



(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 I657084 B

(45) 公告日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 21 日

(21) 申請案號：106114178 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 28 日
 (51) Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01) A61K31/4439 (2006.01)
 (30) 優先權：2016/04/29 歐洲專利局 16167652.3
 (71) 申請人：德商拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
 德國
 (72) 發明人：賽勒 托比亞斯 THALER, TOBIAS (DE)；普拉賽可 喬哈奈 PLATZEK,
 JOHANNES (DE)；古曼 尼可拉斯 GUIMOND, NICOLAS (CA)
 (74) 代理人：陳長文
 (56) 參考文獻：
 TW 201607940A TW 201629037A
 審查人員：陳世芹
 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：6 共 92 頁

(54) 名稱

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吲唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之多晶型
 POLYMORPHIC FORM OF N-{6-(2-HYDROXYPROPAN-2-YL)-2-[2-(METHYLSULPHONYL)
 ETHYL]-2H-INDAZOL-5-YL}-6-(TRIFLUOROMETHYL)PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE

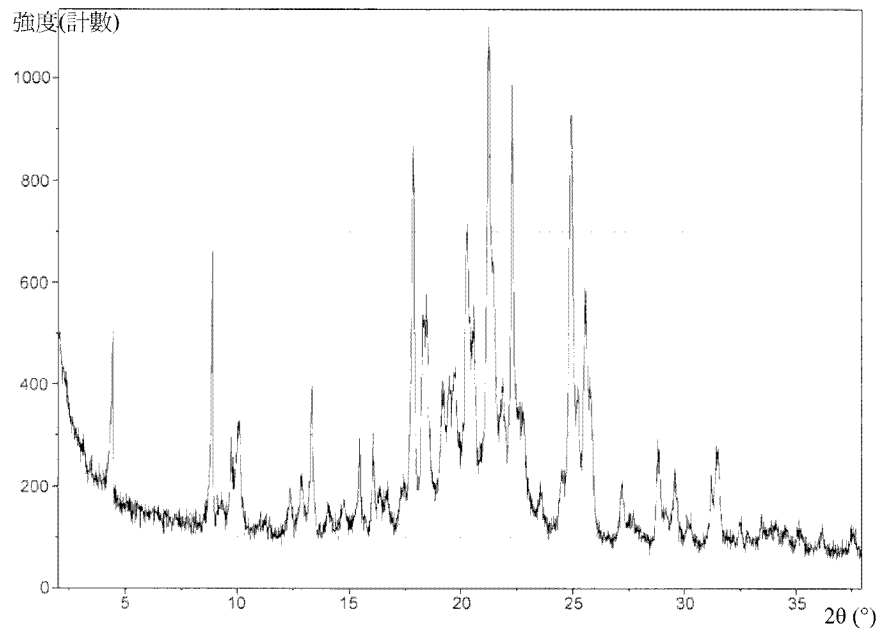
(57) 摘要

本發明係關於 N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吲唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之結晶型，其製備方法，包含其之醫藥組合物，及其控制病症之用途。

The present invention relates to crystalline forms of N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(methylsulphonyl)ethyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(trifluoromethyl)pyridine-2-carboxamide, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions comprising them and to their use in the control of disorders.

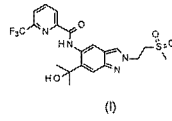
指定代表圖：

式(I)化合物之多晶型 B 之 X 射線粉末繞射圖



【圖1】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吲唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之多晶型

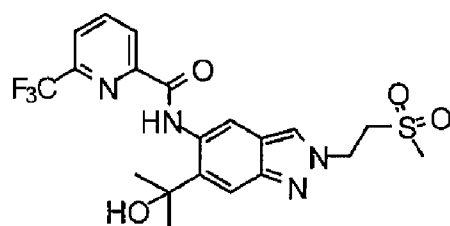
【英文發明名稱】

POLYMORPHIC FORM OF N-{6-(2-HYDROXYPROPAN-2-YL)-2-[2-(METHYLSULPHONYL)ETHYL]-2H-INDAZOL-5-YL}-6-(TRIFLUOROMETHYL)PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE

【技術領域】

本發明係關於N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吲唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之結晶型、其製備方法、包含其之醫藥組合物、中間體化合物及其在控制病症中之用途。

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吲唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺對應於式(I)化合物：



(I)

式(I)化合物或式(I)化合物之多晶型B抑制介白素-1受體相關激酶4 (IRAK4)。

【先前技術】

人類IRAK4 (介白素-1受體相關性激酶4)在免疫系統之活化中起關鍵作用。因此，此激酶係研發發炎抑制物質之重要治療靶標分子。IRAK4係

由多種細胞表現且調介類鐸受體(TLR) (除TLR3以外)及由IL-1R (受體)、IL-18R、IL-33R及IL-36R組成之介白素(IL)-1 β 家族受體之信號轉導(Janeway及Medzhitov, *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; Dinarello, *Annu. Rev. Immunol.*, 2009; Flannery及Bowie, *Biochemical Pharmacology*, 2010)。

IRAK4剔除小鼠及來自缺乏IRAK4之患者之人類細胞對TLR (除TLR3以外)及IL-1 β 家族之刺激皆不反應(Suzuki、Suzuki等人, *Nature*, 2002; Davidson、Currie等人, *The Journal of Immunology*, 2006; Ku、von Bernuth等人, *JEM*, 2007; Kim、Staschke等人, *JEM*, 2007)。

TLR配體或IL-1 β 家族之配體與各別受體之結合導致MyD88 [骨髓樣分化原發反應基因(88)]募集及結合至受體。因此, MyD88與IRAK4發生相互作用, 使得形成活性複合物, 該等活性複合物與激酶IRAK1或IRAK2相互作用且活化該等激酶(Kollewe、Mackensen等人, *Journal of Biological Chemistry*, 2004; Precious等人, *J. Biol. Chem.*, 2009)。因此, NF (核因子)- κ B信號傳導路徑及MAPK (促分裂原活化之蛋白激酶)信號路徑得以活化(Wang、Deng等人, *Nature*, 2001)。NF- κ B信號傳導路徑及MAPK信號傳導路徑二者之活化引起與不同免疫過程相關之過程。例如, 各種發炎信號分子及酶(例如細胞介素、趨化介素及COX-2 (環加氧酶-2))之表現增加, 且發炎相關性基因(例如COX-2、IL-6、IL-8)之mRNA穩定性增加(Holtmann、Enninga等人, *Journal of Biological Chemistry*, 2001; Datta、Novotny等人, *The Journal of Immunology*, 2004)。此外, 該等過程可能與具體細胞類型(例如單核球、巨噬細胞、樹

突細胞、T細胞及B細胞)之增殖及分化相關(Wan、Chi等人，*Nat Immunol*, 2006；McGettrick及J. O'Neill，*British Journal of Haematology*, 2007)。

已藉由將野生型(WT)小鼠與具有IRAK4之激酶失活形式(IRAK4 KDKI)之遺傳經修飾動物直接比較顯示IRAK4在各種發炎病症之病理學中之重要作用。IRAK4 KDKI動物在多發性硬化、動脈粥樣硬化、心肌梗塞及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)之動物模型中具有改良之臨床表現(Rekhter、Staschke等人，*Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2008；Maekawa、Mizue等人，*Circulation*, 2009；Staschke、Dong等人，*The Journal of Immunology*, 2009；Kim、Febbraio等人，*The Journal of Immunology*, 2011；Cameron、Tse等人，*The Journal of Neuroscience*, 2012)。此外，已發現動物模型中IRAK4之缺失保護抵抗病毒誘導之心肌炎(一種改良之抗病毒反應)且同時減輕全身發炎(Valaperti、Nishii等人，*Circulation*, 2013)。亦已顯示IRAK4之表現與伏格特-小柳-原田三氏症候群(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)之程度相關(Sun、Yang等人，*PLoS ONE*, 2014)。

除IRAK4在先天免疫性中之重要作用以外，亦暗示IRAK4影響稱為Th17 T細胞之細胞之分化(適應性免疫性之分量)。在不存在IRAK4激酶活性下，與WT小鼠相比生成更少的產生IL-17之T細胞(Th17 T細胞)。因此，IRAK4之抑制適於預防及/或治療動脈粥樣硬化、1型糖尿病、類風濕性關節炎、脊椎關節炎、紅斑狼瘡、牛皮癬、白斑病、慢性發炎性腸病及病毒病症(例如HIV(人類免疫缺失病毒)、肝炎病毒)(Staschke等人，*The Journal of Immunology*, 2009；Zambrano-Zaragoza等人，*International*

Journal of Inflammation, 2014)。

由於IRAK4在TLR (除TLR3以外)及IL-1受體家族之MyD88介導之信號級聯中具有重要作用，因此IRAK4之抑制可用於預防及/或治療由所提及受體介導之病症。TLR亦及IL-1受體家族之組份參與類風濕性關節炎、代謝症候群、糖尿病、骨關節炎、薛格連氏症候群(Sjögren syndrome)及敗血症之發病機制(Scanzello、Plaas等人Curr Opin Rheumatol, 2008；Roger、Froidevaux等人，PNAS, 2009；Gambuzza、Licata等人，Journal of Neuroimmunology, 2011；Fresno, Archives Of Physiology and Biochemistry, 2011；Volin及Koch，J Interferon Cytokine Res, 2011；Akash、Shen等人，Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012；Goh及Midwood，Rheumatology, 2012；Dasu、Ramirez等人，Clinical Science, 2012；Ramirez及Dasu, Curr Diabetes Rev, 2012；Li、Wang等人，Pharmacology & Therapeutics, 2013；Sedimbi、Hagglof等人，Cell Mol Life Sci, 2013；Talabot-Aye等人，Cytokine, 2014)。皮膚病(例如牛皮癬、異位性皮膚炎、金德勒氏症候群(Kindler's syndrome)、過敏性接觸性皮膚炎、反常性痤瘡及尋常性痤瘡)與IRAK4介導之TLR信號傳導路徑相關(Gilliet、Conrad等人，Archives of Dermatology, 2004；Niebuhr、Langnickel等人，Allergy, 2008；Miller, Adv Dermatol, 2008；Terhorst、Kalali等人，Am J Clin Dermatol, 2010；Viguiier、Guigue等人，Annals of Internal Medicine, 2010；Cevikbas, Steinhoff, J Invest Dermatol, 2012；Minkis、Aksentijevich等人，Archives of Dermatology, 2012；Dispenza、Wolpert等人，J Invest Dermatol, 2012；Minkis、Aksentijevich等人，Archives of Dermatology, 2012；

Gresnigt及van de Veerdonk, *Seminars in Immunology*, 2013 ; Selway、Kurczab等人, *BMC Dermatology*, 2013 ; Sedimbi、Hagglof等人, *Cell Mol Life Sci*, 2013 ; Wollina、Koch等人 *Indian Dermatol Online*, 2013 ; Foster、Baliwag等人, *The Journal of Immunology*, 2014)。

肺病症(例如肺纖維化、阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、急性肺損傷(ALI)、間質性肺病(ILD)、類肉瘤病及肺高血壓)亦顯示與各種TLR介導之信號傳導路徑相關。肺病症之發病機制可為傳染性介導或非傳染性介導之過程(Ramirez Cruz、Maldonado Bernal等人, *Rev Alerg Mex*, 2004 ; Jeyaseelan、Chu等人, *Infection and Immunity*, 2005 ; Seki、Tasaka等人, *Inflammation Research*, 2010 ; Xiang、Fan等人, *Mediators of Inflammation*, 2010 ; Margaritopoulos、Antoniou等人, *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010 ; Hilberath、Carlo等人, *The FASEB Journal*, 2011 ; Nadigel、Prefontaine等人, *Respiratory Research*, 2011 ; Kovach 及 Standiford , *International Immunopharmacology*, 2011 ; Bauer、Shapiro等人, *Mol Med*, 2012 ; Deng、Yang等人, *PLoS One*, 2013 ; Freeman, Martinez等人, *Respiratory Research*, 2013 ; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013) 。 TLR亦及IL-1R家族成員亦參與其他發炎病症(例如貝賽特氏病(Behçet's disease)、痛風、紅斑狼瘡、成人發作型史迪爾氏病(adult-onset Still's disease)及慢性發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease)))及移植排斥之發病機制, 且因此此處抑制IRAK4係適宜治療方法(Liu-Bryan、Scott等人, *Arthritis & Rheumatism*, 2005 ; Christensen、Shupe等人, *Immunity*, 2006 ; Cario, *Inflammatory Bowel*

Diseases, 2010 ; Nickerson 、 Christensen 等人 , The Journal of Immunology, 2010 ; Rakoff-Nahoum 、 Hao 等人 , Immunity, 2006 ; Heimesaat 、 Fischer 等人 , PLoS ONE, 2007 ; Kobori 、 Yagi 等人 , J Gastroenterol, 2010 ; Shi 、 Mucsi 等人 , Immunological Reviews, 2010 ; Leventhal 及 Schroppe , Kidney Int, 2012 ; Chen 、 Lin 等人 , Arthritis Res Ther, 2013 ; Hao 、 Liu 等人 , Curr Opin Gastroenterol, 2013 ; Kreisel 及 Goldstein , Transplant International, 2013 ; Li 、 Wang 等人 , Pharmacology & Therapeutics, 2013 ; Walsh 、 Carthy 等人 , Cytokine & Growth Factor Reviews, 2013 ; Zhu 、 Jiang 等人 , Autoimmunity, 2013 ; Yap 及 Lai , Nephrology, 2013) 。由於式(I)化合物之作用機制, 故其亦適於TLR及IL-1R家族介導之病症子宮內膜異位症及動脈粥樣硬化之預防性及/或治療性使用(Akoum 、 Lawson 等人 , Human Reproduction, 2007 ; Allhorn 、 Boing 等人 , Reproductive Biology and Endocrinology, 2008 ; Lawson 、 Bourcier 等人 , Journal of Reproductive Immunology, 2008 ; Seneviratne 、 Sivagurunathan 等人 , Clinica Chimica Acta, 2012 ; Sikora 、 Mielczarek-Palacz 等人 , American Journal of Reproductive Immunology, 2012 ; Falck-Hansen 、 Kassiteridi 等人 , International Journal of Molecular Sciences, 2013 ; Khan 、 Kitajima 等人 , Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013 ; Santulli 、 Borghese 等人 , Human Reproduction, 2013 ; Sedimbi 、 Hagglof 等人 , Cell Mol Life Sci, 2013) 。

除已提及之病症以外, 已在眼睛病症(例如視網膜缺血、角膜炎、過敏性結膜炎、乾性角膜結膜炎、黃斑退化及眼色素層炎)之發病機制中闡

述IRAK4介導之TLR過程(Kaarniranta及Salminen, J Mol Med (Berl), 2009; Sun及Pearlman, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2009; Redfern及McDermott, Experimental Eye Research, 2010; Kezic、Taylor等人, J Leukoc Biol, 2011; Chang、McCluskey等人, Clinical & Experimental Ophthalmology, 2012; Guo、Gao等人, Immunol Cell Biol, 2012; Lee、Hattori等人, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012; Qi、Zhao等人, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014)。

由於IRAK4在TLR介導之過程中具有重要作用，故IRAK4之抑制亦使得能夠治療及/或預防心血管及神經病症，例如心肌再灌注損害、心肌梗塞、高血壓(Oyama、Blais等人, Circulation, 2004; Timmers、Sluiter等人, Circulation Research, 2008; Fang及Hu, Med Sci Monit, 2011; Bijani, International Reviews of Immunology, 2012; Bomfim、Dos Santos等人, Clin Sci (Lond), 2012; Christia及Frangogiannis, European Journal of Clinical Investigation, 2013; Thompson及Webb, Clin Sci (Lond), 2013); 亦及阿茲海默氏病、中風、顱腦創傷及帕金森氏病 (Parkinson's disease) (Brough、Tyrrell等人, Trends in Pharmacological Sciences, 2011; Carty及Bowie, Biochemical Pharmacology, 2011; Denes、Kitazawa、Cheng等人, The Journal of Immunology, 2011; Lim、Kou等人, The American Journal of Pathology, 2011; Béraud及Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes、Wilkinson等人, Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker、Morel等人, Sci. Rep., 2013; Wang、

Wang等人，Stroke, 2013)。

由於在搔癢症及疼痛(例如癌症疼痛、手術後疼痛、發炎誘導之疼痛及慢性疼痛)之情形下涉及經由IRAK4之TLR信號及IL-1受體家族介導之信號，因此可假定藉助IRAK4之抑制在所提及適應症中具有治療效應(Wolf、Livshits等人，Brain, Behavior, and Immunity, 2008；Kim、Lee等人，Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009；del Rey、Apkarian等人，Annals of the New York Academy of Sciences, 2012；Guerrero、Cunha等人，European Journal of Pharmacology, 2012；Kwok、Hutchinson等人，PLoS ONE, 2012；Nicotra、Loram等人，Experimental Neurology, 2012；Chopra及Cooper，J Neuroimmune Pharmacol, 2013；David、Ratnayake等人，Neurobiology of Disease, 2013；Han、Zhao等人，Neuroscience, 2013；Liu及Ji，Pflugers Arch., 2013；Stokes、Cheung等人，Journal of Neuroinflammation, 2013；Zhao、Zhang等人，Neuroscience, 2013；Liu、Y. Zhang等人Cell Research, 2014)。

此亦適用於一些腫瘤病症。具體淋巴瘤(例如ABC-DLBCL (經活化B細胞擴散大細胞B細胞淋巴瘤)、外套細胞淋巴瘤及瓦爾登斯特倫氏病(Waldenström's disease))亦及慢性淋巴性白血病、黑色素瘤及肝細胞癌之特徵在於MyD88突變或MyD88活性改變，此可藉由IRAK4抑制劑來治療(Ngo、Young等人，Nature, 2011；Puente、Pinyol等人，Nature, 2011；Srivastava、Geng等人，Cancer Research, 2012；Treon、Xu等人，New England Journal of Medicine, 2012；Choi、Kim等人，Human Pathology, 2013；(Liang、Chen等人，Clinical Cancer Research,

2013)。另外，MyD88在ras依賴性腫瘤中起重要作用，且因此IRAK4抑制劑亦適於該等腫瘤之治療(Kfoury, A., K. L. Corf等人，Journal of the National Cancer Institute, 2013)。

發炎病症，例如CAPS (隱熱蛋白相關週期症候群)，包括FCAS (家族性寒冷性自體發炎症候群)、MWS (穆-韋二氏症候群(Muckle-Wells syndrome))、NOMID (新生兒發作型多系統發炎症候群)及CONCA (慢性嬰兒、神經、皮膚及關節)症候群；FMF (家族性地中海熱)、HIDS (高IgD症候群)、TRAPS (腫瘤壞死因子受體1相關性週期性症候群)、幼年型特發性關節炎、成人發作型史迪爾氏病、貝賽特氏病(Adamantiades-Behçet's disease)、類風濕性關節炎、骨關節炎、乾性角膜結膜炎及薛格連氏症候群係藉由阻斷IL-1信號路徑來治療；因此此處IRAK4抑制劑亦適於治療所提及之疾病(Narayanan、Corrales等人，Cornea, 2008；Henderson及Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010；Dinarello, European Journal of Immunology, 2011；Gul、Tugal-Tutkun等人，Ann Rheum Dis, 2012；Pettersson, Annals of Medicine, 2012；Ruperto、Brunner等人，New England Journal of Medicine, 2012；Nordström、Knight等人，The Journal of Rheumatology, 2012；Vijmasi、Chen等人，Mol Vis, 2013；Yamada、Arakaki等人，Opinion on Therapeutic Targets, 2013)。IL-33R之配體IL-33具體而言參與急性腎衰竭之發病機制，且因此用於預防及/或治療之IRAK4抑制劑係適宜治療方法(Akcay、Nguyen等人，Journal of the American Society of Nephrology, 2011)。IL-1受體家族之組份與心肌梗塞、不同肺病症(例如氣喘、COPD、特發性間質性肺炎、過敏性鼻炎、肺纖維化及急性呼吸窘

迫症候群(ARDS))相關，且因此在藉助IRAK4之抑制提及之適應症中預計有預防性及/或治療性作用(Kang、Homer等人，The Journal of Immunology, 2007；Imaoka、Hoshino等人，European Respiratory Journal, 2008；Couillin、Vasseur等人，The Journal of Immunology, 2009；Abbate、Kontos等人，The American Journal of Cardiology, 2010；Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010；Pauwels、Bracke等人，European Respiratory Journal, 2011；Haenuki、Matsushita等人，Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012；Yin、Li等人，Clinical & Experimental Immunology, 2012；Abbate、Van Tassell等人，The American Journal of Cardiology, 2013；Alexander-Brett等人，The Journal of Clinical Investigation, 2013；Bunting、Shadie等人，BioMed Research International, 2013；Byers、Alexander-Brett等人，The Journal of Clinical Investigation, 2013；Kawayama、Okamoto等人，J Interferon Cytokine Res, 2013；Martínez-González、Roca等人，American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013；Nakanishi、Yamaguchi等人，PLoS ONE, 2013；Qiu、Li等人，Immunology, 2013；Li、Guabiraba等人，Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014；Saluja、Ketelaar等人，Molecular Immunology, 2014)。

先前技術揭示多種IRAK4抑制劑(例如參見Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 – 133)。

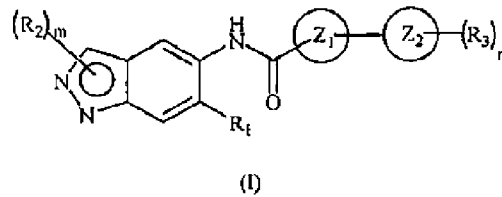
US8293923及US20130274241揭示具有3-取代吡啶結構之IRAK4抑制劑。業內沒有2-取代吡啶之闡述。

WO2013/106254及WO2011/153588揭示2,3-二取代之吡啶衍生物。

WO2007/091107闡述2-取代吡啶衍生物用於治療杜興氏肌肉營養不良症(Duchenne muscular dystrophy)。所揭示之化合物沒有6-羥基烷基取代。

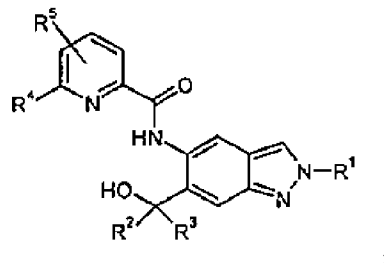
WO2015/091426闡述吡啶，其烷基在2位經羧醯胺結構取代。

WO2015/104662揭示式(I)之吡啶化合物



其在治療上可用作激酶抑制劑，具體而言IRAK4抑制劑，及其可用於治療及預防疾病或病症之醫藥上可接受之鹽或立體異構物，尤其該等化合物在藉由激酶酶、具體而言IRAK4酶介導之疾病或病症中之用途。

在本申請案之優先權日期之後公開之WO2016/083433闡述新穎的下式之經取代吡啶



其產生方法、其單獨或組合用於治療及/或預防疾病之用途，及其產生用以治療及/或預防疾病、具體而言用以治療及/或預防以下疾病之藥物：子宮內膜異位症及子宮內膜異位症相關疼痛及與子宮內膜異位症相關之其他症狀(例如痛經、性交困難、排尿困難及排便困難)、淋巴瘤、類風濕性關節炎、脊椎關節炎(具體而言牛皮癬性脊椎關節炎及別赫捷列夫氏

病(Bekhterev's disease))、紅斑狼瘡、多發性硬化、黃斑退化、COPD、痛風、脂肪肝疾病、胰島素抗性、腫瘤疾病及牛皮癬。

因此，業內需要獲得可有利地用於醫藥處理及醫藥組合物中之具有良好生理化學性質之式(I)化合物之結晶型。

新穎IRAK4抑制劑應尤其適於治療及預防以過反應免疫系統為特徵之增殖及發炎病症。此處應特別提及發炎皮膚病症、心血管病症、肺病症、眼病症、自體免疫病症、婦科病症、尤其子宮內膜異位症及癌症。

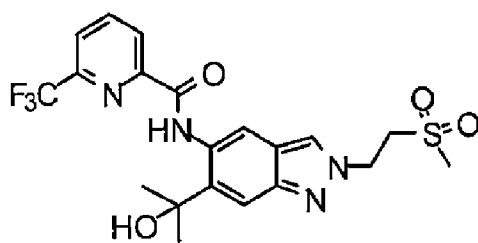
欲揭示可容許以工業規模產生吡啶(I)且特別集中於以下需要之製程：

- 製程之擴大/可擴大性
- 在N2-烷基化反應中之高位置選擇性
- 層析分離及純化步驟之避免
- 經由結晶之最終處理
- 使用3類溶劑對多晶型改質之最終調節(根據FDA導則)

令人注目地，可揭示滿足上文所提及之所有需要之製程。

【發明內容】

驚奇地，已鑑別出式(I)化合物之以下結晶型，該等結晶型係多晶型A、多晶型B及為結晶1,7-水合物之假多晶型。在此上下文下，修改形式、多晶型及多形體具有相同含義。另外，存在非晶形形式。總之，多晶型、假多晶型及非晶型係式(I)化合物之不同固體形式。



(I)

【圖式簡單說明】

圖1：化合物(I)之多晶型B之X射線粉末繞射圖

圖2：化合物(I)之多晶型A之X射線粉末繞射圖

圖3：化合物(I)之1,7-水合物之X射線粉末繞射圖

圖4：化合物(I)之多晶型B之DSC溫度記錄圖及TGA溫度記錄圖

圖5：化合物(I)之多晶型A之DSC溫度記錄圖及TGA溫度記錄圖

圖6：化合物(I)之1,7-水合物之DSC溫度記錄圖及TGA溫度記錄圖

【實施方式】

呈多晶型B之式(I)化合物已作為式(I)化合物之多晶型A闡述於此專利申請案之優先權申請案EP16167652.3中，該優先權申請案係於2016年4月29日提出申請。根據闡述於Joel Bernstein, *Polymorphism in molecular crystals*, Clarendon Press 2002, 第8頁至第9頁中之規則，多形體之指定及命名通常係根據其熔點之順序來實施，此係以將具有最高熔點之多形體命名為多晶型A開始。如在最後幾個月內在實驗室測試期間所明瞭，如在優先權申請案EP16167652.3中所闡述之式(I)化合物之多晶型A具有較其他多晶型更低之熔點，因此吾人對如在2016年4月29日提出申請之EP16167652.3中所闡述之該化合物之命名作出了糾正，將形式A糾正為式(I)化合物之多晶型B。

式(I)化合物之多晶型B係熱力學穩定的形式。驚奇地，式(I)化合物

之多晶型**B**顯示較式(I)化合物之其他固體形式有益之性質，該等性質係例如(但不限於)穩定性(例如熱力學穩定性、機械穩定性、化學穩定性及/或儲存穩定性)、與其他成分之相容性、純度、吸濕性、溶解性(熱力學及/或動力學)、結晶性質、習性、生物利用度、不良效應、藥物動力學性質、效能、在化學合成期間之有益性質(例如關於處理或分離，其可為(例如)改良之過濾性)及/或在製造醫藥組合物期間之有益性質。

因此，多晶型**B**較用於醫藥領域中之式(I)化合物之其他固體形式係適宜且較佳的，具體而言其適於製造醫藥組合物，例如製造含有式(I)化合物之多晶型**B**之錠劑。

具體而言，式(I)化合物之多晶型**B**確保防止不期望的轉化為式(I)化合物之另一形式及如上文所述性質之相關性改變。此提高包含式(I)化合物之製劑之安全性及品質且降低患者之風險。

呈多晶型**B**之式(I)化合物可藉由在室溫下蒸發或在冷卻條件(冰箱或冷凍器)下蒸發自使用乙腈、四氫呋喃或丙酮之溶液結晶來分離。

本發明之實施例不僅係式(I)化合物之每一單一結晶型，該等結晶型為式(I)化合物之多晶型**A**、多晶型**B**及1,7-水合物，且其亦係包含兩種或三種上述結晶型之混合物。

本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物之結晶型及另外醫藥上可接受之賦形劑，該結晶型選自由其多晶型**A**、其多晶型**B**、其1,7-水合物及其混合物組成之群。

本發明之醫藥組合物較佳主要包含選自包含式(I)化合物之多晶型**A**、多晶型**B**及1,7-水合物之群之結晶型中之僅一者，且無顯著分數之式(I)化合物之另一形式。更佳地，相對於存在於組合物中之式(I)化合物之

所有形式之總量，醫藥組合物含有超過85重量%、更佳超過90重量%、最佳超過95重量%之式(I)化合物之多晶型B。

較佳者係主要包含呈多晶型B之式(I)化合物且無顯著分數之式(I)化合物之另一固體形式(例如式(I)化合物之另一多晶型或假多晶型)之醫藥組合物。相對於存在於組合物中之式(I)化合物之所有形式之總量，醫藥組合物較佳含有超過80重量%、較佳超過90重量%、最佳超過95重量%之式(I)化合物之多晶型B。

另外較佳者係主要包含呈多晶型A之式(I)化合物且無顯著分數之式(I)化合物之另一固體形式(例如式(I)化合物之另一假多晶型)之醫藥組合物。相對於存在於組合物中之式(I)化合物之所有形式之總量，醫藥組合物較佳含有超過80重量%、更佳超過90重量%、最佳超過95重量%之呈多晶型A之式(I)化合物。

另外較佳者係主要包含式(I)化合物之1,7-水合物且無顯著分數之式(I)化合物之另一固體形式(例如式(I)化合物之另一多晶型)之醫藥組合物。相對於存在於組合物中之式(I)化合物之所有形式之總量，醫藥組合物較佳含有超過85重量%、更佳超過90重量%、更佳超過95重量%之呈1,7-水合物之式(I)化合物。

式(I)化合物之不同形式可藉由X射線粉末繞射光譜、差示掃描量熱(DSC)光譜、IR光譜、拉曼光譜(Raman spectroscopy)、NIR光譜、FIR光譜及¹³C-固態-NMR光譜來區分。

式(I)化合物之不同形式已藉由X射線粉末繞射、DSC溫度記錄圖及TGA溫度記錄圖表徵：

式(I)化合物之多晶型B可明確地在於展現如下反射之X射線粉末繞射

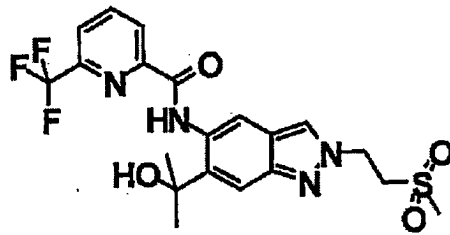
圖(在25°C下且利用銅K α 1作為輻射源)：至少以下反射：9.7、10.1、15.4，較佳至少以下反射：9.7、10.1、15.4、16.1、20.2，更佳至少以下反射：9.7、10.1、15.4、16.1、20.2、22.3，最佳至少以下反射：9.7、10.1、15.4、16.1、20.2、22.3、25.2，每一者引用 2θ 值 $\pm 0.2^\circ$ 。呈多晶型B之式(I)化合物亦可明確在於如圖1中所顯示之X射線粉末繞射圖(在25°C下且利用銅K α 1作為輻射源)。

式(I)化合物之多晶型A可明確在於展現如下反射之X射線粉末繞射圖(在25°C下且利用銅K α 1作為輻射源)：至少以下反射：9.2、9.8、19.3，較佳至少以下反射：9.2、9.8、19.3、20.4、20.7，更佳至少以下反射：9.2、9.8、19.3、20.4、20.7、21.6，最佳至少以下反射：9.2、9.8、19.3、20.4、20.7、21.6、21.7、23.1、23.2，每一者引用 2θ 值 $\pm 0.2^\circ$ 。呈多晶型A之式(I)化合物亦可明確在於如圖2中所顯示之X射線粉末繞射圖(在25°C下且利用Cu-K α 1作為輻射源)。

式(I)化合物之1,7-水合物可明確在於展現如下反射之X射線粉末繞射圖(在25°C下且利用銅K α 1作為輻射源)：至少以下反射：10.6、11.8、14.5，較佳至少以下反射：10.6、11.8、14.5、14.9、15.1，更佳至少以下反射：10.6、11.8、14.5、14.9、15.1、17.6、18.7，最佳至少以下反射：10.6、11.8、14.5、14.9、15.1、17.6、18.7、19.8，每一者引用 2θ 值 $\pm 0.2^\circ$ 。式(I)化合物之1,7-水合物亦可明確在於如圖3中所顯示之X射線粉末繞射圖(在25°C下且利用銅K α 1作為輻射源)。

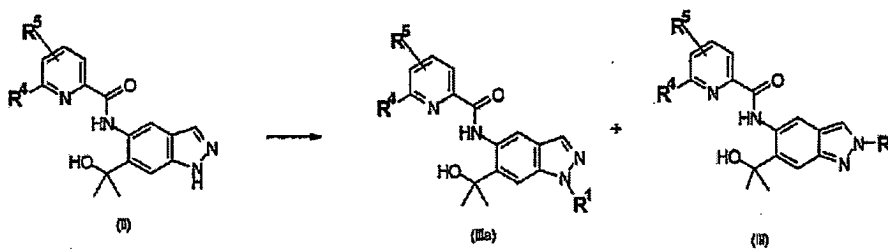
製備製程：

以下闡述化合物(I)經由在N₂上出奇高的選擇性烷基化之製備：



(I)

N2-取代吡啶之製備先前已在文獻中有所闡述。然而，該等程序具有相當多的使其不適用於工業規模之缺點。可經由複雜的合成步驟順序選擇性地製備N2-取代吡啶，該等合成步驟不涉及直接烷基化步驟。然而，該等順序長久且冗長且涉及相當多的損失，最終導致低的總產率。因此，容許經由N2處之直接及選擇性烷基化自1H-吡啶前體直接製備N2-取代吡啶的合成途徑最令人感興趣。在嘗試直接烷基化通式(II)之1H-吡啶前體時，通常獲得由N1- (IIIa)及N2-烷基化(III)區域異構物構成之混合物。



吡啶及其衍生物(典型類別之芳香族N-雜環)已由於其各種各樣的生物活性而在合成及醫藥化學中引發顯著興趣。此外，可自吡啶衍生之N-雜環碳烯獲得各種各樣的雜環結構。在吡啶中，N1/N2-取代吡啶廣泛用作抗癌、抗發炎、抗HIV及抗微生物藥物。通常，N2-取代吡啶之合成涉及各種起始材料之環化程序。不幸地，一般方法在文獻中仍很少見。在文獻中，僅獲得中等產率。

就目前的技術狀態而言，若干出版物已為人熟知且將在以下部分進行論述。所公開之程序皆未描寫使用甲基乙烯基矽作為烷基化劑引起直接

N2-選擇性烷基化之反應條件。未觀察到轉化且選擇度及產率較低。先前技術程序之問題在於使用不具有不穩定官能基的相對簡單的烷基化劑。該等試劑大多經由其鹵化物、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯或甲磺酸酯之親核取代附接至1H-吡啶。當使用更多的官能化部分時，產率及選擇性急劇降低。在以下部分中，呈現該等先前技術程序為何不適用於目前挑戰之原因：

1. WO 2011/043479：反應係在THF中在回流下實施(參見方案2)。此不適用於目前情形(甲基乙烯基矽)。相應三氟甲磺酸酯自(例如)醇之製備係不可能的，乃因其會立即發生分解。另外，僅使用在側鏈中沒有官能基之簡單基質。

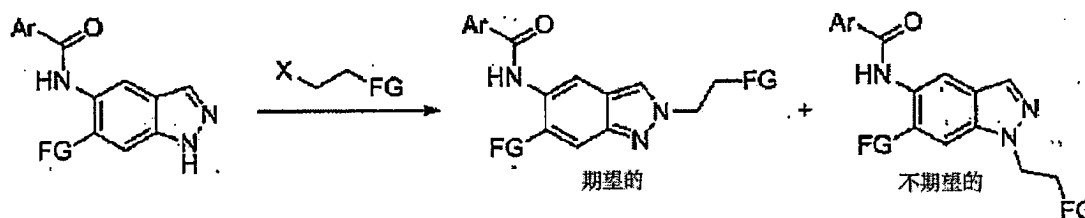
2. S. R. Baddam、N. U. Kumar、A. P. Reddy、R. Bandichhor，*Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1661：在反應中僅使用沒有官能基之簡單吡啶。僅使用三氯乙醯亞胺酸甲酯作為烷基化劑。將酸催化的條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。此程序不易於擴大規模。

3. Q. Tian、Z. Cheng、H. H. Yajima、S. J. Savage、K. L. Green、T. Humphries、M. E. Reynolds、S. Babu、F. Gosselin、D. Askin, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 97：呈現偏好吡啶N2之THP-醚之製備。此反應經由不同的機制進行且不代表一般方法，乃因THP-醚產物不易於進一步轉化。此外，呈現用於在酸性條件下使用對甲氧基苄基衍生物保護吡啶之選擇性方法。的嘗試將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側係失敗的。

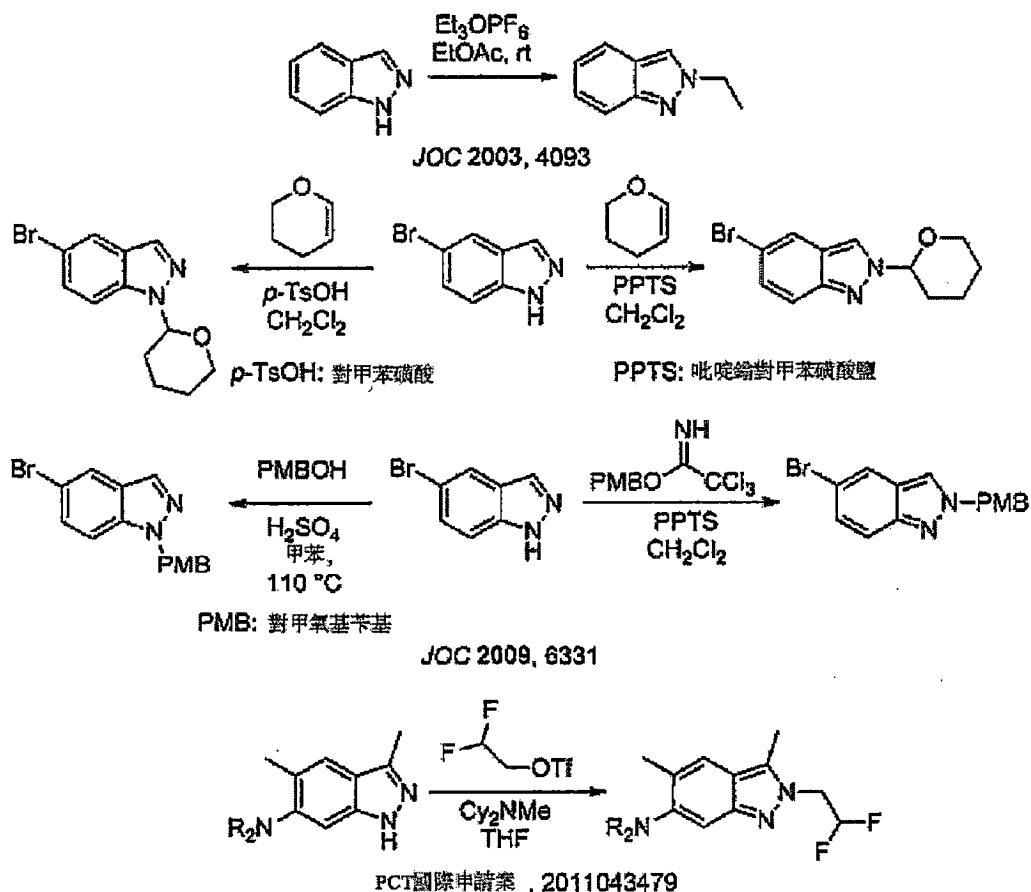
4. D. J. Slade、N. F. Pelz、W. Bodnar、J. W. Lampe、P. S.

Watson, J. Org. Chem. **2009**, 74, 6331: 使用酸性條件之THP-醚及PMB-保護(PPTS: 吡啶鎊對甲苯磺酸鹽), 參見方案2; 將該等條件轉移至經由與甲基烯基碘反應在吲唑核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基碘側鏈係失敗的。

5. M. Cheung, A. Bolor, J. A. Stafford, J. Org. Chem. **2003**, 68, 4093: 使用高度反應性及高度致癌性米爾文鹽(Meerwein-salt)作為烷基化劑(參見方案2)。此方法僅包含簡單的未官能化乙基及甲基米爾文鹽。該反應在環境溫度下在極性乙酸乙酯中進行。該等條件無法轉移至經由與甲基烯基碘反應在吲唑核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基碘側鏈。



方案1: 1H-吲唑之N-烷基化



方案2：自先前技術已知之吲唑之N-烷基化方法

6. M.-H. Lin、H.-J. Liu、W.-C. Lin、C.-K. Kuo、T.-H. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 11376：然而，程序係N2-選擇性的，在以化學計量使用Ga及Al金屬之情況下，該程序無法擴大規模。在所闡述之反應條件下，形成布朗斯台德酸(Bronsted acid)，其與相應金屬反應以得到氫氣。僅使用相對簡單的基質作為烷基化劑(沒有磺基團)。當使用更多的官能化基質時，觀察到產率顯著降低。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吲唑核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

7. G. Luo、L. Chen、G. Dubowchick, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5392：使用於THF中之2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(SEM-Cl)在吲唑之N2上取代。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吲唑核心結構

第 20 頁(發明說明書)

之N2位選擇性引入甲基乙基砜側鏈的嘗試係失敗的。此出版物中所闡述之相應產物係醚且與目標分子不相關。使用高度致癌性2-(三甲基砒基)乙氧基甲基氯(SEM-Cl)以及苄基氧基甲基氯(BOM-Cl)不代表用於獲得目標化合物之可擴大選項。

8. A. E. Shumeiko、A. A. Afon'kin、N. G. Pazumova、M. L. Kostrikin, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 294：在此方法中僅使用極其簡單的基質。未報告顯著選擇性。觀察到對吡啶處N1-烷基化之略微偏好。

9. G. A. Jaffari、A. J. Nunn, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1973**, 2371：使用極其簡單的基質及僅甲基化劑。較複雜的基質(例如甲醛與質子化甲醇之組合)僅產生N1取代之產物(醚)。

10. V. G. Tsy-pin等人, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 90：反應在硫酸及氯仿中進行。僅闡述簡單吡啶利用金剛烷基醇作為唯一烷基化劑之轉化。該等條件無法轉移至經由與甲基乙基砜反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砜側鏈。

11. S. K. Jains等人 *RSC Advances* **2012**, 2, 8929：此出版物描寫對N1-取代具有低選擇性之吡啶之N-苄基化之實例。此KF-/氧化鋁催化之方法無法高效的用於N2取代吡啶之合成。將該等條件轉移至經由與甲基乙基砜反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砜側鏈的嘗試係失敗的。

12. L. Gavara等人 *Tetrahedron* **2011**, 67, 1633：僅使用相對簡單的基質。所闡述之在回流THF中進行之酸性THP-醚形成及苄基化不適用於吾人的基質。將該等條件轉移至經由與甲基乙基砜反應在吡啶核心結構

之N2位選擇性引入甲基乙基砜側鏈的嘗試係失敗的。

13. M. Chakrabarty等人Tetrahedron **2008**, 64, 6711：觀察到N2-烷基化但優先獲得N1-烷基化產物。所闡述之使用氫氧化鈉水溶液及相轉移觸媒在THF中之條件不適用於2-取代吡啶。將該等條件轉移至吾人系統(甲基乙基砜)的嘗試係失敗的。

14. M. T. Reddy等人Der Pharma Chemica **2014**, 6, 411：反應在作為溶劑之相應烷基化劑中進行。僅報告使用高度反應性溴乙酸乙酯作為烷基化劑。不存在關於選擇性之數據。該等條件不適用於選擇性合成N2-取代吡啶。將該等條件轉移至經由與甲基乙基砜反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砜側鏈的嘗試係失敗的。

15. S. N. Haydar等人J. Med. Chem. **2010**, 53, 2521：僅闡述簡單的未官能化烷基(甲基、異丙基、異丁基)。使用碳酸鉀作為鹼且該反應產生N1-烷基化產物及N2-烷基化產物之混合物。該等條件不適用於諸如2-吡啶等化合物。將該等條件轉移至經由與甲基乙基砜反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砜側鏈的嘗試係失敗的。

16. Zh. V. Chirkova等人Russ. J. Org. Chem. **2012**, 48, 1557：在此方法中，用碳酸鉀作為鹼在DMF中轉化相對簡單的基質。獲得N1-烷基化產物及N2-烷基化產物之混合物。該等條件不適用於選擇性合成N2取代吡啶。將該等條件轉移至經由與甲基乙基砜反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砜側鏈的嘗試係失敗的。

17. C. Marminon等人Tetrahedron **2007**, 63, 735：在吡啶處7位的鄰位-取代基R經由遮蔽N1免予親電子攻擊來指導朝向N2烷基化。條件於THF中之氫化鈉作為鹼不適用於選擇性合成N2-取代吡啶，乃因其在吡啶之

7位不存在取代基下優先導致在N1處烷基化。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

18. D. A. Nicewicz等人 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6198 : 僅使用簡單基質。此方法闡述光化學反應，該光化學反應無法容易地擴大規模且不適於一般、選擇性合成N2-取代吡啶。在自由基反應條件下使用極特定苯乙烯衍生物。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

19. A. Togni等人 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1059 : 此出版物僅闡述特殊類型之取代基(超價碘與乙腈組合作為三氟甲基化試劑)。此特殊情形不適於一般、選擇性合成N2取代吡啶。

20. L. Salerno等人 *European J. Med. Chem.* **2012**, 49, 118 : 此出版物闡述在 α -溴酮熔化物中進行之吡啶轉化。該等反應條件無法轉移至選擇性合成N2取代吡啶。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

21. K. W. Hunt、D. A. Moreno、N. Suiter、C. T. Clark、G. Kim，*Org. Lett.* **2009**, 11, 5054 : 此出版物基本上闡述添加不同鹼之N1-選擇性烷基化方法。使用簡單基質。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

22. J. Yang等人 *Synthesis* **2016**, 48, 1139 : 此出版物闡述N1-選擇性鹼催化之氮雜-麥可反應(aza-Michael reaction)。未觀察到N2處之取代。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

23. P. R. Kym等人J. Med. Chem. **2006**, 49, 2339：基本上闡述N1-烷基化。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基碘反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基碘側鏈的嘗試係失敗的。

24. A. J. Souers等人J. Med. Chem. **2005**, 48, 1318：此出版物亦闡述使用碳酸鉀作為鹼。此方法主要偏好在N1處取代進行且因此不適用於選擇性合成N2取代吡啶。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基碘反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基碘側鏈的嘗試係失敗的。

25. P. Bethanamudi等人E-Journal of Chemistry **2012**, 9, 1676：連同作為鹼之碳酸鉀一起使用離子液體以低產率產生N1-烷基化吡啶及N2-烷基化吡啶之混合物。選擇性顯示朝向N1處取代之趨勢。離子液體之使用無法轉移至吾人之系統。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基碘反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基碘側鏈的嘗試係失敗的。

26. S. Palit等人Synthesis **2015**, 3371：本文闡述之反應基本上係非選擇性的，且略微偏好在吡啶之N1處取代。僅使用簡單的未官能化烷基。使用氫化鈉及同樣強的鹼。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基碘反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基碘側鏈的嘗試係失敗的。

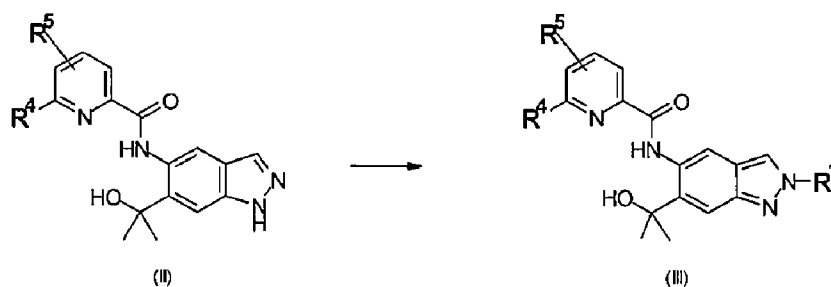
顯示式(I)化合物可類似於先前在文獻中公開之方法經由(例如)使用2-溴乙基甲基碘直接烷基化來合成。然而，獲得N1-烷基化產物及N2-烷基化產物之混合物，其中偏好N1-區域異構物(N1:N2 = 約2:1)。亦可以極低產率獲得期望之式(I)之N2-烷基化吡啶，如在本申請案之優先權日期之後公開之WO2016/083433中所闡述，如在以下反應程序中所闡述：

將160 mg (0.44 mmol) N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間體5-1)連同182 mg碳酸鉀及36mg碘化鉀一

起懸浮於1.0 ml DMF中，並將混合物在室溫下攪拌15min。然後，添加123 mg 2-溴乙基甲基磺並將混合物在室溫下攪拌過夜。添加水，用乙酸乙酯將混合物萃取兩次且用飽和氯化鈉水溶液洗滌萃取物，藉助疏水過濾器過濾並濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物得到20 mg (9.7%產率)標題化合物。

證實消耗性製備型HPLC對於有效分離N1-區域異構物/N2-區域異構物係必不可少的。此新穎發明性製程之目的在於經由在反應中達成有利於在N2處取代之較佳選擇性、隨後進行新穎發明性再結晶程序而避免HPLC分離。

本發明提供自通式(II)之化合物製備通式(III)之化合物之製程



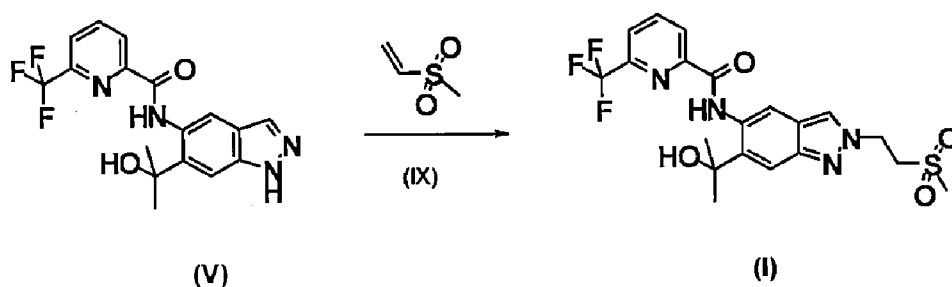
其中

R^1 2-(甲基磺醯基)乙基；

R^4 係二氟甲基、三氟甲基或甲基；且

R^5 係氫或氟；

且較佳 $R^4 =$ 三氟甲基且 $R^5 = H$ ：



意外地，吾人發現在反應中甲基乙烯基砜(IX)可替代相應烷基鹵化物。使用乙烯基砜在N2處烷基化吡啶係令人驚訝的空前的且因此係高度發明性的。在通式(II)之化合物與甲基乙烯基砜在甲苯中、視情況在添加有機鹼(例如N,N-二異丙基乙胺或三乙胺)之情況下反應之後，以極高選擇性獲得期望之式(III)及(I)之N2-異構物。發現反應混合物中之選擇性在8:1至10:1之間且有利於N2-烷基化產物(III)以及(I)。在處理反應混合物之後，不期望之N1-取代之副產物主要留在母液中(在結晶後大多數< 2%)。

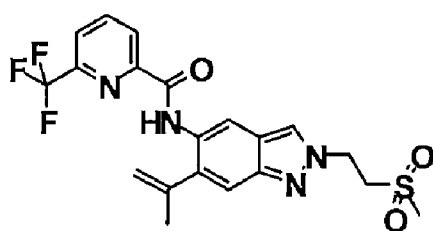
反應在不使用另一鹼之情況下進行。將通式(II)或(V)之化合物置於反應器皿中。添加1- 2當量甲基乙烯基砜並在回流(約110°C內部溫度)下在甲苯中加熱反應混合物。反應可使用相對於起始材料(II)或(V)之量5體積至30體積之甲苯實施。較佳地，反應係利用8體積至15體積甲苯運行且最佳地利用10體積甲苯運行。反應時間在12 h至100h之範圍內。其較佳在48 h至72h之間運行。在一些情形下，已證實有利的是將甲基乙烯基砜逐份添加至反應混合物中，例如以1當量開始且然後在24h後添加0.3當量且在48h後添加另外0.3當量。

視情況，反應在催化量之有機輔助鹼(例如N,N-二異丙基乙胺)下運行。將通式(II)或(V)之化合物連同溶劑(甲苯或二甲苯)及催化量之有機鹼一起置於反應器皿中。

可添加介於0.01當量與1當量之間之量之輔助有機鹼，例如N,N-二異丙基乙胺、N,N-二環己胺或三乙胺。反應在0.01當量至0.1當量鹼下運行。

值得關注且確實驚奇地，在相同反應溫度下使用氯苯或乙苯作為溶劑或在較高反應溫度下使用二甲苯作為溶劑，可經由消除水以較高產量獲

得烯烴(IV)。驚人地，當使用甲苯作為溶劑時，僅觀察到極少量的此消除。因此，甲苯必須視為關於此特定反應具有獨特且完全不曾預料到的性質的發明性溶劑。亦發現(IV)之形成取決於(V)之品質。當使用水含量高於一般水含量之(V) (1 wt%代替<0.5 wt%)時，在反應中獲得更顯著量之(IV)。值得關注地，消除產物(VI)之形成可藉由經由與甲苯一起共沸蒸餾而自(V)去除過量水及藉由添加催化量之有機鹼、具體而言N,N-二異丙基乙胺得到有效抑制。



(IV)

分離程序：在完成反應之後，可自反應混合物部分地蒸餾出甲苯。隨後，可將另一溶劑(例如甲基第三丁基醚(MTBE)或二異丙基醚(較佳地甲基第三丁基醚))添加至反應混合物中。在添加各別溶劑之後，自混合物幾乎定量地沈澱出產物。在一些情形下，為獲得可重複結晶，證實用少量晶體對混合物加晶種係有用的。在冷卻及長時間攪拌所得懸浮液之後，經由過濾分離產物，用溶劑洗滌並在50°C至60°C及真空下乾燥，通常得到59%至67%產率。粗製產物之純度通常達到95%至97% (面積)，其中N1-區域異構物小於2% (面積)。

必須強調的是經取代之乙烯基磺用於定向的高度選擇性的製備N2-取代吡啶之反應係新穎的，此在文獻中沒有先例，且因此為製備該等取代型式之在科學上高度重要之發明。

亦將用於臨床試驗中之GMP材料之製備需要額外純化步驟。此外，

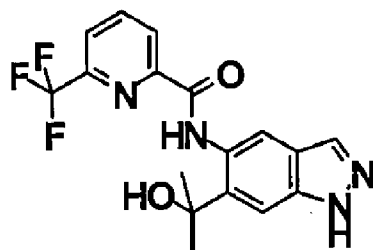
由於活性醫藥成份將用於產生醫藥組合物(例如錠劑)，因此需要可重複提供相同晶體習性之程序。驚奇地，此可使用乙醇或異丙醇作為溶劑用於再結晶來實現。乙醇係較佳溶劑。因此首先將化合物溶解於丙酮中，且隨後使其通過粒子過濾器(GMP過濾)。然後，經由蒸餾將溶劑自丙酮更換為乙醇。繼續蒸餾直至達到乙醇之最終體積相對於原料為6體積至7體積為止。當已達到乙醇之沸點(約77-78°C)確保所有丙酮皆蒸餾出時，取消蒸餾。然後冷卻混合物，攪拌並經由過濾分離結晶產物，且在真空及升高之溫度下乾燥。結晶之產率通常>90%。自此結晶程序獲得之產物具有為製備醫藥組合物(例如錠劑)所需要之期望多形性性質。產物展現極高純度以及極高含量。典型批料之最重要的分析數據係於表1中給出：

表1：如表7中所顯示批料實例之分析數據

| | |
|-----------|--------------|
| 純度(HPLC) | ≥ 99% (面積) |
| 含量(分析以使用) | ≥ 97.7% (重量) |
| 乙醇 | < 0.25% (重量) |
| Pd | < 1 ppm |

經由上述結晶程序獲得之多形體在儲存期間展現良好穩定性。亦可易於微粉化而不喪失其晶體性質。

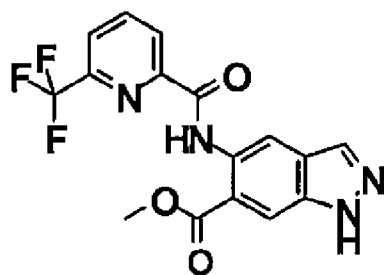
通式(II)以及(V)之化合物之製備闡述於WO 2015/091426中。此新穎發明性製程集中於藉由式(V)所顯示之化合物：



(V)

在所公開專利申請案WO 2015/091426中，式(V)化合物係經由使用

甲基溴化鎂於乙醚中之溶液使式(VI)之甲基酯化合物反應來製備：



(VI)

在處理後，使粗產物經受管柱層析純化，以45 %產率提供式(V)化合物。

在本申請案之優先權日期之後公開之WO2016/083433亦闡述製備式(V)化合物之合成途徑，該合成途徑始於式(VI)之化合物，其係藉由使用適宜烷基鹵化鎂(例如氯化甲基鎂或甲基溴化鎂)在THF中或在乙醚中或在THF及乙醚之混合物中實施格氏反應(Grignard reaction)達成。

此程序由於以下缺點而不適於在工業規模上生產式(V)化合物：

- 乙醚由於其低的燃點及其高的易爆潛能而必須避免使用。
- 使用相對昂貴的甲基溴化鎂代替更易於獲得的更常見氯化甲基鎂。
- 在工業規模上應避免層析分離，乃因該等層析分離通常需要不經濟的消耗有機溶劑。
- 結晶程序一直未經闡述。根據研究實驗室中之慣用實踐，蒸發式(V)化合物直至乾燥為止。此操作在工業規模上不可行。
- 產率令人不滿意：出於工業目的，應達成至少75%之產率。

令人驚訝地，發現當改為使用氯化甲基鎂及氯化鋰(2:1)於THF中時，式(V)化合物可以顯著更高的產率製備。使用闡述於WO

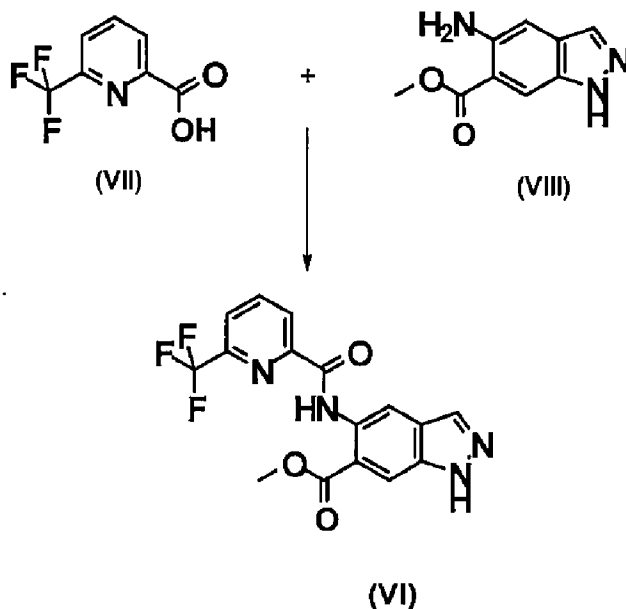
2015/091426及WO2016/083433中之方法進行反應具有較少副產物，該等副產物必須經由冗長管柱層析去除。發現該反應利用THF作為溶劑進行最佳。攪拌6至10當量氯化甲基鎂(約3M於THF中)及3至5當量氯化鋰且保持在-10°C至0°C。在1h至3h內，較佳2h，將式(VI)化合物於THF中之溶液滴加至混合物中。在所指示溫度範圍(-10°C至0°C)將反應混合物攪拌5min至30 min且隨後藉由倒入水中淬滅。劇烈攪拌所得混合物。然後經由添加礦物酸或有機酸(較佳檸檬酸)將混合物之pH調節至約4且添加乙酸乙酯。分離各相並用鹽水(氯化鈉水溶液)將有機相洗若干次。經由蒸餾將所得有機溶液之溶劑交換為甲苯。在此製程期間，式(V)化合物開始結晶且可經由過濾分離。在升高之溫度(50-60°C)在真空下乾燥沈澱物。通常，此階段之產率在80%至96%之範圍內且純度在95面積%至99面積%(HPLC)之間。

為製備具有目前的優良藥品製造規範(**current good manufacturing practice, cGMP**)品質之物質，證實最終攪拌此產物於異丙醇/水(1:1；相對於輸入物質2體積至10體積)之混合物中係有益的。將該物質攪拌1 h至5 h，較佳3 h。然後將其過濾且用少量1:1異丙醇/水混合物洗兩次。在升高之溫度(50 - 60°C)在真空下乾燥產物。通常，達成>90%之產率及>97面積% (HPLC)之純度。

在以下實例中，在實驗部分中，亦闡述變化形式(參見2號實例，3號變化形式)，其中在用活性碳處理之後，將溶劑直接交換為異丙醇。藉由添加水使產物結晶。以此方式，以極高純度直接獲得產物。

式(VI)化合物之製備亦已闡述於專利申請案WO 2015/091426中。藉此，使用-1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎊3-氧化物六氟磷酸鹽(CAS編號：148893-10-1)作為偶合劑使6-(三氟甲基)吡啶

-2-甲酸(VII)(CAS編號：21190-87-4)與式(VIII)之苯胺樣化合物(5-胺基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯；CAS編號：1000373-79-4)偶合。以84%產率獲得醯胺(VI)。



由於製程安全性原因，基於脲鎘之偶合劑之擴大規模由於其易爆潛能係不可能的。因此，必須發現替代的偶合方法。

用於製備式(VI)之醯胺樣化合物之安全且可擴大之方法係基於使用T3P (2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物；CAS編號：68957-94-8)作為偶合劑。

反應順暢地進行且以高產率提供式(VI)之醯胺樣化合物。在一鍋式製程中，將式(VII)之羧酸樣化合物(最佳在相對於苯胺(VIII)略微短缺之情況下使用，約0.90 - 0.95當量)連同1.5當量N,N-二異丙基乙胺一起置於16體積THF中。隨後，在0°C至5°C下緩慢添加2當量T3P (50w%於乙酸乙酯中之溶液)。在0°C至5°C下將反應混合物另外攪拌2h至4h、較佳2h。

然後用水淬滅混合物，用碳酸鈉水溶液將其pH調節至約7.4且蒸餾出大量THF/乙酸乙酯混合物(200毫巴(mbar)，45 - 50°C內部溫度)。隨後，

添加水及乙醇並藉由添加碳酸鈉水溶液將pH調節至約7.0。在50°C下將混合物攪拌1h至5h，較佳1至2h，然後使其冷卻至20°C至25°C並攪拌10min至30 min。經由過濾分離產物且隨後用乙醇及水之混合物洗滌，且最終在真空及45°C下乾燥。利用此製程，通常獲得在95%至96%之間之極高產率。在所有情形下純度皆>98面積% (HPLC)。

在一些情形下，尤其當使用具有差光學品質(例如深褐色)之式(VIII)之苯胺樣化合物作為起始材料時，證實用活性碳實施處理係有用的。此程序闡述於以下部分中：

將粗製醯胺(VI)溶解於甲醇及THF (2:1)之混合物中並添加活性碳。將混合物加熱至60°C至65°C並保持1 h至1.5 h。過濾出活性碳並濃縮濾液(相對於輸入物質降低至2體積)。添加水並沈澱產物，過濾，洗滌並在55°C至60°C下(在真空下)乾燥。

式(VII)及(VIII)之化合物之合成已在文獻中闡述且二者可大量的自市面購得。

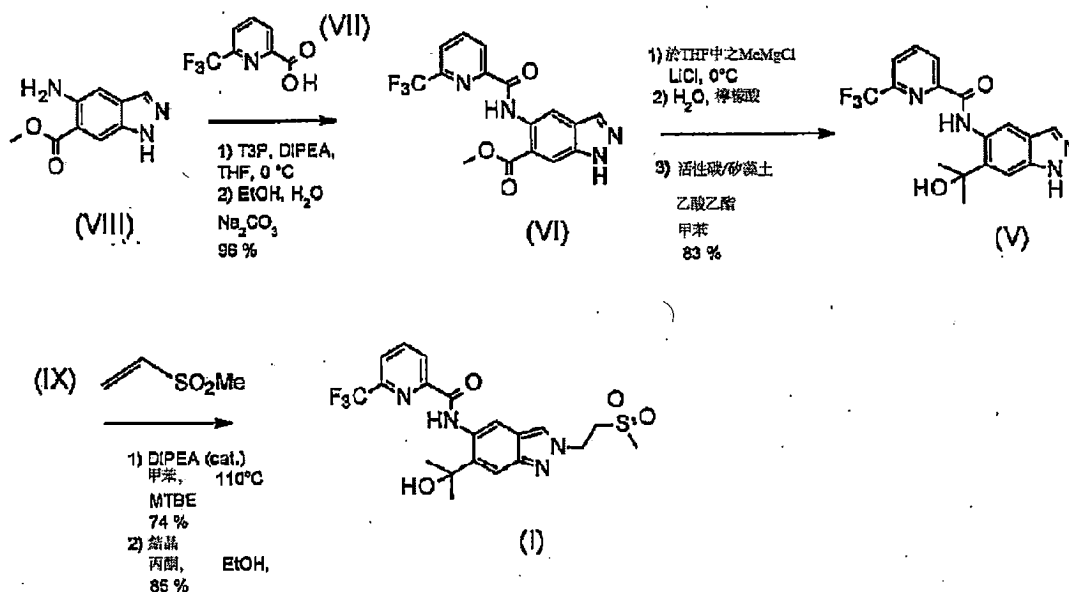
對於式(VII)化合物：Cottet, Fabrice；Marull, Marc；Lefebvre, Olivier；Schlosser, Manfred, *European Journal of Organic Chemistry*, 2003, 8 第1559頁至第1568頁；Carter, Percy H.；Cherney, Robert J.；Batt, Douglas G.；Duncia, John V.；Gardner, Daniel S.；Ko, Soo S.；Srivastava, Anurag S.；Yang, Michael G. Patent: US2005/54627 A1, 2005；Ashimori；Ono；Uchida；Ohtaki；Fukaya；Watanabe；Yokoyama *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1990, 第38卷, 9第2446頁至第2458頁。

對於式(VIII)化合物：Nissan Chemical Industries, Ltd.; CHUGAI

SEIYAKU KABUSHIKI, KAISHA, EP2045253 A1, 2009。

總製程之評估：

方案2繪示純的式(I)產物自式(VIII)之苯胺樣化合物之總合成。式(I)產物係以> 99面積% (HPLC)之純度得到。當用每一步驟達成之最佳產率計算時，獲得50%之總產率。此亦包括最後晶體形式之獲得。



方案2： 純的式(I)產物自式(VIII)之苯胺樣化合物之總合成

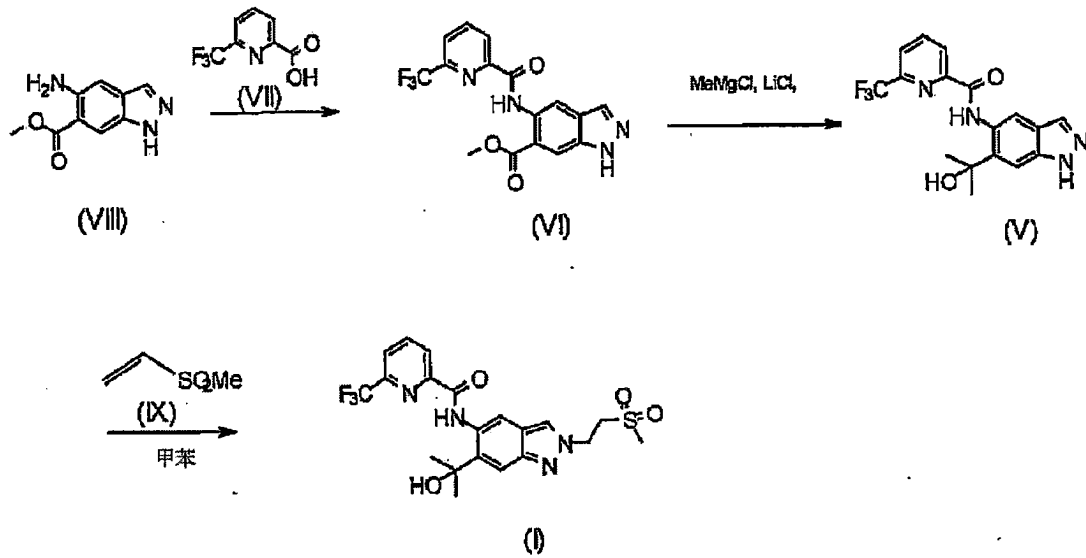
當將此總產率與所公開之先前技術數據相比較時：

1. 醯胺偶合(式(VI)化合物之製備)：84%產率；
2. 格氏反應，隨後層析純化：45%產率；
3. 類似於文獻中已知之方法用2-溴乙基甲基磺烷基化，隨後層析純化：9.68%產率；

新穎製程之優點變得非常明顯：

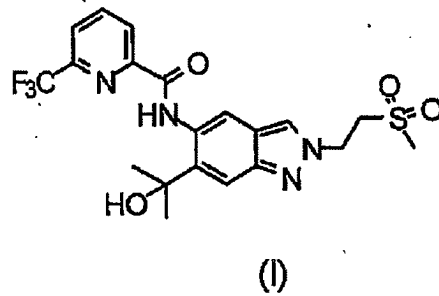
利用自先前技術已知及如上文所闡述之方法，可僅達成3.7%之總產率，且不包括最終晶體形式之獲得。

總之，新穎發明性製程與先前技術相比以高出> 13倍之總產率提供



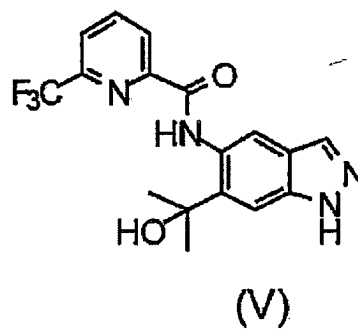
方案I： 式(I)化合物自作為起始材料之式(VIII)化合物之製備

在第一態樣之實施例中，本發明係關於製備式(I)化合物之方法：

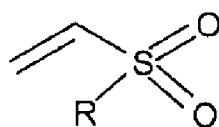


其包含以下步驟(A)：

其中使式(V)化合物：



與式(IX')之乙烯基磺化合物：



(IX')

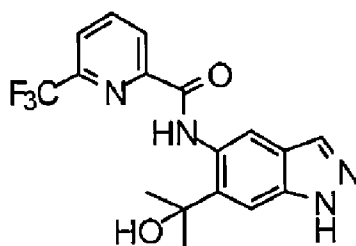
其中R代表烷基(例如甲基、乙基或正丙基)或芳基(例如苯基)，

視情況在芳香族烴溶劑(例如甲苯或二甲苯)中、較佳在該溶劑之回流溫度下反應，

藉此得到該式(I)化合物。

在第一態樣之實施例中，本發明係關於製備如上文所闡述之式(I)化合物之方法，其中該芳香族烴溶劑係甲苯。

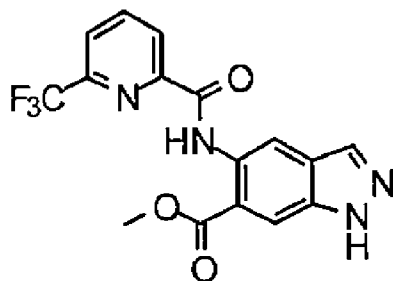
在第一態樣之實施例中，本發明係關於製備如上文所闡述之式(I)化合物之方法，其中該式(V)化合物：



(V)

係藉由以下步驟(B)來製備：

其中使式(VI)化合物：



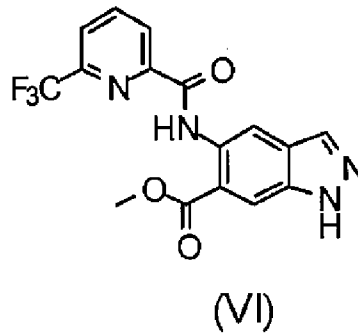
(VI)

與還原性甲基化劑(例如甲基金屬劑，例如甲基鎂鹵化物，例如氯化

甲基鎂)

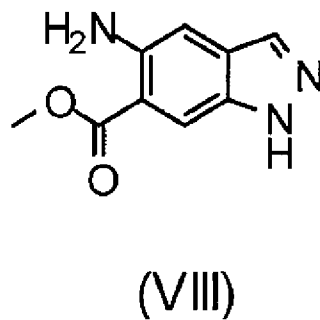
視情況在諸如氯化鋰等鹼金屬鹵化物存在下反應，
藉此得到該式(V)化合物。

在第一態樣之實施例中，本發明係關於製備如上文所闡述之式(I)化合物之方法，其中該式(VI)化合物：

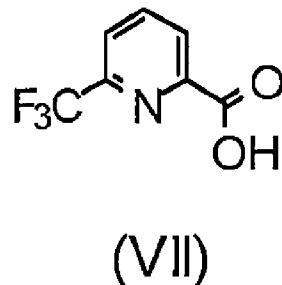


係藉由以下步驟(C)來製備：

其中使式(VIII)化合物：



與式(VII)化合物：



視情況在有機鹼、具體而言弱有機鹼(例如三級胺，例如N,N-二異丙基乙胺)存在下，

視情況在諸如2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P)等偶合劑存在下反應，

藉此得到該式(VI)化合物。

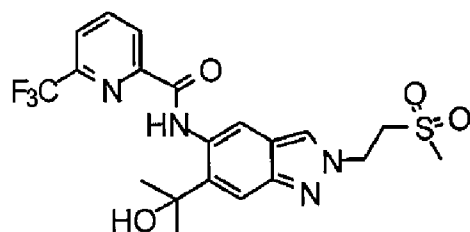
在第一態樣之另一實施例中，本發明係關於製備如上文所闡述式(I)化合物之方法，其中該式(I)化合物係藉由具體而言自諸如乙醇或異丙醇等溶劑結晶來純化。

在第一態樣之該另一實施例之變化形式中，該溶劑係乙醇。

在第一態樣之該另一實施例之變化形式中，該溶劑係異丙醇。

在第一態樣之實施例中，本發明係關於製備如上文所闡述式(I)化合物之方法，其中該式(I)化合物係呈多形體之形式。

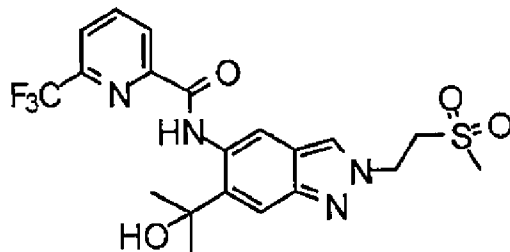
根據另一態樣，本發明係關於式(I)化合物之多形體B：



(I)

其係如藉由如上文所闡述之方法來製備。

根據第三態樣，本發明係關於式(I)化合物之多形體B：



(I)

根據第三態樣之實施例，本發明係關於如上文所闡述之該多形體B，

其具有如下XRPD峰最大值[°2θ] (銅(Cu))：

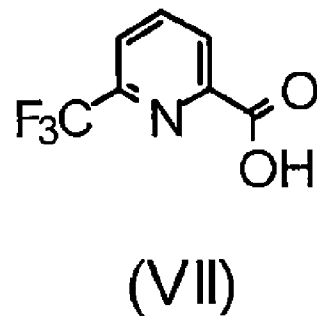
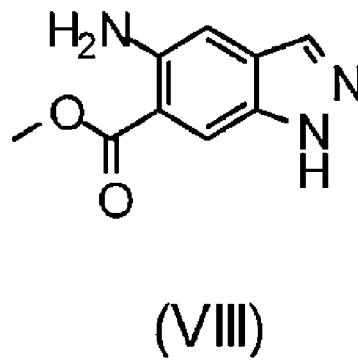
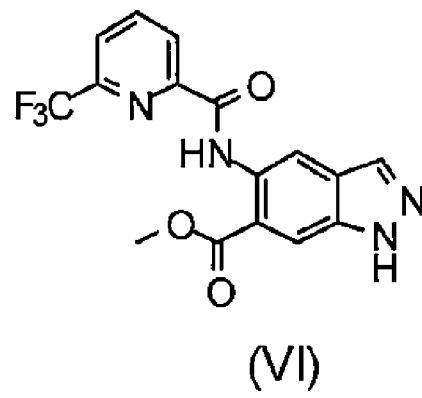
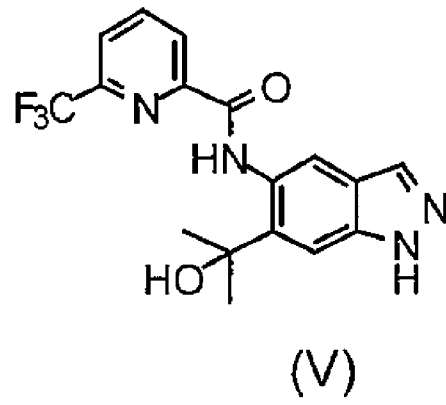
表2：化合物(I)之多形體A、B及1,7-水合物之XRPD

| 反射[峰最大值°2θ] | | |
|-------------|------|---------|
| 多形體A | 多形體B | 1/7-水合物 |
| 4.4 | 4.4 | 9.2 |
| 8.9 | 8.9 | 9.9 |
| 9.2 | 9.3 | 10.6 |
| 9.8 | 9.7 | 11.8 |
| 10.2 | 10.1 | 13.0 |
| 10.4 | 12.4 | 13.5 |
| 11.2 | 12.9 | 14.5 |
| 12.3 | 13.3 | 14.9 |
| 12.5 | 14.1 | 15.1 |
| 12.9 | 14.7 | 15.3 |
| 13.3 | 15.4 | 16.2 |
| 13.5 | 16.1 | 16.7 |
| 14.0 | 16.4 | 17.2 |
| 14.7 | 16.7 | 17.5 |
| 15.5 | 17.3 | 17.6 |
| 15.6 | 17.9 | 18.0 |
| 16.1 | 18.3 | 18.3 |
| 16.5 | 18.4 | 18.4 |
| 17.8 | 18.5 | 18.7 |
| 18.3 | 19.2 | 19.4 |
| 18.5 | 19.4 | 19.8 |
| 19.1 | 19.7 | 20.3 |
| 19.3 | 20.2 | 20.9 |
| 19.6 | 20.6 | 21.2 |
| 19.8 | 21.2 | 21.5 |
| 20.1 | 21.4 | 22.1 |

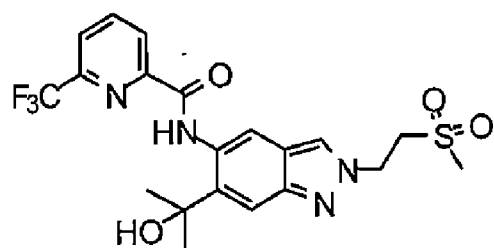
| | | |
|------|------|------|
| 20.4 | 21.9 | 22.5 |
| 20.7 | 22.3 | 22.7 |
| 20.9 | 22.6 | 22.9 |
| 21.2 | 22.8 | 23.1 |
| 21.6 | 23.6 | 23.3 |
| 21.7 | 24.5 | 23.8 |
| 21.8 | 24.9 | 23.9 |
| 22.2 | 25.2 | 24.6 |
| 22.6 | 25.5 | 25.1 |
| 22.8 | 25.8 | 25.2 |
| 23.1 | 27.2 | 25.9 |
| 23.2 | 27.5 | 26.0 |
| 25.0 | 28.8 | 26.3 |
| 25.7 | 29.6 | 26.4 |
| 27.2 | 30.2 | 26.6 |
| 27.6 | 31.2 | 27.2 |
| 28.3 | 31.5 | 27.6 |
| 28.9 | 32.5 | 27.8 |
| 29.0 | 33.5 | 28.1 |
| 29.4 | 33.9 | 28.4 |
| 30.0 | 35.1 | 29.0 |
| 31.2 | 36.2 | 29.3 |
| 31.5 | 37.6 | 29.6 |
| 32.5 | | 30.0 |
| 32.8 | | 30.2 |
| 33.6 | | 30.5 |
| 34.0 | | 30.7 |
| 36.2 | | 31.0 |
| 37.6 | | 31.3 |
| | | 31.7 |

| | |
|--|------|
| | 32.0 |
| | 32.3 |
| | 32.6 |
| | 33.2 |
| | 33.8 |
| | 35.4 |
| | 36.0 |
| | 36.6 |
| | 37.5 |

根據第四態樣，本發明係關於選自以下之化合物之用途：



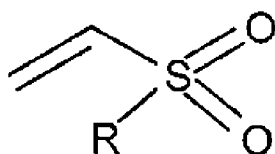
其用於藉由如上文所闡述之方法製備式(I)化合物：



(I)

或如上文所闡述式(I)化合物之多形體B。

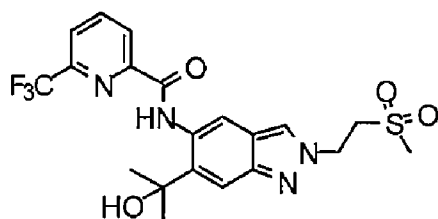
根據第五態樣，本發明係關於式(IX')之乙烯基磺化合物之用途：



(IX')

其中R代表烷基(例如甲基、乙基或正丙基)或芳基(例如苯基)，

其用於製備式(I)化合物：



(I)

或如上文所闡述式(I)化合物之多形體B。

在第五態樣之實施例中，本發明係關於式(IX')之乙烯基化合物之用途，其中該式(IX')之乙烯基化合物係甲基乙烯基磺。

根據第六態樣，本發明係關於式(I)化合物之結晶型、較佳多晶型B之用途，其用於製造藥劑。

用於治療之方法：

本發明之式(I)化合物之結晶型、較佳多晶型B可具有有用藥理學性

質，且可用於預防及治療人類及動物之病症。本發明式(I)化合物之形式可開闢另一治療替代且因此可為藥劑學之改進。

本發明之式(I)化合物之結晶型、較佳多晶型**B**可適用於治療及預防以過反應免疫系統為特徵之增殖及發炎病症。此處應尤其提及式(I)化合物之結晶型、較佳本發明之多晶型**B**用於治療及預防以下疾病之用途：贅瘤性病症、皮膚病症、婦科病症、心血管病症、肺病症、眼科病症、神經病症、代謝病症、肝病、腎病、發炎病症、自體免疫病症及疼痛。尤其地，此處應特別提及本發明式(I)化合物之結晶型用於治療及預防以下疾病之用途：淋巴瘤、黃斑退化、牛皮癬、紅斑狼瘡、多發性硬化、**COPD** (慢性阻塞性肺病)、痛風、**NASH** (非酒精性脂肪性肝炎)、肝纖維化、胰島素抗性、代謝症候群、慢性腎病、腎病變、脊椎關節炎及類風濕性關節炎、子宮內膜異位症及子宮內膜異位症相關疼痛及其他子宮內膜異位症相關之症狀，例如痛經、性交困難、排尿困難及排便困難。

本發明之式(I)化合物之結晶型、較佳多晶型**B**亦可適用於治療及預防疼痛，包括急性、慢性、發炎及神經病性疼痛，較佳痛覺過敏、觸摸痛、來自關節炎(例如骨關節炎、類風濕性關節炎及脊椎關節炎)之疼痛、月經前疼痛、子宮內膜異位症相關疼痛、手術後疼痛、來自間質性膀胱炎之疼痛、**CRPS**(複雜性區域疼痛症候群)、三叉神經痛、來自前列腺炎之疼痛、由脊髓損傷引起之疼痛、發炎誘導之疼痛、腰部疼痛、癌症疼痛、化學療法相關疼痛、**HIV**治療誘導之神經病變、燒傷誘導之疼痛及慢性疼痛。

在一些實施例中，本發明進一步係關於使用有效量之本發明式(I)化合物之形式中之至少一者治療及/或預防疾病、具體而言上文所提及之疾

病之方法。

在一些實施例中，本發明進一步係關於使用有效量之本發明式(I)化合物之形式中之至少一者治療及/或預防以過反應免疫系統為特徵之增殖及發炎病症之方法，該等增殖及發炎病症具體而言係贅瘤性病症、皮膚病症、婦科病症、心血管病症、肺病症、眼科病症、神經病症、代謝病症、肝病症、發炎病症、自體免疫病症及疼痛。

本發明之式(I)化合物之形式可單獨使用或與其他活性物質組合使用(若需要)。本發明進一步係關於含有至少本發明式(I)化合物之形式中之至少一者及一或多種其他活性物質之醫學產物，其具體而言用於治療及/或預防上文所提及之疾病。作為適宜的其他活性物質，可提及以下：

一般可提及諸如以下等活性成份：抗細菌物質(例如青黴素(penicillins)、萬古黴素(vancomycin)、環丙沙星(ciprofloxacin))、抗病毒物質(例如阿昔洛韋(aciclovir)、奧司他韋(oseltamivir))及抗黴菌物質(例如萘夫替芬(naftifin)、製黴素(nystatin))及 γ 球蛋白、免疫調節及免疫抑制化合物，例如環孢素(cyclosporin)、Methotrexat®、TNF拮抗劑(例如Humira®、依那西普(Etanercept)、英利昔單抗(Infliximab))、IL-1抑制劑(例如阿那白滯素(Anakinra)、卡那單抗(Canakinumab)、利納西普(Rilonacept))、磷酸二酯酶抑制劑(例如阿普斯特(Apremilast))、Jak/STAT抑制劑(例如托法替尼(Tofacitinib)、巴瑞替尼(Baricitinib)、GLPG0634)、來夫米特(leflunomid)、環磷醯胺、利妥昔單抗(rituximab)、貝利木單抗(belimumab)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇(例如普賴松(prednisone)、普賴蘇濃(prednisolone)、甲基普賴蘇濃、

氫化可體松(hydrocortisone)、倍他米松(betamethasone)、環磷醯胺、硫唑嘌呤及磺胺塞拉金(sulfasalazine)；對乙醯胺基酚、非類固醇抗發炎物質(NSAIDs)(阿斯匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac)、塞來昔布(celecoxib)、秋水仙鹼(colchicine))。

對於腫瘤療法應提及以下各項：免疫療法(例如阿地介白素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、巴利昔單抗(basiliximab)、卡妥索單抗(catumaxomab)、西莫介白素(celmoleukin)、地尼白介素2(denileukin diftitox)、依庫珠單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、咪喹莫特(imiquimod)、干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、伊匹單抗(ipilimumab)、雷利竇邁(lenalidomide)、來格司亭(lenograstim)、米伐木肽(mifamurtide)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、畢西巴尼(picibanil)、普樂沙福(plerixafor)、多醣-K、沙格司亭(sargramostim)、西普魯塞-T(sipuleucel-T)、他索那敏(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、托珠單抗(tocilizumab))；抗增殖物質，例如(但不限於)安吡啶(amsacrine)、阿加來必(arglabin)、三氧化砷、天冬醯胺酶、博來黴素(bleomycin)、白消安(busulfan)、放線菌素D(dactinomycin)、多西他賽(docetaxel)、泛艾黴素(epirubicin)、培洛黴素(peplomycin)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、利妥昔單抗、奧妥珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、托西莫單抗(tositumomab)、芳香酶抑制劑(例如依西美坦(exemestane)、法曲唑(fadrozole)、福美坦(formestane)、來曲唑(letrozole)、阿那曲唑

(anastrozole)、伏氯唑(vorozole)、抗雌激素(例如氯地孕酮(chlormadinone)、氟維司群(fulvestrant)、美雄烷(mepitiostane)、他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifen))、雌激素(例如雌二醇、磷酸聚雌二醇、雷洛昔芬(raloxifen))、促孕素(例如甲經助孕酮、甲地孕酮)、拓樸異構酶I抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan))、拓樸異構酶II抑制劑(例如胺柔比星(amrubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、依利乙胺(elliptiniumacetate)、依託泊苷(etoposide)、伊達比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、替尼泊苷(teniposide))、微管活性物質(例如卡巴他賽(cabazitaxel)、埃雷布林(eribulin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine))、端粒酶抑制劑(例如伊美司他(imetelstat))、烷基化物質及組織蛋白去乙醯酶抑制劑(例如苯達莫司汀(bendamustine)、卡莫司汀(carmustine)、甲川氯(chlormethine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺、洛莫司汀(lomustine)、二溴甘露醇、二溴衛矛醇、尼莫司汀(nimustine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷莫司汀(ranimustine)、鏈佐黴素(streptozotocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、曲奧舒凡(treosulfan)、曲磷胺(trofosfamide)、伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat))；影響細胞分化過程之物質，例如阿巴瑞克(abarelix)、胺魯米特(aminoglutethimide)、貝沙羅汀(bexarotene)、MMP抑制劑(肽模擬物、非肽模擬物及四環素(tetracycline)，例如馬立馬司他(marimastat)、BAY 12-9566、BMS-275291、氯膦酸鹽、普琳司他(prinomastat)、去氧羧四環素)、mTOR抑制劑(例如西羅莫司

(sirolimus)、依維莫司(everolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)、唑他莫司(zotarolimus)、抗代謝物(例如氯法拉濱(clofarabine)、去氧尿苷、胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine)、巯喋呤、胺甲喋呤、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、替加氟(tegafur)、硫鳥喋呤)、鉑化合物(例如卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、順鉑(cisplatinum)、依他鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、米利鉑(miriaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin))；抗血管生成化合物(例如貝伐珠單抗(bevacizumab))、抗雄激素化合物(例如貝伐珠單抗、恩雜魯胺(enzalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、環丙孕酮、乙酸環丙孕酮)、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、沃洛佐米(oprozomib)、ONYX0914)、促性腺激素釋放素激動劑及拮抗劑(例如阿巴瑞克(abarelix)、布舍瑞林(buserelin)、德舍瑞林(deslorelin)、加尼瑞克(ganirelix)、戈舍瑞林(goserelin)、組胺瑞林(histrelin)、曲普瑞林(triptorelin)、地加瑞克(degarelix)、亮丙瑞林(leuprorelin))、甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑(例如本格米德(bengamide)衍生物、TNP-470、PPI-2458)、乙醯肝素酶抑制劑(例如SST0001、PI-88)；抵抗遺傳修飾之Ras蛋白之抑制劑(例如法尼基轉移酶抑制劑，例如洛那法尼(lonafarnib)、替吡法尼(tipifarnib))、HSP90抑制劑(例如膠達那黴素(geldamycin)衍生物，例如17-丙烯胺基格爾德黴素(17-allylaminogeldanamycin)、17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)、17-DMAG、瑞他黴素(retaspimycin)鹽酸鹽、IPI-493、AUY922、BIIB028、STA-9090、KW-2478)、紡錘體驅動蛋白

抑制劑(例如 SB715992、SB743921、噴他脒/氯丙嗪(pentamidine/chlorpromazine))、MEK(促分裂原活化之蛋白激酶激酶)抑制劑(例如曲美替尼(trametinib)、BAY 86-9766(瑞法替尼(refametinib))、AZD6244)、激酶抑制劑(例如：索拉菲尼(sorafenib)、瑞格菲尼(regorafenib)、拉帕替尼(lapatinib)、Sutent®、達沙替尼(dasatinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、BMS-908662、GSK2118436、AMG 706、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、洛昔利布(ronaciclib)、舒尼替尼(sunitinib)、凡德他尼(vandetanib)、威羅菲尼(vemurafenib))、刺蝟信號傳導抑制劑(例如環巴胺(cyclopamine)、維莫德吉(vismodegib))、BTK(布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase))抑制劑(例如依魯替尼(ibrutinib))、JAK/pan-JAK(傑納斯激酶(janus kinase))抑制劑(例如SB-1578、巴瑞替尼、托法替尼、帕克替尼(pacritinib)、莫洛替尼(momelotinib)、魯索替尼(ruxolitinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348)、PI3K抑制劑(例如BAY 1082439、BAY 80-6946(庫潘尼西(copanlisib))、ATU-027、SF-1126、DS-7423、GSK-2126458、布帕裡斯(buparlisib)、PF-4691502、BYL-719、XL-147、XL-765、艾代拉裡斯(idelalisib))、SYK(脾酪胺酸激酶)抑制劑(例如福他替尼(fostamatinib)、Excellair、PRT-062607)、p53基因療法、二磷酸鹽(例如依替磷酸鹽(etidronate)、氯磷酸鹽、替魯磷酸鹽(tiludronate)、帕米磷酸鹽(pamidronate)、阿侖磷酸(alendronic acid)、伊班磷酸鹽(ibandronate)、利塞磷酸鹽(risedronate)、唑來磷酸鹽(zoledronate))。對於組合，亦應提及以下活性成分，例如(但不限於)：利妥昔單抗、環磷醯

胺、多柔比星(doxorubicin)、多柔比星與雌酮之組合、長春新鹼、氮芥苯丁酸、福達樂濱(fludarabin)、地塞米松(dexamethasone)、克拉屈濱(cladribin)、普賴松、¹³¹I-chTNT、阿比特龍(abiraterone)、阿柔比星(aclarubicin)、阿曲諾英(alitretinoin)、比生群(bisantrene)、亞葉酸鈣、左旋亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabin)、卡莫氟(carmofur)、氯屈膦酸、羅米司亭(romiplostim)、可山沛斯(crisantaspase)、阿法達貝伯汀(darbepoetin alfa)、地西他濱(decitabine)、地諾單抗(denosumab)、二溴螺氯鉍(dibrospidium chloride)、艾曲波帕(eltrombopag)、內皮抑素、環硫雄醇(epitiostanol)、阿法依伯汀(epoetin alfa)、非格司亭(filgrastim)、福莫司汀(fotemustin)、硝酸鎂、吉西他濱(gemcitabine)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、組織胺二鹽酸鹽、羥基脲、英丙舒凡(improsulfan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、蘭瑞肽(lanreotide)、香菇多醣、左旋咪唑、利舒脲(lisuride)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、甲基鞣固酮、甲氧沙林(methoxsalen)、胺基乙醯丙酸甲酯、米替福新(miltefosine)、米托胍脲(mitoguazone)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、奈拉濱(nelarabine)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、二胺硝吡啶(nitracrin)、奧美拉唑(omeprazole)、帕利夫明(palifermin)、帕尼單抗(panitumumab)、培門冬酶、PEG依泊亭β (PEG epoetin beta)(甲氧基-PEG依泊亭β)、聚乙二醇非格司亭、聚乙二醇干擾素α-2b、戊唑辛(pentazocine)、噴司他汀(pentostatin)、培磷醯胺(perfosfamide)、吡柔比星(pirarubicin)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡糖、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、喹高利特(quinagolide)、雷佐生(razoxane)、西左非蘭(sizofirane)、索布佐生(sobuzoxan)、甘胺雙唑鈉、

他米巴羅汀(tamibaroten)、替加氟及吉莫斯特(gimeracil)及氧嗪酸鉀(oteracil)之組合、鞣固酮、替曲磷(tetrofosmin)、沙利竇邁(thalidomide)、胸腺法新(thymalfasin)、曲貝替定(trabectedin)、維甲酸(tretinoin)、曲洛司坦(trilostane)、色胺酸、烏苯美司(ubenimex)、伐普肽(vapreotide)、釷-90玻璃微球體、淨司他汀(zinostatin)、淨司他汀苯馬聚合物(zinostatin stimalamer)。

亦適於腫瘤療法的係非藥物療法(例如化學療法(例如阿紫胞苷(azacitidine)、貝洛替康(belotecan)、依諾他濱(enocitabine)、美法侖(melphalan)、戊柔比星(valrubicin)、長春氟寧(vinflunin)、佐柔比星(zorubicin)))、放射療法(例如I-125晶粒、鈾-103晶粒、氯化鐳-223)或光療法(例如替莫泊芬(temoporfi)、他拉泊芬(talaporfin))之組合，該組合可伴隨有利用本發明IRAK4抑制劑之藥物治療或其在非藥物腫瘤療法(例如化學療法、放射療法或光療法)結束之後藉由利用本發明IRAK4抑制劑之藥物治療來補充。

除上文所提及之彼等以外，本發明IRAK4抑制劑亦可與以下活性成分組合：

用於阿茲海默氏療法之活性成分，例如乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如多奈派齊(donepezil)、利凡斯的明(rivastigmine)、加蘭他敏(galantamine)、塔克寧(tacrine))、NMDA (N-甲基-D-天冬胺酸鹽)受體拮抗劑(例如美金剛(memantine))；L-DOPA/卡比多巴(carbidopa) (L-3,4-二羥基苯丙胺酸)、COMT (兒茶酚-O-甲基轉移酶)抑制劑(例如恩他卡朋(entacapone))、多巴胺(dopamine)激動劑(例如羅匹尼羅(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)、溴隱亭(bromocriptine))、MAO-B (單胺基氧化酶-

B)抑制劑(例如司來吉蘭(selegiline))、用於治療帕金森氏病之抗副交感神經藥(例如三己芬迪(trihexyphenidyl))及NMDA拮抗劑(例如金剛烷胺(amantadine))； β -干擾素(IFN- β) (例如IFN β -1b、IFN β -1a Avonex®及Betaferon®)、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)、免疫球蛋白、那他珠單抗(natalizumab)、芬戈莫德(fingolimod)及用於治療多發性硬化之免疫抑制劑(例如米托蒽醌(mitoxantrone)、硫唑嘌呤及環磷醯胺)；用於治療肺病症之物質，例如 β -2-擬交感神經作用藥(例如沙丁胺醇(salbutamol))、抗副交感神經藥(例如吡咯噻(glycopyrronium))、甲基黃嘌呤(例如茶鹼)、白三烯受體拮抗劑(例如孟魯司特(montelukast))、PDE-4 (磷酸二酯酶類型4)抑制劑(例如羅氟司特(roflumilast))、胺甲喋呤、IgE抗體、硫唑嘌呤及環磷醯胺、含皮質醇製劑；用於治療骨關節炎之物質，例如非類固醇抗發炎物質(NSAID)。除所提及之兩種療法以外，對於類風濕性病(例如類風濕性關節炎、脊椎關節炎及幼年型特發性關節炎)應提及胺甲喋呤及用於B細胞及T細胞療法之生物製劑(例如利妥昔單抗、阿巴西普(abatacept))。神經營養物質，例如乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如多奈派齊)、MAO (單胺基氧化酶)抑制劑(例如司來吉蘭)、干擾素及抗驚厥藥(例如加巴噴丁(gabapentin))；用於治療心血管病症之活性成分，例如 β -阻斷劑(例如美托洛爾(metoprolol))、ACE抑制劑(例如貝那普利(benazepril))、血管收縮肽受體阻斷劑(例如氯沙坦(losartan)、巹沙坦(valsartan))、利尿劑(例如氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide))、鈣通道阻斷劑(例如硝苯地平(nifedipine))、他汀類藥物(statins) (例如斯伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin))；抗糖尿病藥物、例如二甲雙胍(metformin)、格列奈(glinide)(例如那格列奈(nateglinide))、DPP-4 (二肽基肽酶-4)抑制劑(例

如利拉利汀 (linagliptin)、沙格列汀 (saxagliptin)、西他列汀 (sitagliptin)、維格列汀 (vildagliptin)、SGLT2 (鈉/葡萄糖共運輸蛋白2) 抑制劑/格列淨 (gliflozin) (例如達格列淨 (dapagliflozin)、恩格列淨 (empagliflozin))、腸促胰島素模擬物(激素葡萄糖依賴性促胰島素性肽 (GIP) 及升糖素樣肽 1 (GLP-1) 類似物/激動劑) (例如艾塞那肽 (exenatide)、利拉魯肽 (liraglutide)、利西拉肽 (lixisenatide))、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如阿卡波糖 (acarbose)、米格列醇 (miglitol)、伏格列波糖 (voglibiose))及磺脲(例如格列本脲 (glibenclamide)、甲苯磺丁脲)、胰島素敏化劑(例如吡格列酮 (pioglitazone))及胰島素療法(例如NPH胰島素、賴脯胰島素)、用於治療低血糖、用於治療糖尿病及代謝症候群之物質。脂質降低藥物，例如纖維酸(例如苯紮貝特 (bezafibrate)、依託貝特 (etofibrate)、非諾貝特 (fenofibrate)、吉非羅齊 (gemfibrozil))、菸鹼酸衍生物(例如菸鹼酸/拉羅皮蘭 (laropiprant))、依澤替米貝 (ezetimib)、他汀類藥物(例如斯伐他汀、氟伐他汀)、陰離子交換劑(例如考來烯胺 (colestyramine)、考來替泊、考來維綸 (colesevelam))。用於治療慢性發炎性腸病之活性成分，例如美沙拉嗪 (mesalazine)、磺胺塞拉金、硫唑嘌呤、6-巰嘌呤或胺甲喋呤、益生菌 (Mutaflor、VSL#3®、鼠李糖乳桿菌 (Lactobacillus GG)、胚芽乳桿菌 (Lactobacillus plantarum)、嗜酸乳桿菌 (L. acidophilus)、乾酪乳桿菌 (L. casei)、嬰兒雙歧桿菌 (Bifidobacterium infantis) 35624、屎腸球菌 (Enterococcus fecium) SF68、長雙歧桿菌 (Bifidobacterium longum)、尼氏大腸桿菌 (Escherichia coli Nissle) 1917)、抗生素(例如環丙沙星及甲硝唑 (metronidazole))、抗腹瀉藥物(例如洛哌丁胺 (loperamide))或緩瀉藥(比沙可啶 (bisacodyl))。用於治療紅斑

狼瘡之免疫抑制劑，例如糖皮質激素及非類固醇抗發炎物質(NSAID)、可體松、氯喹、環孢素、硫唑嘌呤、貝利木單抗、利妥昔單抗、環磷醯胺。用於器官移植之藥物，例如(但不限於)鈣調神經磷酸酶抑制劑(例如他克莫司及環孢素(ciclosporin))、細胞分裂抑制劑(例如硫唑嘌呤、嗎替麥考酚酯、黴酚酸(mycophenolic acid)、依維莫司(everolimus)或西羅莫司(sirolimus))、雷帕黴素(rapamycin)、巴利昔單抗、達克珠單抗(daclizumab)、抗CD3抗體、抗T-淋巴球球蛋白/抗淋巴球球蛋白。用於皮膚病症之維生素D3類似物，例如卡泊三醇(calcipotriol)、他卡西醇(tacalcitol)或骨化三醇、柳酸、尿素、環孢素、胺甲喋呤、依法利珠單抗(efalizumab)。

醫藥組合物：

式(I)化合物之結晶型可能具有全身及/或局部活性。出於此目的，其可以適宜方式投與，例如經由經口、非經腸、經肺、經肺、經舌下、經舌、經頰、經直腸、經陰道、經真皮、經皮、結膜、經耳途徑或作為植入物或支架。

對於該等投與途徑，式(I)化合物之結晶型可以適宜投與形式來投與。

對於經口投與，可將式(I)化合物之結晶型調配成業內已知可快速及/或以改良方式遞送本發明化合物之劑型，例如錠劑(未經包覆或經包覆錠劑，例如經延遲溶解或具有不溶性之腸溶或控制釋放型包衣包覆)、口腔崩解錠劑、薄膜/薄片、薄膜/凍乾物、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖包衣錠劑、顆粒、糰粒、粉末、乳液、懸浮液、氣溶膠或溶液。可將本發明之化合物以結晶及/或非晶形及/或溶解形式納入該等劑型中。

非經腸投與可以避免吸收步驟(例如靜脈內、動脈內、心臟內、脊椎內或腰內)或包括吸收(例如肌內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)進行。適用於非經腸投與之投與形式尤其係呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾物或無菌粉劑形式之注射及輸注用製劑。

適用於其他投與途徑之實例係用於吸入之醫藥形式[尤其粉末吸入器、霧化器]、滴鼻劑、鼻用溶液、鼻噴霧劑；經舌、舌下或經頰投與之錠劑/薄膜/薄片/膠囊；栓劑；滴眼劑、眼用軟膏、洗眼液、眼插入物、滴耳劑、耳噴劑、耳用粉劑、洗耳劑、耳用棉塞；陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑、振盪混合劑(*mixturae agitandae*))、親脂性懸浮液、乳液、軟膏、乳霜、經皮治療系統(例如貼劑)、乳劑、糊劑、泡沫、撒粉、植入物或支架。

可將式(I)化合物之結晶型納入所述投與形式中。此可以本身已知之方式藉由與醫藥上適宜之賦形劑混合來實現。醫藥上適宜之賦形劑尤其包括

- 填充劑及載劑(例如纖維素、微晶纖維素(例如Avicel®)、乳糖、甘露醇、澱粉、磷酸鈣(例如Di-Cafos®))，
- 軟膏基質(例如石油膠、石蠟、甘油三酯、蠟、羊毛蠟、羊毛蠟醇、羊毛脂、親水性軟膏、聚乙二醇)，
- 用於栓劑之基質(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂)，
- 溶劑(例如水、乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、中等鏈長甘油三酯脂肪油、液體聚乙二醇、石蠟)，
- 表面活性劑、乳化劑、分散劑或潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(例如Lanette®)、去水山梨醇脂肪酸酯(例如

Span®)、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯(例如Tween®)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(例如Cremophor®)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(poloxamers)(例如Pluronic®) ,

- 緩衝液、酸及鹼(例如磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、乙酸、鹽酸、氫氧化鈉溶液、碳酸銨、胺基丁三醇(trometamol)、三乙醇胺) ,

- 等滲劑(例如葡萄糖、氯化鈉) ,

- 吸附劑(例如高分散二氧化矽) ,

- 增黏劑、凝膠形成劑、增稠劑及/或黏合劑(例如聚乙炔基吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、澱粉、卡波姆(carbomer)、聚丙烯酸(例如Carbopol®) ; 海藻酸鹽、明膠) ,

- 崩解劑(例如經改質澱粉、羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉(例如Explotab®)、交聯之聚乙炔基吡咯啉酮、交聯羧甲基纖維素鈉(例如AcDiSol®)) ,

- 流動調節劑、潤滑劑、助流劑及脫模劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、高分散二氧化矽(例如Aerosil®)) ,

- 包衣材料(例如糖、蟲膠)及用於快速或以改良方式溶解之薄膜或擴散膜之膜形成劑(例如聚乙炔基吡咯啉酮(例如, Kollidon®))、聚乙炔醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit®)) ,

- 膠囊材料(例如明膠、羥丙基甲基纖維素) ,

- 合成聚合物(例如聚乳酸、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸

酯(例如Eudragit®)、聚乙烯基吡咯啉酮(例如Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚氧化乙烯、聚乙二醇及其共聚物及嵌段共聚物)，

- 塑化劑(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙醯酯、鄰苯二甲酸二丁酯)，

- 滲透促進劑，

- 穩定劑(例如抗氧化劑，例如抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基茴香醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯)，

- 防腐劑(例如對羥基苯甲酸酯、山梨酸、鄰乙汞硫基苯酸鈉、苯紜氯銨(benzalkonium chloride)、乙酸氯己定、苯甲酸鈉)，

- 著色劑(例如無機顏料，例如氧化鐵、二氧化鈦)，

- 矯味劑、甜味劑、氣味及/或臭味掩蓋劑。

本發明此外係關於醫藥組合物，其照慣例連同一或多種醫藥上適宜之賦形劑一起包含至少一種式(I)化合物之結晶型，且關於該等醫藥組合物根據本發明之用途。

本發明醫藥組合物之劑量：

基於已知用於評估可用於治療病症之化合物之實驗室技術、藉由用於確定哺乳動物中上文所鑑別病況之治療之藥理學分析，且藉由將該等結果與用於治療該等病況之已知藥劑之結果進行比較，可容易地確定用於治療每一期望適應症之本發明化合物之有效劑量。欲在該等病況中一者之治療中投與之活性成份的量可根據以下考慮因素而在寬範圍內變化，例如所使用之具體化合物及劑量單元、投與模式、治療階段、所治療患者之年齡及性別以及所治療病況之性質及嚴重程度。

欲投與之活性成份之總量通常將在約5 mg/天至約2000 mg/天、較佳

15 mg/天至750 mg/天、更佳15mg/天至200 mg/天之範圍內。單位劑量可含有約15 mg至750 mg、較佳15 mg至120 mg之活性成份，且可每天投與一或多次。

當然，對於每一患者而言，特定起始及持續劑量方案將隨如主治診斷醫師所確定之病況之性質及嚴重性、所使用特定化合物之活性、患者之年齡及總體狀況、投與時間、投與途徑、藥物排泄速率、藥物組合及諸如此類而變化。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯或組合物之期望治療模式及投藥次數可由熟悉此項技術者使用習用治療測試來確定。

除非另有所述，否則以下測試及實例中之重量數據皆係重量百分比；份數係重量份數。液/液溶液之溶劑比、稀釋比及濃度數據在每一情形下均基於體積。

工作實例

以下實例闡釋本發明。

方法：

使用來自Perkin-Elmer之差式掃描量熱計(型號DSC7、Pyris-1或Diamond)記錄DSC溫度記錄圖。使用非氣密鋁盤以20 Kmin⁻¹之加熱速率實施量測。流動氣體為氮。不存在試樣製劑。

使用來自Perkin-Elmer之熱天平(型號TGA7及Pyris 6)記錄TGA溫度記錄圖。使用開放鉑盤以10 Kmin⁻¹之加熱速率實施量測。流動氣體為氮。不存在試樣製劑。

在室溫下使用XRD-繞射儀-X`Pert PRO (PANalytical)及STOE STADI-P (輻射銅K α 1，波長1.5406 Å)記錄X射線繞射圖。不存在試樣製劑。所有X射線反射皆引用 2θ 值 $\pm 0.2^\circ$ 之解析度。

在室溫下使用來自Bruker之FT-拉曼-分光光度計(型號RFS 100及MultiRam)記錄拉曼光譜。解析度為 2 cm^{-1} 。在玻璃小瓶或鋁盤中實施量測。不存在試樣製劑。

在室溫下使用來自Perkin-Elmer之具有通用金剛石ATR器件之FT-IR-分光光度計記錄IR-ATR-光譜。解析度為 4 cm^{-1} 。不存在試樣製劑。

HPLC

方法A

器件：Agilent Technologie 1260 Infinity以及1290 Infinity Sampler
及Agilent 1100 Series

Zorbax SB-AQ, 50*4.6 mm, 1.5 μm

緩衝液：磷酸二氫銨pH：2.4

乙腈

0 min 5%緩衝液

8.3 min 80%緩衝液

11 min 80%緩衝液

210 nm / 4 nm

1.2 ml / min。

方法B

裝置

1. Agilent Technologies, HPLC 1290 Infinity (具有DAD)：高效液相層析恒溫控制之管柱烘箱，UV-檢測器及數據評估系統
2. 不銹鋼管柱
長度： 5 cm

內徑： 2.1 mm

填充： SB-Aq Rapid Resolution HD, 1.8
μm

試劑

1. 乙腈，用於HPLC
2. 四氫呋喃，用於HPLC
3. 水，分析級
3. 磷酸85%，分析級

測試溶液

將試樣式(I)化合物以0.5 mg/ml之濃度溶解於四氫呋喃中。

(例如將準確稱重之約25 mg試樣式(I)化合物溶解於50 ml乙腈中)

校準溶液

將參考標準品化合物*以0.5 mg/ml之濃度溶解於乙腈中(例如將準確稱重之約25 mg參考標準品溶解於50ml乙腈中)。

*參考標準品化合物意指必須作為高純化合物(即>97面積% HPLC)分析之化合物

對照溶液

製備與校準溶液相同之對照溶液。另外，對照溶液含有少量有機雜質。

| | |
|---------|--|
| 檢測敏感性溶液 | 製備含有稀釋至0.76 $\mu\text{g/ml}$ 之濃度之組份Solbrol P (CAS 編號：94-13-3；4-羥基苯甲酸丙基酯) (RT約2.80 min)之溶液。 |
| HPLC條件 | 上述條件用於舉例說明。為達成最佳分離，若需要，該等條件應適應層析之技術可能性及各別管柱之性質。 |
| 溶析液 | A. 水：四氫呋喃(v:v) 9：1，然後添加0.1%的85%磷酸 B. 乙腈：四氫呋喃9：1 |
| 流速 | 0.8 mL/min |
| 管柱烘箱之溫度 | 40 $^{\circ}\text{C}$ |
| 試樣室之溫度 | 室溫 |
| 檢測 | 量測波長：220 nm 帶寬：6 nm |
| 注入體積 | 2.0 μL |

取樣速度(Draw speed) 200 μ L/min

洗針液 用於沖洗埠之溶劑：四氫呋喃

碼率 10 Hz

晶胞尺寸 10 mm

平衡時間 10 min (在起始條件下)

| 梯度 | 時間[min] | A% | 梯度 |
|----|---------|----|----|
| | 0 | 95 | 5 |
| | 1 | 85 | 15 |
| | 4 | 80 | 20 |
| | 6 | 40 | 60 |
| | 8 | 20 | 80 |
| | 12 | 20 | 80 |

層析圖之運行時間 12 min

分析之計算(含量) 使用線性回歸且考慮試樣重量、分析及參考標準品重量利用經驗證層析數據系統(例如 Empower)計算分析。

GC-HS

經由頂隙氣相層析(GC-HS)之殘留溶劑分析

利用分流注入及FID之Agilent 6890氣相層析(管柱：Restek Rxi Sil MS；長度：20 m；內徑：0.18 mm； $d_f = 1 \mu\text{m}$)。注入器溫度 160°C ，流速 1.2 ml/min (H_2)，分流比18，烘箱溫度 40°C (4.5min) - 14°C/min - 70°C - 90°C/min - 220°C (1.69 min)。檢測器：溫度 300°C ， 400 ml/min (合成空氣)， 40 ml/min (H_2)， 30 ml/min (N_2)，頻率 20 Hz 。

Perkin Elmer Turbomatrix 40頂隙取樣器：烘箱 80°C ，針 150°C ，轉移管線 160°C ，系統壓力 140 kPa ，平衡時間 32 min ，加壓 4.0 min ，注入時間 0.04 min (取樣器) 0.05 min (GC)。

試樣濃度：於 2 ml DMF中之 20 mg 物質

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I)之製備

1號實例

5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)

在 14.2 kg THF中混合 2000 g (10.46 mol) 5-胺基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯、 1899 g (9.94 mol) 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸及 2028 g (15.69 mol) N,N-二異丙基乙胺。在 0 至 5°C 下，在 30 min 內逐滴添加 13.3 kg 之T3P於乙酸乙酯($50 \text{ wt}\%$)中之溶液。在相同溫度下繼續攪拌 2 h 。

處理：

使反應混合物升溫至環境溫度(20°C)。在將溫度保持在 20°C 至 25°C 下的同時添加 3000 g 水。繼續攪拌 10 min 。使用 4 N 碳酸鈉水溶液將pH調節至約 7.4 (7-8)。繼續攪拌 10 min 。若需要，使用 4 N 碳酸鈉水溶液將pH

再調節至7.4。

在減壓(約200毫巴，45 - 50°C 內部溫度)下蒸發溶劑(THF/乙酸乙酯)直至達成攪拌之限值為止。添加4.7 kg乙醇及14.0 kg水之混合物並使用4 N碳酸鈉水溶液將pH再調節至pH 7.4 (7-8)。

在50°C 下將混合物攪拌1h，隨後冷卻至20°C 至25°C。在相同溫度下繼續攪拌10 min。過濾沈澱之晶體，用乙醇及水(1.3 kg乙醇與4 kg水)之混合物洗滌並在真空下在乾燥烘箱中乾燥(45°C，N₂回流，至少12 h)。

根據上述程序，在技術實驗室中使用2 kg起始材料(5-胺基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯)產生四批批料：

產量：

1號批料：3,476 g (95%)

2號批料：3,449 g (95%)

3號批料：3,476 g (95%)

4號批料：3,494 g (96%)

測得所有批料之純度皆> 98面積% (HPLC)。

HPLC (方法A): Rt = 6.5 min。

MS (ESI pos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 3.98 (s, 3 H), 8.21 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.39 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 13.45 (br s, 1H)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.97 (s, 3 H), 8.13 - 8.27 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.33 - 8.45 (m, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 12.57 (s, 1 H), 13.44 (br s, 1 H)。

2號實例

N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(V)

在以下部分中，闡述反應程序及處理之不同變化形式。該等程序係以各別技術工廠中之給定條件為導向。

在不包括水及空氣下使用惰性氣體(N₂或Ar)來實施以下實驗。

1號變化形式

將50 g (137.255 mmol) 5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)溶解於800 ml THF中。在正常壓力(1 atm)及70 °C下，蒸餾出約在70°C下蒸餾出300ml THF。然後使溶液冷卻至0至3°C。

將溶液保持在此溫度下，且在120 min內在0至3°C下逐滴添加至457.5ml (1372.6mmol) 於THF中之3M氯化甲基鎂及29.1g氯化鋰(686.3mmol)之經冷卻混合物中。在完成添加之後，自混合物取出試樣且使其經受HPLC分析，該HPLC分析顯示完全轉化。經25 min在0至3°C下將混合物小心倒入500 ml半飽和氯化鈉水溶液中(注意：放熱!在第一個50 ml期間，觀察到溫度急劇上升至29°C!)。當添加358 ml 20 wt%檸檬酸水溶液(pH自8.08降低至4.28)時，得到溶解之懸浮液。在20°C至25°C下繼續攪拌10min。添加500ml乙酸乙酯並繼續攪拌10 min。分離各相。將沉浮物(mulm)添加至有機相中。將5 g活性碳添加至有機相中。將混合物加熱至78°C(內部溫度)，在該溫度下攪拌30 min且隨後冷卻至50°C(內部溫度)。經矽藻土過濾溫熱溶液且用125 ml乙酸乙酯洗滌兩次。在環境壓力(1 atm)及110°C下將混合物濃縮至約150 ml。添加350ml甲苯并在環境壓力(1 atm)及110°C下蒸餾出200ml。沈澱出產物。在60°C內部溫度下，經45 min添加200 ml正庚烷。使混合物冷卻至0至3°C並在此溫度下攪拌2

h。過濾產物且用50 ml 甲苯/正庚烷(1:1)之混合物洗滌兩次。在乾燥烘箱中在40°C 及20毫巴下將經沈澱產物乾燥>48 h。

產量：39.42 g (78.83%，純度97.84面積% HPLC)

HPLC (方法A): $R_t = 5.8 \text{ min}$ 。

MS (ESIpos): $m/z = 365 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H)。

遵循1號變化形式之程序產生13批批料。下表總結各別產量。對於使用5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)作為起始材料，反應係以1 kg規模實施。在大多數情形下，在用活性碳處理之後合併兩批批料：

表3：針對自(VI)合成之(V)之批料1至13獲得之產量

| 批次編號 | 產量[kg] [%] |
|------|---------------|
| 1 | 1.60 kg |
| 2 | 79.9 % |
| 3 | 1.88 kg |
| 4 | 94.0 % |
| 5 | 1.82 kg |
| 6 | 90.8 % |
| 7 | 1.66 kg |
| 8 | 83.0 % |
| 9 | 1.75 kg |
| 10 | 87.6 % |
| 11 | 1.85 kg |

| | |
|-----|-------------------|
| 12 | 92.7 % |
| 13* | 0.92 kg 96.4 % |

*) 單一批料

2號變化形式

將30 g (82.4 mmol) 5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)溶解於480 ml THF中。在正常壓力(1 atm)及70°C下，蒸餾出約180ml THF。然後使混合物(略微懸浮)冷卻至0至3°C。

將溶液保持在此溫度下且在120 min內在0至3°C下逐滴添加至274.5ml (823.5mmol) 於THF中之3M氯化甲基鎂及17.5g氯化鋰(411.8mmol)之經冷卻混合物中。在完成添加之後15 min，自混合物取出試樣且使其經受HPLC分析，該HPLC分析顯示(VI)完全轉化。經15 min在0至3°C下將混合物小心倒入300 ml水中(注意：放熱!在第一個50 ml期間，觀察到溫度急劇上升!)。添加310 ml 20 wt%檸檬酸水溶液(pH降低至4.05)。在20°C至25°C下繼續攪拌60min。添加300ml乙酸乙酯且繼續攪拌30 min。分離各相。將沉浮物添加至有機相中。用450 ml水將有機相洗滌兩次。在65°C(內部溫度)及環境壓力(1 atm)下將有機相濃縮至350 ml。添加250 ml乙酸乙酯。將6 g活性碳添加至有機相中。將混合物加熱至65°C(內部溫度)，在該溫度下攪拌120 min且隨後冷卻至50°C(內部溫度)。經矽藻土過濾溫熱溶液且用125 ml乙酸乙酯洗滌兩次。在環境壓力(1 atm)及110°C下將混合物濃縮至約150 ml。添加300ml甲苯且在環境壓力(1 atm)及110°C下蒸餾出200ml。沈澱出產物。在60°C內部溫度下，經45 min添加200 ml正庚烷。使混合物冷卻至0 - 3°C並在此溫度下攪拌2 h。過濾產物且用50 ml甲苯/正庚烷(1:1)之混合物洗滌兩次。在乾燥烘箱中在40

°C 及 20 毫巴下將經沈澱產物乾燥 >48 h。

產量：24.0 g (80%，純度：95.8 面積% HPLC)

HPLC (方法 A): $R_t = 5.8 \text{ min}$ 。

MS (ESI pos): $m/z = 365 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H)。

3號變化形式

將 30 g (82.4 mmol) 5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)溶解於 600 ml THF 中。在正常壓力(1 atm)及 70°C 下，蒸餾出約 150ml THF。然後使混合物(略微懸浮)冷卻至 0 - 3°C。

將溶液保持在此溫度下且將其在此 120 min 內在 0 - 3°C 下逐滴添加至 274.5 ml (823.5 mmol) 於 THF 中之 3 M 氯化甲基鎂及 17.5 g (411.8 mmol) 氯化鋰之經冷卻混合物中。用 10 ml THF 將滴液漏斗沖洗兩次。在完成添加之後 15 min，自混合物取出試樣且使其經受 HPLC 分析，該 HPLC 分析顯示(VI)完全轉化。經 10 min 在 0 - 3°C 下將混合物小心倒入 300 ml 水中(注意：放熱!在第一個 50 ml 期間，觀察到溫度急劇上升至 25°C!)。添加 250 ml 20 wt% 檸檬酸水溶液(pH 自 8 降低至 4)。在 20-25°C 下繼續攪拌 30min。添加 300ml 乙酸乙酯且繼續攪拌 10 min。分離各相。將沉浮物添加至有機相中。用 200 ml 1wt% 氯化鈉水溶液將有機相洗滌兩次。分離各相。在 65°C (內部溫度)及環境壓力(1 atm)下將有機相濃縮至 250 ml。將 150 ml 乙酸乙酯及 6 g 活性碳添加至有機相中。將混合物加熱至 65°C (內部溫度)，在該溫度下攪拌 120 min 且隨後冷卻至 50°C (內部溫度)。經矽藻土

過濾溫熱溶液且用50 ml乙酸乙酯洗滌兩次。在環境壓力(1 atm)及110°C下將混合物濃縮至約100 ml。添加300ml異丙醇。在環境壓力(1 atm)及110°C下蒸餾出300ml。再次添加300ml異丙醇且在110°C下蒸餾出(約355ml)。使所得懸浮液冷卻至20-25°C。經45min添加45ml水。將混合物攪拌1h。過濾沈澱之產物並用50ml水/異丙醇(1:1)混合物洗滌。在乾燥烘箱中在50°C及20毫巴下將經沈澱產物乾燥>48 h。

產量：24.9 g (83 %，純度：97.84面積% HPLC)

HPLC (方法A): $R_t = 5.8$ min。

MS (ESI pos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H)。

4號變化形式

此變化形式用於以kg規模(>10 kg)產生工業批料(參見表4)。

將60g (164.706 mmol) 5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)溶解於1500 ml THF中。在正常壓力(1 atm)及70°C下，蒸餾出約600ml THF。然後使混合物(黃色溶液)冷卻至0 - 3°C。

將溶液保持在此溫度下且在120 min內在0 - 3°C下逐滴添加至550ml (1647.1mmol)於THF中之3M氯化甲基鎂及35g (823.5mmol)氯化鋰之經冷卻混合物中。在完成添加之後15 min，自混合物取出試樣且使其經受HPLC分析，該HPLC分析顯示(VI)完全轉化。經15 min在0 - 3°C下將混合物小心倒入600 ml水中(注意：放熱!在第一個50 ml期間，觀察到溫度急劇上升!)。添加600 ml 20 wt%檸檬酸水溶液(pH降低至4)。在20-25°C

下繼續攪拌30min。分離各相。用400 ml 1 wt%氯化鈉水溶液將有機相洗滌兩次。將沉浮物添加至有機相中。分離各相。在65°C (內部溫度)及環境壓力(1 atm)下將有機相濃縮至700 ml。將500 ml乙酸乙酯及12 g活性碳添加至有機相中。將混合物加熱至65°C (內部溫度)，在該溫度下攪拌120 min且隨後冷卻至50°C (內部溫度)。經矽藻土過濾溫熱溶液且用200 ml乙酸乙酯洗滌兩次。在減壓(200毫巴)下繼續濃縮。將溶劑更換為甲苯(剩餘體積約850 mL)。使所得懸浮液冷卻至0- 3°C。過濾沈澱之產物並用50ml 甲苯洗滌。在乾燥烘箱中在50°C 及20毫巴下將經沈澱產物乾燥>48 h。

產量：51.2 g (85.3 %，純度96.51面積% HPLC)

HPLC (方法A): $R_t = 5.8 \text{ min}$ 。

MS (ESI pos): $m/z = 365 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H)。

5號變化形式

經由在異丙醇/水中攪拌之純化

端視粗產物之純度而定，可實施經由在異丙醇及水(較佳1:1)之混合物中攪拌之另一純化步驟。端視粗產物之純度而定，對於粗起始材料在2體積至10體積之範圍內實施攪拌。以下實例闡述在3體積異丙醇/水中攪拌：

在20°C 下在22.5ml水及異丙醇之1:1 (vol)混合物中將7.5 g具有95面積% (HPLC)之純度之N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(V)攪拌2h。然後過濾懸浮液且用4 ml相同溶劑混合物

洗滌產物。在乾燥烘箱中在50°C及真空(<100毫巴)下乾燥產物。

產量：6.8 g (90.7 %，純度> 98面積% HPLC)

HPLC (方法A): $R_t = 5.8 \text{ min}$ 。

MS (ESIpos): $m/z = 365 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H)。

以44kg規模實施4號及5號變化形式之組合(參見下表4)。

表4： 遵循4號及5號變化形式之方案製造式(V)化合物

| 批次編號 | 產量 | 含量(分析以使用) |
|------|-----------------|-----------|
| 1 | 38.4 kg 79 % | 95.9% |
| 2 | 33.6 kg 76 % | 96.0% |

3號實例

N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I)

1號變化形式

此變化形式用於以kg規模且遵循WO2016/083433中所闡述之方案產生工業批料。

將2.5 kg (6.86 mol) N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(V)懸浮於33 l (28.6 kg)甲苯中。將混合物加熱至回流且自混合物蒸餾出約8 l甲苯。使混合物冷卻至90°C並將44 g (0.34mol) N,N-二異丙基乙胺投配至混合物中。在90°C下將混合物再攪拌15 min，

之後添加1.17kg (10.98 mmol)甲基乙烯基矽。將反應混合物保持在112°C (回流甲苯)下並攪拌至少72h。使混合物冷卻至20°C。然後將混合物加熱至回流且自混合物蒸餾出8 l甲苯。然後使混合物冷卻至70°C且在30min內添加12.6 kg甲基第三丁基醚(MTBE)。在2 h內使混合物冷卻至20°C且在20°C下攪拌過夜。然後使其冷卻至0°C並攪拌1h。過濾出沈澱物並用3 l冷MTBE洗滌兩次。在烘箱中在50°C及真空下乾燥結晶產物。

產量：2.39 kg (73.9 %，純度：97.8面積% HPLC)

HPLC (方法B): $R_t = 3.07$ min。

MS (ESI pos): $m/z = 471$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.63 (s, 6 H), 2.90 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.86 (t, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 2 H), 8.74 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H)。

表5：針對來自(V)之(I)之三批批料獲得之產率及純度(在HPLC後之%)

| 起始材料(V) 量[kg] | 產物(I) 產量[kg]，[%] | 產物(I) 純度[面積%] (HPLC)* |
|------------------|---------------------|--------------------------|
| 2.50 | 2.47，76.5 | 97.4 |
| 2.50 | 2.32，71.4 | 97.2 |
| 2.50 | 2.39，73.9 (所闡述) | 97.8 (所闡述) |

*方法B

為獲得具有極高純度且具有界定之結晶型(多形體B)之物質，引入另一純化步驟。

在環境溫度下將1.85 kg粗製N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I)溶解於36.6kg (46.3 l)丙酮中。在2.5h內將所得溶液投配至回流乙醇中。在投配製程期間，蒸餾出54 l溶劑且達到63°C之內部溫度。添加另外20.8 l乙醇且自混合物蒸餾出27 l溶劑。另外，添加10.2 l額外乙醇且自混合物蒸餾出9.3 l。最後，添加另外10.2 l額外乙醇且自混合物蒸餾出10.2 l溶劑。在3 h內使混合物冷卻至20°C且攪拌過夜。在1.5 h內使混合物冷卻至0-2°C且在此溫度下再攪拌3h。過濾懸浮液並用2× 0.93 l冷乙醇洗滌沈澱物。在乾燥烘箱中在50°C及真空下乾燥產物。

產量：1.59 kg (85.7 %，純度：99.0面積% HPLC)

HPLC (方法B): $R_t = 3.07$ min。

MS (ESI pos): $m/z = 471$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.63 (s, 6 H), 2.90 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.86 (t, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 2 H), 8.74 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H)。

表6： 針對自(V)合成之(I)自合成獲得之產量及純度以及在HPLC後之純度(%)

| 起始材料：粗製物(I) 量[kg]，純度[面積%] (HPLC) | 產物(I) 產量[kg]，[%] | 產物(I) 純度[面積%] (HPLC)* |
|--|---------------------|-----------------------------|
| 1.85，97.4 | 1.56，84.2 | 98.9 |
| 1.85，97.2 | 1.59，86.1 | 99.1 |
| 1.85，97.8 | 1.59，85.7 (所闡 述) | 99.0 (所闡述) |

2號變化形式

此變化形式用於以kg規模產生工業批料。

將10 g (27.448 mmol)N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(V)懸浮於100 ml甲苯中。添加3.496g (32.937 mmol)甲基乙炔基碘。將反應混合物加熱至110°C (回流甲苯)並攪拌至少15h。添加另一部分583mg (5.49mmol)甲基乙炔基碘並將反應混合物在回流下攪拌7h。添加另外583 mg (5.49 mmol)甲基乙炔基碘並將反應混合物攪拌>15h。根據HPLC分析，2.5%起始材料(V)仍在反應混合物中。選擇度N1/N2已達到1:8。蒸餾出30ml甲苯。使混合物冷卻至70°C。在此溫度下，在5 min內將70ml MTBE滴加至混合物中，產生懸浮液。使混合物冷卻至20°C過夜。然後使其冷卻至0°C並攪拌2h。過濾出沈澱物並用10ml冷MTBE洗滌兩次。在乾燥烘箱中在50°C及<100毫巴下將結晶產物乾燥至少48h。

產量：8.6 g (66.6 %，純度：94.7面積% HPLC)

HPLC (方法B): $R_t = 3.07$ min。

MS (ESI pos): $m/z = 471$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.63 (s, 6 H), 2.90 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.86 (t, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 2 H), 8.74 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H)。

以工業規模之批料：

遵循如2號變化形式所闡述之程序，產生關於起始材料(V)以3.396kg及1.699kg之規模之批料：

表7：自化合物(V)合成之化合物(I)之產量

| 起始材料(V) 量 | 產物(I) 產量 |
|--------------|-----------------|
| 3.40 kg | 2.81 kg, 64.1 % |
| 1.70 kg | 1.28 kg, 58.2 % |

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I)之多晶型之製備

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I)之多晶型B之製備

當在以下合成方案中使用術語「室溫」時，意指約20°C至25°C之溫度。

0號實例

對於cGMP級材料之產生及針對錠劑產生來調節結晶型，引入另一純化步驟。

將1500 kg粗製物N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I)溶解於45kg丙酮中並使其經受澄清過濾(濾芯：3.0 μm → GMP-過濾)。濃縮濾液並將溶劑更換為乙醇。藉此，在同時蒸餾期間添加乙醇直至達到77°C之內部溫度為止。將溶液濃縮至相對於起始體積6-7體積之乙醇。使混合物冷卻至20°C並在此溫度下攪拌12h。然後使其冷卻至0°C並再攪拌3h。過濾出產物，並用1kg冷乙醇洗滌兩次。在乾燥烘箱中在60°C及真空(<100毫巴)下乾燥產物。

產量：1370 g (91.33 %)。類似於所闡述之程序，以工業規模實施三批批料，參見表7。

表8： 藉由上文所述純化自粗製物(I)獲得之純化合物(I)之產量

| 起始材料(粗製I) [kg] | 產物(純的I) 產量[kg], [%] |
|-------------------|------------------------|
| 1.50 | 1.37 (91.3 %) |
| 2.04 | 1.78 (87.5 %) |
| 2.03 | 1.86 (91.4 %) |

表9：如表8中所顯示之合併之三批批料之分析數據

| | |
|-----------|-----------------|
| 純度(HPLC)* | ≥ 99% (面積) |
| 含量(分析以使用) | ≥ 97.7% (重量) |
| 乙醇 | < 0.25 % (重量)** |
| Pd | < 1 ppm |

* 方法B；** GC-HS

1號實例

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之多晶型A之製備

A) 在回流下將400 mg N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺溶解於40 mL THF中。過濾溶液。藉由在室溫下或在冰箱中或冷凍器中儲存將澄清溶液蒸發至乾燥。

B) 在回流下將400 mg N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺溶解於40 mL 丙酮中。過濾溶液。藉由在室溫下或在冰箱中儲存將澄清溶液蒸發至乾燥。

C) 在回流下將400 mg N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺溶解於40 mL 丙酮中。將20 mL水添加至溶液中。藉由在室溫下儲存將澄清溶液蒸發至乾燥。

2號實例

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之多晶型B之製備

A) 在回流下將400 mg N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺溶解於40 mL乙腈中。過濾溶液並藉由在室溫下儲存將澄清溶液蒸發至乾燥。

B) 在回流下將400 mg N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺溶解於40 mL丙酮中。過濾溶液並藉由在冷凍器中儲存將澄清溶液蒸發至乾燥。

C) 在回流下將400 mg N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺溶解於40 mL四氫呋喃中。將20 mL正庚烷添加至溶液中且之後藉由在室溫下儲存將其蒸發至乾燥。

3號實例

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之假多晶型(1,7水合物)之製備

將100 mg N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺懸浮於1 mL乙醇/水之1 : 1混合物中並在室溫下攪拌兩週。過濾出固體並藉由在室溫下儲存來乾燥。

化合物(I)之多形體A、B及1,7-水合物之XRPD數據在表2中及圖1、2及3中給出。

X射線粉末繞射；量測條件：

陽極材料 Cu

| | |
|--------------------|--------------|
| K- α 1 [Å] | 1,54060 |
| 生成器設置 | 40 mA, 40 kV |
| 主光束單色器 | X射線聚焦鏡 |
| 試樣旋轉 | 是 |
| 掃描軸 | Gonio |
| 起始位置[°2 θ] | 2.0066 |
| 結束位置[°2 θ] | 37.9906 |

4號實例

含有N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之多晶型A或B或假多晶型(1,7-水合物)中之一者之醫藥組合物

藉由混合式(I)化合物之微粉化形式、月桂基硫酸鈉、羥丙甲纖維素3 cP及大量純化水來製備粒化液體。混合甘露醇、微晶纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉。在流化床粒化器中用粒化液體粒化此摻合物。乾燥顆粒並進行篩分。

在摻和器中將顆粒與經篩分硬脂酸鎂混合，得到即壓型混合物。將即壓型混合物壓縮成錠劑。測試未經包覆錠劑之質量均一性、厚度、耐壓碎性、崩解及脆性。羥丙甲纖維素5 cP、macrogol 3350、滑石、二氧化鈦及氧化鐵紅與大量純化水合併，得到均質塗覆懸浮液，以適宜塗覆器件(例如穿孔鼓式塗覆機)將該塗覆懸浮液噴霧至錠劑上。

表10：錠劑之組成

| 組成 | 量[mg] |
|-----|-------|
| 原料藥 | |

| | |
|--------------|-------|
| 式(I)化合物之多晶型B | 15.00 |
|--------------|-------|

賦形劑

| | |
|------------|-------|
| 甘露醇 | 25.30 |
| 微晶纖維素 | 41.00 |
| 交聯羧甲基纖維素鈉 | 4.50 |
| 羥丙甲纖維素3 cP | 3.00 |
| 月桂基硫酸鈉 | 0.50 |
| 硬脂酸鎂 | 0.70 |

| | |
|-------------------|--------------|
| 重量(未經包覆錠劑) | 90.00 |
|-------------------|--------------|

薄膜包衣

| | |
|-----------------------------------|------|
| 羥丙甲纖維素5 cP (同義字：羥丙基甲基纖維素2910) | 1.75 |
| Macrogol 3350 (同義字：聚乙二醇(3350)) | 0.35 |
| 滑石 | 0.35 |
| 二氧化鈦 ^a | 0.98 |
| 氧化鐵紅 ^a | 0.07 |

| | |
|-----------------|-------------|
| 重量(薄膜包衣) | 3.50 |
|-----------------|-------------|

| | |
|------------------|--------------|
| 重量(經包覆錠劑) | 93.50 |
|------------------|--------------|

遵循實例4中所給出之方案製備各自含有15mg及120 mg N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之多晶型B之錠劑。

含有N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之多晶型A或B或假多晶型(1,7-水合物)中之一者之醫藥組合物之穩定性之分析

將含有15 mg或120 mg N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)-乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之多晶型B (原料藥)之經包覆錠劑包裝在具有兒童防護式白色聚丙烯/聚乙烯螺旋蓋塞之HDPE (高密度聚乙烯)瓶中。此包裝構形提供免予光及濕度之充足保護。

利用以規則間隔測試穩定性指示參數外觀、溶解度、降解產物及原料藥含量實施穩定性研究，以證實在所提出之研究持續時間內含有15mg或120 mg原料藥之經包覆錠劑之穩定性。

在25°C / 60%相對濕度、30°C / 75%相對濕度及40°C / 75%相對濕度下以及在2-8°C下儲存包裝在HDPE瓶中之經包覆錠劑(15 mg或120 mg)之試樣。定期實施用於穩定性研究之實驗。

含有15 mg或120 mg N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之多晶型B (原料藥)之經包覆錠劑在所有研究條件下皆穩定。在此儲存時段期間，未觀察到降解產物之增加及原料藥含量之降低。



【中文發明名稱】

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吲唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之多晶型

【英文發明名稱】

POLYMORPHIC FORM OF N-{6-(2-HYDROXYPROPAN-2-YL)-2-[2-(METHYLSULPHONYL)ETHYL]-2H-INDAZOL-5-YL}-6-(TRIFLUOROMETHYL)PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE

【中文】

本發明係關於N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吲唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之結晶型，其製備方法，包含其之醫藥組合物，及其控制病症之用途。

【英文】

The present invention relates to crystalline forms of N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(methylsulphonyl)ethyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(trifluoromethyl)pyridine-2-carboxamide, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions comprising them and to their use in the control of disorders.

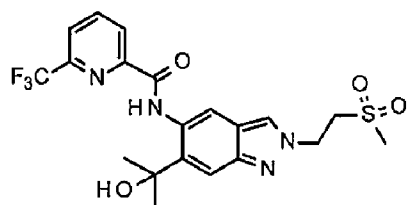
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

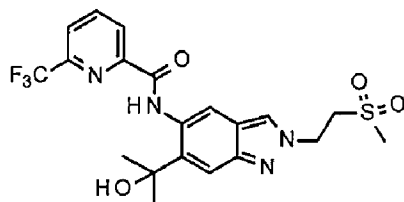


(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物之結晶型，



(I)

其係以下特徵之多形體B：在25°C且用銅 K α 1作為輻射源之X射線粉末繞射圖展現引用 2θ 值 $\pm 0.2^\circ$ 之至少以下反射：9.7、10.1、15.4。

【第2項】

如請求項1之式(I)化合物之結晶型，其係以下特徵之多形體B：在25°C且用Cu-K α 1作為輻射源之X射線粉末繞射圖展現引用 2θ 值 $\pm 0.2^\circ$ 之至少以下反射：9.7、10.1、15.4、16.1、20.2。

【第3項】

如請求項1之式(I)化合物之結晶型，其係以下特徵之多形體B：在25°C且用Cu-K α 1作為輻射源之X射線粉末繞射圖展現引用 2θ 值 $\pm 0.2^\circ$ 之至少以下反射：9.7、10.1、15.4、16.1、20.2、22.3。

【第4項】

如請求項1之式(I)化合物之結晶型，其係以下特徵之多形體B：在25°C且用Cu-K α 1作為輻射源之X射線粉末繞射圖展現引用 2θ 值 $\pm 0.2^\circ$ 之至少以下反射：9.7、10.1、15.4、16.1、20.2、22.3、25.2。

【第5項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至4中任一項之式(I)化合物之結晶型及另外醫藥上可接受之賦形劑。

【第6項】

如請求項5之醫藥組合物，其主要包含僅該式(I)化合物之多晶型B，且無顯著分數之該式(I)化合物之另一形式。

【第7項】

如請求項5之醫藥組合物，其相對於該組合物中存在之該式(I)化合物之所有形式之總量，包含超過85重量%之該式(I)化合物之多晶型B。

【第8項】

如請求項7之醫藥組合物，其相對於該組合物中存在之該式(I)化合物之所有形式之總量，包含超過90重量%之該式(I)化合物之多晶型B。

【第9項】

如請求項1至4中任一項之式(I)化合物之結晶型，其用於治療以過反應免疫系統為特徵之增殖及發炎病症或疼痛。

【第10項】

如請求項9之式(I)化合物之結晶型，其中該增殖及發炎病症係選自贅瘤性病、皮膚病症、婦科病症、心血管病症、肺病症、眼科病症、神經病症、代謝病症、肝病、發炎病症及自體免疫病症。

【第11項】

如請求項1至4中任一項之式(I)化合物之結晶型，其用於治療淋巴瘤、黃斑退化、牛皮癬、紅斑狼瘡、多發性硬化、COPD(慢性阻塞性肺病)、痛風、NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、肝纖維化、胰島素抗性、代謝症候群、脊椎關節炎及類風濕性關節炎、子宮內膜異位症、子宮內膜異位症相關疼痛、或子宮內膜異位症相關之症狀。

【第12項】

如請求項11之式(I)化合物之結晶型，其中該子宮內膜異位症相關之症狀係選自痛經、性交困難、排尿困難及排便困難。

【第13項】

如請求項5至8中任一項之醫藥組合物，其用於治療以過反應免疫系統為特徵之增殖及發炎病症或疼痛。

【第14項】

如請求項13之醫藥組合物，其中該增殖及發炎病症係選自贅瘤性病、皮膚病症、婦科病症、心血管病症、肺病症、眼科病症、神經病症、代謝病症、肝病症、發炎病症及自體免疫病症。

【第15項】

如請求項5至8中任一項之醫藥組合物，其用於治療淋巴瘤、黃斑退化、牛皮癬、紅斑狼瘡、多發性硬化、COPD(慢性阻塞性肺病)、痛風、NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、肝纖維化、胰島素抗性、代謝症候群、脊椎關節炎及類風濕性關節炎、子宮內膜異位症、子宮內膜異位症相關疼痛、或子宮內膜異位症相關之症狀。

【第16項】

如請求項15之醫藥組合物，其中該子宮內膜異位症相關之症狀係選自痛經、性交困難、排尿困難及排便困難。

【第17項】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物之結晶型之用途，其用於製造用以治療以下疾病或病症之醫藥組合物：以過反應免疫系統為特徵之增殖及發炎病症或疼痛。

【第18項】

如請求項17之用途，其中該增殖及發炎病症係選自贅瘤性病症、皮膚病症、婦科病症、心血管病症、肺病症、眼科病症、神經病症、代謝病症、肝病症、發炎病症及自體免疫病症。

【第19項】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物之結晶型之用途，其用於製造用以治療以下疾病或病症之醫藥組合物：淋巴瘤、黃斑退化、牛皮癬、紅斑狼瘡、多發性硬化、COPD(慢性阻塞性肺病)、痛風、NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、肝纖維化、胰島素抗性、代謝症候群、脊椎關節炎及類風濕性關節炎、子宮內膜異位症、子宮內膜異位症相關疼痛、或子宮內膜異位症相關之症狀。

【第20項】

如請求項19之用途，其中該子宮內膜異位症相關之症狀係選自痛經、性交困難、排尿困難及排便困難。

【第21項】

一種如請求項1至4中任一項之式(I)化合物之結晶型之用途，其用於製造穩定的醫藥組合物。