



(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 I870228 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：113104509

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/12/28 日本

2018-247437

(71)申請人：日商田邊三菱製藥股份有限公司 (日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：上田直子 UEDA, NAOKO (JP)；長田裕臣 NAGATA, HIROOMI (JP)；吉田紘 YOSHIDA, TAKAHIRO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

JP 2017-105765A

WO 2015/182723A1

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：5 共 44 頁

(54)名稱

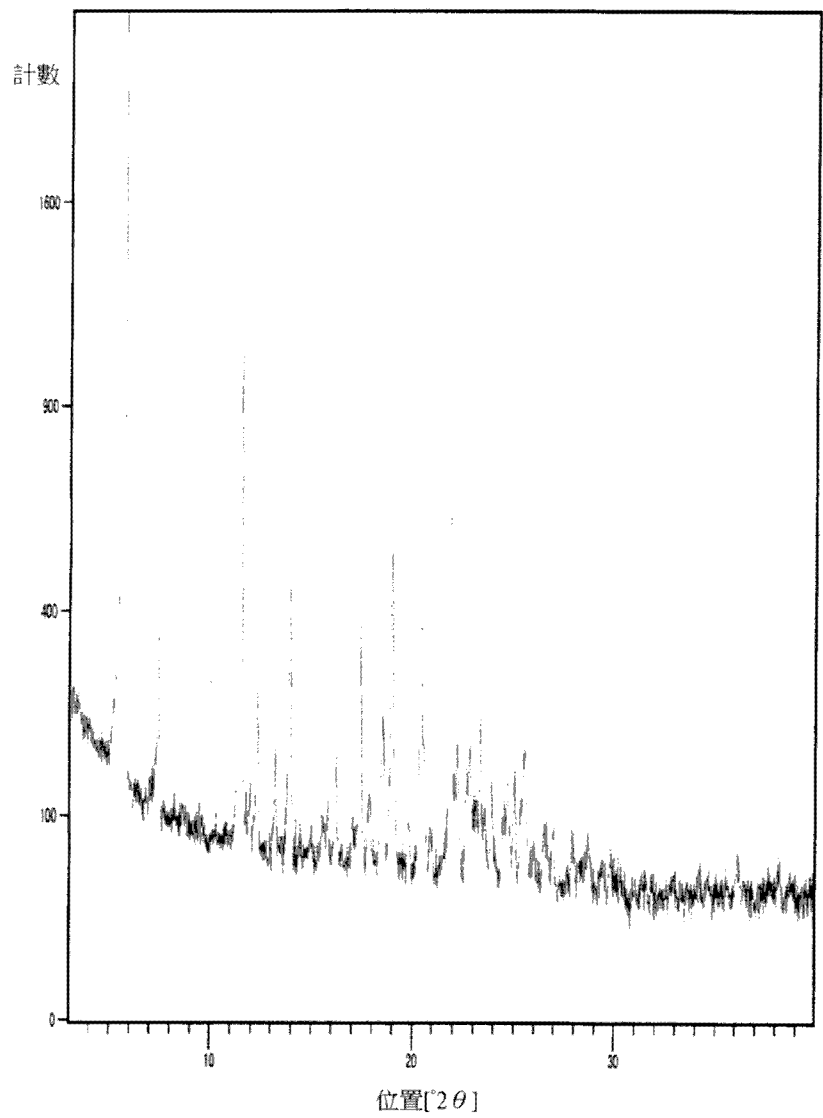
吡咯啉化合物的結晶

(57)摘要

本發明提供一種具有可作為醫藥品原料藥使用之一定品質的 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸的結晶。具體而言，本發明提供一種結晶，其包含等莫耳量的 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸與磷酸。

The present invention provides a crystalline form of 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-cyclopentyl-3-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-3-carbonyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl}piperidine-4-carboxylic acid having a certain quality which can be used as an active pharmaceutical ingredient. Specifically, the present invention provides a crystalline form comprising an equimolar amount of 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-cyclopentyl-3-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-3-carbonyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl}piperidine-4-carboxylic acid and phosphoric acid.

指定代表圖：



【第1圖】

I870228

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 吡咯啉化合物的結晶

【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORM OF PYRROLIDINE COMPOUND

## 【中文】

本發明提供一種具有可作為醫藥品原料藥使用之一定品質的 1-{2- [(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸的結晶。具體而言，本發明提供一種結晶，其包含等莫耳量的 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸與磷酸。

## 【英文】

The present invention provides a crystalline form of 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-cyclopentyl-3-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-3-carbonyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl}piperidine-4-carboxylic acid having a certain quality which can be used as an active pharmaceutical ingredient. Specifically, the present invention provides a crystalline form comprising an equimolar amount of 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-cyclopentyl-3-fluoro-4-(4-methoxyphenyl) pyrrolidine-3-carbonyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl}piperidine-4-carboxylic acid and phosphoric acid.

【指定代表圖】 第1圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 吡咯啉化合物的結晶

【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORM OF PYRROLIDINE COMPOUND

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸(以下有時稱為「吡咯啉化合物 A」或「化合物 A」)與磷酸的結晶。更詳細而言，係關於一種作為醫藥品原料藥而具有優良性質的包含等莫耳量的吡咯啉化合物 A 與磷酸的結晶(以下有時稱為「本發明結晶」)、以及含有該結晶作為有效成分的醫藥組成物等。

### 【先前技術】

【0002】 國際公開 WO2015/182723 號小冊(以下，專利文獻 1)中揭示了具有黑皮質素受體 1(MC1R)促效活性(促效劑活性)的吡咯啉化合物或其藥理上可容許之鹽，以及此等化合物及含有此等化合物作為有效成分的醫藥組成物能夠用於治療或預防可望由 MC1R 之活化來改善病情的各種疾病，其中實施例 19 記載了吡咯啉化合物 A 的鹽酸鹽。然而，專利文獻 1 中並無關於吡咯啉化合物 A 之結晶的記載或暗示。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

### 【0003】

[專利文獻 1]國際公開 WO2015/182723 號小冊

**【發明內容】**

[發明所欲解決之課題]

**【0004】** 本發明之課題係提供一種吡咯啉化合物A的結晶，其具有可作為醫藥品原料藥使用的一定品質。

[解決課題之手段]

**【0005】** 已知吡咯啉化合物 A 的鹽酸鹽未結晶化而具有潮解性，並不適合作為醫藥品的原料藥。於是，本案發明人等針對吡咯啉化合物 A，為了得到具有可作為醫藥品原料藥使用之一定品質的結晶，而以超過 1000 個條件嘗試結晶化。結果，從純度、熱穩定性、吸濕性、潮解性、化學穩定性及安全性的觀點來看，發現包含等莫耳量的吡咯啉化合物 A 與磷酸的結晶為具有可作為醫藥品原料藥使用之一定品質的結晶，進而完成本發明。

再者，已知該包含等莫耳量的吡咯啉化合物 A 與磷酸的結晶難以結晶化。於是，本案發明人等研究再現性佳且在短時間內即可得到具有充分純度之結晶的條件。確認了根據晶析溫度、晶析溶劑的組成，會有雜質增加、析出延遲、結晶微細化所導致的攪拌流動性及過濾性變差這樣的課題。為了解決此等課題，本案發明人等除了詳細研究用於結晶化之試藥及溶劑的種類、量、比例等以外，亦詳細研究結晶化的步驟等，發現了有效率地取得雜質少、過濾等的操作性亦佳而品質適合醫藥品原料藥之結晶的方法。

**【0006】** 本發明關於以下所述者。

[1]

一種結晶，包含等莫耳量的 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸與磷酸。

[2]

如[1]所述之結晶，其係由等莫耳量的 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸與磷酸所構成。

[3]

如[1]或[2]中任一項所述之結晶，其係 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸與磷酸的共結晶。

[4]

如[1]至[3]中任 1 項所述之結晶，其在粉末 X 光繞射光譜中，就以 2 $\theta$  所示之繞射角度而言，在 5.7°、11.5°、13.9°、19.0°及 21.9°(分別為 $\pm 0.2^\circ$ )顯示尖峰。

[5]

如[1]至[4]中任 1 項所述之結晶，其在示差掃描熱量測量分析中，於 230°C 至 240°C 具有吸熱尖峰。

[6]

如[1]至[5]中任 1 項所述之結晶，其係藉由在 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸、磷酸及良溶劑的混合物中加入種晶而得者。

[7]

如[1]至[6]中任 1 項所述之結晶，其係在 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸、磷酸及良溶劑的混合物中加入不良溶劑，並加入種晶後，再加入不良溶劑而得者。

[8]

一種黑皮質素受體 1 促效藥，含有如[1]至[7]中任 1 項所述之結晶作為有效成分。

[9]

一種醫藥組成物，含有如[1]至[7]中任 1 項所述之結晶與製藥上容許的添加劑。

[10]

如[9]所述之醫藥組成物，其係用以預防或治療可望由黑皮質素受體 1 的活化來改善病情的疾病。

[11]

如[10]所述之醫藥組成物，其中，疾病係選自類風溼性關節炎、痛風性關節炎、骨關節炎、炎症性腸病、全身性硬皮症、乾癬、纖維症、原紫質症、全身性紅斑性狼瘡、黑色素瘤、皮膚癌、白斑症、脫毛、疼痛、缺血/再灌注傷害、腦的炎症性疾病、肝炎、敗血症/敗血症性休克、腎炎、移植、HIV 疾病的惡化、血管炎、葡萄膜炎、視網膜色素變性症、老年性黃斑病變、微生物感染、乳糜瀉、腎病症候群、及黑色素瘤浸潤的 1 種以上的疾病。

[12]

一種方法，其包含將如[1]至[7]中任 1 項所述之結晶的有效量投予至患者的步驟，該方法為預防或治療可望由黑皮質素受體 1 之活化來改善病情的疾病之方法。

[13]

一種[1]至[7]中任 1 項所述之結晶的用途，其係使用於醫藥的製造，該醫藥係用以預防或治療可望由黑皮質素受體 1 之活化來改善病情的疾病。

[14]

如[1]至[7]中任 1 項所述之結晶，係用以預防或治療可望由黑皮質素受體 1 之活化來改善病情的疾病。

【0007】 本發明亦關於以下所述者。

[15]

一種[1]至[5]中任 1 項所述之結晶的製造方法，包含在 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸、磷酸及良溶劑的混合物中加入種晶的步驟。

[16]

如[15]所述之製造方法，包含在1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸、磷酸及良溶劑的混合物中加入不良溶劑，並加入種晶後，再加入不良溶劑的步驟。

[發明之效果]

【0008】 包含等莫耳量的吡咯啉化合物A與磷酸的結晶為在得到結晶時所使用的溶劑未殘留、熱穩定性優良、對於濕度的重量變化少而穩定、不會潮解、化學穩定性優良且從安全性的觀點來看不含有可能對生命體造成不良影響之化合物的結晶，因為能夠以再現性良好且在工業上適合的方法獲得該結晶，因此可用來作為醫藥品原料藥。

#### 【圖式簡單說明】

##### 【0009】

第 1 圖係顯示本發明結晶之進行粉末 X 光繞射測量之結果的圖。

第 2 圖係顯示本發明結晶之進行示差掃描熱量測量之結果的圖。

第 3 圖係顯示根據本發明結晶中的分子之單晶 X 光繞射測量的 ORTEP 圖的圖。

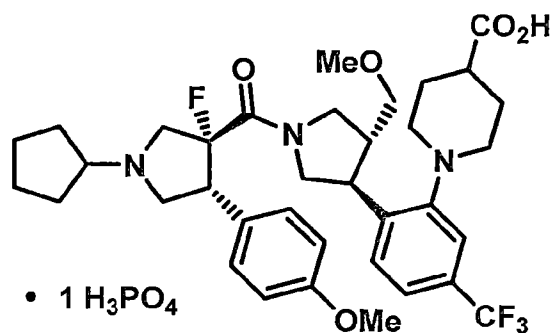
第 4 圖係顯示根據本發明結晶中的分子之單晶 X 光繞射測量的堆積圖(a 軸投影圖)的圖。

第 5-1 圖係顯示實驗例 7 中以條件 1 所得之結晶的粒子尺寸分布的圖。

第 5-2 圖係顯示實驗例 7 中以條件 3 所得之結晶的粒子尺寸分布的圖。

#### 【實施方式】

【0010】 本發明係關於包含等莫耳量的下式所示之吡咯啉化合物 A 與磷酸的結晶、及含有該結晶作為有效成分的醫藥組成物等。



【0011】 本發明結晶中的吡咯啉化合物 A 及/或磷酸，包含以同位素(例如，<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>F、<sup>32</sup>P 等)等標記的化合物及氙轉換體。

【0012】 本發明中，關於包含等莫耳量的吡咯啉化合物 A 與磷酸的結晶，在得到結晶時所使用的溶劑等其他分子未殘留，且吡咯啉化合物 A 與磷酸係以 1：1 的莫耳比構成結晶，亦即相對於吡咯啉化合物 A，含有磷酸 1 莫耳當量。

【0013】 作為本發明結晶的較佳態樣者，可列舉：吡咯啉化合物 A 與磷酸未形成鹽，而是吡咯啉化合物 A 與磷酸以 1：1 的莫耳比藉由非離子鍵及/或非共價鍵而結合的共結晶。一態樣中，本發明結晶呈現如第 1 圖所示之粉末 X 光繞射圖案，特徵性尖峰就以 2θ 所示之繞射角度而言可列舉 5.7°、11.5°、13.9°、19.0° 及/或 21.9°(分別為±0.2°)，更詳細而言，就以 2θ 所示之繞射角度而言，在 5.7°、11.5°、13.9°、17.4°、19.0°、20.4°及/或 21.9°(分別為±0.2°)具有尖峰，再更詳細而言，就以 2θ 所示之繞射角度而言，在 5.7°、7.4°、11.5°、12.3°、13.9°、17.4°、19.0°、20.4°及/或 21.9°(分別為±0.2°)具有尖峰，尤其詳細而言，就以 2θ 所示之繞射角度而言，具有後述表 2 所記載之尖峰(以下，有時將具有此等尖峰的結晶稱為 B 形結晶或磷酸 B 形結晶)。又，另一態樣中，上述 B 形結晶呈現第 2 圖所示之示差掃描熱量分析(以下有時記載為 DSC)曲線，於 230°C 至 240°C 具有吸熱尖峰。

【0014】 本發明結晶為殘留溶劑在國際醫藥法規協和會(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human  
330850D1 第 7 頁，共 35 頁(發明說明書)

Use：以下稱為 ICH)所訂定之基準值以下的結晶，就此點具有有利之效果。又，作為其他優點者，可舉出其為有機雜質、無機雜質、殘留金屬、殘留溶劑、遺傳毒性雜質等在 ICH 的準則所訂定之基準值以下的結晶。

【0015】 又，作為本發明的結晶者，較佳係將其製造為非凝集結晶之模態徑(mode diameter)為  $7\mu\text{m}$  以上的結晶，更佳為 7 至  $15\mu\text{m}$ ，特佳為 8 至  $12\mu\text{m}$  的結晶。模態徑係指粒子尺寸分布的體積%取得極大值時的粒徑。本發明之結晶的製造方法中，在整體的結晶之中，使至少 70%以上(較佳為 80%以上，再佳為 90%以上)的結晶設為這樣的模態徑，藉此提升結晶過濾的容易度等操作性。

【0016】 本發明結晶，例如，可藉由相對於能夠依照專利文獻 1 的實施例 19 記載之方法製造的吡咯啉化合物 A 1 莫耳，使 1 至 10 莫耳(較佳為 1 至 5 莫耳)的磷酸反應而得。除此之外，亦可根據後述實施例所示之方法製造。

【0017】 用來得到本發明結晶的溶劑可適當選擇，例如可將良溶劑或不良溶劑單獨使用或適當組合使用。作為良溶劑者，若為吡咯啉化合物 A 之溶解度高的溶劑則未限定，可列舉例如：酮(例如，丙酮、2-丁酮等)、酯(例如，乙酸乙酯、乙酸甲酯等)、醇(例如，甲醇、乙醇、異丙醇等)及此等溶劑的混合物。作為不良溶劑者，若為吡咯啉化合物 A 之溶解度低的溶劑則未限定，可列舉例如：水、烷烴(例如，己烷、庚烷等)、芳香族烴(例如，苯、甲苯等)、醚(例如，二乙醚、二甲醚、二異丙醚等)及此等溶劑的混合物。

【0018】 作為得到本發明結晶的方法之一態樣者，可舉出在吡咯啉化合物 A 與良溶劑的混合物中加入磷酸，於所得之混合物中加入種晶並進行過濾的方法。較佳可舉出將吡咯啉化合物 A 溶解於良溶劑，加入磷酸，再於所得之混合

物中加入種晶，之後再進行過濾的方法。更佳可舉出將吡咯啉化合物 A 溶解於乙酸乙酯或乙醇，加入磷酸，在所得之混合物中加入種晶後再進行過濾的方法。

【0019】又，作為另一態樣者，可舉出在吡咯啉化合物 A 與良溶劑的混合物中加入磷酸，在所得之混合物中加入不良溶劑，再進行過濾的方法。較佳可舉出將吡咯啉化合物 A 溶解於良溶劑，加入磷酸，於所得之混合物中添加不良溶劑後添加種晶，再進行過濾的方法。更佳可舉出將吡咯啉化合物 A 溶解於良溶劑，加入磷酸，於所得之混合物中添加不良溶劑之後添加種晶，再添加不良溶劑，然後進行過濾的方法。更佳可舉出將吡咯啉化合物 A 溶解於良溶劑，加入磷酸，於所得之混合物中添加水之後添加種晶，再添加水，然後進行過濾的方法。

【0020】就將良溶劑與不良溶劑組合使用時的適宜的組合與比例而言，可列舉例如乙醇：甲苯=1：9、乙醇：二異丙醚=3：7、丙酮：甲苯=3：7 等。就將良溶劑與水組合使用時的適宜的良溶劑之例子而言，可列舉乙酸乙酯及乙醇等。將良溶劑與不良溶劑(具體而言為水)組合而使用的情況，亦即在種晶的添加前與添加後兩次添加水的情況，添加種晶前所添加之水(第 1 次添加水)的量，相對於吡咯啉化合物 A 的重量，以體積比計為 3 倍，添加種晶後所添加之水(第 2 次添加水)的量，相對於吡咯啉化合物 A 的重量，以體積比計，較佳為 4.5 倍。作為另一態樣者，可舉出添加之水的量相對於吡咯啉化合物 A 的重量以體積比計為 5 至 10 倍，而在添加種晶的前後分別添加的方法。更佳係水的量相對於吡咯啉化合物 A 的重量以體積比計為 6 至 9 倍，更佳為 7.5 倍。又，作為再另一態樣者，可舉出第 1 次添加水的量與第 2 次添加水的量的體積比為 1：1 至 1：2，較佳為 2：3 的例子。作為又一態樣者，可舉出以添加種晶後且添加水之前析出 70% 以上(較佳為 80%以上)的結晶之程度在添加種晶前添加水的例子。又，添加種晶

時的溫度可舉出設定為 28 至 32°C，較佳為 30°C 的例子。此等溫度，較佳係選擇在添加種晶後且添加水之前析出 70% 以上(較佳為 80% 以上)之結晶的溫度。

【0021】 本發明結晶的種晶，可由後述的實施例 3、實驗例 2 或實驗例 3 所記載之方法獲得。又，使用由此等方法所得之結晶作為本發明結晶的種晶，例如亦可藉由實施例 1 或 2 所記載之方法或者依據實施例 1 或 2 所記載之方法的方法而得到種晶。

【0022】 本發明結晶因為具有人類 MC1R 促效劑活性，故可作為黑皮質素受體 1 促效藥的有效成分使用，又，本發明結晶及含有該結晶作為有效成分的醫藥組成物，可用於治療或預防可望由 MC1R 之活化來改善病情的各種疾病。就這樣的疾病而言，可舉出例如選自類風溼性關節炎、痛風性關節炎、骨關節炎、炎症性腸病、全身性硬皮症、乾癬、纖維症、原紫質症(例如，紅血球母細胞性原紫質症等)、全身性紅斑性狼瘡、黑色素瘤、皮膚癌、白斑症、脫毛、疼痛、缺血/再灌流傷害、腦的炎症性疾病、肝炎、敗血症/敗血症性休克、腎炎、移植、HIV 疾病的惡化、血管炎、葡萄膜炎、視網膜色素變性症、老年性黃斑病變、微生物感染、乳糜瀉、腎病症候群、及黑色素瘤浸潤中的 1 種以上的疾病等。對於選自全身性硬皮症、乾癬、原紫質症、黑色素瘤、皮膚癌、白斑症、脫毛、視網膜色素變性症、老年性黃斑病變及腎病症候群中的 1 種以上之疾病等的治療或預防尤其有用。又，對於選自全身性硬皮症、原紫質症、黑色素瘤、白斑症、視網膜色素變性症、老年性黃斑病變及腎病症候群中的 1 種以上的疾病等的治療或預防特別有用。

【0023】 含有本發明結晶作為有效成分的醫藥組成物，可藉由將本發明結晶與製藥上容許的添加劑，例如賦形劑、崩解劑、黏結劑、潤滑劑、塗布劑、色素、稀釋劑、基劑及等張劑等混合而獲得。

【0024】 關於本發明結晶及含有該結晶作為有效成分的醫藥組成物，在調製成適當的投予形態，例如粉末劑、注射劑、錠劑、膠囊劑及局部外用劑等之後，可藉由因應該投予形態的適當投予方法，例如靜脈內投予、經口投予及經皮投予等，而投予至患者。本發明中的用語「患者」係欲成為由本發明結晶進行預防或治療之對象的個體，較佳為哺乳類，更佳為人。

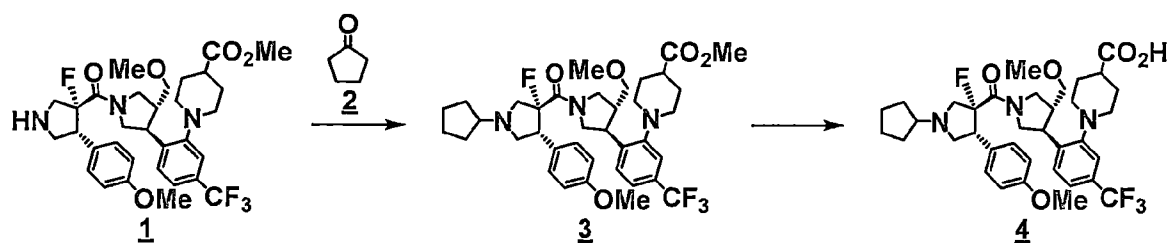
【0025】 投予量係因應患者的年齡、體重、一般的健康狀態、性別、飲食、投予時間、投予方法、排泄速度、藥物的組合、投予時進行治療之患者的發病程度而考慮此等或其他因素來決定。本發明結晶及含有該結晶作為有效成分的醫藥組成物為低毒性而可安全使用，其 1 天的投予量(亦即有效量)根據患者的狀態、體重及投予路徑等而有所不同，惟例如，非經口的情況期望以約 0.0001 至 1000mg/人/日進行投予，較佳為約 0.001 至 1000mg/人/日，特佳為 0.01 至 500mg/人/日，另外，經口的情況則期望以約 0.0001 至 1000mg/人/日進行投予，較佳為 0.01 至 500mg/人/日。

【0026】 本發明中，「預防」係指對於尚未具有病徵、疾病、症狀的個體投予本發明結晶或含有該結晶之醫藥組成物的行為。又，「治療」係指對於已經具有病徵、疾病、症狀的個體投予本發明結晶或含有該結晶之醫藥組成物的行為。因此，為了防止症狀等的惡化、防止發作或防止復發而投予至已經具有病徵、疾病、症狀之個體的行為屬於「治療」的一個態樣。

[實施例]

【0027】 以下，藉由實施例及實驗例詳細說明本發明，但本發明不因此等而有任何限定。另外，「當量」係意指「莫耳當量」。

【0028】 實施例 1 本發明結晶的合成



使化合物 1(26.18g)溶解於二氯甲烷(207mL)，再於其中加入化合物 2(4.4mL)及乙酸(3.56mL)，於室溫下攪拌 30 分鐘。之後，再加入三乙鹽氧基硼氫化鈉(13.2g)，於室溫下攪拌 1 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液並攪拌後，以二氯甲烷進行萃取。將所得之有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮。將殘渣以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=75：25 至 55：45)精製，接著以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到呈無色的粉體之化合物 3(24.25g) (MS(ESI)：m/z 690[M+H]<sup>+</sup>)。

【0029】 使化合物 3(24.24g)溶解於甲醇(240mL)，再於其中加入氫氧化鈉水溶液(2mol/L，70.2mL)，於室溫下攪拌 19 小時。之後，再加入鹽酸水(2mol/L，74mL)之後，將反應液減壓濃縮。對於濃縮殘渣加入水及乙酸乙酯並且攪拌後，以乙酸乙酯進行萃取。將所得之有機層以磷酸緩衝液(0.1mol/L，300mL)及食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，進行減壓濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 90：10)精製後，使其溶解於乙酸乙酯，加入磷酸緩衝液(0.1mol/L，200mL)，於室溫下攪拌，以乙酸乙酯進行萃取。以水及飽和食鹽水洗淨有機層，以硫酸鎂乾燥，並進行減壓濃縮，藉此得到呈無色的粉體之化合物 4(23.7g) (MS(ESI)：m/z 676[M+H]<sup>+</sup>)。

【0030】使化合物 4(135mg)溶解於乙醇(0.7mL)，加入少量的本發明結晶作為種晶。再於其中加入已使磷酸(25mg)溶解於乙醇(0.5mL)中而成的磷酸溶液，再加入乙醇(0.2mL)，於室溫下攪拌一晚。過濾取出析出的結晶，以乙酸乙酯(0.6mL)洗淨後，於 50℃減壓乾燥 4 小時，得到 112.7mg 的本發明結晶。以 1H-NMR 確認有無殘留溶劑，結果未確認到殘留溶劑。元素分析測量結果顯示於以下的表 1。

【0031】 [表 1]

表 1<元素分析測量結果>

|     | C     | H    | N    | P    |
|-----|-------|------|------|------|
| 測量值 | 55.21 | 6.14 | 5.31 | 3.96 |
| 理論值 | 55.49 | 6.29 | 5.39 | 3.97 |

(理論值表示附著有水 0.3 當量時的理論值。)

【0032】 <粉末 X 光繞射(以下有時稱為 XRPD)測量>

使用粉末 X 光繞射測量裝置 X’PertPro(PANalyticalB.V.公司製)，依下述條件進行測量。

X 光產生裝置：X 射線管(對陰極：銅，管電壓：45kV，管電流：40mA)

入射光學系統：聚焦聚光鏡

受光光學系統：高速半導體陣列檢測器(X-Celerator)，擴張受光側手臂

樣品台：HTS 樣品台(在 X 軸方向以 4mm 寬幅振動)

累計次數：5 次(入射角分別更為-2、-1、0、1 及 2°)

測量範圍：2θ=3 至 40°

掃描速度：0.668451°/秒

步距：0.0167°

【0033】 結果顯示於第 1 圖。在將以 2θ 所示之繞射角度為 5.7°的尖峰強度作為 100 時，相對尖峰強度為 5 以上的尖峰如以下的表 2 所示。

【0034】 [表 2]

表 2

| 2θ(°) | 相對強度(%) | 2θ(°) | 相對強度(%) |
|-------|---------|-------|---------|
| 5.7   | 100.0   | 19.0  | 30.3    |
| 7.4   | 13.4    | 20.4  | 17.2    |
| 11.5  | 47.4    | 21.9  | 39.9    |
| 12.3  | 10.8    | 22.2  | 5.6     |
| 13.2  | 6.5     | 22.8  | 7.2     |
| 13.9  | 23.0    | 23.3  | 7.3     |
| 16.2  | 5.7     | 23.9  | 6.0     |
| 17.4  | 17.1    | 24.7  | 5.9     |
| 17.9  | 5.7     | 25.0  | 6.9     |
| 18.5  | 9.2     | 25.5  | 7.2     |

【0035】 <示差掃描熱量(DSC)測量>

使用示差掃描熱量測量裝置 X-DSC7000(SII nanotechnology 股份有限公司)，依下述條件測量。

升溫速度：10°C/分鐘(25°C 至 300°C)

環境：氮 100mL/分鐘

結果顯示於第 2 圖。在約 230°C 至 240°C 確認到吸熱尖峰。

【0036】 <單晶 X 光繞射測量>

在 2mL 的乙醇中加入刮勺(小)一半左右的本發明結晶而使其溶解，於室溫靜置 4 天，進行結晶化。以單晶 X 光繞射裝置 R-AXIS RAPID/R(Rigaku 公司)(CuK $\alpha$  線)，於 23°C 對於所得之結晶進行晶格常數的鑑定及繞射尖峰強度的測量，然後以直接法決定相位，以全矩陣最小平方法進行結構精密化，藉此分析結構。所得之結晶學的數據及結晶結構分析結果顯示於表 3。另外，可靠度因子(R 值)為 3.06%，其他各種參數亦顯示本結晶結構分析為可靠度夠高的分析結果。

【0037】 [表 3]

表 3 結晶學的數據及結晶結構分析結果

|                      |                                                                                                                            |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 分子式                  | C <sub>36</sub> H <sub>48</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> P <sub>1</sub>                                |
| 分子量                  | 773.76                                                                                                                     |
| 晶格常數                 | a=8.15(2) Å<br>b=20.47(6) Å<br>c=23.87(7) Å<br>$\alpha$ =90°<br>$\beta$ =90°<br>$\gamma$ =90°<br>V=3984(18) Å <sup>3</sup> |
| 晶系                   | 斜方晶系(orthorhombic)                                                                                                         |
| 空間群                  | P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>                                                                              |
| Z 值                  | 4                                                                                                                          |
| 獨立反射數                | 6806                                                                                                                       |
| 密度 D <sub>Calc</sub> | 1.290g/cm <sup>3</sup>                                                                                                     |
| R 值                  | 3.06% ( $\geq$ 2.0 sigma)                                                                                                  |
| 弗萊克(Flack)參數         | 0.02(3)                                                                                                                    |

【0038】 本發明結晶中的分子的 ORTEP 圖顯示於第 3 圖，堆積圖顯示於第 4 圖。結晶中，在非對稱單元中，吡咯啉化合物 A 與磷酸分別獨立地各存在一分子。

【0039】 驗證本發明結晶之絕對配置的結果，弗萊克參數為 0.02(3)，因此確認本發明結晶係以第 3 圖所示的 1 分子的 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸與 1 分子的磷酸作為構成單元的結晶。

【0040】 美國食品藥品監督管理局(FDA)所發行的準則(Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry)中記載共結晶係晶格內包含 2 種以上的不同分子且該等分子以非離子鍵及/或非共價鍵結合的結晶。在上述的結晶結構分析中已確認吡咯啉化合物 A 與磷酸之間不存在共價鍵，因此進而研究是否在吡咯啉化合物 A 與磷酸之間發現離子性相互作用。

【0041】 磷酸為布氏酸(Bronsted acid)，因此當確認到與吡咯啉化合物 A 有離子性相互作用時，吡咯啉化合物 A 必須作為布氏鹼而接收質子。吡咯啉化合物 A 的情況，有可能從磷酸接收質子的是 3 處的氮(N18、N19、N20)。此處，關於本發明結晶中的所有的氫鍵部位顯示於表 4。

【0042】 [表 4]

表 4 本發明結晶中的氫鍵部位

| 施體<br>(Donor) | H   | 受體<br>(Acceptor) | 距離(Length)<br>D...A | 角度(Angle)<br>D-H...A | 對稱性算子<br>(Symmetry Operators) |
|---------------|-----|------------------|---------------------|----------------------|-------------------------------|
| F2            | -   | N19              | 2.77 (1) Å          | -                    | -                             |
| O9            | -   | O13              | 2.41 (1) Å          | -                    | X+1/2-1, -Y+1/2+2, -Z+1       |
| O10           | -   | O17              | 2.40 (1) Å          | -                    | -X+3, Y+1/2, -Z+1/2           |
| O12           | -   | O14              | 2.56 (2) Å          | -                    | X+1/2-1, -Y+1/2+2, -Z+1       |
| O13           | -   | O9               | 2.41 (1) Å          | -                    | X+1/2, -Y+1/2+2, -Z+1         |
| O14           | -   | O12              | 2.56 (2) Å          | -                    | X+1/2, -Y+1/2+2, -Z+1         |
| O16           | -   | N18              | 2.70 (2) Å          | -                    | -X+1/2+2, -Y+2, Z+1/2-1       |
| O17           | -   | O10              | 2.40 (1) Å          | -                    | -X+3, Y+1/2-1, -Z+1/2         |
| N18           | H18 | O16              | 2.70 (2) Å          | 157.9(8)°            | -X+1/2+2, -Y+2, Z+1/2         |

【0043】 (1)N18

N18 為 sp3 混成的氮，在吡咯啉化合物 A 之中鹼性最高，且為有可能從磷酸接收質子的氮。然而 N18(更嚴謹而言係鍵結於 N18 的氫原子)，與鄰接的吡咯啉化合物 A(對稱性算子(symmetry operators)：-X+1/2+2,-Y+2,Z+1/2)之羧酸的氧(O16)形成氫鍵，而判斷其進行了質子的授予。因此，N18 無法從磷酸接收質子。同時 N18 與鄰接之磷酸的任一個氧的原子間距離皆超過凡德瓦半徑的和，因此判斷在能夠產生離子性相互作用的距離中並未存在磷酸。

【0044】 (2)N19

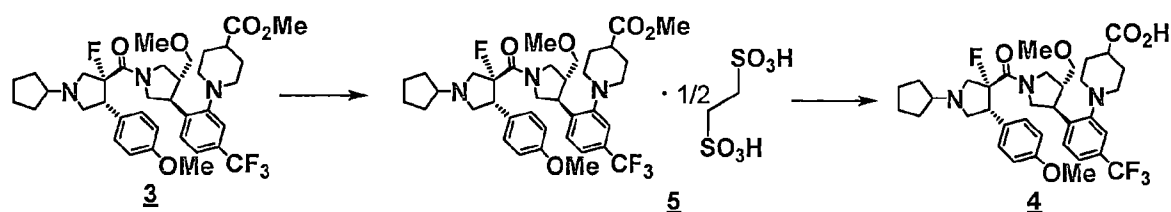
N19 為  $sp^2$  混成的氮，因此鹼性弱而認為其無法形成鹽。同時，N19 與距離最接近之磷酸的氧(O13)的原子間距離為凡德瓦半徑的和，因此判斷並未在能夠產生離子性相互作用的距離中。

【0045】 (3)N20

N20 亦為  $sp^2$  混成的氮，因此鹼性弱而認為其無法形成鹽。同時，N20 與鄰接之磷酸的任一氧的原子間距離亦超過凡德瓦半徑的和，因此判斷在能夠產生離子性相互作用的距離中並未存在磷酸。

【0046】 從以上的結果來看，本發明結晶中的吡咯啉化合物 A 的氮(N18、N19、N20)與磷酸之間的結合明顯不是由離子性相互作用而得者，因此吡咯啉化合物 A 與磷酸不會形成鹽，判斷本發明結晶為共結晶。本說明書中將本實施例所得之結晶稱為 B 形結晶。

【0047】 實施例 2 本發明結晶的合成(2)



在化合物 3(276mg)的乙醇(1.4mL)溶液中加入 1,2-乙二磺酸水合物(38mg)，於室溫攪拌 40 分鐘。過濾取出結晶，以乙醇(0.84mL)洗淨該結晶 2 次。在 40°C 以下乾燥，得到化合物 5(178mg)。在化合物 5(37.1kg)的乙酸乙酯(167.5kg)懸浮液中，於室溫依序加入碳酸鉀(6.5kg)的水(148.3L)溶液及水(36.8L)，於室溫攪拌混合物 15 分鐘。去除水層，以水(186L)洗淨有機層 2 次，加入乙酸乙酯(67.2kg)，過濾不溶物。濃縮至 78L 後，加入乙醇(146.5kg)，再濃縮至 78L。加入乙醇(146.9kg)，濃縮至 56L。以乙醇(44kg)稀釋，於室溫依序加入 24%氫氧化鈉水溶

液(8.7kg)及水(30.1kg)，於 40℃攪拌混合物 5 小時，得到化合物 4。於化合物 4 的溶液中，於 30℃依序加入磷酸(12.0kg)的水(55.7L)溶液及水(55.7L)。加入本發明結晶作為種晶(928g)，攪拌 14 小時。加水(167.0L)並攪拌 4 小時後冷卻至 25℃。過濾取出固體，以水(182L)洗淨該固體。在 50℃以下將固體乾燥，得到本發明結晶(35.2kg)。此結晶為過濾性等的操作性優良的結晶。

#### 【0048】 實驗例 1 吡咯啉化合物 A 的結晶化研究

使用吡咯啉化合物 A，實施使用 25 種單一溶劑及 44 種混合溶劑的長期保存所進行的結晶化研究、利用由使用 2 種不良溶劑(Anti-solvent)及 12 種良溶劑(Good-solvent)並改變溶劑混合比而製成的 96 種混合溶劑攪拌 1 個月所進行的結晶化研究、以及使用 26 種添加溶劑的研磨(grinding)所進行的結晶化研究。結果，在長期保存及攪拌 1 個月所進行的結晶化研究中可得到結晶。測量所得之結晶的粉末 X 光繞射的結果，在所有的結晶中尖峰一致，而為相同的結晶形。雖研究晶析條件，但在可得到結晶的所有條件中，結晶中皆殘留有溶劑。雖亦針對使結晶乾燥的步驟進行研究，但無法使殘留溶劑在 ICH 所制定的殘留溶劑基準值以下。

因此，屬於游離體的吡咯啉化合物 A 雖結晶化，但得到結晶時所使用的溶劑殘留，並且化學穩定性亦低，因此無法採用作為醫藥品原料藥。

#### 【0049】 實驗例 2 包含吡咯啉化合物 A 之混合物的結晶化研究(1)

將約 900mg 的吡咯啉化合物 A 溶解於四氫呋喃 30mL，在 96 孔盤的各試樣瓶中分注 100μL(約 3mg/試樣瓶)。又，將使包含磷酸、鹽酸、L(-)-蘋果酸、L(+)-酒石酸、馬來酸、硫酸及丙二酸的 21 種酸以及包含氫氧化鈉及 L-精胺酸的 8 種鹼(以下有時稱為相對化合物)溶解於後述 8 種溶劑中而成的 0.1mol/L 溶液

45 $\mu$ L(針對一部分的酸，為 0.05mol/L 溶液 90 $\mu$ L)分注於各試樣瓶。開放一晝夜使溶劑蒸散後，減壓乾燥 4 小時。將包含乙酸乙酯、丙酮及甲苯的 8 種溶劑 250 $\mu$ L 分注於各試樣瓶後，以超音波攪拌 5 分鐘，進行密封，於室溫攪拌 6 天。針對具有析出物的試樣瓶，過濾取出析出物，測量 XRPD。針對無析出物的試樣瓶，於室溫使溶劑蒸散，在可觀察到固體的情況則將其過濾取出，測量 XRPD。XRPD 測量裝置及測量條件與實施例 1 相同。

【0050】從磷酸與乙酸乙酯的組合、L(-)-蘋果酸與甲苯的組合、L(+)-酒石酸與丙酮的組合、及馬來酸與甲苯的組合的試樣瓶，分別得到磷酸 A 形結晶、L(-)-蘋果酸 D 形結晶、L(+)-酒石酸 E 形結晶及馬來酸 F 形結晶。另外，除了此等以外，亦有確認到僅相對化合物的結晶，亦即結晶中不包含吡咯啉化合物 A 之結晶的試樣瓶。另一方面，以所有的 8 種溶劑皆無法從添加了鹽酸的試樣瓶得到結晶。又，以所有的溶劑皆無法從添加了硫酸、丙二酸及 L-精胺酸的試樣瓶得到結晶。

### 【0051】實驗例 3 包含吡咯啉化合物 A 的混合物之結晶化的研究(2)

將約 800mg 的吡咯啉化合物 A 溶解於四氫呋喃 40mL，在 96 孔盤的各試樣瓶中各分注 100 $\mu$ L(約 2mg/試樣瓶)。又，將使包含磷酸、鹽酸、L(-)-蘋果酸、L(+)-酒石酸、馬來酸、硫酸及丙二酸的 22 種酸、包含氫氧化鈉及 L-精胺酸的 8 種鹼(以下有時稱為相對化合物)溶解於後述 12 種溶劑中而成的 0.1mol/L 溶液 30 $\mu$ L(針對一部分的酸，為 0.05mol/L 溶液 60 $\mu$ L)分注於各試樣瓶。在分注之後噴吹氮氣，將溶劑蒸散。將包含混合比 3：7 及 1：9 的乙醇與甲苯的混合溶劑、混合比 3：7 的乙醇與二異丙醚的混合溶劑、混合比 3：7 及 1：9 的丙酮與甲苯的混合溶劑、及混合比 3：7 的乙酸乙酯與庚烷的混合溶劑的 12 種溶劑 200 $\mu$ L 分注於各試樣

瓶，進行密封，於室溫攪拌 3 天。針對具有析出物的試樣瓶，過濾取出析出物，測量 XRPD。針對無析出物的試樣瓶，於室溫使溶劑蒸散，在約 1 個月後確認到固體的情況，採取固體並測量 XRPD。XRPD 測量裝置及測量條件與實施例 1 相同。

【0052】 將得到結晶之組合的試樣瓶顯示於以下的表 5。表中，-表示無法得到結晶，A 及 B 等分別表示得到 A 形結晶及 B 形結晶等。亦即，表示此次所得之馬來酸 F 形結晶與實驗例 2 中所得之馬來酸 F 形結晶之 XRPD 圖案一致，此次所得之磷酸 B 形結晶與實驗例 2 所得之磷酸 A 形結晶為不同的結晶。另外，與實驗例 2 相同地，除了此等以外，亦有可確認到僅相對化合物之結晶的試樣瓶。另一方面，以所有 12 種溶劑皆無法從添加了鹽酸的試樣瓶中得到結晶。又，關於 L(-)-蘋果酸及 L(+)-酒石酸，實驗例 2 中雖可得到結晶，但此次以所有 12 種溶劑皆無法得到結晶。

【0053】 [表 5]

表 5 包含吡咯啉化合物 A 的混合物之結晶化的研究(2)的結果

|             | 磷酸 | 馬來酸 | 丙二酸 | 硫酸 | L-精胺酸 |
|-------------|----|-----|-----|----|-------|
| 乙醇：甲苯=3:7   | -  | F   | H   | -  | -     |
| 乙醇：甲苯=1:9   | B  | F   | H   | -  | K     |
| 乙醇：二異丙醚=3:7 | B  | -   | -   | -  | -     |
| 丙酮：甲苯=3:7   | B  | F   | H   | -  | -     |
| 丙酮：甲苯=1:9   | -  | F   | G   | -  | -     |
| 乙酸乙酯：庚烷=3:7 | -  | -   | H   | J  | -     |

【0054】 實驗例 4 包含吡咯啉化合物 A 之混合物的結晶化研究(3)

實驗例 2 及 3 所得到的結晶之中，針對除了磷酸 A 形結晶及磷酸 B 形結晶以外者，進行再現性的確認。結果並無法再次取得 L(-)-蘋果酸 D 形結晶、L(+)-酒石酸 E 形結晶、硫酸 J 形結晶及 L-精胺酸 K 形結晶。另一方面，馬來酸及丙二酸的組合可再次取得結晶。

**【0055】 <L(-)-蘋果酸、L(+)-酒石酸及硫酸>**

使約 80mg 的吡咯啉化合物 A 溶解於四氫呋喃 4mL，於 96 孔盤的各個試樣瓶中各分注 100 $\mu$ L(約 2mg/試樣瓶)。又，分別在各試樣瓶中分注已將 L(-)-蘋果酸、L(+)-酒石酸及硫酸溶解於後述溶劑而成的 0.1mol/L 溶液 30 $\mu$ L。在分注之後，噴吹氮氣使溶劑蒸散後，以於各試樣瓶分注 200 $\mu$ L 之方式分別於放入有 L(-)-蘋果酸的試樣瓶分注甲苯，於放入有 L(+)-酒石酸的試樣瓶分注丙酮，及於放入有硫酸的試樣瓶分注混合比 3：7 之乙酸乙酯與庚烷的混合溶劑，並進行密封，針對各個樣本各製作 8 個。將總共 24 個試樣瓶於室溫攪拌 7 天，但所有的試樣瓶皆未得到析出物。

**【0056】 <L-精胺酸>**

量取約 65mg 的吡咯啉化合物 A，於室溫使其溶解於 0.3mL 的乙醇、及 2.1mL 的甲苯。量取約 19mg 的 L-精胺酸，使其溶解於 0.6mL 的乙醇及 0.6mL 的水，加入於前述吡咯啉化合物 A 的溶液中。由於屬於溶液，因此藉由噴吹氮氣使溶劑蒸散時，得到一部分包含白粉的糖狀物。將其再溶解於 0.3mL 的乙醇，滴下 0.6mL 的二異丙醚。雖加了實驗例 3 中所得之 L-精胺酸 K 形結晶作為種晶，但卻溶解，因而加入 1.2mL 的甲苯，並日夜攪拌。由於屬於溶液，因此藉由噴吹氮氣使溶劑蒸散，對於殘渣進行 XRPD 測量時，結果為非晶質。於其中加入 0.6mL 的庚烷，於室溫攪拌一晚後，以顯微鏡觀察。未確認到結晶成分。

**【0057】 <馬來酸 F 形結晶>**

量取約 65mg 的吡咯啉化合物 A，於室溫使其溶解於 0.5mL 的甲苯。在其中加入使約 13mg 的馬來酸溶解於 75 $\mu$ L 的乙醇中而成者與少量的先前所得之馬來酸 F 形結晶作為種晶時，反應液成為膠狀(洋菜狀)而變得無法攪拌。再加入 1.0mL 的甲苯，以刮勺激烈搓磨，結果成為懸浮液。於 40°C 將過濾取出的結晶減壓乾燥 5 小時，得到 57mg 的馬來酸 F 形結晶。以  $^1\text{H-NMR}$  確認了在所得之結晶中殘留 0.1 當量的甲苯。

**【0058】 <丙二酸 G 形結晶>**

量取約 325mg 的吡咯啉化合物 A，於室溫使其溶解於 1mL 的丙酮。量取 55mg 的丙二酸，於室溫使其溶解於 0.5mL 的丙酮，加入於前述吡咯啉化合物 A 的溶液之中。於該溶液中滴下 6mL 的甲苯。少量加入後述丙二酸 I 形結晶作為種晶，於室溫攪拌 2 晚。將全量過濾，於 40°C 減壓乾燥 3.5 小時，得到 317mg 的結晶。以  $^1\text{H-NMR}$  確認了所得之結晶中含有 1 當量的甲苯。以將甲苯取代為水作為目的，而使用動態水蒸氣吸附測量(Dynamic Vapour Sorption; DVS)裝置，於 25°C，70%RH 的條件下保存 72 小時，結果確認非晶質化。

**【0059】 <丙二酸 H 形結晶>**

量取約 65mg 的吡咯啉化合物 A，於室溫使其溶解於 2mL 的混合比 3：7 的乙酸乙酯與庚烷的混合溶劑。量取 11mg 的丙二酸，於室溫使其溶解於 0.3mL 的乙酸乙酯，加入於前述吡咯啉化合物 A 的溶液中。因為產生了堅硬的橡膠狀物，因此加入 3mL 的乙酸乙酯而作為懸浮液。於室溫攪拌 3 天後，藉由噴吹氮氣使溶劑蒸散，於乾物質中加入 3mL 的乙酸乙酯並攪拌，緩慢加入 1.2mL 的庚烷。若少量加入實驗例 3 中所得之丙二酸 G 形結晶作為種晶，則急遽地產生析出物。

於室溫攪拌 2 晚後，將全量過濾，於 40°C 減壓乾燥 3.5 小時，得到 38mg 的結晶。

**【0060】 <丙二酸 I 形結晶>**

量取約 65mg 的吡咯啉化合物 A，於室溫使其溶解於 2.3mL 的混合比 1：9 的丙酮與甲苯的混合溶劑。量取 11mg 的丙二酸，於室溫使其溶解於 0.1mL 的丙酮，加入於前述吡咯啉化合物 A 的溶液中。於室溫攪拌 3 晚，將全量過濾，於 40°C 減壓乾燥 2 小時，得到 51mg 的結晶。以 <sup>1</sup>H-NMR 確認了所得之結晶中包含 1 當量的甲苯。此結晶可能為甲苯合物，因此以確認是否能夠藉由進一步減壓乾燥而得到不含溶劑的結晶為目的，而於 60°C 將約 5mg 減壓乾燥 4 小時，結果殘留約 0.5 當量的甲苯，確認晶形無變化。

**【0061】 實施例 3 本發明結晶的合成(3)**

將下表 6 所示之量的吡咯啉化合物 A 及磷酸加入於如下所示溶劑中，並以如下所示時間攪拌。結果顯示於以下的表 6。XRPD 測量裝置及測量條件與實施例 1 相同。XRPD 的結果中，A 表示與實驗例 2 中所得之磷酸 A 形結晶為相同的結晶，B 表示與實驗例 3 中所得之磷酸 B 形結晶為相同的結晶。再者，磷酸 B 形結晶與實施例 1 中所得之本發明結晶的結晶相同。

【0062】 [表 6]

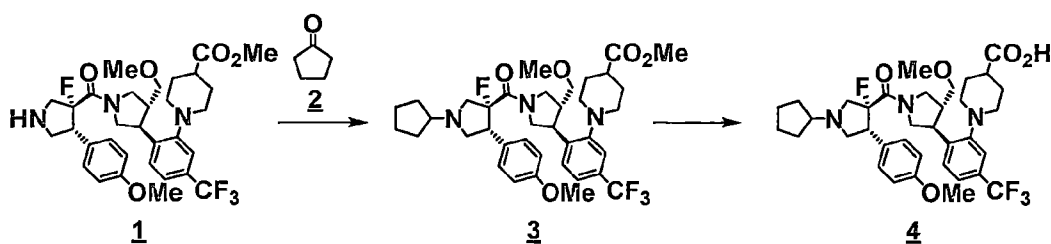
表 6

|     | 化合物 A(mg) | 磷酸(mg)         | 溶劑                     | 反應時間 | 產量(mg)          | XRPD |
|-----|-----------|----------------|------------------------|------|-----------------|------|
| (a) | 135       | 25<br>(1.1 當量) | 乙酸乙酯 6mL               | 1 週  | 73              | A+B  |
| (b) | 65        | 13<br>(1.1 當量) | 乙酸乙酯 3mL<br>水 6μL      | 9 天  | 38              | B    |
| (c) | 135       | 25<br>(1.1 當量) | 乙酸乙酯 6mL               | 10 天 | 129             | B    |
| (d) | 65        | 18<br>(1.6 當量) | 乙醇 0.5mL<br>甲苯 4.5mL   | 4 天  | 由於為糖狀物，故<br>未測定 |      |
| (e) | 65        | 18<br>(1.6 當量) | 乙醇 2.1mL<br>二異丙醚 4.9mL | 8 天  | 36              | B    |
| (f) | 65        | 18<br>(1.6 當量) | 丙酮 1.5mL<br>甲苯 3.5mL   | 1 天  | 44              | C    |

【0063】 (a)法中可得到 A 形結晶與 B 形結晶的混合物。從元素分析的結果清楚得知此結晶包含 1.5 當量的磷酸。使用丙酮/甲苯溶劑的(f)法中，可得到新的 C 形結晶。從元素分析的結果清楚得知該 C 形結晶包含 2 當量的磷酸。又，藉由任一方法皆無法單獨得到 A 形結晶。

【0064】 (a)、(b)、(c)、(e)及(f)法中，在添加磷酸後立即產生非晶質或糖狀物，但可藉由於室溫將非晶質攪拌 7 天至 10 天、或以刮勺將糖狀物長時間頻繁搓磨的作業，而得到結晶。又，(d)法中，晶析開始 1 天後為結晶的懸浮液，但於室溫持續攪拌 4 天，結果成為糖狀物。再者，以氮氣對其進行溶劑蒸散，在乙醇中於室溫攪拌一晚，結果得到 B 形結晶。

## 【0065】 實驗例 5 吡咯啉化合物 A 之鹽酸鹽的合成



在化合物 1(19.43g)的氯仿(157mL)溶液中加入化合物 2(3.3mL)及乙酸(2.7mL)，於室溫下攪拌 30 分鐘後，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(10.0g)，於室溫下攪拌 20 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液並攪拌後，以氯仿進行萃取。將所得之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，進行減壓濃縮。將殘渣以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=75：25 至 55：45)、接著以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)及矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=99：1 至 96：4)進行精製，得到呈無色的粉體之化合物 3(21.92g)(MS(ESI)：m/z 690 [M+H]<sup>+</sup>)。

【0066】 在化合物 3(21.91g)的甲醇(200mL)溶液中加入氫氧化鈉水溶液(2mol/L，63.6mL)，於室溫下攪拌 3 小時。加入鹽酸水(2mol/L，63.6mL)後，將反應液進行減壓濃縮。在濃縮殘渣中加入水及乙酸乙酯並攪拌後，以乙酸乙酯進行萃取。將所得之有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，進行減壓濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 90：10)進行精製後，溶解於乙酸乙酯，加入磷酸緩衝液(0.1mol/L，300mL)，於室溫下攪拌 3 小時。以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨有機層，以硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，藉此得到呈無色的粉體之化合物 4(17.40g) (MS(ESI)：m/z 676[M+H]<sup>+</sup>)。

【0067】 在化合物 4(17.40g)的乙酸乙酯(250mL)溶液中加入鹽酸-乙酸乙酯溶液(4mol/L，31.8mL)，於室溫下攪拌 30 分鐘。將溶劑減壓餾去，加入二乙醚，

攪拌後過濾取出，並進行減壓乾燥，藉此得到呈無色的粉體之化合物 4 的鹽酸鹽 (17.43g) (MS(ESI) :  $m/z$  676[M+H]<sup>+</sup>)。

【0068】 實驗例 6 吡咯啉化合物 A 的鹽酸鹽的非晶質、吡咯啉化合物 A 的非晶質、吡咯啉化合物 A 的結晶及已確認再現性的包含吡咯啉化合物 A 的混合物之結晶的比較

專利文獻 1 的實施例 19 所記載之吡咯啉化合物 A 的鹽酸鹽為非晶質，在之後的研究中，亦未得到吡咯啉化合物 A 的鹽酸鹽之結晶(參照上述實驗例 2 及 3)，因此將非晶質的吡咯啉化合物 A 的鹽酸鹽用於比較試驗。又，以下所示的比較試驗結果中，鹽酸鹽為吡咯啉化合物 A 之鹽酸鹽並且顯示以實驗例 5 所記載之方法所得之化合物的結果。

【0069】 以下所示的比較試驗結果中，游離體非晶質為吡咯啉化合物 A 的游離體的非晶質，並顯示由實施例 1 所記載之方法所得之化合物 4 的結果。

【0070】 以下所示的比較試驗結果中，游離體結晶為吡咯啉化合物 A 的游離體的結晶，在實驗例 1 中顯示此結晶無法使結晶中的殘留溶劑在 ICH 制定的基準值以下，並已確認並非是適合作為醫藥品原料藥的結晶。

【0071】 以下所示的比較試驗結果中，磷酸 A 形+B 形結晶顯示由實施例 3 記載的(a)法所得之結晶的結果，磷酸 B 形結晶顯示由實施例 1 記載的方法所得之本發明結晶的結果，磷酸 C 形結晶顯示由實施例 3 記載的(f)法所得之結晶的結果，馬來酸 F 形結晶顯示由實驗例 4 記載的方法所得之馬來酸 F 形結晶的結果。

【0072】 以下所示的比較試驗結果中，丙二酸 H 形結晶顯示由實驗例 4 記載的方法所得之丙二酸 H 形結晶的結果。丙二酸除了 H 形以外還取得了 G 形及

I形結晶，但該等皆於分子中含有甲苯。甲苯已知為會導致中樞神經系統等發生障礙的化合物，從安全性的觀點來看，於醫藥品原料藥中含有甲苯並不佳，並且已清楚得知 G 形及 I 形結晶並非適合作為醫藥品原料藥之結晶，因此針對此等並未進行比較試驗。

【0073】 針對上述各結晶，評估熱穩定性、吸濕性/潮解性及化學穩定性。

【0074】 <熱穩定性評估>

使用熱重量/示差熱同時測量裝置 TG/DTA7200(SII nanotechnology 股份有限公司)，依下述條件進行評估。

升溫速度：10K/分鐘

環境：氮 200mL/分鐘

【0075】 <吸濕性/潮解性評估>

使用水分吸附測量裝置 DVS-1 或 DVS-intrinsic(Surface Measurement Systems Limited 公司)，依下述方法進行評估。將試料取至預先修正容器重量的槽中，吊掛在裝置的精密天秤，精密地測量開始測量時的重量。經時地記錄使濕度階段性變化時的重量變化，求得各濕度中的平衡重量。以乾燥時(0%RH)或是由其他方法確認的開始時之水分量所換算的無水物作為基準，求出各濕度中的重量之變化率。

【0076】 <化學穩定性評估>

將試料在 60°C 密封狀態及 60°C 75%RH 下保存 1 週，藉由高效液相層析法，以各尖峰的面積百分率，算出在保存前後之類似物的增減，進一步觀察保存後的狀態。

結果顯示於以下的表 7。

【0077】 [表 7]

表 7

| 試料           | 鹽酸鹽<br>非晶質 | 游離體<br>非晶質 | 游離體<br>結晶                      | 磷酸 A 形+B<br>形結晶  | 磷酸 B 形結晶                | 磷酸 C 形結晶       | 馬來酸 F 形結晶        | 丙二酸 H 形結晶 |
|--------------|------------|------------|--------------------------------|------------------|-------------------------|----------------|------------------|-----------|
| 熱穩定性         | 4.8%       | 2.2%       | /                              | 2.4%             | 無變化                     | 2.7%           | 3%               | 2%        |
| TG：重量變化      | 30-150℃    | 30-130℃    |                                | 30-130℃          | 30-230℃                 | 30-70℃         | 30-120℃          | 30-110℃   |
| 吸濕性/潮解性      | 11.87%     | 1.8%       | /                              | 5.2%             | <1%                     | 6.8%           | 2.4%             | 約 6.5%    |
| 90%HR 中的重量變化 | 潮解         |            |                                |                  |                         |                |                  |           |
| 化學穩定性        |            |            |                                |                  |                         |                |                  |           |
| 60℃密封        | 0.23%      | 0.31%      | /                              | -0.05%           | 0.02%                   | 0.03%          | 0.07%            | 0%        |
| 60℃75%RH     | 4.46%      | 0.30%      |                                | 3.66%            | 0.05%                   | 7.13%          | 1.59%            | 1.07%     |
| 備註           |            |            | 無法使殘留溶劑<br>在 ICH 所訂定之<br>基準值以下 | 含有 1.5 當<br>量的磷酸 | 本發明結晶<br>含有 1 當量的<br>磷酸 | 含有 2 當量的<br>磷酸 | 殘留 0.1 當量的<br>甲苯 | 潮解        |

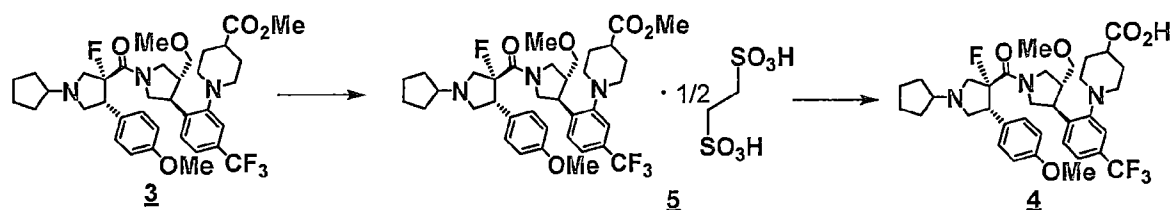
【0078】 就吡咯啉化合物 A 及含有其之混合物而具有再現性的固體而言，發現鹽酸鹽非晶質、游離體非晶質、游離體結晶、磷酸 A 形+B 形結晶、本發明

結晶之 1 態樣的磷酸 B 形結晶、磷酸 C 形結晶、馬來酸 F 形結晶、丙二酸 G 形結晶、丙二酸 H 形結晶及丙二酸 I 形結晶。該等之中，游離體結晶無法使殘留溶劑在 ICH 所制定之基準值以下，丙二酸 G 形結晶及丙二酸 I 形結晶之分子內含有甲苯，從安全性的觀點來看並非是適合作為醫藥品原料藥的結晶。馬來酸 F 形結晶亦同樣無法完全去除殘留溶劑的甲苯。另一方面，從本發明結晶並未確認到殘留溶劑，且分子內不含甲苯，故從安全性的觀點來看，可認為是沒有問題的結晶。

【0079】 又，鹽酸鹽非晶質、磷酸 C 形結晶、馬來酸 F 形結晶及丙二酸 H 形結晶皆確認到潮解性，但磷酸 B 形結晶並未確認到潮解性，在 90%RH 的重量變化小於 1%，即使在 60°C 75%RH 保存 1 週，類似物的增加僅為 0.05%，而屬於對於濕度穩定且化學上亦非常穩定的結晶。

【0080】 再者，游離體非晶質、及磷酸 A 形+B 形結晶若加熱至 130°C，皆確認到 2% 以上的重量變化，但磷酸 B 形結晶即使在 200°C 以上，亦未確認到重量變化，而屬於熱穩定性亦優良的結晶。

【0081】 實驗例 7 本發明結晶的析出條件研究



【0082】 條件 1

在化合物 5(15.00g)的乙酸乙酯(67.75g)溶液中，於 25°C 滴下碳酸鉀水溶液(碳酸鉀 2.64g，精製水 75mL)，以 300rpm 攪拌 30 分鐘。分離有機層，以精製水

洗淨後，進行減壓濃縮。將加入乙醇(59.03g)後減壓濃縮至體積成為 27mL 為止的作業重複進行兩次。

在所得之濃縮混合物中加入乙醇(24.32g)直到體積成為 45mL 為止，於 25°C 滴下 24%氫氧化鈉水溶液(4.79g)與精製水(12mL)，以 300rpm 攪拌 6 小時。於反應混合物中，花費 5 分鐘滴下 85%磷酸水溶液(6.61g)及精製水(22.5mL，相對於化合物 4 的重量，以體積比計為 1.5 倍量)，接著花費 30 分鐘滴下精製水(90mL，相對於化合物 4 的重量，以體積比計為 6.0 倍量)。精製水的滴下結束後，攪拌 30 分鐘，使反應溫度為 35°C，加入種晶(0.3746g，相對於化合物 4 的重量，以重量比計為 0.025 倍量)。添加種晶後 10 小時後，使反應溫度為 20°C，進一步攪拌 30 分鐘後，過濾取出不溶物，進行減壓乾燥，得到本發明結晶(7.48g)。

所得之結晶的過濾性不佳，過濾費時而且乾燥前的濕潤物為漿液(slurry)狀，作業性不佳。

測量所得之結晶的粒子尺寸，模態徑為 6 $\mu$ m 左右。測量了條件 1 中所得之結晶的粒子尺寸分布(第 5-1 圖)。

### 【0083】 條件 2

於化合物 3(17.58g)的乙醇溶液(53.20g)中加入氫氧化鈉水溶液(24%，4.67g)及精製水(16.20g)，於 40°C 攪拌 3 小時，得到化合物 4 的溶液(73.14g)。所得之化合物 4 的溶液之中，於 35°C 加入 18.28g 磷酸(1.91g，2.6 當量)及精製水(7.49g，相對於化合物 4 的重量，以體積比計為 1.5 倍量)，攪拌 1 小時後，加入種晶(125mg，相對於化合物 4 的重量，以重量比計為 0.025 倍量)。添加種晶後 17 小時 30 分鐘後，花費 2 小時添加精製水(30.0mL，相對於化合物 4 的重量，以體積比計為 6.0 倍)。10 小時後，使反應溫度為 20°C，持續攪拌。27 小時後，過濾取

出固體，以精製水(25.23g，相對於化合物 4 的重量，以體積比計為 5 倍量)洗淨該固體。於 50℃ 將固體乾燥，得到本發明結晶(4.01g)。

添加種晶後 16 小時後及 21 小時後進行採樣，以 HPLC 定量，算出結晶的析出率，結果分別為 4% 及 97%。

可知如條件 2 這般在種晶接種前的精製水量少的情況，結晶析出率變得極低。亦即，可知為了使本發明結晶析出，於乙醇溶液中添加的精製水量，亦即晶析溶劑的組成係為重要。又，若於析出率低的溶液中再添加精製水，雖析出結晶，但與條件 1 相同地，得到過濾等的操作性不良的結晶。

#### 【0084】 條件 3

在化合物 3(26.37g)的乙醇溶液(79.82g)中加入氫氧化鈉水溶液(24%，7.01g)及精製水(24.30g)，於 40℃ 攪拌 4 小時 30 分鐘，得到化合物 4 的溶液。在所得之化合物 4 的溶液中，於 20℃ 加入磷酸(9.70g，2.2 當量)及精製水(45.00g，相對於化合物 4 的重量，以體積比計為 1.5 倍量)，再加入精製水(45.13g，相對於化合物 4 的重量，以體積比計為 1.5 倍量)，於 30℃ 攪拌 40 分鐘後，加入種晶(751mg，相對於化合物 4 的重量，以重量比計為 0.025 倍量)。16 小時後，花費 2 小時添加精製水(135mL，相對於化合物 4 的重量，以體積比計為 4.5 倍)。6 小時後使溫度為 20℃，再攪拌 1 小時。過濾取出固體，以精製水(150.02g，相對於化合物 4 的重量，以體積比計為 5 倍量)洗淨該固體。於 50℃ 將固體乾燥，得到本發明結晶(26.95g)。

測量所得之結晶的粒子尺寸，模態徑為 10 $\mu$ m 左右。所得之結晶之過濾等的操作性良好。測量了條件 3 中所得之結晶的粒子尺寸分布(第 5-2 圖)。

如上所述，將溫度設於 30℃左右，加入條件 3 所記載之程度的量的精製水後，添加種晶，放置既定程度的時間，使結晶大幅成長後，再添加精製水，藉此以良好的析出率及操作性取得結晶。

【0085】 [表 8]

表 8  
實驗條件 2 及 3 中的精製水的添加量、種晶接種溫度及析出率的關係

| 條件                                 | 2   | 3   |
|------------------------------------|-----|-----|
| 種晶接種前的精製水添加量<br>(相對於化合物 4 之重量，體積比) | 1.5 | 3.0 |
| 種晶接種溫度(℃)                          | 35  | 30  |
| 第 2 次添加精製水之前的結晶析出率(%)              | 4%  | 87% |
| 第 2 次的精製水添加量<br>(相對於化合物 4 之重量，體積比) | 6.0 | 4.5 |
| 過濾前<br>結晶析出率(%)                    | 97% | 98% |

【0086】 反應裝置及攪拌條件

條件 1

反應裝置：EasyMax(註冊商標)(METTLER TOLEDO 公司)

攪拌條件：300rpm

【0087】 條件 2

反應裝置：OptyMax(註冊商標)(METTLER TOLEDO 公司)

攪拌條件：250rpm

【0088】 HPLC 測量條件

設備名稱：

管柱：GL Science, Inertsil ODS-3V(5 $\mu$ m，4.6X150mm)

流動層 A：水/乙腈/三氟乙酸=1900：100：1

流動層 B：水/乙腈/三氟乙酸=100：1900：1

#### 【0089】 粒子趨勢測量條件

設備名稱：Particle Track(註冊商標)MALVERN，Mastersizer 2000(濕式)

測量範圍：0.020 至 2000.000 $\mu$ m

測量時間：10 秒

測量強度範圍：3.0 至 20.0%

攪拌速度：約 2000rpm

【0090】 如上所述，如條件 2 這般加入充分的精製水後再添加種晶，放置既定程度的時間而使結晶大幅成長後，再添加精製水，藉此確保充分的析出量，並且可得到大量包含流動性及過濾性良好且弦長(chord length)大之結晶的結晶。藉此改善過濾等的操作性。

#### 【0091】 實驗例 8 人類 MC1R 促效劑測量

使用本發明結晶，依照專利文獻 1 的實驗例 1 記載的下述方法，測量細胞內 cAMP 濃度，算出 EC<sub>50</sub> 值。

##### (1)細胞的培養方法

人類 MC1R 促效劑活性測量中，使用人類黑色素瘤細胞株 HBL。HBL 的培養：使用包含 10%FCS、青黴素-鏈黴素(Penicillin-streptomycin)的 F-10 營養素混合物進行培養。

##### (2)cAMP 分析及數據之計算

將各濃度的化合物溶液與 cAMP 分析緩衝液(包含 10mM HEPES、0.1%BSA 之漢克氏平衡鹽溶液(Hank's Balanced Salt Solution, HBSS))混合，分注於 96 孔盤中。HBL 係以成為  $5 \times 10^4$ /mL 的方式懸浮於包含 0.5mM IBMX 之 cAMP 分析緩衝液中，在分注於上述 96 孔盤後進行混合，於 37°C 靜置 30 分鐘後，藉由使用了 Envision 之螢光法測量細胞內 cAMP 濃度(ex.320nm, em.590nm 及 665nm)。所得之數據係從比值(665nm 測量值/590nm 測量值 $\times 10000$ )，使用 Prism 5.02 算出 cAMP 濃度的定量值，算出誘發%值(將 vehicle 的 cAMP 濃度平均值設為 0%且將  $\alpha$ MSH 於  $10^{-6}$ M 的 cAMP 濃度平均值設為 100%時之各樣本的%)，計算 EC<sub>50</sub> 值。

結果，本發明結晶呈現 EC<sub>50</sub> 值 5.3nM，且係具有強效之人類 MC1R 促效劑活性的結晶。

[產業上之可利用性]

【0092】 本發明結晶，在得到結晶時未殘留所使用的溶劑，熱穩定性優良，對於濕度的重量變化少而穩定，不會潮解，化學穩定性優良，從安全性的觀點來看，亦為不包含可能對於生命體有不良影響之化合物的結晶，而且可由適合工業的方法再現性良好地得到該結晶，因此為可優良地作為醫藥品原料藥的結晶。

【符號說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】一種結晶，包含等莫耳量的 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸與磷酸；其中，

該結晶係 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸與磷酸的共結晶；

該結晶在粉末 X 光繞射光譜中，就以 2 $\theta$  所示之繞射角度而言，在 5.7°±0.2°、11.5°±0.2°、13.9°±0.2°、17.4°±0.2°、19.0°±0.2°、20.4°±0.2°及 21.9°±0.2°顯示尖峰。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述之結晶，其在示差掃描熱量測量分析中，於 230°C 至 240°C 具有吸熱尖峰。

【第3項】如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之結晶，其係藉由於 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸、磷酸及良溶劑的混合物中加入種晶而得者。

【第4項】如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之結晶，其係藉由於 1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-環戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-3-羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯啉-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-羧酸、磷酸及良溶劑的混合物中加入不良溶劑，並加入種晶之後，再加入不良溶劑而得者。

【第5項】一種黑皮質素受體 1 促效藥，其含有申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之結晶作為有效成分。

【第6項】一種醫藥組成物，其含有申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之結晶與製藥上容許的添加劑。

【第7項】如申請專利範圍第 6 項所述之醫藥組成物，其係用以治療可望由黑皮質素受體 1 之活化來改善病情的疾病。

【第8項】如申請專利範圍第 7 項所述之醫藥組成物，其中疾病係選自類風溼性關節炎、痛風性關節炎、骨關節炎、炎症性腸病、全身性硬皮症、乾癬、纖維症、原紫質症、全身性紅斑性狼瘡、皮膚癌、白斑症、脫毛、疼痛、缺血/再灌注傷害、腦的炎症性疾病、肝炎、敗血症/敗血症性休克、腎炎、移植、HIV 疾病的惡化、血管炎、葡萄膜炎、視網膜色素變性症、老年性黃斑病變、微生物感染、乳糜瀉、及腎病症候群中的 1 種以上的疾病。

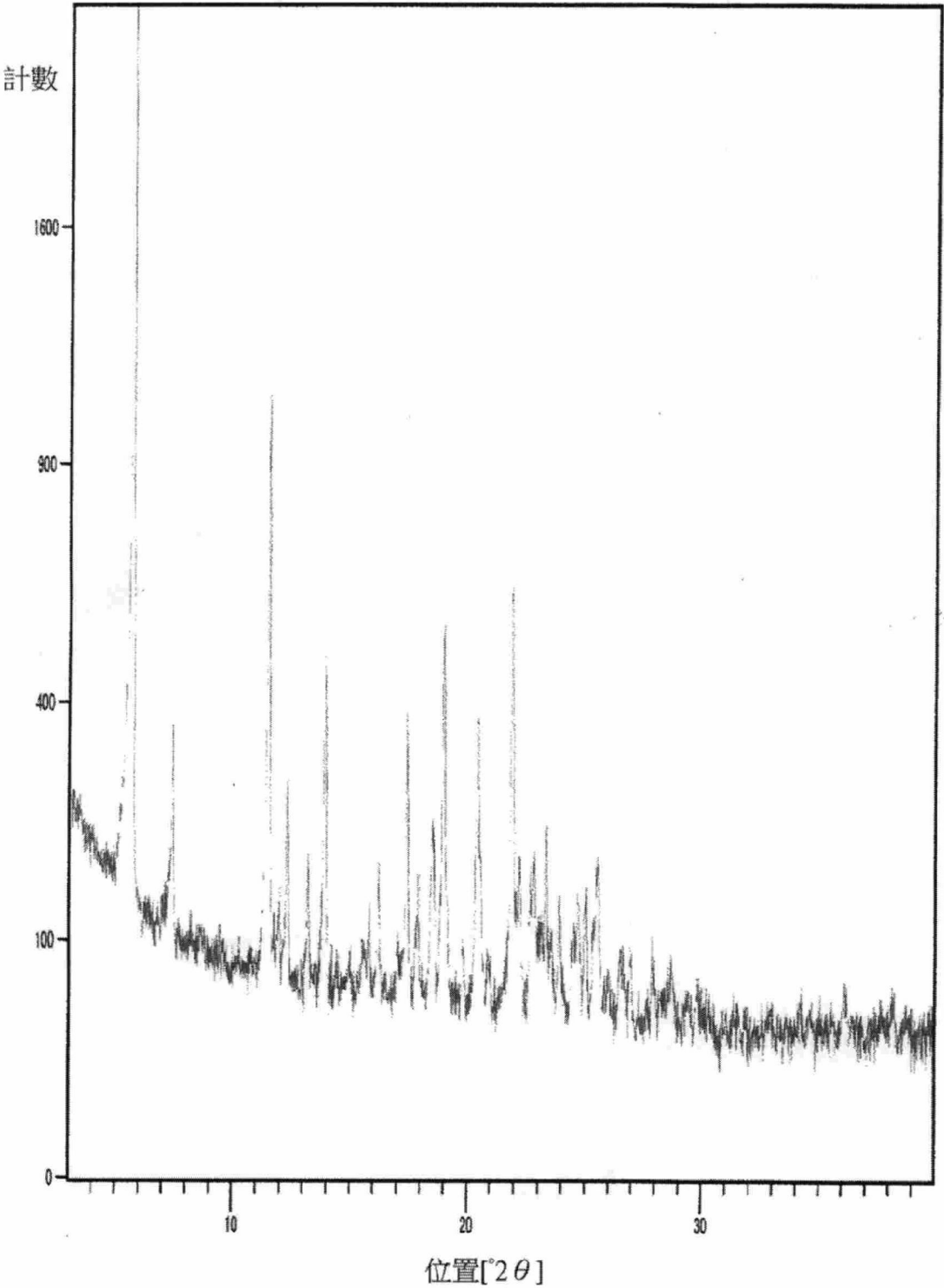
【第9項】如申請專利範圍第 7 項所述之醫藥組成物，其中疾病係黑色素瘤。

【第10項】如申請專利範圍第 7 項所述之醫藥組成物，其中疾病係黑色素瘤浸潤。

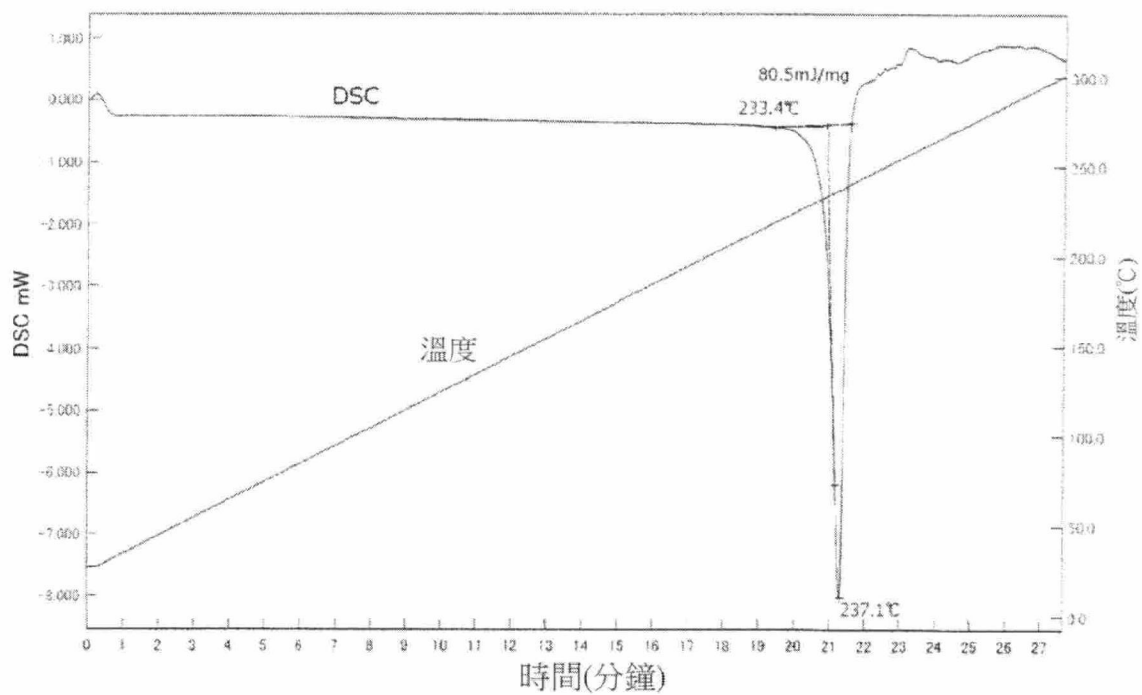
【第11項】一種申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之結晶的用途，其係使用於醫藥的製造，該醫藥係用以治療可望由黑皮質素受體 1 之活化來改善病情的疾病。

【第12項】如申請專利範圍第1或2項所述之結晶，其係用於治療可望由黑皮質素受體1之活化來改善病情的疾病。

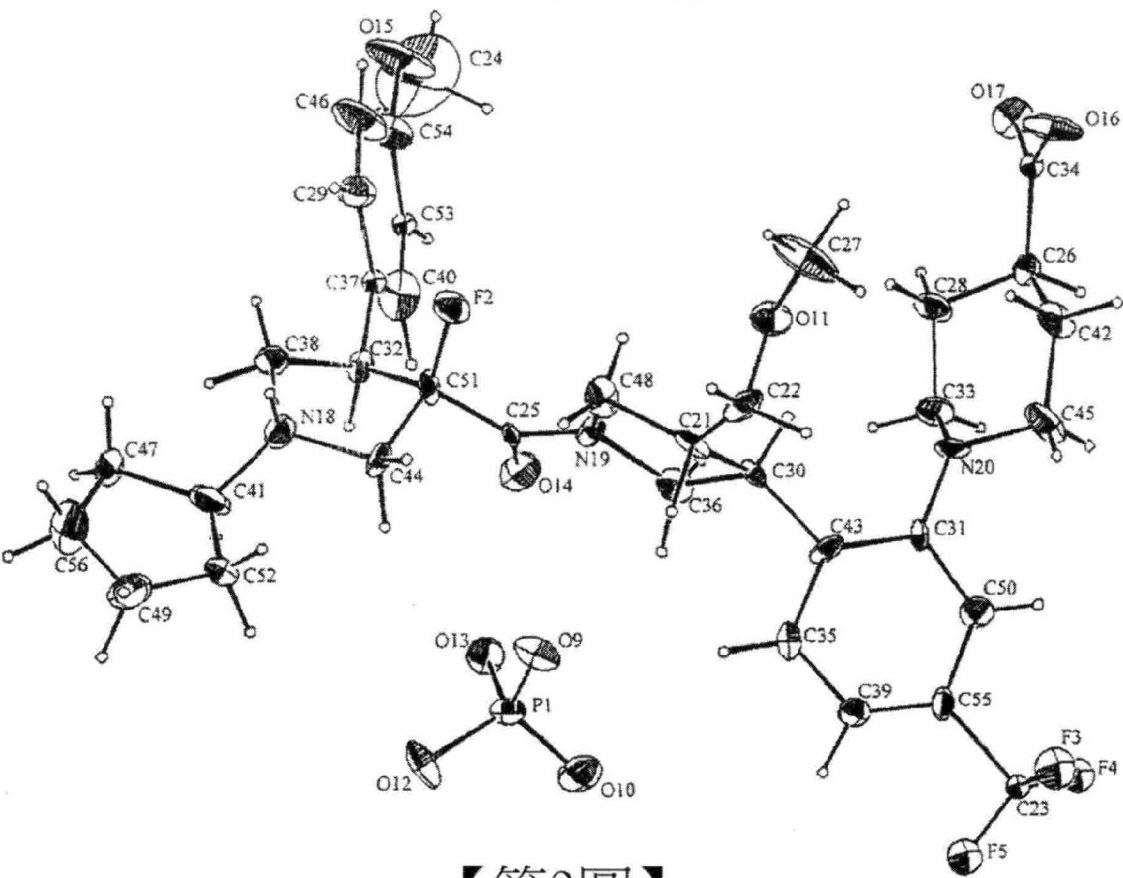
【發明圖式】



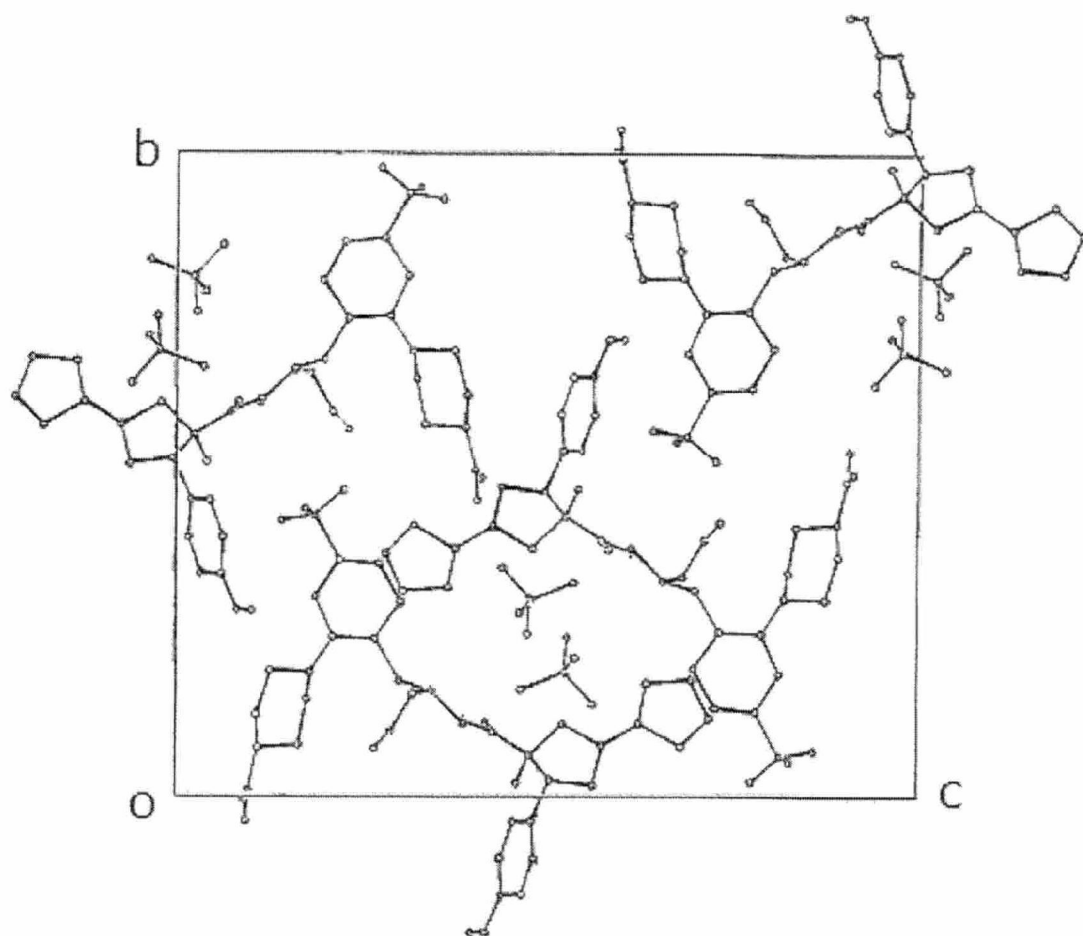
【第1圖】



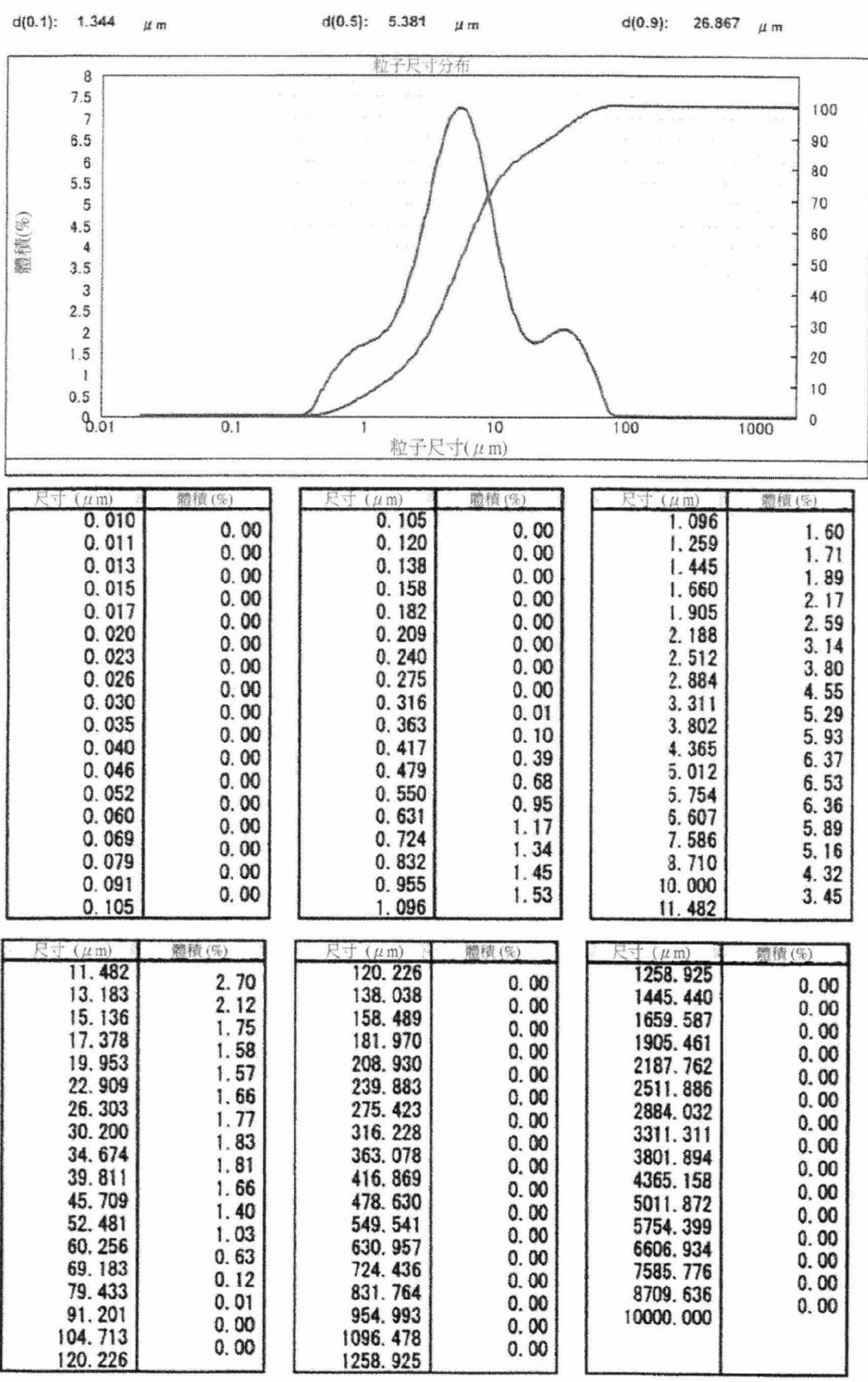
【第2圖】



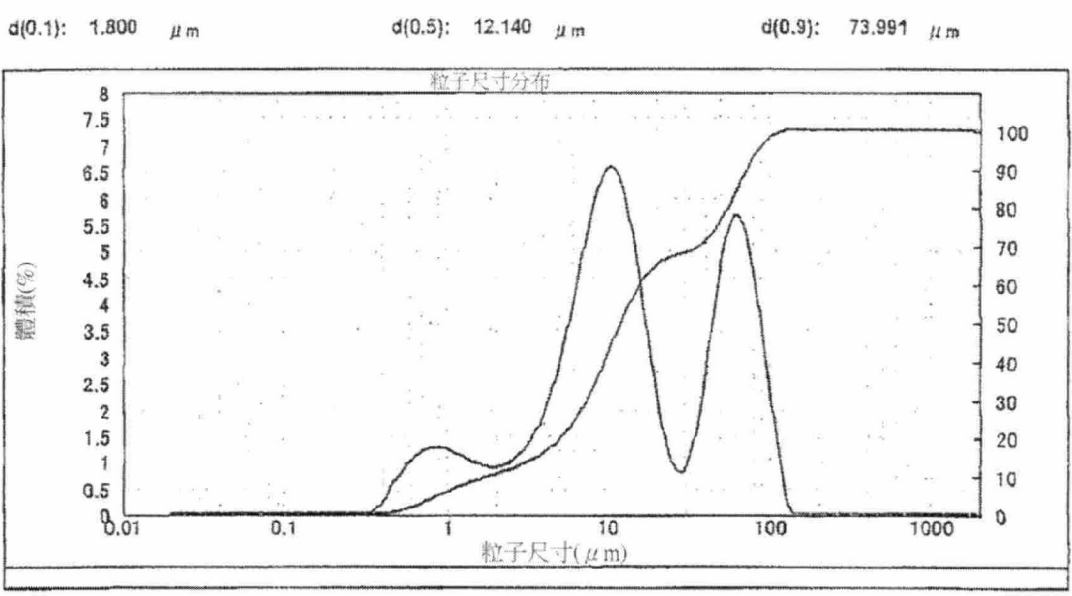
【第3圖】



【第4圖】



【第5-1圖】



| 尺寸 ( $\mu\text{m}$ ) | 體積 (%) | 尺寸 ( $\mu\text{m}$ ) | 體積 (%) | 尺寸 ( $\mu\text{m}$ ) | 體積 (%) |
|----------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|
| 0.010                | 0.00   | 0.105                | 0.00   | 1.096                | 1.04   |
| 0.011                | 0.00   | 0.120                | 0.00   | 1.259                | 0.95   |
| 0.013                | 0.00   | 0.138                | 0.00   | 1.445                | 0.88   |
| 0.015                | 0.00   | 0.158                | 0.00   | 1.660                | 0.83   |
| 0.017                | 0.00   | 0.182                | 0.00   | 1.905                | 0.83   |
| 0.020                | 0.00   | 0.209                | 0.00   | 2.188                | 0.87   |
| 0.023                | 0.00   | 0.240                | 0.00   | 2.512                | 0.97   |
| 0.026                | 0.00   | 0.275                | 0.00   | 2.884                | 1.15   |
| 0.030                | 0.00   | 0.316                | 0.01   | 3.311                | 1.41   |
| 0.035                | 0.00   | 0.363                | 0.16   | 3.802                | 1.78   |
| 0.040                | 0.00   | 0.417                | 0.43   | 4.365                | 2.28   |
| 0.046                | 0.00   | 0.479                | 0.69   | 5.012                | 2.92   |
| 0.052                | 0.00   | 0.550                | 0.89   | 5.754                | 3.69   |
| 0.060                | 0.00   | 0.631                | 1.05   | 6.607                | 4.49   |
| 0.069                | 0.00   | 0.724                | 1.13   | 7.586                | 5.24   |
| 0.079                | 0.00   | 0.832                | 1.15   | 8.710                | 5.76   |
| 0.091                | 0.00   | 0.955                | 1.11   | 10.000               | 5.93   |
| 0.105                | 0.00   | 1.096                |        | 11.482               |        |

| 尺寸 ( $\mu\text{m}$ ) | 體積 (%) | 尺寸 ( $\mu\text{m}$ ) | 體積 (%) | 尺寸 ( $\mu\text{m}$ ) | 體積 (%) |
|----------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|
| 11.482               | 5.66   | 120.226              | 0.26   | 1258.925             | 0.00   |
| 13.183               | 4.93   | 138.038              | 0.00   | 1445.440             | 0.00   |
| 15.136               | 3.87   | 158.489              | 0.00   | 1659.587             | 0.00   |
| 17.378               | 2.68   | 181.970              | 0.00   | 1905.461             | 0.00   |
| 19.953               | 1.65   | 208.930              | 0.00   | 2187.762             | 0.00   |
| 22.909               | 0.96   | 239.883              | 0.00   | 2511.886             | 0.00   |
| 26.303               | 0.73   | 275.423              | 0.00   | 2884.032             | 0.00   |
| 30.200               | 0.99   | 316.228              | 0.00   | 3311.311             | 0.00   |
| 34.674               | 1.72   | 363.078              | 0.00   | 3801.894             | 0.00   |
| 39.811               | 2.82   | 416.869              | 0.00   | 4365.158             | 0.00   |
| 45.709               | 3.99   | 478.630              | 0.00   | 5011.872             | 0.00   |
| 52.481               | 4.86   | 549.541              | 0.00   | 5754.389             | 0.00   |
| 60.256               | 5.12   | 630.957              | 0.00   | 6606.934             | 0.00   |
| 69.183               | 4.69   | 724.436              | 0.00   | 7585.776             | 0.00   |
| 79.433               | 3.70   | 831.764              | 0.00   | 8709.636             | 0.00   |
| 91.201               | 2.45   | 954.993              | 0.00   | 10000.000            | 0.00   |
| 104.713              | 1.27   | 1096.478             | 0.00   |                      |        |
| 120.226              |        | 1258.925             | 0.00   |                      |        |

【第5-2圖】