



(21)申請案號：105124192

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07D265/30 (2006.01)
A61K31/5377(2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

(30)優先權：2015/07/29 日本 2015-149259
2015/11/09 日本 2015-219635(71)申請人：塩野義製藥股份有限公司(日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：多田幸男 TADA, YUKIO (JP)；田村友亮 TAMURA, YUUSUKE (JP)；米澤秀爾
YONEZAWA, SHUJI (JP)；石橋賢一 ISHIBASHI, KENICHI (JP)；村上有紀
MURAKAMI, YUKI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：53 共 136 頁

(54)名稱

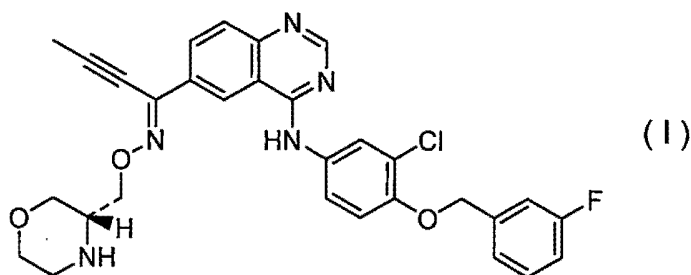
喹啉衍生物之鹽或其結晶及彼等之製造方法

SALTS OF QUINAZOLINE DERIVATIVE OR THE CRYSTALS OF THEM, AND THE PROCESS FOR
PRODUCING THEREOF

(57)摘要

本發明提供一種喹啉衍生物之結晶。

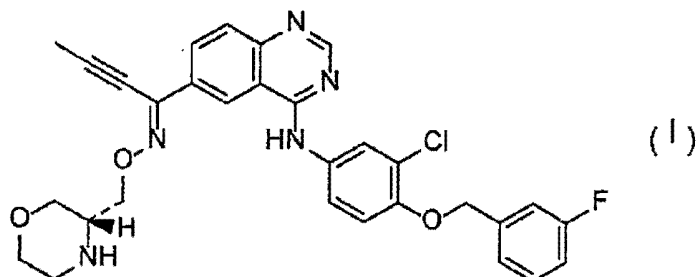
本發明係關於一種式(I)：



所表示之化合物之酸加成鹽、及含有其之醫藥組合物等。

Crystals of quinazoline derivative are provided.

The present invention relates to acid addition salts of compound represented by Formula (I):



and a pharmaceutical composition comprising thereof.

指定代表圖：

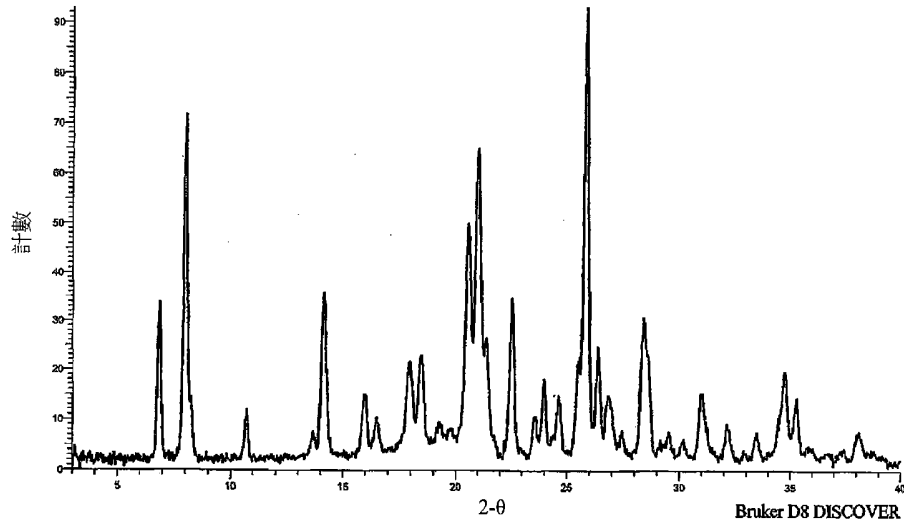
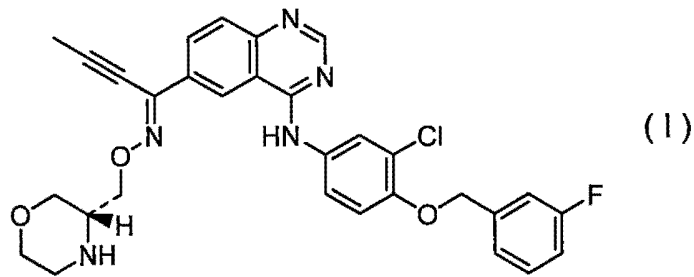


圖1

特徵化學式：



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】

喹唑啉衍生物之鹽或其結晶及彼等之製造方法

SALTS OF QUINAZOLINE DERIVATIVE OR THE CRYSTALS
OF THEM, AND THE PROCESS FOR PRODUCING THEREOF

【技術領域】

本發明係關於一種喹唑啉衍生物之酸加成鹽或酸加成鹽之結晶及包含彼等之醫藥組合物。進而，本發明係關於一種該酸加成鹽、酸加成鹽之結晶及包含彼等之醫藥組合物之製法。

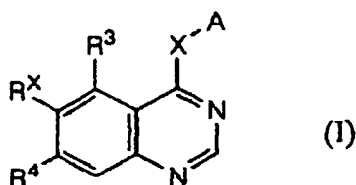
【先前技術】

已知酪胺酸激酶係將蛋白質中之酪胺酸殘基進行磷酸化之酶，且於細胞之分化、增殖或細胞內資訊傳遞系統中發揮出重要之作用。尤其已知HER2(Human Epidermal Receptor 2，第二型人類表皮生長因子受體)(亦稱為 ErbB2 或 Neu)及 EGF(Vascular Endothelial Growth Factor，血管內皮生長因子)受體等增殖因子受體酪胺酸激酶(以下，稱為受體酪胺酸激酶)係與癌之形成密切相關，受體酪胺酸激酶活性於人類癌中亢進(非專利文獻1、非專利文獻2、及非專利文獻3)。

又，已知藉由EGF受體與HER2之共表現，由EGF受體單獨引起之癌化進一步加速(非專利文獻4)，抑制EGF受體與HER2之兩者之酪胺酸激酶的雙重抑制劑與僅作用於單獨之激酶之化合物相比，於適用疾病廣泛、藉由雙重抑制之協同作用可獲得更強之治療效果之方面優異。

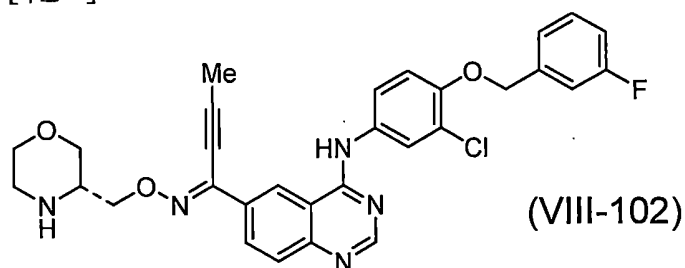
專利文獻1中記載有下式：

[化1]



所表示之喹啉衍生物具有EGF受體及HER2之雙重抑制作用，作為癌之治療及/或預防劑有用。又，於該實施例中，以下之化合物(VIII-102)：

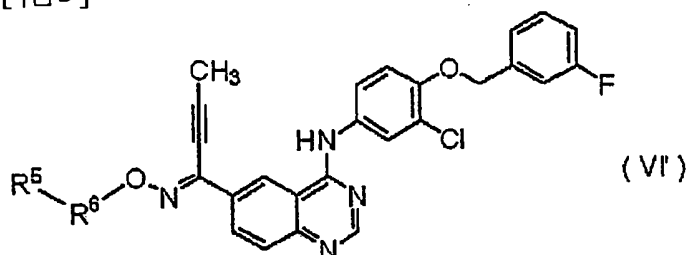
[化2]



係以游離鹼之形態被揭示，但未具體地揭示其酸加成鹽及/或溶劑合物。又，關於其結晶，亦未具體地進行揭示。

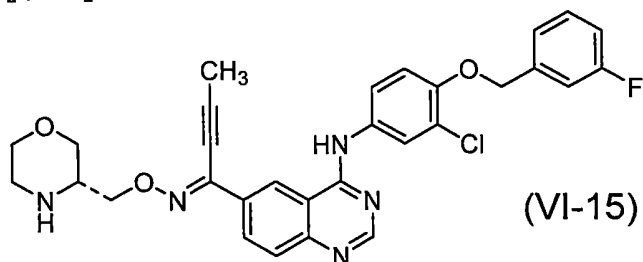
專利文獻2中記載有式(VI')：

[化3]



所表示之喹啉衍生物之製造方法。又，於該實施例中，以下之化合物(VI-15)：

[化4]

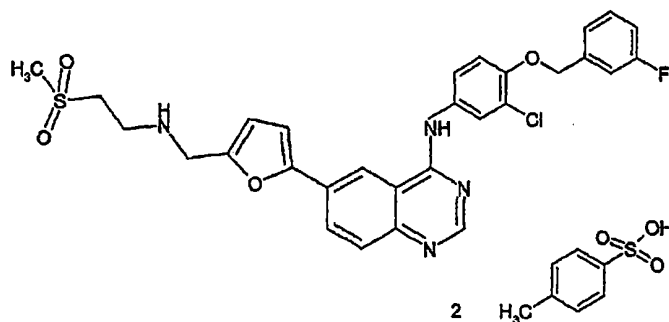


係以游離鹼之形態被揭示，但未具體地揭示其酸加成鹽及/或溶

劑合物。又，關於其結晶，亦未具體地進行揭示。

專利文獻3及4中揭示有具有EGF受體及HER2之雙重抑制作用之下式：

[化5]



所表示之拉帕替尼二對甲苯磺酸鹽(Lapatinib ditosylate、N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺之二對甲苯磺酸鹽(ditosylate salt of N-{3-Chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-[5-({[2-(methanesulphonyl)ethyl]amino}methyl)-2-furyl]-4-quinazolinamine)) 之水合物結晶及酸酐結晶。又，專利文獻5中揭示有N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺醯基)乙基]胺基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹啉胺之游離鹼之酸酐結晶。

業界期待於藥物遞送中具有有用之優異之化學及/或物理特性之晶形。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第2006/090717

[專利文獻2]國際公開第2010/074150

[專利文獻3]國際公開第2002/002552

[專利文獻4]國際公開第2009/079541

[專利文獻5]國際公開第2009/079547

[非專利文獻]

[非專利文獻1]Cancer Res. 1991年、第51卷、p. 4430 - 4435

[非專利文獻2]Cancer Res. 1992年、第52卷、p. 3636 - 3641

[非專利文獻3]Cancer Chemother. Pharmacol.、1993年、第32卷、
p. 1 - 19

[非專利文獻4]Cell 1989年、第58卷、p. 287 - 292

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

醫藥活性成分根據各固體形態而會具有實質上不同之物理特性。此種物理特性之不同例如會對醫藥活性成分之製造方法或者投予方法、或包含醫藥活性成分之醫藥組合物產生影響。本發明提供一種於醫藥活性成分之製造方法或者投予方法、或包含醫藥活性成分之醫藥組合物中，與其他固體形態相比而非常有用之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者其溶劑合物、或彼等之結晶。本發明進而提供一種該酸加成鹽或者其溶劑合物、或用以製造彼等之結晶之中間物。

式(I)所表示之化合物雖已揭示，但為了用作醫藥品或於工業上製造為醫藥品，而期待確立適宜之固體形態以及更佳之製造方法。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人進行努力研究，結果發現，於式(I)所表示之化合物之鹽酸鹽中，存在單鹽酸鹽之I型、II型、III型、V型、VI型、VII型及乙醇合物之晶形。又，發現存在式(I)所表示之化合物之單對甲苯磺酸鹽；單硫酸鹽及單硫酸鹽水合物；單磷酸鹽及單磷酸鹽水合物；單反丁烯二酸鹽之晶形。進而，發現單鹽酸鹽之I型結晶、V型結晶及VI型結晶以及單對甲苯磺酸鹽結晶與其他晶形相比，於熱力學方面更穩定。

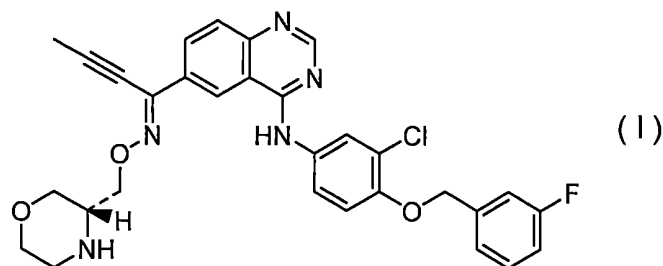
又，本發明者等人發現於製造作為醫藥原體有用之式(I)所表示

之化合物之鹽酸鹽或者鹽酸鹽之結晶、或單對甲苯磺酸鹽或者單對甲苯磺酸鹽之結晶時有用之式(II)所表示之化合物或者其製藥上容許之鹽、彼等之溶劑合物、或彼等之結晶。

本發明係關於以下之項目1)至36)。

1)一種化合物之鹽酸鹽或其溶劑合物，該化合物係以式(I)表示：

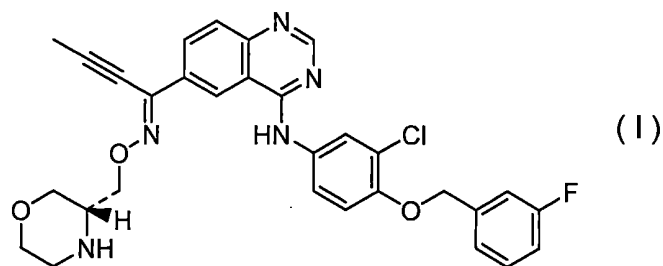
[化6]



2)如上述項目1)所記載之鹽酸鹽或其溶劑合物，其為單鹽酸鹽。

3)一種化合物之鹽酸鹽之結晶，該化合物係以式(I)表示：

[化7]



4)如上述項目3)所記載之結晶，其為單鹽酸鹽。

5)如上述項目4)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：8.0±0.2°、14.1±0.2°、20.6±0.2°、21.0±0.2°、25.8±0.2°處具有波峰。

6)如上述項目4)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：6.8°±0.2°、8.0°±0.2°、14.1°±0.2°、17.9°±0.2°、18.5°±0.2°、20.6°±0.2°、21.0°±0.2°、22.5°±0.2°、25.8°±0.2°、28.4°±0.2°處具有波峰。

7)如上述項目4)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於

繞射角度 (2θ) : $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $26.2\pm 0.2^\circ$ 、 $26.7\pm 0.2^\circ$ 、 $28.4\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

8)如上述項目4)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度 (2θ) : $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.9\pm 0.2^\circ$ 、 $25.9\pm 0.2^\circ$ 、 $26.2\pm 0.2^\circ$ 、 $26.7\pm 0.2^\circ$ 、 $28.4\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

9)如上述項目4)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度 (2θ) : $5.4\pm 0.2^\circ$ 、 $16.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.7\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

10)如上述項目4)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度 (2θ) : $5.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $11.7\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $21.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.7\pm 0.2^\circ$ 、 $26.6\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

11)一種醫藥組合物，其包含如上述項目1)或2)中所記載之鹽酸鹽或其溶劑合物。

11')一種醫藥組合物，其包含如上述項目3)至10)中任一項所記載之結晶。

12)如上述項目11)所記載之醫藥組合物，其係用於癌之治療及/或預防。

12')如上述項目12)所記載之醫藥組合物，其中癌為乳癌。

12'')如上述項目11)所記載之醫藥組合物，其具有EGF受體抑制作用及HER2抑制作用。

13)一種癌之治療及/或預防劑，其特徵在於含有如上述項目3)至10)中任一項所記載之結晶。

14)一種癌之治療及/或預防方法，其特徵在於投予包含如上述項目3)至10)中任一項所記載之結晶之醫藥組合物。

15)一種如上述項目3)至10)中任一項所記載之結晶之用途，其係用以製造用於癌之治療及/或預防之醫藥。

16)如上述項目3)至10)中任一項所記載之結晶，其係用於癌之治療及/或預防。

17)一種醫藥組合物，其含有如上述項目3)至10)中任一項所記載之結晶，且係用於經口投予。

18)如上述項目17)所記載之醫藥組合物，其為錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、膜劑、懸浮劑、乳劑、酏劑、漿液劑、檸檬劑 (lemonade)、酒精劑、芳香水劑、浸膏劑、煎劑或酊劑。

19)如上述項目18)所記載之醫藥組合物，其為糖衣錠、膜衣錠、腸衣錠、緩釋錠、口含錠、舌下錠、口腔錠、咀嚼錠、口腔內崩解錠、乾糖漿劑、軟膠囊劑、微膠囊劑或緩釋性膠囊劑。

20)一種醫藥組合物，其含有如上述項目3)至10)中任一項所記載之結晶，且係用於非經口投予。

21)如上述項目20)所記載之醫藥組合物，其係用於經皮、皮下、靜脈內、動脈內、肌內、腹腔內、經黏膜、吸入、經鼻、滴眼、滴耳或陰道內投予。

22)如上述項目20)或21)所記載之醫藥組合物，其為注射劑、點滴劑、滴眼劑、滴鼻劑、滴耳劑、霧劑、吸入劑、洗劑、注入劑、塗佈劑、含漱劑、浣腸劑、軟膏劑、硬膏劑、凝膠劑、乳霜劑、貼附劑、敷劑、外用散劑或栓劑。

23)一種兒童用或高齡者用之醫藥組合物，其含有如上述項目3)至10)中任一項所記載之結晶。

24)如上述項目4)所記載之結晶，其係藉由圖1中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

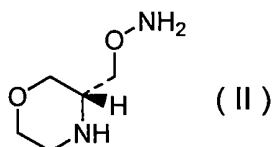
25)如上述項目4)所記載之結晶，其係藉由圖2中實質上一致之粉

末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

26)如上述項目4)所記載之結晶，其係藉由圖3中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

27)一種化合物或者其製藥上容許之鹽或彼等之溶劑合物，該化合物係以式(II)表示：

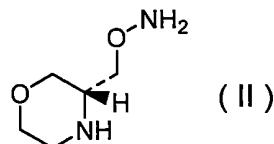
[化8]



28)如上述項目27)所記載之鹽或彼等之溶劑合物，其為二對甲苯磺酸鹽。

29)一種化合物之二對甲苯磺酸鹽之結晶，該化合物係以式(II)表示：

[化9]

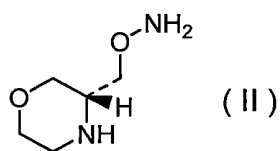


30)如上述項目29)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：6.4±0.2°、7.3±0.2°、21.1±0.2°、24.7±0.2°、25.3±0.2°處具有波峰。

31)如上述項目29)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：6.4±0.2°、7.3±0.2°、11.4±0.2°、15.2±0.2°、17.6±0.2°、20.1±0.2°、21.1±0.2°、21.7±0.2°、24.7±0.2°、25.3±0.2°處具有波峰。

32)一種化合物之二對甲苯磺酸鹽二水合物之結晶，該化合物係以式(II)表示：

[化10]



33)如上述項目32)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：7.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.6 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.0 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有波峰。

34)如上述項目32)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：7.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.6 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.7 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有波峰。

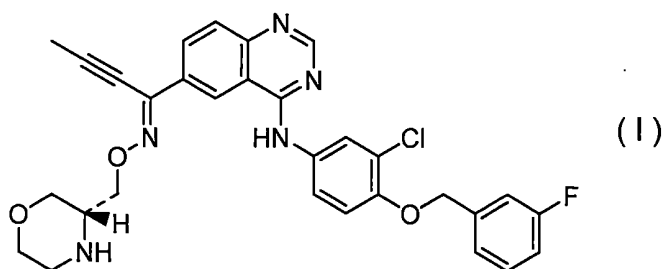
35)如上述項目29)所記載之結晶，其係藉由圖10中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

36)如上述項目32)所記載之結晶，其係藉由圖11中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

又，本發明係關於以下之項目1A)至105A)。

1A)一種化合物之鹽或其溶劑合物，其中該化合物係以式(I)表示：

[化11]

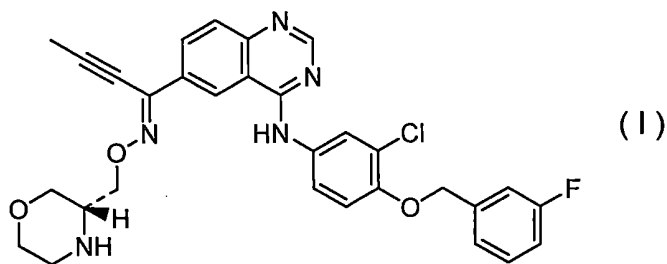


2A)如上述項目1A)所記載之鹽或其溶劑合物，其為鹽酸鹽。

3A)如上述項目1A)或2A)所記載之鹽或其溶劑合物，其為單鹽酸鹽。

4A)一種化合物之鹽酸鹽之結晶，該化合物係以式(I)表示：

[化12]



5A)如上述項目4A)所記載之結晶，其為單鹽酸鹽。

6A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：8.0±0.2°、14.1±0.2°、20.6±0.2°、21.0±0.2°、25.8±0.2°處具有波峰。

7A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：6.8°±0.2°、8.0±0.2°、14.1°±0.2°、17.9°±0.2°、18.5°±0.2°、20.6°±0.2°、21.0°±0.2°、22.5°±0.2°、25.8°±0.2°、28.4°±0.2°處具有波峰。

8A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：23.9±0.2°、25.9±0.2°、26.2±0.2°、26.7±0.2°、28.4±0.2°處具有波峰。

9A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：7.9°±0.2°、9.7±0.2°、11.9±0.2°、15.8±0.2°、18.5±0.2°、23.9±0.2°、25.9±0.2°、26.2±0.2°、26.7±0.2°、28.4±0.2°處具有波峰。

10A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：5.4°±0.2°、16.3±0.2°、21.6±0.2°、23.2±0.2°、23.7±0.2°處具有波峰。

11A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：5.4°±0.2°、8.9±0.2°、11.7±0.2°、13.8±0.2°、16.3±0.2°、20.9±0.2°、21.6±0.2°、23.2±0.2°、23.7±0.2°、26.6±0.2°處

具有波峰。

12A)一種醫藥組合物，其包含如上述項目2A)或3A)中所記載之鹽酸鹽或其溶劑合物。

13A)一種醫藥組合物，其包含如上述項目4A)至11A)中任一項所記載之結晶。

13A')一種醫藥組合物，其包含雜質之含量為2重量%以下之如上述項目4A)至11A)中任一項所記載之結晶。

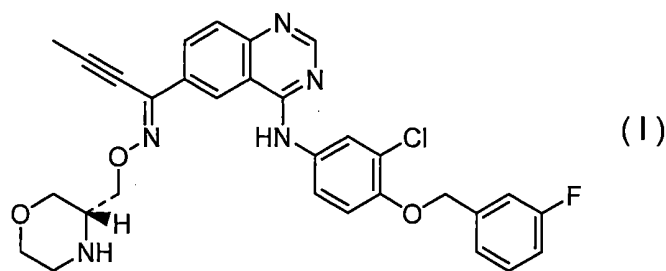
13A'')如上述13A')所記載之醫藥組合物，其中雜質為式(I)所表示之化合物之E異構物。

14A)如上述項目1A)所記載之鹽或其溶劑合物，其為對甲苯磺酸鹽。

15A)如上述項目1A)或14A)所記載之鹽或其溶劑合物，其為單對甲苯磺酸鹽。

16A)一種化合物之對甲苯磺酸鹽之結晶，該化合物係以式(I)表示：

[化13]



17A)如上述項目16A)所記載之結晶，其為單對甲苯磺酸鹽。

18A)如上述項目17A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：13.7±0.2°、15.7±0.2°、20.0±0.2°、22.7±0.2°、25.3±0.2°處具有波峰。

19A)如上述項目17A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：6.1±0.2°、6.4±0.2°、10.8±0.2°、13.7±0.2°、

15.7±0.2°、16.3±0.2°、20.0±0.2°、22.7±0.2°、24.6±0.2°、25.3±0.2°處具有波峰。

20A)一種醫藥組合物，其包含如上述項目14A)或15A)中所記載之對甲苯磺酸鹽或其溶劑合物。

21A)一種醫藥組合物，其包含如上述項目16A)至19A)中任一項所記載之結晶。

21A')一種醫藥組合物，其包含雜質之含量為2重量%以下之如上述項目16A)至19A)中任一項所記載之結晶。

21A'')如上述21A')所記載之醫藥組合物，其中雜質為式(I)所表示之化合物之E異構物。

22A)如上述項目12A)或20A)所記載之醫藥組合物，其係用於癌之治療及/或預防。

23A)如上述項目13A)或21A)所記載之醫藥組合物，其係用於癌之治療及/或預防。

24A)如上述項目22A)所記載之醫藥組合物，其中癌為乳癌。

25A)如上述項目23A)所記載之醫藥組合物，其中癌為乳癌。

26A)如上述項目12A)或20A)所記載之醫藥組合物，其具有EGF受體抑制作用及HER2抑制作用。

27A)如上述項目13A)或21A)所記載之醫藥組合物，其具有EGF受體抑制作用及HER2抑制作用。

28A)一種癌之治療及/或預防劑，其特徵在於含有如上述項目4A)至11A)中任一項所記載之結晶。

29A)一種癌之治療及/或預防劑，其特徵在於含有如上述項目16A)至19A)中任一項所記載之結晶。

30A)一種癌之治療及/或預防方法，其特徵在於投予包含如上述項目4A)至11A)中任一項所記載之結晶之醫藥組合物。

30A')如上述項目30A)所記載之癌之治療及/或預防方法，其中癌為乳癌。

31A)一種癌之治療及/或預防方法，其特徵在於投予包含如上述項目16A)至19A)中任一項所記載之結晶之醫藥組合物。

31A')如上述項目31A)所記載之癌之治療及/或預防方法，其中癌為乳癌。

32A)一種如上述項目4A)至11A)中任一項所記載之結晶之用途，其係用以製造用於癌之治療及/或預防之醫藥。

32A')如上述項目32A)所記載之結晶之用途，其中癌為乳癌。

33A)一種如上述項目16A)至19A)中任一項所記載之結晶之用途，其係用以製造用於癌之治療及/或預防之醫藥。

33A')如上述項目33A)所記載之結晶之用途，其中癌為乳癌。

34A)如上述項目4A)至11A)中任一項所記載之結晶，其係用於癌之治療及/或預防。

34A')如上述項目34A)所記載之結晶，其中癌為乳癌。

35A)如上述項目16A)至19A)中任一項所記載之結晶，其係用於癌之治療及/或預防。

35A')如上述項目35A)所記載之結晶，其中癌為乳癌。

36A)一種醫藥組合物，其含有如上述項目4A)至11A)中任一項所記載之結晶，且係用於經口投予。

37A)一種醫藥組合物，其含有如上述項目16A)至19A)中任一項所記載之結晶，且係用於經口投予。

38A)如上述項目36A)所記載之醫藥組合物，其為錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、膜劑、懸浮劑、乳劑、醃劑、漿液劑、檸檬劑、酒精劑、芳香水劑、浸膏劑、煎劑或酏劑。

39A)如上述項目37A)所記載之醫藥組合物，其為錠劑、散劑、

顆粒劑、膠囊劑、丸劑、膜劑、懸浮劑、乳劑、酏劑、漿液劑、檸檬劑、酒精劑、芳香水劑、浸膏劑、煎劑或酊劑。

40A)如上述項目38A)所記載之醫藥組合物，其為糖衣錠、膜衣錠、腸衣錠、緩釋錠、口含錠、舌下錠、口腔錠、咀嚼錠、口腔內崩解錠、乾糖漿劑、軟膠囊劑、微膠囊劑或緩釋性膠囊劑。

41A)如上述項目39A)所記載之醫藥組合物，其為糖衣錠、膜衣錠、腸衣錠、緩釋錠、口含錠、舌下錠、口腔錠、咀嚼錠、口腔內崩解錠、乾糖漿劑、軟膠囊劑、微膠囊劑或緩釋性膠囊劑。

42A)一種醫藥組合物，其含有如上述項目4A)至11A)中任一項所記載之結晶，且係用於非經口投予。

43A)一種醫藥組合物，其含有如上述項目16A)至19A)中任一項所記載之結晶，且係用於非經口投予。

44A)如上述項目42A)所記載之醫藥組合物，其係用於經皮、皮下、靜脈內、動脈內、肌內、腹腔內、經黏膜、吸入、經鼻、滴眼、滴耳或陰道內投予。

45A)如上述項目43A)所記載之醫藥組合物，其係用於經皮、皮下、靜脈內、動脈內、肌內、腹腔內、經黏膜、吸入、經鼻、滴眼、滴耳或陰道內投予。

46A)如上述項目42A)或44A)所記載之醫藥組合物，其為注射劑、點滴劑、滴眼劑、滴鼻劑、滴耳劑、霧劑、吸入劑、洗劑、注入劑、塗佈劑、含漱劑、浣腸劑、軟膏劑、硬膏劑、凝膠劑、乳霜劑、貼附劑、敷劑、外用散劑或栓劑。

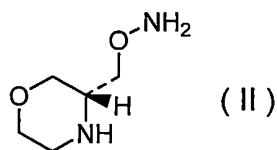
47A)如上述項目43A)或45A)所記載之醫藥組合物，其為注射劑、點滴劑、滴眼劑、滴鼻劑、滴耳劑、霧劑、吸入劑、洗劑、注入劑、塗佈劑、含漱劑、浣腸劑、軟膏劑、硬膏劑、凝膠劑、乳霜劑、貼附劑、敷劑、外用散劑或栓劑。

48A) 一種兒童用或高齡者用之醫藥組合物，其含有如上述項目4A)至11A)中任一項所記載之結晶。

49A) 一種兒童用或高齡者用之醫藥組合物，其含有如上述項目16A)至19A)中任一項所記載之結晶。

50A) 一種化合物或者其製藥上容許之鹽或彼等之溶劑合物，該化合物係以式(II)表示：

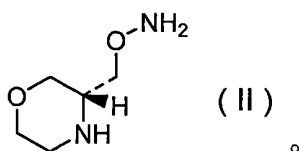
[化14]



51A) 如上述項目50A)所記載之鹽或彼等之溶劑合物，其為二對甲苯磺酸鹽。

52A) 一種化合物之二對甲苯磺酸鹽之結晶，該化合物係以式(II)表示：

[化15]

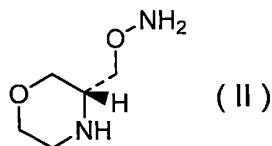


53A) 如上述項目52A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：6.4±0.2°、7.3±0.2°、21.1±0.2°、24.7±0.2°、25.3±0.2°處具有波峰。

54A) 如上述項目52A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：6.4±0.2°、7.3±0.2°、11.4±0.2°、15.2±0.2°、17.6±0.2°、20.1±0.2°、21.1±0.2°、21.7±0.2°、24.7±0.2°、25.3±0.2°處具有波峰。

55A) 一種化合物之二對甲苯磺酸鹽二水合物之結晶，該化合物係以式(II)表示：

[化16]



56A)如上述項目55A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：7.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.6 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.0 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有波峰。

57A)如上述項目55A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：7.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.6 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.7 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有波峰。

58A)如上述項目5A)所記載之結晶，其係藉由圖1中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

59A)如上述項目5A)所記載之結晶，其係藉由圖2中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

60A)如上述項目5A)所記載之結晶，其係藉由圖3中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

61A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：11.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.4 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有波峰。

62A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：5.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.2 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.4 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有波峰。

63A)如上述項目5A)所記載之結晶，其係藉由圖12中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

64A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)： $5.1\pm 0.2^\circ$ 、 $9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $15.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.4\pm 0.2^\circ$ 、 $23.3\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

65A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)： $5.1\pm 0.2^\circ$ 、 $5.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.3\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

66A)如上述項目5A)所記載之結晶，其係藉由圖13中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

67A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)： $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

68A)如上述項目5A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)： $5.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $11.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

69A)如上述項目5A)所記載之結晶，其係藉由圖14中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

70A)一種化合物之單鹽酸鹽之乙醇合物之結晶，該化合物係以式(I)表示。

71A)如上述項目70A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)： $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

72A)如上述項目70A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)： $7.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.7\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

73A)如上述項目70A)所記載之結晶，其係藉由圖15中實質上一

致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

82A)如上述項目17A)所記載之結晶，其係藉由圖18中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

83A)一種化合物之單硫酸鹽之結晶，該化合物係以式(I)表示。

84A)如上述項目83A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ): $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $22.9\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

85A)如上述項目83A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ): $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $12.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.9\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.9\pm 0.2^\circ$ 、 $26.9\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

86A)如上述項目83A)所記載之結晶，其係藉由圖19中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

87A)一種化合物之單硫酸鹽一水合物之結晶，該化合物係以式(I)表示。

88A)如上述項目87A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ): $5.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

89A)如上述項目87A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ): $5.0\pm 0.2^\circ$ 、 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $21.4\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

90A)如上述項目87A)所記載之結晶，其係藉由圖20中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

91A)一種化合物之單磷酸鹽之結晶，該化合物係以式(I)表示。

92A)如上述項目91A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ): $5.1\pm 0.2^\circ$ 、 $6.2\pm 0.2^\circ$ 、 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、

12.3±0.2°處具有波峰。

93A)如上述項目91A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：5.1±0.2°、6.2±0.2°、6.7±0.2°、9.8±0.2°、12.3±0.2°、13.3±0.2°、16.6±0.2°、21.1±0.2°處具有波峰。

94A)如上述項目91A)所記載之結晶，其係藉由圖21中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

95A)一種化合物之單磷酸鹽之二水合物之結晶，該化合物係以式(I)表示。

96A)如上述項目95A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：5.1±0.2°、6.5±0.2°、9.6±0.2°、12.9±0.2°、18.6±0.2°處具有波峰。

97A)如上述項目95A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：5.1±0.2°、6.5±0.2°、9.6±0.2°、10.0±0.2°、11.9±0.2°、12.2±0.2°、12.9±0.2°、16.9±0.2°、18.6±0.2°處具有波峰。

98A)如上述項目95A)所記載之結晶，其係藉由圖22中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

99A)一種化合物之單反丁烯二酸之結晶，該化合物係以式(I)表示。

100A)如上述項目99A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：8.0±0.2°、9.1±0.2°、16.1±0.2°、19.5±0.2°、19.9±0.2°處具有波峰。

101A)如上述項目99A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：5.4±0.2°、6.0±0.2°、8.0±0.2°、9.1±0.2°、10.0±0.2°、12.3±0.2°、14.8±0.2°、16.1±0.2°、19.5±0.2°、19.9±0.2°處具有波峰。

102A)如上述項目99A)所記載之結晶，其係藉由圖23中實質上一

致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

103A)如上述項目99A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ): $5.4\pm 0.2^\circ$ 、 $9.1\pm 0.2^\circ$ 、 $13.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

104A)如上述項目99A)所記載之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ): $5.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.1\pm 0.2^\circ$ 、 $13.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $21.8\pm 0.2^\circ$ 處具有波峰。

105A)如上述項目99A)所記載之結晶，其係藉由圖24中實質上一致之粉末X射線繞射光譜而被賦予特徵。

[發明之效果]

根據本發明，提供式(I)所表示之化合物之酸加成鹽及其結晶體。該結晶體之穩定性及溶解性良好，可用作醫藥品製造用原體。

又，包含本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽之結晶的醫藥組合物可用作抗癌劑。

進而，根據本發明，提供式(II)所表示之化合物或者其製藥上容許之鹽、彼等之溶劑合物、或彼等之結晶。該化合物等於製造式(I)所表示之化合物之酸加成鹽及其結晶體時有用。

本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者其溶劑合物之游離鹼係具備作為醫藥之有用性的化合物。此處，作為醫藥之有用性，包括溶解性良好之方面、代謝穩定性良好之方面、藥物代謝酶之衍生較少之方面、使其他藥劑代謝之藥物代謝酶之抑制較小之方面、為經口吸收性較高之化合物之方面、hERG(human ether-a-go-go-related gene，人類ether-a-go-go相關基因)抑制較小之方面、清除率較小之方面、及/或為了表現出藥效而半衰期充分長之方面等。

本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者其溶劑合物、或

彼等之結晶具備作為醫藥之有用性。此處，作為醫藥之有用性，包括於水中之溶解度較高之方面、熱穩定性較高之方面、吸濕性較低之方面、光穩定性較高之方面、溶液穩定性較高之方面、保存穩定性較高之方面、著色穩定性較高之方面、曝光穩定性較高之方面、遮光時穩定性較高之方面、比容積較低之方面、帶電性較低之方面、冷凝性較高之方面、流動性良好之方面、結晶度較高之方面、過濾/離心分離之操作性較高之方面、溶劑去除效率較高之方面、可使用工業上有利之溶劑之方面、錠劑之壓縮形成性較高之方面等。

又，固體形態之化合物會實質上對包含如下特性之化合物之物理特性產生影響：(1)莫耳體積、密度及吸濕性等包裝特性、(2)熔解溫度、蒸氣壓及溶解性等熱力學特性、(3)溶解速度及穩定性等動態學特性(例如對於濕度之穩定性、保存條件下之周圍條件之穩定性等)、(4)表面積、濕潤性、界面張力及形狀等表面特性、(5)例如硬度、拉伸強度、成形性、操作、流動性(flow)及混合性(blend)等機械特性、或(6)過濾特性。固體形態之選擇及控制尤其對於成為藥物之化合物而言重要。固體形態之慎重之選擇及控制可減少與化合物相關之製造、配方或投予之問題。

【圖式簡單說明】

圖1係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽I型結晶(I型)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖2係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽V型結晶(V型)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖3係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽VI型結晶(VI型)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖4係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽I型結晶(I型)之TG/DTA(Thermogravimetric/Differential Thermal Analysis，熱重/示差

熱分析法)分析結果。

圖5係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽V型結晶(V型)之TG/DTA分析結果。

圖6係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽VI型結晶(VI型)之TG/DTA分析結果。

圖7係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽I型結晶(I型)之DSC(Differential Scanning Calorimetry, 示差掃描熱析法)分析結果。

圖8係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽V型結晶(V型)之DSC分析結果。

圖9係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽VI型結晶(VI型)之DSC分析結果。

圖10係表示式(II)所表示之化合物之二對甲苯磺酸鹽結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖11係表示式(II)所表示之化合物之二對甲苯磺酸鹽二水合物結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖12係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽II型結晶(II型)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖13係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽III型結晶(III型)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖14係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽VII型結晶(VII型)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖15係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽乙醇合物結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖16係表示式(I)所表示之化合物之游離鹼一水合物結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖17係表示式(I)所表示之化合物之游離鹼三水合物結晶之粉末X

射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖18係表示式(I)所表示之化合物之單對甲苯磺酸鹽I型結晶(I型)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖19係表示式(I)所表示之化合物之單硫酸鹽結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖20係表示式(I)所表示之化合物之單硫酸鹽一水合物結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖21係表示式(I)所表示之化合物之單磷酸鹽結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖22係表示式(I)所表示之化合物之單磷酸鹽二水合物I型結晶(I型)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖23係表示式(I)所表示之化合物之單反丁烯二酸鹽I型結晶(I型)之結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖24係表示式(I)所表示之化合物之單反丁烯二酸鹽II型結晶(II型)之結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖25係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽II型結晶(II型)之TG/DTA分析結果。

圖26係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽III型結晶(III型)之TG/DTA分析結果。

圖27係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽VII型結晶(VII型)之TG/DTA分析結果。

圖28係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽乙醇合物結晶之TG/DTA分析結果。

圖29係表示式(I)所表示之化合物之游離鹼一水合物結晶之TG/DTA分析結果。

圖30係表示式(I)所表示之化合物之游離鹼三水合物結晶之TG/DTA分析結果。

圖31係表示式(I)所表示之化合物之單對甲苯磺酸鹽I型結晶(I型)之TG/DTA分析結果。

圖32係表示式(I)所表示之化合物之單硫酸鹽結晶之TG/DTA分析結果。

圖33係表示式(I)所表示之化合物之單硫酸鹽一水合物結晶之TG/DTA分析結果。

圖34係表示式(I)所表示之化合物之單磷酸鹽結晶之TG/DTA分析結果。

圖35係表示式(I)所表示之化合物之單磷酸鹽二水合物I型結晶(I型)之TG/DTA分析結果。

圖36係表示式(I)所表示之化合物之單反丁烯二酸鹽I型結晶(I型)之TG/DTA分析結果。

圖37係表示式(I)所表示之化合物之單反丁烯二酸鹽II型結晶(II型)之TG/DTA分析結果。

圖38係表示式(I)所表示之化合物之二鹽酸鹽結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖39係表示式(I)所表示之化合物之單對甲苯磺酸鹽II型結晶(II型)之結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖40係表示式(I)所表示之化合物之單苯磺酸鹽結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖41係表示式(I)所表示之化合物之單磷酸鹽二水合物II型結晶(II型)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖42係表示式(I)所表示之化合物之單檸檬酸鹽結晶之粉末X射線

繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖43係表示式(I)所表示之化合物之單酒石酸鹽結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖44係表示式(I)所表示之化合物之游離鹼結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖45係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽I型結晶(I型)之水分吸附脫附等溫線。縱軸表示增加質量相對於0%目標(Target)% P/P_0 時之質量的比率[質量變化(Change In Mass)、單位：%]，橫軸表示相對濕度[目標% P/P_0 、單位：%]。利用◆繪製之曲線為水分吸附等溫線，利用■繪製之曲線為水分脫附等溫線。

圖46係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽V型結晶(V型)之水分吸附脫附等溫線。縱軸表示增加質量相對於0%目標% P/P_0 時之質量的比率[質量變化、單位：%]，橫軸表示相對濕度[目標% P/P_0 、單位：%]。利用◆繪製之曲線為水分吸附等溫線，利用■繪製之曲線為水分脫附等溫線。

圖47係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽VI型結晶(VI型)之水分吸附脫附等溫線。縱軸表示增加質量相對於0%目標% P/P_0 時之質量的比率[質量變化、單位：%]，橫軸表示相對濕度[目標% P/P_0 、單位：%]。利用◆繪製之曲線為水分吸附等溫線，利用■繪製之曲線為水分脫附等溫線。

圖48係表示式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽II型結晶(II型)之水分吸附脫附等溫線。縱軸表示增加質量相對於0%目標% P/P_0 時之質量的比率[質量變化、單位：%]，橫軸表示相對濕度[目標% P/P_0 、單位：%]。利用◆繪製之曲線為水分吸附等溫線，利用■繪製之曲線為水分脫附等溫線。

圖49係表示式(I)所表示之化合物之單對甲苯磺酸鹽I型結晶(I型)

之水分吸附脫附等溫線。縱軸表示增加質量相對於0%目標% P/P_0 時之質量的比率[質量變化、單位：%]，橫軸表示相對濕度[目標% P/P_0 、單位：%]。利用◆繪製之曲線為水分吸附等溫線，利用■繪製之曲線為水分脫附等溫線。

圖50係表示式(I)所表示之化合物之單硫酸鹽結晶之水分吸附脫附等溫線。縱軸表示增加質量相對於0%目標% P/P_0 時之質量的比率[質量變化、單位：%]，橫軸表示相對濕度[目標% P/P_0 、單位：%]。利用◆繪製之曲線為水分吸附等溫線，利用■繪製之曲線為水分脫附等溫線。

圖51係表示式(I)所表示之化合物之游離鹼結晶之TG/DTA分析結果。

圖52係表示式(I)所表示之化合物之游離鹼結晶之水分吸附脫附等溫線。縱軸表示增加質量相對於0%目標% P/P_0 時之質量的比率[質量變化、單位：%]，橫軸表示相對濕度[目標% P/P_0 、單位：%]。利用◆繪製之曲線為水分吸附等溫線，利用■繪製之曲線為水分脫附等溫線。

圖53係表示式(II)所表示之化合物之二苯磺酸鹽結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

【實施方式】

以下，揭示實施形態對本發明進行說明。於本說明書之全文中，只要未特別言及單數形之表述，則應理解為亦包括其複數形之概念。因此，單數形之冠詞只要未特別言及(例如於英語之情形時，為「a」、「an」、「the」等)，則應理解為亦包括其複數形之概念。又，本說明書中所使用之用語只要未特別言及，則應理解為使用基於其在上述領域中通常使用之含義。因此，只要未另外定義，則本說明書中所使用之所有專業用語及科學技術用語具有與本發明所屬之領域之從業

者通常理解者相同之含義。於產生矛盾之情形時，以本說明書(包括定義在內)為準。

以下，對本說明書中所使用之各用語之含義進行說明。各用語只要未特別說明，則於單獨使用之情形時、或與其他用語組合而使用之情形時均基於相同之含義而使用。

「由～組成」之用語係指僅具有構成要件。

「包含」之用語係指不限定於構成要件，並不排除未記載之要素。

於本說明書中，所謂「抗癌劑」及「癌之治療劑」，包括腦腫瘤(例如神經膠母細胞瘤)、泌尿器官癌(例如膀胱癌、腎癌)、生殖器癌(例如攝護腺癌、卵巢癌、子宮癌)、淋巴系統腫瘤、消化器官癌(例如胃癌、食道癌、大腸癌、結腸癌)、咽喉癌、肺癌(例如肺腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌)、胰腺癌、乳癌、頭頸癌、甲狀腺癌之治療劑。尤佳為用作乳癌、腦腫瘤、膀胱癌、腎癌、攝護腺癌、卵巢癌、子宮癌、肺癌、胰腺癌、及頭頸癌之治療劑。

本發明包括對於需要治療或預防癌之哺乳動物進行治療或預防癌之方法，該方法由向上述哺乳動物投予治療有效量之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽之結晶或含有其之醫藥組合物之方法所組成。對於治療效果較佳之癌係選自腦腫瘤(例如神經膠母細胞瘤)、泌尿器官癌(例如膀胱癌、腎癌)、生殖器癌(例如攝護腺癌、卵巢癌、子宮癌)、淋巴系統腫瘤、消化器官癌(例如胃癌、食道癌、大腸癌、結腸癌)、咽喉癌、肺癌(例如肺腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌)、胰腺癌、乳癌、頭頸癌、甲狀腺癌。效果更佳為乳癌、腦腫瘤、膀胱癌、腎癌、攝護腺癌、卵巢癌、子宮癌、肺癌、胰腺癌、及頭頸癌。效果進一步較佳為乳癌。

式(I)或式(II)所表示之化合物之一個以上之氫、碳及/或其他原子

可分別被取代為氫、碳及/或其他原子之同位素。作為此種同位素之例，分別如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及 ^{36}Cl 般包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。式(I)或式(II)所表示之化合物亦包括經此種同位素取代之化合物。經該同位素取代之化合物作為醫藥品亦有用，包括式(I)或式(II)所表示之化合物之所有放射性標記體。又，用以製造該「放射性標記體」之「放射性標記化方法」亦包括在本發明中，該「放射性標記體」作為代謝藥物動態研究、結合分析中之研究及/或診斷之工具有用。

式(I)或式(II)所表示之化合物之放射性標記體可藉由該技術領域中周知之方法而製備。例如，式(I)或式(II)所表示之氬標記化合物可藉由如下方法製備：藉由使用氬之觸媒性脫鹵化反應，對式(I)或式(II)所表示之特定之化合物導入氬。該方法包括如下步驟：於適當之觸媒、例如Pd/C之存在下，於鹼之存在下或非存在下，使式(I)或式(II)所表示之化合物適當地經鹵素取代之前驅物與氬氣進行反應。用於製備氬標記化合物之其他適當之方法可參照「Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)」。 ^{14}C -標記化合物可藉由使用具有 ^{14}C 碳之原料而製備。

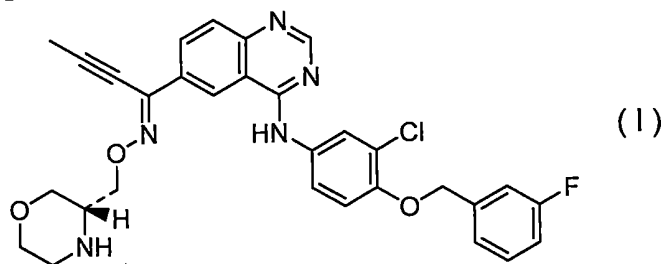
作為式(I)或式(II)所表示之化合物之製藥上容許之鹽，例如可列舉：式(I)或式(II)所表示之化合物與無機酸(例如鹽酸、硫酸、硝酸、碳酸、氫溴酸、磷酸、氫碘酸等)、及有機酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、苦杏仁酸、戊二酸、蘋果酸、苯甲酸、鄰苯二甲酸、抗壞血酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等)之鹽。尤其可列舉與鹽酸、對甲苯磺酸、硫酸、磷酸、反丁烯二酸、酒石酸、甲磺酸之鹽等。該等鹽可藉由通常實施之方法而形成。

本發明之式(I)所表示之化合物之鹽酸鹽、對甲苯磺酸鹽或者其他製藥上容許之鹽、或式(II)所表示之化合物之製藥上容許之鹽存在形成溶劑合物(例如水合物、乙醇合物等)、共結晶及/或多晶型之情形，本發明亦包括此種之各種溶劑合物、共結晶及多晶型。「溶劑合物」亦可與式(I)所表示之化合物之鹽酸鹽、對甲苯磺酸鹽或者其他製藥上容許之鹽、或式(II)所表示之化合物之製藥上容許之鹽，與任意數量之溶劑分子(例如水分子等)進行配位。存在藉由將式(I)所表示之化合物之鹽酸鹽、對甲苯磺酸鹽或者其他製藥上容許之鹽、或式(II)所表示之化合物之製藥上容許之鹽放置於大氣中，吸收水分，而附著吸附水之情形，或形成水合物之情形。又，存在藉由使式(I)所表示之化合物之鹽酸鹽、對甲苯磺酸鹽或者其他製藥上容許之鹽、或式(II)所表示之化合物之製藥上容許之鹽進行再結晶，而形成多晶型之情形。「共結晶」係指式(I)所表示之化合物之鹽酸鹽、對甲苯磺酸鹽或者其他製藥上容許之鹽、或式(II)所表示之化合物之製藥上容許之鹽與相對分子存在於同一晶格內，可與任意數量之相對分子而形成。

本發明之式(I)所表示之化合物之鹽酸鹽、對甲苯磺酸鹽或者其他製藥上容許之鹽、或彼等之溶劑合物存在形成前驅藥之情形，本發明亦包括此種之各種前驅藥。前驅藥係具有能夠以化學方式或代謝方式分解之基的本發明化合物之衍生物，且為藉由加溶劑分解或於生理學條件下於活體內(in vivo)成為於藥學上活性之本發明化合物的化合物。前驅藥包括於活體內之生理條件下酶性地受到氧化、還原、水解等而轉化為式(I)所表示之化合物之化合物、因胃酸等水解而轉化為式(I)所表示之化合物之化合物等。選擇適當之前驅藥衍生物之方法及製造之方法例如記載於「Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985」中。前驅藥存在其本身具有活性之情形。

式(I)：

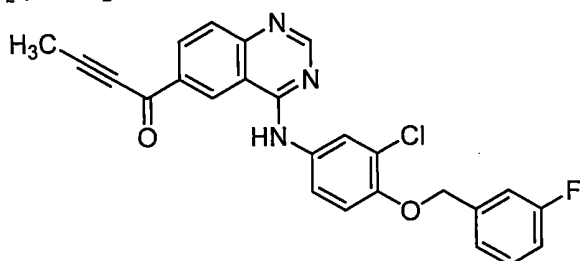
[化17]



所表示之化合物為專利文獻1中所記載之EGF受體/HER2雙重抑制劑，含有該化合物之醫藥組合物對於癌之預防或治療有用。式(I)所表示之化合物可依據專利文獻1或2所記載之方法而製備。

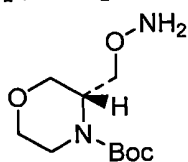
具體而言，可藉由使下式：

[化18]



所表示之化合物與下式：

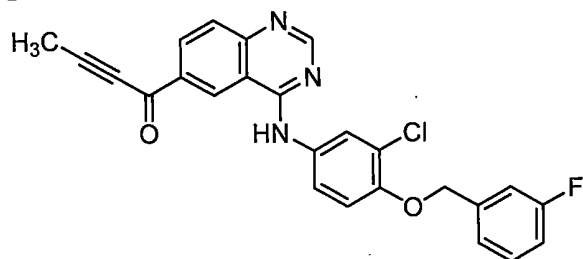
[化19]



所表示之化合物於酸性條件下進行反應，並將所獲得之粗產物加以中和，而製造式(I)所表示之化合物。

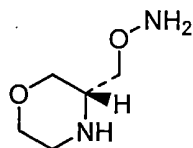
作為另一方法，可藉由使下式：

[化20]



所表示之化合物與下式：

[化21]

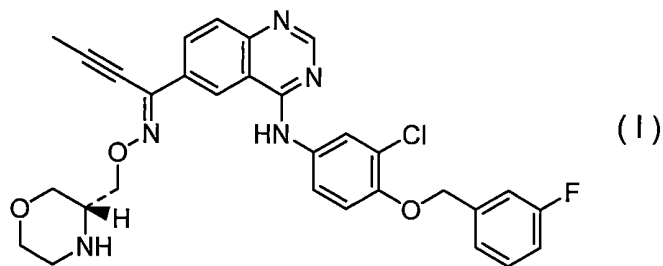


所表示之化合物或者其鹽或彼等之溶劑合物於酸性條件下進行反應，並將所獲得之粗產物加以中和，而製造式(I)所表示之化合物。

例如可藉由本案說明書之實施例中所記載之方法，而製造化合物(I)之游離鹼A及化合物(I)之游離鹼B作為式(I)所表示之化合物。

其次，可藉由使所獲得之式(I)：

[化22]



所表示之化合物溶解於各種有機溶劑中，並於酸性條件下使之結晶化，而製造式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或其結晶。

作為酸，可列舉：無機酸(例如鹽酸、硫酸、硝酸、碳酸、氫溴酸、磷酸、氫碘酸等)、及有機酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、苦杏仁酸、戊二酸、蘋果酸、苯甲酸、鄰苯二甲酸、抗壞血酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等)。尤其可列舉鹽酸及對甲苯磺酸。

於式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽中，存在I型、II型、III型、V型、VI型、VII型及乙醇合物之晶形。又，存在式(I)所表示之化合物之單對甲苯磺酸鹽；單硫酸鹽及單硫酸鹽水合物；單磷酸鹽及單磷酸鹽水合物；單反丁烯二酸鹽之晶形。該等多晶型可藉由結晶化所使用之有機溶劑之種類、與使用式(I)所表示之化合物之游離鹼A或式(I)所

表示之化合物之游離鹼B之何者作為式(I)所表示之化合物而分別製造。

式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽之I型結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之游離鹼A溶解於甲醇中，並於鹽酸之存在下使之結晶化。

式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽之II型結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之游離鹼A溶解於甲醇與乙酸乙酯之混合溶劑(甲醇：乙酸乙酯=1：1)中，並於鹽酸之存在下使之結晶化。

式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽之III型結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之游離鹼A溶解於甲醇與乙酸乙酯之混合溶劑(甲醇：乙酸乙酯=1：4)中，並於鹽酸之存在下使之結晶化。

式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽之V型結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之游離鹼B溶解於2-丙醇中，並於酸之存在下使之結晶化。

式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽之VI型結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之游離鹼A溶解於2-丙醇中，並於鹽酸之存在下使之結晶化。

式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽之VII型結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽之VI型結晶溶解於1,2-二甲氧基乙烷中，並使之結晶化。

式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽之乙醇合物結晶可藉由如下方法而製造：向乙酸乙酯及乙醇混合溶液中，添加單鹽酸鹽I型結晶作為晶種。

式(I)所表示之化合物之游離鹼結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之游離鹼B溶解於己烷及乙酸乙酯之混合溶液中，並使之結晶化。

式(I)所表示之化合物之單對甲苯磺酸鹽I型結晶可藉由如下方法而製造：將式(I)所表示之化合物之游離鹼A藉由常法精製後，使之溶解於乙酸乙酯中，添加1 mol/L對甲苯磺酸甲醇溶液，並使之結晶化。

式(I)所表示之化合物之單硫酸鹽結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之游離鹼A溶解於乙腈中，添加1 mol/L硫酸甲醇，並使之結晶化。

式(I)所表示之化合物之單硫酸鹽一水合物結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之三水合物結晶溶解於乙腈及2-丙醇之混合溶液中，添加0.1 mol/L硫酸後，進行濃縮。進而添加甲醇及水之混合溶液，並於振盪後進行濃縮。

式(I)所表示之化合物之單磷酸鹽結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之三水合物結晶溶解於乙腈及2-丙醇之混合溶液中，添加0.1 mol/L磷酸後，進行濃縮。進而添加乙醇及水之混合溶液，並於振盪後進行濃縮。

式(I)所表示之化合物之單磷酸鹽二水合物I型結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之三水合物結晶溶解於乙腈及2-丙醇之混合溶液中，添加0.1 mol/L磷酸後，進行濃縮。進而添加甲醇及水之混合溶液，並於振盪後進行濃縮。

式(I)所表示之化合物之單反丁烯二酸鹽I型結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之三水合物結晶溶解於乙腈及2-丙醇之混合溶液中，添加0.1 mol/L反丁烯二酸之甲醇及水之混合溶液，並進行濃縮。進而添加甲醇及水，並於振盪後進行濃縮。

式(I)所表示之化合物之單反丁烯二酸鹽II型結晶可藉由如下方法而製造：使式(I)所表示之化合物之三水合物結晶溶解於乙腈及2-丙醇之混合溶液中，添加0.1 mol/L反丁烯二酸之甲醇及水之混合溶液，並

進行濃縮。進而添加乙腈及水，並於振盪後進行濃縮。

以下，對特定出本發明之結晶之方法進行說明。

只要未特別言及，則本說明書中及申請專利範圍所記載之數值為大概之值。數值之變動係因裝置校準、裝置誤差、物質之純度、結晶尺寸、樣品尺寸、其他因素所引起。

本說明書中所使用之所謂「結晶」係指具有構成固體之原子、離子、分子等有規律地排列而成之結構，結果具有週期性、各向異性之結構。晶形之結晶度例如可藉由包括粉末X射線繞射測定、水分吸附脫附測定、示差掃描熱量測定、示差熱重同時測定、溶液比色測定、溶解特性之諸多技術而進行測定。

粉末X射線繞射(XRPD)

一般而言，結晶性有機化合物包含於3維空間內週期性地排列之大量原子。結構週期性通常表現出可利用大部分之分光學探針(例如X射線繞射、紅外光譜、拉曼光譜及固體NMR(Nuclear Magnetic Resonance，核磁共振))而明確地區分之物理特性。其中，粉末X射線繞射(XRPD)係用以測定固體之結晶性之感度最良好之分析法之一。若對結晶照射X射線，則於晶格面進行反射，並相互干涉，僅滿足利用布勒格定律所預測之條件之方向的繞射線強度增大，顯示出與結構之週期相對應之有秩序之繞射線。另一方面，對於非晶質固體未確認到廣範圍之有秩序之繞射線。非晶質固體通常由於在其結構中不具備有秩序之重複週期，故而不會產生繞射現象而顯示出無特徵性之較寬之XRPD圖案。

本申請案說明書中所揭示之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽之晶形較佳為具有可區分之粉末X射線繞射輪廓。例如，包含式(I)所表示之化合物之單鹽酸鹽或單對甲苯磺酸鹽之結晶較佳為根據特徵性之繞射波峰之存在，而與其他晶形加以區分。本說明書中所使用之特徵

性之繞射波峰選自所觀察到之繞射圖案之波峰。較佳為特徵性之波峰選自繞射圖案中之約20條、更佳為約10條、最佳為約5條。

一般而言，粉末X射線繞射中之繞射角度(2θ)由於會在 $\pm 0.2^\circ$ 之範圍內產生誤差，故而需理解為粉末X射線繞射之繞射角度之值亦包含 $\pm 0.2^\circ$ 左右之範圍內之數值。因此，不僅粉末X射線繞射中之波峰之繞射角度完全一致之結晶包括於本發明中，波峰之繞射角度於 $\pm 0.2^\circ$ 左右之誤差內一致之結晶亦包括於本發明中。

已知，於以下之表及圖中所表示之波峰之絕對強度、及相對強度通常可因諸多因素、例如結晶對於X射線束之選擇配向之效果、粗大粒子之影響、所分析之物質之純度或樣品之結晶度而發生變動。又，關於波峰位置，亦可基於樣品高之變動而發生位移。進而，若使用不同之波長而進行測定，則根據布勒格式($n\lambda = 2d\sin\theta$)可獲得不同之位移，但此種藉由使用不同之波長而獲得之不同之XRPD圖案亦包括於本發明之範圍中。

TG/DTA(示差熱熱重量同時測定)

TG/DTA為熱分析之主要測定方法之一，係測定作為原子、分子之集合體之物質之重量及熱性質的方法。

TG/DTA係測定醫藥活性成分之與溫度或時間相關之重量及熱量之變化的方法，藉由針對溫度或時間繪製所獲得之資料，可獲得TG(熱重量)及DTA(示差熱)曲線。根據TG/DTA曲線，可獲得醫藥活性成分之與分解、脫水、氧化、還原、昇華、蒸發相關之重量及熱量變化之資訊。

關於TG/DTA，已知所觀察之溫度、重量變化可取決於溫度變化速度以及所使用之試樣製備技法及特定之裝置。因此，TG/DTA中之所謂「熔點」係指不易受到試樣之製備技法之影響的起始溫度。於結晶之同一性之認定中，不僅熔點，整體之圖案亦重要，可根據測定條

件或測定機器而略微發生變化。

DSC(示差掃描熱量測定)

DSC為熱分析之主要測定方法之一，係測定作為原子、分子之集合體之物質之熱性質的方法。藉由DSC，測定醫藥活性成分之與溫度或時間相關之熱量之變化，藉由針對溫度或時間繪製所獲得之資料，可獲得示差掃描熱量曲線。根據示差掃描熱量曲線，可獲得與醫藥活性成分熔解時之起始溫度、熔解所伴隨之吸熱波峰曲線之最大值以及焓相關之資訊。

關於DSC，已知所觀察之溫度可取決於溫度變化速度以及所使用之試樣製備技法及特定之裝置。因此，DSC中之所謂「熔點」係指不易受到試樣之製備技法之影響之起始溫度。由示差掃描熱量曲線獲得之起始溫度的誤差範圍為約 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。於結晶之同一性之認定中，不僅熔點，整體之圖案亦重要，可根據測定條件或測定機器而略微發生變化。

(水分吸附脫附等溫線測定)

水分吸附脫附等溫線測定係藉由對測定對象之固體測定各相對濕度條件下之重量變化，而計測水分之吸附、脫附行為之測定法。

作為基本測定法，可將0%目標% P/P_0 (相對濕度0%)下之乾燥重量設為基準，每5%、或者10%提高相對濕度，各相對濕度下之重量穩定化後，根據自基準值之重量增加求出吸附水之量。同樣地，可藉由自100%目標% P/P_0 每5%、或者10%降低相對濕度，而測定水之脫附量。

可藉由繪製各相對濕度下之重量變化值，而獲得吸附脫附等溫線。根據該結果，可進行各濕度下之附著水分之吸附、脫附現象之考察。又，於酸酐結晶因濕度而與水合物結晶相互地進行結晶轉移之情形時，可計算產生結晶轉移之濕度、以及結晶水之量。

附著水、及結晶水之吸附脫附由於受到粒徑、結晶度、晶癖等之影響，故而測定結果可略微發生變化。

(光穩定性試驗)

光穩定性試驗係測定因曝光引起之原藥或製劑之化學或物理化學變化，並評價試樣對於光之特性之方法之一。於光穩定性試驗中，對原藥或製劑等試樣根據規定之輸出照射一定時間之光。於達到規定之總照度之時刻，對試樣之雜質或類似物質、晶形、色差等藉由科學方法(高速液相層析法、X射線結晶繞射、色差計等)進行分析，藉此可評價試樣對於光之特性。為了確認可獲得規定之曝光量，而進行使用放射計或照度計之曝光量之管理或使用化學光量測定系統之試驗。

包含本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或酸加成鹽的結晶之醫藥組合物作為癌之治療劑或預防劑非常有用。

本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或酸加成鹽之結晶其本身可對人類患者投予，或可將該結晶製成與適當之載體或賦形劑混合而成之醫藥組合物而投予。藥物之配方及用以投予之技術可組合業者已知之製劑配方或技術，並適當進行選擇而使用。

本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽的結晶或包含彼等之醫藥組合物之投予途徑並無限定，可包括經口、直腸、經黏膜或腸投予或肌內、皮下、脊髓內、鞘內、直接心室內、靜脈內、玻璃體內、腹腔內、鼻腔內、眼內、注射。較佳之投予途徑可列舉經口或注射(肌內、皮下、脊髓內、鞘內、靜脈內)。尤佳之投予途徑為經口。

本發明之醫藥組合物可藉由該領域中眾所周知之製法、例如慣用之混合、溶解、顆粒化、糖衣製作、粉末化、乳化、膠囊化、覆埋、冷凍乾燥製程而製造。

本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽的結晶

或包含彼等之醫藥組合物可使用水性溶液、較佳為生理學上適合之林葛爾氏溶液或生理食鹽水之類的緩衝液，藉由注射進行投予。

本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽的結晶或包含彼等之醫藥組合物可使用適合應滲透之障壁的滲透劑，經黏膜投予。該滲透劑可使用通常該領域中已知者。

本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽之結晶、或將彼等與該領域中眾所周知之醫藥上容許之載體調合而成之醫藥組合物可經口投予。可藉由與該載體調合，而將本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或酸加成鹽之結晶製成錠劑、丸劑、口含劑、糖衣錠、膠囊劑、液劑、凝膠、漿液、懸浮劑而投予。經口投予用之醫藥組合物可藉由如下方法製作：使用固體賦形劑，需要添加其他適當之助劑，然後將所獲得之混合物粉碎，並對顆粒之混合物進行處理而獲得錠劑或糖衣錠芯。

有用之賦形劑尤其為包含乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇之糖等填充劑、例如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉及馬鈴薯澱粉等纖維素製備物、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素及/或羧甲基纖維素鈉等。視需要可添加瓊脂、海藻酸等崩解劑。亦可使用海藻酸鈉等鹽。

經口投予可使用之醫藥組合物包含利用明膠所製成之推合膠囊、利用明膠及甘油或山梨糖醇等塑化劑所製成之密封膠囊等。推合膠囊可包含乳糖等填充劑、澱粉等黏合劑及/或滑石或硬脂酸鎂等潤滑劑及視需要之與穩定劑混合之有效成分。對於軟膠囊，本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽之結晶可溶解或懸浮於脂肪油、液態石蠟或液狀聚乙二醇等適當之液體中。亦可將穩定劑添加至該等配方中。

醫藥組合物亦可包含適當之固體或凝膠相之載體或賦形劑。此

種載體或賦形劑例如可列舉：碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠、聚乙二醇等聚合物等。

關於本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽之結晶，治療上有效之量最初可根據細胞培養分析而進行估算。繼而，為了以達成包含由細胞培養所決定之IC50(即，達成PK(protein kinase，蛋白激酶)活性最大之一半之抑制的本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽的結晶或包含彼等之醫藥組合物之濃度)之循環濃度範圍之方式對動物模型使用，而將投予量設定為大量。繼而，可使用此種資訊，更準確地確定對人類之有用之量。

本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽的結晶或包含彼等之醫藥組合物之治療效果可於細胞培養或實驗動物中，藉由標準之醫藥方法進行測定。例如，根據國際公開第2006/090717中所記載之生物試驗方法進行評價即可。由該等細胞培養分析及動物實驗所獲得之資料可用於對在人體內使用之投予量之範圍進行規定。投予量可根據所使用之投予形態及所利用之投予途徑而變化。關於準確之配方投予途徑及投予量，可根據各醫師考慮患者之狀態而選擇。

為了治療疾病及障礙，而可將本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽的結晶或包含彼等之醫藥組合物與其他藥劑組合亦為本發明之態樣。例如，本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽的結晶或包含彼等之醫藥組合物可與其他抗癌劑等進行組合。例如，本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽的結晶或包含彼等之醫藥組合物亦可與其他抗癌劑併用或製成合劑而使用。例如可列舉：曲妥珠單抗(trastuzumab)、微管抑制劑[長春瑞濱、紫杉烷系藥劑(例如紫杉醇、歐洲紫杉醇等)、伊立替康、埃立布林甲磺酸鹽]、鉑(Platinum)系藥劑(例如順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、奈達鉑等)、5-FU系藥劑(例如卡培他濱、5-氟尿嘧啶等)、乳癌激素療法、

HER2抑制藥(曲妥珠單抗、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、拉帕替尼(lapatinib)對甲苯磺酸鹽水合物、來那替尼(neratinib)、margetuximab)、HER2抗體偶聯物藥(曲妥珠單抗emtansine(T-DM1)、MM-302)、HDAC(Histone deacetylases, 組蛋白脫乙酰基酶)抑制藥(Entinostat)、PARP(poly-ADP-ribose polymerase, 聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶)抑制藥(Talazoparib、Niraparib、奧拉帕尼(Olaparib)、維利帕尼(Veliparib))、免疫療法疫苗(例如nelipepimut-S)、CDK4/6抑制藥(Ibrance、Ribociclib、Abemaciclib)、PI3K(Phosphatidyl Inositol 3-kinase, 磷脂酰肌醇-3激酶)/mTOR(Mammalian Target Of Rapamycin, 哺乳動物雷帕黴素靶蛋白)抑制藥(buparlisib、Taselisib、依維莫司(everolimus)、Alpelisib)、免疫檢測點抑制劑(例如PD1/PD-L1抑制藥(納武單抗(Nivolumab)、atezolizumab、派姆單抗(Pembrolizumab))等。又, 可將上述所記載之抗癌劑組合2劑以上而使用。

本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或者酸加成鹽之結晶的投予量亦根據疾病之狀態、投予途徑、患者之年齡、或體重而不同, 於對成人經口投予之情形時, 通常為10~1600 mg/人/天, 較佳為100~1200 mg/人/天, 最佳為200~800 mg/人/天。

藉由以下之實施例及參考例更詳細地說明本發明。該等並非限定本發明者。關於數值(例如量、溫度等), 應考慮若干誤差及偏差。

只要未特別指出, 則%為成分之重量%及組合物之總重量之重量%, 壓力為大氣壓或接近其之壓力。

本說明書中所使用之其他簡稱係定義如下:

g: 克

L: 升

mg: 毫克

mL: 毫升

Boc：第三丁氧基羰基

(粉末X射線繞射圖案之測定)

各實施例中所獲得之結晶之粉末X射線繞射測定係依據日本藥典之一般試驗法中所記載之粉末X射線繞射測定法，於以下之測定條件下進行。

(方法A)

(裝置)

Bruker公司製造之D-8Discover

(操作方法)

於以下之條件下對試樣進行測定。

測定法：反射法

光源之種類：Cu球管

使用波長：CuK α 射線

管電流：40 mA

管電壓：40 kV

試樣板：玻璃、鋁

X射線之入射角：3-40°

(方法B)

(裝置)

Rigaku公司製造之MiniFlex600

(操作方法)

於以下之條件下對試樣進行測定。

測定法：反射法

光源之種類：Cu球管

使用波長：CuK α 射線

管電流：15 mA

管電壓：40 kV

試樣板：圓形無反射試樣板

X射線之入射角：4-40°

(DSC資料之測定)

稱取各實施例中所獲得之各結晶約1 mg，裝填至鍍金之鋼高壓鍋中，並於密閉系中進行測定。測定條件如下所述。

(測定條件)

裝置：TA Instruments公司製造之DSCDiscovery

測定溫度區域：25°C -250°C

升溫速度：10°C/min

(TG/DTA資料之測定)

稱取各實施例中所獲得之各結晶約10 mg，裝填至鋁鍋中，並於開放系中進行測定。測定條件如下所述。

(測定條件)

裝置：Hitachi High-Tech Science公司製造之TG/DTA6300

測定溫度區域：30°C -300°C

升溫速度：10°C/min

(NMR測定)

於表示NMR資料之情形時，存在未記載所測定之所有波峰之情形。

(HPLC(High Performance Liquid Chromatography，高效液相層析)測定)

(方法A)

裝置：Agilent 1290 Infinity

檢測波長：232 nm

管柱：ZORBAX SB-C18、1.8 μm(2.1 mm×30 mm)

管柱溫度：60℃附近

流動相：0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈混合溶液(自90：10遞減至10：90)

流速：1.2 mL/min

注入量：1 µL

(方法B)

裝置：島津2010系列或島津10A VP系列

管柱：CAPCELL PAK C18 MGII 3 µm 內徑4.6 mm 長度150 mm

流動相：[A]10 mM乙酸銨水溶液/[B]乙腈-甲醇混合液(1：1)

將梯度程式示於表1。

[表1]

注入後之時間(分鐘)	流動相A	流動相B
0~40	40	60
40~60	40→10	60→90
60~70	10	90

流速：1.0 mL/min

檢測波長：225 nm

注入量：10 µL

管柱溫度：35℃

(水分吸附脫附等溫線測定之測定)

進行各實施例中所獲得之結晶之水分吸附脫附等溫線測定。稱取試樣約10 mg並置於樣品鍋中而進行測定。將測定條件示於以下。

裝置：Surface Measurement Systems Ltd. 公司製造之 DVS Advantage

測定點：自0%目標% P/P_0 以每5%增加至95%目標% P/P_0 。其後自95%目標% P/P_0 以每5%降低至0%目標% P/P_0

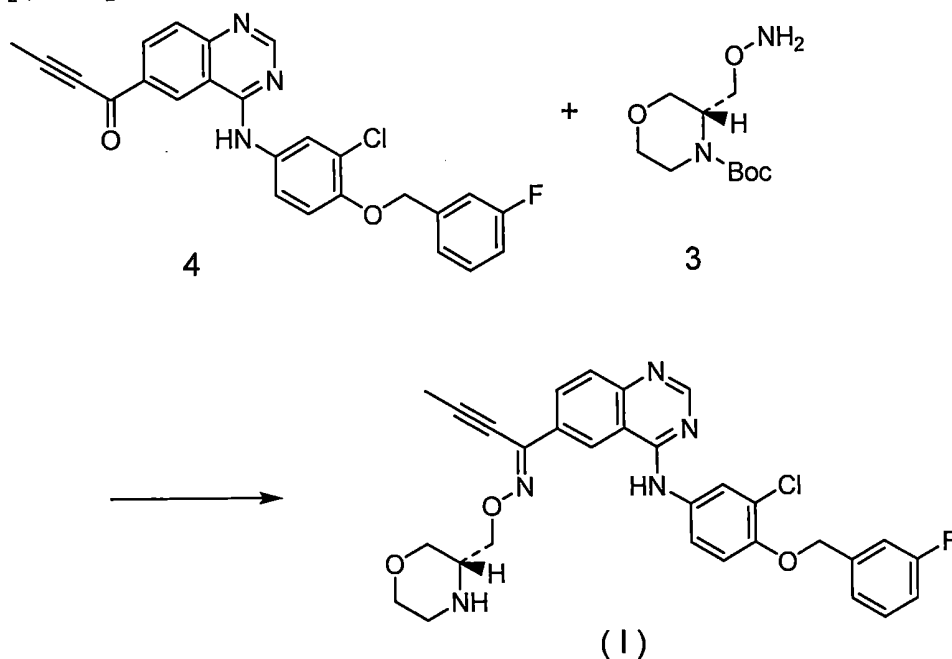
溫度：25℃

(光穩定性試驗之測定)

使用 NAGANO SCIENCE 公司製造之光穩定性試驗裝置 (LTL200A5-15WCD型) 而實施。光之照射線源係使用 D65 燈，於 4000 lx · hr 之條件下照射光直至以總照度計成為約 120 萬 lx · hr。

(參考例1) 化合物(I)之游離鹼A之合成：

[化23]



使化合物4(8.23 g、18.5 mmol)、化合物3(6.43 g、27.7 mmol)懸浮於二噁烷(326 mL)中，並添加2 mol/L甲磺酸甲醇溶液(23.3 mL)。於60℃下攪拌4小時，其後追加2 mol/L甲磺酸(14.1 mL)，並於60℃下攪拌17小時。利用乙酸乙酯(815 mL)與水(200 mL)稀釋反應液，並添加碳酸鉀水溶液(碳酸鉀20.65 g、水150 mL)進行萃取。利用鹽水(飽和鹽水50 mL、水250 mL)洗淨有機層。繼而，利用硫酸鎂將有機層乾燥，於進行過濾後，將濾液濃縮，而以褐色油狀物之形式獲得化合物(I)之游離鹼A(11.83 g)。

(參考例2) 化合物(I)之游離鹼B之合成：

使用化合物4(4.94 g)，使依據上述參考例1之合成法所合成之游

離鹼A(6.88 g)溶解於甲醇(28 mL)中，並添加4 mol/L鹽酸乙酸乙酯溶液(2.5 mL)。於室溫下攪拌2小時，結果產生沈澱。利用乙酸乙酯(50 mL)進行稀釋，將甲醇減壓蒸餾去除。重複相同操作，進而利用乙酸乙酯(30 mL)進行稀釋，並於室溫下攪拌30分鐘。對所產生之固體進行過濾，利用乙酸乙酯(30 mL)洗淨，並進行乾燥，而獲得化合物(I)之單鹽酸鹽(5.04 g)。其中，使3.00 g懸浮於乙酸乙酯(50 mL)中，於0 °C下添加碳酸鉀水溶液(碳酸鉀1.04 g、水15 mL)，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥並過濾後，將濾液減壓濃縮。對殘渣添加二乙醚(24 mL)、己烷(6 mL)，利用己烷：二乙醚混合溶液(1：1)洗淨所產生之固體，而以淡黃色固體之形式獲得化合物(I)之游離鹼B(2.63 g)。

[實施例1]

化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼A(1.18 g)溶解於乙酸乙酯(8 mL)中並過濾後，將濾液減壓濃縮至一半，並添加4 mol/L鹽酸乙酸乙酯溶液(0.42 mL)。對添加二乙醚(2 mL)而產生之沈澱進行過濾，並利用二乙醚：乙酸乙酯混合溶液(2：3)、繼而二乙醚洗淨。將所濾取之固體(817 mg)於甲醇(20 mL)中加熱溶解，進行減壓濃縮直至總量成為3.6 g，並於室溫下放置。對析出物進行過濾，利用冷甲醇、繼而二乙醚洗淨，並進行乾燥，而以黃色結晶之形式獲得化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶(701 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) δ 2.28 (6H, s), 3.08 - 3.28 (2H, m), 3.58 - 3.75 (3H, m), 3.90 - 3.94 (1H, m), 4.03 (1H, dd, $J = 12, 2.7$ Hz), 4.44 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.27 (2H, s), 7.15 - 7.22 (1H, m), 7.26 - 7.35 (3H, m), 7.44 - 7.51 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8$

Hz), 8.60 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.29 (1H, s), 10.20 (1H, s).

元素分析：

計算值：C, 60.41; H, 4.73; Cl, 11.89; F, 3.19; N, 11.74

實測值：C, 60.17; H, 4.79; Cl, 11.62; F, 3.06; N, 11.81

將粉末X射線繞射之結果示於圖1及表2。(測定條件：方法A)

[表2]

2 θ
6.838
7.982
14.122
17.941
18.451
20.569
20.989
22.528
25.843
28.409

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：8.0 \pm 0.2°、14.1 \pm 0.2°、20.6 \pm 0.2°、21.0 \pm 0.2°、25.8 \pm 0.2°處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖4。觀測到起始溫度為約234°C。TG下之重量減少為約0.91%。

將DSC分析結果示於圖7。觀測到起始溫度為約239°C。

將水分吸附脫附等溫線測定結果示於圖45。於水分吸附等溫線之測定中，若設為95%目標% P/P₀，則增加質量相對於0%目標% P/P₀時之質量的比率成為約0.8。於水分脫附等溫線之測定中，若設為0%目標% P/P₀，則其比率成為約0.08。

[實施例2]

化合物(I)之單鹽酸鹽V型結晶之製造

對化合物(I)之游離鹼B(500 mg)添加2-丙醇(5.0 mL)，加熱至65°C而使之溶解。冷卻後，添加4 mol/L鹽酸乙酸乙酯溶液(212 μ L)。於室

溫下攪拌5分鐘後，進行減壓濃縮直至總量成為3.09 g。對所產生之沈澱進行過濾，並利用冷2-丙醇(3 mL)洗淨。將所獲得之固體於甲醇(13 mL)中加熱溶解，並進行減壓濃縮直至總量成為3.03 g。利用乙酸乙酯(6.0 mL)進行稀釋，再次進行減壓濃縮直至總量成為2.84 g。濾取析出物，利用冷乙酸乙酯(5 mL)洗淨，並進行乾燥，而以黃色結晶之形式獲得化合物(I)之單鹽酸鹽V型結晶(382 mg)。

將粉末X射線繞射之結果示於圖2及表3。(測定條件：方法A)

[表3]

2θ
7.906
9.734
11.933
15.791
18.532
23.919
25.912
26.208
26.728
28.399

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：23.9±0.2°、25.9±0.2°、26.2±0.2°、26.7±0.2°、28.4±0.2°處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖5。觀測到起始溫度為約238°C。TG下之重量減少為約1.34%。

將DSC分析結果示於圖8。觀測到起始溫度為約234°C。

將水分吸附脫附等溫線測定結果示於圖46。於水分吸附等溫線之測定中，若設為95%目標% P/P₀，則增加質量相對於0%目標% P/P₀時之質量的比率成為約1.7。於水分脫附等溫線之測定中，若設為0%目標% P/P₀，則其比率成為約0.05。

[實施例3]

化合物(I)之單鹽酸鹽VI型結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼A(1.00 g)溶解於2-丙醇(8.0 mL)中，添加4 mol/L鹽酸乙酸乙酯溶液(318 μ L)，並於室溫下攪拌1小時，於0°C下攪拌1小時。於室溫下攪拌30分鐘後，濾取析出物。利用2-丙醇洗淨，並進行乾燥，而以淡黃色結晶之形式獲得化合物(I)之單鹽酸鹽VI型結晶(592 mg)。

將粉末X射線繞射之結果示於圖3及表4。(測定條件：方法A)

[表4]

2 θ
5.416
8.867
11.707
13.752
16.253
20.854
21.61
23.187
23.718
26.616

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：5.4° \pm 0.2°、16.3 \pm 0.2°、21.6 \pm 0.2°、23.2 \pm 0.2°、23.7 \pm 0.2°處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖6。觀測到起始溫度為約225°C。TG下之重量減少為約0.98%。

將DSC分析結果示於圖9。觀測到起始溫度為約225°C。

將水分吸附脫附等溫線測定結果示於圖47。於水分吸附等溫線之測定中，若設為95%目標% P/P₀，則增加質量相對於0%目標% P/P₀時之質量的比率成為約0.5。於水分脫附等溫線之測定中，若設為0%目標% P/P₀，則其比率成為約0.06。

[實施例4]

化合物(I)之單鹽酸鹽II型結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼A(50.0 mg)溶解於甲醇(100 μ L)、乙酸乙酯

(100 μL)中，添加4 mol/L鹽酸乙酸乙酯溶液(21.2 μL)。於室溫下攪拌1小時後，利用乙酸乙酯(500 μL)進行稀釋並濾取析出物。利用乙酸乙酯(500 μL)洗淨，並進行乾燥，而以無色結晶之形式獲得化合物(I)之單鹽酸鹽II型結晶(14.4 mg)。

將粉末X射線繞射之結果示於圖12及表5。(測定條件：方法A)

[表5]

2 θ
5.267
11.278
17.07
18.797
21.665
23.196
25.485
25.774
26.447
29.391

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：11.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.4 \pm 0.2 $^\circ$ 處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖25。觀測到起始溫度為約210.9 $^\circ\text{C}$ 。未觀測到TG下之重量減少。

將水分吸附脫附等溫線測定結果示於圖48。於水分吸附等溫線之測定中，若設為95%目標% P/P_0 ，則增加質量相對於0%目標% P/P_0 時之質量的比率成為約0.3。於水分脫附等溫線之測定中，若設為0%目標% P/P_0 ，則其比率成為約0.05。

[實施例5]

化合物(I)之單鹽酸鹽III型結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼A(50.0 mg)溶解於甲醇(50 μL)、乙酸乙酯(200 μL)中，添加4 mol/L鹽酸乙酸乙酯溶液(21.2 μL)。固體立刻析出。利用乙酸乙酯(300 μL)進行稀釋並濾取析出物。利用乙酸乙酯

(500 μ L)洗淨，並進行乾燥，而以淡黃色結晶之形式獲得化合物(I)之單鹽酸鹽III型結晶(25.0 mg)。

將粉末X射線繞射之結果示於圖13及表6。(測定條件：方法A)

[表6]

2 θ
5.122
5.598
9.224
9.88
14.358
15.33
21.449
22.573
23.332

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：5.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、9.9 \pm 0.2 $^\circ$ 、15.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.3 \pm 0.2 $^\circ$ 處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖26。觀測到起始溫度為約223.9 $^\circ$ C。未觀測到TG下之重量減少。

[實施例6]

化合物(I)之單鹽酸鹽VII型結晶之製造

向化合物(I)之單鹽酸鹽VI型結晶(10 mg)中，添加1,2-二甲氧基乙烷(2 mL)並加熱而使之溶解後，利用液氮進行冷卻，並對所產生之沈澱進行過濾，而以黃色結晶之形式獲得化合物(I)之單鹽酸鹽VII型結晶。

將粉末X射線繞射之結果示於圖14及表7。(測定條件：方法A)

[表7]

2 θ
5.686
7.008
11.386
12.328
15.95

17.327
19.1
21.234
22.969

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：7.0 \pm 0.2°、12.3 \pm 0.2°、16.0 \pm 0.2°、19.1 \pm 0.2°、21.2 \pm 0.2°處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖27。觀測到起始溫度為約171.7°C。TG下之重量減少為約0.31%。

[實施例7]

化合物(I)之單鹽酸鹽乙醇合物結晶之製造

將化合物(IIA)(35.27 g、74.0 mmol)、對甲苯磺酸一水合物(13.41 g、80.7 mmol)、四氫呋喃(150 mL)、水(13 mL)混合，於50°C下添加化合物4(30.00 g、67.3 mmol)並攪拌5小時。冷卻至室溫後，濃縮至126.8 g，利用氫氧化鈉水溶液調整為pH值9.5，並利用乙酸乙酯(240 mL \times 2)進行萃取。將萃取液濃縮至81.5 g，添加乙酸乙酯(240 mL)再次濃縮至79.7 g。進而添加乙酸乙酯(240 mL)濃縮至61.6 g，並添加乙醇(240 mL)。加熱至60°C並添加實施例1中所獲得之單鹽酸鹽I型結晶(9 mg)作為晶種後，若添加濃鹽酸5.83 mL，則會析出固體。若於25°C下攪拌2小時並進行過濾，則獲得不同於晶種之化合物(I)之單鹽酸鹽乙醇合物結晶(36.31 g、87.8%)。

將粉末X射線繞射之結果示於圖15及表8。(測定條件：方法A)

[表8]

2 θ
7.629
8.33
8.909
12.889
13.688
14.716
21.133
21.451

22.965
23.709

於粉末 X 射線繞射光譜中，於繞射角度 (2θ)： $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 處確認到波峰。

將 TG/DTA 分析結果示於圖 28。觀測到起始溫度為約 231°C 。TG 下之重量減少為約 1.01%。

[實施例 8]

化合物 (I) 之單對甲苯磺酸鹽 I 型結晶之製造

將化合物 4 (1.01 g) 作為原料，藉由矽膠層析法對依據參考例 1 合成之游離鹼 A (1.42 g) 進行精製 (氯仿：甲醇 = 100：1 ~ 95：5)，並對目標物之溶出分進行減壓濃縮。利用丙酮溶解殘渣並進行減壓濃縮，添加二乙醚 (4 mL)、己烷 (1 mL)。對所產生之固體進行過濾，並利用己烷：二乙醚 (1：1) 混合溶液、己烷進行洗淨，而獲得游離鹼體 (981 mg)。其中使 112 mg 溶解於乙酸乙酯 (1 mL) 中，並添加 1 mol/L 對甲苯磺酸甲醇溶液 (190 μL)。追加乙酸乙酯 (2 mL)，並於室溫下攪拌 1 小時。濾取所產生之固體，利用乙酸乙酯、二乙醚洗淨，並進行乾燥，而以無色結晶之形式獲得化合物 (I) 之單對甲苯磺酸鹽 I 型結晶 (136 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) δ 2.29 (6H, s), 3.14 - 3.30 (2H, m), 3.52 - 3.81 (3H, m), 3.88 - 3.89 (1H, m), 4.00 - 4.08 (1H, m), 4.41 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.28 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 - 7.24 (1H, m), 7.26 - 7.36 (3H, m), 7.45 - 7.52 (3H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 8.61 (1H, s), 8.77 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.90 (1H, s), 10.11 (1H, s).

元素分析：

計算值：C, 60.69; H, 4.82; Cl, 4.84; F, 2.59; N, 9.56; S, 4.38

實測值：C, 60.45; H, 4.79; Cl, 4.47; F, 2.42; N, 9.46; S, 4.11

將粉末X射線繞射之結果示於圖18及表9。(測定條件：方法A)

[表9]

2θ
6.096
6.376
10.75
13.744
15.689
16.259
20.049
22.717
24.587
25.347

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：13.7±0.2°、15.7±0.2°、20.0±0.2°、22.7±0.2°、25.3±0.2°處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖31。觀測到起始溫度為約208.5°C。未觀測到TG下之重量減少。

將水分吸附脫附等溫線測定結果示於圖49。於水分吸附等溫線之測定中，若設為95%目標% P/P₀，則增加質量相對於0%目標% P/P₀時之質量的比率成為約1.4。於水分脫附等溫線之測定中，若設為0%目標% P/P₀，則其比率成為約0.12。

[實施例9]

化合物(I)之單硫酸鹽結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼A(50.0 mg)溶解於乙腈(400 μL)中，添加1 mol/L硫酸甲醇溶液(84.8 μL)。追加乙腈(1 mL)並於0°C下進行攪拌，濾取所產生之固體，利用冷乙腈洗淨。進行乾燥，而獲得黃色晶(15.1 mg)。使用其作為晶種。

使化合物(I)之游離鹼A(100 mg)溶解於乙腈(400 μL)中，少量添

加1 mol/L硫酸甲醇溶液(179 μ L)、上述所製備之晶種。追加乙腈(1 mL)並於0°C下進行攪拌。瀘取所產生之固體，利用冷乙腈洗淨，並進行乾燥，而獲得化合物(I)之單硫酸鹽結晶(47.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ 2.30 (3H, s), 3.12 - 3.24 (1H, m), 3.24 - 3.32 (1H, m), 3.62 - 3.90 (3H, m), 3.93 (1H, d, , J = 11.4 Hz), 4.05 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.49 - 4.52 (2H, m), 5.32 (2H, s), 7.16 - 7.22 (1H, m), 7.30 - 7.39 (3H, m), 7.45 - 7.52 (1H, m), 7.65 - 7.70 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.95 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.53 (1H, s), 9.64 (1H, s), 12.11 (1H, s).

元素分析：

計算值：C, 54.08; H, 4.66; Cl, 5.32; F, 2.85; N, 10.51; S, 4.33
(0.9H₂SO₄ 1.0H₂O)

實測值：C, 54.11; H, 4.78; Cl, 5.68; F, 2.65; N, 10.06; S, 4.32

將粉末X射線繞射之結果示於圖19及表10。(測定條件：方法A)

[表10]

2 θ
6.202
12.065
13.963
14.459
15.894
16.168
16.785
21.032
22.889
26.89

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：6.2 \pm 0.2°、14.0 \pm 0.2°、14.5 \pm 0.2°、16.8 \pm 0.2°、22.9 \pm 0.2°處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖32。觀測到起始溫度為約190.5°C。未觀測到TG下之重量減少。

將水分吸附脫附等溫線測定結果示於圖50。於水分吸附等溫線之測定中，若設為95%目標% P/P_0 ，則增加質量相對於0%目標% P/P_0 時之質量的比率成為約3.3。於水分脫附等溫線之測定中，若設為0%目標% P/P_0 ，則其比率成為約0.13。

[實施例10]

化合物(I)之單硫酸鹽一水合物結晶之製造

使藉由參考例5中所記載之方法製造之化合物(I)之游離鹼的三水合物結晶(3 mg)溶解於乙腈：2-丙醇混合溶液(1：1)(0.15 mL)中，添加0.1 mol/L硫酸(0.056 mL)後，進行減壓濃縮。添加甲醇：水混合溶液(95：5)(0.3 mL)，於15℃下振盪1小時後，進行減壓濃縮，而獲得化合物(I)之單硫酸鹽一水合物結晶。

將粉末X射線繞射之結果示於圖20及表11。(測定條件：方法A)

[表11]

2θ
5.01
7.365
9.937
10.127
13.789
14.659
16.986
21.401

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：5.0±0.2°、9.9±0.2°、13.8±0.2°、14.7±0.2°、17.0±0.2°處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖33。TG下之重量減少為約4.49%。

[實施例11]

化合物(I)之單磷酸鹽結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼之三水合物結晶(3 mg)溶解於乙腈：2-丙醇混合溶液(1：1)(0.15 mL)中，添加0.1 mol/L磷酸(0.056 mL)後，進行

減壓濃縮。添加乙醇：水混合溶液(95：5)(0.3 mL)，於15℃下振盪1小時後，進行減壓濃縮，而獲得化合物(I)之單磷酸鹽結晶。

將粉末X射線繞射之結果示於圖21及表12。(測定條件：方法A)

[表12]

2θ
5.139
6.205
6.688
9.829
12.294
13.315
16.566
21.091

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：5.1±0.2°、6.2±0.2°、6.7±0.2°、9.8±0.2°、12.3±0.2°處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖34。觀測到起始溫度為約188.1℃。TG下之重量減少為約1.76%。

[實施例12]

化合物(I)之單磷酸鹽二水合物I型結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼之三水合物結晶(3 mg)溶解於乙腈：2-丙醇混合溶液(1：1)(0.15 mL)中，添加0.1 mol/L磷酸(0.056 mL)後，進行減壓濃縮。添加甲醇：水混合溶液(95：5)(0.3 mL)，於15℃下振盪1小時後，進行減壓濃縮，而獲得化合物(I)之單磷酸鹽二水合物I型結晶。

將粉末X射線繞射之結果示於圖22及表13。(測定條件：方法A)

[表13]

2θ
5.071
6.518
9.625
10.047

11.934
12.177
12.937
16.866
18.625

於粉末 X 射線繞射光譜中，於繞射角度 (2θ)： $5.1\pm 0.2^\circ$ 、 $6.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖35。未觀測到TG下之重量減少。

[實施例13]

化合物(I)之單反丁烯二酸鹽I型結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼之三水合物結晶(3 mg)溶解於乙腈：2-丙醇混合溶液(1：1)(0.15 mL)中，添加0.1 mol/L反丁烯二酸之甲醇：水混合溶液(1：1)(0.056 mL)後，進行減壓濃縮。添加甲醇：水混合溶液(95：5)(0.3 mL)，於 15°C 下振盪1小時後，進行減壓濃縮，而獲得化合物(I)之單反丁烯二酸鹽I型結晶。

將粉末 X 射線繞射之結果示於圖23及表14。(測定條件：方法A)

[表14]

2θ
5.443
5.971
7.984
9.058
10.043
12.306
14.752
16.131
19.511
19.864

於粉末 X 射線繞射光譜中，於繞射角度 (2θ)： $8.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.1\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖36。觀測到起始溫度為約 191.3°C 。未觀測到TG下之重量減少。

[實施例14]

化合物(I)之單反丁烯二酸鹽II型結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼之三水合物結晶(3 mg)溶解於乙腈：2-丙醇混合溶液(1：1)(0.15 mL)中，添加0.1 mol/L反丁烯二酸之甲醇：水混合溶液(1：1)(0.056 mL)後，進行減壓濃縮。添加乙腈：水混合溶液(95：5)(0.3 mL)，於15℃下振盪1小時後，進行減壓濃縮，而獲得化合物(I)之單反丁烯二酸鹽II型結晶。

將粉末X射線繞射之結果示於圖24及表15。(測定條件：方法A)

[表15]

20
5.444
8.031
9.065
13.304
13.717
16.429
17.112
18.051
19.886
21.834

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：5.4 \pm 0.2°、9.1 \pm 0.2°、13.3 \pm 0.2°、13.7 \pm 0.2°、18.1 \pm 0.2°處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖37。觀測到起始溫度為約195.6℃。TG下之重量減少為約1.42%。

(參考例3)化合物(I)之游離鹼結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼B(50.0 mg)懸浮於己烷(1 mL)、乙酸乙酯(0.7 mL)中，並進行加熱溶解。於室溫下放置，濾取所產生之固體，並進行乾燥，而以無色結晶之形式獲得式(I)之游離鹼結晶(39.9 mg)。

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 2.28 (3H, s), 2.74 - 2.83 (2H, m), 3.09 - 3.30 (3H, m), 3.68 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.82 (1H, d, J = 10.6

Hz), 4.10 - 4.22 (2H, m), 5.28 (2H, s), 7.19 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.25 - 7.38 (3H, m), 7.45 - 7.52 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.61 (1H, s), 8.76 (1H, s).

將粉末X射線繞射之結果示於圖44及表16。(測定條件：方法A)

[表16]

2 θ
5.428
13.891
16.224
17.18
19.513
20.383
23.334
23.628
24.939
28.012

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：5.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、13.9 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.2 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.9 \pm 0.2 $^\circ$ 處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖51。觀測到起始溫度為約134.1 $^\circ\text{C}$ 。未觀測到TG下之重量減少。

將水分吸附脫附等溫線測定結果示於圖52。於水分吸附等溫線之測定中，若設為95%目標% P/P_0 ，則增加質量相對於0%目標% P/P_0 時之質量的比率成為約1.0。於水分脫附等溫線之測定中，若設為0%目標% P/P_0 ，則其比率成為約0.16。

(參考例4)化合物(I)之游離鹼之一水合物結晶之製造

一面於15 $^\circ\text{C}$ 下攪拌實施例25中之乙酸乙酯萃取液，一面添加化合物(I)之游離鹼晶種直至其不再溶解。濾取大量析出之結晶而獲得化合物(I)之游離鹼之一水合物結晶。

水分值：3.23%(一水合物之理論值：3.12%)

將粉末X射線繞射之結果示於圖16及表17。(測定條件：方法A)

[表17]

2θ
6.045
8.307
11.758
12.097
16.61
20.056
25.487
26.087
27.368

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)： $6.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $25.5\pm 0.2^\circ$ 、 $26.1\pm 0.2^\circ$ 處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖29。TG下之重量減少為約2.27%。

(參考例5)化合物(I)之游離鹼之三水合物結晶之製造

濾取對實施例25中之萃取液進行濃縮時所析出之結晶並進行通氣乾燥，而獲得化合物(I)之游離鹼之三水合物結晶。

水分值：9.87%(三水合物之理論值：8.8%)

將粉末X射線繞射之結果示於圖17及表18。(測定條件：方法A)

[表18]

2θ
5.919
8.735
10.92
11.742
13.811
21.249
23.55
24.689
25.4
27.297

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)： $5.9\pm 0.2^\circ$ 、

8.7±0.2°、10.9±0.2°、24.7±0.2°、25.4±0.2°處確認到波峰。

將TG/DTA分析結果示於圖30。TG下之重量減少為約11.2%。

(參考例6)化合物(I)之二鹽酸鹽結晶之製造

於包含化合物(I)之游離鹼(約50 g)之乙醇溶液(約400 g)之中，分取16 g之溶液，於添加實施例1中所獲得之單鹽酸鹽I型結晶(2.5 mg)後添加濃鹽酸0.838 g(2.5當量)。攪拌2小時後，濾取所析出之固體，而獲得化合物(I)之二鹽酸鹽結晶。

元素分析：

計算值：C, 57.59; H, 4.64; Cl, 15.87; F, 3.04; N, 11.19(1.8鹽酸鹽)

實測值：C, 57.99; H, 5.51; Cl, 16.74; F, 2.86; N, 11.47

將粉末X射線繞射之結果示於圖38。(測定條件：方法A)

(參考例7)化合物(I)之單對甲苯磺酸鹽II型結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼A(50.0 mg)溶解於乙腈(500 μL)中，添加1 mol/L對甲苯磺酸甲醇溶液(84.8 μL)。於室溫下攪拌2小時後，追加乙腈(500 μL)並進而攪拌1小時，利用乙酸乙酯進行稀釋，並濾取所產生之固體。進行乾燥，而以無色結晶之形式獲得化合物(I)之單對甲苯磺酸鹽II型結晶(29.7 mg)。

將粉末X射線繞射之結果示於圖39。(測定條件：方法A)

(參考例8)化合物(I)之單苯磺酸鹽結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼之三水合物結晶(3 mg)溶解於乙腈：2-丙醇混合溶液(1：1)(0.15 mL)中，添加0.1 mol/L苯磺酸之水溶液(0.056 mL)後，進行減壓濃縮。添加甲醇：水混合溶液(95：5)(0.3 mL)，於15°C下振盪1小時後，進行減壓濃縮，而獲得化合物(I)之單苯磺酸鹽結晶。

將粉末X射線繞射之結果示於圖40。(測定條件：方法A)

(參考例9)化合物(I)之單磷酸鹽二水合物II型結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼之三水合物結晶(3 mg)溶解於乙腈：2-丙醇混合溶液(1：1)(0.15 mL)中，添加0.1 mol/L磷酸(0.056 mL)後，進行減壓濃縮。添加乙酸甲酯：水混合溶液(95：5)(0.3 mL)，於15°C下振盪1小時後，進行減壓濃縮，而獲得化合物(I)之單磷酸鹽二水合物II型結晶。

將粉末X射線繞射之結果示於圖41。(測定條件：方法A)

(參考例10)化合物(I)之單檸檬酸結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼之三水合物結晶(3 mg)溶解於乙腈：2-丙醇混合溶液(1：1)(0.15 mL)中，添加0.1 mol/L檸檬酸之水溶液(0.056 mL)後，進行減壓濃縮。添加甲醇：水混合溶液(95：5)(0.3 mL)，於15°C下振盪1小時後，進行減壓濃縮，而獲得化合物(I)之單檸檬酸鹽結晶。

將粉末X射線繞射之結果示於圖42。(測定條件：方法A)

(參考例11)化合物(I)之單酒石酸鹽結晶之製造

使化合物(I)之游離鹼之三水合物結晶(3 mg)溶解於乙腈：2-丙醇混合溶液(1：1)(0.15 mL)中，添加0.1 mol/L酒石酸之水溶液(0.056 mL)後，進行減壓濃縮。添加甲醇：水混合溶液(95：5)(0.3 mL)，於15°C下振盪1小時後，進行減壓濃縮，而獲得化合物(I)之單酒石酸鹽結晶。

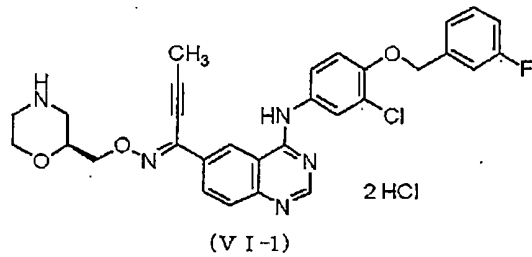
將粉末X射線繞射之結果示於圖43。(測定條件：方法A)

[實施例15]

(XRPD測定結果)

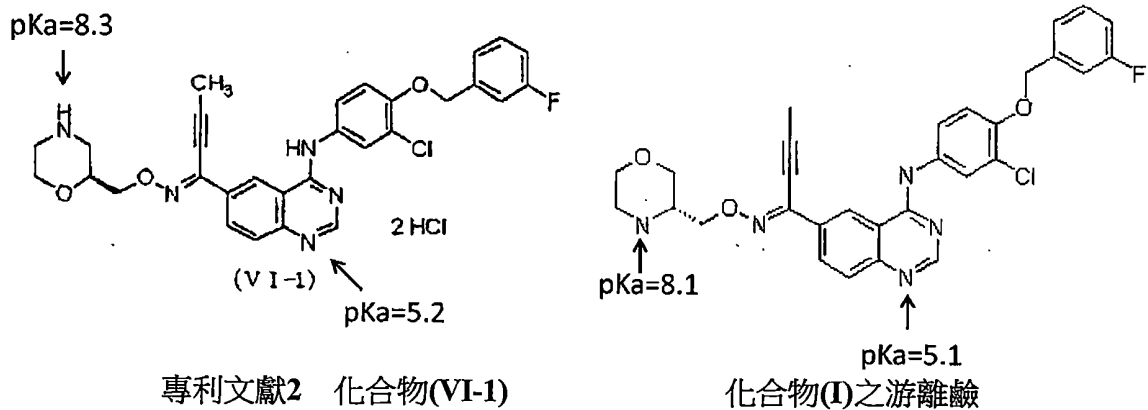
與本案之化合物(I)結構類似之化合物於專利文獻2之實施例2中作為化合物(VI-1)而揭示。記載有該化合物(VI-1)係作為二鹽酸鹽結晶而獲得。

[化24]



其次，揭示專利文獻2所記載之化合物(VI-1)及本案所記載之化合物(I)之游離鹼之具有鹼性之氮原子的pKa值。pKa值之計算係使用ACD/Labs(Technical Computing Solution ACD/Labs、富士通公司製造)。

[化25]



由上述可明確，嗎啉部分之鹼性氮原子及喹啉部分之鹼性氮原子之各自之pKa值顯示出大致相同之值。

一般認為，若與對照物(例：鹽酸)之pKa值之差為3以上，則可形成鹽，由於鹽酸之pKa值=-6，故而關於本案所記載之化合物(I)之游離鹼，亦可形成二鹽酸鹽(參考文獻：水難溶性藥物之物性評價與製劑設計之新展開、2010年、111~121頁、Structure, solubility, screening, and synthesis of molecular salts、JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOL. 96, NO.5, MAY 2007)。

此處，依據參考例6，製備化合物(I)之二鹽酸鹽結晶，結果如圖38所示，顯示出較寬之波峰，可知化合物(I)之二鹽酸鹽結晶之結晶性

較低。

一般認為，結晶性較低之結晶已知有物理穩定性較低、化學穩定性較低等特徵，難以進行原藥之處理(參考文獻：水難溶性藥物之物性評價與製劑設計之新展開、2010年、215~216頁)。例如，於使用結晶性較低之結晶作為原藥之情形時，於進行製造之規模擴大時，存在轉變為結晶性良好之結晶之情形，而難以提供固定品質之原藥。又，由於穩定性較低，故而不適合長期保存。

實施例1~7中所記載之化合物(I)之單鹽酸鹽之各晶種如圖1~圖3及圖12~圖15中所記載，為結晶性良好之結晶，藉由將化合物(I)設為單鹽酸鹽而獲得適合原藥之多晶型為出乎意料之效果。

又，參考例7~11中所記載之化合物(I)之單對甲苯磺酸鹽II型結晶、單苯磺酸鹽結晶、單磷酸鹽二水合物II型結晶、單檸檬酸結晶及單酒石酸鹽結晶如圖39~43所示，顯示出較寬之波峰，判明結晶性較低。

根據以上判明，不僅化合物(I)之二鹽酸鹽，加成有一分子之酸之鹽之一部分亦僅可獲得結晶性較低之結晶，但化合物(I)之單鹽酸鹽之結晶於任一晶形下結晶性均良好，係適宜用作醫藥品之原藥的晶形。

[實施例16]

(於注射用水中之溶解度試驗)

1.校準曲線之製作

精密地稱取化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶5 mg，使之溶解於乙腈：水混合溶液(1：1)中，而獲得500 µg/mL之溶液。以化合物之濃度分別成為5、50 µg/mL之方式，利用乙腈：水混合溶液(1：1)稀釋所獲得之溶液並加以製備。使用其依據HPLC測定條件(方法A)而製作標準之校準曲線。對單鹽酸鹽II型結晶、單鹽酸鹽V型結晶、單鹽酸

鹽VI型結晶、單對甲苯磺酸鹽I型結晶及游離鹼結晶亦進行同樣之操作。

2. 試樣溶液之製作

精密地稱取化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶1 mg，轉移至4 mL容積之小玻璃瓶中。添加水(注射用水)1 mL，並於37°C下攪拌1小時。攪拌後，對該懸浮液進行過濾，將利用乙腈：水混合溶液(1：1)將濾液稀釋為2倍之溶液作為試樣，藉由HPLC測定條件(方法A)測定峰面積。濃度係使用峰面積及先前所製作之校準曲線而算出。對單鹽酸鹽II型結晶、單鹽酸鹽V型結晶、單鹽酸鹽VI型結晶、單對甲苯磺酸鹽I型結晶及游離鹼結晶亦進行同樣之操作。

(結果)

將化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶、單鹽酸鹽II型結晶、單鹽酸鹽V型結晶、單鹽酸鹽VI型結晶、單對甲苯磺酸鹽I型結晶及游離鹼結晶於注射用水中之各溶解度示於表19。

[表19]

	游離鹼結晶	單鹽酸鹽I型結晶	單鹽酸鹽II型結晶	單鹽酸鹽V型結晶	單鹽酸鹽VI型結晶	單對甲苯磺酸鹽I型結晶
注射用水	N.D.	34.5	56.0	14.0	12.9	26.6

(N.D.：未檢測到(Not Detected)、單位：μg/mL)

由上述表明確，化合物(I)之游離鹼結晶完全不溶解於注射用水中，相對於此，化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶、單鹽酸鹽II型結晶、單鹽酸鹽V型結晶、單鹽酸鹽VI型結晶及單對甲苯磺酸鹽I型結晶於注射用水中顯示出較高之溶解度。

一般而言，藥劑之溶解度與體內動態密切相關，期待原藥具有較高之溶解度。因此判明，化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶、單鹽酸鹽II型結晶、單鹽酸鹽V型結晶、單鹽酸鹽VI型結晶及單對甲苯磺酸鹽I

型結晶具有較高之溶解度，係適宜用作醫藥品之原藥之晶形。

[實施例17]

(於有機溶劑中之溶解度試驗)

使化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶、單鹽酸鹽V型結晶、及游離鹼結晶分別懸浮於2-丙醇、丙酮、乙酸乙酯中，於22℃下攪拌4小時；而對上清液之濃度進行測定(HPLC：方法B)。

(結果)將於2-丙醇、丙酮及乙酸乙酯中之溶解度示於表20。

[表20]

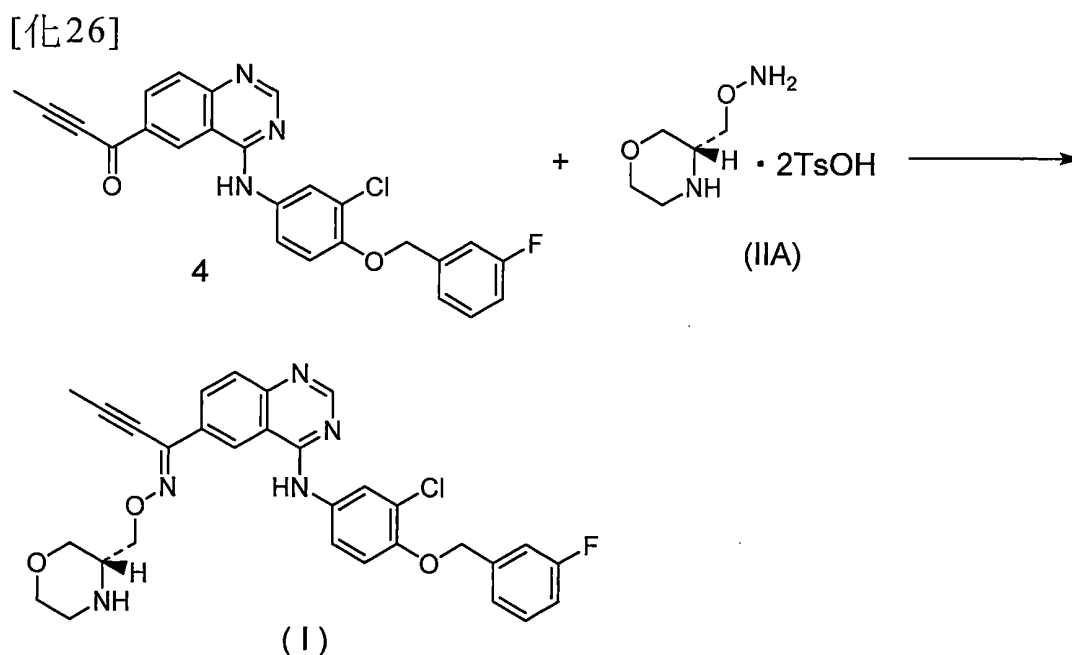
樣品	濃度(重量%)		
	2-丙醇	丙酮	乙酸乙酯
單鹽酸鹽I型結晶	0.03	0.08	0.01
單鹽酸鹽V型結晶	0.01	0.02	0.00
游離鹼結晶	0.49	8.1	3.3

由表20明確可知，化合物(I)之游離鹼結晶於各種有機溶劑中之濃度(重量%)較高(約0.5重量%~約8重量%)，顯示出較高之溶解度，相對於此，化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶及單鹽酸鹽V型結晶幾乎不溶於各種有機溶劑(任一者均為0.1重量%以下)。即，於依據上述參考例1、下述實施例18或25之記載製造化合物(I)時，若所產生之化合物(I)於有機溶劑中之溶解度較高，則產物自有機溶劑中析出之比率降低，產量減少。因此判明，化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶或單鹽酸鹽V型結晶係適宜用作醫藥品之原藥之晶形。

[實施例18]

(利用晶析所進行之雜質去除效果)

製備化合物(I)之乙酸乙酯溶液，自該溶液分別使化合物(I)之游離鹼結晶、單鹽酸鹽I型結晶及單鹽酸鹽VI型結晶進行晶析，將該情形時之雜質去除效果進行比較。



(步驟1)化合物(I)之乙酸乙酯溶液之製造

使化合物4(30.04 g、67.4 mmol)溶解於N-甲基吡咯啉酮(70.86 g)、四氫呋喃(18.68 g)中，添加化合物(IIA)(36.85 g、77.3 mmol)、對甲苯磺酸一水合物(15.37 g、80.8 mmol)、四氫呋喃(53.41 g)、水(5.40 g)之漿料液，並於57℃下攪拌5小時。冷卻至室溫後，添加化合物4(0.25 g)。其後，利用氫氧化鈉水溶液調整為pH值9.0，並利用乙酸乙酯(651.52 g)進行萃取。將萃取液濃縮至107.39 g，並添加乙酸乙酯(162.40 g)，藉此獲得化合物(I)之乙酸乙酯溶液(269.76 g)。

(步驟2-1)化合物(I)之游離鹼結晶之製造

將化合物(I)之乙酸乙酯溶液(89.92 g)濃縮至22.97 g，添加庚烷(17.67 g)、乙酸乙酯(13.27 g)後，若加熱至60℃，則會析出固體。添加乙酸乙酯(12.31 g)並冷卻至室溫，添加庚烷(41.26 g)、乙酸乙酯(6.0 g)濃縮至49.70 g。添加庚烷(49.83 g)、乙酸乙酯(27.0 g)並靜置一晚後進行過濾，藉此獲得化合物(I)之游離鹼結晶(10.91 g、86.7%)。

(步驟2-2)化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶之製造

對化合物(I)之乙酸乙酯溶液(40.72 g)添加水(0.13 g)、2-丙醇

(16.26 g)並加熱至45℃。添加I型結晶之晶種(225.7 mg)後，利用35%鹽酸調整為pH值4.07。於25℃下攪拌約30分鐘後進行過濾，藉此獲得化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶(5.50 g、90.6%)。

(步驟2-3)化合物(I)之單鹽酸鹽VI型結晶之製造

對化合物(I)之乙酸乙酯溶液(45.20 g)添加2-丙醇(7.85 g)並加熱至60℃。利用35%鹽酸調整為pH值3.5後，於25℃下攪拌約30分鐘並進行過濾，藉此獲得化合物(I)之單鹽酸鹽VI型結晶(5.84 g、86.7%)。

對藉由上述製造法而獲得之化合物(I)之游離鹼結晶、單鹽酸鹽I型結晶及單鹽酸鹽VI型結晶，使用HPLC評價品質(HPLC：方法B)。

[表21]

樣品	保持時間	雜質A	雜質B	E異構物	化合物(I)	雜質C
	20分鐘	21分鐘	38分鐘	44分鐘	62分鐘	
晶析前溶液(乙酸乙酯溶液)	0.31	0.12	6.26	89.38	0.74	
游離鹼結晶	0.12	0.05	1.29	97.81	0.67	
單鹽酸鹽I型結晶	0.16	0.03	1.00	98.44	0.27	
單鹽酸鹽VI型結晶	0.02	N.D.	0.80	99.17	N.D.	

(N.D.：未檢測到(Not Detected)、單位：面積%)

對上述中所獲得之各結晶之純度進行比較，由表21明確可知，化合物(I)之峰面積%之比率依單鹽酸鹽VI型結晶、單鹽酸鹽I型結晶、游離鹼結晶之順序增大(依序為約99.2%、約98.4%、約97.8%)，且所含之各種雜質之量為少量。因此，於利用包含大量雜質之晶析前之溶液(乙酸乙酯溶液)進行晶析時，與以游離鹼結晶之形式獲得結晶相比，以單鹽酸鹽VI型結晶或單鹽酸鹽I型結晶之形式獲得結晶可各去除種雜質，而獲得更高純度之結晶。

一般而言，包含大量雜質之結晶需要重複進行再結晶之步驟，以提高結晶之純度。又，若重複進行再結晶步驟，則於母液中溶出之

結晶之量會增加，而產量減少。根據雜質不同，藉由再結晶步驟去除之比率較小，故而無法藉由實用之重複次數提高純度之情形亦較多。

因此認為，化合物(I)之單鹽酸鹽VI型結晶及單鹽酸鹽I型結晶由於能夠以一次之晶析獲得高純度之結晶，故而係適合大量合成之晶形。即，可知化合物(I)之單鹽酸鹽VI型結晶及單鹽酸鹽I型結晶係適宜用作醫藥品之原藥之晶形。

[實施例19]

(水分吸附脫附等溫線測定)

將化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶、單鹽酸鹽V型結晶、單鹽酸鹽VI型結晶、游離鹼結晶、單對甲苯磺酸鹽結晶及單硫酸鹽結晶之水分增加質量比率示於表22。

[表22]

	增加質量比率
單鹽酸鹽I型結晶	約0.8%
單鹽酸鹽II型結晶	約0.3%
單鹽酸鹽V型結晶	約1.7%
單鹽酸鹽VI型結晶	約0.5%
單對甲苯磺酸鹽I型結晶	約1.4%
游離鹼結晶	約1.0%
單硫酸鹽結晶	約3.3%

由表22明確可知，化合物(I)之單硫酸鹽結晶可見約3.3%之水分增加，相對於此，化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶、單鹽酸鹽II型結晶、單鹽酸鹽V型結晶、單鹽酸鹽VI型結晶及單對甲苯磺酸鹽I型結晶之水分增加比率較少。

一般認為，藉由使結晶成為鹽，更容易受到吸濕之影響，且據稱吸收性會根據鹽之種類而不同(參考文獻：水難溶性藥物之物性評價與製劑設計之新展開、2010年、117~118頁)。又，容易吸附水分之結晶可見潮解等現象，而難以進行結晶之操作。進而，此種晶種不

適合長期保存，幾乎不會被選擇作為原藥。因此，根據化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶、單鹽酸鹽II型結晶、單鹽酸鹽V型結晶、單鹽酸鹽VI型結晶及單對甲苯磺酸鹽I型結晶之水分增加比率較少之情況判明，該等係適宜用作醫藥品之原藥之晶形。

[實施例20]

(曝光試驗)

將化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶、單鹽酸鹽II型結晶、單鹽酸鹽V型結晶、單鹽酸鹽VI型結晶及單對甲苯磺酸鹽I型結晶之曝光試驗結果示於表23。使用HPLC(方法B)，實施各結晶之品質評價。

[表23]

樣品	E異構物(保持時間38分鐘)※		
	暗對照	曝光樣品	增加量
單鹽酸鹽I型結晶	0.63	4.41	3.78
單鹽酸鹽II型結晶	1.44	1.21	-0.23
單鹽酸鹽V型結晶	0.13	1.19	1.06
單鹽酸鹽VI型結晶	1.16	1.80	0.64
游離鹼結晶	N.D.	2.59	2.59
單對甲苯磺酸鹽I型結晶	0.10	32.86	32.76

(單位為面積%。* 對於其他波峰，幾乎未確認到因曝光所引起之變化)

如表23所示，若對化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶、單鹽酸鹽II型結晶、單鹽酸鹽V型結晶及單鹽酸鹽VI型結晶進行曝光試驗，則幾乎未見自Z異構物向E異構物之轉化，或即便轉化亦至多增加約3.8%。相對於此，化合物(I)之單對甲苯磺酸鹽I型結晶由於在曝光後E異構物增加約33%，故而可知光穩定性較低。

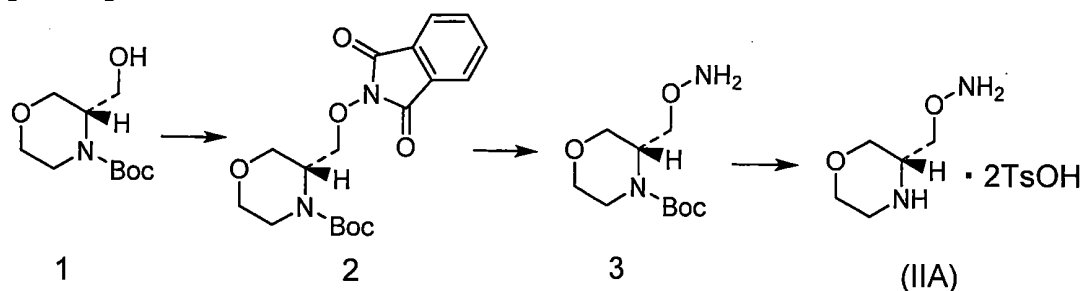
一般而言，光穩定性較低之結晶可見因光而分解等現象，存在因曝光而產生無法容許之變化之情形。又，此種晶種必須密切注意保存方法，難以進行結晶之操作。

因此判明，化合物(I)之單鹽酸鹽I型結晶、單鹽酸鹽II型結晶、單鹽酸鹽V型結晶及單鹽酸鹽VI型結晶於曝光條件下光穩定性良好，係適宜用作醫藥品之原藥之晶形。

[實施例21]

化合物(IIA)之製造

[化27]



將三苯基膦(20.3 g、77.3 mmol)、偶氮二羧酸二異丙酯(16.6 g、81.8 mmol)、化合物1(14.0 g、64.4 mmol)、N-羥基鄰苯二甲醯亞胺(4.2 g、70.9 mmol)於四氫呋喃(98 mL)、甲苯(77 mL)中，於5至15°C下攪拌2小時，而獲得化合物2之製備液。向其中添加35%單甲基胍水溶液(9.3 g、70.9 mmol)，於15°C下攪拌2小時，藉此獲得化合物3之製備液。將化合物3之製備液濃縮至114 g，於0°C下攪拌2小時。對所析出之不溶物進行過濾後，向濾液中添加甲苯(56 mL)。將該甲苯溶液添加至對甲苯磺酸一水合物(28.2 g、148.1 mmol)之四氫呋喃(42 mL)溶解液中，並於50°C下攪拌2小時。進而，於冷卻至0°C並攪拌2小時後，進行過濾，藉此獲得化合物(IIA)(27.2 g、產率88.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.67 - 7.73 (4H, m), 7.20 - 7.26 (4H, m), 4.92 (5H, bs), 4.30 - 4.34 (2H, m), 3.91 - 4.03 (2H, m), 3.63 - 3.79 (3H, m), 3.18 - 3.38 (2H, m), 2.36 (6H, s).

將粉末X射線繞射之結果示於圖10及表24。(測定條件：方法A)

[表24]

6.396
7.256
11.427
15.232
17.646
20.135
21.05
21.748
24.72
25.315

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)： $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $24.7\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 處確認到波峰。

[實施例22]

將化合物(IIA)(31.2 mg)放置於高濕度環境下，藉此獲得化合物(IIA)之二水合物(33.8 mg)。

將粉末X射線繞射之結果示於圖11及表25。(測定條件：方法A)

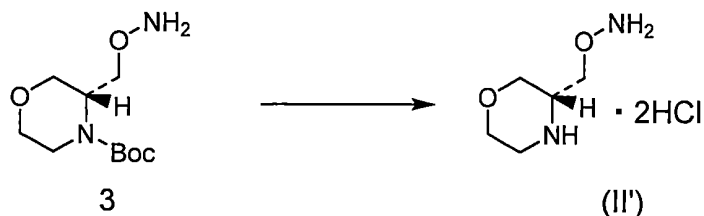
[表25]

2θ
7.315
17.043
18.451
19.701
21.702
22.578
22.804
24.024
24.776
29.691

於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)： $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $22.6\pm 0.2^\circ$ 、 $24.0\pm 0.2^\circ$ 處確認到波峰。

(參考例12)化合物(II')之製造

[化28]



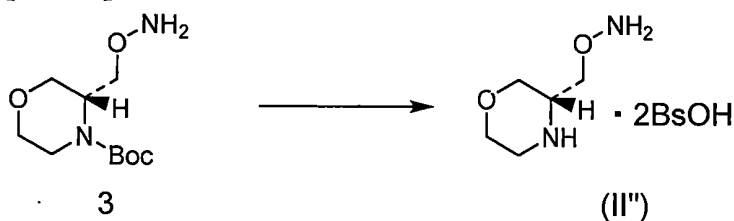
對化合物3(4.12 g、17.7 mmol)添加乙酸乙酯(8 mL)並進行攪拌，若添加4 mol/L氯化氫乙酸乙酯溶液(16 mL)，則會析出白色固體。於添加乙酸乙酯(8 mL)後於室溫下攪拌約4小時。濾取固體，而獲得吸濕性較高之化合物(II')。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.60-11.50 (4H, bs), 4.20 - 4.31 (2H, m), 3.86 - 3.93 (2H, m), 3.21 - 3.77 (4H, m), 3.01 - 3.10 (1H, m).

由於所獲得之化合物進行吸濕而潮解，故而未能進行粉末X射線等測定。

(參考例13)化合物(II'')之製造

[化29]



將苯磺酸(78.57 mg)與四氫呋喃(0.2 mL)於50°C下進行攪拌，並滴加化合物3(51.54 mg、0.222 mmol)之四氫呋喃(0.2 mL)溶液。若於約20分鐘後冷卻至室溫，則會析出固體。添加四氫呋喃0.15 mL並於50°C下攪拌10分鐘，再冷卻至10°C。於氮氣氣氛下濾取固體，而獲得吸濕性較高之化合物(II'')57.3 mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.84 - 7.87 (4H, m), 7.45 - 7.47 (6H, m), 4.34 - 4.36 (2H, m), 3.98 - 4.08 (2H, m), 3.71 - 3.80 (3H, m), 3.28 - 3.41 (2H, m).

將粉末X射線繞射之結果示於圖53及表26。(測定條件：方法B)

[表26]

2θ
5.600
8.020
16.260
18.000
19.020
22.220
23.160
24.400
24.500
25.520

於粉末 X 射線繞射光譜中，於繞射角度 (2θ)：5.6±0.2°、8.0±0.2°、18.0±0.2°、19.0±0.2°、24.5±0.2°處確認到波峰。

[實施例23]

(XRPD測定結果)

參考例12中所記載之化合物(II')之結晶具有潮解之性質，結晶性較低。又，參考例13中所記載之化合物(II'')之結晶如圖53所示，顯示出強度較弱之波峰，結晶性較低。如上述實施例15中所記載，結晶性較低之結晶難以進行處理。相對於此，判明實施例21及22中所記載之化合物(IIA)之結晶及化合物(IIA)之二水合物結晶如圖10及圖11所示，為結晶性良好之結晶，係可選擇作為原藥之中間物之晶形。

[實施例24]

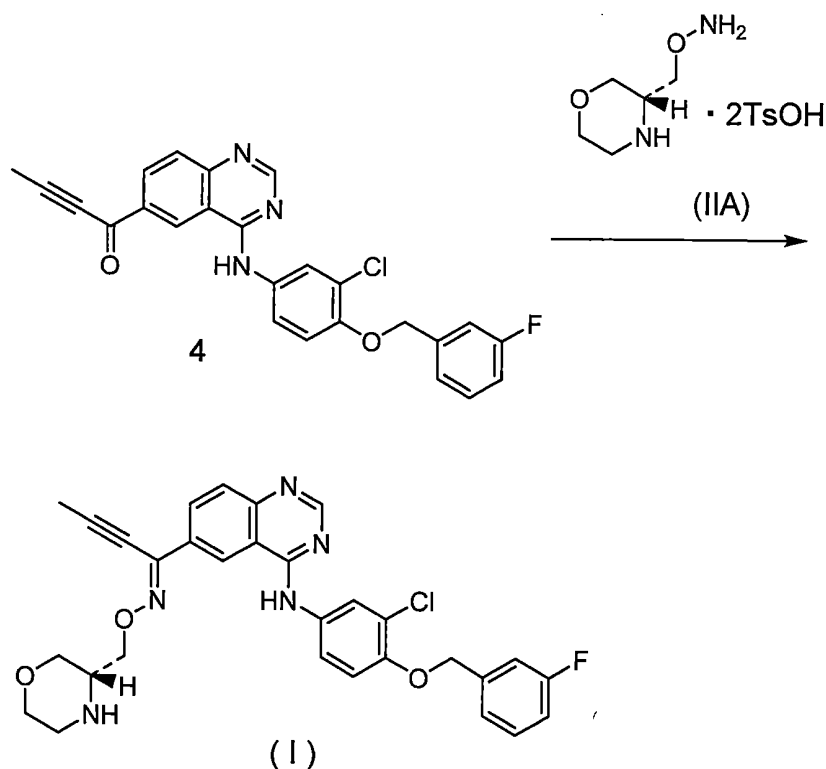
(穩定性試驗結果)

將實施例21中所獲得之化合物(IIA)之結晶於50℃下加熱8小時，並測定NMR資料。其結果為，與加熱前相比，於波峰方面未觀測到變化，判明化合物(IIA)之結晶為穩定性較高之結晶。

[實施例25]

化合物(I)之單鹽酸鹽VI型結晶之製造

[化30]



將使化合物4(97.01 g、217.6 mmol)溶解於N-甲基吡咯啉酮(223 mL)、四氫呋喃(116 mL)中而成者與化合物(IIA)(119.25 g、250.2 mmol)、對甲苯磺酸一水合物(49.67 g、261.1 mmol)、四氫呋喃(194 mL)、水(17 mL)混合，並於57°C下攪拌5小時。冷卻至室溫後，利用氫氧化鈉水溶液調整為pH值9.0，並利用乙酸乙酯(776 mL)進行萃取。將萃取液濃縮至357 mL，添加乙酸乙酯(582 mL)而獲得稀釋液882.12 g。

向稀釋液44.11 g中添加2-丙醇(10 mL)並加熱至60°C。利用35%鹽酸調整為pH值4.3後，於25°C下攪拌4小時並進行過濾，藉此獲得化合物(I)之單鹽酸鹽VI型結晶(5.6 g、86.8%)。

如下所示之製劑例僅為例示，並非意在對發明之範圍進行任何限定。

製劑例1：錠劑

將本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或酸加成鹽之結晶、乳糖及硬脂酸鈣混合，進行粉碎造粒並加以乾燥，而製成適當之

大小之顆粒劑。其次，添加硬脂酸鈣進行壓縮成形而製成錠劑。

製劑例2：膠囊劑

將本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或酸加成鹽之結晶、乳糖及硬脂酸鈣均勻地混合，製成粉末或細粒狀而製作散劑。將其填充至膠囊容器中而製成膠囊劑。

製劑例3：顆粒劑

將本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或酸加成鹽之結晶、乳糖及硬脂酸鈣均勻地混合，進行壓縮成型後，進行粉碎、整粒，並進行篩分而製成適當之大小之顆粒劑。

製劑例4：口腔內崩解錠

將本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或酸加成鹽之結晶及結晶纖維素混合，造粒後進行壓錠而製成口腔內崩解錠。

製劑例5：乾糖漿劑

將本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或酸加成鹽之結晶及乳糖混合，進行粉碎、整粒、篩分，而製成適當之大小之乾糖漿劑。

製劑例6：吸入劑

將本發明之式(I)所表示之化合物之酸加成鹽或酸加成鹽之結晶及乳糖混合，並較細地粉碎，藉此製成吸入劑。

[產業上之可利用性]

本發明之式(I)所表示之化合物之鹽酸鹽或鹽酸鹽之結晶、及單對甲苯磺酸鹽或單對甲苯磺酸鹽之結晶作為醫藥原體有用。又，包含該等式(I)所表示之化合物之鹽酸鹽或鹽酸鹽之結晶、或單對甲苯磺酸鹽或單對甲苯磺酸鹽之結晶的醫藥組合物作為癌之治療劑或預防劑非常有用。

又，式(II)所表示之化合物或者其製藥上容許之鹽或彼等之溶劑

合物係於製造式(I)所表示之化合物之鹽酸鹽或鹽酸鹽之結晶時有用之中間物。

【符號說明】

無

※ 申請案號： 105124192

※ 申請日： 105. 7. 29

※IPC 分類：

C07D 265/40, 413/12 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

【發明名稱】

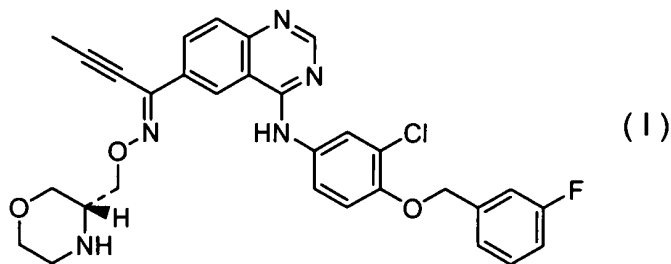
喹啉啞啞生物之鹽或其結晶及彼等之製造方法

SALTS OF QUINAZOLINE DERIVATIVE OR THE CRYSTALS
OF THEM, AND THE PROCESS FOR PRODUCING THEREOF

【中文】

本發明提供一種喹啉啞啞生物之結晶。

本發明係關於一種式(I)：

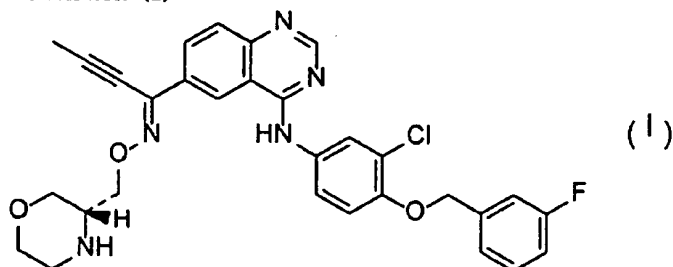


所表示之化合物之酸加成鹽、及含有其之醫藥組合物等。

【英文】

Crystals of quinazoline derivative are provided.

The present invention relates to acid addition salts of compound represented by Formula (I):



and a pharmaceutical composition comprising thereof.

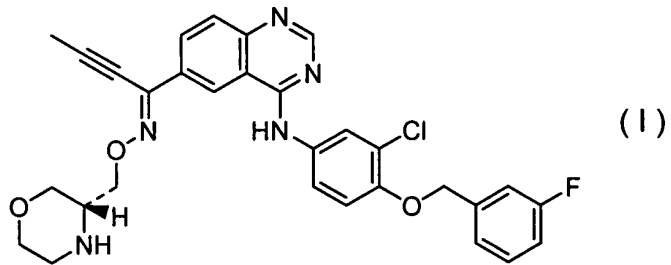
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

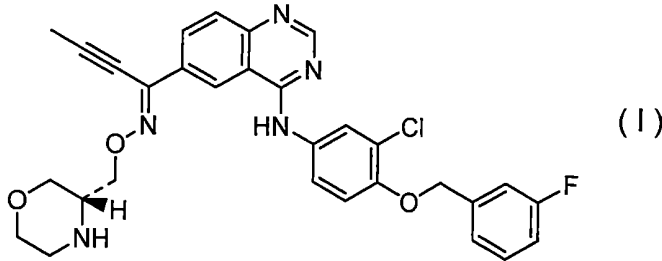
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

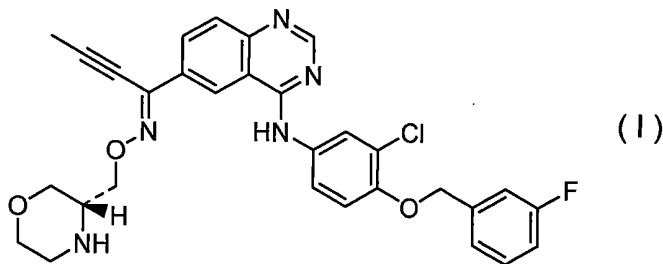
1. 一種化合物之鹽或其溶劑合物，該化合物係以式(I)表示：

[化1]



2. 如請求項1之鹽或其溶劑合物，其為鹽酸鹽。
3. 如請求項1或2之鹽或其溶劑合物，其為單鹽酸鹽。
4. 一種化合物之鹽酸鹽之結晶，該化合物係以式(I)表示：

[化2]

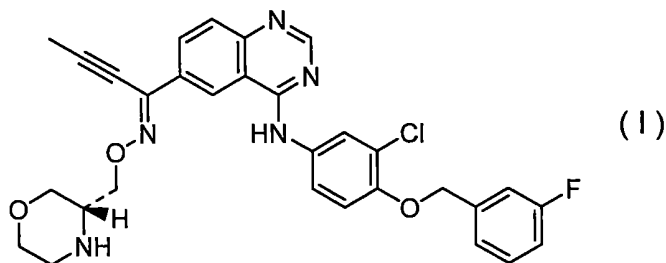


5. 如請求項4之結晶，其為單鹽酸鹽。
6. 如請求項5之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：8.0±0.2°、14.1±0.2°、20.6±0.2°、21.0±0.2°、25.8±0.2°處具有波峰。
7. 如請求項5之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：6.8°±0.2°、8.0±0.2°、14.1°±0.2°、17.9°±0.2°、18.5°±0.2°、20.6°±0.2°、21.0°±0.2°、22.5°±0.2°、25.8°±0.2°、28.4°±0.2°處具有波峰。
8. 如請求項5之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2θ)：23.9±0.2°、25.9±0.2°、26.2±0.2°、26.7±0.2°、28.4±0.2°處

具有波峰。

9. 如請求項5之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：7.9°±0.2°、9.7°±0.2°、11.9°±0.2°、15.8°±0.2°、18.5°±0.2°、23.9°±0.2°、25.9°±0.2°、26.2°±0.2°、26.7°±0.2°、28.4°±0.2°處具有波峰。
10. 如請求項5之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：5.4°±0.2°、16.3°±0.2°、21.6°±0.2°、23.2°±0.2°、23.7°±0.2°處具有波峰。
11. 如請求項5之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：5.4°±0.2°、8.9°±0.2°、11.7°±0.2°、13.8°±0.2°、16.3°±0.2°、20.9°±0.2°、21.6°±0.2°、23.2°±0.2°、23.7°±0.2°、26.6°±0.2°處具有波峰。
12. 一種醫藥組合物，其包含如請求項2或3之鹽酸鹽或其溶劑合物。
13. 一種醫藥組合物，其包含如請求項4至11中任一項之結晶。
14. 如請求項1之鹽或其溶劑合物，其為對甲苯磺酸鹽。
15. 如請求項1或14之鹽或其溶劑合物，其為單對甲苯磺酸鹽。
16. 一種化合物之對甲苯磺酸鹽之結晶，該化合物係以式(I)表示：

[化3]

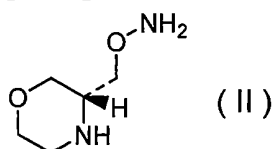


17. 如請求項16之結晶，其為單對甲苯磺酸鹽。
18. 如請求項17之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：13.7°±0.2°、15.7°±0.2°、20.0°±0.2°、22.7°±0.2°、25.3°±0.2°處

具有波峰。

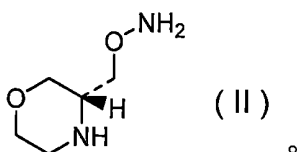
19. 如請求項17之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：6.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、10.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、13.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、15.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、16.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.6 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.3 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有波峰。
20. 一種醫藥組合物，其包含如請求項14或15之對甲苯磺酸鹽或其溶劑合物。
21. 一種醫藥組合物，其包含如請求項16至19中任一項之結晶。
22. 一種化合物或者其製藥上容許之鹽或彼等之溶劑合物，該化合物係以式(II)表示：

[化4]



23. 如請求項22之鹽或彼等之溶劑合物，其為二對甲苯磺酸鹽。
24. 一種化合物之二對甲苯磺酸鹽之結晶，該化合物係以式(II)表示：

[化5]

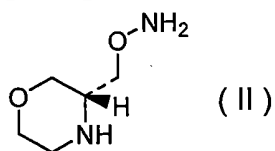


25. 如請求項24之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：6.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、7.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.3 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有波峰。
26. 如請求項24之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：6.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、7.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、15.2 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.6 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.3 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有

波峰。

27. 一種化合物之二對甲苯磺酸鹽二水合物之結晶，該化合物係以式(II)表示：

[化6]



28. 如請求項27之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：7.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.6 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.0 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有波峰。
29. 如請求項27之結晶，其於粉末X射線繞射光譜中，於繞射角度(2 θ)：7.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.6 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.7 \pm 0.2 $^\circ$ 處具有波峰。

圖式

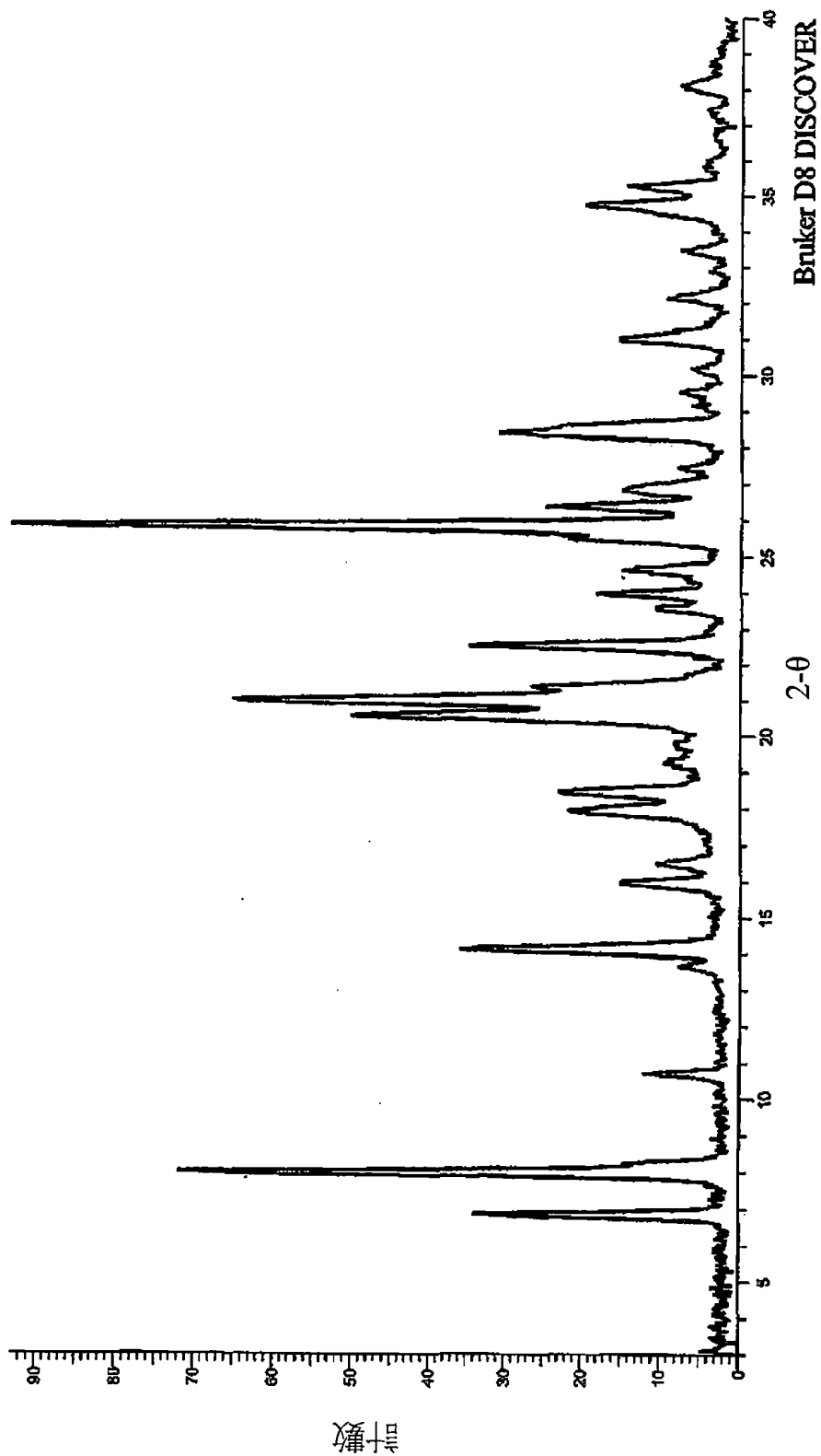


圖1

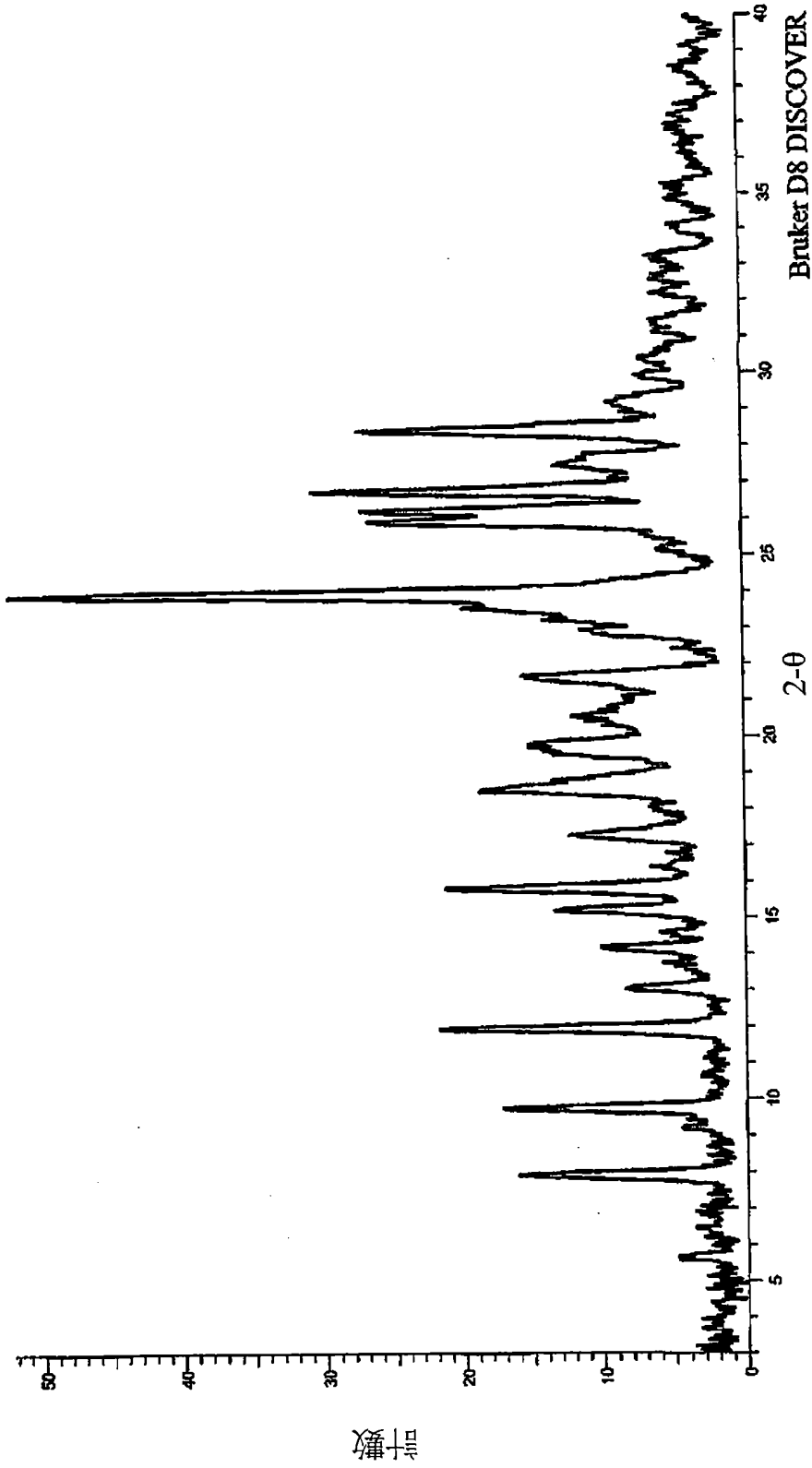


圖2

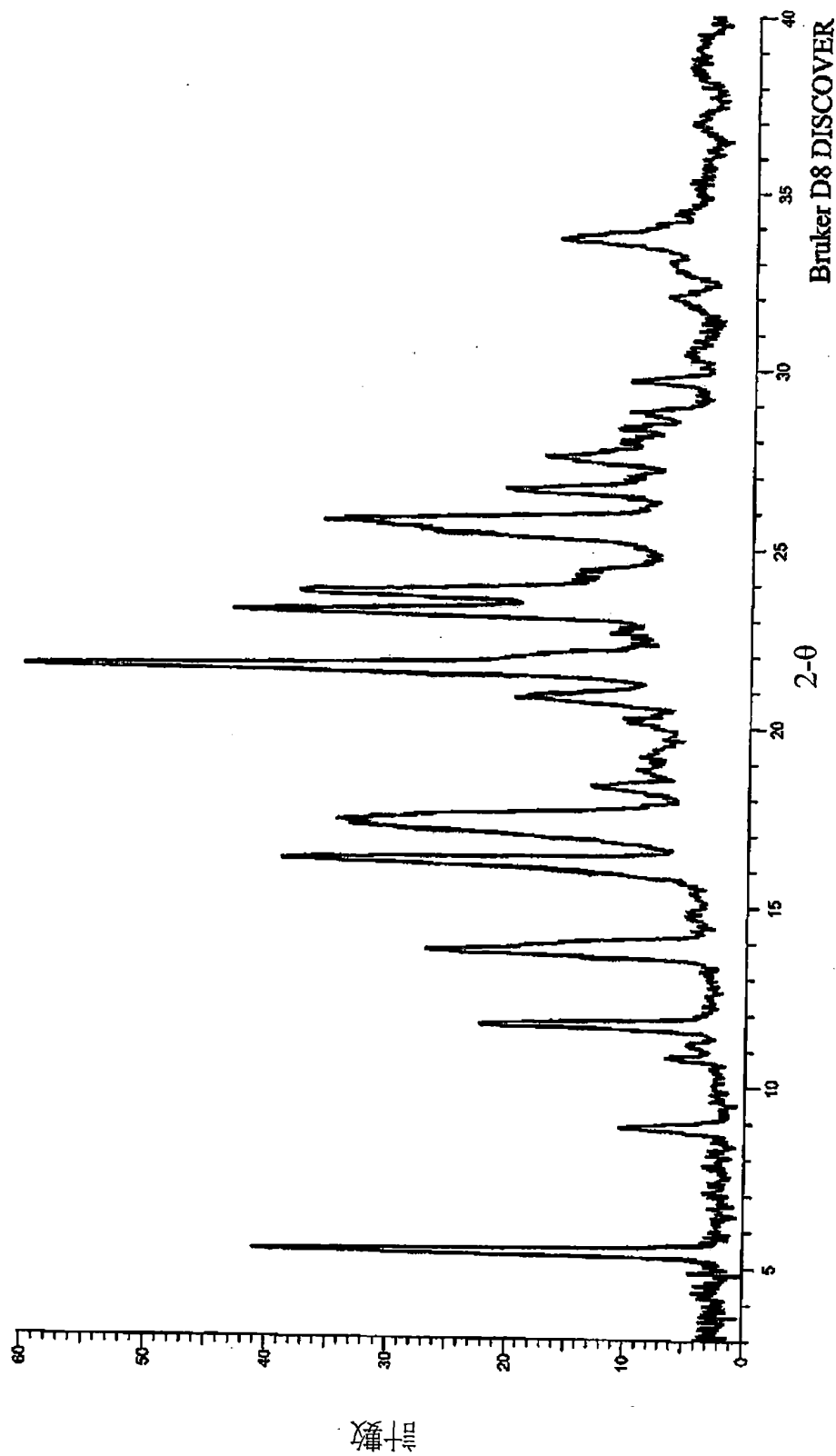


圖3

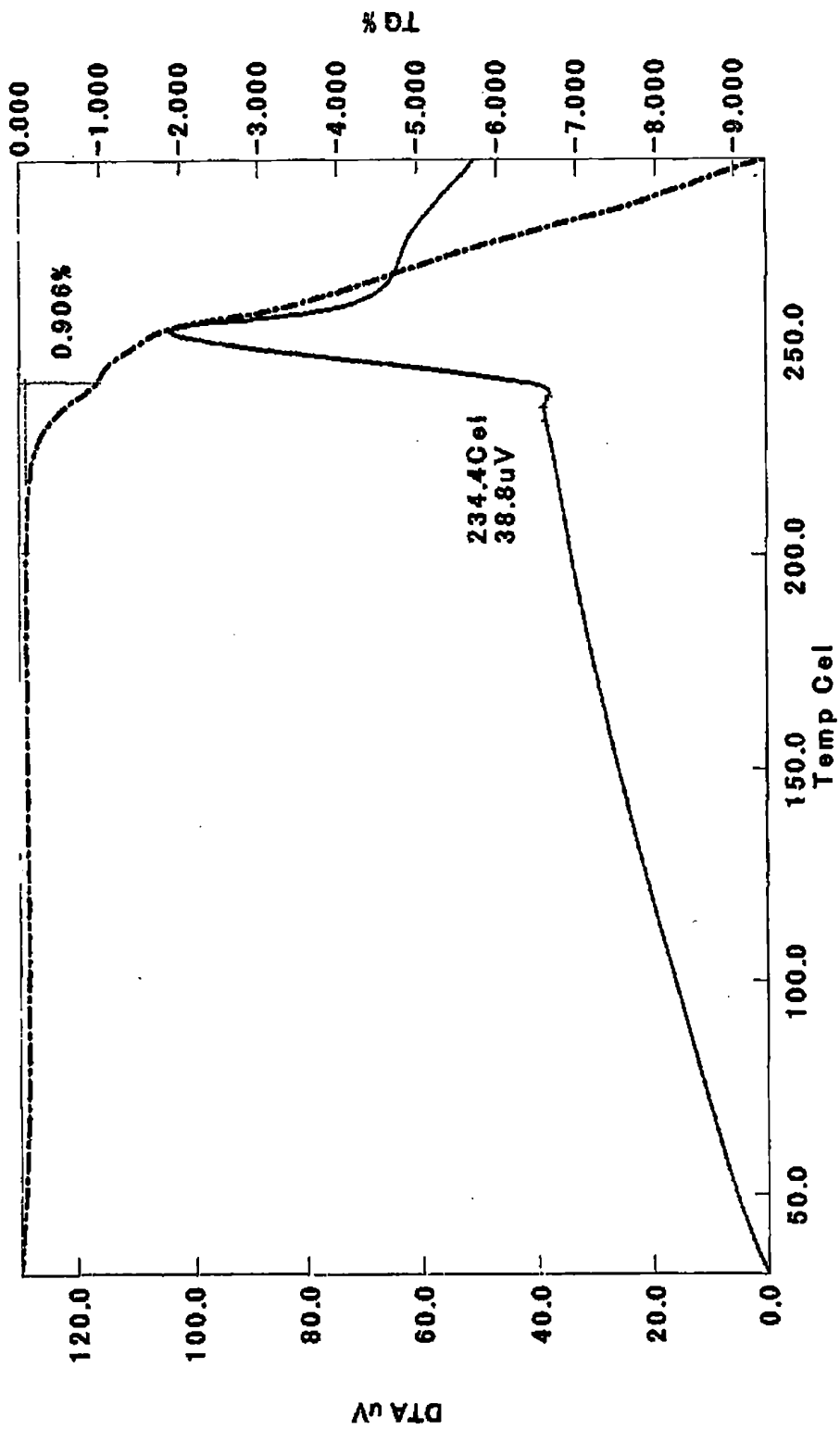


圖4

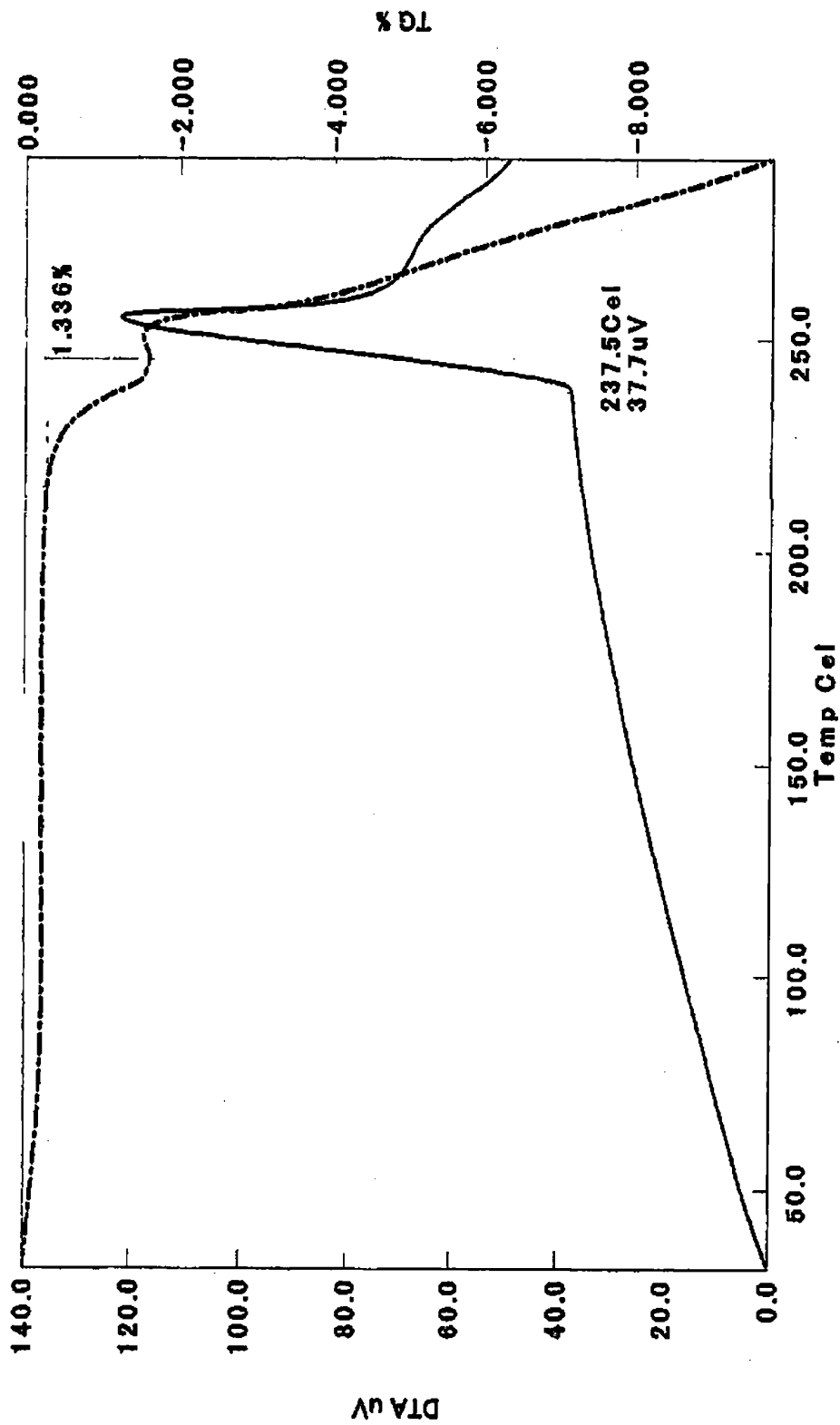


圖 5

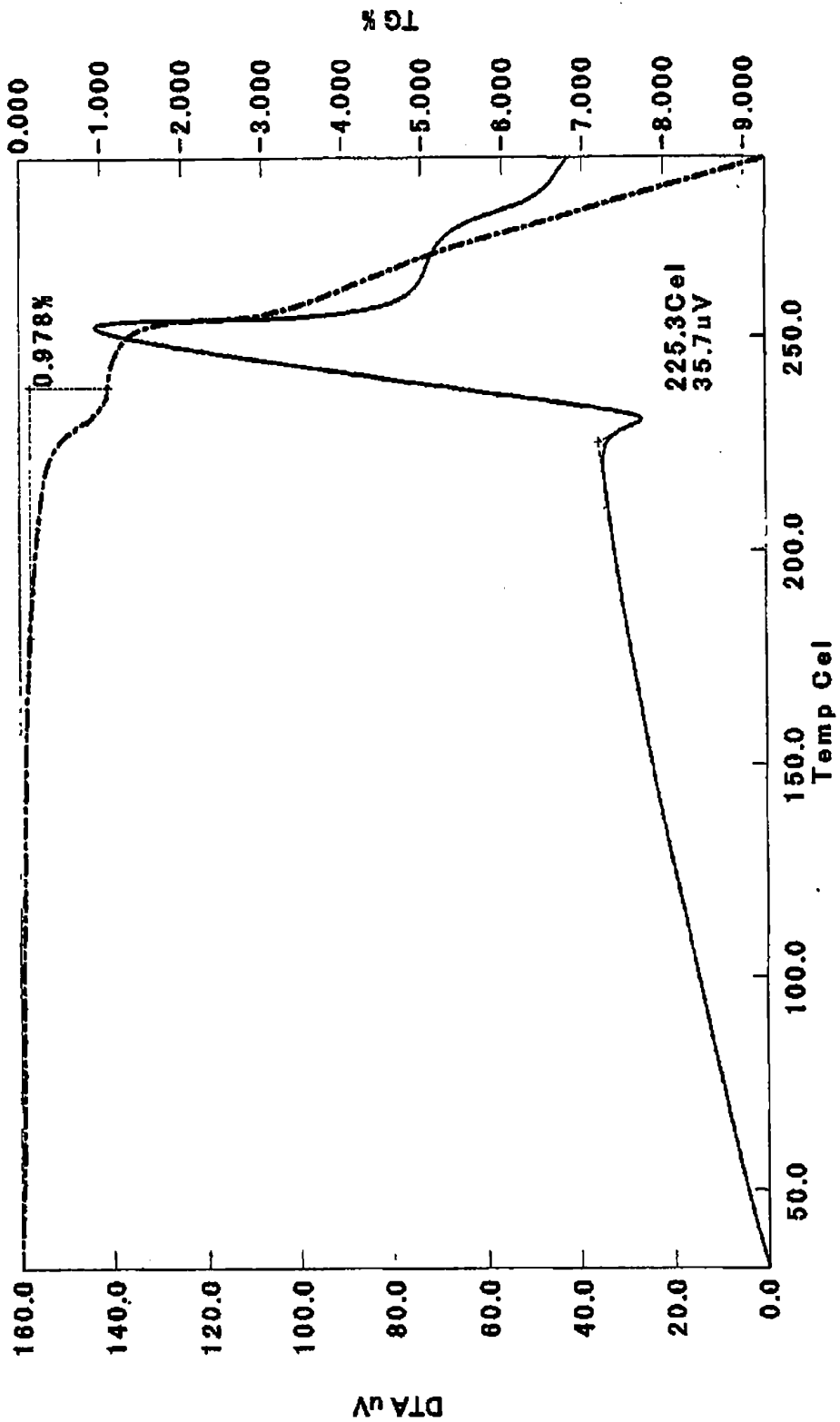


圖6

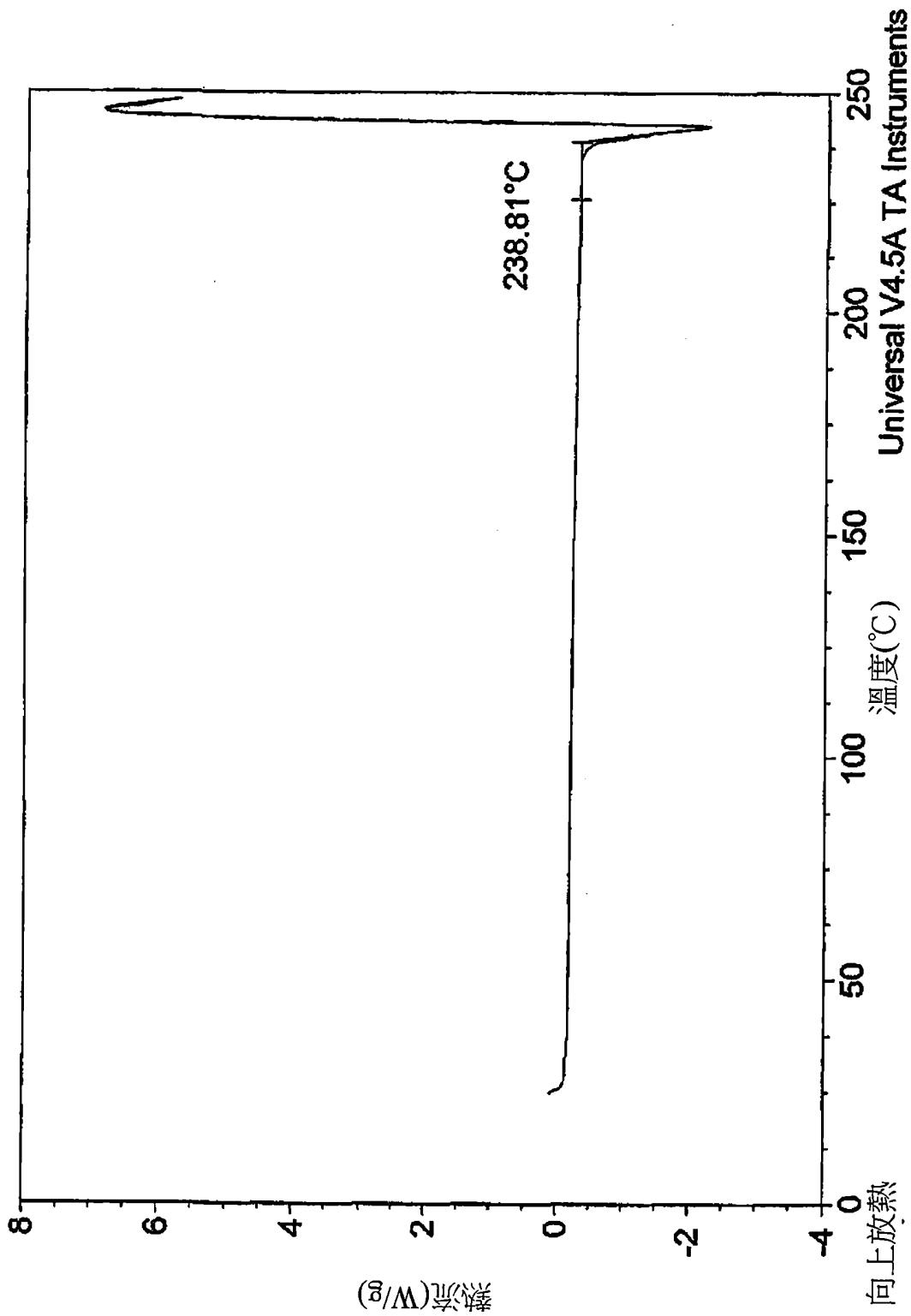


圖7

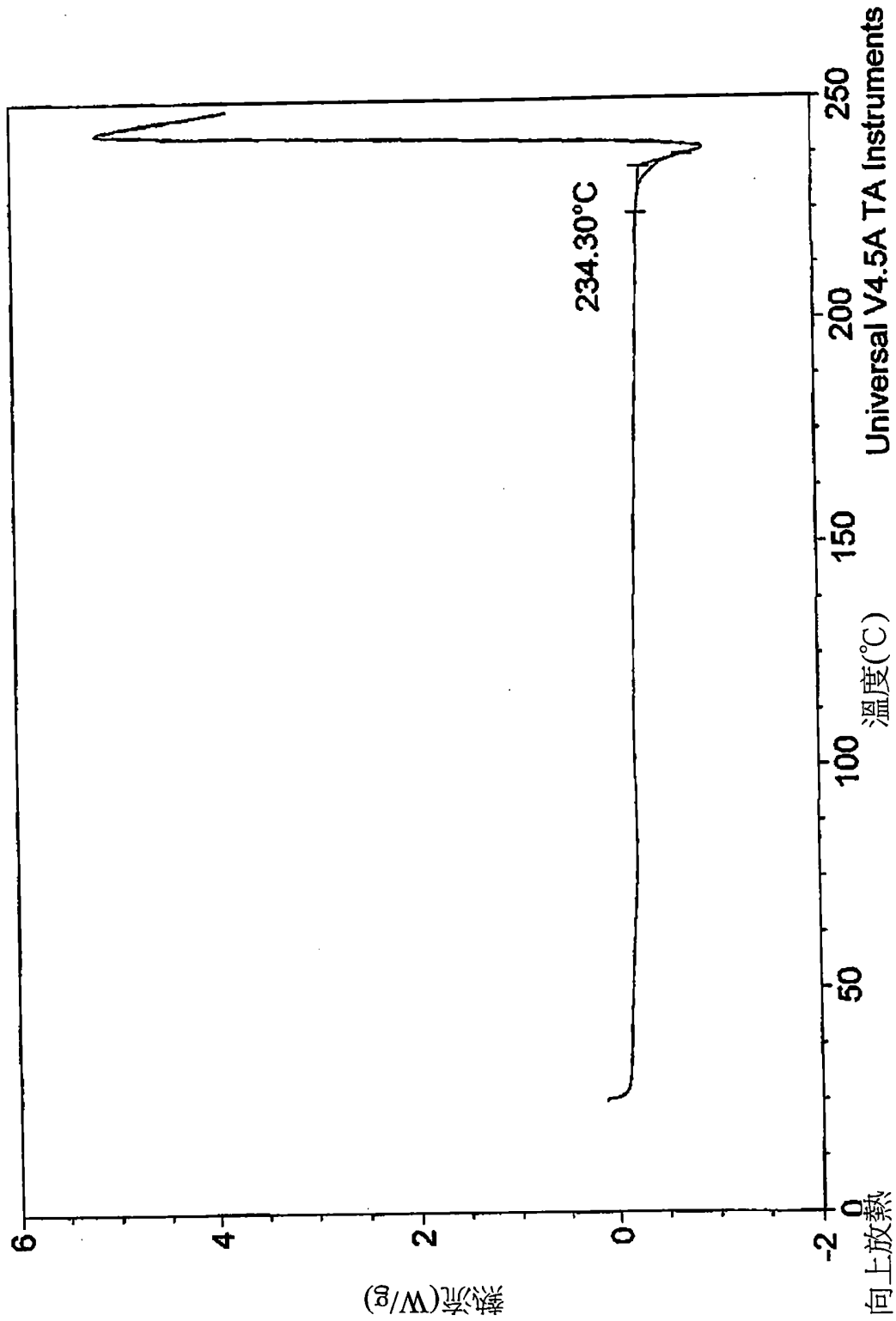


圖8

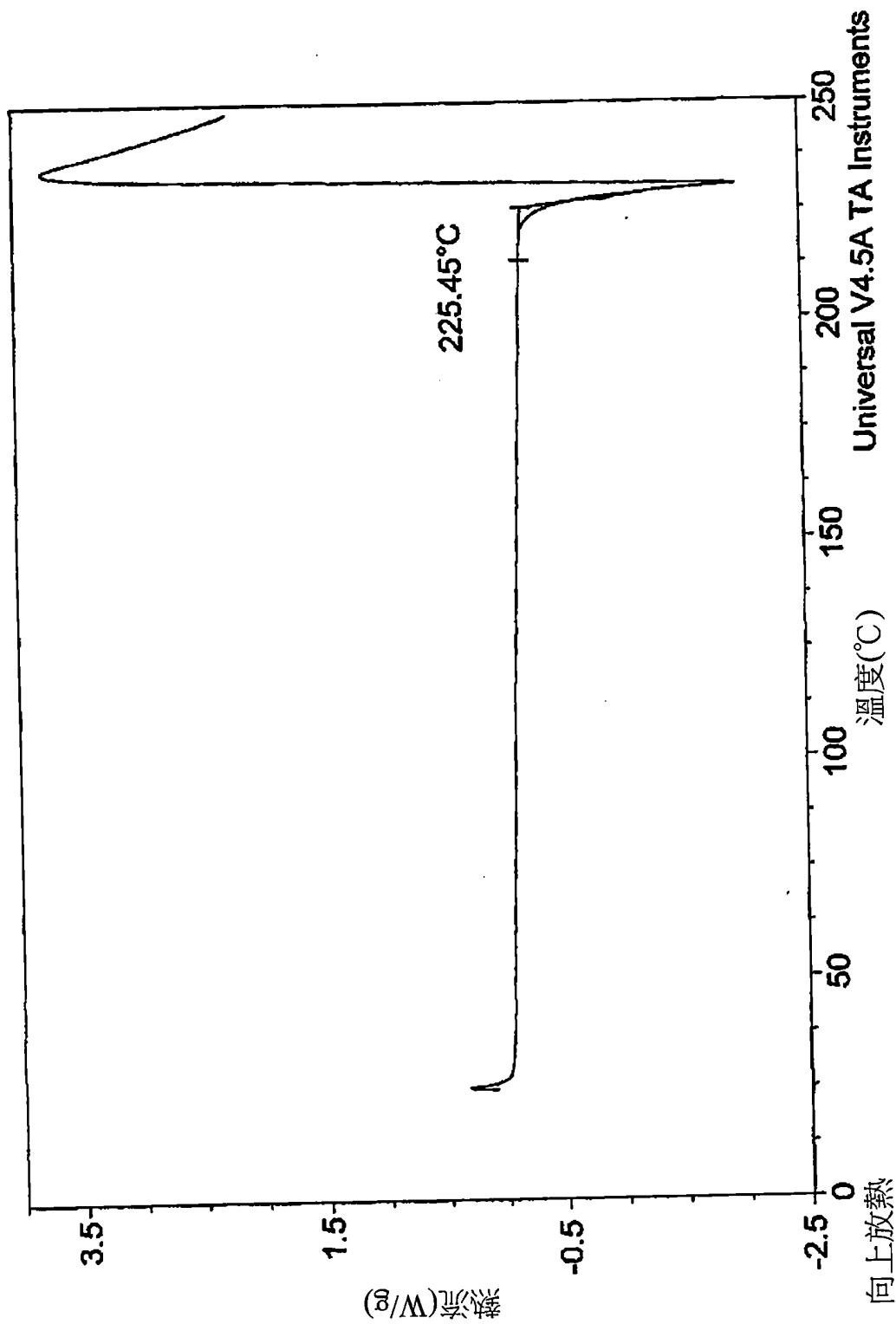


圖9

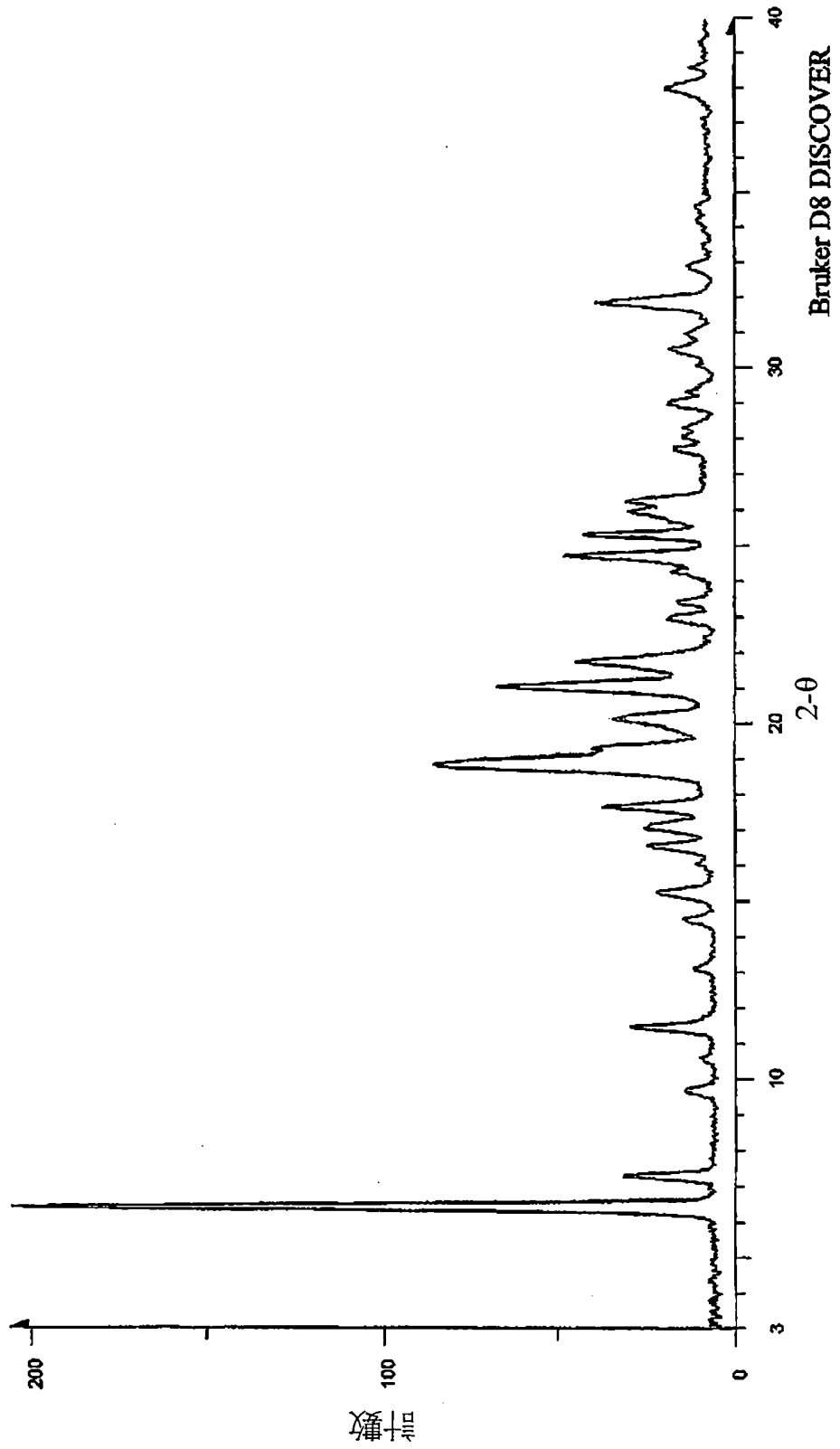


圖10

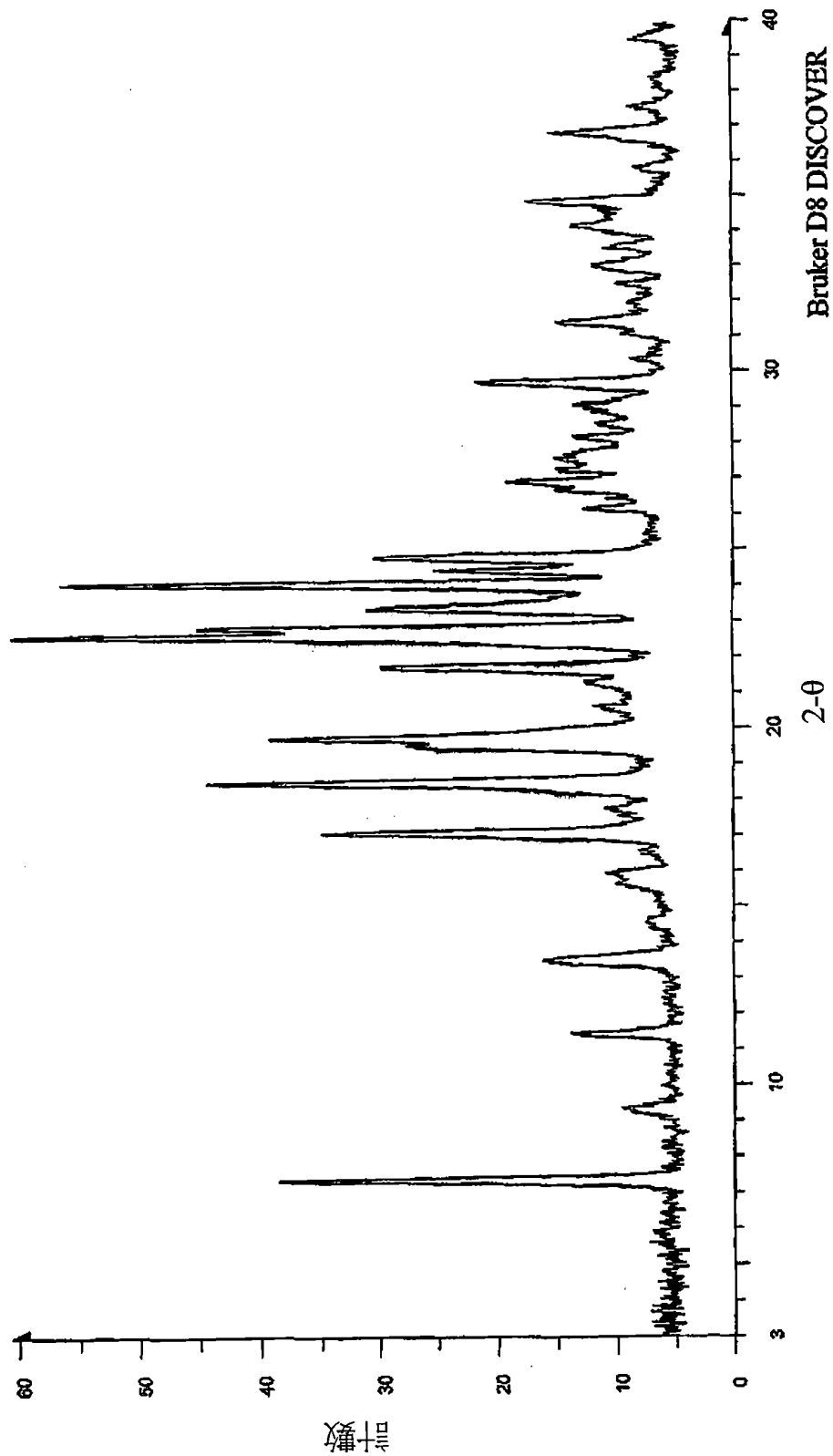


圖11

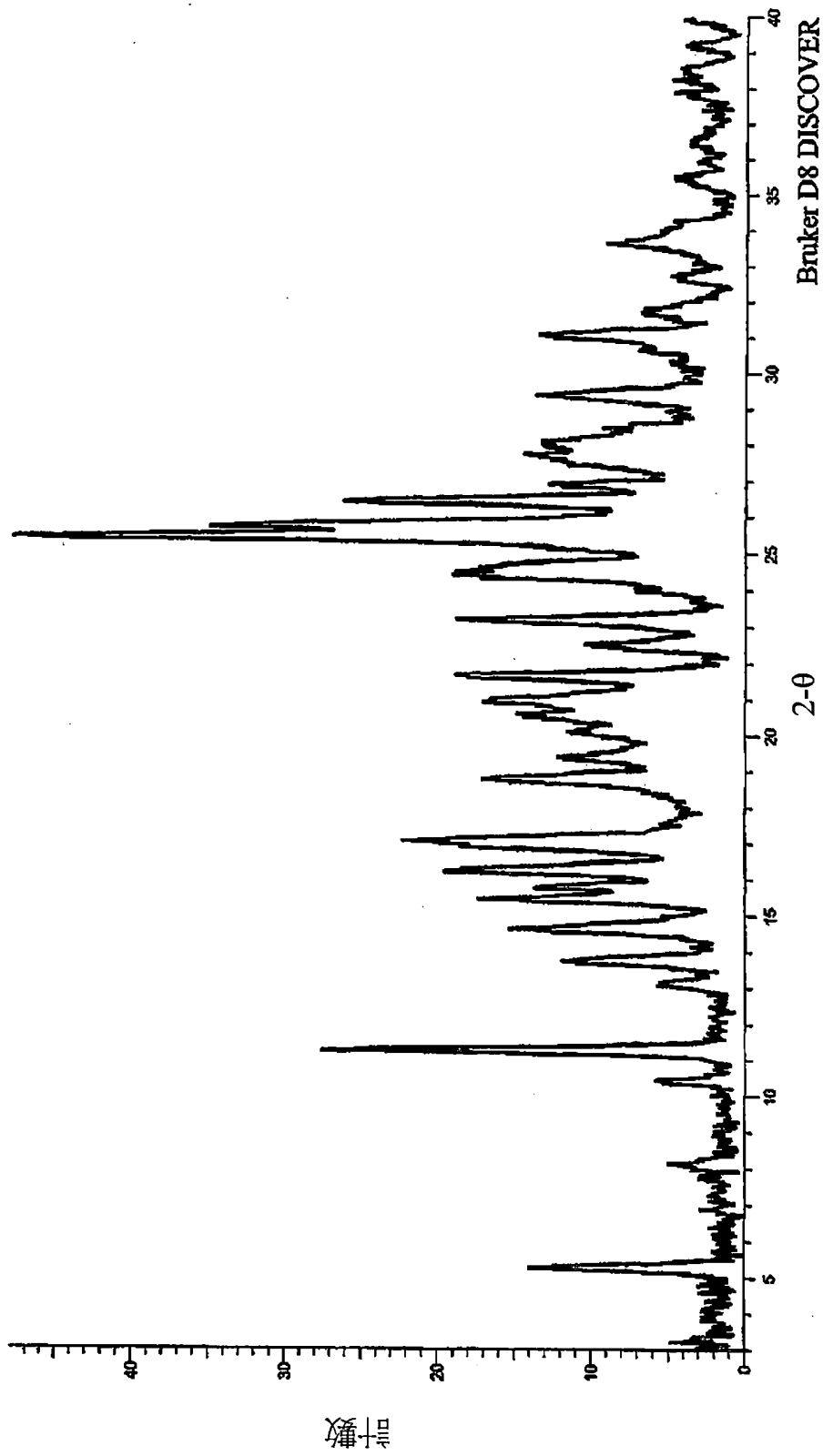


圖12

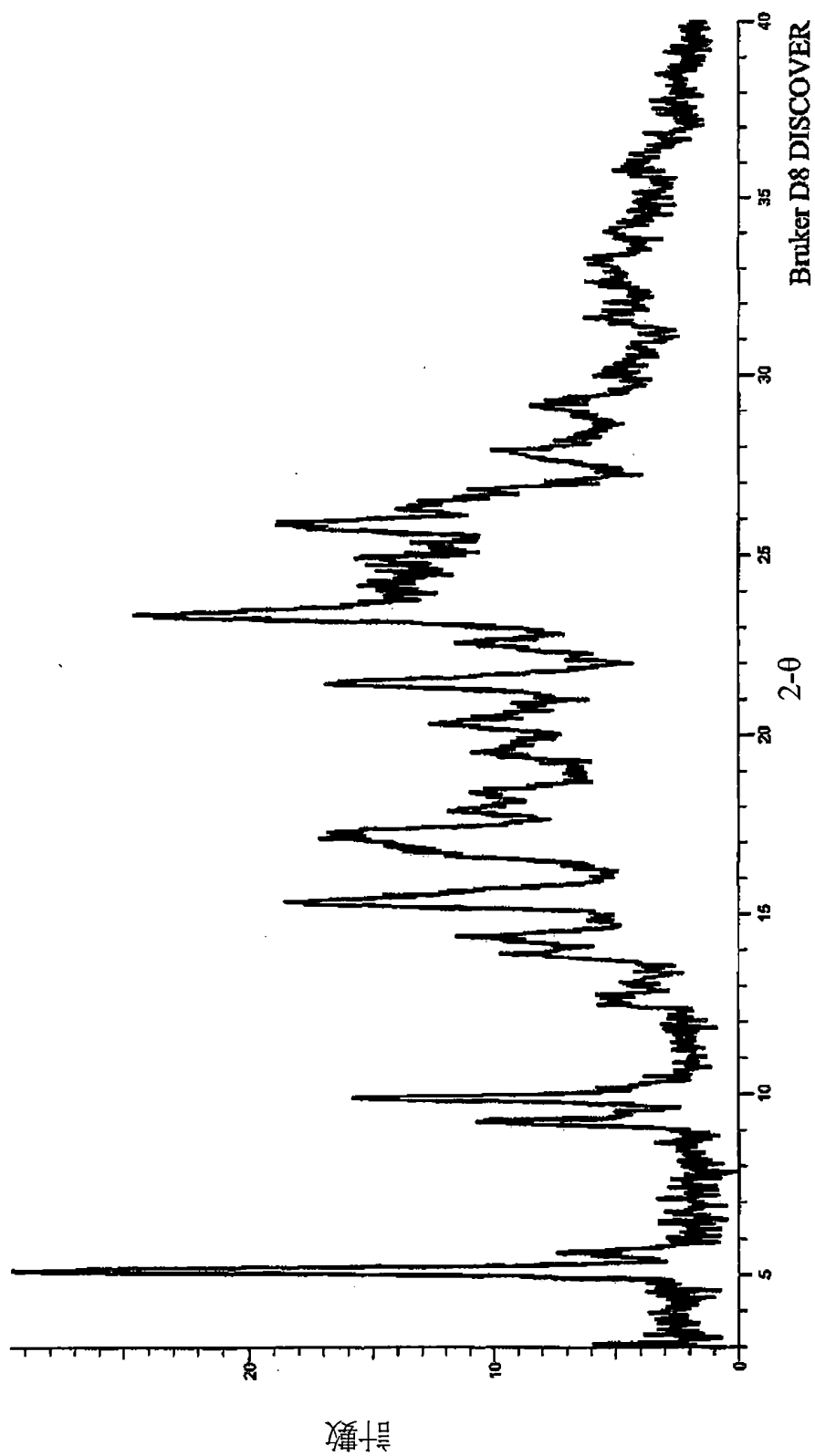


圖13

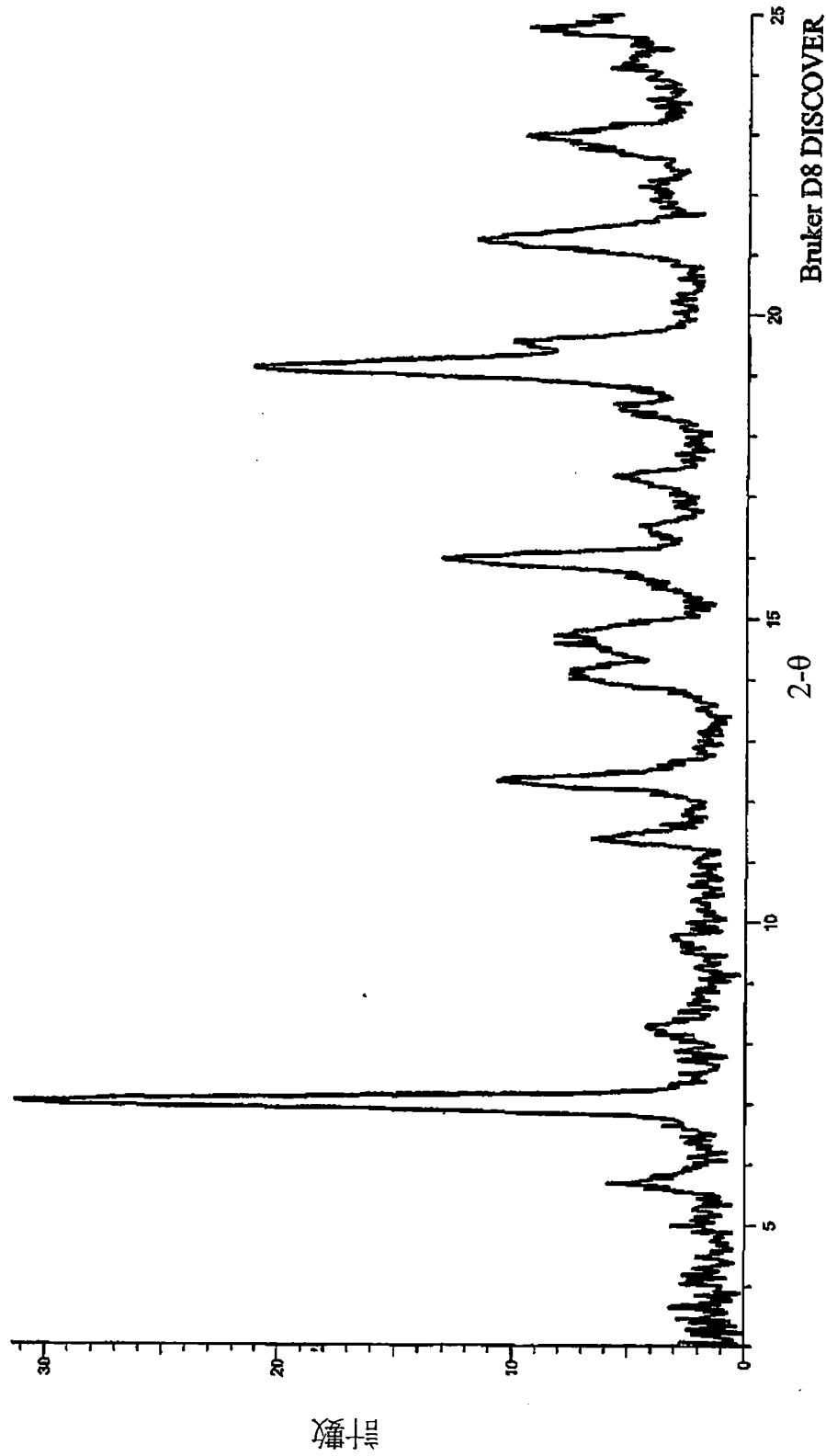


圖14

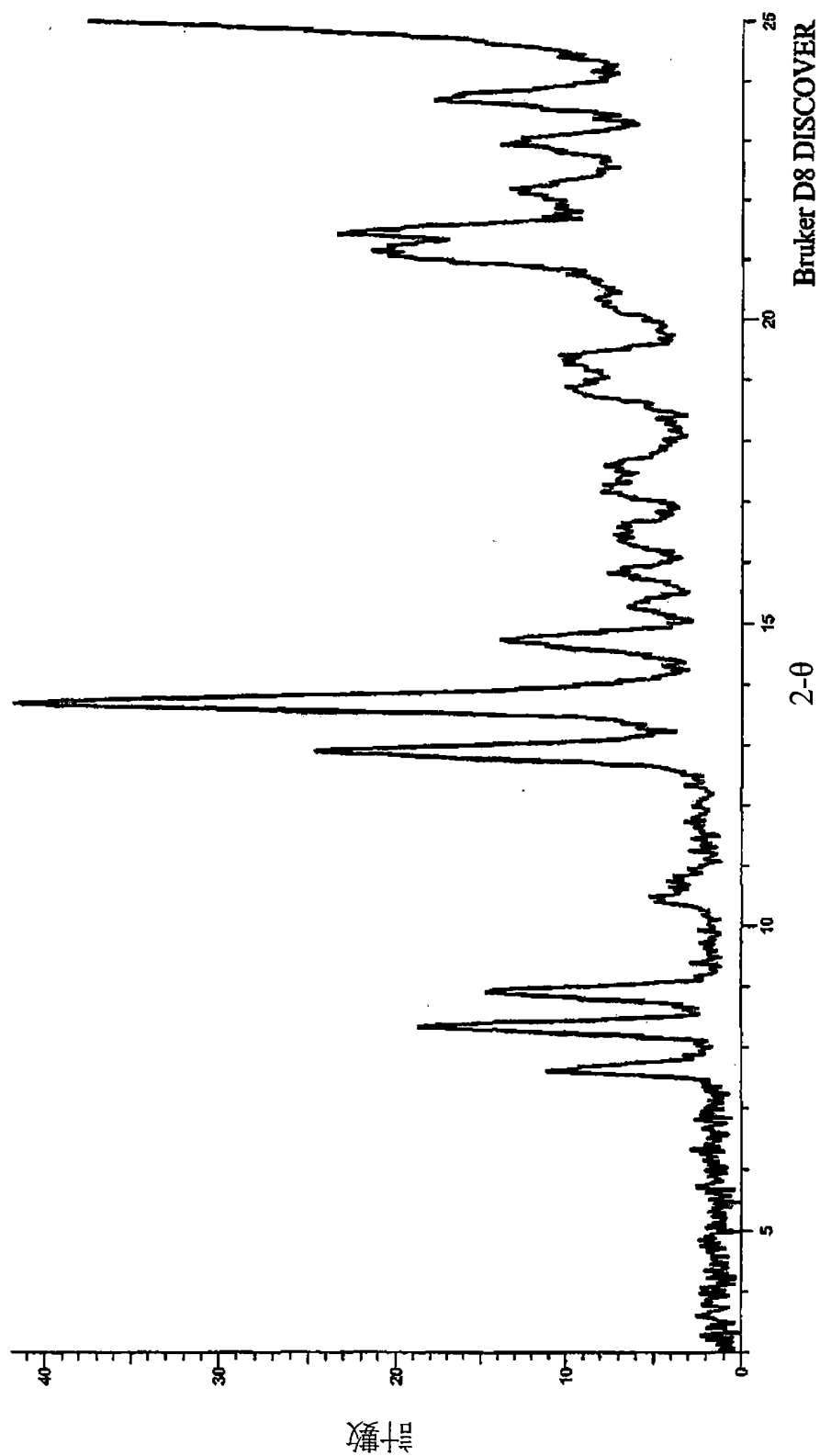


圖15

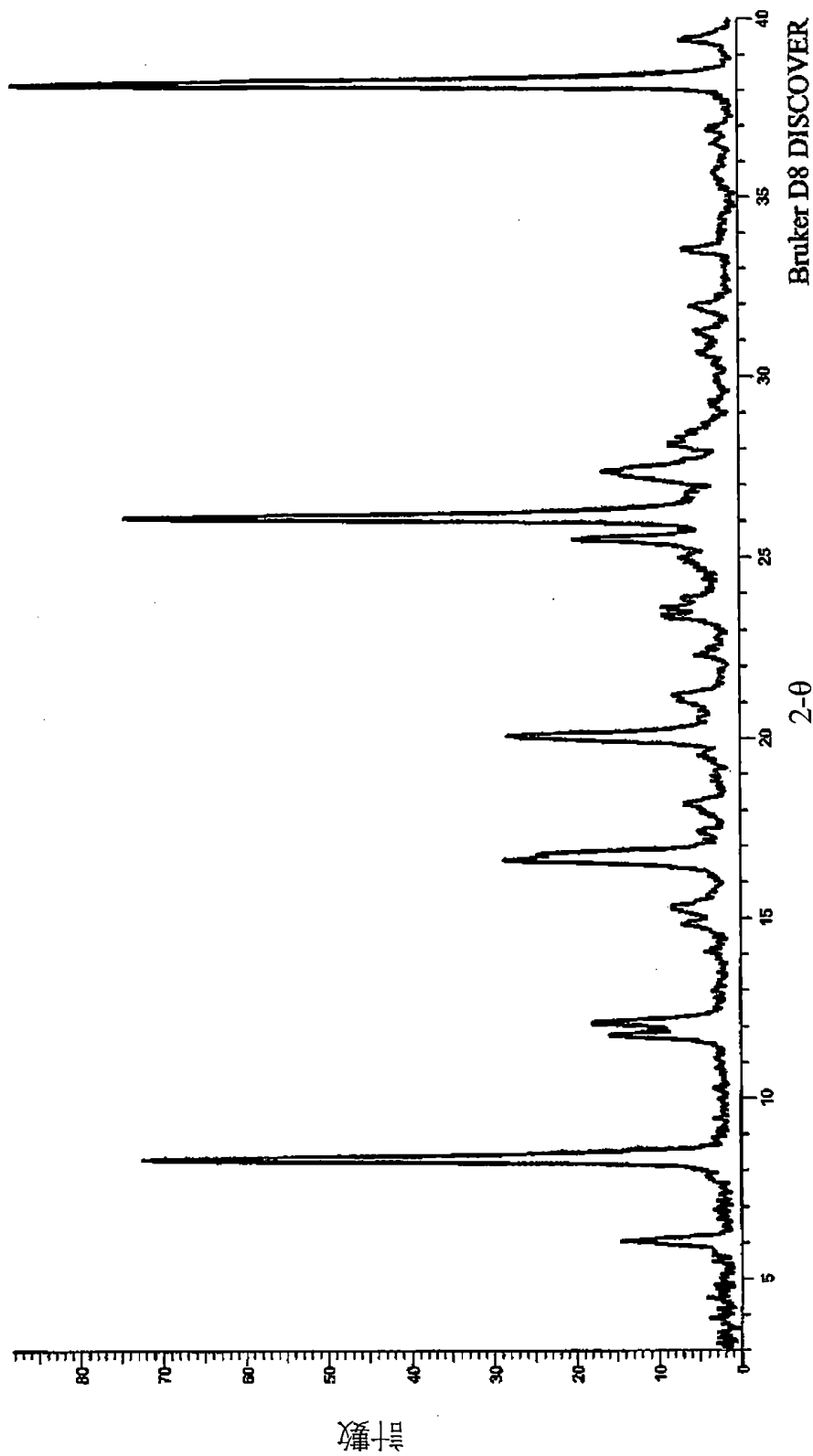


圖16

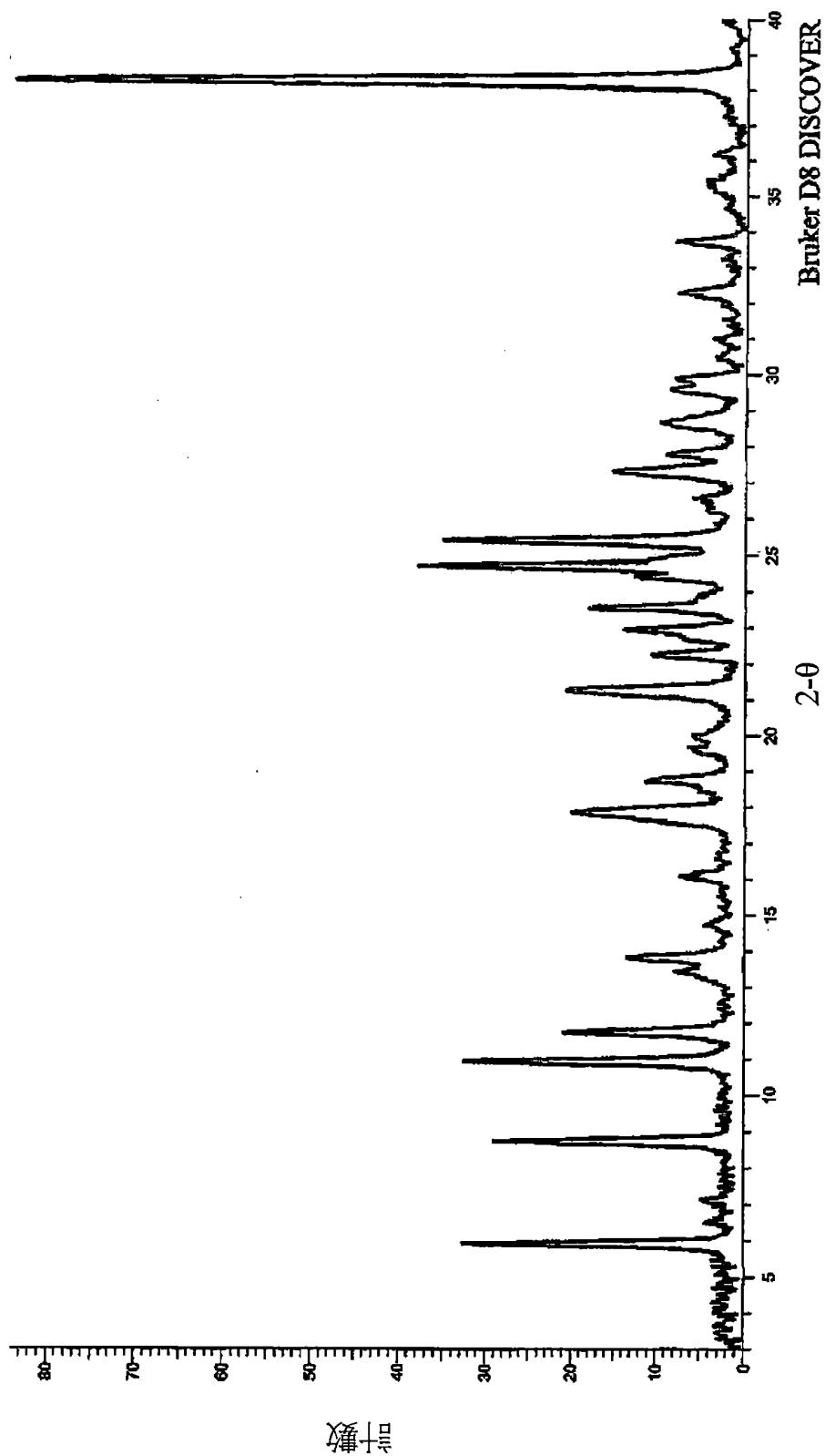


圖17

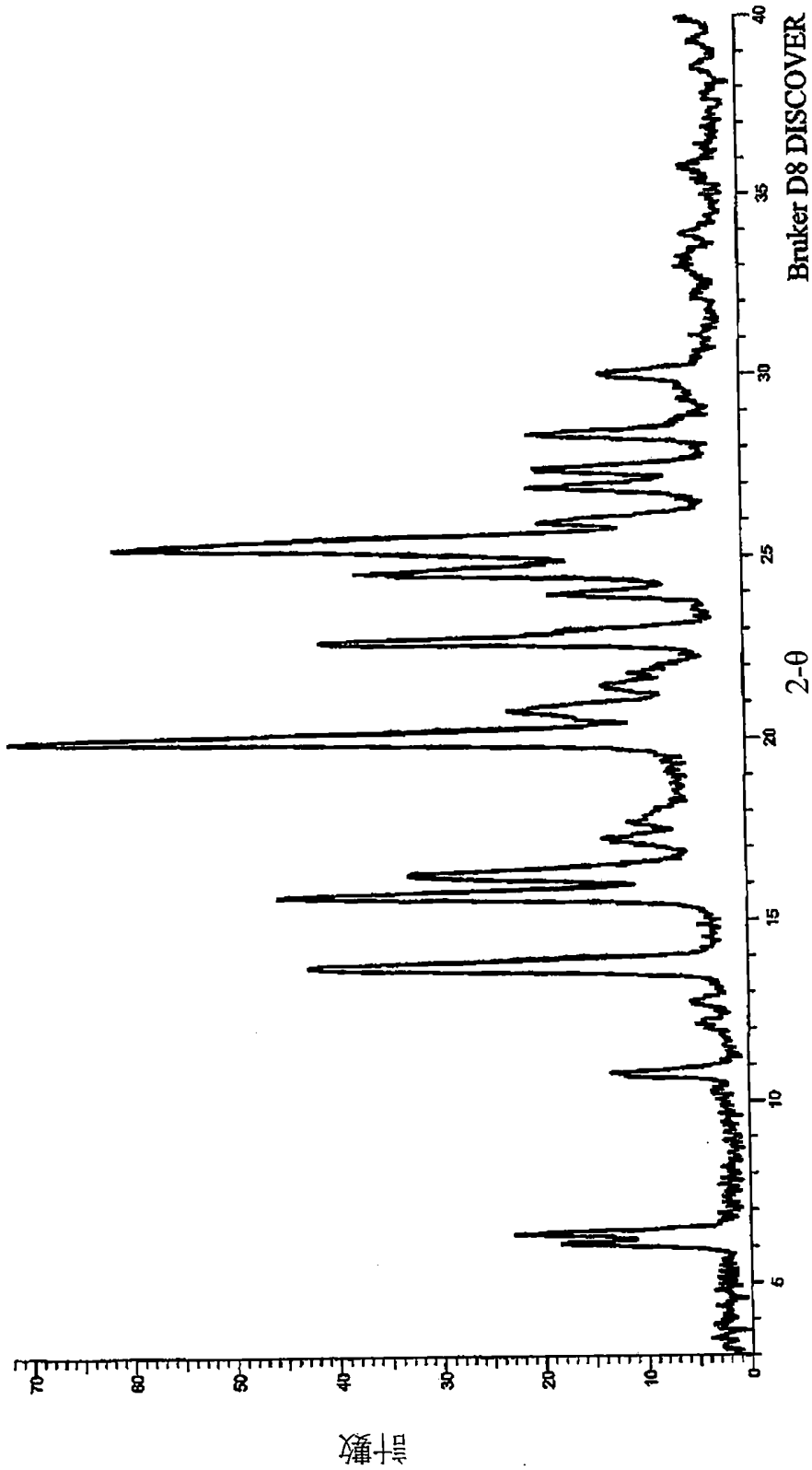


圖 18

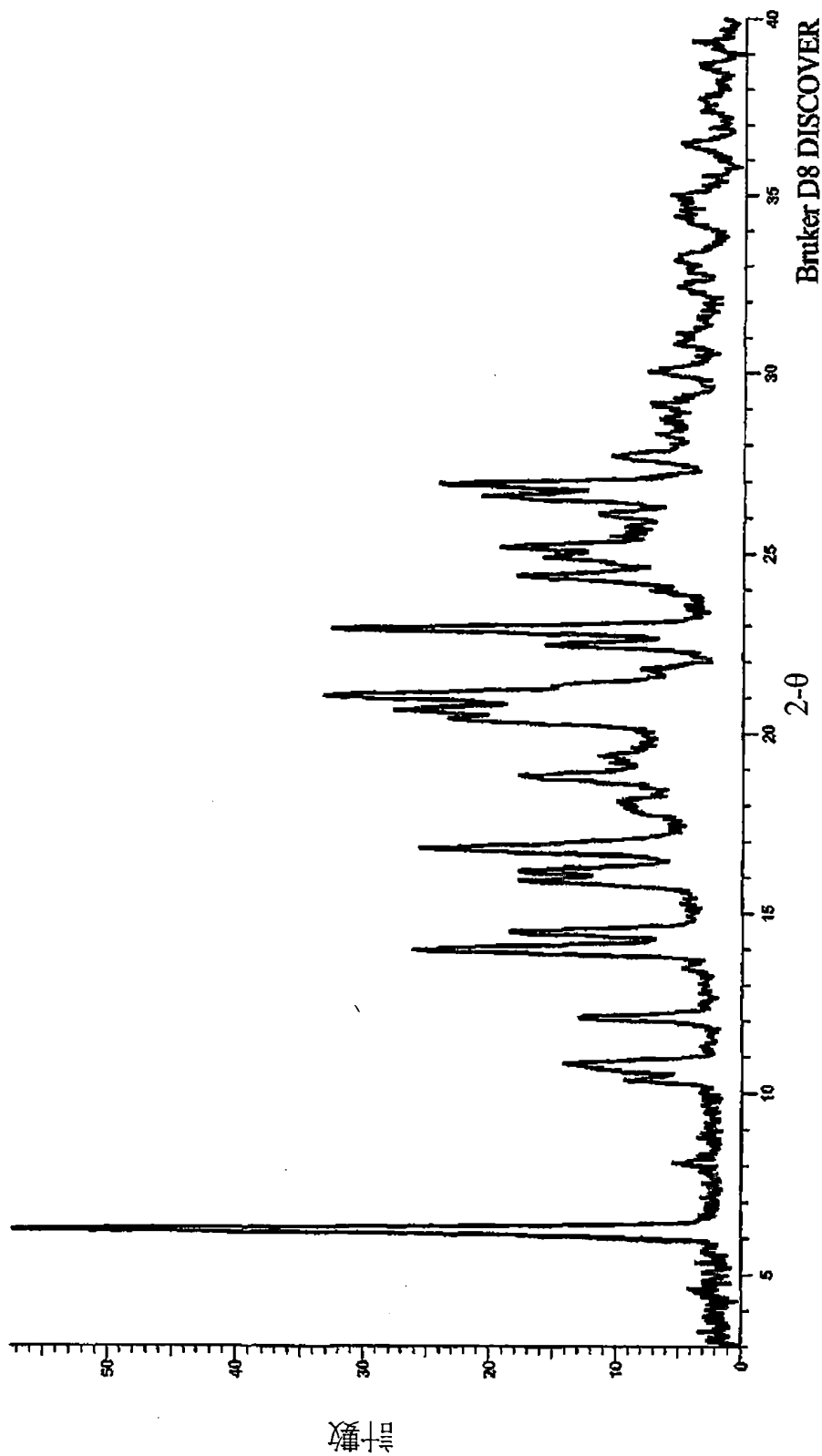


圖19

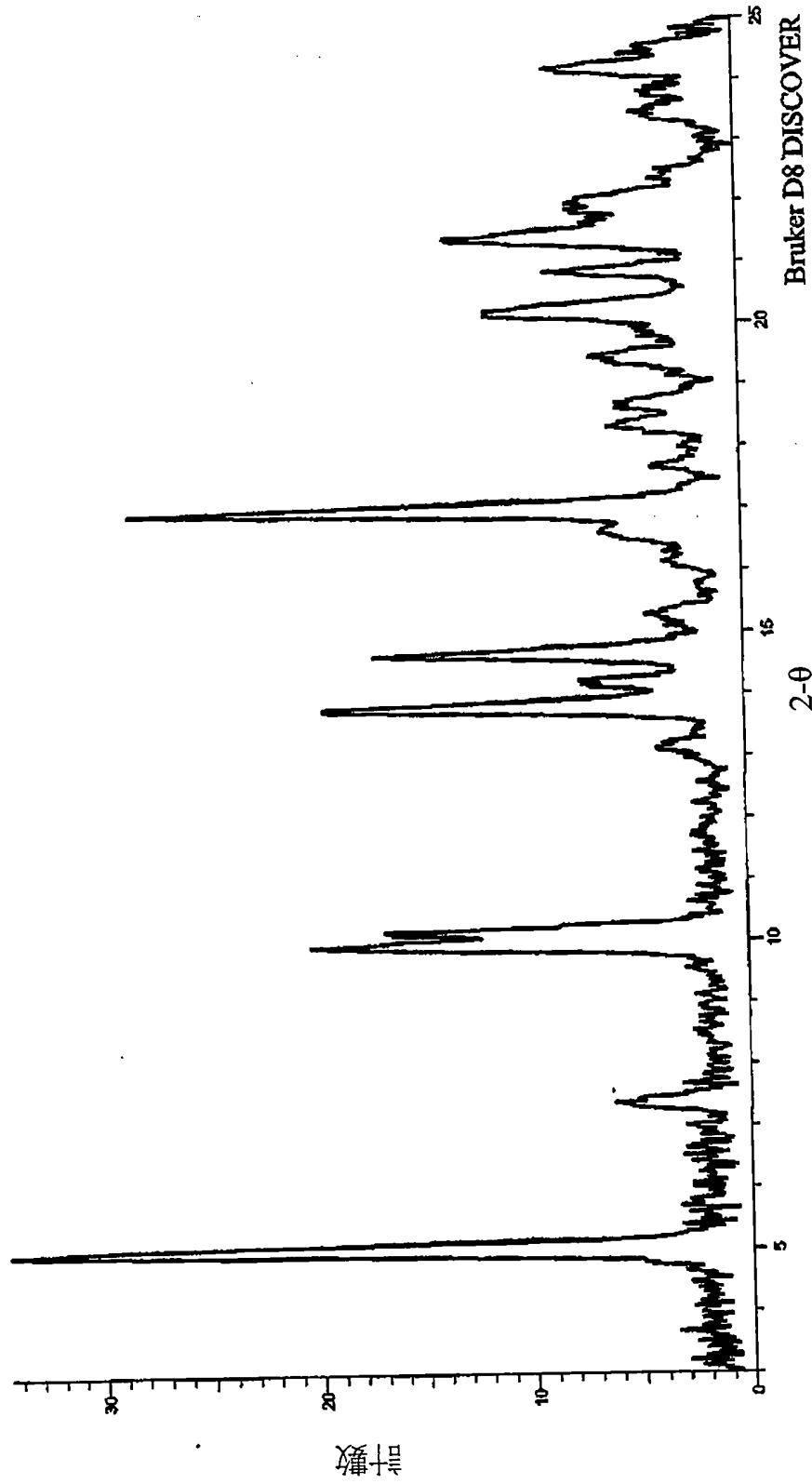


圖20

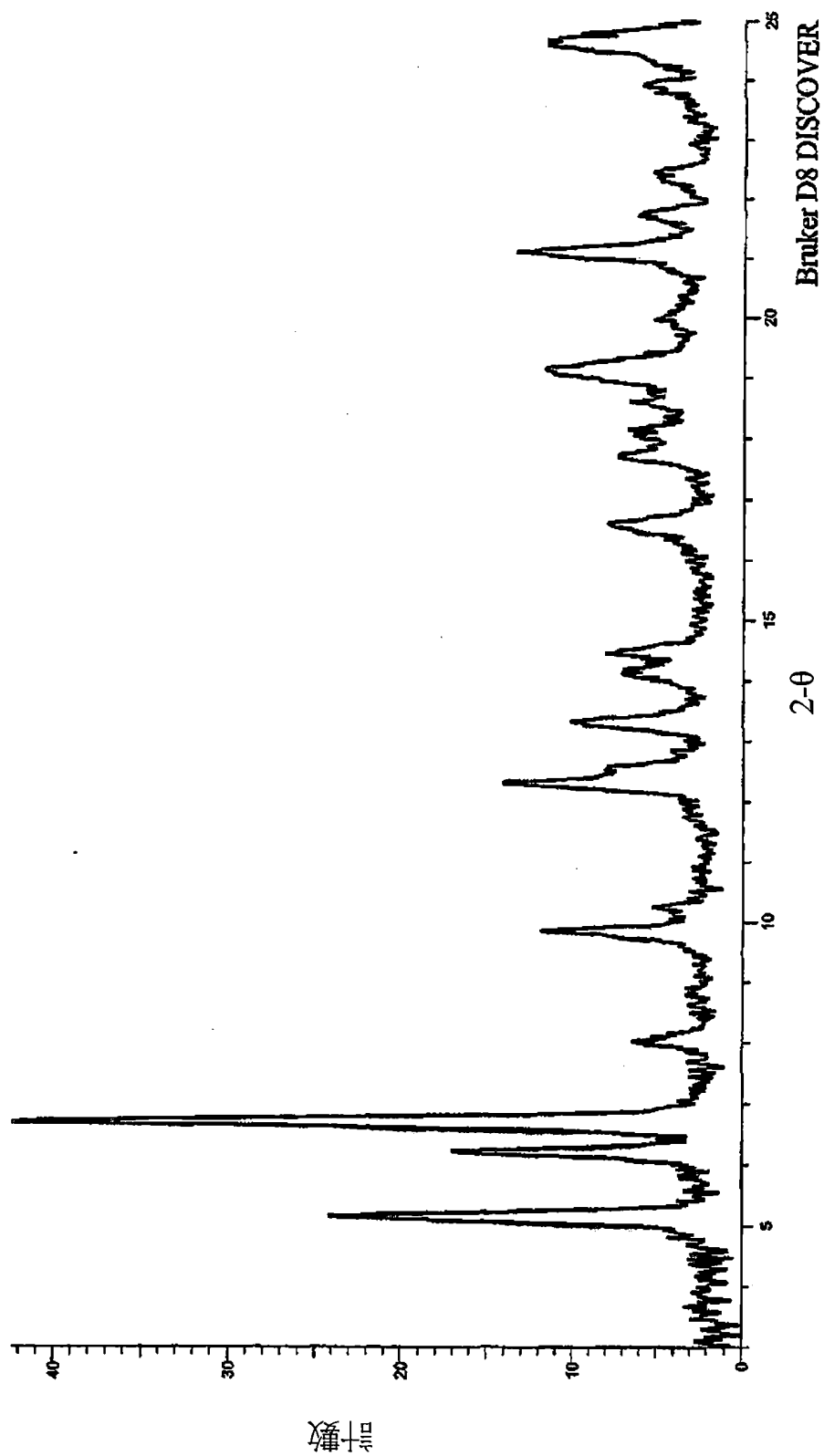


圖21

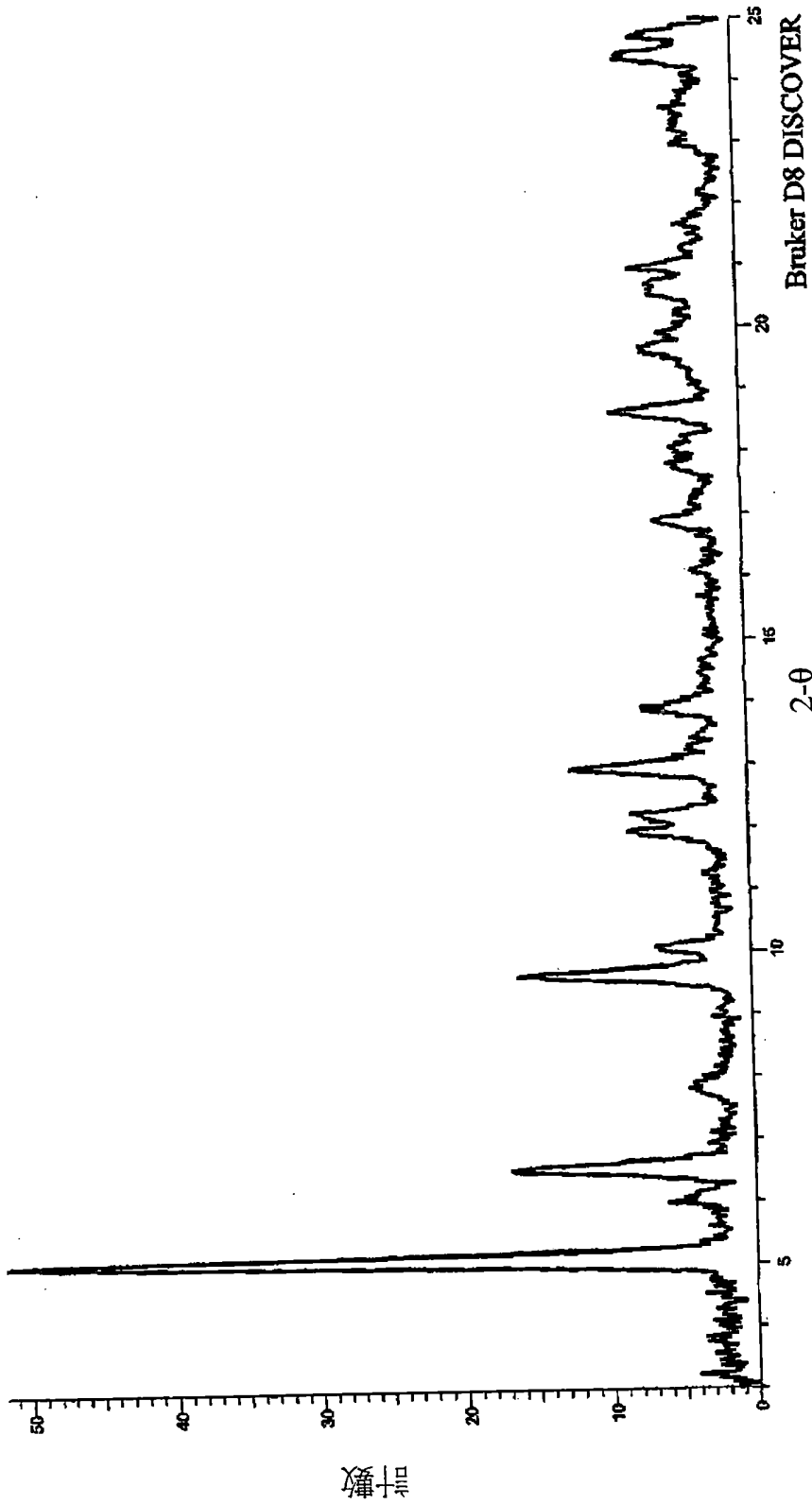


圖 22

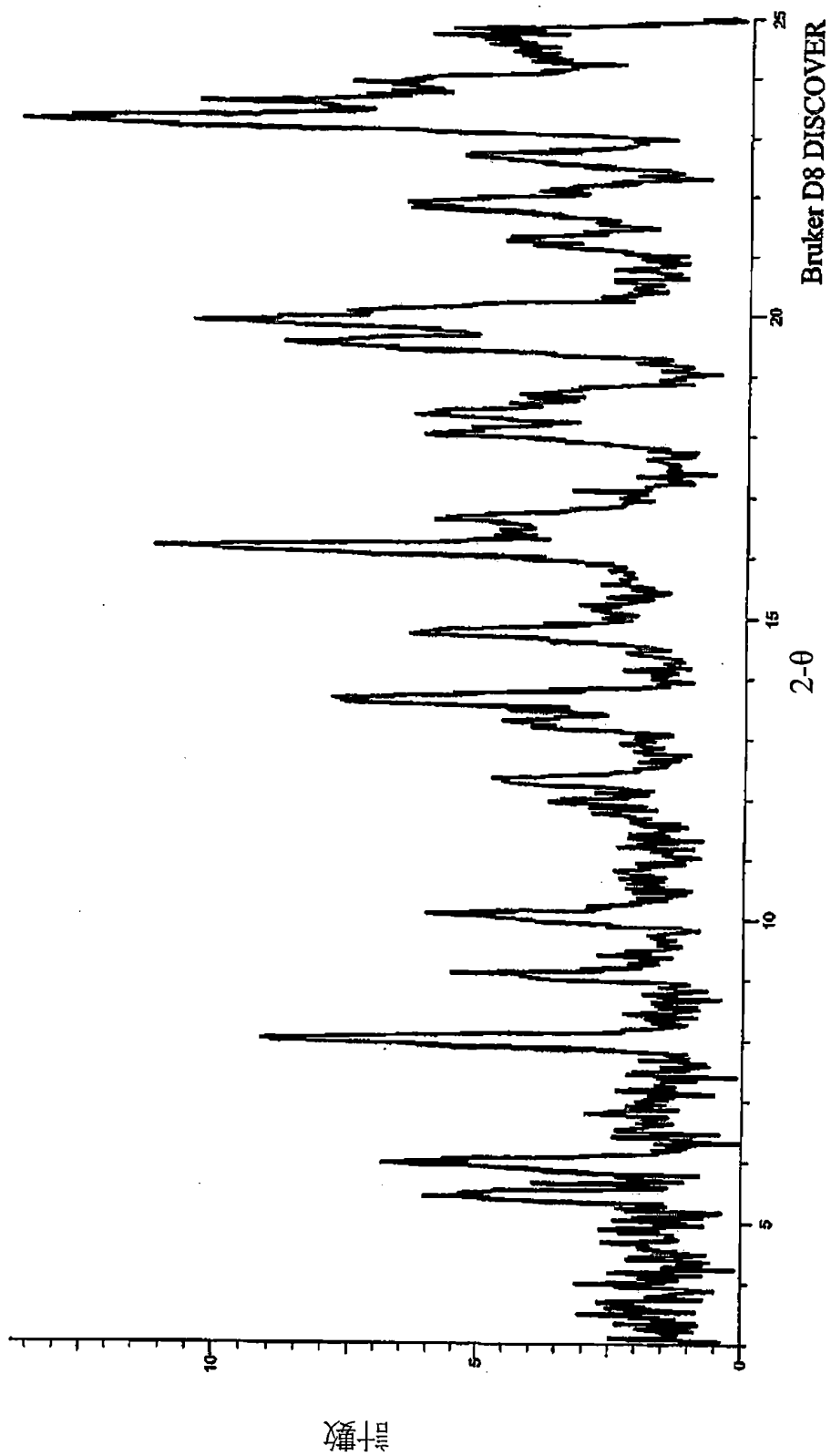


圖23

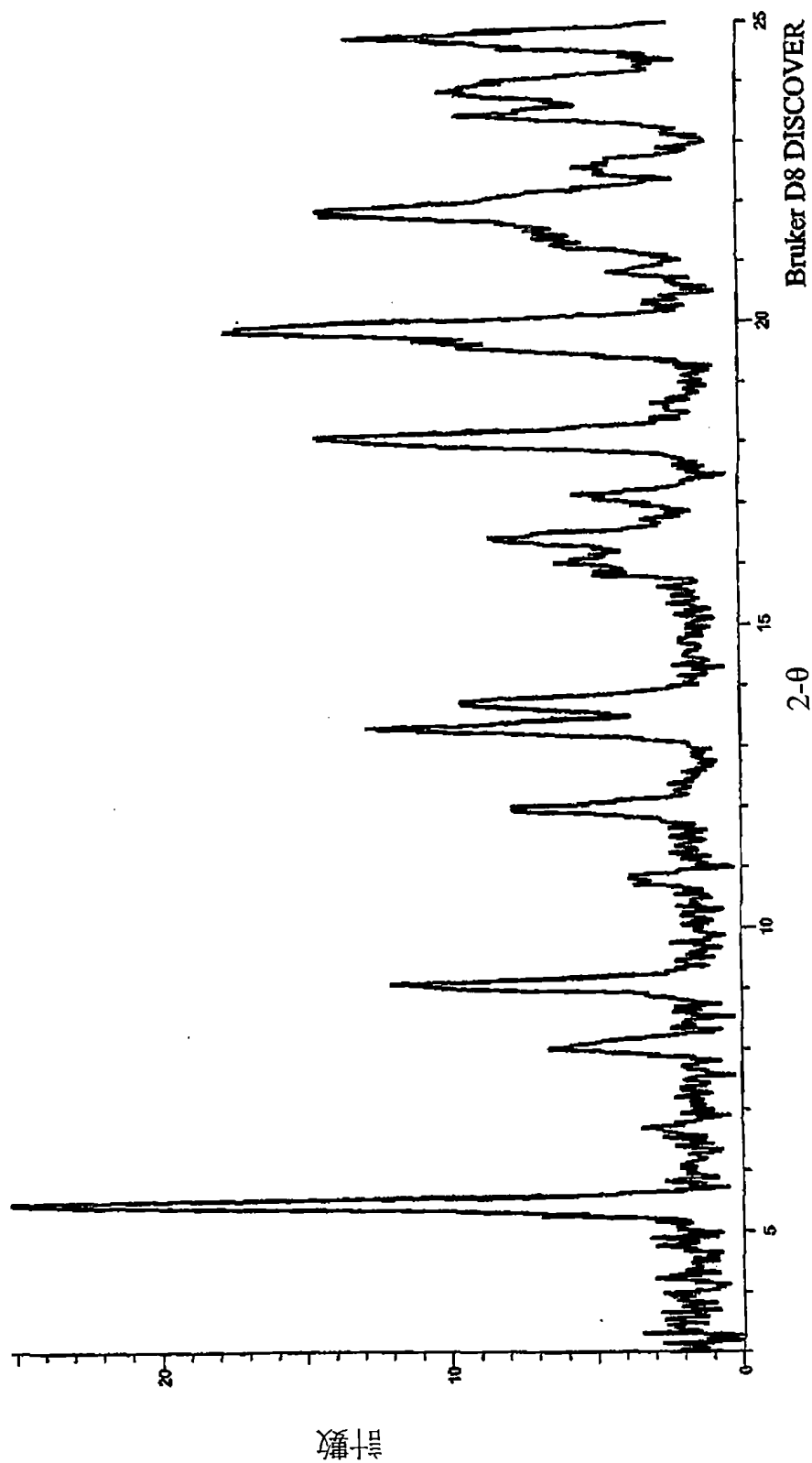


圖24

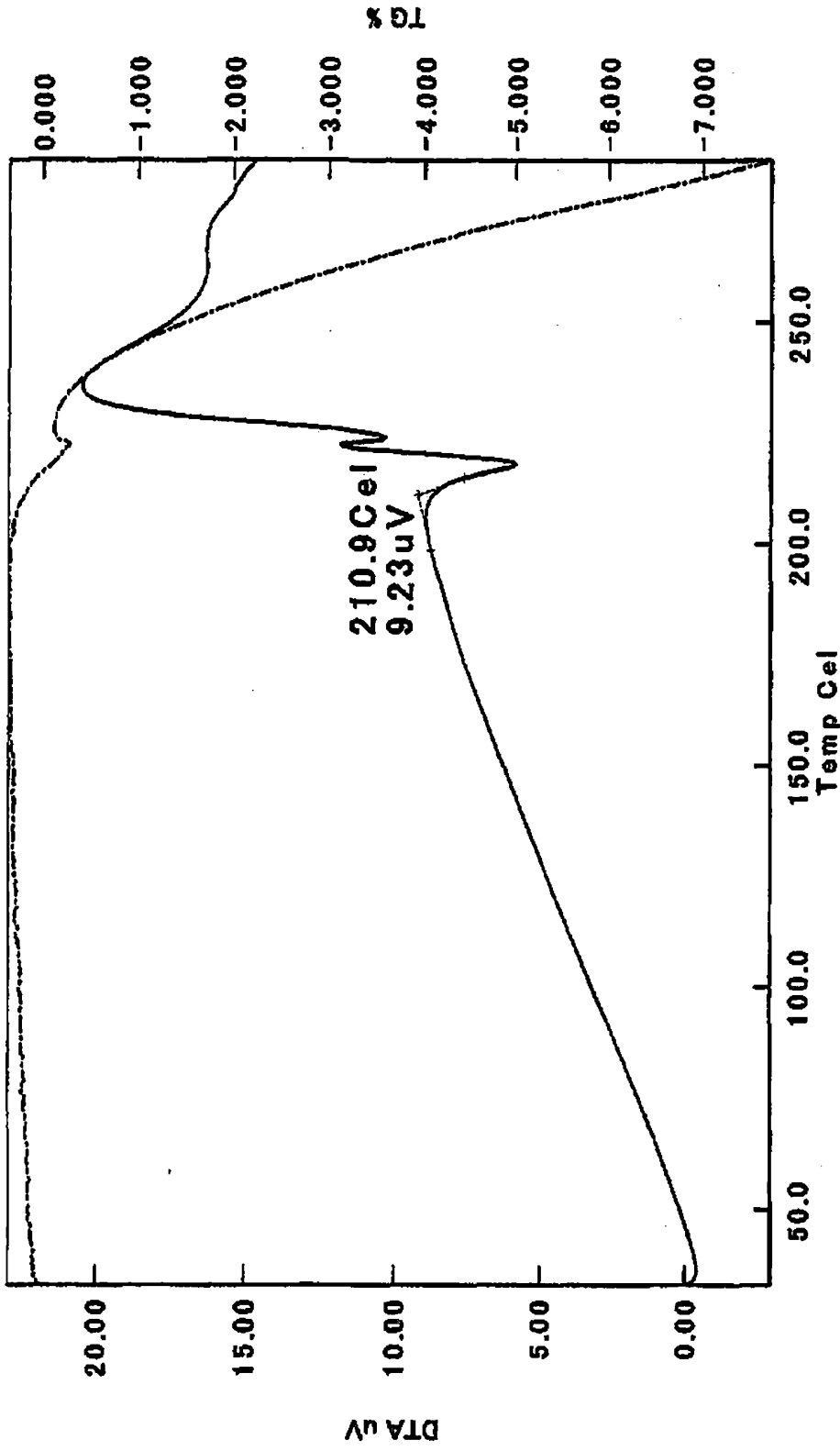


圖25

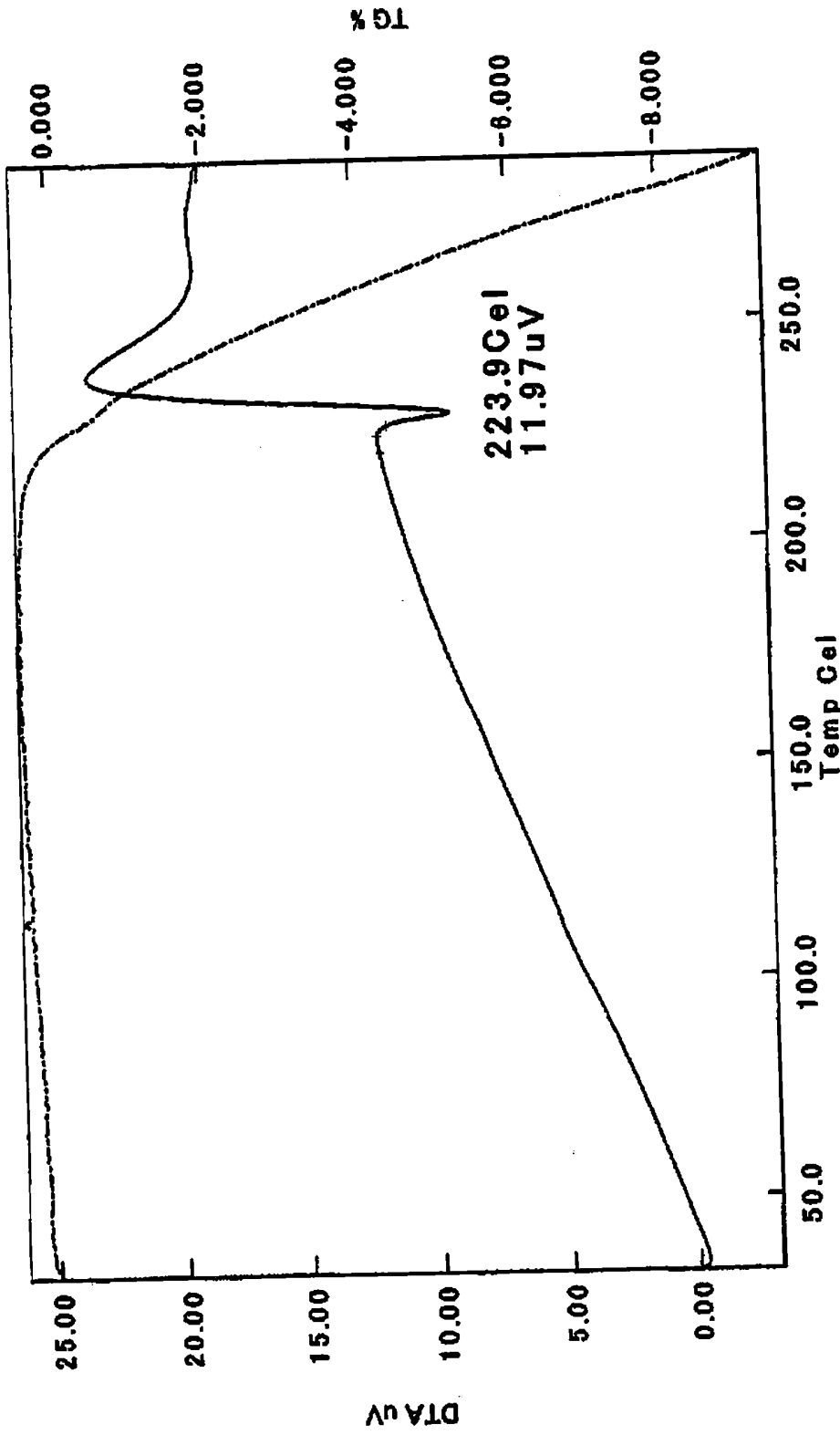


圖26

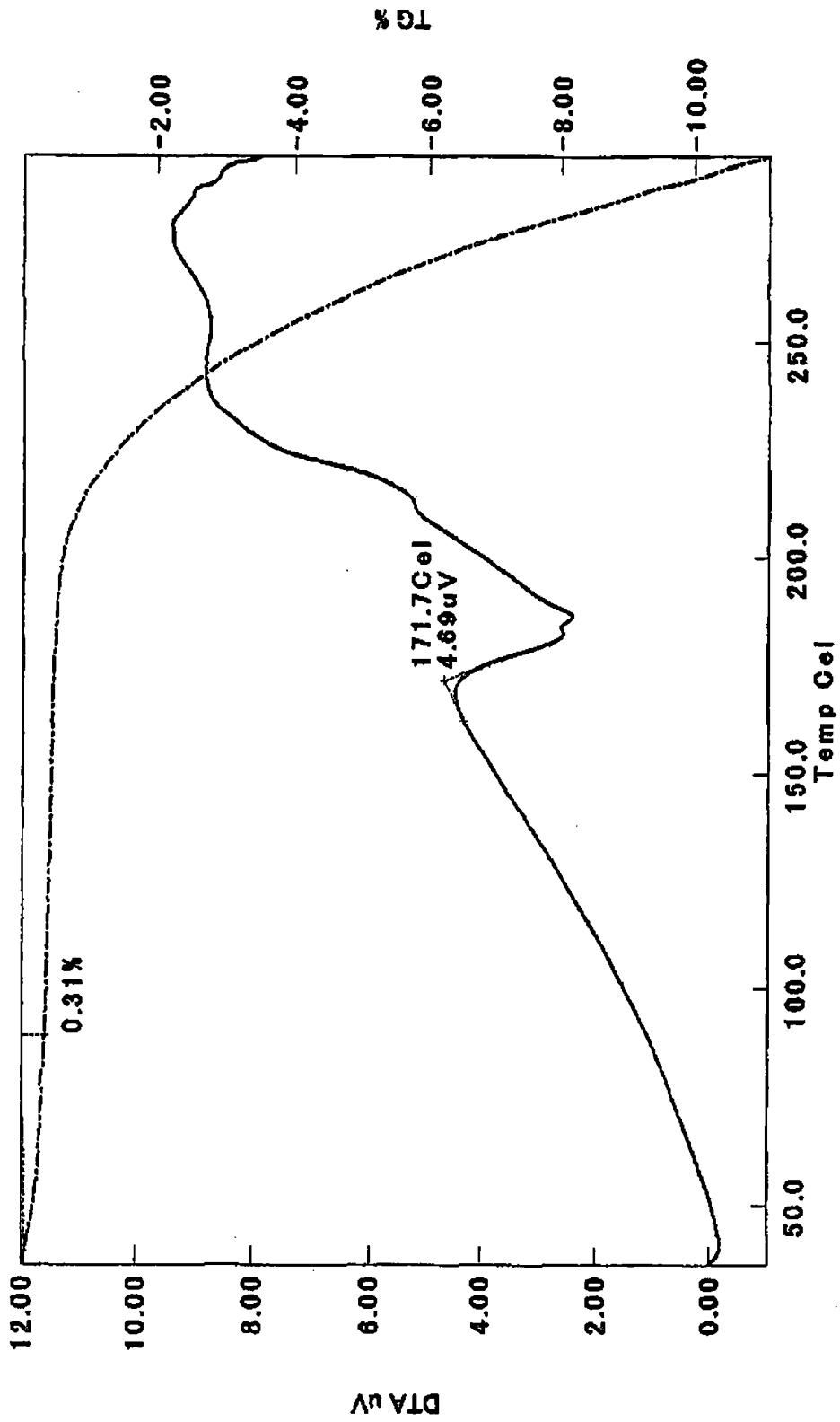


圖 27

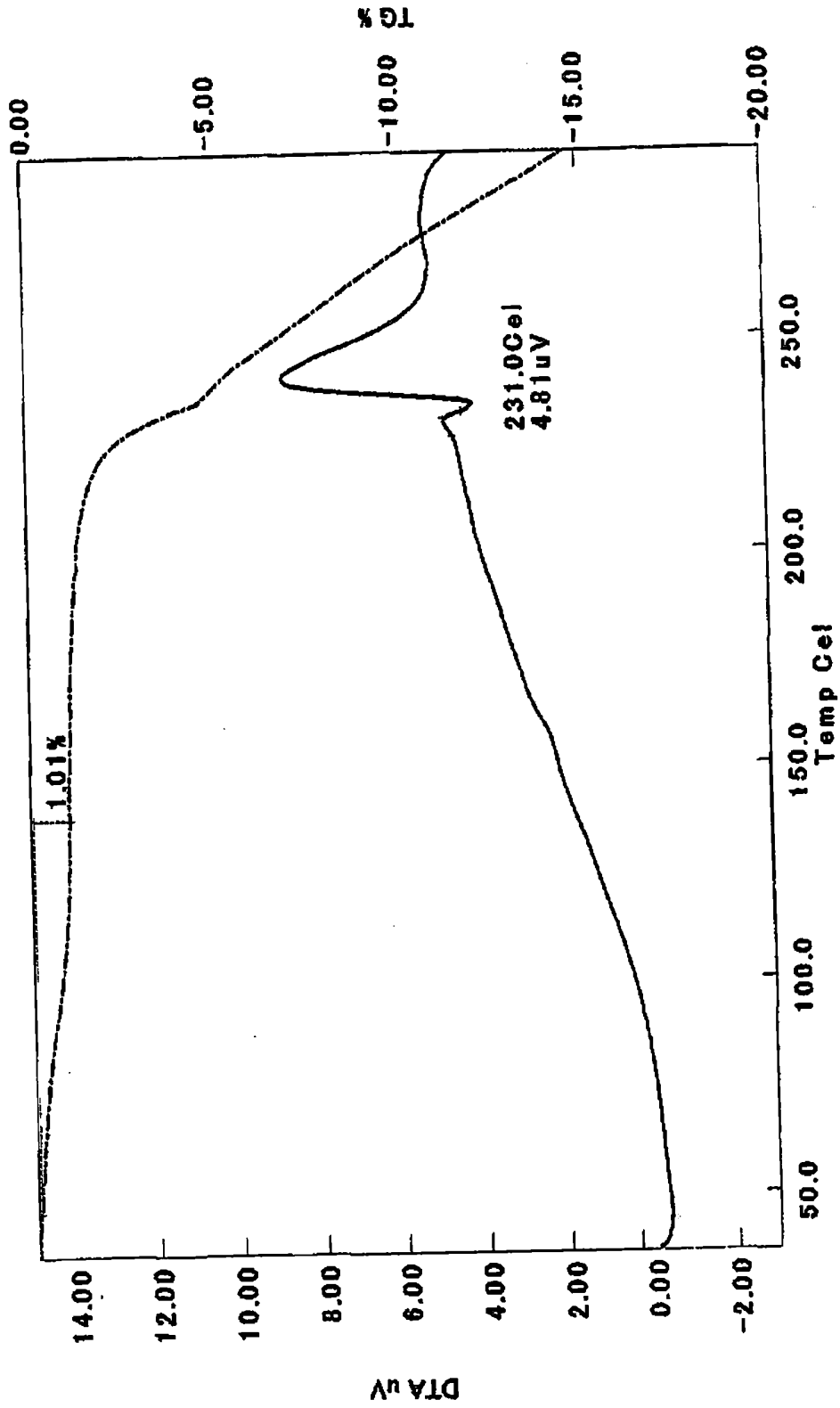


圖28

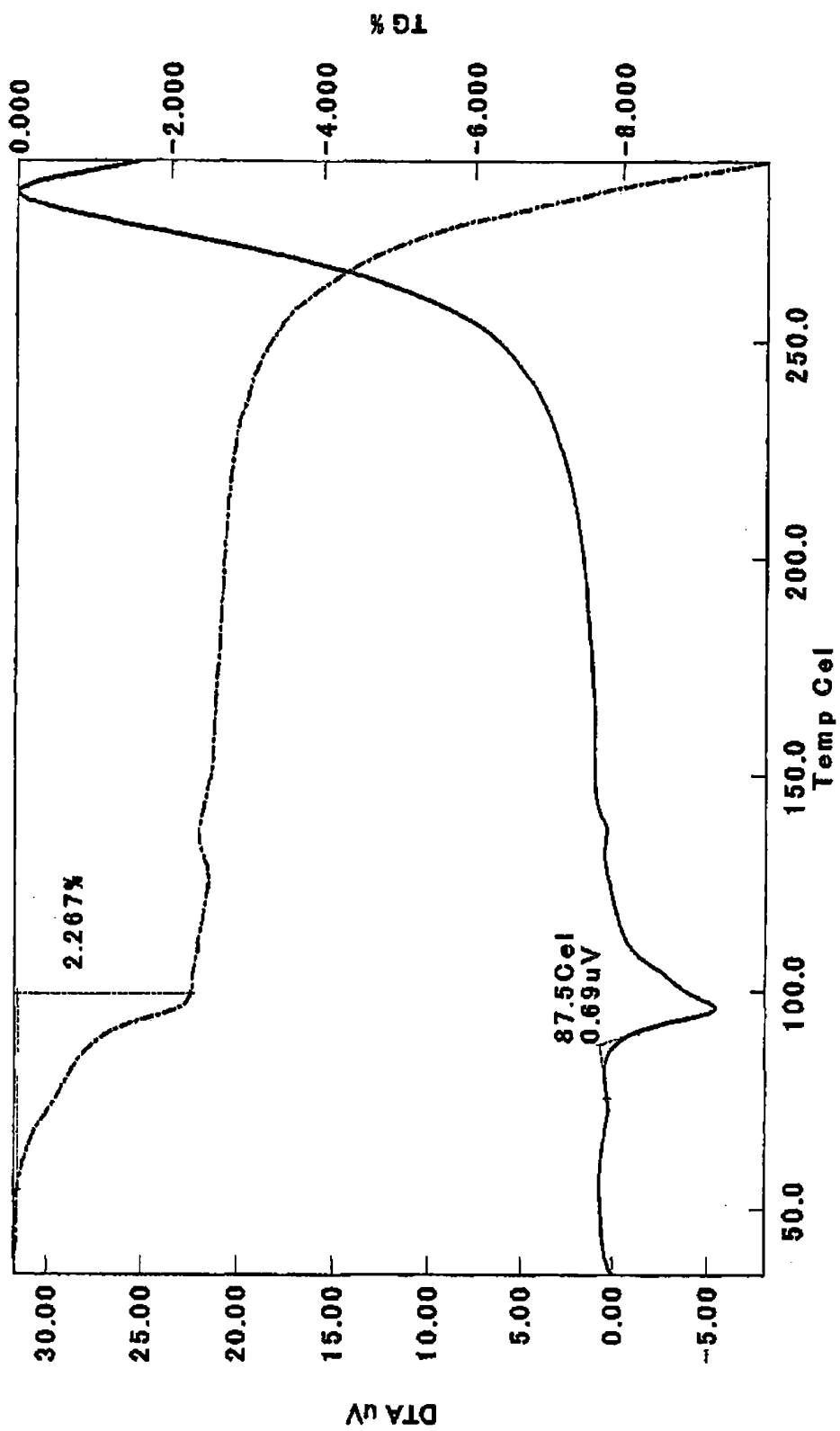


圖29

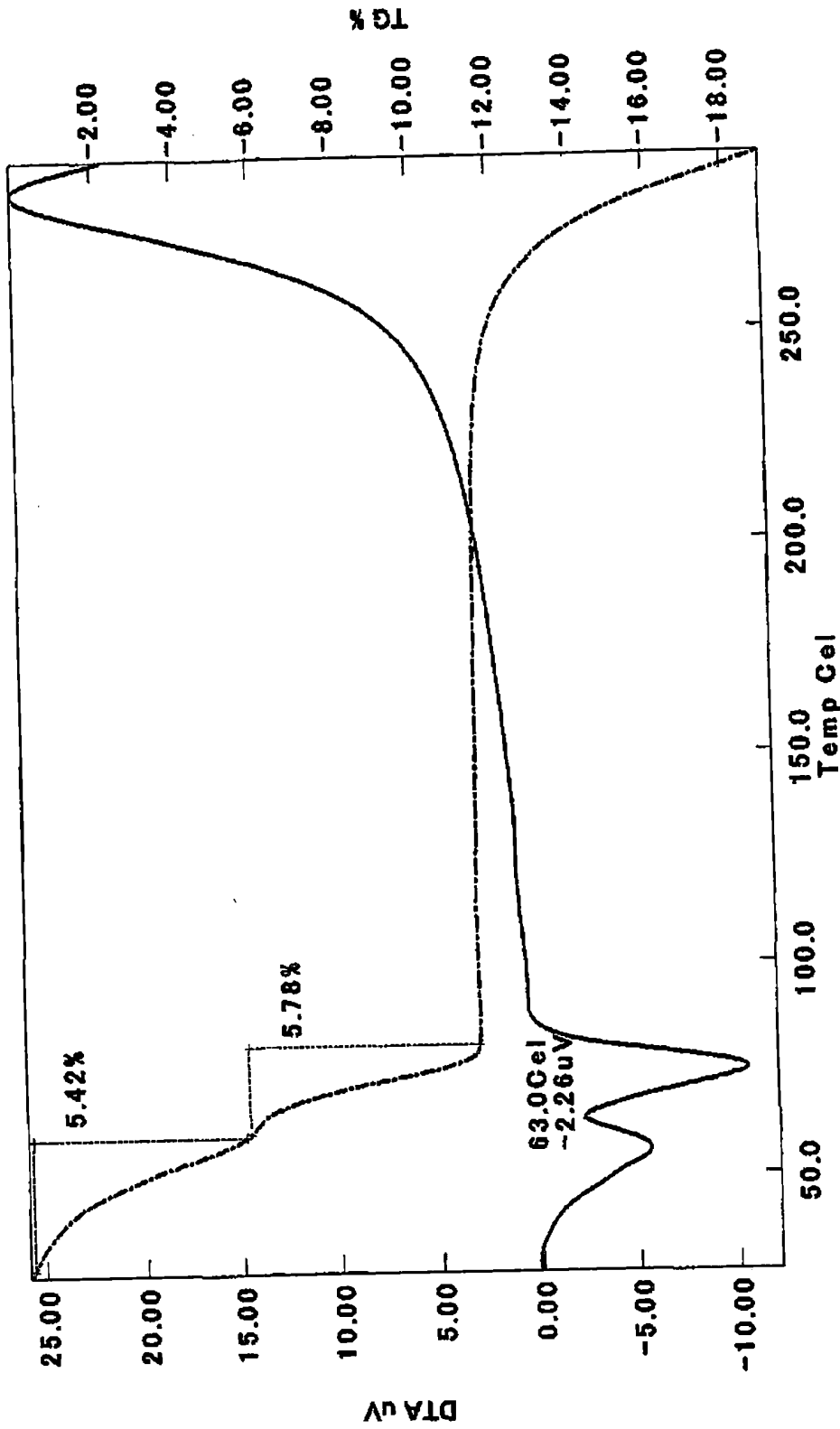


圖30

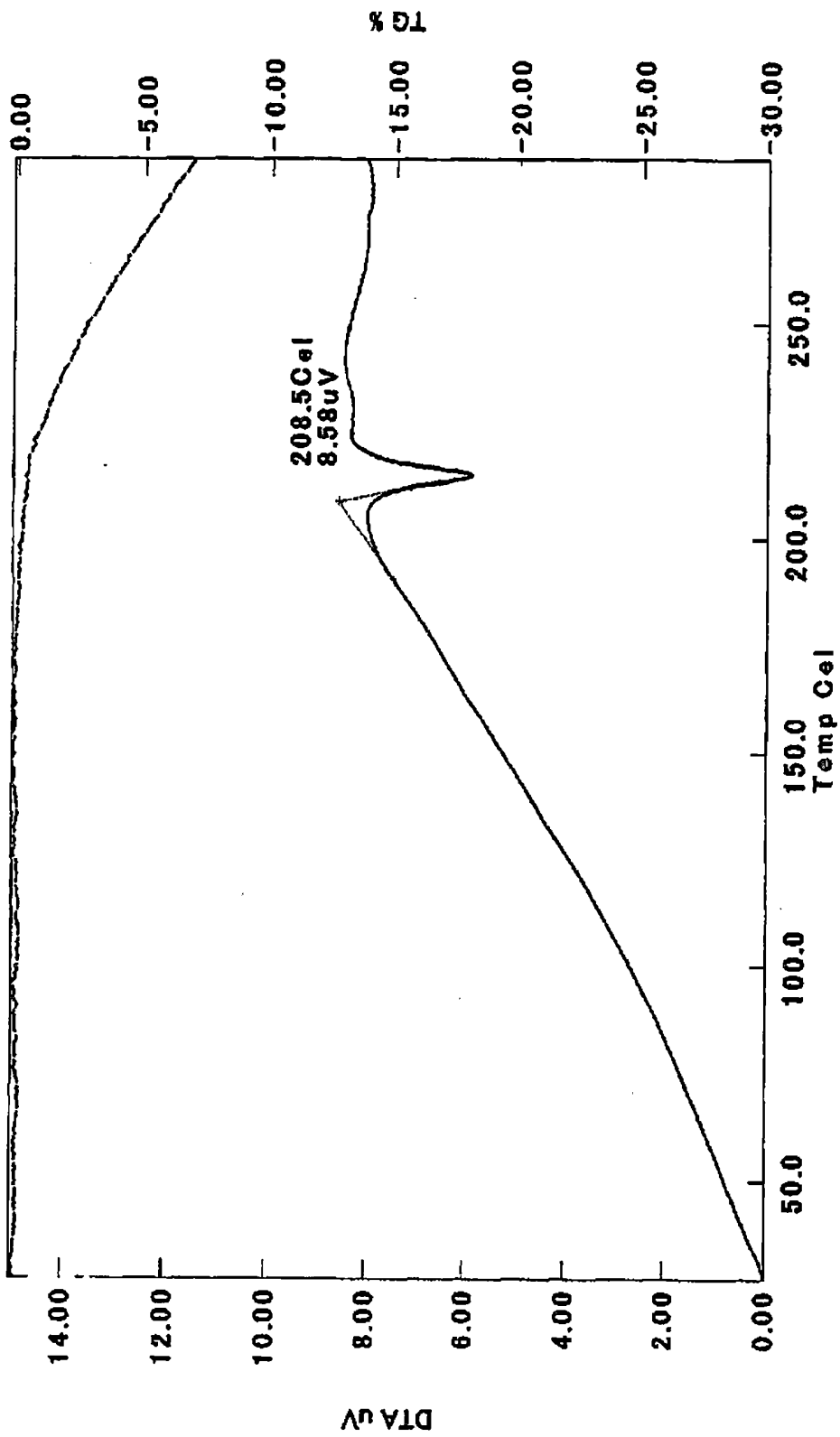


圖31

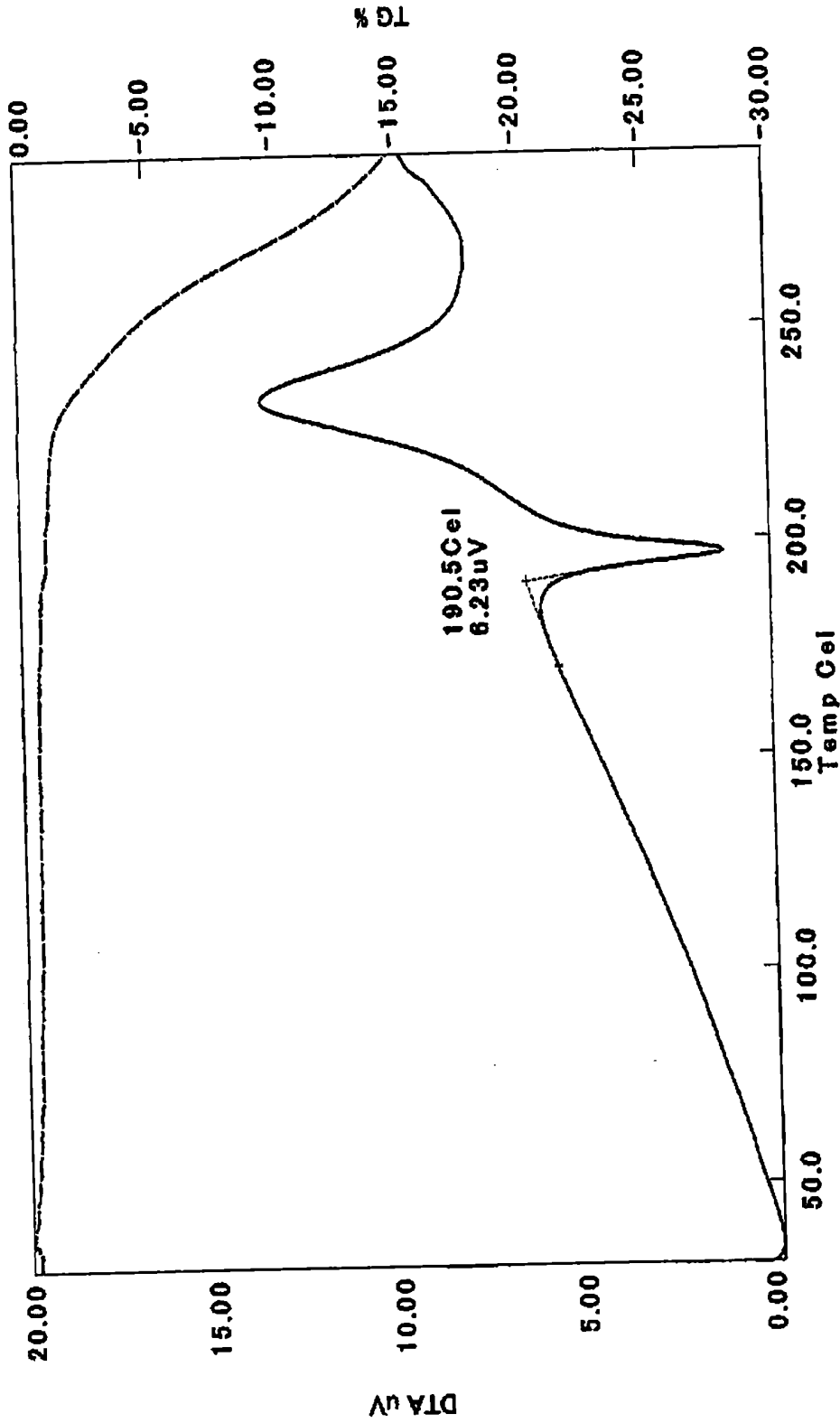


圖32

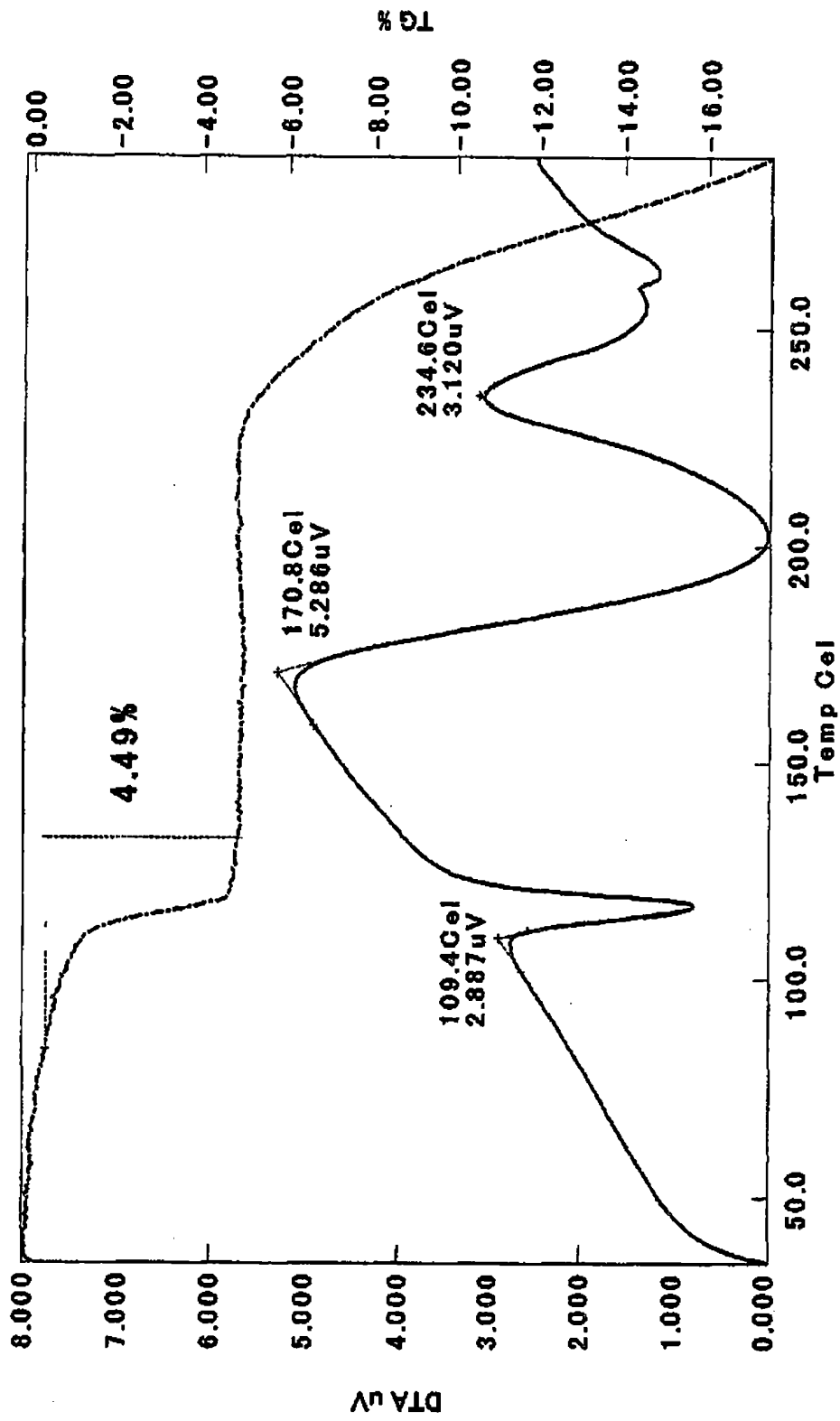


图33

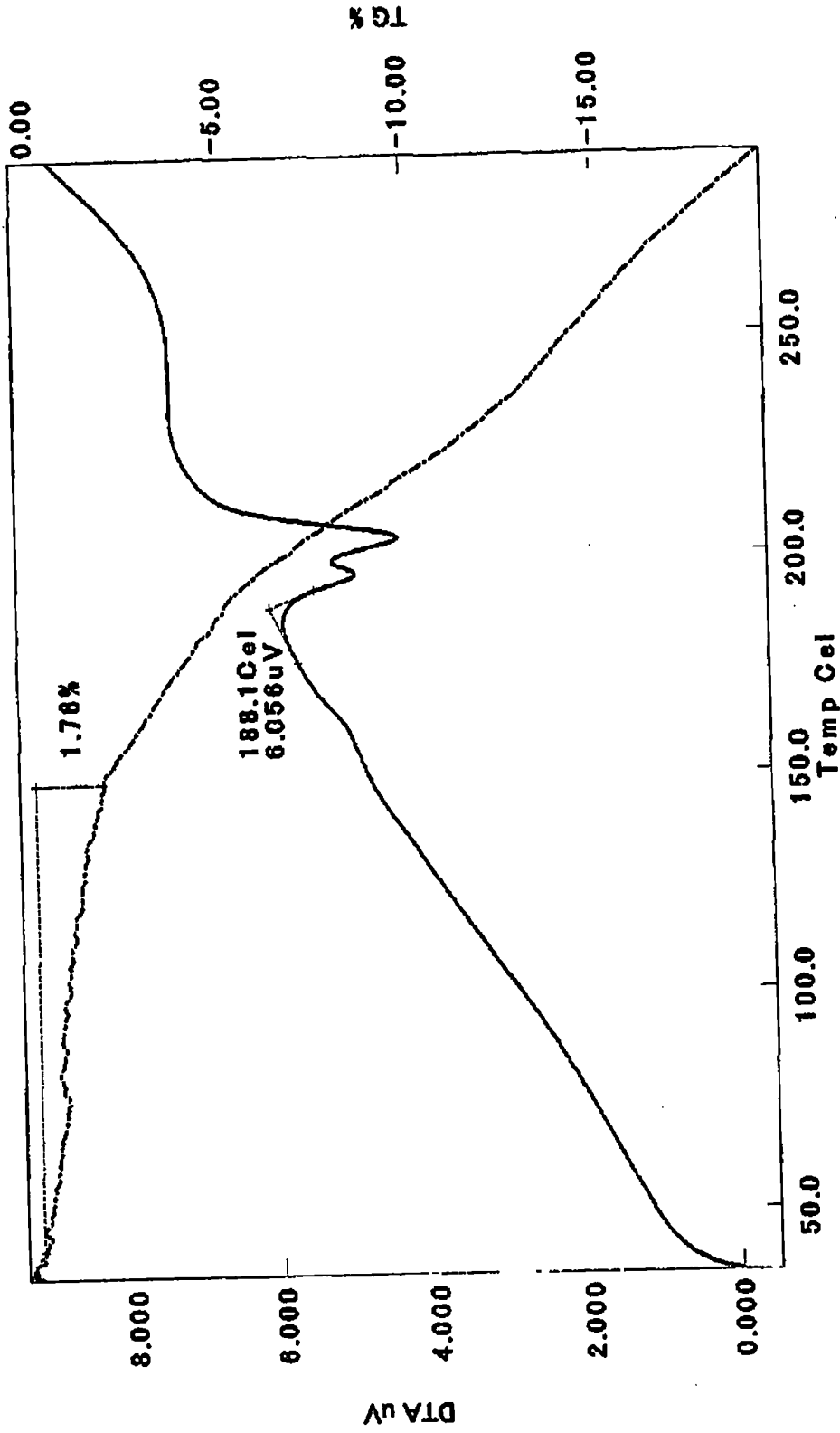


圖34

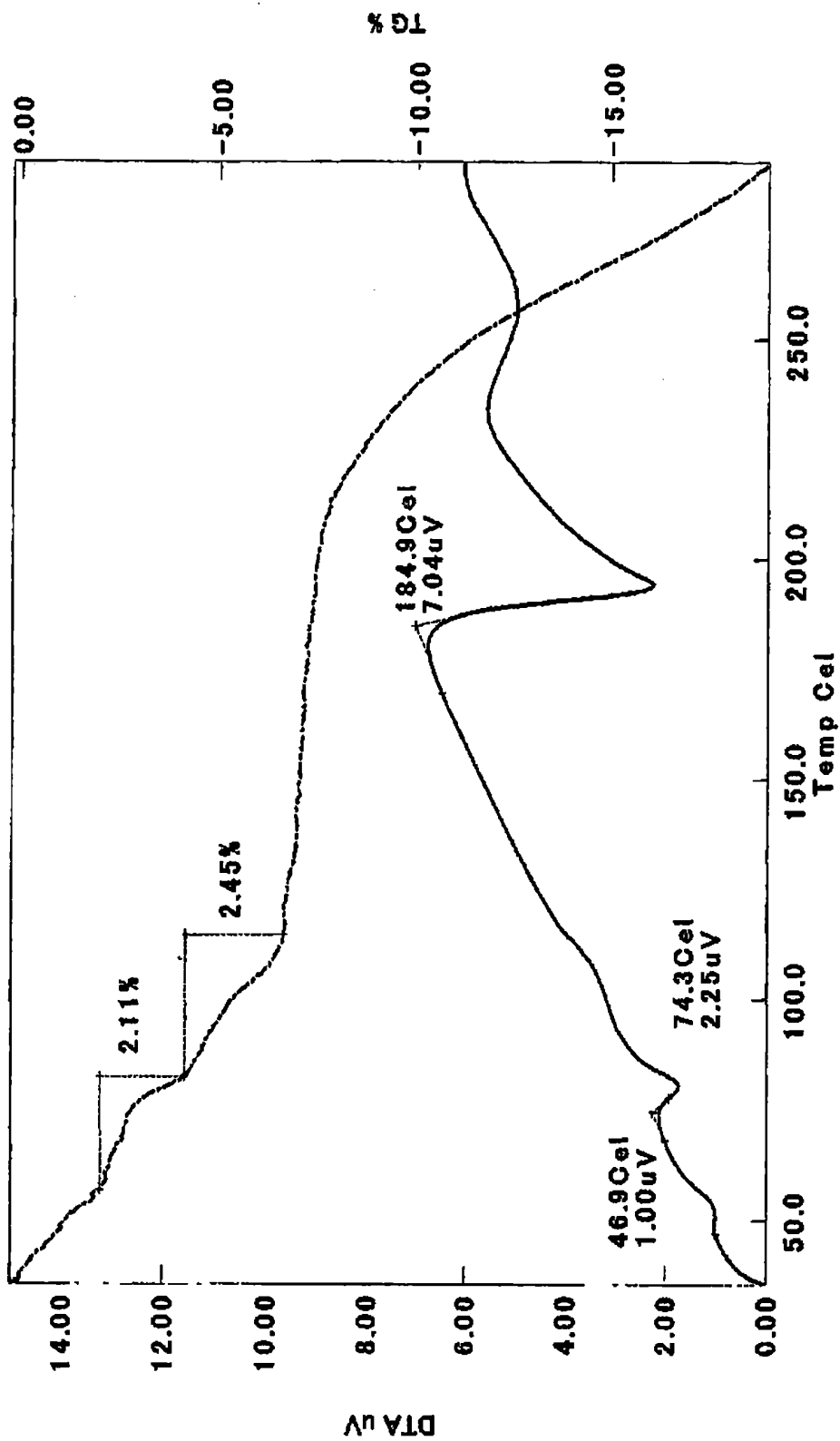


圖35

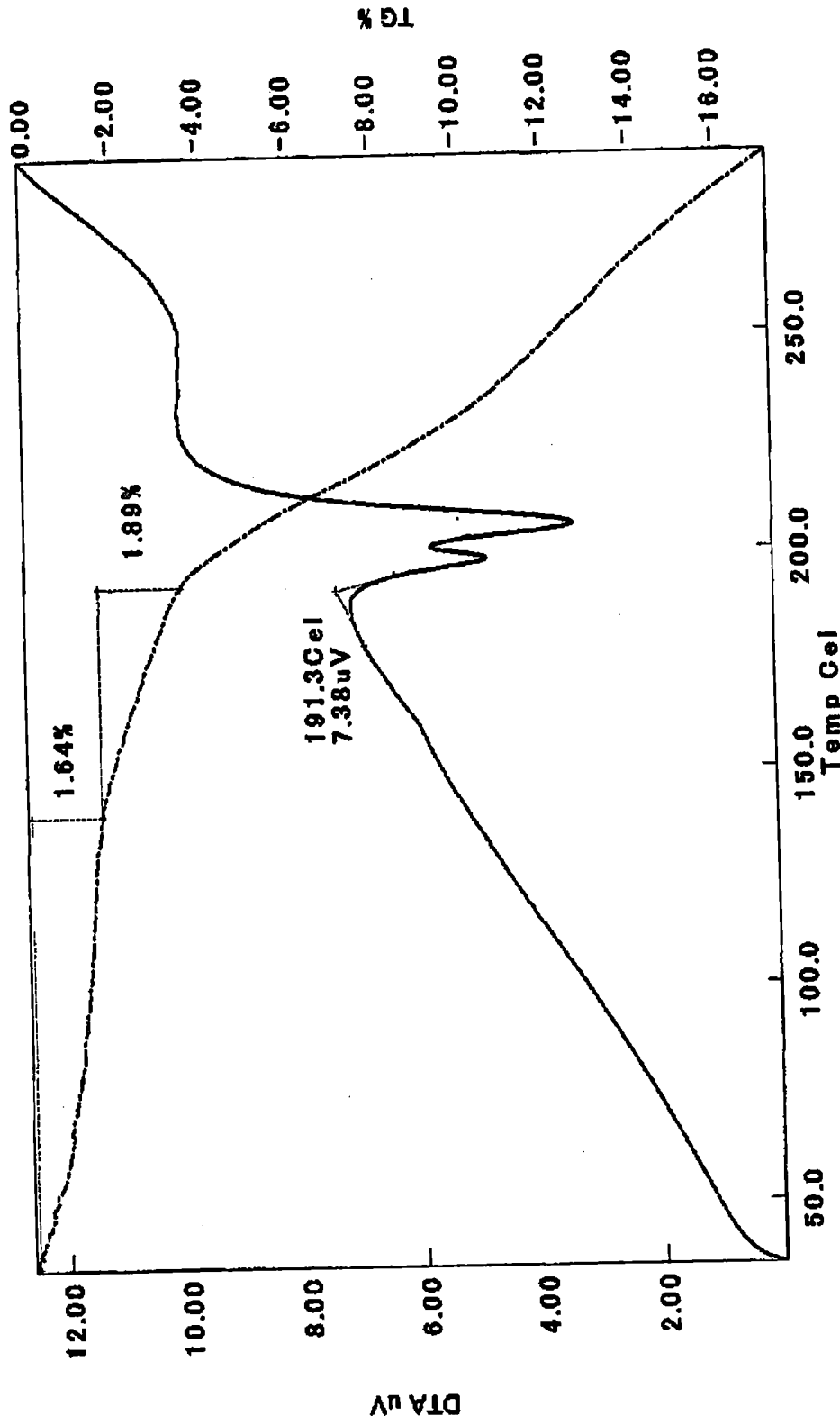


圖36

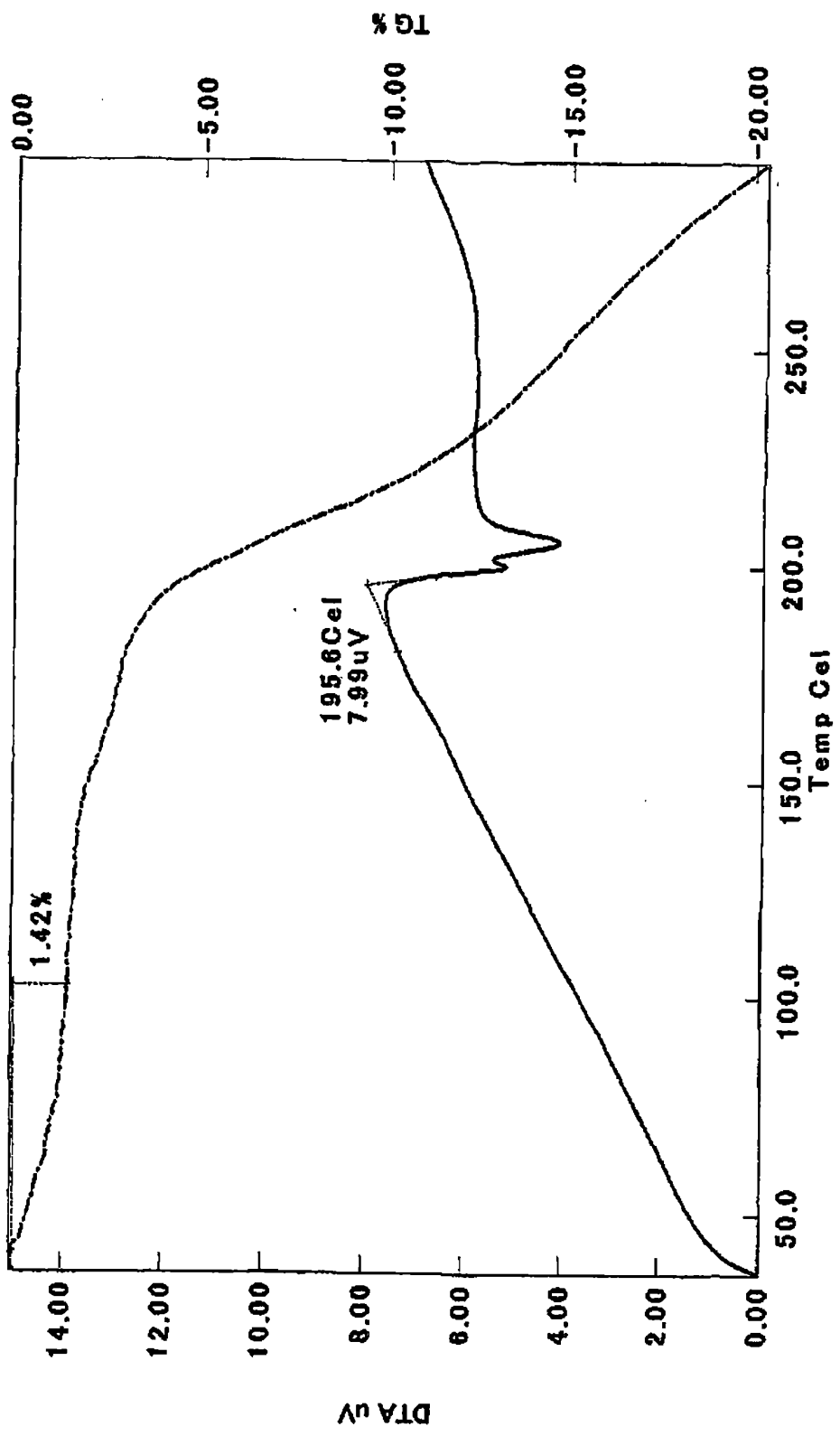


圖37

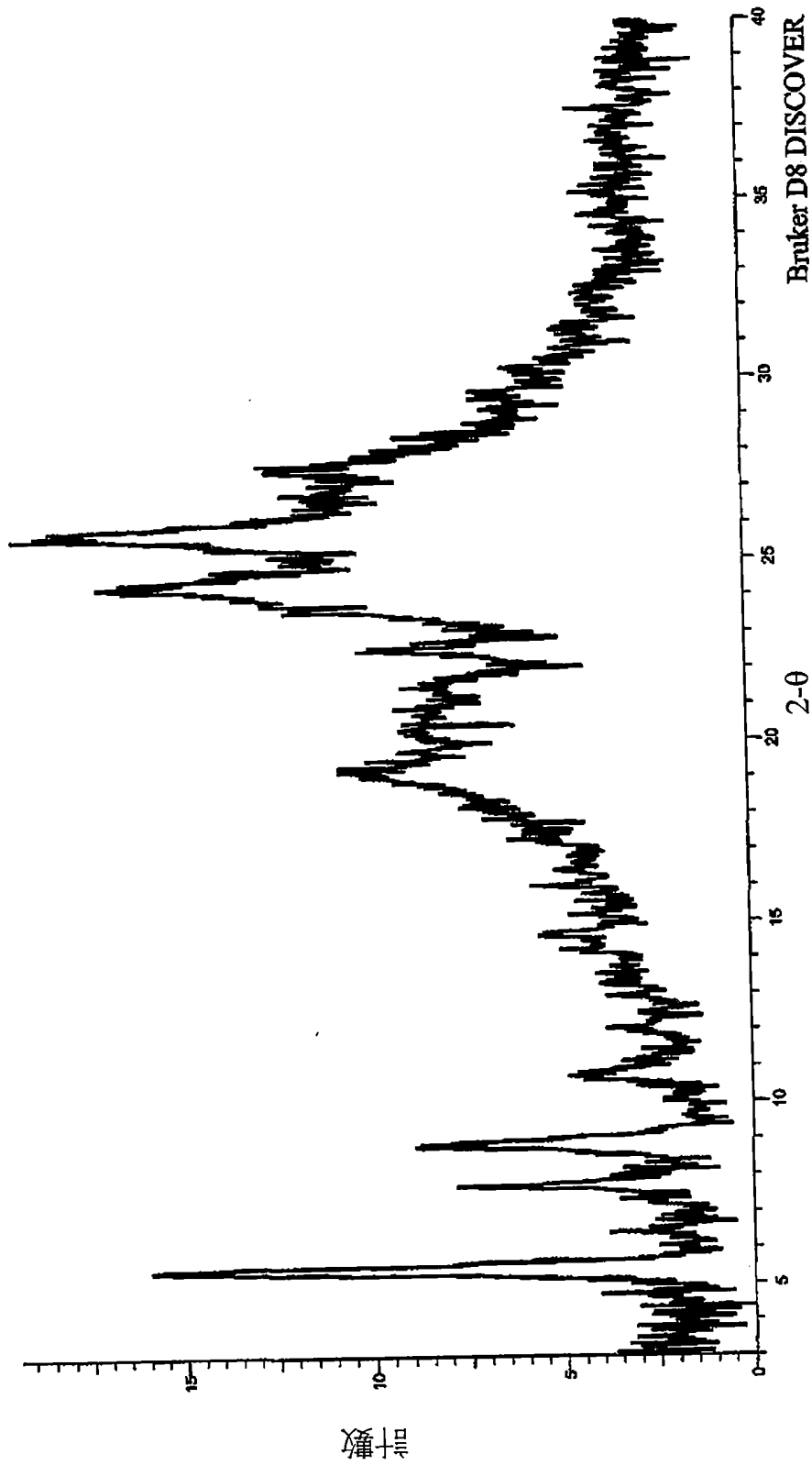


圖38

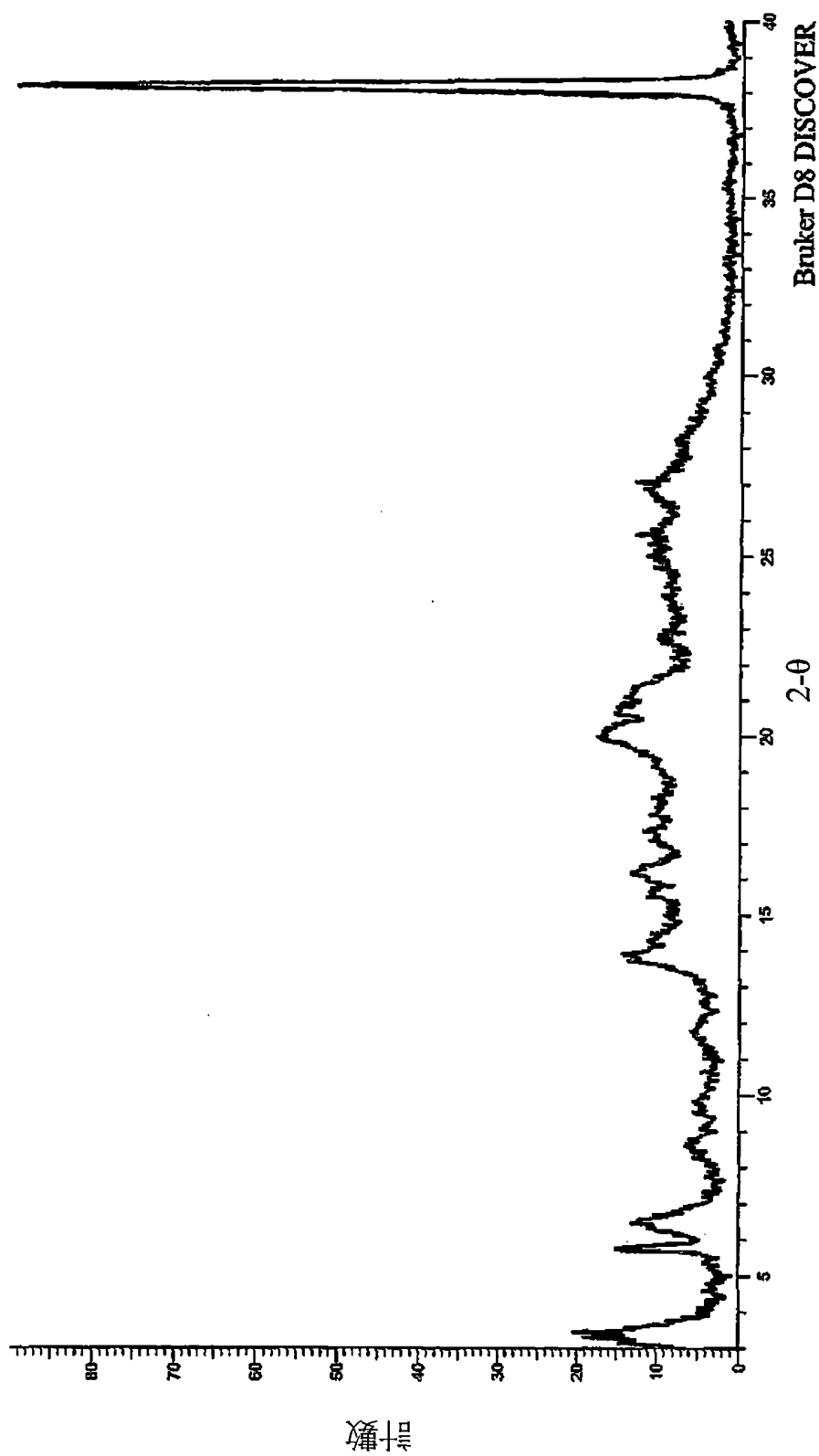


圖39

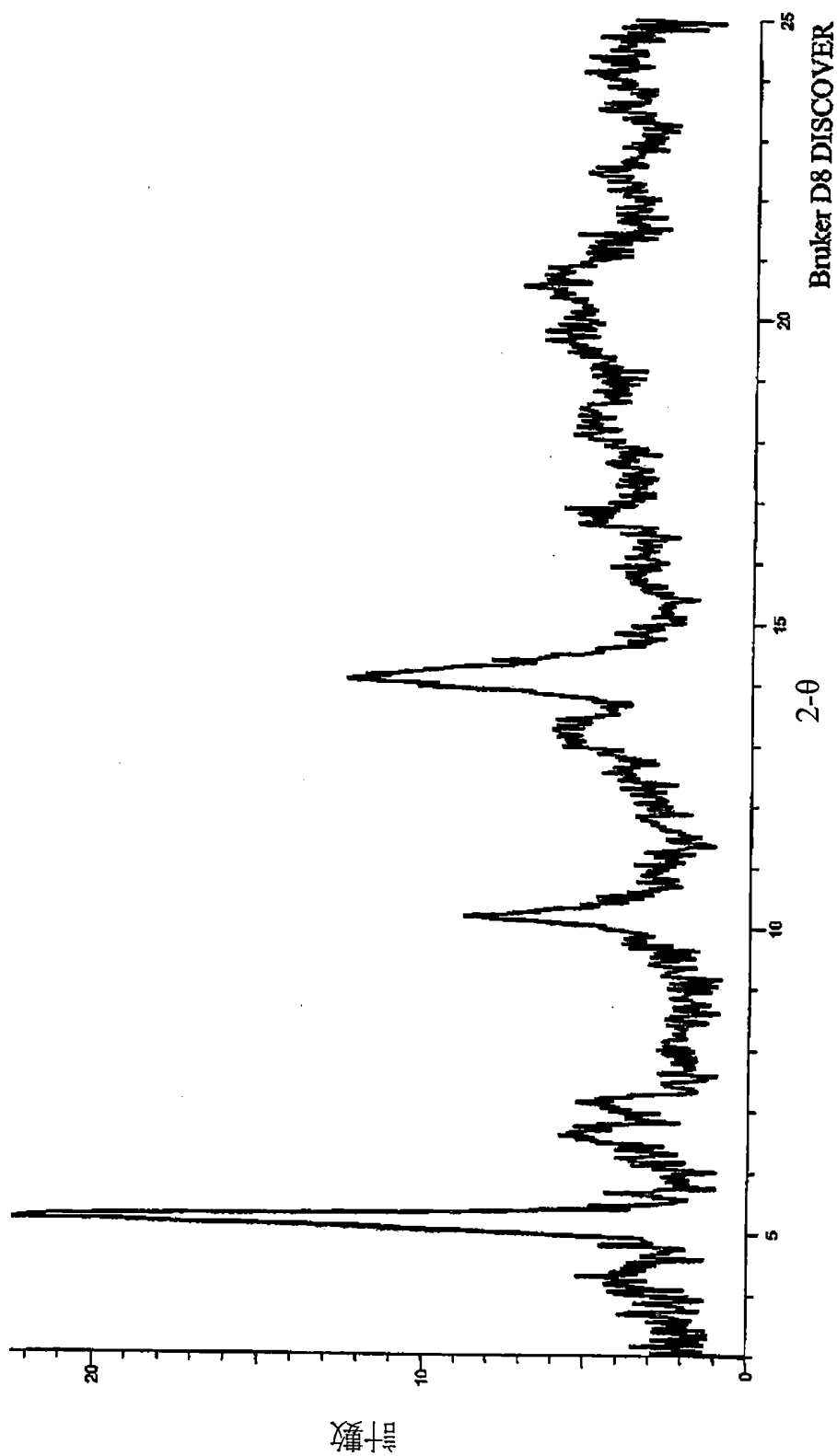


圖41

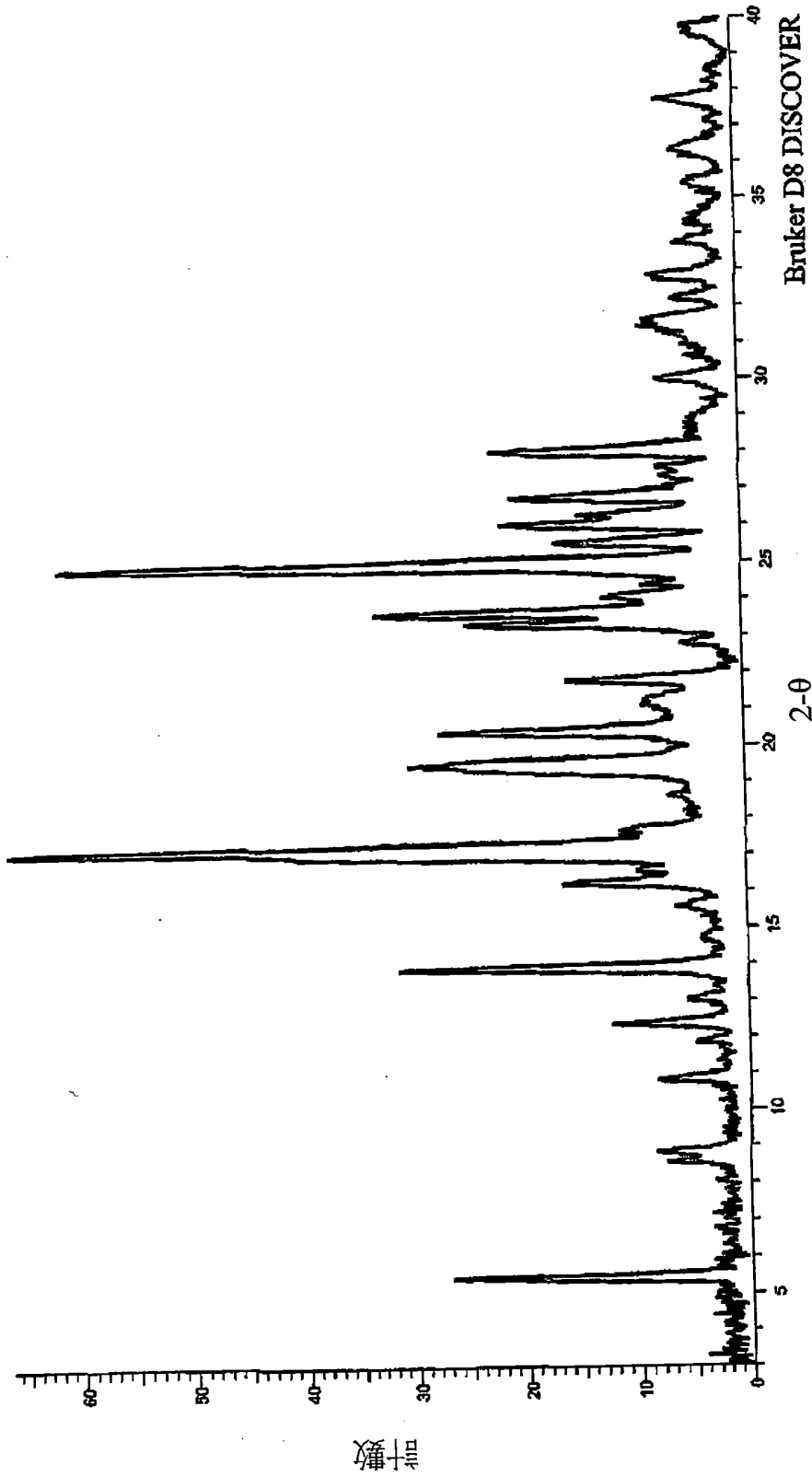


圖44

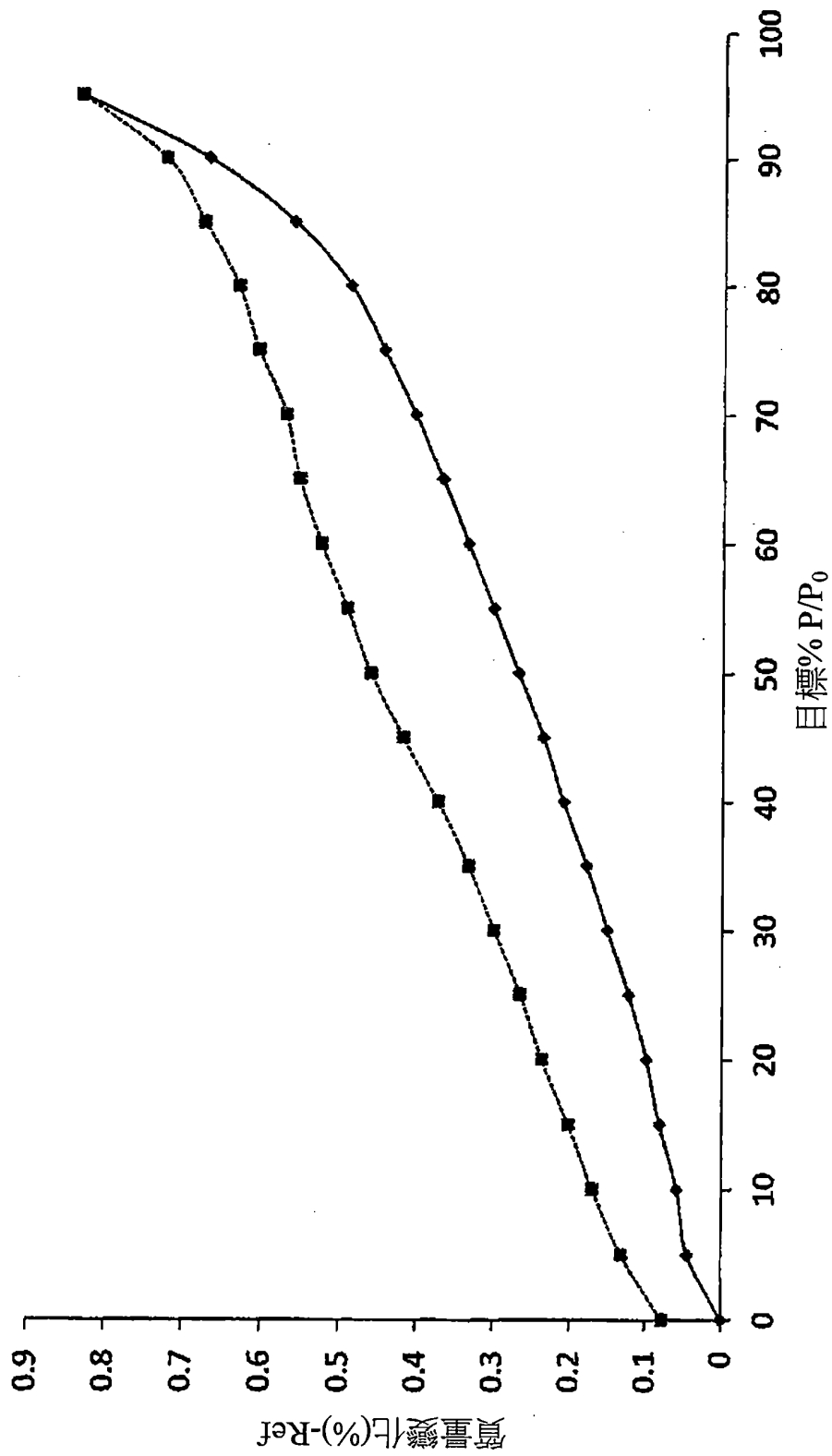


圖45

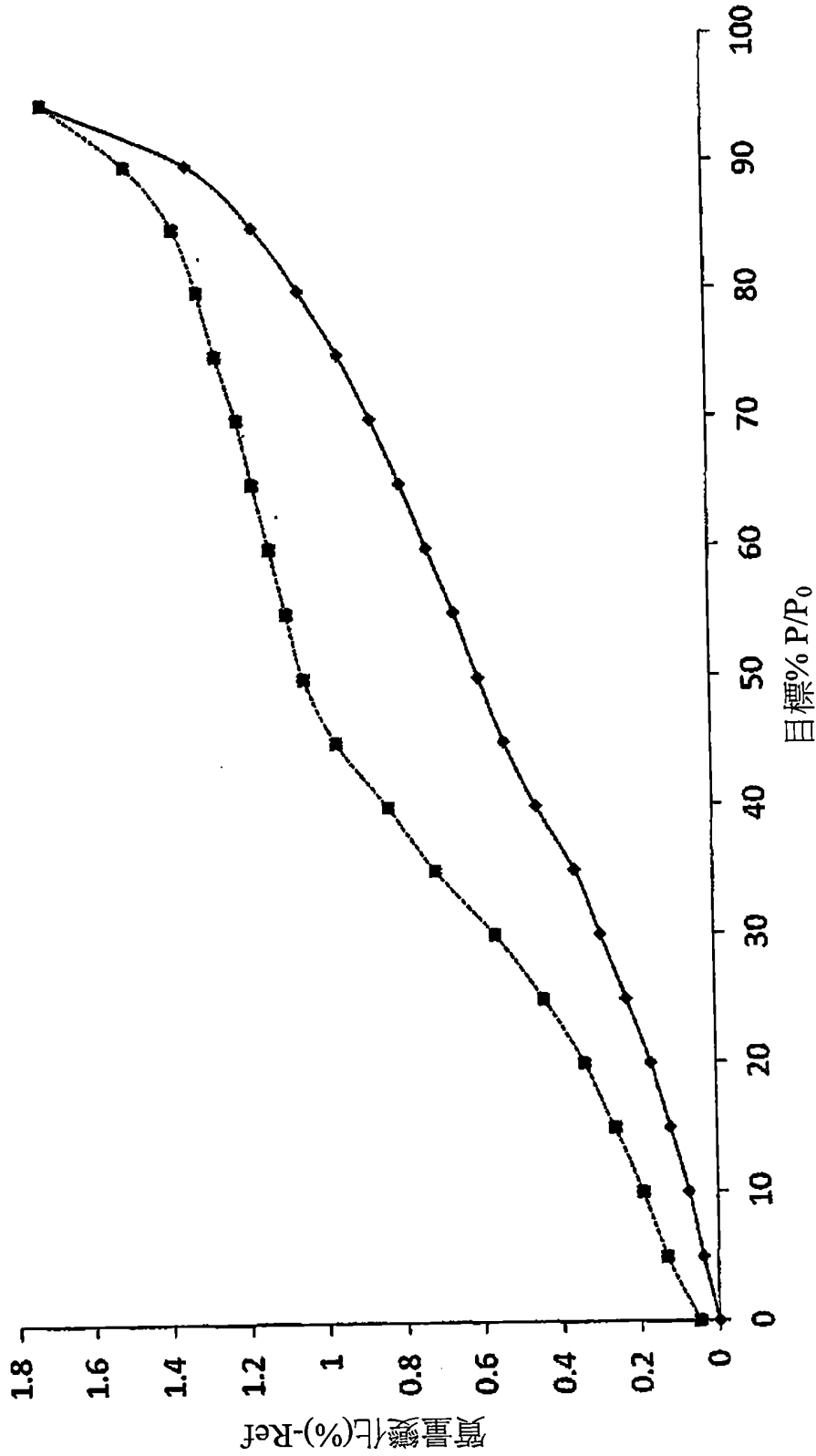


圖46

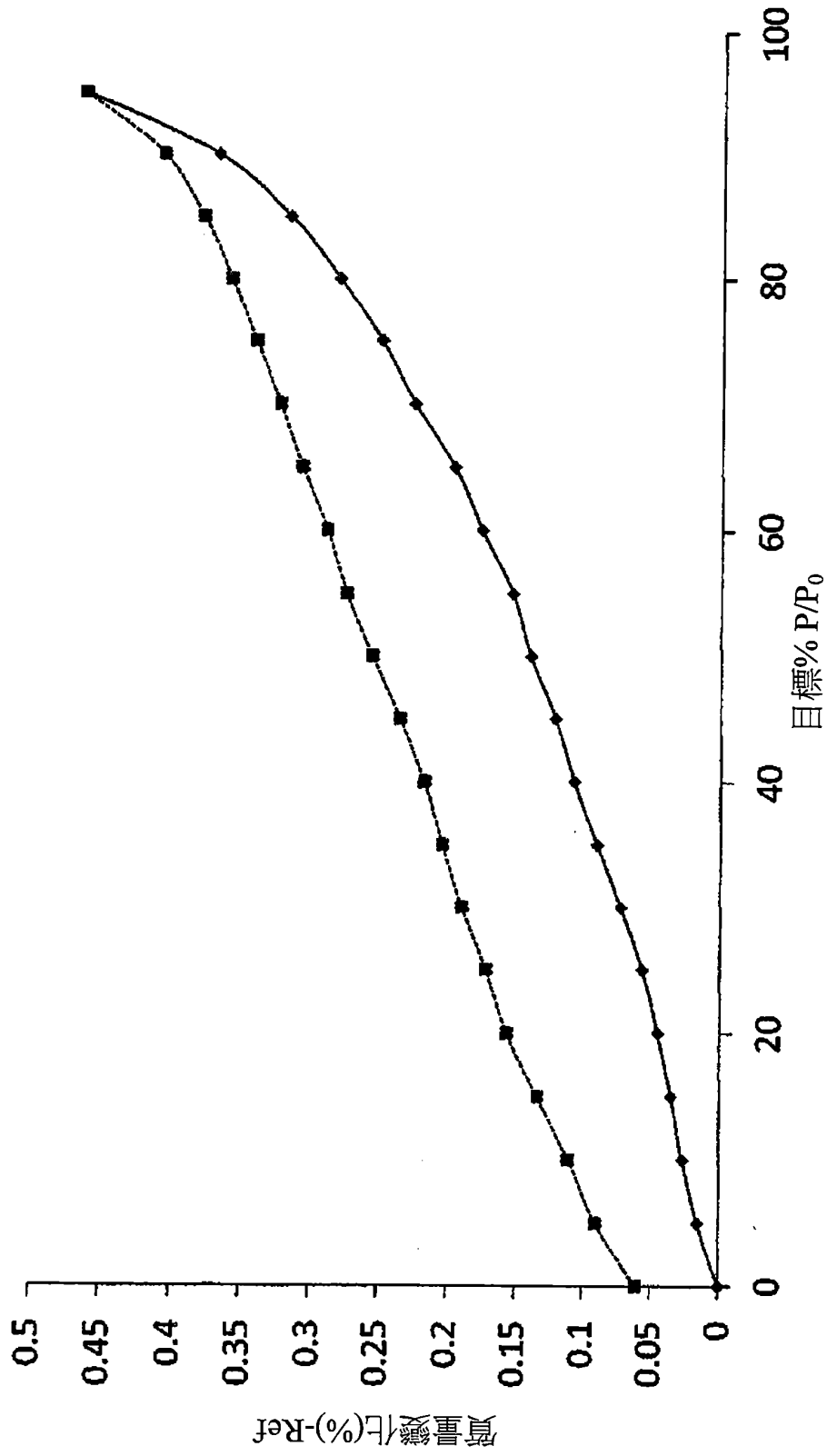


圖47

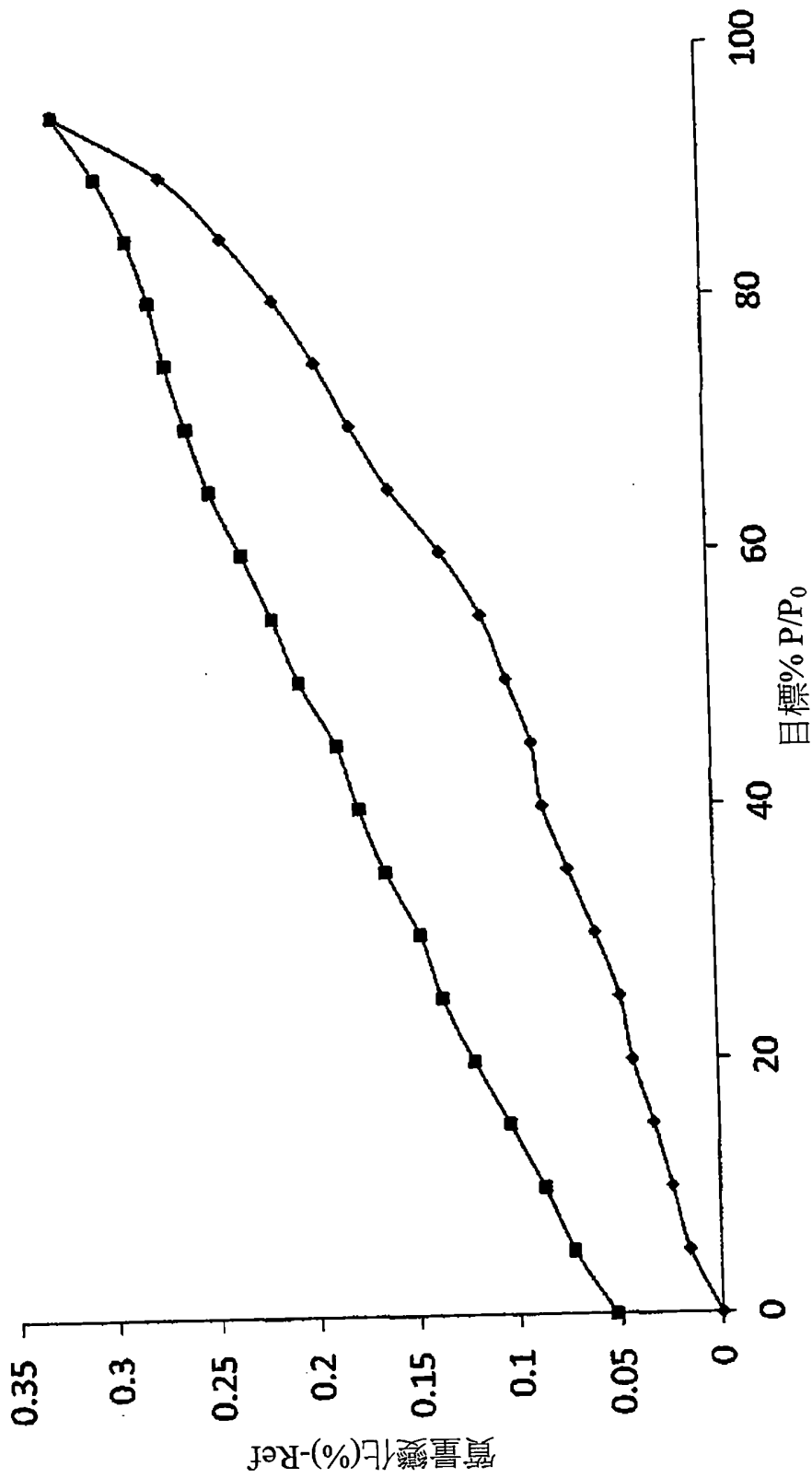


圖48

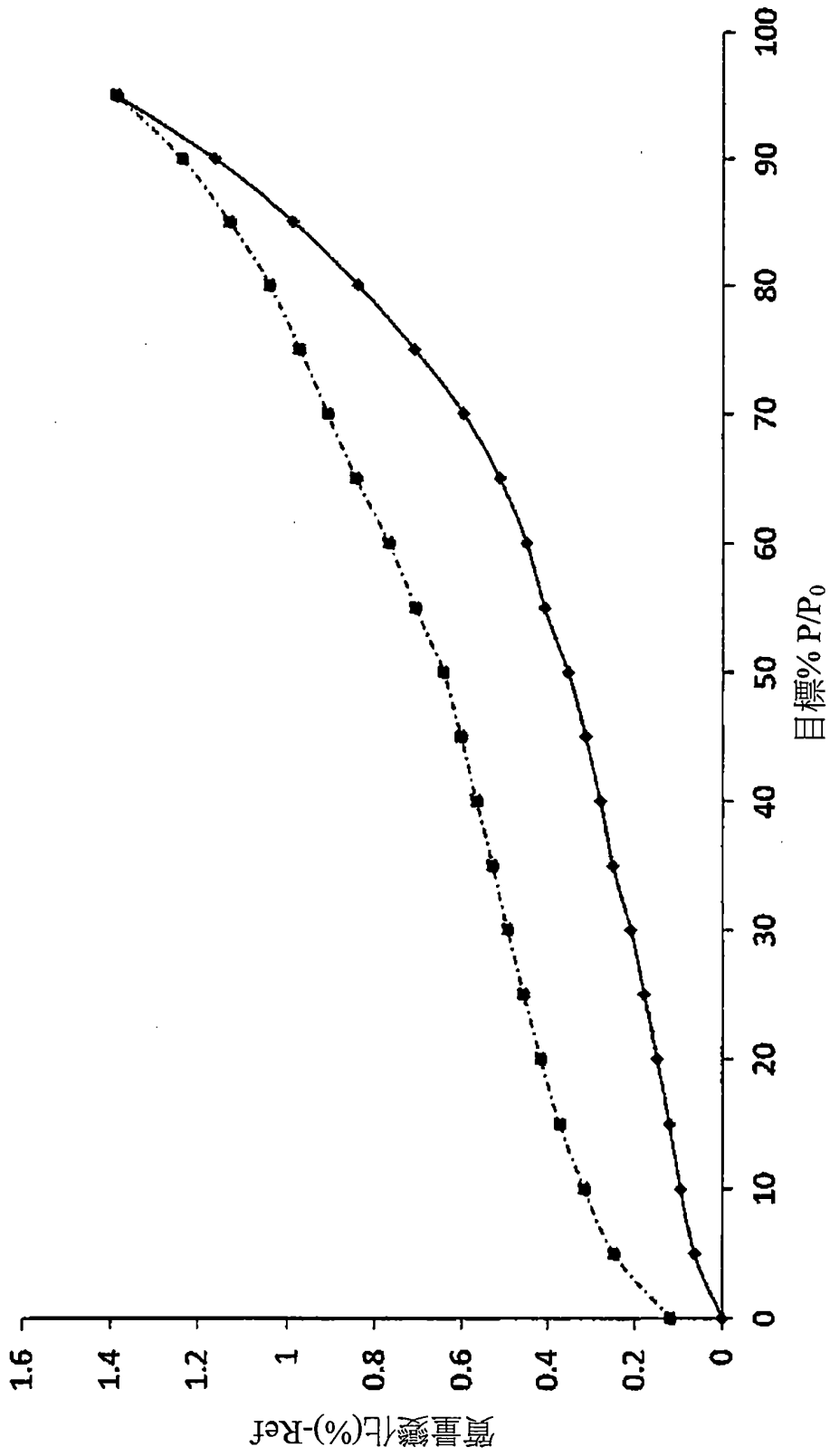


圖49

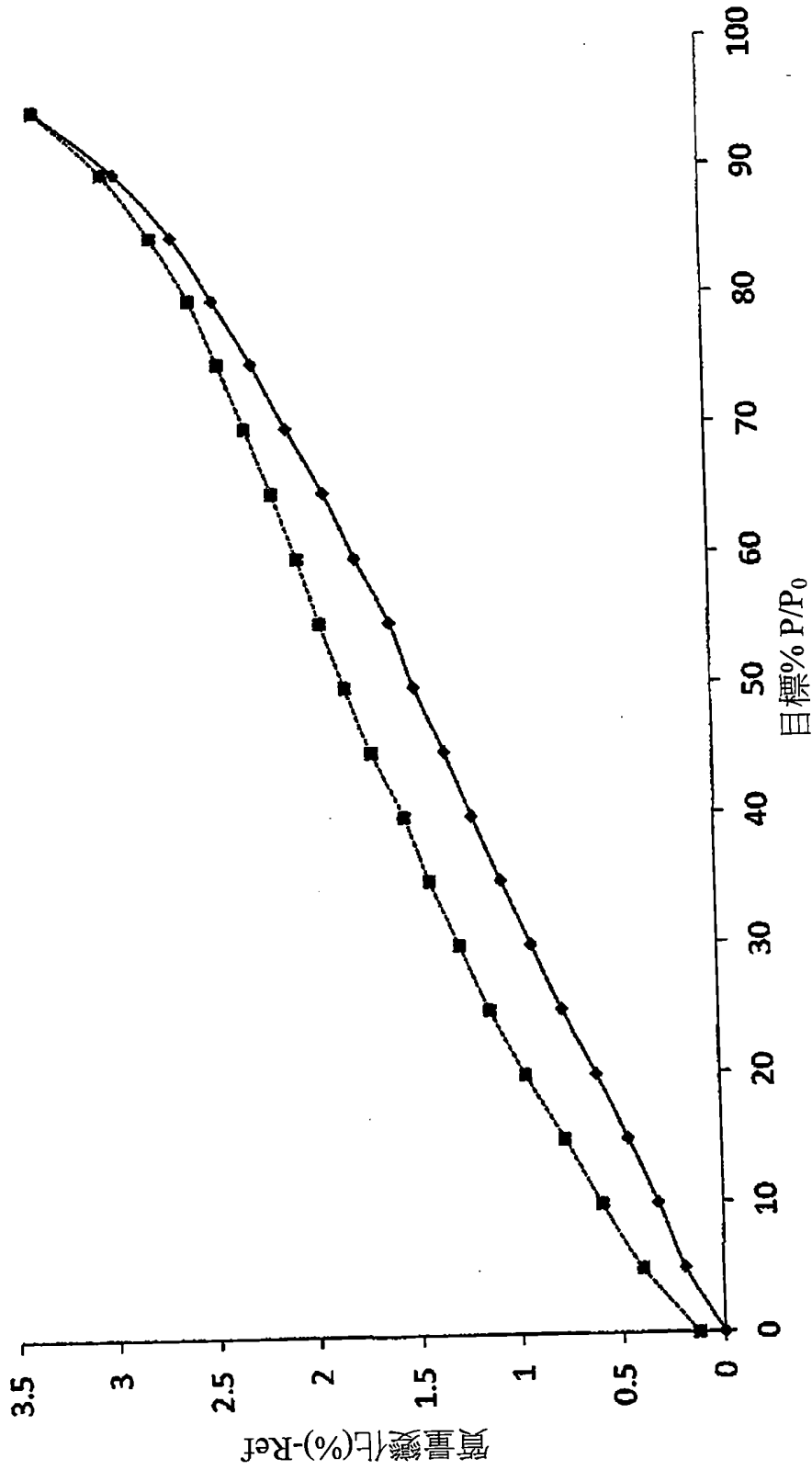


圖50

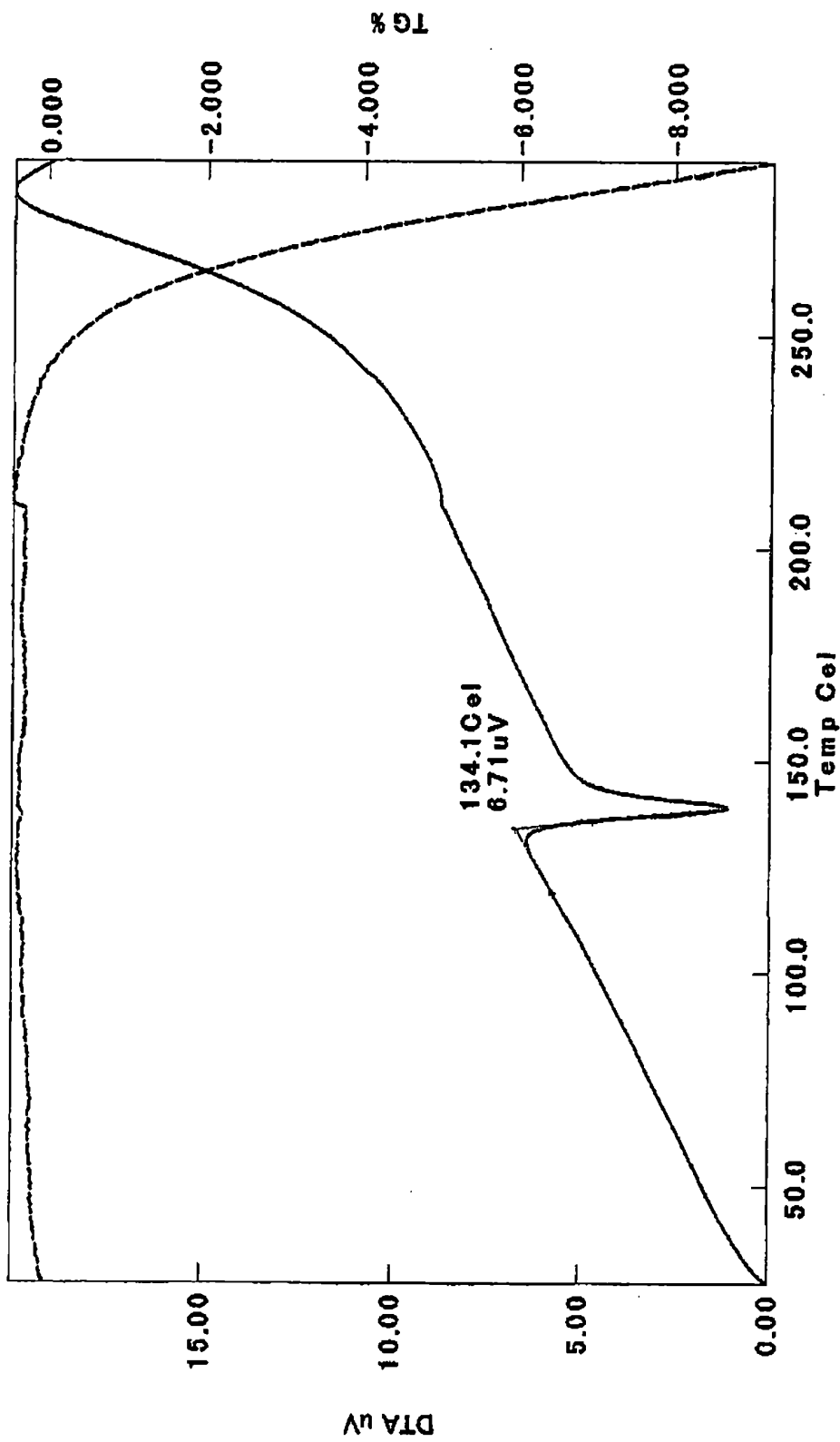


圖51

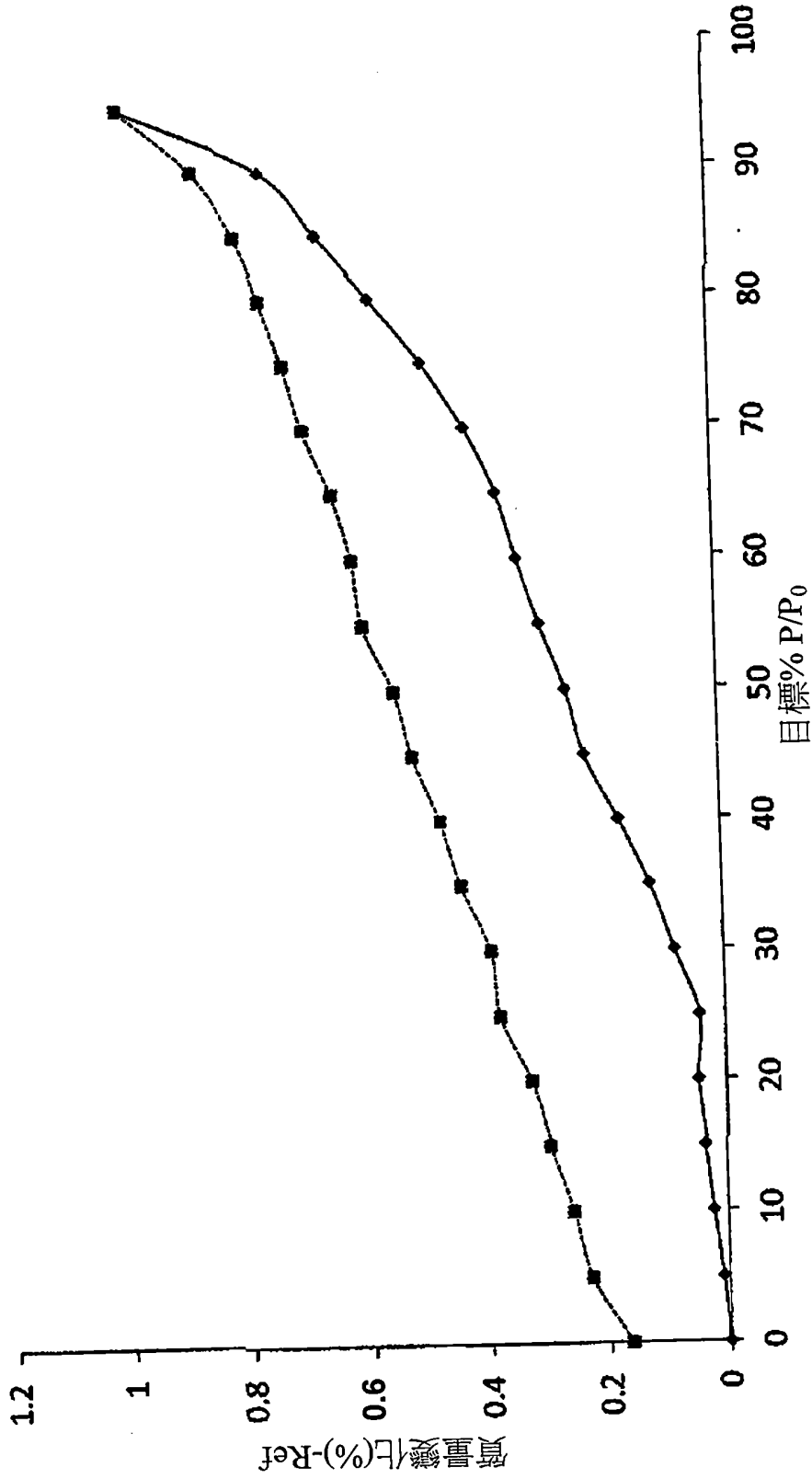


圖52

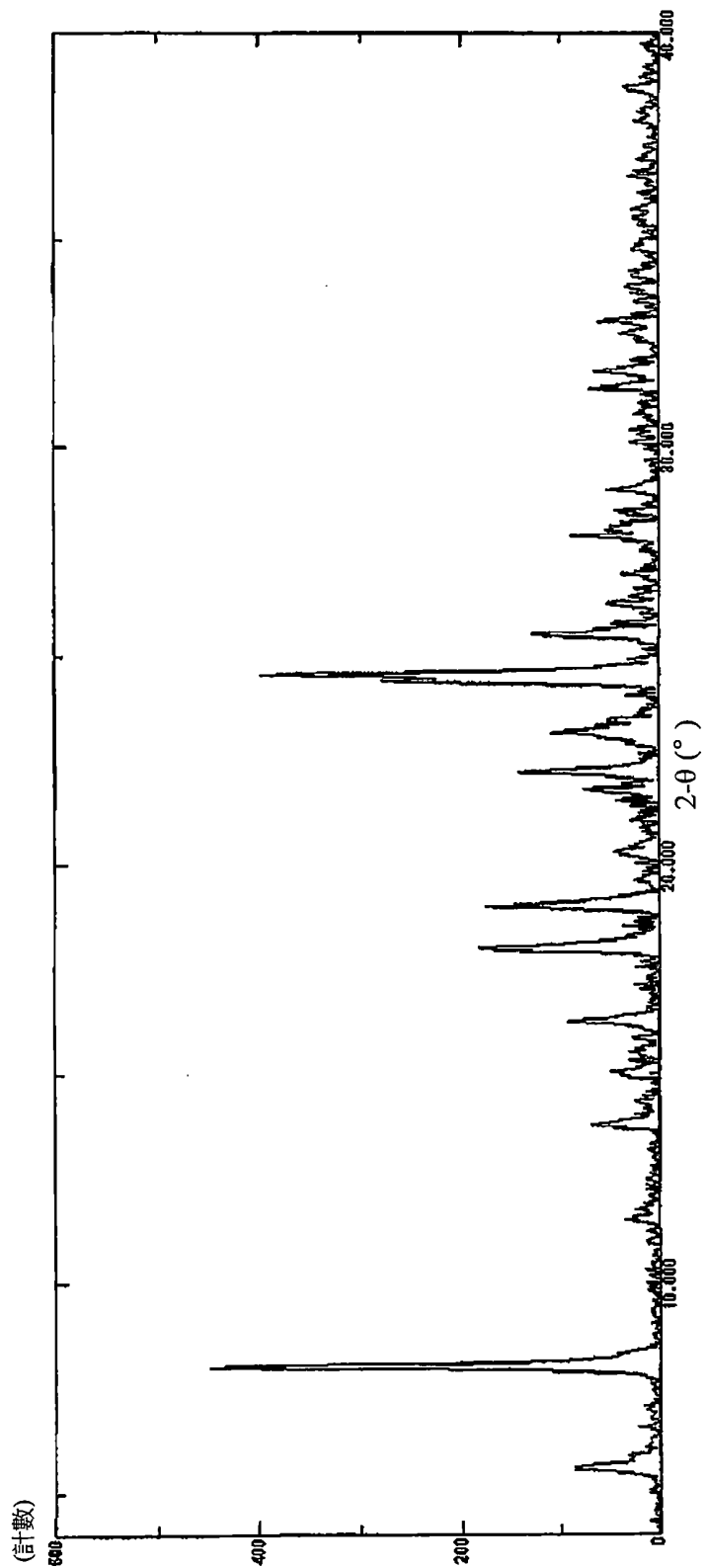


圖53