



(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 201329073 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：101135724

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl. : **C07D417/14 (2006.01)**

(30)優先權：2011/09/30 美國 61/541,281

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時

(72)發明人：比烏坎普 德瑞克 BEAUCHAMP, DEREK A. (CA)；威爾斯 坎尼斯 WELLS,
KENNETH M. (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：3 共 29 頁

(54)名稱

(1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌嗪-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽

CRYSTALLINE HYDROCHLORIDE SALT OF (1-(4-FLUOROPHENYL)-1H-INDOL-5-YL)-(3-(4-(THIAZOLE-2-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL)AZETIDIN-1-YL)METHANONE

(57)摘要

本發明係關於一種(1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌嗪-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽、製造該鹽之方法、包含該鹽之醫藥組合物以及該鹽用於治療疼痛與導致該疼痛的疾病及代謝異常如肥胖症、嗜食症及糖尿病之用途。



(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 201329073 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：101135724

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl. : **C07D417/14 (2006.01)**

(30)優先權：2011/09/30 美國 61/541,281

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時

(72)發明人：比烏坎普 德瑞克 BEAUCHAMP, DEREK A. (CA)；威爾斯 坎尼斯 WELLS,
KENNETH M. (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：3 共 29 頁

(54)名稱

(1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌嗪-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽

CRYSTALLINE HYDROCHLORIDE SALT OF (1-(4-FLUOROPHENYL)-1H-INDOL-5-YL)-(3-(4-(THIAZOLE-2-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL)AZETIDIN-1-YL)METHANONE

(57)摘要

本發明係關於一種(1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌嗪-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽、製造該鹽之方法、包含該鹽之醫藥組合物以及該鹽用於治療疼痛與導致該疼痛的疾病及代謝異常如肥胖症、嗜食症及糖尿病之用途。

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：101135724

※申請日：101.9.28

※IPC 分類：C07D417/14(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

(1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽

CRYSTALLINE HYDROCHLORIDE SALT OF

(1-(4-FLUOROPHENYL)-1H-INDOL-5-YL)-(3-(4-(THIAZOLE-2-CARBONYL)PIPERAZIN-1-YL)AZETIDIN-1-YL)METHANONE

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種(1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽、製造該鹽之方法、包含該鹽之醫藥組合物以及該鹽用於治療疼痛與導致該疼痛的疾病及代謝異常如肥胖症、嗜食症及糖尿病之用途。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a crystalline hydrochloride salt of (1-(4-fluorophenyl)-1H-indol-5-yl)(3-(4-(thiazole-2-carbonyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)methanone, methods

of making said salt, pharmaceutical compositions containing said salt, and the use of said salt in the treatment of pain and diseases that cause such pain, and metabolic disorders such as, obesity, hyperphagia, and diabetes.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

本案主張 2011 年 9 月 31 日申請之美國專利臨時申請案 61/541,281 之優先權，其全文於本案做為參考。

【發明所屬之技術領域】

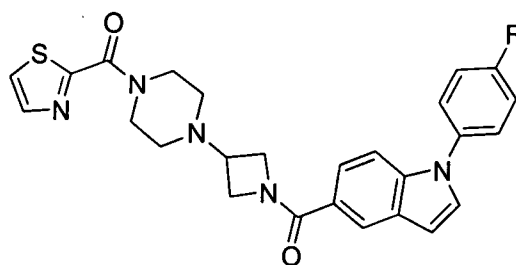
本發明係關於一種 (1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽、包含該鹽之醫藥組合物以及該鹽於治療疼痛與導致該疼痛的疾病及代謝異常如肥胖症、嗜食症及糖尿病之用途。本發明係進一步關於一種用於製備該結晶鹽酸鹽之製程。

【先前技術】

本發明欲解決先前技術之不足，提供一種結晶型式的 (1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮(1)之鹽酸鹽。

【發明內容】

本發明係關於一種結晶型式的 (1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮(1)之鹽酸鹽。

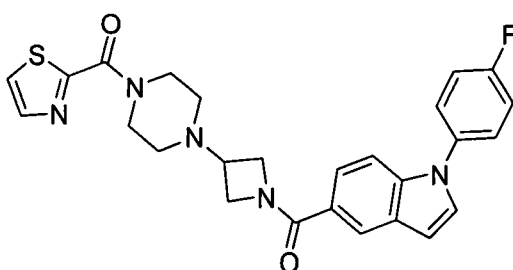


化合物 1

本發明亦提供(1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之鹽酸鹽的製造方法。本發明進一步提供結晶型式的(1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之鹽酸鹽的製造方法，如以下更詳細的說明。本發明之醫藥組合物及方法可用於治療或預防疼痛與導致該疼痛的疾病及各種代謝疾病如肥胖症、嗜食症及糖尿病。

【實施方式】

本發明係關於一種(1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮（化合物 1）之結晶鹽酸鹽。



化合物 1

其可用於治療或預防疼痛與導致該疼痛的疾病及各種代謝疾病如肥胖症、嗜食症及糖尿病。

除非另有註明，否則本文所用用語「經分離的型式」是指該化合物之存在型式，係與帶有其他化合物（一或多種）、溶劑系統或生態環境的任何固體混合物分離。在一實施例中，本發明係關於化合物 1 之鹽酸鹽，較佳為化合物 1 之結晶鹽酸鹽，其中該鹽係存在及/或製備為經分離的型式。

除非另有說明，如本文所使用的用語「實質上純的型式」為指經分離的化合物中不純物之莫耳百分比低於約 5 莫耳百分比，較佳為低於約 2 莫耳百分比，更佳為低於約 0.5 莫耳百分比，最佳為低於約 0.1 莫耳百分比。在一實施例中，本發明係關於化合物 1 之鹽酸鹽，較佳為化合物 1 之結晶鹽酸鹽，其中該鹽係存在及/或製備為實質上純的型式。

除非另有說明，如本文所用用語「治療」及其相似詞語包括對於一對象或病患（較佳地，哺乳動物，更佳地，人類）的管理及照護，以達到防治疾病、病況或異常的目的，以及包括投予本發明之化合物以預防症狀或併發症的發作、減輕症狀或併發症或消除疾病、病況或異常。

除非另有說明，本文中使用的用語「預防」包括 (a) 一或多種症狀之頻率減少；(b) 一或多種症狀之嚴重

性降低；(c)延緩或避免另外的症狀發生；與/或(d)延遲或避免失調或病況的發展。

熟悉該項技術領域者將明瞭本發明係關於預防的方法，有該項需求的對象（即需要預防的對象）應包括任何對象或病患（較佳的為哺乳動物，最佳的為人類），其已經歷或顯示出至少一種要預防之異常、疾病或病況的症狀。另外，其之有需要的受試者可能另外係未呈現任何欲預防之失調、疾病或病況症狀之受試者（較佳地，哺乳動物，更佳地，人類），但已被醫師、臨床醫師或其他醫學專家認為有發生該失調、疾病或病況的風險。例如：由於該受試者的病史包括但不限於家族病史、易罹病的素質、並存（共病）的失調或病況、遺傳檢定及類似者，該受試者可能被認為會發生失調、疾病或病況的風險（並因此需要預防或預防性治療）。

除非另有說明，本文中所使用的用語「對象」意指一已成為治療、觀察或實驗對象的動物，較佳為哺乳動物，更佳為人類。較佳地，該對象已經歷及/或顯示出至少一種要被治療及/或預防之疾病、異常或病況的症狀。

除非另有說明，本文中所使用的用語「治療有效量」係指為研究者、獸醫師、醫生或其他的臨床師尋求的，能在一組織系統、動物或人類中引出生物或醫

學反應之活性化合物或藥劑的量，該反應包括減輕欲治療的疾病或異常之症狀。

除非另有說明，本文中所用的用語「組合物」意指一包括特定含量之特定成分的產物，以及由特定含量之特定成分的混合物所直接或間接形成之任何產物。

為提供更簡明敘述，本文中所給出之一些數量表示並未以術語「約」加以限定。且可瞭解者為，無論是否明確使用術語「約」，任何於本文中所給定之數量，除指實際給定之數量外，其亦指該給定數量之約略值，該約略值係基於該項技術領域之通常知識所能合理推及，其包含根據用於得出該給定數值之實驗條件與/或測量條件而得之約略值。

為了提供較簡潔的描述，本文中某些關於數量的表達係以約數量 X 至約數量 Y 的範圍陳述。瞭解到在陳述範圍之處，該範圍並未受限於陳述的上下限值，而是包括從約數量 X 至約數量 Y 的全部範圍或其中的任意範圍。(1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽的醫藥劑型可以幾種方式投予，包括但不限於口服投予。口服醫藥組合物與劑型為示範劑型。口服劑型可視需要為固態劑型，如：錠劑、橢圓形藥錠、硬明膠膠囊、澱粉膠囊、羥丙基甲基纖維素(HPMC)膠囊或軟且彈性的明膠膠囊。本發明也提供了液體劑型，其中

包括非限制性例子如懸浮液、溶液、糖漿或乳劑。在另一個實施例中，本發明包括一包含(1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽的藥物之製備。

與賦形劑之數量和類型類似，在一劑型中的有效成分之數量和特定類型可視各因素而有所不同，該等因素例如（但不限於）投予至哺乳動物的途徑。然而，本發明之典型劑型包含(1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽，其數量為約 0.10 mg 至約 1.00 g、約 0.2 mg 至約 500.0 mg 或約 1.0 mg 至約 250.0 mg。非限制性實例包括 0.2 mg、0.50 mg、0.75 mg、1.0 mg、1.2 mg、1.5 mg、2.0 mg、3.0 mg、5.0 mg、7.0 mg、10.0 mg、25.0 mg、50.0 mg、100.0 mg、250.0 mg 以及 500.0 mg 的劑量。然而該劑量可根據病患需求、正在治療之病況的嚴重性以及所用化合物而改變。可利用每日投與或週期後(post-periodic)投劑的使用方式。

本發明的(1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽亦可用於製備上述的口服劑型以外的醫藥劑型，如外用劑型、非口服劑型、經皮劑型及黏膜劑型。舉例來說，這些型式包括乳霜、乳液、溶液、懸浮液、乳劑、藥膏、粉末、貼片、栓劑等等。

本說明書中所使用之縮寫，特別是使用於流程與實例中者，係如下所示：

DCC	N,N'-二環己基-碳二亞胺
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDC	N-(3-二甲基胺丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
ESI	電噴射離子化(electrospray ionization)
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	O-(1H-7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯
HOBt	羥基苯并三唑
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MHz	百萬赫茲(megahertz)
min	分鐘
MS	質譜測定法
Ms	甲磺醯基
NMR	核磁共振
TEA/ Et ₃ N	三乙胺
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
TMS	四甲基矽烷

(250.0 g, 0.79 mol)、乙腈(3.75 升)及哌啶(678.4 g, 7.9 mol)。在 80°C 攪拌反應混合物 19 小時並冷卻至室溫。在減壓下將反應混合物濃縮至一半體積並過濾。以乙腈(2 升)洗滌白色固體並將濾液濃縮至 1 升的體積。將濾液轉移至含有 CH_2Cl_2 (2 升)的 12 升分離燒瓶中並以水(1 升)洗滌。以 CH_2Cl_2 (1 升)萃取水層並以水(1 升)洗滌結合的有機層二次。將該有機層以(MgSO_4)乾燥、過濾、以 CH_2Cl_2 (500 mL)洗滌及濃縮至乾燥，以產出 235 g (97%)的化合物 1b。 ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 7.22 - 7.33 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.93 - 3.06 (m, 4H), 2.82 - 2.92 (m, 2H), 2.41 - 2.59 (m, 1H), 2.34 (br. s., 3H), 2.00 (s, 2H)。

B. 於裝備有機械攪拌器、 N_2 入口及熱偶的 22 升 4 頸燒瓶中加入 1-(1-二苯甲基四氫吡啶-3-基)哌啶(1b) (260 g, 0.85 mol)、化合物 1c(94.7 g, 0.65 mol)、 CH_2Cl_2 (5.2 升)、HOBT (23.3 g, 0.17 mol)、 Et_3N (0.36 升, 2.53 mol)以及 EDC·HCl (327.5 g, 1.7 mol)。將反應混合物攪拌 48 小時。將反應混合物倒入含有 CH_2Cl_2 (4 升)與飽和 NaHCO_3 (2 升)的 22 升萃取器中。將各層分離並以飽和 NaHCO_3 (2 升)與鹽水(2 升)洗滌有機層。將有機層以(Na_2SO_4)乾燥、過濾、蒸發至乾燥，並以層析法純化粗殘餘物(5 Kg Biotage SiO_2 管柱，15 管柱體積，4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，以產出 317 g (90%)的化合物 1d。

^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.46 (m, 5H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.81 (br. s., 2H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 - 3.06 (m, 1H), 2.89 - 2.95 (m, 2H), 2.37 (d, J = 3.9 Hz, 4H)。

C. 於裝備有機械攪拌器、 N_2 入口及熱偶的 12 升 4 頸燒瓶中加入(4-(1-二苯甲基四氫吡啶-3-基)哌啶-1-基)(噻唑-2-基)甲酮(1d) (317 g, 0.73 mol)與 CH_2Cl_2 (3.07 升)。以水/冰浴將反應混合物冷卻至 10°C 。將氯甲酸 1-氯乙酯在 5 分鐘期間緩慢加入同時將溫度保持在 10°C ，將溶液加熱至 20°C 並攪拌 2 小時。在 2 分鐘期間加入 MeOH (0.45 升)，將混合物加熱至 35°C 、在 35°C 攪拌 2 小時，然後冷卻至室溫 12 小時。快速地加入乙醚(0.5 升)並將所得之漿液攪拌 10 分鐘。藉由過濾收集白色固體並以乙醚(0.1 升)洗滌白色固體。在真空中於 40°C 乾燥白色固體以產出粗化合物 1e (211 g)。

將粗固體 1e (211 g)轉移至具有機械攪拌器、 N_2 入口及熱偶的 5 升圓底燒瓶中並加入 EtOH (0.45 升)，以及將該漿液加熱至 55°C 進行 0.5 小時。將該漿液冷卻至室溫並攪拌 1 小時。將該濃稠漿液過濾並以 EtOH (0.15 升)洗滌。在真空中於 45°C 乾燥白色固體以產出化合物 1e(189 g, 79%)。 ^1H NMR (MeOD) δ : 7.98 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.79 (m,

2H), 4.29 - 4.47 (m, 4H), 3.33 - 3.47 (m, 3H), 3.31 (dt, 5H)。

D. 於裝備有機械攪拌器、N₂入口及熱偶的 3 升 4 頸燒瓶中加入化合物 2a (124 g, 0.71 mol)、甲苯(0.99 升)、4-氟基-碘苯(cpd 2b, 314.27 g, 1.42 mol)、消旋反-N,N'-二甲環己烷-1,2-二胺(cpd 2c, 30.2 g, 0.21 mol)、碘化銅(13.48 g, 0.078 mol)以及磷酸鉀三元-N-水合物(330.54 g, 1.56 mol)。加熱該混合物至 85°C 進行 12 小時。第二次加入 4-氟-碘苯(47.14 g, 0.21 mol)進料並將混合物加熱至 85°C 進行 4 小時。將反應混合物通過矽藻土墊過濾並以 CH₂Cl₂ (2 升)洗滌。將溶劑蒸發並藉由管柱層析法 (2.5 Kg Biotage SiO₂ 管柱, 15 管柱體積, 10% EtOAc/庚烷) 純化殘餘物以產出 110 g (58%) 的化合物 2d。¹H NMR (氯仿-d) δ : 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 1H), 6.77 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

E. 於裝備有機械攪拌器、N₂入口、冷凝器及熱偶的 3 升 4 頸燒瓶中加入化合物 2d(58.0 g, 0.215 mol)、THF (0.58 升)、去離子水(0.58 升)以及氫氧化鋰(20.63 g, 0.86 mol)。加熱反應混合物至 55°C 進行 18 小時。將反應冷卻至室溫並以 1M HCl (~0.8 升)調整 pH 至 ~3。在調整 pH 的過程中形成白色沉澱物。過濾濃稠的白色漿液並以去離子水(0.3 升)洗滌。在真空中於 45

°C 乾燥白色固體以產出化合物 2e (53.5 g, 97 %)。¹H NMR (氯仿-d) δ : 8.54 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 6.81 (d, 1H)。

F. 於裝備有機械攪拌器、N₂入口、冷凝器及熱偶的 5 升 4 頸燒瓶中加入化合物 2e (105.0 g, 0.41 mol)、CH₂Cl₂ (1.58 升)、Et₃N (0.344 升, 2.47 mol)、(4-(四氫吡啶-3-基)哌啶-1-基)(噻唑-2-基)甲酮二鹽酸鹽 (cpd 1e, 133.8 g, 0.41 mol) 以及 HATU (156.4 g, 0.41 mol)。在室溫攪拌反應 72 小時。將反應溶液轉移至含有 CH₂Cl₂ (4 升) 與飽和 NaHCO₃ (2 升) 的 22 升萃取器。以鹽水 (2 升) 洗滌有機層、以 (NaSO₄) 乾燥、過濾及蒸發至乾燥。藉由管柱層析法 (5 Kg Biotage SiO₂ 管柱, 3 管柱體積 CH₂Cl₂, 10 管柱體積 3% MeOH/CH₂Cl₂) 純化殘餘物以產出 189 g (94%) 的化合物 1 作為其游離鹼。化合物 1 的游離鹼展現的起始熔化溫度為約 158.09°C 及熔化的尖峰溫度為約 187.15°C。¹H NMR (MeOD) δ : 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.62 (m, 5H), 7.23 - 7.39 (m, 2H), 6.77 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.53 (m, 1H), 4.39 (br. s., 1H), 4.17 - 4.34 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 3.80 (br. s., 1H), 3.28 - 3.38 (m, 2H), 3.18 - 3.28 (m, 1H), 2.50 (br. s., 4H)。

於裝備有機械攪拌器、N₂入口、冷凝器及熱偶的 5 升 4 頸燒瓶中加入粗化合物 1 游離鹼(147.6 g, 0.301 mol)與二氯甲烷(0.738 升)。在 5 分鐘期間內加入 1.0 M HCl (0.301 升)。在 1 小時之後，於 5 分鐘期間內加入 Et₂O (1.476 升)。將白色漿液過濾、以 Et₂O (0.1 升)洗滌、並在真空中於 45°C 乾燥以產出化合物 1(139 g, 88%)作為其鹽酸鹽。化合物 1 的鹽酸鹽展現的起始熔化溫度為約 164.24°C 及熔化的尖峰溫度為約 193.33°C。

化合物 1 的結晶鹽酸鹽之製備

於裝備有機械攪拌器、N₂入口、冷凝器及熱偶的 5 升 4 頸燒瓶中加入化合物 1 之鹽酸鹽(139 g, 0.264 mol)及 MeOH 與 EtOH(1.112 升)的 1:1 混合物。在 70 °C 攪拌漿液 3 小時並使漿液冷卻至室溫。將燒瓶放置於冰浴中 2 小時，並在中級的燒結玻璃漏斗中過濾白色漿液以及以 1:1 的 EtOH 與 MeOH (100 mL)溶液洗滌白色漿液。將濾餅放置於真空烘箱中在 50°C 放置 2 天。收集材料以產出 127 g (91.3%)結晶型式的化合物 1。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12.57 - 12.97 (m, 1H), 8.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.50 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.63 (br. s., 1H), 4.38 - 4.87 (m, 4H), 4.05 - 4.37 (m, 3H), 3.51 - 3.95 (m, 4H), 2.93 - 3.28 (m, 2H) ;

元素分析 $C_{26}H_{24}F_1N_5O_2S \cdot 1.06HCl \cdot 0.04H_2O \cdot 0.45C_2H_6O_1$
 理論：%C= 59.07; %H= 5.11; %N= 13.14; %F= 3.47;
 %S= 5.86; % Cl= 6.48
 發現：%C= 58.87; %H= 4.77; %N= 12.80; %F= 3.77;
 %S= 5.92; % Cl= 6.53
 發現的% H_2O = < 0.1
 %灰分= < 0.1.

粉末 X 射線繞射(pXRD)

結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽的特徵在於其粉末 X 射線繞射(pXRD)圖形如下。使用具有 X'Celerator 偵檢器與分級多層拋物線 X 射線鏡的 X 射線繞射儀(飛利浦型號 X'PERT PRO MPD)檢視樣品。從 3 至 $35^{\circ}2\theta$ 掃描樣品，其步距為 $0.0165^{\circ}2\theta$ 以及每步 10.16 秒的時間。有效的掃描速度為每秒 0.2067° 。管電壓與電流分別為 45 KV 與 40 mA。在零背景 XRD 夾座上填充樣品並於環境溫度和濕度條件下掃描樣品。

測量結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽的代表性樣品之 pXRD 光譜，如圖 1 所示。在一實施例中，結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽可以其粉末 X 射線繞射圖形為特徵，該粉末 X 射線繞射圖形包括下表 1 中所列之尖峰。

表 1：pXRD 尖峰：結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽

位置[°2 Th.]	晶格面距[Å]	Rel. Int. [%]
4.68	18.89616	100
8.80	10.04547	71.78
9.29	9.52416	93.14
9.63	9.18692	33.82
11.89	7.44156	14.26
14.96	5.92296	23.03
16.66	5.32017	48.46
17.50	5.06835	61.28
18.09	4.90414	41.94
18.57	4.77799	50.4
19.27	4.60501	57.62
20.41	4.35121	26.88
21.45	4.14348	34.21
23.08	3.85291	52.41
23.88	3.72579	35.69
25.72	3.46338	25.62
26.47	3.3677	29.11

在一實施例中，結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽之特徵在於其 pXRD 圖形包括具有相對強度大於或等於約 30%的尖峰，如下表 2 中所列。

表 2：pXRD 尖峰：結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽

位置[°2 Th.]	晶格面距[Å]	Rel. Int. [%]
4.68	18.89616	100
8.80	10.04547	71.78

位置[°2 Th.]	晶格面距[Å]	Rel. Int. [%]
9.29	9.52416	93.14
9.63	9.18692	33.82
16.66	5.32017	48.46
17.50	5.06835	61.28
18.09	4.90414	41.94
18.57	4.77799	50.4
19.27	4.60501	57.62
21.45	4.14348	34.21
23.08	3.85291	52.41
23.88	3.72579	35.69

在一實施例中，結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽之特徵在於其 pXRD 圖形包括具有相對強度大於或等於約 40%的尖峰，如下表 3 中所列。

表 3：pXRD 尖峰：結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽

位置[°2 Th.]	晶格面距[Å]	Rel. Int. [%]
4.68	18.89616	100
8.80	10.04547	71.78
9.29	9.52416	93.14
16.66	5.32017	48.46
17.50	5.06835	61.28
18.09	4.90414	41.94
18.57	4.77799	50.4
19.27	4.60501	57.62
23.08	3.85291	52.41

在一實施例中，結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽之特徵在於其 pXRD 圖形包括具有相對強度大於或等於約 50%的尖峰，如下表 4 中所列。

表 4: pXRD 尖峰：結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽

位置[°2 Th.]	晶格面距[Å]	Rel. Int. [%]
4.68	18.89616	100
8.80	10.04547	71.78
9.29	9.52416	93.14
17.50	5.06835	61.28
18.57	4.77799	50.4
19.27	4.60501	57.62
23.08	3.85291	52.41

在另一個實施例中，本發明係關於結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽，其特徵為以下的 pXRD 尖峰，以°2 θ 列示：4.68、8.80、9.29、16.66、17.50、18.57 以及 19.27。

在另一個實施例中，本發明係關於結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽，其特徵為以下的 pXRD 尖峰，以°2 θ 列示：4.68、9.29、16.66 以及 17.50。

微差掃描熱量法(DSC)

結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽進一步接受 DSC 分析。使用 TA 儀器型號 Q100 的微差掃描熱量計測試代

表性樣品。將樣品接收於開放的鋁鍋中進行分析。程式化 DSC 使用空氣沖洗以每分鐘 10°C 的加熱速率從 25°C 加熱至 350°C。

完成結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽的代表性樣品之熱分析（經由 DSC 掃描），如圖 2 中所示。化合物 1 之結晶鹽酸鹽展現約 195.34°C 的起始熔化溫度、約 207.29°C 的尖峰熔化溫度以及 47.39 J/g 的熱含量。

熱重分析(TGA)

化合物 1 之結晶鹽酸鹽進一步接受 TGA 分析。使用 Mettler Toledo SDTA851 熱重熱量計測試接收的代表性樣品之總重量損失。將樣品放置於 70 μ L 鋁鍋中、自動秤重並插入 TGA 爐。以每分鐘 10°C 的加熱速率從 35°C 至 350°C 掃描樣品。

測量結晶型式的化合物 1 之鹽酸鹽的代表性樣品之 TGA 痕量，如圖 3 所示。

本發明的(1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)-(3-(4-(噻唑-2-羰基)哌啶-1-基)四氫吡啶-1-基)甲酮之結晶鹽酸鹽的特徵在於 TGA 或 DSC 數據、或任何一、二、三、四、五、六、七、八、九或十個 PXRD 2 θ 角尖峰、或由上述分析技術所取得的可明確辨識特殊結晶的數據之任意組合。

雖然上述說明書教示本發明的理論並提供實例以作說明之用，但應理解本發明之實際運用涵括所有通常之變化、

改變及/或修改，上述皆落入於下列申請專利範圍及其均等物之範疇中。

【圖式簡單說明】

圖 1 圖示化合物 1 的結晶鹽酸鹽之代表性粉末 X 射線繞射(pXRD)光譜。

圖 2 圖示化合物 1 的結晶鹽酸鹽之代表性微差掃描熱量法(DSC)掃描。

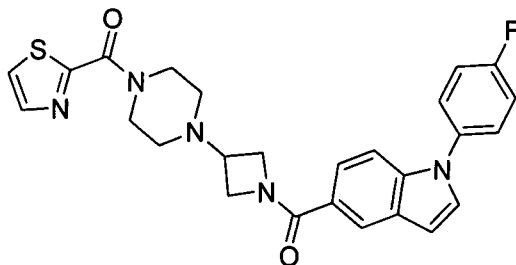
圖 3 圖示化合物 1 的結晶鹽酸鹽之代表性熱重分析(TGA)掃描。

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物 1 之結晶鹽酸鹽，

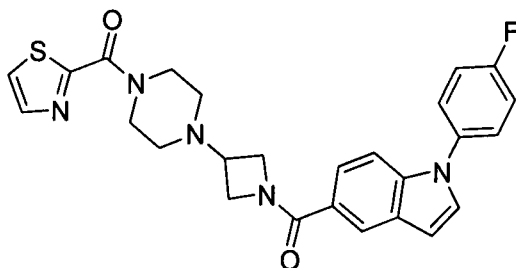


化合物 1。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之結晶鹽酸鹽，其中該結晶鹽酸鹽展現一由 DSC 測量約為 207.29°C 的尖峰熔化溫度。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之結晶鹽酸鹽，其包含約 4.68、約 9.29、約 16.66 以及約 17.50 °2θ 的粉末 X 射線繞射尖峰。

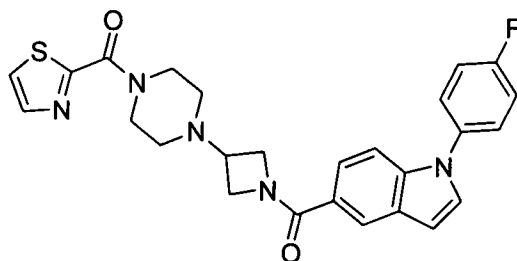
4. 一種化合物 1 之結晶鹽酸鹽，



化合物 1

其包含以 $^{\circ}2\theta$ 列示之粉末 X 射線繞射尖峰：4.68、8.80、9.29、16.66、17.50、18.09、18.57、19.27 以及 23.08。

5. 一種化合物 1 之結晶鹽酸鹽，



化合物 1

其包含以 $^{\circ}2\theta$ 列示之粉末 X 射線繞射尖峰：4.68、8.80、9.29、17.50、18.57、19.27 以及 23.08。

八、圖式：

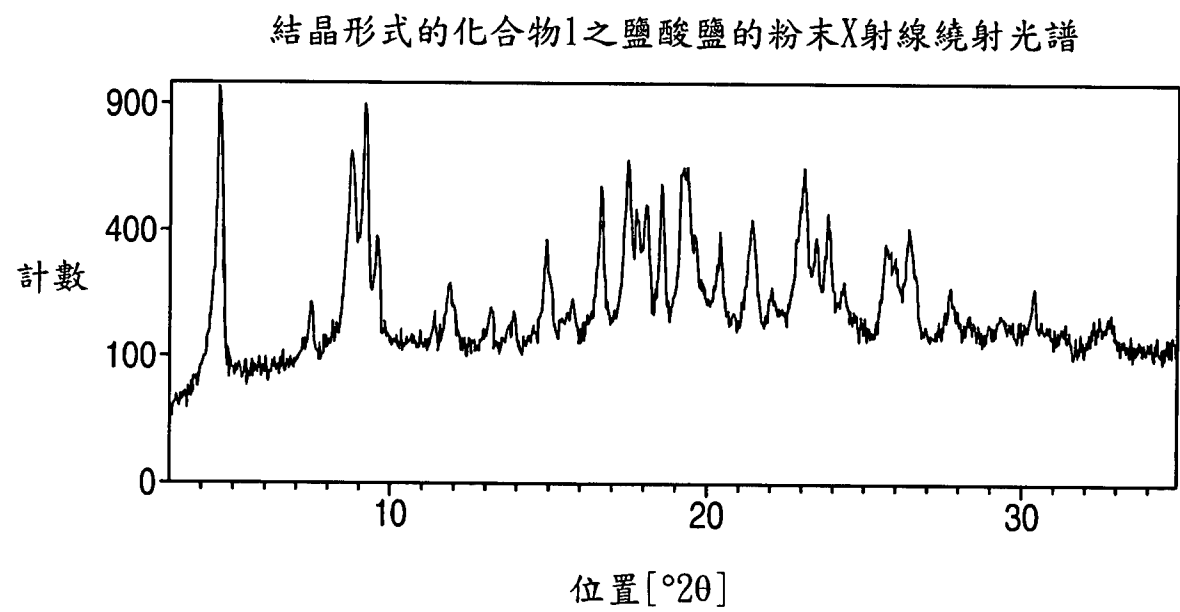


圖1

結晶形式的化合物1之鹽酸鹽的微差掃描熱量法掃描

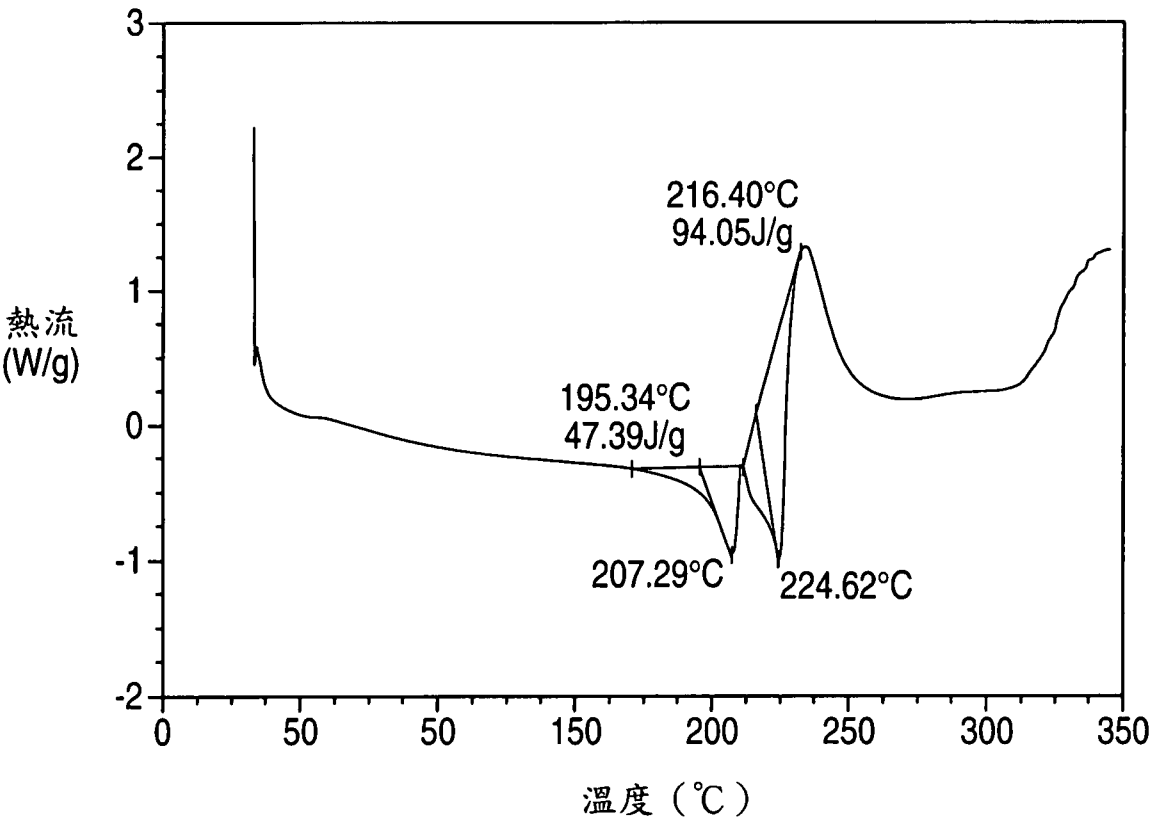


圖2

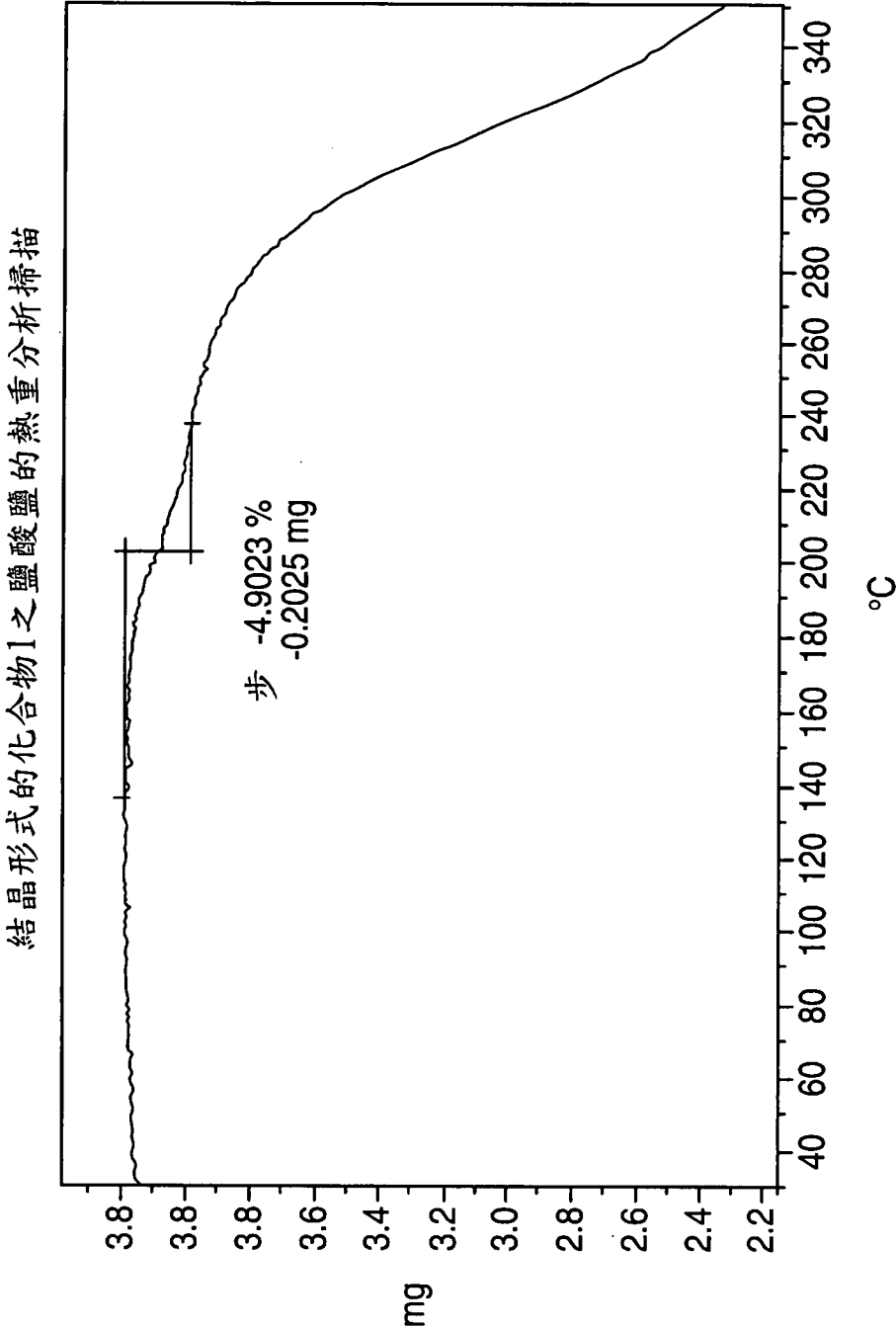


圖 3