



(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 I829107 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 11 日

(21) 申請案號：111109074

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 30 日

(51) Int. Cl. : C07D401/06 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P25/06 (2006.01)

(30) 優先權：2019/07/09 美國

62/871,965

(71) 申請人：美商美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72) 發明人：法蘭克 史考特 愛倫 FRANK, SCOTT ALAN (US)；克爾 馬克 史帝芬 KERR, MARK STEVEN (US)；路斯哈爾 羅傑 萊恩 ROTHHAAR, ROGER RYAN (US)；維德 拉德荷 克利斯坦 VAID, RADHE KRISHAN (US)；阿布魯布 艾克森 ABURUB, AKTHAM (US)；寇特 大衛 安德魯 COATES, DAVID ANDREW (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

WO 03/084949A1

WO 2018/010345A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：1 共 51 頁

(54) 名稱

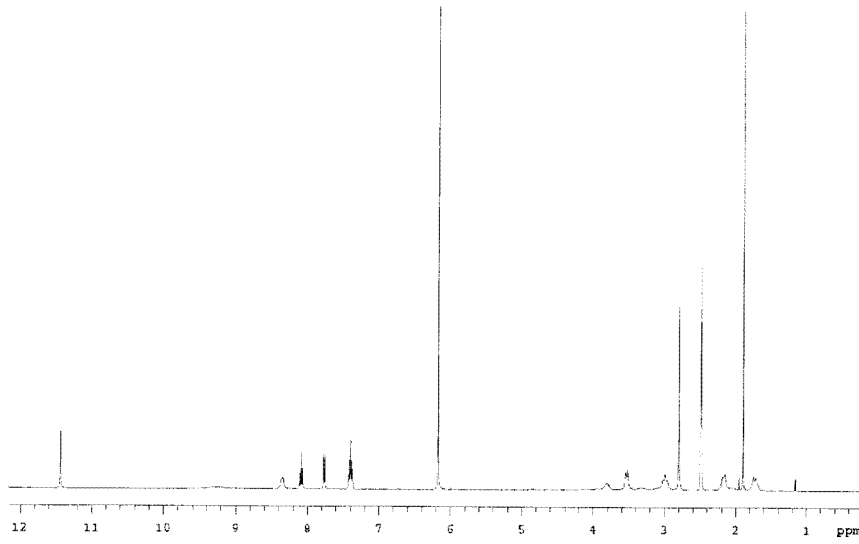
大規模製備 2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺半琥珀酸鹽的方法及中間體，以及 2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺醋酸鹽之製備

(57) 摘要

本發明之實施例提供大規模製備 2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]-苯甲醯胺半琥珀酸鹽的方法及中間體，及藉由此等方法製得之調配物及產物形式。本發明之實施例進一步提供拉米地坦(lasmiditan)醋酸鹽，2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺醋酸鹽，及/或其醫藥組合物之製備，及/或拉米地坦醋酸鹽及其調配物在皮下藥物遞送中之用途。

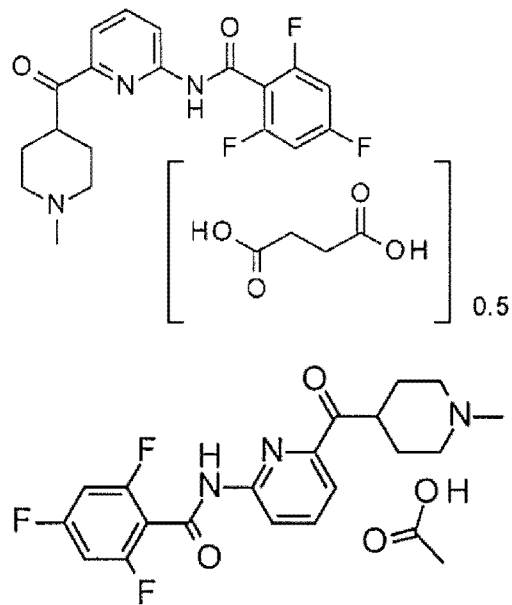
The embodiments of present invention provide processes and an intermediate for the large-scale preparation of 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)-2-pyridyl]benzamide hemisuccinate, and formulations and product forms made by these processes. The embodiments of the present invention further provide for the preparation of lasmiditan acetate, 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)-2-pyridyl]benzamide acetate salt, and/or pharmaceutical compositions thereof, and/or uses of lasmiditan acetate and formulations thereof in subcutaneous drug delivery.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I829107

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

大規模製備2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺半琥珀酸鹽的方法及中間體，以及2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺醋酸鹽之製備

## 【英文發明名稱】

PROCESSES AND INTERMEDIATE FOR THE LARGE-SCALE PREPARATION OF 2,4,6-TRIFLUORO-N-[6-(1-METHYL-PIPERIDINE-4-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL]-BENZAMIDE HEMISUCCINATE, AND PREPARATION OF 2,4,6-TRIFLUORO-N-[6-(1-METHYL-PIPERIDINE-4-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL]-BENZAMIDE ACETATE

## 【中文】

本發明之實施例提供大規模製備2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]-苯甲醯胺半琥珀酸鹽的方法及中間體，及藉由此等方法製得之調配物及產物形式。本發明之實施例進一步提供拉米地坦(lasmiditan)醋酸鹽，2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺醋酸鹽，及/或其醫藥組合物之製備，及/或拉米地坦醋酸鹽及其調配物在皮下藥物遞送中之用途。

## 【英文】

The embodiments of present invention provide processes and an intermediate for the large-scale preparation of 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)-2-pyridyl]benzamide hemisuccinate, and formulations and product forms made by these processes. The

embodiments of the present invention further provide for the preparation of lasmiditan acetate, 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)-2-pyridyl]benzamide acetate salt, and/or pharmaceutical compositions thereof, and/or uses of lasmiditan acetate and formulations thereof in subcutaneous drug delivery.

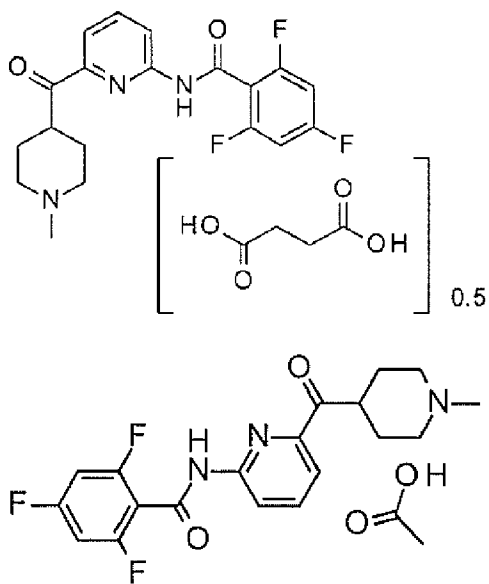
【指定代表圖】

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】

大規模製備2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺半琥珀酸鹽的方法及中間體，以及2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺醋酸鹽之製備

### 【英文發明名稱】

PROCESSES AND INTERMEDIATE FOR THE LARGE-SCALE PREPARATION OF 2,4,6-TRIFLUORO-N-[6-(1-METHYL-PIPERIDINE-4-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL]-BENZAMIDE HEMISUCCINATE, AND PREPARATION OF 2,4,6-TRIFLUORO-N-[6-(1-METHYL-PIPERIDINE-4-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL]-BENZAMIDE ACETATE

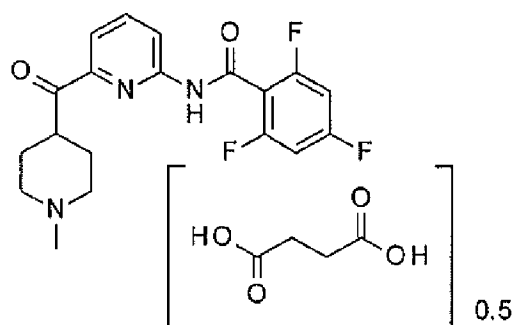
### 【技術領域】

【0001】 本發明之實施例係關於醫藥化學及合成有機化學之領域，且提供大規模合成一種5-HT<sub>1F</sub>受體促效劑，2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺半琥珀酸鹽的方法及中間體，及藉由此等方法製得之調配物及產物形式，且係關於製備2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺醋酸鹽及其用於非經腸調配物及治療偏頭痛之用途。

### 【先前技術】

【0002】 拉米地坦為選擇性及強效5-HT<sub>1F</sub>受體促效劑，其目前在美國經批准以50 mg或100 mg錠劑形式用於偏頭痛之急性按需治療(參見例如Rubio-Beltrán等人, *Pharmacol Ther* 2018;186:88-97,及*Lasmiditan for the Treatment of Migraine*, Capi, M.等人, *Expert Opinion Investigational*

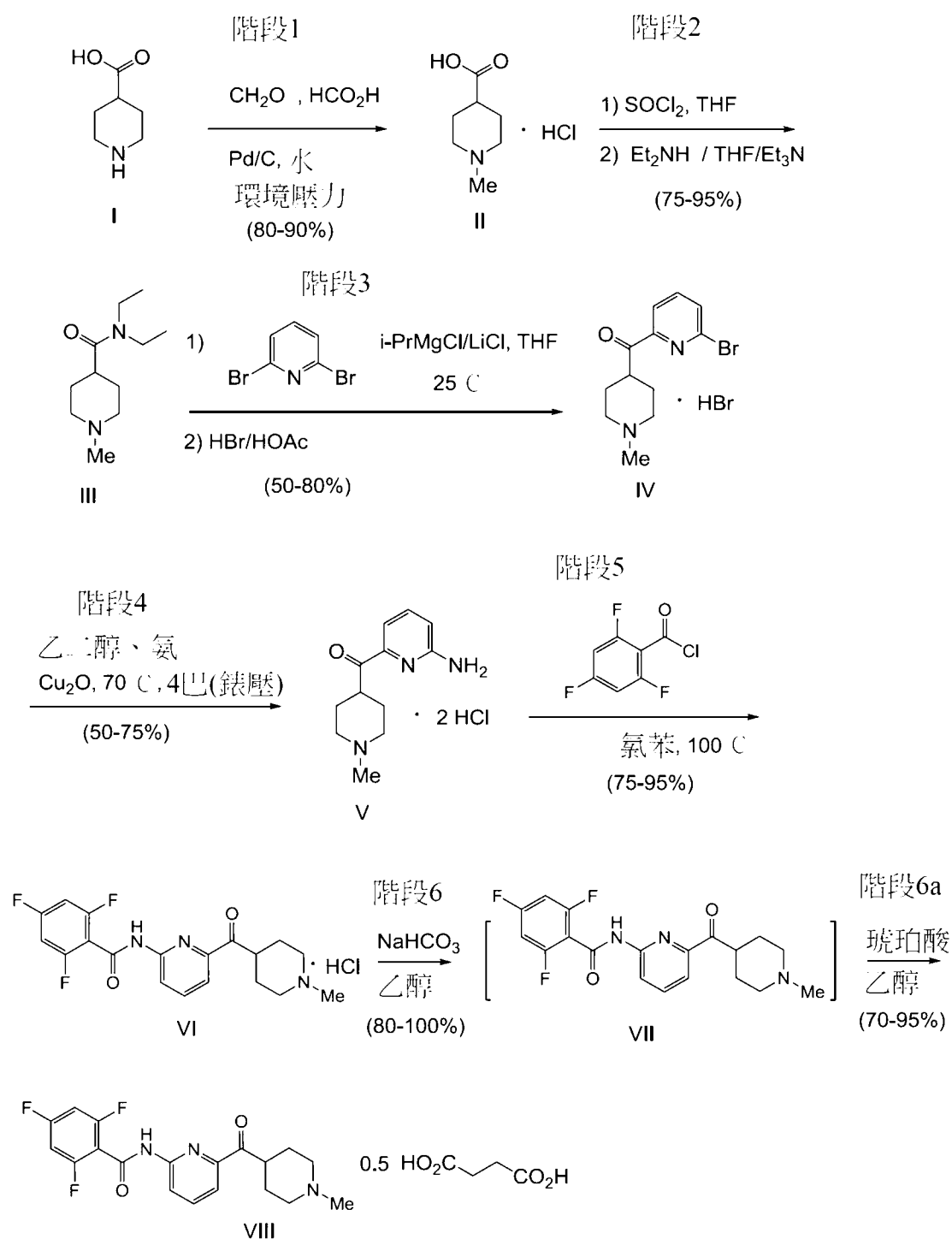
Drugs, (2017), 第26卷, 第2, 227-234號)。拉米地坦(第144欄, LY 573144, CAS註冊表編號439239-90-4)在化學上可描述為2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺。美國專利第7,423,050號及美國公開案第20080300407號描述具有以下結構式之2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺之半琥珀酸鹽：



**【0003】** 製備拉米地坦及其鹽及其某些多晶型形態、其調配物及其劑型之方法為熟習此項技術者已知，且描述於WO 2003/084949、WO 2011/123654及WO 2018/106657中。

**【0004】** 如本文所使用，拉米地坦之適用形式包括其醫藥學上可接受之鹽，包括但不限於2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-基羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺單氫氯酸鹽及2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺半琥珀酸鹽。先前已如下文在流程A中所示揭示製備2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基-哌啶-4-羰基)-吡啶-2-基]-苯甲醯胺之半琥珀酸鹽的合成途徑。經由以下流程A中所描述之途徑以可商購之哌啶4-甲酸為起始物質，歷經所有9個步驟拉米地坦之總產率為約10-46%。拉米地坦之合成之改良可提供顯著及不同益處，尤其對於大規模生產。

## 流程A



**【0005】** 可重新設計或修訂合成化學方法途徑以達成各種優點，包括例如：產率提高、獲得結晶產物、減少雜質分佈、利用可商購之中間物、將所需合成步驟之數目減至最少、減少所需輸入及/或所產生之副產物或該等改良之任何適用之組合，以達成重要的真實世界結果，該等優點包括降低成本、提供較少資源密集型過程及促進高效生產。需要製造拉米

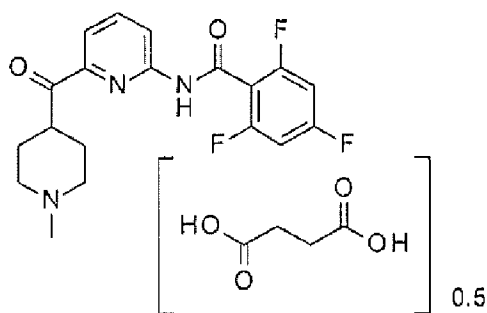
地坦之改良方法，其可達成此等目標中之一或多者，尤其對於大規模合成。

**【0006】** 此外，偏頭痛為急診室中最常見之主要症狀之一。當對因噁心及/或嘔吐而難以投與錠劑之患者使用拉米地坦時，當前在急診室環境下緩解頭痛之方法可能需要依賴於製備一種約1 mg/ml拉米地坦之經稀釋之調配物，其歷經延長時段(例如約20-60分鐘)而經靜脈內遞送。已以約1-60 mg之劑量經20分鐘遞送60 ml輸液來將拉米地坦經靜脈內遞送於臨床研究中(參見美國專利申請公開案第2010/0256187號)。用拉米地坦對不能投與錠劑之患者的偏頭痛進行安全且有效地治療將藉由可利用之高濃度非經腸劑型而實現。本發明亦解決此需求。

#### 【發明內容】

**【0007】** 本發明之實施例提供製備拉米地坦半琥珀酸鹽，2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺半琥珀酸鹽及/或其組合物的方法，及/或用於此等方法之尤其適用之中間體。本發明之實施例進一步提供拉米地坦醋酸鹽，2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺醋酸鹽及/或其組合物之製備，及/或拉米地坦醋酸鹽及其調配物在皮下藥物遞送中之用途。

**【0008】** 在一個實施例(稱為途徑I)中，本發明提供一種製備下式之化合物的方法：





該方法包含以下步驟：

i.) 在包含甲醛及甲酸之水溶液之還原性胺化條件下處理哌啶-4-甲酸，隨後用HCl水溶液處理，之後蒸餾水及添加乙腈，經由重複稀釋/蒸餾，直至根據卡-費分析(Karl-Fischer analysis)含水量不超過0.2%，以獲得固體1-甲基哌啶-4-甲酸鹽酸鹽；

ii.) 用氯化劑，諸如亞硫醯氯之氯苯溶液處理1-甲基哌啶-4-甲酸鹽酸鹽，獲得1-甲基哌啶-4-甲酸氯化物；

iii.) 用含三乙胺的N,N-二乙胺之氯苯溶液處理1-甲基哌啶-4-甲酸氯化物，隨後進行鹼洗滌且隨後用HCl之異丙醇水溶液處理以獲得固體N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺水合鹽酸鹽；

iv.) 用於諸如甲基-第三丁基醚之非極性溶劑中的諸如NaOH水溶液之無機鹼處理N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺水合鹽酸鹽，隨後進行水洗滌、相分離，且蒸餾有機溶劑直至根據卡-費分析該含水量不超過0.1重量%，以獲得N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺；

v.) 隨後在諸如甲基-第三丁基醚之非極性有機溶劑中用(6-溴-2-吡啶基)鋰處理N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺，隨後用水及諸如正丁醇之適合有機溶劑萃取所得混合物，進行相分離且重複蒸餾有機溶劑，直至根據卡-費分析該含水量不超過0.2重量%，以獲得(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮；

vi.) 用HBr水溶液處理(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮且隨後用正丁醇萃取，之後重複蒸餾有機溶劑直至根據卡-費分析該含水量不大於0.3%，以獲得固體(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮氫溴酸鹽；

vii.) 在約80°C下在Cu<sub>2</sub>O催化劑存在下用NH<sub>3</sub>於乙二醇中之溶液處理(6-溴-2-吡啶基-1-甲基-4-哌啶基)甲酮氫溴酸鹽持續約2小時，隨後用水、NaCl飽和水溶液及20% NaOH水溶液洗滌，且隨後用諸如甲基-第三丁基醚之非極性非質子性溶劑進行萃取，進行相分離，且用5重量%碳處理有機相；

viii.) 過濾以上混合物，用諸如異丙醇之適合極性醇溶劑稀釋，且重複蒸餾有機溶劑直至根據卡-費分析該含水量不超過0.2%，隨後用異丙醇、水及20重量% HCl處理所得殘餘物，其中所得漿料之水濃度為至少2%，過濾該所得漿料，且在40°C下真空乾燥16-24小時，以獲得固體(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽；

ix.) 在約54°C下用6重量/重量% NaOH/水處理(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽之氯苯溶液持續約30分鐘，隨後進行相分離且真空蒸餾水溶液，以獲得(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮；

x.) 隨後在約100°C下用2,4,6-三氟苯甲酸氯化物之氯苯溶液處理(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮持續約4小時，隨後進行冷卻，饋入乙腈且將所得漿料加熱至80°C持續約1小時，且隨後藉由過濾收集所得固體，以獲得固體2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺鹽酸鹽；

xi.) 用於甲基-第三丁基醚中之Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>飽和水溶液處理2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺鹽酸鹽；

xii.) 用SiO<sub>2</sub>處理上文步驟xi之混合物，隨後進行過濾，用碳進行處理，過濾且進行蒸發，用乙醇稀釋且進行蒸餾直至根據卡-費分析該水含

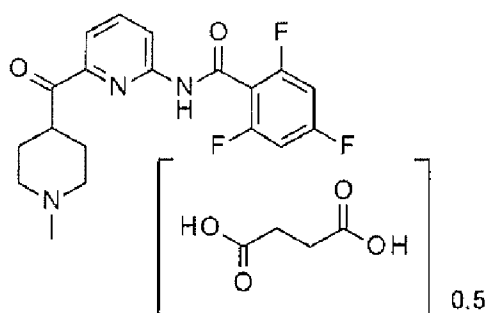
量不超過1%，以獲得2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺；

xiii.) 在室溫下用處於約55°C下之0.5當量琥珀酸於乙醇中之溶液處理含2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺之乙醇持續不少於3小時，且隨後藉由過濾收集固體，以獲得固體2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺半琥珀酸鹽。

【0009】 在以上途徑I之方法中，較佳使用批料加工方法進行反應。在一實施例中，在工業規模下製造途徑I之批料。在一實施例中，製造至少1公斤之途徑I之批料。在一實施例中，製造至少10公斤之途徑I之批料。在一實施例中，製造至少100公斤之途徑I之批料。

【0010】 在以上途徑I之方法中，使用氯苯避免了在諸如THF之替代方法下發生之降解，該THF在(例如100 kg)規模下與酸氯化物反應而基本上不會得到該酸氯化物。

【0011】 在另一實施例(稱為途徑II)中，本發明提供一種製備下式之化合物的方法：



該方法包含以下步驟：

i.) 在包含甲醛及甲酸之水溶液之還原性胺化條件下處理哌啶-4-甲酸，隨後用HCl水溶液處理，之後蒸餾水及添加乙腈，經由重複稀釋/蒸餾，直至根據卡-費分析(Karl-Fischer analysis)含水量不超過0.2%，以獲

得固體1-甲基哌啶-4-甲酸鹽酸鹽；

ii.) 用氯化劑，諸如亞硫醯氯之氯苯溶液處理1-甲基哌啶-4-甲酸鹽酸鹽，以獲得1-甲基哌啶-4-甲酸氯化物；

iii.) 用含三乙胺的N,N-二乙胺之氯苯溶液處理1-甲基哌啶-4-甲酸氯化物，隨後進行鹼洗滌且隨後用HCl之異丙醇水溶液處理以獲得固體N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺水合鹽酸鹽；

iv.) 用於諸如甲基-第三丁基醚之非極性溶劑中的諸如NaOH水溶液之無機鹼處理N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺水合鹽酸鹽，隨後進行水洗滌、相分離，且蒸餾有機溶劑直至根據卡-費分析該含水量不超過0.1重量%，以獲得N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺；

v.) 隨後在諸如甲基-第三丁基醚之非極性有機溶劑中用(6-溴-2-吡啶基)鋰處理N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺，隨後用水及諸如正丁醇之適合有機溶劑萃取所得混合物，進行相分離且重複蒸餾有機溶劑，直至根據卡-費分析該含水量不超過0.2重量%，以獲得(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮；

vi.) 用HBr水溶液處理(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮且隨後用正丁醇萃取，之後重複蒸餾有機溶劑直至根據卡-費分析該含水量不超過0.3%，以獲得固體(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮氫溴酸鹽；

vii.) 用固體KOH處理於水及甲苯之兩相混合物中之(6-溴-2-吡啶基-1-甲基-4-哌啶基)甲酮氫溴酸鹽持續約3小時，隨後分離有機層且蒸發溶劑，以獲得(6-溴-2-吡啶基-1-甲基-4-哌啶基)甲酮；

viii.) 在約70°C下用含有K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、水、Pd(OAc)<sub>2</sub>及4,5-雙二苯基膦-

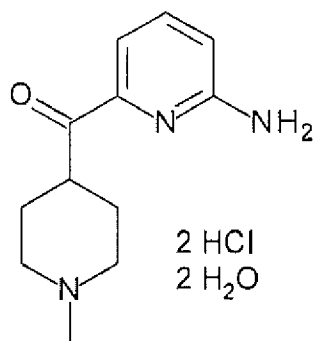
9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)的2,4,6-三氟苯甲醯胺之甲苯溶液處理(6-溴-2-吡啶基-1-甲基-4-哌啶基)甲酮持續約12小時，直至該(6-溴-2-吡啶基-1-甲基-4-哌啶基)甲酮含量根據HPLC量測不超過0.1%，隨後用水及EtOAc稀釋反應混合物，隨後在60°C下用經過硫脲改質之矽膠處理該反應混合物持續約8小時，隨後進行過濾以獲得2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺之溶液；

ix.) 在55°C下用約0.5當量的溶解於EtOH中之琥珀酸溶液處理含2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺之EtOAc之溶液持續約3小時，隨後歷經約10小時冷卻至室溫，且藉由過濾收集所得固體，以獲得固體2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺半琥珀酸鹽。

**【0012】** 在以上途徑II之方法中，較佳使用批料加工方法進行反應。在一實施例中，在工業規模下製造途徑II之批料。在一實施例中，製造至少1公斤之途徑II之批料。在一實施例中，製造至少10公斤之途徑II之批料。在一實施例中，製造至少100公斤之途徑II之批料。

**【0013】** 在以上途徑II之方法中，氯苯之使用避免了在諸如THF之替代方法下發生之降解，該THF在(例如100 kg)規模下與酸氯化物反應而基本上不會得到該酸氯化物。

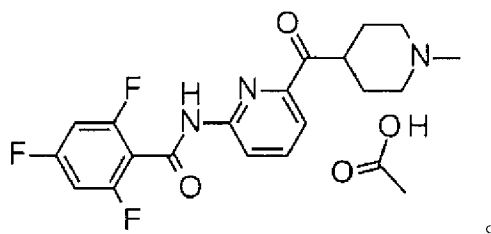
**【0014】** 在另一實施例中，本發明提供：



第 9 頁(發明說明書)

其可命名為(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽。較佳地，此化合物為結晶的。(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽特別適用於製備2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺半琥珀酸鹽，且採用(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽之方法可提供有利之方法特徵，包括但不限於中間體及/或最終材料之純度。咸信(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽為(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮之新穎穩定水合形式。本文所描述之分離(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽之方法提供改良之雜質濾除及改良之受控結晶方法。形式及化學穩定性研究展示(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽通常為穩定的，且乾燥研究展示即使在強制條件下亦難以經由過度乾燥而移除水合作用產生之水。使用此中間體以預期產率提供有利的高純度產物。

【0015】 在另一實施例中，本發明提供拉米地坦醋酸鹽，其可由下式表示：



【0016】 在另一實施例中，本發明提供呈結晶形態之拉米地坦醋酸鹽，且進一步提供呈結晶形態之拉米地坦醋酸鹽，其特徵在於使用CuK $\alpha$ 輻射之X射線粉末繞射圖具有在26.2°之繞射角2 $\theta$ 處之強峰以及一或多個選自由20.4°、14.0°及17.9°(分別 $\pm 0.2^\circ$ )組成之群的峰。在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含根據以上實施例之拉米地坦醋酸

鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。較佳地，該醫藥組合物包含醋酸。較佳地，該醫藥組合物包含醋酸且用於皮下投與。

**【0017】** 在另一實施例中，本發明提供一種治療患者之偏頭痛的方法，該方法包含向需要此類治療之患者投與有效量之拉米地坦醋酸鹽。在另一實施例中，本發明提供一種治療患者之偏頭痛的方法，該方法包含向需要此類治療之患者投與有效量之拉米地坦醋酸鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在另一實施例中，本發明提供一種治療患者之偏頭痛的方法，該方法包含向需要此類治療之患者投與有效量之拉米地坦醋酸鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該組合物包含醋酸。

**【0018】** 在另一實施例中，本發明提供適用於療法之拉米地坦醋酸鹽。在另一實施例中，本發明提供一種適用於療法之醫藥組合物，其為拉米地坦醋酸鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其為拉米地坦醋酸鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該組合物包含適用於療法之醋酸。

**【0019】** 在另一實施例中，本發明提供適用於治療偏頭痛之拉米地坦醋酸鹽。在另一實施例中，本發明提供一種適用於治療偏頭痛之醫藥組合物，其為拉米地坦醋酸鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其為拉米地坦醋酸鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該組合物包含用於治療偏頭痛之醋酸。

**【0020】** 在另一實施例中，本發明提供拉米地坦醋酸鹽及在水性載

劑中包含高濃度(例如約10-200 mg/ml游離鹼當量)之拉米地坦醋酸鹽之醫藥組合物。在實施例中，該醫藥組合物在緩衝水溶液中包含約10-200 mg/ml游離鹼當量拉米地坦。在實施例中，該緩衝水溶液在37°C下處於pH 6.0-7.5之間的pH下。在實施例中，該緩衝水溶液包含醋酸。

**【0021】** 除水性載劑(較佳無菌去離子蒸餾水)之外，本文所描述之該醫藥組合物可進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或共溶劑。術語「醫藥學上可接受」係指適用於與人類之組織接觸，而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的賦形劑及共溶劑。醫藥組合物及其製備方法在此項技術中已熟知(參見例如 Remington : The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro等人編, 第21版, Mack Publishing公司, 2005))。

**【0022】** 可以散裝或單位劑型提供拉米地坦醋酸鹽之醫藥組合物。就投與之簡易性及劑量之均勻性而言，將拉米地坦醋酸鹽之醫藥組合物調配成單位劑型尤其有利。如本文所使用之術語「單位劑型」係指適合作為單位劑量用於待治療之個體的物理離散單元；各單元含有經計算以產生所需療效的預定量之活性化合物拉米地坦以及所需醫藥載劑。單位劑型可為例如安瓿、小瓶或注射器。

**【0023】** 在實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含一定量之如本文所描述之拉米地坦醋酸鹽，其中量為每劑10 mg至200 mg。在實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含一定量之如本文所描述之拉米地坦醋酸鹽，其中量為每劑10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、100 mg或200 mg。前述劑量係基於平均重量之成人。對較輕重量個體(例如老年人或兒童)之較小劑量將為可接受的。因此，在實施例中，該醫藥



組合物可包含較小劑量，諸如5、10或15 mg。

**【0024】** 如本文所描述，拉米地坦醋酸鹽之高度濃縮水溶液實現藉由注射拉米地坦之高濃度水溶液(例如藉由靜脈內、皮下或肌內途徑)投與單一治療有效劑量。

**【0025】** 在實施例中，本發明提供拉米地坦醋酸鹽之高濃度水溶液。在實施例中，將拉米地坦醋酸鹽之高濃度水溶液調配為非經腸劑型。在實施例中，該高濃度水溶液含有10-200 mg/ml游離鹼當量之拉米地坦。在實施例中，該拉米地坦醋酸鹽之高濃度水溶液呈非經腸劑型形式。在實施例中，該非經腸劑型為10-200 mg/ml游離鹼當量之拉米地坦之緩衝水溶液。在實施例中，該非經腸劑型為10、20、30、40、50、100或200 mg/ml游離鹼當量之拉米地坦之緩衝水溶液。在實施例中，該非經腸劑型適用於皮下或肌內注射。較佳地，該非經腸劑型用於皮下注射。在實施例中，該緩衝溶液之pH在37°C下處於pH 6.0-7.5之間。

**【0026】** 在實施例中，該緩衝水溶液包含基於有機酸之緩衝系統。在實施例中，該有機酸為二羧酸或三羧酸。在實施例中，該二羧酸或三羧酸係選自由醋酸及檸檬酸組成之群。在實施例中，該有機酸為琥珀酸。在實施例中，該緩衝液為醋酸緩衝液。在實施例中，該緩衝水溶液不含有機溶劑。在實施例中，該緩衝水溶液不含有機溶劑及界面活性劑。在一較佳實施例中，該緩衝水溶液包含拉米地坦醋酸鹽及醋酸，及氫氧化鈉，在37°C下將其pH調節至6.0-7.5之間。

**【0027】** 在實施例中，以適用於藉由皮下途徑投與之預填充注射器形式提供該拉米地坦醋酸鹽之非經腸劑型。在實施例中，該預填充注射器包含10-50 mg/ml游離鹼當量之拉米地坦。在實施例中，該預填充注射器

包含10、20、30、40、50或100 mg/ml游離鹼當量之拉米地坦。在實施例中，在37°C下在pH 6.0-7.5之緩衝水溶液中提供拉米地坦。在實施例中，該預填充注射器適合於在家使用，例如用於可能面臨頭痛之極端及快速發作的彼等偏頭痛患者。在實施例中，該預填充注射器包含於具有用於非經腸投與(較佳藉由皮下注射)之說明書之封裝中。在實施例中，該預填充注射器呈具有用於皮下注射之說明書的自動注射器形式。

**【0028】** 在實施例中，以含有10-50 mg/ml游離鹼當量之拉米地坦的小瓶形式提供該拉米地坦醋酸鹽之非經腸劑型。在實施例中，以含有10、20、30、40、50或100 mg/ml游離鹼當量之拉米地坦的小瓶形式提供該拉米地坦醋酸鹽之非經腸劑型。在實施例中，在37°C下在pH 6.0-7.5之緩衝水溶液中提供拉米地坦。

**【0029】** 本發明亦提供用於偏頭痛發作之急性治療的方法，該等方法包含投與治療有效劑量之如本文所描述之拉米地坦醋酸鹽。在實施例中，藉由皮下注射投與該非經腸溶液。在實施例中，該非經腸溶液係在37°C之pH 6.0-7.5之緩衝水溶液中包含10-50 mg/ml之游離鹼當量之拉米地坦醋酸鹽。在實施例中，該非經腸溶液包含10、20、30、40、50或100 mg/ml之游離鹼當量之拉米地坦。在實施例中，該等方法包含(例如藉由單次皮下注射)以小於或等於1 ml(諸如約0.5至1 ml)之體積投與單一治療有效劑量之拉米地坦醋酸鹽。在實施例中，該注射體積為約1 ml。在實施例中，該注射體積為約0.5 ml。

**【0030】** 本發明提供一種治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與每皮下劑量20-200 mg之拉米地坦醋酸鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明提供一種治療有需要患者之偏頭痛的方法，該

方法包含向患者投與每皮下劑量20 mg之拉米地坦醋酸鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明提供一種治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與每皮下劑量50 mg之拉米地坦醋酸鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明提供一種治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與每皮下劑量75 mg之拉米地坦醋酸鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明提供一種治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與每皮下劑量100 mg之拉米地坦醋酸鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明提供一種治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與每皮下劑量150 mg之拉米地坦醋酸鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。本發明提供一種治療有需要患者之偏頭痛的方法，該方法包含向患者投與每皮下劑量200 mg之拉米地坦醋酸鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

**【0031】** 在一些實施例中，患者為已診斷為患有需要用本文所描述之醫藥組合物來預防之病狀或病症的人類。在一些實施例中，患者為特徵在於處於罹患適合投與本文所描述之醫藥組合物之病狀或病症風險下之人類。可藉由本發明方法治療之彼等例子中，已知已建立且已接受之分類，諸如偏頭痛、間歇性頭痛、慢性頭痛、慢性叢集性頭痛及/或間歇性叢集性頭痛，其分類可見於各種來源。舉例而言，目前，精神病症診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)之第四版(DSM-IVTM)(1994, 美國精神病協會(American Psychiatric Association), Washington, D.C.)提供用於鑑別多種本文中所描述之病症的診斷工具。此外，疾病之國際分類(International Classification of Diseases)第十修訂版(ICD-10)提供多種本文中所描述之病症的分類。熟習此項技術者將認識到

存在關於本文中所描述之病症之替代性命名法、疾病分類及分類系統，包括如DSM-IV及ICD-10中所描述之彼等，且術語及分類系統隨醫藥科學發展而演進。偏頭痛患者可進一步診斷患有有或無先兆(1.1及1.2)之偏頭痛，如頭痛病症之國際頭痛協會(IHS)國際分類第3版(ICHD-3) β版(頭痛病症之國際分類，第3版(β版)，Cephalalgia 2013；33: 629-808)所定義。在一些實施例中，該人類患者已診斷患有間歇性偏頭痛，隨後接受拉米地坦之長期投與，較佳地每夜投與以預防偏頭痛。在一些實施例中，該人類患者在接受抗體之前已診斷患有慢性偏頭痛。在一些實施例中，該人類患者經歷其偏頭痛之先兆。在一些實施例中，該人類患者未經歷其偏頭痛之先兆。

**【0032】** 如本文所使用，「偏頭痛」包括但不限於偏頭痛發作。如本文所使用，「偏頭痛發作」涉及以下描述。症狀可在偏頭痛發作之各種階段內重疊且並非所有患者均經歷相同臨床表現。在前徵階段中，大部分患者具有可先於頭痛階段至多72小時之預兆性症狀。此等包括情緒及運動之變化、易受刺激、疲乏、渴望進食、反覆呵欠、落枕及懼音。此等症狀可充分持續至先兆階段、頭痛階段及甚至後期階段。一些患者經歷先兆階段，其中約三分之一患者在發作期間經歷暫時性神經缺陷。ICHD-3將先兆定義為1或多種暫時性的完全可逆的神經缺陷，其中至少1種缺陷必須具有單側定位，其經5分鐘或更長時間而產生，且其中各缺陷持續5分鐘與60分鐘之間。當在超過90%之病例中發現可顯示陽性(強化光譜)、陰性(盲點)或兩種現象之可見先兆時，亦可出現最常見之缺陷、感官、運動、語言、腦幹及視網膜先兆症狀。威信皮質之神經元去極化之暫態波為潛在偏頭痛先兆之臨床現象的病理生理學大腦機制。在頭痛階段中，可持續4至

72小時之頭痛發作會伴隨有噁心、畏光及懼音或兩者。頭痛之特徵在於為具有中度或重度強度且由於身體活動而惡化之單側脈動；此等特徵中之兩者足以滿足診斷判據。在該後期階段，特徵症狀反映在預兆階段期間觀測到之彼等症狀。典型後期症狀包括疲勞、注意力難以集中及頸部僵硬。尚不清楚此等症狀是在預兆階段中起始且在整個頭痛階段中持續直至症狀後期階段(若其亦可在頭痛階段期間起始)，還是甚至在頭痛階段結束之後出現。

**【0033】** 如本文所使用之「偏頭痛」係指具有或不具有先兆之 $\geq 30$ 分鐘持續時間之頭痛，其具有以下所需特徵(A及B)兩者：A)以下頭痛特徵中之至少2者：1)單側定位，2)脈動性質，3)中度或重度疼痛強度，及4)由於回避常規身體活動而惡化或回避常規身體活動而導致惡化；及B)在以下中之至少一者期間：a)噁心及/或嘔吐，及/或b)畏光及懼音。如本文所使用之「可能的偏頭痛」係指具有或不具有先兆之大於30分鐘持續時間之頭痛，但其缺少國際頭痛協會ICHD-3定義中之偏頭痛特徵中之一者。

**【0034】** 術語「有效量」或「治療有效量」意謂醫藥組合物中之拉米地坦醋酸鹽之量或劑量(諸如投與中所投與之總量)，在向患者投與單次或多次劑量之後，該量向患者提供所需藥理學作用(該量為例如能夠活化5-HT<sub>1F</sub>受體之量)。在一較佳實施例中，「有效量」意謂在急性投與之後能夠使患者擺脫偏頭痛發作的一定量之拉米地坦醋酸鹽。「劑量」係指經計算以在患者中產生所需療效之預定量之拉米地坦醋酸鹽。如本文所使用，「mg」係指毫克。如本文所使用，以mg為單位所描述之劑量係指呈質量計之游離鹼當量的有效藥劑成份拉米地坦，例如「100 mg」劑量，係指呈游離鹼當量之100 mg該有效藥劑成份拉米地坦。如本文所使用，既定

劑量可解釋為描述大約為指定量之劑量，其中同樣涵蓋高於或低於指定劑量至多10%之劑量，從而以類似於指定劑量之方式提供適用方案。

**【圖式簡單說明】**

**【0035】 圖1：**含有順丁烯二酸(內標)之拉米地坦醋酸鹽之<sup>1</sup>H NMR光譜(400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>)的圖示。

**【實施方式】**

**【0036】** 本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2019年7月09日申請的美國臨時申請案序列號62/871,965的權益，該申請案以引用的方式併入本文中。

**【0037】** 本文所述之反應可藉由採用常規玻璃器皿經由熟習此項技術者已知之標準技術進行或可在針對此類轉化所設計之設備中在試點及/或生產規模上進行。另外，可經由分批方法或(在適用時)流動反應方法論執行所描述之此等反應中之每一者。如本文所使用之術語「分批法」係指將原材料合併於反應器或容器中且在反應結束時移除產物之方法。

**【0038】** 此外，以下製備中所述之某些中間體可含有一或多個氮保護基。不同保護基在每次出現時視特定反應條件及進行的特定轉化而定可相同或不同。保護及去除保護條件已為熟習此項技術者所熟知且描述於文獻中(參見例如「*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*」，第四版，Peter G.M. Wuts及Theodora W. Greene, John Wiley and Sons公司2007)。

**【0039】** 以下列出之縮寫在本文中使用时定義如下：「Å」意謂埃(angstrom/angstroms)。「ACN」意謂乙腈。「AcOH」意謂醋酸。「Bn」意謂苯甲基；「nBuLi」意謂正丁基鋰。「CAS編號」意謂化學文摘登記號。

「DCM」意謂二氯甲烷。「DMF」意謂N,N-二甲基甲醯胺。「DIPEA」意謂二異丙基乙胺。「DMSO」意謂二甲亞砜(若用於NMR則為全氘化[d<sub>6</sub>])。「EtOAc」意謂醋酸乙酯。「EtOH」意謂乙醇(ethanol/ethyl alcohol)。「HBTU」意謂(2-(1H-苯并三氮唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽)。「HPLC」意謂高效液相層析。「HTRF」意謂均相時差式螢光。「hr」或「h」意謂小時。「IPA」意謂異丙醇。「IPC」意謂製程中管制(in-process control)。「LAH」意謂氫化鋰鋁。「LCMS」意謂液相層析質譜。「LDA」意謂二異丙胺基鋰。作為化合物之結構表示中之取代基「Me」表示甲基。「MeOH」意謂甲醇(methanol/methyl alcohol)。「min」意謂分鐘。「MS」意謂質譜(mass spectroscopy/mass spectrum)。「MTBE」意謂甲基第三丁基醚。「NMR」意謂核磁共振。「NMT」意謂不超過。「OAc」意謂醋酸。「psig」意謂磅/平方吋量規。「PyBOP」意謂(六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鎘)。「RT」意謂室溫/環境溫度。「sec」意謂作為時間單位之秒(second/seconds)。「TBS-Cl」意謂第三丁基二甲基氯矽烷。「TEA」意謂三乙胺。「THF」意謂四氫呋喃。「tR」意謂滯留時間。「w/w」意謂重量與重量之比率。

**【0040】** 製備拉米地坦之改良途徑作為途徑I及/或II及如下文所提供之其他額外方法而提供於下文。

**【0041】** 「醫藥學上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salts/pharmaceutically acceptable salt)」係指一或多種本發明化合物之相對無毒的無機鹽及有機鹽。熟習此項技術者應理解，本發明化合物能夠形成鹽。本發明化合物中之一些含有鹼性雜環，且因此與多種無機酸及有機酸中之任一者反應以形成醫藥學上可接受之酸加成鹽。此類醫藥學上可接

受之酸加成鹽及製備其之常見方法為此項技術中所熟知。參看例如P. Stahl等人, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge等人, 「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 第66卷, 第1期, 1977年1月。

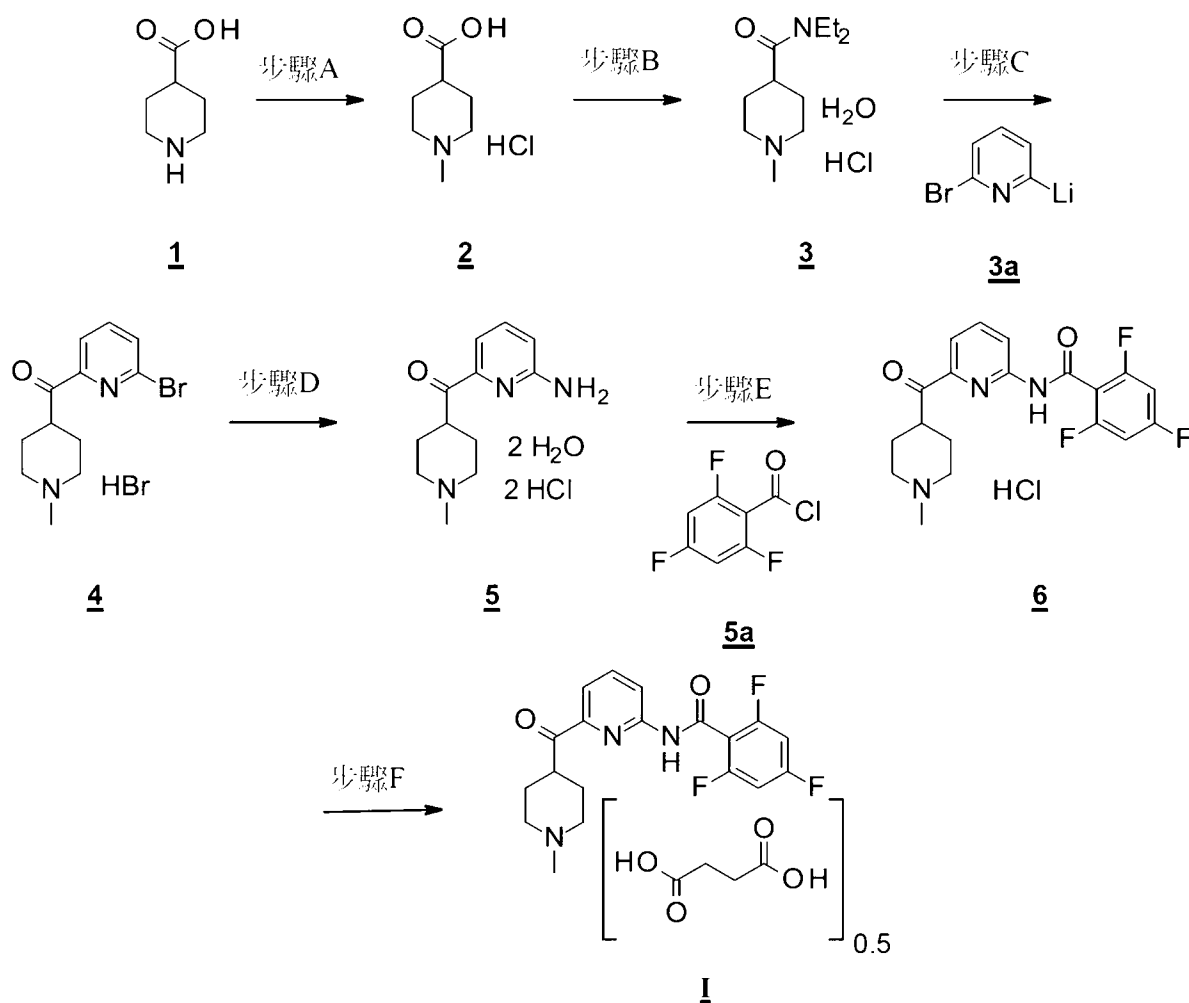
**【0042】** 「工業規模」合成係指500 mg至1000 kg或更多之2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺半琥珀酸鹽之製劑。較佳地, 在良好生產規範(Good Manufacturing Process, GMP)或商業生產用於人類攝入之醫藥產品所需之類似條件下進行「工業規模」合成。較佳地, 以上途徑I及/或II之方法中之「工業規模」係指按至少1公斤製造之批料, 及/或按至少10公斤製造之批料, 及/或按至少100公斤製造之批料。

### **【0043】**

## 通用化學方法

### 流程1



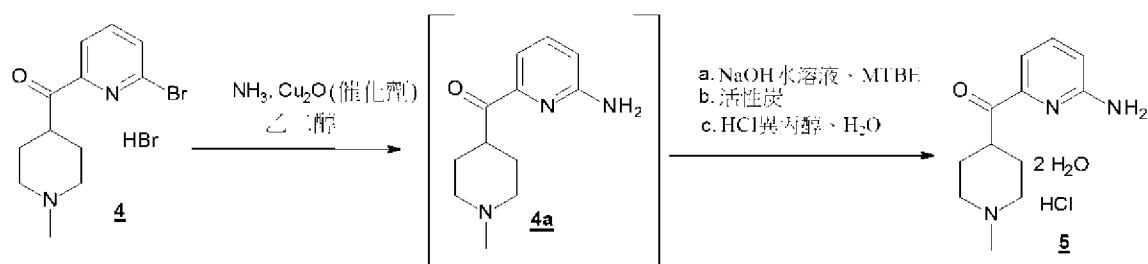


流程1描繪拉米地坦半琥珀酸鹽化合物I之工業規模合成。可在熟習此項技術者可識別之各種還原條件下實現可商購哌啶4-甲酸**1**之正甲基化，具體言之用含約1.3當量之甲醛之過量甲酸處理二級胺，以獲得正甲基哌啶**2**。可使用習知醯胺偶合劑(諸如苯并三唑、HBTU或PyBOP)或藉由使用此項技術中熟知之試劑(諸如乙二醯氯或亞硫醯氯)將甲酸轉化成酸氯化物來達成二乙胺**3**之形成。更具體言之，可藉由在約50°C下用約1.2當量亞硫醯氯處理1小時而將正甲基哌啶-4-甲酸**2**轉化成酸氯化物，此時可將反應混合物冷卻至約0°C且添加1.5當量二乙胺及3當量三甲胺。將游離鹼與HCl一起攪拌以獲得二乙胺水合鹽酸鹽**3**。熟習此項技術者將認識到，可藉由用鋰化溴吡啶**3a**處理二乙胺**3**來獲得吡啶基酮**4**。更具體言

之，可藉由在約 $-58^{\circ}\text{C}$ 下用 $n\text{-BuLi}$ 處理2,6-二溴吡啶來形成(6-溴-2-吡啶基)鋰。單獨地，可用約2當量 $\text{NaOH}$ 及在約 $-58^{\circ}\text{C}$ 下添加至鋰化物種中之所得游離鹼處理哌啶-4-二乙胺鹽酸鹽水合物**3**。可用 $\text{HBr}$ 處理所得混合物以形成吡啶基溴化物氫溴酸鹽**4**。可使用熟習此項技術者熟知之過渡金屬催化來達成吡啶基溴化物氫溴酸鹽**4**之胺基化。更具體言之，可向吡啶基溴化物**4**中添加約0.075當量之 $\text{Cu}_2\text{O}$ 、約28當量之 $\text{NH}_3$ 之乙二醇溶液且攪拌至約 $80^{\circ}\text{C}$ 。可將反應物冷卻至室溫，用 $\text{H}_2\text{O}$ 淬滅，用20%  $\text{NaOH}$ 水溶液洗滌，用含20%  $\text{HCl}$ 之IPA及少量 $\text{H}_2\text{O}$ 製成漿料，以獲得呈結晶固體之胺基吡啶二水合二鹽酸鹽**5**。可藉由用酸氯化物**5a**處理胺基吡啶**5**之游離鹼來製備吡啶基苯甲醯胺鹽酸鹽**6**。更具體言之，可用6% $\text{NaOH}$ 水溶液處理胺基吡啶脫水二鹽酸鹽**5**以得到游離鹼。單獨地，可在約 $100^{\circ}\text{C}$ 下用亞硫醯氯及前述**5**之游離鹼處理2,4,6-三氟苯甲酸，以得到吡啶基苯甲醯胺鹽酸鹽**6**。可藉由用約2當量 $\text{NaHCO}_3$ ，之後約0.55當量琥珀酸處理鹽酸鹽**6**來產生半琥珀酸鹽**I**，以獲得拉米地坦半琥珀酸鹽化合物**I**。

## 【0044】

## 流程2

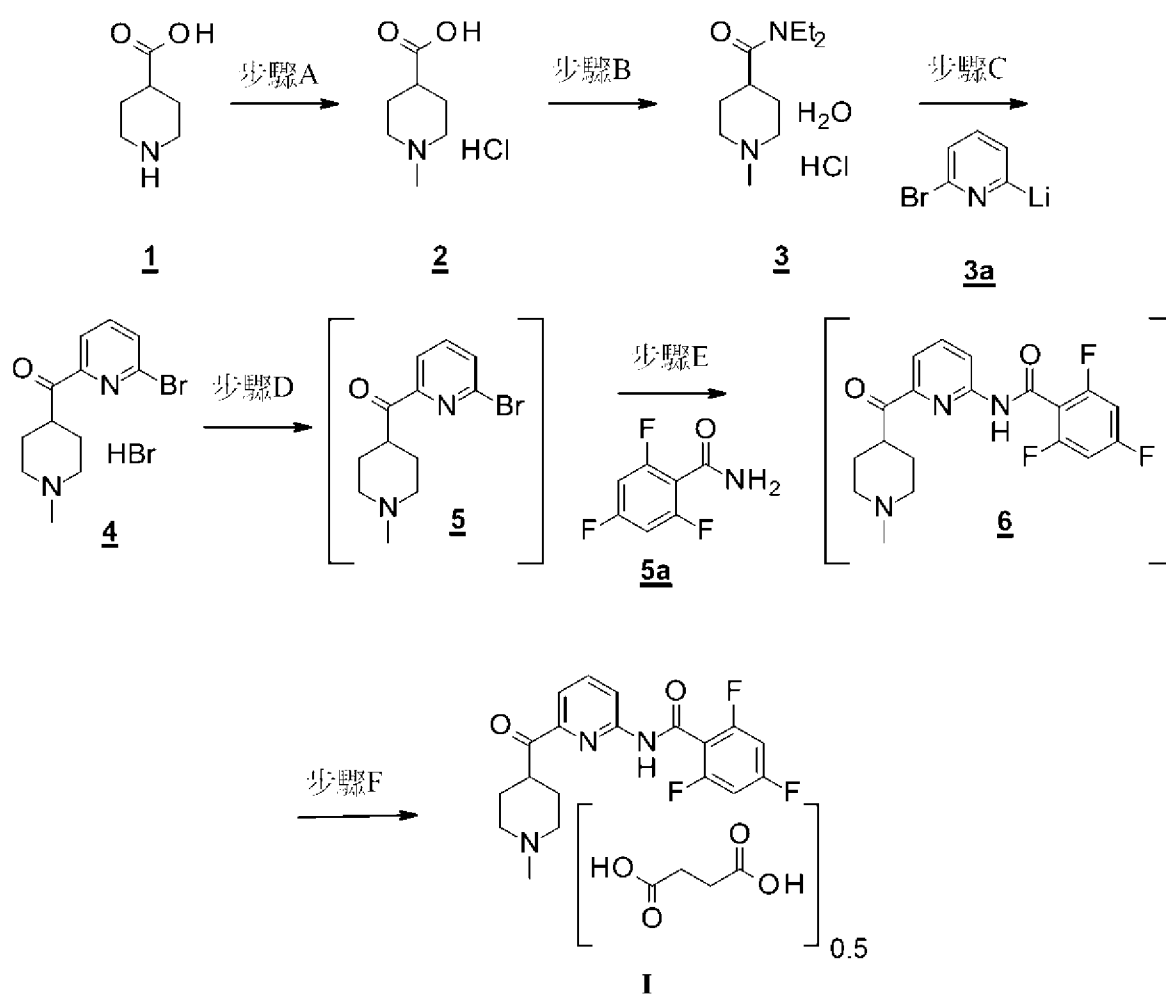


流程2描繪(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合鹽酸鹽**5**之合成。可如流程1中所概述使用熟習此項技術者熟知之過渡金屬催化來達成吡啶基溴化物氫溴酸鹽**4**之胺基化。更具體言之，可向吡啶基溴化物**4**

中添加約0.075當量之 $\text{Cu}_2\text{O}$ 、約28當量之 $\text{NH}_3$ 之乙二醇溶液且在約 $80^\circ\text{C}$ 下攪拌。可將反應物冷卻至室溫，用 $\text{H}_2\text{O}$ 淬滅，用20%  $\text{NaOH}$ 水溶液洗滌，用含20%  $\text{HCl}$ 之IPA及少量 $\text{H}_2\text{O}$ 製成漿料，以獲得胺基吡啶二水合鹽酸鹽 **5**。

【0045】

### 流程3



流程3說明拉米地坦半琥珀酸鹽**I**之經修改方法合成。可在熟習此項技術者可識別之各種還原條件下實現可商購哌啶4-甲酸**1**之正甲基化，具體言之用含約1.3當量之甲醛的過量甲酸處理二級胺，以獲得正甲基哌啶**2**。可使用習知醯胺偶合劑(諸如苯并三唑、 $\text{HBTU}$ 或 $\text{PyBOP}$ )或藉由使用

此項技術中熟知之試劑(諸如乙二醯氯或亞硫醯氯)將甲酸轉化成酸氯化物來達成二乙胺**3**之形成。更具體言之，可藉由在約50°C下用約1.2當量亞硫醯氯處理1小時而將正甲基哌啶-4-甲酸**2**轉化成酸氯化物，此時可將反應混合物冷卻至約0°C且添加1.5當量二乙胺及3當量三甲胺。將游離鹼與HCl一起攪拌以獲得二乙胺水合鹽酸鹽**3**。熟習此項技術者將認識到，可藉由用鋰化溴吡啶**3a**處理二乙胺**3**來獲得吡啶基酮**4**。更具體言之，可藉由在約-58°C下用*n*-BuLi處理2,6二溴吡啶來形成(6-溴-2-吡啶基)鋰。單獨地，可用約2當量NaOH處理哌啶-4-二乙胺鹽酸鹽水合物**3**且在約-58°C下將所得游離鹼添加至鋰化物種中。可用HBr處理所得混合物以形成吡啶基溴化物氫溴酸鹽**4**。可使用熟習此項技術者熟知之過渡金屬催化來達成吡啶基溴化物氫溴酸鹽**4**之胺基化以獲得醯胺**6**。具體而言，可用適合之無機鹼將吡啶基酮**4**展開至其對應的游離鹼形式且使其經受布赫瓦爾德型偶合(Buchwald-type coupling)條件，如文獻中所熟知。更具體言之，可在適合的非質子溶劑(諸如甲苯或二甲苯)中攪拌化合物**4**之游離鹼，該非質子溶劑含有以下之混合物：約1-5重量%水、約1.1當量可商購之2,4,6-三氟苯甲醯胺(CAS # 82019-50-9)、約1.5當量碳酸鉀、約0.005至約0.015當量之適合之鈣催化劑(諸如醋酸鈣(II))及約0.01至0.02當量之適合之膦配體化合物(諸如4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽、2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯(Xphos)或雙[(2-二苯基膦基)苯基]醚(DPEPhos))。可將所得混合物加熱至約70°C持續約12-24小時。可用水與有機溶劑(諸如DCM或EtOAc)之適合之混合物稀釋反應混合物，且可在約室溫至約65°C下用適當之鈣清除劑(諸如經過硫脲改質之矽膠)處理有機層持續約8-24小時。可冷卻所得混合物，過濾，用活性炭處理，過濾，且在減壓下濃縮。可將所

得殘餘物溶解於諸如乙醇之適當醇溶劑中，且在約55°C下用溶解於乙醇中之約0.5當量琥珀酸之溶液緩慢進行處理。可將所得混合物歷經約10小時冷卻至室溫，且可藉由歷經4小時在加熱至60°C且冷卻回至室溫之一系列熱循環下進行處理來將所得漿料進行漿料研磨。可藉由過濾收集所得固體，在約40°C下乾燥持續約4小時，且視情況進行噴射研磨以獲得拉米地坦半琥珀酸鹽I。

### 【0046】

#### 實驗程序

以下方法中間產物之製備進一步說明本發明且表示各種化合物之典型合成。試劑及起始物質易於利用或可由一般熟習此項技術者中之一者易於合成。應理解，製備及實例係以說明之方式闡述，且一般熟習此項技術者可做出各種修改。

【0047】 LC-ES/MS在AGILENT® HP1100液相層析系統上進行。對接合至HP1100 HPLC之質量選擇性偵測器四極質譜儀執行電噴質譜分析量測(在正及/或負模式中獲得)。LC-MS條件(低pH)：管柱：PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2.1 × 50 mm 3.0 μ；梯度：3分鐘內5至100% B，接著100% B 0.75分鐘；管柱溫度：50°C +/-10 °C；流動速率：1.2 mL/分鐘；溶劑A：具有0.1% HCOOH之去離子水；溶劑B：具有0.1%甲酸之ACN；波長214 nm。替代性LC-MS條件(高pH)：管柱：XTERRA® MS C18 管柱2.1×50 mm，3.5 μm；梯度：0.25分鐘5%溶劑A，梯度3分鐘內5%至100%溶劑B，且0.5分鐘100%溶劑B或3分鐘內10%至100%溶劑B，且0.75分鐘100%溶劑B；管柱溫度：50°C +/-10°C；流動速率：1.2 mL/分鐘；溶劑A：10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> pH 9；溶劑B：ACN；波

長：214 nm。

【0048】 NMR光譜在Bruker AVIII HD 400或500 MHz NMR質譜儀，使用殘留溶劑[CDCl<sub>3</sub>，7.26 ppm；(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO，2.05 ppm]作為參考標準，獲得如以ppm為單位所報導之CDCl<sub>3</sub>或(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO溶液。當報告峰值多峰性時，可使用以下縮寫：s (單峰)、d (雙重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、br-s (寬單峰)、dd (二重雙重峰)、dt (三重雙重峰)。在報告時，偶合常數(J)以赫茲(Hz)為單位報告。

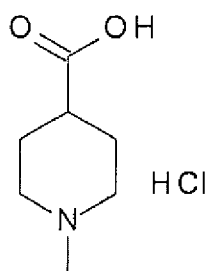
【0049】 在配備有CORONA<sup>®</sup> CAD<sup>®</sup> CAD (帶電噴霧劑偵測器)-HPLC、Acclaim Trinity P1 (100×3.0 mm，3 μm)、移動相：50 mM醋酸銨，pH約5之ACN之ESA CORONA<sup>®</sup> Plus儀器上進行氯化物分析。

【0050】 可藉由熟習此項技術者已知之通用方法或藉由本文所描述之方法製備本文所描述之化合物。此等流程之步驟的適合反應條件為此項技術中所熟知且適當之溶劑及輔試劑之替代物在此項技術內。熟習此項技術者亦應瞭解，藉由熟知技術視需要或期望可隔離及/或純化成中間物(且此舉頻繁)，在後續合成步驟中直接使用具有少量或不純化之各種中間物將係有可能的。此外，熟習此項技術者應瞭解在一些情況下引入部分之次序並非關鍵。

### 【0051】

#### 製備1

#### 1-甲基哌啶基-4-甲酸鹽酸鹽



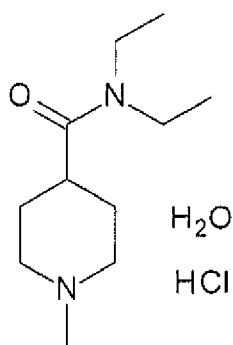
第 26 頁(發明說明書)

流程1，步驟A：向夾套反應器饋入哌啶-4-甲酸(10.0 g，77.5 mmol)及去離子水(40 mL)。將混合物加熱至回流(95-100°C)。歷經30分鐘添加甲酸(13.9 g，302 mmol)。歷經至少30分鐘將37%甲醛水溶液(8.1 g，101 mmol)逐滴添加至混合物中。將水(0.3 mL)用作加入反應器中之管線沖洗液。在回流(95-100°C)下攪拌混合物4小時且藉由HPLC取樣以用於IPC分析(NMT 0.5%哌啶-4-甲酸)。若哌啶-4-甲酸之量高於0.5%，則將混合物再攪拌2小時。若符合規範，則在真空下濃縮溶液直至殘留約20 mL殘餘體積且將殘餘物冷卻至45-50°C。歷經不少於30分鐘向冷卻溶液中饋入33% HCl水溶液(12.8 g，116 mmol)。將水(0.3 mL)用作加入反應器中之管線沖洗液。在真空下餾出水直至殘留約20 mL殘餘體積。在45-50°C下向濃縮溶液中饋入ACN (42.4 mL)且在大氣壓下濃縮混合物直至殘留約40 mL殘餘體積。在45-50°C下向濃縮溶液中饋入ACN (20.4 mL)，且在大氣壓下濃縮混合物直至殘留約40 mL殘餘體積。重複稀釋/濃縮操作，直至根據卡-費分析製程中管制之含水量為NMT 0.2%；在此等操作期間形成漿料。在45-50°C下向漿料中饋入ACN (10.2 mL)。歷經1小時將漿料冷卻至20°C且再攪拌2小時。藉由過濾分離所得固體且用ACN (10.2 mL)沖洗濾餅。在氮氣下在大氣壓下在40°C下乾燥濕濾餅，得到標題化合物(12.1 g，產率87%)。MS (m/z): 144 (M+H)。

### 【0052】

製備2

N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺水合鹽酸鹽



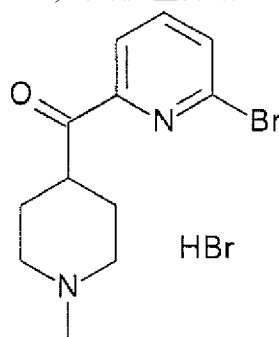
流程1，步驟B：向夾套反應器中饋入1-甲基哌啶基-4-甲酸鹽酸鹽(30.0 g, 167 mmol)、氯苯(240 mL)及DMF (0.61 g, 8.35 mmol)且將所得混合物加熱至50°C。歷經1小時時間段向熱懸浮液中饋入亞硫醯氯(24.2 g, 200.4 mmol)。將氯苯(13.5 mL)用作加入反應器中之管線沖洗液。在完成添加亞硫醯氯之後攪拌混合物5小時。接著將溶液冷卻至0至10°C。將由二乙胺(17.7 g, 12.5 mmol)及TEA (50.7 g, 25 mmol)製備之溶液歷經3小時時間段饋入至冷反應混合物中。將氯苯(13.5 mL)用作加入反應器中之管線沖洗液。在完成添加胺混合物之後攪拌混合物2小時。用20重量% NaOH水溶液(180.3 g, 902 mmol)處理反應物且在室溫下攪拌2小時。將水(3 mL)用作加入反應器中之管線沖洗液。使混合物沈降2小時且移除水相。將剩餘有機相置放於真空下。將混合物加熱至蒸餾掉殘餘胺以及大多數氯苯。在已收集大約十體積之餾出物之後，使用氮氣將反應器排氣至大氣壓力。將剩餘溶液冷卻至10°C至30°C之間。向反應器中饋入THF (120 mL)及水(4.54 g, 252 mmol)。在室溫下之反應混合物中，藉由添加含20重量% HCl之異丙醇水溶液(30.4 g, 167 mmol)來沈澱所需產物。將THF (5.4 mL)用作加入反應器中之管線沖洗液。在完成添加HCl之後，在室溫下攪拌懸浮液2小時。藉由過濾收集所得固體且用THF (75.0 mL)進行洗滌。在40°C下在真空下乾燥所收集之固體持續16小時，得到標題化合物(35.5 g, 產率84%)。MS (m/z): 199 (M+H)。



## 【0053】

## 製備3

(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮氫溴酸鹽



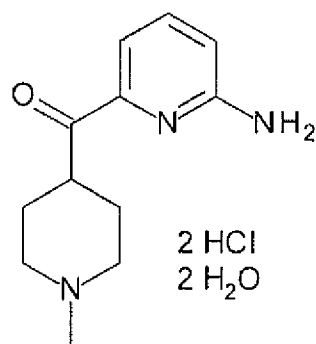
流程1，步驟C：用20重量% NaOH水溶液(34.0 g，170 mmol)處理含N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺水合鹽酸鹽(21.5 g，85.1 mmol)之MTBE(109 mL)的懸浮液。使用水沖洗(1.94 mL)來完成添加。在室溫下攪拌混合物30分鐘，使各相沈降，且分離各相。用MTBE (43.7 mL)萃取水相且合併有機相。藉由在大氣壓下蒸餾來乾燥有機相直至根據卡-費分析製程中管制之含水量<0.10重量%。若未滿足目標分析，則向反應物中饋入MTBE (43.7 mL)且重複進行蒸餾。通常需要蒸餾三次來實現對水之目標分析。在另一反應器中饋入2,6-二溴吡啶(30.2 g，128 mmol)及MTBE (105 mL)之混合物且冷卻至低於-58°C。歷經2小時時間段向冷卻之懸浮液中饋入2.5 M含*n*-BuLi之己烷(51.3 mL，128 mmol)之溶液中。使用MTBE (4.5 mL)沖洗來完成轉移。在完成添加*n*-BuLi之後，使混合物老化，同時將溫度維持在低於-58°C下再持續2小時。在老化之後，將含N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺水合鹽酸鹽之MTBE之溶液添加至冷反應物歷經45分鐘時間段。使用MTBE (13.5 mL)沖洗來完成轉移。在完成添加含N,N-二乙基-1-甲基-哌啶-4-甲醯胺水合鹽酸鹽之MTBE之後，使混合物老化持續至少30分鐘。在老化之後，歷經1小時使反應物升溫至0

°C。以使淬滅溫度維持在NMT 30°C下之速率將冷反應混合物添加至2.5 M HCl水溶液(146 mL, 366 mmol)中。使用MTBE (13.5 mL)沖洗來完成轉移。在完成轉移之後攪拌混合物持續至少30分鐘且使各相沈降。分離各相且保留水相。將*n*-BuOH (54.8 mL)添加至水相中，且用20重量% NaOH水溶液(59.5 g, 298 mmol)處理混合物。使用水(2.80 mL)沖洗來完成轉移。攪拌混合物持續至少30分鐘且使各相沈降。分離各相且保留有機相。用*n*-BuOH (54.8 mL)萃取水相。藉由在真空下蒸餾來乾燥合併之有機相，以獲得根據卡-費分析含水量<0.20重量%之製程中管制。若未滿足目標分析，則饋入*n*-BuOH (41.1 mL)且重複蒸餾。通常，需要蒸餾兩次來實現製程中管制目標分析。藉由過濾使濃縮溶液澄清且用*n*-BuOH (89.6 mL)沖洗以完成轉移且沖洗過濾器。歷經90分鐘時間段用48重量% HBr水溶液(9.91 mL, 87.7 mmol)處理澄清溶液。使用正丁醇(13.8 mL)沖洗來完成轉移。pH檢驗展示反應混合物之pH約1。藉由在大氣壓下蒸餾來乾燥混合物，以獲得根據卡-費分析含水量<0.30重量%之製程中管制。將混合物濃縮至172 mL。若未滿足目標分析，則饋入*n*-BuOH (54.8 mL)且重複蒸餾。將混合物冷卻至20°C且攪拌12小時。藉由過濾收集所得固體且用*n*-BuOH (10.75 mL)洗滌兩次。在60°C下在真空下乾燥固體以獲得標題化合物(24.8 g, 產率80%)。MS (m/z): 283, 285 (<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br, M+H)。

#### 【0054】

製備4

(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽



流程1，步驟D：向壓力反應器饋入(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮氫溴酸鹽(30 g，82.9 mmol)及Cu<sub>2</sub>O (880 mg，6.2 mmol)。將頂部空間用氮氣/真空吹掃循環換氣三次。向固體中饋入NH<sub>3</sub>/乙二醇之溶液(總計273.5 g，39.1 g NH<sub>3</sub>，2.33 mol；210 mL乙二醇)且在室溫下攪拌所得混合物2小時。將混合物加熱至80°C，攪拌10小時，且冷卻至室溫，以便在製程中管制取樣之(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮氫溴酸鹽 NMT 2%。若未滿足目標分析，則在80°C下再攪拌反應物4小時且再次取樣。向完成之反應物中饋入H<sub>2</sub>O (90 mL)且過濾混合物。將濾液饋入NaCl水溶液(253.9 g NaCl，2.73 mol，13.7 L/kg H<sub>2</sub>O)中且在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。向混合物中饋入20% NaOH水溶液(4.44當量，368 mmol)且在室溫下攪拌兩相混合物5分鐘。在室溫下用MTBE (90 mL)萃取混合物4-5次。用5重量%碳處理合併之MTBE層持續30分鐘且藉由過濾來移除碳。在真空下將有機濾液濃縮至約150 mL。向經濃縮之濾液中饋入IPA (200 mL)且在真空下將溶液濃縮至約150 mL兩次。視需要重複進行IPA蒸餾以滿足對製程中水之管制之目標分析。根據卡-費分析確認含水量不超過0.2%。在室溫下，在另一反應器中饋入20重量%含HCl之IPA (30 g，166 mmol)及水(10.5 mL)之溶液。將濃縮產物混合物歷經90分鐘饋入HCl溶液中。在室溫下攪拌所得漿料至少8小時。過濾漿料，在室溫下用95:5 IPA/H<sub>2</sub>O (36 mL)之混合物沖洗兩次，且在40°C下在真空下乾燥16小時至

24小時，得到標題化合物(18.4 g，產率68%)。MS (m/z): 220 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O/DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.74 - 1.88 (m, 2 H), 2.05 (br d, J=14.9 Hz, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 3.01 (td, J=13.1, 2.6 Hz, 2 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.55 (tt, J=12.0, 3.5 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.0, 0.7 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=9.0, 7.2 Hz, 1 H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, D<sub>2</sub>O//DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 27.4, 40.7, 44.6, 54.6, 117.2, 121.1, 137.9, 145.2, 156.2, 196.3。氯離子分析：20.23% (n = 2)。

### 【0055】

#### 結晶形態之X射線粉末繞射(XRPD)

在裝備有CuK $\alpha$ 源及Vantec偵測器且在35 kV及50 mA下操作的Bruker D4 Endeavor X射線粉末繞射儀上獲得結晶固體之XRPD圖。用0.008 2 $\theta^\circ$ 之步長及0.5秒/步之掃描速率且使用1.0 mm發散、6.6 mm之固定抗散射及11.3 mm偵測器隙縫，在4與40 2 $\theta^\circ$ 之間掃描樣品。將乾燥粉末裝填於石英樣品固持器上，且使用玻璃載片獲得光滑表面。在環境溫度及相對濕度下收集結晶形式繞射圖。在MDI-Jade中，在全部圖案依據峰位置在8.853及26.774 2 $\theta^\circ$ 之NIST 675內標準物之位移後，測定晶體峰位置。結晶學技術中已熟知，對於任何既定結晶形式，由於由諸如晶體形態及習性之因素所產生之較佳定向，繞射峰之相對強度可變化。在存在較佳定向之效應之情況下，峰強度改變，但多晶型物之特徵峰位置不變。參見例如美國藥典#23國家處方集#18 (The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18), 第1843-1844頁, 1995。此外，結晶學技術中亦熟知，對於任何既定結晶形態，角峰位置可略微變化。舉例而言，峰位置可能由於分析樣品時之溫度變化、樣品移位或是否存在內部標準物而偏

移。在本發明之情況下，假定 $\pm 0.2\ 2\theta^\circ$ 之峰位置變化以考慮此等潛在變化而不妨礙明確識別指定結晶形式。可基於區分峰之任何獨特組合進行結晶形式之確認。

**【0056】** 製備物4之樣品((6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽)由使用CuK $\alpha$ 輻射之XRD圖案表徵，該CuK $\alpha$ 輻射具有如下表1中所描述之繞射峰( $2\theta$ 值)，且特定言之，具有在 $8.3^\circ$ 處與選自由 $16.6^\circ$ 、 $23.5^\circ$ 及 $33.7^\circ$ 組成之群的該等峰中之一或多者組合的峰；其中繞射角公差為 $0.2^\circ$ 。

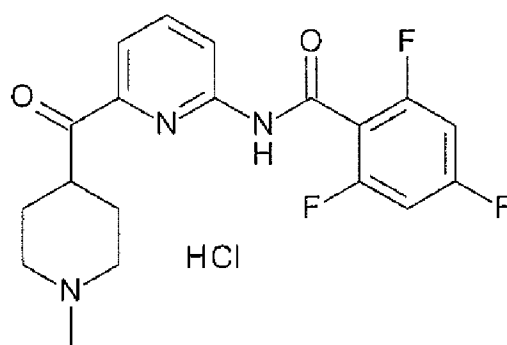
**表1：製備4之結晶化合物之X射線粉末繞射峰；(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽**

| 峰  | 角度( $^\circ\ \theta$ ) $\pm 0.2^\circ$ | 相對強度(最強峰之%) |
|----|--|-------------|
| 1  | 8.3                                    | 100.0%      |
| 2  | 16.6                                   | 49.8%       |
| 3  | 19.9                                   | 8.1%        |
| 4  | 22.5                                   | 15.2%       |
| 5  | 23.5                                   | 25.7%       |
| 6  | 25.1                                   | 17.1%       |
| 7  | 28.8                                   | 11.0%       |
| 8  | 29.7                                   | 17.0%       |
| 9  | 30.0                                   | 13.9%       |
| 10 | 33.7                                   | 23.7%       |

**【0057】**

製備5

2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺鹽酸鹽



流程1，步驟E：向含(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽(10 g，30.6 mmol)之氯苯(65 mL)之懸浮液中饋入6 w/w% NaOH水溶液(3 g，75 mmol)。在攪拌下將兩相混合物加熱至54°C持續30分鐘，歷經30分鐘使混合物分離，且在54°C下分離各層。在室溫下用氯苯(45 mL)反萃取水層。合併有機層且在真空下蒸餾至約62 mL以得到(6-胺基吡啶-2-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮之溶液。在另一反應器中饋入2,4,6-三氟苯甲酸(5.9 g，1.1當量，33.7 mmol)、DMF (62 mg，0.85 mmol)及氯苯(32 mL)，且將混合物加熱至80°C。在80°C下歷經4小時向加熱之混合物中饋入亞硫醯氯(4.37 g，37 mmol)。在80°C下攪拌混合物至少6小時，且加熱至100°C持續至少6小時以吹掃殘餘HCl氣體。將酸氯化物溶液冷卻至室溫且轉移至另一反應器中。將酸氯化物溶液加熱至100°C且歷經4小時饋入(6-胺基吡啶-2-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮。在100°C下將所得漿料再攪拌3小時且冷卻至室溫。向經冷卻之漿料中饋入ACN (100 mL)。將所得漿料加熱至80°C持續1小時且歷經2小時冷卻至室溫。在室溫下再進一步攪拌所得漿料1小時且過濾。在室溫下用ACN (10 mL)洗滌濾餅。在100°C下在真空下乾燥所收集之固體持續16小時以獲得標題化合物(10.7 g，產率85%)。MS m/z 378 (M+H)。

### 【0058】

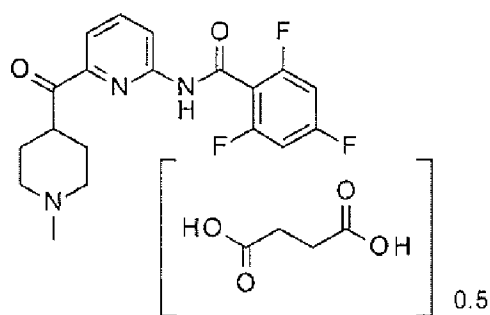
製備5之替代程序

向含(6-胺基-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮二水合二鹽酸鹽(10 g, 30.6 mmol)之氯苯(65 mL)之懸浮液中饋入6 w/w% NaOH水溶液(2.97 g, 74.4 mmol)。在攪拌下將兩相混合物加熱至54°C持續30分鐘，且歷經30分鐘分離各層。在54°C下分離各層。在室溫下用氯苯(45 mL)反萃取水層。合併有機層且在真空下蒸餾至約62 mL以得到(6-胺基吡啶-2-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮之溶液。在另一反應器中饋入2,4,6-三氟苯甲酸(5.9 g, 33.7 mmol)、DMF (62 mg, 0.85 mmol)及氯苯(32 mL)，且將混合物加熱至80°C。在80°C下歷經4小時向加熱之混合物中饋入亞硫醯氯(4.4 g, 37 mmol)。在80°C下攪動混合物至少6小時且加熱至100°C持續至少6小時以吹掃殘餘HCl氣體。將酸氯化物溶液冷卻至室溫且轉移至另一反應器中。將酸氯化物溶液加熱至100°C且向溶液中饋入(6-胺基吡啶-2-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮歷經4小時。在100°C下將所得漿料再攪拌3小時且冷卻至室溫。向經冷卻之漿料中饋入ACN (100 mL)。將所得漿料加熱至80°C持續1小時且歷經2小時冷卻至室溫。在室溫下進一步攪拌所得漿料1小時且藉由過濾收集所得固體。在室溫下用ACN (10 mL)洗滌濾餅。在100°C下在真空下乾燥固體持續16小時以獲得標題化合物(10.7 g, 產率85%)。MS m/z 378 (M+H)。

### 【0059】

製備6

2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺半琥珀酸鹽



流程1，步驟F：向反應器中饋入2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺鹽酸鹽(20 g，48.4 mmol)及MTBE (202 mL)。在室溫下向經攪拌之漿料中饋入NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8.13 g，96.8 mmol NaHCO<sub>3</sub>/200 mL水)之溶液歷經1小時。分離兩相混合物且用MTBE (202 mL)反萃取水層。在真空下蒸餾經合併之有機層至約200 mL之最終體積。向蒸餾溶液中饋入SiO<sub>2</sub> (2 g)，在室溫下攪拌所得混合物30分鐘，過濾，且用MTBE (10.8 mL)沖洗濾餅。向濾液中饋入碳(340 mg；可替代地，可經由碳濾筒過濾溶液)且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘且經由1-5 μm過濾器過濾，之後用MTBE (21.6 mL)沖洗。在真空下將濾液蒸餾至約80 mL。向濃縮溶液中饋入乙醇(114 mL)且在真空下蒸餾所得溶液至約84 mL。繼續反加及蒸餾EtOH，直至根據卡-費分析含水量不超過1%，得到乾燥2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺之解決方案。在另一反應器中饋入琥珀酸(3.03 g，25.7 mmol)及EtOH (60 mL)。在33°C下攪拌混合物且加熱直至琥珀酸完全溶解。

**【0060】** 將2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺之溶液加熱至55°C。向經加熱之溶液中饋入含琥珀酸之EtOH之溶液的一部分(大致1.0 L/kg)。接著藉由添加1重量%之2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺半琥珀酸鹽(200 mg)而接種所得溶液。攪拌所得漿料30分鐘且歷經2小時以恆定速率饋入含琥珀酸之EtOH溶液中



之剩餘部分。攪拌反應器內容物30分鐘且歷經2.5小時以線性方式冷卻至室溫。在室溫下攪拌所得漿料不少於3小時。過濾漿料且用EtOH (60 mL) 洗滌所收集之固體。在45°C下在真空下乾燥固體持續16小時以獲得標題化合物(20.4 g, 產率85%)。MS m/z 378 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.59 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.89 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 9.4, 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.47 (s, 1H)。

### 【0061】

#### 製備6之替代程序

流程3, 步驟D、E及F: 向夾套反應器中饋入(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮(50 g, 137 mmol)及甲苯(400 mL)。添加水(250 mL), 之後添加KOH顆粒(13.6 g, 206 mmol)且在室溫下攪拌混合物3小時。過濾反應器之內容物且使其返回至反應器。排出水層且必要時用活性碳處理有機層以移除顏色。在50°C下濃縮混合物且減壓至約150 mL。在氮氣氛圍下將甲苯(225 mL)添加回至反應器中且添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28.5 g, 206 mmol)、2,4,6-三氟苯甲醯胺(26.5 g, 151 mmol)及水(2.5 mL), 且在室溫下攪拌內容物。在氮氣氛圍下向另一燒瓶中饋入甲苯(20 mL)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (154 mg, 0.68 mmol)及4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蔥(795 mg, 1.37 mmol), 且在室溫下攪拌內容物30分鐘。將所得溶液轉移至反應器且在攪拌下將反應器加熱至70°C。在5小時之後, 取樣混合物以用於NMT 0.1% (6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮之IPC HPLC分析。若未滿足(6-溴-2-吡啶基)-(1-甲基-4-哌啶基)甲酮之量, 則再攪拌混合物5小時且再次

取樣。若滿足IPC，則在70°C下再攪拌混合物12小時。接著將反應器之內容物冷卻至45°C。添加水(250 mL)及EtOAc (250 mL)且攪拌混合物1小時。停止攪拌，且使層分離。移除且丟棄水層。饋入水(250 mL)且攪拌所得混合物1小時。停止攪拌且允許層分離。移除且丟棄水層。饋入經過硫脲改質之矽膠(5 g)且在攪拌下將反應器加熱至60°C持續8小時。將反應器之內容物冷卻至室溫。過濾溶液且使其返回至反應器。用EtOAc (150 mL)沖洗經過硫脲改質之矽膠濾餅且使沖洗液返回至反應器。必要時，可實施活性炭處理以移除顏色。使溶液穿過精緻過濾器以獲得2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺之溶液。

**【0062】** 在減壓下在50°C下將2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺之溶液濃縮至約150 mL。饋入EtOH (250 mL，用甲苯變性)且在減壓下在50°C下將內容物濃縮至約150 mL。重複此操作總共3個循環以在最終饋入總計250 mL甲苯之前達成充分的甲苯移除。將所得甲苯混合物加熱至55°C。向另一容器中饋入琥珀酸(8.6 g，73 mmol)及EtOH (200 mL，用甲苯變性)。攪拌容器之內容物直至達成琥珀酸完全溶解為止。將約30 mL琥珀酸溶液轉移至2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺之溶液中且在55°C下攪拌所得溶液。以固體或漿料形式將晶種形式之2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺半琥珀酸鹽添加至甲苯變性之EtOH中。歷經1.5小時將含琥珀酸之甲苯變性之EtOH溶液之剩餘部分轉移至反應器中。歷經10小時將反應器之內容物冷卻至室溫。可漿料研磨所得漿料以控制粒度。若進行漿料研磨，則可經由將反應器之內容物加熱至60°C而使其經歷一系列熱循環且在攪拌下歷經4小時將其冷卻回至室溫以進一步控制粒度分佈。過濾漿料且用EtOH

(100 mL，用甲苯變性)沖洗，且在減壓下在40°C下乾燥12小時，得到標題化合物(43.9 g，產率73%)。MS m/z 378 (M+H)。接著可噴射研磨經乾燥之固體以用於進一步粒度控制。

### 【0063】

#### 製造藥品方法之描述

在一實施例中，可進一步將藉由本文所提供之方法製備之拉米地坦製備為某些適用的藥品形式。在一實施例中，可獲得之此類藥品形式為卵形50及100 mg、凹印、水性包覆膜衣、立即釋放錠劑。50 mg錠劑為淺灰色、卵形錠劑，其在一側具有「4312」凹印且在另一側具有「L-50」凹印。100 mg錠劑為淺紫色、卵形錠劑，其在一側具有「4491」凹印且在另一側具有「L-100」凹印。

【0064】 以下單位配方可用於製造拉米地坦錠劑。成分命名公約係根據USP的。

表2.拉米地坦50 mg及100 mg錠劑之單位配方

| 組分                     | 數量(mg/錠劑)               |                         | 描述   |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|------|
|                        | 50 mg                   | 100 mg                  |      |
| <b>核心錠劑-顆粒內組分</b>      |                         |                         |      |
| 拉米地坦半琥珀酸鹽 <sup>a</sup> | 57.824                  | 115.65                  | 活性成分 |
| 拉米地坦游離鹼                | 50                      | 100                     |      |
| 微晶纖維素 <sup>a</sup>     | 30.86                   | 61.71                   | 填充劑  |
| 預膠凝化澱粉                 | 7.500                   | 15.00                   | 黏合劑  |
| 交聯羧甲基纖維素鈉              | 5.630                   | 11.26                   | 崩解劑  |
| 月桂基硫酸鈉，                | 0.5600                  | 1.120                   | 濕潤劑  |
| 純水 <sup>b</sup>        | -- (4.774) <sup>c</sup> | -- (9.548) <sup>c</sup> | 粒化液體 |
| <b>核心錠劑-顆粒外組分</b>      |                         |                         |      |
| 交聯羧甲基纖維素鈉              | 7.880                   | 15.76                   | 崩解劑  |
| 硬脂酸鎂                   | 2.250                   | 4.500                   | 潤滑劑  |
| <b>核心錠劑重量：</b>         | 117.3                   | 234.5                   |      |

| 薄膜衣             |       |       |     |
|-----------------|-------|-------|-----|
| 灰色彩色混合物         | 3.519 | - -   | 著色劑 |
| 紫色彩色混合物         | - -   | 7.035 | 著色劑 |
| 純水 <sup>d</sup> | - -   | - -   | 溶劑  |
| 總錠劑重量：          | 120.8 | 241.5 |     |

**【0065】** 表2註釋：

a. 鹽轉化因子0.86469用於計算拉米地坦半琥珀酸鹽之數量。可相應地調整微晶纖維素之數量以維持目標錠劑重量。

b. 純水用於造粒操作。隨後在乾燥操作期間移除大部分水。

c. 在乾燥方法之後仍存在少量殘餘水，其可呈游離水形式或呈與原料藥相結合之水合水形式。

d. 純水用於包覆單元操作中。包覆懸浮液包含20% w/w固體。噴塗足夠的包衣以達成重量增加3%之目標。在包覆單元操作期間移除此水。

**【0066】** 錠劑製造：

使用如下描述之高剪應力濕式造粒方法製造拉米地坦錠劑。高剪應力濕式造粒：月桂基硫酸鈉穿過安全篩網且被添加至純水中以形成粒化液體。使拉米地坦原料藥及待濕式粒化之賦形劑(微晶纖維素、預膠凝化澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉)穿過安全篩網且在造粒機中合併。用造粒機之主葉輪混合材料，隨後添加粒化液體。在造粒機中藉由添加粒化液體來粒化粉末摻合物，同時混合粉末。在完成添加液體後，集中對顆粒進行濕式處理以促進液體分佈。藉由在乾燥之前使顆粒穿過錐形研磨機來粗略地設定該顆粒之尺寸。

**【0067】** 流化床乾燥：在流化床乾燥器中乾燥顆粒，直至達成(50 mg及100 mg:NMT 7%)之水分值，如藉由乾燥失重方法或使用科學合理等效方法所量測。使乾燥顆粒穿過錐形研磨機且添加至翻轉倉中。

**【0068】** 最終摻合物-顆粒外粉末摻合物及最終摻合物潤滑劑：使顆粒外交聯羧甲基纖維素鈉穿過安全篩網，且添加至翻轉倉中之乾式研磨顆粒中。將材料翻轉摻合。使顆粒外硬脂酸鎂穿過安全篩網，且添加至翻轉倉中。將材料翻轉摻合。

**【0069】** 錠劑壓縮：使用旋轉機將摻合顆粒壓縮成錠劑。在批次開始時選擇壓縮參數以達成目標平均(n=10)錠劑重量(50 mg:111.4 mg-123.2 mg，100 mg:222.8-246.2 mg)及平均(n=10)錠劑斷裂力(50 mg:4.1-13.7千磅(kilopond)，100 mg:6.0-17.9千磅)。在啟動及貫穿整個壓縮單元操作期間評估平均(n=10)核心錠劑重量、錠劑斷裂力及錠劑厚度。在啟動壓縮時評估錠劑脆度及錠劑崩解時間。

**【0070】** 核心錠劑之薄膜衣：使彩色混合物(50 mg為灰色，且100 mg為紫色)穿過安全篩網且與純水混合以形成包覆懸浮液。在穿孔包覆盤中利用噴槍用懸浮液來給錠劑包覆膜衣。在藉由氣動霧化以控制速率施加包覆懸浮液時旋轉盤，且使乾燥空氣穿過錠劑床以產生可接受之抽氣溫度。噴塗足夠的包衣以達成所需施加之包衣百分比(50 mg及100 mg：2.0%-5.5%)。在包覆步驟完成之後，檢測包覆膜衣之錠劑之視覺品質。將包覆膜衣之錠劑排出至大容量儲存容器中且可進行分選(視情況選用)。

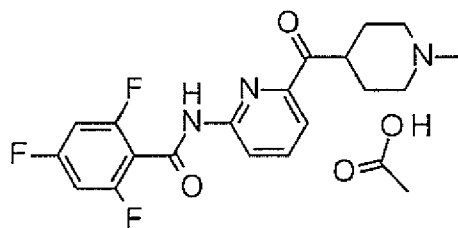
**【0071】** 容器封閉系統-單元-劑量泡殼：

將拉米地坦錠劑提供於單獨的泡殼空腔中，該等泡殼空腔由聚氟三氟乙烯(PCTFE)/聚氯乙烯(PVC)層壓膜形成且用含有基於PVC之熱封包衣之鋁箔層狀封蓋材料密封。

**【0072】**

**2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺醋酸鹽之製備及**

## 描述



藉由在室溫下以1000 rpm攪拌的同時將2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺(541 mg, 1.6 mmol)置放於醋酸異丙酯(5 mL)中來製備2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺醋酸鹽(亦稱為拉米地坦醋酸鹽)。添加醋酸(100  $\mu$ L)。在攪拌約兩分鐘之後，自溶液中沈澱出白色固體。在10分鐘之後停止攪拌，藉由真空過濾在Whatman紙上收集白色固體且在空氣流下就地乾燥10分鐘以得到標題化合物(650 mg, 產率92%)。

**【0073】** 相對離子化學計量係使用Agilent 400-MHz光譜儀藉由核磁共振來量測。藉由將所製備之2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺醋酸鹽(7.715 mg)及順丁烯二酸(5.949 mg)(用作其他量測之標準)溶解於DMSO- $d_6$  (約0.75 mL)中來製備樣品溶液。使用以下參數獲取0.012 ppm之樣品之 $^{13}$ C-解耦 $^1$ H譜：90度激發脈衝、64次掃描、25秒弛豫延遲及4.5秒採集時間。將醋酸鹽在約1.9 ppm (3H)下之共振及2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺在約7.8 ppm (1H)下之共振整合以分別獲得29094及9508之面積。藉由採用此等區域之比率來計算醋酸鹽與2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺之莫耳比，同時考慮到共振之質子計數之差異，得到 $29094/(3 \times 9508) = 1.02$ 醋酸鹽:2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺之所觀測莫耳比。參見例如圖1，其展示含有順丁烯二酸

(內標)之拉米地坦醋酸鹽之<sup>1</sup>H NMR譜(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)。此結果提供實驗證據表明2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺醋酸鹽之製備實例為單醋酸鹽。

### 【0074】

## 2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺醋酸鹽之X射線粉末繞射(XRPD)

在裝備有CuK $\alpha$ 源及Vantec偵測器且在35 kV及50 mA下操作的Bruker D4 Endeavor X射線粉末繞射儀上獲得2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺醋酸鹽結晶固體之XRPD圖。用0.008 2 $^{\circ}$ 之步長及0.5秒/步之掃描速率且使用1.0 mm發散、6.6 mm之固定抗散射及11.3 mm偵測器隙縫在4與40 2 $^{\circ}$ 之間掃描樣品。將乾燥粉末裝填於石英樣品固持器上，且使用玻璃載片獲得光滑表面。在環境溫度及相對濕度下收集結晶形式繞射圖。在全部圖案基於固有NIST 675標準變換之後在MDI-Jade中測定晶體峰位置，其中峰在8.853及26.774 2 $^{\circ}$ 處。結晶學技術中已熟知，對於任何既定結晶形式，由於由諸如晶體形態及習性之因素所產生之較佳定向，繞射峰之相對強度可變化。在存在較佳定向之效應之情況下，峰強度改變，但多晶型物之特徵峰位置不變。參見例如美國藥典#23國家處方集#18, 第1843-1844頁, 1995。此外，結晶學技術中亦熟知，對於任何既定結晶形態，角峰位置可略微變化。舉例而言，峰位置可能由於分析樣品時之溫度變化、樣品移位或是否存在內部標準物而偏移。在本發明之情況下，假定 $\pm 0.2$  2 $^{\circ}$ 之峰位置變化以考慮此等潛在變化而不妨礙明確識別指定結晶形式。可基於區分峰之任何獨特組合進行結晶形式之確認。

【0075】 結晶醋酸鹽之樣品的特徵在於使用具有如描述於下表3中之繞射峰(2 $\theta$ 值)之CuK $\alpha$ 輻射的XRPD圖案，且特定言之，具有在26.2°下與選自由20.4°、14.0°及17.9°組成之群的該等峰中之一或多者組合的峰；其中繞射角公差為0.2度。

表3：結晶2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]苯甲醯胺醋酸鹽之X射線粉末繞射峰

| 2,4,6-三氟-N-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)-2-吡啶基]<br>苯甲醯胺醋酸鹽 |                            |             |
|---|----------------------------|-------------|
| 峰   | 角度(°2- $\theta$ ) +/- 0.2° | 相對強度(最強峰之%) |
| 1   | 8.2                        | 40.4%       |
| 2   | 9.7                        | 29.6%       |
| 3   | 12.0                       | 35.8%       |
| 4   | 14.0                       | 65.0%       |
| 5   | 16.9                       | 43.8%       |
| 6   | 17.9                       | 63.2%       |
| 7   | 20.4                       | 70.5%       |
| 8   | 23.3                       | 30.6%       |
| 9   | 24.3                       | 43.9%       |
| 10  | 26.2                       | 100.0%      |

【0076】 拉米地坦醋酸鹽之溶解度及用於皮下注射之調配物之用途：

在用於製備皮下調配物以在近似生理流體中以極少小體積遞送拉米地坦之劑量的方面，發現拉米地坦出人意料地優於許多替代鹽形式。發現拉米地坦醋酸鹽能夠實現所需劑量目標，該劑量目標為在小於或等於約1 mL之極小體積中實現為約50 mg，同時達成接近中性之所需目標pH且另外相對等滲且物理及化學穩定。使用拉米地坦半琥珀酸鹽，以實驗方式確定在不使用共溶劑的情況下在接近中性pH值下達成>50 mg/mL溶解度為困難的。關於溶解度測定，用對應酸及鹽製備10 mmol緩衝液，且藉由改



變酸/鹽比率調節pH。在室溫下平衡過量固體隔夜，且藉由HPLC分析溶液濃度且藉由XRPD表徵固體。相比之下，就拉米地坦醋酸鹽而言，發現可在不調節pH值下在接近中性pH值下達成>50 mg/mL之溶解度。

**【0077】**

**表4：**

含拉米地坦醋酸鹽之醋酸、檸檬酸或磷酸緩衝劑之溶解度。用對應酸及鹽製得10 mmol緩衝液，且藉由改變酸/鹽比率來調節pH。所有所添加之溶質皆變為溶液以形成黏稠溶液。

| 緩衝液介質 | 固體形式    | pH (之前) | pH (之後) | 溶解度<br>(游離鹼當量mg/mL) |
|-------|---------|---------|---------|---------------------|
| 醋酸    | 拉米地坦醋酸鹽 | 3.69    | 6.25    | >441                |
| 醋酸    | 拉米地坦醋酸鹽 | 4.05    | 6.41    | >430                |
| 醋酸    | 拉米地坦醋酸鹽 | 4.4     | 6.31    | >412                |
| 醋酸    | 拉米地坦醋酸鹽 | 5.09    | 6.50    | >430                |
| 醋酸    | 拉米地坦醋酸鹽 | 5.71    | 6.56    | >486                |
| 檸檬酸   | 拉米地坦醋酸鹽 | 2.5     | 5.60    | >300                |
| 檸檬酸   | 拉米地坦醋酸鹽 | 3.84    | 5.72    | >300                |
| 檸檬酸   | 拉米地坦醋酸鹽 | 4.99    | 6.23    | >300                |
| 檸檬酸   | 拉米地坦醋酸鹽 | 5.96    | 6.24    | >300                |
| 磷酸    | 拉米地坦醋酸鹽 | 8.24    | 6.42    | >300                |

**【0078】** 已發現，拉米地坦醋酸鹽出人意料地展現醫藥特性之高度有利組合。針對所需單位劑量而言，拉米地坦醋酸鹽使得所需溶解度能夠提供具有小於或等於約1 mL劑量體積之高濃度調配物，該所需單位劑量對於諸如可用之自動注射器裝置之臨床應用而言為關鍵的。另外，拉米地坦醋酸鹽以50 mg/mL溶解使得pH值接近中性(pH約6.8)，其為等滲的，且

穩定至少2個月。與拉米地坦半琥珀酸鹽相比，拉米地坦醋酸鹽表明了其溶解度顯著更高且具有所需pH特徵，且使得能夠以約1 mL或更小之體積遞送所需單位劑量。

【0079】此等結果表明，通過拉米地坦醋酸鹽能夠獲得出人意料高濃度的拉米地坦水溶液，其具有用於臨床非經腸投與(諸如皮下注射)之適用的醫藥特性。拉米地坦之藥理學活性為公認的(Curto, M等人. *Profiling lasmiditan as a treatment option for migraine*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2020), 第21卷, 第2期, 第147-153頁)。較佳地，皮下注射係利用熟習此項技術者已知之裝置藉由預填充注射器或自動注射器投與(參見例如Stauffer VL等人, *Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies.*, *Patient Prefer Adherence*. (2018) 12:1785-1795, 及van den Bemt BJJ等人, *A portfolio of biologic self-injection devices in rheumatology: how patient involvement in device design can improve treatment experience.*, *Drug Deliv.* (2019), 26(1):384-392)。此等格式提供固定劑量，無需由患者進行量測，從而提供了劑量精確性及安全性，同時使得患者能夠自我依賴。拉米地坦醋酸鹽用於以諸如自動注射器之格式急性治療偏頭痛發作，該用途提供用於機構患者(諸如醫院緊急環境下之彼等患者)之改良之工具，其中藉由偏頭痛發作及相關噁心及嘔吐減弱患者使用之錠劑，且患者及/或供應商偏好拉米地坦之改良的可注射形式。預期將立即釋放拉米地坦醋酸鹽非經腸調配物，從而實現快速起始作用時間，且當在偏頭痛發作開始時按需求使用時，相對於經口劑型，較佳可實現較短功效時間。

【0080】 提供在中性及生理pH(約6.0-7.5)下注射及在生理流體(例如280至300 mosm/kg)下等滲之拉米地坦調配物為臨床上高度合乎需要的且考慮例如將注射疼痛及/或組織刺激之可能性降至最低。能夠使用可用的注射器技術(諸如自動注射器)達成約1 ml或更小之注射體積，且例如在注射時間及/或注射疼痛方面為患者提供改良之注射及遞送經歷。能夠使用預填充注射器、筆及/或自動注射器技術對於偏頭痛患者為臨床上顯著的，因為此等裝置在偏頭痛發作期間提供易用性，此時患者經常在使用產品時為強制性的。此外，能夠使用預填充注射器、筆及/或自動注射器技術為臨床上顯著的，因為其在任何時間提供藥物之攜帶型攝取，其在日常生活過程中可易於獲得，其中可在任何時間發生偏頭痛發作。

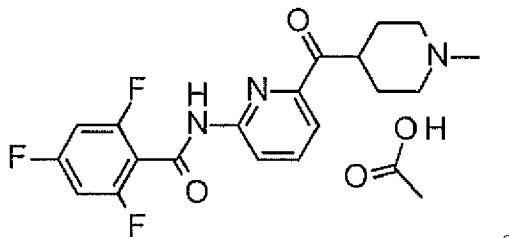
【0081】 以下單元調配物化學式可用於製造用於注射之拉米地坦溶液。

表5.在自動注射器中之拉米地坦50 mg溶液之單元調配物

| 組分          | 數量          | 描述   |
|-------------|-------------|------|
|             | (mg/自動注射器)  |      |
| 拉米地坦        | 50.00       | 活性成分 |
| 拉米地坦醋酸鹽     | 57.96       |      |
| 醋酸溶液(10%)   | 若需要，則足以調整pH | pH調節 |
| 氫氧化鈉溶液(10%) | 若需要，則足以調整pH | pH調節 |
| 注射用水        | 適量至1 mL     | 溶劑   |

**【發明申請專利範圍】****【請求項1】**

一種下式之化合物：

**【請求項2】**

如請求項1之化合物，其呈結晶形態。

**【請求項3】**

如請求項2之化合物，其中使用CuK $\alpha$ 輻射之X射線粉末繞射圖特徵係具有在26.2°之繞射角 $2\theta$ 處之強峰以及一或多個選自由20.4°、14.0°及17.9°(分別 $\pm 0.2^\circ$ )組成之群的峰。

**【請求項4】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

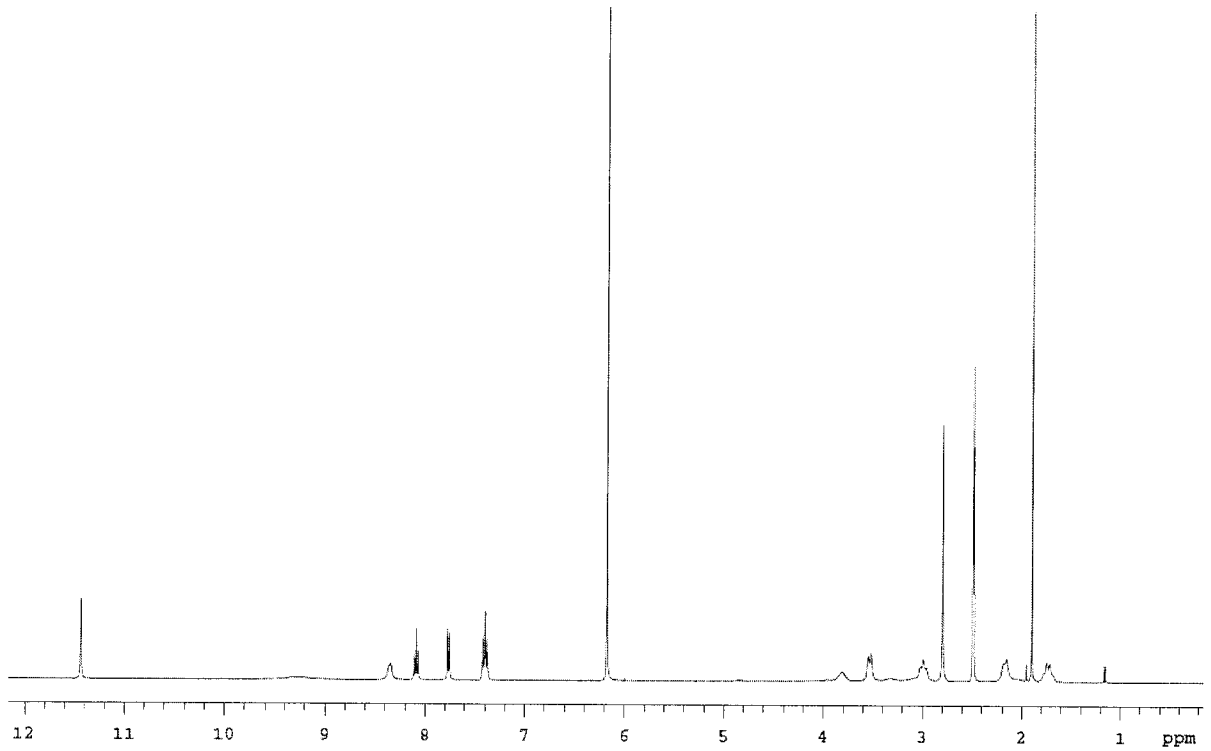
**【請求項5】**

如請求項4之醫藥組合物，其進一步包含醋酸。

**【請求項6】**

一種如請求項1至3中任一項之化合物之用途，其係用於製備治療偏頭痛之醫藥品。

【發明圖式】



【圖1】