



(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 I786089 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：107106403

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*C07D403/12 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61P9/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/02/27

世界智慧財產權組織

PCT/EP2017/054489

2017/05/12

世界智慧財產權組織

PCT/EP2017/061487

(71)申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司 (瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士(72)發明人：波利 馬汀 BOLLI, MARTIN (CH)；柯勒 菲利普 KOHLER, PHILIPP (CH)；辛
德爾霍斯 艾文 SCHINDELHOLZ, IVAN (CH)；凡 羅門 馬克思 VON RAUMER,
MARKUS (CH)

(74)代理人：陳長文

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：20 共 72 頁

(54)名稱

4-嘧啶磺醯胺衍生物之結晶形式

(57)摘要

本發明係關於一種{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺之新穎結晶形式、其製備方法、包含該結晶形式之醫藥組合物、自此結晶形式製備之醫藥組合物及其等作為內皮素受體拮抗劑之用途。其亦係關於{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺單獨或與其他活性成分或治療劑組合之新穎用途。

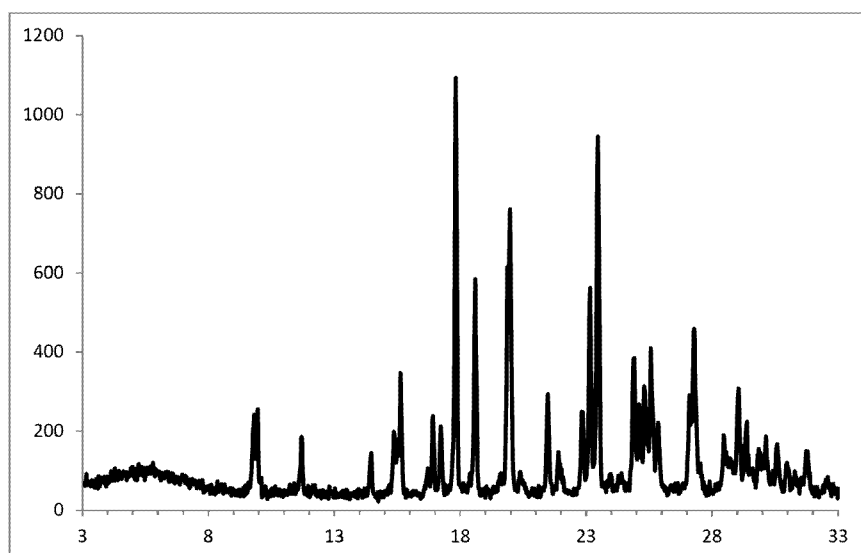
The present invention concerns novel crystalline forms of {5-(4-bromo-phenyl)-6-[2-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-sulfamide, processes for the preparation thereof, pharmaceutical compositions comprising said crystalline forms, pharmaceutical compositions prepared from such crystalline forms, and their use as endothelin receptor antagonists. It also relates to new uses of {5-(4-bromo-phenyl)-6-[2-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-sulfamide, either alone or in combination with other active ingredients or therapeutic agents.

指定代表圖：

I786089

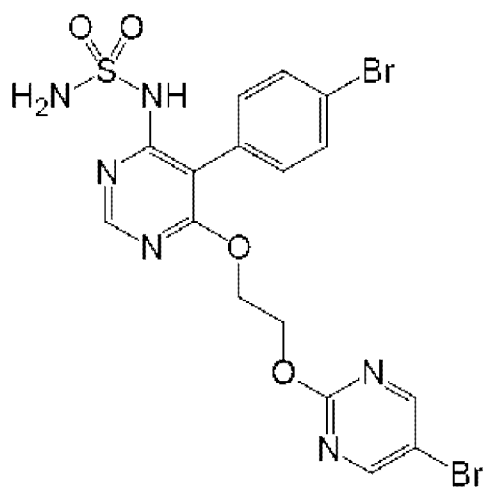
TW I786089 B

A型



【圖1】

特徵化學式：





I786089

【發明摘要】

【中文發明名稱】

4-嘧啶磺醯胺衍生物之結晶形式

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF A 4-PYRIMIDINESULFAMIDE
DERIVATIVE

【中文】

本發明係關於一種{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺之新穎結晶形式、其製備方法、包含該結晶形式之醫藥組合物、自此結晶形式製備之醫藥組合物及其等作為內皮素受體拮抗劑之用途。其亦係關於{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺單獨或與其他活性成分或治療劑組合之新穎用途。

【英文】

The present invention concerns novel crystalline forms of {5-(4-bromo-phenyl)-6-[2-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-sulfamide, processes for the preparation thereof, pharmaceutical compositions comprising said crystalline forms, pharmaceutical compositions prepared from such crystalline forms, and their use as endothelin receptor antagonists. It also relates to new uses of {5-(4-bromo-phenyl)-6-[2-(5-bromo-pyrimidin-2-yloxy)-ethoxy]-pyrimidin-4-yl}-sulfamide, either alone or in combination with other active ingredients or therapeutic agents.

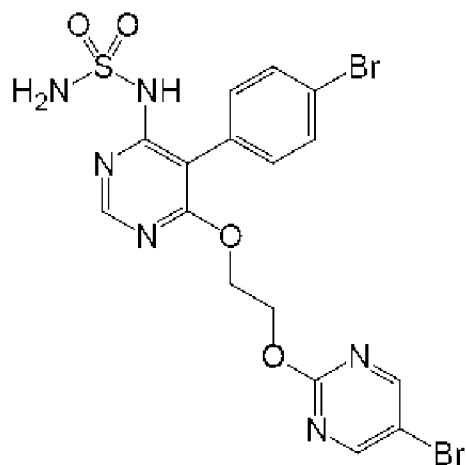
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

4-嘧啶磺醯胺衍生物之結晶形式

【英文發明名稱】

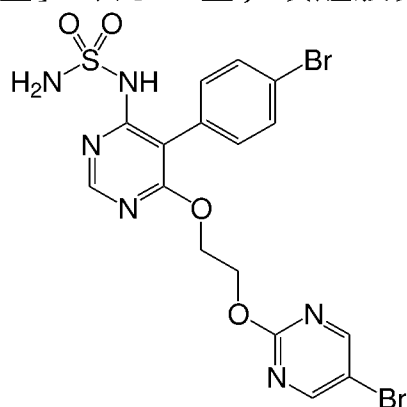
CRYSTALLINE FORMS OF A 4-PYRIMIDINESULFAMIDE
DERIVATIVE

【技術領域】

本發明係關於一種{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺(後文亦稱為「化合物(COMPOUND)」)之新穎結晶形式、其製備方法、包含該結晶形式之醫藥組合物、自此結晶形式製備之醫藥組合物及其等作為內皮素受體抑制劑及內皮素受體拮抗劑之用途。其亦係關於該化合物單獨或與其他活性成分或治療劑組合用於治療特定疾病或病症之用途。

【先前技術】

愛普替坦(Aprocitentan){5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺具有式I



I

愛普替坦(亦稱為ACT-132577)為一種內皮素受體抑制劑且適用作內

皮素受體拮抗劑。式I化合物為先前在WO 02/053557中所一般性揭示之結構家族的成員。特定言之，雖然式I化合物顯示內皮素受體拮抗劑活性，但其在活體內呈現與對應烷基化衍生物相比長得多的半衰期及短得多的清除率。這使得式I化合物特別適用於長效醫藥組合物，如WO 2009/024906中所揭示。WO2015/121397中揭示某些與愛普替坦相關之製造方法。

由於其抑制內皮素結合之能力，化合物可用於治療與歸因於內皮素之血管收縮、增殖或炎症增加相關聯的內皮素相關疾病。此等內皮素相關疾病之實例為高血壓、肺性高血壓、冠心病、心功能不全、腎及心肌缺血、腎衰竭、腦缺血、癡呆、偏頭痛、蜘蛛網膜下出血、雷諾氏(Raynaud)症候群、指潰瘍及門靜脈高壓。其等亦可用於治療或預防慢性腎病(CKD)、糖尿病、糖尿病性腎病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性血管病變、慢性心臟衰竭及舒張功能障礙。其等可進一步用於治療或預防動脈粥樣硬化、球囊或支架血管成形術後之再狹窄、炎症、胃及十二指腸潰瘍、癌症、黑色素瘤、前列腺癌、前列腺肥大、勃起功能障礙、聽力喪失、黑朦、慢性支氣管炎、哮喘、肺纖維化、革蘭氏陰性敗血症、休克、鎌狀細胞貧血、腎小球性腎炎、腎絞痛、青光眼、結締組織疾病、糖尿病併發症之治療及預防、血管或心臟手術或器官移植後之併發症、環孢菌素治療併發症、疼痛、高脂血症以及目前已知與內皮素有關之其他疾病。

根據2014年美國高血壓學會(American Society of Hypertension)及國際高血壓學會(International Society of Hypertension)聯合聲明[Weber等人，「Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension.」J Clin

Hypertens (2014), 16(1), 14-26]、2013年歐洲高血壓學會(European Society of Hypertension)及歐洲心臟病學會(European Society of Cardiology)聯合指南[Mancia等人, J. Hypertens. (2013), 31, 1281-1357]以及若干國家指南[Denolle等人, J Hum Hypertens. (2016), 30(11), 657-663; McCormack等人, Br J Cardiol (2013), 20 增刊1, S1-S16], 抗藥性高血壓(rHT) (難以治療之高血壓)定義為不受控血壓(BP) (即, 未能將BP降至預定義之閾值), 而不管以最大或最佳劑量並行投與不同藥理學類別之三種抗高血壓療法(包括利尿劑)。因此, 抗藥性高血壓患者包括使用三種以上藥物控制血壓之患者。即, 應將血壓受控但需要四種或更多藥物來達成之患者視為對治療具有抗藥性(參見例如 Mancia 等人, J. Hypertens. (2013))。

臨床研究表明, 內皮素受體拮抗劑(ERA)可對患有高血壓及/或腎臟疾病之患者具有顯著的療效。然而, 治療效益需要針對潛在副作用(諸如致畸活性之潛在風險)加以權衡。此外, 選擇性ET_A拮抗劑以及ET_A及ET_B受體兩者之雙重拮抗劑兩者均可導致體液滯留, 一種與許多先前研究之ERA相關聯的常見副作用, 且有時(例如, 若不能用利尿劑管理)導致放大主要不良心臟事件, 如心臟衰竭或死亡。然而, 在大多數情況下, 風險-效益平衡支持使用ERA治療諸如肺性高血壓之適應症(如過去之連續市場批准所反映, 例如ERA之雙重拮抗劑波生坦(bosentan)及馬西替坦(macitentan)、ET_A選擇性拮抗劑之安立生坦(ambrisentan)), ERA在原發性高血壓之管理中沒有作用(Laffin等人, Seminars in Nephrology 2015, 35, 168-175), 及當考慮使用ERA潛在治療rHT、慢性腎病或其他高血壓相關疾病時, 諸如體液滯留之副作用可能仍成問題。

正在開發ET_A選擇性內皮素受體拮抗劑達盧生坦(darusentan)用於治療 rHT (Bakris 等人, Hypertension 2010, 56,824-830, 亦參見 WO2007/098390)。在一項為期14週之rHT患者的3期試驗中,其證實降低動態血壓之療效,但未顯示對主要終點收縮壓的顯著治療效應。儘管以最佳劑量使用來自不同藥物類別之三種或更多種抗高血壓藥物(包括利尿劑)進行治療,但若患者具有治療抗藥性高血壓(收縮壓高於140 mm Hg),則其等有參與資格。需要每天25毫克氫氯苯噻嗪(hydrochlorothiazide)之最低劑量(或其他噻嗪類利尿劑之其當量)。即使在試驗期間,利尿劑療法可由研究者酌情增強以管理體液滯留,但與達盧生坦相關聯之最頻繁不良事件為體液滯留/水腫,28%相比其他組之各組中12%。與安慰劑相比,由於達盧生坦之不良事件導致更多患者退出。

WO2016/073846提供針對各種適應症(包括慢性腎病(CKD)及rHT)所測試之ERA的全面總結。與上述對達盧生坦所做的觀察結果相似,ET_A選擇性ERA阿伏生坦(avosentan)在研究使用阿伏生坦來減少糖尿病患者之蛋白尿的試驗中亦顯示顯著治療效應,與不良事件導致試驗藥物停用顯著增加相關,該等不良事件主要與體液超載及充血性心臟衰竭有關。該試驗過早終止,而作者認為「可能在25至50 mg之劑量下,阿伏生坦對ET_A受體之選擇性較小且因此導致鈉及水滯留以及伴隨潛在體液從血管內轉移至血管外空間之外周血管舒張。顯示選擇性ET_A受體阻斷在用ACEI治療之人中之利尿鈉效應的資料進一步支持利用更高劑量之阿伏生坦之ET_B受體阻斷的假設(Mann等人, J Am Soc Nephrol. 2010, 21(3): 527-535)。WO2016/073846提供其他實例,其中體液滯留可能已導致ERA波生坦、特唑生坦(tezosentan)、安立生坦及阿曲生坦(atrasentan)之副作用增加。

WO2016/073846總結提出使用體液滯留之預測因子，以ERA (尤其以ETA選擇性ERA阿曲生坦)治療CKD之方法；該方法包括確定在欲將ERA投與至個體之情況下體液滯留之風險；及若風險處於可接受水平則將ERA投與至該個體。

臨床前及臨床資料表明，ET_A選擇性拮抗劑西他生坦(sitaxentan)及安立生坦比雙重ERA波生坦及馬西替坦具有更大之體液滯留風險(Vercauteren等人，JPET 2017, 361, 322-333)。另一方面，臨床前資料顯示，藉由同時阻斷ET_B受體將消除ET_A選擇性ERA與ACE抑制劑依那普利(enalapril)組合對血壓之協同效應(Goddard等人，J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15, 2601-2610)。已在2期試驗中顯示，愛普替坦(一種導致內皮素受體之有效雙重阻斷之ERA)可導致患有本態性高血壓之個體對血壓的有效控制。(愛普替坦作為單藥療法進行投與，即無背景抗-高血壓療法)(Actelion Pharmaceuticals Ltd，2017年5月22日新聞稿)。即使觀察到潛在體液滯留的一些指示(例如在較高劑量下體重增加、劑量相關之血紅蛋白濃度降低、在較高劑量下外周水腫之四種情況)，不良事件之總發生頻率與彼等於安慰劑組中所觀察到之頻率相似。因此，與WO2016/073846之方法不同，當於治療高血壓相關疾病，尤其抗藥性高血壓中使用時，愛普替坦可能不需要進行風險評估及/或劑量減少以減輕與體液滯留有關之副作用。因此，愛普替坦可具有與迄今為止在糖尿病及非糖尿病患者之抗藥性高血壓或慢性腎病中所測試之主要ETA選擇性拮抗劑相比不同的藥理學特徵譜。

【發明內容】

現已發現，在特定條件下可發現化合物之特定結晶形式。化合物之

該結晶形式係新穎且可具有鑑於化合物作為活性醫藥成分之潛在用途的有利性質。此等優點可包括更佳流動性質；更低吸濕性；更佳製造再現性(例如更佳過濾參數、更佳形成再現性及/或更佳沉降)；及/或限定之形態。化合物之此等結晶形式可特別適用於製造某些醫藥組合物之方法。亦已發現，化合物或其醫藥上可接受之鹽係特別適用於治療某些病症，特定言之當與其他活性成分或治療劑組合使用時。

【圖式簡單說明】

圖1顯示例如如自實例1獲得之呈結晶A型之化合物的X射線粉末繞射圖。該X射線粉末繞射圖顯示在指定折射角 2θ 下具有以下百分比(括號中給出相對峰強度)之與該圖之最強峰相比之相對強度的峰(選擇記錄位於 3 至 33° 2θ 範圍內具有大於10%之相對強度的峰)： 9.8° (18%)、 9.9° (18%)、 11.7° (14%)、 14.5° (10%)、 15.4° (14%)、 15.6° (29%)、 16.9° (19%)、 17.2° (16%)、 17.8° (100%)、 18.6° (50%)、 19.9° (54%)、 20.0° (67%)、 21.5° (24%)、 21.9° (10%)、 22.8° (18%)、 23.2° (49%)、 23.5° (83%)、 24.9° (32%)、 25.1° (20%)、 25.3° (24%)、 25.6° (33%)、 25.9° (16%)、 27.1° (23%)、 27.3° (39%)、 28.5° (13%)、 29.0° (23%)、 29.4° (15%)、 30.1° (12%)及 30.6° (10%)。

圖2顯示例如如自實例2獲得之呈結晶B型之化合物之二氯甲烷溶劑化物的X射線粉末繞射圖。該X射線粉末繞射圖顯示在指定折射角 2θ 下具有以下百分比(括號中給出相對峰強度)之與該圖之最強峰相比之相對強度的峰(選擇記錄位於 3 至 33° 2θ 範圍內具有大於10%之相對強度的峰)： 11.2° (16%)、 16.2° (57%)、 18.0° (21%)、 18.6° (71%)、 18.8° (36%)、 19.8° (19%)、 20.3° (100%)、 22.4° (45%)、 22.9° (28%)、 24.3° (44%)、 24.8°

(11%)、25.0° (41%)、25.7° (22%)、26.1° (31%)、27.4° (20%)、29.4° (16%)、29.8° (38%)及32.4° (12%)。

圖3顯示例如如自實例3獲得之呈結晶C型之化合物的X射線粉末繞射圖。該X射線粉末繞射圖顯示在指定折射角 2θ 下具有以下百分比(括號中給出相對峰強度)之與該圖之最強峰相比之相對強度的峰(選擇記錄位於3至33° 2θ 範圍內具有大於10%之相對強度的峰)：7.8° (23%)、9.7° (42%)、15.7° (37%)、17.2° (16%)、17.8° (15%)、18.8° (26%)、19.8° (71%)、20.1° (51%)、20.6° (15%)、21.6° (15%)、22.0° (100%)、23.4° (27%)、23.6° (40%)、24.1° (23%)、24.5° (16%)、25.1° (13%)、25.3° (39%)、25.7° (28%)、26.8° (19%)、27.1° (16%)、28.5° (31%)、30.8° (13%)及30.8° (13%)。

圖4顯示例如如自實例4獲得之呈結晶D型之化合物的X射線粉末繞射圖。該X射線粉末繞射圖顯示在指定折射角 2θ 下具有以下百分比(括號中給出相對峰強度)之與該圖之最強峰相比之相對強度的峰(選擇記錄位於3至33° 2θ 範圍內具有大於10%之相對強度的峰)：4.6° (27%)、8.4° (15%)、8.6° (11%)、16.4° (17%)、16.8° (26%)、17.2° (10%)、18.6° (11%)、18.9° (18%)、19.3° (40%)、19.6° (45%)、20.1° (100%)、20.6° (55%)、20.8° (26%)、22.0° (10%)、22.7° (14%)、23.0° (24%)、23.5° (32%)、23.8° (12%)、24.2° (17%)、24.7° (20%)、25.1° (55%)、25.4° (22%)、25.6° (14%)、26.2° (16%)、26.8° (17%)、27.2° (28%)、28.1° (21%)及28.1° (19%)。

圖5顯示例如如自實例5獲得之呈結晶E型之化合物之乙腈溶劑化物的X射線粉末繞射圖。該X射線粉末繞射圖顯示在指定折射角 2θ 下具有以下

百分比(括號中給出相對峰強度)之與該圖之最強峰相比之相對強度的峰(選擇記錄位於 3 至 33° 2θ 範圍內具有大於 10% 之相對強度的峰)： 9.0° (21%)、 9.5° (56%)、 11.3° (61%)、 14.5° (41%)、 14.8° (15%)、 15.6° (47%)、 16.0° (26%)、 16.5° (100%)、 18.2° (84%)、 18.7° (73%)、 18.9° (56%)、 20.2° (20%)、 20.7° (56%)、 22.8° (96%)、 23.9° (22%)、 24.5° (70%)、 25.3° (77%)、 25.6° (29%)、 26.0° (14%)、 26.6° (66%)、 27.5° (27%)、 29.6° (31%)、 30.2° (66%)及 33.0° (13%)。

圖6顯示例如如自實例6獲得之呈結晶J型之化合物的X射線粉末繞射圖。該X射線粉末繞射圖顯示在指定折射角 2θ 下具有以下百分比(括號中給出相對峰強度)之與該圖之最強峰相比之相對強度的峰(選擇記錄位於 3 至 33° 2θ 範圍內具有大於 10% 之相對強度的峰)： 4.0° (44%)、 4.7° (14%)、 6.5° (23%)、 9.0° (27%)、 16.1° (40%)、 17.2° (11%)、 18.7° (22%)、 19.0° (58%)、 19.4° (28%)、 19.8° (46%)、 20.7° (57%)、 21.2° (17%)、 21.9° (100%)、 22.6° (14%)、 23.2° (23%)、 24.1° (37%)、 24.8° (40%)、 25.6° (42%)、 27.0° (29%)、 28.2° (27%)、 29.0° (20%)、 30.3° 及 30.8° (10%)。

圖7顯示例如如自實例7獲得之呈結晶K型之化合物之二甲亞砷溶劑化物的X射線粉末繞射圖。該X射線粉末繞射圖顯示在指定折射角 2θ 下具有以下百分比(括號中給出相對峰強度)之與該圖之最強峰相比之相對強度的峰(選擇記錄位於 3 至 33° 2θ 範圍內具有大於 10% 之相對強度的峰)： 10.9° (16%)、 16.9° (18%)、 18.2° (26%)、 18.4° (30%)、 18.6° (29%)、 18.7° (55%)、 19.3° (100%)、 20.8° (35%)、 21.2° (47%)、 21.9° (26%)、 24.3° (21%)、 24.8° (24%)、 25.4° (29%)、 25.8° (22%)、 26.7° (34%)、 27.7°

(13%)、27.8° (14%)、28.6° (15%)、29.4° (18%)、31.5° (23%)及31.8° (12%)。

圖8顯示例如如自實例8獲得之呈結晶L型之化合物之乙醇溶劑化物的X射線粉末繞射圖。該X射線粉末繞射圖顯示在指定折射角 2θ 下具有以下百分比(括號中給出相對峰強度)之與該圖之最強峰相比之相對強度的峰(選擇記錄位於3至33° 2θ 範圍內具有大於10%之相對強度的峰)：9.1° (31%)、9.3° (34%)、11.3° (49%)、12.2° (10%)、14.6° (17%)、14.8° (46%)、15.7° (16%)、16.1° (10%)、16.4° (80%)、17.9° (17%)、18.2° (19%)、18.7° (96%)、20.0° (38%)、20.3° (100%)、22.6° (11%)、22.8° (76%)、23.2° (50%)、24.1° (14%)、24.5° (56%)、24.7° (68%)、25.4° (46%)、25.9° (32%)、26.4° (14%)、26.8° (22%)、27.7° (38%)、28.2° (12%)、29.7° (11%)、29.5° (64%)、29.8° (14%)、30.3° (14%)、30.5° (13%)及32.4° (16%)。

為明確起見，以上所列之峰描述顯示於圖1至圖8之X射線粉末繞射之實驗結果。應瞭解，相對於以上峰列表而言，僅需要選擇特徵峰來充分且明白地表徵本發明之呈各自結晶形式之化合物。

在圖1至圖8之X射線粉末繞射圖中，折射角 2θ (2θ)係描繪於水平軸上且計數係描繪於縱軸上。

圖9顯示化合物對有意識的雄性高血壓Dahl鹽敏感大鼠之平均動脈血壓(「MAP」)的急性效應。

圖10顯示化合物對有意識的雄性高血壓脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠之MAP的急性效應。

圖11顯示化合物對有意識的雄性自發性高血壓大鼠之MAP的急性效

應。

圖12顯示單獨或與巰沙坦(valsartan)組合使用之化合物對有意識的雄性自發性高血壓大鼠之MAP的急性效應。

圖13顯示單獨或與巰沙坦(valsartan)組合使用之化合物對有意識的雄性高血壓脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠之MAP的急性效應。

圖14顯示單獨或與依那普利組合使用之化合物對有意識的雄性自發性高血壓大鼠之MAP的急性效應。

圖15顯示單獨或與胺氯地平(amlodipine)組合使用之化合物對有意識的雄性高血壓脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠之MAP的急性效應。

圖16顯示慢性口服化合物對有意識的雄性高血壓脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠之MAP的效應。

圖17顯示慢性口服化合物對有意識的雄性高血壓脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠之腎血管阻力的效應。

圖18顯示單一劑量口服化合物對血容比(Hct)雄性韋斯大鼠(Wistar rat)之效應。

圖19顯示如自實例1獲得之呈結晶A型之化合物的重量蒸汽吸附圖。

圖20顯示如自實例3獲得之呈結晶C型之化合物的重量蒸汽吸附圖。

【實施方式】

1)本發明之第一實施例係關於化合物{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘓啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘓啶-4-基}-磺醯胺或該化合物之溶劑化物之結晶形式，其特徵在於：

- 化合物之A型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 17.8° 、 20.0° 及 23.5° ；或

- 化合物之C型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.7° 、 15.7° 及 22.0° ；或
- 化合物之D型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 4.6° 、 16.8° 及 20.1° ；或
- 化合物之乙腈溶劑化物之E型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.5° 、 16.5° 及 18.2° ；或
- 化合物之J型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 4.0° 、 16.1° 及 21.9° ；或
- 化合物之二甲亞砒溶劑化物之K型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 16.9° 、 19.3° 及 24.8° ；或
- 化合物之乙醇溶劑化物之L型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 11.3° 、 16.4° 及 20.3° ；

其中該X射線粉末繞射圖係藉由使用組合之Cu $K\alpha 1$ 及 $K\alpha 2$ 輻射獲得，而無需扣除 $K\alpha 2$ ；且該等 2θ 值之精確度係在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 之範圍內。

應瞭解，如實施例1)之結晶形式包括呈游離鹼(即，非呈鹽形式)之結晶形式之化合物。另外，該結晶形式可包括非配位及/或配位溶劑。配位溶劑係作為結晶溶劑化物之術語用於本文中。同樣地，非配位溶劑係作為經物理吸附或物理截留之溶劑(根據Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (編輯 R. Hilfiker, VCH, 2006), 第8章: U.J. Griesser: The Importance of Solvates之定義)之術語用於本文中。結晶A型及C為非水合物或非溶劑化物形式，即其等不包含配位水，但可包含非配位溶劑諸如異丙醇、甲醇、乙醇及/或水，結晶B型為DCM溶劑化物，結晶E型為MeCN溶劑化物，結晶K型為DMSO溶劑化物，結晶L型為乙醇溶劑化物。

應瞭解，本發明個別地涵蓋A型、C型、D型、E型、J型、K型及L型中之各者，以及兩種、三種、四種、五種、六種或七種個別形式。較佳為A型及/或C型，尤佳A型。

2)另一實施例係關於化合物或其溶劑化物之結晶形式，其特徵在於：

- 化合物之A型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 17.8° 、 18.6° 、 20.0° 、 23.2° 及 23.5° ；或

- 化合物之C型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 7.8° 、 9.7° 、 15.7° 、 19.8° 及 22.0° ；或

- 化合物之D型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 4.6° 、 16.8° 、 19.6° 、 20.1° 及 20.6° ；或

- 化合物之乙腈溶劑化物之E型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.5° 、 15.6° 、 16.5° 、 18.2° 及 26.6° ；或

- 化合物之J型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 4.0° 、 16.1° 、 19.0° 、 20.7° 及 21.9° ；或

- 化合物之二甲亞砒溶劑化物之K型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 16.9° 、 19.3° 、 20.8° 、 21.2° 及 24.8° ；或

- 化合物之乙醇溶劑化物之L型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.3° 、 11.3° 、 16.4° 、 20.0° 及 20.3° ；

其中該X射線粉末繞射圖係藉由使用組合之Cu $K\alpha_1$ 及 $K\alpha_2$ 輻射獲得，而無需扣除 $K\alpha_2$ ；且該等 2θ 值之精確度係在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 之範圍內。較佳為A型及/或C型，尤佳A型。

3)另一實施例係關於化合物或其溶劑化物之結晶形式，其特徵在

於：

- 化合物之A型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.8° 、 9.9° 、 11.7° 、 17.8° 、 18.6° 、 20.0° 、 21.5° 、 22.8° 、 23.2° 及 23.5° ；或

- 化合物之C型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 7.8° 、 9.7° 、 15.7° 、 17.2° 、 17.8° 、 18.8° 、 19.8° 、 22.0° 、 23.6° 及 25.3° ；或

- 化合物之D型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 4.6° 、 16.4° 、 16.8° 、 19.3° 、 19.6° 、 20.1° 、 20.6° 、 23.0° 、 23.5° 及 25.1° ；或

- 化合物之乙腈溶劑化物之E型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.5° 、 15.6° 、 16.0° 、 16.5° 、 18.2° 、 18.7° 、 25.3° 、 26.6° 、 29.6° 及 30.2° ；或

- 化合物之J型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 4.0° 、 6.5° 、 9.0° 、 16.1° 、 19.0° 、 19.8° 、 20.7° 、 21.9° 、 24.1° 及 24.8° ；或

- 化合物之二甲亞碲溶劑化物之K型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 10.9° 、 13.7° 、 16.9° 、 18.2° 、 19.3° 、 20.8° 、 21.2° 、 24.3° 、 24.8° 及 26.7° ；或

- 化合物之乙醇溶劑化物之L型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.1° 、 9.3° 、 11.3° 、 14.8° 、 16.4° 、 20.0° 、 20.3° 、 22.8° 、 24.5° 及 24.7° ；

其中該X射線粉末繞射圖係藉由使用組合之Cu $K\alpha 1$ 及 $K\alpha 2$ 輻射獲

得，而無需扣除 $K\alpha_2$ ；且該等 2θ 值之精確度係在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 之範圍內。較佳為A型及/或C型，尤佳A型。

4)另一實施例係關於化合物或其溶劑化物之結晶形式，其特徵在於：

- 化合物之A型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.8° 、 9.9° 、 11.7° 、 14.5° 、 15.4° 、 15.6° 、 16.9° 、 17.2° 、 17.8° 、 18.6° 、 19.9° 、 20.0° 、 21.5° 、 21.9° 、 22.8° 、 23.2° 、 23.5° 、 24.9° 、 25.1° 、 25.3° 、 25.6° 、 25.9° 、 27.1° 、 27.3° 、 28.5° 、 29.0° 、 29.4° 、 30.1° 及 30.6° ；或

- 化合物之C型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 7.8° 、 9.7° 、 15.7° 、 17.2° 、 17.8° 、 18.8° 、 19.8° 、 20.1° 、 20.6° 、 21.6° 、 22.0° 、 23.4° 、 23.6° 、 24.1° 、 24.5° 、 25.1° 、 25.3° 、 25.7° 、 26.8° 、 27.1° 、 28.5° 、 30.8° 及 30.8° ；或

- 化合物之D型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 4.6° 、 8.4° 、 8.6° 、 16.4° 、 16.8° 、 17.2° 、 18.6° 、 18.9° 、 19.3° 、 19.6° 、 20.1° 、 20.6° 、 20.8° 、 22.0° 、 22.7° 、 23.0° 、 23.5° 、 23.8° 、 24.2° 、 24.7° 、 25.1° 、 25.4° 、 25.6° 、 26.2° 、 26.8° 、 27.2° 、 28.1° 及 28.1° ；或

- 化合物之乙腈溶劑化物之E型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.0° 、 9.5° 、 11.3° 、 14.5° 、 14.8° 、 15.6° 、 16.0° 、 16.5° 、 18.2° 、 18.7° 、 18.9° 、 20.2° 、 20.7° 、 22.8° 、 23.9° 、 24.5° 、 25.3° 、 25.6° 、 26.0° 、 26.6° 、 27.5° 、 29.6° 、 30.2° 及 33.0° ；或

- 化合物之J型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存

在峰：4.0°、4.8°、6.5°、9.0°、16.1°、17.2°、18.7°、19.0°、19.4°、19.8°、20.7°、21.2°、21.9°、22.6°、23.2°、24.1°、24.8°、25.6°、27.0°、28.2°、29.0°、30.4°及30.8°；或

- 化合物之二甲亞砷溶劑化物之K型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：10.9°、16.9°、18.2°、18.4°、18.6°、18.7°、19.3°、20.8°、21.2°、21.9°、24.3°、24.8°、25.4°、25.8°、26.7°、27.7°、27.8°、28.6°、29.4°、31.5°及31.8°；或

- 化合物之乙醇溶劑化物之L型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：9.1°、9.3°、11.3°、12.2°、14.6°、14.8°、15.7°、16.1°、16.4°、17.9°、18.2°、18.7°、20.0°、20.3°、22.6°、22.8°、23.2°、24.1°、24.5°、24.7°、25.5°、25.9°、26.4°、26.8°、27.7°、28.2°、29.7°、29.5°、29.8°、30.3°、30.5°及32.4°；

其中該X射線粉末繞射圖係藉由使用組合之Cu K α 1及K α 2輻射獲得，而無需扣除K α 2；且該等 2θ 值之精確度係在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 之範圍內。較佳為A型及/或C型，尤佳A型。

5)另一實施例係關於化合物或其溶劑化物之結晶形式；其特徵在於：

- 化合物之A型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：9.8° (18%)、9.9° (18%)、11.7° (14%)、14.5° (10%)、15.4° (14%)、15.6° (29%)、16.9° (19%)、17.2° (16%)、17.8° (100%)、18.6° (50%)、19.9° (54%)、20.0° (67%)、21.5° (24%)、21.9° (10%)、22.8° (18%)、23.2° (49%)、23.5° (83%)、24.9° (32%)、25.1° (20%)、25.3° (24%)、25.6° (33%)、25.9° (16%)、27.1° (23%)、27.3° (39%)、28.5°

(13%)、29.0° (23%)、29.4° (15%)、30.1° (12%)及30.6° (10%)；或

- 化合物之C型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：7.8° (23%)、9.7° (42%)、15.7° (37%)、17.2° (16%)、17.8° (15%)、18.8° (26%)、19.8° (71%)、20.1° (51%)、20.6° (15%)、21.6° (15%)、22.0° (100%)、23.4° (27%)、23.6° (40%)、24.1° (23%)、24.5° (16%)、25.1° (13%)、25.3° (39%)、25.7° (28%)、26.8° (19%)、27.1° (16%)、28.5° (31%)、30.8° (13%)及30.8° (13%)；或

- 化合物之D型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：4.6° (27%)、8.4° (15%)、8.6° (11%)、16.4° (17%)、16.8° (26%)、17.2° (10%)、18.6° (11%)、18.9° (18%)、19.3° (40%)、19.6° (45%)、20.1° (100%)、20.6° (55%)、20.8° (26%)、22.0° (10%)、22.7° (14%)、23.0° (24%)、23.5° (32%)、23.8° (12%)、24.2° (17%)、24.7° (20%)、25.1° (55%)、25.4° (22%)、25.6° (14%)、26.2° (16%)、26.8° (17%)、27.2° (28%)、28.1° (21%)及28.1° (19%)；或

- 化合物之乙腈溶劑化物之E型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：9.0° (21%)、9.5° (56%)、11.3° (61%)、14.5° (41%)、14.8° (15%)、15.6° (47%)、16.0° (26%)、16.5° (100%)、18.2° (84%)、18.7° (73%)、18.9° (56%)、20.2° (20%)、20.7° (56%)、22.8° (96%)、23.9° (22%)、24.5° (70%)、25.3° (77%)、25.6° (29%)、26.0° (14%)、26.6° (66%)、27.5° (27%)、29.6° (31%)、30.2° (66%)及33.0° (13%)；或

- 化合物之J型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：4.0° (44%)、4.8° (14%)、6.5° (23%)、9.0° (27%)、16.1°

(40%)、17.2° (11%)、18.7° (22%)、19.0° (58%)、19.4° (28%)、19.8° (46%)、20.7° (57%)、21.2° (17%)、21.9° (100%)、22.6° (14%)、23.2° (23%)、24.1° (37%)、24.8° (40%)、25.6° (42%)、27.0° (29%)、28.2° (27%)、29.0° (20%)、30.4°及30.8° (10%)；或

- 化合物之二甲亞碲溶劑化物之K型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：10.9° (16%)、16.9° (18%)、18.2° (26%)、18.4° (30%)、18.6° (29%)、18.7° (55%)、19.3° (100%)、20.8° (35%)、21.2° (47%)、21.9° (26%)、24.3° (21%)、24.8° (24%)、25.4° (29%)、25.8° (22%)、26.7° (34%)、27.7° (13%)、27.8° (14%)、28.6° (15%)、29.4° (18%)、31.5° (23%)及31.8° (12%)；或

- 化合物之乙醇溶劑化物之L型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：9.1° (31%)、9.3° (34%)、11.3° (49%)、12.2° (10%)、14.6° (17%)、14.8° (46%)、15.7° (16%)、16.1° (10%)、16.4° (80%)、17.9° (17%)、18.2° (19%)、18.7° (96%)、20.0° (38%)、20.3° (100%)、22.6° (11%)、22.8° (76%)、23.2° (50%)、24.1° (14%)、24.5° (56%)、24.7° (68%)、25.5° (46%)、25.9° (32%)、26.4° (14%)、26.8° (22%)、27.7° (38%)、28.2° (12%)、29.7° (11%)、29.5° (64%)、29.8° (14%)、30.3° (14%)、30.5° (13%)及32.4° (16%)；

其中該X射線粉末繞射圖係藉由使用組合之Cu K α 1及K α 2輻射獲得，而無需扣除K α 2；且該等 2θ 值之精確度係在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 之範圍內。較佳為A型及C，尤佳A型。

本發明數據顯示在指定折射角 2θ 下具有以下百分比(括號中給出相對峰強度)之與該圖之最強峰相比之相對強度的峰(選擇記錄位於3至33° 2θ

範圍內具有大於10%之相對強度的峰)。

6)另一實施例係關於化合物或其溶劑化物之結晶形式，其基本上顯示如圖1、圖3、圖4、圖5、圖6、圖7及圖8中任一者所描繪之X射線粉末繞射圖，其中該X射線粉末繞射圖係藉由使用組合之Cu K α 1及K α 2輻射獲得，而無需扣除K α 2；且該等2 θ 值之精確度係在2 θ +/- 0.2°之範圍內。

在此上下文下，術語「基本上」意指至少在該等圖中所描繪之圖的主峰(即相比圖中之最強峰具有多於10%，尤其多於20%之相對強度的彼等)必須存在。然而，熟習X射線粉末繞射之技術者應認識到X射線粉末繞射圖中之相對強度可因較佳取向效應而經受強烈的強度變化。

7)實施例6)之一特定子實施例係關於化合物之結晶形式，其基本上顯示如圖1所描繪之X射線粉末繞射圖，其中該X射線粉末繞射圖係藉由使用組合之Cu K α 1及K α 2輻射獲得，而無需扣除K α 2；且該等2 θ 值之精確度係在2 θ +/- 0.2°之範圍內。

8)在另一實施例中，本發明係關於化合物或其溶劑化物之結晶形式，其中

- (a) A型係藉由化合物在pH值為6.2至6.8之水溶液中結晶可獲得；
- (b) B型係藉由化合物自pH值為7之DCM結晶可獲得；
- (c) C型係藉由化合物自MeOH、EtOH或丙-2-醇結晶可獲得；
- (d) D型係藉由A型自甲基-乙基酮結晶可獲得；
- (e) E型係藉由A型自MeCN結晶可獲得；
- (j) J型係藉由B型自DMSO及水結晶可獲得；
- (k) K型係藉由化合物在水溶液中結晶可獲得；
- (l) L型係藉由K型自EtOH結晶可獲得。

9)本發明之另一實施例係關於化合物之結晶A型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 17.8° 、 20.0° 及 23.5° ；其中其為非水合物或非溶劑化物形式。應瞭解，X射線粉末繞射圖可進一步包括如實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。應進一步瞭解，該結晶形式可進一步藉由吸熱事件來表徵，其在約 159°C 觀察到吸熱峰，如(例如)使用實驗部分中所揭示之方法藉由DSC所測定。

10)本發明之另一實施例係關於化合物之結晶A型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 17.8° 、 20.0° 及 23.5° ；其中其為非水合物或非溶劑化物形式，其係藉由在pH值為6.2至6.8之水溶液中結晶可獲得。應瞭解，X射線粉末繞射圖可進一步包括如實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。

11)本發明之另一實施例係關於化合物之二氯甲烷溶劑化物之結晶B型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 16.2° 、 18.6° 及 20.3° (特別地 16.2° 、 18.6° 、 20.3° 、 22.4° 及 24.3° ，尤其 9.0° 、 11.2° 、 16.2° 、 18.0° 、 18.6° 、 19.8° 、 20.3° 、 22.4° 、 22.9° 及 24.3°)。

12)本發明之另一實施例係關於化合物之二氯甲烷溶劑化物之結晶B型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 16.2° 、 18.6° 及 20.3° (特別地 16.2° 、 18.6° 、 20.3° 、 22.4° 及 24.3° ，尤其 9.0° 、 11.2° 、 16.2° 、 18.0° 、 18.6° 、 19.8° 、 20.3° 、 22.4° 、 22.9° 及 24.3°)；其中此形式係藉由在pH值為7之二氯甲烷中結晶可獲得。

13)本發明之另一實施例係關於化合物之結晶C型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.7° 、 15.7° 及 22.0° ；其中其為非水合物或非溶劑化物形式。應瞭解，X射線粉末繞射圖可進一步包括如

實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。應進一步瞭解，該結晶形式可進一步藉由吸熱事件來表徵，其在約153°C觀察到吸熱峰，如(例如)使用實驗部分中所揭示之方法藉由DSC所測定。

14)本發明之另一實施例係關於化合物之結晶C型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：9.7°、15.7°及22.0°；其中其為非水合物或非溶劑化物形式，其係藉由結晶MeOH、EtOH或丙-2-醇可獲得。應瞭解，X射線粉末繞射圖可進一步包括如實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。

15)本發明之另一實施例係關於化合物之結晶D型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：4.6°、16.8°及20.1°；其中其係藉由A型自甲基-乙基酮結晶可獲得。應瞭解，X射線粉末繞射圖可進一步包括如實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。

16)本發明之另一實施例係關於化合物之乙腈溶劑化物之結晶E型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：9.5°、16.5°及18.2°。應瞭解，X射線粉末繞射圖可進一步包括如實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。

17)本發明之另一實施例係關於化合物之乙腈溶劑化物之結晶E型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：9.5°、16.5°及18.2°；其中此形式係藉由A型自乙腈結晶可獲得。應瞭解，X射線粉末繞射圖可進一步包括如實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。

18)本發明之另一實施例係關於化合物之結晶J型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰：4.0°、16.1°及21.9°；其中其係藉由化合物之二氯甲烷溶劑化物之B型自DMSO及水結晶可獲得。應瞭解，

X射線粉末繞射圖可進一步包括如實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。

19)本發明之另一實施例係關於化合物之二甲亞砷溶劑化物之結晶K型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 16.9° 、 19.3° 及 24.8° 。應瞭解，X射線粉末繞射圖可進一步包括如實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。

20)本發明之另一實施例係關於化合物之二甲亞砷溶劑化物之結晶K型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 16.9° 、 19.3° 及 24.8° ；其中此形式係藉由在水溶液中結晶可獲得。應瞭解，X射線粉末繞射圖可進一步包括如實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。

21)本發明之另一實施例係關於化合物之乙醇溶劑化物之結晶L型，其包括在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 11.3° 、 16.4° 及 20.3° ；其中其係藉由K型自乙醇結晶可獲得。應瞭解，X射線粉末繞射圖可進一步包括如實施例2)、3)、4)、5)或6)中所揭示之峰。

為明確起見，每當一個上述實施例提及「在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處之峰」時，該X射線粉末繞射圖係藉由使用組合之Cu $K\alpha 1$ 及 $K\alpha 2$ 射線獲得，而無需扣除 $K\alpha 2$ ；且應瞭解，本文所提供之 2θ 值之精確度係在 ± 0.1 至 0.2° 之範圍內。特別地，當在本發明實施例及申請專利範圍中指定峰之繞射角 2θ (2θ)時，給定 2θ 值應理解為自該值減 0.2° 至該值加 0.2° ($2\theta \pm 0.2^\circ$)之區間，且較佳自該值減 0.1° 至該值加 0.1° ($2\theta \pm 0.1^\circ$)之區間。

當定義例如在X射線粉末繞射圖中之峰的存在時，常用方法為根據圖中所描繪(S=信號，N=噪音)進行此定義。根據此定義，當闡述一個峰必

須存在於X射線粉末繞射圖中時，應理解在X射線粉末繞射圖中之該峰係由具有大於 x (x 為大於1的數值)，通常大於2，特別大於3的S/N比(S =信號， N =噪音)而定義。

除非針對溫度使用，否則本申請案中置於數值「 X 」前之術語「約」係指自 X 減 X 之10%擴展至 X 加 X 之10%之區間，及較佳係指自 X 減 X 之5%擴展至 X 加 X 之5%之區間。在溫度之特定情況下，本申請案中置於溫度「 Y 」前之術語「約」係指自溫度 Y 減 10°C 擴展至 Y 加 10°C 之區間，較佳係指自 Y 減 5°C 擴展至 Y 加 5°C 之區間，特別地係指自 Y 減 3°C 擴展至 Y 加 3°C 之區間。室溫意指約 25°C 之溫度。當在本申請案中使用術語 n 當量(其中 n 為數字)時，其在本申請案範圍內意指， n 係指關於數字 n ，較佳地， n 係指確切數字 n 。

每當使用詞語「在...之間」或「至」來描述數值範圍，應瞭解所指示範圍之端點係明確地包含於該範圍內。例如：若所描述之溫度範圍為在 40°C 與 80°C 之間(或 40°C 至 80°C)，則此描述意指端點 40°C 及 80°C 係包含於該範圍內；或若所定義之變量為在1與4之間(或1至4)之整數，此定義意指該變量為整數1、2、3或4。

22)本發明之另一實施例係關於化合物{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘓啉-2-基氧基)-乙氧基]-嘓啉-4-基}-磺醯胺之非晶形式。因此，非晶形式可藉由研磨A型獲得。例如，非晶形式可藉由在環境溫度下在球磨機(MM200 Retsch球磨機，2個瑪瑙株)中以30 Hz研磨30分鐘來獲得。

23)如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，尤其基本上純之結晶形式可用作藥物，例如呈用於經腸或非經腸投與之醫藥組合物之形式。

術語「基本上純」在本發明上下文中應理解為特別意指至少90，較佳至少95，且最佳至少99重量百分比之化合物係以各自之結晶形式存在。

24)另一實施例因此係關於如實施例1)至實施例21)中任一項之化合物之結晶形式，其用作藥物。

如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶固體，尤其基本上純之結晶固體可呈單一組分或呈與化合物之其他結晶形式或非晶形式之混合物使用。

該等醫藥組合物可以任何熟習此項技術者已知的方式如下製造(例如，參見Remington, The Science and Practice of Pharmacy，第21版(2005)，第5部分，「Pharmaceutical Manufacturing」[Lippincott Williams & Wilkins出版])：藉由將本發明結晶形式(視需要與其他具有治療價值之物質組合)連同合適之非毒性惰性醫藥上可接受之固體或液體載劑材料，及若需要，連同常用醫藥佐劑成為蓋倫投藥形式。

25)本發明之另一實施例係關於如實施例1)至21)中任一項之化合物或該化合物之溶劑化物之結晶形式，其用於製造醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含作為活性成分之化合物{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺及至少一種治療上惰性之賦形劑。

如實施例25)之此等醫藥組合物係特別適用於治療高血壓、肺性高血壓、冠心病、心功能不全、腎及心肌缺血、腎衰竭、腦缺血、癡呆、偏頭痛、蜘蛛網膜下出血、雷諾氏症候群、指潰瘍或門靜脈高壓以及用於治療或預防動脈粥樣硬化、球囊或支架血管成形術後之再狹窄、炎症、胃及十二指腸潰瘍、癌症、黑色素瘤、前列腺癌、前列腺肥大、勃起功能障礙、

聽力喪失、黑朦、慢性支氣管炎、哮喘、肺纖維化、革蘭氏陰性敗血症、休克、鎌狀細胞貧血、腎小球性腎炎、腎絞痛、青光眼、結締組織疾病、糖尿病併發症、血管或心臟手術或器官移植後之併發症、環孢菌素治療併發症、疼痛或高脂血症。如實施例25)之醫藥組合物亦係適用於治療慢性腎病(CKD)，尤其如由改善全球腎臟疾病預後組織(Kidney Disease Improving Global Outcomes，KDIGO)指南所定義之階段1至4的CKD (且尤其階段3之CKD)，且特定言之由本態性高血壓引起之CKD (尤其此等階段之彼等)。

較佳地，其等係適用於治療選自由以下疾病組成之群的疾病：高血壓、肺性高血壓、糖尿病性動脈病、心臟衰竭、勃起功能障礙、心絞痛及CKD [尤其如由改善全球腎臟疾病預後組織(KDIGO)指南所定義之階段1至4的CKD (且尤其階段3之CKD)；且特定言之由本態性高血壓引起之CKD(尤其此等階段之彼等)]。

此外，其等係適用於治療選自由本態性高血壓、抗藥性高血壓、肺性高壓及肺動脈性高壓組成之群的疾病(且特別適用於治療抗藥性高血壓)。

本態性高血壓(亦稱為原發性高血壓或特發性高血壓)為根據定義無可確認原因之高血壓形式。其代表重大的全球性公共衛生問題，其導致血管及腎臟發病及心血管死亡。本態性高血壓之診斷係在2次或更多次隨訪之多次收縮壓量測的平均值始終等於或高於特定閾值 T_{SBP} 時做出。具有高正常血壓之個體傾向於維持高於一般人群之平均血壓的血壓，且與一般人群相比具有更大的發展明確高血壓及心血管事件之風險。超過時推薦治療之閾值 T_{SBP} 在臨床醫生中定期討論(參見例如Mancia等人，*J. Hypertens.*

(2013), **31**, 1281-1357)；相應地，根據患者之一般狀況及年齡， T_{SBP} 可為140或130 mm Hg，或另一合適的值。

在本發明中，術語「抗藥性高血壓」經定義為儘管並行使用3種不同類型之抗高血壓劑但仍然高於目標之血壓。3種藥劑中的一種應為利尿劑，且所有藥劑應以最佳/最大劑量開處方。如定義，抗藥性高血壓患者包括使用3種以上藥物控制血壓之患者。即，應將血壓受控但需要4種或更多藥物來達成之患者視為對治療具有抗藥性(參見例如Mancia等人，*J. Hypertens.* (2013), **31**, 1281-1357)。

在本申請案中，「利尿劑」特定言之意指噻嗪類利尿劑(類似噻嗪之利尿劑)，諸如尤其氯薩利酮(chlorthalidone)、氫氯苯噻嗪、氯苯噻嗪(chlorothiazide)、吲達帕胺(indapamide)或美托拉宗(metolazone)。較佳利尿劑為氯薩利酮或氫氯苯噻嗪。

因此，本發明進一步係關於化合物，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式(特定言之結晶A型或C型)，其中化合物/該結晶形式係用作藥物，尤其用於治療抗藥性高血壓；其中化合物/該結晶形式係單獨或(較佳)與利尿劑(特定言之氫氯苯噻嗪(HCTZ或HCT))組合(較佳同時投與，包括固定劑量組合)使用。在一子實施例中，如實施例1)至21)中任一項之用於治療抗藥性高血壓的化合物/該結晶形式(特定言之結晶A型或C型)與利尿劑(特定言之氫氯苯噻嗪(HCTZ或HCT))的該組合；可需要進一步與為不同類別(尤其CCB及/或ARB)之抗高血壓劑的一或兩種額外活性成分(特定言之巹沙坦)組合(較佳同時投與，包括固定劑量組合)。因此，本發明尤其係關於如下文實施例26)至31)中任一項中所定義之包含化合物/化合物之各自結晶形式的醫藥組合物；除化合物/化合物之各自結

晶形式外，該醫藥組合物還包含作為活性成分之利尿劑，特定言之氫氯苯噻嗪(HCTZ或HCT)；且視情況進一步包含為不同類別(尤其CCB及/或ARB)之抗高血壓劑之一或兩種活性成分；特定言之還包含巔沙坦。

26)本發明之另一實施例係關於醫藥組合物，其包含作為活性成分之如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式及至少一種治療上惰性之賦形劑。

27)因此本發明亦係關於固體醫藥組合物(特定言之呈錠劑之形式)，其包含化合物，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式(尤其如實施例1)至7)中任一項所述之化合物的固體A型)、微晶纖維素、乳糖、羥丙基纖維素、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂；其特定言之係關於固體醫藥組合物(特定言之呈錠劑之形式)，其由如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式(尤其如實施例1)至7)中任一項所述之其固體A型)、微晶纖維素、乳糖、羥丙基纖維素、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂組成。

28)較佳地，如實施例27)之固體醫藥組合物將包含基於該醫藥組合物之總重量計總量為1至25重量%(尤其5至25重量%)之化合物，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式(尤其如實施例1)至7)中任一項所述之化合物之固體A型)、基於該醫藥組合物之總重量計總量為20至35重量%(尤其20至30重量%)之微晶纖維素、基於該醫藥組合物之總重量計總量為40至65重量%之乳糖、基於該醫藥組合物之總重量計總量為1至3重量%之羥丙基纖維素、基於該醫藥組合物之總重量計總量為2至8重量%之交聯羧甲纖維素鈉及基於該醫藥組合物之總重量計總量為0.2至2重量%之硬脂酸鎂，其中該固體醫藥組合物之總重量百分比將總是為100；上述固體醫藥組合物將特定言之呈錠劑形式。

如實施例26)至28)中任一項之此等醫藥組合物係特別適用於治療內皮素相關疾病及病症，尤其如實施例25)之疾病及病症。

29)本發明之另一實施例係關於如實施例26)至28)中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈錠劑形式。

30)特定言之，如實施例29)之醫藥組合物將呈錠劑形式，其由基於該醫藥組合物之總重量計總量為1至25重量%(尤其5至25重量%)之化合物之固體A型(如實施例1)至7)中任一項所述)、基於該醫藥組合物之總重量計總量為20至35重量%(尤其20至30重量%)之微晶纖維素、基於該醫藥組合物之總重量計總量為40至65重量%之乳糖、基於該醫藥組合物之總重量計總量為1至3重量%之羥丙基纖維素、基於該醫藥組合物之總重量計總量為2至8重量%之交聯羧甲纖維素鈉及基於該醫藥組合物之總重量計總量為0.2至2重量%之硬脂酸鎂組成，其中該固體醫藥組合物之總重量百分比將總是為100。

如實施例29)或30)之錠劑可視情況經合適之保護性薄膜包覆。該保護性薄膜將尤其防止醫藥組合物與水分直接接觸；其亦可易於壓印，其可能需要使用以使醫藥組合物與其他醫藥組合物區分開。

用於製造此等保護薄膜之包覆材料可包括低水蒸氣滲透性聚合物(諸如聚乙烯醇(例如來自製造商Biogrand之Aquapolish®白色PVA)或甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯(例如EUDRAGIT® E PO))。包覆材料可進一步包含增塑劑(例如，丙二醇、三乙炔、鄰苯二甲酸二丁酯或癸二酸二丁酯)、表面活性劑(例如，月桂基硫酸鈉或聚山梨醇酯諸如Tween®)及/或潤滑劑/助滑劑(例如硬脂酸、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣或滑石粉)。此外，包覆材料亦可包含顏料(例如氧化鐵(II)、氧化鐵(III)或氧化鈦)以提供錠劑顏色態樣。

31)本發明之另一實施例係關於如實施例26)至28)中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈膠囊形式。

為明確起見，實施例25)、26)、27)、28)、29)、30)或31)尤其係關於如實施例1)至21)中任一項之結晶形式，其係適於/其係作為化合物之最終分離步驟(例如，為了滿足醫藥產品之純度要求)而使用，而如實施例25)、26)、27)、28)、29)、30)或31)之最終醫藥組合物可包含或可不包含該結晶形式(例如，因為化合物之原始結晶形式係在製造過程期間進一步轉化及/或係溶解於醫藥上可接受之載劑材料中；因此，在最終醫藥組合物中，化合物可呈非結晶形式、呈另一種結晶形式或呈溶解形式等存在)。

32)本發明之另一實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療高血壓、肺性高血壓、冠心病、心功能不全、腎及心肌缺血、腎衰竭、腦缺血、癱瘓、偏頭痛、蜘蛛網膜下出血、雷諾氏症候群、指潰瘍或門靜脈高壓以及用於治療或預防動脈粥樣硬化、球囊或支架血管成形術後之再狹窄、炎症、胃及十二指腸潰瘍、癌症、黑色素瘤、前列腺癌、前列腺肥大、勃起功能障礙、聽力喪失、黑朦、慢性支氣管炎、哮喘、肺纖維化、革蘭氏陰性敗血症、休克、鎌狀細胞貧血、腎小球性腎炎、腎絞痛、青光眼、結締組織疾病、糖尿病併發症、血管或心臟手術或器官移植後之併發症、環孢菌素治療併發症、疼痛、高脂血症或CKD[尤其如由改善全球腎臟疾病預後組織(KDIGO)指南所定義之階段1至4的CKD (且尤其階段3之CKD)；且特定言之由本態性高血壓引起之CKD(尤其此等階段之彼等)]。

33)本發明之另一實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其

如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療選自由以下疾病組成之群的疾病：高血壓、肺性高血壓、糖尿病性動脈病、心臟衰竭、勃起功能障礙、心絞痛及CKD[尤其如由改善全球腎臟疾病預後組織(KDIGO)指南所定義之階段1至4的CKD (且尤其階段3之CKD)；且特定言之由本態性高血壓引起之CKD(尤其此等階段之彼等)]。

34)本發明之另一實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療選自由本態性高血壓、抗藥性高血壓、肺性高壓及肺動脈性高壓組成之群的疾病(且特別適用於治療抗藥性高血壓)。

為明確起見，若化合物之某些結晶形式經描述為適用於預防(prevention/prophylaxis)或治療某些疾病，則此等化合物同樣適合用於製備用於預防或治療該等疾病之藥物。同樣地，此類化合物亦適用於一種用於預防或治療此類疾病之方法，其包括向有需要之個體(哺乳動物，尤其人類)投與有效量之此化合物。

35)本發明之另一實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式的用途，其用於製備旨在治療實施例32)所提及之疾病或病症中之任一種的藥物。

36)本發明之另一實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式的用途，其用於製備旨在治療實施例33)所提及之疾病或病症中之任一種的藥物。

37)本發明之另一實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式的用途，其用於製備旨在治療實施例34)所提及之疾病或病症中之任一種的藥物。

38)本發明之另一實施例係關於用於治療實施例32)所提及之疾病或病症中之任一種的方法，其包括向個體投與有效量之化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，或如實施例26)至31)中任一項之醫藥組合物。

39)本發明之另一實施例係關於用於治療實施例33)所提及之疾病或病症中之任一種的方法，其包括向個體投與有效量之化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，或如實施例26)至31)中任一項之醫藥組合物。

40)本發明之另一實施例係關於用於治療實施例34)所提及之疾病或病症中之任一種的方法，其包括向個體投與有效量之化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，或如實施例26)至31)之醫藥組合物。

41)本發明之又一實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療選自由以下病症組成之群的病症：慢性腎病(CKD)、糖尿病、糖尿病性腎病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性血管病變、慢性心臟衰竭及舒張功能障礙。

42)實施例41)之一子實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療CKD，尤其如由改善全球腎臟疾病預後組織(KDIGO)指南所定義之階段1至4的CKD (且尤其階段3之CKD)；且特定言之由本態性高血壓引起之CKD(尤其此等階段之彼等)。

43)實施例41)之另一子實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療糖

尿病(即，1型或2型糖尿病)。

44)實施例41)之另一子實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療糖尿病性腎病。

45)實施例41)之另一子實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療糖尿病性視網膜病。

46)實施例41)之另一子實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療糖尿病性血管病變。

47)實施例41)之另一子實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療慢性心臟衰竭。

48)根據子實施例47)之一變型，子實施例47)之慢性心臟衰竭將為射血分數正常之心臟衰竭。

49)根據子實施例47)之一變型，子實施例47)之慢性心臟衰竭將為舒張期心臟衰竭。

50)實施例41)之另一子實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽，尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式，其用於治療舒張功能障礙。

51)較佳地，如實施例41)至50)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]將包含於適用於每天口服2.5至100 mg (特定言之5或10至50 mg，特別地25或50 mg)化合

物{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽的醫藥單位劑型中。

52)較佳地，如實施例41)至51)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]將與血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑(ARB)或鈣離子通道阻斷劑(CCB)或與其中一者之醫藥上可接受上之鹽組合使用。

「血管收縮素轉化酶抑制劑」或「ACE抑制劑」特定言之在本申請案中意指卡托普利(captopril)、依那普利、雷米普利(ramipril)、喹那普利(quinapril)、培哚普利(perindopril)、賴諾普利(lisinopril)、咪達普利(imidapril)或西拉普利(cilazapril)，或其中一者之醫藥上可接受之鹽。較佳ACE抑制劑為依那普利或其醫藥上可接受之鹽。

「血管收縮素受體阻斷劑」或「ARB」特定言之在本申請案中意指缬沙坦、氯沙坦(losartan)、替米沙坦(telmisartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、坎地沙坦(candesartan)、奧美沙坦(olmesartan)、阿齊沙坦(azilsartan)，或其中一者之醫藥上可接受之鹽。較佳ARB為缬沙坦或其醫藥上可接受之鹽。

「鈣離子通道阻斷劑」或「CCB」特定言之在本申請案中意指胺氯地平、阿雷地平(aranidipine)、阿折地平(azelnidipine)、巴尼地平(barnidipine)、貝尼地平(benidipine)、西尼地平(cilnidipine)、氯維地平(clevidipine)、伊拉地平(isradipine)、依福地平(efonidipine)、非洛地平(felodipine)、拉西地平(lacidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、馬尼地平(manidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平

(nitrendipine)、普拉地平(pranidipine)、維拉帕米(verapamil)或地爾硫卓(diltiazem)，或其中一者之醫藥上可接受之鹽。較佳CCB為胺氯地平或其醫藥上可接受之鹽。

因此，如實施例41)至51)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]可與ACE抑制劑、ARB及/或CCB組合使用。對應之組合治療可同時、分開或歷時一段時間(尤其同時)地進行。

當提及投與類型時，「同時」在本申請案中意指所指投與類型在於大致在同一時間投與兩種或更多種活性成分及/或治療；其中應瞭解，同時投與將導致個體在同一時間暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療。當同時投與時，該等兩種或更多種活性成分可呈固定劑量組合或呈等效之非固定劑量組合(例如藉由使用兩種或更多種不同醫藥組合物以大致在同一時間藉由相同投與途徑進行投與)或藉由使用兩種或更多種不同投與途徑之非固定劑量組合進行投與；其中該投與導致個體基本上同時暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療。例如，當與ACE抑制劑、ARB及/或CCB組合使用時，化合物將可能「同時」使用。同樣地，當與利尿劑組合使用時，化合物將可能「同時」使用。

當提及投與類型時，「固定劑量組合」在本申請案中意指所指投與類型在於投與包含兩種或更多種活性成分之單一醫藥組合物。

當提及投與類型時，「分開」在本申請案中意指所指投與類型在於在不同時間點投與兩種或更多種活性成分及/或治療；其中應瞭解，分開投與將導致個體在同一時間暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療時之治療階段(例如至少1小時，特別地至少6小時，尤其至少12小時)；但是分

開投與亦可導致個體僅暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療中的一種持續一段特定時間(例如，至少12小時，尤其至少一天)之治療階段。分開投與尤其係指其中至少一種活性成分及/或治療係以與每日(例如每日一次或兩次)投與實質上不同之周期性提供的情況(例如，其中一種活性成分及/或治療係例如一天提供一次或兩次，而另一種係例如每隔一天或每週一次或甚至更長間隔提供)。

「歷時一段時間」投與在本申請案中意指在不同時間後續投與兩種或更多種活性成分及/或治療。該術語特定言之係指一種投與方法，根據該投與方法，其中一種活性成分及/或治療之全部投與係在另一種/其他活性成分及/或治療開始投與之前完成。依此方式，可能在投與一種活性成分及/或治療持續數月之後投與其他活性成分及/或治療。

53)同樣較佳地，如實施例41)至51)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]將與利尿劑組合使用(特定言之與氫氯苯噻嗪(HCT)組合使用)。

因此，如實施例41)至51)中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]可與利尿劑組合使用(特定言之與HCT組合使用)。對應之組合治療可同時、分開或歷時一段時間(尤其同時)地進行，如上所定義。

54)本發明之又一實施例係關於化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]之用途，其用於製備用於治療選自由以下病症組成之群之病症的藥物：慢性腎病(CKD)、糖尿病、糖尿病性腎病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性血管病變、慢性心臟衰竭及舒張功能障礙。

55)實施例54)之一子實施例係關於如實施例54)之用途，其用於製備用於治療CKD，尤其如由改善全球腎臟疾病預後組織(KDIGO)指南所定義之階段1至4的CKD (且尤其階段3之CKD)；且特定言之由本態性高血壓引起之CKD(尤其此等階段之彼等)的藥物。

56)實施例54)之另一子實施例係關於如實施例54)之用途，其用於製備用於治療糖尿病(即，1型或2型糖尿病)之藥物。

57)實施例54)之另一子實施例係關於如實施例54)之用途，其用於製備用於治療糖尿病性腎病之藥物。

58)實施例54)之另一子實施例係關於如實施例54)之用途，其用於製備用於治療糖尿病性視網膜病之藥物。

59)實施例54)之另一子實施例係關於如實施例54)之用途，其用於製備用於治療糖尿病性血管病變之藥物。

60)實施例54)之另一子實施例係關於如實施例54)之用途，其用於製備用於治療慢性心臟衰竭之藥物。

61)根據子實施例60)之一變型，子實施例60)之慢性心臟衰竭將為射血分數正常之心臟衰竭。

62)根據子實施例60)之一變型，子實施例60)之慢性心臟衰竭將為舒張期心臟衰竭。

63)實施例54)之另一子實施例係關於如實施例54)之用途，其用於製備用於治療舒張功能障礙之藥物。

64)較佳地，如實施例54)至63)中任一項之用途將為此種用途，使得其製備適用於每天口服2.5至100 mg (特定言之5或10至50 mg，尤其25或50 mg)化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化

合物之結晶形式]的醫藥單位劑型。

65)較佳地，如實施例54)至64)中任一項之用途將為用於製備用於與血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑(ARB)或鈣離子通道阻斷劑(CCB)或與其中一者之醫藥上可接受上之鹽組合使用的藥物。

因此，如實施例54)至64)中任一項之用途可為用於製備用於與ACE抑制劑、ARB或CCB或與其中一者之醫藥上可接受上之鹽組合使用的藥物。對應之組合治療可同時、分開或歷時一段時間(尤其同時)地進行。

66)同樣較佳地，如實施例54)至64)中任一項之用途將為用於製備與利尿劑組合使用的藥物(特定言之用於製備與氫氯苯噻嗪(HCT)組合使用的藥物)。

因此，如實施例54)至64)中任一項之用途可為用於製備與利尿劑組合使用的藥物(特定言之用於製備用於與HCT組合使用的藥物)。對應之組合治療可同時、分開或歷時一段時間(尤其同時)地進行，如上所定義。

67)本發明之又一實施例係關於治療患者之病症的方法，該病症選自由以下組成之群：慢性腎病(CKD)、糖尿病、糖尿病性腎病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性血管病變、慢性心臟衰竭及舒張功能障礙，該方法包括向對其有需要之患者投與治療有效量之化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]。

68)實施例67)之一子實施例係關於如實施例67)之方法，其用於治療患者之CKD，尤其如由改善全球腎臟疾病預後組織(KDIGO)指南所定義之階段1至4的CKD (且尤其階段3之CKD)，且特定言之由本態性高血壓引起之CKD(尤其此等階段之彼等)。

69)實施例67)之另一子實施例係關於如實施例67)之方法，其用於治

療糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。

70)實施例67)之另一子實施例係關於如實施例67)之方法，其用於治療糖尿病性腎病。

71)實施例67)之另一子實施例係關於如實施例67)之方法，其用於治療糖尿病性視網膜病。

72)實施例67)之另一子實施例係關於如實施例67)之方法，其用於治療糖尿病性血管病變。

73)實施例67)之另一子實施例係關於如實施例67)之方法，其用於治療慢性心臟衰竭。

74)根據子實施例73)之一變型，子實施例73)之慢性心臟衰竭將為射血分數正常之心臟衰竭。

75)根據子實施例73)之一變型，子實施例73)之慢性心臟衰竭將為舒張期心臟衰竭。

76)實施例67)之另一子實施例係關於如實施例67)之方法，其用於治療舒張功能障礙。

77)較佳地，如實施例67)至76)中任一項之方法將為此種方法使得向有需要之患者經口投與每天2.5至100 mg (特定言之5或10至50 mg，尤其25或50 mg)之劑量的化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]。

78)較佳地，如實施例67)至77)中任一項之方法將為此種方法使得將治療有效量之化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]與治療有效量之血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑(ARB)或鈣離子通道阻斷劑(CCB)或與其中一

者之醫藥上可接受上之鹽組合投與。

因此，如實施例67)至77)中任一項之方法可為此種方法使得將治療有效量之化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]與治療有效量之ACE抑制劑、ARB或CCB或與其中一者之醫藥上可接受上之鹽組合投與。對應之組合治療可同時、分開或歷時一段時間(尤其同時)地進行。

79)同樣較佳地，如實施例67)至77)中任一項之方法將為此種方法使得將治療有效量之化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]與治療有效量之利尿劑組合(特定言之與治療有效量之氫氯苯噻嗪(HCT)組合)投與。

因此，如實施例67)至77)中任一項之方法可為此種方法使得將治療有效量之化合物或其醫藥上可接受之鹽[尤其如實施例1)至21)中任一項之化合物之結晶形式]與治療有效量之利尿劑組合(特定言之與治療有效量之HCT組合)投與。對應之組合治療可同時、分開或歷時一段時間(尤其同時)地進行。

本發明之特定實施例係描述於下列實例中，該等特定實施例有助於更詳細地闡述本發明而不以任何方式限制本發明之範圍。

實驗程序

縮寫：

在整篇說明書及實例中使用下列縮寫：

Ac	乙醯基
AcOH	乙酸
aq.	水性

DCM	二氯甲烷
DMSO	二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
eq.	當量
FTIR	傅立葉變換紅外光譜法或光譜
HPLC	高效液相層析法
iPrOAc	乙酸異丙酯
MeOH	甲醇
MIBK	甲基異丁基酮
org.	有機
rt	室溫
THF	四氫呋喃
vol.	體積
w/w	重量比
wt.	重量單位
XRPD	x射線粉末繞射

實例

獲得XRPD圖之方法

已如下文所述獲得本文所述之固體形式的所有XRPD圖。在配備有用CuK α -輻射以反射模式(耦合2 θ / θ)操作之Lynxeye檢測器之Bruker D8 Advance X射線繞射儀上收集X射線粉末繞射圖。通常，在40 kV/40mA下運行X射線管。應用在3至50° (2 θ)之掃描範圍內之0.02° (2 θ)之步長及76.8秒之步進時間。將發散狹縫設置為固定0.3。將粉末略微擠壓至具有

0.5 mm深度之矽單晶樣品架中並在測量期間使樣品在其本身的平面中旋轉。使用組合之Cu K α 1及K α 2輻射報告繞射資料，而無需扣除K α 2。如文中所提供之2 θ 值的精確度在 ± 0.1 至 0.2° 之範圍內，該範圍一般為習知記錄之X射線粉末繞射圖的情形。

重量蒸汽吸附(GVS)

於25 °C下，在以步進模式操作之多樣品儀器SPS-100n (Projekt Messtechnik, Ulm, Germany)上進行量測。在開始預定義之濕度程序之前允許樣品在40%相對濕度下平衡(應用40-0-95-0-95-40% RH，步長為5% Δ RH及以24小時/步之最大平衡時間)。使用約20至30 mg之各樣品。

根據歐洲藥典技術指導(European Pharmacopeia Technical Guide) (1999年，第86頁)完成吸濕性分類，例如，輕微吸濕性：質量增加小於2%且等於或大於0.2%質量/質量；吸濕性：質量增加小於15%且等於或大於2%質量/質量。考慮在第一吸附掃描中介於40%相對濕度與80%相對濕度之間的質量改變。

微差掃描熱量法(DSC)

在配有34位自動進樣器之Mettler Toledo STARe系統(DSC822e模組、具有陶瓷感測器之量測池及9.20版本STAR軟體)上收集DSC數據。使用經認證之鋼校正該儀器之能量及溫度。除非另外指出，否則通常以 $10^\circ\text{C min}^{-1}$ 自 -20°C 至 280°C 加熱在經自動穿孔之鋁盤中之1至5 mg的各樣品。對樣品維持 20 mL min^{-1} 之氮氣沖洗。報告熔點之峰值溫度。

熱重分析(TGA)

在配有34位自動進樣器之Mettler Toledo STARe系統(TGA851e模組及9.20版本STAR軟體)上收集TGA數據。除非另外指出，否則通常以 10°C

min^{-1} 自30℃至250℃加熱在經自動穿孔之鋁盤中之約5 mg的樣品。對樣品維持10 mL min^{-1} 之氮氣沖洗。

實例1：A型：

1.1. 在3 L雙夾套反應器中裝入5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6-氟嘧啶(100 g, 0.213 mol, 1 eq. (WO2015/121397))、磺醯胺(40.9 g, 0.425 mol, 2.0 eq.)、 K_2CO_3 (147 g, 1.06 mol, 5 eq.)及DMSO (500 mL, 5 vol.)，摻入水(2 mL, 0.111 mol, 0.5 eq.)。在約3小時期間將不均勻混合物加熱至70℃，此後觀察到完全轉化。冷卻至20℃後，藉由過濾移除大部分無機鹽貨物。用EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 mL, 3 vol.)洗滌濾餅。用EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL, 5 vol.)預調理頂上有一層木炭(20 g, 0.2 wt.)之矽藻土(100 g, 1 wt.)(丟棄濾液)。在此濾餅上過濾反應混合物並用EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 mL, 3 vol.)淋洗。然後添加1M NaOAc水溶液(500 mL, 0.5 mol, 2.3 eq, 5 vol.)，同時保持溫度處於25至35℃。用EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL, 5 vol.)第二次洗滌水相。在25至30℃下歷時1小時將1M H_2SO_4 (200 mL, 0.2 mol, 1 eq., 2 vol.)添加至水相中。在pH 8.5至8.0下開始結晶。粗產物呈XRPD圖K型(DMSO溶劑化物)或A型與K型之混合物濾出。用水(2 x 1000 mL, 2 x 10 vol.)將其洗滌兩次。在室溫下將固體於水(1000 mL, 10 vol.)中漿化3小時。濾出固體並在室溫下第二次於水(1000 mL, 10 vol.)中漿化3小時。在用水(1000 mL, 10 vol.)洗滌後，在40℃真空下乾燥純產物以獲得呈白色至灰白色固體之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺(75 g, 65%產率，XRPD圖A型)。

1.2. 在反應器(200 L Hastelloy)中裝入5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶

-2-基)氧基)乙氧基)-6-氟嘧啶(24.2 kg, 51.5 mol)、磺醯胺(9.7 kg, 100.9 mol, 1.96 eq.)、碳酸鉀(35.5 kg, 256.9 mol, 5.0 eq.)、DMSO (133 kg, 5 vol.)及水(490 g, 27.2 mol, 0.53 eq.)。將反應器中之內容物加熱至70至75℃。HPLC監測在4小時內顯示完全轉化。使內容物冷卻至20至25℃並將固體離心除去。用EtOAc/iPrOAc 1:1 (65 kg, 3 vol.)洗滌各負載。將濾液重新裝入反應器中並添加木炭(2.4 kg, 10% w/w)及Celite® (4.8 kg, 20% w/w)。在15至20℃下攪拌內容物1小時，並通過筒式過濾器過濾回反應器中。用EtOAc/iPrOAc 1:1 (43 kg, 2 vol.)淋洗過濾器。歷時2小時添加NaOAc (8%含於水) (124 kg, 5 vol.)，保持溫度低於25℃。相分離後，在20至25℃下用EtOAc/iPrOAc 1:1 (109 kg, 5 vol.)洗滌水層。在25至30℃下歷時2小時將硫酸(5%含於水；64 L, 32.6 mol, 0.63 eq.)添加至水層以達到pH 6.4。隨後使內容物冷卻至15至20℃持續1小時。濾出固體並用水(2 x 24 L, 2 x 1 vol.)洗滌兩次。在15至20℃下使固體於水(2 x 242 kg, 2 x 10 vol.)中漿化兩次，每次各3小時，過濾並乾燥，以獲得呈白色固體之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺(21.6 kg, 77%產率，XRPD圖A型)。

實例2：B型 (化合物之DCM溶劑化物)：

使5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6-氟嘧啶(10.0 g, 21.3 mmol, 1.00 eq.)、磺醯胺(4.1 g, 42.5 mmol, 2.0 eq.)及K₂CO₃ (14.7 g, 106 mmol, 5.0 eq.)懸浮於DMSO (50 mL, 5 vol.)中，並加熱至70℃持續5小時。使混合物冷卻至室溫並添加EtOAc (40 mL, 4 vol.)，其後接著添加水(100 mL, 10 vol.)。在層分離後(丟棄有機相)，用DCM (100 mL, 10 vol.)萃取水相。用濃AcOH (3 mL, 52 mmol, 2.5 eq.)將

DCM層自pH 11.5酸化至pH 7.0，導致產物結晶。使懸浮液冷卻至0℃持續1小時，隨後至-5℃持續15分鐘。過濾固體，用冷DCM (10 mL，1 vol.)洗滌並乾燥以獲得呈白色固體之呈B型之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺之DCM溶劑化物(9.8 g，84%產率)。

實例3：C型：

將0.2 mL之以50 mg/mL溶解於THF中的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺儲備溶液分配至3個小瓶中。在購自Hettich AG (Bäich, Switzerland)於35℃及200毫巴下操作之Combidancer裝置中蒸發溶劑90分鐘。此後立即將0.015 mL之MeOH添加至第一小瓶，EtOH添加至第二小瓶及iPrOH添加至第三小瓶，並允許該等小瓶靜置密封3天。此等各溶劑獲得呈C型之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺的固體殘餘物。

實例4：D型：

4.1. 在反應器中裝入磺醯胺(2.00 eq.)、K₂CO₃ (5.00 eq.)、5-(4-溴-苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6-氟嘧啶(1.00 eq.)、DMSO (5.0 vol.)及水(0.02 vol.)。使混合物加熱至75℃持續2小時。冷卻至23℃後，過濾懸浮液並通過反應器用EtOAc/iPrOAc 1:1 (5.5 vol.)淋洗。通過同軸過濾器再次過濾濾液並用EtOAc/iPrOAc 1:1 (1.5 vol.)淋洗。在27℃下添加1M NaOAc含於水之溶液(5.0 vol.)，並分離層。用EtOAc/iPrOAc 1:1 (5.0 vol.)洗滌水相。歷時2.5小時使用0.5M H₂SO₄含於水(2.35 vol.)將水相酸化至pH 5.8，導致結晶。在20℃下攪拌1小時後，過濾懸浮液並用水(2 x 10 vol.)洗滌。在20℃下使固體於水(2 x 10 vol.)中漿化兩次，每

次各3小時，過濾，用水(10 vol.)洗滌並乾燥，以獲得呈D型之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺。

4.2. 在新的7 mL玻璃小瓶中將50 mg呈A型之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺溶解於3 mL甲基乙基酮中。在超音波浴中超音波處理1分鐘後，允許小瓶在室溫下靜置打開3天。固體殘餘物為呈D型之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺。

實例5：E型 (化合物之MeCN溶劑化物)：

在10體積MeCN中將呈A型之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺加熱至回流。10分鐘後，允許其在1小時內冷卻至20℃(移除加熱浴)。將其濾出並在減壓下及45℃下乾燥。固體殘餘物為呈E型之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺的MeCN溶劑化物。

實例6：J型：

將{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺B型之DCM溶劑化物(9.4 g, 17.2 mmol, 1.00 eq.)溶解於DMSO (19 mL, 2 vol.)中。將溶液添加至H₂O (94 mL, 10 vol.)中並在室溫下攪拌5分鐘。過濾所得懸浮液，用H₂O (2 x 94 mL, 2 x 10 vol.)洗滌兩次並乾燥以獲得呈白色固體之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺J型(6.8 g, 72%產率)。

實例7：K型 (化合物之DMSO溶劑化物)：

7.1. 將{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺A型(1.00 g, 1.83 mmol, 1.00 eq.)溶解於DMSO (2 mL, 2

vol.)中。將10% H₂O含於DMSO (10 mL, 10 vol.)緩慢地添加至此溶液，其後接著添加純H₂O (2 mL, 2 vol.)。用K型播晶種觸發產物之結晶。過濾懸浮液，用H₂O (5 x 10 mL, 5 x 10 vol.)洗滌並乾燥以獲得呈白色固體之呈K型之{5-(4-溴-苯基)-6-[5-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺DMSO溶劑化物(0.95 g, 95%產率)。

7.2.使5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6-氟嘧啶(10.0 g, 21.3 mmol, 1.00 eq.)、磺醯胺(4.1 g, 42.5 mmol, 2.0 eq.)及K₂CO₃ (14.7 g, 106 mmol, 5.0 eq.)懸浮於DMSO (50 mL, 5 vol.)中，並加熱至50℃持續20小時。使混合物冷卻至室溫並添加MIBK (100 mL, 10 vol.)，其後接著添加水(100 mL, 10 vol.)。在分離層後(丟棄有機相)，用濃AcOH (4 mL, 70 mmol, 3.3 eq.)將水層從pH 11.4酸化至pH 6.5，導致產物結晶。過濾固體，用水(4 x 50 mL, 5 x 5 vol.)洗滌並乾燥以獲得呈米色固體之呈K型之{5-(4-溴-苯基)-6-[5-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺的DMSO溶劑化物(10.4 g, 90%產率)。

實例8：L型 (化合物之EtOH溶劑化物)：

在室溫下，將{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺之DMSO溶劑化物K型(100 mg, 0.183 mmol, 1.00 eq.)於 EtOH (0.5 mL, 5 vol.)中漿化4小時。過濾懸浮液，用H₂O (2 x 0.5 mL, 2 x 5 vol.)洗滌兩次並乾燥以獲得呈白色固體之呈L型之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺的EtOH溶劑化物(40 mg, 40%產率)。

實例9：ACT-132577錠劑：

各含有50 mg化合物之錠劑可使用濕法製粒製程來製備。錠劑組成如

下：

ACT-132577錠劑(250 mg)			
物質 (化學名稱)		mg/錠劑	重量%/錠劑
顆粒內	化合物(非晶形，或固體A型或固體C型，如本文所述)	50.00	20.00
	微晶纖維素	61.50	24.60
	乳糖(200M)	122.25	48.90
	羥丙基纖維素	5.50	2.20
	交聯羧甲纖維素鈉	4.50	1.80
	水	qs	qs
顆粒外	交聯羧甲纖維素鈉	5.00	2.00
	硬脂酸鎂	1.25	0.50
總計		250.00	100.00

qs = 足量

較佳地，將使用呈結晶A型之化合物(如本文所述)來製備錠劑。

實例10：ACT-132577錠劑：

可使用一層Aquapolish®白色MS或Aquapolish®白色PVA (包衣製造商：Biogrand)塗覆實例9之錠劑。

實例11：ACT-132577錠劑：

各含有50 mg化合物之錠劑可使用濕法製粒製程來製備。錠劑組成如下：

ACT-132577錠劑(250 mg)			
物質 (化學名稱)		mg/錠劑	重量%/錠劑
顆粒內	化合物(非晶形，或固體A型或固體C型，如本文所述)	50.00	20.00
	微晶纖維素	61.25	24.50
	乳糖(200M)	122.50	49.00
	羥丙基纖維素	5.00	2.00
	交聯羧甲纖維素鈉	5.00	2.00
	水	qs	qs
顆粒外	交聯羧甲纖維素鈉	5.00	2.00
	硬脂酸鎂	1.25	0.50
總計		250.00	100.00

qs = 足量

較佳地，將使用呈結晶A型之化合物(如本文所述)來製備錠劑。

實例12

可使用一層Aquapolish®白色MS或Aquapolish®白色PVA (包衣製造商：Biogrund)塗覆實例11之錠劑。

實例13：ACT-132577錠劑：

各含有12.5 mg化合物之錠劑可使用濕法製粒製程來製備。錠劑組成如下：

ACT-132577錠劑(100 mg)			
物質 (化學名稱)		mg/錠劑	重量%/錠劑
顆粒內	化合物(非晶形，或固體A型或固體C型，如本文所述)	12.50	12.50
	微晶纖維素	27.00	27.00
	乳糖(200M)	54.00	54.00
	羥丙基纖維素	2.00	2.00
	交聯羧甲纖維素鈉	2.00	2.00
	水	qs	qs
顆粒外	交聯羧甲纖維素鈉	2.00	2.00
	硬脂酸鎂	0.50	0.50
總計		100.00	100.00

qs = 足量

較佳地，將使用呈結晶A型之化合物(如本文所述)來製備錠劑。

實例14：ACT-132577錠劑：

可使用一層Aquapolish®白色MS或Aquapolish®白色PVA (包衣製造商：Biogrund)塗覆實例13之錠劑。

實例15：ACT-132577錠劑：

各含有12.5 mg化合物之錠劑可使用濕法製粒製程來製備。錠劑組成如下：

ACT-132577錠劑(100 mg)			
物質 (化學名稱)		mg/錠劑	重量%/錠劑
顆粒內	化合物(非晶形，或固體A型或固體C型，如本文所述)	12.50	12.50
	微晶纖維素	27.50	27.50
	乳糖(200M)	53.50	53.50
	羥丙基纖維素	2.20	2.20
	交聯羧甲纖維素鈉	1.80	1.80
	水	qs	qs
顆粒外	交聯羧甲纖維素鈉	2.00	2.00
	硬脂酸鎂	0.50	0.50
總計		100.00	100.00

qs = 足量

較佳地，將使用呈結晶A型之化合物(如本文所述)來製備錠劑。

實例16：ACT-132577錠劑：

可使用一層Aquapolish®白色MS或Aquapolish®白色PVA (包衣製造商：Biogrund)塗覆實例15之錠劑。

結晶形式之特性

在室溫下儲存

已在20至25℃之溫度及92%相對濕度下將化合物之A型晶體的樣品(如根據上述實例1所獲得)儲存2個月。在2個月結束時對該樣品進行之X射線粉末繞射顯示，樣品仍僅由化合物之A型晶體組成。在上述條件下儲存8週後獲得相同的結果。樣品儲存8週後之HPLC對照顯示峰面積%無顯著變化，即在此等條件下未觀察到顯著降解。

已在20至25℃之溫度下將化合物之二氯甲烷溶劑化物之B型晶體的樣品(如根據上述實例2所獲得)儲存於密閉小瓶中(20 mg之B型晶體置於4

mL密閉小瓶中)約3週。在3週結束時對該樣品進行之X射線粉末繞射顯示，B型晶體轉化為化合物之A型晶體。

已在20至25℃之溫度下將化合物之二甲亞砷溶劑化物之K型晶體的樣品(如根據上述實例7所獲得)儲存於密閉小瓶中(20 mg之K型晶體置於4 mL密閉小瓶中)約3週。在3週結束時對該樣品進行之X射線粉末繞射顯示，K型晶體轉化為化合物之A型晶體。

DSC

使化合物之A型(如藉由實例1所獲得)熔融並伴隨分解。藉由DSC觀察吸熱/放熱信號，其中在約159℃觀察到吸熱峰。

使化合物之C型(如藉由實例3所獲得)熔融並伴隨分解。藉由DSC觀察吸熱/放熱信號，其中在約153℃觀察到吸熱峰。

吸濕性

認為(例如)如自實例1獲得之A型為非吸濕性，如藉由重力蒸汽吸附(GVS)所測定(參見圖19)。

認為(例如)如自實例3獲得之C型為輕微吸濕性，如藉由重力蒸汽吸附(GVS)所測定(參見圖20)。

愛普替坦之治療用途的實例

實例A：化合物在Dahl鹽敏感大鼠中之急性效應：

藉由有意識的雄性高血壓Dahl鹽敏感大鼠(下文稱為「Dahl-S大鼠」)-關於此模型之詳情參見Rapp, *Hypertension* (1982), 4, 753-763)之遙測評估化合物對血壓，特定言之對平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及心率(下文稱為「HR」)的急性效應。

藉由提供含在飲用水中之1%氯化鈉誘導Dahl-S大鼠之血壓升高。將

一組6至7隻Dahl-S大鼠用於媒劑(7.5%明膠水溶液)及所測試化合物之各劑量(0.3、1、3、10、30、100及300 mg/kg)。相對投與之前24小時期間計算化合物對個別動物之HR及MAP的效應。關於MAP (在連續6小時期間所觀察到之最大MAP減少)獲得之結果總結於圖9中(數據呈現為平均值±平均值之標準誤差)。總之，10 mg/kg劑量之化合物在Dahl-S大鼠中使MAP降低 19 ± 4 mm Hg。與MAP相反，HR不受影響。

實例B：化合物在脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠中之急性效應：

藉由有意識的雄性高血壓脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠(下文稱為「DOCA-鹽大鼠」)-關於此模型之詳情參見Gavras等人，*Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309)之遙測評估化合物對血壓，特定言之對平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及心率(下文稱為「HR」)的急性效應。

在DOCA-鹽大鼠中，藉由單側腎切術、植入礦物性皮質激素類似物DOCA顆粒及提供含在飲用水中之1%氯化鈉之組合來誘導高血壓。將一組6至11隻DOCA-鹽大鼠用於媒劑(7.5%明膠水溶液)及所測試化合物之各劑量(0.3、1、3、10、30、100及300 mg/kg)。相對投與之前24小時期間計算化合物對個別動物之HR及MAP的效應。關於MAP (在連續6小時期間所觀察到之最大MAP減少)獲得之結果總結於圖10中(數據表示為平均值±平均值之標準誤差)。總之，10 mg/kg劑量之化合物在DOCA-鹽大鼠中使MAP降低 29 ± 6 mm Hg。與MAP相反，HR不受影響。

實例C：化合物在自發性高血壓大鼠中之急性效應：

藉由有意識的雄性自發性高血壓大鼠(下文稱為「SHR」)-關於此模型之詳情參見Atanur等人，*Genome Res.* (2010), **20**, 791-803)之遙測評估化合物對血壓，特定言之對平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及心率(下文

稱為「HR」)的急性效應。

將一組4至6隻SHR用於媒劑(7.5%明膠水溶液)及所測試化合物之各劑量(1、3、10、30、100及300 mg/kg)。相對投與之前24小時期間計算化合物對個別動物之HR及MAP的效應。關於MAP (在連續6小時期間所觀察到之最大MAP減少)獲得之結果總結於圖11中(數據表示為平均值±平均值之標準誤差)。總之，100 mg/kg化合物之劑量在SHR中使MAP降低 18 ± 4 mm Hg。與MAP相反，HR不受影響。

實例D：化合物單獨或與巰沙坦組合在自發性高血壓大鼠中之急性效應：

藉由有意識的雄性自發性高血壓大鼠(下文稱為「SHR」-關於此模型之詳情參見Atanur等人，*Genome Res.* (2010), **20**, 791-803)之遙測評估以100 mg/kg之單一劑量經口投與之化合物對血壓，特定言之對平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及心率(下文稱為「HR」)的急性效應，其中化合物係單獨使用或與以10 mg/kg之單一劑量經口投與之巰沙坦組合使用。

此測試各處理組使用6隻SHR。關於MAP所獲得之結果係總結於圖12中，其中每個數據點呈現為6小時平均值(NB：稱為「預期累加效應」之兩種藥物之組合所預期的累加效應係藉由將在分開投與各化合物後所獲得之血壓值的降低相加進行計算)；載劑(7.5%明膠水溶液)處理對MAP或HR無影響，因此所得結果未在圖中示出。簡而言之，化合物與巰沙坦之共同投與降低MAP超出預測(計算)值，此證實該等兩種分子之間之協同作用。與MAP相反，在任一處理組中HR不受影響。

實例E：化合物單獨或與巰沙坦組合在脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠中之急性效應：

藉由有意識的雄性高血壓脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠(下文稱為「DOCA-鹽大鼠」-關於此模型之詳情參見Gavras等人，*Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309)之遙測評估以10 mg/kg之單一劑量經口投與之化合物對血壓，特定言之對平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及心率(下文稱為「HR」)的急性效應，其中化合物係單獨使用或與以30 mg/kg之單一劑量經口投與之巹沙坦組合使用。

在DOCA-鹽大鼠中，藉由單側腎切術、植入礦物性皮質激素類似物DOCA顆粒及提供含在飲用水中之1%氯化鈉之組合來誘導高血壓。此測試之各處理組使用7至8隻DOCA-鹽大鼠。關於MAP所獲得之結果係總結於圖13中，其中每個數據點呈現為6小時平均值(NB：稱為「預期累加效應」之兩種藥物之組合所預期的累加效應係藉由將在分開投與各化合物後所獲得之血壓值的降低相加進行計算)；載劑(4%明膠水溶液)處理對MAP或HR無影響，因此所得結果未在圖中示出。簡而言之，化合物與巹沙坦之共同投與降低MAP超出預測(計算)值，此證實該等兩種分子之間之協同作用。與MAP相反，在任一處理組中HR不受影響。

實例F：化合物單獨或與依那普利組合在自發性高血壓大鼠中之急性效應：

藉由有意識的雄性自發性高血壓大鼠(下文稱為「SHR」-關於此模型之詳情參見Atanur等人，*Genome Res.* (2010), **20**, 791-803)之遙測評估以100 mg/kg之單一劑量經口投與之化合物對血壓，特定言之對平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及心率(下文稱為「HR」)的急性效應，其中化合物係單獨使用或與以3 mg/kg之單一劑量經口投與之依那普利組合使用。

此測試之各處理組使用7隻SHR。關於MAP所獲得之結果係總結於圖

14中，其中每個數據點呈現為6小時平均值(NB：稱為「預期累加效應」之兩種藥物之組合所預期的累加效應係藉由將在分開投與各化合物後所獲得之血壓值的降低相加進行計算)；載劑(4%明膠水溶液)處理對MAP或HR無影響，因此所得結果未在圖中示出。簡而言之，化合物與依那普利之共同投與降低MAP超出預測(計算)值，此證實該等兩種分子之間之協同作用。與MAP相反，在任一處理組中HR不受影響。

實例G：化合物單獨或與胺氯地平組合在脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠中之急性效應：

藉由有意識的雄性高血壓脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠(下文稱為「DOCA-鹽大鼠」-關於此模型之詳情參見Gavras等人，*Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309)之遙測評估以10 mg/kg之單一劑量經口投與之化合物對血壓，特定言之對平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及心率(下文稱為「HR」)的急性效應，其中化合物係單獨使用或與以1 mg/kg之單一劑量經口投與之胺氯地平組合使用。

在DOCA-鹽大鼠中，藉由單側腎切術、植入礦物性皮質激素類似物DOCA顆粒及提供含在飲用水中之1%氯化鈉之組合來誘導高血壓。此測試之各處理組使用6至8隻DOCA-鹽大鼠。關於MAP所獲得之結果係總結於**圖15**中，其中每個數據點呈現為6小時平均值(NB：稱為「預期累加效應」之兩種藥物之組合所預期的累加效應係藉由將在分開投與各化合物後所獲得之血壓值的降低相加進行計算)；載劑(4%明膠水溶液)處理對MAP或HR無影響，因此所得結果未在圖中示出。簡而言之，化合物與胺氯地平之共同投與降低MAP超出預測(計算)值，此證實該等兩種分子之間之協同作用。與MAP相反，在任一處理組中HR不受影響。

實例H：化合物在脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠中之慢性效應：

在有意識的雄性高血壓脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠(下文稱為「DOCA-鹽大鼠」)-關於此模型之詳情參見Gavras等人，*Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309)中，評估重複投與1、10及100 mg/kg/天之劑量的化合物之慢性效應，特定言之平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及心率(下文稱為「HR」)。在DOCA-鹽大鼠中，藉由單側腎切術、植入礦物性皮質激素類似物DOCA顆粒及提供含在飲用水中之1%氯化鈉之組合來誘導高血壓。將經化合物處理之DOCA-鹽大鼠之結果與針對韋斯大鼠或針對僅接受載劑(4%明膠水溶液)之DOCA-鹽大鼠所得之結果進行比較。

a)關於MAP所得之結果係總結於圖16中，其中各數據點呈現為24小時平均值。5個測試組(韋斯對照大鼠[底部線]，DOCA-鹽對照大鼠[第28天從頂部起第2條線]及接受重複投與1 mg/kg/天[第28天從頂部起第3條線]、10 mg/kg/天[第28天從頂部起第3條線]及100 mg/kg/天[第28天從頂部起第4條線]劑量之化合物的DOCA-鹽大鼠)中每組均使用6隻大鼠。簡而言之，口服化合物4週劑量依賴性地減弱DOCA-鹽誘導之MAP增加而不改變HR。

b)關於腎血管阻力所得之結果係總結於圖17中，其中：

❖ DOCA Ø 2w表示剛開始用化合物處理之前所殺死之DOCA-鹽大鼠；及

❖ 符號「*」表示當使用單因子ANOVA其後接著使用Newman-Keuls多重比較事後試驗時，統計學顯著性因子 $p < 0.05$ 。

總之，基於此等測試，將化合物慢性經口投與至DOCA-鹽大鼠劑量依賴性地增加腎血流量並降低腎血管阻力。如由N-端原腦利尿鈉肽

(NTproBNP)之血漿濃度的劑量依賴性降低所表明，化合物亦傾向於減少左心室肥大。

實例I：化合物單獨或與ACE抑制劑或ARB組合在糖尿病動物模型中之效應：

可在糖尿病嚙齒類動物模型中評估化合物之效應(就此而言，參見以下參考文獻中所述之模型：Sen等人，*Life Sci.* (2012), 91(13-14), 658-668；Janiak等人，*Eur. J. Pharmacol.* (2006), **534**, 271–279；及Iglarz等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008), **327**(3), 736-745)。特定言之，可研究單獨或組合使用之化合物對葡萄糖耐受性、胰島素血症及末端器官損傷之效應。末端器官損傷包括：血管功能、腎功能(例如蛋白尿)、心臟功能及重塑以及受糖尿病影響之任何其他靶器官(例如眼睛)。

實例J：評估化合物對體液滯留之效應

血容比(Hct)或血紅蛋白之減少係繼發於血漿體積增加後且可用作體液滯留之標記。藉由胃管灌食法將單一口服劑量之愛普替坦(1至30 mg/kg)或媒劑(明膠)投與至雄性韋斯大鼠。投與二十四小時後，在異氟烷誘導麻醉對舌下血液取樣。使用血液分析儀量測血容比。化合物對血容比(Hct)無影響，此表明對流體滯留之低傾向(圖18)。

比較實例1：與纈沙坦組合使用之螺內酯(spironolactone)在自發性高血壓大鼠中之急性效應：

亦藉由有意識的雄性自發性高血壓大鼠(下文稱為「SHR」—關於此模型之詳情參見Atanur等人，*Genome Res.* (2010), **20**, 791-803)之遙測，使用類似於實例D中所述之試驗計劃，評估螺內酯與纈沙坦組合(各呈單一劑量經口投與)對血壓，特定言之對平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及

心率(下文稱為「HR」)的急性效應。

與化合物不同，未發現螺內酯處理與巰沙坦處理之組合對MAP降低的協同效應。

比較實例2：與巰沙坦組合使用之螺內酯在脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠中之急性效應：

亦藉由有意識的雄性高血壓脫氧皮質酮乙酸鹽大鼠(下文稱為「DOCA-鹽大鼠」—關於此模型之詳情參見Gavras等人，*Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309)之遙測，使用類似於實例D中所述之試驗計劃，評估螺內酯與巰沙坦組合(各呈單一劑量經口投與)對血壓，特定言之對平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及心率(下文稱為「HR」)的急性效應。

與化合物不同，未發現螺內酯處理與巰沙坦處理之組合對MAP降低的協同效應。

比較實例3：與依那普利組合使用之螺內酯在自發性高血壓大鼠中之急性效應：

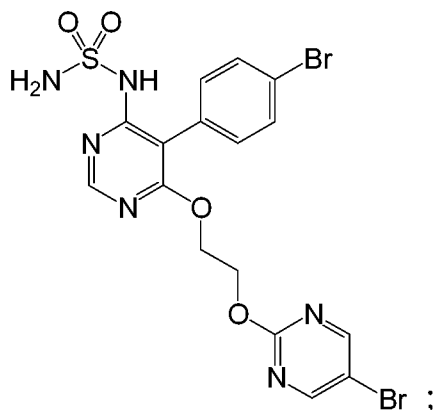
亦藉由有意識的雄性自發性高血壓大鼠(下文稱為「SHR」-關於此模型之詳情參見Atanur等人，*Genome Res.* (2010), **20**, 791-803)之遙測，使用類似於實例F中所述之試驗計劃，評估螺內酯與巰沙坦組合(各呈單一劑量經口投與)對血壓，特定言之對平均動脈血壓(下文稱為「MAP」)及心率(下文稱為「HR」)的急性效應。

與化合物不同，未發現螺內酯處理與依那普利處理之組合對MAP降低的協同效應。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺之結晶形式，



其特徵在於：

在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 17.8° 、 18.6° 、 20.0° 、 23.2° 及 23.5° ；

其中該X射線粉末繞射圖係藉由使用組合之Cu $K\alpha 1$ 及 $K\alpha 2$ 輻射獲得，而無需扣除 $K\alpha 2$ ；且該等 2θ 值之精確度係在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 之範圍內。

【請求項2】

如請求項1之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺之結晶形式，其中在X射線粉末繞射圖中於以下折射角 2θ 處存在峰： 9.8° 、 9.9° 、 11.7° 、 17.8° 、 18.6° 、 20.0° 、 21.5° 、 22.8° 、 23.2° 及 23.5° ；其中該X射線粉末繞射圖係藉由使用組合之Cu $K\alpha 1$ 及 $K\alpha 2$ 輻射獲得，而無需扣除 $K\alpha 2$ ；且該等 2θ 值之精確度係在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 之範圍內。

【請求項3】

如請求項1之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧

啖-4-基}-磺醯胺或該化合物之結晶形式，其基本上顯示如圖1中所描繪之X射線粉末繞射圖。

【請求項4】

一種醫藥組合物，其包含作為活性成分之如請求項1至3中任一項之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺之結晶形式，及至少一種治療上惰性之賦形劑。

【請求項5】

如請求項4之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係為呈錠劑形式之固體醫藥組合物，其中該固體醫藥組合物包含作為醫藥上惰性之賦形劑的微晶纖維素、乳糖、羥丙基纖維素、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂。

【請求項6】

如請求項5之醫藥組合物，其中該固體醫藥組合物包含：

基於該醫藥組合物之總重量計總量為5至25重量%之化合物{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺，

基於該醫藥組合物之總重量計總量為20至30重量%之微晶纖維素，

基於該醫藥組合物之總重量計總量為40至65重量%之乳糖，

基於該醫藥組合物之總重量計總量為1至3重量%之羥丙基纖維素，

基於該醫藥組合物之總重量計總量為2至8重量%之交聯羧甲纖維素鈉，及

基於該醫藥組合物之總重量計總量為0.2至2重量%之硬脂酸鎂；

其中該固體醫藥組合物之總重量百分比將總是為100；

其中該固體醫藥組合物係呈錠劑之形式。

【請求項7】

一種如請求項1至3中任一項之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺之結晶形式於製備藥物之用途，其中該藥物係用於治療抗藥性高血壓。

【請求項8】

一種如請求項4之醫藥組合物於製備藥物之用途，其中該藥物係用於治療抗藥性高血壓。

【請求項9】

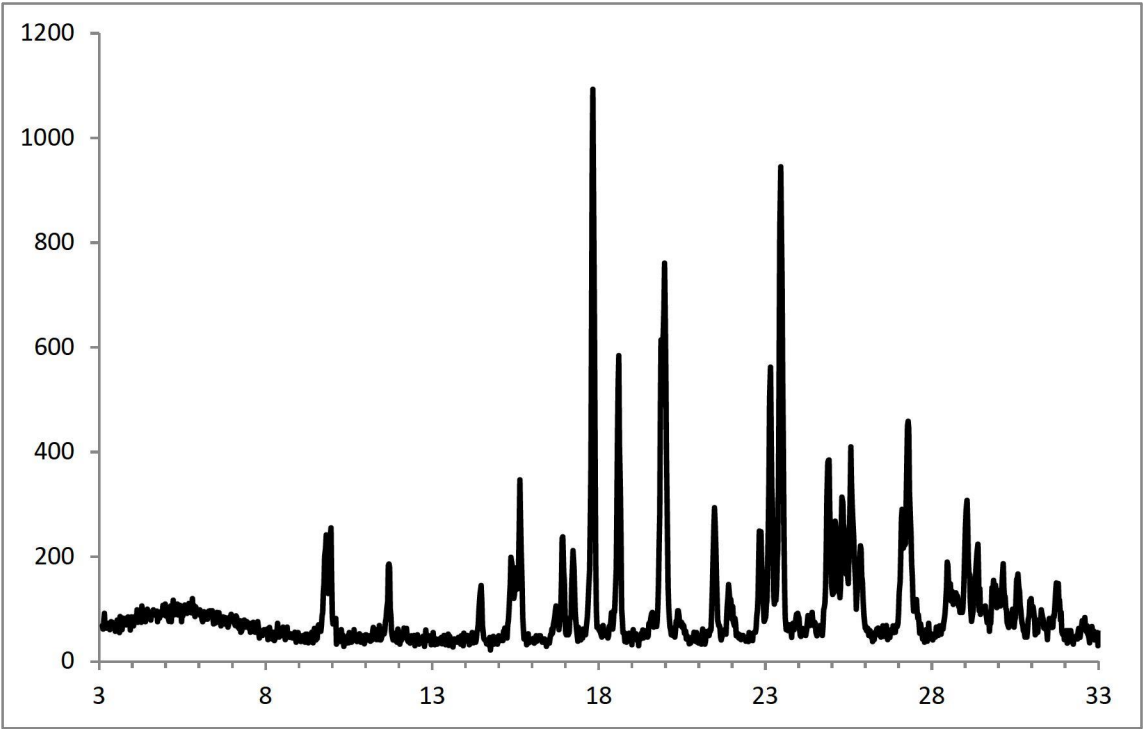
一種如請求項6所界定之固體醫藥組合物於製備藥物之用途，其中該藥物係用於治療抗藥性高血壓。

【請求項10】

一種如請求項1之{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺之結晶形式之用途，其係用於製備適用於每天口服10至50 mg化合物{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺醯胺的醫藥單位劑型。

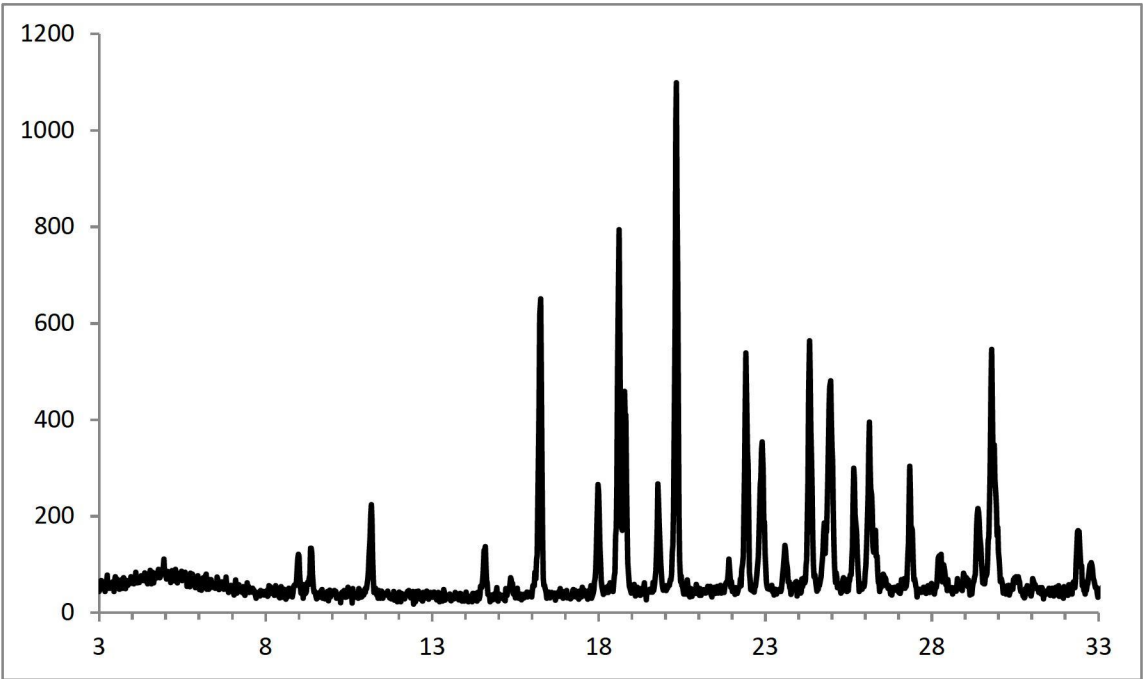
【發明圖式】

A型



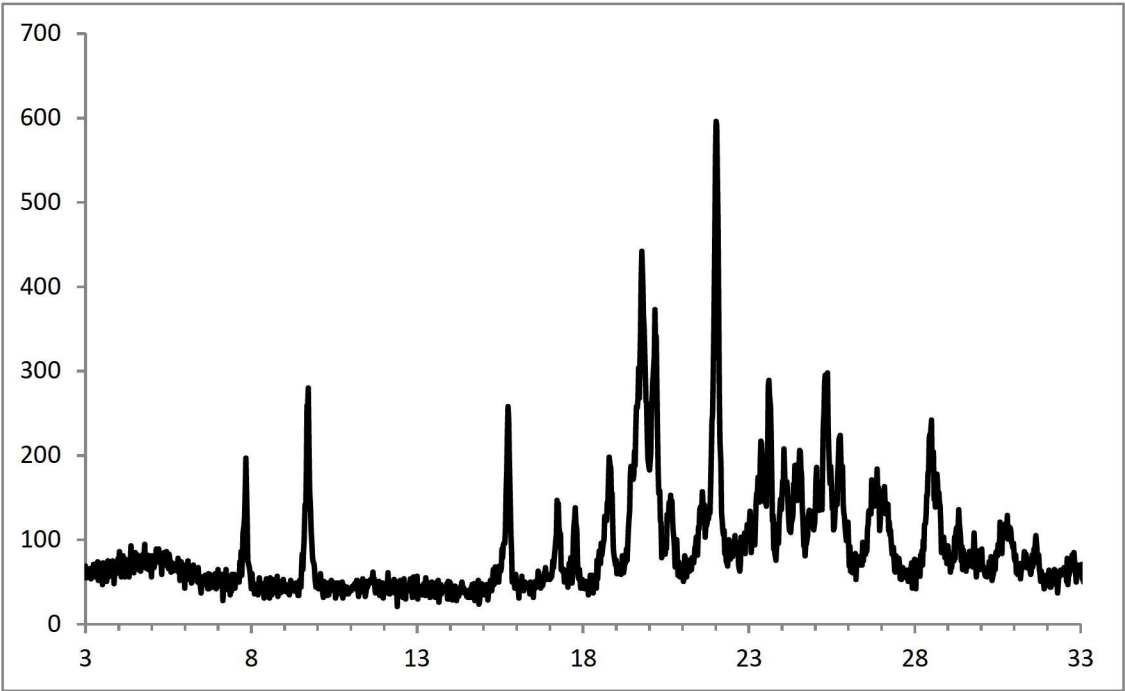
【圖1】

B型



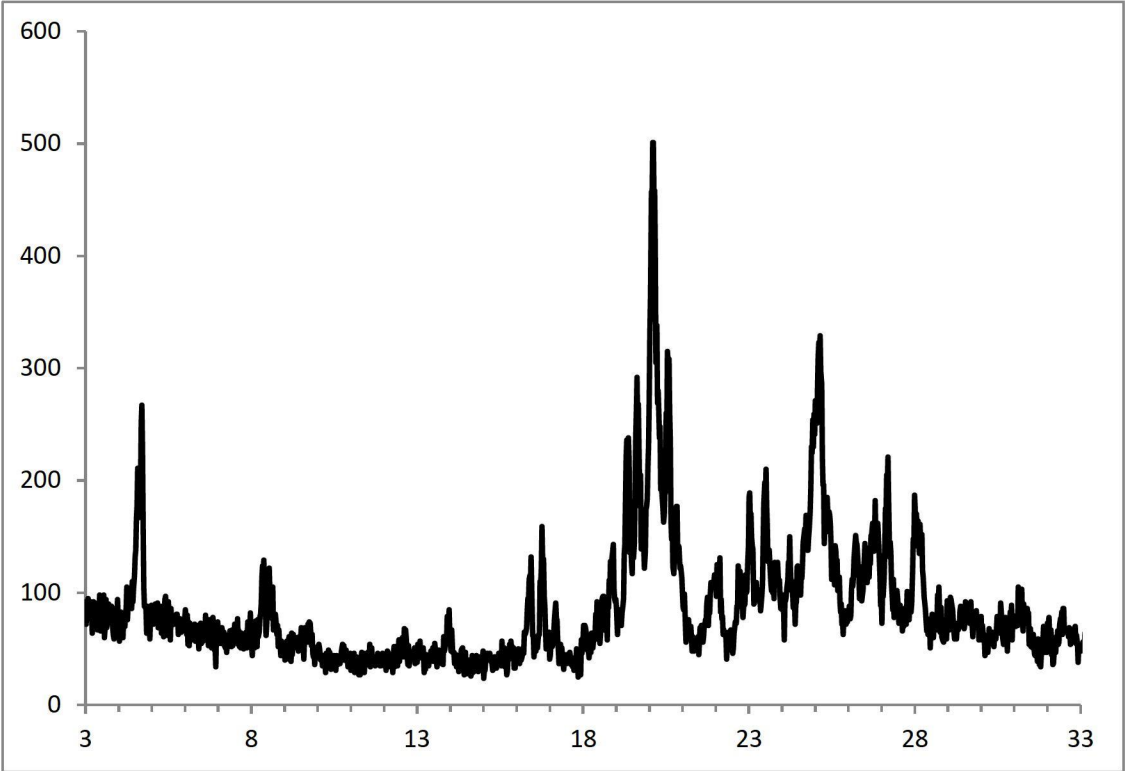
【圖2】

C型



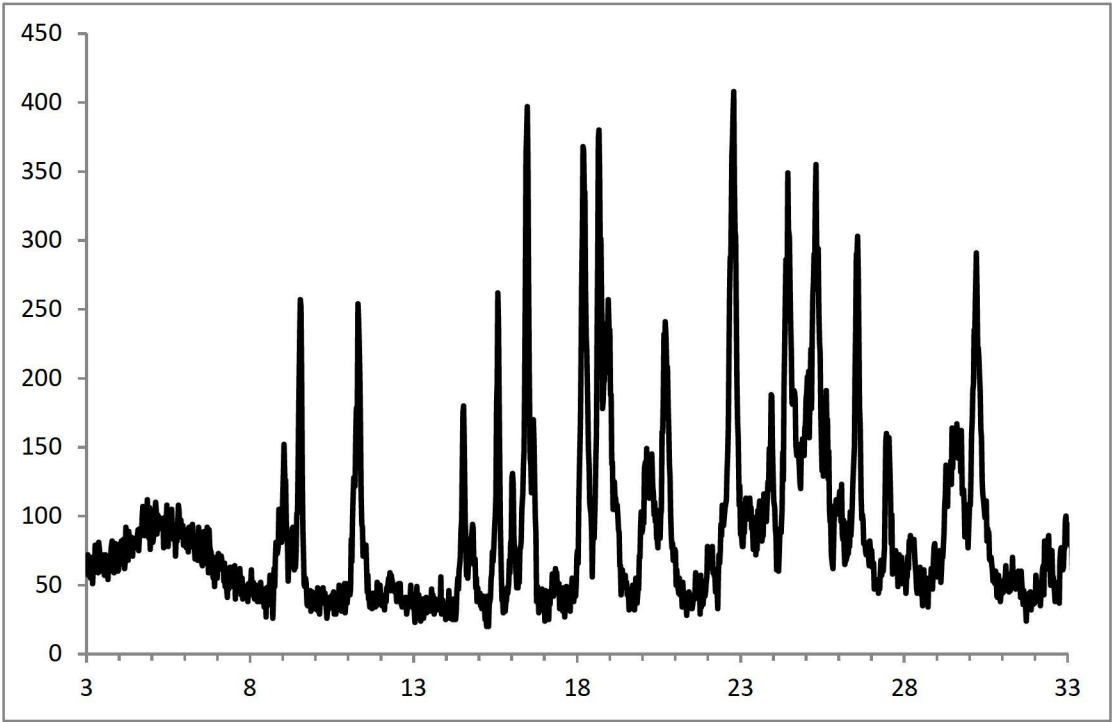
【圖3】

D型



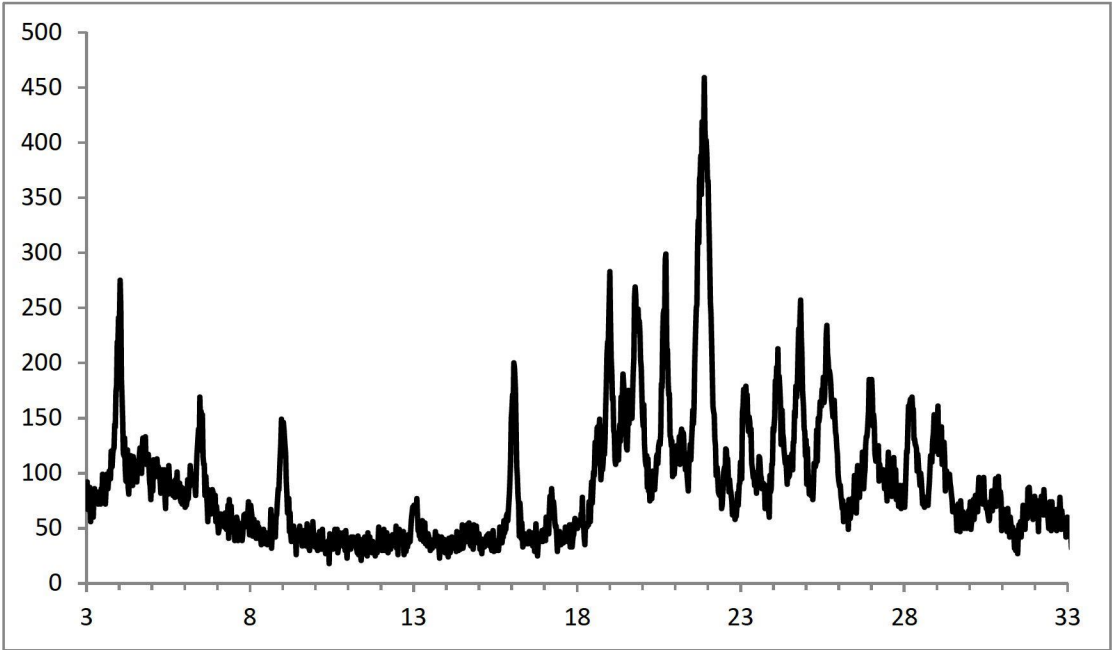
【圖4】

E型



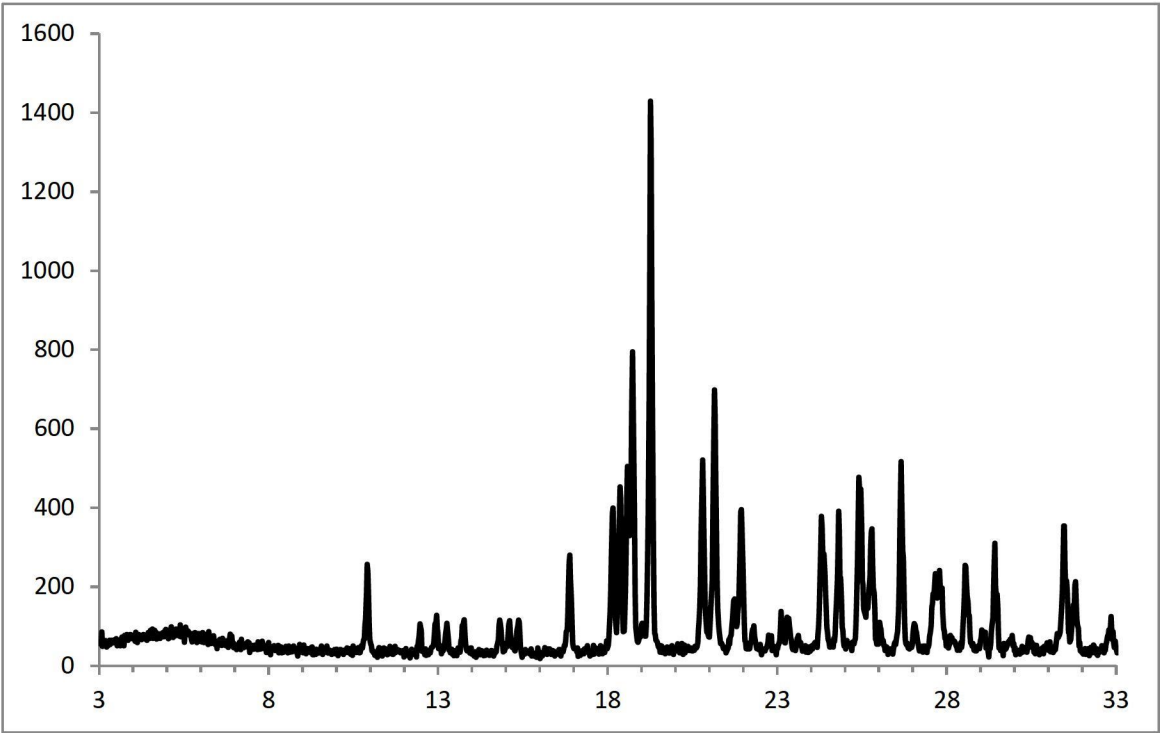
【圖5】

J型



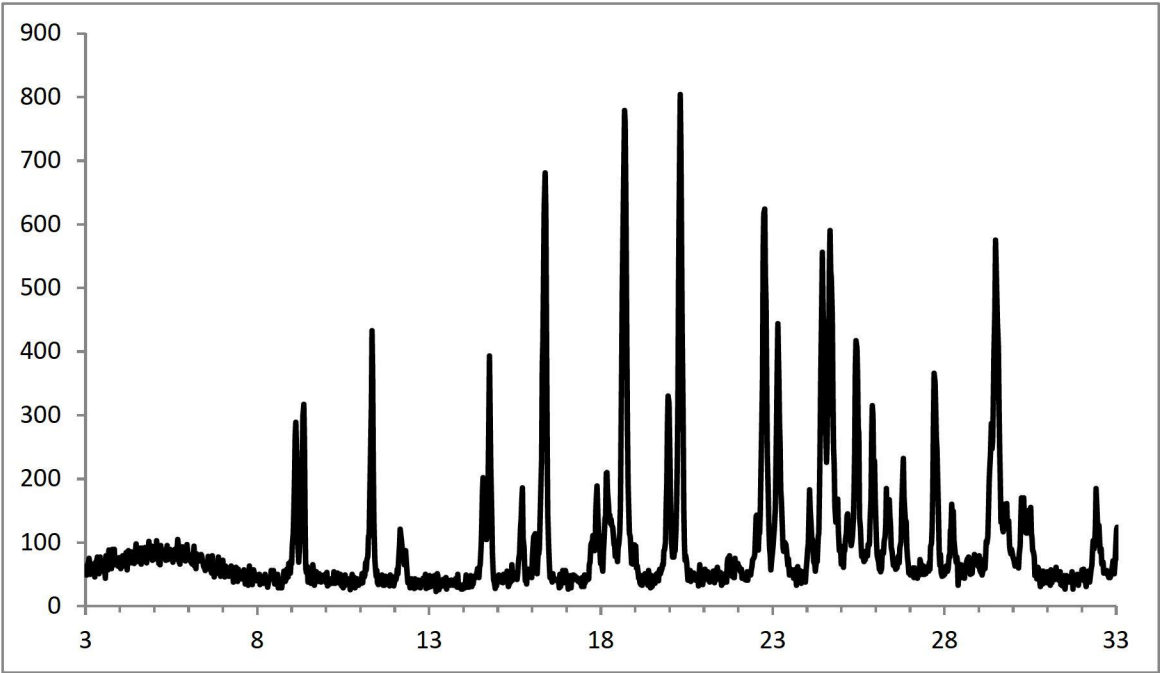
【圖6】

K型

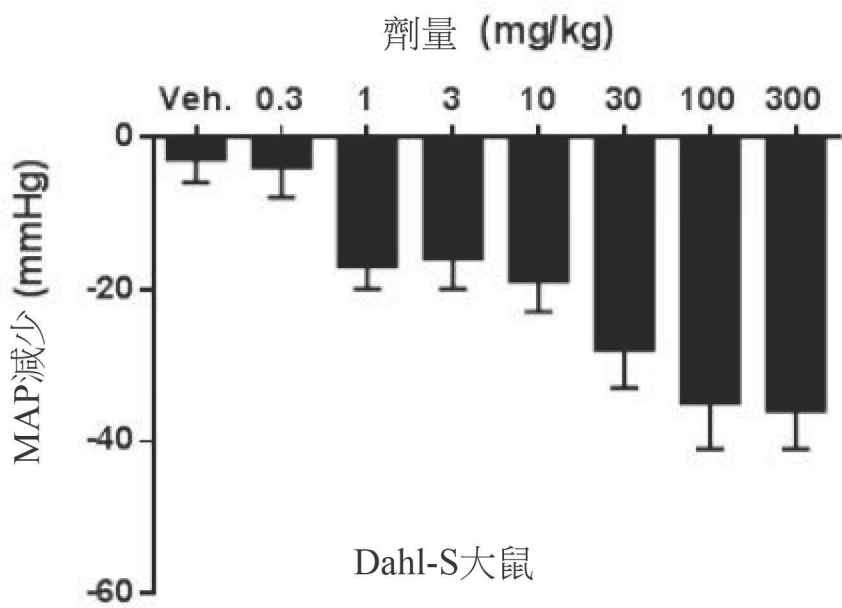


【圖7】

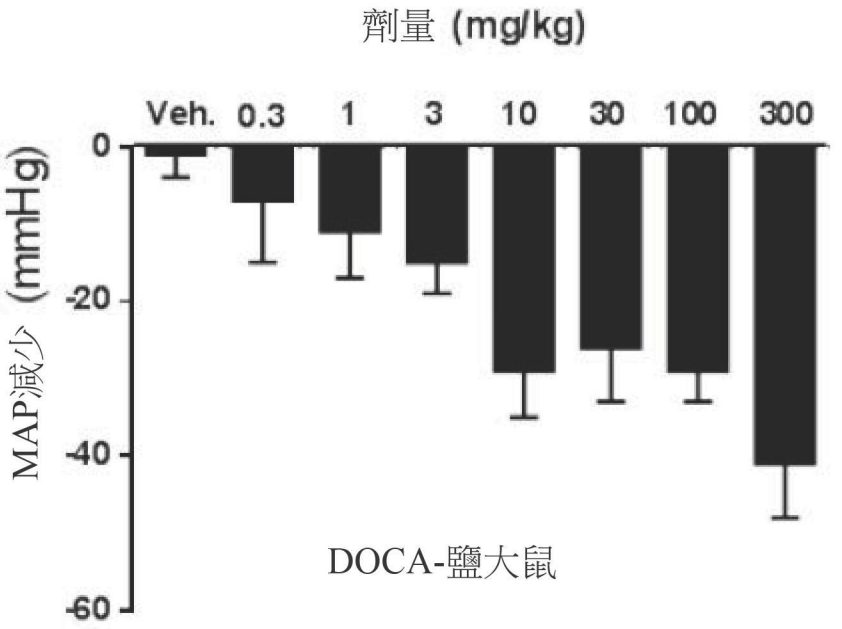
L型



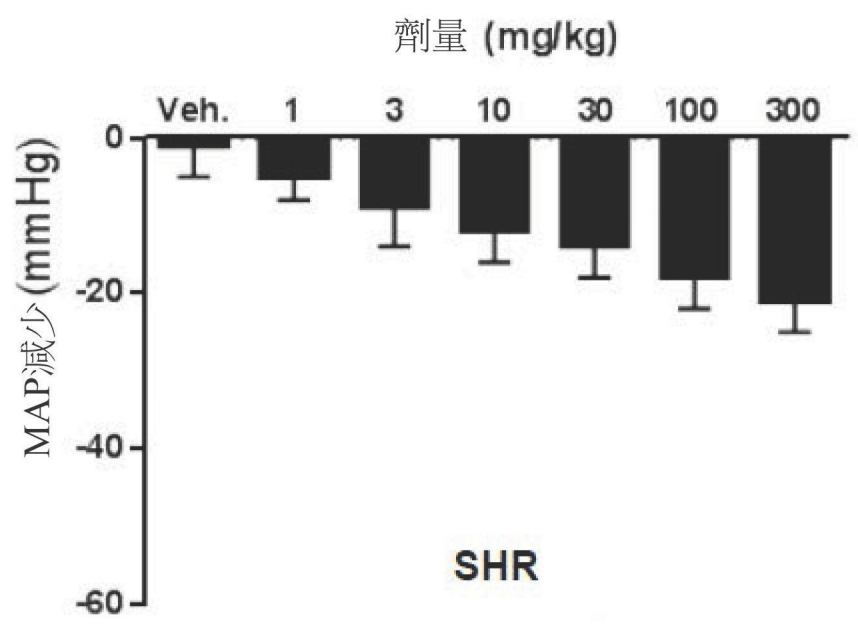
【圖8】



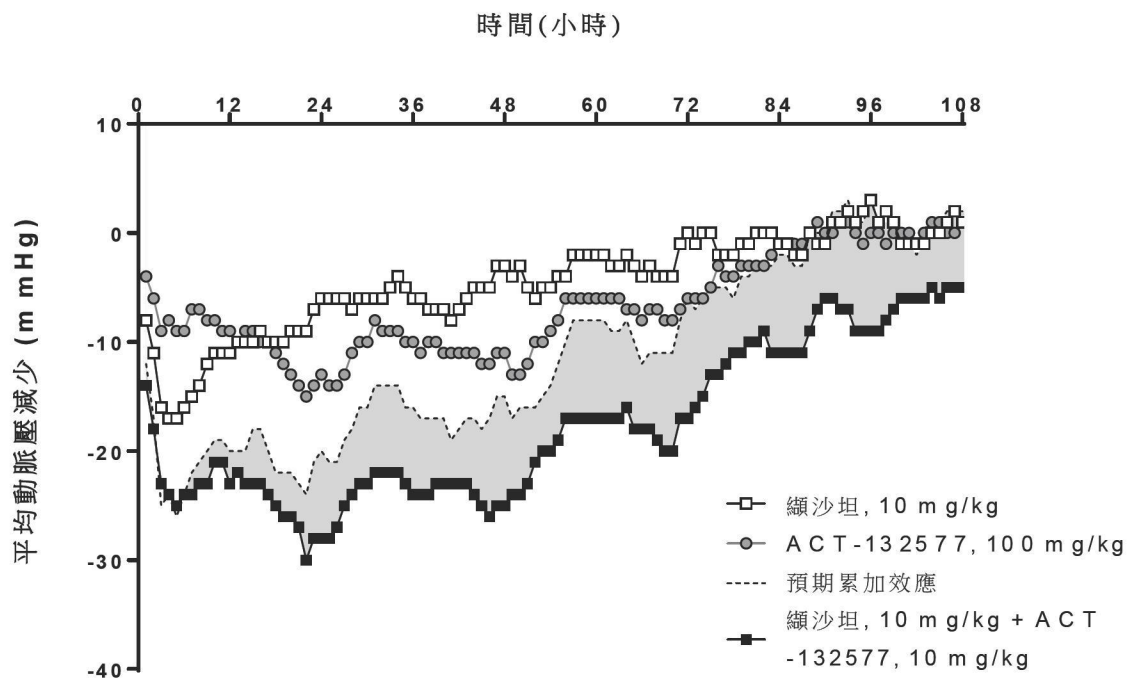
【圖9】



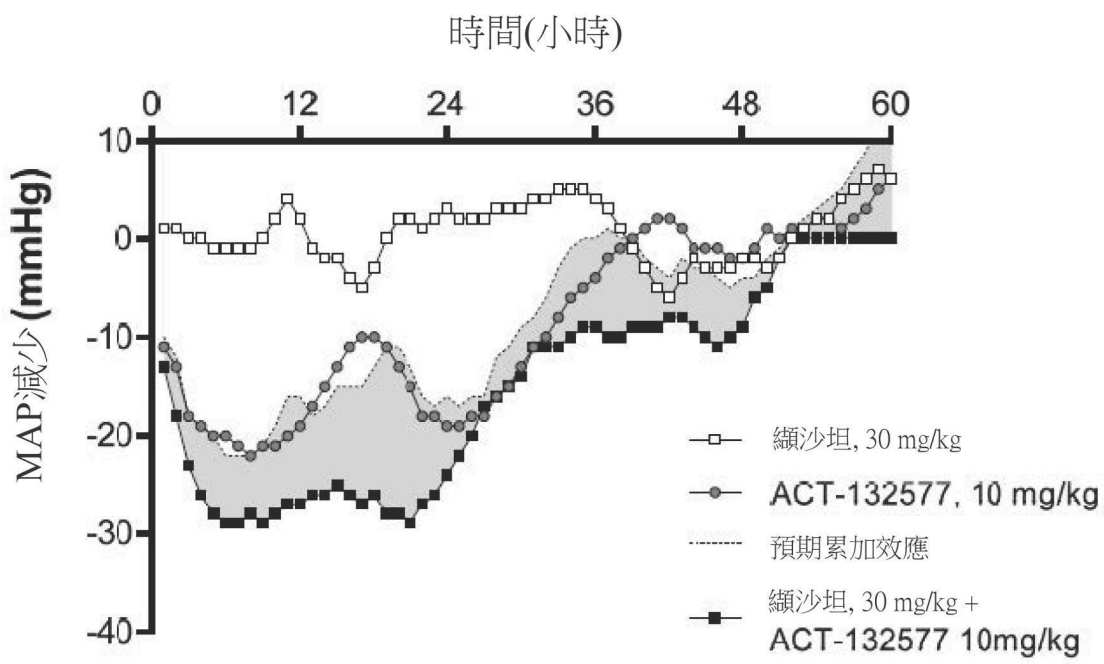
【圖10】



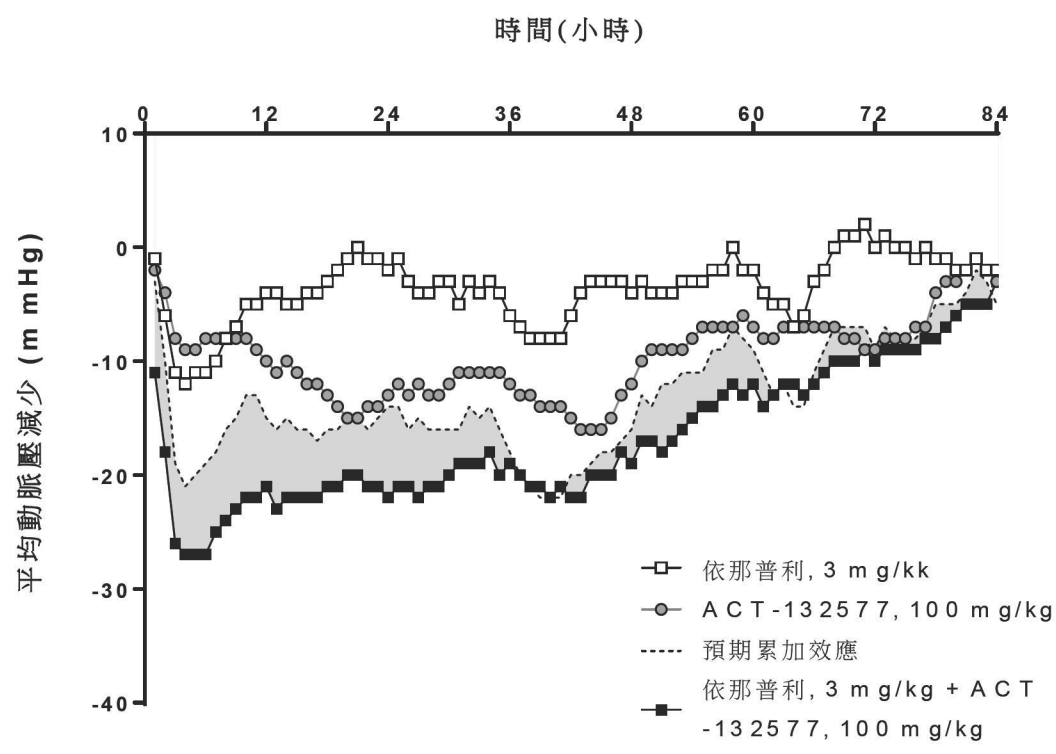
【圖11】



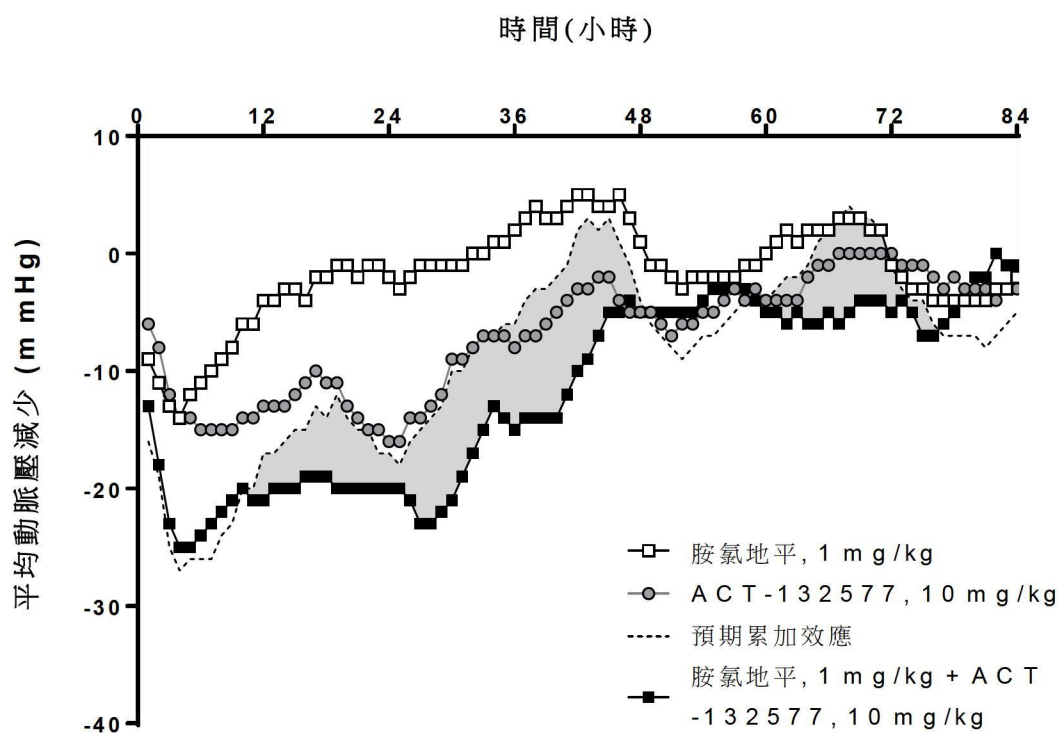
【圖12】



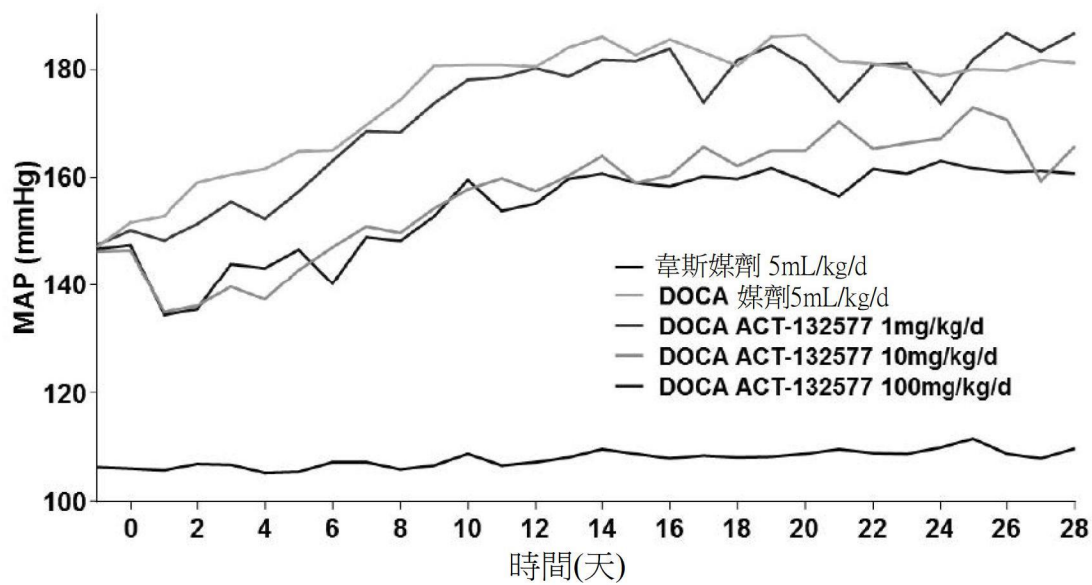
【圖13】



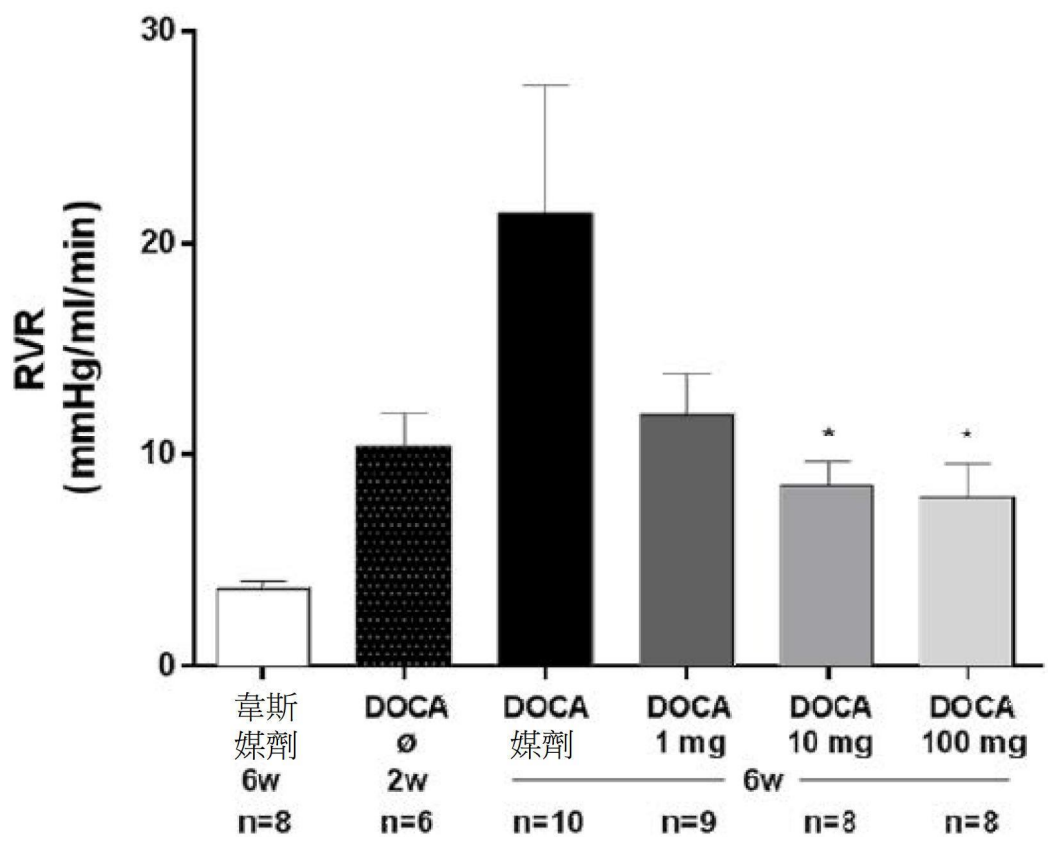
【圖14】



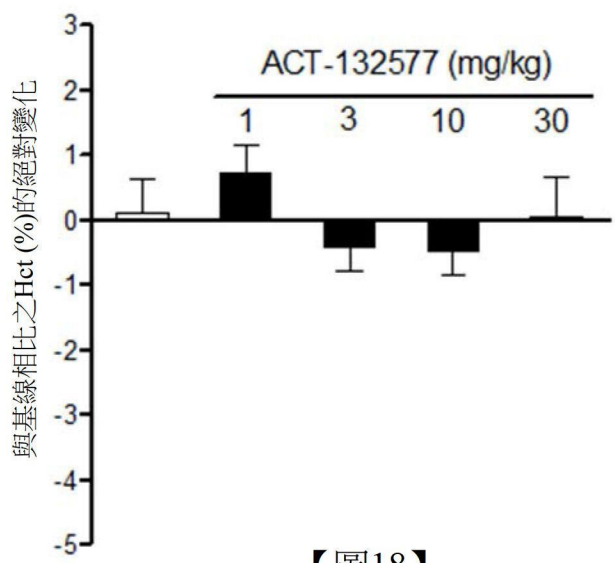
【圖15】



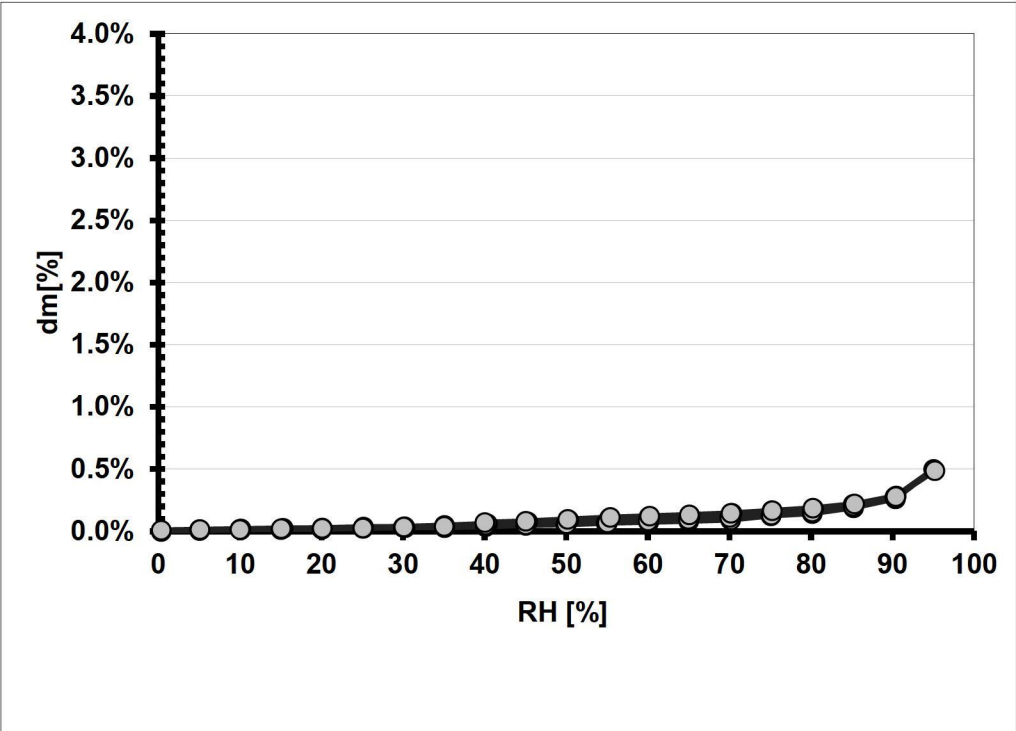
【圖16】



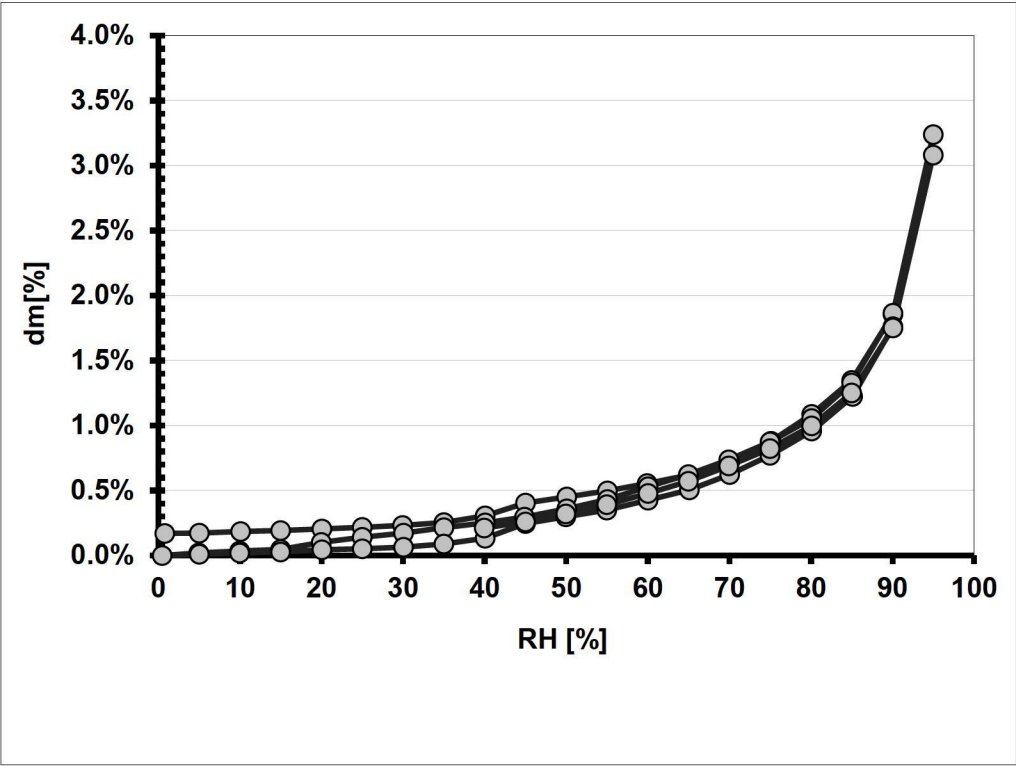
【圖17】



【圖18】



【圖19】



【圖20】