第 21、37、41、42、43、49、53、或 55 圖所示，例如：如第 21 或 37 或 41 或 42 或 43 或 49 或 53 或 55 圖所示 XRPD 之特徵峰(群)，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

6.35 晶型 6 以及其後等等之任一者包含如第 21、37、41、42、43、49、53、或 55 圖所示，例如：如第 21 或 37 或 41 或 42 或 43 或 49 或 53 或 55 圖所示 XRPD 之代表峰(群)，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

6.36 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之實質上如第 21、37、41、42、43、49、53、或 55 圖，例如：實質上如第 21 或 37 或 41 或 42 或 43 或 49 或 53 或 55 圖之 XRPD，例如：實質上如本文晶體 B 型

之任何 XRPD 照片所示，其中 XRPD 係採用 Cu K  $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。

- 6.37 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之動態(水)蒸氣吸附(DVS)等溫線，其包含從 5% 上升至 95% 相對濕度時，水蒸氣吸附 0.6 重量%。
- 6.38 晶型 6 展現如第 28 圖所示之動態(水)蒸氣吸附(DVS)等溫線。
- 6.39 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖，其包含於 177°C 吸熱，例如：從 173°C 開始，於 177°C 吸熱。
- 6.40 晶型 6 以及其後等等之任一者展現如第 40 圖所示之差示掃描量熱法(DSC)溫度圖。
- 6.41 晶型 6 以及其後等等之任一者展現之熱重量分析(TGA)溫度圖，其包含在 23°C 至 150°C 之間重量損失 0.1 至 1 重量%，例如：0.7 重量%。
- 6.42 晶型 6 以及其後等等之任一者展現如第 40 圖所示之熱重量分析(TGA)溫度圖。
- 6.43 晶型 6 以及其後等等之任一者，其中結晶之製備包括由二氫磷酸 2- $\{[3,5$ -雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基 $\}$ -4-氯苯基酯與有機溶劑，例如：鹵化有機溶劑，例如：氟化有機溶劑(例如：六氟異丙醇(HFIPA)、2,2,2-三氟乙醇(TFE)、與/或氯仿)與/或甲苯混合，可視需要攪拌。

- 6.44 晶型 6.43 進一步包括冷卻該混合物。
- 6.45 晶型 6.43 或 6.44 進一步包括單離固體，例如：藉由過濾。
- 6.46 晶型 6.45 進一步包括真空下乾燥該固體。
- 6.47 晶型 6.43 至 6.46 之任一者進一步包括單離結晶。
- 6.48 晶型 6 以及其後等等之任一者，其中該結晶係依製程 1 以及其後等等之任何製程製造，參見下文。
- 6.49 晶型 6 以及其後等等之任一者，其中該結晶係依製程 5 以及其後等等之任何製程製造，參見下文。
- 6.50 晶型 6 以及其後等等之任一者，其中該結晶係依製造 B 型之任何實施例之說明製造。
- 6.51 晶型 6 以及其後等等之任一者，其中 XRPD 圖形之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值具有可接受之偏差為  $\pm 0.2^{\circ}$ 。

【0020】進一步提供一種製造二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)晶型之製程(製程 1)，例如：製造晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 3 以及其後等等、晶型 4 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1。進一步提供製程 1 如下：

- 1.1 製程 1，其包括將包含二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯、氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯單陰離子、與磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯二陰離子中一或多者之水溶液，例

如：使用 HCl 酸化，例如：至 pH 小於 2，例如：至 pH 1，例如：使用 HCl 酸化至 pH 1。

- 1.2 製程 1.1 進一步包括使用有機溶劑(例如：乙酸乙酯)萃取，產生水性部分與有機部分。
- 1.3 製程 1.2 進一步包括分離有機部分。
- 1.4 製程 1.3 進一步包括由有機部分，例如：經硫酸鈉脫水。
- 1.5 製程 1.4 進一步包括蒸發有機溶劑。
- 1.6 製程 1.5 進一步包括單離結晶。
- 1.7 製程 1.4 進一步包括減壓濃縮有機溶劑，產生油狀物。
- 1.8 製程 1.7 進一步包括由該油狀物溶於有機溶劑(例如：乙酸乙酯)，可視需要攪拌。
- 1.9 製程 1.8 進一步包括添加反溶劑，例如：有機反溶劑(例如：正庚烷)，可視需要攪拌。
- 1.10 製程 1.9 進一步包括單離固體，例如：藉由過濾。
- 1.11 製程 1.10 進一步包括使用反溶劑，例如：有機反溶劑(例如：正庚烷)洗滌固體。
- 1.12 製程 1.11 進一步包括真空下乾燥該固體。
- 1.13 製程 1.11 或 1.12 進一步包括單離結晶。
- 1.14 製程 1 以及其後等等之任一者，其進一步包括由二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯溶於室溫之有機溶劑(例如：乙酸乙酯)，可視需要攪拌。

- 1.15 製程 1.14 進一步包括添加反溶劑，例如：有機反溶劑(例如：正庚烷)，可視需要攪拌。
- 1.16 製程 1.15，其進一步包括單離固體，例如：藉由過濾。
- 1.17 製程 1.16 進一步包括使用反溶劑，例如：有機反溶劑(例如：正庚烷)洗滌固體。
- 1.18 製程 1.17 進一步包括真空下乾燥。
- 1.19 製程 1.17 或 1.18 進一步包括單離結晶。
- 1.20 製程 1 以及其後等等，其包括混合式 I 與有機溶劑，且可視需要使用反溶劑，例如：混合式 I 與下列一或多種：乙酸乙酯、庚烷、乙腈、甲苯、甲醇、與對二噶烷。該混合物可視需要攪拌及/或冷卻。
- 1.21 製程 1 以及其後等等之任一者，其進一步包括單離結晶。
- 1.22 一種結晶，其包含依製程 1 以及其後等等之任何製程製備之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯。
- 1.23 晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 3 以及其後等等、晶型 4 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：任何晶型 1 以及其後等等，其中該結晶係依製程 1 以及其後等等之任何製程製備。

**【0021】** 進一步提供依製程 1 以及其後等等之任何製

程製備之結晶。

【0022】進一步提供一種製造二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)之製程(製程 2)，其包含使二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯從有機溶劑(例如：乙酸乙酯、庚烷、乙腈、甲醇、甲苯之一或多者，例如：乙酸乙酯/庚烷)中結晶，得到溶劑合物，及攪拌與/或使用水洗滌溶劑合物，得到沒有有機溶劑之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯。進一步提供製程 2 如下：

- 2.1 製程 2，其中該有機溶劑為下列一或多種：乙酸乙酯、庚烷、乙腈、甲醇、與甲苯，例如：乙酸乙酯，例如：乙酸乙酯/庚烷。
- 2.2 製程 2 或 2.1，其包括由溶劑合物與水攪拌，例如：溶劑合物與水於室溫攪拌，例如：溶劑合物與水於室溫攪拌 2 小時。
- 2.3 製程 2.2 進一步包括收集固體，例如：藉由過濾。
- 2.4 製程 2.3 進一步包括使用水洗滌固體。
- 2.5 製程 2.4 進一步包括乾燥固體，例如：真空下乾燥固體，例如：真空下乾燥固體 1 小時。
- 2.6 製程 2 以及其後等等之任一者，其進一步包括單離固體，其可視需要呈晶體型。
- 2.7 製程 2 以及其後等等之任一者，其中最終產物為包含二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之結晶，例如：二氫磷酸 2-{{[3,5-

雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之水合物，例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型。

【0023】進一步提供一種由製程 2 以及其後等等任何製程製造之結晶。

【0024】進一步提供一種製造二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)之水合物(例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型)之製程(製程 3)，其包括由二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：A 型)與水混合，可視需要攪拌。進一步提供製程 3 如下：

- 3.1 製程 3 進一步包括由二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型)與水及反溶劑(例如：甲苯)混合，可視需要攪拌。
- 3.2 製程 3 或 3.1 進一步包括藉由過濾而收集固體。
- 3.3 製程 3.2 進一步包括真空乾燥固體。
- 3.4 製程 3 以及其後等等之任一者，其進一步包括單離結晶。

【0025】進一步提供由製程 3 以及其後等等任何製程製造之結晶。

【0026】進一步提供一種製造二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)之水合物(例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型)之製程(製程 4)，其包括由二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯

基酯水混合，可視需要攪拌。進一步提供製程 4 如下：

- 4.1 製程 4，其包括由二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}}-4-氯苯基酯與及有機溶劑(例如：反溶劑)混合，可視需要攪拌。
- 4.2 製程 4 或 4.1，其包括由二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}}-4-氯苯基酯於包含水之溶劑混合物混合，其中該溶劑混合物具有高水活性 ( $a_w$ )，例如：其中  $a_w$  為 0.9 或更高。
- 4.3 任何製程 4 以及其後等等，其進一步包括藉由過濾而收集固體。
- 4.4 任何製程 4 以及其後等等，其進一步包括真空乾燥固體。
- 4.5 任何製程 4 以及其後等等，其進一步包括單離結晶。

**【0027】** 進一步提供一種由製程 4 以及其後等等任何製程製造之結晶。

進一步提供一種製造二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}}-4-氯苯基酯(式 I)之非溶劑合物非水合物晶型(例如：晶型 6 以及其後等等之任何晶型)之製程(製程 5)，其包括由二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}}-4-氯苯基酯與有機溶劑(例如：鹵化有機溶劑，例如：氟化有機溶劑(例如：六氟異丙醇(HFIPA)、2,2,2-三氟乙醇(TFE)、與/或氯仿)與/或甲苯)混合，可視需要攪拌。進一步提供製程 5 如下：

- 5.1 製程 5，其中該有機溶劑為鹵化有機溶劑，例如：氟化有機溶劑(例如：六氟異丙醇(HFIPA)、2,2,2-三氟乙醇(TFE)、與/或氯仿)。
- 5.2 製程 5 或 5.1，其中該有機溶劑為甲苯。
- 5.3 任何製程 5 以及其後等等，其進一步包括冷卻該混合物。
- 5.4 任何製程 5 以及其後等等，其進一步包括單離固體，例如：藉由過濾。
- 5.5 製程 5.4 進一步包括於真空下乾燥該固體。
- 5.6 任何製程 5 以及其後等等，其進一步包括單離結晶。

【0028】進一步提供一種醫藥組成物(組成物 1)，例如：如國際公告案案號 WO 2015/069956 說明之醫藥組成物，其完整內容已以引用方式併入本文中，其包含二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)之晶型，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 6 以及其後等等之任何晶型。

【0029】進一步提供一種醫藥組成物(組成物 1)，其包含含有二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I 晶體)之結晶，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以

及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型。進一步提供組成物 1 如下：

- 1.1 組成物 1，其中該組成物包含 25 至 500 mg，例如：25 至 300 或 350 mg，例如：25 至 200 mg，例如：15、20、30、35、50、或 100 至 150、200、300、350、400、450、500、550、或 600 mg，例如：35 mg，例如：350 mg 之式 I 晶體。
- 1.2 組成物 1 或 1.1，其中該組成物中之式 I 晶體含量足以產生劑量為 0.01 或 0.1 或 0.5 mg/kg 至 1 或 5 或 10 或 15 mg/kg 之 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺，例如：劑量為 0.05 至 1 或 5 mg/kg，例如：劑量為 0.05 至 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、5、10 或 20 mg/kg，例如：劑量為 0.5 至 1、2、3、4、5 或 10 或 20 mg/kg，例如：劑量為 1 至 2、3、4、5、10、20 或 50 mg/kg。
- 1.3 組成物 1 以及其後等等之任一者，其中組成物包含鹼，例如：當組成物含於溶劑(例如：水溶液)中時，該鹼使組成物之 pH 在 7、7.5、或 8 與 10.5 之間，例如：在 7、7.5、或 8 與 9.5 之間，例如：在 7 或 7.5 與 8 之間，例如：在 7.5 與 8.5 之間，例如：7.5，例如：8.5，例如：在 8 與 8.5 之間，例如：8.2，例如：一種鹼，其中該鹼之共軛酸之 pKa 在 6、7、8、9、或 10 與 11 之間，例如：在 6、7、8、或 9

與 10 之間，例如：在 7 與 9 之間，例如：在 8 與 9 之間，例如：其中該鹼為：

- (a) C<sub>1-8</sub>-烷基單-、二-、或三-羧酸鹽，例如：檸檬酸鹽，例如：檸檬酸金屬鹽(例如：檸檬酸鹼金屬與/或鹼土金屬鹽，例如：檸檬酸鹼金屬鹽，例如：檸檬酸鈉與/或檸檬酸鉀)，例如：酒石酸鹽(例如：酒石酸金屬鹽、酒石酸鹼金屬鹽，例如：酒石酸鈉)，例如：琥珀酸鹽(例如：琥珀酸金屬鹽，例如：琥珀酸鹼金屬鹽，例如：琥珀酸二鈉)、與/或例如：乳酸鹽(例如：乳酸金屬鹽，例如：乳酸鹼金屬鹽，例如：乳酸鈉)，
- (b) 磷酸鹽，例如：磷酸金屬鹽(例如：磷酸鹼金屬與/或鹼土金屬鹽，例如：磷酸鹼金屬鹽，例如：磷酸鈉(例如：NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>與/或 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)與/或磷酸鉀(例如：KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>與/或 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>))，
- (c) 胺與/或其鹽(例如：嗎啉、哌啶、苄乙苄胺(benethamine)、苄乙二胺(benzathine)、三甲基甘胺酸、氯普魯卡因、哈胺(hydrabamine)、胺基酸(例如：精胺酸與/或離胺酸)、單-與/或多元-羥基烷基胺、與/或其鹽，例如：(HO)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>NH<sub>2</sub>、[(HO)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>]<sub>2</sub>NH、[(HO)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>]<sub>3</sub>N、與/或其鹽，其中各 R<sup>8</sup> 分別獨立為 C<sub>1-8</sub> 烷基(例如：C<sub>1-6</sub>-烷基，例如：C<sub>1-4</sub>-烷基，例如：-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，例如：-CH<sub>3</sub>)，及 n 為 0 或 C<sub>1-8</sub>-伸烷基(例如：C<sub>1-6</sub>-伸烷基，例

如：C<sub>1-4</sub>-伸烷基，例如：-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-，例  
 如：-C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-，例如：一個 R<sup>8</sup> 為 -CH<sub>3</sub>，及  
 另一個 R<sup>8</sup> 為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-，各 n 分別獨立為 1 至  
 8 (例如：1、2、3、4、5、或 6)，例如：參(羥  
 甲基)胺基甲烷(亦稱為 tris 鹼)與/或其鹽(例  
 如：參(羥甲基)胺基甲烷乙酸鹽(亦稱為 tris 乙  
 酸鹽)、甲基葡胺(meglumine)、二甲基乙醇胺、  
 二丁基胺、二乙基乙醇胺、與/或二乙醇胺)，  
 例如：上述任一者，其中該胺與/或其鹽之共軛  
 酸之 pKa 在 6、7、8、9、或 10 與 11 之間，例  
 如：在 6、7、8、或 9 與 10 之間，例如：在 7  
 與 9 之間，例如：在 8 與 9 之間，

- (d) 乙酸鹽，例如：乙酸金屬鹽(例如：乙酸鹼金  
 屬與/或乙酸鹼土金屬，例如：乙酸鹼金屬鹽，  
 例如：乙酸鈉與/或乙酸鉀)，
- (e) 氫氧化物與/或醇鹽，例如：金屬氫氧化物與/  
 或金屬醇鹽(例如：四級銨氫氧化物，例如：氫  
 氧化銨與/或膽鹼氫氧化物、氫氧化鋰、氫氧化  
 鋁，例如：鹼金屬與/或鹼土金屬氫氧化物鹽，  
 例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧  
 化鎂、與/或乙醇鎂，例如：氫氧化鈉)，
- (f) 碳酸鹽與/或碳酸氫鹽，例如：碳酸金屬鹽與/  
 或碳酸氫金屬鹽(例如：碳酸鹼金屬與/或鹼土  
 金屬鹽，例如：碳酸氫鹼金屬與/或鹼土金屬

鹽，例如：碳酸氫鈉)，或

(g) 硼酸鹽，例如：硼酸金屬鹽(例如：硼酸鹼金屬鹽，例如：硼酸鈉)，

或其任何組合，

例如：下列一或多者：檸檬酸鈉、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、參(羥甲基)胺基甲烷、與參(羥甲基)胺基甲烷鹽(例如：tris 乙酸鹽)，例如：下列一或多者：檸檬酸鈉、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、與參(羥甲基)胺基甲烷，例如：下列一或多者：檸檬酸鈉與  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ，例如： $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ，例如：參(羥甲基)胺基甲烷。

1.4 組成物 1.3，其中該組成物包含 1 或 5 mg 至 200 或 500 mg 之鹼，例如：從 1 或 5 或 10 mg 至 15、20、25、30、40、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、1000、或 1500 mg，例如：從 15、20、30、50、或 100 至 200、250、400、450、500、600、700、800、1000、或 1500 mg。

1.5 組成物 1.3 或 1.4，其中該鹼為胺與/或其鹽(例如：嗎啉、胺基酸(例如：精胺酸)、單-與/或多元羥基烷基胺、與/或其鹽，例如： $\text{H}_2\text{NR}^{20}$ 、 $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ 、與/或其鹽，其中各  $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$ 、與  $\text{R}^{22}$  分別獨立為  $\text{C}_{1-8}$ -烷基(例如： $\text{C}_{1-6}$ -烷基，例如： $\text{C}_{1-4}$ -烷基，例如： $\text{C}_2$ -烷基，例如： $-\text{CH}_3$ )，可視需要經一或多個  $-\text{OH}$  取代(例如：可視需要經 1 至 8 個  $-\text{OH}$  取代，例如：1、2、3、4、5、或 6 個取代)，

例如：參(羥甲基)胺基甲烷(亦稱為 tris 鹼)與/或其鹽(例如：參(羥甲基)胺基甲烷乙酸鹽(亦稱為 tris 乙酸鹽)、甲基葡胺、與/或二乙醇胺)，例如：前述任一者，其中該胺與/或其鹽之共軛酸之 pKa 在 6、7、8、9、或 10 與 11 之間，例如：在 6、7、8、或 9 與 10 之間，例如：在 7 與 9 之間，例如：在 8 與 9 之間。

- 1.6 組成物 1.3 至 1.5 之任一者，其中該鹼為 tris 鹼。
- 1.7 組成物 1.3 至 1.6 之任一者，其中該鹼(例如：胺與/或其鹽)之共軛酸之 pKa 在 6、7、8、9、或 10 與 11，例如：在 6、7、8、或 9 與 10 之間，例如：在 7 與 9 之間，例如：在 8 與 9 之間。
- 1.8 組成物 1.3 至 1.7 之任一者，其中二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯對鹼之莫耳比例為至少 1:1，例如：其中二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯對鹼之莫耳比例為至少 2:1。
- 1.9 組成物 1.3 至 1.7 之任一者，其中二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯對鹼之莫耳比例為至少 1:2，例如：至少 1:2、1:3、1:4、或 1:5 至 1:6、1:7、1:8、1:10、1:15、1:20、或 1:30，例如：至少 1:2.5 至 1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、或 1:30，例如：至少 1:2.5，例如：至少 1:5，例

如：至少 1：10。

- 1.10 任何組成物 1 以及其後等等，其中該組成物包含增積劑，例如：下列一或多者：甘露糖醇、乳糖、蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、葡萄糖、棉子糖、精胺酸、甘胺酸、組胺酸、葡聚醣(例如：葡聚醣 40)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、與聚丙二醇，例如：下列一或多者：甘露糖醇、葡萄糖、蔗糖、乳糖、海藻糖、與葡聚醣(例如：葡聚醣 40)，例如：葡聚醣(例如：葡聚醣 40)。
- 1.11 任何組成物 1 以及其後等等，其中該組成物包含 5 或 10 或 50 mg 至 2 或 5 g 之增積劑，例如：從 50 或 100 mg 至 200、300、500、或 800 mg、或 1、1.5、2、3、4、或 5 g 之增積劑。
- 1.12 任何組成物 1 以及其後等等，其中該組成物為固體，例如：醫藥上可接受之賦形劑(例如：一或多種鹼)為固體。
- 1.13 任何組成物 1 以及其後等等，其適合與水溶液混合成醫藥上可接受之液體(例如：溶液或懸浮液，例如：溶液)。
- 1.14 任何組成物 1 以及其後等等，其中組成物係用於注射，例如：經皮下、經肌內、經靜脈內、或經鞘內，例如：經肌內或經靜脈內，例如：經皮下、經肌內、經靜脈內、或經鞘內之快速推注。
- 1.15 組成物 1.14，其中該組成物係用於經靜脈內注射，

例如：IV 快速推注及/或 IV 輸注，例如：IV 快速推注後經 IV 輸注。

- 1.16 組成物 1.14，其中該組成物係用於經肌內注射，例如：IM 快速推注及/或 IM 輸注，例如：IM 快速推注後經 IM 輸注。
- 1.17 組成物 1.3 至 1.16 之任一者，其中該式 I 晶體係與該鹼共同磨製。
- 1.18 組成物 1，其中該組成物包含 20 與 500 mg 之間之式 I 晶體，例如：25 與 450 mg 之間，例如：30 與 400 mg 之間，例如：35 與 350 mg 之間，及鹼，例如：下列一或多者：參(羥甲基)胺基甲烷、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、甲基葡胺、與檸檬酸鈉，例如：15 與 1000 mg 之間之鹼，例如：20 與 600 mg 之間，例如：50 與 200 mg 之間，例如：50 與 150 mg 之間，例如：10 與 1500 mg 之間之鹼，例如：15 與 1000 mg 之間，例如：20 與 600 mg 之間，例如：50 與 200 mg 之間，例如：50 與 150 mg 之間。
- 1.19 組成物 1.18，其中該組成物包含 20 與 500 mg 之間之式 I 晶體，例如：25 與 450 mg 之間，例如：30 與 400 mg 之間，例如：35 與 350 mg 之間，及參(羥甲基)胺基甲烷，例如：10 與 600 mg 之間之參(羥甲基)胺基甲烷，例如：20 與 500 之間，例如：40 與 500 mg 之間。
- 1.20 任何組成物 1 以及其後等等，其中組成物可於室溫

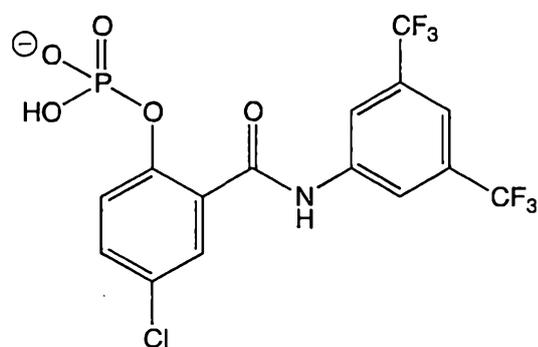
維持安定至少一週，例如：至少 1、2、4、6、8、或 12 個月，例如：該組成物含有 < 20% N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺、< 15% N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺、< 10% N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺、< 5% N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺、< 2% N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺、1% N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺、或 < 1% N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺。

- 1.21 任何組成物 1 以及其後等等，其中組成物包含低於 10%、15%、或 20% 之 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺，例如：低於 5、4、3、或 2% 之 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺，維持至少一週，例如：至少 1、2、4、6、8、或 12 個月。
- 1.22 組成物 1 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 1 以及其後等等之任何晶型。
- 1.23 組成物 1 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 2 以及其後等等之任何晶型。
- 1.24 組成物 1 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 5 以及其後等等之任何晶型。
- 1.25 組成物 1 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 6 以及其後等等之任何晶型。

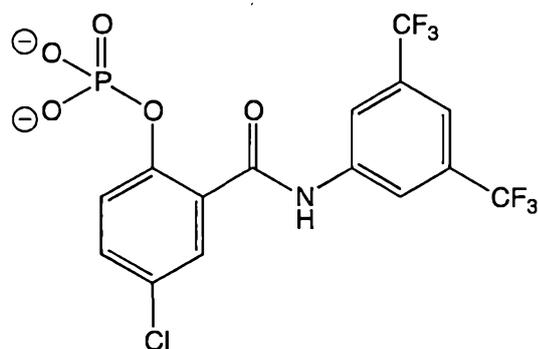
- 1.26 組成物 1 以及其後等等之任一者，其中該組成物係用於本文說明之任何方法，例如：用於方法 1 以及其後等等及方法 2 以及其後等等之任何方法，參見下文。
- 1.27 組成物 1 以及其後等等之任一者展現之 XRPD 圖形實質上如第 47 圖之上圖所示(或如第 56 圖所示)，其中 XRPD 係採用 Cu K $\alpha$  射線測得，例如：其中 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
- 1.28 組成物 1 以及其後等等之任一者，其中該組成物之 XRPD 圖形包含如晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、或晶型 6 以及其後等等任何晶型所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ )值與/或 d-面距(Å)值(例如：特徵峰、代表峰、與/或主峰)。

**【0030】** 進一步提供一種製備包含二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)之單-或二-陰離子之醫藥組成物之製程(製程 4)，其包括由式 I 晶體，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、或晶型 6 以及其後等等之任何晶型，與醫藥上可接受之液體，例如：水溶液，例如：無菌溶液混合。進一步提供製程 4 如下：

- 4.1 製程 4.1，其中式 I 之單陰離子為



4.2 製程 4，其中式 I 之二陰離子為



4.3 任何製程 4 以及其後等等包括由組成物 1 以及其後等等之任一者，與液體，例如：水溶液混合。

4.4 任何製程 4 以及其後等等，其中該單或二-陰離子之濃度為 0.01 或 0.02 或 0.05 或 0.1 或 0.5 或 1 或 2 至 250 mM，例如：從 0.01 或 0.1 或 0.5 至 1、2、5、10、15、20、25、40、50、60、75、100、125、150、175、200、250 mM、或 1000 mM，例如：從 1 至 2、5、10、15、20、25、40、50 或 60 mM，例如：從 5、10、15、20、25、或 50 至 100、200、250、300、400、500、或 1000 mM，例如：2、20、或 200 mM，例如：5、10、50、500、500、或 1000 mM。

4.5 製程 4 以及其後等等之任一者，其中該液體(例如：水溶液)包含鹼。

- 4.6 製程 4.5，其中該鹼與其用量說明於組成物 1.3 至 1.9、1.12、1.18、與 1.19 之任一者，參見上文。
- 4.7 製程 4 以及其後等等之任一者，其中該液體包含用於注射之無菌水，其可視需要如製程 4.5 或 4.6 包含鹼。
- 4.8 製程 4 以及其後等等之任一者，其中該液體為無菌溶液，其包含右旋糖(例如：右旋糖注射液 5%)，其可視需要如製程 4.5 或 4.6 包含鹼。
- 4.9 製程 4 以及其後等等之任一者，其中該液體為無菌溶液，其包含氯化鈉(例如：0.9%氯化鈉注射液)，其可視需要如製程 4.5 或 4.6 包含鹼。
- 4.10 製程 4 以及其後等等之任一者，其中該液體為無菌溶液，其包含苯甲醇(例如：含苯甲醇之制菌水注射液或含苯甲醇之制菌氯化鈉注射液)，其可視需要如製程 4.5 或 4.6 包含鹼。
- 4.11 製程 4 以及其後等等之任一者，其中該液體包含含有乳酸鹽之林格氏溶液(Ringer' s)，其可視需要如製程 4.5 或 4.6 包含鹼。
- 4.12 製程 4 以及其後等等之任一者，其中由式 I 晶體與 0.5 至 500 mL 之液體(例如：水溶液，例如：如任何製程 4.5-4.11 所示之任何液體)混合，例如：從 1 或 2 mL 至 500 mL，例如：從 1 或 2 mL 至 5、10、25、30、35、50、75、100、150、200、300 或 500 mL，例如：從 1 或 2 mL 至 5、10、25、50、75、100、

或 200 mL，例如：從 3.5 或 5 至 10、25、50、或 100 mL，例如：3.5 或 35 mL。

- 4.13 製程 4 以及其後等等之任一者，其中醫藥組成物之 pH 在 7、7.5、或 8 與 10.5 之間，例如：在 7、7.5、或 8 與 9.5 之間，例如：在 7 或 7.5 與 8 之間，例如：在 7.5 與 8.5 之間，例如：7.5，例如：8.5，例如：在 8 與 8.5 之間，例如：8.2。
- 4.14 製程 4 以及其後等等之任一者，其中醫藥組成物係用於注射，例如：經皮下、經肌內、經靜脈內、或經鞘內，例如：經肌內或經靜脈內，例如：經皮下、經肌內、經靜脈內、或經鞘內快速推注。
- 4.15 製程 4 以及其後等等之任一者，其中醫藥組成物係用於經靜脈內注射，例如：IV 快速推注及/或 IV 輸注，例如：IV 快速推注後 IV 輸注。
- 4.16 製程 4 以及其後等等之任一者，其中醫藥組成物係用於經肌內注射，例如：IM 快速推注及/或 IM 輸注，例如：IM 快速推注後 IM 輸注。
- 4.17 製程 4.14 至 4.16 之任一者進一步包括過濾該醫藥組成物，以便在注射之前先移除粒子與微生物。
- 4.18 製程 4 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 1 以及其後等等任何晶型。
- 4.19 製程 4 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 2 以及其後等等任何晶型。
- 4.20 製程 4 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶

型 5 以及其後等等之任何晶型。

4.21 製程 4 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 6 以及其後等等任何晶型。

4.22 製程 4 以及其後等等之任一者，其中醫藥組成物之製備係例如：在即將或不久之後即要投與有此需要之患者之前，由式 I 晶體與醫藥上可接受之液體混合。

4.23 製程 4 以及其後等等之任一者，其中醫藥組成物係在投與有此需要之患者之前 24 小時或更短時間內製備，例如：12 小時或更短時間，例如：10 小時或更短時間，例如：8 小時或更短時間，例如：2 小時或更短時間，例如：1 小時或更短時間，例如：30 分鐘或更短時間，例如：20 分鐘或更短時間，例如：15 分鐘或更短時間，例如：10 分鐘或更短時間，例如：5 分鐘或更短時間，例如：3 分鐘或更短時間，例如：2 分鐘或更短時間，例如：1 分鐘或更短時間。

4.24 製程 4 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體與鹼先混合(例如：呈固態，例如：共同磨製)後，再與液體混合。

4.25 製程 4 或 4.1 至 4.23 之任一者，其中式 I 晶體係與液體混合，其中該液體包含鹼。

【0031】本文所揭露醫藥組成物，例如：組成物 1 以及其後等等之任何組成物，當溶於醫藥上可接受之液體

時，可以在組成物中添加金屬氫氧化物鹽(例如：NaOH 與 / 或 KOH，例如：NaOH)來調整 pH，以達到所需之 pH。

【0032】進一步提供套組(套組 1)，其包含含有二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I 晶體)之結晶，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等晶型。進一步提供套組 1 如下：

- 1.1 套組 1，其中該套組包含 25 至 500 mg，例如：從 25 至 300 或 350 mg，例如：從 25 至 200 mg，例如：從 15、20、30、35、50、或 100 至 150、200、300、350、400、450、500、550、或 600 mg，例如：從 35 mg，例如：350 mg 之式 I 晶體。
- 1.2 套組 1 或 1.1，其中該組成物中之式 I 晶體含量足以產生劑量為 0.01 或 0.1 或 0.5 mg/kg 至 1 或 5 或 10 或 15 mg/kg 之 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺，例如：劑量為 0.05 至 1 或 5 mg/kg，例如：劑量為 0.05 至 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、5、10 或 20 mg/kg，例如：劑量為 0.5 至 1、2、3、4、5 或 10 或 20 mg/kg，例如：劑量為 1 至 2、3、4、5、10、20 或 50 mg/kg。
- 1.3 套組 1 或 1.1，其中該套組進一步包含鹼，例如：其中該鹼與其用量說明於組成物 1.3 至 1.9、1.12、1.18、與 1.19 之任一者，參見上文。

- 1.4 套組 1.3，其中該套組包含 1 或 5 mg 至 200 或 500 mg 之鹼，例如：從 1 或 5 或 10 mg 至 15、20、25、30、40、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、1000、或 1500 mg，例如：從 15、20、30、50、或 100 至 200、250、400、450、500、600、700、800、1000、或 1500 mg。
- 1.5 套組 1.3 或 1.4，其中該鹼之濃度為 0.01 或 0.1 或 0.5 或 1 或 2 至 250 mM，例如：從 0.01 或 0.1 或 0.5 至 1、2、5、10、15、20、25、40、50、60、75、100、125、150、175、200、250、或 1000 mM，例如：從 1 至 2、5、10、15、20、25、40、50 或 60 mM，例如：從 5 至 50 mM，例如：從 5、10、15、20、25、或 50 至 100、200、250、300、400、500、或 1000 mM，例如：2、20、或 200 mM，例如：5、10、50、500、500、或 1000 mM，例如：從 5、10、15、20、25、或 50 至 100、200、250、300、400、500、或 1000 mM。
- 1.6 套組 1.3 至 1.5 之任一者，其中該鹼為胺與/或其鹽(例如：嗎啉、胺基酸(例如：精胺酸)、單-與/或多元-羥基烷基胺、與/或其鹽，例如： $H_2NR^{20}$ 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ 、與/或其鹽，其中各  $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、與  $R^{22}$  獨立為  $C_{1-8}$ -烷基(例如： $C_{1-6}$ -烷基，例如： $C_{1-4}$ -烷基，例如： $C_2$ -烷基，例如： $-CH_3$ )，其可視需要經一或多個  $-OH$  取代(例如：可視需要經 1 至 8

個 - OH 取代，例如：1、2、3、4、5、或 6 個)，  
 例如：參(羥甲基)胺基甲烷(亦稱為 tris 鹼)與/或其  
 鹽(例如：參(羥甲基)胺基甲烷乙酸鹽(亦稱為 tris  
 乙酸鹽)、甲基葡胺、與/或二乙醇胺)，例如：任  
 何上述鹼，其中胺與/或其鹽之共軛酸之 pKa 在  
 6、7、8、9、或 10 與 11 之間，例如：在 6、7、  
 8、或 9 與 10 之間，例如：在 7 與 9 之間，例如：  
 在 8 與 9.5 之間。

- 1.7 套組 1.3 至 1.6 之任一者，其中該鹼為 tris 鹼。
- 1.8 套組 1.3 至 1.7 之任一者，其中該鹼(例如：胺與/  
 或其鹽)之共軛酸之 pKa 在 6、7、8、9、或 10 與  
 11 之間，例如：在 6、7、8、或 9 與 10 之間，例  
 如：在 7 與 9 之間，例如：在 8 與 9 之間。
- 1.9 套組 1.3 至 1.8 之任一者，其中該套組包含二氫磷  
 酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基  
 酯對該鹼之莫耳比為至少 1：1，例如：其中二氫磷  
 酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯  
 基酯對該鹼之莫耳比為至少 2：1。
- 1.10 套組 1.3 至 1.8 之任一者，其中該套組包含二氫磷  
 酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基  
 酯對一或多種鹼之莫耳比為至少 1：2，例如：至  
 少 1：2、1：3、1：4、或 1：5 至 1：6、1：7、1：  
 8 至 1：10、1：15、1：20、或 1：30，例如：至少  
 1：2.5 至 1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、

1 : 15、1 : 20、或 1 : 30，例如：至少 1 : 2.5，例如：至少 1 : 5，例如：至少 1 : 10。

- 1.11 套組 1 以及其後等等之任一者，其中套組進一步包含醫藥上可接受之賦形劑，例如：增積劑，例如：下列一或多者：甘露糖醇、乳糖、蔗糖、海藻糖、山梨糖醇、葡萄糖、棉子糖、精胺酸、甘胺酸、組胺酸、葡聚醣(例如：葡聚醣 40)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、與聚丙二醇，例如：下列一或多者：甘露糖醇、葡萄糖、蔗糖、乳糖、海藻糖、與葡聚醣(例如：葡聚醣 40)。
- 1.12 套組 1.11，其中該套組包含 5 或 10 或 50 mg 至 2 或 5 g 之增積劑，例如：從 50 或 100 mg 至 200、300、500、或 800 mg、或 1、1.5、2、3、4、或 5 g 之增積劑。
- 1.13 套組 1，其中該套組包含在 20 與 500 mg 之間之式 I 晶體，例如：在 25 與 450 mg 之間，例如：在 30 與 400 mg 之間，例如：在 35 與 350 mg 之間，及鹼，例如：下列一或多者：參(羥甲基)胺基甲烷、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、甲基葡胺、與檸檬酸鈉，例如：在 15 與 1000 mg 之間之鹼，例如：在 20 與 600 mg 之間，例如：在 50 與 200 mg 之間，例如：在 50 與 150 mg 之間，例如：在 10 與 1500 mg 之間之鹼，例如：在 15 與 1000 mg 之間，例如：在 20 與 600 mg 之間，例如：在 50 與 200 mg 之間，例如：在 50 與

150 mg 之間。

- 1.14 套組 1.13，其中該套組包含在 20 與 500 mg 之間之式 I 晶體，例如：在 25 與 450 mg 之間，例如：在 30 與 400 mg 之間，例如：在 35 與 350 mg 之間，及參(羥甲基)胺基甲烷，例如：在 10 與 600 mg 之間之參(羥甲基)胺基甲烷，例如：在 20 與 500 之間，例如：在 40 與 500 mg 之間。
- 1.15 套組 1 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體適合與水溶液混合成醫藥上可接受之液體(例如：溶液或懸浮液，例如：溶液)。
- 1.16 套組 1 以及其後等等之任一者，其中該套組包含醫藥上可接受之液體，例如：無菌溶液，例如：水溶液，可視需要包含鹼，例如：該鹼與其用量說明於組成物 1.3 至 1.9、1.12、1.18、與 1.19 之任一者，參見上文。例如：該鹼與其用量說明於套組 1.3 至 1.10、1.13、或 1.14 之任一者。
- 1.17 套組 1.16，其中該液體包含注射用無菌水。
- 1.18 套組 1.16 或 1.17，其中該液體為無菌溶液，其包含右旋糖(例如：右旋糖注射液 5%)。
- 1.19 套組 1.16 至 1.18 之任一者，其中該液體為無菌溶液，其包含氯化鈉(例如：0.9%氯化鈉注射液)。
- 1.20 套組 1.16 至 1.19 之任一者，其中該液體為無菌溶液，其包含苯甲醇(例如：含苯甲醇之制菌水注射液或含苯甲醇之制菌氯化鈉注射液)。

- 1.21 套組 1.16 至 1.20 之任一者，其中該液體包含含乳酸鹽之林格氏溶液。
- 1.22 套組 1.16 至 1.21 之任一者，其中該套組包含 0.5 至 500 mL 之液體，例如：水溶液，例如：從 1 或 2 mL 至 500 mL，例如：從 1 或 2 mL 至 5、10、25、30、35、50、75、100、150、200、300 或 500 mL，例如：從 1 或 2 mL 至 5、10、25、50、75、100、或 200 mL，例如：從 3.5 或 5 至 10、25、50、或 100 mL，例如：3.5 或 35 mL。
- 1.23 套組 1 以及其後等等之任一者，其中套組包含含有式 I 晶體之醫藥組成物，例如：任何組成物 1 以及其後等等。
- 1.24 套組 1 以及其後等等之任一者，其中套組之成份係存在於同一個容器或存在於一或多個不同容器內。
- 1.25 套組 1.24，其中 式 I 晶體與該鹼係在同一個容器(容器 1)，而該液體係在不同容器(容器 2)。
- 1.26 套組 1.24，其中該液體與該鹼係在同一個容器(容器 1)，而式 I 晶體係在不同容器(容器 2)。
- 1.27 套組 1.24，其中式 I 晶體係在一個容器(容器 1)中，而該鹼係在不同容器(容器 2)，且該液體係在另一個不同容器(容器 3)。
- 1.28 套組 1.25 至 1.27 之任一者，其中該醫藥上可接受之賦形劑係在容器 1。

- 1.29 套組 1.25 至 1.27 之任一者，其中該醫藥上可接受之賦形劑係在容器 2。
- 1.30 套組 1.27，其中該醫藥上可接受之賦形劑係在容器 3。
- 1.31 套組 1.24，其中各式 I 晶體、鹼、液體、與醫藥上可接受之賦形劑係在分開容器中。
- 1.32 套組 1 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 1 以及其後等等任何晶型。
- 1.33 套組 1 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 2 以及其後等等任何晶型。
- 1.34 套組 1 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 5 以及其後等等任何晶型。
- 1.35 套組 1 以及其後等等之任一者，其中式 I 晶體為晶型 6 以及其後等等任何晶型。
- 1.36 套組 1 以及其後等等之任一者，其中該套組包含說明書，例如：針對使用二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯於治療或控制受到水孔蛋白介導之疾病或病症之說明書(例如：供治療本文所說明任何疾病或病症，例如：用於方法 1 以及其後等等與方法 2 以及其後等等之任何方法，參見下文)，例如：針對投與二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯給有此需要之患者之說明書，例如：針對混合式 I 晶體與鹼與/或液體之說明書，例如：針對使用套組 1.23

之醫藥組成物來治療或控制受到水孔蛋白介導之疾病或病症之說明書(例如：供治療任何本文所說明任何疾病或病症，例如：用於方法 1 以及其後等等與方法 2 以及其後等等之任何方法，參見下文)，例如：針對投與套組 1.23 之醫藥組成物給有此需要之患者之說明書，例如：製備套組 1.23 之醫藥組成物之說明書。

1.37 套組 1 以及其後等等之任一者，其中套組係用於本文所說明任何方法，例如：用於方法 1 以及其後等等與方法 2 以及其後等等之任何方法，參見下文。

**【0033】** 進一步提供一種為有需要之患者治療或控制受到水孔蛋白介導之疾病或病症之方法(方法 1)，例如：水失衡之疾病與病症，及其他疾病，其包括投與患者有效量之結晶(或包含有效量結晶之醫藥組成物)，該結晶包含二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等任何晶型。進一步提供方法 1 如下：

1.1 方法 1，其中該疾病或病症係選自：水腫、癲癇、視神經脊髓炎、偏頭痛、低血鈉症、視網膜缺血或與眼內壓異常與/或組織水合相關之其他眼疾、過量流體滯留、心肌缺血、心肌梗塞、心肌缺氧、充血性心臟衰竭、與敗血症。

- 1.2 方法 1 或 1.1，其中該疾病或病症為水腫，例如：腦或脊柱水腫。
- 1.3 方法 1.2，其中該疾病或病症為腦水腫，例如：因缺血性中風造成之腦水腫，例如：細胞毒性腦水腫，例如：因缺血性中風造成之細胞毒性腦水腫。
- 1.4 方法 1.3，其中該疾病或病症為腦水腫，例如：因創傷(例如：頭部創傷)造成之細胞毒性腦水腫、中風(例如：缺血性中風)、創傷性腦損傷、膠質瘤、腦膜炎、急性高山症、癲癇發作、感染、代謝疾患、缺氧(包括全身性缺氧及因心跳停止或其他輸送至腦部之血液中斷所致之缺氧)、水中毒、肝衰竭、肝腦病變、或糖尿病酮症酸中毒，例如：因頭部創傷造成，例如：因中風(例如：缺血性中風)造成，例如：因創傷性腦損傷造成，例如：因心跳停止或其他輸送至腦部之血液中斷造成之缺氧。
- 1.5 方法 1.3，其中該疾病或病症為腦水腫，例如：細胞毒性腦水腫、因曝露到微重力、曝露到射線、侵入性中樞神經系統過程(例如：神經手術、血管內血塊移除、脊椎抽液、動脈瘤修補、或深腦刺激)、膿瘍、子癇、庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、或斑性大腦炎所造成。
- 1.6 方法 1.2，其中該疾病或病症為脊柱水腫，例如：因脊柱創傷(例如：脊柱壓迫)造成之脊柱水腫。

- 1.7 方法 1.2，其中該疾病或病症為視網膜水腫、因曝露到微重力或射線造成之視神經水腫、因缺氧造成之水腫、或心臟水腫(例如：因心臟缺血或其他輸送至心臟之血流中斷造成之心臟水腫)。
- 1.8 方法 1 或 1.1，其中該疾病或病症係選自低血鈉症與過量流體滯留，例如：因心臟衰竭、肝硬化、腎病症、或抗利尿激素不當分泌症候群(SIADH)造成之低血鈉症或過量流體滯留。
- 1.9 方法 1，其中該疾病或病症係選自膠質母細胞瘤、卵巢過度刺激症候群、肺水腫、纖維肌痛、與多發性硬化。
- 1.10 任何方法 1 以及其後等等，其中疾病或病症說明於國際公告案案號 WO 2013/169939 (美國國家階段申請案，其以美國專利公告案案號 2015/0133405 公開)或國際公告案案號 WO 2015/069948 (美國國家階段申請案案號 15/034,543)、WO 2015/069956 (美國國家階段申請案案號 15/035,006)、WO 2015/069961 (美國國家階段申請案案號 15/034,274)、或 WO 2016/077787，其各完整內容已以引用方式併入本文中。

**【0034】** 進一步提供一種為有需要之患者治療或預防移植排斥、抑制排斥所移植之生物材料、或預防、治療、或控制因移植所造成水腫之方法(方法 2)，其包括為患者投與有效量之結晶(或包含有效量結晶之醫藥組成物)，該結

晶包含二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型。進一步提供方法 2 如下：

- 2.1 方法 2，其包含治療或預防移植排斥。
- 2.2 方法 2，其包含抑制排斥所移植之生物材料。
- 2.3 方法 2，其包含預防、治療、或控制因移植造成之水腫。
- 2.4 方法 2 以及其後等等之任一者，其中排斥或水腫，例如：移植排斥，例如：因移植器官(例如：腎臟、肝臟、胰臟、肺臟、心臟、胸腺、腸部、子宮，例如：心臟)或其一部分所造成之水腫。
- 2.5 方法 2 或 2.1 至 2.3 之任一者，其中該排斥或水腫，例如：移植排斥，例如：水腫，係因臉、四肢(例如：手)、眼、氣管、肌肉、或食道移植所造成。
- 2.6 方法 2 以及其後等等之任一者，其中該移植排斥為超急性或加速排斥，例如：超急性排斥，例如：加速排斥。
- 2.7 方法 2 或 2.1 至 2.5 之任一者，其中該移植排斥為急性排斥。
- 2.8 方法 2 或 2.1 至 2.5 之任一者，其中該移植排斥為慢性排斥。
- 2.9 方法 2 以及其後等等之任一者，其中移植排斥、抑

制排斥所移植之生物材料、或預防、治療、或控制因移植造成之水腫已說明於國際申請案案號 PCT/US2015/060731，其完整內容已以引用方式併入本文中。

【0035】進一步提供一種為有需要之患者，在心臟手術(例如：開心手術)期間保護心臟之方法，其包括為患者投與有效量之結晶(或包含有效量結晶之醫藥組成物)，該結晶包含二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型。

【0036】進一步提供

- (i) 一種包含本文說明之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)之結晶，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型，係用於本文說明之任何方法或治療本文說明之疾病或病症，
- (ii) 一種包含本文說明之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)之結晶，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、

晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型，(用於製造藥劑)供治療本文說明之任何疾病或病症，

- (iii) 一種包含結晶之醫藥組成物，該結晶包含本文說明之二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型，與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之組合或相關聯，例如：組成物 1 以及其後等等之任一者，及
- (iv) 一種包含結晶之醫藥組成物，該結晶包含本文說明之二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯(式 I)，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型，與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之組合或相關聯，例如：組成物 1 以及其後等等之任一者，用於治療本文說明之任何疾病或病症。

### 【圖式簡單說明】

【0037】第 1 圖描繪 A 型之不對稱單元之原子位移橢

圓圖形。以 50% 機率之各向異性熱橢圓體代表原子。

【0038】第 2 圖描繪 A 型之原子位移橢圓圖形。以 50% 機率之各向異性熱橢圓體代表原子。兩個式 I 分子之其中一係以原子標記表示。

【0039】第 3 圖描繪沿晶軸  $a$  觀察 A 型之堆積圖。

【0040】第 4 圖描繪沿晶軸  $b$  觀察 A 型之堆積圖。

【0041】第 5 圖描繪沿晶軸  $c$  觀察 A 型之堆積圖。

【0042】第 6 圖描繪 A 型之不對稱單元中圍繞兩個分子之氫鍵環境。

【0043】第 7 圖描繪 A 型沿  $b$  軸之氫鍵鏈。

【0044】第 8 圖描繪 A 型之計算 XRPD 圖形。

【0045】第 9 圖描繪 A 型之實驗與計算 XRPD 圖形。上圖 XRPD 圖形為於室溫之實驗 XRPD 圖形。中圖 XRPD 圖形為調整至室溫之計算 XRPD 圖形。下圖 XRPD 圖形為在 150 K 之計算 XRPD 圖形。

【0046】第 10 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 A 型之 XRPD 圖形。

【0047】第 11 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 A 型之 XRPD 圖形。

【0048】第 12a 圖(上圖)與第 12b 圖(下圖)說明使用銅源收集 A 型之 XRPD 圖形。

【0049】第 13 圖描繪半-鈉半-乙腈溶劑合物之原子位移橢圓圖形。以 50% 機率之各向異性熱橢圓體代表原子。

【0050】第 14 圖描繪半-鈉半-乙腈溶劑合物之原子位

移橢圓圖形。以 50% 機率之各向異性熱橢圓體代表原子。

【0051】第 15 圖描繪沿晶軸  $a$  觀察半-鈉半-乙腈溶劑合物之堆積圖。

【0052】第 16 圖描繪沿晶軸  $b$  觀察半-鈉半-乙腈溶劑合物之堆積圖。

【0053】第 17 圖描繪沿晶軸  $c$  觀察半-鈉半-乙腈溶劑合物之堆積圖。

【0054】第 18 圖描繪半-鈉半-乙腈溶劑合物之鈉與式 I 及乙腈沿  $a$  軸之交互作用。

【0055】第 19 圖描繪半-鈉半-乙腈溶劑合物之磷酸根之間之氫鍵。

【0056】第 20 圖描繪計算半-鈉半-乙腈溶劑合物之 XRPD 圖形。

【0057】第 21 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 B 型之 XRPD 圖形。

【0058】第 22 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 I 型之 XRPD 圖形。

【0059】第 23 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 L 型之 XRPD 圖形。

【0060】第 24 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 N 型之 XRPD 圖形。

【0061】第 25 圖描繪 A 型之 DSC 與 TGA 重疊。

【0062】第 26 圖描繪 N 型之 DSC 與 TGA 重疊。

【0063】第 27 圖描繪 N 型之 DVS 等溫線。

【0064】第 28 圖描繪 B 型之 DVS 等溫線。

【0065】第 29 圖描繪 L 型之 TGA 溫度圖。

【0066】第 30 圖描繪 A、B、與 N 型之交互作用。

【0067】第 31 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 A 型之 XRPD 圖形。

【0068】第 32 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 A 型之 XRPD 圖形。

【0069】第 33 圖描繪 A 型 XRPD 圖形之重疊。上圖 XRPD 圖形為實施例 2A 之 A 型(XRPD 圖形示於第 10 與 31 圖)。下圖 XRPD 圖形為實施例 3 之 A 型 (XRPD 圖形示於第 11 與 32 圖)。

【0070】第 34 圖描繪 A 型之 DVS 等溫線。

【0071】第 35 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 A 型之 XRPD 圖形。

【0072】第 36 圖描繪 A 型 XRPD 圖形之重疊。上圖 XRPD 圖形為實施例 2B 之 A 型(XRPD 圖形示於第 35 圖)。下圖 XRPD 圖形為實施例 2A 之 A 型(XRPD 圖形示於第 10 與 31 圖)。

【0073】第 37 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 B 型之 XRPD 圖形。

【0074】第 38 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 A 型之 XRPD 圖形。

【0075】第 39 圖描繪使用  $\text{Cu K}\alpha$  射線收集 A 型之 XRPD 圖形(加上未知之微量成份)。

【0076】第 40 圖描繪 B 型之 DSC 與 TGA 重疊。

【0077】第 41 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 B 型之 XRPD 圖形。

【0078】第 42 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 B 型之 XRPD 圖形。

【0079】第 43 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 B 型之 XRPD 圖形。

【0080】第 44 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 N 型之 XRPD 圖形。

【0081】第 45 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 N 型之 XRPD 圖形。

【0082】第 46 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 N 型之 XRPD 圖形。

【0083】第 47 圖描繪 A 型 + tris 鹼、A 型、與 tris 鹼之 XRPD 圖形。上圖 XRPD 圖形為使用 tris 鹼磨製之 A 型。中圖 XRPD 圖形為實施例 2A 之 A 型。下圖 XRPD 圖形為 tris 鹼之圖形。

【0084】第 48 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 N 型之 XRPD 圖形。

【0085】第 49 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 B 型之 XRPD 圖形。

【0086】第 50 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 N 型之 XRPD 圖形。

【0087】第 51 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 N 型之

XRPD 圖形。

【0088】第 52 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 N 型之 XRPD 圖形。

【0089】第 53 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 B 型之 XRPD 圖形。

【0090】第 54 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 N 型之 XRPD 圖形。

【0091】第 55 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 B 型之 XRPD 圖形。

【0092】第 56 圖描繪 A 型 + tris 鹼之 XRPD 圖形。

【0093】第 57 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 N 型之 XRPD 圖形。

【0094】第 58 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 A 型之 XRPD 圖形。

【0095】第 59 圖描繪使用 Cu K $\alpha$  射線收集 A 型之 XRPD 圖形。

### 【實施方式】

【0096】本文所說明結晶，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 3 以及其後等等、晶型 4 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型之結晶學、形態學、與性質可採用許多方法測定，包括(但不限於)：單晶 X-射線繞射、X-射線粉末繞射、偏光顯微鏡、熱顯微鏡、差示掃描量熱法(DSC)、熱重量分析法(TGA)、動態(水)蒸汽吸附法、紅外線光譜、與

拉曼光譜(Raman spectroscopy)。

【0097】咸了解，指定樣本之 X-射線粉末繞射圖形可能隨測定樣本時所使用儀器、時間、與溫度、及標準實驗誤差而變化(標準偏差)。因此， $2-\theta$  值、d-面距值、波峰之高度與相對強度均具有可接受之偏差程度。例如：數值可能具有可接受之偏差為例如：約 20%、15%、10%、5%、3%、2%或 1%。一特定具體實施例中，本文所說明晶型之 XRPD 圖形之  $2-\theta$  值( $^{\circ}$ )或 d-面距值( $\text{\AA}$ )可能具有可接受之偏差為  $\pm 0.2$  度與/或  $\pm 0.2 \text{\AA}$ 。此外，本文所說明晶型之 XRPD 圖形可由習此相關技藝者採用特徵峰(群)判別。例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 3 以及其後等等、晶型 4 以及其後等等、或晶型 5 以及其後等等之任何晶型可採用例如：兩個特徵峰，有些例子中，三個特徵峰，其他例子中，五個特徵峰判別。因此，特定圖示中所出示之術語「實質上如」係指具有習此相關技藝者可以判別主峰與/或特徵峰與/或代表峰之 XRPD 之任何晶體。

【0098】亦咸了解，指定樣本之差示掃描量熱法或熱重量分析溫度圖可能隨測定樣本時所使用儀器、時間、與溫度、及標準實驗誤差而變化(標準偏差)。溫度值本身可能與參考溫度偏差  $\pm 10^{\circ}\text{C}$ ，較佳係  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，較佳係  $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。

【0099】依據 USP 準則，不同水合物與溶劑合物可能展現超過  $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$  之波峰變異。因此，波峰偏差  $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$  不一定用於此等材料。

【0100】若可取得多重繞射圖形時，則可能進行粒子

統計學(PS)與/或擇優取向(PO)分析法。由單一繞射儀上分析多重樣本所得 XRPD 圖形之間之再現性指示其在粒子統計學上適當。由來自多重繞射儀之 XRPD 圖形之間之相對強度之一致性指示其具有良好定向統計學。或者，若可行時，可由觀測到之 XRPD 圖形與依據單晶結構計算之 XRPD 圖形比較。亦可採用二維散射圖形，使用面積偵測器來分析 PS/PO。若決定 PS 及 PO 二者之效應可以忽略時，則 XRPD 圖形即代表該樣本之粉末平均強度，且可判定主峰為「代表峰」。通常，收集越多數據來決定代表峰時，越有信心為彼等波峰分類。

【0101】若出現「特徵峰」時，其係一小組代表峰，且用於區分一種結晶多型物與另一種其他結晶多型物(多型物係具有相同化學組成之晶型)。可藉由分析出現在化合物之一種結晶多型物中之代表峰(若存在時)，與該化合物之所有其他已知結晶多型物比較，在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$  內者則決定為特徵峰。並非化合物之所有結晶多型物一定具有至少一個特徵峰。

【0102】本文所採用「XRPD」意指 X-射線粉末繞射。

【0103】本文所採用「患者」包括人類與非人類。一項具體實施例中，該患者為人類。另一項具體實施例中，該患者為非人類。

【0104】本文所採用「快速推注」係指以單次注射投與醫療劑，其歷時相當短時間，例如：60 分鐘或更短時間、30 分鐘或更短時間、20 分鐘或更短時間、10 分鐘或更短

時間、5 分鐘或更短時間，例如：3 分鐘或更短時間，例如：1 分鐘或更短時間。快速推注可以快速傳送醫療有效量之醫療劑給血液。

【0105】本文所採用術語「溶劑合物」係指在結晶結構內包含化學計量或非化學計量之溶劑之結晶。

【0106】本文所採用術語「非溶劑合物」係指結晶結構內沒有或實質上沒有溶劑分子之結晶。

【0107】本文所採用術語「水合物」係指結晶結構內包含化學計量或非化學計量之水之結晶。

【0108】本文所採用術語「非水合物」係指結晶結構內沒有或實質上沒有水分子之結晶。

【0109】本文所採用「化學計量水合物」係指在擴大相對濕度(RH)範圍內具有一定水含量之晶體材料。

【0110】本文所採用「可變水合物」係指在擴大相對濕度(RH)範圍內具有可變水含量，但不會有相的變化之晶體材料。

【0111】本文所採用術語「非晶型」係指分子排列無序且沒有可分辨之晶格之固體。

【0112】本文所採用「反溶劑」意指對二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)}之溶解度低或不會溶解之溶劑。例如：反溶劑包括對二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(式 I)}之溶解度小於 35 mg/ml 之溶劑，例如：溶解度為 10 至 30 mg/ml，例如：溶解度為 1 至 10 mg/ml，例如：溶解度小於 1 mg/ml。

【0113】本文所採用「式 I 晶體」意指包含二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯(式 I)之結晶，例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、與晶型 6 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 1 以及其後等等之任何晶型，例如：晶型 5 以及其後等等之任何晶型。

【0114】有些具體實施例中，本文使用之鹼為固體。

【0115】有些具體實施例中，本文使用之「鹼」為任何無機或有機布忍斯特鹼(Bronsted base)。

【0116】在本文中用於計算 d-面距( $\text{\AA}$ )值之波長為  $1.5405929\text{\AA}$ ，Cu- $K\alpha_1$  波長(Holzer, G.等人，*E. Phys. Rev.*, 1997, A56 (6), 4554-4568)。依 USP 建議，於各 d-面距計算與 d-面距估測值有關之變異，並示於各數據表中。

## 實施例

### 實施例 1 - 一般製程

#### 實施例 1A - 一般 XRPDP 製程

【0117】XRPD 圖形係使用 PANalytical X'Pert Pro 繞射儀，使用利用 Optix 長細聚焦源產生之 Cu 輻射之入射光收集。利用橢圓形漸變多層鏡使 Cu  $K\alpha$  X-射線聚焦通過試樣及到達偵測器上。分析之前，分析矽試樣(NIST SRM 640e)來確認矽 111 波峰位置。試樣夾在 3-微米厚膜之間，進行透射幾何分析。使用光束截捕器、短的防散射延長端、與防散射刀緣，使空氣造成之背景值降至最低。利用入射

及繞射光束之索勒縫隙(Soller slit)使軸開散之擴大降至最低。使用位於離試樣 240 mm 位置之掃瞄式位置感測性偵測器(X'Ceerator)與 Data Collector 軟體 v. 2.2b 收集繞射圖形。

【0118】選擇範圍在至高約  $30^\circ 2\theta$  之波峰。採用數值修整算法修整各波峰至最接近  $0.1^\circ$  或  $0.01^\circ 2\theta$ ，隨用於收集數據之儀器與/或內在波峰解析而定。波峰位置之變異指定在  $\pm 0.2^\circ 2\theta$  內。各獨立製備之樣本於不同儀器上進行之第三方測定可能造成超過  $\pm 0.2^\circ 2\theta$  之變異。

【0119】主要波峰係從觀察到之波峰，藉由判別最好非重疊、小角度之強烈強度波峰。

#### 實施例 1B - XRPD 定碼

【0120】參照指定之已定碼 XRPD 圖形之圖示中，在容許之波峰位置(以長條標示)與觀察到之波峰之間達成一致性時，則表示其為一致之單位晶胞測定。圖形之成功定碼表示該樣本主要由單一晶相組成，除非另有指明。為了證實試驗性定碼解析，必需測定結晶學單位晶胞內之分子堆積基元。無意在分子堆積時進行。

#### 實施例 1C - 差示掃描量熱法(DSC)

##### a. 標準 DSC

【0121】DSC 係使用 TA Instruments 2920 差示掃描量熱儀進行。使用 NIST 可追蹤之鈾金屬進行溫度校正。取樣本置入 DSC 鋁盤中，蓋上蓋子，記錄準確重量。取一個稱重後之鋁盤配置成樣本盤，置於槽之參考側。溫度圖上

之方法代碼為起始與終點溫度及加熱速率之縮寫；例如：  
-30-250-10 意指「從 -30°C 至 250°C，10°C /分鐘」。縮寫 T0C  
表示 T 零卷邊盤。

#### b. 調控 DSC

【0122】調控 DSC 數據係於加裝低溫冷卻系統(RCS)之 TA Instruments Q2000 差示掃描量熱儀上測得。使用 NIST 可追蹤之鈹金屬進行溫度校正。取樣本置入 DSC 鋁盤中，記錄準確重量。在盤上加蓋，旋緊蓋子。取一個稱重後之卷邊鋁盤作置於爐子之參考側。採用調控幅度 $\pm 1.00^\circ\text{C}$ 及 60 秒之時間，依加熱速率  $2^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ ，從  $2^\circ\text{C}$  加熱至  $200^\circ\text{C}$ ，測得數據。由熱流相對於溫度之曲線反轉時之逐步變化之轉折點得到所報告之玻璃態化溫度。

#### 實施例 1D - 動態水蒸氣吸附(DVS)

【0123】動態水蒸氣吸附(DVS)數據係於 VTI SGA-100 蒸氣吸附分析儀上記錄。使用 NaCl 與 PVP 作為校正標準物。樣本未在分析前乾燥。在氮氣吹掃下，依 10% RH 之增量，從 5% 上升至 95% 相對濕度(RH)，收集吸附與解析數據。用於分析之平衡標準為在最長平衡時間 3 小時內，5 分鐘內之變化小於 0.0100 重量%。數據未經過樣本之初始水含量校正。

#### 實施例 1E - 熱重量分析儀(TGA)

【0124】TG 分析法係採用 TA Instruments Discovery 或 Q5000 IR 熱重量分析儀進行。使用鎳及 Alumel™ 校正溫度。各樣本置於鋁盤上。樣本密封，在蓋子上穿孔，然後

插入 TG 爐內。爐子於氮氣下加熱。依 10°C /分鐘之升降速度收集數據。

#### **實施例 1F - 能量分散 X 射線光譜儀(EDX)**

【0125】EDX 係採用架在 FEI Quanta 200 SEM 上之 EDAX™ Sapphire X-射線檢測器進行。採用 EDAX Genesis 軟體(v. 3.5)收集及分析數據。使用 NIST 可追蹤之鋁與銅校正檢測器。用於分析之樣本之製法為取少量置於由鋁架承載之導電碳膠帶上。於檢測器上實時記錄之分析時間為 200 秒，並使用 10  $\mu$ s 電流時間(amp time)與 15 Kv 光束電壓。

#### **實施例 1G - 卡爾-費雪(Karl Fischer)比色滴定分析法(KF)**

【0126】測定水之卡爾-費雪比色分析法係採用附接 Stromboli 烘箱的 Mettler Toledo DL39 Karl Fischer 滴定儀進行。取兩個重覆樣本置入烘箱內，溫度設定在約 130 至 140°C。使用乾燥氮氣吹掃烘箱中之滴定瓶。然後利用發生器-電極滴定樣本，利用電化學氧化法產生碘： $2I^- \rightarrow I_2 + 2e^-$ 。分析 NIST-可追蹤之水標準物(Hydranal Water Standard 10.0)，以檢測比色計之操作。

#### **實施例 1H - 急速冷卻(CC)**

【0127】於溶劑中，在加溫製成式 I 之濃縮液。溶液可視需要趁熱通過 0.2- $\mu$ m 尼龍濾片過濾，進入溫熱之樣本瓶中。溶液加蓋，直接置入凍庫中急速冷卻。讓溶液留在冷凍庫中一段時間，收集所出現之任何固體。

#### **實施例 1I - 急速沉澱(CP)**

【0128】於溶劑中製成式 I 之溶液。溶液可視需要通過 0.2- $\mu$  m 尼龍濾片過濾。攪拌並添加一份反溶劑，直到出現沉澱。單離固體。

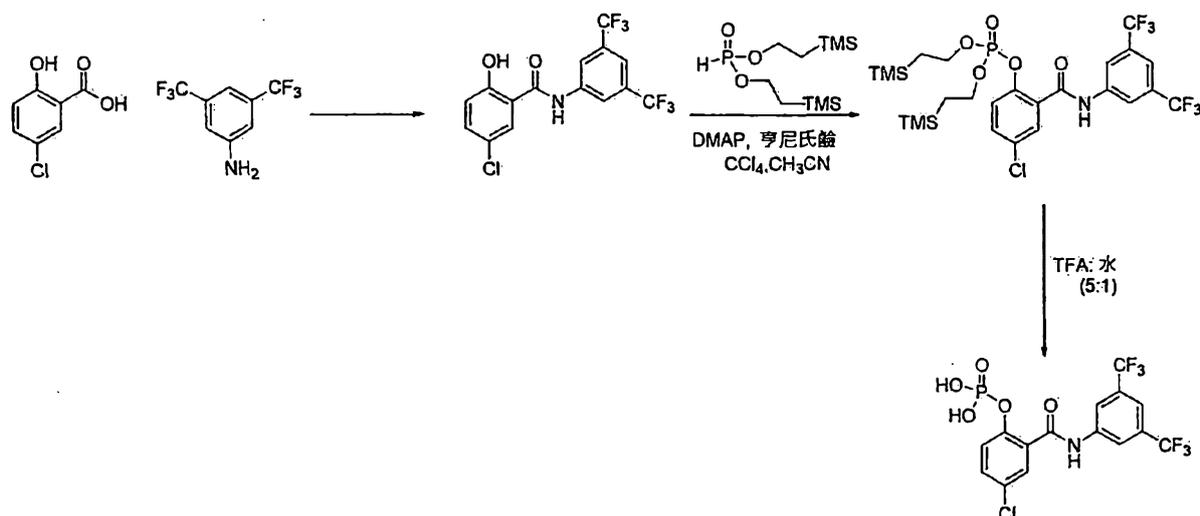
### 實施例 1J - 快速冷卻(FC)

【0129】於溶劑中，在加溫製成式 I 之濃縮液。溶液可視需要趁熱通過 0.2- $\mu$  m 尼龍濾片過濾，進入溫熱之樣本瓶中。溶液加蓋，直接置於實驗台上，快速冷卻至室溫。讓溶液留在環境溫度一段時間，並收集所出現之任何固體。

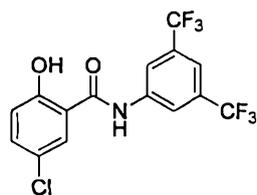
### 實施例 1K - 緩慢蒸發(SE)

【0130】於溶劑中製成式 I 之溶液。溶液可視需要通過 0.2- $\mu$  m 尼龍濾片過濾。讓溶液在可以緩慢蒸發之通風條件下蒸發，諸如：鬆開瓶蓋或蓋上已穿刺針孔之鋁箔。除非有指定進行部分緩慢蒸發(固體含有微量殘留溶劑)，否則讓溶液蒸發至乾。單離固體。

### 實施例 2A - 二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲酰基]-4-氯苯基酯乙酸乙酯溶劑合物(A 型)

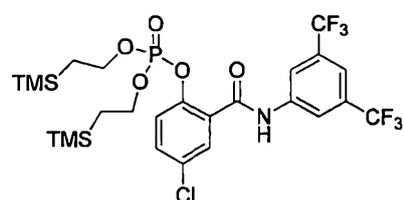


## 步驟 1：



【0131】於氮蒙氣下，取 5-氯水楊酸(43.7 g, 300 mmol, 1 eq)溶於甲苯(1500 mL)後，滴加三氯化磷(10.5 mL, 150 mmol, 0.5 eq)，然後添加 3,5-雙(三氟甲基)苯胺(50 g, 228 mmol, 0.87 eq)。反應混合物於回流下攪拌 12 小時後，冷卻至室溫。再添加 0.1 當量之三氯化磷(2 ml)，再加熱反應 4 小時，冷卻，添加 1 L 乙酸乙酯。反應混合物倒至 1 kg 矽膠管柱上，使用 3 L 乙酸乙酯溶離矽膠管柱，蒸發溶劑後，產生 70 g 產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.35 (bs, 1H), 10.85 (bs, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.80-7.79 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H)。

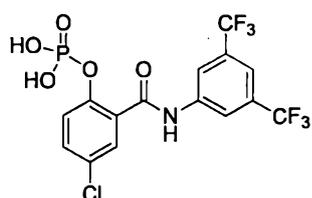
## 步驟 2：



【0132】取 N-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺 (40.0 g, 0.1 mol, 1 eq)溶於 CH<sub>3</sub>CN (400 mL)，然後依序添加 DMAP (0.8 g, 0.001 mol, 0.06 eq)、亨尼氏鹼 (Hunig's base)(34 mL, 0.21 mol, 2 eq)、與 CCl<sub>4</sub> (82.02 g, 0.52 mol, 5 eq)。溶液冷卻至 0°C，滴加含 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P(O)H (46 g, 0.16 mol, 1.5 eq)之 CH<sub>3</sub>CN

(50 mL)。反應混合物於室溫攪拌 20 小時後，添加水(6 L)，使用 EtOAc (2 L)萃取 2 次。合併之有機層使用飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾，及真空濃縮溶劑，產生粗產物，其直接用於下一個步驟。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.20 (bs, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 4H), 1.20-1.00 (m, 4H), 0.0 (s, 18H)。

### 步驟 3：



【0133】雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯(64 g, 0.1 mol, 1 eq)溶於 TFA：水混合物(5：1, 500 mL)。反應混合物於室溫攪拌 2 小時後，濃縮溶劑。粗製油狀物溶於 1 L 水(包含 0.4 莫耳 NaOH (16 g))。混濁之溶液使用 1 L 乙酸乙酯萃取 2 次。水相使用濃 HCl 酸化至 pH 1，使用 1.5 L 乙酸乙酯萃取 2 次。合併之乙酸乙酯部分使用硫酸鈉脫水與蒸發，產生 24 克灰白色固體，其經 XRPD 測定為晶體。質譜 M+1 = 463.9946，計算值 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>6</sub>NO<sub>5</sub>P = 463.9889。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.38 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO d<sub>6</sub>): δ 11.2 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.4 (d, 1H)。

【0134】元素分析：39.67% C，2.23% H，2.87% N，7.15% Cl，20.49% F，6.28% P

【0135】離子層析(IC)與感應耦合電漿-光發射光譜儀(ICP-OES) (Na<sup>+</sup>分析)：IC 測得 0.18% Na<sup>+</sup>，ICP-OES (酸分解) 測得 0.19% Na<sup>+</sup>。

【0136】如本實施例所說明製備之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯乙酸乙酯溶劑合物之 XRPD 圖形示於第 12a 與 12b 圖。XRPD 係採用 Bruker D2 相位器(phasor)，使用銅源測得。

【0137】如本實施例所說明製備之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯乙酸乙酯溶劑合物之 XRPD 圖形示於第 10 圖。XRPD 圖形亦示於第 31 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。第 10 與 31 圖所示 XRPD 圖形之  $2-\theta$  值、d-面距、與波峰強度提供於上述晶型 1.21 之表 B 中。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.01 至 39.98 ° $2\theta$ ，步長：0.017 ° $2\theta$ ，收集時間：717 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS：1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0138】第 10 圖之 XRPD 圖形(亦示於第 31 圖)已成功定碼，其顯示該材料主要由或僅由單晶相組成。從定碼解析得到之單位晶胞體積符合式 I，每莫耳式 I 含至高~0.5 莫耳 EtOAc。

【0139】<sup>1</sup>H NMR 顯示每莫耳二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯含 0.4 莫耳 EtOAc。

【0140】DSC 與 TGA 溫度圖之重疊示於第 25 圖(DSC 參數：用量：2.5900 mg，方法：(-30)-250-10，T0C，儀器：2920 MDSC V2.6A，TGA：12.8974 mg)。在 23°C 至 90°C 之間觀察到之重量損失為 0.5 重量%。在 90°C 與 165°C 之間觀察到之重量損失為 7.8 重量%。假設 EtOAc 為此重量損失期間之唯一揮發物，該重量損失等於 0.4 莫耳 EtOAc。重疊吸熱事件發生在 113°C、123°C、與 131°C 之最高峰時，同樣地相當於脫溶劑化。在 176°C (從 170°C 開始)出現陡的吸熱峰，可能相當於熔解。從 TGA 溫度圖中之陡降，證明很可能在熔解後降解。

【0141】採用 DVS 分析 A 型之動態與熱力學吸濕性，並分別在升高之 RH 逆境進行。取 A 型樣本於 ~97% RH 逆境 7 天，誘發轉型成含有微量 N 型(水合物)組分之材料混合物。

【0142】DVS 等溫線示於第 34 圖。最初，當樣本於 5% RH 平衡時，損失 0.76 重量%，可能相當於在環境條件儲存時損失吸附之水份與/或一部分已結合之 EtOAc。該材料展現顯著吸濕性，在 5%與 95% RH 之間吸收 6.07 重量%水份(5%至 75% RH 增重 1.65%，75%至 95% RH 增重 4.42%)。在 75%與 95% RH 之間出現最大量之水吸附(4.42%)。顯著遲滯現象出現在解吸時之等溫線，在 95%與 5% RH 之間穩定損失重量 8.73%。在解吸時有較大重量損

失表示同時損失結合之 EtOAc 與所吸附的水。應注意，實驗中有兩個步驟達到最大平衡時間：吸附 85%至 95%時及於 85%至 75% RH 時解吸。若追蹤更長平衡時間，樣本可能在對應之 RH 條件經歷其他蒸氣吸附或解吸。

【0143】DVS 後之樣本之 XRPD 顯示其改變成無序之未知材料。

【0144】如實施例 5 之說明，解析使用這批 A 型所生長之結晶之單晶結構。該結晶結構符合式 I 之半-ACN 半-Na 鹽。為了探討該單晶是否代表這一整批 A 型，採用元素分析法(EA)、離子層析法(IC)、感應耦合電漿-光發射光譜儀(ICP-OES)、與能量分散 X 射線光譜儀(EDX)分析該材料，並由所得測定值與理論組成百分比比較，示於表 1。

表 1.

EA	理論值(EtOAc 半- 溶劑合物)	理論值(半 Na 鹽， EtOAc 半-溶劑合物)	測定值
	40.2% C	39.4% C	39.67% C
	2.6% H	2.4% H	2.23% H
	2.8% N	2.7% N	2.87% N
	7.0% Cl	6.8% Cl	7.15% Cl
	22.5% F	22.0% F	20.49% F
	6.1% P	6.0% P	6.28% P
IC 與 ICP-OES (Na <sup>+</sup> 分析)	理論值(半 Na 鹽， EtOAc 半-溶劑合物)： 2.2% Na <sup>+</sup>		
	測定值：		
	由 IC 測得 0.18% Na <sup>+</sup> 由 ICP-OES (酸分解)測得 0.19% Na <sup>+</sup>		
EDX	Na <sup>+</sup> 之含量不超過 0.1%		
	近似定量值：		
	製劑 1：	製劑 2：	
	51.7% C	52.7% C	
	19.4% O	18.7% O	
	20.5% F	19.4% F	
	0.0% Na	0.1% Na	
4.4% P	4.8% P		
3.9% Cl	4.5% Cl		

【0145】EA 試驗相當包涵，因為半-鈉鹽相對於游離酸之間之 C、H、N、Cl、F、與 P 之測定值無法區分。IC、ICP OES (酸分解)、與 EDX 之分析均顯示有可忽略之鈉含量，證實此批 A 型係由式 I (游離酸)組成。由 SCXRD 分析之半-Na 鹽可能來自該材料從溶液中呈半-Na 鹽結晶析出而含微量 Na 雜質。

【0146】式 I 於 EtOAc/庚烷混合物中之急速沉澱、緩慢蒸發、急速冷卻、與快速冷卻均產生 A 型。

實施例 2B - 經再次加工之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯乙酸乙酯溶劑合物 (A 型)。

【0147】取含一部分實施例 2A 之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之 EtOAc 溶液與 1N HCl 混合。藉由蒸發而單離白色固體。600 MHz NMR 顯示 ~0.28 莫耳 EtOAc。採用 EDX 分析該材料，結果示於表 2。  
表 2.

EDX	Na <sup>+</sup> 之含量不超過 0.1% 近似定量值：	
	製劑 1：	製劑 2:
	51.3% C	55.6% C
	19.0% O	18.5% O
	20.2% F	17.5% F
	0.0% Na	0.0% Na
	4.9% P	4.6% P
	4.6% Cl	3.9% Cl

【0148】如本實施例所說明製備之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯乙酸乙酯溶劑合物之 XRPD 圖形示於第 35 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。第 35 圖所示 XRPD 圖形之  $2-\theta$  值、d-面距、與波峰強度提供於上述晶型 1.77 之表 DD。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安

培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2 $\theta$ ，步長：0.017 °2 $\theta$ ，收集時間：716 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0149】XRPD 圖形顯示該樣本為 A 型加上可能微量未知組分。

### 實施例 3 - 二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯乙酸乙酯溶劑合物(A 型)}

【0150】取二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯於含 1 N HCl 之 EtOAc 中攪拌與蒸發。固體隨後使用 EtOAc/庚烷急速沉澱，及真空過濾。

【0151】本章節說明合成法之其他詳細實驗內容。取實施例 2B 之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(28.1 mg)在音波處理下溶於 EtOAc (0.1 mL)，產生澄清溶液。攪拌並添加等份庚烷(4 x 0.1 mL)，造成沉澱。觀察到不透明之白色懸浮液。真空過濾以單離所得固體，於濾片上在減壓下風乾 2 分鐘。

【0152】產物(二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯乙酸乙酯溶劑合物)之 XRPD 圖形示於第 11 圖。該 XRPD 圖形亦示於第 32 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。第 11 與 32 圖所示 XRPD 圖形之 2- $\theta$  值、d-面距、與波峰強度提供於上述晶型 1.49 之表 BB。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，

電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2 $\theta$ ，步長：0.017 °2 $\theta$ ，收集時間：721 s，掃瞄速度：3.2°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0153】在 A 型 XRPD 圖中發現波峰位移，可能由可變之 EtOAc 含量造成，其造成晶格擴張或收縮。

【0154】為了比較的目的，為第 11 圖之 XRPD 圖形(亦示於第 32 圖)定碼。此材料之單位晶胞體積每莫耳式 I 亦可容納至高 ~0.5 莫耳 EtOAc，雖然該體積略小於實施例 2A 之 A 型。說明第 10 與 31 圖之 XRPD 圖形之間及第 11 與 32 圖之 XRPD 圖形之間所觀察到波峰位移之 XRPD 重疊圖示於第 33 圖。定碼結果顯示，EtOAc 含量(因此指單位晶胞體積)之相當小差異可能造成 XRPD 之相當顯著波峰位移。

#### 實施例 4 - 二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯半-乙酸乙酯溶劑合物(A 型)之製法與單晶結構測定

##### 引言

【0155】採用單晶 X-射線繞射測定單晶結構，未依據 cGMP 說明書收集單晶數據、結構解析、與精化(refinement)。

##### 結果與討論

【0156】單斜晶晶胞參數與計算之體積為： $a = 26.2223(3) \text{ \AA}$ ， $b = 9.10581(10) \text{ \AA}$ ， $c = 34.9080(4) \text{ \AA}$ ， $\beta = 97.3256(11)^\circ$  ( $\alpha = \gamma = 90^\circ$ )， $V = 8267.13(16) \text{ \AA}^3$ 。A 型結晶

結構中之不對稱單元之式量為  $1015.41 \text{ g mol}^{-1}$ ， $Z = 8$ ，產生計算之密度為  $1.632 \text{ g cm}^{-3}$ 。測定空間群為  $C2/c$  (no. 15)。有關結晶數據與收集結晶學數據時之參數綜合說明於表 3。

【0157】擬合殘值(R)為 0.0388 (3.88%)。

【0158】A 型不對稱單元之原子位移橢圓圖形示於第 1 圖，及原子標記示於第 2 圖。

【0159】第 1 圖所示之不對稱單元包含兩個式 I 分子與一個乙酸乙酯分子，表示該 A 型為半-乙酸乙酯溶劑合物。

【0160】各式 I 分子中之一個  $-CF_3$  部分基團為無序模式。

【0161】沿  $a$ 、 $b$ 、與  $c$  晶軸檢視之堆積圖分別示於第 3 至 5 圖。圍繞不對稱單元中兩個二氫磷酸 2- $\{[3,5$ -雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯分子之氫鍵結環境示於第 6 圖。氫鍵結發生在從醯胺態氮至相鄰分子之醯胺態氧及在相鄰分子之磷酸根部分基團之間，沿  $b$  軸向下形成一維鏈(第 7 圖)。乙酸乙酯分子沿著鏈向下與交替之磷酸酯分子形成氫鍵。

【0162】第 8 圖顯示從單晶結構所產生 A 型之計算 XRPD 圖形。A 型之實驗 XRPD 圖形與計算 XRPD 圖形之重疊示於第 9 圖。實驗圖形之所有波峰均示於計算 XRPD 圖形中。

【0163】計算與實驗粉末繞射圖形之間經常因擇優取

向而產生強度差異。擇優取向為晶體本身依某些次序程度排列之傾向。樣本之此擇優取向會顯著影響實驗粉末繞射圖形中之波峰強度，但不會影響波峰位置。此外，可能因為實驗粉末圖形係在環境溫度收集及單晶數據係在 105 K 收集，以致計算與實驗之粉末繞射圖形之間可能有些波峰位置位移。採用低溫進行單晶分析係為了改善結構品質，但可能影響結晶結果，改變單位晶胞參數，其將反映在計算之粉末繞射圖形上。此等位移在高繞射角度時特別明顯。使用從 XRPD 定碼得到之單位晶胞調整計算圖形至室溫。

表 3. A 型之結晶數據與收集數據時之參數

實驗式	$C_{34}H_{26}N_2O_{12}F_{12}P_2Cl_2$
式量	1015.41
溫度/K	150.00(10)
晶系	單斜晶系
空間群	$C2/c$
$a/\text{\AA}$	26.2223(3)
$b/\text{\AA}$	9.10581(10)
$c/\text{\AA}$	34.9080(4)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	97.3256(11)
$\gamma/^\circ$	90
體積/ $\text{\AA}^3$	8267.13(16)

Z	8
$\rho_{\text{calc}} \text{ g/cm}^3$	1.632
$\mu / \text{mm}^{-1}$	3.221
F(000)	4096.0
結晶大小/ $\text{mm}^3$	0.563 x 0.089 x 0.039
放射線	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )
收集數據之 $2\theta$ 範圍/ $^\circ$	6.798 至 154.67
定碼範圍	$-33 \leq h \leq 32$ , $-11 \leq k \leq 8$ , $-44 \leq l \leq 39$
收集之反射	21801
獨立反射	8486 [ $R_{\text{int}} = 0.0292$ , $R_{\text{sigma}} = 0.0307$ ]
數據/限制/參數	8486/0/660
與 $F^2$ 之擬合度	1.039
最終 R 指數 [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0388$ , $wR_2 = 0.1068$
最終 R 指數 [所有數據]	$R_1 = 0.0441$ , $wR_2 = 0.1110$
最大差異波峰/孔/ $e \text{ \AA}^{-3}$	0.79/-0.54

## 實驗

### 製法

【0164】於庚烷/EtOAc 81 : 19 (v/v)中，在溫度循環長出單晶。

【0165】取二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯於含 1 N HCl 之 EtOAc 中攪拌與蒸發。固體隨後於庚烷/EtOAc 81 : 19 (v/v)中從 74 $^\circ\text{C}$  慢慢冷卻至室溫並於室溫靜置 1 天。溶液在偶爾渦轉(不攪拌)下再度加

熱至 71°C，從 71°C 慢慢冷卻至室溫，並於室溫靜置 3 天。溶液在環繞式振盪下再度加熱至 71°C，從 71°C 經過 5 小時(沒有振盪下)慢慢冷卻至室溫，並於室溫靜置 1 天。溶液在環繞式振盪下再度加熱至 72°C，從 72°C 經過 5 小時(沒有振盪)慢慢冷卻至室溫，並於室溫靜置 1 天。觀察到細針狀物。

【0166】本章節說明合成法之其他詳細實驗內容。取含實施例 2B 之二氫 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲鹽基}-4-氯苯基酯(31.2 mg)之庚烷/EtOAc 81:19 (v/v, 2.35 mL) 溶液於 74°C 攪拌加熱，產生澄清溶液。溶液留在加熱板上之加熱塊中，關掉熱源，讓樣本慢慢冷卻至環境溫度。於環境溫度靜置 1 天後，觀察到樣本係由澄清液相與大量白色固體物質組成。樣本在偶爾手動渦轉下再度加熱至 71°C，直到殘留少量不可溶固體。該樣本再度留在加熱板上之加熱塊中，在不攪拌下慢慢冷卻至環境溫度。靜置在環境溫度 3 天後，觀察到白色固體與澄清液相。樣本使用環繞式振盪器在振盪下再度加熱至 71°C，直到殘留少量不可溶固體。環繞式振盪器在沒有振盪下，設定每 30 分鐘下降 5°C 直到環境溫度。靜置於環境溫度 1 天後，觀察到白色固體與澄清液相。樣本再度在環繞式振盪下加熱至 72°C，直到殘留少量不可溶固體，環繞式振盪器設定在相同參數冷卻。靜置在環境溫度 1 天後，觀察到樣本包含澄清液相，含有由雙折射細針狀體組成之白色固體。收集單晶，採用單晶 X-射線繞射分析。

## 數據收集

### 【0167】取無色針狀體

$C_{34}H_{26}Cl_2F_{12}N_2O_{12}P_2[2(C_{15}H_9ClF_6NO_5P), C_4H_8O_2]$ (具有接近維度  $0.563 \times 0.089 \times 0.039 \text{ mm}^3$ )依隨機方向架在尼龍環上。採用 Cu K $\alpha$  射線 ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ )於裝備有銅陽極共焦密封 X-射線管與 Dectris Pilatus3 R 200K 雜合圖元陣列檢測器 (hybrid pixel array detector)之 Rigaku SuperNova 繞射儀上進行初步檢測及數據收集。採用 SHELXL-2014 進行精化 (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, 2008, A64, 112-122)。採用範圍在  $4^\circ < \theta < 77^\circ$ 之 13054 個反射之設定角，由最小平方精化法得到用於收集數據之晶胞常數及定向矩陣。採用程式 CrysAlisPro (CrysAlisPro 1.171.38.41r (Rigaku Oxford Diffraction, 2015))測得空間群為 C2/c (no. 15)。於 150 K 溫度收集數據至最大繞射角度 ( $2\theta$ ) 為  $154.67^\circ$ 。

## 數據整理

【0168】碼框 (frame) 係使用 CrysAlisPro 進行積分處理 (CrysAlisPro 1.171.38.41r (Rigaku Oxford Diffraction, 2015))。共收集 21801 個反射，其中 8486 個為獨立反射。採用羅倫茲 (Lorentz) 與偏極化 (polarization) 校正數據。Cu K $\alpha$  射線之線性吸收係數為  $3.221 \text{ mm}^{-1}$ 。採用 CrysAlisPro (CrysAlisPro 1.171.38.41r (Rigaku Oxford Diffraction, 2015)) 進行吸收數值校正。透射係數範圍為 0.424 至 0.888。採用第二消光校正。最終係數經過最小平方方法精化，為 0.000093(13) (絕對單位)。取等效反射強度之平均值。以強

度計，該平均值之一致性因數 (agreement factor) 為 2.92%。

### 結構解析與精化

【0169】採用 Olex2 (Dolomanov, O.V. 等人, *J. Appl. Cryst.*, 2009, 42, 339-341)，採用直接方法，利用 SHELXT (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, 2015, A71, 3-8) 解析結構。其餘原子位於連續之差值傅里葉合成 (difference fourier syntheses) 中。採用 SHELX-2014 進行精化 (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, 2008, A64, 112-122)。位於氧或氮上之氫原子係經過獨立精化。所有其他氫原子均包括在精化中，但被限制在其所鍵結之原子上。由下列函數最小化，以全矩陣最小平方法精化結構：

$$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$$

【0170】權變  $w$  之定義為

$1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0619P)^2 + (7.7432P)]$ ，其中  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 。

【0171】散射因數來自「International Tables for Crystallography」(International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, the Netherlands, 1992，表 4.2.6.8 及 6.1.1.4)。用於精化之 8486 個反射中，僅採用  $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$  之反射來計算擬合殘值  $R$ 。計算時共使用 7442 個反射。最後一個精化週期包括 660 個可變參數及收斂值 (未經過加權及經過加權之一致性因數)：

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.0388$$

$$R_w = \sqrt{\left( \sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \right)} = 0.1068$$

【0172】所觀察單位權變(擬合度)之標準偏差為 1.039。最終差值傅里葉之最高波峰高度為 0.793 e/Å<sup>3</sup>。最小負波峰高度為 -0.537 e/Å<sup>3</sup>。

### 計算之 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形

【0173】Cu 射線之計算 XRPD 圖形係使用 Mercury 軟體 (Macrae, C.F. 等人, *J. Appl. Cryst.*, 2006, 39, 453-457) 及來自單晶結構之原子坐標、空間群、與單位晶胞參數產生。由於單晶數據係在低溫 (150 K) 收集, 因此可能在從低溫數據計算之圖形與室溫實驗粉末繞射圖形之間出現顯著波峰位移, 尤其在高繞射角度。使用從 XRPD 定碼得到之單位晶胞調整計算之 XRPD 圖形至室溫。

### 原子位移橢圓圖及堆積圖

【0174】原子位移橢圓圖係採用 Mercury 軟體製作 (Macrae, C.F., *J. Appl. Cryst.*, 2006, 39, 453-457)。以 50% 概率的各向異性熱橢圓體代表原子。堆積圖與其他圖形亦係使用 Mercury 軟體製作。氫鍵結以虛線表示。

**實施例 5 - 二氫磷酸 2-([3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)-4-氯苯基酯半-鈉半-乙腈溶劑合物(半-鈉半-乙腈溶劑合物)之製法與單晶結構測定**

### 引言

【0175】採用單晶 X-射線繞射測定單晶之結構。未依據 cGMP 說明進行單晶數據收集、結構解析、與精化。

### 結果與討論

【0176】單斜晶晶胞參數與計算之體積為： $a = 9.0319(2)$  Å， $b = 15.4685(4)$  Å， $c = 27.7447(5)$  Å， $\beta = 96.9157(15)^\circ$  ( $\alpha = \gamma = 90^\circ$ )， $V = 3848.01(15)$  Å<sup>3</sup>。半-鈉半-乙腈溶劑合物之結晶結構中之不對稱單元式量為  $990.34 \text{ g mol}^{-1}$ ， $Z = 4$ ，產生計算之密度為  $1.709 \text{ g cm}^{-3}$ 。測定空間群為  $P2_1$  (第 4 個)。有關結晶數據與收集結晶學數據時之參數綜合說明於表 4。

【0177】擬合殘值(R)為 0.0509 (5.09 %)。

【0178】半-鈉半-乙腈溶劑合物之原子位移橢圓圖形示於第 13 圖，及原子標記示於第 14 圖。第 13 圖所示之不對稱單元包含兩個式 I 分子、式 I 之兩個單-脫質化之陰離子、兩個鈉陽離子、與兩個乙腈分子。沿  $a$ 、 $b$ 、與  $c$  晶軸檢視之堆積圖分別示於第 15 至 17 圖。鈉原子為五個配位，除了乙腈態氮原子外，再與來自四個不同式 I 分子之兩個磷酸根氧原子及兩個醯胺態氮原子形成交互作用，沿  $a$  軸形成鏈，示於第 18 圖。沿  $b$  軸在相鄰磷酸根之間形成氫鍵，示於第 19 圖，產生二維網絡結構。

【0179】第 20 圖顯示從半-鈉半-乙腈溶劑合物之單晶結構產生之計算 XRPD 圖形。

表 4. 半-鈉半-乙腈溶劑合物之結晶數據與收集數據時之

## 參數

實驗式	$C_{32}H_{20}Cl_2F_{12}N_2NaO_{10}P_2$
式量	990.34
溫度	100(2)K
波長	1.54178 Å
晶系	單斜晶系
空間群	$P2_1$
單位晶胞維度	$a = 9.0319(2)\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ . $b = 15.4685(4)\text{Å}$ $\beta = 96.9157(15)^\circ$ . $c = 27.7447(5)\text{Å}$ $\gamma = 90^\circ$
體積	$3848.01(15)\text{Å}^3$
Z	4
密度(計算)	$1.709\text{ Mg/m}^3$
吸收系數	$3.514\text{ mm}^{-1}$
F(000)	1984
結晶大小	$0.250 \times 0.100 \times 0.090\text{ mm}^3$
收集數據之 $\theta$ 範圍	1.604 至 $72.139^\circ$
定碼範圍	$-11 \leq h \leq 11$ , $-18 \leq k \leq 18$ , $-34 \leq l \leq 34$
收集之反射	42984
獨立反射	13870 [R(int)= 0.0471]
達到 $\theta = 67.679^\circ$ 之完成度	97.4 %
吸收校正	來自等效物之半經驗法
透射最大值與最小值	0.743 及 0.538
精化方法	針對 $F^2$ 進行全矩陣最小平方法

數據/限制/參數	13870 / 515 / 1265
與 F <sup>2</sup> 之擬合度	1.115
最終 R 指數[I>2 δ (I)]	R1 = 0.0509, wR2 = 0.1278
R 指數(所有數據)	R1 = 0.0590, wR2 = 0.1355
絕對結構參數	0.104(19)
消光系數	0.00106(8)

## 實驗

### 製法

【0180】取 3 : 8 (v/v) 乙腈 (ACN) : 甲苯溶劑混合物加至二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯，使用音波處理。溶液過濾(0.2 μm 尼龍)。經過慢慢部分蒸發(鬆開瓶蓋)後，有結晶從溶液生長，觀察到長厚型針狀物。

【0181】本章節說明合成法之其他詳細實驗內容。由實施例 2A 之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(28.6 mg)與乙腈/甲苯 3 : 8 (v/v, 8 mL)在音波處理下組合，產生包含未溶解固體之懸浮液。該懸浮液通過 0.2-μm 尼龍濾片過濾，產生澄清溶液。溶液在鬆開瓶蓋下，在環境條件慢慢蒸發。部分蒸發 15 天後，觀察到樣本含有澄清液相，底部含有少數無色針狀物。

### 數據收集

【0182】取無色棒狀體 C<sub>32</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>12</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>10</sub>P<sub>2</sub>  
[C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>6</sub>NO<sub>5</sub>P, C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>6</sub>NO<sub>5</sub>P, Na, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N](具有接近維度

0.25 x 0.10 x 0.09 mm<sup>3</sup>)依隨機方向架在尼龍環上。採用 Cu K $\alpha$  射線 ( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ )於裝備有共焦鏡頭之 Rigaku Rapid II 繞射儀上進行初步檢測及數據收集。採用 SHELX2014 進行精化 (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, 2015, C71, 3-8)。

【0183】採用範圍在  $1^\circ < \theta < 72^\circ$  之 42984 個反射之設定角，由最小平方精化法得到用於收集數據之晶胞常數及定向矩陣。從系統中存在之下列條件： $0k0 \quad k = 2n$ ，及隨後之最小平方精化法，測定空間群為  $P2_1$  (第 4 個)。於 100 K 溫度收集數據至最大繞射角度 ( $2\theta$ ) 為  $144.28^\circ$ 。

### 數據整理

【0184】碼框 (frame) 係使用 HKL3000 進行積分處理 (Otwinowski, Z. 等人, *Methods Enzymol.*, 1997, 276, 307)。共收集 42984 個反射，其中 13870 個為獨立反射。採用羅倫茲 (Lorentz) 與偏極化 (polarization) 校正數據。Cu K $\alpha$  射線之線性吸收系數為  $3.514 \text{ mm}^{-1}$ 。採用利用 SCALEPACK 之經驗吸收校正 (Otwinowski, Z. 等人, *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307)。透射系數範圍為 0.538 至 0.743。採用第二消光校正 (Glusker, J. 等人, *Crystal Structure Analysis: A Primer*, 第 2 版, Oxford University Press: New York, 1985, p.87)。最終係數經過最小平方精化，為 0.00106(8) (絕對單位)。取等效反射強度之平均值。以強度計，該平均值之一致性因數 (agreement factor) 為 4.71%。

### 結構解析及精化

【0185】採用直接方法，利用 SHELXS-97 (Sheldrick, G.M., *Acta Cryst.*, 2015, C71, 3-8)解析結構。其餘原子位於連續之差值傅里葉合成(difference fourier syntheses)中。酸氫原子係經過獨立精化。所有其他氫原子均包括在精化中，但被限制在其所鍵結之原子上。由下列函數最小化，以全矩陣最小平方法精化結構：

$$\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$$

權變  $w$  之定義為：

$$1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0493P)^2 + (8.2744P)], \text{ 其中 } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$

散射因數來自「International Tables for Crystallography」(International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, the Netherlands, 1992, 表 4.2.6.8 及 6.1.1.4)。用於精化之 13870 個反射中，僅採用  $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$  之反射來計算擬合殘值  $R$ 。計算時共使用 12330 個反射。最後一個精化週期包括 1265 個可變參數及收斂值(未經過加權及經過加權之一致性因數)：

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.0509$$

$$R_w = \sqrt{\left( \frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right)} = 0.1278$$

【0186】所觀察單位權變(擬合度)之標準偏差為 1.115。最終差值傅里葉之最高波峰高度為  $0.662 \text{ e}/\text{\AA}^3$ 。最小負波峰高度為  $-0.452 \text{ e}/\text{\AA}^3$ 。

## 計算之 X-射線粉末繞射 (XRPD)圖形

【0187】Cu 射線之計算 XRPD 圖形係使用 Mercury 軟體 (Macrae, C.F.等人, *J. Appl. Cryst.*, 2006, 39, 453-457)及來自單晶結構之原子坐標、空間群、與單位晶胞參數產生。由於單晶數據係在低溫(100 K)收集, 因此可能在從低溫數據計算之圖形與室溫實驗粉末繞射圖形之間出現顯著波峰位移, 尤其在高繞射角度下。

## 原子位移橢圓圖及堆積圖

【0188】原子位移橢圓圖係採用 Mercury 軟體製作 (Macrae, C.F.等人, *J. Appl. Cryst.*, 2006, 39, 453-457)。以 50%機率之各向異性熱橢圓體代表原子。堆積圖與其他圖形係使用 Mercury 軟體製作。氫鍵以虛線表示。

## 實施例 6 - 二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯對二噁烷溶劑合物 (I 型)

【0189】從對二噁烷中快速蒸發, 製得二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯對二噁烷溶劑合物。

【0190】本章節說明合成法之其他詳細實驗內容。取實施例 2A 之二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯 (37.2 mg)在音波處理下溶於對二噁烷(1 mL), 產生澄清溶液。該溶液通過 0.2  $\mu$  m 尼龍濾片過濾, 並在環境條件, 從開口之瓶子中蒸發至乾。觀察到微蠟狀白色固體。

【0191】<sup>1</sup>H NMR 顯示每莫耳二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯含 0.5 莫耳對二噁烷。

【0192】產物(二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯對二噁烷溶劑合物)之 XRPD 圖形示於第 22 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。第 22 圖所示 XRPD 圖形之  $2-\theta$  值、d-面距、與波峰強度提供於上述晶型 3.12 之表 F。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃描範圍：1.00 至 39.99 ° $2\theta$ ，步長：0.017 ° $2\theta$ ，收集時間：721 s，掃描速度：3.2°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0193】第 22 圖之 XRPD 圖形已成功定碼，表示該材料主要或僅由單晶相組成。從定碼解析得到之單位晶胞體積符合半-二噁烷溶劑合物(可包含至高~0.5 莫耳對二噁烷)。

### 實施例 7 - 二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯甲醇溶劑合物 (L 型)

【0194】取二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯於 MeOH/水 26:74 (v/v,  $a_w$  0.89)中，從 63°C 慢慢冷卻至室溫，並於室溫靜置 5 天。溶液隨後置於冷凍庫中 4 天。溶液隨後於室溫平衡並真空過濾。

【0195】本章節說明合成法之其他詳細實驗內容。取

含實施例 2A 之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(30.0 mg)之 MeOH/水 26 : 74 (v/v, 1.32 mL) 溶液於 63°C 攪拌加熱，造成微混濁之溶液。該溶液使用預溫熱之針筒與 0.2  $\mu$  m 尼龍濾片過濾至溫熱之小瓶中。溶液在過濾後仍保持微混濁。樣本置於加熱板上之金屬加熱塊上，關掉熱源，讓溶液在不攪拌下慢慢冷卻至環境溫度。於環境溫度靜置 5 小時後，觀察到透明膠狀物質與澄清液相。樣本置入冷凍庫中 4 天。從冷凍庫中取出時，觀察到透明膠狀物。該膠狀物在與環境溫度達成平衡時，轉成含有懸浮白色固體之液體。真空過濾收集所得固體，並於濾片上，在減壓下風乾 1 分鐘。

【0196】<sup>1</sup>H NMR 顯示每莫耳二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯含 0.6 莫耳甲醇。

【0197】產物(二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯對二噁烷溶劑合物)之 XRPD 圖形示於第 23 圖。該 XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。第 23 圖所示 XRPD 圖形之  $2-\theta$  值、d-面距、與波峰強度提供於上述晶型 4.10 之表 H。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃描範圍：1.01 至 39.98  $^{\circ}2\theta$ ，步長：0.017  $^{\circ}2\theta$ ，收集時間：718 s，掃描速度：3.3 $^{\circ}$ /分鐘，縫隙：DS: 1/2 $^{\circ}$ ，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0198】第 23 圖之 XRPD 圖形已成功定碼，表示該材

料主要或僅由單晶相組成。從定碼解析得到之單位晶胞體積符合式 I，含至高~0.5 莫耳 MeOH。

【0199】產物(1.2348 mg)之 TGA 溫度圖示於第 29 圖。在至高 90°C 時觀察到少量重量損失(在 60°C 至 90°C 之間損失 0.5 重量%)。在 90°C 與 150°C 之間觀察到逐步重量損失為 4.2 重量%，可能相當於溶劑損失。若假設 MeOH 為其中唯一揮發物，則該重量損失相當於 0.6 莫耳 MeOH。

### 實施例 8 - 二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯水合物 (N 型)}

【0200】取二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯於室溫之水(pH 5)中形成漿液 5 分鐘。繼續於室溫形成漿液 24 小時。溶液經過真空過濾。取出小樣本(第 1 部分)，其呈灰白色糊狀物。其餘則於濾片上風乾 5 分鐘(第 2 部分)。水形成漿液後之 pH 為 1.6。

【0201】本章節說明合成法之其他詳細實驗內容。含二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之懸浮液係使用實施例 2A 之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(74.6 mg)與水(3 mL)製備。該懸浮液於環境條件攪拌。5 分鐘後觀察到濃稠懸浮液。攪拌該漿液 24 小時，藉由真空過濾以單離出一部分所得固體，趁潮濕時從濾片上收集(第 1 部分)。藉由真空過濾以單離出另一份所得固體，並於濾片上在減壓下風乾 5 分鐘(第 2 部分)。

【0202】第 1 部分之 XRPD 圖形示於第 24 圖。XRPD 圖形亦示於第 44 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。第 24 圖所示 XRPD 圖形之  $2-\theta$  值、d-面距、與波峰強度提供於上述晶型 5.15 之表 J。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99  $^{\circ}2\theta$ ，步長：0.017  $^{\circ}2\theta$ ，收集時間：718 s，掃瞄速度：3.3 $^{\circ}$ /分鐘，縫隙：DS: 1/2 $^{\circ}$ ，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0203】第 24 圖之 XRPD 圖形(亦示於第 44 圖)已成功定碼，表示該材料主要或僅由單晶相組成。從定碼解析得到之單位晶胞體積符合式 I，每莫耳式 I 含至高~3 莫耳水。

【0204】第 2 部分之 XRPD 圖形顯示其亦呈 N 型。第 2 部分之 XRPD 圖形示於第 45 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99  $^{\circ}2\theta$ ，步長：0.017  $^{\circ}2\theta$ ，收集時間：719 s，掃瞄速度：3.3 $^{\circ}$ /分鐘，縫隙：DS: 1/2 $^{\circ}$ ，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0205】取得第 2 部分之 DSC 與 TGA 溫度圖(DSC 參數：用量：1.4620 mg，方法：(-30)-250-10，T0C，儀器：2920 MDSC V2.6A，TGA：7.61023 mg)。DSC 與 TGA 溫度圖之重疊示於第 26 圖。該樣本展現兩個不同之重量損失步

驟，從 23°C 至 70°C 之間之 3.5 重量%，及從 70°C 至 105°C 之間之 3.6 重量%，相當於 DSC 在 85°C、91°C、與 95°C 測得之一系列重疊吸熱，可能表示其脫水。若假設水為其中唯一揮發物，則各重量損失相當於每莫耳二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯損失 1 莫耳水，表示該樣本可能由二水合物組成。TGA 溫度圖在 105°C 至 160°C 之間出現損失 0.6 重量%。脫水後，在 118°C 觀察到小吸熱，可能對應於結晶事件。從 169°C 開始，在 178°C 時觀察到相當陡的吸熱，由 TGA 溫度圖之陡降及 DSC 在高於 175°C 時之不穩定熱現象，證實可能對應於同時熔解與降解。可能在比無水/非溶劑合物 B 型稍低之溫度開始熔解(169 °C 相對於 B 型之 173 °C)，可能表示 N 型在脫水時不會轉變成 B 型。

【0206】為了進一步證實 N 型之化學組成，取該材料於六氟異丙醇(HFIPA)中形成漿物 1 天，由 XRPD 測得其轉變成 B 型(加上在  $23^{\circ} 2\theta$  之小峰)。產物之 XRPD 圖形示於第 49 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：718 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

#### 實施例 9 - 二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯

**基}-4-氯苯基酯水合物 (N 型)**

【0207】取二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯於含 1 NHCl 之 EtOAc 中攪拌與蒸發。固體隨後於室溫之水中形成漿液 1 天，及真空過濾。

【0208】本章節說明合成法之其他詳細實驗內容。二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之懸浮液係使用實施例 2B 之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(127.6 mg)與水(5 mL)製備。該漿液在環境條件攪拌 1 天，產生不透明白色懸浮液，真空過濾以單離所得固體，於濾片上，在減壓下風乾 4 分鐘。

【0209】產物之 XRPD 顯示其為 N 型。產物之 XRPD 圖形示於第 46 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：721 s，掃瞄速度：3.2°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0210】產物之 DVS 等溫線示於第 27 圖。產物與 5% 相對濕度達成平衡時，展現 30% 重量損失，可能表示損失殘餘的水。殘餘水含量符合製備產物時 > 100% 之產率。未知是否有任何可能未結合的水亦在此平衡步驟時損失。當相對濕度從 5% 上升至 95% 時，樣本增重 3 重量%，表示顯著吸濕。所有此重量均稍遲滯到 35% 與 5% 相對濕度之間解

吸損失。該材料在 DVS 後之 XRPD 顯示沒有型式變化。該材料在 DVS 後之 XRPD 示於第 54 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：720 s，掃瞄速度：3.2°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0211】已由卡爾-費雪(KF)分析發現，產物包含 14.2% 水，等於 4.2 莫耳水。一部分所測得的水可能歸因於樣本中的殘餘水。由 KF 測得之水含量百分比低於 DVS 實驗在 5% 相對濕度測得之重量損失，可能歸因於樣本在分析與 / 或準備進行 KF 分析之間部分乾燥。

#### 實施例 10 - 二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯(B 型)

【0212】添加六氟異丙醇(HFIPA)至二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯中，溶液冷藏 2 個月，及真空過濾。

【0213】本章節說明合成法之其他詳細實驗內容。取實施例 2A 之二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯(29.3 mg)與六氟異丙醇(HFIPA)(0.4 mL)在音波處理下組合，產生濃稠不透明懸浮液。該樣本在冷藏下保存 2 個月，然後真空過濾以單離固體，在濾片上，於

減壓下風乾 0.5 至 1 分鐘。

【0214】 $^1\text{H}$  NMR 指示已沒有溶劑，表示該材料不為溶劑合物。

【0215】產物之 XRPD 圖形示於第 21 圖(B 型+  $\sim 23^\circ \theta$  之小波峰)。該 XRPD 圖形亦示於第 37 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。第 21 圖所示 XRPD 圖形之  $2-\theta$  值、d-面距、與波峰強度提供於上述晶型 6.11 之表 D。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.01 至  $39.98^\circ 2\theta$ ，步長： $0.017^\circ 2\theta$ ，收集時間：718 s，掃瞄速度： $3.3^\circ/\text{分鐘}$ ，縫隙：DS:  $1/2^\circ$ ，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0216】第 21 圖之 XRPD 圖形(亦示於第 37 圖)已成功定碼，顯示該材料主要由或僅由單晶相組成。然而，本文所討論 B 型之所有 XRPD 圖形中均在  $\sim 23^\circ 2\theta$  出現另一個寬峰，與可以定碼解析之波峰位置不一致，表示該 B 型樣本包含其其他未知相。從定碼解析得到之單位晶胞體積符合式 I 之無水/非溶劑合物。

【0217】DSC 與 TGA 溫度圖之重疊示於第 40 圖(DSC 參數：用量：1.3670 mg，方法：(-30)-250-10，T0C，儀器：2920 MDSC V2.6A，TGA：2.86113 mg)。TGA 溫度圖在  $23^\circ\text{C}$  至  $150^\circ\text{C}$  顯示損失 0.7 重量%。DSC 沒有觀察到脫溶劑化之寬吸熱，其符合該材料為無水/非溶劑合物。DSC 溫度圖在  $177^\circ\text{C}$  (從  $173^\circ\text{C}$  開始)顯示陡的吸熱峰，可能對應於熔解同

時降解，此點可由 DSC 之不穩定熱現象及 TGA 在高於~150 °C 之突然重量損失證實。

### 實施例 11 - 二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(B 型)

【0218】取二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯於含 1 N HCl 之 EtOAc 中攪拌與蒸發。然後添加乙腈至固體中，攪拌幾分鐘。攪拌並添加 MeOH。攪拌並添加甲苯(甲苯/乙腈/MeOH 24:6:1 v/v/v)。部分緩慢蒸發。過濾液相，固體棄置不要。於 60 至 69°C 旋轉蒸發 30 分鐘。於 N<sub>2</sub> 下蒸發 5 分鐘。添加六氟異丙醇(HFIPA)至固體中。漿液於室溫 1 天後，真空過濾。

【0219】本章節說明合成法之其他詳細實驗內容。取實施例 2B 之二氫 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基(86.9 mg)在攪拌下溶於乙腈(0.6 mL)，產生澄清溶液。攪拌幾分鐘後，觀察到沉澱。攪拌並添加 MeOH (0.1 mL)，產生澄清溶液。然後攪拌並添加甲苯(2.4 mL) (甲苯/乙腈/MeOH 24:6:1 v/v/v)，觀察到澄清溶液。溶液靜置在覆蓋有多孔鋁箔之小瓶中部分蒸發 1 天，產生澄清液相，在溶劑線上方及底部含有一些固體。液相通過 0.2- $\mu$ m 尼龍濾片過濾，產生澄清溶液，固體棄置不要。濾出之溶液加至附接 60 至 69°C 水浴之旋轉蒸發器。試圖蒸發 30 分鐘後，觀察到體積沒有顯著減少。溶液隨後於 N<sub>2</sub> 氣流下蒸發直到沒有可見之液體殘留(5 分鐘)。所得之白色固體與六氟

異丙醇(HFIPA) (2 mL)組合，出現未溶解之固體。讓該漿液在環境溫度攪拌 1 天，產生不透明白色懸浮液。真空過濾以單離固體，於濾片上，在減壓下風乾 2 分鐘。

【0220】產物之 XRPD 顯示其係 B 型(B 型+  $23^{\circ} 2\theta$  之波峰)。產物之 XRPD 圖形示於第 41 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃描範圍：1.00 至  $39.99^{\circ} 2\theta$ ，步長： $0.017^{\circ} 2\theta$ ，收集時間：716 s，掃描速度： $3.3^{\circ}/\text{分鐘}$ ，縫隙：DS:  $1/2^{\circ}$ ，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0221】採用 DVS 分析 B 型之吸濕性，並承受提高相對濕度之逆境(參見實施例 12 之提高之相對濕度)。

【0222】B 型之 DVS 等溫線示於第 28 圖。該材料在 5%相對濕度顯示損失 0.04 重量%。該材料展現相當低的動態吸濕性，當從 5%上升至 95%相對濕度時，吸附 0.6 重量%水蒸氣。所有此重量均在稍微遲滯後解吸損失。該材料之 DVS 後 XRPD 分析顯示，沒有型式變化。該材料之 DVS 後 XRPD 圖形示於第 55 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃描範圍：1.00 至  $39.99^{\circ} 2\theta$ ，步長： $0.017^{\circ} 2\theta$ ，收集時間：719 s，掃描速度： $3.3^{\circ}/\text{分鐘}$ ，縫隙：DS:  $1/2^{\circ}$ ，SS：無，解析時間：

1.0 s，模式：透射。

## 實施例 12 - B 型轉成 N 型

【0223】取二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯與六氟異丙醇(HFIPA)於室溫形成漿液 4 天後，真空過濾。

【0224】產物之 XRPD 顯示其為 B 型(B 型 +  $23^{\circ} 2\theta$  之小波峰)。產物之 XRPD 圖形示於第 42 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.01 至  $39.98^{\circ} 2\theta$ ，步長： $0.017^{\circ} 2\theta$ ，收集時間：719 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS:  $1/2^{\circ}$ ，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0225】產物處於 97%相對濕度逆境 7 天，造成部分轉換成 N 型。在 7 天後之部分轉換表示 B 型可能在更長時間後完全轉換成水合之 N 型。

【0226】產物於室溫使用水形成漿液 7 天時轉換成 N 型，及真空過濾。產物之 XRPD 圖形示於第 50 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至  $39.99^{\circ} 2\theta$ ，步長： $0.017^{\circ} 2\theta$ ，收集時間：715 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS:  $1/2^{\circ}$ ，

SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0227】重覆該漿液 19 小時，以量測該轉換之發生速度，並再度產生 N 型，表示在 19 小時內轉換(起始材料為來自本實施例與實施例 21 之產物)。產物之 XRPD 圖形示於第 51 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：719 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

### 實施例 13 - 二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯

#### 步驟 1 - N-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺

【0228】於氮蒙氣下，取 5-氯水楊酸(86.5 g, 501.6 mmol, 1 eq)溶於甲苯(1500 mL)後，於室溫，以 15 分鐘時間，分小份添加三氯化磷(22 mL, 250.82 mmol, 0.5 eq)。然後一次添加全量 3,5-雙-三氟甲基-苯基胺(100 g, 436.4 mmol, 0.87 eq)至室溫之反應混合物。反應混合物加熱至 105 ± 5 °C，於此溫度繼續攪拌 16 小時。由 TLC(10% 乙酸乙酯：己烷)測定反應完成後，反應冷卻至室溫。反應混合物使用 NaHCO<sub>3</sub> (50 g)之水(800 mL)溶液中止反應，所得溶液攪拌 15 至 20 分鐘。分離有機相與水相，及收集。上層有機相依序使用濃 HCl (25 mL)之水(400 mL)溶液及鹽水(400 mL)

洗滌，及經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水。有機層過濾，及減壓濃縮，產生白色固體。添加庚烷 (500 mL) 至該白色固體中，所得懸浮液於室溫攪拌 30 分鐘，過濾，產生 N-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺 (150 g) 之白色固體。HPLC = 99%

### 步驟 2 - 雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯

【0229】取 N-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺 (145 g, 377.9 mmol, 1 eq) 溶於  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1450 mL)。於室溫及攪拌條件下，依序添加 DMAP (2.77 g, 22.67 mmol, 0.06 eq)、N,N-二異丙基乙基胺 (DIPEA) (97.74 g, 755.98 mmol, 2 eq) 與  $\text{CCl}_4$  (290.7 g, 1889.9 mmol, 5 eq) 至上述溶液中。反應混合物冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，於低於  $2^\circ\text{C}$  之控制條件下，以 30 分鐘時間滴加含亞磷酸酯試劑  $((\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  (160.7 g, 599.9 mmol, 1.5 eq) 之  $\text{CH}_3\text{CN}$  (145 mL) 溶液。讓反應混合物回升至室溫，及於室溫攪拌 22 小時。由 TLC (10% 乙酸乙酯：己烷) 測定反應完成後，加水 (2.175 L) 至反應混合物中，所得混合物使用乙酸乙酯 (2.175 L 與 1.160 L) 萃取 2 次。合併之有機萃取物使用鹽水 (1.450 L) 洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水與過濾。濾液減壓濃縮，產生粗製材料 (271 g)，其直接用於下一個步驟。HPLC = 82.9%

### 步驟 3 - 磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺甲醯基)-4-氯-苯基]酯

【0230】取粗製雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯(270 g)加至 TFA : 水(5 : 1, 2.1 L)混合物中。反應混合物於室溫攪拌 3 小時。由 TLC(10% 乙酸乙酯 : 己烷)測定反應完成後，反應混合物倒至甲苯 : 水(20:30, 13.5 L)混合物上，於室溫攪拌 1 小時。反應混合物過濾，使用甲苯(0.54 L)洗滌固體，產生粗製磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺甲醯基)-4-氯-苯基]酯(160 g)之灰白色固體。

#### 步驟 4 - 純化

【0231】取粗製固體(160 g, 345.05 mmol, 1 eq)加至含 NaOH (80 g, 2000 mmol, 5.8 eq)之水(4 L)溶液中，於室溫攪拌 45 分鐘。水溶液使用乙酸乙酯(2 x 1.6 L)萃取 2 次，以移除雜質。水溶液隨後使用濃 HCl(230 至 250 mL)酸化至 pH 1，使用乙酸乙酯(2 x 1.6 L)萃取 2 次。酸化後得到之合併乙酸乙酯萃取物經硫酸鈉脫水，及減壓濃縮，產生 140 g 無色油狀物。該油狀物溶於乙酸乙酯(160 mL)，於室溫攪拌 30 分鐘。在持續攪拌下添加正庚烷(1.44 L)。於室溫攪拌反應混合物 3 小時及過濾。固體使用正庚烷(80 mL)洗滌，及真空下乾燥 30 分鐘，產生磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺甲醯基)-4-氯-苯基]酯(124 g)之灰白色固體。NMR 顯示有乙酸波峰。HPLC = 98.8%。

#### 步驟 5 - 再純化

【0232】取灰白色固體(124 g)溶於乙酸乙酯(124 mL)，於室溫攪拌 30 分鐘，在持續攪拌下添加正庚烷(1.11 L)。

反應混合物於室溫攪拌 3 小時，及過濾。固體使用正庚烷 (62 mL) 洗滌，真空下乾燥 30 分鐘，產生磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺甲醯基)-4-氯-苯基]酯 (103 g) 之白色固體。

#### 實施例 14 - 二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯水合物 (N 型)

##### 步驟 1 - N-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺

【0233】於氮蒙氣下，取 5-氯水楊酸 (86.5 g, 501.6 mmol, 1 eq) 溶於甲苯 (1500 mL) 後，於室溫以 15 分鐘時間，分小份添加三氯化磷 (22 mL, 250.82 mmol, 0.5 eq)。然後於室溫一次添加全量 3,5-雙-三氟甲基-苯基胺 (100 g, 436.4 mmol, 0.87 eq) 至反應混合物中。反應混合物加熱至  $105 \pm 5^\circ\text{C}$ ，於此溫度繼續攪拌 16 小時。採用 TLC 追蹤反應進度 (移動相 10% 乙酸乙酯之己烷)。由 TLC (10% 乙酸乙酯：己烷) 測定反應完成後，反應隨後冷卻至室溫。反應混合物使用  $\text{NaHCO}_3$  (50 g) 之水 (800 mL) 溶液中止反應，所得溶液攪拌 15 至 20 分鐘。分離有機相與水相，及收集。上方之有機層依序使用濃  $\text{HCl}$  (25 mL) 之水 (400 mL) 溶液及鹽水 (400 mL) 洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水。有機層過濾，減壓濃縮，產生白色固體。添加庚烷 (500 mL) 至白色固體中，所得懸浮液於室溫攪拌 30 分鐘，及過濾，產生 N-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺 (150 g) 之白色固體。HPLC=99%

##### 步驟 2 - 雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)

**苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯****氫亞磷酸雙(2-(三甲基矽基)乙基)酯試劑之製法**

【0234】於 0°C 及氮蒙氣下，在含三甲基矽基乙醇(400 g, 3.382 mol, 3.0 eq)之 DCM (7.0 L)之冷卻溶液中添加三乙基胺(228 g, 2.255 mol, 2.0 eq)。於 0 至 10°C，以 45 分鐘時間，分小份慢慢添加 PCl<sub>3</sub>(154.8 g, 1.127 mol, 1.0 eq)。反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時。讓反應混合物回升至室溫。添加 DM 水(2.0 L)至反應混合物中，於室溫攪拌 1 小時。分離下方之有機層，上水層使用 DCM(1.6 L)萃取。合併之有機萃取物使用 DM 水(2.0 L)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水。有機層於 45°C 真空下乾燥，及於 4°C 脫氣 30 分鐘，產生粗製亞磷酸酯試劑(450.0 g)之淡褐色油狀物，存放在 0 至 5°C。

**雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯之製法**

【0235】取 N-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺(150 g, 391 mmol, 1 eq)溶於 CH<sub>3</sub>CN (1500 mL)。於室溫及攪拌條件下，依序添加 DMAP (2.86 g, 23.46 mmol, 0.06 eq)、DIPEA (101.07 g, 782 mmol, 2 eq)與 CCl<sub>4</sub> (300 g, 1955 mmol, 5 eq)至上述溶液中。反應混合物冷卻至 0 °C，在低於 2°C 之控制條件下，以 30 分鐘時間滴加含亞磷酸酯試劑 {((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>P(O)H} (166 g, 586.5 mmol, 1.5 eq)之 CH<sub>3</sub>CN(150 mL)溶液。讓反應混合物回升至室溫，及於室溫攪拌 22 小時。採用 TLC 追蹤反應進度(移動相 10%乙酸乙酯之己烷)。由 TLC(10%乙酸乙酯：己烷)測定反應完成後，

添加水(2.25 L)至反應混合物中，所得混合物使用乙酸乙酯(2.25 L 與 1.2 L)萃取 2 次。合併之有機萃取物使用鹽水(1.5 L)洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水，及過濾。濾液減壓濃縮，產生粗製材料(285 g)，直接用於下一個步驟。

### 步驟 3 - 磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺甲醯基)-4-氯-苯基]酯

【0236】取粗製雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯(285 g)加至 TFA：水混合物(5：1, 2.2 L)中。反應混合物於室溫攪拌 3 小時。採用 TLC 追蹤反應進度(移動相 10%乙酸乙酯於己烷)。由 TLC(10%乙酸乙酯：己烷)測定反應完成後，反應混合物隨後倒至甲苯：水混合物(20:30, 14.25 L)中，於室溫攪拌 1 小時。反應混合物過濾，固體使用甲苯(0.57 L)洗滌，產生粗製磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺甲醯基)-4-氯-苯基]酯(212 g)之灰白色濕固體。

【0237】取濕固體(212 g)分成兩等份。

【0238】第一份半量濕固體(106 g)於室溫乾燥 14 小時，產生乾燥固體，為灰白色固體(88 g)。HPLC = 96.0%

【0239】第二份半量濕固體(106 g)溶於乙酸乙酯(212 mL)，加熱至 50 °C，使固體完全溶解後，冷卻至室溫，於攪拌條件下添加正庚烷。於室溫攪拌懸浮液 3 小時，及過濾，使用正庚烷(55 mL)洗滌沉澱物，產生濕固體 98 g，於室溫乾燥 9 小時，產生 78 g 之灰白色固體。HPLC = 99.1%

【0240】NMR 中仍然出現一些其他波峰。

**步驟 4(i) - 純化**

【0241】取粗製固體(25 g 來自步驟 3 之第一份半量 + 25 g 來自步驟 3 之第二份半量, 共 50 g, 107.82 mmol, 1 eq) 加至含 NaOH (25 g, 625 mmol, 5.8 eq) 之水(1.25 L) 溶液中, 於室溫攪拌 45 分鐘。水溶液使用乙酸乙酯(2 x 0.5 L) 萃取 2 次, 以移除雜質。水溶液隨後使用濃 HCl(70 至 80 mL) 酸化至 pH 1 與使用乙酸乙酯(2 x 0.5 L) 萃取 2 次。合併酸化後所得乙酸乙酯萃取物, 經硫酸鈉脫水及減壓濃縮, 產生 41 g 無色油狀物。該油狀物溶於乙酸乙酯(50 mL), 於室溫攪拌 30 分鐘。在持續攪拌下添加正庚烷(0.450 L)。反應混合物於室溫攪拌 3 小時及過濾。固體使用正庚烷洗滌(25 mL), 及真空下乾燥 30 分鐘, 產生產物磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺甲醯基)-4-氯-苯基]酯(25 g) 之灰白色固體。HPLC = 96.7%

**步驟 4(ii) - 來自步驟 3 其餘量(110 g)之純化**

【0242】取粗製固體(60 g 來自步驟 3 之第一份半量 + 50 g 來自步驟 3 之第二份半量, 共 110 g, 237.22 mmol, 1 eq) 加至含 NaOH (55 g, 1375 mmol, 5.8 eq) 之水(1.75 L) 溶液中, 於室溫攪拌 45 分鐘。水溶液使用乙酸乙酯(2 x 1.1 L) 洗滌 2 次, 以移除雜質。水溶液隨後使用濃 HCl (160-180 mL) 酸化至 pH 1, 及使用乙酸乙酯(2 x 1.1 L) 萃取 2 次。合併酸化後所得乙酸乙酯萃取物, 經硫酸鈉脫水, 及減壓濃縮, 產生 105 g 無色油狀物。該油狀物溶於乙酸乙酯(110 mL), 於室溫攪拌 30 分鐘。於持續攪拌下添加正庚烷(0.990 L)。

反應混合物於室溫攪拌 3 小時，及過濾。固體使用正庚烷洗滌(55 mL)，及於真空下乾燥 30 分鐘，產生磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺甲醯基)-4-氯-苯基]酯產物-1(65 g)，濾液中再度出現沉澱，將其過濾，產生產物-2 (11 g)之白色固體。 NMR 顯示乙酸波峰。HPLC = 95.8%

### 步驟 5 - 再純化

【0243】取灰白色固體(產物-1 與產物-2) (76 g)溶於乙酸乙酯(76 mL)，加熱至 50 °C，使固體完全溶解，於室溫攪拌 30 分鐘。於持續攪拌下添加正庚烷(684 mL)。反應混合物於室溫攪拌 3 小時，及過濾。固體使用正庚烷洗滌(38 mL)，及真空下乾燥 30 分鐘，產生純產物磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺甲醯基)-4-氯-苯基]酯再純化產物-1 (35 g)，濾液中再度出現沉澱，過濾，產生再純化產物-2 (30 g)之白色固體。再純化產物-1 HPLC = 97.6%，再純化產物-2 HPLC = 99.5%

### 步驟 6 - 水處理

【0244】取灰白色固體之再純化產物-1 (從 35 g 中產生 7 g)懸浮於 DM 水(140 mL)中，於室溫攪拌懸浮液 2 小時，及過濾，固體使用 DM 水(35 mL)洗滌，及真空下乾燥 1 小時，產生磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺甲醯基)-4-氯-苯基]酯(6 g)之白色固體，不含乙酸乙酯。HPLC = 99.5%

【0245】產物之 XRPD 圖形示於第 52 圖(N 型加未知材料)。該 XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD

PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：719 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0246】得到產物(3.3710 mg)之 TGA 溫度圖。樣本展現兩個不同之重量損失步驟，在 29°C 至 70°C 之間重量損失 3.7%，及在 70°C 與 105°C 之間重量損失 3.7%。在 TGA 溫度圖中，在 105°C 至 160°C 之間發現重量損失 1.3%。

### 實施例 15

【0247】取 2.5 至 5 當量之參(羥甲基)胺基甲烷加至二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯晶體(例如：晶型 1 以及其後等等、晶型 2 以及其後等等、晶型 3 以及其後等等、晶型 4 以及其後等等、晶型 5 以及其後等等、晶型 6 以及其後等等之任何晶型)中。

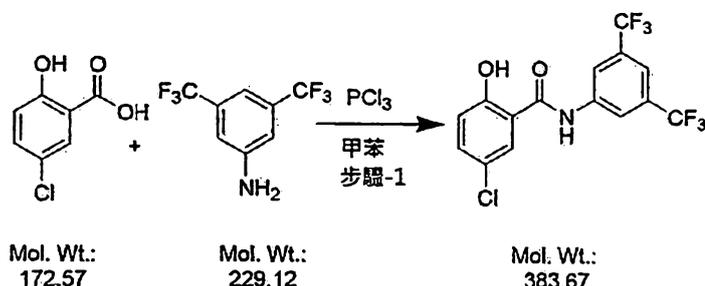
【0248】加水至混合物中，攪拌溶液或音波處理。產生 10 mg/ml 至 20 mg/ml 溶液，可保持安定至少 24 小時。

【0249】分析二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯晶體與鹼(例如：參(羥甲基)胺基甲烷)所形成組成物之安定性之 HPLC 條件如下：

Hplc 條件 c18 SB Agilent 4.6 x 125 mm 管柱 3 或 5u  
1.5 ml/分鐘 10%至 100 %乙腈，每 4 L 水含 2 g 乙酸鈹  
使用 Waters 2695 hplc running millennium 32 軟體  
沒有扣除基線

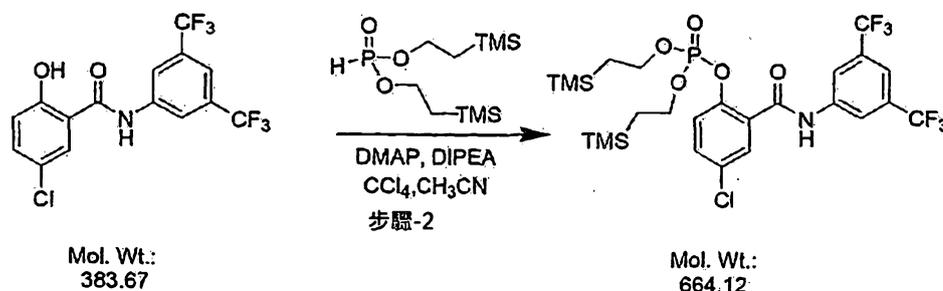
實施例 16 - 二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯乙酸乙酯溶劑合物(A 型)

步驟 1 - N-(3,5-雙-三氟甲基苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺

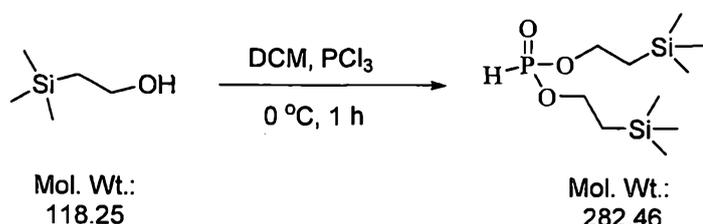


【0250】於氮蒙氣下，取 5-氯水楊酸 (21.9 g, 126.9 mmol, 1.0 eq) 溶於甲苯 (375.0 mL) 後，於室溫以 15 分鐘時間，分少量添加三氯化磷 (5.5 mL, 63.45 mmol, 0.5 eq)。於室溫一次添加全量 3,5-雙-三氟甲基-苯基胺 (25.0 g, 110.4 mmol、與 0.87 eq) 至反應混合物中。反應混合物加熱至  $105 \pm 5$  °C，繼續於此溫度攪拌 16.0 小時。採用 TLC 追蹤反應進度 (移動相 10% 乙酸乙酯於己烷)。反應完成後，反應冷卻至室溫。反應混合物倒至矽膠 (0.5 kg) 管柱，管柱使用 (1.5 L) 乙酸乙酯溶離，蒸發溶劑後產生白色固體。所得固體懸浮於正庚烷 (150.0 mL)，於室溫攪拌 1.0 小時。懸浮液通過布氏漏斗 (buckner funnel) 過濾，得到 N-(3,5-雙-三氟甲基苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺 (31.0g) 之白色固體。HPLC = 98.9%

步驟 2 - 雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯



### 氫亞磷酸雙(2-(三甲基矽基)乙基)酯試劑之製法



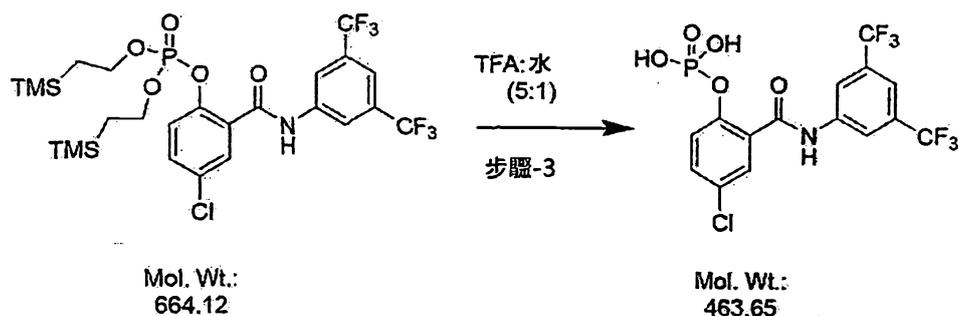
【0251】於  $0^\circ\text{C}$  與氮蒙氣下，在含三甲基矽基乙醇 (50.0 g, 422.8 mmol, 3.0 eq) 之 DCM (0.875 L) 冷卻溶液中添加三乙基胺 (28.5 g, 281.8 mmol, 2.0 eq)。於 0 至  $10^\circ\text{C}$ ，以 45 分鐘時間，分少量慢慢添加  $\text{PCl}_3$  (19.3 g, 281.07 mmol, 1.0 eq)。反應混合物於  $0^\circ\text{C}$  攪拌 1.0 小時。讓反應混合物回升室溫。添加 DM 水 (0.25 L) 至反應混合物中，於室溫攪拌 1.0 小時，分層。水層使用 DCM (0.25 L) 萃取。合併之有機萃取物使用 DM 水 (0.25 L) 洗滌，及經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水。有機層於  $45^\circ\text{C}$  真空下濃縮，及於  $45^\circ\text{C}$  脫氣 30 分鐘，產生粗製亞磷酸酯試劑 (45.0 g) 之淡褐色油狀物，存放在 0 至  $5^\circ\text{C}$ 。

### 雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯之製法

【0252】取 N-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺 (30.0 g, 78.19 mmol, 1.0 eq) 溶於  $\text{CH}_3\text{CN}$  (300.0 mL)。依序添加 DMAP (0.57 g, 4.69 mmol, 0.06 eq)、DIPEA (27.2 mL, 156.38 mmol, 2.0 eq) 與  $\text{CCl}_4$  (60.1 g, 390.96 mmol, 5.0 eq) 至

上述溶液中，於室溫攪拌。反應混合物冷卻至 0°C，於在低於 2 °C 之控制條件下，以 15 分鐘時間滴加含亞磷酸酯試劑 (33.10 g, 117.28 mmol, 1.5 eq) 之 CH<sub>3</sub>CN (30.0 mL) 溶液。讓反應混合物回升至室溫，於室溫攪拌 22.0 小時。採用 TLC 追蹤反應進度 (移動相 10% 乙酸乙酯之己烷)。反應完成後，反應混合物使用乙酸乙酯 (1.0 L) 與水 (1.0 L) 稀釋，分層。水層使用乙酸乙酯 (2 x 0.5L) 萃取 2 次。合併之有機萃取物使用鹽水 (0.5 L) 洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，及過濾。濾液減壓濃縮，產生粗製材料 (56.0 g)，直接用於下一個步驟。

### 步驟 3 - 磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基苯基胺甲醯基)-4-氯苯基]酯



【0253】取粗製雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯 (55.0 g, 82.81 mmol, 1.0 eq) 加至 TFA : 水混合物 (5 : 1, 428.0 mL) 中。反應混合物於室溫攪拌 3.0 小時。採用 TLC 追蹤反應進度 (移動相 10% 乙酸乙酯之己烷)。反應混合物於低於 70°C 之真空下濃縮，以移除揮發性溶劑。殘質加至含 NaOH (18.0 g, 450.0 mmol, 與 5.4 eq) 之水 (0.55 L) 溶液中，於室溫攪拌 15

分鐘。水溶液使用乙酸乙酯(2 x 0.55L)洗滌 2 次，以移除雜質。水溶液隨後使用濃 HCl (35.0 mL)酸化至 pH 1，及使用乙酸乙酯(2 x 0.825 L)萃取 2 次。合併酸化後所得之乙酸乙酯萃取物，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水及減壓濃縮，產生 35.0 g 無色油狀物。該油狀粗產物溶於乙酸乙酯(35.0 mL)，攪拌並添加正庚烷(175.0 mL)。反應混合物於室溫攪拌 3.0 小時，及過濾。固體使用正庚烷(55.0 mL)洗滌，及真空乾燥 30 分鐘，產生磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基苯基胺甲醯基)-4-氯苯基]酯(12.0g)之灰白色固體。HPLC = 97.7%

【0254】產物之 XRPD 圖形示於第 38 圖(A 型)。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：720 s，掃瞄速度：3.2°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

**實施例 17 - 二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯乙酸乙酯溶劑合物 (A 型+ 小波峰)**

**步驟 1 - N-(3,5-雙-三氟甲基苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺**

【0255】於氮蒙氣下，取 5-氯水楊酸(21.9 g, 126.9 mmol, 1.0 eq)溶於甲苯(375.0 mL)後，於室溫，以 15 分鐘時間，分少量添加三氯化磷(5.5 mL, 63.45 mmol, 0.5 eq)。然後於室溫，一次添加全量 3,5-雙-三氟甲基-苯基胺(25.0 g, 110.4

mmol，與 0.87 eq)至反應混合物中。反應混合物加熱至  $105\pm 5^\circ\text{C}$ ，並於此溫度繼續攪拌 16.0 小時。採用 TLC 追蹤反應進度(移動相 10%乙酸乙酯之己烷)。反應完成後，反應冷卻至室溫。反應混合物倒至矽膠(0.5 kg)管柱，管柱使用(1.5 L)乙酸乙酯溶離，蒸發溶劑後，產生白色固體。所得固體懸浮於正庚烷(150.0 mL)，於室溫攪拌 1.0 小時。懸浮液通過布氏漏斗過濾，得到 N-(3,5-雙-三氟甲基苯基)-5-氯-2-羥基苯甲醯胺(31.0g)之白色固體。HPLC = 98.9%

## 步驟 2 - 雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯

### 氫亞磷酸雙(2-(三甲基矽基)乙基)酯試劑之製法

【0256】於  $0^\circ\text{C}$  與氮蒙氣下，在含三甲基矽基乙醇(50.0 g, 422.8 mmol, 3.0 eq)之 DCM(0.875 L)冷卻溶液中添加三乙基胺(28.5 g, 281.8 mmol, 2.0 eq)。於 0 至  $10^\circ\text{C}$ ，以 45 分鐘時間，分少量慢慢添加  $\text{PCl}_3$ (19.3 g, 281.07 mmol, 1.0 eq)。反應混合物於  $0^\circ\text{C}$  攪拌 1.0 小時。讓反應混合物回升室溫。添加 DM 水(0.25 L)至反應混合物中，於室溫攪拌 1.0 小時，分層。水層使用 DCM(0.25 L)萃取。合併之有機萃取物使用 DM 水(0.25 L)洗滌，及經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水。有機層於  $45^\circ\text{C}$  真空下濃縮，及於  $45^\circ\text{C}$  脫氣 30 分鐘，產生粗製亞磷酸酯試劑(45.0 g)之淡褐色油狀物，存放在 0 至  $5^\circ\text{C}$ 。

### 雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯之製法

【0257】取 N-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羥基苯

甲醯胺 (30.0 g, 78.19 mmol, 1.0 eq) 溶於  $\text{CH}_3\text{CN}$  (300.0 mL)。於室溫及攪拌條件下，依序添加 DMAP (0.57 g, 4.69 mmol, 0.06 eq)、DIPEA (27.2 mL, 156.38 mmol, 2.0 eq) 與  $\text{CCl}_4$  (60.1 g, 390.96 mmol, 5.0 eq) 至上述溶液中。反應混合物冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，在低於  $2^\circ\text{C}$  之控制條件下，以 15 分鐘時間滴加含亞磷酸酯試劑 (33.10 g, 117.28 mmol, 1.5 eq) 之  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30.0 mL) 溶液。讓反應混合物回升至室溫，及於室溫攪拌 22 小時。採用 TLC 追蹤反應進度 (移動相 10% 乙酸乙酯之己烷)。反應完成後，反應混合物使用乙酸乙酯 (1.0 L) 與水 (1.0 L) 稀釋，分層。水層使用乙酸乙酯 (2 x 0.5 L) 萃取 2 次。合併之有機萃取物使用鹽水 (0.5 L) 洗滌。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水，及過濾。濾液減壓濃縮，產生粗製材料 (56.0 g)，直接用於下一個步驟。

### 步驟 3 - 磷酸單-[2-(3, 5-雙-三氟甲基苯基胺甲醯基)-4-氯苯基]酯

【0258】取粗製雙(2-(三甲基矽基)乙基)磷酸 2-((3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-4-氯苯基酯 (55.0 g, 82.81 mmol, 1.0 eq) 加至 TFA : 水混合物 (5 : 1, 428.0 mL) 中。反應混合物於室溫攪拌 3.0 小時。採用 TLC 追蹤反應進度 (移動相 10% 乙酸乙酯之己烷)。由 TLC 測定反應完成後，反應混合物於低於  $70^\circ\text{C}$  之真空下濃縮，移除揮發性溶劑。殘質加至含 NaOH (18.0 g, 450.0 mmol、與 5.4 eq) 之水 (0.55 L) 溶液中，於室溫攪拌 15 分鐘。水溶液使用乙酸乙酯 (2 x 0.55 L) 洗滌 2 次，以移除雜質。水溶液隨後使用濃 HCl 酸化至

pH 1(35.0 mL)，及使用乙酸乙酯(2 x 0.825 L)萃取 2 次。合併酸化後所得乙酸乙酯萃取物，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，及減壓濃縮，產生 38.0 g 無色油狀物。該油狀粗產物溶於乙酸乙酯(15.0 mL)，攪拌並添加正庚烷(175.0 mL)。反應混合物於室溫攪拌 3.0 小時，及過濾。固體使用正庚烷(35.0 mL)洗滌，及真空下乾燥 30 分鐘，產生磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基苯基胺甲醯基)-4-氯苯基]酯(12.4g)之灰白色固體。HPLC = 96.4%

【0259】產物之 XRPD 圖形示於第 39 圖(A 型加未知之微量組分)。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：721 s，掃瞄速度：3.2°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

### 實施例 18 - 二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯水合物(N 型)

【0260】取二氫磷酸 2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]-4-氯苯基酯(165.0 g, 0.355 mol, 1.0 eq)加至含 NaOH (82.5 g, 2.062 mol, 5.8 eq)之水(4.12 L)溶液，於室溫攪拌 45 分鐘。水溶液使用乙酸乙酯(2 x 1.65 L)洗滌 2 次，以移除雜質。合併之有機相使用水(0.82 L)萃取。合併之水層使用濃 HCl (230.0 至 250.0 mL)酸化至 pH 1，及使用乙酸乙酯(2

x 1.65 L) 萃取 2 次。合併酸化後所得乙酸乙酯萃取物，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  及減壓濃縮，產生 140.0 g 無色油狀物。該油狀物溶於乙酸乙酯 (165.0 mL)，於室溫攪拌 30 分鐘。攪拌並添加正庚烷 (1.48 L)。混合物於室溫攪拌 3.0 小時，及過濾。固體使用正庚烷 (82.0 mL) 洗滌，及真空下乾燥 30 分鐘，產生磷酸單-[2-(3,5-雙-三氟甲基苯基胺甲醯基)-4-氯苯基]酯 (118.0 g) 之灰白色固體。HPLC = 95.0%

【0261】取該灰白色固體 (108.0 g) 溶於水 (2.36 L)。混合物於室溫攪拌 3.0 小時，及過濾。固體使用水 (0.590 L) 洗滌，及真空乾燥 1.0 小時，產生純的濕產物。該濕的固體於室溫乾燥 3 天與 17 小時，得到乾燥產物 (95.0 g) 之灰白色固體。HPLC = 99.4%

【0262】取該灰白色固體 (95.0 g) 與甲苯 (0.95 L) 攪拌 30 分鐘，及過濾。固體使用甲苯 (95.0 mL) 洗滌，產生磷酸單-[2-(3, 5-雙-三氟甲基苯基胺甲醯基)-4-氯苯基]酯 (90.0 g) 之白色固體。HPLC = 99.4%

【0263】產物之 XRPD 圖形示於第 48 圖 (N 型)。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu (1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99  $^{\circ}2\theta$ ，步長：0.017  $^{\circ}2\theta$ ，收集時間：721 s，掃瞄速度：3.2  $^{\circ}$ /分鐘，縫隙：DS: 1/2 $^{\circ}$ ，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

### 實施例 19 - 二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(B 型)

【0264】取含實施例 2A 之二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之 2,2,2-三氟乙醇(TFE)濃縮溶液，加蓋後，從 73°C 慢慢冷卻至室溫，置於室溫 3 天。溶液存放在室溫 29 天後，真空過濾。產物之 XRPD 顯示其為 B 型(B 型+ ~23° 2θ 之小波峰，PO)。產物之 XRPD 圖形示於第 43 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.01 至 39.98° 2θ，步長：0.017° 2θ，收集時間：718 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

### 實施例 20 - 二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯水合物(N 型)

【0265】飽和溶液之製法為添加 3 mL 水至 75 mg 實施例 2A 之二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯中。樣本(500 rpm)在環境條件攪拌 24 小時。24 小時結束後，樣本離心(13000 rpm，5 分鐘)，上清液通 0.45 μm PVDF 濾片過濾。樣本離心後所得固體之 XRPD 圖形顯示，該固體為 N 型，示於第 57 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：

Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.98 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：720 s，掃瞄速度：3.2°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

### 實施例 21 - 二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯(B 型)

【0266】取實施例 2B 之二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯於六氟異丙醇(HFIPA)中形成漿液 4 天後，真空過濾。產物之 XRPD 顯示其為 B 型(B 型 + ~23° 2θ 之小波峰，PO)。產物之 XRPD 圖形示於第 53 圖。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：719 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射

### 實施例 22 - 二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯乙酸乙酯溶劑合物 (A 型)使用 tris 鹼磨製

【0267】取二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯使用 tris 鹼磨製。第 47 圖之上圖 XRPD 圖形描繪使用 tris 鹼磨製之 A 型。該 XRPD 亦示於第 56 圖。該 XRPD 圖形符合 A 型與 tris 鹼之物理混合物，表示在調

配時沒有形式變化。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：717 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射

### 實施例 23 - 試圖乾燥 A 型

【0268】嘗試幾次乾燥 A 型。先選擇嚴格條件，因為高溫範圍會觀察到 TGA 重量損失(高於 90 °C)。於 80 °C 真空下乾燥 1 天，造成褐色固體黏在瓶子上。計算重力重量損失為 30%，在光學顯微性鏡下未觀察到所得固體為晶體。

【0269】嘗試在較溫和條件下乾燥。該實驗從在環境溫度真空下乾燥開始。重量測定值沒有顯著之重量變化，因此慢慢提高溫度，並追蹤重量。於 63 至 65 °C 6 小時後觀察到微量重量損失，因此樣本保持在真空烘箱中，於此溫度 1 天，造成 11%重量損失。所得淡褐色固體黏在瓶子上，在光學顯微性鏡下未觀察到晶體。此等實驗顯示，A 型在加溫真空乾燥時，會降解，造成晶體結構瓦解。

### 實施例 24 - A 型

【0270】取實施例 2B 之二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯從庚烷/EtOAc (80:20, v/v)溶液中，從 75 °C 至冷凍庫，急速冷卻，然後靜置於冷凍庫中 3

小時。傾析液相，固體於 N<sub>2</sub> 下短暫乾燥。產物之 XRPD 圖形示於第 58 圖(A 型，PO)。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：

Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：718 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

【0271】實施例 2B 之二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯從庚烷/EtOAc (80:20, v/v)溶液中，從 75 °C 至室溫，快速冷卻，然後靜置於室溫 3 小時。傾析液相，固體於 N<sub>2</sub> 下短暫乾燥。產物之 XRPD 圖形示於第 59 圖(A 型，PO)。XRPD 圖形係依實施例 1 之一般 XRPD 製程之說明取得。取得 XRPD 數據之參數為：Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro，X-射線管：Cu(1.54059 Å)，電壓：45 kV，安培數：40 mA，掃瞄範圍：1.00 至 39.99 °2θ，步長：0.017 °2θ，收集時間：718 s，掃瞄速度：3.3°/分鐘，縫隙：DS: 1/2°，SS：無，解析時間：1.0 s，模式：透射。

#### 【符號說明】

無。

201741324

## 發明摘要

※申請案號：106115965

※申請日：106/05/15

※IPC分類：*C07F 9/22* (2006.01)  
*A61K 31/661* (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

結晶

CRYSTALS

## 【中文】

本發明提供二氫磷酸 2-{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之結晶、含其之組成物、及此等結晶之製造及使用方法。

## 【英文】

Provided are crystals of 2-{[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}-4-chlorophenyl dihydrogen phosphate, compositions comprising the same, and methods of making and using such crystals.

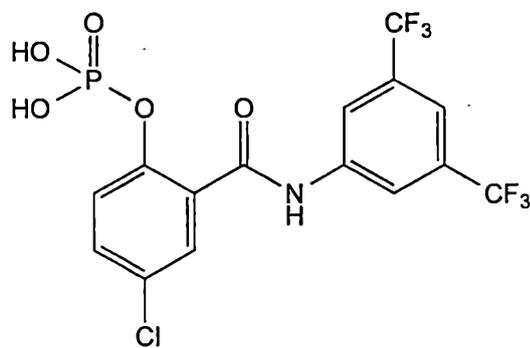
**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：無。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：無。

本案的圖皆為實驗數據或模擬圖，並非本案的代表圖。故本案無指定代表圖。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：



式 I

## 申請專利範圍

1. 一種二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之化學計量水合物。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之水合物，其中水對式 I 之莫耳比為 4.5 : 1 或更低。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之水合物，其中水對式 I 之莫耳比為 3 : 1 至 4 : 1。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之水合物，其中水對式 I 之莫耳比為 4 : 1。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之水合物，其中水對式 I 之莫耳比為 3 : 1 或更低。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之水合物，其中水對式 I 之莫耳比為 2 : 1 或更低。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之水合物，其中水對式 I 之莫耳比為 2 : 1。
8. 一種二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之水合物，其展現之 XRPD 圖形包含至少五個選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值：8.8、9.5、11.1、15.2、15.5、16.4、20.2、20.6、23.6、24.0、24.9、與 27.2，其中該 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之人射光束測定。
9. 如申請專利範圍第 8 項所述之水合物，其展現之 XRPD 圖形具有如晶型 5.9 之表 I 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中該 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之人射光束測定。

10. 如申請專利範圍第 8 或 9 項所述之水合物，其展現之 XRPD 圖形包含至少五個選自由下列各者所組成群組之 d-面距(Å)值：10.0、9.3、8.0、5.8、5.7、5.4、4.4、4.3、3.8、3.7、3.6、與 3.3。
11. 如申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項所述之水合物，其展現之 XRPD 圖形包含晶型 5.9 之表 I 所示之 d-面距(Å)值。
12. 如申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項所述之水合物，其展現之 XRPD 圖形包含至少五個晶型 5.14 之表 J 所示之 d-面距(Å)值。
13. 如申請專利範圍第 8 至 12 項中任一項所述之水合物，其展現第 24 圖所示 XRPD，其中該 XRPD 係使用波長 1.54059 Å 之射線測定。
14. 如申請專利範圍第 8 至 13 項中任一項所述之水合物，藉由卡爾-費雪分析法測得含 14%水。
15. 一種二氫磷酸 2-{{[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}-4-氯苯基酯之非溶劑合物非水合物。
16. 如申請專利範圍第 15 項所述之非溶劑合物非水合物，其展現之 XRPD 圖形包含至少五個選自由下列各者所組成群組之  $2-\theta$  (°)值：6.6、11.0、12.6、14.5、14.6、18.0、19.7、20.1、21.0、21.6、22.0、22.4、23.8、24.5、24.8、與 27.4，其中該 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定。
17. 如申請專利範圍第 15 或 16 項所述之非溶劑合物非水合

物，其展現之 XRPD 圖形具有晶型 6.5 之表 C 所示之  $2-\theta$  ( $^{\circ}$ ) 值，其中該 XRPD 係使用 Cu K $\alpha$  射線之入射光束測定。

18. 如申請專利範圍第 15 至 17 項中任一項所述之非溶劑合物非水合物，其包含至少五個選自由下列各者所組成群組之 d-面距( $\text{\AA}$ )值：13.3、8.1、7.0、6.1、4.9、4.5、4.4、4.2、4.1、4.0、3.7、3.6、與 3.3。
19. 如申請專利範圍第 15 至 18 項中任一項所述之非溶劑合物非水合物，其展現之 XRPD 圖形包含晶型 6.5 之表 C 所示之 d-面距( $\text{\AA}$ )值。
20. 如申請專利範圍第 15 至 19 項中任一項所述之非溶劑合物非水合物，其展現之 XRPD 圖形包含至少五個晶型 6.11 之表 D 所示之 d-面距( $\text{\AA}$ )值。
21. 如申請專利範圍第 15 至 20 項中任一項所述之非溶劑合物非水合物，其展現第 21 圖所示之 XRPD，其中該 XRPD 係使用波長 1.54059  $\text{\AA}$  之射線測定。
22. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所述之晶型。





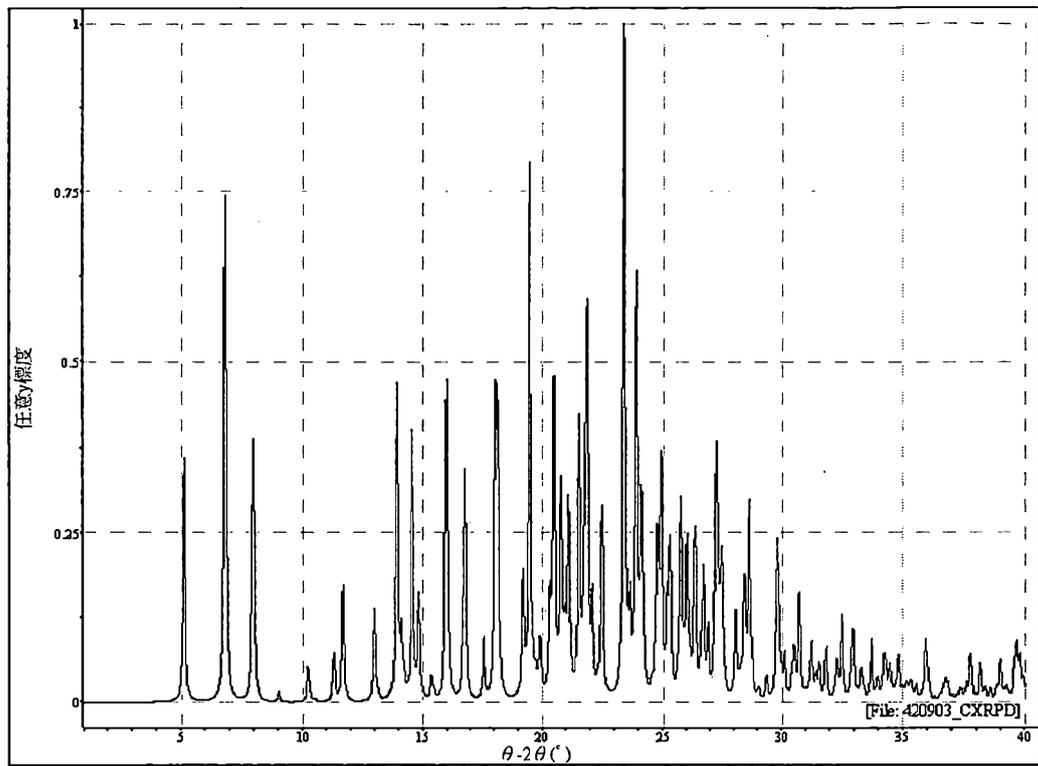








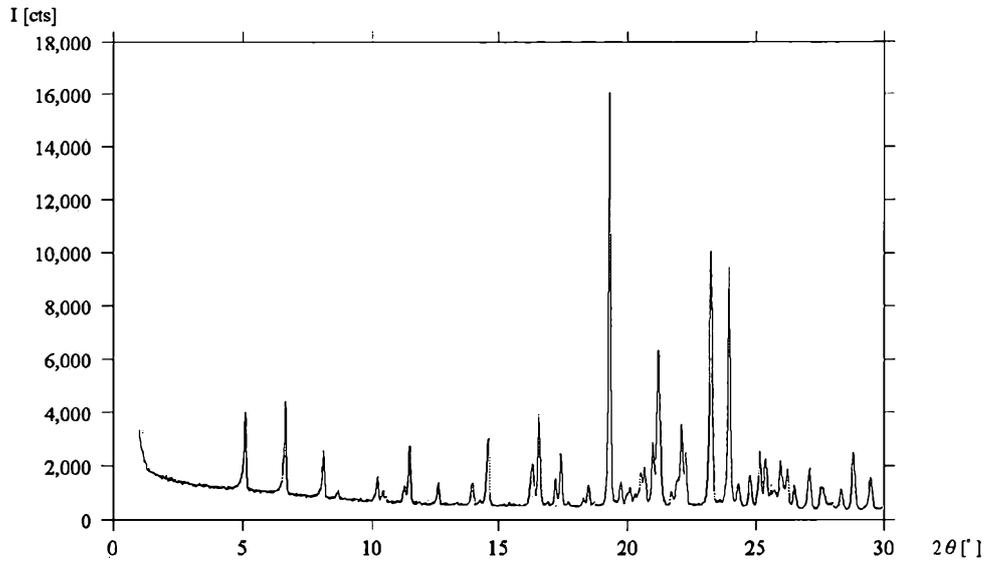




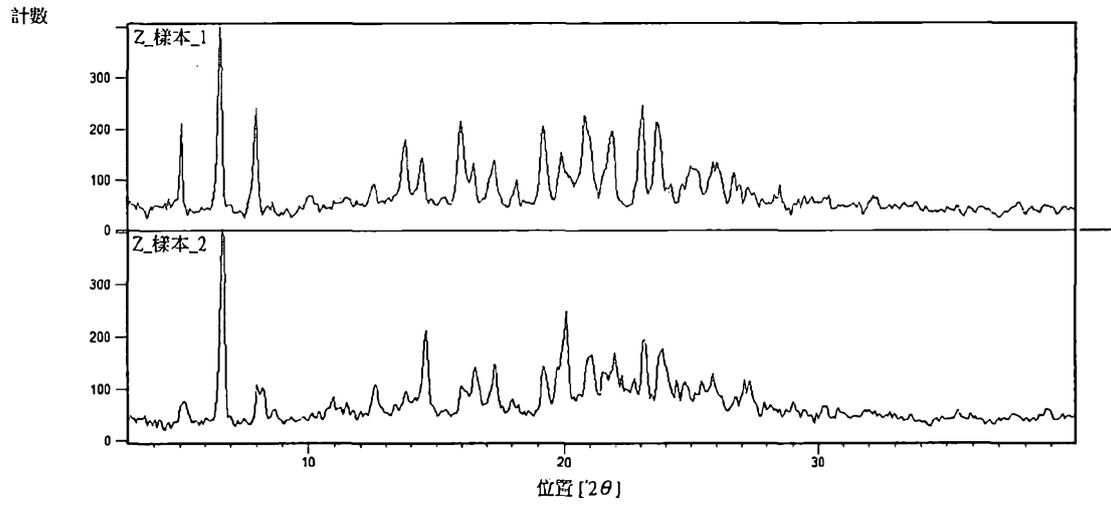
第8圖







第11圖



第12圖





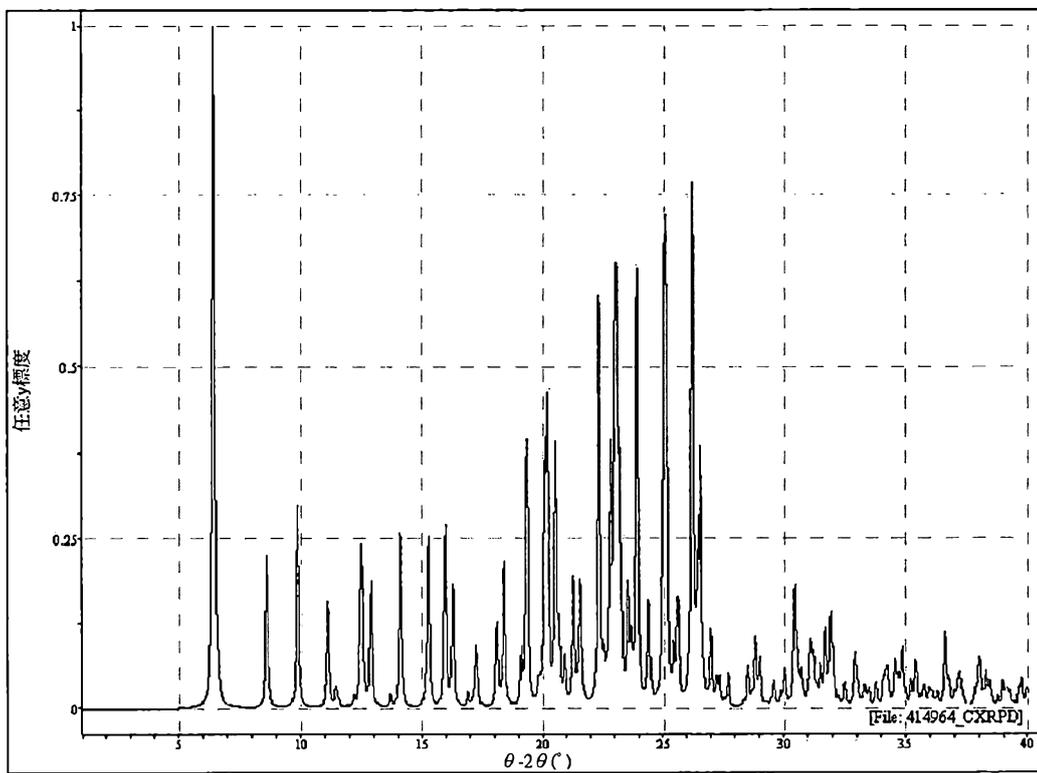




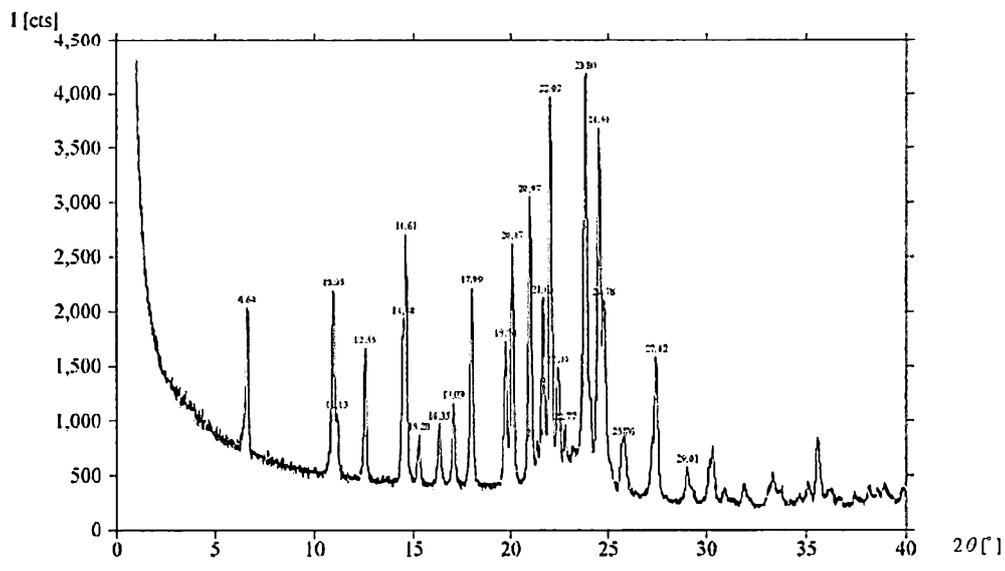




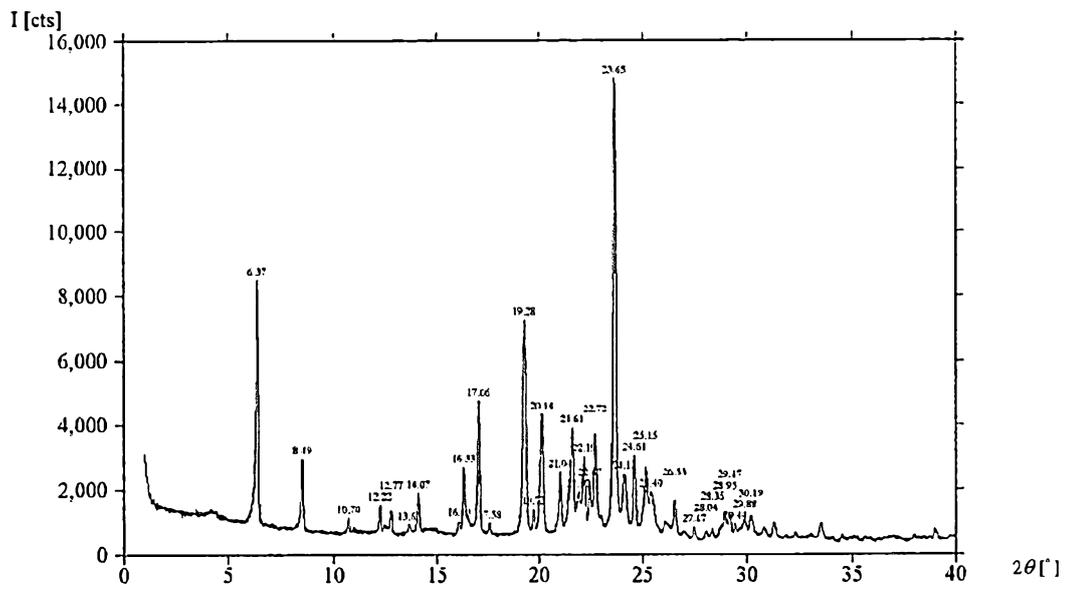




第20圖



第21圖

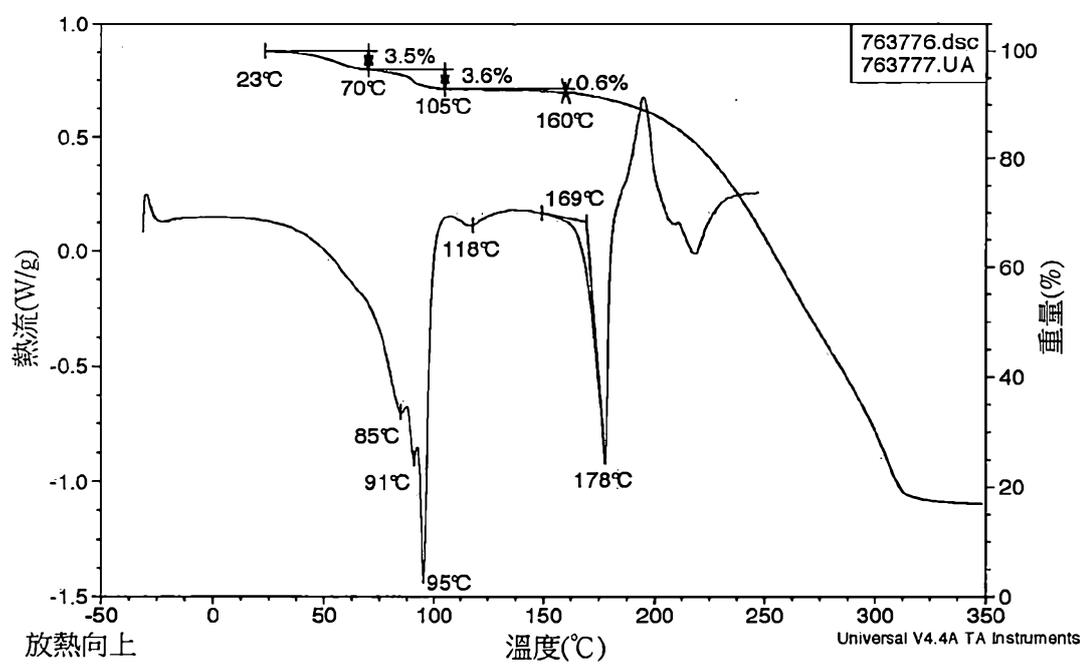


第22圖

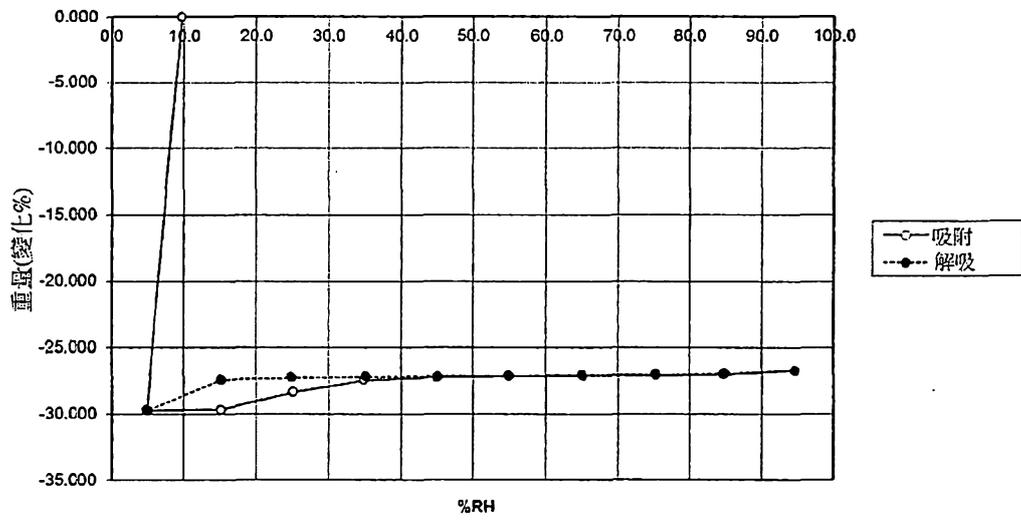




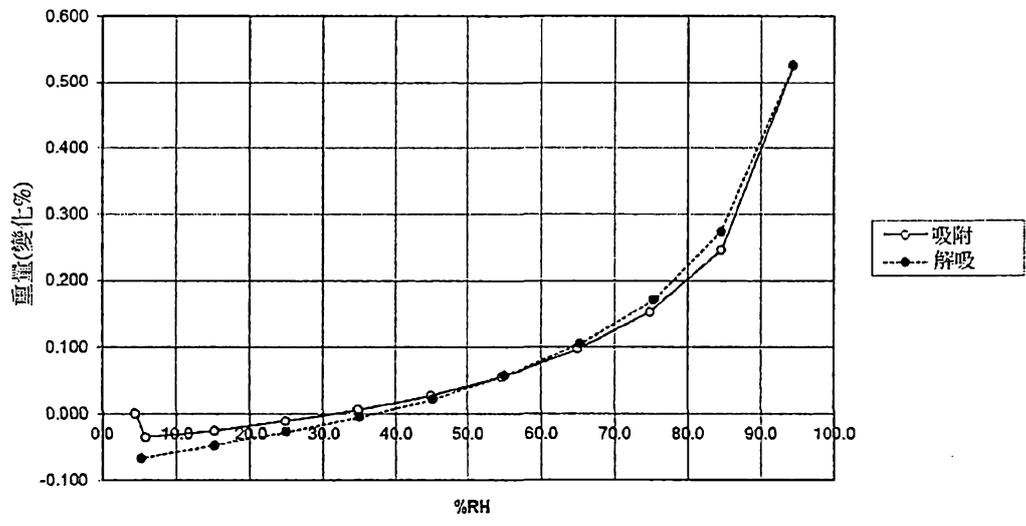




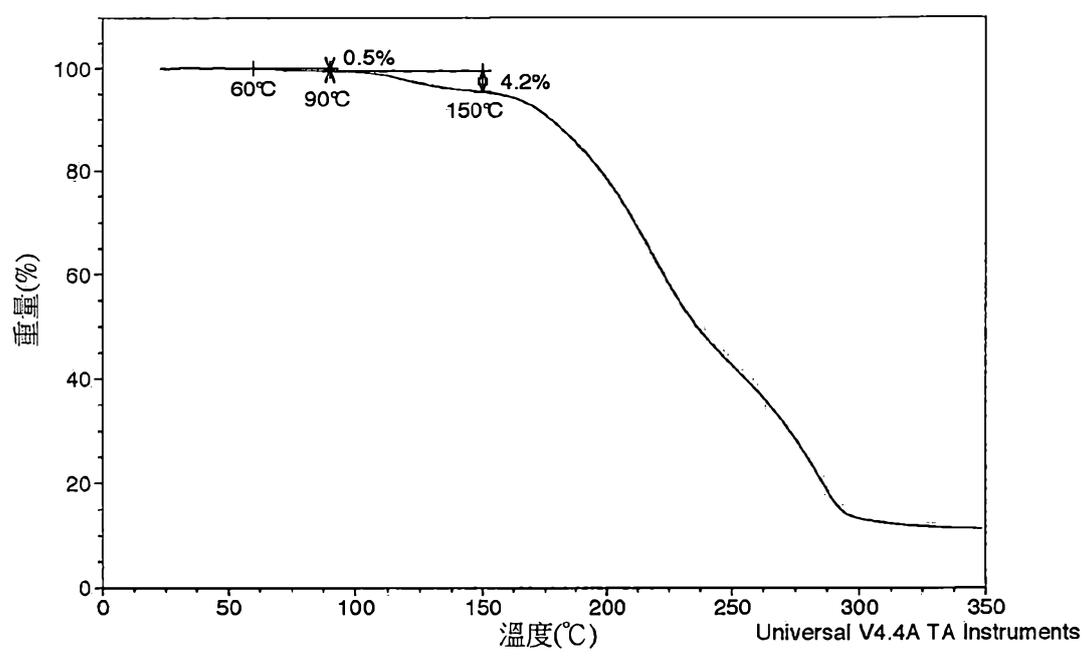
第26圖



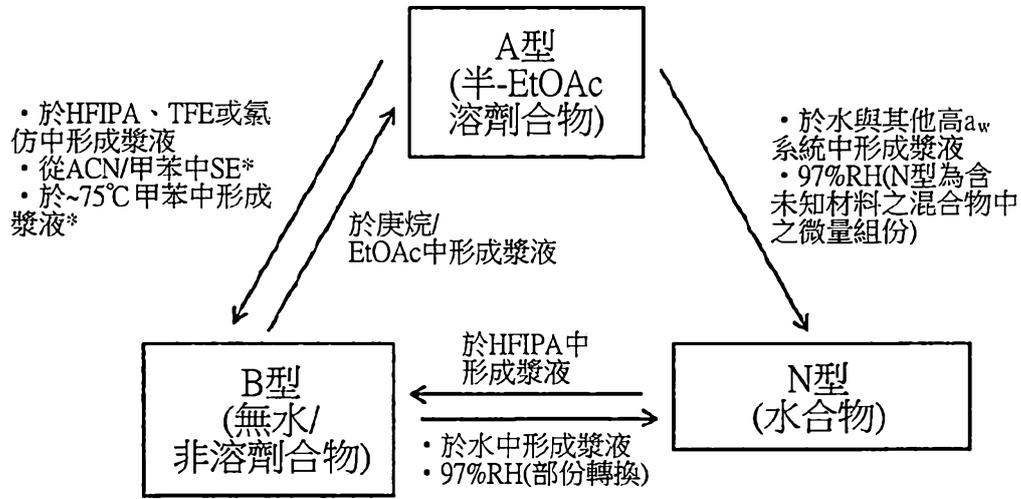
第27圖



第28圖



第29圖



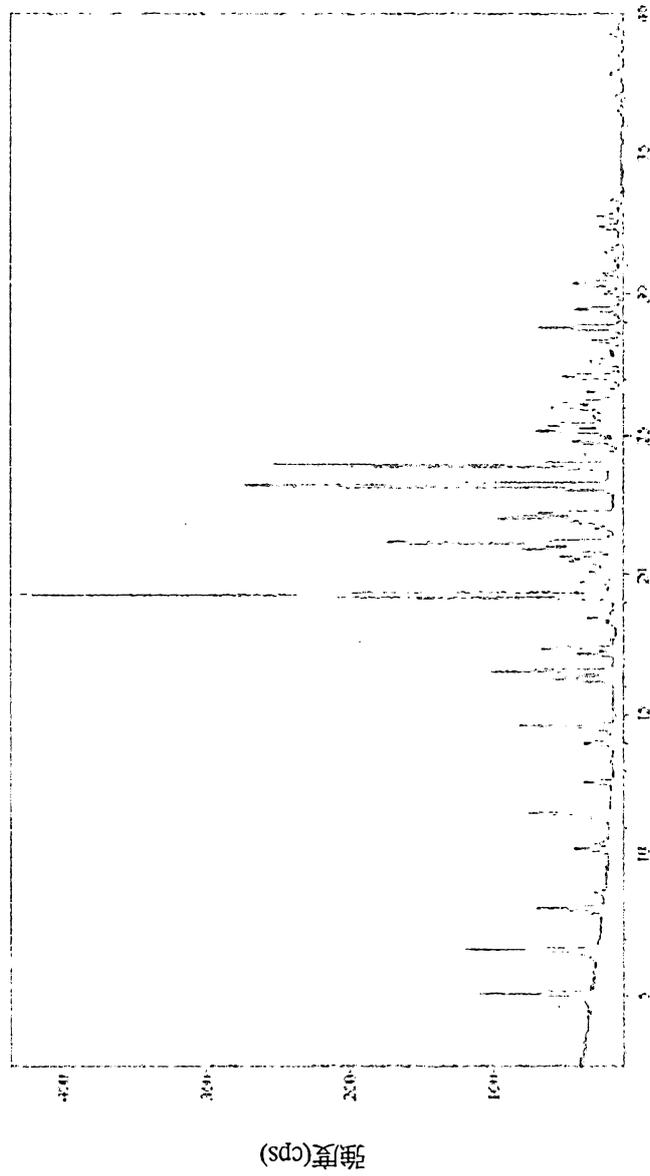
\*得到B型與其他材料之混合物 (SE=緩慢蒸發)

第30圖



$\theta-2\theta(^{\circ})$

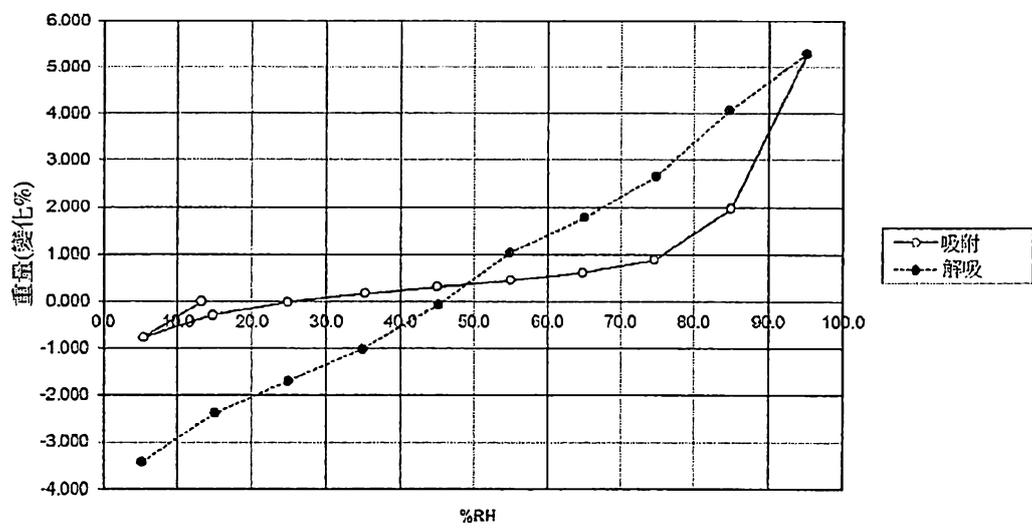
第31圖



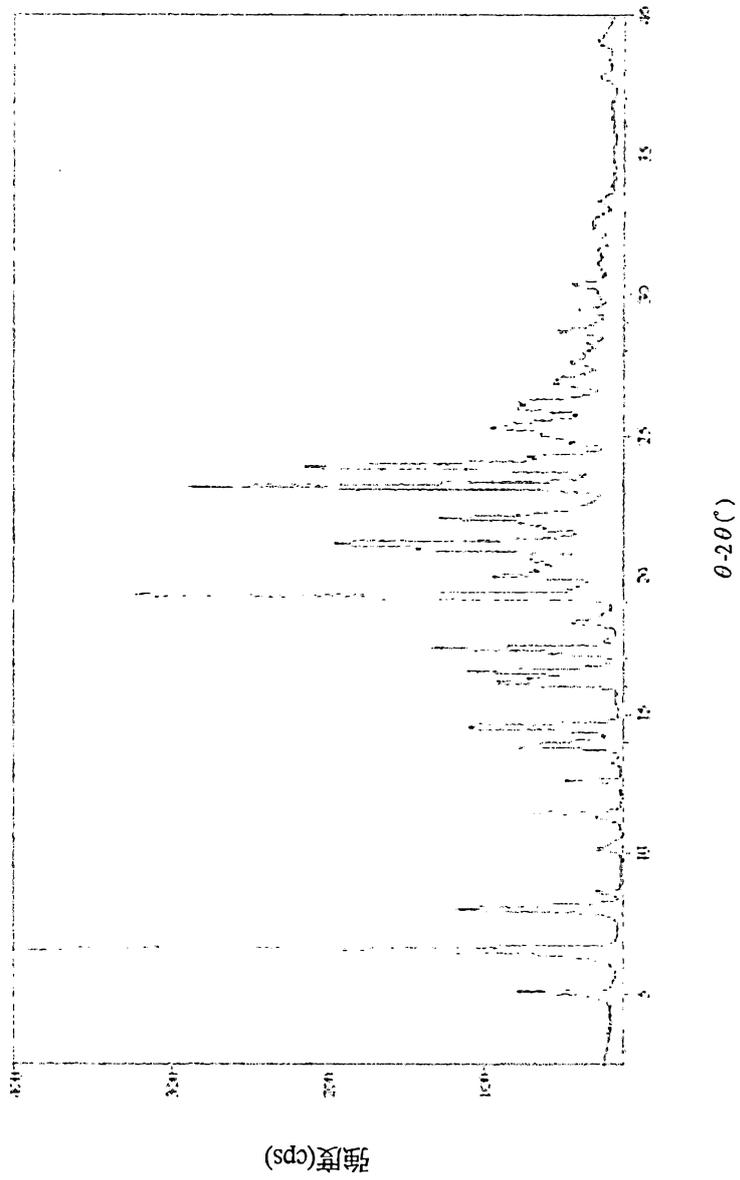
0.2θ(°)

第32圖





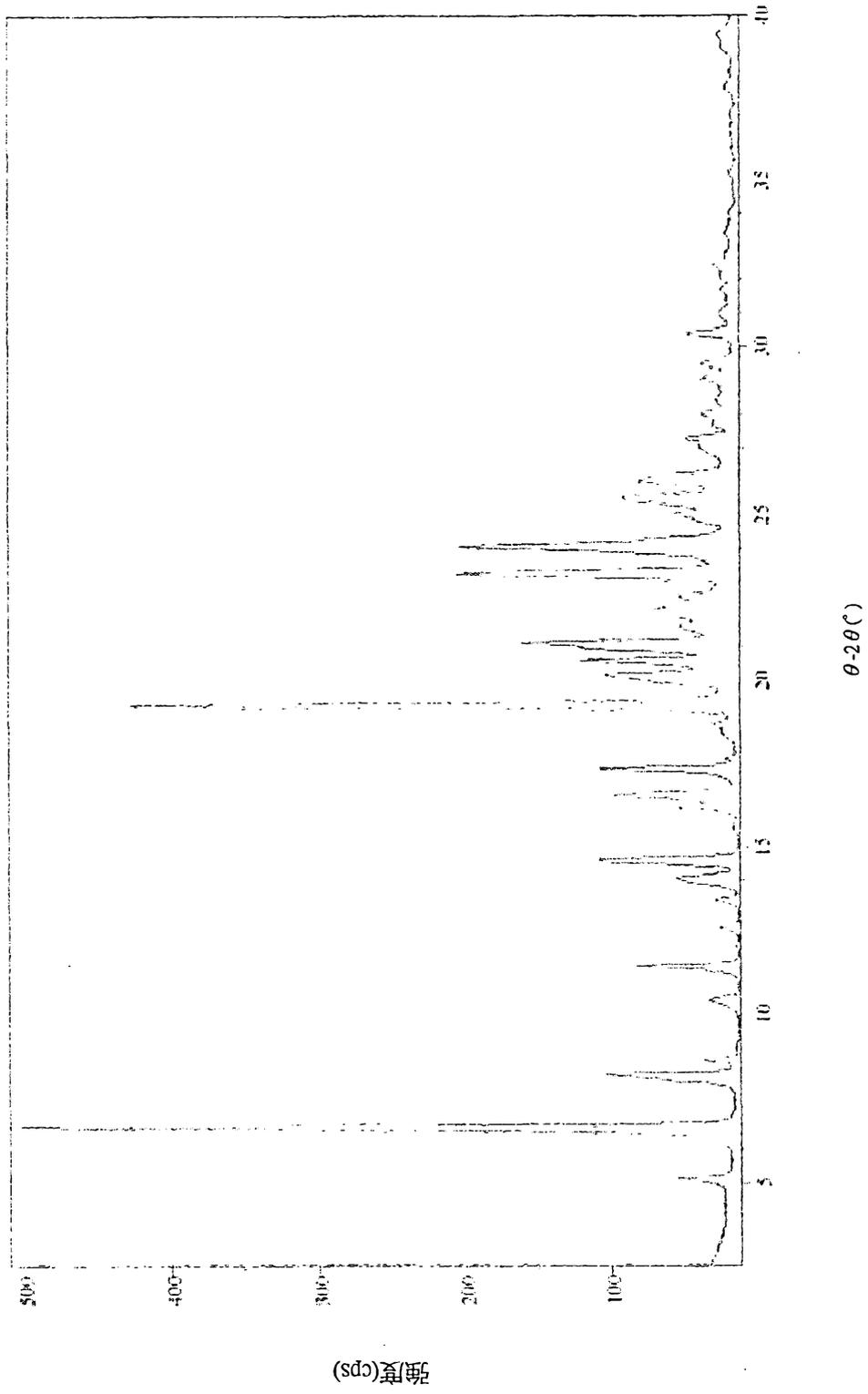
第34圖



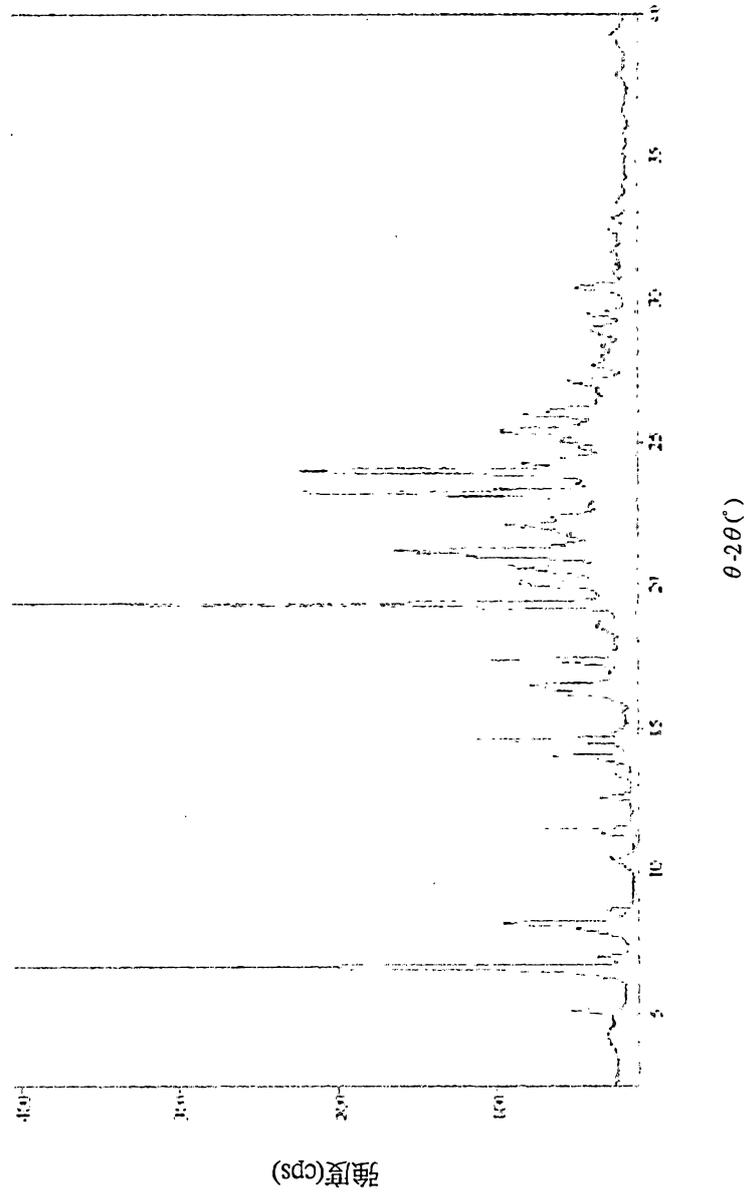
第35圖







第38圖

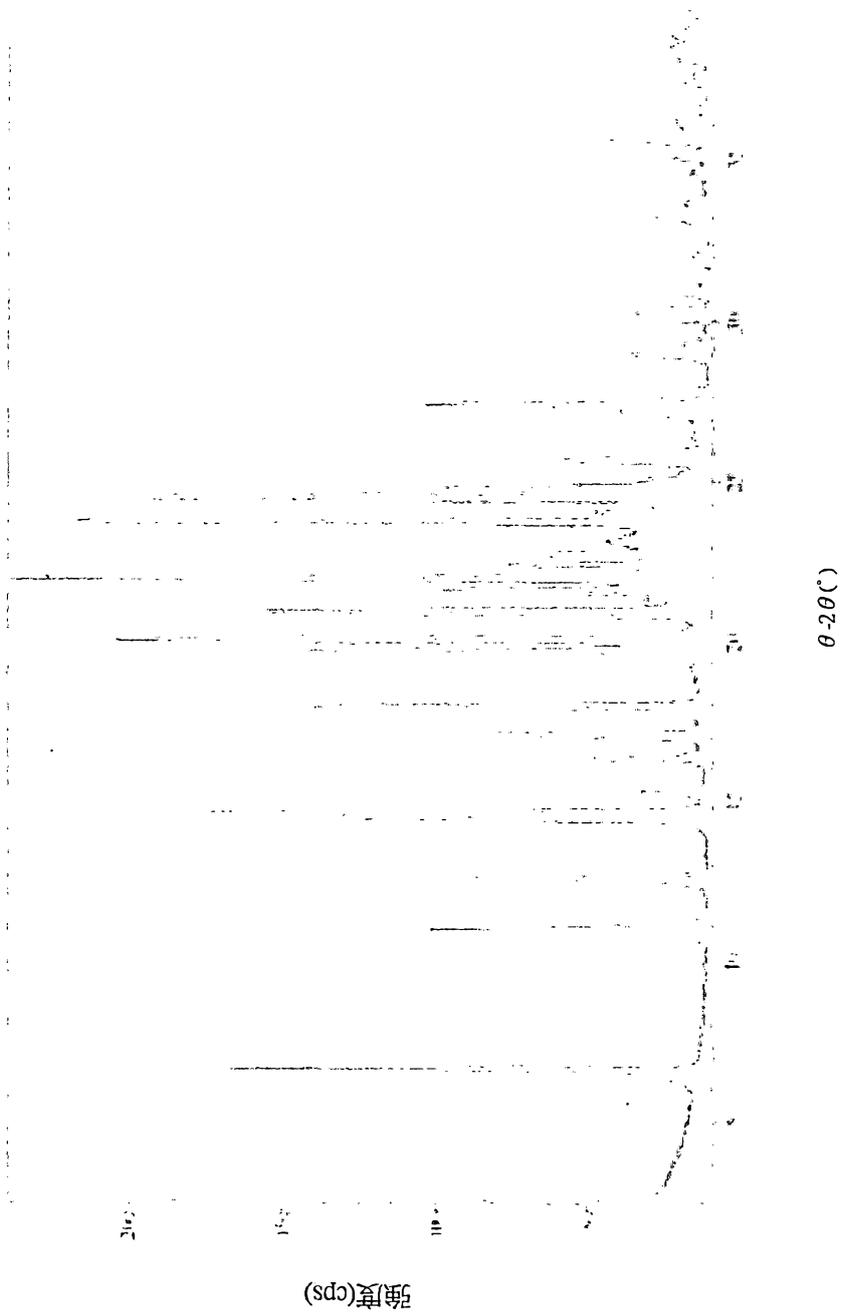


第39圖

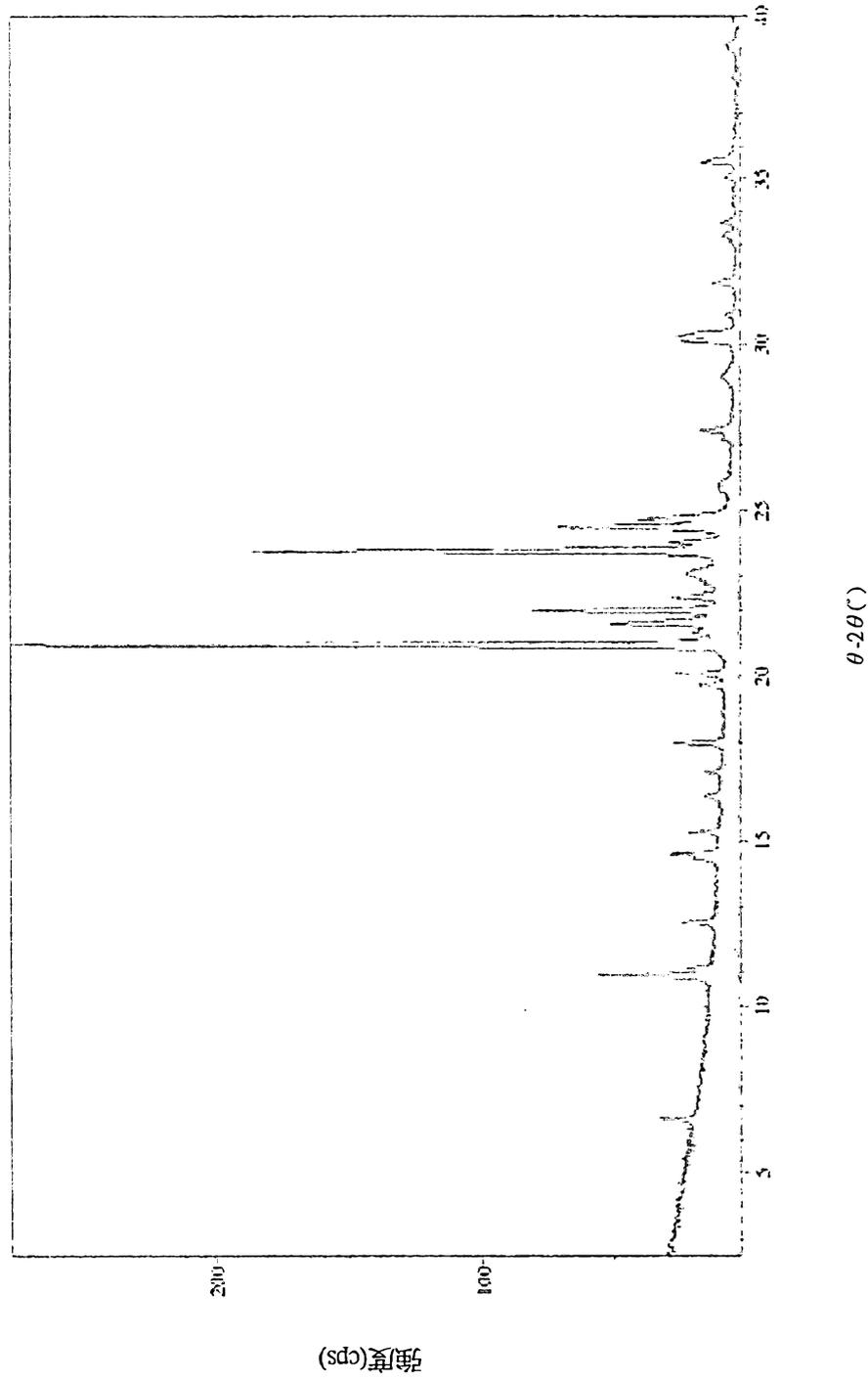




第41圖



第42圖



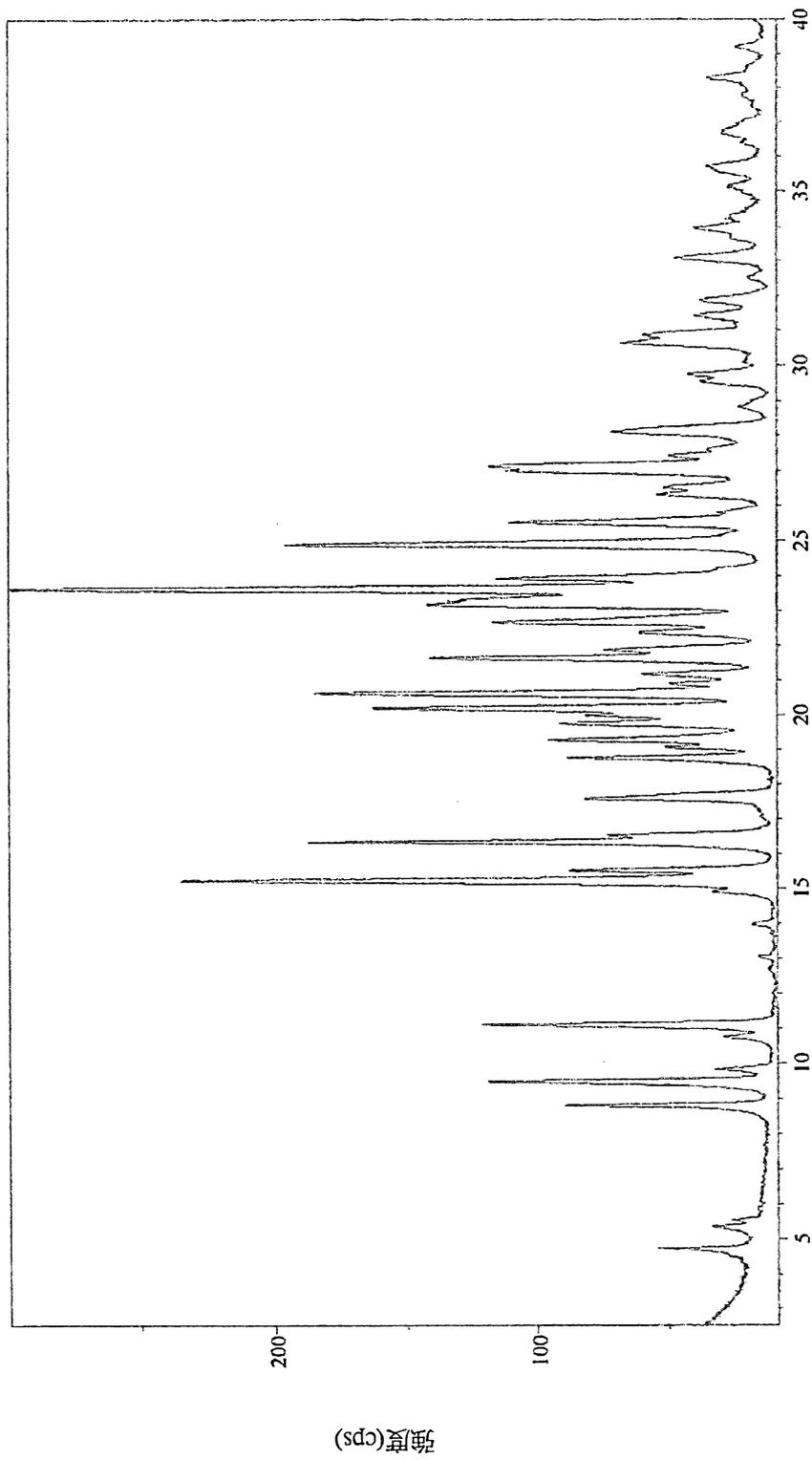
第43圖





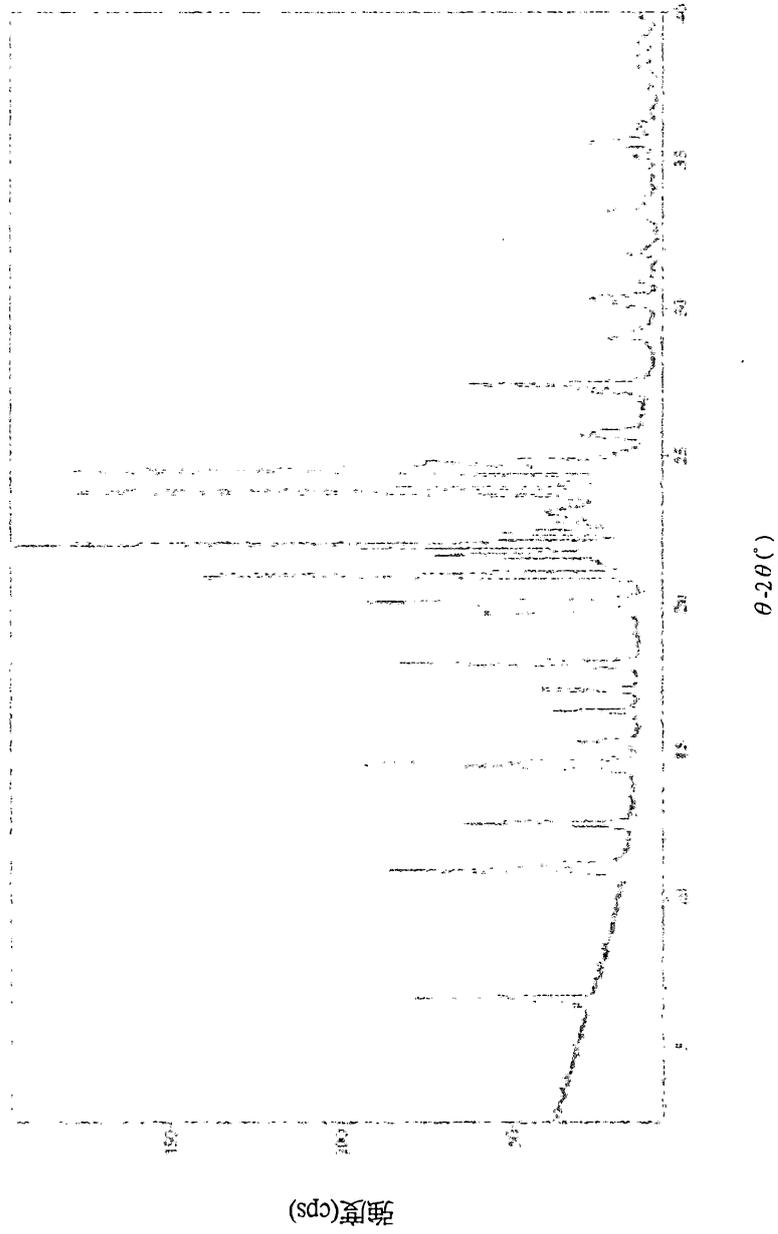






$\theta-2\theta(^{\circ})$

第48圖

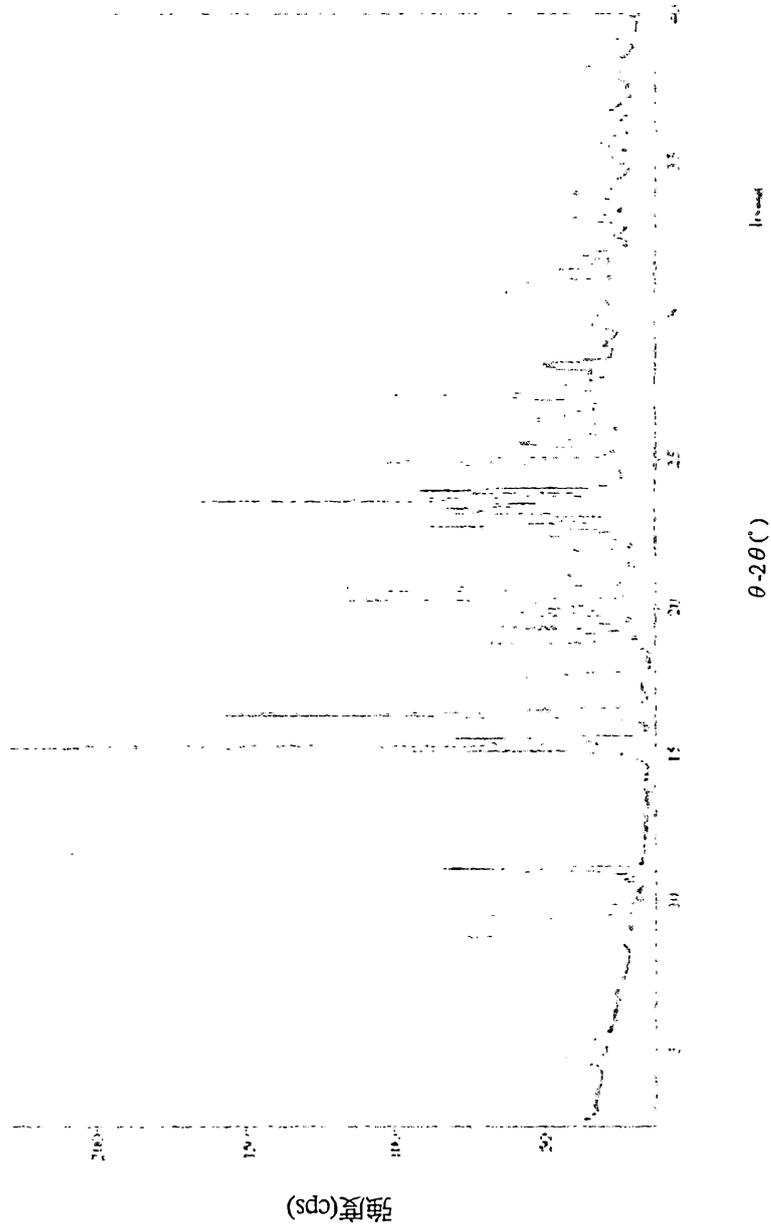


第49圖

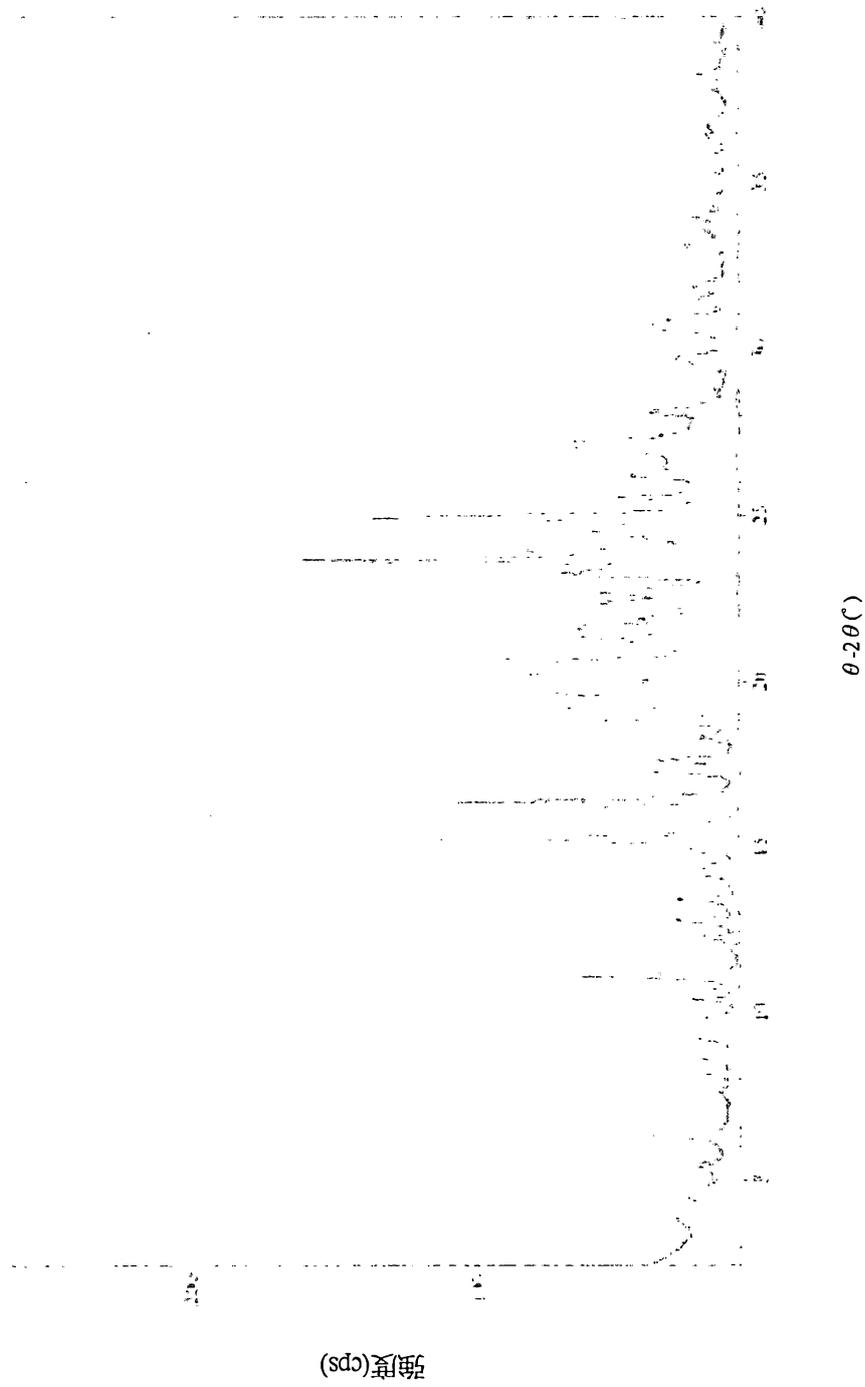


θ-2θ(°)

第50圖

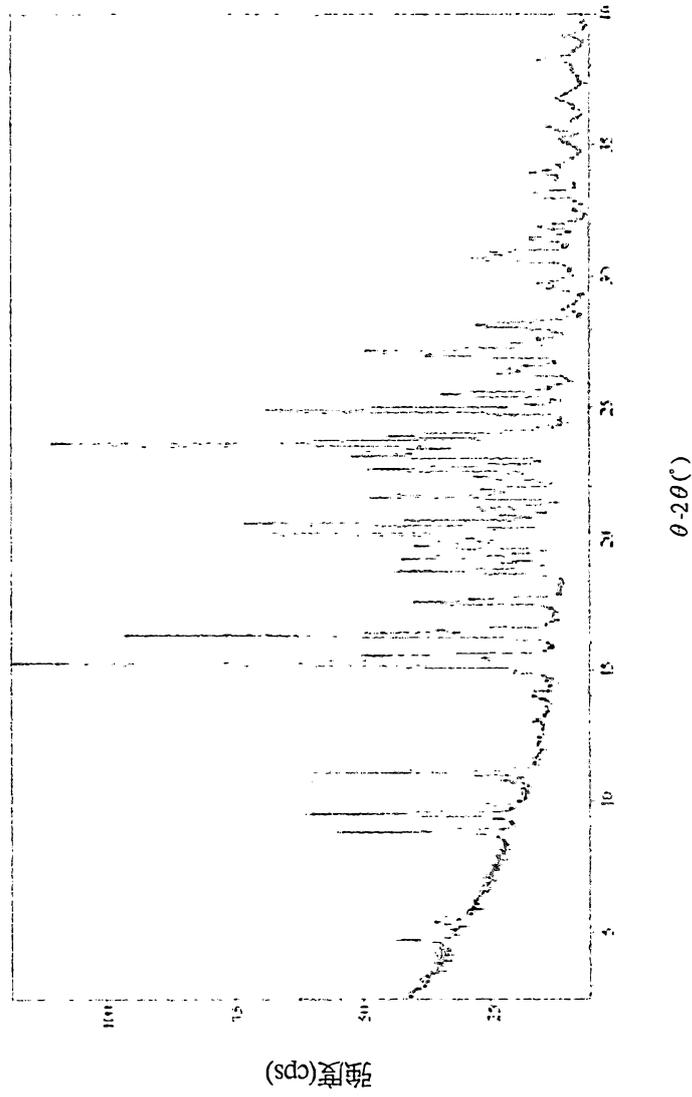


第51圖



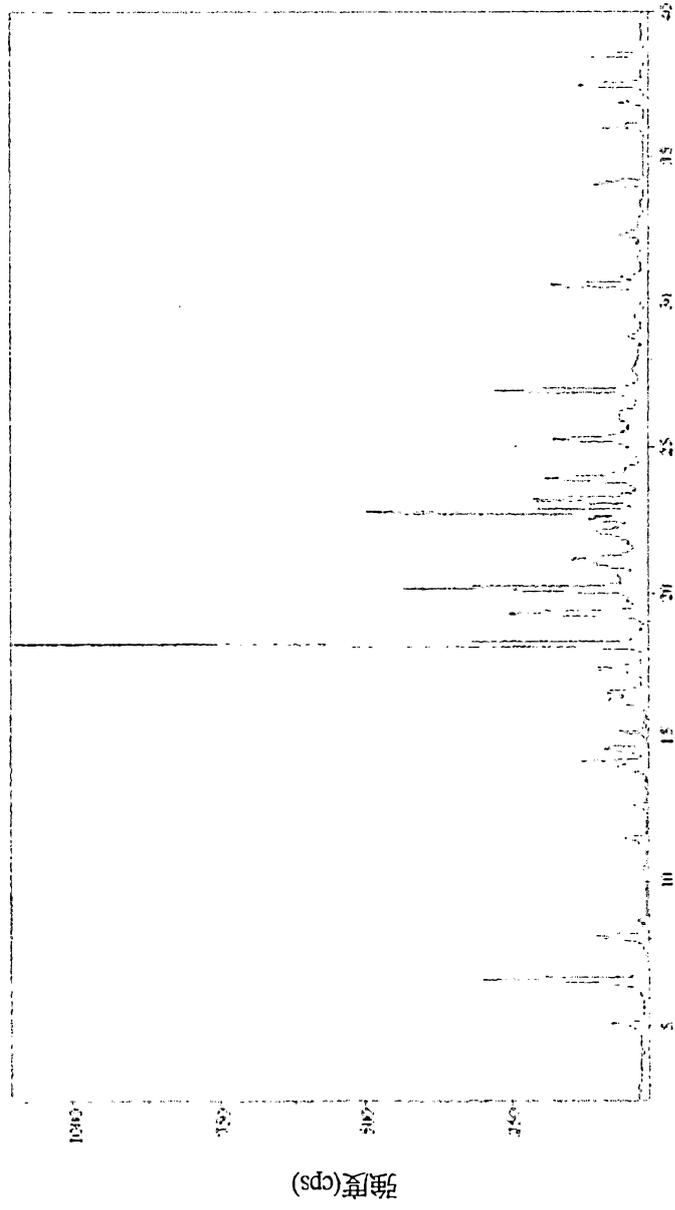
第52圖



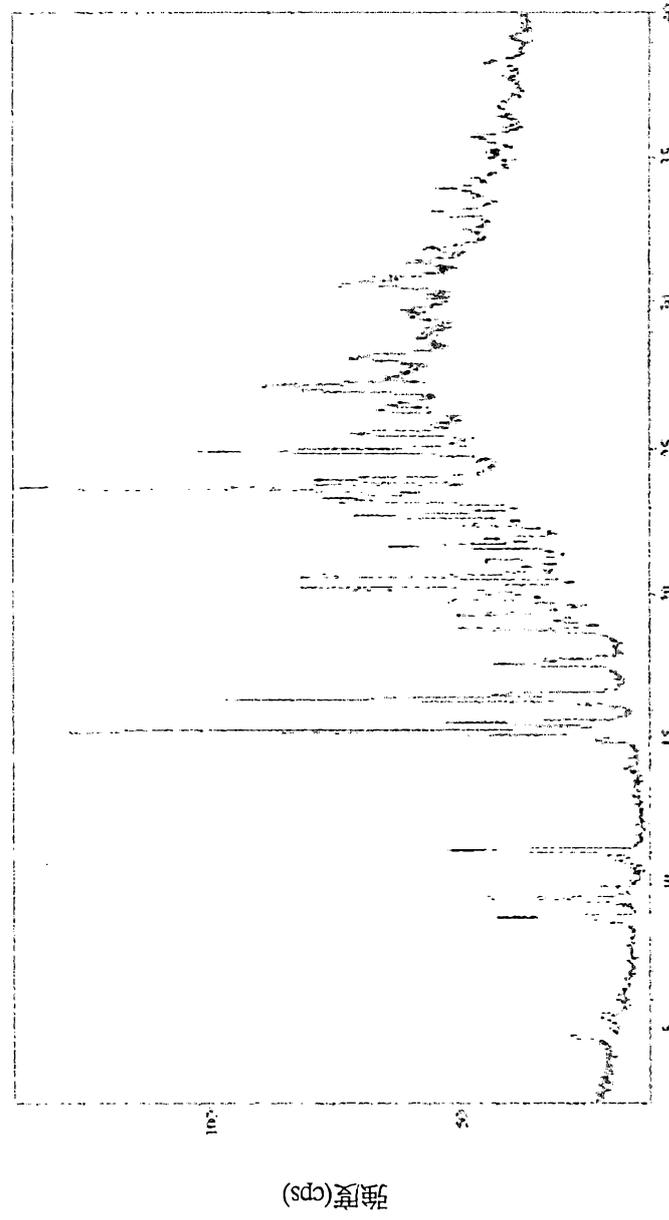


第54圖



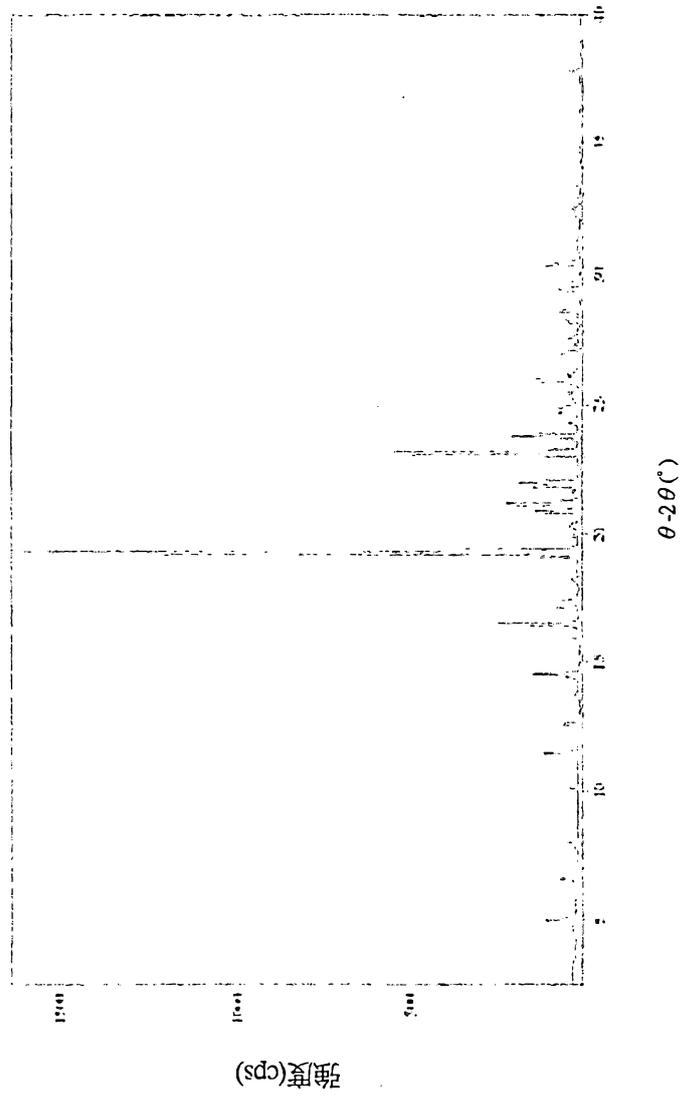


第56圖

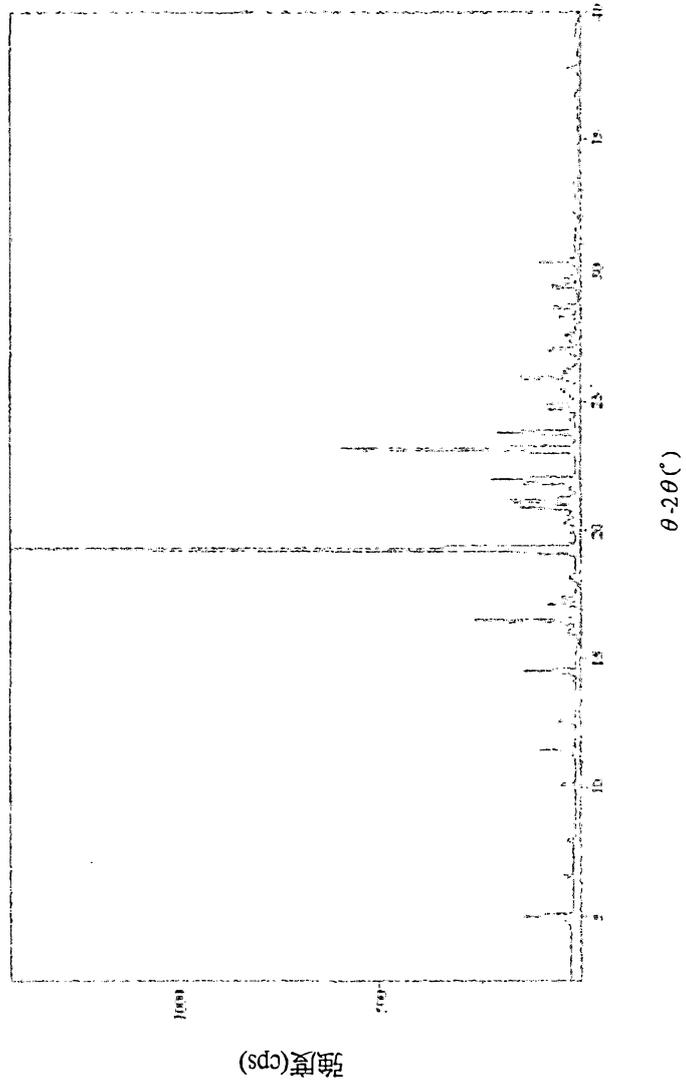


$\theta-2\theta(^{\circ})$

第57圖



第58圖



第59圖