



(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 201302754 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100139812

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

B01D9/02 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/05 美國

61/410,602

(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：德保羅蘇珊瑪格麗特 DE PAUL, SUSAN MARGARET (US)；李群 LI, QUN (CN)；
張海明 ZHANG, HAIMING (CN)

(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：18 項 圖式數：3 共 26 頁

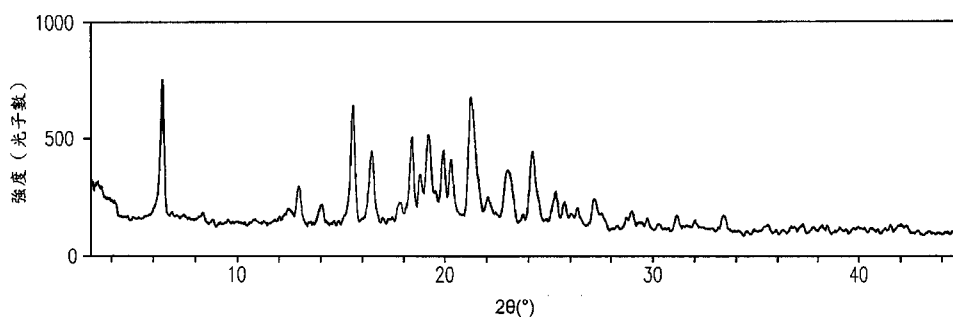
(54)名稱

3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-D]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式

SOLID FORMS OF 3-(4-(AMINOMETHYL)-1-(5-METHYL-7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL) PIPERIDINE-4-CARBOXAMIDO)PHENYL DIMETHYLCARBAMATE

(57)摘要

本發明揭示了 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式及其鹽類。本發明亦揭示了使用 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯以治療眼睛之疾病及失調之方法。





(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 201302754 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100139812

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 01 日

(51)Int. Cl. : **C07D487/04 (2006.01)**

B01D9/02 (2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/05 美國

61/410,602

(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：德保羅蘇珊瑪格麗特 DE PAUL, SUSAN MARGARET (US)；李群 LI, QUN (CN)；
張海明 ZHANG, HAIMING (CN)

(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：18 項 圖式數：3 共 26 頁

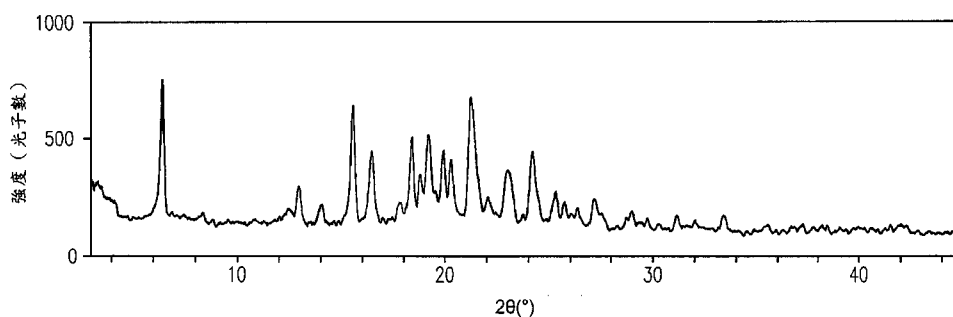
(54)名稱

3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-D]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式

SOLID FORMS OF 3-(4-(AMINOMETHYL)-1-(5-METHYL-7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL) PIPERIDINE-4-CARBOXAMIDO)PHENYL DIMETHYLCARBAMATE

(57)摘要

本發明揭示了 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式及其鹽類。本發明亦揭示了使用 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯以治療眼睛之疾病及失調之方法。



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：100139812

※ 申請日期：2011 年 11 月 1 日

※IPC 分類：C07D487/64(2006.01)
B01D9/02 (2006.01)
A61P27/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-D]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)
苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式

SOLID FORMS OF 3-(4-(AMINOMETHYL)-1-(5-METHYL-7H-
PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL)PIPERIDINE-4-CARBOXAMIDO)
PHENYL DIMETHYLCARBAMATE

二、中文發明摘要：

本發明揭示了 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式及其鹽類。本發明亦揭示了使用 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯以治療眼睛之疾病及失調之方法。

三、英文發明摘要：

Solid forms of 3-(4-(aminomethyl)-1-(5-methyl-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-4-yl) piperidine-4-carboxamido) phenyl dimethylcarbamate and salts thereof are disclosed. Methods of its use to treat diseases and disorders of the eye are also disclosed.

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

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式及其鹽類、包含 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式及其鹽類之組合物，及 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯及其鹽類、該組合物之使用方法。

【先前技術】

相同化合物之不同固態形式可具有實質不同之性質。舉例而言，藥物之非晶形可表現出與藥物之晶形不同的溶解特性及不同的生體可用率模式，該等性質可影響必須如何給藥以達最佳效果。藥物之非晶形及晶形亦可具有不同處理性質（例如，流動性、壓縮性）、溶出度、可溶性及穩定性，該等性質皆可影響劑型之製造。因此基於多種原因，需要能獲得藥物之多種形式之途徑。另外，管理機構（例如，美國食品藥物監督管理局）在批准含有新藥物物質之產品之前，可要求識別新藥物物質之所有固態形式（A. Goho，科學新聞，2004 年第 166 期第 8 卷第 122 頁至第 123 頁）。

化合物可以一或更多晶形存在，但是不能明確預測彼

等形式之存在及特性。且即使在鑒定一個多晶形物之後，也僅可由額外實驗測定其他形式之存在及特性（A. Goho，科學新聞，2004 年第 166 期第 8 卷第 122 頁至第 123 頁）。

【發明內容】

本發明部分針對 LIM 激酶 2 的抑製劑，即 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式及其醫藥上可接受的鹽類。特定固態形式為晶形。

本發明之一實施例包括包含本文所述之固態形式之醫藥組合物。另一實施例包括治療、管理，及/或防止影響病人之視力之疾病或失調（例如，青光眼）之方法，該等方法包含以本發明之一固態形式向病人給藥。

【實施方式】

本發明部分地針對 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態（例如，結晶）形式，及其醫藥上可接受的鹽類。該化合物為 LIM 激酶 2 之抑製劑，且在眼科疾病之示例中被證實可減少眼內壓，且可用於青光眼之治療、管理，或防止。見美國專利申請公開案第 US-2009-0264450-A1 號。

本發明亦針對包含 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲

酸酯之固態形式之醫藥組合物，且針對該等醫藥組合物之使用方法。

定義

除非另有陳述，否則術語「管理」包括：防止特定疾病或失調在已患過該疾病或該失調之病人身上復發，及/或延長患過該疾病或該失調之病人保持在緩解狀態之時間。該術語包括調節疾病或失調之臨界點、發展及/或持續時間，或變化病人對疾病或失調作出反應之方式。

除非另有陳述，否則術語「防止」涵蓋發生在病人開始患特定疾病或失調之前之行為，該行為抑制或降低疾病或失調之嚴重程度。換言之，該術語包括預防。

除非另有陳述，否則化合物之「預防有效量」為足以防止疾病或病症，或一或更多與該疾病或該病症有關之症狀，或防止該疾病或該病症復發之量。化合物之預防有效量意謂在疾病或病症之防止中，單獨或與其他藥劑結合以提供預防益處之治療藥劑之量。術語「預防有效量」可包括改良整體預防或加強另一預防藥劑之預防效力之量。

除非另有陳述，否則化合物之「治療有效量」為足以在疾病或病症之治療或管理中提供治療益處，或足以延遲或最小化與該疾病或該病症有關之一或更多症狀之量。化合物之治療有效量意謂在疾病或病症之治療或管理中，單獨或與其他療法結合提供治療益處之治療藥劑之量。術語「治療有效量」可包括改良整體療法、減少

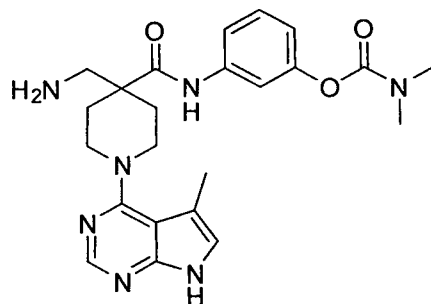
或避免疾病或病症之症狀或成因，或加強另一治療藥劑之治療效力之量。

除非另有陳述，否則術語「治療」涵蓋當病人正在患特定疾病或失調時之行為，該行為降低該疾病或該失調，或該疾病或該失調之一或更多症狀之嚴重程度，或延遲或減慢該疾病或該失調之惡化。

除非另有陳述，否則術語「包括」與「包括，但不限於」意義相同。類似地，術語「諸如」與術語「諸如，但不限於」意義相同。

固態形式

本發明係針對 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式：



及其鹽。特定固態形式為晶形。特定鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、順丁烯二酸鹽、菸鹼酸鹽，及磷酸鹽。

本發明之一實施例包括晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯。該晶形游離鹽基之特定形式在約 177.9 °C 具有示差掃描熱分析(DSC)峰。在關於 DSC 資料(開

始及峰)之敘述中，本文使用之術語「約」意謂 $\pm 3.5^{\circ}\text{C}$ 。

本發明之另一實施例包括晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯乙酸鹽。特定形式提供在約 5.9、9.1、12.0、16.1、17.2、18.4，及/或 20.2 度 2θ 中之一或更多角度處含有峰之 X-射線繞射(XRPD)圖。在關於 XRPD 資料之敘述中，本文所用術語「約」意謂 ± 0.3 度 2θ 。

本發明之另一實施例包括晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯己二酸鹽。特定形式提供在約 5.6、21.5，及/或 22.5 度 2θ 中之一或更多角度處含有峰之 XRPD 圖。

本發明之另一實施例包括晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯苯甲酸鹽。特定形式具有由 DSC (開始溫度) 決定之約 192.3°C 之熔點。特定形式在約 194.5°C 具有 DSC 峰。特定形式提供在約 6.5、15.6、16.5、18.4、19.2、21.3，及/或 24.2 度 2θ 中之一或更多角度處含有峰之 XRPD 圖。如熟習此項技術者非常瞭解的，結晶物質之 XRPD 圖中峰之相對強度可取決於如何準備樣品及如何收集資料而變化。鑒於此，第 1 圖中提供了該晶形之 XRPD 圖之實例。

本發明之另一實施例包括晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二

甲基胺基甲酸酯苯磺酸鹽。特定形式提供在約 5.6、9.8、15.0、17.0、19.6、20.4、22.7，及/或 24.8 度 2θ 中之一或更多角度處含有峰之 XRPD 圖。

本發明之另一實施例包括晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯反丁烯二酸鹽。特定形式提供在約 6.4、10.5、15.6、20.5，及/或 25.4 度 2θ 中之一或更多角度處含有峰之 XRPD 圖。

本發明之另一實施例包括晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯鹽酸鹽。特定形式為無水的。特定形式具有由 DSC (開始溫度) 決定之約 245.8°C 之熔點。特定形式在約 248.9°C 具有 DSC 峰。特定形式提供在約 6.4、11.7、17.0、19.2、23.0，及/或 25.7 度 2θ 中之一或更多角度處含有峰之 XRPD 圖。第 2 圖提供晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯鹽酸鹽之 XRPD 圖之實例。

本發明之另一實施例包括晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯順丁烯二酸鹽。特定形式提供在約 7.9、15.9、20.2、24.0、26.1，及/或 32.2 度 2θ 中之一或更多角度處含有峰之 XRPD 圖。

本發明之另一實施例包括晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲

基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯菸鹼酸鹽。特定形式提供在約 8.3、18.4、25.1、26.4，及/或 29.6 度 2θ 中之一或更多角度處含有峰之 XRPD 圖。

本發明之另一實施例包括晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯磷酸鹽。特定形式為單水合物。特定形式具有由 DSC (開始溫度) 決定之約 164.6°C 之熔點。特定形式在約 170.9°C 具有 DSC 峰。特定形式提供在約 4.5、12.9、16.0、18.5、20.3、21.4，及/或 23.0 度 2θ 中之一或更多角度處含有峰之 XRPD 圖。第 3 圖中提供了該晶形之 XRPD 圖之實例。

本發明包括固體，該等固體為非晶形及晶形兩者之混合物。某些該等固體含量為至少約 50%、75%、80%、85%、90%、95% 或 99% 之重量百分比的晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯或其醫藥用鹽類。

3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之晶形可由非晶形游離鹽基製備，該等晶形之合成在美國專利申請公開案第 US-2009-0264450-A1 號中描述。通常，可藉由選擇其中溶解有游離鹽基之溶劑，向該溶劑中添加所需鹽類之恰當的酸，及攪拌且加熱該混合物來獲得結晶鹽。蒸發、冷卻，及/或添加逆溶劑至混合物可得到所需鹽類，

該鹽類可藉由過濾來收集。

治療方法

本發明包括一種降低病人眼內壓之方法，該方法包含以下步驟：將治療有效量或預防有效量之本發明之化合物給藥至需要降低眼內壓之病人。

另一實施例包括一種治療、管理或防止影響病人之視力之疾病或失調之方法，該方法包含以下步驟：使用本發明之化合物接觸病人之眼睛。影響視力之疾病及失調包括青光眼、神經退化性疾病，及傳染性疾病。

醫藥組合物

可使用水溶液、水懸液及軟膏將本發明之化合物輸送至眼睛（例如，局部地）。如熟習此項技術者所瞭解的，眼用產品在其最終容器中必須為無菌的以防止對眼睛之微生物污染。一旦打開容器，可使用防腐劑來維持無菌。眼用製劑亦要求控制製劑之 pH、緩衝容量、黏度及滲性。較佳製劑具有從約 6.5 至 8.5 之 pH，及從約 0.01 至 0.1 之緩衝容量。特定形成物為等滲的。特定形成物具有從約 25 cps 至 50 cps 之黏度。

可用於提供安全媒劑之成分為大家所熟知的，該等安全媒劑將有效藥劑成分(API)有效地輸送至該 API 之作用部位，但是該等成分將取決於 API 之物理及化學特性而變化。

經恰當緩衝之水溶液可用於水溶性化合物之輸送。在溶液組合物中，聚合成分通常用於增加組合物之黏度。

適當聚合物之實例包括纖維素聚合物（例如，羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、乙基羥乙基纖維素）、合成聚合物（例如，聚羧乙烯、聚乙烯醇）、多糖（例如，黃原膠、瓜爾膠，及葡萄聚糖），及其混合物。見，例如，美國專利第 4,136,173 號及第 7,244,440 號。懸液亦可用於輸送化合物。聚合成分通常在懸液組合物中用作物理穩定性助劑，有助於保持不溶成分懸浮或易於再分散（見，例如，美國專利第 4,136,173 號及第 7,244,440 號）。

防腐劑可用於確保形成物之無菌。適當防腐劑包括苯紫氣銨（benzalkonium chloride）、苺索氣銨（benzethonium chloride）、氯丁醇、乙酸苯汞、硝酸苯汞、硫柳汞、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯。且抗氧化劑可用以確保對氧化作用敏感之形成物之穩定性。適當抗氧化劑包括乙二胺四乙酸、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉及硫脲。

本發明之特定醫藥組合物包含 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之固態形式，且本發明之特定醫藥組合物適於與一或更多液體媒劑結合以得到最終組合物，該最終組合物適於局部給藥至眼睛。

實例

結晶苯甲酸鹽之製備

程序 A.向燒瓶中添加 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基

甲酸酯游離鹽基 (99.9 mg、0.221 mmol、1 eq.) 及乙腈 (2.3 mL)，接著添加苯甲酸 (33.1 mg、0.271 mmol、1.23 equiv)。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘之後，添加甲醇 (0.5 mL)。將漿料加熱至 65°C 且攪拌 30 分鐘，則甲醇被蒸發。將反應混合物冷卻至室溫且攪拌 2 小時。藉由過濾收集固體，使用甲基叔丁基醚 (MTBE) (1 mL) 洗滌該固體，且將該固體在 40-45°C、真空下乾燥過夜以得到 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯苯甲酸鹽 (104.1 mg、82.1%) 類白色固體。

程序 B. 將 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯游離鹽基 (101.1 mg、0.224 mmol、1 eq.) 及甲醇 (MeOH) (1 mL) 饋入反應器。向透明溶液中添加苯甲酸 (33.9 mg、0.278 mmol、1.24 eq.) 且在室溫下攪拌所得混合物 5 分鐘 (min) 以形成漿液。添加乙腈 (2 mL) 且將漿液加熱至 70-73°C 且攪拌 5 分鐘以形成溶液。冷卻至室溫之後，攪拌反應混合物 2 小時。藉由過濾收集沉澱物，且使用 MTBE (1 mL) 洗滌濾餅，且將該濾餅在 40-45°C、真空下乾燥過夜以提供 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯苯甲酸鹽 (94.8 mg、75%) 類白色固體。

結晶磷酸鹽之製備

將 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)

哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯游離鹽基 (101.1 mg、0.224 mmol、1 eq.) 及甲醇(2.3 mL)饋入燒瓶。向溶液中逐滴添加異丙醇(IPA)-磷酸溶液(0.246 mL 1 M、0.246 mmol、1.1 eq.)。在室溫下攪拌反應混合物 10 分鐘以形成黏性沉澱物，將該反應混合物在 65°C 加熱並攪拌 1 小時，且隨後將該反應混合物冷卻至室溫且攪拌 2 小時。藉由過濾收集沉澱固體。使用 MTBE (1 mL) 洗滌濾餅且將該濾餅在 45°C、真空下乾燥過夜以提供磷酸鹽 (103.7 mg、85.4%) 類白色固體。

結晶鹽酸鹽之製備

3-(4-(((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯：在 20°C，向氮氣惰性環境下的 300 L 不銹鋼反應器中饋入 53 kg 甲醇及 4.5 kg (26.8 mol、1.1 eq.) 4-氯-5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶。在 13°C 攪拌混合物 10-30 分鐘，隨後添加 12.0 kg LP-911510 (24.4 mol、1.0 eq.)，在 13°C 下再次攪拌 10-30 分鐘且隨後添加 9.6 kg N,N-二異丙基乙胺 (74.3 mol、3.0 eq.)。隨後將反應混合物加熱至 80-90°C，維持該溫度 20-22 小時。在冷卻至 30-35°C 之後，將混合物轉移至 500 L 的搪玻璃反應器，接著用異丙醇(40 kg)清洗。在向混合物內饋入 0.0116 kg 3-(4-(((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯晶種之前，向混合物內添加額外的 57 kg 異丙醇。

將混合物在 45-50°C 加熱 2-3 小時且隨後在物料溫度 ≤ 50 將混合物濃縮至約 96-108 L。饋入異丙醇(40 kg)且在物料溫度 $\leq 50^\circ\text{C}$ 下，將混合物減壓濃縮至 84-96 L。再一次使用 39 kg 異丙醇重複該異丙醇添加/濃縮程序。使混合物之溫度降低至 15-20°C 且在該溫度下攪拌混合物約 12 小時。隨後添加異丙醇(11 kg)且在 15-20°C 下攪拌混合物約 3 小時。漿液經由離心機過濾。使用 28 kg 異丙醇洗滌反應器及離心機中之濕濾餅。在 45-50°C、真空下乾燥產物 24 小時。藉由在 76 kg 水中攪拌產品 10-30 分鐘，將大部分 N,N-二異丙基乙胺之殘餘移除。經由離心機過濾產品且使用 26 kg 水洗滌產品。在 45-50°C、真空下乾燥產品 24 小時以得到 12.1 kg (83%產率)、純度為 98.8%之 3-(4-(((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯。

3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯鹽酸鹽：在室溫下，向氮氣惰性環境下的 300 L 不銹鋼反應器饋入 96 kg 甲醇、12 kg 3-(4-(((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯、2.3 kg 濕的 10%鈀碳(50%水)及 8.0 kg 甲醇清洗劑。將混合物冷卻至 0-10°C，隨後在 0-10°C 添加 17.2 kg 氮氣。將反應器系統抽真空至 ≤ -0.06 MPa 隨後用氮氣充填至大氣壓。使用氮氣將此循環步驟再重複

兩次。隨後將反應器抽真空至 ≤ -0.06 MPa 再用氫氣充填該反應器至 0.5 MPa。將此循環步驟再重複兩次。在最終循環步驟之後，在 25-30°C 攪拌混合物 15 小時而藉由調節氫氣閥門及放壓閥將壓力維持在 0.5-0.6MPa。將氫氣釋放且使用氫氣吹洗。使混合物通過矽藻土襯墊接著通過串聯式精密過濾器且將濾液收集在濾鼓中。以 24 kg 甲醇洗滌反應器及篩檢程式兩次。合併濾液，且 IPC 分析顯示，相對於 NMT 之規範 15 ppm，殘餘鈰為 10 ppm。經由串聯式過濾器將已過濾溶液轉移至 500 L 搪玻璃反應器中。使用 18 kg 甲醇清洗濾鼓及串聯式過濾器且將洗液與溶液合併。在物料溫度 $\leq 45^\circ\text{C}$ 下，將溶液減壓濃縮至 84-96 L。饋入甲醇(44 kg)且再次在物料溫度 $\leq 45^\circ\text{C}$ 下，將溶液減壓濃縮至 84-96 L。添加另一 46 kg 甲醇且在物料溫度 $\leq 45^\circ\text{C}$ 下，將溶液減壓濃縮至 108-120 L，接著添加 15 kg 甲醇。在 55-60°C 下，慢慢添加乙醇-氯化氫溶液 (9.0 kg，使用 9.6 kg 純乙醇及 1.9 kg 乙醯氯製備) 1.5 小時，接著添加 50 kg 純乙醇。添加 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯鹽酸鹽晶種(0.018 kg)。在 55-60°C 下攪拌混合物 1-2 小時且冷卻至 20-40°C。隨後在物料溫度 $\leq 45^\circ\text{C}$ 下，將混合物減壓濃縮至 60-72 L。添加無水乙醇(46 kg)且再次在物料溫度 $\leq 45^\circ\text{C}$ 下，將混合物減壓濃縮至 60-72 L。將乙醇添加/濃縮循環步驟再重複兩次。將混合物加熱至 50-60°C 且攪拌 1-2 小時，隨後

冷卻至 0-5°C 且攪拌 2-3 小時。使用離心機過濾漿液且使用 24 kg 經過濾的冷(-5-0°C)無水乙醇洗滌漿液。將濕濾餅饋入 500 L 搪玻璃反應器容器中，接著添加 77 kg 乙腈。將混合物加熱至 65-70°C 且攪拌 4-5 小時，隨後冷卻至 15-20°C 且攪拌 2-3 小時。經由離心機過濾漿液且使用 24 kg 乙腈洗滌濕濾餅。在烘箱中將產品在 45-50°C 下乾燥約 20 小時且使用篩子將該產品除結塊以得到 9.01 kg (91% 產率)、純度為 99.8% 之結晶無水 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯鹽酸鹽。

以上所引用之所有參考（例如，專利及專利申請案）以引用之方式全部併入本文。

【圖式簡單說明】

參照附圖可理解本發明之某些態樣。

第 1 圖為結晶 1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯苯甲酸鹽之 X-射線繞射(XRPD)圖。使用 Rigaku MiniFlex 儀器獲得光譜：具有 K_{β} 濾波器之 Cu 輻射源(1.054056 Å)：起始角 3 度；終止角 45 度，步長 0.02 度；掃描速度 2 度/分鐘。樣品材料分散在零背景樣品座上。

第 2 圖為結晶 1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯鹽酸鹽之 X-射線繞射(XRPD)圖。使用 Rigaku MiniFlex 儀器獲得光譜：

具有 K_{β} 濾波器之 Cu 輻射源 ($1.054056\text{\AA}$)：起始角 3 度；終止角 45 度，步長 0.02 度；掃描速度 2 度/分鐘。樣品材料分散在零背景樣品座上。

第 3 圖為結晶 1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯磷酸鹽之 X-射線繞射 (XRPD) 圖。使用 Rigaku MiniFlex 儀器獲得光譜：具有 K_{β} 濾波器之 Cu 輻射源 ($1.054056\text{\AA}$)：起始角 3 度；終止角 45 度，步長 0.02 度；掃描速度 2 度/分鐘。樣品材料分散在零背景樣品座上。

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種晶形化合物，該晶形化合物為 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯或其一種鹽類。
2. 如請求項 1 所述之晶形化合物，該晶形化合物為 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯游離鹽基。
3. 如請求項 2 所述之晶形化合物，該晶形化合物在約 177.9 °C 具有一 DSC 峰。
4. 如請求項 1 所述之晶形化合物，該晶形化合物為 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯苯甲酸鹽。
5. 如請求項 4 所述之晶形化合物，該晶形化合物具有約 192.3 °C 之一熔點或在約 194.5 °C 具有一 DSC 峰。
6. 如請求項 4 所述之晶形化合物，該晶形化合物具有在約 6.5、15.6、16.5、18.4、19.2、21.3，及/或 24.2 度 2 θ 中之一或更多角度處包含峰之一 XRPD 光譜。

7. 如請求項 1 所述之晶形化合物，該晶形化合物為 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯鹽酸鹽。
8. 如請求項 7 所述之晶形化合物，該晶形化合物具有約 245.8°C 之一熔點或在約 248.9°C 具有一 DSC 峰。
9. 如請求項 7 所述之晶形化合物，該晶形化合物具有在 6.4、11.7、17.0、19.2、23.0，及/或 25.7 度 2 θ 中之一或更多角度處包含峰之一 XRPD 光譜。
10. 如請求項 1 所述之晶形化合物，該晶形化合物為 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯磷酸鹽。
11. 如請求項 10 所述之晶形化合物，該晶形化合物具有約 164.6°C 之一熔點或在約 170.9°C 具有一 DSC 峰。
12. 如請求項 10 所述之晶形化合物，該晶形化合物具有在約 4.5、12.9、16.0、18.5、20.3、21.4，及/或 23.0 度 2 θ 中之一或更多角度處包含峰之一 XRPD 光譜。
13. 一種醫藥製劑，包含如請求項 1 所述之晶形化合物及一醫藥可接受的賦形劑。

14. 一種製備 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之一結晶鹽之方法，該方法包含以下步驟：

加熱一溶液以形成 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之一鹽類，該溶液包含 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯及一醫藥可接受的酸；

在足以形成 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯之一結晶鹽之條件下，降低該鹽類在該溶液中之溶解度；以及分離該結晶鹽。

15. 一種製備晶形 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯鹽酸鹽之方法，該方法包含以下步驟：

加熱一溶液，該溶液包含水、3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲酸酯，及 p-甲苯磺酸單水合物；

向該溶液中添加一反溶劑以形成一混合物；

冷卻該混合物；以及

從該混合物中分離結晶 3-(4-(胺甲基)-1-(5-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)苯基二甲基胺基甲

酸酯鹽酸鹽。

16.如請求項 15 所述之方法，其中該反溶劑為乙腈。

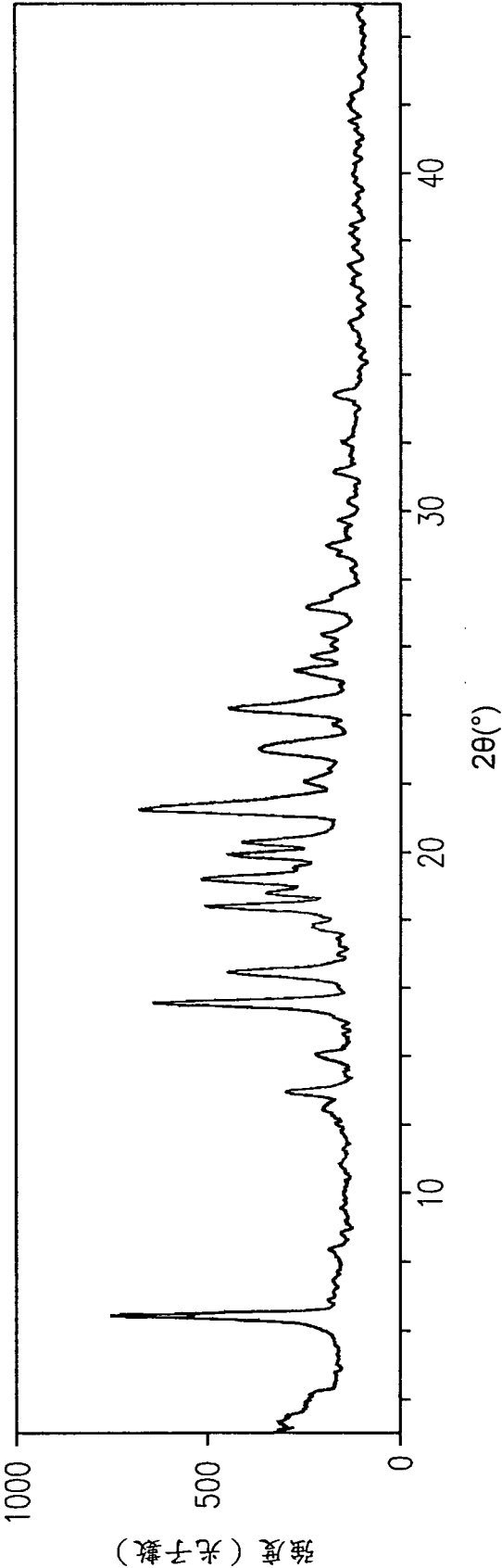
17.一種降低一病人眼內壓之方法，該方法包含以下步驟：

將如請求項 13 所述之醫藥製劑給藥至一病人之眼睛。

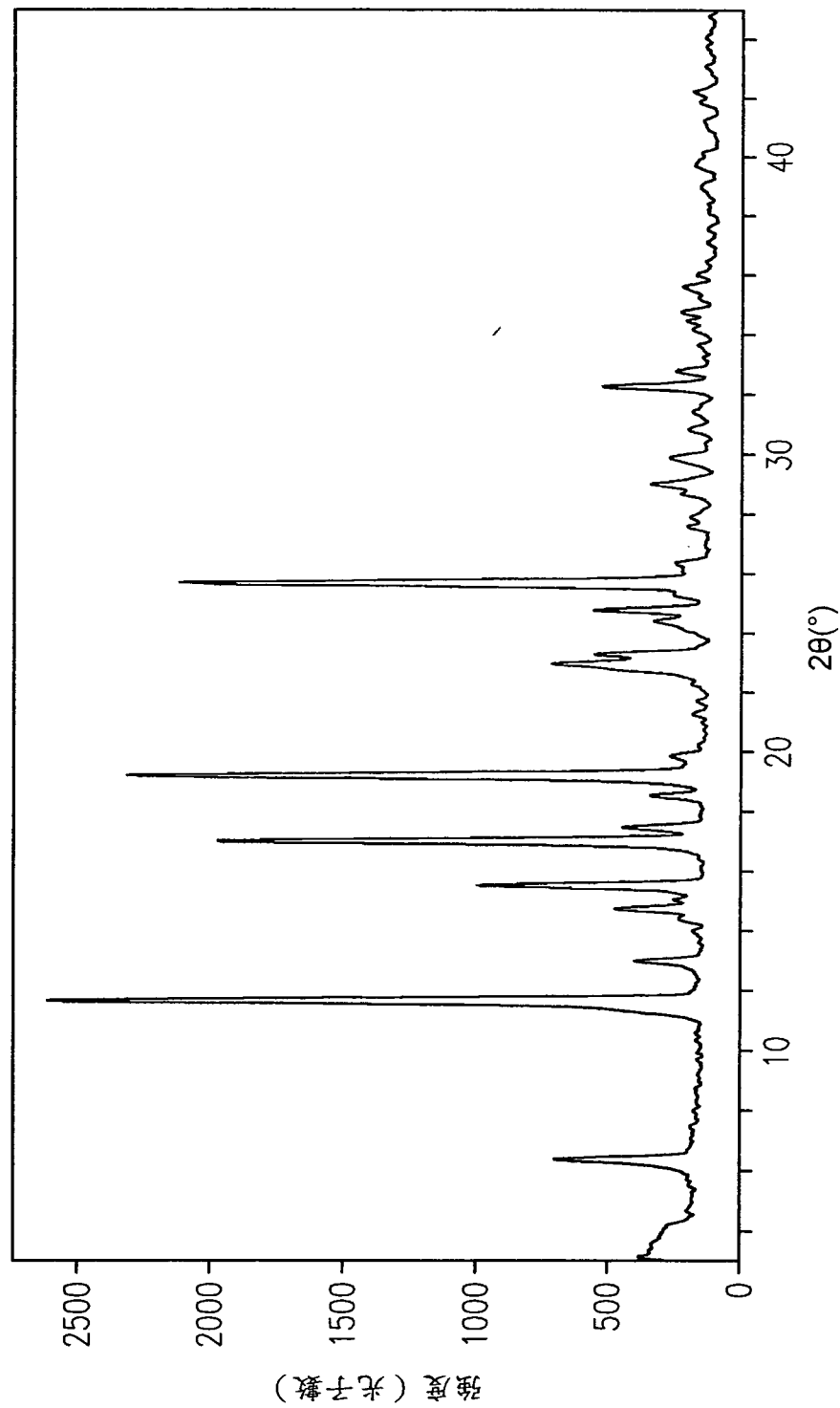
18.一種治療、管理或防止影響一病人之視力之一疾病或失

調（例如，青光眼）之方法，該方法包含以下步驟：使

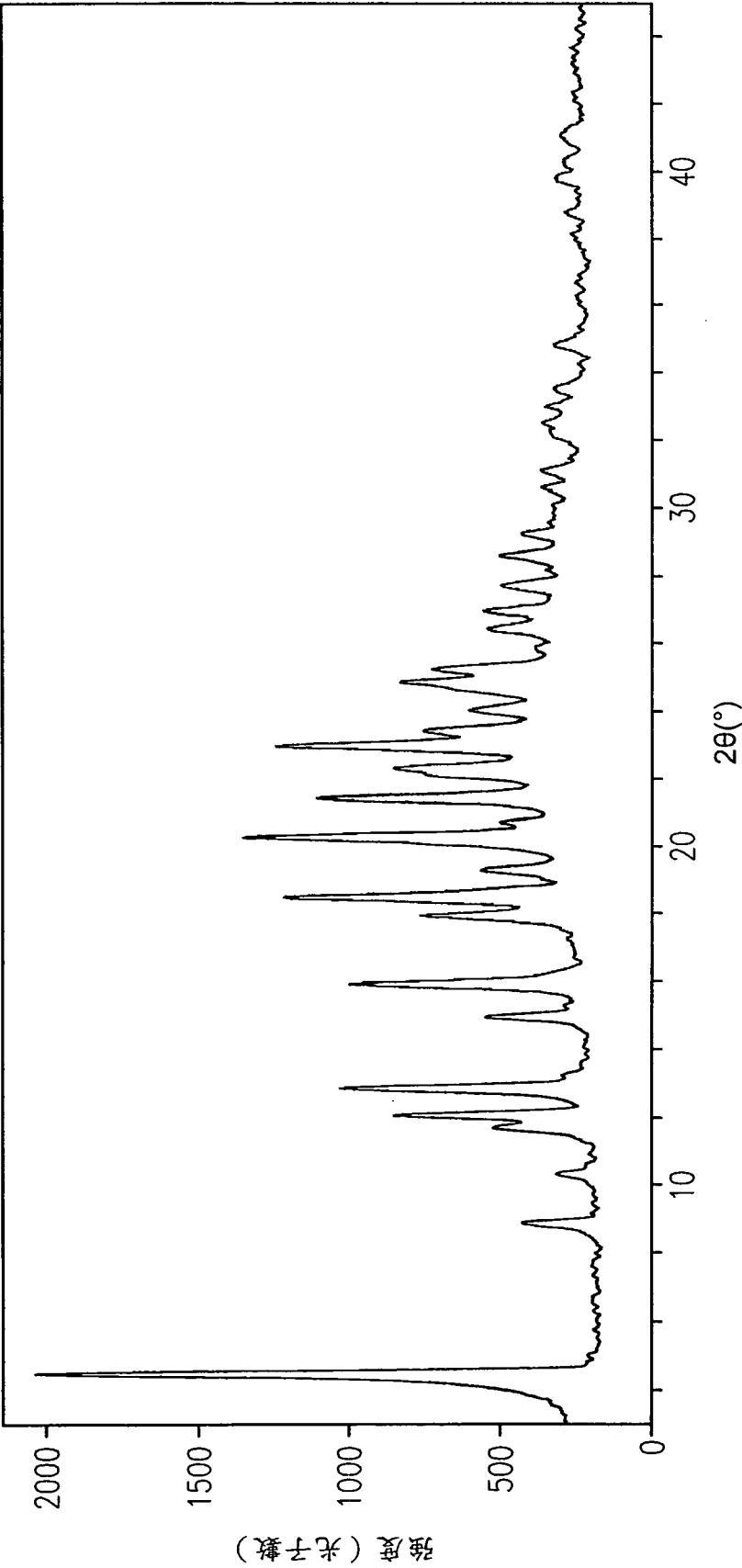
用如請求項 13 所述之醫藥製劑接觸該病人之該眼睛。



第1圖



第2圖



第3圖