

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：P5106416

※ 申請日期：P5. 7. 19

※IPC 分類：C07D 401/14 (2006.01)
~~C07D; A61K~~
A61K 31/506 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲醯胺之鹽

SALTS OF 4-METHYL-N-[3-(4-METHYL-IMIDAZOL-1-YL)-5-TRIFLUOROMETHYL-PHENYL]-3-(4-PYRIDIN-3-YL-PYRIMIDIN-2-YLAMINO)-BENZAMIDE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 亞瑟 科隆尼卡

CANONICA, ARTHUR

2. 華納 帝提克

DIETIKER, WERNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 保羅 W 曼利
MANLEY, PAUL W.
2. 夏威權
SHIEH, WEN-CHUNG
3. 保羅 亞倫 蘇頓
SUTTON, PAUL ALLEN
4. 畢崔 H 卡爾賓斯金
KARPINSKI, PIOTR H.
5. 吳雷恩
WU, RAEANN
6. 史蒂芬妮 莫尼爾
MONNIER, STEPHANIE
7. 裘格 布洛茲
BROZIO, JÖRG

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 法國 FRANCE
7. 德國 GERMANY

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；2005年07月20日；60/701,406

2. 美國；2005年09月12日；60/716,213

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明揭示以不同方法製備之4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽。

六、英文發明摘要：

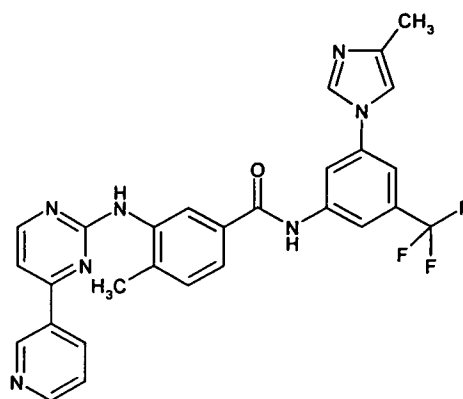
七、指定代表圖：

(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：



九、發明說明：

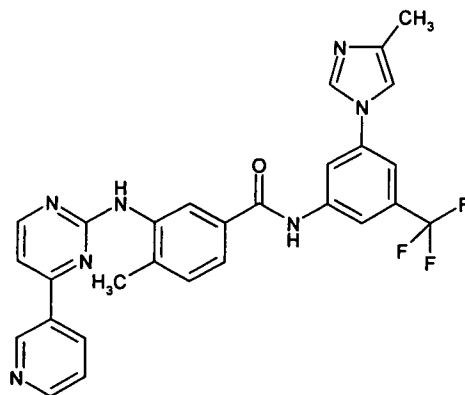
本申請案主張2005年7月20日申請之美國臨時專利申請案編號60/701,406之優先權，其全文併入本文供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽，以及彼等之製備方法，包括彼等之醫藥組合物及使用彼等之治療方法。

【先前技術】

下式之化合物4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺



係敘述於WO 2004/005281 A1中。本化合物可提供有價值之藥理性質，因此其可作為例如蛋白質激酶抑制劑而可用於治療對蛋白質激酶活性之抑制作用有反應的疾病。WO 2004/005281 A1並未揭示4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之任何特定之鹽或鹽水合物或溶劑化物。

【發明內容】

本發明係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽。本發明較佳具體例係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽酸鹽、單磷酸鹽、二磷酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽及對-甲苯磺酸鹽。

本發明另有關一種製備4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之各種結晶鹽之方法，該方法包括下列步驟：使4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼在溶劑中與式HB之酸反應。

本發明又有關一種醫藥組合物，其包括：

(a)治療有效量之4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽；及

(b)至少一種醫藥可接受性載劑、稀釋劑、載體或賦型劑。

本發明亦有關一種治療對蛋白質激酶活性之抑制作用有反應之疾病之方法，該方法包括之步驟為對需要該治療之個體投與治療有效量之4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽。

【實施方式】

本發明係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽；此等鹽之較佳具體例敘述如下。大體而言，本文所用之"鹽"係指經由使有機酸或鹼藥物與醫藥可接受性無機或有機酸或鹼反應製備之化合物；至於本文所用之"鹽"包含依據本發明製備之鹽之水合物及溶劑化物。列舉之醫藥可接受性無機或有機酸或鹼列於醫藥鹽手冊(*Handbook of Pharmaceutical Salts*), P.H. Stahl及C.G. Wermuth (編輯), VHCA, Zurich, pp. 334-345 (2002)之表1-8。至於本文所用之多晶型"係指區別之"結晶改質"或"多晶型形式"或"結晶型形式"此等在x-射線粉末繞射圖案、物理化學及/或醫藥動態性質與熱動態安定性上彼此不同。隨同本案同時申請之未審定之美國專利申請案編號60/701,405 (代理人文件編號4-34384)提出4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺及其鹽之各種多晶型形式；該未審定申請案之揭示全文併入本文供參考。

本發明第一具體例係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽酸鹽。該鹽酸鹽(晶型B，單水合物)當使用一當量鹽酸時可自甲醇再現性地製得。其為吸濕性(當第一次測試時，吸水性在60%相對濕度下達到2%，且在95%相對濕度下達到2.7%，但後續試驗甚至呈現更高之吸水性)。該鹽極微少的溶於水中且稍溶於0.1N HCl、乙醇及2-

丙醇中。當以熱重力計分析(TGA)試驗時，出現二個重量損失階段。第一階段(在約80°C下開始)代表脫水，且第二階段重量損失(在約173°C)代表HCl損失(分解)。結晶結構範圍自良好至極佳，研磨時會變成無定型且可承受壓縮。鹽酸鹽在標準平衡試驗中於室溫下穩定。亦包含鹽酸鹽之其他多晶型形式，亦即晶型A、A'、A''、B'、S_B、S_{B'}、C、C'、S_C、D及S_E。4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽酸鹽晶型A及B之XRPD圖案示於圖1。

本發明第二具體例係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之單磷酸鹽。當使用一當量磷酸時可自甲醇再現地製得H₃PO₄單鹽。重量損失(室溫至200°C)約為0.29%，樣品在約208°C下溶解且在約212°C下分解。結晶結構極佳。4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺單磷酸鹽之XRPD圖案示於圖2。

本發明第三具體例係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之二磷酸鹽。當使用二當量磷酸時可自甲醇製得H₃PO₄二鹽。重量損失(室溫至200°C)約為0.2%且樣品在約210°C下分解。4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺二磷酸鹽之XRPD圖案示於圖3。

本發明第四具體例係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之硫酸鹽。當使用一當量硫酸時可自甲醇再現地製得H₂SO₄鹽(晶型B)。重量損失(室溫至200℃)約為0.15%且樣品在約206℃熔解分解。結晶結構範圍自不良至良好。分離出一種其他晶型(晶型A)及無定型形式。4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺硫酸鹽晶型A及B之XRPD圖案示於圖4。

本發明第五具體例係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之甲磺酸鹽(甲磺酸鹽)。當使用一當量甲磺酸鹽時可由自酸乙酯再現地製得該鹽。重量損失(室溫至150℃)約為0.44%且樣品在約160℃熔解且在約260℃分解。結晶結構不良。4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺甲磺酸鹽之XRPD圖案示於圖5。

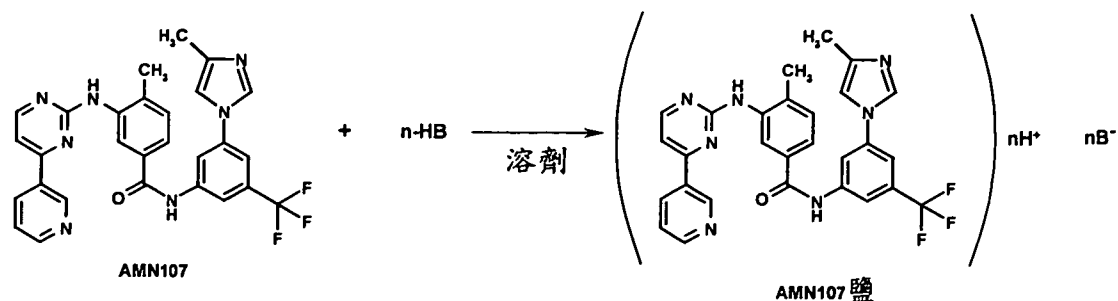
本發明第六具體例係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之乙磺酸鹽。當使用一當量乙磺酸鹽時可自乙酸乙酯再現地製得該鹽。重量損失(室溫至150℃)約為0.74%且樣品在約259℃熔解且在約220℃分解。結晶結構不良。4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之乙磺酸鹽之XRPD圖案

示於圖6。

本發明第七具體例係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之苯磺酸鹽。當使用一當量苯磺酸時可自乙酸乙酯再現地製得該鹽。重量損失(室溫至250℃)約為0.63%，且樣品在約260℃因熔解分解。其結晶結構範圍自不良至良好。4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之苯磺酸鹽之XRPD圖案示於圖7。

本發明第八具體例係有關4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之對-甲苯磺酸鹽。當使用一當量對-甲苯磺酸時可由乙酸乙酯再現地製得該鹽。重量損失(室溫至150℃)約為0.26%，且樣品在約187℃熔解且在約256℃分解。其結晶結構範圍自良好至極佳。4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之對-甲苯磺酸鹽之XRPD圖案示於圖8。

本發明另一具體例係有關依據下列反應圖製備4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之各種結晶鹽之方法：



尤其，經由使4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼在溶劑中與式HB之酸反應，製備4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-2-基胺基)-苯甲醯胺鹽類。該反應通常依二步驟進行，但簡單的在溶劑中同時合併游離鹼及酸二者亦屬本發明範圍。

第一步驟中，係在適宜溫度下將4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼溶解或懸浮於適量溶劑中。本發明中適用之溶劑包含(但不限於)甲醇、乙醇、2-丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、四氫呋喃及其組合。決定欲使用之適量鹼以及適宜之反應溫度亦屬熟悉本技藝者所熟悉。

本發明方法之第二步驟中，係以式HB之適宜酸處理4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼。假定4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼之pKa值為5.1及3.9，則具有 $pK_a \leq 3.1$ 之形成鹽之酸具有與其形成穩定結晶鹽之潛力。適宜之酸包含(但不限於)無機酸如鹽酸、磷酸、硫酸及磺酸，及有機酸如甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸、對-甲苯

磺酸、檸檬酸、富馬酸、龍膽酸、丙二酸、馬來酸及酒石酸。

依本發明方法之視情況步驟中，係藉過濾或某些其他適宜方法分離4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺鹽，且使分離之鹽乾燥移除殘留溶劑。依本發明之較佳具體例，先獲得甲醇溶劑化物之鹽酸鹽，其必需暴露於濕氣中以轉化成單水合物鹽酸鹽。

本發明特佳具體例係有關一種製備4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺單鹽酸鹽單水合物之方法，包括下列步驟：

- (a)在氮氣下，於甲醇中結合4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼及鹽酸鹽；
- (b)使反應混合物加熱至溫度約42-50℃；
- (c)攪拌該反應混合物；
- (d)使溫度保持在40℃以上之情況下，過濾該反應混合物以獲得透明溶液；
- (e)在氮氣中攪拌，使該透明溶液冷卻至約30℃；
- (f)對溶液播晶；
- (g)使該經播晶之溶液冷卻至約23℃；
- (h)攪拌該溶液獲得懸浮液；
- (i)使懸浮液冷卻至約-10℃；
- (j)攪拌懸浮液；

(k)過濾固體；

(l)以冷卻之甲醇洗滌固體；及

(m)使固體在約 50-55°C 及 10-20 托耳下乾燥，獲得 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺單鹽酸鹽單水合物鹽。

更佳具體例中，步驟(c)中之攪拌進行約 15 分鐘，步驟(e)中之冷卻在約 30 分鐘內達成，步驟(g)之冷卻在 45 分鐘內完成，步驟(h)中之攪拌進行約 3 小時，步驟(i)中之冷卻在約 1.5 小時內達成，步驟(j)中之攪拌進行約 30 分鐘，且步驟(l)中之冷卻甲醇之溫度約為 -10°C，及/或乾燥係在約 8-16 小時內達成。

本發明第十具體例係有關一種醫藥組合物，其包括：

(a)治療有效量之 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽；及

(b)至少一種醫藥可接受性載劑、稀釋劑、載體或賦型劑。

"治療有效量"欲意指本發明之鹽在投予需要之個體時可有效地對藉由抑制蛋白激酶活性可減輕症狀之疾病進行治療之量。治療有效之既定本發明化合物的量將隨著疾病症狀及其嚴重性、需要治療之個體物種等因素而變，該量可由熟悉本技藝者例行性的決定。

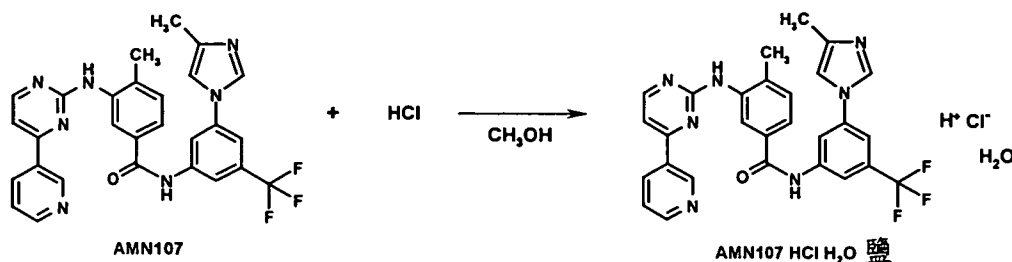
至少一種醫藥可接受性載劑、稀釋劑、載體或賦型劑可

由熟悉本技藝者輕易的選擇且由所需之投藥模式決定。適宜之投藥模式之說明性實例包含口服、經鼻、非經腸胃、局部、經皮及經直腸投藥。本發明之醫藥組合物可以熟習本技藝者瞭解之任何適宜之醫藥劑型服用。適宜之醫藥劑型包含固體、半固體、液體或凍乾之調配物，如錠劑、粉劑、膠囊、栓劑、懸浮液、微脂粒及氣溶膠。

本發明第十一個具體例係有關一種治療對蛋白質激酶活性之抑制作用有反應之疾病之方法，該方法包括之步驟為對需要該治療之個體投與治療有效量之4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘓啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽。如上所述，說明性之投藥模式包含口服、經鼻、非經腸胃、局部、經皮及經直腸投藥。結晶形式之投藥可經由投與本發明第九具體例之醫藥組合物或經由任何其他有效之方法達成。

本發明特定具體例將參考下列實例獲得證明。應了解此等實例主要係用以說明本發明，且不應以任何方式限制本發明之範圍。

實例1：單鹽酸鹽單水合物鹽之製備

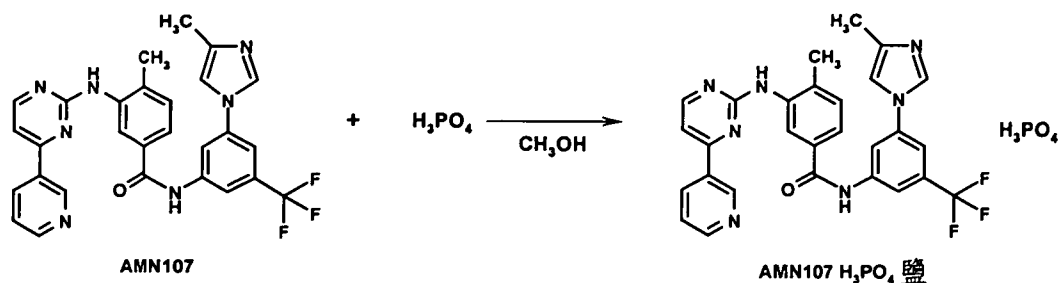


在氮氣沖洗下，於裝置有機械攪拌器、溫度計、加熱/

冷卻設備及添加漏斗之1升、4-頸圓底瓶中依序加入4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼(10克)、甲醇(250毫升)及37%鹽酸(1.85克)。使混合物加熱至42-50°C且再攪拌15分鐘。所得溶液經聚丙烯墊過濾，同時維持批次溫度在40°C以上。在氮氣中將透明溶液移到另一裝置有機械攪拌器、溫度計及加熱/冷卻設備之1升、4-頸圓底瓶中。攪拌該批次且於30分鐘內冷卻至30°C。在該溫度下添加晶種(20毫克)且以45分鐘冷卻該批次至23°C。該批次再攪拌3小時，獲得濃稠白色懸浮液。使該懸浮液於1.5小時內冷卻至-10°C且再攪拌30分鐘。過濾收集任何固體且以冷卻(-10°C)甲醇(20毫升)洗滌。使固體在50-55°C/10-20托耳下乾燥8-16小時，獲得白色固態4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺單鹽酸鹽單水合物鹽(9.8克)。

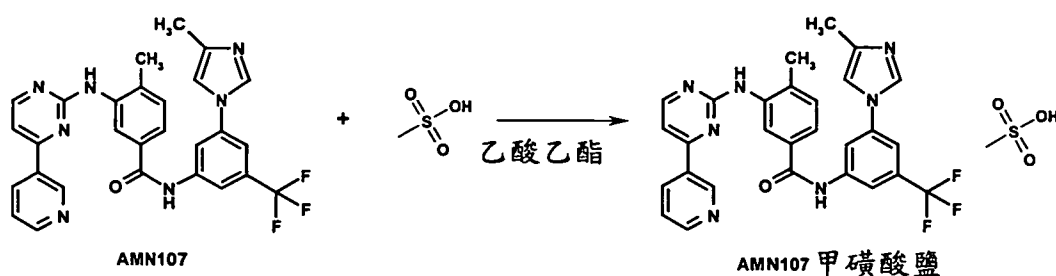
^1H NMR 300 MHz, DMSO- d_6), δ 10.9 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.32 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); x-射線繞射圖案顯示在下列 2θ 具有最大峰：7.4°, 9.4°, 11.6°, 12.1°, 15.8°, 19.3°, 19.6°, 22.1°, 24.1°, 25.7°。

實例2：單磷酸鹽之製備



於裝置有機械攪拌器、溫度計及冷凝器之1升圓底瓶中加入4克4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘓啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼及500毫升甲醇。攪拌該漿料且加熱至64℃，且在該溫度下保持約30分鐘。於所得透明溶液中添加7.5毫升1M磷酸溶液(甲醇中)。使混合物在64℃下攪拌一小時，以自然冷卻(冷卻速率約0.5℃/分鐘)冷卻至室溫，且在該溫度下保持3-4小時。過濾收集固體且在50-55℃/10-20托耳下乾燥8-16小時，獲得白色固態4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘓啶-2-基胺基)-苯甲醯胺單磷酸鹽(3.25克)。熔點=約208℃(分解)；x-射線繞射圖案顯示在下列2θ具有最大峰：6.1°，7.5°，9.1°，15.8°，17.5°，18.3°，21.8°，23.1°，24.9°，26.6°。

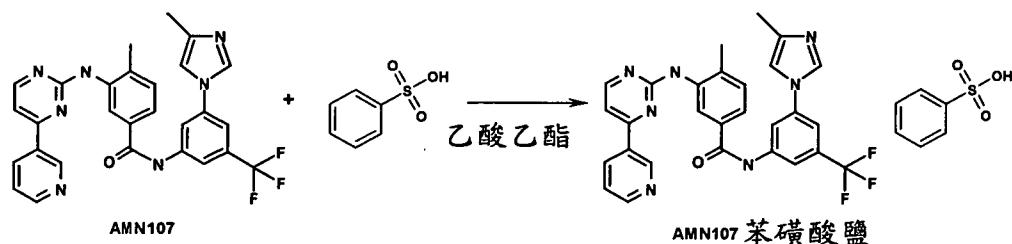
實例3：甲磺酸鹽之製備



於裝置有溫度探針及冷凝器之75毫升反應器中加入307毫克4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-

(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼及30毫升乙酸乙酯。攪拌漿料且加熱至76°C。於該溶液中添加580微升1 M甲磺酸鹽溶液(於乙酸乙酯中)。使混合物在76°C下攪拌六小時，以0.5°C/分鐘之速率冷卻至25°C，且保持在25°C隔夜。過濾收集固體且在50-55°C/10-20托耳下乾燥8-16小時，獲得黃色固態4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺甲磺酸鹽(約250毫克)。X-射線繞射圖案顯示在下列2θ具有最大峰：7.7°, 10.1°, 20.3°, 26.2°。

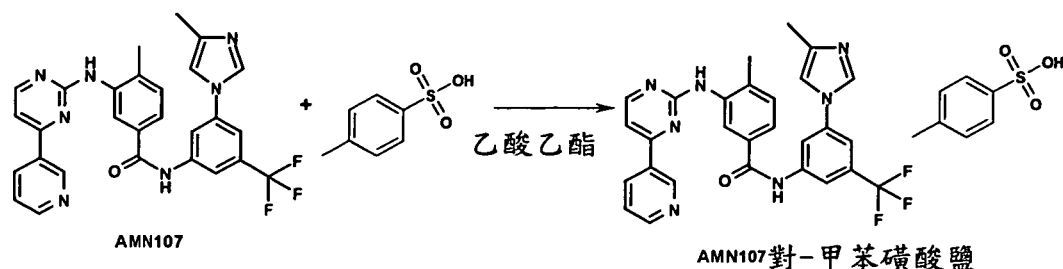
實例4：苯磺酸鹽之製備



於裝置有機械攪拌器、溫度計及冷凝器之1升圓底瓶中加入4克4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼及500毫升乙酸乙酯。攪拌該漿料且加熱至76°C(回流)且在該溫度下保持40分鐘。於所得透明溶液中添加7.5毫升1 M苯磺酸溶液(乙酸乙酯中)。使混合物在76°C攪拌5小時，以自然冷卻(冷卻速率約0.5°C/分鐘)冷卻至室溫且在該溫度下保持約1小時。過濾收集固體且在50-55°C/10-20托耳下乾燥8-16小時，獲得黃色固態4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯

胺單苯磺酸鹽。熔點=約260°C；x-射線繞射圖案顯示在下列2 θ 具有最大峰：6.5°, 7.8°, 9.4°, 10.4°, 13.7°, 17.0°, 17.5°, 17.9°, 18.8°, 21.2°。

實例5：對-甲苯磺酸鹽之製備



於裝置有溫度探針及冷凝器之75毫升反應器中加入305.6毫克4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘓啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼及30毫升乙酸乙酯。攪拌漿料且加熱至76°C。於該溶液中添加580微升1 M對-甲苯磺酸溶液(於乙酸乙酯中)。使混合物在76°C下攪拌六小時，以0.5°C/分鐘之速率冷卻至25°C，且保持在25°C下隔夜。過濾收集固體，且在50-55°C/10-20托耳下乾燥8-16小時，獲得白色固態4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘓啶-2-基胺基)-苯甲醯胺對-甲苯磺酸鹽(約250毫克)。熔點=約187°C；x-射線繞射圖案顯示在下列2 θ 具有最大峰：7.3°, 15.4°, 16.1°, 17.5°, 18.3°, 19.0°, 19.7°, 22.5°。

實例6：鹽酸鹽

將4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘓啶-2-基胺基)-苯甲醯胺及約400毫升甲醇注入瓶中。攪拌且滴加744.4毫克37% HCl溶液。漿料變成

透明。使溶液攪拌30分鐘。將該溶液濃縮至100毫升。接著使溶液攪拌2小時，獲得漿料。過濾漿料且在真空中50℃下乾燥隔夜。獲得產率約72.6%之多晶型之晶型B。

實例 7

將約50-60毫克4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘓啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼之晶型A懸浮於0.75毫升所列之溶劑中。接著將化學計量之量的所示酸添加於此懸浮液中。就無機酸而言，使混合物在周圍溫度下攪拌約5小時，且就磺酸而言係在50℃下攪拌隔夜。過濾收集固體且以XRPD及NMR分析。

表1.鹽酸鹽之形成

溶劑	註釋	結果	
		結晶性*	¹ H-NMR
甲醇	漿料在添加HCl後變得較稀	良好；晶型B	無溶劑峰
乙醇	漿料在添加HCl後變得較稀	良好；晶型A&B	無溶劑峰
2-丙醇	漿料在添加HCl後變得較稀	良好；晶型A	無溶劑峰
丙酮	漿料在添加HCl後變得較稀	極佳；晶型A	---
乙酸乙酯	漿料在添加HCl後變得較稀	良好；晶型A&B	---
四氫呋喃	漿料在添加HCl後變得較稀	極佳；晶型A	---
乙腈	漿料在添加HCl後變得較稀	極佳；晶型A&B	---

*極佳=當主要高峰陡峭且其強度超過70數(counts)時

良好=當主要高峰陡峭且其強度在30-70數時

表 2. 硫酸鹽之形成

溶劑	註釋	結果	
		結晶性*	¹ H-NMR
甲醇	漿料在添加H ₂ SO ₄ 後變得較稀	良好；晶型A&B	無溶劑峰
乙醇	漿料在添加H ₂ SO ₄ 後變得較稀	良好；晶型B	無溶劑峰
2-丙醇	漿料在添加H ₂ SO ₄ 後變得較稀	不良	---
丙酮	漿料在添加H ₂ SO ₄ 後變得較稀	不良	---
乙酸乙酯	漿料在添加H ₂ SO ₄ 後變得較稀	不良	---
四氫呋喃	漿料在添加H ₂ SO ₄ 後變得較稀	不良	---
乙腈	漿料在添加H ₂ SO ₄ 後變得較稀	不良	---

* 良好 = 當主要高峰陡峭且其強度在30-70數時

不良 = 當主要高峰寬闊且其強度低於30數時；可為無定型鹽及游離鹼晶型A

表 3. 甲磺酸鹽之形成

溶劑	註釋	結果	
		結晶性*	¹ H-NMR
丙酮	漿料在加酸後變稀且變成黃色。在50°C下無法變透明	不良	1) 1.3% (w) 丙酮 2) 酸：鹼=1.2:1.0
四氫呋喃	漿料在加酸後變稀且變成黃色。在50°C下無法變透明	無定型	---

* 不良 = 當主峰寬闊且其強度低於30數時

表 4. 乙磺酸鹽之形成

溶劑	註釋	結果	
		結晶性*	¹ H-NMR
丙酮	漿料在加酸後變稀且變成黃色。在50°C下無法變透明	良好	1) 0.9% (w) 丙酮 2) 酸：鹼=1.4:1.0
四氫呋喃	漿料在加酸後變稀且變成黃色。在50°C下無法變透明	不良	---

*良好=當主峰陡峭且其強度在30-70數時

不良=當主峰寬闊且其強度低於30數時

來自丙酮之乙磺酸鹽之x-射線繞射圖案顯示在下列2θ具有最大峰6.6°, 7.9°, 9.5°, 14.2°, 17.8°。

表5. 苯磺酸鹽之形成

溶劑	註釋	結果	
		結晶性*	¹ H-NMR
四氫呋喃	漿料在加酸後變稀且變成黃色。在50°C下無法變透明	不良	1) 1.2% (w) THF 2) 酸:鹼=1.4:1.0
丙酮	漿料在加酸後變稀且變成黃色。在50°C下無法變透明	不良	---

*不良=當主峰寬闊且其強度低於30數時

表6. 對-甲苯磺酸鹽之形成

溶劑	註釋	結果	
		結晶性*	¹ H-NMR
四氫呋喃	漿料在加酸後變稀。在50°C下無法變透明。過濾獲得白色固體。	良好	1) 4.6% (w) THF 2) 酸:鹼=1.2:1.0
丙酮	漿料在加酸後變稀。在50°C下無法變透明。過濾獲得白色固體。	良好	---

*良好=當主峰陡峭且其強度在30-70數時

實例8

將約300-310毫克4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼之晶型B，對HCl言懸浮於9毫升2-丙醇中，且就磺酸而言懸浮於15毫升丙酮中。接著將化學計量之量的所示酸

添加於懸浮液中。就HCl而言，使混合物在周圍溫度下攪拌5小時，且就磺酸而言，使之在50℃下攪拌隔夜。接著，使混合物冷卻至周圍溫度，過濾收集且以XRPD及NMR分析。

表 7.

酸	註釋	結果	
		結晶性	¹ H-NMR
HCl	添加HCl後，漿料變黃接著變灰白色。靜置4小時後，漿料似糊狀，不易傾倒及過濾	1) 良好 2) 形式A	1) 位移變化 2) 無溶劑峰
甲磺酸鹽	漿料加酸後變得較稀且變成黃色。在50℃下無法變透明。	不良	1) 位移變化 2) 0.67% (w) 丙酮
乙磺酸鹽	漿料加酸後變得較稀且變成黃色。在50℃下無法變透明。	不良	1) 位移變化 2) 無溶劑峰
對-甲苯磺酸	漿料加酸後變得較稀且變成黃色。在50℃下無法變透明。過濾後獲得白色固體	良好	1) 位移變化 2) 無溶劑峰

實例 9

將約100毫克4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼之晶型B，就無機酸而言懸浮於15毫升甲醇中，且就以下所示之磺酸而言懸浮於15毫升THF中。接著將化學計量之量的所列酸添加於懸浮液中，但對H₃PO₄係添加二當量。使溶液在50℃下攪拌約5小時，接著冷卻至周圍溫度。若形成漿料則以過濾收集固體；否則，加入緩慢之N₂流以蒸

發部分溶劑，獲得供過濾之更稠漿料。固體以 XRPD 及 NMR 分析。

表 8

酸	註釋	結果	
		結晶性	¹ H-NMR
HCl	加熱時漿料變透明且維持在該狀態。使用緩慢之N ₂ 流蒸發部分溶劑	1) 良好 2) 晶型B	1) 位移變化 2) 無溶劑峰
H ₂ SO ₄	加熱後漿料變透明。冷卻期間變成漿料。	1) 良好 2) 晶型A+B	1) 位移變化 2) <2% 甲醇
H ₃ PO ₄ (二磷酸鹽)	漿料加酸後變濃稠。	1) 極佳 2) 與游離鹼及單鹽不同	1) 無位移變化 2) 無溶劑峰
甲磺酸鹽	漿料加酸後變稀且變黃。在50°C下無法變透明。	不良	1) 位移變化 2) 無溶劑峰
苯磺酸	漿料加酸後變稀且變黃。在50°C下無法變透明。	良好	1) 位移變化 2) 沒有溶劑峰
對-甲苯磺酸	漿料加酸後變稀且變黃。在50°C下無法變透明。過濾獲得白色固體。	極佳	1) 位移變化 2) 無溶劑峰

使用元素分析檢測二磷酸鹽之鹽形成。結果如下：

表 9

	C	H	N	P
理論值	45.91	3.83	13.39	8.47
上述H ₃ PO ₄	45.86	3.81	13.32	9.01

實例 10

將約100毫克4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼之晶型B，對於HCl及H₂SO₄則懸浮於15毫升甲醇中，且對於甲磺酸鹽則懸浮於15毫升乙酸乙酯中。接著將所列量之所列酸添加於懸浮液中。使溶液在周圍溫度(HCl)或在50℃(H₂SO₄及甲磺酸鹽)下攪拌。使用緩慢N₂流蒸發溶劑至乾，獲得固體且以XRPD及NMR分析。

表 10

酸	註釋	結果	
		結晶性	¹ H-NMR
1當量HCl	加熱時漿料變成透明且就此維持。	1) 良好 2) 晶型B	1) 位移變化 2) 無溶劑峰
2當量HCl	加熱時漿料變成透明且就此維持。	無定型	---
0.5當量H ₂ SO ₄	加熱時漿料變成透明且就此維持。	1) 良好 2) 晶型A&游離鹼形式B	1) 位移變化 2) 小的溶劑峰
1當量H ₂ SO ₄	加熱時漿料變成透明且就此維持。	1) 良好 2) 形式A	1) 位移變化 2) 無溶劑峰
1當量甲磺酸鹽	加熱時漿料變成透明且在靜置4小時後維持。	不良	1) 酸:鹼=1.3:1.0 2) 無溶劑峰
2當量甲磺酸鹽	加熱時漿料變成透明且在靜置4小時後維持。	不良	1) 酸:鹼=1.9:1.0 2) 無溶劑峰

實例 11

將約300毫克4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼

之晶型B，對無機酸則懸浮於30毫升甲醇中，且對磺酸則懸浮於30毫升乙酸乙酯中。懸浮液就甲醇而言則加熱至回流溫度-64℃，且對乙酸乙酯而言則為76℃。接著將溶於相對應溶劑中之化學計量之量的所列酸添加於溶液中。使溶液在回流下攪拌5小時且接著冷卻至周圍溫度。過濾收集固體且以XRPD分析。

表 11

酸	註釋	晶型
H ₂ SO ₄	漿料在回流下變透明。靜置後沉澱出固體。	1) 硫酸鹽 2) 晶型B
H ₃ PO ₄	漿料在回流下變透明。靜置後沉澱出固體。	單磷酸鹽
甲磺酸鹽	溶液在回流下維持漿料。加酸後變稀且變黃。	甲磺酸鹽
苯磺酸	溶液在回流下維持漿料。加酸後變稀且變黃。	苯磺酸鹽
對-甲苯磺酸	溶液在回流下維持漿料。加酸後變透明。	對-甲苯磺酸鹽

熱表現

本發明之鹽之LOD及分解溫度係以TGA測定且以DSC測定熔點。

表 12

鹽	LOD	分解溫度 (°C)*	熔點(°C)
鹽酸鹽(晶型B)	2.60% (RT-150°C) 4.87% (150-250°C)		
單磷酸鹽	0.29% (RT-200°C)	212	約208
硫酸鹽(晶型B)	0.15% (RT-200°C)	201	1) 126.5 2) 206.2

甲磺酸鹽	0.44% (RT-150°C)	260	160.1
乙磺酸鹽	0.74% (RT-150°C)	220	1) 259.2 2) 261.3
苯磺酸鹽	0.63% (RT-250°C)	260	>258.7
對-甲苯磺酸鹽	0.26% (RT-150°C)	256	1) 187 2) 232

* 分解溫度係以開始之樣品重量損失之第一次偏差對TGA數據之溫度測定

吸濕性

本發明鹽之吸濕性可在周圍溫度及93%相對濕度下一天後藉TGA測定。

表 13

鹽	水分增加%
鹽酸鹽(晶型B)	0.20
單磷酸鹽	1.33
硫酸鹽(晶型B)	0.22
甲磺酸鹽	0.22
乙磺酸鹽	1.11
苯磺酸鹽	0.11
對-甲苯磺酸鹽	1.02
對照組-游離鹼晶型B	0.08

應了解，當進一步試驗後，吸濕性之結果會改變。至少就鹽酸鹽而言，試驗時濕氣損失太快而無法獲取實際值；此對於其他鹽同樣確實。

溶解度

本發明鹽之溶解度係經由將1-5毫克之各鹽懸浮在10毫升相對應之水溶液中，在pH 6.8、pH 3.0及pH 1.0緩衝液中測定。對於pH 6.8及3.0而言，使樣品在周圍溫度下平衡

至少 20 小時，且對於 pH 1.0 而言則約 5 小時。過濾上澄液且經由 UV-VIS 光譜儀測定溶解度。固體殘留物以 XRPD 分析。

表 14

溶質	pH 6.8 時之溶解度(μg/mL)	pH 3.0 時之溶解度(μg/mL)	pH 1.0 時之溶解度(μg/mL)
鹽酸鹽(晶型B)	0.3	0.9	1040
單磷酸鹽	----	----	1160
硫酸鹽(晶型B)	0.1	6.5	1380
甲磺酸鹽	0.4	5.2	1330
乙磺酸鹽	0.4	2.8	----
苯磺酸鹽	<3.0	----	1420
對-甲苯磺酸鹽	<8.0	<10.0	1340
對照組-游離鹼晶型B	0.2	2.8	839

比較試驗

4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼(晶型B)及4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺單水合物鹽酸鹽(晶型B)二者之安定性係如下列所示般評估。

表 15

試驗條件	鹽形式			
	游離鹼(晶型B)		鹽酸鹽單水合物(晶型B)	
	降解產物	外觀	降解產物	外觀
	分析[%面積]		分析[%面積]	
未加應力	0.00 100.99 [100.00]	----	0.00 99.10 [100.00]	----
0.1%溶液或懸浮液，在80°C下1週				

試驗條件	鹽形式			
	游離鹼(晶型B)		鹽酸鹽單水合物(晶型B)	
	降解產物	外觀	降解產物	外觀
	分析[%面積]		分析[%面積]	
pH 1 (測量之pH: 1.26) PH 1; 50°C 下1週	60.61 50.22 [45.31] 6.58 94.01 [93.44]	A* A*	62.06 46.68 [42.93] 6.86 94.14 [93.21]	A* A*
pH 2 (測量之pH: 2.00)	5.20 96.00 [94.86]	B↓	8.41 91.77 [91.61]	B↓
pH 3 (測量之pH: 2.94)	0.00 102.19 [100.00]	A↓	0.00 98.84 [100.00]	B↓
pH 5 (測量之pH: 5.01)	0.00 100.80 [100.00]	A↓	0.00 100.02 [100.00]	A↓
pH 7 (測量之pH: 6.02)	0.00 100.14 [100.00]	A↓	0.00 99.56 [100.00]	B↓
pH 9 (測量之pH: 8.92)	0.00 99.19 [100.00]	A↓	0.00 101.19 [100.00]	B↓
pH 11 (測量之pH: 10.86)	0.00 100.50 [100.00]	A↓	0.00 102.19 [100.00]	B↓
Water (測量之pH: 4.74)(對HCl鹽測量之pH: 4.22)	0.00 101.93 [100.00]	A↓	0.00 101.43 [100.00]	A↓
乙醇	0.04 99.85 [99.96]	A*	0.06 100.41 [100.00]	A*
乙腈	0.00 100.16 [100.00]	A*	0.00 100.33 [100.00]	B↓
甲醇	1.06 98.04 [98.90]	A*	1.29 99.169 [98.72]	A*
2% 溶液或懸浮液，室溫下1天				
0.5% CMC	0.00 98.28 [100.00]	A↓	0.00 103.06 [100.00]	A↓
0.5% HPMC 纖維素 4000	0.00 98.27 [100.00]	A↓	0.00 100.44 [100.00]	A↓
0.8% Tween 80	0.00 98.78 [100.00]	A↓	0.00 102.42 [100.00]	A↓
5%之DMSO溶液，室溫下1天				
以pH 6.8緩衝液稀釋 1:100	0.00 96.98 [100.00]	A↓	0.00 101.85 [100.00]	A↓
固態，在80°C下1週，密封容器				
塊體(HPLC)	0.00 99.77 [100.00]	A	0.00 100.77 [100.00]	A
塊體(XRPD)	未改變		未改變	

試驗條件	鹽形式			
	游離鹼(晶型B)		鹽酸鹽單水合物(晶型B)	
	降解產物	外觀	降解產物	外觀
	分析[%面積]		分析[%面積]	
30%之混合物1	0.00 100.11 [100.00]	A	0.00 101.23 [100.00]	A
30%之混合物2	2.17 94.28 [97.75]	A	2.08 93.43 [97.82]	A
固態，80°C下1週，75%相對溼度				
塊體(HPLC)	0.00 99.97 [100.00]	A	0.00 100.71 [100.00]	A
塊體(XRPD)	未改變		未改變	
30%之混合物1	0.00 99.38 [100.00]	B	0.00 100.88 [100.00]	B
30%之混合物2	3.71 89.37 [96.02]	B	1.89 92.17 [97.99]	B
氙氣光(約1200 kLuxh)				
塊體(HPLC)	0.00 96.03 [100.00]	A	0.00 99.73 [100.00]	A
塊體(XRPD)	未改變		未改變	
塊體交叉性				
2天，80%相對溼度， 配有鋼試樣胚	N/A		未改變	

↓ 懸浮液

*應力試驗後之透明溶液

A 顏色不變

B 稍退色

混合物1：30% 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺(游離鹼或鹽)、63%乳糖100網目/乳糖200網目(50:50)，5%交聯聚維酮(crospovidone)、1% Aerosil 200、1%硬脂酸鎂

混合物2：30% 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺(游離鹼或鹽)、34%甘露糖醇60、34% Avicel PH102、1% Aerosil 200、1%硬脂酸鎂(wt%之游離鹼或鹽)

表 16. 強制分解試驗

試驗條件	外觀	降解產物	分析[%面積]
未加應力		0.00 (0)	99.22 [100.00]
塊體 3天/100°C	A	0.00 (0)	99.02 [100.00]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL 水 3天/100°C	A*	0.75 (4)	97.04 [99.24]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL 0.1 N HCl 3天/50°C	A* A*	11.64 (7) 0.00 (0)	89.15 [88.45] 100.04 [100.00]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL 0.1 N NaOH 3天/50°C	A*	6.79 (3)	94.64 [93.30]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL 水，含200 ppm Fe ³⁺ , Ni ²⁺ 及 Cu ²⁺ ，以O ₂ 飽和 3天/100°C	A*	1.66 (5)	96.89 [98.32]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL 水，以O ₂ 飽和 3天/100°C	A*	0.58 (2)	99.37 [99.42]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL 10% H ₂ O ₂ 3天/100°C	B*	0.34 (2)	98.85 [99.66]
10 mg/1.5 mL DMSO + 0.5 mL 水 氬氣光(1200 kLux)	B*	2.74 (5)	96.10 [97.23]

4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼(晶型B)及4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺單水合物鹽酸鹽(晶型B)二者之化學、物理化學及型態特性係如下述般評估。

大約溶解度之測定：將所稱重量(20-50毫克)之樣品添加於2毫升溶劑中。使所得漿料在室溫下平衡24小時，再經過過濾。以UV或HPLC測定飽和濾液中之DS濃度。

固有溶解速率 (IDR)：溶解速率之測量係在 37°C 下使用旋轉盤法 (VanKell Instrument) 進行。使用 200 rpm 之單一轉速。針對 0.1 N HCl 中之 IDR，係使用 800 毫升體積，且針對在水中之 IDR 係使用 200 毫升體積。使溶液連續泵經 UV 測量槽且再循環至溶解容器中。

吸濕性：使用表面測量系統動力學蒸氣吸附裝置 (DVS-1) 收集吸附/解吸附等溫線。該測量係在 25°C 下進行。

表 17. 化學及物理化學特性

參數	鹽晶型			
	游離鹼晶型B		鹽酸鹽單水合物(晶型B)	
元素分析	計算值	實測值	計算值	實測值
%C	63.46	63.58	57.58	57.66
%H	4.15	3.97	4.29	4.25
%F	10.76	10.22	9.77	9.83
%N	18.51	18.57	16.80	16.58
%O	3.02	3.56	5.48	5.68
%Cl	N/A	N/A	6.08	6.00
DSC純度(mol %)(10°C/分鐘)	98.65		N/A 因熔化前分解	
HPLC純度(面積%)	100.00		100.00	
DSC熔點(°C)(10°C/分鐘)	249.0		N/A 因熔化前分解	
熔化焓(J/g)	153.9		N/A 因熔化前分解	
含1%之水溶液或懸浮液之pH	7.99		2.53	
溶解度(在25°C之約略值, mg/mL)				
0.1 N HCl	0.60		0.94	
0.01 N HCl	0.0014		0.08	
磷酸鹽緩衝液, pH 6.8	0.0002		偵測值以下	
水	偵測值以下		0.17	
乙醇	0.63		3.69	

異丙醇	0.33	1.93
熱重力計(重量損失%) (10°C/分鐘)	0.026 (RT至200 °C)	0.91 (RT至80°C)
殘留溶劑(%)	0.2	0.0
固有溶解速率 ($\text{mg min}^{-1}\text{cm}^{-2}$)		
pH 1 (0.1 N HCl)	0.17	0.17
水	0.0013	0.0024

雖然本發明已參考其特定具體例敘述如上文，但明顯的是許多改變、改良及變化均不離本文揭示之本發明觀念。據此，包括所有該等改變、改良及變化均不離附屬之申請專利範圍之精神及廣泛之範圍。本文所述之所有專利申請案、專利案及其他公告全部併入本文供參考。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽酸鹽晶型 A 及 B 之 x-射線粉末繞射圖案(XRPDs)。

圖 2 顯示 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之單磷酸鹽之 x-射線粉末繞射圖案(XRPDs)。

圖 3 顯示 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之二磷酸鹽之 x-射線粉末繞射圖案。

圖 4 顯示 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之硫酸鹽晶型 A 及 B 之 x-射線粉末繞射圖案。

圖 5 顯示 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯

基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之甲磺酸鹽
(甲磺酸鹽)之x-射線粉末繞射圖案。

圖6顯示4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之乙磺酸鹽之x-射線粉末繞射圖案。

圖7顯示4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之苯磺酸鹽之x-射線粉末繞射圖案。

圖8顯示4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之對-甲苯磺酸鹽之x-射線粉末繞射圖案。

14年8月21日修(更)正本

P~2

第 095126416 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本(101 年 8 月)

十、申請專利範圍：

1. 一種 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之鹽，其為 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺之單鹽酸鹽單水合物。
2. 一種製備 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺單鹽酸鹽單水合物之方法，包括下列步驟：
 - (a)在氮氣下，於甲醇中結合 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺游離鹼及鹽酸鹽；
 - (b)使反應混合物加熱至溫度約 42-50°C；
 - (c)攪拌該反應混合物；
 - (d)使溫度保持在 40°C 以上之情況下，過濾該反應混合物，以獲得透明溶液；
 - (e)在氮氣中攪拌，使該透明溶液冷卻至約 30°C；
 - (f)對溶液播晶；
 - (g)使該經播晶之溶液冷卻至約 23°C；
 - (h)攪拌該溶液獲得懸浮液；
 - (i)使懸浮液冷卻至約 -10°C；
 - (j)攪拌懸浮液；
 - (k)過濾固體；
 - (l)以冷卻之甲醇洗滌固體；及

(m)使固體在約50-55°C及10-20托耳下乾燥，獲得4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺單鹽酸鹽單水合物鹽。

3. 一種醫藥組合物，其包括：

(a)治療有效量之如請求項1之鹽；及

(b)至少一種醫藥可接受性載劑、稀釋劑、載體或賦型劑。

4. 一種如請求項1之鹽於製備治療對蛋白質激酶活性之抑制作用有反應之疾病之藥物之用途。

十一、圖式：

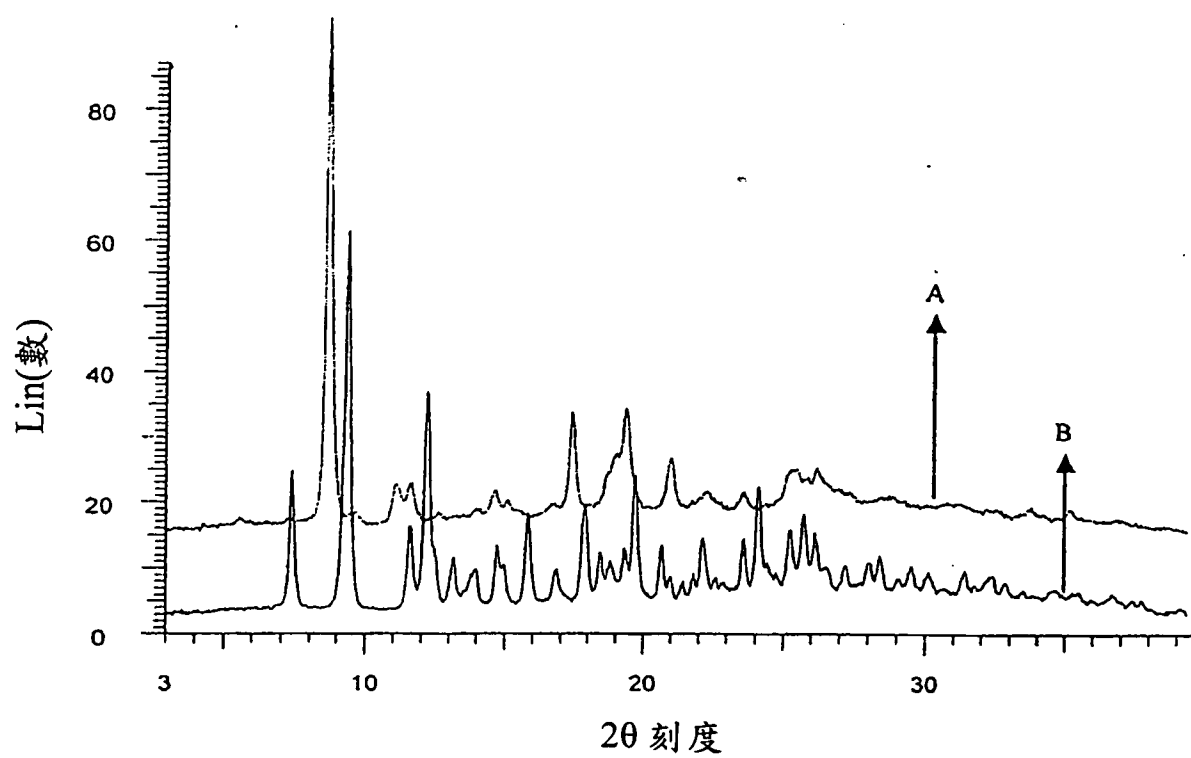


圖 1

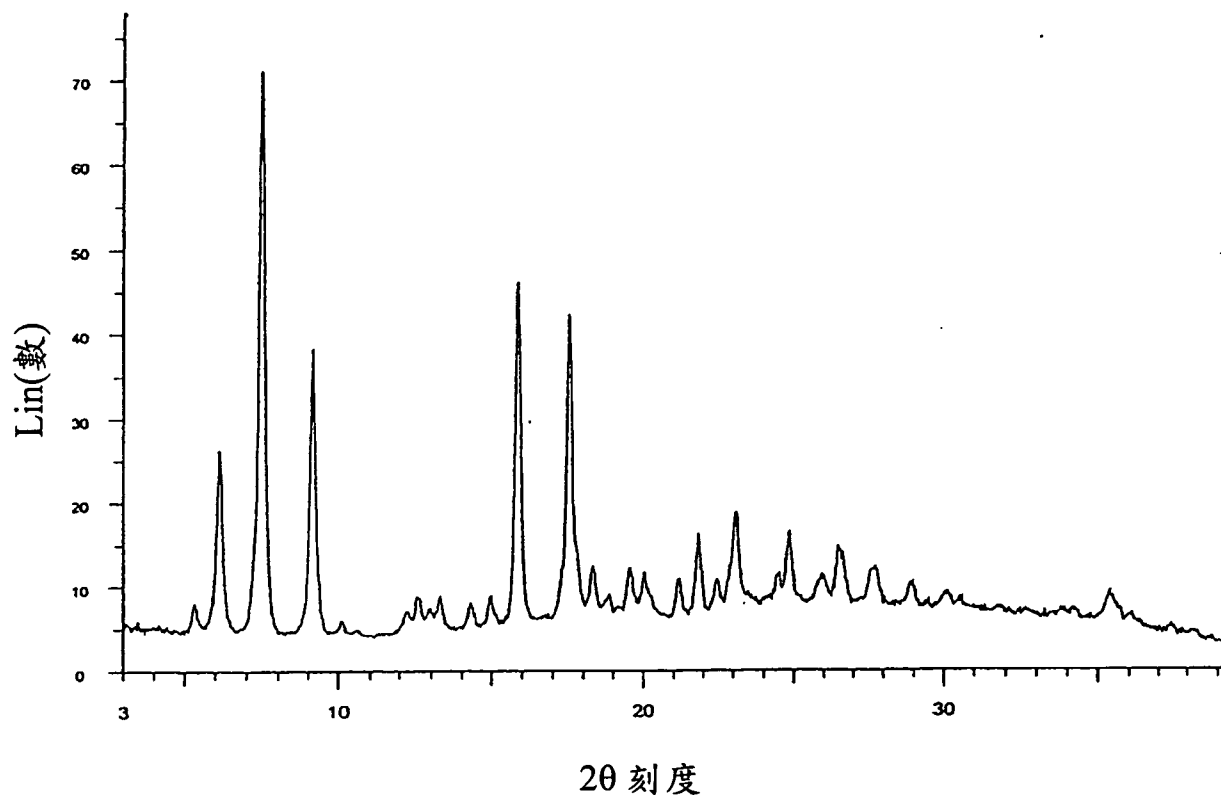


圖 2

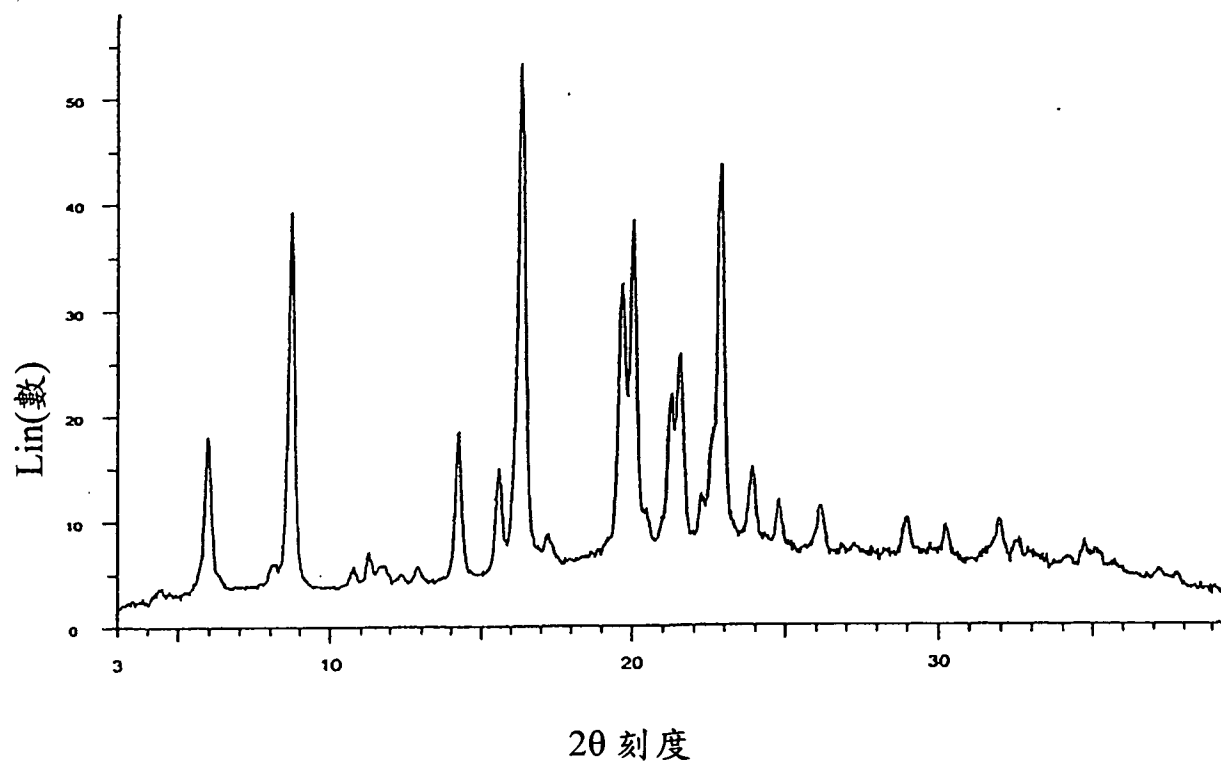


圖 3

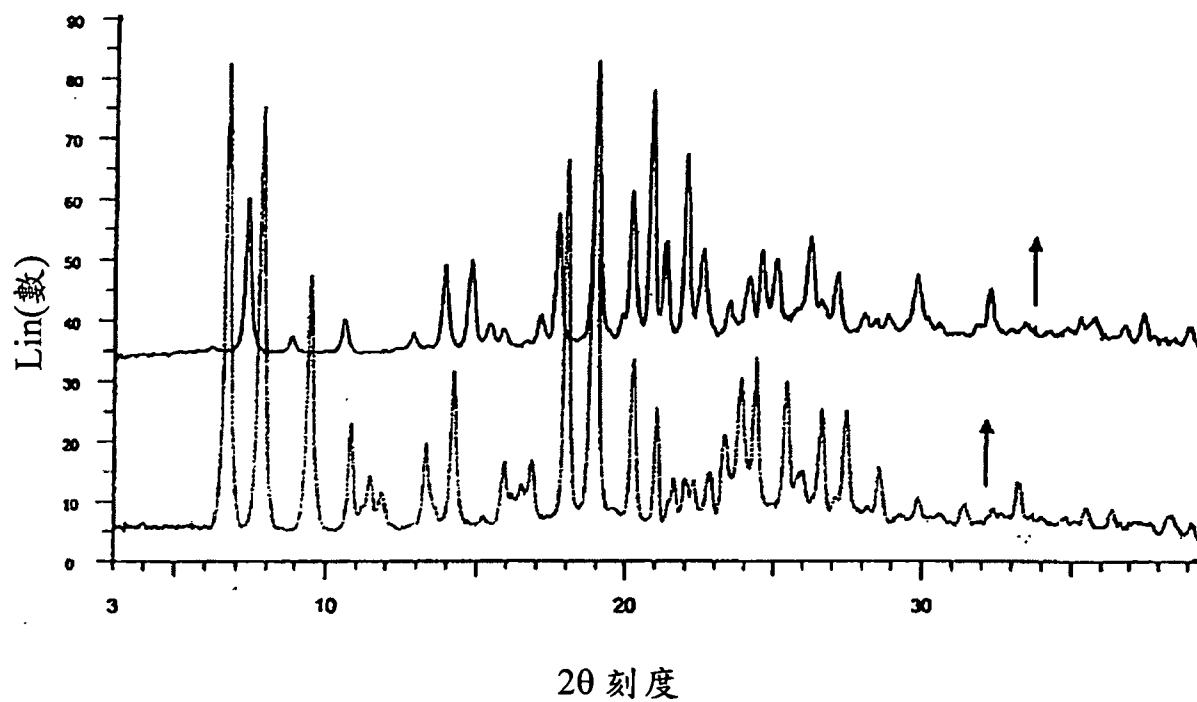
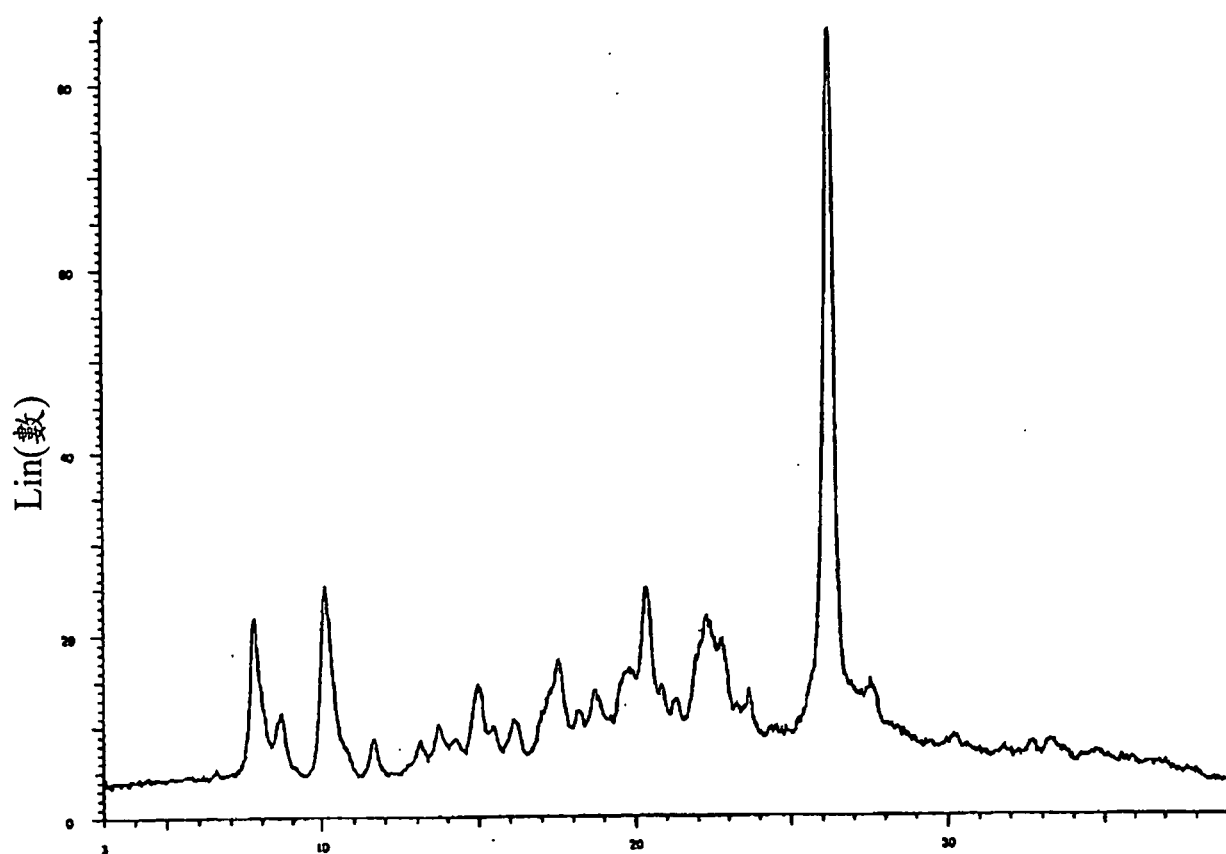


圖 4



2θ 刻度

圖 5

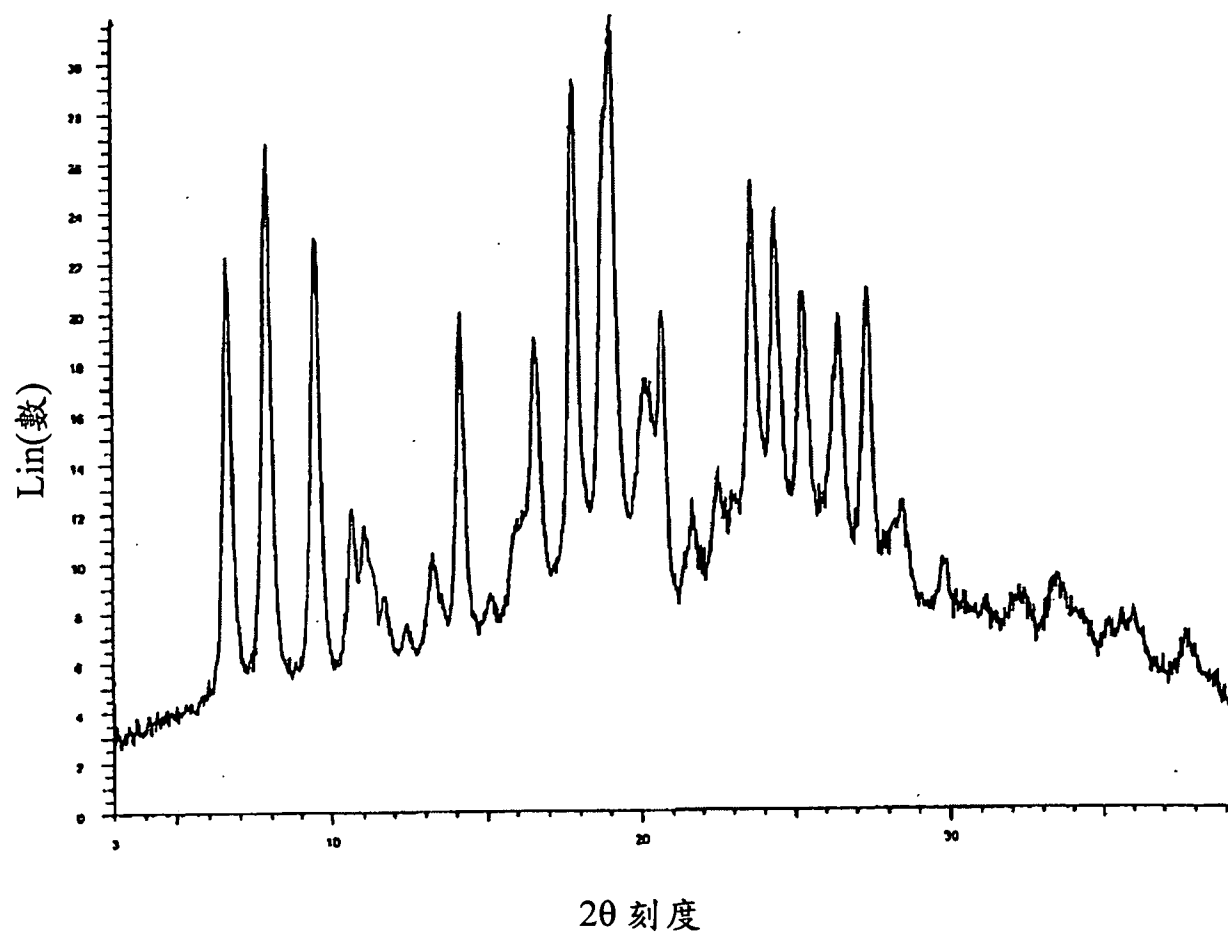


圖 6

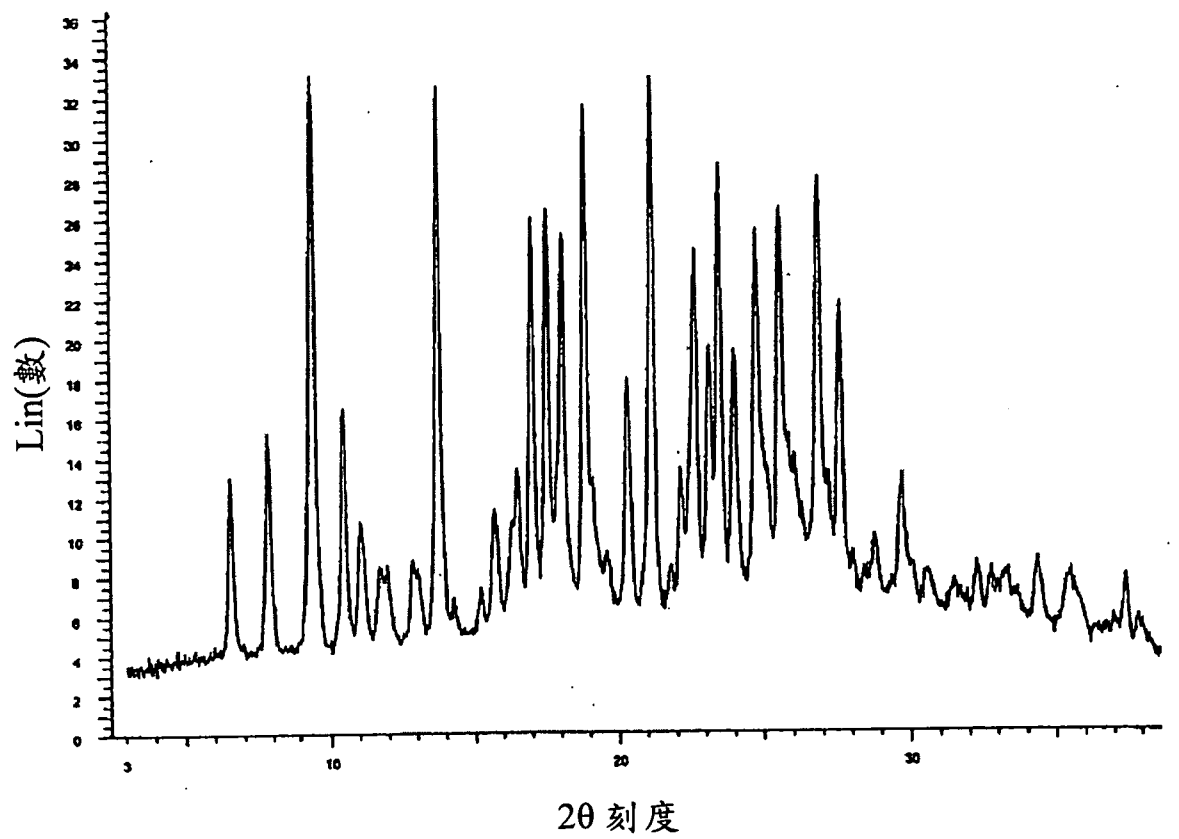


圖 7

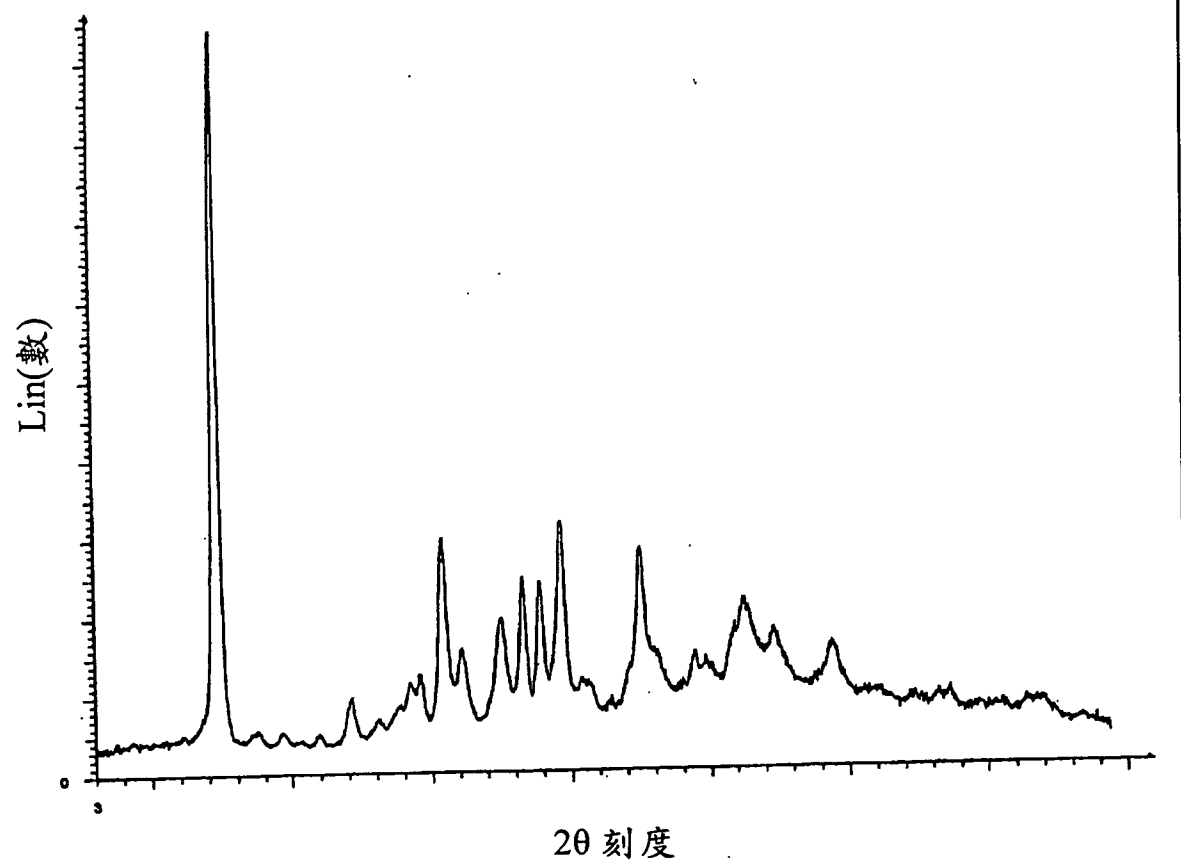


圖 8