



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I767878 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：104104160

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/541 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/02/07 英國

1402071.3

(71)申請人：比利時商葛萊伯格有限公司 (比利時) GALAPAGOS NV (BE)

比利時

(72)發明人：莎鮑魯特 尼可拉斯 路克 SABOURAULT, NICOLAS LUC (FR)；迪 費維里
卡拉 DE FAVERI, CARLA (IT)；席可 亞曼德 SHEIKH, AHMAD (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 102105471A

WO 2010/149769A1

審查人員：官速貞

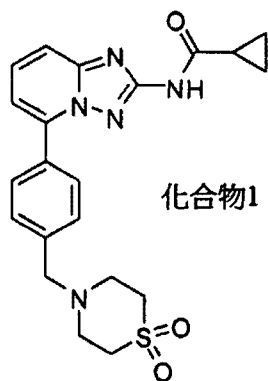
申請專利範圍項數：8 項 圖式數：11 共 98 頁

(54)名稱

用於治療發炎疾病之新穎鹽類及其醫藥組合物

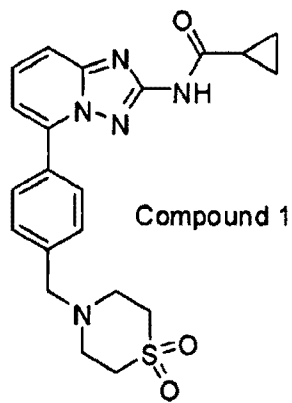
(57)摘要

本發明揭示化合物 1 之鹽：



其適用於預防及/或治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與 IL6 或干擾素之分泌過多相關之疾病。

The present invention discloses salts of a Compound 1:



Compound 1

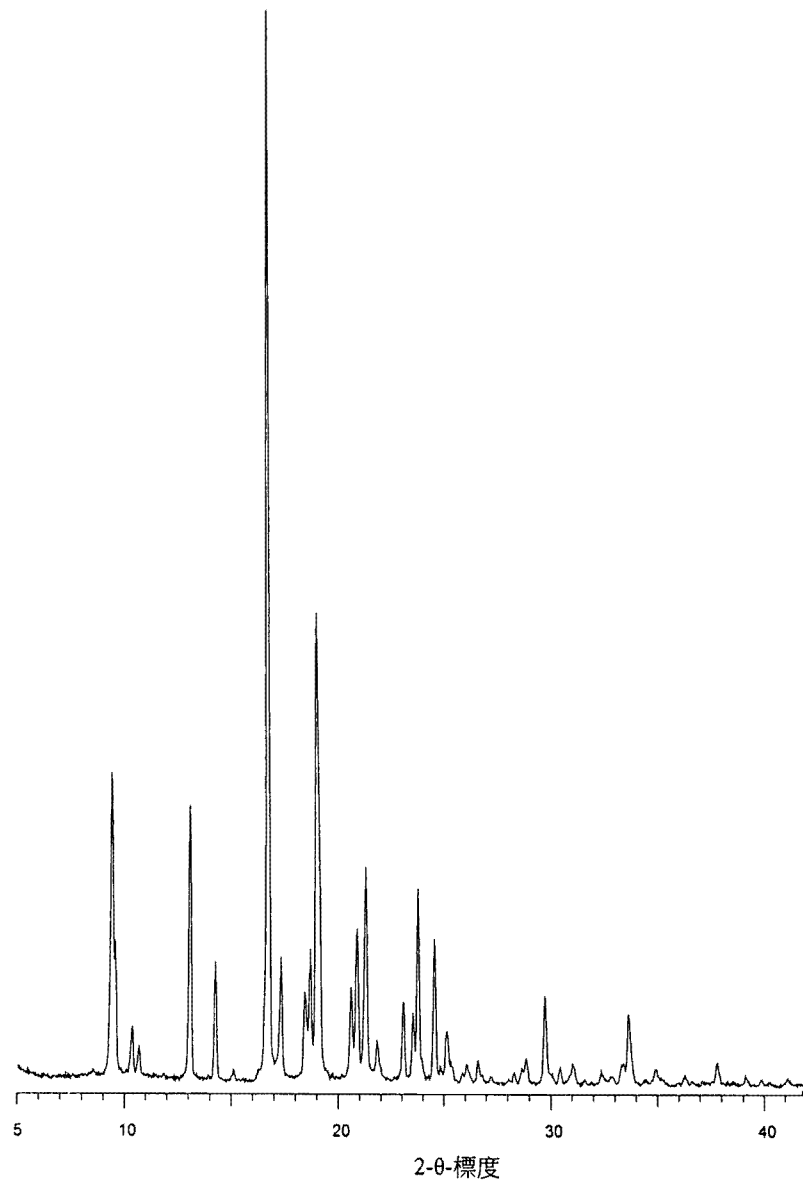
useful in the prophylaxis and/or treatment of inflammatory conditions, autoimmune diseases, proliferative diseases, allergy, transplant rejection, diseases involving degradation and/or disruption of cartilage homeostasis, congenital cartilage malformations, and/or diseases associated with hypersecretion of IL6 or interferons.

指定代表圖：

I767878

TW I767878 B

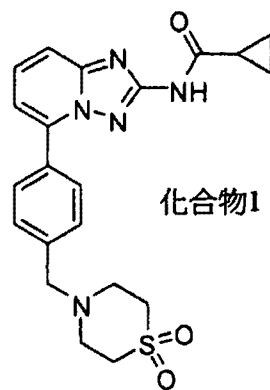
化合物1模式1 XRPD繞射圖



類型：鎖定耦合-註釋：5-42 2-θ，0.024步長，0.1秒/步

圖1

特徵化學式：



I767878

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：A61K; A61P

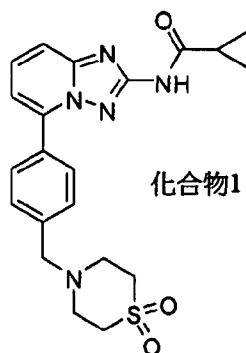
【發明名稱】

用於治療發炎疾病之新穎塩類及其醫藥組合物

NOVEL SALTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
THEREOF FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY
DISORDERS

【中文】

本發明揭示化合物1之鹽：

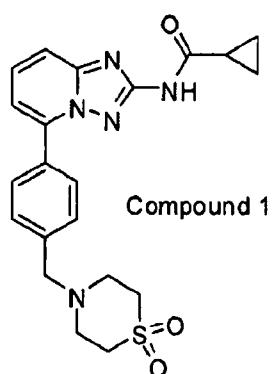


化合物1

其適用於預防及/或治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關之疾病。

【英文】

The present invention discloses salts of a Compound 1:



useful in the prophylaxis and/or treatment of inflammatory conditions, autoimmune diseases, proliferative diseases, allergy, transplant rejection, diseases involving degradation and/or disruption of cartilage homeostasis, congenital cartilage malformations, and/or diseases associated with hypersecretion of IL6 or interferons.

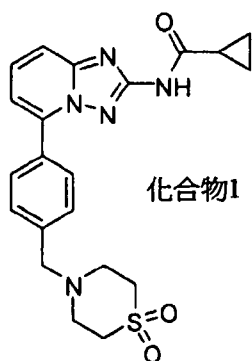
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



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】

用於治療發炎疾病之新穎塩類及其醫藥組合物

NOVEL SALTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
THEREOF FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY
DISORDERS

【技術領域】

本發明係關於式I之化合物之鹽及結晶形態，其適用於預防及/或治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病。特定言之，本發明之鹽抑制JAK，其為酪胺酸激酶之族，且更特定言之抑制JAK1。本發明亦提供包含本發明之鹽的醫藥組合物及藉由投與式I之本發明之鹽來預防及/或治療包括以下各者之疾病的方法：發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病。

【先前技術】

用於治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨轉化之損傷之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病，特定言之類風濕性關節炎之當前療法遠不能令人滿意且仍需要鑑別可用於其治療之新穎治療劑。此等病況為慢性病況，其需要長期療法及反覆攝入藥物。長期治療可為對於患者以及醫師之較重負擔，因為患者可能對藥物不耐受或變得對藥物不耐受，且此外較高劑量或較高給藥頻率可能導致不適的副作用及/

或較低患者順應性，其中患者可能偶爾、故意或偶然地錯過給藥。(Ingersoll & Cohen, 2008)非依從性之影響在慢性疾病中各不相同，且其範圍介於極小至極顯著(Ingersoll及Cohen, 2008)。因此，需要鑑別新穎藥劑以加強醫師之武器庫，及給藥方案較低頻之化合物以改善患者之生活。

傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)為將細胞激素信號自膜受體轉導至STAT轉錄因子之細胞質酪胺酸激酶。描述四個JAK家族成員，JAK1、JAK2、JAK3及TYK2。在細胞激素與其受體結合後，JAK家族成員自體磷酸化及/或彼此轉磷酸化，隨後STAT磷酸化，其隨後遷移至細胞核以調節轉錄。(Vainchenker, Dusa, & Constantinescu, 2008) JAK-STAT胞內信號轉導用於干擾素(多為介白素)以及多種細胞激素及內分泌因子，諸如EPO、TPO、GH、OSM、LIF、CNTF、GM-CSF及PRL (Vainchenker、Dusa及Constantinescu, 2008)。

遺傳模型與小分子JAK抑制劑研究之組合揭示若干JAK之治療潛能。

JAK1為免疫-發炎疾病區中之標靶。JAK1與其他JAK雜二聚化以轉導細胞激素驅動的促炎性信號傳導。因此，JAK1之抑制對具有使用JAK1信號傳導之病理學相關細胞激素(諸如IL-2、IL-6、IL-4、IL-5、IL-13或IFN γ)之免疫發炎疾病以及由JAK介導之信號轉導驅動的其他疾病為有益的。

在JAK家族成員之作用中，存在一些重疊，因為大多數信號傳導路徑涉及一種以上JAK，然而對於一些生長因子，諸如紅血球生成素及血小板生成素，僅涉及JAK2。

JAK3經由傳遞由介白素(IL)-2產生之信號而在阻斷免疫功能中起到重大作用。

另一方面，TYK2將似乎與JAK2組合作用以便轉導細胞激素(諸

如IL-12及IL-23)之信號。

已使用小鼠對JAK酶之作用進行主要研究，在該等小鼠中JAK家族成員中之每一者已缺失。JAK1基因剔除小鼠展現圍產期致死表現型且亦具有缺陷淋巴發育，且由於藉由細胞激素經由JAK1之缺陷信號傳導而起作用。由於決定性紅血球生成之衰竭，JAK2缺乏在第12天導致胚胎致死性。缺乏JAK3之小鼠具有嚴重的合併免疫缺乏(SCID)表現型但不具有非免疫缺陷(Verstovsek, 2009)。

如對於全JAK抑制劑已觀測到，非選擇性抑制可與副作用有關，諸如貧血、感染率增加、嗜中性白血球及淋巴細胞計數較低、血紅素下降及膽固醇含量升高(Dolgin, 2011)。

因此，開發選擇性JAK抑制劑將為有益的以便最小化該等副作用。

軟骨退化為多種疾病之標誌，其中類風濕性關節炎及骨關節炎為最顯著的。類風濕性關節炎(RA)為慢性關節退化疾病，其藉由關節結構之發炎及損壞表徵。當該疾病未經治療時，其可歸因於關節功能之損失而導致實質性殘疾及疼痛並導致預期壽命縮短。因此，RA療法之目標並非僅為減緩疾病而為獲得緩解以便阻止關節損壞且改善生活品質。除疾病結果之嚴重程度以外，RA之較高發病率(在世界範圍內約0.8%之成人患病)意謂較大社會-經濟影響。(Smolen及Steiner, 2003) (O'Dell, 2004)。JAK1牽涉於多種細胞激素及激素之胞內信號轉導中。與此等細胞激素及激素中之任一者相關之病變可藉由JAK1抑制劑加以改善。因此，若干過敏症、發炎及自體免疫病症可得益於用本發明中所描述之化合物治療，包括類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、青少年特發性關節炎、骨關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、組織纖維化、嗜伊紅血球發炎、食道炎、發炎性腸道疾病(例如，克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎)、移植、移植

抗宿主疾病、牛皮癬、肌炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、青少年特發性關節炎及多發性硬化症。(Kopf, Bachmann及Marsland, 2010)

牛皮癬為可影響皮膚之疾病。牛皮癬之病因尚未完全理解但咸信其為與細胞激素(特定言之為TNF α)之釋放有關的免疫介導相關疾病，該細胞激素導致發炎及皮膚細胞之快速繁殖。此假設已藉由以下觀測結果確證：免疫抑制劑藥物可清除牛皮癬斑。(Zenz等人, 2005) 牛皮癬亦可導致關節發炎，其稱為牛皮癬性關節炎。在所有患有牛皮癬之人中有10%至30%亦患有牛皮癬性關節炎。((CHMP), 2004年11月18日)由於其慢性反覆性性質，牛皮癬為治療之難題。最近已表明抑制JAK可導致牛皮癬性病況之成功改善(Punwani等人, 2012)。

發炎性腸道疾病(IBD)為結腸及小腸之發炎病況之群。IBD之主要類型為克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎。最近，已經由全基因組關聯(GWAS)研究發現，T細胞蛋白酪胺酸磷酸酶(TCPTP)為已藉由GWAS而與1型糖尿病、類風濕性關節炎及克羅恩氏病之致病機制相關聯之JAK/STAT及生長因子受體磷酸酶。(Zikherman及Weiss, 2011) 因此，抑制JAK路徑可提供治療IBD之方法。

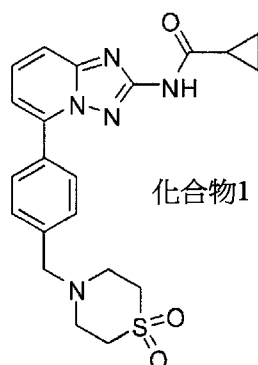
JAK家族成員已牽涉於額外病況中，包括骨髓增生性病征(O'Sullivan、Liongue、Lewis、Stephenson及Ward, 2007)，其中已鑑別出JAK2中之突變。此指示JAK (特定言之JAK2)之抑制劑亦可用於骨髓增生性病征之治療。另外，JAK家族，特定言之JAK1、JAK2及JAK3，已與癌症相關聯，特定言之白血病(例如，急性骨髓白血病(O'Sullivan、Liongue、Lewis、Stephenson及Ward, 2007) (Xiang等人, 2008)及急性淋巴母細胞性白血病(Mullighan, 2009))、皮膚T細胞淋巴瘤(Zhang, 1996)或實體腫瘤，例如子宮平滑肌肉瘤(Constantinescu、Girardot及Pecquet, 2007)、前列腺癌(Tam、McGlynn、Traynor、Mukherjee、Bartlett及Edwards, 2007)及乳癌(Berishaj等人, 2007)。此

等結果指示JAK (特定言之JAK1)之抑制劑亦可在癌症(白血病及實體腫瘤，例如子宮平滑肌肉瘤、前列腺癌、胰臟癌)之治療中具有效用。

另外，卡斯爾曼氏病(Castleman's disease)、多發性骨髓瘤、腎小球膜增生性絲球體腎炎、牛皮癬及卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)可能歸因於細胞激素IL-6之分泌過多，該細胞激素之生物學作用由胞內JAK-STAT信號傳導介導(Naka、Nishimoto及Kishimoto, 2002)。此結果顯示JAK之抑制劑亦可在該等疾病之治療中具有效用。

因此，為JAK之強力抑制劑之化合物將提供用於治療廣泛多種上文所描述的疾病及病況之潛能。

具有以下化學結構之化合物環丙烷甲酸{5-[4-(1,1-二側氧基-硫嗎啉-4-基甲基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-醯胺(化合物1)：



作為JAK之抑制劑且以適用於治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨轉化之損傷之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關之疾病的形式揭示於吾人之先前申請案WO2010/149769 (Menet, 2010)中。下文將此化合物命名為化合物1。呈現於WO2010/149769中之資料表明儘管活體外活性類似，但化合物1與結構上類似的化合物相比具有出乎意料高的活體內效能。

各種生物活性物質(例如(但不限於)藥物(pharmaceutical)、藥品(medicine)及殺生物劑，其通常稱為藥物(drug))之重要特徵為其呈可

經標靶器官或有機體吸收且利用之形式的「生物可用性」或活性濃度。在許多情況下，生物可用性與藥物於水中之溶解度相關。

為用作治療劑，藥物應以適合的濃度範圍溶解持續所需時間段。各種選擇方案可用於達成此等特性，包括將藥物調配為丸劑、膠囊、溶液或其他類似調配物。尤其受關注的為「零級釋放」藥物，其中藥物釋放速率恆定。然而，開發此等系統可為複雜且昂貴的。

通常，呈其游離鹼形式之藥物較難溶於水，但可有利地使用酸性位點(例如，羧酸、酚類、磺酸)或鹼性位點(例如，胺基、鹼性氮中心)之存在以產生藥物之鹽。所得離子化合物藉助於其離子特徵及較低溶解能量而變得更加可溶於水，且因此改良生物可用性。Lipinsky 等人(Lipinski、Lombardo、Dominy及Feeney, 2001)提供了水溶解度之 50 µg/mL 準則。

存在大量可用之鹽形成劑，且鹽選擇必須謹慎設計。鹽選擇之目標為鑑別適用於開發之最佳鹽形式，且主要基於四個主要準則：在各種 pH 下之水溶解度、高結晶度、低吸濕性及最佳化學穩定性 (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Stahl, P.H. 及 Wermuth, C.G. 編 Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

若可鑑別藥物之適合的鹽，則需要其他研究以鑑別是否存在替代結晶形態。該等替代形式之可用性極不可預測且可能需要直覺、謹慎的經驗設計、毅力及機緣之組合。緊接著與正好發現一或多種經定義結晶形態相關之挑戰，由此發現之任何結晶形態之特性需要謹慎地評估以確定其中之一或多者是否實際上適用於醫藥開發。實際上，在第一態樣中，藥物之結晶度除了其他物理及機械特性以外尤其影響溶解度、溶解速率、流動性、硬度、可壓縮性及熔點。在第二態樣中，結晶形態可具有優於非晶形態之優勢，例如純化至大多數監管當局所

要求的較高純度更為高效且因此結晶形態之成本低於非晶形固體。另外，結晶形態之處理較非晶形態(其往往為油性或黏性)經改良，且在實務中，與具有對於有機溶劑之較大親和力及可變乾燥溫度之非晶形固體相比，乾燥具有經良好定義的乾燥或去溶劑化溫度之結晶材料較容易控制。最終，結晶藥物之下游加工准許達成增強的過程控制。在第三態樣中，結晶形態之物理及化學穩定性，且因此儲存期限亦較之非晶形形態經改良。

最後，藥物之藥物動力學及藥效學特性可與特定結晶結構形態有關，且自生產至投與患者生產且保持相同形態為至關重要的。因此，極為需要獲得鹽及/或優於非晶形材料之結晶形態(Hilfiker、Blatter及von Raumer, 2006)。

因此，本發明之目標為揭示本發明之鹽之鹽形式及多晶型物，其中該等鹽形式及多晶型物具有所要藥理學特性，且其與本發明之鹽之游離鹼及/或非晶形態相比顯示其醫藥概況之改良，特定言之改良的活體內曝露。

【圖式簡單說明】

圖1顯示化合物1模式1之XRPD繞射圖。

圖2顯示化合物1模式3之XRPD繞射圖。

圖3顯示化合物1模式4之XRPD繞射圖。

圖4顯示化合物1.HCl之XRPD繞射圖。

圖5顯示化合物1.HCl.3H₂O之XRPD繞射圖。

圖6顯示化合物1.HCl.3H₂O DVS分析。

圖7顯示化合物1.HCl.3H₂O之DSC跡線。

圖8顯示化合物1.HCl.MeOH之XRPD繞射圖。

圖9顯示化合物1.HCl.1.5HCO₂H之XRPD繞射圖。

圖10顯示在每日經口給藥之後化合物1以游離鹼或以HCl.3H₂O鹽

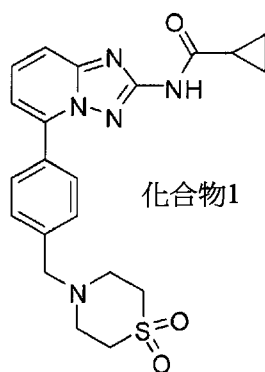
形式之曝露。

圖11顯示化合物1.HCl.3H₂O晶體結構。

【發明內容】

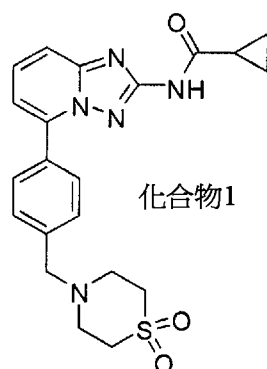
本發明係基於識別化合物1之新穎鹽及結晶形態，其適用於治療及/或預防發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關之疾病。特定而言，本發明之鹽可充當JAK，且更特定而言JAK1的抑制劑。本發明亦提供產生此等鹽、包含此等鹽之醫藥組合物的方法及藉由投與本發明之鹽來治療及/或預防發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病的方法。

因此，在一個態樣中，本發明提供以下式(I)之化合物之鹽(下文亦命名為化合物1)：



其中該鹽係由氫溴酸、鹽酸、硫酸、甲苯磺酸、苯磺酸、草酸、順丁烯二酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1,2-乙烷二磺酸、甲磺酸、2-羥基乙磺酸、磷酸、乙烷磺酸、丙二酸、2,5-二羥基苯甲酸或L-酒石酸形成。

因此，在一個態樣中，本發明提供以下式(I)之化合物之鹽(下文亦命名為化合物1)：



其中該鹽係由鹽酸形成。

在本發明之另一態樣中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之[化合物1.HCl.3H₂O]加合物，其中結晶形態至少藉由在以下位置中之任一者或更多者處之粉末X射線繞射峰表徵：7.3、8.4、8.8、10.7、12.0、12.2、13.2、13.7、14.5、16.3、16.7、17.6、19.3、20.2、20.6、21.0、21.4、21.8、22.8、23.4、23.9、24.5、25.2、25.7、25.9、26.4、27.2、27.7、28.3、28.6、28.9、29.2、29.6、7及32.7° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ 。

在本發明之一特定態樣中，本發明之鹽展現優於游離鹼之改良的溶解度及曝露，其可產生改良之功效及藥物之較低投與劑量。繼而，降低藥物劑量濃度可潛在地降低可經由藥物-藥物相互作用產生的毒性。

在一特定態樣中，提供本發明之鹽以用於預防及/或治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病。

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明之鹽及醫藥載劑、賦形劑或稀釋劑。在一特定態樣中，醫藥組合物可另外包含適用於與本發明之鹽組合的其他治療活性成分。在一更特定態樣中，該另一治療活性成分為用於治療發炎病況、自體免疫疾病、增生

性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病的藥劑。

此外，適用於本文中所揭示之醫藥組合物及治療方法之本發明之鹽在製備及使用時為醫藥學上可接受的。

在本發明之另一態樣中，本發明提供一種治療罹患選自本文中所列之彼等病況中之一者之哺乳動物，特定言之人類的方法，本文所列之病況特定言之為發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病，該方法包含投與有效量之如本文所描述之醫藥組合物或本發明之鹽。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含本發明之鹽及供醫學使用之適合的醫藥載劑、賦形劑或稀釋劑。在一特定態樣中，醫藥組合物係用於預防及/或治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病。

在額外態樣中，本發明提供使用本文隨後揭示之代表性合成方案及途徑合成本發明之鹽之方法。

熟習此項技術者由考慮隨後實施方式將顯而易見其他目標及優勢。

應瞭解，本發明之鹽可經代謝以產生生物活性代謝物。

【實施方式】

定義

以下術語意欲具有下文所呈現之意義且適用於理解本發明之描述及預期範疇。

當描述本發明時，其可包括化合物、含有該等化合物之醫藥組

合物及使用該等化合物及組合物之方法，除非另外指明，否則以下術語若存在則具有以下意義。應理解，當在本文中描述時，下文定義之部分中之任一者可經多種取代基取代，且各別定義意欲將該等經取代之部分包括在其如下文所述之範疇內。除非另外陳述，否則術語『經取代』應如下文所述經定義。應進一步理解，術語『基團(group及radical)』在本文中使用时視為可互換的。

冠詞『一(a及an)』可在本文中用於指該冠詞之一個或一個以上(亦即至少一個)文法對象。舉例來說，『類似物』意謂一個類似物或一個以上類似物。

『本發明之鹽』及等效表述意謂涵蓋如本文所描述之式(I)之化合物(化合物1)之鹽，該表述在上下文准許時包括醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物(例如水合物)及該等醫藥學上可接受之鹽之溶劑合物。

『醫藥學上可接受』意謂聯邦政府或州政府之監管機構或除美國之外的國家的相應機構批准或可由其批准，或列在用於動物，且更特定言之人類的美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他一般公認藥典中。

『醫藥學上可接受之媒劑』係指與本發明之鹽一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑或載劑。

『溶劑合物』係指通常藉由溶劑分解反應與溶劑締合之化合物之形式。此物理締合包括氫鍵結。習知溶劑包括水、乙醇、乙酸及其類似溶劑。本發明之鹽可例如以結晶形態製備且可溶劑化或水合。適合的溶劑合物包括醫藥學上可接受之溶劑合物，諸如水合物，且進一步包括化學計量溶劑合物與非化學計量溶劑合物兩者。在某些情況下，溶劑合物能夠分離，例如在一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。『溶劑合物』涵蓋溶液相與可分離溶劑合物兩者。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇化物及甲醇化物。

『個體』包括人類。術語『人類』、『患者』及『個體』在本文中可互換使用。

『有效量』意謂當向個體投與以用於治療疾病時足以實現對疾病之該治療的本發明之鹽的量。「有效量」可視化合物、疾病及其嚴重程度及待治療之個體之年齡、體重等而變化。

『預防(preventing或prevention)』係指減小招致或罹患疾病或病症之風險(亦即使疾病之臨床症狀中之至少一者不在可能曝露於致病劑或在疾病發作之前易患該疾病之個體體內發展)。

術語『預防(prophylaxis)』與『預防(prevention)』相關，且係指目的為預防而非治療或治癒疾病之措施或程序。預防性措施之非限制性實例可包括投與疫苗；向歸因於(例如)不移動性而處於血栓症風險下之住院患者投與低分子量肝素；及在遊覽瘧疾為地方性或感染瘧疾之風險較高的地理區域之前投與抗瘧疾劑，諸如氯奎。

在一個實施例中，『治療(treating或treatment)』任何疾病或病症係指改善疾病或病症(亦即使疾病停滯或減少其至少一種臨床症狀之表現、程度或嚴重程度)。在另一實施例中，『治療(treating或treatment)』係指改善至少一個不可由個體辨別之身體參數。在又一實施例中，『治療(treating或treatment)』係指在身體上(例如使可辨別之症狀穩定)、生理學上(例如使身體參數穩定)或在兩者上調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療(treating或treatment)」係關於減緩疾病進展。

如本文所用，術語『發炎疾病』係指以下病況之群，包括類風濕性關節炎、骨關節炎、青少年特發性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、過敏性氣管疾病(例如哮喘、鼻炎)、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸道疾病(例如克羅恩氏病、惠普爾病(Whipple)、慢性潰瘍性結腸炎，或結腸炎)、內毒素促進疾病病況(例如在繞道手術後之併發

症或導致(例如)慢性心臟衰竭之慢性內毒素病況)及涉及軟骨(諸如關節之軟骨)之相關疾病。特定而言，該術語係指類風濕性關節炎、骨關節炎、過敏性氣管疾病(例如，哮喘)、慢性阻塞性肺病(COPD)及發炎性腸道疾病。更特定言之，該術語係指類風濕性關節炎及發炎性腸道疾病(例如，克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)。

如本文所用，術語『自體免疫疾病』係指以下疾病之群，包括阻塞性氣管疾病，包括諸如COPD、哮喘(例如內源性哮喘、外源性哮喘、塵埃性哮喘、嬰兒哮喘)，特定言之慢性或頑固性哮喘(例如遲發型哮喘及氣管過度反應)之病況；支氣管炎，包括支氣管哮喘；全身性紅斑性狼瘡症(SLE)；皮膚型紅斑性狼瘡症；狼瘡性腎炎；皮肌炎；休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)；多發性硬化症；牛皮癬；乾眼病；I型糖尿病及與此相關的併發症；異位性濕疹(異位性皮膚炎)；甲狀腺炎(橋本氏(Hashimoto's)甲狀腺炎及自體免疫甲狀腺炎)；接觸性皮炎及其他濕疹性皮炎；發炎性腸道疾病(例如克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)；動脈粥樣硬化及肌肉萎縮性側索硬化。特定言之，該術語係指COPD、哮喘、全身性紅斑性狼瘡症、I型糖尿病及發炎性腸病。

如本文所用，術語『增生性疾病』係指以下病況，諸如癌症(例如子宮平滑肌肉瘤或前列腺癌)、骨髓增生性病(例如真性紅血球增多症、原發性血小板增多症及骨髓纖維化)、白血病(例如急性骨髓白血病、急性及慢性淋巴母細胞白血病)、多發性骨髓瘤、牛皮癬、再狹窄、硬皮病或纖維化。特定言之，該術語係指癌症、白血病、多發性骨髓瘤及牛皮癬。

如本文所用，術語『癌症』係指皮膚或身體器官中細胞之惡性或良性生長，該等器官例如(但不限於)乳房、前列腺、肺、腎臟、胰

臟、胃或腸。癌症往往會浸潤至相鄰組織中且擴散(轉移)至遠處器官，例如至骨骼、肝臟、肺或腦。如本文所用，術語癌症包括轉移性腫瘤細胞類型(諸如(但不限於)黑素瘤、淋巴瘤、白血病、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤及肥胖細胞瘤)及組織癌瘤類型(諸如(但不限於)結腸直腸癌、前列腺癌、小細胞肺癌及非小細胞肺癌、乳癌、胰臟癌、膀胱癌、腎癌、胃癌、神經膠母細胞瘤、原發性肝癌、卵巢癌、前列腺癌及子宮平滑肌肉瘤)。特定言之，術語「癌症」係指急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓白血病、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣/橫紋肌樣瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤及惡性纖維組織細胞瘤)、腦幹神經膠質瘤、腦瘤、腦及脊髓腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、胚胎腫瘤、子宮內膜癌、室管膜母細胞瘤、室管膜瘤、食道癌、尤文氏肉瘤(ewing sarcoma)家族腫瘤、眼癌、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、胃腸道基質細胞瘤、生殖細胞瘤、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞(肝)癌、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤(內分泌胰腺)、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病(Langerhans cell histiocytosis)、喉癌、白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、毛細胞白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、伯基特淋巴瘤、皮膚T-細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、神經管胚細胞瘤、髓上皮瘤、黑素瘤、間皮瘤、口腔癌、慢性骨髓性白血病、骨髓白血病、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非小細胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、骨惡

性纖維組織細胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞瘤、卵巢低度惡性潛能腫瘤(ovarian low malignant potential tumor)、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、中等分化之松果體實質性腫瘤、松果體母細胞瘤及小腦幕上原始神經外胚層腫瘤(supratentorial primitive neuroectodermal tumor)、垂體瘤、漿細胞贅瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞(腎)癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤文氏肉瘤家族腫瘤、肉瘤、塞紮里症候群(Sezary syndrome)、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、小腦幕上原始神經外胚層腫瘤、T-細胞淋巴瘤、睪丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症及威爾姆斯腫瘤(Wilms tumor)。更特定言之，癌症係選自乳癌、子宮內膜及子宮頸癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌及胰臟癌。

如本文所用，術語『白血病』係指血液及血液形成器官之贅生性疾病。此類疾病可造成骨髓及免疫系統功能障礙，其使得主體極易感染及出血。特定言之，術語白血病係指急性骨髓白血病(AML)及急性淋巴母細胞白血病(ALL)及慢性淋巴母細胞白血病(CLL)。

如本文所用，術語『過敏症』係指藉由免疫系統之過敏病症表徵之病況之群，包括過敏性氣管疾病(例如哮喘、鼻炎)、竇炎、濕疹及蕁麻疹以及食品過敏或蟲毒過敏。

如本文所用，術語『哮喘』如本文所用係指藉由與任何病因(內源性、外源性或兩者；過敏性或非過敏性)之氣管收縮相關聯的肺氣流變化表徵的任何肺部病症。術語哮喘可與一或多個形容詞一起使用以指示病因。

如本文所用，術語『移植排斥』係指例如胰島、幹細胞、骨

髓、皮膚、肌肉、角膜組織、神經元組織、心臟、肺、心肺聯合、腎臟、肝臟、腸、胰臟、氣管或食管之細胞、組織或實體器官同種移植物或異種移植物的急性或慢性排斥反應，或移植物抗宿主疾病。

如本文所用，術語『涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病』包括以下病況，諸如骨關節炎、牛皮癬性關節炎、青少年類風濕性關節炎、痛風性關節炎、敗血性或感染性關節炎、反應性關節炎、反射性交感神經失養症、反射性交感神經營養不良症、軟骨發育不全、佩吉特氏病(Paget's disease)、蒂策症候群(Tietze syndrome)或肋軟骨炎(costal chondritis)、肌肉纖維疼痛、骨軟骨炎、神經性或神經病性關節炎、關節病、類肉瘤病、澱粉樣變性、關節變形、週期性疾病、類風濕性脊椎炎、關節炎之地方性形式(如，大骨節病(osteoarthritis deformans endemica)、梅斯萊尼(Mseleni)病及漢地溝度(Handigodu)病)；由肌肉纖維疼痛、全身性紅斑性狼瘡症、硬皮病及僵直性脊椎炎引起之退化。

如本文所用，術語『先天性軟骨畸形』包括以下病況，諸如遺傳性軟骨溶解、軟骨發育不全及假性軟骨發育不全，特定言之(但不限於)小耳畸形、無耳畸形、幹骺端軟骨發育不全及相關病症。

如本文所用，術語『與IL6分泌過多相關聯之疾病』包括以下病況，諸如卡斯爾曼氏病、多發性骨髓瘤、牛皮癬、卡波西氏肉瘤及/或腎小球膜增生性絲球體腎炎。

如本文所用，術語『與干擾素分泌過多相關聯之疾病』包括以下病況，諸如全身性及皮膚型紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、皮肌炎、休格連氏症候群、牛皮癬、類風濕性關節炎。

當本文中提及範圍，例如(但不限於) C₁₋₈烷基時，範圍之引用應視為表示該範圍之各成員。

如本文所用，術語『同位素變異體』係指在一或多個構成該化

合物之原子處含有非天然比例之同位素的化合物。舉例而言，化合物之『同位素變異體』可含有一或多個非放射性同位素，例如氘(^2H 或D)、碳-13 (^{13}C)、氮-15 (^{15}N)或其類似物。應理解，在進行該同位素取代之化合物中，以下原子(若存在)可變化以使得(例如)任何氫可為 $^2\text{H}/\text{D}$ ，任何碳可為 ^{13}C ，或任何氮可為 ^{15}N ，且該等原子之存在及位置可在此項技術之技術內判定。同樣，在例如所得化合物可用於藥物及/或受質組織分佈研究之情形中，本發明可包括具有放射性同位素之同位素變異體之製備。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳-14 (亦即 ^{14}C)由於其容易併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。此外，可製備經諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之正電子發射同位素取代之化合物，且該等化合物將適用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以用於檢查受質受體佔有率。

本文所提供之化合物之所有同位素變異體(不管是否具放射性)均欲涵蓋於本發明之範疇內。

『互變異構體』係指為特定化合物結構之可互換形式且在氫原子及電子之位移方面存在變化之化合物。因此，兩個結構可經由 π 電子及原子(通常為H)之移動保持平衡。舉例而言，烯醇與酮為互變異構體，因為其可藉由用酸或鹼處理而快速互相轉化。互變異構之另一實例為同樣藉由酸或鹼處理形成之苯基硝基甲烷之酸式-及硝基-形式。

互變異構形式可與所關注化合物之最佳化學反應性及生物活性之達成有關。

應瞭解，本發明之鹽可代謝產生生物活性代謝物。

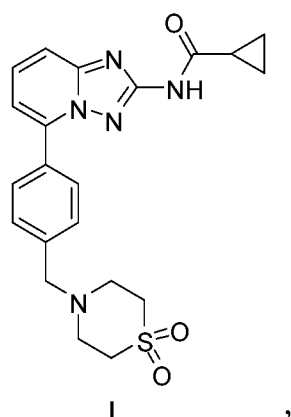
本發明

本發明係關於化合物環丙烷甲酸{5-[4-(1,1-二側氧基-硫嗎啉-4-基甲基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-醯胺(化合物1)之鹽，

及用於製備該等鹽之方法，其適用於預防及/或治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病。特定言之，本發明之鹽抑制JAK，其為酪胺酸激酶之家族，且更特定言之抑制JAK1。

本發明亦提供藉由投與本發明之鹽或含有該鹽之醫藥組合物來預防及/或治療包括以下各者之疾病的方法：發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病。

因此，在一個態樣中，本發明提供以下式(I)之化合物(化合物1)之鹽：



其中該鹽係用選自以下各者之鹽形成劑形成：氫溴酸、鹽酸、硫酸、甲苯磺酸、苯磺酸、草酸、順丁烯二酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1,2-乙烷二磺酸、甲磺酸、2-羥基乙磺酸、磷酸、乙烷磺酸、丙二酸、2,5-二羥基苯甲酸及L-酒石酸。

在一個實施例中，本發明之鹽為用選自氫溴酸及鹽酸，特定言之鹽酸之鹽形成劑形成的鹽。

在一個實施例中，本發明之鹽為用選自草酸、順丁烯二酸或丙二酸，特定言之順丁烯二酸之鹽形成劑形成的鹽。

在一個實施例中，本發明之鹽為用選自以下各者之鹽形成劑形成的鹽：甲苯磺酸、苯磺酸、萘-2-磺酸及乙磺酸；特定言之甲苯磺酸及苯磺酸，更特定言之甲苯磺酸，且最特定言之對甲苯磺酸。

在一個實施例中，本發明之鹽為3:1至1:3 [化合物1:鹽形成劑]加合物。在一特定實施例中，本發明之鹽為1:1 [化合物1:鹽形成劑]加合物。在一更特定實施例中，鹽形成劑係選自氫溴酸、鹽酸、甲苯磺酸及順丁烯二酸。在一最特定實施例中，鹽形成劑為鹽酸。

在一個實施例中，本發明之鹽為溶劑合物。在一特定實施例中，本發明之鹽為單溶劑合物、二溶劑合物或三溶劑合物。在一最特定實施例中，本發明之鹽為三溶劑合物。或者，本發明之鹽不為溶劑合物。

在一個實施例中，本發明之鹽為水合物。在一更特定實施例中，本發明之鹽為單水合物、二水合物或三水合物。在一最特定實施例中，本發明之鹽為三水合物。或者，本發明之鹽為無水的。

在一個實施例中，本發明之鹽為[化合物1:鹽形成劑:溶劑]加合物。在一特定實施例中，本發明之鹽為1:1:0至1:1:4 [化合物1:鹽形成劑:溶劑]加合物。在一更特定實施例中，本發明之鹽為1:1:0、1:1:1、1:1:1.5、1:1:2或1:1:3 [化合物1:鹽形成劑:溶劑]加合物。在一最特定實施例中，本發明之鹽為1:1:3 [化合物1:鹽形成劑:溶劑]加合物。

在另一實施例中，本發明之鹽為[化合物1:HCl:溶劑]加合物。在一特定實施例中，本發明之鹽為1:1:0至1:1:4 [化合物1:HCl:溶劑]加合物。在一更特定實施例中，本發明之鹽為1:1:0、1:1:1、1:1:1.5、1:1:2或1:1:3 [化合物1:HCl:溶劑]加合物。在一最特定實施例中，本發明之鹽為1:1:3 [化合物1:HCl:溶劑]加合物。在另一最特定實施例中，溶劑係選自H₂O、MeOH及HCO₂H。

在另一實施例中，本發明之鹽為[化合物1:HCl:H₂O]加合物。在

一特定實施例中，本發明之鹽為1:1:0至1:1:4 [化合物1:HCl:H₂O]加合物。在一更特定實施例中，本發明之鹽為1:1:0、1:1:1、1:1:1.5、1:1:2或1:1:3 [化合物1:HCl:H₂O]加合物。在一最特定實施例中，本發明之鹽為1:1:3 [化合物1:HCl:H₂O]加合物。

在一個實施例中，本發明之鹽在XRPD光譜上展現峰。

在一個實施例中，本發明之鹽呈結晶形態。

在一個實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:0 [化合物1:HCl:H₂O]加合物，其中結晶形態至少藉由在以下位置中之任一者或多於一者處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.4、8.9、12.4、14.8、15.1、16.9、17.6、19.4、20.7、21.1、22.8、24.9、26.0、28.6、29.8及32.6° 2θ ± 0.2° 2θ。

在一個實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:0 [化合物1:HCl:H₂O]加合物，其中結晶形態至少藉由至少在5、10、15處或以下位置中之更多者處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.4、8.9、12.4、14.8、15.1、16.9、17.6、19.4、20.7、21.1、22.8、24.9、26.0、28.6、29.8及32.6° 2θ ± 0.2° 2θ。

在一個實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:0 [化合物1:HCl:H₂O]加合物，其中結晶形態係藉由在所有以下位置處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.4、8.9、12.4、14.8、15.1、16.9、17.6、19.4、20.7、21.1、22.8、24.9、26.0、28.6、29.8及32.6° 2θ ± 0.2° 2θ。在一特定實施例中，本發明之鹽係藉由以如圖4上所示之2θ角度表示之XRPD圖表徵。

在一個實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:3 [化合物1:HCl:H₂O]加合物，其中結晶形態至少藉由在以下位置中之任一者或多於一者處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.3、8.4、8.8、10.7、12.0、12.2、13.2、13.7、14.5、16.3、16.7、17.6、19.3、20.2、20.6、

21.0、21.4、21.8、22.8、23.4、23.9、24.5、25.2、25.7、25.9、26.4、27.2、27.7、28.3、28.6、28.9、29.2、29.6及 $32.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

在一特定實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:3 [化合物1:HCl:H₂O]加合物，其中結晶形態至少藉由至少在5、10、15、20、25、30處或以下位置中之更多者處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.3、8.4、8.8、10.7、12.0、12.2、13.2、13.7、14.5、16.3、16.7、17.6、19.3、20.2、20.6、21.0、21.4、21.8、22.8、23.4、23.9、24.5、25.2、25.7、25.9、26.4、27.2、27.7、28.3、28.6、28.9、29.2、29.6及 $32.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

在一個實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:3 [化合物1:HCl:H₂O]加合物，其中結晶形態係藉由在所有以下位置處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.3、8.4、8.8、10.7、12.0、12.2、13.2、13.7、14.5、16.3、16.7、17.6、19.3、20.2、20.6、21.0、21.4、21.8、22.8、23.4、23.9、24.5、25.2、25.7、25.9、26.4、27.2、27.7、28.3、28.6、28.9、29.2、29.6及 $32.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。在一特定實施例中，本發明之鹽係藉由以如圖5上所示之 2θ 角度表示之XRPD圖表徵。

在一個實施例中，呈固體結晶形態之1:1:3 [化合物1:HCl:H₂O]加合物具有低於1000 μm 之粒徑，如藉由雷射繞射所量測(表II)。在一特定實施例中，呈固體結晶形態之1:1:3 [化合物1:HCl:H₂O]加合物具有在50 μm 與800 μm 之間的粒徑。在一更特定實施例中，呈固體結晶形態之1:1:3 [化合物1:HCl:H₂O]加合物具有在200 μm 與600 μm 之間的粒徑。

在一個實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:1 [化合物1:HCl:MeOH]加合物，其中結晶形態至少藉由在以下位置中之任一者或多於一者處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.1、14.4、16.6、17.3、

18.9、23.4、24.8及 $29.0^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 。

在一特定實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:1 [化合物1:HCl:MeOH]加合物，其中結晶形態至少藉由至少在3、5、7處或以下位置中之更多者處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.1、14.4、16.6、17.3、18.9、23.4、24.8及 $29.0^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 。

在一個實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:1 [化合物1:HCl:MeOH]加合物，其中結晶形態係藉由在所有以下位置處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.1、14.4、16.6、17.3、18.9、23.4、24.8及 $29.0^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 。在一特定實施例中，本發明之鹽係藉由以如圖8上所示之 2θ 角度表示之XRPD圖表徵。

在一個實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:1.5 [化合物1:HCl:HCO₂H]加合物，其中結晶形態至少藉由在以下位置中之任一者或多於一者處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.1、14.4、14.8、16.4、17.4、18.6、20.8、23.4、24.5、24.9及 $29.0^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 。

在一個實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:1.5 [化合物1:HCl:HCO₂H]加合物，其中結晶形態至少藉由至少在3、5、7、9處或以下位置中之更多者處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.1、14.4、14.8、16.4、17.4、18.6、20.8、23.4、24.5、24.9及 $29.0^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 。

在一個實施例中，本發明之鹽為呈固體結晶形態之1:1:1.5 [化合物1:HCl:HCO₂H]加合物，其中結晶形態係藉由在所有以下位置處之粉末X-射線繞射峰表徵：7.1、14.4、14.8、16.4、17.4、18.6、20.8、23.4、24.5、24.9及 $29.0^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 。在一特定實施例中，本發明之鹽係藉由以如圖9上所示之 2θ 角度表示之XRPD圖表徵。

在一個實施例中，本發明之鹽係藉由將化合物1與選自以下各者之酸在惰性溶劑中化合且自該溶劑沈澱該鹽來獲得：氫溴酸、鹽酸、

硫酸、甲苯磺酸、苯磺酸、草酸、順丁烯二酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1,2-乙烷二磺酸、甲磺酸、2-羥基乙磺酸、磷酸、乙烷磺酸、丙二酸、2,5-二羥基苯甲酸及L-酒石酸。在一特定實施例中，本發明之鹽係藉由在適合的溶劑中添加化合物1及鹽形成劑以便達成完全溶解，隨後進行受控制的溶劑蒸發以便達成過飽和且由此結晶對應鹽來獲得。

在一個實施例中，本發明之鹽係藉由以化合物1:酸之5:1與1:5之間的莫耳比混合化合物1與酸來獲得。在一特定實施例中，本發明之鹽係藉由以化合物1:酸之2:1與1:2之間的莫耳比混合化合物1與酸來獲得。在一更特定實施例中，本發明之鹽係藉由以1:1之莫耳比混合化合物1與酸來獲得。

在另一特定實施例中，用於製備本發明之鹽之溶劑係選自酮；醇；酯；C₁₋₁₀烷基；C₃₋₇環烷基；C₆₋₁₀單環或稠合雙環芳基；亞砷；C₁₋₁₀烷基腈；C₁₋₁₀直鏈、分支鏈或環狀醚及C₁₋₁₀鹵烷基。在一特定實施例中，用於製備本發明之鹽之溶劑係選自丙酮、苯甲醚、丁醇、乙酸丁酯、TBME、DMSO、乙醇、乙酸乙酯、庚烷、乙酸異丙酯、MEK、乙酸異丙酯、MeCN、環己烷、DCM、二噁烷、甲醇、硝基甲烷、THF、甲基THF、甲苯、水、10%水性丙酮、10%水性THF及10%甲醇。在一特定實施例中，用於製備本發明之鹽之溶劑係選自二噁烷、THF、丙酮、DCM及MeOH。

在另一態樣中，提供用於製備本發明之鹽的方法，其包含以下步驟：

i) 使化合物1與選自氫溴酸、鹽酸、硫酸、甲苯磺酸、苯磺酸、草酸、順丁烯二酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1,2-乙烷二磺酸、甲磺酸、2-羥基乙磺酸、磷酸、乙烷磺酸、丙二酸、2,5-二羥基苯甲酸及L-酒石酸之酸在惰性溶劑中反應；及

ii) 自該溶劑沈澱該鹽。

在另一態樣中，提供可藉由前述方法獲得或為藉由該方法獲得之本發明之鹽。

在一個實施例中，關於本發明之鹽之製備，惰性溶劑係選自二噁烷、THF、丙酮、DCM及MeOH。

在一個實施例中，關於本發明之鹽之製備，惰性溶劑為DCM。

在一個實施例中，關於本發明之鹽之製備，惰性溶劑係選自iPrOH/水、iPrOH、iBuOH及tBuOH。

在一個實施例中，提供用於製備呈固體結晶形態之[化合物1:HCl:3H₂O]加合物的方法，其包含以下步驟：

- i) 與水一起攪拌化合物1，
- ii) 添加水性HCl，
- iii) 進一步攪拌在步驟ii)獲得之混合物，
- iv) 使步驟iii)之混合物冷卻至15°C，
- v) 在15°C下繼續攪拌至多24 h，
- vi) 藉由過濾分離在先前步驟v)中獲得之所得固體，及
- vii) 在氮氣下乾燥在先前步驟vi)中獲得之該所得固體至少4 h。

在一特定實施例中，提供用於製備呈固體結晶形態之[化合物1:HCl:3H₂O]加合物的方法，其包含以下步驟：

- i) 在50°C下與水一起攪拌化合物1，
- ii) 添加水性HCl，
- iii) 在50°C下進一步攪拌在步驟ii)獲得之混合物15 min，
- iv) 使步驟iii)之混合物冷卻至15°C，
- v) 在15°C下繼續攪拌12 h至24 h，
- vi) 藉由過濾分離在先前步驟v)中獲得之所得固體，及
- vii) 在氮氣下乾燥在先前步驟vi)中獲得之該所得固體至少4 h。

在另一實施例中，提供用於製備呈固體結晶形態之[化合物 1:HCl:3H₂O]加合物的方法，其包含以下步驟：

- i) 將懸浮於DCM中之化合物1與MeOH混合，
- ii) 在攪拌下添加水，
- iii) 分離有機層，
- iv) 向在先前步驟iii)中獲得之有機層添加HCl之溶液，
- v) 藉由過濾分離在先前步驟iv)中獲得之所得固體，
- vi) 乾燥在先前步驟v)中獲得之該所得固體，
- vii) 在攪拌下將在先前步驟vi)中獲得之固體添加至甲酸/水溶液，
- viii) 向在先前步驟vii)中獲得之溶液添加水，
- ix) 藉由過濾分離在先前步驟viii)中獲得之所得固體，及
- x) 乾燥在先前步驟ix)中獲得之該所得固體。

在另一實施例中，提供用於製備呈固體結晶形態之[化合物 1:HCl:3H₂O]加合物的方法，其包含以下步驟：

- i) 在35°C下將懸浮於DCM中之化合物1與MeOH混合，
- ii) 在攪拌下在35°C下持續至少15 min添加水，
- iii) 分離有機層，
- iv) 將HCl於MeOH中之10% w/w溶液添加至在先前步驟iii)中獲得之有機層，
- v) 藉由過濾分離在先前步驟iv)中獲得之所得固體，
- vi) 乾燥在先前步驟v)中獲得之該所得固體，
- vii) 在攪拌下在55°C下將在先前步驟vi)中獲得之固體添加至1.6/0.4甲酸/水溶液，
- viii) 向在先前步驟vii)中獲得之溶液添加水，
- ix) 藉由過濾分離在先前步驟viii)中獲得之所得固體，及

x) 乾燥在先前步驟ix)中獲得之該所得固體。

在另一實施例中，提供用於製備呈固體結晶形態之[化合物1:HCl:3H₂O]加合物的方法，其包含以下步驟：

i) 使懸浮於DCM中之化合物1與MeOH及三巰基三嗪三鈉反應，

ii) 過濾所得懸浮液，

iii) 在攪拌下添加水，

iv) 分離有機層，

v) 向在步驟iv)中獲得之有機層添加HCl之溶液，

vi) 藉由過濾分離在步驟v)中獲得之所得固體，

vii) 乾燥在步驟vi)中獲得之該所得固體，

viii) 在攪拌下將在步驟vii)獲得之固體添加至甲酸/水溶液，

ix) 向步驟viii)之溶液添加水，

x) 藉由過濾分離在步驟ix)獲得之所得固體，及

xi) 乾燥在步驟x)獲得之所得固體。

在另一態樣中，提供用於製備呈固體結晶形態之[化合物1:HCl:3H₂O]加合物的方法，其包含以下步驟：

i) 在35°C下使懸浮於DCM中之化合物1與MeOH及三巰基三嗪三鈉反應至少5 h，

ii) 過濾所得懸浮液，

iii) 在攪拌下在35°C下持續至少15 min添加水，

iv) 分離有機層，

v) 向在步驟iv)中獲得之有機層添加HCl於MeOH中之10% w/w溶液，

vi) 藉由過濾分離在步驟v)中獲得之所得固體，

vii) 乾燥在步驟vi)中獲得之該所得固體，

viii) 在攪拌下在55°C下將在步驟vii)獲得之固體添加至1.6/0.4甲酸/水溶液，

ix) 向步驟viii)之溶液添加水，

x) 藉由過濾分離在步驟ix)獲得之所得固體，及

xi) 乾燥在步驟x)獲得之所得固體。

或者，本發明亦涵蓋自基團或實施例或其組合排除一或多個指定變數。

醫藥組合物

當用作醫藥時，本發明之鹽通常以醫藥組合物形式投與。該等組合物可以醫藥技術中熟知的方式製備且包含至少一種本發明之活性鹽。

通常，本發明之鹽係以醫藥學上有效量投與。實際上所投與之本發明之鹽的量將通常由醫師鑒於相關情形確定，該等相關情形包括所治療之病況、所選擇之投與途徑、所投與之實際的本發明之鹽、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似者。

本發明醫藥組合物可藉由多種途徑投與，包括經口、經直腸、經皮、皮下、關節內、靜脈內、肌肉內及鼻內。視預期遞送途徑而定，本發明之鹽較佳調配為可注射或口服組合物，或調配為均用於經皮投與之油膏、洗劑或貼片。

用於經口投與之組合物可採取散裝(bulk)液體溶液或懸浮液或散裝粉末之形式。然而，組合物更通常以單位劑型呈現以便於精確給藥。術語『單位劑型』係指適用作人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單元含有經計算產生所要治療作用的預定量之活性材料與適合的醫藥賦形劑、媒劑或載劑結合。典型單位劑型包括液體組合物之預填充、預量測安瓿或注射器，或在固體組合物情形中之丸劑、錠劑、膠囊或其類似物。在該等組合物中，本發明之鹽通常

為少量組分(約0.1重量%至約50重量%，或較佳約1重量%至約40重量%)，其餘為有助於形成所要給藥形式之各種媒劑或載劑及加工助劑。

適用於經口投與之液體形式可包括適合的水性或非水性媒劑與緩衝劑、懸浮劑及分散劑、著色劑、調味劑及其類似物。固體形式可包括例如以下成分中之任一者或具有類似性質之本發明之鹽：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃耆膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如褐藻酸、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；滑動劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷或橙調味料。

可注射組合物通常基於可注射無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或此項技術中已知的其他可注射載劑。如前所述，該等組合物中之根據式I之本發明活性鹽通常為少量組分，其通常為約0.05重量%至10重量%，其餘為可注射載劑及其類似物。

經皮組合物通常調配成含有通常約0.01重量%至約20重量%，較佳約0.1重量%至約20重量%，較佳約0.1重量%至約10重量%且更佳約0.5重量%至約15重量%範圍之量的活性成份之局部用軟膏或乳膏。當調配成軟膏時，活性成分通常將與石蠟或水可混溶性軟膏基劑組合。或者，活性成分可使用例如水包油乳膏基劑調配成乳膏。該等經皮調配物為此項技術中熟知且通常包括另外成分以增強活性成分或調配物之真皮穿透穩定性。所有該等已知經皮調配物及成分均包括在本發明之範疇內。

本發明之鹽亦可藉由經皮裝置投與。因此，經皮投與可使用儲集型或多孔膜型或固體基質類貼片來實現。

上文所描述用於可經口投與、可注射或可局部投與組合物之組分僅為代表性。其他材料以及加工技術及其類似者闡述於Remington's

Pharmaceutical Sciences, 第17版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania之第8部分中, 其以引用的方式併入本文中。

本發明之鹽亦可以持續釋放形式投與或自持續釋放藥物遞送系統投與。代表性持續釋放材料之描述可見於 Remington's Pharmaceutical Sciences中。

以下調配物實例說明可根據本發明製備之代表性醫藥組合物。然而, 本發明不限於以下醫藥組合物。

調配物1-錠劑

本發明之鹽可以乾燥粉末形式以大致1:2重量比與乾燥明膠黏合劑混合。可添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物可在製錠機中形成為240 mg至270 mg錠劑(每一錠劑80 mg至90 mg本發明之活性鹽)。

調配物2-膠囊

本發明之鹽可以乾燥粉末形式以大致1:1重量比與澱粉稀釋劑混合。可將混合物填充至250 mg膠囊中(每一膠囊125 mg本發明之活性鹽)。

調配物3-液體

可將本發明之鹽(125 mg)與蔗糖(1.75 g)及三仙膠(4 mg)混合, 且可摻合所得混合物, 使其穿過第10號網狀U.S.篩, 且隨後與先前製成之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉(11:89, 50 mg)於水中之溶液混合。苯甲酸鈉(10 mg)、調味劑及著色劑可用水稀釋且在攪拌下添加。隨後可在攪拌下添加足夠水。隨後可添加更多足夠水以產生5 mL之總體積。

調配物4-錠劑

本發明之鹽可以乾燥粉末形式以大致1:2重量比與乾燥明膠黏合劑混合。可添加少量潤滑片作為潤滑劑。混合物可在製錠機中形成為25 mg至900 mg錠劑(每一錠劑8 mg至300 mg本發明之活性鹽)。

調配物5-注射液

可將本發明之鹽溶解或懸浮於緩衝無菌鹽水可注射含水介質中以達到大致5 mg/mL之濃度。

調配物6-局部藥劑

可在約75°C下熔融硬脂醇(250 g)及白凡士林(250 g)，且隨後可添加溶解於水(約370 g)中之本發明之鹽(50 g)、對羥基苯甲酸甲酯(0.25 g)、對羥基苯甲酸丙酯(0.15 g)、月桂基硫酸鈉(10 g)與丙二醇(120 g)之混合物且可攪拌所得混合物直至其凝結。

治療方法

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽，或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其供醫學使用。在一特定實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物在醫學中之用途。在一特定實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於製造供預防及/或治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病用的藥劑。

在額外治療方法態樣中，本發明提供預防及/或治療罹患發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病的哺乳動物之方法，該等方法包含投與有效治療或預防該病況量之本文所描述的本發明之鹽或一或多種醫藥組合物。

在一個實施例中，本發明提供包含本發明之鹽及另一治療劑的醫藥組合物。在一特定實施例中，另一治療劑為用於治療發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病的藥劑。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療發炎疾病。在一特定實施例中，發炎疾病係選自類風濕性關節炎、骨關節炎、過敏性氣管疾病(例如哮喘)、慢性阻塞性肺病(COPD)及發炎性腸道疾病(例如，克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)。更特定言之，發炎疾病係選自類風濕性關節炎及發炎性腸道疾病(例如，克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物供預防及/或治療發炎疾病之用途。在一特定實施例中，發炎疾病係選自類風濕性關節炎、骨關節炎、過敏性氣管疾病(例如哮喘)、慢性阻塞性肺病(COPD)及發炎性腸道疾病(例如，克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)。更特定言之，發炎疾病係選自類風濕性關節炎及發炎性腸道疾病(例如，克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於製造供預防及/或治療發炎疾病用之藥劑。在一

特定實施例中，發炎疾病係選自類風濕性關節炎、骨關節炎、過敏性氣管疾病(例如哮喘)、慢性阻塞性肺病(COPD)及發炎性腸道疾病(例如，克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)。更特定言之，發炎疾病係選自類風濕性關節炎及發炎性腸道疾病(例如，克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)。

在治療態樣之額外方法中，本發明提供預防及/或治療罹患發炎疾病的哺乳動物之方法，該等方法包含投與有效治療或預防該病況量之本文所描述的本發明之鹽或一或多種醫藥組合物。在一特定實施例中，發炎疾病係選自類風濕性關節炎、骨關節炎、過敏性氣管疾病(例如哮喘)、慢性阻塞性肺病(COPD)及發炎性腸道疾病(例如，克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)。更特定言之，發炎疾病係選自類風濕性關節炎及發炎性腸道疾病(例如，克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療自體免疫疾病。在一特定實施例中，自體免疫疾病係選自COPD、哮喘(例如，內源性哮喘、外源性哮喘、塵埃性哮喘、嬰兒哮喘)，特定言之慢性或頑固性哮喘(例如遲發型哮喘及氣管過度反應)；支氣管炎，包括支氣管哮喘；全身性紅斑性狼瘡症(SLE)；皮膚型紅斑性狼瘡症；狼瘡性腎炎；皮肌炎；休格連氏症候群；多發性硬化症；牛皮癬；乾眼病；I型糖尿病及與此相關的併發症；異位性濕疹(異位性皮膚炎)；甲狀腺炎(橋本氏甲狀腺炎及自體免疫甲狀腺炎)；接觸性皮炎及其他濕疹性皮炎；發炎性腸道疾病(例如克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)；動脈粥樣硬化及肌肉萎縮性側索硬化。特定言之，自體免疫疾病係選自COPD、哮喘、全身性紅斑性狼瘡症、I型糖尿病及發炎性腸道疾病。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的

醫藥組合物供預防及/或治療自體免疫疾病之用途。在一特定實施例中，自體免疫疾病係選自COPD、哮喘(例如，內源性哮喘、外源性哮喘、塵埃性哮喘、嬰兒哮喘)，特定言之慢性或頑固性哮喘(例如遲發型哮喘及氣管過度反應)；支氣管炎，包括支氣管哮喘；全身性紅斑性狼瘡症(SLE)；皮膚型紅斑性狼瘡症；狼瘡性腎炎；皮肌炎；休格連氏症候群；多發性硬化症；牛皮癬；乾眼病；I型糖尿病及與此相關的併發症；異位性濕疹(異位性皮膚炎)；甲狀腺炎(橋本氏甲狀腺炎及自體免疫甲狀腺炎)；接觸性皮炎及其他濕疹性皮炎；發炎性腸道疾病(例如克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)；動脈粥樣硬化及肌肉萎縮性側索硬化。特定言之，自體免疫疾病係選自COPD、哮喘、全身性紅斑性狼瘡症、I型糖尿病及發炎性腸道疾病。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於製造供預防及/或治療自體免疫疾病用之藥劑。在一特定實施例中，自體免疫疾病係選自COPD、哮喘(例如，內源性哮喘、外源性哮喘、塵埃性哮喘、嬰兒哮喘)，特定言之慢性或頑固性哮喘(例如遲發型哮喘及氣管過度反應)；支氣管炎，包括支氣管哮喘；全身性紅斑性狼瘡症(SLE)；皮膚型紅斑性狼瘡症；狼瘡性腎炎；皮肌炎；休格連氏症候群；多發性硬化症；牛皮癬；乾眼病；I型糖尿病及與此相關的併發症；異位性濕疹(異位性皮膚炎)；甲狀腺炎(橋本氏甲狀腺炎及自體免疫甲狀腺炎)；接觸性皮炎及其他濕疹性皮炎；發炎性腸道疾病(例如克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)；動脈粥樣硬化及肌肉萎縮性側索硬化。特定言之，自體免疫疾病係選自COPD、哮喘、全身性紅斑性狼瘡症、I型糖尿病及發炎性腸道疾病。

在治療態樣之額外方法中，本發明提供預防及/或治療罹患自體免疫疾病的哺乳動物之方法，該等方法包含投與有效治療或預防該病

況量之本文所描述的本發明之鹽或一或多種醫藥組合物。在一特定實施例中，自體免疫疾病係選自COPD、哮喘(例如，內源性哮喘、外源性哮喘、塵埃性哮喘、嬰兒哮喘)，特定言之慢性或頑固性哮喘(例如遲發型哮喘及氣管過度反應)；支氣管炎，包括支氣管哮喘；全身性紅斑性狼瘡症(SLE)；皮膚型紅斑性狼瘡症；狼瘡性腎炎；皮肌炎；休格連氏症候群；多發性硬化症；牛皮癬；乾眼病；I型糖尿病及與此相關的併發症；異位性濕疹(異位性皮膚炎)；甲狀腺炎(橋本氏甲狀腺炎及自體免疫甲狀腺炎)；接觸性皮炎及其他濕疹性皮炎；發炎性腸道疾病(例如克羅恩氏病、惠普爾病、慢性潰瘍性結腸炎或結腸炎)；動脈粥樣硬化及肌肉萎縮性側索硬化。特定言之，自體免疫疾病係選自COPD、哮喘、全身性紅斑性狼瘡症、I型糖尿病及發炎性腸道疾病。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療增生性疾病。在一特定實施例中，增生性疾病係選自癌症及白血病。在一更特定實施例中，增生性疾病係選自乳癌、子宮內膜及子宮頸癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌及胰臟癌。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物供預防及/或治療增生性疾病之用途。在一特定實施例中，增生性疾病係選自癌症及白血病。在一更特定實施例中，增生性疾病係選自乳癌、子宮內膜及子宮頸癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌及胰臟癌。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於製造供預防及/或治療增生性疾病用之藥劑。在一特定實施例中，增生性疾病係選自癌症及白血病。在一更特定實施例中，增生性疾病係選自乳癌、子宮內膜及子宮頸癌、肺癌、卵巢

癌、前列腺癌、肝癌及胰臟癌。

在治療態樣之額外方法中，本發明提供預防及/或治療罹患增生性疾病的哺乳動物之方法，該等方法包含投與有效治療或預防該病況量之本文所描述的本發明之鹽或一或多種醫藥組合物。在一特定實施例中，增生性疾病係選自癌症及白血病。在一更特定實施例中，增生性疾病係選自乳癌、子宮內膜及子宮頸癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌及胰臟癌。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療過敏症。在一特定實施例中，過敏症係選自過敏性氣管疾病(例如，哮喘、鼻炎)、竇炎、濕疹及蕁麻疹以及食品過敏或蟲毒過敏。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物供預防及/或治療過敏症之用途。在一特定實施例中，過敏症係選自過敏性氣管疾病(例如，哮喘、鼻炎)、竇炎、濕疹及蕁麻疹以及食品過敏或蟲毒過敏。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於製造供預防及/或治療過敏症用之藥劑。在一特定實施例中，過敏症係選自過敏性氣管疾病(例如，哮喘、鼻炎)、竇炎、濕疹及蕁麻疹以及食品過敏或蟲毒過敏。

在治療態樣之額外方法中，本發明提供預防及/或治療罹患過敏症的哺乳動物之方法，該等方法包含投與有效治療或預防該病況量之本文所描述的本發明之鹽或一或多種醫藥組合物。在一特定實施例中，過敏症係選自過敏性氣管疾病(例如，哮喘、鼻炎)、竇炎、濕疹及蕁麻疹以及食品過敏或蟲毒過敏。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療移植排斥。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物供預防及/或治療移植排斥之用途。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於製造供預防及/或治療移植排斥用之藥劑。

在治療態樣之額外方法中，本發明提供預防及/或治療罹患移植排斥的哺乳動物之方法，該等方法包含投與有效治療或預防該病況量之本文所描述的本發明之鹽或一或多種醫藥組合物。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病。在一特定實施例中，涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病係選自骨關節炎、牛皮癬性關節炎、青少年類風濕性關節炎、痛風性關節炎、敗血性或感染性關節炎、反應性關節炎、反射性交感神經失養症、反射性交感神經營養不良症、軟骨發育不全、佩吉特氏病、蒂策症候群或肋軟骨炎、肌肉纖維疼痛、骨軟骨炎、神經性或神經病性關節炎、關節病、類肉瘤病、澱粉樣變性、關節變形、週期性疾病、類風濕性脊椎炎、關節炎之地方性形式(如，大骨節病、梅斯萊尼病及漢地溝度病)；由肌肉纖維疼痛、全身性紅斑性狼瘡症、硬皮病及僵直性脊椎炎引起之退化。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物供預防及/或治療涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病的用途。在一特定實施例中，涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病係選自骨關節炎、牛皮癬性關節炎、青少年類風濕性關節炎、痛風性關節炎、敗血性或感染性關節炎、反應性關節炎、反射性交感神經失養症、反射性交感神經營養不良症、軟骨發育不全、佩吉特氏病、蒂策症候群或肋軟骨炎、肌肉纖維疼痛、骨軟骨炎、神經性或神經病性關節炎、關節病、類肉瘤病、澱粉樣變性、關節變形、週期性疾病、類

風濕性脊椎炎、關節炎之地方性形式(如，大骨節病、梅斯萊尼病及漢地溝度病)；由肌肉纖維疼痛、全身性紅斑性狼瘡症、硬皮病及僵直性脊椎炎引起之退化。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於製造供預防及/或治療涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病用的藥劑。在一特定實施例中，涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病係選自骨關節炎、牛皮癬性關節炎、青少年類風濕性關節炎、痛風性關節炎、敗血性或感染性關節炎、反應性關節炎、反射性交感神經失養症、反射性交感神經營養不良症、軟骨發育不全、佩吉特氏病、蒂策症候群或肋軟骨炎、肌肉纖維疼痛、骨軟骨炎、神經性或神經病性關節炎、關節病、類肉瘤病、澱粉樣變性、關節變形、週期性疾病、類風濕性脊椎炎、關節炎之地方性形式(如，大骨節病、梅斯萊尼病及漢地溝度病)；由肌肉纖維疼痛、全身性紅斑性狼瘡症、硬皮病及僵直性脊椎炎引起之退化。

在治療態樣之額外方法中，本發明提供預防及/或治療罹患涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病的哺乳動物之方法，該等方法包含投與有效治療或預防該病況量之本文所描述的本發明之鹽或一或多種醫藥組合物。在一特定實施例中，涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病係選自骨關節炎、牛皮癬性關節炎、青少年類風濕性關節炎、痛風性關節炎、敗血性或感染性關節炎、反應性關節炎、反射性交感神經失養症、反射性交感神經營養不良症、軟骨發育不全、佩吉特氏病、蒂策症候群或肋軟骨炎、肌肉纖維疼痛、骨軟骨炎、神經性或神經病性關節炎、關節病、類肉瘤病、澱粉樣變性、關節變形、週期性疾病、類風濕性脊椎炎、關節炎之地方性形式(如，大骨節病、梅斯萊尼病及漢地溝度病)；由肌肉纖維疼痛、全身性紅斑性狼瘡症、硬皮病及僵直性脊椎炎引起之退化。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療先天性軟骨畸形。在一特定實施例中，先天性軟骨畸形係選自遺傳性軟骨溶解、軟骨發育不全及假性軟骨發育不全，特定言之(但不限於)小耳畸形、無耳畸形、幹骺端軟骨發育不全及相關病症。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物供預防及/或治療先天性軟骨畸形的用途。在一特定實施例中，先天性軟骨畸形係選自遺傳性軟骨溶解、軟骨發育不全及假性軟骨發育不全，特定言之(但不限於)小耳畸形、無耳畸形、幹骺端軟骨發育不全及相關病症。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於製造供預防及/或治療先天性軟骨畸形用的藥劑。在一特定實施例中，先天性軟骨畸形係選自遺傳性軟骨溶解、軟骨發育不全及假性軟骨發育不全，特定言之(但不限於)小耳畸形、無耳畸形、幹骺端軟骨發育不全及相關病症。

在治療態樣之額外方法中，本發明提供預防及/或治療罹患先天性軟骨畸形的哺乳動物之方法，該等方法包含投與有效治療或預防該病況量之本文所描述的本發明之鹽或一或多種醫藥組合物。在一特定實施例中，先天性軟骨畸形係選自遺傳性軟骨溶解、軟骨發育不全及假性軟骨發育不全，特定言之(但不限於)小耳畸形、無耳畸形、幹骺端軟骨發育不全及相關病症。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療與IL6分泌過多相關聯之疾病。在一特定實施例中，與IL6分泌過多相關聯之疾病係選自卡斯爾曼氏病、多發性骨髓瘤、牛皮癬、卡波西氏肉瘤及/或腎小球膜增生性絲球體腎炎。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物供預防及/或治療與IL6分泌過多相關聯之疾病的用途。在一特定實施例中，與IL6分泌過多相關聯之疾病係選自卡斯爾曼氏病、多發性骨髓瘤、牛皮癬、卡波西氏肉瘤及/或腎小球膜增生性絲球體腎炎。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於製造供預防及/或治療與IL6分泌過多相關聯之疾病用的藥劑。在一特定實施例中，與IL6分泌過多相關聯之疾病係選自卡斯爾曼氏病、多發性骨髓瘤、牛皮癬、卡波西氏肉瘤及/或腎小球膜增生性絲球體腎炎。

在治療態樣之額外方法中，本發明提供預防及/或治療罹患與IL6分泌過多相關聯之疾病的哺乳動物之方法，該等方法包含投與有效治療或預防該病況量之本文所描述的本發明之鹽或一或多種醫藥組合物。在一特定實施例中，與IL6分泌過多相關聯之疾病係選自卡斯爾曼氏病、多發性骨髓瘤、牛皮癬、卡波西氏肉瘤及/或腎小球膜增生性絲球體腎炎。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於預防及/或治療與干擾素分泌過多相關聯之疾病。在一特定實施例中，與干擾素分泌過多相關聯之疾病係選自全身性及皮膚型紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、皮肌炎、休格連氏症候群、牛皮癬及類風濕性關節炎。

在一個實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物供預防及/或治療與干擾素分泌過多相關聯之疾病的用途。在一特定實施例中，與干擾素分泌過多相關聯之疾病係選自全身性及皮膚型紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、皮肌炎、休格連氏症候群、牛皮癬及類風濕性關節炎。

在另一實施例中，本發明提供本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物，其用於製造供預防及/或治療與干擾素分泌過多相關聯之疾病用的藥劑。在一特定實施例中，與干擾素分泌過多相關聯之疾病係選自全身性及皮膚型紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、皮肌炎、休格連氏症候群、牛皮癬及類風濕性關節炎。

在治療態樣之額外方法中，本發明提供預防及/或治療罹患與干擾素分泌過多相關聯之疾病的哺乳動物之方法，該等方法包含投與有效治療或預防該病況量之本文所描述的本發明之鹽或一或多種醫藥組合物。在一特定實施例中，與干擾素分泌過多相關聯之疾病係選自全身性及皮膚型紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、皮肌炎、休格連氏症候群、牛皮癬及類風濕性關節炎。

本發明方法之一特定方案包含向罹患發炎病況、自體免疫疾病、增生性疾病、過敏症、移植排斥、涉及軟骨穩態之退化及/或破壞之疾病、先天性軟骨畸形及/或與IL6或干擾素之分泌過多相關聯之疾病的個體投與有效量之本發明之鹽持續足以及在個體體內降低前述疾病之程度且較佳終止造成該等疾病之進程的時間段。

使用此等給藥模式，每次給藥提供約1 mg至約500 mg本發明之鹽，其中特定給藥各提供約10 mg至約300 mg，更特定言之約25 mg至約250 mg，且尤其為10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg或300 mg。

注射劑量在約0.1 mg/kg/h至至少10 mg/kg/h範圍內，所有均持續約1 h至約120 h且尤其為24 h至96 h。亦可投與約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或更多之預載藥團以達成充分穩定狀態含量。對於40 kg至80 kg人類患者，最大總劑量預期不超過約1公克/天。

對於長期病況，諸如退化性病況之預防及/或治療，治療方案通常延伸歷經多月或多年，因此經口給藥就患者便利性及耐受性而言較

佳。就經口給藥而言，每天一至四次(1至4)規律給藥，尤其每天一至三次(1至3)規律給藥，通常每天一至兩次(1至2)規律給藥，且最通常每天一次(1)規律給藥為代表性方案。或者對於作用持續時間較長的藥物，就經口給藥而言，每隔一週一次、每週一次及一天一次為代表性方案。特定言之，給藥方案可為每1至14天，更特定言之1至10天，甚至更特定言之1至7天，且最特定言之1至3天。

使用此等給藥模式，每次給藥提供約1 mg至約500 mg本發明之鹽，其中特定給藥各提供約10 mg至約300 mg，更特定言之約25 mg至約250 mg，且尤其為10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg或300 mg。

通常選擇經皮給藥以提供與使用注射給藥所達成的血液含量相比類似或較低的血液含量。

當用於預防病況之發作時，本發明之鹽將通常在醫師之建議及監督下以上文所描述之劑量投與處於罹患該病況之風險中的患者。處於罹患特定病況之風險中的患者通常包括具有該病況之家族病史之彼等患者，或已藉由遺傳測試或篩檢經鑑別為尤其易於罹患該病況之彼等患者。

本發明之鹽可作為單獨活性劑投與或其可與其他治療劑(包括展現相同或類似治療活性且經測定對該組合投與安全且有效之發明之其他鹽)組合投與。在一特定實施例中，共投與兩種(或兩種以上)藥劑允許顯著降低各待使用藥劑之劑量，由此減輕所見副作用。

在一個實施例中，本發明之鹽或包含本發明之鹽的醫藥組合物作為藥劑投與。在一特定實施例中，該醫藥組合物另外包含另一活性成分。

在一個實施例中，本發明之鹽與用於治療及/或預防涉及發炎之疾病的另一治療劑共投與，特定藥劑包括(但不限於)免疫調節劑(例如

硫唑嘌呤)、皮質類固醇(例如,潑尼龍(prednisolone)或地塞米松(dexamethasone))、環磷醯胺、環孢素A、他克莫司(tacrolimus)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、莫羅莫那(muromonab)-CD3 (OKT3, 例如Orthocolone®)、ATG、阿司匹林(aspirin)、乙醯胺苯酚、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)及吡羅昔康(piroxicam)。

在一個實施例中,本發明之鹽與用於治療及/或預防關節炎(例如類風濕性關節炎)的另一治療劑共投與,特定藥劑包括(但不限於)鎮痛劑、非類固醇消炎藥(NSAIDs)、類固醇、合成DMARDS (例如(但不限於)甲胺喋呤(methotrexate)、來氟米特(leflunomide)、柳氮磺胺吡啶、金諾芬(auranofin)、金硫蘋果酸鈉、青黴胺(penicillamine)、氯奎、羥基氯奎、硫唑嘌呤、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、福他替尼(fostamatinib)及環孢素)及生物DMARDS (例如(但不限於)英利昔單抗(infliximab)、依那西普(etanercept)、阿達木單抗(adalimumab)、利妥昔單抗(rituximab)及阿巴西普(abatacept))。

在一個實施例中,本發明之鹽與用於治療及/或預防增生性病征的另一治療劑共投與,特定藥劑包括(但不限於):甲胺喋呤、亞葉酸、阿德力黴素(adriamycin)、潑尼松、博萊黴素(bleomycin)、環磷醯胺、5-氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)、小紅莓(doxorubicin)、他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、乙酸甲地孕酮、阿那曲唑(anastrozole)、戈舍瑞林(goserelin)、抗HER2單株抗體(例如Herceptin™)、卡培他濱(capecitabine)、雷諾昔酚(raloxifene)鹽酸鹽、EGFR抑制劑(例如,lressa®、Tarceva™、Erbix™)、VEGF抑制劑(例如Avastin™)、蛋白酶體抑制劑(例如Velcade™)、Glivec®及hsp90抑制劑(例如17-AAG)。另外,根據式I之本發明之鹽可與其他療法組合投與,該等療法包括

(但不限於)放射線療法或手術。在一特定實施例中，增生性病徵係選自癌症、骨髓增生性疾病或白血病。

在一個實施例中，本發明之鹽與用於治療及/或預防自體免疫疾病的另一治療劑共投與，特定藥劑包括(但不限於)：糖皮質激素、細胞生長抑制劑(例如嘌呤類似物)、烷基化劑(例如氮芥(環磷醯胺)、亞硝基脲、發明之鉑鹽，及其他者)、抗代謝物(例如，甲胺喋呤、硫唑嘌呤及巯基嘌呤)、細胞毒性抗生素(例如放線菌素d、蒽環黴素、絲裂黴素C、博萊黴素及光神黴素(mithramycin))、抗體(例如，抗CD20、抗CD25或抗CD3 (OTK3)單株抗體、Atgam®及Thymoglobuline®)、環孢素、他克莫司、雷帕黴素(西羅莫司(sirolimus))、干擾素(例如IFN- β)、TNF結合蛋白(例如，英利昔單抗、依那西普或阿達木單抗)、黴酚酸酯、芬戈莫德(fingolimod)及多球殼菌素(myriocin)。

在一個實施例中，本發明之鹽與用於治療及/或預防移植排斥的另一治療劑共投與，特定藥劑包括(但不限於)：鈣調神經磷酸酶抑制劑(例如環孢素或他克莫司(FK506))、mTOR抑制劑(例如，西羅莫司、依維莫司)、抗增生劑(例如，硫唑嘌呤、黴酚酸)、皮質類固醇(例如，潑尼龍、氫化可的松)、抗體(例如單株抗IL-2R α 受體抗體、巴利昔單抗(basiliximab)、達利珠單抗(daclizumab))、多株抗T細胞抗體(例如抗胸腺細胞球蛋白(ATG)、抗淋巴細胞球蛋白(ALG))。

在一個實施例中，本發明之鹽與用於治療及/或預防哮喘及/或鼻炎及/或COPD的另一治療劑共投與，特定藥劑包括(但不限於)： β 2-腎上腺素受體促效劑(例如，沙丁胺醇(salbutamol)、左旋沙丁胺醇(levsalbutamol)、特布他林(terbutaline)及比托特羅(bitolterol))、腎上腺素(吸入或錠劑)、抗膽鹼激導性劑(例如異丙托溴銨(ipratropium bromide))、糖皮質激素(經口或吸入)。長效 β 2-促效劑(例如，沙美特羅(salmeterol)、福莫特羅(formoterol)、班布特羅(bambuterol)及延釋

經口沙丁胺醇)、吸入類固醇與長效支氣管擴張劑之組合(例如, 氟替卡松(fluticasone)/沙美特羅、布地奈德(budesonide)/福莫特羅)、白三烯拮抗劑與合成抑制劑(例如, 孟魯司特(montelukast)、紮魯司特(zafirlukast)及齊留通(zileuton))之組合、介體釋放之抑制劑(例如, 色甘酸鹽及酮替芬(ketotifen))、IgE反應之生物調節劑(例如奧馬珠單抗(omalizumab))、抗組織胺(例如, 西替利嗪(ceterizine)、辛那伶(cinnarizine)、菲索芬那定(fexofenadine))及血管收縮劑(例如, 氧甲唑啉(oxymethazoline)、賽洛唑啉(xylomethazoline)、萘甲唑林(nafazoline)及曲馬唑啉(tramazoline))。

另外, 本發明之鹽可與哮喘及/或COPD之緊急療法組合投與, 此類療法包括氧氣或氮氧混合氣投與、霧化沙丁胺醇或特布他林(視情況與抗膽鹼激導性劑(例如異丙托銨)組合)、全身性類固醇(經口或靜脈內, 例如潑尼松、潑尼龍、甲潑尼龍、地塞米松或氫化可的松)、靜脈內沙丁胺醇、非特異性 β 促效劑、注射或吸入劑(例如, 腎上腺素、異他林(isoetharine)、異丙腎上腺素、間羟異丙腎上腺素)、抗膽鹼激導性劑(IV或霧化, 例如格隆溴銨(glycopyrrolate)、阿托品(atropine)、異丙托銨)、甲基黃嘌呤(茶鹼、胺茶鹼、苄胺茶鹼(bamiphylline))、具有支氣管擴張作用之吸入麻醉劑(例如, 異氟醚(isoflurane)、氟烷(halothane)、安氟醚(enflurane))、氯胺酮(ketamine)及靜脈內硫酸鎂。

在一個實施例中, 本發明之鹽與用於治療及/或預防發炎性腸道疾病(IBD)的另一治療劑共投與, 特定藥劑包括(但不限於): 糖皮質激素(例如潑尼松、布地奈德)、合成疾病改良、免疫調節劑(例如, 甲胺喋呤、來氟米特、柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪(mesalazine)、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤及環孢素)及生物疾病改良、免疫調節劑(英利昔單抗、阿達木單抗、利妥昔單抗及阿巴西普)。

在一個實施例中，本發明之鹽與用於治療及/或預防SLE的另一治療劑共投與，特定藥劑包括(但不限於)：人類單株抗體(貝利單抗(belimumab) (Benlysta))；疾病改良抗風濕藥物(DMARD)，諸如抗瘡疾藥(例如，硫酸羥基氯喹(plaquenil)、羥基氯奎)；免疫抑制劑(例如，甲胺喋呤及硫唑嘌呤)；環磷醯胺及黴酚酸；免疫抑制藥物及鎮痛劑，諸如非類固醇消炎藥；鴉片製劑(例如，右旋丙氧芬(dextropropoxyphene)及複合可待醇(co-codamol))、類鴉片製劑(例如，氫可酮、氧可酮、美施康定(MS Contin)或美沙酮(methadone))及芬太尼(fentanyl)多瑞吉(duragesic)經皮貼片。

在一個實施例中，本發明之鹽與用於治療及/或預防牛皮癬的另一治療劑共投與，特定藥劑包括(但不限於)：局部治療劑，諸如電解液、增濕劑、含有煤焦油之藥用乳膏及軟膏、蒽三酚(dithranol) (蒽三酚 (anthralin))、類皮質類固醇去羥米松(desoximetasone) (Topicort™)、氟西奈德(flucinonide)、維生素D3類似物(例如，鈣泊三醇(calcipotriol))、摩洛哥堅果油(argan oil)及類視黃素(retinoid) (依曲替酯(etretinate)、阿曲汀(acitretin)、他紮羅汀(tazarotene))；全身性治療劑，諸如甲胺喋呤、環孢靈、類視黃素、硫鳥嘌呤、羥基脲(hydroxyurea)、柳氮磺胺吡啶、黴酚酸嗎啉乙酯、硫唑嘌呤、他克莫司、反丁烯二酸酯或生物製劑，諸如 Amevive™、Enbrel™、Humira™、Remicade™、Raptiva™及優西努單抗(ustekinumab) (IL-12及IL-23阻斷劑)。另外，本發明之鹽可與其他療法組合投與，該等療法包括(但不限於)光電療法或光電化學療法(例如補骨脂素及紫外線A光電療法(psoralen and ultraviolet A phototherapy, PUVA))。

在一個實施例中，本發明之鹽與用於治療及/或預防過敏性反應的另一治療劑共投與，特定藥劑包括(但不限於)：抗組織胺(例如，西替利嗪、苯海拉明(diphenhydramine)、菲索芬那定(fexofenadine)、左

旋西替利嗪(levocetirizine))、糖皮質激素(例如，潑尼松、倍他米松(betamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、地塞米松)、腎上腺素、茶鹼或抗白三烯劑(例如，孟魯司特或紮魯司特)、抗膽鹼功能劑及解充血劑。

如熟習此項技術者將顯而易見，共投與包括作為同一治療方案之部分向患者遞送兩種或兩種以上治療劑之任何方式。儘管兩種或兩種以上藥劑可在單個調配物中同時投與(亦即作為單個醫藥組合物)，此並非必需的。藥劑可在不同調配物中且在不同時間投與。

化學合成程序

綜述

根據式I之化合物及本發明之鹽可使用以下通用方法及程序自可容易地獲得之起始材料製備。應瞭解，除非另外陳述，否則當給定典型或較佳製程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時，亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。

另外，如熟習此項技術者將顯而易見，可能必需習知保護基來防止某些官能基經歷非所要反應。選擇用於特定官能基之適合的保護基以及用於保護及去保護之適合的條件在此項技術中熟知(Greene, T W; Wuts, P G M;, 1991)。

關於製備如上文所定義之本發明之鹽及比較實例詳細呈現以下方法。本發明之鹽可由熟習有機合成技術者自己知或市售起始物質及試劑製備。

除非另外陳述，否則所有試劑均為商品級且未經進一步純化即按原樣使用。在惰性氛圍下進行之反應使用市售無水溶劑。除非另外規定，否則所有其他情形中均使用試劑級溶劑。在矽膠60 (35-70 μm)

上進行管柱層析。使用預先塗佈之矽膠F-254培養盤(0.25 mm厚)進行薄層層析法。在Bruker DPX 400 NMR光譜儀(400 MHz)或Bruker Advance 300 NMR光譜儀(300 MHz)上記錄¹H NMR光譜。¹H NMR譜之化學位移(δ)以相對於四甲基矽烷(δ 0.00)或作為內標之適當殘餘溶劑峰(亦即CHCl₃ (δ 7.27))的百萬分率(ppm)報導。多重性以單峰(s)、二重峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)、五重峰(quin)、多重峰(m)及寬峰(br)形式給出。電噴霧MS譜在Waters平台LC/MS光譜儀上或使用與Waters質量偵測器3100光譜儀耦接之Waters Acquity H-Class UPLC獲得。所用管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1 mm ID $\times$ 50 mm L；Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1 mm ID $\times$ 30 mm L或Waters Xterra MS 5 μ m C18, 100 $\times$ 4.6 mm。方法使用MeCN/H₂O梯度(H₂O含有0.1% TFA或0.1% NH₃)或MeOH/H₂O梯度(H₂O含有0.05% TFA)。使用Biotage引發器進行微波加熱。

表I. 實驗部分所用之縮寫清單：

縮寫	定義	縮寫	定義
APMA	4-胺基苯乙酸汞	eq.	當量
app t	明顯三重峰	Et ₂ O	乙醚
ATP	腺苷-5'-三磷酸酯	EtOAc	乙酸乙酯
AUC	曲線下面積	EtOH	乙醇
bd	寬二重峰	FBS	胎牛血清
bs	寬單峰	FT-IR	傅立葉(Fourier)轉換紅外光譜法
BSA	牛血清白蛋白	g	公克
bt	寬三重峰	GVS	重量蒸汽吸附
Cat.	催化量	h	小時
cDNA	拷貝去氧核糖核酸	HPLC	高壓液相層析
d	二重峰	HP- β -CD	2-羥丙基- β -環糊精
DCM	二氯甲烷	HRP	辣根過氧化酶
Desc' d	詳細描述	IL	介白素
DLM	資料記錄器模組	Int	中間物
DMSO	二甲亞砜	kg	公斤
DSC	差示掃描熱量測定	L	公升
DTT	二硫蘇糖醇	LC-MS	液相層析-質譜
DVS	動態蒸汽吸附	LPC	溶血磷脂醯膽鹼
EDTA	乙二胺四乙酸		

縮寫	定義	縮寫	定義
m	多重峰	PdCl ₂ dppf	[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀(II)
MeCN	乙腈	PEG	聚乙二醇
MEK	甲基乙基酮	ppm	百萬分率
MeOH	甲醇	XRPD	粉末X-射線繞射
mg	毫克	q	四重峰
min	分鐘	QrtPCR	定量即時PCR
mL	毫升	QTL	定量性狀基因座
mmol	毫莫耳	rel vol	相對體積
MMP	基質金屬蛋白酶	RH	相對濕度
MS Ms' d	藉由LC-MS量測之質量	RNA	核糖核酸
MW	分子量	Rt	滯留時間
N.A.	不可獲得	s	單峰
NBS	N-溴丁二醯亞胺	sept	七重峰
nBuOH	正丁醇	SS-NMR	固態核磁共振
NMR	核磁共振	SDTA	同步差示熱分析
ONPG	鄰硝基苯-β-半乳糖苷	t	三重峰
Patt	模式	TBME	第三丁基甲基醚
PBF	磷酸鹽緩衝福馬林	TEA	三乙胺
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水	TFA	三氟乙酸
PCR	聚合酶鏈反應	TGA	熱解重量分析
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀(0)	μL	微升
Pd/C	鈀/碳10%	THF	四氫呋喃
Pd ₂ (dba) ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)		

表II. 鹽研究設備

藉由UPLC測定化學純度	純度分析係使用MassLynx軟體在配備有二極體陣列偵測器及Micromass ZQ質譜儀之Waters Acquity系統上進行。
TGA	在配備有34位自動取樣器之Mettler TGA/SDTA 851e上收集TGA資料。使用經鑑定之鋼對儀器進行溫度校準。通常將5 mg至30 mg各樣品裝載至預稱重鉛坩堝上且以10°C/min自環境溫度加熱至400°C。以50 mL/min在樣品上維持氮氣沖洗。 儀器控制及資料分析軟體為STARe v9.10。
藉由HPLC之熱力學水溶解度	水溶解度係藉由將足夠的化合物懸浮於水或緩衝劑中以得到化合物之母游離形式之≥1 mg.mL ⁻¹ 之最大最終濃度來測定。定量係藉由HPLC參考標準校準曲線進行。使用峰面積計算溶解度，該等峰面積係藉由對在與標準注射中之主峰相同的滯留時間時發現的峰積分來測定。
GVS	吸附等溫線係使用由SMS分析套件軟體控制的SMS DVS Intrinsic水分吸附分析器獲得。藉由儀器控制器將樣品溫度維持在25°C。藉由乾燥與濕潤氮氣之混合流控制濕度，總流動速率為200 mL/min。相對濕度係藉由位於靠近樣品處之校準Rotronic探針(動態範圍為0.1%至100% RH)量測。藉由微量天平(精確度為± 0.005 mg)持續監測樣品隨% RH變化之重量變化(質量鬆弛)。 通常將5 mg至20 mg樣品在環境條件下置放在預先配衡不鏽鋼網狀籃中。在40% RH及25°C (典型室內條件)下裝載及卸載樣品。如下文中所概述進

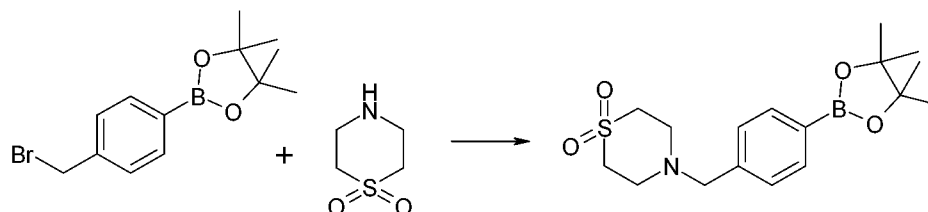
	行水分吸附等溫線(2次掃描產生1個完整循環)。在25°C下歷經0.5 %至90 % RH範圍以10% RH間隔進行標準等溫線。
偏光顯微法 (PLM)	在Leica DLM偏光顯微鏡上用用於影像擷取之數位視訊攝影機研究樣品。將少量各樣品置放於玻璃載片上，安放在浸入油中且用玻璃滑套覆蓋，儘可能地分離個別粒子。以適當放大率及耦接至λ假濾色器之部分偏光檢視樣品。
DSC	Perkin Elmer DSC 7。 密閉式Au坩堝，加熱速率：10°C/min或20°C/min，範圍：-50°C至250°C，或 在配備有34位自動取樣器之Mettler DSC 823e上收集DSC資料。使用經鑑定之鋼校準儀器之能量及溫度。通常，以10°C/min自25°C至300°C加熱在銷孔鋁盤中之0.5 mg至3 mg各樣品。以50 mL/min在樣品上維持氮氣沖洗。 儀器控制及資料分析軟體為STARe v9.10。
FT-IR	資料係在具有Smart DurasampliIR附件且由Omnice軟體控制的Nicolet Avatar FT-IR光譜儀上收集。
NMR	使用具有5 mm倒置三共振探針(其在400.12 MHz下對質子操作)之Varian Unity Inova 400 NMR光譜儀獲得 ¹ H及 ¹³ C光譜。除非另外陳述，否則樣品係在d ₆ -DMSO中製備。使用Bruker DPX300光譜儀(其使用在75.46 MHz下對碳操作之雙 ¹ H/ ¹³ C探針)獲得倒置閘控 ¹³ C NMR光譜。藉由在d ₆ -DMSO中溶解約50 mg材料來製備樣品。使用三十秒之D1，伴以7168次掃描。
SS-NMR	使用在100.56 MHz下對 ¹³ C操作且具有6 mm (外徑)魔角旋轉(MAS)探針之Varian VNMRs光譜儀記錄 ¹³ C固態NMR光譜。其係使用交叉極化及MAS獲得，其中再循環延遲為30秒，接觸時間為1毫秒且樣品旋轉速率為6.8 kHz。光譜參考係關於純淨四甲基矽烷之外部樣品，其係藉由將自金剛烷之高頻線設定為38.5 ppm進行。量測在空氣中且在環境探針溫度(約25°C)下進行。樣品按原樣分析。
粒徑分佈 (PSD)雷射繞射	PSD係使用Sympatec雷射繞射HELOS/BF粒徑儀器測定，該儀器安裝有在2.5巴下以25 mm/s之橇速度工作的RODOS/ASPIROS乾燥分散單元，R1 0.1/0.18 μm至35 μm與R3 0.5/0.9 μm至175 μm透鏡之組合用於該測定。觸發條件：1 ms，0.2%。
XRPD	Bruker D2 Phaser 在Bruker AXS D2繞射儀上，使用Cu K輻射(30 kV，10 mA)、θ-θ幾何形狀，使用Lynxeye偵測器形式5-42 20收集X-射線粉末繞射圖。 用於資料收集之軟體為DIFFRAC.SUITE且使用Diffraction Plus EVA v 13.0.0.2分析及呈現資料。 資料收集： 角程：5至42°2θ；步長：0.012°2θ；收集時間：每一步驟0.15秒。 樣品製備： 在不研磨的情況下按原樣使用粉末以平板樣本形式製備在環境條件下操作之樣品。將大致1 mg至2 mg樣品輕輕按壓在矽晶圓上以獲得平坦表面。

本發明之鹽之合成製備

實例1. 製備化合物1

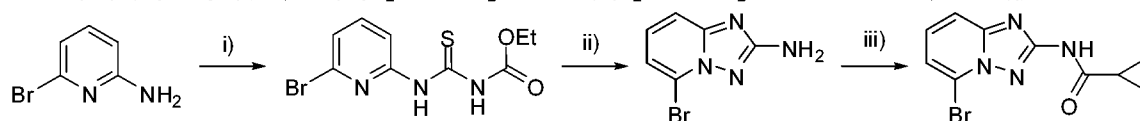
1.1. 途徑1

1.1.1. 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯甲基]-硫嗎啉-1,1-二氧化物



在N₂下將2-(4-溴甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉(1當量)及DIPEA (2當量)溶解於DCM/MeOH (5:1 v:v)中，且逐份添加硫嗎啉1,1-二氧化物(2當量)。在室溫下攪拌所得溶液16 h。此後，反應完成。蒸發溶劑。化合物用EtOAc及水萃取，用鹽水洗滌且經無水MgSO₄乾燥。有機層經過濾及蒸發。不經進一步純化即分離最終化合物。

1.1.2. 環丙烷甲酸(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-醯胺



1.1.2.1. 步驟i)：1-(6-溴-吡啶-2-基)-3-乙氧羰基-硫脲

經15 min向2-胺基-6-溴吡啶(1) (253.8 g, 1.467 mol)於DCM (2.5 L)中冷卻至5℃的溶液中逐滴添加異硫氰酸乙氧羰基酯(173.0 mL, 1.467 mol)。隨後使反應混合物升溫至室溫(20℃)且攪拌16 h。在真空中蒸發得到固體，該固體可藉由過濾收集、用石油(3 × 600 mL)徹底洗且經風乾以得到所要產物。硫脲可不經任何純化按原樣用於下一步驟。¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12.03 (1H, br s), 8.81 (1H, d), 8.15 (1H, br s), 7.60 (1H, t), 7.32 (1H, dd), 4.31 (2H, q), 1.35 (3H, t)。

1.1.2.2. 步驟ii)：5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

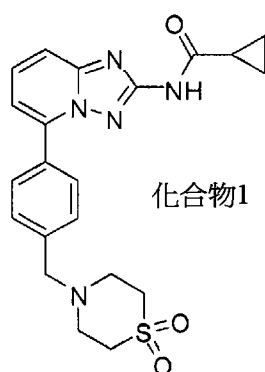
向脛胺鹽酸鹽(101.8 g, 1.465 mol)於EtOH/MeOH (1:1, 900 mL)中之懸浮液中添加N,N-二異丙基乙胺(145.3 mL, 0.879 mol)，且在室溫(20℃)攪拌混合物1 h。隨後添加1-(6-溴-吡啶-2-基)-3-乙氧羰基-硫

脲(**2**) (89.0 g, 0.293 mol), 且緩慢加熱混合物至回流(附注: 需要漂白洗滌器以淬滅放出之 H_2S)。在回流3 h之後, 使混合物冷卻且過濾以收集沈澱固體。藉由在真空中蒸發濾液、添加 H_2O (250 mL)及過濾以收集其他產物。合併之固體依次用 H_2O (250 mL)、 EtOH/MeOH (1:1, 250 mL)及 Et_2O (250 mL)洗, 隨後在真空中乾燥以得到呈固體狀之三唑并吡啶衍生物(**3**)。化合物可不經任何純化按原樣用於下一步驟。 ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43-7.34 (2H, m, $2 \times$ 芳族-H), 7.24 (1H, dd, J 6.8及1.8 Hz, 芳族-H), 6.30 (2H, br, NH_2); m/z 213/215 (1:1, $\text{M}+\text{H}^+$, 100%)。

*1.1.2.3. 步驟iii): 環丙烷甲酸(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)-醯胺*

向先前步驟中獲得之2-胺基-三唑并吡啶(7.10 g, 33.3 mmol)於無水 MeCN (150 mL)中於 5°C 之溶液中添加 Et_3N (11.6 mL, 83.3 mmol), 隨後添加環丙烷碳醯氯(83.3 mmol)。隨後使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌直至所有起始物質耗盡。必要時, 添加另外 Et_3N (4.64 mL, 33.3 mmol)及環丙烷碳醯氯(33.3 mmol)以確保完全反應。在真空中溶劑蒸發之後, 用7 N甲醇性(methanolic)氨溶液(50 mL)處理所得殘餘物且在環境溫度攪拌(1 h至16 h)以水解任何雙醯基化產物。藉由在真空中移除揮發物、隨後用 Et_2O (50 mL)研磨而分離產物。藉由過濾收集固體, 用 H_2O (2×50 mL)、丙酮(50 mL)及 Et_2O (50 mL)洗, 隨後在真空中乾燥以得到所要化合物。

1.1.3. 化合物1



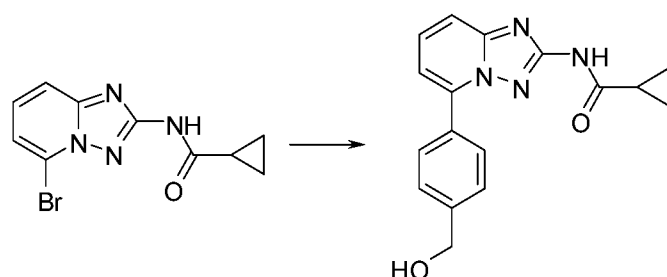
將4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯甲基]-硫嗎啉-1,1-二氧化物(1.1當量)添加至環丙烷甲酸(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-醯胺於1,4-二噁烷/水(4:1)中之溶液中。將 K_2CO_3 (2當量)及 $PdCl_2dppf$ (0.03當量)添加至溶液。隨後在油浴中於 $90^\circ C$ 下在 N_2 下加熱所得混合物16 h。添加水且溶液用乙酸乙酯萃取。有機層經無水 $MgSO_4$ 乾燥且在真空中蒸發。

在藉由急驟層析法純化之後獲得最終化合物。

或者，在反應完成之後，添加鈰清除劑，諸如1,2-雙(二苯膦基)乙烷，使反應混合物冷卻且進行過濾。濾餅在適合的溶劑(例如丙酮)中再製漿，固體藉由過濾分離、用更多丙酮洗滌且經乾燥。使所得固體再懸浮於水中，添加水性 HCl ，且於室溫下攪拌之後，在矽藻土(Celpure P300)上過濾所得溶液。隨後向濾液中添加水性 $NaOH$ ，且於室溫下攪拌所得懸浮液，藉由過濾分離固體，用水洗滌且藉由抽吸乾燥。最後，濾餅在 THF/H_2O 之混合物中再溶解，用鈰清除劑(例如SMOPEX 234)在 $50^\circ C$ 下處理，懸浮液經過濾，有機溶劑藉由蒸發移除，且所得漿料用水及甲醇洗滌、經乾燥及篩分以獲得呈游離鹼形式之所要化合物。

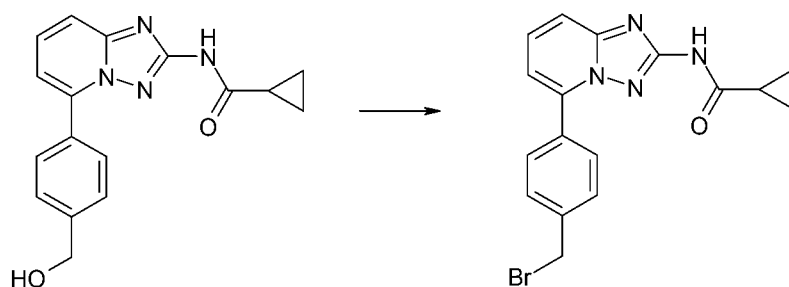
1.2. 途徑2

1.2.1. 步驟1：環丙烷甲酸[5-(4-羥基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-醯胺



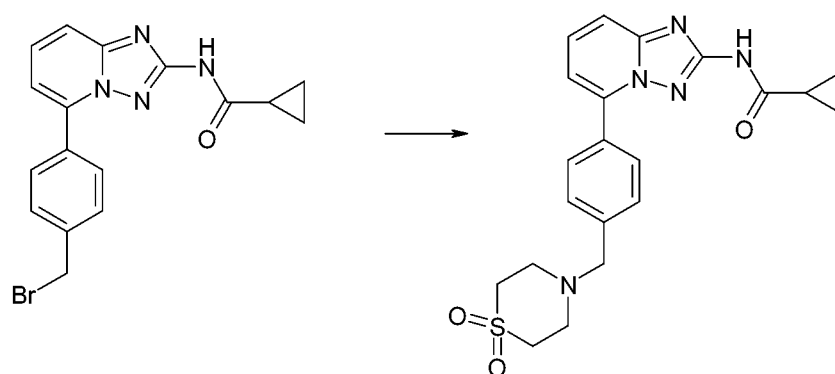
將4-(羥基甲基)苯基醯胺(1.1當量)添加至環丙烷甲酸(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-醯胺於1,4-二噁烷/水(4:1)中之溶液中。將 K_2CO_3 (2當量)及 $PdCl_2dppf$ (0.03當量)添加至溶液。隨後在油浴中於 $90^\circ C$ 下在 N_2 下加熱所得混合物16 h。添加水且溶液用乙酸乙酯萃取。有機層經無水 $MgSO_4$ 乾燥且在真空中蒸發。所得混合物未經進一步純化即使用。

1.2.2. 步驟2：環丙烷甲酸[5-(4-溴甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-醯胺



向環丙烷甲酸[5-(4-羥基甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-醯胺(1.0當量)於氯仿中之溶液中緩慢添加三溴化磷(1.0當量)。反應混合物在室溫下攪拌20 h，用冰及水(20 mL)淬滅且用二氯甲烷萃取。有機層經無水 $MgSO_4$ 乾燥，經過濾且濃縮至乾燥。所得白色殘餘物在二氯甲烷/乙醚2:1中濕磨以得到所要產物。

步驟3：



在 N_2 下將環丙烷甲酸[5-(4-溴甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-醯胺(1當量)及DIPEA (2當量)溶解於DCM/MeOH (5:1 v:v)中，且逐滴添加硫嗎啉1,1-二氧化物(1.1當量)。在室溫下攪拌所得溶液16 h。此後，反應完成。蒸發溶劑。將化合物溶解於DCM中，用水洗滌且經無水 $MgSO_4$ 乾燥。有機層經過濾及蒸發。使用EtOAc藉由管柱層析法分離最終化合物以得到所要產物。

實例2. 化合物1之鹽之製備。

2.1. 方案1

以10、15及20體積之相對體積份向化合物1之樣品(大致5 mg)添加溶劑，且在各添加之後，在 $50^\circ C$ 下於震盪器中攪動樣品20 min以促進溶解，然後冷卻至室溫以用於下一次添加溶劑。溶劑係選自異丙醇、乙醇、甲醇、乙酸異丙酯、THF、TBME、丙酮、甲基乙基酮、DCM及MeCN。

在此等條件下，化合物1之近似完全溶解僅在DCM中發生。

在添加20相對體積之溶劑之後，向各樣品添加HCl (於THF中之1 M溶液) (12 μL 約為1當量)，且進行觀測。樣品儲存在處於熱冷循環($50^\circ C$ /室溫，在各溫度下4 h)中之震盪器中16 h。藉由真空過濾分離所得固體，在抽吸下乾燥且藉由XRPD分析。

僅在乙醇、甲醇、THF、丙酮、甲基乙基酮及MeCN中觀測到HCl鹽形成。

2.2. 方案2

化合物1 (約20 mg)在室溫下用400 μ L (20體積)溶劑(THF，丙酮)處理且用酸水溶液處理(參見下表III)。將實驗置放在熟化腔室中，其在環境溫度與50℃之間循環，其中在各條件下各消耗四小時。三天後，藉由過濾分離固體且使任何溶液蒸發。分離形成之任何其他固體，或殘餘油用EtOAc處理且置放回熟化腔室中四天。藉由過濾分離任何其他固體。

藉由XRPD分析固體。

當經受此方案時，僅在硫酸、pTSA、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙磺酸、萘2-磺酸及順丁烯二酸中形成鹽。

表III. 用於方案2之酸

酸	溶劑	當量酸
1,5-萘二磺酸	水	2.1
硫酸	水	2.1
1,2-乙烷二磺酸	水	2.1
對甲苯磺酸	水	2.1
甲磺酸	水	2.1
1,5-萘二磺酸	水	1.1
硫酸	水	1.1
1,2-乙烷二磺酸	水	1.1
對甲苯磺酸	水	1.1
甲磺酸	水	1.1

酸	溶劑	當量酸
萘-2-磺酸	水	1.1
苯磺酸	水	1.1
草酸	水	1.1
2-羥基乙磺酸	水	1.1
順丁烯二酸	水	1.1
磷酸	水	1.1
乙烷磺酸	水	1.1
丙二酸	水	1.1
2,5-二羥基苯甲酸	THF	1.1
L-酒石酸	水	1.1

2.3. 方案3

向化合物1 (約25 mg)與溶劑(MeOH、THF、丙酮或DCM) (20相對體積)於大致40℃下之懸浮液中添加1.05或2.1當量之酸(HCl、HBr、H₂SO₄、Ph-SO₃H、草酸、順丁烯二酸或pTSA.H₂O)，且進行目視觀測。樣品儲存在26℃下之震盪器中14 h。取得等分試樣且固體藉由真空過濾分離，將其在抽吸下乾燥且藉由XRPD分析。混合物隨後再儲存在26℃下之震盪器中31 h。展現與游離鹼不同的結晶XRPD圖案之來自彼等樣品之殘餘固體藉由真空過濾分離且進行其他分析(DSC、

NMR、穩定性)。

各樣品之其餘部分儲存在處於熱/冷循環(50°C/室溫，在各溫度下4 h)中之震盪器中136 h。同樣，取得各樣品之等分試樣且固體藉由真空過濾分離，在抽吸下乾燥且藉由XRPD分析。展現與游離鹼不同的結晶XRPD圖案之來自彼等樣品之殘餘固體藉由真空過濾分離且進行其他分析(DSC、NMR、穩定性)。

使殘留在溶液中之樣品在環境條件下緩慢蒸發直至溶劑已蒸發，且分離形成之任何固體並藉由XRPD分析。

當經受此方案時，僅在HBr、HCl、硫酸、pTSA及順丁烯二酸中形成鹽。

2.4. 方案4

2.4.1. HCl

在50°C下將HCl (於THF中之1 M溶液) (655 µL，0.65 mmol，1.1當量)添加至化合物1 (252.6 mg，0.59 mmol，1當量)及甲醇(5.05 mL，20體積)之經攪拌懸浮液中。以1°C/min使混合物冷卻至25°C且在25°C下攪拌22 h。

藉由真空過濾分離固體且在抽吸下乾燥。

XRPD分析確認形成穩定非吸濕鹽，其含有4%至5%水，具有經量測為1.9 mg/mL之水溶解度。

2.4.2. 順丁烯二酸

在25°C下使化合物1 (246.4 mg，0.58 mmol，1當量)懸浮於含5%水之丙酮(4.95 mL，20體積)中，且將樣品升溫至50°C。在50°C下向經攪拌懸浮液中添加順丁烯二酸(於THF中之1 M溶液) (1.2 mL，1.22 mmol，2.1當量)。以1°C/min使混合物冷卻至25°C且在25°C下攪拌22 h。

藉由真空過濾分離固體，且在抽吸下乾燥。

XRPD分析確認形成穩定非吸濕鹽，其具有經量測為0.4 mg/mL之水溶解度。

2.4.3 *pTSA*

在50°C下向化合物1 (250.7 mg, 0.59 mmol, 1當量)與THF (5 mL, 20體積)之經攪拌懸浮液中添加*pTSA* (於EtOH中之1 M溶液) (1.3 mL, 1.3 mmol, 2.2當量)。以1°C/min使混合物冷卻至25°C且在25°C下攪拌22 h。

藉由真空過濾分離固體且在抽吸下乾燥。

XRPD分析確認形成鹽，該鹽似乎不穩定。

2.5. 補充鹽分析

自此方案回收之固體亦經受純度、鹽當量(IC)、NMR (殘餘溶劑)、DSC、TGA (溶劑合物)及穩定性評估(在40°C/75%相對濕度下1週)。

2.5.1. *pKa*測定

資料在附接D-PAS之Sirius GlpKa儀器上收集。量測係藉由UV在25°C下於水溶液中及藉由電位測定法在甲醇水混合物中進行。滴定介質經0.15 M KCl (水溶液)進行離子強度調節。在甲醇水混合物中發現的值經由Yasuda-Shedlovsky外推法經校正為0%共溶劑。

使用Refinement Pro軟體修正資料。

在此程序之後，獲得以下值： 1.58 ± 0.01 、 3.68 ± 0.02 及 12.02 ± 0.01 。

2.5.2. *pH*測定

pH量測係在呈漿料形式之測試材料上進行。通常將1 mL去礦物質水添加至約300 mg測試材料中，且隨後渦旋懸浮液。若可用液體不充分或黏度過高而無法使用pH電極量測pH，則以1 mL增量增加水量直至可能進行量測。使用三點校準來校準pH電極。

最後，在開始時(=在2 min之後以允許對pH之相對穩定的量測)記錄pH。

2.5.3. 溶解度研究

2.5.3.1. 方案

化合物之溶解度係在不同溶劑中藉由在20°C下在旋轉震盪器上平衡過量產物至少24 h來測定。隨後過濾過飽和溶液且使用UV-光譜測定法測定濾液中產物之濃度。

在水中，pH之影響經調節至pH 2、pH 7及pH 9。HCl及NaOH用於調節pH。

2.5.3.2. 結果

舉例而言，當經受此方案時，游離鹼及對應HCl鹽之溶解度量測值在下表IV中報導。出乎意料地，自化合物1變為化合物1.HCl.3H₂O並不系統地導致改良之溶解度。

表IV. 呈游離鹼形式之化合物1及對應HCl鹽在各種溶劑中之溶解度

溶劑	化合物1 溶解度(mg/mL)	化合物1.HCl.3H ₂ O 溶解度(mg/mL)
丙酮	0.420	0.415
乙腈	0.605	7.36
乙腈/水(1/1)	1.57	25.6
乙腈/水(4/1)	3.11	7.81
二氯甲烷	5.66	0.388
乙醇	0.151	0.764
0.005M HCl	0.252	3.10
0.01M HCl	0.288	2.34
0.01M HCl + 2.0% Tween 80	0.313	2.79
HP-β-CD 40% pH2	0.577	7.88
HP-β-CD 40% pH3	0.550	9.33
HP-β-CD 40% pH4	0.520	2.79
甲醇	0.432	0.743
PEG400	1.53	36.6
丙醇	0.134	0.663
丙二醇	0.464	11.7
第三丁基甲基醚	< 0.00239	0.0263
四氫呋喃	0.740	0.208
水(經純化)	0.00384	3.17

溶劑	化合物1 溶解度(mg/mL)	化合物1.HCl.3H ₂ O 溶解度(mg/mL)
水pH2	0.291	8.05
水pH7	0.00432	2.26
水pH9	0.00429	2.68
水/乙醇1/1	0.327	8.68

2.5.4. 結論

如上文表明，化合物1之溶解度視所用溶劑而定而大為不同，且用每種酸不必定形成鹽，從而說明選擇溶劑與酸之令人滿意的組合之困難，其對於化合物1為特異性的。

實例3. 多形現象研究

3.1. 化合物1

3.1.1 非晶形化合物1形成

根據以下程序在DSC儀器中在氮氣下加熱化合物1 (38 mg)：1)以10°C /min自30°C加熱至250°C；2)保持等溫1 min；3)以100°C /min自250°C冷卻至30°C；且4)保持等溫4 min。

藉由XRPD分析確認所得固體為非晶形。

3.1.2. 多形現象研究

非晶形化合物經受四十種不同溶劑(甲酸乙酯、TBME、丙酮、乙酸甲酯、甲醇、四氫呋喃、二異丙基醚、乙酸乙酯、乙醇、甲基乙基酮、乙腈、t-BuOH、2-丙醇、1,2-二甲氧基乙烷、乙酸異丙酯、1-丙醇、2-丁醇、硝基甲烷、1,4-二噁烷、乙酸丙酯、2-戊酮、2-甲基-1-丙醇、甲苯、乙酸異丁酯、甲基異丁基酮、1-丁醇、2-甲氧基乙醇、乙酸丁酯、甲基丁基酮、3-甲基-1-丁醇、2-乙氧基乙醇、1-戊醇、苯甲醚、苄腈、硝基苯、IPA + 5%水、EtOH + 5%水、MeCN + 5%水、THF + 5%水及丙酮 + 5%水)及在環境與50°C之間的熱循環，其中在各條件下消耗四小時。五天後，藉由過濾收集固體且藉由XRPD初始分析。

3.1.3. 化合物1多形現象結果

當經受此方案時，所獲得之固體藉由XRPD分析，且在下表V、表VI及表VII中報導以下最穩定模式。

表V. 化合物1模式1 XRPD圖(圖1)

角度(2θ)	強度(%)
16.8	100.0
9.4	30.4
9.6	14.0
13.1	26.2
14.3	12.2
17.3	12.4
18.4	9.5
18.7	13.0

角度(2θ)	強度(%)
19.0	43.8
20.6	9.1
20.8	15.3
21.3	20.5
23.8	18.0
24.6	14.3
25.2	5.8
29.7	8.7

表VI. 化合物1模式3 XRPD圖(圖2)

角度(2θ)	強度(%)
8.6	52
9.7	24.6
10.6	35.5
13.0	39.4
15.3	61.7
16.9	40
17.3	45.6
17.7	50.3
17.9	14.1
18.3	10.9
18.9	100
19.3	21.4
19.6	12.6

角度(2θ)	強度(%)
19.8	28.1
20.0	28.7
20.3	13.9
20.8	52.2
23.0	37
23.5	15.4
23.9	50.1
24.4	23.8
25.0	14.1
29.1	15
33.5	32.3
34.9	23.6

表VII. 化合物1模式4 XRPD圖(圖3)

角度(2θ)	強度(%)
7.2	100
8.2	56.9
10.9	85
14.4	23.5
15.3	13.3
16.4	26.4
17.4	61.3
18.4	75.7
18.5	89.6
18.8	69.6
19.2	32.3

角度(2θ)	強度(%)
19.9	58.6
20.2	46.1
20.5	42.9
21.8	18.4
22.7	24.7
25.4	55.2
27.5	47.6
28.2	18.6
30.7	13.9
32.5	16.3

3.2. 化合物1之HCl鹽及其溶劑合物之多形現象

3.2.1. 化合物1之非晶形HCl鹽形成

將化合物1 (25.47 mg)與水(70 mL，約2750相對體積)混合且在室溫下攪拌30 min。混合物經0.45 mm PVDF膜針筒過濾器過濾且在-78 °C 浴中冷凍。使用冷凍乾燥器移除溶劑以產生非晶形化合物1單HCl鹽(藉由XRPD確認，在149°C 下玻璃轉移(經調節DSC分析))。

3.2.2. 研究方案

將各體積之25種不同溶劑(丙酮、苯甲醚、丁醇、乙酸丁酯、TBME、DMSO、乙醇、乙酸乙酯、庚烷、乙酸異丙酯、MEK、乙酸異丙酯、MeCN、環己烷、DCM、二噁烷、甲醇、硝基甲烷、THF、甲基THF、甲苯、水、10%含水丙酮、10%含水THF及10%甲醇)添加至化合物1之非晶形單HCl鹽中，該等體積在125 µL (5 rel vol)至1 mL (40 rel vol)範圍內，或直至觀測到移動懸浮液或近似完全溶解。樣品儲存在處於熱/冷循環(50°C/室溫，4 h)中之震盪器中23 h。

在23 h之後，當固體已形成時，取得等分試樣且藉由真空過濾分離固體，而殘餘懸浮液保持在處於熱/冷循環(50°C/室溫，4 h)中之震盪器中。來自等分試樣之固體在抽吸下乾燥30 min且藉由XRPD分析，隨後在真空烘箱中在30°C 及5毫巴下進一步乾燥34 h且藉由XRPD再分析。最後，經乾燥樣品儲存在40°C/75% RH下72 h且藉由XRPD再分析。

在47 h之後，當固體已形成於懸浮液中時，取得等分試樣且藉由真空過濾分離固體，而殘餘懸浮液保持在處於熱/冷循環(50°C/室溫，4 h)中之震盪器中。來自等分試樣之固體儲存在環境條件下72 h及14 d，其中藉由XRPD在各時間點進行分析。已在環境條件下儲存14 d之固體在40°C/75% RH下儲存43 h且藉由XRPD再分析。

在143 h之後，當固體已形成時，自儲存在處於熱/冷循環(50°C/室溫，4 h)中之震盪器中的殘餘懸浮液取得等分試樣，且固體藉由真

空過濾分離，在抽吸下乾燥2 h，隨後藉由XRPD分析。經分離固體在真空烘箱中於30℃及5毫巴下乾燥20 h且藉由XRPD再分析。乾燥樣品儲存在40℃/75% RH下114 h且藉由XRPD再分析。

3.2.3. 結果

關於此研究，鑑別了兩種穩定形式。

3.2.3.1. 化合物1.HCl

歷經2 min之時間段在50℃下向非晶形化合物1 (3.499 g, 8.22 mmol, 1當量)與甲醇(70 mL, 20相對體積)之經攪拌懸浮液中逐份添加HCl (於二噁烷中之3.6 M溶液) (2.5 mL, 9.05 mmol, 1.1當量)。以0.1℃/min將混合物冷卻至20℃且在20℃下再攪拌10 h。以0.5℃/min將混合物冷卻至15℃且攪拌30 min。所得固體藉由真空過濾分離，用甲醇(2 × 3.5 mL, 1 × 7 mL)洗滌且在抽吸下乾燥以產生化合物1.HCl。

3.2.3.2. 化合物1.HCl.3H₂O

在40℃下向非晶形化合物1 (100.37 mg, 0.24 mmol, 1當量)與DCM (2 mL, 20相對體積)之懸浮液中添加HCl (於THF中之1 M溶液) (250 µL, 0.25 mmol, 1.05當量)。混合物儲存在處於熱/冷循環(40℃/室溫, 4 h)中之震盪器中70 h。固體藉由真空過濾分離且在抽吸下乾燥以產生化合物1.HCl.3H₂O。

3.2.3.3. 分析

X-射線繞射圖在下表VIII及表IX中揭示。

表VIII. 化合物1.HCl XRPD圖(圖4)

角度(2θ)	強度(%)
7.4	100.0
8.9	15.6
12.4	21.3
14.8	61.1
15.1	31.7
16.9	15.9
17.6	27.7
19.4	11.4

角度(2θ)	強度(%)
20.7	43.4
21.1	11.9
22.8	14.6
24.9	12.3
26.0	12.3
28.6	14.2
29.8	27.3
32.6	10.2

表IX. 化合物1.HCl.3H₂O XRPD圖(圖5)

角度(2θ°)	強度(%)	角度(2θ°)	強度(%)
7.3	61.4	21.8	58.8
8.4	35.3	22.8	45.0
8.8	62.8	23.4	57.5
10.7	26.3	23.9	10.6
12.0	22.5	24.5	10.8
12.2	18.1	25.2	21.7
13.2	23.6	25.7	35.3
13.7	16.1	25.9	33.1
14.5	14.0	26.4	11.7
16.3	31.0	27.2	13.0
16.7	100.0	27.7	16.6
17.6	11.3	28.3	10.8
19.3	20.8	28.6	19.3
20.2	87.5	28.9	17.2
20.6	16.4	29.2	20.2
21.0	18.0	29.6	47.6
21.4	52.0	32.7	26.1

3.2.3.4. 化合物1.HCl.3H₂O單晶X-射線繞射(圖11)

自丙酮:水(1:1)再結晶化合物1.HCl.3H₂O。結果揭示於下表X中。

表X. 化合物1.HCl.3H₂O之單晶結構

分子式	C ₂₁ H ₂₄ N ₅ O ₃ S.Cl.3(H ₂ O)				
分子量	516.02				
晶體系統	單斜晶				
空間群	P2 ₁ / _n	a	13.1388(4) Å	α	102.089(2)°
		b	8.9437(3) Å	β	
		c	21.6376(9) Å	γ	
V	2486.24(15) Å ³				
Z	4				
Dc	1.379 mg/m ³				
μ	0.284 mm ⁻¹				
來源	Mo-Kα , 0.71073 Å				
F(000)	1088				
T	120(2) K				
晶體	無色稜晶 , 0.39 × 0.16 × 0.12 mm				
用於資料收集之θ範圍	2.982-27.483°				
完整性	99.3%				
反射	21028				
獨特反射	5649				
R _{int}	0.0307				

修正方法係基於對F²的全矩陣最小平方。R[F² > 2σ(F²)] = 0.0377
且 wR(F²) = 0.0837。擬合良度(S) = 1.109。修正方法使用5649次反

射、339個參數及0限制。所有氫位置均使用差值映射識別，且隨後將連接至C原子及N原子之彼等氫位置置放於經計算位置且使用騎乘模型修正。連接至水氧之及氮之彼等氫之位置經自由修正。最終 $\Delta_{\rho\max} = 0.314 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ 且 $\Delta_{\rho\min} = -0.368 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ 。

化合物1.HCl.3H₂O之晶體結構(圖11)顯示在晶格中出人意料地包括水分子，其可提供系統之進一步穩定。

實例4. 大規模化合物1.HCl.3H₂O形成

4.1. 方案1

在惰性氛圍下向化合物1 (44 kg, 1.0當量)中添加水(15 rel vol, 1000 L)，且在50°C下攪拌混合物。在55°C之最高溫度下，歷經10 min至15 min添加3.5當量水性HCl (5 rel vol)。在添加完成之後，在50°C下繼續攪拌15 min，且隨後將反應冷卻至15°C且在彼溫度下攪拌至少12 h但不超過24 h。

所得固體藉由過濾分離，且濾餅用水(2.0 rel vol)洗滌，且濾餅在氮氣下乾燥至少4 h以得到所要產物。

4.2. 方案2

向惰性氛圍下之化合物1 (45 g, 106 mmol, 1當量)中添加DCM (675 mL)及甲醇(225 mL)。在攪拌下將所得懸浮液加熱至35°C，且添加含三巰基三嗪三鈉鹽15%之水(22.5 g, 14 mmol, 0.13當量)，且攪拌所得溶液5 h，其後在0.45 μm 紙上於氮氣壓力下過濾溶液。

向濾液中添加水(50 mL)，且在35°C下攪拌所得兩相混合物15 min，在該時間段後，分離相，且使有機層冷卻至20°C且用50 mL水再洗滌兩次。

使有機層冷卻至15°C至20°C，隨後經30 min添加含HCl 10%之甲醇(42.4 g, 116 mmol, 1.10當量)，其導致固體沈澱。在20°C下進一步攪拌懸浮液3 h，隨後藉由過濾分離沈澱物，用甲醇(2 $\times$ 50 mL)洗滌

濾餅以得到所要化合物，在真空下於45°C下乾燥該所要化合物3 h。隨後將濾餅再懸浮於水(220 mL)中且在50°C下攪拌6 h，且隨後冷卻至15°C至20°C。藉由過濾分離所得固體且濾餅用水(2 × 30 mL)洗滌，且在45°C下乾燥3 h以得到所要產物。

4.3. 方案3

4.3.1. 步驟1：化合物1.HCl.MeOH

向懸浮於DCM (1.5 L)中之化合物1 (100 g，235 mmol，1當量)中添加MeOH (0.5 L)，且將所得溶液加熱至35°C。添加含三巰基三嗪三鈉85% (8.7 g，3 mmol，0.13當量)之水(42 mL)，且在35°C下攪拌所得混合物至少5 h。隨後在0.45 μm紙過濾器上於氮氣壓力下過濾溶液。

向所得溶液中添加水(150 g)，在35°C下攪拌15 min至30 min，且分離兩相混合物。用水(2 × 150 g)再洗滌有機層兩次。

最後，添加HCl於MeOH中之溶液(10% w/w) (141 g)，且在20°C下攪拌懸浮液3 h，且藉由過濾分離所得固體，用MeOH (2 × 118 g)洗滌濾餅，將其在真空下於45°C下乾燥3 h以得到化合物1.HCl.MeOH，藉由XRPD對其進行分析。(表XI)。

4.3.2. 步驟2：化合物1.HCl.3H₂O

向含甲酸(200 g，1.6當量)之水(36 g，0.4當量)中添加於上文步驟1中獲得之化合物1.HCl.MeOH (100 g，1當量)。在攪拌下將所得混合物加熱至55°C，且溶液經0.45 μm過濾筒過濾。添加甲酸85%水溶液(200 g)，且在溫和攪拌下使混合物冷卻至28°C至32°C。

隨後添加水(100 g)，之後添加化合物1.HCl.3H₂O (1 g)，其導致化合物1.HCl.1.5HCO₂H之沈澱，藉由XRPD對該化合物進行分析(表XII)。

在28°C至32°C下攪拌下，以8份100 mL、1份200 mL及2份500 mL逐份添加水(2 L)。

隨後過濾所得懸浮液，用水洗滌濾餅(2 × 100 mL)且在30℃至35℃下乾燥以產生化合物1.HCl.3H₂O，藉由XRPD及DSC對該化合物進行分析。(圖5及圖7)

表XI. 化合物1.HCl.MeOH XRPD圖(圖8)

角度(2θ)	強度(%)
7.1	100
14.4	37.9
16.6	8.9
17.3	5.1

角度(2θ)	強度(%)
18.9	4.3
23.4	4.8
24.8	5.1
29.0	10.4

表XII. 化合物1.HCl.1.5HCOOH XRPD圖(圖9)

角度(2θ)	強度(%)
7.1	100
14.4	76.4
14.8	17.1
16.4	25.1
17.4	42.8
18.6	20.6

角度(2θ)	強度(%)
20.8	13.1
23.4	14.1
24.5	16.1
24.9	13.4
29.0	39.8

實例5. 化合物1.HCl.3H₂O穩定性研究

5.1. 加速穩定性研究

5.1.1 方案

將化合物1.HCl.3H₂O之樣品儲存在如下表XIII中所描述之評估化學穩定性及物理穩定性的條件下：

表XIII. 穩定性條件

化學穩定性條件	物理穩定性條件
25°C / 60% RH / 敞口容器	RT / <5% RH / 敞口容器
40°C / 75% RH / 敞口容器	RT / 56% RH / 敞口容器
50°C / 密閉容器	RT / 75% RH / 敞口容器

樣品在T0，隨後在3個月中每月取得，且藉由FT-IR、DSC及XRPD分析。

5.2. 延伸穩定性研究

5.2.1 方案

將測試化合物之樣品儲存在如下表XIV中所描述之評估化學穩定性及物理穩定性的條件下：

表XIV. 穩定性條件

模型	溫度(°C)/RH (%) / 容器
冷條件	5°C / _ / 密閉容器
長期儲存	25°C / 60% RH / 敞口容器
中間條件	30°C / 65% RH / 敞口容器
加速條件	40°C / 75% RH / 敞口容器

在T0時，隨後在12個月中每月，隨後在18、24及36個月時取得樣品；且隨後藉由HPLC、Karl-Fisher滴定法、FT-IR、DSC及XRPD分析各等分試樣。

5.3. GVS分析化合物1.HCl.3H₂O

進行GVS分析以便分析化合物1.HCl.3H₂O之穩定性，且其在圖6上呈現。經由XPRD在各時間點處追蹤材料之演變。

在升高RH下未觀測到形式變化。化合物1.HCl.3H₂O在高於60°C下或在低於10% RH下加熱之後脫水為無水化合物1.HCl。在冷卻至環境溫度或藉由曝露於20%或更大相對濕度之後復水成為化合物1.HCl.3H₂O。

5.3.1. 結論

出人意料地，化合物1.HCl.3H₂O可經脫水為化合物1.HCl，但在正常條件下轉化回更穩定的三水合物形式化合物1.HCl.3H₂O。此可能尚未由熟習此項技術者預測到。

生物實例

實例6 活體外分析

6.1. JAK1抑制分析

重組人類JAK1催化區(胺基酸850-1154；目錄號08-144)係購自Carna Biosciences。10 ng JAK1與12.5 µg聚GT受質(Sigma目錄號P0275)一起在聚丙稀96孔培養盤(Greiner，V型底)中在總體積25 µL之含有或不含有5 µL測試化合物或媒劑(DMSO，1%最終濃度)之激酶反應緩衝液(15 mM Tris-HCl pH 7.5、1 mM DTT、0.01% Tween-20、10

mM MgCl₂、2 μM非放射性ATP、0.25 μCi ³³P-γ-ATP (GE Healthcare，目錄號AH9968)最終濃度)中培育。在30°C下45 min後，藉由添加25微升/孔之150 mM磷酸停止反應。使用細胞收集器(Perkin Elmer)將全部終止之激酶反應轉移至經預洗滌(75 mM磷酸)的96孔濾板(Perkin Elmer目錄號6005177)。培養盤用每孔300 μL之75 mM磷酸溶液洗滌6次且密封培養盤之底部。添加40微升/孔Microscint-20，密封培養盤之頂部且使用Topcount (Perkin Elmer)進行讀數。藉由將在媒劑存在下獲得之每分鐘計數(cpm)減去在陽性對照抑制劑(10 μM星形孢菌素)存在下獲得之cpm來計算激酶活性。如下確定測試化合物抑制此活性之能力：

抑制百分比 = ((在測試化合物存在之情況下對樣品測定之cpm - 在陽性對照抑制劑情況下對樣品測定之cpm)除以(在媒劑存在下測定之cpm - 在陽性對照抑制劑情況下對樣品測定之cpm)) × 100。

製備化合物之劑量稀釋液系列，使得能夠在JAK1分析中測試劑量-反應作用及計算各化合物之IC₅₀。各化合物均在20 μM之濃度下、隨後進行1/3連續稀釋(在1% DMSO之最終濃度中之8個點(20 μM-6.67 μM-2.22 μM-740 nM-247 nM-82 nM-27 nM-9 nM))常規地經測試。當化合物系列之效能增加時，製備更多稀釋液及/或降低最高濃度(例如，5 μM、1 μM)。

已測試以下化合物針對JAK1之活性且如使用本文所描述之分析所測定之IC₅₀值在下文中在表XV中給出。

表XV. 化合物之JAK1 IC₅₀值

化合物編號	JAK1 IC ₅₀ (nM)
1	47.07、55.66、50.1、48.29

6.2. JAK1 Ki測定分析

為測定Ki，將不同量之化合物與酶混合，且隨ATP濃度變化追蹤

酶促反應。Ki係藉助於Km相對於化合物濃度之雙重可逆作圖(Lineweaver-Burk作圖)測定。1 ng JAK1 (Invitrogen, PV4774)用於該分析。受質為50 nM Ulight-JAK-1 (Tyr1023)肽(Perkin Elmer, TRF0121)。反應係在25 mM MOPS (pH 6.8, 0.01%)、2 mM DTT、5 mM MgCl₂ Brij-35中在ATP及化合物之不同濃度下進行。磷酸化受質係使用Eu標記抗磷酸酪胺酸抗體PT66 (Perkin Elmer, AD0068)量測。讀數係在envision (Perkin Elmer)上進行，其在320 nm處激發且隨後在615 nm及665 nm處發射。

舉例而言，當在此分析中測試化合物1時，量測到39 nM之Ki值。

6.3. JAK2抑制分析

重組人類JAK2催化區(胺基酸808-1132；目錄號PV4210)係購自Invitrogen。0.025 mU JAK2與2.5 µg聚GT受質(Sigma目錄號P0275)一起在聚丙稀96孔培養盤(Greiner, V型底)中在總體積25 µL之含有或不含有5 µL測試化合物或媒劑(DMSO, 1%最終濃度)之激酶反應緩衝液(5 mM MOPS pH 7.5、9 mM MgAc、0.3 mM EDTA、0.06% Brij及0.6 mM DTT、1 µM非放射性ATP、0.25 µCi ³³P-γ-ATP (GE Healthcare, 目錄號AH9968)最終濃度)中培育。在30°C下90 min後，藉由添加25微升/孔之150 mM磷酸停止反應。使用細胞收集器(Perkin Elmer)將全部終止之激酶反應轉移至經預洗滌(75 mM磷酸)的96孔濾板(Perkin Elmer目錄號6005177)。培養盤用每孔300 µL之75 mM磷酸溶液洗滌6次且密封培養盤之底部。添加40微升/孔Microscint-20，密封培養盤之頂部且使用Topcount (Perkin Elmer)進行讀數。藉由將在媒劑存在下獲得之每分鐘計數(cpm)減去在陽性對照抑制劑(10 µM星形孢菌素)存在下獲得之cpm來計算激酶活性。如下確定測試化合物抑制此活性之能力：

抑制百分比 = ((在測試化合物存在之情況下對樣品測定之 cpm - 在陽性對照抑制劑情況下對樣品測定之 cpm) 除以 (在媒劑存在下測定之 cpm - 在陽性對照抑制劑情況下對樣品測定之 cpm)) $\times$ 100。

製備化合物之劑量稀釋液系列，使得能夠在 JAK2 分析中測試劑量-反應作用及計算各化合物之 IC₅₀。各化合物均在 20 μ M 之濃度下、隨後進行 1/3 連續稀釋 (在 1% DMSO 之最終濃度中之 8 個點 (20 μ M-6.67 μ M-2.22 μ M-740 nM-247 nM-82 nM-27 nM-9 nM)) 常規地經測試。當化合物系列之效能增加時，製備更多稀釋液及/或降低最高濃度 (例如，5 μ M、1 μ M)。

已測試以下化合物針對 JAK2 之活性且如使用本文所描述之分析所測定之 IC₅₀ 值在下文中在表 XVI 中給出。

表 XVI. 化合物之 JAK2 IC₅₀ 值

化合物編號	JAK2 IC ₅₀ (nM)
1	31.37、41.16、55.49、167.34

6.4. JAK2 K_d 測定分析

JAK2 (Invitrogen, PV4210) 係以 5 nM 之最終濃度使用。結合實驗係在 50 mM Hepes pH 7.5、0.01% Brij-35、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA 中，使用 25 nM 激酶示蹤劑 236 (Invitrogen, PV5592) 及 2 nM Eu-抗-GST (Invitrogen, PV5594) 在不同化合物濃度下進行。示蹤劑之偵測係根據製造商程序進行。

舉例而言，當在此分析中測試化合物 1 時，量測到 205 nM 之 K_d 值。

6.5. JAK3 抑制分析

重組人類 JAK3 催化區 (胺基酸 781-1124；目錄號 PV3855) 係購自 Invitrogen。0.025 mU JAK3 與 2.5 μ g 聚 GT 受質 (Sigma 目錄號 P0275) 一起在聚丙稀 96 孔培養盤 (Greiner, V 型底) 中在總體積 25 μ L 之含有或不

含有5 μ L測試化合物或媒劑(DMSO, 1%最終濃度)之激酶反應緩衝液(25 mM Tris pH 7.5、0.5 mM EGTA、0.5 mM Na_3VO_4 、5 mM b-甘油磷酸酯、0.01% TritonX-100、1 μ M非放射性ATP、0.25 μ Ci ^{33}P - γ -ATP (GE Healthcare, 目錄號AH9968)最終濃度)中培育。在30°C下105 min後,藉由添加25微升/孔之150 mM磷酸停止反應。使用細胞收集器(Perkin Elmer)將全部終止之激酶反應轉移至經預洗滌(75 mM磷酸)的96孔濾板(Perkin Elmer目錄號6005177)。培養盤用每孔300 μ L之75 mM磷酸溶液洗滌6次且密封培養盤之底部。添加40微升/孔Microscint-20,密封培養盤之頂部且使用Topcount (Perkin Elmer)進行讀數。藉由將在媒劑存在下獲得之每分鐘計數(cpm)減去在陽性對照抑制劑(10 μ M星形孢菌素)存在下獲得之cpm來計算激酶活性。如下確定測試化合物抑制此活性之能力:

抑制百分比 = $\left(\frac{\text{在測試化合物存在之情況下對樣品測定之cpm} - \text{在陽性對照抑制劑情況下對樣品測定之cpm}}{\text{在媒劑存在下測定之cpm} - \text{在陽性對照抑制劑情況下對樣品測定之cpm}} \right) \times 100$ 。

製備化合物之劑量稀釋液系列,使得能夠在JAK3分析中測試劑量-反應作用及計算各化合物之 IC_{50} 。各化合物均在20 μ M之濃度下、隨後進行1/3連續稀釋(在1% DMSO之最終濃度中之8個點(20 μ M-6.67 μ M-2.22 μ M-740 nM-247 nM-82 nM-27 nM-9 nM))常規地經測試。當化合物系列之效能增加時,製備更多稀釋液及/或降低最高濃度(例如,5 μ M、1 μ M)。

已測試以下化合物針對JAK3之活性且如使用本文所描述之分析所測定之 IC_{50} 值在下文中在表XVII中給出。

表XVII. 化合物之JAK3 IC_{50} 值

化合物編號	JAK3 IC_{50} (nM)
1	149.35、187.3、189.3、194.7

6.6. *JAK3 Ki*測定分析

為測定 K_i ，將不同量之化合物與酶混合，且隨ATP濃度變化追蹤酶促反應。 K_i 係藉助於 K_m 相對於化合物濃度之雙重可逆作圖(Lineweaver-Burk作圖)測定。*JAK3* (Carna Biosciences, 09CBS-0625B)係以10 ng/mL之最終濃度使用。受質為聚(Glu,Tyr)鈉鹽(4:1)、MW 20 000-50 000 (Sigma, P0275)。反應係在25 mM Tris pH 7.5、0.01% Triton X-100、0.5 mM EGTA、2.5 mM DTT、0.5 mM Na_3VO_4 、5 mM β -甘油磷酸酯、10 mM MgCl_2 中在ATP及化合物之不同濃度下進行，且藉由添加150 mM磷酸停止。藉由將樣品加載至濾板(使用收集器，Perkin Elmer)上及後續洗滌量測併入受質聚GT中之磷酸酯。在聚GT中之併入的 ^{33}P 係在向濾板(Perkin Elmer)添加閃爍液體之後在Topcount閃爍計數器中量測。

舉例而言，當在此分析中測試化合物1時，量測到353 nM之 K_i 值。

6.7. *TYK2*抑制分析

重組人類TYK2催化區(胺基酸871-1187；目錄號08-147)係購自Carna biosciences。5 ng TYK2與12.5 μg 聚GT受質(Sigma目錄號P0275)一起在聚丙稀96孔培養盤(Greiner, V型底)中在總體積25 μL 之含有或不含有5 μL 測試化合物或媒劑(DMSO, 1%最終濃度)之激酶反應緩衝液(25 mM Hepes pH 7.5、100 mM NaCl、0.2 mM Na_3VO_4 、0.1% NP-40、0.1 μM 非放射性ATP、0.125 μCi ^{33}P - γ -ATP (GE Healthcare, 目錄號AH9968)最終濃度)中培育。在30°C下90 min後，藉由添加25微升/孔之150 mM磷酸停止反應。使用細胞收集器(Perkin Elmer)將全部終止之激酶反應轉移至經預洗滌(75 mM磷酸)的96孔濾板(Perkin Elmer目錄號6005177)。培養盤用每孔300 μL 之75 mM磷酸溶液洗滌6次且密封培養盤之底部。添加40微升/孔Microscint-20，密

封培養盤之頂部且使用Topcount (Perkin Elmer)進行讀數。藉由將在媒劑存在下獲得之每分鐘計數(cpm)減去在陽性對照抑制劑(10 μ M星形孢菌素)存在下獲得之cpm來計算激酶活性。如下確定測試化合物抑制此活性之能力：

抑制百分比 = ((在測試化合物存在之情況下對樣品測定之cpm - 在陽性對照抑制劑情況下對樣品測定之cpm)除以(在媒劑存在下測定之cpm - 在陽性對照抑制劑情況下對樣品測定之cpm)) $\times$ 100。

製備化合物之劑量稀釋液系列，使得能夠在TYK2分析中測試劑量-反應作用及計算各化合物之IC₅₀。各化合物均在20 μ M之濃度下、隨後進行1/3連續稀釋(在1% DMSO之最終濃度中之8個點(20 μ M-6.67 μ M-2.22 μ M-740 nM-247 nM-82 nM-27 nM-9 nM))常規地經測試。當化合物系列之效能增加時，製備更多稀釋液及/或降低最高濃度(例如，5 μ M、1 μ M)。

已測試以下化合物針對TYK2之活性，且如使用本文所描述之分析所測定之IC₅₀值在下文中在表XVIII中給出。

表XVIII. 化合物之TYK2 IC₅₀值

化合物編號	TYK2 IC ₅₀ (nM)
1	72.7、73.75、79.07、86.77

6.8. TYK2 K_d測定分析

TYK2 (Carna Biosciences, 09CBS-0983D)係以5 nM之最終濃度使用。結合實驗係在50 mM Hepes pH 7.5、0.01% Brij-35、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA中，使用50 nM激酶示蹤劑236 (Invitrogen, PV5592)及2 nM Eu-抗-GST (Invitrogen, PV5594)在不同化合物濃度下進行。示蹤劑之偵測係根據製造商之程序進行。

舉例而言，當在此分析中測試化合物1時，量測到376 nM之K_d值。

實例7. 細胞分析

7.1. JAK-STAT信號傳導分析

海拉(HeLa)細胞維持在含有10%熱不活化胎牛血清、100 U/mL青黴素及100 µg/mL鏈黴素之Dulbecco氏改良Eagle氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM)中。海拉細胞在70%匯合下使用以用於轉染。在87 µL細胞培養基中之20,000個細胞用40 ng pSTAT1(2)-螢光素酶報導子(Panomics)、8 ng LacZ報導子作為內部對照報導子及52 ng pBSK使用每孔0.32 µL Jet-PEI (Polyplus)作為轉染試劑以96孔培養盤格式短暫轉染。在37°C 10% CO₂下隔夜培育之後，移除轉染培養基。添加75 µL DMEM + 1.5%熱不活化胎牛血清。持續60 min添加6.7倍濃度之15 µL化合物，且隨後添加在33 ng/mL最終濃度下之10 µL人類OSM (Peprotech)。

自20 µM開始一式兩份，隨後進行1/3連續稀釋(總計8個劑量(20 µM-6.6 µM-2.2 µM-740 nM-250 nM-82 nM-27 nM-9 nM))測試所有化合物，最終濃度為0.2% DMSO。

在37°C，10% CO₂下隔夜培育之後，將細胞溶解在100微升溶解緩衝液/孔中(PBS、0.9 mM CaCl₂、0.5 mM MgCl₂、5%海藻糖、0.025% Tergitol NP9、0.15% BSA)。

藉由持續20 min添加180 µL β-Gal溶液(30 µL ONPG 4 mg/mL + 150 µL β-半乳糖苷酶緩衝劑(0.06 M Na₂HPO₄、0.04 M NaH₂PO₄、1 mM MgCl₂))使用40 µL細胞溶解物讀取β-半乳糖苷酶活性。藉由添加50 µL Na₂CO₃ 1 M停止反應。在405 nm處讀取吸光度。

使用40 µL細胞溶解物加40 µL Steadylite® (如由製造商(Perkin Elmer)所描述)在Envision (Perkin Elmer)上量測螢光素酶活性。

使用10 µM全JAK抑制劑作為陽性對照(100%抑制)。使用0.5% DMSO (0%抑制)作為陰性對照。陽性及陰性對照用於計算z'及『抑制

百分比』 (PIN)值。

抑制百分比= ((在媒劑存在下測定之螢光-在測試化合物存在之情況下對樣品測定之螢光)除以(在媒劑存在下測定之螢光-在無觸發劑之情況下對樣品測定之螢光)) × 100。

針對劑量-反應中測試的化合物繪製PIN值，推導出EC₅₀值且將其揭示於下表XIX中。

表XIX. JAK-STAT EC₅₀值

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
1	922.5、625.6、987.7、1767

7.2. *OSM/IL-1β*信號傳導分析

顯示OSM及IL-1β協同上調人類軟骨肉瘤細胞株SW1353中之MMP13含量。細胞以15,000個細胞/孔接種於96孔培養盤中含有10% (v/v) FBS及1%青黴素/鏈黴素(InVitrogen)之在37℃ 5% CO₂下培育之120 μL體積DMEM (Invitrogen)中。細胞用15 μL化合物在含有2% DMSO之M199培養基中預培育，然後用15 μL OSM及IL-1β觸發1小時以達到25 ng/mL OSM及1 ng/mL IL-1β，且MMP13含量在觸發之後48 h在改良性培養基中量測。使用抗體捕捉活性分析量測MMP13活性。為此目的，在4℃下持續24小時用35 μL 1.5 μg/mL抗人類MMP13抗體(R&D Systems，MAB511)溶液塗佈384孔培養盤(NUNC，460518，MaxiSorb black)。在用PBS + 0.05% Tween洗滌孔2次之後，在4℃下在PBS中用100 μL 5%脫脂乳粉(Santa Cruz，sc-2325，Blotto)阻斷殘餘結合位點24小時。隨後，用PBS + 0.05% Tween洗滌孔兩次，且添加在100倍稀釋阻斷緩衝液中含有MMP13之培養物上清液之35 μL 1/10稀釋液，且在室溫下培育4小時。隨後，用PBS + 0.05% Tween洗滌孔兩次，隨後藉由添加35 μL 1.5 mM 4-胺基苯乙酸汞(APMA) (Sigma，A9563)溶液且在37℃下培育1小時進行MMP13活

化。再次用PBS + 0.05% Tween洗滌孔，且添加35 μ L MMP13受質(Biomol，P-126，OmniMMP螢光受質)。在37°C下培育24小時之後，在Perkin Elmer Wallac EnVision 2102多標記讀取器(激發波長：320 nm，發射波長：405 nm)中量測經轉化受質之螢光。

抑制百分比 = ((在媒劑存在下測定之螢光 - 在測試化合物存在之情況下對樣品測定之螢光) / (在媒劑存在下測定之螢光 - 在無觸發劑之情況下對樣品測定之螢光)) $\times$ 100。

舉例而言，當在此分析中測試化合物1時，量測到2242.5 ($\pm$ 1098.5) nM之EC₅₀值。

7.3. *PBL* 增殖分析

用IL-2刺激人類外周血液淋巴細胞(PBL)，且使用BrdU結合分析量測增殖。PBL首先用PHA刺激72小時以誘發IL-2受體，隨後對其禁食24小時以阻止細胞增殖，隨後再進行IL-2刺激72小時(包括24小時BrdU標記)。在IL-2添加之前用測試化合物預培育細胞1 h。細胞在含有10% (v/v) FBS之RPMI 1640中培養。

實例8. 活體內分析

8.1. *PK/PD* 研究

8.1.1. 狗生物可用性研究

8.1.1.1. 實驗設置

此實驗之目標為比較在以調配為兩種不同濃度(25 mg及100 mg)膠囊形式的化合物1或化合物1.HCl.3H₂O形式單次經口投與之後，健康雄性米格魯犬(每組3隻狗)之PK。

狗在給藥之前不為空腹，且可自由地喝水。在治療之每一天，在T0血液取樣之後、治療之前8 min至17 min提供一半食品定量，且在剛剛給藥之後或在階段2治療後1 h給予第二半定量。在治療之間確保3天清除期。

以膠囊形式(4 × 25 mg，或1 × 100 mg膠囊)投與化合物1或化合物1.HCl.3H₂O直至10 mg/kg之標靶劑量。膠囊組成在下表XX中描述。

表XX. 25 mg及100 mg膠囊組成

組分	25 mg膠囊	100 mg膠囊
化合物1	25.325 mg	101.3 mg
Acdisol	4 mg	4 mg
Aerosil	1 mg	1 mg
Avicel	243.1 mg	71 mg
硬脂酸鎂	1 mg	1 mg

膠囊用水(5 mL至10 mL)經口投與以提供良好食道傳輸。各動物每天至少檢查一次。

在T0時(在投與食品之前)且隨後在治療後1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h及24 h自頸靜脈將血液收集至鋰肝素化管中。

隨後藉由離心(在4°C下離心2500 g 10 min)自血液獲得血漿，且將其儲存在-20°C下直至分析。

8.1.1.2. 血漿分析

視需要用對照物狗血漿稀釋血漿之代表性等分試樣以確保存在之濃度在校準曲線範圍內，且藉由蛋白質沈澱提取，其中以2體積含有經酸化(用0.1%甲酸)乙腈的氘化化合物1作為內標(在150 ng/mL下)。

在4°C下渦旋混合及離心之後，用0.5體積HPLC級水在midi-eppendorf 96孔培養盤中稀釋上清液。密封培養盤且震盪以確保樣品均質性，然後分析。使用Waters TQS質譜儀藉由LC-MS/MS針對一系列矩陣匹配校準及品質控制標準對化合物1分析樣品。

對於化合物1，Waters TQS方法具有1.00 ng/mL (未經稀釋樣品之定量下限)至最大限度地4000 ng/mL之標準曲線範圍。

藥物動力學分析係使用WinNonlin™軟體版本5.3，使用來自個別動物之濃度進行。應用非室體分析測定PK參數(C_{max}、T_{max}、AUC_{0-最後}、t_{1/2})

等)。

將在偵測界限以下之濃度設定成零以用於敘述統計學及PK參數計算。

投與各狗之化合物1之實際劑量用於PK參數(C_{max} 及AUC)之劑量標準化。結果在下表XXI及圖10中呈現。

表XXI. 狗生物可用性研究結果

化合物形式	游離鹼		HCl.三水合物	
劑量(單次經口投與)	4 × 25 mg/kg	100 mg/kg	4 × 25 mg/kg	100 mg/kg
曝露AUC (μg.h/mL)	10.4	11.1	33.6	21.7
Tmax (h)	6.0	8.0 h	2.0	2.0
Cmax (μg/mL)	0.894	0.797	3.05	2.63
T _{1/2} (h)	範圍4.43-8.96			

化合物1 (呈游離鹼形式)經口服用，因此穿過含有HCl之酸性胃路徑，其中應形成化合物1.HCl。因此熟習此項技術者將預期將兩種投與形式之間視為無差別。

然而，如圖10上所說明，平均而言及在2種膠囊濃度下，化合物1.HCl.3H₂O更快經吸收，且較化合物1顯示改良之活體內曝露，其可導致較低的給藥方案，且從而改良患者順應性，且可能降低毒性或藥物-藥物相互作用問題。

最終註解

熟習此項技術者應瞭解，前述描述本質上為例示性及說明性的，且意欲說明本發明及其較佳實施例。經由常規實驗，技術人員將瞭解可作出明顯修改及變化而不背離本發明之精神。在隨附申請專利範圍之範疇內的所有此類修改均意欲包括於其中。因此，本發明意欲並非由上述描述，而由以下申請專利範圍及其等效物界定。

本說明書中所引用之所有公開案(包括(但不限於)專利及專利申請案)均以引用的方式併入本文中，就像各個別公開案特定地且個別地指出就像充分闡述一樣以引用的方式併入本文中。

應理解，諸如各種化合物之分化細胞穿透能力之因素可造成活體外生物化學分析及細胞分析中化合物活性之間的差異。

如在本申請案中給出且闡述之本發明之鹽之至少一些化學名稱可能藉由使用市售化學命名軟體程式以自動化為基礎產生，且其尚未獨立地經驗證。執行此功能之代表性程式包括Open Eye Software, Inc. 出售之Lexichem命名工具，及MDL, Inc.出售之Autonom軟體工具。在所指示化學名稱與所描述結構存在差異的情形中，以所描述結構為準。

參考文獻

(CHMP), C. f. (18 November 2004). *Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products indicated for the treatment of Psoriasis*.

Berishaj, M., Gao, S. P., Ahmed, S., Leslie, K., Al-Ahmadie, H., Gerald, W. L., et al. (2007). Stat3 is tyrosine-phosphorylated through the interleukin-6/glycoprotein 130/Janus kinase pathway in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 9(3), 1-9.

Constantinescu, S. N., Girardot, M., & Pecquet, C. (2007). Mining for JAK-STAT mutations in cancer. *Trends in Biochemical Sciences*, 33(3), 122-131.

Dolgin, E. (2011). Companies hope for kinase inhibitor JAKpot. *Nat Rev Drug Discov*, 10(10), 717-8.

Greene, T W ; Wuts, P G M;. (1991). *Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition*. New York : Wiley.

Hilfiker, R., Blatter, F., & von Raumer, M. (2006). Relevance of Solid-state Properties. In *Polymorphism : in the Pharmaceutical Industry* (pp. 1-20). Weinheim : WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.

KGaA.

Ingersoll, K. S., & Cohen, J. (2008). The impact of medication regimen factors on adherence to chronic. *J Behav Med*, 31(3), 213-224.

Kopf, M., Bachmann, M. F., & Marsland, B. J. (2010). Averting inflammation by targeting the cytokine environment. *Nat Rev : Drug Disc*, 9, 703-718.

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate. *Advanced Drug Delivery Reviews solubility and permeability in drug discovery and development settings*, 46, 3-26.

Menet, C. J. (2010). *Patent No. WO 2010/149769*. PCT.

Mullighan, C. G. (2009). JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 106(23), 9414-9418.

Naka, T., Nishimoto, N., & Kishimoto, T. (2002). The paradigm of IL-6 : from basic science to medicine. *Arthritis Res*, 4 (suppl 3), S233-S242.

O'Sullivan, L. A., Liongue, C., Lewis, R. S., Stephenson, S. E., & Ward, A. C. (2007). Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immuno*, 44(10), 2497-506.

O' Dell, J. R. (2004). Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 350, 2591-602.

Punwani, N., Scherle, P., Flores, R., Shi, J., Liang, J., Yeleswaram, S., et al. (2012). Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 67, 658-64.

Smolen, J. S., & Steiner, G. (2003). Therapeutic strategies for

rheumatoid arthritis. *Nat Rev : Drug Disc*, 2, 473-488.

Tam, L., McGlynn, L. M., Traynor, P., Mukherjee, R., Bartlett, J. M., & Edwards, J. (2007). Expression levels of the JAK/STAT pathway in the transition from hormone-sensitive to hormone-refractory prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 97, 378 - 383.

Vainchenker, W., Dusa, A., & Constantinescu, S. N. (2008). JAKs in pathology : Role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 19, 385-393.

Verstovsek, S. (2009). Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 636-42.

Xiang, Z., Zhao, Y., Mitaksov, V., Fremont, D. H., Kasai, Y., Molitoris, A., et al. (2008). Identification of somatic JAK1 mutations in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 111, 4809-4812.

Zenz, R., Eferl, R., Florin, L., Hummerich, L., Mehic, D., Scheuch, H., et al. (2005). Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature*, 437(7057), 369-75.

Zhang, Q. (1996). Activation of JAK/STAT proteins involved in signal transduction pathway mediated by receptor for interleukin 2 in malignant T lymphocytes derived from cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma and Sezary syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93, 9148-9153.

Zikherman, j., & Weiss, A. (2011). Unraveling the functional implications of GWAS : how T cell protein tyrosine phosphatase drives autoimmune disease. *J Clin Invest*, 121(12), 4618-21.

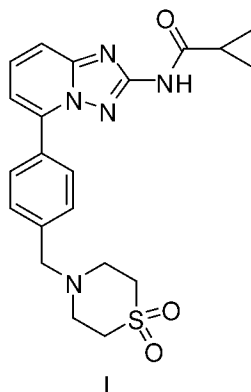
【符號說明】

無

申請專利範圍

【請求項1】

一種式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽，



其中該鹽為1:1游離鹼/順丁烯二酸鹽。

【請求項2】

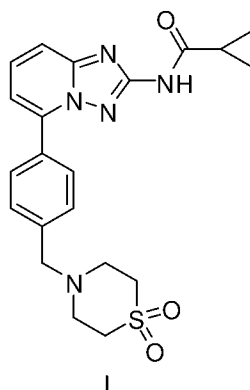
如請求項1之醫藥學上可接受之鹽，其中該鹽呈結晶形。

【請求項3】

如請求項1之醫藥學上可接受之鹽，其中該鹽在XRPD光譜上展現峰。

【請求項4】

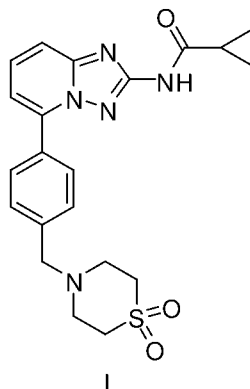
一種用於製備式(I)化合物之順丁烯二酸鹽之方法，



其包含：使式(I)化合物與順丁烯二酸在惰性溶劑中化合；及自該溶劑沈澱該鹽。

【請求項5】

一種用於製備式(I)化合物之順丁烯二酸鹽之方法，



其包含：使式(I)化合物與順丁烯二酸在合適溶劑中化合以便達成完全溶解；蒸發溶劑以便達成過飽和；及結晶該鹽。

【請求項6】

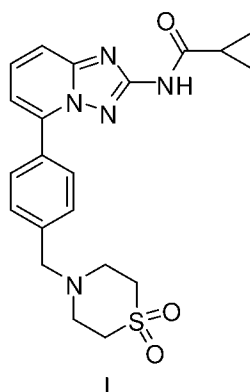
如請求項4或5之方法，其中該順丁烯二酸鹽係藉由以式(I)化合物:順丁烯二酸之5:1與1:5之間的莫耳比混合式(I)化合物與順丁烯二酸來獲得。

【請求項7】

如請求項4或5之方法，其中該溶劑係選自乙腈、二噁烷、THF、丙酮、DCM及MeOH。

【請求項8】

一種用於製備式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽之方法，



其中該鹽為1:1游離鹼/順丁烯二酸鹽，該方法包含以下步驟：

(i) 在25°C下使1當量之該式(I)化合物懸浮於20體積之含5%水之

丙酮中，

- (ii) 將步驟(i)之懸浮液升溫至50℃，
- (iii) 在50℃下向經攪拌之前步驟(ii)中所獲得之該懸浮液中添加2.1當量之順丁烯二酸(於THF中之1 M溶液)，
- (iv) 以1℃/min使步驟(iii)之混合物冷卻至25℃且在25℃下攪拌22 h，
- (v) 藉由過濾將獲自前步驟(iv)中所產生之固體分離，以及
- (vi) 在抽吸下乾燥獲自前步驟(v)中所產生之該固體。

圖式

化合物1 模式1 XRPD繞射圖

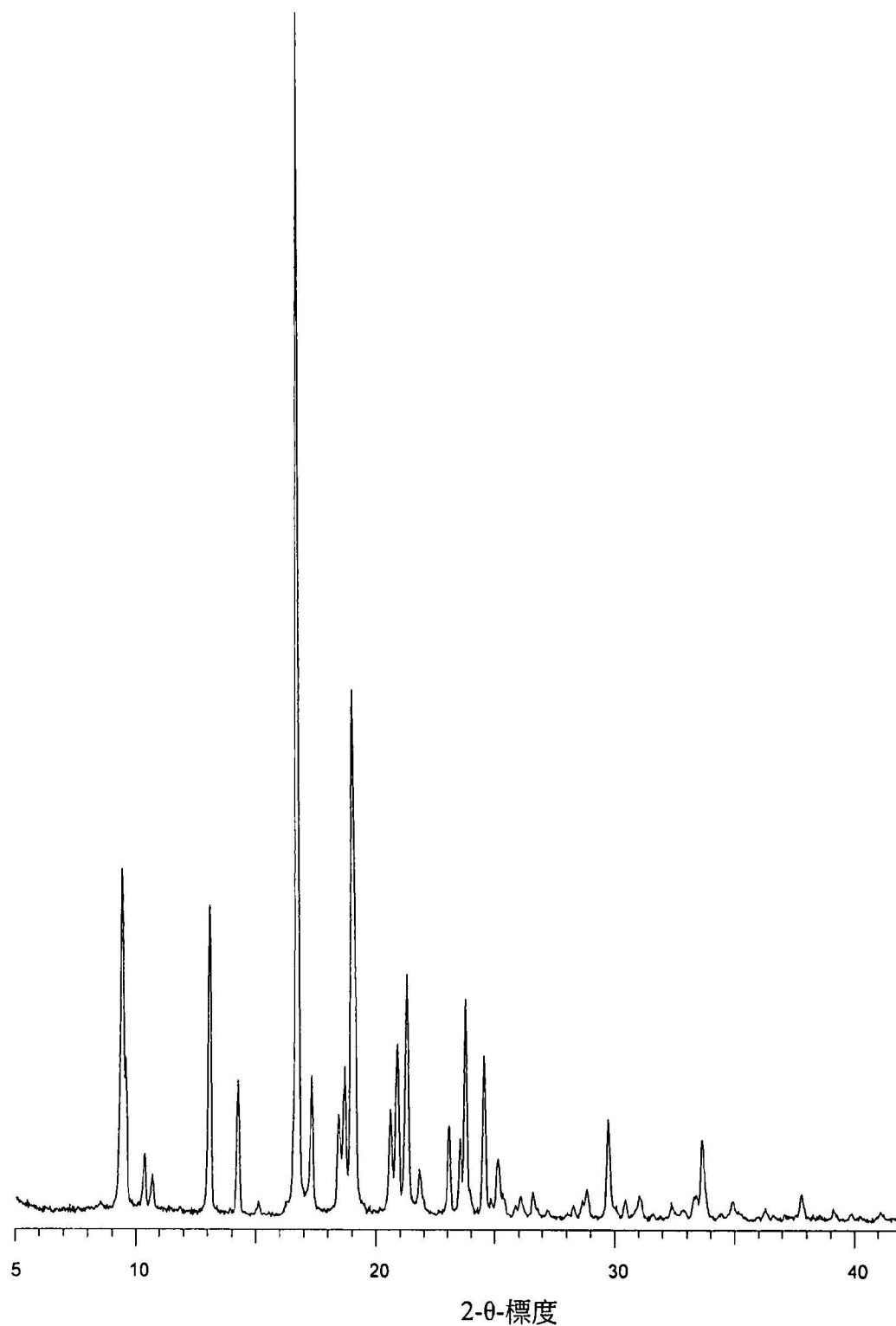
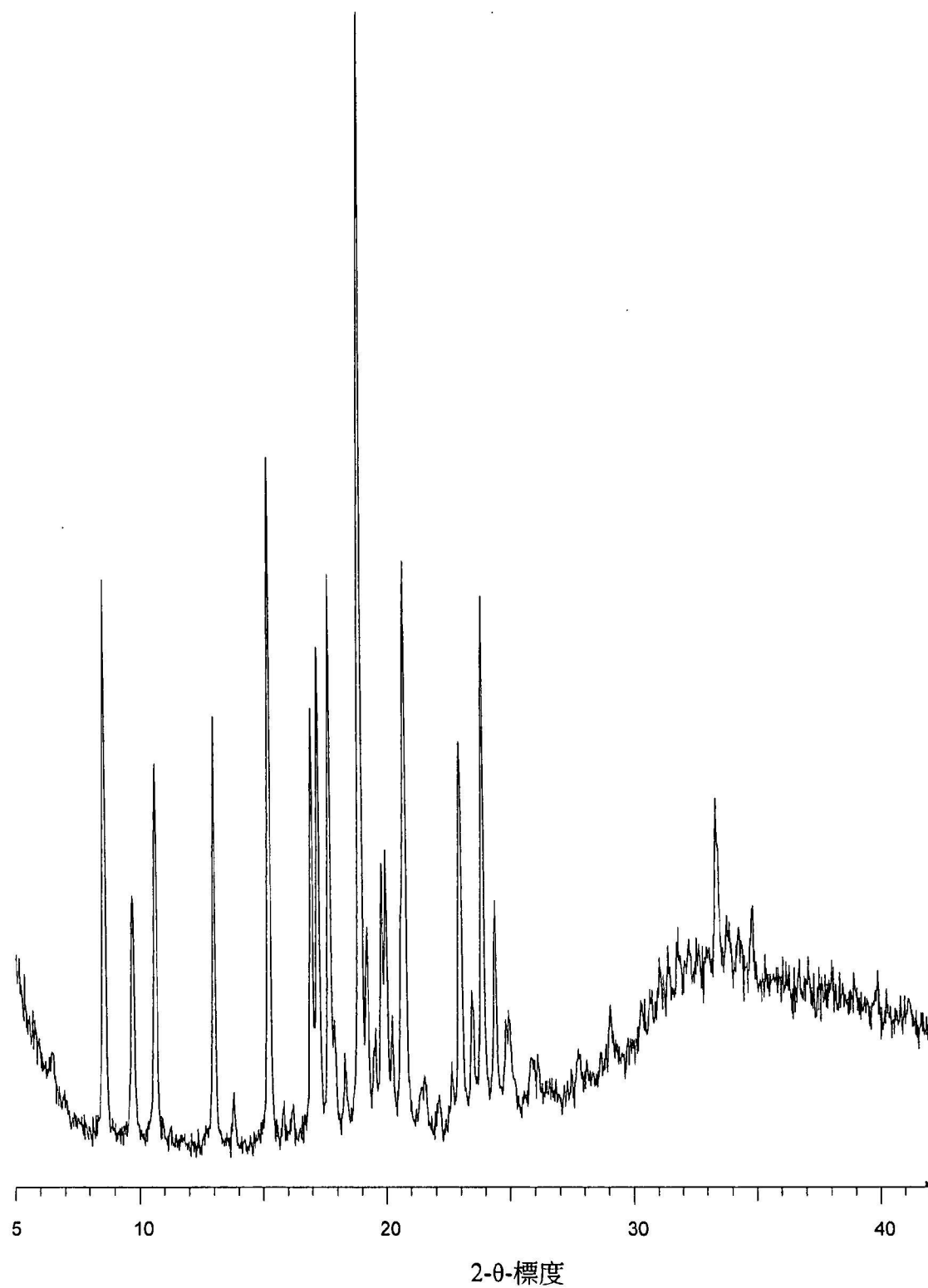
類型：鎖定耦接-註釋：5-42 2- θ ，0.024步長，0.1秒/步

圖1

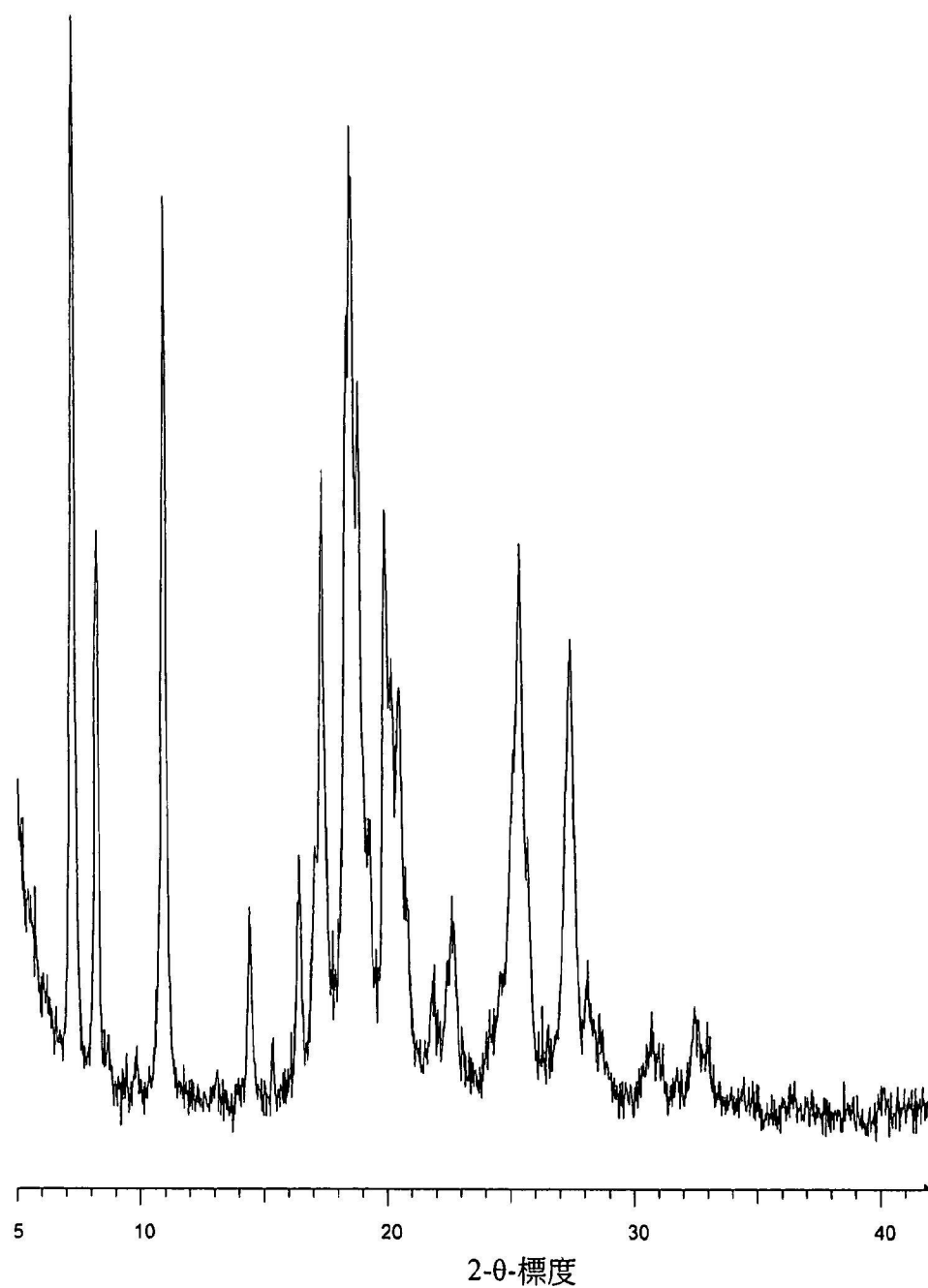
化合物1模式3 XRPD繞射圖



類型：鎖定耦接-註釋：5-42 2- θ ，0.024步長，0.1秒/步

圖2

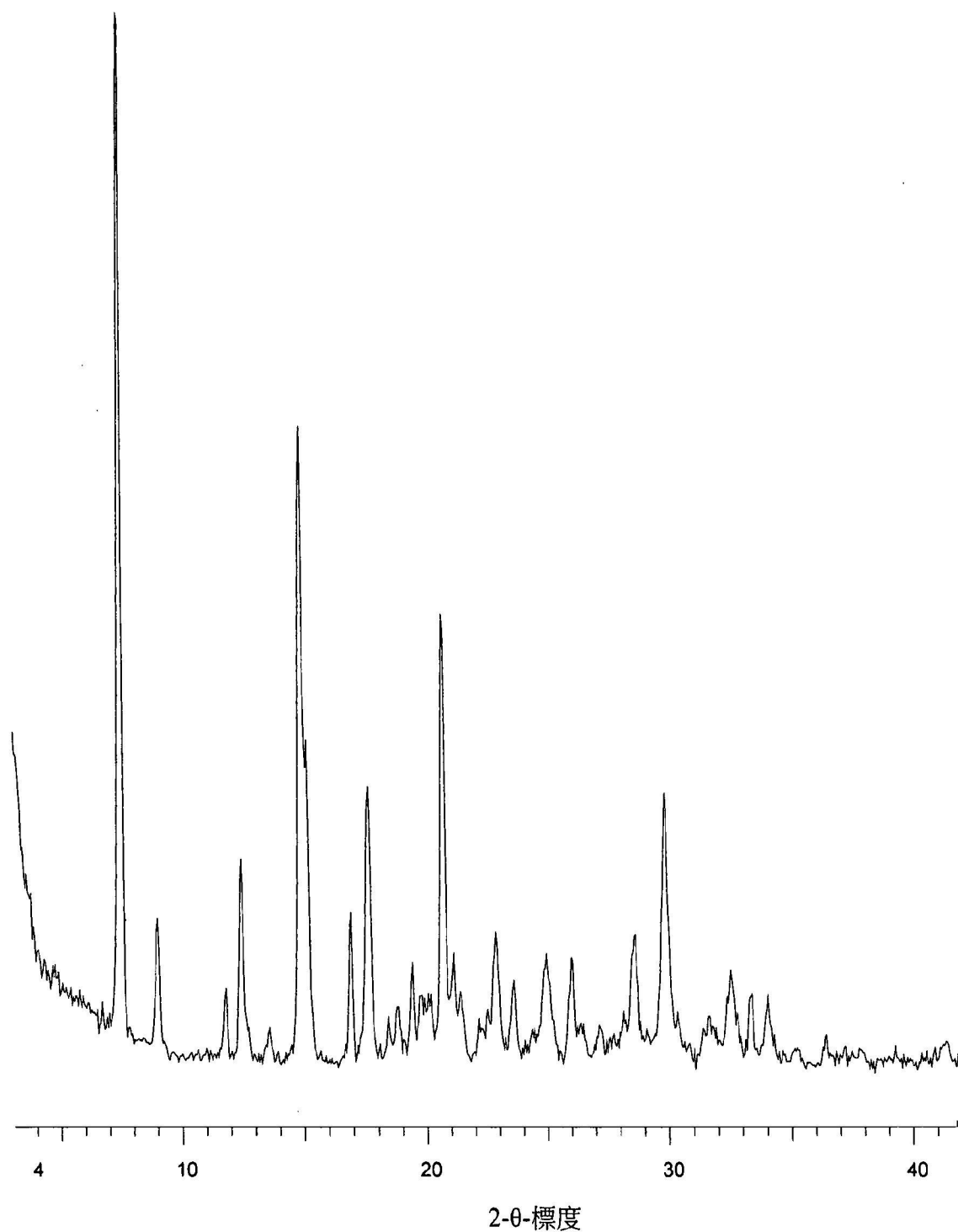
化合物1模式4 XRPD繞射圖



類型：鎖定耦接-註釋：5-42 2- θ ，0.024步長，0.1秒/步

圖3

化合物1.HCl XRPD繞射圖



2-42度；0.05步長；0.5秒/步-濕度：n.a.

圖4

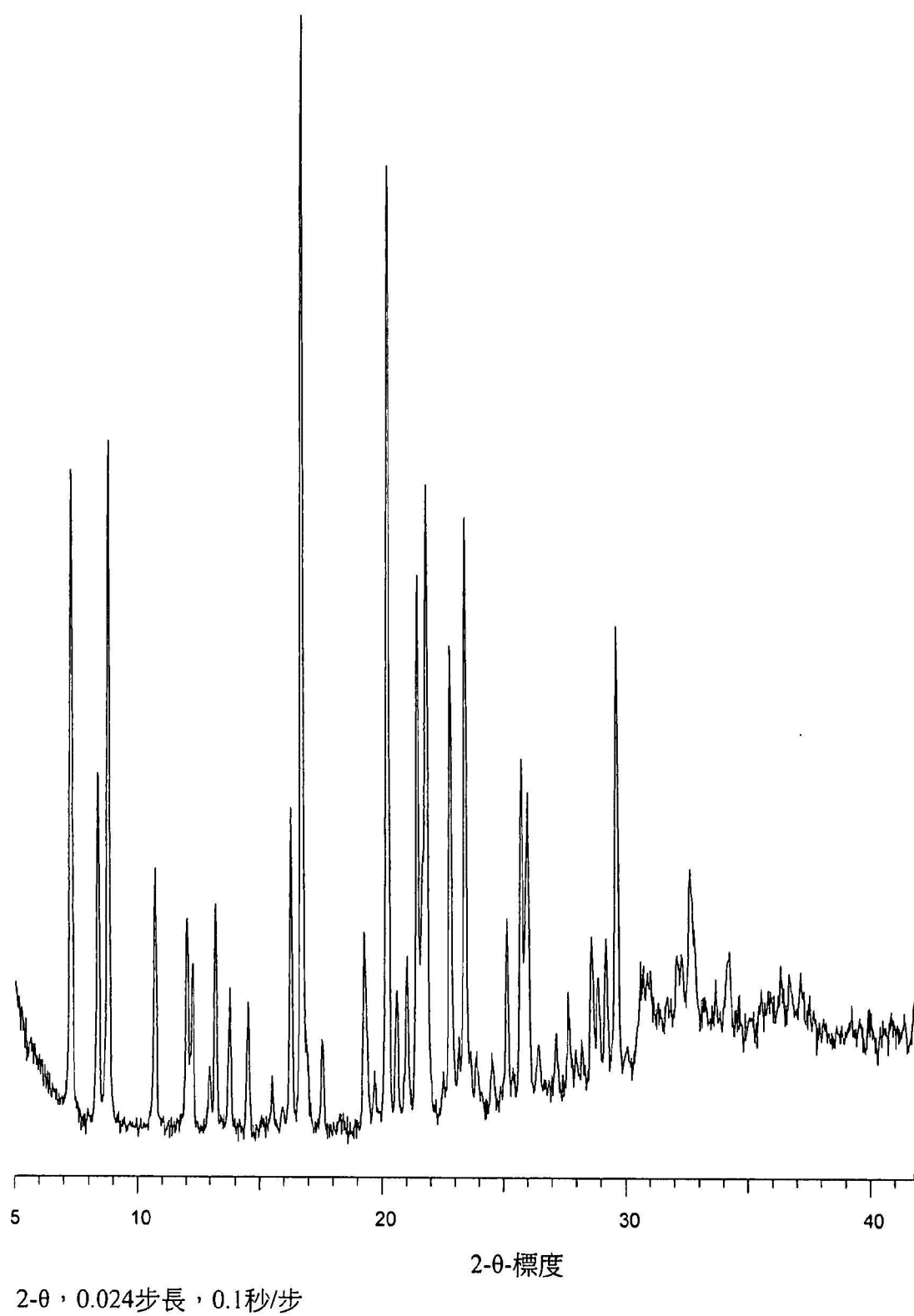
化合物1.HCl.3H₂O XRPD繞射圖

圖5

化合物1.HCl.3H₂O模式4 DVS分析

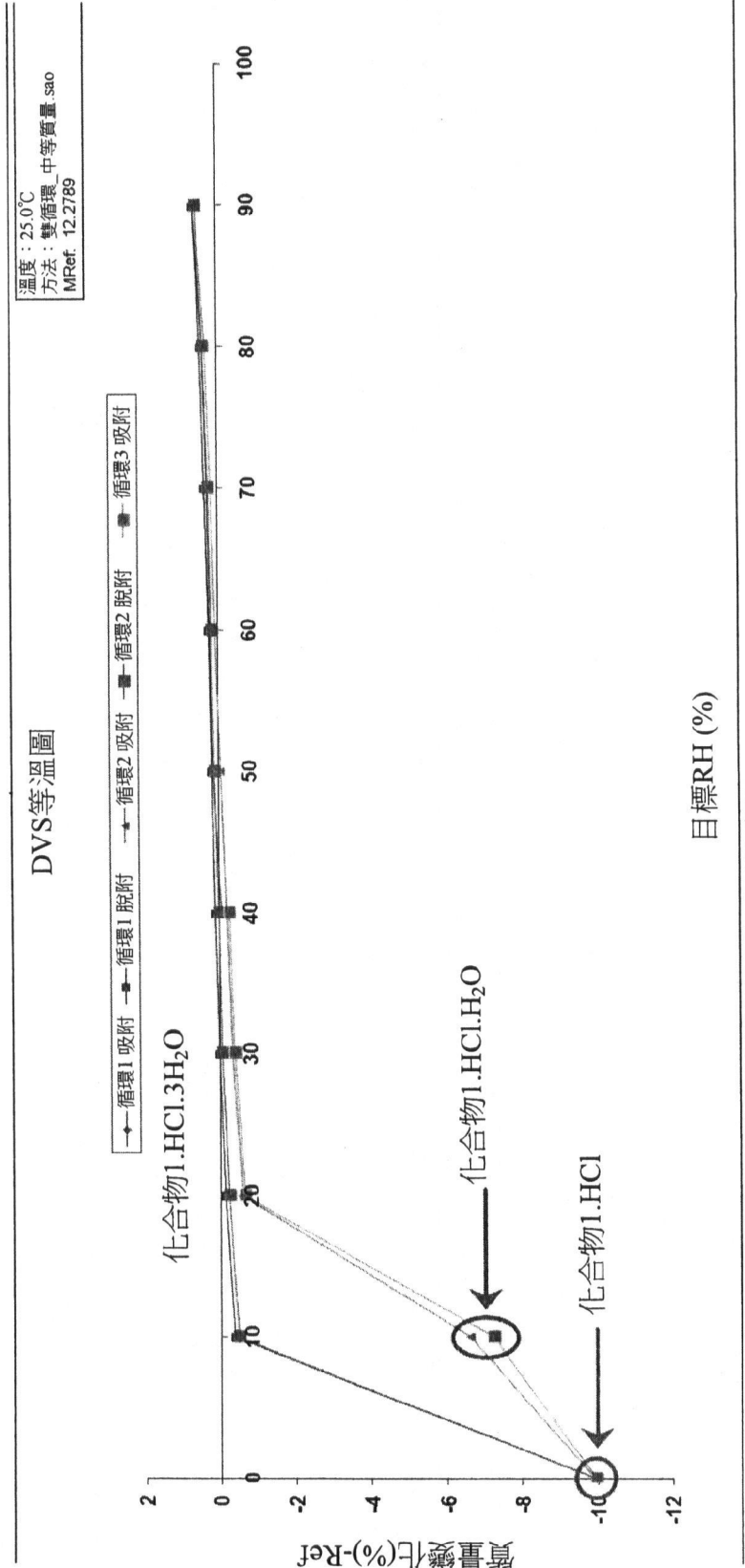


圖6

化合物1.HCl.3H₂O DSC跡線

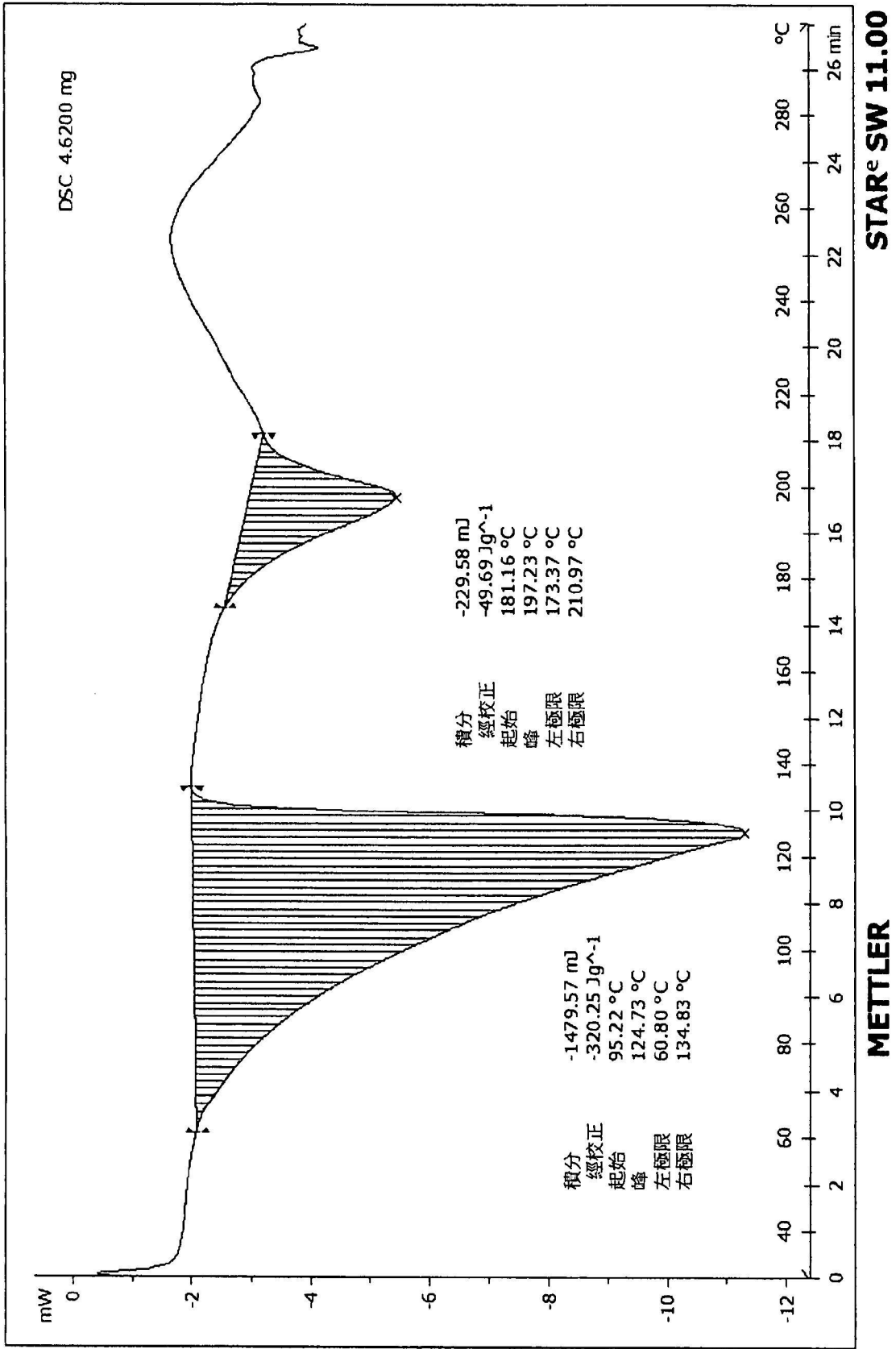


圖7

化合物1.HCl.MeOH XRPD繞射圖

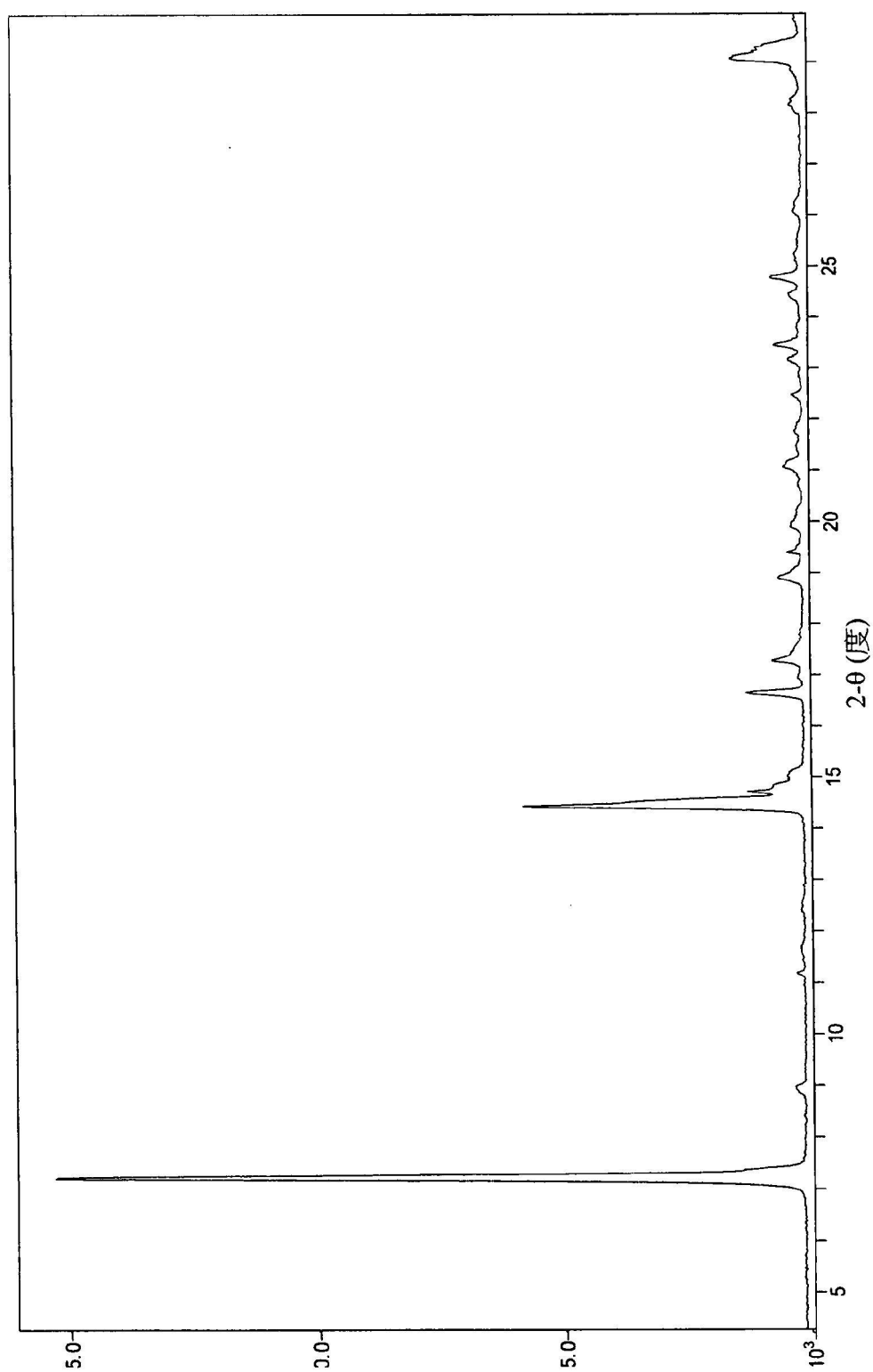


圖8

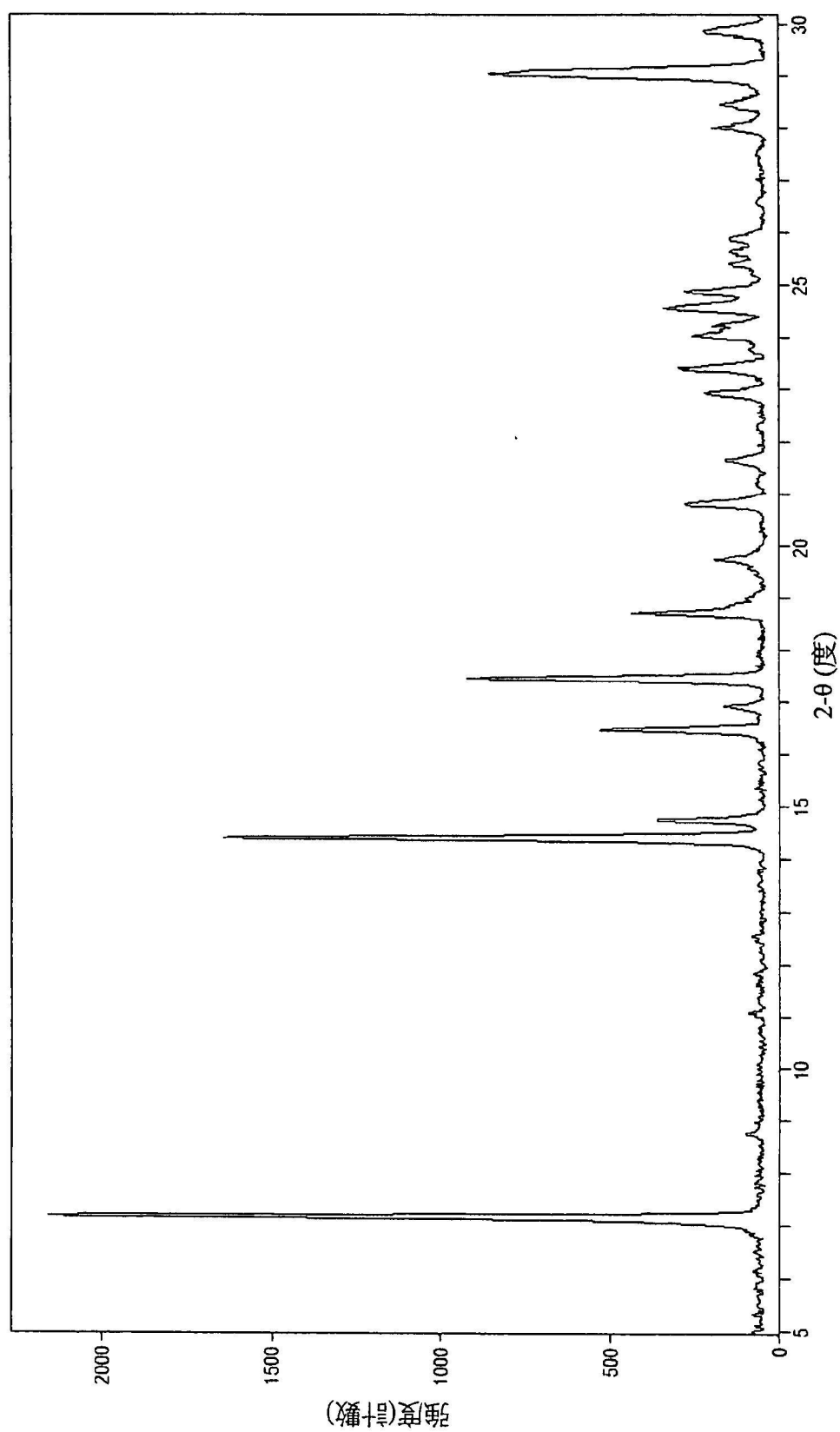


圖9

在每日一次經口給藥之後的化合物1 AUC值。

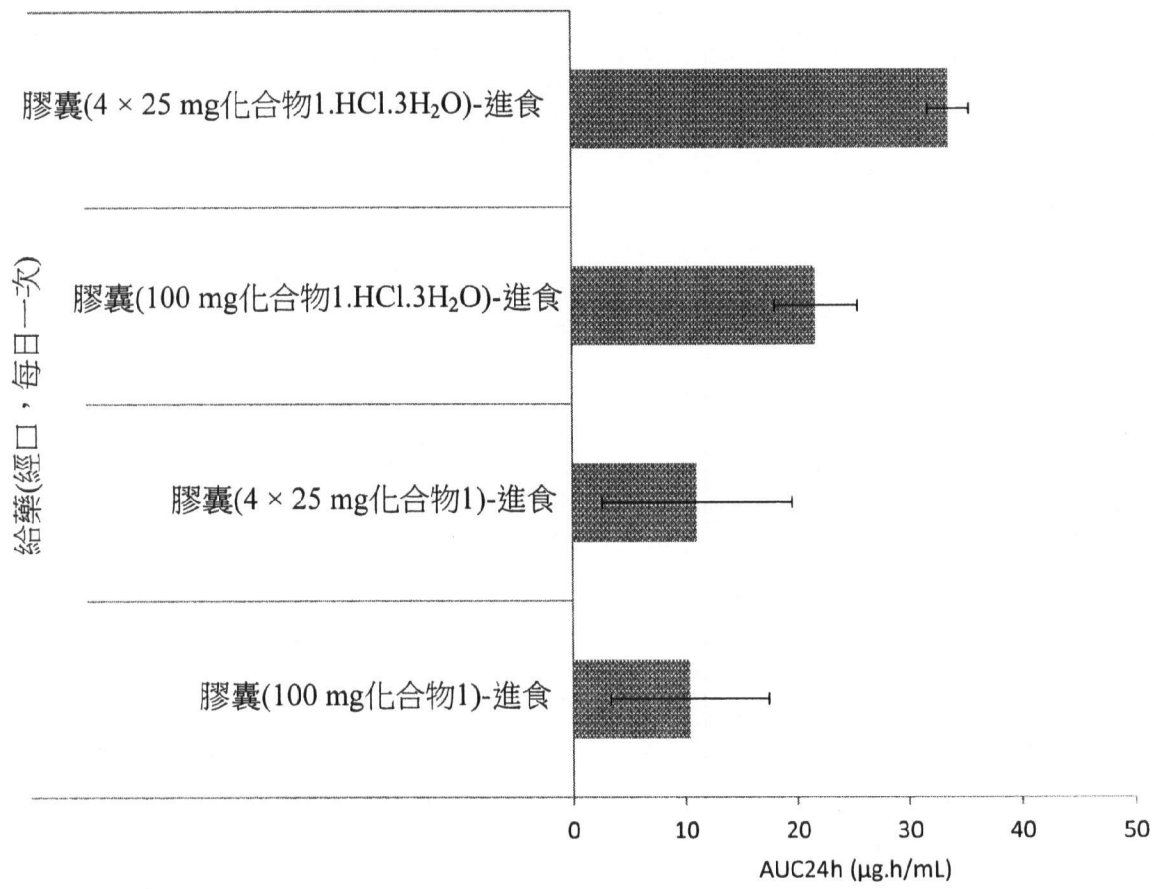


圖10

化合物1.HCl.3H₂O晶體結構。

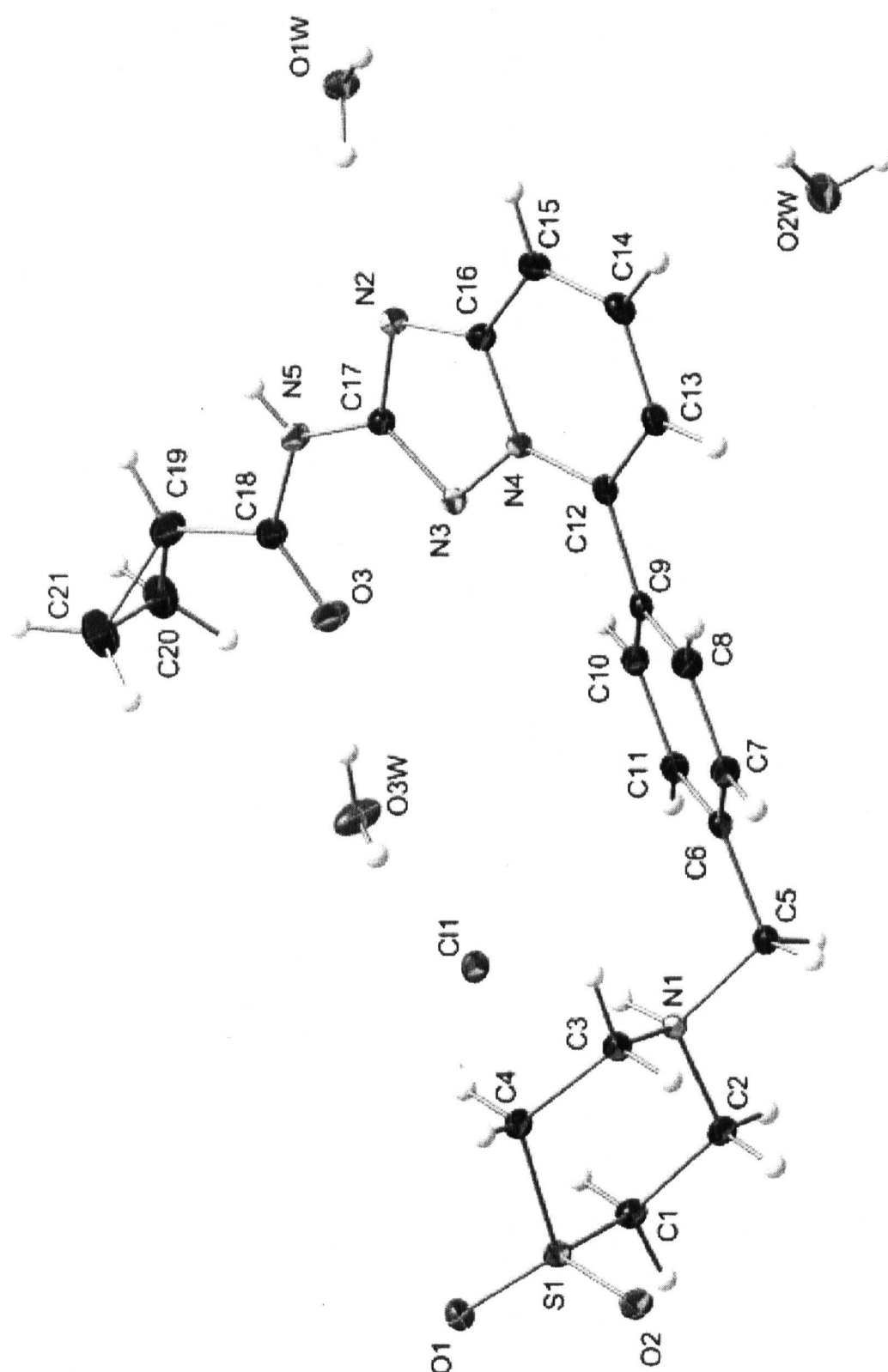


圖 11