

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97146515

※申請日期：97.11.28

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C-MET/HGFR抑制劑之多晶型物

POLYMORPHS OF A C-MET/HGFR INHIBITOR

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞大藥廠

PFIZER INC.

代表人：(中文/英文)

史蒂芬妮 杜朗

DROUIN, STEPHANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州紐約市東42街235號

235 EAST 42ND STREET, NEW YORK, NEW YORK 10017, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：（共 2 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 班哲明 米凱 柯曼
COLLMAN, BENJAMIN MICAH
2. 邱錦龍 貞
CUI, JINGRONG JEAN

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；2007年11月29日；60/991,169

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、發明說明：

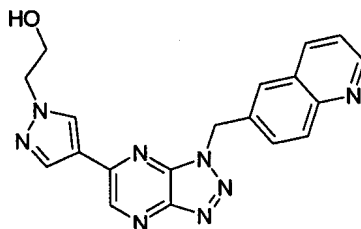
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用於治療哺乳動物之異常細胞生長(諸如癌症)之2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之鹽及多晶型物。本發明亦係關於包括該等鹽及多晶型物之組合物，且係關於使用該等組合物治療哺乳動物、尤其人類之異常細胞生長之方法。

本申請案主張2007年11月29日申請之美國臨時申請案第60/991,169號之權利，該案之內容以引用之方式全部併入本文中。

【先前技術】

式1所表示之化合物2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇(本文中亦稱作"化合物1")



1

為c-Met/HGFR(肝細胞生長因子受體)激酶及ALK(多形性淋巴瘤激酶)活性之有效小分子抑制劑。化合物1具有抗腫瘤特性，該等特性在藥理學上經由抑制多種腫瘤類型生長及轉移進程調節中所涉及之c-Met/HGFR及ALCL(多形性大細胞淋巴瘤)發病機制中所牽涉之ALK來介導。化合物1揭示於國際專利申請案第PCT/IB2007/001142號及美國專利

申請案第11/745,921號中，該等申請案均以引用之方式全部併入本文中。

人類癌症包含多樣化疾病，其共同為全世界發達國家中之主要死因之一(American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society; 2005)。癌症之進程係由一系列複雜的包括基因突變、染色體易位及核型異常之多基因及分子事件引起(Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70)。儘管癌症之潛在遺傳原因多樣化且複雜，但已觀測到各癌症類型展現共同特徵及促進其進程之後天性能力。此等後天性能力包括細胞生長調節異常、募集血管(亦即，血管生成)之持續能力及腫瘤細胞局部擴散以及轉移至第二器官部位之能力(Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70)。因此，鑑別1)抑制在癌症進程期間改變之分子標靶或2)靶向為多種腫瘤之癌症進程所共有之多個過程的新穎治療劑之能力呈現出顯著未滿足之需要。

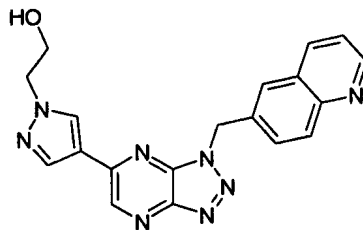
美國專利申請案第11/745,921號之實例209描述化合物1之甲磺酸鹽的製備，該鹽據發現為結晶多晶型物。有利的為使鹽及多晶型形式具有改良之特性，諸如改良之結晶性、溶解特性及/或降低之吸濕性，同時保持化學及對映異構穩定特性。

【發明內容】

在一實施例中，本發明提供包含選自由以下鹽組成之群

之鹽的化合物：2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽、2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽、2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽、2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽及2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽。在此實施例之特定態樣中，該鹽為無水的。在另一態樣中，該鹽為結晶的。在另一態樣中，該鹽為結晶無水鹽。在另一態樣中，該鹽為大體上純之多晶型物。在另一態樣中，該鹽為包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之化合物。在另一態樣中，該鹽為包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之化合物。在另一態樣中，該鹽為包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之化合物。在另一態樣中，該鹽為包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之化合物。在另一態樣中，該鹽為包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之化合物。

在又一實施例中，本發明提供式1化合物之醫藥學上可接受之鹽

**1**

其限制條件為該醫藥學上可接受之鹽不為甲磺酸鹽。在另一態樣中，該醫藥學上可接受之鹽為結晶的。在另一態樣中，該醫藥學上可接受之鹽為結晶無水鹽。在另一態樣中，該醫藥學上可接受之鹽為大體上純之多晶型物。在另一態樣中，該醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。在另一態樣中，該醫藥學上可接受之鹽為順丁烯二酸鹽。在另一態樣中，該醫藥學上可接受之鹽為磷酸鹽。在另一態樣中，該醫藥學上可接受之鹽為硫酸鹽。在另一態樣中，該醫藥學上可接受之鹽為甲苯磺酸鹽。

在另一態樣中，本發明提供包含 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽的化合物，其具有包含處於 27.6 ± 0.2 之繞射角 (2θ) 處之峰的粉末 X 射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.7 ± 0.2 及 27.6 ± 0.2 之繞射角 (2θ) 處之峰的粉末 X 射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.7 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 及 27.6 ± 0.2 之繞射角 (2θ) 處之峰的粉末 X 射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-

3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.7 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 及 27.6 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.7 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 及 27.6 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽具有包含處於 11.6 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 及 27.6 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽具有包含處於 11.6 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 及 27.6 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽具有包含處於與圖1中所示者基本上相同之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。

在另一態樣中，本發明提供包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽的化合物。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽具有包含處於 24.6 ± 0.2 之繞射

角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽具有包含處於22.6 $\pm$ 0.2及24.6 $\pm$ 0.2之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽具有包含處於13.2 $\pm$ 0.2、22.6 $\pm$ 0.2及24.6 $\pm$ 0.2之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽具有包含處於12.9 $\pm$ 0.2、13.2 $\pm$ 0.2、22.6 $\pm$ 0.2及24.6 $\pm$ 0.2之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽具有包含處於12.9 $\pm$ 0.2、13.2 $\pm$ 0.2、16.6 $\pm$ 0.2、22.6 $\pm$ 0.2及24.6 $\pm$ 0.2之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽具有包含處於12.9 $\pm$ 0.2、13.2 $\pm$ 0.2、16.1 $\pm$ 0.2、16.6 $\pm$ 0.2、22.6 $\pm$ 0.2及24.6 $\pm$ 0.2之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽具有包含處於12.9 $\pm$ 0.2、13.2 $\pm$ 0.2、16.1 $\pm$ 0.2、16.6 $\pm$ 0.2、22.6 $\pm$ 0.2、23.9 $\pm$ 0.2及24.6 $\pm$ 0.2之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射

圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽具有包含處於與圖2中所示者基本上相同之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。

在另一態樣中，本發明提供包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽的化合物。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.0 ± 0.2 之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.0 ± 0.2 及 20.9 ± 0.2 之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 及 24.8 ± 0.2 之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 及 25.8 ± 0.2 之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 及 28.4 ± 0.2 之繞射角(2 θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-

[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 、 27.0 ± 0.2 及 28.4 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽具有包含處於 17.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 、 27.0 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 及 28.9 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽具有包含處於與圖3中所示者基本上相同之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。

在另一態樣中，本發明提供包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽的化合物。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽具有包含處於 15.2 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽具有包含處於 15.2 ± 0.2 及 18.0 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽具有包含處於 15.2 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 及 25.0 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射

圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽具有包含處於 15.2 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 及 27.2 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽具有包含處於 15.2 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 及 27.2 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽具有包含處於 15.2 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 及 27.2 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽具有包含處於 15.2 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 及 27.8 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽具有包含處於與圖4中所示者基本上相同之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。

在另一態樣中，本發明提供包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶多晶型鹽形式之化合物。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡

唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽具有包含處於 24.4 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽具有包含處於 16.5 ± 0.2 及 24.4 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽具有包含處於 16.5 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 及 24.4 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽具有包含處於 14.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 及 24.4 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽具有包含處於 10.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 及 24.4 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽具有包含處於 10.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 及 27.2 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽具有包含處於 10.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 、

26.6±0.2及27.2±0.2之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。在另一態樣中，2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽具有包含處於與圖5中所示者基本上相同之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。

本發明進一步提供包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽的醫藥組合物。本發明進一步提供包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽的醫藥組合物。本發明進一步提供包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽的醫藥組合物。本發明進一步提供包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽的醫藥組合物。本發明進一步提供包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽的醫藥組合物。

本發明進一步提供包含該醫藥組合物之膠囊。在此實施例之特定態樣中，該膠囊包含0.2至200 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽。在另一態樣中，該膠囊包含25至150 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽。在另一實施例中，該膠囊包含50至100 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]

三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽。在此實施例之特定態樣中，該膠囊包含0.2至200 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽。在另一態樣中，該膠囊包含25至150 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽。在另一實施例中，該膠囊包含50至100 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽。在此實施例之特定態樣中，該膠囊包含0.2至200 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽。在另一態樣中，該膠囊包含25至150 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽。在另一實施例中，該膠囊包含50至100 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽。在此實施例之特定態樣中，該膠囊包含0.2至200 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽。在另一態樣中，該膠囊包含25至150 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽。在另一實施例中，該膠囊包含50至100 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽。在此實施例之特定態樣中，該膠囊包含0.2至200

mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽。在另一態樣中，該膠囊包含25至150 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽。在另一實施例中，該膠囊包含50至100 mg 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽。

在又一實施例中，本發明提供治療哺乳動物(包括人類)之癌症之方法，該方法包含向哺乳動物投與治療有效量之本發明之醫藥組合物。

在又一實施例中，本發明提供治療哺乳動物之癌症之方法，該方法包含向哺乳動物(包括人類)投與本發明之膠囊。

在又一實施例中，本發明提供治療需要該治療之哺乳動物(包括人類)之異常細胞生長之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽。

在又一實施例中，本發明提供治療需要該治療之哺乳動物(包括人類)之異常細胞生長之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽。在又一實施例中，本發明提供治療需要該治療之哺乳動物(包括人類)之異常細胞生長之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]

三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽。在又一實施例中，本發明提供治療需要該治療之哺乳動物(包括人類)之異常細胞生長之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽。在又一實施例中，本發明提供治療需要該治療之哺乳動物(包括人類)之異常細胞生長之方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽。

在又一實施例中，異常細胞生長係由至少一種經遺傳改變之酪胺酸激酶介導。在又一實施例中，異常細胞生長係由肝細胞生長因子受體(c-Met/HGFR)激酶或多形性淋巴瘤激酶(ALK)介導。在又一實施例中，異常細胞生長係由肝細胞生長因子受體(c-Met/HGFR)激酶介導。在又一實施例中，異常細胞生長係由多形性淋巴瘤激酶(ALK)介導。

在又一實施例中，異常細胞生長為癌症。在又一實施例中，該癌症係選自肺癌、骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域癌、胃癌、結腸癌、乳癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、陰門癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴球性淋巴瘤、膀胱

癌、腎或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊椎軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤及其組合。

在又一實施例中，癌症係選自由以下癌症組成之群：非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀細胞癌、激素難治性前列腺癌、乳頭狀腎細胞癌、結腸直腸腺癌、神經母細胞瘤、多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)及胃癌。

定義

除非另外指示，否則如本文所用之術語"異常細胞生長"係指獨立於正常調節機制之細胞生長(例如，接觸抑制損失)。

如本文所用之關於特定多晶型或非晶型形式之術語"大體上純"意謂多晶型非晶型形式包括少於10重量%、較佳少於5重量%、較佳少於3重量%、較佳少於1重量%之任何其他物理形式之化合物。

除非另外指示，否則如本文所用之術語"治療(treating)"意謂逆轉、緩和、抑制該術語所應用之病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀的進程或預防該病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀。除非另外指示，否則如本文所用之術語"治療(treatment)"係指與上文剛定義之"治療"相同之治療行為。

如本文所用之關於X射線繞射峰位置之術語"基本上相同"意謂考慮典型峰位置及強度變化性。舉例而言，熟習此項技術者應瞭解，峰位置(2 θ)將展示一些裝置間變化性，通

常多達 0.2° 。此外，熟習此項技術者應瞭解，相對峰強度將展示裝置間變化性以及歸因於結晶度、較佳定向、所製備之樣品表面及熟習此項技術者已知之其他因素的變化性，且僅應視為定性量度。

【實施方式】

現已製得2-[4-(3-(喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基)-乙醇之若干獨特結晶鹽。游離鹼化合物2-[4-(3-(喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基)-乙醇可根據美國專利申請案第11/745,921號中所述之方法來製備，該申請案之全部揭示內容以引用之方式併入本文中。

2-[4-(3-(喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基)-乙醇之鹽可藉由在水性溶劑介質中或在諸如甲醇、乙腈、乙醇或乙酸乙酯之合適有機溶劑中用適量所選無機酸或有機酸處理游離鹼化合物來製備。在小心蒸發溶劑之後，即獲得所要固體鹽。亦可藉由向游離鹼於有機溶劑中之溶液添加適當無機酸或有機酸而使所要酸式鹽自該溶液沈澱。

鹽酸鹽

舉例而言，藉由在高溫(例如約 68°C)下攪拌於包括(但不限於) CH_2Cl_2 、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之任何合適溶劑中之游離鹼化合物及2 M HCl，隨後冷卻至室溫，可產生具有良好結晶性之2-[4-(3-(喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡

嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之HCl鹽。冷卻溶液後，呈結晶形式之所得HCl鹽沈澱且可藉由過濾收集。

2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之結晶HCl鹽之粉末X射線繞射(PXRD)圖案展示於表1中。該HCl鹽之DSC溫譜圖展示於圖6中。

表1：2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶多晶型形式1(實例1)之PXRD數據列表。

表1

2θ(°)	強度%	2θ(°)	強度%
6.5	24.2	24.5	79.1
8.7	21.3	25.6	69.3
11.6	64.1	26.5	69.4
13.0	17	27.6	100
13.7	32.6	29.9	29.2
17.1	36.2	30.6	41.3
17.7	97.7	31.5	25.9
19.8	40.7	32.8	20.4
20.3	55.9	34.2	27.1
22.5	33.1	35.5	17
23.3	45.8	36.9	13.5

順丁烯二酸鹽

舉例而言，藉由將順丁烯二酸及2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇置放於小瓶中且溶解於包括(但不限於)CH₂Cl₂、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之任

何合適溶劑中，隨後添加包括(但不限於) CH_2Cl_2 、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之合適共溶劑，接著自包括(但不限於) CH_2Cl_2 、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之任何合適溶劑結晶，可產生具有良好結晶性之2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之順丁烯二酸鹽。

2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之結晶順丁烯二酸鹽之粉末X射線繞射(PXRD)圖案展示於表2中。HCl鹽之DSC溫譜圖展示於圖7中。

表 2

2 θ (°)	強度%	2 θ (°)	強度%
6.5	31.4	20.8	49.5
12.9	62.5	22.6	62.8
13.2	62.8	23.9	50.1
15.0	48.1	24.6	100
16.1	53.9	26.1	49.8
16.6	56.7	27.0	47.7
17.2	45	28.1	43
18.4	48.4	29.6	34.2
19.6	40.7		

磷酸鹽

舉例而言，藉由在包括(但不限於) CH_2Cl_2 、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之適當溶劑中攪拌2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]

三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇與 H_3PO_4 ，隨後在包括(但不限於) CH_2Cl_2 、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之適當溶劑中攪拌所得固體，接著自包括(但不限於) CH_2Cl_2 、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之適當溶劑結晶，可產生具有良好結晶性之2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之磷酸鹽。

2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之結晶順丁烯二酸鹽之粉末X射線繞射(PXRD)圖案展示於表3中。HCl鹽之DSC溫譜圖展示於圖8中。

表3

2 θ (°)	強度%	2 θ (°)	強度%
6.0	14.7	20.9	97.8
6.9	23.4	23.1	49.8
8.4	22.3	24.8	94.9
9.7	19.4	25.8	81.5
10.3	25	27.0	64.5
11.4	38.7	28.4	75
13.8	28.2	28.9	51.1
16.3	46.6	30.6	19.8
17.0	100	31.9	22.3
18.0	71	34.8	16.8
19.7	46.9	37.4	13.3

硫酸鹽

舉例而言，藉由在包括(但不限於) CH_2Cl_2 、丙酮、

THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之適當溶劑中攪拌2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇與H₂SO₄，隨後在包括(但不限於)CH₂Cl₂、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之適當溶劑中攪拌所得固體，接著自包括(但不限於)CH₂Cl₂、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之適當溶劑結晶，可產生具有良好結晶性之2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之硫酸鹽。

2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之結晶順丁烯二酸鹽之粉末X射線繞射(PXRD)圖案展示於表4中。HCl鹽之DSC溫譜圖展示於圖9中。

表 4

2θ(°)	強度%	2θ(°)	強度%
8.9	31.6	22.0	56.4
9.7	21.9	23.7	45.4
15.2	100	25.0	85
17.1	27.5	25.7	59.8
18.0	94.3	27.2	73.8
19.5	36.3	27.8	53.2
20.1	31.2		

甲苯磺酸鹽

舉例而言，藉由在包括(但不限於)CH₂Cl₂、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混

合物之適當溶劑中攪拌2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇與對甲苯磺酸，隨後在包括(但不限於)CH₂Cl₂、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲基第三丁基醚、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之適當溶劑中攪拌所得固體，接著自包括(但不限於)CH₂Cl₂、丙酮、THF、乙腈、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、異丙醇或其混合物之適當溶劑結晶，可產生具有良好結晶性之2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之甲苯磺酸鹽。

2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之結晶順丁烯二酸鹽之粉末X射線繞射(PXRD)圖案展示於表5中。HCl鹽之DSC溫譜圖展示於圖10中。

表 5

2θ(°)	強度%	2θ(°)	強度%
10.7	49.3	24.4	100
14.9	67.3	25.4	34.1
16.5	96.9	26.6	41.5
17.2	80.8	27.2	47
19.3	23.7	28.2	32.3
20.3	33.9	31.0	26
22.5	28.2		

本發明亦係關於包含本文所述之化合物1之結晶多晶型鹽形式的醫藥組合物。本發明之醫藥組合物可(例如)呈以下形式：適合於經口投與之形式，如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液；適合於非經腸注

射之形式，如無菌溶液、懸浮液或乳液；適合於局部投與之形式，如軟膏或乳膏；或適合於經直腸投與之形式，如栓劑。醫藥組合物可呈適合於單次投與精確劑量之單位劑型。醫藥組合物將包括習知醫藥載劑或賦形劑及作為活性成份之本發明化合物。另外，其可包括其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑等。

例示性非經腸投藥形式包括活性化合物於無菌水溶液(例如丙二醇或右旋糖水溶液)中之溶液或懸浮液。需要時，該等劑型可經適當緩衝。

合適之醫藥載劑包括惰性稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑。需要時，醫藥組合物可含有額外成份，諸如調味劑、黏合劑、賦形劑及類似物。因此，對於經口投藥而言，含有諸如檸檬酸之各種賦形劑之錠劑可連同諸如澱粉、海藻酸及某些複合矽酸鹽之各種崩解劑且連同諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠之黏合劑一起使用。另外，諸如硬脂酸鎂、十二烷基硫酸鈉及滑石之潤滑劑通常適用於達成製錠目的。類似類型之固體組合物亦可在軟性及硬性填充之明膠膠囊中使用。較佳材料包括乳糖及高分子量聚乙二醇。當水性懸浮液或酏劑欲用於經口投藥時，其中之活性化合物可與各種甜味劑或調味劑、著色劑或染料及(需要時)乳化劑或懸浮劑，連同諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合之稀釋劑一起組合。

製備具有特定量之活性化合物之各種醫藥組合物之方法為已知的或將為熟習此項技術者顯而易見。舉例而言，參

見 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 第15版(1975)。

實例

下文所提供之實例及製備進一步說明且例示本發明實施例之特定態樣。應瞭解，本發明之範疇並不以任何方式受限於以下實例之範疇。

方法及材料

PF-04217903之鹽係由其X射線粉末繞射圖案表徵。因此，鹽之X射線粉末繞射圖案係在具有使用Cu K α 輻射(1.54 Å)以反射模式操作之GADDS(總區域繞射偵側器系統(General Area Diffraction Detector System))CS的Bruker D8 Discover X射線粉末繞射儀上收集。將管電壓及電流量分別設定為40 kV及40 mA。以設定在15.0 cm之樣品至偵側器距離收集掃描。掃描樣品歷時60秒時段，其涵蓋以 2θ 計4.5°至38.7°之範圍。使用剛玉標準，針對以 2θ 計之峰位置來校正繞射儀。在由Gasser & Sons, Inc (Commack, NY)定製之鎳樣品固持器中操作樣品。在一般為20°C-30°C之室溫下進行所有分析。收集數據且使用GADDS之WNT軟體4.1.14T版積分。使用2003年發布之DiffracPlus軟體Eva 9.0.0.2版評估繞射圖。

為在具有用於本文所報導之量測之GADDS CS的Bruker D8 Discover X射線粉末繞射儀上進行X射線繞射量測，通常將樣品置放至鎳樣品固持器中間之空腔中。由玻璃載片或等效物壓緊樣品粉末以確保隨機表面及適當樣品高度。

隨後，將樣品固持器置放至Bruker儀器中，且使用上文指定之儀器參數來收集粉末X射線繞射圖案。與該等X射線粉末繞射分析相關之量測差異由各種因素產生，該等因素包括：(a)樣品製備中之誤差(例如，樣品高度)、(b)儀器誤差、(c)校正誤差、(d)操作者誤差(包括當確定峰位置時所存在之彼等誤差)及(e)材料性質(例如，較佳定向誤差)。校正誤差及樣品高度誤差常常造成在相同方向上之所有峰移位。當使用扁平固持器時，樣品高度之小差異將導致XRPD峰位置之大位移。系統研究顯示，1 mm之樣品高度差異可導致高達 $1^\circ 2\theta$ 之峰移位(Chen等人；J Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2001; 26, 63)。此等移位可自X射線繞射圖鑑別且可藉由補償移位(將系統校正因子應用於所有峰位置值)或再校正儀器而消除。如上文所提及，有可能藉由應用系統校正因子以使峰位置達成一致來矯正各種儀器之量測差異。一般而言，此校正因子將使所量測之峰位置與預期峰位置達成一致，且可在預期 2θ 值 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 之範圍內。各固體形式之角度($^\circ 2\theta$)值及強度值(以最高峰值之a%形式)報導於表1-6中。

在TA Instruments DSC Q1000 V9.1 Build 296上進行差示掃描熱量測定(DSC)。分別使用鈦及藍寶石來校正儀器之電池常數及熱容量。藉由將1-3 mg樣品稱重至鋁盤中，隨後將該鋁盤用穿孔鋁蓋(TA Instruments之部件編號900786.901(底部)及900779.901(頂部))覆蓋來製備樣品。使用Windows 2000/XP 4.3A版，Build 4.3.0.6之Universal

Analysis 2000來分析數據。實驗在周圍溫度下開始且在氮氣淨化(流速為50 ml/min)下將樣品以10°C/分鐘加熱至350°C。各鹽之熱事件特徵概述於表6中。

表 6

鹽	轉變起始(°C)	建議轉變特性
HCl	214-215	分解
順丁烯二酸鹽	220-221	熔融
磷酸鹽	224-225	熔融/分解
硫酸鹽	185-186	熔融/分解
甲苯磺酸鹽	180-181	熔融/分解

實例 1：HCl鹽製備

將29.5 mg 化合物1稱重至20 mL玻璃閃爍小瓶中。添加1 mL MeOH且攪拌溶液。將38.4 µL 2 M HCl吸移至溶液中。將溶液封蓋且攪拌且在加熱器-攪拌器模組中加熱至約68°C。關閉熱且將溶液繼續攪拌。當溶液已冷卻至約48°C時，視覺上觀測到沈澱物。添加500 µL MeOH且將溶液繼續攪拌隔夜。在0.45 µm聚四氟乙烯(PTFE)膜過濾器上使用真空過濾回收固體。在60°C真空烘箱中將固體乾燥約30 min。

實例 2：順丁烯二酸鹽製備

將6.95 mg順丁烯二酸及22.3 mg化合物1稱重至20 mL玻璃閃爍小瓶中。添加約2 mL ACN及20 µL水。將小瓶封蓋且攪拌約20 min。藉由置放於N₂之溫和氣流下蒸發溶劑。添加約3 mL EtOAc及1 mL IPA且將溶液封蓋且攪拌隔夜。在0.45 µm PTFE膜過濾器上使用真空過濾自溶液回收固

體。在真空乾燥器中將固體乾燥約30 min。將固體置放於20 mL玻璃閃爍小瓶中。添加約2 mL丙酮且將溶液封蓋且在50°C下攪拌約1小時。在0.45 μm PTFE膜過濾器上使用真空過濾自溶液回收固體。在真空乾燥器中將固體乾燥約30 min。

實例3：磷酸鹽製備

將21.12 mg化合物1添加至玻璃螺旋蓋HPLC小瓶中。將1 mL MeOH吸移至小瓶中且將其封蓋且攪拌。將28.357 μL 2 M H_3PO_4 吸移至溶液中。添加500 μL MeOH且將溶液封蓋且在60°C下攪拌約2小時。移除熱且將溶液繼續攪拌隔夜。觀測到固體且在0.45 μm PTFE膜過濾器上使用真空過濾自溶液回收其。在60°C真空烘箱中將固體乾燥約30-60 min。將固體置放於20 mL玻璃閃爍小瓶中且添加5-15 mL IPA且將溶液封蓋且攪拌隔夜。在0.45 μm PTFE膜上使用真空過濾收集固體，且在真空乾燥器中乾燥約30 min。將固體置放於20 mL玻璃閃爍小瓶中。添加約10 mL ACN且將溶液置放於通風櫥中且不封蓋攪拌約48小時。在0.45 μm 耐綸(nylon)濾膜上使用真空過濾自剩餘溶液回收固體。在真空乾燥器中將固體乾燥約30 min。

實例4：硫酸鹽製備

將20.92 mg化合物1置放於玻璃螺旋蓋HPLC小瓶中。將1 mL MeOH吸移至小瓶中且將其封蓋且攪拌。將28.169 μL 2 M H_2SO_4 吸移至溶液中。隨後將500 μL MeOH吸移至溶液中。將溶液加熱至60°C且在此溫度下攪拌約2小時。

移除熱且將溶液攪拌隔夜。觀測到固體且在0.45 μm PTFE膜過濾器上使用真空過濾回收其。在60°C真空烘箱中將固體乾燥約30-60 min。將固體置放於20 mL玻璃閃爍小瓶中。添加5-15 mL IPA且將溶液封蓋且攪拌隔夜。在0.45 μm PTFE膜過濾器上使用真空過濾自溶液回收固體，且隨後在真空乾燥器中乾燥約30 min。將固體置放於20 mL玻璃閃爍小瓶中。添加約10 mL ACN且將溶液封蓋且攪拌隔夜。在0.45 μm 耐綸濾膜上使用真空過濾收集固體。在真空乾燥器中將固體乾燥約30 min。

實例5：甲苯磺酸鹽製備

將23.79 mg化合物1置放於玻璃螺旋蓋HPLC小瓶中。添加1 mL MeOH且將溶液封蓋且攪拌。將31.912 μL 2 M對甲苯磺酸吸移至溶液中。在60°C下將溶液攪拌約2小時。使溶液不封蓋且將其置放於 N_2 氣流下直至溶劑體積減至約500 μL 為止。添加MTBE之100 μL 等分試樣直至觀測到沈澱為止(總共添加300 μL)。將溶液封蓋且攪拌且加熱至45°C且隨後移除熱。將溶液繼續攪拌隔夜。將溶液轉移至20 mL玻璃閃爍小瓶中。添加約15 mL IPA且將溶液封蓋且攪拌約72小時。將溶液置放於 N_2 氣流下直至移除溶劑為止。添加5-10 mL丙酮。觀測到淺棕色凝膠黏附於玻璃小瓶之側面。將溶液轉移新的20 mL玻璃閃爍小瓶中(舊小瓶中剩餘微棕色膠)。添加約5 mL丙酮及約1 mL MeOH且在通風櫥中將溶液不封蓋攪拌。在0.45 μm PTFE膜過濾器上使用真空過濾自溶液回收固體。在真空乾燥器中將固體乾

燥約2小時。

【圖式簡單說明】

圖1展示2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽之粉末X射線繞射圖案。

圖2展示2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽之粉末X射線繞射圖案。

圖3展示2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽之粉末X射線繞射圖案。

圖4展示2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽之粉末X射線繞射圖案。

圖5展示2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽之粉末X射線繞射圖案。

圖6展示2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之結晶鹽之差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖。

圖7展示2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之結晶鹽之差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖。

圖8展示2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]

吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之結晶鹽之差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖。

圖 9 展示 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之結晶鹽之差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖。

圖 10 展示 2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之結晶鹽之差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖。

五、中文發明摘要：

本發明係關於2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇之多晶型物，其適用於治療哺乳動物之異常細胞生長，諸如癌症。本發明亦係關於包括該等鹽及多晶型物之組合物，且係關於使用該等組合物治療哺乳動物、尤其人類之異常細胞生長之方法。

六、英文發明摘要：

This invention relates to polymorphs of 2-[4-(3-Quinolin-6-ylmethyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-5-yl)-pyrazol-1-yl]-ethanol that are useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. This invention also relates to compositions including such salts and polymorphs, and to methods of using such compositions in the treatment of abnormal cell growth in mammals, especially humans.

十、申請專利範圍：

1. 一種包含選自由以下鹽組成之群之鹽的化合物：2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽、2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽、2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽、2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽及2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽。
2. 如請求項1之化合物，其中該鹽為無水的。
3. 如請求項1之化合物，其中該鹽為結晶鹽。
4. 如請求項1之化合物，其中該鹽為結晶無水鹽。
5. 如請求項1之化合物，其中該鹽為大體上純之多晶型物。
6. 如請求項1之化合物，其中該鹽為包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇鹽酸鹽之化合物。
7. 如請求項1之化合物，其中該鹽為包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇順丁烯二酸鹽之化合物。
8. 如請求項1之化合物，其中該鹽為包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之化合物。

9. 如請求項1之化合物，其中該鹽為包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇硫酸鹽之化合物。
10. 如請求項1之化合物，其中該鹽為包含2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇甲苯磺酸鹽之化合物。
11. 如請求項3之化合物，其中2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之該結晶鹽具有包含處於 17.0 ± 0.2 及 20.9 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。
12. 如請求項3之化合物，其中2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之該結晶鹽具有包含處於 17.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 及 24.8 ± 0.2 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。
13. 如請求項3之化合物，其中2-[4-(3-喹啉-6-基甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)-吡唑-1-基]-乙醇磷酸鹽之該結晶鹽具有包含處於 17.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 及 25.8 ± 0.1 之繞射角(2θ)處之峰的粉末X射線繞射圖案。
14. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物。
15. 一種膠囊，其包含如請求項14之醫藥組合物。
16. 一種如請求項1之化合物之用途，其用於製備適用於治療需要該治療之哺乳動物之異常細胞生長的藥劑。
17. 如請求項16之用途，其中該異常細胞生長係由至少一種經遺傳改變之酪胺酸激酶介導；在又一實施例中，該異

常細胞生長係由肝細胞生長因子受體(c-Met/HGFR)激酶或多形性淋巴瘤激酶(ALK)介導；在又一實施例中，該異常細胞生長係由肝細胞生長因子受體(c-Met/HGFR)激酶介導。

18. 如請求項16之用途，其中該異常細胞生長為癌症。

19. 如請求項18之用途，其中該癌症係選自肺癌、骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域癌、胃癌、結腸癌、乳癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、陰門癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊椎軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤及其組合。

20. 如請求項18之用途，其中該癌症選自由以下癌症組成之群：非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀細胞癌、激素難治性前列腺癌、乳頭狀腎細胞癌、結腸直腸腺癌、神經母細胞瘤、多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)及胃癌。

十一、圖式：

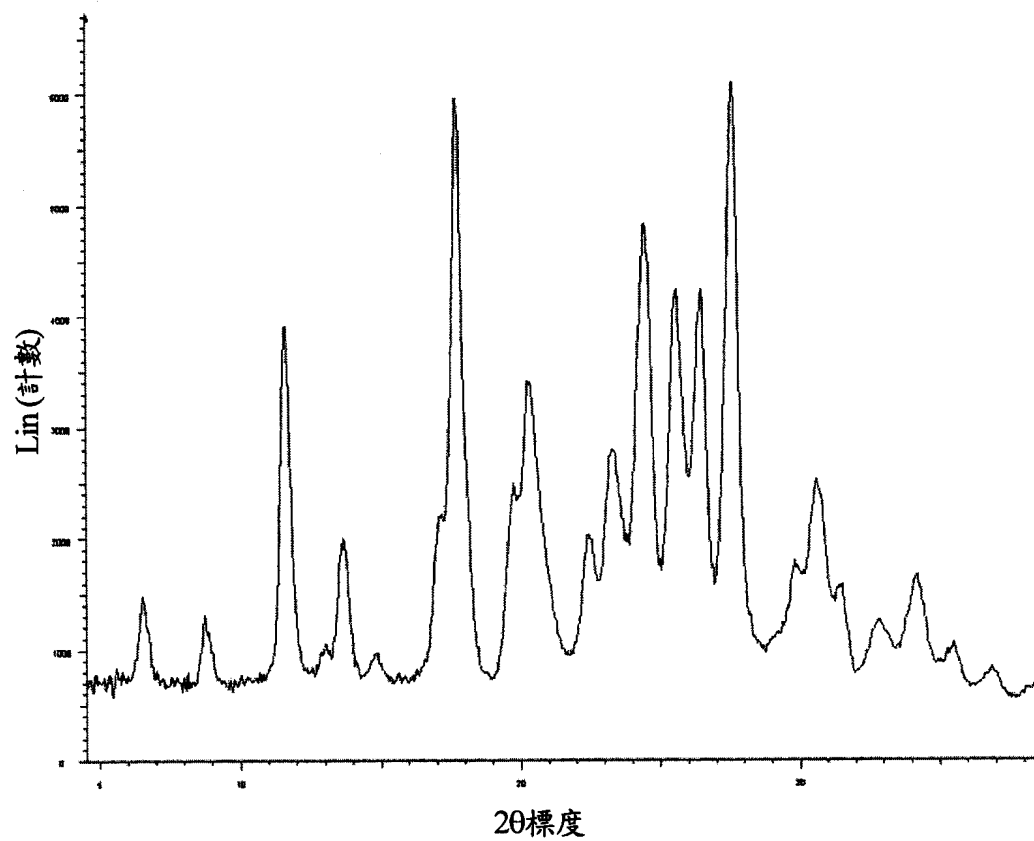


圖 1

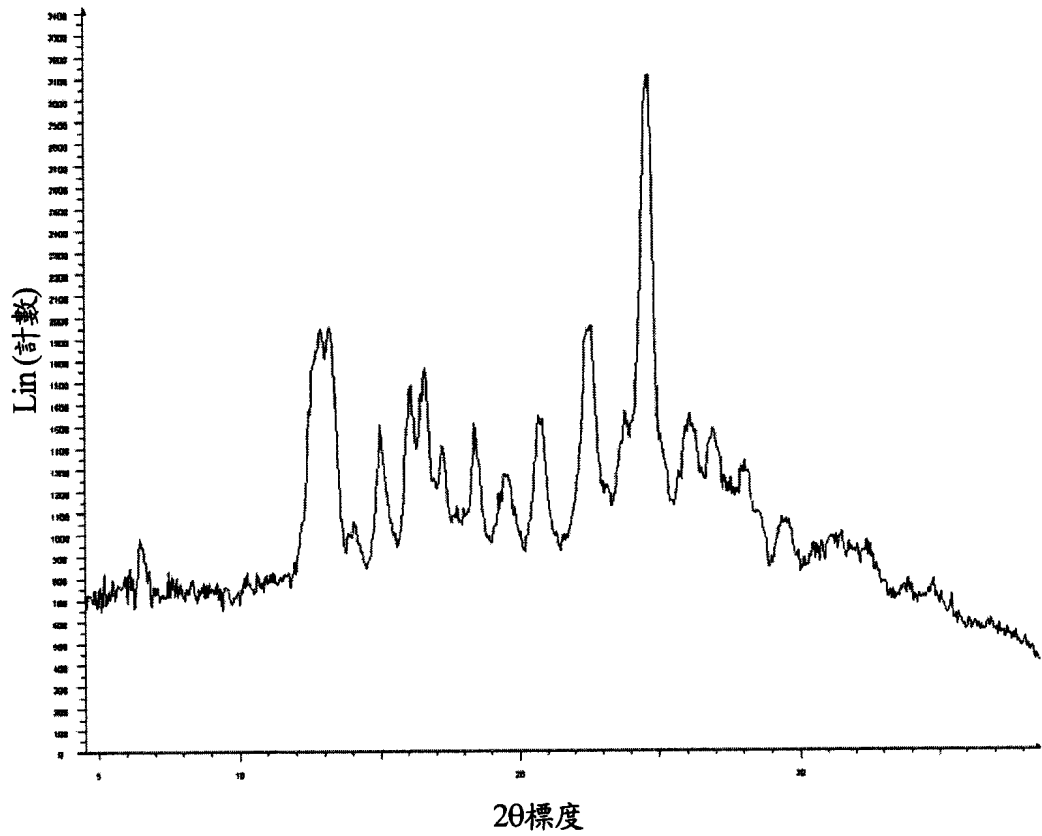


圖 2

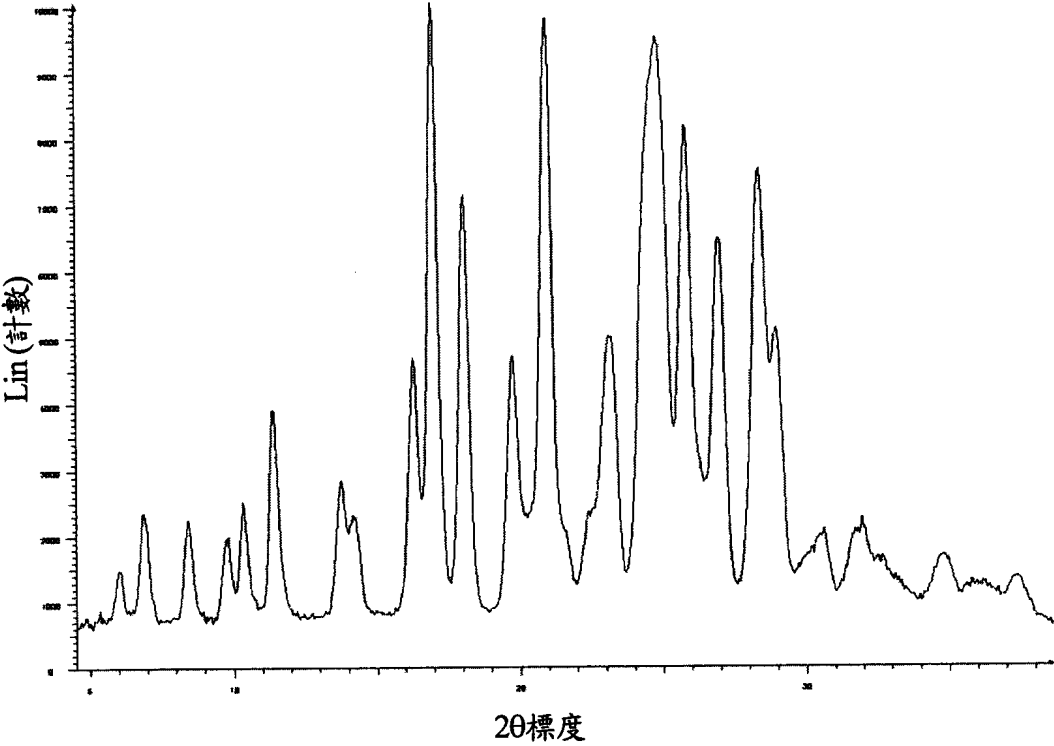


圖 3

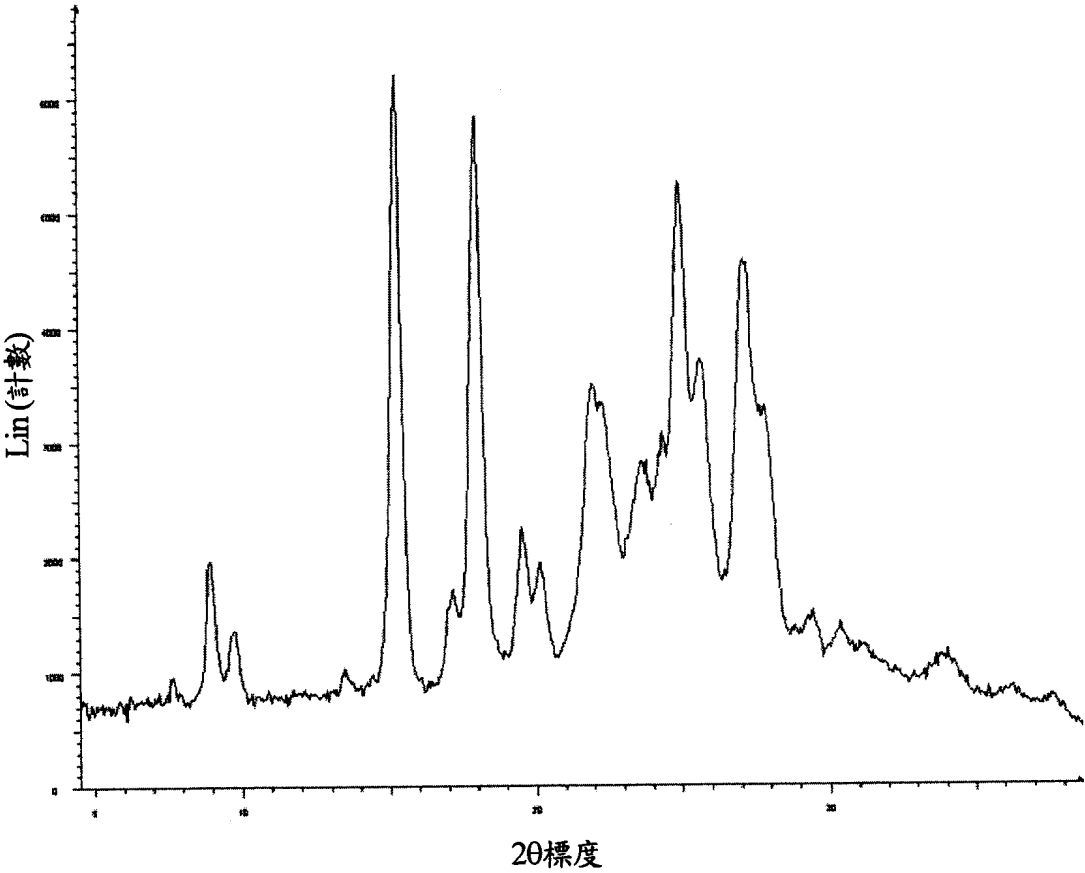


圖 4

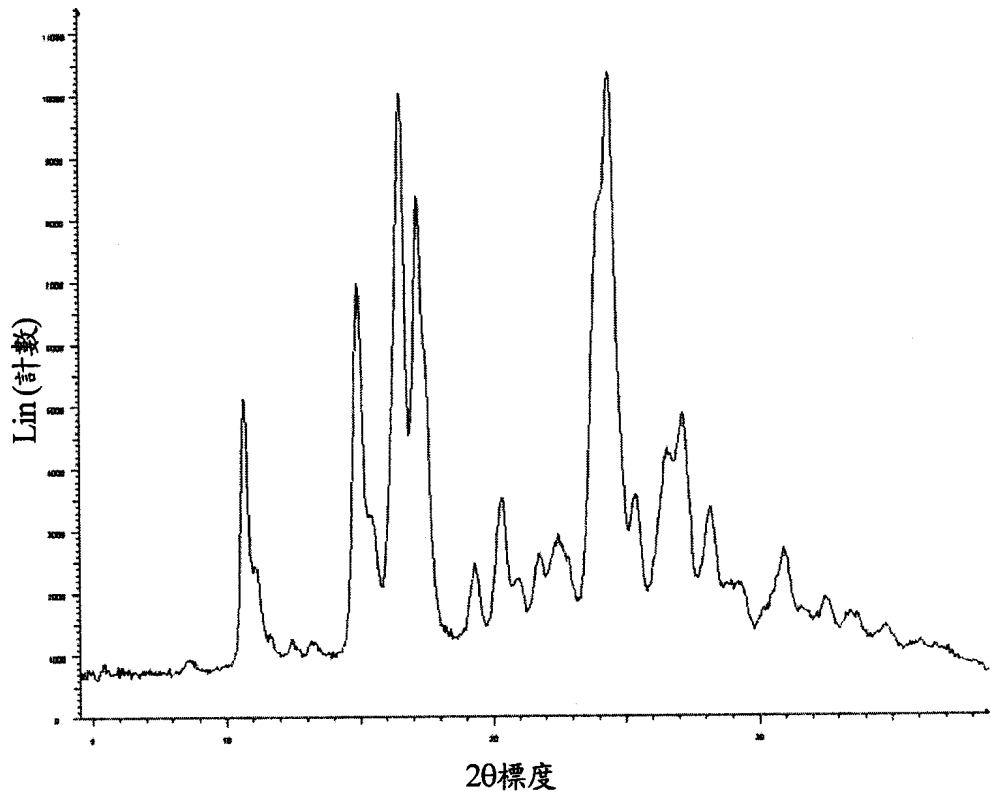


圖 5

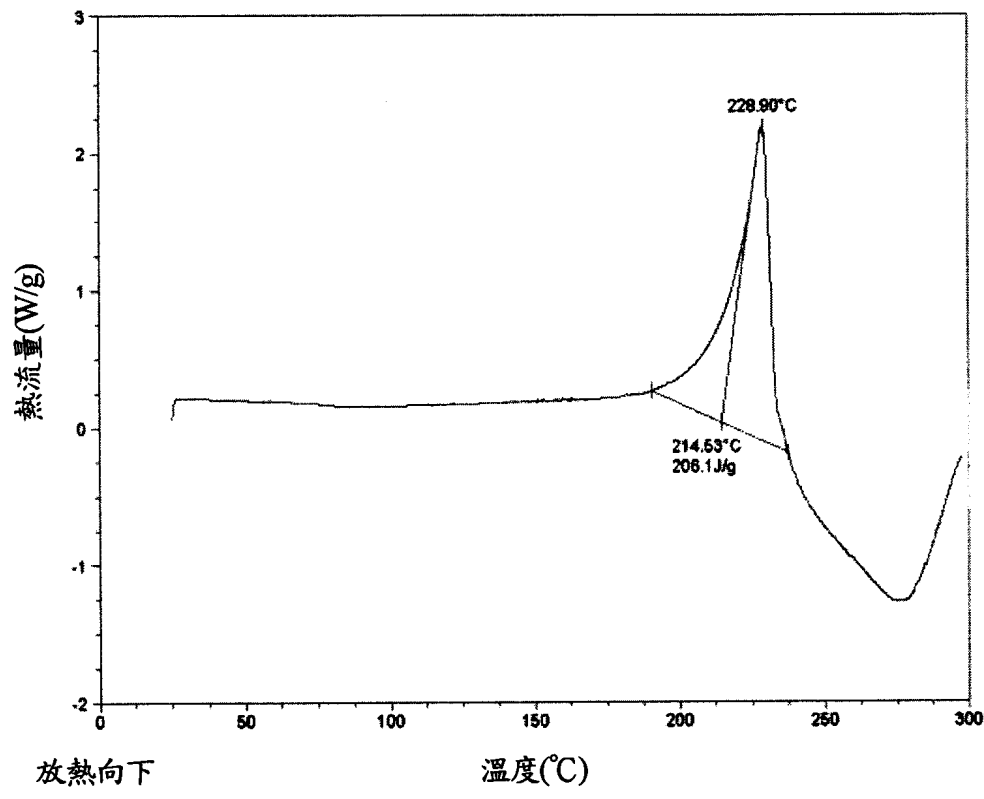


圖 6

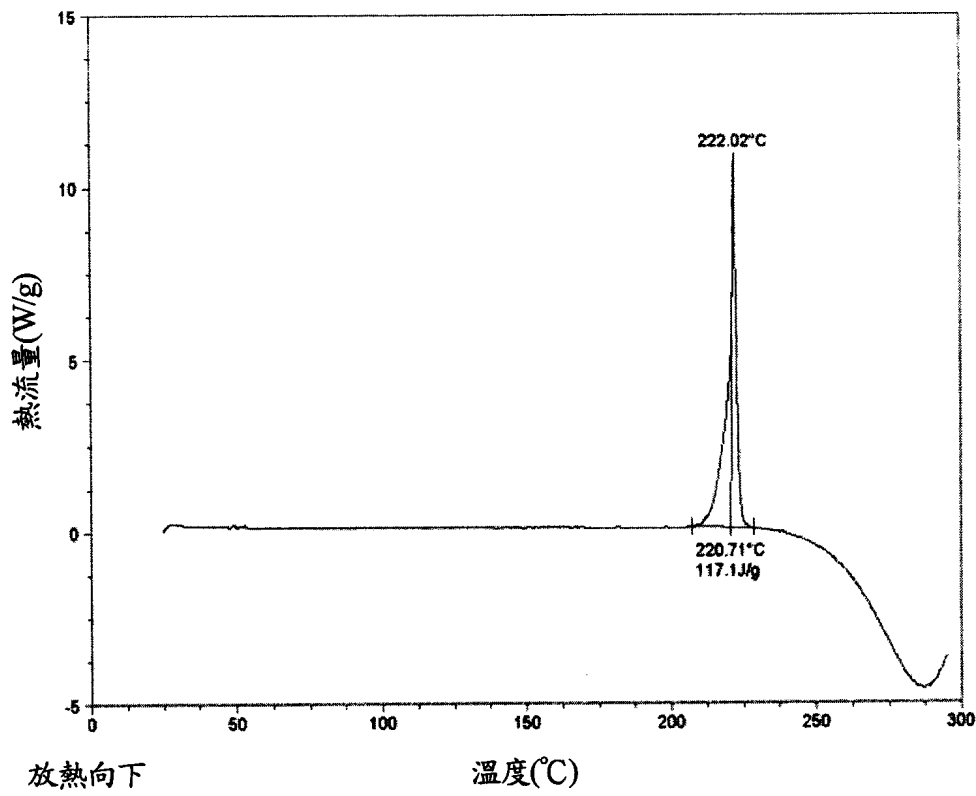


圖 7

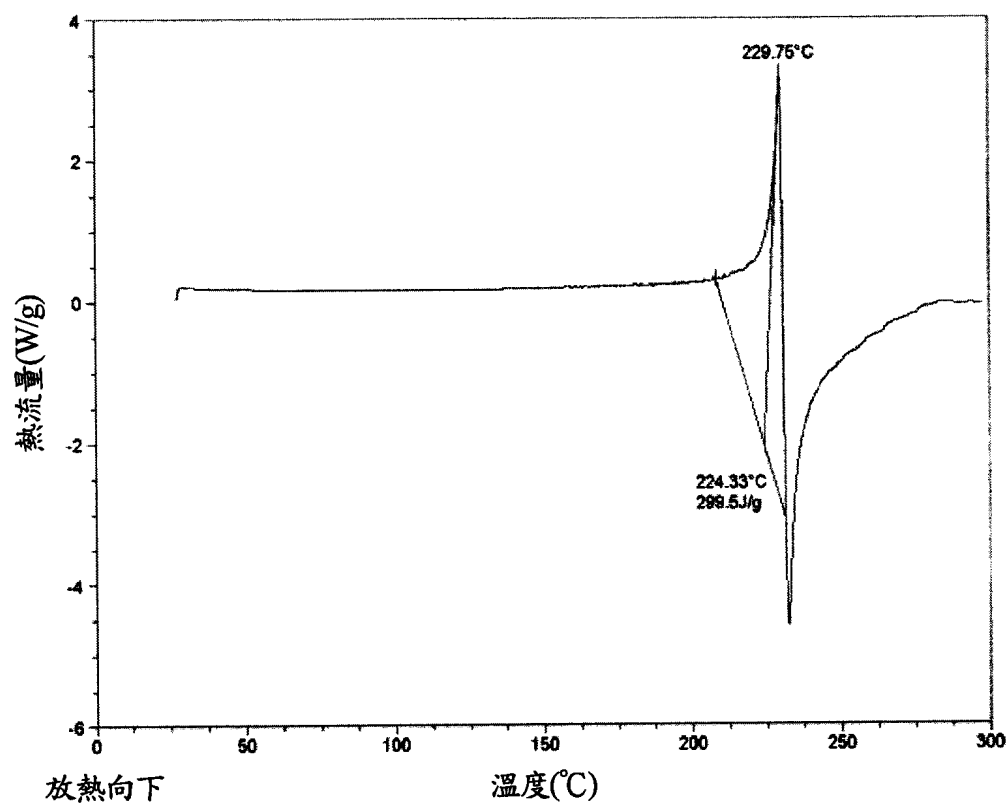


圖 8

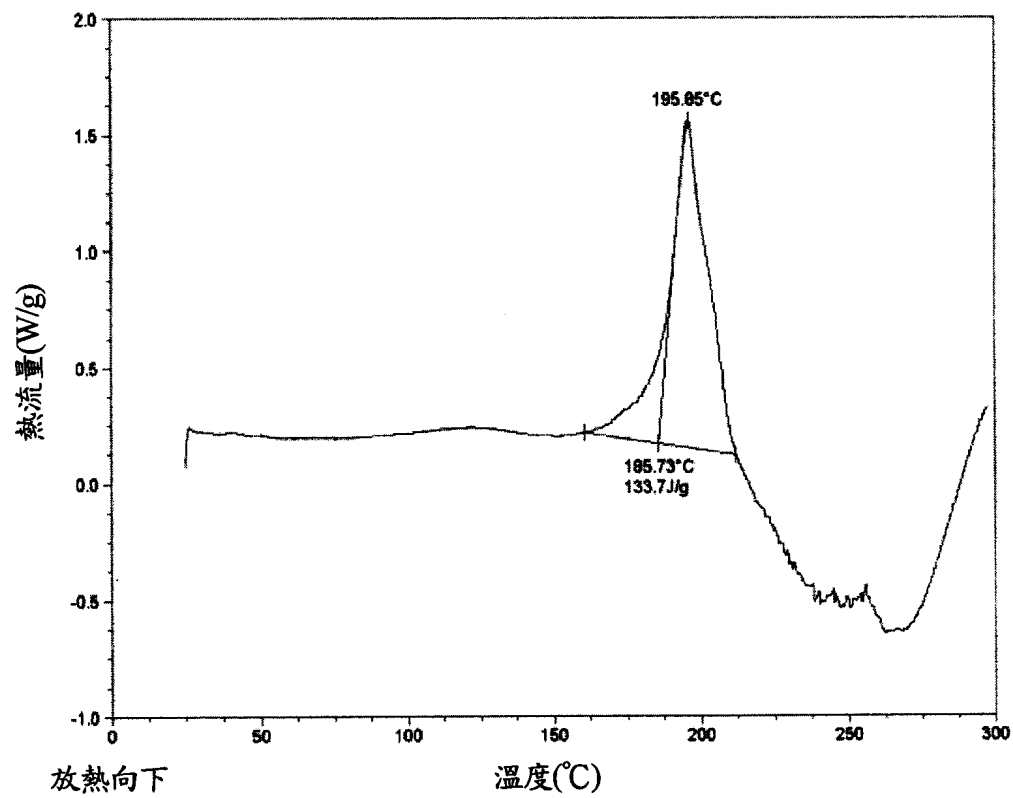


圖 9

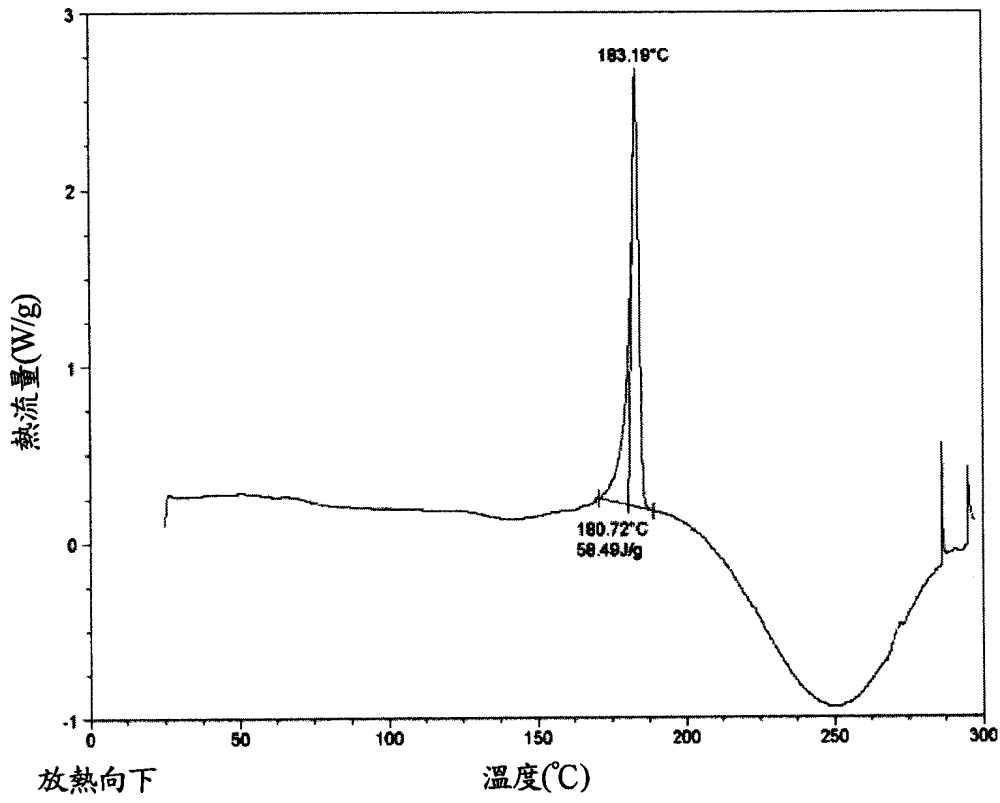


圖 10

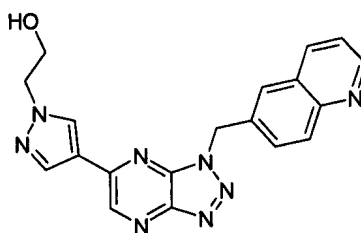
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



1