



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 2012022228 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100108394

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/12

美國

61/313,192

(71)申請人：艾克塞里克斯公司 (美國) EXELIXIS, INC. (US)

美國

(72)發明人：肯諾 西勒瑞 CANNON, HILARY (GB)；姜飛容 KANG, FEIRONG (CN)；維格特

佛德瑞克 G VOGT, FREDERICK G. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：1 共 35 頁

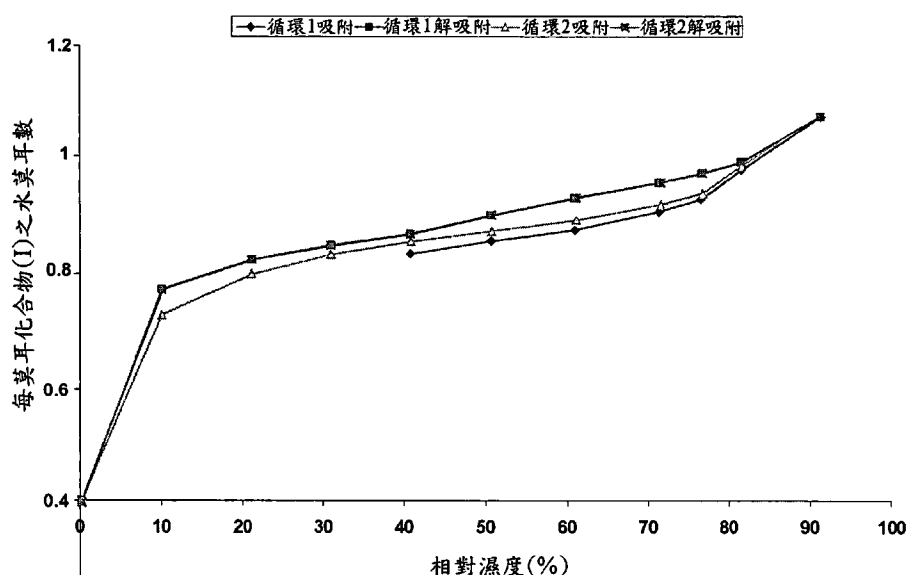
(54)名稱

N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]-喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之含水結晶型式

HYDRATED CRYSTALLINE FORMS OF N-[3-FLUORO-4-({6-(METHYLOXY)-7-[(3-MORPHOLIN-4-YLPROPYL)OXY]-QUINOLIN-4-YL}OXY)PHENYL]-N'-(4-FLUOROPHENYL)CYCLOPROPANE-1,1-DICARBOXAMIDE

(57)摘要

本發明係關於化合物(I)N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]-喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之結晶水合物。本發明提供藉由利用對蛋白激酶活性之調節來治療癌症之方法。本發明亦提供含有化合物(I)之結晶水合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 2012022228 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100108394

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/12

美國

61/313,192

(71)申請人：艾克塞里克斯公司 (美國) EXELIXIS, INC. (US)

美國

(72)發明人：肯諾 西勒瑞 CANNON, HILARY (GB)；姜飛容 KANG, FEIRONG (CN)；維格特

佛德瑞克 G VOGT, FREDERICK G. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：1 共 35 頁

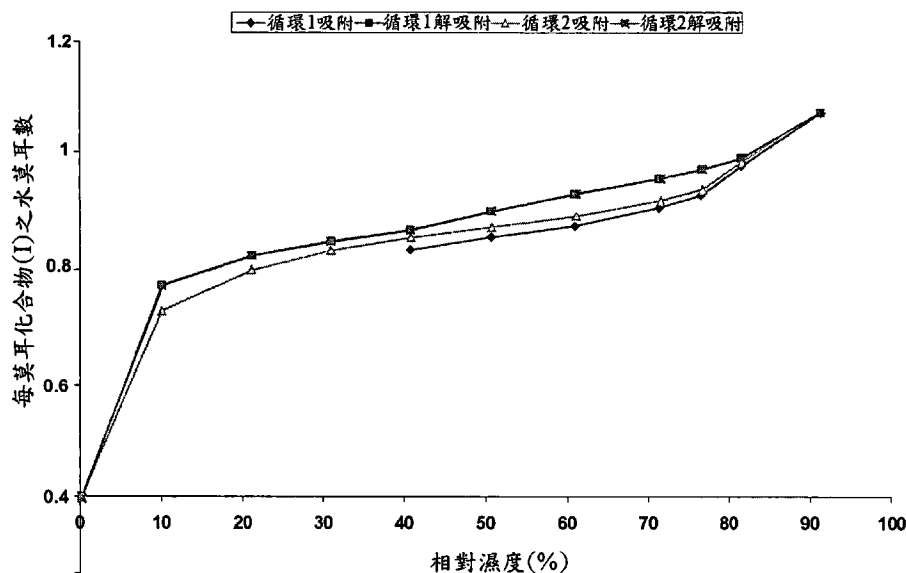
(54)名稱

N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]-喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之含水結晶型式

HYDRATED CRYSTALLINE FORMS OF N-[3-FLUORO-4-({6-(METHYLOXY)-7-[(3-MORPHOLIN-4-YLPROPYL)OXY]-QUINOLIN-4-YL}OXY)PHENYL]-N'-(4-FLUOROPHENYL)CYCLOPROPANE-1,1-DICARBOXAMIDE

(57)摘要

本發明係關於化合物(I)N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]-喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之結晶水合物。本發明提供藉由利用對蛋白激酶活性之調節來治療癌症之方法。本發明亦提供含有化合物(I)之結晶水合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲鹽胺之含水結晶型式。本發明亦關於含有本發明之結晶型式之醫藥組合物。本發明另外關於藉由使用N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲鹽胺之結晶水合物抑制、調控及/或調節激酶信號轉導來治療癌症之方法。

本申請案根據35 U.S.C. § 119之規定主張2010年3月12日申請之美國申請案第61/313,192號的優先權，各案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

傳統上，癌症治療方面之顯著改良與經新穎機制起作用之治療劑的鑑別有關。一種可在癌症治療中利用之機制為對蛋白激酶活性之調節，此係由於經由蛋白激酶活化進行之信號轉導是造成腫瘤細胞之許多特徵的原因。蛋白激酶信號轉導在例如腎癌、胃癌、頭頸癌、肺癌、乳癌、前列腺癌及結腸直腸癌、肝細胞癌中以及腦腫瘤細胞之生長與增殖中尤其具相關性。

蛋白激酶可歸類為受體型或非受體型。受體型酪胺酸激酶包含許多具有不同生物活性之跨膜受體。關於受體型酪胺酸激酶之詳細論述，參見Plowman等人，DN&P 7(6):

334-339, 1994。由於蛋白激酶及其配位體在各種細胞活性中起關鍵作用，所以蛋白激酶酶促活性之調控異常(deregulation)可使得細胞特性改變，諸如與癌症相關之細胞生長不受控制。除腫瘤適應症以外，激酶信號傳導改變亦牽涉於眾多其他病理性疾病中，包括例如免疫病症、心血管疾病、發炎疾病及退化性疾病。因此，蛋白激酶為用於發現小分子藥物之具吸引力目標。關於抗血管生成及抗增殖活性之小分子調節的尤其具吸引力之目標包括受體型酪胺酸激酶c-Met、KDR、c-Kit、Axl、flt-3及flt-4。

激酶c-Met為包括Met、Ron及Sea之雜二聚受體酪胺酸激酶(RTK)之亞家族的原型成員。c-Met之內源性配位體為肝細胞生長因子(HGF)，其為血管生成之有效誘導物。HGF與c-Met之結合經由自體磷酸化誘導受體活化，從而增強受體依賴性信號傳導，其促進細胞生長及侵入。抗HGF抗體或HGF拮抗劑已顯示在活體內抑制腫瘤轉移(參見：Maulik等人Cytokine & Growth Factor Reviews 2002 13, 41-59)。已在多種腫瘤類型中證實c-Met過度表現，包括乳癌、結腸癌、腎癌、肺癌、鱗狀細胞骨髓性白血病、血管瘤、黑色素瘤、星形細胞瘤及神經膠母細胞瘤。另外，c-Met激酶結構域中之活化突變已在遺傳及偶發性腎乳頭狀瘤及鱗狀細胞癌中鑑別(參見例如Maulik等人，Cytokine & growth Factor reviews 2002 13, 41-59；Longati等人，Curr Drug Targets 2001, 2, 41-55；Funakoshi等人，Clinica Chimica Acta 2003 1-23)。

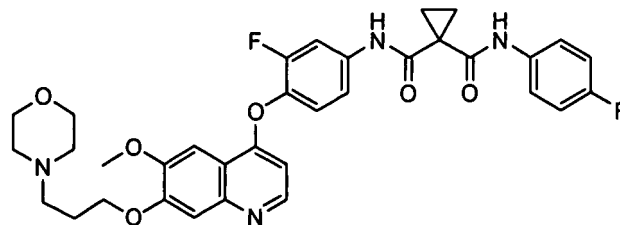
表皮生長因子(EGF)、血管內皮生長因子(VEGF)及肝配蛋白(ephrin)信號轉導之抑制會防止細胞增殖及血管生成，細胞增殖及血管生成為腫瘤生長及存活之兩個關鍵細胞過程。激酶KDR(係指激酶插入結構域受體酪胺酸激酶)與flt-4(fms樣酪胺酸激酶-4)均為VEGF受體。EGF、VEGF及肝配蛋白信號轉導之抑制會防止細胞增殖及血管生成，其為腫瘤生長及存活之兩個關鍵細胞過程。Matter, A., *Tumor angiogenesis as a therapeutic target*, Drug Discovery Today (2001), 6(19), 1005-1024。EGF及VEGF受體為小分子抑制之所需目標。VEGF家族之所有成員藉由結合於細胞表面上之酪胺酸激酶受體(VEGFR)，使其二聚且經轉磷酸化作用而活化來刺激細胞反應。VEGF受體具有擁有免疫球蛋白樣結構域之細胞外部分、單一跨膜跨越區域及含有裂解酪胺酸激酶結構域之細胞內部分。VEGF結合於VEGFR-1及VEGFR-2上。已知VEGFR-2介導幾乎所有已知的針對VEGF之細胞反應。

激酶c-Kit(亦稱為幹細胞因子受體或青灰因子受體(steel factor receptor))為屬於血小板源性生長因子受體亞家族之第3型受體酪胺酸激酶(RTK)。c-Kit及c-Kit配位體之過度表現在多種人類疾病中已有描述，包括人類胃腸基質腫瘤、肥大細胞增多症、生殖細胞腫瘤、急性骨髓性白血病(AML)、NK淋巴瘤、小細胞肺癌、神經母細胞瘤、婦科腫瘤及結腸癌。此外，c-Kit之表現增加亦可能涉及與神經纖維瘤1型(NF-1)、間葉細胞腫瘤GIST及肥大細胞疾病相關

之瘤形成以及與活化c-Kit相關之其他病症的發展。

在大比例之AML患者中，激酶Flt-3(fms樣酪胺酸激酶-3)在膜並列區(juxtamembrane region)中或在激酶結構域之活化環中經由突變組成性地活化(Reilly, Leuk. Lymphoma 2003 44: 1-7)。

因此，特異性地抑制、調控及/或調節激酶(尤其包括上文所述之c-Met、VEGFR2、KDR、c-Kit、Axl、flt-3及flt-4)之信號轉導的小分子化合物作為治療或預防與異常細胞增殖及血管生成相關之疾病病況的手段尤為理想。一種此類小分子為N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺，化合物(I)，其具有以下化學結構：



(I)。

WO 2005-030140描述化合物(I)之合成(實例25、30、36、42、43及44)，且亦揭示此分子抑制、調控及/或調節激酶信號轉導之治療活性(檢定，表4，條目312)。已測得化合物(I)之c-Met IC₅₀值為約0.6奈莫耳(nM)。主張2008年11月13日提申之美國臨時申請案61/199,088之優先權的PCT/US09/064341描述按比例擴大之化合物(I)合成。

儘管治療功效為治療劑之主要關注問題，但固態型式對

治療劑之研發同樣重要。一般而言，藥物研發者努力發現具有以下所需特性之結晶型式，諸如令人滿意之水溶性(包括溶解速率)、儲存穩定性、吸濕性、可調配性及再現性，所有該等特性皆可影響藥物之可加工性、製造及/或生物可用性。因此，發現一或多種具有一些或所有此等所要特性之結晶型式對藥物研發至關重要。

【發明內容】

本發明係關於化合物(I)N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之結晶水合物，其以具有若干水合狀態之可變水合物形式存在。本發明提供藉由利用對蛋白激酶活性之調節來治療癌症之方法。如上文所論述，經由蛋白激酶活化進行之信號轉導係造成腫瘤細胞之許多特徵的原因。蛋白激酶信號轉導在例如腎癌(例如乳頭狀腎細胞癌)、胃癌(例如轉移性胃癌)、頭頸癌(例如鱗狀細胞癌)、肺癌、乳癌、前列腺癌及結腸直腸癌、鱗狀細胞骨髓性白血病、血管瘤、黑色素瘤、星形細胞瘤、神經膠母細胞瘤、肝細胞癌、遺傳及偶發性腎乳頭狀瘤中以及腦腫瘤細胞之生長與增殖中尤其具相關性。

因此，本發明亦關於治療癌症之方法。此等方法包含向有需要之個體投與治療有效量之至少一種化合物(I)結晶水合物。

在另一實施例中，本發明提供治療與不受控制、異常及/或不當之細胞活性相關之疾病或病症的方法。此等方法包

含向有需要之個體投與治療有效量之至少一種化合物(I)結晶水合物。

本發明另外提供醫藥組合物，其含有治療有效量之至少一種化合物(I)結晶水合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【實施方式】

化合物(I)N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之結晶水合物

本發明係關於化合物(I)之結晶水合物，其以具有若干水合狀態之可變水合物形式存在，在相對於化合物(I)約0.1莫耳當量水至約1莫耳當量水之間變化。下文之實例描述本發明之此等化合物(I)結晶水合物，包括其製備及表徵。此等結晶型式為可變水合物，亦稱為同型去溶劑化物(desolvate)及通道水合物，其中水合程度在接近無水至約等於單水合物之化學計量上限之範圍內(Stephenson, G. A.; Groleau, E. G.; Kleeman, R. L.; Xu, W.; Riggsbee, D. R. *J. Pharm. Sci.* 1998, 87, 536-42)。化合物之固態可由各種物理特性來表徵，諸如溶解度、熔點、x射線粉末繞射、固態NMR光譜法及拉曼光譜法(Raman spectroscopy)。一般而言，化合物之不同結晶型式可藉由比較其各別分析資料(諸如其XRPD圖案或固態NMR峰)而彼此鑑別或表徵。在本發明情況中，本發明之水合物狀態產生含有與單一型式一致之相似性的固態表徵資料。此等相似性係由表1中之峰證實，表1展示來自XRPD圖案、固態NMR光譜及拉曼光

譜之特徵峰，其為水合狀態之範圍所共有。

表 1

¹³ C固態NMR (ppm, ± 0.2 ppm, 自TMS)	¹⁹ F固態NMR (ppm, ± 0.4 ppm, 自CFCl ₃)	拉曼光譜法 (拉曼位移, $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)	XRPD (度, $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$)
173.3	-116.3	1623	9.0
160.9	-125.1	1503	10.2
158.6		1436	12.0
155.3		1337	15.6
152.7		901	16.2
149.8		853	19.9
135.4		779	20.3
125.4		744	22.1
100.3		708	24.4
67.1		634	
54.6			
26.1			
22.6			

本發明之結晶水合物可由各別或組合之此等特徵峰集或其子集來表徵。舉例而言，不受常用醫藥賦形劑干擾之峰的組合及子集可用於表徵結晶水合物。

本文所揭示之化合物(I)結晶水合物相對於彼此及其他型式可具有優勢。該等優勢可表明使用一種型式用於特定調配或加工，或作為中間物。舉例而言，化合物(I)之結晶無水物傾向於在水基調配物中轉化成本發明之水合物。

如下文之實例中所示，可藉由將化合物(I)溶解於水性溶劑中，接著使化合物(I)之結晶水合物自水性溶液中結晶來製備化合物(I)之結晶水合物。水性溶劑可為水或水與有機溶劑之組合，例如水與丙酮之組合。或者，可藉由在足以提高或降低水合程度之條件及時間下將化合物(I)之結晶水合物置於潮濕箱中來製備化合物(I)之結晶水合物。潮濕箱

可為具有受控濕度之封閉環境或如下之開放環境：當使結晶化合物(I)水合物暴露於彼開放環境時，該環境中之潮濕程度足以引起水合變化。

治療方法

如上文所論述，化合物(I)之有益治療特性在於其能夠特異性地抑制、調控及/或調節激酶(尤其包括c-Met、KDR、c-Kit、Axl、flt-3及flt-4)之信號轉導。此使得化合物(I)作為治療及/或預防與異常細胞增殖及血管生成相關之疾病病況的治療劑尤為理想。

因此，本發明提供藉由利用對蛋白激酶活性之調節來治療及/或預防癌症之方法。如上文所論述，經由蛋白激酶活化進行之信號轉導係造成腫瘤細胞之許多特徵的原因。蛋白激酶信號轉導在例如腎癌(例如乳頭狀腎細胞癌、偶發性腎乳頭狀瘤)、胃癌(例如轉移性胃癌)、頭頸癌(例如鱗狀細胞癌)、肺癌(例如非小細胞肺癌)、乳癌、前列腺癌及結腸直腸癌、鱗狀細胞骨髓性白血病、血管瘤、黑色素瘤、腦癌(例如星形細胞瘤、神經膠母細胞瘤)及肝細胞癌中尤其具相關性。

因此，本發明係關於一種治療及/或預防癌症之方法。該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明之化合物(I)N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺結晶水合物。所投與之化合物(I)結晶水合物可為本發明之任一結晶水合物及結晶水合物之混合物。欲治療之個體

一般為哺乳動物且最常為人類。所治療之癌症較佳為上文所論述者，諸如腎癌、胃癌、頭頸癌、肺癌、乳癌、前列腺癌、結腸直腸癌、鱗狀細胞骨髓性白血病、血管瘤、黑色素瘤、星形細胞瘤、神經膠母細胞瘤、遺傳及偶發性腎乳頭狀瘤、鱗狀細胞癌及腦腫瘤，但可為本發明之化合物(I)結晶水合物具有功效之任何形式之癌症。

本發明之醫藥組合物

本發明係關於醫藥組合物，其包含治療有效量之至少一種本發明之化合物(I)N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺結晶水合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑(亦稱為醫藥學上可接受之賦形劑)。如上文所論述，化合物(I)之結晶水合物在治療學上適用於治療及/或預防與異常細胞增殖及血管生成相關之疾病病況。化合物(I)之結晶水合物具有抑制、調控及/或調節激酶(諸如WO2005-030140中所述)之信號轉導的治療活性。用於治療彼等疾病病況之醫藥組合物含有治療有效量之至少一種本發明之化合物(I)結晶水合物以根據治療患有特定疾病之患者的需要來抑制、調控及/或調節激酶之信號轉導。本發明之醫藥組合物可呈任何醫藥型式，其含有本發明之化合物(I)之結晶水合物。醫藥組合物可為例如錠劑、膠囊、液體懸浮液、可注射劑、局部用藥劑或經皮藥劑。醫藥組合物一般含有約1重量%至約99重量%之至少一種本發明之化合物(I)結晶水合物及99重量%至1重量%之適合醫藥賦形劑。在一

實例中，該組合物將具有約5重量%至約75重量%之本發明之化合物(I)之結晶水合物，該組合物之其餘部分為如下文所論述之適合醫藥賦形劑或其他佐劑。

「本發明之N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺結晶水合物足以抑制、調控及/或調節激酶信號轉導之治療有效量」(本文關於醫藥組合物所論述)係指足以治療罹患與異常細胞增殖及血管生成相關之多種癌症中之任一者之患者的任何量。治療任何特定患者所需之實際量將視多種因素而定，包括所治療之疾病病況及其嚴重度；所採用之特定醫藥組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投藥模式；投藥時間；投藥途徑；及本發明化合物(I)之結晶水合物之排泄速率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之任何藥物；及醫藥技術中熟知之其他此類因素。此等因素論述於Goodman and Gilman's 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」，第10版，A. Gilman, J. Hardman及L. Limbird編，McGraw-Hill Press, 155-173, 2001中。本發明化合物(I)之結晶水合物及含有其之醫藥組合物可與一般投與因癌症而治療之患者的抗癌劑或其他藥劑組合使用。該等結晶水合物亦可與該等藥劑中之一或多者共同調配成單一醫藥組合物。

視醫藥組合物之類型而定，醫藥學上可接受之載劑可選自此項技術中已知之載劑中之任一者或其組合。醫藥學上

可接受之載劑的選擇視欲使用之醫藥型式及所要投藥方法而定。對於本發明之醫藥組合物，亦即含有本發明化合物(I)之結晶水合物的醫藥組合物，應選擇載劑以實質上維持本發明化合物(I)之特定結晶水合物。換言之，載劑應實質上不會改變本發明化合物(I)之結晶水合物。載劑亦不會在其他方面與本發明化合物(I)之結晶水合物不相容，諸如藉由產生任何不合需要之生物作用或另外以有害方式與醫藥組合物之任何其他組分相互作用。

本發明之醫藥組合物可由醫藥調配技術中已知之方法製備，例如，參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。在固體劑型中，化合物(I)之至少一種結晶水合物可與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)或熟習此項技術者已知之任何其他賦形劑混合，諸如：(a)填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；(b)黏合劑，例如纖維素衍生物、澱粉、海藻酸鹽、明膠、聚乙炔吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠(gum acacia)；(c)保濕劑，例如甘油；(d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、海藻酸、交聯羧甲纖維素鈉(croscarmellose sodium)、複合矽酸鹽及碳酸鈉；(e)溶解延遲劑，例如石蠟；(f)吸收促進劑，例如四級銨化合物；(g)濕潤劑，例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯、硬脂酸鎂及其類似物；(h)吸附劑，例如高嶺土及膨潤土；及(i)潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、

月桂基硫酸鈉或其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之狀況下，劑型亦可包含緩衝劑。

醫藥調配技術中已知之醫藥學上可接受之佐劑亦可用於本發明之醫藥組合物中。此等佐劑包括(但不限於)防腐劑、濕潤劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、乳化劑及分散劑。可由各種抗細菌劑及抗真菌劑來確保防止微生物作用，該等試劑為例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物。亦可能需要包括等張劑，例如糖、氯化鈉及其類似物。必要時，本發明之醫藥組合物亦可含有少量輔助物質，包括(但不限於)濕潤劑或乳化劑、pH緩衝劑、抗氧化劑及其類似物，尤其諸如檸檬酸、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羥基甲苯。

如上文所述之固體劑型可經製備而具有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及此項技術中熟知之其他類型。該等包衣及外殼可含有乳白劑，且亦可具有使得在腸道之某一部分以延遲方式釋放活性化合物之組成。可使用之嵌入式組合物之實例為聚合物質及蠟。活性化合物，亦即化合物(I)之至少一種結晶水合物，亦可呈微囊封形式，適當時與一或多種上文所提及之賦形劑一起。

除活性化合物以外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠(tragacanth)，或此等物質之混合物，及其類似物。

供直腸投與之組合物為例如可藉由將本發明化合物與例如適合之非刺激性賦形劑或載劑混合而製備之栓劑，該等賦形劑或載劑為諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟，其在常溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此當處於適合體腔中時熔融且於其中釋放活性化合物。

由於在製備期間維持本發明化合物(I)之結晶水合物，故對於本發明之醫藥組合物而言，固體劑型較佳。供經口投與之固體劑型尤其較佳，其包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒。在該等固體劑型中，活性化合物與至少一種惰性醫藥學上可接受之賦形劑(亦稱為醫藥學上可接受之載劑)混合。呈純的形式或適當醫藥組合物形式的化合物(I)之結晶水合物之投與可經由任何公認之投藥模式或起類似效用之試劑來進行。因此，投藥可例如經口、經鼻、非經腸(靜脈內、肌肉內或皮下)、局部、經皮、陰道內、膀胱內、腦池內或經直腸，以固體、半固體、凍乾散劑或液體劑型之形式，諸如錠劑、栓劑、丸劑、軟質彈性及硬質明膠膠囊、散劑、溶液、懸浮液或氣溶膠或其類似物，較佳為適於簡單投與精確劑量之單位劑型。一種較佳投藥途徑為使用適宜給藥方案經口投藥，該給藥方案可根據欲治療之疾病病況的嚴重程度而作調整。

實例：

實例1. 化合物(I)N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺結晶水合物之製備及物理表徵

1.1.1. 製備化合物(I)之結晶水合物

藉由將4.9614 g化合物(I)及50 mL正丙醇添加至250 mL燒杯中來製備水合物。在經由磁性攪拌棒以200 rpm攪拌下，加熱懸浮液至90°C。2小時後，固體完全溶解於琥珀色溶液中。在1小時及2小時時間點，添加10 mL正丙醇以解決蒸發效應且使溶液體積返回至50 mL。接著經1.6微米玻璃纖維過濾器趁熱過濾溶液。隨後使溶液於燒杯中乾燥隔夜成粉末，接著將其再溶解於150 mL丙酮與水之1:1混合物中，且在使用箔蓋防止蒸發下漿化隔夜(16小時)。隨後藉由真空過濾收集漿化之固體。所回收之最終重量為3.7324 g(產率75%)。在周圍條件下儲存此批料數天，隨後進行分析。

使用標準程序進行卡爾-費休水含量測定(Karl Fisher water content determination)。用配備有703 Ti攪拌器之Brinkmann KF1V4 Metrohm 756電量計且使用Hydranal Coulomat AG試劑來量測水含量。將樣品以固體形式引入容器中。每次滴定使用約30-35 mg樣品。二重複量測實例1.1.2中製備之結晶化合物(I)之樣品，且發現其平均水含量為2.5%(重量/重量)，每次重複實驗允許有0.1%之出入。

使用標準程序進行重量分析氣相吸附(gravimetric vapor sorption, GVS)研究。在操作DVSCFR軟體之動態氣相吸附分析儀(Surface Measurement Systems)上操作樣品。樣品大小通常為10 mg。如以下所概述進行濕氣吸附-解吸附等溫線分析。在25°C下進行之標準等溫線實驗為兩個循環

操作，在40% RH下開始，濕度增加至90% RH，濕度降低至0% RH，濕度再增加至90% RH，且最後濕度降低至0% RH，以10% RH為間隔。實例1.1.1中製備之結晶化合物(I)顯示在25°C及90%濕度下重量增加2.5%。GVS吸附及解吸附曲線展示於圖1-A中。GVS吸附及解吸附曲線展示於圖1-A中。GVS結果顯示水合物相當於同型去溶劑化物之跡象(Stephenson, G. A.; Groleau, E. G.; Kleeman, R. L.; Xu, W.; Rigsbee, D. R. *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 536-42)。

使用PANalytical X'Pert Pro繞射儀擷取實例1.1.1中製備之化合物(I)結晶水合物的X射線粉末繞射圖案。將樣品輕輕平鋪於零背景矽插入樣品固持器上。在Cu K- α 輻射源及40 kV與45 mA之產生器功率下使用2°至50°之連續2 θ 掃描範圍。使用0.017度/步進之2 θ 步長，步進時間為40.7秒。使樣品以30 rpm旋轉。在室溫及周圍濕度下進行實驗。圖1-B展示來自實例1.1.1之N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺結晶水合物之XRPD圖案。在XRPD圖案中鑑別到處於實驗 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 2 θ 處之以下峰：6.6、9.0、10.2、12.0、12.2、13.1、13.3、14.6、15.6、16.2、17.0、17.1、17.4、18.2、18.4、18.7、20.0、20.3、20.8、21.7、22.1、23.1、23.4、23.8、24.2、24.5、25.0。僅將處於25° 2 θ 以下之峰指定為一般較佳用於鑑別結晶醫藥型式。峰之整個清單或其子集可足以表徵化合物(I)之水合物。

使用TA Instruments Q2000差示掃描熱量計擷取DSC溫度

記錄圖。稱出樣品質量為 2.1500 mg 之實例 1.1.1 中製備之化合物 (I) 結晶水合物，直接置於 DSC 鋁盤中。藉由以手施壓且將盤各部分推送至一起 (亦稱為可卸蓋組態) 來密封該盤。使溫度以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 自 25°C 爬升至 225°C 。針對熔融吸熱測得峰值熔融溫度為 137.4°C 且熱流量為 44.2 J/g 。熔融事件之後，發生再結晶，變成無水型式，其隨後在 194.1°C 下熔融。DSC 溫度記錄圖展示於圖 1-C 中。在向上方向上繪製放熱事件。

使用 TA Instruments Q500 熱解重量分析儀擷取 TGA 溫度記錄圖。稱量樣品盤皮重，且將 9.9760 毫克實例 1.1.1 中製備之化合物 (I) 結晶水合物置於該盤中。使溫度以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 自 25°C 爬升至 300°C 。至 160°C 止觀測到重量損失為 2.97%，超過 200°C 因分解而有額外重量損失。TGA 溫度記錄圖展示於圖 1-D 中。

1.1.2. 製備具有不同水合狀態之化合物 (I) 之結晶水合物

自實例 1.1.1 中製備之結晶水合物批料取出 5 份 150 mg 等分試樣，且將其置於 10 mL 螺旋蓋小瓶中。在移除小瓶蓋之情況下，將此等等分試樣各儲存於具有乾燥劑 (Dri-Rite®，矽酸三鈣，RH 2-3%)、飽和溴化鋰 (6% RH)、飽和氯化鋰 (11% RH)、飽和氯化鎂 (33% RH) 及飽和氯化鈉 (75% RH) 之腔室中。2 週後移除樣品且立即用帽蓋密封以供分析。

使用在 399.87 MHz 之 ^1H 頻率下操作之 Bruker Avance 400 三重共振光譜儀擷取實例 1.1.2 中製備之化合物 (I) 結晶水合

物的固態 NMR 光譜。使用轉子頻率為 8 kHz 的具有 Bruker 4-mm 三重共振魔角旋轉探針之交叉極化脈衝序列來獲得 ^{13}C NMR 光譜。在 ^1H 通道上使用自 75 kHz 至 90 kHz 之線性功率斜坡來增強交叉極化效率。藉由五脈衝總旁頻帶抑制脈衝序列來消除旋轉旁頻帶。使用相同光譜儀及探針，使用交叉極化脈衝序列及在 12.5 kHz 之轉子頻率下旋轉來獲得 ^{19}F 光譜。圖 1-E 展示實例 1.1.3 中製備之化合物 (I) 結晶水合物之五種水合狀態的固態 ^{13}C NMR 光譜。報導相對於 0 ppm (百萬分率) 四甲基矽烷之 ^{13}C NMR 峰位置，且由於儀器變異性及校準而提出 ± 0.2 ppm 之精度。來自固態 ^{13}C NMR 光譜之為所有水合狀態所共有之水合物特徵峰包括處於 173.3、160.9、158.6、155.3、152.7、149.8、135.4、125.4、100.3、67.1、54.6、26.1 及 22.6 ppm ± 0.2 ppm 處之峰或其子集。除此清單以外，在圖 1-E 中觀測到隨著水合狀態變化而發生位移之其他峰。圖 1-F 展示實例 1.1.2 中製備之化合物 (I) 結晶水合物之五種水合狀態的固態 ^{19}F NMR 光譜。固態 ^{19}F NMR 光譜展示相對於 CFCl_3 處於 -116.3 ppm 及 -125.1 ppm 處之峰，且因儀器變異性及校準而具有 ± 0.4 ppm 之精度。該兩種固態 ^{19}F NMR 峰均視為水合物之特徵。咸信，在 ^{13}C 及 ^{19}F 固態 NMR 光譜結果中所觀測之微細但可輕易偵測之變化表明物質以同型方式去溶劑化。

使用配備有液氮冷卻之鎢偵測器及具有視訊控制之電動平台配件的 Thermo Nicolet 960 光譜儀擷取實例 1.1.2 中製備之化合物 (I) 結晶水合物的傅里葉變換 (Fourier-

transform, FT)拉曼光譜。使用功率設定為0.55 W之1.064微米雷射器。將粉末狀樣品置於玻璃顯微鏡載片上且使用平台直接置於光束中。使用1-mm雷射器光點尺寸，且在2 cm^{-1} 解析度下收集512次掃描。處於各種水合狀態之化合物(I)之結晶水合物的FT-拉曼光譜展示於圖1-G中。在FT拉曼光譜中觀測到不隨所研究之濕度範圍發生變化的以下峰(拉曼位移, $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$): 1623、1503、1436、1337、901、853、779、744、708、634。

1.1.3. 由可變濕度XRPD表徵具有不同水合狀態之化合物(I)之結晶水合物

使用類似於實例1.1.1之程序製備化合物(I)結晶水合物之樣品。將藉由在活性為0.3至0.9之丙酮/水混合物中漿化而製備之一系列化合物(I)水合物批次組合以產生用於此研究之單一批料。在配備有Anton-Parr TTK450溫度平台及SYCOS-H氣體增濕器之Bruker D8 Advance X射線粉末繞射儀上進行可變濕度XRPD。將約30 mg物質裝入不鏽鋼樣品固持器中且輕輕平鋪。使用以下擷取參數：Cu K- α 輻射、40 mA、40 kV、在2°至40° 2 θ 之掃描範圍內使用0.017° 2 θ 步長之連續掃描模式、0.1秒步進時間。圖1-H展示如下獲得之結晶水合物之XRPD圖案：初始條件為40% RH，隨即施加真空(以達到接近0% RH)，125分鐘後施加真空，且隨後使物質返回至40% RH。初始及最終時間點之XRPD圖案匹配在周圍條件下收集且於圖1-B中展示之圖案。在XRPD圖案中將處於實驗 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2 θ 處之以下峰鑑別為不隨樣品

變乾而變化之峰：9.0、10.2、12.0、15.6、16.2、19.9、20.3、22.1及24.4。峰之整個清單或其子集可足以表徵化合物(I)之結晶水合物。

【圖式簡單說明】

圖 1-A 展示來自實例 1.1.1 之化合物 (I) 結晶水合物之重量分析氣相吸附研究 (GVS) 的吸附及解吸附曲線；

圖 1-B 展示來自實例 1.1.1 之化合物 (I) 結晶水合物之 XRPD 圖案；

圖 1-C 展示來自實例 1.1.1 之化合物 (I) 結晶水合物之 DSC 溫度記錄圖；

圖 1-D 展示來自實例 1.1.1 之化合物 (I) 結晶水合物之 TGA 溫度記錄圖；

圖 1-E 展示來自實例 1.1.2 之化合物 (I) 結晶水合物之固態 ^{13}C NMR 光譜；

圖 1-F 展示來自實例 1.1.2 之化合物 (I) 結晶水合物之固態 ^{19}F NMR 光譜；

圖 1-G 展示來自實例 1.1.2 之化合物 (I) 結晶水合物之拉曼光譜。箭頭表示光譜中與水合狀態有關之微細變化；及

圖 1-H 展示在相對濕度條件下來自實例 1.1.3 之化合物 (I) 結晶水合物之 XRPD 圖案。在 (a) 中，展示全繞射圖案。在 (b) 中，展示突出峰位移之放大區域。在 (a) 與 (b) 中，展示以下條件下之繞射圖案 (自上而下)：初始條件為 40% RH，隨即施加真空 (以達到接近 0% RH)，125 分鐘後施加真空，且隨後使物質返回至 40% RH。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 100/08394

※ 申請日： 100.3.11

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K^{31/4709} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]-喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之含水結晶型式

HYDRATED CRYSTALLINE FORMS OF N-[3-FLUORO-4-({6-(METHYLOXY)-7-[(3-MORPHOLIN-4-YLPROPYL)OXY]-QUINOLIN-4-YL}OXY)PHENYL]-N'-(4-FLUOROPHENYL)CYCLOPROPANE-1,1-DICARBOXAMIDE

二、中文發明摘要：

本發明係關於化合物(I)N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]-喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺之結晶水合物。本發明提供藉由利用對蛋白激酶活性之調節來治療癌症之方法。本發明亦提供含有化合物(I)之結晶水合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

This invention relates crystalline hydrates of N-[3-fluoro-4-({6-(methyloxy)-7-[(3-morpholin-4-ylpropyl)oxy]quinolin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide, Compound (I). The invention provides methods for treatment of cancer by exploiting the modulation of protein kinase activity. The invention also provides pharmaceutical compositions containing a crystalline hydrate of Compound (I) and a pharmaceutically acceptable excipient.

七、申請專利範圍：

1. 一種結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺水合物。
2. 如請求項 1 之結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺水合物，其中水合程度在相對於 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺，約 0.1 莫耳當量水至約 1 莫耳當量水之範圍內。
3. 如請求項 1 之結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺水合物，其特徵為以下至少一者：

具有處於 173.3、160.9、158.6、155.3、152.7、149.8、135.4、125.4、100.3、67.1、54.6、26.1 及 22.6 ppm $\pm$ 0.2 ppm 處之峰的固態 ^{13}C NMR 光譜；

具有相對於 CFCl_3 處於 -116.8 ppm 及 -128.6 ppm $\pm$ 0.4 ppm 處之峰的固態 ^{19}F NMR 光譜；

具有處於 9.0、10.2、12.0、15.6、16.2、19.9、20.3、22.1 及 24.4° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ 處之峰的 X 射線粉末繞射圖案；及

具有處於 1623、1503、1436、1337、901、853、779、744、708 及 634 $\pm$ 2 cm^{-1} 處之峰的拉曼光譜(Raman spectrum)。
4. 如請求項 3 之結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-

4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺水合物，其特徵為以下至少兩者：

具有處於 173.3、160.9、158.6、155.3、152.7、149.8、135.4、125.4、100.3、67.1、54.6、26.1 及 22.6 ppm $\pm$ 0.2 ppm 處之峰的固態 ^{13}C NMR 光譜；

具有相對於 CFCl_3 處於 -116.8 ppm 及 -128.6 ppm $\pm$ 0.4 ppm 處之峰的固態 ^{19}F NMR 光譜；

具有處於 9.0、10.2、12.0、15.6、16.2、19.9、20.3、22.1 及 24.4° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 處之峰的 X 射線粉末繞射圖案；及

具有處於 1623、1503、1436、1337、901、853、779、744、708 及 $634 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 處之峰的拉曼光譜。

5. 如請求項 4 之結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺水合物，其中水合程度在相對於 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺，約 0.1 莫耳當量水至約 1 莫耳當量水之範圍內。
6. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項 1 之結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺水合物及醫藥學上可接受之賦形劑。
7. 一種治療癌症之方法，其包含以下步驟：向有需要之個體投與治療有效量之如請求項 1 之結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯

基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲鹽胺水合物。

8. 如請求項7之方法，其中該個體為人類。
9. 如請求項7之方法，其中該所治療之癌症係選自由以下組成之群：腎癌、胃癌、頭頸癌、肺癌、乳癌、前列腺癌、結腸直腸癌、鱗狀細胞骨髓性白血病、血管瘤、黑色素瘤、鱗狀細胞癌、肝細胞癌及腦癌。
10. 如請求項9之方法，其中該所治療之癌症係選自由乳頭狀腎細胞癌、鱗狀細胞癌及轉移性胃癌組成之群。
11. 如請求項9之方法，其中該癌症為肝細胞癌。
12. 一種治療癌症之方法，其包含以下步驟：向有需要之個體投與治療有效量之如請求項3之結晶N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲鹽胺水合物，其中該所治療之癌症係選自由以下組成之群：腎癌、胃癌、頭頸癌、肺癌、乳癌、前列腺癌、結腸直腸癌、鱗狀細胞骨髓性白血病、血管瘤、黑色素瘤、鱗狀細胞癌、肝細胞癌及腦癌。
13. 如請求項12之方法，其中該個體為人類。
14. 如請求項12之方法，其中該所治療之癌症係選自由細胞癌、鱗狀細胞癌及轉移性胃癌組成之群。
15. 如請求項12之方法，其中該癌症為肝細胞癌。
16. 一種製備如請求項1之結晶N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲鹽胺水合物之方法，其包含以下步

驟：

將 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺溶解於水性溶劑中；及

使該結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺水合物自水性溶液中結晶。

17. 一種製備如請求項 1 之結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺水合物之方法，其包含以下步驟：

在足以提高或降低結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺水合物之水合程度的條件及時間下將結晶 N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-嗎福林-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺水合物置於潮濕箱中。

八、圖式：

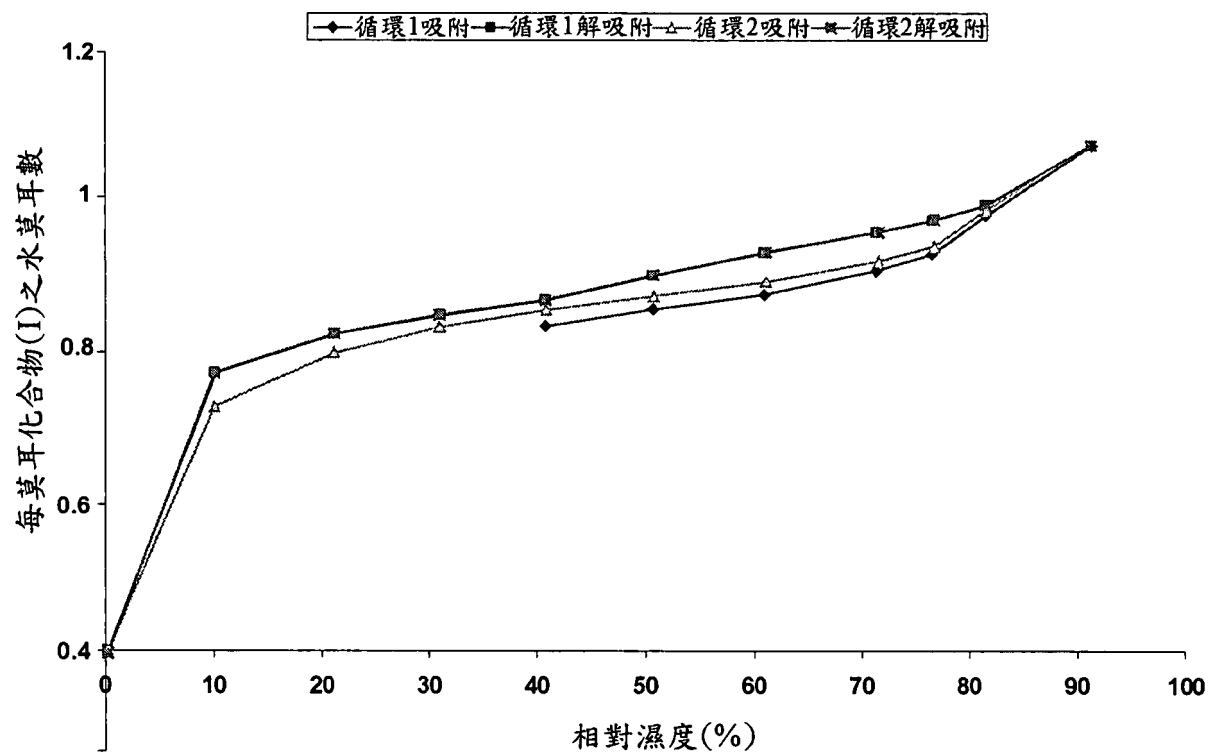


圖1-A

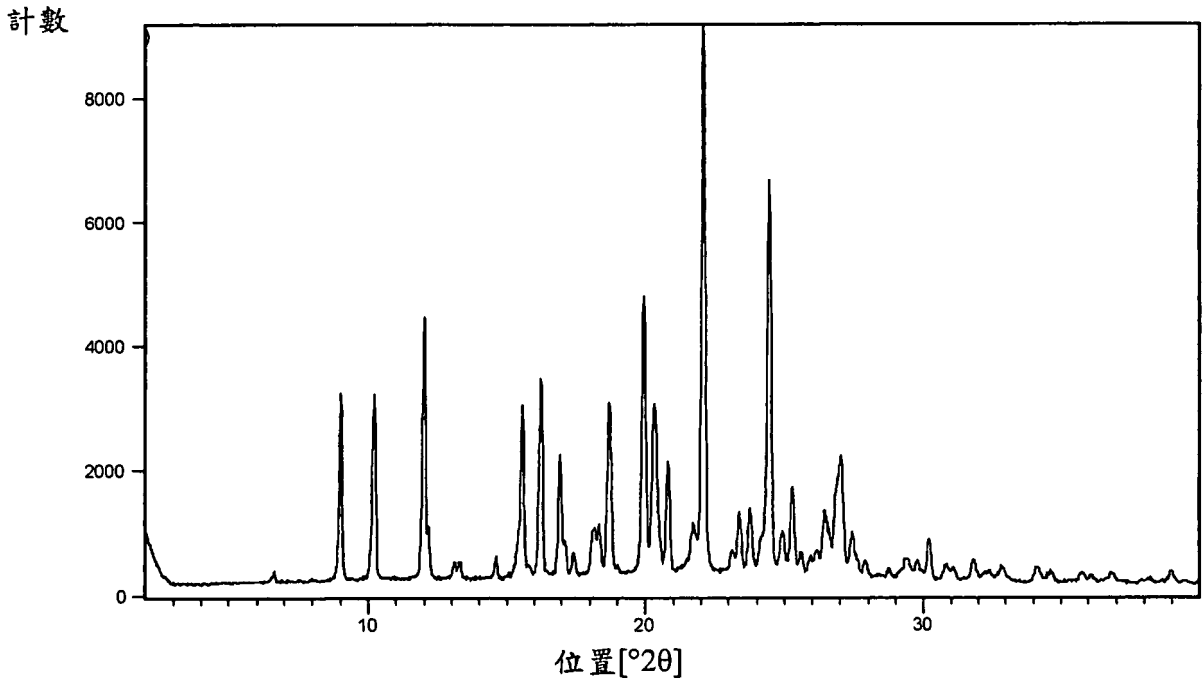


圖 1-B

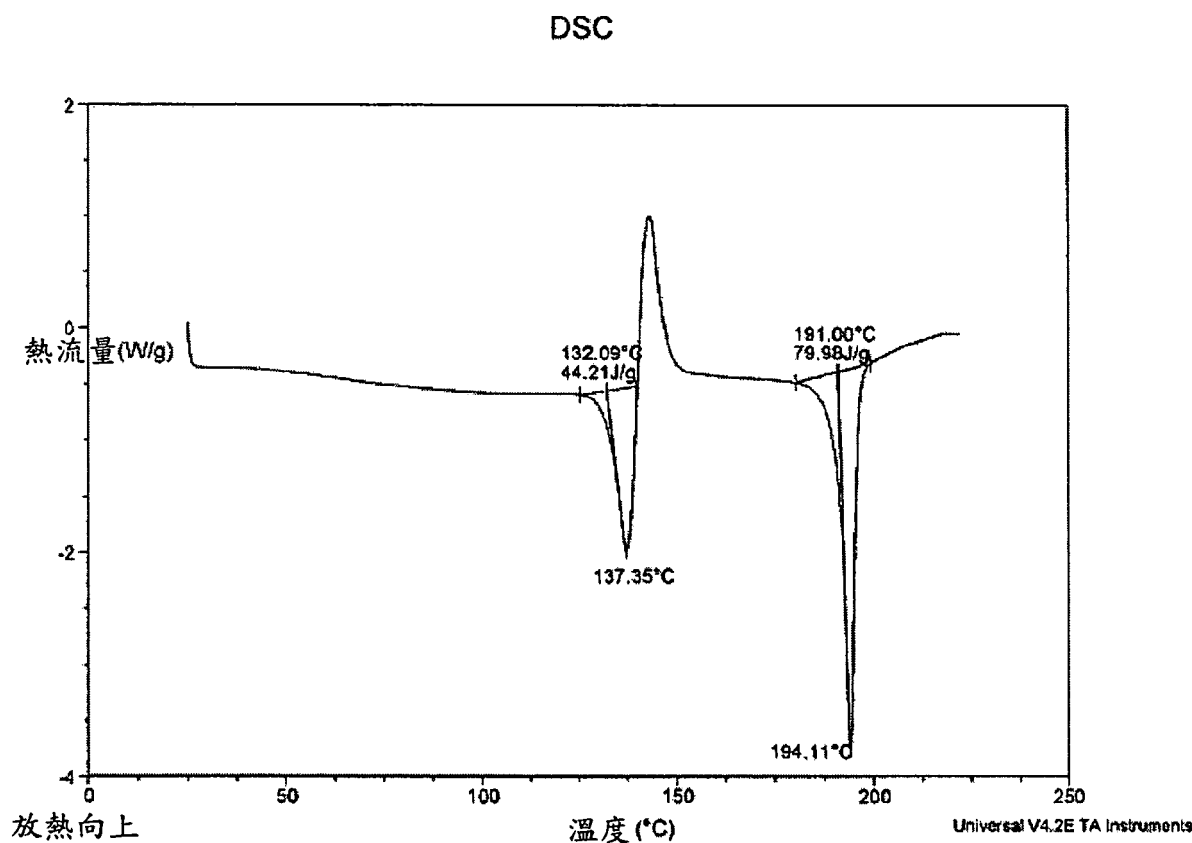


圖1-C

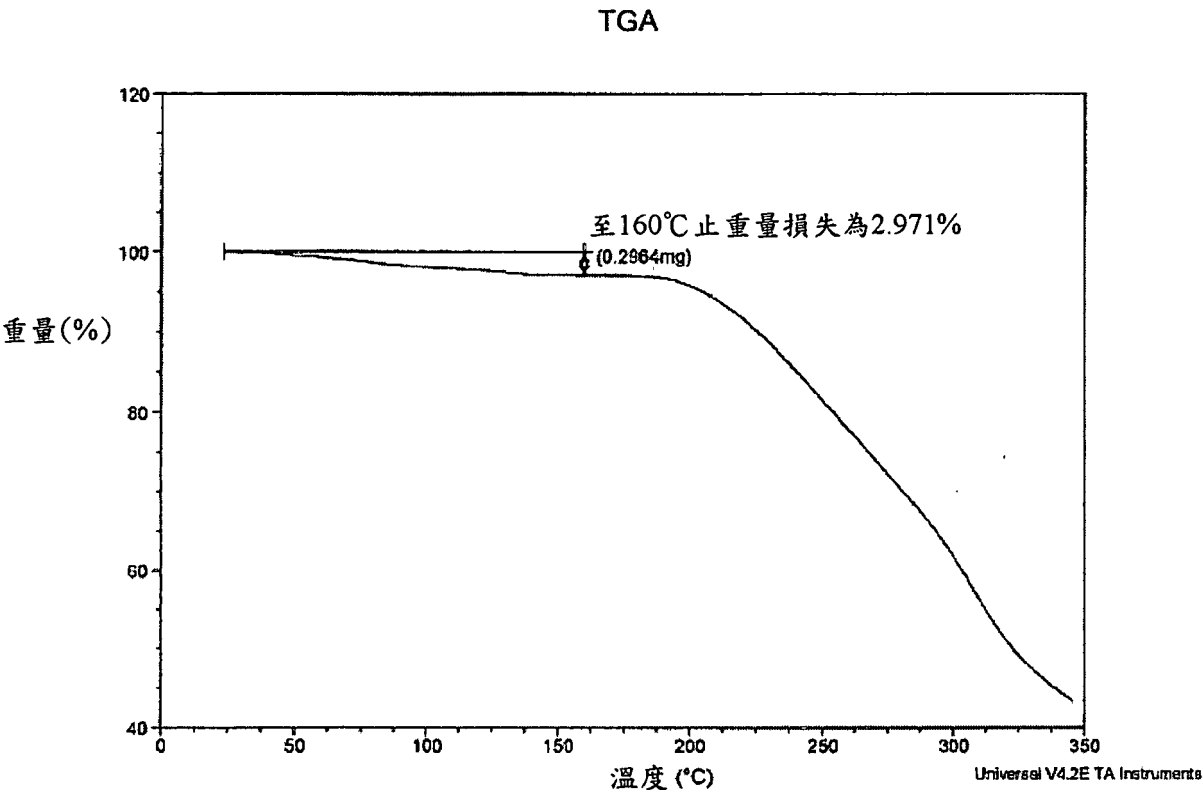


圖1-D

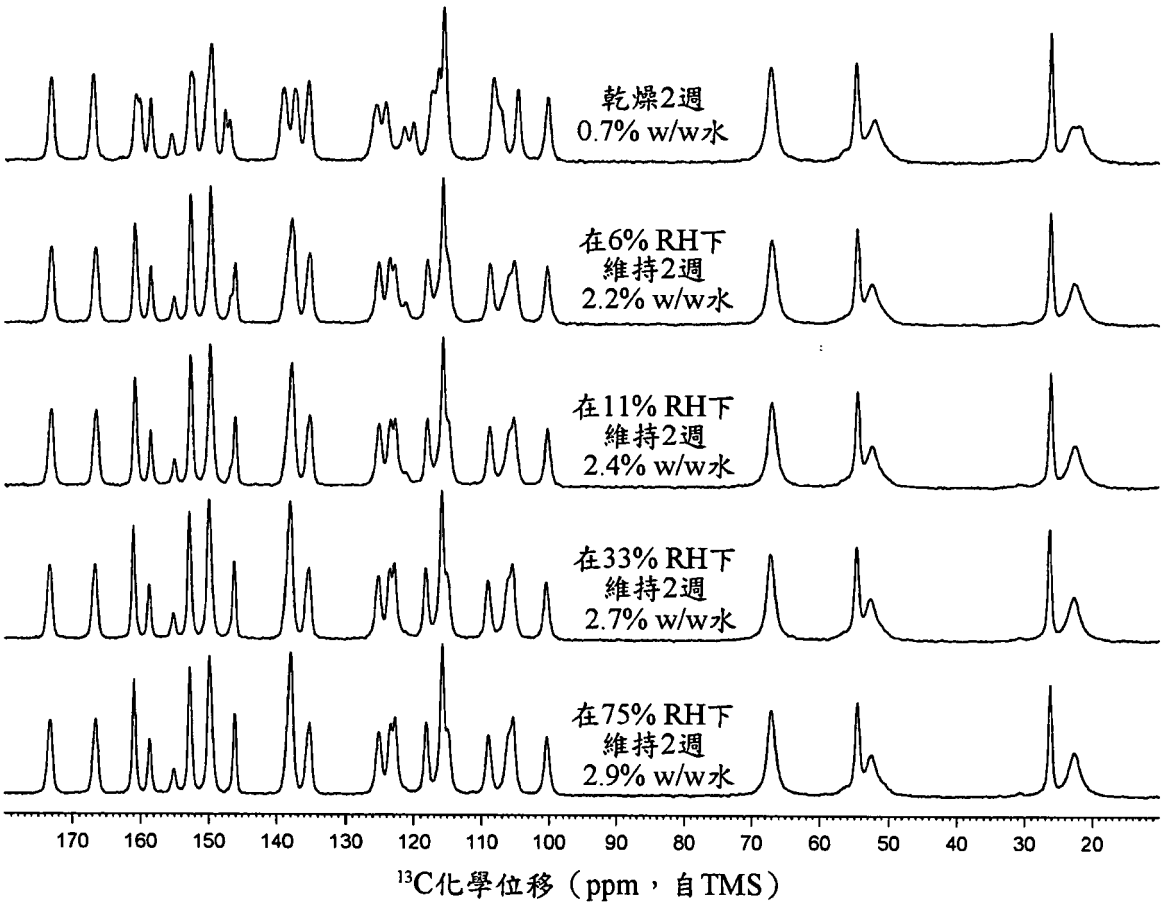


圖 1-E

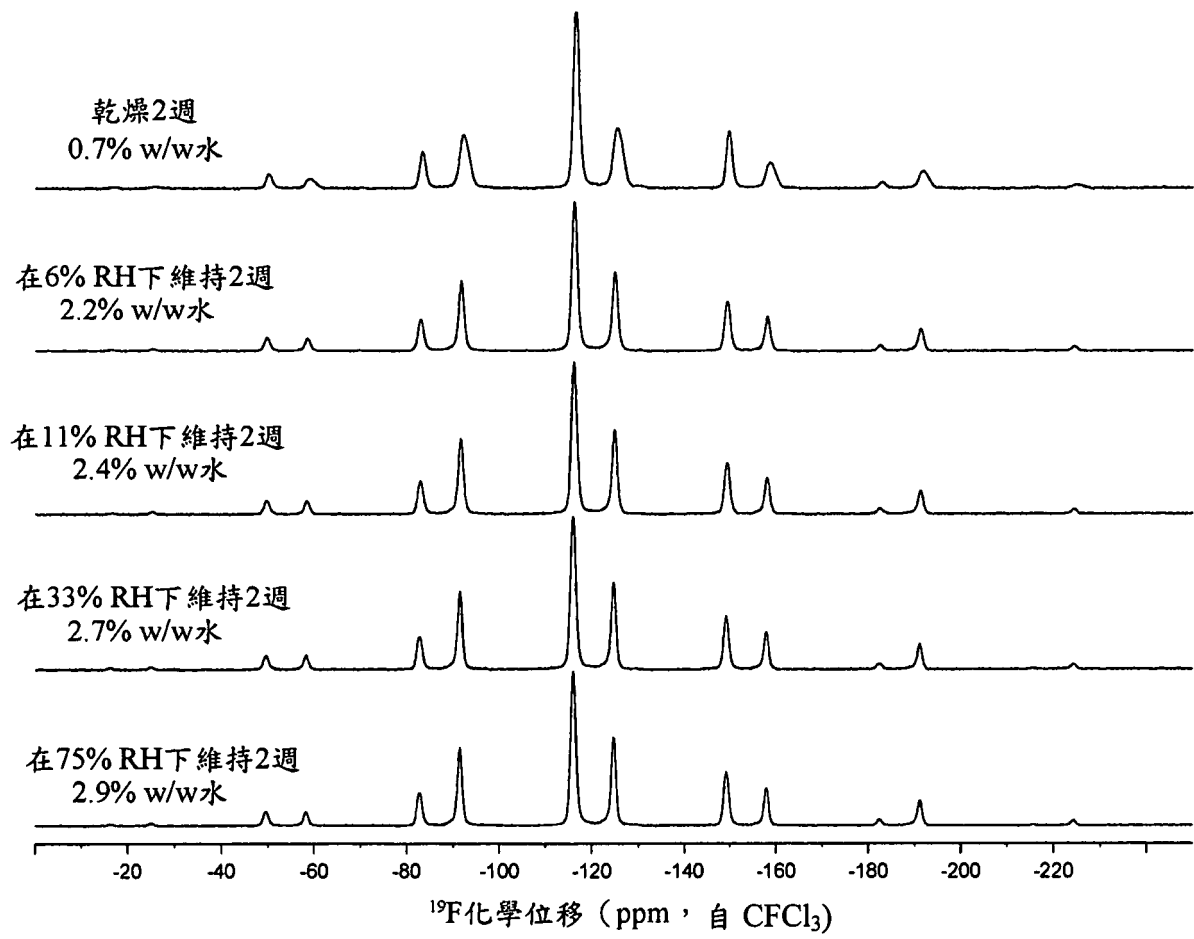


圖1-F

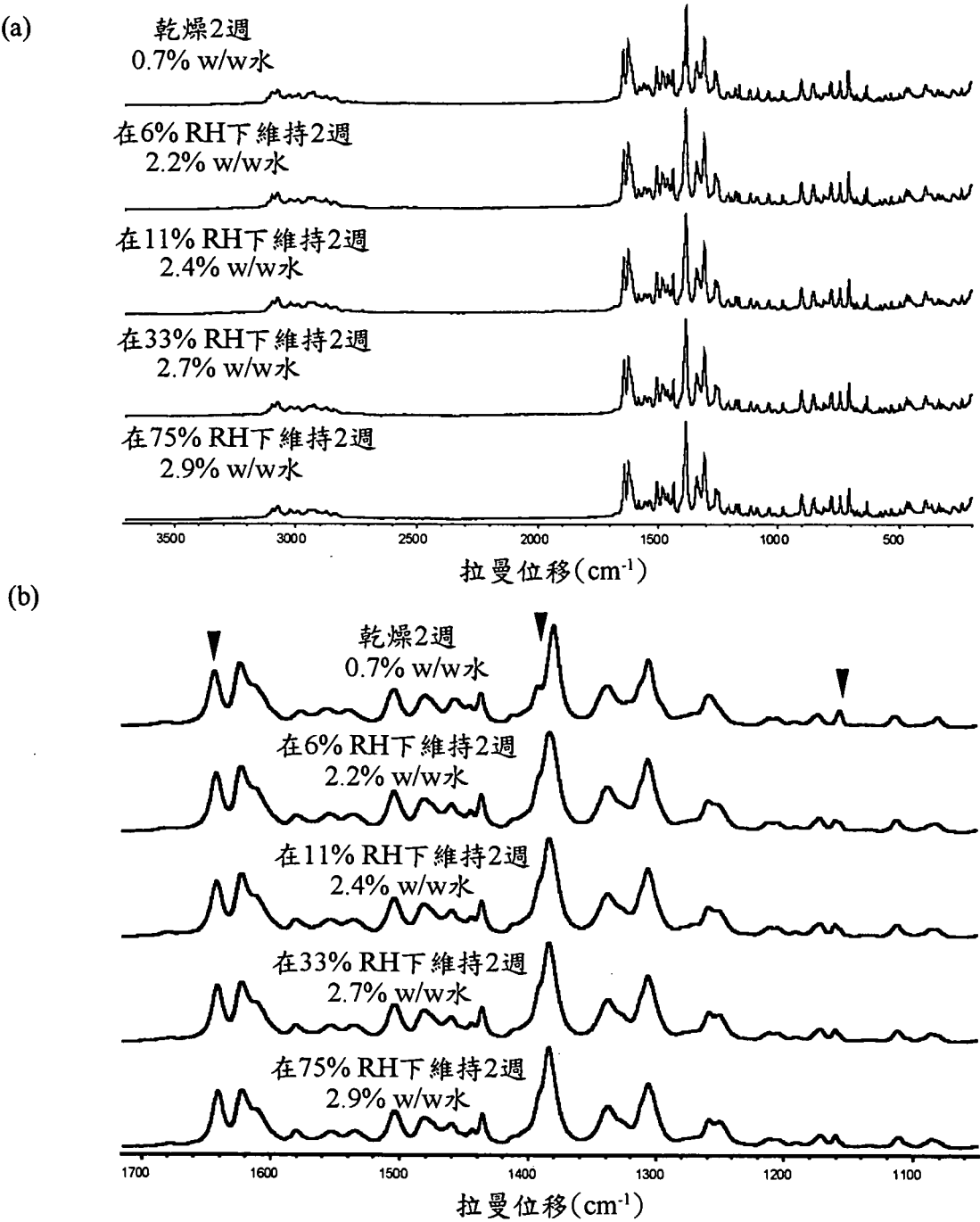
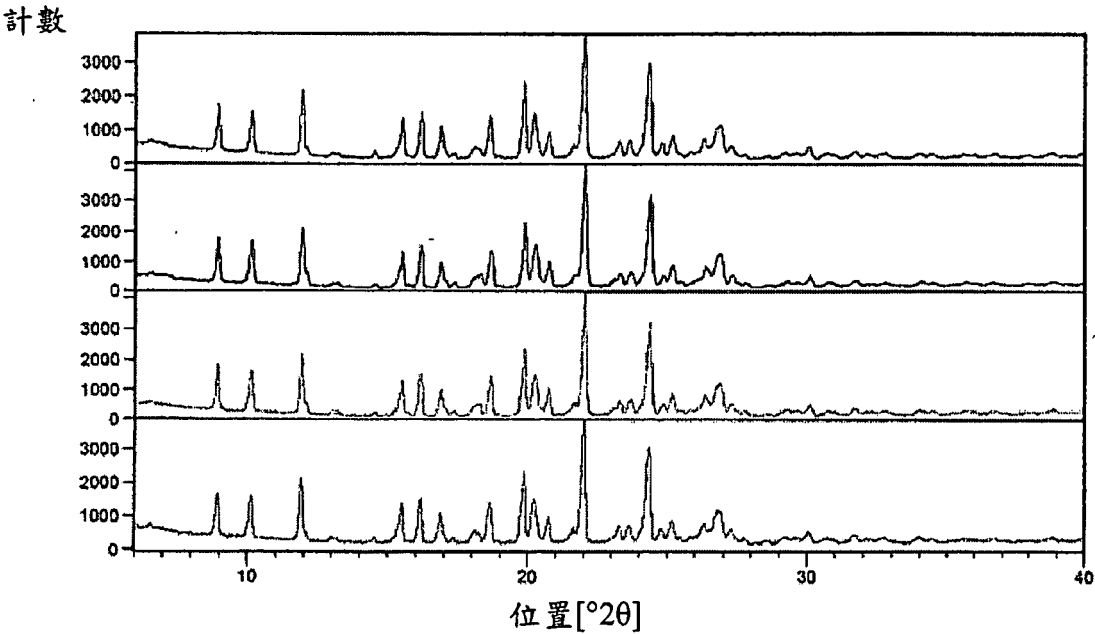


圖 1-G

(a)



(b)

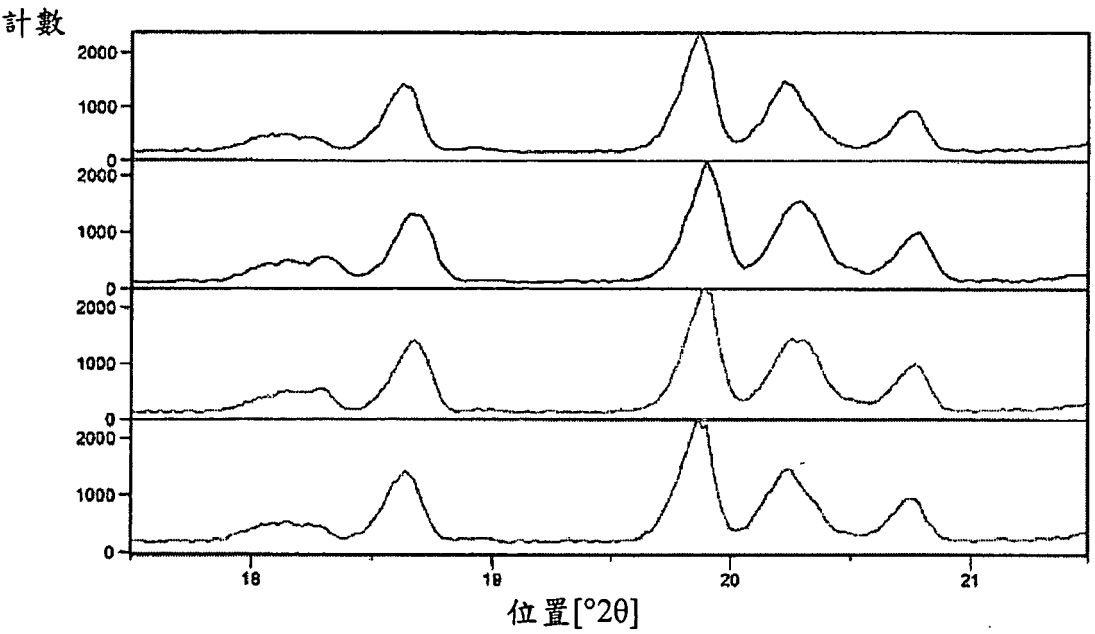


圖 1-H

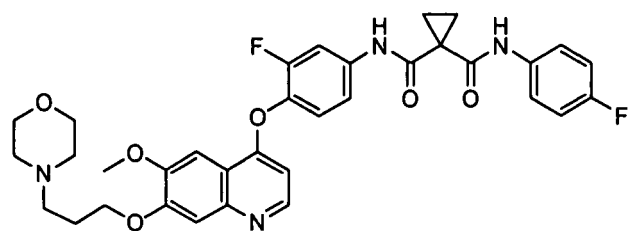
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1-A) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)