



(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 I558702 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：101105224

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

(30)優先權：2011/02/21 美國

61/444,866

(71)申請人：普雷辛肯公司 (美國) PLEXXIKON, INC. (US)

美國

F 賀夫曼 賀許公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：迪歐都納 羅夫 DIODONE, RALPH (DE)；法里西 卡司頓 FAHNRICH, KARSTEN (DE)；伊伯拉辛 普拉哈 N IBRAHIM, PRABHA N. (US)；鄺善明 KUANG, SHAN-MING (CN)；維索 蓋瑞 C VISOR, GARY C. (US)；趙寶樹 ZHAO, BAOSHU (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

TW 201040179A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：29 共 69 頁

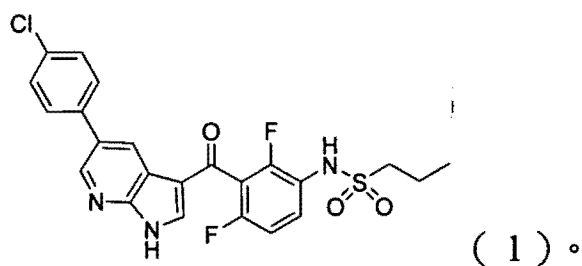
(54)名稱

醫藥活性物質的固態形式

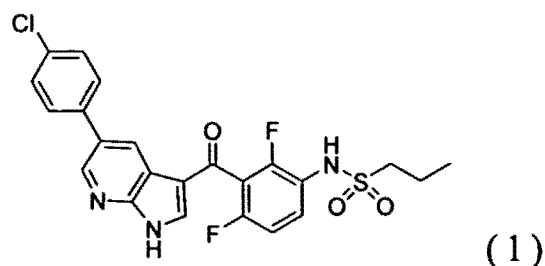
SOLID FORMS OF A PHARMACEUTICALLY ACTIVE SUBSTANCE

(57)摘要

本發明提供式 1 化合物之固態形式及其醫藥用途。



The present invention provides solid forms of the compound of formula 1 and pharmaceutical uses thereof.



指定代表圖：

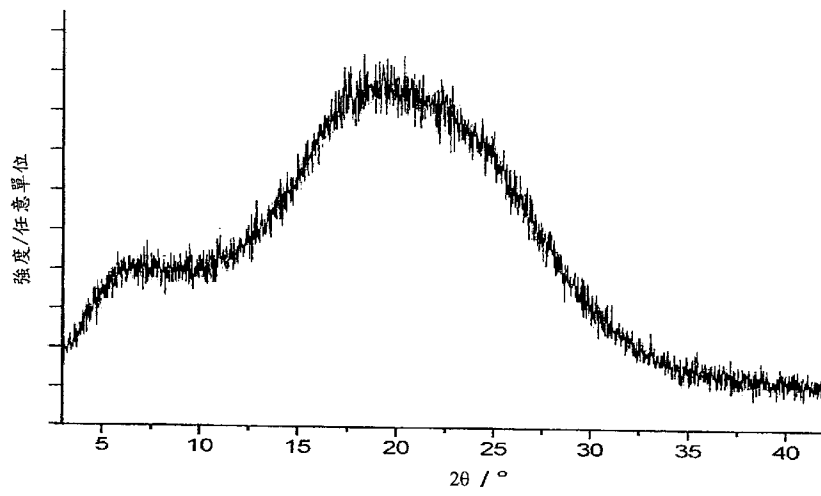
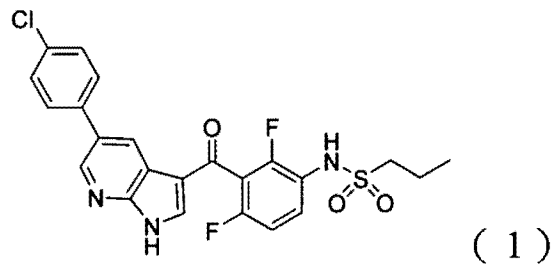


圖1

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101105224

※申請日：101.2.17

※IPC 分類：C07D 41/04 (2006.01)

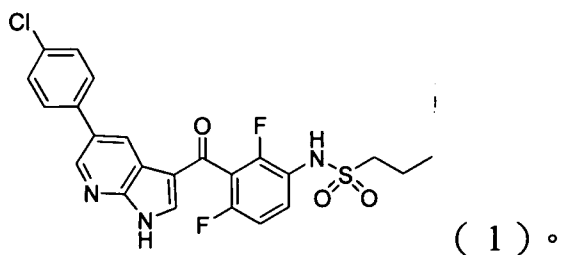
一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥活性物質的固態形式

SOLID FORMS OF A PHARMACEUTICALLY ACTIVE
SUBSTANCE

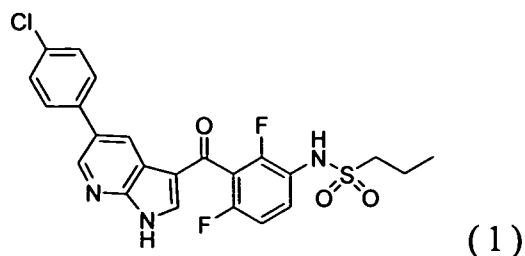
二、中文發明摘要：

本發明提供式 1 化合物之固態形式及其醫藥用途。



三、英文發明摘要：

The present invention provides solid forms of the compound of formula 1 and pharmaceutical uses thereof.



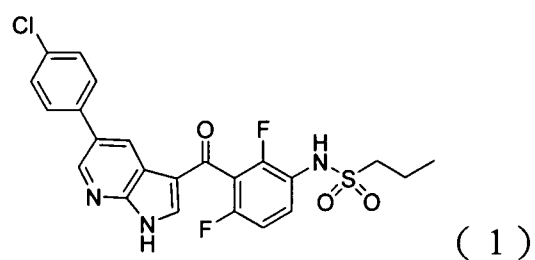
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 1。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



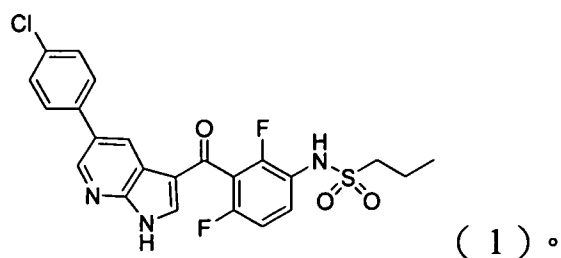
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於化合物之各種形式及調配物，例如可用於醫藥應用中之化合物。

【先前技術】

化合物丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-鹽胺(化合物 1)由式 1 表示：



式 1 化合物已描述於 WO 2007002433 及 WO 2007002325 中。化合物 1 之結晶形式 1 及 2(亦即 I 及 II)、非晶形式以及甲苯磺酸鹽及甲磺酸鹽揭示於國際申請案第 PCT/US10/29489 號中。

活性醫藥成分(API's)可以多種不同形式製備，諸如鹽、溶劑合物、水合物、共晶體。API 亦可呈其非晶態或一種或多種結晶形式(多晶型物)。視形式而定，API 之物理化學性質可改變，導致例如不同形式之溶解度、熱力學穩定性、密度或熔點不同。該等物理化學性質因此可對已知 API 之功效或生體可用率具有顯著影響。

【發明內容】

本發明提供式 1 化合物之固態形式，其選自由以下組

成之群：

a) 化合物 1 之實質上非晶形式，選自形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI 或其組合，其中化合物 1 以分子形式分散；

b) 形式 III、IV、V、VI、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 之溶劑合物；

c) 形式 VIII 或 XVI 之多晶型物；及

d) 化合物 1 之硫酸鹽、氫溴酸鹽或鹽酸鹽。

在一個特定具體實例中，該固體形式選自形式 III、IV、V、VI、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 之溶劑合物。

在另一尤其較佳具體實例中，該固體形式選自形式 VIII 或 XVI 之多晶型物。

在另一較佳具體實例中，該固體形式選自化合物 1 之硫酸鹽、氫溴酸鹽或鹽酸鹽。

在又一較佳具體實例中，該固體形式為化合物 1 之實質上非晶形式，選自形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI 或其組合，其中化合物 I 以分子形式分散。

在另一具體實例中，本發明提供一種治療有需要之哺乳動物之疾病或病狀的方法。該方法包括向該哺乳動物投予有效量之包含如本文所述之固態形式化合物之組成物。在某些具體實例中，該等疾病或病狀由具有 V600E、V600M、V600R、V600K 或 V600G 突變之 b-Raf 突變體介

導。在其他具體實例中，該等疾病或病狀包括（但不限於）黑色素瘤、甲狀腺癌及結腸直腸癌。

本文中所揭示之固態形式可進一步加工為熟習此項技術者已知的任何類型之固態醫藥製劑或劑型。尤其較佳為口服劑型，諸如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、懸浮劑、糊劑及其類似劑型。合適賦形劑以及製造該等醫藥製劑之方法的詳細描述可例如見於：Raymond C. Rowe 等人, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第 6 版, 2009, Pharmaceutical Press (出版); ISBN-10: 0853697922。

因此，如此獲得之醫藥製劑形成本文中所提供之其他具體實例。

【實施方式】

定義

如本文中所用之術語「化合物 1 (compound 1)」意指丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氯-苯基}-醯胺，其有時亦命名為 PLX-4032。

如本文中所用，通用術語「非晶形式 (amorphous form)」表示不具有長程有序 (long range order) 且因此不展示 X 射線尖峰之物質。非晶物質之 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖案之特徵為一或多個非晶暈。更特定言之，如本文中所用之術語「非晶形式」因而指丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氯-苯基}-醯胺 (化合物 1) 之非晶形式，只要該非晶形式不與任何類型之支撐材料 (諸如聚合物或其類似物) 一起形成單相系統，

諸如固態分散體或微沈澱塊狀粉末 (microprecipitated bulk powder, MBP)。

術語「非晶暈 (amorphous halo)」意指非晶物質 (亦即化合物 1 之非晶形式) 之 X 射線粉末繞射圖案之寬繞射峰。非晶暈之 FWHM (半峰全幅值) 以 2θ 計一般大於兩度。

如本文中所提及之化合物 1 之「形式 II (Form II)」意指丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-醯胺之熱力學穩定形式。

如本文中所用，術語「以分子形式分散 (molecularly dispersed)」指化合物 1 於聚合物內之隨機分佈。更特定言之，化合物 (例如化合物 1) 可以其固態分散於由聚合物形成之基質內，使得化合物 1 及基質形成單相系統 (固態分散體) 且化合物 1 以其非晶形式固定。該固態分散體之實例為微沈澱塊狀粉末 (MBP)。化合物是否以分子形式分散於聚合物中可以多種方式證明，例如藉由所得固態分子複合物具有單一玻璃轉移溫度證明。

如本文中所用之術語「急驟冷卻 (flash cooling)」意指用液氮冷卻。

如本文中所揭示，與 XRPD 圖案有關的術語「約 (approximately)」意指在 2θ 度數量測中存在 ± 0.2 度之不確定性 (以 2θ 度數表示)。

如本文中所用之術語「多晶型物 (polymorph)」意指不同晶體結構中之一者，其中化合物可結晶。多晶型物之特徵最佳為其空間群及晶格單元參數。此術語專用於具有相

同元素分析之物質。

如本文中所用之術語「溶劑合物 (solvate)」意指含有化學計算量或非化學計算量之溶劑的晶體形式。

術語「實質上非晶 (substantially amorphous)」物質涵蓋結晶度不超過約 10% 之物質；且「非晶 (amorphous)」物質涵蓋具有不超過約 2% 結晶度之物質。在一些具體實例中，「非晶」物質意指結晶度不超過 1%、0.5% 或 0.1% 之物質。

「環境溫度」意指在 18°C 至 28°C，較佳 20°C 至 24°C 範圍內之任何溫度。

術語「組成物 (composition)」指適用於出於治療目的投予指定動物個體的醫藥製劑，其含有至少一種醫藥活性化合物，包括其任何固體形式。組成物可包括至少一種其他醫藥上可接受之組分（諸如適合載劑、添加劑或賦形劑）以改良化合物之調配。

術語「醫藥上可接受 (pharmaceutically acceptable)」指示考慮到欲治療之疾病或病狀及各別投藥途徑，指定物質不具有會使相當謹慎之醫師避免向患者投予該物質的特性。舉例而言，例如對於注射劑，通常要求該物質為基本上無菌的。

術語「治療有效 (therapeutically effective)」或「有效量 (effective amount)」指示物質或物質之量可有效預防、減輕或改善疾病或醫學病狀之一或多種症狀及/或延長所治療個體之存活期。在某些具體實例中，化合物 I 之「治療有

效量」指抑制含有 V600E 突變之人類 b-Raf 所必需之該等劑量及/或歷時該等時段投藥。在一些具體實例中，人類 b-Raf 包括 V600A、V600M、V600R、V600K 或 V600G 突變。此外，治療有效量可為總體治療有利效應超過毒性或不良副效應之量。化合物 I 之治療有效量可根據所治療個體之疾病病況、年齡及體重而變化。因此，給藥方案通常根據各具體情況中之個體要求調整且屬於此項技術之技能範疇。在某些具體實例中，化合物 1 投予成人之合適日劑量可為約 100 mg 至約 3200 mg；或約 250 mg 至約 2000 mg，但在規定時可超過上限。化合物 1 之日劑量可以單次劑量、分次劑量投予或對於非經腸投藥，其可以皮下注射形式投予。

在噴霧乾燥分散方法中，化合物 1 及聚合物可溶解於具有低沸點之常用溶劑中，例如乙醇、甲醇、丙酮等。藉助於噴霧乾燥或凍乾，在接近於沸點之溫度下或在高真空（低蒸氣壓）下藉由急驟蒸發來蒸發溶劑，使化合物 1 沈澱於由聚合物形成之基質中。在某些具體實例中，化合物 1 呈甲磺酸鹽或甲苯磺酸鹽形式，且因此較佳具有經改良之溶解度。

在噴霧乾燥分散方法中，如本文中所用之術語「甲基丙烯酸共聚物（methacrylic acid copolymer）」包括（但不限於）甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、胺基甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物及其類似物。在某些具體實例中，「甲基丙烯酸共聚物」可為 EUDRAGIT® L 100

及 EUDRAGIT® L 12,5 (亦稱為或符合：「甲基丙烯酸共聚物，A 型」；「甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:1)」；「甲基丙烯酸共聚物 L」；「DMF 1242」或「PR-MF 6918」)；EUDRAGIT® S 100 及 EUDRAGIT® S 12,5 (亦稱為或符合：「甲基丙烯酸共聚物，B 型」；「甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2)」；「甲基丙烯酸共聚物 S」；「DMF 1242」或「PR-MF 6918」)；EUDRAGIT® L 100-55 (亦稱為或符合：「甲基丙烯酸共聚物，C 型」；「甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物 (1:1) A 型」；「乾燥甲基丙烯酸共聚物 LD」或「DMF 2584」)；EUDRAGIT® L 30 D-55 (亦稱為或符合：「甲基丙烯酸共聚物分散體」；「甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物 (1:1) 分散體 30%」；「甲基丙烯酸共聚物 LD」；JPE DMF 2584；PR-MF 8216)；EUDRAGIT® FS 30 D (亦稱為 DMF 13941 或 DMF 2006-176)；EUDRAGIT® RL 100 (亦稱為或符合：「銨基甲基丙烯酸酯共聚物，A 型」；「銨基甲基丙烯酸酯共聚物 (A 型)」；「甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS」；「DMF 1242」或「PR-MF 6918」)；EUDRAGIT® RL PO (亦稱為或符合：「銨基甲基丙烯酸酯共聚物，A 型」；「銨基甲基丙烯酸酯共聚物 (A 型)」；「甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS」；「DMF 1242」)；EUDRAGIT® RL 12,5 (亦稱為或符合「銨基甲基丙烯酸酯共聚物，A 型」；「銨基甲基丙烯酸酯共聚物 (A 型)」；「DMF 1242」或「PR-MF 6918」)；EUDRAGIT® L 100-55 (亦稱為或符合：「甲基丙烯酸共聚物，C 型」；「甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物 (1:1) A 型」；「乾燥甲基丙烯酸共聚物

LD」；「DMF 2584」)；EUDRAGIT® L 30 D-55 (亦稱為或符合：「甲基丙烯酸共聚物分散體」NF「甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)分散體 30%」；「甲基丙烯酸共聚物 LD」；「DMF 2584」或「PR-MF 8216」)；EUDRAGIT® FS 30 D (亦稱為或符合：「DMF 13941」或「DMF 2006-176」)；EUDRAGIT® RL 100 (亦稱為或符合：「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物，A 型」；「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物 (A 型)」；「甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS」；「DMF 1242」或「PR-MF 6918」)；EUDRAGIT® RL PO (亦稱為或符合：「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物，A 型」；「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物 (A 型)」；「甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS」或「DMF 1242」)；EUDRAGIT® RL 12,5 (亦稱為或符合：與「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物，A 型」；「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物 (A 型)」；「DMF 1242」或「PR-MF 6918」相符的聚合物)；EUDRAGIT® RL 30 D (亦稱為或符合：「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物分散體，A 型」；「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物 (A 型)」或「DMF 1242」)；EUDRAGIT® RS 100 (亦稱為或符合：「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物，B 型」；NF「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物 (B 型)」；「甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS」；「DMF 1242」或「PR-MF 6918」)；EUDRAGIT® RS PO (亦稱為或符合：「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物，B 型」；「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物 (B 型)」；「甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS」或「DMF 1242」)；EUDRAGIT® RS 12,5 (亦稱為或符合：「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物，B 型」；與「鉍基甲基丙烯酸酯共聚物 (B 型)」；「DMF

1242」或「PR-MF 6918」相符的 NF 聚合物)；EUDRAGIT® RS 30 D (亦稱為或符合：「胺基甲基丙烯酸酯共聚物分散體，B 型」；與「胺基甲基丙烯酸酯共聚物 (B 型)」或「DMF 1242」相符的 NF 聚合物)；EUDRAGIT® E 100 (亦稱為或符合：「胺基甲基丙烯酸酯共聚物」；NF「鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物」；「甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 E」；「DMF 1242」或「PR-MF 6918」)；EUDRAGIT® E PO (亦稱為或符合：「鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物」；「甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 E」；「胺基甲基丙烯酸酯共聚物」；「DMF 1242」)；EUDRAGIT® E 12,5 (亦稱為或符合：「胺基甲基丙烯酸酯共聚物」；「鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物」；「DMF 1242」或「PR-MF 6918」)；EUDRAGIT® NE 30 D (亦稱為或符合：「丙烯酸乙酯及甲基丙烯酸甲酯共聚物分散體」；「聚丙烯酸酯分散體 30%」；「(聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯)-分散體 30%)」；「丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共聚物分散體」；「DMF 2822」或「PR-MF 6918」)；EUDRAGIT® NE 40 D (亦稱為或符合：DMF 2822)；EUDRAGIT® NM 30 D (亦稱為「聚丙烯酸酯分散體 30%」；「(聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯)-分散體 30%)」或「DMF 2822」)；PLASTOID® B (亦稱為或符合：「DMF 12102」) 或其類似物。

如本文中所用之術語「API」意指活性醫藥成分。

如本文中所用之術語「DSC」意指差示掃描熱量測定。

如本文中所用之術語「DVS」意指動態氣相吸附。

如本文中所用之術語「IR」意指紅外光譜。

如本文中所用之術語「拉曼 (Raman)」意指拉曼光譜。

如本文中所用之術語「XRPD」意指 X 射線粉末繞射。

如本文中所用之術語「TGA」意指熱解重量分析。

特性化方法

DSC 曲線使用具有 FRS05 感測器之 Mettler-Toledo™ 差示掃描量熱計 DSC820、DSC821 或 DSC 1 記錄。使用鈳作為參考物執行系統適合性測試且使用鈳、苯甲酸、聯苯及鋅作為參考物進行校正。

為進行量測，將約 2-6 mg 樣品置放於鋁鍋中，精確稱量且用穿孔蓋密閉式封閉。在量測之前，自動刺穿封蓋產生約 1.5 mm 針孔。接著在約 100 mL/min 之氮氣流下，使用一般 10 K/min 之加熱速率加熱樣品。

TGA 分析在 Mettler-Toledo™ 熱解重量分析儀 (TGA850 或 TGA851) 上執行。使用 Hydranal 作為參考物執行系統適合性測試且使用鋁及鈳作為參考物進行校正。

為進行熱解重量分析，將約 5-10 mg 樣品置放於鋁鍋中，精確稱量且用穿孔蓋密閉式封閉。在量測之前，自動刺穿封蓋產生約 1.5 mm 針孔。接著在約 50 mL/min 之氮氣流下，使用 5 K/min 之加熱速率加熱樣品。

DVS 等溫線在 DVS-1 (SMS 表面量測系統) 濕度平衡系統上收集。在 25°C 下，在 0% RH 至 90% RH 範圍內逐步量測吸附/脫附等溫線。選擇 <0.002 mg/min 之重量變化作為切換至下一相對濕度含量之準則 (若不符合重量準則，則

最大平衡時間為 6 小時)。針對樣品之初始含水量校正資料；亦即將在 0%相對濕度下乾燥樣品後之重量視為零點。

IR 光譜使用 FTIR 光譜儀以約 5 mg 樣品及少量 Nujol 之 Nujol 懸浮液於兩個氯化鈉板之間之膜片形式以透射率來記錄。光譜儀為 Nicolet™ 20SXB 或等效物（解析度 2 cm^{-1} ，32 次或 32 次以上疊加掃描（coadded scan），MCT 偵測器）。

拉曼光譜使用配備有 Peltier 冷卻 CCD 偵測器及 1200 l/mm 光柵之 ARAMIS（HoribaJobinYvon）拉曼顯微鏡，在 785 nm 之激發波長下，在 $150\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ 之範圍內記錄。

X 射線粉末繞射圖案在環境條件下使用 STOE STADIP 繞射儀（Cu K α 輻射，初級單色器，位置敏感性偵測器，角度範圍 3° 至 $42^\circ 2\theta$ ，總量測時間約 60 分鐘）以透射幾何來記錄。製備約 25 mg 樣品且在不進一步加工（例如研磨或篩分）物質之情況下分析。或者，在配備有密封銅 K $\alpha 1$ 輻射源之 Scintag X1 粉末 X 射線繞射儀上量測 X 射線繞射圖案。使用 2 mm 及 4 mm 之入射光束狹縫寬度及 0.3 mm 及 0.2 mm 之繞射光束狹縫寬度，以每分鐘 1° 之速率自 2° 至 $36^\circ 2\theta$ 掃描樣品。

本發明之化合物 I 之非晶形式較佳為實質上純的，意指該非晶形式包括小於約 15 重量%、較佳小於約 10 重量%、較佳小於約 5 重量%、較佳小於約 1 重量%、甚至更佳小於 0.1 重量%之雜質，包括化合物 1 之其他多晶型物形式。在一些具體實例中，組成物中全部化合物 1 之至少約 30-99

重量%以非晶形式存在。在其他具體實例中，組成物中全部化合物 1 之至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 99 重量%或至少約 99.9 重量%以非晶形式存在。本發明亦提供基本上由化合物 1 組成之組成物，其中至少約 97-99 重量%之化合物 1 以如本文所述之非晶形式、多晶型物形式、溶劑合物形式或其組合存在於該組成物中。

本發明之化合物 I 之多晶型物、溶劑合物或非晶形式亦可以混合物形式存在。在一些具體實例中，非晶形式 XVII 可與一或多種選自以下之其他非晶形式以混合物形式存在：XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI。溶劑合物形式 III 可與一或多種選自以下之溶劑合物形式以混合物形式存在：IV、V、VI、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV。多晶型形式 VIII 可與多晶型形式 XVI 以混合物形式存在。

適用於製備化合物 1 之噴霧乾燥分散體非晶形式之溶劑包括（但不限於）丙酮、水、醇、其混合物及其類似物。醇包括（但不限於）乙醇、甲醇、異丙醇及其混合物。

如本文中所揭示之化合物 1 之固體形式可用於多種供投予藥物用之製劑，且尤其用於口服劑型。例示性劑型包括可以乾燥形式或藉由添加水復原形成糊劑、漿液、懸浮液或溶液口服之散劑或顆粒；錠劑、膠囊或藥丸。各種添加劑可與如本文所述之固態分散體一起混合、研磨或造粒形成適於以上劑型之物質。可能有利的添加劑可通常分為

以下類別：其他基質材料或稀釋劑、表面活性劑、藥物複合劑或增溶劑、填充劑、崩解劑、黏合劑及潤滑劑。關於如本文中所揭示之溶劑合物及多晶型物，亦可添加 pH 調節劑（例如酸、鹼或緩衝劑）。其他基質材料、填充劑或稀釋劑之實例包括乳糖、甘露醇、木糖醇、微晶纖維素、焦磷酸鈣及澱粉。表面活性劑之實例包括月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯 80。藥物複合劑或增溶劑之實例包括聚乙二醇、咖啡鹼、二苯并呋喃（xanthene）、龍膽酸及環糊精。崩解劑之實例包括羥基乙酸澱粉鈉、褐藻酸鈉、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉。黏合劑之實例包括甲基纖維素、微晶纖維素、澱粉及膠（諸如瓜爾膠及黃蓍膠）。潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂及硬脂酸鈣。pH 調節劑之實例包括酸，諸如檸檬酸、乙酸、抗壞血酸、乳酸、天冬胺酸、丁二酸、磷酸及其類似物；鹼，諸如乙酸鈉、乙酸鉀、氧化鈣、氧化鎂、磷酸三鈉、氫氧化鈉、氫氧化鈣、氫氧化鋁及其類似物；及緩衝劑，其通常包含酸及該酸之鹽之混合物。包含該等 pH 調節劑之至少一個功能為控制藥物、基質聚合物或兩者之溶解速率，由此控制在溶解過程中的局部藥物濃度。

除上述添加劑或賦形劑之外，使用熟習此項技術者所已知的任何使用本文中所揭示之組成物調配及製備口服劑型之習知物質及程式可能適用。舉例而言，熟習此項技術者可以合適方式且根據公認慣例，諸如 Remington's Pharmaceutical Sciences (Gennaro, 編, Mack Publishing Co.,

Pa. 1990)中所述之公認慣例調配組成物。

因此，另一具體實例包括一種醫藥製劑，其含有藉由如本文所述之方法獲得的固態分散體。

在某些具體實例中，本發明提供一種製備化合物(1)之實質上非晶形式之方法，該非晶形式選自形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI 或其組合。該方法包括製備化合物(1)之噴霧乾燥分散體溶液及在足以獲得非晶形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI 或其組合之條件下，乾燥化合物(1)之分散體溶液。在一個具體實例中，在真空下乾燥該噴霧乾燥分散體溶液。在一個具體實例中，藉由在足以獲得噴霧乾燥分散體溶液之條件下，將化合物(1)之溶液分散於聚合物溶液中來製備噴霧乾燥分散體溶液。可使用適於溶解化合物(1)的任何溶劑或溶劑混合物。溶解化合物(1)之例示性溶劑包括(但不限於)四氫呋喃(THF)、丙酮、乙腈、苯、乙醇、甲苯、乙醚、乙酸乙酯、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)或其中任何兩者或兩者以上之混合物。在某些情況下，將酸(諸如鹽酸、硫酸或硝酸)以足以輔助化合物(1)溶解之比率添加至有機溶劑系統中。聚合物溶液可藉由將聚合物以合適比率溶解於有機溶劑或溶劑混合物中來製備。在某些情況下，在介於 20-100°C、30-50°C 或 40-100°C 範圍內之溫度下，將聚合物溶解於溶劑或溶劑混合物中。如本文所述之任何聚合物可用於製備聚合物溶液。製備聚合物溶液之例示性溶劑

包括（但不限於）THF、丙酮、乙腈、苯、乙醇、甲苯、乙醚、乙酸乙酯、DMF、DMSO、H₂O 或其混合物。

在某些具體實例中，本發明提供一種治療有需要之哺乳動物之疾病或病狀的方法，該方法包含向該哺乳動物投予有效量之包含至少一種選自由以下組成之群之化合物 I 之固體形式的組成物：

a) 化合物 1 之實質上非晶形式，選自形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI 或其組合，其中化合物 1 以分子形式分散；

b) 形式 III、IV、V、VI、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV 或 XV 之溶劑合物；

c) 形式 VIII 或 XVI 之多晶型物；及

d) 化合物 1 之硫酸鹽、氫溴酸鹽或鹽酸鹽。

在某些具體實例中，採用上述方法之疾病或病狀為黑色素瘤、甲狀腺癌或結腸癌。

在某些具體實例中，本發明提供一種治療有需要之哺乳動物之疾病或病狀的方法，該方法包含向該哺乳動物投予有效量之包含如本文所述之至少一種化合物 I 之固體形式的組成物。

在某些具體實例中，採用上述方法之疾病或病狀為黑色素瘤、甲狀腺癌或結腸癌。

實施例

實施例 1（參考實施例）

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啖-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺} (化合物 1) 之非晶形式

非晶物質可通常藉由急驟冷卻熔體且噴霧乾燥來獲得。亦可使用其他方法，諸如凍乾。

a) 藉由噴霧乾燥製備非晶物質

在環境溫度下，將 5.0 g 化合物 1 溶解於 150 g 四氫呋喃 (THF) 中。經由 5 μ m 篩檢程式過濾溶液。使用 Buechi 噴霧乾燥器 (型號 B290)，使用以下參數噴霧乾燥澄清溶液：

氣流入口 [m^3/h] 40

進氣口溫度 [$^{\circ}\text{C}$] 100

溶劑流量 [%] 20

噴霧乾燥流量 [%] 100

冷凝器 [$^{\circ}\text{C}$] -10

產量：2.8 g (56%) 非晶化合物 1。

b) 藉由急驟冷卻熔體製備非晶物質

在加熱板上之不鏽鋼鍋中，將 2 g 丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺} 加熱至 300°C 。另外，使用加熱槍加熱該物質。在獲得完全熔體後，將鍋浸沒於液氮中。在 10 分鐘後，移出鍋且放入乾燥器中歷時 48 小時。為進行較佳處理，使用研鉢碾碎玻璃狀物質。

c) 非晶形式之特性化

非晶形式之特徵可為其 XRPD 圖案中不存在 X 射線繞射尖峰以及可經由在約 100°C 至 110°C 範圍內之 DSC 量測所

獲得之玻璃轉移溫度。確切玻璃轉移溫度在很大程度上取決於水/溶劑含量。圖 1 展示可藉由該實施例中所揭示之方法獲得的化合物 1 之非晶形式的 XRPD 圖案。

實施例 2

(參考實施例)

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 I

多晶形式 I 通常可藉由在 $>70^{\circ}\text{C}$ 下乾燥半丙酮溶劑合物 (形式 IX) 來獲得。

實施例 3

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 III

a) 藉由在乙腈中平衡製備形式 III

在環境溫度下，將 221.3 mg 非晶物質於 500 μL 乙腈中分解 2 天。接著藉由過濾分離物質且在 22°C / 5 毫巴下乾燥 48 小時。

b) 形式 III 之特性化

形式 III 之特徵可為用 Cu K α 輻射獲得之在約 9.5、10.0、13.0、16.7、18.7、20.1、21.0、25.6 處具有以 2θ 度數表示之特徵峰的 XRPD 圖案。圖 2 展示一批典型的丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 III 的 XRPD(X 射線粉末繞射)圖案。

實施例 4

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啖-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 IV

形式 IV 為 THF 0.75-溶劑合物且通常可藉由包含化合物 1 及溶劑 THF 之方法來獲得。

a) 藉由自 THF 中蒸發結晶製備形式 IV

在 65°C 下，將 254.3 mg 化合物 1(形式 II)溶解於 6 mL THF 中。12 小時後，將澄清溶液冷卻至 5°C。藉由過濾分離結晶且在環境條件下乾燥。

b) 形式 IV 之特性化

形式 IV 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 XRPD 圖案：5.5、7.4、11.0、13.4、14.8、16.0、16.7、17.1、17.9、19.1、19.5、20.1、20.5、20.9、21.2、22.2、23.0、23.6、24.2、24.5、25.1。圖 3 展示一批典型的化合物 1 之形式 IV 的 XRPD 圖案。

實施例 5

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啖-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 V

形式 V 為二噁烷單溶劑合物且可藉由包含化合物 1 及溶劑二噁烷之方法來獲得。

a) 藉由在二噁烷中平衡製備形式 V

將 110.3 mg 化合物 1 之非晶物質懸浮於 500 μ L 二噁烷中。在環境溫度下，分解濕物質 2 天。接著藉由過濾分離物質且在 22°C/5 毫巴下乾燥 48 小時。

b) 形式 V 之特性化

形式 V 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 XRPD 圖案：12.7、13.1、14.3、16.3、19.0、20.1、22.4、25.1、27.1、28.9。圖 4 展示一批典型的化合物 1 之形式 V 的 XRPD 圖案。

實施例 6

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 VI

形式 VI 為 DMF 單溶劑合物且可藉由包含化合物 1 及溶劑 DMF 之程式來獲得。

a) 藉由在 DMF 中平衡製備形式 VI

在環境溫度下，將 120.3 mg 非晶物質於 500 μ L DMF 中調成漿歷時 2 天。藉由過濾分離褐色物質且在 30°C / 5 毫巴下乾燥 48 小時。

b) 形式 VI 之特性化

形式 VI 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 XRPD 圖案：7.8、10.3、11.4、11.8、15.1、15.6、16.1、16.6、18.6、18.9、19.2、20.4、21.0、21.6、22.8、24.6、25.1、25.8、26.1、27.4、28.8。圖 5 展示一批典型的化合物 1 之形式 VI 的 XRPD 圖案。

實施例 7

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 VII

形式 VII 為 THF 半溶劑合物且可藉由包含化合物 1 及

溶劑 THF 之方法來獲得。

a) 藉由在 THF 中平衡製備形式 VII

在環境溫度下，將 196.3 mg 非晶物質於 500 μ L THF 中分解 3 天。接著藉由過濾分離褐色物質且在 22°C / 5 毫巴下乾燥 24 小時。

b) 形式 VII 之特性化

形式 VII 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 XRPD 圖案：7.6、9.4、9.9、13.1、15.9、16.2、17.0、18.1、18.8、19.9、20.5、20.7、21.4、21.8、24.3、24.9、25.3。圖 6 展示一批典型的化合物 1 之形式 VII 的 XRPD 圖案。

實施例 8

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 VIII

a) 藉由將非晶物質保溫製備形式 VIII

使用球管式爐，在 130°C 下將 210 mg 化合物 1 之非晶物質回火 24 小時。接著將褐色物質冷卻至環境溫度。

b) 形式 VIII 之特性化

形式 VIII 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 XRPD 圖案：5.0、11.3、11.6、12.0、13.8、16.2、16.7、19.0、20.1、20.8、22.5、27.1。圖 7 展示一批典型的化合物 1 之形式 VIII 的 XRPD 圖案。

實施例 9

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 IX

形式 IX 為丙酮半溶劑合物且可藉由包含化合物 1 及溶劑丙酮之方法來獲得。

a) 藉由在丙酮中平衡製備形式 IX

在環境溫度下，將 180.5 mg 化合物 1 之非晶物質於 500 μ L 丙酮中分解 3 天。接著藉由過濾分離褐色物質且在環境溫度下乾燥 24 小時。

b) 形式 IX 之特性化

形式 IX 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 XRPD 圖案：9.5、9.9、13.0、15.9、16.4、17.0、17.9、18.7、19.9、20.7、21.7、24.8、25.1。圖 8 展示一批典型的化合物 1 之形式 IX 的 XRPD 圖案。

實施例 10

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 X

形式 X 為吡啶單溶劑合物且通常可藉由包含化合物 1 及溶劑吡啶之方法來獲得。

a) 藉由在吡啶中平衡製備形式 X

在環境溫度下，將 150.0 mg 化合物 1 (形式 II) 於 200 μ L 吡啶中分解 10 天。接著藉由過濾分離褐色物質且在 22 $^{\circ}$ C / 5 毫巴下乾燥 48 小時。

b) 形式 X 之特性化

形式 X 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 XRPD 圖案：7.4、9.2、10.8、13.6、14.9、19.0、20.2、21.4、22.4、23.7、25.5、27.0、29。圖 9 展示一批典型的化合物 1 之形式 X 的 XRPD 圖案。

實施例 11

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 XI

形式 XI 為 2-甲基吡啶單溶劑合物且通常可藉由包含化合物 1 及溶劑 2-甲基吡啶之方法來獲得。

a) 藉由自 2-甲基吡啶中蒸發結晶製備形式 XI

將 150.0 mg 化合物 1 (例如呈其非晶形式或形式 II) 溶解於 4 mL 2-甲基吡啶中。使溶液在環境溫度下被動蒸發。10 天後，在 22°C/5 毫巴下進一步乾燥物質 48 小時。

b) 形式 XI 之特性化

形式 XI 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 XRPD 圖案：8.0、12.1、12.6、13.4、13.9、14.8、16.2、17.6、18.5、19.2、20.1、21.0、21.4、21.7、23.5、25.3、25.5、26.6、27.0、30.8。圖 10 展示一批典型的化合物 1 之形式 XI 的 XRPD 圖案。

實施例 12

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 XII

形式 XII 為二異丙胺單溶劑合物且通常可藉由包含化

合物 1 及溶劑二異丙胺之方法來獲得。

a) 藉由自 2-甲基吡啶中蒸發結晶製備形式 XII

在 60°C 下，將 243.0 mg 化合物 1（形式 II）於 500 μ L 二異丙胺中調成漿歷時 9 天。接著藉由過濾分離褐色物質且在 22°C / 5 毫巴下乾燥 48 小時。

b) 形式 XII 之特性化

形式 XII 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 XRPD 圖案：7.5、9.9、12.1、13.6、16.2、16.7、17.1、17.5、18.3、18.5、20.1、21.7、22.4、23.4、24.3、25.6、26.9、31.6。圖 11 展示一批典型的化合物 1 之形式 XII 的 XRPD 圖案。

實施例 13

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 XIII

形式 XIII 為嗎啉單溶劑合物且通常可藉由包含化合物 1 及溶劑嗎啉之方法來獲得。

a) 藉由與嗎啉蒸汽一起保溫製備形式 XIII

在環境溫度下，將 250.3 mg 非晶物質與嗎啉蒸汽一起保溫 44 天。

b) 形式 XIII 之特性化

形式 XIII 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖案：5.1、5.8、6.9、15.3、16.2、17.4、18.4、18.9、19.5、20.4、21.1、21.5、22.2、22.6、25.2、25.7。圖 12 展示一批典型

的化合物 1 之形式 XIII 的 XRPD 圖案。

實施例 14

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 XIV

形式 XIV 為 DMSO 單溶劑合物且通常可藉由包含化合物 1 及溶劑 DMSO 之方法來獲得。

a) 藉由自 DMSO 中蒸發結晶製備形式 XIV

在環境溫度下，將 1.2 g 化合物 1(形式 II)溶解於 5 mL DMSO 中。在真空盤式乾燥器中，在 40°C/20 毫巴下濃縮澄清溶液歷時 2 天。藉由過濾分離晶體且在環境條件下乾燥 4 天。

b) 形式 XIV 之特性化

形式 XIV 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖案：5.2、10.2、12.9、13.9、17.1、17.6、18.7、19.8、20.1、20.5、21.0、21.7、22.8、24.1、25.1、25.5、27.1、27.4。圖 13 展示一批典型的化合物 1 之形式 XIV 的 XRPD 圖案。

實施例 15

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 XV

形式 XV 為 DMSO 單溶劑合物且通常可藉由包含於溶劑 DMSO 中之化合物 1 之方法來獲得。

a) 藉由與 DMSO 蒸汽一起保溫製備形式 XV

將 100 mg 化合物 1 於 500 μ L DMSO 中之溶液液滴置於

載玻片上。在溶劑蒸發後觀察到小晶體。在 9 滴中之 3 滴中觀察到形式 XV。其他結晶試驗產生形式 XIV。

b) 形式 XV 之特性化

形式 XV 之特徵可為其用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖案：12.6、13.8、14.6、16.2、16.6、17.8、18.3、20.4、20.7、21.4、22.4、23.2、24.2、24.5、25.5、26.9、27.8、28.7。圖 14 展示化合物 1 之形式 XV 的 XRPD 圖案。

實施例 16

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}之形式 XVI

多晶形式 XVI 可藉由加熱載玻片上之非晶熔膜來獲得。形式 XVI 不可能結晶為純的，而是與形式 VIII 一起。

a) 製備形式 XVI

將少量化合物 1 (形式 II) 於顯微鏡載玻片與蓋玻片之間加熱至約 280°C。接著藉由將載玻片直接轉移至冷金屬塊上使熔體冷卻至低溫 (例如冷卻至 -18°C 或 -196°C)。轉移應儘可能快。接著將所獲得之非晶熔膜置放於顯微鏡之加熱台上且在正交偏振光下觀察。在以 1°C/min 至 10°C/min 之加熱速率加熱後，在 140-150°C 範圍內可觀察到結晶。在此過程中，形式 VIII 及形式 XVI 一起結晶。

b) 形式 XVI 之特性化

形式 XVI 之特徵可為如圖 15 中所示之拉曼光譜。

實施例 17

製備「型樣 6」

在 1 mm 直徑玻璃毛細管中製備少量非晶物質且在附接於 STOE Stadi P 繞射儀之加熱台中加熱至 150°C。隨後在 150°C 下分析樣品。

b) 型樣 6 之特性化

型樣 6 之特徵可為用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖案：7.0、8.4、8.9、13.0、13.8、17.7、18.8、20.7、25.8、29.7。圖 16 展示化合物 1 之型樣 6 的 XRPD 圖案。

實施例 18

製備丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}硫酸鹽

該硫酸鹽可藉由包含化合物 1 及硫酸之方法來獲得。

a) 在四氫呋喃中製備該硫酸鹽

將 6.15 g 化合物 1 於 168.7 g 四氫呋喃中調成漿。將懸浮液加熱至 55°C。獲得澄清溶液。在 30°C 下，添加 1.4 g 硫酸於 5 g 2-丙醇中之溶液。在 40°C 及 20 毫巴下，藉由蒸餾移除 80 mL 溶劑。隨後添加 22.3 g 第三丁基甲基醚。在 20°C 下攪拌溶液 12 小時且開始結晶。藉由過濾分離固體且用 17.8 g 四氫呋喃沖洗。

在 40°C / 2 毫巴下乾燥產物 12 小時。產率：4.2 g (57.5%)。

b) 該硫酸鹽之特性化

該硫酸鹽之特徵可為用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各

處具有以 2θ 度數表示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖案：
 4.7、6.7、10.6、13.3、14.5、15.7、16.4、18.3、18.6、18.9、
 19.5、20.1、20.9、21.2、23.2、23.7、24.0、26.9、30.0。
 圖 17 展示一批典型化合物 1 之硫酸鹽的 XRPD 圖案。化合物 1 之硫酸鹽之特徵可進一步為起始溫度 (DSC) 為約 221°C 至 228°C 之熔點。

實施例 19

製備丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺} 氫溴酸鹽 (溴化物鹽)

該氫溴酸鹽可藉由包含化合物 1 及溴化氫之方法來獲得。

a) 在四氫呋喃中製備該氫溴酸鹽

將 6.15 g 化合物 1 於 168.7 g 四氫呋喃中調成漿。將懸浮液加熱至 55°C 。獲得澄清溶液。在 30°C 下，添加 3.4 g 氫溴酸溶液 (含 33% HBr 之乙酸) 中且沈澱出白色固體。在 20°C 下攪拌懸浮液 2 小時。藉由過濾分離固體且用 17.8 g 四氫呋喃沖洗。

在 40°C / 2 毫巴下乾燥產物 12 小時。產率：4.6 g (61.7%)。

b) 該溴化物鹽之特性化

該溴化物鹽之特徵可為用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2θ 度數表示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖案：
 5.7、6.8、11.4、13.6、18.1、19.8、20.2、21.4、21.8、24.6、
 26.1、27.3、29.2。圖 18 展示一批典型化合物 1 之溴化物鹽

的 XRPD 圖案。該鹽之特徵可進一步為起始溫度 (DSC) 在約 240°C 至 246°C 範圍內之熔點。熔融在分解下發生且可實質上變化。

實施例 20

製備丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基-2,4-二氟-苯基]-醯胺}鹽酸鹽

該鹽酸鹽可藉由包含化合物 1 及氯化氫之方法來獲得。

a) 在四氫呋喃中製備該鹽酸鹽

將 10.0 g 化合物 1 於 176 g 四氫呋喃中調成漿。在 20°C 下攪拌懸浮液。在 30 分鐘內添加 4.8 g 鹽酸溶液 (4 M 於二噁烷中)。沈澱出白色固體。在 40°C 下再攪拌懸浮液 3 小時，隨後冷卻至 20°C。藉由過濾分離固體且用 17.8 g 四氫呋喃沖洗。

在 40°C / 2 毫巴下乾燥產物 12 小時。產率：8.9 g (83.7%)

b) 該氯化物鹽之特性化

該氯化物鹽之特徵可為用 Cu K α 輻射獲得之在約以下各處具有以 2 θ 度數表示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖案：6.6、7.8、11.2、12.6、14.1、14.7、16.3、17.8、19.3、19.6、20.7、21.5、22.7、24.1、25.4、25.8。圖 19 展示一批典型化合物 1 之鹽酸鹽的 XRPD 圖案。

實施例 21

噴霧乾燥分散體溶液製備

將化合物 (1) 分散於丙酮或 THF/丙酮之混合物中，將過量 1 mol 當量之 2M 鹽酸分配於容器中且攪拌直至溶解。

將異丙醇分配於容器中且攪拌。過量鹽酸足以維持溶液穩定性以進行噴霧乾燥。

丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素 (HPMCAS) 之聚合物溶液、甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯之共聚物 (L100-55) 或乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯之共聚物 (PVPVA) 分別藉由將聚合物溶解於乙醇中，向所溶解之聚合物溶液中添加適量丙酮，將化合物 (1) 分配於聚合物溶液中，且加熱溶液至約 45°C 直至所有組分完全溶解來製備。在噴霧乾燥之前，將溶液冷卻回室溫。

實施例 22

噴霧乾燥分散體溶液製備及製造

使用 100-105°C 之目標入口溫度、55°C 之出口溫度及 0.5 巴之霧化氣壓來噴霧乾燥各調配物。對於所有操作，均使用 0.5 mm 雙流體 Schlick 噴嘴霧化進料物質。在氣旋處收集產物。使用配備有 14 號 Tygon 化學管之變速蠕動泵 Master Flex 傳送進料物質。

在 37°C 下，在 -25 至 -30 in Hg 之減壓下，真空烘箱乾燥噴霧乾燥分散體隔夜，歷時 65 小時 (階段 1)。在 45°C 下，在 -25 至 -30 in Hg 之減壓下，再進一步真空烘箱乾燥該等樣品 65 小時 (階段 2)。在 45°C 下，在 -25 至 -30 in Hg 之減壓下，真空烘箱乾燥噴霧乾燥分散體 65 小時。殘餘溶劑少於 5000 PPM。

根據實施例 21 中所陳述之程式製備非晶形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI

之噴霧乾燥分散體溶液。根據實施例 22 中所陳述之程式製備非晶形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 或 XXVI 之噴霧乾燥分散體調配物。

表 1 說明非晶形式 XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV 及 XXVI 之調配物的噴霧乾燥分散體。

表 1

化合物編號	聚合物	配方	溶劑
XVII	HPMCAS	化合物 (1) -30% HPMCAS-70%	THF:丙酮-20%:80%
XVIII		化合物 (1) -30% HPMCAS-70%	THF:丙酮-20%:80%
XIX		化合物 (1) -30% HPMCAS-70%	THF:丙酮-20%:80%
XX		化合物 (1) -30% HPMCAS-70% HCl 鹽	丙酮 100%
XXI		化合物 (1) -50% HPMCAS-50% HCl 鹽	丙酮 100%
XXII		化合物 (1) -33% HPMCAS-67% HCl 鹽	丙酮:IPA:水-95%:3.8%:1.2%
XXIII		化合物 (1) -40% HPMCAS-60% HCl 鹽	丙酮: IPA:水-95%:3.8%:1.2%
XXIV	L100-55	化合物 (1) -50% L100-55-50% HCl 鹽	THF:丙酮-20%:80%
XXV	PVPVA	化合物 (1) -33.3% PVPVA-33.3% PVPK30-33.3%	丙酮:乙醇-20%:80%
XXVI	PVPVA	化合物 (1) -33% PVPVA-67%	丙酮:乙醇-20%:80%

實施例 23

化合物之特性化

a) 固態形式 XVII 之特性化

固態形式 XVII 藉由用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射分析來特性化。X 射線粉末繞射圖案由以 2θ 度數表示之寬暈峰及次要尖峰組成。次要尖峰之位置展示於下表中。圖 20 展示一批典型的實質上非晶固態形式 XVII 之 XRPD 圖案。

角 2θ (°)	d 值 埃	強度 計數	強度%
3.276	26.94524	8.42	1.2
4.747	18.59877	32.6	4.8
5.683	15.53955	5.75	0.8
7.591	11.6373	57.9	8.5
8.44	10.46849	48.7	7.2
9.224	9.57963	169	24.9
9.505	9.29756	403	59.3
9.882	8.9438	421	62
11.651	7.58897	72.9	10.7
11.93	7.41246	21.5	3.2
12.645	6.99485	89.4	13.1
13.015	6.79687	277	40.8
13.528	6.54031	47.5	7
14.037	6.30422	53.9	7.9
14.451	6.12451	57.5	8.5
14.986	5.90686	88.8	13.1
15.226	5.81445	105	15.5
15.6	5.67585	59.8	8.8
15.929	5.55933	159	23.3
16.281	5.43993	167	24.6
16.922	5.23544	205	30.1
17.36	5.10417	13.9	2
17.842	4.9673	204	29.9
18.377	4.8238	108	15.8
18.635	4.75784	307	45.2
19.074	4.64921	216	31.8
19.83	4.47353	211	31.1
20.596	4.30896	269	39.6
21.4	4.14883	272	40
21.627	4.10574	379	55.7
22.521	3.94481	93.2	13.7
23.038	3.85742	56.8	8.4
23.44	3.79217	35.1	5.2

24.06	3.69583	200	29.4
24.347	3.65298	417	61.3
24.959	3.56467	680	100
25.713	3.46183	277	40.7
26.099	3.4115	162	23.8
26.515	3.35901	90.4	13.3
27.052	3.29348	55.7	8.2
27.753	3.21192	111	16.3
28.041	3.17956	110	16.1
28.742	3.10358	88.4	13
29.18	3.05796	74.8	11
30.077	2.96872	113	16.6
30.5	2.92855	61	9
31.089	2.87436	48.2	7.1
31.572	2.8315	106	15.6
32.076	2.78817	97.1	14.3
32.387	2.76212	85	12.5
32.84	2.72502	44.8	6.6
32.963	2.71514	65.4	9.6
33.065	2.70701	61	9
33.201	2.69622	63.5	9.3
33.64	2.66201	17.7	2.6
33.924	2.6404	28	4.1
34.462	2.6004	64.3	9.5
35.359	2.53645	44	6.5
35.378	2.53515	44	6.5
35.712	2.51218	72.6	10.7
35.952	2.49597	83.8	12.3
36.736	2.44447	42.5	6.3
37.149	2.41824	63	9.3
37.764	2.38023	55.7	8.2
37.873	2.37368	50.7	7.5
38.322	2.3469	17.3	2.5
38.6	2.33061	32.6	4.8
38.79	2.31961	70.8	10.4
39.147	2.29927	45.2	6.6
39.397	2.2853	70.5	10.4
40.035	2.25029	47.3	7
40.277	2.23737	36.6	5.4
41.1	2.19443	42.6	6.3
41.218	2.18844	37.8	5.6
41.62	2.16821	40.3	5.9
42.496	2.12551	77.5	11.4
42.972	2.10308	52.1	7.7
43.1	2.09714	72.3	10.6
43.72	2.06881	65.1	9.6
44.24	2.04569	32.9	4.8
44.535	2.03284	36.3	5.3

b) 固態形式 XVIII 之特性化

固態形式 XVIII 藉由用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射分析來特性化。如圖 21 中所示，X 射線粉末繞射圖案顯示兩個以 2θ 度數表示之寬暈峰。

c) 固態形式 XIX 之特性化

固態形式 XIX 藉由用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射分析來特性化。X 射線粉末繞射圖案由以 2θ 度數表示之寬暈峰及次要尖鋒組成。圖 22 展示一批典型的實質上非晶固態形式 XIX 之 XRPD 圖案。

d) 固態形式 XX 之特性化

固態形式 XX 藉由用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射分析來特性化。X 射線粉末繞射圖案由以 2θ 度數表示之寬暈峰及次要尖鋒組成。圖 23 展示一批典型的實質上非晶固態形式 XX 之 XRPD 圖案。

e) 固態形式 XXI 之特性化

固態形式 XXI 藉由用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射分析來特性化。X 射線粉末繞射圖案由以 2θ 度數表示之寬暈峰及次要尖鋒組成。圖 24 展示一批典型的實質上非晶固態形式 XXI 之 XRPD 圖案。

f) 固態形式 XXII 之特性化

固態形式 XXII 藉由用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射分析來特性化。X 射線粉末繞射圖案由以 2θ 度數表示之寬暈峰組成。圖 25 展示一批典型的實質上非晶固態形式

XXII 之 XRPD 圖案。

g) 固態形式 XXIII 之特性化

固態形式 XXIII 藉由用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射分析來特性化。X 射線粉末繞射圖案由以 2 θ 度數表示之寬暈峰組成。圖 26 展示一批典型的實質上非晶固態形式 XXIII 之 XRPD 圖案。

h) 固態形式 XXIV 之特性化

固態形式 XXIV 藉由用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射分析來特性化。X 射線粉末繞射圖案由以 2 θ 度數表示之寬暈峰及次要尖峰組成。圖 27 展示一批典型的實質上非晶固態形式 XXIV 之 XRPD 圖案。

i) 固態形式 XXV 之特性化

固態形式 XXV 藉由用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射分析來特性化。X 射線粉末繞射圖案由以 2 θ 度數表示之寬暈峰組成。圖 28 展示一批典型的實質上非晶固態形式 XXV 之 XRPD 圖案。

j) 固態形式 XXVI 之特性化

固態形式 XXVI 藉由用 Cu K α 輻射獲得之 X 射線粉末繞射分析來特性化。X 射線粉末繞射圖案由以 2 θ 度數表示之寬暈峰組成。圖 29 展示一批典型的實質上非晶固態形式 XXVI 之 XRPD 圖案。

【圖式簡單說明】

圖 1 展示可藉由實施例 1 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之非晶形式的 XRPD 圖案。

圖 2 展示藉由實施例 3 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 III 的 XRPD 圖案。

圖 3 展示藉由實施例 4 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 IV 的 XRPD 圖案。

圖 4 展示藉由實施例 5 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 V 的 XRPD 圖案。

圖 5 展示藉由實施例 6 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 VI 的 XRPD 圖案。

圖 6 展示藉由實施例 7 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 VII 的 XRPD 圖案。

圖 7 展示藉由實施例 8 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 VIII 的 XRPD 圖案。

圖 8 展示藉由實施例 9 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 IX 的 XRPD 圖案。

圖 9 展示藉由實施例 10 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 X 的 XRPD 圖案。

圖 10 展示藉由實施例 11 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XI 的 XRPD 圖案。

圖 11 展示藉由實施例 12 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XII 的 XRPD 圖案。

圖 12 展示藉由實施例 13 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XIII 的 XRPD 圖案。

圖 13 展示藉由實施例 14 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XIV 的 XRPD 圖案。

圖 14 展示藉由實施例 15 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XV 的 XRPD 圖案。

圖 15 展示藉由實施例 16 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XVI 的拉曼光譜。

圖 16 展示藉由實施例 17 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之型樣 6 的 XRPD 圖案。

圖 17 展示藉由實施例 18 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之硫酸鹽的 XRPD 圖案。

圖 18 展示藉由實施例 19 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之氫溴酸鹽的 XRPD 圖案。

圖 19 展示藉由實施例 20 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之鹽酸鹽的 XRPD 圖案。

圖 20 展示藉由實施例 21 及 22 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XVII 的 XRPD 圖案。

圖 21 展示藉由實施例 21 及 22 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XVIII 的 XRPD 圖案。

圖 22 展示藉由實施例 21 及 22 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XIX 的 XRPD 圖案。

圖 23 展示藉由實施例 21 及 22 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XX 的 XRPD 圖案。

圖 24 展示藉由實施例 21 及 22 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XXI 的 XRPD 圖案。

圖 25 展示藉由實施例 21 及 22 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XXII 的 XRPD 圖案。

圖 26 展示藉由實施例 21 及 22 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XXIII 的 XRPD 圖案。

圖 27 展示藉由實施例 21 及 22 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XXIV 的 XRPD 圖案。

圖 28 展示藉由實施例 21 及 22 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XXV 的 XRPD 圖案。

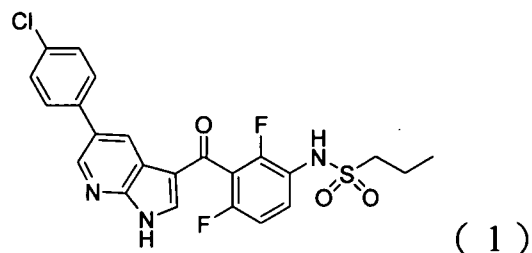
圖 29 展示藉由實施例 21 及 22 中所揭示之方法獲得的化合物 1 之形式 XXVI 的 XRPD 圖案。

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種式 1 化合物之固態形式，



其中該固態形式為形式 VIII 或形式 XVI 之多晶型物，

其中形式 VIII 在其 X 射線粉末繞射曲線中在位置 5.0、11.3、11.6、12.0、13.8、16.2、16.7、19.0、20.1、20.8、22.5 及 27.1 度 2θ (± 0.2 度 2θ) 處含有信號；且

其中形式 XVI 含有如圖 15 中所呈現之拉曼光譜。

2. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之固態形式，以及醫藥上可接受之添加劑、載劑或賦形劑。

3. 一種如申請專利範圍第 1 項之固態形式之用途，其係用於製造用於治療有需要之哺乳動物的疾病或病狀之醫藥品。

4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該疾病或病狀為黑色素瘤、甲狀腺癌或及結腸癌。

八、圖式：

(如次頁)