



(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 I576344 B

(45) 公告日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 01 日

(21) 申請案號：105112710

(22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 16 日

(51) Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2010/12/17 美國

61/424,194

(71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：馮麗麗 FENG, LILI (CN)；龔葆青 GONG, BAOQING (US)；卡賓斯基 派崔 H

KARPINSKI, PIOTR H. (US)；維柯爾 利蘭哈爾 暮利哈爾 WAYKOLE,

LILADHAR MURLIDHAR (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 2008/0176881A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：6 共 24 頁

(54) 名稱

5-氯-N 2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N 4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘓啶-2, 4-二胺之結晶型式

CRYSTALLINE FORMS OF 5-CHLORO-N2-(2-ISOPROPOXY-5-METHYL-4-PIPERIDIN-4-YL-PHENYL)-N4-[2-(PROPANE-2-SULFONYL)-PHENYL]-PYRIMIDINE-2,4-DIAMINE

(57) 摘要

本發明闡述一種 5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之特定結晶型式。本發明另外係關於製備該等結晶型式之方法、包括該等結晶型式之醫藥組合物及使用該等結晶型式及醫藥組合物治療疾病之方法。

The present invention describes specific crystalline forms of 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-ylphenyl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-2,4-diamine. The present invention further relates to methods for preparing said crystalline forms, pharmaceutical compositions comprising said crystalline forms, and methods of using said crystalline forms and pharmaceutical compositions to treat disease.

指定代表圖：

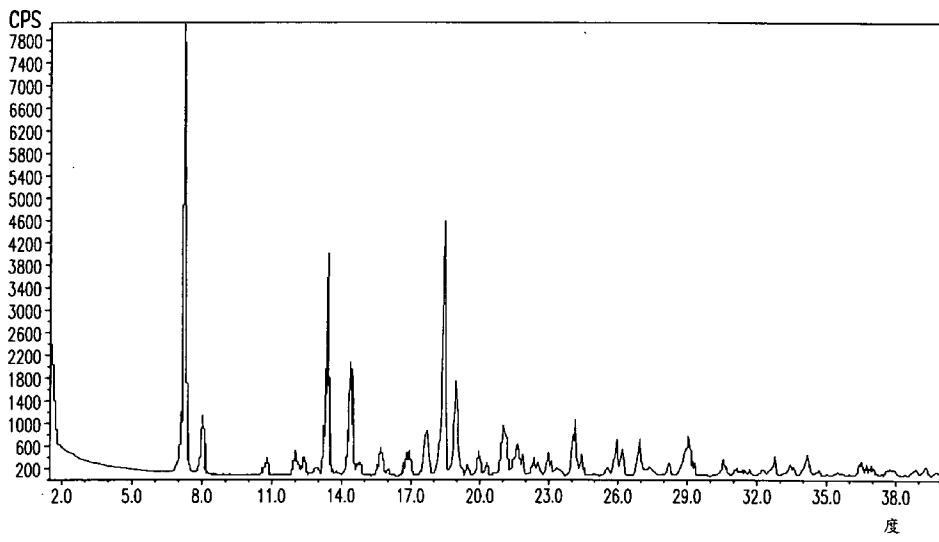
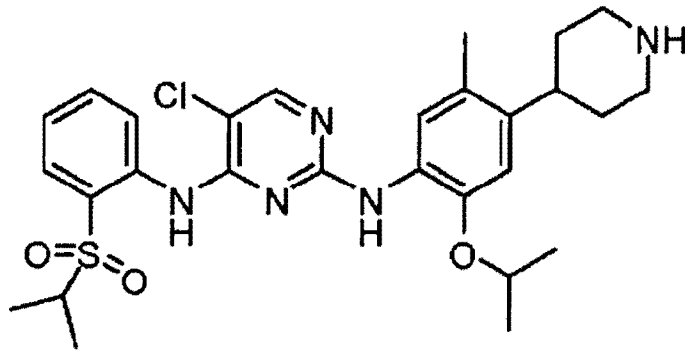


圖 1

特徵化學式：



(I)

發明摘要

公告本

※ 申請案號：105712710(由100/46987(等) 40/12)
 ※ 申請日：100/12/16 ※IPC 分類：C07D ~~339/48~~ (2006.01)
~~G01N 23/30~~ (2006.01)
 A61K 31/505 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷
 -2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式

CRYSTALLINE FORMS OF 5-CHLORO-N2-(2-ISOPROPOXY-5-METHYL-4-PIPERIDIN-4-YL-PHENYL)-N4-[2-(PROPANE-2-SULFONYL)-PHENYL]-PYRIMIDINE-2,4-DIAMINE

【中文】

本發明闡述一種5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之特定結晶型式。本發明另外係關於製備該等結晶型式之方法、包括該等結晶型式之醫藥組合物及使用該等結晶型式及醫藥組合物治療疾病之方法。

【英文】

The present invention describes specific crystalline forms of 5-chloro-N-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-ylphenyl)-N-2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-2,4-diamine. The present invention further relates to methods for preparing said crystalline forms, pharmaceutical compositions comprising said crystalline forms, and methods of using said crystalline forms and pharmaceutical compositions to treat disease.

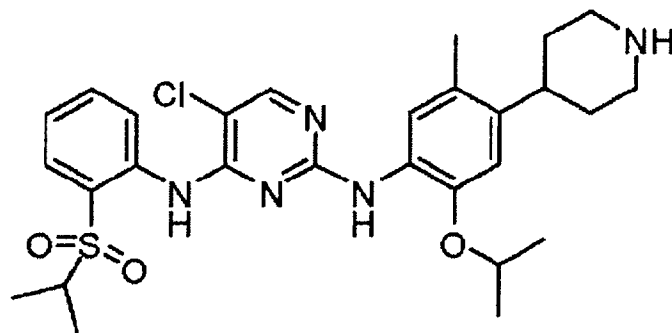
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘓啶-2,4-二胺之結晶型式

CRYSTALLINE FORMS OF 5-CHLORO-N2-(2-ISOPROPOXY-5-METHYL-4-PIPERIDIN-4-YL-PHENYL)-N4-[2-(PROPANE-2-SULFONYL)-PHENYL]-PYRIMIDINE-2,4-DIAMINE

【技術領域】

本發明係關於5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘓啶-2,4-二胺之結晶型式、製備其之方法、包括其之醫藥組合物及該化合物用於治療之方法。

【先前技術】

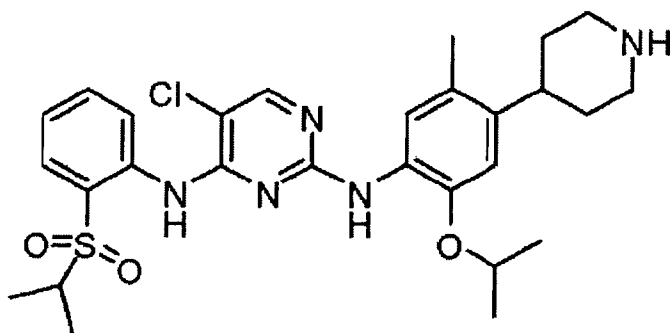
多晶型表示物質存在一種以上結晶型式。化學物質之此以一種以上結晶型式結晶之能力可對藥物之儲放壽命、溶解性、調配性質及加工性質產生深遠影響。另外，藥物分子之多晶型可影響藥物之作用。

不同多晶型在體內可具有不同吸收速率，從而產生低於或高於期望之生物活性。在極端情形下，不期望多晶型甚至可顯示毒性。在製造期間，未知結晶型式之出現可產生顯著影響。

因此，在向市場引進新藥物時，瞭解及控制多晶型具有顯著優勢。首要的是，預測藥品之任何可能的多晶型可用於減小藥物在製造或儲存期間被其他多晶型式污染之可能性。在某些情形下，未能發現污染可產生危及生命之後果。在製造期間使非期望多晶型結晶可能意味著數周或甚至數月的生產停工時間，同時科學家尋找並矯正產生新結晶型式之原因或進行另一輪測試以獲得新結晶型式之批准。

其次，瞭解藥物之哪些結晶型式在某些情形下係可能的，使得研究者可將化合物之期望性質(例如溶解性、調配性質、加工性質及儲放壽命)最大化。在新藥物研發中及早地瞭解該等因素可能意味著藥物活性更強、更穩定或製造更便宜。

呈游離鹼形式之下式化合物5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺



(I)

係間變性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑，其係受體酪胺酸激酶之胰島素受體超家族中之一員。化合物I最初係在WO 2008/073687 A1中作為實例7，化合物66來闡述。

然而，WO 2008/073687 A1未提供關於5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺或其相應鹽之結晶型式之資訊。已發現5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式，其可用於治療對抑制間變性淋巴瘤激酶活性、黏著斑激酶(FAK)、ζ鏈相關蛋白質激酶70 (ZAP-70)類胰島素生長因子(IGF-1R)或其組合有反應之疾病。該等結晶型式展現新物理性質，其可用以獲得新藥理學性質，且可用於5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之藥品研發。

【發明內容】

本發明提供5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之純的結晶型式。

本發明亦提供醫藥組合物，其包括：(a)治療有效量的5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之純的結晶型式；及(b)至少一種醫藥上可接受之載劑。

本發明亦提供製備5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之純的結晶型式之方法，其包括以下步驟：使存於溶劑中之5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺二鹽酸鹽與至少2當量的氫氧化鈉水溶液反應。

本發明亦提供製備5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之純的結晶型式之方法，其包括以下步驟：加熱存於溶劑中之5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之兩種結晶型式之混合物。

本發明亦提供該化合物用於治療由間變性淋巴瘤激酶介導之病症之方法，其包括向需要此治療之患者投與有效量的5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之純的結晶型式。

本發明亦提供該等化合物用於5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之純的結晶型式之用途，其用於製備治療由間變性淋巴瘤激酶介導之病症之藥劑。

本發明亦提供該等化合物用於治療選自以下病症之方法：良性或惡性腫瘤；選自以下之癌症：間變性大細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴

瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、肺癌、支氣管癌、前列腺癌、乳癌(包含偶發性乳癌及考登病(Cowden disease)患者)、胰臟癌、胃腸癌、結腸癌、直腸癌、結腸癌瘤(colon carcinoma)、結腸直腸腺瘤、甲狀腺癌、肝癌、肝內膽管癌、肝細胞癌、腎上腺癌、胃癌、胃部癌症、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、子宮內膜癌、黑色素瘤、腎癌、腎盂癌、膀胱癌、子宮體癌、子宮頸癌、陰道癌、卵巢癌、多發性骨髓瘤、食道癌、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球性白血病、骨髓樣白血病、腦癌、腦癌瘤；口腔及咽癌、喉癌、小腸癌及黑色素瘤；該方法包括向需要此治療之患者投與有效量的5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式。

【圖式簡單說明】

圖1繪示5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式A之X射線粉末繞射圖案。

圖2繪示5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式A之差示掃描量熱曲線。

圖3繪示5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式A之熱重曲線圖。

圖4繪示5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B之X射線粉末繞射圖案。

圖5繪示5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B之差示掃描量熱

曲線。

圖6繪示5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B之熱重曲線圖。

【實施方式】

獲得呈不同結晶型式之化合物5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺。該(等)「結晶型式」(或「結晶修飾物」或「多晶型式」或「多晶型」,此乃因該等術語在本文中可互換使用)在熱力學穩定性、物理參數、X射線結構及製備方法方面各不相同。另外,「非晶型」係指無序的固體狀態。應注意,特定結晶型式之不同樣品可共有相同的X射線粉末繞射(XRPD)主峰,但在粉末圖案中之次峰可變化。另外,術語「約」對於XRPD最大值(以度表示)而言通常意指與所給值相差0.3°內、更佳0.2°內且最佳0.1°內。或者,在由熟習此項技術者考量時,術語「約」意指(在此處及全部上下文中)在平均值之誤差之公認標準內。如本文所用術語「實質上純」意指存在或分離出多於80%的5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺或其鹽之一種結晶型式,較佳存在至少85%、更佳至少90%且最佳至少95%的一種本文所述之結晶型式。

在一實施例中,分離出5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之純的結晶型式,稱為結晶型式A。游離鹼之型式A在84%相對濕度(RH)下係相對非吸濕性的且在93% RH下展現水分吸收略微增加。其在pH 1下具有良好溶解性,在水中具有中等溶解性且在有機溶劑中具有良好溶解性(分別係在pH 1下11 mg/mL,在水中0.21 mg/mL,且在甲醇中40 mg/mL)。其在pH 1 (0.1 N HCl)溶液中經72小時轉化為鹽酸鹽(非化學計量的)。水中之1%懸浮液之pH係6.86。

5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式A之XRPD展現在以下繞射角處具有最大值之繞射峰：7.2°、8.1°、10.8°、12.0°、12.4°、13.4°、14.4°、14.8°、15.7°、16.9°、17.7°、18.5°、19.0°、19.5°、20.0°、20.3°、21.1°、21.6°、22.4°、22.6°、23.0°、24.1°、24.5°、25.5°、26.0°、26.2°、27.0°、27.3°、28.3°、29.0°、29.1°、30.6°、31.3°、32.8°、33.5°、34.2°及36.4°(2θ度)，如藉由圖1中之XRPD圖案所概述。

5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式A展現以下熱參數：熔點，T_m(起始)174°C，如藉由差示掃描量熱法在10°C/min之掃描速率下所測定(圖2)；分解點，T>250°C，且在200°C下乾燥失重為0.1%，如藉由熱重分析所測定且概述於圖3中。

5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式A之傅立葉轉換紅外(Fourier Transform Infrared, FT-IR)光譜在以下波數處展現主帶(以波數為單位，cm⁻¹)：3440.4、3318.9、2973.7、2931.3、2921.7、1596.8、1562.1、1498.4、1442.5、1409.7、1382.7、1311.4、1284.4、1270.9、1251.6、1224.6、1139.7、1126.2、1139.7、1126.2、1105.0、1081.9、1049.1、1020.2、1012.5、952.7、937.3、894.8、877.5、860.1、848.5、817.7、798.4、781.0、763.7、756.0、732.8、686.6、665.3、644.1、586.3及543.8。

在另一實施例中，分離出5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之純的結晶型式，稱為結晶型式B。

5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-

2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B之XRPD展現在以下繞射角處具有最大值之繞射峰：5.1°、5.5°、5.6°、9.5°、9.6°、10.1°、11.0°、11.8°、12.1°、12.6°、13.7°、14.5°、14.9°、15.2°、16.1°、16.6°、16.7°、17.0°、17.1°、17.5°、17.7°、18.0°、18.8°、19.0°、19.3°、19.5°、20.5°、20.9°、21.5°、21.9°、22.1°、22.4°、22.8°、23.2°、23.7°、23.9°、24.3°、24.5°、24.8°、25.1°、25.4°、25.9°、26.4°、26.8°、27.8°、28.1°、28.6°、29.1°、29.6°、29.8°、30.6°、31.6°、32.7°、33.5°、34.2°、35.4°、35.6°及36.8°(2θ度)，如藉由圖4中XRPD圖案所概述。

5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B展現以下熱參數：熔點，T_m(起始)162°C，如藉由差示掃描量熱法在10°C/min之掃描速率下所測定(圖5)；分解點，T>250°C，且在200°C下乾燥失重為0.05%，如藉由熱重分析所測定且概述於圖6中。

5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B之傅立葉轉換紅外(FT-IR)光譜在以下波數處展現主帶(波數，cm⁻¹)：3418.7、3309.5、3202.3、2976.2、2936.3、2806.9、2731.8、1683.9、1652.8、1598.4、1568.9、1507.0、1483.5、1447.1、1411.0、1314.9、1288.1、1261.1、1220.8、1195.7、1170.8、1140.1、1124.6、1083.2、1053.3、1010.1、947.1、874.5、776.0、758.7、734.5、706.5、678.5、652.1、586.3、544.7、519.1、472.6及456.8。

在例示性實施例中，本發明提供製備5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之純的結晶型式之方法。亦可採用自溶劑或包括良好溶劑(其中化合物易溶)及不良溶劑(其中該化合物較難溶)之混合溶劑製備之結晶型

式，前提係可使用所選擇溶劑混合物自該混合物來結晶。良好溶劑之實例包括甲醇、乙醇及異丙醇、甲酸、乙酸、乙酸乙酯、四氫呋喃及丙酮。不良溶劑之實例係(例如)水。

在一實施例中，5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式A係藉由使存於丙酮水溶液中之5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺二鹽酸鹽與至少2當量的氫氧化鈉水溶液反應來製備。根據本發明適合採用之丙酮：水之比率介於1:1至5:1及1:1至1:5(體積:體積，v/v)範圍內，包括1:1及3:1。反應溫度介於20°C至70°C範圍內，包含55°C。

在一實施例中，5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式A含有少於1重量%之總雜質。在另一實施例中，多晶型式A含有少於0.5重量%之總雜質。在又一實施例中，多晶型式A含有少於0.1重量%之總雜質。

在另一實施例中，5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B係藉由使5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺與鹽酸水溶液反應且隨後添加氫氧化鈉來製備。反應溫度介於20°C至70°C範圍內。

在另一實施例中，藉由向5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之型式B存於丙酮水溶液中之懸浮液或溶液中添加少量的結晶型式A(1重量%或更少，稱為加晶種)，將5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B轉化為5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-

磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式A。加晶種可有效採用之溫度介於20°C至40°C範圍內。

如本文所用術語「晶種(seed)」可用作名詞以闡述一或多個式I結晶化合物之晶體。術語「加晶種(seed)」亦可用作動詞以闡述將該一或多個式I結晶化合物之晶體引入環境(包含但不限於，例如溶液、混合物、懸浮液或分散液)中，由此形成更多式I結晶化合物之晶體之行為。

在另一實施例中，藉由加熱丙酮水溶液中含有5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B之懸浮液或溶液來將5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B轉化為5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式A。可有效地採用之混合溶劑包含(例如)丙酮/水及乙醇/水。在較佳實施例中，可有效地採用之丙酮：水之比率介於1:1至5:1(體積:體積，v/v)範圍內，包含1:1及3:1。反應溫度介於30°C至70°C範圍內，包含50°C。

在例示性實施例中，提供醫藥組合物，其包括：(a)治療有效量的5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之實質上純的結晶型式；及(b)至少一種醫藥上可接受之載劑。在較佳實施例中，醫藥組合物包括：(a)治療有效量的5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之實質上純的結晶型式A；及(b)至少一種醫藥上可接受之載劑。

至少一種醫藥上可接受之載劑係呈稀釋劑、媒劑或賦形劑形式，且可由熟習此項技術者容易地選擇，且將取決於期望投與模式。適宜投與模式之說明性實例包含經口、經鼻、非經腸、局部、經皮及經直

腸。本發明之醫藥組合物可採用熟習此項技術者可認為適宜之任何醫藥形式。適宜醫藥形式包含固體、半固體、液體或凍乾調配物，例如錠劑、粉劑、膠囊、栓劑、懸浮液、脂質體及氣溶膠。

在例示性實施例中，提供5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之實質上純的結晶型式之用途，其用於製備治療由間變性淋巴瘤激酶介導之病症之藥劑。在較佳實施例中，該藥劑包括：(a)治療有效量的5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之實質上純的結晶型式A。該藥劑可用於治療對抑制間變性淋巴瘤激酶活性、黏著斑激酶(FAK)、 ζ 鏈相關蛋白質激酶70(ZAP-70)類胰島素生長因子(IGF-1R)及其組合有反應之疾病。該等疾病係選自良性或惡性腫瘤；選自以下之癌症：間變性大細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、肺癌、支氣管癌、前列腺癌、乳癌(包含偶發性乳癌及考登病(Cowden disease)患者)、胰臟癌、胃腸癌、結腸癌、直腸癌、結腸癌、結腸直腸腺瘤、甲狀腺癌、肝癌、肝內膽管癌、肝細胞癌、腎上腺癌、胃癌、胃部癌症、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、子宮內膜癌、黑色素瘤、腎癌、腎盂癌、膀胱癌、子宮體癌、子宮頸癌、陰道癌、卵巢癌、多發性骨髓瘤、食道癌、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球性白血病、骨髓樣白血病、腦癌、腦癌瘤、口腔及咽癌、喉癌、小腸癌及黑色素瘤。「治療有效量」欲意指本發明結晶型式在投與有此需要之個體時足以藉由抑制蛋白質激酶活性減輕疾病病狀而達成治療之用量。本發明所指定化合物之治療有效量將視諸如以下等因素而變化：疾病病狀及其嚴重性、有此需要之個體之屬性等，該用量可由熟習此項技術者以常規方式來決定。所投與結晶型式中較佳係超過80%，更佳至少85%，尤佳至少90%且最佳至

少95%係本發明其中一種型式。如上所述，例示性投藥模式包括經口、經鼻、非經腸、局部、穿皮及經直腸。結晶型式之投藥法可藉由投與本發明之醫藥組合物或經由任何其他有效方式來完成。

現將參照以下實例來展示本發明之具體實施例。應理解，該等實例僅藉助闡釋本發明來揭示且決不應視為限制本發明之範圍。

實例1

製備5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之型式A

5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺二鹽酸鹽

將化合物2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基)苯胺二鹽酸鹽(33.00 g, 85.25 mmol)及2,5-二氯-N-(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-4-胺(32.53 g)添加至配備有機械攪拌、熱電偶、回流冷凝器及N₂入口-出口之500 mL 3頸圓底燒瓶中。添加溶劑2-丙醇(255.0 g, 325 mL)，且將混合物加熱至82±2°C下回流且攪拌至少14小時。將混合物經1小時冷卻至22±3°C且在22±3°C下攪拌3小時。過濾所得固體且用3×40 g (3×51 mL) 2-丙醇清洗。將固體在50±5°C/10毫巴下乾燥16小時，以產生44.63 g 5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺二鹽酸鹽。化學純度(如藉由HPLC所測定)：97.3%。校正產率：71.6%。LOD=11.60%。使用丙酮：水(10:1, v/v)使二鹽酸鹽重結晶。化學純度(如藉由HPLC所測定)：98.8%。

5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之型式A

在環境溫度下將7.00 g 5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基)苯基)-N-(2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺二鹽酸鹽及21.0 g 丙

酮：水(3:1, v/v)添加至乾燥且清潔之結晶器中。將混合物在約20分鐘內加熱至 $55\pm 3^\circ\text{C}$ 以獲得澄清溶液。過濾熱溶液且將2.6 g丙酮及水添加至該混合物中。當維持加熱時，經約0.5小時之時間段添加14.69 g(約58重量%) NaOH水溶液。將反應混合物在 $55\pm 3^\circ\text{C}$ 下再維持2小時以產生灰白色漿液。將另外10.82 g(約58重量%) NaOH水溶液經1.5小時之時間段添加至熱溶液中以產生濃稠灰白色漿液。將漿液經約45分鐘之時間段冷卻至 $20\pm 3^\circ\text{C}$ ，且經約30分鐘添加47.0 g去離子(DI)水，且將灰白色漿液在 $20\pm 3^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時。過濾漿液且用 2×25.0 g DI水清洗。在真空烘箱中，在 $50\pm 3^\circ\text{C}$ 及10毫巴下，在 N_2 吹掃中將濕濾餅乾乾燥約17小時以產生6.06 g灰白色或褐色固體、5.30 g 5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基)苯基)-N-(2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺。產率：87.5%。型式A係藉由其相應XRPD圖案、FT-IR及熱參數來鑒定並證實。

實例2

製備5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基)苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之型式B

在 $30\text{-}40^\circ\text{C}$ 下將5.58 g 5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基)苯基)-N-(2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺溶解於50 mL 1.0 N HCl中以獲得澄清溶液。在 $20\text{-}23^\circ\text{C}$ 下將200 mL 0.3 N NaOH經20分鐘逐滴添加至此澄清溶液中。獲得混濁混合物，將其於 $40\text{-}42^\circ\text{C}$ 及攪拌下加熱2小時，且隨後加熱至 $50\text{-}55^\circ\text{C}$ 達2小時。將所得漿液冷卻至室溫且過濾漿液。將濕濾餅用 3×20 mL水洗滌且在真空中乾燥以獲得5.30 g灰白色固體。產率：95%。型式B係藉由其相應XRPD圖案、FT-IR及熱參數來鑒定並證實。

實例3

藉由用5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基)苯基)-N-2-

(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之型式A對5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之型式B之懸浮液加晶種來製備型式A

在室溫及攪拌下將少量5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之結晶型式A(0.1-1.0重量%)添加至5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之結晶型式B存於丙酮水溶液中之懸浮液中。藉由結晶型式之相應濁度特徵或藉由XRPD來分析結晶型式。所獲得之實質上純的型式A之量受溶劑、丙酮與水之體積比及所用「晶種」A之量影響，如表1中所概述。

表1.用型式A對結晶型式B加晶種。

溶劑系統	型式A「晶種」 (重量%)	24小時之後之XRPD
丙酮：水(v/v)		
1:9	1.0	型式B +型式A
1:9	0.1	型式B
3:7	1.0	型式A
3:7	0.1	型式B +型式A
1:1	1.0	型式A(在2小時時)
1:1	0.1	型式A(在4小時時)

實例4

藉由在水性溶劑中加熱將5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之型式B轉化為5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之型式A

在水性溶劑中於攪拌下加熱5-氯-N-(2-異丙氧基-5-甲基-4-(六氫吡啶-4-基苯基)-N-2-(異丙基磺醯基)苯基)-2,4-二胺之結晶型式B之懸浮液。藉由結晶型式之相應濁度特徵或藉由XRPD來分析結晶型式B至結晶型式A之轉化。所獲得之實質上純的型式A之量及其相應轉化

時間受溶劑系統及溫度影響，如表2中所概述。

表2. 結晶型式B轉化為結晶型式A。

溶劑系統 (v/v)	溫度 (°C)	轉化時間 (小時)	誘導時間 (小時)	產率 (%)
1:1丙酮：水	35	> 3	-	-
1:1丙酮：水	40	2	1	99.1
1:1丙酮：水	50	1.5	0.1	97.6
1:1乙醇：水	35	2	38	> 99
1:1乙醇：水	50	1	4	> 99

申請專利範圍

1. 一種5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B，其展現一或多個在選自以下之繞射角處具有最大值之X射線粉末繞射峰：
5.1°、5.5°、5.6°、9.5°、9.6°、10.1°、11.0°、11.8°、12.1°、12.6°、13.7°、14.5°、14.9°、15.2°、16.1°、16.6°、16.7°、17.0°、17.1°、17.5°、17.7°、18.0°、18.8°、19.0°、19.3°、19.5°、20.5°、20.9°、21.5°、21.9°、22.1°、22.4°、22.8°、23.2°、23.7°、23.9°、24.3°、24.5°、24.8°、25.1°、25.4°、25.9°、26.4°、26.8°、27.8°、28.1°、28.6°、29.1°、29.6°、29.8°、30.6°、31.6°、32.7°、33.5°、34.2°、35.4°、35.6°及36.8°(2θ度)。
2. 如請求項1之結晶型式B，如藉由差示掃描量熱法所測定，其熔點為162°C。
3. 如請求項1之結晶型式B，如藉由熱重分析所測定，其分解點高於250°C且在200°C下乾燥失重為0.05%。
4. 如請求項1之結晶型式B，其在以下波數處具有特徵紅外吸收帶：3418.7、3309.5、3202.3、2976.2、2936.3、2806.9、2731.8、1683.9、1652.8、1598.4、1568.9、1507.0、1483.5、1447.1、1411.0、1314.9、1288.1、1261.1、1220.8、1195.7、1170.8、1140.1、1124.6、1083.2、1053.3、1010.1、947.1、874.5、776.0、758.7、734.5、706.5、678.5、652.1、586.3、544.7、519.1、472.6及456.8(以波數為單位， cm^{-1})。
5. 如請求項1之結晶型式B，其具有少於1.0重量%之總雜質。
6. 如請求項1之結晶型式B，其具有少於0.5重量%之總雜質。

7. 如請求項1之結晶型式B，其具有少於0.1重量%之總雜質。
8. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至7中任一項之結晶型式B及醫藥上可接受之載劑。
9. 一種製備如請求項1至7中任一項之5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B之方法，其包括以下步驟：使5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺與鹽酸水溶液反應且隨後添加氫氧化鈉，且進一步包含在30°C至70°C之溫度範圍內，加熱反應物。
10. 一種如請求項1至7中任一項之5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B之用途，其用於製備治療由間變性淋巴瘤激酶介導之病症之藥劑。
11. 如請求項1至7中任一項之5-氯-N2-(2-異丙氧基-5-甲基-4-六氫吡啶-4-基-苯基)-N4-[2-(丙烷-2-磺醯基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺之結晶型式B，其係用於製備如請求項10之治療藥劑，其中該病症係選自以下之癌症：間變性大細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、肺癌、支氣管癌、前列腺癌、乳癌、胰臟癌、胃腸癌、結腸癌、直腸癌、結腸癌瘤(colon carcinoma)、結腸直腸腺瘤、甲狀腺癌、肝癌、肝內膽管癌、肝細胞癌、腎上腺癌、胃部癌症、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、子宮內膜癌、腎癌、腎盂癌、膀胱癌、子宮體癌、子宮頸癌、陰道癌、卵巢癌、多發性骨髓瘤、食道癌、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球性白血病、骨髓樣白血病、腦癌、口腔及咽癌、喉癌、小腸癌及黑色素瘤。

圖式

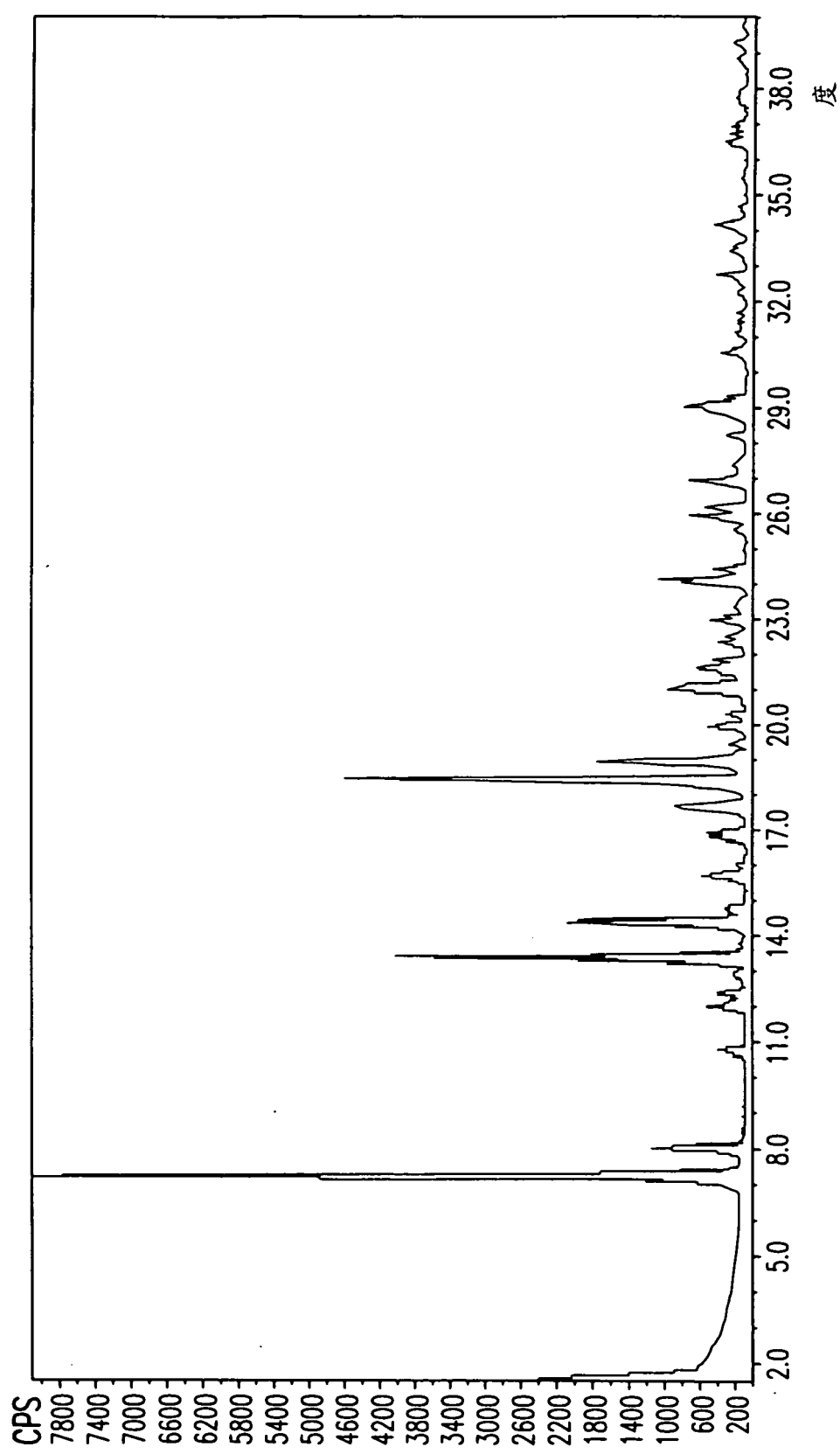


圖 1

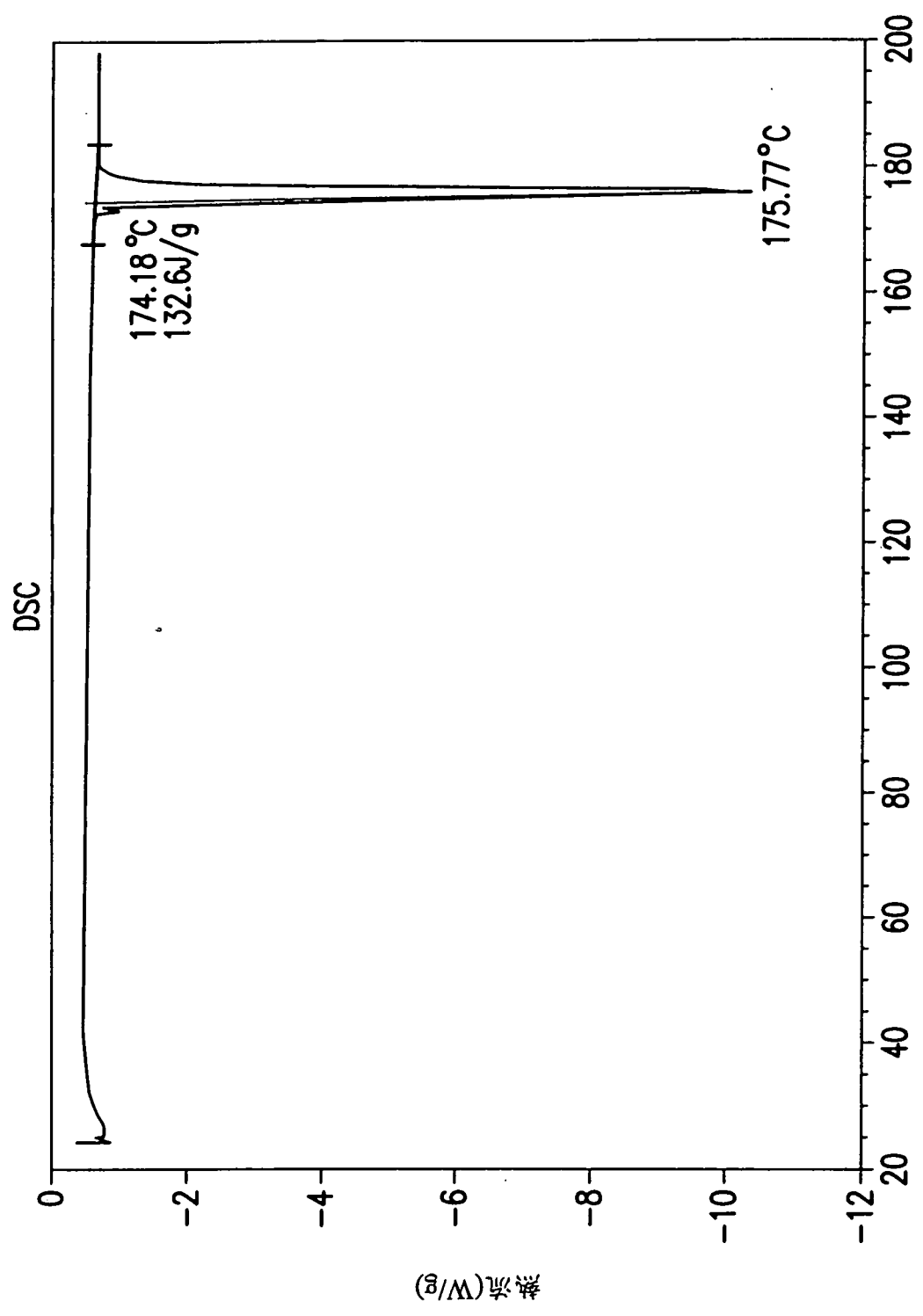


圖 2

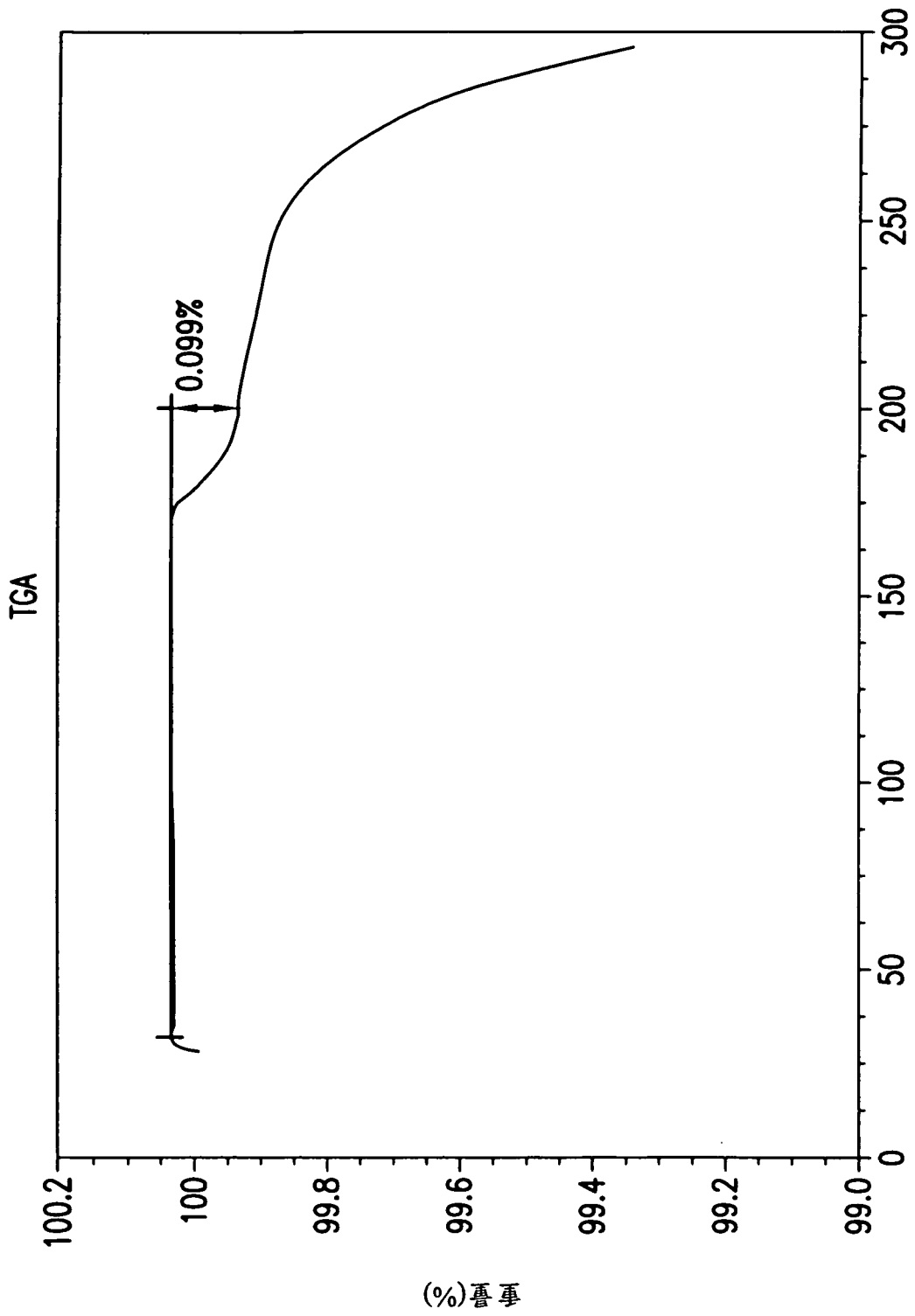


圖 3

圖 3

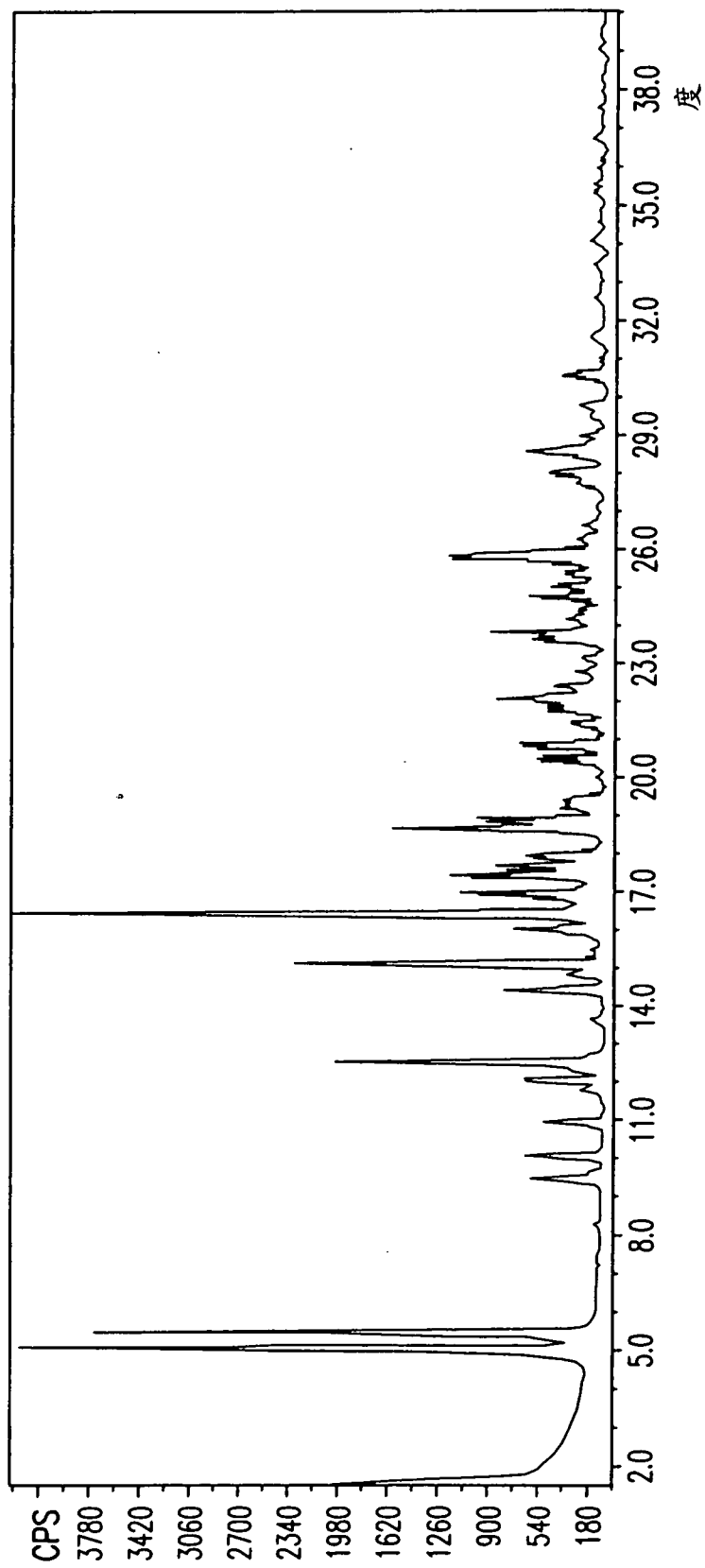


圖 4

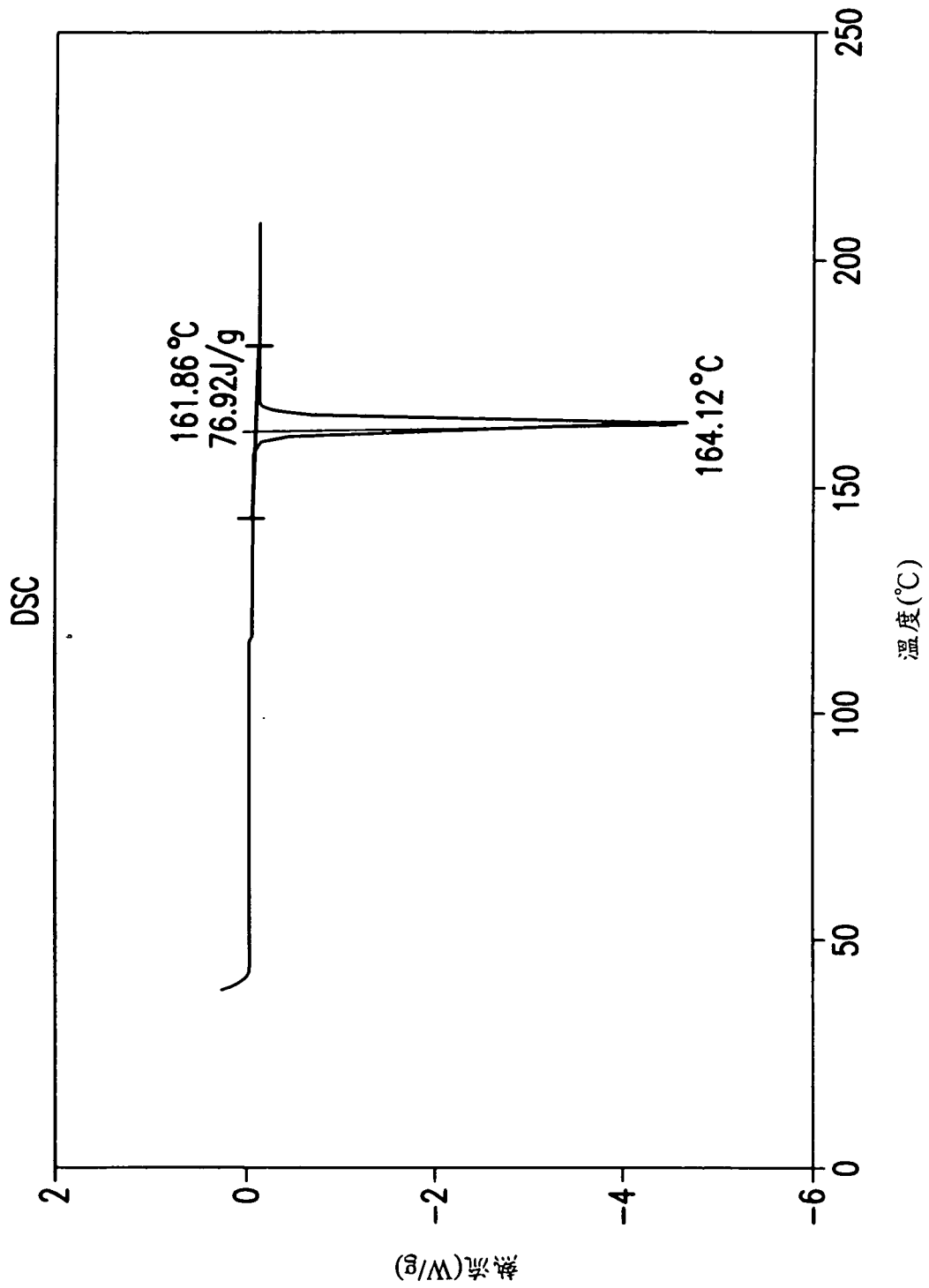


圖 5

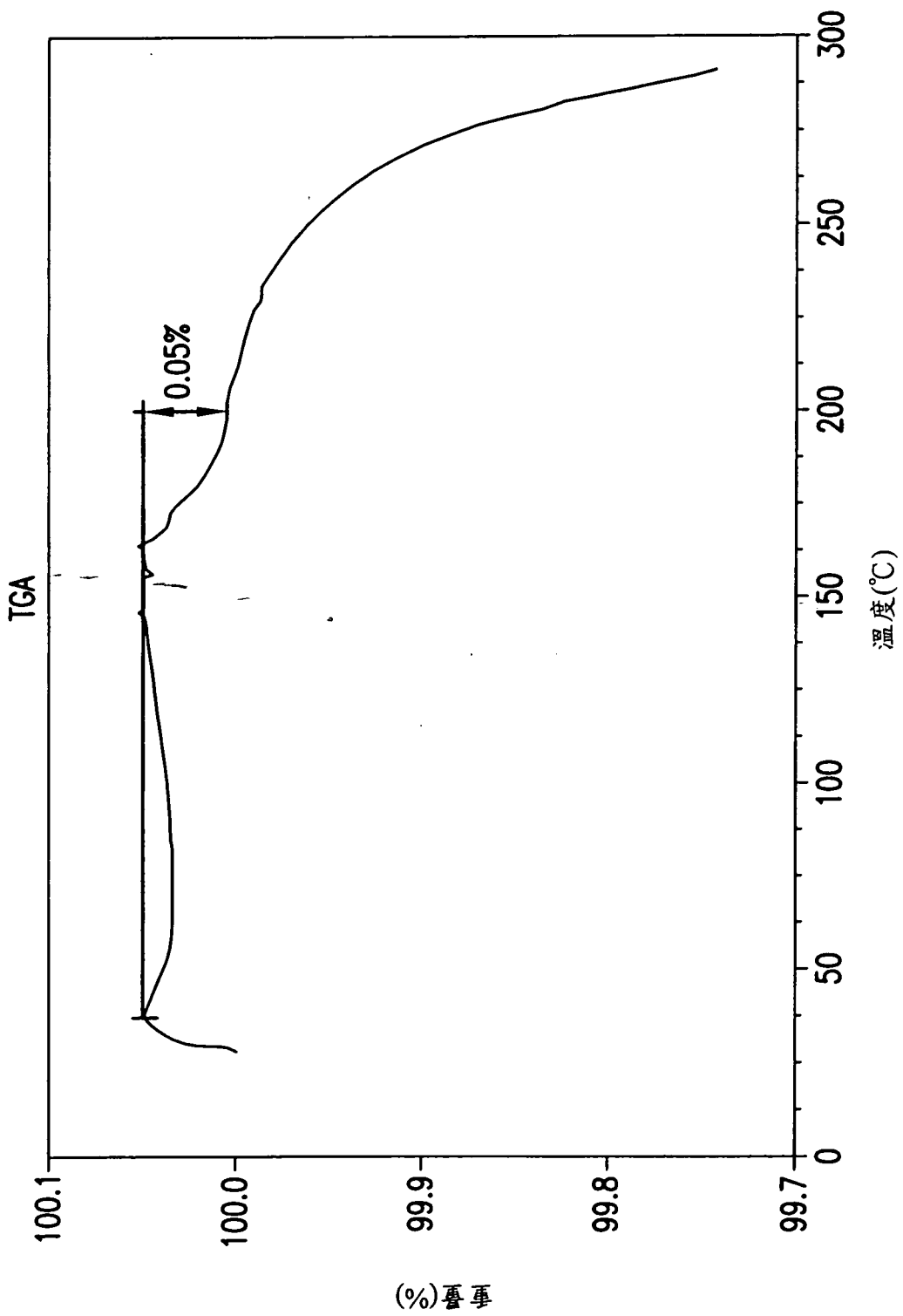


圖 6