

發明專利使用說明書

(本使用說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96144568

A61K 31/506 (2006.01)

※申請日期：96.11.23

※IPC 分類：~~C07B~~

C07D 401/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

2-[6-(3-胺基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氨基-2H-嘧啶-1-

基甲基]-4-氟苯睛之琥珀酸鹽之多形物及其使用方法

POLYMORPHS OF SUCCINATE SALT OF 2-[6-(3-AMINO-PIPERIDIN-

1-YL)-3-METHYL-2,4-DIOXO-3,4-DIHYDRO-2H-PYRIMIDIN-1-

YLMETHY]-4-FLUOR-BENZONITRILE AND METHODS OF USE

THEREFOR

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商武田藥品工業有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：(中文/英文)

秋元 浩

AKIMOTO, HIROSHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪市中央區道修町四丁目1番1號

1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA, JAPAN

國籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

200838536

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 倫 C 凱利
KELLY, RON C.
2. 雷恩 H 考斯泰基
KOZTECKI, LIEN H.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年11月29日；60/867,764

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

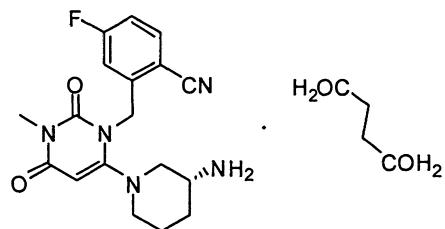
九、發明使用說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體係關於2-[6-(3-胺基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯腈之琥珀酸鹽(本文中稱為"化合物I")之多晶形式及其製備方法。本發明亦係關於包含化合物I之多形物之醫藥組合物、套組及製品，及其使用方法。

【先前技術】

● 具有下式之化合物I：



● 為2005年3月15日申請之美國專利申請案第11/080,992號中所述(參見化合物34)之DPP-IV抑制劑。其劑量、投藥及生物學活性描述於2006年9月13日申請之美國專利申請案第11/531,671號中。美國專利申請案第11/080,992號及第11/531,671號以全文引用的方式併入本文中。

二肽基肽酶IV(IUBMB酶命名法EC.3.4.14.5)(本文中稱為"DPP-IV")係一種II型膜蛋白及非典型絲氨酸胺基二肽酶，其自多肽及蛋白質之胺基末端(N末端)移除Xaa-Pro二肽。DPP-IV原構性表現於多種不同組織(例如腸、肝、肺、腎及胎盤)之上皮及內皮細胞上，且亦存在於體液中。DPP-IV亦表現於循環T淋巴細胞上且已展示與細胞表面抗原

CD-26同義。DPP-IV與許多人類疾病狀況有關，包括(但不限於)糖尿病(尤其是II型糖尿病)、糖尿病性血脂異常、葡萄糖耐受性異常(IGT)之病狀、空腹血糖異常(IFG)之病狀、代謝性酸中毒、酮病、食慾失調及肥胖症；自體免疫疾病，諸如發炎性腸病、多發性硬化症及類風濕性關節炎；AIDS；及癌症。

據信DPP-IV抑制劑為由DPP-IV介導之病狀之預防、延緩進展及/或治療之適用藥劑。

【發明內容】

本發明提供化合物I之新穎多晶形式及製備此等多晶形式之方法，以及包含一或多種此等新穎多形物之組合物。為便於參考，本文中所述之不同多形物在本申請案全文中一致地稱為形式A至G及非晶形式。

形式A

在一實施例中，本發明係關於一種化合物I之多形物，其本文中稱為形式A。基於其物理特性，形式A為結晶形式。

形式A之特徵在於具有以下物理特徵中之一或多者(應注意組合物無須一定展現所有此等特徵才表示形式A之存在)：

- (a) 可自選自由以下各物組成之群之溶劑結晶：(i)丙酮、(ii)乙腈、(iii)二氯甲烷、(iv)1,4-二噁烷、(v)二甲基甲醯胺、(vi)乙醇、(vii)乙酸乙酯、(viii)乙醚、(ix)己烷；(x)甲醇、(xi)異丙醇、(xii)四氫呋喃、(xiii)甲

苯、(xiv)三氟乙醇、(xv)水、(xvi)乙腈:水(85:15)、
(xvii)乙醇:水(95:5)、(xviii)異丙醇:水(88:12)及(xix)
四氫呋喃:水(9:1)；

- (b) 可藉由將可混溶反溶劑添加至溶解於溶劑中之化合物I中而沈澱，其中該溶劑/反溶劑系統係選自由以下各物組成之群：(i)二甲基甲醯胺/乙腈、(ii)二甲基甲醯胺/甲苯、(iii)二甲基甲醯胺/乙酸乙酯、(iv)二甲基甲醯胺/異丙醇、(v)甲醇/乙腈、(v)甲醇/二氯甲烷、(vi)三氟乙醇/異丙醇、(vii)三氟乙醇/乙腈、(viii)三氟乙醇/乙酸乙酯、(ix)水/乙腈及(x)水/四氫呋喃；
- (c) 具有如下X射線粉末繞射圖(CuK α ， $\lambda=1.5418\text{ \AA}$)，其包含於約11.31、11.91及22.32度 $2\theta(^{\circ}2\theta)$ 處之繞射峰，更特定言之包含5個或5個以上選自由於約4.80、11.31、11.91、12.86、14.54、15.81、16.83、17.59、18.11、19.26、19.52、20.32、21.04、21.80、22.32、23.42、23.83、24.78、25.28、25.84、26.14、26.63、27.62、27.84、28.14、29.39、29.87、30.27、31.60、31.88、32.44、33.86、34.51、35.87、36.36、37.31、38.64及39.49 $^{\circ}2\theta$ 處之繞射峰組成之群的繞射峰，甚至更特定言之包含於約11.31、11.91、19.26、21.04及22.32 $^{\circ}2\theta$ 處之繞射峰；
- (d) 具有如下傅立葉轉換紅外吸收光譜(Fourier transform infra-red absorption spectrum)，其包含於約3141、2953、2934、2266、1699、1657、1450及1206波數

(cm^{-1})處之吸收帶，且更特定言之於約 3141、2953、2934、2266、2225、1699、1657、1450、1206、886、760、685、594及 516 cm^{-1} 處之吸收帶；

- (e) 具有如下拉曼光譜 (Raman spectrum)，其包含於約 2954、2935、2225、1698、1659 及 1607 cm^{-1} 處之拉曼峰，且更特定言之包含於約 3068、2954、2935、2225、1698、1659、1607、1586、1223、1180、901、780、751、669 及 516 cm^{-1} 處之拉曼峰；
- (f) 示差掃描熱量測定圖譜，其具有集中於約 195°C 之吸熱；及
- (g) 當自 25°C 加熱至 165°C 時無明顯重量損失。

形式 B

形式 B 之特徵在於具有以下物理特徵中之一或更多者 (應注意組合物無須一定展現所有此等特徵才表示形式 B 之存在)：

- (a) 可自選自由 (i) 異丙醇、(ii) 乙醇:水 (95:5)、(ii) 異丙醇:水 (88:12)、(iii) 四氫呋喃:水 (9:1) 及 (iv) 水組成之群之溶劑結晶；
- (b) 可藉由將二噁烷添加至溶解於水中之化合物 I 中而沈澱；
- (c) 具有如下 X 射線粉末繞射圖 ($\text{CuK}\alpha$ ， $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)，其包含於約 12.51、18.83 及 $24.46^\circ 2\theta$ 處之特徵峰；
- (d) 具有如下示差掃描熱量測定熱分析圖，其包含於約 100°C 處之寬吸熱，及於約 138°C 及約 163°C 處之兩處

小吸熱，及於約193°C處之另一處吸熱；

- (e) 當自約25°C加熱至175°C時具有顯著重量損失(>2.0%)；及
- (f) 當溶解於水中且藉由蒸發溶劑回收時轉變為形式A。

形式C

形式C之特徵在於具有以下物理特徵中之一或更多者(應注意組合物無須一定展現所有此等特徵才表示形式C之存在)：

- (a) 可自化合物I之異丙醇溶液結晶；及
- (b) 具有如下X射線粉末繞射圖(CuK α ， $\lambda=1.5418\text{ \AA}$)，其包含於約5.44±0.2及6.07±0.2°2θ處之繞射峰。

形式D

形式D之特徵在於具有以下物理特徵中之一或更多者(應注意組合物無須一定展現所有此等特徵才表示形式D之存在)：

- (a) 可藉由將可混溶反溶劑添加至化合物I之溶液中而沈澱；例如，將乙腈添加至化合物I之水溶液中；
- (b) 具有如下X射線粉末繞射圖(CuK α ， $\lambda=1.5418\text{ \AA}$)，其包含於約12.19、22.88及24.33°2θ處之繞射峰；或者，包含一個於約24.33°2θ處之繞射峰及4個選自由於約12.19、14.04、16.71、17.75、18.86、19.96、22.08、22.88、23.27、25.02、25.49、26.03及27.99°2θ處之繞射峰組成之群的其他峰之繞射圖，且更特定言之包含一個於約24.33°2θ處之繞射峰及4個選自

由於約 12.19、16.71、22.08、22.88 及 23.27 °2θ 處之繞射峰組成之群的其他峰之繞射圖；

- (c) 具有如下示差掃描熱量測定熱分析圖，其具有集中於約 88°C 處之寬、有干擾吸熱，及於約 107°C 及 192°C 處之兩處其他吸熱；及
- (d) 當自 20°C 加熱至 85°C 時由於水損失而具有 >20% 之重量損失。

形式 E

形式 E 之特徵在於具有以下物理特徵中之一或更多者（應注意組合物無須一定展現所有此等特徵才表示形式 E 之存在）：

- (a) 可藉由將可混溶反溶劑添加至化合物 I 之溶液中而沈澱；例如，藉由將乙腈添加至化合物 I 之水溶液中；
- (b) 具有如下 X 射線粉末繞射圖 (CuK α ， $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)，其包含兩個於約 21.27 及 17.15 °2θ 處之繞射峰，及 3 個選自由於約 11.90、12.66、13.10、13.59、13.94、17.54、22.03、22.61、24.06、24.70、26.31、27.34 及 31.10 °2θ 處之峰組成之群的其他繞射峰，且更特定言之包含於約 13.10、13.94、17.15 及 21.27 °2θ 處之繞射峰之繞射圖；
- (c) 具有如下示差掃描熱量測定熱分析圖，其具有於約 59°C 及約 75°C 處之兩處小吸熱，具有於約 107°C、110°C 及 114°C 處之峰之叉形吸熱，及於約 192°C 處之另一處吸熱；及

(d) 當自 25°C 加熱至 85°C 時具有 >2% 之重量損失。

形式 F

形式 F 之特徵在於具有以下物理特徵中之一或更多者(應注意組合物無須一定展現所有此等特徵才表示形式 F 之存在)：

- (a) 可自化合物 I 之四氫呋喃及水溶液結晶；及
- (b) 具有如下 X 射線粉末繞射圖 ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)，其包含於約 12.39、20.63、26.03 及 $30.05^\circ 2\theta$ 處之繞射峰。

形式 G

形式 G 之特徵在於具有以下物理特徵中之一或更多者(應注意組合物無須一定展現所有此等特徵才表示形式 G 之存在)：

- (a) 可藉由自化合物 I 之四氫呋喃及水溶液結晶而形成；及
- (b) 具有如下 X 射線粉末繞射圖 ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)，其包含 3 個或 3 個以上選自由於約 13.22、14.23、18.62、19.77、24.36、25.06 及 $30.71^\circ 2\theta$ 處之峰組成之群的繞射峰。

非晶形式

非晶形式之特徵在於具有以下物理特徵中之一或更多者(應注意組合物無須一定展現所有此等特徵才表示非晶形式之存在)：

- (a) 可藉由凍乾化合物 I 之水溶液而形成；

- (b) 具有特徵為大暈而無可辨別峰之XRPD光譜；
- (c) 具有如下示差掃描熱量測定圖譜，其展示82°C之玻璃轉移溫度，於約138°C處之放熱及於約199°C處之吸熱。

執行以上所提及之分析以鑑別此等物理特徵所依據之方法描述於實例3中。

包含化合物I之組合物

本發明係關於包含化合物I之組合物，其中化合物I係以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在。應注意化合物I之其他結晶及非晶形式亦可存在於該組合物中。

在一變體中，該組合物包含至少0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I，其中大於0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I(以重量計)係以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在於組合物中。該組合物可視情況為醫藥組合物。該醫藥組合物可視情況進一步包括一或多種醫藥載劑。

包含化合物I之套組及製品

本發明亦提供包含含有化合物I之組合物之套組及其他製品，其中化合物I係以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形

式存在。在一變體中，該組合物包含至少0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I，其中大於0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I(以重量計)係以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在於組合物中。該等套組及製品中之組合物可視情況為醫藥組合物。該醫藥組合物可視情況進一步包括一或多種醫藥載劑。

關於以上包括醫藥組合物之實施例之各者，醫藥組合物可以任何方式調配，其中至少一部分化合物I係以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在。視情況，在向人類投予醫藥調配物後，一部分化合物I以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在一段時間。

製造形式A至形式G及非晶形式之方法

亦提供用於製造形式A至形式G及非晶形式之各種方法。亦提供用於製造包含形式A至形式G及非晶形式中之一或多者之醫藥組合物、套組及其他製品之各種方法。

使用形式A至形式G及非晶形式之方法

亦提供使用包含形式A至形式G及非晶形式中之一或多者之醫藥組合物、套組及其他製品來治療由DPP-IV介導之各種疾病的方法。

在一實施例中，本發明係關於一種抑制二肽基肽酶之方法，其包含投予一組合物，其中大於0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I(以重量計)以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在於該組合物中。視情況，該組合物包含至少0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I。

在另一實施例中，本發明係關於一種藉由投予化合物I來以化合物I抑制受檢者(例如人體)體內之二肽基肽酶之方法，其中當投予該化合物時，大於0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I(以重量計)以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在於組合物中。視情況，該組合物包含至少0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I。

在另一實施例中，本發明係關於一種藉由投予化合物I來以化合物I抑制受檢者(例如人體)體內之二肽基肽酶之方法，其中在向受檢者投予該化合物後，大於0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I(以重量計)以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F及非晶

形式組成之群之形式存在於組合物中歷時一段時間。視情況，該組合物包含至少0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I。

在另一實施例中，本發明提供一種治療其中二肽基肽酶具有促成疾病狀況之病理學及/或症候學之活性之疾病狀況的方法，其包含向受檢者(例如人體)投予一組合物，其中當投藥時，大於0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I(以重量計)以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在於該組合物中。視情況，該組合物包含至少0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I。

在另一實施例中，本發明提供一種治療其中二肽基肽酶具有促成疾病狀況之病理學及/或症候學之活性之疾病狀況的方法，其包含使一組合物存在於受檢者(例如人體)體內，其中在向受檢者投予該組合物後，大於0.1%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I(以重量計)以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在於組合物中歷時一段時間。視情況，該組合物包含至少0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物

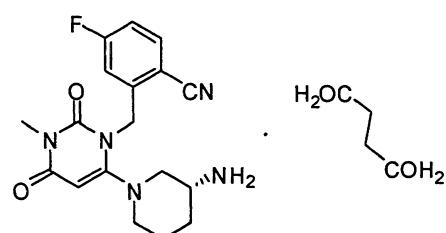
I。

在另一實施例中，提供一種預防由DPP-IV介導之病狀、延緩其進展及/或治療其之方法，該等病狀詳言之為糖尿病且更特定言之為2型糖尿病、糖尿病性血脂異常、葡萄糖耐受性異常(IGT)之病狀、空腹血糖異常(IFG)之病狀、代謝性酸中毒、酮病、食慾失調及肥胖症；自體免疫疾病，諸如發炎性腸病、多發性硬化症及類風濕性關節炎；AIDS、癌症及其他病狀。

在陳述化合物I可以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形成存在於組合物中的各種情況下，本發明意欲涵蓋僅存在一種形式，存在兩種形式(所有組合)及存在3種、4種或4種以上形式(所有組合)之組合物。

【實施方式】

本發明係針對新穎多形物，及包含下式之2-[6-(3-胺基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯睛之琥珀酸鹽(化合物1)的組合物：



其中至少一部分化合物I係以選自由結晶形式A至G及非晶形式組成之群之形式存在於組合物中。

亦提供具有包含化合物I之組合物之套組及其他製品，

其中至少一部分化合物I係以選自由結晶形式A至G及非晶形式組成之群之形式存在於組合物中。

亦提供各種方法，其包括製造各所揭示形式之方法；用於製造包含化合物I之醫藥組合物之方法，其中至少一部分化合物I係以選自由結晶形式A至G及非晶形式組成之群之形式存在於組合物中；及使用包含化合物I之組合物之方法，其中至少一部分化合物I係以選自由結晶形式A至G及非晶形式組成之群之形式存在於組合物中。

● 如所瞭解，視如何製備包含特定化合物之組合物及接著製備後如何儲存及操作該組合物而定將影響組合物之晶體含量。因此，組合物有可能不包含晶體含量或可包含較高濃度之晶體含量。

此外，應注意化合物可以一或多種不同多晶形式存在於特定組合物中，以及視情況亦可以非晶形物質形式存在。此可能為以下情況之結果：(a)實體混合兩種或兩種以上不同多晶形式；(b)自結晶條件產生兩種或兩種以上不同多晶形式；(c)特定多晶形式之全部或一部分轉變為另一多晶形式；(d)非晶形狀態化合物之全部或一部分轉變為兩種或兩種以上多晶形式；亦可能出於許多其他原因。

如此可見，視如何製備包含化合物之組合物而定，該特定多晶形式之化合物之重量百分比可自0%至100%變化。根據本發明，提供一組合物，其中大於0.1%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%或更多之化合物I(以重量計)以選自由形式A至G及非晶

形式組成之群之形式存在於該組合物中。

定義

如本文中所使用之術語"結晶"係指可經水合及/或經溶劑化且具有充分排序之化學部分而展現藉由XRPD或其他繞射技術可辨別之繞射圖的物質。通常藉由溶解於溶液中之化合物之直接結晶或藉由在不同結晶條件獲得之晶體之互變而獲得的結晶物質將具有稱為結晶溶劑合物之含有用於結晶之溶劑的晶體。另外，共同稱為結晶條件之執行結晶之特定溶劑系統及物理實施例可產生具有對於結晶條件而言獨特之物理及化學特性的結晶物質，此通常係由於在晶體中化合物之化學部分相對於彼此之取向及/或結晶物質中化合物之特定多晶形式之優勢。

視存在於組合物中之化合物之多晶形式而定，亦可存在作為初始結晶之副產品及/或包含結晶物質之晶體之降解產物的各種量之非晶形固態之化合物。因此，如本文中所使用之術語結晶涵蓋組合物可包括非晶形含量；非晶形物質中結晶物質之存在尤其可藉由具有可辨別繞射圖之組合物偵測。

結晶物質之非晶形含量可藉由研磨或粉碎該物質來增加，此可由繞射光譜線及其他光譜線相對於研磨前之結晶物質變寬來證明。充分研磨及/或粉碎可使譜線相對於研磨前之結晶物質變寬至XRPD或其他晶體特定光譜可變得不可辨別而產生大體上非晶形或準非晶形之物質的程度。

預期持續研磨將增加非晶形含量且進一步使XRPD圖變

寬，其極限為XRPD圖變寬至其不再能在雜訊上辨別。當XRPD圖變寬至不可辨別之極限時，可認為物質不再為結晶物質，而全部為非晶形。對於非晶形含量增加之物質及完全非晶形物質而言，應觀察不到將表示研磨程序另一形式之峰。

如本文中所使用之術語"非晶形"係指包含含有過少化合物晶體含量而不能產生藉由XRPD或其他繞射技術可辨別之圖案之化合物的組合物。玻璃狀物質為非晶形物質之一種類型。玻璃狀物質並不具有真實晶格，且在工藝上類似於極具黏性之非結晶液體。玻璃可能較佳描述為準固體非晶形物質，而非真實固體。

如本文中用於描述包括XRPD、NMR及IR光譜法之光譜線及拉曼光譜線之術語"寬"或"變寬"為與基線光譜之線寬有關之相對術語。基線光譜常為如直接自特定組之物理及化學條件(包括溶劑組合物及諸如溫度及壓力之特性)所獲得之特定化合物的未經操作之結晶形式。舉例而言，變寬可用於描述經研磨或粉碎之包含結晶化合物之物質相對於研磨前之物質的XRPD光譜之光譜線。在溶劑化或水合形式之組成分子、離子或原子並不快速翻轉之物質中，譜線變寬表示化合物之化學部分之取向的無規性增加，由此表示非晶形含量增加。當在經由不同結晶條件獲得之結晶物質之間作比較時，較寬光譜線表示產生相對較寬光譜線之物質具有較高非晶形物質含量。

如本文中所使用之術語"約"係指實際值在所列值之 $\pm 5\%$

範圍內之估計。

如本文中用於描述DSC吸熱及放熱之術語"叉形"係指具有可區別峰位置之重疊吸熱或放熱。

多形物之製備及表徵

A. 化合物I之製備

可使用各種方法合成化合物I。用於合成化合物I之代表性方法在實例1中提供。然而，應注意其他合成途徑亦可用於合成化合物I，包括2005年3月15日申請之美國專利申請案第11/080,992號中所揭示之方法，該案之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

B. 化合物I之多形物之製備

用於使化合物沈澱及結晶之通用方法可應用於製備本文中所述之各種多形物。此等通用方法為熟習合成有機化學及醫藥調配之技術者所已知，且例如由J. March, "Advanced organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure"，第4版(New York: Wiley-Interscience, 1992)描述。

一般而言，化合物之特定多形物可藉由直接使化合物結晶或藉由使化合物結晶接著自另一多晶形式或自非晶形式互變來獲得。視使化合物結晶之方法而定，所得組合物可能含有不同量之與非晶形物質相對之結晶形式的化合物。另外，所得組合物可能含有化合物之不同多晶形式之不同混合物。

當使用包括緩慢溶劑蒸發及影響動力學之條件的有利於

減慢晶體形成之條件時，通常製得包含較高百分比之晶體含量之組合物(例如，形成具有較少晶格缺陷及相應地較少玻璃狀物質之晶體)。可適當地調節結晶條件以按需要獲得較高品質結晶物質。因此，舉例而言，若在一組初始結晶條件下形成不良晶體，則可相對於該組初始結晶條件降低溶劑溫度且可增加溶液上之周圍壓力以減緩結晶。

已知常受快速溶劑蒸發影響之化合物自溶液沈澱有利於化合物形成與晶體相對之非晶形固體。非晶形狀態之化合物可藉由自溶劑化化合物快速蒸發溶劑，或藉由研磨、粉碎或以其他物理方式加壓或研磨結晶狀態之化合物來產生。

藉由實例1中所述之方法製備之化合物I可用作製備所有其他多晶形式之起始物質。用於測試化合物I之溶解度之方法在實例2中描述，且化合物I於各種溶劑中之溶解度總結於實例2之表A中。在大多數溶劑中觀察到低溶解度，例外為二甲基甲醯胺(DMF)、甲醇、三氟乙醇(TFE)、水及水:溶劑混合物。

可藉以製備各種多晶形式之方法在實例3，A小節中描述。可藉以製備形式A-G及非晶形式之特定方法在實例3之表B及C中描述。適用於形成形式A、形式A+B、形式C、形式D、形式E、形式A+F、形式A+E+G及非晶形式之方法分別於實例3-10中描述。

C. 化合物I之多形物

七種結晶形式及一種非晶形固體係藉由進行多形物篩選

(實例3)來鑑別。

本文中描述化合物I之形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式。當可能時，提供各不同多形物之各測試結果。形式A、C、D及E係以純形式製得。形式B、F及G係以與形式A之混合物之形式製得。

執行各種測試以在物理學上表徵化合物I之多形物，該等測試包括X射線粉末繞射(XRPD)、示差掃描熱量測定(DSC)、熱解重量分析(TGA)、熱台顯微法、傅立葉轉換紅外光譜法(FT-IR)、傅立葉轉換拉曼光譜測定法、聯用熱解重量分析-紅外光譜法(TG-IR)、溶液質子核磁共振($^1\text{H-NMR}$)、固態 ^{13}C 核磁共振($^{13}\text{C-NMR}$)及水份吸附及脫附分析(M S/Des)。各分析技術之詳細實驗條件在實例3、B小節中描述。形式A-G及非晶形式之表徵在實例11-18中描述。用於測試化合物I之各種形式之穩定性的方法及多聚形式互變之條件在實例19-25中描述。

1. 形式A

形式A可藉由在多形物篩選期間所用之各種結晶條件下自各種溶劑結晶來製備(例如，快速及緩慢蒸發，飽和溶液之冷卻，製漿及溶劑/反溶劑添加)。實例3之表B及C概述藉以製備形式A之程序。舉例而言，藉由於轉輪上將過量化合物I於丙酮、乙腈、二氯甲烷、1,4-二噁烷、乙醚、己烷、甲醇、異丙醇、水、乙酸乙酯、四氫呋喃、甲苯或其他類似溶劑中室溫製漿歷時約5或7天來獲得形式A。藉由真空過濾收集固體，且於排氣罩中風乾。另外，可藉由

緩慢蒸發(SE)自化合物I之甲醇溶液沈澱形式A。

藉由XRPD、TGA、熱台顯微法、IR、拉曼光譜法、溶液¹H-NMR及固態¹³C-NMR表徵形式A。

圖1展示形式A之特徵性XRPD光譜(CuK α ， $\lambda=1.5418\text{ \AA}$)。XRPD圖證實形式A為結晶。以 $^{\circ}2\theta$ 表示之主要X射線繞射線及其相對強度總結於表1中。

表1. 形式A之特徵XRPD峰(CuK α)

峰編號	$2\theta(^{\circ})$	d間距	強度	I/I_0
1	4.80	18.40	91	3
2	11.31	7.82	2382	80
3	11.91	7.43	1416	48
4	12.86	6.88	266	9
5	14.54	6.09	1009	34
6	15.81	5.60	1457	49
7	16.83	5.26	522	18
8	17.59	5.04	299	10
9	18.11	4.89	91	3
10	19.26	4.60	816	27
11	19.52	4.54	642	22
12	20.32	4.37	178	6
13	21.04	4.22	996	34
14	21.80	4.07	174	6
15	22.32	3.98	2969	100
16	23.42	3.80	127	4
17	23.83	3.73	1025	35
18	24.78	3.59	181	6
19	25.28	3.52	684	23
20	25.84	3.45	120	4
21	26.14	3.41	352	12
22	26.63	3.34	477	16
23	27.62	3.23	342	12
24	27.84	3.20	303	10
25	28.14	3.17	274	9
26	29.39	3.04	132	4
27	29.87	2.99	255	9
28	30.27	2.95	183	6
29	31.60	2.83	163	5
30	31.88	2.80	166	6
31	32.44	2.76	106	4
32	33.86	2.65	123	4
33	34.51	2.60	141	5

峰編號	$2\theta(\circ)$	d間距	強度	I/I_0
34	35.87	2.50	305	10
35	36.36	2.47	133	4
36	37.31	2.41	146	5
37	38.64	2.33	129	4
38	39.49	2.28	90	3

上述此組 XRPD 峰位置或其子集可用於鑑別形式 A。一個子集包含於約 11.31、11.91、12.86、14.54、15.81、16.83、17.59、19.26、19.52、21.04、22.32、26.63 及 29.87 $^{\circ}2\theta$ 處之峰。另一子集包含於約 11.31、11.91、19.26、21.04 及 22.32 $^{\circ}2\theta$ 處之峰，此子集之峰展示無肩峰或大於 0.2 $^{\circ}2\theta$ 之峰分裂。另一子集包含於約 11.31、11.91 及 22.32 $^{\circ}2\theta$ 處之峰。

圖 2 為形式 A 之 TGA 熱分析圖。TGA 分析展示當自 25°C 加熱至 165°C 時形式 A 展現無明顯重量損失，此結果表示形式 A 為無水固體。

圖 3 展示形式 A 之特徵性 DSC 热分析圖。DSC 分析展示於約 195°C 處發生單一吸熱事件(峰最大值)。此吸熱事件由展示形式 A 熔融之熱台顯微法證實，熔融起始於約 177°C 且估計熔點為約 184°C。

圖 4(A-D)展示形式 A 之特徵性 FT-IR 光譜。以波長倒數(以 cm^{-1} 計之波數)表示之主要譜帶係位於約 3815、3736、3675、3460、3402、3141、3098、3068、3049、2953、2934、2854、2760、2625、2536、2481、2266、2225、2176、1990、1890、1699、1657、1638、1626、1609、1586、1553、1517、1492、1478、1450、1419、1409、1380、1351、1327、1289、1271、1236、1206、1180、

1158、1115、1087、1085、1064、1037、1027、971、960、951、926、902、886、870、831、820、806、780、760、740、728、701、685、668、637、608、594、567、558及 516 cm^{-1} 處(將值捨入至最接近之整數)。此組獨特IR吸收帶或其子集可用於鑑別形式A。一個該子集包含於約3141、3098、3068、3049、2953、2934、2854、2266、2225、1699、1657、1609、1586、1553、1517、1492、1478、1450、1380、1351、1327、1236、1206、1115、1063、902、886、870、820、780、760、685、608、594及 516 cm^{-1} 處之吸收帶。另一子集包含於約3141、2953、2934、2854、2266、2225、1699、1657、1450、1206、886、760、685、594及 516 cm^{-1} 處之吸收帶。另一子集包含於約3141、2953、2934、2266、1699、1657、1450及1206 cm^{-1} 處之吸收帶。

圖5(A-D)展示形式A之特徵性拉曼光譜。以波長倒數(以 cm^{-1} 計之波數)表示之主要拉曼譜帶係位於約3100、3068、3049、2977、2954、2935、2875、2855、2787、2263、2225、2174、1698、1659、1626、1607、1586、1492、1478、1451、1439、1409、1400、1382、1351、1328、1290、1281、1271、1237、1223、1213、1180、1155、1134、1115、1084、1063、1035、971、952、926、901、868、805、780、759、740、727、701、686、669、609、594、566、558、516、487、479、433、418、409、294、274、241、218、191及138 cm^{-1} 處(將值捨入至最接近之整

數)。此組獨特拉曼譜帶或其子集可用於鑑別形式A。一個該子集包含於約2954、2935、2225、1698、1659及1607 cm^{-1} 處之拉曼譜帶。另一子集包含於約3068、2954、2935、2225、1698、1659、1607、1586、1223、1180、901、780、759、669及516 cm^{-1} 處之拉曼譜帶。另一子集包含於約3100、3068、2225、1698、1659、1607、1586、1351、1237、1223、1180、1155、1134、1115、1063、952、926、901、868、805、780、759、740、669、609及516 cm^{-1} 處之拉曼譜帶。

進一步藉由溶液 ^1H NMR及固態 ^{13}C NMR表徵形式A。光譜分別報導於圖6及7中。不執行化學指定；然而，該等光譜與化合物I之已知化學結構一致。

相對濕度應力研究(實例19)展示在於約58%及97%相對濕度下儲存29天後，如藉由XRPD所證明，形式A並不展現形式變化。其他相對濕度應力研究展示形式B及非晶形式亦轉變為形式A。

基於以上可用表徵資料，形式A無水且於周圍條件下穩定。

2. 形式B

形式B係以與形式A之混合物(下文稱為"形式A+B")之形式製得(實例5)。藉由XRPD、TGA、DSC、熱台顯微法、TG-IR及水份吸附/脫附分析表徵形式A+B。

圖8中所示之形式A+B之XRPD圖證實形式A+B為結晶。以 $^{\circ}\text{2}\theta$ 表示之特徵繞射線($\text{CuK}\alpha$ ， $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)及其相對強度

總結於以下表 2 中。

表 2. 形式 A+B 之特徵 XRPD 峰 (CuK α)

峰編號	$2\theta(^{\circ})$	d間距	強度	I/I_0
1	4.69	18.82	146	10
2	9.53	9.28	71	5
3	11.32	7.81	1121	74
4	11.87	7.45	605	40
5	12.51	7.07	483	32
6	13.29	6.66	91	6
7	14.05	6.30	130	9
8	14.53	6.09	371	25
9	15.83	5.59	1062	70
10	16.92	5.24	646	43
11	17.60	5.03	156	10
12	18.83	4.71	279	18
13	19.19	4.62	907	60
14	19.59	4.53	478	32
15	20.33	4.36	92	6
16	21.10	4.21	646	43
17	21.79	4.08	259	17
18	22.44	3.96	1513	100
19	23.80	3.74	542	36
20	24.46	3.64	160	11
21	25.27	3.52	505	33
22	26.12	3.41	349	23
23	26.74	3.33	520	34
24	27.93	3.19	262	17
25	28.80	3.10	177	12
26	29.41	3.03	182	12
27	30.02	2.97	166	11
28	31.34	2.85	139	9
29	31.96	2.80	194	13
30	33.69	2.66	86	6
31	34.37	2.61	148	10
32	35.90	2.50	126	8

此組獨特 XRPD 峰或其子集可用於鑑別化合物 I 之形式 A+B。形式 B 之特徵性峰子集係藉由自形式 A+B 之 XRPD 峰位置減去形式 A 之 XRPD 峰位置來獲得。此可用於鑑別形式 B 存在之子集包含位於約 12.51、18.83 及 24.46 $^{\circ}2\theta$ 處之峰。

DSC 分析 (圖 12) 展示於約 100 $^{\circ}\text{C}$ 處之寬吸熱，接著於

138°C 及 163°C 處之小吸熱及於 193°C 處之主要吸熱。此等事件表明形式 A+B 之緩慢去溶劑化/脫水，且接著去溶劑化形式 B(163°C) 及形式 A(193°C) 熔融。

此等熔融事件由熱台顯微法證實，其亦展示部分粒子於約 179°C 下熔融及其餘粒子於 188°C 下熔融(未包括顯微照片)。

TGA 分析(圖 9)指出當將形式 A+B 自 25°C 加熱至 98°C 時出現 2.0% 重量損失及當繼續自 98°C 加熱至 175°C 時出現另外 0.7% 重量損失。

TG-IR(圖 10 及 11)分析揭示 TGA(圖 10)所展示之重量損失係歸因於水份揮發(圖 11)。2.4% 重量損失與約 0.5 至 1.0 莫耳水一致。由於形式 A 已展示為無水的，因此此等結果表明形式 B 為水合固體形式。

水份吸附/脫附分析(圖 13 及 實例 23)展示於 5% 相對濕度下平衡時之 0.7% 重量損失。吸附/脫附時觀察到 1.2% 重量之可逆重量變化。水份吸附分析後殘餘物質之 XRPD 分析與形式 A 一致。

在脫水條件下形式 B 可轉變為形式 A。當於 58% 及 88% 相對濕度下對形式 A+B 施加應力歷時 23 天時，殘餘固體為形式 A(實例 19)。當使形式 A+B 暴露於周圍條件下歷時兩天且在周圍溫度下於真空烘箱中歷時一天時，形式 A+B 轉變為形式 A(實例 20)。當將形式 A+B 於水中製漿且隨後藉由蒸發移除水時，形式 A+B 轉變為形式 A(實例 21)。

基於所收集之表徵資料，形式 B 為結晶、水合固體。

3. 形式 C

形式 C 係藉由經緩慢冷卻自化合物 I 之 IPA 溶液沈澱來製備(實例 5)。XRPD 證實形式 C 為結晶。

形式 C 之特徵性 XRPD 光譜(CuK α , $\lambda=1.5418\text{ \AA}$)在圖 14 中展示。以 $^{\circ}2\theta$ 表示之主要繞射峰及其相對強度總結於以下表 3 中。

表 3. 形式 C 之特徵 XRPD 峰 (CuK α)

峰編號	$2\theta(^{\circ})$	d間距	強度	I/I_0
1	4.39	20.13	143	16
2	5.44	16.24	885	100
3	6.07	14.56	318	36
4	11.63	7.60	136	15
5	12.87	6.87	540	61
6	15.72	5.63	210	24
7	17.12	5.17	419	47
8	19.18	4.62	281	32
9	20.13	4.41	133	15
10	21.43	4.14	161	18
11	22.61	3.93	247	28
12	23.66	3.76	343	39
13	25.42	3.50	135	15

此組獨特 XRPD 峰位置或其子集可用於鑑別形式 C。約 5.44 及 6.07 $^{\circ}2\theta$ 處之峰尤其適用於鑑別形式 C，因為此等峰並不展現肩峰或大於 0.2 $^{\circ}2\theta$ 之峰分裂。

4. 形式 D

藉由將乙腈(可混溶反溶劑)添加至化合物 I 之水溶液中來使形式 D 沈澱(實例 6)。藉由溶液 ^1H NMR、XRPD、TGA、DSC、TG-IR 及熱台顯微法表徵沈澱物。

溶液 ^1H NMR 資料(未包括光譜)展示形式 D 具有與化合物 I 相同之化學結構。

形式D之特徵性XRPD光譜(CuK α)在圖15中展示。XRPD繞射圖證實形式D為結晶。以 $^{\circ}2\theta$ 表示之主要繞射峰及其相對強度總結於表4中。

表4. 形式D之特徵XRPD峰(CuK α)

峰編號	$2\theta(^{\circ})$	d間距	強度	I/I_0
1	4.06	21.73	110	8
2	12.19	7.25	787	59
3	13.45	6.58	123	9
4	13.61	6.50	120	9
5	14.04	6.30	351	26
6	15.91	5.57	123	9
7	16.71	5.30	1344	100
8	17.75	4.99	516	38
9	18.59	4.77	83	6
10	18.86	4.70	210	16
11	19.45	4.56	124	9
12	19.63	4.52	227	17
13	19.96	4.44	541	40
14	20.46	4.34	75	6
15	21.89	4.06	334	25
16	22.08	4.02	687	51
17	22.88	3.88	190	14
18	23.27	3.82	528	39
19	23.51	3.78	188	14
20	24.33	3.65	433	32
21	24.76	3.59	291	22
22	25.02	3.56	289	22
23	25.49	3.49	217	16
24	26.03	3.42	200	15
25	26.59	3.35	76	6
26	26.89	3.31	86	6
27	27.15	3.28	261	19
28	27.99	3.18	276	21
29	28.23	3.16	167	12
30	29.17	3.06	145	11
31	29.33	3.04	87	6
32	29.76	3.00	201	15
33	31.75	2.82	152	11
34	32.11	2.79	147	11
35	33.02	2.71	67	5
36	33.81	2.65	106	8
37	36.81	2.44	68	5
38	37.10	2.42	67	5
39	38.61	2.33	87	6

上述此組XRPD峰位置或其子集可用於鑑別化合物I之形式D。包含位於約 $24.33^{\circ}2\theta$ 處之峰及4個選自由於約12.19、14.04、16.71、17.75、18.86、19.96、22.08、22.88、23.27、25.02、25.49、26.03及 $27.99^{\circ}2\theta$ 處之峰組成之群之其他峰的峰子集尤其適用於鑑別形式D。包含位於約 $24.33^{\circ}2\theta$ 處之峰及4個選自由於約12.19、16.71、22.08、22.88及 $23.27^{\circ}2\theta$ 處之峰組成之群之其他峰的峰子集更尤其適用。適用於鑑別形式D之其他峰子集為包含於約12.19、22.88及 $24.33^{\circ}2\theta$ ， $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之峰之峰子集。

當對非晶形式施加蒸氣應力時形成形式D(實例22)。TGA分析(圖16)展示形式D展現平衡時約8%之重量損失，接著 25°C 至 85°C 時21.9%之重量損失。約30%總重量損失與約11莫耳水一致。

此外，TG-IR分析(圖17及18)證實 20°C 至 100°C 時之重量損失係歸因於水揮發。

形式D之DSC分析(圖19)展示於 88°C 處具有表觀峰最大值之多處寬吸熱，接著於約 107°C 及 192°C 處之吸熱。資料表明固體去溶劑化/脫水，熔融且可能轉變為形式A，隨後形式A在繼續加熱後熔融。

熱台分析展示固體在 192°C 下最後熔融(未包括顯微照片)，此進一步證明形式D轉變為具有約 192°C 熔融溫度之形式A。

總言之，表徵資料表明形式D為結晶、水合固體。

5. 形式E

藉由蒸發化合物I之H₂O/ACN溶劑/反溶劑溶液來使形式E沈澱(實例7)。藉由溶液¹H NMR、XRPD、TGA、DSC、TG-IR、熱台顯微法及水份吸附/脫附分析表徵沈澱物。

溶液¹H NMR資料(未包括光譜)展示形式E具有與化合物I相同之化學結構。

形式E之特徵性XRPD光譜(CuK α , $\lambda=1.5418\text{ \AA}$)在圖20中展示。XRPD繞射圖證實形式E為結晶。以 $^{\circ}2\theta$ 表示之主要繞射峰及其相對強度總結於以下表5中。

表5. 形式E之特徵XRPD峰(CuK α)

峰編號	$2\theta(^{\circ})$	d間距	強度	I/I_0
1	11.90	7.43	292	16
2	12.17	7.27	121	7
3	12.66	6.99	187	10
4	13.10	6.75	727	39
5	13.59	6.51	266	14
6	13.94	6.35	676	37
7	16.78	5.28	306	17
8	17.15	5.17	1026	55
9	17.54	5.05	450	24
10	18.18	4.88	196	11
11	19.02	4.66	274	15
12	20.03	4.43	239	13
13	21.27	4.17	1849	100
14	22.03	4.03	659	36
15	22.61	3.93	744	40
16	23.02	3.86	121	7
17	24.06	3.70	476	26
18	24.70	3.60	270	15
19	25.60	3.48	145	8
20	25.95	3.43	285	15
21	26.31	3.38	219	12
22	26.70	3.34	191	10
23	27.34	3.26	336	18
24	28.08	3.18	247	13
25	28.41	3.14	128	7
26	28.61	3.12	241	13
27	29.00	3.08	242	13
28	29.70	3.01	114	6
29	31.10	2.87	314	17

峰編號	$2\theta(^{\circ})$	d間距	強度	I/I_0
30	33.76	2.65	118	6
31	34.48	2.60	95	5
32	35.04	2.56	127	7
33	35.58	2.52	122	7
34	37.65	2.39	117	6
35	38.10	2.36	93	5
36	38.42	2.34	93	5

上述此組獨特XRPD峰位置或其子集可用於鑑別形式E。

該等峰子集可包含選自由於約11.90、12.66、13.10、13.59、13.94、17.15、17.54、21.27、22.03、22.61、24.06、24.70、26.31、27.34及31.10 $^{\circ}2\theta$ 處之峰組成之群的任何5個峰。可用於鑑別形式E之其他峰子集包括兩個於約21.27及17.15 $^{\circ}2\theta$ 處之峰，及3個選自由於約11.90、12.66、13.10、13.59、13.94、17.54、22.03、22.61、24.06、24.70、26.31、27.34及31.10 $^{\circ}2\theta$ 處之峰組成之群的其他峰。可用於鑑別形式E之另一峰子集包含位於約13.10、13.94、17.15、21.27、26.31及27.34 $^{\circ}2\theta$ 處之峰。

TGA分析(圖21)展示形式E展現自25°C加熱至85°C後之2.6%重量損失。

DSC分析(圖22)展示於59°C及75°C處之兩處小吸熱(脫水)，具有於107°C、110°C及114°C處之峰之叉形吸熱，接著於192°C處之單一吸熱。

形式E之熱台分析(未包括顯微照片)展示於59°C及81°C下之雙折射率變化，此與固體脫水一致。熱台顯微法進一步展示熔融接近結束係於約185°C下發生。

水份吸附/脫附資料(圖23及實例24)展示在脫水條件下形式E轉變為形式A。在5%相對濕度下平衡後觀察到1.3%重

量損失。樣品在5-95%相對濕度變化下吸附後增加約5%重量。在5%相對濕度下脫附後觀察到約6%重量損失。水份吸附/脫附後樣品之XRPD分析展示形式A與形式E之混合物。

總言之，表徵資料表明形式E為結晶、水合固體。

6. 形式F

藉由在緩慢冷卻結晶條件下自化合物I之THF:水(9:1)溶液沈澱以與形式A之混合物(形式A+F)之形式製得形式F(實例8)。藉由XRPD表徵形式A+F之沈澱物。

形式A+F之特徵性XRPD光譜(CuK α ， $\lambda=1.5418\text{ \AA}$)在圖24中展示。XRPD圖證實該物質為結晶。以 $^{\circ}2\theta$ 表示之主要繞射峰及其相對強度總結於表6中。

表6. 形式A+F之特徵XRPD峰(CuK α)

峰編號	$2\theta(^{\circ})$	d間距	強度	I/I_0
1	11.37	7.78	420	61
2	11.93	7.41	335	49
3	12.39	7.14	298	44
4	12.91	6.85	77	11
5	14.54	6.09	267	39
6	15.86	5.58	351	51
7	16.88	5.25	358	52
8	17.54	5.05	128	19
9	19.39	4.57	289	42
10	20.63	4.30	258	38
11	21.05	4.22	314	46
12	22.34	3.98	683	100
13	23.98	3.71	355	52
14	24.71	3.60	158	23
15	25.29	3.52	150	22
16	26.03	3.42	127	19
17	26.63	3.35	92	13
18	27.80	3.21	113	17
19	30.05	2.97	81	12
20	31.86	2.81	78	11

上述此組獨特 XRPD 峰或其峰子集可用於鑑別化合物 I 之形式 A+F。可用於鑑別形式 F 之僅表示形式 F 特徵之峰子集係藉由自形式 A+F 之 XRPD 峰減去形式 A 之 XRPD 峰來獲得，此子集包含於約 12.39、20.63、26.03 及 30.05 ° 2θ 處之峰且可用於鑑別形式 E 之存在。

7. 形式 G

藉由在周圍條件下製漿自化合物 I 之 THF:水(9:1)溶液沈澱以與形式 A 及形式 E 之混合物(形式 A+E+G)之形式製得形式 G(實例 9)。藉由 XRPD 表徵沈澱物且證實其為結晶。形式 A+E+G 之特徵性 XRPD 光譜(CuK α)在圖 25 中展示。以 ° 2θ 表示之主要繞射峰及其相對強度總結於表 7 中。

表 7. 形式 A+E+G 之特徵 XRPD 峰 (CuK α)

峰編號	$2\theta(^{\circ})$	d間距	強度	I/I_0
1	4.60	19.21	88	16
2	9.27	9.53	57	10
3	11.37	7.78	144	26
4	12.01	7.37	96	17
5	12.21	7.24	93	17
6	12.64	7.00	334	60
7	13.22	6.69	293	52
8	13.91	6.36	50	9
9	14.23	6.22	228	41
10	14.59	6.07	69	12
11	15.50	5.71	142	25
12	15.87	5.58	86	15
13	16.81	5.27	426	76
14	17.33	5.11	79	14
15	17.71	5.00	62	11
16	18.08	4.90	137	24
17	18.62	4.76	230	41
18	19.20	4.62	259	46
19	19.77	4.49	128	23
20	20.42	4.35	273	49
21	20.99	4.23	81	14
22	21.28	4.17	139	25
23	21.76	4.08	560	100

峰編號	$2\theta(^{\circ})$	d間距	強度	I/I_0
24	22.33	3.98	376	67
25	23.44	3.79	419	75
26	23.79	3.74	95	17
27	24.36	3.65	223	40
28	24.69	3.60	93	17
29	25.06	3.55	281	50
30	25.39	3.51	182	33
31	25.77	3.45	70	13
32	25.95	3.43	107	19
33	26.33	3.38	64	11
34	26.83	3.32	107	19
35	27.15	3.28	78	14
36	27.54	3.24	124	22
37	28.07	3.18	93	17
38	28.69	3.11	176	31
39	29.13	3.06	53	9
40	29.87	2.99	130	23
41	30.71	2.91	98	18
42	32.75	2.73	110	20

上述此組獨特 XRPD 峰或其峰子集可用於鑑別化合物 I 之形式 A+E+G。形式 G 之特徵性峰子集係藉由自形式 A+E+G 之 XRPD 光譜減去形式 A 及形式 E 之 XRPD 峰來獲得，此子集包含位於約 13.22、14.23、18.62、19.77、24.36、25.06 及 30.71 ° 2θ 處之峰。形式 G 之此特徵峰子集可用於鑑別形式 G 之存在。

8. 非晶形式

藉由凍乾化合物 I 之水溶液來製備化合物 I 之非晶形式(實例 10)。藉由 XRPD 表徵殘餘物質且所得 XRPD 光譜在圖 26 中展示。XRPD 光譜展示寬暈而無特定峰存在，此證實該物質為非晶形。進一步藉由 TGA、DSC、熱台顯微法及水份吸附分析表徵該物質。

TGA 分析(圖 27)展示 25°C 至 95°C 時之 1.8% 重量損失，其可能歸因於殘餘溶劑損失。

DSC分析(圖28)展示略凹基線直至於130°C處之放熱(再結晶)，接著於194°C處之吸熱，其係由形式A之熔融產生。熱台顯微法證實此等再結晶及熔融事件(未包括顯微照片)。在82°C之起始溫度下觀察到近似玻璃轉移(圖29)。

水份吸附/脫附資料(圖30及實例25)展示在5%相對濕度下平衡時之1.0%重量損失。升至65%相對濕度時增加約8%重量。在75%相對濕度下損失約7%重量。此可能歸因於非晶形物質再結晶為結晶固體。在75%至95%相對濕度下吸附後觀察到4.4%重量增加。在95%至5%相對濕度下脫附後損失約4.7%重量。藉由XRPD測定水份吸附分析後殘餘之固體物料為形式A(圖31)。

在丙酮或乙醇蒸氣中對非晶形式施加應力產生形式A(實例22)。在58%及88%相對濕度下對非晶形式施加應力產生形式A(圖19)。在水蒸氣中對非晶形式施加應力產生形式A與D之混合物(實例22)。

使用化合物I之適應症

本發明亦係關於藉由投予選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、非晶形式及其組合組成之群之形式的化合物I來改變、較佳降低受檢者體內之DPP-IV活性的方法。

據信DPP-IV促成若干不同疾病之病理學及/或症候學以致經由抑制降低受檢者體內DPP-IV之活性可用於治療性解決此等疾病狀況。可使用本發明之化合物I治療之各種疾病的實例在本文中描述。應注意當DPP-IV在各種路徑中所

起之生物學作用變得更充分理解時，可稍後鑑別除本文中所揭示之彼等者外之其他疾病。

化合物I可用於治療或預防糖尿病及肥胖症相關病狀。已展示DPP-IV為活體內GLP-1(7-36)之初級降解酶。GLP-1(7-36)在活體內具有多種作用，包括刺激胰島素分泌、抑制升糖素分泌、提高飽腹感及減慢胃排空。據信GLP-1(7-36)之作用有益於預防及治療II型糖尿病及潛在肥胖。DPP-IV將GLP-1(7-36)有效降解為GLP-1(9-36)，已推測其充當GLP-1(7-36)之生理學拮抗劑。因此，據信活體內抑制DPP-IV適用於加強GLP-1(7-36)之內呼吸水平及削弱其拮抗劑GLP-1(9-36)之形成。由此，據信化合物I適用於預防糖尿病及更尤其2型糖尿病、糖尿病性血脂異常、葡萄糖耐受性異常(IGT)之病狀之空腹血糖異常(IFG)之病狀、代謝性酸中毒、酮病、食慾失調及肥胖症，延遲其進展，及/或治療其。

化合物I可用作免疫抑制劑(或細胞因子釋放抑制劑藥物)。在T細胞中促有絲分裂或抗原刺激後增加DPP-IV表現(Mattem, T., 等人, *Scand. J. Immunol.*, 1991, 33, 737)。已報導DPP-IV之抑制劑及對DPP-IV之抗體以劑量依賴性方式抑制有絲分裂原刺激及抗原刺激之T細胞之增殖(Schon, E., 等人, *Biol. Chem.*, 1991, 372, 305)。已展示諸如細胞因子產生、IL-2介導細胞增殖及B細胞輔助活性之T淋巴細胞之各種其他功能視DPP-IV活性而定(Schon, E., 等人, *Scand. J. Immunol.*, 1989, 29, 127)。基於

boroProline (Flentke, G. R., 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 1556), 儘管不穩定, 但DPP-IV抑制劑有效抑制抗原誘發性淋巴細胞增殖及鼠類CD4⁺ T輔助細胞中之IL-2產生。已展示該等醣酸抑制劑具有在小鼠活體內引起由免疫激發誘發之抗體產生之抑制的效應(Kubota, T.等人, *Clin. Exp. Immun.*, 1992, 89, 192)。DPP-IV在調節T淋巴細胞活化方面之作用亦可部分歸因於其與跨膜磷酸酶CD45之細胞表面結合。DPP-IV抑制劑或非活性位點配位體可能破壞CD45-DPP-IV結合。已知CD45為T細胞信號器之整合組份。已報導DPP-IV對於CD4⁺ T細胞中HIV-1及HIV-2病毒之滲透及傳染性必不可少(Wakselman, M., Nguyen, C., Mazaleyrat, J.-P., Callebaut, C., Krust, B., Hovanessian, A. G., Inhibition of HIV-1 infection of CD26⁺ but not CD26⁻ cells by a potent cyclopeptidic inhibitor of the DPP-IV activity of CD26, Abstract P.44 of the 24th European Peptide Symposium 1996)。另外, 已展示DPP-IV與T細胞表面上之酶腺昔脫胺酶(ADA)相關(Kameoka, J., 等人, *Science*, 1993, 264, 466)。ADA缺陷引起人類之嚴重聯合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency disease, SCID)。此ADA-CD26相互作用可提供SCID之病理生理學之跡象。由此可見DPP-IV之抑制劑可為適用免疫抑制劑(或細胞因子釋放抑制劑藥物), 其用於治療尤其器官移植排斥反應; 自體免疫疾病, 諸如發炎性腸病、多發性硬化症及類風濕性關節炎; 及治療AIDS。

化合物 I 可用於治療各種癌症。已展示肺內皮細胞 DPP-IV 為肺轉移性大鼠乳腺及前列腺癌瘤細胞之黏著分子 (Johnson, R. C., 等人, *J. Cell. Biol.*, 1993, 121, 1423)。

已知 DPP-IV 與纖維結合蛋白結合且已知一些轉移性腫瘤細胞於其表面上帶有大量纖維結合蛋白。有效 DPP-IV 抑制劑可適用作預防例如乳腺及前列腺腫瘤轉移至肺之藥物。

化合物 I 可適用作治療諸如牛皮癬及扁平苔癬之皮膚疾病之藥劑。高 DPP-IV 表現量亦見於患有牛皮癬、類風濕性關節炎 (RA) 及扁平苔癬之患者之人類皮膚成纖維細胞中 (Raynaud, F., 等人, *J. Cell. Physiol.*, 1992, 151, 378)。因此, DPP-IV 抑制劑可適用作治療此等病狀之藥劑。

化合物 I 可適用作男性避孕藥, 及用於治療女性不孕症及閉經。高 DPP-IV 活性已見於患有良性前列腺肥大之患者之組織勻漿中及前列腺小體 (prostatosome) 中。此等為源自對於增強精子前向運動性重要之細胞器官之前列腺 (Vancoof, G., 等人, *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1992, 30, 333)。DPP-IV 抑制劑亦可用於抑制精子運動性且因此用作男性避孕藥。相反, 已暗示 DPP-IV 抑制劑對於治療不孕症及尤其歸因於多囊卵巢症候群 (PCOS, 斯坦-利文撒爾症候群 (Stein-Leventhal syndrome)) 之人類女性不孕症為新穎的, 該症候群係特徵為卵巢囊變厚及形成多濾泡性囊腫之病狀。其導致不孕症及閉經。

化合物 I 可用於調節各種細胞因子 (刺激造血細胞)、生長因子及神經肽之裂解。發現 DPP-IV 之抑制劑適用於在外源

性添加細胞因子或其他生長因子或基質細胞不存在下刺激造血細胞之生長及分化。經刺激之造血細胞適用於治療特徵為活體內造血細胞或其前驅體之數目減少之病症。該等病狀常常在例如由於對癌症之化學療法及/或放射療法而經免疫抑制之患者中發生。

化合物I可適用於治療歸因於生長激素缺乏之身材矮小(侏儒症)。已展示人類血漿中之DPP-IV裂解生長激素釋放因子之N末端Tyr-Ala且引起激素之失活。因此，抑制DPP-IV將調節其效應且可促進GH依賴性組織生長或再生長。

化合物I可適用於調節或正常化神經錯亂。DPP-IV可裂解神經肽且已展示其調節神經活性肽物質P、神經肽Y及CLIP之活性(Mentlein, R., Dahms, P., Grandt, D., Kruger, R., Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by DPP-IV, *Regul. Pept.*, 49, 133, 1993; Wetzel, W., Wagner, T., Vogel, D., Demuth, H.-U., Balschun, D., Effects of the CLIP fragment ACTH 20-24 on the duration of REM sleep episodes, *Neuropeptides*, 31, 41, 1997)。因此，抑制DPP-IV將減輕其對神經肽之破壞作用。

可投予或與其他活性劑共投予根據本發明之組合物。此等其他活性劑可包括(例如)一或多種其他醫藥活性劑。本發明之上下文中之共投藥意欲意謂投予多於一種醫療劑，其中一者包括化合物I。該共投藥亦可同時，亦即在重疊時間段內進行，或可依序，亦即在不重疊時間段內進行。在組合療法中化合物I與其他活性成份之共投藥之實例係

於 2006 年 9 月 13 日申請之美國專利申請案第 11/531,671 號中描述，該案之揭示內容明確地以全文引用的方式併入本文中。

對於腫瘤學病症，化合物 I 可結合其他藥劑投予以抑制不合需要及不受控制之細胞增殖。可結合化合物 I 使用之其他抗細胞增殖藥劑之實例包括(但不限於)類視色素酸及其衍生物、2-甲氧雌甾二醇、ANGIOSTATINTM蛋白質、ENDOSTATINTM蛋白質、蘇拉明(suramin)、角鯊胺、金屬蛋白酶-I 之組織抑制劑、金屬蛋白酶-2 之組織抑制劑、血漿素原活化劑抑制劑-1、血漿素原活化劑抑制劑-2、源自軟骨之抑制劑、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、血小板因子 4、硫酸魚精蛋白(鮑精蛋白)、硫酸幾丁質衍生物(自雪花蟹殼製備)、硫酸多醣肽聚糖複合物(sp-pg)、星形孢菌素(staurosporine)、基質代謝之調節劑，包括例如脯胺酸類似物(l-吖丁啶-2-羧酸(LACA))、順羥基脯胺酸、d,l-3,4-脫氫脯胺酸、硫代脯胺酸、β-氨基丙腈反丁烯二酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-𫫇唑酮、甲胺喋呤(methotrexate)、米托蒽醌(mitoxantrone)、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、chimp-3、抑凝乳蛋白酶素、β-環糊精十四烷硫酸鹽、依泊尼黴素(eponemycin)；煙黴素(fumagillin)、金硫丁二鈉、d-青黴胺(CDPT)、β-1-抗膠原酶-血清、α2-抗血纖維蛋白酶、比生群(bisantrene)、氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯鄰胺基苯甲酸二鈉或"CCA"、沙力度胺(thalidomide)；血管靜止類固醇

(angostatic steroid)、羧基胺基咪唑；金屬蛋白酶抑制劑，諸如BB94。可使用之其他抗血管生成藥劑包括抵抗此等血管生成生長因子之抗體，較佳單株抗體：bFGF、aFGF、FGF-5、VEGF同功異型物、VEGF-C、HGF/SF及Ang-1/Ang-2。Ferrara N.及Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364。

在另一實施例中，提供一種包含投予化合物I之治療方法。在另一實施例中，提供一種抑制細胞增殖之方法，其包含使細胞與有效量之化合物I接觸。在另一實施例中，提供一種抑制患者體內之細胞增殖之方法，其包含向該患者投予治療有效量之化合物I。

在另一實施例中，提供一種治療患者之糖尿病及相關病狀之方法，其包含向該患者投予治療有效量之化合物I，該等病狀包括(但不限於)糖尿病性血脂異常、葡萄糖耐受性異常(IGT)之病狀、空腹血糖異常(IFG)之病狀、代謝性酸中毒、酮病、食慾失調、肥胖。

在另一實施例中，一種治療患者之已知由DPP-IV介導或已知由DPP-IV抑制劑治療之病狀的方法包含向該患者投予治療有效量之化合物I。在另一實施例中，提供一種使用化合物I以製造用於治療已知由DPP-IV介導或已知由DPP-IV抑制劑治療之疾病狀況之藥劑的方法。

在另一實施例中，提供一種治療其中DPP-IV具有促成疾病狀況之病理學及/或症候學之活性之疾病狀況的方法，

該方法包含：向受檢者投予化合物I以致游離鹼形式之化合物I以對於疾病狀況之治療有效量存在於該受檢者體內。

本發明大致係關於一種方法，其包含向患者投予介於1毫克/天與250毫克/天之間的化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間的化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間的化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間的化合物I(在各情況下以游離鹼形式之化合物I之分子量計)。可使用之特定劑量包括(但不限於)每天2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg及100 mg之化合物I。應注意該劑量可以日劑量或周劑量投予，每天一次或每天多次劑量。應注意化合物I可以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式投予。然而，本文中提供之劑量及範圍始終以游離鹼形式之化合物I之分子量計。

化合物I可藉由任何投藥途徑來投予。然而，在特定實施例中，本發明之方法係藉由經口投予化合物I來實施。包含化合物I之醫藥組合物，其中存在形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G或非晶形式之至少一者

化合物I可用於各種醫藥組合物中，其中化合物I之至少一部分以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在於該組合物中。醫藥組合物應含有足夠量之化合物I以充分降低活體

內二肽基肽酶活性以提供所需治療效應。該等醫藥組合物可包含以介於0.005%與100%(重量/重量)之間、視情況0.1-95%且視情況1-95%之範圍存在於組合物中的化合物I。

在特定實施例中，醫藥組合物包含至少0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、非晶形式及其混合物組成之群之形式存在的化合物I。在另一實施例中，選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、非晶形式組成之群之特定多晶形式可包含至少0.1%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之醫藥組合物中化合物I之總量(重量/重量)。

除化合物I外，醫藥組合物可包含一或多種並不有害地影響化合物I之使用之其他組份。舉例而言，醫藥組合物可包括除化合物I外之習知醫藥載劑；賦形劑；稀釋劑；潤滑劑；黏合劑；濕潤劑；崩解劑；助流劑；甜味劑；調味劑；乳化劑；增溶劑；pH值緩衝劑；芳香劑；表面穩定劑；懸浮劑；及其他習知醫藥非活性藥劑。詳言之，醫藥組合物可包含乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、蔗糖、磷酸二鈣、碳酸鎂、糖精鈉、羧甲基纖維素、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、滑石粉、澱粉、天然樹膠(例如阿拉伯膠)、糖蜜、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素及其衍生物、聚乙烯吡咯酮、交聯聚乙烯吡咯酮乙酸酯、檸檬酸

鈉、環糊精衍生物、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸鈉、三乙醇胺油酸酯、生物相容性聚合物(諸如膠原蛋白)、乙烯乙酸乙烯、聚酸酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸及其他該等藥劑。

根據本發明之醫藥組合物可適合於藉由各種途徑之任一者來投予。舉例而言，根據本發明之醫藥組合物可經口、非經口、經腹膜內、經靜脈內、經動脈內、局部、經皮、經舌下、經肌肉內、經直腸、經頰、經鼻內、經脂質、經由吸入、經陰道、經眼內、經由局部傳遞(例如，藉由導管或血管支架)、經皮下、經脂肪內、經關節內或經鞘內，視情況以緩釋劑型投予。在特定實施例中，醫藥化合物係經口、藉由吸入或藉由經皮下、經肌肉內、經靜脈內注射或直接注入腦脊髓液中來投予。

一般而言，本發明之醫藥組合物可以氣態、液體、半液體、膠凝或固體形式製備，且以適合於所用投藥途徑之方式調配。

視情況提供根據本發明之組合物以供以單位劑型或多次劑型投予人類及動物，諸如錠劑、膠囊、藥丸、粉末、用於吸入器之乾粉、顆粒、無菌非經口溶液或懸浮液、口服溶液或懸浮液、油水乳液、持續釋放調配物，諸如(但不限於)含有合適量之化合物I之植入物及微囊封傳遞系統。製備該等劑型之方法在此項技術中已知，且對於熟習此項技術者將顯而易見；例如，參見*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company,

1995)。

如本文所使用，單位劑型係指適合於人類及動物受檢者且如此項技術中所已知個別地包裝之物理上離散單元。各單位劑量含有足以產生所需治療效應之預定量之化合物I，以及醫藥載劑、媒劑或稀釋劑。單位劑型之實例包括安瓿及注射器，且個別地包裝之錠劑或膠囊。單位劑型可分成小份或多份投予。多次劑型為複數個包裝於單一容器中待以分開單位劑型投予之相同單位劑型。多次劑型之實例包括小瓶、錠劑或膠囊瓶或品脫或加侖瓶。因此，多次劑型可視作非分開包裝之多個單位劑量。

一般而言，根據本發明之醫藥組合物中化合物I之總量應對於所需治療效應足夠。此量可以單次日劑量，每天間隔時間投予之多次劑量，或以連續釋放劑型傳遞。應注意化合物I可以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、非晶形式及其混合物組成之群之形式投予。當向患者投予日劑量介於1毫克/天與250毫克/天之間的化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間的化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間的化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間的化合物I(在各情況下以游離鹼形式之化合物I之分子量計)時，可有利地使用化合物I。可使用之特定劑量包括(但不限於)每天2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg及100 mg之化合物I。可能需要每天投予化合物I一次。因此，本發明之醫藥組合物可呈單次劑型之形式，其包含介於1毫克/天與

250毫克/天之間的化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間的化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間的化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間的化合物I。在特定實施例中，醫藥組合物包含2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg或100 mg之化合物I。

A. 用於口服投藥之調配物

口服醫藥劑型可呈固體、膠凝或液體，其中化合物I之至少一部分以由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式之一或多者組成之群的形式存在於組合物中。

在特定實施例中，提供呈固體劑型之化合物I。固體劑型之實例包括(但不限於)藥丸、錠劑、口含錠、膠囊、顆粒及散裝粉末。口服錠劑之更特定實例包括經壓縮、可咀嚼之口含劑、口含錠及錠劑，其可有腸溶衣、糖衣或薄膜衣。膠囊之實例包括硬膠或軟膠膠囊。顆粒及粉末可以非起泡或起泡形式提供。粉末可藉由凍乾或藉由其他合適之方法來製備。

錠劑、藥丸、膠囊、口含錠及其類似物可視情況含有以下成份之一或多者或類似性質之化合物：黏合劑；稀釋劑；崩解劑；潤滑劑；助流劑；著色劑；甜味劑；調味劑；及濕潤劑。

可使用之黏合劑之實例包括(但不限於)微晶纖維素、黃蓍膠、葡萄糖溶液、阿拉伯膠漿、明膠溶液、蔗糖及澱粉糊。

可使用稀釋劑之實例包括(但不限於)乳糖、蔗糖、澱粉、高嶺土、鹽、甘露糖醇及磷酸二鈣。

可使用之崩解劑之實例包括(但不限於)交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、褐藻酸、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、皂土、甲基纖維素、瓊脂及羧甲基纖維素。

可使用之潤滑劑之實例包括(但不限於)滑石粉、澱粉、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣、石松子及硬脂酸。

可使用之助流劑之實例包括(但不限於)膠體二氧化矽。

● 可使用之著色劑之實例包括(但不限於)經批准驗證之水溶性FD及C染料之任一者、其混合物；及懸浮於氧化鋁水合物中之水不溶性FD及C染料。

可使用之甜味劑之實例包括(但不限於)蔗糖、乳糖、甘露糖醇及諸如環己胺基礦酸鈉及糖精之人造甜味劑，及許多噴霧乾燥之香料。

● 可使用之調味劑之實例包括(但不限於)自諸如果實之植物提取之天然香料及產生快感之化合物之合成摻合物，諸如(但不限於)胡椒薄荷及水楊酸甲酯。

可使用之濕潤劑之實例包括(但不限於)丙二醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、二甘醇單月桂酸酯及聚氧化乙烯月桂基醚。

可使用之止吐塗層之實例包括(但不限於)脂肪酸、脂肪、蠟、蟲膠、氫化蟲膠及苯二甲酸乙酸纖維素。

可使用之薄膜衣之實例包括(但不限於)羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及苯二甲酸乙酸纖維素。

當劑型為藥丸、錠劑、口含錠或其類似物時，化合物I可視情況提供於保護其免受胃之酸性環境影響之組合物中。舉例而言，組合物可調配於腸溶衣中，使得在胃中保持其完整性且將活性化合物釋放於腸中。組合物亦可與抗酸劑或其他該成份組合調配。

當單位劑型為膠囊時，其可視情況另外包含液體載劑，諸如脂肪油。另外，單位劑型可視情況另外包含改良劑量單位之外觀之各種其他物質，例如糖及其他腸溶藥劑之包衣。

化合物I亦可以酏劑、乳液、懸浮液、微懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑、散劑、口嚼錠或其類似物之組份投予。糖漿可視情況包含除活性化合物外之作為甜味劑之蔗糖及特定防腐劑、染料、著色劑及香料。

或者，液體或半固體口服調配物可藉由將活性化合物或鹽溶解或分散於植物油、二醇、三甘油酸酯、丙二醇酯(例如碳酸丙二酯)及其他該等載劑中，及將此等溶液或懸浮液封裝於硬膠或軟膠膠囊殼中來製備。其他適用調配物包括美國專利第Re 28,819及4,358,603號中所述之彼等者。

可用於投予化合物I之口服調配物之實例已於2006年9月13日申請之美國專利申請案第11/531,671號中描述，該案之揭示內容明確地以全文引用的方式併入本文中。

例示性錠劑調配物在下文提供。應注意實例作為例證使用說明而無限制。亦應注意化合物I以選自由形式A、形式

B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式之一或更多者組成之群的形式存在於調配物中。亦應注意本文中提供之調配物可如此項技術所已知而變化。

每錠劑 12.5 mg 化合物 I(游離鹼形式之重量)

核心錠劑調配物

(1)化合物 I	17.0 mg
(2)乳糖單水合物，NF、Ph、Eur	224.6 mg
(FOREMOST 316 FAST FLO)	
(3)微晶纖維素，NF、Ph、Eur	120.1 mg
(AVICEL PH 102)	
(4)交聯羧甲基纖維素鈉，NF、Ph、Eur	32.0 mg
(AC-DO-SOL)	
(5)膠體二氧化矽，NF、Ph、Eur	3.2 mg
(CAB-O-SIL M-5P)	
(6)硬脂酸鎂，NF、Ph、Eur	3.2 mg
(MALLINCKRODT, Non-bovine HYQUAL)	
總計(每錠劑)	400.0 mg

薄膜衣(總計 12.0 mg)

- (1)Opadry II 85F18422，白色-部分 1(COLORCON)
- (2)Opadry II 85F18422，白色-部分 2(COLORCON)
- (3)Opadry II 85F18422，白色-部分 3(COLORCON)

每錠劑 25 mg 化合物 I(游離鹼形式之重量)

核心錠劑調配物

(1)化合物 I	34.0 mg
----------	---------

200838536

(2) 乳糖單水合物 , NF、Ph、Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	207.6 mg
(3) 微晶纖維素 , NF、Ph、Eur (AVICEL PH 102)	120.1 mg
(4) 交聯羧甲基纖維素鈉 , NF、Ph、Eur (AC-DO-SOL)	32.0 mg
(5) 膠體二氧化矽 , NF、Ph、Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3.2 mg
(6) 硬脂酸鎂 , NF、Ph、Eur (MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)	3.2 mg
總計(每錠劑) 薄膜衣(總計 12.0 mg)	400.0 mg
(1) Opadry II 85F18422 , 白色-部分 1(COLORCON)	
(2) Opadry II 85F18422 , 白色-部分 2(COLORCON)	
(3) Opadry II 85F18422 , 白色-部分 3(COLORCON)	
每錠劑 50 mg 化合物 I(游離鹼形式之重量)	
核心錠劑調配物	
(1) 化合物 I	68.0 mg
(2) 乳糖單水合物 , NF、Ph、Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	173.6 mg
(3) 微晶纖維素 , NF、Ph、Eur (AVICEL PH 102)	120.1 mg
(4) 交聯羧甲基纖維素鈉 , NF、Ph、Eur (AC-DO-SOL)	32.0 mg

(5)膠體二氧化矽，NF、Ph、Eur 3.2 mg

(CAB-O-SIL M-5P)

(6)硬脂酸鎂，NF、Ph、Eur 3.2 mg

(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)

總計(每錠劑) 400.0 mg

薄膜衣(總計 12.0 mg)

(1)Opadry II 85F18422，白色-部分 1(COLORCON)

(2)Opadry II 85F18422，白色-部分 2(COLORCON)

(3)Opadry II 85F18422，白色-部分 3(COLORCON)

B. 可注射劑、溶液及乳液

以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式或形式混合物存在的化合物I可調配用於非經口投藥。非經口投藥通常特徵為經皮下、經肌肉內或經靜脈內注射。植入緩釋或持續釋放系統以致保持恆定之劑量含量(參見例如美國專利第3,710,795號)亦涵蓋於本文中。該等非經口組合物中所含之活性化合物之百分比高度視投藥途徑及所治療疾病之病症而定。

可注射劑可於任何習知形式製備。此等調配物包括(但不限於)準備用於注射之無菌溶液、懸浮液、微懸浮液及乳液，及準備僅在使用之前與載劑組合之固體形式，例如凍乾粉末或其他粉末，包括皮下注射錠劑。通常所得調配物可為溶液、微懸浮液、懸浮液及乳液。該載劑可為水性、非水性液體或可懸浮於液體中之固體媒劑。

可結合根據本發明之可注射劑使用之載劑的實例包括(但不限於)水、生理食鹽水、右旋糖、甘油或乙醇。可注射組合物亦可視情況包含少量無毒助劑物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH值緩衝劑、穩定劑、溶解度增強劑及其他該等藥劑，諸如乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯及環糊精。

當經靜脈內投予時，合適載劑之實例包括(但不限於)生理食鹽水或磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)及含有增稠劑及增溶劑之溶液，諸如葡萄糖、聚乙二醇及聚丙二醇及其混合物。

可能視情況用於非經口製劑中之醫藥學上可接受之載劑的實例包括(但不限於)水性媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、乳化劑、鉗合劑或螯合劑及其他醫藥學上可接受之物質。

可視情況使用之水性媒劑之實例包括氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers Injection)、等張右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。

可視情況使用之非水性非經口媒劑之實例包括植物來源之不揮發性油類、棉籽油、玉米油、芝麻油及花生油。

可將抑菌或抑真菌濃度之抗微生物劑添加至非經口製劑中，尤其當製劑包裝於多次劑量容器中且由此用於儲存及移除多次等分試樣時。可使用之抗微生物劑之實例包括苯酚或甲酚、汞劑、苄醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對

羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、氯化苯甲煙銨及苄索氯銨。

可使用之等張劑之實例包括氯化鈉及右旋糖。可使用之緩衝劑之實例包括磷酸鹽及檸檬酸鹽。可使用之抗氧化劑之實例包括硫酸氫鈉。可使用之局部麻醉劑之實例包括鹽酸普魯卡因 (procaine hydrochloride)。可使用之懸浮劑及分散劑之實例包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮。可使用之乳化劑之實例包括聚山梨醇酯 80 (TWEEN 80)。金屬離子之鉗合劑或螯合劑包括 EDTA。

● 醫藥載劑亦可視情況包括用於水可混溶性媒劑之乙醇、聚乙二醇及丙二醇，及用於 pH 值調節之氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸或乳酸。

可調節非經口調配物中化合物 I 之濃度以致注射投予足以產生所需藥理學效應之醫藥學上有效量。所用之化合物 I 之精確濃度及 / 或劑量將如此項技術中所已知最終視患者或動物之年齡、重量及病狀而定。

● 單位劑量非經口製劑可包裝於安瓿、小瓶或具有針之注射器中。如此項技術所已知及實施，所有用於非經口投藥之製劑應為無菌。

可注射劑可用於局部及全身性投藥。通常調配治療有效劑量以使所治療組織含有濃度為至少約 0.1% w/w 至 90% w/w 或更多、較佳多於 1% w/w 之化合物 I。可一次投予化合物 I，或可分為間隔時間投予之許多較小劑量。應理解精確劑量及治療持續時間將隨非經口投予組合物之位置、可根據經驗使用已知測試方案或藉由自活體內或活體外測

試資料推斷所測定之載劑及其他變數而變化。應注意濃度及劑量值亦可隨所治療個體之年齡而變化。此外應理解對於任何特定受檢者而言，特定給藥方案可能需要根據個體需要及投予或監督調配物投予之人之專業判斷而隨時調節。因此，本文中所述之濃度範圍意欲為例示性的且並不意欲限制所主張調配物之範疇或實施。

化合物I可視情況以微米尺寸化或其他合適形式懸浮或可經衍生以產生更可溶之活性產物或產生前藥。所得混合物之形式視許多因素而定，包括所欲投藥方式及化合物在所選載劑或媒劑中之溶解度。有效濃度足以改善疾病狀況之症狀且可根據經驗判定。

C. 粉末

可將選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式或形式混合物的化合物I製備為粉末，其可以溶液、乳液及其他混合物復原以用於投藥。該等粉末亦可調配為固體或凝膠。

可藉由研磨、噴霧乾燥、凍乾及此項技術中熟知之其他技術來製備化合物I之粉末。可藉由將化合物I溶解於含有右旋糖之磷酸鈉緩衝溶液或其他合適賦形劑中來製備無菌凍乾粉末。隨後無菌過濾該溶液，接著在熟習此項技術者已知之標準條件下凍乾提供所需調配物。簡言之，可視情況藉由將約1-20%、較佳約5至15%之右旋糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖漿、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他合適藥劑溶解於通常約中性pH值之合適緩衝劑中來製備凍乾

粉末，該緩衝劑諸如檸檬酸鹽、磷酸鈉或磷酸鉀或熟習此項技術者已知之其他該緩衝劑。接著，較佳於室溫以上，更佳於約30-35°C下將化合物I添加至所得混合物中，且攪拌直至其溶解。藉由添加更多緩衝劑來將所得混合物稀釋至所需濃度。將所得混合物無菌過濾或處理以移除微粒且確保無菌，並分配於小瓶中以用於凍乾。各小瓶可含有單次劑量或多次劑量之化合物I。

D. 局部投藥

亦可以局部混合物形式投予以由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在的化合物I。局部混合物可用於局部及全身性投藥。所得混合物可為溶液、懸浮液、微懸浮液、乳液或其類似物且調配為乳膏、凝膠、軟膏、乳液、溶液、酏劑、洗劑、懸浮液、酊劑、糊狀物、泡沫、氣霧劑、沖洗劑、噴霧、栓劑、繃帶、皮膚貼片或適合於局部投藥之任何其他調配物。

化合物I可調配用於局部施用於呼吸道。單獨或與諸如乳糖之惰性載劑組合之此等肺用調配物可呈用於噴霧器之氣霧劑、溶液、乳液、懸浮液、微懸浮液之形式，或呈用於吹入之微精細粉末。在該種狀況下，調配物之粒子將通常具有小於50微米、較佳小於10微米之直徑。用於局部施用(諸如藉由吸入)之氣霧劑之實例係於美國專利第4,044,126、4,414,209及4,364,923號中揭示，該等專利描述用於傳遞適用於治療發炎性疾病、尤其哮喘之類固醇之

氣霧劑。

化合物I亦可調配用於以凝膠、乳膏及洗劑之形式局部或局部施用，諸如用於局部施用於皮膚及黏膜，諸如眼內，及用於施用於眼睛或用於腦池內或脊柱內施用。預期局部投藥用於經皮傳遞且亦用於投予眼睛或黏膜，或用於吸入療法。亦可投予單獨或與其他醫藥學上可接受之賦形劑組合之化合物I之鼻用溶液或懸浮液。

E. 用於其他投藥途徑之調配物

視所治療之疾病狀況而定，以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式或形式混合物存在的化合物I可調配用於其他投藥途徑，諸如局部施用、經皮貼片及直腸投藥，亦可使用。舉例而言，用於直腸投藥之醫藥劑型為用於全身性效應之直腸栓劑、膠囊及錠劑。本文中所用之直腸栓劑意謂用於插入直腸中、於體溫下熔融或軟化以釋放一或多種藥理學或治療活性成份之固體。用於直腸栓劑之醫藥學上可接受之物質為主劑或媒劑及用於提高熔點之藥劑。主劑之實例包括可可脂(可可豆油)、甘油-明膠、碳蠟(carbwax)(聚氫伸乙基醇)及脂肪酸之單甘油酸酯、二甘油酸酯及三甘油酸酯之適當混合物。可使用各種主劑之組合。提高栓劑熔點之藥劑包括鯨蠟及蠟。直腸栓劑可藉由壓縮方法或藉由模製來製備。直腸栓劑之典型重量為約2至3 gm。用於直腸投藥之錠劑及膠囊可使用與用於口服投藥之調配物相同之醫藥學上可接受之物質及藉由相同方法

來製造。

包含化合物I多形物之套組及製品

本發明亦針對用於治療與二肽基肽酶相關之套組及其他製品。應注意疾病意欲涵蓋所有病狀，其中二肽基肽酶具有促成該病狀之病理學及/或症候學之活性。

在一實施例中，提供一種套組，其包含含有化合物I之醫藥組合物，其中大於0.1%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I(以重量計)以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在；及使用該套組之使用說明書。視情況，該組合物包含至少0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I。該等使用說明書可標示投予該組合物之疾病狀況、儲存資訊、劑量資訊及/或關於如何投予組合物之使用說明。該套組亦可包含包裝材料。該包裝材料可包含一用於保存組合物之容器。套組亦可視情況包含其他組件，諸如用於投予組合物之注射器。套組可包含單次或多次劑型之組合物。

在另一實施例中，提供一種製品，其包含含有化合物I之醫藥組合物，其中大於0.1%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I(以重量計)以選自由形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及非晶形式組成之群之形式存在於該

組合物中；及包裝材料。視情況，該組合物包含至少0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%之化合物I。該包裝材料可包含一用於保存組合物之容器。該容器可視情況包含標示投予組合物之疾病狀況、儲存資訊、劑量資訊及/或關於如何投予組合物之使用說明之標籤。套組亦可視情況包含其他組件，諸如用於投予組合物之注射器。套組可包含單次或多次劑型之組合物。

應注意用於根據本發明之套組及製品之包裝材料可形成複數個分開之容器，諸如分開之瓶或分開之箔包裝。容器可呈此項技術中已知之任何習知形狀或形式，其由醫藥學上可接受之材料製成，例如紙或紙板盒、玻璃或塑料瓶或罐、可重複密封袋子(例如，保存用於置於不同容器中之錠劑之"再裝品")或具有根據治療進程自包裝中壓出之個別劑量之發泡包裝。所用之容器將視所涉及之要求劑型而定，例如習知紙板盒通常不會用於保存液體懸浮液。多於一個容器可在單一包裝中共同使用以出售單次劑型係可行的。舉例而言，瓶子中可容納錠劑，而盒子中容納瓶子。通常套組包括用於投予分開組份之指導。當較佳以不同劑型(例如，口服、局部、經皮及非經口)投予該等分開組份時，以不同劑量時間間隔投予，或當指定醫師需要滴定組合之個別組份時，套組形式為尤其有利的。

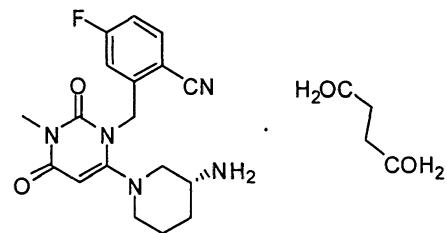
根據本發明之套組之一特定實例為所謂發泡包裝。發泡包裝在包裝工業中眾所周知且正廣泛用於包裝醫藥單位劑

型(錠劑、膠囊及其類似物)。發泡包裝通常由覆蓋有較佳透明塑料材料箔片之相對硬的材料薄片組成。在包裝過程期間，在塑料箔片中形成凹槽。該等凹槽具有待包裝之個別錠劑或膠囊之尺寸及形狀或可具有容納待包裝之多個錠劑及/或膠囊之尺寸及形狀。接著，從而將錠劑或膠囊置於凹槽中且在箔片面將該相對硬的材料薄片相抵於塑料箔片而密封，此與形成凹槽之方向相反。結果，按需要將錠劑或膠囊個別地密封或共同地密封於塑料箔片與薄片之間的凹槽中。較佳地，薄片之強度使得錠劑或膠囊可藉由手動加壓於凹槽，藉此在薄片中之凹槽位置處形成開口而自發泡包裝移出。接著可經由該開口而移出錠劑或膠囊。

套組之另一特定實施例為用於以其所欲使用順序每次一劑來分配日劑量之分配器。較佳地，該分配器裝備有記憶輔助裝置，以便進一步有助於遵循方案。該記憶輔助裝置之一實例為標示已分配之日劑量數目之機械計數器。該記憶輔助裝置之另一實例為耦接液晶讀數器或例如讀出服用上一日劑量之日期及/或提醒患者服用下一劑量之可聽提示信號的電池供電微晶片記憶體。

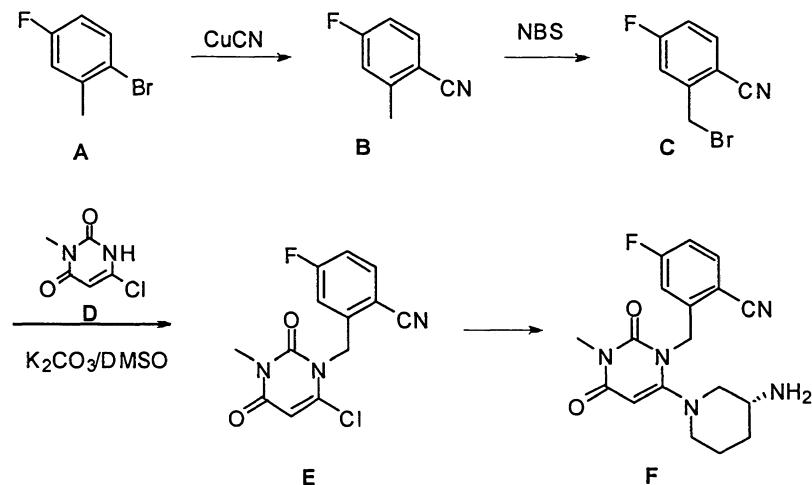
實例

實例 1：2-[6-(3-胺基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯腈琥珀酸鹽(化合物I)之製備

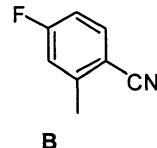


I

化合物 I 可藉由以下合成途徑(流程 1)來製備



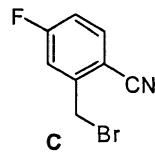
A. 4-氟-2-甲基苯腈(化合物 B)之製備



藉由使 2-溴 -5-氟 - 甲苯(化合物 A)(3.5 g , 18.5 mmol)與 CuCN(2 g , 22 mmol)於 DMF(100 mL)中之混合物回流 24 小時來製備化合物 B。將反應物用水稀釋且用己烷萃取。經由 $MgSO_4$ 乾燥有機物且移除溶劑以產生產物 B(產率 60%)。

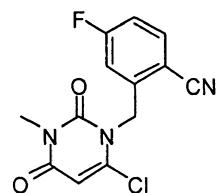
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (dd, $J=5.6, 8.8$ Hz, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)。

B. 2-溴 甲基-4-氟苯腈(化合物 C)之製備



藉由於氮氣下使4-氟-2-甲基苯腈(化合物**B**)(2 g, 14.8 mmol)、N-溴代丁二醯亞胺(NBS)(2.64 g, 15 mmol)及偶氮-雙-異丁腈(AIBN)(100 mg)於 CCl_4 中之混合物回流2小時來製備化合物**C**。將反應物冷卻至室溫。藉由過濾移除固體。濃縮有機溶液以產生油狀物形式之粗產物，其無需進一步純化即用於下一步驟。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (dd, $J=5.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.6 (s, 2H)。

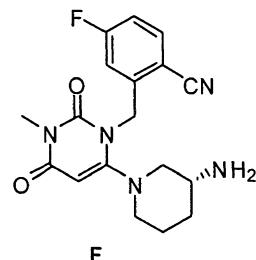
C. 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫-2*H*-嘧啶-1-基甲基)-4-氟-苯腈(化合物**D**)之製備



藉由於 60°C 下將粗3-甲基-6-氯尿嘧啶**D**(0.6 g, 3.8 mmol)、2-溴甲基-4-氟苯腈(0.86 g, 4 mmol)及 K_2CO_3 (0.5 g, 4 mmol)於DMSO(10 mL)中之混合物攪拌2小時來製備化合物**E**。將反應物用水稀釋且用EtOAc萃取。經由 MgSO_4 乾燥有機物且移除溶劑。藉由管柱層析法純化殘餘物。獲得0.66 g產物(產率：60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (dd, $J=7.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.94 (dd, $J=2.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.034 (s, 2H), 3.39 (s, 3H)。MS (ES) [m+H] $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_2$ ，計

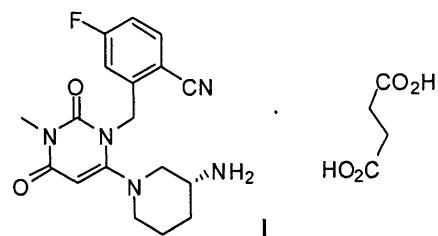
算值 293.68；實驗值 293.68。

D. 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基)-4-氟-苯腈(化合物F)之製備



藉由於 100°C 下將 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基)-4-氟-苯腈(化合物E)(300 mg, 1.0 mmol)、(R)-3-氨基-六氫吡啶二鹽酸鹽(266 mg、1.5 mmol)及碳酸氫鈉(500 mg, 5.4 mmol)於密封試管之EtOH(3 mL)中混合及攪拌2小時來製備化合物F。HPLC純化後獲得呈三氟乙酸(TFA)鹽形式之最終化合物。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ. 7.77-7.84 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.17-5.34 (ABq, 2H, J=35.2, 15.6 Hz), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.67-2.92 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.51-1.79 (m, 2H)。MS (ES) [m+H] C₁₈H₂₀FN₅O₂，計算值 357.38；實驗值，357.38。

E. 化合物I之製備：2-(6-氯-3-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基)-4-氟-苯腈之琥珀酸鹽



將上述步驟(實例1，步驟D)中製備之TFA鹽懸浮於DCM中，且接著用飽和 Na_2CO_3 洗滌。將有機物層乾燥且於真空中移除。將苯腈產物(約10 mg)溶解於MeOH(1 mL)中且向其中添加於THF(1.05當量)中之琥珀酸。使溶液倘開於空氣中靜置三天。若形成沈澱物，則藉由過濾收集固體。若無固體形成，則於真空中濃縮混合物，且移除溶劑後獲得琥珀酸鹽。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ . 7.77-7.84 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.21-5.32 (ABq, 2H, $J=32.0, 16.0$ Hz), 3.35-3.5 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.01-3.1 (m, 1H), 2.69-2.93 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 2H)。MS (ES) [m+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ ，計算值357.38；實驗值，357.38。

如藉由X射線粉末繞射分析(圖1)所測定，發現如此製備之化合物I為結晶。將晶體物質稱為形式A。

實例2：化合物I在不同溶劑中之近似溶解度

使用藉由實例1中所述之方法製備之化合物I進行溶解度研究。溶劑及其他試劑為ACS或HPLC等級且按原樣使用。

於周圍溫度下用測試溶劑之等分試樣(通常 $\geq 50 \mu\text{L}$)處理化合物I之經稱重樣品(通常約20-25 mg)，在添加之間使用超聲波處理。溶劑為試劑或HPLC等級。如藉由目測檢查所判定，自用於獲得澄清液之溶劑之總體積估計溶解度。當未觀察到溶解時，以"小於"表示溶解度。若在添加最後等分試樣後發生溶解，則以"大於或等於"(≥)表示溶解度。

實際溶解度可能大於所判定的，此歸因於過度添加溶劑（大等分試樣）或緩慢溶解速率。化合物I之近似溶解度總結於表A中。溶解度值已捨入至最接近之整數且報導為最接近之mg/mL。

表A. 化合物I之近似溶解度

溶劑	溶解度(mg/mL) ^a
丙酮	2
乙腈(ACN)	<1
二氯甲烷(DCM)	<1
二甲基甲醯胺(DMF)	68
1,4-二噁烷	<1
乙醇(EtOH)	2
乙酸乙酯(EtOAc)	<1
乙醚	<1
己烷	<1
2-丙醇(IPA)	<1
甲醇(MeOH)	20
四氫呋喃(THF)	<1
甲苯	<1
三氟乙醇(TFE)	>200
水(H ₂ O)	51
ACN:H ₂ O(85:15)	101
EtOH:H ₂ O(95:5)	5
IPA:H ₂ O(88:12)	11

- a) 基於用於產生溶液之總溶劑計算近似溶解度；由於所用溶劑部分之體積或緩慢溶解速率，因此實際溶解度可能較高。將溶解度報導為最接近之mg/mL。

實例3. 多形物篩選

使用藉由實例1中所述之方法製備之化合物I作為多形物篩選之起始物質。溶劑及其他試劑為ACS或HPLC等級且按原樣使用。

A. 樣品產生。

經由以下方法自化合物I製備用於形式鑑別之固體。

1. 快速蒸發(FE)

製備化合物I於測試溶劑中之溶液。將樣品置於排氣罩中，不加蓋子，以於周圍條件下蒸發。藉由用於形式鑑別之XRPD分析固體。

2. 緩慢蒸發(SE)

製備化合物I於測試溶劑中之溶液。將樣品置於排氣罩中，用具有小孔之箔片覆蓋，以於周圍條件下蒸發。藉由用於形式鑑別之XRPD分析固體。

3. 室溫(RT)製漿

將過量化合物I於測試溶劑中於轉輪上製漿歷時約5或7天。通常藉由真空過濾收集固體，於排氣罩中風乾，且藉由用於形式鑑別之XRPD進行分析。

4. 高溫製漿

於47°C下將過量化合物I於測試溶劑中於震盪器台上製漿歷時約5天。藉由真空過濾收集固體，於排氣罩中乾燥，且接著藉由用於形式鑑別之XRPD進行分析。

5. 緩慢冷卻結晶(SC)

於高溫下製備化合物I之飽和或接近飽和溶液。經由溫熱0.2 μm過濾器將樣品過濾至溫熱小瓶中。關掉熱源且使樣品緩慢冷卻至周圍溫度。若一天內不發生沈澱，則將樣品置於冷凍器中。若數天內不發生沈澱，則將樣品轉移至冰箱中。藉由傾析溶劑或真空過濾收集固體，於排氣罩中乾燥且藉由用於形式鑑別之XRPD進行分析。

6. 急速冷卻結晶(CC)

於高溫下製備化合物I之飽和或接近飽和溶液。經由溫熱0.2 μm過濾器將樣品過濾至溫熱小瓶中，接著於丙酮/乾冰或冰浴中快速冷卻。若數分鐘後不發生沈澱，則將樣品置於冷凍器或冰箱中。藉由傾析溶劑或真空過濾收集固體，於排氣罩中乾燥，且接著藉由XRPD進行分析。使數天後於低於周圍條件下並不沈澱之樣品於排氣罩中蒸發且藉由用於形式鑑別之XRPD分析。

7. 溶劑/反溶劑結晶(S/AS)

製備化合物I於測試溶劑中之溶液。用拋棄式吸管添加可混溶反溶劑。藉由真空過濾或傾析溶劑收集沈澱物。若不發生沈澱，則將樣品儲存於低於周圍條件下。若數天後未觀察到固體，則使樣品於排氣罩中蒸發。藉由用於形式鑑別之XRPD分析所收集之固體。

8. 相對濕度(RH)應力實驗

於約58%、88%及97%相對濕度下將化合物I之樣品置於不加蓋子之罐中。將樣品儲存於罐中歷時約8天。收集固體且藉由用於形式鑑別之XRPD分析。

9. 凍乾

將化合物I溶解於玻璃小瓶之水中。藉由於丙酮/乾冰浴中旋動該小瓶來冷凍溶液。將經冷凍之樣品置於凍乾器上直至移除所有冷凍溶劑。收集固體且藉由用於形式鑑別之XRPD分析。

10. 研磨實驗

用研鉢及研棒將化合物I之等分試樣手動研磨為乾固體及於水中之潮濕糊狀物。將樣品研磨約三分鐘。收集固體且藉由用於形式鑑別之XRPD分析。

11. 脫水實驗

將化合物I之水合樣品於周圍條件下脫水(2天)且於周圍溫度真空烘箱中脫水(1天)。收集固體且藉由用於形式鑑別之XRPD分析。

12. 蒸氣應力實驗

將非晶形化合物I置於丙酮、乙醇及水蒸氣室中歷時高達八天。收集固體且藉由用於形式鑑別之XRPD分析。

B. 樣品表徵。

使用以下分析技術及其組合測定所製備之固相之物理特性。

1. X射線粉末繞射(XRPD)

使用裝備有具有 120° 之 $2\theta(2\theta)$ 範圍之CPS(彎曲位置敏感性)偵測器的Inel XRG-3000繞射計執行X射線粉末繞射(XRPD)分析。使用起始於約 $4^{\circ}2\theta$ 、解析度為 $0.03^{\circ}2\theta$ 之Cu-K α 輻射收集實時資料。分別將管電壓及安培數設置為40 kV及30 mA。自 2.5 至 $40^{\circ}2\theta$ 顯示圖案。藉由將樣品包裝至薄壁玻璃毛細管中來準備樣品以用於分析。將各毛細管安裝於經機動化以在資料獲取期間使毛細管旋轉之測角器頭上。將樣品分析約5分鐘。使用矽參考標準執行儀器校正。使用以Shimadzu XRD-6000 Basic Process 2.6版自動峰採集來執行峰採集。將檔案轉換為Shimadzu格式，隨後

執行峰採集分析。Default parameters were used to select the peaks.

2. 热解重量分析(TGA)

使用 TA Instruments 2950 热解重量分析儀執行热解重量(TG)分析。將各樣品置於鋁樣品盤中且插入 TG 爐中。首先於 25 °C 下使爐平衡，接著於氮氣下以 10 °C/min 之速率加熱，直至 350 °C 之最終溫度。使用鎳及 Alumel™ 作為校正標準。

3. 示差掃描熱量測定(DSC)

使用 TA Instruments 示差掃描量熱計 2920 執行示差掃描熱量測定(DSC)。將樣品置於鋁 DSC 盤中，且準確記錄重量。用蓋子覆蓋該盤且接著壓扁。首先於 25 °C 下使樣品槽平衡且於氮氣下以 10 °C/min 之速率加熱，直至 350 °C 之最終溫度。使用鋼金屬作為校正標準。所報導溫度為轉移最大值。

對於研究非晶形物質之玻璃轉移溫度(T_g)而言，於周圍溫度下使平衡樣品槽，接著於氮氣下以 20 °C/min 之速率加熱，直至 100 °C。接著使樣品槽於 -20 °C 下冷卻且平衡。將其再次以 20 °C/min 之速率加熱直至 100 °C 且接著於 -20 °C 下冷卻且平衡。接著將樣品槽以 20 °C/min 加熱直至 350 °C 之最終溫度。自轉移之起始點報導 T_g 。

4. 热台顯微法。

使用安裝於 Leica DM LP 顯微鏡上之 Linkam 热台(型號 FTIR 600)執行热台顯微法。將樣品製備於兩個蓋玻片之

間且使用 20×物鏡及交叉偏光器及一階補償器觀察。當加熱台時，目測觀察各樣品。使用 SPOT Insight™ 彩色數位攝像機以 SPOT 軟體 v. 3.5.8 浮獲影像。使用 USP 熔點標準校正熱台。

5. 热解重量-紅外(TG-IR)

於連接於裝備有 Ever-Glo 中/遠 IR 來源、溴化鉀(KBr)分光鏡及氘化硫酸三甘胺酸(deuterated triglycine sulfate, DTGS)偵測器之 Magna 560® 傳立葉轉換紅外(FT-IR)光譜光度計(Thermo Nicolet)連接之 TA Instruments 热解重量(TG)分析器型號 2050 上獲取熱解重量紅外(TG-IR)分析。於分別用於淨化及平衡之 90 及 10 cc/min 之氦流動下操作 TG 儀器。將各樣品置於鉑樣品盤中，插入 TG 爐中，藉由儀器準確稱重，且將爐以 20 °C/min 之速率自周圍溫度加熱至 250 °C。首先啟動 TG 儀器，接著立即啟動 FT-IR 儀器。各 IR 光譜表示於 4 cm⁻¹ 之光譜解析度下收集之 32 次掃描。在開始實驗之前收集背景掃描。使用聚苯乙烯執行波長校正。TG 校正標準為鎳及 Alumel™。自搜索高解析度 Nicolet TGA 氣相光譜庫來鑑別揮發性物質。

6. 傳立葉轉換紅外光譜法(FT-IR)

於裝備有 Ever-Glo 中/遠 IR 來源、擴展範圍溴化鉀(KBr)分光鏡及氘化硫酸三甘胺酸(DTGS)偵測器之 Magna-IR 560® 或 860® 傳立葉轉換紅外(FT-IR)光譜光度計(Thermo Nicolet)上獲取紅外光譜。使用漫反射附件(Collector™, Thermo Spectra-Tech)來取樣。各光譜表示於 4 cm⁻¹ 之光譜

解析度下收集之256次掃描。樣品製備由物理上混合樣品與KBr及將樣品置於13-mm直徑杯中組成。對KBr之樣品獲取背景資料組。藉由採用此等兩個資料組相對於彼此之比率來獲取 $\text{Log } 1/R$ (R=反射率)光譜。使用聚苯乙烯執行波長校正。使用Omnic 7.2版執行自動峰採集。

7. 傳立葉轉換拉曼光譜法(FT-拉曼)

於連接於Magna 860[®]傳立葉轉換紅外(FT-IR)光譜光度計(Thermo Nicolet)之拉曼附件模組上獲取FT-拉曼光譜。此模組使用1064 nm之激發波長及砷化銦鎵(InGaAs)偵測器。使用約0.5 W之Nd:YVO₄雷射功率照射樣品。藉由將物質置於玻璃試管中且將試管置於附件中之塗金試管固持器中來準備樣品以用於分析。於4 cm⁻¹之光譜解析度下使用Happ-Genzel切趾法收集總共256個樣品掃描。使用硫及環己烷執行波長校正。使用Omnic 7.2版執行自動峰採集。

8. 固態核磁共振譜法(¹³C-NMR)

於周圍溫度下於Varian ^{UNITY} INOVA-400光譜計(拉莫耳頻率(Larmor frequencies): ¹³C=100.542 MHz, ¹H=399.799 MHz)獲取固態¹³C交叉偏振魔角旋轉(CP/MAS)NMR光譜。將樣品填入4 mm筆型氧化鋯轉子中且以魔角於12 kHz下旋轉。在獲取時間內使用2.2 μs(90°)之¹H脈寬、5 ms之勻變振幅交叉偏振接觸時間、30 ms獲取時間、10秒掃描間延遲、45 kHz之光譜寬度及2700個資料點及100次掃描以調相(SPINAL-64)高功率¹H去耦來獲取光譜。使用Varian VNMR 6.1C軟體以32768個點及10 Hz之指數譜線變寬因數

處理自由感應衰減(free induction decay, FID)以改良訊雜比。使用VNMR線性預測算法返回預測FID之最初三個資料點以產生平坦基線。光譜峰之化學位移外表上參考176.5 ppm之甘胺酸之羧基碳共振。

9. 溶液核磁共振譜法($^1\text{H-NMR}$)

於周圍溫度下以Varian^{UNITY}INOVA-400光譜計於399.803 MHz之 ^1H 拉莫耳頻率下獲取溶液 ^1H NMR光譜。將樣品溶解於甲醇中。以8.4 μs 之 ^1H 脈寬、2.50秒獲取時間、5秒掃描間延遲、6400 Hz之光譜寬度及32000個資料點及40次掃描獲取光譜。使用Varian VNMR 6.1C軟體以65536個點及0.2 Hz之指數譜線變寬因數處理自由感應衰減(FID)以改良訊雜比。光譜參考0.0 ppm之內部四甲基矽烷(TMS)。

10. 水份吸附/脫附分析

於VTI SGA-100蒸氣吸附分析器上收集水份吸附/脫附資料。於氮氣淨化下在5%至95%相對濕度(RH)之範圍內以10% RH間隔收集吸附及脫附資料。在分析之前並不乾燥樣品。用於分析之平衡標準為在5分鐘內小於0.0100%重量變化，若不符合重量標準，則最大平衡時間為3小時。並不對樣品之初始水份含量之資料作修正。使用NaCl及PVP作為校正標準。

對於多形物篩選所執行之結晶實驗總結於表B及C中。表B總結在各種溶劑中進行之結晶實驗。表C總結在各種溶劑/反溶劑中進行之結晶實驗。

表B. 化合物I自溶劑之結晶實驗

溶劑	條件 ^a	XRPD形式 ^b	顏色/形態
丙酮	FE	A	白色，雙折射針狀之聚集體
		A	白色+黃色，針狀
	SE	A	淡黃色，針狀+大菊花形刀片狀
		-	淡黃色，球粒
	藉由SE自丙酮沈澱之淡黃色球粒部分溶解	A	白色，針狀
	RT製漿，7天	A	白色，針狀
	SC(60°C)	A	白色，細小針狀
	CC	qty.過少	白色，細小針狀/球粒
ACN	FE	A-峰，Po	白色，針狀/菊花形
	SE	A	白色，針狀
	RT製漿，7天	A	白色，針狀
	SC(60°C)	A	白色，刀片狀/球粒
DCM	RT製漿，7天	A	白色，針狀
1,4-二噁烷	FE	低結晶度A	黃色，針狀，玻璃狀
	RT製漿，7天	A	白色，針狀
	SC(60°C)	A	白色，針狀
DMF	FE	A	灰白色，針狀
EtOH	FE	A	灰白色，針狀/菊花形+未知形態
		A	灰白色，針狀，球粒
	SE	A	白色，針狀/球粒
	SC(60°C)	A	灰白色，球粒
	CC蒸發	A	白色，針狀，球粒
EtOAc	RT製漿，7天	A	白色，針狀
	SC(60°C)	A	白色，針狀/球粒
乙醚	RT製漿，7天	A	白色，針狀
己烷	RT製漿，7天	A	白色，針狀
MeOH	FE	A	白色，不規則形狀，w/雙折射針狀區
		A	灰白色，針狀，球粒
	SE	A	白色，針狀
	RT製漿，5天	A	白色，細小針狀
	SC(60°C)	A	黃色，細小針狀之球粒
	CC	A	白色，針狀
IPA	RT製漿，7天	A	白色，針狀
	SC(60°C)	圖案C	白色，針狀
		C-峰	
		低結晶度A	白色，球粒

溶劑	條件 ^a	XRPD形式 ^b	顏色/形態
	低結晶度 A+B	白色，球粒	
	低結晶度 A+B	白色，針狀，球粒	
	低結晶度 A+B	白色，未知，球形	
	A	白色，球形	
	低結晶度物質	白色，針狀+未知	
	低結晶度物質	白色，未知，球形	
	低結晶度 A+B	白色，未知	
	低結晶度 A+B	白色，針狀，球形	
	低結晶度物質	白色，針狀+未知	
	低結晶度 A+B	白色，針狀	
THF	RT製漿，7天	A	白色，針狀
	SC(60°C)	低結晶度A	白色，細小針狀
甲苯	RT製漿，7天	A	白色，針狀
TFE	FE	A	灰白色，針狀，玻璃狀
	SE	A	灰白色，針狀
水	FE	A	白色，針狀/菊花形
		A	白色，灰白色邊緣，針狀/球粒
		A	白色，棕色邊緣，針狀/球粒
	SE	A	灰白色，一些粉紅斑點，針狀
		A	白色，w/棕色邊緣，針狀
		A	白色，w/棕色邊緣，針狀
	RT製漿，5天	A	灰白色，針狀
	SC(60°C)	A	灰白色，針狀/球粒
	CC	A+B+峰	白色，針狀/球粒
	凍乾	非晶形	-
ACN:H ₂ O (85:15)	FE	A	白色，雙折射針狀之聚集體
	SE	A	灰白色，針狀/球粒
EtOH:H ₂ O (95:5)	FE	A+1峰	白色+淡黃色，針狀/菊花形
	SE	A	白色，針狀
	RT製漿，7天	A	白色，針狀
	高溫製漿	A	白色，淡黃色，小黏性橙色斑點，針狀
	CC	A+B	白色，刀片狀，針狀

溶劑	條件 ^a	XRPD形式 ^b	顏色/形態
IPA:H ₂ O (88:12)	CC	A+B	白色，刀片狀，針狀
		A+B	灰白色，刀片狀/球粒
	FE	低結晶度	白色，細刀片狀，針狀，雙折射
		A+B	A+B
	SE	A+B	白色，粉紅斑點，針狀
		A+B	白色，針狀
	部分SE	A+B	白色，針狀
	RT製漿，5天	A	白色，細小針狀
	SC(60°C)	A+B	白色，針狀，球粒
		A+B	白色，針狀
THF:H ₂ O (9:1)	CC	A+B	白色，針狀/球粒
	RT製漿，13天	A+E+G峰	白色，針狀
	高溫製漿	A	淡黃色，白色，針狀
	SC(60°C)	A+B	白色，針狀/刀片狀
		A+B	白色針狀，球粒
		A+B	
		A+較少E	灰白色，針狀
		A+F峰	白色，針狀
	SC(60°C)，70°C，1天	A+F峰	白色，玻璃狀，針狀
	濕潤2333-34-03	A+E+G峰	白色，針狀
	SC(60°C)，70°C，3天	A+F峰	灰白色，玻璃狀+針狀
-	通過CC自 EtOH:H ₂ O(95:5)製備 之樣品之MB後	A+B	-
	自H ₂ O溶液凍乾之樣 品之MB後	低結晶度A	-
	自H ₂ O/ACN結晶之樣 品之MB後	A+少量E	-
	研磨(乾式)~3分鐘	A	-
	研磨(濕式)~3分鐘	A	-
	形式A+B，於真空 下，隔夜	A	灰白色，針狀
	形式A+B，於周圍條 件下，~2天	A	灰白色，針狀

- a) FE=快速蒸發； SE=緩慢蒸發； RT=室溫； SC=緩慢冷卻； CC=急速冷卻， MB=水份吸附/脫附分析
- b) qty=數量； PO=較佳取向

表 C. 化合物 I 在各種溶劑/反溶劑中之結晶實驗

溶劑	反溶劑	形式	顏色/形態
DMF	ACN	A	灰白色，針狀/球粒
	甲苯	A	白色，針狀/球粒
	EtOAc	A	白色，球粒
	IPA	A	白色，針狀/球粒
MeOH	ACN	A ^a	白色+黃色，針狀物
	DCM	A ^a	白色+黃色，針狀物
TFE	IPE	A	白色，微小球粒
	ACN	A	灰白色，針狀，球粒
	IPA	A	白色，微小球粒
	EtOAc	A	白色，微小球粒
H ₂ O	ACN	D ^a	灰白色，針狀
		A ^a	白色，棕色邊緣，針狀/刀片狀
		E ^a	灰白色，針狀
		A ^a	白色+淡黃色，針狀
		A ^a	白色，灰白色邊緣，針狀/球粒
		A ^a	白色，w/棕色邊緣，針狀
		A ^a	白色，棕色邊緣，針狀/球粒
		A ^a	白色，針狀
		A ^a	白色，針狀
		A	白色/灰白色，針狀
	二噁烷	A+B ^a	灰白色，針狀
	THF	A ^a	淡黃色固體/糊狀物，針狀

^a藉由蒸發溶劑來沈澱

實例 4. 形式 A+B 之製備

將約 40 mg 化合物 I 起始物質溶解於 4 mL 異丙醇：水 (88:12) 中。用一片具有五個小孔之鋁箔覆蓋小瓶以用於緩慢蒸發。14 天後回收產生形式 A+B 之固體。

實例 5. 形式 C 之製備

將化合物 I 起始物質 (40 mg) 於 IPA (8 mL) 中之漿液於設定為 60°C、300 rpm 之熱板上攪拌約 5 小時。經由溫熱 0.2 μm 耐綸過濾器將漿液過濾至溫熱小瓶中，且關掉熱板以使溶

液緩慢冷卻。將樣品於周圍溫度下儲存約一天，接著轉移至冷凍器中歷時約3天。觀察到澄清溶液。於冷凍器中3天後，將樣品轉移至冰箱中歷時約5天。藉由真空過濾收集固體，且於排氣罩中乾燥。

實例6. 形式D之製備

將化合物I起始物質之樣品(40 mg)溶解於水(400 μ l)中。經由0.2 μ m耐綸過濾器將溶液過濾至乾淨小瓶中。將充滿約一半拋棄式吸管之乙腈添加至水溶液中。未觀察到沈澱。將樣品置於冷凍器中歷時約12天。未觀察到沈澱物。將溶液置於排氣罩中，不加蓋子，以進行蒸發。兩天後回收產生形式D之固體。

實例7. 形式E之製備

將化合物I之樣品(40 mg)溶解於水(400 μ l)中。經由0.2 μ m耐綸過濾器將溶液過濾至乾淨小瓶中。將充滿約 $\frac{3}{4}$ 拋棄式吸管之乙腈添加至水溶液中。用手攪拌樣品。未觀察到沈澱。將溶液置於排氣罩中，不加蓋子，以進行蒸發。10天後回收固體。

實例8. 形式A+F之製備

將化合物I之樣品(51 mg)溶解於800 μ l THF:水(9:1)溶液中。將樣品於設定為60°C、300 rpm之熱板上攪拌約一小時。關掉熱板以使澄清溶液緩慢冷卻。樣品達到室溫後，將其置於冷凍器中以引起沈澱。約兩天後觀察到沈澱物。傾析溶劑且使固體風乾。

實例9. 形式A+E+G之製備

製備化合物 I(79 mg)於 1 mL THF:水(9:1)中之漿液。於周圍條件下將樣品漿液 13 天。藉由過濾收集固體且風乾。所得固體產生形式 A+E+G 之混合物。

實例 10. 非晶形式之製備

將化合物 I 之樣品(40 mg)溶解於 1000 μl 水中。經由 0.2 μm 耐綸過濾器將溶液過濾至乾淨小瓶中，接著於乾冰/丙酮浴中冷凍。用 Kimwipe 覆蓋小瓶，接著置於凍乾器上隔夜。所得固體產生非晶形式。

實例 11. 形式 A 之表徵

藉由實例 1 之程序製備之物質稱為形式 A。藉由 XRPD、TGA、DSC、熱台顯微法、FT-IR、FT-拉曼、 ^1H NMR 及 ^{13}C NMR 表徵物質。根據實例 3 之 B 小節中所概述之程序進行該等分析。

形式 A 之特徵光譜及熱分析圖報導於圖 1-7 中。表徵資料總結於表 D 中。

表 D. 化合物 I 之形式 A 之表徵資料

樣品來源	技術	分析/結果
藉由實例 1 之程序 製備	XRPD	結晶(圖 1)
	TGA	25°C 至 165°C 時無明顯重量損失(圖 2)
	DSC	吸熱 195°C(圖 2)
	熱台顯微法	T=26°C T=34°C T=89°C T=110°C T=177°C，開始熔融 T=184°C，近似熔點
	IR	圖 4 A-D
	拉曼	圖 5 A-D
	^1H NMR	與化學結構一致(圖 6)
	^{13}C NMR	與化學結構一致(圖 7)

T=溫度

實例 12. 形式 A+B 之表徵

根據實例 4 製備形式 A+B 物質。

藉由 XRPD、TGA、DSC、熱台顯微法、TG-IR 及水份吸附/脫附分析表徵該物質。根據實例 3 之 B 小節中所概述之程序進行該等分析。

形式 A+B 之特徵光譜及熱分析圖報導於圖 8-13 中。形式 A+B 之表徵資料總結於表 E 中。

表 E. 形式 A+B 之表徵資料

樣品來源	技術	分析/結果
藉由緩慢蒸發(SE)自 IPA:H ₂ O(88:12)結晶	XRPD	結晶(圖 8)
	TGA	25°C 至 98°C 時 2.0% 重量損失 98°C 至 175°C 時 0.7% 重量損失 (圖 9)
	DSC	寬吸熱 100°C 小吸熱 138°C、163°C 吸熱 193°C (圖 12)
	熱台	T=26°C，具有消光之雙折射 T=99°C，未觀察到變化 T=145°C，未觀察到變化 T=165°C，未觀察到變化 T=179°C，一些粒子似乎熔融 T=185°C，粒子似乎熔融 T=188°C，熔融可能結束，近似熔點 T=233°C，樣品呈現棕色，表明分解 T=302°C，樣品為棕色，冷卻至約 30°C，不再結晶
	TG-IR	21°C 至 105°C 時 2.4% 重量損失且根據 IR 為水 (圖 10-11)
藉由急速冷卻(CC)自 EtOH:H ₂ O(95:5)結晶	MB	平衡時於 5% RH 下 0.7% 重量損失 5-95% RH 時 1.2% 重量增加 95-5% RH 時 1.2% 重量損失 (圖 13)

T=溫度，RH=相對濕度，且 MB=水份吸附/脫附分析

實例 13. 形式 C 之表徵

根據實例 5 製備形式 C 物質。藉由 XRPD 表徵物質。形式 C 之 XRPD 光譜報導於圖 14 中。

實例 14. 形式 D 之表徵

根據實例 6 製備形式 D 物質。

藉由溶液 ^1H NMR、XRPD、TGA、DSC、TG-IR 及熱台顯微法表徵該物質。根據實例 3 之 B 小節中所概述之程序進行該等表徵分析。形式 D 之特徵光譜及熱分析圖報導於圖 15-19 中。形式 D 之表徵資料總結於表 F 中。

表 F. 形式 D 之表徵資料

樣品來源	技術	分析/結果
蒸發 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$	XRPD	結晶(圖 15)
	TGA	平衡時~8% 重量損失，且 25°C 至 85°C 時 21.9% 重量損失(圖 16)
	DSC	於 88°C 處寬、有干擾吸熱，於 107°C 及 192°C 處吸熱(圖 19)
	TG-IR	當自 20°C 加熱至 100°C 時 24.0% 重量損失，此歸因於水之蒸發(圖 17-18)
	熱台顯微法	$T=25^\circ\text{C}$ ，具有消光之雙折射
		$T=84^\circ\text{C}$ ，無變化
		$T=90^\circ\text{C}$ ，無變化
		$T=115^\circ\text{C}$ ，無變化
		$T=184^\circ\text{C}$ ，小粒子似乎熔融
		$T=188^\circ\text{C}$ ，似乎持續熔融
		$T=192^\circ\text{C}$ ，接近熔融結束
		$T=218^\circ\text{C}$ ，於蓋玻片上冷凝
	^1H NMR	T=230°C，溶體似乎於蓋玻片上蒸發及冷凝。冷卻至周圍條件，不再結晶 與化學結構一致

T=溫度，MB=水份吸附/脫附分析

實例 15. 形式 E 之表徵

根據實例 7 製備形式 E 物質。

藉由¹H NMR、XRPD、TGA、DSC、TG-IR及熱台顯微法、水份吸附/脫附分析(m s/des)表徵該物質。根據實例3之B小節中所概述之程序進行該等表徵分析。

形式D之特徵光譜及熱分析圖報導於圖20-23中。形式E之水份吸附及脫附等溫線報導於圖23中。形式E之表徵資料總結於表G中。

表 G. 形式 E 之表徵資料

樣品來源	技術	分析/結果
蒸發H ₂ O/CAN	XRPD	結晶(圖20)
	TGA	25°C 至 85°C 時 2.6% 重量損失(圖21)
	DSC	於 59°C、75°C 處小吸熱；於 107°C、110°C、114°C 處叉形吸熱；及於 192°C 處吸熱(圖22)
	熱台顯微法	T=26°C，具有消光之雙折射
		T=59°C，雙折射變化
		T=81°C，雙折射變化
		T=124°C，無變化，重調焦距
		T=169°C，似乎形成針狀物
		T=179°C，更多針狀物，可能開始熔融
		T=183°C，持續熔融
		T=185°C，接近熔融結束
		T=208°C，樣品呈現棕色，分解
		T=250°C，樣品呈現棕色
	MB	平衡時 1.3% 重量損失，5-95% RH 時 5.4% 重量增加，且 95-5% RH 時 5.5% 重量損失(圖23)。
	¹ H NMR	與化學結構一致

T=溫度，RH=相對濕度，且 MB=水份吸附/脫附分析

實例 16. 形式 A+F 之表徵

根據實例8製備形式A+F物質。藉由XRPD表徵物質。形式A+F之所得XRPD光譜報導於圖24中。

實例 17. 形式 G 之表徵

根據實例9製備形式A+E+G物質。藉由XRPD表徵物質。

形式 A+E+G 之所得 XRPD 光譜報導於圖 25 中。

實例 18. 非晶形式之表徵

根據實例 10 製備化合物 I 之非晶形式。

藉由 XRPD、TGA、DSC、熱台顯微法及水份吸附/脫附分析表徵非晶形式物質。使用實例 3、B-3 小節中概述之程序評估形式 A 之玻璃轉移溫度。藉由 XRPD 表徵水份吸附/脫附分析後產生之物質。

非晶形式之特徵光譜及熱分析圖報導於圖 26-29 中。非晶形式之水份吸附及脫附等溫線報導於圖 30 中。用於測定非晶形式之玻璃轉移溫度之 DSC 熱分析圖報導於圖 31 中。非晶形式之表徵資料總結於下文表 H 中。

表 H. 非晶形式之表徵資料

樣品來源	技術	分析/結果
於水中自化合物 I 凍乾	XRPD	非晶形(圖 26)
	TGA	自 25°C 至 95°C 時 1.8% 重量損失(圖 27)
	DSC	略凹底線至放熱 130°C 吸熱 194°C(圖 28)
		82°C 處近似玻璃轉移，138°C 處放熱及吸熱 199°C (圖 29)
	熱台顯微法	T=25°C，一些粒子呈現具有消光之雙折射 T=100°C，無變化 T=116°C，似乎再結晶 T=131°C，似乎再結晶 T=145°C，無變化 T=174°C，可能開始熔融 T=185°C，持續熔融 T=188°C，可能熔融結束 T=207°C，無變化
		在 5% RH 時平衡時 1.0% 重量損失，RH 時 4.4% 重量增加，且 95-5% RH 時 4.7% 重量損失(圖 30)
	MB	
	MB XRPD 後	結晶，形式 A(圖 31)

T=溫度，RH=相對濕度，且MB=水份吸附/脫附分析

實例 19：相對濕度應力實驗

於約 50% 及 97% 相對濕度下將化合物 I 之形式 A 之等分試樣儲存 29 天。於 88% 相對濕度下對形式 A+B 之混合物之等分試樣加應力歷時 23 天。於 58% 及 88% 相對濕度下對非晶形式加應力歷時 23 天。藉由 XRPD 表徵殘餘固體且測定為形式 A。結果總結於表 I 中。

**表 I. 化合物 I 之多晶形式 A 及形式 A+B 之相對濕度應力
實驗**

RH%	初始形式	天數	形式
97	A	29	A
58	A	29	A
88	A+B	23	A
58	非晶形	23	A
88	非晶形	23	A

實例 20：脫水實驗

於周圍條件下將化合物 I 之形式 A+B 之等分試樣儲存兩天且於周圍溫度真空烘箱中儲存一天。收集固體且藉由 XRPD 分析且證實為形式 A。

實例 21：漿液互變研究

將化合物 I 之形式 A 與形式 B 之混合物的樣品於水及 THF: 水 (9:1) 中製漿，歷時多達 13 天。藉由 X 射線粉末繞射表徵所分離之所得固體物質且測定為形式 A 或形式 A+B。結果總結於表 J 中。

表 J. 化合物 I 之形式 A+B 之製漿實驗

溶劑	初始形式	天數(近似值)	最終形式
水	A+B	變為溶液，蒸發	A
THF:H ₂ O(9:1)	A+B	13	A+B

實例 22：化合物 I 之非晶形固體之蒸氣應力

於丙酮及乙醇蒸氣應力室中對化合物 I 之非晶形式之固體加應力歷時 4 天。於水蒸氣室中對固體之其他等分試樣加應力歷時 4 天及 8 天。藉由 XRPD 分析殘餘固體。暴露於丙酮及乙醇後非晶形固體轉變為形式 A 且暴露於水蒸氣後轉變為形式 A 與形式 D 之混合物。此等實驗之結果總結於表 K 中。

表 K. 化合物 I 之非晶形固體之蒸氣應力

溶劑	天數	顏色/形態	形式
丙酮	4	灰白色，不規則	A
EtOH	4	灰白色，不規則	A
水	4	灰白色，不規則，近似液體/液滴	A+D
	8	白色，不規則，呈現"濕潤"	低結晶度

實例 23：對形式 A+B 之水份吸附/脫附研究

對形式 A+B 之樣品進行水份吸附及脫附研究。藉由自化合物 I 之乙醇:水(95:5)溶液急速冷卻結晶(實例 3，A.6 小節)多晶形式來製備樣品。根據實例 3、B.10 小節中概述之程序進行水份吸附及脫附研究。所收集之資料繪製於圖 13 中且總結於表 L 中。

表 L. 形式 A+B 之水份吸附/脫附

所耗時間 min	重量 mg	重量變化 %	樣品溫度 °C	樣品RH %
0.1	3.184	0.000	25.03	62.77
91.5	3.163	-0.665	25.05	5.14
137.8	3.178	-0.184	25.04	14.88
165.5	3.184	0.004	25.07	25.03
179.7	3.187	0.098	25.06	34.82
196.2	3.191	0.208	25.06	44.88
208.7	3.193	0.284	25.06	54.95
219.7	3.195	0.347	25.08	65.00
231.9	3.197	0.406	25.05	75.01
243.8	3.199	0.466	25.09	84.92
256.6	3.202	0.563	25.08	94.67
265.2	3.200	0.510	25.08	85.01
274.2	3.199	0.456	25.08	75.35
285.2	3.197	0.406	25.04	64.94
296.5	3.195	0.353	25.07	55.02
307.3	3.194	0.299	25.07	45.07
319.3	3.192	0.237	25.06	34.92
338.5	3.189	0.149	25.09	25.11
359.7	3.185	0.020	25.09	14.96
445.9	3.163	-0.658	25.10	4.83

實例 24：對形式 E 之水份吸附/脫附研究

對形式 E 之樣品進行水份吸附及脫附研究。藉由將乙腈添加至水中之化合物 I 中而溶劑/反溶劑結晶(實例 3，A.7 小節)來製備樣品。根據實例 3、B.10 小節中概述之程序進行水份吸附及脫附研究。所收集之資料繪製於圖 23 中且總結於表 M 中。

表 M. 形式 E 之水份吸附/脫附

所耗時間 min	重量 mg	重量 % chg	樣品溫度 °C	樣品RH %
0.1	3.704	0.000	24.77	35.22
138.3	3.657	-1.268	24.77	5.23
154.5	3.660	-1.187	24.78	14.89
170.5	3.664	-1.074	24.78	24.87
184.5	3.669	-0.947	24.78	34.83
203.4	3.676	-0.755	24.78	44.87
253.5	3.695	-0.223	24.79	55.04

所耗時間 min	重量 mg	重量% chg	樣品溫度 °C	樣品RH %
281.1	3.716	0.325	24.78	65.05
301.2	3.726	0.608	24.78	74.87
322.2	3.756	1.410	24.79	84.67
415.8	3.860	4.216	24.78	94.73
452.4	3.764	1.632	24.77	85.18
471.9	3.739	0.949	24.78	75.25
487.4	3.727	0.616	24.78	65.16
499.6	3.718	0.398	24.78	55.05
512.2	3.713	0.236	24.78	45.03
526.0	3.708	0.112	24.79	35.13
543.5	3.703	-0.013	24.79	25.02
557.2	3.700	-0.102	24.79	14.94
730.6	3.655	-1.322	24.77	5.03

實例 25：非晶形式之水份吸附/脫附研究

對非晶形式之樣品進行水份吸附及脫附研究。藉由凍乾化合物 I 於水中之溶液(實例 3，A.9 小節)來製備樣品。根據實例 3、B.10 小節中概述之程序進行水份吸附及脫附研究。所收集之資料繪製於圖 29 中且總結於表 N 中。

表 N. 非晶形式之水份吸附/脫附

所耗時間 min	重量 mg	重量 % chg	樣品溫度 °C	樣品RH %
0.1	2.720	0.000	25.04	41.98
84.0	2.694	-0.975	25.06	5.09
113.6	2.704	-0.589	25.06	14.98
158.4	2.716	-0.166	25.05	24.92
277.5	2.743	0.841	25.04	34.90
392.7	2.785	2.393	25.03	45.05
470.8	2.844	4.540	25.02	54.99
508.0	2.910	6.988	25.02	64.90
654.6	2.732	0.437	25.02	74.82
703.8	2.745	0.922	25.03	84.78
806.9	2.813	3.400	25.02	94.59
877.9	2.748	1.010	25.02	85.31
957.5	2.725	0.176	25.02	74.92
1039.8	2.713	-0.280	25.03	65.07

所耗時間 min	重量 mg	重量 % chg	樣品溫度 °C	樣品RH %
1092.3	2.705	-0.545	25.04	55.11
1144.4	2.699	-0.776	25.05	45.07
1179.2	2.695	-0.912	25.05	35.06
1210.7	2.692	-1.026	25.05	25.13
1243.6	2.689	-1.148	25.04	15.06
1278.0	2.686	-1.269	25.05	4.97

【圖式簡單使用說明】

圖 1 形式 A 之特徵性 X 射線粉末繞射 (XRPD) 光譜。

圖 2 為形式 A 之特徵性熱解重量分析 (TGA) 熱分析圖。

圖 3 為形式 A 之特徵性示差掃描熱量測定 (DSC) 热分析圖。

圖 4A 為形式 A 之特徵性傅立葉轉換紅外吸收 (FT-IR) 光譜 (4000-400 波數 (cm^{-1}))。

圖 4B 為圖 4A 之 FT-IR 光譜之放大 (4000-2500 cm^{-1})。

圖 4C 為圖 4A 之 FT-IR 光譜之放大 (2500-1500 cm^{-1})。

圖 4D 為圖 4A 之 FT-IR 光譜之放大 (1600-400 cm^{-1})。

圖 5A 為形式 A 之特徵性 FT-拉曼光譜 (3600-0 cm^{-1})。

圖 5B 為圖 5A 之 FT-拉曼光譜之放大 (3600-1500 cm^{-1})。

圖 5C 為圖 5A 之 FT-拉曼光譜之放大 (1500-500 cm^{-1})。

圖 5D 為圖 5A 之 FT-拉曼光譜之放大 (500-100 cm^{-1})。

圖 6 為形式 A 之溶液質子核磁共振 ($^1\text{H NMR}$) 光譜。

圖 7 為形式 A 之固態碳-13核磁共振 ($^{13}\text{C NMR}$) 光譜。

圖 8 為形式 A 與形式 B 之混合物 (形式 A+B) 之特徵性 XRPD 光譜。

圖 9 為形式 A+B 之特徵性 TGA 热分析圖。

圖 10 為形式 A+B 之 TG-IR 分析之 TGA 熱分析圖。

圖 11 為形式 A+B 之 TG-IR 分析之聯用 (~5 分鐘延遲)IR 光譜。下光譜為自 TG 分析 (圖 10) 開始 ~5 分鐘時析出之揮發性物質之 IR 分析。上光譜為水參考光譜。

圖 12 為形式 A+B 之特徵性 DSC 熱分析圖。

圖 13 為形式 A+B 之水份吸附及脫附等溫線。

圖 14 為形式 C 之特徵性 XRPD 光譜。

圖 15 為形式 D 之特徵性 XRPD 光譜。

圖 16 為形式 D 之特徵性 TGA 熱分析圖。

圖 17 為形式 D 之 TG-IR 分析之 TGA 热分析圖。

圖 18 為形式 D 之 TG-IR 分析之聯用 IR 光譜 (~5 分鐘延遲)。上光譜為自 TG 分析 (圖 17) 開始 ~5 分鐘時析出之揮發性物質之 IR 光譜。下光譜為水參考光譜。

圖 19 為形式 D 之特徵性 DSC 热分析圖。

圖 20 為形式 E 之特徵性 XRPD 光譜。

圖 21 為形式 E 之特徵性 TGA 热分析圖。

圖 22 為形式 E 之特徵性 DSC 热分析圖。

圖 23 為形式 E 之水份吸附及脫附等溫線。

圖 24 為形式 A 與形式 F 之混合物 (形式 A+F) 之特徵性 XRPD 光譜。

圖 25 為形式 A 、形式 E 及形式 G 之混合物 (形式 A+E+G) 之特徵性 XRPD 光譜。

圖 26 為非晶形式之特徵性 XRPD 光譜。

圖 27 為非晶形式之特徵性 TGA 热分析圖。

200838536

圖 28 為非晶形式之特徵性 DSC 熱分析圖。

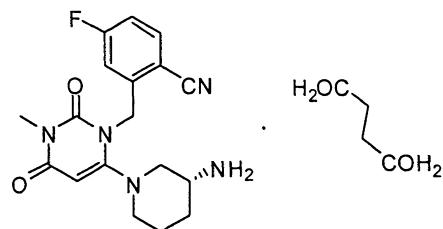
圖 29 為用於評估非晶形式之玻璃轉移溫度之 DSC 熱分析圖。

圖 30 為非晶形式之水份吸附及脫附等溫線。

圖 31 展示水份吸附/脫附分析之前(上)及之後(中)之非晶形式之 XRPD 光譜及形式 A 之 XRPD 圖(下)。

五、中文發明摘要：

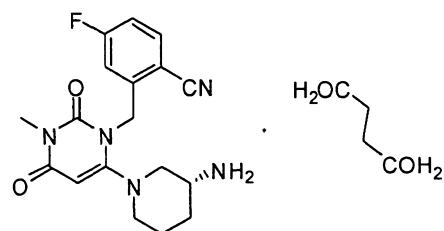
本發明提供包含具有下式之 2-[6-(3-胺基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯腈之琥珀酸鹽(本文中稱為化合物I)之組合物，



其中化合物I係以一或多種多晶形式存在。本發明亦提供製備化合物I之多形物之新穎方法，及組合物之套組及製品，及使用組合物治療各種疾病之方法。

六、英文發明摘要：

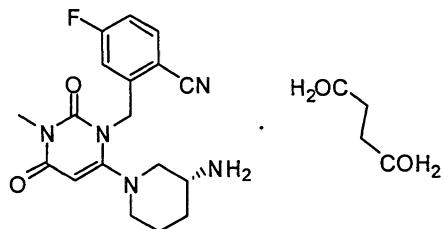
Compositions comprising the succinate salt of 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-fluorobenzonitrile (referred to herein as Compound I) which has the formula:



wherein the Compound I is present in one or more polymorphic forms. Also provided are novel methods for the preparation of the polymorphs of Compound I, and kits and articles of manufacture of the compositions, and methods of using the compositions to treat various diseases.

十、申請專利範圍：

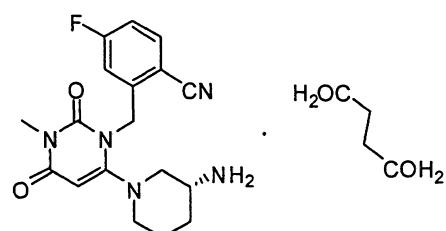
1. 一種組合物，其包含具有下式之化合物I：



其中一部分化合物I係以特徵在於一或多種選自由以下各特性組成之群之物理特性之多晶形式A存在：

- (i) X射線粉末繞射圖(CuK α)，其包含於約11.31、11.91及22.32度2 θ ($^{\circ}$ 2 θ)處之繞射峰；
- (ii) 拉曼光譜，其包含以波長倒數表示之於約2954、2935、2225、1698、1659及1607 cm $^{-1}$ 處之吸收帶；
- (iii) IR光譜，其包含以波長倒數表示之於約3141、2953、2934、2266、1699、1657、1450及1206 cm $^{-1}$ 處之吸收帶；及
- (iv) 示差掃描熱量測定圖譜，其具有集中於約193°C處之吸熱。

2. 一種組合物，其包含具有下式之化合物I：



其中一部分化合物I係以特徵在於一或多種選自由以下各特性組成之群之物理特性之多晶形式A存在：

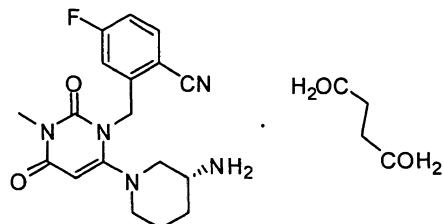
- (i) X射線粉末繞射圖(CuK α)，其包含於約11.31、11.91、19.26、21.04及22.32°2θ處之繞射峰；
- (ii) 拉曼光譜，其包含以波長倒數表示之於約3068、2954、2935、2225、1698、1659、1607、1586、1223、1180、901、780、751、669及516 cm⁻¹處之吸收帶；
- (iii) IR光譜，其包含以波長倒數表示之於約3141、2953、2934、2266、2225、1699、1657、1450、1206、886、760、685、594及516 cm⁻¹處之吸收帶；及
- (iv) 示差掃描熱量測定圖譜，其具有集中於約193°C處之吸熱。

3. 如請求項1或請求項2之組合物，其中大於0.1%之化合物I(以重量計)係以形式A存在於該組合物中。
4. 如請求項1或請求項2之組合物，其中大於1%之化合物I(以重量計)係以形式A存在於該組合物中。
5. 如請求項1或請求項2之組合物，其中大於50%之化合物I(以重量計)係以形式A存在於該組合物中。
6. 如請求項1或請求項2之組合物，其中大於90%之化合物I(以重量計)係以形式A存在於該組合物中。
7. 一種用於製備如請求項1至6中任一項之化合物I之組合物的方法，其包含使化合物I自選自由以下各物組成之群之溶劑系統中結晶：(i)丙酮、(ii)乙腈、(iii)二氯甲烷、(iv)1,4-二噁烷、(v)二甲基甲醯胺、(vi)乙醇、(vii)乙酸

乙 酯 、 (viii) 乙 醚 、 (ix) 己 烷 ； (x) 甲 醇 、 (xi) 異 丙 醇 、 (xii) 四 氢 呋 喹 、 (xiii) 甲 苯 、 (xiv) 三 氟 乙 醇 、 (xv) 水 、 (xvi) 乙 脂 : 水 (85:15) 、 (xvii) 乙 醇 : 水 (95:5) 、 (xviii) 異 丙 醇 : 水 (88:12) 及 (xix) 四 氢 呋 喹 : 水 (9:1) 。

8. 一 種 用 於 製 備 如 請 求 項 1 至 6 中 任 一 項 之 化 合 物 I 之 組 合 物 的 方 法 ， 其 包 含 將 可 混 溶 反 溶 劑 添加 至 溶 解 於 溶 劑 中 之 化 合 物 I 中 ， 其 中 該 溶 劑 / 反 溶 劑 係 選 自 由 以 下 各 物 組 成 之 群 : (i) 二 甲 基 甲 鹼 胺 / 乙 脂 、 (ii) 二 甲 基 甲 鹼 胺 / 甲 苯 、 (iii) 二 甲 基 甲 鹼 胺 / 乙 酸 乙 酯 、 (iv) 二 甲 基 甲 鹼 胺 / 異 丙 醇 、 (v) 甲 醇 / 乙 脂 、 (v) 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 、 (vi) 三 氟 乙 醇 / 異 丙 醇 、 (vii) 三 氟 乙 醇 / 乙 脂 、 (viii) 三 氟 乙 醇 / 乙 酸 乙 酯 、 (ix) 水 / 乙 脂 及 (x) 水 / 四 氢 呋 喹 。

9. 一 種 組 合 物 ， 其 包 含 具 有 下 式 之 化 合 物 I :



其 中 一 部 分 化 合 物 I 係 以 特 徵 在 於 一 或 多 種 選 自 由 以 下 各 特 性 組 成 之 群 之 物 理 特 性 之 多 晶 形 式 B 存 在 :

- (i) X 射 線 粉 末 繞 射 圖 (CuK α) ， 其 包 含 於 約 12.5 、 18.83 及 24.46 °2θ 處 之 繞 射 峰 ； 及
- (ii) 示 差 掃 描 热 量 测 定 圖 譜 ， 其 包 含 於 約 100°C 處 之 寬 吸 热 ， 及 兩 處 於 約 138°C 及 約 163°C 處 之 其 他 吸 热 。

10. 如 請 求 項 9 之 組 合 物 ， 其 中 大 於 0.1% 之 化 合 物 I (以 重 量

計)係以形式B存在於該組合物中。

11. 如請求項9之組合物，其中大於1%之化合物I(以重量計)

係以形式B存在於該組合物中。

12. 如請求項9之組合物，其中大於50%之化合物I(以重量計)

係以形式B存在於該組合物中。

13. 如請求項9之組合物，其中大於90%之化合物I(以重量計)

係以形式B存在於該組合物中。

14. 一種用於製備如請求項9至13中任一項之化合物I之組合

物的方法，其包含使化合物I自選自由以下各物組成之群

之溶劑中結晶：(i)異丙醇、(ii)乙醇及水(95:5)、(iii)異丙

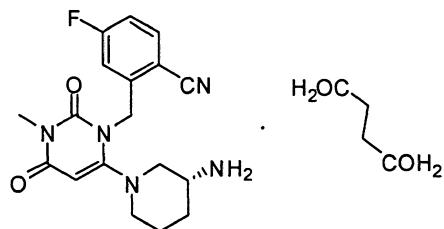
醇及水(88:12)、(iv)四氫呋喃及水(9:1)及(iv)水。

15. 一種用於製備如請求項9至13中任一項之化合物I之組合

物的方法，其包含將二噁烷添加至溶解於水中之化合物I

中。

16. 一種組合物，其包含具有下式之化合物I：



其中一部分化合物I係以特徵在於包含於約5.44及6.07°2θ處之繞射峰之X射線粉末繞射圖(CuKα)之多晶形式C存在。

17. 如請求項16之組合物，其中大於0.1%之化合物I(以重量

計)係以形式C存在於該組合物中。

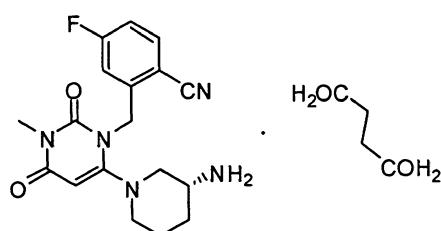
18. 如請求項16之組合物，其中大於1%之化合物I(以重量計)係以形式C存在於該組合物中。

19. 如請求項16之組合物，其中大於50%之化合物I(以重量計)係以形式C存在於該組合物中。

20. 如請求項16之組合物，其中大於90%之化合物I(以重量計)係以形式C存在於該組合物中。

21. 一種用於製備如請求項16至20中任一項之化合物I之組合物的方法，其包含使化合物I自化合物I之異丙醇溶液結晶。

22. 一種組合物，其包含具有下式之化合物I：

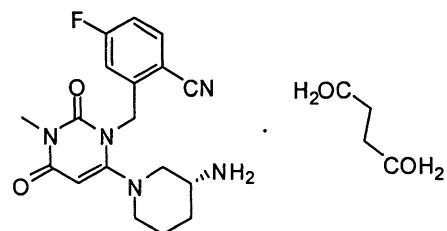


其中一部分化合物I係以特徵在於一或多種選自由以下各特性組成之群之物理特性之多晶形式D存在：

(i) X射線粉末繞射圖(CuK α)，其包含一個於約24.33°2θ處之繞射峰，及4個選自由於約12.19、16.71、22.08、22.88及23.27°2θ處之峰組成之群的其他繞射峰；及

(ii) 示差掃描熱量測定圖譜，其包含集中於約88°C處之寬吸熱及兩處於約107°C及192°C處之其他吸熱。

23. 一種組合物，其包含具有下式之化合物I：

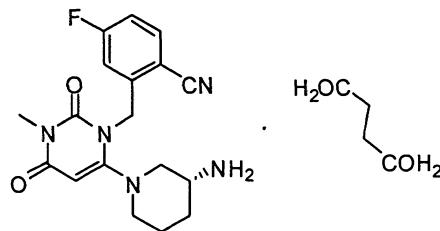


其中一部分化合物I係以特徵在於一或多種選自由以下各特性組成之群之物理特性之多晶形式D存在：

- (i) X射線粉末繞射圖(CuK α)，其包含一個於約24.33° 2θ 處之繞射峰，及4個選自由於約12.19、14.04、16.71、17.75、18.86、19.96、22.08、22.88、23.27、25.02、25.49、26.03及27.99° 2θ 處之峰組成之群的其他繞射峰；及
- (ii) 示差掃描熱量測定圖譜，其具有集中於約88°C處之寬吸熱及兩處於約107°C及約192°C處之其他吸熱。

24. 如請求項22或請求項23之組合物，其中大於0.1%之化合物I(以重量計)係以形式D存在於該組合物中。
25. 如請求項22或23之組合物，其中大於1%之化合物I(以重量計)係以形式D存在於該組合物中。
26. 如請求項22或23之組合物，其中大於50%之化合物I(以重量計)係以形式D存在於該組合物中。
27. 如請求項22或23之組合物，其中大於90%之化合物I(以重量計)係以形式D存在於該組合物中。
28. 一種用於製備如請求項22至27中任一項之化合物I之組合物的方法，其包含將乙腈添加至溶解於水中之化合物I中。

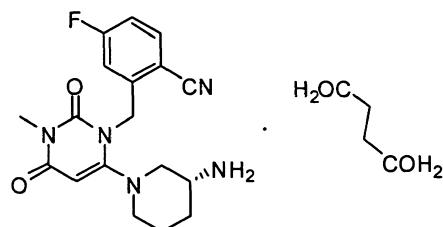
29. 一種組合物，其包含具有下式之化合物I：



其中一部分化合物I係以特徵在於一或多種選自由以下各特性組成之群之物理特性之多晶形式E存在：

- (i) X射線粉末繞射圖(CuK α)，其包含於約13.10、13.94、17.15及21.27°2θ處之繞射峰；及
- (ii) 示差掃描熱量測定圖譜，其包含含有於約107°C、約110°C及約114°C處之峰之叉形吸熱。

30. 一種組合物，其包含具有下式之化合物I：

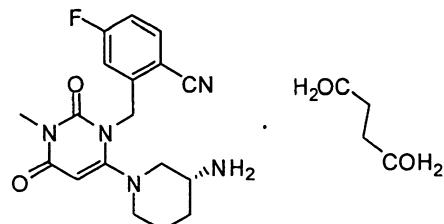


其中一部分化合物I係以特徵在於一或多種選自由以下各特性組成之群之物理特性之多晶形式E存在：

- (i) X射線粉末繞射圖(CuK α)，其包含兩個於約21.27及17.15°2θ處之繞射峰，及3個選自由於約11.90、12.66、13.10、13.59、13.94、17.54、22.03、22.61、24.06、24.70、26.31、27.34及31.10°2θ處之峰組成之群的繞射峰；及
- (ii) 示差掃描熱量測定圖譜，其包含含有於約

107°C、約110°C及約114°C處之峰之叉形吸熱。

31. 如請求項29或30之組合物，其中大於0.1%之化合物I(以重量計)係以形式E存在於該組合物中。
32. 如請求項29或30之組合物，其中大於1%之化合物I(以重量計)係以形式E存在於該組合物中。
33. 如請求項29或30之組合物，其中大於50%之化合物I(以重量計)係以形式E存在於該組合物中。
34. 如請求項29或30之組合物，其中大於90%之化合物I(以重量計)係以形式E存在於該組合物中。
35. 一種用於製備如請求項29至34中任一項之化合物I之組合物的方法，其包含將乙腈添加至溶解於水中之化合物I中。
36. 一種組合物，其包含具有下式之化合物I：



其中一部分化合物I係以特徵在於包含於約12.39、20.63、26.03及30.05° 2θ 處之繞射峰之X射線粉末繞射圖(CuK α)之多晶形式F存在。

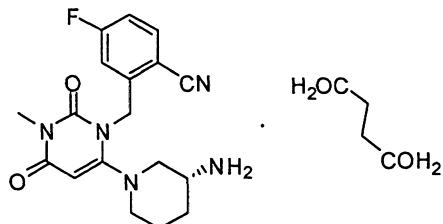
37. 如請求項36之組合物，其中大於0.1%之化合物I(以重量計)係以形式F存在於該組合物中。
38. 如請求項36之組合物，其中大於1%之化合物I(以重量計)係以形式F存在於該組合物中。

39. 如請求項36之組合物，其中大於50%之化合物I(以重量計)係以形式F存在於該組合物中。

40. 如請求項36之組合物，其中大於90%之化合物I(以重量計)係以形式F存在於該組合物中。

41. 一種製備如請求項36至40中任一項之化合物I之組合物的方法，其包含使化合物I自化合物I之四氫呋喃及水溶液中結晶。

42. 一種組合物，其包含具有下式之化合物I：



其中一部分化合物I係以特徵在於包含5個或5個以上選自由於約13.22、14.23、18.62、19.77、24.36、25.06及30.71 ° 2θ 處之繞射峰組成之群的繞射峰之X射線粉末繞射圖(CuK α)之多晶形式G存在。

43. 如請求項42之組合物，其中大於0.1%之化合物I(以重量計)係以形式G存在於該組合物中。

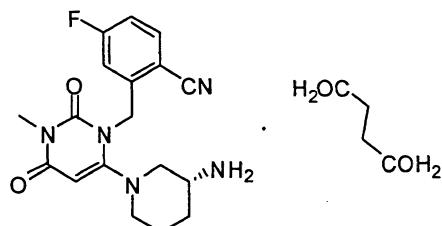
44. 如請求項42之組合物，其中大於1%之化合物I(以重量計)係以形式G存在於該組合物中。

45. 如請求項42之組合物，其中大於50%之化合物I(以重量計)係以形式G存在於該組合物中。

46. 如請求項42之組合物，其中大於90%之化合物I(以重量計)係以形式G存在於該組合物中。

47. 一種用於製備如請求項42至46中任一項之化合物I之組合物的方法，其包含使化合物I自化合物I之四氫呋喃及水溶液中結晶。

48. 一種組合物，其包含具有下式之化合物I：



其中一部分化合物I係以特徵在於一或多種選自由以下各特性組成之群之物理特性之非晶形式存在：

(i) XRPD繞射圖(CuK α)，其特徵為寬暈而無可辨別繞射峰；及

(ii) 約82°C之玻璃轉移溫度及於約138°C處之放熱。

49. 如請求項48之組合物，其中大於0.1%之化合物I(以重量計)係以非晶形式存在於該組合物中。

50. 如請求項48之組合物，其中大於1%之化合物I(以重量計)係以非晶形式存在於該組合物中。

51. 如請求項48之組合物，其中大於50%之化合物I(以重量計)係以非晶形式存在於該組合物中。

52. 如請求項48之組合物，其中大於90%之化合物I(以重量計)係以非晶形式存在於該組合物中。

53. 一種用於製備如請求項48至52中任一項之化合物I之組合物的方法，其包含凍乾化合物I之水溶液。

54. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至6、9至13、16至

20、22至27、29至34、36至40、42至46及48至52中任一項之化合物I之組合物；及一或多種醫藥載劑。

55. 如請求項54之醫藥組合物，其適合於經由選自由經口、非經口、局部、經皮及經肺組成之群之途徑投予。

56. 如請求項54之醫藥組合物，其呈選自由以下各物組成之群之口服劑型：藥丸、錠劑、膠囊、乳液、懸浮液、微懸浮液、糯米紙囊劑、散劑、口嚼錠、粉末、凍乾粉末、顆粒及口含錠。

57. 如請求項54之醫藥組合物，其中該化合物I之多晶形式至少部分在投藥後保持一段時間。

58. 一種套組，其包含：

如請求項54至57中任一項之醫藥組合物；及
使用說明書，其包含選自由標示投予該組合物之疾病狀況、該組合物之儲存資訊、劑量資訊及關於如何投予該組合物之使用說明組成之群的一或多種形式之資訊。

59. 如請求項58之套組，其中該套組包含呈多次劑型之組合物。

60. 一種製品，其包含：

如請求項1至6、9至13、16至20、22至27、29至34、36至40、42至46及48至52中任一項之組合物；及
包裝材料。

61. 如請求項60之製品，其中該包裝材料包含一用於保存該組合物之容器。

62. 如請求項61之製品，其中該容器包含一標示由投予該組

合物之疾病狀況、儲存資訊、劑量資訊及/或關於如何投予該組合物之使用說明組成之群的一或多個要素之標籤。

63. 如請求項60之製品，其中該組合物係呈多次劑型。
64. 一種如請求項1至6、9至13、16至20、22至27、29至34、36至40、42至46及48至52中任一項之組合物之用途，其係用於製造抑制二肽基肽酶之藥劑。
65. 一種如請求項1至6、9至13、16至20、22至27、29至34、36至40、42至46及48至52中任一項之組合物於製造藥劑之用途，該藥劑係用於治療其中二肽基肽酶具有促成疾病狀況之病理學及/或症候學之活性的疾病狀況。
66. 如請求項65之藥劑，其中該疾病狀況係選自由以下疾病組成之群：I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病性血脂異常、葡萄糖耐受性異常(IGT)之病狀、空腹血糖異常(IFG)之病狀、代謝性酸中毒、酮病、食慾失調及肥胖症；自體免疫疾病，諸如發炎性腸病、多發性硬化症、牛皮癬及類風濕性關節炎；AIDS；及癌症。
67. 如請求項65之藥劑，其中該疾病狀況係選自由以下疾病組成之群：II型糖尿病、糖尿病性血脂異常、葡萄糖耐受性異常(IGT)之病狀、空腹血糖異常(IFG)之病狀、代謝性酸中毒、酮病、食慾失調及肥胖症。
68. 如請求項65之藥劑，其中該疾病狀況為II型糖尿病。

200838536

十一、圖式：

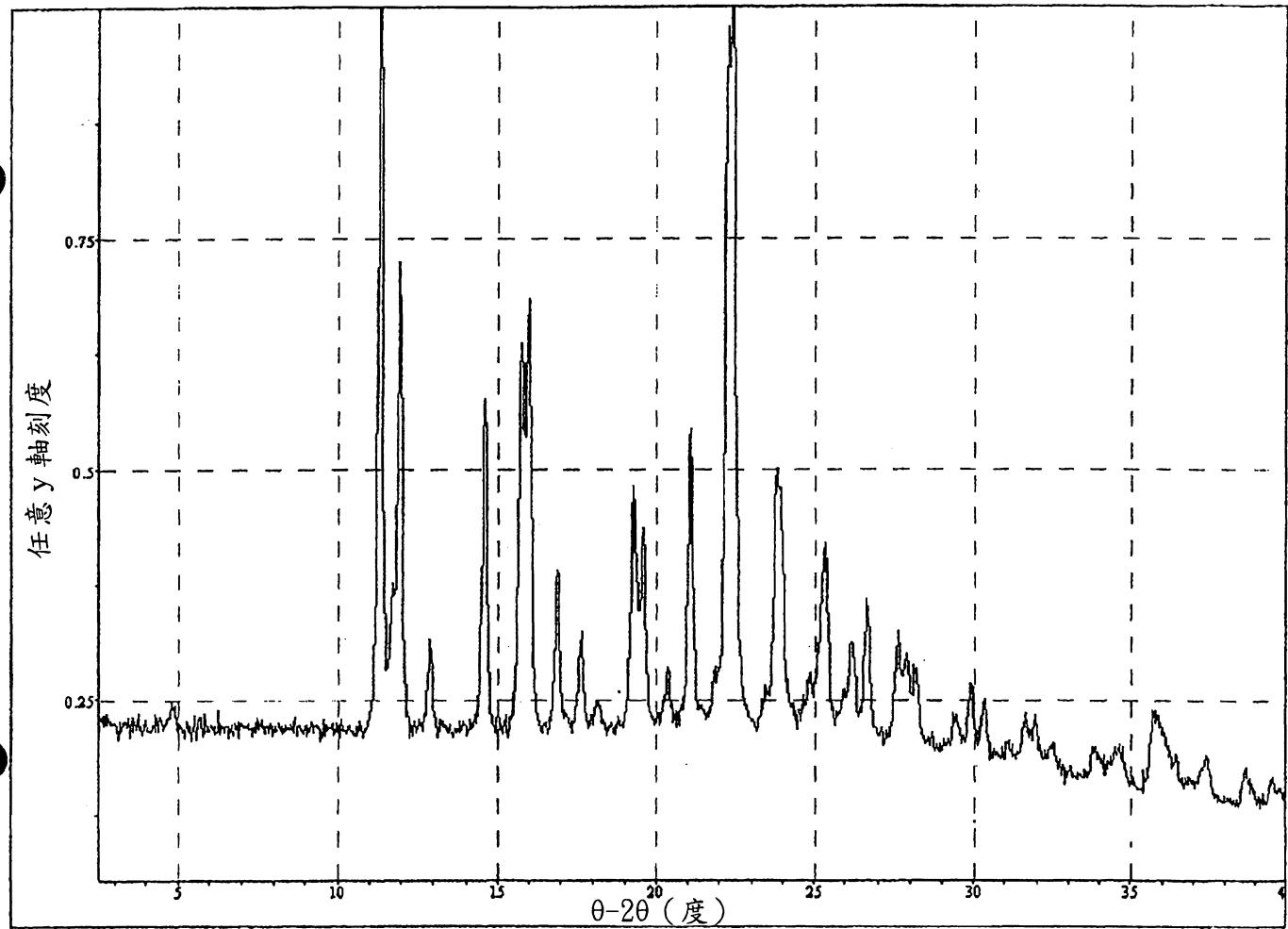
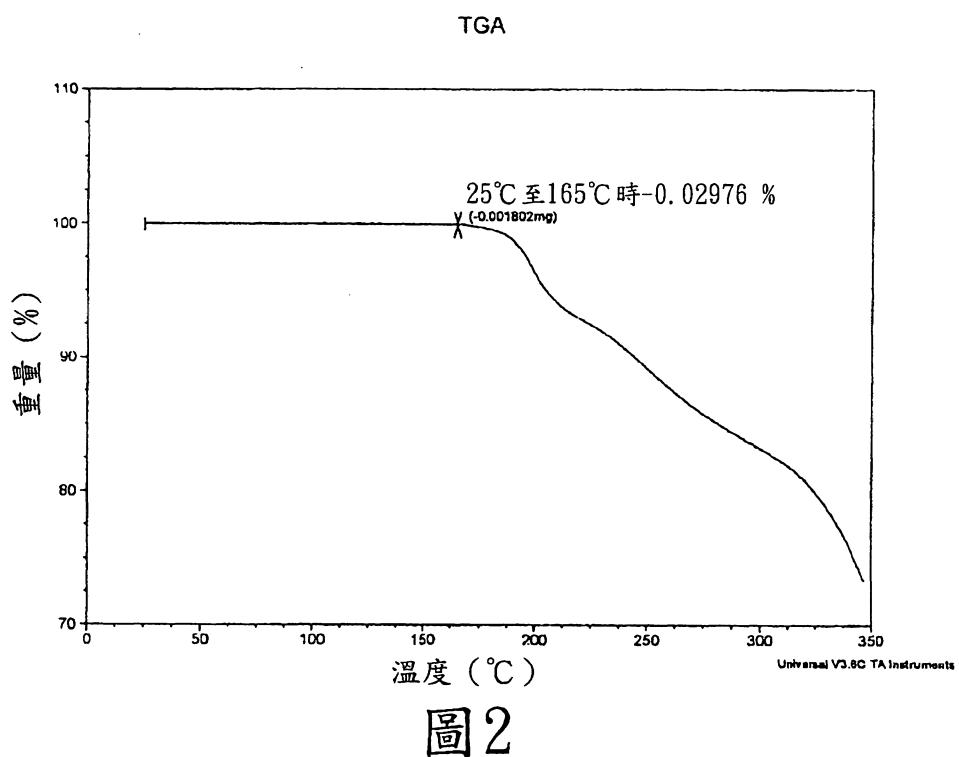


圖 1

200838536



200838536

DSC

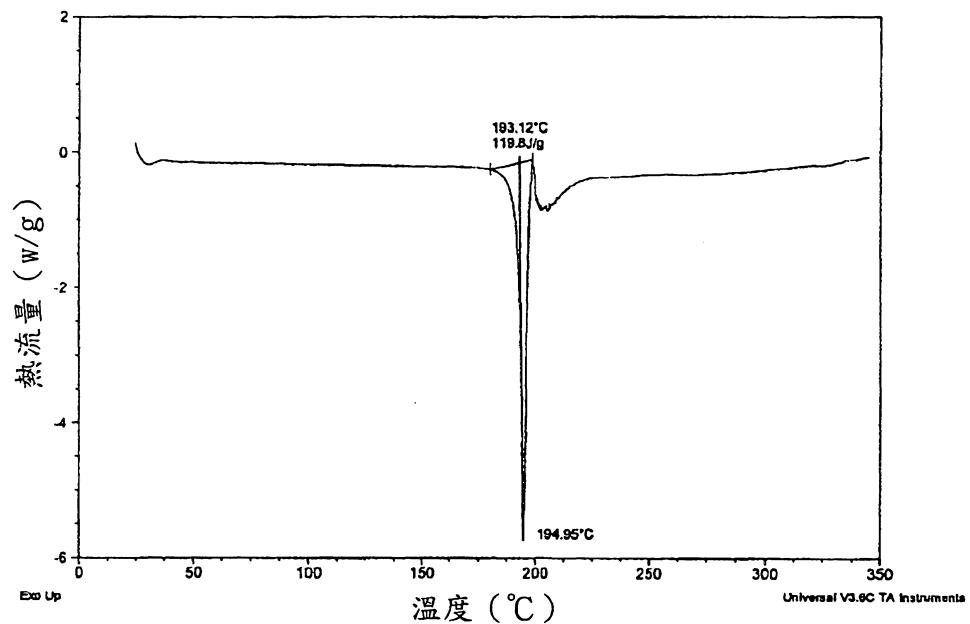


圖 3

200838536

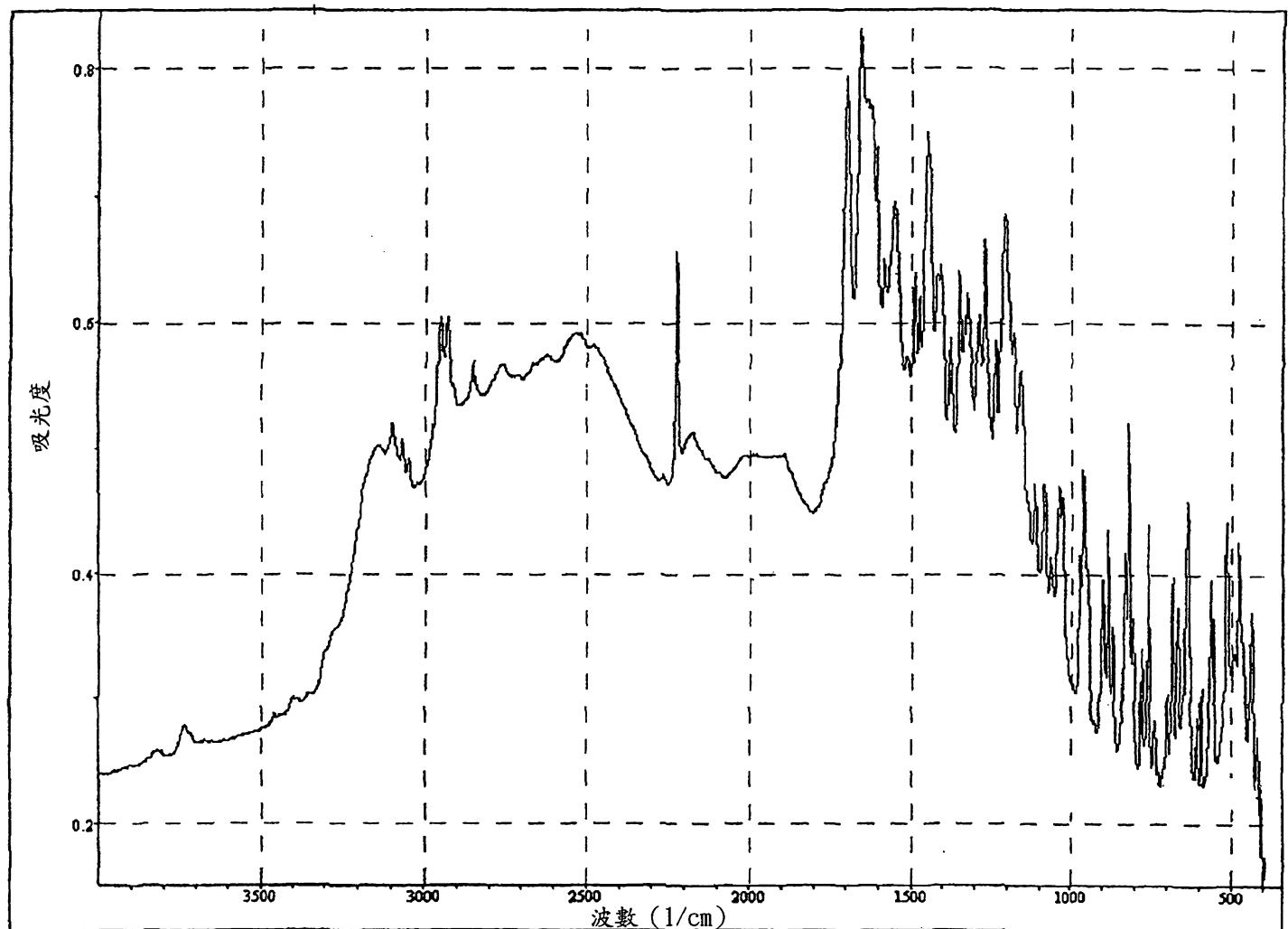


圖 4A

200838536

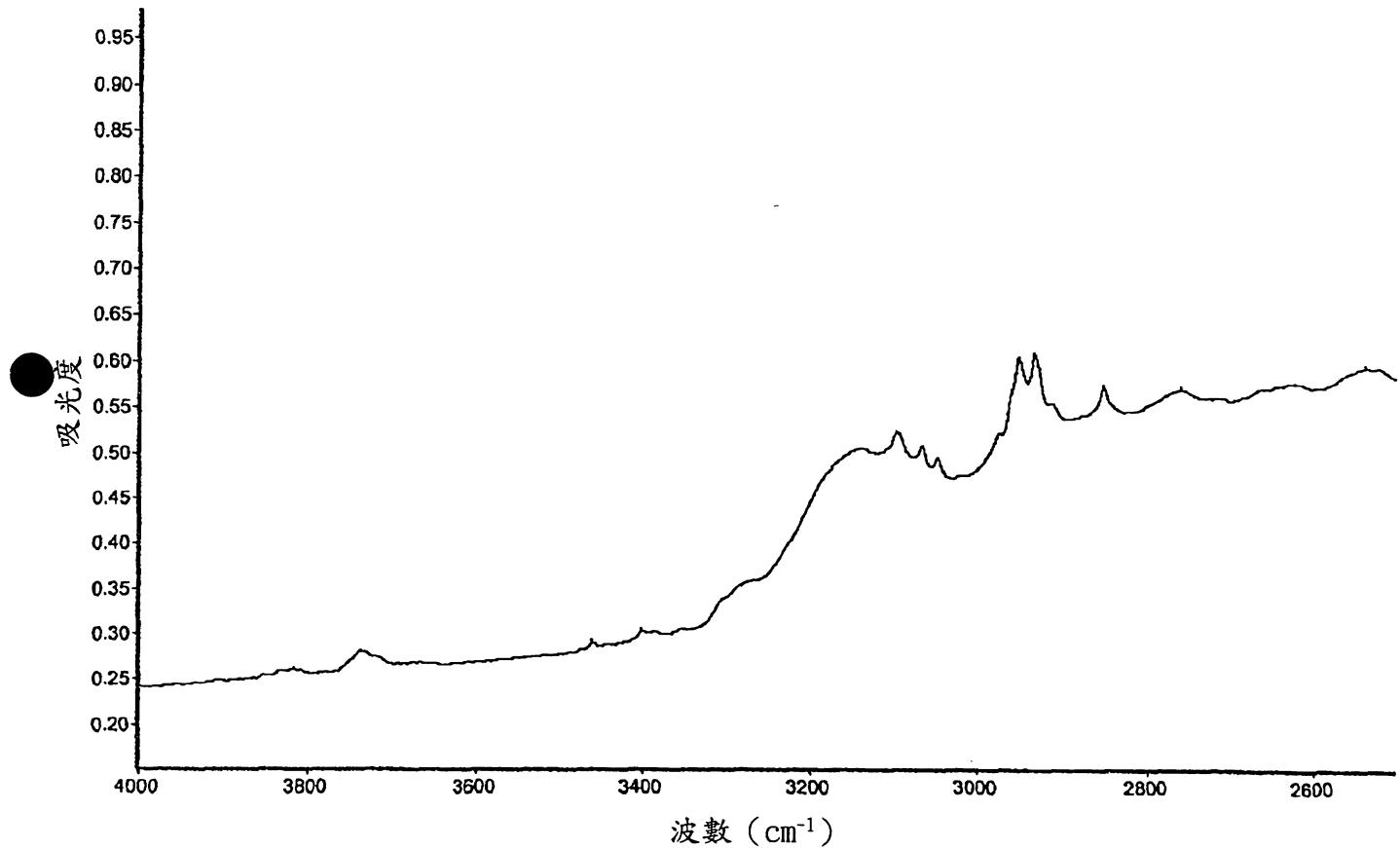


圖 4B

200838536

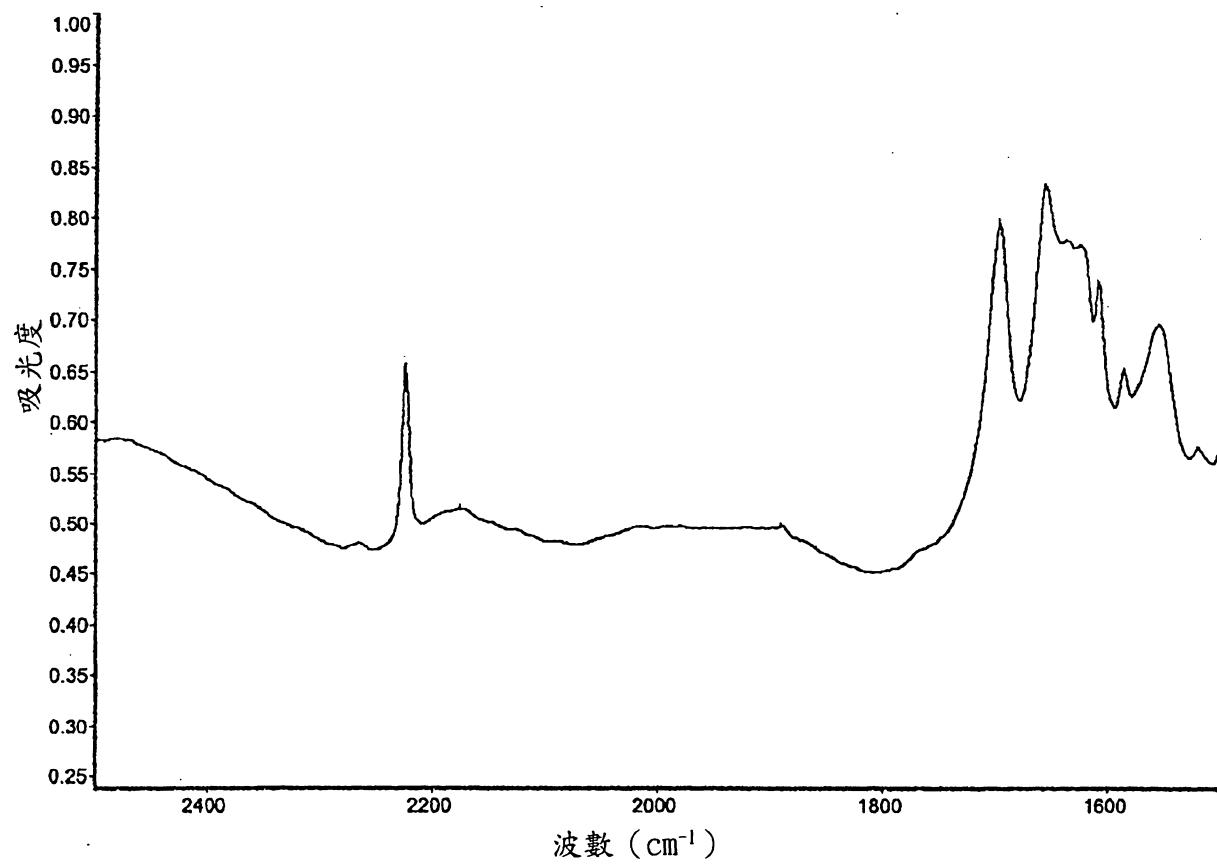


圖 4C

200838536

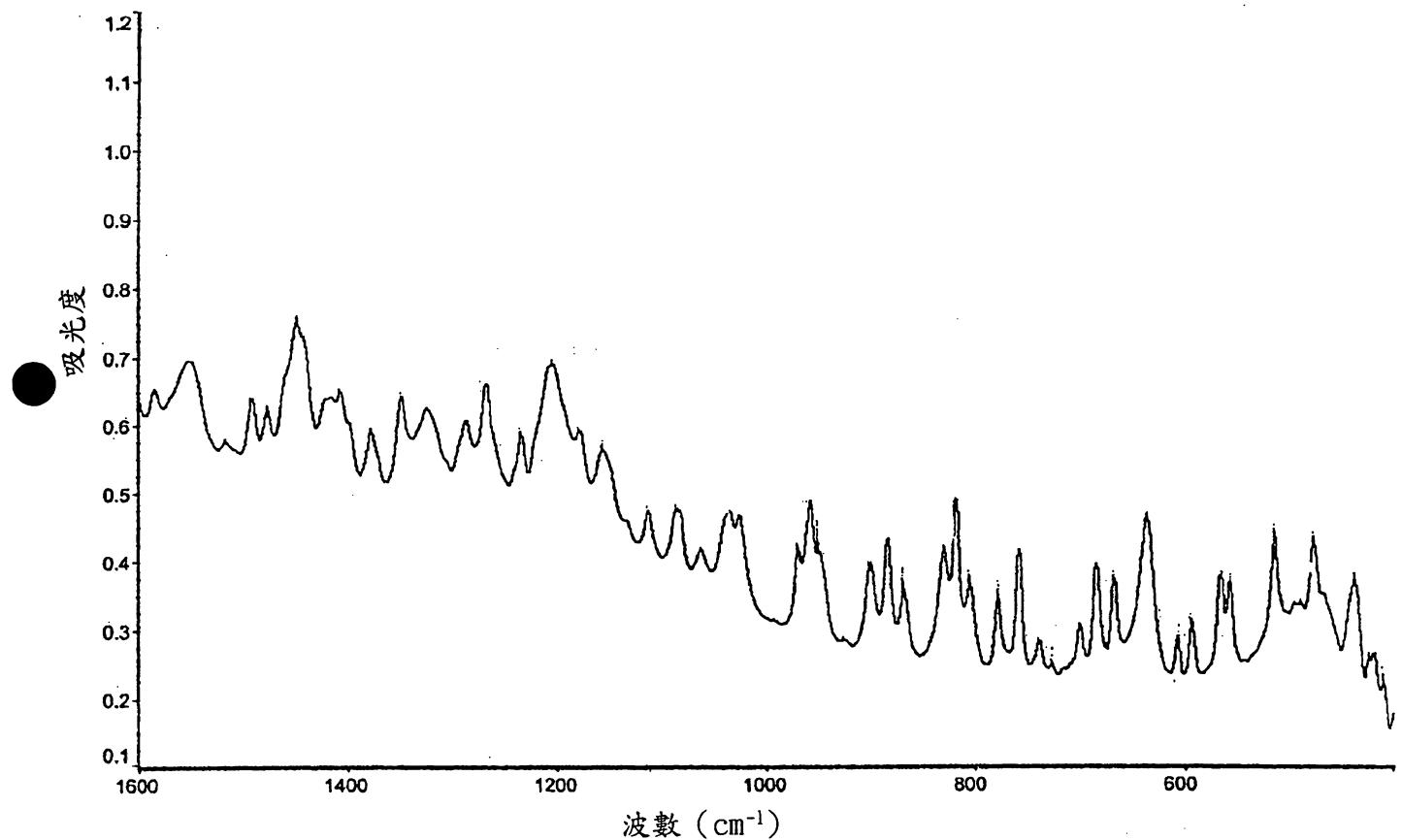


圖 4D

200838536

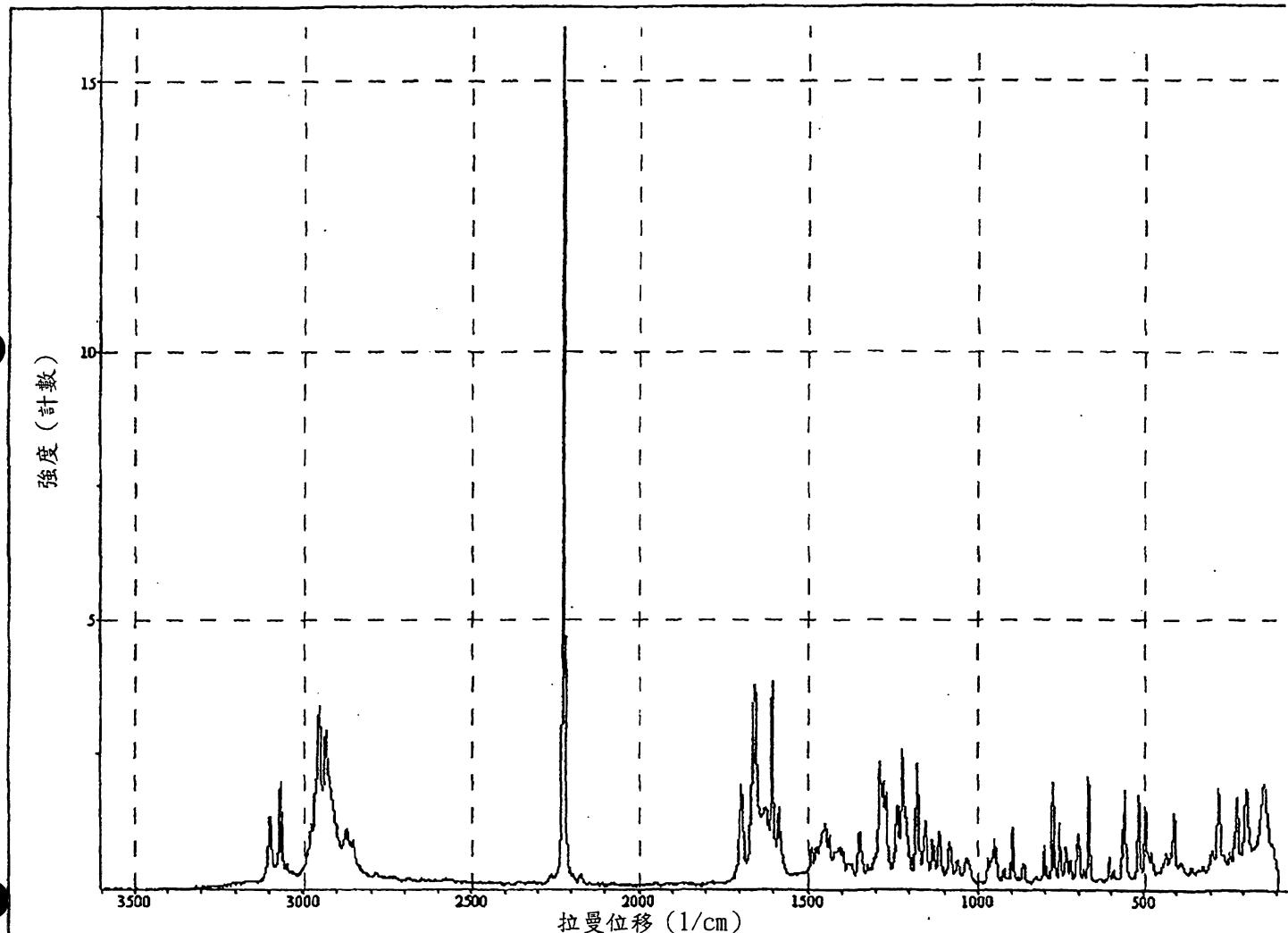


圖 5A

200838536

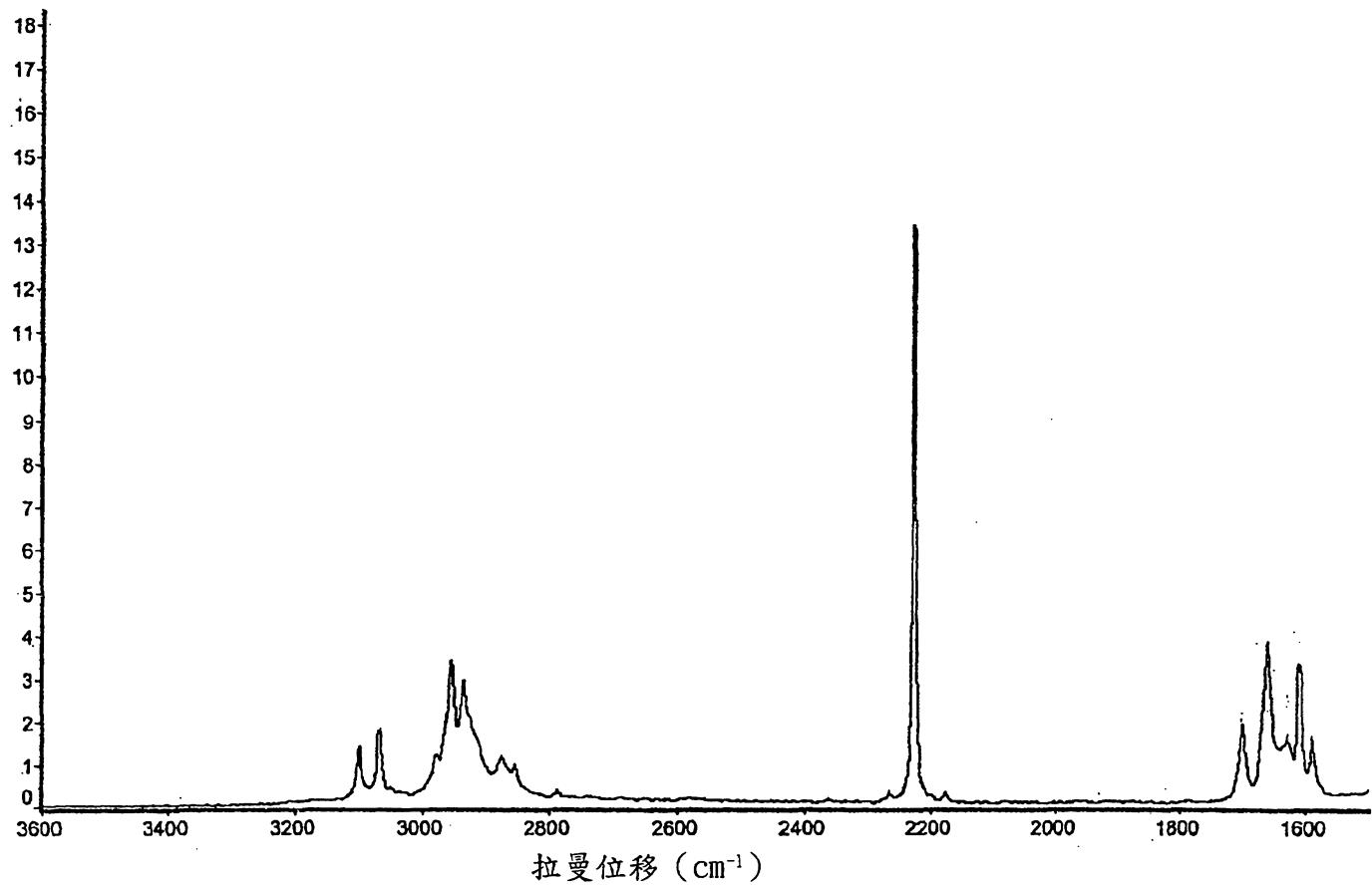


圖 5B

200838536

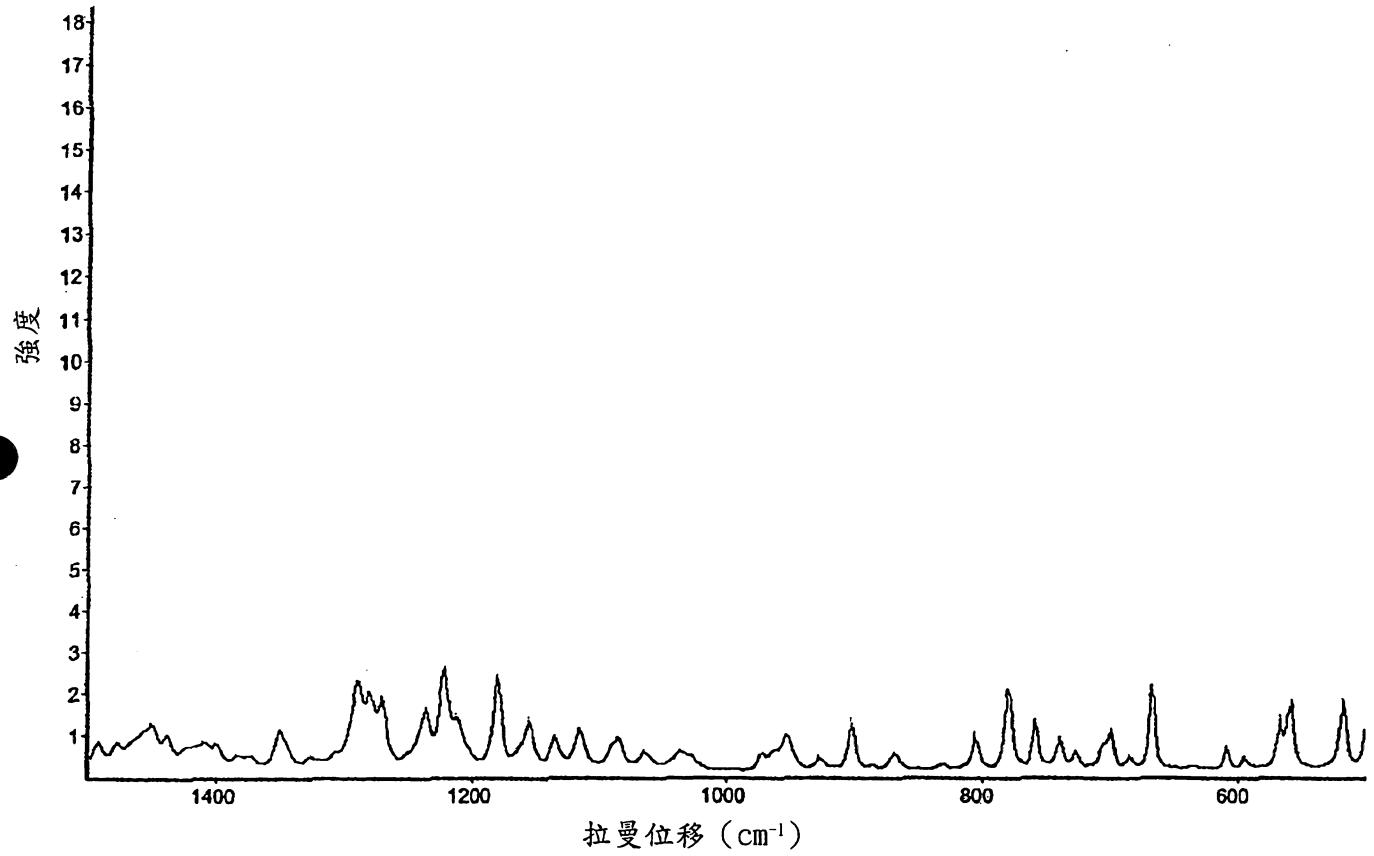


圖5C

200838536

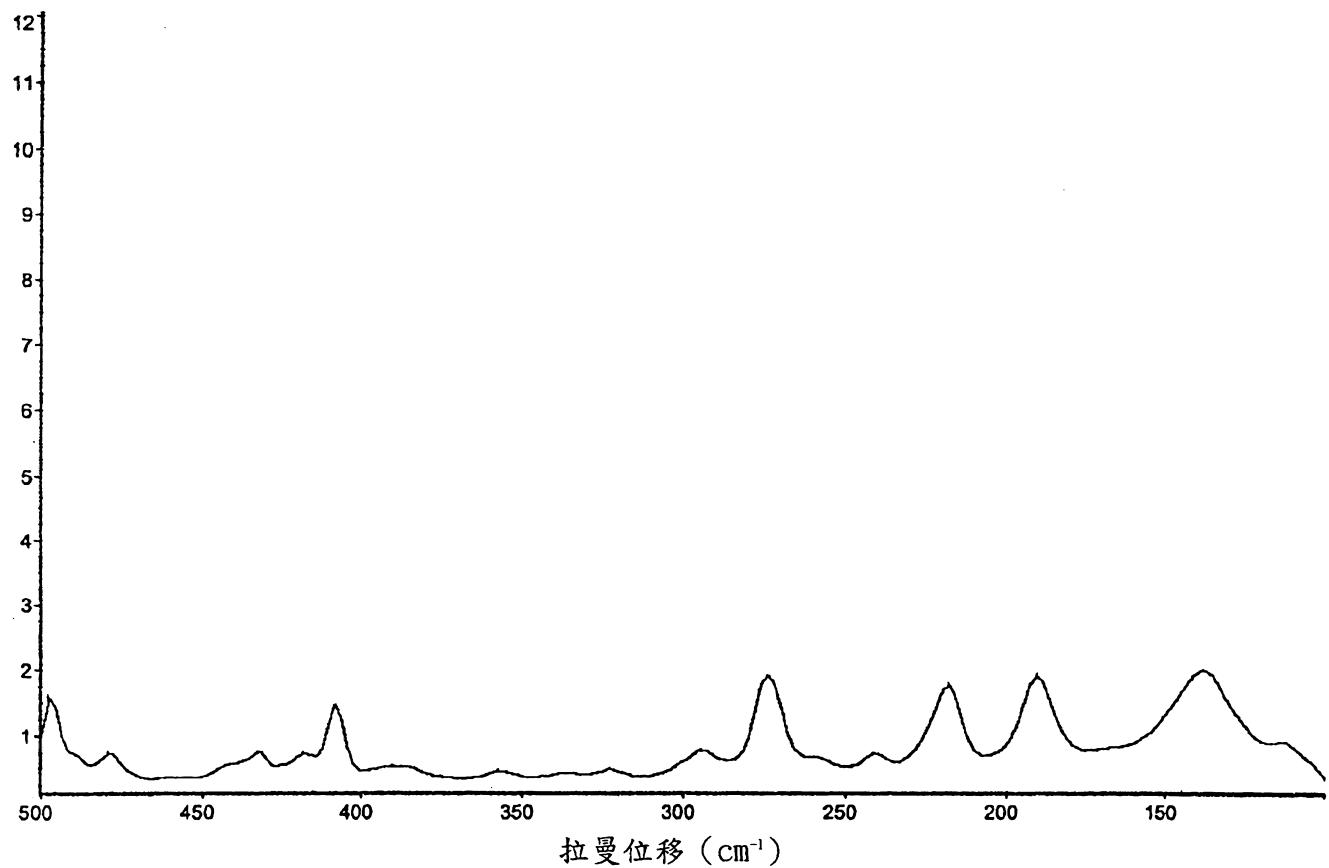


圖 5D

200838536

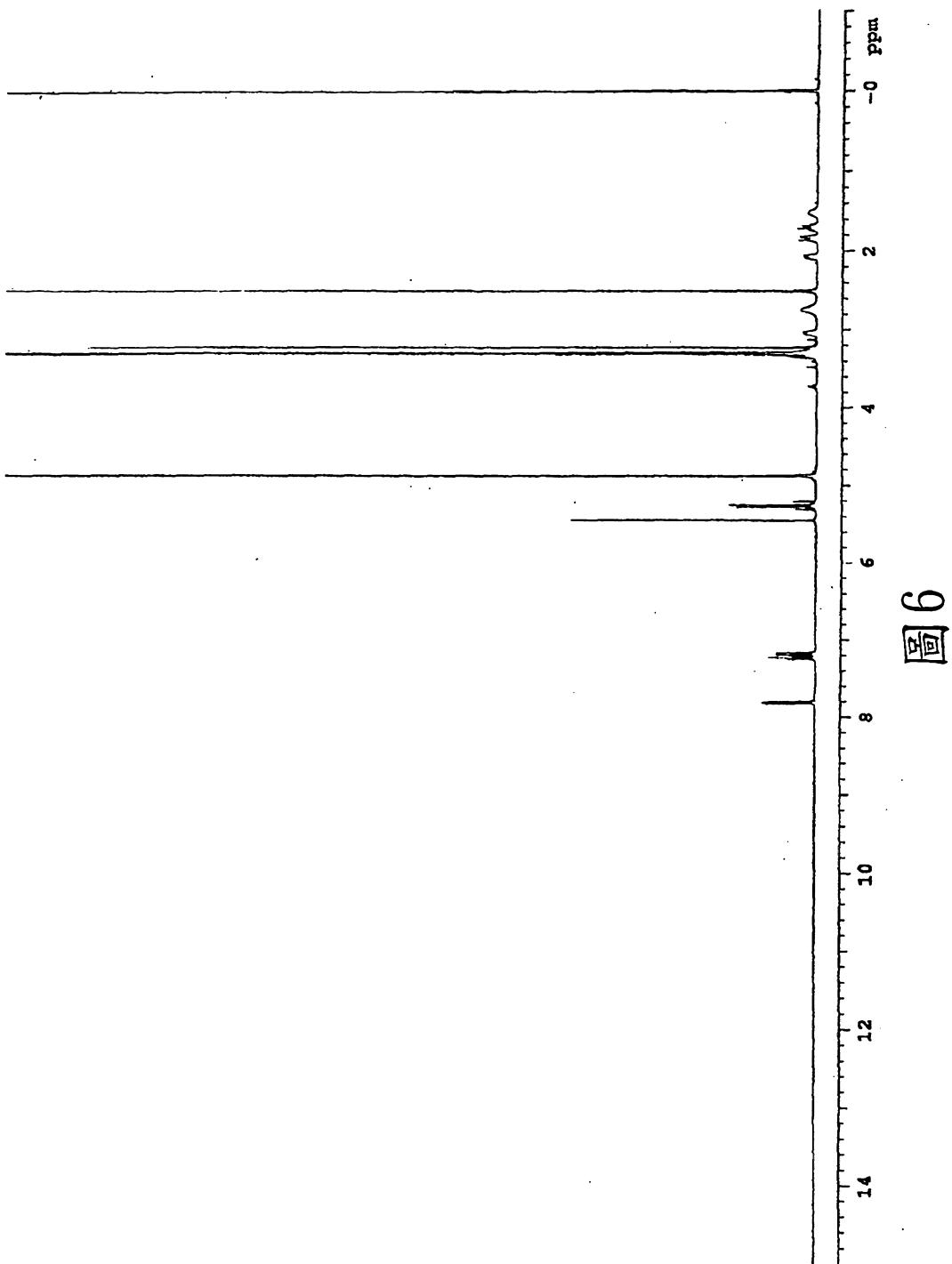


圖 6

200838536

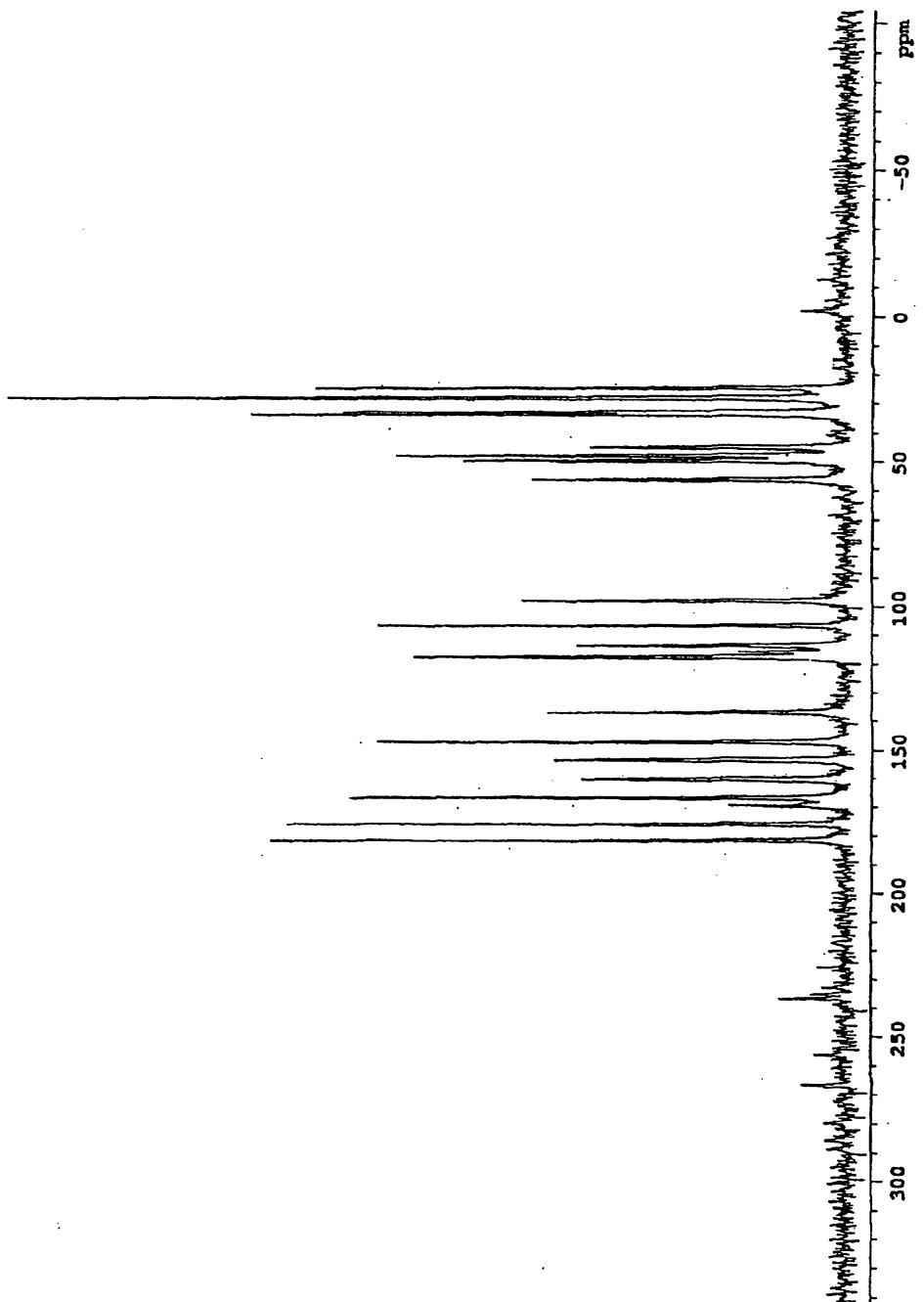


圖 7

200838536

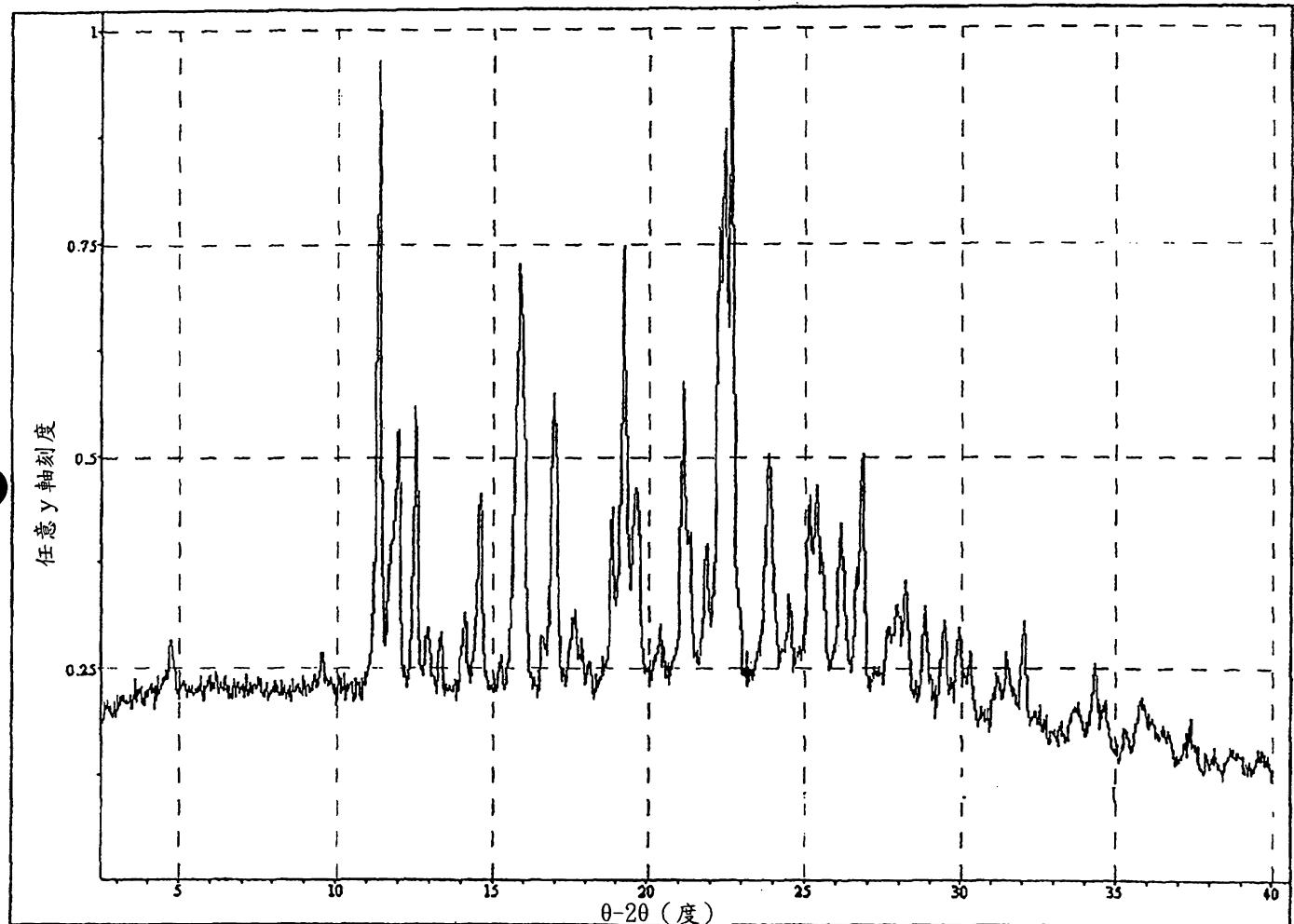
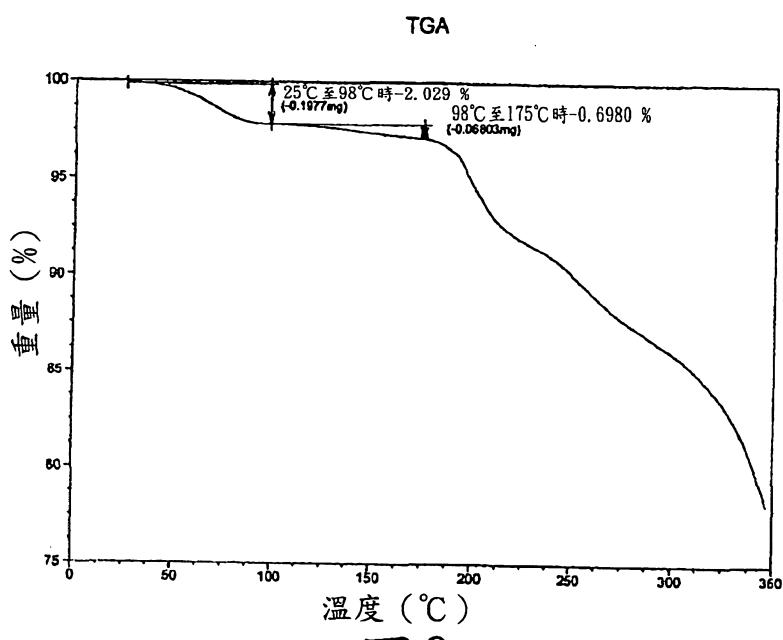
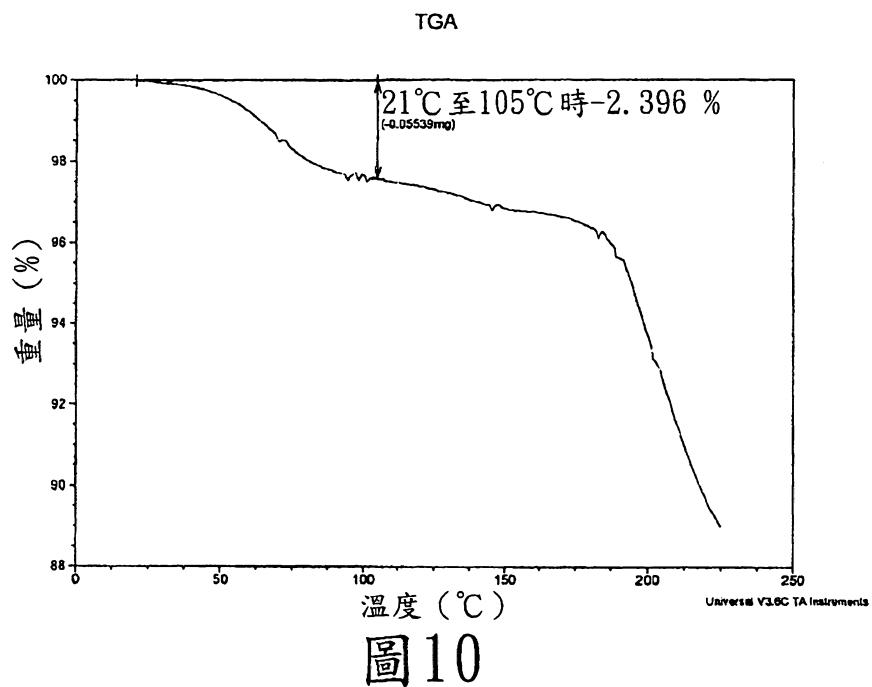


圖 8

200838536



200838536



200838536

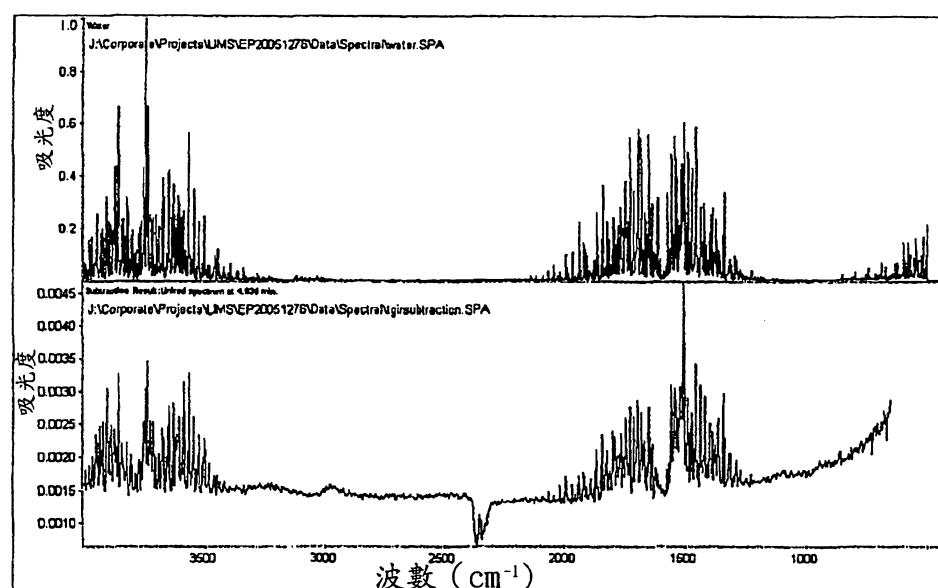


圖 11

200838536

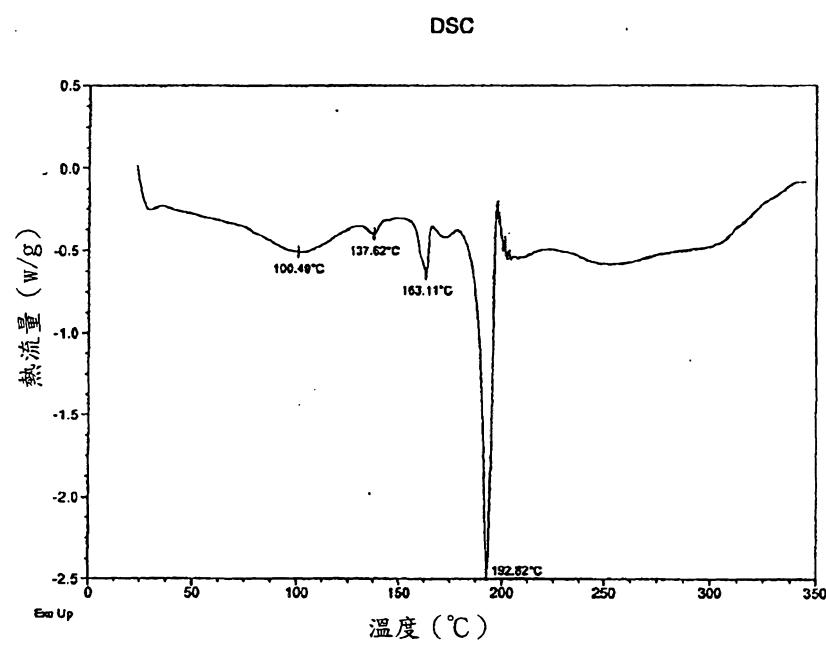
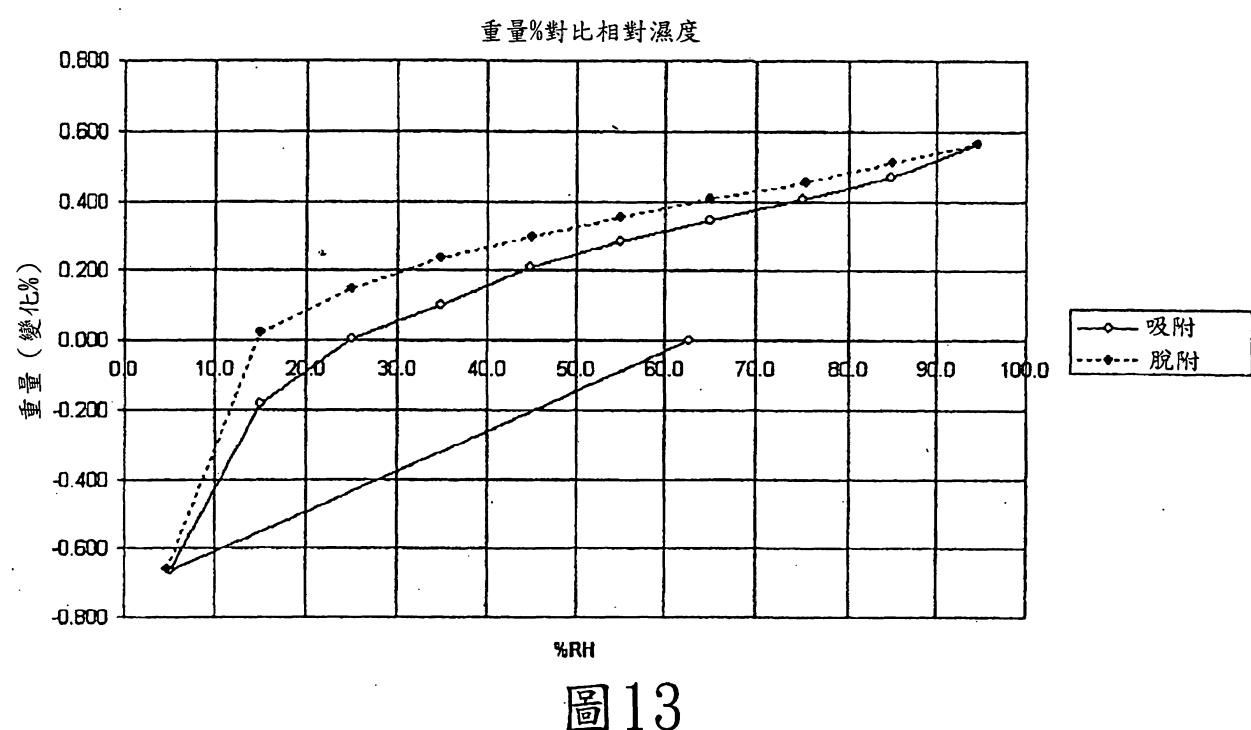


圖12



200838536

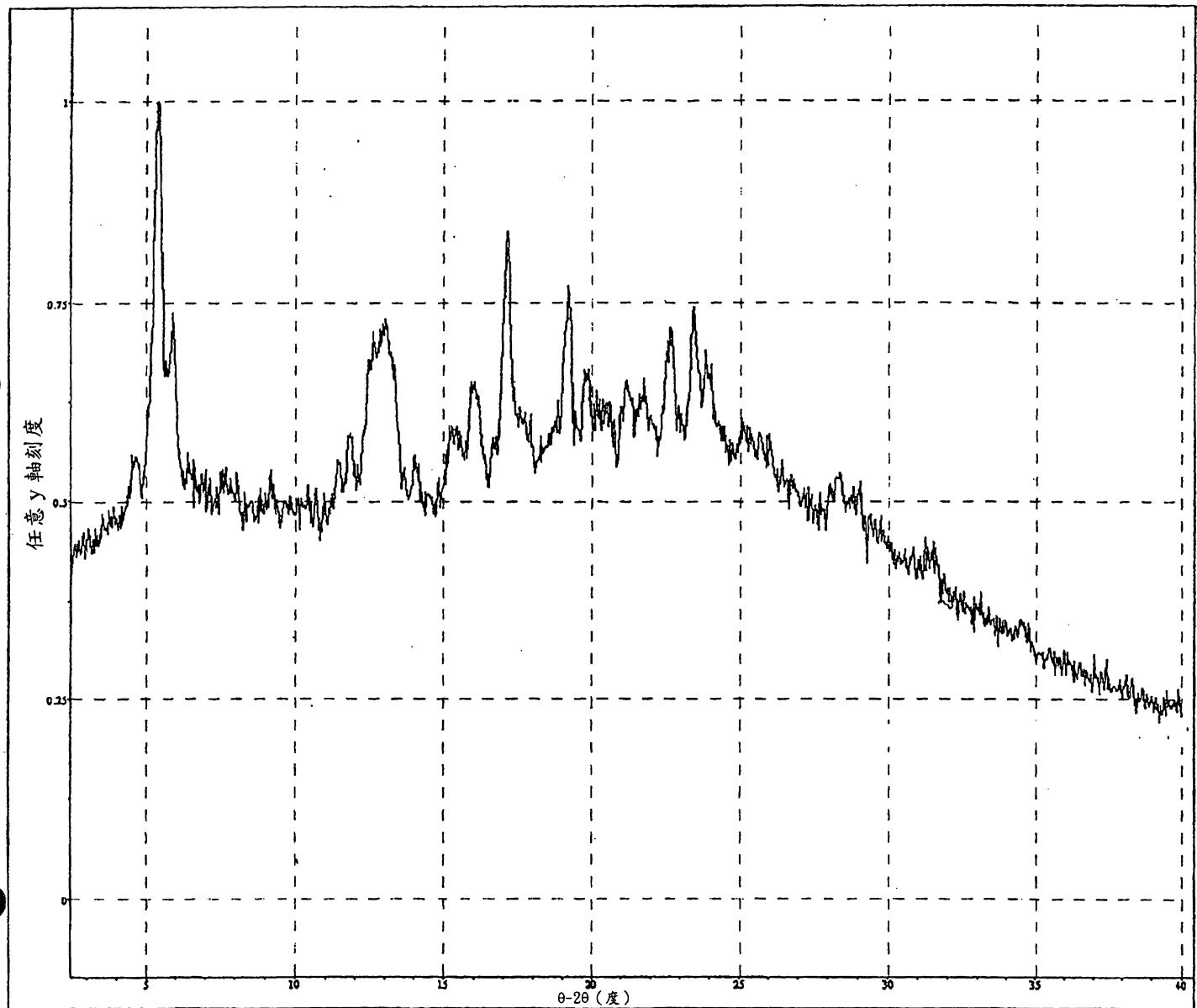


圖 14

200838536

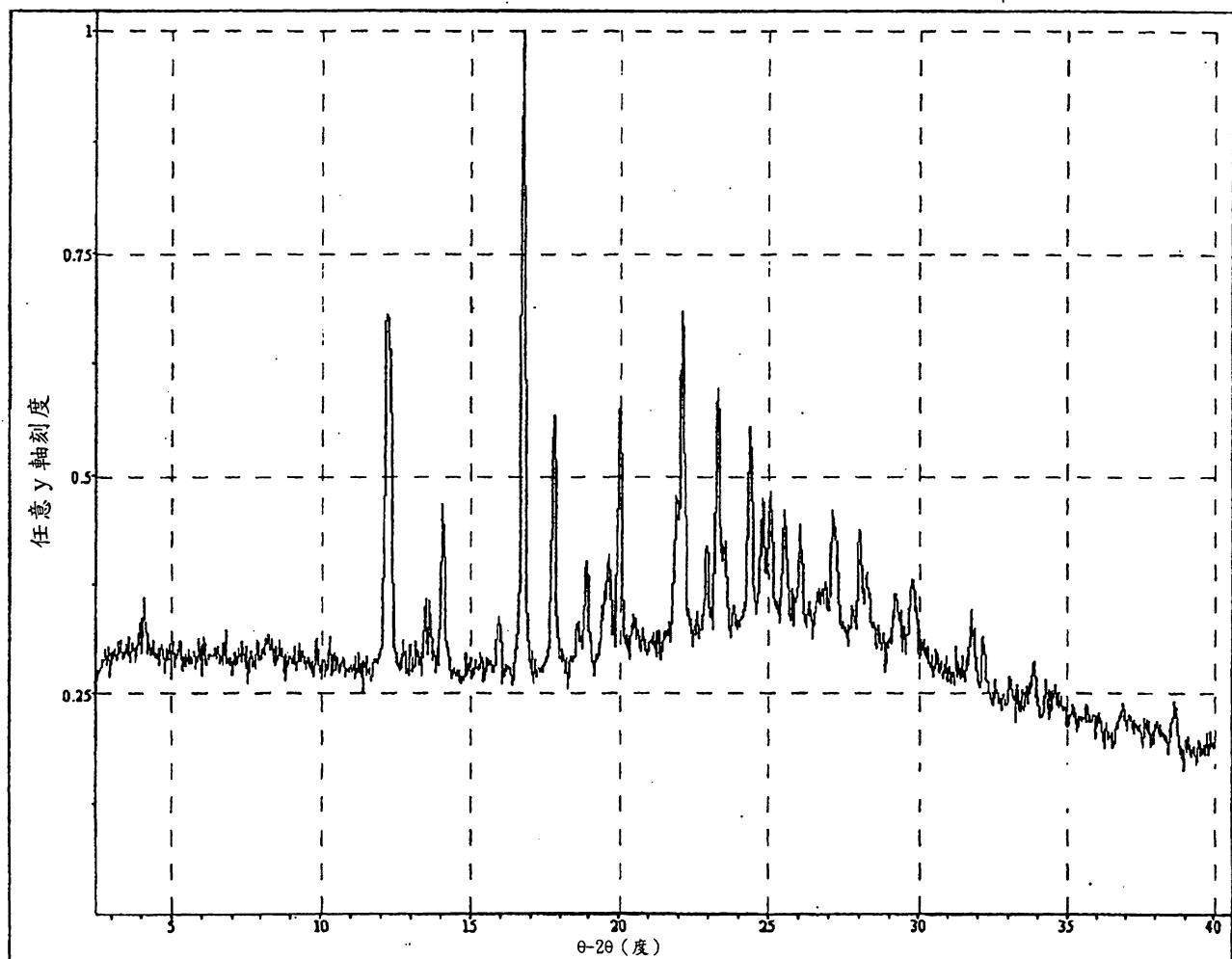
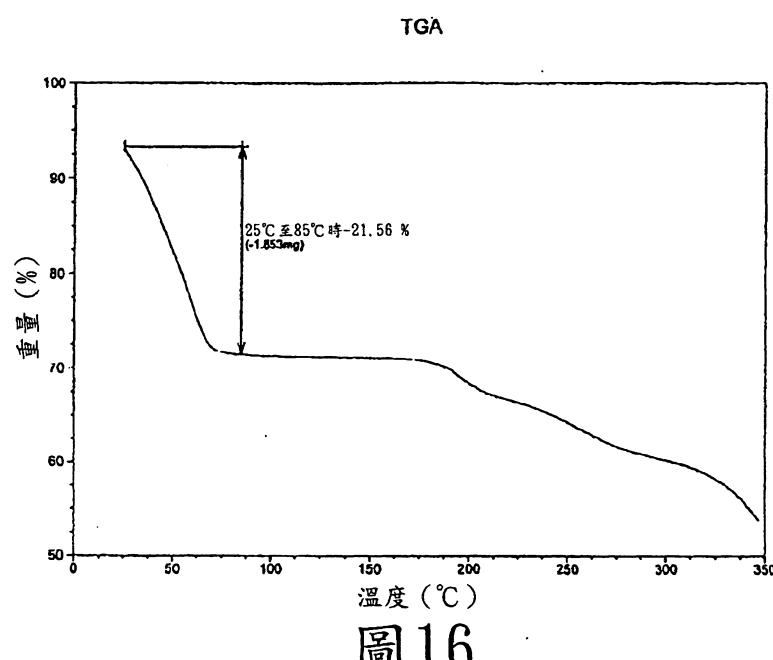


圖 15

200838536



200838536

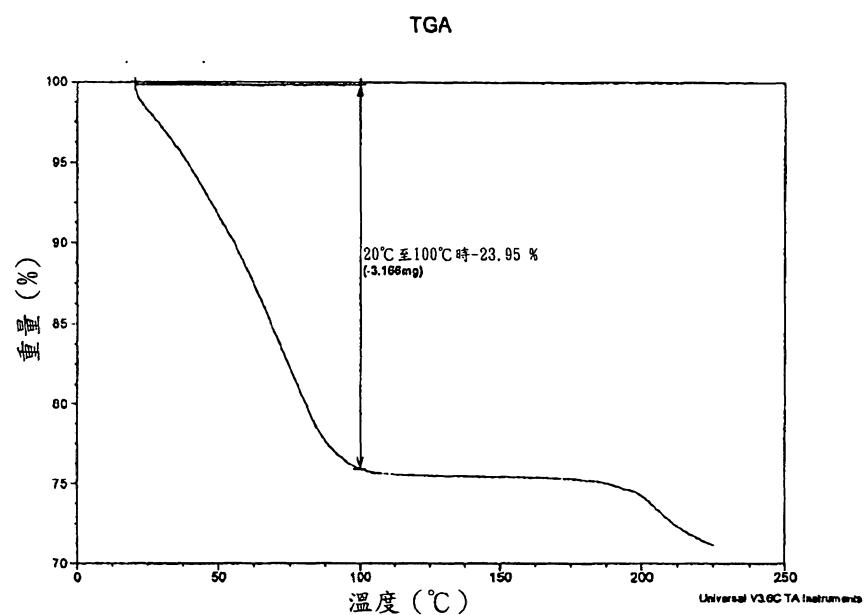


圖 17

200838536

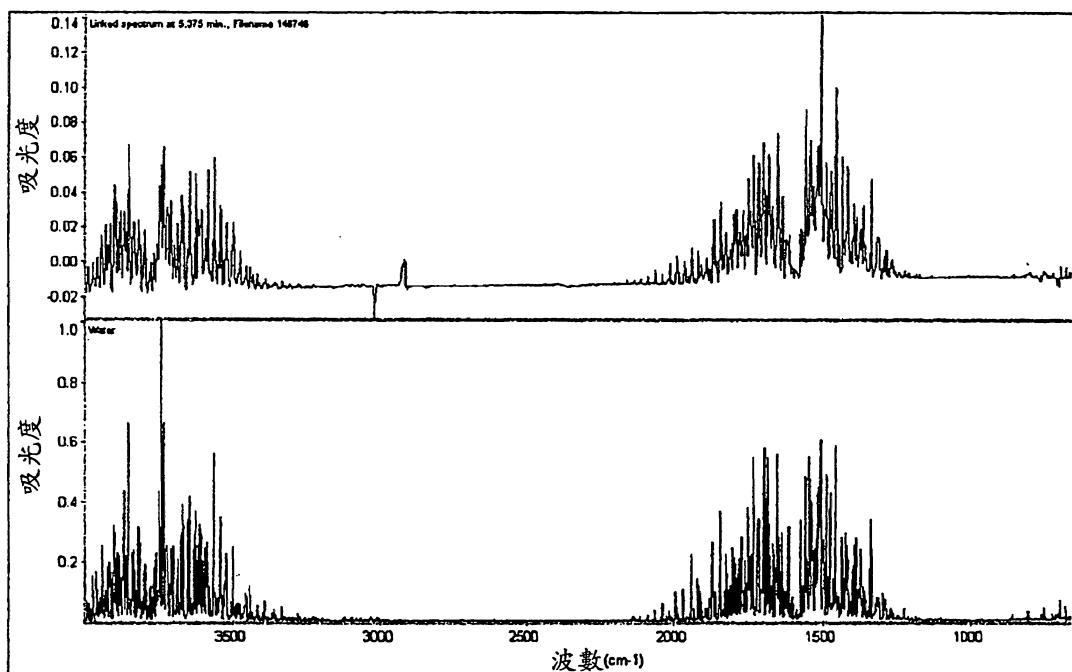
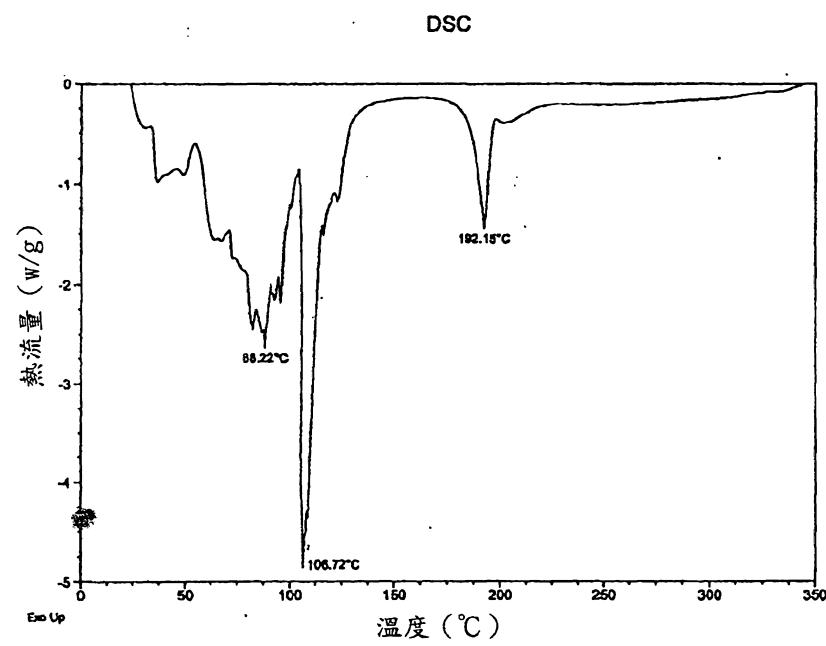


圖 18

200838536



200838536

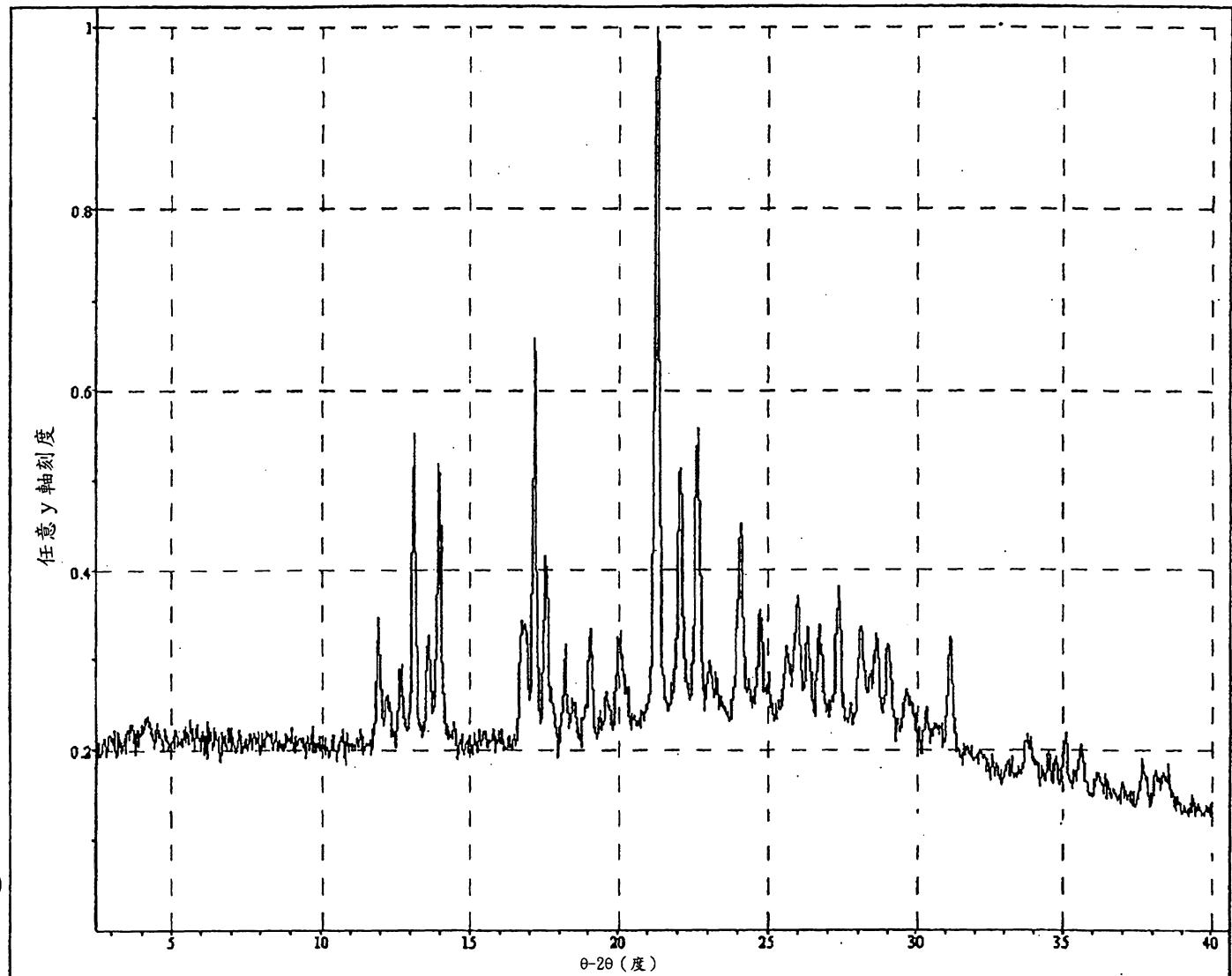


圖 20

200838536

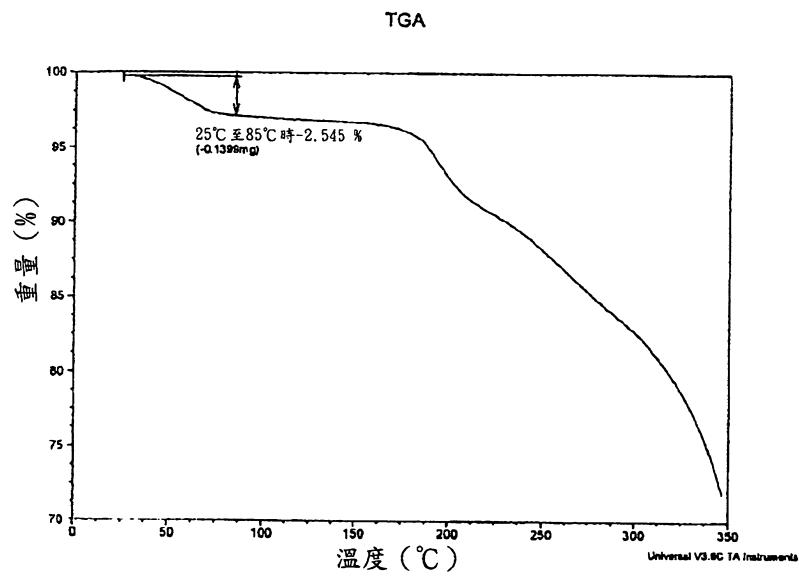


圖 21

200838536

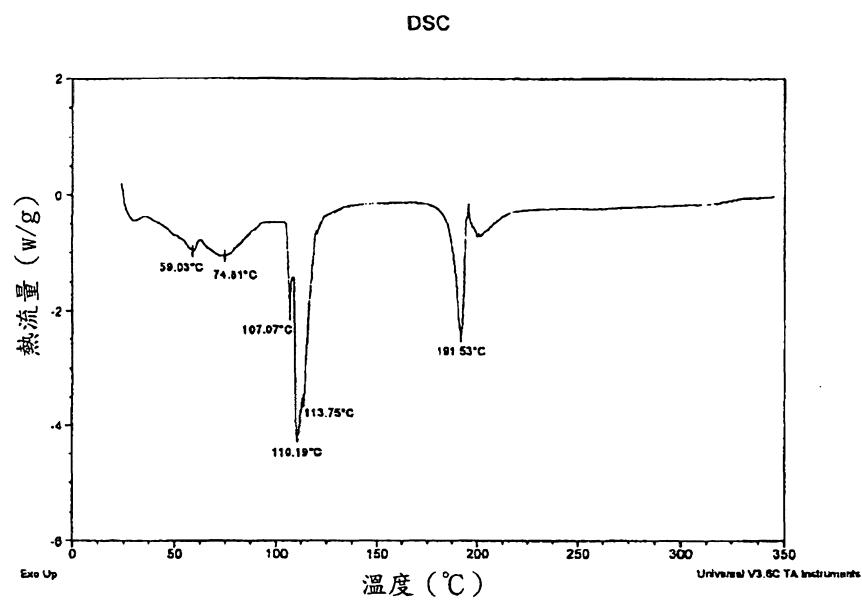


圖 22

重量%對比相對濕度

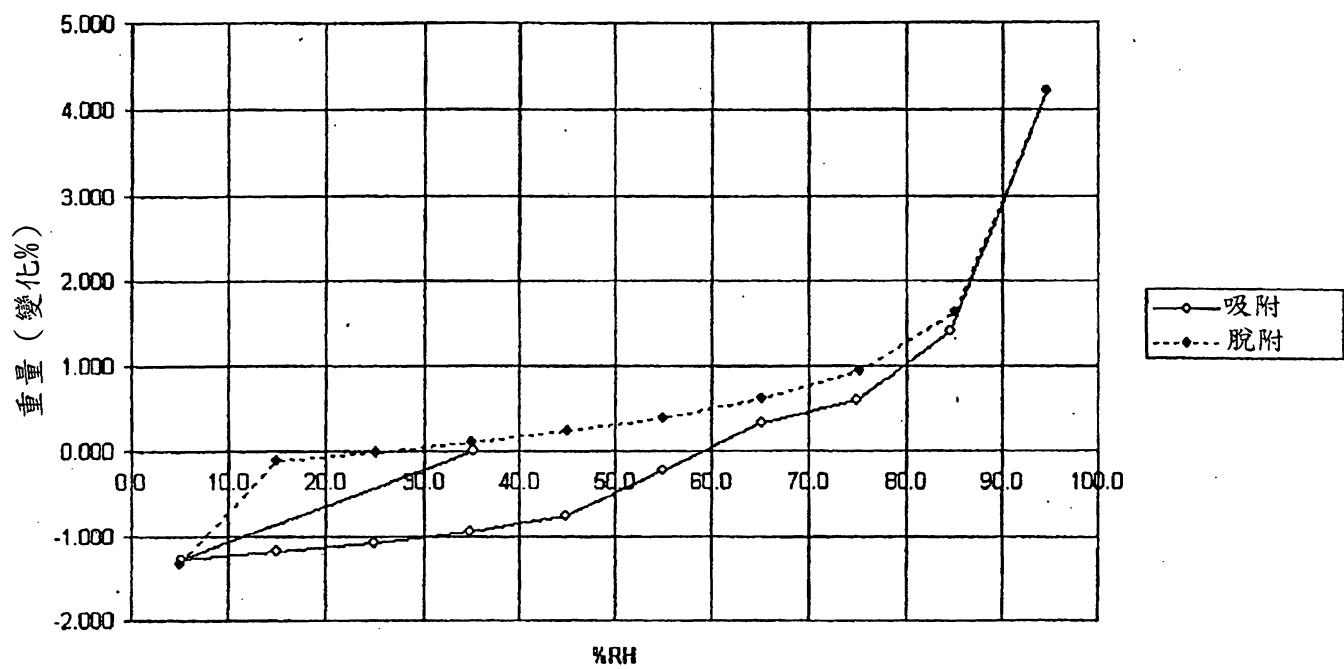


圖 23

200838536

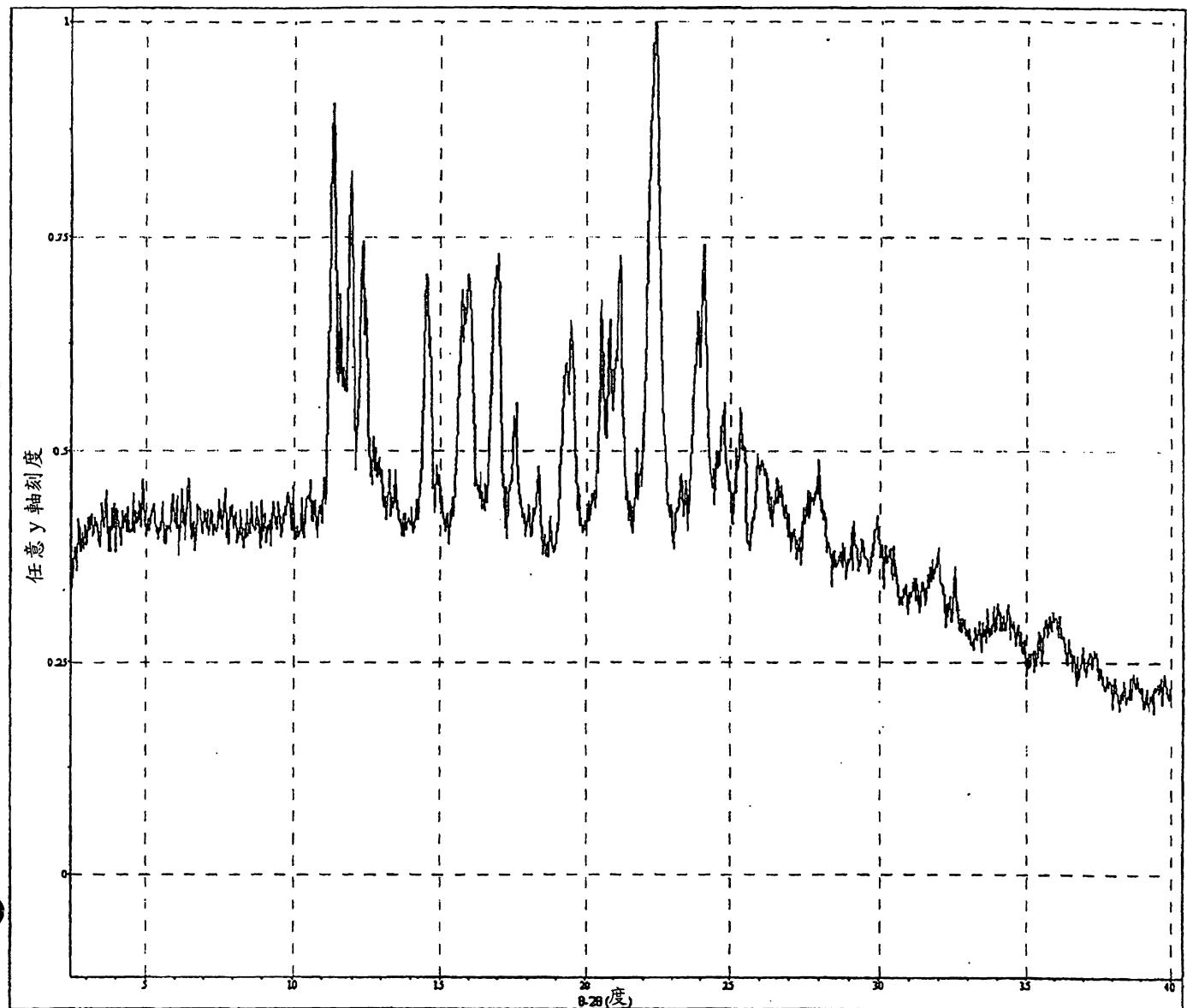


圖 24

200838536

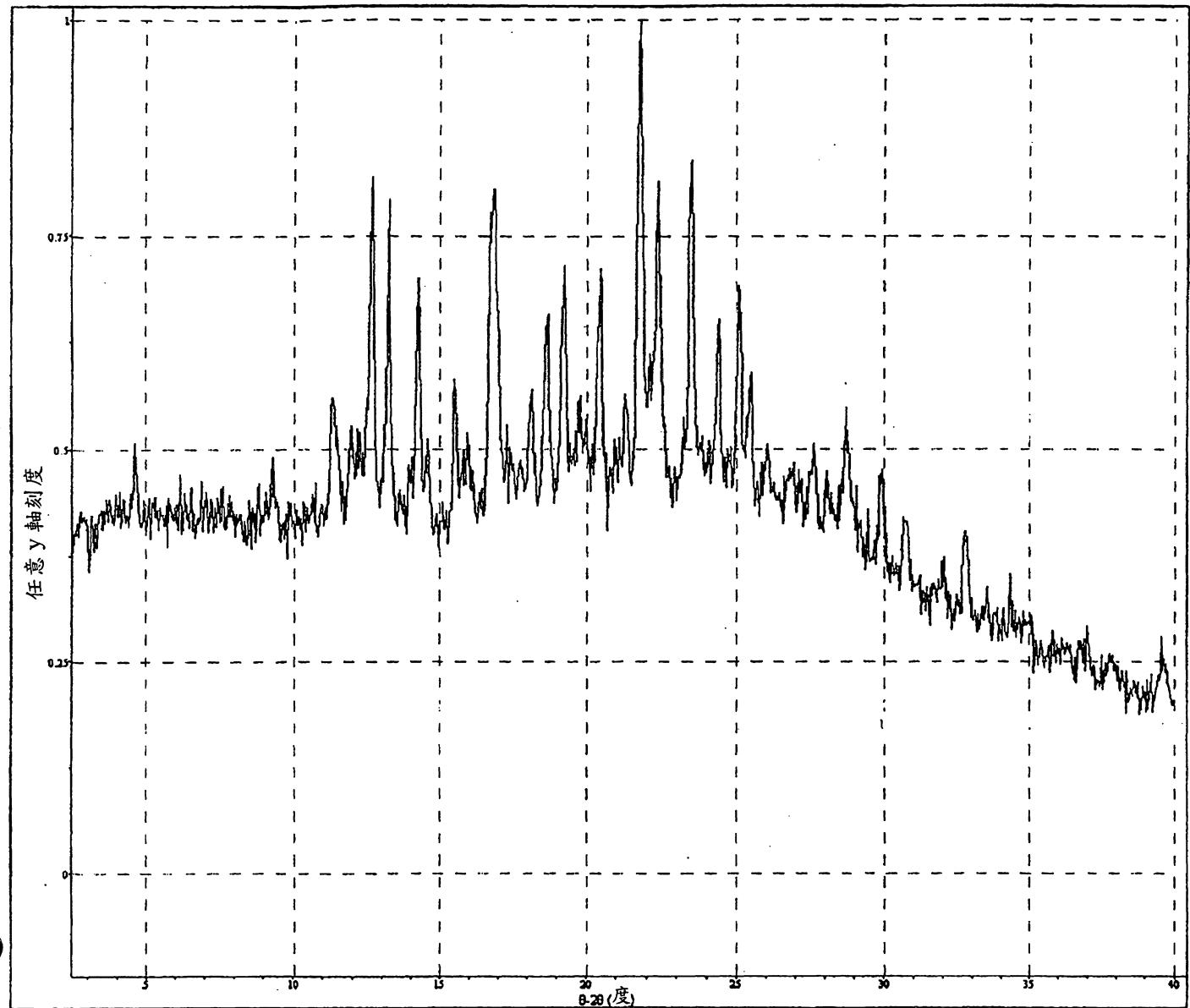


圖 25

200838536

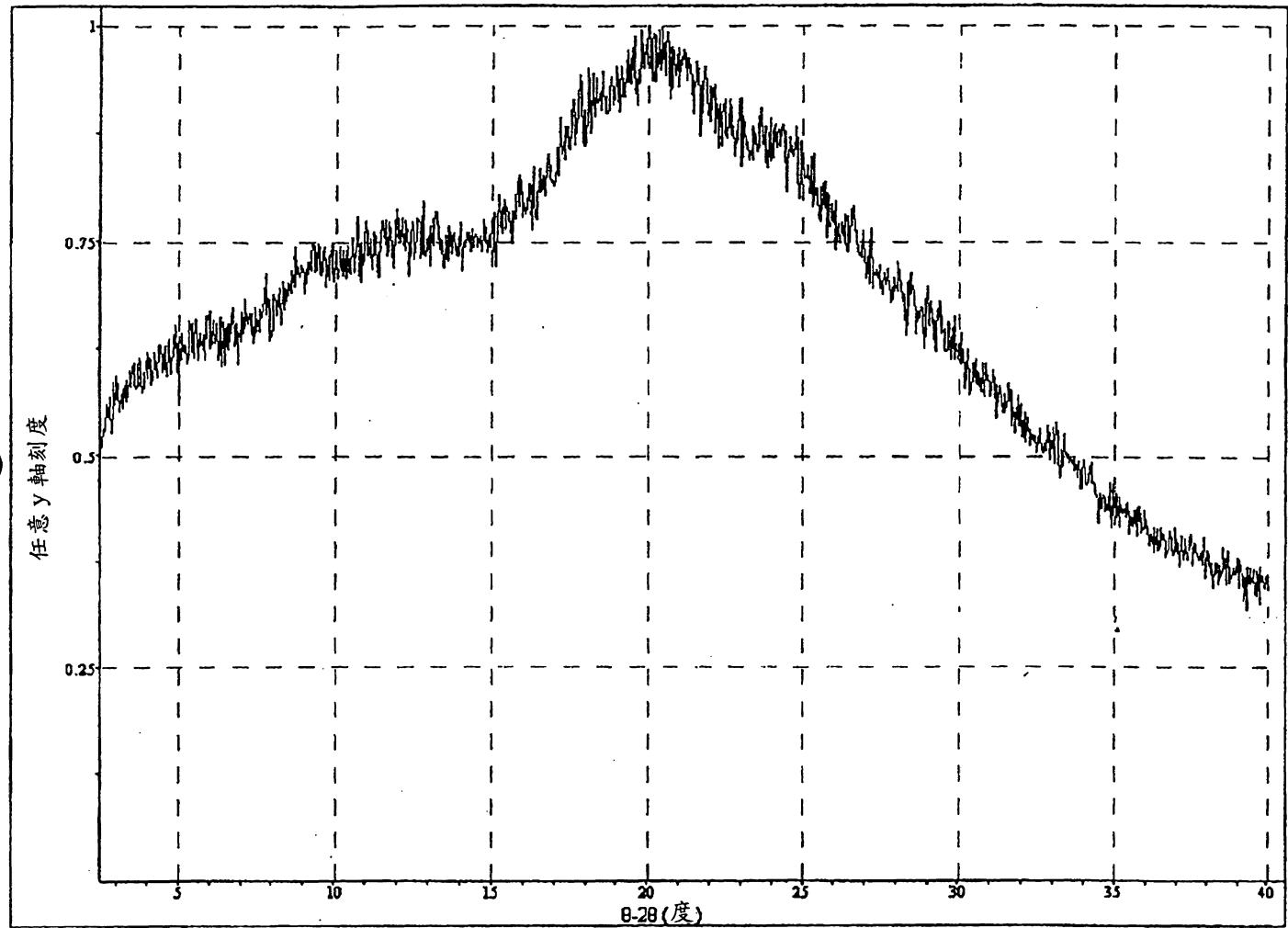


圖 26

200838536

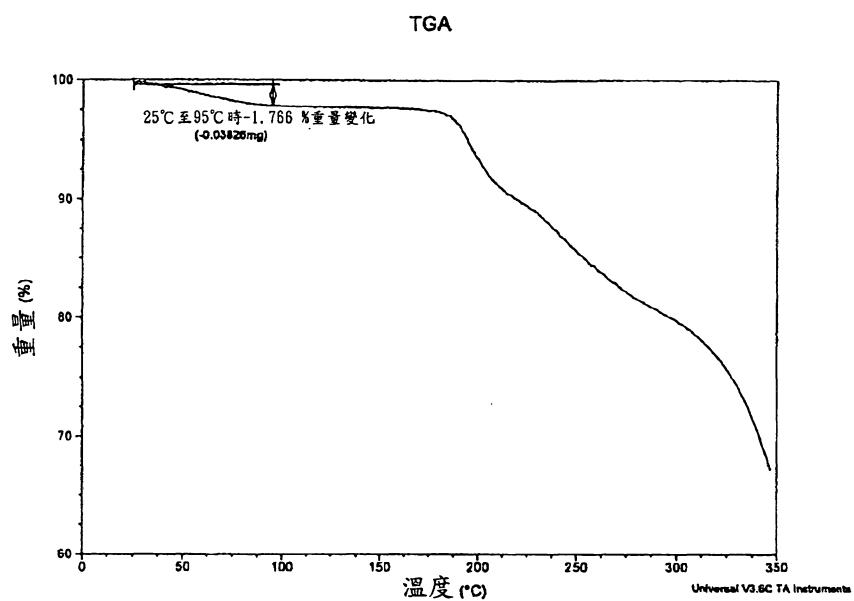


圖 27

200838536

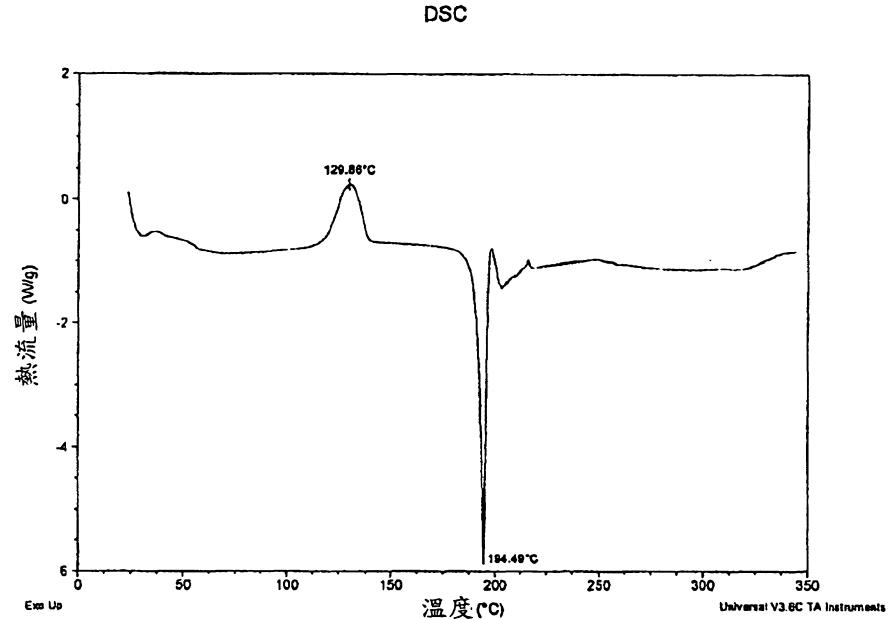


圖 28

200838536

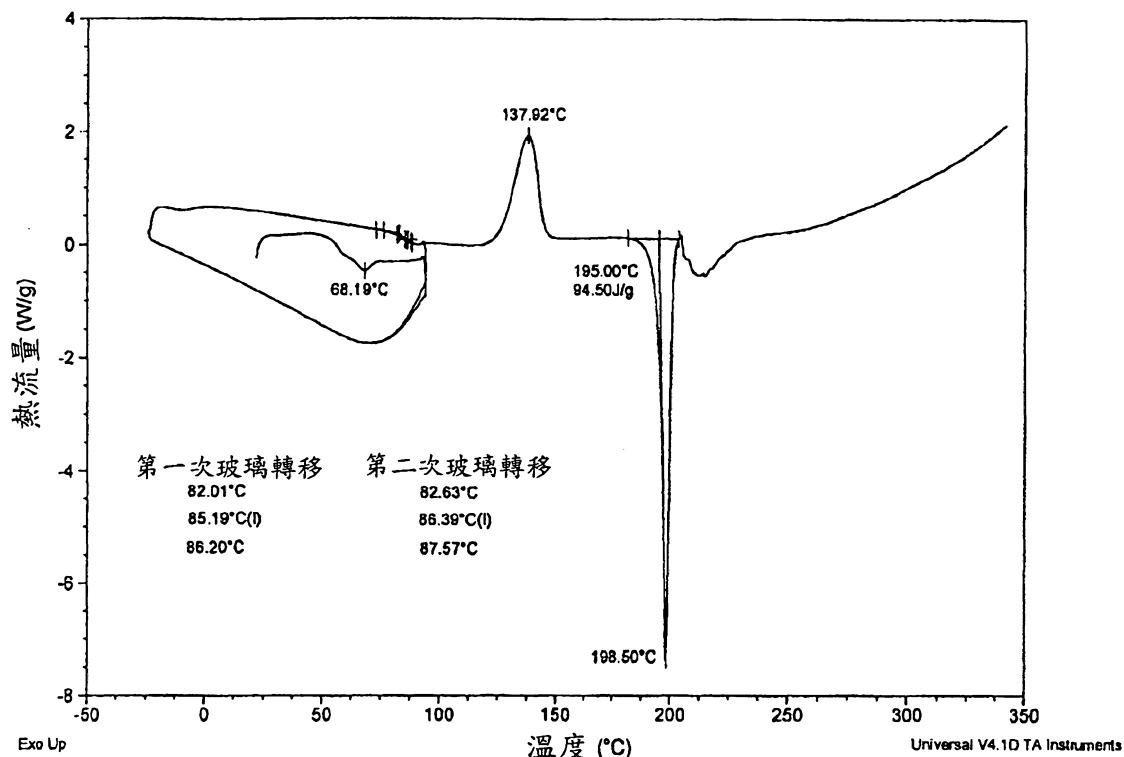


圖 29

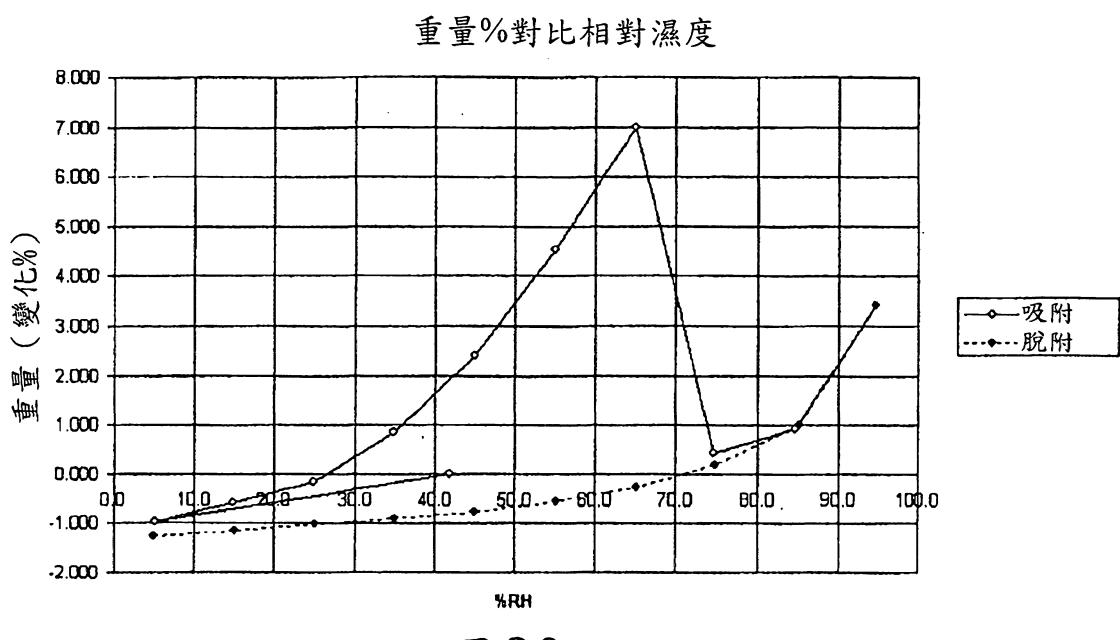


圖 30

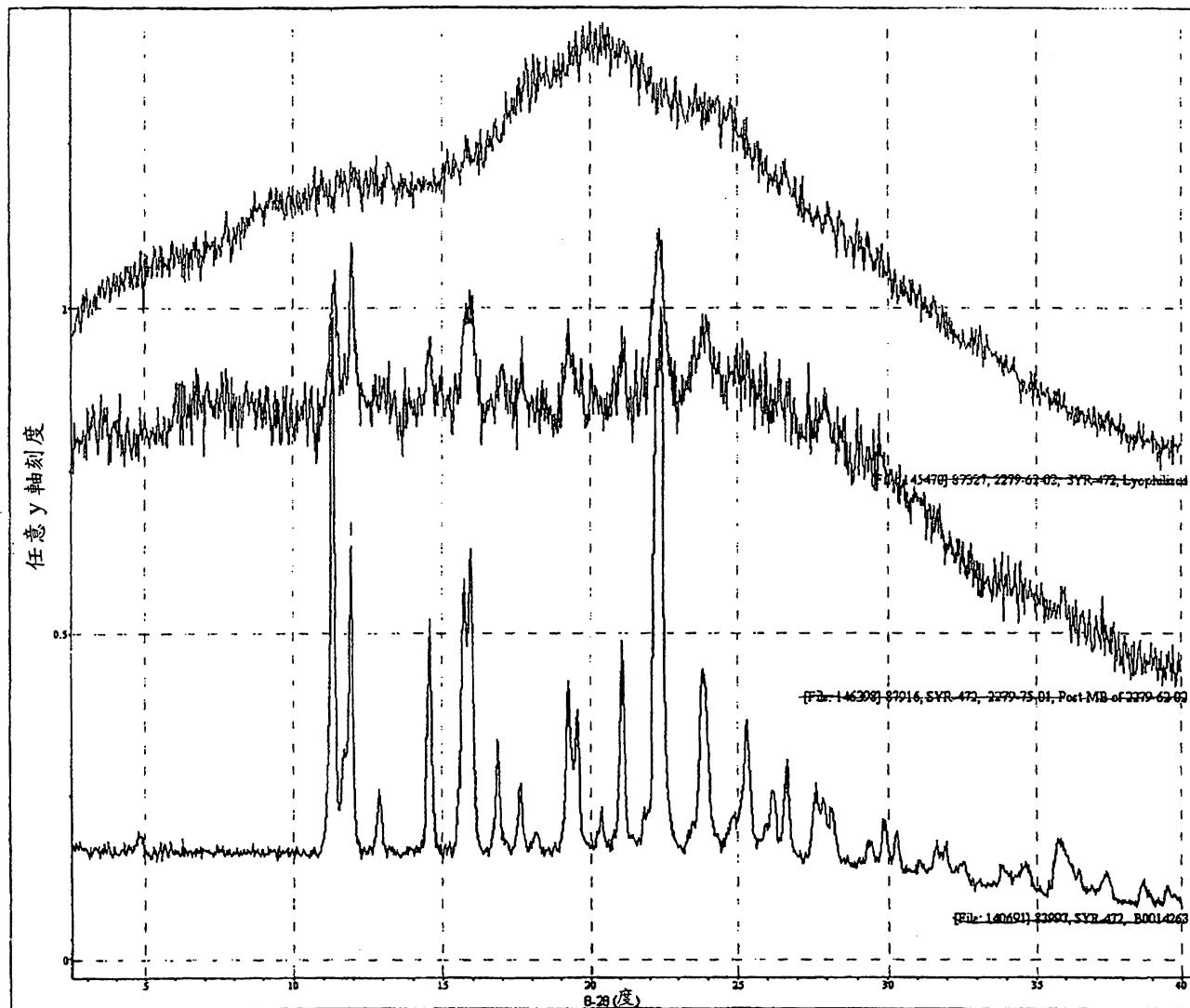


圖 31

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（1）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單使用說明：

(無元件符號使用說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

