



(21)申請案號：112117747 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07D401/12 (2006.01) A61K31/4439(2006.01)
A61P37/00 (2006.01) A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/13 美國 63/341,528
2022/09/12 美國 63/405,577

(71)申請人：美商雅盧米斯公司 (美國) ALUMIS INC. (US)
美國

(72)發明人：百 考博特 BY, KOLBOT (US)；瑞摩奇克 崔維斯 REMARCHUK, TRAVIS (US)

(74)代理人：陳長文；呂光；姚金梅

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：14 共 60 頁

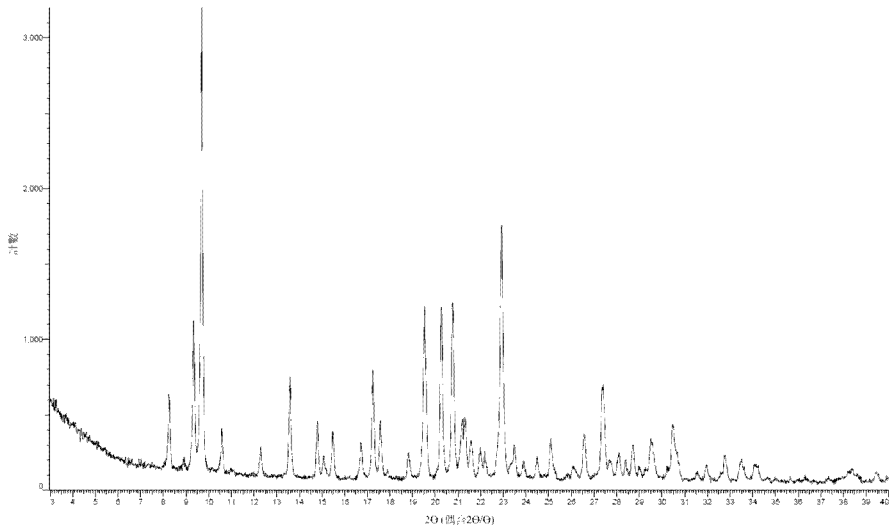
(54)名稱
T Y K 2 抑制劑之晶型及其用途

(57)摘要

本發明部分地係關於 N-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d₃)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型及其醫藥組合物。

The disclosure is in part directed to crystalline forms of N-(4-((2-methoxy-3-(1-(methyl-d₃)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl) amino)-5-(propanoyl-3,3,3-d₃)pyridin-2-yl) cyclopropane carboxamide hydrochloride and pharmaceutical compositions thereof.

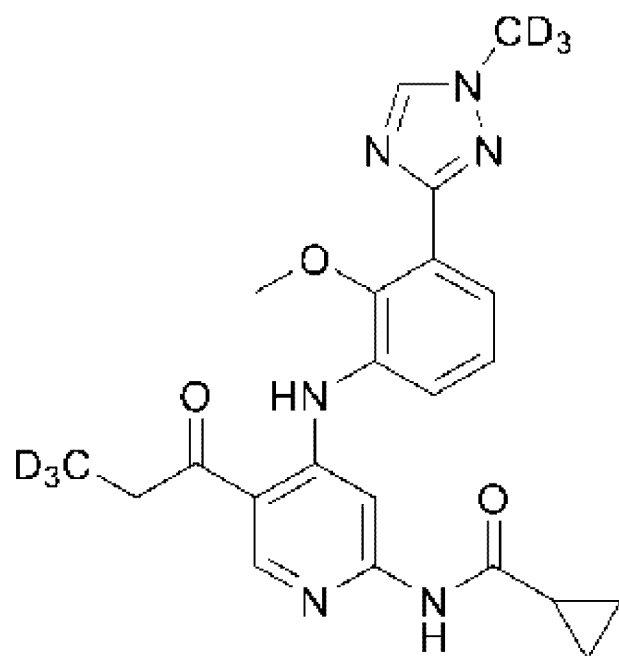
指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：

TW 202409007 A



【發明摘要】

【中文發明名稱】

TYK2抑制劑之晶型及其用途

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF A TYK2 INHIBITOR AND USES THEREOF

【中文】

本發明部分地係關於*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型及其醫藥組合物。

【英文】

The disclosure is in part directed to crystalline forms of *N*-(4-((2-methoxy-3-(1-(methyl- d_3)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl) amino)-5-(propanoyl-3,3,3- d_3)pyridin-2-yl) cyclopropane carboxamide hydrochloride and pharmaceutical compositions thereof.

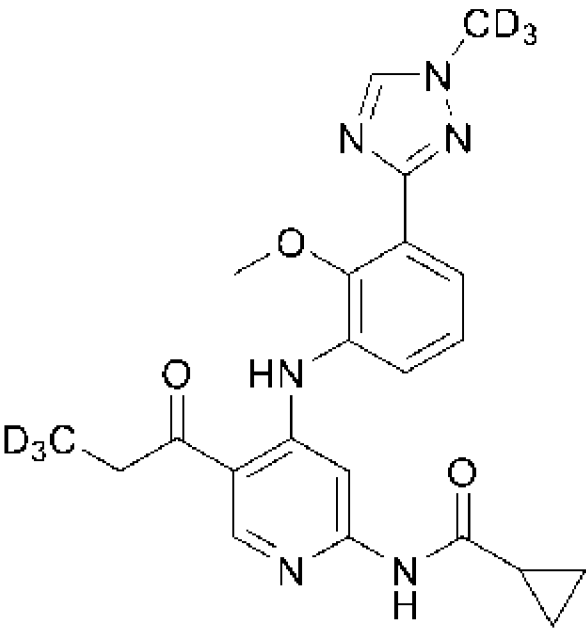
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

TYK2抑制劑之晶型及其用途

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF A TYK2 INHIBITOR AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 TYK2係蛋白激酶之詹納斯激酶(Janus kinase, JAK)家族之非受體酪胺酸激酶成員。TYK2活化與諸如例如自體免疫性疾患、發炎性疾患、增生性疾患(例如, 癌症)、內分泌疾患及神經疾患之疾病及疾患相關。例如, TYK2活化與發炎性腸道疾病(IBD)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、類風濕性關節炎、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、潰瘍性結腸炎、牛皮癬性關節炎及全身性硬化症相關。TYK2亦在諸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺癌及囊腫性纖維化之呼吸道疾病中發揮作用。因此, 抑制TYK2活性之化合物係有益的, 特別是彼等對JAK2有選擇性者。此等化合物應提供藥理反應, 其有利地治療本文所述之病症中之一者或多者而沒有與JAK2抑制相關之副作用。

【0002】 多型性係物質以多於一種晶格排列結晶之能力。結晶或多型性可影響原料藥之固態性質之許多態樣。結晶物質可與非晶形式有很大不同, 且物質之不同晶體修飾彼此在許多方面可有很大差異, 包含溶解度、溶解速率及/或生體可用率。一般而言, 難以預測給定化合物將是否形成任何結晶固態形式。預測此等結晶固態形式之物理性質甚至更加困

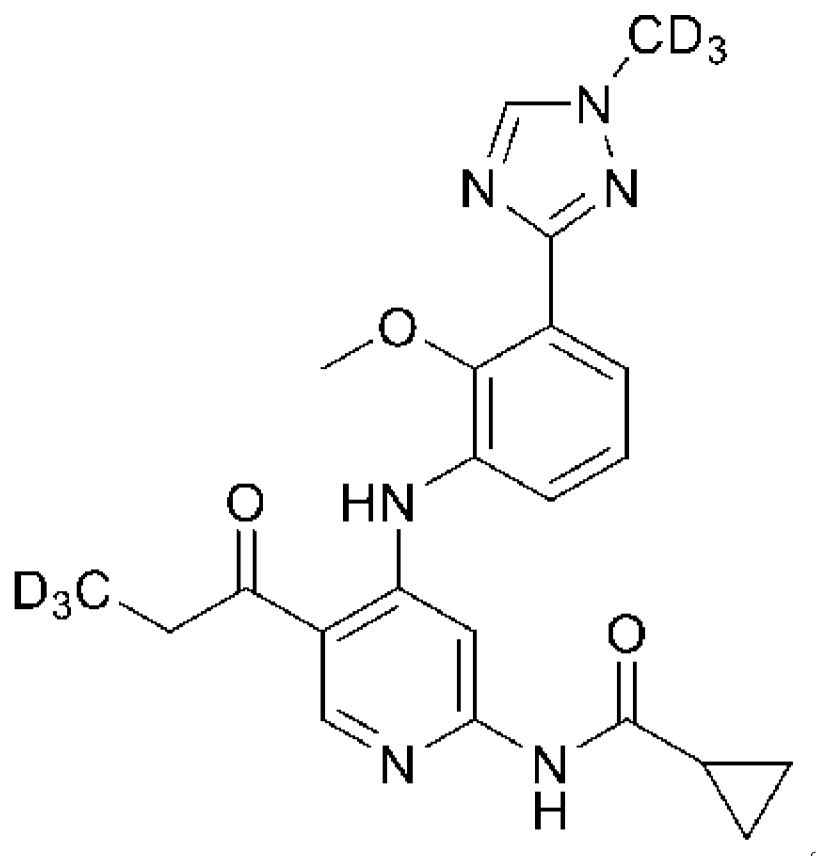
難。因此，對於某些調配物及/或製程而言，治療劑之晶型可為有利的。

【發明內容】

【0003】 本發明至少部分地係關於*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型。

【0004】 例如，本文揭示*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約9.7的 2θ 度處具有特徵峰，例如，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約9.7、20.8及22.9的 2θ 度處具有特徵峰，例如，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約9.3、9.7、19.6、20.3、20.8及22.9的 2θ 度處具有特徵峰，例如，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約8.3、9.3、9.7、13.6、17.2、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、22.9及27.4的 2θ 度處具有特徵峰。

【0005】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺係例如酪胺酸激酶2 (TYK2)之調節劑(例如TYK2之抑制劑)，且由下式表示：



【0006】 本文另外考慮一種醫藥組合物，其包括*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之所揭示晶型及醫藥上可接受之賦形劑，例如，經調配用於口服投與之組合物。本文另外考慮一種原料藥，其包括至少可偵測量之*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之所揭示晶型。例如，本文揭示一種原料藥，其包括*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之實質上純晶型。

【0007】 本文亦提供一種在有需要之患者中治療TYK2介導疾患之方法，該方法包括向該患者投與有效量之*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲

醯胺鹽酸鹽之所揭示晶型。

【0008】 例如，本文提供一種在有需要之患者中治療以下中之一者或多者之方法：克羅恩氏病、類風濕性關節炎、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、潰瘍性結腸炎、牛皮癬性關節炎及全身性硬化症，該方法包括向該患者投與有效量之*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之所揭示晶型。

【圖式簡單說明】

【0009】 圖1描繪*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(形式1)之X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0010】 圖2描繪形式1之差示掃描量熱(DSC)曲線。

【0011】 圖3描繪形式1之熱重分析(TGA)曲線。

【0012】 圖4描繪形式1之動態蒸汽吸附(DVS)曲線。

【0013】 圖5描繪*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(形式2)之X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0014】 圖6描繪形式2之差示掃描量熱(DSC)曲線。

【0015】 圖7描繪形式2之熱重分析(TGA)曲線。

【0016】 圖8描繪*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(形式3)之X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0017】 圖9描繪*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-

基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(形式5)之X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0018】 圖10描繪形式5之差示掃描量熱(DSC)曲線。

【0019】 圖11描繪形式5之熱重分析(TGA)曲線。

【0020】 圖12描繪N-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽(形式6)之X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0021】 圖13描繪形式6之差示掃描量熱(DSC)曲線。

【0022】 圖14描繪形式6之熱重分析(TGA)曲線。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0023】 本申請案主張2022年5月13日申請之美國臨時專利申請案第63/341,528號及2022年9月12日申請之美國臨時專利申請案第63/405,577號之權利及優先權，各案之內容以全文引用的方式併入本文中。

【0024】 現在將更具體地描述本發明之特徵及其他細節。在進一步描述本發明前，本文收集本說明書、實例及隨附申請專利範圍中所使用之某些術語。此等定義應根據本發明之其餘部分並如熟習此項技術者所瞭解解讀。除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有一般技術人員通常理解之相同含義。

定義

【0025】 術語「晶型」係指可藉由分析方法(例如X射線粉末繞射(XRPD)及/或差示掃描量熱法(DSC))表徵之晶體形式或修飾。本文揭示之

結晶化合物可與溶劑(諸如水、乙醇及諸如此類)以溶劑化形式，以及非溶劑化形式存在。除非另有指示或推斷，否則所揭示結晶化合物包含溶劑化及非溶劑化形式兩者。

【0026】「治療」包含導致病症、疾病、疾患及諸如此類改善之任何效果，例如減輕(lessening/reducing)、調節或消除。

【0027】除非另有指示，否則術語「疾患」係指術語「疾病(disease)」、「病症」或「病(illness)」並可互換使用。

【0028】「醫藥上或藥理上可接受」包含當酌情投與動物或人類時不產生不良反應、過敏或其他不利反應之分子實體及組合物。對於人類投與，製劑應符合FDA生物製品標準局要求之無菌性、熱原性及一般安全性及純度標準。

【0029】本文中使用的術語「醫藥上可接受之賦形劑」或「醫藥上可接受之載劑」係指與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、塗層、等滲及吸收延緩劑及諸如此類。此等介質及藥劑於醫藥活性物質之用途係此項領域中眾所周知的。該等組合物亦可含有提供補充、附加或增強治療功能之其他活性化合物。

【0030】如本文所用之術語「醫藥組合物」係指包括至少一種如本文揭示之化合物與一種或多種醫藥上可接受之賦形劑調配之組合物。

【0031】「個體(Individual)」、「患者」或「個體(subject)」可互換使用且包含任何動物，包含哺乳動物，較佳小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔子、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳人類。本發明之化合物可投與哺乳動物(諸如人類)，但亦可投與其他哺乳動物，諸如需要獸醫治療之動物，例如家畜(例如，狗、貓及諸如此類)、農場動物(例

如，牛、綿羊、豬、馬及諸如此類)及實驗室動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠及諸如此類)。本發明之方法中所治療之哺乳動物期望係需要例如治療癌症或血液病之哺乳動物。「調節」包含拮抗作用(例如抑制作用)、促效作用、部分拮抗作用及/或部分促效作用。

【0032】 在本說明書中，術語「有效量」或「治療有效量」意指為研究人員、獸醫、醫院醫師或其他醫師所尋求之將引起組織、系統或動物(例如哺乳動物或人類)之生物或醫學反應之標的化合物之量。本發明之化合物以治療有效量投與以治療疾病。或者，化合物之治療有效量係達到所需治療及/或預防效果所需之量。

【0033】 如本文所用之術語「醫藥上可接受之鹽」係指可能存在於組合物中所使用之化合物中之鹼性基團的鹽。包含於本組合物中之化合物本身係鹼性的，能夠與多種無機及有機酸形成多種鹽。

【0034】 除非另有指示，否則術語「及/或」在本發明中意指「及」或「或」。

【0035】 如本文所用，除非另有說明，否則詞語「一」及「一個」意指包含一個或多個。例如，術語「藥劑」涵蓋單個藥劑及兩個或多個藥劑之組合。

【0036】 當在量化值前使用術語「約」時，除非另有具體說明，否則本發明亦包含具體量化值本身。如本文所用，除非另有指示或推斷，否則術語「約」係指自標稱值之 $\pm 10\%$ 變化。在 2θ 度處之峰之內文中，術語「約」意指 ± 0.2 之 2θ 之測量值(以 2θ 表示) 存在不確定性。一般而言，DSC溫度記錄圖可具有在 $\pm 2^\circ\text{C}$ 範圍內的變化。因此，溫度值應理解為包含在約 $\pm 2^\circ\text{C}$ 範圍內之值。

【0037】 一般而言，除非另有指示，否則本文提供實質上不含任何其他晶型之*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型。如本文所用，「實質上不含」或「實質上不含任何其他晶型」意指所揭示晶型含有經例如藉由XRPD測定約20%或更少、約10%或更少、約5%或更少、約2%或更少或約1%或更少之*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之任何其他晶型，或經例如XRPD測定小於約20%、小於約10%、小於約5%、小於約4%、小於約3%、小於約2%或小於約1%之*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之任何其他晶型。因此，在此描述為實質上不含任何其他晶型之*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之所揭示晶型可理解為含有大於80% (w/w)、大於90% (w/w)、大於95% (w/w)、大於98% (w/w)或大於99% (w/w)之*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之該等晶型。因此，在一些實施例中，*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之所揭示晶型可含有1%至20% (w/w)、5%至20% (w/w)或5%至10% (w/w)之*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之一種或多種其他晶型。

晶型

【0038】 本發明至少部分地係關於*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型。亦揭示本文所述任何晶型之結晶水合物、脫水物、半水合物、溶劑化物、互變異構體及共晶體。

【0039】 例如，本文揭示*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型(本文中稱為「形式1」)，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約9.7的 2Θ 度處具有特徵峰。

【0040】 在一個實施例中，*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型1之特徵在於在約8.3的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約9.3的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約9.7的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約13.6的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約14.8的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約15.5的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約17.2的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約17.6的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約19.6的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約20.3的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約20.8的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約21.3的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約22.9的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約27.4的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，及/或特徵在於在約30.5的 2Θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖。

在另一實施例中，晶型1之特徵在於粉末X射線繞射圖在約9.7、20.8及22.9的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在另外實施例中，晶型1之特徵在於粉末X射線繞射圖在約9.3、9.7、19.6、20.3、20.8及22.9的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在又一實施例中，晶型1之特徵在於粉末X射線繞射圖在約8.3、9.3、9.7、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3及22.9的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在另一實施例中，晶型1之特徵在於粉末X射線繞射圖在約8.3、9.3、9.7、13.6、17.2、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、22.9及27.4的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在另一實施例中，晶型1之特徵在於粉末X射線繞射圖在約8.3、9.3、9.7、13.6、14.8、15.5、17.2、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、22.9、27.4及30.5的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。例如，經熟慮之晶型具有圖1所示之粉末X射線繞射圖。在一個實施例中，晶型之粉末X射線繞射圖係使用Cu K α 輻射獲得。

【0041】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之經熟慮之晶型1可藉由差示掃描量熱(DSC)曲線表徵，其顯示起始為約237°C且峰值為約243°C之特徵吸熱(焓179.57 J/g)。例如，形式1可藉由圖2所示之差示掃描量熱曲線來表徵。

【0042】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之經熟慮之晶型1可藉由熱重分析(TGA)曲線表徵，其在約22°C至約160°C之間顯示約0.67 wt. %之質量損失。例如，形式1可藉由圖3所示之熱重分析曲線來表徵。在一些實施例中，晶型1可經表徵為具有藉由偏振光顯微術觀察的不規則

結晶形態。

【0043】 在一些實施例中，晶型1可藉由動態蒸汽吸附(DVS)曲線來表徵，其在25°C下在約0%至約80%相對濕度(RH)之間顯示約0.2 wt.%之可逆總質量變化。在其他實施例中，晶型1可藉由動態蒸汽吸附(DVS)曲線來表徵，其在25°C下在約0%至約90%相對濕度(RH)之間顯示約0.3 wt.%之可逆總質量變化。在某些實施例中，經熟慮之晶型1係無水晶型。例如，形式1可藉由圖4所示之動態蒸汽吸附來表徵。

【0044】 在另一實施例中，本文揭示*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約9.7的 2θ 度處具有特徵峰(本文中稱為「形式2」)。

【0045】 在一個實施例中，*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型2之特徵在於在約7.7的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約9.9的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約11.5的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約15.2的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約15.5的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約17.6的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約19.9的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約22.2的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約23.4的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約25.9的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約27.8的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，及/或特徵在於在約31.4的 2θ 度處

具有特徵峰之粉末X射線繞射圖。在一個實施例中，晶型2之特徵在於粉末X射線繞射圖在約7.7、11.5及25.9的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在另一實施例中，晶型2之特徵在於粉末X射線繞射圖在約7.7、9.9、11.5、19.9、25.9及27.8的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在又一實施例中，晶型2之特徵在於粉末X射線繞射圖在約7.7、9.9、11.5、15.2、15.5、19.9、22.2、25.9及27.8的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在另外實施例中，晶型2之特徵在於粉末X射線繞射圖在約7.7、9.9、11.5、15.2、15.5、17.6、19.9、22.2、23.4、25.9、27.8及31.4的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。例如，經熟慮之晶型具有圖5所示之粉末X射線繞射圖。在一個實施例中，晶型之粉末X射線繞射圖係使用Cu $K\alpha$ 輻射獲得。

【0046】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之經熟慮之晶型2可藉由差示掃描量熱(DSC)曲線表徵，其顯示起始為約226°C且峰值為約237°C之特徵吸熱(焓197.35 J/g)。例如，形式2可藉由圖6所示之差示掃描量熱曲線來表徵。

【0047】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之經熟慮之晶型2可藉由熱重分析(TGA)曲線表徵，其在約22°C至約160°C之間顯示約0.76 wt. %之質量損失。例如，形式2可藉由圖7所示之熱重分析曲線來表徵。在某些實施例中，經熟慮之晶型2係無水晶型。在一些實施例中，晶型2可經表徵為具有藉由偏振光顯微術觀察的針狀結晶形態。

【0048】 在另一實施例中，本文揭示*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-

d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約8.9的 2θ 度處具有特徵峰(本文中稱為「形式3」)。

【0049】 在一個實施例中，*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型3之特徵在於在約5.6的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約6.6的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約8.9的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約10.9的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約13.1的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約13.8的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約16.7的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約17.8的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約19.7的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約23.6的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約30.2的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，及/或特徵在於在約34.6的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖。在一個實施例中，晶型3之特徵在於粉末X射線繞射圖在約8.9、13.1及23.6的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在另一實施例中，晶型3之特徵在於粉末X射線繞射圖在約5.6、8.9、10.9、13.1、13.8及23.6的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在又一實施例中，晶型3之特徵在於粉末X射線繞射圖在約5.6、6.6、8.9、10.9、13.1、13.8、17.8、23.6及30的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在另外實施例中，晶型3之特徵在於粉末X射線繞射圖在約5.6、6.6、8.9、10.9、13.1、13.8、16.7、17.8、19.7、23.6、30.2及34.6的 2θ 度處具有

至少一個或多個特徵峰。例如，所考率晶型具有圖8所示之粉末X射線繞射圖。在一個實施例中，晶型之粉末X射線繞射圖係使用Cu K α 輻射獲得。

【0050】 在另一實施例中，本文揭示*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約23.0的 2θ 度處具有特徵峰(本文中稱為「形式5」)。

【0051】 在一個實施例中，*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型5之特徵在於在約6.8的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約10.5的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約11.3的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約13.6的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約16.7的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約17.6的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約19.8的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約21.0的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約23.0的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約23.4的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約27.0的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，及/或特徵在於在約27.4的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖。在一個實施例中，晶型5之特徵在於粉末X射線繞射圖在約6.8、23.0及27.0的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在另一實施例中，晶型5之特徵在於粉末X射線繞射圖在約6.8、10.5、19.8、21.0、23.0及27.0的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在

又一實施例中，晶型5之特徵在於粉末X射線繞射圖在約6.8、10.5、13.6、17.6、19.8、21.0、23.0、23.4及27.0的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在另外實施例中，晶型5之特徵在於粉末X射線繞射圖在約6.8、10.5、13、13.6、16.7、17.6、19.8、21.0、23.0、23.4、27.0及27.4的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。例如，經熟慮之晶型具有圖9所示之粉末X射線繞射圖。在一個實施例中，晶型之粉末X射線繞射圖係使用Cu K α 輻射獲得。

【0052】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之經熟慮晶型5可藉由差示掃描量熱(DSC)曲線表徵，其顯示起始為約141°C且峰值為約144°C之特徵吸熱(焓140.7 J/g)及峰值為約231°C之特徵吸熱。例如，形式5可藉由圖10所示之差示掃描量熱曲線來表徵。

【0053】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之經熟慮之晶型5可藉由熱重分析(TGA)曲線表徵，其在約23°C至約150°C之間顯示約23.0 wt. %之質量損失。例如，形式5可藉由11所示之熱重分析曲線來表徵。在某些實施例中，經熟慮之晶型5係苯甲醇溶劑化物。

【0054】 在另一實施例中，本文揭示*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約8.2的 2θ 度處具有特徵峰(本文中稱為「形式6」)。

【0055】 在一個實施例中，*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺

鹽酸鹽之晶型6之特徵在於在約4.2的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約8.2的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約8.4的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約11.7的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約12.7的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約16.4的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約21.2的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，特徵在於在約21.7的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖，及/或特徵在於在約26.7的 2θ 度處具有特徵峰之粉末X射線繞射圖。在一個實施例中，晶型6之特徵在於粉末X射線繞射圖在約4.2、8.2及8.4的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在另一實施例中，晶型6之特徵在於粉末X射線繞射圖在約4.2、8.2、8.4、11.7、12.7及16.4的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。在又一實施例中，晶型6之特徵在於粉末X射線繞射圖在約4.2、8.2、8.4、11.7、12.7、16.4、21.2、21.7及26.7的 2θ 度處具有至少一個或多個特徵峰。例如，經熟慮之晶型具有圖12所示之粉末X射線繞射圖。在一個實施例中，晶型之粉末X射線繞射圖係使用Cu $K\alpha$ 輻射獲得。

【0056】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之經熟慮之晶型6可藉由差示掃描量熱(DSC)曲線表徵，其顯示峰值為約96°C之特徵吸熱，峰值為約166°C之特徵吸熱及峰值為約271°C之特徵吸熱。例如，形式6可藉由圖13所示之差示掃描量熱曲線來表徵。

【0057】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3))-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之經熟慮之晶型

6可藉由熱重分析(TGA)曲線表徵，其在約25°C至約120°C之間顯示約8.70 wt. %之質量損失。例如，形式6可藉由14所示之熱重分析曲線來表徵。

【0058】 在另外實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其包括*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之所揭示晶型及醫藥上可接受之賦形劑。例如，本文揭示一種醫藥組合物，其包括*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型1及醫藥上可接受之賦形劑。在另一實施例中，本文揭示由*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之所揭示晶型形成之醫藥組合物。例如，本文揭示由*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型1形成之醫藥組合物。在一些實施例中，所揭示醫藥組合物可為用於口服投與之調配物。

【0059】 在一實施例中，本文揭示一種原料藥，其包括至少可偵測量之*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之所揭示晶型。在另一實施例中，本文揭示一種原料藥，其包括*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之實質上純晶型。例如，本文揭示一種原料藥，其包括*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之實質上純晶型1。

組合物

【0060】 本發明之另一態樣提供包括如本文揭示之結晶化合物與醫藥上可接受之賦形劑一起調配之醫藥組合物。特定言之，本發明提供包括如本文揭示之結晶化合物與一種或多種醫藥上可接受之賦形劑一起調配之醫藥組合物。此等調配物包含彼等適用於口服、局部(例如，經皮)、口腔、眼部、非經腸(例如，皮下、肌肉內、皮內或靜脈內)直腸、陰道或氣溶膠投與者，儘管在任何給定情況下最合適之投與形式將取決於所治療病症程度及嚴重程度並取決於所使用之特定化合物之性質。例如，所揭示組合物可調配成單位劑量，及/或可調配成用於口服、皮下或靜脈內投與。

【0061】 本發明之示例性醫藥組合物可以醫藥製劑之形式(例如以固體、半固體或液體形式)使用，該醫藥製劑含有一種或多種本發明之化合物作為活性成分與有機或無機賦形劑或適用於體外、腸內或非經腸施用之賦形劑混合。該活性成分可與例如通常的無毒、醫藥上可接受之賦形劑複合，用於錠劑、丸劑(pellet)、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液及適合使用之任何其他形式。活性目的化合物以足以對疾病之過程或病症產生所需效果之量包含於該醫藥組合物中。

【0062】 為了製備固體組合物諸如錠劑，主要活性成分可與醫藥賦形劑(例如習知製錠成分諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠及其他醫藥稀釋劑(例如水))混合以形成含有本發明之化合物(或其無毒性醫藥上可接受之鹽)之均勻混合物之固體預製劑組合物。當提及此等預製劑組合物為均勻時，意指該活性成分均勻分散於整個組合物中使得該組合物可易於細分為等效單元劑型(諸如錠劑、丸劑(pill)及膠囊)。

【0063】 在用於口服投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣錠、

粉劑、顆粒及諸如此類)中，主體組合物與一種或多種醫藥上可接受之賦形劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下任何一種混合：(1)填充劑或增容劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂粉、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻糖酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；(7)潤濕劑，諸如例如乙醯醇及單硬脂酸甘油酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該等組合物亦可包括緩衝劑。類似類型之固體組合物亦可使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)，以及高分子量聚乙二醇及諸如此類的賦形劑作為填充劑用於軟及硬填充明膠膠囊中。

【0064】 錠劑可藉由壓縮或模壓製成，視需要使用一種或多種輔助成分。壓縮錠劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑製備。模壓錠劑可藉由在合適機器中模壓經惰性液體稀釋劑潤濕之主體組合物之混合物來製成。錠劑及其他固體劑型諸如糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒可視需要經包衣及殼(諸如腸溶衣及醫藥調配物領域中眾所周知之其他包衣)刻痕或製備。

【0065】 用於吸入或吹入之組合物包含醫藥上可接受的水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液及粉末。用於口服投與之液體劑型包含醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、奈米懸浮液、糖漿及酏

劑。除主體組合物外，液體劑型可含有此項領域中常用之惰性稀釋劑，諸如例如，水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定言之棉籽、花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及脫水山梨醇之脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

【0066】 除主體組合物外，懸浮液可含有懸浮劑，諸如例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及西黃蓍膠及其混合物。

【0067】 用於直腸或陰道投與之調配物可以栓劑呈現，其可藉由將主體組合物與一種或多種合適非刺激性賦形劑或賦形劑(包括例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯)混合來製備，且其在室溫下係固體，但在體溫下係液體，且因此其將在體腔內融化並釋放活性劑。

【0068】 用於經皮投與主體組合物之劑型包含粉末、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性組分可在無菌條件下與醫藥上可接受之賦形劑及與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0069】 除主體組合物外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、西黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅，或其混合物。

【0070】 除主體組合物外，粉末及噴霧可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧亦可另外含有常用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未取代烴類，諸如丁烷及丙烷。

【0071】 本發明之組合物及化合物可交替地藉由氣溶膠投與。此係藉由製備含有該化合物之水性氣溶膠、脂質體製劑或固體顆粒來實現的。可使用非水性(例如，氟碳推進劑)懸浮液。可使用音波霧化器，因為其最大限度減少將藥劑暴露於剪切，暴露可導致主體組合物中所含化合物降解。通常，藉由將主體組合物之水性溶液或懸浮液與常用醫藥上可接受之賦形劑及穩定劑一起調配製備水性氣溶膠。賦形劑及穩定劑隨特定主體組合物之要求而變化，但通常包含非離子界面活性劑(吐溫(Tween)、泊洛尼克(pluronic)或聚乙二醇)、無害蛋白質如血清白蛋白、山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、胺基酸諸如甘胺酸、緩衝液、鹽、糖或糖醇。氣溶膠一般由等滲溶液製備。

【0072】 本發明適合非經腸投與之醫藥組合物包括主體組合物與一種或多種醫藥上可接受之無菌等滲水性溶液或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或無菌粉末之組合，無菌粉末可在使用前復原成無菌可注射溶液或分散液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液等滲之溶質，或懸浮劑或增稠劑。

【0073】 可用於本發明之醫藥組合物中之合適水性及非水性賦形劑之實例包含水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及諸如此類)及其合適混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯，諸如油酸乙酯及環糊精。適當流動性可例如藉由使用塗層材料(諸如卵磷脂)，在分散液之情況下藉由保持所需粒度及藉由使用界面活性劑來保持。例如，可碾磨本文提供之晶型以獲得特定粒度，且在至少一些實施例中，此等晶型在碾磨時可保持大體穩定。

【0074】 如本文描述之結晶化合物在調配物中之量可根據諸如個體

之疾病狀態、年齡、性別及體重之因素而變化。可調整劑量方案以提供最佳治療反應。例如，可投與單次推注，可經時投與多個分劑量，或可依治療情況之緊急程度按比例減少或增加劑量。以劑量單位形式調配非經腸組合物特別有利，以便於投與及劑量均勻。如本文所用之劑量單位形式係指適合作為待治療哺乳動物個體之單位劑量之物理離散單位；各單元含有計算出與所需醫藥載劑結合產生所需治療效果之預定量之活性結晶化合物。

【0075】 本發明之劑量單位形式之說明書由(a)所選之結晶化合物之獨特特性及待達成之特定治療效果，及(b)複合此用於治療個體敏感性之活性結晶化合物之領域中所固有之局限性所決定並直接取決於之。

【0076】 所揭示組合物可調配成適於高藥物濃度之溶液、微乳液、脂質體或其他有序結構。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇及諸如此類)及其合適混合物之溶劑或分散介質。適當流動性可藉由例如使用塗層(諸如卵磷脂)，在分散之情況下藉由保持所需粒度及藉由使用界面活性劑來保持。在許多情況下，適合在該組合物中包含等滲劑，例如糖、多元醇諸如甘露醇、山梨糖醇或氯化鈉。可注射組合物之延長吸收可藉由在該組合物中包含延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來實現。

【0077】 所揭示結晶化合物可以延時釋放調配物，例如以包含緩慢釋放聚合物之組合物投與。結晶化合物可用將保護該化合物免受快速釋放之載劑一起製備，諸如控釋調配物，包含植入體及微囊封遞送系統。可使用可生物降解之生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、果膠、聚原酸酯、聚乳酸及聚乳酸、聚乙醇共聚物(PLG)。製備此等調配物之許多方法一般為熟習此項技術者已知。

【0078】 根據本發明之另一態樣，所揭示結晶化合物可與一種或多種提高該化合物之溶解度的另外化合物一起調配。

方法

【0079】 本文揭示之晶型可用於抑制一種或多種酶之激酶活性。在一些實施例中，藉由晶型及方法抑制之激酶係TYK2。

【0080】 本文提供*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型，其係TYK2之抑制劑且因此可用於治療與TYK2或其突變體之活性相關之一種或多種疾患。

【0081】 本文提供用於在有需要之患者中治療疾病或疾患之方法，其中該疾病或疾患係自體免疫性疾患、發炎性疾患、增生性疾患、內分泌疾患、神經疾患及與移植相關之疾患，該方法包括向患者投與有效量之本文所述晶型，或包括有效量之所揭示晶型之醫藥組合物。

【0082】 在一些實施例中，該疾病或疾患係自體免疫性疾患。在一些實施例中，該疾病或疾患係選自1型糖尿病、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、牛皮癬、白塞氏病(Behçet's disease)、POEMS症候群、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸道疾病。

【0083】 在一些實施例中，該疾病或疾患係發炎性疾患。在一些實施例中，該發炎性疾患係類風濕性關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、肝腫大、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、發炎性腸道疾病。

【0084】 在一些實施例中，該疾病或疾患係增生性疾患。在一些實施例中，該增生性疾患係癌症。在一些實施例中，該疾病或疾患係增生性疾患。在一些實施例中，該增生性疾患係血液癌症。在一些實施例中，該

增生性疾患係白血病。在一些實施例中，該白血病係T細胞白血病。在一些實施例中，該T細胞白血病係T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)。在一些實施例中，該增生性疾患係真性紅細胞增多症、骨髓纖維化、原發性或血小板增多症。

【0085】 在一些實施例中，該疾病或疾患係內分泌疾患。在一些實施例中，該內分泌疾患係多囊性卵巢症候群、克魯宗症候群(Crouzon's syndrome)或1型糖尿病。

【0086】 在一些實施例中，該疾病或疾患係神經疾患。在一些實施例中，該神經疾患係阿茲海默症(Alzheimer's disease)。

【0087】 在一些實施例中，該增生性疾患係與TYK2中之一個或多個活化突變相關。在一些實施例中，TYK2中之活化突變係FERM域、JH2域或激酶域之突變。在一些實施例中，TYK2中之活化突變係選自G36D、S47N、R425H、V731I、E957D及R1027H。

【0088】 在一些實施例中，該疾病或疾患係與移植有關。在一些實施例中，與移植有關之疾病或疾患係移植排斥或移植體對抗宿主疾病。

【0089】 在一些實施例中，該疾病或疾患係與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導有關。在一些實施例中，該疾病或疾患係與I型干擾素信號傳導有關。在一些實施例中，該疾病或疾患係與IL-10信號傳導有關。在一些實施例中，該疾患係與IL-12信號傳導有關。在一些實施例中，該疾病或疾患係與IL-23信號傳導有關。

【0090】 本文提供用於治療皮膚之發炎或過敏病症之方法，例如牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大疱性類天疱瘡、紅斑狼瘡、全

身性紅斑狼瘡、尋常性天疱瘡、落葉性天疱瘡、伴腫瘤性天疱瘡、後天性大疱性表皮鬆解症、尋常性痤瘡及皮膚之其他發炎或過敏病症。

【0091】 本文提供用於治療其他疾病或病症(諸如具有發炎性成分之疾病或病症)之方法，例如，治療眼睛疾病及病症，諸如眼睛過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎、影響鼻子之疾病(包含過敏性鼻炎)及其中自體免疫性反應涉及或具有自體免疫性成分或病因之發炎性疾病，包含自體免疫性血液疾患(例如，溶血性貧血、再生障礙性貧血、純紅細胞貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、多發性軟骨炎、硬皮病、韋格納氏肉芽腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力症、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性脂肪瀉、自體免疫性發炎性腸道疾病(例如，潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)、腸躁症候群、乳糜瀉、牙週炎、玻璃膜病、腎病、腎小球疾病、酒精性肝病、多發性硬化症、內分泌眼病、格雷武司氏症(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性超敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、眼色素層炎(前部及後部)、鳩氏症候群(Sjogren's syndrome)、乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎、全身性幼年特發性關節炎、隱熱蛋白相關週期性症候群、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、腎小球腎炎(伴有及不伴有腎病症候群，例如包含特發性腎病症候群或微小病變性腎病)、慢性肉芽腫病、子宮內膜異位症、鉤端螺旋體病腎病、青光眼、視網膜疾病、衰老、頭痛、疼痛、複雜區域疼痛症候群、心肥大、肌肉耗損、分解代謝疾患、肥胖、胎兒生長遲緩、高甾醇血症、心臟病、慢性心臟衰竭、間皮瘤、無汗外胚層發育不全、白塞氏病、色素失禁症、佩吉特氏病

(Paget's disease)、胰腺炎、遺傳性週期性發熱症候群、哮喘(過敏性及非過敏性、輕度、中度、重度、支氣管及運動誘導)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、嗜酸性球增多症、超敏反應、重度過敏、鼻竇炎、眼睛過敏、二氧化矽引起之疾病、COPD (減少損傷、氣道發炎、支氣管高反應性、重塑或疾病發展)、肺病、囊腫性纖維化、酸誘發肺損傷、肺動脈高壓、多發性神經病變、白內障、肌肉發炎伴全身性硬化症、包涵體肌炎、重症肌無力症、甲狀腺炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、扁平苔蘚、1型糖尿病或2型糖尿病、闌尾炎、異位性皮膚炎、哮喘、過敏、臉炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮膚炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髌炎、附睪炎、筋膜炎、纖維化炎、胃炎、胃腸炎、埃諾克-多恩萊因紫癍(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、間質性肺疾病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、眼色素層炎、陰道炎、血管炎或外陰炎。

【0092】 在一些實施例中，該發炎性疾病係急性及慢性痛風、慢性痛風性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、幼年類風濕性關節炎、全身性幼年特發性關節炎(SJIA)、隱熱蛋白相關週期性症候群(CAPS)或骨關節炎。

【0093】 在一些實施例中，該發炎性疾病係Th1或Th17介導之疾

病。在一些實施例中，該Th17介導之疾病係選自全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症及發炎性腸道疾病(包含克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎)。

【0094】 在一些實施例中，該發炎性疾病係鳩氏症候群、過敏性疾患、骨關節炎、眼睛之病症(諸如眼睛過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎、春季結膜炎)或影響鼻子之疾病(諸如過敏性鼻炎)。

【0095】 例如，本文揭示一種在患者或生物樣本中抑制TYK2酶之方法，該方法包括使該患者或生物樣本與治療有效量之本文所述晶型，或包括有效量之所揭示晶型之醫藥組合物接觸。

【0096】 本文亦揭示在有需要之患者中抑制TYK2活性之方法，該方法包括向患者投與治療有效量之本文所述晶型，或包括有效量之所揭示晶型之醫藥組合物。在一些實施例中，抑制TYK2活性係與治療選自由例如克羅恩氏病、類風濕性關節炎、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、潰瘍性結腸炎、牛皮癬性關節炎及全身性硬化症組成之群之疾病或疾患相關。

【0097】 本文進一步揭示在有需要之患者中治療TYK2介導疾患之方法，該方法包括向患者投與治療有效量之本文所述晶型，或包括有效量之所揭示晶型之醫藥組合物。在一些實施例中，經熟慮之TYK2介導疾患可為例如自體免疫性疾患、發炎性疾患、增生性疾患、內分泌疾患、神經疾患及與移植相關之疾患。在其他實施例中，經熟慮之疾患係與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。

【0098】 例如，本文提供一種在有需要之患者中治療以下中之一者或多者之方法：克羅恩氏病、類風濕性關節炎、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、潰瘍性結腸炎、牛皮癬性關節炎及全身性硬化症，該方法包括向患者投與有效量之本文所述晶型或包括有效量之所揭示晶型之醫藥組合物。

【0099】 特定言之，在某些實施例中，本發明提供一種治療上述醫學適應症之方法，該方法包括向有需要患者投與有效量之本文所述晶型或包括有效量之所揭示晶型之醫藥組合物。在某些其他實施例中，本發明提供一種在有需要患者中治療上述醫學病症之方法，該方法包括口服、皮下或靜脈內投與患者包括本文所述晶型之組合物，或包括有效量之所揭示晶型之醫藥組合物。

【0100】 本文揭示之結晶化合物可用作藥物或醫藥上可接受之組合物，例如，以用於口服、腸內、非經腸或局部投與之醫藥製劑之形式，且本文揭示之經熟慮之方法可包含口服、腸內、非經腸或局部投與所揭示結晶化合物，或包括此所揭示結晶化合物或由其形成之組合物。例如，當藉由某種途徑(例如口服)或以某種調配物投與時，與不同途徑(例如，皮下)或其他調配物例如具有非晶形形式之調配物相比，所揭示晶型能夠控制一種或多種藥代動力學性質(例如，更長或更短釋放曲線)。在一個實施例中，所揭示晶型可提供從一種調配物至另一種調配物之實質再現性。

實例

【0101】 本文中描述之化合物及晶型可基於本文所含之教示及此項領域中已知之合成程序以多種方式製備。以下非限制性實例闡述本發明。

【0102】 X射線粉末繞射係使用配備LynxEye偵測器之Bruker D8 Advance X射線繞射儀進行的。以3至40°2 θ 掃描樣品，步長為0.02°2 θ 。輻射為Cu/K- α 1(λ =1.5406 Å)。管電壓及電流分別為40 kV及40 mA。

【0103】 差示掃描量熱法(DSC)係使用Discovery DSC 250(TA Instruments，美國)量熱儀進行。將樣品放入鋁針孔密封盤中並精確記錄重量。將該樣品以10°C/min之速率從25°C加熱至最終溫度。

【0104】 熱重分析(TGA)係在Discovery TGA 55 (TA Instruments , 美國)上進行。將樣品放入打開的經稱皮重之鋁盤中，自動稱重，且然後插入TGA爐中。將該樣品以10°C/min之速率從周圍溫度加熱至最終溫度。

實例1

【0105】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型1如下製備。將*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺(3.4 g)在50°C下添加至14 mL MeOH (5 V)中並獲得懸浮液。然後添加7.5 mL 1 M HCl/乙酸乙酯。添加酸及另外2 mL MeOH後，混合物渾濁。過濾該混合物且然後添加8.5mL 乙酸乙酯。在50°C添加HCl鹽形式I晶種後發生沉澱。在3小時內將該混合物緩慢冷卻至RT，添加16 mL 乙酸乙酯並將該混合物在室溫下攪拌3小時。藉由過濾收集固體。藉由XPRD分析濾餅(1.9 g)並觀察到形式I與形式II (1.9 g)之混合物。將固體在母液中於50°C下再漿化2小時，並在RT下再漿化30 min且然後藉由過濾收集。XRPD分析指示乾燥材料係結晶，其圖與形式1一致。

【0106】 晶型1之XRPD圖如圖1所示。特徵峰包含表1所示峰中之一者或多者。

表1

角度 (2θ度)	d值 (Å)	峰高(計數)	相對強度 (%)
8.262	10.69339	430.753	13.5
8.913	9.91347	170.401	0.014
9.345	9.45652	812.051	31.9
9.698	9.11231	2244.51	100.0
10.584	8.35195	312.333	9.0
12.297	7.19172	242.654	7.0
13.594	6.50835	567.682	22.6
14.799	5.98111	359.349	13.0
15.081	5.87001	185.439	4.8
15.482	5.71883	305.598	10.6
16.724	5.29684	255.881	8.3
17.250	5.13637	598.173	24.5
17.578	5.04131	361.204	13.2
17.891	4.95381	130.477	2.4
18.822	4.71090	195.891	5.4
19.530	4.54178	903.639	38.5
20.272	4.37703	921.903	39.0
20.767	4.27381	932.641	39.5
21.262	4.17553	373.37	13.0
21.580	4.11463	262.156	7.9
21.987	4.03945	234.353	6.6
22.191	4.00278	215.923	5.6
22.926	3.87603	1281.79	56.2
23.477	3.78621	261.84	7.9
23.891	3.72157	166.608	3.6
24.492	3.63160	189.069	5.0
25.091	3.54632	280.444	9.5
25.847	3.44417	106.789	1.3
26.068	3.41555	142.98	3.0
26.577	3.35131	301.265	10.4
27.386	3.25404	510.11	20.0
27.700	3.21787	155.599	3.0
28.097	3.17336	187.524	4.3
28.403	3.13985	189.64	4.4
28.718	3.10612	253.285	7.4
28.995	3.07709	137.238	1.9
29.285	3.04722	134.583	1.9

29.520	3.02347	269.736	8.4
30.231	2.95403	149.555	3.2
30.483	2.93017	346.594	12.8
31.562	2.83236	102.788	1.8
31.960	2.79801	146.311	3.8
32.617	2.74311	102.511	1.7
32.778	2.73008	218.758	7.2
33.490	2.67362	147.541	3.8
34.141	2.62410	117.509	2.5
35.661	2.51569	86.9407	1.5
36.310	2.47218	87.0085	1.5
36.695	2.44710	73.1394	1.0
37.353	2.40548	84.1785	1.4
38.363	2.34446	111.681	2.5
39.456	2.28199	101.743	2.0

【0107】 圖2描繪晶型1之差示掃描量熱(DSC)曲線。如圖2所示，晶型1顯示起始為約237℃且峰值為約243℃之特徵吸熱(焓179.57 J/g)。

【0108】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3-*d*₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型1顯示在約22℃至約160℃之間顯示約0.67 wt. %之質量損失之熱重分析(TGA)曲線(圖3)。晶型1顯示在25℃下在約0%至約90%相對濕度(RH)之間顯示約0.3 wt.%之可逆總質量變化之動態蒸汽吸附(DVS)曲線(圖4)。DVS分析後未觀察到形式改變。

【0109】 觀察到晶型1係脫水物且僅具有輕微吸濕性。形式1顯示藉由偏振光顯微術觀察的不規則結晶形態。觀察到形式1在40℃/75%RH及60℃下以固體形式在化學及物理上穩定至少10天且在周圍溫度及濕度下穩定至少12個月。

【0110】 晶型1亦由在四氫呋喃、甲基乙基酮、丙酮、乙腈、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、異丁醇、異丙醇、甲苯、甲基第三丁醚及正庚烷在室

溫下3天或在50℃下1天之單溶劑漿料實驗中獲得。晶型1亦由在MeOH/乙酸乙酯(1/5 v/v)及MeOH/乙酸異丙酯(1/5 v/v)中之反溶劑沉澱法獲得。晶型1亦由在MeOH/異丙醇、MeOH/甲基乙基酮、MeOH/甲基第三丁基醚、MeOH/甲苯、MeOH/乙酸乙酯、水/丙酮及水/THF(均為1/9 v/v)中在室溫下3天之混合溶劑漿料實驗獲得。

實例2

【0111】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3-*d*₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型2如下製備。將*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3-*d*₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺(280 mg)在50℃下添加至2.6 mL丙酮/水(9/1)中。添加55.3 μL (1當量) HCl酸後獲得澄清溶液並在50℃下約1分鐘內發生沉澱。在50℃下攪拌約1小時後過濾收集固體，且然後在50℃真空下乾燥過夜後表徵。XRPD分析指示，乾燥材料係結晶，其圖與形式2一致。

【0112】 晶型2之XRPD圖如圖5所示。特徵峰包含表2所示峰中之一者或多者。

表2

角度 (2°度)	d值 (Å)	峰高(計數)	相對強度 (%)
7.710	11.45794	8417.27	100.0
9.890	8.93649	551.945	5.1
11.526	7.67120	757.471	7.9
12.549	7.04810	130.642	0.4
14.083	6.28352	121.761	0.4
14.634	6.04825	170.029	0.9
15.248	5.80614	316.757	2.7
15.528	5.70196	362.37	3.2
16.207	5.46466	174.994	1.1

17.360	5.10407	126.024	0.6
17.569	5.04406	181.473	1.2
17.886	4.95534	109.863	0.4
18.533	4.78380	127.425	0.6
19.090	4.64539	124.657	0.6
19.268	4.60293	129.518	0.6
19.596	4.52649	97.3257	0.3
19.934	4.45046	344.28	3.3
20.749	4.27755	174.722	1.3
22.227	3.99628	256.877	2.1
23.279	3.81802	155.779	0.8
23.433	3.79323	216.158	1.6
23.941	3.71392	157.047	1.0
24.544	3.62400	91.8144	0.3
24.733	3.59672	125.632	0.6
25.453	3.49660	148.421	0.8
25.917	3.43507	1170.28	13.2
26.370	3.37712	121.568	0.5
27.796	3.20695	387.645	3.8
28.469	3.13268	94.7726	0.3
28.869	3.09016	90.4065	0.3
29.240	3.05177	119.188	0.6
29.583	3.01719	102.966	0.4
30.136	2.96305	108.706	0.6
30.835	2.89745	95.8755	0.4
31.232	2.86159	127.756	0.8
31.432	2.84379	234.663	2.1
32.785	2.72943	65.469	0.2
33.096	2.70453	96.0591	0.5
33.476	2.67472	84.4083	0.4
36.068	2.48818	95.3835	0.4
36.392	2.46680	89.8725	0.4
37.087	2.42212	75.0291	0.3
39.587	2.27472	79.1576	0.3

【0113】 圖6描繪晶型2之差示掃描量熱(DSC)曲線。如圖2所示，晶型1顯示起始為約226℃ 且峰值為約237℃ 之特徵吸熱(焓197.35 J/g)。

【0114】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)

胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型2顯示在約22°C至約160°C之間顯示約0.77 wt. %之質量損失之熱重分析(TGA)曲線(圖7)。觀察到晶型2為脫水物並顯示藉由偏振光顯微術觀察的針狀結晶形態。

【0115】純晶型2亦藉由在室溫下將形式1溶解於MeOH中，過濾並允許濾液在環境條件下蒸發而獲得。形式2與游離鹼性材料之混合物由室溫下在水中3天之單一溶劑漿料中獲得。形式1與2之混合物由在室溫下自MeOH/乙酸乙酯(1/5 v/v)中之反溶劑沉澱法獲得。

【0116】在相互轉換研究中，將等量之形式1及形式2添加至多種溶劑中並在不同溫度下攪拌數天。形式1由異丙醇(50°C，7天)、丙酮(50°C，3天)、丙酮/水(9/1 v/v，50°C，1天)及丙酮/水(9/1 v/v，室溫，1天)獲得，表明形式1係更穩定之晶型。

實例3

【0117】*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型3如下製備。將*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型1 (20.8 mg)添加至1.5 mL玻璃小瓶中，溶解於MeOH (0.5 mL)中，且所得溶液透過0.45 μ m PTFE膜過濾。然後將經過濾之溶液在攪拌下添加苯甲醚(4.5 mL)中。將組合溶液在室溫下蒸發7天，之後形成固體並收集。XRPD分析指示，乾燥固體材料係結晶，其圖與形式3一致。

【0118】晶型3之XRPD圖如圖8所示。特徵峰包含表3所示峰中之一者或多者。

表3

位置[°2θ]	高度[cts]	d-間距[Å]	相對強度[%]
5.5829	2359.91	15.83	4.53
6.5692	1696.31	13.46	3.25
8.8880	52136.52	9.95	100.00
10.9383	2604.56	8.09	5.00
13.1306	5594.86	6.74	10.73
13.7952	3883.51	6.42	7.45
16.0129	349.02	5.53	0.67
16.7413	881.70	5.30	1.69
16.9385	226.25	5.23	0.43
17.7960	934.09	4.98	1.79
18.8575	409.19	4.71	0.78
19.1087	231.49	4.64	0.44
19.7358	495.51	4.50	0.95
21.4668	91.18	4.14	0.17
21.9425	326.39	4.05	0.63
22.3733	207.86	3.97	0.40
23.5782	4568.00	3.77	8.76
26.4542	98.94	3.37	0.19
26.9601	88.43	3.31	0.17
28.0551	419.74	3.18	0.81
30.1933	1031.60	2.96	1.98
33.1388	262.70	2.70	0.50
33.8411	66.89	2.65	0.13
34.5584	813.73	2.60	1.56
36.9910	104.13	2.43	0.20

實例4

【0119】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3-*d*₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型5如下製備。將*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3-*d*₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型1 (21.4 mg)添加至含有苯甲醇(0.5 mL)之3 mL玻璃小瓶中，在50℃下攪拌2小時，並將所得溶液透過0.45 μm PTFE膜過濾。將過濾後之溶液快速冷卻至-20℃，然

後在室溫下蒸發13天，之後形成固體。收集固體並在室溫下在真空下乾燥3天。XRPD分析指示，乾燥固體材料係結晶，其圖與形式5一致。

【0120】 晶型5之XRPD圖如圖9所示。特徵峰包含表4所示峰中之一者或多者。

表4

位置[°2θ]	高度[cts]	d-間距[Å]	相對強度[%]
6.7898	4482.26	13.02	88.49
10.4695	2151.20	8.45	42.47
11.3286	711.17	7.81	14.04
12.1472	618.97	7.29	12.22
13.0072	219.93	6.81	4.34
13.5668	793.06	6.53	15.66
13.9886	309.12	6.33	6.10
14.7592	434.26	6.00	8.57
15.0737	185.12	5.88	3.65
15.7577	181.79	5.62	3.59
16.2982	233.46	5.44	4.61
16.6649	725.43	5.32	14.32
17.5793	737.24	5.05	14.55
19.7905	2262.56	4.49	44.67
20.3244	300.08	4.37	5.92
20.7209	386.67	4.29	7.63
20.9867	1654.77	4.23	32.67
21.4518	416.09	4.14	8.21
23.0413	5065.54	3.86	100.00
23.4286	812.13	3.80	16.03
23.7161	573.18	3.75	11.32
24.1204	501.40	3.69	9.90
24.6822	260.68	3.61	5.15
25.7179	508.40	3.46	10.04
26.1224	174.45	3.41	3.44
26.9605	3918.28	3.31	77.35
27.4008	722.60	3.26	14.27
27.7336	556.55	3.22	10.99
28.5505	199.79	3.13	3.94
28.8813	252.35	3.09	4.98

位置[°2θ]	高度[cts]	d-間距[Å]	相對強度[%]
29.3230	188.78	3.05	3.73
29.7127	107.07	3.01	2.11
30.5579	63.27	2.93	1.25
30.9608	73.19	2.89	1.44
31.3455	202.27	2.85	3.99
32.7557	73.09	2.73	1.44
33.9107	163.13	2.64	3.22
34.2741	127.18	2.62	2.51
35.7222	70.48	2.51	1.39
36.3041	94.38	2.47	1.86
37.3325	101.41	2.41	2.00
38.0597	131.74	2.36	2.60
39.1413	227.43	2.30	4.49

【0121】 圖10描繪晶型5之差示掃描量熱(DSC)曲線。如圖10所示，晶型5顯示起始為約141℃且峰值為約144℃之特徵吸熱(焓140.7 J/g)及峰值為約231℃之特徵吸熱。

【0122】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3-*d*₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型5顯示在約23℃至約150℃之間顯示約23.0 wt. %之質量損失之熱重分析(TGA)曲線(圖11)。觀察到晶型5係苯甲醇溶劑化物(22.4%殘留溶劑)。IC/HPLC測試顯示Cl⁻對游離鹼之化學計量比為0.9。

實例5

【0123】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3-*d*₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型6如下製備。將*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3-*d*₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺(20.0 mg)添加至異丙醇(0.25 mL)中形成懸浮液。在單獨小瓶中，藉由將0.0282 mL HCl/EtOAc(4M)稀釋於0.25 mL之異丙醇中製備溶液。將稀釋HCl溶液在攪拌下滴加至該懸

浮液中。將所得漿料在室溫下攪拌13天，之後將藉由過濾收集固體並在室溫下風乾1小時。XRPD分析指示，乾燥固體材料係結晶，其圖與形式6一致。

【0124】 晶型6之XRPD圖如圖12所示。特徵峰包含表5所示峰中之一者或多者。

表5

位置[°2θ]	高度[cts]	d-間距[Å]	相對強度[%]
4.2404	489.71	20.84	25.34
8.1724	1932.74	10.82	100.00
8.4473	1272.63	10.47	65.85
11.7202	203.90	7.55	10.55
12.6795	326.85	6.98	16.91
16.3541	345.84	5.42	17.89
21.2141	256.08	4.19	13.25
21.6720	242.89	4.10	12.57
26.6773	112.63	3.34	5.83

【0125】 圖13描繪晶型6之差示掃描量熱(DSC)曲線。如圖13所示，晶型6顯示峰值為約96℃之特徵吸熱，峰值為約166℃之特徵吸熱及峰值為約271℃之特徵吸熱。

【0126】 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-*d*₃)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3-*d*₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型6顯示在約25℃至約120℃之間顯示約8.70 wt. %之質量損失之熱重分析(TGA)曲線(圖14)。IC/HPLC測試顯示Cl⁻對游離鹼之化學計量比為1.6。

併入引用

【0127】 此處提及之所有公開案及專利(包含下文列出之彼等項目)出於所有目的在此以全文引用之方式併入，如同各個別公開案或專利均以

引用之方式各別及單獨併入一樣。如有衝突，以本申請案(包含本文中任何定義)為準。

等效物

【0128】 雖然已討論標的發明之具體實施例，但上述說明書係說明性的而不是限制性的。審查本說明書時，本發明之許多變化對於熟習此項技術者而言將變得顯而易見。本發明之全部範疇應藉由參考申請專利範圍以及其等效物之全部範疇及說明書以及此等變體來確定。

【0129】 除非另有指示，否則如本說明書及申請專利範圍中所使用之所有表示成分量、反應條件等等之數值在所有實例中均應理解為經術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則本說明書及附隨申請專利範圍中所述之數字參數為可隨本發明企圖獲得之所期望性質變化之近似值。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種 *N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型(形式1)，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約9.7的 2θ 度處具有特徵峰。

【請求項2】

如請求項1之晶型，其中粉末X射線繞射圖在約9.7、20.8及22.9的 2θ 度處具有特徵峰。

【請求項3】

如請求項1或2之晶型，其中粉末X射線繞射圖在約9.3、9.7、19.6、20.3、20.8及22.9的 2θ 度處具有特徵峰。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之晶型，其中粉末X射線繞射圖在約8.3、9.3、9.7、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3及22.9的 2θ 度處具有特徵峰。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之晶型，其中粉末X射線繞射圖在約8.3、9.3、9.7、13.6、17.2、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、22.9及27.4的 2θ 度處具有特徵峰。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之晶型，其中粉末X射線繞射圖在約8.3、9.3、9.7、13.6、14.8、15.5、17.2、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、22.9、27.4及30.5的 2θ 度處具有特徵峰。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之晶型，其中該粉末X射線繞射圖係使用Cu K α 輻射獲得。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之晶型，其中差示掃描量熱(DSC)曲線具有起始為約237°C且峰值為約243°C之特徵吸熱。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之晶型，其中熱重分析(TGA)曲線在約22°C至約160°C之間顯示約0.66 wt. %之質量損失。

【請求項10】

一種*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型(形式2)，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約7.7的2 Θ 度處具有特徵峰。

【請求項11】

如請求項10之晶型，其中粉末X射線繞射圖在約7.7、11.5及25.9的2 Θ 度處具有特徵峰。

【請求項12】

如請求項10或11之晶型，其中粉末X射線繞射圖在約7.7、9.9、11.5、19.9、25.9及27.8的2 Θ 度處具有特徵峰。

【請求項13】

如請求項10至12中任一項之晶型，其中粉末X射線繞射圖在約7.7、9.9、11.5、15.2、15.5、19.9、22.2、25.9及27.8的2 Θ 度處具有特徵峰。

【請求項14】

如請求項10至13中任一項之晶型，其中粉末X射線繞射圖在約7.7、

9.9、11.5、15.2、15.5、17.6、19.9、22.2、23.4、25.9、27.8及31.4的 2θ 度處具有特徵峰。

【請求項15】

如請求項10至14中任一項之晶型，其中該粉末X射線繞射圖係使用Cu K α 輻射獲得。

【請求項16】

如請求項10至15中任一項之晶型，其中差示掃描量熱(DSC)曲線具有起始為約226°C且峰值為約237°C之特徵吸熱。

【請求項17】

如請求項10至16中任一項之晶型，其中熱重分析(TGA)曲線在約22°C至約160°C之間顯示約0.76 wt. %之質量損失。

【請求項18】

一種*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型(形式3)，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約5.6、6.6、8.9、10.9、13.1、13.8、16.7、17.8、19.7、23.6、30.2及34.6的 2θ 度處具有特徵峰；其中該粉末X射線繞射圖係使用Cu K α 輻射獲得。

【請求項19】

一種*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基- d_3)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3- d_3)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型(形式5)，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約6.8、10.5、13.1、13.6、16.7、17.6、19.8、21.0、23.0、23.4、27.0及27.4的 2θ 度處具有特徵峰；其中該粉末X射線繞射圖係使用Cu K α 輻射獲得。

【請求項20】

如請求項19之晶型，其中差示掃描量熱(DSC)曲線具有起始為約144℃且峰值為約144℃之特徵吸熱及峰值為約231℃之特徵吸熱。

【請求項21】

如請求項19或20之晶型，其中熱重分析(TGA)曲線在約23℃至約150℃之間顯示約23.0 wt. %之質量損失。

【請求項22】

一種*N*-(4-((2-甲氧基-3-(1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-5-(丙醯基-3,3,3-d₃)吡啶-2-基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽之晶型(形式6)，其特徵在於粉末X射線繞射圖在約4.2、8.2、8.4、11.7、12.7、6.4、21.2、21.7及26.7的2θ度處具有特徵峰；其中該粉末X射線繞射圖係使用Cu Kα輻射獲得。

【請求項23】

如請求項22之晶型，其中差示掃描量熱(DSC)曲線具有峰值為約96℃之特徵吸熱，峰值為約166℃之特徵吸熱及峰值為約271℃之特徵吸熱。

【請求項24】

如請求項22或23之晶型，其中熱重分析(TGA)曲線在約25℃至約120℃之間顯示約8.70 wt. %之質量損失。

【請求項25】

一種醫藥組合物，其包括如請求項1至24中任一項之晶型及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項26】

一種醫藥組合物，其由如請求項1至24中任一項之晶型形成。

【請求項27】

如請求項25或26之醫藥組合物，其中該組合物經調配用於口服投與。

【請求項28】

一種原料藥，其包括至少可偵測量之如請求項1至17中任一項之晶型。

【請求項29】

一種原料藥，其包括如請求項1至24中任一項之實質上純結晶。

【請求項30】

一種在有需要患者中抑制TYK2活性之方法，該方法包括向該患者投與治療有效量之如請求項1至24中任一項之晶型或如請求項25至27中任一項之醫藥組合物。

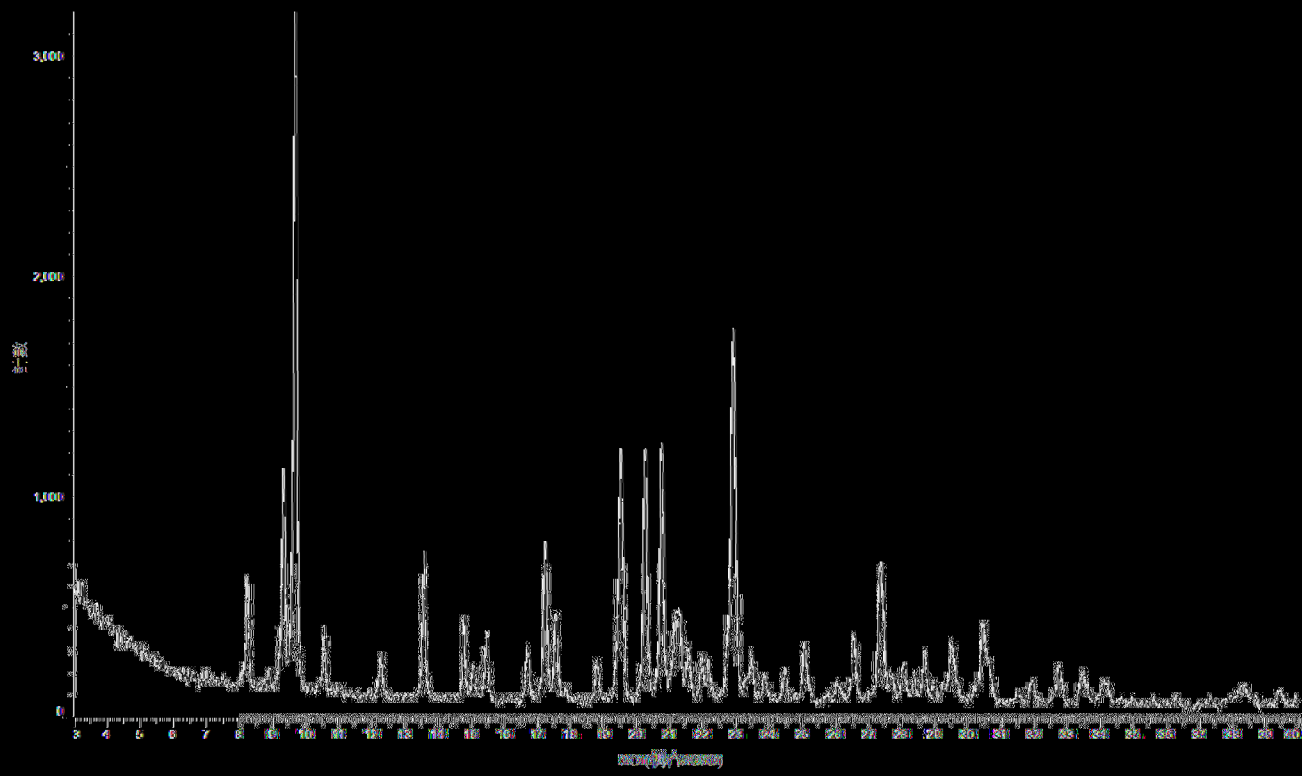
【請求項31】

一種在有需要患者中治療TYK2介導疾患之方法，該方法包括向該患者投與治療有效量之如請求項1至24中任一項之晶型或如請求項25至27中任一項之醫藥組合物。

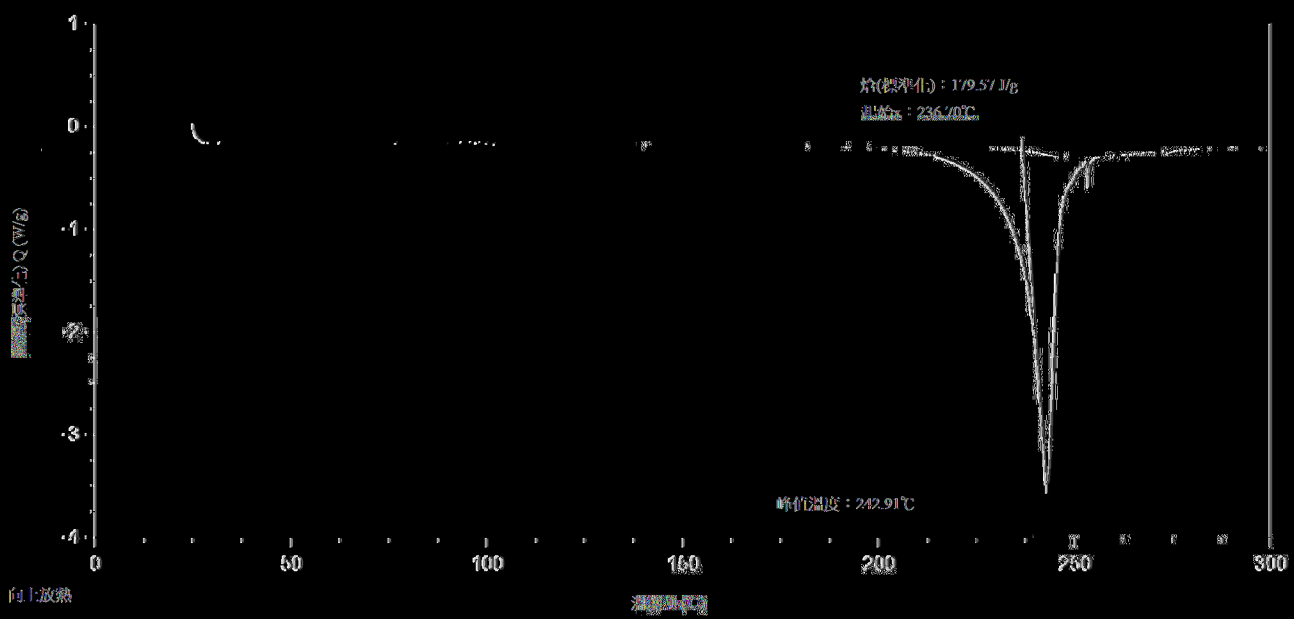
【請求項32】

一種在有需要患者中治療以下中之一者或多者之方法：克羅恩氏病 (Crohn's disease)、類風濕性關節炎、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、潰瘍性結腸炎、牛皮癬性關節炎及全身性硬化症，該方法包括向該患者投與有效量之如請求項1至24中任一項之晶型或如請求項25至27中任一項之醫藥組合物。

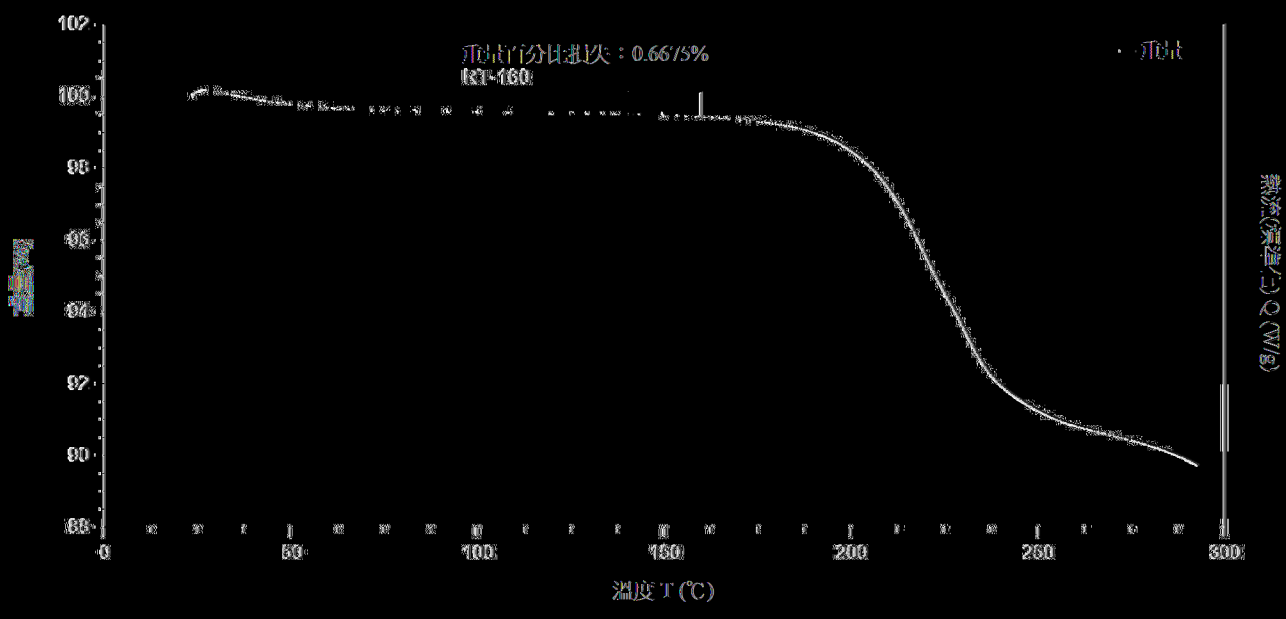
| (發明圖式) |



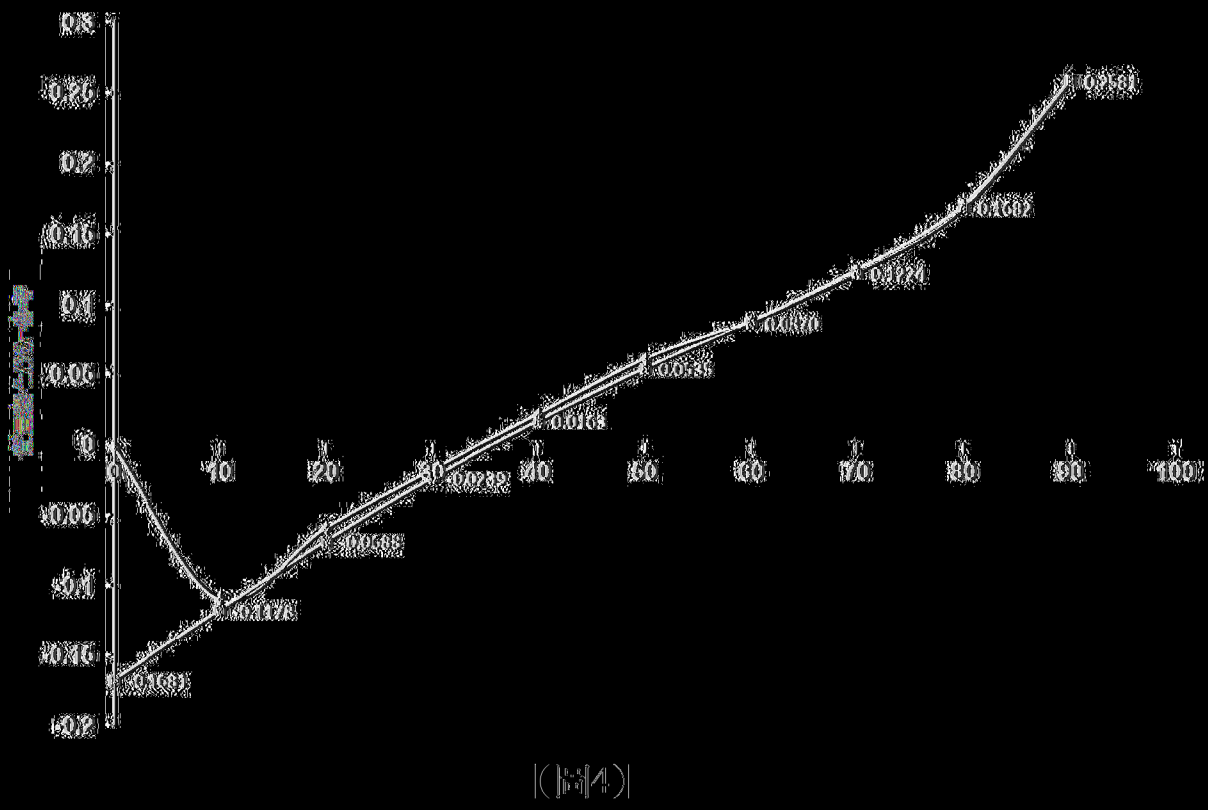
| (圖1) |



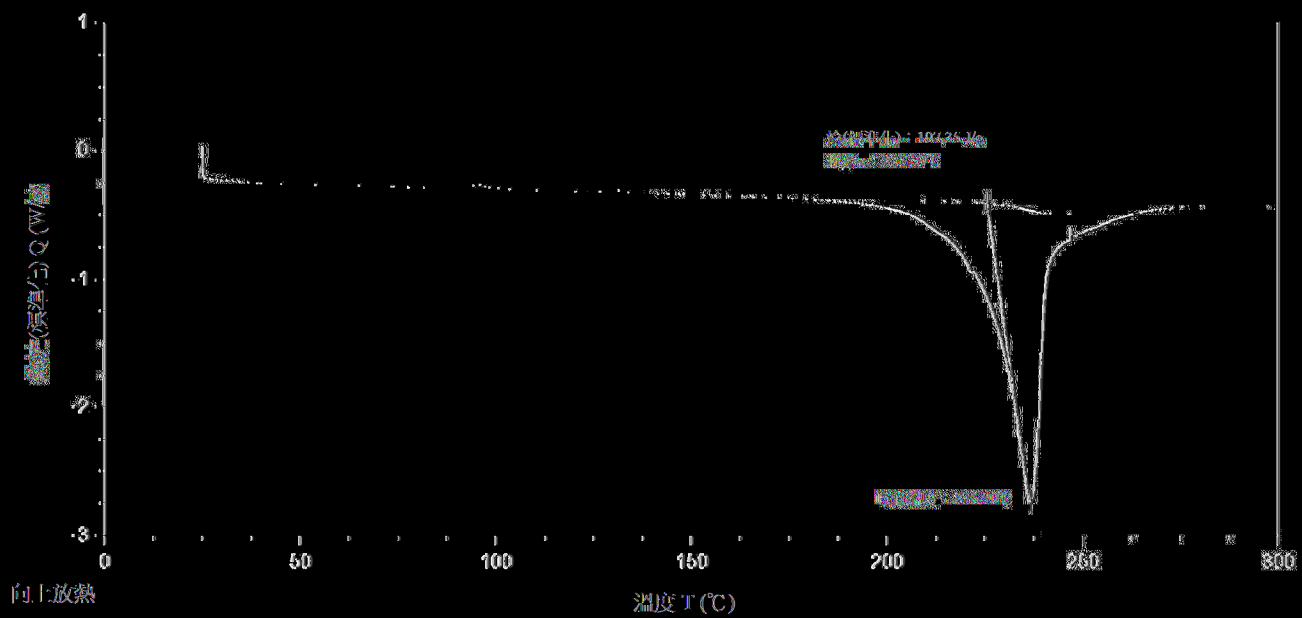
(图2)



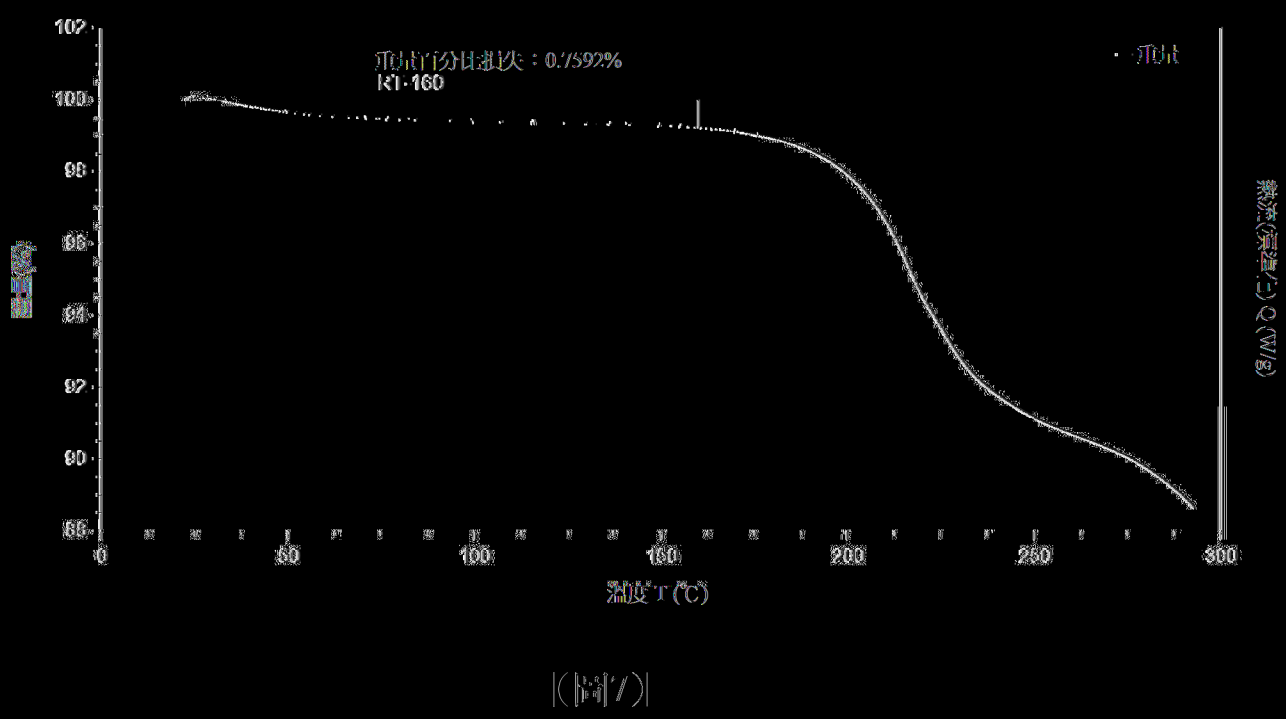
(附3)

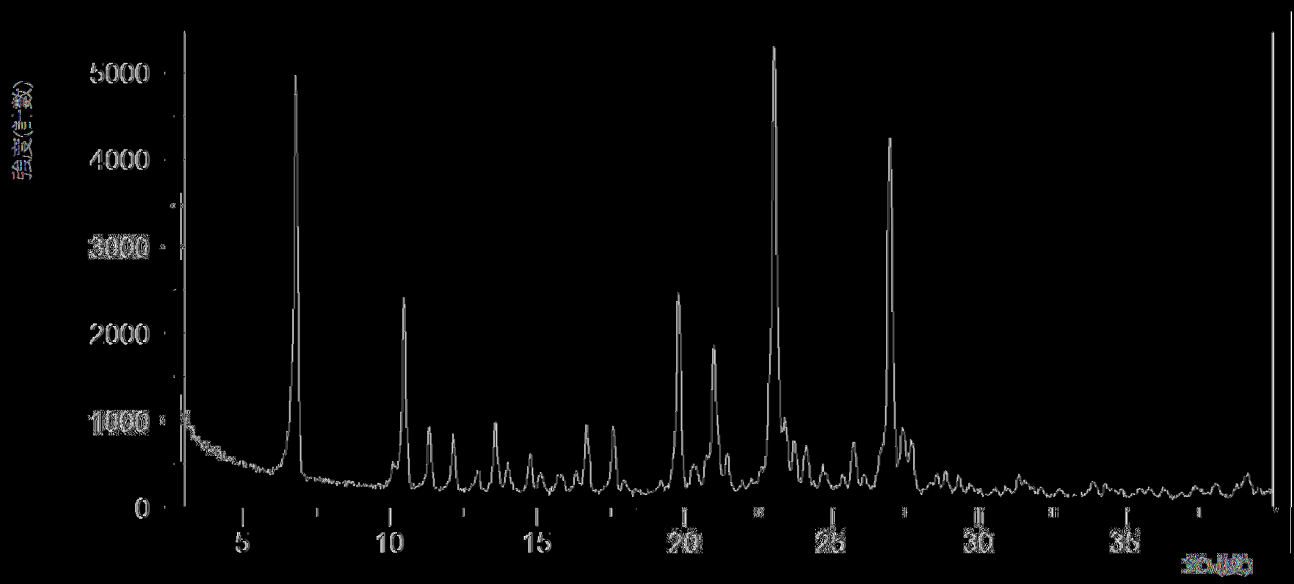




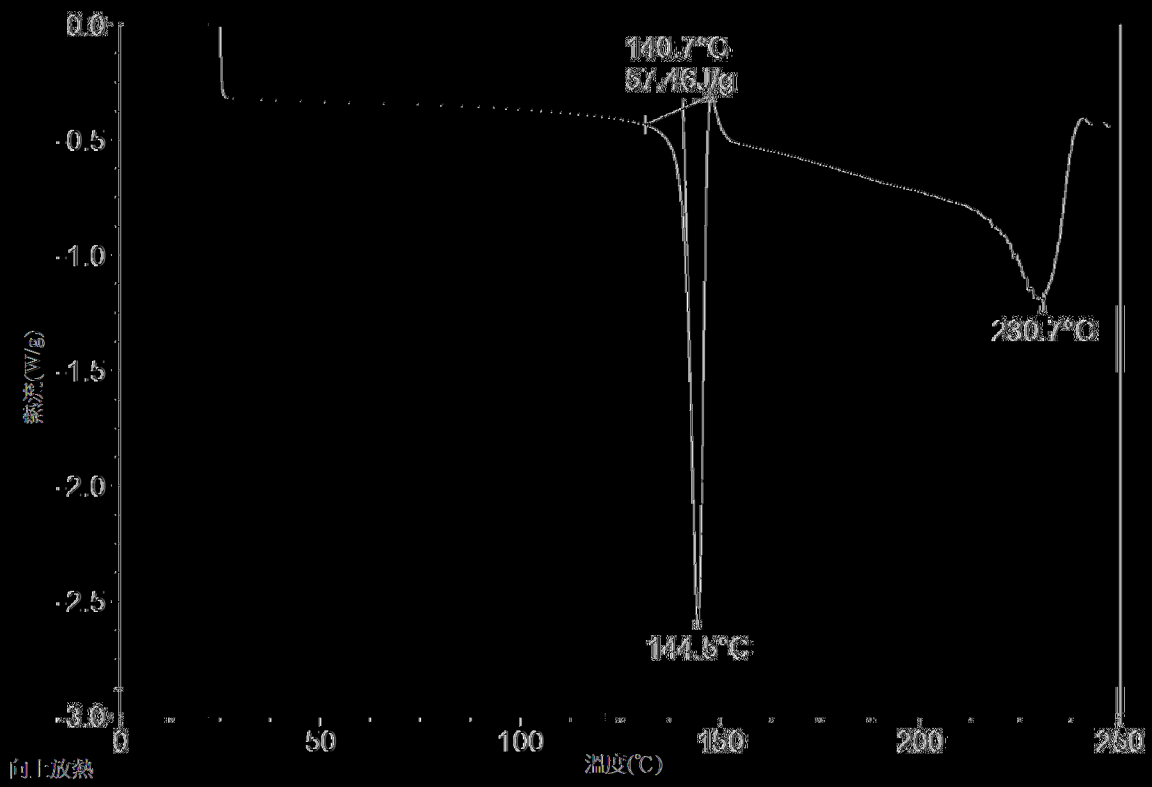


[(H_4)₆]

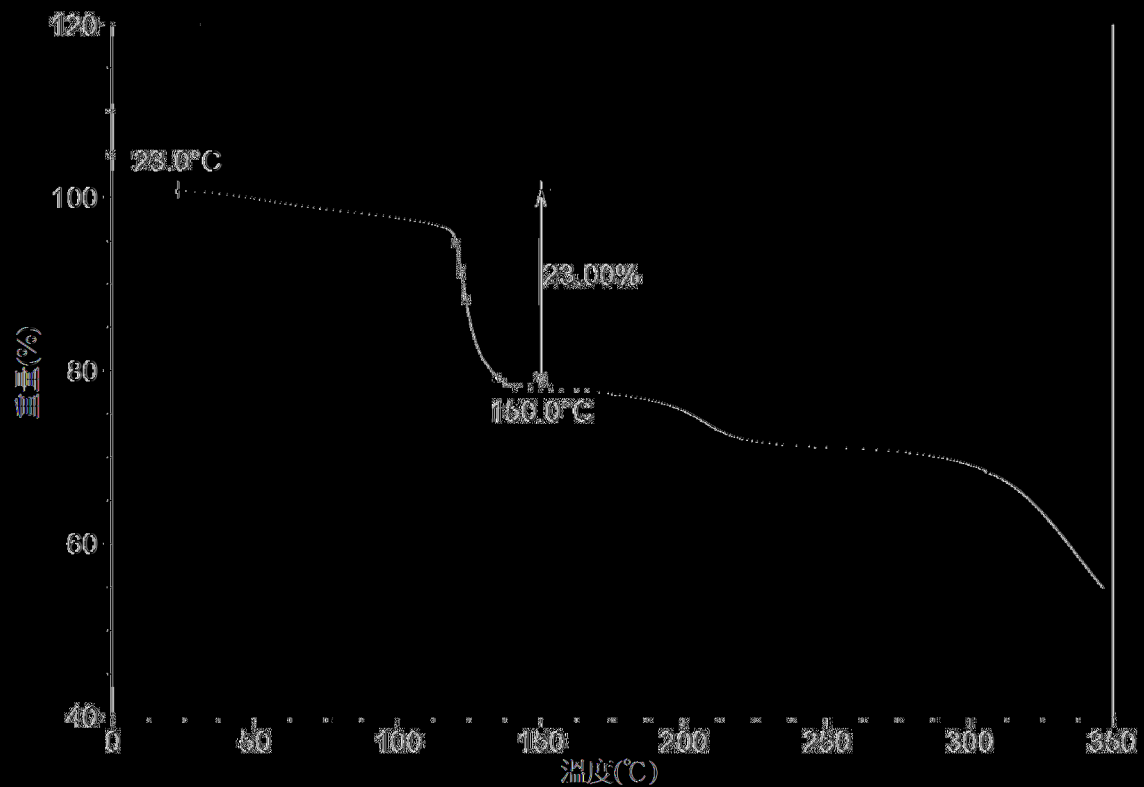




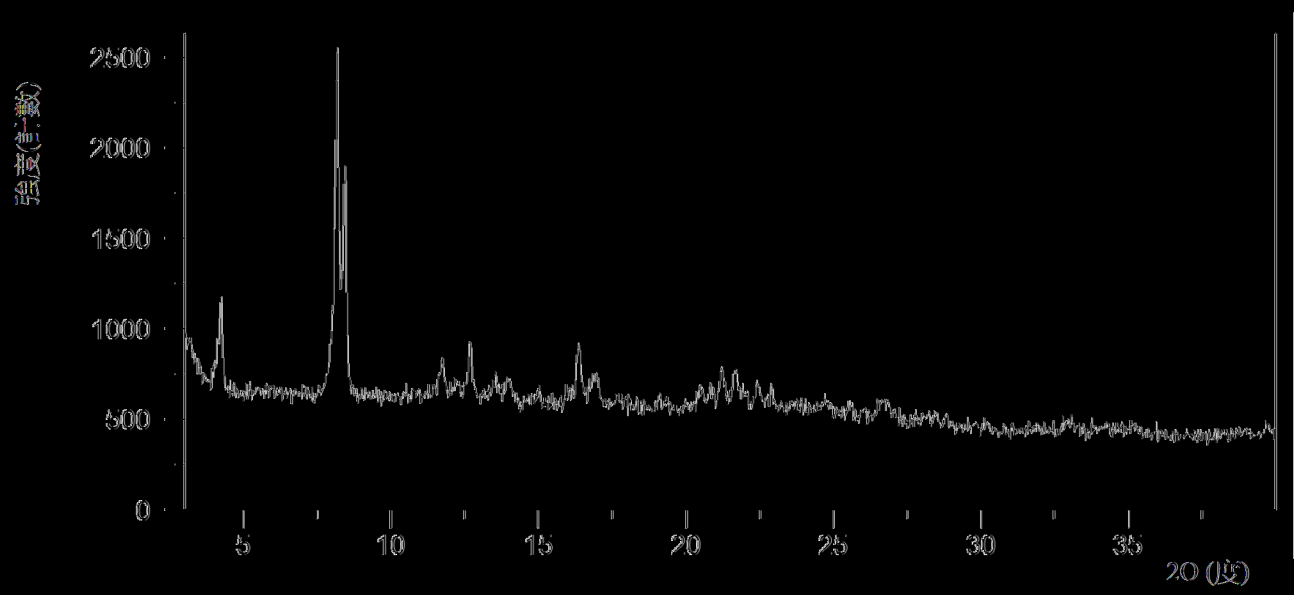
[(111)9]



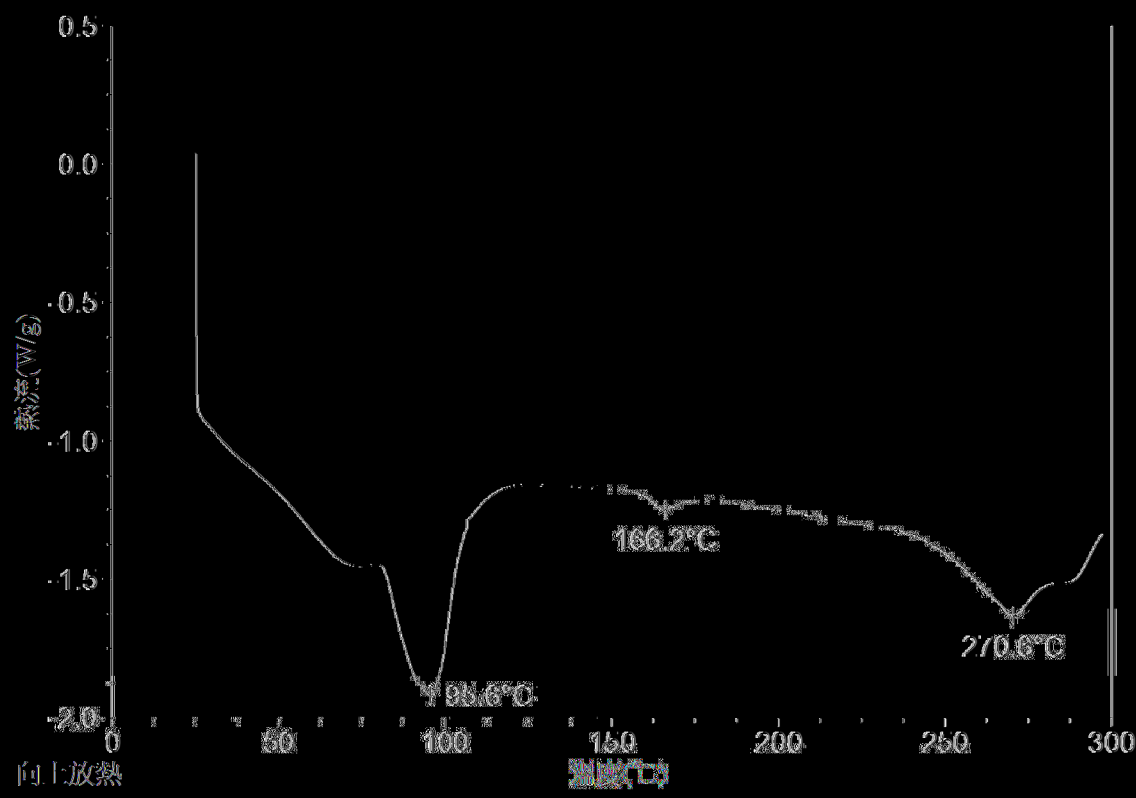
[(10)]



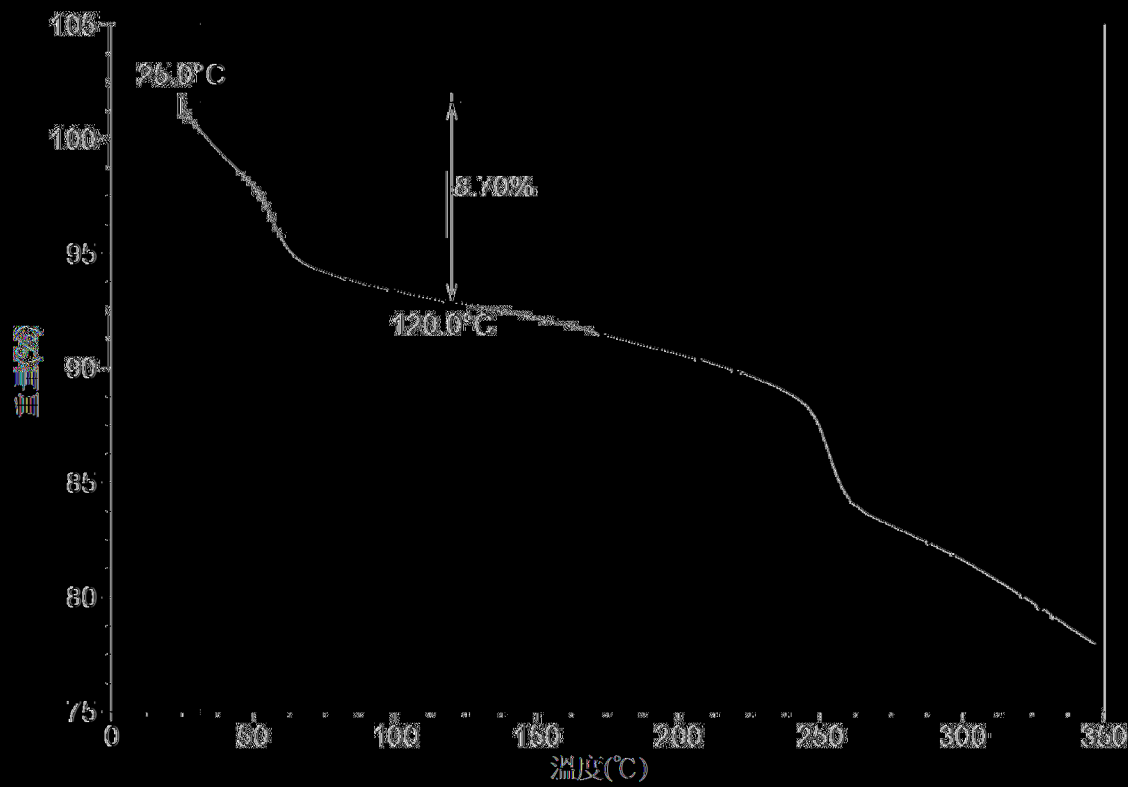
[(11)]



[(111)12]



(圖13)



(圖14)