



(21)申請案號：103107081

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 03 日

(51)Int. Cl. : C07D307/85 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/04 法國 1351898
2013/03/04 美國 61/772,191(71)申請人：製藥公司(美國) PHARMACYCLICS, INC. (US)
美國(72)發明人：皮蒙特 蓋洛 安 PIMONT-GARRO, ANNE (FR)；樂迪葉 菲利普 LETELLIER,
PHILIPPE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2004/092115A2

審查人員：方冠岳

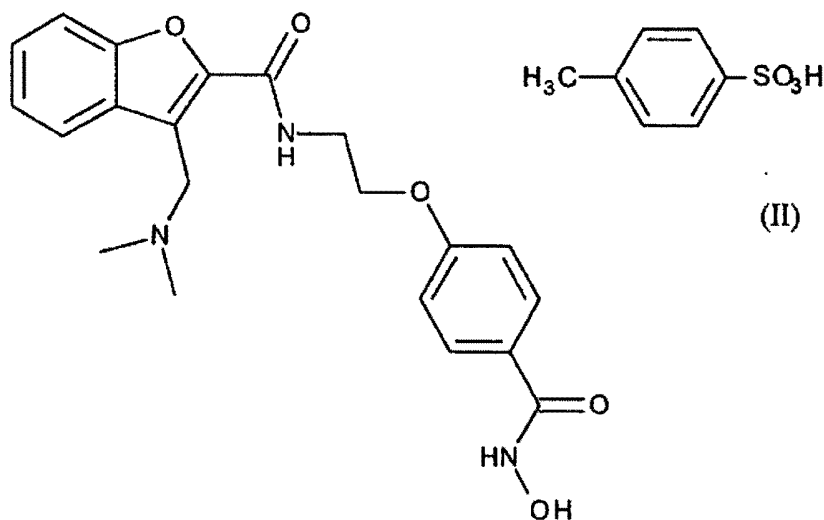
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 18 頁

(54)名稱

艾比諾他 (ABEXINOSTAT) 之新穎鹽、相關結晶型、其製備方法及含有其之醫藥組合物
NEW SALT OF ABEXINOSTAT, ASSOCIATED CRYSTALLINE FORM, A PROCESS FOR THEIR
PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

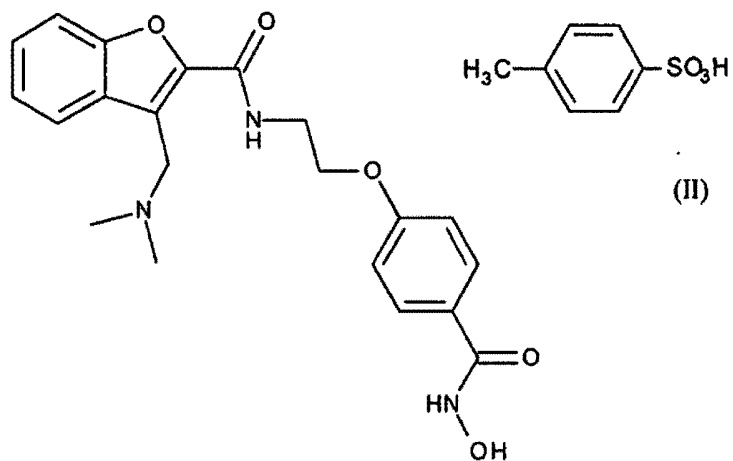
(57)摘要

本發明係關於式(II)之艾比諾他(Abexinostat)甲苯磺酸鹽：

及其結晶型 I，其特徵在於其 X 射線粉末繞射圖、其拉曼光譜及其固態 ^{13}C CP/MAS NMR 光譜。

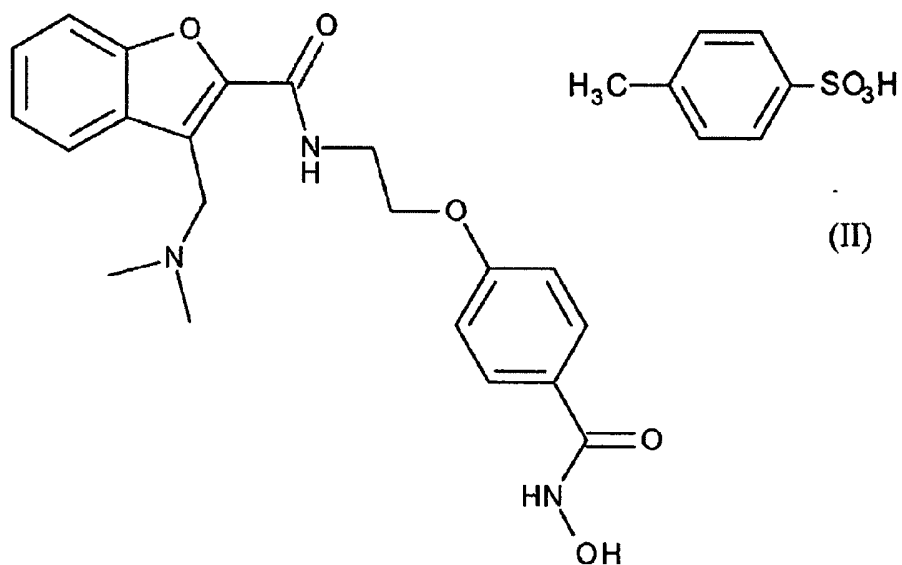
本發明係關於藥劑。

Abexinostat tosylate of formula (II):



and its crystalline form I characterised by its X-ray powder diffraction diagram, its Raman spectrum and its solid-state¹³ C CP/MAS NMR spectrum.

Medicaments



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

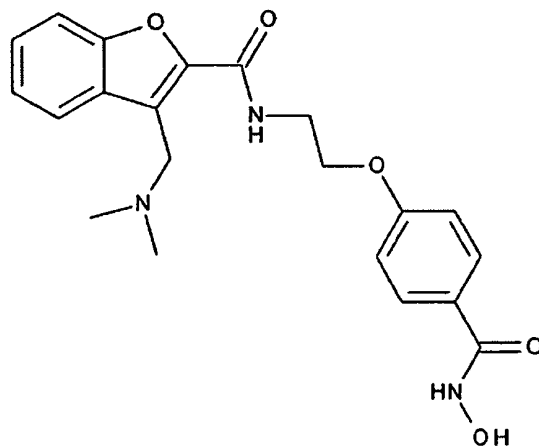
【發明名稱】

艾比諾他(ABEXINOSTAT)之新穎鹽、相關結晶型、其製備方法及含有其之醫藥組合物

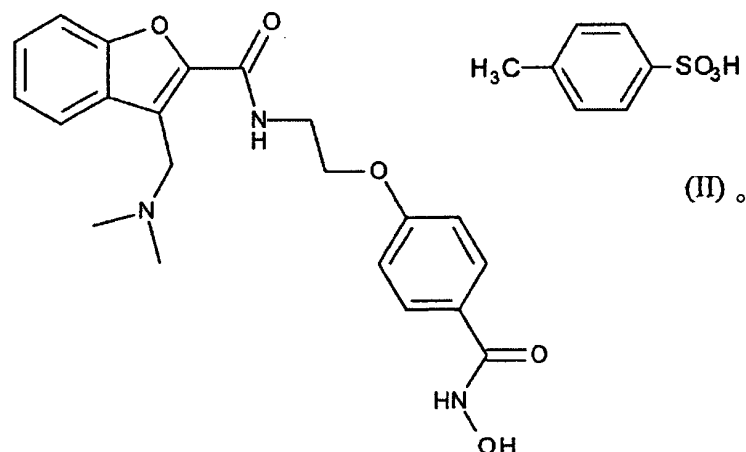
NEW SALT OF ABEXINOSTAT, ASSOCIATED CRYSTALLINE FORM, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

本發明係關於*N*-羥基-4-{2-[3-(*N,N*-二甲基胺基甲基)苯并呋喃-2-基羰基胺基]乙氧基}苯甲醯胺甲磺酸鹽或其溶劑合物。

另一選擇為，本發明之標的物係關於式(I)艾比諾他(abexinostat)之甲磺酸鹽：



更特定而言，本發明係關於式(II)之鹽：



本發明亦係關於 *N*-羥基-4-{2-[3-(*N,N*-二甲基胺基甲基)苯并呋喃-2-基羰基胺基]乙氧基}苯甲醯胺甲磺酸鹽之結晶型 I、其製備方法亦及包括其之醫藥組合物。

N-羥基-4-{2-[3-(*N,N*-二甲基胺基甲基)苯并呋喃-2-基羰基胺基]乙氧基}苯甲醯胺(亦稱為艾比諾他)係闡述於專利申請案 WO2004/092115 中之組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑。其可抑制細胞生長且在培養之腫瘤細胞中在活體外誘導細胞凋亡，且其在異種移植物模型中在活體內抑制腫瘤生長(Buggy 等人, *Mol. Cancer Ther* 2006 5(5) 1309)。鑒於其藥理學特徵，艾比諾他意欲用於治療癌症。

自工業觀點來看，必須能夠以極佳純度、尤其以可完美再現形式合成具有頗具價值之溶解、過濾、乾燥、易於調配及穩定性特徵之化合物，從而在對溫度、光、濕度或氧含量無具體要求的情況下延長其儲存。

專利申請案 WO2004/092115 闡述了兩種獲得艾比諾他之不同途徑。在兩種情形下皆使用 3-甲基-苯并呋喃-2-甲酸作為起始材料，但在 3 位藉由二甲基胺基甲基對此中心核之官能化係在合成方法之不同階段實施，即在苯并呋喃-2-甲酸化合物與 4-(2-胺基乙氧基)苯甲酸甲酯偶合之前或之後實施。獲得艾比諾他鹽酸鹽特定闡述於 WO2004/092115 申請案中。然而，以工業規模使用此鹽因其吸濕特性

而成問題。

本發明闡述獲得艾比諾他甲苯磺酸鹽(艾比諾他4-甲基苯磺酸鹽)之方法，該鹽係呈明確界定的可完美再現之結晶型，具有與製備(尤其乾燥)及儲存醫藥組合物之工業約束相容之極佳穩定性。

【圖式簡單說明】

無

艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之特徵在於具有以下繞射線(布拉格角(Bragg's angle) 2θ ，以 $^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 表示)之X射線粉末繞射圖：6.50；9.94；11.35；12.33；14.08；18.95；21.08；27.05。甚至更特定而言，艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之特徵在於以下繞射線：6.50；9.94；11.35；12.33；14.08；18.95；19.61；19.96；21.08；22.82；23.61；27.05。

更特定而言，艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之特徵在於下文X射線粉末繞射圖，其係使用具有X'Celerator檢測器之PANalytical X'Pert Pro MPD繞射儀量測且以線位置(布拉格角 2θ ，以 $^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 表示)及晶面間距 d (以Å表示)來表示：

線編號	2θ 角($^{\circ}$)	晶面間距 (Å)
1	6.50	13.581
2	9.94	8.894
3	11.35	7.789
4	12.33	7.173
5	14.08	6.285
6	18.95	4.683
7	19.61	4.526
8	19.96	4.449
9	21.08	4.215
10	22.82	3.897

11	23.61	3.768
12	27.05	3.296

除此之外，艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之特徵在於拉曼光譜 (Raman spectroscopy)。在以下位置觀察到顯著峰： 940 cm^{-1} 、 1088 cm^{-1} 、 1132 cm^{-1} 、 1242 cm^{-1} 、 1360 cm^{-1} 、 1608 cm^{-1} 。

另一選擇為，艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之特徵可在於包含12條上文所給出之顯著線之X射線粉末繞射圖亦及在位置 1608 cm^{-1} 處具有顯著峰之拉曼光譜。

最後，艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之特徵亦在於固態NMR光譜。在以下位置觀察到顯著峰： 121.2 ppm 、 122.1 ppm 、 123.5 ppm 、 126.0 ppm 、 126.8 ppm 、 128.2 ppm 、 128.9 ppm 、 143.4 ppm 、 144.6 ppm 、 153.8 ppm 、 159 ppm 、 161.2 ppm 及 162.1 ppm 。

更特定而言， ^{13}C CP/MAS (交叉極化魔角自旋)光譜具有以下峰 (以 $\text{ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 表示)：

峰編號	化學位移 (ppm)	峰編號	化學位移 (ppm)
1	162.1	10	126.0
2	161.2	11	123.5
3	159.0	12	122.1
4	153.8	13	121.3
5	144.6	14	65.9
6	143.4	15	50.6
7	128.9	16	46.9
8	128.2	17	45.0
9	126.8	18	21.9

本發明亦係關於製備艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之方法，該方法之特徵在於艾比諾他係在對甲苯磺酸存在下自極性介質結晶。較佳地，極性介質係由一或多種選自水、醇、酮及酯之溶劑組成，應理

解：

- 「醇」意指C₁-C₆醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、戊醇、2-戊醇、3-戊醇、異戊醇、己醇，

- 「酮」意指C₃-C₆酮，例如丙酮、甲基乙基酮、2-戊酮、3-戊酮、3-甲基-2-丁酮、2-己酮、3-己酮、乙基異丙基酮、甲基異丙基酮、2,2-二甲基-3-丁酮，

- 「酯」意指C₃-C₈酯，例如甲酸乙酯、甲酸異丙酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯、乙酸異丁酯、乙酸第三丁基酯、乙酸戊酯、乙酸異戊酯、乙酸己酯。

較佳醇為乙醇及異丙醇。在較佳溶劑中，較佳者亦為酮中之丙酮及甲基乙基酮以及酯中之乙酸乙酯。

另一選擇為，極性介質為二元混合物，其中一種成份係水。甚至更佳地，極性介質係選自以下之二元混合物：丙酮/水、乙醇/水、異丙醇/水及甲基乙基酮/水。

在本發明之結晶方法中，可使用藉由任何方法獲得之艾比諾他(游離鹼)。

本發明亦係關於製備艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之另一方法，在該方法中結晶係使用極少量之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I加晶種。

在本發明之此第二結晶方法中，亦可使用藉由任何方法獲得之艾比諾他(游離鹼)。

獲得艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之優點在於，使得可製備具有一致且可再現之組成並具有良好溶解及穩定性特徵之醫藥調配物，此在調配物意欲用於口服投與時尤其有利。更特定而言，在工業環境下使用艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I因其低吸濕力而尤其有價值。

艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I意欲用於治療癌症，更尤其用於

治療癌、腫瘤、贅瘤、淋巴瘤、黑素瘤、膠質瘤、肉瘤或胚細胞瘤。

本發明亦係關於包括艾比諾他之甲苯磺酸鹽、甚至更尤其艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I作為活性成份以及一或多種適宜、無毒、惰性賦形劑之醫藥組合物。在本發明之醫藥組合物中，可提及(更特定而言)彼等適於口服、非經腸(靜脈內或皮下)或經鼻投與者，錠劑或糖衣藥丸、顆粒、舌下錠劑、膠囊、菱形錠劑、栓劑、乳霜、軟膏、皮膚用凝膠、可注射製劑、可飲用懸浮液及口香糖。

較佳者係經由口服途徑投與之醫藥組合物。

有用劑量根據患者之性別、年齡及體重、投與途徑、癌症性質及任何相關治療來變化；有用劑量介於每天20 mg至480 mg以游離鹼表示之*N*-羥基-4-{2-[3-(*N,N*-二甲基胺基甲基)苯并咪喃-2-基羰基胺基]乙氧基}苯甲醯胺範圍內。

下文實例闡釋本發明但不以任何方式對其進行限制。

實例1：獲得艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之方法

在環境溫度下將1.66 kg艾比諾他(游離鹼)置於異丙醇/水(50/50重量/重量)之9.48 kg混合物中。在環境溫度下添加於2.36 kg水中之對甲苯磺酸單水合物(0.83 kg)。然後在75°C下將混合物加熱30分鐘，隨後冷卻至0°C。當完成結晶時，在20°C下過濾懸浮液。乾燥後，獲得產率為約85%且純度大於99%之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I。固體之特徵在於如下文實例3-5及實例6中所述之X射線粉末繞射圖、拉曼光譜及NMR光譜。

實例2：獲得艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I (加晶種)之方法

在環境溫度下將33.9 kg艾比諾他(游離鹼)置於異丙醇/水(45.6/54.4重量/重量)之170 kg混合物中。添加由於水(24.1 kg)中之對甲苯磺酸單水合物(17.06 kg)組成之溶液。然後在70°C-75°C下加熱混合物，冷卻且用1.935 kg艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I加晶種。然後

在20°C下過濾懸浮液。乾燥後，獲得產率為約86%且純度大於99%之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I。固體之特徵在於如下文實例3-5及實例6中所述之X射線粉末繞射圖、拉曼光譜及NMR光譜。

實例3：艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I (X射線粉末繞射圖)

使用具有X'Celerator檢測器之PANalytical X'Pert Pro MPD繞射儀在以下條件下記錄數據：

- 電壓45 kV，電流40 mA，
- 安裝： θ/θ ，
- 陽極：銅，
- K α -1波長：1.54060 Å，
- K α -2波長：1.54443 Å，
- K α -2/K α -1比率：0.5，
- 量測模式：自3°至55° (布拉格角 2θ)連續量測，增量為0.017°，
- 量測時間/步：35.53 s。

根據實例1或2之方法獲得之I型艾比諾他甲苯磺酸鹽之X射線粉末繞射圖係以線位置(布拉格角 2θ ，以 $^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 表示)、晶面間距(以Å表示)及相對強度(表示為相對於最強線的百分比)來表示。顯著線已整理於下表中：

線編號	2θ 角($^{\circ}$)	晶面間距 (Å)	相對強度 (%)
1	6.50	13.581	75.6
2	9.94	8.894	58.4
3	11.35	7.789	19.1
4	12.33	7.173	23.7
5	14.08	6.285	33.1
6	18.95	4.683	100
7	19.61	4.526	53.9

8	19.96	4.449	50.9
9	21.08	4.215	93.5
10	22.82	3.897	28.5
11	23.61	3.768	32.6
12	27.05	3.296	16.0

實例4：艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I (晶體晶胞)

藉由在環境溫度下將懸浮液攪拌24小時、然後過濾來製備艾比諾他甲苯磺酸鹽於2,2,2-三氟乙醇中之飽和溶液。然後將1 mL所得溶液傾倒至1.8 mL HPLC瓶中，向該瓶中添加0.25 mL水。將溶液在環境溫度下維持75分鐘。離心且然後乾燥後，分離固體用於分析。自所獲得之晶體取出足量晶體用於單晶X射線繞射分析。

使用具有鉬對陰極($\lambda\text{MoK}\alpha 1 = 0.7093 \text{ \AA}$)及以 θ 表示之 2° 至 27.5° 之角度範圍的配備有FR590發生器之Bruker κ CCD繞射儀測定以上單晶之結晶結構。建立以下參數：

- 晶體晶胞：三斜
- 晶胞參數： $a = 10.467 \text{ \AA}$ ， $b = 14.631 \text{ \AA}$ ， $c = 20.159 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 73.971^\circ$ ， $\beta = 79.040^\circ$ ， $\gamma = 72.683^\circ$
- 空間群：P -1
- 晶胞中之分子數：4
- 晶胞體積： $V_{\text{晶胞}} = 2813.0 \text{ \AA}^3$
- 密度： $d = 1.345 \text{ g/cm}^3$ 。

實例5：艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I (拉曼光譜)

I型艾比諾他甲苯磺酸鹽之特徵在於拉曼光譜。光譜係使用785 nm雷射以漫反射模式(Raman Station 400, PerkinElmer)來記錄。藉由CCD檢測器記錄信號。波長位移取決於材料且具有該材料之特徵，此允許分析所研究樣品之化學組成及分子排列。光譜係使用以下各項來

獲取：最大功率(100%雷射容量)，100 μm 之光斑大小，2秒暴露20次及2 cm^{-1} 之光譜解析度。所探索之光譜範圍介於0至3278 cm^{-1} 範圍內。

在以下位置觀察到顯著峰：940 cm^{-1} 、1088 cm^{-1} 、1132 cm^{-1} 、1242 cm^{-1} 、1360 cm^{-1} 、1608 cm^{-1} 。

實例6：艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I (固體NMR光譜)

I型艾比諾他甲苯磺酸鹽之特徵亦在於固態NMR光譜。 ^{13}C NMR光譜係在環境溫度下使用具有4 mm CP/MAS SB VTN型探針之Bruker SB Avance光譜儀在以下條件下來記錄：

- 頻率：125.76 MHz，
- 光譜寬度：40 kHz，
- 樣品之魔角自旋速率：10 kHz，
- 脈衝序列：利用SPINAL64去耦合(去耦合功率：80 kHz)之CP (交叉極化)，
- 重複延遲：10 s，
- 獲取時間：35 ms，
- 接觸時間：4 ms，
- 掃描次數：4096。

將變跡函數(「5 Hz線寬化」)施加至所收集信號，然後進行傅立葉轉換(Fourier transform)。由此獲得之光譜係相對於金剛烷樣品(金剛烷之最高頻率峰具有38.48 ppm之化學位移)來參考。

所觀察到之峰已整理於下表中(以ppm \pm 0.2 ppm表示)：

峰編號	化學位移 (ppm)	峰編號	化學位移 (ppm)
1	162.1	10	126.0
2	161.2	11	123.5

3	159.0	12	122.1
4	153.8	13	121.3
5	144.6	14	65.9
6	143.4	15	50.6
7	128.9	16	46.9
8	128.2	17	45.0
9	126.8	18	21.9

實例7：醫藥組合物

製備1000種各自含有100 mg艾比諾他(以鹼當量表示)之錠劑之配方：

艾比諾他甲苯磺酸鹽	143.4 g
乳糖單水合物	213.1 g
硬脂酸鎂	2.5 g
玉米澱粉	75 g
麥芽糖糊精	50 g
無水膠質二氧化矽	1 g
羧甲基纖維素鈉	15 g

實例8：吸濕力

I型艾比諾他甲苯磺酸鹽之吸濕力係使用動態蒸汽吸附(DVS)技術來評價。將5 mg至10 mg藥物物質測試樣品準確稱量至在25°C下在可控濕度下工作之DVS樣品盤中。在0% RH (相對濕度)下乾燥的同時並在以10%/小時之速率在0-90% RH範圍內增加及減小相對濕度之線性變化的兩個後續循環期間記錄質量變化。相對濕度在其達到0或90% RH時維持恆定直至質量變化在15 h之時間限制內小於0.002%/分鐘為止。

當將樣品暴露於25°C下0%至90%之相對濕度下時，藉由DVS分析檢測重量增加低於0.5%。

【符號說明】

無

-
-
-
-
-
-
-



-
-
-

發明摘要

※ 申請案號：103107081

※ 申請日：103.3.3.

Co/D307/85 (2006.01)
 ※IPC 分類：A61K 31/343 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

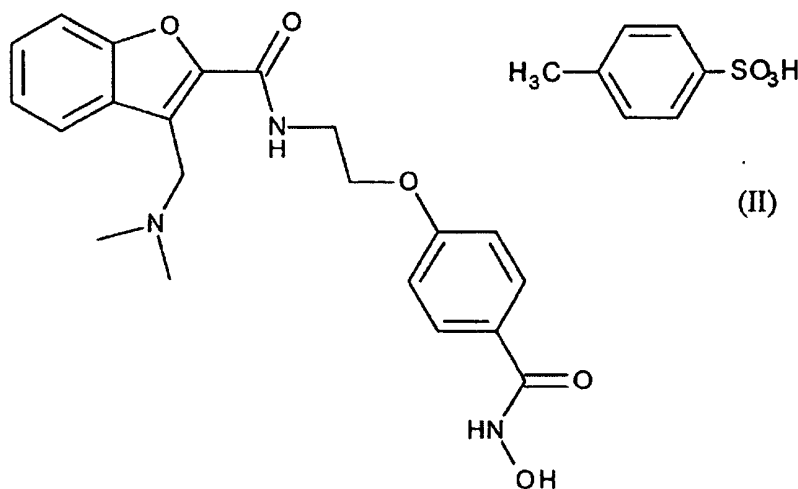
【發明名稱】

艾比諾他(ABEXINOSTAT)之新穎鹽、相關結晶型、其製備方法
 及含有其之醫藥組合物

NEW SALT OF ABEXINOSTAT, ASSOCIATED CRYSTALLINE
 FORM, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND
 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

【中文】

本發明係關於式(II)之艾比諾他(Abexinostat)甲苯磺酸鹽：

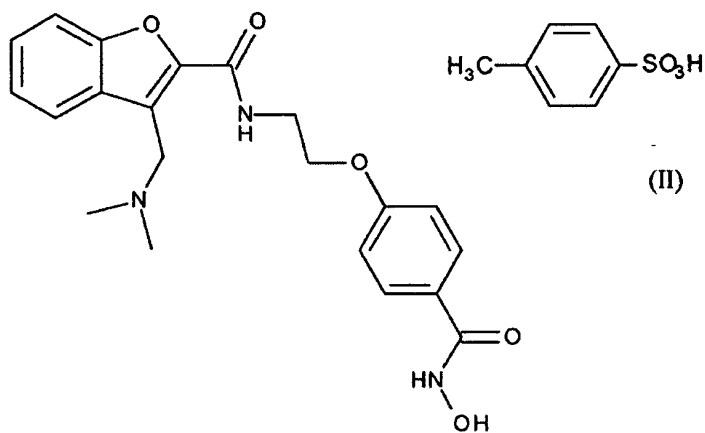


及其結晶型I，其特徵在於其X射線粉末繞射圖、其拉曼光譜及其固態¹³C CP/MAS NMR光譜。

本發明係關於藥劑。

【英文】

Abexinostat tosylate of formula (II):



and its crystalline form I characterised by its X-ray powder diffraction diagram, its Raman spectrum and its solid-state ¹³C CP/MAS NMR spectrum.

Medicaments

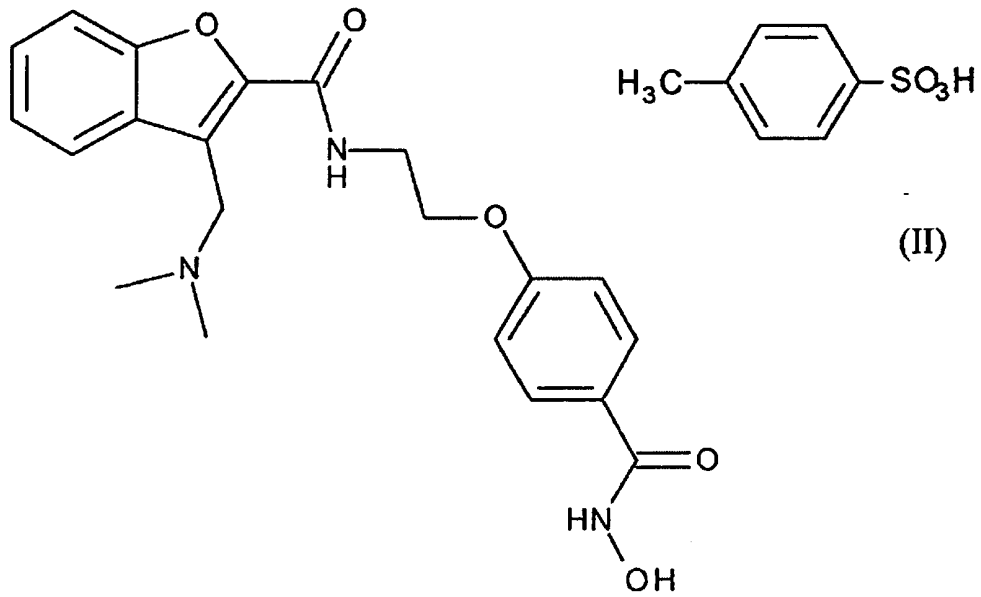
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

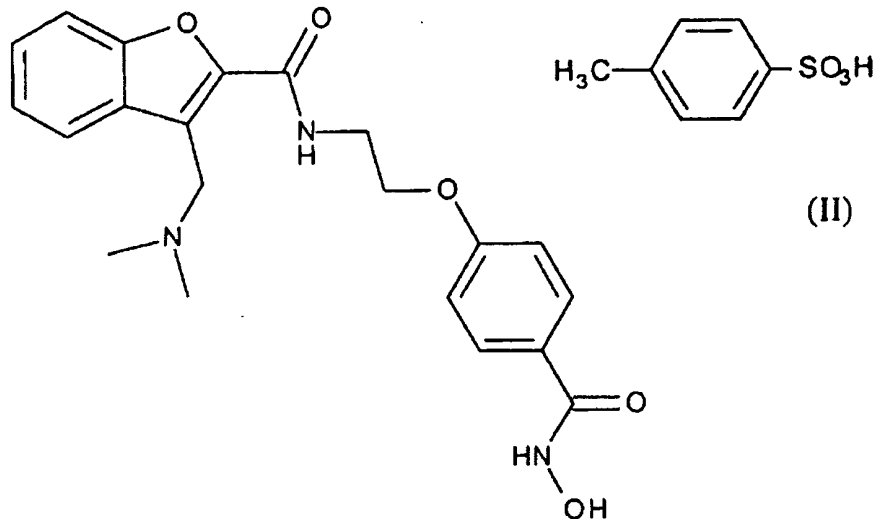
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種式(II)艾比諾他(abexinostat)甲苯磺酸鹽之結晶型I:



其具有顯示以下繞射線(布拉格角(Bragg's angle) 2θ , 以 $^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 表示)之X射線粉末繞射圖: 6.50、9.94、11.35、12.33、14.08、18.95、21.08及27.05。

2. 如請求項1之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I, 其中其具有顯示以下繞射線(布拉格角 2θ , 以 $^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 表示)之X射線粉末繞射圖: 6.50、9.94、11.35、12.33、14.08、18.95、19.61、19.96、21.08、22.82、23.61及27.05。
3. 如請求項1之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I, 其中其具有以下X射線粉末繞射圖, 該圖係使用具有X'CELERATOR檢測器之PANALYTICAL X'Pert Pro MPD繞射儀量測且以線位置(布拉格角 2θ , 以 $^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 表示)及晶面間距 d (以Å表示)來表示:

線編號	2θ 角($^{\circ}$)	晶面間距 (Å)
1	6.50	13.581
2	9.94	8.894
3	11.35	7.789

4	12.33	7.173
5	14.08	6.285
6	18.95	4.683
7	19.61	4.526
8	19.96	4.449
9	21.08	4.215
10	22.82	3.897
11	23.61	3.768
12	27.05	3.296

4. 如請求項1之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I，其中其具有在1608 cm^{-1} 位置處具有峰之拉曼光譜(Raman spectrum)。
5. 如請求項1之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I，其中其具有在以下位置具有峰之拉曼光譜：940 cm^{-1} 、1088 cm^{-1} 、1132 cm^{-1} 、1242 cm^{-1} 、1360 cm^{-1} 及1608 cm^{-1} 。
6. 如請求項1之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I，其中其具有顯示以下峰(以ppm \pm 0.2 ppm表示)之固態 ^{13}C CP/MAS NMR光譜：121.2 ppm、122.1 ppm、123.5 ppm、126.0 ppm、126.8 ppm、128.2 ppm、128.9 ppm、143.4 ppm、144.6 ppm、153.8 ppm、159 ppm、161.2 ppm及162.1 ppm。
7. 如請求項6之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I，其中其具有具有以下峰(以ppm \pm 0.2 ppm表示)之固態 ^{13}C CP/MAS NMR光譜：

峰編號	化學位移 (ppm)	峰編號	化學位移 (ppm)
1	162.1	10	126.0
2	161.2	11	123.5
3	159.0	12	122.1
4	153.8	13	121.3
5	144.6	14	65.9

6	143.4	15	50.6
7	128.9	16	46.9
8	128.2	17	45.0
9	126.8	18	21.9

8. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1之式(II)艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I作為活性成份以及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
9. 一種醫藥組合物，其包括如請求項2至7中任一項之式(II)艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I作為活性成份以及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
10. 如請求項8或9之醫藥組合物，其用於治療癌症。
11. 如請求項8或9之醫藥組合物，其中該癌症為癌、腫瘤、贅瘤、淋巴瘤、黑素瘤、膠質瘤、肉瘤或胚細胞瘤。
12. 一種製備如請求項1至7中任一項之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之方法，其中該艾比諾他係在對甲苯磺酸存在下在極性介質中結晶。
13. 如請求項12之製備艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之方法，其中該極性介質係由一或多種選自水、醇、酮及酯之溶劑組成。
14. 如請求項13之製備艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之方法，其中該極性介質為二元混合物，該混合物之該等成份中之一者為水。
15. 如請求項14之製備艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之方法，其中該極性介質係選自以下之二元混合物：丙酮/水、乙醇/水、異丙醇/水及甲基乙基酮/水。
16. 如請求項12至15中任一項之製備艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I之方法，其中該結晶係使用極少量之艾比諾他甲苯磺酸鹽之結晶型I加晶種。