



(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 I555751 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：100104240

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 09 日

(51)Int. Cl. : **C07D495/04 (2006.01)** **A61K31/519 (2006.01)**
A61P5/24 (2006.01) **A61P15/08 (2006.01)**
A61P15/18 (2006.01)

(30)優先權：2010/02/10 日本 2010-027806

(71)申請人：橘生藥品工業股份有限公司 (日本) KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：城一道 JO, KAZUMICHI (JP)；竹內秀樹 TAKEUCHI, HIDEKI (JP)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

(56)參考文獻：

CN 101384595A WO 2007/046392A1

Klein R. et al., Green Chem., 2008, 10, 433-435

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：5 共 24 頁

(54)名稱

縮合雜環衍生物之鹽及其結晶

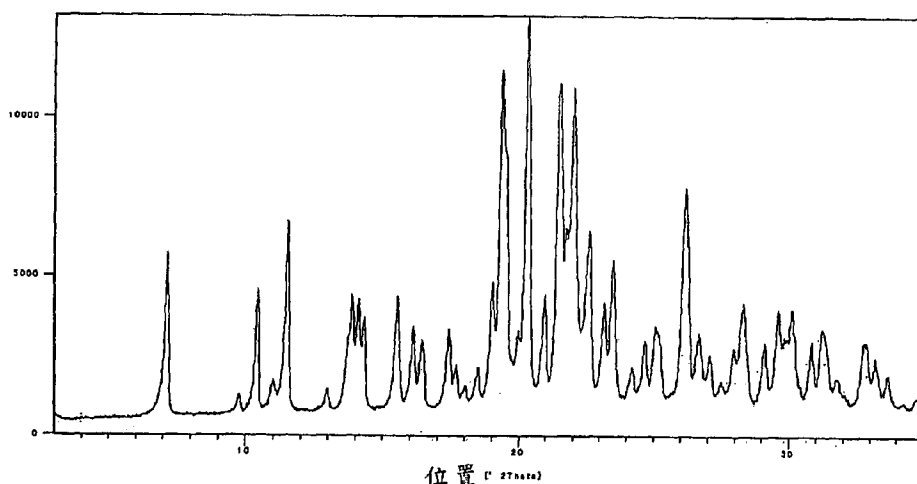
(57)摘要

本發明係以改良 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苯基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘓啶-5-羧酸之溶解性為其課題。

本發明係提供具有優異之溶解性及保存安定性之 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苯基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘓啶-5-羧酸・膽鹼鹽。

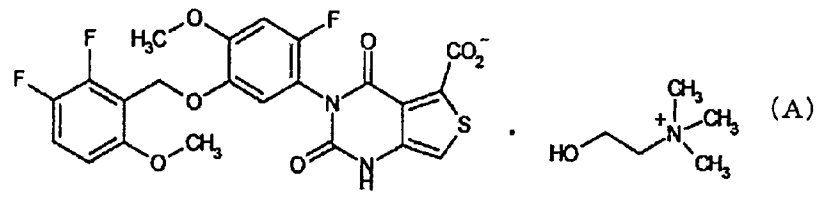
指定代表圖：

圖 1



特徵化學式：

[化 1]



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100104240

※申請日：100/02/09

※IPC 分類：

C07D 495/04

(2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

縮合雜環衍生物之鹽及其結晶

A61P 5/24

(2006.01)

A61P 15/08

(2006.01)

A61P 15/18

(2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係以改良 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苄基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸之溶解性為其課題。

本發明係提供具有優異之溶解性及保存安定性之 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苄基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸・膽鹼鹽。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

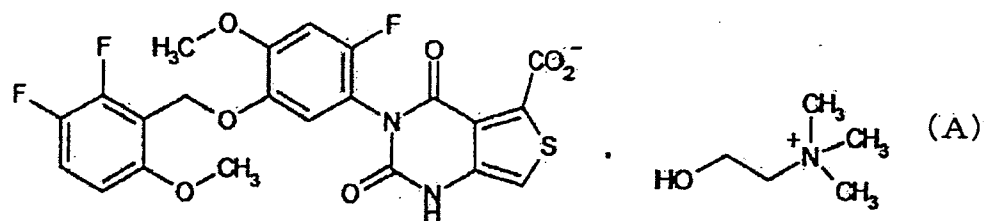
(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

[化 1]

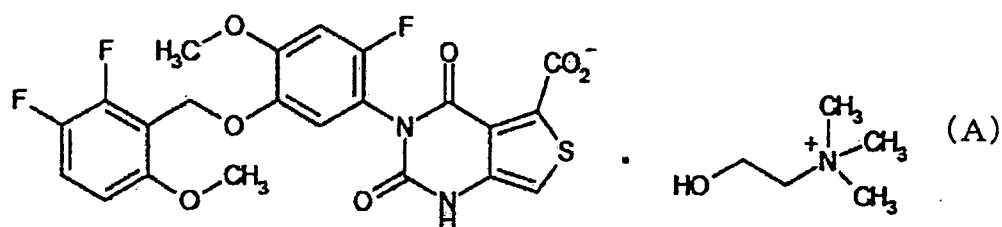


六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有性腺刺激激素釋出激素拮抗作用，且有用於作為前列腺肥大症、子宮肌瘤、子宮內膜症、子宮纖維瘤、青春期早發症、無月經症、月經前症候群、月經困難症等之性激素依存性疾病之預防或治療劑等之下式所示之化合物：

[化 1]

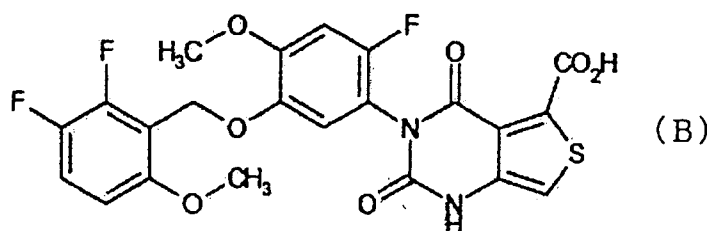


(化學名：3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苄基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸・膽鹼鹽；以下，稱為「化合物(A)」)。

【先前技術】

具有性腺刺激激素釋出激素拮抗作用，且有用於作為前列腺肥大症、子宮肌瘤、子宮內膜症、子宮纖維瘤、青春期早發症、無月經症、月經前症候群、月經困難症等之性激素依存性疾病之預防或治療劑等之下式所示之化合物：

[化 2]



(以下，稱為「化合物(B)」)已揭示於專利文獻 1 中。關於鹽，僅有作成藥理學上可容許之鹽的形式之一般記載，關於化合物(B)之鹽並未被具體報告。

專利文獻 1：國際公開第 2007/046392 號公報

【發明內容】

(發明所欲解決之問題)

本發明者等人致力檢討之結果，確認專利文獻 1 記載之化合物(B)為非晶質或結晶。例如，工業上以一定品質將非晶質單離、精製有困難面，作為醫藥品原體一般係期望結晶。但是，於化合物(B)的結晶中，如下述試驗例(飽和溶解度試驗)所記載，於溶解性方面係有問題。溶解性差的情況，其藥物吸收性多有問題，又，就使用作為醫藥品而言，必須對製劑下功夫。因此，將化合物(B)使用作為醫藥品原體，係要求溶解性的改良。

(解決問題之手段)

本發明者等人鑑於上述問題，致力檢討之結果，發現 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苯基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸・膽鹼鹽具備極優異的溶解性，並且具有良好的保存安定性，故就作為

醫藥品原體而言為適合的化合物，並且完成本發明。

即，本發明係關於

- (1) 一種上述式(A)所示之化合物；
- (2) 如上述(1)記載之化合物，其係結晶性；
- (3) 如上述(2)記載之化合物，其係於粉末 X 射線繞射圖中，以繞射角($2\theta(^{\circ})$)而言，在 7.1、11.5、19.4、20.3、21.5、22.0、22.6、23.5 及 26.2 具有特徵性波峰；
- (4) 如上述(2)記載之化合物，其係於 ^{13}C 固體 NMR 光譜圖中，以化學位移值(δ (ppm))而言，在 155.8、149.8、145.3、118.0、113.7、111.6、110.3、98.1、69.8、58.7、57.1 及 55.5 具有特徵性波峰；
- (5) 如上述(2)記載之化合物，其係於 ^{19}F 固體 NMR 光譜圖中，以化學位移值(δ (ppm))而言，在 -131.6、-145.2 及 -151.8 具有特徵性波峰；
- (6) 如上述(2)~(5)中任一項記載之化合物，其係於示差熱分析圖中，在 213°C 附近具有吸熱波峰；
- (7) 一種醫藥組成物，其係含有上述(1)~(6)中任一項記載之化合物作為有效成分；
- (8) 如上述(7)記載之醫藥組成物，其係性腺刺激激素釋出激素拮抗劑；
- (9) 如上述(7)記載之醫藥組成物，其係性激素依存性疾病之預防或治療劑、生殖調節劑、避孕藥、排卵誘發劑或性激

素依存性癌術後再發預防劑；

(10) 一種上述(1)~(6)中任一項記載之化合物的使用，係用於製造性激素依存性疾病之預防或治療劑、生殖調節劑、避孕藥、排卵誘發劑或性激素依存性癌術後再發預防劑。

(11) 一種性激素依存性疾病之預防或治療方法、生殖調節方法、避孕方法、排卵誘發方法或性激素依存性癌術後再發預防方法，其特徵為投予上述(1)~(6)中任一項記載之化合物的有效量；等。

(發明效果)

本發明之化合物(A)具有極良好的溶解性及經口吸收性。又，係具有極良好的結晶性，且保存安定性、流動性優異，例如，於製劑化方面易操作的化合物。

【實施方式】

本發明之化合物(A)，例如，可根據下列方法製造。即，例如，將可根據專利文獻 1 記載之方法或以其為準之方法製造之游離體之化合物(B)、與等量(1.0 當量)或稍為過量之氫氧化膽鹼於適當溶劑中混合，加熱下溶解後，視需要濃縮或添加適宜溶劑，並將經由冷卻而析出的化合物(A)予以單離，便可製造。更且，亦可使用同樣之溶劑將化合物(A)經由再結晶予以精製。

作為溶劑，只要是不妨礙鹽形成的溶劑即可，可使用例如，甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇等之醇

類和四氫呋喃、二異丙醚等之醚類等有機溶劑和水、彼等之混合溶劑。

本發明之化合物(A)極有用作為前列腺肥大症、子宮肌瘤、子宮內膜症、子宮纖維瘤、青春期早發症、無月經症、月經前症候群、月經困難症、多囊胞性卵巢症候群、紅斑性狼瘡、多毛症、侏儒症、睡眠障礙、痤瘡、禿頭症、阿茲海默症、不孕症、過敏性腸症候群、前列腺癌、子宮癌、卵巢癌、乳癌、腦下垂體腫瘤等之性激素依存性疾病的預防或治療劑、生殖調節劑、避孕藥、排卵誘發劑或性激素依存性癌術後再發預防劑等。

將本發明之化合物(A)與一般使用之製劑載體適宜混合，便可調製醫藥組成物。

製劑載體只要是根據後述的投予形態而適宜組合使用即可，可列舉例如，乳糖等賦形劑；硬脂酸鎂等潤滑劑；羧甲基纖維素等崩散劑；羥丙基甲基纖維素等結合劑；Macrogol等界面活性劑；碳酸氫鈉等發泡劑；環糊精等溶解輔助劑；檸檬酸等酸味劑；乙二胺四乙酸鈉等安定劑；磷酸鹽等 pH 調整劑等。

作為本發明之醫藥組成物的投予形態，可列舉例如，散劑、顆粒劑、細粒劑、乾糖漿劑、錠劑、膠囊劑等經口投予劑；注射劑、貼附劑、栓劑等非經口投予劑等，且以經口投予劑為佳。

較佳係依成人每 1 日，本發明之化合物(A)就經口投予劑而言以 0.1~1000 毫克、就注射劑而言以 0.01~100 毫克之範圍進行投予之方式，製造上述製劑。

(實施例)

使用以下之實施例及試驗例，進一步詳細說明本發明之內容，但本發明不被限定於該等內容。

(實施例 1)

化合物(A)

將 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苄基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸(3.07 克)和 46%氫氧化膽鹼水溶液(1.64 克)懸濁於 1-丙醇與水之約 1：1 (體積比)的混合溶液(30 毫升)，並於 60℃加熱攪拌 15 分鐘。於 60℃加入 1-丙醇(30 毫升)，於室溫下攪拌 1 小時後，冰冷下攪拌 1 小時。濾取析出物後，以 1-丙醇(1 毫升)洗淨 2 次，將所得之固體於減壓下於 40℃乾燥，取得化合物(A) (2.93 克)。更且，將該化合物於 1-丙醇與水之約 1：1 混合溶劑(體積比) (30 毫升)中以 60℃加熱攪拌後，於熱過濾所得之溶液中加入 1-丙醇(30 毫升)，冷卻至室溫為止，攪拌 1 小時後，冰冷下攪拌 1 小時。濾取析出之結晶，並以 1-丙醇與水之約 3：1 (體積比)的混合溶劑(1 毫升)洗淨 2 次。所得之結晶風乾 4 日，取得化合物(A) (2.16 克)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) (δ (ppm)) : 3.10 (9H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.70-3.90 (8H, m), 4.95 (2H, s), 5.47 (1H, brs), 6.44 (1H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=9.7\text{Hz}$, 19.5Hz), 11.14 (1H, brs)

關於所得之化合物(A)，藉由以下條件測定粉末 X 射線繞射、熱分析、 ^{13}C 固體 NMR 光譜及 ^{19}F 固體 NMR 光譜，取得各數據。

關於粉末 X 射線繞射，係將結晶以乳鉢粉碎後，使用粉末 X 射線繞射裝置 X' Pert Pro MPD (Spectris 股份有限公司 Panalitcal 事業部)測定(反射法；CuK α 射線、管電壓 45kV、管電流 40mA)。

所得之繞射圖示於圖 1，相對強度為約 20%以上之波峰的繞射角(2θ (°))及相對強度(%)示於表 1。

[表 1]

繞射角 (2θ (°))	相對強度 (%)	繞射角 (2θ (°))	相對強度 (%)
7.1	38	21.0	31
10.4	32	21.5	83
11.5	48	22.0	82
13.9	31	22.6	46
14.1	29	23.2	29
14.3	24	23.5	39
15.5	31	25.1	22
16.1	23	26.2	57
16.4	20	26.7	22
17.4	22	28.3	29
19.0	34	29.6	27
19.4	86	30.1	27
20.0	22	31.2	22
20.3	100		

粉末 X 射線繞射在數據的性質上，認定結晶之同一性時，

重要的是 2θ 值以及整體的繞射圖案。X 射線繞射圖案中的相對強度，一般公知係根據試料條件和測定條件而變動。另外，經由粉末 X 射線繞射所得之繞射圖案的 2θ 值，僅根據試料條件和測定條件而變動。

關於熱分析，係使用差動型示差熱天平 TG-DTA TG8120 (理學股份有限公司)測定(升溫速度 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ ，基準物質；氧化鋁)。所得之圖示於圖 2。

吸熱波峰： 213°C 附近

另外，經由熱分析所得之吸熱波峰，僅根據試料條件和測定條件而變動。

關於 ^{13}C 固體 NMR 光譜，將檢體充填至 4mm 之氧化鋁製旋轉子，並使用 Bruker 公司製 Avance DRX500 (旋轉速度 10kHz)，以 CP/MAS 法測定。所得之光譜圖示於圖 3。

另外，經由 ^{13}C 固體 NMR 光譜所得之化學位移值，僅根據試料條件和測定條件而變動。

關於 ^{19}F 固體 NMR 光譜，將檢體充填至 2.5mm 之氧化鋁製旋轉子，並使用 Bruker 公司製 Avance III 400 WideBore (旋轉速度 30kHz)，以 MAS 法測定。光譜係參照使用共振設定於 -91.2ppm 之聚偏二氟乙烯(PVDF)的外部標準樣品。所得之光譜圖示於圖 5。

另外，經由 ^{19}F 固體 NMR 光譜所得之化學位移值，僅根據試料條件和測定條件而變動。

(實施例 2)

化合物(A)

將 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苄基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸(4.07 克)、46%氫氧化膽鹼水溶液(2.18 克)、2-丙醇(200 毫升)及水(100 毫升)混合，並於 40°C 加熱 15 分鐘。濾除不溶物後，將所得之溶液濃縮，加入 2-丙醇(80 毫升)和二異丙醚(80 毫升)，並於室溫下攪拌約 1 小時後，於冰冷下攪拌約 4 小時。取出析出的固體，於 90°C 減壓乾燥整夜(產量 3.59 克)。於所得之固體(3.56 克)中加入乙醇與水之約 1:1 (體積比)的混合溶液(25 毫升)並加溫至 65°C 後，於同溫中加入乙醇與水之 1:1 (體積比)的混合溶液(10 毫升)，進行熱過濾。所得之溶液於室溫下放冷攪拌 2 小時後，加入乙醇(20 毫升)並於室溫下攪拌約 1 小時。再加入乙醇(20 毫升)並於室溫下攪拌約 1 小時。將混合物於冰冷下攪拌整夜。由混合物中取出固體並以乙醇(5 毫升)洗淨後，吹氮乾燥。再將固體於 40°C 減壓乾燥整夜，取得化合物(A) (2.43 克)。關於所得之化合物(A)，與實施例 1 同樣地測定粉末 X 射線繞射，確認與實施例 1 為相同之結晶形。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (δ (ppm)) : 3.10 (9H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.70-3.90 (8H, m), 4.96 (2H, s), 5.38 (1H, brs), 6.43 (1H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.7\text{Hz}$, 19.5Hz), 11.11 (1H, brs)

(比較例 1)

化合物(B)之結晶

於 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苄基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸之非晶質固體(10 毫克)中加入醋酸乙酯(0.1 毫升)，予以懸濁，並於 50°C 加熱後，對此混合物吹氮氣乾燥。將所得之固體再於 70°C 加熱下，減壓乾燥一晚，取得化合物(B)的結晶(10 毫克)。關於所得之化合物(B)的結晶，與實施例 1 同樣地測定粉末 X 射線繞射。所得之繞射圖示於圖 4。

(比較例 2)

化合物(B)之結晶

將 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苄基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸(0.69 克)懸濁於二異丙醚(10 毫升)，並於 60°C 加熱下攪拌 3 小時。於室溫攪拌一晚，再於冰冷下攪拌 1 小時。濾取固體，減壓乾燥，取得化合物(B)之結晶(0.65 克)。關於所得之化合物(B)的結晶，與實施例 1 同樣地測定粉末 X 射線繞射，確認與比較例 1 為相同之結晶形。

(比較例 3)

將 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苄基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸 · 1/2 N,N'-二苄基乙二胺鹽(以下，稱為「化合物(C)」)

乙腈(10 毫升)和 N,N'-二苄基乙二胺(94.5 毫克)和 3-[2-氟基-5-(2,3-二氟基-6-甲氧基苄基氧基)-4-甲氧基苄基]-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嚟吩并[3,4-d]嚟啶-5-羧酸(200 毫克)混合。將混合物以約 60°C 懸濁後，於室溫下放冷下攪拌。由混合物中濾取固體，所得之固體以約 60°C 減壓下乾燥整夜(247 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (δ (ppm)) : 2.83 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.95 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.25-7.55 (6H, m)

(試驗例 1)

飽和溶解度試驗

將實施例 2 所得之化合物(A)、比較例 2 所得之化合物(B)的結晶及比較例 3 所得之化合物(C)，懸濁於水、第 15 修正版日本藥局方一般試驗法之試藥・試液中記載的溶出試驗第 1 液(以下，稱為「第 1 液」)或第 2 液(以下，稱為「第 2 液」)，並於 37°C 保溫。將懸濁液的一部分過濾，以 HPLC 測定所得濾液的濃度，並計算比較飽和溶解度。經由 HPLC 之測定條件如下。

測定條件

檢測器：紫外線可見吸光光度計/波長：225nm

管柱：GL Science 公司製 Inertsil ODS-3、5 μm 、4.6×250mm

管柱溫度：35°C 附近一定溫度

流量：1.0 毫升/分鐘

移動相 A：將 10mM 磷酸二氫鉀水溶液以氫氧化鉀水溶液調整至 pH5.5 之液

移動相 B：乙腈

移動相比率 0~30 分鐘：移動相 A/移動相 B=70/30

水、第 1 液或第 2 液中，化合物(A)、化合物(B)之結晶及化合物(C)之飽和溶解度之值示於表 2。於水中觀察到化合物(A)相對於化合物(B)之結晶為約 600 倍、相對於化合物(C)為約 60 倍的飽和溶解度。於第 1 液中觀察到相對於化合物(B)之結晶為約 30 倍、相對於化合物(C)為約 2 倍的飽和溶解度。於第 2 液中觀察到相對於化合物(B)之結晶為約 10 倍、相對於化合物(C)為約 70 倍的飽和溶解度。由上述情事，觀察到化合物(A)相對於化合物(B)之結晶及化合物(C)，顯著的溶解性提升。

[表 2]

	實施例2所得之化合物(A)	比較例2所得之化合物(B)的結晶	比較例3所得之化合物(C)
水	4165	7	68
第1液	4	0.14	2
第2液	3738	367	52

單位為 $\mu\text{g/mL}$ 。

(試驗例 2)

經口吸收性確認試驗

1) 經由尾靜脈內投予之藥物濃度測定用檢體的製作

使用絕食一晚之 SD 大鼠(Charles River、雄性 7 週齡、170-210 克)作為實驗動物。對於化合物(B) 1 毫克，以 N,N-二甲基乙醯胺 0.2 毫升、生理食鹽水 0.798 毫升、及 2N-NaOH 0.002 毫升的比例加入，調製 1.0 毫克/毫升溶液，並以 1 毫升/公斤的用量(1 毫克/公斤)於無麻醉下進行尾靜脈內投予(3 例)。尾靜脈內投予係使用 26G 注射針及 1 毫升注射器進行。由鎖骨下靜脈採血，於尾靜脈內投予後 2、15、60、120、240、360 分鐘進行。將血液離心分離，並將血漿作為血中藥物濃度測定用檢體。

2) 經由經口投予之藥物濃度測定用檢體的製作

使用絕食一晚之 SD 大鼠(Charles River、雄性 7 週齡、220-290 克)作為實驗動物。對於化合物(A)或化合物(B) 3 毫克(換算成游離體)，加入 0.5% 甲基纖維素水溶液 5 毫升，調製 0.6 毫克/毫升藥液，且分別以 5 毫升/公斤的用量(3 毫克/公斤)進行經口投予(各 3 例)。經口投予係使用大鼠用探針及 2.5 毫升注射器進行。無麻醉下由鎖骨下靜脈採血，於經口投予後 15、30、60、120、240、360、480 分鐘進行。將血液離心分離，並將血漿作為血中藥物濃度測定用檢體。

3) 藥物濃度之測定

於上述 1)及 2)所得之血漿 0.025 毫升中根據常法添加適當之內部標準物質溶液 0.1 毫升後，加入乙腈 0.875 毫升，進行去蛋白質。離心分離後，將其上清液 0.005 毫升注入

LC-MS/MS。血漿藥物濃度係根據 LC-MS/MS 法依以下條件測定。另外，檢量線係於空白血漿 0.05 毫升中根據常法適宜添加內部標準物質及測定對象物質，且與上述同樣地操作而製作。

LC

裝置：Agilent1100

管柱：Capcellpak MGIII 5 μ m 4.6×50mm

移動相 A：10mM 醋酸銨水溶液

移動相 B：乙腈

(移動相比率示於表 3)

管柱溫度：40℃

流速：0.5 毫升/分鐘

MS/MS

裝置：API-4000

離子化法：ESI (Turbo Ion Spray)

[表 3]

時間(分)	A (%)	B (%)
0. 0	9 0	1 0
3. 0	9 0	1 0
4. 0	1 0	9 0
7. 0	1 0	9 0
7. 1	9 0	1 0
12. 0	9 0	1 0

化合物(A)的生物利用率約 59%，觀察到良好的經口吸收性。又，化合物(B)的最高血中藥物濃度到達時間(Tmax)為

200 分鐘，相對地，化合物(A)的最高血中藥物濃度到達時間(Tmax)為 35 分鐘，由於化合物(A)投予後，係迅速被吸收，故可預測迅速的作用表現。

由上述方法所得之各時間的血中藥物濃度，使用 Pharsight Corporation 公司製 WinNonlin Professional 求出之化合物(B)之尾靜脈內投予及化合物(A)或化合物(B)之經口投予的血中藥物濃度-時間曲線下面積之值，而計算生物利用率(%)。

(試驗例 3)

安定性試驗

將實施例 2 所得之化合物(A)於 90°C 開放下保存，調查安定性。關於安定性，係以 HPLC 測定檢體開始時和 8 日後的純度，並比較。經由 HPLC 的測定條件如下。

測定條件

檢測器：紫外線可見吸光光度計/波長：225nm

管柱：GL Science 公司製 Inertsil ODS-3、5 μ m、4.6×250mm

管柱溫度：35°C 附近一定溫度

流量：1.0 毫升/分鐘

移動相 A：將 10mM 磷酸二氫鉀水溶液以氫氧化鉀水溶液調整至 pH5.5 之液

移動相 B：乙腈

(移動相比率示於表 4)

面積測定範圍：由分析開始直到 54 分鐘為止。另外，將來

自空白的波峰面積從計算中排除於外。

所得之測定結果示於表 5。

[表 4]

時間(分)	A (%)	B (%)
0	70	30
20	70	30
40	30	70
60	30	70
60.1	70	30
80	70	30

[表 5]

	實施例2所得之 化合物(A)	
	開始時	8日後
測定時期		
純度(%)	99.6	99.6

如上述，如試驗例 1~3 之結果，本發明之化合物(A)顯示極優異的溶解性、經口吸收性及保存安定性，係可解決在游離體化合物(B)中物性上之問題的優異化合物。

(產業上之可利用性)

本發明之化合物(A)具有優異之溶解性和其他物性，有用於作為醫藥品原體，並且適於醫藥品的工業性生產。

【圖式簡單說明】

圖 1 係實施例 1 所得之化合物(A)的粉末 X 射線繞射圖。縱軸表示 X 射線的繞射強度(Counts)，橫軸表示繞射角(2θ (°))。

圖 2 係實施例 1 所得之化合物(A)的 TG-DTA 測定圖。縱

軸(左)表示熱重量(TG)曲線中的重量(%),縱軸(右)表示示差熱分析(DTA)曲線中的熱流束(μV),橫軸表示溫度($^{\circ}\text{C}$)。

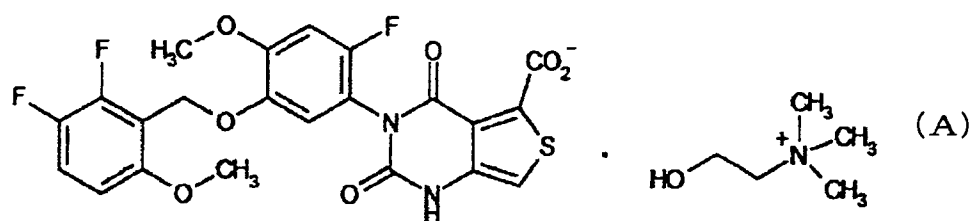
圖 3 係實施例 1 所得之化合物(A)的 ^{13}C 固體 NMR 光譜圖。縱軸表示強度,橫軸表示化學位移值(δ (ppm))。

圖 4 係比較例 1 所得之化合物(B)的粉末 X 射線繞射圖。縱軸表示 X 射線的繞射強度(Counts),橫軸表示繞射角(2θ ($^{\circ}$))。

圖 5 係實施例 1 所得之化合物(A)的 ^{19}F 固體 NMR 光譜圖。縱軸表示強度,橫軸表示化學位移值(δ (ppm))。

七、申請專利範圍：

1.一種下式所示之化合物，



2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係結晶性。

3.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其係於粉末 X 射線繞射圖中，以繞射角($2\theta(^{\circ})$)而言，在 7.1、11.5、19.4、20.3、21.5、22.0、22.6、23.5 及 26.2 具有特徵性波峰。

4.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其係於 ^{13}C 固體 NMR 光譜圖中，以化學位移值($\delta(\text{ppm})$)而言，在 155.8、149.8、145.3、118.0、113.7、111.6、110.3、98.1、69.8、58.7、57.1 及 55.5 具有特徵性波峰。

5.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其係於 ^{19}F 固體 NMR 光譜圖中，以化學位移值($\delta(\text{ppm})$)而言，在 -131.6、-145.2 及 -151.8 具有特徵性波峰。

6.如申請專利範圍第 2 至 5 項中任一項之化合物，其係於示差熱分析圖中，在 213°C 具有吸熱波峰。

7.一種醫藥組成物，其係含有申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物作為有效成分。

8.如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其係性腺刺激劑

素釋出激素拮抗劑。

9.如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其係性激素依存性疾病之預防或治療劑、生殖調節劑、避孕藥、排卵誘發劑或性激素依存性癌術後再發預防劑。

10.一種申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物的使用，係用於製造性激素依存性疾病之預防或治療劑、生殖調節劑、避孕藥、排卵誘發劑或性激素依存性癌術後再發預防劑。

八、圖式：

圖1

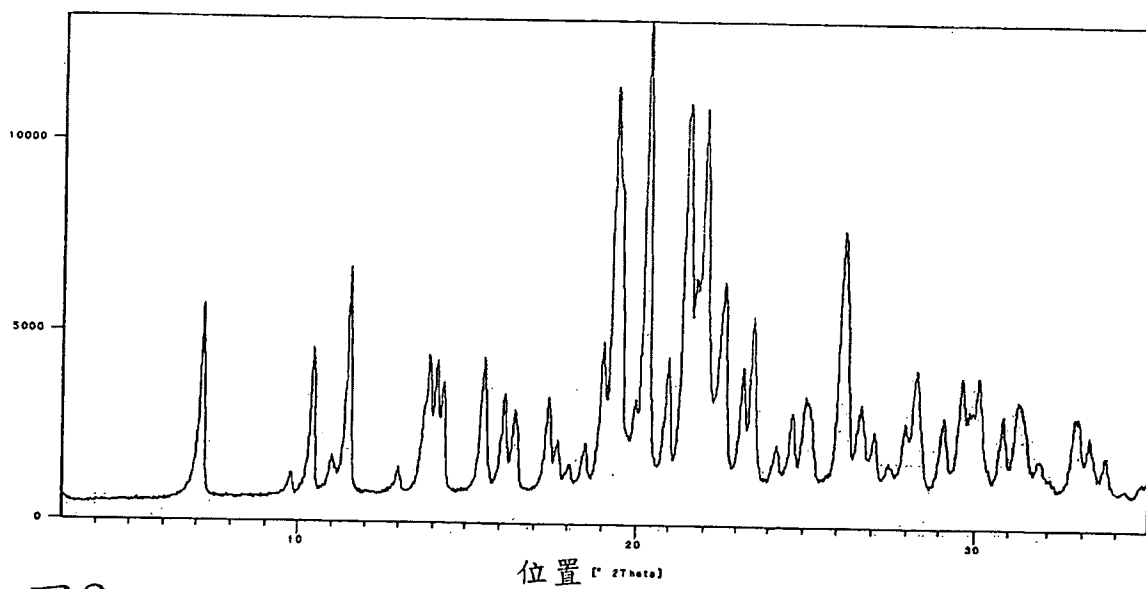


圖2

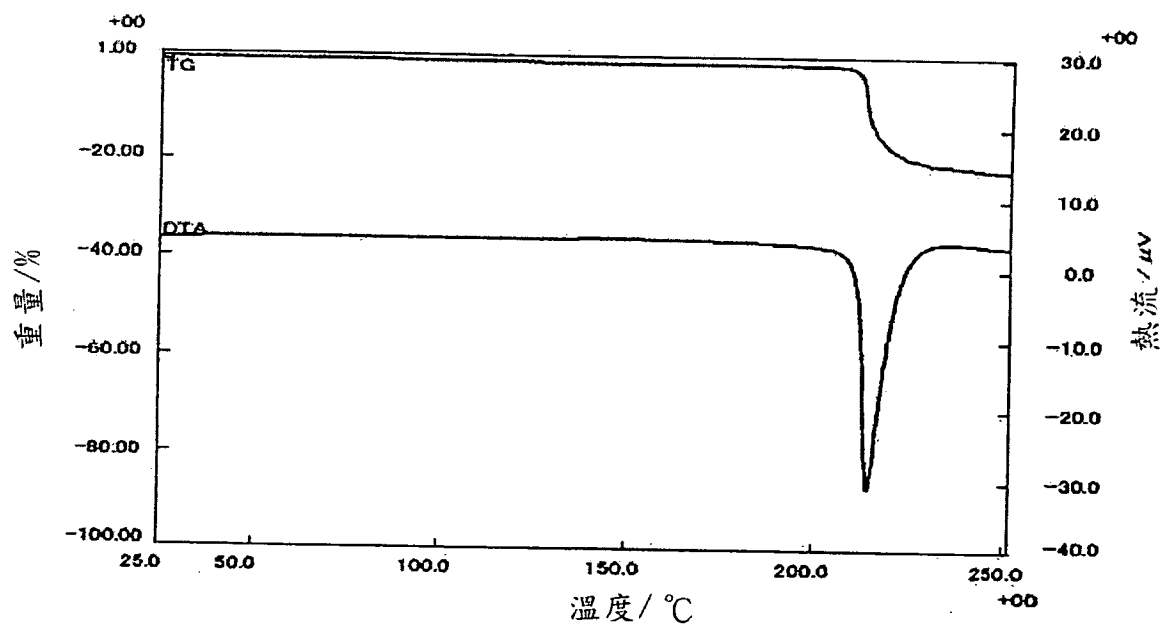


圖3

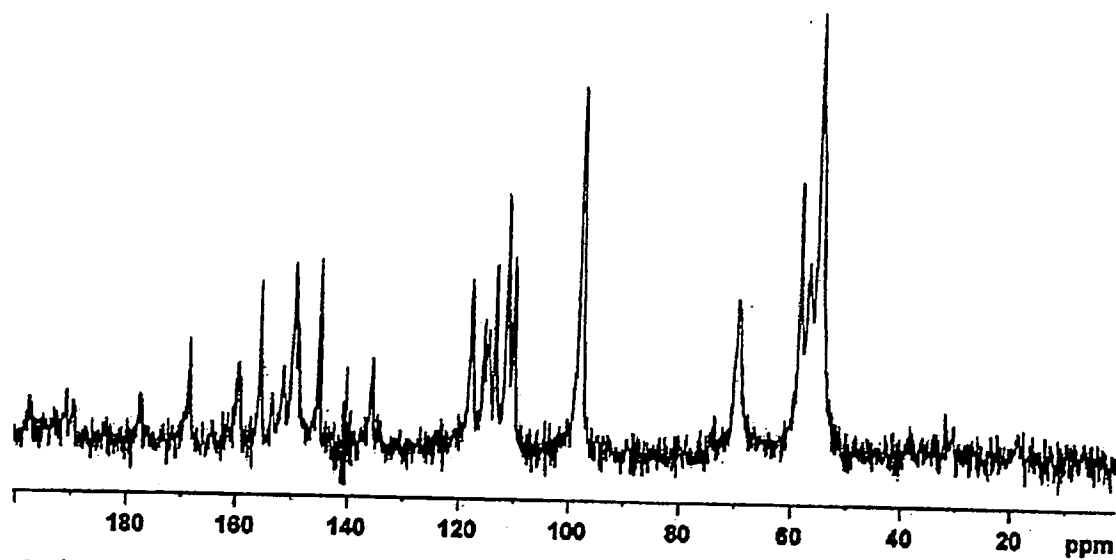


圖4

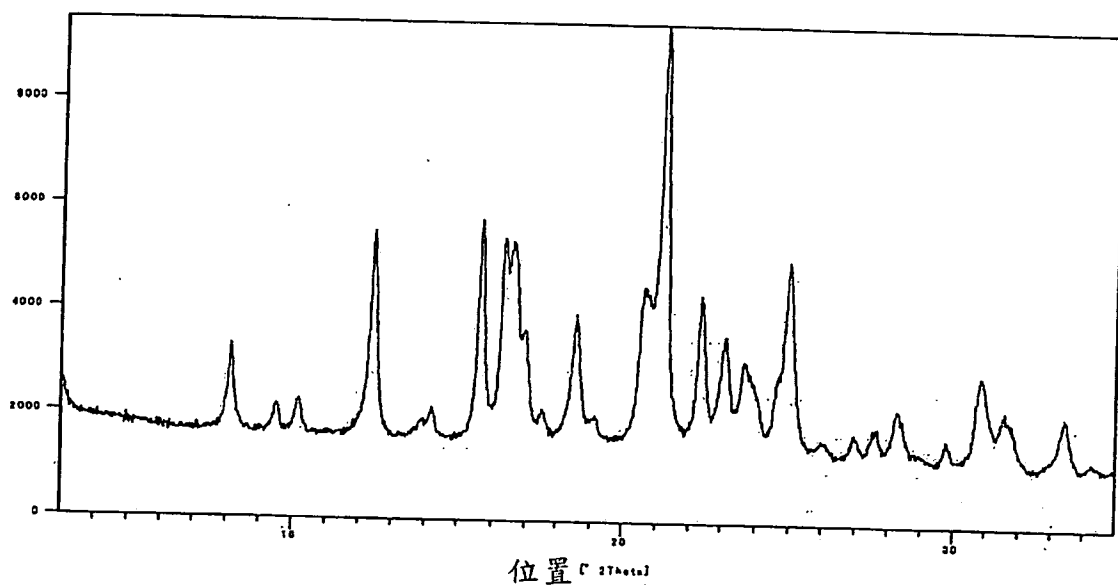


圖5

