



(21) 申請案號：111143263

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 11 日

(51) Int. Cl. :

*C07D471/04 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/11/12

歐洲專利局

21207942.0

(71) 申請人：美商建新公司 (美國) GENZYME CORPORATION (US)

美國

(72) 發明人：羅伯特 班諾特 ROBERT, BENOIT (FR)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：5 共 58 頁

(54) 名稱

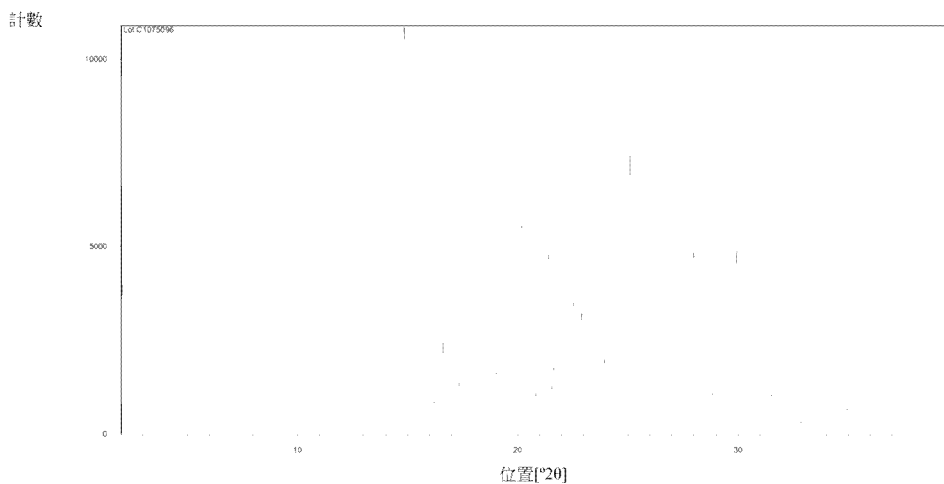
結晶咪唑并[4,5-b]吡啶化合物、醫藥組合物及彼等治療醫學症狀之用途

(57) 摘要

本發明提供一種結晶咪唑并[4,5-b]吡啶化合物、醫藥組合物、抑制肌旋蛋白相關激酶及/或 c-FMS 之方法，以及治療諸如疼痛之醫學疾病及病狀的方法。

The invention provides a crystalline imidazo[4,5-b]pyridine compound, pharmaceutical compositions, methods of inhibiting tropomyosin-related kinase and/or c-FMS, and methods of treating medical diseases and conditions, such as pain.

指定代表圖：

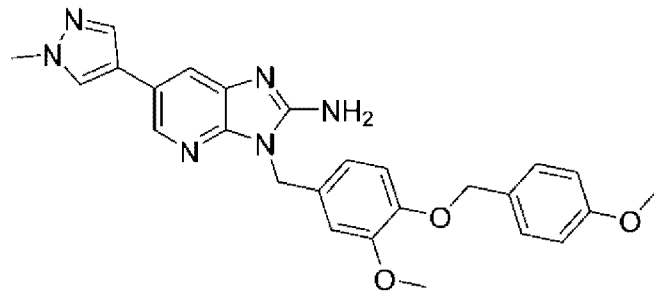


【圖1】

特徵化學式：

202334143

TW 202334143 A





【發明摘要】

【中文發明名稱】

結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物、醫藥組合物及彼等治療醫學症狀之用途

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE COMPOUND,
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND THEIR USE IN
TREATING MEDICAL CONDITIONS

【中文】

本發明提供一種結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物、醫藥組合物、抑制肌旋蛋白相關激酶及/或c-FMS之方法，以及治療諸如疼痛之醫學疾病及病狀的方法。

【英文】

The invention provides a crystalline imidazo[4,5-*b*]pyridine compound, pharmaceutical compositions, methods of inhibiting tropomyosin-related kinase and/or c-FMS, and methods of treating medical diseases and conditions, such as pain.

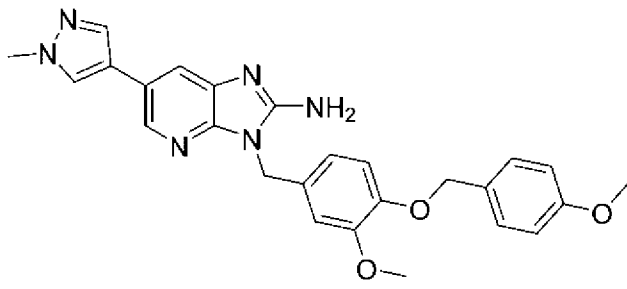
【指定代表圖】

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】

結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物、醫藥組合物及彼等治療醫學症狀之用途

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE COMPOUND,
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND THEIR USE IN
TREATING MEDICAL CONDITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明提供一種結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物、醫藥組合物、抑制肌旋蛋白相關激酶及/或c-FMS之方法，以及治療諸如疼痛之醫學疾病及病狀的方法。

【先前技術】

【0002】 疼痛可充當使健康人類及動物避免組織損害及/或防止對受損組織進一步損傷的保護機制。然而，存在許多疼痛持續超過其有用性之情況。此類不必要遭受之疼痛可損害個體之身體行動力、精神表現、正常睡眠能力、從事職業之能力，且甚至造成抑鬱。影響大量患者之一種類型的疼痛為骨關節炎疼痛。骨關節炎疼痛可使人虛弱。例如，罹患膝骨關節炎疼痛之患者的能力通常受損，無法進行簡單的日常任務，諸如步行或爬樓梯。甚至在坐在椅子上或躺在床上時也可能感到疼痛，且可能影響睡眠能力。膝骨關節炎疼痛之長期緩解將為罹患膝骨關節炎疼痛之患者提供實質性益處。

【0003】 已報導抑制肌旋蛋白相關激酶之化合物用於治療疼痛，諸

如骨關節炎疼痛。肌旋蛋白相關激酶為藉由稱為神經滋養素之可溶性生長因子活化之高親和力受體。肌旋蛋白相關激酶之活化引起下游激酶之活化，該等激酶與細胞信號傳導，包括細胞增殖、存活、血管生成及轉移有關。國際專利申請公開案WO 2015/089139及WO 2016/100677描述某些抑制肌旋蛋白相關激酶之化合物。需要用於抑制肌旋蛋白相關激酶且具有優良特性的其他化合物。

【0004】 本發明解決此對其他化合物之需求且提供其他相關之優勢。

【發明內容】

【0005】 本發明提供一種結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物、醫藥組合物、抑制肌旋蛋白相關激酶及/或c-FMS之方法，以及治療諸如疼痛之醫學疾病及病狀的方法。例如，本發明之一個態樣提供化合物結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3。該結晶化合物可根據包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖表徵： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 。結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3提供之益處為其在熱力學上比結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1更穩定。結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3可用於本文所描述之醫藥組合物及治療方法中。下文更詳細地描述各種態樣及實施例。

【0006】 因此，本發明之一個態樣提供呈結晶形式之化合物3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物，其顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 16.6 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.6 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.9 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 12.8 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 及 28.8 ± 0.2 。化合物可為包含醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物之一部分。

【0007】 本發明之另一態樣提供一種治療選自由以下組成之群之疾病或病狀的方法：發炎疾病、自體免疫疾病、疼痛、骨關節炎、骨骼代謝缺陷及癌症。該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所描述之化合物以治療該疾病或病狀。在某些實施例中，疾病或病狀為疼痛，諸如由骨關節炎引起之疼痛。在某些實施例中，疾病或病狀為骨關節炎。

【0008】 本發明之另一態樣提供一種抑制肌旋蛋白相關激酶之活性的方法。該方法包含使肌旋蛋白相關激酶與有效量之本文所描述之化合物接觸以抑制該肌旋蛋白相關激酶之活性。在某些實施例中，肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關激酶A。在某些實施例中，肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關激酶B。在某些實施例中，肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關激酶C。

【0009】 本發明之另一態樣提供一種抑制群落刺激因子-1細胞受體活性的方法。該方法包含使該群落刺激因子-1細胞受體與有效量之本文所描述之化合物接觸，以抑制該群落刺激因子-1細胞受體之活性。

【0010】 本發明之另一態樣提供一種製備呈結晶形式之化合物3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物之方法，該單水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖：14.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、25.1 ± 0.2、28.0 ± 0.2及30.0 ± 0.2。該方法包含以下步驟：

a. 混合(i)含有丙酮、水及3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺的第一溶液及(ii)呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物之等分試樣，該單水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖：14.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、25.1 ± 0.2、28.0 ± 0.2及30.0 ± 0.2，得到第一混合物；

b. 將該第一混合物維持在約45°C至約55°C範圍內之溫度下持續至少2小時，以產生含有大量呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物的結晶混合物，該單水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖：14.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、25.1 ± 0.2、28.0 ± 0.2及30.0 ± 0.2；及

c. 自該結晶混合物分離該呈結晶形式之化合物。

【0011】 在某些實施例中，第一溶液中丙酮相對於水之比率為約80:20 w/w。在某些實施例中，第一溶液具有在約45°C至約55°C範圍內之溫度。其他實施例描述於下文中。

【圖式簡單說明】

【0012】 圖1描繪結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之X射線粉末繞射圖，如實例3中進一步描述。

【0013】 圖2描繪結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之差示掃描熱量測定曲線，如實例3中進一步描述。

【0014】 圖3描繪結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之DVS等溫線圖，如實例3中進一步描述。

【0015】 圖4描繪結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之熱解重量分析/質譜分析(TGA-MS)曲線，如實例3中進一步描述。

【0016】 圖5為顯示透析溶解實驗結果的圖，該實驗評估以下測試組合物在模擬關節內液之溶液中之透析溶解：結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3（「形式3化合物」），及結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1（「形式1化合物」），如實例5中進一步描述。

【實施方式】

【0017】

相關申請案之交互參考

本申請案主張2021年11月12日申請之歐洲專利申請案序列號21207942.0之權利及優先權，該申請案之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0018】 本發明提供一種結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物、醫藥組合物、抑制肌旋蛋白相關激酶及/或c-FMS之方法，以及治療諸如疼痛之醫學疾病及病狀的方法。例如，本發明之一個態樣提供化合物結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3。該結晶化合物可根據包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖表徵： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 。結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3提供之益處為其在熱力學上比結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1更穩定。結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3可用於本文所描述之醫藥組合物及治療方法中。除非另外指明，否則本發明之實務使用有機化學、藥理學、分子生物學(包括重組技術)、細胞生物學、生物化學及免疫學之習知技術。此類技術在文獻中有解釋，諸如「綜合有機合成(Comprehensive Organic Synthesis)」(B.M. Trost及I. Fleming編, 1991-1992)；「實驗免疫學手冊(Handbook of experimental immunology)」(D.M. Weir及C.C. Blackwell編)；「當前分子

生物學協定(Current protocols in molecular biology)」(F.M. Ausubel等人編, 1987, 且定期更新); 及「當前免疫學協定(Current protocols in immunology)」(J.E. Coligan等人編, 1991), 其中之各者以全文引用之方式併入本文中。

【0019】 本發明之各種態樣闡述於下文部分中; 然而, 一個特定部分中所描述之本發明之態樣不限於任何特定部分。此外, 當變數未隨附定義時, 以該變數之先前定義為準。

定義

【0020】 本文所使用之術語具有其普通含義且此類術語之含義在其各次出現時為獨立的。儘管如此且除非另外規定, 否則以下定義在本說明書及申請專利範圍之通篇中適用。化學名稱、通用名稱及化學結構可互換使用以描述相同結構。若使用化學結構與化學名稱提及化合物且結構與名稱之間存在分歧, 則以結構為準。

【0021】 除非上下文不適當, 否則如本文所使用之術語「一(a)」及「一(an)」意謂「一或多個」且包括複數個。

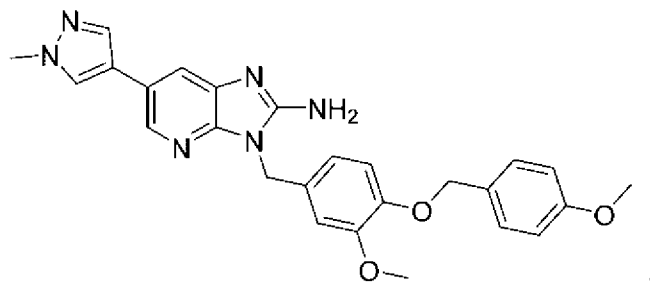
【0022】 如本文所使用, 術語「個體」及「患者」可互換使用且係指藉由本發明之方法治療的生物體。此類生物體較佳包括但不限於哺乳動物(例如鼠科、猿猴、馬科、牛科、豬科、犬科、貓科及其類似物), 且最佳包括人類。

【0023】 如本文所使用, 術語「有效量」係指足以實現有益或所需結果(例如治療性、改善性、抑制性或預防性結果)之化合物的量。有效量可以一或多次投與、施藥或給藥來投與且不意欲限於特定調配物或投與途徑。如本文所使用, 術語「治療」包括引起病狀、疾病、病症及其類似者

改善或其症狀減緩的任何作用，例如減輕、減少、調節、減緩或消除。

【0024】 除非另外規定，否則術語「約」係指在陳述值之 $\pm 10\%$ 內。本發明涵蓋其中值在陳述值之 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$ 內的實施例。

【0025】 化學名稱「3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺」係指具有下式之化合物：



【0026】 如本文所使用，術語「醫藥組合物」係指活性劑與惰性或活性載劑之組合，此組合使得該組合物特別適合於活體內或活體外診斷或治療用途。

【0027】 如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」係指任一種標準醫藥載劑，諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、水、乳液(諸如油/水或水/油乳液)，及各種類型的潤濕劑。組合物亦可包括穩定劑及防腐劑。關於載劑、穩定劑及佐劑之實例，參見例如Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第15版, Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]。

【0028】 如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明之化合物之任何醫藥學上可接受之鹽(例如酸或鹼)，其在投與個體時能夠提供本發明之化合物或其活性代謝物或殘餘物。如熟習此項技術者所知，本發明之化合物之「鹽」可衍生自無機或有機酸及鹼。酸之實例包括但不

限於氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、丁二酸、甲苯對磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸及其類似物。諸如草酸之其他酸儘管本身為醫藥學上不可接受的，但可用於製備可用作中間物之鹽以獲得本發明之化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽。

【0029】 鹼之實例包括但不限於鹼金屬(例如鈉)氫氧化物、鹼土金屬(例如鎂)氫氧化物、氨及式 NW_4^+ 化合物，其中W為 C_{1-4} 烷基及其類似物。

【0030】 鹽之實例包括但不限於：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、氟庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(tosylate) (亦稱為甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate))、十一烷酸鹽及其類似物。鹽之其他實例包括與適合陽離子諸如 Na^+ 、 NH_4^+ 及 NW_4^+ (其中W為 C_{1-4} 烷基)及其類似物複合之本發明之化合物之陰離子。鹽之其他實例包括但不限於：抗壞血酸鹽、硼酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、水楊酸鹽及硫酸鹽。此外，一般視為可用於由鹼性醫藥學化合物形成醫藥學上適用之鹽的酸例如藉由以下論述：P. Stahl等人, Camille G. (編) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties,*

Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH ; S. Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19 ; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson等人, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York ; 及在*The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. 在其網站上)。此等揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0031】 本發明之組合物中所含之某些化合物可以特定幾何或立體異構形式存在。此外，本文所描述之某些化合物可具有光學活性。本發明涵蓋在本發明範疇內之所有此類化合物，包括順式及反式異構體、*R*-及*S*-對映異構體、非對映異構體、(d)-異構體、(l)-異構體、其外消旋混合物及其他其混合物。化合物可含有一或多個立體對稱中心。例如，不對稱碳原子可存在於諸如烷基之取代基中。所有此類異構體以及其混合物均意欲包括於本發明中，諸如外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物及個別非對映異構體。視分子上之各種取代基之性質而定，可存在其他不對稱中心。各此類不對稱中心將獨立地產生兩種光學異構體，且意欲將呈混合物形式及呈純化合物或部分純化合物形式之所有可能光學異構體及非對映異構體包括於本發明之範圍內。

【0032】 非對映異構體混合物可基於其物理化學差異藉由熟習此項技術者已知之方法(諸如藉由層析及/或分步結晶)來分離成其個別非對映異構體。對映異構體可藉由以下方式分離：藉由與適當光學活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或莫舍氏酸氯化物(Mosher's acid chloride)反應將對映異構體混合物轉化為非對映異構體混合物，分離非對映異構體且將個別非對映異構體轉化(例如水解)為對應的純對映異構體。替代地，

本發明之化合物之特定對映異構體可藉由不對稱合成來製備。再者，當分子含有鹼性官能基(諸如胺基)或酸性官能基(諸如羧酸)時，非對映異構體鹽用適合的光學活性酸或鹼形成，隨後藉由此項技術中已知之分步結晶或層析方法解析由此形成之非對映異構體，且隨後回收純對映異構體。

【0033】 本發明之化合物之個別立體異構體可例如實質上不含其他異構體，或可例如以外消旋體形式混合或與全部其他或其他所選的立體異構體混合。本發明之化合物中之對掌性中心可具有如*IUPAC* 1974建議所定義之*S*或*R*組態。此外，在本文所描述之化合物可以滯轉異構體(例如經取代之聯芳基)形式存在的情況下，此類滯轉異構體之全部形式視為本發明之一部分。

【0034】 本發明包括其中一或多種原子可人工富集於具有相同原子數但原子質量或質量數與自然界中主要發現之原子質量或質量數不同的特定同位素中的化合物。本發明意欲包括本發明之化合物之所有適合同位素變體。例如，氫(**H**)之不同同位素形式包括氕(¹H)及氘(²H)。氕為自然界中發現之主要氫同位素。富集氘可獲得某些治療優勢，諸如增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供可用作表徵生物樣本之標準物的化合物。同位素增濃化合物可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由與本文流程及實例中所描述之方法類似之方法使用適當的同位素增濃試劑及/或中間物在無不當實驗之情況下製備。

【0035】 在通篇說明書中，在組合物描述為具有、包括或包含特定組分的情況下，或在製程及方法描述為具有、包括或包含特定步驟的情況下，另外經考慮存在基本上由所列組分組成或由所列組分組成的本發明之組合物，且存在基本上由所列處理步驟組成或由所列處理步驟組成的根據

本發明之製程及方法。

【0036】 一般而言，除非另外規定，否則指定百分比之組合物係以重量計。

I. 結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物

【0037】 本發明提供一種結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物，本文中描述為結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3。結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物可由X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定及其他光譜技術表徵。用於製備及使用化合物之方法描述於下文中。結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3提供之益處為其在熱力學上比結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1更穩定。結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1描述於國際專利申請公開案WO 2016/100677中。

【0038】 因此，本發明之一個態樣提供呈結晶形式之化合物3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物，其顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 16.6 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.6 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.9 ± 0.2 。

在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)中之一者、兩者、三者、四者或更多者之峰： 12.8 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 及 28.8 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 12.8 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 及 28.8 ± 0.2 。

【0039】 在某些實施例中，該等繞射角(2θ)處之峰之相對強度為至少15%。在某些實施例中，該等繞射角(2θ)處之峰之相對強度為至少20%。在某些實施例中，該等繞射角(2θ)處之峰之相對強度為至少30%。

【0040】 在某些實施例中，化合物係藉由以下按照繞射角 2θ 、平面間距離d及相對強度(表示為相對於最強峰之百分比)表示之X射線粉末繞射圖表徵：

角[2θ]	d-間距[Å]	相對強度[%]
12.78	6.93	7.3
13.19	6.71	8.1
14.87	5.96	100.0
16.62	5.33	19.3
17.34	5.12	8.9
19.03	4.66	11.8
20.19	4.40	49.1
20.67	4.30	31.0
21.40	4.15	40.7
22.56	3.94	28.6
22.90	3.88	26.1
23.93	3.72	14.4
25.09	3.55	64.4
26.53	3.36	7.4
28.00	3.19	41.6
28.35	3.15	10.5
28.83	3.10	6.2
29.95	2.98	42.4

【0041】 在某些實施例中，化合物具有實質上如圖1中所示之X射線粉末繞射圖。

【0042】 在某些實施例中，化合物具有與圖2中所示實質上相同之差示掃描熱量測定曲線。

【0043】 結晶化合物可例如藉由如實例中所描述自丙酮/水溶液結晶來製備。

II. 結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物及醫藥組合物之治療性應用

【0044】 本文所描述之結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物可用於治療發炎疾病、自體免疫疾病、疼痛、骨關節炎、骨骼代謝缺陷及癌症。因此，本發明之一個態樣提供一種治療選自由以下組成之群的疾病或病狀的方法：發炎疾病、自體免疫疾病、疼痛、骨關節炎、骨骼代謝缺陷及癌症。該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所描述之化合物以治療該疾病或病狀。化合物可調配為醫藥組合物。較佳地，化合物為呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物，其顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖：14.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、25.1 ± 0.2、28.0 ± 0.2及30.0 ± 0.2。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰：16.6 ± 0.2。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰：22.6 ± 0.2。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰：22.9 ± 0.2。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰：12.8 ± 0.2、13.2 ± 0.2、17.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、23.9 ± 0.2、26.5 ± 0.2、28.4 ± 0.2及28.8 ± 0.2。

【0045】 在某些實施例中，疾病或病狀為發炎疾病。在某些實施例中，疾病或病狀為自體免疫疾病。在某些實施例中，疾病或病狀為疼痛。

在某些實施例中，疾病或病狀為由骨關節炎引起之疼痛。在某些實施例中，疾病或病狀為由骨關節炎引起之關節疼痛，諸如由骨關節炎引起之膝關節疼痛。在某些實施例中，疾病或病狀為手術後疼痛。在某些實施例中，疾病或病狀為骨關節炎。在某些實施例中，疾病或病狀為癌症。

【0046】 在某些實施例中，個體為人類。

【0047】 本發明之另一態樣提供一種抑制肌旋蛋白相關激酶之活性的方法。該方法包含使肌旋蛋白相關激酶與有效量之本文所描述之化合物接觸以抑制該肌旋蛋白相關激酶之活性。在某些實施例中，肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關激酶A。在某些實施例中，肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關激酶B。在某些實施例中，肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關激酶C。較佳地，化合物為呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物，其顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 16.6 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.6 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.9 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 12.8 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 及 28.8 ± 0.2 。

【0048】 本發明之另一態樣提供一種抑制群落刺激因子-1細胞受體活性的方法。該方法包含使該群落刺激因子-1細胞受體與有效量之本文所描述之化合物接觸，以抑制該群落刺激因子-1細胞受體之活性。較佳地，

化合物為呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪啶并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物，其顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.6 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.9 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 12.8 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 及 28.8 ± 0.2 。

【0049】 本發明之另一態樣提供本文所描述之化合物在製造藥劑中之用途。在某些實施例中，藥劑用於治療本文所描述之病症，諸如疼痛。

【0050】 本發明之另一態樣提供本文所描述之化合物用於治療醫學病症，諸如本文所描述之醫學病症(例如疼痛)之用途。

III. 製備結晶咪啶并[4,5-*b*]吡啶化合物之方法

【0051】 本發明之另一態樣提供用於製備結晶咪啶并[4,5-*b*]吡啶化合物之方法。該方法通常需要自含有丙酮、水及3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪啶并[4,5-*b*]吡啶-2-胺的溶液中結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪啶并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3。

【0052】 因此，本發明之一個態樣提供一種製備呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪啶并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物之方法，該單水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 $20.7 \pm$

0.2、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 。該方法包含以下步驟：

a. 混合(i)含有丙酮、水及3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺的第一溶液及(ii)呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物之等分試樣，該單水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 ，得到第一混合物；

b. 將該第一混合物維持在約 45°C 至約 55°C 範圍內之溫度下持續至少2小時，以產生含有大量呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物的結晶混合物，該單水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 ；及

c. 自該結晶混合物分離該呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物，其顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 。

【0053】 該方法可根據該方法及/或其他實施例之某些特徵進行進一步表徵。舉例而言，在某些實施例中，第一溶液中丙酮相對於水之比率為約80:20 w/w。在某些實施例中，第一溶液具有在約 45°C 至約 55°C 範圍內

之溫度。在某些實施例中，第一溶液具有約50°C之溫度。在某些實施例中，第一混合物具有約50°C之溫度。

【0054】 在某些實施例中，步驟(b)包含將第一混合物維持在約50°C之溫度下持續至少2小時。在某些實施例中，步驟(b)包含將第一混合物維持在約45°C至約55°C範圍內之溫度下持續至少3小時。在某些實施例中，步驟(b)包含將第一混合物維持在約50°C之溫度下持續至少3小時。在某些實施例中，步驟(b)包含將第一混合物維持在約45°C至約55°C範圍內之溫度下持續約3小時。在某些實施例中，步驟(b)包含將第一混合物維持在約50°C之溫度下持續約3小時。

【0055】 在某些實施例中，該方法進一步包含在步驟(b)之後使結晶混合物冷卻(例如，以約-5°C/小時之速率)至約-5°C至約5°C範圍內之溫度，且隨後將結晶混合物加熱至約45°C至約55°C範圍內之溫度。在某些實施例中，該方法進一步包含在步驟(b)之後使結晶混合物冷卻(例如，以約-5°C/小時之速率)至約-5°C至約5°C範圍內之溫度，將該結晶混合物維持在約-5°C至約5°C範圍內之溫度下持續至少一個小時，且隨後將結晶混合物加熱至約45°C至約55°C範圍內之溫度。在某些實施例中，該方法進一步包含在步驟(b)之後使結晶混合物冷卻(例如，以約-5°C/小時之速率)至約0°C之溫度，且隨後將結晶混合物加熱至約50°C之溫度。在某些實施例中，該方法進一步包含在步驟(b)之後使結晶混合物冷卻(例如，以約-5°C/小時之速率)至約0°C之溫度，將該結晶混合物維持在約0°C之溫度下持續至少一個小時，且隨後將結晶混合物加熱至約50°C之溫度。

【0056】 在某些實施例中，步驟(c)中之分離包含過濾結晶混合物，得到呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲

基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物之晶體，該單水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 16.6 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.6 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.9 ± 0.2 。在某些實施例中，X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 12.8 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 及 28.8 ± 0.2 。在某些實施例中，該方法進一步包含用溶劑(例如丙酮及水之混合物，其更佳為丙酮及水之80:20 w/w混合物)洗滌該等晶體。在某些實施例中，該方法進一步包含用溶劑(例如丙酮及水之混合物，其更佳為丙酮及水之80:20 w/w混合物)洗滌該等晶體，且隨後在小於 35°C 之溫度下真空乾燥該等晶體(例如持續至少4個小時)。

【0057】 在某些實施例中，該方法進一步包含混合丙酮、水及3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，將所得溶液加熱至約 65°C 至約 75°C 之溫度，且隨後冷卻所得溶液，得到第一溶液。在某些實施例中，該方法進一步包含混合丙酮、水及3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，將所得溶液加熱至約 65°C 至約 75°C 之溫度，隨後將所得溶液冷卻至約 50°C 至約 60°C 之溫度，過濾該溶液(例如經由約 $0.1 \mu\text{m}$ 至約 $0.5 \mu\text{m}$ 之濾筒，或更佳約 $0.2 \mu\text{m}$ 之濾筒)，由此得到第一溶液。在某些實施例中，提供該第一溶液之該冷卻以約 -10°C /

小時之速率進行。

【0058】 在某些實施例中，該方法進一步包含混合丙酮、水及3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，將所得溶液加熱至約70°C之溫度，且隨後冷卻所得溶液，得到第一溶液。

【0059】 在某些實施例中，該方法進一步包含混合丙酮、水及3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，將所得溶液加熱至約70°C之溫度，且隨後將所得溶液冷卻至約55°C之溫度，過濾該溶液(例如經由約0.1 μm至約0.5 μm之濾筒，或更佳約0.2 μm之濾筒)，由此得到第一溶液。在某些實施例中，提供該第一溶液之該冷卻以約-10°C/小時之速率進行。

IV. 組合療法

【0060】 本發明之另一態樣提供組合療法。結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物可與其他治療劑組合使用以治療醫學疾病或病狀，諸如發炎疾病、自體免疫疾病、疼痛、骨關節炎、骨骼代謝缺陷及癌症。在某些實施例中，其他治療劑用於治療疼痛。在某些實施例中，其他治療劑用於治療由骨關節炎引起之疼痛。在某些實施例中，其他治療劑用於治療骨關節炎。

【0061】 結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物及其他治療劑之量及投與之相對時序可經選擇以便達成所需的組合治療效果。舉例而言，當向需要此類投與之患者投與組合療法時，組合或包含治療劑之醫藥組合物或組合物中的治療劑可以任何次序，諸如依序、並行、一起、同時及其類似方式投與。此外，例如，可以在其他治療劑發揮其預防或治療效果的時間期間投與結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物，或反之亦然。

【0062】 組合療法中使用之活性成分之劑量及給藥方案可由主治臨床醫師決定。在某些實施例中，結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物及其他治療劑以通常在此類試劑用作治療病症之單一療法時採用之劑量投與。在其他實施例中，結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物及其他治療劑以低於此類藥劑用作治療病症之單一療法時通常採用之劑量的劑量投與。在某些實施例中，結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物及其他治療劑存在於可用於經口投與之同一組合物中。

【0063】 在某些實施例中，結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物可相加或協同作用。協同組合可允許在組合療法中使用較低劑量之一或多種藥劑及/或較低頻率投與一或多種藥劑。一或多種試劑之較低劑量或較低頻率投與可在不降低療法之功效的情況下降低療法之毒性。

【0064】 本發明之另一態樣為一種套組，其包含治療有效量之結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物、醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑及視情況選用之至少一種上文所列之其他治療劑。

V. 例示性實施例

【0065】 下文提供例示性實施例。

1. 呈結晶形式之化合物3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物，其顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 。

2. 如實施例1之化合物，其中該X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 16.6 ± 0.2 。

3. 如實施例1或2之化合物，其中該X射線粉末繞射圖進一步包含處

於以下繞射角(2θ)之峰： 22.6 ± 0.2 。

4. 如實施例1至3中任一項之化合物，其中該X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 22.9 ± 0.2 。

5. 如實施例1至4中任一項之化合物，其中該X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰： 12.8 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 及 28.8 ± 0.2 。

6. 如實施例1至4中任一項之化合物，其中該等繞射角(2θ)處之峰之相對強度為至少15%。

7. 如實施例1之化合物，其中該等繞射角(2θ)處之峰之相對強度為至少20%。

8. 如實施例1之化合物，其中該等繞射角(2θ)處之峰之相對強度為至少30%。

9. 如實施例1之化合物，其中以下X射線粉末繞射圖以繞射角 2θ 、平面間距離 d 及相對強度(以相對於最強峰之百分比表示)表示：

角 2θ	d -間距[Å]	相對強度[%]
12.78	6.93	7.3
13.19	6.71	8.1
14.87	5.96	100.0
16.62	5.33	19.3
17.34	5.12	8.9
19.03	4.66	11.8
20.19	4.40	49.1
20.67	4.30	31.0
21.40	4.15	40.7
22.56	3.94	28.6
22.90	3.88	26.1
23.93	3.72	14.4
25.09	3.55	64.4
26.53	3.36	7.4
28.00	3.19	41.6
28.35	3.15	10.5
28.83	3.10	6.2
29.95	2.98	42.4

10. 如實施例1之化合物，其中該X射線粉末繞射圖實質上如圖1中所示。
11. 如實施例1至10中任一項之化合物，其中該化合物具有與圖2中所示實質上相同之差示掃描熱量測定曲線。
12. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至11中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
13. 一種治療選自由以下組成之群之疾病或病狀的方法：發炎疾病、自體免疫疾病、疼痛、骨關節炎、骨骼代謝缺陷及癌症，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例1至11中任一項之化合物以治療該疾病或病狀。
 14. 如實施例13之方法，其中該疾病或病狀為發炎疾病。
 15. 如實施例13之方法，其中該疾病或病狀為自體免疫疾病。
 16. 如實施例13之方法，其中該疾病或病狀為疼痛。
 17. 如實施例13之方法，其中該疾病或病狀為由骨關節炎引起之疼痛。
 18. 如實施例13之方法，其中該疾病或病狀為手術後疼痛。
 19. 如實施例13之方法，其中該疾病或病狀為骨關節炎。
 20. 如實施例13之方法，其中該疾病或病狀為癌症。
 21. 如實施例13至20中任一項之方法，其中該個體為人類。
22. 一種抑制肌旋蛋白相關激酶之活性的方法，其包含使肌旋蛋白相關激酶與有效量之如實施例1至11中任一項之化合物接觸以抑制該肌旋蛋白相關激酶之活性。
23. 如實施例22之方法，其中該肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關

激酶A。

24. 如實施例22之方法，其中該肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關

激酶B。

25. 如實施例22之方法，其中該肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關

激酶C。

26. 一種抑制群落刺激因子-1細胞受體活性之方法，其包含使該群落刺激因子-1細胞受體與有效量之如實施例1至11中任一項之化合物接觸，以抑制該群落刺激因子-1細胞受體之活性。

27. 一種製備如實施例1之化合物之方法，其包含以下步驟：

a. 混合(i)含有丙酮、水及3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺的第一溶液及(ii)呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物之等分試樣，該單水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 ，得到第一混合物；

b. 將該第一混合物維持在約45°C至約55°C範圍內之溫度下持續至少2小時，以產生含有大量呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物的結晶混合物，該單水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 ；及

c. 自該結晶混合物分離該如實施例1之化合物。

28. 如實施例27之方法，其中該第一溶液中丙酮相對於水之比率為約80:20 w/w。

29. 如實施例27或28之方法，其中該第一溶液具有在約45°C至約55°C範圍內之溫度。

30. 如實施例27或28之方法，其中該第一溶液具有約50°C之溫度。

31. 如實施例27至30中任一項之方法，其中該第一混合物具有約50°C之溫度。

32. 如實施例27至31中任一例之方法，其進一步包含混合丙酮、水及3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，將該所得溶液加熱至約65°C至約75°C之溫度，且隨後冷卻該所得溶液，得到該第一溶液。

33. 如實施例32之方法，其中提供該第一溶液之該冷卻以約-10°C/小時之速率進行。

VI. 醫藥組合物及劑量考慮因素

【0066】 如上文所指示，本發明提供醫藥組合物，其包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配的治療有效量之上文所描述之一或多種化合物。醫藥組合物可經特別調配用於以固體或液體形式投與，包括適於以下之彼等形式：(1)經口投與，例如灌藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如針對經頰、舌下及全身性吸收之錠劑)、集團(bolus)、散劑、顆粒、施用於舌部之糊劑；(2)非經腸投與，例如皮下、肌內、靜脈內或硬膜外注射，例如作為無菌溶液或懸浮液或持續釋放型調配物；(3)局部施用，例如以乳膏、軟膏或控制釋放型貼片或噴霧劑形式施用於皮膚；(4)陰道內或直腸內，例如呈子宮托、乳膏或泡沫形

式；(5)舌下；(6)經眼；(7)經皮；或(8)經鼻。在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本文所描述之結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0067】 如本文所使用之片語「治療有效量」意謂對於以適用於任何醫療治療之合理效益/風險比在動物之至少一個細胞亞群中產生一些所需治療效果有效之包含本發明之化合物的化合物、材料或組合物之量。

【0068】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指彼等化合物、材料、組合物及/或劑型在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理權益/風險比相稱。

【0069】 濕潤劑、乳化劑及潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

【0070】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0071】 本發明之調配物包括可用於經口、經鼻、局部(包括口腔及舌下)、直腸、陰道及/或非經腸投與之調配物。調配物宜以單位劑型呈遞且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之宿主、特定投與模式而定。可與載

劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將通常為產生治療效果之化合物的量。一般而言，以100%計，此量在約0.1%至約99%活性成分，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%範圍內。

【0072】 在某些實施例中，本發明之調配物包含選自由以下組成之群之賦形劑：環糊精、纖維素、脂質體、微胞形成劑(例如膽汁酸)及聚合物載劑(例如聚酯及聚酸酐)；及本發明之化合物。在某些實施例中，前述調配物使得本發明之化合物具有口服生物可用性。

【0073】 製備此等調配物或組合物之方法包括使本發明之化合物與載劑及視情況選用之一或多種附屬成分結合的步驟。一般而言，藉由將本發明之化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地結合，且隨後必要時使產物成形來製備調配物。

【0074】 適用於經口投與之本發明之調配物可呈膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)、散劑、顆粒之形式，或水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式，或水包油或油包水液體乳劑形式，或酏劑或糖漿形式，或片劑(使用惰性基質，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠)及/或漱口劑形式及其類似形式，各含有預定量之本發明之化合物作為活性成分。本發明之化合物亦可以集團、舐劑或糊劑形式投與。

【0075】 在用於經口投與之本發明之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒、口含錠及其類似物)中，將活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下中之任一者混合：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯

吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物及界面活性劑，諸如泊洛沙姆(poloxamer)及月桂基硫酸鈉；(7)潤濕劑，諸如鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯及非離子型界面活性劑；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10)著色劑；及(11)控釋劑，諸如交聯聚維酮或乙基纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之此類賦形劑將相似類型之固體組合物作為填充劑用於軟殼及硬殼明膠膠囊中。

【0076】 錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。模製錠劑可藉由在適合機器中模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製造。

【0077】 本發明之醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒)可視情況經刻痕或製備成具有包衣及殼層，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所要釋放特徵、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可調配用於快速釋放，例如冷凍乾燥。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合

物形式的滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有乳濁劑且可為視情況以延遲方式僅僅或優先在胃腸道某一部分中釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可在適當時與一或多種上述賦形劑一起呈微囊封形式。

【0078】 用於經口投與本發明之化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性成分以外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

【0079】 除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0080】 除了活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍及其混合物。

【0081】 用於直腸或陰道投與之本發明之醫藥組合物之調配物可以栓劑形式呈現，其可藉由將一或多種本發明之化合物與一或多種適合無刺激性賦形劑或載劑(包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯)混合來製備，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此熔融於直腸或陰道腔中且釋放活性化合物。

【0082】 適用於陰道投與之本發明調配物亦包括含有諸如此項技術中已知適當之載劑之子宮托、棉條、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧劑調

配物。

【0083】 局部或經皮投與本發明之化合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與任何可能需要之防腐劑、緩衝液或推進劑混合。

【0084】 除本發明之活性化合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅，或其混合物。

【0085】 除本發明化合物以外，散劑及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

【0086】 經皮貼片具有提供本發明之化合物向身體之控制遞送的附加優勢。可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製備此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物之透皮量。此流量之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0087】 眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似物亦涵蓋於本發明之範疇內。

【0088】 適用於非經腸投與之本發明之醫藥組合物包含與一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可僅在使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑組合的一或多種本發明之化合物，該等化合物可含有糖、醇、抗氧化劑、緩衝液、抑

菌劑、使得調配物與預期接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑等張。

【0089】 可用於本發明之醫藥組合物之適合的水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。適當流動性可例如藉由使用包衣材料(諸如卵磷脂)、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。

【0090】 此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。防止微生物作用於本發明之化合物可藉由包括各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物來確保。組合物中亦可能需要包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

【0091】 在一些情況下，為延長藥物作用，需要減緩皮下或肌內注射之藥物吸收。此可藉由使用具有不佳水溶解性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，非經腸投與之藥物形式之延遲吸收係藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。

【0092】 可注射積存形式藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成主題化合物之微膠囊基質來製造。視藥物與聚合物之比及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。積存可注射調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0093】 當本發明之化合物以藥物形式向人類及動物投與時，其可本身給與或以含有例如0.1%至99% (更佳10%至30%)之活性成分與醫藥學上可接受之載劑之組合的醫藥組合物形式給出。

【0094】 本發明之製備物可經口、非經腸、局部或經直腸給出。其當然以可用於各投與途徑之形式給出。舉例而言，其係以錠劑或膠囊形式，藉由注射、吸入、眼部洗劑、軟膏、栓劑等投與，藉由注射、輸注或吸入投與；藉由洗劑或軟膏局部投與；及藉由栓劑經直腸投與。經口投與較佳。

【0095】 如本文所使用之片語「非經腸投與(parenteral administration)」及「非經腸投與(administered parenterally)」意謂除經腸及局部投與之外的投與模式，通常藉由注射，且包括但不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

【0096】 如本文所使用之片語「全身性投與(systemic administration/administered systemically)」、「周邊投與(peripheral administration/administered peripherally)」意謂化合物、藥物或其他材料並非直接投與至中樞神經系統，而是使得其進入患者之系統且因此經歷代謝及其他類似過程，例如皮下投與。

【0097】 此等化合物可藉由任何適合投與途徑向人類及其他動物投與以供治療，投與途徑包括經口、經鼻(如藉由例如噴霧劑)、經直腸、陰道內、非經腸、腦池內及局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑，包括經頰及舌下)。

【0098】 不論所選投與途徑，可依合適水合形式使用之本發明化合

物及/或本發明之醫藥組合物係藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成醫藥學上可接受之劑型。

【0099】 可改變本發明之醫藥組合物中活性成分之實際劑量程度以獲得一定量之活性成分，該量之活性成分對於特定患者、組合物及投與模式有效地達成所需治療反應，且對患者無毒。

【0100】 所選劑量程度將視多種因素而定，包括所用之特定本發明之化合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投與途徑、投與時間、所用特定化合物之排泄或代謝速率、吸收速率及程度、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療之患者之年齡、性別、體重、病狀、一般健康及先前病史，及醫學技術中熟知之類似因素。

【0101】 一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易確定及開具所需醫藥組合物之有效量。例如，醫師或獸醫可以從低於為達成所需治療效果所需之用量開始用為醫藥組合物中本發明化合物的劑量，且逐漸增加劑量直至達成所需效果。

【0102】 一般而言，本發明之化合物之合適日劑量為有效產生治療效果之最低劑量的化合物之量。此有效劑量將一般視上述因素而定。較佳地，化合物以約0.01 mg/kg至約200 mg/kg、更佳約0.1 mg/kg至約100 mg/kg、甚至更佳約0.5 mg/kg至約50 mg/kg投與。當本文所描述之化合物與另一種藥劑(例如，敏化劑)共同投與時，有效量可小於當該藥劑單獨使用時之量。

【0103】 必要時，活性化合物之有效日劑量可以投予兩次、三次、四次、五次、六次或更多次亞劑量，此等亞劑量視情況以單位劑型在一天內以適當時間間隔分別投予。較佳給藥為每日投與一次。

【0104】 本發明進一步提供一種單位劑型(諸如錠劑或膠囊)，其包含治療有效量之本文所描述之結晶咪唑并[4,5-*b*]吡啶化合物，用於治療本文所描述之醫學疾病或病狀。

實例

【0105】 現已大體描述之本發明將參考以下實例而更易於理解，該等實例僅出於說明本發明之某些態樣及實施例的目的，且不意欲限制本發明。本文所描述之起始材料可獲自商業來源或可易於使用熟習此項技術者已知之轉化由市售材料製備。

實例1--結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3的製備

【0106】 根據以下程序製備標題化合物。將倍半水合物3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺於丙酮及水之混合物(其中混合物為80/20 w/w丙酮相對於水)中的懸浮液在50°C之溫度下加熱且不攪拌。其後，自所得混合物分離結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3。

【0107】 此實例中所用之倍半水合物3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺起始材料描述於國際專利申請公開案WO 2016/100677中。

實例2--結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3的製備

【0108】 根據以下程序製備標題化合物。將3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-

2-胺溶解於加熱至70°C之溫度的80/20 w/w之丙酮與水之混合物中。將所得溶液冷卻至55°C之溫度，且隨後經由0.2 μm濾筒過濾。將經過濾之溶液冷卻至50°C之溫度(其中冷卻以-10°C/小時之速率進行)，且隨後用2重量%結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3在溶液中種晶。將所得混合物維持在50°C下至少3小時，且隨後進行兩次冷卻/加熱循環以增加晶體之尺寸。各加熱/冷卻循環涉及首先使混合物冷卻至0°C (其中冷卻以-5°C/小時之速率進行)，使混合物之溫度在0°C下保持1小時，隨後將混合物加熱至50°C之溫度。完成兩個冷卻/加熱循環後，使用過濾乾燥器將結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3自混合物分離，用80/20 w/w丙酮/水之混合物洗滌兩次，且隨後真空乾燥至少4個小時，同時維持溫度低於35°C，得到最終材料，即結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3。

實例3--結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之物理表徵

【0109】 結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3藉由X射線粉末繞射、單晶X射線繞射、差示掃描熱量測定、動態蒸汽吸附、熱解重量分析/質譜分析(TGA-MS)及粒子形態表徵。結果提供於下。

X射線粉末繞射

【0110】 圖1中提供結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯

甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3獲得之X射線粉末繞射圖。下表提供圖1中之X射線粉末繞射圖之列表特徵，其列出繞射角 2θ 、平面間距離 d 及相對強度(以相對於最強峰之百分比表示)：

角[2θ]	d -間距[Å]	相對強度[%]
12.78	6.93	7.3
13.19	6.71	8.1
14.87	5.96	100.0
16.62	5.33	19.3
17.34	5.12	8.9
19.03	4.66	11.8
20.19	4.40	49.1
20.67	4.30	31.0
21.40	4.15	40.7
22.56	3.94	28.6
22.90	3.88	26.1
23.93	3.72	14.4
25.09	3.55	64.4
26.53	3.36	7.4
28.00	3.19	41.6
28.35	3.15	10.5
28.83	3.10	6.2
29.95	2.98	42.4

單晶X射線繞射

【0111】 結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之晶體藉由單晶X射線繞射表徵。晶體結構在27°C下藉由XRSCD測定。測定單斜晶格，空間群為C2/c。晶體之晶格參數如下：

單斜晶Pn			
$a =$	19.35 Å	$\alpha = \gamma =$	90°
$b =$	10.76 Å	$\beta =$	102.40°
$c =$	31.92 Å		
$V =$	6485 Å ³	$d =$	1.12

差示掃描熱量測定

【0112】 圖2中提供結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯

甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之差示掃描熱量測定曲線。在溫度130°C下之質量損失對應於1個水分子之離開。

動態蒸汽吸附

【0113】 圖3中提供結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之動態蒸汽吸附等溫線圖。動態蒸汽吸附等溫線圖結果來自以下程序：其中在0%相對濕度之乾燥階段後，將化合物樣品在25°C下暴露於2個相對濕度增加且降低之循環，步階為5%相對濕度，其中在整個實驗中記錄樣品質量。

【0114】 結果表明結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3不吸濕。

熱解重量分析/質譜分析(TGA-MS)

【0115】 圖4中提供結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之TGA-MS曲線。質量曲線在130°C時顯現出台階。3.7%之質量損失對應於每3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺離開一個水分子，且反映3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物之脫水。

粒子形態

【0116】 結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-

甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之粒子經測定為包括具有棒狀形狀之粒子。棒狀粒子在乾燥顆粒形式中提供較佳流動性的優勢。棒狀粒子在過濾含有該等粒子之液體懸浮液時亦提供較佳過濾之優勢。

實例4--結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3與結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1穩定性之比較

【0117】 比較結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3與結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1之穩定性。所分析之物理特性為脫水之溫度。結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1描述於國際專利申請公開案WO 2016/100677中。

【0118】 觀測到結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1在氮氣流下在室溫下經歷脫水。

【0119】 相比之下，結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3未經脫水，直至加熱至130°C之溫度。

實例5--結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3及結晶3-(3-甲

氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪啶并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1之在模擬關節內液中之透析溶解分析

【0120】 分析以下測試組合物在模擬關節內液中之透析溶解：

- 結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪啶并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3，及
- 結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪啶并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1。

【0121】 程序上，將測試組合物與培養基A一起置放於透析袋中。接著封閉透析袋，且將其置放於含有培養基B之封閉瓶中。將培養基A及B在用於實驗前預熱至37°C。將封閉瓶置放於以20 RPM運行之旋轉混合器系統中，以避免透析袋內之懸浮液沈降。在以下時間點自瓶中移除培養基B之等分試樣，且藉由利用UV偵測之高效液相層析進行分析，以測定由於測試組合物自培養基A穿過透析袋透析溶解至培養基B而在培養基B中之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪啶并[4,5-*b*]吡啶-2-胺之量：3小時、6小時、24小時、29小時、48小時、72小時、144小時、168小時、192小時、216小時及240小時。在360小時時間點分析一種測試組合物。培養基A為40 g/L牛血清白蛋白(BSA) (+ 0.2 g/L疊氮化鈉)、3 g/L玻尿酸鈉於pH 7.4之重構磷酸鹽緩衝鹽水中。培養基B為40 g/L牛血清白蛋白(BSA) (+ 0.2 g/L疊氮化鈉)於pH 7.4之重構磷酸鹽緩衝鹽水中。

【0122】 各測試組合物隨時間之測定溶解百分比顯示於圖5中。圖5中之資料顯示結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪啶并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之透析溶解

速率明顯比結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1更低。例如，圖5中之資料顯示結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1之溶解一半的時間為66小時，而結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之溶解一半的時間為112小時。

【0123】另外，圖5中之資料顯示在7天時間點，結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1之平均釋放速率為0.54%/小時，而結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3之平均釋放速率為0.35%/小時。

實例6—在向大鼠關節內投與後結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3及結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式1之藥物動力學分析

【0124】經由關節內投與向雄性大鼠左膝關節投與以下測試物品中之一者且其後監測藥物動力學特性：結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物形式3（「形式3化合物」）或結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水

合物形式1(「形式1化合物」)。實驗程序及結果提供如下。

部分I-實驗程序

【0125】將雄性史泊格多利(Sprague Dawley)大鼠分為四組，其中各組含有12隻具有250 g至300 g範圍內之體重及7至9週齡的大鼠。根據下表1中所闡述之實驗設計，經由關節內注射將測試物品以懸浮液形式向大鼠之左膝關節投與。

表1.實驗設計。

組號	呈懸浮液形式之測試物品	向各鼠投與之劑量
1	結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺單水合物形式3之懸浮液	0.1 mg之結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺單水合物形式3
2	結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺單水合物形式3之懸浮液	1 mg之結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺單水合物形式3
3	結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺單水合物形式1之懸浮液	0.1 mg之結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺單水合物形式1
4	結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺單水合物形式1之懸浮液	1 mg之結晶3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺單水合物形式1

【0126】各測試物品含有懸浮於媒劑中之指定甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物化合物。媒劑為2%聚維酮K17，4.5%山梨糖醇於pH 7.4之磷酸鹽緩衝水溶液中。呈懸浮液形式之各測試物品含有20 mg/mL呈指定結晶形式之甲氧基-4-((4-甲氧基-苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物。

【0127】經由注射器及針頭自大鼠之頸靜脈收集血液樣品且轉移至含有K₃EDTA之管中。在投與測試物品後2分鐘、10分鐘、1小時、4小時、12小時、72小時、336小時及672小時自第一六隻動物/組收集血液樣品。在投與測試物品後5分鐘、0.5小時、2小時、8小時、24小時、168小時、1008小時及1344小時自第二六隻動物/組收集血液樣品。在血液樣品離心後，使用乾冰冷卻血漿，直至使用液相層析-質譜分析對其進行分析，以測定化合物甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺之量。

【0128】在給藥後大約672小時之最後血液收集時間點處死後，自第一六隻動物/組收集大鼠之左膝關節(不損傷關節囊)以及5至10 mm之脛骨及股骨兩者。對收集的膝關節進行稱重。在給藥後大約1344小時之最後血液收集時間點處死後，自第二六隻動物/組收集大鼠之左膝關節(不損傷關節囊)以及5至10 mm之脛骨及股骨兩者。對收集的膝關節進行稱重。將組織樣品保存在乾冰上，隨後在-60°C至-80°C下儲存。將膝關節樣品粉碎，隨後用乙腈/水萃取得到溶液，藉由使用液相層析-質譜分析來分析該溶液以測定化合物甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺之量。

部分II-結果

【0129】血漿中觀測到之藥物動力學參數的結果顯示於下表2及3中。下表4中提供化合物甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺之平均膝濃度。下表5中提供化合物甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺之觀測到的膝/血漿濃度之比率。

表2.血漿中之藥物動力學參數。

化合物之劑量(mg/膝)	組	化合物形式	參數	C _{最大} (ng/mL)	t _{最大} (h)	AUC ₀₋₆₇₂ (ng·h/mL)	AUC _{0-1344*} (ng·h/mL)	AUC _{0-無窮大} (ng·h/mL)
0.1	1	形式3化合物	平均值	11.4	4.0	686	813	757
			CV%	29	(1.0 - 8.0)	14	15	16
	3	形式1化合物	平均值	34.3	4.0	1350	1330	1290
			CV%	21	(2.0 - 8.0)	22	23	28
1	2	形式3化合物	平均值	52.1	4.0	5240	7100	8040
			CV%	29	(2.0 - 12.0)	13	12	19
	4	形式1化合物	平均值	71.6	4.0	10600	11100	11800
			CV%	23	(2.0 - 8.0)	60	10	54

* 第二六隻動物之彙總。

CV%係指變異係數。

表3.血漿中之藥物動力學參數。

化合物之劑量(mg/膝)	組	處理	化合物形式3/化合物形式1之比的結果			
			C _{最大}	AUC ₀₋₆₇₂	AUC _{0-1344*}	AUC _{0-無窮大}
0.1	1	形式3化合物	0.332	0.508	0.611	0.587
1	2	形式3化合物	0.728	0.494	0.640	0.681

表4.化合物甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺之平均膝濃度。

化合物之劑量(mg/膝)	組	化合物形式	參數	標稱時間(小時)內化合物之平均膝濃度(ng/g)		形式3化合物/形式1化合物之比	
				672小時	1344小時	672小時	1344小時
				0.1	1	形式3化合物	平均值
CV%	80	245	NA				NA
3	形式1化合物	平均值	852		< LLOQ	NA	NA
		CV%	157		NC	NA	NA
1	2	形式3化合物	平均值	202000	62200	5.40	13.6
			CV%	20	43	NA	NA
	4	形式1化合物	平均值	37400	4560	NA	NA
			CV%	76	73	NA	NA

NC係指未計算。NA係指不適用。

LLOQ係指定量下限(100 ng/mL)。

表5. 化合物甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺之觀測到的膝/血漿濃度之比。

化合物之劑量(mg/膝)	組	化合物形式	參數	標稱時間(小時)內之平均膝/血漿濃度比		形式3化合物/形式1化合物之比	
				672小時	1344小時	672小時	1344小時
0.1	1	形式3化合物	平均值	43100	77400	0.733	NC
			CV%	31	NC	NA	NA
	3	形式1化合物	平均值	58800	NC	NA	NA
			CV%	NC	NC	NA	NA
1	2	形式3化合物	平均值	58300	37200	2.64	1.96
			CV%	18	35	NA	NA
	4	形式1化合物	平均值	22100	19000	NA	NA
			CV%	44	55	NA	NA

NC係指未計算。NA係指不適用。

【0130】 上表中之結果顯示，形式3化合物比形式1化合物吸收更慢且持續時間更長。形式3化合物之血漿C_{max}比形式1化合物小1.4至3.0倍。形式3化合物之血漿AUC比形式1化合物小1.7至2.0倍。形式3化合物之終末半衰期比形式1化合物長2.4至2.8倍。另外，形式3化合物之平均滯留時間比形式1化合物長2.7至3.7倍。

【0131】 觀測到在投與0.1 mg劑量之化合物時，接受形式3化合物之大多數動物中，在672小時時化合物甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺之膝濃度始終高於血漿中甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺的濃度，而接受形式1化合物之大多數動物中，化合物甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺之膝濃度低於定量限值。

【0132】 亦觀測到，當投與1 mg劑量之化合物時，接受形式3化合物之動物中之化合物甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-

1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺之膝濃度比接受形式1化合物之動物高5.40至13.6倍。

【0133】 當投與1 mg劑量之化合物時，接受形式3化合物之動物中之化合物甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺的膝/血漿濃度比率比接受形式1化合物之動物高1.96至2.64倍。

以引用方式之併入

【0134】 本文所提及之專利文獻及科學論文中之各者的全部揭示內容以引用之方式併入以達成所有目的。

等效物

【0135】 本發明可在不偏離其精神或基本特徵之情況下以其他特定形式實施。因此，前述實施例應在所有態樣中視為說明性的而非限制本文所描述之本發明。因此，本發明之範疇由隨附申請專利範圍而非前述描述指示，且本文意欲涵蓋申請專利範圍等效物之含義及範圍內出現之所有變化。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種呈結晶形式之化合物3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物，其顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖：14.9 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.4 ± 0.2、25.1 ± 0.2、28.0 ± 0.2及30.0 ± 0.2。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中該X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰：16.6 ± 0.2。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中該X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰：22.6 ± 0.2。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中該X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰：22.9 ± 0.2。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中該X射線粉末繞射圖進一步包含處於以下繞射角(2θ)之峰：12.8 ± 0.2、13.2 ± 0.2、17.3 ± 0.2、19.0 ± 0.2、23.9 ± 0.2、26.5 ± 0.2、28.4 ± 0.2及28.8 ± 0.2。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中該等繞射角(2θ)處之峰之相對強度為至少15%。

【請求項7】

如請求項1之化合物，其中該等繞射角(2θ)處之峰之相對強度為至少20%。

【請求項8】

如請求項1之化合物，其中該等繞射角(2θ)處之峰之相對強度為至少30%。

【請求項9】

如請求項1之化合物，其藉由以下按照繞射角 2θ 、平面間距離 d 及相對強度(以相對於最強峰之百分比表示)表示之X射線粉末繞射圖表徵：

角[2θ]	d -間距[Å]	相對強度[%]
12.78	6.93	7.3
13.19	6.71	8.1
14.87	5.96	100.0
16.62	5.33	19.3
17.34	5.12	8.9
19.03	4.66	11.8
20.19	4.40	49.1
20.67	4.30	31.0
21.40	4.15	40.7
22.56	3.94	28.6
22.90	3.88	26.1
23.93	3.72	14.4
25.09	3.55	64.4
26.53	3.36	7.4
28.00	3.19	41.6
28.35	3.15	10.5
28.83	3.10	6.2
29.95	2.98	42.4

【請求項10】

如請求項1之化合物，其中該X射線粉末繞射圖實質上如圖1中所示。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中該化合物具有與圖2中所示實質上相同之差示掃描熱量測定曲線。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項13】

一種治療選自由以下組成之群之疾病或病狀的方法：發炎疾病、自體免疫疾病、疼痛、骨關節炎、骨骼代謝缺陷及癌症，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至11中任一項之化合物以治療該疾病或病狀。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該疾病或病狀為發炎疾病。

【請求項15】

如請求項13之方法，其中該疾病或病狀為自體免疫疾病。

【請求項16】

如請求項13之方法，其中該疾病或病狀為疼痛。

【請求項17】

如請求項13之方法，其中該疾病或病狀為由骨關節炎引起之疼痛。

【請求項18】

如請求項13之方法，其中該疾病或病狀為手術後疼痛。

【請求項19】

如請求項13之方法，其中該疾病或病狀為骨關節炎。

【請求項20】

如請求項13之方法，其中該疾病或病狀為癌症。

【請求項21】

如請求項13至20中任一項之方法，其中該個體為人類。

【請求項22】

一種抑制肌旋蛋白相關激酶之活性的方法，其包含使肌旋蛋白相關激酶與有效量之如請求項1至11中任一項之化合物接觸以抑制該肌旋蛋白相關激酶之活性。

【請求項23】

如請求項22之方法，其中該肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關激酶A。

【請求項24】

如請求項22之方法，其中該肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關激酶B。

【請求項25】

如請求項22之方法，其中該肌旋蛋白相關激酶為肌旋蛋白相關激酶C。

【請求項26】

一種抑制群落刺激因子-1細胞受體活性之方法，其包含使該群落刺激因子-1細胞受體與有效量之如請求項1至11中任一項之化合物接觸，以抑制該群落刺激因子-1細胞受體之活性。

【請求項27】

一種製備如請求項1之化合物之方法，其包含以下步驟：

a. 混合(i)含有丙酮、水及3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺的第一溶液及(ii)呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物之等分試樣，該單

水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 ，得到第一混合物；

b. 將該第一混合物維持在約 45°C 至約 55°C 範圍內之溫度下持續至少2小時，以產生含有大量呈結晶形式之3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺單水合物的結晶混合物，該單水合物顯示包含處於以下繞射角(2θ)之峰的X射線粉末繞射圖： 14.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 30.0 ± 0.2 ；及

c. 自該結晶混合物分離如請求項1之該化合物。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中該第一溶液中丙酮相對於水之比率為約80:20 w/w。

【請求項29】

如請求項27或28之方法，其中該第一溶液具有在約 45°C 至約 55°C 範圍內之溫度。

【請求項30】

如請求項27或28之方法，其中該第一溶液具有約 50°C 之溫度。

【請求項31】

如請求項27至30中任一項之方法，其中該第一混合物具有約 50°C 之溫度。

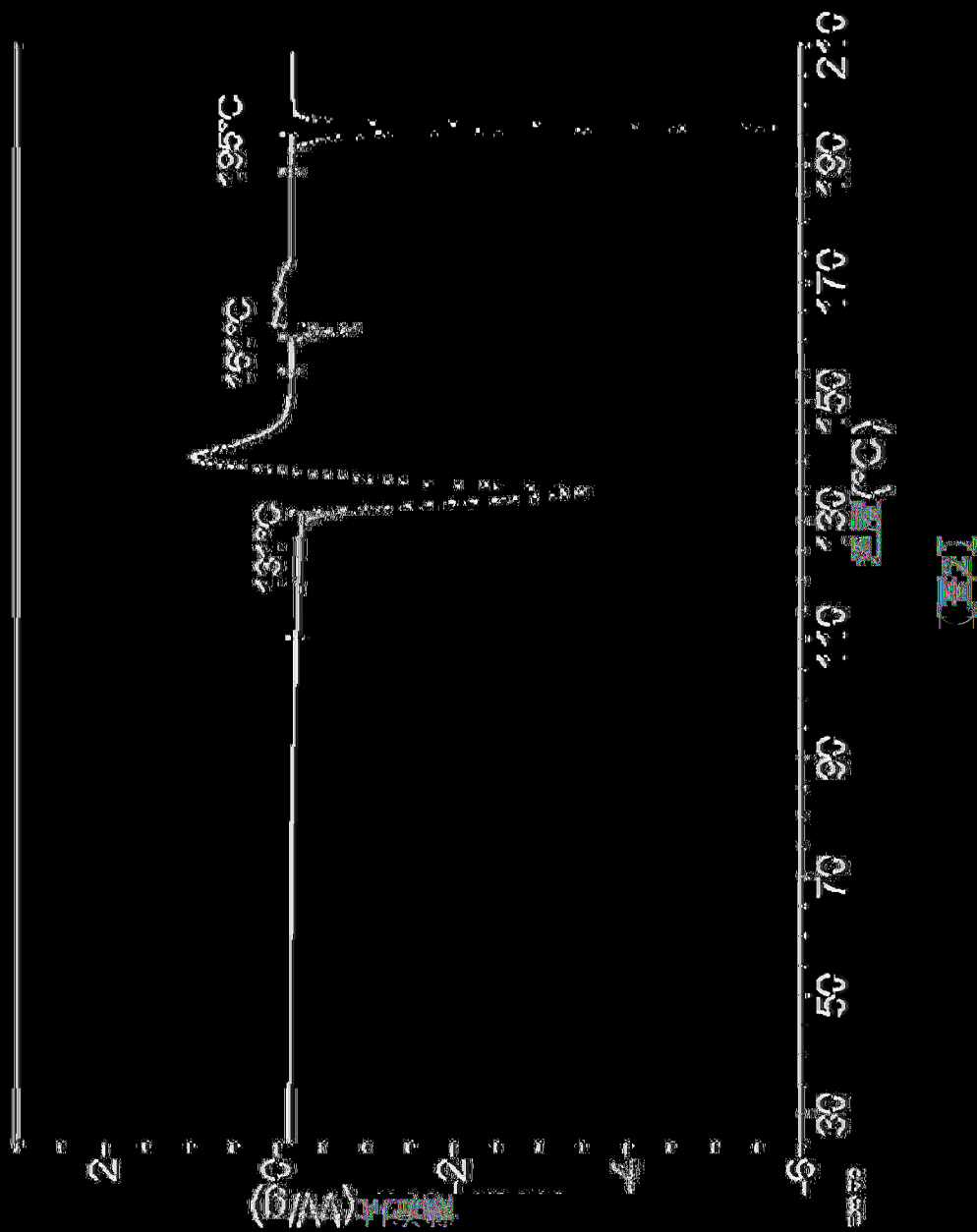
【請求項32】

如請求項27至31中任一項之方法，其進一步包含混合丙酮、水及3-

(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，將所得溶液加熱至約65°C至約75°C之溫度，且隨後冷卻該所得溶液，得到該第一溶液。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中提供該第一溶液之冷卻係以約-10°C/小時之速率進行。





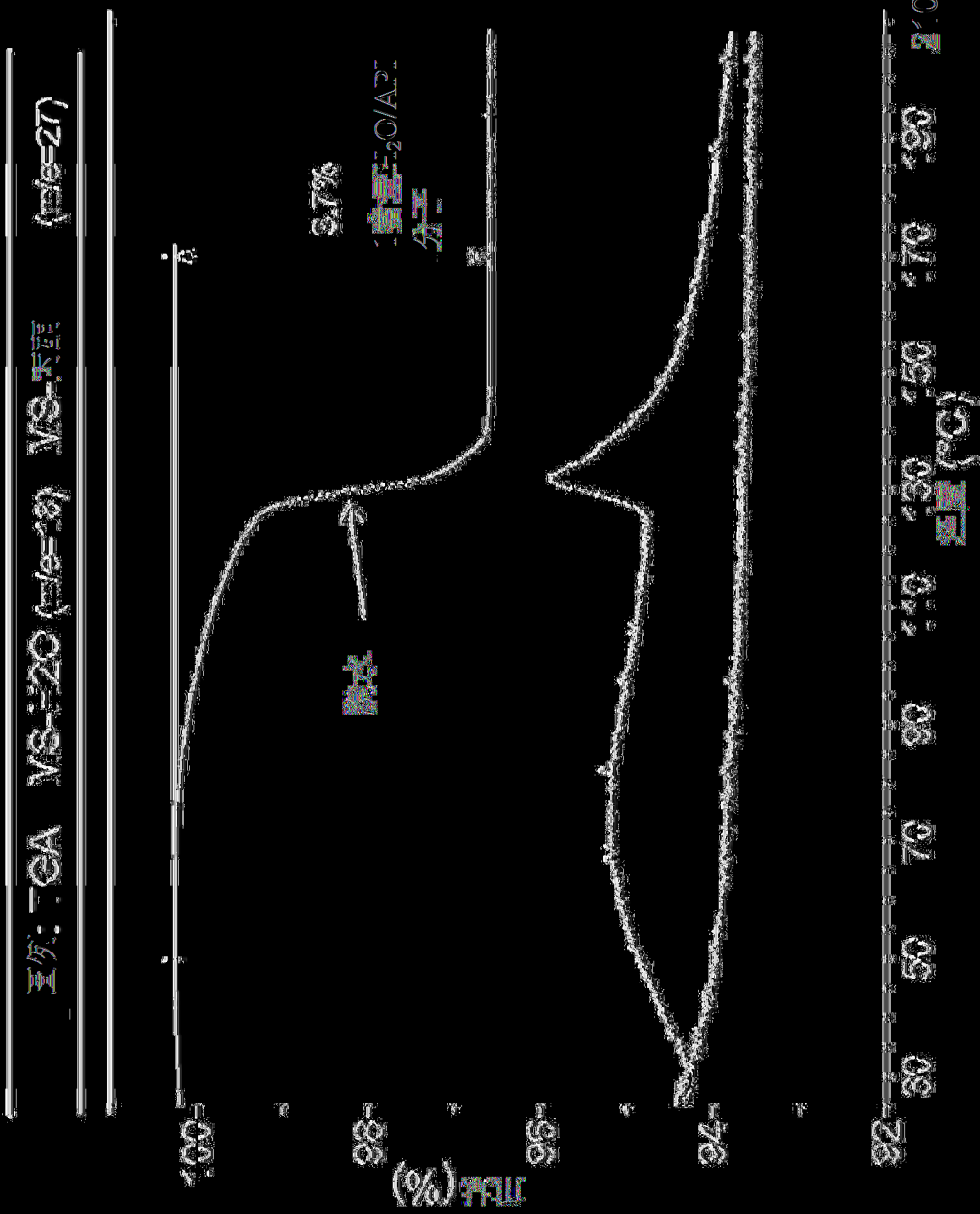


圖 4



【圖1】