



(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 201118083 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：099126051

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/12 (2006.01)

A61K31/453 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/08/06

美國

61/231,860

(71)申請人：維它藥物公司 (美國) VITAE PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：克雷爾蒙 大衛 A CLAREMON, DAVID A. (US)；辛普森 羅伯特 D SIMPSON, ROBERT D. (US)；賈蘭奇 JIA, LANQI (CN)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：14 共 74 頁

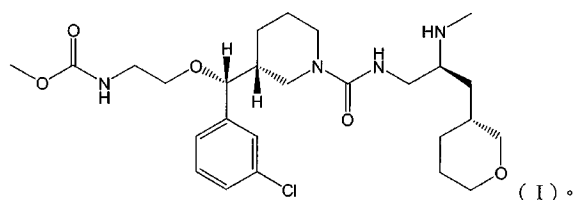
(54)名稱

2-((R)-(3-氯苯基)((R)-1-((S)-2-(甲胺基)-3-((R)-四氫-2H-吡喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯之鹽

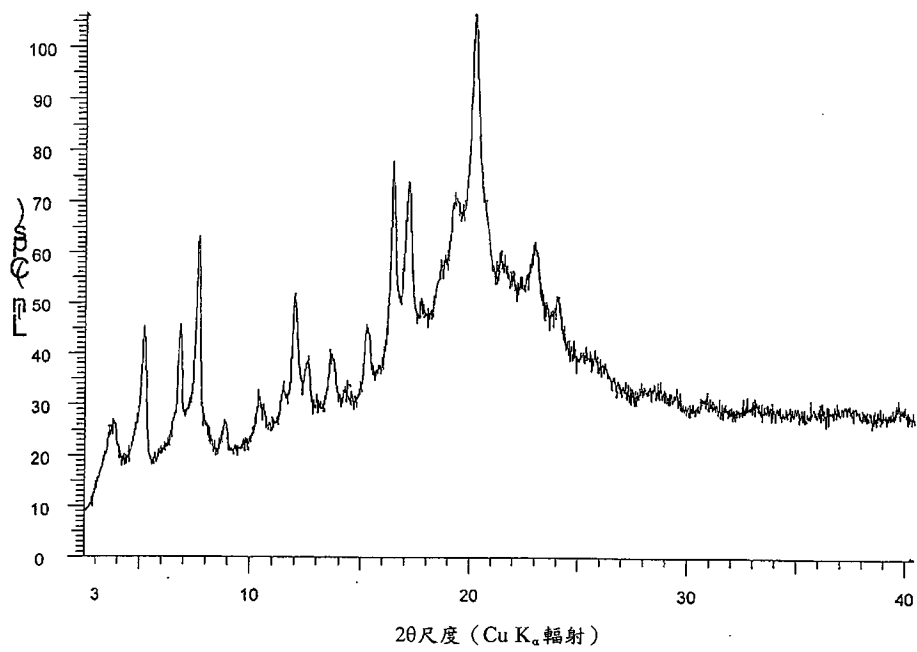
SALTS OF METHYL 2-((R)-(3-CHLOROPHENYL)((R)-1-((S)-2-(METHYLAMINO)-3-((R)-TETRAHYDRO-2H-PYRAN-3-YL)PROPYLCARBAMOYL)PIPERIDIN-3-YL)METHOXY)ETHYLCARBAMATE

(57)摘要

本文揭示一種由以下結構式表示之化合物之黏液酸鹽：



特定言之，由結構式 (I) 表示之化合物之單晶黏液酸鹽係由多種性質及物理量度來特性化。本文描述製造該黏液酸鹽、使用該鹽拮抗一或多種天冬胺酸蛋白酶之方法及使用該鹽治療多種天冬胺酸蛋白酶介導之病症之方法。





(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 201118083 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：099126051

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/12 (2006.01)

A61K31/453 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/08/06

美國

61/231,860

(71)申請人：維它藥物公司 (美國) VITAE PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：克雷爾蒙 大衛 A CLAREMON, DAVID A. (US)；辛普森 羅伯特 D SIMPSON, ROBERT D. (US)；賈蘭奇 JIA, LANQI (CN)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：14 共 74 頁

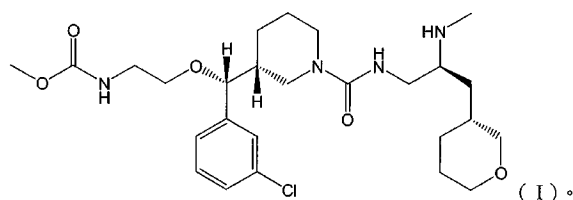
(54)名稱

2-((R)-(3-氯苯基)((R)-1-((S)-2-(甲胺基)-3-((R)-四氫-2H-吡喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯之鹽

SALTS OF METHYL 2-((R)-(3-CHLOROPHENYL)((R)-1-((S)-2-(METHYLAMINO)-3-((R)-TETRAHYDRO-2H-PYRAN-3-YL)PROPYLCARBAMOYL)PIPERIDIN-3-YL)METHOXY)ETHYLCARBAMATE

(57)摘要

本文揭示一種由以下結構式表示之化合物之黏液酸鹽：



特定言之，由結構式 (I) 表示之化合物之單晶黏液酸鹽係由多種性質及物理量度來特性化。本文描述製造該黏液酸鹽、使用該鹽拮抗一或多種天冬胺酸蛋白酶之方法及使用該鹽治療多種天冬胺酸蛋白酶介導之病症之方法。

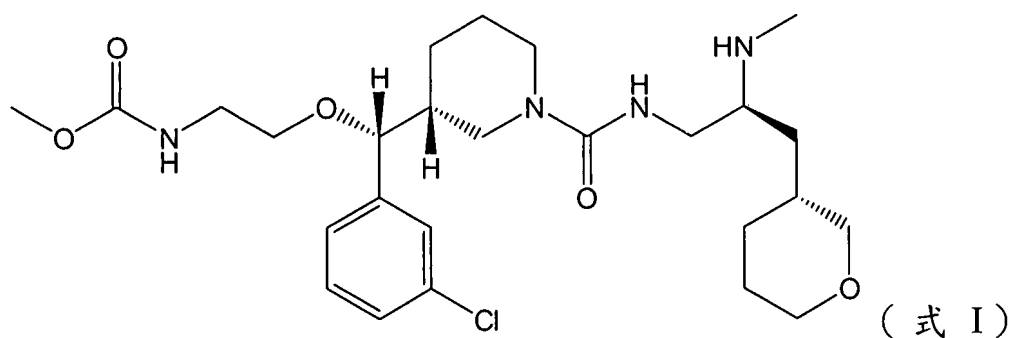
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式 (I) 黏液酸鹽之獨特晶形。本發明亦係關於產生黏液酸鹽之方法、使用該鹽拮抗一或多種天冬胺酸蛋白酶之方法及使用該鹽治療多種天冬胺酸蛋白酶介導之病症之方法。

【先前技術】

國際公開案第 WO 2008/036247 號描述一系列化合物，其經指示為具有針對天冬胺酸蛋白酶（特定言之腎素）之抑制活性且經指示為適用於治療天冬胺酸蛋白酶介導之病症。結構由式 I 表示之 2-((R)-(3-氯苯基)((R)-1-((S)-2-(甲胺基)-3-((R)-四氫-2H-吡喃-3-基)丙胺甲酯基)吡啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯，



為 WO 2008/036247 中所揭示化合物之一。WO 2008/036247 進一步揭示由結構式 (I) 表示之化合物之雙羧酸鹽 (2:1)，且描述三氟乙酸鹽用於分離目的而非結晶目的之用途。

儘管由結構式 (I) 表示之化合物之 2:1 雙羧酸鹽以

良好產率獲得且高度結晶，但未達成所需生體可用率及水溶度。

需要為結晶、具有良好水溶度、良好活體內口服生體可用率且另外具有可進行大規模製造之物理性質的由結構式 (I) 表示之化合物之鹽形式。

【發明內容】

已發現由結構式 (I) 表示之化合物之黏液酸鹽（下文中之「式 (I) 黏液酸鹽」）可在特定條件下形成以提供某些充分非吸濕性晶形，尤其是單晶形之晶形 B、晶形 C 及晶形 D。已發現式 (I) 黏液酸鹽之此等晶形相較於式 (I) 之其他鹽、且甚至相較於式 (I) 黏液酸鹽之其他晶形（詳言之晶形 A 及晶形 E）具有有利性質。在製備由式 (I) 表示之化合物之所需鹽形式的嘗試中所用之其他酸包括：鹽酸、硫酸、磷酸、乙酸、己二酸、L-天冬胺酸、苯甲酸、樟腦酸、檸檬酸、反丁烯二酸、2,5-二羥苯甲酸、L-麩胺酸、戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、1-羥基-2-萘甲酸、 α -酮戊二酸、乳糖酸、順丁烯二酸、D-蘋果酸、L-蘋果酸、丙二酸、DL-杏仁酸、1,5-萘二磺酸、菸鹼酸、乳清酸、丙酸、L-焦麩胺酸、丁二酸及 D-酒石酸及 L-酒石酸。然而，已發現使用此等酸任一者製備式 (I) 化合物之鹽形式具有與以下一或多者相關之缺點：(i) 在所用條件下無法提供結晶鹽；(ii) 在所用條件下無法提供足以保證進一步研究之量及/或產率的結晶鹽；(iii) 無法提供充分非吸濕性鹽；及 (iv) 無法

提供具有充分生體可用率之酸式鹽。此外，酸較佳具有公認安全性（GRAS）。酸更佳屬於 FDA 之 I 類。

除充分非吸濕之外，式（I）黏液酸鹽之某些晶形，尤其是單晶形之晶形 B、晶形 C 及晶形 D 具有良好水溶度及良好活體內口服生體可用率。此等性質為有利於大規模製造之性質且使式（I）黏液酸鹽成為有吸引力之藥物候選者。

本發明之一具體實例為由結構式（I）表示之化合物之黏液酸鹽的晶形，其中該晶形係選自晶形 B、晶形 C、晶形 D 或其組合。

本發明之一相關具體實例關於由式（I）表示之化合物的黏液酸鹽。如上所述，由式（I）表示之化合物之黏液酸鹽在本文中稱為「式（I）黏液酸鹽」。由式（I）表示之化合物在本文中稱為「式（I）自由鹼」。

本發明之另一具體實例為包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑及式（I）黏液酸鹽之醫藥組成物。

本發明之另一具體實例為在有需要之個體體內拮抗一或多種天冬胺酸蛋白酶之方法，該方法包含向該個體投予有效量之式（I）黏液酸鹽。

本發明之另一具體實例為治療個體之天冬胺酸蛋白酶介導之病症的方法，該方法包含向該個體投予有效量之式（I）黏液酸鹽。

【實施方式】

本發明提供式（I）黏液酸鹽之獨特晶形及包含本文所

述式 (I) 黏液酸鹽之晶形之式 (I) 黏液酸鹽的新穎醫藥組成物。本發明亦提供在有需要之個體體內拮抗一或多種天冬胺酸蛋白酶之方法，該方法包含向該個體投予有效量之包括本文所述式 (I) 黏液酸鹽之晶形的式 (I) 黏液酸鹽。本發明亦提供治療個體之天冬胺酸蛋白酶介導之病症之方法，該方法包含向該個體投予有效量之包括本文所述式 (I) 黏液酸鹽之晶形的式 (I) 黏液酸鹽。另外，本發明提供製備式 (I) 黏液酸鹽之特定晶形之方法。

本發明之一具體實例為式 (I) 黏液酸鹽。

一更特定具體實例為式 (I) 黏液酸鹽之晶形。

另一更特定具體實例為式 (I) 黏液酸鹽之晶形，其中該晶形係選自晶形 B、晶形 C、晶形 D 或其組合。

在另一更特定具體實例中，式 (I) 黏液酸鹽為半黏液酸鹽。

在本發明之另一特定具體實例中，至少特定重量百分比之式 (I) 黏液酸鹽為結晶。特定重量百分比包括 50%、70%、72%、75%、77%、80%、82%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、介於 50% 與 100% 之間的百分比、或介於 70% 與 100% 之間的百分比。

在本發明之另一特定具體實例中，至少特定重量百分比之式 (I) 黏液酸鹽之晶形為式 (I) 黏液酸鹽之單晶形。特定重量百分比包括 50%、70%、72%、75%、77%、80%、82%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、介於 50%與 100%之間的百分比、或介於 70%與 100%之間的百分比。

本發明之另一具體實例係關於式(I)黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 1 及/或圖 2 一致之 X 射線粉末繞射圖式。

本發明之另一具體實例係關於式(I)黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 3 一致之 X 射線粉末繞射圖式。

本發明之另一具體實例係關於式(I)黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 4 一致之 X 射線粉末繞射圖式。

本發明之另一具體實例係關於式(I)黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 5 及/或圖 6 一致之經處理 X 射線粉末繞射圖式。

本發明之另一具體實例係關於式(I)黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 7 一致之經處理 X 射線粉末繞射圖式。

本發明之另一具體實例係關於式(I)黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 8 一致之經處理 X 射線粉末繞射圖式。

本發明之另一具體實例係關於式(I)黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 1 及/或圖 2 一致之 X 射線粉末繞射圖式，及實質上與圖 5 及/或圖 6 一致之經處理 X 射線粉末繞射圖式。

本發明之另一具體實例係關於式(I)黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 3 一致之 X 射線粉末繞射圖式，及實質上與圖 7 一致之經處理 X 射線粉末繞射圖式。

本發明之另一具體實例係關於式(I)黏液酸鹽之晶形，

提供實質上與圖 4 一致之 X 射線粉末繞射圖式，及實質上與圖 8 一致之經處理 X 射線粉末繞射圖式。

本發明之另一具體實例係關於式 (I) 黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 9 一致之示差掃描熱析跡線及/或實質上與圖 12 一致之熱重量分析跡線。

本發明之另一具體實例係關於式 (I) 黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 10 一致之示差掃描熱析跡線及/或實質上與圖 13 一致之熱重量分析跡線。

本發明之另一具體實例係關於式 (I) 黏液酸鹽之晶形，提供實質上與圖 11 一致之示差掃描熱析跡線及/或實質上與圖 14 一致之熱重量分析跡線。

本發明之另一具體實例為式 (I) 黏液酸鹽，其中該鹽為單晶形之晶形 B、晶形 C 或晶形 D。

本發明之另一具體實例為式 (I) 黏液酸鹽，其中該鹽包含單晶形之晶形 B、晶形 C 及晶形 D 中之一或多者；及視情況存在之非晶形式 (I) 黏液酸鹽。

在本發明之一特定具體實例中，至少可偵測重量百分比之式 (I) 黏液酸鹽為式 (I) 黏液酸鹽之單晶形。「可偵測百分比」係指樣品所具有之單晶形之鹽的重量百分比使得單晶形可使用例如如實施例 7 中所述之 XRPD 分析偵測。

本發明之另一具體實例為製備式 (I) 黏液酸鹽之晶形之方法，該方法包含 (a) 形成包括式 (I) 自由鹼及適當溶劑（諸如乙腈）之溶液；(b) 由 (a) 之溶液與黏液酸及水一起形成溶液；(c) 例如藉由與適當溶劑（諸如乙腈）共

沸蒸餾來降低 (b) 之溶液的水含量以形成殘餘物；(d) 將殘餘物溶解於適當溶劑 (諸如乙腈) 中；(e) 加熱；(f) 冷卻；(g) 過濾；(h) 用適當溶劑洗滌；及 (i) 乾燥。

另一具體實例為由包含以下之方法製備之式 (I) 黏液酸鹽之晶形：(a) 形成包括式 (I) 自由鹼及適當溶劑 (諸如乙腈) 之溶液；(b) 由 (a) 之溶液與黏液酸及水一起形成溶液；(c) 例如藉由與適當溶劑 (諸如乙腈) 共沸蒸餾來降低 (b) 之溶液的水含量以形成殘餘物；(d) 將殘餘物溶解於適當溶劑 (諸如乙腈) 中；(e) 加熱；(f) 冷卻；(g) 過濾；(h) 用適當溶劑洗滌；及 (i) 乾燥。

本發明之另一具體實例為製備式 (I) 黏液酸鹽之晶形之方法，該方法包含 (a) 使含黏液酸、適當溶劑 (諸如乙腈) 及式 (I) 自由鹼之漿液回流形成混合物；(b) 趁熱過濾該混合物 (c)；(e) 加熱且攪拌；(f) 冷卻；(g) 過濾；及 (h) 在真空下移除溶劑 (諸如乙腈)。

另一具體實例為由包含以下之方法製備之式 (I) 黏液酸鹽的晶形：(a) 使含黏液酸、適當溶劑 (諸如乙腈) 及式 (I) 自由鹼之漿液回流形成混合物；(b) 趁熱過濾該混合物 (c)；(e) 加熱且攪拌；(f) 冷卻；(g) 過濾；及 (h) 在真空下移除溶劑 (諸如乙腈)。

本發明之另一具體實例為製備式 (I) 黏液酸鹽之晶形之方法，該方法包含 (a) 加熱含黏液酸、適當溶劑 (諸如去離子水) 及式 (I) 自由鹼之漿液形成溶液；(b) 冷卻且過濾溶液形成濾液；(c) 使用例如旋轉蒸發器自濾液移除

溶劑以形成殘餘物；（d）將殘餘物溶解於適當溶劑（諸如丙酮或甲基乙基酮）中；（e）移除（d）之溶劑；（f）將殘餘物溶解於適當溶劑（諸如丙酮或甲基乙基酮）中形成溶液；（g）使（f）之溶液回流；（i）冷卻；（j）過濾以收集晶體；（k）用適當溶劑（諸如乙酸乙酯）洗滌；及（l）較佳在真空下乾燥晶體。

另一具體實例為由包含以下之方法製備之式（I）黏液酸鹽之晶形：（a）加熱含黏液酸、適當溶劑（諸如去離子水）及式（I）自由鹼之漿液以形成溶液；（b）冷卻且過濾溶液以形成濾液；（c）使用例如旋轉蒸發器自濾液移除溶劑以形成殘餘物；（d）將殘餘物溶解於適當溶劑（諸如丙酮或甲基乙基酮）中；（e）移除（d）之溶劑；（f）將殘餘物溶解於適當溶劑（諸如丙酮或甲基乙基酮）中形成溶液；（g）使（f）之溶液回流；（i）冷卻；（j）過濾以收集晶體；（k）用適當溶劑（諸如乙酸乙酯）洗滌；及（l）較佳在真空下乾燥晶體。

如本文所用，「結晶」係指具有晶體結構之固體，其中個別分子具有高度均質規則牢固之化學構型。式（I）黏液酸鹽之晶形可為式（I）黏液酸鹽之單晶形晶體或不同單晶形晶體的混合物。單晶形意謂為單晶體或其中各晶體具有相同晶形之複數個晶體的式（I）黏液酸鹽。

當特定重量百分比之式（I）黏液酸鹽為單晶形時，其餘式（I）黏液酸鹽提供為排除既定特定重量百分比之單晶形之式（I）黏液酸鹽的一或多種其他晶形。單晶形之實例

包括式 (I) 黏液酸鹽之晶形 B、式 (I) 黏液酸鹽之晶形 C、及式 (I) 黏液酸鹽之晶形 D，各由如本文所論述之一或多種性質來特性化。

因為黏液酸具有兩個羧基，所以其可形成由式 (I) 表示之化合物與黏液酸根（黏液酸之共軛鹼）之莫耳比不同的鹽。舉例而言，黏液酸根與式 (I) 之莫耳比為約 1:1 之鹽為式 (I) 黏液酸鹽（1 個黏液酸根:1 個式 (I)）；且黏液酸根與式 (I) 之莫耳比為約 1:2 之鹽為式 (I) 半黏液酸鹽（1 個黏液酸根:2 個式 (I)）。

在本發明之一些具體實例中，式 (I) 黏液酸鹽可為溶劑合物，例如水合物。術語「溶劑合物」係指在結晶期間溶劑分子併入晶格中之晶形。溶劑合物可包括水或非水溶劑，諸如乙醇、二甲亞碲、乙酸、乙醇胺、乙腈、丙酮、四氫呋喃及乙酸乙酯。其中水為併入晶格中之溶劑分子的溶劑合物典型地稱為「水合物」。水合物包括化學計算量水合物（例如單水合物）、以及含有可變量之水的組成物（例如半水合物）。

熟習此項技術者熟知且瞭解圖式所用裝置，濕度、溫度、粉末晶體之定向及其他與獲得 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖式有關之參數可造成繞射圖式中線條之外觀、強度及位置一定程度的變化。與本文提供之一或多個圖式（分別展示經處理或未經處理之 XRPD 圖式）「實質上一致」之 X 射線粉末繞射圖式（經處理或未經處理）為熟習此項技術者會認為是表示與提供本文所提供之一或多個圖式之

XRPD 圖式的式 (I) 黏液酸鹽相同之式 (I) 黏液酸鹽單晶形的 XRPD 圖式。舉例而言，本文提供之圖 1 及圖 2 之 XRDP 圖式實質上一致，因為其兩者均表示包括式 (I) 黏液酸鹽之單晶形之晶形 B 的式 (I) 黏液酸鹽，即使其 (1) 展現不同背景（不欲受理論束縛，咸信此主要（或完全）由不同重量百分比之非晶形所引起）；(2) 展現在 2θ 角方面不同（舉例而言，相較於在 19.16° 之相應有效峰（significant peak）（參見表 2），有效峰在 19.28° 處（參見表 1））及相對強度方面不同（舉例而言，相較於具有 49% 之相對強度之 7.61° 之相應有效峰（參見表 2）， 7.62° 處之有效峰具有 66% 之相對強度（參見表 1））之相應有效線條/峰（參見實施例 7 中之表 1 及表 2）；及 (3) 在一個 XRDP 圖式中含有在另一者中不可辨別之有效峰。因此，實質上一致之 XRPD 圖式可與一個圖式之 XRPD 圖式相同，或更可能其可與一或多個圖式稍微不同。此類 XRPD 圖式可能不一定展示本文呈現之繞射圖式之各線條，及/或可能展示該等線條在外觀、強度或位置移動方面之微小變化，該變化由獲得資料所涉及之條件差異引起，或由存在鹽之非晶形、或鹽之非晶形之重量百分比不同引起。熟習此項技術者能夠藉由比較 XRPD 圖式來確定結晶化合物樣品之晶形與本文揭示之晶形是否相同亦或不同。舉例而言，熟習此項技術者可用圖 1 覆蓋式 (I) 黏液酸鹽樣品之 XRPD 圖式且使用此項技術中之專業技術及知識輕易地確定樣品之 XRPD 圖式與式 (I) 黏液酸鹽晶形 B 之 XRPD 圖式是否實質上一

致。若 XRPD 圖式與圖 1 實質上一致，則可輕易且準確地將樣品晶形鑑別為具有與式 (I) 黏液酸鹽之晶形 B 相同之晶形。類似地，熟習此項技術者能夠確定自 XRPD 圖式獲得之既定繞射角（以 2θ 表述）是否位於與本文呈現之值大致相同的位置處。應瞭解除實施例章節中或圖式中給出之 2θ 角外，本文指定之任何 2θ 角皆意謂指定值 $\pm 0.2^\circ$ 。舉例而言，若所述具體實例或申請專利範圍指定 2θ 角為 6.57° ，則此應理解為意謂 $6.57^\circ \pm 0.2^\circ$ ，亦即 2θ 角為 6.37° 至 6.77° 。

關於示差掃描熱析 (DSC) 跡線或熱重量分析 (TGA) 跡線，與本文提供之圖式（分別展示 DSC 跡線或 TGA 跡線）「實質上一致」者為熟習此項技術者將認為表示與提供本文所提供圖式之 DCS 跡線或 TGA 跡線的式 (I) 黏液酸鹽相同之式 (I) 黏液酸鹽單晶形的 DSC 跡線或 TGA 跡線。

如本文所用，「主要 X 射線粉末繞射峰」係指在 X 射線粉末繞射圖式（或繞射圖）中相對強度大於 40% 的峰。對於認為高達 35° 之峰，相對強度計算為相關峰之峰強度相對於最大峰之峰強度之比率。根據藉由自 X 射線粉末繞射圖式移除背景強度（典型地歸因於式 (I) 黏液酸鹽之非晶形貢獻之強度）獲得之經處理 X 射線粉末繞射圖中之相應峰來確定峰強度。

如本文所用，個體為哺乳動物，較佳人類患者，但亦可為需要獸醫學治療之動物，諸如伴侶動物（例如狗、貓及其類似動物）、家畜（例如牛、綿羊、豬、馬及其類似

動物)或實驗動物(例如大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似動物)。個體與患者可互換使用。

需要治療之個體為患有受益於拮抗一或多種天冬胺酸蛋白酶之病狀或疾病的個體。

「有效量」係指有效抑制所治療個體現有症狀進展或減輕所治療個體現有症狀且不可接受副作用最小之量。確定有效量完全在熟習此項技術者之能力範圍內，尤其在鑒於本文提供之詳細揭示內容之情形下更是如此。可在細胞培養物或實驗動物中藉由例如用於測定 LD₅₀ (致死 50% 群體之劑量) 及 ED₅₀ (提供 50% 之最大反應及/或有效治療 50% 之群體的劑量) 之標準醫藥程序來確定此等化合物的毒性及治療功效。劑量可視所用劑型及所用投藥途徑而在此範圍內變化。由個別醫師根據患者病狀選擇確切配方、投藥途徑及劑量。可個別調整劑量及間隔以提供足以維持所需治療效應之活性化合物的血漿含量。除患者病狀及投藥模式之外，所投予之劑量亦將取決於患者症狀之嚴重度及患者年齡及體重。典型地，投予本發明醫藥組成物持續足以達成所需治療效應之時間段。劑量可在每天每公斤體重 0.01 至 500 毫克之範圍內。在一具體實例中，劑量範圍為 0.1-5.0 毫克/公斤/天。本發明化合物可連續或以特定時間間隔投予。舉例而言，本發明化合物可每天投予 1、2、3 或 4 次，諸如每日一次或每日兩次配方。可使用市售檢定來確定最佳劑量範圍及/或投藥時程。

在一具體實例中，本發明方法為單藥療法，其中單獨

投予本發明醫藥組成物。因此，在此具體實例中，式（I）黏液酸鹽為醫藥組成物中唯一醫藥活性成分。

在另一具體實例中，本發明方法為與此項技術中已知用於治療所需疾病或適應症之其他治療活性藥物的協同療法。式（I）黏液酸鹽可在一或多種其他治療劑之前、之後或相伴投予。在一些具體實例中，本發明化合物與其他治療劑可以各別調配物或聯合調配物形式同時（例如相伴）共同投予。或者，藥劑可以各別組成物形式在如由熟練臨床醫師確定之適當時間框（例如足以使療法之醫藥效應重疊之時間）內依序投予。式（I）黏液酸鹽及一或多種其他治療劑可以單次劑量或以多次劑量依序且根據適於達成所需治療效應之時程來投予。

式（I）黏液酸鹽適用於改善或治療降低天冬胺酸蛋白酶產物之含量可有效治療疾病病況或治療感染物取決於天冬胺酸蛋白酶活性之感染的病症或疾病。在高血壓中，存在高含量之血管緊張素 I，其為腎素催化血管緊張素原裂解之產物。因此，式（I）黏液酸鹽可用於治療高血壓；心臟衰竭，諸如（急性及慢性）充血性心臟衰竭；左心室功能障礙；心肥大；心臟纖維化；心肌症（例如糖尿病性心肌症及梗塞後心肌症）；室上性及室性心律失常；心房纖維性顫動；心房撲動；有害血管重塑；心肌梗塞及其後遺症；動脈粥樣硬化；絞痛症（不穩定性或穩定性絞痛症）；腎衰竭病狀，諸如糖尿病性腎病；絲球體腎炎；腎纖維化；硬皮病；腎小球硬化；微血管併發症，例如糖尿病性視網

膜病變；腎血管性高血壓；血管病變；神經病變；由糖尿病引起之併發症，包括腎病、血管病變、視網膜病變及神經病變；冠狀動脈血管疾病；蛋白尿；白蛋白尿；術後高血壓；代謝症候群；肥胖症；血管成形術後再狹窄；眼病及相關異常，包括眼內壓升高、青光眼、視網膜病變、異常血管生長及重塑；血管生成相關病症，諸如新生血管性年齡相關之黃斑部變性；高醛固酮症；焦慮狀態；及認知病症（Fisher N.D.; Hollenberg N. K. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2001, 10, 417-26）。

普遍咸信高含量之 β -澱粉狀蛋白（良好特性化之天冬胺酸蛋白酶 β -分泌酵素（BACE）活性作用於澱粉狀蛋白前驅蛋白質的活性產物）為造成阿茲海默氏病（Alzheimer's disease）患者腦中之澱粉狀蛋白斑產生及進展的原因。白色念珠菌（*Candida albicans*）分泌之天冬胺酸蛋白酶與其病原性毒性相關（Naglik, J. R.; Challacombe, S. J.; Hube, B. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2003, 67, 400-428）。HIV 及 HTLV 病毒之病毒成熟取決於其各別天冬胺酸蛋白酶。惡性瘧原蟲（*Plasmodium falciparum*）使用天冬胺酸蛋白酶（plasmepsin）I 及 II 來降解血色素。

本發明包括治療或改善有需要之個體之天冬胺酸蛋白酶介導的病症之治療方法，該方法包含向有需要之個體投予有效量之本發明鹽。

「天冬胺酸蛋白酶介導之病症或疾病」包括與天冬胺酸蛋白酶之表現升高或過度表現相關之病症或疾病及伴隨

此等疾病之病狀。

投藥方法包括在治療過程期間之不同時間、或以組合形式相伴投予有效量之本發明鹽或組成物。本發明方法包括所有已知治療性治療方案。

本發明之一具體實例包括與一或多種治療高血壓之額外藥劑一起以組合療法來投予本發明黏液酸鹽（參見 USP 5,821,232、USP 6,716,875、USP 5,663、188、Fossa, A. A.; DePasquale, M. J.; Ringer, L. J.; Winslow, R. L. 「Synergistic effect on reduction in blood pressure with coadministration of a renin inhibitor or an angiotensin-converting enzyme inhibitor with an angiotensin II receptor antagonist」 *Drug Development Research* 1994, 33(4), 422-8，上述文章及專利以引用的方式併入本文中），該等額外藥劑包括 α -阻斷劑、 β -阻斷劑、鈣離子通道封阻劑、利尿劑、鈉利尿劑、促尿鹽排泄藥、中樞作用型抗高血壓藥、血管緊張素轉化酶（ACE）抑制劑、雙重 ACE 與中性肽鏈內切酶（NEP）抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑（ARB）、醛固酮合成酶抑制劑、醛固酮受體拮抗劑、或內皮素受體拮抗劑。

α -阻斷劑包括多沙唑嗪（doxazosin）、哌唑嗪（prazosin）、他蘇洛辛（tamsulosin）及特拉唑嗪（terazosin）。

用於組合療法之 β -阻斷劑係選自阿替洛爾（atenolol）、比索洛爾（bisoprolol）、美托洛爾（metoprolol）、醋丁洛爾（acetutolol）、艾司洛爾（esmolol）、塞利洛爾

(celiprolol) 、 他 普 洛 爾 (taliprolol) 、 醋 丁 洛 爾 (acebutolol) 、 氧 烯 洛 爾 (oxprenolol) 、 品 多 洛 爾 (pindolol) 、 普 萘 洛 爾 (propanolol) 、 布 拉 洛 爾 (bupranolol) 、 噴 布 洛 爾 (penbutolol) 、 甲 咧 洛 爾 (mepindolol) 、 卡 替 洛 爾 (carteolol) 、 納 多 洛 爾 (nadolol) 、 卡 維 地 洛 (carvedilol) 及 其 醫 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 。

鈣離子通道阻斷劑包括二氫吡啶 (DHP) 及非 DHP 。 較佳 DHP 係選自由以下組成之群：胺氯地平 (amlodipine) 、 非洛地平 (felodipine) 、 里奧斯汀 (ryosidine) 、 伊拉地平 (isradipine) 、 拉西地平 (lacidipine) 、 尼卡地平 (nicardipine) 、 硝苯地平 (nifedipine) 、 尼古地平 (nigulpidine) 、 尼魯地平 (niludipine) 、 尼莫地平 (nimodipine) 、 尼索地平 (nisoldipine) 、 尼群地平 (nitrendipine) 及尼伐地平 (nivaldipine) 及其醫藥學上可接受之鹽。非 DHP 係選自氟桂利嗪 (flunarizine) 、 普尼拉明 (prenylamine) 、 地爾硫卓 (diltiazem) 、 芬地林 (fendiline) 、 加洛帕米 (gallopamil) 、 米貝地爾 (mibefradil) 、 阿尼帕米 (anipamil) 、 替阿帕米 (tiapamil) 、 及維拉帕米 (verapamil) 及其醫藥學上可接受之鹽。

利尿劑為例如選自以下之噻嗪衍生物：胺氯吡脒 (amiloride) 、 氯噻嗪 (chlorothiazide) 、 氫氯苯噻嗪 (hydrochlorothiazide) 、 甲基氯噻嗪及氯噻酮 (chlorothalidon) 。

中樞作用型抗高血壓藥包括氯壓定 (clonidine) 、 胍那

苜 (guanabenz) 、 胍 法 新 (guanfacine) 及 甲 基 多 巴 (methyldopa) 。

ACE 抑 制 劑 包 括 阿 拉 普 利 (alacepril) 、 貝 那 普 利 (benazepril) 、 貝 那 普 拉 (benazaprilat) 、 卡 托 普 利 (captopril) 、 西 羅 普 利 (ceronapril) 、 西 拉 普 利 (cilazapril) 、 地 拉 普 利 (delapril) 、 依 那 普 利 (enalapril) 、 依 那 普 利 拉 (enalaprilat) 、 福 辛 普 利 (fosinopril) 、 賴 諾 普 利 (lisinopril) 、 莫 昔 普 利 (moexipiril) 、 莫 福 普 利 (moveltopril) 、 培 哌 普 利 (perindopril) 、 喹 那 普 利 (quinapril) 、 喹 那 普 利 拉 (quinaprilat) 、 雷 米 普 利 (ramipril) 、 雷 米 普 利 拉 (ramiprilat) 、 螺 普 利 (spirapril) 、 替 莫 普 利 (temocapril) 、 群 多 普 利 (trandolapril) 及 佐 芬 普 利 (zofenopril) 。 較 佳 ACE 抑 制 劑 為 貝 那 普 利 、 依 那 普 利 、 賴 諾 普 利 及 雷 米 普 利 。

雙 重 ACE/NEP 抑 制 劑 為 例 如 奧 馬 曲 拉 (omapatrilat) 、 法 西 多 曲 (fasidotril) 及 法 西 多 曲 拉 (fasidotrilat) 。

較 佳 ARB 包 括 坎 地 沙 坦 (candesartan) 、 伊 普 沙 坦 (eprosartan) 、 伊 貝 沙 坦 (irbesartan) 、 洛 沙 坦 (losartan) 、 奧 美 沙 坦 (olmesartan) 、 他 索 沙 坦 (tasosartan) 、 替 米 沙 坦 (telmisartan) 及 纈 沙 坦 (valsartan) 。

較 佳 醛 固 酮 合 成 酶 抑 制 劑 為 安 美 達 錠 (anastrozole) 、 法 屈 唑 (fadrozole) 及 依 西 美 坦 (exemestane) 。

較 佳 醛 固 酮 受 體 拮 抗 劑 為 螺 內 酯 (spironolactone) 及 依 普 利 酮 (eplerenone) 。

較佳內皮素拮抗劑為例如波生坦 (bosentan)、恩拉生坦 (enrasentan)、阿曲生坦 (atrasentan)、達盧生坦 (darusentan)、西他生坦 (sitaxentan)、及替唑生坦 (tezosentan) 及其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一具體實例包括與一或多種用於治療 AIDS 之額外藥劑一起以組合療法來投予本發明式 (I) 黏液酸鹽或含有本發明式 (I) 黏液酸鹽之醫藥組成物，該等額外藥劑為逆轉錄酶抑制劑、非核苷逆轉錄酶抑制劑、其他 HIV 蛋白酶抑制劑、HIV 整合酶抑制劑、進入抑制劑 (entry inhibitor) (包括附著、協同受體及融合抑制劑)、反義藥物及免疫刺激劑。

較佳逆轉錄酶抑制劑為齊多夫定 (zidovudine)、地達諾新 (didanosine)、紮西他濱 (zalcitabine)、司他夫定 (stavudine)、拉米夫定 (lamivudine)、阿巴卡韋 (abacavir)、田諾弗 (tenofovir) 及安卓西他賓 (emtricitabine)。

較佳非核苷逆轉錄酶抑制劑為奈偉拉平 (nevirapine)、地拉韋啉 (delaviridine) 及依法韋侖 (efavirenz)。

較佳 HIV 蛋白酶抑制劑為沙喹那韋 (saquinavir)、利托那韋 (ritonavir)、茆地那韋 (indinavir)、奈非那韋 (nelfinavir)、安普那韋 (amprenavir)、洛匹那韋 (lopinavir)、阿紮那韋 (atazanavir) 及夫沙那韋 (fosamprenavir)。

較佳 HIV 整合酶抑制劑為 L-870,810 及 S-1360。

進入抑制劑包括結合至 CD4 受體、CCR5 受體或 CXCR4 受體之化合物。進入抑制劑之特定實例包括恩夫韋地（enfuvirtide，gp41 中 HR2 結構域之肽模擬物）及西夫韋肽（sifurvitide）。

較佳附著及融合抑制劑為恩夫韋地。

本發明之一具體實例包括與一或多種用於治療阿茲海默氏病之額外藥劑一起以組合療法來投予本發明式（I）黏液酸鹽或含有本發明式（I）黏液酸鹽之醫藥組成物，該等額外藥劑包括塔克寧（tacrine）、多奈哌齊（donepezil）、雷斯替明（rivastigmine）、加蘭他敏（galantamine）及美金剛胺（memantine）。

本發明之一具體實例包括與一或多種用於治療瘧疾之額外藥劑一起以組合療法來投予本發明式（I）黏液酸鹽或含有本發明式（I）黏液酸鹽之醫藥組成物，該等額外藥劑包括青蒿素（artemisinin）、氯奎（chloroquine）、鹵泛群（halofantrine）、羥氯奎（hydroxychloroquine）、美爾奎寧（mefloquine）、伯氨喹（primaquine）、吡利美胺（pyrimethamine）、奎寧（quinine）、磺胺多辛（sulfadoxine）。

組合療法包括共投予本發明式（I）黏液酸鹽及該另一藥劑；依序投予本發明式（I）黏液酸鹽及另一藥劑；投予含有本發明式（I）黏液酸鹽之組成物及另一藥劑；或同時投予含有本發明式（I）黏液酸鹽之各別組成物及另一藥劑。

本發明式（I）黏液酸鹽亦可經由延時釋放組成物來投

予，其中該組成物包括本發明式（I）黏液酸鹽及生物可降解緩釋載劑（例如聚合載劑）或醫藥學上可接受之非生物可降解緩釋載劑（例如離子交換載劑）。

生物可降解及非生物可降解延時釋放載劑在此項技術中為熟知的。使用生物可降解載劑形成保持原料藥（亦即本發明式（I）黏液酸鹽）且延緩於適合環境（例如水性、酸性、鹼性環境及其類似環境）中之降解/溶解以釋放原料藥的粒子或基質。此等粒子於體液中降解/溶解以在其中釋放原料藥（亦即本發明式（I）黏液酸鹽）。粒子較佳為奈米粒子（例如直徑在約 1 至 500 nm、較佳直徑在約 50-200 nm 範圍內，且最佳直徑為約 100 nm）。在一製備緩釋組成物之方法中，首先將緩釋載劑及本發明式（I）黏液酸鹽溶解或分散於有機溶劑中。將所得混合物添加入含有視情況選用之界面活性劑的水溶液中以產生乳液。接著蒸發乳液中之有機溶劑以提供含有緩釋載劑及本發明式（I）黏液酸鹽之粒子的膠態懸浮液。

本發明式（I）黏液酸鹽可併入液體形式（諸如水溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液、用食用油（諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油及其類似物）調味之乳液）或酏劑或類似醫藥媒劑以經口或藉由注射投予。用於水性懸浮液之適合分散劑或懸浮劑包括合成及天然膠狀物，諸如黃蓍膠、阿拉伯膠（acacia）、海藻酸鹽、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、及明膠。適當調味之懸浮劑或分散劑中之液體形式亦可包括合成及天

然膠狀物。為進行非經腸投藥，需要無菌懸浮液及溶液。在需要靜脈內投藥時使用通常含有適合防腐劑之等張製劑。

本發明式 (I) 黏液酸鹽可經由注射而以非經腸方式投予。非經腸調配物可由溶於適當惰性液體載劑中或與適當惰性液體載劑混合之原料藥 (亦即本發明式 (I) 黏液酸鹽) 組成。可接受液體載劑通常包含水溶劑及其他視情況選用之幫助溶解或防腐之成分。此等水溶劑包括無菌水、林格氏液 (Ringer's solution) 或等張食鹽水溶液。其他視情況選用之成分包括植物油 (諸如花生油、棉籽油及芝麻油) 及有機溶劑 (諸如丙酮縮甘油 (solketal)、甘油及甲醯)。無菌非揮發性油可用作溶劑或懸浮劑。藉由將原料藥 (亦即本發明式 (I) 黏液酸鹽) 溶解或懸浮於液體載劑中藉以使最終劑量單位含有 0.005 至 10 wt% 之原料藥 (亦即本發明式 (I) 黏液酸鹽) 來製備非經腸調配物。其他添加劑包括防腐劑、等張劑、增溶劑、穩定劑及疼痛緩解劑。亦可製備可注射懸浮液，在此情況下可使用適當液體載劑、懸浮劑及其類似物。

可使用適合鼻內媒劑來鼻內投予本發明式 (I) 黏液酸鹽。

亦可使用適合局部經皮媒劑或經皮貼片來局部投予本發明式 (I) 黏液酸鹽。

為進行經眼投藥，含有本發明式 (I) 黏液酸鹽之醫藥組成物較佳為眼用組成物形式。眼用組成物較佳調配成滴

眼調配物且裝於便於投予眼睛之適當容器（例如配有適合吸管之滴管）中。組成物較佳無菌及為水基（使用純水）。除本發明式（I）黏液酸鹽之外，眼用組成物亦可含有以下一或多者：a）界面活性劑，諸如聚氧乙烯脂肪酸酯；b）濃度典型地在約 0.05 至約 5.0%（wt/vol）範圍內之增稠劑，諸如纖維素、纖維素衍生物、羧乙烯聚合物、聚乙烯聚合物及聚乙烯吡咯啉酮；c）（作為將組成物儲存於含有氮氣及視情況包括自由氧吸收劑（諸如 Fe）之容器中的替代或附加方法）濃度為約 0.00005 至約 0.1%（wt/vol）之抗氧化劑，諸如丁基羥基甲氧苯、抗壞血酸、硫代硫酸鈉或丁基羥基甲苯；d）濃度為約 0.01 至 0.5%（wt/vol）之乙醇；及 e）其他賦形劑，諸如等張劑、緩衝劑、防腐劑及/或 pH 值控制劑。希望眼用組成物之 pH 值在 4 至 8 範圍內。

本發明包括本發明式（I）黏液酸鹽用於製備治療或改善有需要之個體之天冬胺酸蛋白酶介導的慢性病症或疾病或感染之組成物之用途，其中該組成物包含一或多種本發明式（I）黏液酸鹽與視情況選用之醫藥學上可接受之載劑的混合物。

本發明進一步包括本發明式（I）黏液酸鹽用作活性治療物質，特定言之用於治療天冬胺酸蛋白酶介導之病症的用途。特定言之，本發明包括本發明式（I）黏液酸鹽用於治療以下疾病之用途：高血壓、充血性心臟衰竭、心肥大、心臟纖維化、梗塞後心肌症、腎病、血管病變及神經病變、冠狀動脈血管疾病、術後高血壓、血管成形術後再狹窄、

眼內壓升高、青光眼、異常血管生長、高醛固酮症、焦慮狀態或認知病症。

在另一態樣中，本發明包括本發明式（I）黏液酸鹽用於製造用於治療以上病症之藥劑之用途。

「醫藥學上可接受之載劑（Pharmaceutically acceptable carrier）」意謂純度及品質足以用於調配本發明式（I）黏液酸鹽之任何一或多種化合物及/或組成物，該等化合物及/或組成物在適當投予人類時不會產生不良反應且該等化合物及/或組成物用作原料藥（亦即本發明式（I）黏液酸鹽）之媒劑。

本發明進一步包括製備組成物之方法，該方法包含將一或多種本發明式（I）黏液酸鹽與視情況選用之醫藥學上可接受之載劑混合；且包括由此方法產生之彼等組成物，該方法包括習知醫藥技術。舉例而言，可在調配之前對本發明式（I）黏液酸鹽進行奈米研磨。亦可藉由研磨、微粉化或此項技術中已知之其他降低粒度之方法來製備本發明式（I）黏液酸鹽。此等方法包括（但不限於）以下描述之彼等方法：美國專利第 4,826,689 號、第 5,145,684 號、第 5,298,262 號、第 5,302,401 號、第 5,336,507 號、第 5,340,564 號、第 5,346,702 號、第 5,352,459 號、第 5,354,560 號、第 5,384,124 號、第 5,429,824 號、第 5,503,723 號、第 5,510,118 號、第 5,518,187 號、第 5,518,738 號、第 5,534,270 號、第 5,536,508 號、第 5,552,160 號、第 5,560,931 號、第 5,560,932 號、第 5,565,188 號、第 5,569,448 號、第 5,571,536 號、第

5,573,783 號、第 5,580,579 號、第 5,585,108 號、第 5,587,143 號、第 5,591,456 號、第 5,622,938 號、第 5,662,883 號、第 5,665,331 號、第 5,718,919 號、第 5,747,001 號、PCT 申請案 WO 93/25190、WO 96/24336 及 WO 98/35666，各者皆以引用的方式併入本文中。可使用熟習此項技術者已知之技術及方法來製備本發明醫藥組成物。此項技術中常用之一些方法描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack 出版公司) 中，其全部教示以引用的方式併入本文中。

本發明組成物包括經眼、經口、經鼻、經皮、局部（有或無滯留（occlusion））、靜脈內（推注及輸注兩者）、及注射（腹膜內、皮下、肌肉內、瘤內或非經腸）組成物。組成物可呈劑量單位，諸如錠劑、丸劑、膠囊、粉末、顆粒、脂質體、離子交換樹脂、無菌眼用溶液、或眼用傳遞器件（諸如便於立即釋放、定時釋放、或持續釋放之隱形眼鏡及其類似物）、非經腸溶液或懸浮液、計量式霧劑或液體噴霧劑、滴劑、安瓿、自注射器件（auto-injector device）、或栓劑；用於經眼、經口、鼻內、舌下、非經腸、或經直腸、或藉由吸入或吹入投予。

適於經口投予之本發明組成物包括固體形式，諸如丸劑、錠劑、囊片、膠囊（各自包括立即釋放、定時釋放及持續釋放調配物）、顆粒及粉末；及液體形式，諸如溶液、糖漿、酏劑、乳液及懸浮液。適用於經眼投予之形式包括無菌溶液或眼用傳遞器件。適用於非經腸投予之形式包括無菌溶液、乳液及懸浮液。

含有本發明組成物之劑型含有提供治療及/或預防效應所必需之有效量的原料藥（亦即本發明式（I）黏液酸鹽）。組成物可含有約 5,000 mg 至約 0.5 mg（較佳約 1,000 mg 至約 0.5 mg）之本發明式（I）黏液酸鹽且可組成為適於所選投藥模式之任一形式。本發明組成物可以適於每週一次或每月一次投予之形式投予。亦可使用每日投藥或定期給藥（post-periodic dosing），其中可每天投予組成物約 1 至約 5 次。

對於經口投藥，組成物較佳呈含有例如 1000 至 0.5 毫克、更詳言之 500 mg 至 5 mg 之原料藥（亦即本發明式（I）黏液酸鹽）的錠劑或膠囊形式。劑量將視與所治療特定患者相關之因素（例如年齡、體重、飲食及投藥時間）、所治療病狀之嚴重性、所用化合物、投藥模式及製劑濃度而變化。

經口組成物較佳調配成均質組成物，其中使原料藥（亦即本發明式（I）黏液酸鹽）遍及混合物均勻分散，該混合物可輕易再分成含有等量本發明式（I）黏液酸鹽之劑量單位。組成物較佳藉由將本發明式（I）黏液酸鹽與一或多種視情況存在之醫藥載劑（諸如澱粉、糖、稀釋劑、製粒劑、潤滑劑、滑動劑、黏結劑及崩散劑）、一或多種視情況存在之情性醫藥賦形劑（諸如水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑及糖漿）、一或多種視情況存在之慣用壓錠成分（諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣及多種膠狀物之任一者）及

視情況選用之稀釋劑（諸如水）混合來製備。

黏結劑包括澱粉、明膠、天然糖（例如葡萄糖及 β -乳糖）、玉米甜味劑及天然及合成膠狀物（例如阿拉伯膠及黃蓍膠）。崩散劑包括澱粉、甲基纖維素、瓊脂及膨潤土。

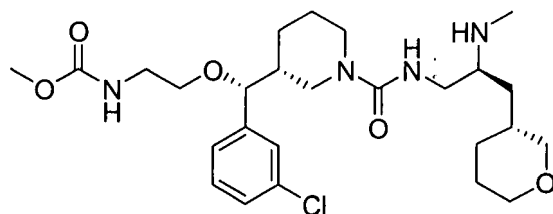
錠劑及膠囊代表適宜的口服單位劑型。可使用標準技術將錠劑包覆糖衣或包覆膜衣。錠劑亦可經包覆或以其他方式經混合以提供延長之控制釋放治療效應。劑型可包含內部劑量及外部劑量組分，其中該外部組分呈該內部組分上之包膜（envelope）形式。兩種組分可進一步由在胃中抗崩解且允許內部組分完整通過進入十二指腸之層（諸如腸溶性層）或使釋放延遲或持續之層分開。可使用多種腸溶性及非腸溶性層或包覆物質（諸如聚合酸、蟲膠、乙醯基醇及乙酸纖維素或其組合）。

咸信熟習此項技術者可在無進一步詳細描述下使用先前描述在最大程度上利用本發明。因此，以下實施例應視為僅具有說明性且不得以任何方式限制本發明範疇。

實驗

實施例 1

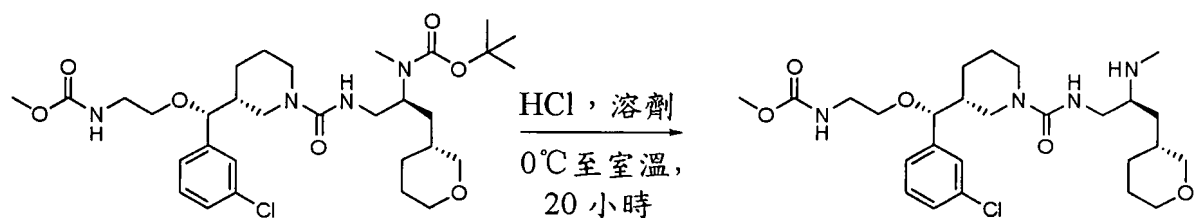
由 2-((*R*)-(3-氯苯基))(*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-吡喃-3-基)丙胺甲鹽基)吡啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯之 TFA 鹽製備 2-((*R*)-(3-氯苯基))(*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-吡喃-3-基)丙胺甲鹽基)吡啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯



依次用 1 N 氫氧化鈉水溶液、水及鹽水洗滌 {2-[(*R*)-(3-氯苯基){(*3R*)-1-[(*S*)-2-(甲基-胺基)-3-[(*3R*)-四氫-2*H*-嘓喃-3-基]丙基}胺基)羰基]-3-嘓啉基}甲基)氧基]乙基}胺甲酸甲酯之三氟乙酸鹽(如 WO 2008/036247 中所述進行製備)(10.0 g, 15.65 mmol) 於 200 mL 二氯甲烷中之溶液。有機部分經 Na_2SO_4 脫水且在真空中濃縮以提供呈灰白色泡沫狀之標題化合物(7.50 g, 91%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ ppm 7.38-7.31 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 13.1$, 3.6 Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.84 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (ddd, $J_a = 5.8$ Hz, $J_b = 7.8$ Hz, $J_c = 11.1$ Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 5H), 3.16 (dd, $J_a = 6.3$ Hz, $J_b = 13.9$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J_a = 10$ Hz, $J_b = 11$ Hz, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 3H), 1.40-1.09 (m, 6H); MS (m/z) 525.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實施例 2

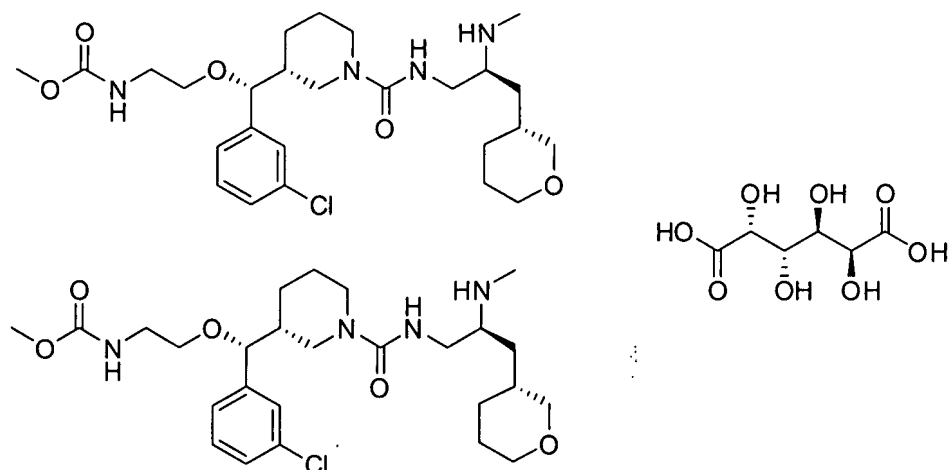
2-[(*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-[(*S*)-2(甲胺基)-3-[(*R*)-四氫-2*H*-嘓喃-3-基)丙胺甲鹽基)嘓啉-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯鹽酸鹽之製備



將 6.15 Kg 2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(*N*-第三丁氧基羰基-*N*-甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯溶於 33 L 1,4-二噁烷中且冷卻混合物至 11°C。於 23 分鐘期間向此溶液中添加 14 L 4.0 M HCl 之二噁烷溶液。使混合物升溫至 20°C 且在此溫度下攪拌 9 小時。在此時間之後，HPLC 分析展示 99%轉化成去保護之胺產物。在真空中移除揮發性物質產生呈黏焦油樣之 2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯之鹽酸鹽。¹H NMR 分析顯示此物質 (6.86 Kg) 含有約 0.2 當量之二噁烷。

實施例 3

2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯黏液酸鹽 (晶形 B) 之製備

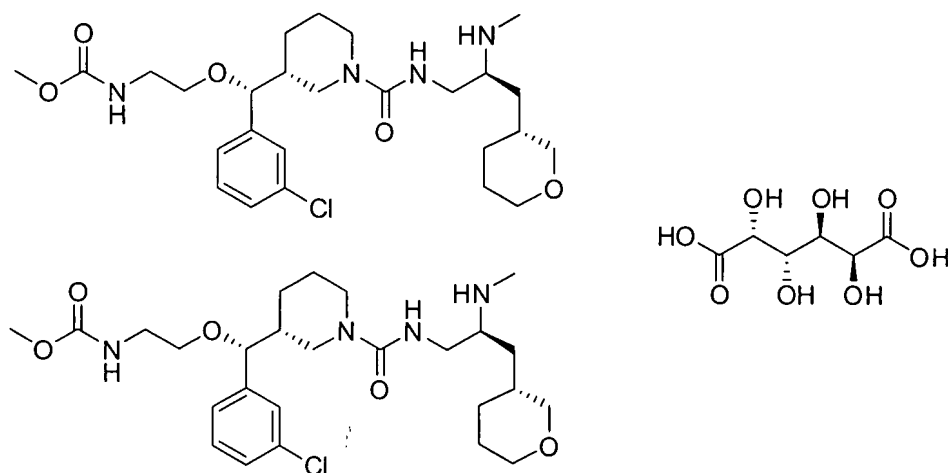


將 562 mg (1.0 mmol) 如實施例 2 中所述製備之 2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-吡喃-3-基)丙胺甲鹽基)吡啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯鹽酸鹽溶解於 10 mL 乙酸乙酯中。用 2 N NaOH 水溶液萃取混合物兩次。有機層經硫酸鈉脫水且移除溶劑。將殘餘物溶解於水中且添加黏液酸 (105 mg, 0.500 mmol, 0.5 當量)。在 45°C 下攪拌混合物 30 分鐘且獲得澄清溶液。冷卻溶液至環境溫度且經一張惠特曼濾紙 (Whatman-filter paper) 過濾。藉由與乙腈一起共沸蒸餾移除水 (3×5 mL 乙腈, 水浴溫度 70°C, 壓力降至 60 毫巴 (mbar))。將殘餘物溶解於乙腈 (4.5 mL) 中且升溫至 80°C, 隨後沈澱出產物。30 分鐘之後, 將油浴設定為 35°C 且在此溫度下攪拌反應混合物 1 小時。使混合物冷卻至室溫且儲存隔夜。藉由過濾收集產物。用乙腈 (3 mL) 沖洗燒瓶且產物在過濾器上乾燥 45 分鐘。此提供 454 mg (72% 產率) 式 (I) 半黏液酸鹽。XRPD 顯示此產物具有晶形 B 及一些非晶形內含物 (參見圖 1)。

實施例 4

2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫

-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲鹽基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯黏液酸鹽 (晶形 B) 之製備

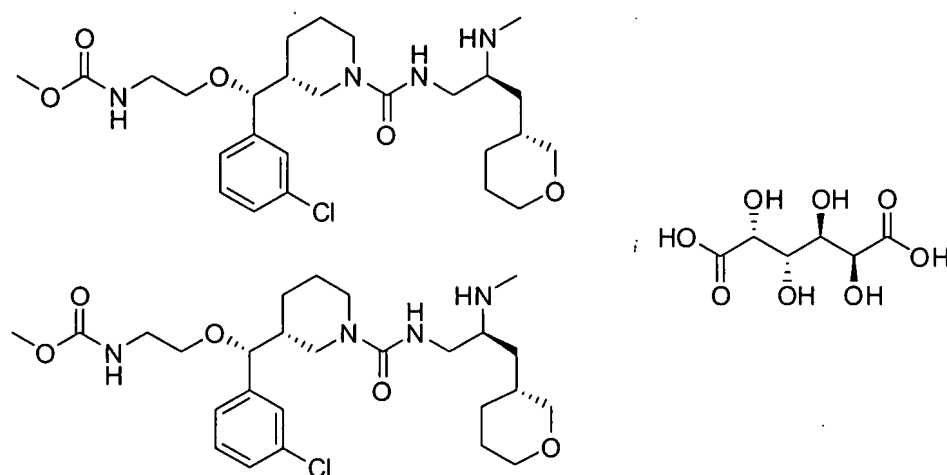


藉由用飽和 NaHCO_3 水溶液處理 EtOAc 溶液將如實施例 2 中所述製備之 2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲鹽基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯之鹽酸鹽 (5.35 Kg) 轉化為自由鹼。濃縮 EtOAc 溶液且將殘餘物再溶解於 42 L 乙腈中且轉移至加料漏斗中。在一單獨反應器中，將黏液酸 (1 Kg) 懸浮於 66 L 水中。添加式 (I) 自由鹼之乙腈溶液至白色懸浮液中。使反應器升溫至 40°C 以形成溶液。50 分鐘之後，大部分固體已溶解且將內含物轉移至桶中。清潔反應器且用乙腈沖洗。經由線內過濾器將桶之內含物轉移入反應器中。藉由與乙腈一起共沸蒸餾將水含量降低至 $< 2\%$ 。將殘餘物溶解於 25 L 乙腈中且加熱混合物至回流 (夾套溫度 90°C) 產生澄清溶液。使混合物經 5 小時時間冷卻至 20°C ，接著經 3 小時時間冷卻至 3.5°C 。產生稠懸浮液。藉由在 50 L 具有鐵氟龍濾布 (Teflon filter cloth) 之吸濾器上過濾來分離此懸

浮液。母液用於沖洗來自反應器之晶體。在真空中移除殘餘溶劑直至殘餘乙腈含量小於 0.01%。此提供 3.4 Kg 晶形 B 之式 (I) 半黏液酸鹽。相應 XRPD 圖式展示於圖 2 中。產物熔點為 132-136°C。

實施例 5

2:1 之 2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯/黏液酸鹽 (晶形 C) 之製備

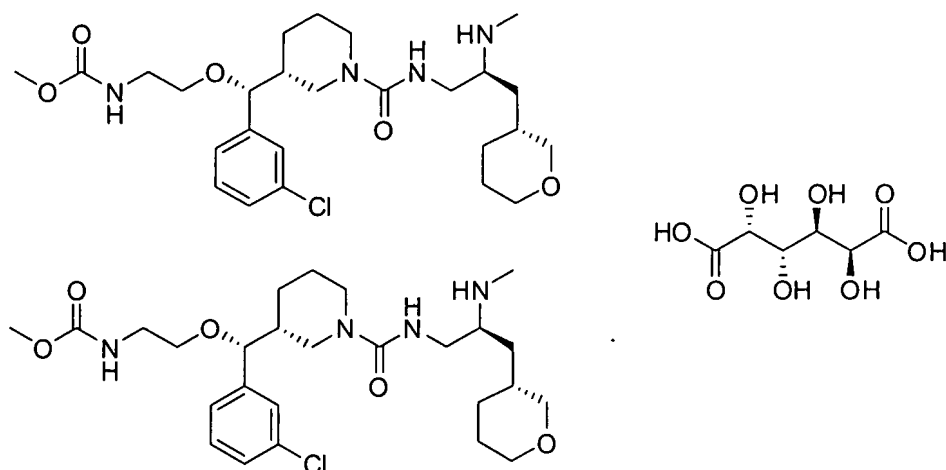


將 353 mg (1.68 mmol) 黏液酸 (Aldrich, 原樣) 及 30 mL CH₃CN (Aldrich, HPLC 級, 無水) 裝入裝備有 3/4x3/8" 蛋形攪拌棒及具有氮氣進口之回流冷凝器的 100 mL 圓底燒瓶中且在 374 rpm 之攪拌速率下將所得漿液加熱至回流 (浴溫 = 83 °C)。在一單獨燒瓶中製備 2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯 (如實施例 1 中所述製備) 於 7 mL 乙腈 (相同來源) 中之溶液且將該溶液添加至回流黏液酸漿液中。用 3 mL 乙腈沖洗含有 2-((*R*)-(3-

氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯之燒瓶且添加此沖洗物至反應燒瓶中。將混合物加熱至回流，持續 2 小時，在該時間期間大部分黏液酸溶解。趁熱經裝備有 Chromafil O-20/15 MS PTFE 過濾器之注射器將溶液快速過濾至具有如上所述相同設備的乾淨 100 mL 燒瓶中。在 635 rpm 之攪拌速率下在油浴中將所得澄清無色溶液加熱至 80 °C。在 30 分鐘之後，切斷油浴之加熱源且冷卻混合物至環境溫度。30 分鐘之後，浴溫為 47°C 且在反應燒瓶中觀測到一些細微固體。使混合物達到 22°C 且靜置隔夜。在此時間之後，觀測到大量白色固體。在瓷坩堝過濾器中所含之一張惠特曼 1 號濾紙上收集固體。用約 10 mL 乙腈（相同來源）沖洗反應燒瓶且用刮勺輕輕攪拌經過濾之固體。此等固體（1121 mg，53%產率）之 ¹H NMR 與含有約 1/3 當量乙腈之 2:1 2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯/黏液酸鹽一致。已以實驗方式發現乙腈可藉由在真空下在 45°C 下加熱或藉由在環境溫度下延長（> 24 小時）暴露於真空中之時間而移除。所得式（I）半黏液酸鹽（晶形 C）產物之 XRPD 圖式展示於圖 3 中。

實施例 6

2:1 之 2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯/黏液酸鹽（晶形 D）之製備



將 105 mg (0.50 mmol, 0.5 當量) 黏液酸、524 mg (1.0 mmol, 1.0 當量) 如實施例 1 中所述製備之 2-((*R*)-(3-氯苯基)((*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲鹽基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯及 10 mL 去離子水裝入 50 mL 燒瓶中。將所得漿液加熱至 50°C。在 50°C 下攪拌 1 小時後，產生澄清溶液。使此澄清溶液冷卻且經 Chromafil O-20/15 MS PTFE 注射過濾器過濾至乾淨 50 mL 燒瓶中。使用旋轉蒸發器蒸發澄清溶液。添加丙酮 (10 mL, HPLC 級，無水) 至所得無色殘餘物中且再次移除溶劑。添加第二 10 mL 部分之丙酮至殘餘物中且加熱混合物至回流 (浴溫 = 67°C)。加熱溶解殘餘物且產生澄清溶液。在回流 30 分鐘之後，形成一些白色固體且浴溫降低至 25°C。添加乙酸乙酯 (10 mL, HPLC 級，無水) 且在 25°C 下攪拌混合物 1 小時。在瓷坩堝過濾器中所含之一張濾紙 (惠特曼 1 號) 上收集晶體。用額外乙酸乙酯洗滌晶體且使其風乾約 30 分鐘，接著在真空下乾燥 17 小時。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 35°C) 展示無過量黏液酸之 2:1 鹽。白色晶體熔點範圍為 133-136°C。所得式 (I) 半黏液酸鹽 (晶形 D) 產物之 XRPD

圖式展示於圖 4 中。

可使用甲基乙基酮代替丙酮。

實施例 7

X 射線粉末繞射 (XRPD) 量測

使用在下文中描述之樣品製備、量測條件及數據評估來測定實施例 3 至 6 中製備之式 (I) 黏液酸鹽晶形的 XRPD 圖式。

樣品製備

除略微施加壓力得到平面外，樣品係在無任何特殊處理下以一般方式製備。使用 1 mm 深且保持約 70 mg 樣品之單晶矽試樣架來記錄實施例 4 之鹽。使用 0.1 mm 深且保持 5 至 20 mg 樣品之單晶矽試樣架來記錄所有其他量測值（亦即對實施例 3、5 及 6 之樣品之量測值）。

量測條件：

- Bruker D8，具有布拉格-布倫塔諾組態 (Bragg-Brentano configuration) 之反射幾何學
- 銅 K_{α} 輻射，40 kV/40 mA
- 可變發散狹縫
- 針對繞射波束之 Ni 濾波器
- 具有 3° 窗之 LynxEye 偵測器
- 步幅： $0.02^{\circ} 2\theta$ ，步進時間 (step time)：37 s
- 在量測期間樣品以 0.5 rps 旋轉。
- 在室溫 (20°C 至 25°C) 下進行量測

數據評估：

- 用 Bruker 氏 EVA 軟體 (14, 0, 0, 0 版本) 進行 d 值分析。
- 由該軟體移除 $\text{Cu K}\alpha_2$ 。
- 由該軟體移除非晶形背景從而獲得經處理之繞射圖。
- 僅列出高達 $35^\circ 2\theta$ 之有效線條。
- 相對峰強度分類如下：極弱 ($< 5\%$)、弱 ($\geq 5\%$ 但 $< 15\%$)、中等 ($\geq 15\%$ 但 $< 50\%$)、強 ($\geq 50\%$ 但 $< 90\%$) 及極強 ($\geq 90\%$)。

表 1：實施例 3 之式 (I) 黏液酸鹽之有效 XRPD 峰

角 $2\theta^\circ$	d 值 埃	強度 Cps	相對強度 %
3.79	23.3	中等	16
5.14	17.2	中等	40
6.79	13.0	中等	38
7.62	11.6	強	66
8.85	10.0	弱	8
10.35	8.5	中等	17
11.45	7.7	弱	12
11.99	7.4	中等	39
12.55	7.0	中等	15
13.63	6.5	中等	18
15.26	5.80	中等	21
16.44	5.39	強	63
17.15	5.17	強	53
19.28	4.60	中等	44
20.23	4.39	極強	100
22.98	3.87	中等	29
24.07	3.70	中等	18

相應繞射圖展示於圖 1 中且相應經處理之繞射圖展示於圖 5 中。

表 2：實施例 4 之式 (I) 黏液酸鹽之有效 XRPD 峰

角 $2\theta^\circ$	d 值 埃	強度 Cps	相對強度 %
3.79	23.3	極弱	4
5.15	17.2	中等	22
6.52	13.6	弱	8
6.76	13.1	中等	29
7.61	11.6	中等	49
8.83	10.0	弱	10
10.32	8.6	弱	12
11.41	7.7	弱	10
11.94	7.4	中等	35
12.47	7.1	中等	15
13.58	6.5	中等	16
14.28	6.2	弱	6
15.22	5.82	中等	24
16.38	5.41	強	71
17.08	5.19	強	61
17.65	5.02	弱	11
18.56	4.78	弱	15
19.16	4.63	中等	42
20.12	4.41	極強	100
21.40	4.15	中等	24
22.88	3.88	中等	36
24.00	3.71	中等	23
25.28	3.52	弱	10
26.07	3.42	弱	9
30.69	2.91	弱	7

相應繞射圖展示於圖 2 中且相應經處理之繞射圖展示於圖 6 中。

表 3：實施例 5 之式 (I) 黏液酸鹽之有效 XRPD 峰

角 $2\theta^\circ$	d 值 埃	強度 Cps	相對強度 %
3.48	25.4	極強	100
4.48	19.7	中等	25
5.73	15.4	中等	46
6.27	14.1	中等	20
7.10	12.4	中等	23
7.76	11.4	中等	39
8.59	10.3	弱	7
9.21	9.6	弱	11
9.64	9.2	中等	15
11.63	7.6	中等	27
12.49	7.1	中等	15
12.74	6.9	弱	14
15.18	5.83	中等	30
15.67	5.65	中等	32
16.37	5.41	中等	25
17.14	5.17	強	57
17.94	4.94	中等	47
18.46	4.80	強	73
18.81	4.71	強	70
19.23	4.61	強	76
19.48	4.55	強	75
21.30	4.17	強	78
21.78	4.08	強	66
22.12	4.02	強	55
22.73	3.91	強	81
24.25	3.67	中等	24
25.22	3.53	中等	28
27.19	3.28	中等	23
29.67	3.01	中等	21

相應繞射圖展示於圖 3 中且相應經處理之繞射圖展示於圖 7 中。

表 4：實施例 6 之式 (I) 黏液酸鹽之有效 XRPD 峰

角 2θ°	d 值 埃	強度 Cps	相對強度 %
2.96	29.8	中等	18
4.27	20.7	中等	31
5.17	17.1	中等	36
5.90	15.0	中等	21
6.57	13.4	極強	100
7.25	12.2	中等	31
7.65	11.5	強	61
8.95	9.9	弱	10
9.78	9.0	弱	13
10.52	8.4	弱	12
11.50	7.7	中等	15
12.27	7.2	中等	43
12.97	6.8	中等	21
13.38	6.6	弱	12
14.05	6.3	弱	10
14.75	6.0	中等	41
15.50	5.71	中等	40
16.32	5.43	中等	30
16.96	5.23	強	54
17.42	5.09	中等	41
18.39	4.82	中等	37
19.25	4.61	強	87
19.98	4.44	中等	47
20.77	4.27	強	77
22.22	4.00	中等	37
22.91	3.88	中等	29
23.89	3.72	中等	40
24.58	3.62	中等	24
26.70	3.34	中等	17
28.51	3.13	弱	13

相應繞射圖展示於圖 4 中且相應經處理之繞射圖展示於圖 8 中。

實施例 8

示差掃描熱析 (DSC) 量測

使用 TA Instruments 之示差掃描熱量計 Q2000 進行 DSC。實施例 3、5 及 6 之式 (I) 黏液酸鹽樣品置放入 DSC 鋁盤中，且精確記錄重量。在氮氣淨化下將樣品槽以每分鐘 10°C 自 25°C 加熱至 250°C。將鈰金屬用作校正標準。

實施例 3、5 及 6 之樣品之 DSC 跡線分別展示於圖 9、10 及 11 中。

實施例 9

熱解重量分析 (TGA)

使用 TA Instruments Q5000IR 熱解重量分析儀進行 TGA。將實施例 3、5 及 6 之式 (I) 黏液酸鹽樣品置於鋁質樣品盤中且插入 TG 爐中。在氮氣下將爐以每分鐘 10°C 自 37°C 加熱至 350°C。將鎳及 Alumel™ 用作校正標準。

實施例 3、5 及 6 之樣品之 TGA 跡線分別展示於圖 12、13 及 14 中。

實施例 10

藥物動力學

於含有 1% DMSO 之無菌生理鹽水中製備 IV 調配物。除非另有指示，否則於含有 0.5% 甲基纖維素之水中製備 PO 調配物。在投予化合物之後，使用 K₂EDTA 作為抗凝血劑歷經給藥後 24 小時獲得各動物之血漿樣品。用兩倍體積之含內標準（利坦絲林 (ritanserine)）之乙腈處理血漿樣品。在 25°C 下在 4,000 rpm 下離心樣品 10 分鐘。使用 LC/MS/MS

分析十微升上清液。製備各物種之標準曲線且範圍為 1.0 至 500 ng/mL。使用梯度移動相經由逆相 HPLC 分離式 (I) 化合物及內標準且經由監測 m/z 525→327 (式 (I) 化合物) 及 m/z 478→193 (利坦絲林) 之轉變的+APCI 加以偵測。

鹽形式	劑量 (以鹽計)	媒劑 ^a	物種	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng•h/mL)	DNAUC _{0-t} (ng•h/mL)
反丁烯二酸鹽 ^b	10 mg/kg	含0.5%甲基纖維素之水	大鼠	156	477	48
反丁烯二酸鹽 ^b	1 mg/kg	含2% DMSO 之水	狗	286	458	458
反丁烯二酸鹽 ^b	2 mg/kg	含0.5%甲基纖維素之水	猴	145	381	191
酒石酸鹽 ^{c, g}	2 mg/kg	含0.5%甲基纖維素之水	狗	438	1205	602
酒石酸鹽 ^{c, g}	3 mg/kg	含0.5%甲基纖維素之水	猴	202	849	283
雙羥萘酸鹽 ^{c, d}	8 mg/kg	含0.5%甲基纖維素之水	大鼠	BQL ^e	BQL ^e	BQL ^e
雙羥萘酸鹽 ^c	8 mg/kg	PEG-400	大鼠	BQL ^e	BQL ^e	BQL ^e
黏液酸鹽 ^{c, f}	10 mg/kg	含0.5%甲基纖維素之水	大鼠	238	681	68
黏液酸鹽 ^{c, f}	2 mg/kg	含0.5%甲基纖維素之水	狗	294	895	447
黏液酸鹽 ^{c, f}	3 mg/kg	含0.5%甲基纖維素之水	猴	266	807	269

^a 所有化合物均經口投予；^b 非晶形凍乾固體；^c 結晶物質；^d 不溶於媒劑中；在投予之前經音波處理；^e BQL=低於定量極限；^f 晶形 B；^g 以低產率、不良物理性質獲得。

如 WO 2008/036247 中所述製備式 (I) 雙羥萘酸鹽且其在大鼠中不展示可計量活體內生體可用率。相比之下，已發現式 (I) 黏液酸鹽 (晶形 B) 在大鼠、狗及猴中具有良好活體內生體可用率。

實施例 11

已發現式 (I) 雙羥萘酸鹽在 37°C 下具有 0.125 mg/mL 之水溶度。

已發現式 (I) 黏液酸鹽之晶形，特定言之晶形 B、晶形 C 及晶形 D 具有良好水溶度，例如已發現晶形 B 之水溶度為 65 ± 5 mg/mL。此外，已發現以上提及之晶形具有充分非吸濕性。

實施例 12

2-((R)-(3-氯苯基)((R)-1-((S)-2-(甲胺基)-3-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯反丁烯二酸鹽之製備

依次用 1 M NaOH 水溶液 (3×30 mL)、H₂O (3×30 mL) 及鹽水洗滌 2-((R)-(3-氯苯基)((R)-1-((S)-2-(甲胺基)-3-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)丙胺甲醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯 TFA 鹽 (389 mg, 0.625 mmol) (如 WO 2008/036247 中所製備) 之乙酸乙酯 (100 mL) 溶液，且經無水 Na₂SO₄ 脫水。在過濾之後在減壓下移除溶劑以產生 287 mg 呈白色泡沫狀之自由胺 (產率 88%)。向自由胺中添加反丁烯二酸 (63 mg, 0.543 mmol)，且將混合物溶於 EtOH (5 mL) 中以製備澄清溶液。在減壓下移除有機溶劑。向殘餘物中添

加去離子水 (15 mL) 以溶解反丁烯二酸鹽。在漩渦下在乾冰/丙酮浴中冷卻所得澄清溶液直至其凍結。將燒瓶接至凍乾器且冷凍乾燥隔夜以提供 316 mg 2-((*R*)-(3-氯苯基))(*R*)-1-((*S*)-2-(甲胺基)-3-((*R*)-四氫-2*H*-哌喃-3-基)丙胺甲鹽基)哌啶-3-基)甲氧基)乙胺甲酸甲酯反丁烯二酸鹽。MS M/Z (ESI): 525 ($M+H$)+; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.37-7.30 (m, 3 H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 4.22 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 4.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.87-3.78 (m, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 3.44 (td, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1 H), 3.37-3.23 (m, 4 H), 3.16 (t, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 2.95-2.86 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.99 (m, 1 H), 1.80-1.75 (m, 2 H), 1.70-1.61 (m, 3 H), 1.53-1.48 (m, 2 H), 1.37-1.25 (m, 3 H), 1.67 (m, 1 H)。

【圖式簡單說明】

圖 1 展示如實施例 3 中所述製備之式 (I) 黏液酸鹽晶形 B 之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 2 展示如實施例 4 中所述製備之式 (I) 黏液酸鹽晶形 B 之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 3 展示如實施例 5 中所述製備之式 (I) 黏液酸鹽晶形 C 之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 4 展示如實施例 6 中所述製備之式 (I) 黏液酸鹽晶形 D 之 X 射線粉末繞射圖式。

圖 5 展示式 (I) 黏液酸鹽晶形 B 之 X 射線粉末繞射圖

式。資料經處理以自圖 1 中所展示之繞射圖移除非晶形背景。

圖 6 展示式 (I) 黏液酸鹽晶形 B 之 X 射線粉末繞射圖式。資料經處理以自圖 2 中所展示之繞射圖移除非晶形背景。

圖 7 展示式 (I) 黏液酸鹽晶形 C 之 X 射線粉末繞射圖式。資料經處理以自圖 3 中所展示之繞射圖移除非晶形背景。

圖 8 展示式 (I) 黏液酸鹽晶形 D 之 X 射線粉末繞射圖式。資料經處理以自圖 4 中所展示之繞射圖移除非晶形背景。

圖 9 展示式 (I) 黏液酸鹽晶形 B (實施例 3) 之示差掃描熱析跡線。

圖 10 展示式 (I) 黏液酸鹽晶形 C (實施例 5) 之示差掃描熱析跡線。

圖 11 展示式 (I) 黏液酸鹽晶形 D (實施例 6) 之示差掃描熱析跡線。

圖 12 展示式 (I) 黏液酸鹽晶形 B (實施例 3) 之熱重量分析跡線。

圖 13 展示式 (I) 黏液酸鹽晶形 C (實施例 5) 之熱重量分析跡線。

圖 14 展示式 (I) 黏液酸鹽晶形 D (實施例 6) 之熱重量分析跡線。

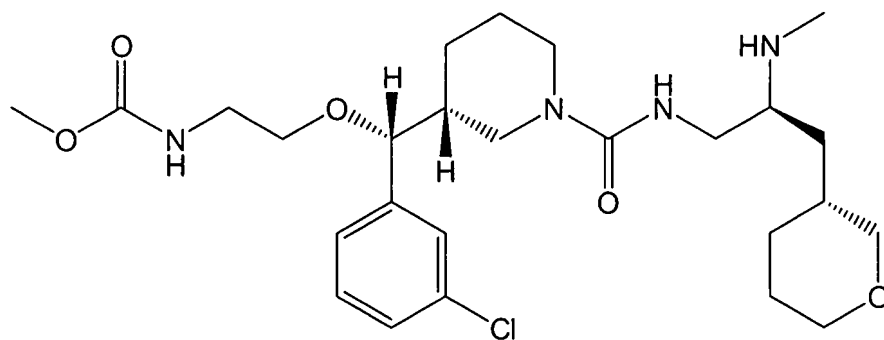
201118083

【主要元件符號說明】

無

三、英文發明摘要：

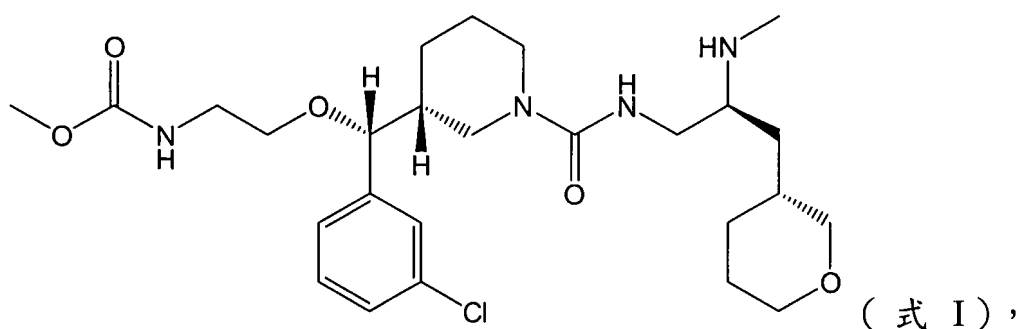
Mucic acid salts of a compound represented by the following structural formula:



(I) are disclosed. In particular, single crystalline mucic acid salts of the compound represented by structural formula (I) are characterized by a variety of properties and physical measurements. Methods of producing the mucic acid salts, using the salts to antagonize one or more aspartic proteases, and methods of treating a number of aspartic protease mediated disorders using the salts are described herein.

七、申請專利範圍：

1.一種由以下結構式表示之化合物之黏液酸鹽的晶形，



其中該晶形係選自晶形 B、晶形 C、晶形 D 或其組合。

2.如申請專利範圍第 1 項之晶形，其中該鹽為半黏液酸鹽。

3.如申請專利範圍第 2 項之晶形，其中至少 50 wt%之該晶形呈單晶形式。

4.如申請專利範圍第 2 項之晶形，其中至少 90 wt%之該晶形為單晶形。

5.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形為晶形 B。

6.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形為晶形 C。

7.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形為晶形 D。

8.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由至少三個在選自 7.61° 、 16.38° 、 17.08° 、 19.16° 及 20.12° 之 2θ 角之主要 X 射線粉末繞射峰來特性化。

9.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶

形係由在以下 2θ 角之主要 X 射線粉末繞射峰來特性化：
 7.61° 、 16.38° 、 17.08° 、 19.16° 及 20.12° 。

10.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由在以下 2θ 角之 X 射線粉末繞射峰來特性化： 3.79° 、 5.15° 、 6.76° 、 7.61° 、 8.83° 、 10.32° 、 11.41° 、 11.94° 、 12.47° 、 13.58° 、 15.22° 、 16.38° 、 17.08° 、 19.16° 及 20.12° 。

11.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由實質上與圖 1 或圖 2 或其組合一致之 X 射線粉末繞射圖式來特性化。

12.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由至少五個在選自 3.48° 、 5.73° 、 17.14° 、 17.94° 、 18.46° 、 18.81° 、 19.23° 、 19.48° 、 21.30° 、 21.78° 、 22.12° 及 22.73° 之 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化。

13.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由至少十個在選自 3.48° 、 5.73° 、 17.14° 、 17.94° 、 18.46° 、 18.81° 、 19.23° 、 19.48° 、 21.30° 、 21.78° 、 22.12° 及 22.73° 之 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化。

14.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由在以下 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化： 3.48° 、 5.73° 、 17.14° 、 17.94° 、 18.46° 、 18.81° 、 19.23° 、 19.48° 、 21.30° 、 21.78° 、 22.12° 及 22.73° 。

15.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由在以下 2θ 角的 X 射線粉末繞射峰來特性化： 3.48° 、 4.48° 、 5.73° 、 6.27° 、 7.10° 、 7.76° 、 8.59° 、 9.21° 、 9.64° 、

11.63°、12.49°、15.18°、15.67°、16.37°、17.14°、17.94°、18.46°、18.81°、19.23°、19.48°、21.30°、21.78°、22.12°、22.73°、24.25°、25.22°、27.19°及 29.67°。

16.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由實質上與圖 3 一致之 X 射線粉末繞射圖式來特性化。

17.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由至少四個在選自 6.57°、7.65°、12.27°、14.75°、16.96°、17.42°、19.25°、19.98°及 20.77°之 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化。

18.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由至少七個在選自以下 6.57°、7.65°、12.27°、14.75°、16.96°、17.42°、19.25°、19.98°及 20.77°之 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化。

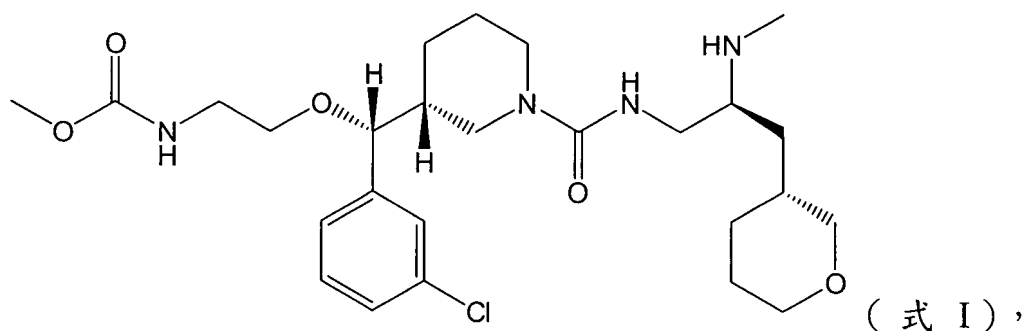
19.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由在以下 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化：6.57°、7.65°、12.27°、14.75°、16.96°、17.42°、19.25°、19.98°及 20.77°。

20.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由在選自以下之角度之 2θ 角的 X 射線粉末繞射峰來特性化：2.96°、4.27°、5.17°、5.90°、6.57°、7.25°、7.65°、8.95°、9.78°、10.52°、11.50°、12.27°、12.97°、13.38°、14.05°、14.75°、15.50°、16.32°、16.96°、17.42°、18.39°、19.25°、19.98°、20.77°、22.22°、22.91°、23.89°、24.58°、

26.70° 及 28.51°。

21.如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之晶形，其中該單晶形係由實質上與圖 4 一致之 X 射線粉末繞射圖式來特性化。

22.一種醫藥組成物，其包含由以下結構式表示之化合物之黏液酸鹽的晶形：



其中該晶形係選自晶形 B、晶形 C、晶形 D 或其組合；及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

23.如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其中該鹽為半黏液酸鹽。

24.如申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中至少 50 wt%之該晶形呈單晶形式。

25.如申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中至少 90 wt%之該晶形為單晶形。

26.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形為晶形 B。

27.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形為晶形 C。

28.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，

其中該單晶形為晶形 D。

29.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由至少三個在選自 7.61° 、 16.38° 、 17.08° 、 19.16° 及 20.12° 之 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化。

30.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由在以下 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化： 7.61° 、 16.38° 、 17.08° 、 19.16° 及 20.12° 。

31.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由在以下 2θ 角的 X 射線粉末繞射峰來特性化： 3.79° 、 5.15° 、 6.76° 、 7.61° 、 8.83° 、 10.32° 、 11.41° 、 11.94° 、 12.47° 、 13.58° 、 15.22° 、 16.38° 、 17.08° 、 19.16° 及 20.12° 。

32.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由實質上與圖 1 或圖 2 或其組合一致之 X 射線粉末繞射圖式來特性化。

33.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由至少五個在選自 3.48° 、 5.73° 、 17.14° 、 17.94° 、 18.46° 、 18.81° 、 19.23° 、 19.48° 、 21.30° 、 21.78° 、 22.12° 及 22.73° 之 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化。

34.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由至少十個在選自 3.48° 、 5.73° 、 17.14° 、 17.94° 、 18.46° 、 18.81° 、 19.23° 、 19.48° 、 21.30° 、 21.78° 、

22.12°及 22.73°之 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化。

35.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由在以下 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化：3.48°、5.73°、17.14°、17.94°、18.46°、18.81°、19.23°、19.48°、21.30°、21.78°、22.12°及 22.73°。

36.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由在以下 2θ 角的 X 射線粉末繞射峰來特性化：3.48°、4.48°、5.73°、6.27°、7.10°、7.76°、8.59°、9.21°、9.64°、11.63°、12.49°、15.18°、15.67°、16.37°、17.14°、17.94°、18.46°、18.81°、19.23°、19.48°、21.30°、21.78°、22.12°、22.73°、24.25°、25.22°、27.19°及 29.67°。

37.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由實質上與圖 3 一致之 X 射線粉末繞射圖式來特性化。

38.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由至少四個在選自 6.57°、7.65°、12.27°、14.75°、16.96°、17.42°、19.25°、19.98°及 20.77°之 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化。

39.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由至少七個在選自 6.57°、7.65°、12.27°、14.75°、16.96°、17.42°、19.25°、19.98°及 20.77°之 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化。

40.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，

其中該單晶形係由在以下 2θ 角的主要 X 射線粉末繞射峰來特性化： 6.57° 、 7.65° 、 12.27° 、 14.75° 、 16.96° 、 17.42° 、 19.25° 、 19.98° 及 20.77° 。

41.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由在選自以下之角度之 2θ 角的 X 射線粉末繞射峰來特性化： 2.96° 、 4.27° 、 5.17° 、 5.90° 、 6.57° 、 7.25° 、 7.65° 、 8.95° 、 9.78° 、 10.52° 、 11.50° 、 12.27° 、 12.97° 、 13.38° 、 14.05° 、 14.75° 、 15.50° 、 16.32° 、 16.96° 、 17.42° 、 18.39° 、 19.25° 、 19.98° 、 20.77° 、 22.22° 、 22.91° 、 23.89° 、 24.58° 、 26.70° 及 28.51° 。

42.如申請專利範圍第 24 項或第 25 項之醫藥組成物，其中該單晶形係由實質上與圖 4 一致之 X 射線粉末繞射圖式來特性化。

43.如申請專利範圍第 22 項至第 25 項中任一項之醫藥組成物，其進一步包含 α -阻斷劑、 β -阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、鈉利尿劑、促尿鹽排泄藥、中樞作用型抗高血壓藥、血管緊張素轉化酶抑制劑、雙重血管緊張素轉化酶與中性肽鏈內切酶抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑、雙重血管緊張素受體阻斷劑與內皮素受體拮抗劑、醛固酮合成酶抑制劑、醛固酮受體拮抗劑或內皮素受體拮抗劑。

44.如申請專利範圍第 26 項之醫藥組成物，其進一步包含 α -阻斷劑、 β -阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、鈉利尿劑、促尿鹽排泄藥、中樞作用型抗高血壓藥、血管緊

張素轉化酶抑制劑、雙重血管緊張素轉化酶與中性肽鏈內切酶抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑、雙重血管緊張素受體阻斷劑與內皮素受體拮抗劑、醛固酮合成酶抑制劑、醛固酮受體拮抗劑或內皮素受體拮抗劑。

45.如申請專利範圍第 27 項之醫藥組成物，其進一步包含 α -阻斷劑、 β -阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、鈉利尿劑、促尿鹽排泄藥、中樞作用型抗高血壓藥、血管緊張素轉化酶抑制劑、雙重血管緊張素轉化酶與中性肽鏈內切酶抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑、雙重血管緊張素受體阻斷劑與內皮素受體拮抗劑、醛固酮合成酶抑制劑、醛固酮受體拮抗劑或內皮素受體拮抗劑。

46.如申請專利範圍第 28 項之醫藥組成物，其進一步包含 α -阻斷劑、 β -阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、鈉利尿劑、促尿鹽排泄藥、中樞作用型抗高血壓藥、血管緊張素轉化酶抑制劑、雙重血管緊張素轉化酶與中性肽鏈內切酶抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑、雙重血管緊張素受體阻斷劑與內皮素受體拮抗劑、醛固酮合成酶抑制劑、醛固酮受體拮抗劑或內皮素受體拮抗劑。

47.一種如申請專利範圍第 1 項至第 21 項中任一項之晶形之用途，其用於製造在有需要之個體體內拮抗一或多種天冬胺酸蛋白酶的藥劑。

48.如申請專利範圍第 47 項之用途，其中該天冬胺酸蛋白酶為腎素。

49.一種如申請專利範圍第 1 項至第 21 項中任一項之晶

形之用途，其用於製造治療個體之天冬胺酸蛋白酶介導之病症的藥劑。

50.如申請專利範圍第 49 項之用途，其中該病症為高血壓、充血性心臟衰竭、心肥大、心臟纖維化、梗塞後心肌症、腎病、血管病變及神經病變、冠狀動脈血管疾病、術後高血壓、血管成形術後再狹窄、眼內壓升高、青光眼、異常血管生長、高醛固酮症、焦慮狀態或認知病症。

51.如申請專利範圍第 49 項之用途，其中該藥劑進一步包含一或多種選自由以下組成之群的額外藥劑： α -阻斷劑、 β -阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、血管緊張素轉化酶抑制劑、雙重血管緊張素轉化酶與中性肽鏈內切酶抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑、雙重血管緊張素受體阻斷劑與內皮素受體拮抗劑、醛固酮合成酶抑制劑、醛固酮受體拮抗劑及內皮素受體拮抗劑。

52.一種在有需要之個體體內拮抗一或多種天冬胺酸蛋白酶之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 21 項中任一項之晶形。

53.如申請專利範圍第 52 項之醫藥組成物，其中該天冬胺酸蛋白酶為腎素。

54.一種治療個體之天冬胺酸蛋白酶介導之病症的醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 21 項中任一項之晶形。

55.如申請專利範圍第 54 項之醫藥組成物，其中該病症為高血壓、充血性心臟衰竭、心肥大、心臟纖維化、梗塞

後心肌症、腎病、血管病變及神經病變、冠狀動脈血管疾病、術後高血壓、血管成形術後再狹窄、眼內壓升高、青光眼、異常血管生長、高醛固酮症、焦慮狀態或認知病症。

56.如申請專利範圍第 54 項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種選自由以下組成之群的額外藥劑： α -阻斷劑、 β -阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、血管緊張素轉化酶抑制劑、雙重血管緊張素轉化酶與中性肽鏈內切酶抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑、雙重血管緊張素受體阻斷劑與內皮素受體拮抗劑、醛固酮合成酶抑制劑、醛固酮受體拮抗劑、及內皮素受體拮抗劑。

八、圖式：

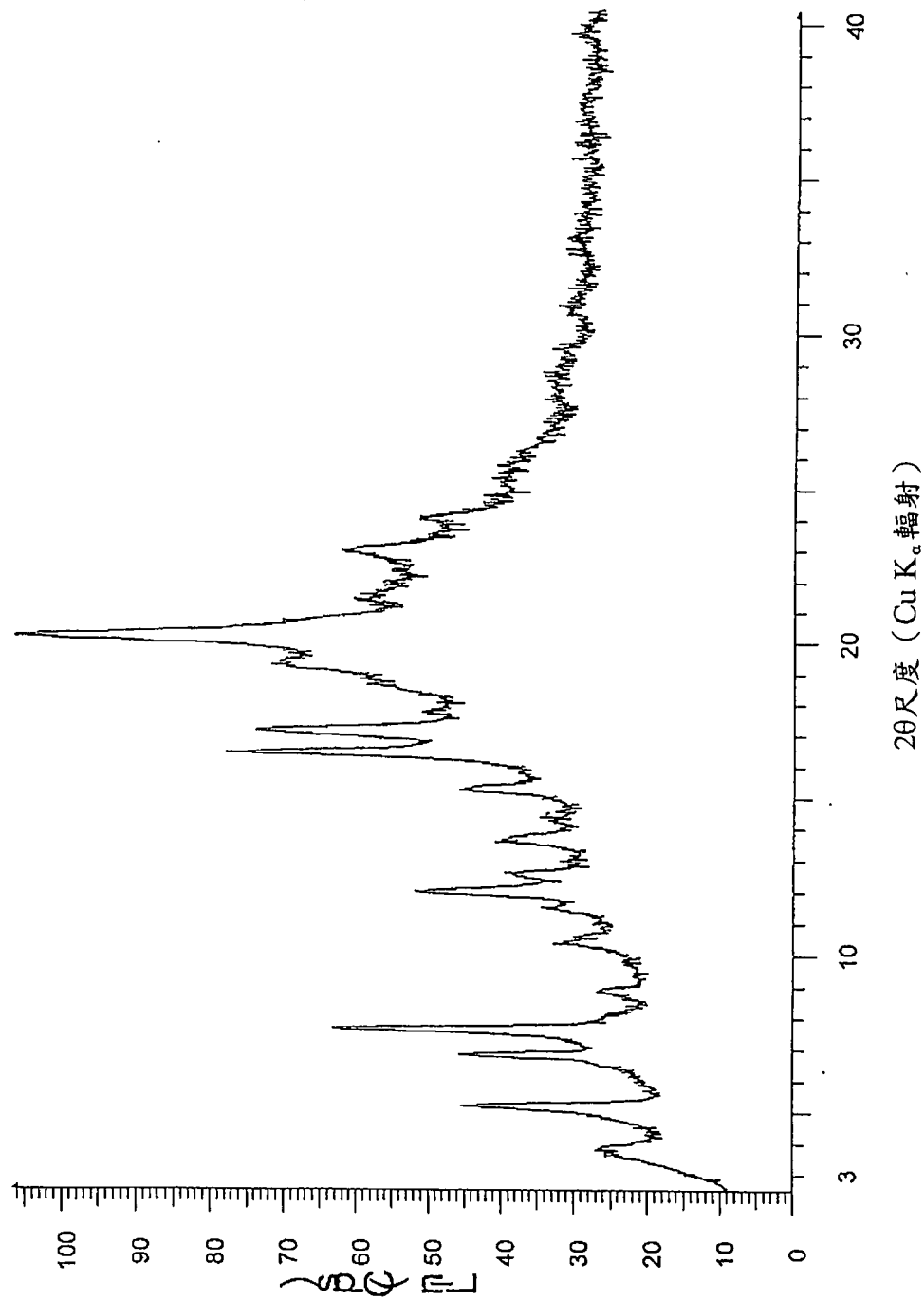
(如次頁)

後心肌症、腎病、血管病變及神經病變、冠狀動脈血管疾病、術後高血壓、血管成形術後再狹窄、眼內壓升高、青光眼、異常血管生長、高醛固酮症、焦慮狀態或認知病症。

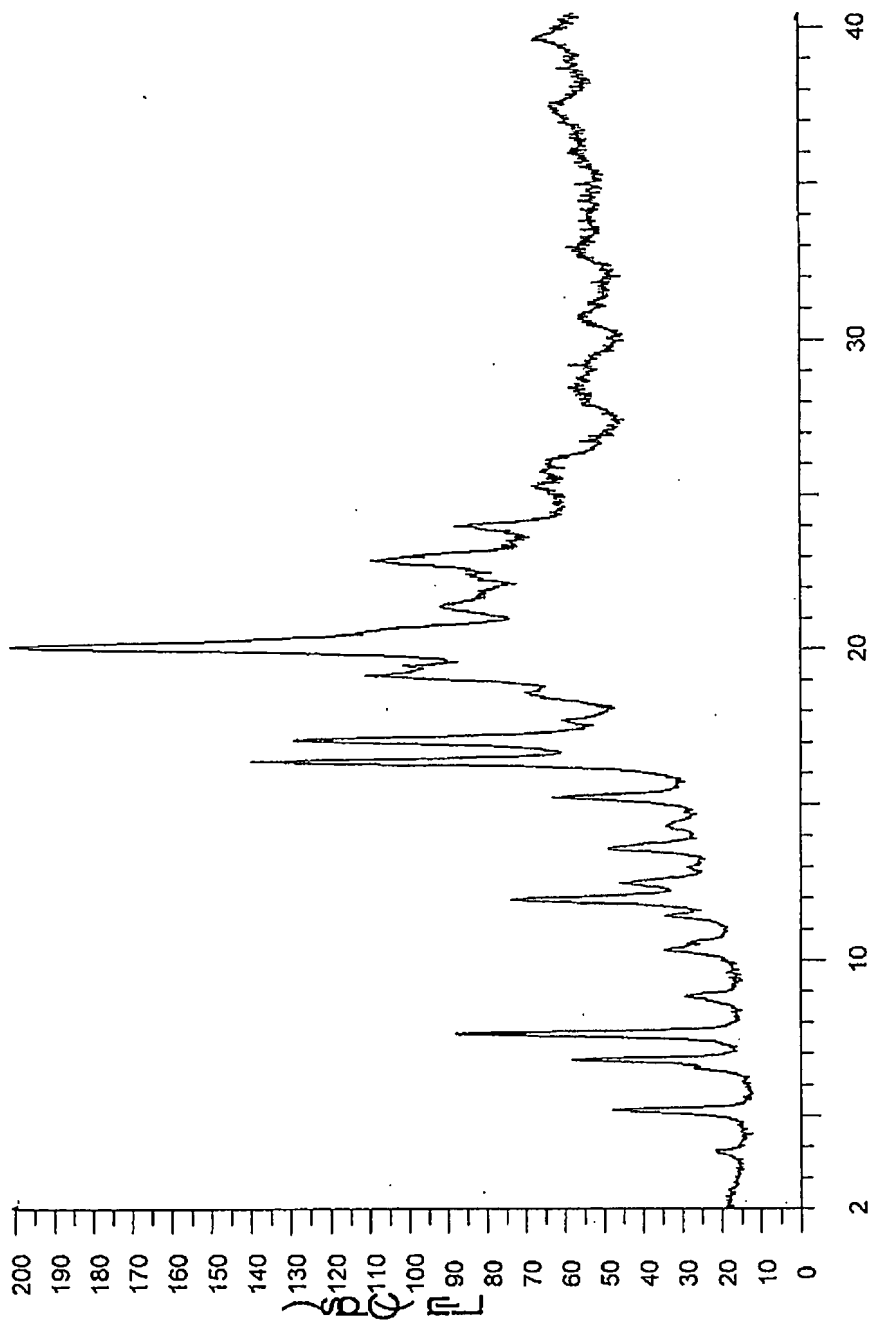
56.如申請專利範圍第 54 項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種選自由以下組成之群的額外藥劑： α -阻斷劑、 β -阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、血管緊張素轉化酶抑制劑、雙重血管緊張素轉化酶與中性肽鏈內切酶抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑、雙重血管緊張素受體阻斷劑與內皮素受體拮抗劑、醛固酮合成酶抑制劑、醛固酮受體拮抗劑、及內皮素受體拮抗劑。

八、圖式：

(如次頁)

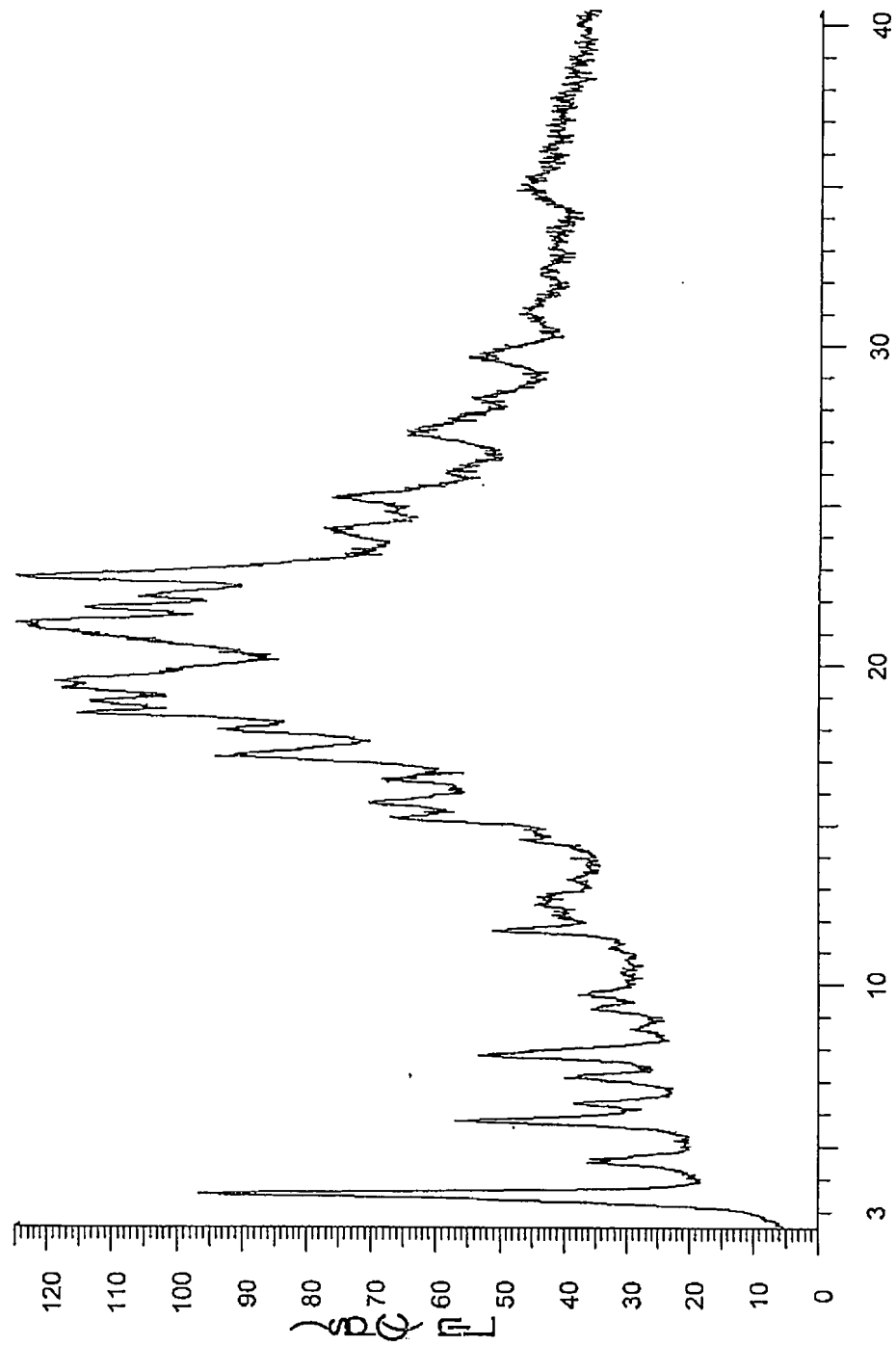


圖I



2θ尺度 (Cu K_α 輻射)

圖2



2θ 尺度 (Cu K_α 輻射)

圖3

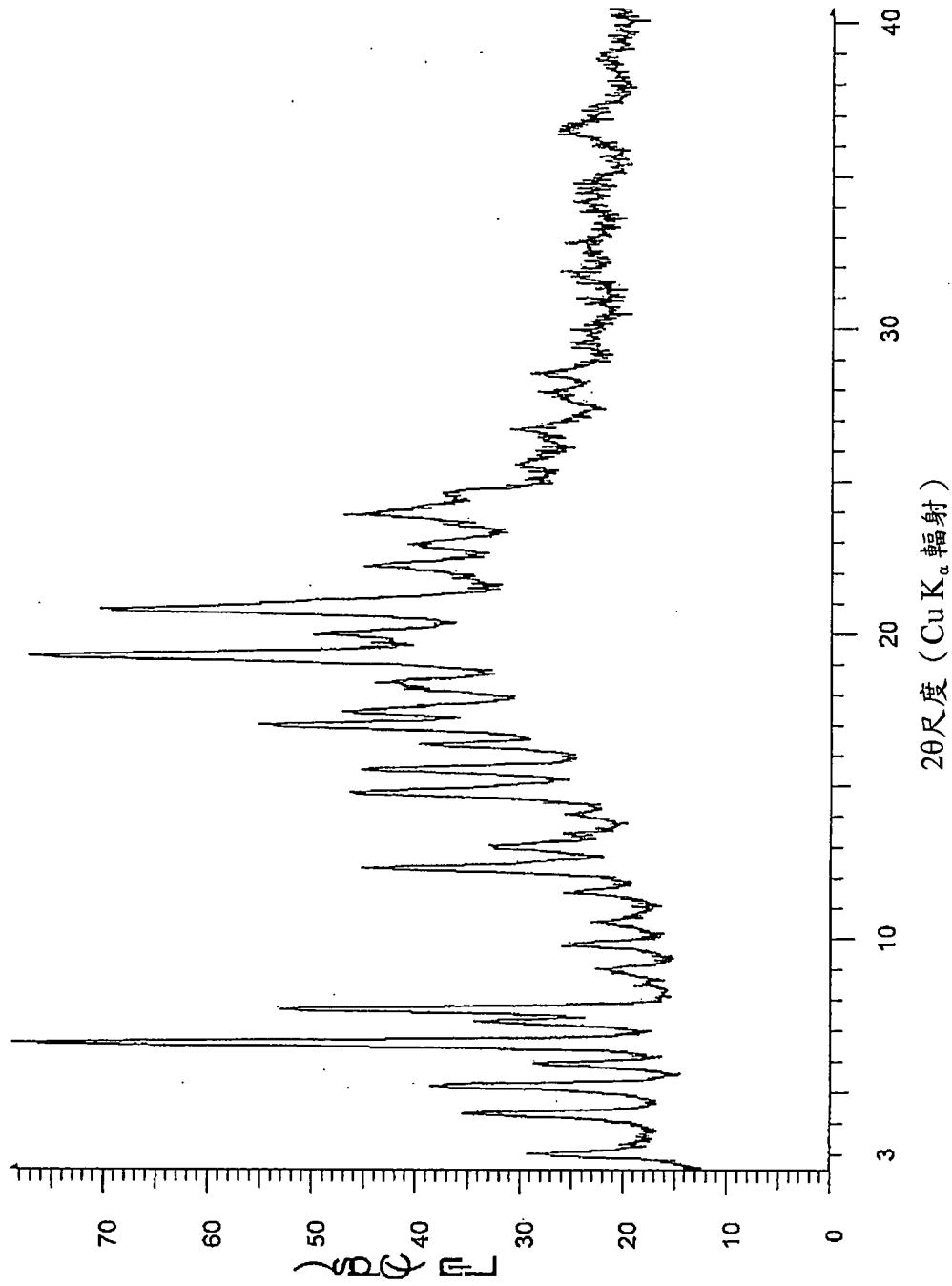
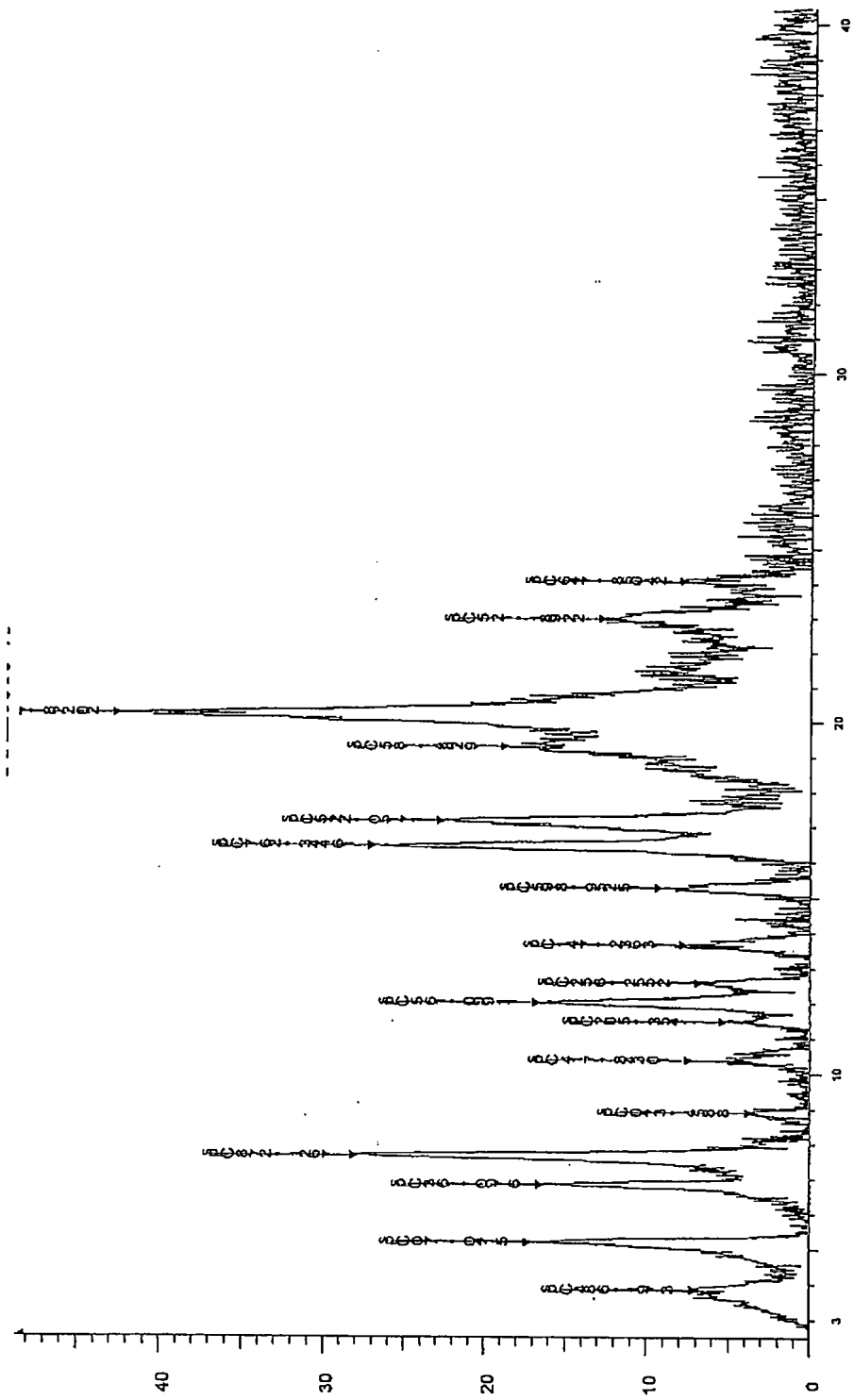


圖4



2θ 尺度 (Cu K_α)

圖5

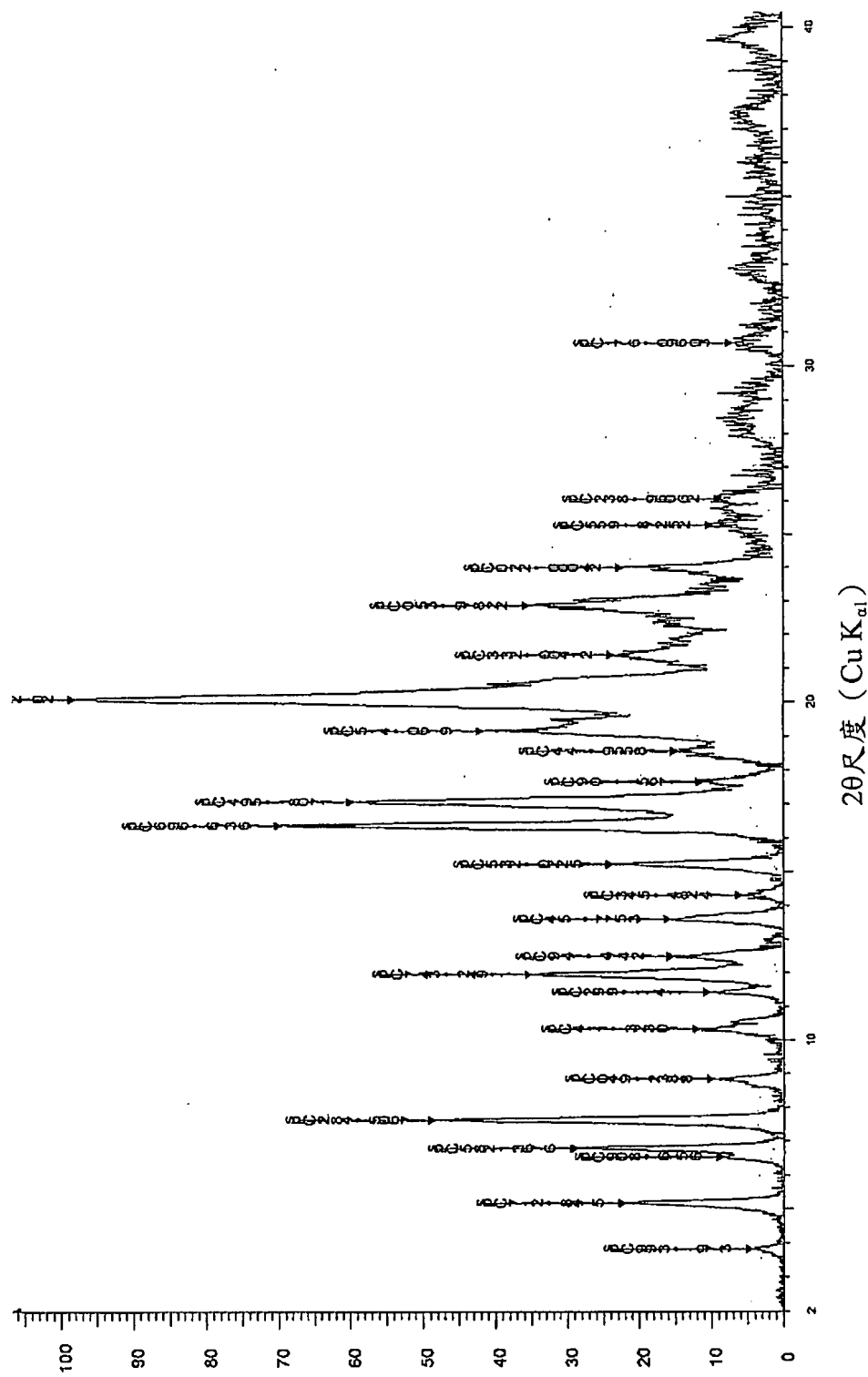


圖6

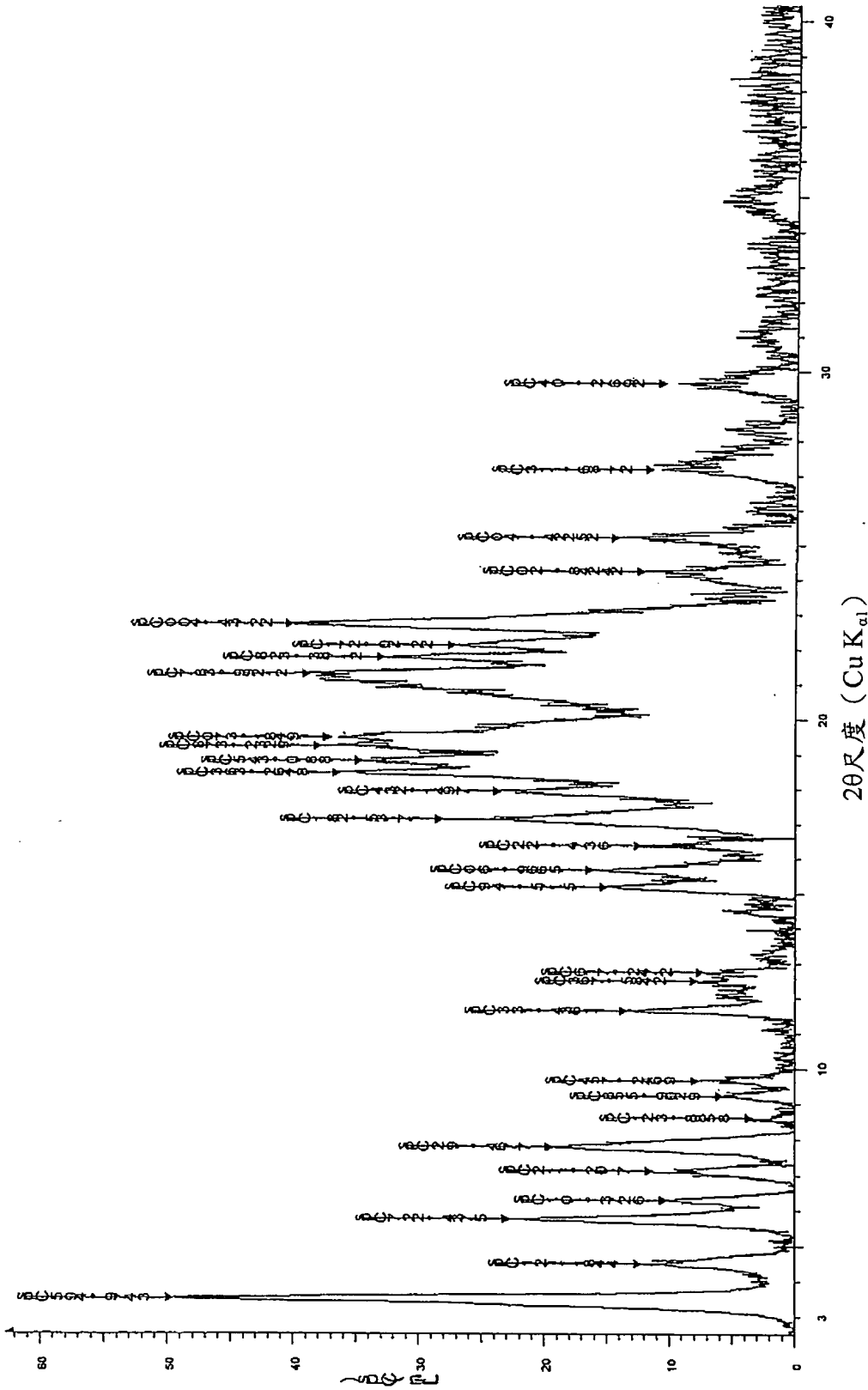


圖7

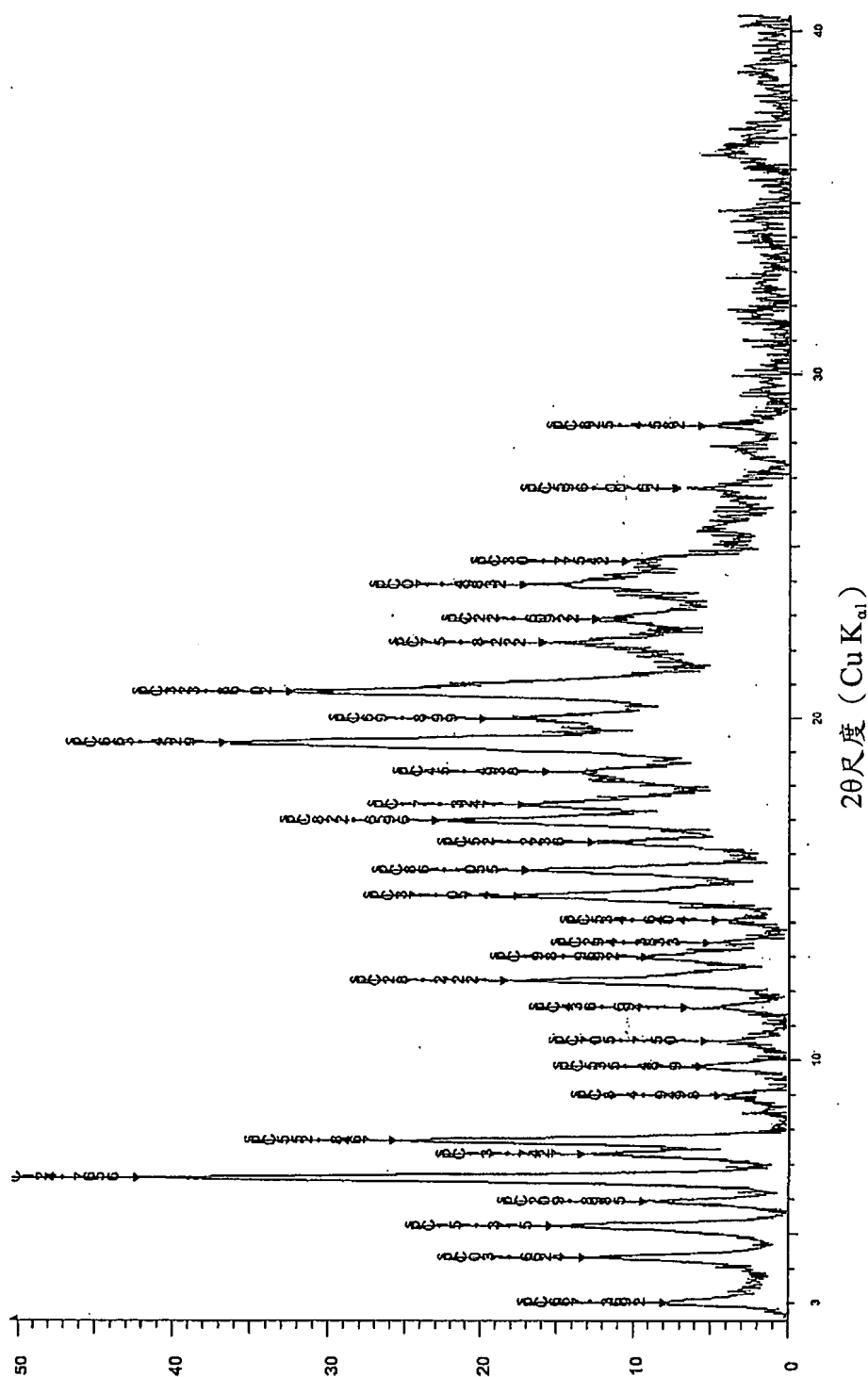


圖8

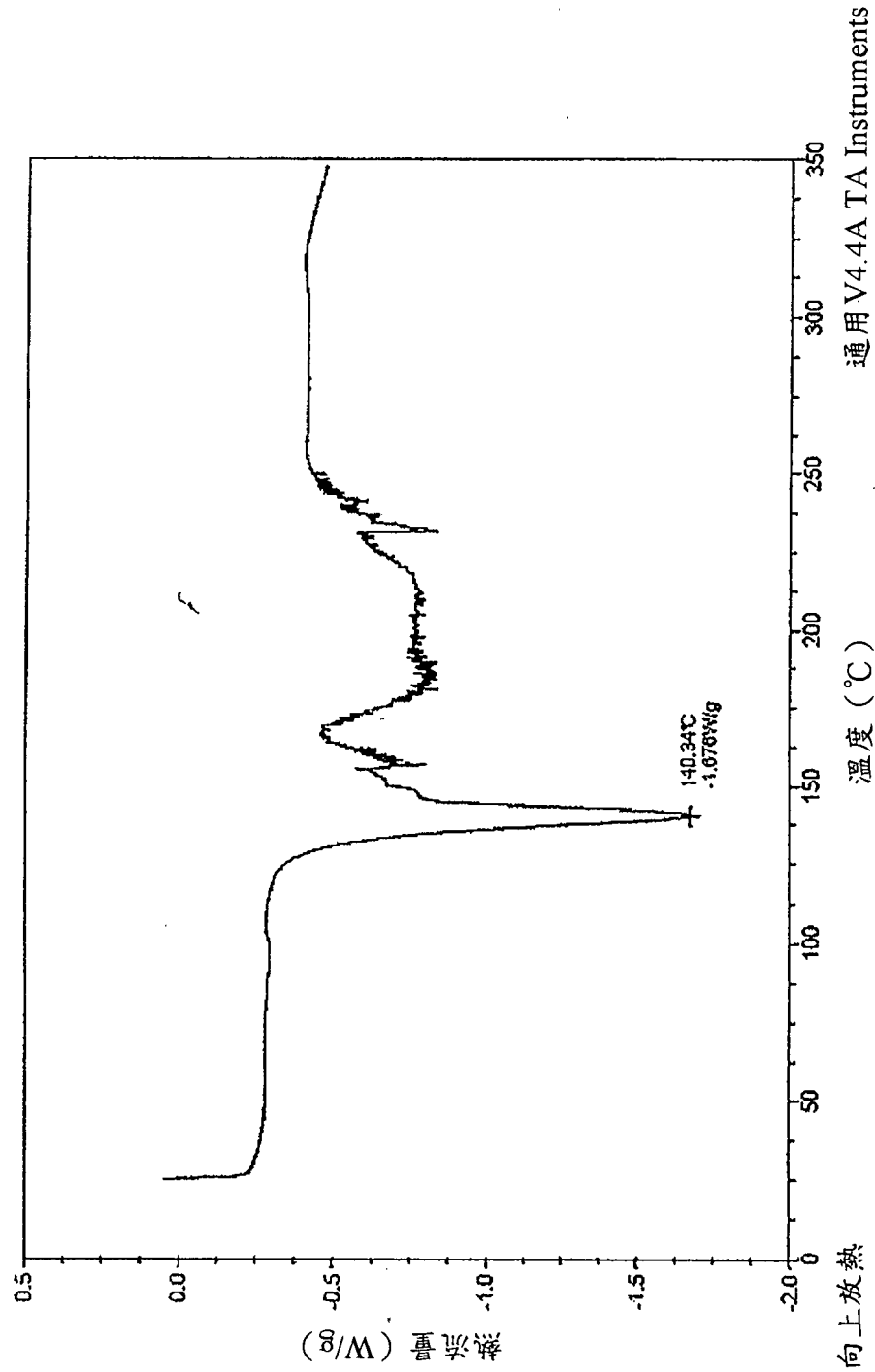
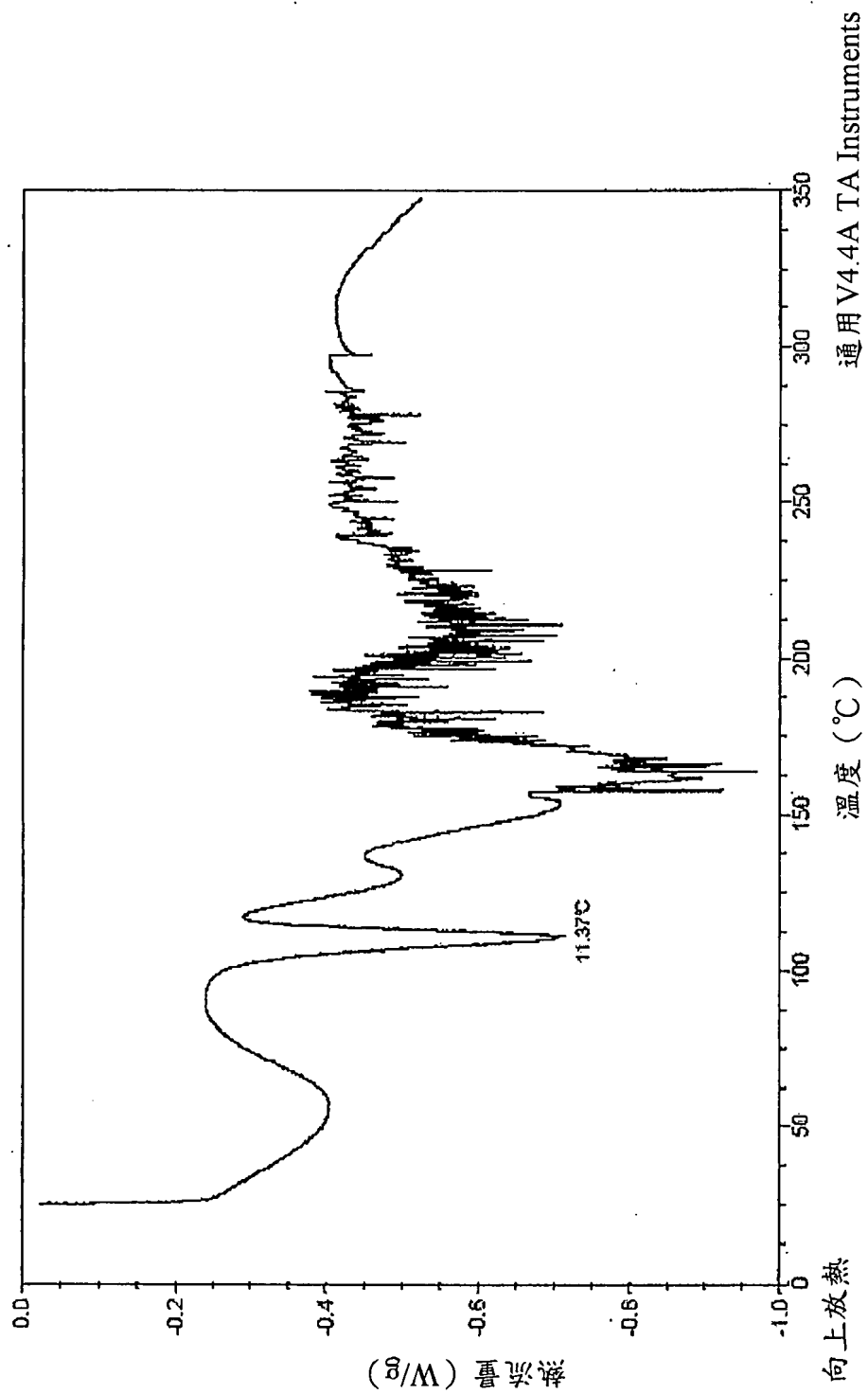


圖9



通用V4.4A TA Instruments

圖10

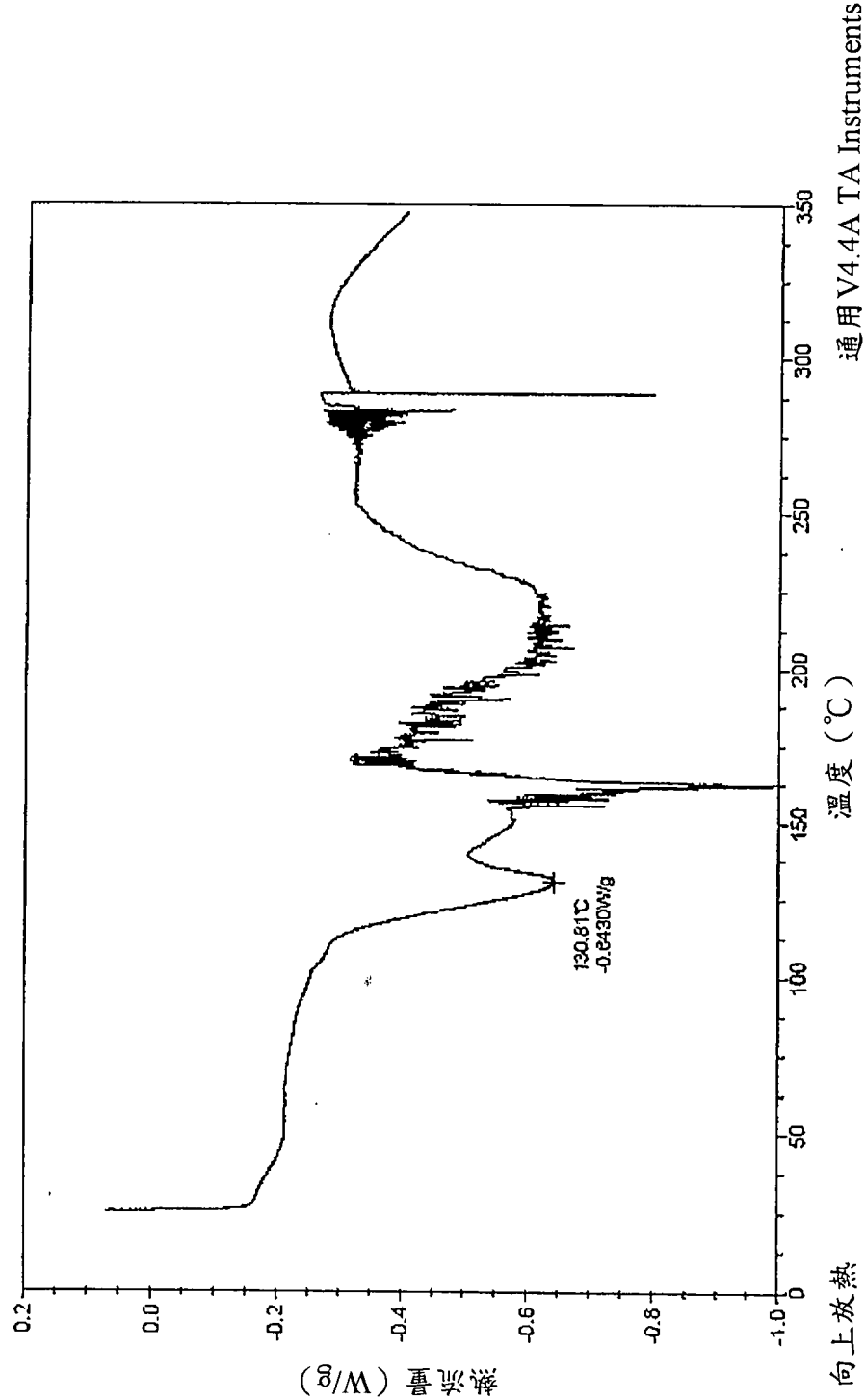
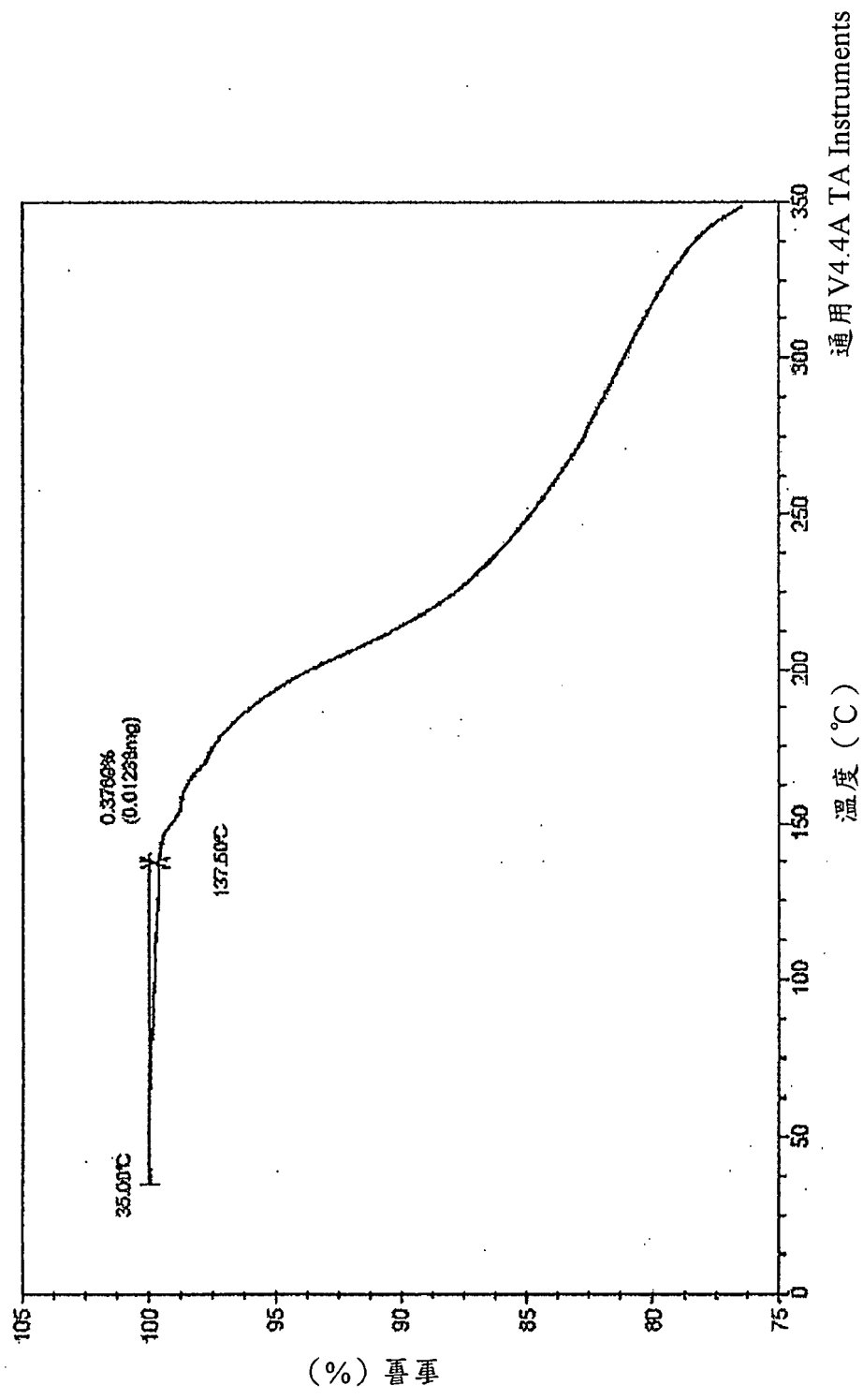


圖11



通用V4.4A TA Instruments

圖12

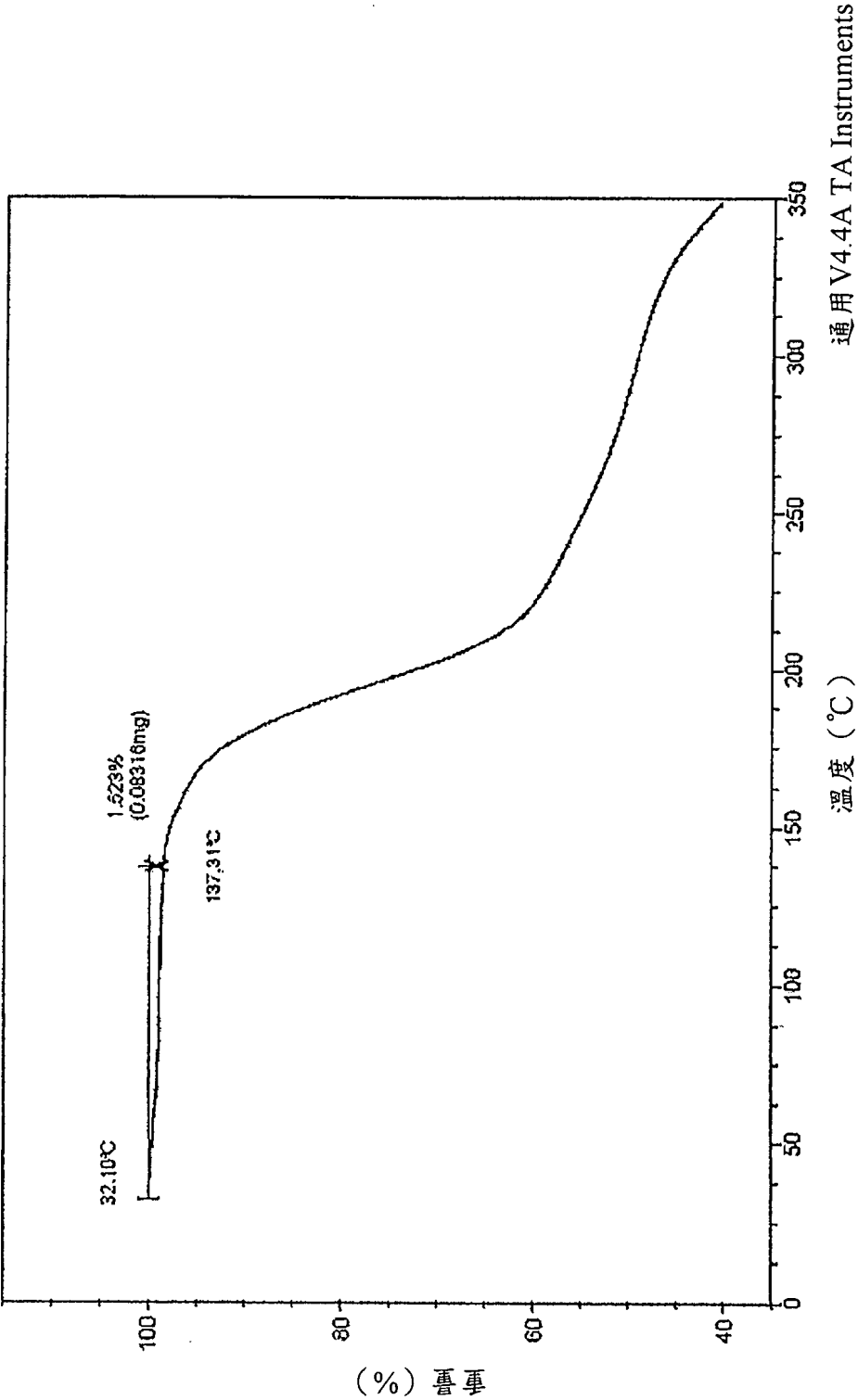


圖13

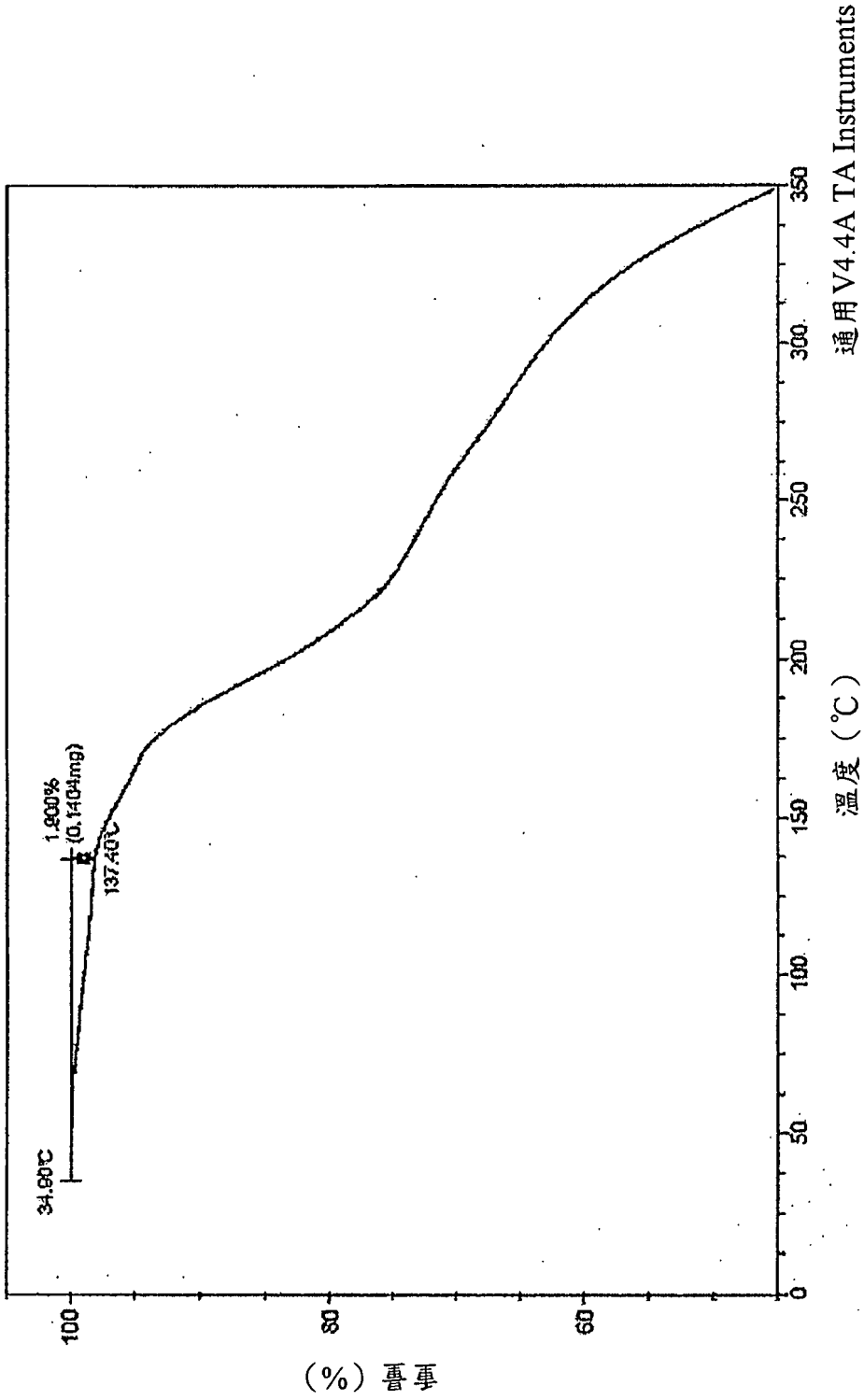


圖14

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 1。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

