



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201245183 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：100138117

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

B01D9/02 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

G01N25/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/05 美國

61/410,421

(71)申請人：雷西肯製藥股份有限公司 (美國) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：李群 LI, QUN (CN)；胡偉峰 HU, WEIFENG (CN)；楊小根 YANG, XIAOGEN (CN)；趙江瓊 ZHAO, JIANGQIONG (CN)；趙芒柱 ZHAO, MATTHEW MANGZHU (US)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

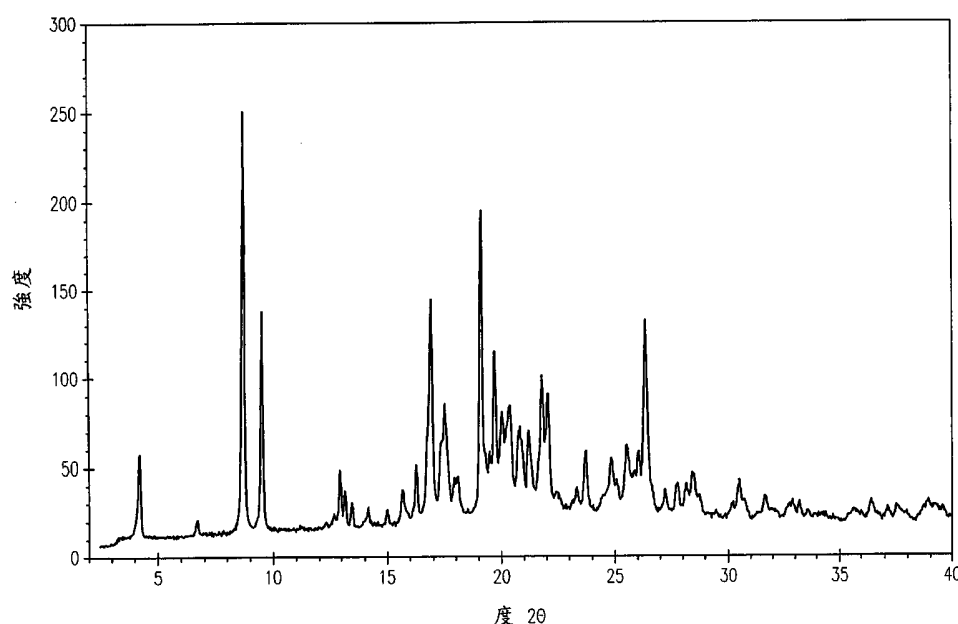
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：1 共 29 頁

(54)名稱

(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸之固態形式
SOLID FORMS OF (S)-2-AMINO-3-(4-(2-AMINO-6-((R)-1-(4-CHLORO-2-(3-METHYL-1H-PYRAZOL-1-YL)PHENYL)-2,2,2-TRIFLUOROETHOXY)PYRIMIDIN-4-YL)PHENYL)PROPANOIC ACID

(57)摘要

本文揭示(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的固態形式和其鹽類。本文亦揭示醫藥劑型和醫藥劑型使用方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201245183 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：100138117

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

B01D9/02 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

G01N25/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/05 美國

61/410,421

(71)申請人：雷西肯製藥股份有限公司 (美國) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：李群 LI, QUN (CN)；胡偉峰 HU, WEIFENG (CN)；楊小根 YANG, XIAOGEN
(CN)；趙江瓊 ZHAO, JIANGQIONG (CN)；趙芒柱 ZHAO, MATTHEW
MANGZHU (US)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

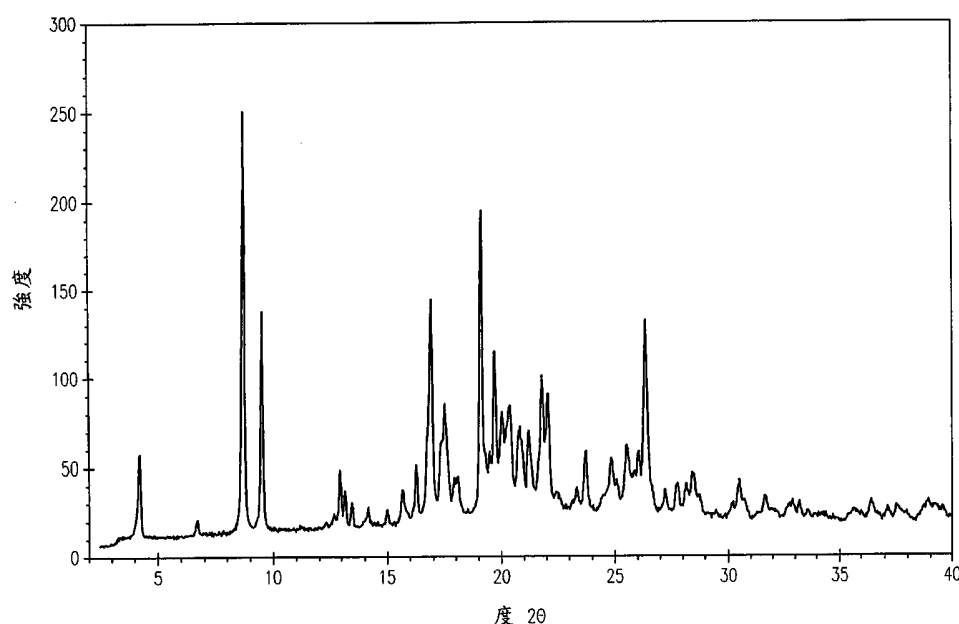
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：1 共 29 頁

(54)名稱

(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸之固態形式
SOLID FORMS OF (S)-2-AMINO-3-(4-(2-AMINO-6-((R)-1-(4-CHLORO-2-(3-METHYL-1H-PYRAZOL-1-YL)PHENYL)-2,2,2-TRIFLUOROETHOXY)PYRIMIDIN-4-YL)PHENYL)PROPANOIC
ACID

(57)摘要

本文揭示(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的固態形式和其鹽類。本文亦揭示醫藥劑型和醫藥劑型使用方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的固態形式和其鹽類、包含該化合物與該化合物鹽類的組成以及使用方法。

【先前技術】

同一化合物的不同固態形式實質上有不同的性質。例如，藥物的無定形形式與結晶形式可能呈現不同的溶解特性和不同的生物利用率模式，性質會影響如何投藥才能達到最佳功效。藥物的無定形與結晶形式亦具不同的處理性質（例如流動性、壓縮性）、溶解速率、溶解度和穩定性，該等性質都會影響劑型製造。因此，基於種種原因，期能取得多種藥物形式。再者，監管機構（例如美國食品藥物管理局）在核准含新藥物質的產品前，需鑑定新藥物質的所有固態形式。參見「A. Goho, *Science News* 166(8): 122-123 (2004)」。

化合物可以一或更多個結晶形式存在，但無法確實預測該等形式的存在與特性。即使已鑑定某一個同素異形體，也只能由附加實驗來決定其他形式的存在與特性。

【發明內容】

在某種程度上，本發明係關於色胺酸羥化酶抑制劑 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的固態形式和醫藥可接受性鹽類。特殊固態形式係結晶。

本發明的實施例涵蓋包含本文所述固態形式的醫藥組成。另還包含所述醫藥組成使用方法。

【實施方式】

在某種程度上，本發明係關於(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的固態（例如結晶）形式和鹽類（例如醫藥可接受性鹽類）。該化合物為色胺酸羥化酶抑制劑，並可用於醫療經血清素媒介的許多疾病和病症。例如參見美國專利第 7,553,840 號和第 7,709,493 號。

本發明亦關於包含(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸之固態形式的劑型和使用方法。

定義

除非另行指明，否則「經週邊血清素媒介的疾病或病症」與「經週邊血清素媒介的疾病和病症」等用語係指具有一或更多個症狀的疾病及/或病症，疾病及/或病症嚴

重性受週邊血清素含量影響。

除非另行指明，否則「管理」一詞包含防止已罹患疾病或病症的病患復發特定疾病或病症，及/或延長已罹患疾病或病症的病患緩解病徵的時間。該用語包含調節疾病或病症的臨限、發展及/或持續時間或改變病患反應疾病或病症的方式。

除非另行指明，否則「防止」一詞意指病患開始罹患特定疾病或病症前進行的動作，以抑制或減輕疾病或病症的嚴重性。換言之，該用語包含預防。

除非另行指明，否則化合物的「預防有效量」為足以防止疾病或病況或疾病或病況相關的一或更多個症狀或防止疾病或病況復發的用量。化合物的預防有效量係指單獨或結合其他試劑的治療劑量，預防有效量提供防止疾病或病況的預防效益。「預防有效量」一詞包含改善整體預防效果或增強另一預防劑預防效力的用量。

除非另行指明，否則化合物的「治療有效量」為足以提供醫療或管理疾病或病況的治療效益或延緩或減輕疾病或病況相關的一或更多個症狀的用量。化合物的治療有效量係指單獨或結合其他治療的治療劑量，治療有效量提供醫療或管理疾病或病況的治療效益。「治療有效量」一詞包含改善整體療效、減少或避免疾病或病況的症狀或起因或增強另一治療劑治療效力的用量。

除非另行指明，否則「醫療」一詞意指病患正罹患特定疾病或病症時進行的動作，以減輕疾病或病症或疾病

或病症的一或更多個症狀的嚴重性或延遲或減緩疾病或病症的病程。

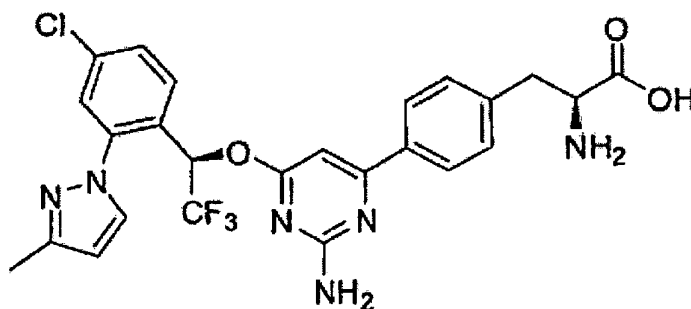
除非另行指明，否則「包括」一詞與「包括、但不限於」同義。同樣地，「例如」一詞與「例如、但不限於」同義。

除非另行指明，否則緊接在一連串名詞前的一或更多個形容詞應解釋成可應用到各個名詞。例如，「選擇性取代之烷基、芳基或雜芳基」與「選擇性取代之烷基、選擇性取代之芳基或選擇性取代之雜芳基」同義。

亦應注意圖中所示具不滿足原子價的任何原子係假設附接至足夠的氫原子而滿足原子價。此外，若原子價許可，則以平行虛線的實線表示的化學鍵包含單鍵與雙鍵（例如芳族）。代表具一或更多個掌性中心、但不指示立體化學（例如以粗線或虛線表示）的化合物結構包含純立體異構物和立體異構物混合物（例如消旋混合物）。同樣地，具一或更多個掌性中心、但不指定該等中心立體化學的化合物命名包含純立體異構物和立體異構物混合物。

固態形式

本發明係關於(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的固態形式：



和鹽類。特殊形式為結晶。本發明亦包含(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的結晶鹽，包括苯磺酸鹽、膽鹼、二苯磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、異丙硫酸鹽、煙酸鹽、琥珀酸鹽和硫氰酸鹽。

本發明的一個實施例包含結晶(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸。特殊形式於約 126°C 處有示差掃描分析 (DSC) 峰。在此採用的相關 DSC 資料中，「約」一詞係指 $\pm 3.0^\circ\text{C}$ 。

本發明的另一實施例包含(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的結晶苯磺酸鹽。

此化合物的特殊形式(「形式 A」)為無水(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸苯磺酸鹽，該化合物形式的熔點依 DSC 測定為約 234°C (開始溫度)。特定形式於約 238°C 處有 DSC 峰。特定形式提供 X 光繞射 (XRPD) 圖案，且於約 9.2、15.9、16.8、18.4、19.8

及/或 20.8 度 (2θ) 的一或更多個處出現波峰。在此採用的相關 XRPD 資料中，「約」一詞係指 ± 0.3 度。

另一形式 (「形式 B」) 為 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸苯磺酸鹽單水合物。特殊形式的熔點為約 218°C (DSC 開始溫度)。特定形式於約 230°C 處有 DSC 峰。特定形式提供 XRPD 圖案，且於約 8.7、9.1、13.4、18.3 及/或 20.2 度 (2θ) 的一或更多個處出現波峰。

又一形式 (「形式 C」) 為無水 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸苯磺酸鹽，該化合物形式的熔點為約 228°C (DSC 開始溫度)。特定形式於約 233°C 處有 DSC 峰。特定形式提供 XRPD 圖案，且於約 8.7、9.5、16.9、17.5、19.1、19.7、20.1、20.4、21.8、22.1 及/或 26.4 度 (2θ) 的一或更多個處出現波峰。熟諳此技術者當明白，結晶材料的 XRPD 圖案中的波峰相對強度將視如何製備樣品及如何收集資料而變。考慮到這一點，第 1 圖提供此結晶形式的 XRPD 圖案實例。

再一形式 (「形式 D」) 為無水 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸苯磺酸鹽，該化合物形式的熔點為約 234°C (DSC 開始溫度)。特定形式於約 238°C 處有 DSC 峰。特定形式提供 XRPD 圖案，且於約 7.6、

8.6、12.9、15.0、15.3、17.3、19.2、19.5、20.2 及/或 23.1 度 (2θ) 的一或更多個處出現波峰。

本發明的又一實施例包含 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的結晶二苯磺酸鹽。特殊形式的熔點為約 223°C (DSC 開始溫度)。特定形式於約 227°C 處有 DSC 峰。特定形式提供 XRPD 圖案，且於約 4.7、13.8、18.3、20.0、20.3、21.6 及/或 21.9 度 (2θ) 的一或更多個處出現波峰。

本發明的再一實施例包含 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的結晶乙二磺酸鹽。特殊形式的熔點為約 252°C (DSC 開始溫度)。特定形式於約 259°C 處有 DSC 峰。特定形式提供 XRPD 圖案，且於約 4.4、8.9、12.8 及/或 16.1 度 (2θ) 的一或更多個處出現波峰。

本發明的另一實施例包含 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的結晶乙磺酸鹽。特殊形式的熔點為約 214°C (DSC 開始溫度)。特定形式於約 223°C 處有 DSC 峰。特定形式提供 XRPD 圖案，且於約 8.1、8.7、13.0、16.2、18.3 及/或 20.2 度 (2θ) 的一或更多個處出現波峰。

本發明的又一實施例包含 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基

-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的結晶異丙硫酸鹽。特殊形式的熔點為約 194°C (DSC 開始溫度)。特定形式於約 204°C 處有 DSC 峰。特定形式提供 XRPD 圖案，且於約 7.8、15.6、19.6、23.6 及/或 31.6 度 (2 θ) 的一或更多個處出現波峰。

本發明包含無定形與結晶形式混合的固體。一些此類固體包含至少約 50、75、80、85、90、95 或 99 重量%的結晶 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸或醫藥鹽類。

可利用本文所述和此領域已知的方法製備 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸。例如參見美國專利第 7,553,840 號和第 7,709,493 號。可加熱包含化合物與醫藥可接受性酸的溶液、降低所得鹽類的溶解度及使結晶鹽離析，以製備化合物的結晶鹽。

醫療方法

本發明包含抑制色胺酸羥化酶 (TPH) 的方法，方法包含使 TPH 接觸本發明化合物 (即本文所述化合物)。

本發明包含醫療、防止及管理經週邊血清素媒介的各種疾病或病症的方法，方法包含抑制需要此類醫療、防止及管理的病患內的 TPH (例如 TPH1 同型異構物) 活性。

特殊疾病和病症包括類癌症候群與胃腸道疾病和病症。特定疾病和病症實例包括腹痛（例如甲狀腺髓質癌相關）、焦慮、類癌症候群、腹腔疾病、便秘（例如醫源性肇因便秘與特發性便秘）、憂鬱症、糖尿病、腹瀉（例如膽汁酸腹瀉、腸毒素引起的分泌腹瀉、醫源性肇因腹瀉、特發性腹瀉（例如特發性分泌腹瀉）和旅行性下痢）、嘔吐、功能性腹痛、功能性消化不良、大腸急躁症（IBD，包括克隆氏症與潰瘍性結腸炎）、大腸急躁症候群（IBS）、乳糖不耐症、多發性內分泌瘤（MEN）第一型與第二型、奧格維氏症候群、胰霍亂症候群、胰腺機能不全、嗜鉻細胞瘤、硬皮症、身心症和 Zollinger-Ellison 氏症候群。

其他疾病和病症包括心血管與肺疾病和病症，例如急性與慢性高血壓、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺栓塞（例如肺栓塞後引發的支氣管與肺高血壓）、肺高血壓（例如門脈高血壓相關的肺高血壓）和放射性肺炎（包括造成或促成肺高血壓者）。其他包括腹型偏頭痛、成人呼吸窘迫症候群（ARDS）、類癌危機、CREST（軟組織鈣化、雷諾現象、食道功能障礙、指端硬化、毛細血管擴張）症候群、吉伯特氏症候群、噁心、血清素症候群、蜘蛛膜下腔出血和潰瘍性結腸炎。另其他包括功能性肛門直腸病症、腹脹和歐迪氏症的膽囊與括約肌功能失調。

醫藥組成

本發明包括包含本發明固態形式的醫藥組成和劑型。

本發明的醫藥組成和劑型選擇性含有一或更多個醫藥可接受性載體或賦形劑。某些醫藥組成係適合口服、外用、黏膜（例如鼻、肺、舌下、陰道、口腔或直腸）、非口服（例如皮下、靜脈注射、推注、肌肉注射或動脈注射）或經皮投藥給病患的單一單元劑型。劑型實例包括、但不限於：片劑、膜衣片、膠囊（例如軟彈性明膠膠囊）、藥包、錠劑、含片、分散劑、栓劑、軟膏、泥罨劑（糊劑）、糊膏、粉末、敷料、乳膏、敷貼劑、溶液、貼片、氣溶膠（例如噴鼻劑或吸入劑）、凝膠、適合口服或黏膜投藥給病患的液態劑型，包括懸浮液（例如水性或非水性液態懸浮液、水包油型乳液或油包水型液態乳液）、溶液和酏劑、適合非口服投藥給病患的液態劑型和無菌固體（例如結晶或無定形固體），該固體可重組而提供適合非口服投藥給病患的液態劑型。

配方應適合投藥模式。例如，口服投藥需要腸溶塗衣，以防活性成分於胃腸道內降解。在另一實例中，活性成分可投藥於微脂體配方中，以免活性成分遭遇降解酶、促進循環系統運輸及/或致使穿越細胞膜而進入細胞內位置。

本發明劑型的組成、形狀和類型通常視用途而定。例如，用於緊急醫療某一疾病的劑型可含有比用於長期醫療相同疾病的劑型還多的一或更多個活性成分。同樣地，非口服劑型可含有比用於醫療相同疾病的口服劑型還少的一或更多個活性成分。熟諳此技術者將清楚明白

該等和其他方式，其中本發明包含的特定劑型彼此各不相同。例如參見「*Remington's Pharmaceutical Science*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)」。

實例

以下實例將描述本發明的一些特定實施例。

1. (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的製備

在 20 毫升的壓力管中，結合 1-(4-氯-2-碘-苯基)-2,2,2-三氟乙醇 (0.840 克，2.5 毫莫耳)、3-甲基吡唑 (0.230 克，2.8 毫莫耳)、碘化銅 (CuI) (0.190 克，1.0 毫莫耳)、碳酸鉀 (K₂CO₃) (0.863 克，6.25 毫莫耳)、(1R,2R)-N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺 (0.071 克，0.5 毫莫耳) 和甲苯 (10 毫升)，並以 130°C (油浴溫度) 加熱混合物，計 12 小時。以乙酸乙酯稀釋混合物，以水 (H₂O) (2×20 毫升)、鹼水洗滌及以硫酸鈉乾燥。移除溶劑後得粗製產物，使用備於己烷溶劑的 5% 至 10% 乙酸乙酯，進行 ISCO 管柱層析純化粗製產物，以提供 1-[4-氯-2-(3-甲基-吡唑-1-基)苯基]-2,2,2-三氟乙醇 (240 毫克)。

在 20 毫升的密封管中，結合 1-[4-氯-2-(3-甲基-吡唑-1-基)苯基]-2,2,2-三氟乙醇 (0.120 克，0.41 毫莫耳)、(S)-3-[4-(2-胺基-6-氯-嘧啶-4-基)苯基]-2-叔丁氧基羰基胺基丙酸 (0.176 克，0.45 毫莫耳)、1,4-二氧陸園 (4 毫升) 和碳酸銫 (Cs₂CO₃) (0.533 克，1.64 毫莫耳)，並以

100°C 加熱混合物，計 12 小時。濃縮混合物。將備於二氯甲烷 (DCM) 的 10% 甲醇 (50 毫升) 加到殘餘物中，及過濾混合物。濃縮濾液後得粗製產物，把粗製產物備於四氫呋喃 (THF) / 3N 氫氯酸 (HCl) (30 毫升 / 15 毫升) 中，在 40°C 至 45°C 下，攪拌所得混合物，計 12 小時。LCMS 指示與預定產物反應完成。濃縮混合物後得粗製產物，把粗製產物溶於甲醇 (MeOH) 與 H₂O 中 (1:1)，及使用 MeOH/H₂O/TFA 溶劑系統，進行預備高性能液相層析純化，以提供 (S)-2-胺基-3-[4-(2-胺基-6-{1-[4-氯-2-(3-甲基-吡唑-1-基)苯基]-2,2,2-三氟乙氧基}嘧啶-4-基)苯基]丙酸作為 TFA 鹽。LCMS: M+1=547。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 2.30(s, 3H)、3.10-3.30(m, 2H)、4.20(t, 1H)、6.32(d, 1H)、6.74(s, 1H)、7.0(q, 1H)、7.38(d, 2H)、7.50(m, 2H)、7.72(m, 1H)、7.90(m, 3H)。

2. 結晶 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的製備

藉由混合無定形 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸 (101.2 毫克) 與 1 毫升的氯甲烷 (MeCN) / H₂O，以得結晶自由鹽基 (中性形式)。按下列溫度程序，使用 Eppendorf 恆溫混合器搖動所得懸浮液 5 天：在 20°C 下 4 小時、在 2 小時內加熱達 40°C、在 40°C 下 2 小時、在 4 小時內冷卻至 20°C。過濾所得固體

而得結晶針狀物。

3. 結晶 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸苯磺酸鹽的製備

將 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸 (76.4 公斤的甲基 THF 溶液，經化驗調整為 12 公斤) 裝入 500 升的玻璃內襯反應器中。在低於 55°C、-0.06 至 -0.07 兆帕 (Mpa) 下，將溶液濃縮成 34 至 38 升。加入更多的 2-甲基 THF (102 公斤)，使溶液的水含量變成 5%。在低於 55°C、-0.06 至 -0.07 Mpa 下，將溶液濃縮成 56 至 65 升。加熱該批量達 50°C 至 55°C，且在 50°C 至 55°C 下，利用管過濾器，慢慢加入 67 公斤的 2-甲基 THF，超過 30 分鐘。將備於少量 2-甲基 THF 的 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸晶種 (60 克) 加入反應器中，及在 50°C 至 55°C 下攪拌混合物，超過 1 小時。在 50°C 至 55°C 下，利用管過濾器，於 2 小時內加入額外的 2-甲基 THF (77 公斤)，及在低於 55°C、-0.06 至 -0.07 Mpa 下濃縮成 78 至 90 升前，在相同溫度下，攪拌混合物，計 2 小時。

濃縮後，藉由在 50°C 至 55°C 下加入 51 公斤的甲基 THF，以調整混合物體積。在 50°C 至 55°C 下，攪拌混合物，計 2 小時，接著將混合物冷卻至 20°C 至 25°C，並攪

拌 10 小時。利用離心機，過濾固體。以 2-甲基 THF 洗滌反應器和離心機兩次（2×30 公斤）。在 50℃ 至 60℃、真空下，乾燥自由鹽基溼餅塊，計 10 小時。將自由鹽基裝入 300 升的玻璃內襯反應器中，玻璃內襯反應器含有 13 公斤、備於乙腈溶液的苯磺酸（藉由將 3.45 公斤的苯磺酸水合物（經化驗為 87.1%，化驗調整重量為 3.00 公斤）加入 32 公斤的乙腈而製得）、7.5 公斤的乙酸和 7 公斤的乙腈。加熱混合物達 58 至 63℃，並攪拌 2.5 小時，直到固體完全溶解為止。額外加入 4.9 公斤的苯磺酸乙腈溶液，及在 58℃ 至 63℃ 下，攪拌混合物，計 10 至 15 分鐘。加入 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸苯磺酸鹽晶種（45 克），並攪拌混合物，計 2 小時。於 2 小時內慢慢加入最終部分的苯磺酸乙腈溶液（16.8 公斤），及在 58℃ 至 63℃ 下，攪拌混合物，計 1 小時。

以 32 公斤的乙腈潤洗苯磺酸乙腈溶液的容器，及於 2 小時內，將潤洗液慢慢加入反應器中。於 2 至 4 小時內緩慢冷卻至 20℃ 至 25℃ 前，在 58℃ 至 63℃ 下，攪拌漿料，計 3 小時。在 20℃ 至 25℃ 下，攪拌漿料，計 12 小時，接著利用離心機過濾。以乙腈洗滌反應器和溼餅塊三次（3×20 公斤）。在 50℃ 至 60℃、真空下，乾燥溼餅塊（15.44 公斤），計 40 小時。卸除及篩濾產物（苯磺酸鹽形式 C）。產量為 11.46 公斤，經化驗為 99.3%，化驗

調整產率為 74%、純度為 99.6%。

4. 結晶 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸二苯磺酸鹽的製備

將備自異丙醇 (IPA) 的 1.0 N 苯磺酸 (0.56 毫升, 3.0 當量) 加入備於 MeOH 的 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸自由鹽基溶液 (3.66 毫升, 0.05 M, 0.183 毫莫耳) 中。溶劑揮發後, 加入 3.0 毫升的 IPA 而得澄清溶液。於 5 分鐘內加入 4.0 毫升的庚烷後, 攪拌反應混合物, 計 2 小時。過濾、洗滌固體, 且在真空下, 以 45°C 乾燥一整夜而得 135 毫克 (產率為 85.5%)、灰白色固體的 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸二苯磺酸鹽。

由 XRPD 確認固體的結晶性。DSC 於 226.8°C 處出現尖峰。TGA 顯示高達 240°C 時有約 15% 的重量損失, 又高達 350°C 時另有 27.5% 的重量損失。固體的掃描式電子顯微鏡 (SEM) 圖顯示棒狀結晶。

5. 結晶 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸乙二磺酸鹽的製備

將 0.5 毫升、備於 MeOH 的 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三

氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸自由鹽基 (0.05 M, 0.025 毫莫耳) 和 0.28 毫升、備於 IPA 的乙烷-1,2-二磺酸 (0.1 N, 0.028 毫莫耳, 1.1 當量) 裝入燒瓶中。溶劑揮發後, 加入 0.5 毫升的乙醇/H₂O (100:5)。加熱白色懸浮液達 75°C, 並攪拌到固體完全溶解為止 (約 15 分鐘)。在室溫下攪拌一整夜後, 過濾固體、以 0.5 毫升的庚烷洗滌, 及在真空下, 以 45°C 乾燥一整夜而得灰白色固體的 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸乙二磺酸鹽 (12.5 毫克, 產率為 68%)。

由 XRPD 確認固體的結晶性。DSC 於 258.5°C 處出現尖峰。TGA 顯示高達約 120°C 時有約 0.95% 的重量損失, 又高達約 250°C 時有 16.2% 的重量損失。固體的 SEM 圖顯示板狀結晶。

6. 結晶 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸乙磺酸鹽的製備

將 0.5 毫升、備於 MeOH 的 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸自由鹽基 (0.05 M, 0.025 毫莫耳) 和 0.28 毫升、備於 IPA 的乙烷磺酸 (0.1 N, 0.028 毫莫耳, 1.1 當量) 裝入燒瓶中。溶劑揮發後, 加入 0.75 毫升的 MeCN 並攪拌而得懸浮液, 隨後加入 0.2 毫升的乙醇 (EtOH), 且加熱直到固體完全溶解為止。攪拌一

整夜後，過濾結晶、以庚烷洗滌（0.6 毫升），及在真空下，以 45 °C 乾燥而得 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸乙磺酸鹽（產率為 69%）。

由 XRPD 確認固體的結晶性。DSC 於 222.8 °C 處出現尖峰。TGA 顯示高達約 390 °C 時有 41.7% 的重量損失；高達 570 °C 時，乙烷磺酸燃燒造成 16% 的重量損失。固體的 SEM 圖顯示針狀結晶。

7. 結晶 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸異丙硫磺酸鹽的製備

將 1.0 N、備於 IPA 的異丙磺酸（0.19 毫升，1.04 當量）加入備於 MeOH 的 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸自由鹽基溶液（3.66 毫升，0.05 M，0.183 毫莫耳），隨後使溶劑揮發而乾燥。加入 6.5 毫升的 MeCN/IPA（3/1）及以 75 °C 加熱後，可得澄清溶液。使 2.0 毫升的溶劑揮發，並攪拌一整夜。過濾收集沉澱。以庚烷洗滌餅塊，及在真空下，以 45 °C 乾燥一整夜而得 68 毫克的 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸異丙硫磺酸鹽（產率為 54%）。

由 XRPD 確認固體的結晶性。DSC 於 203.98 °C 處出現尖峰。TGA 顯示高達約 200 °C 時有約 1.3% 的重量損失。

固體的 SEM 圖顯示棒狀結晶。

上述所有參考文獻（例如專利和專利申請案）的全文係以引用方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

參照附圖可了解本發明的一些態樣。

第 1 圖為無水(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸苯磺酸鹽（在此稱為形式 C）的結晶固態形式的 X 光繞射圖案。繞射圖係利用 Bruker D8 先進系統（Cu K α 輻射）取得。

【主要元件符號說明】

無

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；惟已有申請案號者請填寫)

※ 申請案號：100138117

※ 申請日期：2011 年 10 月 20 日

※IPC 分類：

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

B01D 9/02 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

G01N 23/20 (2006.01)

G01N 25/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸之固態形式

SOLID FORMS OF

(S)-2-AMINO-3-(4-(2-AMINO-6-((R)-1-(4-CHLORO-2-(3-METHYL-1-H-PYRAZOL-1-YL)PHENYL)-2,2,2-TRIFLUOROETHOXY)PYRIMIDIN-4-YL)PHENYL)PROPANOIC ACID

二、中文發明摘要：

本文揭示(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的固態形式和其鹽類。本文亦揭示醫藥劑型和醫藥劑型使用方法。

三、英文發明摘要：

Solid forms of (S)-2amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-chloro-2-(3-methyl-1-H-pyrazol-1-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid and salts thereof are disclosed. Pharmaceutical dosage forms and methods of their use are also disclosed.

七、申請專利範圍：

1. 一種結晶化合物，該結晶化合物為(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸或一鹽類。
2. 一種結晶(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸，該結晶(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸於約126°C處有一示差掃描分析(DSC)峰。
3. 一種結晶化合物，該結晶化合物為(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸苯磺酸鹽。
4. 如請求項3之結晶化合物，其中該結晶化合物係無水的。
5. 如請求項4之結晶化合物，其中該結晶化合物的一熔點為約234°C及/或於約238°C處有一DSC峰。
6. 如請求項5之結晶化合物，其中該結晶化合物具有一

X 光粉末繞射圖案，該 X 光粉末繞射圖案包含於約 9.2、15.9、16.8、18.4、19.8 及/或 20.8 度 (2θ) 的一或更多個處出現的一波峰。

7. 如請求項 3 之結晶化合物，其中該結晶化合物係一水合物。

8. 如請求項 7 之結晶化合物，其中該結晶化合物的一熔點為約 218°C 及/或於約 230°C 處有一 DSC 峰。

9. 如請求項 7 之結晶化合物，其中該結晶化合物具有一 X 光粉末繞射圖案，該 X 光粉末繞射圖案包含於約 8.7、9.1、13.4、18.3 及/或 20.2 度 (2θ) 的一或更多個處出現的一波峰。

10. 如請求項 4 之結晶化合物，其中該結晶化合物的一熔點為約 228°C 及/或於約 233°C 處有一 DSC 峰。

11. 如請求項 4 之結晶化合物，其中該結晶化合物具有一 X 光粉末繞射圖案，該 X 光粉末繞射圖案包含於約 8.7、9.5、16.9、17.5、19.1、19.7、20.1、20.4、21.8、22.1 及/或 26.4 度 (2θ) 的一或更多個處出現的一波峰。

12. 如請求項 4 之結晶化合物，其中該結晶化合物具有

一 X 光粉末繞射圖案，該 X 光粉末繞射圖案與第 1 圖所示圖案實質相同。

13. 如請求項 5 之結晶化合物，其中該結晶化合物具有一 X 光粉末繞射圖案，該 X 光粉末繞射圖案包含於約 7.6、8.6、12.9、15.0、15.3、17.3、19.2、19.5、20.2 及 / 或 23.1 度 (2θ) 的一或更多個處出現的一波峰。

14. 一種結晶化合物，該結晶化合物為 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸二苯磺酸鹽。

15. 如請求項 14 之結晶化合物，其中該結晶化合物的一熔點為約 223°C 及 / 或於約 227°C 處有一 DSC 峰。

16. 如請求項 14 之結晶化合物，其中該結晶化合物具有一 X 光粉末繞射圖案，該 X 光粉末繞射圖案包含於約 4.7、13.8、18.3、20.0、20.3、21.6 及 / 或 21.9 度 (2θ) 的一或更多個處出現的一波峰。

17. 一種結晶化合物，該結晶化合物為 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸乙二磺酸鹽。

18. 如請求項 17 之結晶化合物，其中該結晶化合物的一熔點為約 252°C 及/或於約 259°C 處有一 DSC 峰。

19. 如請求項 17 之結晶化合物，其中該結晶化合物具有一 X 光粉末繞射圖案，該 X 光粉末繞射圖案包含於約 4.4、8.9、12.8 及/或 16.1 度 (2θ) 的一或更多個處出現的一波峰。

20. 一種結晶化合物，該結晶化合物為 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸乙磺酸鹽。

21. 如請求項 20 之結晶化合物，其中該結晶化合物的一熔點為約 214°C 及/或於約 223°C 處有一 DSC 峰。

22. 如請求項 20 之結晶化合物，其中該結晶化合物具有一 X 光粉末繞射圖案，該 X 光粉末繞射圖案包含於約 8.1、8.7、13.0、16.2、18.3 及/或 20.2 度 (2θ) 的一或更多個處出現的一波峰。

23. 一種結晶化合物，該結晶化合物為 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸異丙硫酸鹽。

24. 如請求項 23 之結晶化合物，其中該結晶化合物的一熔點為約 194°C 及/或於約 204°C 處有一 DSC 峰。

25. 如請求項 23 之結晶化合物，其中該結晶化合物具有一 X 光粉末繞射圖案，該 X 光粉末繞射圖案包含於約 7.8、15.6、19.6、23.6 及/或 31.6 度 (2 θ) 的一或更多個處出現的一波峰。

26. 一種醫藥劑型，該醫藥劑型包含如請求項 1 之結晶化合物。

27. 一種製備 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的一結晶鹽的方法，該方法包含：

加熱一溶液，該溶液包含 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸與一醫藥可接受性酸，以提供 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的一鹽類；

在足以提供 (S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸的一結晶鹽的一條件下，降低該鹽類於該溶液中的溶解度；以及

使該結晶鹽離析。

28. 如請求項 27 之方法，其中該醫藥可接受性酸係苯磺酸。

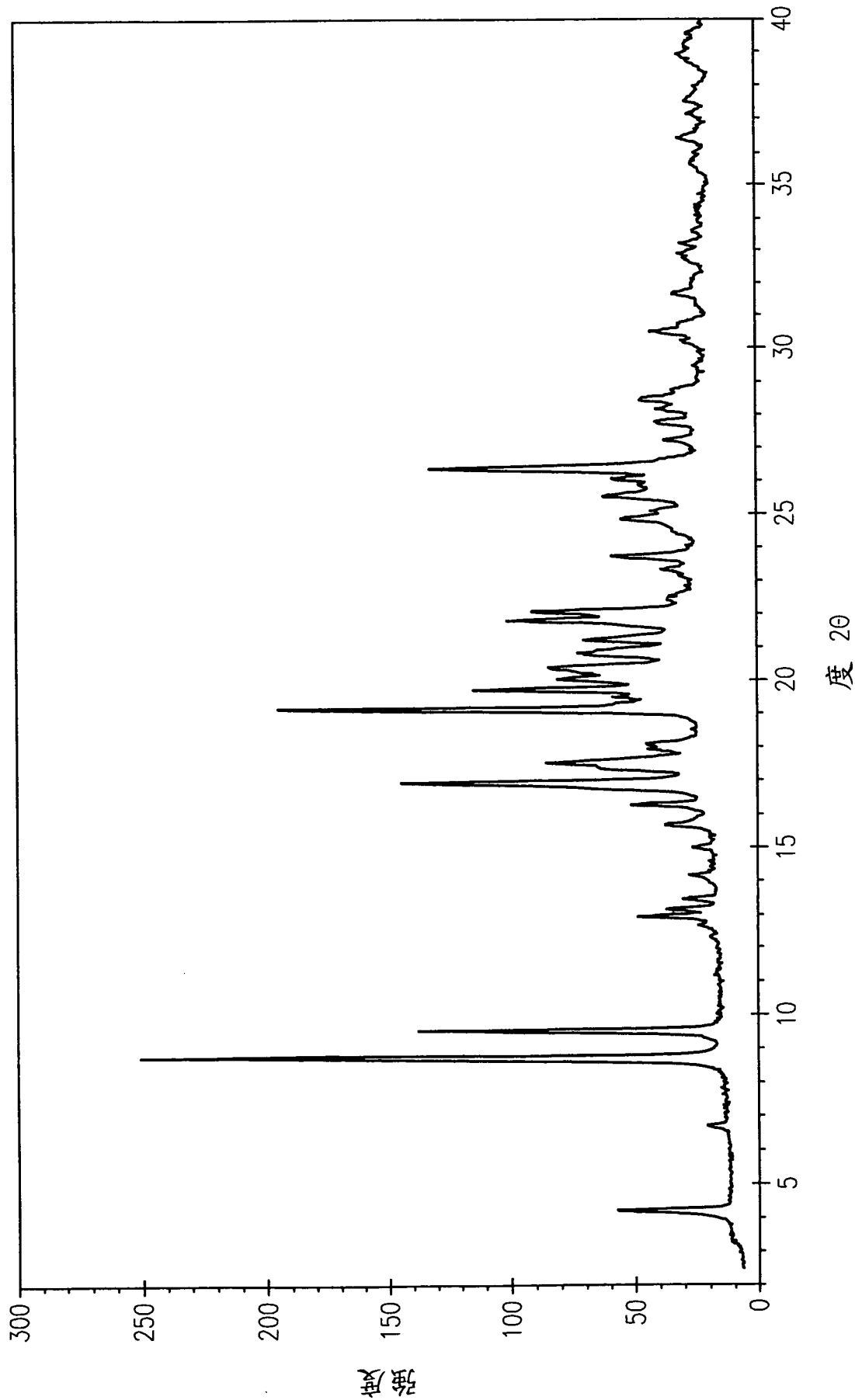
29. 如請求項 28 之方法，其中該溶液包含乙腈，且該溶液經加熱達約 50°C 至約 70°C，較佳為約 55°C 至約 65°C。

30. 一種醫療、防止或管理經週邊血清素媒介的一疾病或病症的方法，該方法包含投藥給需要此類醫療、防止或管理的病患一治療或預防有效量的結晶(S)-2-胺基-3-(4-(2-胺基-6-((R)-1-(4-氯-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)丙酸或一鹽類。

31. 如請求項 30 之方法，其中該疾病或病症係類癌症候群。

32. 如請求項 30 之方法，其中該疾病或病症係一胃腸道疾病或病症。

33. 如請求項 32 之方法，其中該疾病或病症係大腸急躁症候群。



第1圖

四、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：

無