



(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 201211036 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100121236

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D409/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/17 日本

2010-138013

(71)申請人：協和發酵麒麟有限公司 (日本) KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：勇章一 ISAMI, SYOICHI (JP)；村松宣利 MURAMATSU, NORIKAZU (JP)；谷村
信爾 TANIMURA, SHINJI (JP)

(74)代理人：林志剛

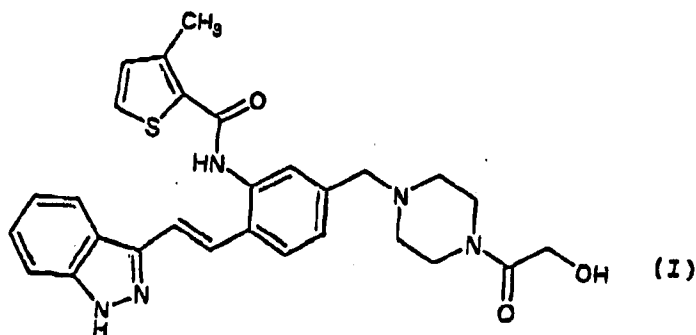
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：5 共 36 頁

(54)名稱

吡啶衍生物的有用鹽

(57)摘要

本發明，介由 I 型似胰島素增殖因子受體(IGF-1R)抑制作用而提供為癌症等異常的細胞增殖的治療上有用，且物性、品質等優異的下述化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽，化合物(I)的鹽酸鹽等，以及含有化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽或鹽酸鹽等之醫藥組合物。





(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 201211036 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100121236

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D409/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/17 日本

2010-138013

(71)申請人：協和發酵麒麟有限公司 (日本) KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：勇章一 ISAMI, SYOICHI (JP)；村松宣利 MURAMATSU, NORIKAZU (JP)；谷村
信爾 TANIMURA, SHINJI (JP)

(74)代理人：林志剛

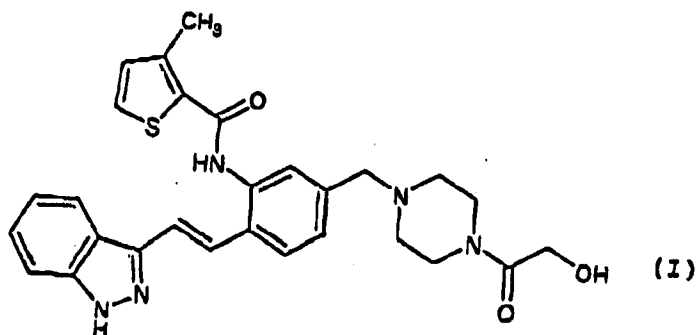
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：5 共 36 頁

(54)名稱

吡啶衍生物的有用鹽

(57)摘要

本發明，介由 I 型似胰島素增殖因子受體(IGF-1R)抑制作用而提供為癌症等異常的細胞增殖的治療上有用，且物性、品質等優異的下述化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽，化合物(I)的鹽酸鹽等，以及含有化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽或鹽酸鹽等之醫藥組合物。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關為癌症等異常的細胞增殖的治療有用的吡唑(indazole)衍生物的酸性鹽(acid salt)，亦即，(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡唑-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的酸鹽。

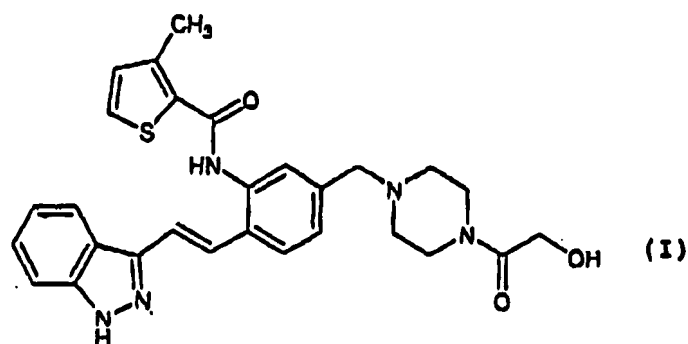
【先前技術】

一般周知，在多種癌症組織(例如，肺癌、大腸癌、胰臟癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、黑色瘤(melanoma)、腦腫瘤、多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、白血病等)中，可見到 I 型似胰島素增殖因子受體(type I insulin-like growth factor receptor，以下簡稱 IGF-1R)的顯現之升高或活性化之事實[內分泌評論(Endocrine Reviews)，第 21 卷，第 215 頁(2000 年出版)；自然科學評論·癌症(Nature Reviews Cancer)，第 4 卷，第 505 頁(2004 年出版)]。又，雖然少見，於乳癌及黑色瘤中，周知有存在有 IGF-1R 之染色體的增大(amplification)之事實[基因·染色體·癌症(Genes·Chromosomes·Cancer)，第 11 卷，第 63 頁(1994 年出版)]。故，一般認為 IGF-1R 係癌症治療的有效標的(target)，而認為 IGF-1R 抑制劑(inhibitor)係作為種種癌症的治療藥有用者。

曾有一項報告(專利文獻 1)，謂可以下述式(I)表示之 (E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡

唑-3-基)乙 烯基]苯基}-3-甲 基噻吩-2-羧基醯胺，係具有強力的 IGF-1R 抑制作用者之事實(專利文獻 1)。

【化1】



[先前技術文獻]

[專利文獻]

專利文獻 1：國際公開第 2006/080450 號小冊子(pamphlet)

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

一般周知，(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡唑-3-基)乙 烯基]苯基}-3-甲 基噻吩-2-羧基醯胺(以下，簡稱化合物(I))，係能顯示強力的 IGF-1R 抑制作用者之事實。

一般，關於化合物，需要具備有在生理上所容許之中性附近的溶解性等的物性良好的條件，再者，如將化合物作為醫藥原料粉末使用時，穩定性高者(例如，吸濕性小等)則會成為很大的優點。因此，於化合物(I)，亦需要為

溶解性、穩定性等物性良好者為宜。

本發明之目的在於提供一種介由 IGF-1R 抑制作用而為癌症等異常的細胞增殖的治療有用，且對溶劑的溶解速度快、溶解度大、活體內吸收性高、穩定性高、帶電性低等物性等優異、或品質優異的化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽(對甲苯磺酸鹽)、化合物(I)的鹽酸鹽等。再者，在於提供一種含有化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽或化合物(I)的鹽酸鹽等之醫藥組成物。

[用以解決課題之手段]

本發明有關下列(1)至(4)項。

(1)一種(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的酸鹽，其特徵為：選自(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的 p-甲苯磺酸鹽及(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的鹽酸鹽。

(2)一種(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的 p-甲苯磺酸鹽。

(3)一種(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的鹽酸鹽。

(4)一種含有為癌症治療有效量之選自(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的 p-甲苯磺酸鹽及(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的鹽酸鹽之至少一種(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的酸鹽，以及藥學上所容許之載體(carrier)之醫藥組成物。

[發明之效果]

如採用本發明，則可提供為癌症等異常的細胞增殖的治療有用，且物性、品質等優異之(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的 p-甲苯磺酸鹽、及(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的鹽酸鹽、等。

【實施方式】

[發明之最佳實施形態]

(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺，可依周知的方法，例如，國際公開第 2006/080450 號(WO 2006/080450)小冊子記載之方法或準照其之方法製得。又，亦可依本說明書的參考例中所記載之方法製造。

化合物(I)的結晶，例如，可依後述的參考例記載之方法或準照其之方法製造。

化合物(I)的酸鹽，例如，可依後述的實施例、參考例記載之方法或準照其等之方法製造。化合物的酸鹽而言，可例舉：鹽酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、溴化氫酸鹽等、較佳為鹽酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、更佳為 p-甲苯磺酸鹽。

化合物(I)的酸鹽，可為溶劑化物，亦可為水合物。溶劑化物而言，可例舉：乙醇化物、2-丙醇化物、丙酮化物、聚乙二醇化物等，較佳為可舉：乙醇化物、丙酮化物等。

化合物(I)的酸鹽，可在元素分析、偏光顯微鏡(polarimicroscope)觀察、粉末 X 射線繞射(PXRD)、差示掃描式熱量測定(DSC)、熱重量分析(thermal gravimetric analysis; TGA)等在該技術領域中依周知的任意方法分析，加以特徵化。

本發明之醫藥組成物，係一種為治療包括人體之哺乳動物中之異常的細胞增殖(例如，癌症等)之用之醫藥組成物，而含有為治療有效的量的化合物(I)的酸鹽及藥學上所容許之一種或一種以上的載體。調製醫藥組成物之目的，在於使對包括人體之哺乳動物之化合物(I)的酸鹽的配藥容易進行者。

本發明之醫藥組成物的治療對象中，包括造血器腫瘤(hemato plastic cancer)、固體癌(solid cancer)等。

造血器腫瘤，指例如血球細胞等中之腫瘤，根據此等病態而言，可具體例舉：慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病等的白血病、多發性骨髓腫瘤等的骨髓腫瘤、淋巴瘤等。

固體癌而言，可例舉：乳癌、子宮體癌、子宮頸癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臟癌、胃癌、食道癌、肝癌、膽道癌、大腸癌、直腸癌、胰臟癌、肺癌、頭頸部癌、骨瘤(osteosarcoma)、黑色瘤(melanoma)、腦部腫瘤所引起之癌症等。

以下，就屬於本發明中所使用之化合物(I)的酸鹽之化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽、以及化合物(I)的溴化氫酸鹽的穩定性等的物性，利用試驗例加以具體說明。

試驗例 1：化合物(I)、化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽、化合物(I)的溴化氫酸鹽的溶解度(solubility)

使化合物(I)、化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽、化合物(I)的溴化氫酸鹽的各試料(約 2mg)，溶解或懸浮於磷酸鹽緩衝液(PBS)2ml 中，在 37℃ 的水浴中攪拌 1 小時及 24 小時。將此使用 DISMIC-13HP(水系溶劑、孔徑 0.20 μ m、ADVANTEC 製)過濾後，將濾液使用 50%乙腈水溶液稀釋 10 倍，以作成試料溶液。就各標準溶液(參考下述)的一定

量，依下述條件的液體層析儀(liquid chromatography)進行測定，以製作(對試料濃度之峰值面積的)檢量線。前述的試料溶液亦按與標準溶液同樣方式測定，使用檢量線從試料溶液的峰值面積求出試料溶液中的化合物(I)的濃度，以算出 1 小時後及 24 小時後的溶解度。

<標準溶液調製法>

正確量取各試料 1mg，使用 50%乙腈水溶液，正確作成總量為 10ml。再者，使用所得之溶解按公比 10 加以稀釋，按最後能成為 1 μ g/ml 為止之方式實施稀釋，以作成標準溶液。

<液體層析術的測定條件>

測定裝置：LC-20A

分離管柱：XBridge C18，150mm $\times$ 4.6mm，5 μ m

管柱溫度：40 $^{\circ}$ C

流動相：(A)10 毫莫耳/公升醋酸銨水溶液

(B)乙腈

梯度條件：(B)10%/(A)90% $\rightarrow$ (B)70%/(A)30%(在 30 分鐘內將(B)濃度從 10%上升為 70%，在此，%為容積%)

液流量：1.0ml/分鐘

檢測波長：265nm

注入量：10 μ l(微公升)

化合物保持時間：約 19 分鐘

再者，PBS 的組成係如下所述。

氯化鉀 (KCl) 0.27 毫莫耳 / 公升、磷酸二氫鉀 (KH_2PO_4) 0.15 毫莫耳 / 公升、氯化鈉 (NaCl) 13.69 毫莫耳 / 公升、磷酸氫二鈉 (Na_2HPO_4) 0.81 毫莫耳 / 公升

作為化合物 (I)，則採用化合物 (I) 乙醇結晶化試料 (在參考例 3 中調製)。化合物 (I) 的鹽酸鹽、化合物 (I) 的 p-甲 苯磺酸鹽、化合物 (I) 的乙烷磺酸鹽、化合物 (I) 的溴化氫 酸鹽，則分別使用後述的實施例 1 及 2、參考例 4 及 5 所 得之各酸鹽。

再者，化合物 (I) 的鹽酸鹽及化合物 (I) 的 p-甲 苯磺酸 鹽而言，則採用與上述者同樣方法，亦算出對日本藥局溶 出試驗第 1 液 (JP1) 2ml 之 1 小時後及 24 小時後的溶解度 。

在此，日本藥局溶出試驗第 1 液 (以下，簡稱 JP1)， 係將氯化鈉 2.0g 溶解於鹽酸 7.0ml 及水後作成 1000ml 之 溶液 (JP1 係無色透明，而其 pH 為約 1.2)。

將化合物 (I) 乙醇結晶化試料對 PBS 中的溶解度 (1 小 時後、24 小時後)，表示於第 1 表中。

[表 1]

第 1 表 化合物(I)對 PBS 中的溶解度($\mu\text{g/ml}$)

1 小時後	24 小時後
14.1	2.6

將化合物 (I) 的鹽酸鹽、化合物 (I) 的 p-甲 苯磺酸鹽、

化合物(I)的乙烷磺酸鹽、化合物(I)的溴化氫酸鹽對 PBS 中的溶解度(1 小時後、24 小時後)，表示於第 2 表中。

[表 2]

第 2 表 化合物(I)的酸鹽對 PBS 中的溶解度($\mu\text{g/ml}$)

	1 小時後	24 小時後
鹽酸鹽	13.6	11.7
p-甲苯磺酸鹽	14.8	11.5
乙烷磺酸鹽	18.0	10.7
溴化氫酸鹽	19.4	4.9

將化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽對 JP1 的溶解度(1 小時後、24 小時後)，表示於第 3 表中。

[表 3]

第 3 表 化合物(I)的鹽酸鹽、p-甲苯磺酸鹽對 JP1 的溶解度($\mu\text{g/ml}$)

	1 小時後	24 小時後
鹽酸鹽	181.2	210.3
p-甲苯磺酸鹽	1000 以上	1000 以上

(1)對 PBS 之溶解度(第 1 表、第 2 表)

化合物(I)乙醇結晶化試料的 1 小時後的溶解度，係較化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽、化合物(I)的溴化氫酸鹽的 1 小時後的溶解度，為同程度或若干小。

並獲知化合物(I)乙醇結晶化試料的 24 小時後的溶解度，係較化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽

、化合物(I)的乙烷磺酸鹽的 24 小時後的溶解度為大幅度降低之事實。

由上所述，已獲知化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽，係較化合物(I)乙醇結晶化試料為對 PBS 之溶解度(24 小時後)經大幅度改善之事實。

亦即，化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽，係較化合物(I)乙醇結晶化試料為改善有中性條件下(PBS)的溶解度。

(2)對 JP1 之溶解度(第 3 表)

已獲知化合物(I)的鹽酸鹽及化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽，係即使在 1 小時後或 24 小時後，化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽的溶解度均為較大之事實。

亦即，化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽，係較化合物(I)的鹽酸鹽，為改善有強酸條件下(JP1)的溶解度。

測定化合物(I)的酸鹽(鹽酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、溴化氫酸鹽)對哺養膽汁酸樣液(feeding bile acid moel liquor)(以下，簡稱 FeSSIF)之溶解度。

使化合物(I)、化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽、化合物(I)的溴化氫酸鹽的各試料(約 2mg)溶解或其懸浮於哺養膽汁酸樣液(FeSSIF)2ml 中，在 37℃ 的水浴中攪拌 1 小時及 24 小時，將此使用 DISMIC-13HP(水系溶劑，孔徑 0.20μm，

ADVANTEC 製)加以過濾後，將濾液使用 30%乙腈水溶液加以稀釋 10 倍，以作成試料溶液。就各標準溶液(參考下述)之一定量，使用下述條件的液體層析儀進行測定，以製作(對試料濃度之峰值面積的)檢量線。前述的試料溶液，亦按與標準溶液同樣方式測定，使用檢量線以從試料溶液的峰值面積求出試料溶液中的化合物(I)濃度，以算出 1 小時後及 24 小時後的溶解度。

<標準溶液調製法>

正確量取各試料 1mg，使用 50%乙腈水溶液，正確作成總量為 10ml。再者，使用所得之溶液按公比 10 加以稀釋，按最後能成為 1 μ g/ml 為止之方式實施稀釋，以作成標準溶液。

<液體層析儀的測定條件>

測定裝置：LC-20A

分離管柱：XBridge C18，150mm $\times$ 4.6mm，5 μ m

管柱溫度：40 $^{\circ}$ C

流動相：(A)10 毫莫耳/公升醋酸銨水溶液

(B)乙腈

梯度條件：(B)10%/(A)90% $\rightarrow$ (B)70%/(A)30%(30 分鐘內使(B)濃度從 10%上升為 70%，在此，%為容積%)

液流量：1.0ml/分鐘

檢測波長：265nm

注入量：10 μ l

化合物保持時間：約 19 分鐘

哺養膽汁酸樣液(FeSSIF)的組成，係如下所述。

蒸餾水 1000ml 中，含有牛磺膽酸鈉(Sodium taurocholate) 15 毫莫耳/公升，卵磷脂(Lecithin)3.75 毫莫耳/公升，氫氧化鈉(NaOH)4.04g、冰醋酸(Glacial Acetic Acid)8.65g 以及氯化鈉(NaCl)11.874g。

作為化合物(I)，採用化合物(I)乙醇結晶化試料(於參考例 3 中調製)。作為化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽、化合物(I)的溴化氫酸鹽，則採用後述的實施例 1 及 2、參考例 4 及 5 所得之各種鹽。

將化合物(I)乙醇結晶化試料對 FeSSIF 中的溶解度(1 小時後，24 小時後)，表示於第 4 表中。

[表 4]

第 4 表 化合物(I)對 FeSSIF 中的溶解度(μ g/ml)

1 小時後	24 小時後
562.7	573.5

將化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽、化合物(I)的溴化氫酸鹽對 FeSSIF 中的溶解度，表示於第 5 表中。在此，第 5 表中，N.T.表示未測定之意。

[表 5]

第 5 表 化合物(I)的酸鹽的 FeSSIF 對 PBS 中的溶解度($\mu\text{g/ml}$)

	1 小時後	24 小時後
鹽酸鹽	705	746
p-甲苯磺酸鹽	792	896
乙烷磺酸鹽	N.T.	875
溴化氫酸鹽	N.T.	890

從第 4 表及第 5 表可知，化合物(I)的酸鹽(鹽酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、溴化氫酸鹽)，係較化合物(I)乙醇結晶化試料為對哺養膽汁酸樣液(FeSSIF)之溶解度優異者。在此，對哺養膽汁酸樣液中的溶解性高，係表示化合物(I)的酸鹽對膽汁酸的溶解度高之事實，亦表示化合物(I)的酸鹽的生活體內吸收性(in vivo absorption)會增高之事實。

試驗例 2：化合物(I)、化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽、化合物(I)的溴化氫酸鹽的吸濕性(hygroscopic property)

秤取化合物(I)、化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽、化合物(I)的乙烷磺酸鹽、化合物(I)的溴化氫酸鹽的各試料(約 10mg)，在維持溫度為 25℃ 之下改變相對濕度以測定試料重量的增減，藉以評價吸濕性的有否。

作為化合物(I)，採用經於參考例 3 中所調製之化合物(I)乙醇結晶化試料。作為化合物(I)的鹽酸鹽、化合物(I)

的 p-甲 苯 磺 酸 鹽、化 合 物 (I) 的 乙 烷 磺 酸 鹽、化 合 物 (I) 的 溴 化 氫 酸 鹽，則 分 別 採 用 後 述 的 實 施 例 1 及 2、參 考 例 4 及 5 中 所 得 之 各 種 鹽。

吸 濕 性 的 測 定，係 依 下 述 條 件 進 行 者。

測 定 條 件

溫 度：25℃

濕 度：在 吸 附 過 程 (adsorption) 時，使 相 對 濕 度 從 0% 至 90% 止 按 每 10% 加 以 上 升，在 脫 附 過 程 (desorption) 時，使 相 對 濕 度 從 90% 至 0% 止 按 每 10% 加 以 降 低。

最 小 平 衡 時 間 (minimum equilibrium time)：10 分 鐘

最 大 平 衡 時 間 (maximum equilibrium time)：120 分 鐘

將 結 果，表 示 於 第 1 圖 (化 合 物 (I)) 乙 醇 結 晶 化 試 料)、第 2 圖 (化 合 物 (I) 的 鹽 酸 鹽)、第 3 圖 (化 合 物 (I) 的 p-甲 苯 磺 酸 鹽)、第 4 圖 (化 合 物 (I) 的 乙 烷 磺 酸 鹽)、第 5 圖 (化 合 物 (I) 的 溴 化 氫 酸 鹽) 中。

在 化 合 物 (I) 乙 醇 結 晶 化 試 料，其 於 各 相 對 濕 度 下 之 重 量 變 化 很 大 (第 1 圖)。

因 而 可 知，化 合 物 (I) 乙 醇 結 晶 化 試 料，顯 示 有 吸 濕 性 之 事 實。

在 化 合 物 (I) 的 鹽 酸 鹽 及 化 合 物 (I) 的 p-甲 苯 磺 酸 鹽，其 於 各 相 對 濕 度 下 之 重 量 變 化 很 小 (第 2 圖 及 第 3 圖)。在 化 合 物 (I) 的 乙 烷 磺 酸 鹽，其 於 各 相 對 濕 度 下 之 重 量 變 化 很 大 (顯 示 在 相 對 濕 度 20% 至 60% 的 環 境 下 有 5% 之 一 定 的 重 量 增 加，參 考 第 4 圖)。在 化 合 物 (I) 的 溴 化 氫 酸 鹽，則 於

高的相對濕度條件下，確認稍有重量之增加(在相對濕度70%以上的範圍，參考第5圖)。

因而可知，化合物(I)的鹽酸鹽及化合物(I)的 p-甲 苯磺酸鹽不顯示吸濕性，惟相對地，化合物(I)的乙烷磺酸鹽及化合物(I)的溴化氫酸鹽則顯示有吸濕性之事實。

從上述可知，

化合物(I)的鹽酸鹽及化合物(I)的 p-甲 苯磺酸鹽，係較化合物(I)(化合物(I)乙醇結晶化試料)為在中性溶液中的溶解性優異者，而具有較化合物(I)(化合物(I)乙醇結晶化試料)為不顯示吸濕性之作爲醫藥原料粉末有利的特徵。

再者發現，由於化合物(I)的 p-甲 苯磺酸鹽，係較化合物(I)的鹽酸鹽爲對強酸溶液(JP1)中的溶解度良好之故對胃液之溶解度爲更優異之事實。

化合物(I)的酸鹽(鹽酸鹽、p-甲 苯磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、溴化氫酸鹽等)，雖能直接單獨配藥，惟通常作爲各種醫藥組成物而提供爲宜。又，此等醫藥組成物，係可使用於包括人體之哺乳動物者。

本發明之醫藥組成物，可作爲活性成分而將化合物(I)的酸鹽(鹽酸鹽、p-甲 苯磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、溴化氫酸鹽等)按單獨，或作爲與任意的其他治療之用的有效成分之混合物而含有。又，此等醫藥組成物，可由將活性成分與藥學上所容許之一種或以上的載體(例如，稀釋劑、溶劑、賦形劑(excipient)等)一起混合，並依製劑學的技術領域中所周知之任意方法而製造。

給藥過程(dose path)而言，使用治療時最為有效者為宜，可例舉：口服、或例如，靜脈內等的非口服。

給藥形態而言，可例舉：錠劑(tablet)、注射劑等。

適合於口服給藥之例如錠劑等，可使用如乳糖等的賦形劑，如澱粉等的崩解劑(disintegrator)、如硬脂酸鎂等的光澤劑(glazing agent)，如羥基丙基纖維素等的黏結劑(binder)等而製造。

適合於非口服給藥之例如注射劑等，則可使用鹽溶液，葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液的混合液等的稀釋劑或溶劑等而製造。

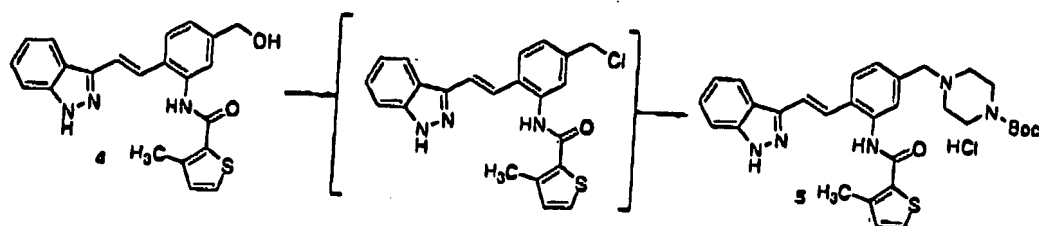
化合物(I)的酸鹽(鹽酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、溴化氫酸鹽等)的給藥量及給藥次數，係因給藥形態、患者(patient)的年齡、體重、應治療之症狀的性質或者病重性(grave degree)等而有所不同，惟通常在口服之情形，係對每1個成人(adult)，按0.01至1000mg，較佳為0.05至100mg的範圍，每日給藥1次或數次。在靜脈內給藥等的非口服給藥之情形，則對每1個成人，將0.001至1000mg，較佳為0.01至100mg，每日給藥1次或數次。然而，關於給藥量及給藥次數，則依前述的各種條件而加以變動。

以下，藉由實施例及參考例而將本發明內容更具體方式加以說明，惟本發明的範圍並不因此等實施例等而有所限制。

參考例 1

(E)-N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]-5-[4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基甲基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺·鹽酸鹽
(化合物 5)

[化2]



上述式中，-Boc 表示第三丁氧羰基 (-COC(CH₃)₃)。

<過程 1>

將 WO2006/080450 的實施例 108 中所得之 (E)-N-{5-羥基甲基-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺(化合物 4, 1.8g, 4.6 毫莫耳)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(18ml), 並添加甲磺醯氯(0.68ml, 8.8 毫莫耳)後在室溫下攪拌 4 小時。反應終了後, 添加四氫呋喃(90ml), 並使用飽和碳酸氫鈉水溶液(18ml)及飽和食鹽水(18ml)以洗滌有機層。將有機層加以減壓濃縮(vacuum evaporation)後, 製得粗 (E)-N-{5-氯甲基-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺(2.6g)。

<過程 2>

於過程 1 所得之粗(E)-N-{5-氯甲基-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺(2.6g)中添加N,N-二甲基乙醯胺(18ml), N,N-二異丙基乙基胺(0.79ml, 4.4 毫莫耳), 以及 1-(第三丁氧羰基)哌嗪(1.2g, 6.6 毫莫耳), 在 80℃ 下進行加熱回流 2 小時。反應終了後, 冷卻至室溫, 並添加水(90ml)後, 實施醋酸乙酯萃取 2 次(36ml)。在將有機層使用飽和食鹽水(10ml)加以洗滌後, 利用無水硫酸鈉加以乾燥, 並減壓濃縮。於所得之殘渣中添加乙醇(72ml)並冷卻為 4℃ 後, 添加濃鹽酸(1.5ml)並攪拌 2.5 小時。將過濾後所得之固體加以乾燥, 製得標題化合物 5(2.1g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (氫原子核磁共振)(DMSO(二甲基亞砜)- d_6) δ 1.42(s, 9H), 2.50(s, 3H), 2.94-3.47(m, 6H), 4.06(m, 2H), 4.38(brs, 2H), 7.07-7.14(m, 2H), 7.39(t, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.50-7.70(m, 6H), 8.03-8.08(m, 2H), 10.0(br, 1H), 13.2(br, 1H)。

ESI-MS(m/z): 558[M+H] $^+$

參考例 2

(E)-N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]-5-(哌嗪-1-基甲基)苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺(化合物 6)

[化3]



上述式中，-Boc，表示第三丁氧羰基(-COC(CH₃)₃)。

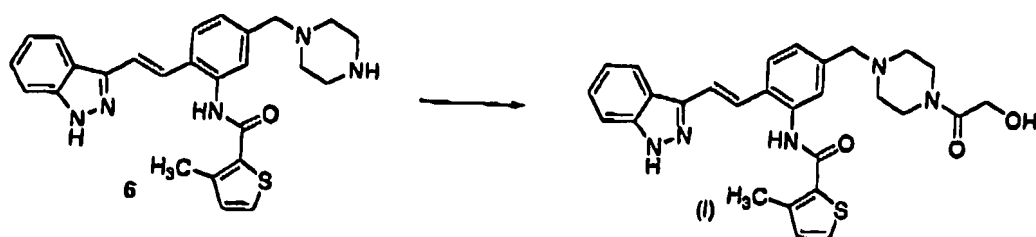
將參考例 1 中所得之化合物 5(4.0g，6.7 毫莫耳)加入於甲醇(0.16 公升)、水(32ml)、以及濃鹽酸(8ml)的混合液中，在 70℃ 下攪拌 1.5 小時。將反應溶液冷卻至 4℃ 止，並緩慢添加 40 莫耳/公升氫氧化鈉水溶液(26ml)而作成 pH 11 後，在減壓下餾除甲醇，添加乙醇(40ml)，並滴下水(40ml)。將過濾所得之固體加以減壓乾燥(vacuum drying)，製得標題化合物 6(3.1g，定量方式)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2.32(br, 4H), 2.50(s, 3H), 2.68-2.72(m, 4H), 3.45(s, 2H), 7.05-7.09(m, 2H), 7.24-7.39(m, 3H), 7.47(d, J=16.6Hz, 1H), 7.53(d, J=9.0Hz, 1H), 7.60(d, J=16.6Hz, 1H), 7.69(d, J=5.0Hz, 1H), 7.89(d, J=8.1Hz, 1H), 8.00(d, J=7.6Hz, 1H), 9.85(br, 1H), 13.2(br, 1H)。

參考例 3

(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-1H-吡啶-3-基]乙烯基}苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺(化合物(I))的合成(化合物(I)乙醇結晶化試料)

[化4]



於參考例 2 中所得之 (E)-N-{2-[2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]-5-(哌嗪-1-基甲基)苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺 (化合物 6, 500mg, 1.09 毫莫耳) 的 N,N-二甲基乙醯胺 (10ml) 溶液中添加氯化乙醯氧乙醯基 (0.141ml, 1.31 毫莫耳, 1.1 當量) 並攪拌 30 分鐘。添加水 (60ml) 及飽和碳酸氫鈉水溶液 (80ml), 並藉由醋酸乙酯 (100ml) 而加以萃取, 使用飽和食鹽水 (100ml) 加以洗滌有機層後, 利用無水硫酸鈉加以乾燥。

於經減壓濃縮 (vacuum evaporation) 所得之殘渣 (化合物 (I) 粗成物) 中添加甲醇 (5.0ml)、水 (1.0ml)、以及碳酸鉀 (75mg, 0.501 毫莫耳) 後, 攪拌 1 小時。添加水 (5ml) 後, 添加乙醇 (1.0ml), 再滴下水 (10ml)。將混合液加熱為 40℃ 後, 冷卻至 4℃ 並攪拌 1 小時後加以過濾, 作成白色固體而製得化合物 (I) [化合物 (I) 乙醇結晶化試料] (535mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.40 (br, 4H), 2.51 (s, 3H), 3.49 (br, 4H), 3.54 (s, 2H), 4.07 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 4.54 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 3H),

7.48(d, $J=16.7\text{ Hz}$, 1H), 7.51-7.58(m, 1H), 7.61(d, $J=16.7\text{ Hz}$, 1H), 7.70(d, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H), 7.91(d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 8.00(d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 9.87(br, 1H), 13.1(br, 1H)。

實施例 1

(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺·鹽酸鹽化合物(I)的鹽酸鹽)

於參考例 3 中所得之化合物(I)(100mg, 0.194 毫莫耳)添加乙醇 3ml 並加熱為 65°C , 對所得懸浮液添加鹽酸 1.0 毫耳/公升乙醇溶液 $430\mu\text{L}$ (0.427 毫莫耳)。將所得溶液冷卻為室溫, 經攪拌一夜後再於冷藏庫內繼續攪拌 2 小時以上。將過濾所得之結晶, 在減壓下 50°C 下乾燥, 製得化合物(I)的鹽酸鹽(92mg, 收率 85.9%)。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.50(s, 3H), 2.80-4.50(12H), 7.06(d, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H), 7.10(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.53-7.68(m, 5H), 7.71(d, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H), 8.03(d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 8.05(d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 10.02(s, 1H), 11.17(brs, 1H), 13.24(brs, 1H)。

元素分析: 計算值作為 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ 計: C, 60.91; H 5.48; N 12.69。實測值: C, 60.64; H, 5.42; N, 12.44。

[實施例 2]

(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺·p-甲苯磺酸鹽(化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽)

於參考例 3 中所得之化合物(I)(100mg, 0.194 毫莫耳)添加乙醇 3ml 並加熱為 65℃, 對所得懸浮液添加 p-甲苯磺酸 1.0 毫莫耳/公升乙醇溶液 430μL(0.427 毫莫耳)。將所得溶液冷卻為室溫, 經攪拌一夜後再於冷藏庫內繼續攪拌 2 小時以上。將過濾所得之結晶, 在減壓下 50℃ 下乾燥, 製得化合物(I)的 p-甲苯磺酸鹽(104mg, 收率 77.9%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.21(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.80-4.50(12H), 6.95-7.10(m, 4H), 7.29-7.63(m, 8H), 7.66(d, J=5.0Hz, 1H), 7.95-8.05(m, 2H), 9.80(brs, 1H), 9.95(s, 1H), 13.17(brs, 1H);

元素分析: 計算值 作為 C₃₅H₃₇N₅O₆S₂ 計: C, 61.12; H 5.42; N 10.18。實測值: C, 60.91; H, 5.30; N, 10.16。

參考例 4

(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺·乙烷磺酸鹽(化合物(I)的乙烷磺酸鹽)

於參考例 3 中所得之化合物(I)(100mg, 0.194 毫莫耳)添加乙醇 3ml 並加熱為 65℃, 對所得懸浮液添加乙烷磺

酸 1.0 莫耳/公升乙醇溶液 430 μ L(0.427 毫莫耳)。將所得溶液冷卻為室溫，經攪拌一夜後再於冷藏庫內繼續攪拌 2 小時以上。將過濾所得之結晶，在減壓下 50℃ 下乾燥，製得化合物(I)的乙烷磺酸鹽(81mg，收率 66.7%)。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.06(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 2.39(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.50(s, 3H), 2.80-4.50(12H), 7.07(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.11(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.45(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.69(m, 4H), 7.72(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.00-8.10(m, 2H), 9.94(brs, 1H), 10.01(s, 1H), 13.23(brs, 1H);

元素分析：計算值 作為 $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 2.4\text{H}_2\text{O}$ 計：C, 53.86; H 6.00; N 10.47。實測值：C, 53.87; H, 5.82; N, 10.39。

參考例 5

(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺·溴化氫酸鹽(化合物(I)的溴化氫酸鹽)

於參考例 3 中所得之化合物(I)(150mg, 0.291 毫莫耳)添加乙醇 5ml 並加熱為 70℃，對所得懸浮液添加溴化氫酸 1.0 莫耳/公升乙醇溶液 640 μ L(0.640 毫莫耳)。將所得溶液冷卻為室溫，經攪拌一夜後再於冷藏庫內繼續攪拌 2 小時以上。將過濾所得之結晶，在減壓下 50℃ 下乾燥，製得化合物(I)的乙烷磺酸鹽(151mg，收率 87.0%)。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.50(s, 3H), 2.80-4.50(12H), 7.07(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.11(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.49(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.69(m, 4H), 7.72(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.00-8.10(m, 2H), 10.02(s, 2H), 13.23(brs, 1H)。

元素分析：計算值 作為 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{S}$ 計：C, 56.38; H 5.07; N 11.74。實測值：C, 56.27; H, 4.96; N, 11.55。

[實施例 3]

製藥例(藥片)

依常法，調製由下列組成所成之藥片。混合化合物(I)的鹽酸鹽 40g，乳糖 286.8g 以及馬鈴薯澱粉 60g，對此添加羥基丙基纖維素的 10%水溶液 120g。依常法將所得混合物進行混練，製粒並使其乾燥後，整粒並作為壓片劑用顆粒。對此添加硬脂酸鎂 1.2g 並混合，使用具有直徑 8mm 的鏈桿之壓藥片劑機(菊水社製 RT-15 型)進行壓片劑，製得藥片(每 1 藥片中含有活性成分 20mg)。

配方

化合物(I)的鹽酸鹽	20 mg
乳糖	143.4 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
羥基丙基纖維素	6 mg
硬脂酸鎂	0.6 mg
	200 mg

[實施例 4]

製藥劑(藥片)

準照實施例 3，製得由下列組成所成之藥片。

配方

化合物(I)的 p-甲 苯 磺 酸 鹽	20 mg
乳 糖	143.4 mg
馬 鈴 薯 澱 粉	30 mg
羥 基 丙 基 纖 維 素	6 mg
硬 脂 酸 鎂	0.6 mg
	200 mg

[產業上之利用可能性]

如採用本發明，則可提供為癌症等異常的細胞增殖的治療上有用的(E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的酸鹽。

【圖式簡單說明】

第 1 圖表示化合物(I)乙醇結晶化試料的吸濕性。橫軸表示相對濕度(Relative humidity、%)、縱軸表示重量變化(Weight change、%)。◆表示吸附過程(adsorption，將相對濕度從 0%至 90%止按每 10%加以上升)中之重量變化，■表示脫附過程(desorption，將相對濕度從 90%至 0%止按每 10%加以降低)中之重量變化。

第 2 圖表示化合物(I)的鹽酸鹽的吸濕性。橫軸表示相對濕度(Relative humidity、%)、縱軸表示重量變化(Weight change、%)。◆表示吸附過程(adsorption, 將相對濕度從 0%至 90%止按每 10%加以上升)中之重量變化, ■表示脫附過程(desorption, 將相對濕度從 90%至 0%止按每 10%加以降低)中之重量變化。

第 3 圖表示化合物(I)的 p-甲 苯 磺 酸 鹽 的 吸 濕 性。橫軸表示相對濕度(Relative humidity、%)、縱軸表示重量變化(Weight change、%)。◆表示吸附過程(adsorption, 將相對濕度從 0%至 90%止按每 10%加以上升)中之重量變化, ■表示脫附過程(desorption, 將相對濕度從 90%至 0%止按每 10%加以降低)中之重量變化。

第 4 圖表示化合物(I)的乙 烷 磺 酸 鹽 的 吸 濕 性。橫軸表示相對濕度(Relative humidity、%)、縱軸表示重量變化(Weight change、%)。◆表示吸附過程(adsorption, 從相對濕度 0%至 90%止按每 10%上升)中之重量變化, ■表示脫附過程(desorption, 將相對濕度從 90%至 0%止按每 10%降低)中之重量變化。

第 5 圖表示化合物(I)的溴 化 氫 酸 鹽 的 吸 濕 性。橫軸表示相對濕度(Relative humidity、%)、縱軸表示重量變化(Weight change、%)。◆表示吸附過程(adsorption, 從相對濕度 0%至 90%止按每 10%上升)中之重量變化, ■表示脫附過程(desorption, 將相對濕度從 90%至 0%止按每 10%降低)中之重量變化。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100121236

※申請日：100 年 06 月 17 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文／英文)

吡唑衍生物的有用鹽

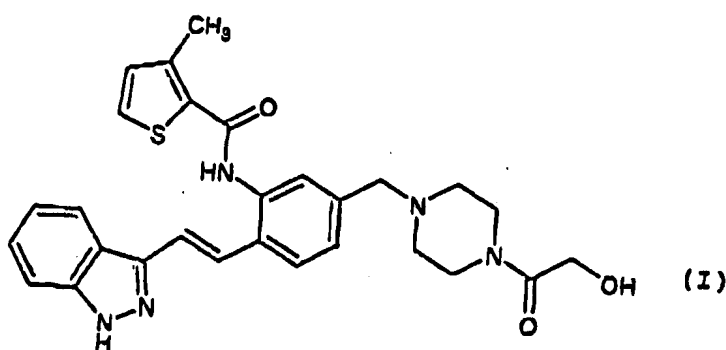
C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明，介由 I 型似胰島素增殖因子受體 (IGF-1R) 抑制作用而提供為癌症等異常的細胞增殖的治療上有用，且物性、品質等優異的下述化合物 (I) 的 p-甲 苯 磺 酸 鹽，化合物 (I) 的 鹽 酸 鹽 等，以及含有化合物 (I) 的 p-甲 苯 磺 酸 鹽 或 鹽 酸 鹽 等 之 醫 藥 組 合 物。



三、英文發明摘要：

七、申請專利範圍：

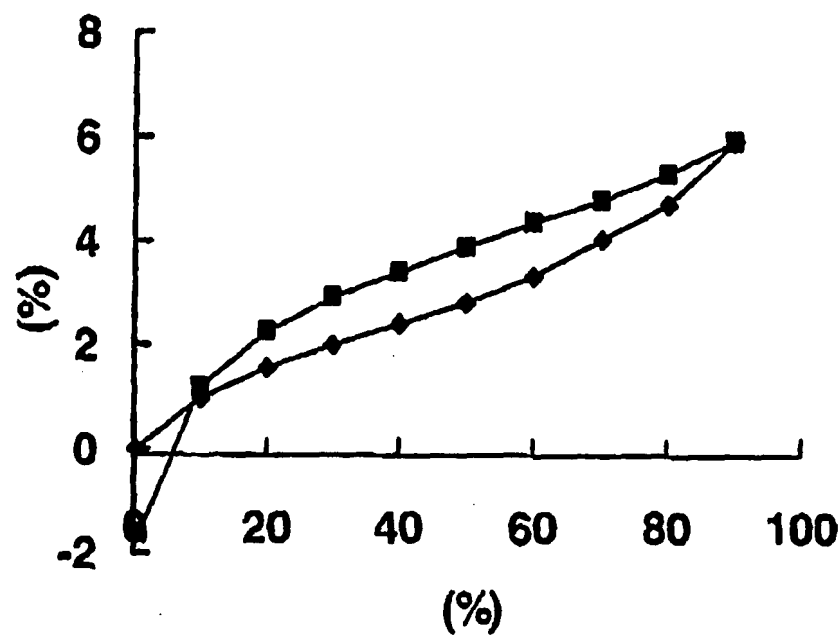
1. 一種 (E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的酸鹽，其特徵為：選自 (E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的 p-甲苯磺酸鹽及 (E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的鹽酸鹽。

2. 一種 (E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的 p-甲苯磺酸鹽。

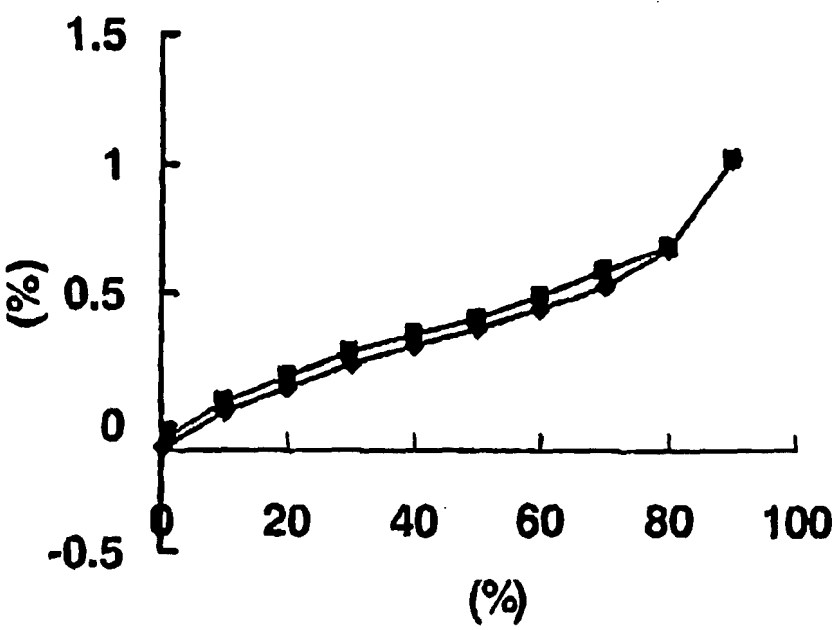
3. 一種 (E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的鹽酸鹽。

4. 一種含有為癌症治療有效量之選自 (E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的 p-甲苯磺酸鹽及 (E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的鹽酸鹽之至少一種 (E)-N-{5-[4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基甲基]-2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙烯基]苯基}-3-甲基噻吩-2-羧基醯胺的酸鹽，以及藥學上所容許之載體之醫藥組成物。

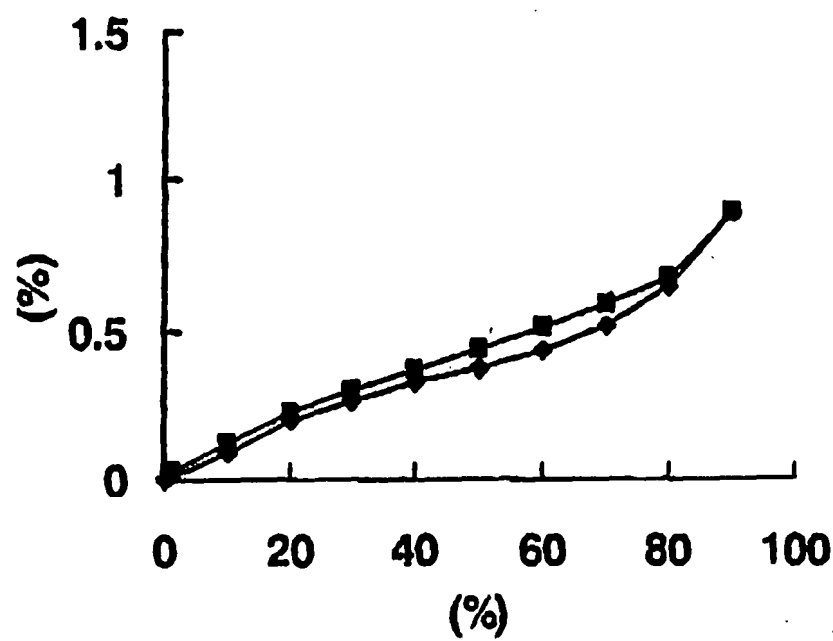
第1圖



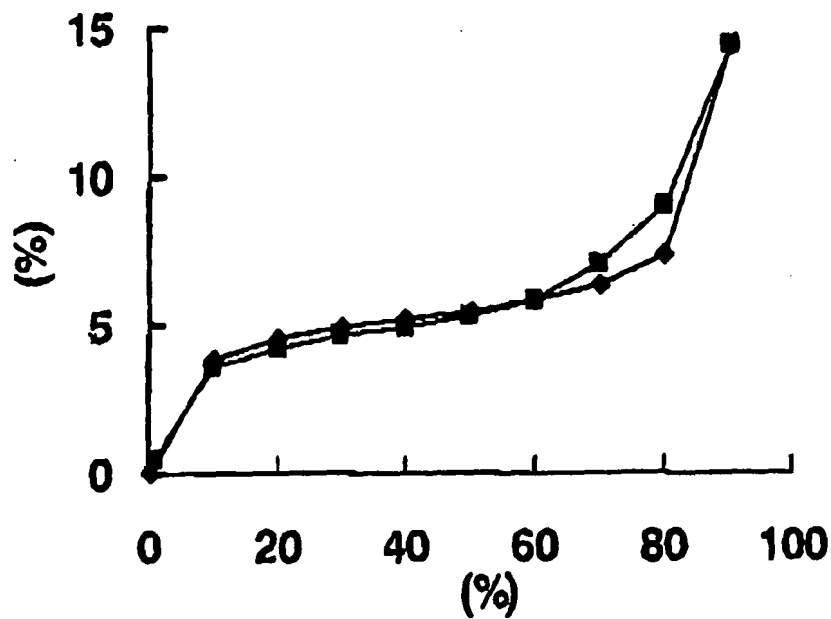
第2圖



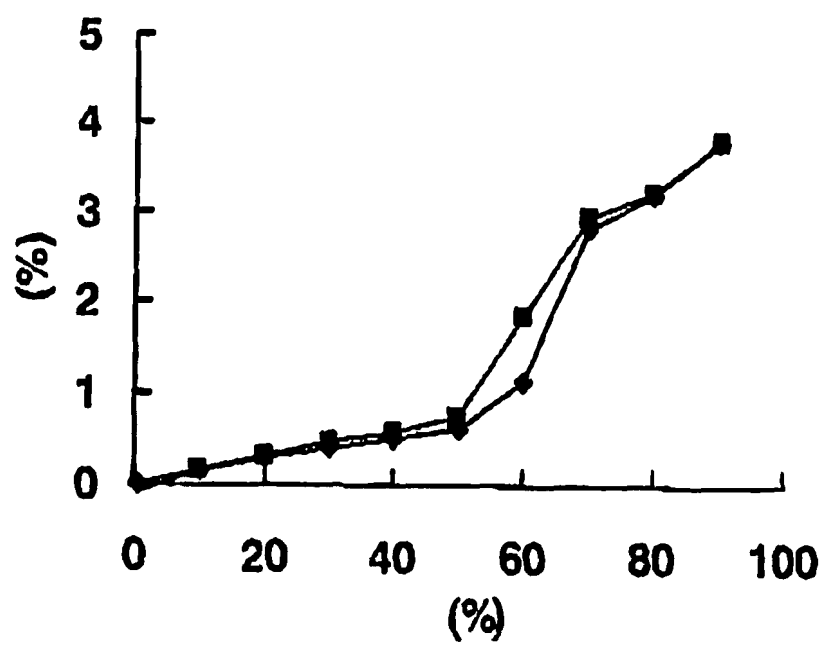
第3圖



第4圖



第5圖



四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(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：無