

國 籍：(英) KAMADA, ATSUSHI
(中) 日本
(英) JAPAN

5. 姓 名：(中) 綾田雄輔
(英) AYATA, YUSUKE
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6. 姓 名：(中) 鈴木直子
(英) SUZUKI, NAOKO
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7. 姓 名：(中) 有本達
(英) ARIMOTO, ITARU
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

8. 姓 名：(中) 坂口貴久
(英) SAKAGUCHI, TAKAHISA
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

9. 姓 名：(中) 後藤田正晴
(英) GOTODA, MASA HARU
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2003/12/25 ; 2003-430939 有主張優先權

國 籍：(英) KAMADA, ATSUSHI
(中) 日本
(英) JAPAN

5. 姓 名：(中) 綾田雄輔
(英) AYATA, YUSUKE
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6. 姓 名：(中) 鈴木直子
(英) SUZUKI, NAOKO
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7. 姓 名：(中) 有本達
(英) ARIMOTO, ITARU
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

8. 姓 名：(中) 坂口貴久
(英) SAKAGUCHI, TAKAHISA
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

9. 姓 名：(中) 後藤田正晴
(英) GOTODA, MASA HARU
國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2003/12/25 ; 2003-430939 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之鹽或其溶媒和物之結晶及其製造方法。

【先前技術】

已知專利文獻 1 之實施例 368 所記載之游離物用 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺 (別名 : 4- (3- 氯 - 4- (N'- 環丙基脲基) 苯氧基) - 7- 甲氧基喹啉 - 6- 羰醯胺) 具有優良之阻礙血管新生作用。又, 已知 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺具有強烈阻礙 c-kit 激酶作用 (非專利文獻 1、專利文獻 2)。

但比較 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之游離物下, 迫切寄望於提供具有更優良之物性面及動態面, 且醫藥品適用性高之阻礙血管新生劑及阻礙 c-kit 激酶劑。

專利文獻 1 : 國際公開第 02/32872 號報告

專利文獻 2 : 國際公開第 2004/080462 號報告

非專利文獻 1 : 95th Annual Meeting Proceedings, AACR (American Association for Cancer Research), Volume 45, Page 1070 - 1071, 2004

(2)

【發明內容】

發明所欲解決之課題

本發明之目的為，提供醫藥品適用性高之 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之鹽或其溶媒和物之結晶及其製造方法。

解決課題之方法

為了達成上述目的，本發明係提供，

<1>一種 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、硫酸鹽、甲烷磺酸鹽或乙烷磺酸鹽及其溶媒和物之結晶；

<2>一種 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽及其溶媒和物之結晶；

<3>一種 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽及其溶媒和物之結晶；

<4>一種 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之結晶；

<5>一種 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的水

(3)

和物之結晶；

<6>一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基
苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的二
甲基亞碲和物之結晶；

<7>一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基
苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的乙
酸和物之結晶；

<8>一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基
苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結
晶；

<9>一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基
苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的二
甲基亞碲和物之結晶；

<10>如<4>所記載之結晶 (A) ，其粉末 X 線繞射中
，繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 9.65° 及 18.37° 具有繞射峰值
；

<11>如<4>所記載之結晶 (A) ，其 ^{13}C 固體核磁共振
光譜中，化學位移約 162.4ppm、約 128.0ppm、約 102.3
ppm 及約 9.9ppm 具有峰值；

<11- 1>如<4>所記載之結晶 (A) ，其 ^{13}C 固體核磁
共振光譜中，化學位移約 162.4ppm 具有峰值；

<11- 2>如<4>所記載之結晶 (A) ，其 ^{13}C 固體核磁
共振光譜中，化學位移約 128.0ppm 具有峰值；

<11- 3>如<4>所記載之結晶 (A) ，其 ^{13}C 固體核磁

(4)

共振光譜中，化學位移約 102.3ppm 具有峰值；

<11-4>如<4>所記載之結晶（A），其 ^{13}C 固體核磁共振光譜中，化學位移約 9.9ppm 具有峰值；

<12>如<4>所記載之結晶（A），其紅外吸收光譜中，波數 $1161\pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $1044\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<12-1>如<4>所記載之結晶（A），其紅外吸收光譜中，波數 $1161\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<12-2>如<4>所記載之結晶（A），其紅外吸收光譜中，波數 $1044\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<13>如<4>所記載之結晶（B），其粉末 X 線繞射中，繞射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 5.72° 及 13.84° 具有繞射峰值；

<14>如<4>所記載之結晶（B），其紅外吸收光譜中，波數 $1068\pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $918\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<14-1>如<4>所記載之結晶（B），其紅外吸收光譜中，波數 $1068\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<14-2>如<4>所記載之結晶（B），其紅外吸收光譜中，波數 $918\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<15>如<4>所記載之結晶（C），其粉末 X 線繞射中，繞射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 14.20° 及 17.59° 具有繞射峰值；

<16>如<4>所記載之結晶（C），其 ^{13}C 固體核磁共振光譜中，化學位移約 160.2ppm、約 126.6ppm、約 105.6ppm 及約 7.8ppm 具有峰值；

(5)

<16-1>如<4>所記載之結晶(C)，其 ^{13}C 固體核磁共振光譜中，化學位移約160.2ppm具有峰值；

<16-2>如<4>所記載之結晶(C)，其 ^{13}C 固體核磁共振光譜中，化學位移約126.6ppm具有峰值；

<16-3>如<4>所記載之結晶(C)，其 ^{13}C 固體核磁共振光譜中，化學位移約105.6ppm具有峰值；

<16-4>如<4>所記載之結晶(C)，其 ^{13}C 固體核磁共振光譜中，化學位移約7.8ppm具有峰值；

<17>如<4>所記載之結晶(C)，其紅外吸收光譜中，波數 $1324\pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $579\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<17-1>如<4>所記載之結晶(C)，其紅外吸收光譜中，波數 $1324\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<17-2>如<4>所記載之結晶(C)，其紅外吸收光譜中，波數 $579\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<18>如<5>所記載之結晶(F)，其粉末X線繞射中，繞射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.02° 及 18.14° 具有繞射峰值；

<19>如<7>所記載之結晶(I)，其粉末X線繞射中，繞射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 9.36° 及 12.40° 具有繞射峰值；

<20>如<7>所記載之結晶(I)，其紅外吸收光譜中，波數 $1750\pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $1244\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<20-1>如<7>所記載之結晶(I)，其紅外吸收光譜中，波數 $1750\pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<20-2>如<7>所記載之結晶(I)，其紅外吸收光譜

(6)

中，波數 $1224 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<21>如<5>所記載之結晶 (α)，其粉末 X 線繞射中，繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.70° 及 17.18° 具有繞射峰值；

<22>如<8>所記載之結晶 (α)，其紅外吸收光譜中，波數 $1320 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 及 $997 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<22-1>如<8>所記載之結晶 (α)，其紅外吸收光譜中，波數 $1320 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<22-2>如<8>所記載之結晶 (α)，其紅外吸收光譜中，波數 $997 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<23>如<8>所記載之結晶 (β)，其粉末 X 線繞射中，繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 6.48° 及 9.58° 具有繞射峰值；

<24>如<8>所記載之結晶 (β)，其紅外吸收光譜中，波數 $1281 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 及 $985 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<24-1>如<8>所記載之結晶 (β)，其紅外吸收光譜中，波數 $1281 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<24-2>如<8>所記載之結晶 (β)，其紅外吸收光譜中，波數 $985 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值；

<25>一種 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (A) 之製造方法，其特徵為，混合 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺、溶媒及甲烷磺酸後溶解；

<25-1>如<25>的記載之製造方法，其中溶媒為甲醇

(7)

、乙醇或 2-丙醇；

<26>一種 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (A) 之製造方法，其特徵為，混合 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺、乙酸甲烷磺酸後溶解；

<26-1>如 <26>所記載之製造方法，其特徵為，混合 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺、乙酸及甲磺酸，溶解後加入弱溶媒；

<26-2>如 <26-1>所記載之製造方法，其中弱溶媒為甲醇或乙醇；

<27>一種 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (A) 之製造方法，其特徵為，將 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸的乙酸和物之結晶 (I) 乾燥，以去除乙酸；

<28>一種 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (C) 之製造方法，其特徵為，將 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的二甲基亞碲和物之結晶加熱；

<29>一種 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基

(8)

苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (C) 之製造方法，其特徵為，混合 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸的乙酸和物之結晶 (I) 及溶媒；

<29-1>如<29>所記載之製造方法，其中溶媒為甲醇、乙醇或2-丙醇；

<30>一種 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (C) 之製造方法，其特徵為，混合 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸後溶解；

<30-1>如<30>所記載之製造方法，其特徵為，混合 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸，溶解後加入弱溶媒；

<30-2>如<30-1>所記載之製造方法，其中弱溶媒為2-丙醇；

<31>一種 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (C) 之製造方法，其特徵為，將 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸的結晶 (B) 加濕；

<32>一種 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的水

(9)

合物之結晶 (F) 的製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸後溶解。

<32-1>如<32>所記載之製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸，溶解後加入弱溶媒；

<32-2>如<32-1>所記載之製造方法，其中弱溶媒為乙酸乙酯或乙酸異丙酯；

<33>一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的乙酸和物之結晶 (I) 的製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸後溶解；

(33-1)如<33>所記載之製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸，溶解後加入弱溶媒；

<33-2>如<33-1>所記載之製造方法，其中弱溶媒為 1- 丙醇、1- 丁醇或 tert- 丁醇；

<34>一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶 (α) 之製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉

(10)

羰醯胺、溶媒及乙烷磺酸後溶解；

<34-1>如<34>所記載之製造方法，其中溶媒為甲基亞碲；

<35>一種 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶(ρ)之製造方法，其特徵為，混合 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶(α)、溶媒及水；

<35-1>如<27>所記載之製造方法，其中溶媒為甲醇、乙醇或 2-丙醇；

<36>一種 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶(β)之製造方法，其特徵為，混合 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺、乙酸及乙烷磺酸後溶解；

<36-1>如<36>所記載之製造方法，其特徵為，混合 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸，溶解後加入弱溶媒及水；

<36-2>如<36-1>所記載之製造方法，其中弱溶媒為乙醇或 2-丙醇；

<37>一種醫藥組成物，其含有<1>至<24-2>中任何一種結晶；

<38>一種預防或治療劑，其含有<1>至<24-2>中任何

(11)

一種結晶，而對病患具有有效之阻礙血管新生作用；

<39>一種阻礙血管新生劑，其含有<1>至<24-2>中任何一種結晶；

<40>一種抗腫瘤劑，其含有<1>至<24-2>中任何一種結晶；

<41>如<40>所記載之抗腫瘤劑，其中腫瘤為胰臟癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、腎癌、腦腫瘤、血癌或卵巢癌；

<42>一種血管腫瘤治療劑，其含有<1>至<24-2>中任何一種結晶；

<43>一種癌轉移抑制劑，其含有<1>至<24-2>中任何一種結晶；

<44>一種網膜血管新生症治療劑，其含有<1>至<24-2>中任何一種結晶；

<45>一種糖尿病性網膜症治療劑，其含有<1>至<24-2>中任何一種結晶；

<46>一種炎症性疾病治療劑，其含有<1>至<24-2>中任何一種結晶；

<47>如<46>所記載之炎症性疾病治療劑，其中炎症性疾病為變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬或延遲性過敏反應；

<48>一種動脈粥瘤性動脈硬化治療劑，其含有<1>至<24-2>中任何一種結晶；

<49>一種預防或治療之方法，其係對患者投予藥理學

(12)

上有效量之 <1> 至 <24-2> 中任何一種結晶，而對病患具有有效之阻礙血管新生作用；

<50> 一種 <1> 至 <24-2> 中任何一種結晶之使用法，其為製造對病患具有有效之阻礙血管新生作用之預防或治療劑用。

又，本發明係提供

<51> 一種 c-kit 激酶阻礙劑，其含有 <1> 至 <24-2> 中任何一種結晶；

<52> 一種抗腫劑，其含有 <1> 至 <24-2> 中任何一種結晶，可治療發現過量 c-kit 激酶或發現變異型 c-kit 激酶之癌症用；

<53> 如 <52> 所記載之抗癌劑，其中發現過量 c-kit 激酶或發現變異型 c-kit 激酶之癌症為急性骨髓性白血病、肥胖細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睪丸腫瘤、卵巢癌、乳癌、腦腫瘤、神經芽細胞腫瘤或大腸癌；

<54> 如 <52> 所記載之抗癌劑，其中發現過量 c-kit 激酶或發現變異性 c-kit 激酶之癌症為急性骨髓性白血病、小細胞肺癌或 GIST；

<55> 如 <52> 至 <54> 中任何一種之抗癌劑，其特徵為，確認患者所取出之癌細胞發現過量 c-kit 激酶或發現變異型 c-kit 激酶後投藥；

<56> 一種肥胖細胞症、過敏或氣喘之治療劑，其含有 <1> 至 <24-2> 中任何一種結晶；

<57> 一種癌症治療方法，其為對罹患發現過量 c-kit

(13)

激酶或發現變異型 c-kit 激酶之癌症的患者，投予藥理學上有效量之 <1>至 <24-2>中任何一種結晶；

<58>如 <57>所記載之方法，其中發現過量 c-kit 激酶或發現變異型 c-kit 激酶之癌症為急性骨髓性白血病、肥胖細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睪丸腫瘤、卵巢癌、乳癌、腦腫瘤、神經芽細胞腫瘤或大腸癌；

<59>如 <57>所記載之方法，其中發現過量 c-kit 激酶或發現變異型 c-kit 激酶之癌症為變性骨髓性白血病、小細胞肺癌或 GISST；

<60>一種癌症治療方法，其包含由罹患癌症之患者取出癌細胞的步驟，及確認該癌細胞發現過量 c-kit 激酶或發現變異型 c-kit 激酶之步驟，及對患者投予藥理學上有效量之 <51>所記載的 c-kit 激酶阻礙劑之步驟；

<61>一種治療方法，其為肥胖細胞症、過敏或氣喘之治療方法中，對罹患該疾病之患者投予藥理學上有效量之 <51>所記載的 c-kit 激酶阻礙劑；

<62>一種阻礙 c-kit 激酶活性之方法，其為發現過量 c-kit 激酶或發現變異型 c-kit 激酶之細胞適用藥理學上有效量之 <51>所記載的 c-kit 激酶阻礙劑；

<63>一種 <51>所記載之 c-kit 激酶阻礙劑的使用方法，其為製造治療發現過量 c-kit 激酶或發現變異型 c-kit 激酶之癌症用的抗癌劑用；

<64>如 <63>所記載之使用法，其中發現過量 c-kit 激酶或發現變異型 c-kit 激酶之癌症為急性骨髓性白血病

(14)

、肥胖細胞性血病、小細胞肺癌、GIST、睪丸腫瘤、卵巢癌、乳癌、腦腫瘤、神經芽細胞腫瘤或大腸癌；

<65>如<63>所記載之使用法，其中發現過量 c-kit 激酶或發現變異型 c-kit 激酶之癌症為急性骨髓性白血病、小細胞肺癌或 GIST；

<66>一種<51>所記載之 c-kit 激酶阻礙劑的使用法，其為製造肥胖細胞症、過敏或氣喘之治療劑用。

發明之效果

本發明係有關，就物性面（特別是溶解速度）及動態面（特別是生物有效性（BA））具有優良性質，而極適合作為阻礙血管新生劑或 c-kit 激酶阻礙劑用之，4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺（以下稱為羰醯胺）之鹽或其溶媒和物之結晶。

實施發明之最佳形態

下面將說明說明本發明之內容。

本發明之 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺（以下稱為羰醯胺）之鹽如，甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、硫酸鹽、酒石酸、磷酸鹽等。

本發明的羰醯胺之鹽可以常法（例如存在溶媒或不存在下，混合適當比率之羰醯胺及對應用之酸）製造。

(15)

又，除了國際公開第 02/32872 號報告所記載之方法外，可以下列製造例 1 至 3 所記載之方法製造羰醯胺。

本發明的羰醯胺之鹽的溶媒和物如，水和物、二甲基亞碲和物、乙酸和物、N，N-二甲基甲醯胺和物等。

一般粉末 X 線繞射中，繞射角度 (2θ) 會有 $\pm 0.2^\circ$ 之誤差值，故需理解上述繞射角度值包含 $\pm 0.2^\circ$ 之範圍內的數值。因此本發明之粉末 X 線繞射中非僅有繞射角度完全一致之結晶，也包括繞射角度 $\pm 0.2^\circ$ 之誤差值內的結晶。

本說明書中，「繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 9.65° 及 18.37° 具有繞射峰值」係指，「繞射角度 (2θ) 9.45° 至 9.85° 及 18.17° 至 18.57° 具有繞射峰值」；「繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.72° 及 13.84° 具有繞射峰值」係指，「繞射角度 (2θ) 5.52° 至 5.92° 及 13.64° 至 14.04° 具有繞射峰值」；「繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 14.20° 及 17.59° 具有峰值」係指，「繞射角度 (2θ) 14.00° 至 14.40° 及 17.39° 至 17.79° 具有繞射峰值」；「繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.02° 及 18.14° 具有繞射峰值」係指，「繞射角度 (2θ) 7.82° 至 8.22° 及 17.94° 至 18.34° 具有繞射峰值」；「繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 9.36° 及 12.40° 具有繞射峰值」係指，「繞射角度 (2θ) 9.16° 至 9.56° 及 12.20° 至 12.60° 具有繞射峰值」；「繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.70° 及 17.18° 具有繞射峰值」係指，「繞射角度 (2θ) 15.50° 至 15.90° 及 16.98° 至 17.38° 具有繞射峰值」

(16)

；「繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 6.48° 及 9.58° 具有繞射峰值」係指，「繞射角度 (2θ) 6.28° 至 6.68° 及 9.38° 至 9.78° 具有繞射峰值」。

本說明書中，「化學位移約 162.4ppm 具有峰值」係指，「一般測定條件下測定 ^{13}C 固體核磁共振光譜（以下稱為 ^{13}C 固體 NMR 光譜）時，實質上具有同等於化學位移 162.4ppm 之峰值」；「化學位移約 128.0ppm 具有峰值」係指，「一般測定條件下測定 ^{13}C 固體 NMR 光譜時，實質上具有同等於化學位移 128.0ppm 之峰值」；「化學位移約 102.3ppm 具有峰值」係指，「一般測定條件下測定 ^{13}C 固體 NMR 光譜時，實質上具有同等於化學位移 102.3ppm 之峰值」；「化學位移約 9.9ppm 具有峰值」係指，「一般測定條件下測定 ^{13}C 固體 NMR 光譜時，實質上具有同等於化學位移 9.9ppm 之峰值」。

本說明書中，「化學位移約 160.2ppm 具有峰值」係指，「一般測定條件下測定 ^{13}C 固體 NMR 光譜時，實質上具有同等於化學位移 160.2ppm 之峰值」；「化學位移約 126.6ppm 具有峰值」係指，「一般測定條件下測定 ^{13}C 固體 NMR 光譜時，實質上具有同等於化學位移 126.6ppm 之峰值」；「化學位移約 105.6ppm 具有峰值」係指，「一般測定條件下測定 ^{13}C 固體 NMR 光譜時，實質上具有同等於 105.6ppm 之峰值」；「化學位移約 7.8ppm 具有峰值」係指，「一般測定條件下測定 ^{13}C 固體 NMR 光譜時，實質上具有同等於化學位移 7.8ppm 之峰值」。

(17)

本說明書中，「波數 $1161 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 1160 至 1162 cm^{-1} 具有吸收峰值」；「波數 $1044 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 1043 至 1045 cm^{-1} 具有吸收峰值」。

本說明書中，「波數 $1068 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 1067 至 1069 cm^{-1} 具有吸收峰值」；「波數 $918 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 917 至 919 cm^{-1} 具有吸收峰值」。

本說明書中，「波數 $1324 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 1323 至 1325 cm^{-1} 具有吸收峰值」；「波數 $579 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 578 至 580 cm^{-1} 具有吸收峰值」。

本說明書中，「波數 $1750 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 1749 至 1751 cm^{-1} 具有吸收峰值」；「波數 $1224 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 1223 至 1225 cm^{-1} 具有吸收峰值」。

本說明書中，「波數 $1320 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 1319 至 1321 cm^{-1} 具有吸收峰值」；「波數 $997 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 996 至 998 cm^{-1} 具有吸收峰值」。

本說明書中，「波數 $1281 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 1280 至 1282 cm^{-1} 具有吸收峰值」；「波數 $985 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值」係指，「波數 984 至 986 cm^{-1} 具有吸收峰值」。

(18)

[一般製造方法]

下面將詳述本發明的羰醯胺之鹽或其溶媒和物之結晶的製造方法。

1. 鹽酸鹽或溴化氫酸鹽之結晶的製造方法

混合羰醯胺及溶媒使羰醯胺溶解後，加入鹽酸或溴化氫酸，可得鹽酸鹽或溴化氫酸鹽之結晶。

更詳細而言，例如混合羰醯胺及溶劑後，加熱使羰醯胺溶解後，加入鹽酸或溴化氫酸，再將溶液徐冷至室溫，可得鹽酸鹽或溴化氫酸鹽之結晶。

所使用之溶媒可為甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等醇類，較佳為乙醇。又，必要時可將水加入醇類中再使用。

溶媒量並無特別限制，較佳為基質之 10 至 30 倍量，更佳為 20 倍量。

鹽酸或溴化氫酸之量對基質可為 1.0 當量至 1.5 當量，較佳為 1.1 當量。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 60°C 至回流溫度，更佳為回流溫度。

加熱溫度徐冷至室溫所需之時間可為 10 分鐘至 24 小時。

2. p-甲苯磺酸鹽或硫酸鹽之結晶的製造方法

(19)

混合羰醯胺、溶媒及 p-甲苯磺酸或硫酸使羰醯胺溶解後，可得 p-甲苯磺酸鹽或硫酸鹽之結晶。

更詳細而言，例如混合羰醯胺，溶媒及 p-甲苯磺酸或硫酸後，加熱使羰醯胺溶解後，將該溶液徐冷至室溫，可得 p-甲苯磺酸鹽或硫酸鹽之結晶。

所使用之溶媒可為二甲基亞碲、N，N-二甲基甲醯胺、N，N-二甲基乙醯胺等，較佳為二甲基亞碲。

溶媒量並無特別限制，較佳為基質之 10 至 30 倍量，更佳為 20 倍量。

p-甲苯磺酸或硫酸之量對基質可為 1.0 當量至 1.5 當量，較佳為 1.2 當量。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 60°C 至回流溫度，更佳為 70°C 至 100°C，特佳為 80°C。

加熱溫度徐冷至室溫所需之時間可為 10 分鐘至 24 小時。

3. 甲烷磺酸鹽之結晶 (A) 的製造方法

(製法 1)

混合羰醯胺、溶媒及甲烷磺酸使羰醯胺溶解後，可得甲烷磺酸鹽之結晶 (A)。

更詳細而言，例如混合羰醯胺、溶媒及甲烷磺酸後，加熱使羰醯胺溶解後，將該溶液徐冷至室溫，可得甲烷磺酸鹽之結晶 (A)。

所使用之溶媒如，甲醇、乙醇、2-丙醇等，較佳為

(20)

甲醇。

溶媒量並無特別限制，較佳為基質之 10 至 30 倍量，更佳為 20 倍量。

甲烷磺酸之量對基質可為 1.0 當量至 1.5 當量，較佳為 1.2 當量。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 60°C 至回流溫度，更佳為 70°C 至 80°C。

加熱溫度徐冷至室溫所需時間可為 1 小時至 24 小時，較佳為 3 小時至 12 小時。

(製法 2)

混合羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸使羰醯胺溶解後，可得甲烷磺酸鹽之結晶 (A)。

更詳細而言，例如混合羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸後，加熱使羰醯胺溶解後，加入弱溶媒再將溶液徐冷至室溫，可得甲烷磺酸鹽之結晶 (A)。又以同時添加弱溶媒及甲烷磺酸鹽之結晶 (A) 的種結晶為佳。

乙酸之量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 20 倍量，更佳為 10 倍量。

甲烷磺酸之量對基質可為 1.0 當量至 2.5 當量，較佳為 1.4 當量至 2.2 當量。

弱溶媒可為甲醇、乙醇等，較佳為乙醇。

弱溶媒之量並無特別限制，較佳為基質之 10 至 30 倍量，更佳為 20 倍量。又，可整批成分 2 至 4 次加入弱溶

(21)

媒，較佳為分 2 次加入。此時初次加入之溶媒量與第 2 次加入之溶媒量的容積比為 1：1 至 3：1，較佳為 3：2。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 50°C 至回流溫度，更佳為 50°C。

加熱溫度徐冷至室溫所需時間可為 10 分鐘至 6 小時，較佳為 1 小時至 2 小時。

4. 甲烷磺酸鹽之結晶 (B) 的製造方法

利用將甲烷磺酸鹽之乙酸和物的結晶 (I) 通風乾燥等方法去除乙酸，可得甲烷磺酸鹽之結晶 (B)。

5. 甲烷磺酸鹽之結晶 (C) 的製造方法

(製法 1)

將甲烷磺酸鹽之二甲基亞碲和物的結晶加熱後徐冷至室溫，可得甲烷磺酸鹽之結晶 (C)。

該製法係於存在或不存在溶媒下進行。

使因溶媒時，該溶媒如乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸 n-丁酯等，較佳為乙酸 n-丁酯。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 70°C 至回流溫度，更佳為回流溫度。

(製法 2)

混合甲烷磺酸鹽之乙酸和物的結晶 (I) 及溶媒後攪

(22)

拌，可得甲烷磺酸鹽之結晶（C）。

所使用之溶媒如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇類，較佳為乙醇。

攪拌溫度並無特別限制，較佳為 20°C 至 60°C，更佳為 40°C。

（製法 3）

混合羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸使羰醯胺溶解後，可得甲烷磺酸鹽之結晶（C）。

更詳細而言，例如混合羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸後，加熱使羰醯胺溶解後，加入弱溶媒 2-丙醇再將溶液徐冷至 15°C 左右，可得甲烷磺酸鹽之結晶（C）。又以同時加入弱溶媒及甲基磺酸鹽之結晶（C）的種結晶後，加入加快析出速度用之乙酸異丙酯為佳。

乙酸之量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 10 倍量，更佳為 7 至 8 倍量。

甲烷磺酸之量對基質可為 1.0 當量至 1.5 當量，較佳為 1.2 當量。

弱溶媒之量並無特別限制，較佳為基質之 2 至 10 倍量，更佳為 4 至 5 倍量。

添加乙酸異丙酯時，其使用量並無特別限制，較佳為基質之 2 至 10 倍量，更佳為 5 倍量。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 40°C。

加熱溫度徐冷至 15°C 左右所需時間可為 10 分鐘至 6

(23)

小時，較佳為 1 小時至 2 小時。

(製法 4)

混合羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸使羰醯胺溶解後，可得甲烷磺酸鹽之結晶 (C)。

更詳細而言，例如混合羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸後，室溫（或 30°C 左右）下使羰醯胺溶解後，加入弱溶媒 2-丙醇再將溶液徐冷至 15°C 左右，濾取所析出之結晶後，混合結晶及溶媒再攪拌，可得甲烷磺酸鹽之結晶 (C)。又以同時加入弱溶媒及甲烷磺酸鹽之結晶 (C) 的種結晶為佳。

乙酸之量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 20 倍量，更佳為 10 倍量。

甲烷磺酸之量對基質可為 1.0 當量至 2.5 當量，較佳為 1.8 當量至 2.2 當量。

弱溶媒之量並無特別限制，較佳為基質之 10 至 30 倍量，更佳為 20 倍量。

室溫（或 30°C 左右）徐冷至 15°C 左右所需時間可為 10 分鐘至 4 小時，較佳為 30 分鐘至 2 小時。

混合濾取之結晶用的溶媒如，甲醇、乙醇、2-丙醇等醇類，較佳為乙醇。

(製法 5)

將甲烷磺酸之結晶 (B) 加濕後，可得甲烷磺酸之結

(24)

晶 (C)。

6. 甲烷磺酸鹽之二甲基亞碲和物之結晶的製造方法

混合羰醯胺、二甲基亞碲及甲烷磺酸後，加熱使羰醯胺溶解後，加入弱溶媒再將溶液徐冷至 15°C 左右，可得甲烷磺酸鹽之二甲基亞碲和物的結晶。又以同時加入弱溶媒及甲烷磺酸鹽之結晶 (A) 的種結晶為佳。

二甲基亞碲之量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 20 倍量，更佳為 8 至 10 倍量。

甲烷磺酸之量對基質可為 1.0 當量至 4.0 當量，較佳為 1.2 當量至 3.5 當量。

所使用之弱溶媒如，乙酸乙酯、乙酸異丙酯、1-丙醇、2-丙醇等，較佳為乙酸乙酯及 2-丙醇。

弱溶媒之量並無特別限制，較佳為基質之 10 至 30 倍量，更佳為 20 倍量。又，可整批或分 2 至 4 次加入弱溶媒，較佳分 2 次加入。此時初次加入之溶媒量與第 2 次加入之溶媒量的容積比為 1:1 至 1:5，較佳為 1:4。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 50°C 至 100°C，更佳為 60°C 至 80°C。

加熱溫度徐冷至 15°C 左右所需時間可為 10 分鐘至 6 小時，較佳為 1 小時至 2 小時。

7. 甲烷磺酸鹽之水和物的結晶 (F) 之製造方法

混合羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸使羰醯胺溶解後，可得

(25)

甲烷磺酸鹽之水和物的結晶 (F)。

更詳細而言，例如混合羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸後，加熱使羰醯胺溶解後，加入弱溶媒再將溶液徐冷至室溫，可得甲烷磺酸鹽之水和物的結晶 (F)。又以同時加入弱溶媒及甲烷磺酸鹽之結晶 (A) 的種結晶為佳。

乙酸之量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 20 倍量，更佳為 10 倍量。

甲烷磺酸之量對基質可為 1.0 當量至 2.0 當量，較佳為 1.3 當量至 1.6 當量。

所使用之弱溶媒如，乙酸乙酯及乙酸異丙酯，較佳為乙酸乙酯。

弱溶媒之量並無特別限制，較佳為基質之 10 至 30 倍量，更佳為 20 倍量。又，可整批或分 2 至 4 次加入弱溶媒，較佳為分 2 次。此時初次加入之溶媒量及第 2 次加入之溶媒量的容積比為 1:1 至 1:5，較佳為 1:3。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 40°C 至 60°C，更佳為 50°C。

加熱溫度徐冷至室溫所需時間可為 10 分鐘至 6 小時，較佳為 2 小時至 4 小時。

8. 甲烷磺酸鹽之乙酸和物的結晶 (I) 之製造方法

混合羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸使羰醯胺溶解後，可得甲烷磺酸鹽之乙酸和物的結晶 (I)。

更詳細而言，例如混合羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸後，

(26)

加熱使羰醯胺溶解後，加入弱溶媒再將溶液徐冷至室溫，可得甲烷磺酸鹽之乙酸和物的結晶（I）。又以同時加入弱溶媒及甲烷磺酸鹽之結晶（C）的種結晶後，加入加速析出速度用之乙酸異丙酯為佳。

乙酸之量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 10 倍量，更佳為 7 至 8 倍量。

甲烷磺酸之量對基質可為 1.0 當量至 1.5 當量，較佳為 1.2 當量。

所使用之弱溶媒如，1-丙醇、1-丁醇、tert-丁醇等，較佳為 1-丙醇。

弱溶媒之量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 20 倍量，更佳為 8 至 10 倍量。又，可整批或分 2 至 4 次加入弱溶媒，較佳為分 2 次加入。此時初次加入之溶媒量與第 2 次加入之溶媒量的容積比為 1:1 至 1:5，較佳為 1:3.5。

添加乙酸異丙酯時，其使用量並無特別限制，較佳為基質之 2 至 10 倍量，更佳為 5 倍量。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 40℃。

加熱溫度徐冷至室溫所需時間可為 10 分鐘至 6 小時，較佳為 1 小時至 2 小時。

9. 乙烷磺酸鹽之結晶（ α ）的製造方法

混合羰醯胺、溶媒及乙烷磺酸使羰醯胺溶解後，可得乙烷磺酸鹽之結晶（ α ）。

(27)

更詳細而言，例如混合羰醯胺、溶媒及乙烷磺酸後，加熱使羰醯胺溶解後，加入弱溶媒再將溶液冷卻至室溫，可得乙烷磺酸鹽之結晶（ α ）。

所使用之溶媒如二甲基亞碲等。

溶媒量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 20 倍量，更佳為 10 倍量。

乙烷磺酸之量對基質可為 1.0 當量至 1.5 當量，較佳為 1.2 當量。

所使用之弱溶媒如乙酸乙酯等。

弱溶媒之量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 20 倍量，更佳為 10 倍量。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 50°C 至 70°C，更佳為 60°C。

加熱溫度冷卻至室溫所需時間可為 5 分鐘至 2 小時，較佳為 5 分鐘至 1.5 小時。

10. 乙烷磺酸鹽之結晶（ β ）的製造方法

將溶媒及水加入乙烷磺酸鹽之結晶（ α ）中，室溫下攪拌，可得乙烷磺酸鹽之結晶（ β ）。

所使用之溶媒如甲醇、乙醇、2-丙醇等，較佳為乙醇。

溶媒量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 20 倍量，更佳為 10 倍量。

水量並無特別限制，較佳為乙醇之 1/10 至 1/2，更佳

(28)

爲 1/6。

(製法 2)

混合羰醯胺、乙酸及乙烷磺酸使羰醯胺溶解後，可得乙烷磺酸鹽之結晶 (β)。

更詳細而言，例如混合羰醯胺、乙酸及乙烷磺酸後，加熱使羰醯胺溶解後，加入弱溶媒及水再將溶液冷卻至 0℃，可得乙烷磺酸鹽之結晶 (β)。又以同時加入弱溶媒及乙烷磺酸鹽之結晶 (β) 的種結晶爲佳。

乙酸之量並無特別限制，較佳爲基質之 2.5 至 10 倍量，更佳爲 5 倍量。

乙烷磺酸之量對基質可爲 1.0 當量至 1.5 當量，較佳爲 1.2 當量。

所使用之弱溶媒如乙醇、2-丙醇等，較佳爲 2-丙醇。

弱溶媒之量並無特別限制，較佳爲基質之 10 至 40 倍量，更佳爲 30 倍量。又，可整批或分 2 至 4 次加入弱溶媒，較佳爲分 2 次加入。此時初次加入之溶媒量與第 2 次加入之溶媒量的容積比爲 1:1 至 1:5，較佳爲 1:1.5 至 1:2。

水量並無特別限制，較佳爲弱溶媒之 1/10 至 1/30，更佳爲 1/20。

加熱溫度並無特別限制，較佳爲 50℃ 至 70℃，更佳爲 60℃。

(29)

加熱溫度冷卻至 0°C 所需時間可為 10 分鐘至 6 小時，較佳為 2 小時至 4 小時。

11. 乙烷磺酸鹽之二甲基亞碲和物的結晶之製造方法

混合羰醯胺、二甲基亞碲及乙烷磺酸後，加熱使羰醯胺溶解後，加入弱溶媒再將溶液冷卻 0°C，可得乙烷磺酸鹽之二甲基亞碲和物的結晶。又以同時加入弱溶媒及乙烷磺酸鹽之結晶 (β) 的種結晶為佳。

二甲基亞碲之量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 20 倍量，更佳為 10 倍量。

乙烷磺酸之量對基質可為 1.0 當量至 1.5 當量，較佳為 1.2 當量。

所使用之弱溶媒如乙酸乙酯等。

弱溶媒之量並無特別限制，較佳為基質之 5 至 20 倍量，更佳為 10 倍量。又，可整批或分 2 至 4 次加入弱溶媒，較佳為分 2 次。此時初次加入之溶媒量與第 2 次加入之溶媒量的容積比為 1:1 至 3:1，更佳為 3:2。

加熱溫度並無特別限制，較佳為 50°C 至 70°C，更佳為 60°C。

加熱溫度冷卻至 0°C 所需時間可為 10 分鐘至 6 小時，較佳為 1 小時至 2 小時。

以本發明之結晶作為藥品用時，一般係使用本發明之結晶混合適當添加劑而製劑化之物。但不否定可直接以本發明之結晶原體作為藥品用。

(30)

該添加劑如一般醫藥上使用之賦型劑、結合劑、滑沢劑、崩裂劑、著色劑、矯味矯臭劑、乳化劑、表面活性劑、溶解補助劑、懸浮化劑、等張化劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑、安定化劑及吸收促進劑等，又，可依希望適當組合使用。

其中賦形劑如，乳糖、白糖、葡萄糖、玉米粉、甘露糖醇、山梨糖醇、澱粉、 α 化澱粉、糊精、結晶纖維素、輕質矽酸酐、矽酸鋁、矽酸鈣、偏矽酸鋁酸鎂、磷酸氫鈣等；結合劑如，聚乙烯醇、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯橡膠、西黃蓍膠、明膠、紫膠、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等；滑沢劑如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、富馬酸硬脂鹽鈉、滑石、聚乙二醇、膠質二氧化矽等；

崩裂劑如，結晶纖維素、瓊脂、明膠、碳酸鈣、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣、糊精、果膠、低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、crosscarmelose 鈉、羧甲基澱粉、羧甲基澱粉鈉等；

著色劑如，三氧化鐵、黃色三氧化鐵、洋紅、焦糖、 β -胡蘿蔔素、氧化鈦、滑石、磷酸核黃素鈉、黃色鋁色澱等容許加入藥品中之物；

矯味矯臭劑如，可可粉、薄荷醇、芳香散、薄荷油、水片、桂皮粉等；

乳化劑或表面活性劑如，硬脂鹽三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂基胺基丙酸、卵磷脂、單硬脂酸甘油、蔗糖脂

(31)

肪酸酯、甘油脂肪酸酯等；

溶解補助劑如，聚乙二醇、丙二醇、妥息香酸苄酯、乙醇、膽巢醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉、聚山梨酸酯 80、煙酸醯胺等；

懸浮化劑如，除了上述表面活性劑以外之聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等親水性高分子；

等張化劑如，葡萄糖、氯化鈉、甘露糖醇、山梨糖醇等；

緩衝劑如，磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等緩衝液；防腐劑如，甲基防腐劑、丙基防腐劑、氯丁醇、苄醇、苯乙醇、脫氫乙酸、山梨酸等；

抗氧化劑如，亞硫酸鹽、抗壞血酸、 α -維生素 E 等。

上述製劑可為錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、糖漿劑、片劑、吸入劑等經口劑；坐劑、軟膏劑、眼軟膏劑、貼片劑、點眼劑、點鼻劑、點耳劑、濕布劑、洗滌劑等外用劑或注射劑。

又，經口劑可適當組合上述添加劑而製劑化。必要時可被覆其表面。

外用劑又以適當組合上述添加劑中賦形劑、結合劑、矯味矯臭劑、乳化劑、表面活性劑、溶解補助劑、懸浮化劑、等張化劑、防腐劑、抗氧化劑、安定化劑及吸收促進劑而製劑化為佳。

(32)

注射劑特佳為，適當組合上述添加劑中乳化劑、表面活性劑、溶解補助劑、懸浮化劑、等張化劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑、安定化劑、吸收促進劑而製劑化。

以本發明之結晶作為藥品用時，其使用量會因症狀、年齡、投藥形態而異，但一般成人係以一天 1 次或數次投予 $100 \mu\text{g}$ 至 10g 藥量。

本發明之結晶極適合作為阻礙血管新生劑用，故適用為對患者具有有效之阻礙血管新生作用的預防或治療劑、阻礙血管新生劑、抗腫瘤劑、血管腫瘤治療劑、癌轉移抑制劑、網膜血管新生症治療劑、糖尿病性網膜症治療劑、炎症性疾病治療劑、變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬或延遲性過敏反應所造成之炎症性疾病治療劑、動脈粥瘤性動脈硬化症治療劑。

又，以本發明之結晶作為抗腫瘤劑用時，該腫瘤如胰藏癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、腎癌、血癌或卵巢癌，特佳為胃癌、大腸癌、前列腺癌、肺癌或腎癌。

本發明之結晶具有強阻礙 $c-kit$ 激酶活性，故適用於因 $c-kit$ 活性化而惡性化之癌（急性骨髓性白血病、肥胖細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睪丸腫瘤、卵巢癌、乳癌、腦腫瘤、神經芽細胞腫或大腸癌）的抗癌劑。又，本發明之結晶對起因於 $c-kit$ 激酶之 Mastcytosis、過敏、氣喘等具有療效。

(33)

【實施方式】

實施例

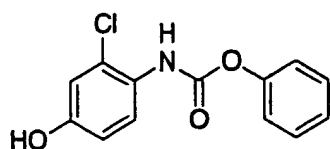
下面爲了更容易理解本發明而揭示實施例，但本發明非限於該例。

製造例 1. 製造 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺 (1)

將國際公開第 02/32872 號報告所記載之苯基 N- (4- (6- 胺基甲醯 - 7- 甲氧基 - 4- 喹啉基) 氧基 - 2- 氯苯基) 胺基甲酸酯 (17.5g, 37.7mmol) 溶解於 N, N- 二甲基甲醯胺 (350 ml) 中，氮氣下將環丙基胺 (6.53 ml, 94.25mmol) 加入反應液後，室溫下攪拌一晚。將水 (1.75 ml) 加入所得反應液中再攪拌。濾取所析出之粗結晶後水洗，再以 70°C 乾燥 50 分鐘。將乙醇 (300 ml) 加入所得粗結晶中，加熱回流 30 分鐘而溶解後，攪拌下以一晚徐冷至室溫。濾取所析出之結晶後吸引乾燥，再以 70°C 乾燥 8 小時，得標記結晶 12.91g, 80.2%)。

製造例 2. 製造 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺 (2)

(1) 製造苯基 N- (2- 氯 - 4- 羥基苯基) 胺基甲酸酯

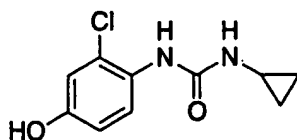


(34)

將 4-胺基-3-氯苯酚 (23.7 g) 懸浮於 N, N-二甲基甲醯胺 (100 ml) 中，冰冷下加入吡啶 (23.4 ml) 後，20°C 以下滴入氯甲酸苯酯 (23.2 ml)。室溫下攪拌 30 分鐘後加入水 (400 ml)、乙酸乙酯 (300 ml)、6N-HCl (48 ml) 再攪拌，使有機層分離。以 10% 含鹽水 (200 ml) 洗淨有機層 2 次後，以硫酸鎂乾燥。餾去溶劑後，得固體標記化合物 46 g。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 5.12 (1h, br s), 6.75 (1H, dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.18-7.28 (4H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.94 (1H, br s)。

(2) 製造 1-(2-氯-4-羥基苯基)-3-環丙基脲



將苯基 N-(2-氯-4-羥基苯基)胺基甲酸酯溶解 N, N-二甲基甲醯胺 (100 ml) 中，冰冷下加入環丙基胺 (22.7 ml) 後，室溫下攪拌一晚。加入水 (400 ml)、乙酸乙酯 (300 ml) 及 6N-HCl (55 ml) 後攪拌，使有機層分離。以 10% 食鹽水 (200 ml) 洗淨有機層 2 次後，以硫酸鎂乾燥。將溶媒濃縮後以庚烷洗淨過濾所得稜晶，得標記化合物 22.8 g。(由 4-胺基-3-氯苯酚之收獲率 77%)。

(35)

^1H -NMR 光譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 0.72 – 0.77 (2H , m) , 0.87 – 0.95 (2H , m) , 2.60 – 2.65 (1H , m) , 4.89 (1H , br s) , 5.60 (1H , br s) , 6.71 (1H , dd , $J=8.8$, 2.8Hz) , 6.88 (1H , d , $J=2.8\text{Hz}$) , 7.24 – 7.30 (1H , br s) , 7.90 (1H , d , $J=8.8\text{Hz}$) 。

(3) 製造 4 - (3 - 氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7 - 甲氧基 - 6 - 喹啉羰醯胺

將 7 - 甲氧基 - 4 - 氯喹啉 - 6 - 羰醯胺 (0.983g) , 1 - (2 - 氯 - 4 - 羥基苯基) - 3 - 環丙基脲 (1.13g) 及碳酸鈉 (2.71g) 加入二甲基亞碲 (20 ml) 中 , 70°C 下加熱攪拌 23 小時後 , 將反應液返回室溫 , 再加入水 (50 ml) 。

。 濾取所得結晶 , 得標記化合物 1.56g 。 (收獲率 88%)

。

製造例 3. 製造 4 - (3 - 氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7 - 甲氧基 - 6 - 喹啉羰醯胺 (3)

氮氣下依序將 7 - 甲氧基 - 4 - 氯喹啉 - 6 - 羰醯胺 (5.00kg , 21.13mol) , 二甲基亞碲 (55.05kg) 、 1 - (2 - 氯 - 4 - 羥基苯基) - 3 - 環丙基脲 (5.75kg , 25.35mol) 及鉀 t - 丁氧化物 (2.85kg , 25.35mol) 投入反應容器中 , 20°C 下攪拌 30 分鐘後 , 以 2.5 小時升溫至 65°C 。 同溫下攪拌 19 小時後 , 以 3.5 小時滴入 33% (v/v) 丙酮水 (5.0 l) 及水 (10.0 l) 。 結束滴液後 60°C 下攪拌 2 小時

(36)

，再於 55°C 以上以 1 小時滴入 33% (v/v) 丙酮水 (20.0 ℓ) 及水 (40.0 ℓ)。40°C 下攪拌 16 小時後，利用氮壓過濾器過濾所析出之結晶，再依序以 30% (v/v) 丙酮水 (33.3 ℓ)、水 (66.7 ℓ) 及丙酮 (50.0 ℓ) 洗淨結晶。利用圓錐式減壓乾燥機以 60°C 乾燥所得結晶 22 小時後，得標記化合物 7.78kg。(收獲率 96.3%)。

上述製造例 1 至 3 所得之 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之 ¹H-NMR 的化學位移值，均同國際公開第 02/32872 號報告所記載之 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之 ¹H-NMR 的化學位移值。

實施例 1. 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之鹽酸鹽的結晶

將 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺 (854mg, 2.0mmol) 懸浮於乙醇 (17 ml) 中，攪拌下利用外溫 100°C 之油浴進行回流，同時將 2N 鹽酸 (1.1 ml, 2.2mmol) 滴入反應液。確認溶液中懸浮液產生變化後停止油浴加熱，將油浴中之狀態徐冷至室溫後，攪拌反應液一晚。將乙醇 (8.6 ml) 加入反應液中，濾取結晶後以乙醇 (4.3 ml × 2) 洗淨，於濾紙上通氣乾燥 (1.5 小時) 後，得標記結晶 (786.1mg, 85%)。

(37)

^1H -NMR 光譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.30 – 0.50 (2H, m), 0.60 – 0.70 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.06 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.29 – 7.35 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.70 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$)。

實施例 2. 4 – (3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基) – 7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之溴化氫酸鹽的結晶

將 4 – (3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基) – 7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺 (500mg, 1.17mmol) 懸浮於乙醇 (10 ml) 中，攪拌下利用外溫 100°C 之油浴進行回流，同時將 1N 溴化氫酸溶液 (1.3 ml, 1.3mmol) 滴入反應液。將水 (2.0 ml) 徐徐加入反應液中，再將所得溶液之油浴停止加熱。將油浴中之狀態徐冷至室溫後，攪拌反應液一晚，再濾取所析出之結晶。以乙醇 (2.5 ml \times 2) 洗淨結晶後，濾紙上通氣乾燥 (15 分鐘)，再以 100°C 溫風乾燥 (22 小時)，得標記結晶 (483.7mg, 81%)。

^1H -NMR 光譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.40 – 0.50 (2H, m), 0.60 – 0.70 (2H, m), 2.58 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.59 (1H

(38)

, s), 7.62 (1H, d, J=2.8Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=6.4Hz)。

實施例 3. 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之 p-甲苯磺酸鹽的結晶

室溫下將二甲基亞碸 (1.5 ml) 及 p-甲苯磺酸一水和物 (80mg, 0.422mmol) 加入 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺 (150mg, 0.351mmol) 中, 一旦成爲溶液後馬上析出結晶, 因此於 80°C 下將二甲基亞碸 (2.25 ml) 加入反應液中, 使結晶溶解。將所得溶液徐冷至室溫後攪拌 14 小時, 再濾取所析出之結晶, 60°C 下乾燥後得標記結晶 (177mg)。

¹H-NMR 光譜 (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.54 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=6.4Hz), 7.05 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=2.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.6, 9.3Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=2.8Hz), 7.86 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=9.6Hz), 8.68 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=6.4Hz)。

(39)

實施例 4. 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羧醯胺之硫酸鹽的結晶

室溫下將二甲基亞碲 (1.5 ml) 及硫酸 (23 μ l , 0.422mmol) 加入 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羧醯胺 (150mg , 0.351mmol) 中 , 一旦成爲溶液後會馬上析出結晶 , 因此於 80 $^{\circ}$ C 下將二甲基亞碲 (2.25 ml) 加入反應液中 , 使結晶溶解。將溶液徐冷至室溫再攪拌 16 小時 , 濾取所析出之結晶後 , 以 60 $^{\circ}$ C 乾燥 , 得標記結晶 (174mg) 。

^1H -NMR 光譜 (400MHz , DMSO - d_6) δ (ppm) :
0.39 (2H , m) , 0.63 (2H , m) , 2.46 (2H , d , $J=1.2\text{Hz}$) , 2.52 (1H , m) , 4.04 (3H , s) , 6.88 (1H , d , $J=5.8\text{Hz}$) , 7.21 (1H , s) , 7.31 (1H , d , $J=8.2\text{Hz}$) , 7.56 (1H , s) , 7.59 (1H , s) , 7.86 (1H , s) , 7.93 (1H , s) , 8.02 (1H , s) , 8.33 (1H , d , $J=8.2\text{Hz}$) , 8.68 (1H , s) , 8.91 (1H , d , $J=5.8\text{Hz}$) 。

實施例 5. 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羧醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (A)

(製法 1)

70 $^{\circ}$ C 下將 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羧醯胺 (700mg ,

(40)

1.64 mmol) 溶解於甲醇 (14 ml) 及甲基磺酸 (143 μ l , 1.97 mmol) 之混合溶液中，確認 4 - (3 - 氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7 - 甲氧基 - 6 - 喹啉羰醯胺後，以 5.5 小時將反應液冷卻至室溫。室溫下攪拌 18.5 小時後濾取結晶，再以 60°C 乾燥所得結晶，得標記結晶 (647 mg) 。

(製法 2)

50°C 下將 4 - (3 - 氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7 - 甲氧基 - 6 - 喹啉羰醯胺 (600 mg , 1.41 mmol) 溶解於乙酸 (6 ml) 及甲烷磺酸 (200 μ l , 3.08 mmol) 之混合溶液中，確認 4 - (3 - 氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7 - 甲氧基 - 6 - 喹啉羰醯胺溶解後，依序將乙醇 (7.2 ml) 及 4 - (3 - 氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7 - 甲氧基 - 6 - 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的種結晶 (A) (12 mg) 加入反應液中，再以 2 小時滴入乙醇 (4.8 ml) 。結束滴液後，40°C 下攪拌反應液 1 小時，室溫下再攪拌 9 小時。濾取結晶後以 60°C 乾燥，得標記結晶 (545 mg) 。

實施例 6. 4 - (3 - 氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7 - 甲氧基 - 6 - 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (B)

依序以 30°C 下 3 小時及 40°C 下 16 小時之條件將實施

(41)

例 10 所得之 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的乙酸和物之結晶 (I) (250mg) 通風乾燥，得標記結晶 (240mg) 。

實施例 7. 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (C)

(製法 1)

將乙酸 n- 丁酯 (12 ml) 加入實施例 8 之 (製法 1) 所得的 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的二甲基亞碲和物之結晶 (600mg , 1.15mmol) 中，115℃ 下攪拌反應液 10 小時後，室溫下再攪拌 1.5 小時。濾取結晶後，60℃ 下乾燥，得標記結晶 (503mg) 。

(製法 2)

將乙醇 (6.4 ml) 加入實施例 10 所得之 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的乙酸和物之結晶 (I) (1.28g) 中，40℃ 下溶解後，同溫下再攪拌反應液 36 小時。濾取所析出之結晶後，50℃ 下乾燥，得標記結晶 (0.87g) 。

(42)

(製法 3)

將 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺 (2.00g, 5.69mmol) 加入乙酸 (14 ml) 及甲烷磺酸 (0.37 ml, 5.62mmol) 之混合溶液中, 40°C 下使其溶解。確認溶解後依序將 2- 丙醇 (9 ml) 及 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的種結晶 (C) (100mg), 再攪拌反應液 20 分鐘。以 30 分鐘滴入乙酸異丙酯 (10 ml), 結束滴液後攪拌反應液 1.5 小時, 15°C 下攪拌 14 小時。濾取所析出之結晶後, 60°C 下乾燥, 得標記結晶 (2.22g)。

(製法 4)

混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺 (1.28g, 3mmol) 及乙酸 (12.8 ml) 後, 將甲烷磺酸 (0.408 ml, 6.3mmol) 加入懸浮液中, 室溫下攪拌使其溶解。以浴溫度 30°C 加熱反應液後, 加入 2- 丙醇 (7.7 ml), 再加入 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的種結晶 (C)。以 44 分鐘分 14 次各加入 2- 丙醇 1.28 ml 後去除溫浴, 室溫下攪拌 10 分鐘後, 以水浴攪拌 5 分鐘, 再以加入少量冰之水浴攪拌 25 分鐘 (內溫 17.6°C)。濾取所得結晶後, 以乙醇 (4 ml)

(43)

洗淨，60℃下乾燥後得標記結晶（1068mg）。

實施例 8. 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺（700mg，1.640 mmol）之甲基磺酸鹽的二甲基亞碲和物之結晶

（製法 1）

室溫下將二甲基亞碲（7 ml）加入 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺（700mg，1.640 mmol）中，80℃下使其溶解後，60℃下再依序將甲烷磺酸（143 μ l，1.97 mmol）、乙酸乙酯（1.4 ml）及 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的種結晶（A）加入反應液。以 45 分鐘滴入乙酸乙酯（5.6 ml），結束滴液 15 分鐘後，以 1 小時將反應液冷卻至室溫，同溫下再攪拌 18 小時。濾取所析出之結晶後，60℃下乾燥，得標記結晶（746mg）。

（製法 2）

室溫下將二甲基亞碲（6.8 ml）加入 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺（854mg，2 mmol）中，60℃下使其溶解後，同溫下再依序將甲烷磺酸（389 μ l，6 mmol）及 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的種結晶（A）加入反應液中

(44)

。以 30 分鐘滴入 2-丙醇 (6.8 ml) ，結束滴液後，以 2 小時將反應液冷卻至 15℃ ，同溫下再攪拌 30 分鐘。濾取所析出之結晶後，60℃ 下乾燥，得標記結晶 (1095mg) 。

(製法 3)

室溫下將二甲基亞碲 (6.8 ml) 加入 4- (3-氯-4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺 (854mg , 2mmol) 中，62℃ 下使其溶解後，同溫下依序將甲烷磺酸 (454 μ l , 7mmol) 及 4- (3-氯-4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的種結晶 (A) 加入反應液中。以 1 小時滴入 2-丙醇 (13.6 ml) ，結束滴液後以 2 小時將反應液冷卻至 15℃ ，同溫下再攪拌 30 分鐘。濾取所析出之結晶後，60℃ 下乾燥，得標記結晶 (1082mg) 。

實施例 9. 4- (3-氯-4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的水和物之結晶 (F)

50℃ 下將 4- (3-氯-4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺 (150mg , 0.351mmol) 溶解於乙酸 (1.5 ml) 及甲烷磺酸 (31 μ l , 0.422mmol) 之混合溶液中，確認溶解後依序將乙酸乙酯 (0.6 ml) 及實施例 5 之 (製法 1) 所得的 4- (3-氯-4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基-6-喹

(45)

喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (A) 加入反應液中，再以 2 小時滴入乙酸乙酯 (1.8 ml)。結束乙酸乙酯滴液後，50°C 下攪拌反應液 30 分鐘後，室溫下再攪拌 7.5 小時。濾取所析出之結晶後，60°C 下乾燥，得標記結晶 (176mg)。

實施例 10. 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的乙酸和物之結晶 (I)

40°C 下將 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺 (2.00g, 4.69mmol) 溶解於乙酸 (14 ml) 及甲烷磺酸 (0.36 ml, 5.62mmol) 之混合溶液中，確認溶解後依序將 1-丙醇 (4 ml) 及 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的種結晶 (C) (100mg) 中。以 1 小時滴入 1-丙醇 (14 ml) 及乙酸異丙酯 (10 ml)，結束滴液後 40°C 下攪拌反應液 1 小時，25°C 下再攪拌 40 分鐘。濾取所析出之結晶，得標記結晶 (2.61g)。

又，甲烷磺酸鹽之 $^1\text{H-NMR}$ 的化學位移值如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.44 (2H, m), 0.67 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.59 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.25 (1H

(46)

, d, J=2Hz) , 7.36 (1H, dd, J=3.9Hz) , 7.63 (1H, d, J=3Hz) , 7.65 (1H, s) , 7.88 (1H, br s) , 7.95 (1H, br s) , 8.06 (1H, s) , 8.37 (1H, d, J=9Hz) , 8.73 (1H, s) , 8.97 (1H, d, J=7Hz) 。

實施例 11 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶 (α)

(製法 1)

室溫下將二甲基亞碲 (1.5 ml) 及乙烷磺酸 (3.4 μ l, 0.422mmol) 溶解於 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺 (150mg, 0.351mmol) 中, 溶解後 60 $^{\circ}$ C 下以 15 小時將乙酸乙酯 (1.5 ml) 滴入反應液中, 結束乙酸乙酯滴液 30 分鐘後, 以 1.5 小時將反應液冷卻至室溫, 再以室溫攪拌 7 小時。濾取所析出之結晶後, 60 $^{\circ}$ C 下乾燥, 得標記結晶 (176mg) 。

(製法 2)

室溫下將乙醇 (40 ml) 及乙烷磺酸 (459 μ l, 5.622mmol) 加入 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺 (2.00g, 4.685mmol) 中, 65 $^{\circ}$ C 下使其溶解。以 22 $^{\circ}$ C 之浴溫度將反應液冷卻後, 將 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺

(47)

基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的種結晶 (α) 加入反應液中，再攪拌反應液 7 小時。濾取所析出之結晶後，70°C 下乾燥，得標記結晶 (1.55g)。

實施例 12. 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶 (β)

(製法 1)

將乙醇 (3 ml) 及水 (0.5 ml) 加入實施例 11 所得之 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶 (α) (198mg) 中，室溫下攪拌反應液 3 小時後濾取結晶，再以 60°C 乾燥，得標記結晶 (89mg)。

(製法 2)

室溫下將乙酸 (0.75 ml) 及乙烷磺酸 (34 μ l, 0.42mmol) 加入 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺 (150mg, 0.351mmol) 中，60°C 下使其溶解。依序將水 (0.225 ml)、2-丙醇 (2 ml)、實施例 12 之 (製法 1) 所得的 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶 (β) 及 2-丙醇 (2.5 ml) 加入反應液後，以 2.5 小時將反應液冷卻至 0°C 再攪拌 30 分鐘。濾取所析出之結晶後，60°C 下乾燥，

(48)

得標記結晶 (139mg) 。

實施例 13. 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的二甲基亞碲和物之結晶

室溫下將二甲基亞碲 (4 肅) 加入 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺 (400mg , 0.937mmol) 中 , 60°C 下使其溶解。依序將乙烷磺酸 (92 μ l , 1.124mmol) , 乙酸乙酯 (2.4 ml) 及實施例 12 之 (製法 1) 所得的 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶 (β) 加入反應液中 , 60°C 下攪拌 20 分鐘後 , 將乙酸乙酯 (1.6 ml) 加入反應液。將反應液加熱至 80°C 後 , 以 1.5 小時冷卻至 0°C 再濾取所析出之結晶 , 60°C 下乾燥後 , 得標記結晶 (523mg) 。

該乙烷磺酸鹽之 $^1\text{H-NMR}$ 的化學位移值如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ 光譜 (DMSO - d_6) δ (ppm) : 0.43 (2H , m) , 0.66 (2H , m) , 1.05 (3H , t , $J=7.4\text{Hz}$) , 2.38 (2H , q , $J=7.4\text{Hz}$) , 2.58 (1H , m) , 4.08 (3H , s) , 6.88 (1H , s) , 7.24 (1H , s) , 7.34 (1H , d , $J=9.0\text{Hz}$) , 7.60 (1H , s) , 7.61 (1H , s) , 7.88 (1H , s) , 7.94 (1H , s) , 8.05 (1H , s) , 8.36 (1H , d , $J=9.0\text{Hz}$) , 8.72 (1H , s) , 8.92 (1H , s) 。

(49)

試驗例 1. 溶解速度測定試驗

(方法)

利用回轉盤法 (參考 J. H. Wood 們, J. Pharm. Soc., 54, 1068 (1955)) 以下列條件測定羰醯胺之游離物的結晶 (製造例 1 所得之物)、羰醯胺之鹽酸鹽的結晶 (實施例 1 所得之物)、羰醯胺之溴化氫酸鹽的結晶 (實施例 2 所得之物)、羰醯胺之甲烷磺酸鹽 (以下稱爲甲磺醯酸鹽) 之結晶 (A) (實施例 5 所得之物)、羰醯胺之甲磺醯酸鹽的結晶 (C) (實施例 7 所得之物) 及乙烷磺酸鹽 (以下稱爲乙磺醯酸鹽) 的結晶 (β) (實施例 12 所得之物) 之溶解速度。又, 溶解速度係基於溶解初期時間與濃度之關係保有直線性下算出。

(回轉盤法之條件)

溶媒: 第 14 改正日本藥局方之一般試驗法 (崩裂試驗法) 所記載之第 2 液 (pH 6.8, 500 ml)

溫度: 37°C

盤之回轉速度: 50rpm

盤中接觸溶媒之粉體的面積: 1cm²

樣品量: 約 1 ml

(HPLC 之條件)

柱: Cadenza CD-18 (因達克股份公司製, 內徑 4.6mm, 柱長 100mm, 粒徑 3 μ m)

(50)

柱溫度：40℃

流速：1.0 ml /分

移動相：

A 液 H₂O : CH₃CN : HClO₄ = 990 : 10 : 1 (v/v/v)B 液 CH₃CN : H₂O : HClO₄ = 900 : 100 : 1 (v/v/v)

B 液之濃度：20%

注入量：100 μ l

檢驗：紫外吸光光度計 (測定波長：252nm)

自動抽樣裝置溫度：25℃

(結果)

溶解速度如表 1 所示。

表 1

	溶解速度 (μ g / 分 / cm ²)
游離物	0.8
鹽酸鹽	4.7
溴化氫酸鹽	8.7
甲磺醯酸鹽 (A)	11.8
甲磺醯酸鹽 (C)	15.5
乙磺醯酸鹽 (β)	18.5

任何一種鹽之結晶的溶解速度均大於游離物之結晶。

(51)

特別是甲磺醯酸鹽之結晶及乙磺醯酸鹽之結晶可明顯增加溶解速度。

試驗例 2. 小獵犬之藥物動態試驗

(方法)

於乳鉢內將羰醯胺之游離物的結晶（製造例 1 所得之物）、羰醯胺之溴化氫酸鹽的結晶（實施例 2 所得之物）及羰醯胺之甲磺醯酸鹽的結晶（A）（實施例 5 所得之物）粉碎後封入膠囊中，再經口投給小獵犬（ $n=3$ ）。投給後再經口投入水 10 ml。又，將投給量設定為游離物 3 mg/kg，且於投給前日使小獵犬斷食，投入 8 小時後再餵食。

爲了算出生物有效性（BA），而進行單回靜脈內投給試驗。

具體而言，將羰醯胺之游離物的結晶溶解於 10%之二甲基亞碲 / 50%之聚乙二醇 400 / 40%之 0.1M 鹽酸水溶液中，再由前腕肘側靜脈進行靜脈投藥。

由前腕肘側靜脈抽血後，以 HPLC-UV 法測定血漿中之羰醯胺濃度，再由該濃度以瞬時法算出每個個體之藥物動態參數，接著由參數算出其平均值及標準誤差。

(結果)

藥物動態之各參數如表 2 所示，時間與血漿中濃度之關係如圖 1 所示。

(52)

表 2

	游離物	溴化氫酸鹽	甲磺醯酸鹽(A)
最大血漿中濃度到達時間(T_{max}) (hr)	1.17±0.4	2.67±0.7	1.67±0.3
最大血漿中濃度(C_{max}) (ng/mL)	53.3±9.9	480.4±31.4	397.1±100.1
24 時間後之血漿中濃度(C_{24hr}) (ng/mL)	24.0±9.0	100.5±81.7	17.1±2.5
AUC _{0-24hr} (hr/mL)	(μ g 0.6±0.0	4.8±0.2	3.0±0.4
BA (%)	9.1±0.4	73.5±2.3	46.2±5.9

任何一種鹽之結晶的最大血漿中濃度及 BA 均大於游離物之結晶。

試驗例 3. 評估吸濕性及固體安定性

(方法)

以下列保存條件測定羰醯胺之甲磺醯酸鹽的結晶 (A) (實施例 5 所得之物)、羰醯胺之甲磺醯酸鹽的結晶 (C) (實施例 7 所得之物)、羰醯胺之甲磺醯酸鹽的乙酸和物之結晶 (I) (實施例 10 所得之物) 及羰醯胺之乙磺醯酸鹽的結晶 (β) (實施例 12 所得之物) 的吸濕性及固體安定性。

1. 吸濕性保存條件 (期間: 1 周間)

a-1 25°C, 相對濕度 75%

(53)

b-1 25°C, 相對濕度 93%

2. 固體安定性保存條件 (期間: 2 週間)

a-2 -20°C (密閉)

b-2 25°C, 光照射 (1000 克司, 僅以鋁箔遮光, 密閉)

c-2 25°C, 光照射 (1000 克司, 密閉)

d-2 40°C, 相對濕度 75%

e-2 60°C (密閉, 僅開放甲磺醯酸鹽之乙酸和物的結晶 (I))

3. 利用 HPLC 之不純物量的測定法

保存後將水及甲醇之混液 (3:1) 加入各結晶中, 使最終濃度為 0.1 mg/ml, 得試料溶液。

利用 HPLC 法以下列測定條件對試料溶液進行試驗, 測得溶出之峰面積後, 以相對面積法求取總不純物量 (計算 0.05% 以上之不純物)。

(總不純物量之計算式)

$$\text{各個不純物量 (\%)} = \left(\text{各個不純物之峰面積} \right) \times 100 / \left\{ \left(\text{羰醯胺之峰面積} \right) + \left(\text{各個不純物之峰面積的合計} \right) \right\}$$

$$\text{總不純物量 (\%)} = \text{各個不純物量之合計量}$$

(54)

(HPLC 測定條件)

柱：Mightysil RP-18GP (關東化學股份公司製，內
徑 4.6mm，柱長 150mm，粒徑 3 μ m)

柱溫度：40°C 左右之一定溫度

流速：1.0 ml / 分

移動相：

A 液 H₂O : CH₃CN : HClO₄ = 990 : 10 : 1 (v/v/v)

B 液 CH₃CN : H₂O : HClO₄ = 900 : 100 : 1 (v/v/v)

梯度條件

表 3

時間(分)	B 液之濃度(%)
0	5
3	20
15	20
30	100
30.01	5
35	5

注入量：10 μ l

檢驗：紫外吸光光度計 (測定波長：252nm)

自動取樣溫度：10°C 左右之一定溫度

4. 粉末 X 線繞射

(55)

使用第 14 改正日本藥局方之一般試驗法所記載的粉末 X 線繞射測定法 (B - 614 至 619) ， 以下列測定條件進行。

使用裝置：RINT-2000 (理學電機股份公司製)

使用 X 線：CuK α 線

分光器：彎曲結晶分光器

測角計：縱型測角計

計數器：閃光計數器

管電壓：40kV

管電流：200mA

掃描速度：5°/分

掃描軸：2 θ / θ

掃描範圍：2 θ = 5° 至 40°

發散縫隙：0.5°

散射縫隙：0.5°

受光縫隙：0.3mm

5. 測定含水量

使用各結晶 6 至 10mg 以第 14 改正日本藥局方之一般試驗法所記載的水分測定法 (B - 318 至 331) 進行。

(結果)

吸濕性之評估結果如表 4 至表 7 所示。

(56)

表 4

甲磺醯酸鹽之結晶 (A) 的吸濕性評估

條件	水分含量 (%)	結晶形
初期狀態	0.3	A
a - 1	0.5	A
b - 1	0.7	A

表 5

甲磺醯酸鹽之結晶 (C) 的吸濕性評估

條件	水分含量 (%)	結晶形
初期狀態	0.7	C
a - 1	0.6	C
b - 1	0.7	C

表 6

甲磺醯酸鹽之乙酸和物的結晶 (I) 的吸濕性評估

條件	水分含量 (%)	結晶形
初期狀態	2.9	I
a - 1	0.6	C
b - 1	0.8	C

(57)

表 7

乙磺醯酸鹽之結晶 (β) 的吸濕性評估

條件	水分含量 (%)	結晶形
初期狀態	1.7	β
a-1	1.7	β
b-1	1.4	β

甲磺醯酸鹽之結晶 (A)、甲磺醯酸鹽之結晶 (C) 及乙磺醯酸鹽之結晶 (β) 並無明顯之含水量變化，故無吸濕性。

又，無明顯之外觀變化及無結晶轉移。

另外甲磺醯酸鹽之乙酸和物的結晶 (I) 會減少含水量，且轉移至甲磺醯酸鹽的結晶 (C)。

固體安定性之評估結果如表 8 至表 11 所示。

表 8

甲磺醯酸鹽之結晶 (A) 的固體安定性評估

條件	總不純物量 (%)	水分含量 (%)	結晶形
初期狀態	4.02	0.3	A
a-2	3.90	0.0	A
b-2	3.95	0.0	A
c-2	4.23	0.1	A
d-2	3.90	0.2	A
e-2	3.97	0.2	A

(58)

表 9

甲磺醯酸鹽之結晶 (C) 的固體安定性評估

條件	總不純物量 (%)	水分含量 (%)	結晶形
初期狀態	2.11	0.7	C
a-2	2.10	0.7	C
b-2	2.09	0.8	C
c-2	2.22	0.7	C
d-2	2.06	0.6	C
e-2	2.18	0.5	C

表 10

甲磺醯酸鹽之乙酸和物的結晶 (I) 的固體安定性評估

條件	總不純物量 (%)	水分含量 (%)	結晶形
初期狀態	0.62	2.9	I
a-2	0.67	3.1	I
b-2	0.66	3.1	I
c-2	0.87	2.9	I
d-2	0.61	0.9	C
e-2	0.84	0.3	B

(59)

表 11

乙磺醯酸鹽之結晶 (β) 的固體安定性評估

條件	總不純物量 (%)	水分含量 (%)	結晶形
初期狀態	0.55	1.7	β
a-2	0.48	2.0	β
b-2	0.46	2.5	β
C-2	0.49	2.1	β
d-2	0.48	2.0	β
e-2	0.51	2.2	β

甲磺醯酸鹽之結晶 (A)、甲磺醯酸鹽之結晶 (C) 及乙磺醯酸鹽之結晶 (β) 無明顯之含水量及外觀變化，且無結晶轉移。

又，密閉條件下甲磺醯酸鹽之結晶 (I) 無明顯之含水量及外觀變化，且無結晶轉移。但 40°C、相對濕度 75% 條件下，保存之試料會減少含水量，且轉移至甲磺醯酸鹽之結晶 (C)。另外僅開放於 60°C 之試料會減少含水量，且轉移至甲磺醯酸鹽之結晶 (B)。

試驗例 4. 甲磺醯酸鹽之結晶 (B) (實施例 6 所得之物) 的調濕粉末 X 線繞射

(方法)

同試驗例 3 之 4 (粉末 X 線繞射) 的測定條件進行粉末 X 線繞射。又，室溫下利用濕度發生裝置 HUM-1A (

(60)

理學電機股份公司製) 調濕，依序調為 3%、30%、50%、60%、70%、75%、80%及 85%。

(結果)

相對濕度 3%至 70%下甲磺醯酸鹽之結晶 (B) 狀態無結晶轉移，但相對濕度 75%及 80%下會生成甲磺醯酸鹽之結晶 (B) 及甲磺醯酸鹽之結晶 (C) 的混合物，故會轉移至甲磺醯酸鹽之結晶 (C)。相對濕度 85%下會完全轉移至甲磺醯酸鹽之結晶 (C)。

試驗例 5. 甲磺醯酸鹽之二甲基亞碲和物 (實施例 8 之 (製法 1) 所得之物) 結晶的升溫粉末 X 線繞射

(方法)

同試驗例 3 之 4 (粉末 X 線繞射) 的測定條件進行粉末 X 線繞射。又，以下列條件升溫。

溫度控制器：PCT-20 (理學電機股份公司製)

升溫速度：2°C / 分

測定溫度：30°C、40°C、60°C、80°C、120°C、140°C、180°C、200°C、205°C、210°C 及 215°C

(結果)

30°C 至 80°C 下無結晶轉移，但 120°C 以上之溫度下會轉移至甲磺醯酸鹽之結晶 (C)。

(61)

(測定粉末 X 線繞射)

製造例 1、實施例 1、2、3、4、5、6、7、9、10、11 及 12 所得之結晶係使用第 14 改正日本藥局方之一般試驗法所記載的粉末 X 線繞射測定法 (B-614 至 619) 以下列條件測定。

使用裝置：RINT-2000 (理學電機股份公司製)

使用 X 線：CuK α 線

分光器：彎曲結晶分光器

測角計：縱型測角計

計數器：閃光計數器

管電壓：40kV

管電流：200mA

掃描速度：5°/分 (製造例 1 所得之游離物結晶、實施例 1 所得之鹽酸鹽結晶、實施例 2 所得之溴化氫酸鹽的結晶及實施例 10 所得之甲磺醯酸鹽的乙酸和物結晶 (I) 爲 2°/分)

掃描軸：2 θ / θ

掃描範圍：2 θ = 5°至 40°

發散縫隙：0.5°

散射縫隙：0.5°

受光縫隙：0.3mm

製造例 1、實施例 1、2、3、4、5、6、7、9、10、11 及 12 所得之各結晶的粉末 X 線繞射圖型各自如圖 2 至圖

(62)

13 所示，製造例 1、實施例 5、6、7、9、10、11 及 12 所得之各結晶的繞射角 (2θ) 之峰值及強度各自如表 12 至表 19 所示。

表12

峰編號	半價幅			d值	強度	相對強度	峰編號	半價幅			d值	強度	相對強度
	2θ	半價幅	θ					2θ	半價幅	θ			
1	7.210	0.185	12.2505	1593	7	31	27.710	0.178	3.2167	3077	9		
2	8.250	0.153	10.7084	4113	18	32	28.010	0.141	3.1829	1180	5		
3	8.930	0.176	9.8944	1680	7	33	28.580	0.188	3.1228	4887	22		
4	9.200	0.141	9.8046	1710	8	34	28.880	0.165	3.0911	3810	17		
5	9.910	0.168	8.9180	3680	16	35	29.400	0.212	3.0365	2050	9		
6	10.430	0.188	8.4746	2220	10	36	30.490	0.188	2.9294	8207	28		
7	10.920	0.153	8.0860	4197	19	37	30.880	0.247	2.8933	2667	12		
8	12.240	0.188	7.2251	1883	8	38	31.280	0.188	2.8872	1297	6		
9	13.720	0.165	6.4489	8133	27	39	31.780	0.259	2.8151	3050	14		
10	15.090	0.168	5.8684	2283	10	40	32.100	0.178	2.7881	1447	6		
11	15.370	0.141	5.7601	2553	11	41	32.920	0.139	2.7185	1210	6		
12	15.700	0.176	5.6298	7390	33	42	33.120	0.212	2.7026	1897	7		
13	16.550	0.188	5.3520	1293	6	43	33.710	0.141	2.6866	1337	6		
14	16.880	0.176	4.7716	9297	44	44	34.290	0.259	2.6120	1163	5		
15	19.230	0.188	4.6117	18977	71	45	34.640	0.168	2.5874	1323	5		
16	19.930	0.165	4.4513	4683	21	46	34.940	0.188	2.5858	1350	6		
17	20.330	0.188	4.2648	13577	80	47	35.080	0.178	2.4873	1117	6		
18	20.970	0.176	4.2328	3610	16	48	35.730	0.178	2.4448	2140	10		
19	22.010	0.176	4.0351	3100	14	49	37.600	0.235	2.3902	1677	7		
20	22.410	0.259	3.9640	5203	23	50	38.140	0.188	2.3576	1500	7		
21	22.970	0.165	3.8688	2893	12	51	38.600	0.212	2.3306	1200	5		
22	23.440	0.188	3.7921	22513	100	52	39.400	0.271	2.2851	1650	7		
23	24.110	0.176	3.6882	5120	23								
24	24.540	0.176	3.6245	5352	24								
25	24.990	0.188	3.5603	5263	23								
26	25.520	0.188	3.4875	1857	8								
27	25.790	0.141	3.4516	1370	6								
28	26.280	0.188	3.3884	8420	37								
29	26.880	0.188	3.3141	4030	18								
30	27.400	0.176	3.2524	2080	9								

表13

峰編號	2θ	半價區	d值	強度	相對強度	峰編號	2θ	半價區	d值	強度	相對強度
1	6.840	0.188	13.5039	1954	10	31	26.740	0.188	3.3311	3558	19
2	9.560	0.141	9.1483	9446	52	32	27.060	0.141	3.2924	1192	6
3	10.640	0.188	8.3078	2862	14	33	27.640	0.212	3.2247	2842	15
4	11.380	0.141	7.7892	3025	16	34	28.320	0.212	3.1488	1812	10
5	12.320	0.212	7.2869	1892	9	35	28.600	0.141	3.1186	1892	10
6	12.640	0.141	6.9974	1808	10	36	29.220	0.165	3.0538	1746	9
7	13.100	0.165	6.7827	1917	10	37	29.680	0.141	3.0075	3154	17
8	14.480	0.141	6.1121	1904	10	38	29.980	0.188	2.9800	5300	28
9	15.020	0.165	5.8935	1304	7	39	30.300	0.165	2.9474	1846	10
10	15.420	0.212	5.7415	1600	9	40	31.800	0.118	2.8117	1412	8
11	16.740	0.165	5.2917	3446	18	41	32.560	0.212	2.7896	2122	11
12	17.020	0.165	5.2052	1704	9	42	32.940	0.141	2.7169	1567	8
13	17.300	0.141	5.1216	2129	11	43	33.360	0.259	2.6827	1312	7
14	17.700	0.165	5.0068	2329	12	44	33.400	0.141	2.5325	1867	10
15	18.380	0.165	4.8220	3825	20	45	36.680	0.225	2.4492	1167	6
16	18.880	0.165	4.6964	3479	19	46	37.240	0.259	2.4125	1412	8
17	19.400	0.225	4.5717	2800	15	47	38.320	0.165	2.3469	1876	8
18	19.960	0.165	4.4447	4054	22	48	38.700	0.118	2.3248	1425	8
19	20.340	0.141	4.3625	4133	22						
20	20.820	0.225	4.2630	1055	56						
21	21.380	0.165	4.1626	5504	29						
22	22.180	0.188	4.0046	4988	27						
23	23.900	0.165	3.8803	5158	28						
24	23.180	0.141	3.8240	9862	51						
25	23.420	0.165	3.7953	18721	100						
26	24.080	0.141	3.6927	2428	13						
27	24.820	0.188	3.5843	3908	21						
28	25.480	0.212	3.4929	3182	17						
29	25.880	0.212	3.4298	2012	11						
30	26.400	0.141	3.3732	2288	12						

(65)

表14

峰編號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度	峰編號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度
1	5.720	0.141	15.4378	3079	45	31	33.550	0.118	2.5651	1671	24
2	9.640	0.165	9.1672	2229	33	32	34.430	0.141	2.5019	1287	19
3	10.140	0.188	8.7153	2788	41						
4	10.500	0.235	8.4182	2458	36						
5	11.320	0.212	7.8102	4175	61						
6	11.480	0.141	7.7017	4042	59						
7	13.260	0.118	6.6716	1550	23						
8	13.840	0.212	6.3933	3333	49						
9	15.280	0.165	5.7938	1862	27						
10	15.620	0.188	5.6685	1508	22						
11	16.440	0.212	5.3875	1488	22						
12	17.060	0.165	5.1931	2154	32						
13	17.620	0.259	5.0293	4746	69						
14	19.160	0.212	4.6284	6829	100						
15	19.800	0.235	4.4802	2896	42						
16	20.340	0.232	4.3625	2279	33						
17	20.760	0.212	4.2752	2079	30						
18	21.460	0.188	4.1373	2558	37						
19	22.060	0.259	4.0225	1871	27						
20	22.660	0.118	3.9280	2292	34						
21	23.140	0.141	3.8406	3012	44						
22	23.840	0.306	3.7293	3167	46						
23	24.940	0.353	3.5573	3958	58						
24	25.780	0.212	3.4529	3571	52						
25	26.800	0.118	3.3238	1458	21						
26	28.300	0.118	3.1509	2029	30						
27	29.900	0.165	2.9559	1683	25						
28	31.040	0.118	2.8788	1467	21						
29	31.160	0.118	2.8679	1379	20						
30	32.760	0.165	2.7314	1429	21						

表15

峰編號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度	峰編號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度
1	6.160	0.141	14.3361	3760	37	31	26.020	0.141	3.4216	2278	23
2	9.840	0.165	8.9813	3062	31	32	25.220	0.118	3.3980	1422	14
3	10.160	0.165	8.6992	3238	32	33	26.980	0.212	3.3020	2436	24
4	10.580	0.141	8.3547	7716	77	34	27.500	0.165	3.2408	1085	11
5	12.300	0.141	7.1900	1923	19	35	27.980	0.235	3.1862	1798	18
6	12.540	0.118	7.0530	1783	18	36	28.400	0.212	3.1401	2785	26
7	12.960	0.141	6.8253	1912	19	37	28.760	0.141	3.1016	1137	11
8	13.400	0.141	6.6022	1655	16	38	29.220	0.212	3.0538	1517	15
9	14.220	0.212	6.2233	3978	40	39	29.600	0.118	3.0254	1727	17
10	14.660	0.168	5.9566	1905	19	40	29.920	0.165	3.0134	1818	18
11	15.200	0.165	5.8241	3047	30	41	29.840	0.118	2.9917	1643	16
12	15.960	0.235	5.5485	1383	14	42	30.640	0.376	2.9154	3390	24
13	16.360	0.212	5.4137	1287	13	43	31.280	0.259	2.8872	1123	11
14	17.160	0.141	5.1631	1793	18	44	31.500	0.118	2.8378	1062	11
15	17.600	0.262	5.0350	4173	42	45	32.440	0.141	2.7576	1100	11
16	19.080	0.165	4.6476	6007	60	46	33.640	0.118	2.6620	1208	12
17	19.280	0.165	4.5999	5715	57	47	34.500	0.165	2.5978	1362	14
18	19.960	0.188	4.4447	4740	47	48	35.040	0.118	2.5687	1297	13
19	20.420	0.165	4.3456	2607	26	49	36.100	0.188	2.4860	1245	12
20	20.820	0.212	4.2630	3305	33	50	37.640	0.306	2.3678	1565	16
21	21.280	0.188	4.1719	3210	32	51	38.940	0.141	2.3110	1427	14
22	21.740	0.235	4.0846	4487	45	52	39.480	0.118	2.2806	1215	12
23	22.560	0.282	3.9380	3627	36						
24	23.140	0.188	3.8408	2402	24						
25	23.560	0.188	3.7730	10033	100						
26	23.720	0.118	3.7479	6733	67						
27	24.020	0.141	3.7018	5018	50						
28	24.320	0.259	3.6568	4275	43						
29	24.760	0.259	3.5928	2563	25						
30	25.540	0.282	3.4848	5032	51						

(67)

表16

緯線號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度	峰編號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度
1	5.700	0.212	15.4919	1821	25	31	34.840	0.259	2.5730	1700	23
2	6.100	0.188	14.4170	1946	26	32	36.280	0.329	2.4741	1888	26
3	8.020	0.212	11.0149	4092	56	33	37.940	0.166	2.3696	1400	19
4	9.840	0.212	9.1672	2379	32						
5	10.540	0.165	8.3864	2021	27						
6	11.280	0.259	7.8278	2871	53						
7	12.880	0.235	6.9764	2129	29						
8	14.140	0.259	6.2553	1358	18						
9	16.120	0.212	5.4038	1629	31						
10	17.200	0.259	5.1512	2258	31						
11	18.140	0.235	4.8863	6121	70						
12	19.620	0.235	4.5209	5671	50						
13	20.240	0.165	4.3828	1921	28						
14	20.700	0.329	4.2874	2962	40						
15	21.320	0.235	4.1641	1525	21						
16	22.120	0.212	4.0153	2658	35						
17	22.800	0.282	3.8003	5721	78						
18	23.400	0.188	3.7955	4458	61						
19	23.740	0.259	3.7448	5092	69						
20	24.280	0.259	3.6628	3929	53						
21	24.780	0.188	3.5928	1971	27						
22	25.080	0.235	3.5505	2154	29						
23	25.500	0.282	3.4902	2454	33						
24	26.300	0.282	3.3858	2083	28						
25	26.960	0.329	3.3044	7362	100						
26	28.300	0.212	3.1609	1921	26						
27	28.820	0.306	3.0953	1850	25						
28	29.480	0.329	3.0274	2371	32						
29	29.920	0.165	2.9839	1654	21						
30	31.660	0.353	2.8238	1321	18						

表17

峰編號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度	峰編號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度
1	9.360	0.188	9.4408	6027	100	31	31.640	0.118	2.8255	960	16
2	10.200	0.165	8.6651	3107	35	32	32.520	0.141	2.7510	1057	18
3	10.460	0.165	8.4503	3292	55	33	33.340	0.212	2.6852	1740	29
4	12.400	0.165	7.1323	2693	45	34	35.120	0.118	2.5531	985	16
5	13.360	0.188	6.6120	1382	23	35	35.440	0.141	2.5308	953	16
6	13.880	0.239	6.3749	1450	24	36	35.860	0.165	2.5021	937	16
7	14.400	0.165	6.1459	1432	24	37	37.360	0.259	2.4050	1443	24
8	15.640	0.282	5.6613	3673	61	38	39.660	0.141	2.2762	1217	20
9	16.840	0.165	5.2605	1960	26						
10	17.360	0.118	5.1334	2425	40						
11	17.460	0.165	5.0750	4155	69						
12	18.860	0.212	4.7014	2442	40						
13	19.420	0.212	4.5670	1587	26						
14	20.040	0.212	4.4271	2845	47						
15	20.760	0.212	4.2762	3693	61						
16	21.100	0.212	4.2070	2505	46						
17	21.760	0.188	4.0809	6035	100						
18	22.660	0.212	3.9208	3932	66						
19	23.200	0.188	3.8208	1322	22						
20	23.660	0.212	3.7573	4177	69						
21	25.180	0.329	3.5338	4802	80						
22	25.660	0.188	3.4688	3073	51						
23	25.840	0.141	3.4451	2803	43						
24	26.480	0.188	3.3632	1992	33						
25	26.980	0.235	3.3020	2142	38						
26	28.040	0.329	3.1796	2292	38						
27	28.480	0.118	3.1314	956	16						
28	29.740	0.282	3.0016	1248	21						
29	30.360	0.262	2.9417	1915	32						
30	31.200	0.188	2.8644	1075	18						

(69)

表18

峰編號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度
1	6.000	0.188	14.7180	2058	37
2	9.200	0.447	9.6046	2108	38
3	10.640	0.235	8.3078	5392	96
4	13.480	0.165	6.5632	1862	33
5	13.620	0.165	6.4960	1783	32
6	14.520	0.212	6.0953	1946	35
7	15.700	0.259	5.6398	2775	49
8	17.180	0.282	5.1571	2508	45
9	17.820	0.282	4.9733	2579	46
10	18.380	0.259	4.8230	2571	46
11	19.880	0.306	4.4624	4421	79
12	20.720	0.259	4.2833	2712	48
13	21.460	0.518	4.1373	2692	48
14	22.200	0.259	4.0010	3658	65
15	22.820	0.471	3.8937	5621	100
16	24.160	0.165	3.6807	2438	43
17	24.600	0.282	3.6158	2942	52
18	25.560	0.306	3.4822	4200	75
19	26.200	0.188	3.3985	1667	30
20	26.900	0.353	3.3117	2196	39
21	27.180	0.165	3.2782	1854	33
22	28.220	0.353	3.1597	2212	39
23	29.320	0.353	3.0436	1696	30
24	30.260	0.212	2.9512	1721	31

表19

峰編號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度	峰編號	2θ	半價幅	d值	強度	相對強度
1	6.480	0.165	13.6288	2682	20	31	26.740	0.188	3.3311	3850	27
2	9.040	0.141	9.7743	6021	38	32	27.260	0.188	3.2887	5421	41
3	9.580	0.141	9.2246	10096	76	33	27.480	0.141	3.2431	3008	23
4	10.600	0.118	8.3390	2671	20	34	28.380	0.168	3.1444	1767	13
5	12.500	0.141	7.0784	2086	16	35	28.580	0.141	3.1207	1267	10
6	13.660	0.141	6.4771	1558	12	36	29.300	0.141	3.0458	1404	11
7	14.640	0.212	6.0456	1712	13	37	29.560	0.212	3.0194	2117	16
8	16.080	0.141	5.8702	7064	53	38	30.360	0.212	2.9417	2275	17
9	17.740	0.235	4.9956	2675	20	39	30.860	0.188	2.8951	2250	17
10	18.140	0.165	4.8863	4186	32	40	31.860	0.141	2.8088	1392	10
11	19.100	0.141	4.6428	3083	23	41	32.140	0.118	2.7837	1204	9
12	19.400	0.212	4.6717	6029	45	42	33.600	0.269	2.6850	1779	13
13	19.700	0.141	4.5027	2796	21	43	35.360	0.141	2.5383	1800	14
14	20.080	0.141	4.4184	2862	22	44	35.580	0.141	2.5211	1408	11
15	20.380	0.141	4.3540	3279	25	45	36.360	0.141	2.4688	1896	14
16	20.660	0.165	4.2956	10933	82	46	36.740	0.118	2.4442	1650	12
17	20.920	0.141	4.2428	3729	21	47	37.520	0.235	2.3951	1650	12
18	21.280	0.118	4.1719	3771	21	48	38.180	0.235	2.3662	1471	11
19	21.520	0.165	4.1259	6142	46	49	38.900	0.235	2.3133	2033	15
20	21.740	0.141	4.0846	4908	37	50	39.640	0.118	2.2718	1500	11
21	22.140	0.165	4.0117	3754	28						
22	22.080	0.165	3.9174	13275	100						
23	23.220	0.165	3.8275	2008	15						
24	23.640	0.188	3.7604	6554	49						
25	24.360	0.165	3.6657	6350	40						
26	24.860	0.165	3.5758	3129	24						
27	25.160	0.141	3.5266	2250	18						
28	25.320	0.118	3.5146	1679	14						
29	26.100	0.165	3.4113	4004	30						
30	26.260	0.141	3.3909	3648	27						

(71)

(測定 ^{13}C 固體 NMR 光譜)

以下列條件測定實施例 5 及 7 所得結晶之 ^{13}C 固體 NMR 光譜。

使用裝置：CMX-300 (Chemagnetics)

測定溫度：室溫 (22°C)

基準物質：聚(二甲基矽氧烷) (內部基準：1.56 ppm)

測定核： ^{13}C (75.497791MHz)

脈衝往返時間：25 秒

脈衝型：TOSS 測定

實施例 5 及 7 所得各結晶之 ^{13}C 固體 NMR 光譜各自如圖 14 及圖 15 所示，化學位移各自如表 20 及表 21 所示。

(72)

表 20

甲磺醯酸鹽 (A)
化學位移 (ppm)
169.7
162.4
156.3
147.5
142.3
137.0
130.1
128.0
123.4
120.5
114.6
102.3
98.4
58.8
38.2
23.8
9.9
5.7

(73)

表 21

甲磺醯酸鹽 (C)
化學位移 (ppm)
170.9
166.1
160.2
155.3
148.1
144.6
142.4
136.8
130.3
126.6
122.9
121.4
115.9
105.6
97.0
57.4
39.3
21.9
7.8

(74)

(測定紅外吸收光譜)

實施例 5、6、7、10、11 及 12 所得結晶係以第 14 改正日本藥局方之一般試驗法所記載的紅外吸收光譜測定法 (ATR 法)，利用 FT-IR Spectrum-One (也金曼公司製) 以測定範圍 4000 至 400cm^{-1} 、分解能 4cm^{-1} 之條件測定紅外吸收光譜。

實施例 5、6、7、10、11 及 12 所得各結晶之紅外吸收光譜各自如圖 16 至圖 21 所示，吸收峰之波數 (cm^{-1}) 及透光率 (%T) 各自如表 22 至表 27 所示。

(75)

表22

甲磺醯酸鹽(A)							
波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T
3306.50	87.76	1350.26	72.77	846.45	83.06	523.19	63.87
3143.87	89.68	1311.98	88.26	827.77	76.51	458.48	77.37
2676.03	90.20	1280.50	77.49	811.59	76.37	428.43	84.18
2179.21	92.50	1239.62	73.06	775.98	73.68	404.39	73.43
1709.03	76.99	1204.43	65.76	756.07	82.42		
1689.20	75.28	1194.13	65.42	739.83	85.42		
1639.51	83.49	1181.63	65.44	721.85	79.51		
1589.27	83.46	1161.34	62.76	697.83	84.41		
1526.06	76.88	1091.07	79.89	681.20	81.05		
1492.40	85.76	1044.40	60.26	642.73	72.54		
1456.75	74.01	985.56	78.02	595.47	76.50		
1420.18	83.16	911.30	76.39	550.94	56.67		

表23

甲磺醯酸鹽(B)							
波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T
3403.30	88.90	1447.27	70.65	1034.51	53.11	621.03	80.63
3288.86	87.65	1418.76	72.95	988.08	74.83	582.94	68.34
3148.98	86.30	1385.12	68.18	957.18	82.10	553.10	54.69
2500.86	89.65	1349.46	74.29	917.63	74.99	524.26	52.32
2071.00	90.59	1281.22	76.13	885.07	76.41	460.20	71.59
1975.82	90.44	1259.90	66.26	846.37	75.01	445.97	70.23
1676.34	72.60	1238.09	73.20	824.56	71.62	429.58	74.11
1654.00	75.28	1216.34	65.61	774.19	68.81	417.86	77.33
1610.72	80.67	1187.31	65.81	740.35	79.48	404.47	75.14
1585.16	80.02	1147.23	59.40	717.65	83.13		
1549.95	76.15	1086.20	72.28	697.26	75.94		
1492.04	71.57	1068.05	78.63	667.94	76.40		
1474.49	78.84	1051.40	77.11	648.45	76.93		

表24

甲磺醯酸鹽(C)							
波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T
3423.95	95.31	1454.93	79.66	1053.79	88.07	678.66	86.22
3387.99	94.61	1417.85	85.41	1031.32	69.48	622.21	83.97
3265.37	94.09	1390.53	79.57	999.13	86.02	599.75	82.04
3134.95	93.21	1352.31	83.39	957.03	92.45	589.04	82.04
2189.73	96.49	1323.76	82.35	923.13	91.37	578.57	84.66
2055.55	96.35	1286.71	83.52	909.07	83.03	553.91	71.59
1701.76	86.67	1259.58	78.08	885.46	87.22	522.49	56.69
1682.83	77.44	1241.58	83.13	873.44	88.13	502.44	71.80
1652.89	90.15	1211.19	71.92	849.08	79.00	456.20	76.23
1613.76	88.25	1185.21	72.85	823.54	86.89	446.12	77.77
1587.67	89.60	1151.72	68.76	770.37	80.47	419.73	79.39
1528.85	75.23	1132.10	77.56	746.03	83.64		
1474.24	89.39	1094.87	80.65	720.92	92.81		

(76)

表25

甲磺醯酸鹽(I)							
波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T
3397.97	86.39	1505.67	75.91	1057.74	71.52	601.50	59.64
3319.94	84.81	1474.53	73.63	1030.17	53.75	547.68	44.53
3177.53	83.45	1453.55	63.44	989.94	65.62	526.55	45.99
3096.06	83.80	1416.08	65.42	971.08	73.93	482.62	58.93
2159.87	91.01	1396.67	60.87	909.73	61.10	471.45	60.44
2032.91	90.61	1350.85	66.67	876.69	74.65	444.14	59.99
1749.63	86.77	1284.69	68.19	844.04	65.31	423.38	58.76
1724.72	86.69	1260.86	62.02	798.03	71.63		
1683.59	71.59	1223.56	52.48	772.20	68.51		
1641.48	62.67	1201.48	57.53	717.29	75.90		
1605.84	67.15	1186.05	55.01	686.79	66.91		
1585.45	65.70	1146.06	51.51	668.46	68.22		
1557.92	64.45	1091.15	69.64	650.21	68.04		

表26

乙磺醯酸鹽 (α)							
波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T
3422.06	93.12	1385.04	83.40	931.15	91.11	527.37	71.96
3303.44	89.24	1355.81	74.56	909.24	84.55	514.22	64.33
3128.13	92.01	1319.88	77.31	885.60	88.76	476.26	89.39
2595.94	92.67	1296.55	77.66	872.37	82.05	460.92	87.09
2276.37	95.87	1253.87	64.28	838.72	77.28	446.30	84.63
2051.39	95.50	1199.61	71.21	779.73	90.55	429.94	87.20
1694.09	72.13	1187.91	69.92	741.49	76.67	416.02	78.03
1644.75	84.09	1139.76	64.85	723.87	81.99		
1588.32	83.16	1092.92	83.86	676.10	84.75		
1529.21	65.27	1066.96	88.29	599.47	91.23		
1457.83	69.69	1055.19	86.48	578.37	80.13		
1426.95	85.03	1028.72	62.50	552.44	80.28		
1400.48	72.09	996.79	86.93	537.09	74.86		

表27

乙磺醯酸鹽 (β)							
波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T	波數 (cm ⁻¹)	%T
3303.18	78.44	1426.27	66.22	1033.17	38.75	612.89	65.29
3107.11	84.00	1398.05	55.56	985.47	65.92	591.48	61.15
3000.63	87.00	1355.93	50.43	945.83	78.73	578.14	47.06
2931.74	88.33	1309.97	80.04	910.85	56.84	551.71	51.97
2582.21	87.39	1281.20	64.46	892.18	69.98	529.84	43.75
2260.15	91.52	1241.00	51.31	871.99	76.39	518.10	46.42
2040.56	90.88	1205.77	45.41	840.95	59.27	468.69	66.48
1968.01	91.72	1184.19	43.37	830.58	55.72	457.49	62.27
1689.52	55.42	1151.28	55.33	788.17	78.25	446.73	65.90
1647.24	71.29	1131.31	44.71	763.00	78.08	430.38	71.60
1587.52	70.97	1086.08	65.79	741.34	50.54	405.91	50.91
1524.38	57.93	1061.38	70.95	682.32	67.23		
1453.72	46.32	1049.91	62.19	644.25	70.08		

(77)

(製造醫藥組成物)

1mg 錠

以 20 ℓ 超級混合機混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (C) (以下稱爲結晶 (C)) 24g 及輕質矽酸酐 (防凝膠化劑, 商品名 AEROSIL (登記商標) 200, 日本艾耶洛股份公司) 192g 後, 加入 D- 甘露糖醇 (賦形劑, 東和化成工業股份公司) 1236g、結晶纖維素 (賦形劑, 商品名艾比歇 pH101, 旭化成工業股份公司) 720g、羥丙基纖維素 (結合劑, 商品名 HPC-L, 日本曹達股份公司) 72g 混合。其後加入適量乙醇酐, 得含結晶 (C) 之造粒物。利用棚式乾燥機 (60℃) 乾燥該造粒物後, 和用動力軋機整粒, 得顆粒。將該顆粒及 cross carmelose 鈉 (崩裂劑, 商品名 Ac-Di-Sol, FMC International Inc.) 120g, 富馬酸硬脂醯鈉 (滑沢劑, JRS Pharma LP) 36g 放入 20 ℓ 轉鼓混合機中, 混合後以打錠機製錠, 得每錠總質量 100mg 之錠劑。其次利用錠劑塗布機以 10% 歐帕得 (OPADRY 03F42069 YELLOW, 日本卡拉空股份公司) 水溶液塗布錠劑, 得每錠總質量 105mg 之塗布錠。

10mg 錠

以 20 ℓ 超級混合機混合結晶 (C) 及輕質矽酸酐 (防凝膠化劑, 商品名 AEROSIL (登記商標) 200, 日本艾耶

(78)

洛股份公司) 192g 後，加入 D-甘露糖醇(賦形劑，東和化成工業股份公司) 1200g、結晶纖維素(賦形劑，商品名艾比歇 pH101，旭化成工業股份公司) 720g、羥丙基纖維素(結合劑，商品名 HPC-L，日本曹達股份公司) 72g 混合。其後添加適量乙醇酞，得含結晶(C)之造粒物。利用棚式乾燥機(60℃)乾燥該造粒物後，以動力軋機整粒，得顆粒。將該顆粒及 cross carmelose 鈉(崩裂劑，商品名 Ac-Di-Sol，FMC International Inc.) 120g，富馬酸硬脂醯鈉(滑沢劑，JRS Pharma LP) 36g 放入 20ℓ 轉鼓混合機中，混合後以打錠機製錠，得每錠總質量 400mg 之錠劑。利用錠劑塗布機將 10% 歐帕得(OPADRY 03F42069 YELLOW，日本卡拉空股份公司)水溶液塗布於錠劑上，得每錠總質量 411mg 之塗布錠。

100mg 錠

以 1ℓ 超級混合機混合結晶(C) 31.4g 及輕質矽酸酞(防凝膠化劑，商品名 AEROSIL(登記商標) 200，日本艾耶洛股份公司) 4g 後，加入磷酸氫鈣酞(賦形劑，東和化成工業股份公司) 40.1g、低取代度羥丙基纖維素(賦形劑，商品名 L-HPC(LH-21)，信越化學工業股份公司) 10g，羥丙基纖維素(結合劑，商品名 HPC-L，日本曹達股份公司) 3g 混合後。再加入適量乙醇酞，得含有結晶(C)之造粒物。以棚式乾燥機(60℃)乾燥該造粒物後，以動力軋機整粒，得顆粒。將該顆粒及

(79)

cross carmellose 鈉 (崩裂劑, 商品名 Ac-Di-Sol, FMC International Inc.) 10g, 富馬酸硬脂醯鈉 (滑沢劑, JRS Pharma LP) 1.5g 後以打錠機製錠, 得每錠總質量 400mg 之錠劑。

產業上利用可能性

本發明之 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之鹽, 其溶媒和物及其結晶對物性面及體內動態面具有優良性質, 故極適合作為阻礙血管新生劑或阻礙 c-kit 激酶劑。

【圖式簡單說明】

圖 1 為, 小獵太之藥物動態試驗中, 投給羰醯胺之游離物結晶、羰醯胺之溴化氫酸鹽的結晶及羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (A) 時, 時間與血中濃度之關係圖。

圖 2 為, 製造例 1 所得之羰醯胺的游離物結晶之粉末 X 線繞射圖。

圖 3 為, 實施例 1 所得之羰醯胺的鹽酸鹽結晶之粉末 X 線繞射圖。

圖 4 為, 實施例 2 所得之羰醯胺的溴化氫酸鹽之結晶的粉末 X 線繞射圖。

圖 5 為, 實施例 3 所得之羰醯胺的 p-甲苯磺酸鹽之結晶的粉末 X 線繞射圖。

圖 6 為, 實施例 4 所得之羰醯胺的硫酸鹽結晶之粉末

(80)

X 線繞射圖。

圖 7 爲，實施例 5 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之結晶 (A) 的粉末 X 線繞射圖。

圖 8 爲，實施例 6 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之結晶 (B) 的粉末 X 線繞射圖。

圖 9 爲，實施例 7 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之結晶 (C) 的粉末 X 線繞射圖。

圖 10 爲，實施例 9 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之水和物結晶 (F) 的粉末 X 線繞射圖。

圖 11 爲，實施例 10 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之乙酸和物結晶 (I) 的粉末 X 線繞射圖。

圖 12 爲，實施例 11 所得之羰醯胺的乙烷磺酸鹽之結晶 (α) 的粉末 X 線繞射圖。

圖 13 爲，實施例 12 所得之羰醯胺的乙烷磺酸鹽之結晶 (β) 的粉末 X 線繞射圖。

圖 14 爲，實施例 5 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之結晶 (A) 的 ^{13}C 固體 NMR 光譜圖。

圖 15 爲，實施例 7 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之結晶 (C) 的 ^{13}C 固體 NMR 光譜圖。

圖 16 爲，實施例 5 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之結晶 (A) 的紅外吸收光譜圖。

圖 17 爲，實施例 6 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之結晶 (B) 的紅外吸收光譜圖。

圖 18 爲，實施例 7 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之結

(81)

晶 (C) 的紅外吸收光譜圖。

圖 19 為，實施例 10 所得之羰醯胺的甲烷磺酸鹽之乙酸和物結晶 (I) 的紅外吸收光譜圖。

圖 20 為，實施例 11 所得之羰醯胺的乙烷磺酸鹽之結晶 (α) 的紅外吸收光譜圖。

圖 21 為，實施例 11 所得之羰醯胺的乙烷磺酸鹽之結晶 (β) 的紅外吸收光譜圖。

五、中文發明摘要

發明之名稱：4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）
胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰
醯胺之鹽或其溶媒和物之結晶及其製造
方法

本發明係揭示 4-（3-氯-4-（環丙基胺基羰基）
胺基苯氧基）-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之鹽酸鹽、溴
化氫酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、硫酸鹽、甲烷磺酸鹽或乙烷
磺酸鹽及其溶媒和物之結晶。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

圖 1

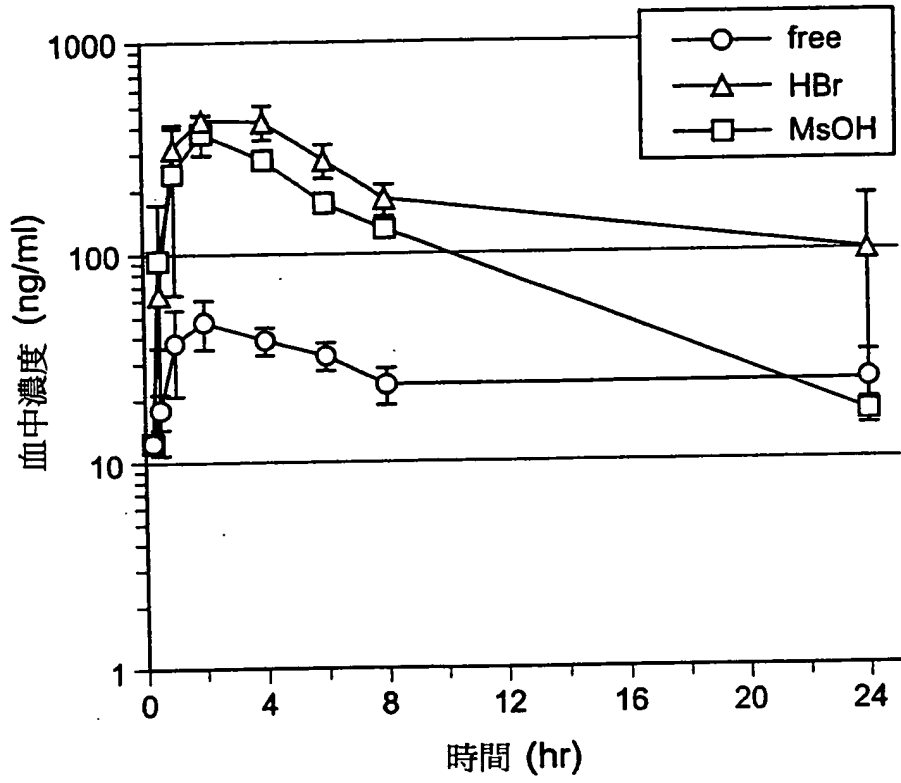


圖2

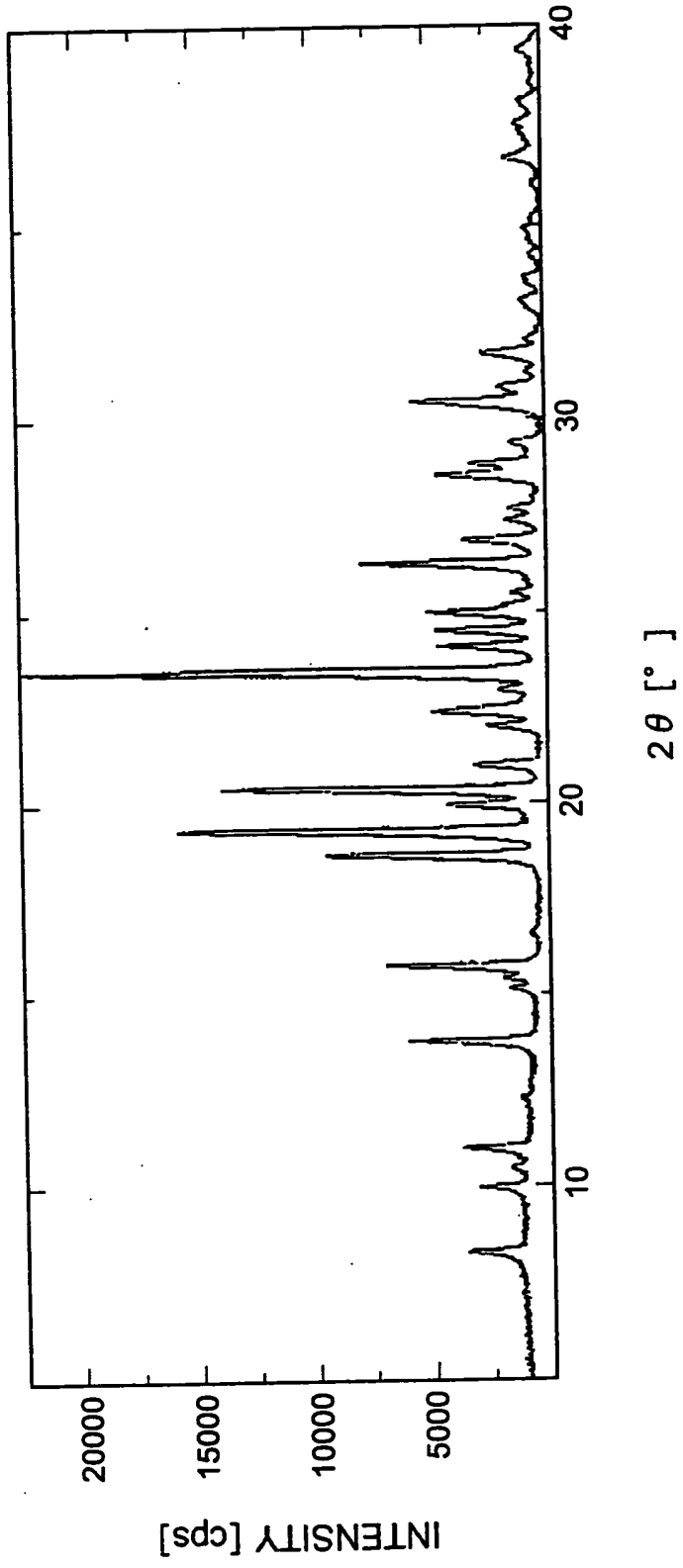


圖3

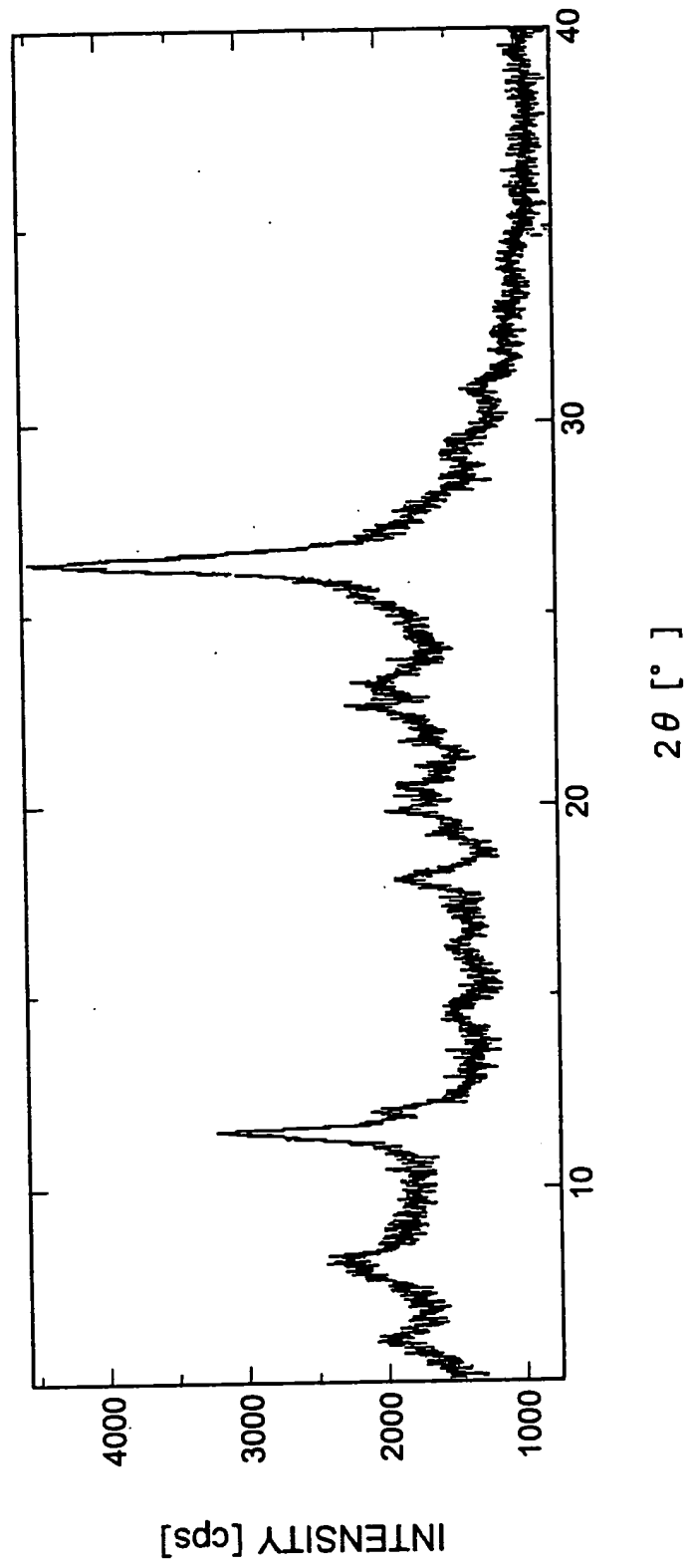


圖4

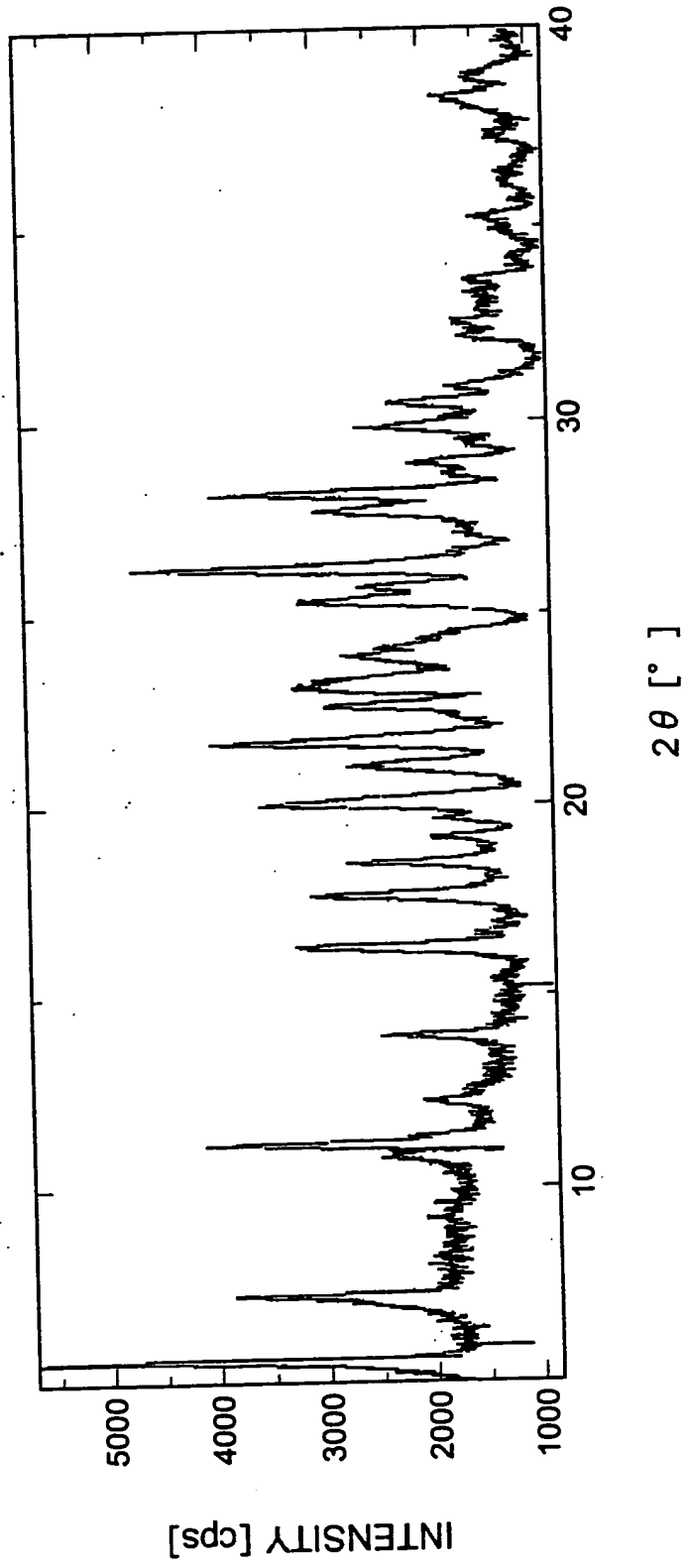


圖5

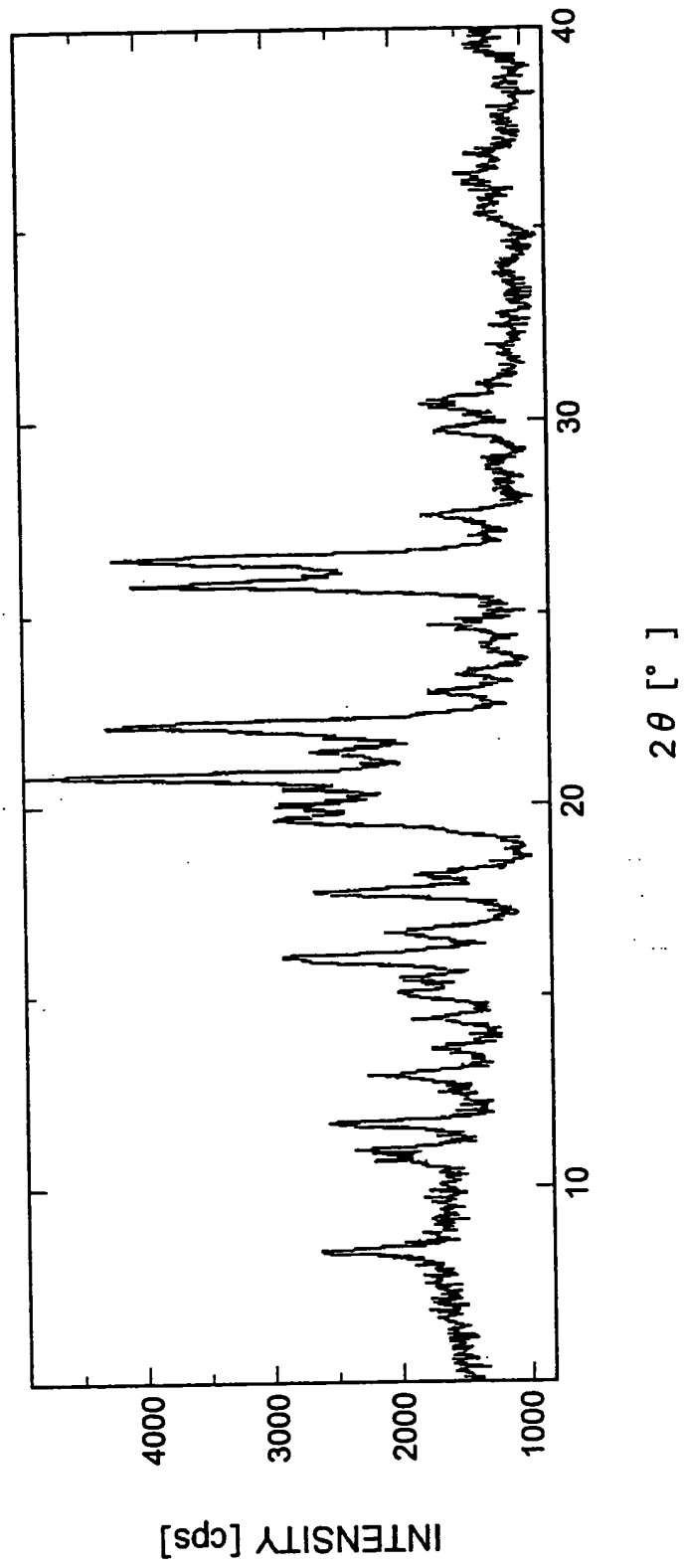


圖6

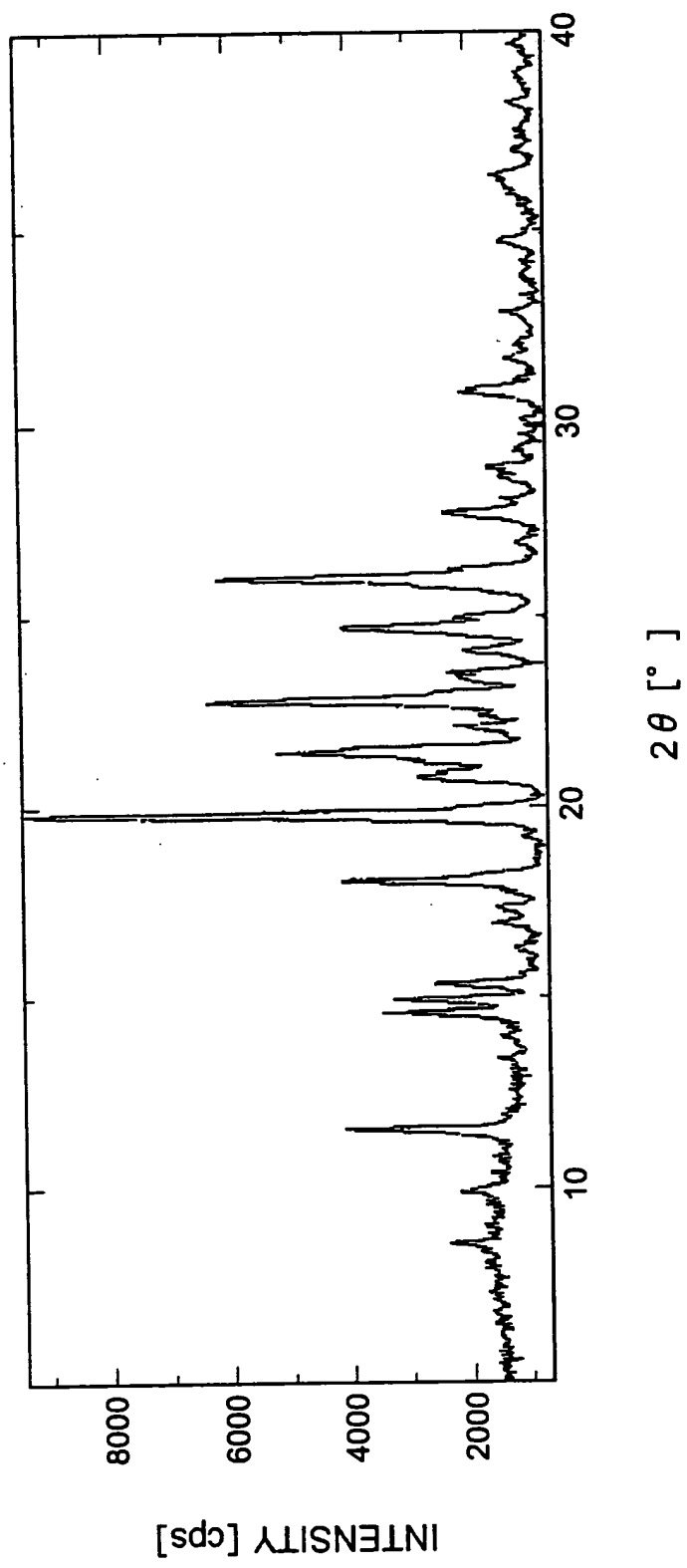


圖7

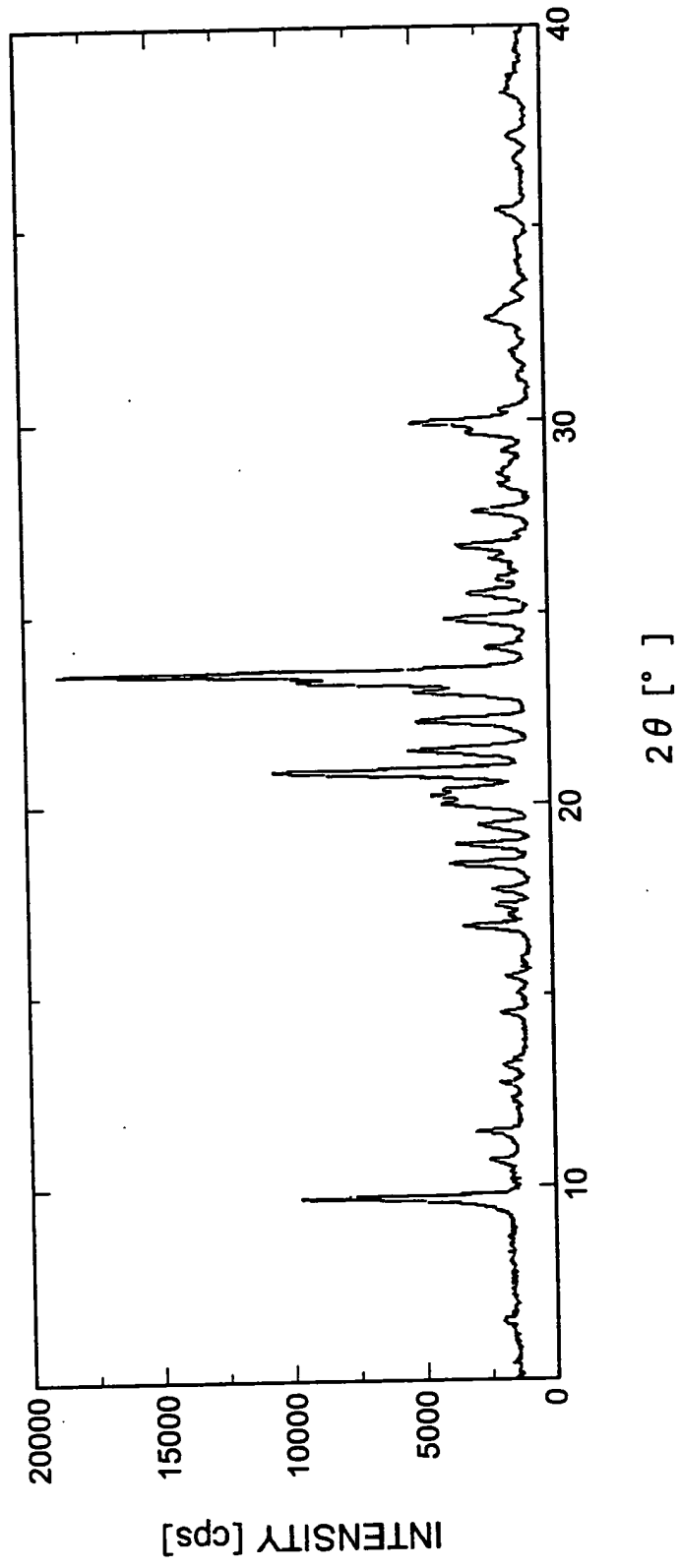


圖 8

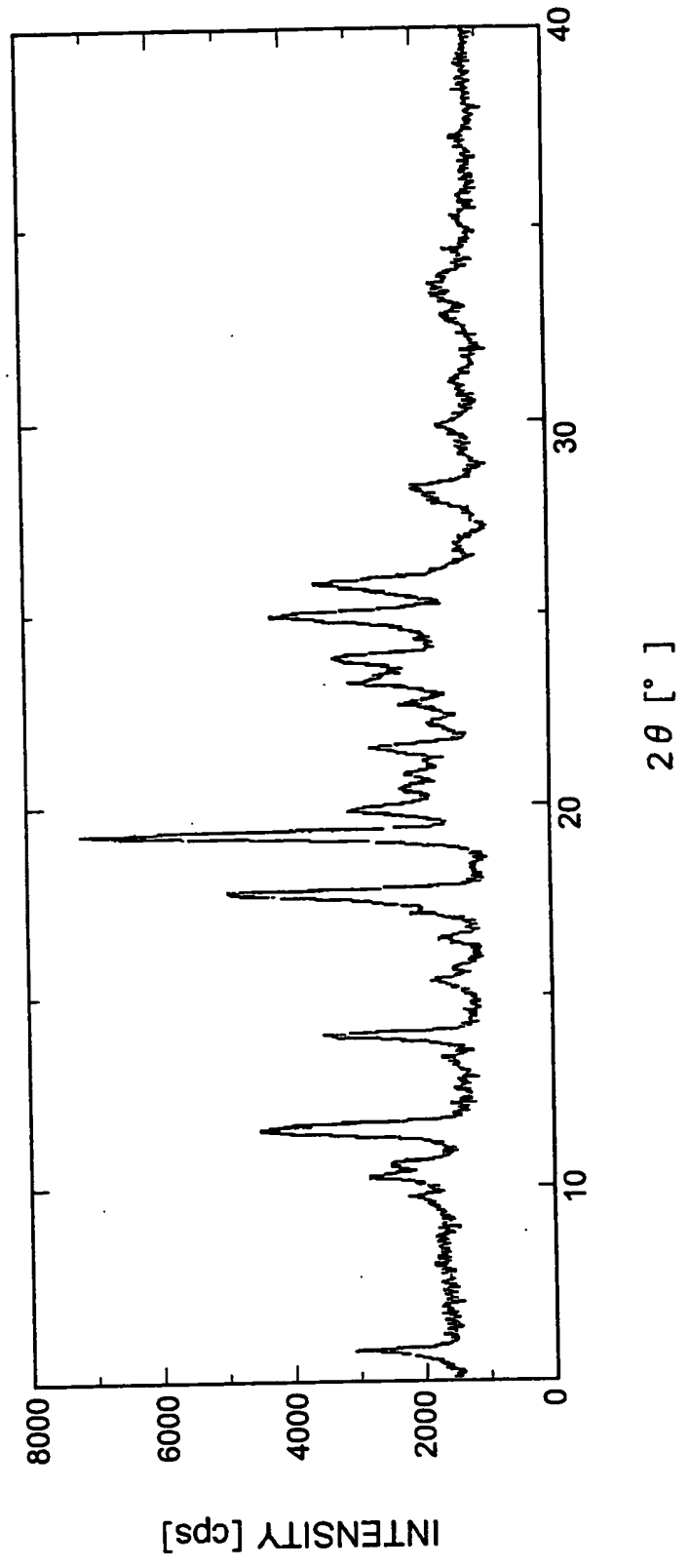


圖9

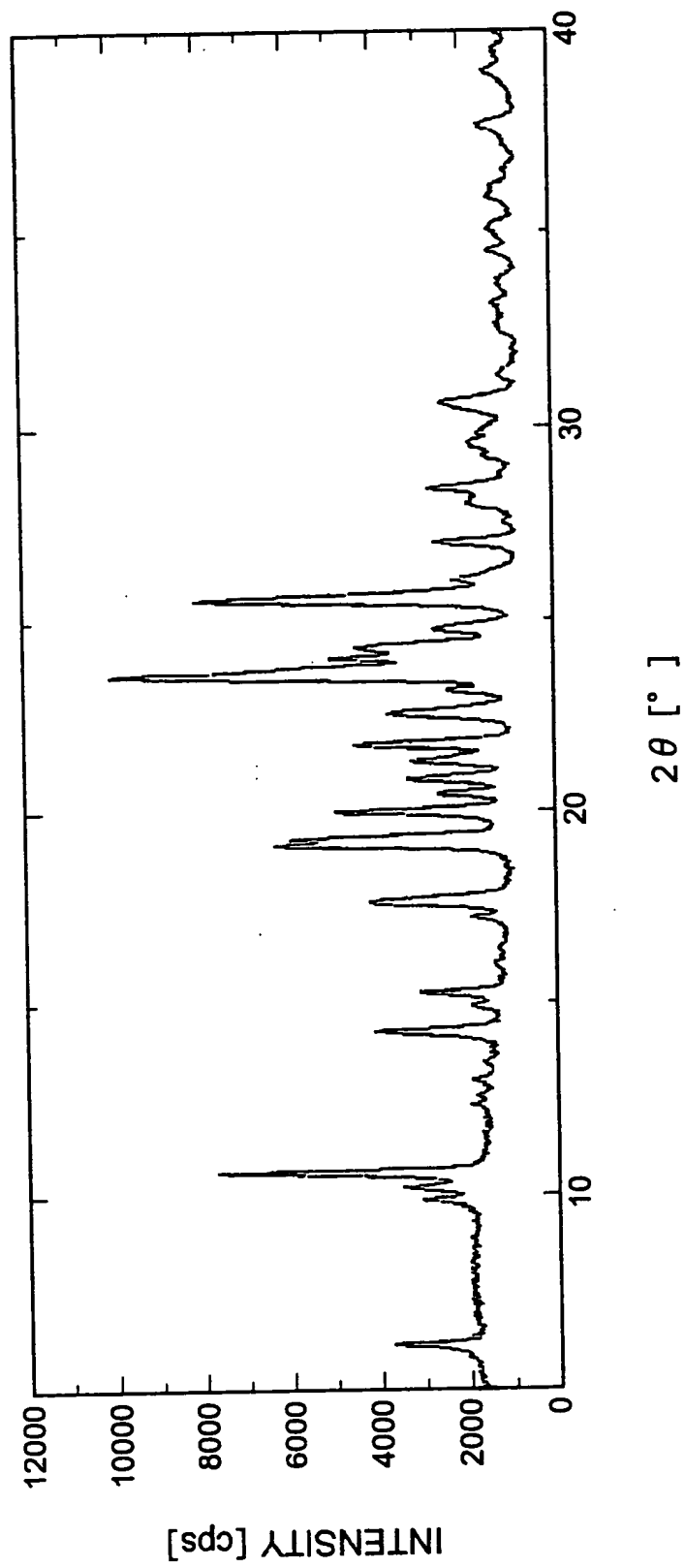


圖10

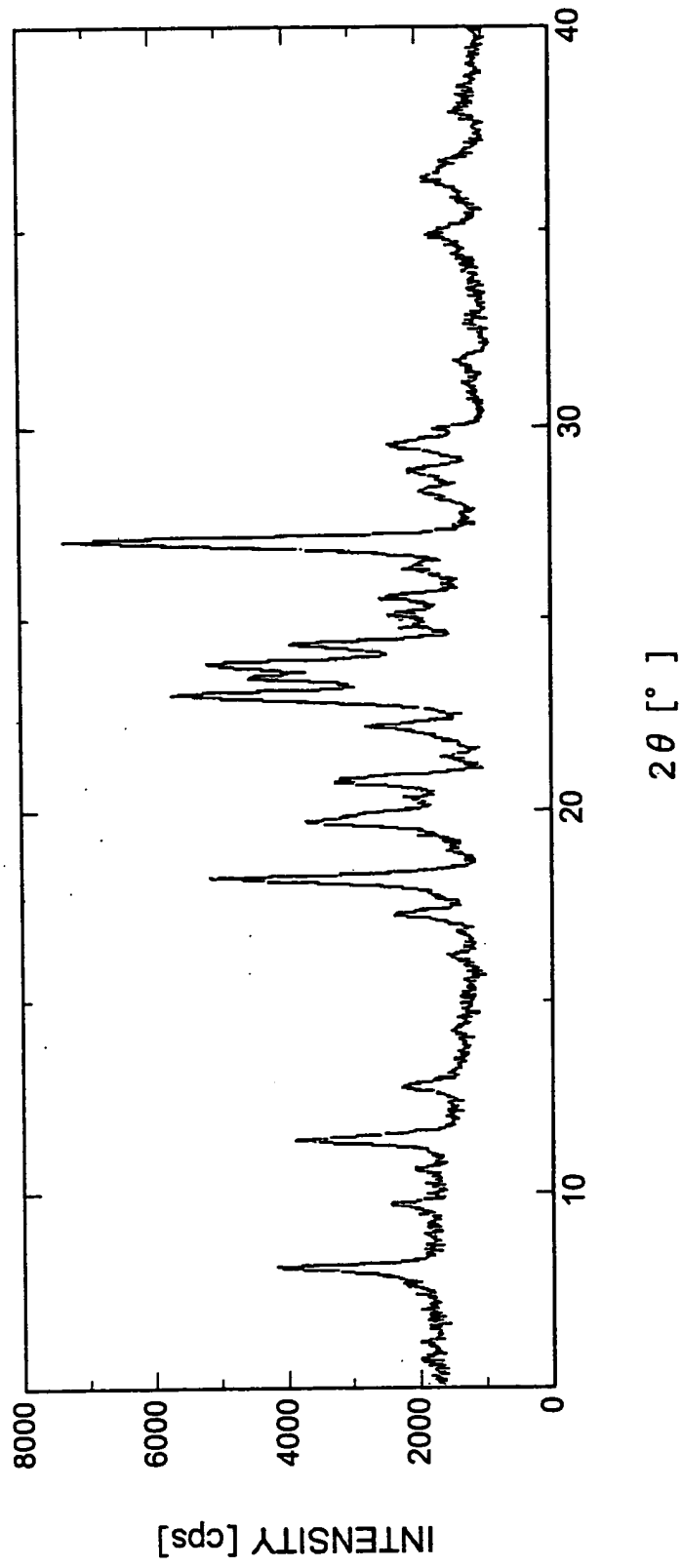


圖11

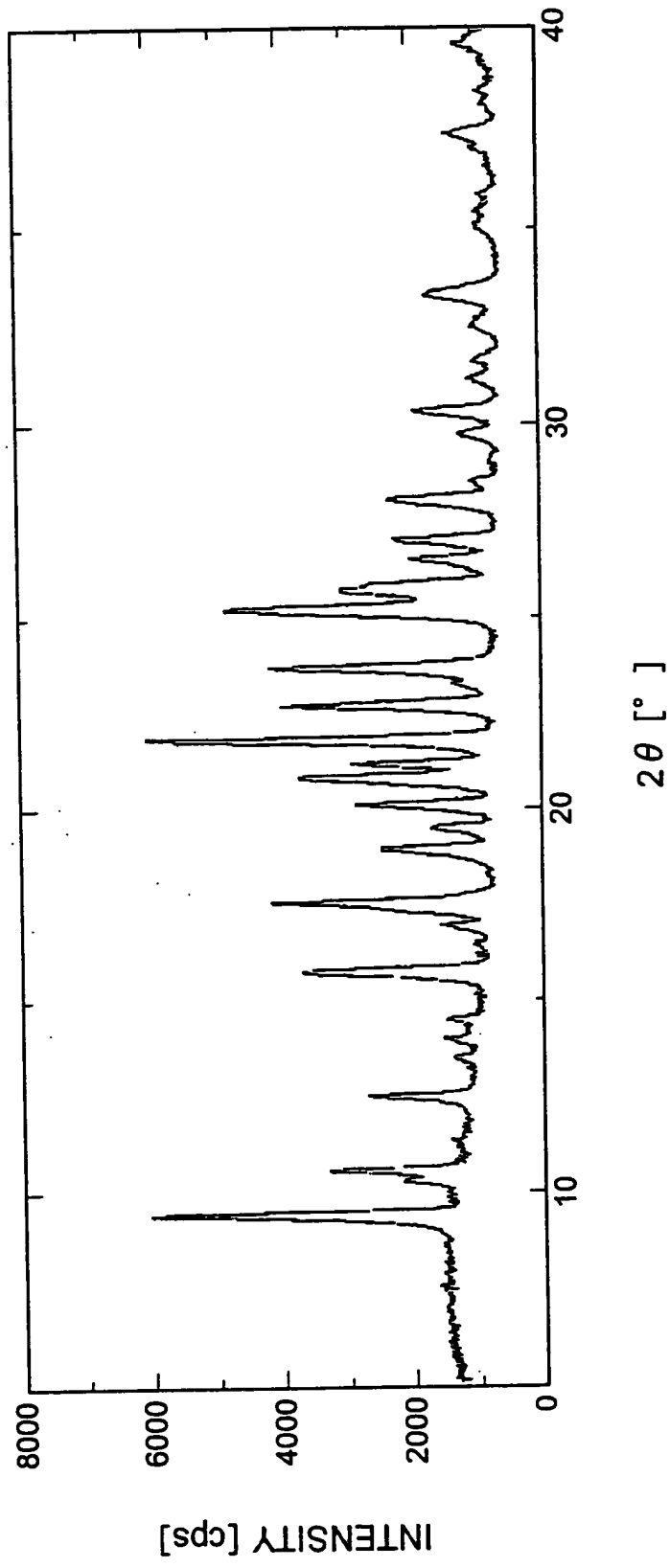


圖12

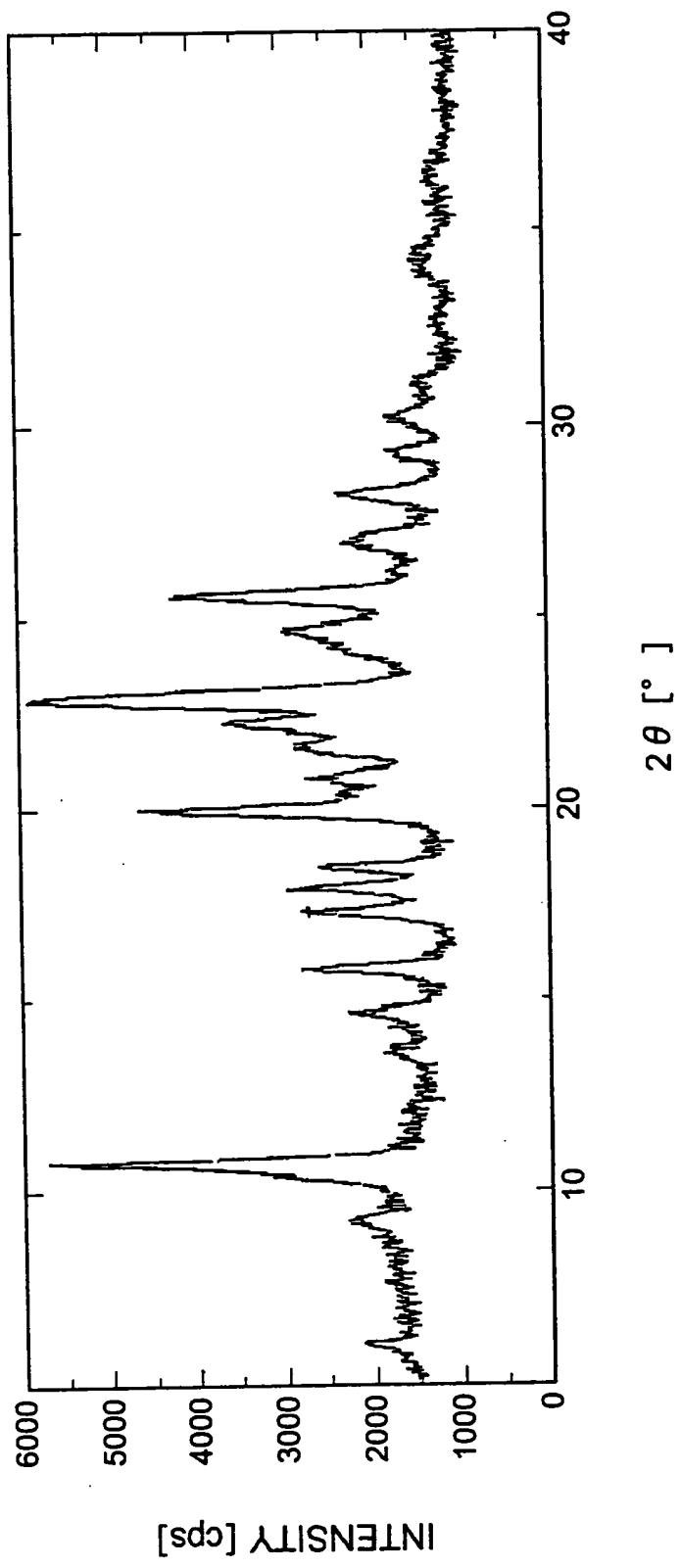


圖13

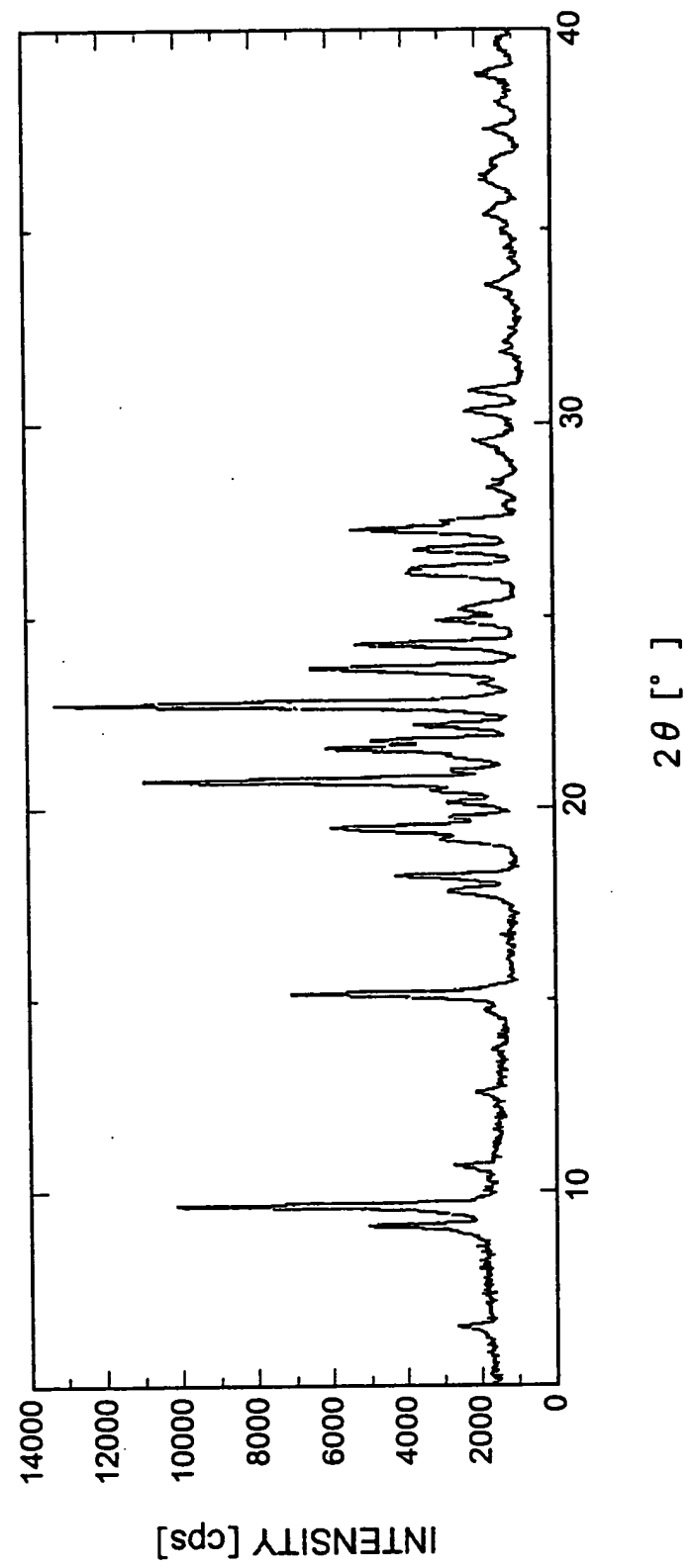


圖14

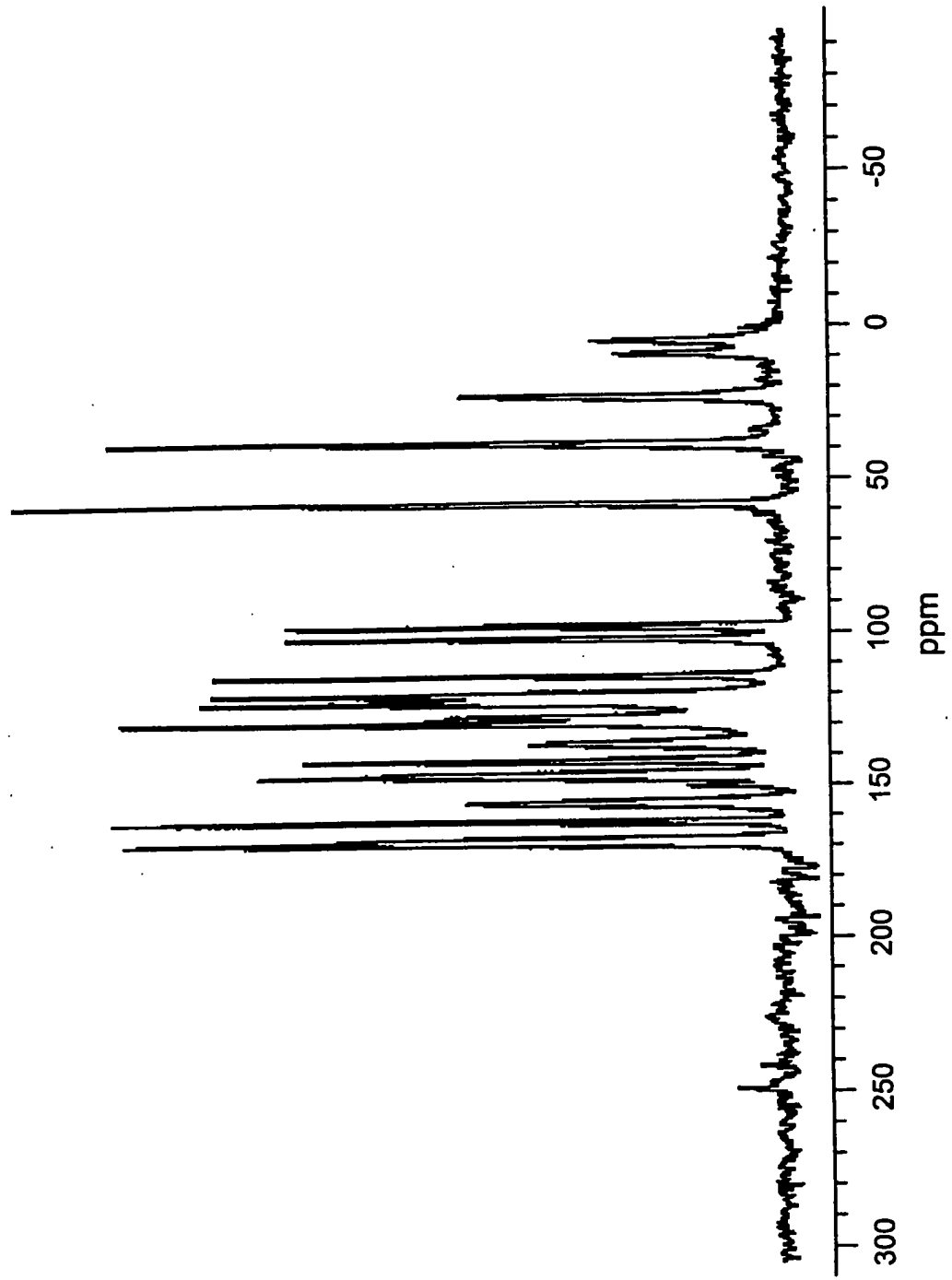


圖15

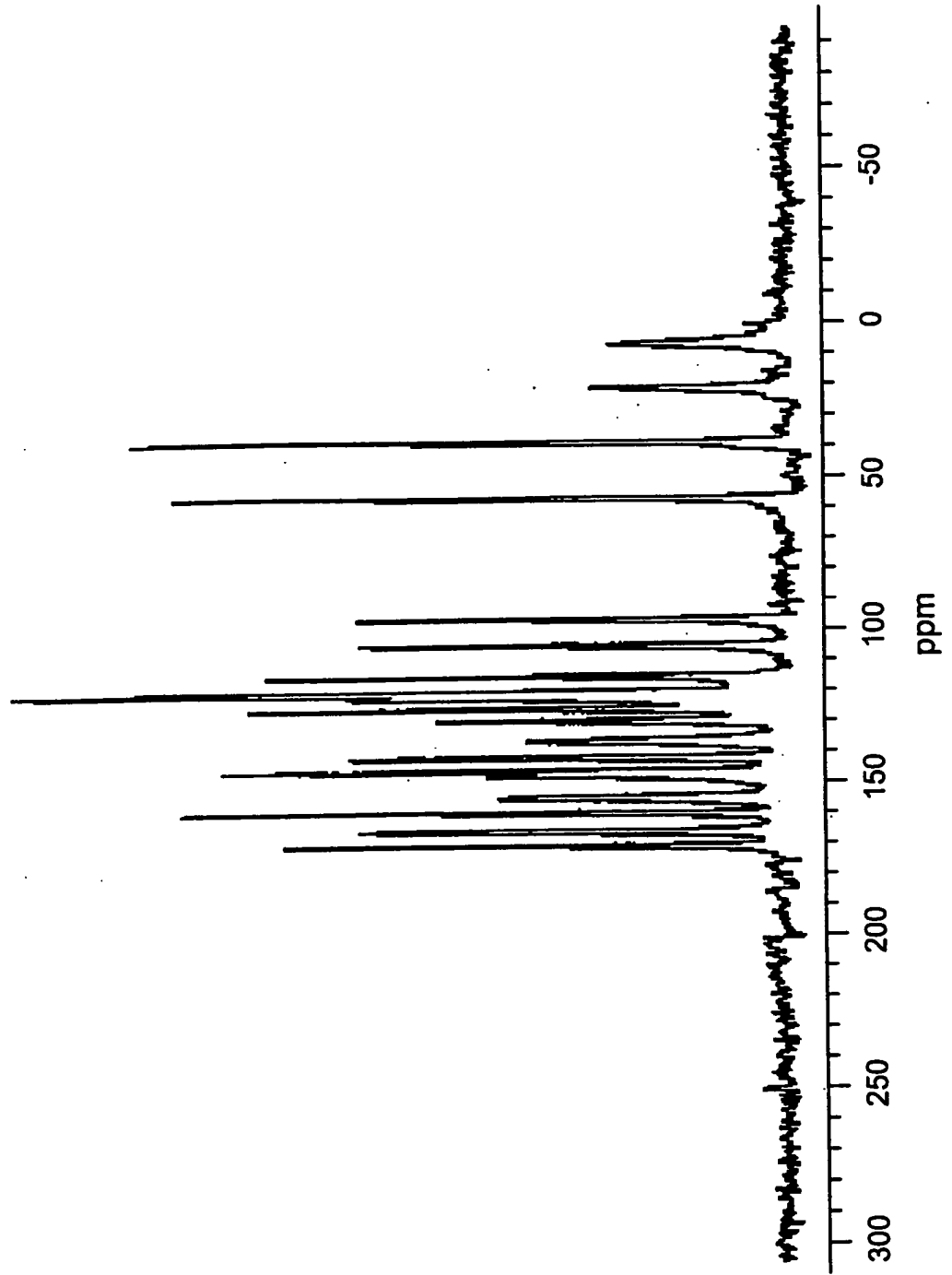


圖16

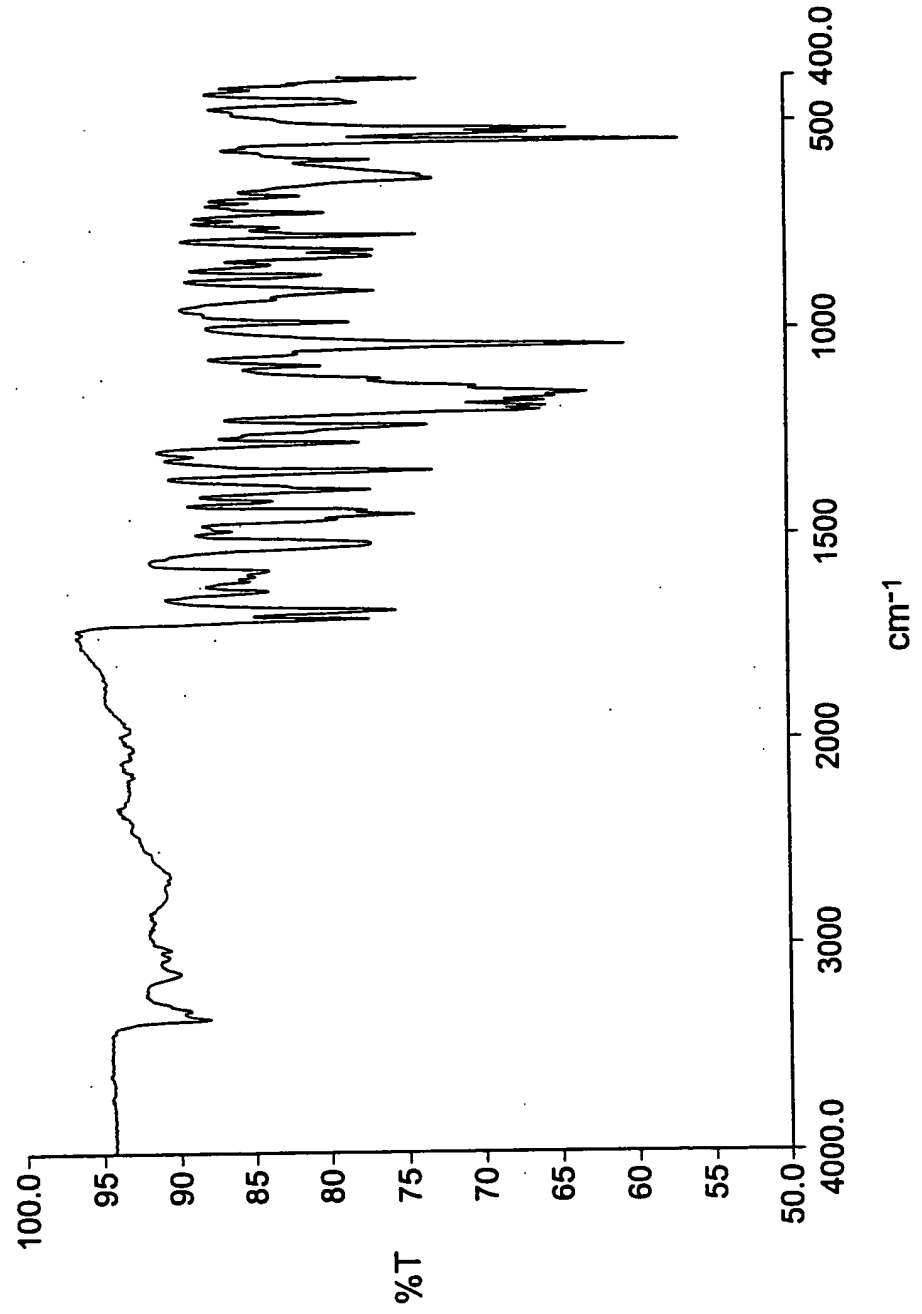


圖17

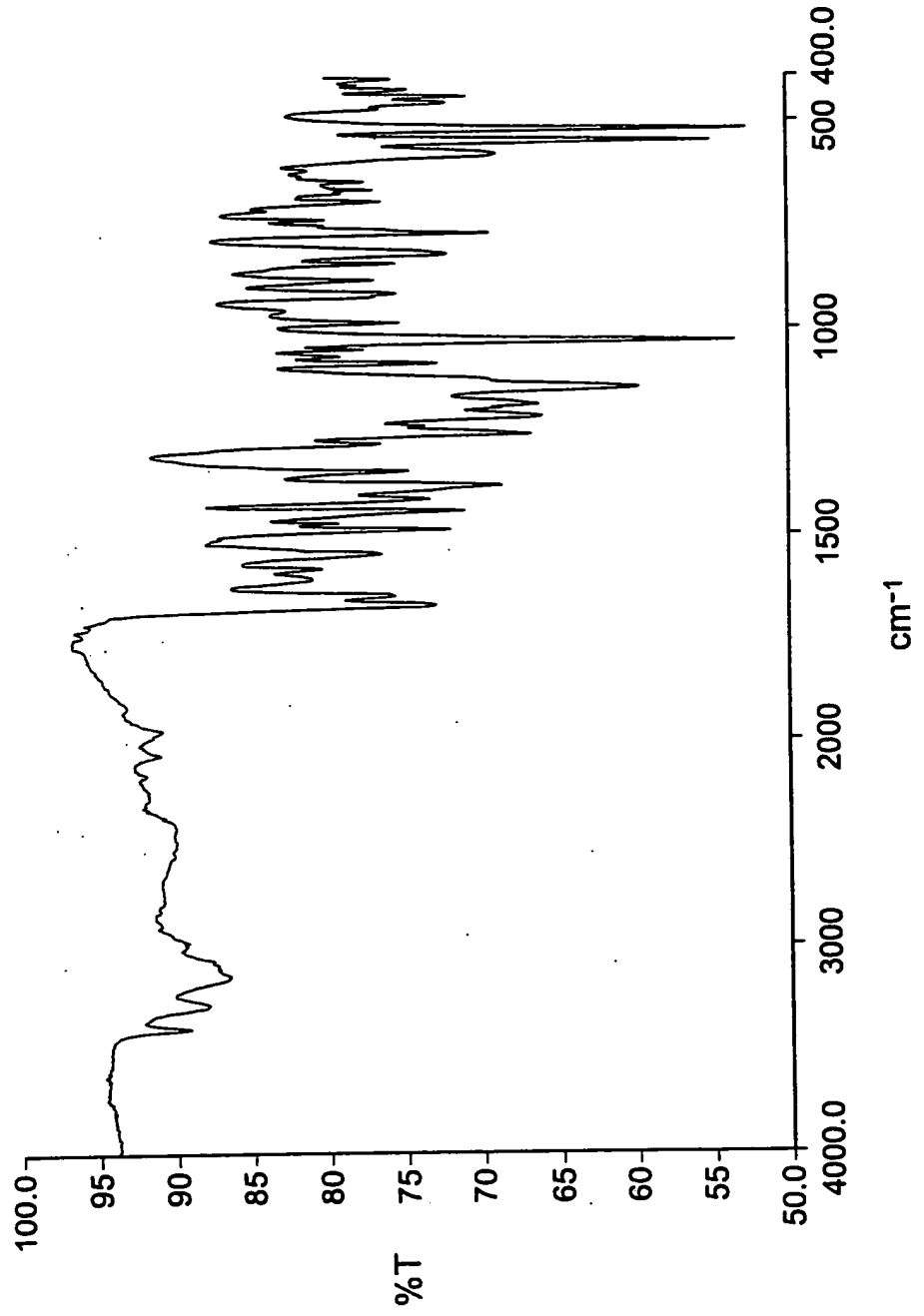


圖18

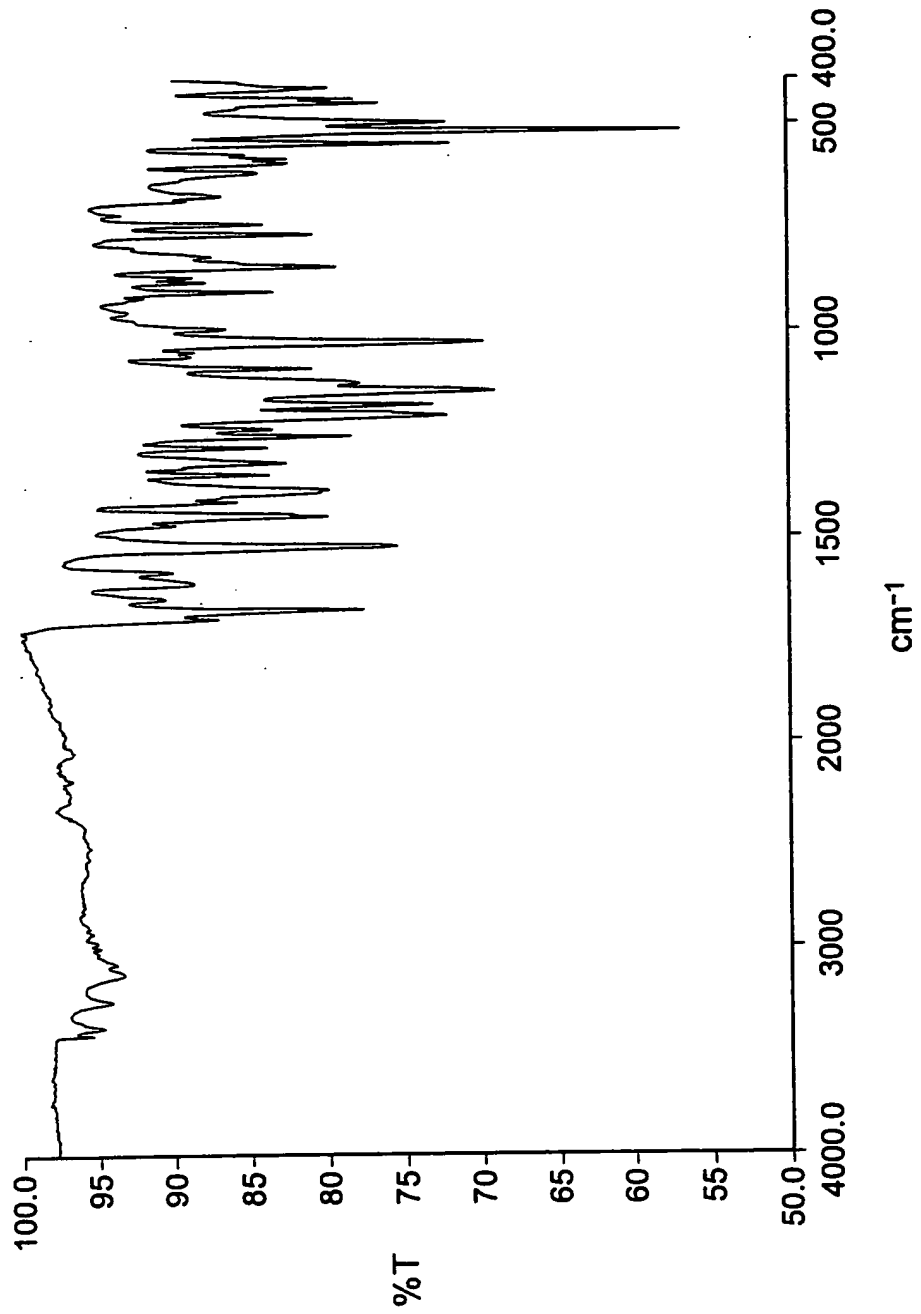


圖19

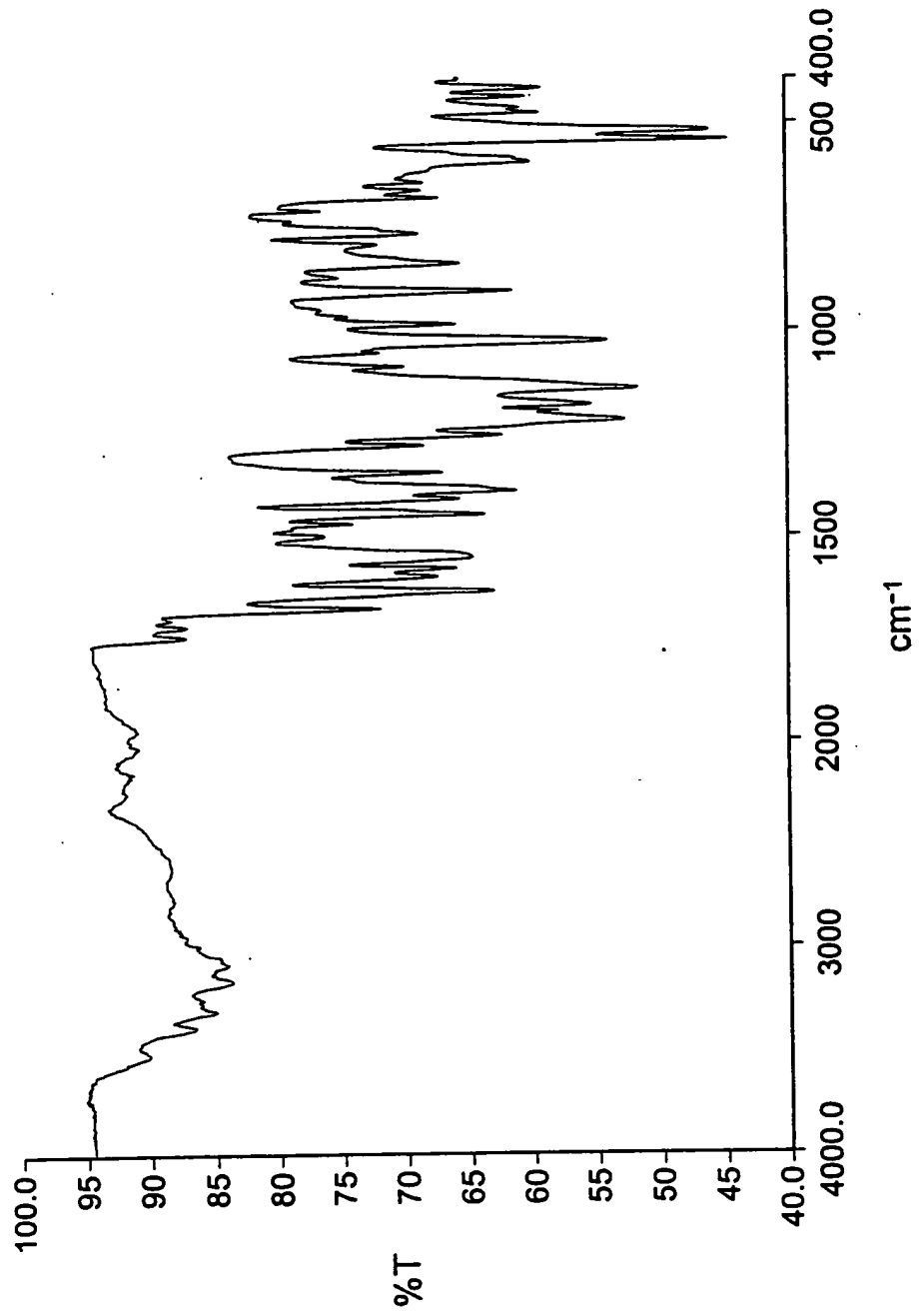


圖20

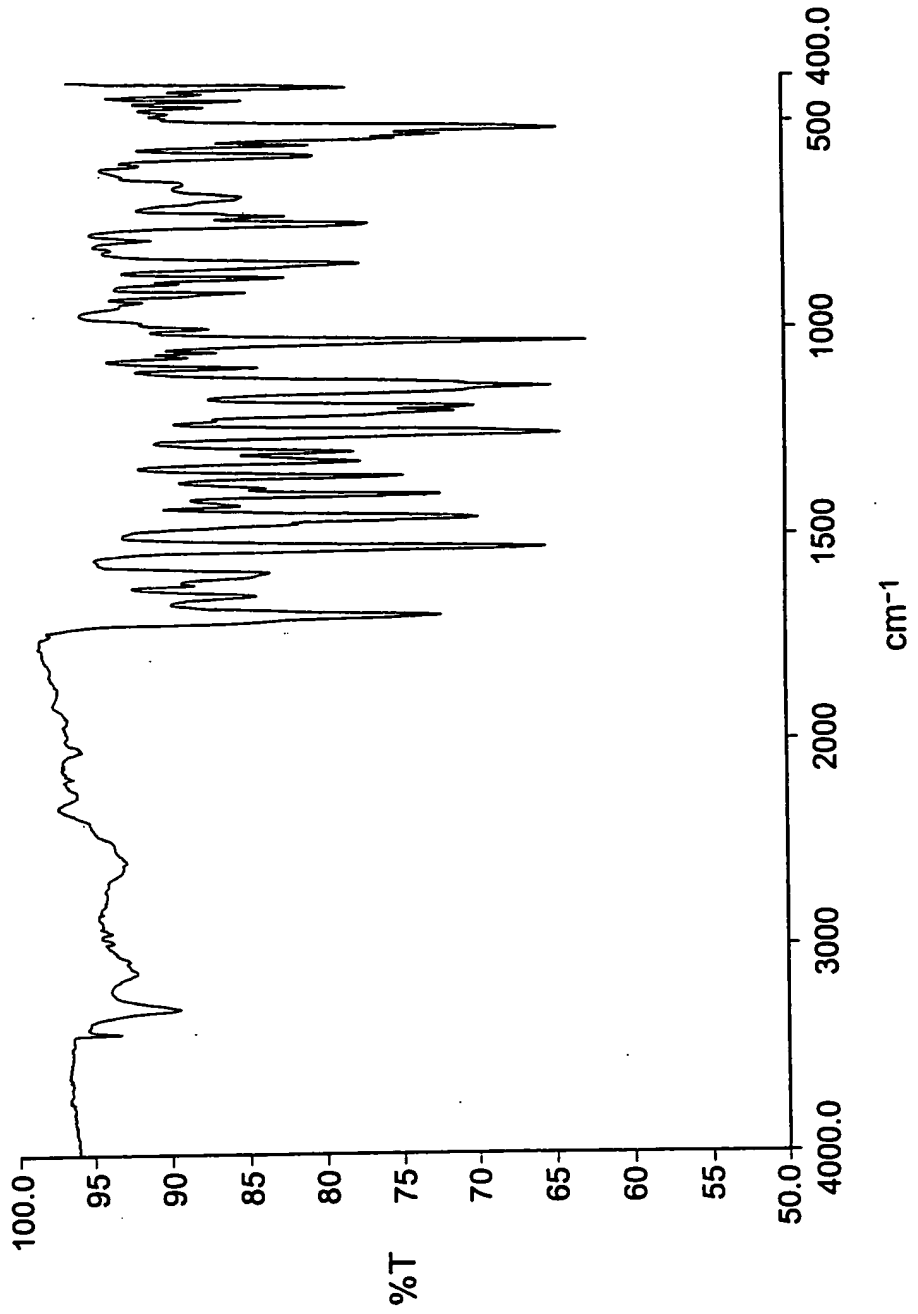
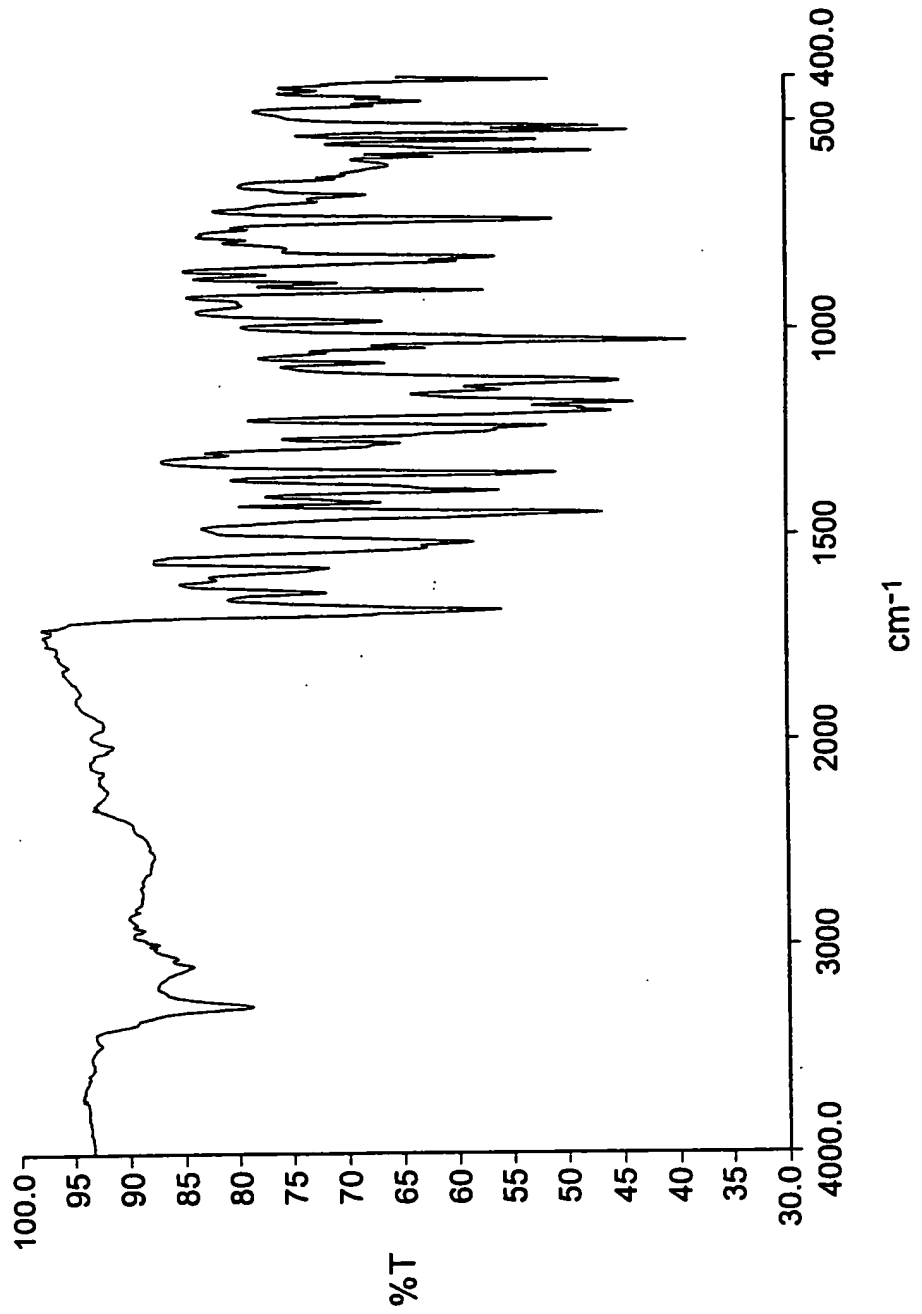


圖21



七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

公告本

發明專利說明書

96年3月6日 修正補充 755586

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93140605

※申請日期：93年12月24日

※IPC分類：

C07D 215/48 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 4-(3-氯-4-(環丙基胺基羰基)胺基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羰醯胺之鹽或其溶媒和物之結晶及其製造方法

(英)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 衛材 R & D 企管股份有限公司
(英) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

代表人：(中) 1. 吉松賢太郎

(英) 1. YOSHIMATSU, KENTARO

地址：(中) 日本國東京都文京區小石川四丁目六番一〇號

(英) 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088 Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 9 人)

1. 姓名：(中) 松嶋知廣
(英) MATSUSHIMA, TOMOHIRO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓名：(中) 中村太樹
(英) NAKAMURA, TAIJU

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓名：(中) 吉澤一洋
(英) YOSHIZAWA, KAZUHIRO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

4. 姓名：(中) 鎌田厚

公告本

99年7月5日修正本

十、申請專利範圍

第 93140605 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 99 年 7 月 5 日修正

1. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之結晶 (A) , 其粉末 X 線繞射中, 繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 9.65° 及 18.37° 具有繞射峰值。
2. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之結晶 (A) , 其 ^{13}C 固體核磁共振光譜中, 化學位移約 162.4ppm 、約 128.0ppm 、約 102.3ppm 及約 9.9ppm 具有峰值。
3. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之結晶 (A) , 其紅外吸收光譜中, 波數 $1161 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $1044 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值。
4. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之結晶 (B) , 其粉末 X 線繞射中, 繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.72° 及 13.84° 具有繞射峰值。
5. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之結晶 (B) , 其紅外吸收光譜中, 波數 $1068 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $918 \pm$

1cm^{-1} 具有吸收峰值。

6. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之結晶 (C) , 其粉末 X 線繞射中 , 繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 14.20° 及 17.59° 具有繞射峰值。

7. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之結晶 (C) , 其 ^{13}C 固體核磁共振光譜中 , 化學位移約 160.2ppm 、約 126.6ppm 、約 105.6ppm 及約 7.8ppm 具有峰值。

8. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之結晶 (C) , 其紅外吸收光譜中 , 波數 $1324 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $579 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 具有吸收峰值。

9. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之水和物之結晶 (F) , 其粉末 X 線繞射中 , 繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.02° 及 18.14° 具有繞射峰值。

10. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之乙酸和物之結晶 (I) , 其粉末 X 線繞射中 , 繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 9.36° 及 12.40° 具有繞射峰值。

11. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽之乙

酸和物之結晶 (I)，其紅外吸收光譜中，波數 $1750 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 及 $1244 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值。

12. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽之結晶 (α)，其粉末 X 線繞射中，繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.70° 及 17.18° 具有繞射峰值。

13. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽之結晶 (α)，其紅外吸收光譜中，波數 $1320 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 及 $997 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值。

14. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽之結晶 (β)，其粉末 X 線繞射中，繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 6.48° 及 9.58° 具有繞射峰值。

15. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽之結晶 (β)，其紅外吸收光譜中，波數 $1281 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 及 $985 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 具有吸收峰值。

16. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (A) 之製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺、溶媒及甲烷磺酸後，使其溶解，又，溶媒為甲醇、乙醇或 2-丙醇。

17. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (A) 之製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸，使其溶解後，加入貧溶媒，又，貧溶媒為甲醇或乙醇。

18. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (B) 之製造方法，其特徵為，將 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸的乙酸和物之結晶 (I) 以 30°C、3 小時，40°C、4 小時進行乾燥，以去除乙酸。

19. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (C) 之製造方法，其特徵為，將 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的二甲基亞碲和物之結晶進行 115°C、10 小時之加熱。

20. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (C) 之製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸的乙酸和物之結晶 (I) 及溶媒，又，溶媒為甲醇、乙醇或 2-丙醇。



21. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (C) 之製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸，使其溶解後，加入貧溶媒，又，貧溶媒為 2-丙醇。

22. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的結晶 (C) 之製造方法，其特徵為，將 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸的結晶 (B) 加濕。

23. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之甲烷磺酸鹽的乙酸和物之結晶 (I) 的製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺、乙酸及甲烷磺酸，使其溶解後，加入貧溶媒，又，貧溶媒為 1-丙醇、1-丁醇或 tert-戊醇。

24. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶 (α) 之製造方法，其特徵為，混合 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7- 甲氧基 - 6- 喹啉羰醯胺、溶媒及乙烷磺酸後，使其溶解，又，溶媒為使用二甲基亞砷。

25. 一種 4- (3- 氯 - 4- (環丙基胺基羰基) 胺基

苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶 (β) 之製造方法，其特徵為，混合 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶 (α) 與溶媒，又，溶媒為使用甲醇、乙醇或 2-丙醇。

26. 一種 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺之乙烷磺酸鹽的結晶 (β) 之製造方法，其特徵為，混合 4 - (3-氯 - 4 - (環丙基胺基羰基) 胺基苯氧基) - 7-甲氧基 - 6-喹啉羰醯胺、乙酸及乙烷磺酸，使其溶解後，加入貧溶媒及水，又，貧溶媒為乙醇或 2-丙醇。

27. 一種醫藥組成物，其為，含有如申請專利範圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶。

28. 一種對病患具有有效之阻礙血管新生作用的治療劑，其為，含有如申請專利範圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶。

29. 一種阻礙血管新生劑，其為，含有如申請專利範圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶。

30. 一種抗腫瘤劑，其為，含有如申請專利範圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶。

31. 如申請專利範圍第 30 項之抗腫瘤劑，其中腫瘤為胰臟癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、腎癌、腦腫瘤、血癌或卵巢癌。

32. 一種血管腫瘤治療劑，其為，含有如申請專利範



圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶。

33. 一種抑制癌轉移劑，其為，含有如申請專利範圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶。

34. 一種網膜血管新生症治療劑，其為，含有如申請專利範圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶。

35. 一種糖尿病性網膜症治療劑，其為，含有如申請專利範圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶。

36. 一種炎症性疾病治療劑，其為，含有如申請專利範圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶。

37. 如申請專利範圍第 36 項之炎症性疾病治療劑，其中炎症性疾病為變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬或延遲性過敏反應。

38. 一種動脈粥瘤性動脈硬化治療劑，其為，含有如申請專利範圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶。

39. 一種如申請專利範圍第 1 至 15 項中任何一項之結晶的使用方法，其為製造具有有效之阻礙血管新生作用的疾病預防及治療劑用。