



(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 201100389 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099116117

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/48 (2006.01)

A61K9/14 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/21

英國

0908772.7

(71)申請人：亞斯特拉塞奈卡公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

大日本住友製藥股份有限公司 (日本) DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：班奈特 尼可拉斯 J BENNETT, NICHOLAS JAMES (GB)；麥克納利 湯瑪斯

MCINALLY, THOMAS (GB)；皮米 奧斯登 PIMM, AUSTEN (GB)；索馬 史蒂

芬 THOM, STEPHEN (GB)；磯部義明 ISOBE, YOSHIAKI (JP)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：25 共 103 頁

(54)名稱

新穎鹽類 7 5 6

NEW SALTS 756

(57)摘要

本明係提供 4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之鹽類、包含該鹽類之醫藥組成物以及其於治療之用途。



(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 201100389 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099116117

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/48 (2006.01)

A61K9/14 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/21

英國

0908772.7

(71)申請人：亞斯特拉塞奈卡公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

大日本住友製藥股份有限公司 (日本) DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：班奈特 尼可拉斯 J BENNETT, NICHOLAS JAMES (GB)；麥克納利 湯瑪斯

MCINALLY, THOMAS (GB)；皮米 奧斯登 PIMM, AUSTEN (GB)；索馬 史蒂

芬 THOM, STEPHEN (GB)；磯部義明 ISOBE, YOSHIAKI (JP)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：25 共 103 頁

(54)名稱

新穎鹽類 7 5 6

NEW SALTS 756

(57)摘要

本明係提供 4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之鹽類、包含該鹽類之醫藥組成物以及其於治療之用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於嘧啶衍生物，包含其之醫藥組成物及其於治療方面的用途。

【先前技術】

免疫系統係包含先天性免疫及獲得性免疫，其二者合作地運作以保護該宿主免於微生物之感染。已顯示出的是先天性免疫可經由表現在免疫細胞之細胞表面的類鐸受體(toll-like receptors, TLRs)來辨識守恆之病原相關分子模式。辨識入侵之病原體接著觸發細胞激素產生(包括干擾素 α (IFN α))以及噬菌細胞上之共激分子的上升，導致T細胞功能的調節。因此，先天性免疫係密切地和獲得性免疫相聯結且可以影響獲得性反應的發展及調節。

TLRs係一族群之第一型跨膜受體(type I transmembrane receptors)，其特徵在於一NH₂-端細胞外富含白胺酸重複單位之功能區塊(LRR)以及一含有所謂Toll/IL-1受體(TIR)同源性功能區塊之守恆區域的COOH-端細胞內尾部。該細胞外功能區塊含有變化數目之LRR，其係被認為是和配體結合有關。迄今在人類和小鼠中已經描述者為11種TLRs。其等係各自在配體專一性、表現模式以及其等所可誘發之標的基因方面不同。

已開發出經由TLRs(也被熟知為免疫反應調節劑(immune response modifiers; IRMS)作動之配體，例如，在美國第4689338號專利中所敘述之咪唑并奎林衍生物，該專

利包括用於治療尖形濕疣(生殖器疣)的產品咪喹莫特(Imiquimod)，以及在WO 98/01448及WO 99/28321文件中所敘述之腺嘌呤衍生物。

WO2009/067081文件敘述一系列具有經由TLR7作動之免疫調節特性的嘧啶衍生物，其係可用於治療病毒或是過敏性疾病以及癌症。

於2008年11月21日所提申之國際專利申請案PCT/SE2008/051334(經公開為文件WO2009/067081)之範例57中係敘述4-(二甲基胺基)丁基2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯以及其某些鹽。

在藥物物質之調配物中，該藥物物質(活性化合物)處於其為可方便於操作及處理之形式是重要的。這是具重要性的，不只是由獲得該藥物物質本身之一商業上可行之製造方法的觀點，也由包含該活性化合物及適宜之賦形劑之醫藥調配物之後續製造的觀點而觀之。在此關係中，該活性化合物的化學穩定性及物理穩定性係重要的因素。該活性化合物以及包含其之調配物必須是可以在相當的時間間隔期間被有效地保存的，而不會在該活性化合物之物理-化學特性上呈現任何顯著的改變(例如，化學組成、密度、吸濕性及溶解度)。

此外，若該活性化合物係擬被併入一用於肺部施用之調配物，例如，經由一乾粉吸入器，如：Turbuhaler®裝置，其係被希望是該活性化合物可以被輕易地微米化以產生具有良好流動特性且包含有高度微細顆粒部份之粉末(也

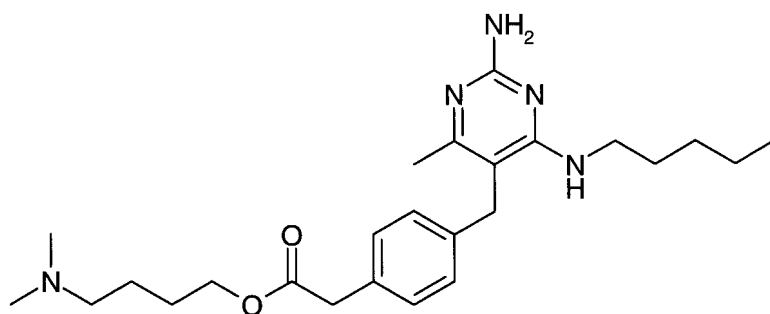
就是，該部份中之該活性化合物顆粒具有少於或等於10微米之質量中數粒徑(mass median diameter；MMD)。如此之部份係可被運載深入肺部導致該活性化合物漸快且增加之吸收。

該技術領域中具有通常知識者將理解的是，典型地，若一藥物物質可輕易地以穩定的形式(例如一穩定的結晶形式)而被取得，則可提供在易於處理、易於製備及適當之醫藥調配物保存期延長以及更確實的溶解度形態等方面的優勢。

【發明內容】

現今令人驚訝的發現是可製備某些相較於該游離鹼化合物具有經改良之物理化學特性之4-(二甲基胺基)丁基2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯鹽，其係可被配製為用於鼻/肺投藥之乾粉調配物。

4-(二甲基胺基)丁基2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯(之後稱為「化合物(I)」)之結構係如下所示：



化合物(I)

因此，依據本發明，提供的是化合物(I)之苯甲酸、反式肉桂酸、甲磺酸、二糖精、1-羥基-2-萘甲酸、2,5-二氯苯磺酸、1,5-萘二磺酸、檸檬酸、磷酸、反丁烯二酸、L-酒石酸或是琥珀酸鹽(活性醫藥成份(active pharmaceutical ingredient; API))。

在本發明之內文中，該用詞「鹽」係界定一結晶物質，其中該API及該酸係經離子化的或是可選擇性的，其中該二成份利用重要的分子間相互作用(例如氫結合)而結合且產生一均勻之結晶物質(一共結晶)。該被了解的是，一依據本發明之鹽可能是部份離子化的且部份共結晶的。

在另一方面，本發明提供可呈現如以下範例20中之相稱的第I至XIX表所示之特有X光粉末繞射尖峰(表現在角度 2θ)之化合物(I)的苯甲酸、反式肉桂酸、甲磺酸、二糖精、1-羥基-2-萘甲酸、2,5-二氯苯磺酸、1,5-萘二磺酸、檸檬酸、磷酸、反丁烯二酸、L-酒石酸或是琥珀酸鹽。

除非另有說明，此處所述之所有X光粉末繞射數據係使用如範例中所敘述之CuK α 射線而獲得。

本發明亦提供依據本發明之鹽的溶劑化物(包括水合物)。然而，依據本發明之鹽較佳係無水的，且較佳係為非溶劑化形式。

在本發明之一實施態樣中，依據本發明之鹽或是其等之溶劑化物具有結晶性質且較佳係至少50%結晶，更佳係至少60%結晶，仍更佳係至少70%結晶且最佳係至少80%結晶。可用習知之X光繞射儀技術來計算結晶度。

在本發明之另一實施態樣中，該鹽或是其等之溶劑化物係具有自50%、60%、70%、80%或是90%至95%、96%、97%、98%、99%或是100%之結晶。

除非另有指明，在依據本發明之鹽中化合物(I)對酸之化學計量係可變化的，例如：由2：1至1：2或是在其之間的任何比例，如1：1。依據本發明之較佳鹽的範例包括化合物(I)對酸為1：1之苯甲酸、反式肉桂酸、甲磺酸、2,5-二氯苯磺酸、1,5-萘二磺酸、檸檬酸、磷酸、反丁烯二酸、L-酒石酸及琥珀酸之鹽，或是化合物(I)對酸為1：2之醣精(亦即是，二醣精)、1-羥基-2-萘甲酸(亦即是，二-1-羥基-2-萘甲酸)、2,5-二氯苯磺酸(亦即是，二-(2,5-二氯苯磺酸))、磷酸(亦即是，二磷酸)或是琥珀酸(亦即是，二琥珀酸)之鹽。另一適用之鹽係反丁烯二酸之1：2鹽(亦即是，二反丁烯二酸)。

吾人驚訝地發現，當儲存在高溫及高濕度的情形下(例如，40°C及75%的相對濕度)，化合物(I)之二醣精、二反丁烯二酸、二-1-羥基-2-萘甲酸及苯甲酸鹽呈現良好的固態化學穩定性。此外，二醣精鹽與乳糖單水合物之混合物和二反丁烯二酸鹽與乳糖單水合物之混合物的穩定性研究顯示，這些鹽在乳糖單水合物、使用於供吸入所用之藥物調配物中之通用載劑存在之情形下也是相當穩定的。這些鹽的穩定性係說明於此處之範例中。因此期望這些鹽係有利的，基於其等係期望可呈現經改良之儲存穩定性。

因此，在本發明之一實施態樣中，所提供的是化合物

(I)的二醣精、二反丁烯二酸、二-1-羥基-2-萘甲酸或是苯甲酸鹽。

在本發明之另一實施態樣中，所提供的是化合物(I)的二醣精、二-1-羥基-2-萘甲酸或是苯甲酸鹽。

在本發明之另一實施態樣中，所提供的是化合物(I)的二醣精、二反丁烯二酸或是苯甲酸鹽。

在本發明之另一實施態樣中，所提供的是化合物(I)的二醣精或是二反丁烯二酸鹽。

化合物(I)的二醣精鹽

在本發明之另一實施態樣中，所提供的是化合物(I)的二醣精鹽。

我們發現的是，化合物(I)的二醣精鹽係以數種結晶形式存在。該二醣精鹽之一種結晶形式，之後稱為「化合物(I)的二醣精鹽形式A」，提供一實質如第4圖中所示之X光粉末繞射圖案。形式A之最明顯的峰係表示在該等範例中之第IV表。該化合物(I)的二醣精鹽形式A係被認為是此鹽之熱動力學最穩定結晶形式。

因此，本發明之另一方面係提供該化合物(I)的二醣精鹽形式A。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二醣精鹽形式A，其特徵在於該形式A具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有至少一 2θ 約 $=9.2^\circ$, 14.9° 或 15.2° 之特定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二醣精鹽形式A，其特徵在於該形式A具有一X光粉末繞射圖

案，該圖案帶有至少一 2θ 約 $=9.2^\circ$, 10.3° , 11.4° , 12.8° , 14.9° , 15.2° , 22.9° 或 23.4° 之特定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二糖精鹽形式A，其特徵在於該形式A具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有 2θ 約 $=9.2^\circ$, 14.9° 及 15.2° 之特定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二糖精鹽形式A，其特徵在於該形式A具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有 2θ 約 $=9.2^\circ$, 10.3° , 11.4° , 12.8° , 14.9° , 15.2° , 22.9° 及 23.4° 之特定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二糖精鹽形式A，其特徵在於該形式A具有一實質上如第4圖所示之X光粉末繞射圖案。

當在一掃描式熱差分儀(Differential Scanning Calorimeter; DSC)中加熱時(條件係如範例章節中所述)，該化合物(I)的二糖精鹽形式A呈現起始溫度於約 124°C 的熱融吸熱，以及在約 127°C 之高峰溫度，如第20圖中所敘述。

依據本發明之另一方面，所提供的是一種用於製備該化合物(I)的二糖精鹽形式A的方法，該方法包含(i)使化合物(I)和近乎2莫耳當量的糖精在乙酸乙酯中反應以及(ii)使該形式A結晶。

在步驟(i)中之反應係適當地在室溫下進行。

在步驟(ii)中形式A之結晶係緊接著鹽產生之後自然地發生。在此實例中，可能需要攪拌該所致之鹽懸浮液以使得完整之結晶發生。攪拌該鹽漿液係方便地在室溫下完

成。一般而言，在乙酸乙酯中攪拌該鹽漿液數天(例如1到10天，如約6天)則製備結晶形式A。

依據本發明之另一方面，所提供的是另一種用於製備該化合物(I)的二醣精鹽形式A的方法，該方法包含(i)使化合物(I)和近乎2莫耳當量的醣精在乙腈中反應；(ii)濃縮該反應混合物；以及(iii)使該形式A由乙酸乙酯中結晶出來。

在步驟(i)中之反應係適當地在室溫下進行。

在步驟(ii)中使該混合物濃縮可藉由如使某些或是全部的乙腈蒸發而完成。

在步驟(iii)中形式A之結晶可藉由如攪拌在乙酸乙酯中之鹽漿液或是溶液而達成。攪拌該鹽漿液/溶液係方便地在室溫下完成。一般而言，在乙酸乙酯中攪拌數天(適當地1到10天，例如2至7天)則製備結晶形式A。

形成該化合物(I)的二醣精鹽形式A的特定反應條件係在範例中說明。

上述方法中形式A之結晶可藉由以形式A之晶體引晶該鹽漿液而有所幫助。該引晶體可使用範例中所述的方法之一而獲得。使用引晶係特別有助於大規模製造該鹽。引晶也使得可使用另擇的溶劑和方法條件來產生該化合物(I)的二醣精鹽形式A。

因此，在一實施態樣中該化合物(I)的二醣精鹽形式A係藉由包含以下步驟之方法所製備：

(i)溶解化合物(I)於乙腈且使其和近乎2莫耳當量之醣精反應；

(ii)添加乙酸乙酯，且同時維持該混合物溫度於約40℃；

(iii)以化合物(I)的二糖精鹽形式A之晶體引晶該混合物；

(iv)冷卻該混合物；及

(v)分離出該化合物(I)的二糖精鹽形式A。

在緊接著引晶的步驟(ii)中，該混合物係適當地經攪拌一時間期間以容許結晶，例如約5小時。在步驟(iv)中該混合物係經冷卻以促使進一步的結晶。在一實施態樣中，該混合物係經冷卻至約20℃。在另一實施態樣中，該混合物係階段性地冷卻，首先至約35℃而進一步至約15℃。在第一階段冷卻至約35℃之後，在冷卻至約15℃之前，該混合物係經攪拌約4小時。在分離出形式A之前，該混合物係接著適當地另外經攪拌近2個小時。可擇地，可藉由重覆以上步驟(ii)至(v)溶解該鹽於乙腈中以及再結晶而再結晶該鹽。

該二糖精鹽之另一種結晶形式，之後稱為「化合物(I)的二糖精鹽形式B」，提供一實質如第5圖中所示之X光粉末繞射圖案。形式B之最明顯的峰係表示在該等範例中之第V表。

因此，本發明之另一方面係提供該化合物(I)的二糖精鹽形式B。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二糖精鹽形式B，其特徵在於該形式B具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有至少一 2θ 約 $=12.0^\circ$, 12.5° , 16.4° 或 19.8° 之特

定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二醣精鹽形式B，其特徵在於該形式B具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有至少一 2θ 約 $=7.0^\circ$, 10.8° , 12.0° , 12.5° , 13.9° , 16.4° , 17.3° 或 19.8° 之特定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二醣精鹽形式B，其特徵在於該形式B具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有 2θ 約 $=12.0^\circ$, 12.5° , 16.4° 及 19.8° 之特定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二醣精鹽形式B，其特徵在於該形式B具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有 2θ 約 $=7.0^\circ$, 10.8° , 12.0° , 12.5° , 13.9° , 16.4° , 17.3° 及 19.8° 之特定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二醣精鹽形式B，其特徵在於該形式B具有一實質上如第5圖所示之X光粉末繞射圖案。

當在一掃描式熱差分儀(DSC)中加熱時(條件係如範例章節中所述)，該化合物(I)的二醣精鹽形式B呈現起始溫度於約 106°C 的熱融吸熱，以及在約 110°C 之高峰溫度，如第21圖中所敘述。

該化合物(I)之二醣精鹽形式B係可藉由包含使化合物(I)和近乎2莫耳當量的醣精在乙酸乙酯或乙腈中反應之方法製備而得。該形式B係接著利用該等範例中所述之特定條件自乙酸乙酯中結晶而得。形式B之結晶可藉由以形式B之晶體引晶該鹽漿液而有所助益。該引晶體可使用範例中所

述的方法之一而獲得。

化合物(I)之二反丁烯二酸鹽

本發明之另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的二反丁烯二酸鹽。

化合物(I)的二反丁烯二酸鹽係結晶且提供一實質上如第19圖所示之X光粉末繞射圖案。該二反丁烯二酸鹽之最明顯的峰係表示在該等範例中之第XIX 表。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二反丁烯二酸鹽，其特徵在於該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有至少一 2θ 約 $=9.1^\circ$, 14.2° , 15.8° 或 20.4° 之特定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二反丁烯二酸鹽，其特徵在於該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有至少一 2θ 約 $=7.8^\circ$, 9.1° , 14.2° , 15.8° , 18.7° , 19.0° , 20.4° 或 24.7° 之特定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二反丁烯二酸鹽，其特徵在於該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有 2θ 約 $=9.1^\circ$, 14.2° , 15.8° 及 20.4° 之特定峰。

依據本發明之另一方面，所提供的是該化合物(I)的二反丁烯二酸鹽，其特徵在於該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有 2θ 約 $=7.8^\circ$, 9.1° , 14.2° , 15.8° , 18.7° , 19.0° , 20.4° 及 24.7° 之特定峰。

另一實施態樣所提供的是該化合物(I)的二反丁烯二酸鹽，其特徵在於鹽具有一實質上如第19圖所示之X光粉末繞

射圖案。

使用重力蒸汽吸附計(gravimetical vapour sorption; DVS)(DVS係如範例章節中所述)所做之濕度吸收測量顯示化合物(I)二反丁烯二酸鹽係輕微具吸濕性的(在80%相對濕度下係0.2- 2% w/w濕氣吸收，參見第22圖)。

依據本發明之另一方面，所提供的是一種用於製備該化合物(I)的二反丁烯二酸鹽的方法，該方法包含(i)使化合物(I)和近乎2莫耳當量的反丁烯二酸在乙腈或是乙腈和四氫呋喃(THF)之混合物中反應以形成二反丁烯二酸鹽；以及(ii)使該二反丁烯二酸鹽自乙酸乙酯結晶。

在步驟(i)中之反應係適當地在室溫下進行。該反丁烯二酸係便利地溶解在THF中。此溶液係接著被加到化合物(I)在乙腈中之溶液。可擇地，反丁烯二酸可如同固體一樣地被加到化合物(I)的溶液中。在該反應之後，該二反丁烯二酸鹽可藉由例如使該溶劑蒸發而被分離出來。

在步驟(ii)中之結晶係便利地藉由在二乙基醚中使該鹽泥漿化而完成。在室溫下攪拌該泥漿數天(例如約5到7天)之後則可觀察到結晶之二反丁烯二酸鹽。

依據本發明之另一方面，所提供的是一種用於製備化合物(I)的二反丁烯二酸鹽的方法，該方法包含(i)使化合物(I)和近乎2莫耳當量的反丁烯二酸在乙醇中反應；以及(ii)使該二反丁烯二酸鹽結晶出來，例如：藉由添加一適當的抗溶劑(antisolvent)，如乙酸異丙酯。

二反丁烯二酸鹽之結晶可藉由以該二反丁烯二酸鹽之

晶體引晶該混合物而有所幫助。該引晶晶體可使用範例中所述的方法之一而獲得。當使用引晶來起始二反丁烯二酸鹽的結晶時，則其可使用廣泛範圍之用於結晶的溶劑及抗溶劑。舉例來說，該二反丁烯二酸鹽可由如甲醇或乙醇之醇類來結晶。合宜地，當使用引晶時，可使用一適宜之抗溶劑而有助於該二反丁烯二酸鹽由甲醇或乙醇中結晶出來。適宜的抗溶劑包括，例如，一酯類，如乙酸異丙酯。使用如甲醇/乙酸異丙酯之溶劑/抗溶劑系統連同引晶係預期可提供一用於大規模製造該二反丁烯二酸鹽之便利的方法。因此，在一實施態樣中，該二反丁烯二酸鹽係藉由包含以下步驟之方法而製備：

- (i) 溶解化合物(I)於乙醇且使其和近乎2莫耳當量之反丁烯二酸反應；
- (ii) 添加乙酸異丙酯，且同時維持該混合物溫度於約30℃；
- (iii) 以化合物(I)的二反丁烯二酸鹽之晶體引晶該混合物；
- (iv) 添加另外的乙酸異丙酯且冷卻該混合物至約20℃；及
- (v) 分離出該化合物(I)的二反丁烯二酸鹽。

在步驟(i)中，該化合物(I)係合宜地溶於約6體積倍率的乙醇。在步驟(ii)中係合宜地添加約2.8體積倍率的乙酸異丙酯至該混合物中。在步驟(iii)中，該混合物在引晶之後係合宜地經攪拌約2.5小時 以使得結晶產生。在步驟(iv)中係合

宜地添加約3.2體積倍率的乙酸異丙酯至該混合物中。該混合物係接著適宜地經攪拌約1小時。

化合物(I)之二-1-羥基-2-萘甲酸鹽

本發明之另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的二-1-羥基-2-萘甲酸鹽。

化合物(I)之二-1-羥基-2-萘甲酸鹽係結晶且提供一實質上如第6圖所示之X光粉末繞射圖案。該二-1-羥基-2-萘甲酸鹽之最明顯的峰係表示在該等範例中之第VI表。

在另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的二-1-羥基-2-萘甲酸鹽，其特徵在於該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有至少一 2θ 約 $=8.3^\circ$, 16.6° , 19.4° 或 23.4° 之特定峰。

在另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的二-1-羥基-2-萘甲酸鹽，其特徵在於該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有至少一 2θ 約 $=8.3^\circ$, 9.5° , 11.5° , 11.8° , 12.8° , 13.6° , 16.6° , 16.9° , 19.4° 或 23.4° 之特定峰。

在另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的二-1-羥基-2-萘甲酸鹽，其特徵在於該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有 2θ 約 $=8.3^\circ$, 16.6° , 19.4° 及 23.4° 之特定峰。

在另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的二-1-羥基-2-萘甲酸鹽，其特徵在於該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有 2θ 約 $=8.3^\circ$, 9.5° , 11.5° , 11.8° , 12.8° , 13.6° , 16.6° , 16.9° , 19.4° 及 23.4° 之特定峰。

在另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的二-1-羥

基-2-萘甲酸鹽，其特徵在於鹽具有一實質上如第6圖所示之X光粉末繞射圖案。

依據本發明之另一方面，所提供的是一種用於製備該化合物(I)的二-1-羥基-2-萘甲酸鹽的方法，該方法包含(i)使化合物(I)和近乎2莫耳當量的1-羥基-2-萘甲酸在乙腈中反應；(ii)濃縮由步驟(i)而來之混合物；以及(iii)使化合物(I)的二-1-羥基-2-萘甲酸鹽結晶。

在步驟(ii)中使該混合物濃縮可藉由如蒸發或蒸餾之方法使某些或是全部的溶劑移除而完成。在步驟(iii)中，該鹽係合宜地藉由使該鹽在小量之乙酸乙酯中漿液化數天(例如1至7天)而結晶，如範例中所說明。該鹽之結晶可藉由以該鹽之晶體引晶該混合物而有所幫助。該引晶晶體可使用範例中所述的方法之一而獲得。

化合物(I)之苯甲酸鹽

本發明之另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的苯甲酸鹽。在此實施態樣中，該苯甲酸鹽係該化合物(I)之1:1鹽，亦即是該化合物(I)之單苯甲酸鹽。該化合物(I)之單苯甲酸鹽係結晶且提供一實質上如第1圖所示之X光粉末繞射圖案。該單苯甲酸鹽之最明顯的峰係表示在該等範例中之第I表。

在另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的單苯甲酸鹽，其特徵在於該苯甲酸鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有至少一 2θ 約 $=6.3^\circ$, 9.3° , 17.8° 或 23.8° 之特定峰。

在另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的單苯甲

酸鹽，其特徵在於該苯甲酸鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有至少一 2θ 約 $=6.3^\circ$, 7.2° , 9.3° , 12.6° , 15.6° , 17.8° , 19.8° , 22.2° , 23.8° 或 24.5° 之特定峰。

在另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的單苯甲酸鹽，其特徵在於該苯甲酸鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有 2θ 約 $=6.3^\circ$, 9.3° , 17.8° 及 23.8° 之特定峰。

在另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的單苯甲酸鹽，其特徵在於該苯甲酸鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案帶有 2θ 約 $=6.3^\circ$, 7.2° , 9.3° , 12.6° , 15.6° , 17.8° , 19.8° , 22.2° , 23.8° 及 24.5° 之特定峰。

在另一實施態樣中，所提供的是該化合物(I)的單苯甲酸鹽，其特徵在於該鹽具有一實質上如第1圖所示之X光粉末繞射圖案。

依據本發明之另一方面，所提供的是一種用於製備該化合物(I)的單苯甲酸鹽的方法，該方法包含(i)使化合物(I)和近乎1莫耳當量的苯甲酸在乙腈中反應；(ii)濃縮由步驟(i)而來之混合物；以及(iii)使化合物(I)的單苯甲酸鹽結晶。

在步驟(ii)中使該混合物濃縮可藉由如蒸發或蒸餾之方法使某些或是全部的溶劑被移除而完成。在步驟(iii)中，該鹽係合宜地藉由使該鹽在小量之乙腈中漿液化而結晶，如範例中所說明。該鹽之結晶可藉由以該鹽之晶體引晶該混合物而有所幫助。該引晶晶體可使用範例中所述的方法之一而獲得。

在本發明之特定實施態樣中，該化合物(I)之鹽的個別

結晶形式係實質上不含有化合物(I)之鹽的其它結晶形式。舉例來說，該所述之結晶化合物(I)的二醣精鹽形式A包括以重量計少於30%，20%，15%，10%，5%，3%或是特定地，少於1%之化合物(I)的二醣精鹽的其它結晶形式，例如：形式B。因此，在一實施態樣中，該化合物(I)的二醣精鹽形式A係實質上不含有該化合物(I)的二醣精鹽形式B。

在本發明之特定實施態樣中，當該鹽的化學計量係特定被陳述時，例如：—1：1化合物(I)對酸的鹽(亦即是單酸鹽類)或是一1：2化合物(I)對酸的鹽(亦即是二酸鹽類)，該鹽係合宜地實質上不含有具其它化學計量之鹽類。舉例來說，該化合物(I)之二反丁烯二酸鹽係實質上不含有單反丁烯二酸鹽。適宜地，化合物(I)之一特定鹽包括以重量計少於30%，20%，15%，10%，5%，3%或是特定地，少於1%之不同化學計量的鹽類。

在先前界定化合物(I)鹽的結晶形式之X光粉末繞射峰段落中，該用詞「約=」係使用於表示「...於 2θ 約=...」用以指明該等峰的明確位置(亦即是該等經列舉之 2θ 角度值)，不應為解讀為絕對值，因為(如該技術領域中具有通常知識者所理解的)該等峰之明確位置可能在一量測裝置和另一裝置之間、一樣本和另一樣本之間有些微變化，或是在所應用之量測條件內結果有些微變化。在先前段落中也陳述到，該化合物(I)之結晶鹽提供「實質上」相同於第1、4、5、6及19圖所示之X光粉末繞射圖案的X光粉末繞射圖案，且實質上具有第I、IV、V、VI及XIX表中所示之最明

顯峰(2 θ 角度值)。被了解的是，在內文中使用該用詞「實質上」也意於指明該X光粉末繞射圖案之2 θ 角度值可能在一裝置和另一裝置之間、一樣本和另一樣本之間有些微變化，或是在所應用之量測條件內結果有些微變化，所以在該等圖中所示或是在該等表中被引述之峰位置再次並非被解讀為絕對值。

X光粉末繞射技術領域中具有通常知識者將了解到該等峰之相對強度可被如尺寸在約30微米以上之細粒以及會影響樣本分析之非單一寬高比所影響。此外，該被了解的是強度可能依據實驗條件及樣本準備(例如：在該樣本中顆粒之較優先的定向性)而波動。使用自動的或是固定的發散狹縫(divergence slits)也將影響相對強度的計算。該技術領域中具有通常知識者在比較繞射圖案時可處理此類的影響。

X光粉末繞射技術領域中具有通常知識者也將了解到，基於樣本高度之差異以及偵測器位置校正之失誤，在2 θ 位置會產生小量的轉移。一般而言，所得數值之 $\pm 0.1^\circ$ 的差異係被認為是正確的。

該技術領域中具有通常知識者也將認知到，因為樣本純度之變化、樣本準備以及測量之條件(例如：加熱速率)，由DSC所測量之熔點可能發生些微變異。將被認知到的是，使用其它型式的設備或是使用和之後所述之條件不同的條件可能產生熔點之另擇的讀數。因此，該此處所引用之熔點和吸熱圖式並不被認為是絕對值，且當在解讀DSC

資料時，係有考量到此類測量誤差的。典型地，熔點可能在 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 或更少之間變化。

此處所述之化合物(I)鹽類使用其它適用之分析技術時(例如：NIR光譜或是固態核磁共振光譜)也是具有其特徵及/或是可和其它物理形式可區隔的。

可藉由慣用之方法來確認此處所述之化合物(I)之鹽的化學結構，例如：質子核磁共振(NMR)分析。

化合物(I)之製備

此處所述用於製備鹽類的游離鹼(亦即是化合物(I))可如WO2009/067081文件中範例所述般製備。可擇地，化合物(I)可如此處範例中所述般製備。

疾病及醫療症狀

依據本發明之鹽類(包括溶劑化形式)係可使用為TLR7活性之調節劑且因此可施用至包括人類之哺乳動物以治療下列症狀或疾病：

1、呼吸道：氣管之阻塞性疾病，包括：氣喘，其包括支氣管性、過敏性、內因性、外因性、運動誘發性、藥物誘發性(包括阿斯匹靈及NSAID-所誘發的)以及灰塵所誘發之氣喘，包括間歇性及持續性以及所有嚴重程度，以及其它氣管過度反應之成因；慢性阻塞性肺疾病(COPD)；支氣管炎，包括感染性及嗜伊紅性支氣管炎；肺氣腫；支氣管擴張症；囊胞性纖維症；類肉瘤病；農民肺以及相關疾病；過敏性肺炎；肺部纖維化，其包括成因不明之纖維化肺泡炎、自發間質性肺炎、抗腫瘤治療併發纖維化，以及

慢性感染，包括結核病和麴菌症以及其他真菌感染；肺部移植之併發症；肺部脈管系統之血管發炎性和栓塞性病變，以及肺性高血壓；止咳活性，其包括和氣管發炎及分泌症狀相關之慢性咳嗽之治療，及醫源性咳嗽；急性及慢性鼻炎，其包括藥物性鼻炎及血管伸縮性鼻炎；常年性及季節性過敏性鼻炎，其包括花粉熱；鼻息肉；急性病毒感染，其包括普通感冒以及由呼吸道融合性病毒、流行性感冒病毒、冠狀病毒（包括SARS）及腺病毒所造成的感染；

2、皮膚：牛皮癬、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎，或其他濕疹性皮炎以及延遲性過敏反應；植物性及日光性皮炎；脂溢性皮炎、皰疹狀皮膚炎、扁平苔癬、硬化性苔癬暨痤瘡、壞疽性膿皮病、皮膚類肉瘤、圓盤狀紅斑性狼瘡、天皰瘡、類天皰瘡、表皮鬆解性水皰症、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、毒性紅斑、皮膚嗜伊紅性細胞增多、斑禿、雄性禿、史維特症候群（Sweet's syndrome）、韋伯-克利斯堤恩(Weber-Christian)症候群、多形性紅斑；蜂窩性組織炎，包括感染性以及非感染性的；脂膜炎；皮膚淋巴瘤、非黑色素皮膚癌及其他分化異常病變；藥物誘發性疾病，其包括固定型藥疹；

3、眼：眼瞼炎；結膜炎，包括常年以及春季過敏性結膜炎；虹膜炎；前段以及後段葡萄膜炎；脈絡膜炎；侵襲視網膜的自體免疫性、退化性或發炎性疾病；眼炎，包括交感神經眼炎；類肉瘤病；感染，其包含由病毒、真菌以及細菌所引起的；

4、泌尿生殖系統：腎炎，其包括間質性腎炎以及膜狀腎絲球腎炎；腎病症候群；膀胱炎，其包括急性和慢性（間質性）膀胱炎以及福樂氏潰瘍(Hunner's ulcer)；急性和慢性尿道炎、攝護腺炎、副睪炎、卵巢炎以及輸卵管炎；外陰陰道炎；佩洛尼氏病（Peyronie's disease）；勃起功能障礙（男性及女性都有）；

5、異體移植排斥：包括急性或慢性之在例如，腎臟、心臟、肝臟、肺臟、骨髓、皮膚或角膜的移植後，或輸血後；或慢性之移植物對抗宿主的疾病；

6、其他自體免疫或過敏性疾病，其包括類風濕性關節炎、大腸激躁症候群、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、橋本氏甲狀腺炎（Hashimoto's thyroiditis）、葛瑞芙氏症（Graves' disease）、阿狄森氏病（Addison's disease）、糖尿病、特發性血小板低下性紫斑症、嗜伊紅性肌膜炎、免疫球蛋白IgE 過高症候群、抗磷脂質症候群、塞札里症候群；

7、腫瘤：一般癌症之治療，包括攝護腺、乳房、肺、卵巢、胰臟、腸和結腸、胃、皮膚和腦腫瘤，和影響骨髓（包括白血病）和淋巴增生系統的癌症，諸如何杰金氏淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma）和非何杰金氏淋巴瘤（Non-Hodgkin's lymphoma）；包括轉移性疾病和腫瘤復發的預防和治療，以及腫瘤附屬徵候群；以及

8、感染性疾病：病毒性疾病，例如：生殖器疣、一般疣、足蹠疣、B型肝炎、C型肝炎、單純疱疹病毒、傳染性軟疣、天花、人類免疫缺陷病毒(HIV)、人類乳突病毒

(HPV)、巨細胞病毒(CMV)、水痘帶狀皰疹病毒(VZV)、鼻病毒、腺病毒、冠狀病毒、流行性感冒病毒、副流行性感冒病毒；細菌性疾病，例如：結核病以及副結核分支桿菌(禽結核桿菌)、漢生病；其它感染性疾病，例如：真菌性疾病、衣原體、假絲酵母、黑麴菌、隱球菌腦膜炎、卡氏肺囊蟲、隱孢子蟲病、組織漿菌症、弓蟲症、錐蟲症及利什曼原蟲病。

因此，本發明提供其中所界定之用於治療之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

在另一方面，本發明係提供其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物之用於製造使用於治療之藥劑的用途。

在本說明書之內文中，該用詞「治療」也包括「預防」，除非有相反之特定指示。該用詞「治療的」及「治療地」也是因此地解讀。

「預防」係預期為特定關於一先前患有考量中之疾病或症狀、或是在其它方面被認為是對於該考量中之疾病或症狀有增加之風險之人的治療。被認為是有發展為一特定疾病或症狀之風險的人一般係包括那些具有該疾病或症狀之家族病史，或是那些已被遺傳學測試或篩檢鑑定出來係特定易於發展為該疾病或症狀的人。

特定地，依據本發明之該鹽(包括該溶劑化物形式)可被使用治療氣喘、COPD、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、癌症、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌

性感染及皮膚病。此外，該鹽也可使用為疫苗的佐劑。

因此，如同本發明之另一方面，所提供的是供用於治療氣喘、COPD或過敏性鼻炎之其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

如同本發明之另一方面，所提供的是供用於治療氣喘之其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

如同本發明之另一方面，所提供的是供用於治療COPD之其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

如同本發明之另一方面，所提供的是供用於治療過敏性鼻炎之其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

如同本發明之另一方面，所提供的是使用為疫苗佐劑之其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

如同本發明之另一方面，所提供的是其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物用於製造一供用於治療氣喘、COPD或過敏性鼻炎之藥劑的用途。

如同本發明之另一方面，所提供的是其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物用於製造一供用於治療氣喘之藥劑的用途。

如同本發明之另一方面，所提供的是其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物用於製造一供用於治療COPD之藥劑的用途。

如同本發明之另一方面，所提供的是其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物用於製造一供用於治療

過敏性鼻炎之藥劑的用途。

如同本發明之另一方面，所提供的是其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物用於在製造一供用於治療疾病或症狀之疫苗作為一疫苗佐劑的用途。

本發明因此提供一種治療受發炎性疾病所苦或是處於該風險中之病患之發炎性疾病的方法，其包含施予該病患一治療有效量之其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

本發明也提供一種治療受呼吸道疾病(例如：一可逆性阻塞呼吸道疾病，如氣喘)所苦或是處於該風險中之病患之呼吸道疾病的方法，其包含施予該病患一治療有效量之其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

本發明仍進一步提供一種治療一包含或者是由不正常細胞生長所引起之疾病或症狀(例如：癌症)或是減少其風險的方法，該方法包含施予一有需要之病患一治療有效量之其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

本發明仍進一步提供一種治療一疾病或症狀或是減少其風險的方法，該方法包含施予一有需要之病患一治療有效量之其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

本發明仍進一步提供一種增加一病患對於疫苗反應的方法，該方法包含施予一有需要之病患一治療有效量之疫苗以及其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物。

對於上述之治療用途，所投予之劑量將理所當然隨所應用之鹽種類、投予之模式、所欲進行之治療以及必須做治療之疾病而變化。舉例而言，若是吸入的，該(溶劑化)鹽類之每日劑量可在自0.05 微克/每公斤體重($\mu\text{g}/\text{kg}$)至100 微克/每公斤體重($\mu\text{g}/\text{kg}$)的範圍。舉例來說，一約0.1至100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之劑，例如：約0.1、0.5、1、2、5、10、20、50或是100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。可擇地，若該(溶劑化)鹽類係經口服投予的，那麼每日劑量可在自0.01微克/每公斤體重($\mu\text{g}/\text{kg}$)至100 微克/每公斤體重($\mu\text{g}/\text{kg}$)的範圍內。

此處所提之劑量係相關於為游離鹼之化合物(I)的劑。因此，一特定鹽類的相當劑將會是較高的，因為該鹽相對於游離鹼具有增加的分子量。

依據本發明之鹽可單獨使用，但一般係以醫藥組成物之形式而投予，在該組成物中該鹽或其溶劑化物(活性成份)係和醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑結合。用於選擇及製備適當之醫藥調配物之慣用程序係敘述於例如"醫藥品 - 劑形設計之科學 (Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs)"，M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988一書中。

依據投予之模式，該醫藥組成物可包含自0.05至99 %w (重量百分比)，較佳係自0.05至80 %w，更較佳係自0.10至70 %w，而甚至更佳係自0.10至50 %w之活性成份，所有之重量百分比係以總組成物為基準。

本發明也提供一包含其中所界定之化合物(I)鹽類或是

該鹽類的溶劑化物和一醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑之醫藥組成物。

本發明進一步提供一用於製造本發明之醫藥組成物的方法，該方法包含使其中所界定之化合物(I)鹽類或是該鹽類的溶劑化物和一醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑相混合。

該醫藥組成物可以以下形式局部投藥(例如，投藥至皮膚或是至肺部及/或氣管(藉由口或是鼻吸入))，例如：軟膏、溶液、懸浮液、七氟烷類(HFA)氣溶膠及乾粉調配物，例如：在已知之Turbuhaler[®]之吸入器裝置中的調配物；或是全身系投藥，例如：藉由以錠劑、膠囊、糖膠、粉末或顆粒的形式口服；或是藉由以溶液或懸浮液的形式而以非經腸胃道的方式投藥；或是藉由皮下注射；或是藉由以栓劑的形式而經直腸給藥；或是經皮吸收的。

供吸入投藥用之醫藥組成物

在本發明之一實施態樣中，該醫藥組成物係以吸入(口或鼻)地投藥。

可使用一適當之傳遞裝置施予該化合物(I)之鹽，例如，由一乾粉吸入器、一定量供給吸入器、一霧化器或一鼻傳遞裝置。此類裝置係普遍已知的。

在另一實施態樣中，該醫藥組成物係利用一乾粉吸入器(DPI)而投藥。

該DPI可以是「被動型」或是呼吸致動的，或是「主動型」的，其中該粉末係藉由某些並非是病患吸入之機制而

被分配，例如：一經壓縮氣體的內供給。目前，有三種形式的被動式乾粉吸入器可使用：單一劑、多單位劑或是多劑量(儲氣槽)吸入器。在單一劑裝置中，提供的是單獨的劑，通常在凝膠膠囊中，且必須在使用前裝入吸入器內，其範例包括Spinhaler[®](安萬特)、Rotahaler[®](葛蘭素史克藥廠)、Aeroliser[™](諾華)、Inhalator[®](百靈佳)以及Eclipse(安萬特)裝置。多單位劑吸入器包含數個個別包裝之劑，而且是如同多重凝膠膠囊 或是在透明塑料罩中，其範例包括Diskhaler[®](葛蘭素史克藥廠)、Diskus[®](葛蘭素史克藥廠)以及Aerohaler[®](百靈佳)之裝置。在多劑量裝置中，藥物係被儲存在一大量粉末儲存槽中，由該儲存槽可量出個別之劑，其範例包括Turbuhaler[®](阿斯特捷利康)、Easyhaler[®](奧利安)、Novolizer[®](愛斯達藥廠)、Clickhaler[®](大塚製藥)以及Pulvinal[®](Chiesi)裝置。

一使用於DPI之可吸入式醫藥組成物或是乾粉調配物可藉由完好地混合分別的活性成份(具有大致上等於或少於10 μm 之質量中數粒徑，較佳係等於或少於5 μm)和一載劑物質(例如：一單醣、雙醣或是多醣類，一糖醇、或是其它多元醇)而製備。適當之載劑之糖類或糖醇，例如：乳糖、葡萄糖、棉子糖、松三糖、乳糖醇、麥芽糖醇、漏蘆糖、蔗糖、甘露醇以及澱粉。該載劑顆粒可具有自20至1000 μm 之質量中數粒徑，更通常是自50至500 μm 。該粉末混合物接著(若需要的話)被分配至硬凝膠膠囊中，各含有所欲一劑之活性成份。

可擇地，一可吸入醫藥組成物可藉由使良好分離之粉末(例如：包含良好地分離之活性成份以及良好地分離之載劑顆粒)填入球體中而製備，該球體在吸入程序期間會破裂。此經球體化之粉末係被充填入一多劑量吸入器之藥物儲存槽，例如：已初為Turbuhaler[®]之儲存槽，其中一劑量單位可計量接著被病人所吸入之所欲之劑。

因此，本發明也提供一包含本發明之可吸入醫藥組成物的乾粉吸入器，特別是多單位劑量乾粉吸入器。

在另一實施態樣中，該化合物(I)之鹽係藉由一可計量之劑吸入器(MDI)而投藥，特別是一經壓縮之可計量劑吸入器(pMDI)。該經壓縮之可計量劑吸入器包含作為在一經壓縮之容器內之適當溶液或懸浮液的活性成份。該活性成份係藉由致動在該pMDI上之一閥門而遞送。致動可能是用手操作的或是由呼吸來致動的。在手動控制致動pMDIs中，該裝置係由使用者在他們吸入時而致動，例如：藉由壓下在該pMDI裝置上之一適當的釋放機制。呼吸致動pMDIs係在該病患經由該pMDI之吸口呼吸時而致動。該裝置的致動係符合病患的呼吸可能是有利的且可造成活性成份更一致的劑量。一pMDI裝置的範例包括Rapihaler[®](阿斯特捷利康)。

一供使用於pMDI之可吸入醫藥組成物可藉由使該化合物(I)之鹽在有或無額外之賦形劑(例如：溶劑(例如乙醇)、界面活性劑、潤滑劑、防腐劑或穩定劑)存在下溶解或是分散於一適當之推進物中而製備。適當之推進劑包括煙

類、氟氯化碳以及氫氟烷類(例如六氟烷類)推進劑，或是任何此類推進劑之混合物。較佳之推進劑係P134a及P227，其各可單獨使用或是和其它推進劑及/或界面活性劑及/或其它賦形劑合併使用。當該化合物(I)之鹽係使用為一懸浮液，該鹽係適當地存在為良好分離之形式(具有質量中數直徑一般為等於或少於 $10\mu\text{m}$ ，較佳係等於或少於 $5\mu\text{m}$)。

在另一實施態樣中，化合物(I)之鹽係藉由經計量之劑吸入器合併一間隔器而投藥。適用之間隔器係已知的且包括Nebuchamber®(阿斯特捷利康)或是Volumatic®(GSK)。

在另一實施態樣中，該化合物(I)之鹽係藉由一霧化器而投藥。適用之霧化器係已知的。

供使用於一霧化器之可吸入之醫藥組成物可藉由使化合物(I)之鹽分散或是較佳地溶解於一適當水性基質中而製備。該組成物也包括如適用之pH及/或滲透性調節劑、界面活性劑及防腐劑。適當之組成物之一範例包括一包含有化合物(I)之鹽、一檸檬酸緩衝液以及生理食鹽水的組成物。

在另一實施態樣中，該化合物(I)之鹽係由一適當之鼻傳遞裝置而如同噴霧一般經鼻投藥的，例如：一噴霧泵或是一適用於鼻傳遞的MDI。可擇地，該鹽可使用一適用之DPI裝置而如粉末一般地經鼻投藥，例如：Rhinocort® Turbuhaler® (阿斯特捷利康)。

供使用於一噴霧泵或是MDI鼻傳遞裝置之一經鼻吸入之醫藥組成物可藉由和上述用於經由一MDI裝置一般之方法使化合物(I)之鹽分散或是較佳地溶解於一適當水性基質

中而製備。供用於鼻傳遞之適用的乾粉組成物係如同上文中所述關於DPI傳遞一般。然而，其中希望能限制該化合物擴散至肺且保持該化合物於該鼻空腔中，其必須使用該化合物為較大之顆粒尺寸，例如：具有大於約 $10\mu\text{m}$ 之平均顆粒直徑，例如自 $10\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$ 。

因此，本發明也提供一包含有本發明之可吸入醫藥組成物之適用於經鼻投藥的吸入器裝置(例如：一乾粉吸入器，特別是一多單位劑乾粉吸入器，或是一Pmdi吸入器)。

依據本發明之鹽也可和其它使用於治療上述症狀之化合物結合而投藥。此類額外之化合物的範例包括在文件WO2009/067081中所述的化合物。

被了解的是，關於在用途、治療方法、醫藥組成物以及投藥中所提及「化合物(I)之鹽」係意於涵蓋此處所述之鹽類的任何一種，例如：4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之苯甲酸、反式肉桂酸、甲磺酸、二糖精、1-羥基-2-萘甲酸、二-1-羥基-2-萘甲酸、2,5-二氯苯磺酸、二-(2,5-二氯苯磺酸)、1,5-萘二磺酸、檸檬酸、磷酸、二磷酸、反丁烯二酸、二反丁烯二酸、L-酒石酸、琥珀酸、二琥珀酸鹽。

本發明因此更關於組合療法，其中一依據本發明之鹽，或是一包含依據本發明之鹽的醫藥組成物，係和另一個治療劑或多個治療劑同時或是依序或是如同一合併之製劑而投藥，用以治療一個或多個所列出的症狀。

圖式簡單說明

第1圖顯示化合物(I)之單苯甲酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第2圖顯示化合物(I)之單反式肉桂酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第3圖顯示化合物(I)之單甲磺酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第4圖顯示化合物(I)之二糖精鹽(形式A)的X光粉末繞射圖案。

第5圖顯示化合物(I)之二糖精鹽(形式B)的X光粉末繞射圖案。

第6圖顯示化合物(I)之二-(1-羥基-2-萘甲酸)鹽的X光粉末繞射圖案。

第7圖顯示化合物(I)之單-(2,5-二氯苯磺酸)鹽的X光粉末繞射圖案。

第8圖顯示化合物(I)之二-(2,5-二氯苯磺酸)鹽的X光粉末繞射圖案。

第9圖顯示化合物(I)之單-(1,5-萘二磺酸)鹽(形式A)的X光粉末繞射圖案。

第10圖顯示化合物(I)之單-(1,5-萘二磺酸)鹽(形式B)的X光粉末繞射圖案。

第11圖顯示化合物(I)之單-檸檬酸鹽(形式A)的X光粉末繞射圖案。

第12圖顯示化合物(I)之單-檸檬酸鹽(形式B)的X光粉末繞射圖案。

第13圖顯示化合物(I)之單-磷酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第14圖顯示化合物(I)之二-磷酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第15圖顯示化合物(I)之單-反丁烯二酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第16圖顯示化合物(I)之單- L-酒石酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第17圖顯示化合物(I)之單-琥珀酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第18圖顯示化合物(I)之二-琥珀酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第19圖顯示化合物(I)之二-反丁烯二酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第20圖顯示化合物(I)的二糖精鹽形式A的掃描式熱差分儀(DSC)記錄。x-軸為溫度($^{\circ}\text{C}$)而y-軸為熱流(瓦特/g)。

第21圖顯示化合物(I)的二糖精鹽形式B的掃描式熱差分儀(DSC)記錄。x-軸為溫度($^{\circ}\text{C}$)而y-軸為熱流(瓦特/g)。

第22圖顯示化合物(I)的二反丁烯二酸鹽之動態水分吸附分析(dynamic vapour sorption ; DVS)等溫圖面。該x-軸為相對濕度(RH %)而y-軸為該樣本之質量改變。

第23圖顯示化合物(I)的單-反丁烯二酸鹽之動態水分吸附分析等溫圖面。該x-軸為相對濕度(RH %)而y-軸為該樣本之質量改變。

第24圖顯示當儲藏在40°C及75%相對濕度下化合物(I)的單醣精鹽(二不同批次，實心三角形)、單-反式肉桂酸鹽(實心圓形)、單-琥珀酸鹽(實心菱形)、單-苯甲酸鹽(空心菱形)、二反丁烯二酸鹽(空心圓形)、羥苯甲酸(dixinafoic acid)鹽(空心三角形)以及二醣精鹽(叉叉)的儲藏穩定性。該x-軸表示時間(週)且該y軸表示化學式(A)(於範例22中敘述)之酸分解產物的百分比% (w/w)。

第25圖顯示當儲藏在40°C及75%相對濕度下化合物(I)的單醣精鹽(實心三角形)、單-苯甲酸鹽(空心菱形)、二反丁烯二酸鹽(空心圓形)以及二醣精鹽(叉叉)和乳糖單水合物之混合物的儲藏穩定性。該x-軸表示時間(週)且該y軸表示化學式(A)(於範例22中敘述)之酸分解產物的百分比% (w/w)。

【實施方式】

範例

將參考以下說明範例進一步解釋本發明，其中(除非另有說明)：

- (i) 溫度係以攝氏(°C)表示；操作係在室溫或是周圍溫度下進行，也就是在18-25 °C的溫度範圍。
- (ii) 一般而言，反應過程係接著HPLC且反應時間係僅供用以說明。
- (iii) 產量係僅供用以說明而並非是費盡心力之製程發展所必定要獲得的；若需要更多的材料則需重覆製程。

(iv) 化學符號具有其通常的意義；使用的是SI單位及符號。

(v) 溶劑比例係以體積：體積(v/v)用語。

(vi) 除非另有說明，起始物質係市面上可獲得的。

一般方法

NMR

^1H NMR光譜係在Varian Unity *Inova* 400 MHz(軟體：VNMR 6.1C 及 VNMRJ 1.1D；探針：Nalorac 5mm DG400-5AT)或是Varian *Mercury*-VX 300 MHz(軟體：VNMR 6.1C；探針：Varian 5mm AutoSW PFG)儀器於298K下記錄。使用丙酮- d_6 或是二甲基亞砜(DMSO)- d_6 的中間峰為內參考值。

掃描式熱差分儀(Differential Scanning Calorimetry；DSC)

使用標準方法(例如：在Höhne, G. W. H.等人(1996)在「掃描式熱差分儀(Differential Scanning Calorimetry)」, Springer, Berlin中所敘述的)一受試樣品增加溫度之熱量計反應係使用一TA儀器Q2000掃描式熱差分儀(DSC)調查。測量係在0及250°C之間以每分鐘10°C之上升速率進行。約0.5至5mg的受試樣品在有氮氣氣流(50mL/分鐘)之下被置放在具有蓋的鋁平盤上(不捲曲)。

如先前所提到的，已知的是DSC起始及尖峰溫度係依據該樣品之純度以及機械之參數而變化，特別是該溫度掃描速率。一該技術領域中具有通常知識者可使用慣用之最

佳化/校正以設定用於掃描式熱差分儀之機械參數，以使可收集到和此處所示數據 可相比較之數據。

縮寫字

使用以下之縮寫

Aq：水性的

EDCI：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳二亞胺

EtOAc：乙酸乙酯

HOBt：1-羥基苯三氮唑

MeCN：乙腈

ⁱPrOAc：乙酸異丙脂

RPHPLC：逆相高效液相色層分析儀

THF：四氫呋喃

加合物(鹽)之製備

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯加合物(鹽)之形成

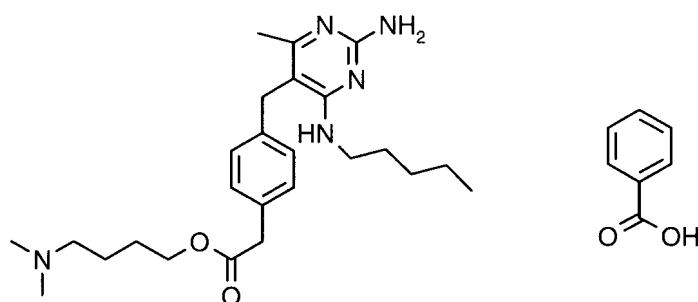
除非另有說明，在以下該等範例中所述之該加合物(鹽)係如下述般製備：

使4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯(20 mg)於乙腈(2 mL)中的溶液添加1或2莫耳當量之對應的酸，不論是固體或是溶在乙腈(2 mL)中(苯甲酸(固體)、反式肉桂酸(固體)、甲磺酸、2,5-二氯苯磺酸、檸檬酸、1,5-萘二磺酸、85% 水性磷酸、琥珀酸(固體)、反丁烯二酸(固體)、L-酒石酸、醣精(固體)或是2-羥基-1-萘甲酸(固體))。藉由在開放大氣中蒸發使該溶劑自該所致之混合物中移除。溶劑(不論是乙腈、四氫呋喃、乙酸乙酯、二甲氧乙醚、甲基第三-丁基醚、1,4-二噁烷或是二乙醚；各2 mL)係接著被加入這些剩餘物中且該

混合物係經漿液化7天以形成相對應的加合物。使用離心來過濾且在真空下乾燥。

範例1

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯苯甲酸鹽

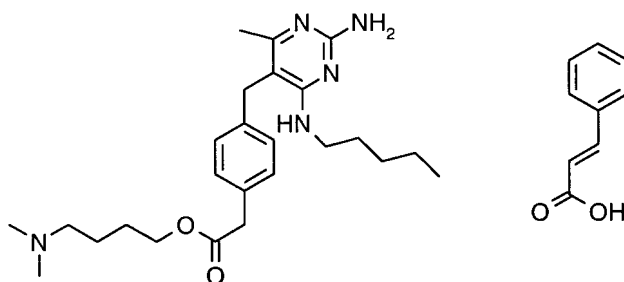


該製備涉及和乙腈進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.96 - 7.91 (2H, m), 7.59 - 7.54 (1H, m), 7.49 - 7.43 (2H, m), 7.14 (2H, d), 7.05 (2H, d), 6.36 (1H, t), 6.10 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.72 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.29 - 3.22 (2H, m), 2.19 (2H, t), 2.09 (6H, s), 2.04 (3H, s), 1.59 - 1.49 (2H, m), 1.48 - 1.34 (4H, m), 1.28 - 1.09 (4H, m), 0.82 (3H, t)

範例2

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯反式肉桂酸鹽

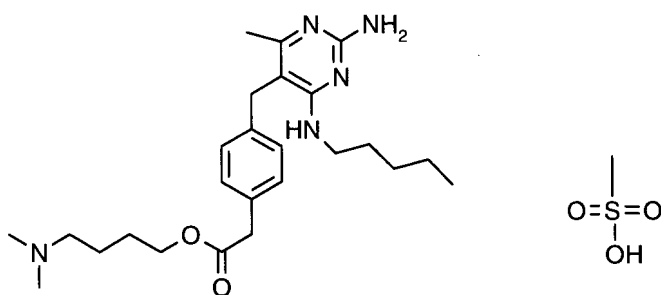


該製備涉及和二乙基醚進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.61 - 1.32 (m, 6H), 1.30 - 1.10 (m, 4H), 0.82 (t, 3H)

範例3

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯甲磺酸鹽



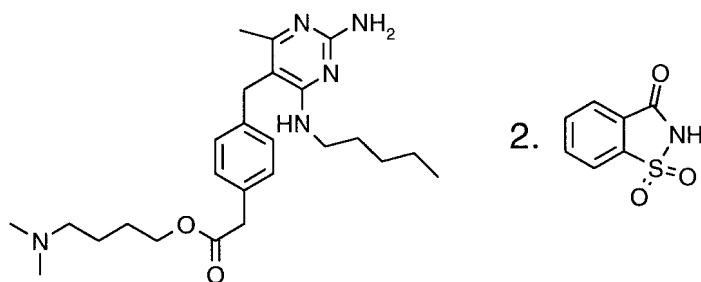
該製備涉及和二乙基醚進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.16 (2H, d), 7.07 (2H, d), 6.52 (2H, s), 4.02 (2H, t), 3.76 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.34 - 3.27

(2H, m), 2.69 - 2.60 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.09 (3H, s), 1.61 - 1.40 (6H, m), 1.27 - 1.06 (4H, m), 0.81 (3H, t)

範例4

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯二糖精鹽(形式A)



在室溫於氮氛圍下將HATU (0.333g)添加至經攪拌之2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸(0.3 g)、4-(二甲基氨基)丁基-1-醇(0.308 g)以及Hunig鹼(0.45 mL)於DMF(6 mL)之溶液中。該混合物係在室溫下3小時且接著以RPHPLC在XBridge C8 (30x100mm)管柱上以0.2% 水性NH₃及乙腈沖提而純化。該所致之膠狀物(225 mg)係被溶於MeCN (5 mL)中且接著加入糖精(186 mg)且在減壓下使溶劑蒸發而留下泡沫物(411 mg)。其(16 mg)伴隨著攪拌以在乙酸乙酯(0.5 mL)中進行漿液化7天而獲得該標題所列之化合物(化合物(I)的二糖精鹽形式A)，其係藉由過濾而分離出來。

化合物(I)對酸之化學計量為1：2係藉由NMR確認。

¹H NMR DMSO-d₆ : δ7.92 (t, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 8H), 7.40 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H),

2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 4H), 1.47 (quintet, 2H), 1.28 - 1.05 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

範例4a

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯二醣精鹽(形式A)之另擇的製備方法

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯(1.0g)於EtOAc (10mL)之懸浮液經加熱至變為一溶液且接著冷卻至20°C。將醣精(0.9g)加入該溶液且該混合物係在該溫度下經攪拌3小時。在攪拌6天之後，該所致之沉澱係藉由過濾而收集且經乾燥以獲得1.78 g之該化合物(I)的二醣精鹽形式A。

範例4b

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯二醣精鹽(形式A)之另擇的製備方法

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯(0.50 g, 1.13毫莫耳)以及醣精(0.41 g, 2.26毫莫耳)係經合併且加入MeCN (25 mL)。該懸浮液係經超音波振盪至得到一清澈的溶液。該溶劑係經蒸發以供予為油狀的二醣精鹽。加入EtOAc(17 mL)至該油狀物。該油狀的剩餘物在室溫下不會完全溶解。該混合物係經超音波振盪而形成一帶有某些在燒瓶壁上看到之膠狀物質的白色懸浮液。該混合物係經攪拌2天且藉由過濾收集

該所致之結晶且在減壓下乾燥以供予化合物(I)的二糖精鹽形式A (757mg, 產率83%)。

範例4c

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯二糖精鹽(形式A)之另擇的製備方法

(i) 2-(4-(氰基甲基)苯基)-3-氧代丁酸甲酯

3-羥基-2-伸甲基丁酸甲酯(70.0g)、2-(4-溴苯基)乙腈(126.5g)、PdCl₂[P(*o*-tol)₃]₂ (4.2g)以及三乙胺(108.9g)於乙腈(280mL)中之經攪拌混合物係在氮氛圍下於70°C下經加熱6小時。該混合物係經冷卻至室溫，以甲苯(840mL)及水(840mL)稀釋且經攪拌10分鐘。分離出該有機層，以水(840mL)清洗且在減壓下濃縮以供予為紅色油狀之副標題化合物，158.7g。該產物不需進一步的純化而在下一步驟中使用。

LC-MS m/z 244 APCI –

(ii) 2-(4-((2-胺基-4-羥基-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙腈

由步驟(i)而來之粗產物和碳酸胍(128.1 g)於甲醇(915 mL)中之經攪拌混合物係在迴流下經加熱5小時。該混合物經冷卻至室溫，以水(923 mL)稀釋且以乙酸中和。該混合物接著經冷卻至10°C且藉由過濾收集該所致之沉澱，以甲醇(501 mL)清洗且在減壓下乾燥以供予為固體之該副標題化合物，82.4g；¹H NMR DMSO-d₆：δ10.91(brs, 1H), 7.20–7.17(m, 4H), 6.38 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.00 (s, 3H)。

LC-MS m/z 255 APCI +

(iii) 2-(4-((2-胺基-4-((2,4,6-三甲基苯磺醯基)氧)-6-甲基嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙腈

逐滴加入 *N,N,N',N'*-四甲基-1,3-丙烷二胺 (56.7 g) 至由步驟(ii)而來之產物 (85.0 g) 和 2,4,6-三甲基苯磺醯氯化物 (87.8 g) 於 THF (452.9 g) 的懸浮液，且該混合物係在 45°C 下加熱 7 小時。在水中之 2.5% HCl (1291g) 係被加入該混合物，且該混合物係在 5°C 下攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集該所致之沉澱，以乙腈 (2× 68.0g) 清洗且經乾燥以供予為固體之該粗取副標題化合物。該固體於乙腈 (654.5 g) 中之一經攪拌之懸浮液於 70°C 下經加熱 30 分鐘、冷卻至 5°C 且在 5°C 攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集該所致之沉澱，以乙腈 (2 × 68.0g) 清洗且經乾燥以供予為固體之該副標題化合物，113.1 g；¹H NMR CDCl₃: δ7.24 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

LC-MS m/z 373 multimode +

(iv) 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)-乙腈

緩慢地將三氟乙酸 (27.4 g) 添加至由步驟(iii)而來之產物 (105.0 g) 以及 *n*-戊基胺 (62.9 g) 於乙酸丁酯 (877.8 g) 中的懸浮液且該混合物係於 120°C 經加熱 2 小時。該混合物經冷卻至 20°C 且將 4% NaOH (997.5 g) 水溶液添加至該混合物。分離出該有機層，分別以水 (997.5 g) 及 10% NH₄Cl (997.5 g)

水溶液清洗且在減壓下使溶劑蒸發以供予一固體。將該固體在50°C下溶解於乙腈(221.1 g)中且該溶液經冷卻至42°C,在此溫度下引晶且攪拌1小時。在該混合物冷卻至5°C且在5°C攪拌1小時之後,藉由過濾收集該所致之沉澱,以乙腈(2 × 31.5g)清洗且在減壓下乾燥以供予為固體之該副標題化合物, 52.0 g; ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.23 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.17 (t, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.27–3.22 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.47–1.40 (m, 2H), 1.28–1.19 (m, 2H), 1.17–1.09 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)。

LC-MS m/z 324 multimode +

(v) 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸

由步驟(iv)而來之產物(51.7g)以及5 M KOH(517g)於乙醇(204g)中之混合物係於80°C經加熱4小時。在該溶劑在減壓下蒸發之後,該剩餘物係以水(259mL)稀釋且於25°C以*t*-丁基甲基醚(390g)清洗。該溶液經冷卻至5°C且以濃縮之HCl將該溶液之pH值調整至pH5。藉由過濾收集該所致之沉澱,以水(200mL)和MeCN (200g)之溶液清洗且經乾燥以供予為固體之該副標題化合物, 57.0g; 包含4.5%重量之水; ¹H NMR DMSO-*d*₆: 7.12 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.32 (t, 1H), 5.94 (brs, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27–3.23 (m, 2H), 2.00(s, 3H), 1.48–1.41 (m, 2H), 1.27–1.21 (m, 2H), 1.18–1.13 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)。

LC-MS m/z 343 多模 +

(vi) 4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯

在氮氛圍於25°C將4,4'-二甲基氨基丁醇(66.7 g)、HOBt (30.8 g)及EDCI.HCl (43.8 g)添加至由步驟(vii)而來之產物(65.0 g)於DMF(619 g)的懸浮液中。該混合物係於45°C攪拌4小時且以2 M HCl (650 g)酸化。以CHCl₃ (966 g)清洗該混合物，接著以28%NH₃ (176 g)水溶液。該混合物係以EtOAc (2 × 586 g)萃取且該有機層係以水(3 × 975 g)清洗三次。該溶液在減壓下濃縮以供予為咖啡色油狀之副標題化合物，68.2 g; ¹H NMR CDCl₃: 7.19 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.61 (brs, 2H), 4.29 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.29–3.25 (m, 2H), 2.26–2.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.69–1.61 (m, 2H), 1.52–1.46 (m, 2H), 1.42–1.35 (m, 2H), 1.27–1.18 (m, 2H), 1.12–1.03 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)。

LC-MS m/z 442 多模+

(vii) 4-(二甲基氨基)丁基2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯二糖精鹽(形式A)

將二糖精(41.5g)添加至由步驟(vi)而來之產物(50.0g)於乙腈(150mL)的經攪拌的溶液中。該混合物經加熱至40°C且在該溫度下攪拌10分鐘。該混合物係以EtOAc(500mL)稀釋，以形式A結晶體引晶且在40°C下攪拌5小時。該混合物係接著冷卻至20°C且在該溫度下攪拌2小時。藉由過濾收集該所致之固體，以EtOAc (200mL)清洗且在減壓下經乾燥以供予為白色固體之該副標題化合物的粗產樣品，81.5g。

以上所得之粗產物(1.0g)係被溶解於乙腈(2mL)中，加熱至40°C且在該溫度下攪拌20分鐘。該經加熱之溶液係經過一濾紙(0.1 μ m mesh)而過濾。該過濾物係以EtOAc(7 mL)稀釋，以形式A結晶體引晶且在40°C下攪拌30分鐘。該混合物係接著冷卻至35°C且在該溫度下攪拌4小時。在該混合物冷卻至15°C且在該溫度下攪拌2小時之後，藉由過濾收集該所致之沉澱，以EtOAc(2 mL)清洗且經乾燥以供予為白色固體之該標題化合物，0.9 g；¹H NMR DMSO-d₆： δ 7.95 (brt, 1H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.62–7.56(m, 6H), 7.19(d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.03(t, 2H), 3.82(s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.38–3.33 (m, 2H), 3.07–3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.69–1.55 (m, 4H), 1.51–1.43 (m, 2H), 1.27–1.17 (m, 2H), 1.16–1.07 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

LC-MS m/z 442 多模 +

範例5

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯二糖精鹽(形式B)

合併4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯(300 mg, 0.68 毫莫耳)以及糖精(249 mg, 1.36毫莫耳)且加入乙腈(15mL)。該懸浮液經振盪直至得到一清澈的溶液。使該溶劑經蒸發，使該剩餘物再溶解於乙酸乙酯(10mL)中且在室溫下經攪拌3天以供予化合物(I)的二糖精鹽形式B；¹H NMR DMSO-d₆： δ 7.91 (1H, s), 7.69 - 7.54 (8H, m), 7.39 (2H, s), 7.18 (2H, d),

7.10 (2H, d), 4.04 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.39 - 3.33 (2H, m), 3.04 (2H, t), 2.75 (6H, s), 2.20 (3H, s), 1.71 - 1.54 (4H, m), 1.53 - 1.42 (2H, m), 1.28 - 1.17 (2H, m), 1.16 - 1.06 (2H, m), 0.81 (3H, t)。

範例5a

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯二糖精鹽(形式B)之另擇的製備方法

將溶解於乙酸乙酯(10mL)之4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯(400mg, 0.91毫莫耳)和溶解且在經振盪於乙酸乙酯(40mL)之糖精(332mg, 1.81毫莫耳)合併。使該溶劑經蒸發，使該剩餘物於乙酸乙酯(10 mL)中經漿液化且在室溫下經攪拌3天以供予化合物(I)的二糖精鹽形式B。

範例5b

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯二糖精鹽(形式B)之另擇的製備方法

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯(523mg, 1.18毫莫耳)係被溶解於8mL之乙腈中。在另一獨立的燒瓶中，使糖精(434mg, 2.37毫莫耳)和10mL之乙腈合併(此導致一漿液)，該混合物被添加至化合物(I)-乙腈之混合物。該混合物係經攪拌直至室溫下得到一清澈溶液為止(10分鐘)。使該溶劑經蒸發。

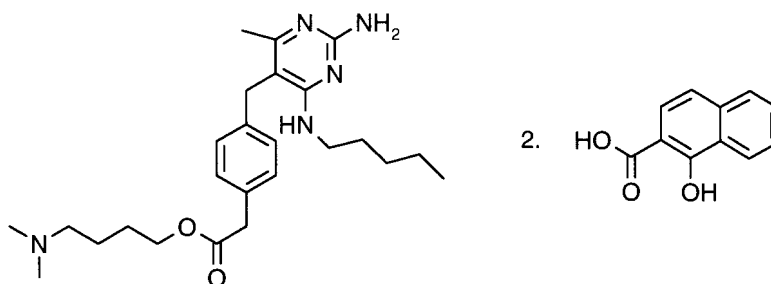
將EtOAc(25mL)添加至該黏膠狀混合物且該混合物係以0.1mg之化合物(I)二醣精鹽形式B引晶。該混合物(643mg)係在室溫下攪拌3天，經過濾且乾燥以供予該化合物(I)的二醣精鹽形式B。

化合物(I)對酸之化學計量為1：2係藉由NMR確認。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (t, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 10H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.31 - 1.06 (m, 5H), 0.81 (t, 3H).

範例6

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之 二-1-羥基-2-萘甲酸鹽



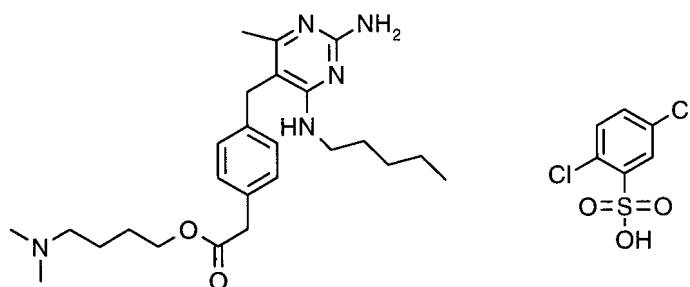
該製備涉及和乙酸乙酯進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：2係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.20 (d, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 5H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 4H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 4H), 1.48 (quintet, 2H), 1.28 - 1.05

(m, 4H), 0.81 (t, 3H)

範例7

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之單-(2,5-二氯苯磺酸)鹽



該製備涉及和甲基 第三-丁基醚進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.83 (2H, d), 7.44 - 7.37 (4H, m), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.38 - 3.33 (2H, m), 2.99 - 2.92 (2H, m), 2.69 (6H, s), 2.16 (3H, s), 1.67 - 1.55 (4H, m), 1.51 - 1.42 (2H, m), 1.27 - 1.18 (2H, m), 1.15 - 1.07 (2H, m), 0.81 (3H, t)

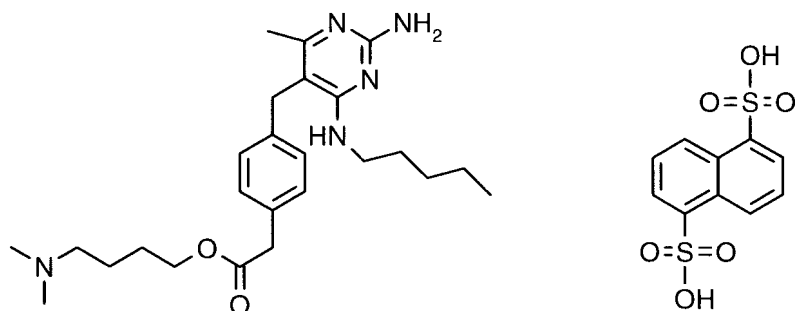
範例8

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之二-(2,5-二氯苯磺酸)鹽

該製備涉及和乙酸乙酯進行漿液化。

範例9

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之1,5-萘二磺酸鹽(形式A)



該製備涉及和二甲氧乙烷進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.86 (2H, d), 7.92 (2H, dd), 7.40 (2H, dd), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.40 - 3.33 (2H, m), 3.07 - 3.01 (2H, m), 2.75 (6H, s), 2.18 (3H, s), 1.69 - 1.53 (4H, m), 1.52 - 1.41 (2H, m), 1.28 - 1.17 (2H, m), 1.15 - 1.05 (2H, m), 0.81 (3H, t)

範例10

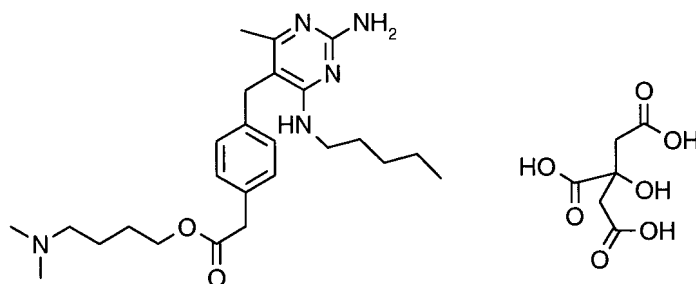
4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之 1,5-萘二磺酸鹽(形式B)

該製備涉及和四氫呋喃進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 11.87 (2H, s), 9.18 (1H, s), 8.87 (2H, d), 7.94 (2H, d), 7.41 (2H, dd), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.39 - 3.33 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.74 (6H, s), 2.17 (3H, s), 1.79 - 1.73 (2H, m), 1.67 - 1.53 (2H, m), 1.50 - 1.42 (2H, m), 1.27 - 1.17 (2H, m), 1.15 - 1.05 (2H, m), 0.80 (3H, t)

範例11

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之檸檬酸鹽(形式A)



該製備涉及和乙腈進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR MeOD : δ 7.13 (2H, d), 7.01 (2H, d), 4.01 (2H, t), 3.74 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.35 (2H, t), 2.87 (2H, t), 2.68 (2H, d), 2.61 (6H, s), 2.58 (2H, d), 2.14 (3H, s), 1.64 - 1.51 (4H, m), 1.47 - 1.38 (2H, m), 1.24 - 1.13 (2H, m), 1.11 - 0.99 (2H, m), 0.76 (3H, t)

範例12

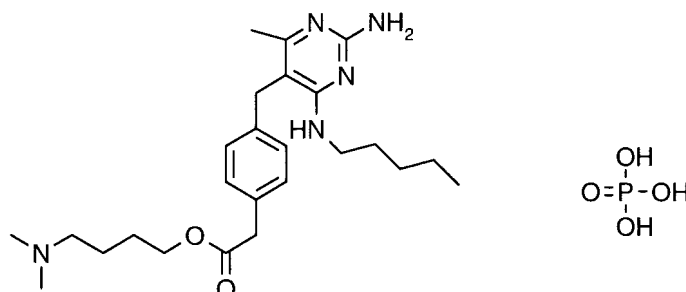
4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之檸檬酸鹽(形式B)

該製備涉及和四氫呋喃進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR MeOD : δ 7.22 (2H, d), 7.10 (2H, d), 4.10 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.43 (2H, t), 2.98 (2H, t), 2.77 (2H, d), 2.72 (6H, s), 2.67 (2H, d), 2.24 (3H, s), 1.75 - 1.61 (4H, m), 1.55 - 1.46 (2H, m), 1.31 - 1.22 (2H, m), 1.19 - 1.09 (2H, m), 0.84 (3H, t)

範例13

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之磷酸鹽



該製備涉及和二氯甲烷進行漿液化。

範例14

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之二磷酸鹽

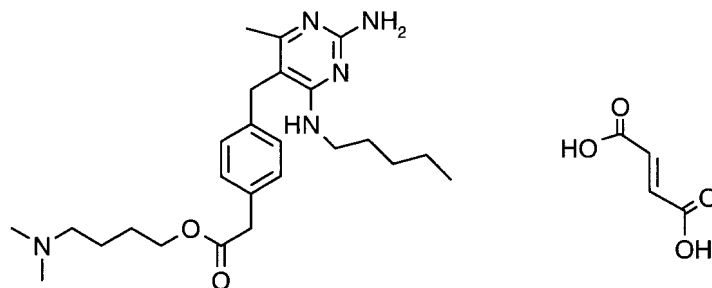
該製備涉及和乙腈進行漿液化。磷酸鹽反離子之(二-)化學計量係由添加三甲基磷酸鹽而確認。質子和磷光譜係在試驗條件下取得而該化合物和三甲基磷酸鹽之積分準確地相比對於化學計量的判定。

^1H NMR DMSO- d_6 : 7.16 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.92 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.75 (2H, s), 3.67 (18H, s), 3.60 (2H, s), 3.31 – 3.28 (2H, m), 2.42 – 2.39 (2H, t), 2.26 (6H, s), 2.08 (3H, s), 1.58 – 1.52 (2H, m), 1.49 – 1.41 (4H, m), 1.27 – 1.20 (2H, m), 1.17 – 1.11 (2H, m), 0.82 (3H, t)

^{31}P NMR DMSO- d_6 : 1.90((CH_3O) $_3\text{PO}$), -0.29($\text{OP}(\text{OH})_2\text{O}^-$)

範例15

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之反丁烯二酸鹽

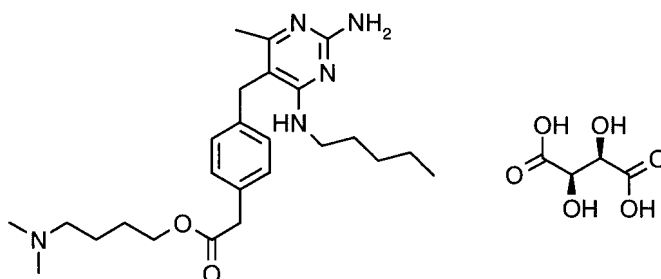


該製備涉及和乙腈進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : 7.15 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.59 - 1.38 (m, 6H), 1.29 - 1.07 (m, 4H), 0.82 (t, 3H)

範例16

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之L-酒石酸鹽

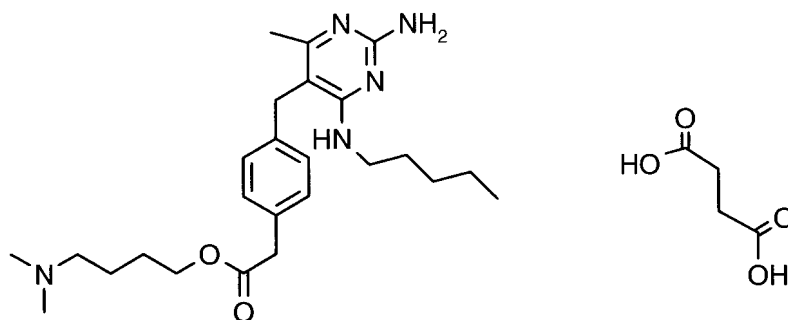


該製備涉及和乙腈進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.15 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.78 (1H, s), 6.43 (2H, s), 4.02 (2H, t), 3.94 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.32 - 3.25 (2H, m), 2.57 - 2.45 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.07 (3H, s), 1.61 - 1.40 (6H, m), 1.31 - 1.09 (4H, m), 0.82 (3H, t)

範例17

4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之琥珀酸鹽



該製備涉及和二乙醚進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：1係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.14 (2H, d), 7.05 (2H, d), 6.55 - 6.46 (1H, m), 6.12 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.73 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.31 - 3.23 (2H, m), 2.35 (4H, s), 2.29 (2H, t), 2.18 (6H, s), 2.03 (3H, s), 1.63 - 1.50 (2H, m), 1.50 - 1.37 (4H, m), 1.31 - 1.07 (4H, m), 0.82 (3H, t)

範例18

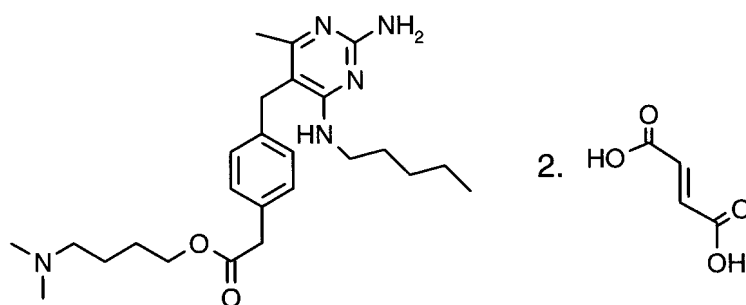
4-(二甲基氨基)丁基 2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之二琥珀酸鹽

該製備涉及和甲基第三丁基醚進行漿液化。化合物(I)對酸之化學計量為1：2係藉由NMR確認。

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.15 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.56 - 6.51 (1H, m), 6.12 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.73 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.31 - 3.24 (2H, m), 2.40 - 2.31 (10H, m), 2.22 (6H, s), 2.04 (3H, s), 1.59 - 1.51 (2H, m), 1.49 - 1.39 (4H, m), 1.28 - 1.10 (4H, m), 0.82 (3H, t)

範例19

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之二反丁烯二酸鹽



將預溶解於THF之反丁烯二酸(105mg, 2莫耳當量)添加至溶解於乙腈(4mL)之4-(二甲基胺基)丁基2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯(200mg, 0.45毫莫耳)。該所致之混合物係在真空中濃縮至一固體且添加乙醚(2mL)及攪拌7天以供予化合物(I)之二反丁烯二酸鹽。

範例19a

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之二反丁烯二酸鹽之另擇的製備方法

將固體之反丁烯二酸(105mg, 2莫耳當量)添加至溶解於乙腈(4mL)之4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯(100 mg, 0.23毫莫耳)。該所致之混合物係在真空中濃縮至一固體且添加二乙基醚(2 mL)及攪拌7天以供予化合物(I)之二反丁烯二酸鹽。

化合物(I)對酸之化學計量為1：2係藉由NMR確認。

^1H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 7.64 (s, 2H), 7.31 - 7.12 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.54 (s, 4H), 4.02 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 1.61 - 1.37 (m, 6H), 1.30 - 1.07 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

範例19b

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之二反丁烯二酸鹽之另擇的製備方法

將反丁烯二酸(52.6mg)添加至4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯(100.0mg)於乙醇(0.6ml)中之一經攪拌的溶液中。該溶液係以 $^i\text{PrOAc}$ (0.6ml)稀釋且在25°C下攪拌5小時。藉由過

濾收集該所致之沉澱物，以ⁱPrOAc (0.6ml)和乙醇(0.6ml)之合併溶液清洗，且在減壓下乾燥以供予為白色固體之標題化合物，125.6mg。

¹H NMR DMSO-d₆ : 7.17 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7.07 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6.52 (s, 4H), 4.01 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 3.77 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.34–3.29 (m, 2H), 2.56–2.45 (m), 2.34 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.59–1.52(m, 2H), 1.49–1.42(m, 4H), 1.28–1.18 (m, 2H), 1.16–1.09 (m, 2H), 0.81 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

LC-MS *m/z* 442 多模 +

範例19c

4-(二甲基胺基)丁基 2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之二反丁烯二酸鹽之另擇的製備方法

將反丁烯二酸(31.6g)添加至由範例4c之步驟(vi)而來的產物於乙醇(360mL)中之經攪拌的溶液。該混合物係經加熱至30°C且在該溫度下攪拌30分鐘。以ⁱPrOAc (180 mL)稀釋該溶液，以二反丁稀二酸鹽之結晶體引晶且在30°C下攪拌2.5小時。以額外的ⁱPrOAc (180 mL)稀釋該混合物，冷卻至20°C，且在該溫度下攪拌1小時。藉由過濾收集所致之沉澱物，以ⁱPrOAc (120mL)和乙醇(90mL)之溶液清洗，以ⁱPrOAc (120mL)清洗，且在減壓下乾燥以供予為白色固體之該標題化合物，81.9 g；¹H NMR DMSO-d₆ : 7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.53 (s, 4H), 4.01 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33–3.28 (m, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.11 (s,

3H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.49–1.42 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 2H), 1.17–1.12 (m, 2H), 0.81 (t, 3H). LC-MS m/z 442 多模 +

範例20

X-光粉末繞射分析

一般程序

X-光粉末繞射(XRPD)分析可依照標準方法執行於所製備的樣品(舉例請參見Giacovazzo等人編輯的「結晶學基本原理(Fundamentals of Crystallography)」, 牛津大學出版社(Oxford University Press) (1992); Jenkins & Snyder編輯之「X光粉末繞射圖之導論(Introduction to X-Ray Powder Diffractometry)」, John Wiley & Sons出版社, 紐約(1996); Bunn編輯之「化學結晶學(Chemical Crystallography)」, Clarendon Press出版社, 倫敦(1948); 以及Klug和Alexander編輯之「X光繞射程序(X-ray Diffraction Procedures)」, John Wiley & Sons出版社, 紐約(1974))。

於以上範例1至19所述之鹽類(為無水的形式)的X光粉末繞射圖案係如下述般獲得：

使用一Bragg-Brentano促聚焦粉末繞射儀以進行分析, 該繞射儀係使用單色CuK α 輻射(45Kv及40mA)。該第一光學系統含有平行板狹縫以及一自動發散狹縫。均一樣品係經製備於零背景值之板上且該板於測量期間是被旋轉的。該第二光學系統包含有平行板狹縫、一自動抗散射狹縫、一接收狹縫以及一單光器。該等被繞射的訊號係以相

稱之充氬偵測器而被偵測。在一具有每 0.02° 為100-秒曝光之連續掃描模式之下於 $2^\circ \leq 2\theta$ (theta) $\leq 40^\circ$ 之間收集繞射形態。電子式儲存初始資料。在初始或經平順化之繞射形態上進行評估。

使用在反射模式下之Panalytical X'pert MPD 針-針繞射儀於上述之測量中。該技術領域中具有通常知識者可設立用於粉末X光繞射儀之儀器參數，以至於可收集到相對應於顯現出之資料的繞射資料。該等所得之結果係顯示於第1至19圖中。以下第I至XIX表係各呈列分別顯示於第1至19圖之X光繞射圖案中之峰的 2θ 值(準確率： $\pm 0.1^\circ 2\theta$)、d-間距以及相對強度。

第 1 表 樣品 1 之 X 光粉末繞射(苯甲酸鹽)

2θ ($^\circ$)	間距 (d-spacing) ($\text{\AA}$)	相對強度 (%)	2θ ($^\circ$)	間距 (d-spacing) ($\text{\AA}$)	相對強度 (%)
6.3	14.06	37	19.8	4.48	17
7.2	12.29	17	20.6	4.32	5
9.3	9.51	32	21.1	4.22	9
9.8	9.06	4	21.3	4.18	10
12.6	7.02	17	21.7	4.10	5
13.6	6.53	7	22.2	4.00	18
13.8	6.41	8	23.0	3.86	4
15.1	5.85	11	23.3	3.82	5
15.6	5.69	18	23.8	3.74	100
15.9	5.57	2	24.5	3.63	18
17.8	4.98	25	25.2	3.54	3
18.3	4.86	3	25.5	3.49	3
18.6	4.76	4	27.3	3.27	3
19.5	4.55	7	28.9	3.09	2
19.6	4.53	6			

第 2 表 樣品 2 之 X 光粉末繞射(反式肉桂酸鹽)

2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
3.9	22.55	100	17.9	4.96	2
6.1	14.60	1	19.6	4.53	3
9.2	9.63	1	20.3	4.37	4
11.2	7.92	1	20.6	4.32	3
13.6	6.52	1	22.8	3.90	1
15.6	5.66	2	26.5	3.36	1

第 3 表 樣品 3 之 X 光粉末繞射(甲磺酸鹽)

2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
5.6	15.64	100	20.9	4.25	31
8.5	10.39	35	21.4	4.15	12
8.9	9.97	15	21.7	4.10	34
11.3	7.86	31	21.9	4.06	9
12.9	6.86	8	22.1	4.02	11
13.4	6.59	68	22.4	3.97	22
14.2	6.23	7	22.6	3.94	23
14.9	5.95	12	22.8	3.89	17
15.8	5.62	48	23.5	3.77	6
16.2	5.46	17	24.7	3.60	6
17.0	5.22	16	24.9	3.57	12
18.1	4.89	15	25.6	3.48	14
18.6	4.77	21	26.1	3.42	18
18.9	4.69	6	27.3	3.27	11
19.6	4.52	24	27.9	3.20	6
19.9	4.45	8	28.3	3.15	9
20.6	4.31	20			

第 4 表 樣品 4 之 X 光粉末繞射(二糖精鹽-形式 A)					
2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
6.9	12.79	15	18.7	4.74	27
9.2	9.67	31	20.6	4.32	51
10.3	8.64	14	20.8	4.28	69
10.8	8.20	91	21.1	4.20	14
11.4	7.78	16	21.3	4.18	13
12.3	7.22	4	21.5	4.14	8
12.8	6.95	37	21.6	4.11	16
13.9	6.40	100	22.9	3.88	17
14.6	6.08	9	23.4	3.79	48
14.9	5.96	23	23.6	3.76	52
15.2	5.87	25	24.0	3.71	25
15.4	5.75	16	24.4	3.65	46
15.9	5.56	21	25.8	3.46	12
16.7	5.30	32	26.4	3.37	6
16.9	5.24	7	26.9	3.32	8
17.4	5.09	28	28.0	3.18	10
18.0	4.94	25	29.2	3.06	4
18.1	4.90	39	29.8	2.99	7
18.3	4.84	41			

第 5 表 樣品 5 之 X 光粉末繞射(二糖精鹽-形式 B)					
2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
3.5	24.96	68	17.3	5.14	28
6.2	14.13	7	17.5	5.06	29
7.0	12.70	58	18.1	4.90	16
10.4	8.48	11	19.8	4.49	28
10.8	8.16	8	20.8	4.26	23
12.0	7.38	69	23.1	3.85	29
12.5	7.10	100	24.4	3.65	19
13.9	6.37	27	25.8	3.45	13
16.4	5.42	47			

第 6 表 樣品 6 之 X 光粉末繞射(二-1-羥基-2-萘甲酸鹽)					
2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
8.3	10.65	100	17.7	5.00	19
9.5	9.33	35	18.1	4.89	9
11.0	8.08	10	18.6	4.76	6
11.5	7.70	22	19.4	4.58	55
11.8	7.51	28	20.6	4.30	39
12.4	7.12	6	21.2	4.18	14
12.8	6.92	33	22.3	3.98	16
13.2	6.72	12	22.9	3.89	32
13.6	6.52	37	23.1	3.85	49
14.3	6.19	14	23.4	3.81	62
15.0	5.90	7	26.0	3.43	37
15.7	5.65	20	27.4	3.26	8
16.6	5.34	82	28.9	3.09	5
16.9	5.26	39			

第 7 表 樣品 7 之 X 光粉末繞射(2,5-二氯苯磺酸鹽)					
2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
3.2	27.25	100	14.0	6.31	14
4.4	20.24	32	14.6	6.05	17
4.9	18.01	42	16.6	5.34	8
6.4	13.80	33	19.2	4.63	25
7.0	12.64	14	19.6	4.53	20
8.7	10.16	12	22.3	3.99	8
11.8	7.52	13			

第 8 表 樣品 8 之 X 光粉末繞射(二-2,5-二氯苯磺酸鹽)					
2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
3.3	26.99	100	16.5	5.37	25
4.5	19.65	42	20.0	4.43	58
6.4	13.86	44	21.1	4.21	27
8.7	10.14	26	22.3	3.99	29
11.1	7.95	22	25.8	3.44	22
14.2	6.24	35			

第9表 樣品9之X光粉末繞射(1,5-萘二磺酸-形式A)

2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強度 (%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強度 (%)
4.0	22.03	17	18.3	4.84	11
7.9	11.14	100	19.1	4.64	16
9.2	9.57	11	19.4	4.56	36
10.0	8.80	22	20.2	4.40	17
10.2	8.67	24	22.0	4.04	19
10.7	8.23	15	22.5	3.96	32
12.1	7.28	10	22.9	3.89	14
15.2	5.82	35	23.7	3.75	25
15.7	5.65	54	26.7	3.34	9
17.0	5.22	12			

第10表 樣品10之X光粉末繞射(1,5-萘二磺酸-形式B)

2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強度 (%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強度 (%)
3.4	26.34	11	15.6	5.69	14
6.6	13.41	100	16.5	5.37	17
8.3	10.70	9	17.7	5.00	20
9.0	9.88	12	18.8	4.72	10
10.5	8.40	10	20.3	4.37	30
11.8	7.51	6	21.1	4.21	31
12.0	7.39	8	21.9	4.06	13
12.2	7.24	6	24.1	3.70	12
13.2	6.73	8	24.4	3.64	10
14.1	6.30	13	28.5	3.14	9
14.5	6.13	38			

第11表 樣品11之X光粉末繞射(檸檬酸鹽-形式A)

2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強度 (%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強度 (%)
5.1	17.26	23	18.8	4.72	11
9.1	9.76	100	20.8	4.27	9
10.0	8.82	22	21.2	4.19	34
11.6	7.61	15	21.8	4.08	7
13.7	6.47	24	22.9	3.88	6
15.1	5.86	55	23.9	3.72	8
17.1	5.19	11	27.2	3.28	23
18.1	4.90	42			

第 12 表 樣品 12 之 X 光粉末繞射(檸檬酸鹽-形式 B)					
2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
5.3	16.82	100	18.5	4.79	4
9.3	9.53	5	19.5	4.56	3
12.4	7.13	2	19.9	4.47	3
12.9	6.85	2	21.5	4.14	2
13.9	6.37	9	22.9	3.88	2
15.5	5.73	2	24.4	3.65	2
16.6	5.35	1	24.9	3.57	3
18.0	4.92	2	25.3	3.52	4

第 13 表 樣品 13 之 X 光粉末繞射(磷酸鹽)					
2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
7.4	12.02	100	18.0	4.92	12
8.4	10.54	9	19.1	4.64	11
9.5	9.29	3	20.3	4.38	5
11.8	7.50	3	22.0	4.05	9
14.7	6.03	8	24.9	3.58	6
16.7	5.31	4			

第 14 表 樣品 14 之 X 光粉末繞射(二磷酸鹽)					
2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
6.2	14.23	11	18.3	4.85	32
6.7	13.16	100	19.2	4.62	6
8.0	11.00	60	20.2	4.40	18
10.1	8.77	13	21.1	4.21	7
11.0	8.06	20	21.5	4.13	11
12.0	7.37	4	22.5	3.95	25
12.6	7.01	23	24.1	3.68	14
13.4	6.60	33	24.8	3.58	3
14.5	6.10	5	25.4	3.51	4
15.3	5.78	8	27.0	3.29	3
16.0	5.55	3	28.0	3.19	4
17.0	5.20	5	29.3	3.05	2

第 15 表 樣品 15 之 X 光粉末繞射(反丁烯二酸鹽)

2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度 (%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度 (%)
6.3	13.94	52	20.0	4.45	59
7.4	11.87	11	20.8	4.26	7
8.7	10.20	37	21.2	4.20	7
10.0	8.82	3	21.6	4.11	10
10.8	8.21	8	21.9	4.05	8
12.3	7.22	16	22.6	3.93	20
12.7	6.98	14	23.0	3.86	31
13.2	6.70	9	23.2	3.82	22
13.8	6.43	21	24.3	3.67	58
14.8	6.00	18	25.0	3.56	5
15.4	5.74	3	25.6	3.48	31
16.0	5.52	10	26.1	3.41	4
17.3	5.11	14	28.2	3.16	3
17.6	5.02	55	29.0	3.08	2
18.9	4.70	2			

第 16 表 樣品 16 之 X 光粉末繞射(酒石酸鹽)

2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度 (%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度 (%)
5.8	15.14	68	20.6	4.31	25
7.9	11.16	93	21.5	4.13	78
9.4	9.42	6	21.7	4.09	46
10.7	8.30	19	22.4	3.98	10
12.7	6.99	11	22.7	3.91	11
13.6	6.52	100	23.0	3.87	9
13.9	6.35	12	23.3	3.81	6
15.0	5.90	15	23.9	3.73	13
15.3	5.78	67	24.5	3.64	40
17.1	5.17	57	25.1	3.54	20
18.2	4.87	28	26.1	3.41	3
18.9	4.70	47	26.8	3.33	8
19.4	4.57	16	27.4	3.25	5

第 17 表 樣品 17 之 X 光粉末繞射(琥珀酸鹽)

2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
5.3	16.73	97	20.0	4.43	44
8.6	10.25	23	20.4	4.36	28
10.2	8.69	81	21.1	4.20	14
10.8	8.19	3	21.6	4.11	17
12.2	7.25	3	22.3	3.99	45
12.4	7.12	5	22.9	3.88	90
12.9	6.83	7	23.3	3.82	100
13.5	6.54	42	24.5	3.63	9
14.3	6.20	7	24.9	3.57	16
14.6	6.05	4	25.4	3.50	6
15.4	5.77	7	26.4	3.37	4
15.8	5.61	21	26.9	3.32	9
16.7	5.30	91	27.6	3.23	6
17.2	5.14	29	27.9	3.19	12
17.5	5.07	20	28.2	3.16	10
18.1	4.89	10	29.3	3.05	7
18.8	4.72	46			

第 18 表 樣品 18 之 X 光粉末繞射(二琥珀酸鹽)

2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度(%)
6.6	13.41	52	16.8	5.27	21
7.7	11.41	21	17.7	4.99	48
8.2	10.77	20	18.9	4.70	14
8.8	10.07	5	19.6	4.53	33
9.5	9.35	13	21.1	4.21	50
10.3	8.57	5	21.7	4.08	12
11.0	8.03	4	22.2	4.01	11
12.1	7.34	4	23.1	3.85	100
12.9	6.86	7	24.2	3.67	27
13.3	6.65	5	26.1	3.41	8
14.0	6.32	12	26.5	3.37	8
14.3	6.18	9	26.9	3.31	6
14.9	5.96	4	27.5	3.24	4
15.6	5.69	40	28.7	3.10	7
16.4	5.42	12	30.9	2.89	13

第 19 表 樣品 19 之 X 光粉末繞射(二反丁烯二酸鹽)

2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度 (%)	2 θ (°)	間距 (d-spacing) (Å)	相對強 度 (%)
6.3	14.01	3	18.7	4.74	37
7.8	11.38	11	19.0	4.68	40
9.1	9.68	23	19.5	4.55	22
10.2	8.66	17	19.9	4.47	37
10.4	8.51	14	20.4	4.35	85
11.1	7.96	6	21.2	4.20	25
11.6	7.63	9	21.4	4.15	8
12.0	7.37	5	21.7	4.08	35
13.2	6.72	3	23.1	3.83	100
14.2	6.23	34	23.4	3.80	71
14.7	6.03	52	24.1	3.69	34
15.2	5.81	9	24.4	3.65	24
15.4	5.76	13	24.7	3.60	51
15.8	5.62	52	25.3	3.51	38
15.9	5.56	21	25.8	3.46	78
17.4	5.09	31			

範例21**動態水份吸附(Dynamic Vapour Sorption ; DVS)分析**

使用一SMS動態水份吸附DVS-優勢儀器來執行 DVS 分析。該固體樣本(大約1-5 mg)係放置於一鉑樣本固持器中且在雙重循環步驟方法期間記錄該樣本之重量(40到90到0到90到0%相對濕度(RH)，在10% RH之步驟中)。

使用DVS研究單反丁烯二酸鹽及二反丁烯二酸鹽(範例15及19)對於濕度改變之反應。在第二循環開始0% RH和第二循環中80% RH濕度增加期間之間，當該等樣本之重量相對改變時則計算其吸濕性。

一樣本之吸濕性係有關於除了該純固態形式本身內在

性質之外的因素，例如該樣本之純度及結晶性將對於該結果具有某些影響。

化合物(I)之二反丁烯二酸鹽(範例19)係被發現為稍輕吸濕性的(於80%相對濕度下為0.2至2% w/w濕氣吸收)，如第22圖中所說明的。

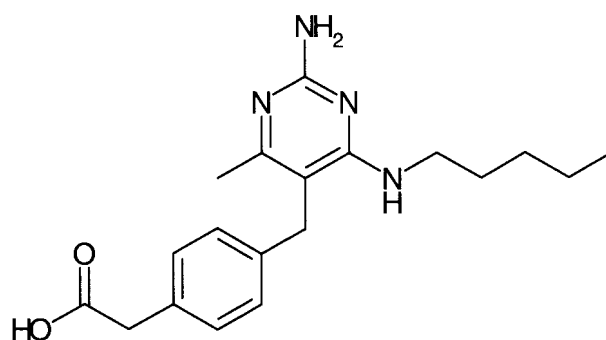
該化合物(I)之單反丁烯二酸鹽(範例15)係被發現為具有吸濕性的(於80%相對濕度下為多於2% w/w濕氣吸收)，如第23圖中所說明的。

範例22

鹽穩定性

當儲存在40°C及75%相對濕度下，化合物(I)之單-醣精鹽(2不同批次)、單-反式肉桂酸鹽、單-琥珀酸鹽、單-苯甲酸鹽、二反丁烯二酸鹽、羥苯甲酸鹽(二-1-羥基-2-苯甲酸鹽)以及二醣精鹽之穩定性係如下述般測量。

大約30 mg之各種鹽類係秤入4 mL之螺旋蓋瓶中，將該瓶關閉且儲存於具有固定環境狀況控制之40°C/75%相對濕度下。對於每一時間點，將該樣本自該儲存設備移出且由HPLC分析化學式(A)之酸分解產物的出現：



化學式(A)

HPLC分析係使用以下方法而執行：

以大約0.1至0.2mg/mL之濃度製備於樣本稀釋液(於50/50 v/v乙腈/水中之0.03%之三氟乙酸)之樣本溶液，需要時使用超音波振盪。應用以下之色層分析法條件：

流動相：	A：0.03% v/v 三氟乙酸水溶液 B：0.03% v/v 於乙腈中之三氟乙酸	
管柱：	Waters XBridge 50 x 4.6 mm 內徑，2.5 μ m 封裝	
管柱溫度：	40°C	
%B	時間	%B
	0	5
	10	60
	10.1	5
	15	5
流率：	0.7mL/分鐘	
波長：	220 nm	
注入體積：	5 μ L	
運作時間：	15 分鐘	

穩定性研究之結果係顯示於第24圖。化合物(I)之單醣精鹽係敘述於WO2009/067081文件之範例57。將被了解的是在第24圖中之羥萘甲酸鹽係化合物(I)之二-1-羥基-2-萘甲酸鹽。

範例23

鹽/乳糖單水合物穩定性

當儲存在40°C及75%相對濕度下，化合物(I)之單醣精鹽、單萘甲酸鹽、二反丁烯二酸鹽及二醣精鹽和乳糖單水合物之混合物之儲存穩定性係如下述般測量。

大致來說，5克之各種鹽係使用一 1” 噴射磨粉機(MC One, Jetpharma, Balerna, Switzerland)以氮氣作為流動氣體而經微米化。

藉由以下方法製備10g之各種鹽類的大量乳糖混合物：經微米化之乳糖單水合物(9800 mg)係經添加至一60ml之乾淨玻璃瓶子中。將經微米化之化合物(I)的鹽類(200mg)添加至此且使用一橡膠塞子以及鋁螺旋蓋以關閉此瓶子。包含有該鹽及乳糖單水合物之瓶子係被置放一抖動之混合器(Turbula T2C, W. Bachofen, Basel, Switzerland)混合管腔中且該混合物係以速度1(30rpm)經混合10分鐘。移出部份之乳糖/鹽混合物樣本(2 g)。剩下的乳糖/鹽混合物(8g)係被放置於一40°C/75%相對濕度之穩定性套組中(經控制之環境條件)。該樣本係暫時地自該儲存設備中移出以供分析。對於每一次分析，50 mg之乳糖/鹽混合物係被溶解於樣本稀釋劑中且如以上範例23中所述般以HPLC分析化學式(A)之化合物。

乳糖單水合物/鹽混合物穩定性研究之結果係顯示於第25圖中。

生物活性

化合物(I)及其醫藥上可接受之鹽類具有安藥(antedrug)之特性。一安藥係定義為一經設計為一旦進入系統性循環時即經歷生物轉形為一快速排泄較少活性之形式的活性合成衍生物，因此減少系統性之副作用。因此，在投藥上，本發明之化合物係快速地經酵素分解而產生一具有實質上

經降低之藥物作用的分解產物。此處所界定之藥物作用係意指本發明之化合物的藥學活性，特別是干擾索引誘活性及/或抑制IL4/IL5生成之活性。該分解產物之藥物作用係比本發明之化合物之藥物作用較佳為少10倍，更佳為少100倍(也就是：親代化合物(parent compound))。可使用該技術領域中已知之方法來測量該藥學活性，適當地使試管內評估方法，如市面可得之ELISA套組或是如下述之人類TLR7試驗。

人類TLR7試驗

經重組之人類TLR7係穩定地表現於一已穩定地表現pNiFty2-SEAP報導質體之HEK293細胞株中；藉由以抗生素博萊霉素(zeocin)篩選而維持該報導基因的完整性。人類TLR7(由EMBL序列號AF240467來表示)最常見之變異序列係被選殖至哺乳類細胞表現載體pUNO且經轉染至此報導細胞株。使用抗生素保米黴素(blasticidin)選擇出具有穩定表現之轉染株。在此報導細胞株中，分泌型鹼性磷酸酶(SEAP)的表現係由一NFkB/ELAM-1複合啟動子而控制，該啟動子包含有五個合併有近端ELAM-1啟動子之NFkB部位。TLR訊息傳導導致NFkB的易位且活化該啟動子而造成SEAP基因的表現。TLR7-專一之活化係藉由該等細胞隔夜的培養後測定產生之SEAP的層級而評估，該等細胞係培養在帶有標準化合物且有0.1%(v/v)二甲基亞砷(DMSO)存在之37°C下。表現出由化合物誘導之濃度依賴型SEAP生成，在該化合物濃度為產生SEAP誘導之最高層級的一半時的

濃度(pEC50)。使用該化合物(I)之二醣精鹽(在溶於DMSO之前為非晶形形式)所完成之測試得到一平均pEC50為6.9(n=8)。

【圖式簡單說明】

第1圖顯示化合物(I)之單苯甲酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第2圖顯示化合物(I)之單反式肉桂酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第3圖顯示化合物(I)之單甲磺酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第4圖顯示化合物(I)之二醣精鹽(形式A)的X光粉末繞射圖案。

第5圖顯示化合物(I)之二醣精鹽(形式B)的X光粉末繞射圖案。

第6圖顯示化合物(I)之二-(1-羥基-2-萘甲酸)鹽的X光粉末繞射圖案。

第7圖顯示化合物(I)之單-(2,5-二氯苯磺酸)鹽的X光粉末繞射圖案。

第8圖顯示化合物(I)之二-(2,5-二氯苯磺酸)鹽的X光粉末繞射圖案。

第9圖顯示化合物(I)之單-(1,5-萘二磺酸)鹽(形式A)的X光粉末繞射圖案。

第10圖顯示化合物(I)之單-(1,5-萘二磺酸)鹽(形式B)的X光粉末繞射圖案。

第11圖顯示化合物(I)之單-檸檬酸鹽(形式A)的X光粉末繞射圖案。

第12圖顯示化合物(I)之單-檸檬酸鹽(形式B)的X光粉末繞射圖案。

第13圖顯示化合物(I)之單-磷酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第14圖顯示化合物(I)之二-磷酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第15圖顯示化合物(I)之單-反丁烯二酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第16圖顯示化合物(I)之單- L-酒石酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第17圖顯示化合物(I)之單-琥珀酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第18圖顯示化合物(I)之二-琥珀酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第19圖顯示化合物(I)之二-反丁烯二酸鹽的X光粉末繞射圖案。

第20圖顯示化合物(I)的二糖精鹽形式A的掃描式熱差分儀(DSC)記錄。x-軸為溫度($^{\circ}\text{C}$)而y-軸為熱流(瓦特/g)。

第21圖顯示化合物(I)的二糖精鹽形式B的掃描式熱差分儀(DSC)記錄。x-軸為溫度($^{\circ}\text{C}$)而y-軸為熱流(瓦特/g)。

第22圖顯示化合物(I)的二反丁烯二酸鹽之動態水分吸附分析(dynamic vapour sorption ; DVS)等溫圖面。該x-軸為

相對濕度(RH %)而y-軸為該樣本之質量改變。

第23圖顯示化合物(I)的單-反丁烯二酸鹽之動態水分吸附分析等溫圖面。該x-軸為相對濕度(RH %)而y-軸為該樣本之質量改變。

第24圖顯示當儲藏在40°C及75%相對濕度下化合物(I)的單糖精鹽(二不同批次, 實心三角形)、單-反式肉桂酸鹽(實心圓形)、單-琥珀酸鹽(實心菱形)、單-苯甲酸鹽(空心菱形)、二反丁烯二酸鹽(空心圓形)、羥苯甲酸鹽(空心三角形)以及二糖精鹽(叉叉)的儲藏穩定性。該x-軸表示時間(週)且該y軸表示化學式(A)(於範例22中敘述)之酸分解產物的百分比%(w/w)。

第25圖顯示當儲藏在40°C及75%相對濕度下化合物(I)的單糖精鹽(實心三角形)、單-苯甲酸鹽(空心菱形)、二反丁烯二酸鹽(空心圓形)以及二糖精鹽(叉叉)和乳糖單水合物之混合物的儲藏穩定性。該x-軸表示時間(週)且該y軸表示化學式(A)(於範例22中敘述)之酸分解產物的百分比%(w/w)。

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99116117

※申請日：99.5.20

※IPC 分類：A61K.C07D

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎鹽類756
NEW SALTS 756

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本明係提供4-(二甲基胺基)丁基2-(4-((2-胺基-4-甲基-6-(戊基胺基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之鹽類、包含該鹽類之醫藥組成物以及其於治療之用途。

A61P 31/12 (2006.01)

三、英文發明摘要：

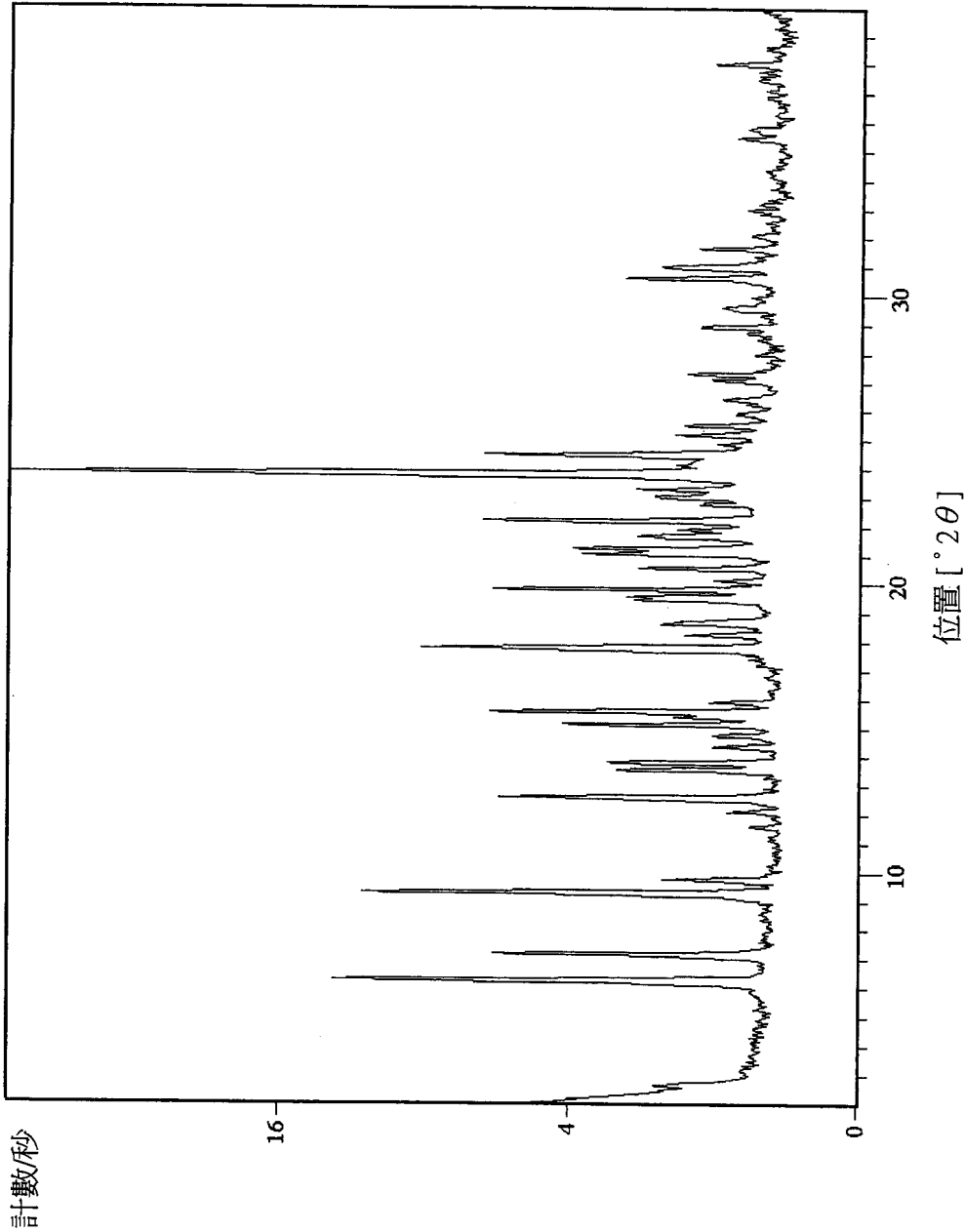
The invention provides salts of 4-(dimethylamino) butyl 2-(4-((2- amino-4-methyl-6-(pentylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)phenyl) acetate, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

七、申請專利範圍：

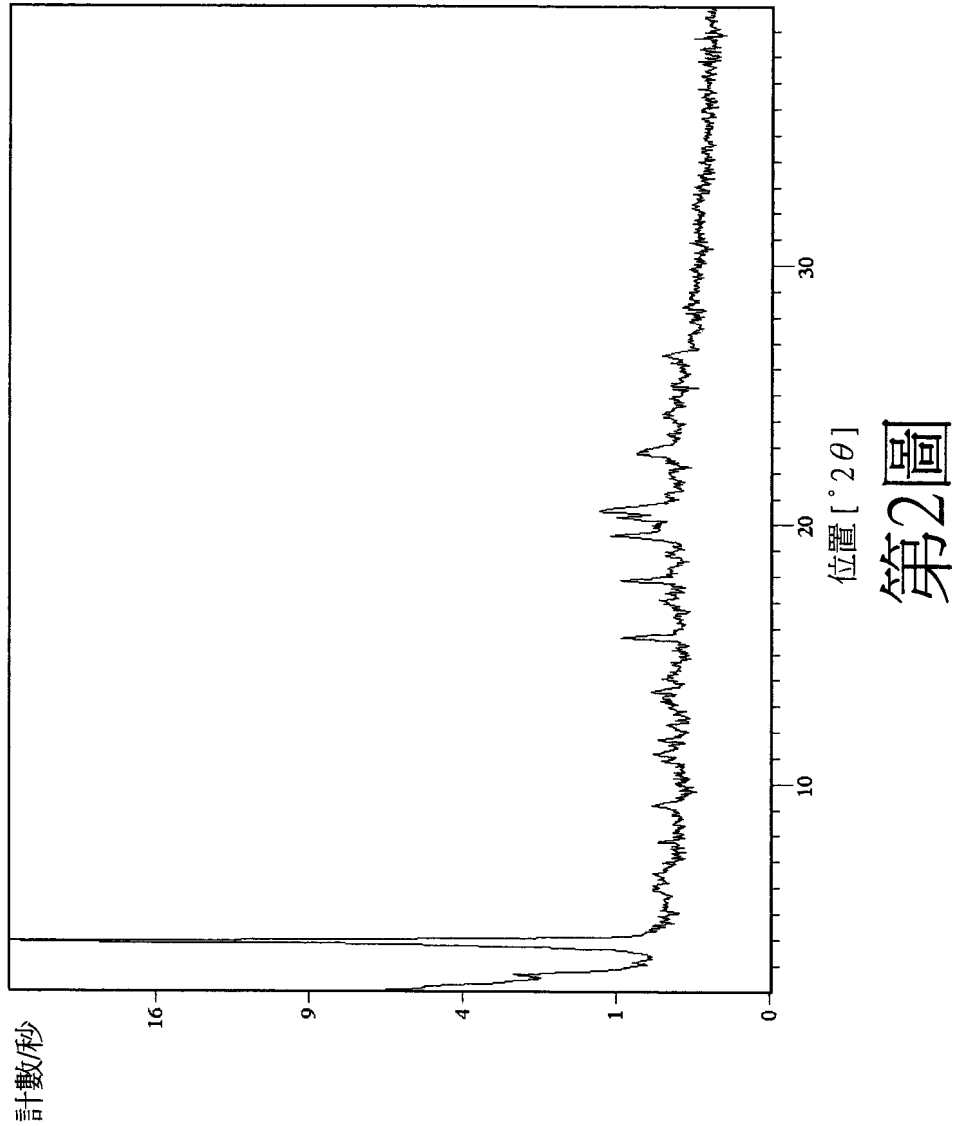
1. 一種4-(二甲基氨基)丁基2-(4-((2-氨基-4-甲基-6-(戊基氨基)嘧啶-5-基)甲基)苯基)乙酸酯之二糖精鹽、二反丁烯二酸鹽、二-1-羥基-2-萘甲酸鹽或是單苯甲酸鹽。
2. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為二糖精鹽。
3. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為二糖精鹽形式A。
4. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為二糖精鹽形式A，其特徵在於當使用CuK α 射線測量時，該形式A具有一X光粉末繞射圖案，該圖案具有至少一 2θ 約 $=9.2^\circ$, 14.9° 或 15.2° 之特定峰。
5. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為二糖精鹽形式B。
6. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為二糖精鹽形式B，其特徵在於當使用CuK α 射線測量時，該形式B具有一X光粉末繞射圖案，該圖案具有至少一 2θ 約 $=12.0^\circ$, 12.5° , 16.4° 或 19.8° 之特定峰。
7. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為二反丁烯二酸鹽。
8. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為二反丁烯二酸鹽，其特徵在於當使用CuK α 射線測量時，該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案具有至少一 2θ 約 $=9.1^\circ$, 14.2° , 15.8° 或 20.4° 之特定峰。
9. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為二-1-羥基-2-萘甲酸鹽。
10. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為二-1-羥基-2-萘甲酸鹽，其特徵在於當使用CuK α 射線測量時，該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案具有至少一 2θ 約 $=8.3^\circ$, 16.6° ,

19.4°或23.4°之特定峰。

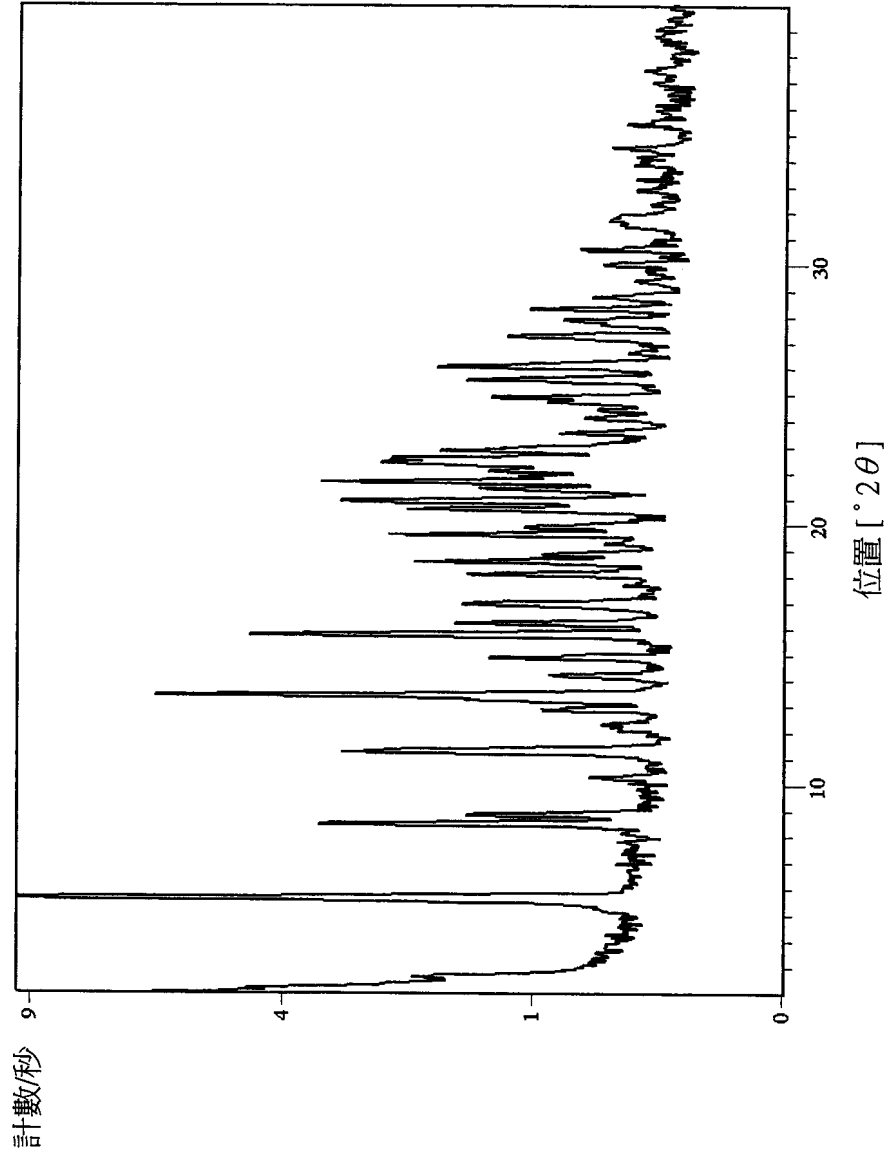
11. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為單-苯甲酸鹽。
12. 如申請專利範圍第1項之鹽，其為單-苯甲酸鹽，其特徵在於當使用CuK α 射線測量時，該鹽具有一X光粉末繞射圖案，該圖案具有至少一2 θ 約=6.3°, 9.3°, 17.8°或23.8°之特定峰。
13. 一種醫藥組成物，該組成物包含一如申請專利範圍第1至12項任一項所請求之鹽以及一醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。
14. 如申請專利範圍第13項之醫藥組成物，其係為使用於吸入治療之乾粉調配物的形式。
15. 一種乾粉吸入器，其包含有如申請專利範圍第14項之醫藥組成物。
16. 如申請專利範圍第1至12項任一項之鹽或是如申請專利範圍第13或14項之醫藥組成物，其係供用於治療所用。
17. 如申請專利範圍第1至12項任一項之鹽或是如申請專利範圍第13或14項之醫藥組成物，其係供用於治療氣喘、COPD、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、癌症、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌性感染或皮膚病。
18. 一種治療受可逆性阻塞呼吸道疾病所苦或是處於該疾病風險中之病患之呼吸道疾病的方法，該方法包含施予該病患一治療有效量之如申請專利範圍第1至12項任一項之鹽或是如申請專利範圍第13或14項之醫藥組成物。



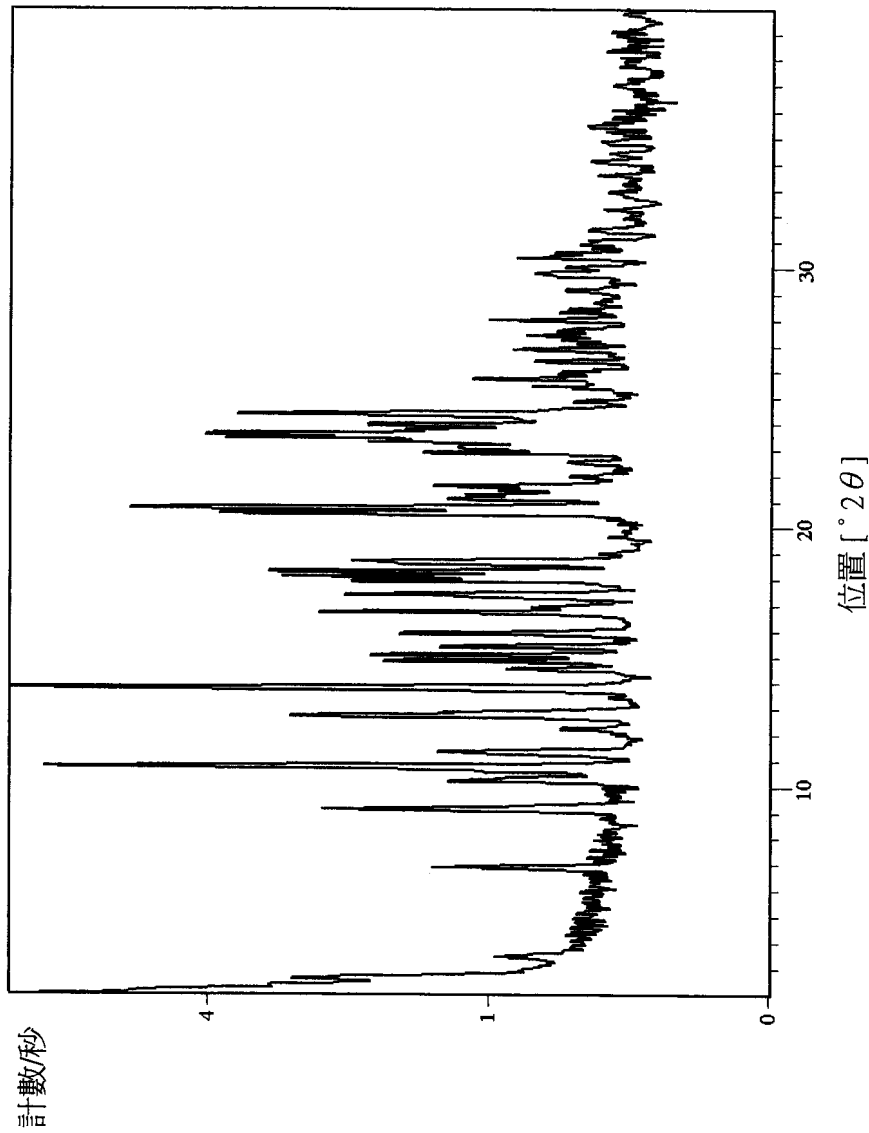
第1圖



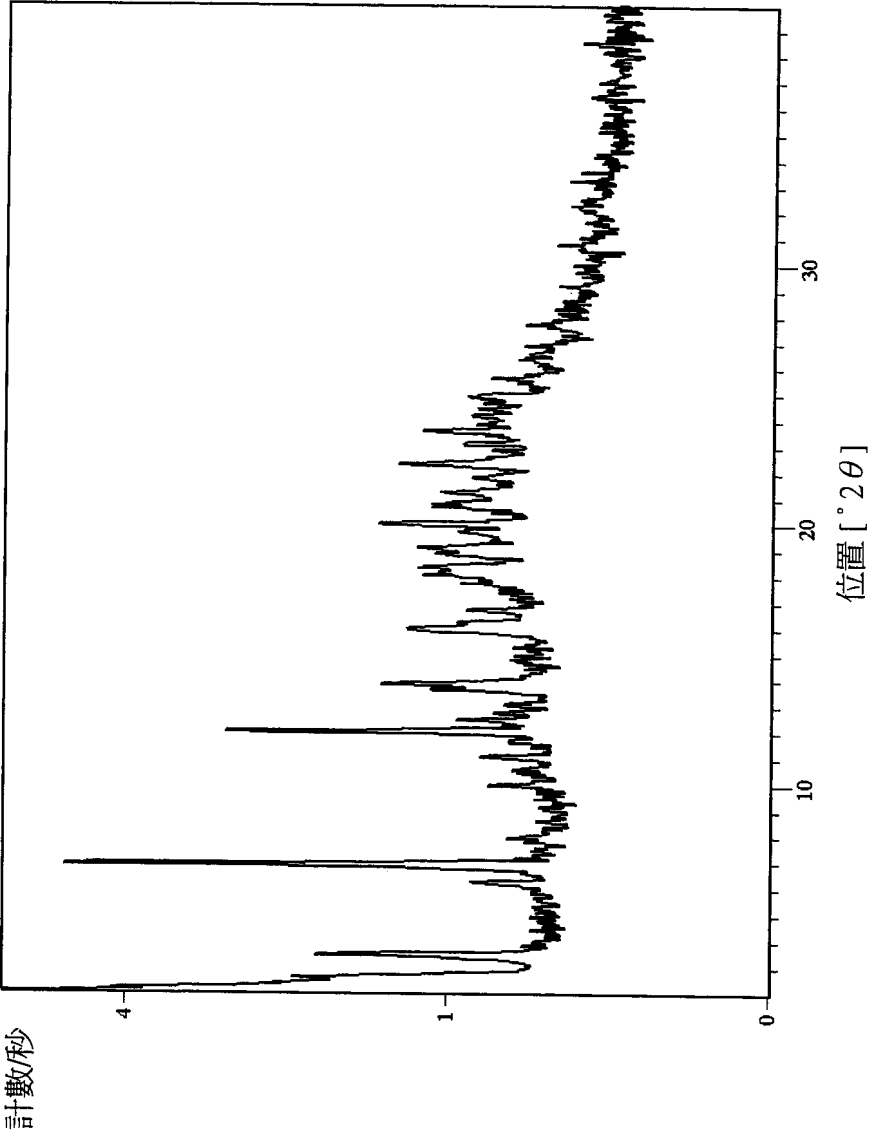
第2圖



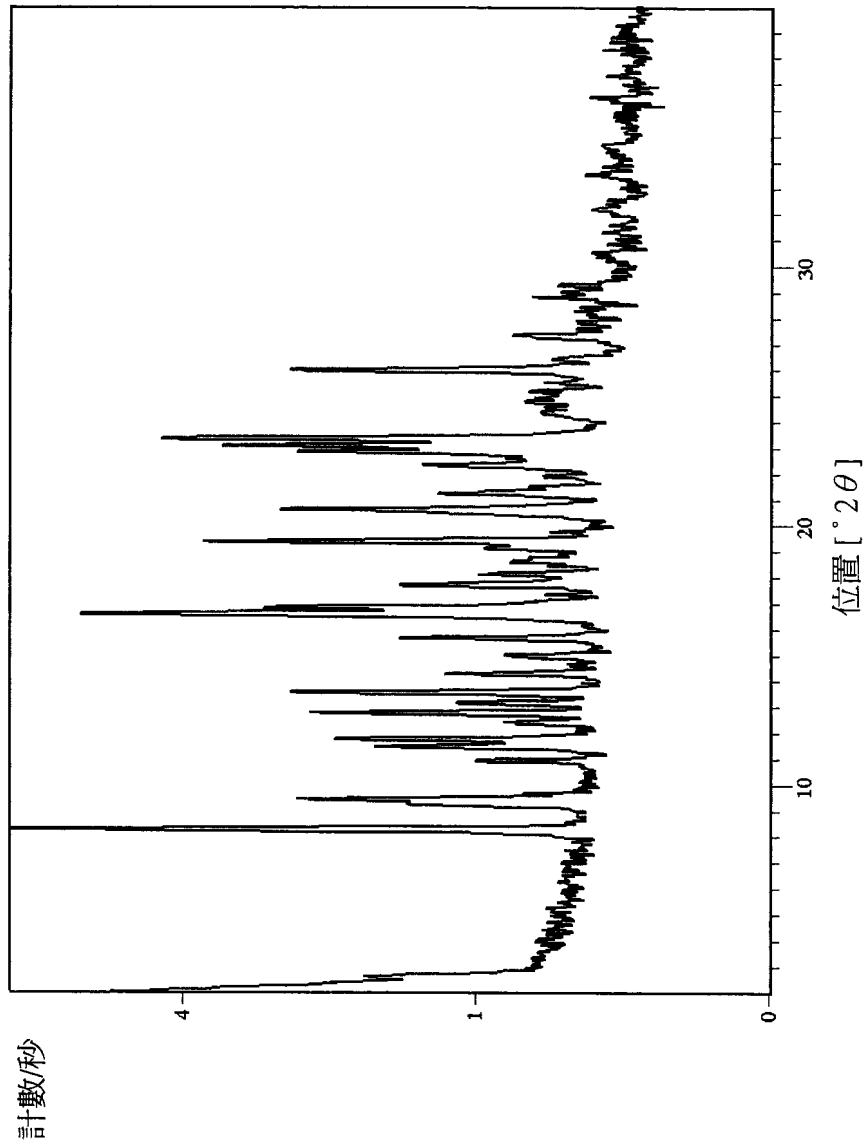
第3圖



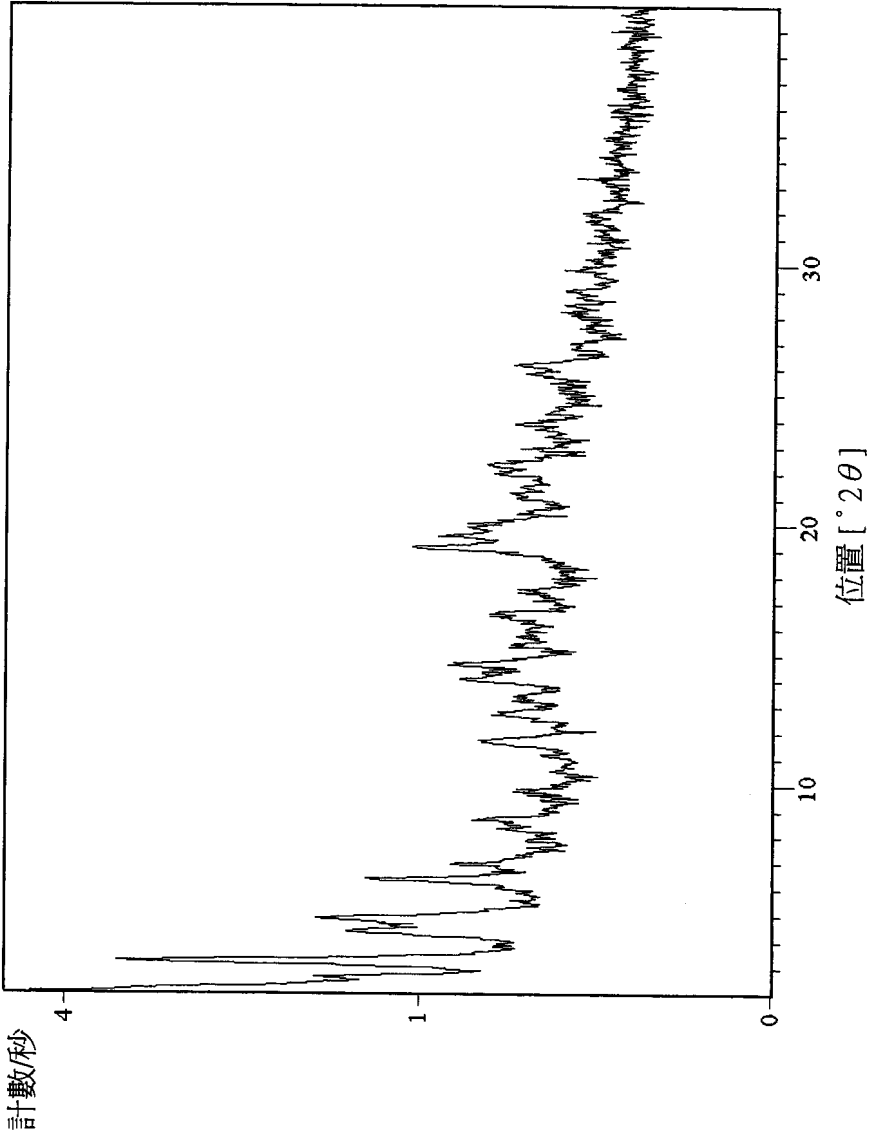
第4圖



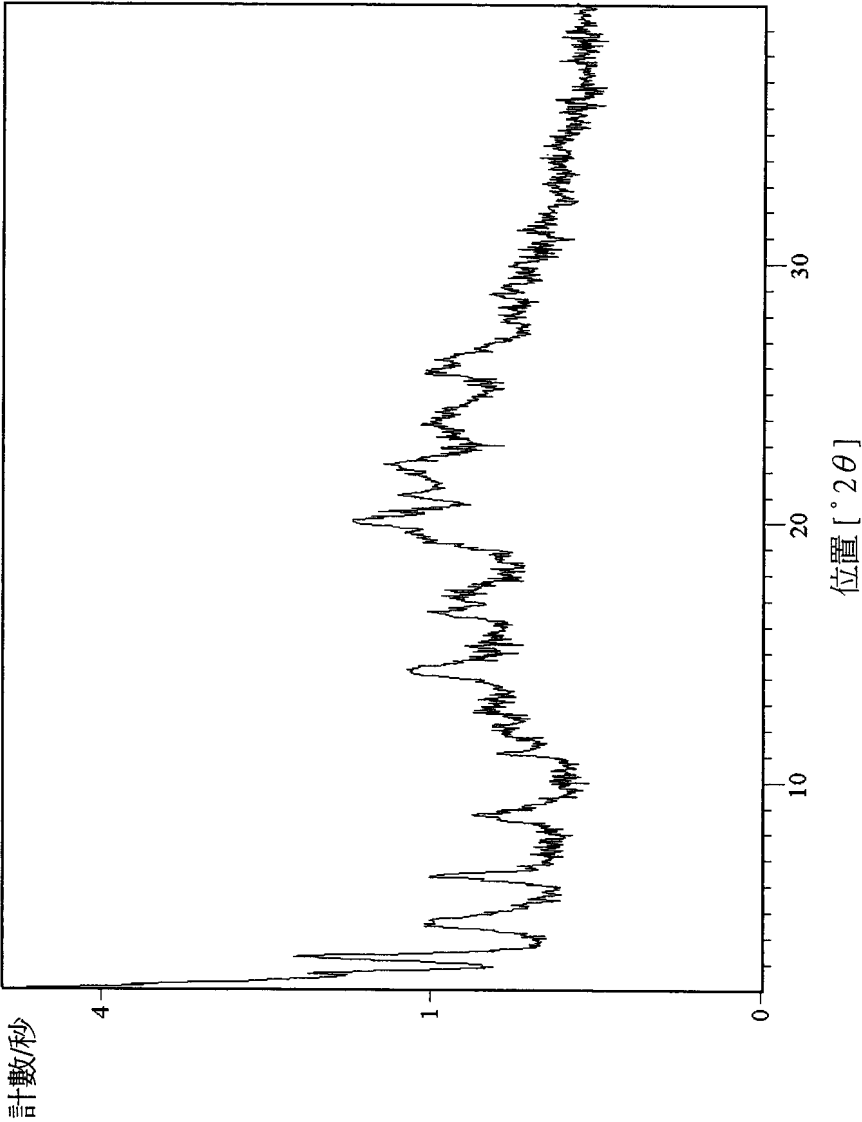
第5圖



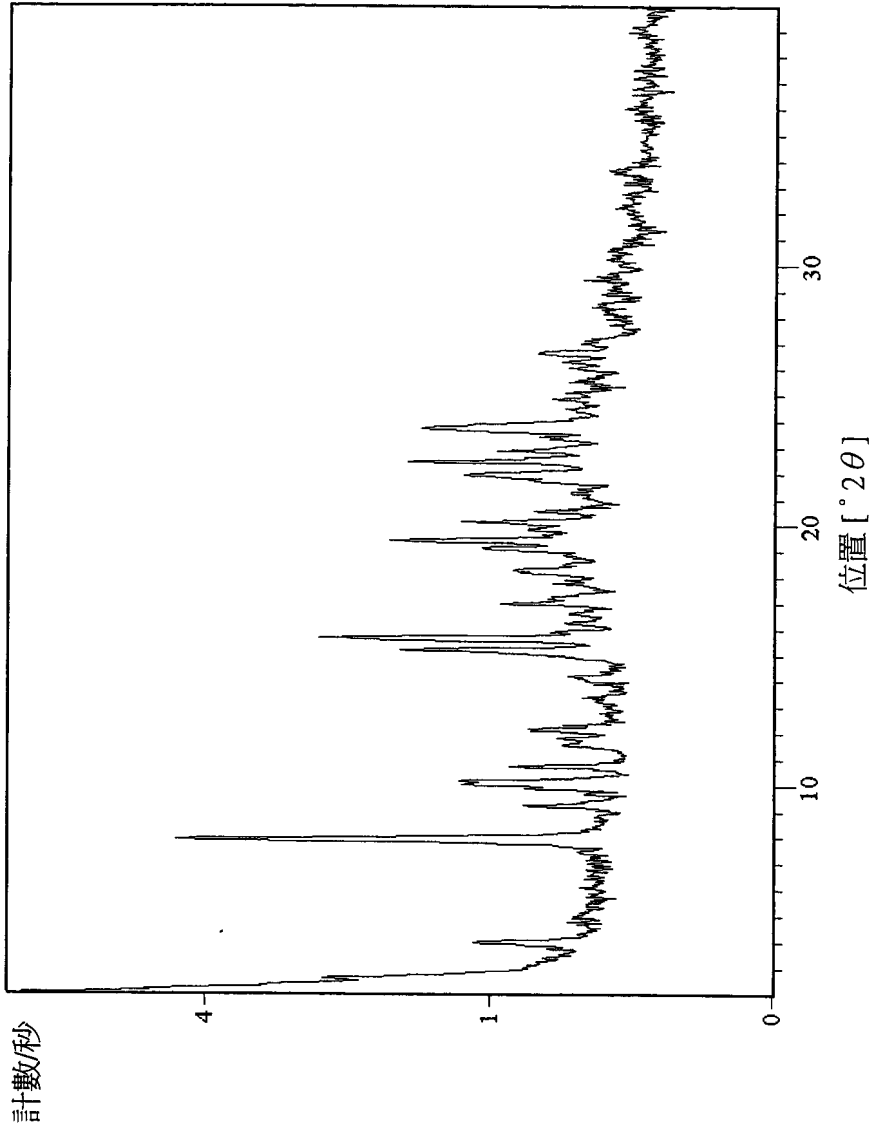
第6圖



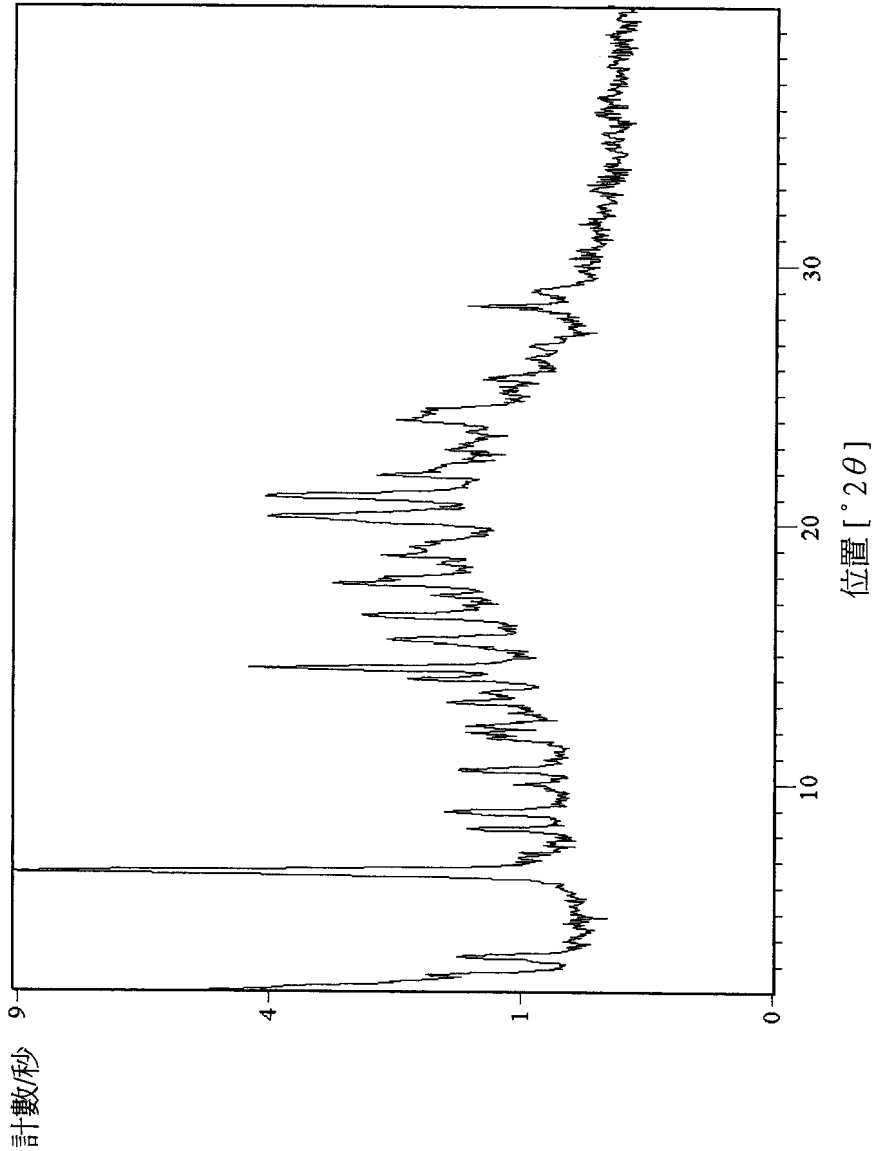
第7圖



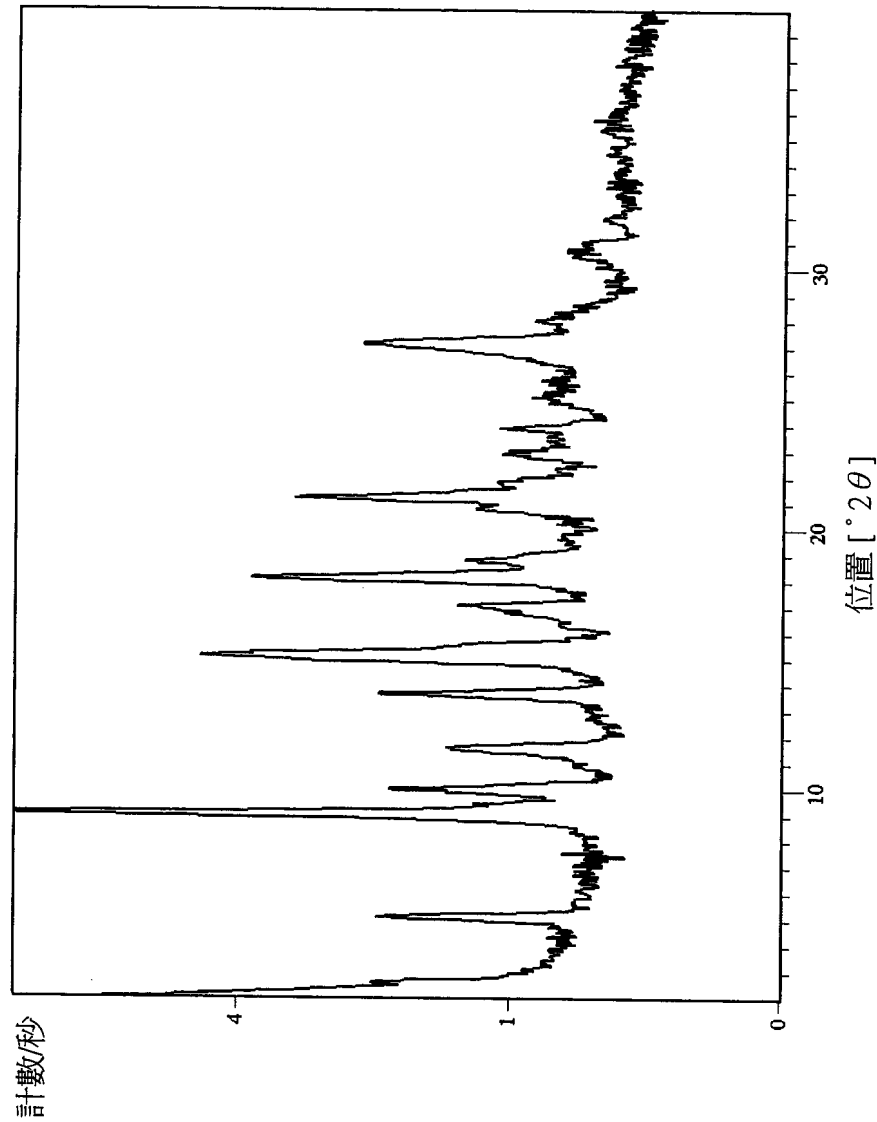
第8圖



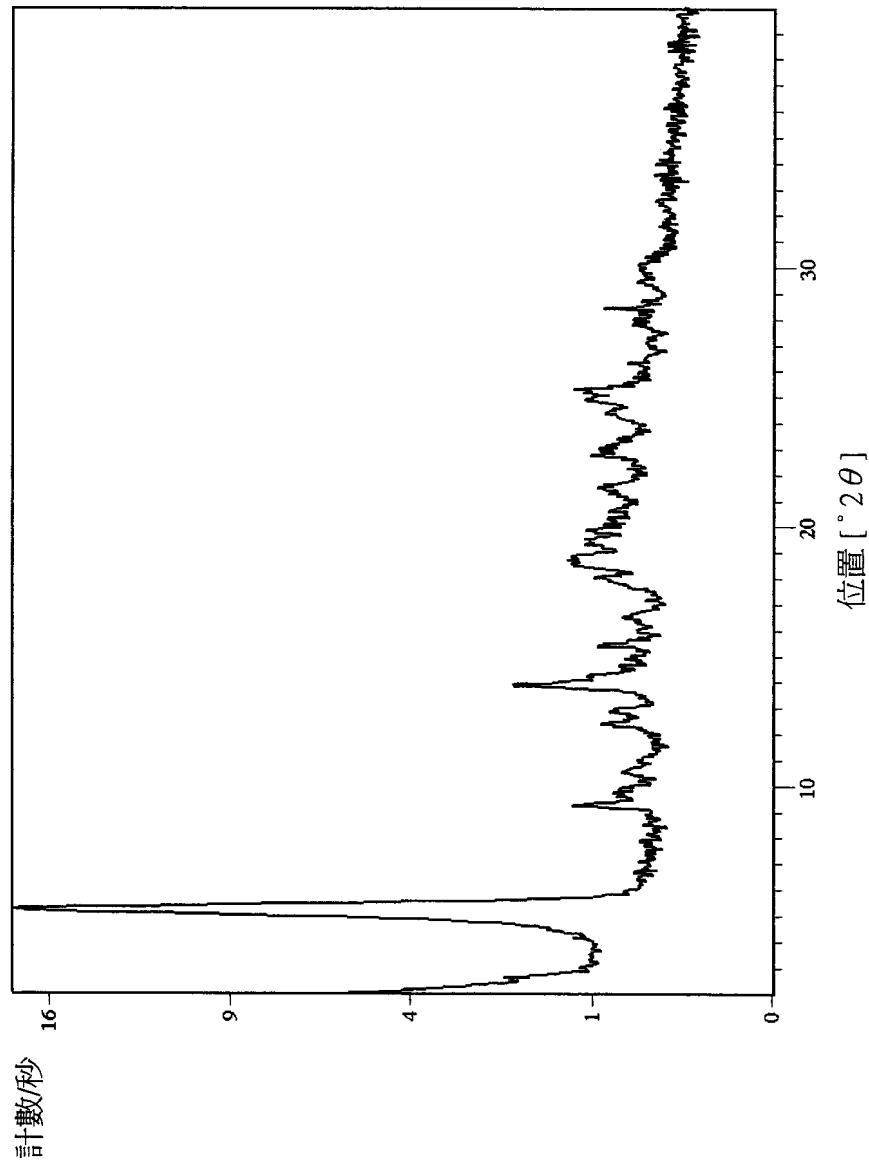
第9圖



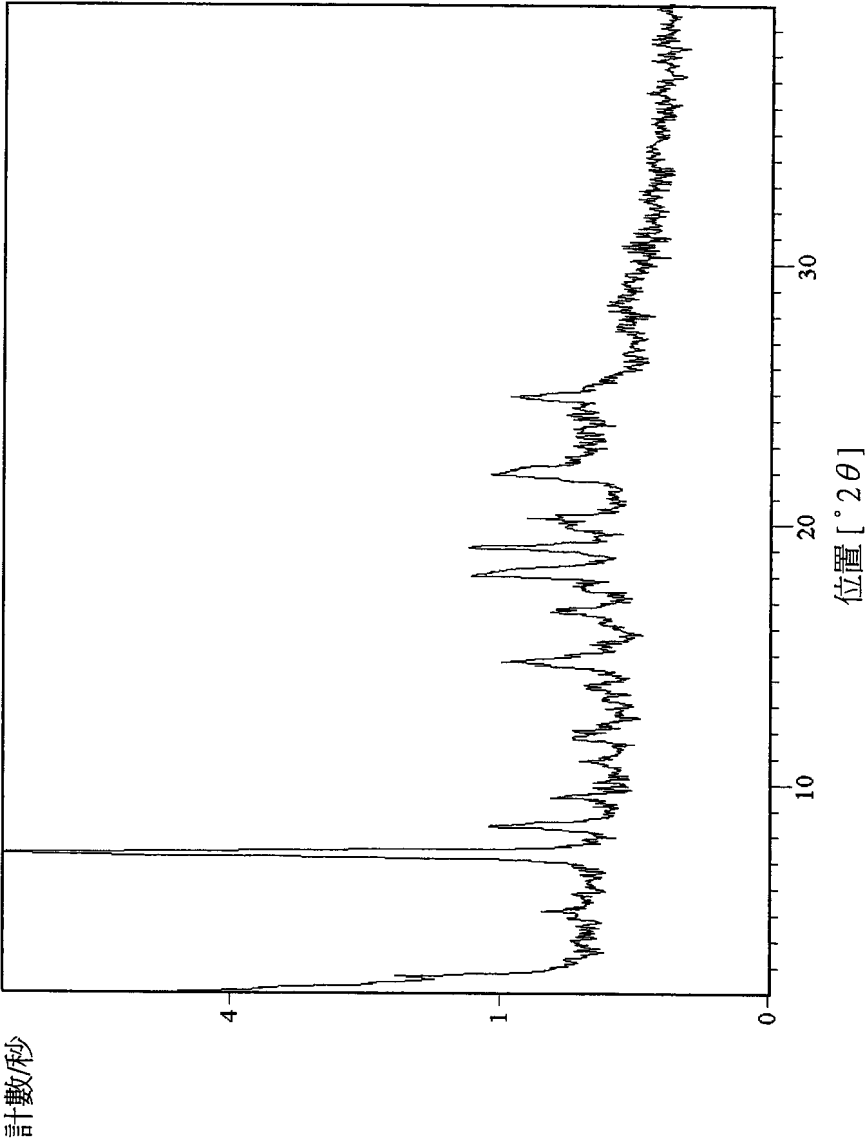
第10圖



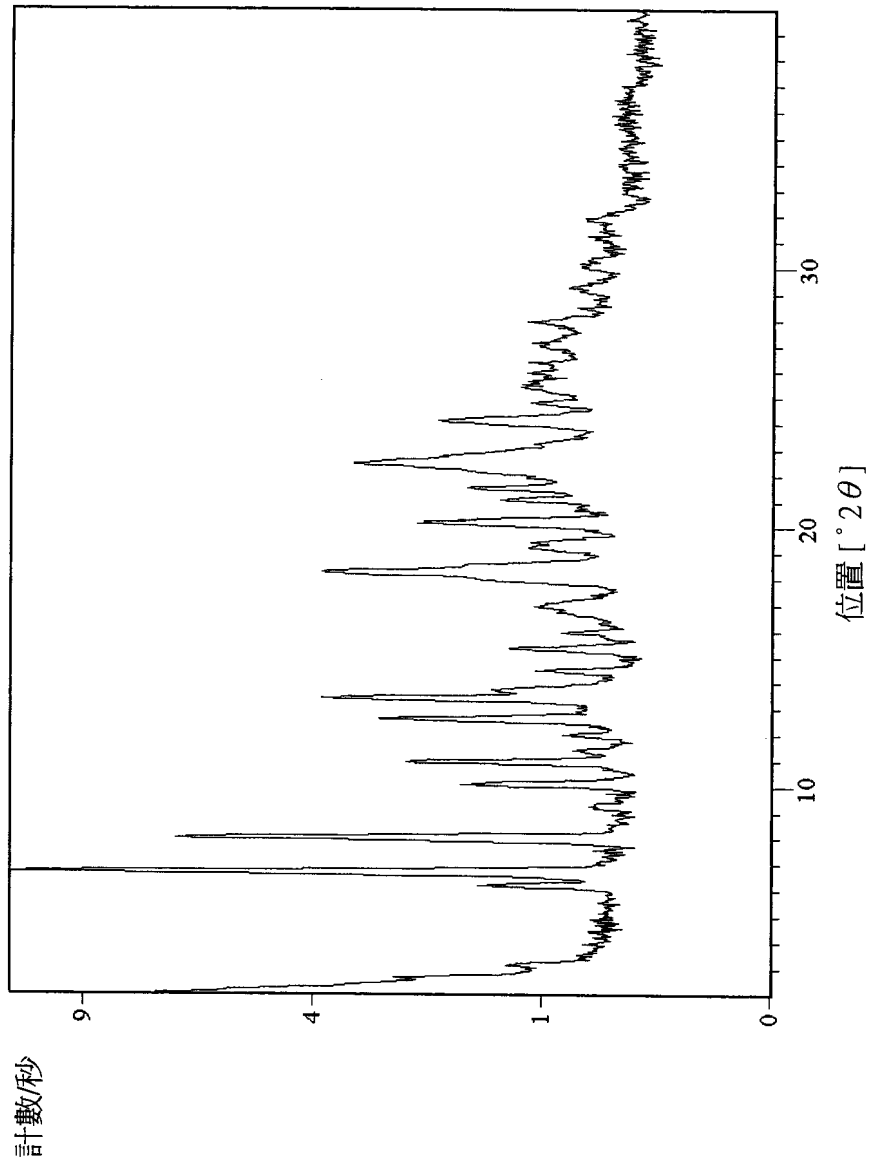
第11圖



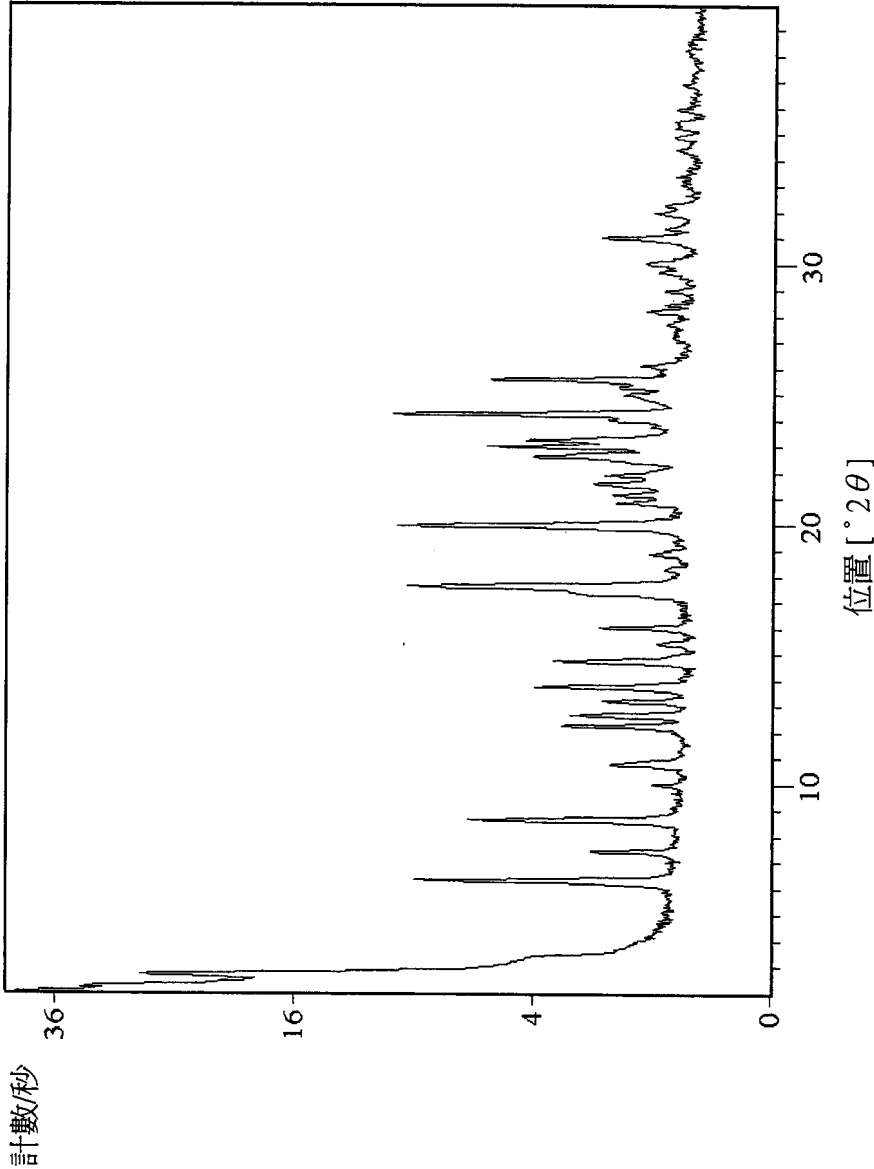
第12圖



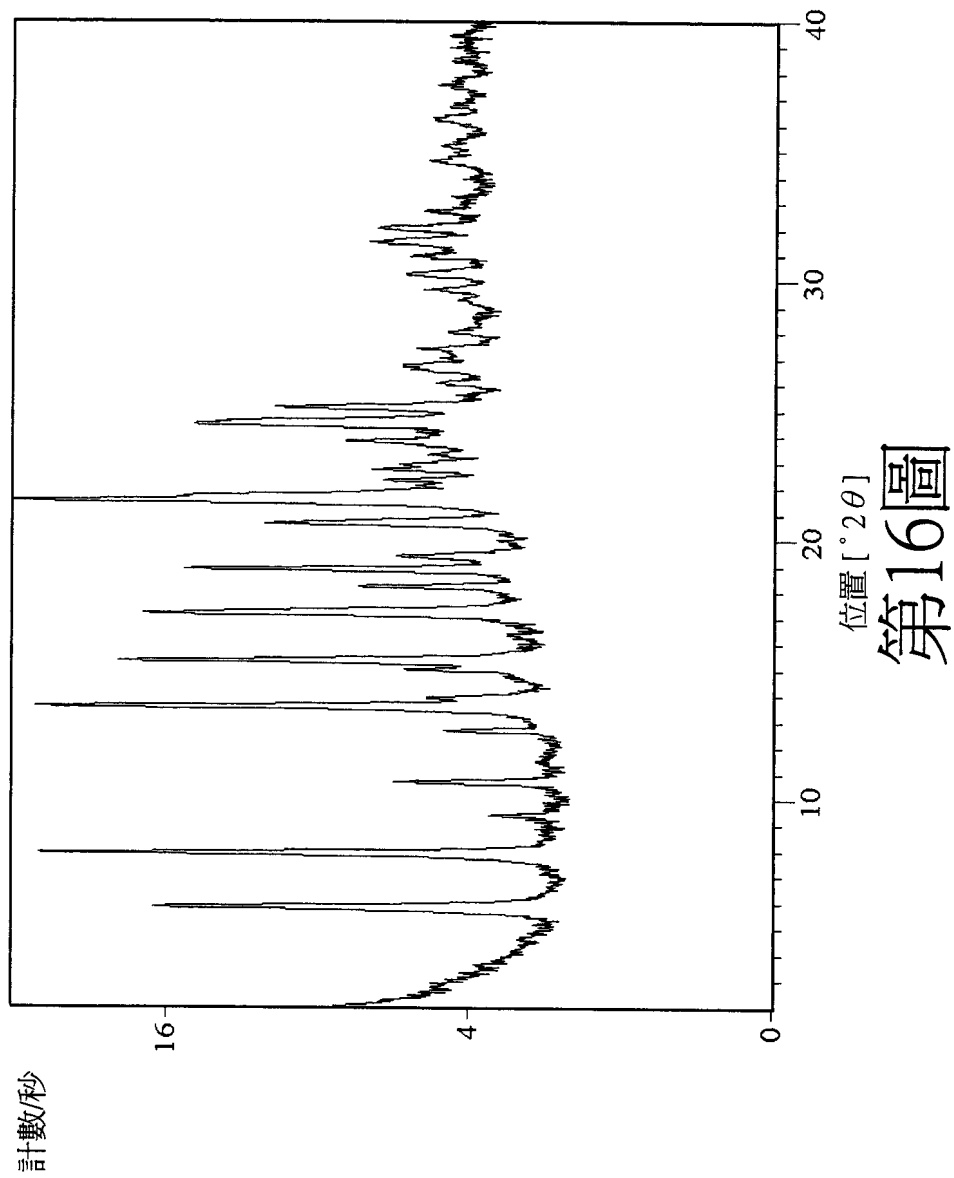
第13圖



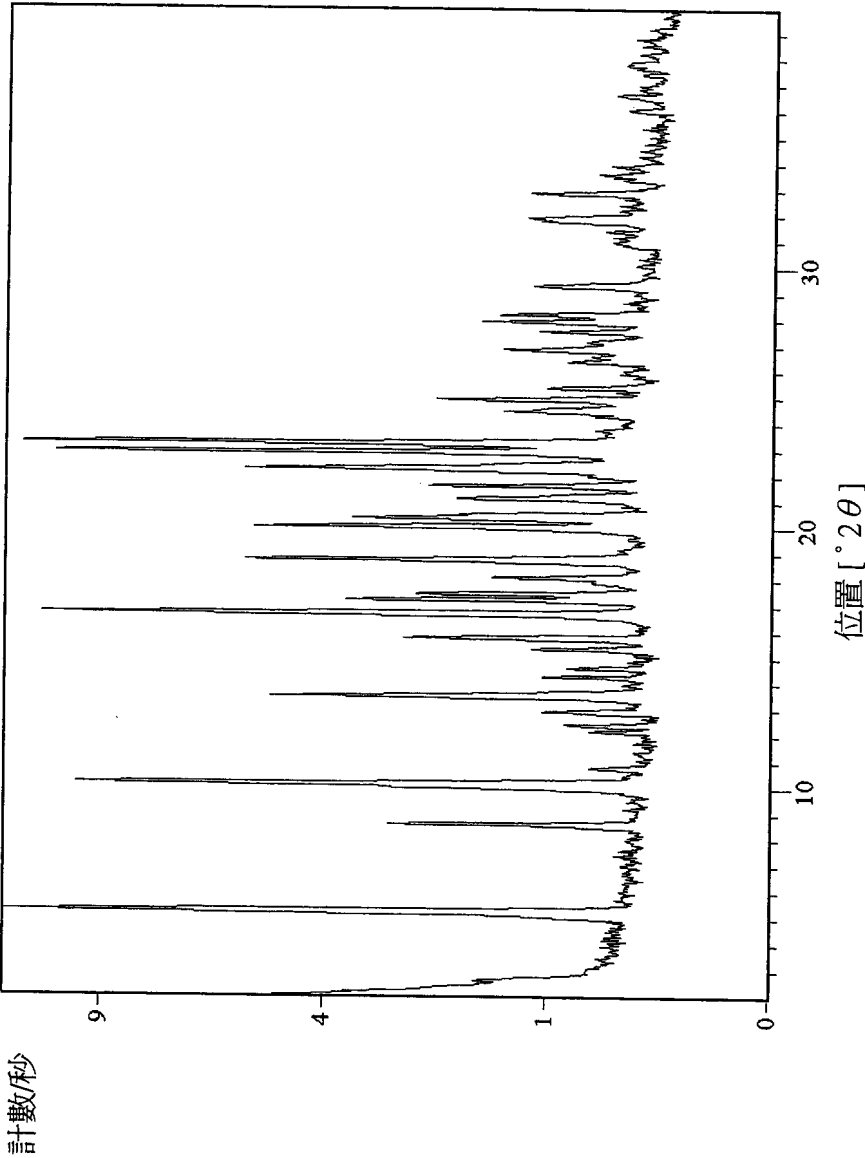
第14圖



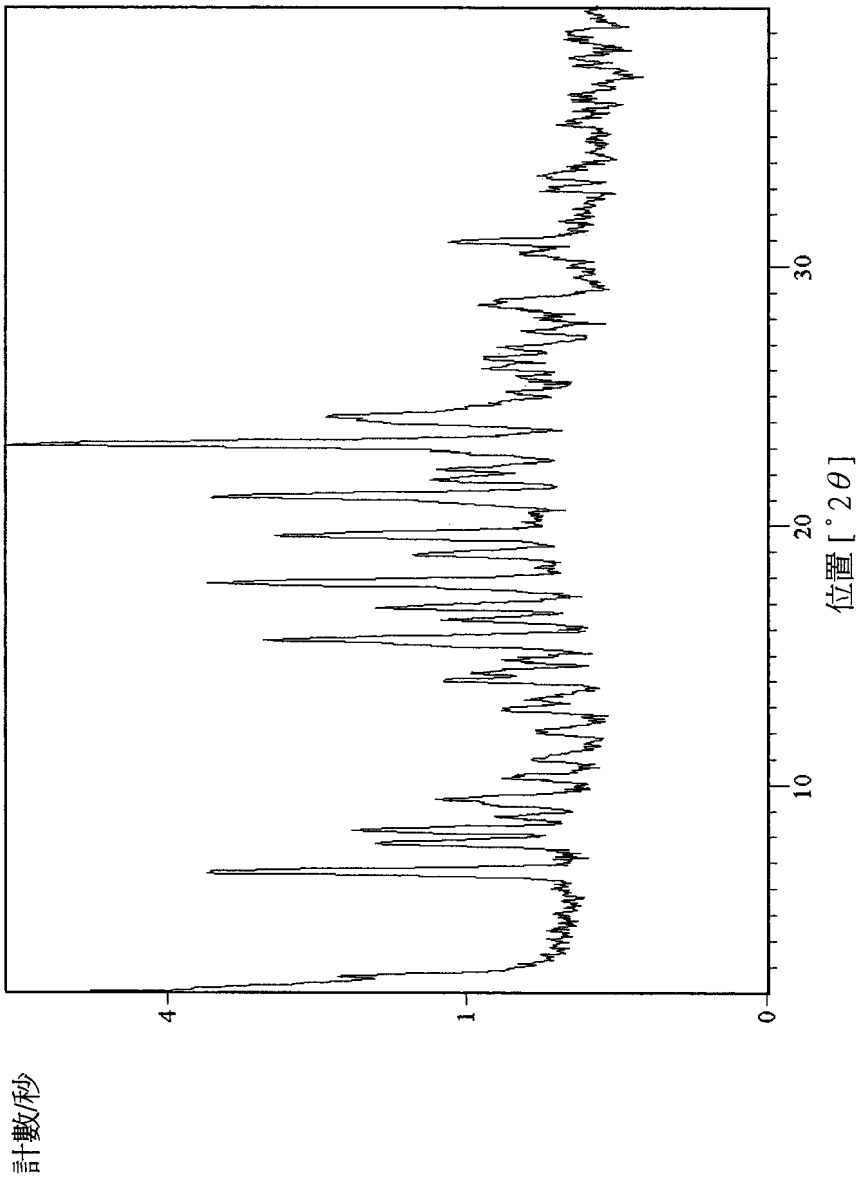
第15圖



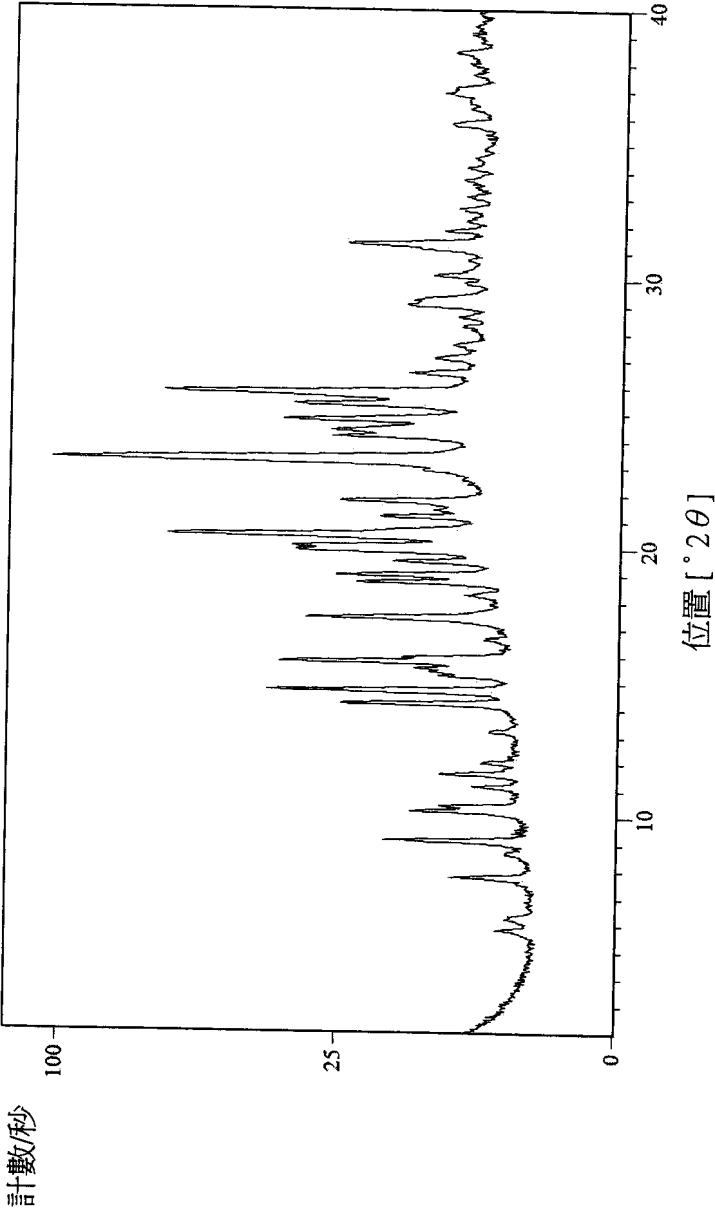
第16圖



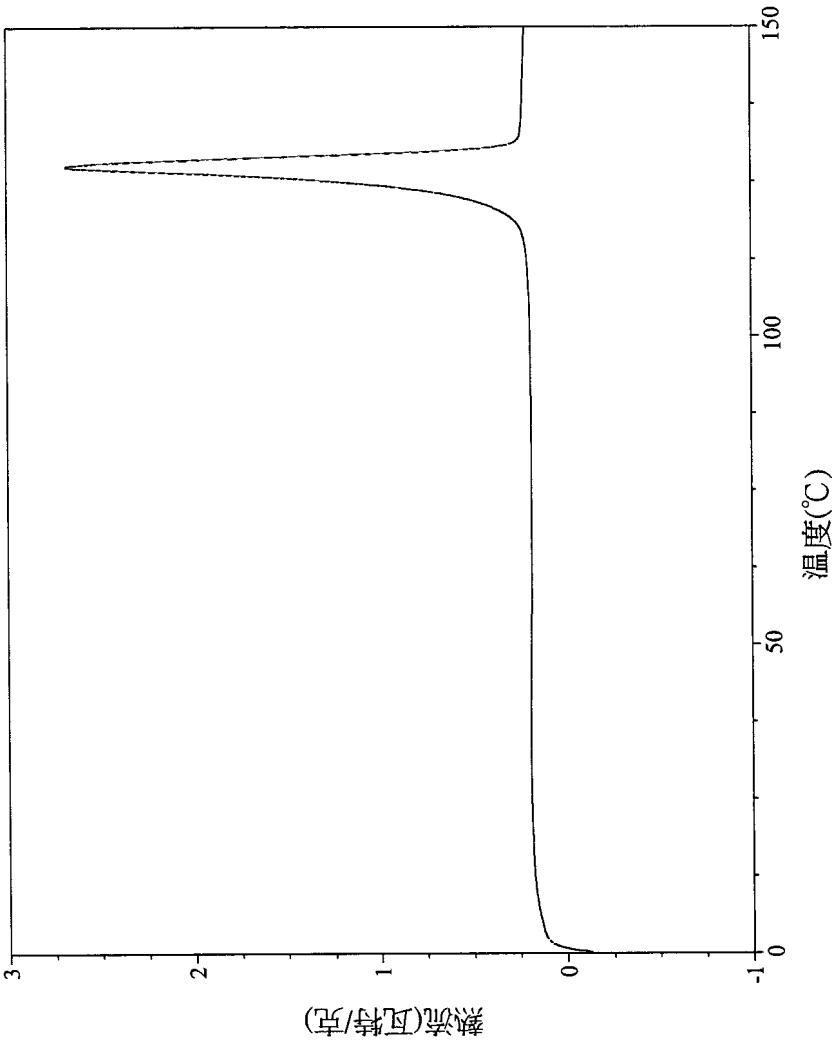
第17圖



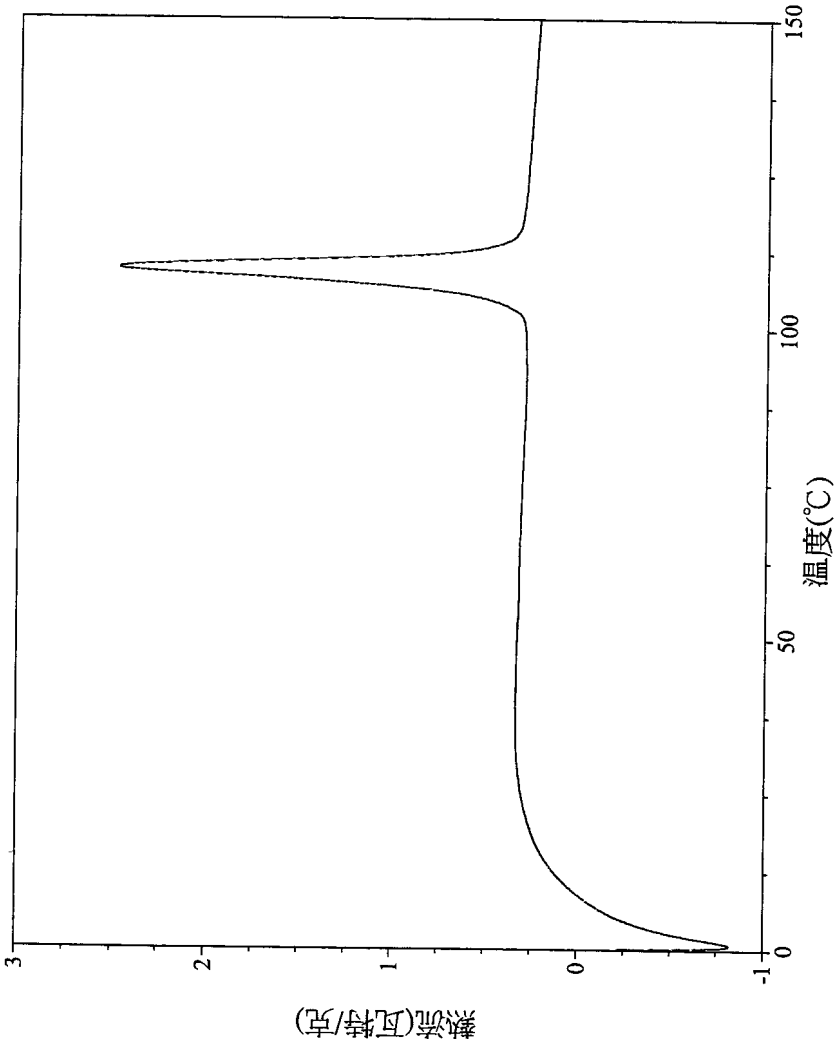
第18圖



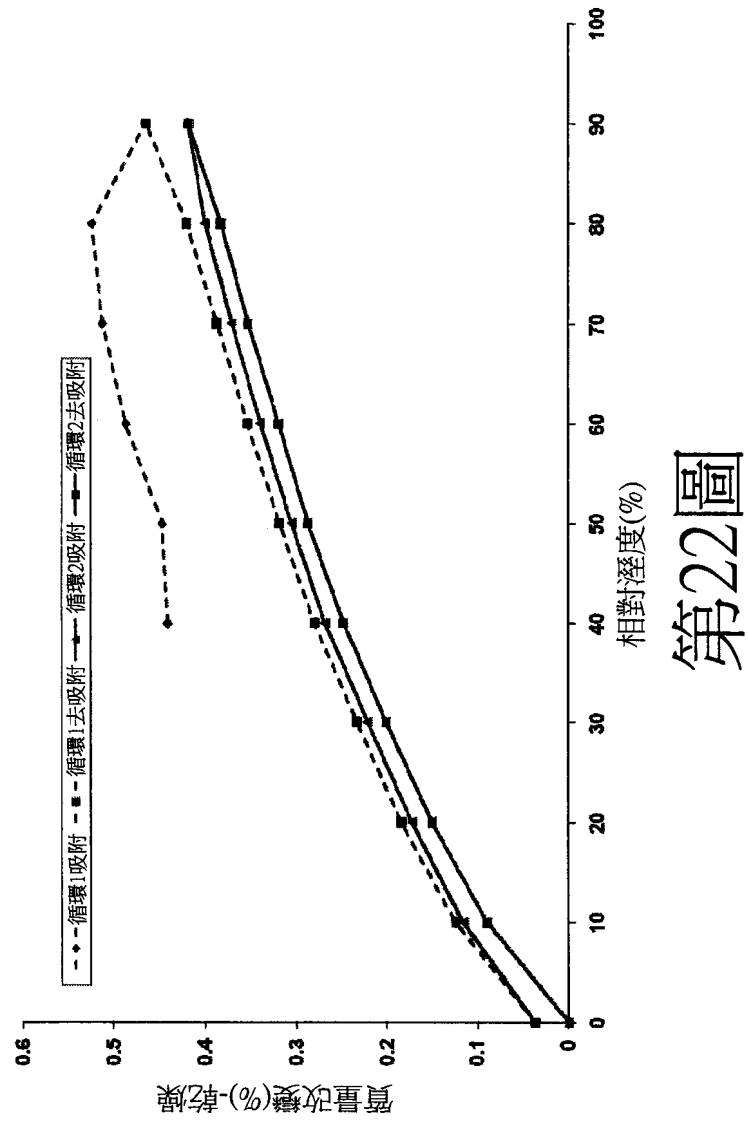
第19圖



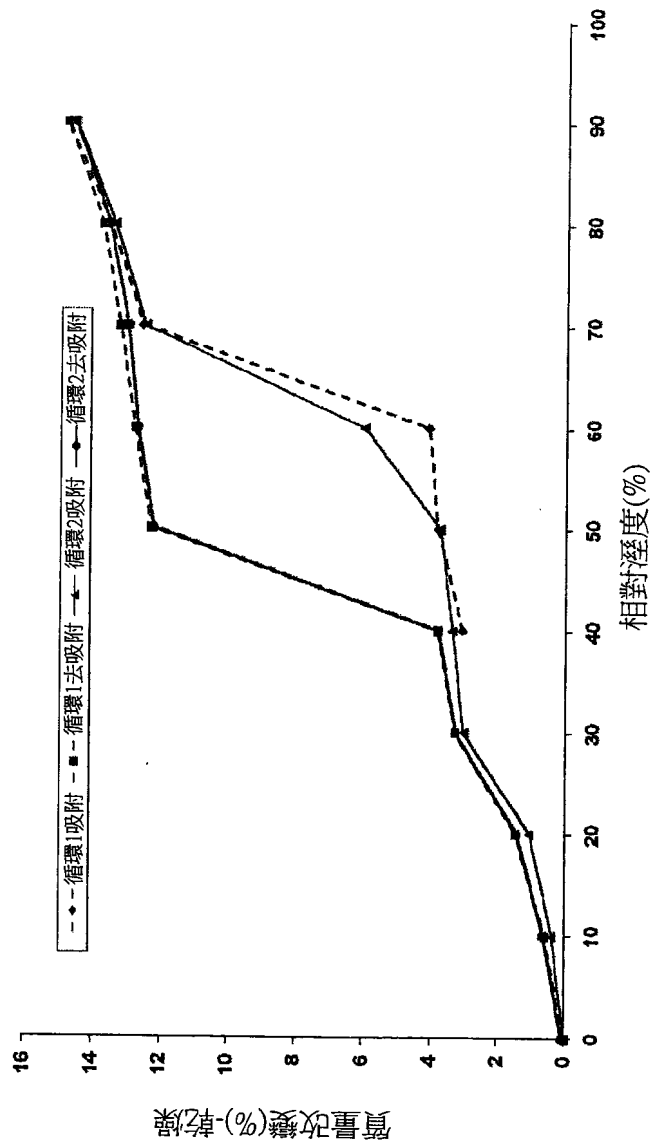
第20圖



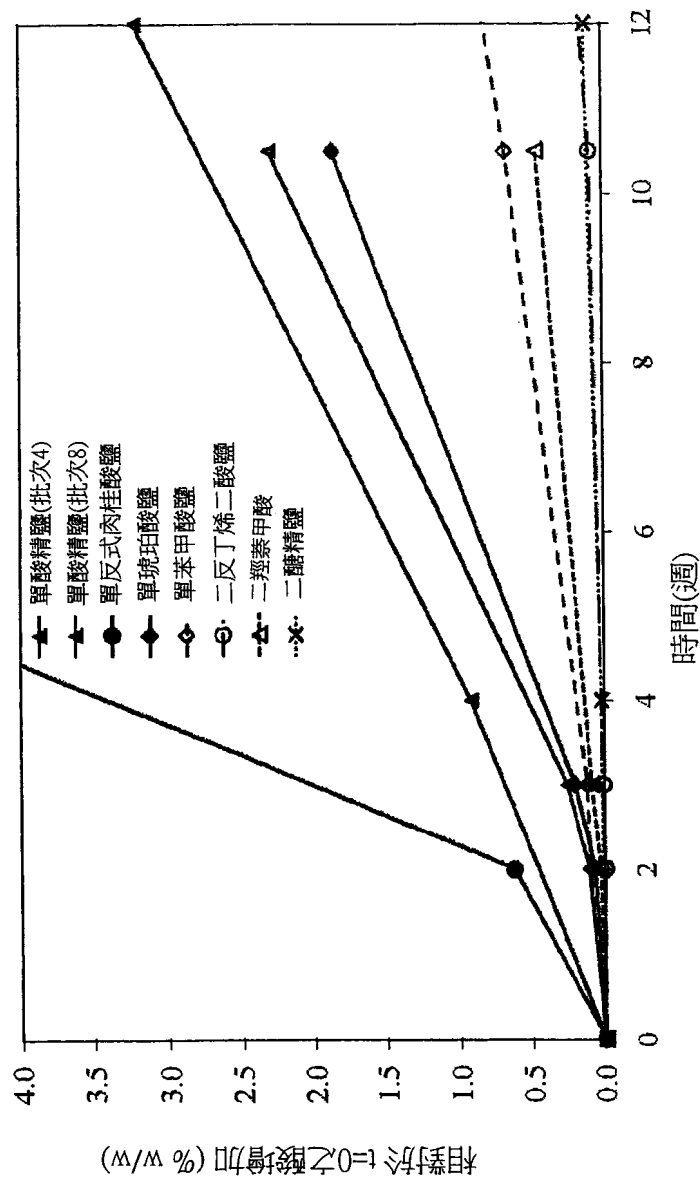
第21圖



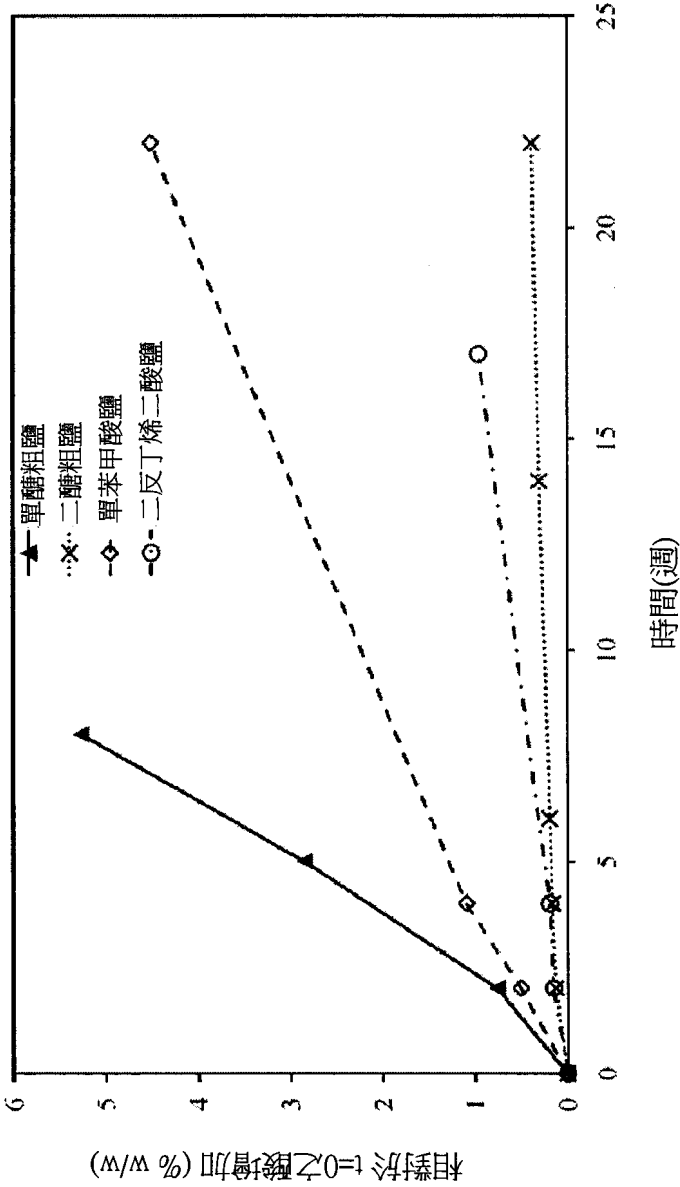
第22圖



第23圖



第24圖



第25圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

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)