



(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 202346282 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：112110698

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/03/23

美國

63/323,005

(71)申請人：美商亞雷生物製藥股份有限公司(美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)

美國

(72)發明人：布朗 凱蒂 基頓 BROWN, KATIE KEATON (US)；卡卓瑞 康納 詹姆士

COWDREY, CONNOR JAMES (US)；古德溫 亞倫 祺思 GOODWIN, AARON

KEITH (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：74 項 圖式數：8 共 76 頁

(54)名稱

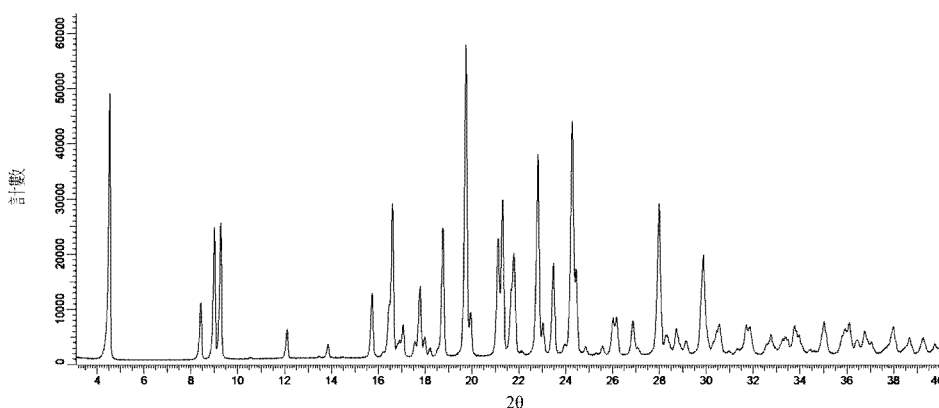
SHP2 抑制劑之結晶鹽形式

(57)摘要

本發明係關於(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三 -3-基)-1,3-二氫螺[節-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式 1 之結晶無水形式。本發明亦關於包含此結晶形式之醫藥組合物及使用該結晶形式及此等組合物來治療哺乳動物之異常細胞生長，諸如癌症之方法。

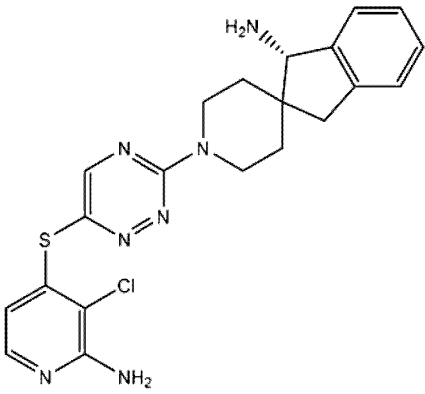
This invention relates to a crystalline anhydrous form of (S)-1'-(6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl) thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1-amine mono succinate salt Form 1. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising this crystalline form, and to methods of using the crystalline form and such compositions for the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in a mammal.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(I)



【發明摘要】

【中文發明名稱】

SHP2抑制劑之結晶鹽形式

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE SALT FORM OF A SHP2 INHIBITOR

【中文】

本發明係關於(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式。本發明亦關於包含此結晶形式之醫藥組合物及使用該結晶形式及此等組合物來治療哺乳動物之異常細胞生長，諸如癌症之方法。

【英文】

This invention relates to a crystalline anhydrous form of (S)-1'-(6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidin]-1-amine mono succinate salt Form 1. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising this crystalline form, and to methods of using the crystalline form and such compositions for the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in a mammal.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺之製備揭示於國際專利公開案WO 2020/201991 (國際申請案第PCT/IB2020/053019號, 2020年10月8日公開; 亦參見實例1), 該公開案之內容以全文引用的方式併入本文中。

【0003】 (S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼形式1之半水合物結晶形式之製備揭示於美國臨時專利申請案第63/169,340號中(亦參見實例2)。

【0004】 因此, 仍需要(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺之經改良之形式, 其具有所需特性, 諸如高結晶度、高純度、穩定性及溶解性。

【發明內容】

【0005】 本發明部分提供了(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺之結晶鹽形式。鹽形式可用於治療異常細胞生長。亦提供醫藥組合物, 其包含單獨或與另外的治療劑組合之鹽形式。本發明亦部分提供用於製備此等化合物之方法及使用前述之方法。提供此發明內容係以簡化形式引入下文實施方式中進一步描述的一系列概念。此發明內容並不意欲鑑別所主張之主題的關鍵特徵或基本特徵, 亦不意欲孤立地用作確定所主張之主題的範疇的輔助手段。下述各實施例可與本文所述之任何其他實施例組合, 而不會同與其所組合之實施例不一致。

【0006】 本發明之一個實施例部分提供(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式。丁二酸鹽形式1化合物可用於治療異常細胞生長。

亦提供醫藥組合物，其包含單獨或與另外的治療劑組合之丁二酸鹽形式1。本發明亦部分提供用於製備此等化合物之方法及使用前述之方法。

【0007】 根據本發明之一實施例，提供(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式。丁二酸鹽形式1可利用粉末X射線繞射(「PXRD」)(2θ)、拉曼光譜(cm^{-1})及/或 ^{13}C 固態核磁共振(「NMR」)(ppm)表徵。

【0008】 根據本發明之另一實施例，提供一種醫藥組合物，其包含(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式。

【0009】 根據本發明之另一實施例，提供(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式用作藥劑。

【0010】 根據本發明之另一實施例，提供治療異常細胞生長之方法，其包含投與有效量的(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式。

【0011】 根據本發明之另一實施例，提供(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式以用於治療異常細胞生長之方法。

【0012】 根據本發明之另一實施例，提供(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式用於製造藥劑之用途。

【0013】 下文所述為本發明之實施例，自實施例1 (E1)開始。

【0014】 應理解，前文一般描述與以下詳細描述均僅舉例說明及解釋而非限制所主張之本發明。

【圖式簡單說明】

【0015】

圖1顯示(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式之PXRD圖。

圖2顯示(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式之¹³C ssNMR光譜。

圖3顯示(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式之拉曼光譜。

圖4顯示(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺磷酸鹽(型式1)之結晶形式之PXRD圖。

圖5顯示(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺磷酸鹽(型式2)之結晶形式之PXRD圖。

圖6顯示(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺反丁烯二酸鹽之結晶形式之PXRD圖。

圖7顯示(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺酒石酸鹽之結晶形式之PXRD圖。

圖8顯示(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-

1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺氫氯酸鹽之結晶形式之PXRD圖。

【實施方式】

【0016】 藉由參考以下對本發明之實施例及其中所包括之實例之詳細描述可更容易理解本發明。應理解，本發明不限於特定合成製造方法，其當然可有所變化。亦應理解，本文所用之術語僅出於描述特定實施例之目的且並不意欲為限制性的。

【0017】 已發現(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式。圖1顯示丁二酸鹽形式1之PXRD圖。圖2顯示丁二酸鹽形式1之 ^{13}C ssNMR光譜。圖3顯示丁二酸鹽形式1之拉曼光譜。如本文所描述及主張，本發明化合物之峰位置($^{\circ}2\theta$)、波數值(cm^{-1})及共振值(ppm)應基本上相同。如本文所使用，術語「基本上相同」意謂考慮特定方法之典型可變性。舉例而言，參考X射線繞射峰位置，術語「基本上相同」意謂考慮到峰位置及強度之典型可變性。熟習此項技術者應瞭解峰位置(2θ)將顯示些許可變性，通常多達 $\pm 0.2^{\circ}$ 。另外，熟習此項技術者應瞭解相對峰強度將顯示設備間可變性，以及由於結晶度、較佳取向、所製備之樣品表面及熟習此項技術者已知之其他因素引起的可變性，且應僅作為定性量測。對於波數值而言，熟習此項技術者應瞭解波數值將顯示變化性，通常多達 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。對於共振值而言，熟習此項技術者應瞭解波數值將顯示變化性，通常多達 $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【0018】 E1 一種(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽之結晶無水形式。

【0019】 E2 如E1之化合物之特徵在於：1)粉末X射線繞射圖包

含在以下 2θ 值處之峰：19.7、24.3、9.3及 $16.6\pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(2)拉曼光譜包含以下波數(cm^{-1})值：1041及 $1217 \text{ cm}^{-1}\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；或(3) ^{13}C 固態NMR光譜包含以下共振(ppm)值： $179.0 \text{ ppm}\pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【0020】 E3 如E1或E2之化合物之特徵在於以下中之兩者：1)粉末X射線繞射圖包含在以下 2θ 值處之峰：19.7、24.3、9.3及 $16.6\pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(2)拉曼光譜包含以下波數值：1041及 $1217 \text{ cm}^{-1}\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；或(3) ^{13}C 固態NMR光譜包含以下共振值： $179.0 \text{ ppm}\pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【0021】 E4 如實施例E1至E3中任一項之化合物，其特徵在於：1)粉末X射線繞射圖包含在以下 2θ 值處之峰：19.7、24.3、9.3及 $16.6\pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(2)拉曼光譜包含以下波數值：1041及 $1217 \text{ cm}^{-1}\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；及(3) ^{13}C 固態NMR光譜包含以下共振值： $179.0 \text{ ppm}\pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【0022】 E5 如實施例E1至E4中任一項之化合物，其粉末X射線繞射圖包含在以下 2θ 值處之峰：19.7、24.3、9.3及 $16.6\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0023】 E6 如實施例E6之化合物，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰： $9.0\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0024】 E7 如實施例E5至E6中任一項之化合物，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰： $28.0\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0025】 E8 如實施例E5至E7中任一項之化合物，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰： $18.8\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0026】 E9 如實施例E5至E8中任一項之化合物，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰： $15.7\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0027】 E10 如實施例E5至E9中任一項之化合物，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰： $12.1\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【0028】 E11 如實施例E5至E10中任一項之化合物，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰：4.5、8.4、13.9、16.5、17.1、17.6、17.8、18.0、19.9、21.1、21.3、21.7、21.8、22.8、23.0、23.5、24.0、24.4、25.6、26.0、26.2、26.9、28.3、28.7、29.1、29.9、30.5、31.7、31.8、32.8、33.4、33.8、35.0、35.9、36.1、36.4、36.8、37.1、38.0、38.7及 $39.3\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

E12 如實施例E5至E11中任一項之化合物，其PXRD基本上與圖1相同。

【0029】 E13 如實施例E1至E12中任一項之化合物，其拉曼光譜包含以下波數(cm^{-1})值：1041及 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

【0030】 E14 如實施例E13之化合物，其拉曼光譜進一步包含以下波數(cm^{-1})值：1026及 $1555 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

【0031】 E15 如實施例E13至E14之化合物，其拉曼光譜基本上與圖2相同。

【0032】 E16 如實施例E1至E15中任一項之化合物，其 ^{13}C 固態NMR光譜包含以下共振(ppm)值： $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【0033】 E17 如實施例E1至E16中任一項之化合物，其 ^{13}C 固態NMR光譜進一步包含以下共振(ppm)值： $46.4 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【0034】 E18 如實施例E1至E17中任一項之化合物，其 ^{13}C 固態NMR光譜進一步包含以下共振(ppm)值： $38.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【0035】 E19 如實施例E1至E18中任一項之化合物，其 ^{13}C 固態NMR光譜進一步包含以下共振(ppm)值： $141.7 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【0036】 E20 如實施例E16至E19中任一項之化合物，其 ^{13}C 固態

NMR光譜進一步包含以下共振(ppm)值：27.1 ppm $\pm$ 0.2 ppm。

【0037】 E21 如實施例E16至E20中任一項之化合物，其¹³C固態NMR光譜基本上與圖3相同。

【0038】 E22 如實施例E1至E21中任一項之化合物，其為實質上純的且無其他形式。

【0039】 E23 如實施例E1至E22中任一項之化合物，其中丁二酸鹽形式1為大於95%實質上純的。

【0040】 E24 如實施例E1至E23中任一項之化合物，其中丁二酸鹽形式1為大於97%實質上純的。

【0041】 E25 如實施例E1至E24中任一項之化合物，其中丁二酸鹽形式1為大於99%實質上純的。

【0042】 本發明亦涵蓋包含丁二酸鹽形式1之醫藥組合物。典型的調配物或組分藉由將本文所描述之化合物與載劑或賦形劑混合來製備。合適的載劑及賦形劑已為熟習此項技術者所熟知且詳細描述於例如，Ansel, Howard C., 等人., **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. Philadelphia: Lippincott, Williams 及 Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R., 等人. **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe, Raymond C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005，該等文獻之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0043】 E26 一種醫藥組合物，其包含如實施例E1至E25中任一項之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0044】 本發明之組合物可呈多種形式。此等形式包括例如液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如可注射及可輸注的溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、膠囊、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。形式視預期投與模式及治療應用而定。

【0045】 典型組合物呈可注射或可輸注溶液之形式，諸如與通常用於使人類被動免疫接種抗體之組合物類似的組合物。一種投藥模式係非經腸(例如，靜脈內、皮下、腹膜內、肌內)。在另一實施例中，化合物藉由靜脈內輸注或注射投與。在又一實施例中，化合物藉由肌內或皮下注射投與。

【0046】 固體劑型之經口投與可例如以離散單元形式，諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、口含錠或錠劑呈現，各自含有預定量之至少一種本發明化合物。在另一實施例中，經口投與可以粉末或顆粒形式進行。在另一實施例中，經口劑型為舌下的，諸如口含錠。在此類固體劑型中，本發明化合物通常與一或多種佐劑組合。此類膠囊或錠劑可包含控制釋放調配物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑或可製備有腸溶包衣。

【0047】 亦可使用醫藥技術中已知之其他賦形劑及投與模式。本發明之醫藥組合物可藉由熟知之藥學技術中之任一者，諸如有效調配及投與程序製備。上文關於有效調配及投與程序之考慮因素在此項技術中已熟知且描述於標準教科書中。藥物之調配論述於例如 Ansel (見上文)及 Gennaro (見上文)中。

【0048】 本發明亦涵蓋(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶

無水形式用作藥劑。

【0049】 E27 如實施例E1至E26中任一項之化合物，其用作藥劑。

【0050】 本發明亦涵蓋治療方法，其包含投與如本文所述之實施例中任一項之(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式。特定言之，治療方法係針對有需要之個體。在大部分實施例中，個體為哺乳動物。在某些實施例中，個體為人類。

【0051】 E28 一種治療異常細胞生長之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之治療有效量之如實施例E1至E26中任一項之化合物。

【0052】 E29 一種治療哺乳動物之異常細胞生長之方法，其包含向哺乳動物投與有效量之治療有效量之如實施例E1至E26中任一項之化合物。

【0053】 E30 如實施例E29之方法，其中哺乳動物為人類。

【0054】 E31 如實施例E28至E30中任一項之方法，其中異常細胞生長為癌症。

【0055】 本發明亦涵蓋(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式，其用於治療異常細胞生長。

【0056】 E32 如實施例E1至E26中任一項之化合物，其用於治療異常細胞生長。

【0057】 E33 如實施例E1至E26中任一項之化合物，其用於治療哺乳動物之異常細胞生長。

【0058】 E34 如實施例E1至E26中任一項之化合物，其用於治療人類之異常細胞生長。

【0059】 E35 如實施例E32至E34中任一項之化合物，其中異常細胞生長為癌症。

【0060】 本發明亦涵蓋(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式用於製造藥劑的用途。

【0061】 E36 如實施例E1至E26中任一項之化合物用於製造藥劑之用途。

【0062】 E37 如實施例E1至E26中任一項之化合物用於製造供治療異常細胞生長用之藥劑之用途。

【0063】 E38 如實施例E1至E26中任一項之化合物用於製造供治療哺乳動物之異常細胞生長用之藥劑之用途。

【0064】 E39 如實施例E1至E26中任一項之化合物用於製造供治療人類之異常細胞生長用之藥劑之用途。

【0065】 E40 如實施例E36至E39中任一項之用途，其中異常細胞生長為癌症。

【0066】 在本文所提供之方法之常見實施例中，異常細胞生長為癌症。如本文所用，「癌症」意謂哺乳動物中通常以異常或不受調控之細胞生長為特徵的生理病狀。癌症包括以形成其之細胞的類型命名之實體腫瘤，血液、骨髓或淋巴系統之癌症。實體腫瘤之實例包括肉瘤及癌瘤。血液癌症包括但不限於白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。癌症亦包括起源於身體特定部位處之原發性癌症、自其開始之位置擴散至身體其他部分的轉移性癌

症、初始原發性癌症在緩解之後的復發及作為個體之新原發性癌症之第二原發性癌症，該個體之先前癌症病史與後一癌症的類型不同。

【0067】 所提供的方法產生一或多種以下效果：(1)抑制癌細胞增殖；(2)抑制癌細胞侵襲；(3)誘導癌細胞凋亡；(4)抑制癌細胞轉移；或(5)抑制血管新生。

【0068】 藉由(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式所達成之治療藉由參考以下中之任一者來定義：部分反應(PR)、完全反應(CR)、整體反應(OR)、無進展存活期(PFS)、無疾病存活期(DFS)及整體存活(OS)。PFS (亦稱為「腫瘤進展時間」)指示在治療期間及之後癌症不生長之時間長度，且包括患者經歷CR或PR之時間量以及患者經歷穩定疾病(SD)之時間量。DFS係指在治療期間及之後患者保持無疾病之時間長度。OS係指相比於未處理或未經治療之個體或患者，預期壽命延長。在一些實施例中，對本發明之組合之反應為使用實體腫瘤反應評估準則(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1反應準則評定之PR、CR、PFS、DFS、OR或OS中之任一者。

【0069】 E41 如實施例E31、E35或E40中任一項之方法、化合物或用途，其中癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、少年性骨髓單核球白血病、神經母細胞瘤、費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病、費城染色體陽性的急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、骨髓增生性腫瘤(諸如真性紅血球增多症、原發性血小板過多症及原發性骨髓纖維化)、乳癌、肺癌、肝癌、大腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌、神經膠母細胞瘤、退行性大細胞淋巴瘤、甲狀腺癌及斯皮茲痣樣(spitzoid)贅

瘤。

【0070】 E42 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為黑色素瘤。

【0071】 E43 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為少年性骨髓單核球白血病。

【0072】 E44 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為神經母細胞瘤。

【0073】 E45 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病。

【0074】 E46 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為費城染色體陽性的急性淋巴母細胞白血病。

【0075】 E47 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為急性骨髓性白血病。

【0076】 E48 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為骨髓增生性腫瘤(諸如真性紅血球增多症、原發性血小板過多症及原發性骨髓纖維化)。

【0077】 E49 如實施例E48之方法、化合物或用途，其中癌症為真性紅血球增多症。

【0078】 E50 如實施例E48之方法、化合物或用途，其中癌症為原發性血小板過多症。

【0079】 E51 如實施例E48之方法、化合物或用途，其中癌症為原發性骨髓纖維化。

【0080】 E52 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為

乳癌。

【0081】 E53 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為肺癌。

【0082】 E54 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為肝癌。

【0083】 E55 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為大腸直腸癌。

【0084】 E56 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為食道癌。

【0085】 E57 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為胃癌。

【0086】 E58 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為頭頸部鱗狀細胞癌。

【0087】 E59 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為神經膠母細胞瘤。

【0088】 E60 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為退行性大細胞淋巴瘤。

【0089】 E61 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為甲狀腺癌。

【0090】 E62 如實施例E41之方法、化合物或用途，其中癌症為斯皮茲痣樣贅瘤。

【0091】 E63 如實施例E31、E35或E40中任一項之方法、化合物或用途，其中癌症係選自由以下組成之群：非小細胞肺癌(「NSCLC」)、

大腸癌、食道癌、直腸癌、少年性骨髓單核球白血病(「JMML」)、乳癌、黑色素瘤及胰臟癌。

【0092】 E64 如實施例E63之方法、化合物或用途，其中癌症為NSCLC。

【0093】 E65 如實施例E63之方法、化合物或用途，其中癌症為大腸癌。

【0094】 E66 如實施例E63之方法、化合物或用途，其中癌症為食道癌。

【0095】 E67 如實施例E63之方法、化合物或用途，其中癌症為直腸癌。

【0096】 E68 如實施例E63之方法、化合物或用途，其中癌症為JMML。

【0097】 E69 如實施例E63之方法、化合物或用途，其中癌症為乳癌。

【0098】 E70 如實施例E63之方法、化合物或用途，其中癌症黑色素瘤。

【0099】 E71 如實施例E63之方法、化合物或用途，其中癌症為胰臟癌。

【0100】 E72 如實施例E31、E35或E40之方法、化合物或用途，其中癌症係選自由以下組成之群：ALK陽性NSCLC、ROS1陽性NSCLC、BRAF V600E突變大腸直腸癌、RAS突變型實體腫瘤、NF1突變型實體腫瘤及BRAF 3類突變型實體腫瘤。

【0101】 E73 如實施例E72之方法、化合物或用途，其中癌症為

ALK陽性NSCLC。

【0102】 E74 如實施例E73之方法、化合物或用途，其中所治療之癌症先前經勞拉替尼(lorlatinib)治療及先前經基於鉑之化學療法治療。

【0103】 E75 如實施例E73之方法、化合物或用途，其中所治療之癌症先前經勞拉替尼治療及先前未曾經過基於鉑之化學療法治療。

【0104】 E76 如實施例E73之方法、化合物或用途，其中所治療之癌症先前未曾經過勞拉替尼治療。

【0105】 E77 如實施例E72之方法、化合物或用途，其中癌症為ROS1陽性NSCLC。

【0106】 E78 如實施例E72之方法、化合物或用途，其中癌症為BRAF V600E突變大腸直腸癌。

【0107】 E79 如實施例E78之方法、化合物或用途，其中所治療之癌症對BRAF抑制劑(「BRAFi」)加表皮生長因子受體抑制劑(「EGFRi」)治療具有抗性。

【0108】 E80 如實施例E78之方法、化合物或用途，其中所治療之癌症為難治性BRAFi加EGFRi治療。

【0109】 E81 如實施例E78之方法、化合物或用途，其中所治療之癌症先前未曾經過BRAFi加EGFRi治療。

【0110】 E82 如實施例E72之方法、化合物或用途，其中癌症為RAS突變型實體腫瘤。

【0111】 E83 如實施例E81之方法、化合物或用途，其中所治療之癌症先前已接受標準照護。

【0112】 E84 如實施例E72之方法、化合物或用途，其中癌症為

NF1突變型實體腫瘤。

【0113】 E85 如實施例E84之方法、化合物或用途，其中所治療之癌症先前已接受標準照護。

【0114】 E86 如實施例E72之方法、化合物或用途，其中癌症為BRAF 3類突變型實體腫瘤。

【0115】 E87 如實施例E86之方法、化合物或用途，其中BRAF 3類突變係選自人類BRAF中之以下胺基酸取代中之一或多者：D287H；P367R；V459L；G466V；G466E；G466A；S467L；G469E；N581S；N581I；D594N；D594G；D594A；D594H；F595L；G596D；G596R及A762E。

【0116】 E88 如實施例E86或E87之方法、化合物或用途，其中所治療之癌症先前已接受標準照護。

【0117】 E89 如實施例E31、E35或E40之方法、化合物或用途，其中所治療之癌症為KRAS突變癌症。

【0118】 E90 如實施例E89之方法、化合物或用途，其中癌症係選自KRAS^{G12A}突變、KRAS^{G12C}突變、KRAS^{G12D}突變、KRAS^{G12F}突變、KRAS^{G12I}突變、KRAS^{G12L}突變、KRAS^{G12R}突變、KRAS^{G12S}突變、KRAS^{G12V}突變及KRAS^{G12Y}突變。

【0119】 本發明亦涵蓋(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式與另外的治療性化合物組合使用。

【0120】 兩種或更多種化合物「組合」投與意謂所有化合物之投與時間足夠緊密以影響個體之治療。依據治療方案，兩種或更多種化合物可

同時或依序、經由相同或不同投與途徑，按照相同或不同投與時間表以及在有或沒有特定時間限制的情況下進行投與。另外，同時投與可藉由在投與之前混合化合物或藉由在同一時間點但在相同或不同的投與部位作為各別劑型投與化合物進行。「組合」之實例包括(但不限於)「並行投與」、「共同投與」、「同時投與」、「依序投與」及「同時地投與」。

【0121】 (S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式及一或多種其他治療劑可作為活性成分之固定或非固定組合投與。術語「固定組合」意謂(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式及一或多種治療劑均以單一組合物或劑量同時投與個體。術語「非固定組合」意謂(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式及一或多種治療劑被調配為單獨組合物或劑量，使得其可以同時或在具有可變的間隔時間限制的不同時間投與有需要之個體，其中此類投與在個體的體內提供有效含量的兩種或更多種化合物。

【0122】 E91 如實施例E27至E90中任一項之方法、化合物或用途，其中如實施例E1至E26中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

【0123】 E92 如實施例E91之方法、化合物或用途，其中另外的治療性化合物係選自由以下組成之群：勞拉替尼、貝美替尼(binimetinib)、西妥昔單抗(cetuximab)及康奈非尼(encorafenib)。

【0124】 E93 如實施例E91或E92之方法、化合物或用途，其中另

外的治療性化合物為勞拉替尼。

【0125】 E94 如實施例E91或E92之方法、化合物或用途，其中另外的治療性化合物為貝美替尼。

【0126】 E95 如實施例E91或E92之方法、化合物或用途，其中另外的治療性化合物為西妥昔單抗及康奈非尼。

【0127】 E96 如實施例E91或E92之方法、化合物或用途，其中另外的治療性化合物為西妥昔單抗。

【0128】 E97 如實施例E91或E92之方法、化合物或用途，其中另外的治療性化合物為康奈非尼。

【0129】

定義

除非另外規定，否則如本文所用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參考物。舉例而言，「一」取代基包括一或多個取代基。

【0130】 當由一般熟習此項技術者考慮時，術語「約」意謂具有屬於可接受之平均值誤差標準內之值。

【0131】 如本文所使用，術語「結晶」意謂具有分子或外表面平面之規則重複排列。晶型可能在熱力學穩定性、物理參數、x射線結構及製備方法方面會有所不同。

【0132】 本文所述之發明可在不存在本文未特定揭示之任何要素的情況下適當地實踐。因此，舉例而言，在本文中之各例項中，術語「包含」、「主要由...組成」及「由...組成」中之任一者可經其他兩個術語中之任一者置換。

【0133】術語「實質上純的」意謂特定結晶形式包括按重量計少於10%、較佳少於5%，較佳少於3%，較佳少於1%的該化合物之任何其他物理形式。

【0134】如本文所用，「醫藥組合物」意謂根據本文所述之實施例中任一項之(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式作為活性成分，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0135】如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」意謂不會對生物體造成顯著的刺激且不消除所投與化合物之生物活性及特性之載劑或稀釋劑。

【0136】術語「賦形劑」在本文中用於描述除(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式外之任何成分。賦形劑之選擇在很大程度上取決於諸如投與模式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響以及劑型之性質等因素。賦形劑包括任何及全部溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑、載劑、稀釋劑及其生理相容的類似物。賦形劑之實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似物中之一或多者以及其組合，且可包括組合物中之等張劑，例如糖、氯化鈉或多元醇，諸如甘露糖醇或山梨糖醇。賦形劑之實例亦包括各種有機溶劑(諸如水合物及溶劑合物)。必要時，醫藥組合物可含有額外賦形劑，諸如調味劑、黏合劑(binder/binding agent)、潤滑劑、崩解劑、甜味劑或調味劑、著色劑或染料及其類似物。舉例而言，對於經口投與，含有各種賦形劑(諸如檸檬酸)之錠劑可與各種崩解劑(諸如澱粉、褐藻酸及某些複雜矽

酸鹽)以及黏合劑(諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠)一起使用。賦形劑之實例非限制性地包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖及各種類型之澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油及聚乙二醇。此外，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石)常適用於壓錠之目的。類似類型之固體組合物亦可以軟及硬填充之明膠膠囊形式使用。因此，賦形劑之非限制性實例亦包括乳糖(lactose/milk sugar)及高分子量聚乙二醇。當需要經口投與水性懸浮液或酏劑時，可將其中之活性化合物與各種甜味劑或調味劑、著色劑或染料及必要時之乳化劑或懸浮劑以及額外賦形劑(諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合)組合在一起。

【0137】 賦形劑之實例亦包括醫藥學上可接受之物質，諸如潤濕劑或諸如濕潤劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑的少量輔助物質，其增強化合物之儲存期限或有效性。

【0138】 如本文所用，藥物、化合物或醫藥組合物之「有效劑量」或「有效量」為足以影響疾病、其併發症及在疾病發展期間展現的中間病理表型之任何一或多種有益或所需症狀(包括生物化學、組織學及/或行為症狀)的量。對於治療用途，「治療有效量」係指將在一定程度上緩解所治療之病症之症狀中之一或多者的化合物投與量。參考癌症治療，治療有效量係指具有以下效果之量：(1)減小腫瘤尺寸；(2)抑制(亦即，在一定程度上減緩，較佳停止)腫瘤轉移；(3)在一定程度上抑制(亦即，在一定程度上減緩，較佳停止)腫瘤生長或腫瘤侵襲性；(4)在一定程度上減輕(或較佳地，消除)與癌症相關之一或多種病徵或症狀；(5)減小治療疾病所需之其他藥劑之劑量；及/或(6)增強另一藥劑之效果；及/或(7)延緩患者之疾病的進展。

【0139】如本文所用，「哺乳動物」意謂患有本文所述疾病或處於患上本文所述疾病之風險中的溫血動物，且包括(但不限於)天竺鼠、狗、貓、大鼠、小鼠、倉鼠及靈長類動物，包括人類。

【0140】如本文所用，「個體」意謂人類或動物個體。在某些實施例中，個體為哺乳動物。在某些較佳實施例中，個體為人類。

【0141】如本文所用，「治療(Treat/treating)」意謂將(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式投與患有待治療之病狀之個體以達成至少一種積極的治療效果。例如，治療癌症意謂將(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之結晶無水形式投與患有癌症或經診斷患有癌症之個體以達成至少一種積極的治療效果，諸如減少癌細胞數目，減小腫瘤尺寸，減小癌細胞浸潤至周邊器官中之速率或減小腫瘤轉移或腫瘤生長之速率，逆轉、緩解、抑制此術語適用之病症或病狀的進展，或預防此術語適用之病症或病狀，或此類病症或病狀之一或多種症狀。除非另外指示，否則如本文所用，術語「治療(treatment)」意謂如緊接上文所定義之「治療(treating)」之治療行為。術語「治療」亦包括對個體之輔助治療及新輔助治療。

【0142】

實例

下文所提供之實例及製備進一步說明且舉例說明本發明之具體態樣及實施例。應理解，以下實例之範疇不會限制本發明之範疇。本文所描述之化合物及中間體係使用由ChemDraw Professional版本19.0.0.22 (Perkin Elmer Informatics, Inc., Waltham, Mass.)提供之命名規約進行命名。

【0143】

實例1

非晶形(*S*)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼

將(*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(20 mg, 0.037 mmol)用二噁烷(1 mL)稀釋，接著加入HCl (92 μ L, 0.37 mmol)。在攪拌30分鐘之後，用二氯甲烷(「DCM」)及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應。在攪拌混合物10分鐘之後，分離各層，且DCM經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。材料在矽膠上純化，用20%甲醇/乙酸乙酯溶離，得到非晶形(*S*)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼(15 mg, 0.034 mmol, 93%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.2-7.35 (m, 4H), 6.15 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 4.92 (br, 2H), 4.78 (br, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.14 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 2.78 (d, 1H, *J* = 15.6), 1.3-1.91 (m, 7H); *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 440.1。

【0144】

實例2

結晶(*S*)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼半水合物(形式1)

在20-30°C下，使(*S*)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺二鹽酸鹽(3.89 Kg)及3,6-二溴-1,2,4-三吡(3.71 Kg)與三乙胺(6.45 Kg)在1,4-二噁烷(34.3 Kg)中反應，原位得到(*S*)-1'-(6-溴-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-

哌啶]-1-胺。在20-30°C下，使(S)-1'-(6-溴-1,2,4-三吡啶-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺與2-胺基-3-氯吡啶-4-硫醇鈉(3.08 Kg)及三乙胺(6.45 Kg)在1,4-二噁烷(2.05 Kg)中反應，且將混合物加熱至70-75°C持續約12.5小時，得到(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡啶-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺。將混合物冷卻至約15-30°C。在將Celite® (1.95 Kg)加入至15-30°C之反應中，且攪拌約1小時，且過濾漿料，且用1,4-二噁烷沖洗。進行溶劑交換，用四氫呋喃置換1,4-二噁烷。粗(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡啶-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺藉由矽膠(用異丙醇預處理)層析法，使用二氯甲烷、甲醇、乙醇、正己烷及三乙胺之混合物作為溶離劑來純化。在層析之後，在15-30°C下，將產物(1.57 Kg)與甲醇(24.0 Kg)及水(1.6 Kg)合併。將混合物加熱至40°C且施加減壓直至剩餘約22-25 L混合物。在15-30°C下，再加入甲醇(24.0 Kg)及水(1.6 Kg)。將混合物加熱至40°C且施加減壓直至剩餘約22-25 L混合物。在15-30°C下，再加入水(15.70 Kg)。在15-25°C下攪拌混合物12小時以誘導結晶。經由過濾收集產物，且用甲醇(3.7 Kg)與水(1.6 Kg)混合物沖洗濾餅，得到經純化之結晶(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡啶-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼半水合物(形式1) (1.39 Kg)。

【0145】 使用裝配有銅(Cu)輻射源之Bruker AXS D8 Endeavor繞射儀進行粉末X射線繞射分析。發散狹縫設定為15 mm連續照明。藉由PSD-Lynx Eye偵測器偵測繞射輻射，其中偵測器PSD開口設定為2.99度。將X射線管電壓及電流量分別設定為40 kV及40 mA。在 θ - θ 測角計中，使用0.00998度之步長及1.0秒之步進時間，在3.0至40.0度 2θ 之Cu波長

($\text{CuK}\alpha=1.5418\text{ }\lambda$)下收集數據。將防散射屏幕設定為3.0 mm之固定距離。在收集期間以15/分鐘旋轉樣品。藉由將樣品置放於低矽含量背景樣品固持器中來製備樣品，且在收集期間旋轉。使用Bruker DIFFRAC Plus軟體收集數據，且藉由EVA diffract plus軟體執行分析。在峰搜尋之前不處理PXRD資料檔案。使用EVA軟體中之峰搜尋演算法，使用具有臨限值1之所選峰來進行初步峰值分配。為確保有效性，手動進行調整；目視檢查自動分配之輸出，且將峰位置調整至峰值最大值。一般選擇具有相對強度 $\geq 3\%$ 之峰。通常不選擇未解析出或與雜訊一致之峰。與USP所規定之PXRD峰位置相關之典型誤差至多 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ (USP-941)。

【0146】 實例2之化合物，亦即游離鹼半水合物形式1之PXRD峰清單($2\theta^\circ$)及相對強度資料提供於下表1中：

表1

角度(2θ)±0.2°2θ	相對強度(%)	角度(2θ)±0.2°2θ	相對強度(%)
5.4	6.8	26.8	13.9
10.9	60.1	27.1	51.2
12.1	5.2	27.3	50.9
13.5	3.4	27.8	11.6
14.0	40.2	28.2	71.3
15.4	54.9	29.3	16.6
15.5	44.5	29.5	41.5
16.0	61.8	30.0	5.6
16.4	23.1	31.5	12.6
17.2	49.8	31.9	3.9
17.7	16.5	32.2	9.9
19.0	19.1	33.2	12.1
19.3	45.5	33.3	10.0
19.6	41.2	33.9	4.5
19.7	41.5	34.1	5.7
20.5	39.6	34.7	7.4
21.8	33.4	35.2	11.7
22.2	15.0	35.4	12.6
22.5	100.0	36.1	5.9
23.5	5.5	36.9	3.3
24.3	18.4	37.2	5.0
25.1	68.5	37.5	3.2
25.4	5.3	38.0	5.6
25.7	12.5	38.6	3.5
26.0	7.2	39.0	4.5

【0147】 實例2之化合物，亦即游離鹼半水合物形式1的特徵PXRD峰清單(2θ°)及相對強度資料提供於下表2中：

表2

角度(°2-θ)±0.2°2θ	相對強度(%)
10.9	60.1
16.0	61.8
14.0	40.2
15.4	54.9
15.5	44.5
25.1	68.5
20.5	39.6
29.5	41.5

【0148】在交叉極化魔角旋轉(「CPMAS」)探針上進行固態NMR(「ssNMR」)分析，該探針置放於Bruker-BioSpin Avance III 500 MHz (^1H 頻率) NMR光譜儀中。將材料封裝於4 mm ZrO_2 轉子中。使用了14.0 kHz之魔角旋轉速率。在環境溫度(溫度不受控制)下收集光譜。

【0149】使用質子去耦CPMAS實驗收集 ^{13}C ssNMR光譜。在光譜採集期間施加80-100 kHz之相位調變質子去耦場。將交叉極化接觸時間設定為2毫秒且再循環延遲設定為11.4秒。調整掃描次數以獲得足夠的信號雜訊比。 ^{13}C 化學位移標度使用 ^{13}C CPMAS實驗對結晶金剛烷之外部標準進行參考，將其上場共振設定為29.5 ppm。

【0150】使用Bruker-BioSpin TopSpin 3.6版軟體進行自動化峰值選取。通常，5%相對強度之臨限值用於選擇初步峰。目視檢查自動化峰值選取之輸出以確保有效性，且必要時進行手動調整。儘管在本文中報導特定固態NMR峰值，但由於儀器、樣品及樣品製備之差異，此等峰值的確存在一範圍。此由於峰位置中之固有的變化而成為固態NMR技術中之慣例。結晶固體之 ^{13}C 化學位移x軸值之典型可變性為約正或負0.2 ppm。固態NMR強度可取決於CPMAS實驗參數之實際設置及樣品之熱歷程而變化。

【0151】對於結晶(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡啶-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺游離鹼半水合物(形式1)而言，鑑別出五個特徵峰： ^{13}C 化學位移為44.4、47.7、149.2、36.6及 26.9 ± 0.2 ppm。選擇該等特徵峰係因為其具有高強度、窄峰形，為固體形式所獨有且很可能在藥品光譜中不被遮蔽。

【0152】實例2，亦即游離鹼半水合物形式1之 ^{13}C ssNMR光譜

(ppm)提供於下表3中：

表3

¹³ C化學位移(ppm)±0.2 ppm	相對強度(%)
26.9	51
33.8	39
35.0	59
36.6	37
39.0	82
39.4	67
40.2	67
41.3	38
43.4	81
44.4	74
47.7	63
66.0	49
68.9	38
109.0	93
124.5	100
127.0	41
127.9	70
128.9	51
129.8	43
139.7	88
140.9	48
145.1	57
145.4	79
146.5	39
149.2	49
154.5	48
155.9	64
158.9	38

【0153】 使用附接至FT-IR工作台之Thermo Scientific iS50 FT-拉曼附件收集拉曼光譜。在FT-拉曼組態中使用CaF2光束分離器。光譜儀裝配有1064 nm二極體雷射及室溫InGaAs偵測器。資料採集之前，使用聚苯乙烯進行儀器效能及校正驗證。在資料收集期間，在玻璃NMR管中分析呈

錠劑形式之樣品，或在適合樣品固持器中分析保持靜態之樣品。使用0.1至0.5 W之雷射功率及512次共加入(co-added)掃描來收集光譜。收集範圍為3700至100 cm^{-1} 。使用2 cm^{-1} 解析度記錄API光譜且對所有光譜皆採用Happ-Genzel切趾法。記錄多個光譜，且所報導之光譜表示兩個點。

【0154】在選取峰之前，將強度標度標準化為1。使用Thermo Nicolet Omnic 9.7.46軟體手動鑑別峰。在峰值最大值處選取峰位置，且僅在各側上均存在斜坡時才確定為峰；峰的肩部不包括在內。對於無溶劑的(neat)游離鹼半水合物形式1，在峰選取期間使用0.006之絕對臨界及75之靈敏度。已使用標準操作(0.5捨進，0.4捨去)將峰位置捨入為最接近之整數。將標準化峰強度介於(1-0.75)、(0.74-0.30)、(0.29-0)之間的峰分別標記為強峰、中等峰及弱峰。

【0155】基於強度以及峰位置選擇游離鹼半水合物形式1之特徵峰。將游離鹼半水合物形式1與安慰劑及活性摻合物(6及15% DL)進行比較以確保游離鹼半水合物形式1之獨特性。

【0156】實例2之化合物，亦即游離鹼半水合物形式1的FT-拉曼光譜峰清單(cm^{-1})及標準化強度資料提供於下表4中：

表4

峰位置 (cm ⁻¹) ±0.2 cm ⁻¹	標準化強度	分類	峰位置 (cm ⁻¹)±0.2 cm ⁻¹	標準化強度	分類
210	0.33	m	1231	0.38	m
227	0.40	m	1260	0.37	m
246	0.25	w	1267	0.32	m
281	0.45	m	1286	0.15	w
320	0.26	w	1305	0.14	w
377	0.14	w	1322	0.32	m
402	0.25	w	1362	0.23	w
421	0.13	w	1379	0.10	w
432	0.13	w	1431	0.24	w
448	0.13	w	1435	0.24	w
486	0.32	m	1462	0.58	m
495	0.28	w	1529	1.00	s
512	0.19	w	1573	0.21	w
543	0.13	w	1587	0.23	w
555	0.21	w	1609	0.26	w
607	0.69	m	1904	0.02	w
649	0.22	w	2166	0.04	w
654	0.20	w	2379	0.02	w
719	0.27	w	2517	0.02	w
727	0.16	w	2701	0.02	w
747	0.15	w	2749	0.03	w
780	0.52	m	2843	0.26	w
803	0.29	w	2859	0.28	w
868	0.04	w	2881	0.19	w
896	0.06	w	2900	0.23	w
919	0.16	w	2925	0.45	m
931	0.19	w	2986	0.11	w
948	0.09	w	3016	0.41	m
967	0.13	w	3045	0.35	m
1022	0.62	m	3077	0.28	w
1051	0.52	m	3172	0.08	w
1084	0.36	m	3280	0.14	w
1109	0.18	w	3296	0.12	w
1134	0.75	s	3334	0.09	w
1156	0.43	m	3456	0.01	w
1202	0.23	w	3512	0.02	w
1210	0.30	m			

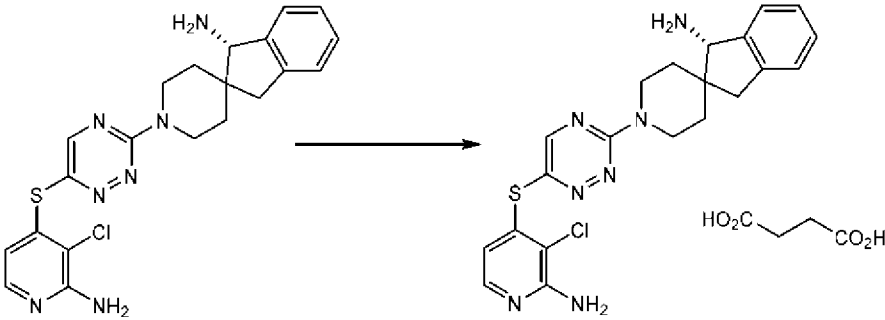
【0157】 實例2之化合物，亦即游離鹼半水合物形式1的特徵FT-拉曼光譜峰清單(cm⁻¹)及標準化強度資料提供於下表5中：

表5

峰位置(cm ⁻¹)	標準化強度	分類
607	0.69	m
1462	0.58	m
1051	0.52	m
1573	0.21	w

【0158】

實例3



結晶無水(S)-1'-((6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二
氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1

在約55至65℃下，將結晶(S)-1'-((6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼半水合物(形式1)(實例2；8.99 Kg)懸浮於MeOH (500 L)中。將溶解於MeOH (17.8 Kg)中之丁二酸(2.52 Kg)加入懸浮液中。在約55至65℃下攪拌溶液約2至10小時，且在溶液中出現固體。將溶液冷卻至約40至50℃。在約40至50℃下，將甲基三級丁基醚(「MTBE」，33.3 Kg)逐滴加入。在加入之後，將混合物冷卻至約2至15℃且在約2至15℃下再攪拌2小時。在約2至15℃下，將漿料濕磨約25至90分鐘。將漿料過濾且用MTBE (40 Kg)洗滌且乾燥，得到結晶無水(S)-1'-((6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1 (9.4 Kg，81%產率，99.6%純度)。

【0159】 使用裝配有銅(Cu)輻射源之Bruker AXS D8 Endeavor繞射儀進行粉末X射線繞射分析。發散狹縫設定為15 mm連續照明。藉由PSD-Lynx Eye偵測器偵測繞射輻射，其中偵測器PSD開口設定為2.99度。將X射線管電壓及電流量分別設定為40 kV及40 mA。在 θ - θ 測角計中，使用0.00998度之步長及1.0秒之步進時間，在3.0至40.0度 2θ 之Cu波長($\text{CuK}\alpha=1.5418 \text{ \AA}$)下收集數據。將防散射屏幕設定為3.0 mm之固定距離。在收集期間以15/分鐘旋轉樣品。藉由將樣品置放於低矽含量背景樣品固持器中來製備樣品，且在收集期間旋轉。使用Bruker DIFFRAC Plus軟體收集數據，且藉由EVA diffract plus軟體執行分析。在峰搜尋之前不處理PXRD資料檔案。使用EVA軟體中之峰搜尋演算法，使用具有臨限值1之所選峰來進行初步峰值分配。為確保有效性，手動進行調整；目視檢查自動分配之輸出，且將峰位置調整至峰值最大值。一般選擇具有相對強度 $\geq 3\%$ 之峰。通常不選擇未解析出或與雜訊一致之峰。與USP所規定之PXRD峰位置相關之典型誤差至多 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ (USP-941)。

【0160】 實例3，亦即形式1無水丁二酸鹽之PXRD圖如圖1所示。實例3之化合物，亦即形式1無水丁二酸鹽的PXRD峰清單($2\theta^\circ$)及相對強度資料提供於下表6中：

表6

角度(2θ)±0.2°	相對強度(%)	角度(2θ)±0.2°	相對強度(%)
4.5	85.5	24.4	27.4
8.4	18.3	25.6	3.0
9.0	42.3	26.0	12.1
9.3	44.1	26.2	12.1
12.1	9.3	26.9	10.7
13.9	4.2	28.0	48.4
15.7	20.6	28.3	5.7
16.5	16.9	28.7	7.6
16.6	49.4	29.1	4.1
17.1	10.4	29.9	31.7
17.6	4.8	30.5	9.0
17.8	22.3	31.7	9.2
18.0	6.2	31.8	8.3
18.8	41.2	32.8	6.3
19.7	100.0	33.4	5.3
19.9	14.1	33.8	8.9
21.1	37.5	35.0	10.2
21.3	50.3	35.9	7.6
21.7	21.4	36.1	9.5
21.8	32.6	36.4	4.2
22.8	64.5	36.8	7.0
23.0	10.3	37.1	3.7
23.5	29.4	38.0	8.5
24.0	3.4	38.7	4.9
24.3	75.0	39.3	4.7

【0161】 實例3之化合物，亦即形式1無水丁二酸鹽(2θ)的特徵PXRD峰清單及相對強度資料提供於下表7中：

表7

角度(°2-θ)	相對強度(%)
19.7	100.0
24.3	75.0
9.3	44.1
16.6	49.4
9.0	42.3
28.0	48.4
18.8	41.2
15.7	20.6
12.1	9.3

【0162】 在CPMAS探針上進行固態NMR (ssNMR)分析，該探針置放於Bruker-BioSpin Avance III 500 MHz (1H頻率) NMR光譜儀中。將材料封裝於4 mm ZrO₂轉子中。使用了14.0 kHz之魔角旋轉速率。在環境溫度(溫度不受控制)下收集光譜。

【0163】 使用質子去耦交叉極化魔角旋轉(CPMAS)實驗收集¹³C ssNMR光譜。在光譜採集期間施加80-100 kHz之相位調變質子去耦場。將交叉極化接觸時間設定為2毫秒且再循環延遲設定為11.4秒((S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺游離鹼(形式1)之半水合物結晶形式)或10.5秒(結晶無水(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1)。調整掃描次數以獲得足夠的信號雜訊比。¹³C化學位移標度使用¹³C CPMAS實驗對結晶金剛烷之外部標準進行參考，將其上場共振設定為29.5 ppm。

【0164】 使用Bruker-BioSpin TopSpin 3.6版軟體進行自動化峰值選取。通常，5%相對強度之臨限值用於選擇初步峰。目視檢查自動化峰值選取之輸出以確保有效性，且必要時進行手動調整。儘管在本文中報導特定固態NMR峰值，但由於儀器、樣品及樣品製備之差異，此等峰值的確存在一範圍。此由於峰位置中之固有的變化而成為固態NMR技術中之慣例。結晶固體之¹³C化學位移x軸值之典型可變性為約正或負0.2 ppm。本文報導之固態NMR峰高度為相對強度。固態NMR強度可取決於CPMAS實驗參數之實際設置及樣品之熱歷程而變化。

【0165】 實例3，亦即形式1無水丁二酸鹽之¹³C ssNMR光譜如圖2所示。藉由井字號(hash mark)標記之峰為旋轉邊帶。實例3之化合物，亦

即形式1無水丁二酸鹽的ssNMR峰清單及相對強度資料提供於下表8中：

表8

¹³ C化學位移(ppm)	相對強度(%)	¹³ C化學位移(ppm)	相對強度(%)
27.1	52	127.5	55
32.7	49	128.7	61
33.3	63	139.7	49
34.7	54	141.7	54
38.0	62	146.5	36
40.5	91	148.0	42
46.4	66	155.1	37
63.2	45	156.6	32
114.8	32	158.7	31
124.5	37	179.0	100
126.5	49		

【0166】 實例3之化合物，亦即形式1無水丁二酸鹽的特徵ssNMR峰清單資料提供於下表9中：

表9

¹³ C化學位移(ppm)	優先順序
179.0	1
46.4	2
38.0	3
141.7	4
27.1	5

【0167】 使用附接至FT-IR工作台之Thermo Scientific iS50 FT-拉曼附件收集拉曼光譜。在FT-拉曼組態中使用CaF2光束分離器。光譜儀裝配有1064 nm二極體雷射及室溫InGaAs偵測器。資料採集之前，使用聚苯乙烯進行儀器效能及校正驗證。在資料收集期間，在玻璃NMR管中分析呈錠劑形式之樣品，或在適合樣品固持器中分析保持靜態之樣品。使用0.1至0.5 W之雷射功率及512次共加入掃描來收集光譜。收集範圍為3700至100 cm⁻¹。使用2 cm⁻¹解析度記錄API光譜且對所有光譜皆採用Happ-

Genzel切趾法。記錄多個光譜，且所報導之光譜表示兩個點。

【0168】在選取峰之前，將強度標度標準化為1。使用Thermo Nicolet Omnic 9.7.46軟體手動鑑別峰。在峰值最大值處選取峰位置，且僅在各側上均存在斜坡時才確定為峰；峰的肩部不包括在內。對於無溶劑的結晶無水(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1而言，在峰選取期間使用0.06之絕對臨界及75之靈敏度。已使用標準操作(0.5捨進，0.4捨去)將峰位置捨入為最接近之整數。將標準化峰強度介於(1-0.75)、(0.74-0.30)、(0.29-0)之間的峰分別標記為強峰、中等峰及弱峰。亦在此報導中說明相對峰強度值。

【0169】基於強度以及峰位置選擇結晶無水(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之特徵峰。將結晶無水(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1與安慰劑及活性摻合物(6及15% DL)進行比較，以確保結晶無水(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之獨特性。

【0170】實例3，亦即形式1無水丁二酸鹽之完整拉曼光譜如圖3所示。實例3，亦即形式1無水丁二酸鹽之完整拉曼峰清單提供於下表10中：

表10

峰位置(cm ⁻¹)	標準化強度	分類	峰位置(cm ⁻¹)	標準化強度	分類
213	0.57	m	1217	0.64	m
229	0.38	m	1230	0.50	m
242	0.34	m	1256	0.41	m
268	0.36	m	1270	0.50	m
284	0.58	m	1297	0.20	w
315	0.36	m	1305	0.23	w
323	0.33	m	1316	0.25	w
374	0.20	w	1334	0.55	m
411	0.38	m	1353	0.22	w
448	0.18	w	1374	0.53	m
478	0.37	m	1385	0.21	w
494	0.37	m	1421	0.22	w
500	0.43	m	1436	0.57	m
521	0.30	w	1448	0.22	w
552	0.13	w	1468	0.80	s
600	0.37	m	1493	0.12	w
615	0.55	m	1530	0.83	s
621	0.54	m	1555	0.54	m
642	0.23	w	1589	0.41	m
652	0.34	m	1607	0.21	w
664	0.14	w	1690	0.12	w
717	0.33	m	1938	0.05	w
726	0.43	m	2158	0.06	w
752	0.17	w	2204	0.05	w
762	0.34	m	2373	0.06	w
782	0.68	m	2459	0.06	w
800	0.74	m	2529	0.07	w
817	0.16	w	2667	0.07	w
847	0.12	w	2739	0.08	w
873	0.10	w	2848	0.31	m
903	0.21	w	2902	0.75	s
916	0.29	w	2920	0.72	m
930	0.40	m	2943	1.00	s
941	0.26	w	2964	0.41	m
965	0.16	w	2986	0.18	w
1026	0.83	s	3018	0.45	m
1041	0.90	s	3047	0.49	m
1080	0.48	m	3059	0.58	m
1106	0.34	m	3079	0.53	m
1143	0.59	m	3175	0.06	w
1157	0.34	m	3299	0.04	w
1169	0.63	m	3460	0.03	w
1189	0.25	w	3513	0.02	w
1208	0.46	m			

w=弱峰，峰強度 > 0.30；m=中等峰，峰強度0.31至0.74；s=強峰，峰強度<0.74

【0171】 實例3之化合物，亦即形式1無水丁二酸鹽的特徵拉曼峰清單資料提供於下表11中：

表11

峰位置(cm ⁻¹)	標準化強度	分類
1041	0.90	s
1217	0.64	m
1555	0.54	m
1026	0.83	s

【0172】

實例4

結晶(*S*)-1'--(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺磷酸鹽(型式1)

將(*S*)-1'--(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼(200 mg)稱入至20 mL之玻璃閃爍小瓶中。將90%乙醇/10%水(5 mL；%v/v)加入至閃爍小瓶中以形成漿料。將無溶劑的磷酸(65.2 μL；2.1當量)加入至漿料中。隨後將漿料在攪拌下在環境溫度及40℃之間進行溫度循環(4小時循環)持續18小時。藉由離心機過濾分離子樣品。XPRD分析顯示磷酸鹽型式1。使用含有Whatmann 1級濾紙之布赫納漏斗(Buchner funnel)分離其餘漿料。隨後在40℃下，在真空下，將經分離之固體乾燥約24小時。

【0173】

實例5

結晶(*S*)-1'--(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺磷酸鹽(型式2)

將(*S*)-1'--(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫

螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼(200 mg)稱入至20 mL之玻璃閃爍小瓶中。將90%乙醇/10%水(5 mL；%v/v)加入至閃爍小瓶中以形成漿料。將無溶劑的磷酸(32.6 μ L；1.05當量)加入至漿料中。隨後將漿料在攪拌下在環境溫度及40°C之間進行溫度循環(4小時循環)持續18小時。使用旋轉蒸發器移除溶劑。將90%甲基乙基酮/10%水(%v/v)加入至經乾燥之固體中以形成漿料。使用含有Whatmann 1級濾紙之布赫納漏斗分離材料。隨後在40°C下，在真空下，將經分離之固體乾燥約24小時。此步驟產生型式1與型式2磷酸鹽之混合物。

【0174】

實例6

結晶(*S*)-1'--(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺反丁烯二酸鹽

將(*S*)-1'--(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼(200 mg)稱入至20 mL之玻璃閃爍小瓶中。將丙酮(5 mL)加入至閃爍小瓶中以形成漿料。將無溶劑的反丁烯二酸(55.96 mg；1.05當量)加入至漿料中。隨後將漿料在攪拌下在環境溫度及40°C之間進行溫度循環(4小時循環)持續18小時。離心過濾用於分離。

【0175】

實例7

結晶(*S*)-1'--(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺酒石酸鹽

將(*S*)-1'--(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼(200 mg)稱入至20 mL之玻璃閃爍小瓶中。將

90%乙醇/10%水(5 mL；%v/v)加入至閃爍小瓶以形成漿料。將無溶劑的*L*-酒石酸(72.36 mg；1.05當量)加入至漿料中。隨後將漿料在攪拌下在環境溫度及40℃之間進行溫度循環(4小時循環)持續18小時。離心過濾用於分離。

【0176】

實例8

結晶(*S*)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺鹽酸鹽

將(*S*)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼(40 mg)稱入至HPLC小瓶中。將90% 2-丙醇/10%水(1 mL；%v/v)加入至小瓶中以形成漿料。將無溶劑的鹽酸(16.0 μL；2.1當量)加入至漿料中。隨後將漿料在攪拌下在環境溫度及40℃之間進行溫度循環(4小時循環)持續96小時。離心過濾用於分離。

【0177】

實例9

(*S*)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺之鹽形式之間的比較分析

溶解度

藉由將3 mg化合物(實例2或實例3)加入至500 μL各合適的緩衝液(pH 2 HCl、pH 4乙酸鹽及pH 6磷酸鹽)中來測定溶解度(表12及表13)。當加入緩衝溶液後，渦旋樣品。樣品在Envirogenie恆溫混勻儀(thermomixer)中在40℃下旋轉8小時、在15℃旋轉5小時及25℃下旋轉12小時。在恆溫混勻循環之後，藉由離心過濾分離漿料且藉由HPLC分析經分離之母液。

【0178】 HPLC方法(表12及表13)：採用加裝Waters XSelect HSS T3管柱(100埃，4.6×150 mm，5 μm)之Agilent 1290 UPLC儀器。管柱溫度設定為20℃，UV波長設定為254 nm，注入體積為10 μL，流動速率為1.0毫升/分鐘。使用調整至pH 4.8的10 mM乙酸銨作為流動相A，而乙腈用作流動相B。梯度方法設定為在0分鐘達到15%流動相B；在17分鐘達到95%流動相B，保持直至22分鐘；在22.1分鐘達到15%流動相B，保持直至28分鐘。

【0179】 藉由將20 mg鹽(實例3至實例8)加入至3個HPLC小瓶中，向各小瓶中加入磁性攪拌棒以及1 mL合適的緩衝系統(pH 1.2 HCl、pH 4.5乙酸鈉或pH 6.8磷酸鹽)來測定溶解度(表14)。在37℃下攪拌樣品18小時。在24小時之後，藉由離心過濾分離漿料且藉由HPLC分析經分離之母液。

【0180】 HPLC方法(表14)：採用加裝Waters XSelect HSS T3管柱(100埃，4.6×150 mm，5 μm)之Dionex Ultimate 3000 HPLC儀器。管柱溫度設定為20℃，UV波長設定為254 nm，注入體積為10 μL，流動速率為1.0毫升/分鐘。使用調整至pH 4.8的10 mM乙酸銨作為流動相A，而乙腈用作流動相B。梯度方法設定為在0分鐘達到15%流動相B；在17分鐘達到95%流動相B，保持直至22分鐘；在22.1分鐘達到15%流動相B，保持直至28分鐘。

【0181】

結晶度

用Leitz Orthoplan光學顯微鏡進行偏光顯微術(「PLM」)(表12)。樣品分散在帶有玻璃蓋板之平面玻璃基材上的顯微鏡浸油(A型)中。在正交

偏光下用530 nm之波片觀察樣品。

【0182】 使用裝配Cu輻射源之Bruker AXS D8 Endeavor繞射儀進行粉末X射線繞射(「PXRD」)(表12)分析。發散狹縫設定為10 mm連續照明。藉由PSD-Lynx Eye偵測器偵測繞射輻射，其中偵測器PSD開口設定為2.99度。將X射線管電壓及電流量分別設定為40 kV及40 mA。在 θ - θ 測角計中，使用0.02度之步長及0.3秒之步進時間，在3.0至40.0度 2θ 之Cu波長下收集數據。將防散射屏幕設定為1.5 mm之固定距離。在收集期間以15/分鐘旋轉樣品。藉由將樣品置放於低矽含量背景樣品固持器中來製備樣品，且在收集期間旋轉。使用Bruker DIFFRAC Plus軟體收集數據，且藉由EVA diffract plus軟體執行分析。使用小凹坑樣品固持器。

【0183】 使用添加至顯微鏡載玻片上之小於1 mg之API材料來進行PLM (表13)，使用一滴高黏度顯微鏡浸油，且施加蓋玻片。隨後在Olympus Bx53偏光顯微鏡上用530 nm之波片在正交偏光下觀測載玻片。用整合的Olympus相機收集樣品影像，且用Olympus Stream軟體拍攝照片。

【0184】 PXRD (表13)：量測參數：所使用之Rigaku MiniFlex 6G繞射儀裝配有Cu輻射源。藉由D/teX Ultra2偵測器來偵測繞射輻射。將X射線管電壓及電流量分別設定為40 kV及15 mA。在Miniflex測角計中，使用0.01°之步長及3.00°/分鐘之步速，在3.0至45.0° 2θ 之Cu波長下收集數據。入射狹縫匣設定為1.25°，且長度限制狹縫設定為10 mm。在收集期間以10 RPM旋轉樣品。使用Rigaku軟體SmartLab Studio II分析資料。樣品製備：樣品藉由置放於低矽含量背景樣品固持器(2 mm×0.5 mm孔)中來製備。在量測之前，確認樣品係平整且填滿。使用以上儀器參數對樣品進

行分析。

【0185】 PLM (表14)：使用裝配有交叉極化透鏡及Motic相機之Olympus BX50顯微鏡測定結晶之存在。使用Motic Images Plus 2.0捕捉影像。使用20×物鏡記錄全部影像。

【0186】 在PANalytical X'pert pro與PIXcel偵測器(128通道)上進行PXRD (表14)分析，在3與35°2θ之間掃描樣品。溫和研磨材料以釋放任何聚結物且裝載於以Kapton或Mylar聚合物膜支撐樣品之多孔盤上。隨後將多孔盤置放於繞射儀中，且使用40 kV/50 mA發生器設置，使用以透射模式(步長0.0130°2θ，步進時間18.87秒)運作的Cu K輻射($\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$ ； $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$ ； $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$ ； $\alpha_1:\alpha_2$ 比率 = 0.5)進行分析。使用HighScore Plus 4.7桌上型應用(PANalytical, 2017)視覺化資料且產生影像。

【0187】

穩定性

樣品製備(表12)：結晶(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡啶-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺游離鹼半水合物(形式1)——對照物：將化合物(15.46 mg)稱入至50 mL琥珀色量瓶中。將甲醇(約35 mL)加入至燒瓶中，在間歇攪拌下超音處理4分鐘，平衡至室溫，用甲醇定容且反覆倒置燒瓶使其充分混合。結晶(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡啶-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺游離鹼半水合物(形式1)-70°C/5%相對濕度(「RH」)/1週：將化合物(14.83 mg)稱入至50 mL琥珀色量瓶中。將甲醇(約35 mL)加入至燒瓶中，在間歇攪拌下超音處理4分鐘，平衡至室溫，用甲醇定容且反覆倒置燒瓶使其充分混合。結晶

(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺游離鹼半水合物(形式1)-70 °C /75% RH/1 週：將化合物 (14.99 mg)稱入至50 mL琥珀色量瓶中。將甲醇(約35 mL)加入至燒瓶中，在間歇攪拌下超音處理4分鐘，平衡至室溫，用甲醇定容且反覆倒置燒瓶使其充分混合。

【0188】 化學穩定性(HPLC) (表12)：採用加裝Waters XSelect HSS T3管柱(100埃，4.6×150 mm，5 μm)之Waters Acquity H類儀器。管柱溫度設定為20 °C，UV波長設定為254 nm，注入體積為10 μL，流動速率為1.0毫升/分鐘。調節至pH 4.8的10 mM乙酸銨用作流動相A，而乙腈用作流動相B。梯度方法設定為在0分鐘達到15%流動相B；在17分鐘達到95%流動相B，保持直至22分鐘，15%流動相。

【0189】 物理穩定性(PXRD) (表12)：使用裝配有Cu輻射源之Bruker AXS D8 Endeavor繞射儀進行粉末X射線繞射分析。發散狹縫設定為10 mm連續照明。藉由PSD-Lynx Eye偵測器偵測繞射輻射，其中偵測器PSD開口設定為2.99度。將X射線管電壓及電流量分別設定為40 kV及40 mA。在θ-θ測角計中，使用0.02度之步長及0.3秒之步進時間，在3.0至40.0度2θ之Cu波長下收集數據。將防散射屏幕設定為1.5 mm之固定距離。在收集期間以15/分鐘旋轉樣品。藉由將樣品置放於低矽含量背景樣品固持器中來製備樣品，且在收集期間旋轉。使用Bruker DIFFRAC Plus軟體收集數據，且藉由EVA diffract plus軟體執行分析。使用小凹坑樣品固持器。

【0190】 光穩定性(表12)：樣品製備：對照物-將約1 g樣品轉移至稱重瓶中且蓋上玻璃蓋。將樣品用鋁箔包裹以避光且置放於光穩定性腔室

中。光穩定性樣品：將約1 g樣品轉移至稱重瓶中，隨後置放於光穩定性腔室中。儲存條件：光穩定性樣品按照ICH光穩定性選項2進行儲存：白色螢光燈，其經設計以產生類似於ISO 10977 (1993)中指定的輸出，近UV螢光燈的光譜分佈為320 nm至400 nm，最大能量發射在350 nm至370 nm之間；相當大一部分UV應在320至360 nm及360至400 nm兩個波段。將光穩定性及暗對照樣品曝露在提供光強度為 5000 ± 500 Lx(近紫外輻射能量 $0.84 \text{ W/m}^2 \pm 10\%$)之光照設備中，且照射12天(將樣品曝露在提供不低於120萬勒克斯小時(lux hour)之總照明及不低於200瓦時/平方公尺之經整合之近UV能量的光線下)。

【0191】 光穩定性(HPLC) (表12)：採用加裝Waters XSelect HSS T3管柱(100埃， 4.6×150 mm， $5 \mu\text{m}$)之Agilent 1100 HPLC。管柱溫度設定為 20°C ，UV波長設定為254 nm，注入體積為 $10 \mu\text{L}$ ，流動速率為1.0毫升/分鐘。調節至pH 4.8的10 mm乙酸銨用作流動相A，而乙腈用作流動相B。梯度方法設定為在0分鐘達到15%流動相B；在17分鐘達到95%流動相B，保持直至22分鐘，15%流動相。

【0192】 樣品製備(表13)：

【0193】 $70^\circ\text{C}/75\%$ RH樣品：將約20 mg結晶無水(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1置放於 $70^\circ\text{C}/75\%$ RH腔室中之開口琥珀色小瓶中

【0194】 $70^\circ\text{C}/5\%$ RH樣品：約20 mg結晶無水(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1置放於濕度不受控制的 70°C 腔室中之封閉的琥珀色小瓶中，瓶蓋用膠帶封住

【0195】 對照樣品：約20 mg結晶無水(*S*)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1置放於冰箱中之封閉的琥珀色小瓶中

【0196】 藉由將1 mg材料轉移至琥珀色小瓶中，加入3 mL甲醇，且渦流混合以溶解來製備約0.3 mg/mL之各丁二酸鹽形式1樣品。

【0197】 化學穩定性(HPLC) (表13)：採用加裝Waters XSelect HSS T3管柱(100埃，4.6×150 mm，5 μm)之Waters Acquity I類儀器。管柱溫度設定為20°C，UV波長設定為254 nm，注入體積為10 μL，流動速率為1.0毫升/分鐘。調節至pH 4.8的乙酸銨(10 mM)用作流動相A，而乙腈用作流動相B。梯度方法設定為在0分鐘達到15%流動相B，在17分鐘達到95%流動相B；保持直至22分鐘，15%流動相。

【0198】 物理穩定性(PXRD) (表13)：使用裝配有Cu輻射源之Rigaku MiniFlex 6G繞射儀。藉由D/teX Ultra2偵測器來偵測繞射輻射。將X射線管電壓及電流量分別設定為40 kV及15 mA。在Miniflex測角計中，使用0.02°之步長及2.00°/分鐘之步速，在3.0至45.0°2θ之Cu波長下收集數據。入射狹縫匣設定為1.25°，且長度限制狹縫設定為10 mm。在收集期間以10 RPM旋轉樣品。使用Rigaku軟體SmartLab Studio II分析資料。

【0199】 樣品藉由置放於低矽含量背景樣品固持器(0.2凹入盤)中來製備。在量測之前，確認樣品係平整且填滿。在放入樣品固持器中之前，不研磨樣品(藉由研鉢及研杵，或藉由任何其他方式)。

【0200】 光穩定性(表13)：結晶無水(*S*)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式

1-光降解對照物(經箔包裹)1：將1.716 mg稱入至5 mL量瓶中，將約3 mL 甲醇加入至燒瓶中，在間歇攪拌下超音處理3分鐘，平衡至室溫，用甲醇定容且反覆倒置燒瓶使其充分混合。

【0201】 2×ICH光降解：將1.569 mg稱入至5 mL量瓶中，將約3 mL 甲醇加入至燒瓶中，在間歇攪拌下超音處理3分鐘，平衡至室溫，用甲醇定容且反覆倒置燒瓶使其充分混合。

【0202】 化學穩定性(HPLC) (表13)：採用加裝Waters XSelect HSS T3管柱(100埃，4.6×150 mm，5 μm)之Waters Acquity H類儀器。管柱溫度設定為20℃，UV波長設定為254 nm，注入體積為10 μL，流動速率為1.0毫升/分鐘。調節至pH 4.8的乙酸銨(10 mM)用作流動相A，而乙腈用作流動相B。梯度方法設定為在0分鐘達到15%流動相B，在17分鐘達到95%流動相B；保持直至22分鐘，15%流動相。

【0203】 物理性(PXRD) (表13)：使用裝配有Cu輻射源之Bruker AXS D8 Endeavor繞射儀進行粉末X射線繞射分析。發散狹縫設定為10 mm連續照明。藉由PSD-Lynx Eye偵測器偵測繞射輻射，其中偵測器PSD開口設定為2.99度。將X射線管電壓及電流量分別設定為40 kV及40 mA。在θ-θ測角計中，使用0.02度之步長及0.3秒之步進時間，在3.0至40.0度2θ之Cu波長下收集數據。將防散射屏幕設定為1.5 mm之固定距離。在收集期間以15/分鐘旋轉樣品。藉由將樣品置放於低矽背景樣品固持器且在收集期間使用Bruker DIFFRAC Plus軟體旋轉樣品來製備樣品，且藉由EVA diffract plus軟體進行分析。

【0204】 熱解重量分析(「TGA」) (表12)：使用Discovery TGA (TA Instruments)熱重分析儀進行熱解重量分析。將約10 mg樣品稱入至鋁

盤中且在氮氣吹掃下以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率自環境溫度加熱至 300°C (樣品腔室及天平均為 $10\text{毫升}/\text{分鐘}$)。

【0205】 差示掃描熱量測定(「DSC」) (表12)：用裝配有經冷凍之冷卻附件的Discovery DSC (TA Instruments)進行DSC量測。在標準/Tzero鋁盤中執行所有實驗。使用鈹確定晶胞常數且使用鈹及錫作為標準執行溫度校準。在持續的乾燥氮氣吹掃($50\text{毫升}/\text{分鐘}$)下完成所有量測。將約 $1\text{-}5\text{ mg}$ 之固體樣品稱入至Tzero鋁盤中，以非氣密方式密封且以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率自 0°C 加熱至 250°C 。使用市售軟體(TA Universal Analysis 2000/Trios軟體，TA Instruments)分析實驗資料。

【0206】 動態氣相吸附(「DVS」) (表12)：使用 100 mg 標準砝碼校準微量天平。相對濕度感測器使用飽和鹽溶液在 5.0 、 11.3 、 32.8 、 52.8 、 75.3 及 $84.3\% \text{ RH}$ (25°C)下以及使用聚乙烯吡咯啉酮在 $80\% \text{ RH}$ (25°C)下校準。將 $8\text{-}10\text{ mg}$ 之粉末樣品置放於鉑樣品盤中。此方法無乾燥步驟。RH首先保持在 30% 之RH，隨後降低到 10% 之RH，且隨後降低至 3% 之RH，所使用之準則係當樣品之重量變化在 5分鐘 內或達至 60分鐘 之最大平衡時間後 $<0.001\text{ wt}\%$ 時繼續進行。隨後RH以 10% 之增量逐漸增加至 90% ，接著以 10% 之RH增量減少至最終 10% 之RH。同樣，當樣品之重量變化在 5分鐘 內或到最大平衡時間 120分鐘 時 $<0.001\text{ wt}\%$ 時，假定達至平衡。

【0207】 DVS (表13)：用DVS-Resolution分析水吸附及解吸附。每月用 100 mg 標準砝碼校準微量天平。將約 5 mg API加入至半透明樣品盤中且置放於DVS-Resolution之腔室A內。相對濕度百分比在 0% 時保持 1小時 ，且以 10% 之增量增加至 90% ，隨後以 10% 之增量勻變回至 0% 。當在達到最少 30分鐘 或最大 120分鐘 之步進時間的情況下觀察到 dm/dt 變化

<0.001%時，視為步進完成。

【0208】 TGA/DSC (表13)：同步DSC/TGA儀器用於熱分析。將約3.2 mg API置放於鋁製Tzero DSC盤中，經由自動進樣器裝載至儀器中。在分析之前，樣品在儀器中平衡至35°C，且以10°C/分鐘之勻變速率勻變至400°C。使用來自內部供應的乾燥氮氣。

【0209】 TGA/DSC (表14)：將約5-10 mg材料加入至經預扣重之開口鋁盤中，且裝載至TA Instruments Discovery SDT 650自動-同步DSC中，且在室溫下保持。隨後以10°C/分鐘之速率將樣品自20°C (環境溫度)加熱至400°C，在此期間記錄樣品重量之變化以及熱流反應(DSC)。使用流量為200 cm³/分鐘之氮氣作為樣品吹掃氣體。

【0210】 DSC (表14)：將約1-5 mg材料稱入至鋁製DSC盤中，且用鋁蓋以非氣密方式密封。隨後將樣品盤裝載至配備有RC90冷卻器之TA Instruments Discovery DSC 2500微差掃描熱量計中。將樣品及參照物以10°C/分鐘之掃描速率加熱至310°C，且監測由此產生的熱流反應。將樣品再冷卻至20°C且隨後再次加熱至205°C，速率均為10°C/分鐘。使用流量為50 cm³/分鐘之氮氣作為吹掃氣體。

【0211】 DVS (表14)：將約10-20 mg樣品置放於網狀氣相吸附天平盤中且裝載至Surface Measurement Systems之DVS Intrinsic動態氣相吸附天平中。在25°C下，使樣品以10%增量經受自40-90%相對濕度(RH)之勻變曲線，在各步驟保持樣品直至達成穩定重量(dm/dt 0.004%，最小步長30分鐘，最大步長500分鐘)。在完成吸附循環之後，使用相同的程序將樣品乾燥至0% RH，且隨後第二吸附循環回至40% RH。執行兩個循環。對吸附/解吸附循環期間之重量變化作圖，從而測定樣品之吸濕性

質。接著對所保留之任何固體進行XRPD分析。將約10-20 mg樣品置放於網狀氣相吸附天平盤中且裝載至Surface Measurement Systems之DVS Advantage動態氣相吸附天平中。在25°C下，使樣品以10%增量經受自40-90%相對濕度(RH)之勻變曲線，在各步驟保持樣品直至達成穩定重量(dm/dt 0.004%，最小步長30分鐘，最大步長500分鐘)。在完成吸附循環之後，使用相同程序將樣品乾燥至0% RH，且隨後第二吸附循環回至40% RH。執行兩個循環。對吸附/解吸附循環期間之重量變化作圖，從而測定樣品之吸濕性質。接著對所保留之任何固體進行XRPD分析。

【0212】 NMR (表14)：在裝配有DCH低溫探針之Bruker AVIIIHD光譜儀上進行NMR實驗，其中質子的工作頻率為500.12 MHz。在氘化二甲亞砜($(CD_3)_2SO$)及甲醇(CD_3OD)中進行實驗，且將各樣品製備成約10 mM濃度。

【0213】 表12顯示實例2之結晶游離鹼半水合物形式1之特性。表13顯示實例3之結晶單丁二酸鹽形式1之特性。

表12

結晶游離鹼半水合物形式1 (實例2)				
溶解度	濃度(µg/mL)	最終pH	純度%	最終XRD
pH 3	2044.85	4.51	98.34	游離鹼形式1
pH 4	301.79	5.12	90.87	游離鹼形式1
pH 5	58.53	6.06	82.5	游離鹼形式1
pH 6	32.25	6.95	89.75	游離鹼形式1
pH 7	10.05	8.19	91.26	游離鹼形式1
pH 8	0.56	9.13	36.92	不充足的固體
pH 9	0.26	10.2	16.42	不充足的固體
pH 10	0.45	3.94	32.48	不充足的固體
水	0.24	9.19	15.04	另外的峰值在8°處
結晶度				
結晶度 XRD/PLM	高度結晶的			
研磨評定	在形式或結晶度上無變化			
穩定性				
化學穩定性(70°C /75% RH)		純度減少0.09%		
化學穩定性(70°C /5% RH)		純度減少0.25%		
物理穩定性(70°C /75% RH)		無變化		
物理穩定性(70°C /75% RH)		無變化		
光穩定性(2xICH)		兩種光降解：RRT 1.16~0.36%，RRT 1.62~0.32%		
熱分析及吸濕性				
開始熔化(°C)		約147		
開始脫水(°C)		約72		
開始分解(°C)		約240		
重量損失		150°C時，約2.4%		
吸濕性		在25°C時無吸濕性，且在暴露於90%相對濕度時展現出小於~0.3%的重量增加		

表13

結晶單丁二酸鹽形式1 (實例3)				
溶解度	濃度(µg/mL)	最終pH	純度%	最終XRD
pH 3	4215.04	4.5	97.76	丁二酸鹽形式1
pH 4	6398.51	4.16	99.29	不充足的固體
pH 5	4439.44	5.08	99.11	丁二酸鹽形式1
pH 6	597.17	5.37	97.34	游離鹼形式1
pH 7	17.11	6.81	90.52	不充足的固體
pH 8	2.66	7.78	64.4	游離鹼形式1
pH 9	0.18	9.01	13.1	游離鹼形式1
pH 10	0.17	9.82	10.16	游離鹼形式1
水	8177.63	5.01	98.66	丁二酸鹽形式1
結晶度				
結晶度 XRD/PLM	高度結晶的			
研磨評定	結晶度減小			
穩定性				
化學穩定性(70°C /75% RH)		純度減少0.19%		
化學穩定性(70°C /5% RH)		純度減少0.13%		
物理穩定性(70°C /75% RH)		無變化		
物理穩定性(70°C /75% RH)		無變化		
光穩定性(2xICH)		純度減少0.53%		
熱分析及吸濕性				
開始熔化(°C)		約194		
開始脫水(°C)		N/A		
開始分解(°C)		約180		
重量損失		2%		
吸濕性		重量增加0.9%，不吸濕		

【0214】 表14顯示(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三
吡-3-基)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-吡啶]-1-胺之鹽之比較資料。

表14

表徵		丁二酸鹽 (實例3)	磷酸鹽 (實例4)	磷酸鹽 (實例5)
PXRD		高度結晶的	不良結晶的	高度結晶的
TGA/DSC		在197.3℃下熔化/ 降解	在100℃下熔化/降 解	在174℃下熔化/降 解
PLM		雙折射棒	無清晰形態之雙折 射	雙折射棒
NMR		單丁二酸鹽	單磷酸鹽	單磷酸鹽
溶解度	pH 1.2 HCl (mg/mL)	> 20	> 20	> 20
	pH 4.5 乙酸鈉	0.2	0.3	0.4
	Ph 6.8 磷酸鹽 (mg/mL)	1.3	9.3	1.9
DVS		稍微吸濕0.7%Wt.* 至多70% RH 70% RH以上時可能有 水合作用	吸濕6.3%*	吸濕7.6%*
表徵		反丁烯二酸鹽 (實例6)	酒石酸鹽 (實例7)	HCl (實例8)
PXRD		高度結晶的	高度結晶的	不良結晶的
TGA/DSC		在225.7℃下熔化/ 降解	在187℃下熔化/降 解	無充分的固體供分 析
PLM		具有形態的雙折射 混合物	雙折射板	不報導
NMR		單反丁烯二酸鹽	單酒石酸鹽	觀測到擴大及轉變
溶解度	pH 1.2 HCl (mg/mL)	> 20	> 20	無充分的固體供分 析
	pH 4.5 乙酸鈉	0.2	0.4	無充分的固體供分 析
	Ph 6.8 磷酸鹽 (mg/mL)	0.4	1.2	無充分的固體供分 析
DVS		吸濕2.1%*	吸濕5.8%	無充分的固體供分 析

* DVS後之PXRD分析指示無多晶型形式變化。

【0215】

實例10

結晶無水(S)-1'-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二
氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1之醫藥調配物

(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1經調配以製成10 mg、25 mg (常見摻合物50 mg/g，用於10 mg及25 mg錠劑)及100 mg直接釋放錠劑。表15及16中所提供之調配物由微晶纖維素及無水磷酸氫鈣(稀釋劑)，交聯聚維酮(崩解劑)及硬脂醯反丁烯二酸鈉(潤滑劑)構成。(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1錠劑核心使用乾式造粒製造進行製造。

【0216】 使用50 mg/g活性成分之常見摻合物所製造的10 mg及25 mg錠劑之錠劑組成顯示於表15中，且100 mg錠劑之錠劑組成顯示於表16中。

表15

				錠劑強度	
成分	組合物%	參考標準	功能	10 mg	25 mg
				單位配方(mg/錠劑)	
				錠劑核心組合物	
丁二酸鹽形式1 ¹	6.34	Pfizer	活性成分	12.674	31.686
微晶纖維素 ²	59.11	NF/Ph Eur/JP	稀釋劑	118.226	295.564
磷酸氫鈣	29.55	NF/Ph Eur/JP	稀釋劑	59.100	147.750
交聯聚維酮	3.00	NF/Ph Eur/JP	崩解劑	6.000	15.000
硬脂醯反丁烯二酸鈉(非牛類)	2.00	NF/Ph Eur/JP	潤滑劑	4.000	10.000
錠劑核心重量	100.00			200.000	500.000

¹ 基於0.789之理論效力。可根據實際原料藥效力調節量。
² 微晶纖維素之量可根據原料藥之輕微效力變化調節，以確保錠劑重量恆定。
NF=國民處方集；Ph Eur=歐洲藥典；JP=日本藥典

表16

				錠劑強度
成分	組合物%	參考標準	功能	100 mg
				單位配方(mg/錠劑)
				錠劑核心組合物
丁二酸鹽形式 ¹	14.92	Pfizer	活性成分	126.743
微晶纖維素 ²	53.38	NF/Ph Eur/JP	稀釋劑	453.807
磷酸氫鈣	26.70	NF/Ph Eur/JP	稀釋劑	226.950
交聯聚維酮	3.00	NF/Ph Eur/JP	崩解劑	25.500
硬脂醯反丁烯二 酸鈉(非牛類)	2.00	NF/Ph Eur/JP	潤滑劑	17.000
錠劑核心重量	100.00			850.000

¹ 基於0.789之理論效力。可根據實際原料藥效力調節量。
² 微晶纖維素之量可根據原料藥之輕微效力變化調節，以確保錠劑重量恆定。

【0217】 (S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-胺單丁二酸鹽形式1直接釋放型10、25及100 mg錠劑核心使用為固體經口直接釋放錠劑之分批乾式造粒設計及開發的平台來製造。

【0218】 首先將稀釋劑(微晶纖維素2部分之第1部分)及崩解劑摻合，接著加入活性成分且摻合。使其餘的微晶纖維素(2部分之第2部分)及活性摻合物(前一步驟)穿過錐形研磨機(co-mill)以使任何聚集體去黏聚。隨後進行摻合以達成研磨後的均勻性。用硬脂醯反丁烯二酸鈉進行潤滑以製備均勻的摻合物。對此摻合物進行乾式造粒(使用碾壓或乾壓)，且研磨(使用內聯式研磨機(in-line mill)或錐形研磨機)所獲得之結塊。摻合經研磨之顆粒以得到均勻分佈的顆粒粒子。對顆粒進行潤滑以獲得均勻經潤滑之顆粒。最後將均勻摻合物傳送至壓錠機以壓製成錠劑核心。

【0219】 本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案均以全文引用之方式併入本文中。

【0220】 本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案均以全文引用之方式併入本文中。一般熟習此項技術者將顯而易見，可在不脫離所附申請專利範圍之精神或範疇的情況下對其作出某些改變及修改。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡啶-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽之結晶無水形式。

【請求項2】

如請求項1之結晶形式，其特徵在於以下中之一者：(1)粉末X射線繞射圖包含在以下 2θ 值處之峰：19.7、24.3、9.3及 $16.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(2)拉曼光譜(Raman spectrum)包含以下波數值：1041及 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；或(3) ^{13}C 固態NMR光譜包含以下共振值： $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【請求項3】

如請求項1之結晶形式，其特徵在於以下中之兩者：(1)粉末X射線繞射圖包含在以下 2θ 值處之峰：19.7、24.3、9.3及 $16.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(2)拉曼光譜包含以下波數值：1041及 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；或(3) ^{13}C 固態NMR光譜包含以下共振值： $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【請求項4】

如請求項1之結晶形式，其特徵在於：(1)粉末X射線繞射圖包含在以下 2θ 值處之峰：19.7、24.3、9.3及 $16.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ；(2)拉曼光譜包含以下波數值：1041及 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ；及(3) ^{13}C 固態NMR光譜包含以下共振值： $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 。

【請求項5】

如請求項1之結晶形式，其粉末X射線繞射圖包含在以下 2θ 值處之峰：19.7、24.3、9.3及 $16.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【請求項6】

如請求項5之結晶形式，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰： $9.0\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【請求項7】

如請求項6之結晶形式，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰： $28.0\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【請求項8】

如請求項7之結晶形式，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰： $18.8\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【請求項9】

如請求項8之結晶形式，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰： $15.7\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【請求項10】

如請求項9之結晶形式，其粉末X射線繞射圖進一步包含在以下 2θ 值處之峰： $12.1\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

【請求項11】

如請求項1之結晶形式，其拉曼光譜包含以下波數(cm^{-1})值：1041及 $1217\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 。

【請求項12】

如請求項11之結晶形式，其拉曼光譜包含以下波數(cm^{-1})值：1026及 $1555\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 。

【請求項13】

如請求項1之結晶形式，其 ^{13}C 固態NMR光譜包含以下共振(ppm)值： $179.0\text{ ppm}\pm 0.2\text{ ppm}$ 。

【請求項14】

如請求項13之結晶形式，其¹³C固態NMR光譜包含以下共振(ppm)值：46.4 ppm±0.2 ppm。

【請求項15】

如請求項14之結晶形式，其¹³C固態NMR光譜包含以下共振(ppm)值：38.0 ppm±0.2 ppm。

【請求項16】

如請求項15之結晶形式，其¹³C固態NMR光譜包含以下共振(ppm)值：141.7 ppm±0.2 ppm。

【請求項17】

如請求項16之結晶形式，其¹³C固態NMR光譜包含以下共振(ppm)值：27.1 ppm±0.2 ppm。

【請求項18】

如請求項1之結晶形式，其為實質上純的且無替代形式。

【請求項19】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽之結晶無水形式，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項20】

一種如請求項1至18中任一項之(S)-1'-(6-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫基)-1,2,4-三吡-3-基)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺單丁二酸鹽之結晶無水形式用於製造供治療異常細胞生長用之藥劑的用途。

【請求項21】

如請求項20之用途，其中該異常細胞生長為癌症。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、少年性骨髓單核球白血病、神經母細胞瘤、費城染色體陽性(Philadelphia chromosome positive)的慢性骨髓性白血病、費城染色體陽性的急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、骨髓增生性腫瘤、乳癌、肺癌、肝癌、大腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌、神經膠母細胞瘤、退行性大細胞淋巴瘤、甲狀腺癌及斯皮茲痣樣(spitzoid)贅瘤。

【請求項23】

如請求項21之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：非小細胞肺癌、大腸癌、食道癌、直腸癌、少年性骨髓單核球白血病、乳癌、黑色素瘤及胰臟癌。

【請求項24】

如請求項21之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：ALK陽性NSCLC、ROS1陽性NSCLC、BRAF V600E突變大腸直腸癌、RAS突變型實體腫瘤、NF1突變型實體腫瘤及BRAF 3類突變型實體腫瘤。

【請求項25】

如請求項24之用途，其中該癌症為ALK陽性NSCLC。

【請求項26】

如請求項25之用途，其中所治療之該癌症先前經勞拉替尼(lorlatinib)治療及先前經基於鉑之化學療法治療。

【請求項27】

如請求項25之用途，其中所治療之該癌症先前經勞拉替尼治療及先前未曾經過基於鉑之化學療法治療。

【請求項28】

如請求項25之用途，其中所治療之該癌症先前未曾經過勞拉替尼治療。

【請求項29】

如請求項24之用途，其中該癌症為BRAF V600E突變大腸直腸癌。

【請求項30】

如請求項29之用途，其中所治療之該癌症對BRAF抑制劑加表皮生長因子受體抑制劑治療具有抗性。

【請求項31】

如請求項29之用途，其中所治療之該癌症為難治性BRAFi加EGFRi治療。

【請求項32】

如請求項29之用途，其中所治療之該癌症先前未曾經過BRAFi加EGFRi治療。

【請求項33】

如請求項24之用途，其中該癌症為RAS突變型實體腫瘤。

【請求項34】

如請求項33之用途，其中所治療之該癌症先前已接受標準照護。

【請求項35】

如請求項24之用途，其中該癌症為NF1突變型實體腫瘤。

【請求項36】

如請求項35之用途，其中所治療之該癌症先前已接受標準照護。

【請求項37】

如請求項24之用途，其中該癌症為BRAF 3類突變型實體腫瘤。

【請求項38】

如請求項37之用途，其中該BRAF 3類突變係選自人類BRAF中之以下胺基酸取代中之一或多者：D287H；P367R；V459L；G466V；G466E；G466A；S467L；G469E；N581S；N581I；D594N；D594G；D594A；D594H；F595L；G596D；G596R及A762E。

【請求項39】

如請求項37之用途，其中所治療之該癌症先前已接受標準照護。

【請求項40】

如請求項38之用途，其中所治療之該癌症先前已接受標準照護。

【請求項41】

如請求項21之用途，其中該癌症為KRAS突變癌症。

【請求項42】

如請求項41之用途，其中該癌症係選自KRASG12A突變、KRASG12C突變、KRASG12D突變、KRASG12F突變、KRASG12I突變、KRASG12L突變、KRASG12R突變、KRASG12S突變、KRASG12V突變及KRASG12Y突變。

【請求項43】

如請求項21之用途，其中如請求項1至18中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

【請求項44】

如請求項43之用途，其中該另外的治療劑係選自由以下組成之群：勞拉替尼、貝美替尼(binimetinib)、西妥昔單抗(cetuximab)及康奈非尼(encorafenib)。

【請求項45】

如請求項44之用途，其中該另外的治療性化合物為勞拉替尼。

【請求項46】

如請求項44之用途，其中該另外的治療性化合物為貝美替尼。

【請求項47】

如請求項44之用途，其中該另外的治療性化合物為西妥昔單抗及康奈非尼。

【請求項48】

如請求項22之用途，其中如請求項1至18中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

【請求項49】

如請求項48之用途，其中該另外的治療劑係選自由以下組成之群：勞拉替尼、貝美替尼、西妥昔單抗及康奈非尼。

【請求項50】

如請求項49之用途，其中該另外的治療性化合物為勞拉替尼。

【請求項51】

如請求項49之用途，其中該另外的治療性化合物為貝美替尼。

【請求項52】

如請求項49之用途，其中該另外的治療性化合物為西妥昔單抗及康奈非尼。

【請求項53】

如請求項23之用途，其中如請求項1至18中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

【請求項54】

如請求項53之用途，其中該另外的治療劑係選自由以下組成之群：勞拉替尼、貝美替尼、西妥昔單抗及康奈非尼。

【請求項55】

如請求項54之用途，其中該另外的治療性化合物為勞拉替尼。

【請求項56】

如請求項54之用途，其中該另外的治療性化合物為貝美替尼。

【請求項57】

如請求項54之用途，其中該另外的治療性化合物為西妥昔單抗及康奈非尼。

【請求項58】

如請求項24之用途，其中如請求項1至18中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

【請求項59】

如請求項58之用途，其中該另外的治療劑係選自由以下組成之群：勞拉替尼、貝美替尼、西妥昔單抗及康奈非尼。

【請求項60】

如請求項59之用途，其中該另外的治療性化合物為勞拉替尼。

【請求項61】

如請求項59之用途，其中該另外的治療性化合物為貝美替尼。

【請求項62】

如請求項59之用途，其中該另外的治療性化合物為西妥昔單抗及康奈非尼。

【請求項63】

如請求項25之用途，其中如請求項1至18中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

【請求項64】

如請求項63之用途，其中該另外的治療性化合物為勞拉替尼。

【請求項65】

如請求項29之用途，其中如請求項1至18中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

【請求項66】

如請求項65之用途，其中該另外的治療性化合物為西妥昔單抗及康奈非尼。

【請求項67】

如請求項33之用途，其中如請求項1至18中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

【請求項68】

如請求項67之用途，其中該另外的治療性化合物為貝美替尼。

【請求項69】

如請求項35之用途，其中如請求項1至18中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

【請求項70】

如請求項69之用途，其中該另外的治療性化合物為貝美替尼。

【請求項71】

如請求項37之用途，其中如請求項1至18中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

【請求項72】

如請求項71之用途，其中該另外的治療性化合物為貝美替尼。

【請求項73】

如請求項41之用途，其中如請求項1至18中任一項之化合物與另外的治療性化合物組合使用。

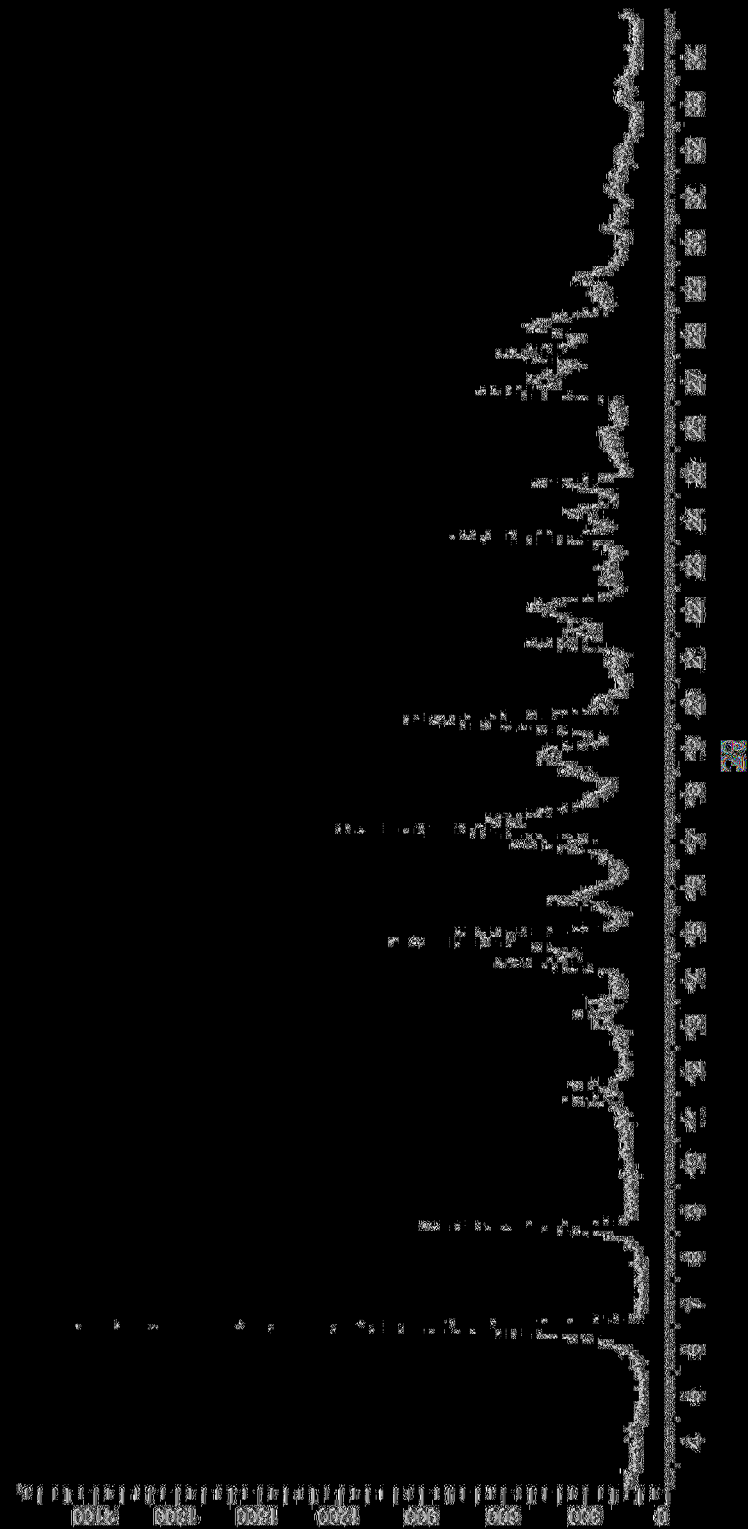
【請求項74】

如請求項73之用途，其中該另外的治療劑係選自由以下組成之群：
勞拉替尼、貝美替尼、西妥昔單抗及康奈非尼。

|(發明圖式)|

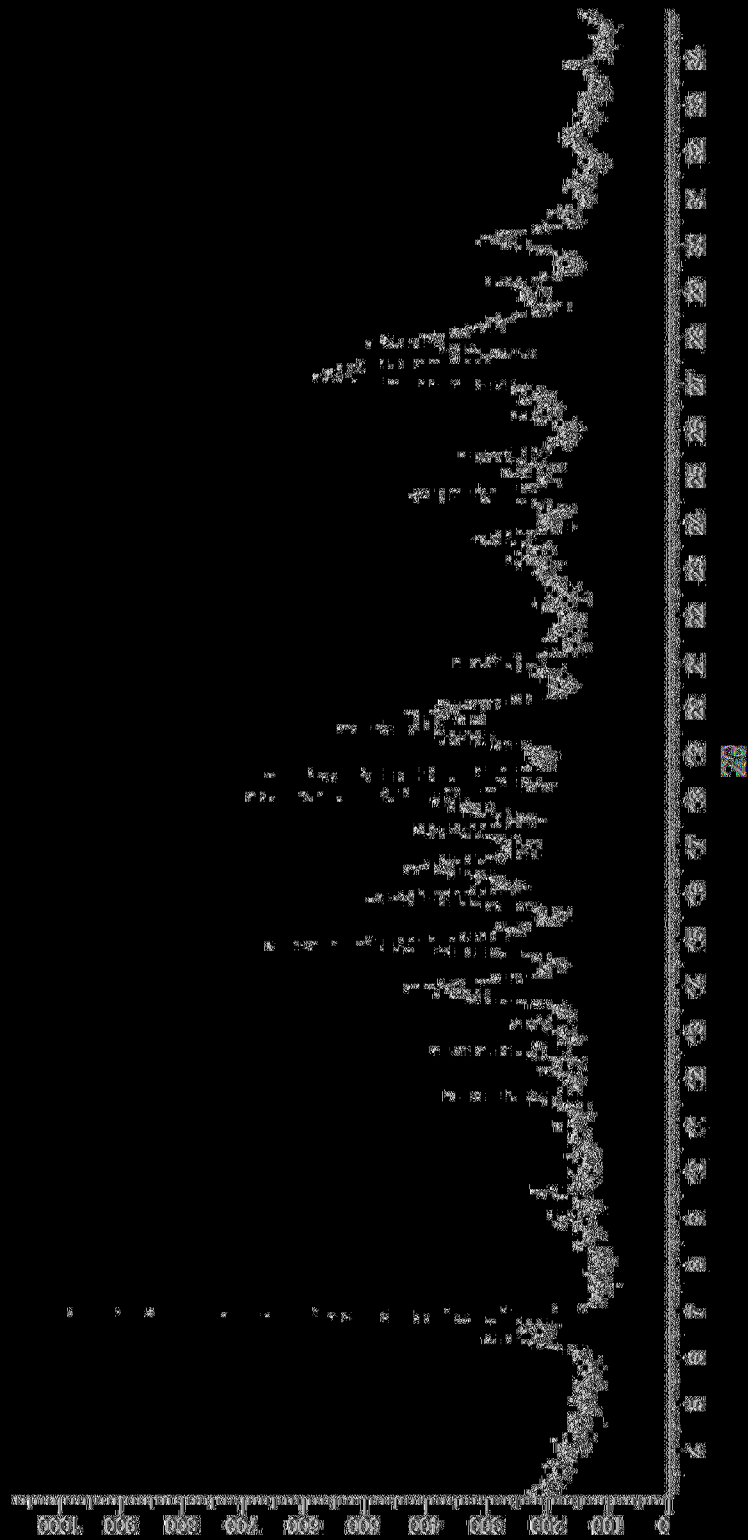


圖1



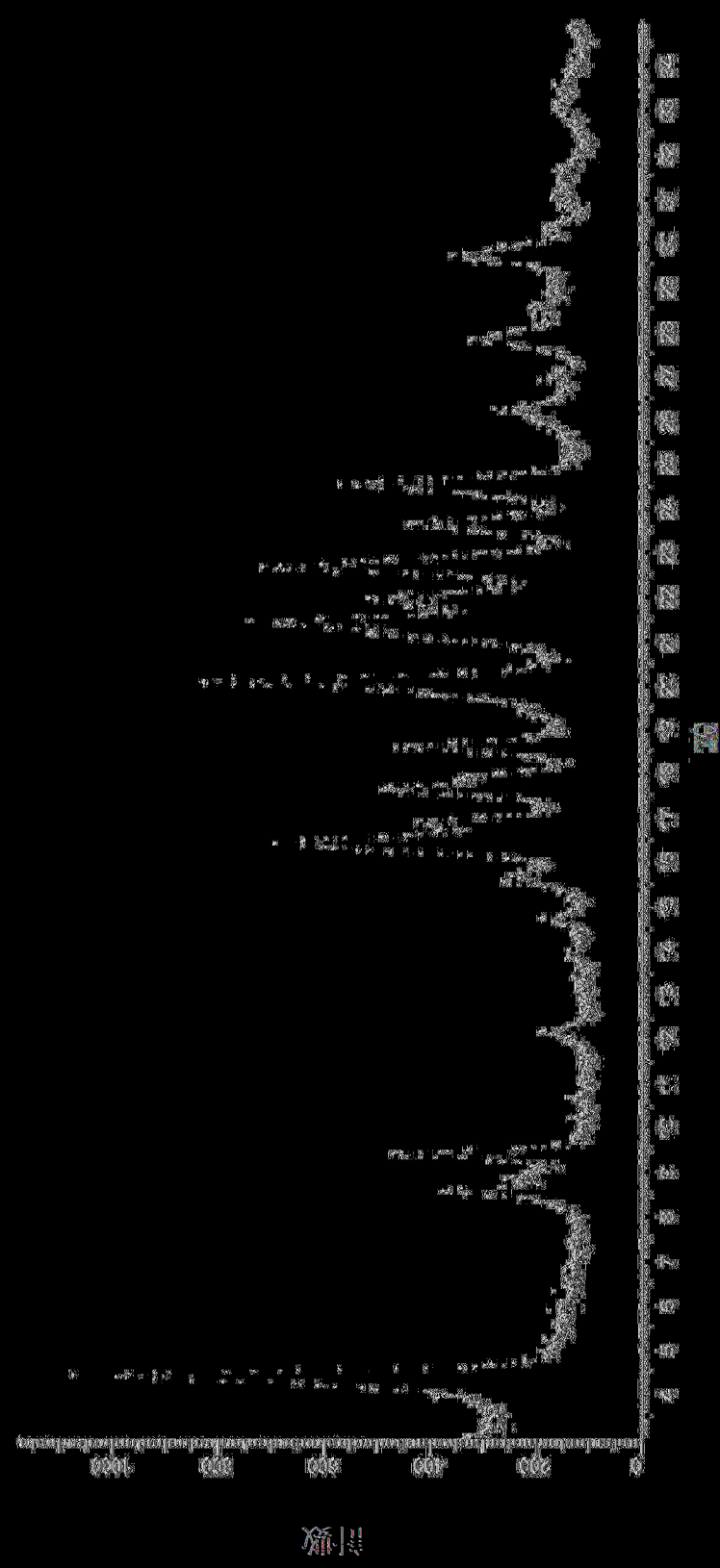
【圖 1】

圖 1

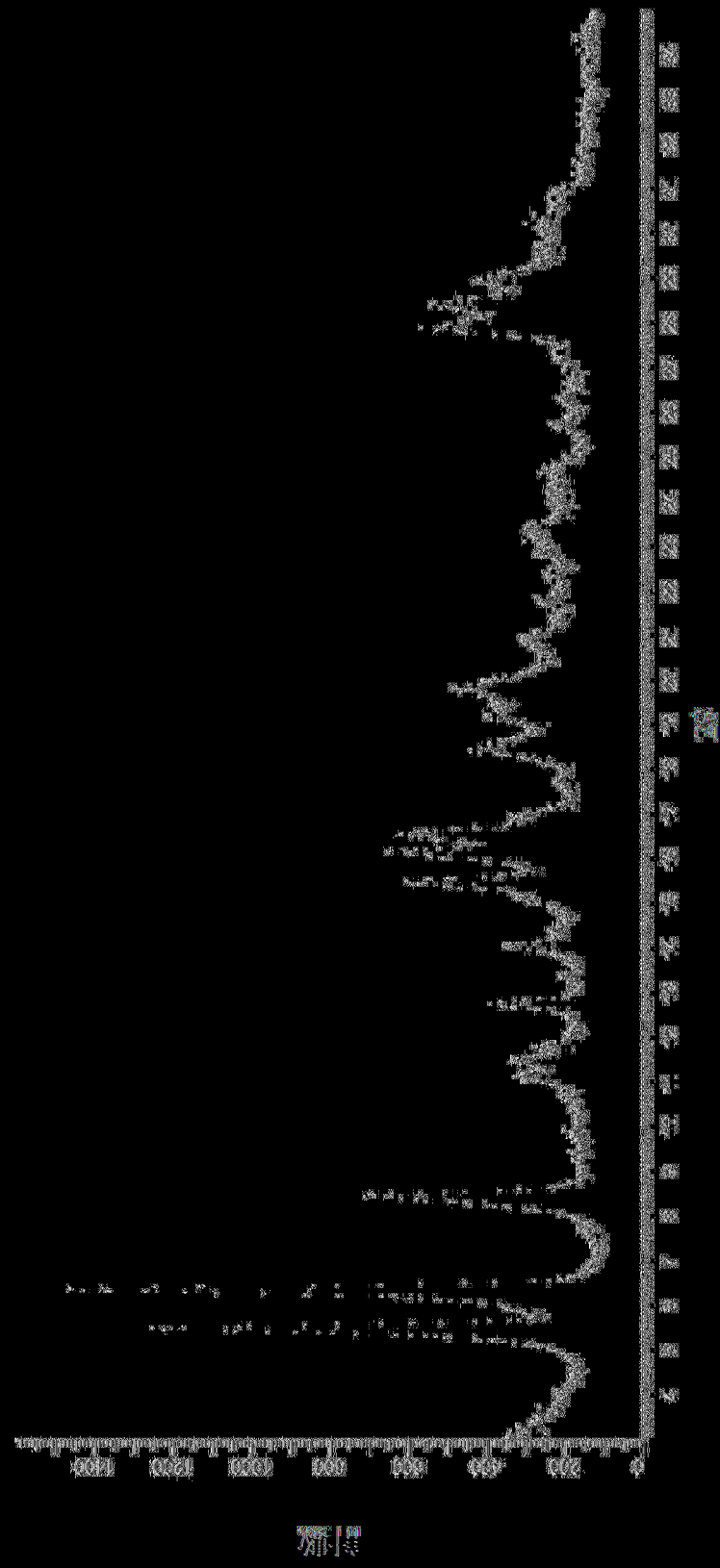


(55)

圖 5



〔9〕



〔圖7〕

