

公告本

申請日期	87.7.14
案 號	87111408
類 別	C07D 403/14

修正
90年11月9日
補4充
C4

491845

中文說明書修正本(90年11月)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	N-苯基-2-嘧啶胺衍生物之改良晶型，其製法及其用途
	英 文	"CRYSTAL MODIFICATION OF A N-PHENYL-2-PYRIMIDINEAMINE DERIVATIVE, PROCESSES FOR ITS MANUFACTURE AND ITS USE"
二、發明人	姓 名	1. 傑格 希摩門 2. 伯特雷 蘇特 3. 漢斯 麥克 伯格
	國 籍	1. 3. 瑞士 2. 法國
	住、居所	1. 瑞士巴瓦伯奇市亞賀威路622號 2. 法國海辛格市魯迪斯賓路68220號 3. 瑞士亞雪威市梅格斯路28號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商諾華公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士巴塞爾市史克瓦司伍德利路215號
	代 表 人 姓 名	漢斯 魯道夫 豪斯 尼可拉 寇可

A6
B6

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

瑞士 1997年7月18日 1997 1764/97 ☒有 ☐無 主張優先權

有關微生物已寄存於： _____ 寄存日期： _____ ，寄存號碼： _____

裝

訂

線

五、發明說明 ()

1

本發明涉及4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)苯基]-苯甲醯胺的甲烷磺酸加合鹽的一種特別晶型，包括特定結晶、它們的製備方法，含有這種晶型的藥物組合物以及它們在診斷方法或較佳在溫血動物(特別是在人類)治療方面上的用途；或它們在製備用於診斷方法或較佳在溫血動物(特別是在人類)治療用的藥物製劑方面的用途。

本發明的背景

4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)苯基]-苯甲醯胺的製備及其用途，特別是作為抗腫瘤劑的用途，已被描述於EP-A-0 564 409的實例21中，該專利於1993年10月6日發布，並已在一些其它國家作等價申請。這一化合物在這些專利公開內容中僅以游離形式(不是以鹽的形式)示例說明。

現已令人驚奇地發現該化合物的甲烷磺酸鹽在某些條件下可以一種晶型存在，該晶型以下稱為β-晶型，其具有很優良的性質。

本發明詳述

下面借助於圖形和其它輔助物更詳盡地來描述本發明；

圖形的描述

圖1/3顯示的是式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的α-晶型的X-射線繞射圖形。

圖2/3顯示的是式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的β-晶型的X-射線繞射圖形。

五、發明說明 ()

2

圖 3/3 顯示的結晶上面是 4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽(=具有式 I 的一種化合物的甲烷磺酸加合鹽)的 α -晶型，下面是它的 β -晶型。

在兩者 X-射線繞射圖中， 2θ 折射角被標在水平軸(X-軸)上，相對峰線強度(已經過背景峰強度校正)標在垂直軸(Y-軸)上。圖形是按下法得到的：首先，用 Guinier 像機(Enraf-Nonius FR 552 型)和 Guinier 258-94c 膠卷和銅射線像($K\alpha 1$ 射線，波長 $\lambda = 1.54060$ 埃)在膠卷上記錄下 X-射線繞射圖。膠卷上譜線的光密度比例於光強度。然後把膠卷用譜線掃描器(LS18，瑞典，Taby, Johansson 出品)，用 SCANPI 軟體掃描。

按照圖 2/3，在下列 2θ 折射角處有相對峰線強度在 20 以上的譜線(相對峰線強度值給出在括號中)： $9.7^\circ(40)$ ， $13.9^\circ(26)$ ， $14.7^\circ(23)$ ， $17.5^\circ(57)$ ， $18.2^\circ(90)$ ， $20.0^\circ(65)$ ， $20.6^\circ(76)$ ， $21.1^\circ(100)$ ， $22.1^\circ(89)$ ， $22.7^\circ(38)$ ， $23.8^\circ(44)$ ， $29.8^\circ(23)$ ，以及 $30.8^\circ(20)$ ，在圖 2/3 中 30.8° 譜線的相對峰線強度看起來像是比 29.8° 的譜線更高這一事實是由於在 31.0° 緊挨著的又一譜線，其相對峰線強度為 13 疊加的結果。

烩點是用一台 Mettler-Toledo TA8000 進行 DSC 來測定的。DSC("差熱掃描量熱法")是動態微分量熱技術。用這一技術，通過加熱試樣直到用超靈敏的傳感器測到有熱反應，即吸熱或放熱反應發生為止，這樣即可測量出 α -晶型

五、發明說明 ()

3

和 β -晶型二者的熔融溫度。在本文中指出的熔點都是用一台Mettler-Toledo TA8000裝置測定的。把每種試樣5.5至6.5毫克放在帶有多孔蓋的鋁坩鍋中，在靜止的空氣下以10 $^{\circ}\text{C}$ /分的加熱速度進行測量(從20 $^{\circ}\text{C}$ 開始)。

4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽的 α -晶型的特徵為針狀結晶並且是吸濕性的。處於這種晶型的結晶不能很好地適合於固體劑型的藥物配方，因為它們的物理性質，例如它們的流動特性，是不適宜的。但是，在某些條件下，有可能得到不是針狀的4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽晶型。這種晶型在本文中稱為 β -晶型。

4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽的 β -晶型比 α -晶型具有的優點是它的流動性質要適宜得多。這種晶型進一步的優點是在140 $^{\circ}\text{C}$ 以下的溫度具有更好的熱力學穩定性。最後， β -晶型比 α -晶型較少吸濕性從而可貯存得更好並更容易加工。

本發明涉及式I化合物與一種酸形成的加合鹽，它含有非針狀的結晶，特別是式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -結晶型式。

本發明特別涉及一種特定的、基本上純淨的晶型，後文稱為 β -晶型，其為具有下式I的4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯

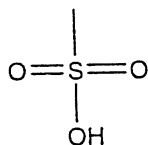
4

Cc1ccc(cc1Nc2ccccc2n2)c3ccccc3n2

(1)

Cc1ccc(NC(=O)c2ccc(cc2)CN3CCN(C)CC3)cc1Nc1nc2ccccc2n1

(11)



在上下文中提到式II的酸加合鹽顯示的X-射線繞射圖基

五、發明說明()

5

本上如圖2/3所示，本文術語"基本上"意指至少圖2/3中描繪的圖形的主要譜線，即那些基於圖中最強的峰線計算相對峰線強度大於10%、特別是那些大於20%的譜線一定存在。

本發明也明顯地涉及式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的型式，其中本發明的晶型，特別是 β -型的結晶以基本上純淨的型式存在，但同時也存在有4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽的其它結晶型式和/或無定形式。然而較佳的是具有式II的酸加合鹽，它基本上是以純淨型式的 β -晶型存在的。

這種新的晶型，特別是 β -晶型，具有以下性質：

按差示掃描量熱法測得的熔點， β 晶型為217°C， α -晶型為226°C(開始熔融)。

β -晶型的X-射線繞射圖中不顯示 α -晶型的繞射圖中標有(1)的峰線，僅在很小的程度上顯示標有(3)的峰線(參看圖1/3和圖2/3)。相反，圖2/3中顯示標有(4)的新的另外的峰線。此外，標有(5)的新峰線也出現在圖2/3中。

X-射線繞射圖還顯示出其它明顯的差別。

在較佳之具體實施例中，基本上純淨的以 β -晶型存在的式I化合物的甲烷磺酸加合鹽顯示出如圖2/3所示的X-射線繞射圖。

(i)較佳是式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的晶型，它不顯示圖1/3所示X-射線繞射圖中標有(1)的峰線，這種晶型最好

五、發明說明 ()

6

是以基本純淨的型式存在。

(ii)較佳亦為式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的晶型，它在相對濕度93%、溫度25℃的條件下能保持乾燥，這種晶型最好是以基本純淨的型式存在。

(iii)本發明較佳關於式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型，其特徵為存在顯示圖3/3下部的那種結晶；特別是以基本純淨型式存在的 β -晶型。

(iv)更佳為式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型，它具有低於225℃、特別是在217和225℃之間的熔點。

(v)亦更佳為式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型，它具有低於217℃的熔點，該熔點被定義DSC差示熱分析圖中開始熔融的點。

(vi)亦更佳為式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型，它在圖2/3所示的X-射線繞射圖上顯示出標有(4)的峰線。

(vii)亦更佳為式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型，它在圖2/3所示的X-射線繞射圖上顯示出標有(5)的峰線。

(viii)亦更佳為式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型，它顯示出圖2/3類型的X-射線繞射圖，特別是其中每條峰線的相對峰線強度與圖2/3中所示的相應的峰的相對峰線強度的偏差不大於10%，最好是有與圖2/3完全相同的X-射線繞射圖。

(ix)最佳為式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型，它符合上面(i)至(viii)中的兩項中所指的性質，更好是符合所述(i)至(viii)中的三項中所指的性質，最好是符合所有所

五、發明說明()

7

述性質，尤其是那些被定義為較佳的性質。

同樣最佳者為(i)至(ix)中之一所定義的晶型，它是以基本純淨的型式存在。

最特別優選的是如實例中所描述製得的式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型。

在所有情況下，含有相應的上述晶型的式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的型式也被認作是本發明更寬範圍的特色。

(較佳基本純淨的) β -晶型可通過以下方法製得：

a)用一種合適的溶劑，特別是一種醇，更特別是甲醇；或一種酮(特別是與水的混合物，例如水/丙酮)，一般是丙酮；一種N,N-二低碳烷基-低碳烷羧醯胺，一般是N,N-二甲基甲醯胺或乙醯胺；或一種親水性的醚，一般是二噁烷(最好在有些水存在的條件下)或上述溶劑的混合物，在適當的溫度(較佳20至50℃之間，例如在約25℃)以懸浮液的形式浸提式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的其它晶型，特別是 α -晶型，或無定形的原料；或者

b)用一種合適的極性溶劑，特別是諸如一種醇，一般是甲醇或乙醇；一種酮(特別是與水的混合物，例如水/丙酮)，一般是丙酮；一種N,N-二低碳烷基-低碳烷羧醯胺，一般是N,N-二甲基甲醯胺或乙醯胺；或一種親水性的醚，一般是二噁烷；或上述溶劑的混合物，最好是有一些水存在的條件下，在適當的溫度，特別是把溶劑加熱以後，或在溶解過程中同時溫熱，但兩種情況下溫度最好是25℃至反應混合物的回流溫度，來溶解式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的

五、發明說明()

8

另外的晶型，特別是 α -晶型，或無定形原料，然後在適當的溫度，例如0至70℃之間，較佳20至70℃之間，通過加入小量 β -晶型作為晶種來引發結晶。

離析物，4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)苯基]-苯甲醯胺的 α -晶型，可以通過例如在一種不是醇類(諸如甲醇)的溶劑的溶液中沉澱出這種鹽，並且不加入 β -晶型的晶種，而製得。

上述選擇性地製備各別晶型的條件不是確定性的。一般，例如，可以改變一些參數，諸如式I化合物的甲烷磺酸加合鹽對溶劑的重量比率等。也可以改變需要製備 β -晶型的時間，特別是在同時調節溫度時。

β -晶型的優點之一是它特別更緊密的晶型，產生大為有益的流動性質，從而使式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型具有比 α -晶型更好的加工性能，例如在藥物製劑的製造中。

應該說式I的化合物的甲烷磺酸加合鹽的 α -晶型在室溫是亞穩態的。但是式I的化合物在甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型在室溫是熱力學穩定的型式。因而可以期望它具有更大的穩定性。

最後，式I的化合物的甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型有比 α -晶型更小的吸濕性，如下表所顯示。

晶型吸濕性的測量是在處於25℃的玻璃溫室中在下表所示的濕度條件下使之達到平衡點(即沒有進一步的吸收)，測得下表中的水含量值(參照乾重的最終水含量%值)。

五、發明說明 (9)

相對溼度 (%)	吸收時最終水含量			
	α -晶型		β -晶型	
	(%)	(莫耳)	(%)	(莫耳)
12	0.14	0.05	0.08	0.02
33	0.18	0.06	0.10	0.03
46	0.14	0.05	-	-
54	0.13	0.04	0.14	0.05
66	0.07	0.02	0.09	0.03
75	0.49	0.16	-	-
85	0.18	0.06	0.16	0.05
93	40	13.1	0.15	0.05
97	63	20.8	23	7.5
100	-	-	37	12

可以看出，在25℃， α -晶型是吸濕性的，並很快地吸收水，因而在93%的相對濕度條件下，試樣在某種程度上以無定形的型式存在，而 β 晶型在這些條件下則仍保持乾燥。在97%相對溫度的條件下兩種晶型均液化，不過 α 晶型要比 β 晶型液化得快得多。

較低的吸濕性是以 β 晶型來加工和貯存這種酸加合鹽的進一步優點。

最好以 β 晶型使用的式I化合物的甲烷磺酸加合鹽(此後，這種甲烷磺酸加合鹽總是意指它的 β 晶型)以及4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]

裝
訂
線

五、發明說明 ()

10

苯基]-苯甲醯胺的游離型式均具有有價值的藥理性質，並可例如用作抗腫瘤藥劑、治療動脈粥樣硬化的藥劑、治療心瓣再狹窄的藥劑預防移植誘導的癥狀(諸如閉塞性細支氣管炎)和/或預防溫血動物細胞被某些細菌，諸如 *Porphyromonas gingivalis* 所侵襲。

很久以來就知道蛋白質的磷酸化是細胞分化和分裂的基本步驟。磷酸化反應可被蛋白質激酶所催化，後者又進一步分為絲胺酸/麩胺酸激酶和酪胺酸激酶，酪胺酸激酶包括PDGF(即血小板衍生的生長因子)受體酪胺酸激酶。

PDGF(血小板衍生的生長因子)是一種很普通存在的生長因子，它在正常的生長以及病理細胞增殖，諸如在癌症和血管的平滑肌細胞的疾病(例如動脈粥樣硬化和血栓)形成中所見到的那些病理細胞增殖中，都起著重要的作用。

在體外抑制PDGF激發的受體酪胺酸激酶活性可在BALB/c 3T3細胞的PDGF受體免疫復合體中進行測量，像E Amerejauskas-Buchdurger和U Regensass在Cancer Research 52, 5353-5358(1992)中所描述的那樣。一種前面已更詳盡地描述過的式I化合物，特別是它的 β 晶型，可抑制依賴於PDGF的非細胞受體的磷酸化反應。PDGF受體酪胺酸激酶的抑制可在微量滴定ELISA分析中測定(參看Trinks等人在J Med Chem 37, 1015-27(1994)的文章)。4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺及其相應的甲烷磺酸鹽抑制PDGF受體的酪胺酸激酶活性的 IC_{50} 值(即在此濃度值時活性與對照組比較被抑制

五、發明說明 ()

11

至50%)分別為約120nM和約100nM。

PDGF的抑制能力使式I化合物也適用於治療腫瘤疾病，諸如神經膠質瘤、肉瘤、前列腺腫瘤、以及結腸、乳腺和卵巢的腫瘤。

式I化合物的甲烷磺酸加合鹽也能抑制涉及所謂胚胎細胞因子(SCF，也稱為C-kit配體或鋼因子)的細胞過程，諸如SCF受體(kit)自磷酸化以及MAPK激酶(即促細胞分裂劑活化的蛋白質激酶)的SCF激發活化。

式I化合物的甲烷磺酸加合鹽，特別是諸如它的β晶型，從而也能抑制SCF受體的自磷酸化(以及c-kit，一種原始腫瘤基因)。MO7e細胞是一種人類的前巨核細胞白血病的細胞系，它依賴於SCF而增殖。它們可從美國Oregon Health Sciences University的Grover Bagby處得到。這種細胞在補充10 FBS和2.5ng/mL GC-CMF的RPMI 1649介質中培養，GM-SCF和SCF可從市場買到。製備除去血清的MO7e細胞，並在用重組體SCF在37°C激發10分鐘之前先用試驗物質在37°C處理90分鐘。等量的細胞溶解產物和抗磷酪胺酸抗體經蛋白質斑跡法進行分析(參見Buchdunger等人在Proc Natl Acad Sci(USA)92, 2558-62 (1995)的文章)。這種經免疫修飾的蛋白質可借助來自Amersham (Amersham, UK)的ECL蛋白質斑跡法系統來檢測。

式I化合物，特別是具有式II的甲烷磺酸的晶型，可在微摩爾濃度範圍內抑制SCF-R的自磷酸化。

基於上述性質，式I化合物的甲烷磺酸加合鹽，特別是諸

五、發明說明 ()

12

如它的 β -晶型，不僅可被用作腫瘤抑制物質，例如用於小細胞肺癌中，也可以用作治療非惡性增殖的疾病的藥物，諸如動脈粥樣硬化、血栓形成、牛皮癬、硬皮病、纖維變性以及用來保護胚胎細胞，使之免受化療藥劑諸如5-氟尿嘧啶的血中毒效應，也可用於治療哮喘。特別是它可用來治療針對PDGF受體激酶的抑制作用的疾病。

此外，式I化合物的甲烷磺酸加合鹽，特別是諸如它的 β 晶型，可防止在癌症治療中與其它化療藥劑產生的多藥物耐藥性，或消除對其它化療藥劑的原有耐藥性。同時無論上面所述的效果如何，式I化合物的甲烷磺酸加合鹽，特別是諸如它的 β 晶型，可以有益地和其它抗腫瘤藥劑結合起來使用。

還有abl激酶，特別是v-abl激酶，也可被4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺及其甲烷磺酸鹽所抑制。v-abl酪氨酸激酶的抑制可用N. Lydon等人在Oncogene Research 5, 161-173(1990)和J. F. Geissler等人在Cancer Research 52, 4492-8(1992)中所提供的方法來測定。在這些方法中(Val⁵)血管紫張II和 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ 用作基質。4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯基甲醯胺在此顯示的IC₅₀值為38nM。

類似地，式I化合物的鹽也可抑制BCR-abl激酶(參見Nature Medicine 2, 561-566(1996)並因此而適宜於用來治療對BCR abl呈陽性的癌症和腫瘤疾病，諸如白血病(特別是

五、發明說明 ()

13

慢性骨髓性白血病和急性成淋巴細胞性的白血病，其中已發現特別的apoptotic作用機理)，並且對白血病胚胎細胞的亞族也顯示出效果，它也可以在除去所述細胞後(例如除去骨髓)，在體外純化這些細胞，並且在一旦從中清除掉癌細胞以後重新植入這些細胞(例如重新植入經純化的骨髓細胞)方面具有潛力。

此外，式I化合物的甲烷磺酸加合鹽在治療由移植術引起的疾病，例如在同種異體移植，特別是組織排異反應，特別是諸如閉塞性細支氣管炎(OB)，即同種異體肺移植的慢性排異反應的治療方面顯示出有用的療效。與沒有OB癥狀的病人相反，那些有OB癥狀的病人常常顯示出在支氣管肺泡的灌洗液中有升高的PDGF濃度。如果給經氣管同種異體移植的大鼠服用4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽，特別是它的β晶型，例如按50mg/公斤體重的劑量經腹膜內給藥，則在10天和30天後從每組動物中取出10個移植物進行形態測定法以分析其可能的上皮損傷和氣道閉塞，並研究其作用的免疫組織化學途徑，則結果顯示，雖然式I化合物的甲烷磺酸加合鹽對於上皮壞死或炎性細胞的滲入沒有明顯療效，但與對照組比較它確實顯著地降低了纖維組織增殖和腔部閉塞。與其它免疫調節或抗炎性物質的增效作用也是也可能的，例如當與西克斯普寧(ciclosporin)、納巴黴素(rapamycin)或子囊黴素(ascomycin)或它們的免疫抑制類似物(例如、ciclosporin A(CsA)、ciclosporin G、FK-

五、發明說明 ()

14

506、rapamycin或類似化合物)、皮質甾類、環磷醯胺、硫唑嘌呤(azathioprine)、胺甲喋呤(methotrexate)、布里喹嗎(brequinar)、里夫喃醯胺(leflunomide)、咪諾勒般(mizoribine)、霉酚酸、霉酚酸鹽摩費替(mofetil)、15-脫氧精膠素(15-deoxyspergualin)、免疫抑制抗體，特別是白細胞受體的單株抗體，例如、MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、B7、CD45、CD58或它們的配體；或其它免疫調節化合物，諸如CTLA41g等結合使用時。如果，例如把CsA(1毫克/公斤體重，皮下注射)與式I化合物的酸加合鹽(50毫克/公斤體重)結合使用時，即可觀測到增效作用。

式I化合物的甲烷磺酸加合鹽在治療與血管平滑肌細胞遷移和增殖(其中PDGF和PDGF-R常常也起作用)有關的疾病，諸如心瓣再狹窄和動脈粥樣硬化方面也是有效的。這些療效以及在體外和體內治療血管平滑肌細胞的增殖和遷移的結果可通過服用式I化合物的甲烷磺酸鹽並研究它對體內機械損害後，血管內膜的增厚效果來進行研究。

為進行體外研究，可使用式I化合物甲烷磺酸鹽的0.1 N HCl或DMSO的10mM溶液。儲液進一步用細胞培養介質稀釋並在實驗時使用10至0.1 μ M的濃度。為在體內給藥，可把式I化合物的甲烷磺酸鹽溶解在例如DMSO中製成200 mg/ml的濃度，然後用1%吐溫(Tween)在0.9%食鹽水中的溶液稀釋至1:20，經超聲波滅菌處理後，得到清亮的溶液。每天在給藥前新鮮製備出儲液。(式I化合物也可簡單地溶

五、發明說明 ()

15

解於去離子水中供口服或製成0.9%鹽水中的溶液供非腸道給藥。)在手術前24小時進行給藥。式I化合物的甲烷磺酸鹽給大鼠服用的一個劑量單位是在整個觀察期間每天50mg/公斤體重，腹膜內注射。供對照用的大鼠則給以同樣劑量的基質。口服也是可以的。

平滑肌主動脈細胞的原始培養物是從9至11天鼠齡的DA(AG-B4, RT1a)大鼠主動脈中用經過修飾的Thyberg等人描述的方法(參見Differentiation, 25, 156-67 (1983))析離的。主動脈借助縱向切口打開並小心地除去內皮。外膜和膜介質分開，並把膜介質用0.1%的膠原酶和DNase，在磷酸緩沖的生理食鹽水溶液在37℃浸提30分鐘。細胞經離心後懸浮於培養介質中，然後被允許在塑料小瓶中生長。原始細胞在2至6次傳代後使用。再次培養物被保存於DMEM(即經Dulbecco氏修飾過的Eagle's介質)中，補充10%胎牛血清、2mmol/ml谷胺酸、100mmol/ml鏈酶素和100 IU/ml青霉素。為鑒定的目的，細胞留在玻璃載片上生長並在SMC- α 肌動蛋白上染色。(見下述)

體外平滑肌細胞的遷移可用Transwell細胞培養插入物(Costar, Cambridge, MA)作活體外，它的上部和下部隔室被8 μ m孔徑的聚碳酸酯膜所分開。細胞(100 μ l濃度為1百萬細胞/ml的)暴露在上部隔室中。2小時後，往下部隔室中加入60ng/ml PDGF-BB或PDGF-AA(Upstate Biotechnology Inc., Lake Placid, NY 的產品)，補充0.5%胎牛血清和0.1%小牛血清白蛋白，並分別以3、1、

五、發明說明 ()

16

0.3、0.1、0.03、0.01和0.003 μM 的濃度加入試驗化合物。為測量依賴纖維粘連蛋白的遷移,Transwell室在4°C用濃度為10 $\mu\text{g/ml}$ 的纖維粘連蛋白覆蓋24小時(人類細胞纖維粘連蛋白, Upstate Biotechnology公司出品)。24小時遷移之後,移去濾液,固定於甲醇中,用Mayer's 甦木精和曙紅染色,在濾膜下面的遷移細胞通過計數濾器上特定的截面部份來測定,這可借助400倍放大倍數的光學顯微鏡來進行。遷移的抑制能力用相對於對照組的百分數來計量。為排除毒性效應的可能性,細胞的存活力通過並入3H胸在DMEM中,補充10%胎牛血清的溶液進行試驗。由PDGF-AA誘發的遷移,特別是由PDGF-BB誘發的遷移的抑制可被觀測到。

實驗用的動物:雄性 Wistar 大鼠(從 Laboratory Animal Center of the University of Helsinki, Finland買來)的主動脈和頸動脈干線被剝露。大鼠用240mg/kg體重的氯醛水化合物腹膜內注射使之麻醉,服用 Buprenorphine (Temgesic, Reckitt & Coleman, Hull, UK)以免除手術前和手術後的痛苦。所有動物按照NIH(NIH出版物86-23, 1985再版)的"實驗室動物照顧原理"("Principles of Laboratory Animal Care")以及"實驗室動物的照顧和使用指南"("Guide for the Care and Use of Laboratory Animals")給予人道照顧。體重200-300克的大鼠被用於剝露操做。經管腔內通入2F栓子切除術導管(Baxter Healthcare Corporation, Santa Ana, CA, 27產品),左側普通頸動脈剝露內皮,為除去內皮,導管被三次

五、發明說明 ()

17

通過腔部，並用0.2ml空氣膨脹。外部頸動脈在除去導管後被結扎並封閉傷口。組織學變化在剝露4天後通過參看中間頸動脈進行評估。胸部主動脈用2F-Fogarty動脈栓子切除術導管剝露內皮。導管經左側髂骨動脈插入胸動脈，用0.2ml空氣使膨脹，並通過腔部五次以除去內皮。然後把髂骨動脈結扎。選擇三次(剝露後第3、7和14天)進行組織學變化的評估。

為定量增殖細胞，在剝露大鼠頸動脈後用溴代脫氧尿(BrdU)以三種不同程序來標記細胞。在這種模式中，血管中層細胞增殖在剝露後24小時即開始：72-96小時後內膜中首先出現細胞。為在內膜中出現細胞之前定量測定平滑肌細胞的增殖，在剝露手術後0至72小時術後期內靜脈注射0.1ml BrdU標記的試劑(ZYMED, San Francisco, CA出品)(6次注射總共0.1ml)。為定量初始遷移波期間的增殖，手術後72-96小時期間每隔8小時給大鼠注射0.1ml BrdU標記的試劑，共三次。為定量初始遷移波終了時的增殖，第三組大鼠在解剖前三小時一次脈沖式給以0.3ml劑量的BrdU。

將組織學試樣固於被3%多聚甲醛溶液中4小時以便植入石蠟中。形態學變化通過用邁爾(Mayer's)甦木精曙紅染色的石蠟截面來評估。在400倍放大倍數的顯微鏡下計算容器不同截面處的細胞數。為鑒定培養物中的細胞和剝露傷口4天內出現在新內膜中的細胞，用一種從平滑肌細胞中得到的抗 α -肌動蛋白抗體(Bio-Makor, Rehovot, Israel出品)實施固定於丙酮中的試樣的免疫組織化學染色。用這種同樣的

五、發明說明 ()

18

染色方法在固定於丙酮中的玻璃載片上鑒定原始的平滑肌細胞。這一部份用原始抗體(稀釋1:2000)處理，經洗滌，接著相繼用與過氧化物微共軛的家兔-抗小鼠-Ig和山羊-抗家兔Ig處理，再用含有色原3-胺基-9-乙基卡巴唑和過氧化氫的底物處理。BrdU染色斑用原始小鼠抗體(Bu20a, Dako, A/S, Denmark 產品)以及 Vectastain Elite ABC-Kit(Vector Laboratories, Burlingame, CA)從石蠟截面製備。截面脫石蠟後用500W微波處理(在0.1M檸檬酸緩沖溶液，pH6處理2×5分鐘)，接著在70℃用95%甲醯胺在0.15M檸檬酸三鈉鹽中的溶液處理45分鐘。抗體稀釋液可按照製造商的說明書來製備。這一截面用邁爾甦木精曙紅染色並分別計數內膜、中層膜和外膜中呈陽性的細胞數。

在經處理之動物的頸動脈中，發現平滑肌細胞在細胞計數中明顯降低。外膜和中層膜在細胞計數中顯示明顯的降低。作為服用式I化合物的甲烷磺酸鹽的結果，在頭兩個標記期間(0-72小時和72-96小時)在內膜、中層膜和外膜中都看到BrdU標記過的細胞對數目的輕微減少，並在93-96小時期間在所有分隔空間都看到標記細胞數目的減少。在主動脈剝露的動物中同樣也發現平滑肌細胞數目的減少。

按照這些發現，式I化合物的甲烷磺酸鹽可以抑制血管平滑肌細胞的增殖，特別是遷移。

式I化合物的甲烷磺酸鹽，特別是它的β-晶型，也能夠抑制血管生成。這可被證實如下：把含有瓊脂(0.8%)和肝素(2 U/ml)、帶有或不帶有生長因子(VEGF 3 μg/ml,

五、發明說明 ()

19

PDGF 1 $\mu\text{g/ml}$ 或 bFGF 0.3 $\mu\text{g/ml}$) 的小腔皮下植入正常小鼠 (C57 BL/6) 體內，給這些小鼠口服式 I 化合物的甲烷磺酸鹽，其劑量為使裸體小鼠外移植物模型中顯示良好抗腫瘤活性的劑量。在植入小腔一天前開始給藥。五天後除去植入的小腔。血管形成效率通過測量已經在植入物周圍生長的血管生成組織和這一組織中的血含量(外部的血)兩者來定量評估。血是通過血紅蛋白來測定的。雖然容器未生長入瓊脂中，但如果存在抗血管生成效應，則瓊脂會強烈地變成紅色。如果一種化合物能抑制由於生長因子而誘導的血液增加，這將被看作是表明這種化合物可阻斷與生長因子有關的血管生成效應。抑制了血液的重量而不是體積說明是一種對成纖維細胞增殖的抑制效應。對照應答的抑制則說明是對傷口治癒的抑制。在每天一次口服劑量為 50 毫克/公斤體重時，式 I 化合物可抑制所有三種生長因子 (VEGF、PDGF、bFGF) 的血管生成效應。

所有這些指明的抑制效應和藥理效應當然也適用於游離形式的 4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基)苯基]-苯甲醯胺或它的其它鹽類，本發明特別涉及的是式 I 化合物的甲烷磺酸鹽的 β -晶型在所說疾病中的一種的治療作用，或在用於它的治療的藥劑的製備中的用途。

式 I 化合物的甲烷磺酸鹽在體內的抗增殖、特別是抗腫瘤的活性，例如描述它在治療依賴 abl 腫瘤方面的活性，可參見 Nature Med. 2, 561-6(1996)。

五、發明說明()

20

本發明也涉及治療患有所述疾病，特別是腫瘤疾病的溫血動物的方法，它包括給需要這種治療的溫血動物服用一定量的式I化合物的甲烷磺酸加合鹽，該劑量對於有關的疾病是有效的，特別是對於抗增殖和特別是對抑制腫瘤是有效的。本發明更進一步關於使用式I化合物甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型來抑制上述酪胺酸激酶，特別是PDGF受體激酶、V-abl激酶和/或c-kit受體激酶；或者用來製備用於治療人類或動物體疾病的藥物組合物，特別是用於治療腫瘤，諸如神經膠質腫瘤、卵巢腫瘤、前列腺腫瘤、結腸腫瘤以及肺部的腫瘤(諸如小細胞肺癌)以及乳腺腫瘤或其它婦科腫瘤。視物種、年齡、個體條件、用藥方式以及具體的臨床情況，給約70公斤體重的溫血動物服用的有效劑量為每天約1-2500毫克，較佳為1-1000毫克，特佳為5-500毫克。

本發明亦關於藥物製劑，它含有有效劑量、特別是為預防和治療所述疾病中的一種有效劑量的式I化合物甲烷磺酸加合鹽的 β -晶型，以及適宜於外用、腸內(例如口服)或直腸給藥、或腸胃外給藥的藥物上可接受的載體，它可以是無機或有機的，固體或液體的。具體地說，含有活性物質和稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素和/或甘油，和/或潤滑劑(例如矽石、滑石、硬脂酸或其鹽類，典型地是硬脂酸鎂或硬脂酸鈣)和/或聚乙二醇的片劑或明膠膠囊劑被用於口服。片劑中可能還含有粘接劑，例如鋁矽酸鎂、澱粉(一般是玉米澱粉、小麥或大米澱粉)、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉和/或聚乙烷基

五、發明說明 ()

21

吡咯烷酮，如果必需還可含有崩解劑，例如澱粉、瓊脂、藻酸或它的鹽類，一般是藻酸鈉，和/或起泡混合物或吸附劑、著色劑、香料和甜味劑。本發明的藥物活性化合物可進一步以供腸胃外給藥的製劑形式或灌輸溶液的形式使用。這樣的溶液最好是等滲的水溶液或懸浮液。這些可在使用前製備，例如單獨包含活性物質或與載體如甘露糖醇一起使用的真空冷凍乾燥製劑。這些藥用物質可被消毒，和/或可含賦形劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑和/或乳化劑、加溶劑、滲透壓調節用鹽類、和/或緩衝劑。本發明藥用製劑如果需要可進一步包含別的藥理活性物質(諸如抗生素)，可用本身已知的方法來製備，例如通過普通的混合、成粒、塗在外膜、溶解或真空冷凍乾燥等工藝，並含有約1%至100%，特別是約1%至約20%的一種或多種活性物質。

以下實例說明本發明但不限制它的範圍。 R_f 值是在塗布矽膠的TLC板(德國Darmstadt的Merck公司生產)上測定的，溶劑體系中各種溶劑的比例是按體積計算的(v/v)，給出的溫度為攝氏度數($^{\circ}\text{C}$)

溶離液(梯度)

HPLC梯度：

0% b) 在 a) 中溶離20分鐘，然後0% → 30% b) 在 a) 中溶離10分鐘，然後30% b) 在 a) 中溶離5分鐘。

溶離液 a)：離子對試劑和甲醇(420 ml+580 ml)

溶離液 b)：離子對試劑和甲醇(40 ml+960 ml)

離子對試劑：把7.5克1-辛烷磺酸溶解於約800ml水中，

五、發明說明 ()

22

用磷酸調節pH值至2.5，再用水稀釋至1000ml。

柱：150×3.9mm，用Symmetry C18 5μ(Waters)裝填，並用溶離液a)預平衡。

流速1.2ml/分，在267nm用紫外線檢測。

實例：

實例1：4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽β-結晶型式的製備方法

在大約25℃把4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽的α-結晶型式在甲醇中的11%(w/w)懸浮液浸提兩天。在G4玻璃砂漏斗上過濾析離出結晶並在濾紙上於室溫下乾燥過夜，Smp(始熔點，用差示掃描量熱法測定)：217℃(開始熔融)。

所用原料4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽是按下面的方法製備的：把98.6克(0.2 mol)游離的4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺(為製備它可參看，例如，EP-A-0 564 409)加入1.4升乙醇中。在20分鐘時間內往此米色懸浮液中滴加入19.2克(0.2 mol)甲烷磺酸。把溶液回流加熱20分鐘，然後在65℃過濾成清亮溶液。濾液揮發至原來體積的50%，在25℃濾出殘餘物(濾出物A)，母液蒸發至乾。把這時的殘餘物和濾出物A懸浮於2.2升乙醇中，在回流條件

五、發明說明 ()

23

下加入 30 ml 水使之溶解。冷卻過夜至 25℃，過濾，在 65℃ 乾燥至恆重，即得到米色的 4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺的結晶狀甲烷磺酸鹽($\alpha\beta$ -結晶型式)。

實例 2：4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽 β -結晶型式的製備方法 2。

把 50.0 克 (101 mmol) 4-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-N-[4-甲基-3-[(4-(3-吡啶)-2-(嘧啶基)胺基]苯基]苯甲醯胺懸浮於甲醇 (480 ml) 中。加入 9.71 g (101 mmol) 甲烷磺酸和甲醇 (20 ml)，加熱至 50℃，加入活性碳 (5.0 克) 並把混合物回流煮沸 30 分鐘；過濾並蒸發濃縮。把殘餘物溶於甲醇 (150 ml) 中並加入 4-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基]苯基]苯甲醯胺甲烷磺酸鹽(β -結晶型式，數毫克)晶種，即導致產物結晶。在 50 毫巴和 60℃ 條件下乾燥即得 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基]苯基]苯甲醯胺甲烷磺酸鹽的 β -結晶型式； $R_f=0.58$ (二氯甲烷：乙酸乙酯：甲醇：濃氫氧化銨溶液=60:10:30:2)；HPLC： $t_{ret}=10.2$ 分。

實例 3：4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽 β -結晶型式的製備方法 3。

將 670 克 (1136 mmol) 4-[(4-甲基-1-哌嗪-1-基)甲基]-

五、發明說明 ()

24

N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶-2-嘧啶基)胺基]苯基]苯甲醯胺的 α -結晶型式在甲醇(1680ml)中加熱。在60℃下往溶液中加入4-[(4-甲基-1-哌嗪-1-基)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基-2-嘧啶基)胺基]苯基]苯甲醯胺甲烷磺酸鹽(β -結晶型式, 55毫克)的晶種, 於是產物開始結晶。在50毫巴和100℃條件下進行乾燥, 得到4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽的 β -結晶型式; $R_f=0.58$ (二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇: 濃氫氧化銨溶液=60:10: 30:2); HPLC: $t_{ret}=10.2$ 分。

實例4: 4-[(4-甲基-1-哌嗪基-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽的 β -結晶型式製成的片劑。

每片含有100毫克標題中所指活性物質的片劑通常按照以下組成而製備:

五、發明說明 ()
25

組成：

活性成分	100 毫克
結晶乳糖	240 毫克
微晶纖維素(Avicel)	80 毫克
聚乙烯基聚吡咯烷酮(PVPPXL)	20 毫克
高度分散的矽石(Aerosil)	2 毫克
硬脂酸鎂	5 毫克

	447 毫克

製備：活性物質與載體材料混合後在壓片機(Korsch EKO，沖壓直徑10mm)上沖壓。

Avicel是微晶纖維素(購自美國費城FMC)

PVPPXL是交聯聚乙烯聚吡咯烷酮(購自德國BASF)

Aerosil是二氧化矽(購自德國Degussa)

實例6：4-[(4-甲基-1-哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基]苯基]-苯甲醯胺甲烷磺酸鹽的β-結晶型式製成的膠囊劑。

每個膠囊中含有100毫克標題中所指化合物作為活性物質的膠囊通常是按以下組成而製備的：

裝
訂
線

五、發明說明 (26)

組成：

活性成分	100 毫克
微晶纖維素	200 毫克
聚乙烯基聚吡咯烷酮	15 毫克
高度分散的矽石	2 毫克
硬脂酸鎂	1.5 毫克

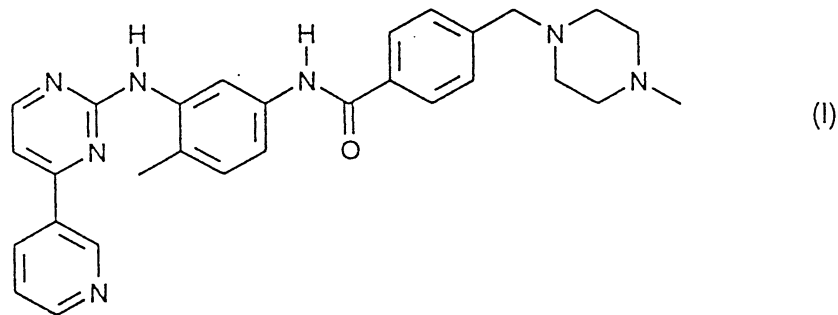
	318.5 毫克

膠囊劑是通過把組份混合後再把混合物填充到1號硬明膠膠囊中而製得的。

裝
訂
線

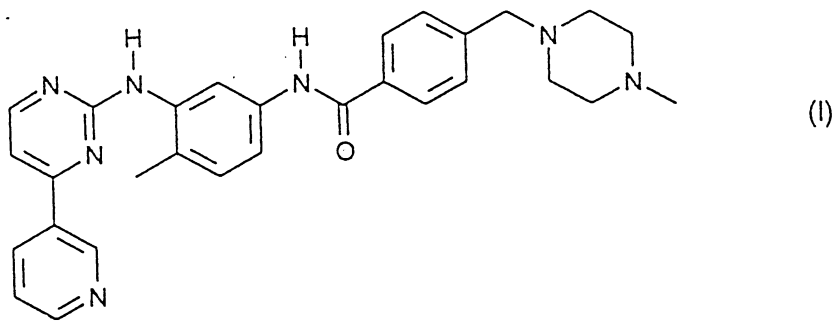
四、中文發明摘要 (發明之名稱： N-苯基-2-嘧啶胺衍生物之改良晶型，其製法)
及其用途)

本發明關於具有下式I的4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺基]苯基]-苯甲醯胺的甲烷磺酸加合鹽的一種新結晶型式，它可用於例如腫瘤治療。



英文發明摘要 (發明之名稱： "CRYSTAL MODIFICATION OF A N-PHENYL-2-PYRIMIDINEAMINE DERIVATIVE, PROCESSES FOR ITS MANUFACTURE AND ITS USE")

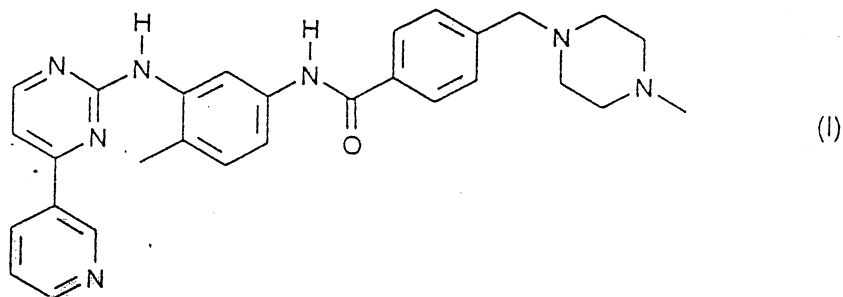
The invention relates to a new crystalline form of the methanesulfonic acid addition salt of 4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino]phenyl]-benzamide of formula I, which may be used for example for tumour therapy.



裝
訂
線

六、申請專利範圍

1. 一種式I化合物單甲烷磺酸加合鹽的結晶型式，

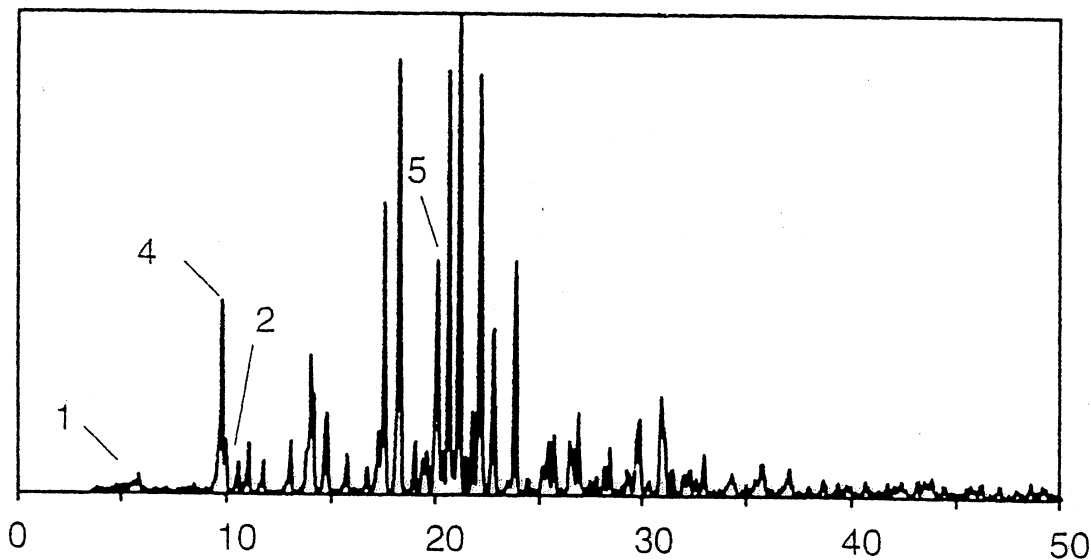


- 其包括至少90%重量計之 β -修飾結晶，該 β -修飾結晶為非吸濕且在25℃及相對濕度高達及包括93%下，於玻璃溫室中保持基本上乾燥。
2. 如申請專利範圍第1項的式I化合物甲烷磺酸加合鹽的結晶型式，其包括至少95%重量計之 β -修飾結晶及在相對濕度93%、溫度25℃下保持乾燥。
3. 如申請專利範圍第1項的式I化合物甲烷磺酸加合鹽的結晶型式，其包括至少99%重量計之 β -修飾結晶及在相對濕度93%、溫度25℃下保持乾燥。
4. 如申請專利範圍第1項的式I化合物甲烷磺酸加合鹽的結晶型式，其包括至少99%重量計之 β -修飾結晶並具有熔點低於225℃。
5. 如申請專利範圍第1項的式I化合物甲烷磺酸加合鹽的結晶型式，其包括至少99%重量計之 β -修飾結晶並具有熔點小於217℃，按差示掃描量熱法所得圖形開始熔融的定義。
6. 如申請專利範圍第1項的式I化合物甲烷磺酸加合鹽的結

六、申請專利範圍

晶型式，它在 20° 的 2θ 折射角顯示出X-射線繞射峰，該峰相較於圖中最強峰線下具有65的相對峰線強度。

7. 如申請專利範圍第3項的式I化合物甲烷磺酸加合鹽的結晶型式，其相較於圖中最強峰線下，在以下 2θ 折射角處顯示出相對峰線強度20或更強的X-射線繞射圖線(相對峰線強度值顯示在括號內)： $9.7^\circ(40)$ ， $13.9^\circ(26)$ ， $14.7^\circ(23)$ ， $17.5^\circ(57)$ ， $18.2^\circ(90)$ ， $20.0^\circ(65)$ ， $20.6^\circ(76)$ ， $21.1^\circ(100)$ ， $22.1^\circ(89)$ ， $22.7^\circ(38)$ ， $23.8^\circ(44)$ ， $29.8^\circ(23)$ ，以及 $30.8^\circ(20)$ 。
8. 如申請專利範圍第5項的式I化合物甲烷磺酸加合鹽的結晶型式，按差示掃描量熱法所得圖形開始熔融的定義，其熔點為 217°C ，並且其顯示如下的X-射線繞射圖，其中 2θ 折射角標在水平軸(x-軸)，相對峰線強度(經背景峰強度校正)標在垂直軸(y-軸)：



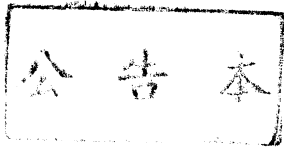
六、申請專利範圍

9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項的式I化合物甲烷磺酸加合鹽的結晶型式，係用於人體或動物體的診斷或治療過程。
10. 一種治療腫瘤疾病的藥物組合物，含有如申請專利範圍第1至8項中任一項的結晶型式以及一種藥物可接受的載體。
11. 一種製備如申請專利範圍第1項的式I化合物甲烷磺酸加合鹽的結晶型式的方法，其特徵為：
 - a) 在20至50°C之間的溫度下，用一種合適的極性溶劑在懸浮狀態浸提式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的另外結晶型式或無定形的原料；或者
 - b) 在25°C反應混合物的回流溫度間的合適溫度下，在一種極性溶劑中把式I化合物的甲烷磺酸加合鹽的另外的結晶形式或無定形原料溶解，然後在20至70°C之間的溫度下通過加入小量 β -結晶型式作為晶種來引發結晶。
12. 一種治療對涉及胚胎細胞因子的細胞過程抑制的疾病的藥物組合物，含有如申請專利範圍第1至8項中任一項的結晶型式以及一種藥物可接受的載體。
13. 一種治療對abl激酶抑制的疾病的藥物組合物，含有如申請專利範圍第1至8項中任一項的結晶型式以及一種藥物可接受的載體。
14. 一種治療對血小板衍生的生長因子受體抑制的疾病的藥物組合物，含有如申請專利範圍第1至8項中任一項的結

六、申請專利範圍

晶型式以及一種藥物可接受的載體。

裝
訂



第 87111408 號專利申請案
中文圖式修正本 (90 年 11 月)

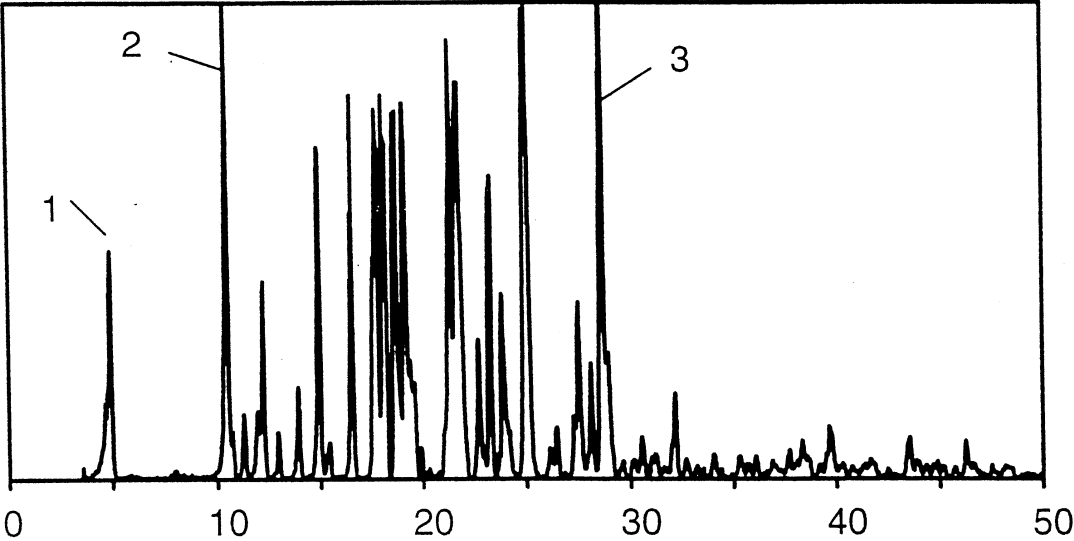


圖 1/3 (α-型式)

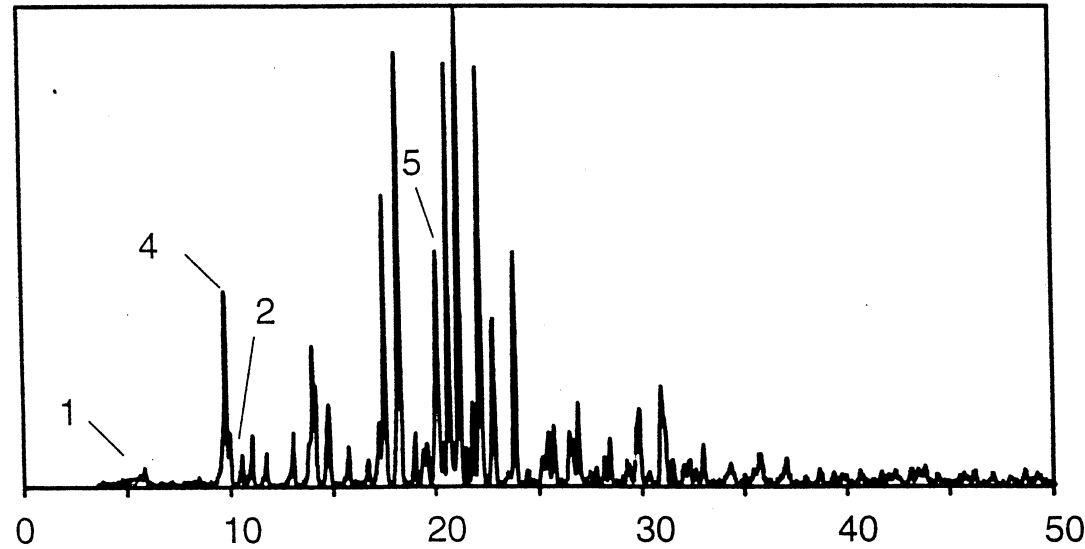


圖 2/3 (β-型式)

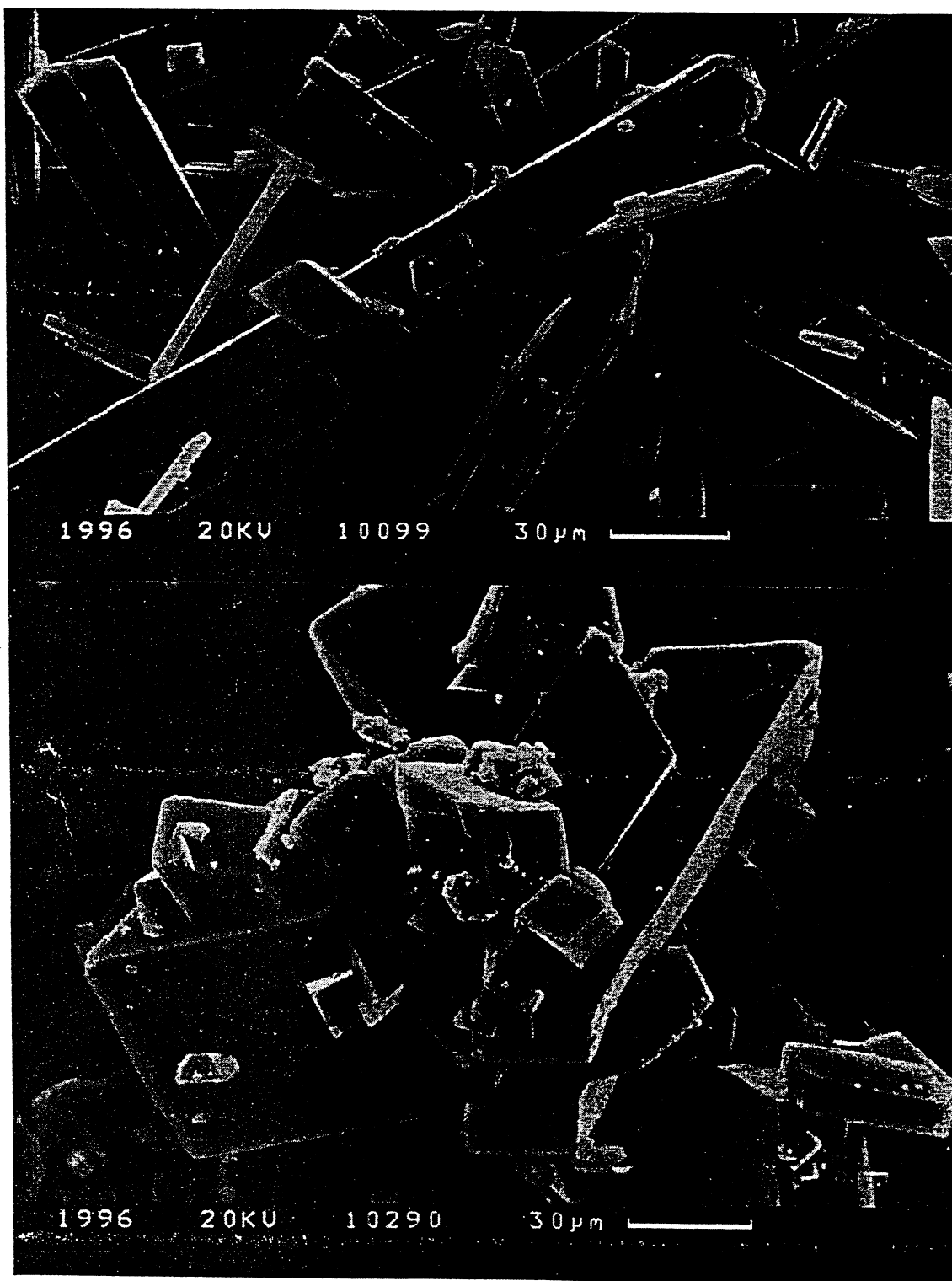


圖 3/3