



(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 I707851 B

(45) 公告日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 21 日

(21) 申請案號：105130065

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 14 日

(51) Int. Cl. : C07D413/14 (2006.01)

(30) 優先權：2015/09/17 日本 2015-184022

(71) 申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72) 發明人：青木真一 AOKI, SHINICHI (JP)

(74) 代理人：惲軼群；劉法正

(56) 參考文獻：

EP 2898886A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：12 共 34 頁

(54) 名稱

哌嗪化合物的新穎結晶

(57) 摘要

本發明之課題在於提供一種保存穩定性及非吸濕性良好，且特別是良好再現性來取得之結晶。本發明之解決手段係 4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺·一水合物之結晶。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

哌嗪化合物的新穎結晶

【中文】

本發明之課題在於提供一種保存穩定性及非吸濕性良好，且特別是良好再現性來取得之結晶。

本發明之解決手段係4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺·一水合物之結晶。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

哌嗪化合物的新穎結晶

【技術領域】

【0001】 關聯申請案的相互參照

本申請案係主張基於在 2015 年 9 月 17 日提申的日本國專利申請案第 2015-184022 號說明書(其揭示內容全體係藉由參照而援用至本說明書中)之優先權。

本發明係有關於一種哌嗪化合物的新穎結晶。更詳而言之，係有關於一種哌嗪化合物的新穎結晶，以及將其作為有效成分含有之有用的醫藥組成物，前述哌嗪化合物的新穎結晶係可穩定且再現性良好地供給來作為用於製造醫藥的原藥之結晶，且具有優異保存穩定性。

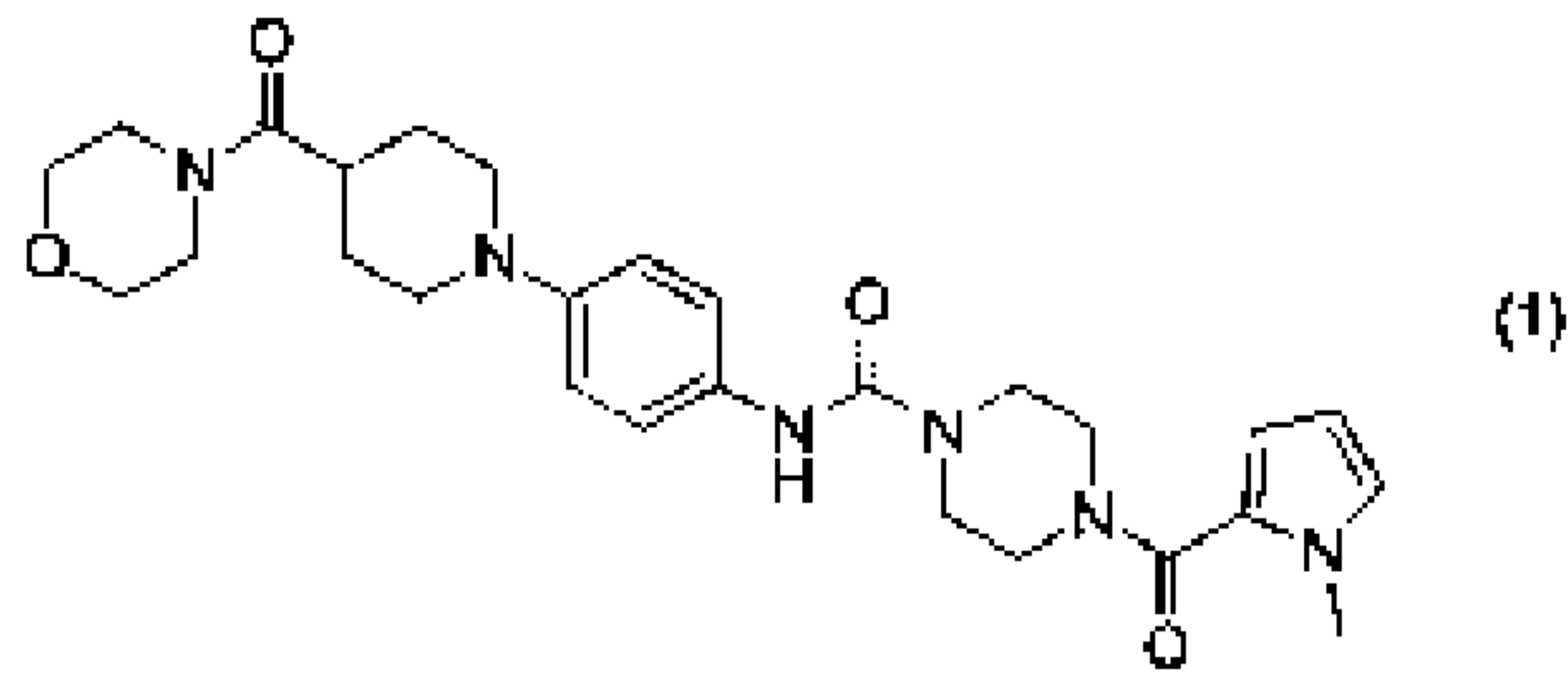
【先前技術】

【0002】 背景技術

一般而言，在作為醫藥品之有效成分來使用化合物時，必須要能穩定且再現性佳地得到具有一定品質的單一的結晶。又，所得到的單一的結晶較佳具有優異的穩定性。

【0003】 另外，專利文獻1記載到，作為具有前列腺素D合成酵素抑制作用之化合物，一種以下述式(1)：

【0004】[化學式1]



【0005】所表示的 4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺(以下亦稱作「化合物(1)」)，且揭示到化合物(1)顯示在人類中的造血器官型前列腺素D合成酵素(H-PGDS)抑制效果，而為現在臨床開發中的化合物。

【0006】專利文獻1中所揭示的化合物(1)之製造方法，係藉由矽膠管柱層析法純化所得到的反應生成物，且所得到的形態為泡狀物質(非晶質)。

又，專利文獻2中則記載到化合物(1)之一水合物的製劑例。

【0007】如以上所述，關於較佳的化合物(1)之作為用於製造醫藥品的原藥結晶之結晶形，目前係完全未知。

習知技術文獻

專利文獻

【0008】[專利文獻1]國際公開第2010/104024號

[專利文獻2]國際公開第2014/046129號

【發明內容】

【0009】發明概要

發明欲解決之課題

本發明的目的在於針對具有前列腺素D合成酵素抑制作用之化合物(1)，提供一種結晶，其在作為使用於製造醫藥品之原藥上保存穩定性優異，且較佳為可以良好再現性來取得。

用以解決課題之手段

【0010】本發明者為了解決前述課題而進行全心研究後，藉由使用化合物(1)之粗體所沉用的有機溶劑，例如醇系、酮系溶劑等，在室溫以上之溫度進行再結晶，而成功得到新穎的結晶I。又，藉由利用沉用的有機溶劑，在100°C以上懸浮洗淨化合物(1)，而成功得到新穎的結晶II。亦即，發現到吸收性、穩定性等優異的新穎的本結晶I及II，特別是發現到結晶I之保存穩定性優異，且為可以良好再現性來取得之結晶，致使完成本發明。

【0011】亦即，本發明係提供接下來的第[1]~[5]。

[1]一種4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺之一水合物的結晶，其在粉末X光繞射光譜中，具有至少2個以上選自於以下之波峰：繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 、及 27.5° 。

[2]如前述第[1]項所記載之結晶，其在粉末X光繞射光譜中，具有至少5個以上選自於以下之波峰：繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 。

[3]如第[1]~[2]項中任一項所記載之結晶，其特徵為具

有圖1所示的粉末X光繞射光譜。

[4]如前述第[1]~[3]項中任一項所記載之結晶，其在示差掃描熱量分析中，於 $170^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 具有吸熱波峰。

[5]如第[1]~[4]項中任一項所記載之結晶，其特徵為在示差掃描熱量分析中，具有圖2所示的示差掃描熱量(DSC)曲線。

[6]一種4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺之一水合物的結晶，其係藉由特徵為在結晶化時使用選自於以下之溶劑的方法來製造：酯系溶劑、酮系溶劑、醇系溶劑、乙腈、水及其等之混合溶劑。

[7]如前述第[6]項所記載之結晶，其係藉由特徵為在結晶化時使用選自於以下之溶劑的方法來製造：醇系溶劑、水及其等之混合溶劑。

[8]如前述第[6]或[7]項所記載之結晶，其係藉由特徵為在結晶化時使用選自於以下之溶劑的方法來製造：乙醇、水及其等之混合溶劑。

[9]如前述第[6]~[8]項所記載之結晶，其係藉由特徵為在結晶化時使用乙醇及水之混合溶劑的方法來製造。

[10]如前述第[6]~[9]項所記載之結晶，其在粉末X光繞射光譜中，具有至少2個以上選自於以下之波峰：繞射角($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 。

[11]如前述第[6]~[10]項所記載之結晶，其在粉末X光

繞射光譜中，具有至少5個以上選自於以下之波峰：繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 。

[12]如第[6]~[11]項中任一項所記載之結晶，其特徵為具有圖1所示的粉末X光繞射光譜。

[13]如前述第[6]~[12]項中任一項所記載之結晶，其在示差掃描熱量分析中，於 $170^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 具有吸熱波峰。

[14]如第[6]~[13]項中任一項所記載之結晶，其特徵為具有圖2所示的示差掃描熱量(DSC)曲線。

[15]一種醫藥組成物，其含有如前述第[1]~[14]項中任一項所記載之結晶。

[16]一種4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺之一水合物的結晶之製造方法，其特徵為在結晶化時使用選自於以下之溶劑：酯系溶劑、酮系溶劑、醇系溶劑、乙腈、水及其等之混合溶劑。

[17]如前述第[16]項所記載之製造方法，其特徵為在結晶化時使用選自於以下之溶劑：醇系溶劑、水及其等之混合溶劑。

[18]如前述第[16]或[17]項所記載之製造方法，其特徵為在結晶化時使用選自於以下之溶劑：乙醇、水及其等之混合溶劑。

[19]如前述第[16]~[18]項所記載之製造方法，其特徵為在結晶化時使用乙醇及水之混合溶劑。

[20]如前述第[16]~[19]項所記載之製造方法，其係在粉末X光繞射光譜中具有至少2個以上選自於以下之波峰的結晶之製造方法：繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 。

[21]如前述[16]~[20]所記載之製造方法，其係在粉末X光繞射光譜中具有至少5個以上選自於以下之波峰的結晶之製造方法：繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 。

[22]如前述[16]~[21]項中任一項所記載之製造方法，其係特徵為具有圖1所示的粉末X光繞射光譜之結晶的製造方法。

[23]如前述[16]~[22]項中任一項所記載之製造方法，其係在示差掃描熱量分析中於 $170^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 具有吸熱波峰的結晶之製造方法。

[24]如前述[16]~[23]項中任一項所記載之製造方法，其係特徵為在示差掃描熱量分析中具有圖2所示的示差掃描熱量(DSC)曲線的結晶之製造方法。

發明效果

【0012】若依據本發明，可得到化合物(1)之保存穩定性優異且可以良好再現性來取得之新穎結晶，且可作為醫藥製造中所使用的原藥來利用。

【圖式簡單說明】

【0013】[圖1]顯示結晶I之粉末X光繞射光譜(縱軸表示強度(counts)，橫軸表示繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$))。

[圖 2]顯示結晶 I 之示差掃描熱量(DSC)曲線。

[圖 3]顯示結晶 I 之紅外線吸收光譜(IR)。

[圖 4]顯示結晶 I 之紅外線吸收光譜(IR)之指紋區。

[圖 5]顯示結晶 II 之粉末 X 光繞射光譜(縱軸表示強度(counts)，橫軸表示繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$))。

[圖 6]顯示結晶 II 之示差掃描熱量(DSC)曲線。

[圖 7]顯示固體穩定性試驗(曝光下)前的結晶 I 之粉末 X 光繞射光譜(初始值)(縱軸表示強度(counts)，橫軸表示繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$))。

[圖 8]顯示固體穩定性試驗(曝光下)後的結晶 I 之粉末 X 光繞射光譜($3500000 \text{ lux} \cdot \text{h}$ 照射後之值)(縱軸表示強度(counts)，橫軸表示繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$))。

[圖 9]顯示固體穩定性試驗(曝光下)前的結晶 II 之粉末 X 光繞射光譜(初始值)(縱軸表示強度(counts)，橫軸表示繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$))。

[圖 10]顯示固體穩定性試驗(曝光下)後的結晶 II 之粉末 X 光繞射光譜($3500000 \text{ lux} \cdot \text{h}$ 照射後之值)(縱軸表示強度(counts)，橫軸表示繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$))。

[圖 11]顯示結晶 I 之動態蒸氣吸附系統(DVS)分析(水分吸附/去吸附試驗)之結果。

[圖 12]顯示結晶 II 之動態蒸氣吸附系統(DVS)分析(水分吸附/去吸附試驗)之結果。

【實施方式】

【0014】用以實施發明之形態

以下詳細說明本發明。

【0015】本發明係有關於化合物(1)之結晶。本發明之化合物(1)之結晶存在有結晶I及結晶II 2種，任一者皆口服吸收性優異，其中從取得結晶時的再現性、保存穩定性及吸濕性之觀點來看係以結晶I更佳。

【0016】在本說明書中，名之為「結晶」的詞係以一般意義來被使用，係指在空間中具有規則性原子排列的固體。呈結晶狀態可藉由X光繞射光譜來確認。

【0017】再者，粉末X光繞射圖案在數據之性質上於認定結晶之相同性時，繞射角、全體的圖案係很重要。粉末X光繞射圖案之相對強度由於會依結晶成長之方向、粒子的大小、測量條件而多少會有變動，因此不應嚴密地解釋。

【0018】從各種圖案所得到的數值會有依該結晶成長之方向、粒子的大小、測量條件等而多少會產生有誤差的情況。因此，本說明書中，粉末X光繞射圖案中的繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)之詞，係指若為該值之 $\pm 0.2^\circ$ 的範圍即可之意。

【0019】本發明之化合物(1)之結晶可藉由非晶質狀的化合物(1)之結晶化、從合成化合物(1)後的反應生成物進行之結晶化或再結晶來製造。

【0020】本發明之結晶化方法所使用的化合物(1)可遵循例如專利文獻1所記載的方法來製造者。在進行結晶化時，雖可使用於合成化合物(1)後未做成結晶者，或暫且做成結晶(粗結晶)者，但為了能使結晶純度更為提升，較

佳係使用暫且做成結晶者。暫且做成的結晶可使用結晶I及結晶II之任一者。

【0021】作為可在化合物(1)之一水合物的結晶I之結晶化中使用的溶劑，單一溶劑係可使用乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸丁酯等之酯系溶劑、丙酮、甲基乙基酮、甲基異丙酮等之酮系溶劑、甲醇、乙醇等之醇系溶劑或乙腈等，混合溶劑則可使用前述溶劑與水之混合溶劑。更佳為醇系溶劑、水及其等之混合溶劑，且更佳為乙醇、水及其等之混合溶劑，且更佳為乙醇及水之混合溶劑。溶劑量(v/w)較佳為化合物(1)之5倍量以上30倍量以下，更佳為5倍量以上20倍量以下，且更佳為7倍量以上15倍量以下。溶解溫度及結晶化溫度係希望在室溫以上100°C以下。

又，本發明可換言之為藉由特徵為在結晶化中使用選自於酯系溶劑、酮系溶劑、醇系溶劑、乙腈、水及其等之混合溶劑的方法所製得之結晶I。此外，本發明亦可換言之為特徵為在結晶化時使用選自於酯系溶劑、酮系溶劑、醇系溶劑、乙腈、水及其等之混合溶劑的使用之結晶I之製造方法。

【0022】為了促進化合物(1)之一水合物的結晶I之結晶化，亦可添加適量的包含化合物(1)之一水合物的結晶I或結晶I之混合結晶來作為種晶。所添加的種晶較佳為溶劑量之0.01~5(w/v)%，更佳為0.03~1(w/v)%。此包含結晶I之混合結晶係指結晶I之含量在25%以上。又，為了縮短晶析時間及控制粒徑，較佳係一邊攪拌一邊使其晶析。

【0023】所析出的結晶可藉由例如過濾、以有機溶劑洗淨、減壓乾燥等眾所皆知的分離純化手段，從前述溶解溶液或混合溶液進行分離純化。洗淨所使用的有機溶劑可舉例如醇系溶劑、酮系溶劑、乙腈等。

【0024】結晶I可自化合物(1)，在醇系溶劑或酮系溶劑等之單一溶劑使其結晶化，或是使用前述溶劑與水之混合溶劑來使其結晶化後而得到。另一方面，雖可在高沸點之酯系溶劑或是甲苯、二甲苯系溶劑之單一溶劑終使其懸浮洗淨則可得到結晶II，但結晶I可以遠佳於結晶II的再現性來取得結晶。

【0025】如此得到的本發明之結晶I，具有如圖1所示的粉末X光繞射光譜，而具有結晶結構。結晶I之特徵性繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)係選自於 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 之2個以上，較佳為5個以上，且更佳係具有如圖1的粉末X光繞射光譜。又，結晶I為化合物(I)之水合物。於本發明中，粉末X光繞射光譜可依據本案實施例所記載的試驗條件來測量。

【0026】又，示差掃描熱量(DSC)曲線中吸熱波峰之波峰溫度所使用的「附近」之詞係指大約該溫度之值之意，且較佳係指只要在該值之 $\pm 5^\circ\text{C}$ 的範圍內即可之意。且更佳為，只要在該值之 $\pm 2^\circ\text{C}$ 的範圍即可之意。於本發明中，示差掃描熱量(DSC)曲線可依據本案實施例所記載的試驗條件來測量。

【0027】又，結晶I之示差掃描熱量(DSC)曲線係示於

圖2。結晶I於示差掃描熱量(DSC)曲線中，在 $170\pm 5^\circ\text{C}$ 附近具有吸熱波峰，且較佳係具有圖2所示的示差掃描熱量(DSC)曲線。

如前述般進行而得到的結晶I，在粉末X光繞射光譜中，作為特徵性繞射角($2\theta\pm 0.2^\circ$)具有2個以上選自於 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 之波峰，且在示差掃描熱量(DSC)曲線中，於 $170\pm 5^\circ\text{C}$ 附近具有吸熱波峰。更佳地，結晶I，在粉末X光繞射光譜中，作為特徵性繞射角($2\theta\pm 0.2^\circ$)具有5個以上選自於 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 之波峰，且在示差掃描熱量(DSC)曲線中，於 $170\pm 5^\circ\text{C}$ 附近具有吸熱波峰。又更佳地，結晶I在粉末X光繞射光譜中具有如圖1所示的光譜，且具有圖2所示的示差掃描熱量(DSC)曲線。

如前述般進行而得到的結晶I，作為IR光譜中特徵性的吸收體，具有 1645cm^{-1} 、 1237cm^{-1} 、 1021cm^{-1} 、 935cm^{-1} 、 742cm^{-1} ，較佳係具有圖3所示的IR光譜，且其指紋區具有圖4所示的IR光譜。

又，如前述進行而得到的結晶I，其化合物(1)之化學純度在90%以上，且可藉由高速液體層析法(HPLC)來測量。較佳為化合物(1)之化學純度在95%以上之結晶I，更佳為99%以上之結晶I。

化合物(1)之結晶I，只要是包含結晶I之物即可，可為結晶I之單一結晶亦可為包含結晶I之外的結晶之多形混合

物。較佳為90重量%以上係結晶I，更佳為95%以上係結晶I。

【0028】結晶II具有如圖5所示的粉末X光繞射光譜。結晶II之特徵性繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)中，係選自 5.1° 、 10.2° 、 15.3° 、 15.6° 、 18.0° 、 19.0° 、 19.3° 、 20.4° 、 23.8° 及 24.7° 之2個以上，較佳為4個以上，且更佳為6個以上，又更佳為9個以上，又更佳為10個。又，結晶II係化合物(I)的無水合物。

【0029】又，將結晶II之示差掃描熱量(DSC)曲線示於圖6。從圖6可知，結晶II在 $190^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 附近具有吸熱波峰。

【0030】又，結晶I及結晶II雖即便在曝光下的長期保存後化學純度皆不會減少，從粉末X光結晶解析之結果可觀察到結晶II有結晶形之變化，但結晶I則未在結晶形上觀察到變化，而得知其具有高保存穩定性。由此可知，結晶I具有特別高的保存穩定性。

此外，結晶I相較於結晶II更不易受濕度影響，而在保存條件上不受太大的限制，但結晶II會因濕度影響而吸濕而受到重量變化。從此吸濕之影響來看，可說結晶II在維持品質上會有疑慮。

又，結晶II之結晶化中可使用的溶劑，可使用乙酸丁酯等之酯系溶劑、甲基異丙酮等之酮系溶劑、甲苯、二甲苯等之芳香族烴等，且可作為單一或混合溶劑使用。結晶II之結晶化溫度希望在 100°C 以上溶劑之沸點以下。

【0031】如此般，結晶I及結晶II皆具有高口服吸收性及長期保存穩定性，而在作為口服投予用醫藥組成物之醫藥品原料上十分有用。特別是，結晶I在長期保存穩定性及吸濕性的面向上優異，且在取得結晶時的再現性亦優異。

【0032】本發明之結晶I或結晶II可粉碎或不粉碎地來加工成各種形態的醫藥組成物，例如錠劑、膠囊劑、顆粒劑、細粒劑、散劑、乾糖漿劑等之口服劑、栓劑、吸入劑、點鼻劑、軟膏劑、硬膏劑、氣溶膠劑等之外用劑、注射劑，但以做成口服劑利用為佳。該等醫藥組成物可使用藥學上容許的載劑而藉由習於此藝者所眾所皆知慣用的製劑方法來製造。在製備口服用固形製劑時，可在對有效成分添加賦形劑，並因應需要添加結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、口味調節劑、氣味改善劑等之後，藉由一般方法來製造錠劑、被覆錠劑、顆粒劑、散劑、乾糖漿劑、膠囊劑等。在製備口服液狀製劑時，可對有效成分添加口味調節劑、緩衝劑、穩定劑、氣味改善劑等並藉由一般方法來製造內服液劑、糖漿劑等。在製備注射劑時，可對有效成分添加pH調整劑、緩衝劑、穩定劑、等張化劑、局部麻醉劑等，並藉由一般方法來製造皮下、肌肉內、靜脈內用注射劑。在製備直腸栓劑時，可對有效成分添加賦形劑，並且因應需要添加界面活性劑等之後，藉由一般方法製造栓劑。在製備軟膏劑，例如製備成糊、乳霜及凝膠的形態時，可因應需要摻合一般使用的基劑、穩定劑、保溼劑、保存劑等，並藉由一般方法進行混合、製劑化。基劑係例如可

使用白色凡士林、石蠟、甘油、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽、皂土等。保存劑可使用對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸乙酯、對羥苯甲酸丙酯等。在製造貼片劑時，可在一般的支持體上藉由一般方法塗布前述軟膏、乳霜、凝膠、糊等。支持體係以由綿、短纖維(staple fiber)、化學纖維所構成的織布、不織布或軟質氯乙烯、聚乙烯、聚胺基甲酸酯等之膜或者發泡體片為適當。

【0033】該等醫藥組成物對過敏疾病、炎症性疾病或肌肉變性疾病等有用(專利文獻1)。

【0034】於前述醫藥組成物中應摻合的結晶I或結晶II之量雖依可適用其之患者的症狀或依其劑型等而無一定，但一般希望在每投予單位形態中，令於口服劑中為約0.05~1,000mg，令於注射劑中為約0.01~500mg，令於栓劑或外用劑中為約1~1,000mg。又、前述醫藥組成物中的結晶I或結晶II之每1日之投予量亦會因應症狀、投予途徑、患者年齡等而無法一概決定，而係依醫師之處方來決定，通常較佳係令其為約0.05~5,000mg。

實施例

【0035】以下雖列舉實施例而更為具體地說明本發明，但本發明當不會因其等而受到任何限定。本發明雖藉由實施例而充分地說明，但須理解到可藉由習於此藝者來進行各種變更或修飾。因此，只要如此變更或修飾並未逸脫本發明之範圍，其等依包含在本發明中。

【0036】實施例所使用的各種試劑，只要無特別記載

即是使用市售品。NMR 光譜係使用 AVANCE III(400MHz ; Bruker BioSpin)，在氘化溶劑中包含四甲基矽烷時係使用四甲基矽烷作為內部基準，除此之外的情形則係使用NMR溶劑作為內部基準來測量，全 δ 值係以 ppm表示。

【0037】縮寫的意義係如以下所示。

【0038】s：單峰

d：雙峰

t：三峰

q：四峰

dd：雙重 雙峰

dt：雙重 三峰

td：三重 雙峰

tt：三重 三峰

ddd：雙重 雙重 雙峰

ddt：雙重 雙重 三峰

dtd：雙重 三重 雙峰

tdd：三重 雙重 雙峰

m：多重峰

br：寬峰

brs：寬單峰

粉末X光繞射測量

粉末X光繞射可因應需要以瑪瑙製乳鉢將適量的試驗物質輕輕粉碎之後，遵循接下來的試驗條件來進行測量。

【0039】 裝置：PANalytical X'Pert PRO

標靶：Cu

X光管電流：30mA

X光管電壓：40kV

掃描範圍： $2\theta = 5.0 \sim 40.0^\circ$

步長： $2\theta = 0.0170$

平均時間/步長：10.984s

可變發散狹縫：照射長 = 15mm

含有數據處理之裝置的操作係依據各裝置所指示的方法及程序。

【0040】 再者，從各種光譜所得到的數值會有依結晶成長之方向、粒子的大小、測量條件而多少有變動的情況。因此，不應嚴密地解釋該等數值。

【0041】 熱分析測量(示差掃描熱量測量(DSC測量))
DSC測量係遵循接下來的試驗條件來測量。

【0042】 裝置：PerkinElmer Japan DSC8000

樣品：約1.5mg

樣品容器：鋁製

昇溫速度：至250°C為止以10°C/分鐘昇溫

環境氣體：氮

含有數據處理之裝置的操作係依據各裝置所指示的方法及程序。

動態蒸氣吸附系統(DVS)分析

動態蒸氣吸附系統(DVS)分析係以下列條件進行。

裝置：TA Instruments VTI SGA-100

樣品：約10 mg

測量溫度：25°C

RH steps：5-95-1%RH by 5%RH

元素分析

元素分析係以下列條件進行。

裝置：Thermo Electron Flash EA 1112系列

含有數據處理之裝置的操作係依據各裝置所指示的方法及程序。

紅外線吸收光譜(IR)

紅外線吸收光譜之測量係以下列條件進行。

裝置：SHIMADZU IR Prestige-21

測量方法：KBr法

含有數據處理之裝置的操作係依據各裝置所指示的方法及程序。

【0043】實施例 1 4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺的一水合物(結晶I)之合成

對以專利文獻1所揭示之眾所皆知的手法來合成的化合物(1)之粗體(425g)添加乙醇(2680g)、水(2100g)，加熱至內溫70°C以上而使其溶解。之後，使其冷卻晶析，在冰冷下攪拌後，將濾取而得到的結晶進行減壓加熱乾燥，而以白色粉末的形式得到化合物(1)之結晶I。產量；342g，產率；80.5%。粉末X光繞射光譜係如圖1所示，主要波峰

之 2θ 為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 。又，示差掃描熱量(DSC)曲線係如圖2所示，吸熱波峰為 169.9°C 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ ppm 1.72-2.12(4H,m), 2.47-2.78 (3H,m), 3.43-3.90 (18H,m), 3.80 (3H,s), 6.07-6.16 (1H,m), 6.33-6.39 (1H,m), 6.44 (1H,brs), 6.69-6.78 (1H,m), 6.86-7.02 (2H,m), 7.19-7.31 (2H,m)

又，元素分析係如以下所示，係支持其為4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺的一水合物。

計算值：C₂₇H₃₈N₆O₅: C, 61.58; H, 7.27; N, 15.96.,
實測值：C, 61.57; H, 7.30; N, 15.86.

此外，紅外線吸收光譜係如圖3所示，其指紋區則如圖4所示。已知在 1645cm^{-1} 、 1237cm^{-1} 、 1021cm^{-1} 、 935cm^{-1} 、 742cm^{-1} 具有特徵性吸收體。

【0044】實施例2 4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺之結晶II之合成

對化合物(1)之結晶I(10.0g)添加乙酸丁酯(100ml)，之後，使用已設定成 135°C 之油浴使其加熱環流4小時後，放置冷卻。濾取本溶液，將所得到的結晶進行減壓加熱乾燥，而以白色粉末的形式得到化合物(1)之結晶II。產量；8.97g，產率；89.7%。粉末X光繞射光譜係如圖5所示，主要波峰之 2θ 為 5.1° 、 10.2° 、 15.3° 、 15.6° 、 18.0° 、

19.0°、19.3°、20.4°、23.8°及24.7°。示差掃描熱量(DSC)曲線係如圖6所示，吸熱波峰為189.7°C。

¹H-NMR (CDCl₃): δppm 1.72-2.12(4H,m), 2.47-2.78 (3H,m), 3.43-3.90 (18H,m), 3.80 (3H,s), 6.07-6.16 (1H,m), 6.33-6.39 (1H,m), 6.44 (1H,brs), 6.69-6.78 (1H,m), 6.86-7.02 (2H,m), 7.19-7.31 (2H,m)

又，元素分析係如以下所示，係支持其為4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺。

計算值：C₂₇H₃₆N₆O₄: C, 63.76; H, 7.13; N, 16.52. 實測值：C, 63.69; H, 7.18; N, 16.42.

【0045】試驗例1 固體穩定性試驗(遮光下40°C)

使用實施例所得到的結晶I，以接下來的條件測量在遮光下40°C保存後的固體穩定性。

【0046】保存條件：置入遮光瓶並加蓋後，於40°C保存

測量點：1個月後、3個月後、6個月後

以HPLC分析測量樣品溶液中之有關物質量。再者，含有數據處理之裝置的操作係依據各裝置所指示的方法及程序。(裝置：HITACHI 2130-2450)

管柱：Mightysil RP-18 GP 150-4.6 (5μm)

UV檢測：220nm

管柱溫度：40°C

管柱流速：1.0mL/min

移動相：A；乙腈、B；10mM 磷酸鹽緩衝液(Phos. buffer)

梯度：表1

【0047】 [表1]

時間(分鐘)	A	B
0	20%	80%
2	20%	80%
20	70%	30%
27	70%	30%
28	20%	80%
35	20%	80%

【0048】 表2顯示測量而得之化學純度結果。於結晶 I，在遮光下40°C 保存後化學純度並未變化。

【0049】 [表2]

	化學純度 (%)
初始值	99.8
1 個月後	99.8
3 個月後	99.6
6 個月後	99.9

【0050】 試驗例2 固體穩定性試驗(曝光下)

使用實施例所得到的結晶I及結晶II以接下來的條件測量曝光下保存後的固體穩定性。

【0051】 保存條件：置入透明玻璃培養皿並加蓋後，在室溫下曝光狀態保存

測量點：3500000lux · h 照射後(以2000lux 照射 1750h)

保存容器：透明玻璃培養皿

固體穩定試驗時之粉末X光繞射可因應需要以瑪瑙製乳鉢將適量的試驗物質輕輕粉碎之後，遵循接下來的試驗條件來進行測量。

【0052】 裝置：Rigaku MiniFlex II

標靶：Cu

X光輸出設定：15mA，30kV

掃描範圍：3.0~40.0°

步長大小：0.010°

掃描速度：2.00°C/min.

發散狹縫：1.25°

散射狹縫：開放

受光狹縫：開放

含有數據處理之裝置的操作係依據各裝置所指示的方法及程序。

【0053】 再者，從各種光譜所得到的數值會有依結晶成長之方向、粒子的大小、測量條件而多少有變動的情況。因此，不應嚴密地解釋該等數值。

【0054】 對於結晶I及結晶II，雖未在粉末X光結晶解析結果於結晶I觀察到結晶形變化(圖7及圖8)，但於結晶II則觀察到變化(圖9及圖10)。亦即，明顯得知結晶I係保存穩定性優異的結晶。

試驗例3 動態蒸氣吸附系統(DVS)分析

將實施例所得到的結晶I及結晶II利用動態蒸氣吸附

系統(DVS)分析來進行吸濕性確認。

吸附及去吸附數據係以5%RH為間隔在相對濕度(RH)5%~95%之範圍內收集。再者，測量前在氮驅氣下，以1°C/分鐘昇溫至25°C為止，直到5分鐘之重量變化小於0.0100%未滿之前最多乾燥6小時。測量時，直到5分鐘之重量變化小於0.0100%未滿之前進行最多2小時平衡化。

對於結晶I及結晶II，將動態蒸氣吸附系統(DVS)分析之結果示於圖11及圖12。

結晶I雖未確認到因濕度變化而造成之重量變化，但於結晶II則觀察到大量的因濕度變化而造成之重量變化。又，在水分吸附/去吸附前後之粉末X光結晶解析的結果係在結晶I、結晶II皆未觀察到變化。

亦即，可知結晶I相較於結晶II為較不易受濕度影響之結晶。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 4-((1- 甲基吡咯 -2- 基)- 羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺之一水合物的結晶，其在粉末X光繞射光譜中，具有至少5個以上選自於以下之波峰：繞射角($2\theta\pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° ，

且化學純度在 95% 以上。

【請求項2】 如請求項 1 之結晶，其化學純度在 99% 以上。

【請求項3】 如請求項 1 之結晶，其中該結晶在粉末 X 光繞射光譜中，具有繞射角($2\theta\pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 這 9 個波峰。

【請求項4】 如請求項 1 或 2 之結晶，其具有圖 1 所示的粉末 X 光繞射光譜。

【請求項5】 如請求項 1 或 2 之結晶，其在示差掃描熱量分析中，於 $170^\circ\text{C}\pm 5^\circ\text{C}$ 具有吸熱波峰。

【請求項6】 如請求項 1 或 2 之結晶，其在示差掃描熱量分析中，具有圖 2 所示的示差掃描熱量(DSC)曲線。

【請求項7】 一種 4-((1- 甲基吡咯 -2- 基)- 羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺之一水合物的結晶，其係藉由在結晶化時使用選自於

以下之溶劑的方法來製造：甲醇、乙醇、水及其等之混合溶劑；且

在粉末 X 光繞射光譜中，具有至少 5 個以上選自於以下之波峰：繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° ，

化學純度在 95% 以上。

【請求項 8】 如請求項 7 之結晶，其化學純度在 99% 以上。

【請求項 9】 如請求項 7 或 8 之結晶，其係藉由在結晶化時使用選自於以下之溶劑的方法來製造：乙醇、水及其等之混合溶劑。

【請求項 10】 如請求項 7 或 8 之結晶，其係藉由在結晶化時使用乙醇及水之混合溶劑的方法來製造。

【請求項 11】 如請求項 7 或 8 之結晶，其中該結晶在粉末 X 光繞射光譜中，具有繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 這 9 個波峰。

【請求項 12】 如請求項 7 或 8 之結晶，其具有圖 1 所示的粉末 X 光繞射光譜。

【請求項 13】 如請求項 7 或 8 之結晶，其在示差掃描熱量分析中，於 $170^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 具有吸熱波峰。

【請求項 14】 如請求項 7 或 8 之結晶，其具有圖 2 所示的示差掃描熱量(DSC)曲線。

【請求項15】 一種醫藥組成物，其含有如請求項 1 至 14 中任一項之結晶。

【請求項16】 一種 4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺之一水合物的結晶之製造方法，其對 4-((1-甲基吡咯-2-基)-羰基)-N-(4-(4-嗎啉-1-基-羰基哌啶-1-基)-苯基)-1-哌嗪甲醯胺之化合物(1)添加溶劑，而將前述化合物(1)之水合物進行結晶化，前述溶劑是選自於甲醇、乙醇、水及其等之混合溶劑；且

前述結晶在粉末 X 光繞射光譜中，具有至少 5 個以上選自於以下之波峰：繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° ，化學純度在 95% 以上。

【請求項17】 如請求項 16 之製造方法，其中化學純度在 99% 以上。

【請求項18】 如請求項 16 或 17 之製造方法，其在結晶化時使用選自於以下之溶劑：乙醇、水及其等之混合溶劑。

【請求項19】 如請求項 16 或 17 之製造方法，其在結晶化時使用乙醇及水之混合溶劑。

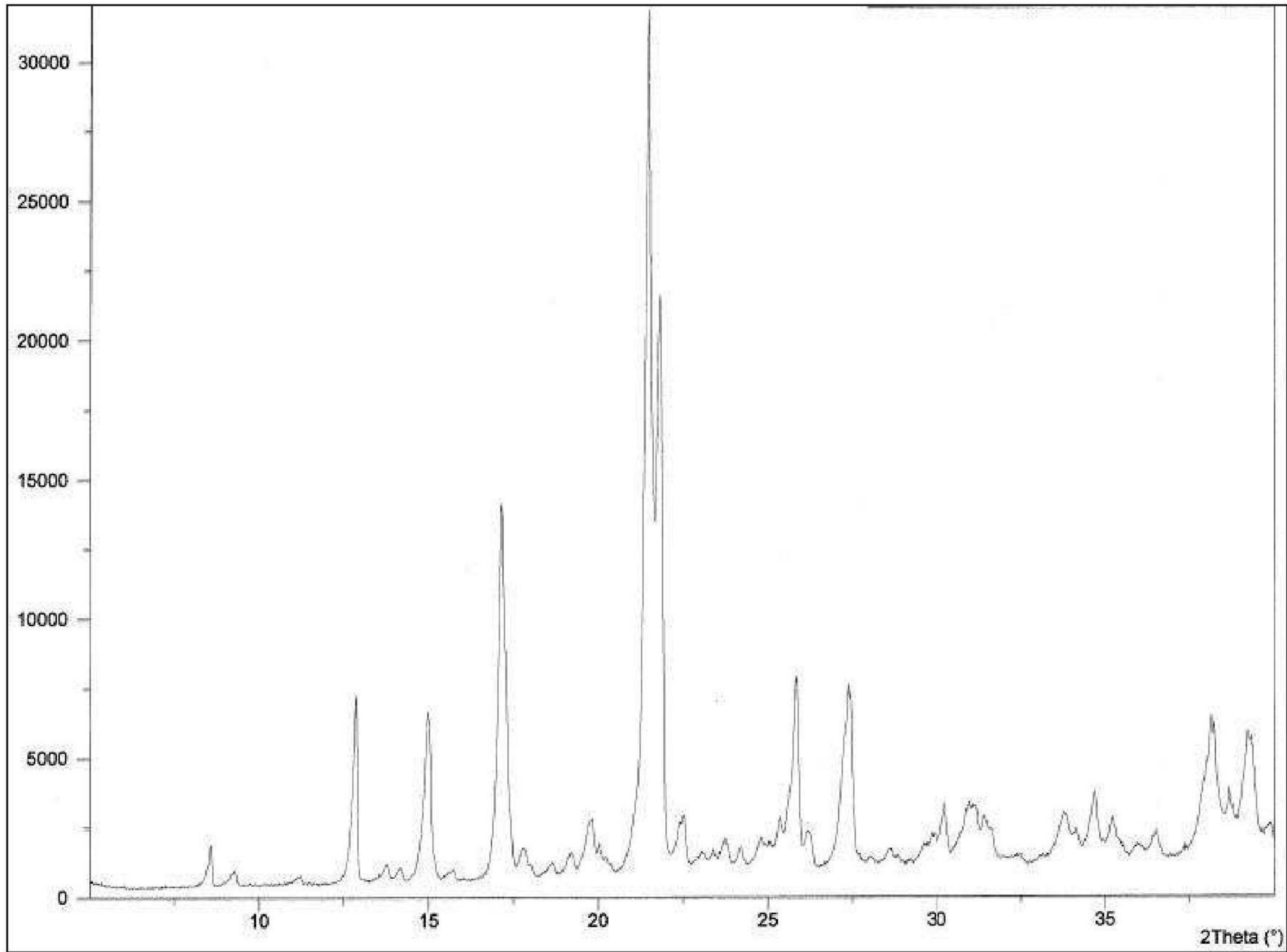
【請求項20】 如請求項 16 或 17 之製造方法，其係在粉末 X 光繞射光譜中具有繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為 12.8° 、 15.0° 、 17.2° 、 19.8° 、 21.5° 、 21.8° 、 22.5° 、 25.8° 及 27.5° 這 9 個波峰的結晶之製造方法。

【請求項21】 如請求項 16 或 17 之製造方法，其係具有圖 1 所示的粉末 X 光繞射光譜的結晶之製造方法。

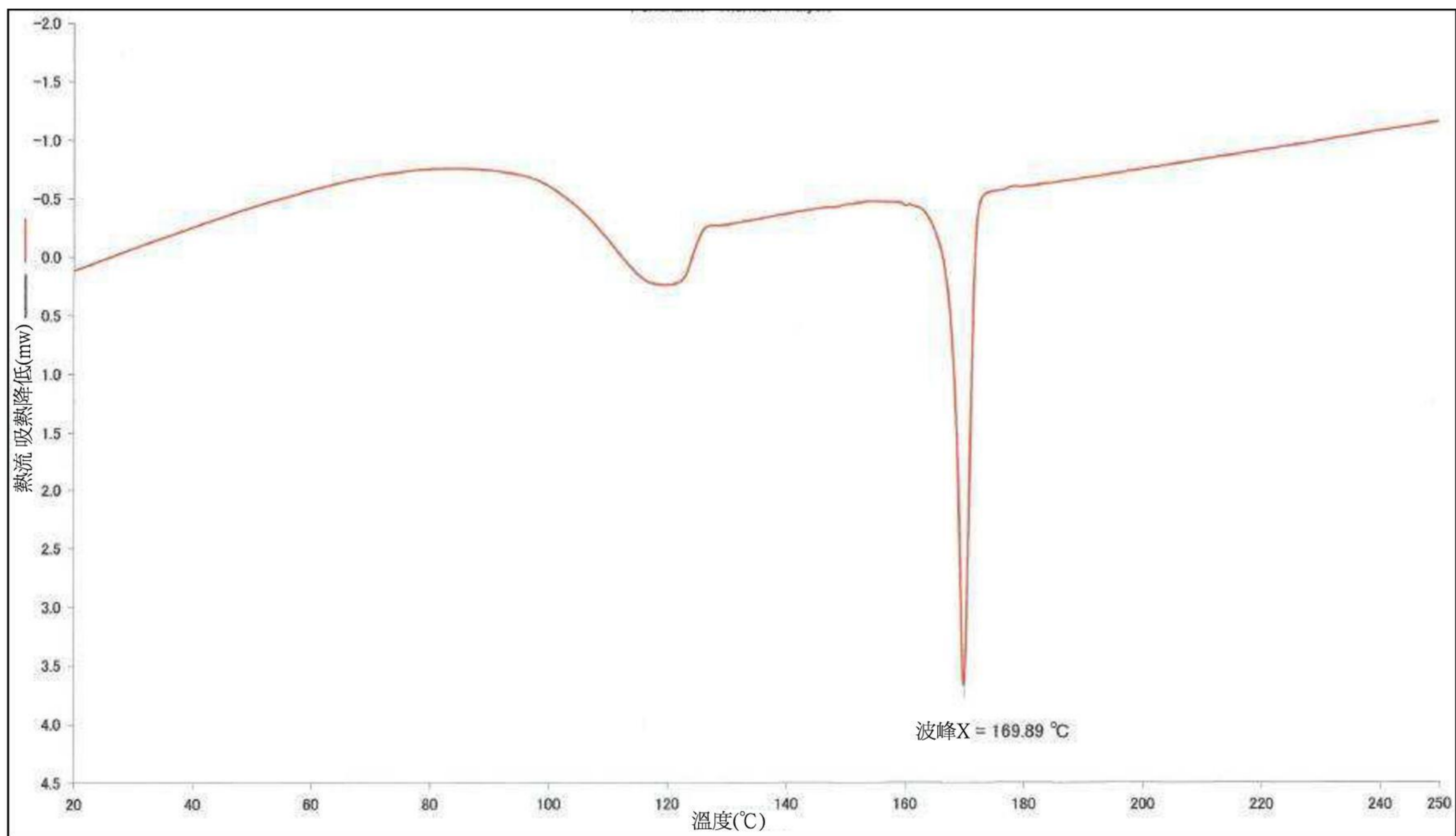
【請求項22】 如請求項 16 或 17 之製造方法，其係在示差掃描熱量分析中於 $170^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 具有吸熱波峰的結晶之製造方法。

【請求項23】 如請求項 16 或 17 之製造方法，其係在示差掃描熱量分析中具有圖 2 所示的示差掃描熱量 (DSC) 曲線的結晶之製造方法。

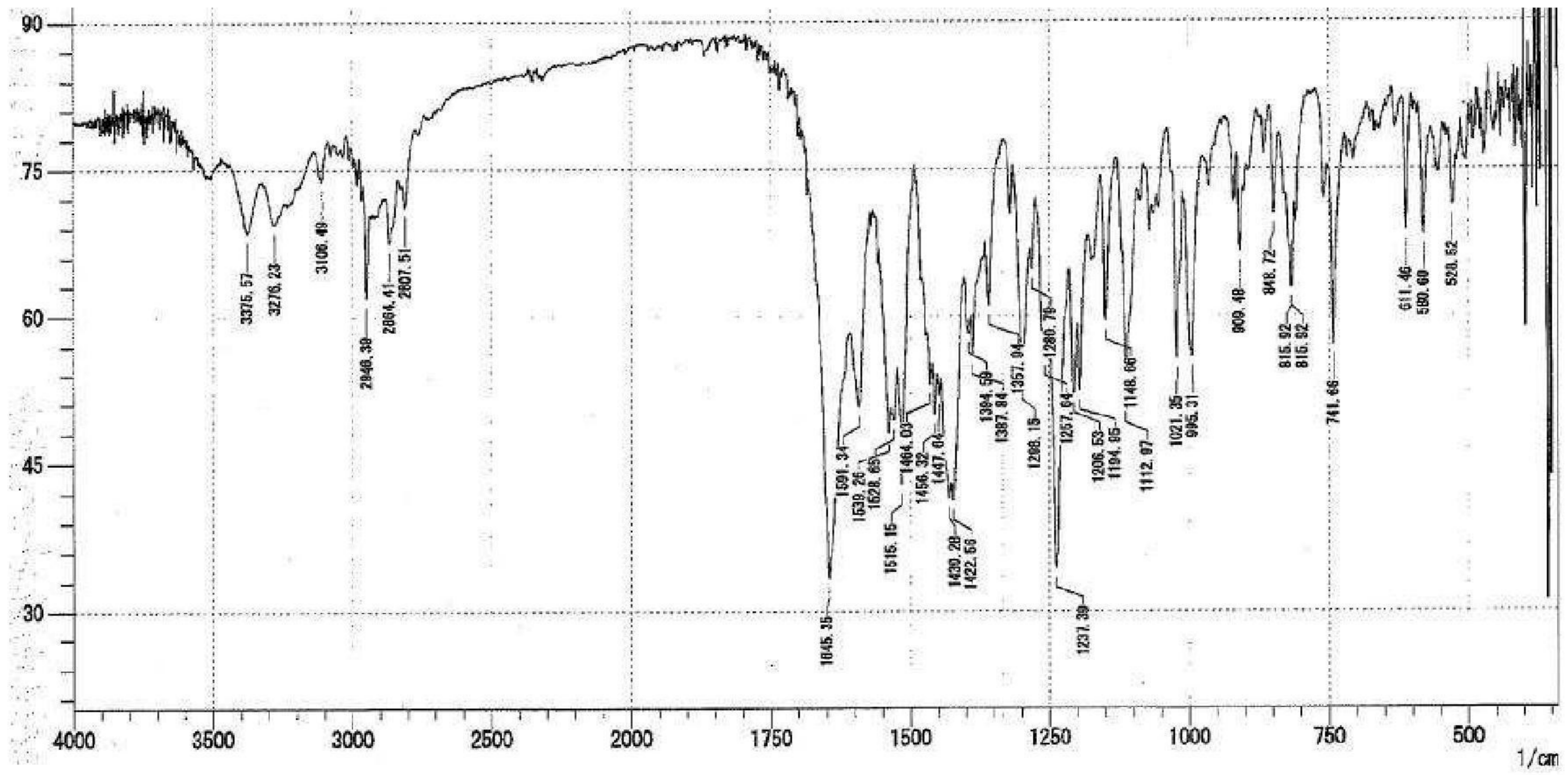
【發明圖式】



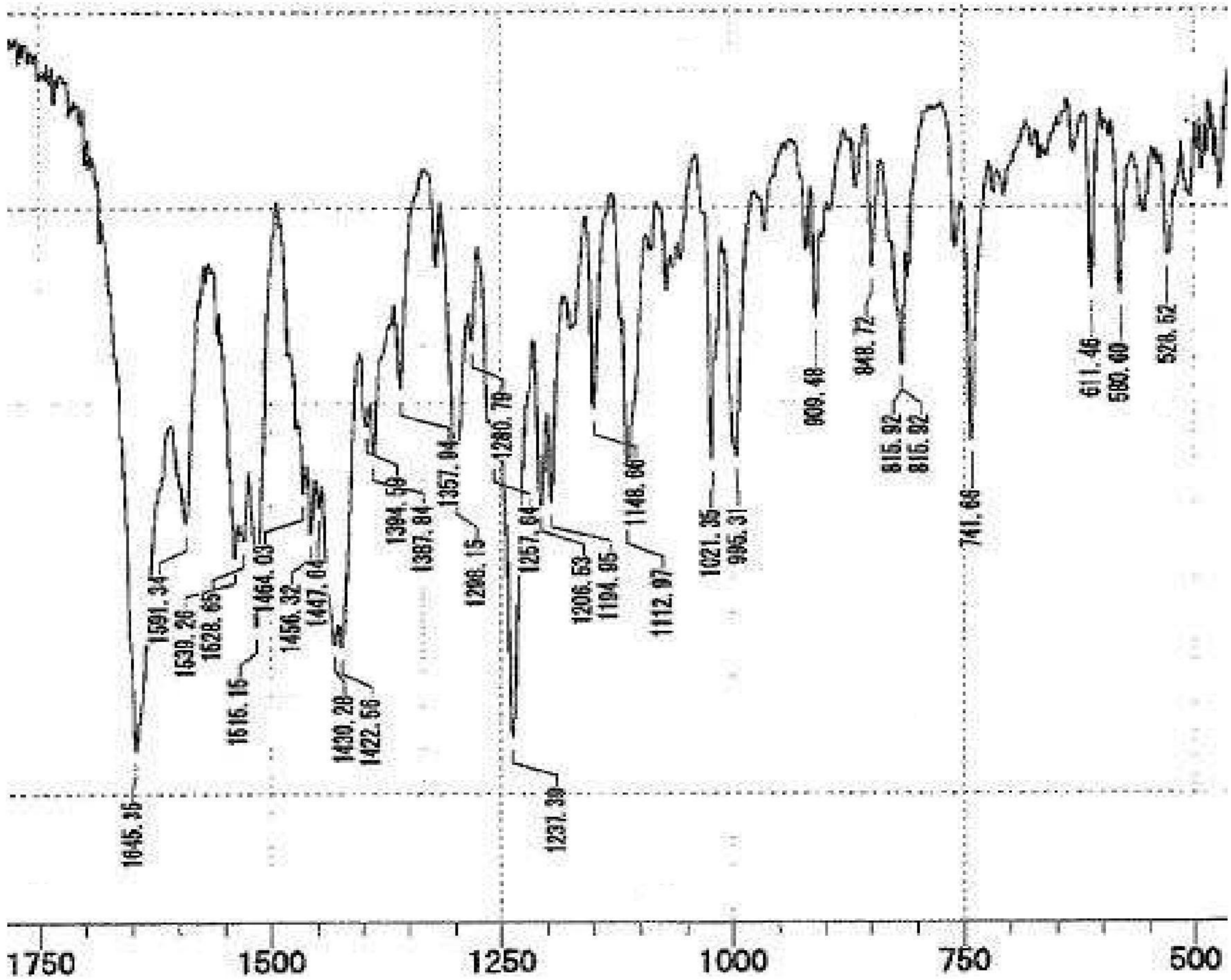
【圖1】



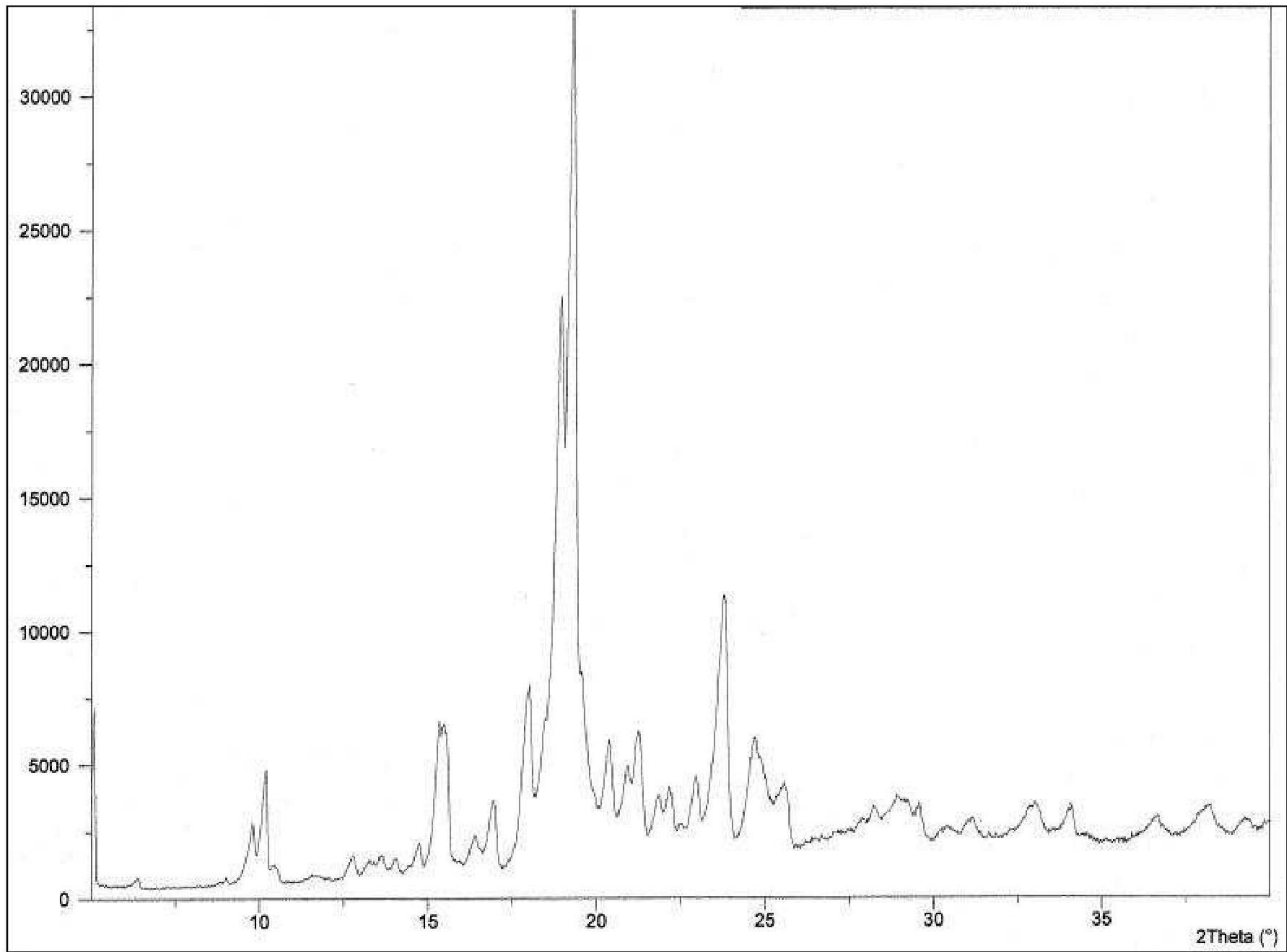
【圖1】



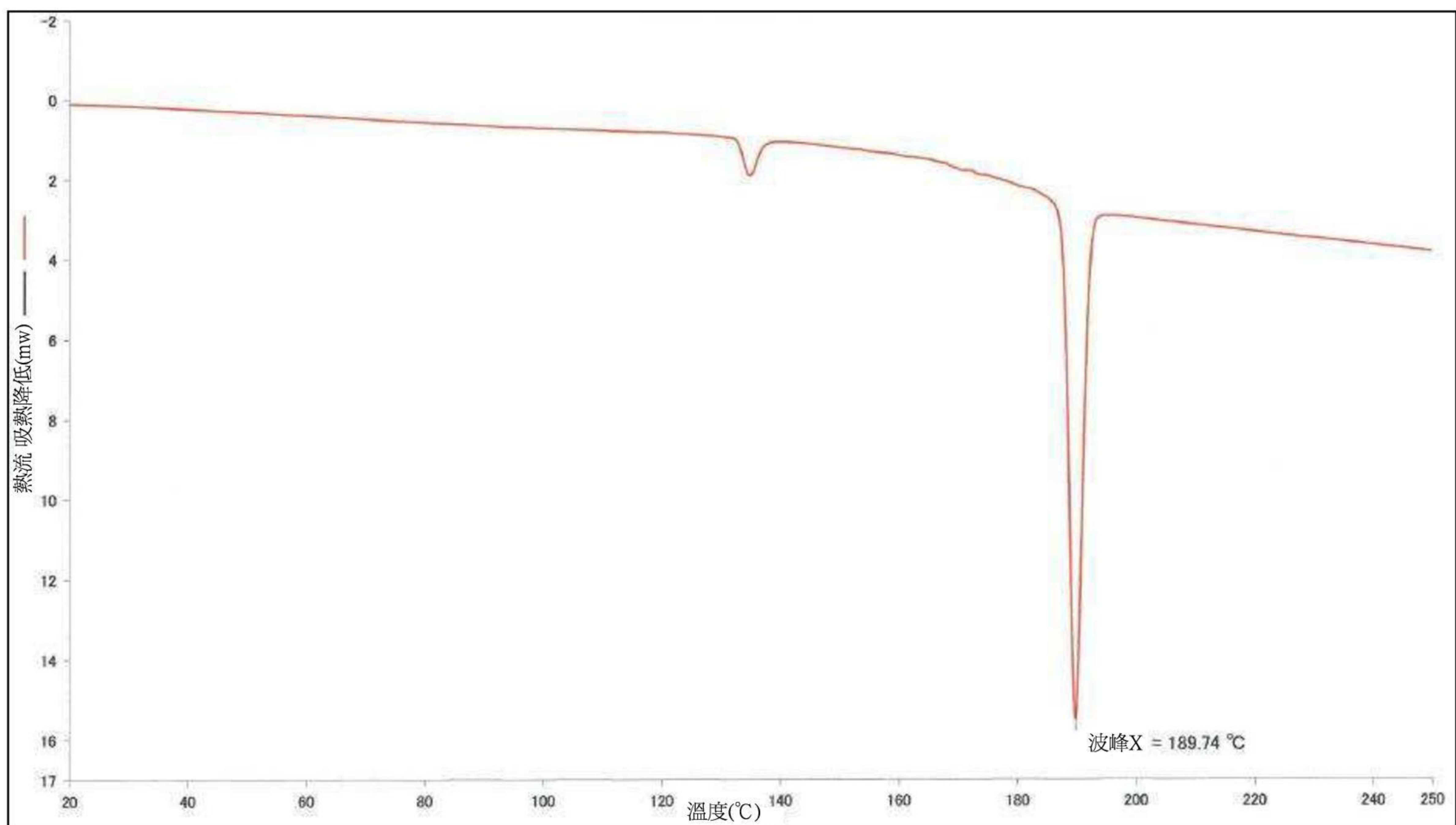
【圖3】



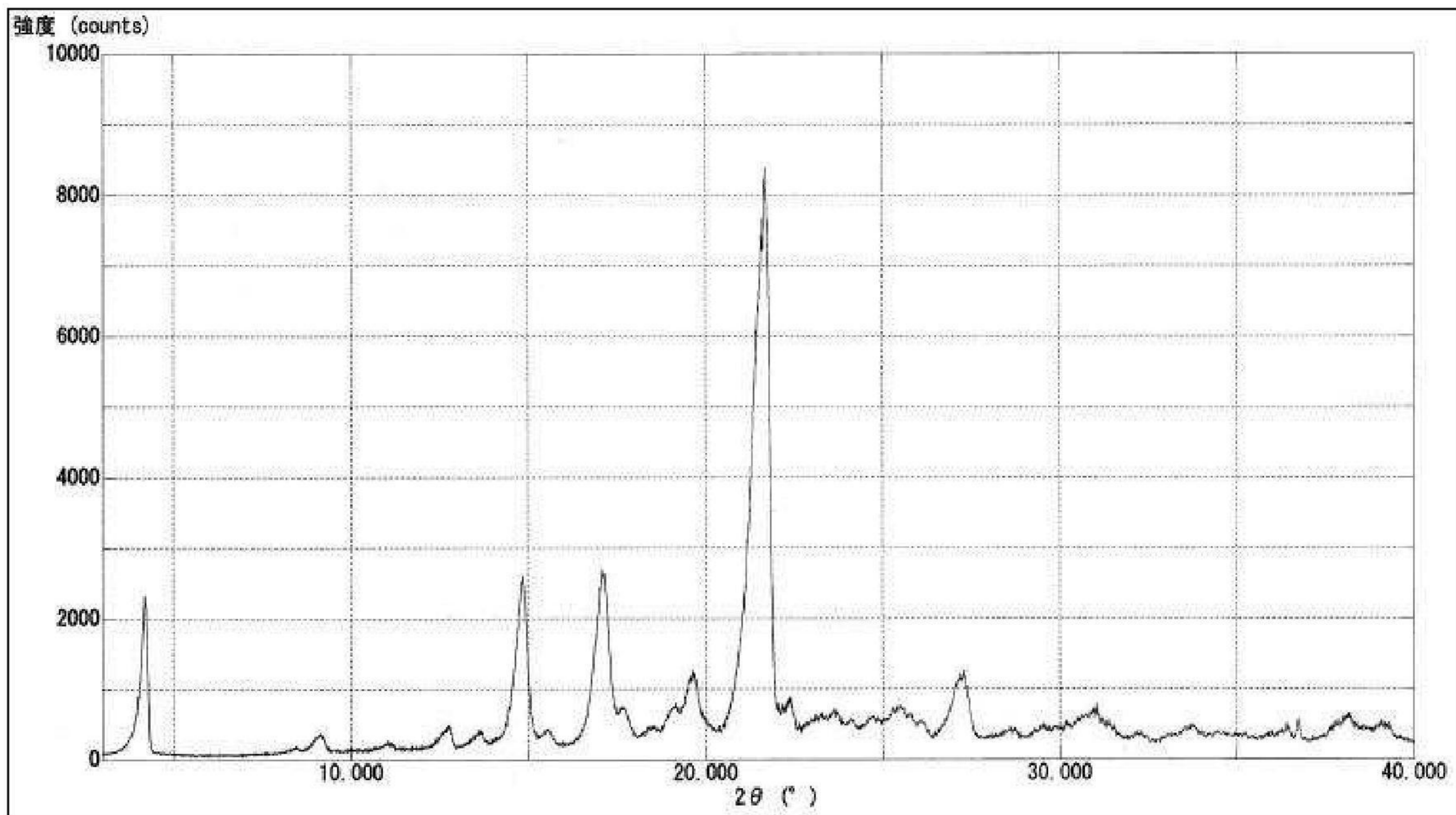
【圖4】



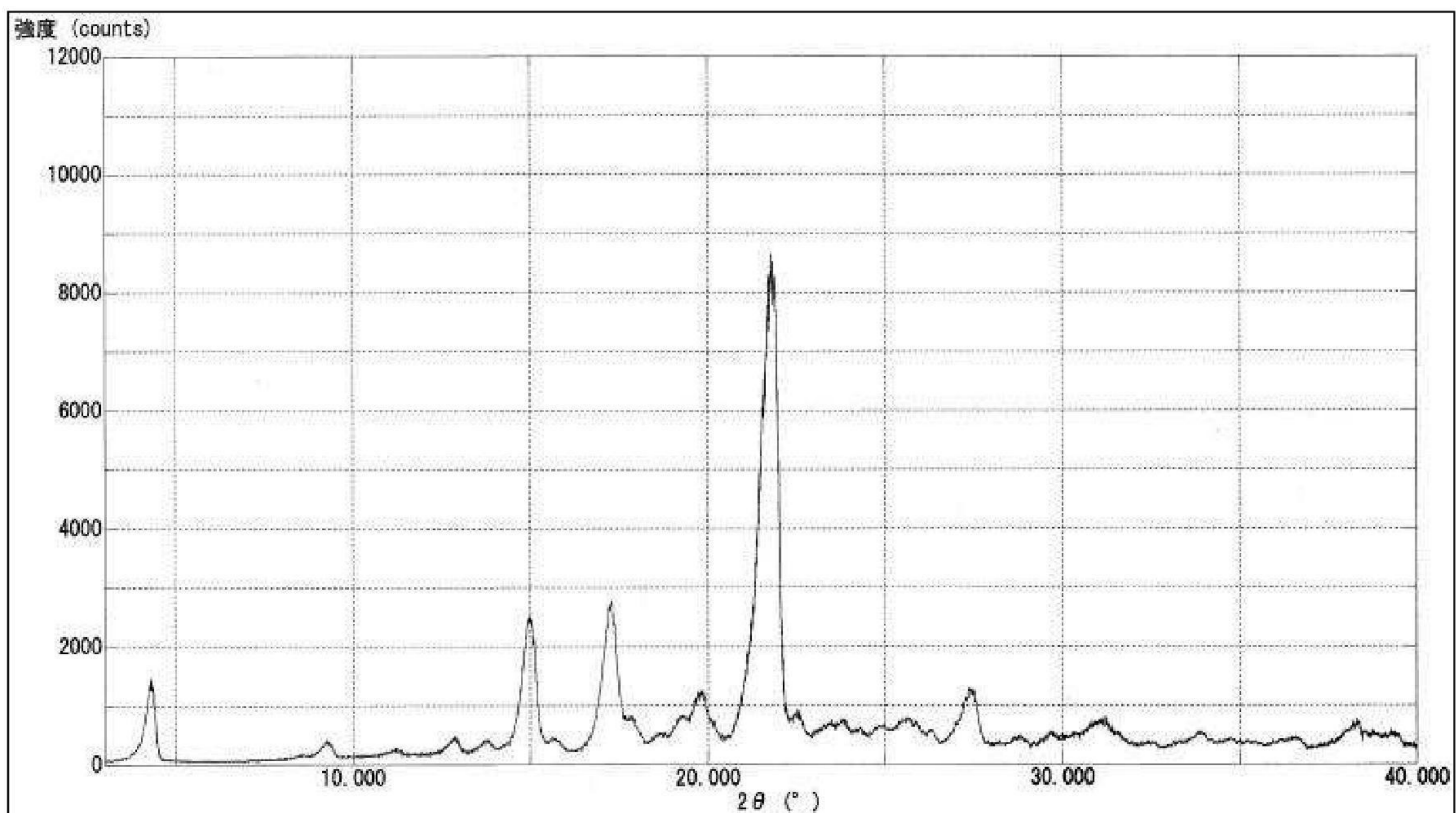
【圖5】



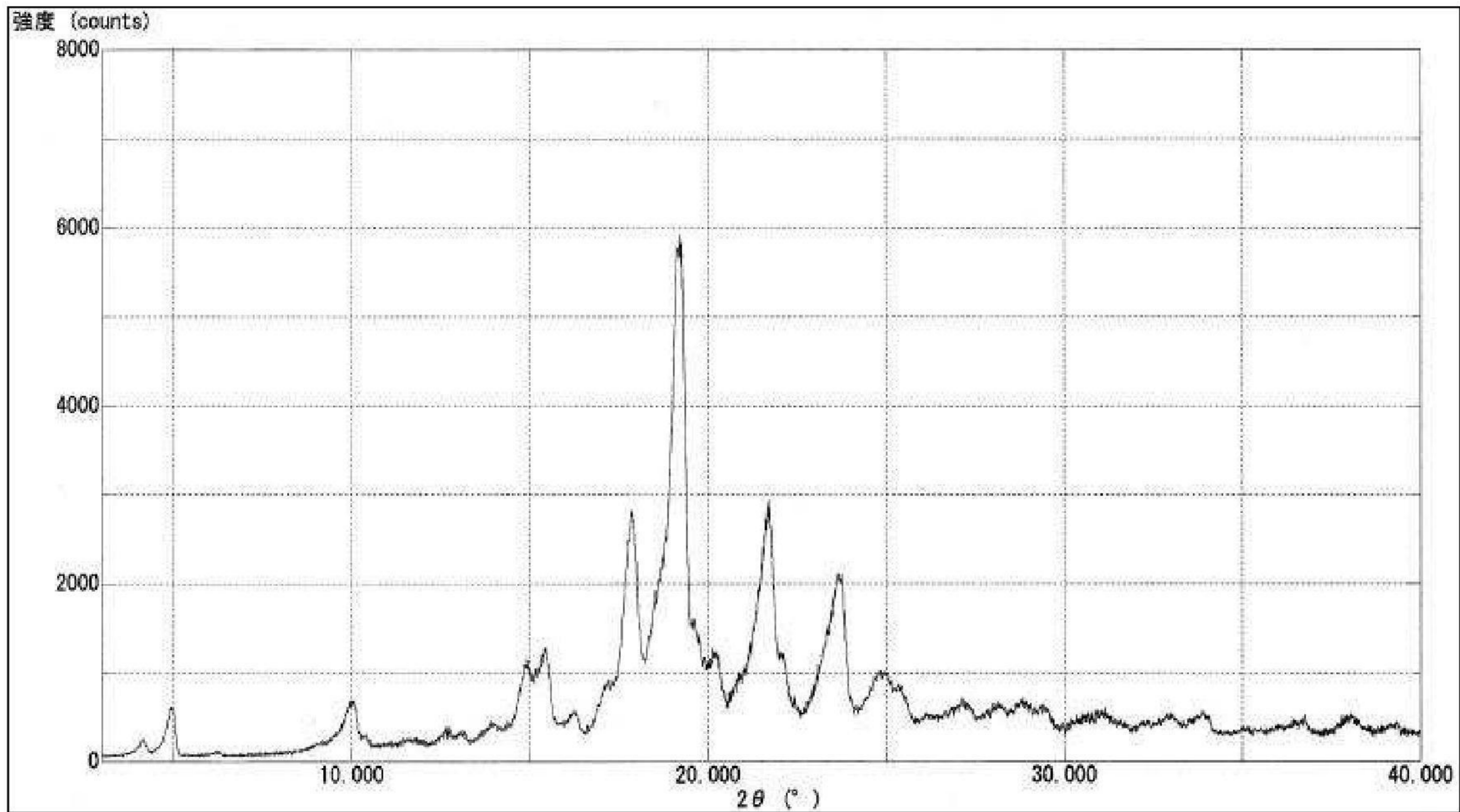
【圖6】



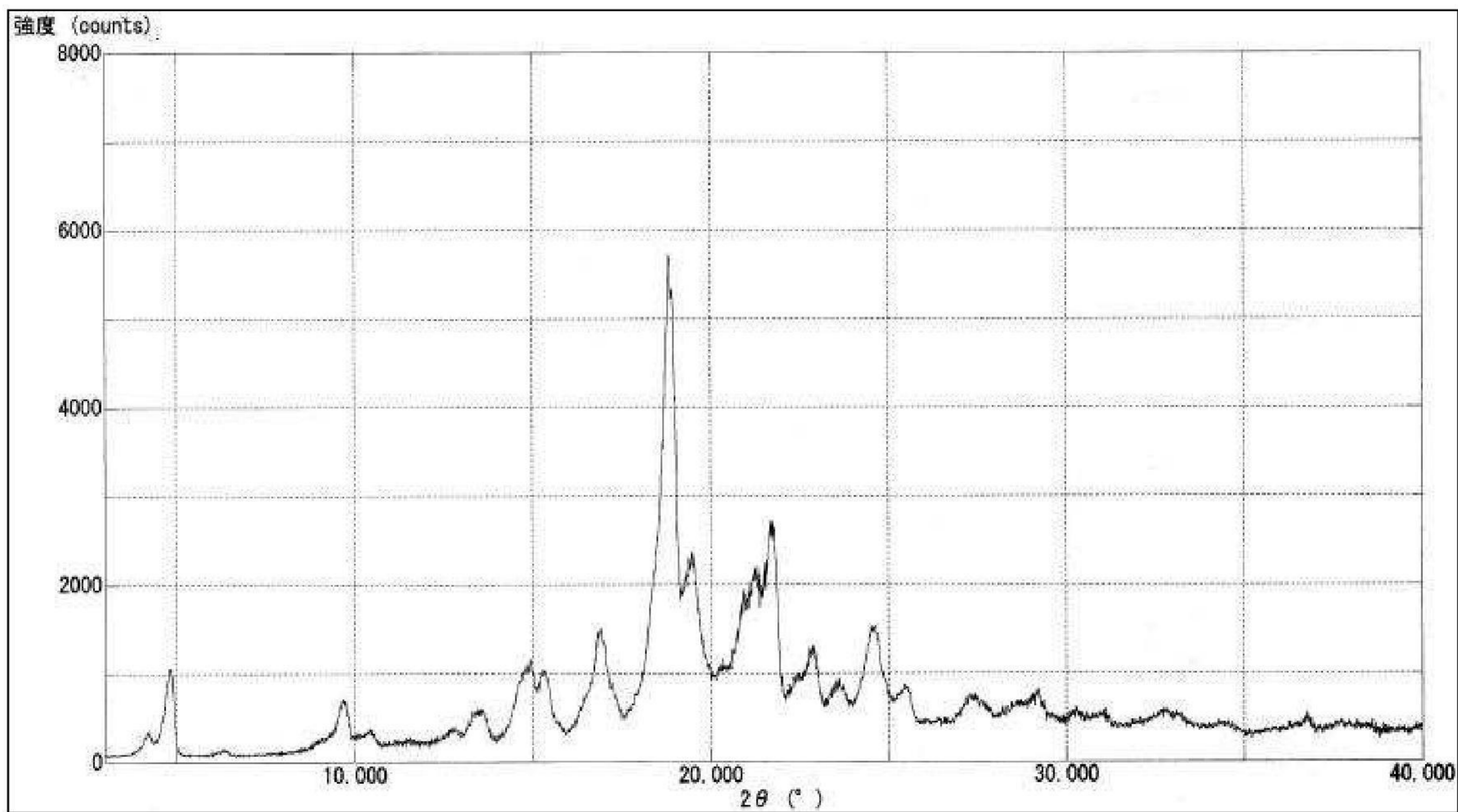
【圖7】



【圖8】

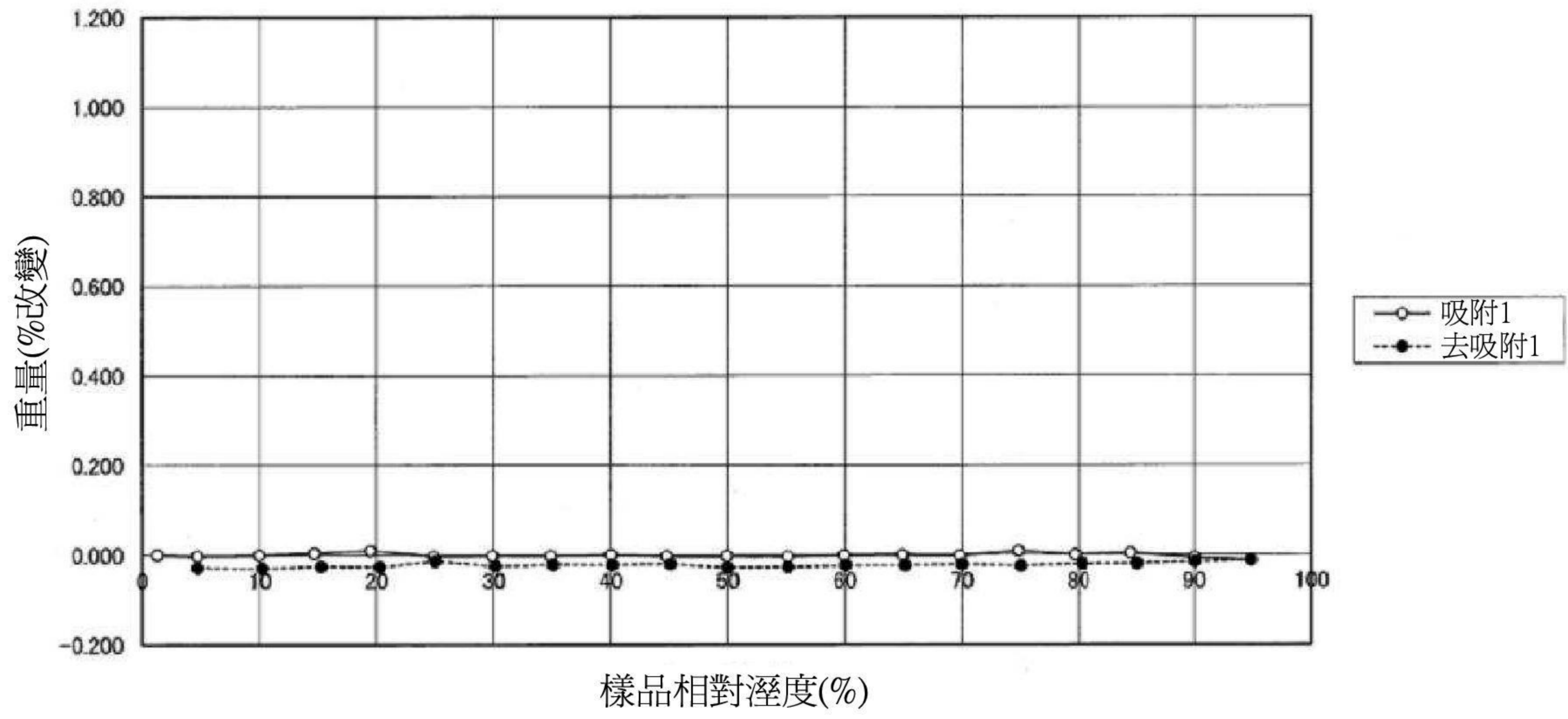


【圖9】



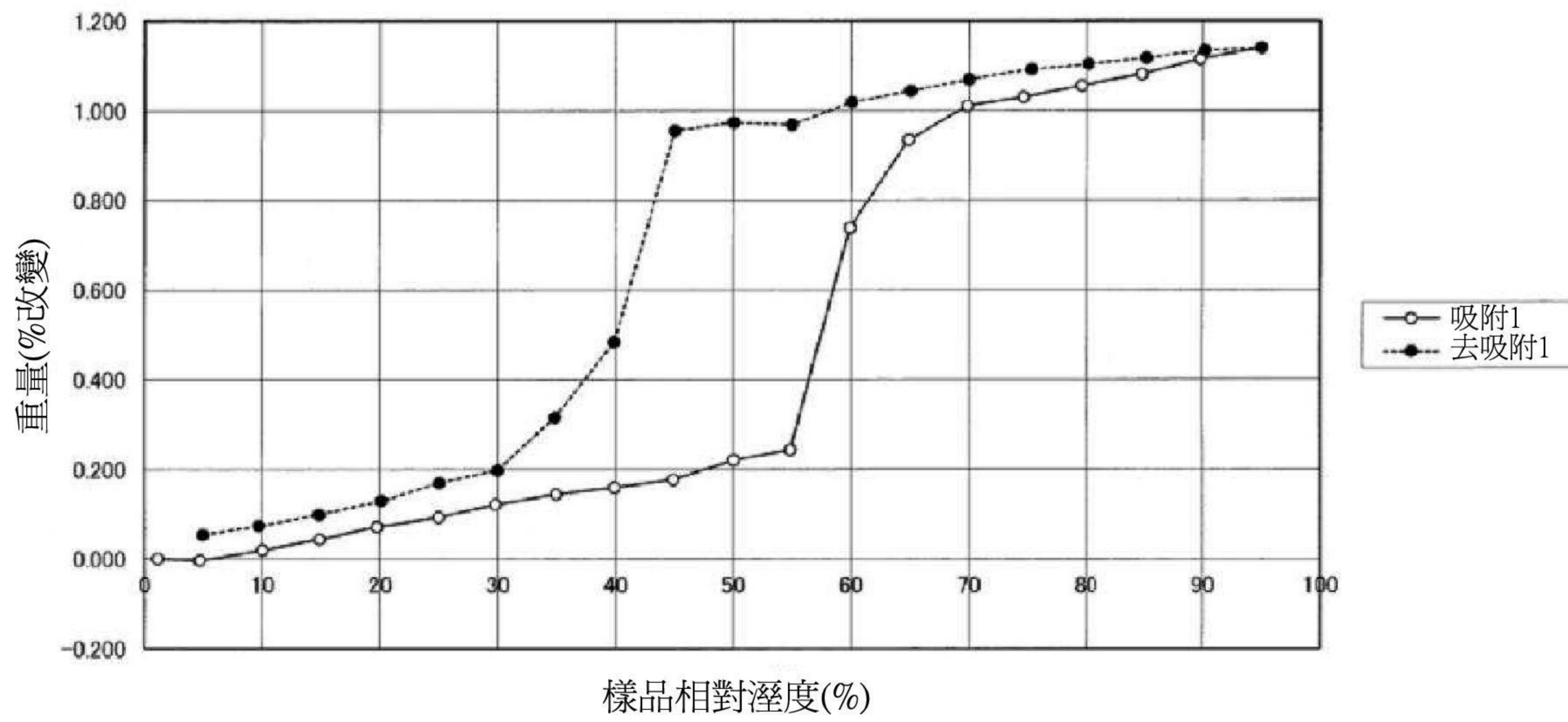
【圖10】

吸附/去吸附等溫線



【圖11】

吸附/去吸附等溫線



【圖12】