I874490

(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 I874490 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：109139813 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl.： ***C07D207/14 (2006.01)*** ***A61K31/40 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/13 美國 62/934,923

(71)申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：中村浩之 NAKAMURA, HIROYUKI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2018/0354960A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：15 共 53 頁

(54)名稱

三苯化合物之新穎鹽類

(57)摘要

本發明提供 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽。亦提供 4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽。

A benzoic acid salt of 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidine-1-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-fluoro-benzonitrile is provided. A sorbic acid salt of 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidine-1-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-fluoro-benzonitrile is also provided.

公告本

I874490

【發明摘要】

【中文發明名稱】

三苯化合物之新穎鹽類

【英文發明名稱】

NOVEL SALT OF TERPHENYL COMPOUND

【中文】

本發明提供4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽。亦提供4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽。

【英文】

A benzoic acid salt of 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidine-1-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-fluoro-benzonitrile is provided. A sorbic acid salt of 4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidine-1-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-fluoro-benzonitrile is also provided.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

三苯化合物之新穎鹽類

【英文發明名稱】

NOVEL SALT OF TERPHENYL COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明係關於4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之鹽。

【先前技術】

【0002】 已知化合物4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈(在本文中被稱作化合物A)為強效LSD1抑制劑且用作抗腫瘤劑或用於預防及/或治療癌症之藥劑(PL 1)。

【0003】 需要此種LSD1抑制劑在用於醫藥調配物時展示穩定性。

【0004】 此外，需要開發可容易處置的此類LSD1抑制劑。眾所周知，生物活性化合物之吸濕性在該化合物併入於潛在醫藥組合物中的過程中影響該化合物之處置。吸濕化合物帶來問題，此係由於其吸收濕氣，此引起視周圍環境中存在之水量而定，化合物質量中的變化，使得難以準確評估化合物之生物功效及確保含有化合物之醫藥組合物的均一性。因此，具有低吸濕性之活性化合物合乎需要。

[引用清單]

[專利文獻]

[PL 1]

【發明內容】

【0005】

[技術問題]

本申請案之一目標係提供4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之鹽，其具有改良穩定性且不具有或具有較少濕氣吸收及/或解吸特性。

【0006】

[問題之解決方案]

在出於開發化合物A之調配物的目的研究化合物A之物理化學特性的過程中，已發現化合物A具有吸濕性，且特徵為當化合物A之自由形式暴露於高濕度氛圍時吸收空氣中之濕氣，且當暴露於低濕度氛圍時放出濕氣。另外，化合物A儲存之後產生類似物質。

【0007】 在醫藥產品之工業生產中，需要藥物成分具有穩定性。然而，穩定性視各化合物之屬性而定。因此，難以預測具有作為醫藥產品之藥物成分之適當特性的鹽。據此觀點，諸位發明人已合成化合物A之多種鹽且已研究其特性及穩定性。在此等鹽及自由形式中，L-酒石酸鹽及自由形式具有吸濕性特徵，且丁二酸鹽及自由形式具有不良固體穩定性。發現僅苯甲酸鹽及山梨酸鹽能夠減少濕氣吸附及/或解吸，且穩定。

【0008】 舉例而言，本發明涵蓋以下主題。

【0009】 在一些態樣中，提供4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽。

【0010】 在其他態樣中，提供4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-

[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽。

【0011】

[本發明之有利效應]

本發明之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽與呈自由形式及丁二酸鹽之化合物A相比，具有作為醫藥產品之藥物成分的優異固體穩定性，且與呈自由形式及丁二酸鹽及L-酒石酸鹽之化合物A相比，能夠消除或降低吸濕性。

【0012】 同樣，本發明之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽與呈自由形式及丁二酸鹽之化合物A相比，具有作為醫藥產品之藥物成分的優異固體穩定性，且與呈自由形式及L-酒石酸鹽之化合物A相比，能夠降低吸濕性。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖1為化合物A之苯甲酸鹽的粉末X射線繞射光譜。縱座標軸表示強度(計數)，且橫座標軸表示繞射角(2θ))。

【0014】 圖2為化合物A之苯甲酸鹽的差示掃描卡路里(DSC)曲線。縱座標軸表示DSC (W/g)，且橫座標軸表示溫度(℃)。

【0015】 圖3為化合物A之苯甲酸鹽的濕氣吸收/解吸等溫曲線。縱座標軸表示重量變化率(%)，且橫座標軸表示相對濕度(RH%)。

【0016】 圖4為化合物A之自由形式形式C的粉末X射線繞射光譜。縱座標軸表示強度(計數)，且橫座標軸表示繞射角(2θ))。

【0017】 圖5為化合物A之自由形式形式C的差示掃描卡路里(DSC)曲線。縱座標軸表示DSC (W/g)，且橫座標軸表示溫度(℃)。

【0018】 圖6為化合物A之自由形式形式C的濕氣吸收/解吸等溫曲線。縱座標軸表示重量變化率(%)，且橫座標軸表示相對濕度(RH%)。

【0019】 圖7為化合物A之丁二酸鹽的粉末X射線繞射光譜。縱座標軸表示強度(計數)，且橫座標軸表示繞射角(2θ))。

【0020】 圖8為化合物A之丁二酸鹽的差示掃描卡路里(DSC)曲線。縱座標軸表示DSC (W/g)，且橫座標軸表示溫度(℃)。

【0021】 圖9為化合物A之丁二酸鹽的濕氣吸收/解吸等溫曲線。縱座標軸表示重量變化率(%)，且橫座標軸表示相對濕度(RH%)。

【0022】 圖10為化合物A之L-酒石酸鹽的粉末X射線繞射光譜。縱座標軸表示強度(計數)，且橫座標軸表示繞射角(2θ))。

【0023】 圖11為化合物A之L-酒石酸鹽的差示掃描卡路里(DSC)曲線。縱座標軸表示DSC (W/g)，且橫座標軸表示溫度(℃)。

【0024】 圖12為化合物A之L-酒石酸鹽的濕氣吸收/解吸等溫曲線。縱座標軸表示重量變化率(%)，且橫座標軸表示相對濕度(RH%)。

【0025】 圖13為化合物A之山梨酸鹽的粉末X射線繞射光譜。縱座標軸表示強度(計數)，且橫座標軸表示繞射角(2θ))。

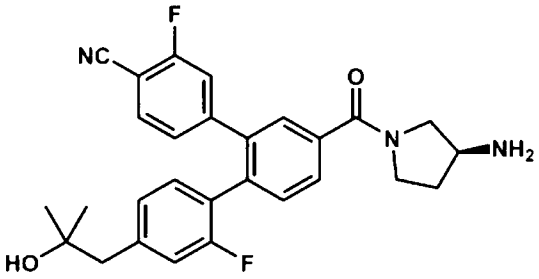
【0026】 圖14為化合物A之山梨酸鹽的差示掃描卡路里(DSC)曲線。縱座標軸表示DSC (W/g)，且橫座標軸表示溫度(℃)。

【0027】 圖15為化合物A之山梨酸鹽的濕氣吸收/解吸等溫曲線。縱座標軸表示重量變化率(%)，且橫座標軸表示相對濕度(RH%)。

【實施方式】

【0028】 在本發明中，「化合物A」係指呈自由形式之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯

甲腈。4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈具有以下結構：



(1)

【0029】 化合物A作為PCT公開案第WO2017/090756號之實例化合物37描述，該公開案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0030】 在本發明中，「苯甲酸鹽(benzoic acid salt)」與「苯甲酸鹽(benzoate)」可互換使用。

【0031】 在本發明中，「山梨酸鹽(sorbic acid salt)」與「山梨酸鹽(sorbate)」可互換使用。

【0032】 在粉末X射線繞射光譜中，出於資料性質，繞射角或整體圖(pattern)在識別晶體身分時可能很重要。粉末X射線繞射光譜之相對強度可視晶體生長方向、粒子大小或量測條件而略微變化，且因此不應嚴格解釋。

【0033】 在本發明中，粉末X射線繞射光譜中之術語「繞射角(2θ±0.2°)」係指除非另外指示，否則可在一值之±0.2°範圍內的值。獲自各種圖之數值可歸因於晶體生長方向、粒子大小或其量測條件而伴有輕微誤差。

【0034】 在本發明中，與差示掃描卡路里(DSC)曲線中之吸熱峰的峰溫度一起使用的術語「在附近」係指大致為該溫度之值，較佳係指可在該值之±5℃範圍內的值。更佳地，其係指可在該值之±2℃範圍內的值。

【0035】 本發明之鹽及/或晶形及其中間物可藉由熟知分離及純化技

術，諸如再結晶、結晶、蒸餾及管柱層析分離及純化。

【0036】 當光學異構體、立體異構體、互變異構體或旋轉異構體在本發明之鹽及/或晶形中為可能的但未明確描繪時，鹽及/或晶形意欲涵蓋分開或作為其混合物的此等異構體。舉例而言，除非另外陳述，否則當本發明之鹽及/或晶形作為外消旋體出現時，可自外消旋體離析之可能對映異構體及/或非對映異構體亦視為由本發明涵蓋。對映異構體及/或非對映異構體可通常藉由熟知合成方法獲得。

【0037】 如本文所用且除非另外說明，否則術語「晶體」及本文中所用之相關術語當用於描述化合物、物質、變體、材料、組分或產品時，意謂該化合物、物質、變體、材料、組分或產品如藉由X射線繞射所測定為實質上結晶。參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005)；美國藥典(The United States Pharmacopeia), 第23版, 1843-1844 (1995)。

【0038】 如本文所用且除非另外說明，否則術語「晶形」及本文中之相關術語係指為結晶之固體形式。晶形包括單組分晶形及多組分晶形，且可視情況包括但不限於共晶、鹽(包括醫藥學上可接受之鹽)、多晶型物、溶劑合物、水合物及/或其他分子複合物。在某些實施例中，物質之晶形可實質上不含非晶形及/或其他晶形。在某些實施例中，以重量計，物質之晶形可含有小於約0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45或50%的一或多種非晶形及/或其他晶形。

【0039】 在某一實施例中，晶形可為無水。在某一實施例中，晶形

可為水合物。

【0040】 如本文所用且除非另外說明，否則術語「多晶型物」、「多晶形」及本文中之相關術語係指基本上由相同一或多種分子及/或離子組成的兩種或更多種晶形。類似於不同晶形，不同多晶型物可根據晶格中分子及/或離子之排列或構形而具有不同物理特性，例如熔融溫度、熔化熱、溶解度、溶解特性及/或振動光譜。物理特性之差異可影響諸如儲存穩定性、可壓縮性及密度(在調配及產品製造方面為重要的)及溶解速率(生物可用性方面之重要因素)之醫藥參數。穩定性之差異可由化學反應性之變化(例如差異氧化，使得包含一種多晶型物之劑型相比包含另一多晶型物之劑型更快變色)或機械變化(例如錠劑在儲存時由於動力學上有利之多晶型物轉變成熱力學上更穩定之多晶型物而破碎)或兩者(例如一種多晶型物之錠劑更易於在高濕度下破裂)引起。在極端情況下，由於溶解度/溶解差異，一些固態轉變可導致缺乏效力或在其他極端情況下產生毒性。另外，物理特性在加工方面可能重要(例如一種多晶型物可能更有可能形成溶劑合物或可能難以過濾及洗滌掉雜質，且粒子形狀及大小分佈在多晶型物之間可能不同)。

【0041】 如本文所用且除非另外說明，否則術語「非晶」、「非晶形」及本文中所用之相關術語意謂所討論之物質、組分或產品如藉由X射線繞射所測定並非實質上結晶。特定而言，術語「非晶形」描述無序固體形式，亦即，不具有長程晶序之固體形式。

【0042】 用於表徵晶形及非晶形之技術包括但不限於熱解重量分析(TGA)；差示掃描量熱法(DSC)；X射線粉末繞射測定(XRPD)；單晶X射線繞射測定；振動光譜法，例如紅外(IR)及拉曼光譜法(Raman

spectroscopy)；固態及溶液核磁共振(NMR)波譜法；光學顯微法；熱載台光學顯微法；掃描電子顯微法(SEM)；電子結晶學及定量分析；粒徑分析(PSA)；表面積分析；溶解度量測；溶解量測；元素分析；及卡爾費雪分析(Karl Fischer analysis)。特徵單位晶胞參數可使用一或多種技術測定，諸如但不限於X射線繞射及中子繞射，包括單晶繞射及粉末繞射。適用於分析粉末繞射資料之技術包括型態精確化，諸如雷特韋德(Rietveld)精確化，其可用於例如分析包含超過一種固相之樣品中與單相相關的繞射峰。適用於分析粉末繞射資料之其他方法包括單位晶胞索引，其允許熟習此項技術者由包含結晶粉末之樣品測定單位晶胞參數。

【0043】 本發明之態樣包括4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽。

【0044】 化合物A之苯甲酸鹽可為化合物A與苯甲酸之鹽形式中的任一種，例如單苯甲酸鹽、半苯甲酸鹽、二苯甲酸鹽或其類似物。該術語進一步以包括化合物A之苯甲酸鹽晶體及化合物A之苯甲酸鹽非晶兩者的含義使用。在一較佳實施例中，化合物A之苯甲酸鹽為化合物A之單苯甲酸鹽。在另一較佳實施例中，化合物A之苯甲酸鹽為晶體。在再一較佳實施例中，化合物A之苯甲酸鹽為化合物A之單苯甲酸鹽晶體。

【0045】 單晶，包括多晶形(若存在)及非晶形包括於化合物A之苯甲酸鹽的範疇內。

【0046】 此類晶體可根據此項技術中已知的結晶方法藉由結晶產生。化合物A之苯甲酸鹽可為溶劑合物(例如水合物)或非溶劑合物。此類形式中之任一者包括於本發明之鹽的範疇內。

【0047】 化合物A之苯甲酸鹽可為化合物A之鹽的經標記形式，亦

即，化合物A之苯甲酸鹽的一或多個原子經放射性同位素元素或非放射性同位素元素取代的化合物。

【0048】 化合物A之苯甲酸鹽晶體可經由使化合物A之苯甲酸的非晶態結晶，或使在合成化合物A之苯甲酸鹽之後獲得的反應產物結晶或再結晶產生。

【0049】 化合物A之苯甲酸鹽可藉由使化合物A與苯甲酸反應產生。化合物A可藉由此項技術中之任何已知方法產生，包括但不限於PCT公開案第WO2017/090756號中所描述的方法，該公開案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。化合物A與苯甲酸的反應可在溶劑中進行。溶劑之實例包括呈單一溶劑形式的烴，諸如正庚烷及正己烷；酯，諸如乙酸乙酯、乙酸正丙酯及乙酸丁酯；酮，諸如丙酮、甲基乙基酮、甲基異丙基酮及甲基異丁基酮；醇，諸如甲醇、乙醇、1-丙醇及2-丙醇；乙腈；四氫呋喃，諸如四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃，及呈混合溶劑形式的以上溶劑中之任一者及水的混合溶劑。用於使化合物A之苯甲酸鹽結晶的較佳溶劑之實例係但不限於正庚烷；乙酸乙酯；甲基異丁基酮；甲基乙基酮；正庚烷與甲基乙基酮之混合物；乙醇；乙醇與水、酮、乙酸乙酯、2-甲基四氫呋喃之混合物。

【0050】 溶劑之量(v/w)較佳為化合物A之苯甲酸鹽之量的不低於5倍且不高於40倍，更佳化合物A之苯甲酸鹽之量的不低於5倍且不高於20倍，進一步較佳化合物A之苯甲酸鹽之量的不低於7倍且不高於15倍。溶解溫度及結晶溫度較佳不低於0℃且不高於100℃。

【0051】 可藉由已知分離及純化手段，諸如過濾、用有機溶劑洗滌或減壓乾燥，將沈澱晶體自溶解晶體之溶液、混合溶液或其類似物分離且

純化。用於洗滌之有機溶劑的實例包括醇、酮及乙腈。

【0052】 在一些實施例中，化合物A之苯甲酸鹽晶體的粉末X射線繞射光譜具有兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、或五個選自由以下組成之群之繞射角(2θ±0.2°)的峰：15.3°、16.2°、17.8°、21.4°及25.5°。粉末X射線繞射光譜可根據實例中之測試條件量測。

【0053】 在一些實施例中，化合物A之苯甲酸鹽晶體具有圖1之粉末X射線繞射光譜。

【0054】 在一些實施例中，化合物A之苯甲酸鹽晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中的峰溫度在約188℃、189℃、190℃、191℃、192℃、193℃或194℃至約192℃、193℃、194℃、195℃、196℃、197℃或198℃範圍內。在一些實施例中，化合物A之苯甲酸鹽晶體在DSC曲線中的峰溫度在188℃至198℃、191℃至195℃、190℃至194℃或192℃至196℃範圍內。在一些實施例中，化合物A之苯甲酸鹽晶體在DSC曲線中的峰溫度在193℃附近。

【0055】 在一些實施例中，化合物A之苯甲酸鹽晶體具有圖2之峰溫度。

【0056】 在一些實施例中，化合物A之苯甲酸鹽晶體的粉末X射線繞射光譜具有兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個或五個選自由以下組成之群之繞射角(2θ±0.2°)的峰：15.3°、16.2°、17.8°、21.4°及25.5°，且DSC曲線中的峰溫度在約188℃、189℃、190℃、191℃、192℃、193℃或194℃至約192℃、193℃、194℃、195℃、196℃、197℃或198℃範圍內。

【0057】 在一些實施例中，化合物A之苯甲酸鹽晶體的粉末X射線

繞射光譜具有兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個或五個選自由以下組成之群之繞射角(2θ±0.2°)的峰：15.3°、16.2°、17.8°、21.4°及25.5°，且DSC中的峰溫度在188℃至198℃、191℃至195℃、190℃至194℃或192℃至196℃範圍內，或在193℃附近。

【0058】 在另一實施例中，化合物A之苯甲酸鹽晶體具有圖1之粉末X射線繞射光譜，及差示掃描卡路里(DSC)曲線中圖2之峰溫度。

【0059】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物A之苯甲酸鹽晶形可為物理及/或化學純。在某些實施例中，本文所揭示之化合物A之苯甲酸鹽晶形可為至少約100、99、98、97、96、95、94、93、92、91、90、89、88、87、86、85、84、83、82、81或80%物理及/或化學純。在一些實施例中，本文所揭示之化合物A之苯甲酸鹽晶形為實質上純。如本文所用且除非另外說明，否則「實質上純」，例如實質上不含其他固體形式及/或其他化合物的包含特定晶形或非晶形之樣品在特定實施例中含有小於約25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或0.1%重量百分比的一或多種其他固體形式及/或其他化合物。

【0060】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物A之苯甲酸鹽晶形經歷以下後穩定：暴露於約30、40、50、60、70或80℃及約65、70、75、80或85%相對濕度之條件，持續約1、2、3、4、5、6、7、8、12、16、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132、144或156週或更多，且持續約160、156、150、138、126、114、102、90、78、66、54、42、30、24、18、12或6週或更少。條件可為在封閉或開放條件下。如本文所用，「封閉」條件可意謂含有樣品之瓶的蓋在穩定性實驗期間封

閉或密封，且「開放」條件可意謂該蓋開放。在另外實施例中，本文所揭示之化合物A之苯甲酸鹽晶形在暴露於約40℃及約75%相對濕度之條件，持續至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22週後穩定。在一些實施例中，條件為封閉條件。在其他實施例中，本文所揭示之化合物A之苯甲酸鹽晶形在暴露於約40℃及約75%相對濕度之條件約4週後穩定。在一些實施例中，條件為封閉條件。因此，本文所揭示之化合物A之苯甲酸鹽晶形展現歷經長時段的優異儲存穩定性。在本文中，「穩定」意謂(i)與初始光學純度相比，光學純度之變化為約1.0、0.5、0.3、0.1、0.05或0.01%或更少，(ii)與初始雜質量相比，雜質增加為約1.0、0.5、0.3、0.1、0.05或0.01%或更少，及/或(iii) X射線繞射圖維持處於(2θ±0.2°)處之初始峰的10、20、30、40、50、60、70、80或90%或更多。

【0061】與所檢查之化合物A之自由形式及化合物A之其他鹽相比，本發明之態樣中所使用之化合物A之苯甲酸鹽的吸濕性較低。在所檢查之化合物A的自由形式及鹽中，化合物A之苯甲酸鹽在減少濕氣吸附及/或解吸方面優異。

【0062】與化合物A之自由形式及化合物A之丁二酸鹽及山梨酸鹽相比，本發明之態樣中所使用之化合物A之苯甲酸鹽在固體穩定性方面更優異，此係因為化合物A之苯甲酸鹽在加速測試中儲存4週之後，實質上未產生類似物質，且化合物A之苯甲酸鹽維持的純度高於化合物A之自由形式及丁二酸鹽及山梨酸鹽。待開發為醫藥產品之候選化合物具有固體穩定性在工業操作及維持品質方面很重要。因此，化合物A之苯甲酸鹽具有醫藥產品或醫藥產品之藥物成分所需的優異特性。

【0063】 本發明之其他態樣包括4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽。

【0064】 化合物A之山梨酸鹽可為化合物A與山梨酸之鹽形式中的任一種，例如單山梨酸鹽、半山梨酸鹽、二山梨酸鹽或其類似物。該術語進一步以包括化合物A之山梨酸鹽晶體及化合物A之山梨酸鹽非晶兩者的含義使用。在一較佳實施例中，化合物A之山梨酸鹽為化合物A之單山梨酸鹽。在另一較佳實施例中，化合物A之山梨酸鹽為晶體。在再一較佳實施例中，化合物A之山梨酸鹽為化合物A之單山梨酸鹽晶體。

【0065】 單晶，包括多晶形(若存在)及非晶形包括於化合物A之山梨酸鹽的範疇內。

【0066】 此類晶體可根據此項技術中已知的結晶方法藉由結晶產生。化合物A之山梨酸鹽可為溶劑合物(例如水合物)或非溶劑合物。此類形式中之任一者包括於本發明之鹽的範疇內。

【0067】 化合物A之山梨酸鹽可為化合物A之鹽的經標記形式，亦即，化合物A之山梨酸的一或多個原子經放射性同位素元素或非放射性同位素元素取代的化合物。

【0068】 化合物A之山梨酸鹽晶體可經由使化合物A之山梨酸鹽的非晶態結晶，或使在合成化合物A之山梨酸鹽之後獲得的反應產物結晶或再結晶產生。

【0069】 化合物A之山梨酸鹽可藉由使化合物A與山梨酸反應產生。在較佳實施例中，化合物A與山梨酸的反應可在溶劑中進行。溶劑之實例包括呈單一溶劑形式的烴，諸如正庚烷及正己烷；酯，諸如乙酸乙酯、乙酸正丙酯及乙酸丁酯；酮，諸如丙酮、甲基乙基酮、甲基異丙基酮

及甲基異丁基酮；醇，諸如甲醇、乙醇、1-丙醇及2-丙醇；乙腈；四氫呋喃，諸如四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃，及呈混合溶劑形式的以上溶劑中之任一者及水的混合溶劑。用於使化合物A之山梨酸鹽結晶的較佳溶劑之實例係但不限於正庚烷，及正庚烷與諸如1-丙醇及2-丙醇之醇的混合物。

【0070】 溶劑之量(v/w)較佳為化合物A之山梨酸鹽之量的不低於5倍且不高於40倍，更佳化合物A之山梨酸鹽之量的不低於5倍且不高於20倍，進一步較佳化合物A之山梨酸鹽之量的不低於7倍且不高於15倍。溶解溫度及結晶溫度較佳不低於0℃且不高於100℃。

【0071】 可藉由已知分離及純化手段，諸如過濾、用有機溶劑洗滌或減壓乾燥，將沈澱晶體自溶解晶體之溶液、混合溶液或其類似物分離且純化。用於洗滌之有機溶劑的實例包括醇、酮及乙腈。

【0072】 與化合物A之自由形式及丁二酸鹽及L-酒石酸鹽相比，本發明之態樣中所使用之化合物A之山梨酸鹽的吸濕性較低。

【0073】 在一些實施例中，化合物A之山梨酸鹽晶體的粉末X射線繞射光譜具有兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或六個選自由以下組成之群之繞射角(2θ±0.2°)的峰：5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°及24.4°。粉末X射線繞射光譜可根據實例中之測試條件量測。

【0074】 在一些實施例中，化合物A之山梨酸鹽晶體具有圖13之粉末X射線繞射光譜。

【0075】 在一些實施例中，化合物A之山梨酸鹽晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中的峰溫度在約142℃、143℃、144℃、145℃、146℃、147℃或148℃至約147℃、148℃、149℃、150℃、151℃、152℃或153℃

範圍內。在一些實施例中，化合物A之山梨酸鹽晶體在DSC曲線中的峰溫度在142℃至152℃、145℃至149℃、144℃至148℃或146℃至149℃範圍內。在一些實施例中，化合物A之山梨酸鹽晶體在DSC曲線中的峰溫度在147℃附近。

【0076】在一些實施例中，化合物A之山梨酸鹽晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中具有圖14之峰溫度。

【0077】在一些實施例中，化合物A之山梨酸鹽晶體的粉末X射線繞射光譜具有兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或六個選自由以下組成之群之繞射角(2θ±0.2°)的峰：5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°及24.4°，且在DSC曲線中的峰溫度在約1142℃、143℃、144℃、145℃、146℃、147℃或148℃至約147℃、148℃、149℃、150℃、151℃、152℃或153℃範圍內。

【0078】在一些實施例中，化合物A之山梨酸鹽晶體的粉末X射線繞射光譜具有兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或六個選自由以下組成之群之繞射角(2θ±0.2°)的峰：5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°及24.4°，且在DSC曲線中的峰溫度在142℃至152℃、145℃至149℃、144℃至148℃或146℃至149℃範圍內，或在147℃附近。

【0079】在另一實施例中，化合物A之山梨酸鹽晶體具有圖13之粉末X射線繞射光譜，及差示掃描卡路里(DSC)曲線中圖14之峰溫度。

【0080】在某些實施例中，本文所揭示之化合物A之山梨酸鹽晶形可為物理及/或化學純。在某些實施例中，本文所揭示之化合物A之山梨酸鹽晶形可為至少約100、99、98、97、96、95、94、93、92、91、90、

89、88、87、86、85、84、83、82、81或80%物理及/或化學純。在一些實施例中，本文所揭示之化合物A之山梨酸鹽晶形為實質上純。如本文所用且除非另外說明，否則「實質上純」，例如實質上不含其他固體形式及/或其他化合物的包含特定晶形或非晶形之樣品在特定實施例中含有小於約25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或0.1%重量百分比的一或多種其他固體形式及/或其他化合物。

【0081】在一些實施例中，本文所揭示之化合物A之山梨酸鹽晶形經歷以下後穩定：暴露於約30、40、50、60、70或80℃及約65、70、75、80或85%相對濕度之條件，持續約1、2、3、4、5、6、7、8、12、16、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132、144或156週或更多，且持續約160、156、150、138、126、114、102、90、78、66、54、42、30、24、18、12或6週或更少。條件可為在封閉或開放條件下。如本文所用，「封閉」條件可意謂含有樣品之瓶的蓋在穩定性實驗期間封閉或密封，且「開放」條件可意謂該蓋開放。在另外實施例中，本文所揭示之化合物A之山梨酸鹽晶形在暴露於約40℃及約75%相對濕度之條件，持續至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22週後穩定。在一些實施例中，條件為封閉條件。在其他實施例中，本文所揭示之化合物A之山梨酸鹽晶形在暴露於約40℃及約75%相對濕度之條件約4週後穩定。在一些實施例中，條件為封閉條件。因此，本文所揭示之化合物A之山梨酸鹽晶形展現歷經長時段的優異儲存穩定性。在本文中，「穩定」意謂(i)與初始光學純度相比，光學純度之變化為約1.0、0.5、0.3、0.1、0.05或0.01%或更少，(ii)與初始

雜質量相比，雜質增加為約1.0、0.5、0.3、0.1、0.05或0.01%或更少，及/或(iii) X射線繞射圖維持處於(2θ±0.2°)處之初始峰的10、20、30、40、50、60、70、80或90%或更多。

【0082】 與化合物A之自由形式及化合物A之丁二酸鹽相比，本發明之態樣中所使用之化合物A之山梨酸鹽在固體穩定性方面更優異，此係因為化合物A之山梨酸鹽在加速測試中儲存4週之後，僅產生少量類似物質，且化合物A之山梨酸鹽維持的純度高於化合物A之自由形式及丁二酸鹽。待開發為醫藥產品之候選化合物具有固體穩定性在工業操作及維持品質方面很重要。因此，化合物A之山梨酸鹽具有醫藥產品或醫藥產品之藥物成分所需的優異特性。

【0083】 化合物A之苯甲酸鹽及化合物A之山梨酸鹽具有優異固體穩定性及低吸濕性。因此，此等鹽適用作醫藥組合物之原材料。

【0084】 化合物A之苯甲酸鹽及化合物A之山梨酸鹽具有優異LSD1抑制活性，使得此等化合物適用作用於預防及治療LSD1相關疾病的醫藥製劑。

【0085】 術語「LSD1相關疾病或病症」包括藉由消除、遏制及/或抑制LSD1功能可降低發生率，且可減輕、緩解及/或完全治癒症狀的疾病。此類疾病之實例包括但不限於惡性腫瘤等。待由化合物A或其鹽治療之惡性腫瘤的類型不受特別限制。此類惡性腫瘤之實例包括頭頸癌、食道癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、肝癌、膽囊癌、膽管癌、膽道癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、骨肉瘤、軟組織肉瘤、白血病、骨髓發育不良症候群、慢性骨髓增生性疾病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、皮膚癌、腦腫瘤、間皮

瘤及其類似腫瘤。較佳實例包括肺癌(例如非小細胞肺癌及小細胞肺癌)、白血病及骨髓發育不良症候群。更佳地，實例包括肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌等)及白血病。

【0086】 化合物A之苯甲酸鹽及化合物A之山梨酸鹽中之各者可在粉碎之後或在未粉碎的情況下加工成各種形式之醫藥組合物，例如錠劑、膠囊、顆粒劑、細顆粒劑、粉末狀藥物、乾糖漿及類似口服製劑、栓劑、吸入劑、鼻滴劑、軟膏劑、貼劑、氣霧劑及類似外部製劑，及注射劑。在此等中，口服製劑係較佳的。

【0087】 當化合物A之苯甲酸鹽或化合物A之山梨酸鹽用作醫藥製劑時，必要時可添加醫藥載劑，藉此根據預防及治療目的形成適合劑型。劑型之實例包括口服製劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、貼劑及其類似劑型。在此等中，口服製劑係較佳的。此類劑型可藉由熟習此項技術者習知的方法形成。

【0088】 可使用用作製劑材料的各種習知有機或無機載劑材料作為醫藥載劑。舉例而言，此類材料可作為賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑或包衣劑在固體製劑中摻合；或作為溶劑、助溶劑、懸浮劑、等滲劑、pH調節劑、緩衝劑或緩和劑在液體製劑中摻合。此外，必要時亦可使用醫藥製劑添加劑，諸如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、掩味劑或調味劑及穩定劑。

【0089】 口服固體製劑如下製備。將賦形劑視情況與黏合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、掩味劑或調味劑等一起添加至化合物A之苯甲酸鹽或化合物A之山梨酸鹽中之後，藉由此項技術中已知的方法將所得混合物調配成錠劑、包衣錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊或其類似劑型。

【0090】 賦形劑之實例包括乳糖、蔗糖、右旋甘露醇、葡萄糖、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、微晶纖維素及矽酸酐。黏合劑之實例包括水、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、單糖漿、液體葡萄糖、液體α澱粉、液體明膠、右旋甘露醇、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、甲基纖維素、乙基纖維素、蟲膠、磷酸鈣、聚乙烯吡咯啶酮及其類似物。崩解劑之實例包括乾澱粉、海藻酸鈉、粉末狀瓊脂、碳酸氫鈉、碳酸鈣、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、乳糖及其類似物。潤滑劑之實例包括純化滑石、硬脂酸鈉鹽、硬脂酸鎂、硼砂、聚乙二醇及其類似物。著色劑之實例包括氧化鈦、氧化鐵及其類似物。掩味劑或調味劑之實例包括蔗糖、苦橙皮、檸檬酸、L-酒石酸及其類似物。

【0091】 當製備用於經口投與之液體製劑時，可將掩味劑、緩衝劑、穩定劑、調味劑及其類似物添加至化合物A之苯甲酸鹽或化合物A之山梨酸鹽中，且可根據慣用方法將所得混合物調配成口服液體製劑、糖漿、酏劑等。

【0092】 在此情況下，可使用如上文所提及之相同掩味劑或調味劑。緩衝劑之實例包括檸檬酸鈉及其類似物，且穩定劑之實例包括黃蓍膠、阿拉伯膠、明膠及其類似物。如必需，可基於例如效力持續性的目的，根據此項技術中已知的方法，用腸溶包衣或其他包衣包覆此等用於經口投與之製劑。此類包衣劑之實例包括羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚氧乙二醇及Tween 80 (註冊商標)。

【0093】 當製備注射劑時，如必要時，可將pH調節劑、緩衝劑、穩定劑、等滲劑、局部麻醉劑及其類似物添加至化合物A之苯甲酸鹽及化合物A之山梨酸鹽中；且可根據慣用方法，將所得混合物調配成皮下、肌肉

內及靜脈內注射劑。

【0094】 可用之pH調節劑及緩衝劑之實例包括檸檬酸鈉、乙酸鈉、磷酸鈉及其類似物。可用之穩定劑之實例包括焦亞硫酸鈉、EDTA、硫代乙醇酸及硫代乳酸。可用之局部麻醉劑之實例包括鹽酸普魯卡因(procaine)、鹽酸利多卡因(lidocaine)及其類似物。可用之等滲劑之實例包括氯化鈉、葡萄糖、右旋甘露醇、甘油及其類似物。

【0095】 化合物A之苯甲酸鹽及化合物A之山梨酸鹽中之各者併入於此類單位劑型中之各者中的量視接受投與化合物之患者的病狀、劑型等而定。一般而言，在口服劑、注射劑及栓劑情況下，本發明之化合物的量分別較佳為每單位劑型0.05 mg至1000 mg、0.01 mg至500 mg及1 mg至1000 mg。

【0096】 呈此種劑型之醫藥的日劑量視患者之病狀、體重、年齡、性別等而定，且不能一概而論。舉例而言，用於成人(體重：50 kg)之化合物A之苯甲酸鹽或化合物A之山梨酸鹽的日劑量可通常為0.05 mg至5000 mg，且較佳0.1 mg至1000 mg；且較佳以每天一次劑量或兩至三次分次劑量投與。

【0097】 不管所附申請專利範圍如何，本發明之態樣及例示性實施例由以下條項描述：

[條項1]

一種4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽。

[條項2]

如條項1之苯甲酸鹽，其中該鹽包含晶體。

[條項3]

如條項2之苯甲酸鹽，其中該晶體係無水物。

[條項4]

如條項2之苯甲酸鹽，其中該晶體係水合物。

[條項5]

如條項2之苯甲酸鹽，其中該晶體之粉末X射線繞射光譜具有至少兩個選自由以下組成之群之繞射角(2θ±0.2°)的峰：15.3°、16.2°、17.8°、21.4°及25.5°。

[條項6]

如條項2之苯甲酸鹽，其中該晶體之粉末X射線繞射光譜具有15.3°、16.2°、17.8°、21.4°及25.5°之繞射角(2θ±0.2°)的峰。

[條項7]

如條項2至6中任一項之苯甲酸鹽，其中該晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在193℃附近。

[請求項8]

如條項2至6中任一項之苯甲酸鹽，其中該晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在188℃至198℃範圍內。

[請求項9]

如條項2至8中任一項之苯甲酸鹽，其中化合物A之苯甲酸鹽晶形的光學純度係至少約70、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、99.5或99.8%。

[條項10]

如條項2至9中任一項之苯甲酸鹽，其中該晶體具有圖1之粉末X射線

繞射光譜。

[條項11]

一種4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽。

[條項12]

如條項11之山梨酸鹽，其中該鹽包含晶體。

[條項13]

如條項12之山梨酸鹽，其中該晶體係無水物。

[條項14]

如條項12之山梨酸鹽，其中該晶體係水合物。

[條項15]

如條項12之山梨酸鹽，其中該晶體之粉末X射線繞射光譜具有至少兩個選自由以下組成之群之繞射角(2θ±0.2°)的峰：5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°及24.4°。

[條項16]

如條項12之山梨酸鹽，其中該晶體之粉末X射線繞射光譜具有15.3°、16.2°、17.8°、21.4°及25.5°之繞射角(2θ±0.2°)的峰。

[條項17]

如條項12至16中任一項之山梨酸鹽，其中該晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在147℃附近。

[條項18]

如條項12至16中任一項之山梨酸鹽，其中該晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在142℃至152℃範圍內。

[條項19]

如條項12至18中任一項之山梨酸鹽，其中化合物A之山梨酸鹽晶形的光學純度係至少約70、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、99.5或99.8%。

[條項20]

如條項12至19中任一項之山梨酸鹽，其中晶體反丁烯二酸鹽具有圖13之粉末X射線繞射光譜。

[條項21]

一種LSD1抑制劑，其包含如條項1至20中任一項之鹽作為活性成分。

[條項22]

一種醫藥組合物，其包含如條項1至20中任一項之鹽。

[條項23]

如條項22之醫藥組合物，其中該組合物係用於預防或治療LSD1相關疾病或病症之醫藥組合物。

[條項24]

如條項22或23之醫藥組合物，其為經口投與組合物。

[條項25]

一種抗腫瘤劑，其包含如條項1至20中任一項之鹽作為活性成分。

[條項26]

一種治療有需要患者之LSD1相關疾病或病症之方法，該方法包含向該患者投與有效量之如條項1至20中任一項。

[條項27]

如條項1至20中任一項之鹽化合物，其用於預防及/或治療LSD1相關疾病或病症。

[條項28]

一種如條項1至20中任一項之鹽之用途，其用於製造抗腫瘤劑。

[條項29]

一種4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽之製造方法，該方法包含：

使4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈與苯甲酸反應。

[條項30]

一種4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽晶體之製造方法，該方法包含：

將4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈與苯甲酸在溶劑中混合，及

分離所得呈晶形之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽。

[條項31]

如條項30之製造方法，其中該溶劑包含烴、酯、酮、醇、乙腈、四氫呋喃、該等溶劑中之任一者之混合物，或該等溶劑中之一或多者及水之混合物。

[條項32]

一種4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽之製造方法，該方法包含：

使4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈與山梨酸反應。

[條項33]

一種4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽晶體之製造方法，該方法包含：

將4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈與山梨酸在溶劑中混合，及

分離所得呈晶形之4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽。

[條項34]

如條項33之製造方法，其中該溶劑包含烴、酯、酮、醇、乙腈、四氫呋喃、該等溶劑中之任一者之混合物，或該等溶劑中之一或多者及水之混合物。

【0098】

實例

本發明現將參照以下實施例中所描述之具體實施例說明，但不受其限制。

【0099】

1.粉末X射線繞射量測

按需要將測試物質在瑪瑙乳缽中輕微粉碎之後，根據以下測試條件量測粉末X射線繞射。

裝置：EMPYREAN, Malvern PANalytical

反射方法(聚焦方法)

目標：Cu

X射線管電流：40 mA

X射線管電壓：45 kV

掃描區域：2θ = 5.0°至40.0°

步長：2θ = 0.0131°

掃描速度：0.0015/秒。

發散狹縫：1°

散射狹縫：2.0 mm

光接收狹縫：8.0 mm

【0100】 裝置操作，包括資料處理係基於各裝置中指定之方法及程序。

【0101】 獲自各種光譜之數值可根據晶體生長方向、粒子大小或其量測條件而略微波動。因此，彼等數值不應嚴格解釋。

【0102】

2.差示掃描卡路里量測(DSC量測)

根據以下測試條件量測DSC量測。

裝置：DSC1 STAR系統，SETTLER TOLEDO

樣品：約1 mg (除用於L-酒石酸鹽的0.5 mg以外)

樣品容器：鋁製

升溫範圍：25℃至300℃

升溫速度：10℃/分鐘。

氛圍氣體：氮氣

氮氣流動速率：30毫升/分鐘。

【0103】 裝置操作，包括資料處理係基於各裝置中指定之方法及程序。

【0104】

製造實例1：4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈(化合物A)之製備

藉由PCT公開案第WO2017/090756號中所描述之實例化合物37的合成方法製備化合物A。

【0105】

製造實例2：化合物A之苯甲酸鹽晶體的合成

將260 mg苯甲酸溶解於26 mL甲基異丁基酮中，且將混合物添加至1000 mg根據製造實例1之方法獲得的化合物A中。將懸浮液在室溫下攪拌大致16.5小時，過濾，且收集固體且乾燥，得到845.2 mg標題晶體(產率：67%)。

【0106】 針對所獲得之晶體進行粉末X射線繞射、差示掃描卡路里(DSC)量測及濕氣吸收/解吸測試。

【0107】 圖1為化合物A之苯甲酸鹽晶體的粉末X射線繞射光譜。圖2為化合物A之苯甲酸鹽晶體的差示掃描卡路里(DSC)曲線。

【0108】 在圖1中，化合物A之苯甲酸鹽晶體在粉末X射線繞射光譜中具有處於15.3°、16.2°、17.8°、21.4°及25.5°之繞射角(2θ±0.2°)處的特徵峰。產物中化合物A與苯甲酸之莫耳比為1:1。

【0109】 在圖2中，晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在193℃附近。

【0110】

製造實例3：化合物A之自由形式(自由鹼)晶體的合成

將4 mL二異丙醚添加至400 mg根據製造實例1之方法獲得的化合物A中。將懸浮液在50℃下攪拌隔夜，過濾，且收集固體且乾燥，得到310 mg標題晶體(產率：78%)。

【0111】 針對所獲得之晶體進行粉末X射線繞射、差示掃描卡路里(DSC)量測及濕氣吸收/解吸測試。

【0112】 圖4為化合物A之自由形式形式C晶體的粉末X射線繞射光譜。在化合物A之自由形式晶體中，自由形式形式C晶體為熱力學上最穩定的晶形。圖5為化合物A之自由形式形式C晶體的差示掃描卡路里(DSC)曲線。

【0113】 在圖4中，化合物A之自由形式晶體在粉末X射線繞射光譜中具有處於5.9°、7.5°、10.4°、14.8°、19.7°及22.0°之繞射角(2θ±0.2°)處的特徵峰。

【0114】 在圖5中，晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在138℃附近。

【0115】

製造實例4：化合物A之丁二酸鹽晶體的合成

將240 mg丁二酸及15 mL乙腈添加至600 mg根據製造實例3之方法獲得的化合物A之自由形式形式C (亦即，自由鹼)晶體中。將懸浮液在50℃下攪拌約兩小時，過濾，且收集固體且乾燥，得到634 mg標題晶體(產率：85%)。

【0116】 針對所獲得之晶體進行粉末X射線繞射、差示掃描卡路里(DSC)量測及濕氣吸收/解吸測試。

【0117】 圖7為化合物A之丁二酸鹽晶體的粉末X射線繞射光譜。圖8為化合物A之丁二酸鹽晶體的差示掃描卡路里(DSC)曲線。

【0118】 在圖7中，化合物A之丁二酸鹽晶體在粉末X射線繞射光譜中具有處於6.3°、12.4°、18.0°、21.1°、22.2°及24.8°之繞射角(2θ±0.2°)處的特徵峰。

【0119】 在圖8中，晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在164℃附近。

【0120】

製造實例5：化合物A之L-酒石酸鹽晶體的合成

將165 mg L-酒石酸及25 mL甲醇添加至500 mg根據製造實例1之方法獲得的化合物A中。將懸浮液按以下次序攪拌：在50℃下大致100分鐘，在40℃下大致100分鐘，及在25℃下大致19小時30分鐘，過濾，且收集固體且乾燥，得到166 mg標題晶體(產率：25%)。

【0121】 針對所獲得之晶體進行粉末X射線繞射、差示掃描卡路里(DSC)量測及濕氣吸收/解吸測試。

【0122】 圖10為化合物A之L-酒石酸鹽晶體的粉末X射線繞射光譜。圖11為化合物A之L-酒石酸鹽晶體的差示掃描卡路里(DSC)曲線。

【0123】 在圖10中，化合物A之丁二酸鹽晶體在粉末X射線繞射光譜中具有處於6.3°、11.8°、12.6°、18.8°及19.6°之繞射角(2θ±0.2°)處的特徵峰。

【0124】 在圖11中，晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在215℃附近。

【0125】

製造實例6：化合物A之山梨酸鹽晶體的合成

將70.5 mg山梨酸及7.5 mL乙酸乙酯添加至300 mg根據製造實例1之方法獲得的化合物A中。將懸浮液在50℃下攪拌大致90分鐘，過濾，且收集固體且乾燥，得到167 mg標題晶體(產率：45%)。

【0126】 針對所獲得之晶體進行粉末X射線繞射、差示掃描卡路里(DSC)量測及濕氣吸收/解吸測試。

【0127】 圖13為化合物A之山梨酸鹽晶體的粉末X射線繞射光譜。圖14為化合物A之山梨酸鹽晶體的差示掃描卡路里(DSC)曲線。

【0128】 在圖13中，化合物A之山梨酸鹽晶體在粉末X射線繞射光譜中具有處於5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°及24.4°之繞射角(2θ±0.2°)處的特徵峰。

【0129】 在圖14中，晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在147℃附近。

【0130】

測試實例1

濕氣吸收/解吸測試

按以下測試條件進行濕氣吸收/解吸測試。將專用石英固持器用約10 mg樣品填充，且在以下條件下以連續方式量測且記錄各濕度下樣品之重量。裝置操作，包括資料處理係基於各裝置中指定之方法及程序。

裝置：VTI SA+ (由TA Instruments Inc.製造)

乾燥溫度：60℃。

升溫速度：1℃/分鐘。

乾燥中之平衡：證實在不超過300分鐘之範圍內，在5分鐘內不發生

0.01 wt%之減少。

用於量測之溫度：25℃。

增濕中之平衡：證實在不超過120分鐘之範圍內，在5分鐘內不發生0.01 wt%之增加。

相對濕度程式：按5 RH%自5 RH%升高至95 RH%，且按5 RH%自95 RH%降低至5 RH%。

【0131】 圖3、圖6、圖9、圖12及圖15分別為以下晶體之濕氣吸收/解吸等溫曲線：產品實例2中製造的化合物A之苯甲酸鹽、產品實例3中製造的化合物A之自由形式、產品實例4中製造的化合物A之丁二酸鹽、產品實例5中製造的化合物A之L-酒石酸鹽及產品實例6中製造的化合物A之山梨酸鹽。

【0132】 如圖6中可見，當化合物A之自由形式在量測條件範圍內5%至95%之相對濕度下增濕時，其重量變化最大為約+5.6% w/w。當濕度自95%相對濕度降低時，化合物A幾乎返回至初始狀況。亦即，發現化合物A之自由形式具有通道水合物之特徵，其將視濕度而定吸收/解吸濕氣。

【0133】 相比之下，化合物A之苯甲酸鹽的重量變化最大為+0.7% w/w。化合物A之山梨酸鹽的重量變化最大為+1.9% w/w。當濕度降低時，兩者均返回至初始狀況。因此，證實化合物A之苯甲酸鹽及化合物A之山梨酸鹽吸附及/或解吸濕氣之能力較低，減少通道水合物之特徵。

【0134】 化合物A之L-酒石酸鹽的重量變化為+7.8% w/w。

【0135】

測試實例2

固體穩定性測試(加速測試)

在60℃/環境濕度(密封條件)下儲存4週時，針對產品實例2至4及6中獲得的化合物A之苯甲酸鹽、化合物A之自由形式、化合物A之丁二酸鹽及化合物A之山梨酸鹽，在以下條件下量測固體穩定性。

儲存量：約25 mg至50 mg

儲存容器：棕色玻璃容器

製備樣品溶液之方法：將樣品溶解於50%乙腈中，使得樣品之濃度將為0.5 mg/mL。

【0136】 藉由HPLC分析量測樣品溶液中類似物質之質量。裝置操作，包括資料處理係基於各裝置中指定之方法及程序(裝置：Shimadzu Corporation Prominence-i)。類似物質係指各樣品溶液中偵測到的除起始物質(化合物A或其鹽)外的一或多種物質。

管柱：Zorbax Eclipse Plus C18 (4.6×150 mm，3.5 μm，由Agilent technology製造)

UV偵測：220 nm

管柱溫度：40℃。

管柱流動速率：1.0毫升/分鐘

注射量：5 μL

樣品冷卻器溫度：5℃

樣品濃度：0.5 mg/mL

移動相A：10 mmol/L磷酸鹽緩衝液(pH 6.5):乙腈混合溶液(9:1)

移動相B：乙腈

梯度：如表1中調節移動相A與移動相B之混合比。

[表1]

表1

時間 (分鐘)	移動相A (vol %)	移動相B (vol %)
0 - 8.5	90至55	10至45
8.5 - 15.5	55至50	45至50
15.5 - 23	50至33	50至67
23 - 34	33	67
34 - 35	33至90	67至10
35 - 45	90	10

【0137】 表2展示對儲存之前及在密封條件下在60℃下儲存後4週類似物質之量測質量的評估結果。

[表2]

表2

	儲存之前 (X) %	在密封條件下在60℃下儲存後4週 (Y) %	變化 (Y) - (X) %
化合物A之苯甲酸鹽的純度 (%)	97.93	98.06	+0.13
化合物A之苯甲酸鹽之類似物質的總質量(%)	2.07	1.94	-0.13
化合物A之自由形式的純度 (%)	98.52	98.15	-0.37
化合物A之自由形式之類似物質的總質量(%)	1.48	1.85	+0.37
化合物A之丁二酸鹽的純度 (%)	97.01	96.09	-0.92
化合物A之丁二酸鹽之類似物質的總質量(%)	2.99	3.91	+0.92
化合物A之山梨酸鹽的純度 (%)	98.63	97.99	-0.64
化合物A之山梨酸鹽之類似物質的總質量(%)	1.37	2.01	+0.64

【0138】 出人意料地，發現與其他樣品相比，化合物A之苯甲酸鹽維持的純度高且幾乎不產生類似物質。證實化合物A之苯甲酸鹽尤其展現優異固體穩定性。

【0139】

測試實例3

在大鼠中之藥物動力學(PK)研究中，計算三種藥物，亦即，化合物A之自由形式、化合物A之苯甲酸鹽及化合物A之山梨酸鹽中之各者的AUC、C_{max} (μM)及T_{max} (小時)。各藥物以32 mg/5 mL/kg之劑量投與動物。化合物A之自由形式、化合物A之苯甲酸鹽及化合物A之山梨酸鹽的AUC為16.04 μM小時、16.13 μM小時及11.64 μM小時。三種化合物之C_{max}為2.56 μM、2.68 μM及2.03 μM。三種化合物之T_{max}為4.0小時、2.7小時及2.3。揭露即使呈鹽形式亦達成優異藥物吸附。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈(4-[5-[(3S)-3-aminopyrrolidine-1-carbonyl]-2-[2-fluoro-4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)phenyl]phenyl]-2-fluoro-benzonitrile)之苯甲酸鹽。

【請求項2】

如請求項1之苯甲酸鹽，其中該鹽包含晶體。

【請求項3】

如請求項2之苯甲酸鹽，其中該晶體之粉末X射線繞射光譜具有至少兩個選自由以下組成之群之繞射角(2θ±0.2°)的峰：15.3°、16.2°、17.8°、21.4°及25.5°。

【請求項4】

如請求項2之苯甲酸鹽，其中該晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在188℃至198℃範圍內。

【請求項5】

如請求項2至4中任一項之苯甲酸鹽，其中該晶體具有圖1之粉末X射線繞射光譜。

【請求項6】

一種4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽。

【請求項7】

如請求項6之山梨酸鹽，其中該鹽包含晶體。

【請求項8】

如請求項7之山梨酸鹽，其中該晶體之粉末X射線繞射光譜具有至少兩個選自由以下組成之群之繞射角(2θ±0.2°)的峰：5.5°、10.9°、16.2°、17.2°、20.3°及24.4°。

【請求項9】

如請求項7之山梨酸鹽，其中該晶體在差示掃描卡路里(DSC)曲線中吸熱峰的峰溫度在142℃至152℃範圍內。

【請求項10】

如請求項7至9中任一項之山梨酸鹽，其中晶體反丁烯二酸鹽具有圖13之粉末X射線繞射光譜。

【請求項11】

一種LSD1抑制劑，其包含如請求項1至10中任一項之鹽作為活性成分。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之鹽。

【請求項13】

如請求項12之醫藥組合物，其中該組合物係用於預防或治療LSD1相關疾病或病症之醫藥組合物。

【請求項14】

如請求項12或13之醫藥組合物，其為經口投藥之組合物。

【請求項15】

一種抗腫瘤劑，其包含如請求項1至10中任一項之鹽作為活性成分。

【請求項16】

一種如請求項1至10中任一項之鹽之用途，其用於製造治療LSD1相關疾病或病症之藥物。

【請求項17】

如請求項1至10中任一項之鹽化合物，其用於預防及/或治療LSD1相關疾病或病症。

【請求項18】

一種如請求項1至10中任一項之鹽之用途，其用於製造抗腫瘤劑。

【請求項19】

一種製造4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之苯甲酸鹽之方法，該方法包含：

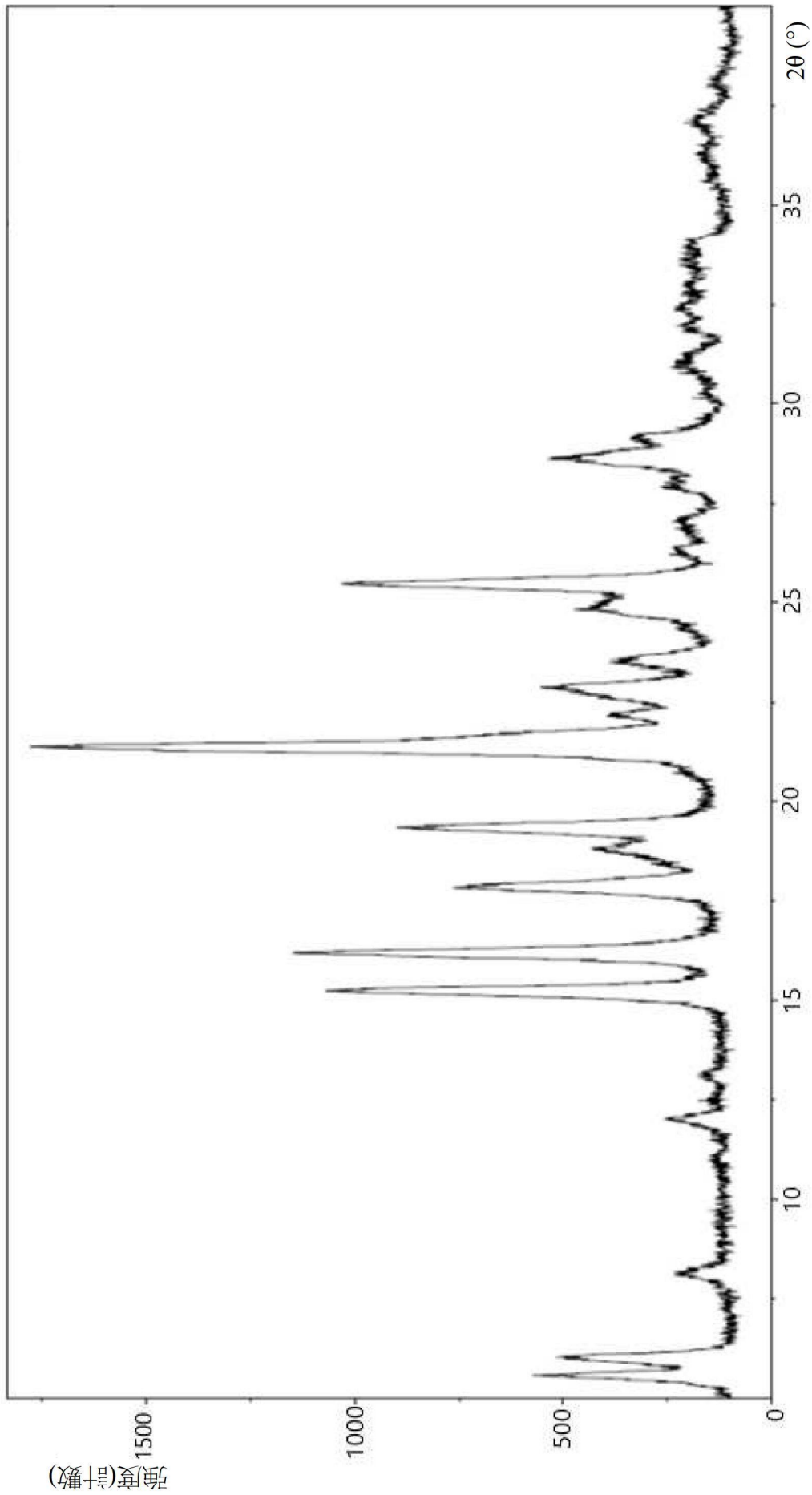
使4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈與苯甲酸反應。

【請求項20】

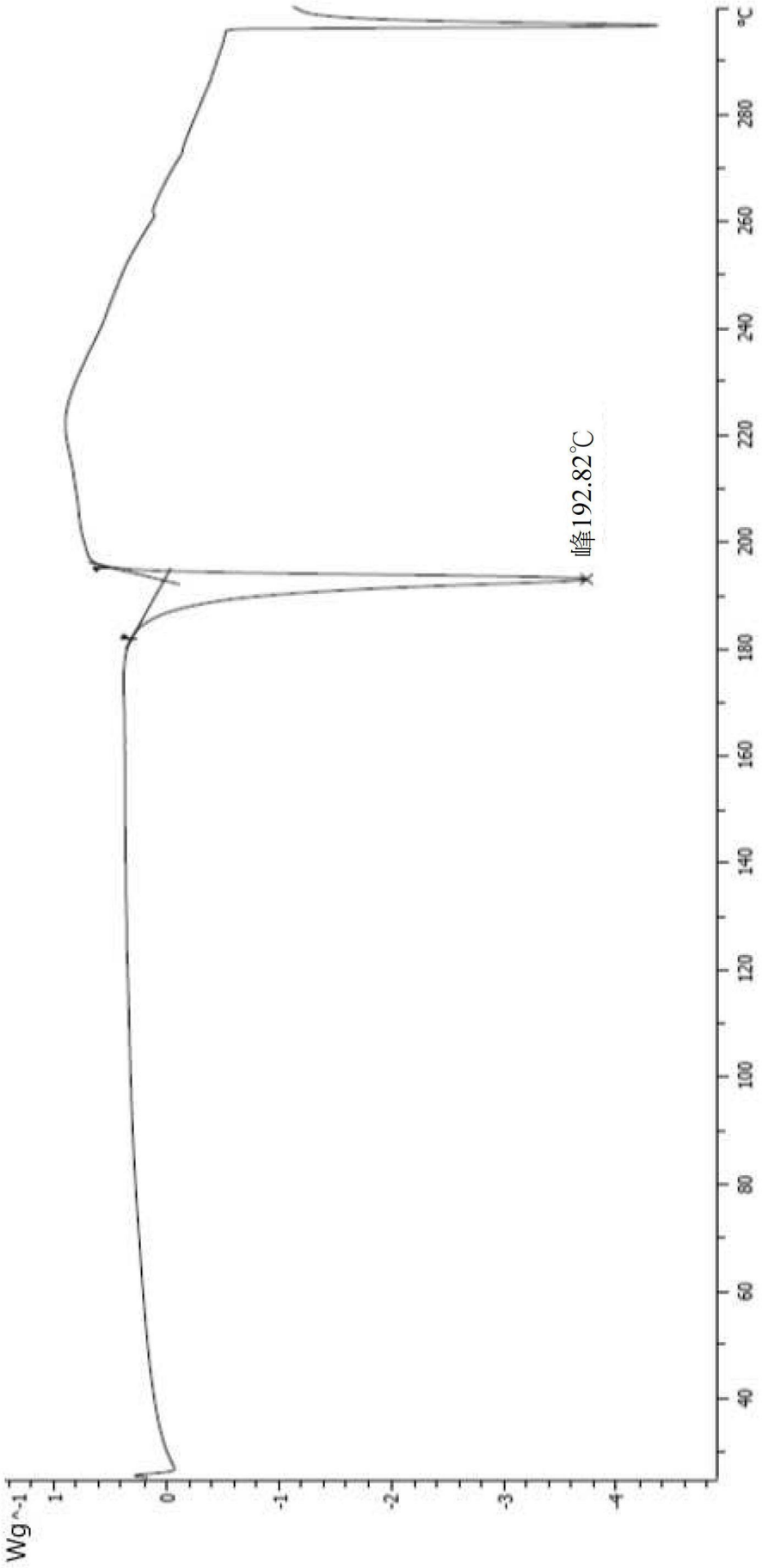
一種製造4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈之山梨酸鹽之方法，該方法包含：

使4-[5-[(3S)-3-胺基吡咯啶-1-羰基]-2-[2-氟-4-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]苯基]-2-氟-苯甲腈與山梨酸反應。

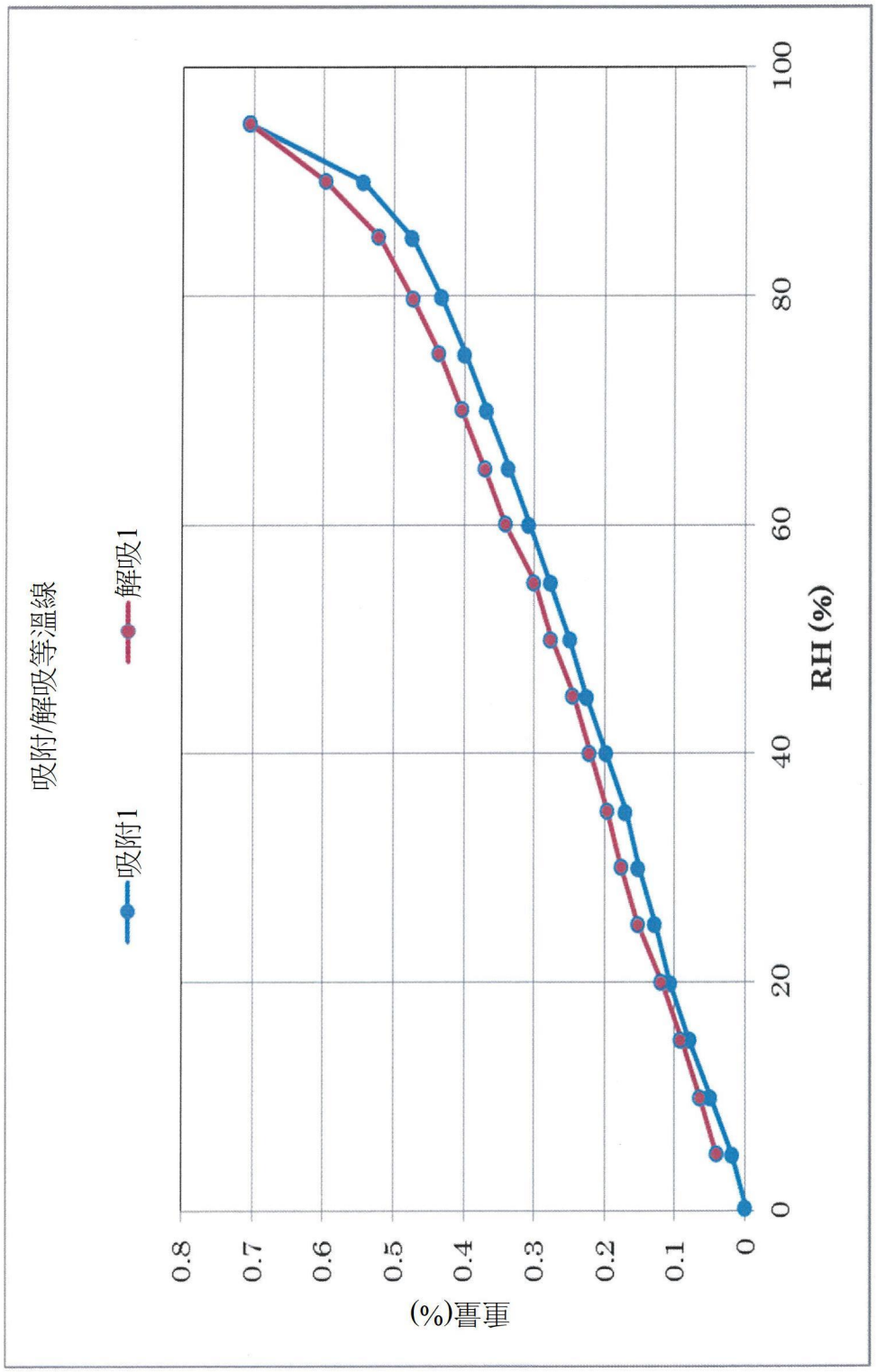
【發明圖式】



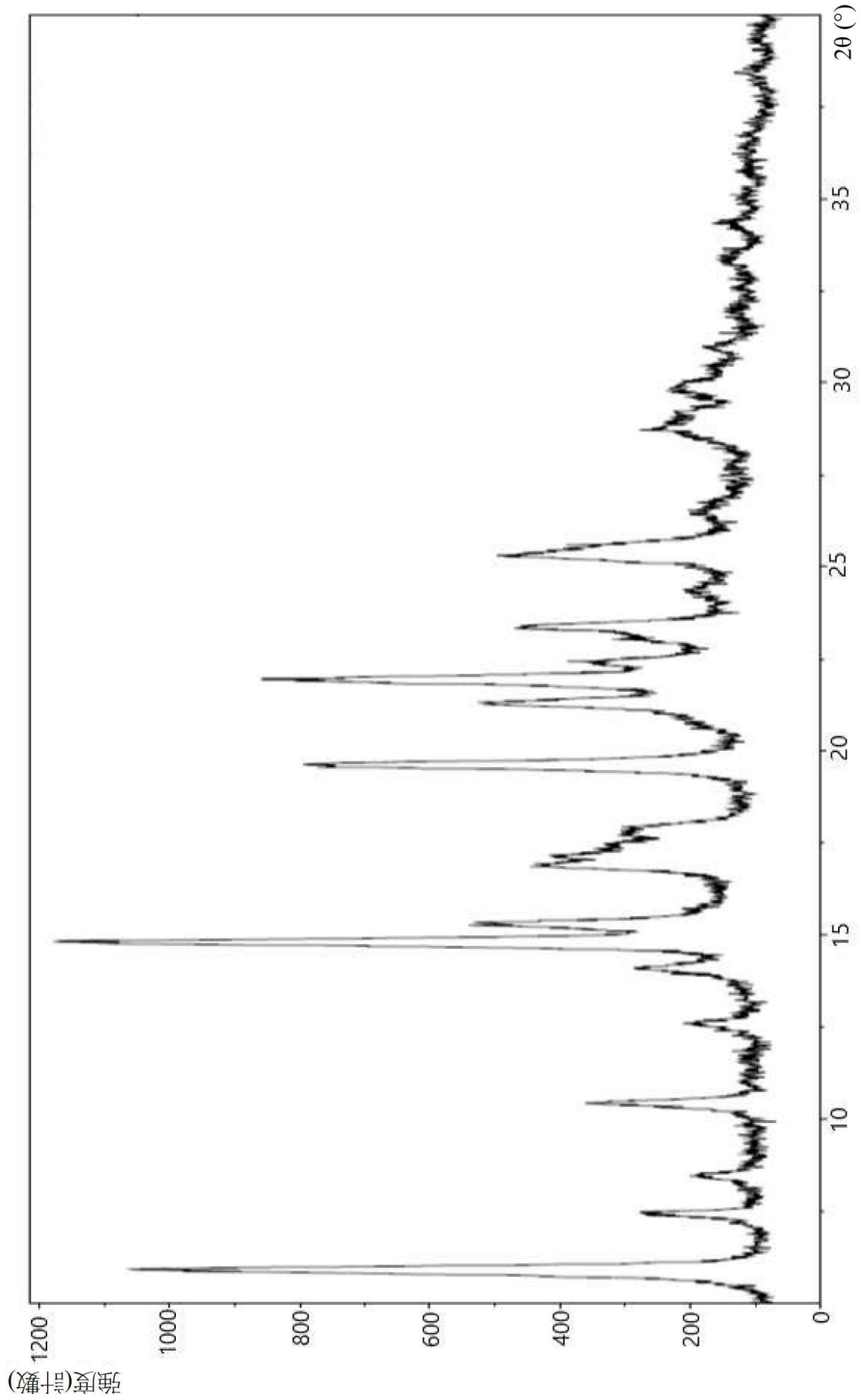
【圖1】


峰192.82℃
Wg^-1
1
0
-1
-2
-3
-4
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
℃

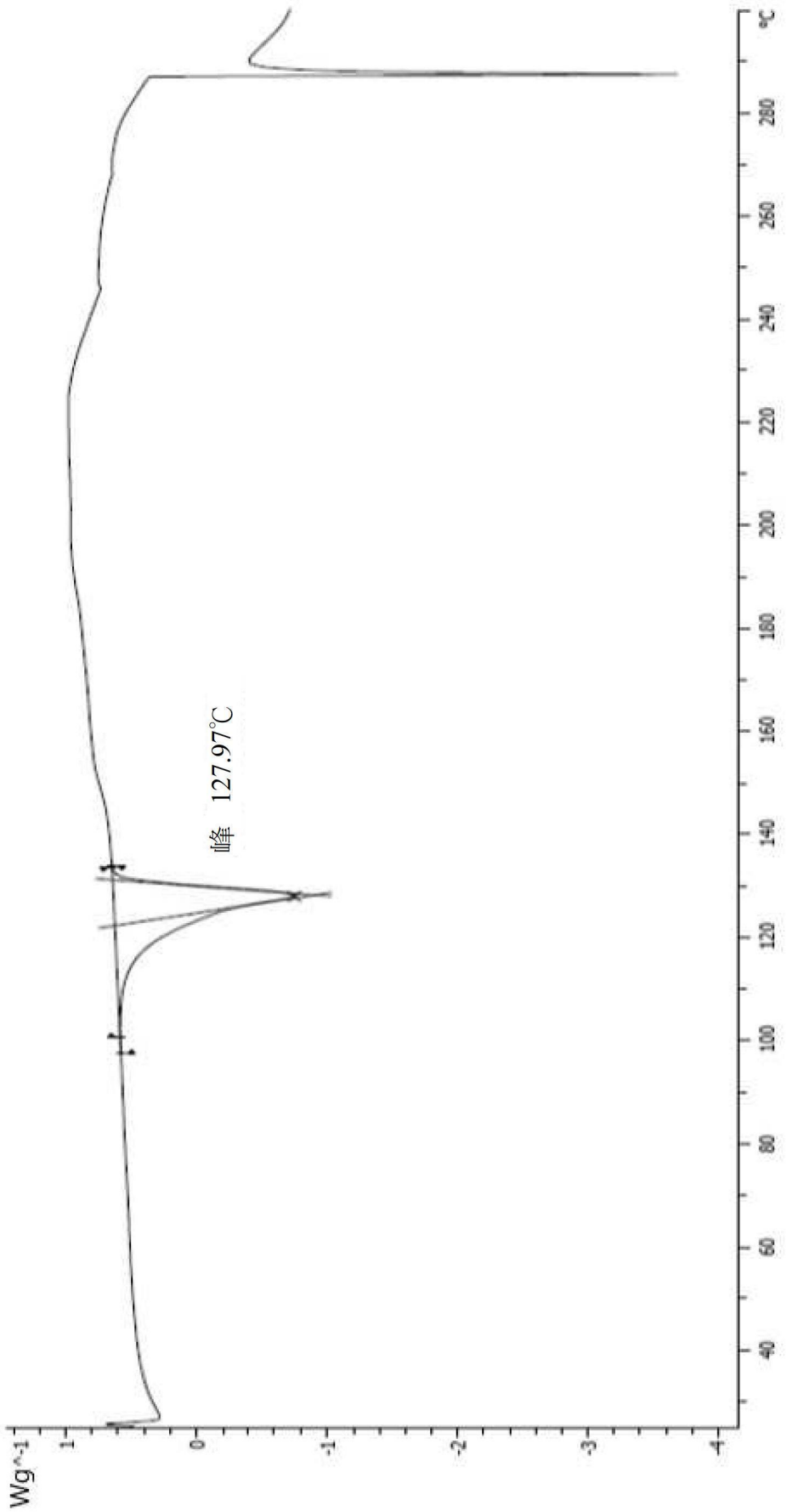
【圖2】



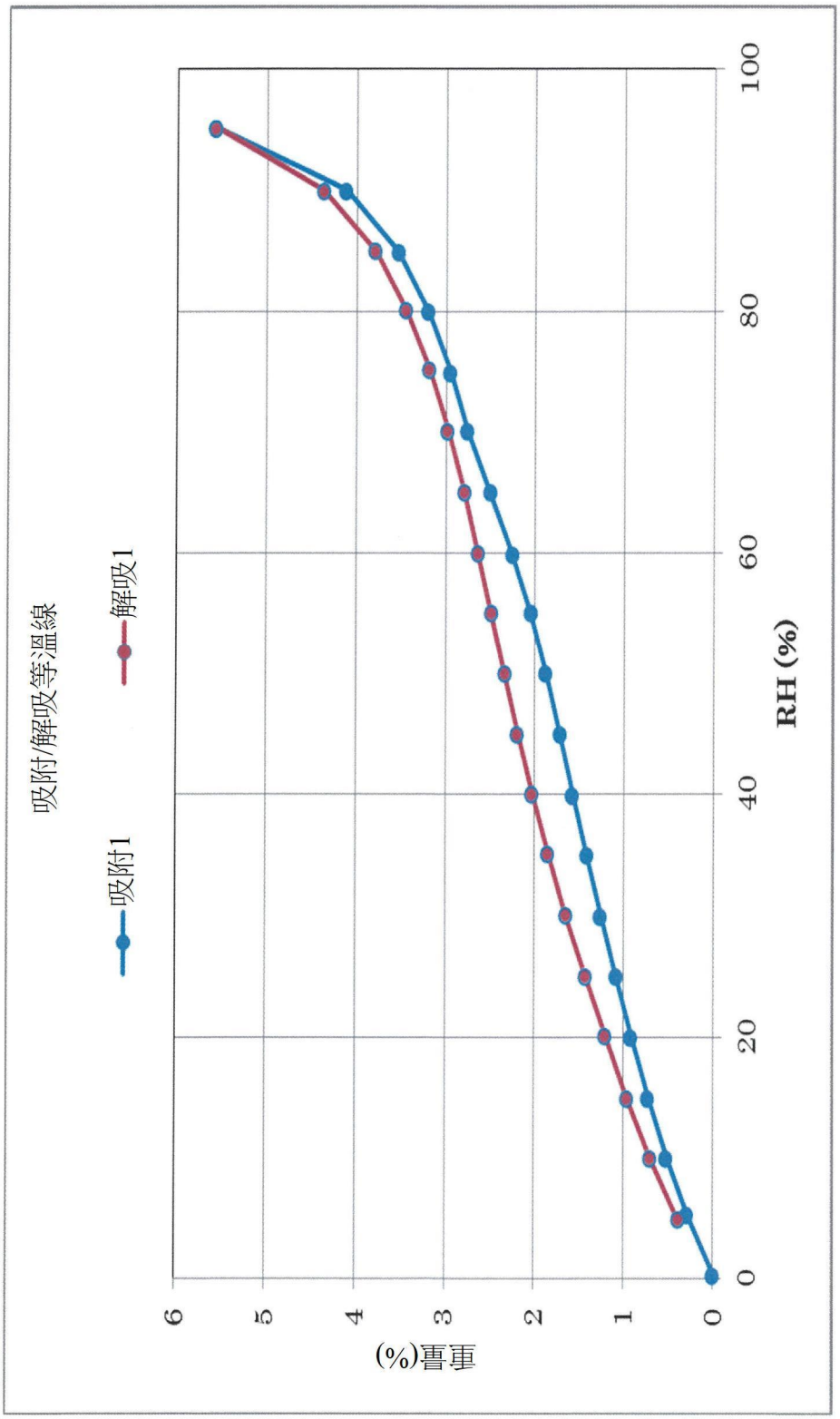
【圖3】



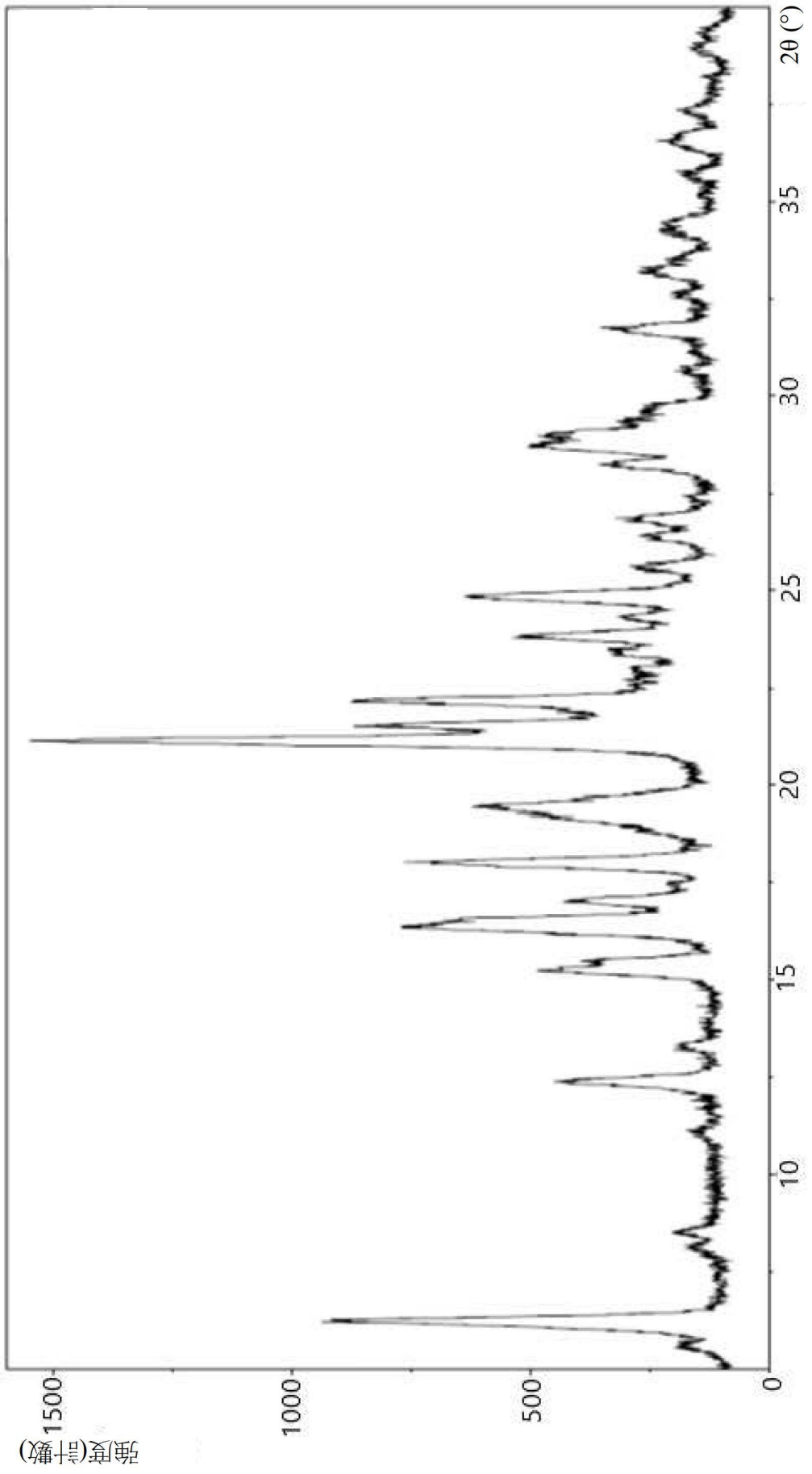
【圖4】


峰 127.97℃
Wg^-1
1
0
-1
-2
-3
-4
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
℃

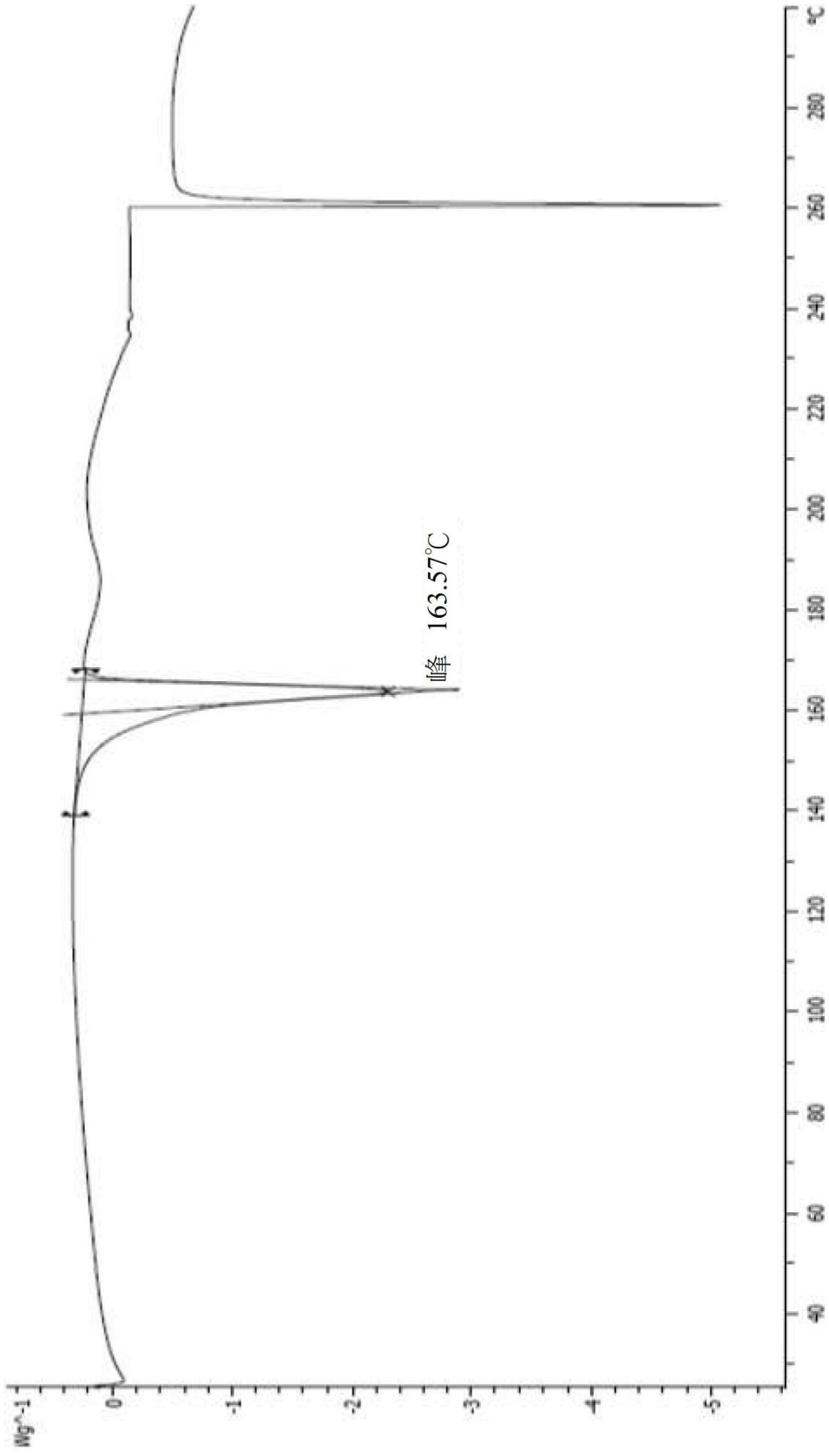
【圖5】



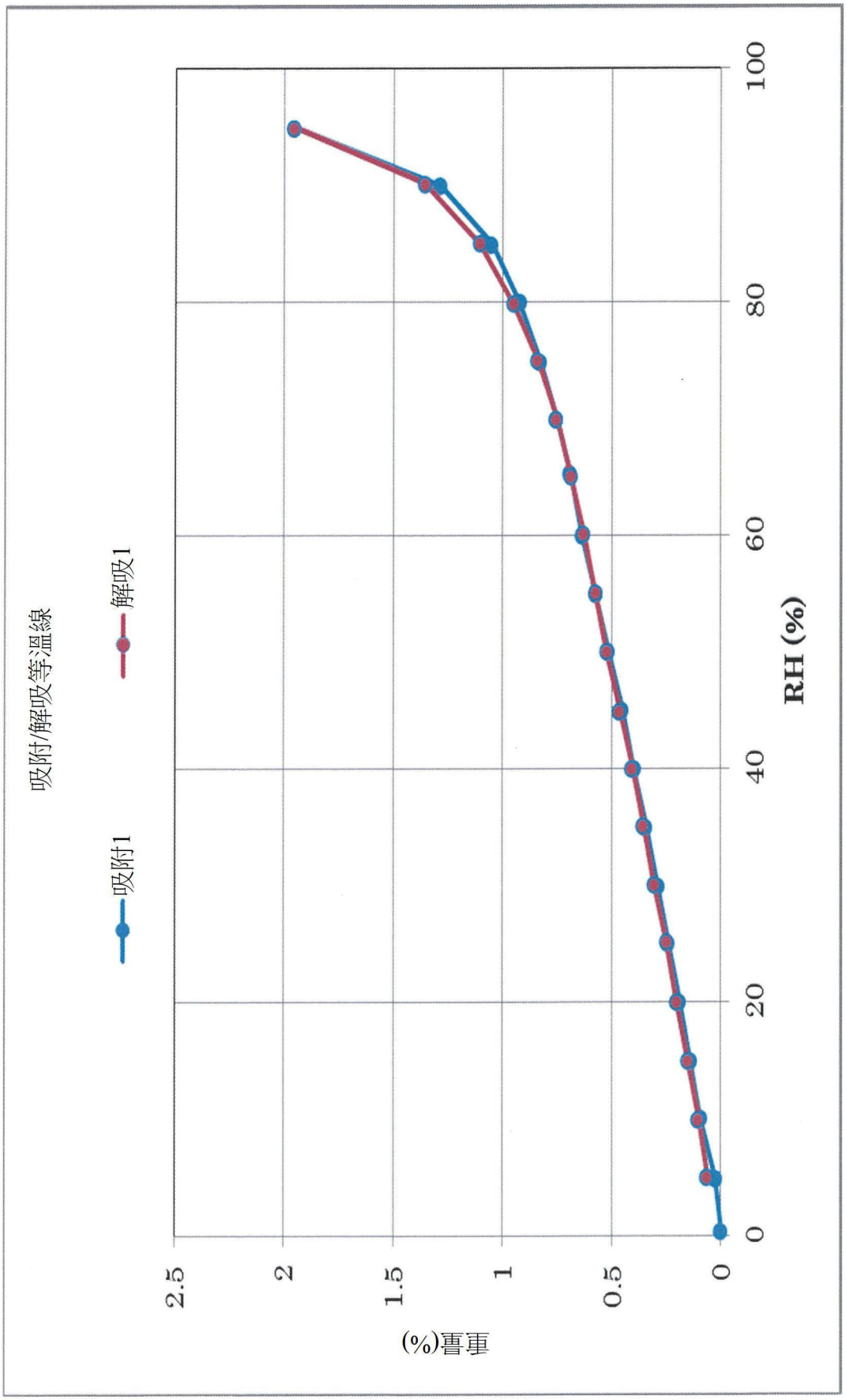
【圖6】



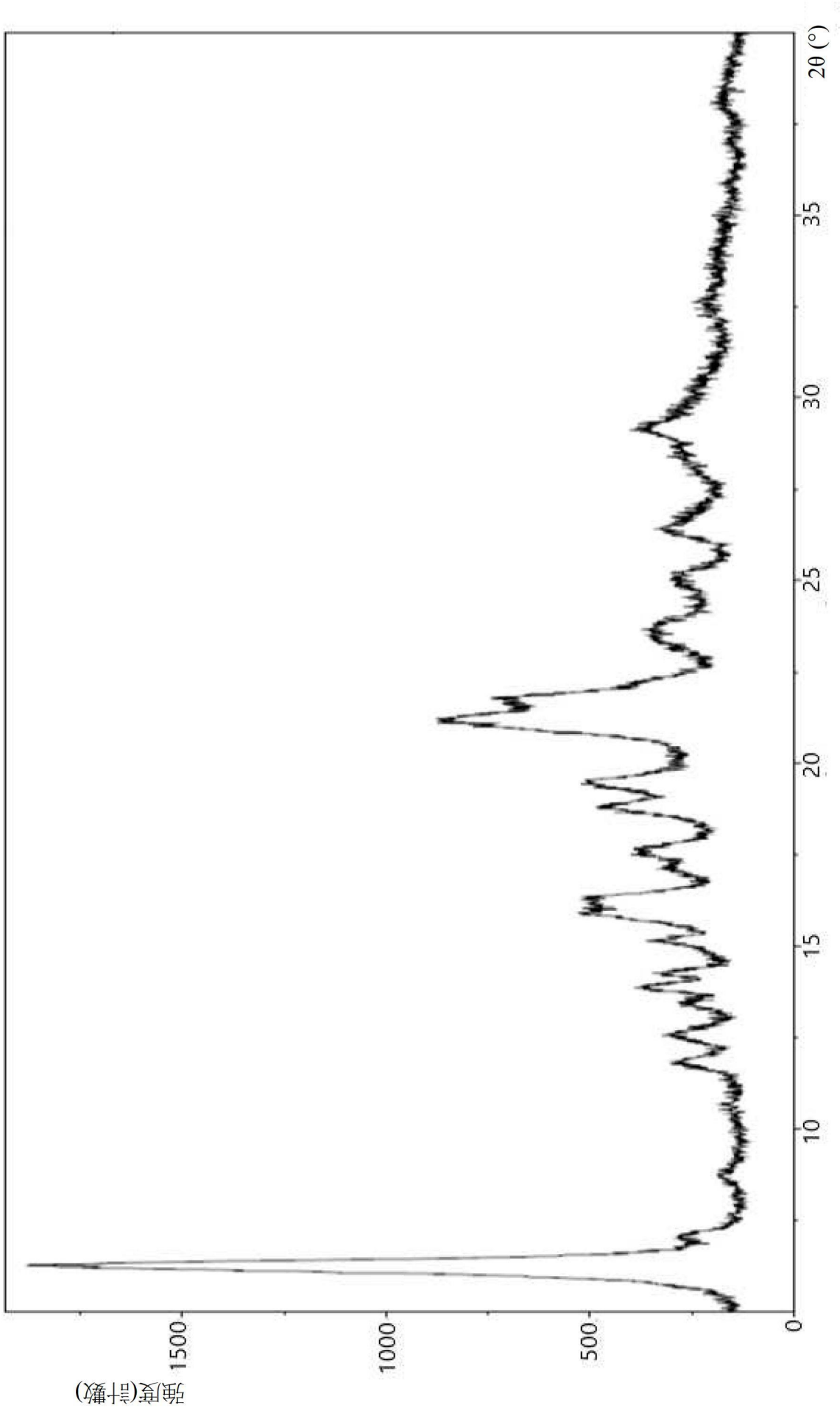
【圖7】


峰 163.57℃
mW/g-1
0
-1
-2
-3
-4
-5
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
℃

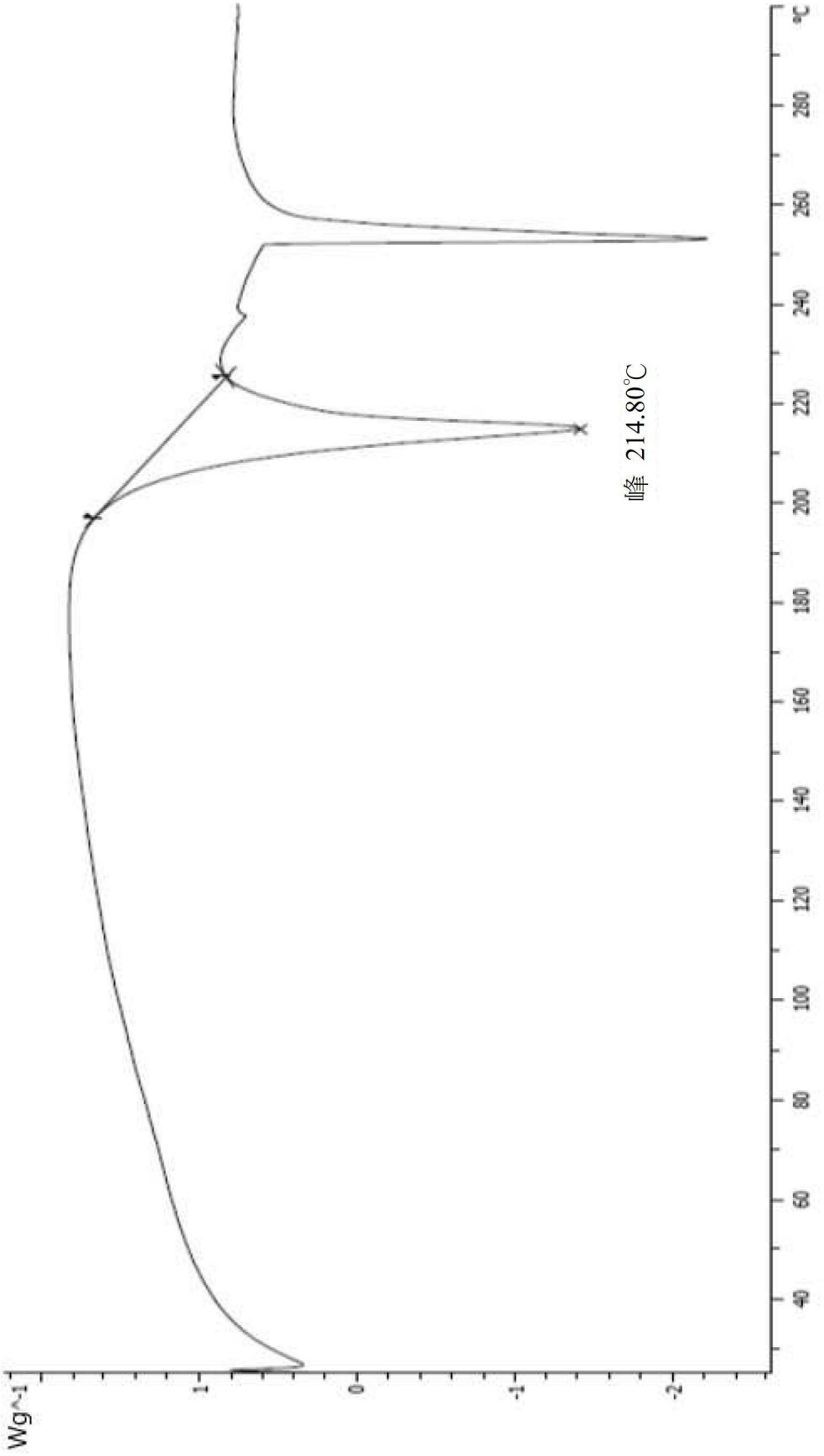
【圖8】



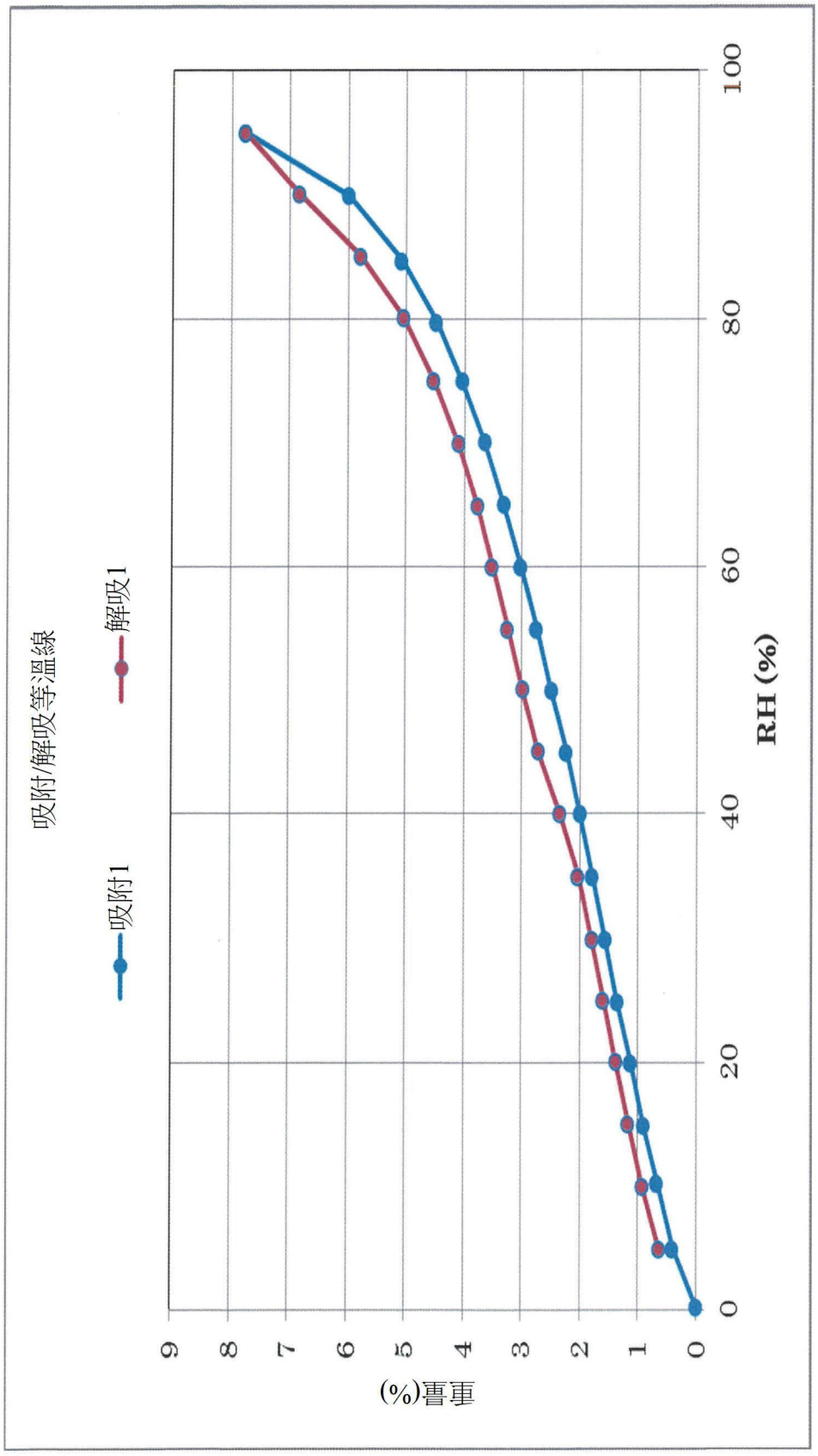
【圖9】



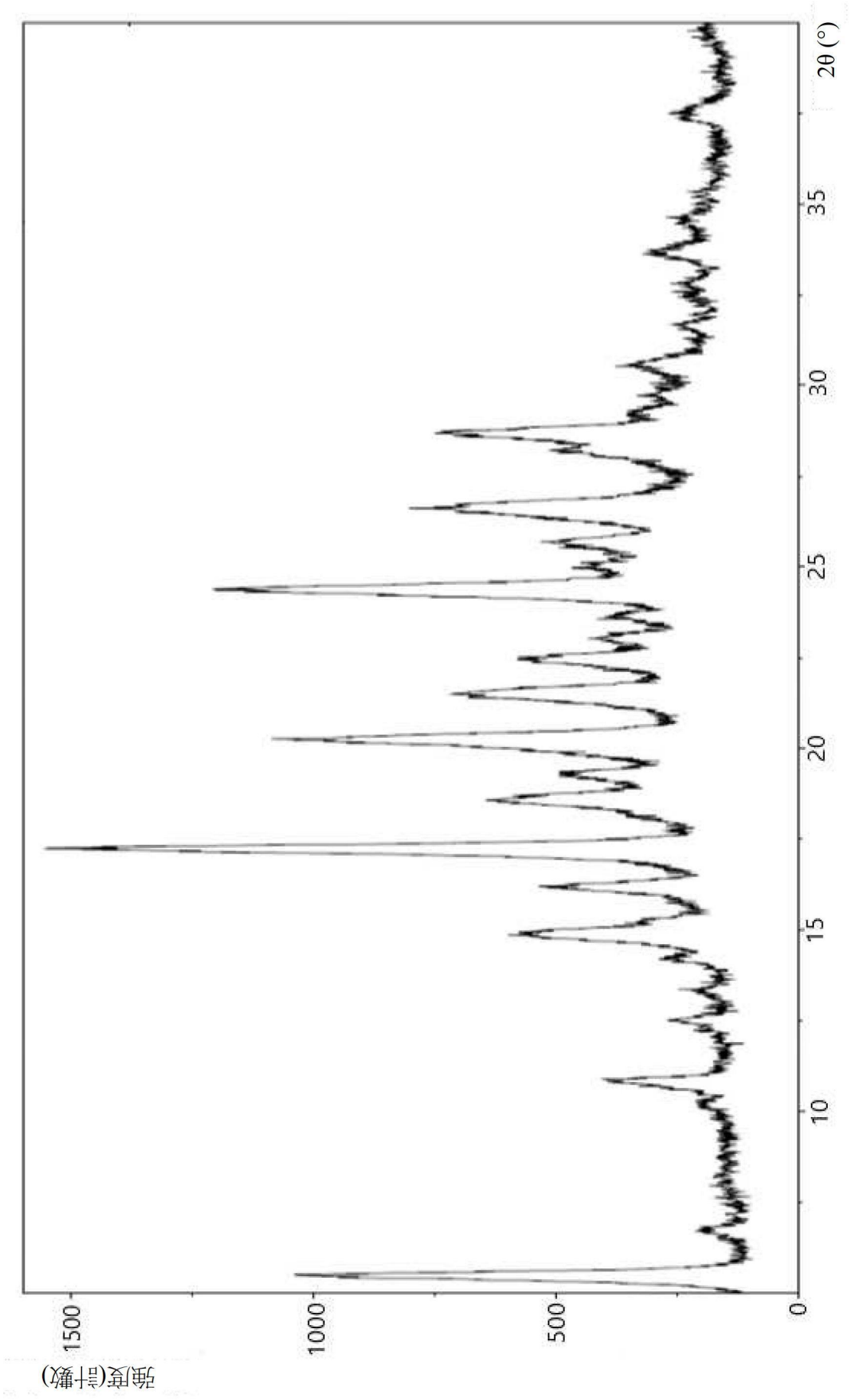
【圖10】


峰 214.80℃
Wg/g-1
1
0
-1
-2
-40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
℃

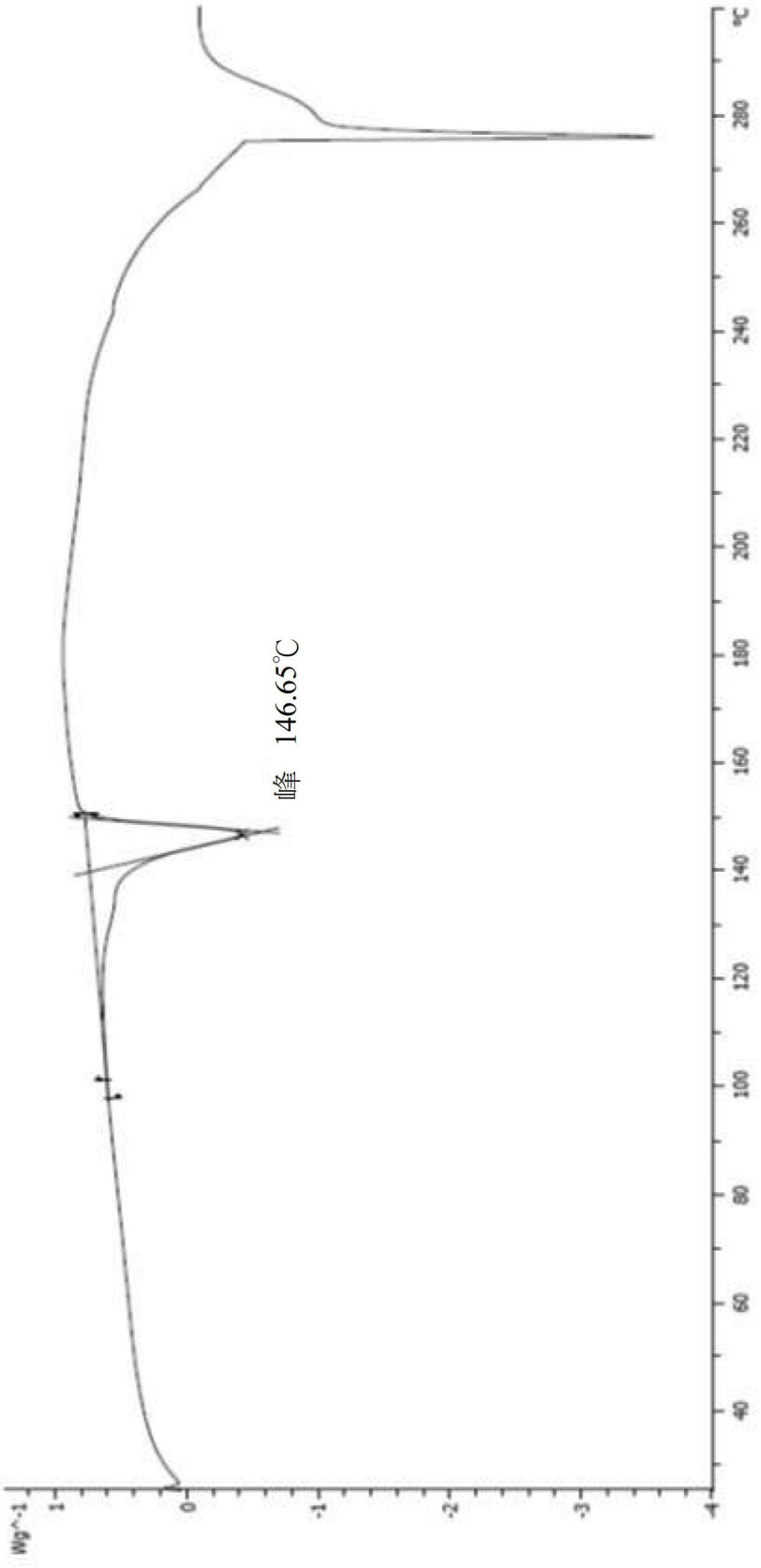
【圖11】



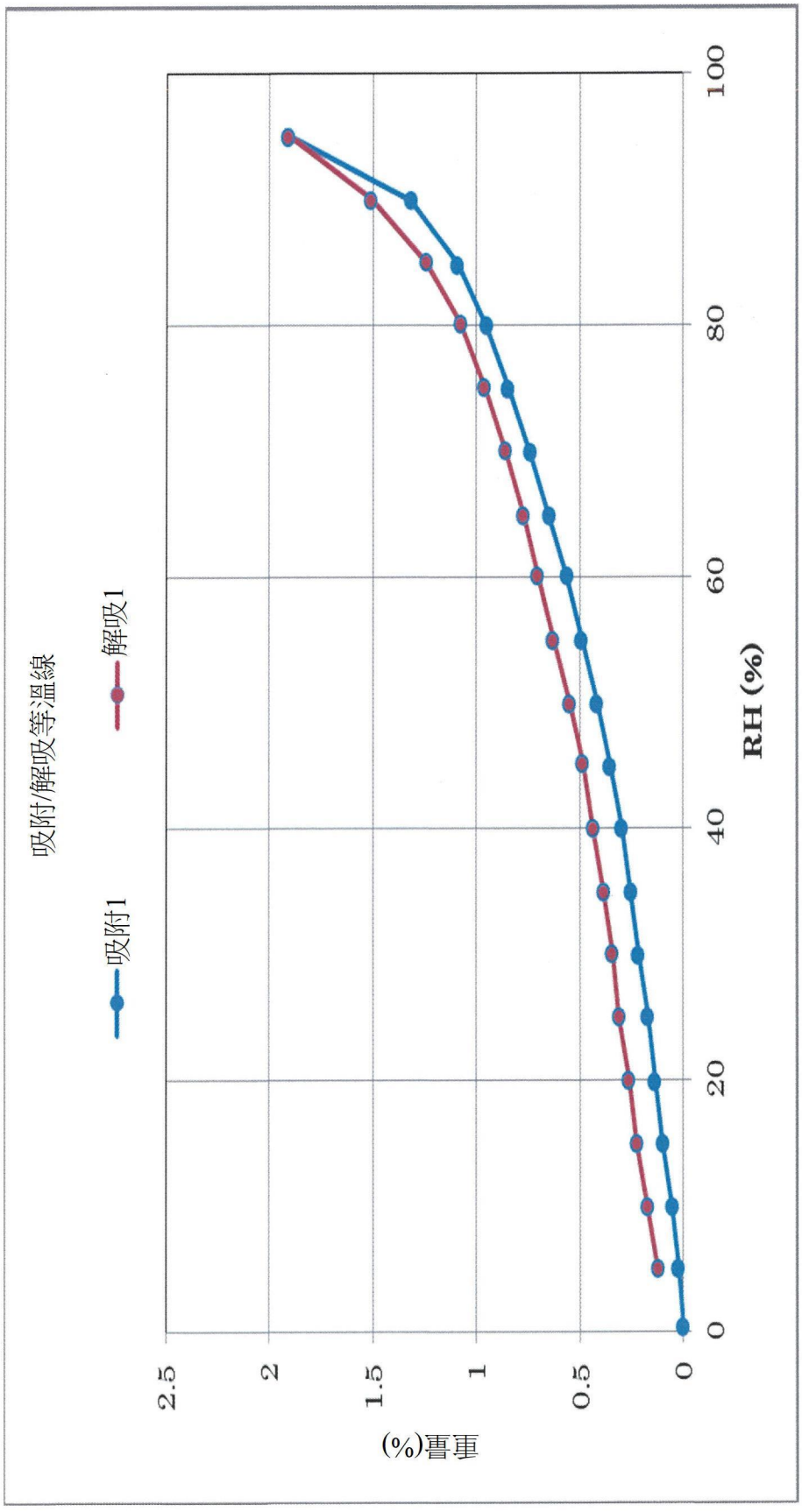
【圖12】



【圖13】


峰 146.65℃
mW/mg
1
0
-1
-2
-3
-4
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
℃

【圖14】



【圖15】