



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I873326 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：110112518

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2020/04/08 美國

63/007,095

2021/01/04 美國

63/133,567

(71)申請人：美商輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：詹森 安德魯 詹姆斯 JENSEN, ANDREW JAMES (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201741313A

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：6 共 51 頁

(54)名稱

(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型及其製備方法與用途

(57)摘要

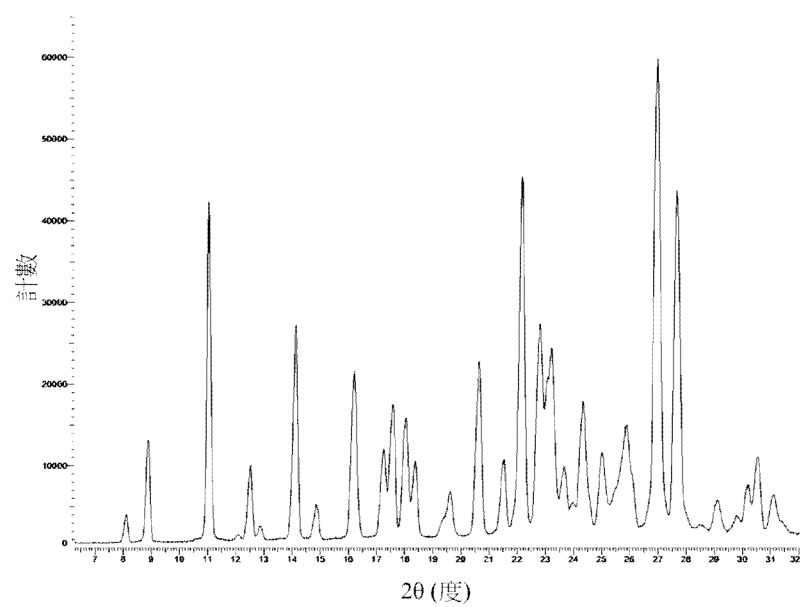
本發明揭示(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之新穎結晶型，形式 1 無水游離鹼及形式 2 單水合物，含有該等結晶型之醫藥組合物，其製備，及其用途。

The present invention discloses novel crystalline forms of (1R,3R)-3-(cyanomethyl)-3-(4-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclobutane-1-carbonitrile, Form 1 anhydrous free base and Form 2 monohydrate, pharmaceutical composition containing them, preparations thereof and uses thereof.

指定代表圖：

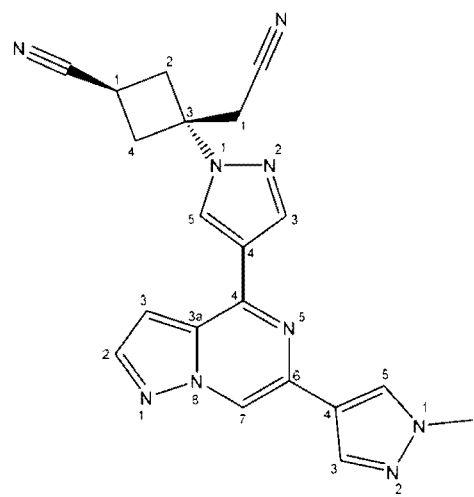
I873326

TW I873326 B



【圖1】

特徵化學式：





I873326

【發明摘要】

【中文發明名稱】

(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型及其製備方法與用途

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF (1R,3R)-3-(CYANOMETHYL)-3-(4-(6-(1-METHYL-1H-PYRAZOL-4-YL)PYRAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-4-YL)-1H-PYRAZOL-1-YL)CYCLOBUTANE-1-CARBONITRILE, AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

【中文】

本發明揭示(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之新穎結晶型，形式1無水游離鹼及形式2單水合物，含有該等結晶型之醫藥組合物，其製備，及其用途。

【英文】

The present invention discloses novel crystalline forms of (1R,3R)-3-(cyanomethyl)-3-(4-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclobutane-1-carbonitrile, Form 1 anhydrous free base and Form 2 monohydrate, pharmaceutical composition containing them, preparations thereof and uses thereof.

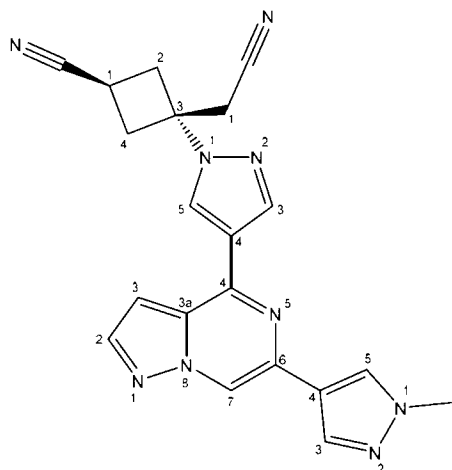
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型及其製備方法與用途

【英文發明名稱】

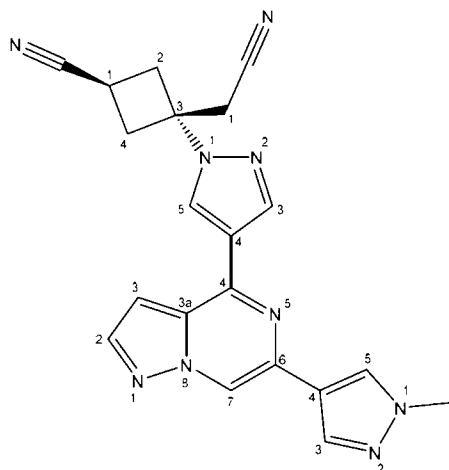
CRYSTALLINE FORMS OF (1R,3R)-3-(CYANOMETHYL)-3-(4-(6-(1-METHYL-1H-PYRAZOL-4-YL)PYRAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-4-YL)-1H-PYRAZOL-1-YL)CYCLOBUTANE-1-CARBONITRILE, AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型(形式1無水游離鹼)。本發明亦係關於一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型(形式2單水合物)。本發明亦係關於包含任一該結晶型之醫藥組合物，且係關於製備該等結晶型之方法。本發明進一步係關於任一該結晶型之用途，其用於治療各種疾病。

【先前技術】

【0002】 (1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈具有化學式C₂₀H₁₇N₉及以下結構式：



【0003】 (1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之合成描述於通常指定之美國專利第10,144,738號中，其內容以全文引用之方式併入本文中。(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型(形式1無水游離鹼及形式2單水合物)適用作諸如酶Janus激酶(JAK)之蛋白激酶的抑制劑，且因此在治療學上適用作以下之免疫抑制劑：器官移植、異種移植、狼瘡、多發性硬化症、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、發炎性腸病(IBM)、牛皮癬、I型糖尿病及來自糖尿病之併發症、癌症、哮喘、異位性皮膚炎、自體免疫甲狀腺疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病(Crohn's disease)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、白血病及將需要免疫抑制之其他適應症。本發明係關於(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之無水游離鹼及單水合物的新穎固體形式，其具有經改良之材料特性以用於製造醫藥劑型。

【0004】 基於化學結構，吾人無法以任何程度之確定性預測化合物是否將會結晶，其將在什麼條件下結晶，化合物可能存在幾種結晶固體形式，或彼等形式中的任一者之幾種固態結構。任何結晶藥物之一關鍵特性

為此類材料之多晶型行為。一般而言，藥物之結晶型優於藥物及藥物中間物之非結晶型，部分係由於其優良的穩定性。舉例而言，在許多情況下，觀測到非結晶藥物在儲存時轉換成結晶藥物形式。由於藥物之非結晶型及結晶型通常具有不同之物理特性及化學特性，因此出於安全原因，此類相互轉換在醫藥使用中可為非所要的。藉由醫藥化合物之不同固體形式展現的不同物理特性可影響重要醫藥參數，諸如儲存、穩定性、可壓縮性、密度(在調配物及產品製造中至關重要)及溶解速率(在測定生物可用性中至關重要)。穩定性差異可由化學反應性變化(例如，差異性水解或氧化，使得包含某一多晶型物之劑型可比包含不同多晶型物之劑型更快速地褪色)、機械變化(例如，錠劑可在儲存時粉碎，此係由於動力學上有利之結晶型轉換成熱力學上更穩定之結晶型)或兩者(例如，一種多晶型物之錠劑在高濕度下可更易受影響)引起。

【0005】 在極端情況下，多晶型物之間的溶解度差異可導致向缺乏效能或引起過度暴露之結晶型的轉變。另外，結晶型之物理特性在醫藥加工中可能亦至關重要。舉例而言，相比於其他結晶型(亦即，粒子形狀及大小分佈在一種結晶型與其他形式之間可不同)，特定結晶型可更容易地形成溶合物或可更難以過濾及洗滌除去雜質。

【0006】 不存在一種藥物之理想物理形式，此係由於不同物理形式提供不同優勢。搜尋最穩定形式係艱難的且後果係不可預測的。因此，重要的係尋求可用於各種調配物中之多種獨特藥物形式，例如鹽、多晶型物、非結晶型。選擇用於特定調配物或治療應用之藥物形式需要考慮各種特性，且用於特定應用之最佳形式可為具有一種特定的重要良好特性而其他特性可為可接受的或略微可接受的形式。

【0007】藥物之成功研發需要其滿足對患者而言為治療有效之治療的某些一般需求。此等需求屬於兩種類別：(1)成功製造劑型之需求，及(2)在已向患者投與藥物調配物之後成功藥物遞送且分配的需求。

【0008】同一化合物之不同結晶固體形式通常具有不同的固態特性，諸如熔點、溶解度、溶解速率、吸濕性、粉末流動性、機械特性、化學穩定性及物理穩定性。此等固態特性可提供過濾、乾燥及劑型製造單元操作方面之優勢。因此，一旦鑑別出同一化合物之不同結晶固體形式，則可測定在任何給定組的加工及製造條件下之最佳結晶固體形式以及各結晶固體形式之不同固態特性。

【0009】分子之多晶型物可藉由此項技術中已知之多種方法獲得。此類方法包括(但不限於)熔融再結晶、熔融冷卻、溶劑再結晶、去溶劑化、快速蒸發、快速冷卻、緩慢冷卻、蒸氣擴散及昇華。多晶型物可使用諸如(但不限於)以下之熟知技術來偵測、鑑別、分類及表徵：差示掃描熱量測定(differential scanning calorimetry；DSC)、熱重量分析法(TGA)、X射線粉末繞射測定法(XRPD)、單晶X射線繞射測定法、固態核磁共振(NMR)、紅外(IR)光譜法、拉曼光譜法(Raman spectroscopy)及熱台光學顯微法(hot-stage optical microscopy)。

【0010】本發明係關於一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型(形式1無水游離鹼)。本發明亦係關於一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型(形式2單水合物)。本發明亦係關於含有結晶(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡

唑-1-基)環丁烷-1-甲腈(形式1無水游離鹼或形式2單水合物)之組合物，包括醫藥組合物。本發明進一步係關於用於製備結晶(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈(形式1無水游離鹼及形式2單水合物)之製程。

【0011】 由於不斷地尋求展示例如增強之生物可用性或穩定性的藥物調配物，因此存在對藥物分子之新的或更純的多晶型形式之持續需求。本文所描述的(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型(形式1無水游離鹼及形式2單水合物)有助於滿足此等及其他需要。

【發明內容】

【0012】 本發明提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式1無水游離鹼。

【0013】 在一個態樣中，本發明包含一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式1無水游離鹼，其具有一或多種選自由以下組成之群的特性：

I) 粉末X射線粉末繞射圖案，其包含：(a)選自由表1中以 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 為單位之峰組成之群的一個、兩個、三個、四個、五個或超過五個峰；或(b)處於與圖1中所示基本上相同的 2θ 值之峰；

II) 拉曼光譜，其包含：(a)選自由表5中以 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 為單位之值組成之群的一個、兩個、三個、四個、五個或超過五個波數(cm^{-1})值；(b)選自由表5中以 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 為單位之特徵值組成之群的一個、兩個、三

個、四個、五個或超過五個波數(cm^{-1})值；或(c)與圖4中所示基本上相同之波數(cm^{-1})值；

III) ^{13}C 固態NMR光譜(ppm)，其包含：(a)選自由表3中以 $\text{ppm} \pm 0.2$ ppm為單位之值組成之群的一個、兩個、三個、四個、五個或超過五個共振(ppm)值；(b)選自由表3中以 $\text{ppm} \pm 0.2$ ppm為單位之特徵值組成之群的一個、兩個、三個、四個五個或超過五個共振(ppm)值；或(c)與圖3中所示基本上相同之共振(ppm)值；及

IV) 前述實施例(I)(a)至(b)、(II)(a)至(c)或(III)(a)至(c)中之任何兩者或三者的組合，其限制條件為該等實施例彼此一致。

【0014】 本發明提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式2單水合物。

【0015】 在另一態樣中，本發明包含一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式2單水合物，其具有一或多種選自由以下組成之群的特性：

I) 粉末X射線粉末繞射圖案，其包含：(a)選自由表2中以 $^{\circ}2\theta \pm 0.2$ $^{\circ}2\theta$ 為單位之峰組成之群的一個、兩個、三個、四個、五個或超過五個峰；或(b)處於與圖2中所示基本上相同的 2θ 值之峰；

II) 拉曼光譜，其包含：(a)選自由表6中以 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 為單位之值組成之群的一個、兩個、三個、四個、五個或超過五個波數(cm^{-1})值；(b)選自由表6中以 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 為單位之特徵值組成之群的一個、兩個、三個、四個、五個或超過五個波數(cm^{-1})值；或(c)與圖6中所示基本上相同

之波數(cm^{-1})值；

III) ^{13}C 固態NMR光譜(ppm)，其包含：(a)選自由表4中以 $\text{ppm} \pm 0.2$ ppm為單位之值組成之群的一個、兩個、三個、四個、五個或超過五個共振(ppm)值；(b)選自由表4中以 $\text{ppm} \pm 0.2$ ppm為單位之特徵值組成之群的一個、兩個、三個、四個、五個或超過五個共振(ppm)值；或(c)與圖5中所示基本上相同之共振(ppm)值；及

IV) 前述實施例(I)(a)至(b)、(II)(a)至(c)或(III)(a)至(c)中之任何兩者或三者的組合，其限制條件為該等實施例彼此一致。

【0016】 在另一態樣中，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含結晶(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式1 (無水游離鹼)以及醫藥學上可接受之載劑。

【0017】 在另一態樣中，本發明亦提供一種治療哺乳動物之疾病的方法，其包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量的結晶(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式1 (無水游離鹼)或其醫藥學上可接受之鹽，或根據本文所描述之實施例中之任一者的醫藥組合物，該疾病係選自類風濕性關節炎、狼瘡、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、異位性皮膚炎及發炎性腸病。

【0018】 在另一態樣中，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含結晶(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式2單水合物以及醫藥學上可接受之載劑。

【0019】 在另一態樣中，本發明亦提供一種治療哺乳動物之疾病的方法，其包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量的結晶(1R,3R)-3-(氰

甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式2單水合物或其醫藥學上可接受之鹽，或根據本文所描述之實施例中之任一者的醫藥組合物，該疾病係選自類風濕性關節炎、狼瘡、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、異位性皮膚炎及發炎性腸病。

【圖式簡單說明】

【0020】

圖1描繪(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式1無水游離鹼的粉末X射線繞射圖案。

圖2描繪(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式2單水合物的粉末X射線繞射圖案。

圖3描繪(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式1無水游離鹼的固態¹³C核磁共振光譜。

圖4描繪(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式1無水游離鹼的拉曼光譜。

圖5描繪(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式2單水合物的固態¹³C核磁共振光譜。

圖6描繪(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式2單水合物

的拉曼光譜。

【實施方式】

【0021】 本發明係關於(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型，其包括形式1無水游離鹼及形式2單水合物。本發明亦係關於包含各結晶型之醫藥組合物，且係關於製備此類形式之方法。本發明進一步係關於結晶型之用途，其用於治療各種疾病。

【0022】 一般熟習此項技術者在固態化學中可使用多種分析方法來分析固體形式。如本文中所使用之術語「分析」意謂獲得關於固體形式之固態結構的資訊。舉例而言，粉末X射線繞射為用於區分非晶形固體形式與結晶固體形式且用於表徵及鑑別化合物之結晶固體形式的適合技術。粉末X射線繞射(PXRD)亦適用於定量混合物中一(或多種)結晶固體形式之量。在粉末X射線繞射中，將X射線引導至結晶粉末上，且經繞射X射線之強度量測為X射線源與由樣品繞射之光束之間的角度之函數。可將此等經繞射X射線之強度在圖案上繪製為峰，其中x軸為X射線源與經繞射X射線之間的角度(此稱為「 2θ 」角)且y軸為經繞射X射線之強度。此圖形稱作粉末X射線繞射圖案或粉末圖案。不同之結晶固體形式展現不同的粉末圖案，此係由於峰在x軸上之位置為晶體之固態結構之特性。

【0023】 此類粉末圖案或其部分可用作結晶固體形式之鑑別指紋圖譜。因此，吾人可獲取未知樣品之粉末圖案且將該粉末圖案與參考粉末圖案進行比較。正匹配將意謂未知樣品與參考樣品屬於相同的結晶固體形式。吾人亦可藉由添加及減去已知化合物之粉末圖案來分析含有固體形式之混合物的未知樣品。

【0024】 當選擇粉末圖案中之峰來表徵結晶固體形式時或當使用參考粉末圖案來鑑別一形式時，吾人鑑別一種形式的不存在於其他固體形式中之峰或峰集合。

【0025】 如本文中所使用之術語「表徵」意謂選擇能夠區分一種固體形式與另一固體形式的適當資料集。粉末X射線繞射中之資料集為一或多個峰之位置。選擇哪些粉末X射線繞射峰界定特定形式稱為表徵該形式。

【0026】 如本文中所使用之術語「鑑別」意謂選擇固體形式之特徵資料且使用彼等資料來判定該形式是否存在於樣品中。在粉末X射線繞射中，彼等資料為表徵如上文所論述之相關形式的一或多個峰之 2θ 軸位置。舉例而言，一旦吾人判定選定數目之X射線繞射峰表徵特定固體形式，則吾人可使用彼等峰來判定該形式是否存在於樣品中。

【0027】 當藉由粉末X射線繞射表徵及/或鑑別同一化合物之結晶固體形式時，通常不必使用整個粉末圖案。整個粉末圖案之較小子集通常可用於執行表徵及/或鑑別。藉由選擇區分化合物的結晶固體形式與其他結晶固體形式之峰集合，吾人可依賴於彼等峰來同時表徵例如未知混合物之形式且鑑別該形式。可添加額外資料(諸如來自另一分析技術或粉末圖案之額外峰)以表徵及/或鑑別該形式，例如應隨後鑑別額外多晶型物。

【0028】 由於儀器、樣品及樣品製備之差異，因此峰值有時與該等峰值前之修飾語「約」一起報導。此由於峰值中固有之變化而為固態化學技術中之慣例。粉末圖案中峰之 2θ 軸值之典型精確度為約 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。因此，出現在「約 $9.2^\circ 2\theta$ 」處之繞射峰意謂當在大多數條件下在大多數X射線繞射計上量測時，峰可在 $9.0^\circ 2\theta$ 與 $9.4^\circ 2\theta$ 之間。峰強度之可變性為個

別晶體在樣品容器中相對於外部X射線源如何定向(稱為「較佳定向」)的結果。此定向效應並不提供關於晶體之結構資訊。

【0029】 粉末X射線繞射僅為可用於表徵及/或鑑別結晶固體形式之若干分析技術中之一者。光譜技術，諸如拉曼(包括顯微拉曼)、紅外及固態NMR光譜可用於表徵及/或鑑別結晶固體形式。此等技術亦可用於定量混合物中一或多種結晶固體形式之量，且峰值亦可與該等峰值前之修飾語「約」一起報導。與FT-Raman及FT-Infrared量測相關之峰值之典型可變性為約 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。對於結晶材料，與 ^{13}C 及 ^{19}F 化學位移相關之峰值之典型可變性為約 $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 。與差示掃描熱量測定起始溫度相關之值之典型可變性為約 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

【0030】 如本文中所使用之術語「室溫」係指 20°C 至 23°C 之溫度範圍。

【0031】 在第一態樣中，本發明包含一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式1無水游離鹼，其具有一或多種選自由以下組成之群的特性：

I) 粉末X射線繞射圖案，其含有使用Cu波長輻射量測之以下 2θ 值： 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ ；

II) 粉末X射線繞射圖案，其含有使用Cu波長輻射量測之以下 2θ 值： 18.0° 、 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ ；及

III) 粉末X射線繞射圖案，其含有使用Cu波長輻射量測之以下 2θ 值： 8.1° 、 18.0° 、 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0032】 因此，本發明提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲

基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型，其具有包含處於以下之峰(以 2θ 表示)的粉末X射線繞射圖案： 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。本發明亦提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型，其具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 18.0° 、 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。本發明進一步提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型，其具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 8.1° 、 18.0° 、 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0033】 另外，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型形式1無水游離鹼；及醫藥學上可接受之載劑。

【0034】 在某些實施例中，本發明提供該醫藥組合物，其中該結晶型具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。在其他實施例中，本發明提供該醫藥組合物，其中該結晶型具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 18.0° 、 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。在又其他實施例中，本發明提供該醫藥組合物，其中該結晶型具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 8.1° 、 18.0° 、 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0035】 在第二態樣中，本發明包含一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈單水合物之結晶型(形式2)，其具有一或多種選自由以下組成之群

的特性：

I) 粉末X射線繞射圖案，其含有使用Cu波長輻射量測之以下 2θ 值： 7.4° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ ；

II) 粉末X射線繞射圖案，其含有使用Cu波長輻射量測之以下 2θ 值： 7.4° 、 15.7° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ ；及

III) 粉末X射線繞射圖案，其含有使用Cu波長輻射量測之以下 2θ 值： 7.4° 、 10.4° 、 15.7° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0036】 因此，本發明提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈單水合物之結晶型，其具有包含處於以下之峰(以 2θ 表示)的粉末X射線繞射圖案： 7.4° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。本發明亦提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈單水合物之結晶型，其具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 7.4° 、 15.7° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。本發明進一步提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈單水合物之結晶型，其具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 7.4° 、 10.4° 、 15.7° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0037】 另外，本發明提供一種醫藥組合物，其包含(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈單水合物之結晶型及醫藥學上可接受之載劑。在某些實施例中，本發明提供該醫藥組合物，其中該結晶型具有包含於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 7.4° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。在其他實施例

中，本發明提供該醫藥組合物，其中該結晶型具有包含於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 7.4° 、 15.7° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。在又其他實施例中，本發明提供該醫藥組合物，其中該結晶型具有包含於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 7.4° 、 10.4° 、 15.7° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。

【0038】 本發明亦提供一種根據本文所述實施例中任一者的該結晶型之醫藥組合物，其包含選自以下之局部用調配物：乳膏、經皮貼片、軟膏、眼用滴劑、洗劑及凝膠。在某些實施例中，本發明提供該醫藥組合物，其中局部用調配物含有約0.1%至約5.0% (w/v)結晶(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式1無水游離鹼或形式2單水合物。

【0039】 另外，本發明提供一種治療哺乳動物之疾病的方法，其包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量的(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型(形式1無水游離鹼)或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑，其中疾病係選自由以下組成之群：狼瘡、類風濕性關節炎、IBD、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、白斑病、禿頭症、牛皮癬及異位性皮膚炎。在某些實施例中，本發明提供該方法，其中該結晶型具有包含於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 20.6° 、 22.8° 、及 27.0° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。在某些其他實施例中，本發明提供該結晶型，其具有包含於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 18.0° 、 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。在又其他某些實施例中，本發明提供該結晶型，其具有包含以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 8.1° 、 18.0° 、 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。

【0040】 本發明亦提供一種治療哺乳動物之疾病的方法，其包含向

有需要之哺乳動物投與治療有效量的(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型(形式2單水合物)或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑，其中疾病係選自由以下組成之群：狼瘡、類風濕性關節炎、IBD、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、白斑病、禿頭症、牛皮癬及異位性皮膚炎。在某些實施例中，本發明提供該方法，其中該結晶型具有包含於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 7.4° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。在某些其他實施例中，本發明提供該結晶型，其具有包含於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 7.4° 、 15.7° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。在又其他某些實施例中，本發明提供該結晶型，其具有包含以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 7.4° 、 10.4° 、 15.7° 、 26.2° 、 28.5° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。

【0041】 本發明亦提供一種局部治療哺乳動物之疾病的方法，其包含藉由局部投藥模式向有需要之哺乳動物投與治療有效量的(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型(形式1無水游離鹼)或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑，其中疾病係選自由以下組成之群：白斑病、禿頭症、牛皮癬及異位性皮膚炎。在某些實施例中，本發明提供該方法，其中該結晶型具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 20.6° 、 22.8° 、及 27.0° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。在某些其他實施例中，本發明提供該方法，其中結晶型具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案： 18.0° 、 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。在又其他某些實施例中，本發明提供該方法，其中結晶型具有包含用以下表示之峰的粉末X射線繞射圖案： 8.1° 、 18.0° 、 20.6° 、 22.8° 及 27.0° $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 。

【0042】 本發明亦提供一種局部治療哺乳動物之疾病的方法，其包含藉由局部投藥模式向有需要之哺乳動物投與治療有效量的(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型(形式2單水合物)或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑，其中疾病係選自由以下組成之群：白斑病、禿頭症、牛皮癬及異位性皮膚炎。在某些實施例中，本發明提供該方法，其中該結晶型具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案：7.4°、26.2°、28.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。在某些其他實施例中，本發明提供該方法，其中結晶型具有包含處於以下之峰的粉末X射線繞射圖案：7.4°、15.7°、26.2°、28.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。在又其他某些實施例中，本發明提供該方法，其中結晶型具有包含用以下表示之峰的粉末X射線繞射圖案：7.4°、10.4°、15.7°、26.2°、28.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0043】 因此，本發明提供包含本文所揭示之結晶型的醫藥組合物，及製備此類形式之方法，以及用於藥品且用於治療諸如以下疾病之醫藥組合物：狼瘡、類風濕性關節炎、IBD、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、白斑病、禿頭症、牛皮癬、牛皮癬性關節炎及異位性皮膚炎。本發明亦提供此類醫藥組合物之用途，其用於製造治療諸如以下疾病之藥劑：狼瘡、類風濕性關節炎、IBD、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、白斑病、禿頭症、牛皮癬及異位性皮膚炎。

【0044】 本發明進一步提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型，其藉由自適合溶劑使(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈(形式1

無水游離鹼)再結晶來製備。本發明進一步提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型，其藉由自適合溶劑使(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈(形式2單水合物)再結晶來製備。

【0045】 本發明亦提供一種(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈，形式1無水游離鹼或形式2單水合物的局部用調配物，其藉由將其結晶型與適用於經皮投與之賦形劑組合來製備。

【0046】 治療本文中所列出之疾病及症候群之方法應理解為涉及向需要此類治療之個體投與治療有效量的本發明之多晶型物，或含有其之組合物。如本文中所使用，關於疾病之術語「治療」意謂指預防、抑制及/或改善疾病。

【0047】 如本文中所使用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、山羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。如本文中所使用，片語「治療有效量」係指在組織、系統、動物、個體或人類中引發由研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師探尋之生物或醫學反應的活性化合物或藥劑之量，其包括以下中之一或多者：

(1)預防疾病；例如，預防可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯示疾病之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症；

(2)抑制疾病；例如，抑制正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即，遏制或減緩病變及/或症狀之進一

步發展)；及

(3)改善疾病；例如，改善正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即，逆轉病變及/或症狀)。

【0048】

劑量及調配物

本發明亦包括利用本發明結晶型中之一或多者以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、媒劑等的醫藥組合物。

【0049】 本發明之結晶型係以有效治療如本文中所描述之病狀的量投與，且可作為結晶化合物本身，或替代地作為醫藥學上可接受之鹽投與。出於投與及給藥之目的，結晶化合物本身或其醫藥學上可接受之鹽將簡稱為本發明化合物。

【0050】 本發明化合物係藉由任何適合途徑以適於此類途徑之醫藥組合物形式及以對於預期治療有效之劑量投與。本發明化合物可經口、經直腸、經陰道、非經腸或局部投與。

【0051】 本發明化合物可經口投與。經口投與可涉及吞咽，使得化合物進入胃腸道，或可採用使得化合物自口腔直接進入血流之口頰或舌下投與。

【0052】 在另一實施例中，本發明化合物亦可直接投與至血流中、肌肉中或內部器官中。適用於非經腸投與之方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內及皮下。適用於非經腸投與之裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸注技術。

【0053】 在另一實施例中，本發明化合物亦可局部投與至皮膚或黏膜，亦即經皮或透皮(transdermally)。在另一實施例中，本發明化合物亦

可鼻內或藉由吸入投與。在另一實施例中，本發明化合物亦可經直腸或經陰道投與。在另一實施例中，本發明化合物亦可直接投與至眼或耳。

【0054】 本發明化合物及/或含有該等化合物之組合物的給藥方案係基於多種因素，包括患者之類型、年齡、體重、性別及醫學病況；病狀之嚴重程度；投藥途徑；及所採用之特定化合物之活性。因此，給藥方案可廣泛地變化。在一個實施例中，本發明化合物之總日劑量通常為約0.01至約100 mg/kg (亦即，mg本發明化合物/kg體重)以用於治療本文中所論述之指定病狀。在另一實施例中，本發明化合物之總日劑量為約0.1至約50 mg/kg，且在另一實施例中，為約0.5至約30 mg/kg。

【0055】 對於經口投與，組合物可以含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75.0、100、125、150、175、200、250及500毫克活性成分之錠劑形式提供，以對症性調整患者之劑量。藥劑通常含有約0.01 mg至約500 mg之活性成分，或在另一實施例中，含有約1 mg至約100 mg之活性成分。在恆定速率輸注期間，靜脈內劑量可在約0.01至約10毫克/公斤/分鐘之範圍內。

【0056】 根據本發明之適合個體包括哺乳動物個體。根據本發明之哺乳動物包括犬、貓、牛、山羊、馬、綿羊、豬、嚙齒動物、兔類動物、靈長類動物及其類似者，且涵蓋未出生之哺乳動物。在一個實施例中，人類為適合個體。人類個體可為任一性別且處於任何發育階段。

【0057】 在另一實施例中，本發明包含醫藥組合物。此類醫藥組合物包含與醫藥學上可接受之載劑一起呈遞之本發明化合物。亦可存在其他藥理學活性物質。如本文中所使用，「醫藥學上可接受之載劑」包括生理學上相容之任何及全部溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等

張劑及吸收延遲劑以及其類似者。醫藥學上可接受之載劑的實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似者中之一或多者以及其組合，且可以組成形式包括等張劑，例如糖、氯化鈉或多元醇(諸如甘露糖醇或山梨糖醇)。醫藥學上可接受之物質，諸如潤濕劑或少量輔助物質(諸如潤濕劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑)增強抗體或抗體部分之存放期或有效性。

【0058】 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，可注射溶液及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。形式視預期之投藥模式及治療應用而定。

【0059】 典型組合物呈可注射溶液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彼等類似的組合物。一種投藥模式為非經腸(例如，靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)。在另一實施例中，抗體係藉由靜脈內輸注或注射投與。在又一實施例中，抗體係藉由肌肉內或皮下注射投與。

【0060】 固體劑型之經口投與可例如以離散單元形式呈遞，諸如硬或軟膠囊、丸劑、扁囊劑、口含錠或錠劑，其各自含有預定量的至少一種本發明化合物。在另一實施例中，經口投與可呈粉末或顆粒形式。在另一實施例中，口服劑型為舌下劑型，諸如口含錠。在此類固體劑型中，結晶化合物一般與一或多種佐劑組合。此類膠囊或錠劑可含有控制釋放調配物。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。

【0061】 在另一實施例中，經口投與可呈液體劑型。用於經口投與

之液體劑型包括例如含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(例如，水)的醫藥學上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。此類組合物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑(例如，甜味劑)及/或芳香劑。

【0062】 在另一實施例中，本發明包含非經腸劑型。「非經腸投與」包括例如皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射、肌肉內注射、胸骨內注射及輸注。可注射製劑(亦即，無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知技術使用適合之分散劑、潤濕劑及/或懸浮劑來調配。

【0063】 在另一實施例中，本發明包含局部劑型。「局部投與」包括例如經皮投與，諸如經由經皮貼片或離子導入療法裝置、眼內投與，或鼻內或吸入投與。用於局部投與之組合物亦包括例如局部凝膠、噴霧、軟膏及乳膏。局部用調配物可包括增強活性成分經由皮膚或其他受影響區域之吸附或滲透的結晶化合物。當藉由經皮裝置投與本發明之結晶化合物時，將使用儲集器及多孔膜類型之貼片或固體基質種類之貼片來實現投與。出於此目的，典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、敷粉(dusting powder)、敷料、泡沫劑、薄膜、皮膚貼片、粉片(wafer)、植入劑、海綿體、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。典型載劑包括乙醇、水、礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可併入滲透增強劑，參見例如B. C. Finnin及T. M. Morgan, J. Pharm. Sci., 第88卷, 第955-958頁, 1999。

【0064】 因此，本發明揭示的(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈之結晶型的局部用調配物可使用此類製備來投與，該等製備涵蓋跨越身體表面及身體通道之內部襯裡(包括上皮及黏膜組織)的所有習知投藥方法，包括

經皮、表皮、口頰、經肺、經眼、鼻內、經陰道及經直腸投藥模式。典型載劑包括乙醇、水、礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。此類局部用調配物可與其他醫藥學上可接受之賦形劑組合製備。可能對於臨床功效必需之賦形劑為一或多種滲透增強劑，諸如為一或多種飽和或順式不飽和C10-C18脂肪醇。此類脂肪醇包括C16-C18脂肪醇，且最佳為C18脂肪醇。順式不飽和C16-C18脂肪醇之實例包括油醇、亞麻醇(linoleyl alcohol)、 γ -次亞麻醇(linolenyl alcohol)及次亞麻醇。用作滲透增強劑之飽和C10-C18脂肪醇包括癸醇、月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇及硬脂醇。替代地，可用於製備局部用調配物之其他滲透增強劑包括C10-C18脂肪酸，其在飽和時可包括癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸及花生酸。替代地，滲透增強劑可有效地為順式不飽和脂肪酸，諸如棕櫚油酸(順式-9-十六烯酸)、油酸(順式-9-十八烯酸)、順式-十八碳烯酸(順式-11-十八烯酸)、亞麻油酸(順式-9,12-十八碳二烯酸)、 γ -次亞麻油酸(順式-6,9,12-十八碳三烯酸)、次亞麻油酸(順式-9,12,15-十八碳三烯酸)及花生四烯酸(順式-5,8,11,14-二十碳四烯酸)。滲透增強劑(例如選自C10-C18脂肪醇之滲透增強劑)係以範圍介於約0.1至約5% (w/v)，更佳1至約4%，再更佳1至約3% (w/v)之量使用。

【0065】 局部用調配物含有呈治療有效量之(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈，其可以每天或每天兩次劑量向有需要之患者給藥。此等量在約0.1%至約5.0% (w/v)，更佳約0.1%至約3.0% (w/v)之範圍內。在增強此等調配物之穩定性之其他賦形劑中包括醛類清除劑，諸如甘油及丙二醇；及抗氧化劑，諸如丁基羥基茴香醚(BHA)、丁基羥基甲苯(BHT)、沒食子

酸丙酯、抗壞血酸(維生素C)、多酚、生育酚(維生素E)及其衍生物。

【0066】適用於向眼局部投與之調配物包括例如滴眼劑，其中將本發明之化合物溶解或懸浮於適合載劑中。適合於經眼或經耳投與之典型調配物可呈微米尺寸化懸浮液或溶液於pH調節之等張性無菌鹽水中之滴劑形式。適合於經眼及經耳投與之其他調配物包括軟膏、可生物降解(亦即，可吸收之凝膠海綿體、膠原蛋白)及不可生物降解(亦即，聚矽氧)植入物、粉片、透鏡及顆粒或囊泡系統，諸如泡囊(niosome)或脂質體。聚合物，諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物(例如，羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多醣聚合物(例如結冷膠)可與諸如苯紮氯銨(benzalkonium chloride)之防腐劑一起併入。亦可藉由離子導入療法遞送此類調配物。

【0067】對於鼻內投與或藉由吸入投與，本發明之結晶化合物宜以來自患者擠壓或泵吸之泵噴霧容器的溶液或懸浮液形式遞送，或以來自加壓容器或使用適合推進劑之噴霧器的氣溶膠噴霧呈現形式遞送。適合於鼻內投與之調配物通常以來自乾粉吸入器之乾粉形式(單獨，或作為混合物，例如與乳糖乾燥摻合，或作為混合組分粒子，例如與磷脂(諸如磷脂醯膽鹼)混合)投與，或以來自加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳為使用電流體動力學產生細霧之霧化器)或使用或不使用適合推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)之噴霧器的氣溶膠噴霧形式投與。對於鼻內使用，粉末可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖或環糊精。

【0068】在另一實施例中，本發明包含經直腸劑型。此類經直腸劑型可呈例如栓劑之形式。可可脂為傳統栓劑基質，但在適當時可使用各種替代物。

【0069】 亦可使用醫藥領域中已知之其他載劑材料及投藥模式。本發明之醫藥組合物可藉由熟知之藥學技術中之任一者，諸如有效調配及投藥程序來製備。上文關於有效調配及投藥程序之考慮因素為此項技術中熟知的且描述於標準教科書中。藥物之調配論述於例如Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975；Lieberman等人編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Kibbe等人編, Handbook of Pharmaceutical Excipients (第3版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999中。

【0070】 本發明之結晶化合物可單獨使用或與其他治療劑組合使用。本發明提供如本文中所定義之用途、方法或組合物中之任一者，其中本文中之結晶化合物或該化合物之醫藥學上可接受之溶劑合物係與本文中所論述之一或多種其他治療劑組合使用。

【0071】 「組合」投與兩種或更多種化合物意謂投與所有化合物的時間足夠接近以使得一種化合物之存在改變任何其他化合物之生物效應。可同時、並行或依序投與兩種或更多種化合物。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個別劑型投與化合物進行。

【0072】 片語「並行投與」、「共投與」、「同時投與(simultaneous administration/administered simultaneously)」意謂化合物係組合投與。

【0073】 在另一實施例中，本發明提供治療方法，其包括投與本發明之結晶化合物與一或多種其他藥劑之組合，其中一或多種其他藥劑可選自本文中所論述之試劑。

【0074】 此等試劑及本發明之結晶化合物可與醫藥學上可接受之媒劑，諸如鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、右旋糖溶液及其類似者組合。特定給藥方案，亦即劑量、時序及重複將視特定個體及該個體之病史而定。

【0075】 可接受的載劑、賦形劑或穩定劑在所採用之劑量及濃度下對受體無毒性，且可包含緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；鹽，諸如氯化鈉；抗氧化劑，其包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨、苄索氯銨(benzethonium chloride)；酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)之多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽抗衡離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如，Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0076】 含有此等試劑及/或本發明化合物之脂質體係藉由此項技術中已知之方法，諸如描述於美國專利第4,485,045號及第4,544,545號中之方法製備。具有增加的循環時間之脂質體揭示於美國專利第5,013,556號中。特別適用之脂質體可藉由逆相蒸發方法利用包含磷脂醯膽鹼、膽固醇及PEG衍生化之磷脂醯乙醇胺(PEG-PE)的脂質組合物產生。脂質體經由限定孔隙大小之過濾器擠出以得到具有所需直徑之脂質體。

【0077】 此等試劑及/或本發明化合物亦可包覆於例如藉由凝聚技術或界面聚合而製備之微膠囊中，該等微膠囊例如分別在膠態藥物遞送系統(例如，脂質體、白蛋白微球體、微乳劑、奈米粒子及奈米膠囊)中或在巨乳液中之羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊。此類技術揭示於Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Mack Publishing (2000)中。

【0078】 可使用持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有抗體/本發明化合物之固體疏水性聚合物的半滲透性基質，該等基質呈成形製品，例如薄膜或微膠囊形式。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如，聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸交酯(美國專利第3,773,919號)、L-麩胺酸與7乙基-L-麩胺酸酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物，諸如用於LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物與乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)構成之可注射微球體)中之彼等乳酸-乙醇酸共聚物、蔗糖乙酸異丁酸酯及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

【0079】 用於靜脈內投與之調配物必須為無菌的。此易於藉由例如經由無菌過濾膜過濾來實現。本發明之結晶化合物通常置放於具有無菌接取口(sterile access port)之容器，例如具有可由皮下注射針頭刺穿之塞子的靜脈內溶液袋或小瓶中。

【0080】 適合之乳液可使用可商購之脂肪乳液，諸如Intralipid™、Liposyn™、Infonutrol™、Lipofundin™及Lipiphysan™來製備。活性成分可溶解於預混乳液組合物中，或替代地其可溶解於油(例如，大豆油、紅花油、棉籽油、芝麻油、玉米油或杏仁油)及在與磷脂(例如，卵磷脂、

大豆磷脂或大豆卵磷脂)及水混合後形成之乳液中。應瞭解，可添加其他成分，例如甘油或葡萄糖以調整乳液之張力。適合之乳液將通常含有至多20%油，例如在5%與20%之間。脂肪乳液可包含0.1與1.0 μm 、特定言之0.1與0.5 μm 之間的脂肪液滴，且具有在5.5至8.0之範圍內的pH。

【0081】 此等教示之化合物可藉由此項技術中已知之方法製備。用於製備此等教示之化合物的試劑可商購或可藉由文獻中所描述之標準程序製備。舉例而言，本發明之化合物可根據以下實例中所說明之方法製備。

【0082】 本發明之描述利用熟習此項技術者所熟知之各種縮寫，其包括以下內容：

aq：水溶液

CH₃CN：乙腈

DCM：二氯甲烷

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲亞砜

EtOAc：乙酸乙酯

EtOH：乙醇

FT-IR：傅里葉變換-紅外(Fourier Transform-Infrared)

HOAc：乙酸

MeOH：甲醇

PXRD：粉末X射線繞射

ss ¹³C NMR：固態¹³C核磁共振

THF：四氫呋喃

TLC：薄層層析

【0083】**實例**

僅呈現以下非限制性實例以說明本發明。技術人員應理解，存在未例示但仍形成本教示之部分的大量等效物及變化形式。

【0084】**實例1**

(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式2單水合物之製備

藉由在20℃至30℃將無水(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式1 (20 g)懸浮於THF (595 mL)、甲醇(70 mL)及水(35 mL)中來進行再結晶。在回流下將混合物加熱30 min。將所得溶液經由HALAR®過濾器轉移至預熱(65℃)容器，隨後用預熱的THF-甲醇-水(85-10-05% v/v/v)混合物洗(無規格(spec free)操作)。將樣品攪拌30 min，然後將混合物冷卻至5℃持續4.5 h，隨後轉移至乾燥過濾器且用冷(5℃)的THF-水混合物95-05% v/v洗。在室溫(在潮濕條件下)乾燥沈澱物直至THF殘餘物≤ 0.02%，得到呈白色、自由流動粉末的形式2單水合物。

【0085】**實例2**

無水游離鹼(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式1之製備

藉由在20℃至30℃將(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式2單水

合物(20 g)懸浮於THF (595 mL)、甲醇(70 mL)及水(35 mL)中來進行再結晶。在回流下將混合物加熱30 min。將所得溶液經由HALAR®過濾器轉移至預熱(65°C)容器，且隨後用預熱的THF-甲醇-水(85-10-05% v/v/v)混合物洗(無規格操作)。將樣品攪拌30分鐘，然後冷卻回至50°C。接著在部分真空下藉由將夾套溫度控制在50°C至70°C之間蒸餾樣品。藉由蒸餾達成約15 mL/g之最終體積。向樣品中添加15 mL/g之乙酸乙酯(300 mL)。再次蒸餾樣品以在蒸餾之後最終體積符合15 mL/g。重複相同操作2次以移除THF、甲醇及水(限度：THF及甲醇不超過2 wt%，且水不超過0.5 wt%)。將樣品攪拌30 min，然後將混合物冷卻至20°C持續4.5 h之前，隨後轉移至乾燥過濾器且用乙酸乙酯3 mL/g洗。在50°C溫度乾燥沈澱物直至乙酸乙酯殘餘物 $\leq 0.02\%$ ，得到呈白色、自由流動粉末之形式1無水游離鹼。

【0086】

實例3

(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈形式2單水合物之製備

將4-氯-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(2.0 g, 8.6 mmol, 100質量%)及(1r,3r)-3-(氰甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(dioxaborolan)-2-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈(2.8 g, 9.0 mmol, 100質量%)在碳酸氫鈉(1.40 g, 16.7 mmol, 100質量%)於THF (22 mL)及水(24 mL)中存在下組合。將混合物加熱至35°C持續5分鐘。在另一容器中，裝填氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II) (14 mg, 0.01744 mmol, 98質量%)且使用氮氣進行脫氣，隨

後裝填催化劑於THF中。接著在35°C將催化劑溶液添加至反應混合物中，接著加熱至65°C持續2小時。添加含1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(20 mg，0.05020 mmol，100質量%)之1 mL四氫呋喃，且在65°C將反應混合物攪拌60分鐘。接著將樣品冷卻至20°C且攪拌90分鐘。過濾固體，且接著將濾餅再置放於反應器中且在水中再漿化。將漿料轉移至乾燥過濾器且用水洗。在室溫(在潮濕條件下)乾燥固體直至THF殘餘物 $\leq 0.02\%$ ，得到呈白色、自由流動粉末的形式2單水合物。

【0087】

儀器及分析方法：

粉末X射線繞射(PXRD)

在裝配有自動樣品更換器、 θ 至 2θ 測角計及PSD窗口大小為 4.00° 之Lynxeye XE-T偵測器的Bruker D8 Endeavour粉末X射線繞射儀上收集API之PXRD圖案。主要電動狹縫設定為11.0 mm之恆定光照，抗散射狹縫設定為2.20 mm之恆定距離。將X射線管電壓及電流分別設定為40 kV及40 mA。使用 0.019° 的步長及自 2.0 至 $55.0^\circ 2\theta$ 掃描10分鐘的掃描時間，在Cu波長下收集資料。樣品藉由將粉末置放於Si低背景空腔固持器中來製備。藉由玻璃載片按壓樣品粉末以確保達成適當的樣品高度。使用Bruker DIFFRAC軟體收集資料，且藉由DIFFRAC EVA軟體進行分析。將所收集之PXRD圖案導入至Bruker DIFFRAC EVA軟體中。利用軟體的「峰搜尋功能」進行峰選擇，且接著仔細檢查並且校正以確保已精確地指定所有峰位置。將峰編錄於 2 與 $32^\circ 2\theta$ 之間。將峰位置中 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 之典型誤差應用於此資料。與此量測相關之微小誤差可由於多種因素而發生，該等因素包括：(a)樣品製備(例如，樣品高度)、(b)儀器、(c)校準、(d)操作員(包括

在確定峰位置時存在之彼等誤差)及(e)材料性質(例如，較佳的定向及透明度誤差)。因此，峰被視為具有 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 之典型相關誤差。當清單中之兩個峰被視為重疊時，已自清單移除較不強的峰。在較高強度之相鄰峰上作為肩峰存在之峰亦自峰清單移除。儘管肩峰與相鄰峰之位置可相距 $> 0.2^\circ 2\theta$ ，但其被視為不可與相鄰峰辨別。為了獲得絕對峰位置，粉末圖案應與參考物比對。此參考物可為來自在室溫下溶解之相同形式的晶體結構，或內標物(例如，二氧化矽或剛石)的模擬粉末圖案。(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式1及形式2之模擬粉末圖案係獲自單晶結構。來自單晶結構之模擬粉末圖案係經由使用作為CCDC 5.40軟體套之一部分的Mercury 4.1.0的計算而獲得。

【0088】

PXRD反射指定：在給定反射之最大強度下指定峰值。

(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式1無水游離鹼之PXRD概況提供於圖1中。峰清單包括於表1中。選擇若干峰作為(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式1無水游離鹼之特徵峰。(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式2單水合物之PXRD概況提供於圖2中。峰清單包括於表2中。選擇若干峰作為(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式2單水合物之特徵峰。

表1：(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡

吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈(形式1無水游離鹼)之PXRD峰清單。星號峰為形式1無水游離鹼之特徵峰。

°2θ ± 0.2 °2θ	相對強度%
8.1	6.0*
8.9	21.7
11.0	72.0
12.1	1.2
12.5	15.8
12.9	2.9
14.1	45.8
14.9	7.4
16.2	35.6
17.3	18.7
17.6	28.1
18.0	25.3*
18.4	16.2
19.6	9.5
20.6	36.8*
21.5	15.2
22.2	75.6
22.8	43.8*
23.2	38.6
23.7	13.1
24.0	5.6
24.3	27.0
25.0	15.9
25.9	21.8
27.0	100.0*
27.7	71.9
29.1	6.5
29.8	3.2
30.2	9.9
30.5	16.0
31.1	8.1

【0089】 建議五個特徵峰作為(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈無水形式1在8.1°、18.0°、20.6°、22.8°及27.0° 2θ處之診斷峰。

表2：(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡

吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈(形式2單水合物)之PXRD峰清單。

$2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$	相對強度%
7.4	44.2*
8.8	86.5
10.4	5.3*
11.1	4.4
12.4	42.6
12.8	1.0
13.8	13.0
14.0	5.4
14.3	0.7
14.9	18.8
15.7	11.9*
16.2	74.7
17.2	1.3
17.5	3.4
18.5	20.3
18.7	8.9
19.2	3.6
19.9	8.5
20.2	7.4
20.9	26.0
22.3	38.8
23.0	1.2
23.2	1.9
23.6	3.9
24.0	67.0
25.0	24.8
25.7	40.5
26.2	100.0*
26.8	2.1
27.8	93.7
28.5	36.1*
30.1	35.5
30.6	3.0
30.9	6.4
31.3	2.2
31.8	1.7

【0090】建議五個特徵峰作為形式2單水合物在7.4°、10.4°、15.7°、26.2°、28.5° 2θ處之診斷峰。

【0091】 **固態NMR**：在定位於Bruker-BioSpin Avance III™ 500 MHz (^1H 頻率) NMR光譜儀中之CPMAS探針上進行固態NMR (ssNMR)分析。將材料封裝於用標準驅動蓋密封之4 mm旋轉器中。使用15.0 kHz之魔角旋轉速率。在光譜獲取期間施加80-90 kHz之相位調變質子去耦場。使用質子去耦交叉極化魔角旋轉(cross-polarization magic angle spinning; CPMAS)實驗來收集 ^{13}C ssNMR光譜。將交叉極化接觸時間設定成3 ms且將循環延遲設定成60秒。調整掃描次數以獲得恰當的訊雜比，其中對於API收集了768次掃描，且對於藥物產品收集了更多次掃描，通常 ≥ 4096 次。使用關於結晶金剛烷之外部標準之 ^{13}C CPMAS實驗來參考 ^{13}C 化學位移標度，從而將其高場共振設定成29.5 ppm。

【0092】 使用Bruker-BioSpin TopSpin™ 3.5版軟體執行自動峰值拾取(peak picking)。一般而言，5%相對強度之閾值用於初步峰選擇。目視檢查自動化峰值拾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。本文中報導之固態NMR峰高為相對強度。固態NMR強度可視CPMAS實驗參數之實際設定及樣品之熱歷程而變化。強度可視CPMAS實驗參數之實際設定及樣品之熱歷程而變化。CPMAS強度未必係定量的。

【0093】 結晶型(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈(無水形式1及形式2單水合物)之 ^{13}C 固態NMR峰清單分別顯示於表3及表4中。

表3：(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈(無水形式1)之 ^{13}C 固態NMR峰清

單。

δ /ppm	相對強度，%
15.2	45.8
32.1	40.3
33.1	38.5
35.2	36.3
42.4	50.2
60.2	70.1
98.2	35.7
114.2	33.2
118.0	12.0
120.5	68.6
121.2	68.3
123.3	12.7
124.7	22.5
128.3	34.7
131.4	100.0
138.5	51.3
143.5	74.8

【0094】 131.4、60.2、143.5、121.2及120.5 ppm處之共振為無水形式1之特徵峰。

表4：(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈(形式2單水合物)之¹³C固態NMR峰清單。

δ /ppm	相對強度，%
15.4	42.9
30.6	30.3
36.5	53.8
40.0	47.0
61.8	61.9
96.3	36.7
113.9	34.7
120.8	100.0
123.3	23.4
125.7	33.2
130.9	57.7
133.2	47.9
138.3	38.5
142.8	54.1

【0095】 130.9、120.8、142.8、40.0及61.8 ppm處之共振為形式2單水合物之特徵峰。

【0096】

FT-Raman光譜法

使用附接至Vertex 70 FTIR光譜儀(Bruker Optik GmbH)之RAM II FT-Raman模組來收集拉曼光譜。儀器配備有1064 nm之固態(Nd:YAG)雷射器及液氮冷卻之鍺偵測器。在資料獲取之前，使用白色光源及聚苯乙烯以及萘參考物來進行儀器效能及校準驗證。結晶型之拉曼光譜峰顯示於表2中。製備樣品且在經截斷之NMR管中進行分析。在量測期間使用樣品旋轉器(Ventacore, UK)，以最大化在資料收集期間暴露於雷射之材料之體積。最佳化來自樣品之反向散射拉曼訊號，且使用500 mW之雷射功率在 2 cm^{-1} 之光譜解析度下收集資料。應用Blackmann-Harris之4項切趾函數以最小化光譜像差。在3500與50 cm^{-1} 之間產生光譜，其中相應地調整掃描次數以確保恰當的訊雜比。光譜係藉由將最強峰之強度設定成2.00而標準化。接著使用OPUS 8.2版軟體(Bruker Optik GmbH)中之自動峰值拾取功能來鑑別峰，其中敏感度設定成2%。提取峰位置及相對峰強度且將其製成表。具有此實驗組態之峰位置之可變性在 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 內。經預期，由於FT-Raman及色散拉曼為類似技術，因此假定適當的儀器校準，本文中關於FT-Raman光譜所報導之峰位置將與使用色散拉曼量測將觀測到之峰位置一致。

表5：(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈(形式1)之完整拉曼峰清單。

波數(cm-1)	相對強度(%)
439	3.5
525	4.4
663	3.9
688	2.3
826	2.3
845	14.0
924	16.2
965	8.1
988	4.6
1002	5.7
1016	4.7
1079	5.6
1137	13.1
1157	3.0
1190	8.2
1206	7.0
1224	12.3
1246	24.0
1277	7.3
1293	12.5
1306	5.0
1322	7.2
1353	26.6
1377	12.3
1422	14.8
1443	22.6
1498	54.9
1564	100.0
1619	55.2
2242	21.3
2923	7.3
2971	18.8
3019	3.1
3105	10.5
3144	4.7

【0097】 選擇1498、2923、1246、1443及2971 cm⁻¹作為無水形式1之特徵峰。

表6：(1R,3R)-3-(**氰**甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)環丁烷-1-甲腈(形式2)之完整拉曼峰清單。

波數(cm-1)	相對強度(%)
431	5.3
495	2.6
531	7.3
643	4.1
687	3.2
706	3.7
767	3.6
848	11.8
882	4.6
915	2.9
930	12.4
967	4.1
981	5.9
994	2.6
1001	8.3
1019	3.3
1088	5.2
1143	16.7
1162	5.9
1208	3.5
1219	15.6
1255	21.3
1277	14.5
1292	8.6
1330	27.3
1355	36.1
1376	12.6
1386	3.2
1421	9.5
1453	22.5
1507	60.9
1561	100.0
1574	15.7
1612	9.8
1622	58.2
2242	29.5
2258	2.3
2934	4.6
2949	18.4
2963	2.6
2976	6.6
3108	2.9
3122	10.9
3146	5.1

【0098】 1507、3122、2934、1330及1255 cm-1為形式2單水合物之特徵峰。

【0099】 在不脫離本發明教示之精神及基本特性的情況下，熟習此項技術者應能想到本文所描述之變化形式、修改及其他實施方案。因此，本發明教示之範疇不由前述說明性描述界定，而是替代地由以下申請專利範圍界定，且在申請專利範圍之等效物的含義及範圍內出現的所有變化意欲涵蓋於其中。

【0100】 本說明書中所描述或提及之經印刷出版物，包括(但不限於)專利、專利申請案、書籍、技術論文、行業出版物及雜誌論文中之每一者係以全文引用之方式併入本文中且用於所有目的。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種製備化合物(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式1無水游離鹼(形式1無水游離鹼)之方法，該方法包含：

使(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式2單水合物懸浮於包含四氫呋(THF)、甲醇及水的混合物中；

在回流下加熱該混合物；

冷卻該混合物；

在50°C至70°C之間蒸餾該混合物，以獲得經蒸餾體積樣品；

使用乙酸乙酯及額外的蒸餾，自該經蒸餾體積樣品中移除該THF、甲醇及水，以獲得形式1無水游離鹼；且

使用過濾且視情況以乙酸乙酯洗滌，單離出該形式1無水游離鹼；

其中該形式1無水游離鹼之特徵係在於粉末X射線繞射圖案包含以 2θ 表示於 $20.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $27.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 之峰。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該移除步驟係經重複直至THF及甲醇不超過2 wt%，且水不超過0.5 wt%。

【請求項3】

如請求項1之方法，其中該形式1無水游離鹼之特徵係在於粉末X射線繞射圖案包含以 2θ 表示於 $8.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 及 $27.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 之峰。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該形式1無水游離鹼為非吸濕性的。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該形式1無水游離鹼之特徵係在於選自由 $60.2\text{ ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 、 $131.4\text{ ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 及 $143.5\text{ ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 組成之群之固態 ^{13}C 核磁共振化學位移。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該形式1無水游離鹼之特徵係在於在 $1246\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1498\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 及 $2923\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 之一組拉曼譜帶。

【請求項7】

一種製備化合物(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式2單水合物(形式2單水合物)之方法，該方法包含：

將4-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶及(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(dioxaborolan)-2-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈與碳酸氫鈉、四氫呋喃(THF)及水組合，以提供反應混合物；

於THF中裝填氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)，以提供催化劑溶液；

將該催化劑溶液添加至該反應混合物中；

將在THF中之1,2-雙(二苯基膦基)乙烷添加至該反應混合物中；且

單離出該形式2單水合物，

其中該形式2單水合物之特徵係在於包含以 2θ 表示於 $7.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 之峰之粉末X射線繞射圖案。

【請求項8】

如請求項7之方法，其進一步包含在THF中裝填之前，在氮氣中將氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II)脫氣。

【請求項9】

如請求項7或8之方法，其中該形式2單水合物係使用過濾單離。

【請求項10】

如請求項7或8之方法，其進一步包含乾燥該形式2單水合物。

【請求項11】

如請求項7或8之方法，其中該形式2單水合物之特徵係在於包含以 2θ 表示於 $7.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 之峰之粉末X射線繞射圖案。

【請求項12】

如請求項7或8之方法，其中該形式2單水合物之特徵係在於選自由 $40.0\text{ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 、 $61.8\text{ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 、 $120.8\text{ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 、 $130.9\text{ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 、 $142.8\text{ ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 所組成之群之 ^{13}C 固態固態核磁共振化學位移。

【請求項13】

如請求項7或8之方法，其中該形式2單水合物之特徵係在於在 $1255\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1330\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1507\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $2934\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、

3122 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之拉曼譜帶。

【請求項14】

一種製備(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式2單水合物(形式2單水合物)之方法，該方法包含：

將(1R,3R)-3-(氰甲基)-3-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)環丁烷-1-甲腈形式1無水游離鹼懸浮於包含四氫呋(THF)、甲醇及水的混合物中；

在回流下加熱該混合物；

冷卻該混合物；

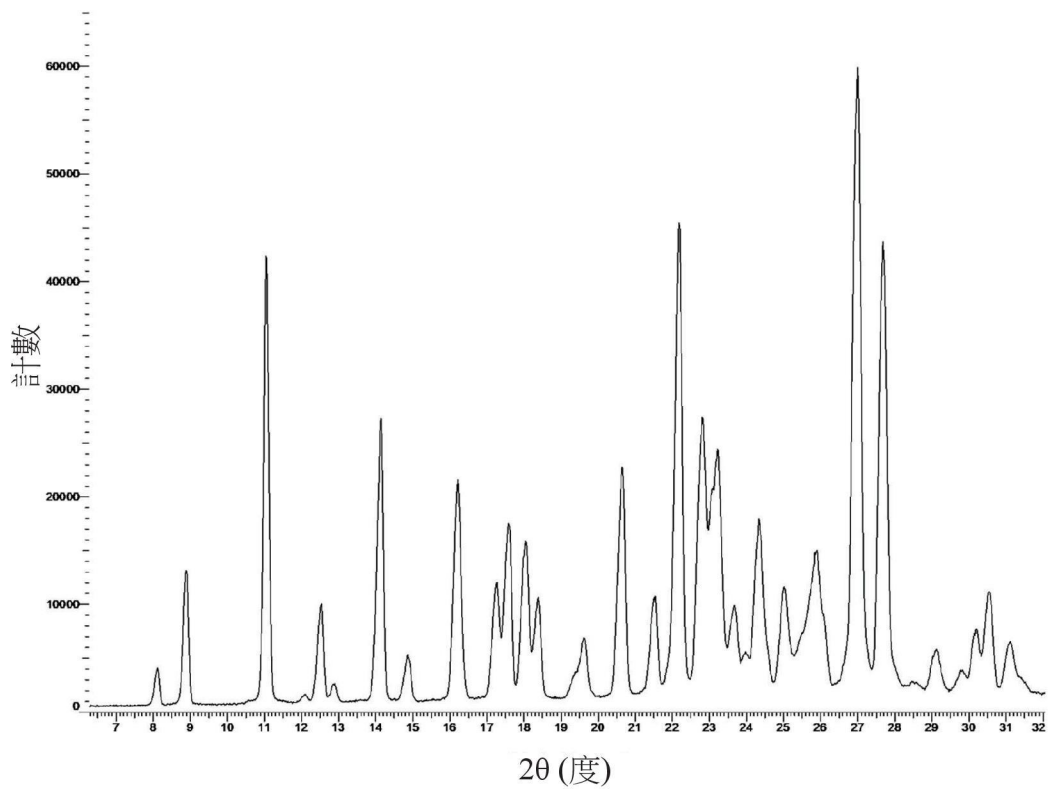
使用過濾並使用THF-水混合物洗滌，以單離該形式2單水合物；

其中該形式2單水合物之特徵係在於包含以 2θ 表示於 $7.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 之峰之粉末X射線繞射圖案。

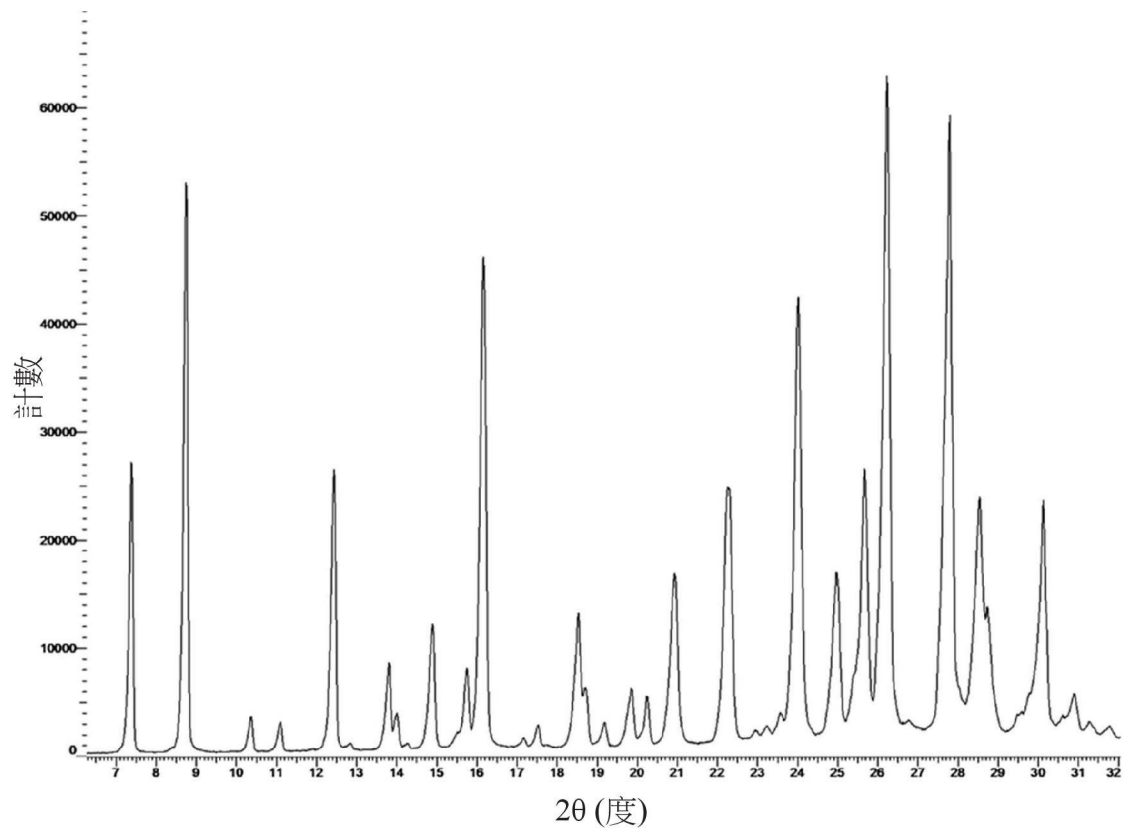
【請求項15】

如請求項14之方法，其中該混合物係冷卻至 5°C 。

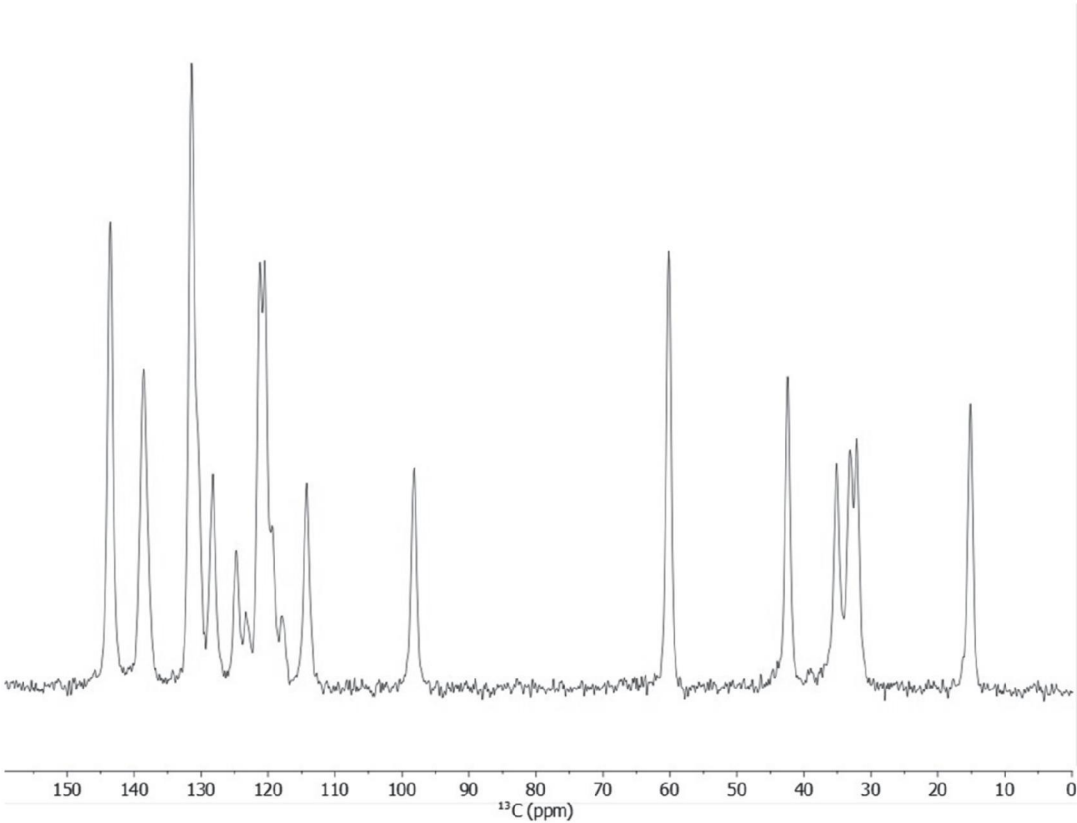
【發明圖式】



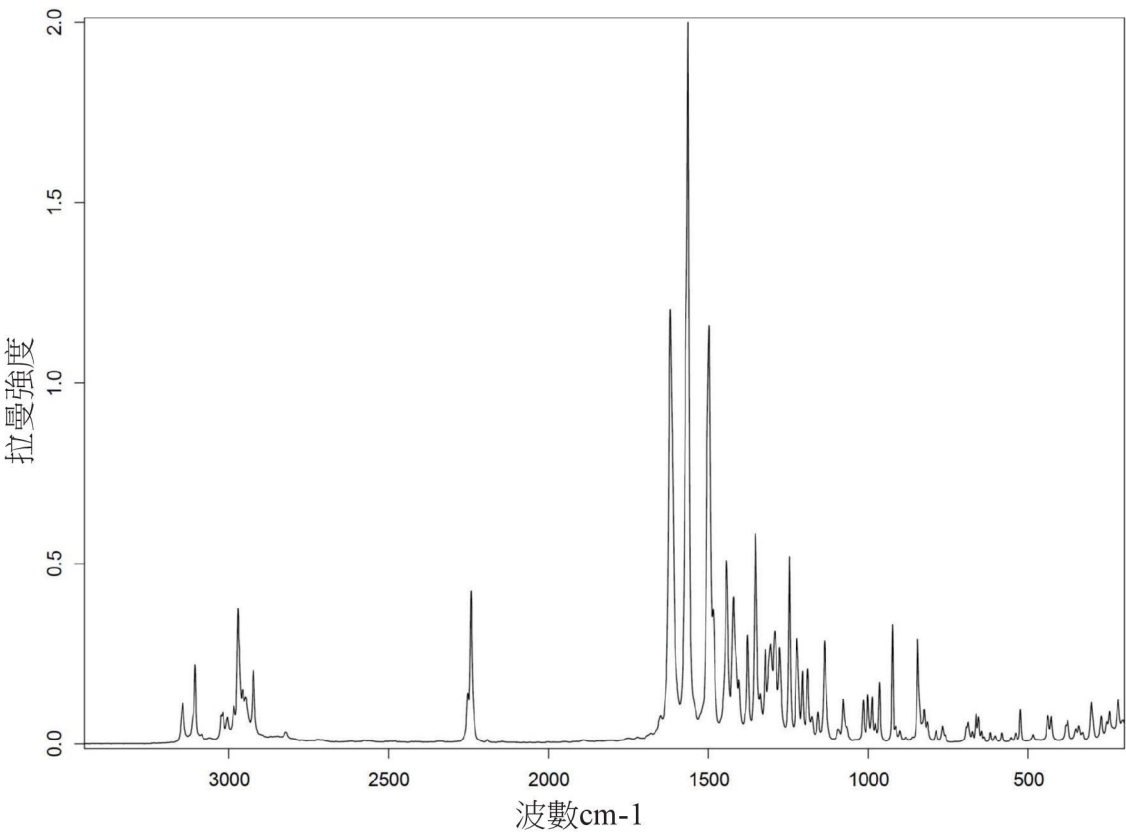
【圖1】



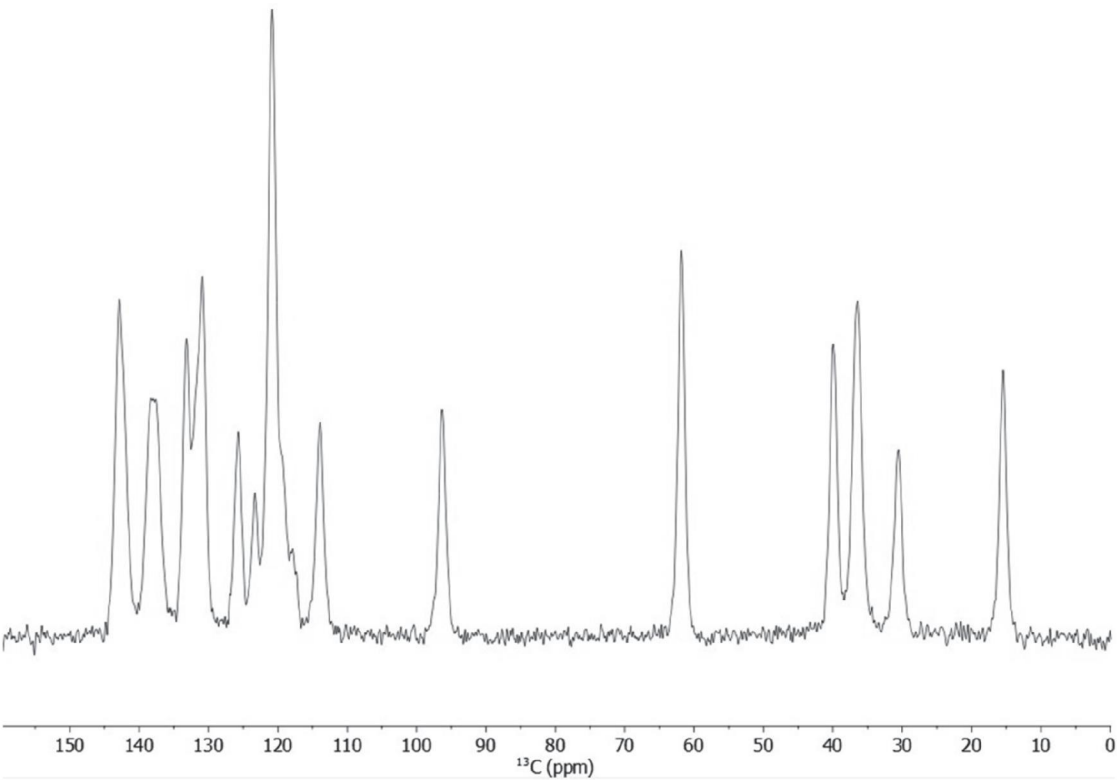
【圖2】



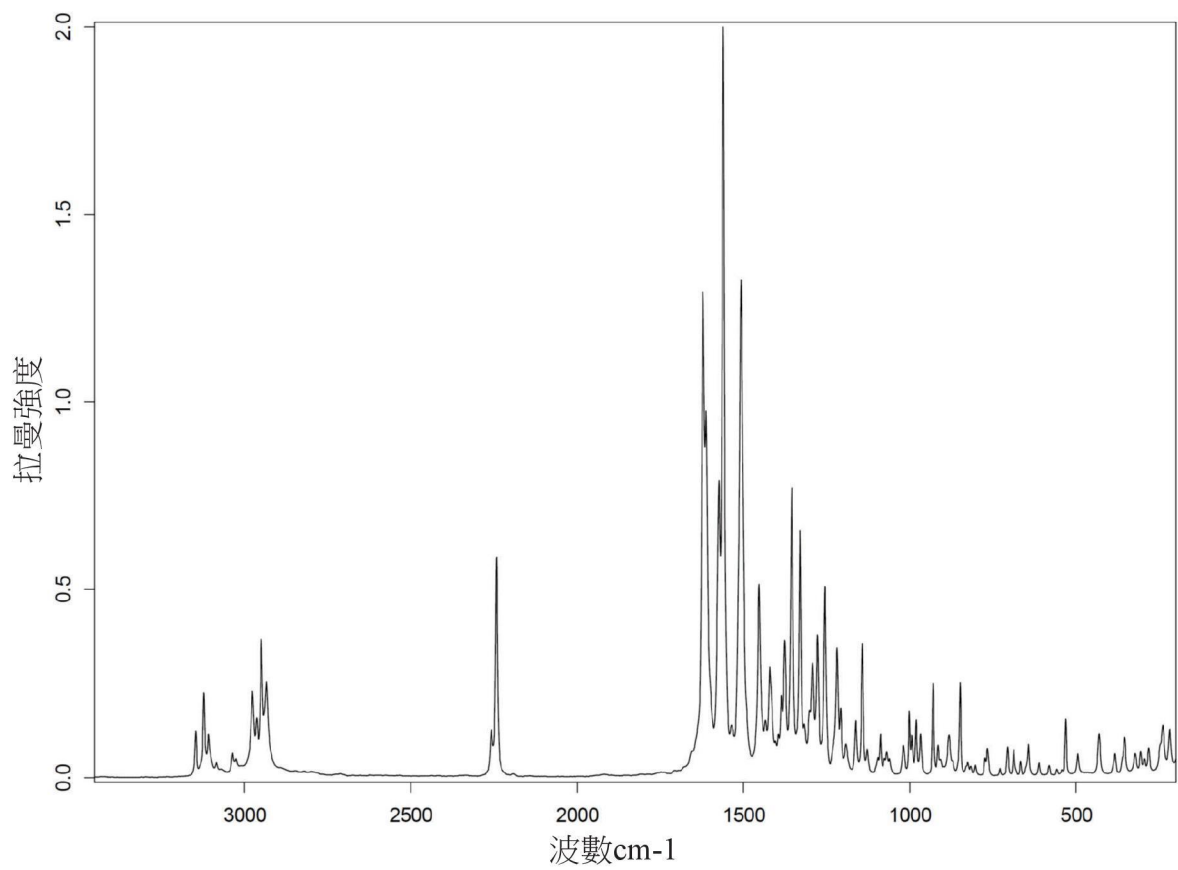
【圖3】



【圖4】



【圖5】



【圖6】