



(21) 申請案號：104131717

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 25 日

(51) Int. Cl. :

C07D295/155(2006.01)

A61K31/4453(2006.01)

A61K31/451 (2006.01)

A61P3/12 (2006.01)

A61P7/00 (2006.01)

(30) 優先權：2014/09/26 日本

2014-196017

(71) 申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)  
日本

(72) 發明人：橫山瑞香 YOKOYAMA, MIZUKA (JP)；上田保志 UEDA, YASUSI (JP)；深津大輔 FUKATSU, DAISUKE (JP)；安藝祐一 AKI, YUICHI (JP)

(74) 代理人：丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：23 共 67 頁

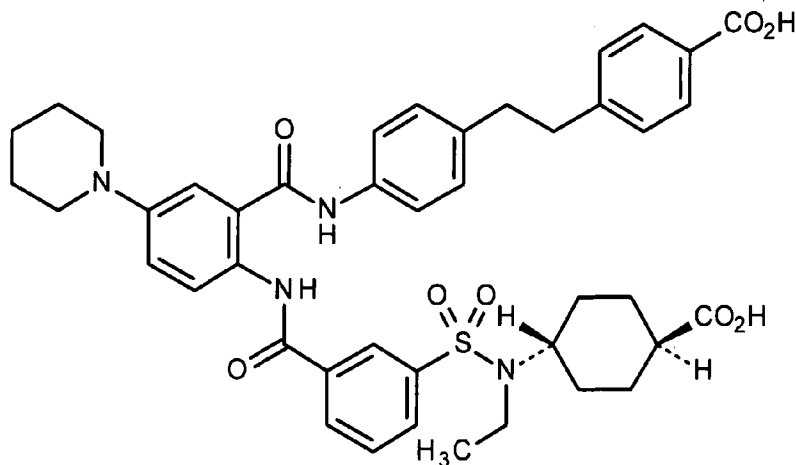
(54) 名稱

二羧酸化合物之鹽

SALT OF DICARBOXYLIC ACID COMPOUND

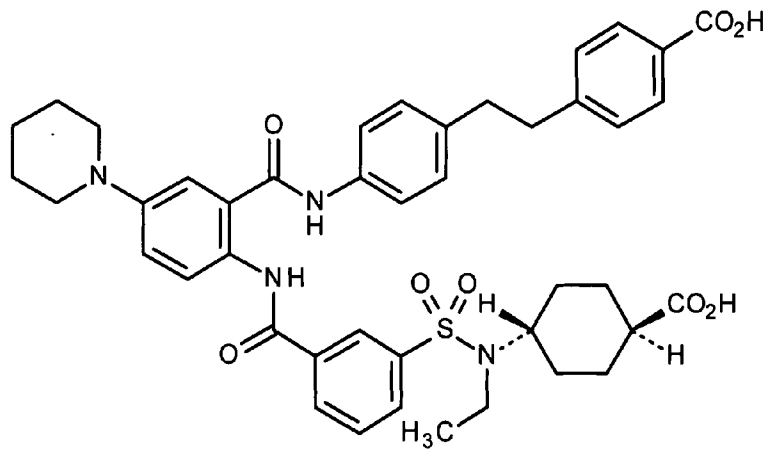
(57) 摘要

本發明之課題係提供高磷血症之預防或治療用之醫藥。解決手段係具有式(I)的化合物之鹽或其水合物之結晶。



(I)

特徵化學式：



(I)

## 發明摘要

※ 申請案號：104131777

※ 申請日：106. 9. 25

※IPC 分類：

C07D 295/155 (2006.01)

A61K 31/4453 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

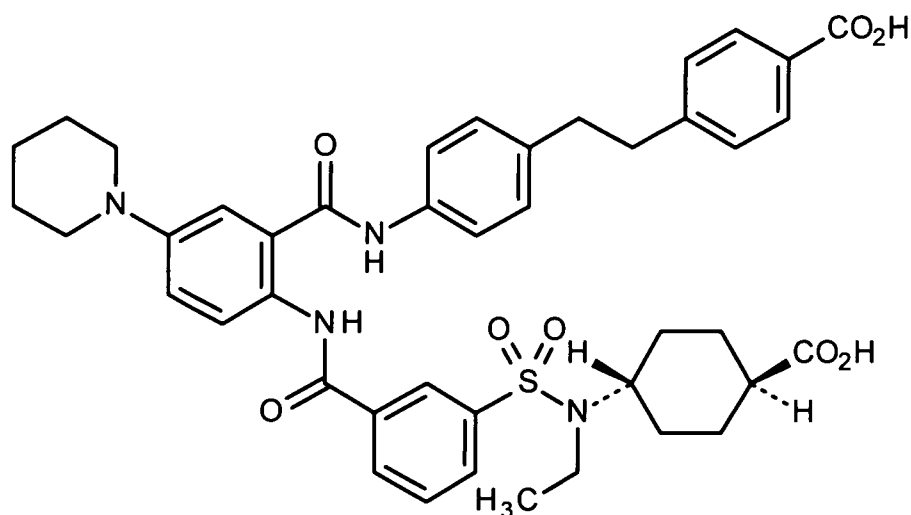
二羧酸化合物之鹽

SALT OF DICARBOXYLIC ACID COMPOUND

## 【中文】

本發明之課題係提供高磷血症之預防或治療用之醫藥。

解決手段係具有式(I)的化合物之鹽或其水合物之結晶。



(I)

## 【英文】

無。

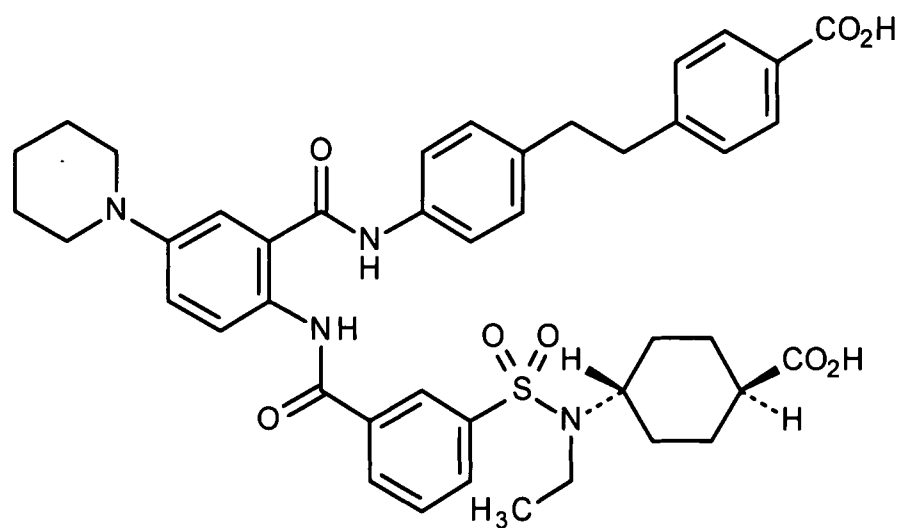
**【代表圖】**

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

二羧酸化合物之鹽

SALT OF DICARBOXYLIC ACID COMPOUND

## 【技術領域】

【0001】本發明係關於有用於高磷血症、或與高磷血症有關的疾病之預防或治療用的化合物之鹽或其水合物之結晶。

## 【先前技術】

【0002】磷係作為 DNA、RNA 或骨等身體的重要構成成分而於生物體內以各式各樣的形式存在，於生命維持活動中扮演重要的角色。

磷酸主要是由食物於消化道以無機磷的形式被吸收，自腎臟以稱為尿的形式被排泄(非專利文獻 1)。

血中磷濃度係藉由維生素 D、副甲狀腺荷爾蒙(PTH)等之作用，於消化道之吸收、腎排泄及自骨的吸收、代謝被控制，且被維持恆定。

於腎衰竭，因磷酸自腎的排泄降低，而於多數的情形，呈現血中磷濃度顯示異常高值的高磷血症。過多的磷酸與血中鈣結合，於心血管系統中引起異位性鈣化(ectopic calcification)，而成為心肌梗塞等之心血管系統疾病之危險因子(非專利文獻 2)。

又，高磷血症會繼發性地引起低鈣血症，而作為其代償之血中 PTH 濃度上升為特徵的副甲狀腺機能亢進症

發作，此亦成爲腎性骨營養不良(renal osteodystrophy)的主要因素。如以上所述，慢性腎衰竭患者中的高磷血症使骨折、骨痛等之慢性腎衰竭患者之 QOL 降低，且成爲慢性腎衰竭患者死亡的主要因素。

【0003】目前，作爲高磷血症治療藥，除了飲食限制之外，亦將藉由於消化道吸著磷酸而抑制其吸收的磷酸吸附藥作爲處方。就經口吸附藥而言，已使用鈣製劑(沉降碳酸鈣等)、聚合物製劑(鹽酸司維拉姆(sevelamer hydrochloride))、金屬鹽製劑(氫氧化鋁、碳酸鏷)等各式各樣的藥劑，但各自之藥劑有被指出問題點。

鈣製劑已顯示由於高鈣血症而助長血管鈣化(非專利文獻 3)；關於聚合物製劑，因 1 日服用數 g 所致的服藥順從性之問題、或便秘、下痢等的消化器官症狀成爲問題(非專利文獻 4)。

又，金屬鹽製劑已被指出有蓄積於體內的危險性(非專利文獻 5)，就高磷血症治療藥而言，目前尙未存有充分的治療藥。

關於消化道中的無機磷酸吸收，於小腸上皮細胞表現的鈉依存性磷酸轉運蛋白被認爲扮演重要角色(非專利文獻 6)，特異性抑制其磷酸之主動輸送的化合物，與經口吸附藥相比，可有效率地抑制自消化道之磷吸收，而期待可解決於經口吸著藥成爲問題的服藥順從性的改善、消化器症狀、蓄積的問題。

【0004】由上述的理由，正冀望新的用以預防或治療高磷血症、或與高磷血症有關的疾病之藥劑的開發。

就與本發明有關的化合物而言，有 WO02011/136269 記載之化合物。

· 先前技術文獻

· 專利文獻

**【0005】**

專利文獻 1 WO02011/136269

非專利文獻

**【0006】**

非專利文獻 1 H. Murer et al. Pflugers Arch - Eur J Physiol (2004) 447:763-767

非專利文獻 2 F. Verbeke et al. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 6, 153 (2011)

非專利文獻 3 T. Kakuta et al. Am J Kidney Dis. 57(3):422 (2011)

非專利文獻 4 T. Maruyama et al. CLINICAL CALCIUM 19, 2, 100(248), (2009)

非專利文獻 5 M. R. Wills, J. Savory J. Lancet 2, 29 (1983)

非專利文獻 6 S. C. Schiavi et al. J Am Soc Nephrol 23: 1691, 2012

**【發明內容】**

[發明概要]

[發明所欲解決的課題]

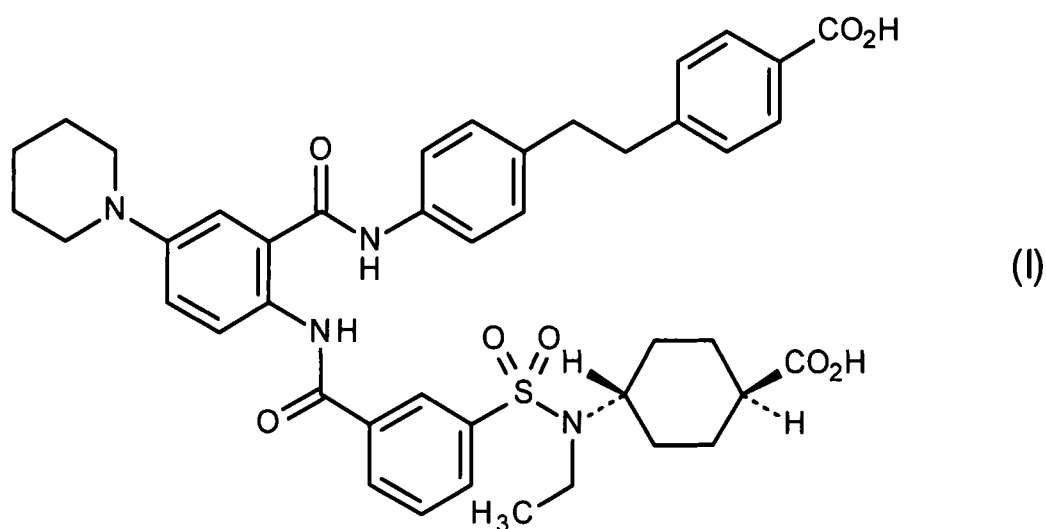
**【0007】**提供一種有用作為高磷血症之預防及治療用的有效成分之化合物之鹽或其水合物之結晶。本發明之

化合物之鹽或其水合物之結晶，其因吸濕性低且物理·化學安定性優異而為有用的。

[用以解決課題之手段]

【0008】本發明者們以有用於作為高磷血症之預防及治療用之有效成分的化合物之開發為目的，而專心研究的結果，發現吸濕性低且物理·化學安定性優異的本發明之化合物之鹽、其水合物以及其結晶。即，本發明係如以下說明。

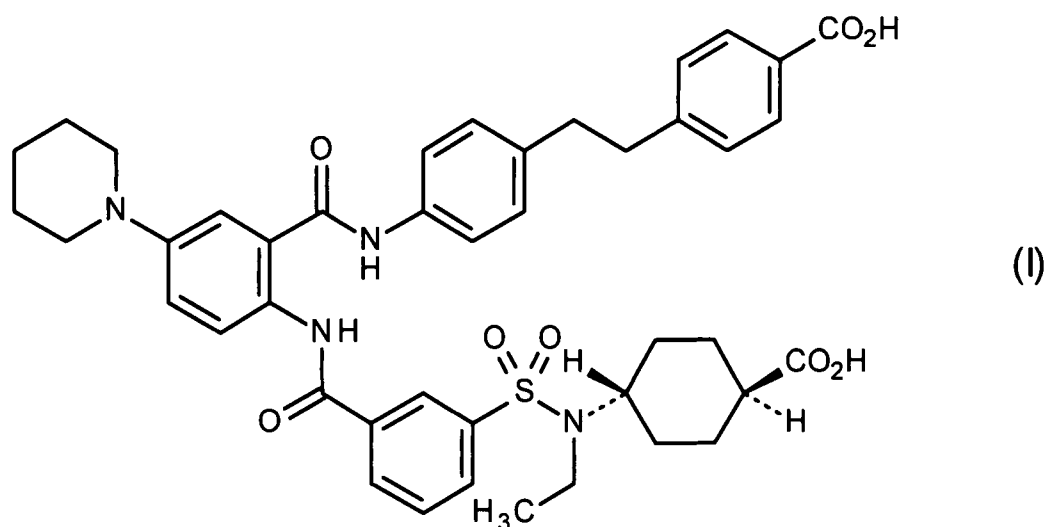
【0009】[1]一種具有式(I)的化合物之鹽或其水合物之結晶，



【0010】[2]如[1]記載之化合物之鹽或其水合物之結晶，其中鹽為二鈉鹽。

[3]如[1]或[2]記載之化合物之鹽或其水合物之結晶，其中水合物為三水合物。

[4]一種具有式(I)的化合物之二鈉鹽三水合物之結晶，



【0011】[5]如[4]記載之結晶( $\alpha$ 結晶)，其特徵為於使用 Cu 作為射線源的粉末 X 射線解析中， $2\theta(^{\circ})$ 於 5.72 附近、10.10 附近、10.96 附近、11.98 附近、13.34 附近、15.02 附近、17.26 附近、20.26 附近、21.66 附近及 22.36 附近顯示波峰。

[6]如[2]記載之結晶( $\beta$ 結晶)，其特徵為於使用 Cu 作為射線源的粉末 X 射線解析中， $2\theta(^{\circ})$ 於 5.82 附近、9.78 附近、11.18 附近、12.26 附近、12.86 附近、15.38 附近、16.34 附近、18.34 附近、19.68 附近及 22.54 附近顯示波峰。

[7]如[2]記載之結晶( $\gamma$ 結晶)，其特徵為於使用 Cu 作為射線源的粉末 X 射線解析中， $2\theta(^{\circ})$ 於 5.82 附近、9.78 附近、11.18 附近、12.26 附近、12.86 附近、15.38 附近、16.34 附近、18.34 附近、19.68 附近及 22.54 附近顯示波峰。

[8]如[2]記載之結晶( $\delta$ 結晶)，其特徵為於使用 Cu 作為射線源的粉末 X 射線解析中， $2\theta(^{\circ})$ 僅於 6.04 附近顯示波峰。

【0012】[9]一種醫藥組成物，其含有選自如[1]至[8]中任一項記載之化合物之鹽或其水合物。

[10]如[9]記載之醫藥組成物，其係用以使用作為磷攝取之抑制劑。

[11]如[9]記載之醫藥組成物，其係用以高磷血症之預防或治療。

[12]一種如[1]至[8]中任一項記載之結晶之用途，其係用以製造高磷血症之預防或治療用之醫藥組成物。

[13]如[1]至[8]中任一項記載之結晶，其係用以高磷血症之預防或治療中之用途。

[14]一種高磷血症之預防或治療方法，其係藉由投予有效量之如[1]至[8]中任一項記載之結晶。

[發明效果]

【0013】本發明之化合物之鹽或其水合物之結晶因吸濕性非常低，具有於醫藥品之製劑化的有利性質。又，本發明之化合物之鹽或其水合物之結晶因溶解性優異，同時具有優異的物理安定性、化學安定性，故具有於醫藥品之製劑化的有利性質。

吸濕性低的本發明之化合物之鹽或其水合物之結晶係保存性優異，同時其品質管理成為容易。又，使用本發明之化合物之鹽或其水合物之結晶而形成製劑的情形，除了低吸濕性之外，亦由於其優異的物理安定性、化學安定性等而有助於製劑之安定化。如此，藉由使用本發明之化合物之鹽或其水合物之結晶，可提供更高品質的醫藥品。

**【圖式簡單說明】****【0014】**

第 1 圖表示實施例 1 之粉末 X 射線繞射圖形 ( $\alpha$  結晶與  $\epsilon$  結晶之混合物) 的圖。

第 2 圖表示實施例 1 之偏光顯微鏡照片 ( $\alpha$  結晶與  $\epsilon$  結晶之混合物) 的圖。

第 3 圖表示實施例 1 之粉末 X 射線繞射圖形 ( $\alpha$  結晶) 的圖。

第 4 圖表示實施例 2 之粉末 X 射線繞射圖形的圖。

第 7 圖表示實施例 5 之粉末 X 射線繞射圖形的圖。

第 6 圖表示實施例 4 之粉末 X 射線繞射圖形的圖。

第 5 圖表示實施例 5 之粉末 X 射線繞射圖形的圖。

第 8 圖表示實施例 6 之粉末 X 射線繞射圖形的圖。

第 9 圖表示實施例 7 之粉末 X 射線繞射圖形的圖。

第 10 圖表示實施例 8 之粉末 X 射線繞射圖形的圖。

第 11 圖表示實施例 1 之示差熱熱重量同時測定 (TG-DTA) 之結果的圖。

第 12 圖表示實施例 2 之示差熱熱重量同時測定 (TG-DTA) 之結果的圖。

第 13 圖表示實施例 3 之示差熱熱重量同時測定 (TG-DTA) 之結果的圖。

第 14 圖表示實施例 4 之示差熱熱重量同時測定 (TG-DTA) 之結果的圖。

第 15 圖表示實施例 5 之示差熱熱重量同時測定 (TG-DTA) 之結果的圖。

第 16 圖表示實施例 6 之示差熱熱重量同時測定 (TG-DTA) 之結果的圖。

第 17 圖表示實施例 7 之示差熱熱重量同時測定 (TG-DTA) 之結果的圖。

第 18 圖表示實施例 8 之示差熱熱重量同時測定 (TG-DTA) 之結果的圖。

第 19 圖表示實施例 1 之吸濕性之測定結果的圖。

第 20 圖表示實施例 5 之吸濕性之測定結果的圖。

第 21 圖表示實施例 6 之吸濕性之測定結果的圖。

第 22 圖表示實施例 7 之吸濕性之測定結果的圖。

第 23 圖表示實施例 8 之吸濕性之測定結果的圖。

### 【實施方式】

[用以實施發明之形態]

【0015】本發明之化合物之鹽或其水合物之結晶因吸濕性非常低，故具有於醫藥品之製劑化的有利性質。又，因本發明之化合物之鹽或其水合物之結晶因溶解性優異，同時具有優異的物理安定性、化學安定性，於醫藥品之製劑化具有有利性質，故可提供更高品質的醫藥品。

【0016】以下詳細說明本發明。

【0017】粉末 X 射線繞射圖形，係於資料的性質上、結晶的同一性認定方面，繞射角或整體的圖形為重要的，相對強度依結晶成長的方向、粒子的大小、測定條件而可多少有所變動。

本發明之結晶存有一些種類之結晶。本發明中，不僅包含各自單一之結晶，亦有一些結晶混合的情形，此等結晶之混合物亦包含於本發明。

【0018】由各種圖形獲得的數值，依其結晶成長的方向、粒子的大小、測定條件而多少有產生誤差的情形。因此，本說明書中，粉末 X 射線繞射圖形中的繞射角( $2\theta$ )之值所使用的「附近」的用語，係意指大約其值，較佳為其值之前後  $0.2(^{\circ})$ 之範圍，更佳為其值之前後  $0.1(^{\circ})$ 之範圍。

【0019】又，示差熱重量同時測定(TG-DTA)中的吸熱波峰之值所使用的「附近」之用語係意指大約其值，較佳為其值之前後  $2(^{\circ}\text{C})$ 之範圍，更佳為其值之前後  $1(^{\circ}\text{C})$ 之範圍。

(製造方法)

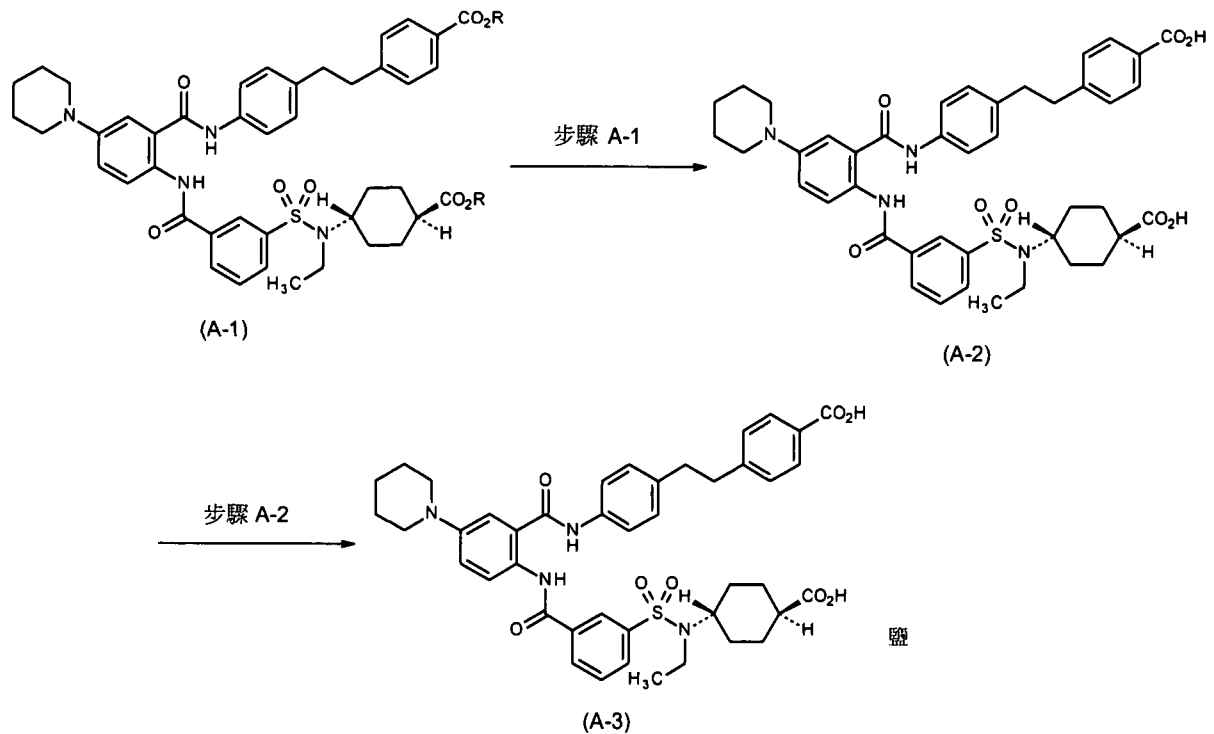
【0020】以下描述製造方法。惟，化合物之鹽或其水合物之結晶之製造方法不受下述方法任何限制。

[A 法]

【0021】A 法係製造化合物(A-3)的方法。

【0022】

方法A



【0023】 [式中，

R 表示碳數 1-6 個之直鏈或支鏈烷基，適合地表示甲基、乙基、丙基或異丙基。

鹽 (salt) 表示與羧基形成鹽的與無機或有機之鹼的鹽、及 / 或與胺基形成鹽的與無機或有機之酸的鹽，

於與羧基形成鹽的與無機或有機之鹼的鹽的情形，

適合地表示鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽之類的鹼金屬鹽；鎂鹽、鈣鹽之類的鹼土類金屬鹽；N-甲基哌啶鹽、三乙基胺鹽、三丁基胺鹽、二異丙基乙基胺鹽、二環己基胺鹽、N-甲基哌啶鹽、吡啶鹽、4-吡咯啶基吡啶鹽、哌啶鹽、甲吡啶鹽之類的有機鹼鹽類或甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽之類的胺基酸鹽，

進一步適合地表示鈉鹽、鉀鹽、及哌啶鹽。

與胺基形成鹽之與無機或有機酸之鹽的情形，

適合地為氟化氫酸鹽、鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、碘化氫酸鹽之類的鹵素化氫酸鹽；硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽之類的低級烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽之類的芳基磺酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽等之有機酸鹽，

進一步適合地為對甲苯磺酸鹽。

(A-1 步驟)將酯水解的步驟

【0024】化合物(A-1)之酯於鹼之存在下，於溶媒中水解，獲得化合物(A-2)的步驟。

使用的鹼係氫氧化鈉、氫氧化鋰等之鹼金屬氫氧化物為適合的，使用的溶媒係水與四氫呋喃/甲醇之混合溶媒等為適合的。

反應溫度係通常為 20~60℃ 左右，反應時間係通常為 1~10 小時左右。

(A-2 步驟)將羧酸鹽化的步驟

【0025】藉由將化合物(A-2)與三級丁醇鉀(t-butoxy potassium)等之鹼金屬烷氧化物等處理，鹽化而獲得化合物(A-3)的步驟。藉由相同的方法，可製造各種無機及有機鹽，進一步製造彼等之水合物。

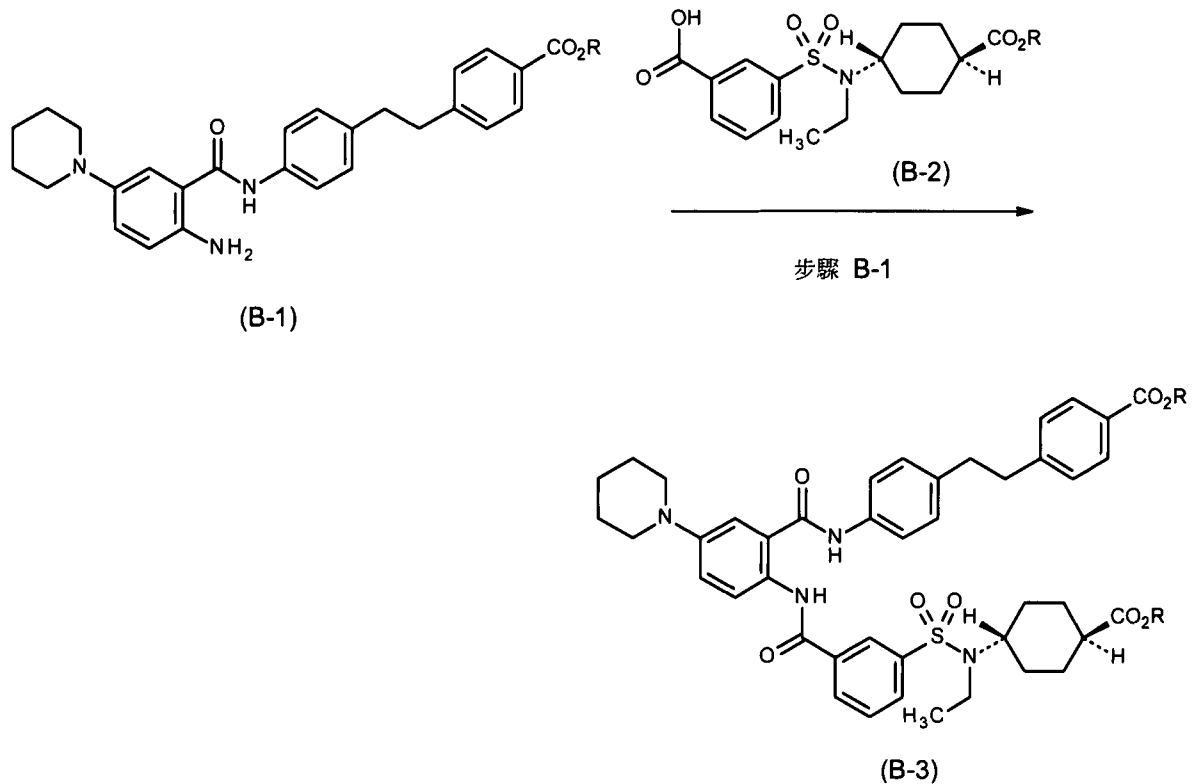
例如，將化合物(A-2)作成四氫呋喃等之溶液後，於 0~40℃ 左右，藉由添加三級丁醇鉀而進行鹽化，獲得鉀鹽。

## [B 法]

【0026】B 法係製造化合物 (B-3) 的方法，該化合物 (B-3) 相當於 A 法所使用的化合物 (A-1) 的化合物。

## 【0027】

方法B



【0028】[式中，R 表示碳數 1-6 個之直鏈或支鏈烷基，適合地表示甲基、乙基、丙基或異丙基]。

(B-1 步驟)藉由縮合而形成醯胺的步驟

【0029】使 (i) 化合物 (B-2) 之羧酸與草醯氯反應而活性化後，與化合物 (B-1) 反應而製造化合物 (B-3)；或 (ii) 使化合物 (B-2)、及化合物 (B-1) 於縮合劑之存在下反應而製造化合物 (B-3) 的步驟。

於 (i) 之情形，例如，於化合物 (B-2) 之二氯甲烷溶液中，於 0°C ~ 室溫添加草醯氯及少量的二甲基甲醯胺，短

暫放置後，藉由於 0°C ~ 室溫添加化合物 (B-1) 與吡啶等之鹼而進行。通常，將反應溫度設成室溫 ~80°C 左右，反應時間設成 1~24 小時左右。

於 (ii) 之情形，例如，於化合物 (B-1) 及化合物 (B-2) 之二甲基甲醯胺或二氯甲烷溶液中，添加鹼及縮合劑而進行反應。通常，反應溫度為室溫 ~80°C 左右，反應時間為 1~24 小時左右。

就使用的鹼而言，二異丙基乙基胺等之 3 級胺為適合的。

就使用的縮合劑而言，可列舉

1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑鎗-3-氧化物六氟磷酸鹽 (1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-benzotriazolium-3-oxide hexafluorophosphate，以下，有稱為 HBTU 的情形)、

2-(1H-7-吡苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(以下，有稱為 HATU 的情形)、

氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鎗 n-水合物(以下，有稱為 DMT-MM 的情形。)

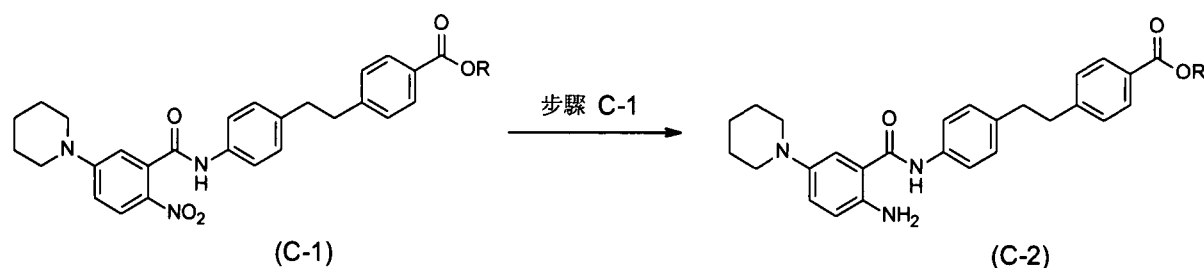
1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(以下，有稱為 WSC 或 EDCI 的情形)等。

[C 法]

【0030】C 法係製造化合物 (C-2) 的方法，該化合物 (C-2) 相當於 B 法所使用的化合物 (B-1) 的化合物。

【0031】

## 方法C



【0032】 [式中，R 表示碳數 1-6 個之直鏈或支鏈烷基，適合地表示甲基、乙基、丙基或異丙基]。

(C-1 步驟) 還原硝基而成爲胺基的步驟

【0033】 將化合物 (C-1) 之溶液，於氫氣環境下、10% 鈀碳等之金屬觸媒之存在下，進行反應的步驟。

使用的溶媒係四氫呋喃等之醚類、乙醇等之醇類、或四氫呋喃/乙醇之混合溶媒爲適合的。

通常，反應溫度爲室溫~60°C 左右，反應時間爲 1~10 小時。

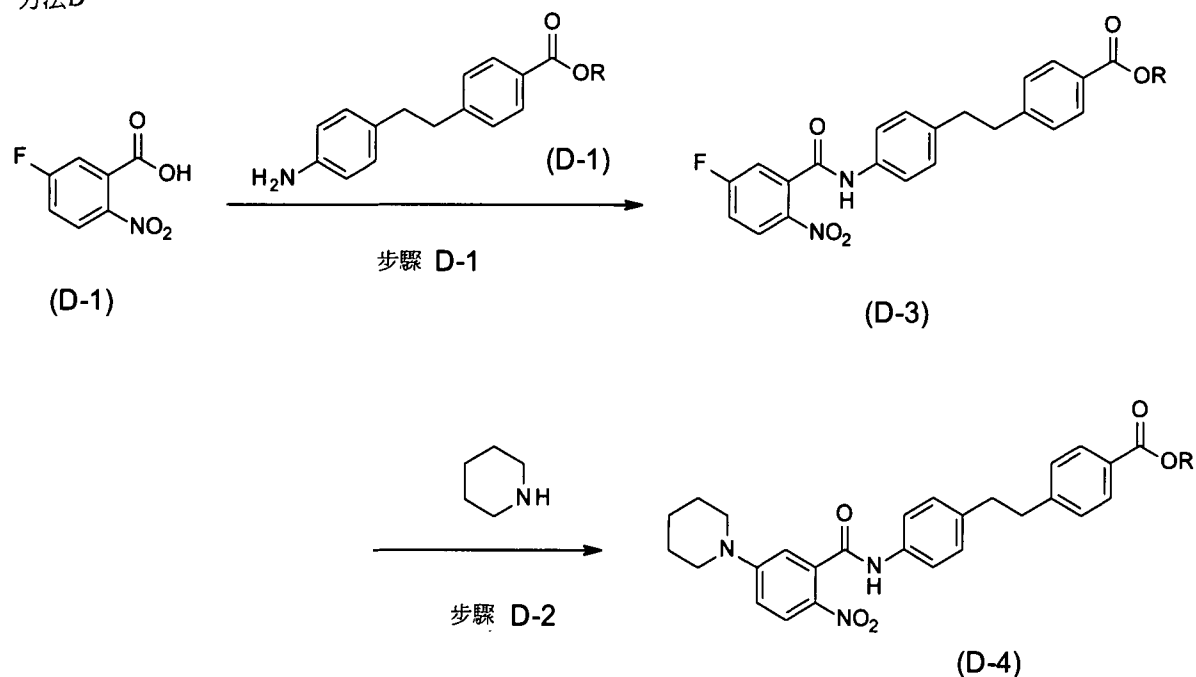
又，本步驟亦可藉由將鐵粉與氯化銨所致的還原反應，於乙醇/水溶媒中回流加熱來進行。

[D 法]

【0034】 D 法係製造化合物 (D-4) 的方法，該化合物 (D-4) 係相當於 C 法所使用的化合物 (C-1) 的化合物。

【0035】

方法D



【0036】[式中，R 表示碳數 1-6 個之直鏈或支鏈烷基，適合地表示甲基、乙基、丙基或異丙基]。

(D-1 步驟)藉由縮合形成醯胺的步驟

【0037】B 法藉由與 B-1 步驟相同的條件，而進行製造的步驟

(D-2 步驟)藉由取代反應而於苯環上導入取代基的步驟

於化合物 (D-3) 之溶液，添加哌啶而進行反應的步驟。

就使用的溶媒而言，四氫呋喃等之醚類為較佳。

反應溫度係通常為室溫~80℃，反應時間為 1~24 小時左右。

【0038】上述之方法所製造的化合物可藉由周知之方法，例如，提取、沉澱、蒸餾、層析、分段再結晶、再結晶等來單離、純化。

又，化合物或製造之中間體具有不對稱碳的情形下，存有光學異構物。此等之光學異構物可藉由與適當

鹽再結晶的分段再結晶(鹽分離)或管柱層析等之通常方法，將各自的異構物加以單離、純化。就自外消旋物將光學異構物分離的方法之參考文獻而言，可列舉 J.Jacques 等人之「Enantiomers,Racemates and Resolution,John Wiley And Sons,Inc.」。

【0039】本發明之化合物之鹽之結晶可藉由以下所示的方法獲得。

( $\alpha$  結晶之製造方法)

例如，

(1)將游離體之化合物、及鹼或酸溶解於溶媒而作成溶液後，

(2)將該溶液之不溶物過濾，

(3)將該過濾的溶液升溫至 40~50°C 左右，並繼續攪拌。

(4)藉由將該攪拌後之溶液冷卻至室溫左右，獲得結晶。

(5)濾取該結晶，之後，於 40°C 左右減壓乾燥，而獲得目的之結晶。

(1)中的鹼係例如，為氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰之類的鹼金屬氫氧化物；氫氧化鎂、氫氧化鈣之類的鹼土類金屬氫氧化物；N-甲基咪啉、三乙基胺、三丁基胺、二異丙基乙基胺、二環己基胺、N-甲基哌啶、吡啶、4-吡咯啶基吡啶、哌啶、甲吡啶之類的有機鹼或甘胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、麩胺酸、天冬胺酸之類的胺基酸，適合地為氫氧化鈉、氫氧化鉀、及哌啶。

(1)中的酸係例如，

氟化氫酸、鹽酸、溴化氫酸、碘化氫酸之類的鹵素化氫酸；硝酸、過氯酸、硫酸、磷酸等之無機酸；甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、乙烷磺酸之類的低級烷磺酸；苯磺酸、對甲苯磺酸之類的芳基磺酸；乙酸、蘋果酸、反丁烯二酸、琥珀酸、檸檬酸、抗壞血酸、酒石酸、草酸、順丁烯二酸等之有機酸，適合地為對甲苯磺酸。

(1)中的溶媒係只要不對化合物之安定性有影響的惰性溶媒即可，並未特別限定，但甲醇、乙醇、丙醇之類的醇類與水之混合溶媒為適合的。

(β 結晶之製造方法)

【0040】於 α 形結晶中於室溫添加甲醇，使完全溶解後，於該溶解液中，於室溫添加乙腈而作成溶解液。將該溶解液放置數日後，濾取析出的結晶。之後，將該結晶風乾而獲得。

(γ 結晶之製造方法)

於游離體之化合物中，於室溫中添加氫氧化鈉水溶液，而使完全溶解。再者，於此溶解液中於室溫添加丙醇。將置入此溶解液的容器密閉，靜置約 1 個月，濾取析出的結晶。之後，將該結晶風乾而獲得。

(δ 結晶之製造方法)

於游離體之化合物，於室溫添加氫氧化鈉水溶液、丙醇後，升溫至 40℃ 左右，進行攪拌數小時。之後，再添加丙醇，而於 40℃ 左右進行攪拌數小時。濾取析出的結晶，將該結晶於 40℃ 減壓乾燥整夜，而獲得該結晶。

(投予形態)

【0041】投予可為藉由錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等之經口投予；或藉由關節肉、靜脈肉、肌肉內等之注射劑、栓劑、點眼劑、眼軟膏、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼附劑、經黏膜液劑、經黏膜貼附劑、吸入劑等之非經口投予之任一種之形態。

【0042】就經口投予用之固體組成物而言，

可使用錠劑、散劑、顆粒劑等，但於此等固體組成物中，將1種或2種以上之有效成分與至少1種之惰性賦形劑，例如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羥丙基纖維素、微結晶纖維素、澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、及/或偏矽酸鋁酸鎂(magnesium aluminometasilicate)等混合。依據通常方法，此組成物亦可含有惰性添加劑，例如硬脂酸鎂之類的潤滑劑或羧甲基澱粉鈉等之類的崩解劑、安定劑、溶解輔助劑。錠劑或丸劑可依必要以糖衣或胃溶性或腸溶性物質的薄膜被膜。

【0043】就經口投予用之液體組成物而言，

包含藥劑上可容許的乳劑、溶液劑、懸浮劑、糖漿劑或醃劑等，且包含一般使用的惰性稀釋劑，例如純水或乙醇。此液體組成物除了惰性稀釋劑以外，亦可含有增溶劑、濕潤劑、懸浮劑之類的輔助劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。

【0044】非經口投予用之注射劑係含有無菌之水性或非水性之溶液劑、懸浮劑或乳劑。就水性之溶劑而言，例如可包含注射用蒸餾水或生理食鹽液。就非水性之溶

劑而言，有例如丙二醇、聚乙二醇或橄欖油之類的植物油；乙醇之類的醇類；或聚山梨醇酯 80 等。此等組成物亦可進一步含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定劑、或溶解輔助劑。此等係例如，藉由通過細菌截留過濾器的過濾、殺菌劑的摻合或照射而被無菌化。又，此等亦可為製造無菌之固體組成物，且在使用前溶解或懸浮於無菌水或無菌之注射用溶媒中來使用。

【0045】就外用劑而言，包含軟膏劑、硬膏劑、乳霜劑、膠狀劑、敷劑 (cataplasm)、噴霧劑、乳液劑、點眼劑、眼軟膏等。含有一般使用的軟膏基劑、乳液劑基劑、水性或非水性之液劑、懸浮劑、乳劑等。例如，就軟膏或乳液基劑而言，可列舉聚乙二醇、丙二醇、白色凡士林、白蜂蠟、聚氧乙烯氫化蓖麻油、單硬脂酸甘油酯、硬脂醇、十六醇、聚桂醇 (lauromacrogol)、山梨醇酐倍半油酸酯 (sorbitan sesquioleate) 等。

【0046】吸入劑或經鼻劑等之經黏膜劑可使用固體、液體或半固體狀者，可依據歷來周知之方法而製造。例如可適當添加周知之賦形劑，又可適當添加 pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、潤滑劑、安定劑或增黏劑等。投予可使用適當的吸入或吹送用之裝置。例如，使用計量投予吸入裝置等之周知裝置或噴霧器，可以將化合物單獨或以經處方的混合物之粉末的方式、或與醫藥上可容許的載劑組合而以溶液或懸浮液的方式進行投予。乾燥粉末吸入器等可為單次或多次之投予用者，可使用乾燥

粉末或含有粉末的膠囊。或者，亦可為適當噴出劑，例如，使用氫氟烷、氫氟烷(hydrofluoroalkane)或二氧化碳等之適合的氣體的加壓氣溶膠噴霧等之形態。

(投予量)

【0047】在通常經口投予的情形下，1日之投予量係每單位體重為約0.001~100mg/kg，較佳為0.1~30mg/kg，更佳0.1~10mg/kg為適當的，將此以1次，或分2次以上進行投予。在靜脈內投予的情形下，1日之投予量係每單位體重約0.0001~10mg/kg為適當，1日1次或分數次進行投予。又，就經黏膜劑而言，將每單位體重約0.001~100mg/kg以1日1次或分數次進行投予。投予量係考慮症狀、年齡、性別等而因應各別情形而被適當決定。

(併用)

【0048】本發明可與被認為顯示有效性的疾病之各種之治療劑或預防劑併用。該併用可同時投予、或各別連續、或以所冀望的時間間隔進行投予。同時投予製劑可為摻合劑，亦可被各別製劑化。

(製劑例1)散劑

【0049】藉由將本發明之鹽或其水合物5g、乳糖895g及玉米澱粉100g以攪拌器混合，而獲得散劑。

(製劑例2)顆粒劑

將本發明之鹽或其水合物5g、乳糖865g及低取代度羥丙基纖維素100g混合後，添加10%羥丙基纖維素水溶液300g而混練。此使用壓出造粒機造粒並乾燥，而獲得顆粒劑。

## (製劑例 3)錠劑

藉由將本發明之鹽或其水合物 5g、乳糖 90g、玉米澱粉 34g、結晶纖維素 20g 及硬脂酸鎂 1g 以攪拌器混合後，以打錠機打錠，而獲得錠劑。

【0050】本發明之化合物之鹽之結晶之藥理活性係藉由以下之試驗加以確認。

(試驗例)大鼠  $^{33}\text{P}$  磷酸經口負荷試驗(小腸磷酸吸收抑制試驗)

使用前一天已經禁食的雄性 SD 大鼠(5-7 週齡)，將實施例記載之化合物懸浮或溶解(3-6mg/mL)於 0.5%甲基纖維素等之溶媒，以投予量成爲 30mg/kg 的方式進行強制經口投予。又，於對照組，將溶媒成爲 5mL/kg 的方式投予。投予 30 分鐘後，將  $^{33}\text{P}$  磷酸液(8.3mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0.35MBq/mL)以 7.2mL/kg 的方式強制經口投予，於其 15、30、60、120 分鐘後，以異氟烷(isoflurane)麻醉下自頸靜脈進行採血。使用液體閃爍計數器測定 50 $\mu\text{L}$  血清中之放射活性，由放射活性值算出  $\text{AUC}_{0-60\text{min}}$  而作爲磷酸吸收量。關於化合物之磷酸吸收抑制活性，由以下之數式算出。

磷酸吸收抑制活性(%) = [(100-化合物投予群組之磷酸吸收量)/對照組之磷酸吸收量]×100

表 1

實施例編號	磷吸收抑制活性(%)
1	72
6	59

## [實施例]

以下，列舉實施例，以進一步詳細說明本發明，但本發明之範圍並未限定於此等。

【0051】又，實施例等所使用的縮寫具有如下意義。

$\mu\text{g}$ ：微克

mg：毫克

g：公克

$\mu\text{L}$ ：微升

mL：毫升

L：公升

MHz：兆赫

$\mu\text{m}$ ：微米

rpm：每分鐘旋轉(旋轉次數/分鐘)

JP1：日本藥局方崩解試驗第1液

JP2：日本藥局方崩解試驗第2液

Mc：稀薄的 McIlvaine 緩衝液

NaOH：氫氧化鈉

KOH：氫氧化鉀

Acetone：丙酮

1-PrOH：1-丙醇

THF：四氫呋喃

DCM：二氯甲烷

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

THF：四氫呋喃

DIPEA：二異丙基乙基胺

WSC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽  
酸鹽(水溶性碳二亞胺(Water Soluble Carbodiimide))

HBTU：1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑鎗  
-3-氧化物 六氟磷酸鹽

DTA：示差熱分析(Differential Thermal Analysis)

TG：熱質量(Thermo Gravimetry)

TGA：熱質量測定(Thermo Gravimetry Analyzer)

RH：相對濕度(Relative Humidity)

【0052】關於以下之實施例，粉末 X 射線繞射的測定  
係使用 Rigaku 股份有限公司之試料水平型強力 X 射線繞  
射裝置 RINT-TTR III 來進行。

Rigaku 股份有限公司之試料水平型強力 X 射線繞射  
裝置 RINT-TTR III 之測定係以下列測定條件進行。

【0053】

射線源：CuK $\alpha$  線

波長：1.54056Å

測定繞射角範圍(2 $\theta$ )：2~40°

取樣寬度：0.02°

掃描速度：20°/分鐘

管電壓：50kV

管電流：300mA

發散狹縫：0.5mm

散射狹縫：0.5mm

受光狹縫：0.5mm

【0054】含資料處理的裝置之操作係依據各裝置所指示的方法及順序。又，繞射角及繞射強度依其結晶成長之方向、粒子之大小、測定條件等而多少有變動。

顯示由本裝置獲得的粉末 X 射線繞射圖形的圖之縱軸係將繞射強度以計數/秒(cps)單位表示，橫軸表示繞射角度  $2\theta$  之值。

【0055】示差熱熱重量同時測定(TG-DTA)係使用 SII NanoTechnology 股份有限公司之 TG-DTA6200 來進行。

將約 4mg 試料填充至專用的鋁製樣品皿中，於氮氣環境下(200mL/分鐘)，將測定範圍設為 20°C 或 30°C 至 380°C，以升溫速度 10°C /分鐘連續地測量在試料與參考(空的鋁製樣品皿)之間發生的熱量變化，並記錄。又，含資料處理的裝置之操作係依據各裝置指示的方法及順序。由本裝置獲得的 TG-DTA 曲線圖之縱軸表示溫度差(DTA)及重量變化(TG)，橫軸表示溫度(°C)。又，實線表示 DTA 曲線，虛線表示 TG 曲線。

【0056】吸濕性之測定係使用 TA Instruments 股份有限公司之水分平衡測定裝置 VTI SGA-CX 來進行。

將約 10mg 試料填充至專用之樣品器，於 25°C，使 10%RH 至 90%RH 每 10%的相對濕度變化，而測量質量變化。

以下列之條件，各自測定，包含資料處理的裝置之操作係依據各裝置指示的方法及順序。自本裝置獲得的等溫吸濕脫濕曲線圖之縱軸表示化合物之重量變化(%), 橫軸表示濕度(%RH)。

**【 0057 】**

乾燥：無(未作事前之乾燥)

溫度：25°C

平衡準則：0.03 wt%於 15 分鐘

最大平衡時間：120 分鐘

相對溼度階段：

40、10、20、30、40、50、60、70、80、90、80、  
70、60、50、40、30、20、10%RH

**【 0058 】**核磁共振(以下，<sup>1</sup>H NMR)光譜係以四甲基矽烷作為標準物質，將化學位移值以  $\delta$  值(ppm)記載。分裂樣式係將單峰(singlet)以 s 表示，雙峰(doublet)以 d 表示，三重線(triplet)以 t 表示，四重線以 q 表示，多重線以 m 表示，寬廣峰以 br 表示。

**【 0059 】**溶解度測定係以下列所示操作算出溶解度。

將約 5 mg 試料於試驗管中秤量，其事先添加作成 37°C 的各溶解液(參照下述)5 mL。

使用 Eppendorf 製 Thermomixer comfort(振盪器)，於 37°C 以 750 rpm 激烈振盪 30 秒鐘，再靜置 4 分 30 秒。重複此振盪及靜置 5 次(合計 30 分鐘)。

之後於 37°C 使連續振盪 23.5 小時(750 rpm)。開始振盪後 30 分鐘及 24 小時後之溶解液快速地以膜過濾器(孔徑：0.45  $\mu$ m)過濾，濾液以試料溶解液稀釋成適當濃度，濾液中之化合物濃度以 UHPLC 測定而算出溶解度。

**【 0060 】**溶解液係使用以下。

- JP1：將氫化鈉 2.0 g 溶解於鹽酸 7.0 mL 及水而作成 1000 mL(pH 為約 1.2)。

- JP2：於 0.2 mol/L 磷酸二氫鉀試液 250 mL 中添加 0.2 mol/L 氫氧化鈉試液 118 mL 及水而作成 1000 mL(pH 為約 6.8)。

- 水：使用和光純藥工業之超純水(LC/MS 用)。

- Mc pH6.0：使用關東化學之稀薄的 McIlvaine 緩衝液 pH6.0。

- Mc pH7.5：使用關東化學之稀薄的 McIlvaine 緩衝液 pH7.5。

HPLC 條件如以下所示。

機器：Waters 製 UHPLC H-Class

移動相：A：0.01 mol/L 磷酸鉀水溶液(pH4.0)；

B：乙腈

流量：0.5 mL/分鐘

管柱：Acquity UPLC BEH C18 2.1 mmID x 75 mm  
 粒子徑 1.7 $\mu$ m(Waters)

管柱溫度：40 $^{\circ}$ C

梯度條件：B 液濃度 5-80% (0-10 分鐘), 80% (10-12 分鐘), 80-5% (12-12.01 分鐘), 5% (12.01-15 分鐘)

注入量：3 $\mu$ L

檢測波長：220 nm

(實施例 1)

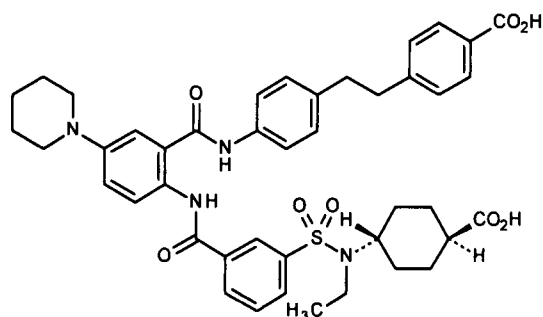
【0061】4-[2-(4-{{2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸二鈉 3 水合物

## Disodium

4-[2-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxylatocyclohexyl)(ethyl)sulfamoyl]benzoyl}amino)-5-(piperidin-1-yl)benzoyl

amino}phenyl)ethyl]benzoate trihydrate

之  $\alpha$  結晶



之 2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶 ( $\alpha$  結晶)

## 【0062】 [1]

於 4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸 (1.2 g) 中添加 1 mol/L NaOH 水溶液 (3.1 mL)，並使完全溶解。添加乙腈 (60 mL) 並於室溫攪拌 1 日後，於 40°C 再攪拌 1 日。濾取析出的固體，於室溫減壓乾燥 3 小時，獲得標題化合物 1.1 g (85%)。

## 【0063】 [2]

於 4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸 (40.0 g) 中添加水 (46.4 mL)、1-PrOH (72 mL)、4 mol/L NaOH 水溶液 (25.54 mL)，並於室溫攪拌後過濾不溶物，以水/1-PrOH (3:7, 80 mL) 洗淨。將濾液升

溫至 40°C，添加 1-PrOH(160 mL)，再添加種晶( $\alpha$  結晶、0.2g)。之後升溫至 50°C，添加 1-PrOH(96 ml)，並攪拌整夜。之後，添加 1-PrOH(480 ml)，攪拌整夜後，冷卻至室溫並濾取析出的固體。之後，於 40°C 減壓乾燥整夜，獲得標題化合物 39.4 g(96%)。

**【0064】 [3]**

於 4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸(10.0 g)中添加水(25.5 mL)、丙酮(7.5 mL)、25%NaOH 水溶液(4.2 g)，於室溫攪拌後過濾不溶物，以水/丙酮(3:5, 12 mL)洗淨。將濾液升溫至 40°C，添加丙酮(48.0 mL)，再添加種晶( $\alpha$  結晶、0.05g)。之後，添加丙酮(39.0 ml)，將  $\alpha$  結晶及自過飽和狀態析出的  $\epsilon$  結晶之混合物攪拌整夜。少量採取結晶並藉由粉末 X 射線繞射確認僅  $\alpha$  結晶後，添加丙酮(90.0 ml)並冷卻至室溫後，攪拌整夜，並濾取析出的固體。之後，於 40°C 減壓乾燥整夜，獲得標題化合物 9.7 g(88%)。

**【0065】**將  $\alpha$  結晶與  $\epsilon$  結晶之混合物之粉末 X 射線繞射圖形示於第 1 圖。

粉末 X 射線(射線源 Cu)中的  $\epsilon$  結晶之特徵性波峰(2 $\theta$ (°))：

5.97 附近、8.48 附近、8.97 附近、9.55 附近、11.22 附近

將  $\alpha$  結晶與  $\epsilon$  結晶之混合物之偏光顯微鏡照片示於第 2 圖。

【0066】將  $\alpha$  結晶之粉末 X 射線繞射圖形示於第 3 圖。

粉末 X 射線(射線源 Cu)中的  $\alpha$  結晶之特徵性波峰 ( $2\theta(^{\circ})$ ) :

5.72 附近、10.10 附近、10.96 附近、11.98 附近、13.34 附近、15.02 附近、17.26 附近、20.26 附近、21.66 附近及 22.36 附近

【0067】示差熱重量同時測定(TG-DTA)結果示於第 11 圖。

吸濕性之測定結果示於第 19 圖。

$^1\text{H}$  NMR 光譜(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :

$\delta$ : 8.40 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.15 (1H, dt,  $J = 7.8, 1.4$  Hz), 8.05 (1H, dt,  $J = 8.0, 1.4$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.73 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.22-7.16 (5H, m), 3.69-3.60 (1H, m), 3.26-3.23 (6H, m), 2.93 (4H, s), 2.01-1.86 (3H, m), 1.79-1.73 (4H, m), 1.65-1.56 (4H, m), 1.52-1.36 (4H, m), 1.22 (3H, t,  $J = 6.5$  Hz)

元素分析(測定值) : C: 58.42、H: 6.05、N: 6.38、S: 3.66 及 Na: 5.32

溶解度測定 :

關於  $37^{\circ}\text{C}$  30 分鐘振盪條件 :

JP1 :  $1.0\mu\text{g/mL}$ , JP2 :  $40.3\mu\text{g/mL}$ , 水 :  $949.4\mu\text{g/mL}$ ,  
Mc pH6.0 :  $1.1\mu\text{g/mL}$

關於 37°C 24 小時振盪條件：

JP1：1.3 $\mu$ g/mL，JP2：10.7 $\mu$ g/mL，水：960.1 $\mu$ g/mL，  
稀薄的 McIlvaine 緩衝液 pH6.0：0.1 $\mu$ g/mL

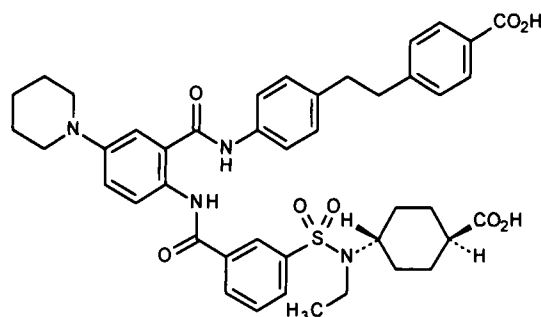
(實施例 2)

【0068】4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸二鈉水合物

Disodium

4-[2-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxylatocyclohexyl)(ethyl)sulfamoyl]benzoyl}amino)-5-(piperidin-1-yl)benzoyl]amino}phenyl)ethyl]benzoate hydrate

之  $\beta$  結晶



之 2 鈉鹽 · 水合物之結晶 ( $\beta$  結晶)

【0069】於 4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸二鈉水合物之  $\alpha$  結晶 (0.2 g) 中於室溫添加甲醇 (66 mL)，並使完全溶解。於此溶解液 (16 mL) 中於室溫添加乙腈 (80 mL)。濾取此完全溶解的液體放置 4 日而析出的結晶。之後風乾，獲得標題化合物 22 mg (46%)。

【0070】粉末 X 射線繞射圖形示於第 4 圖。

粉末 X 射線(射線源 Cu)中的特徵性波峰( $2\theta(^{\circ})$ ):

5.82 附近、9.78 附近、11.18 附近、12.26 附近、12.86 附近、15.38 附近、16.34 附近、18.34 附近、19.68 附近及 22.54 附近

【0071】示差熱熱重量同時測定(TG-DTA)結果示於第 12 圖。

(實施例 3)

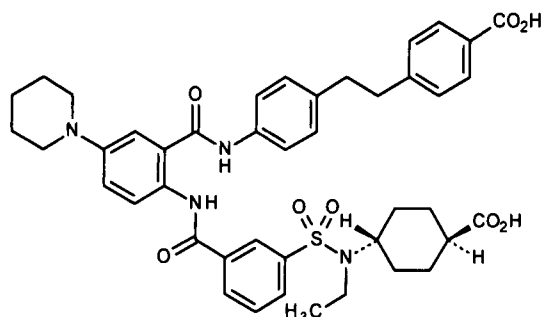
【0072】4-[2-(4-{{2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸二鈉水合物

Disodium

4-[2-(4-{{2-({3-[(trans-4-carboxylatocyclohexyl)(ethyl)sulfamoyl]benzoyl}amino)-5-(piperidin-1-yl)benzoyl

amino}phenyl)ethyl]benzoate hydrate

之  $\gamma$  結晶



之 2 鈉鹽 · 水合物之結晶( $\gamma$  結晶)

【0073】於 4-[2-(4-{{2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]

胺基 } 苯基 ) 乙基 ] 苯甲酸 (0.5 g) 中於室溫添加 1 mol/L NaOH 水溶液 (1345  $\mu$ L)，而使完全溶解。於此溶解液 (100  $\mu$ L) 中於室溫添加 1-PrOH (200  $\mu$ L)。將容器密閉，靜置約 1 個月，並濾取析出的結晶。之後風乾，獲得標題化合物 12 mg (31%)。

【0074】將粉末 X 射線繞射圖形示於第 5 圖。

粉末 X 射線 (射線源 Cu) 中的特徵性波峰 ( $2\theta(^{\circ})$ ):

5.80 附近、9.86 附近、12.12 附近、12.86 附近、15.04 附近、16.30 附近、18.28 附近、19.90 附近、20.52 附近及 22.58 附近

【0075】示差熱熱重量同時測定 (TG-DTA) 結果示於第 13 圖。

(實施例 4)

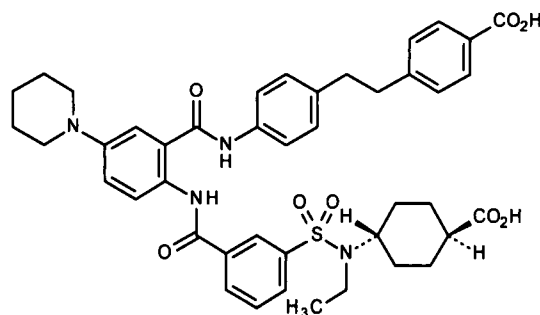
【0076】4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸二鈉水合物

Disodium

4-[2-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxylatocyclohexyl)(ethyl)sulfamoyl]benzoyl}amino)-5-(piperidin-1-yl)benzoyl]

amino}phenyl)ethyl]benzoate hydrate

之  $\delta$  結晶



之 2 鈉鹽 · 水合物之結晶 ( $\delta$  結晶)

【0077】於 4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸 (1.0 g) 中於室溫添加 4 mol/L NaOH 水溶液 (640  $\mu$ L)、水 (1.76 mL)、1-PrOH (3.2 mL)。升溫至 40°C 並攪拌約 4 小時後，添加 1-PrOH (18.4 mL)。於 40°C 攪拌約 2 小時，並濾取析出的固體。之後，於 40°C 減壓乾燥整夜，獲得標題化合物 0.9 g (83%)。

將粉末 X 射線繞射圖形示於第 6 圖。

粉末 X 射線 (射線源 Cu) 中的特徵性波峰 ( $2\theta(^{\circ})$ ) 係僅 6.04 附近。

【0078】示差熱重量同時測定 (TG-DTA) 結果示於第 14 圖。

(實施例 5)

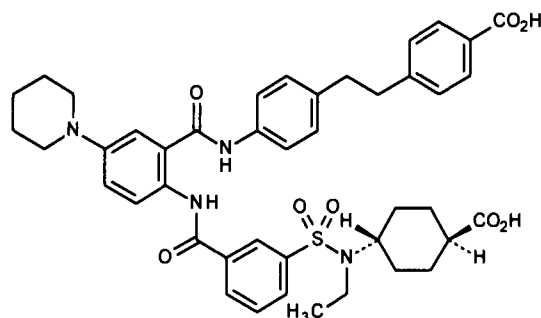
【0079】4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸二鉀水合物

Dipotassium

4-[2-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxylatocyclohexyl)(ethyl)sulfamoyl]benzoyl}amino)-5-(piperidin-1-yl)benzoyl]

amino}phenyl)ethyl]benzoate hydrate

之結晶



之 2 鉀鹽 · 水合物之結晶

【0080】於 4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸 (16.4 g) 中添加 THF (200 mL)，並於室溫添加三級丁醇鉀 (4.7 g)。於獲得的反應混合物中添加甲醇 (100 mL) (大部分溶解，但一部分不溶物殘留)。爲了去除不溶物，將反應混合物過濾、濃縮。殘渣物在乙酸乙酯中研磨粉碎，過濾、減壓乾燥，獲得呈黃色固體之 16.8 g (94%) 固體。於此固體 (250 mg) 中添加乙酸異丙酯/甲醇 (10:1, 5.5 mL)，並將懸浮液於室溫攪拌 7 日。將獲得的固體以乙酸異丙酯過濾、洗淨、減壓乾燥，獲得標題化合物 241 mg (89%)。

將粉末 X 射線繞射圖形示於第 7 圖。

粉末 X 射線 (射線源 Cu) 中的特徵性波峰 ( $2\theta(^{\circ})$ ):

5.80 附近、9.56 附近、12.48 附近、14.62 附近、15.52 附近、17.38 附近、18.34 附近、19.28 附近、21.38 附近及 23.10 附近

【0081】示差熱重量同時測定(TG-DTA)結果示於第 15 圖。

吸濕性之測定結果示於第 20 圖。

$^1\text{H}$  NMR 光譜(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :

$\delta$ : 8.42 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.04 (1H, dt,  $J = 7.8, 1.0$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.72 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.19-7.14 (5H, m), 3.92 (2H, d,  $J = 6.7$  Hz), 3.69-3.62 (1H, m), 3.33-3.27 (2H, m), 2.92 (4H, br s), 1.98-1.87 (3H, m), 1.62-1.35 (6H, m), 1.32-1.27 (1H, m), 1.24 (3H, t,  $J = 6.3$  Hz), 0.66-0.61 (2H, m), 0.40-0.36 (2H, m)

元素分析(測定值) : C: 55.84 ; H: 5.63 ; N: 6.06 ; S: 3.38 及 K: 8.32

(實施例 6)

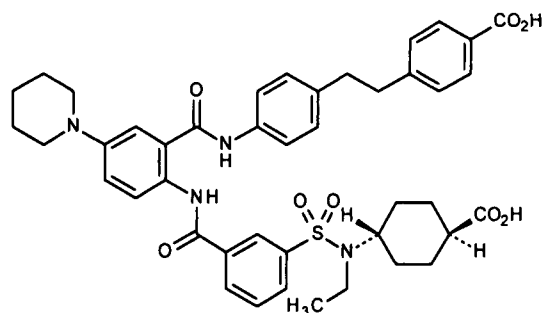
【0082】4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸鉀·鈉水合物

Potassium sodium 4-[2-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxylatocyclohexyl)(ethyl)

sulfamoyl]benzoyl}amino)-5-(piperidin-1-yl)benzoyl]

amino}phenyl)ethyl]benzoate hydrate

之結晶



之 1 鉀 · 1 鈉鹽 · 水合物之結晶

【0083】於 4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸(800 mg)中添加 1,4-二噁烷/水/二甲基亞砜(3:1:1, 80 mL)並使完全溶解，以 VirTis 之冷凍乾燥機(Advantage Plus)加以冷凍乾燥。於獲得的非晶形物(200 mg)中，於室溫添加 1mol/L NaOH 水溶液(256  $\mu$ L)，並使完全溶解。再者，於室溫添加 1mol/L KOH 水溶液(256  $\mu$ L)，添加丙酮 10 mL，並於室溫連續攪拌 2 日。濾取，之後減壓下乾燥，獲得標題化合物 161 mg(75%)。

將粉末 X 射線繞射圖形示於第 8 圖。

粉末 X 射線(射線源 Cu)中的特徵性波峰( $2\theta(^{\circ})$ ):

5.86 附近、9.72 附近、12.32 附近、14.52 附近、15.34 附近、17.70 附近、18.44 附近、19.52 附近、22.12 附近及 23.16 附近

【0084】將示差熱重量同時測定(TG-DTA)結果示於第 16 圖。

吸濕性之測定結果示於第 21 圖。

$^1\text{H}$  NMR 光譜(500MHz, DMSO- $\text{D}_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$  添加):

$\delta$ : 8.29 (1H, s), 8.15-8.10 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz), 7.74 (3H, t,  $J = 4.0$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.37 (1H, s), 7.15 (3H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 3.55-3.49 (1H, m), 3.24-3.15 (6H, m), 2.85 (4H, s), 1.78 (2H, d,  $J = 11.6$  Hz), 1.73-1.62 (5H, m), 1.57-1.53 (2H, m), 1.42-1.31 (4H, m), 1.21 (2H, ddd,  $J = 24.7, 12.5, 3.8$  Hz), 1.13 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

元素分析(測定值) : C: 56.87 ; H: 5.97 ; N: 6.08 ; S: 3.38 ; Na: 2.78 及 K: 4.14 。

溶解度測定 :

於 37°C 30 分鐘振盪條件 : JP2 : 22.5 $\mu$ g/mL , 水 : 2.2 $\mu$ g/mL

於 37°C 24 小時振盪條件 : JP2 : 968.5 $\mu$ g/mL , 水 : 940.7 $\mu$ g/mL

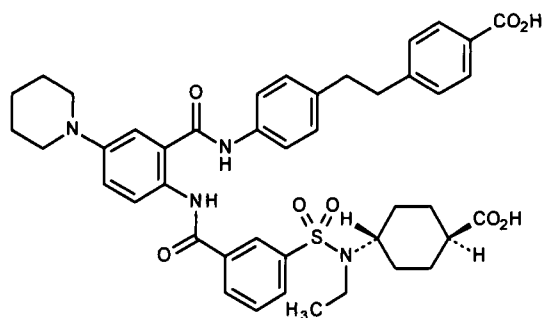
(實施例 7)

【 0085 】 4-[2-(4-{{2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸之單對甲苯磺酸鹽

4-[2-(4-{{2-({3-[(trans-4-carboxylatocyclohexyl)(ethyl)

sulfamoyl]benzoyl}amino)-5-(piperidin-1-yl)benzoyl]

amino}phenyl)ethyl]benzoate mono p-toluenesulfonate  
之結晶



之 1(對甲苯磺酸)鹽之結晶

【0086】於 4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸(2 g)中添加丙酮 100 mL, 於室溫添加 1mol/L 對甲苯磺酸水溶液(2.7 mL), 於室溫連續攪拌 1 日, 並濾取。之後減壓下乾燥, 獲得標題化合物 2.0 g(80%)。

將粉末 X 射線繞射圖形示於第 9 圖。

粉末 X 射線(射線源 Cu)中的特徵性波峰( $2\theta(^{\circ})$ ):

5.44 附近、7.52 附近、10.06 附近、12.04 附近、12.82 附近、15.12 附近、16.42 附近、18.28 附近、19.28 附近及 23.12 附近

【0087】示差熱重重量同時測定(TG-DTA)結果示於第 17 圖。

吸濕性之測定結果示於第 22 圖。

$^1\text{H}$  NMR 光譜(500MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):

$\delta$ : 11.49 (1H, br s), 10.48 (1H, br s), 8.31-8.24 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.90-7.45 (2H, br s), 7.84 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.78 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.47 (2H, dt,  $J = 8.1$ ,

1.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (2H, dd, J = 8.5, 0.6 Hz), 3.64-3.57 (1H, m), 3.47 (4H, br s), 3.22 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.97-2.87 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.09 (1H, tt, J = 12.2, 3.4 Hz), 1.87-1.78 (6H, m), 1.68-1.59 (2H, m), 1.50-1.42 (4H, m), 1.32 (2H, ddd, J = 24.8, 12.5, 4.1 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz)

元素分析(測定值)：C: 62.10；H: 5.95；N: 5.78 及 O: 18.55

溶解度測定：

於 37°C 30 分鐘振盪條件：

JP1：0.7µg/mL，JP2：61.7µg/mL，水：0.2µg/mL，  
Mc pH7.5：639.3µg/mL、

於 37°C 24 小時振盪條件：

JP1：0.1µg/mL，JP2：87.5µg/mL，水：0.2µg/mL，  
稀薄的 McIlvaine 緩衝液 pH6.0：1058.4µg/mL

(實施例 8)

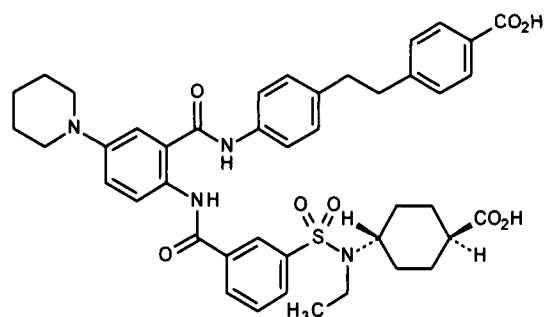
【0088】4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸之一哌啶鹽

4-[2-(4-{[2-({3-[(trans-4-carboxylatocyclohexyl)(ethyl)

sulfamoyl]benzoyl}amino)-5-(piperidin-1-yl)benzoyl]

amino}phenyl)ethyl]benzoate mono piperazine

之結晶



之 1 哌啶鹽之結晶

於 4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸 (800 mg) 中添加無水哌啶 176 mg 與乙腈 50 mL，於室溫連續攪拌 2 日，並濾取。之後減壓下乾燥，獲得標題化合物 760 mg (85%)。

將粉末 X 射線繞射圖形示於第 10 圖。

粉末 X 射線 (射線源 Cu) 中的特徵性波峰 ( $2\theta(^{\circ})$ ) :

4.54 附近、7.02 附近、9.12 附近、10.82 附近、13.70 附近、15.18 附近、18.32 附近、20.00 附近、22.84 附近及 23.66 附近

【0089】示差熱重同時測定 (TG-DTA) 結果示於第 18 圖。

吸濕性之測定結果示於第 23 圖。

$^1\text{H}$  NMR 光譜 (500MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) :

$\delta$ : 11.41 (1H, br s), 10.41 (1H, br s), 8.26 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz), 8.12 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.03 (1H, dq,  $J = 7.9, 0.9$  Hz), 7.79-7.74 (3H, m), 7.58 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.20-7.14 (5H, m), 3.63-3.56 (1H, m), 3.24-3.16 (6H, m), 2.92-2.87 (4H, m), 2.79 (8H, s),

2.09-2.03 (1H, m), 1.84 (2H, d,  $J = 11.9$  Hz), 1.68-1.63 (4H, m), 1.58-1.53 (2H, m), 1.45-1.40 (4H, m), 1.34-1.25 (2H, m), 1.13 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz)

元素分析(測定值)：C: 63.60，H: 6.80，N: 9.56，O: 16.04 及 S: 3.80

溶解度測定：

於 37°C 30 分鐘振盪條件：

JP1: 1.4 μg/mL, JP2: 105.7 μg/mL, 水: 31.7 μg/mL, Mc pH6.0: 3.3 μg/mL

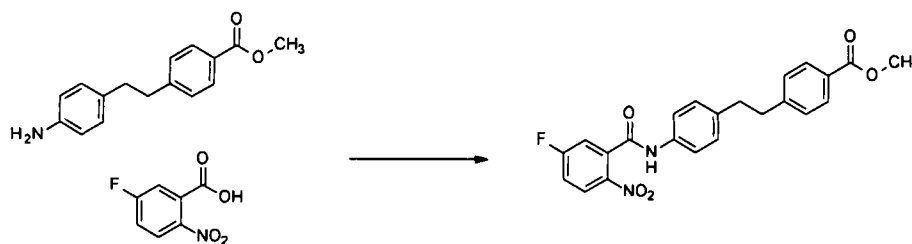
於 37°C 24 小時振盪條件：

JP1: 1.4 μg/mL, JP2: 137.8 μg/mL, 水: 429.5 μg/mL, Mc pH6.0: 0.2 μg/mL

(參考例 1)

**【0090】** 4-[2-(4-{[2-({3-[(反式-4-羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸

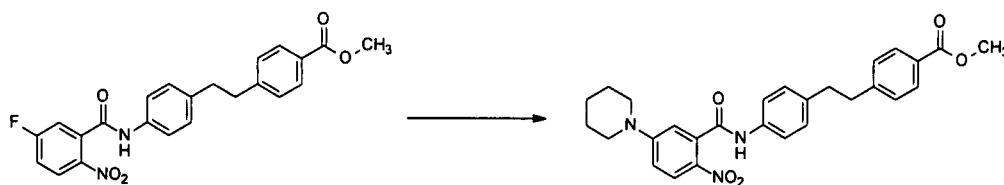
(1a) 4-(2-{4-[(5-氟-2-硝基苯甲醯基)胺基]苯基}乙基)苯甲酸甲酯



**【0091】** 於 5-氟-2-硝基苯甲酸 (4.07 g) 與 4-[2-(4-胺基苯基)乙基]苯甲酸甲酯 (CAS 登錄號: 1346136-01-3, WO2011136269) (5.10 g) 之 DCM (70 mL) 懸浮液中，於室

溫添加 WSC(5.74 g)。反應混合物於室溫攪拌 1 小時，以飽和氯化銨溶液稀釋，以乙酸乙酯提取。有機層以飽和碳酸氫鈉及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，而濃縮。殘渣物以管柱層析純化，將獲得的固體於二異丙基醚中研磨粉碎，濾取，減壓下乾燥，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 6.70 g(79%)。

【0092】(1b) 4-[2-(4-{[2-硝基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸甲酯



【0093】將參考例(1a)所獲得的化合物(9.42 g)與哌啶(6.6 mL)之 THF(70mL)溶液於 50°C 攪拌 3 小時。將反應混合物濃縮，於水及乙酸乙酯中攪拌、濃縮。殘渣物於乙酸乙酯/己烷中研磨粉碎，濾取，減壓下乾燥，獲得呈黃色固體之標題化合物 10.3 g(95%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.09 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.22 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.84-6.78 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.50-3.42 (4H, m), 3.00-2.87 (4H, m), 1.74-1.64 (6H, m).

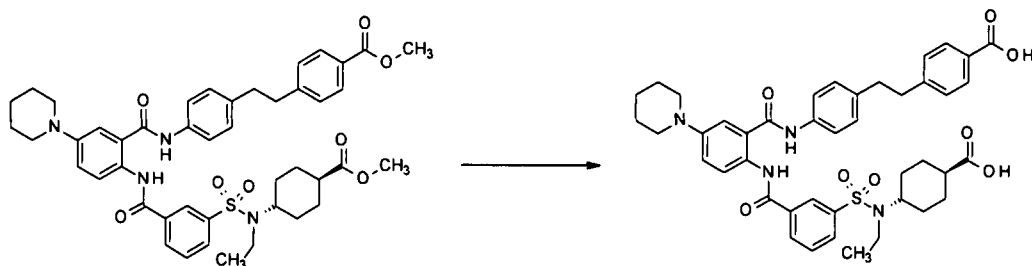
【0094】(1c) 4-[2-(4-{[2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸甲酯



(9.29 g)、HBTU(15.4 g)、DIPEA(10.6 mL)之 DMF(70 mL) 溶液於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物以水稀釋，以乙酸乙酯提取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮。將獲得的固體於乙酸乙酯中研磨粉碎，濾取，減壓下乾燥，獲得呈黃色固體之標題化合物 15.4 g(94%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.54 (1H, s), 8.60 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 8.44 (1H, s), 8.12 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.88 (1H, s), 7.61 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.19-7.14 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.69-3.64 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.29 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.16 (4H, t,  $J = 5.5$  Hz), 3.00-2.93 (4H, m), 2.18-2.08 (1H, m), 2.02-1.94 (2H, m), 1.78-1.69 (6H, m), 1.64-1.58 (2H, m), 1.50-1.40 (4H, m), 1.25 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

【 0098 】 (1e)4-[2-(4-{[2-({3-[(反式 -4- 羧基環己基)(乙基)胺磺醯基]苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸



【 0099 】 於參考例(1d)所獲得的化合物(15.4 g)之 THF/甲醇(1:2, 150 mL)懸浮液中，於室溫添加 5N NaOH 水溶液(19 mL)。將反應混合物加熱至 50°C，並攪拌 5

小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加 1N HCl(反應混合物為白濁的量)，以水稀釋，之後以乙酸乙酯提取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。殘渣物以管柱層析純化，將獲得的固體於乙酸乙酯中研磨粉碎，濾取，減壓乾燥，獲得呈黃色固體之標題化合物 14.7g(98%)。

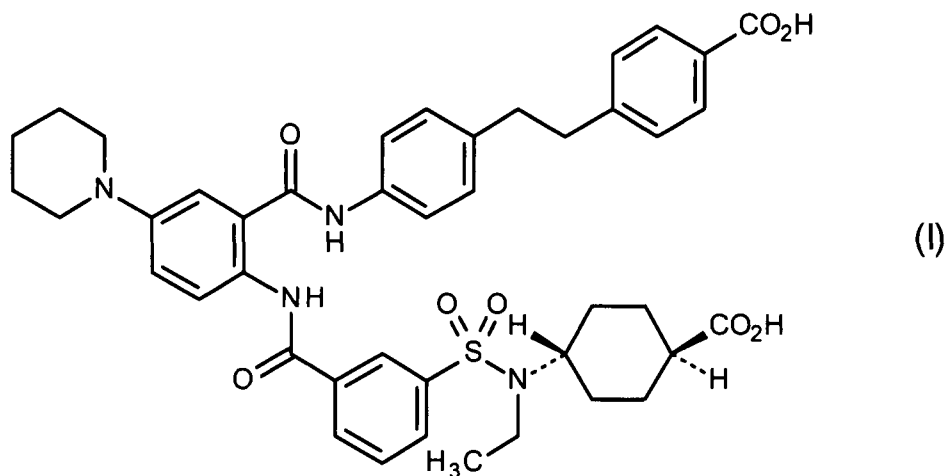
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 11.38 (1H, s), 10.39 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.15-8.08 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.76 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.34 (3H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.18 (3H, d,  $J = 8.2$  Hz), 3.66-3.55 (1H, m), 3.25-3.18 (6H, m), 2.98-2.85 (4H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.84 (2H, br d,  $J = 12.1$  Hz), 1.70-1.62 (4H, m), 1.60-1.52 (2H, m), 1.51-1.41 (4H, m), 1.38-1.25 (2H, m), 1.13 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).  
MS(ESI)  $m/z$ : 781 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

### 【符號說明】

無。

## 申請專利範圍

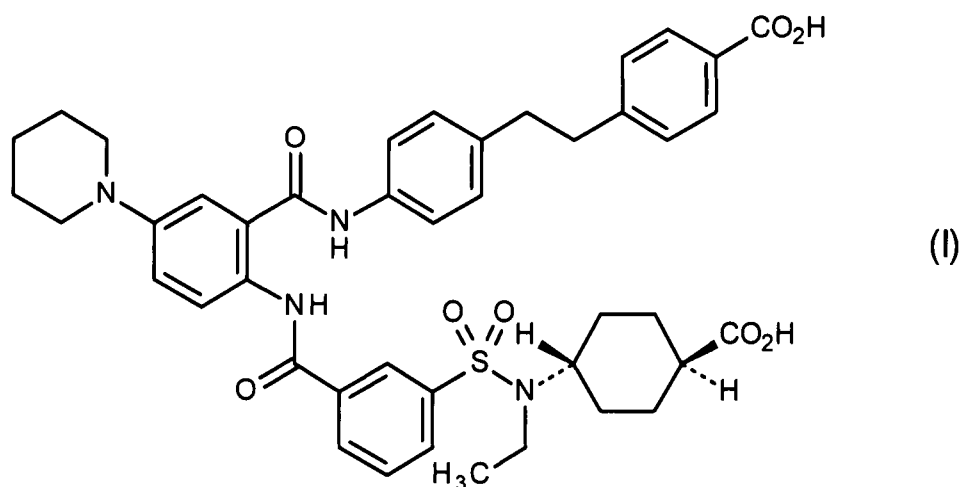
1. 一種具有式(I)的化合物之鹽或其水合物之結晶，



2. 如請求項 1 之化合物之鹽或其水合物之結晶，其中鹽為二鈉鹽。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物之鹽或其水合物之結晶，其中水合物為三水合物。

4. 一種具有式(I)的化合物之二鈉鹽三水合物之結晶，

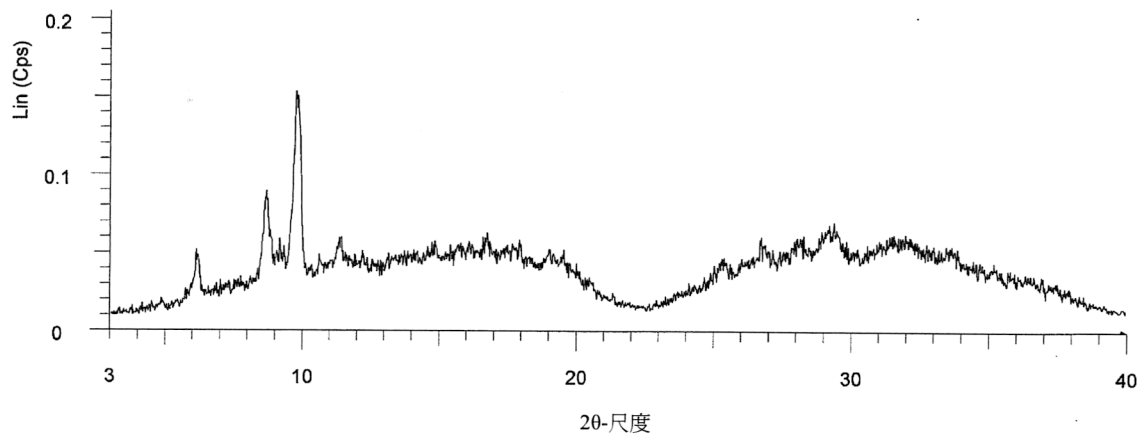


5. 如請求項 4 之結晶( $\alpha$  結晶)，其於使用 Cu 作為射線源的粉末 X 射線解析， $2\theta(^{\circ})$ 於 5.72 附近、10.10 附近、10.96 附近、11.98 附近、13.34 附近、15.02 附近、17.26 附近、20.26 附近、21.66 附近及 22.36 附近顯示波峰。

- 6.如請求項 2 之結晶( $\beta$  結晶)，其於使用 Cu 作為射線源的粉末 X 射線解析， $2\theta(^{\circ})$ 於 5.82 附近、9.78 附近、11.18 附近、12.26 附近、12.86 附近、15.38 附近、16.34 附近、18.34 附近、19.68 附近及 22.54 附近顯示波峰。
- 7.如請求項 2 之結晶( $\gamma$  結晶)，其於使用 Cu 作為射線源的粉末 X 射線解析， $2\theta(^{\circ})$ 於 5.82 附近、9.78 附近、11.18 附近、12.26 附近、12.86 附近、15.38 附近、16.34 附近、18.34 附近、19.68 附近及 22.54 附近顯示波峰。
- 8.如請求項 2 之結晶( $\delta$  結晶)，其於使用 Cu 作為射線源的粉末 X 射線解析， $2\theta(^{\circ})$ 僅於 6.04 附近顯示波峰。
- 9.一種醫藥組成物，其含有選自如請求項 1 至 8 中任一項之結晶。
- 10.如請求項 9 之醫藥組成物，其係用以使用作為磷攝取之抑制劑。
- 11.如請求項 9 之醫藥組成物，其係用以高磷血症之預防或治療。
- 12.一種如請求項 1 至 8 中任一項之結晶之用途，其係用以製造高磷血症之預防或治療用之醫藥組成物。
- 13.如請求項 1 至 8 中任一項之結晶，其係用以高磷血症之預防或治療中之用途。
- 14.一種高磷血症之預防或治療方法，其係藉由投予有效量之如請求項 1 至 8 中任一項之結晶。

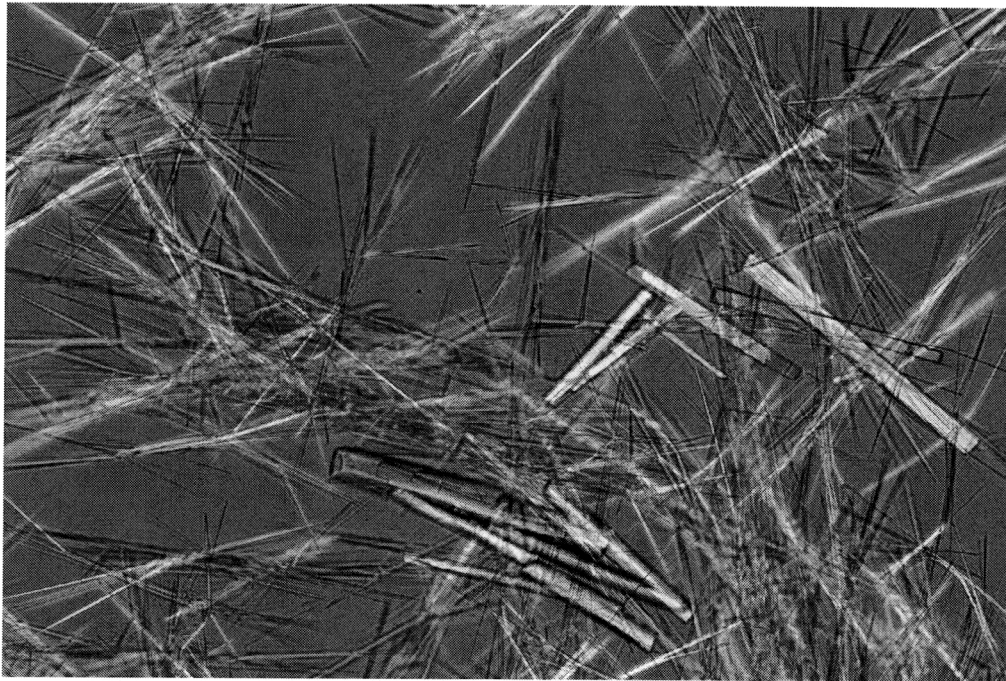
## 圖式

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶： $\alpha$  結晶與  $\epsilon$  結晶之混合物)



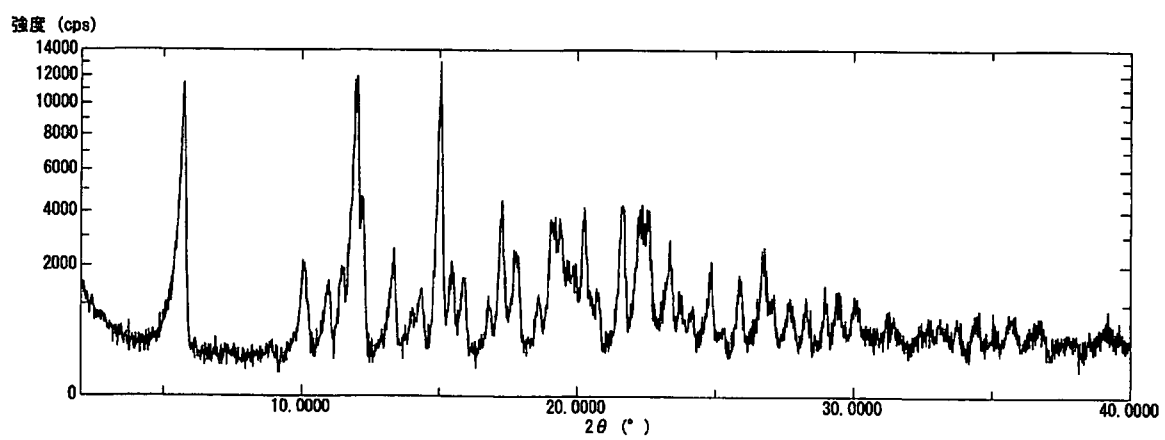
第 1 圖

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶： $\alpha$  結晶與  $\epsilon$  結晶之混合物)



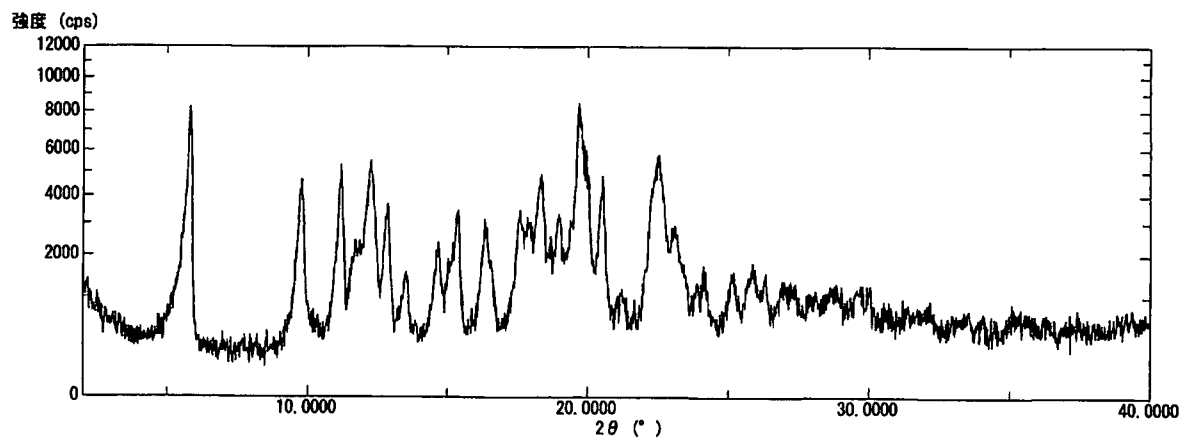
第 2 圖

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶： $\alpha$  結晶)



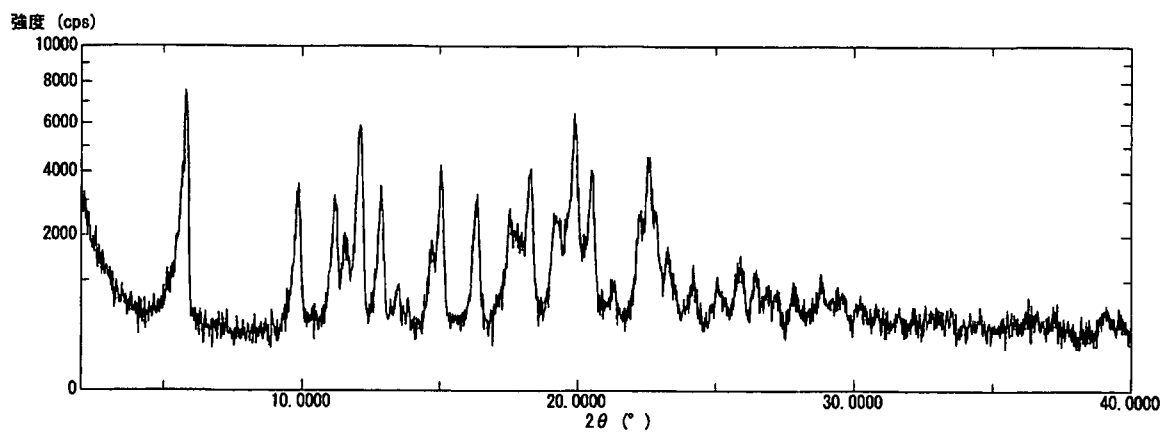
第 3 圖

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶： $\beta$  結晶)



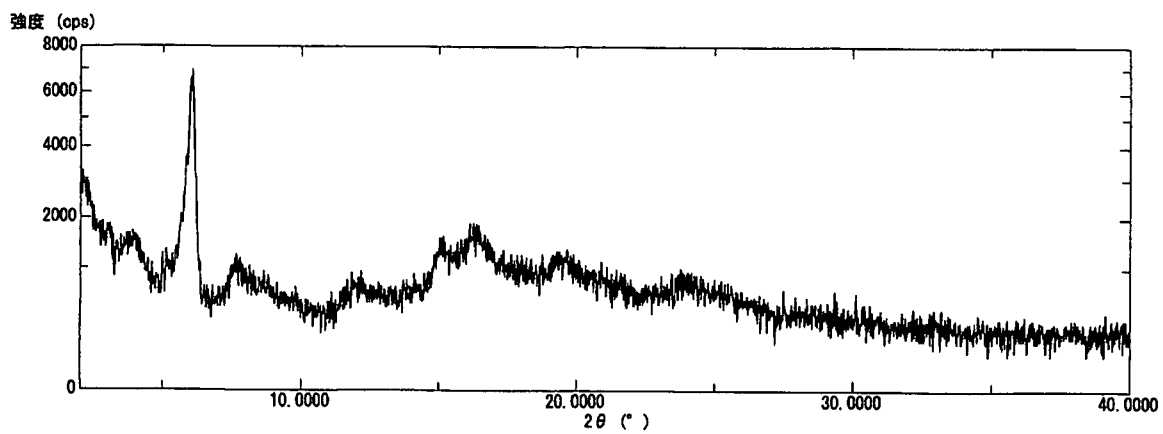
第 4 圖

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶： $\gamma$  結晶)



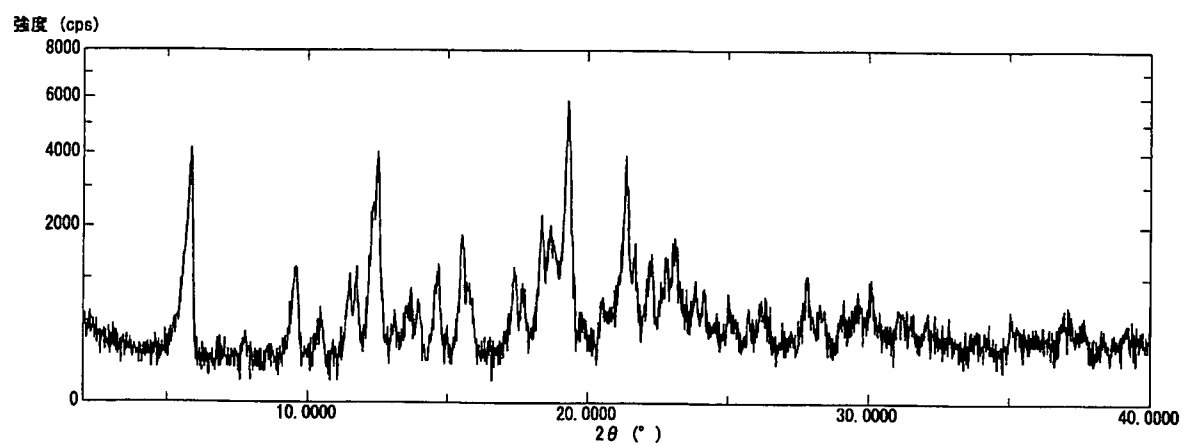
第 5 圖

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶： $\delta$  結晶)



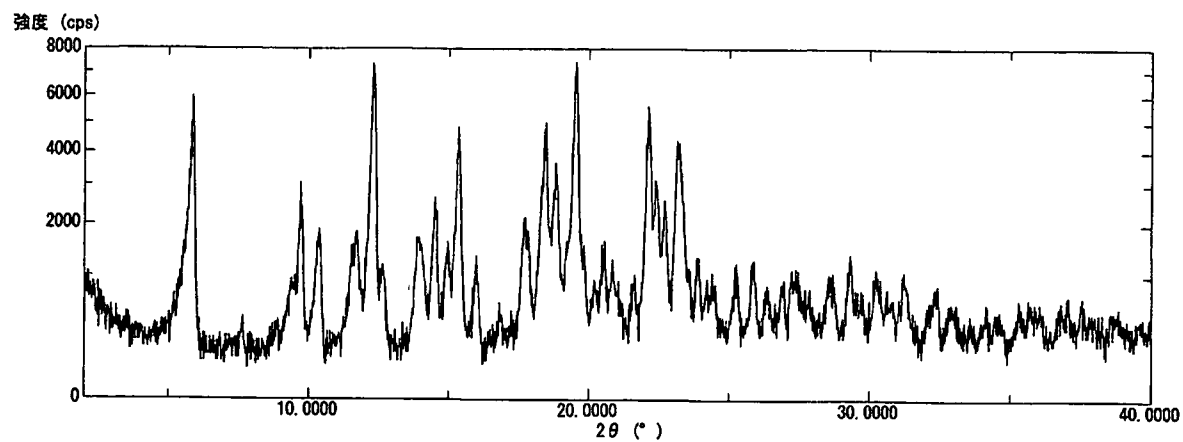
第 6 圖

(2 鉀鹽之結晶)



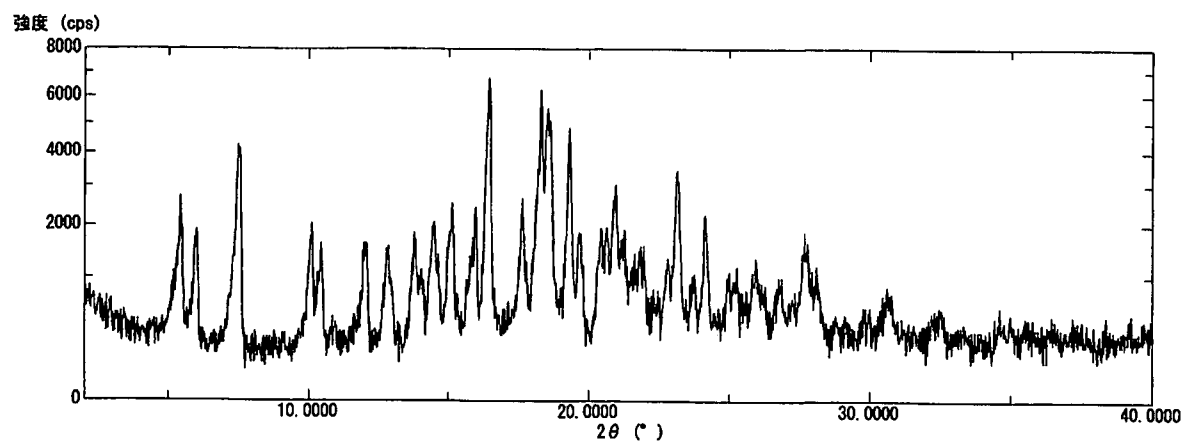
第 7 圖

(1 鉀 · 1 鈉鹽之結晶)



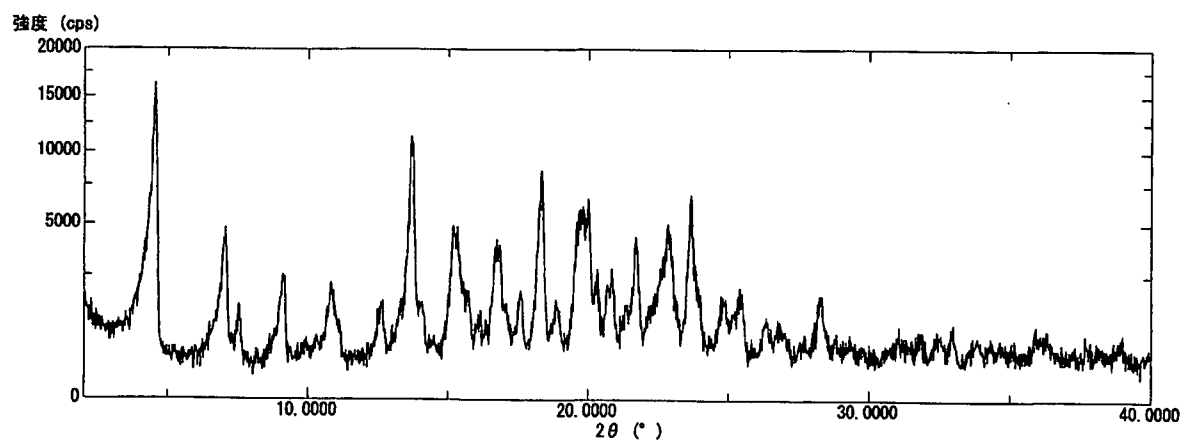
第 8 圖

(1(對甲苯磺酸)鹽之結晶)



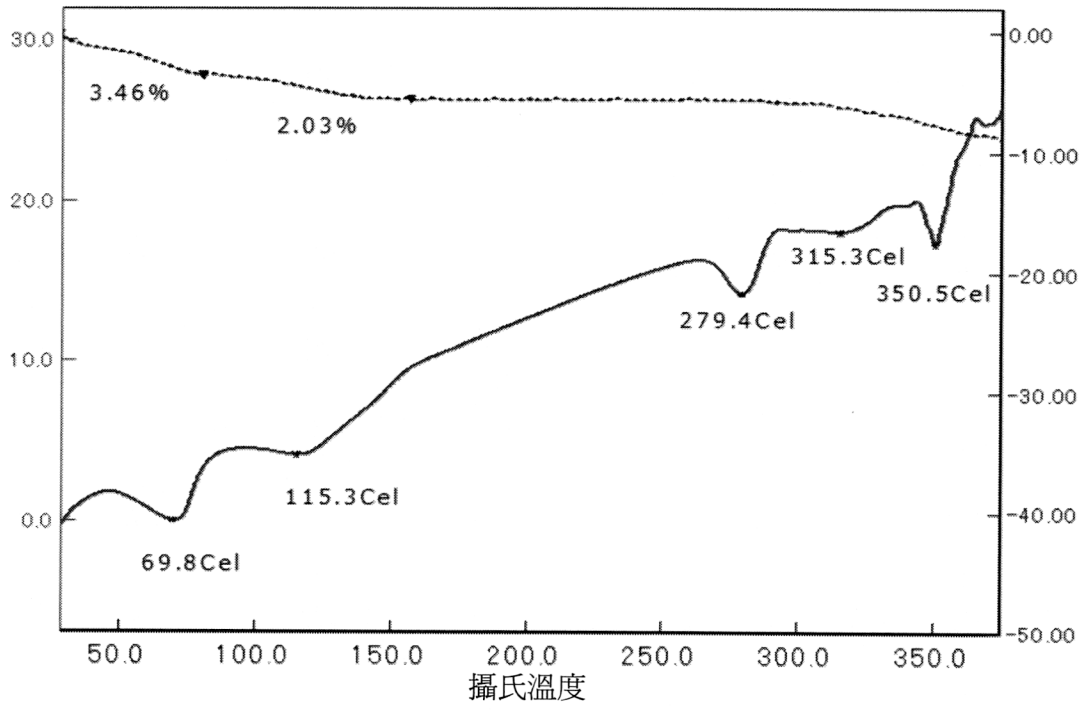
第 9 圖

(1 哌啶鹽之結晶)



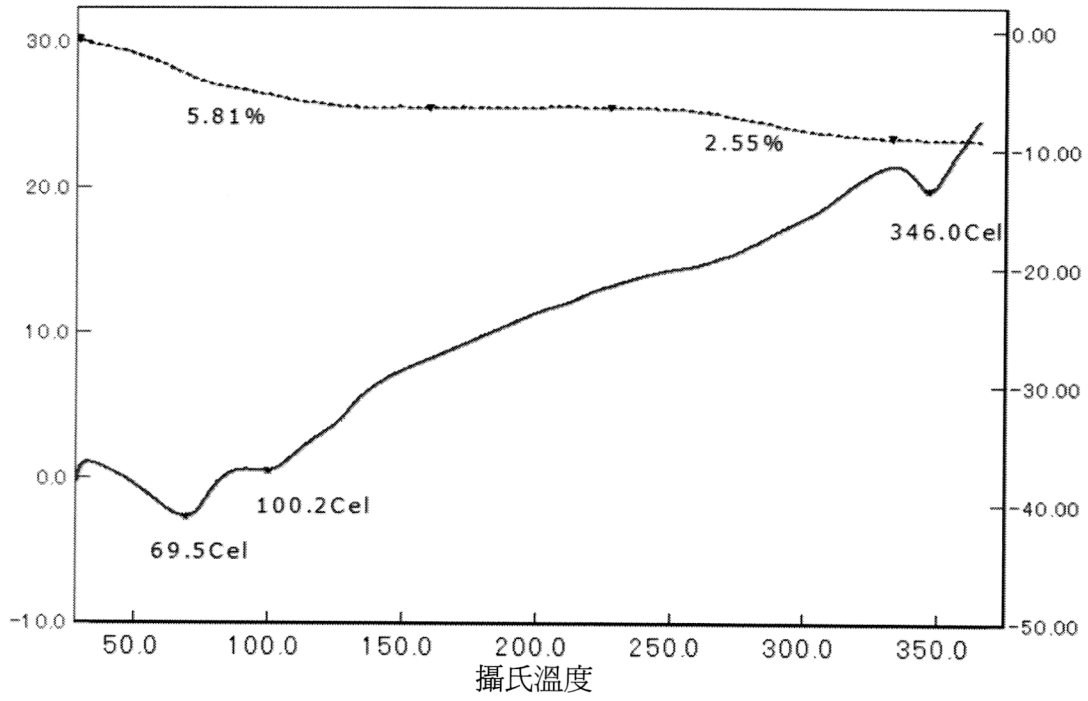
第 10 圖

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶：α 結晶)



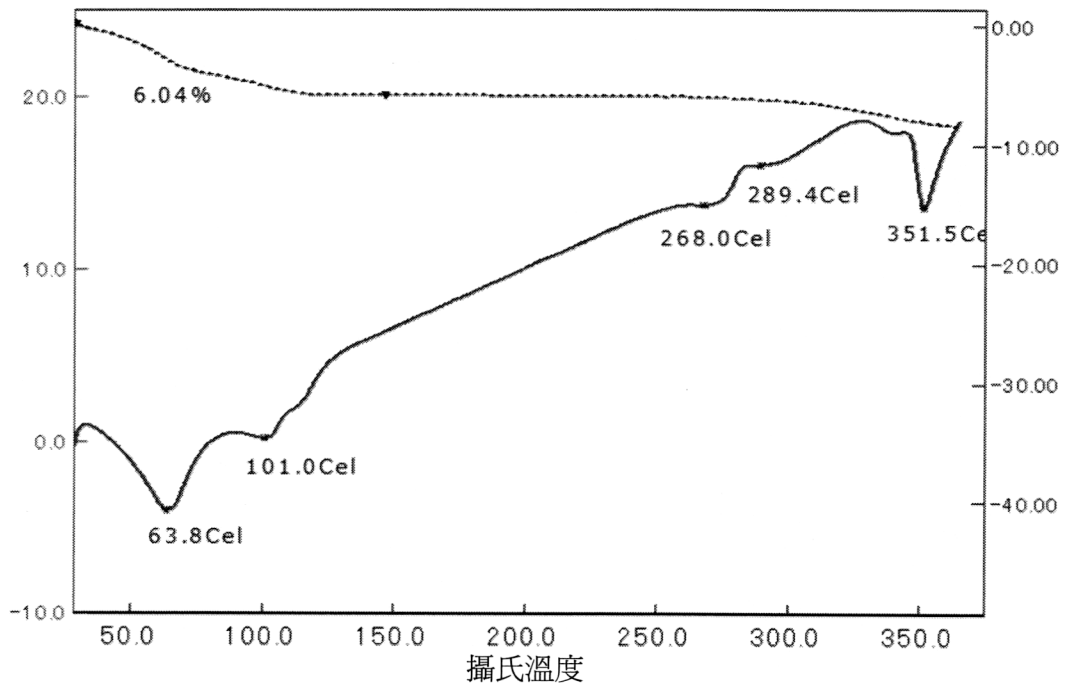
第 11 圖

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶：β 結晶)



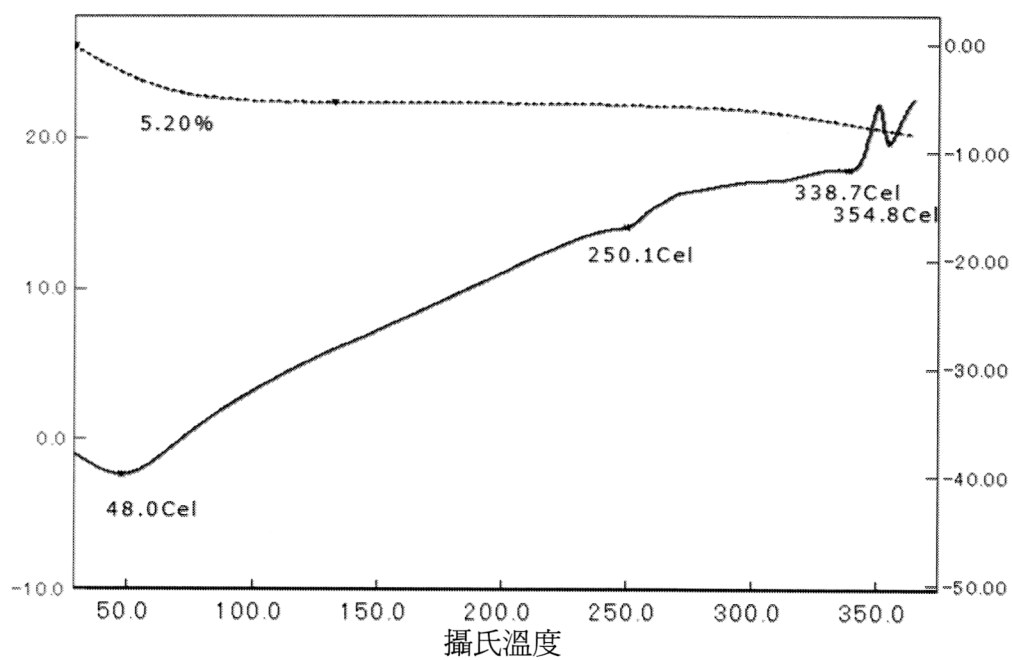
第 12 圖

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶：γ 結晶)



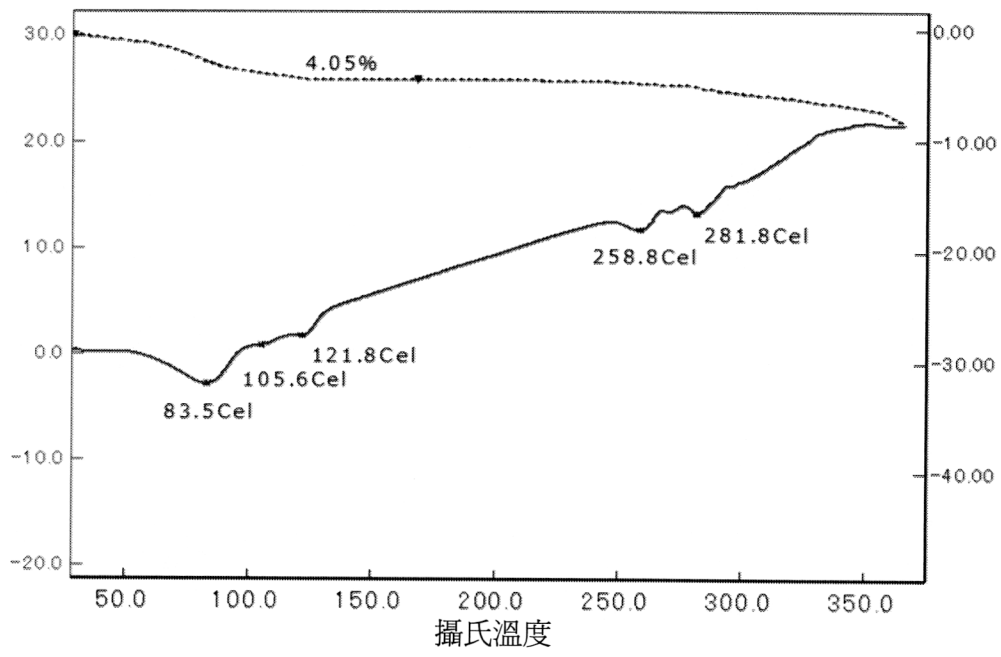
第 13 圖

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶：δ 結晶)



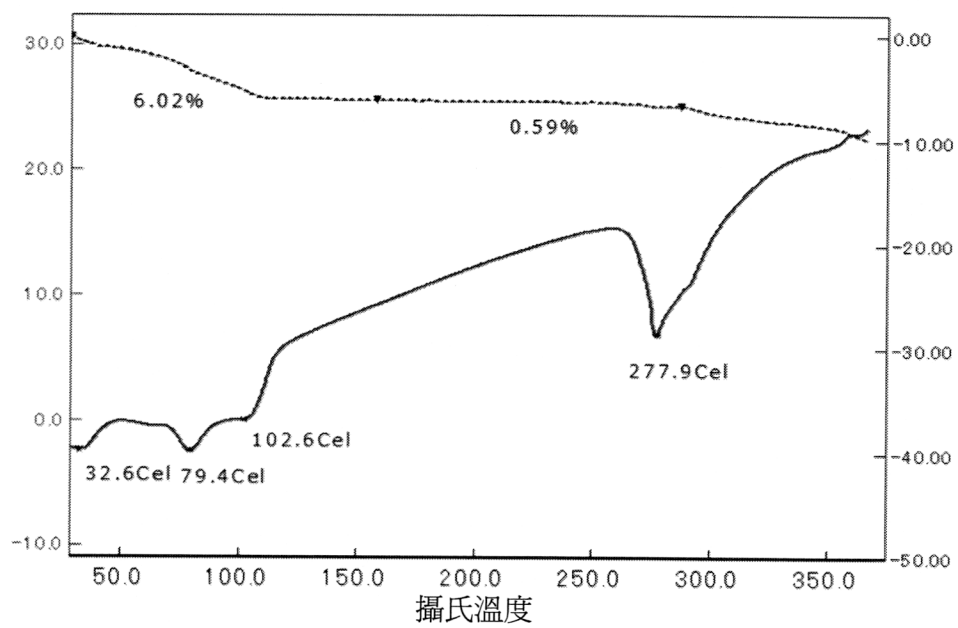
第 14 圖

(2 鉀鹽之結晶)



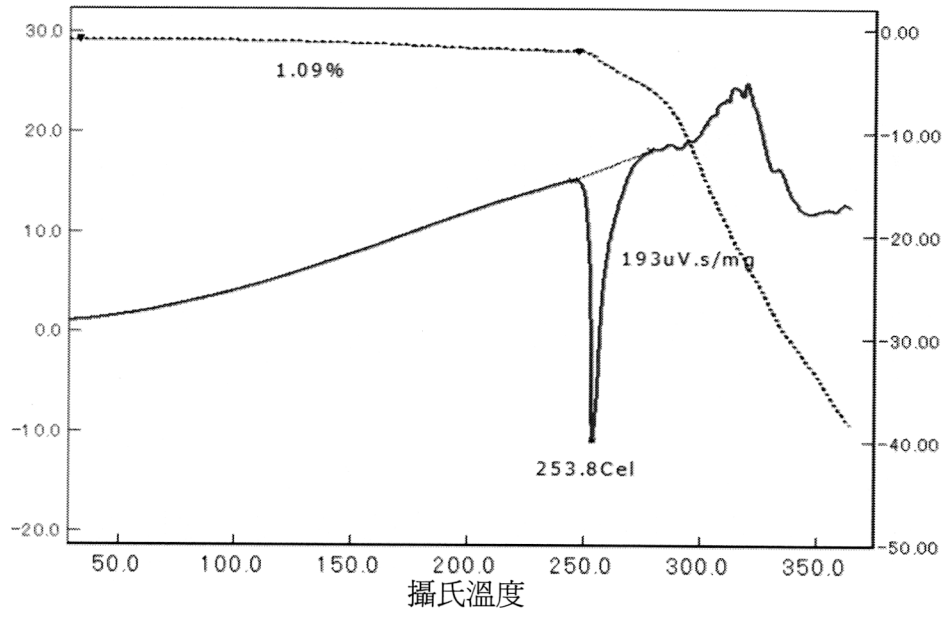
第 15 圖

(1 鉀 · 1 鈉鹽之結晶)



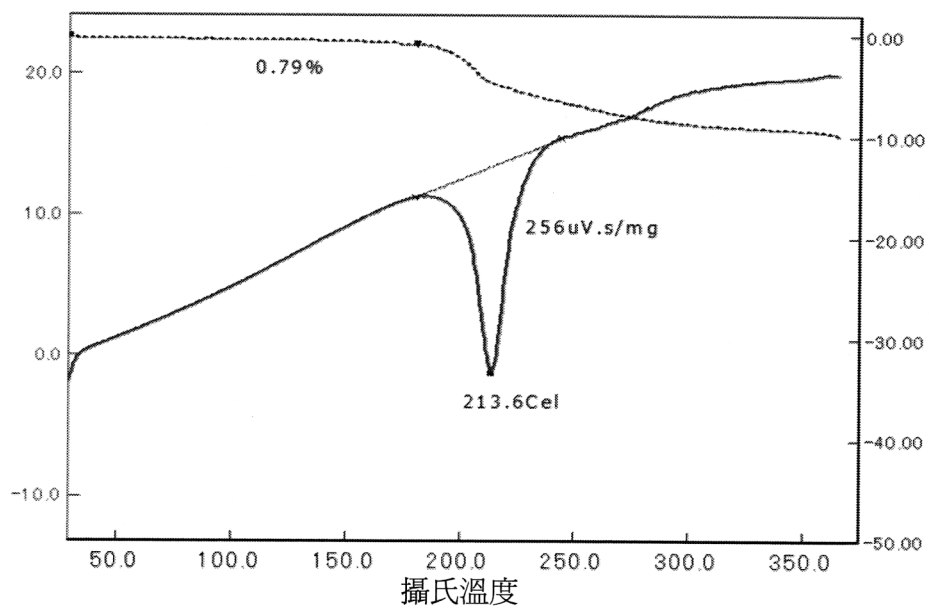
第 16 圖

(1(對甲苯磺酸)鹽之結晶)



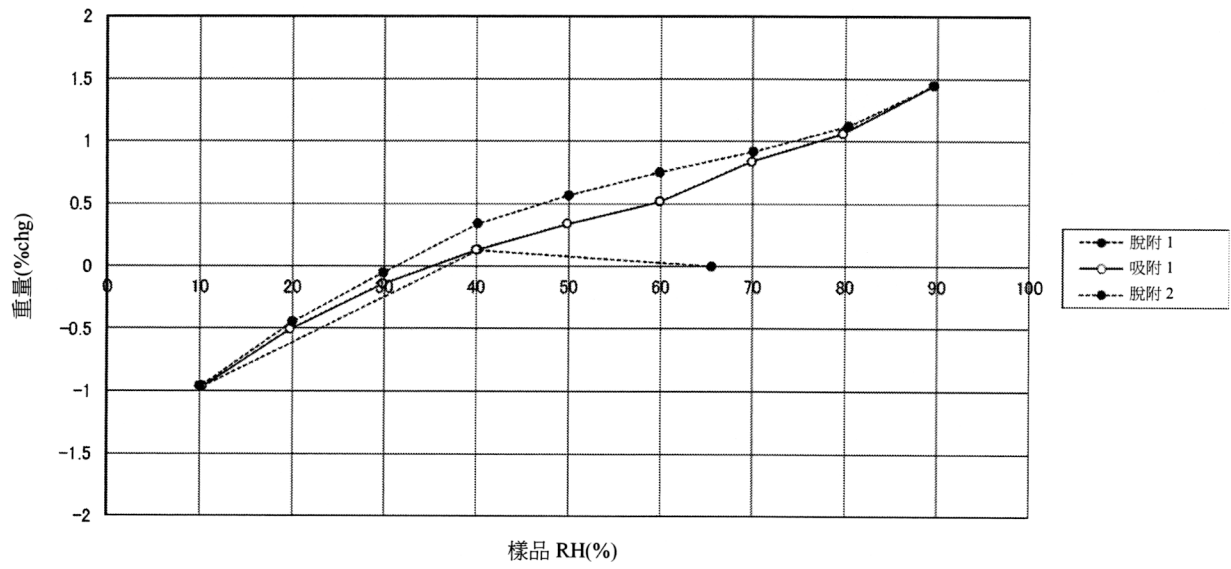
第 17 圖

(1 派吡鹽之結晶)



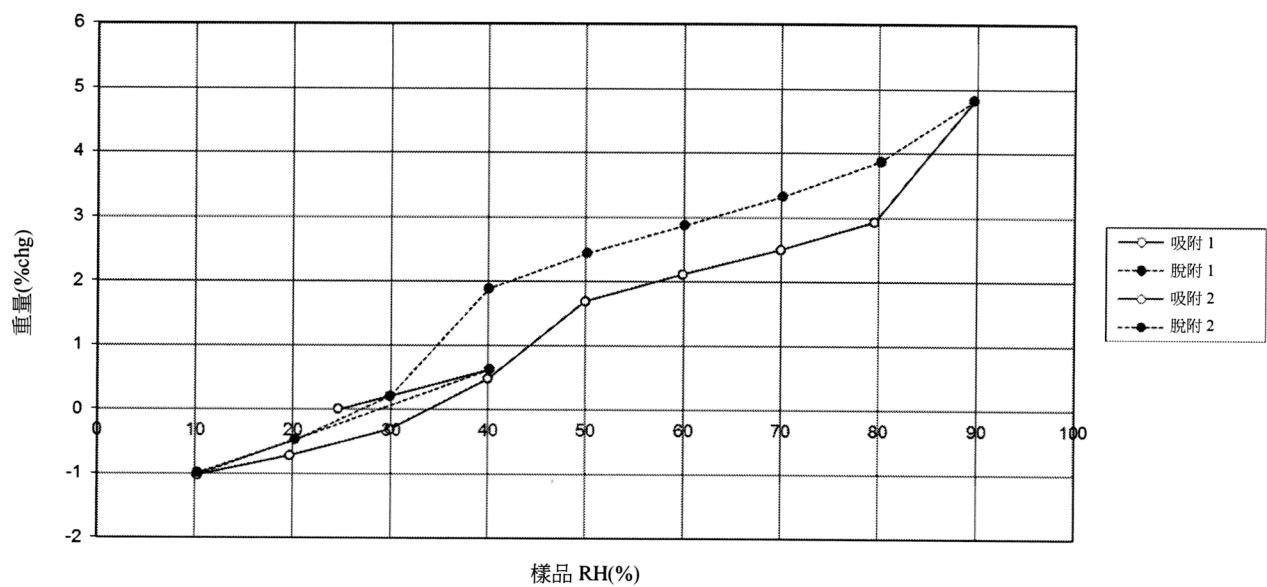
第 18 圖

(2 鈉鹽 · 3 水合物之結晶：α 結晶)



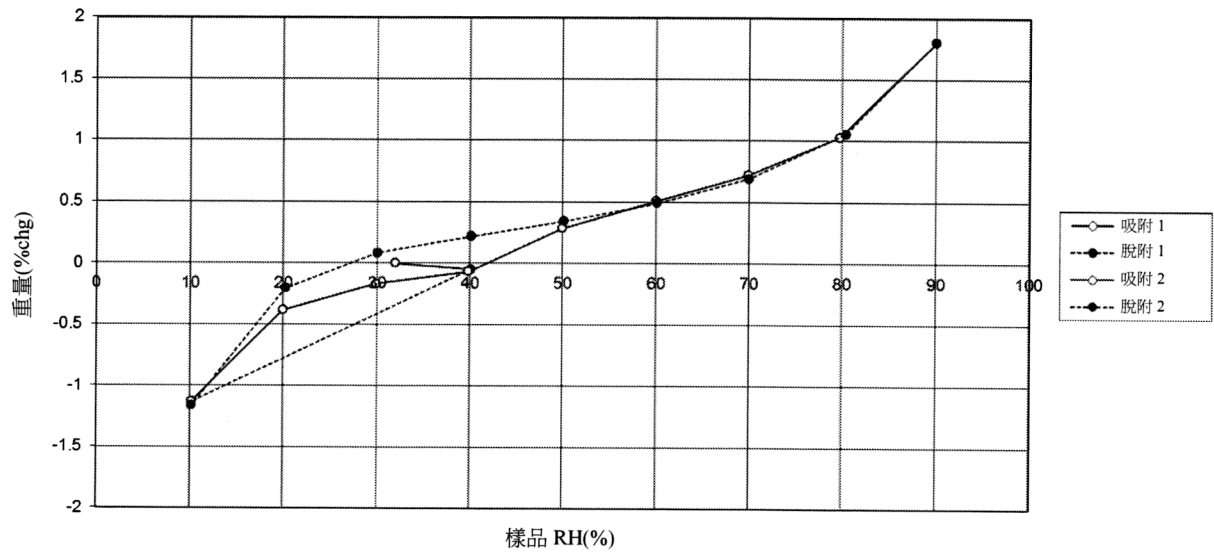
第 19 圖

(2 鉀鹽之結晶)



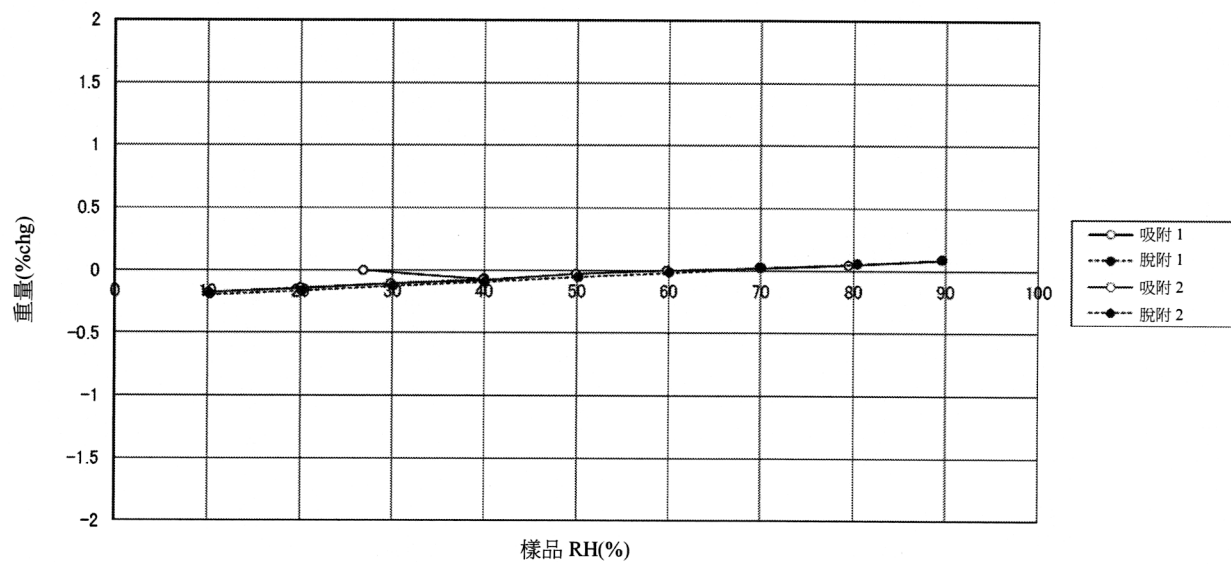
第 20 圖

(1 鉀 · 1 鈉鹽之結晶)



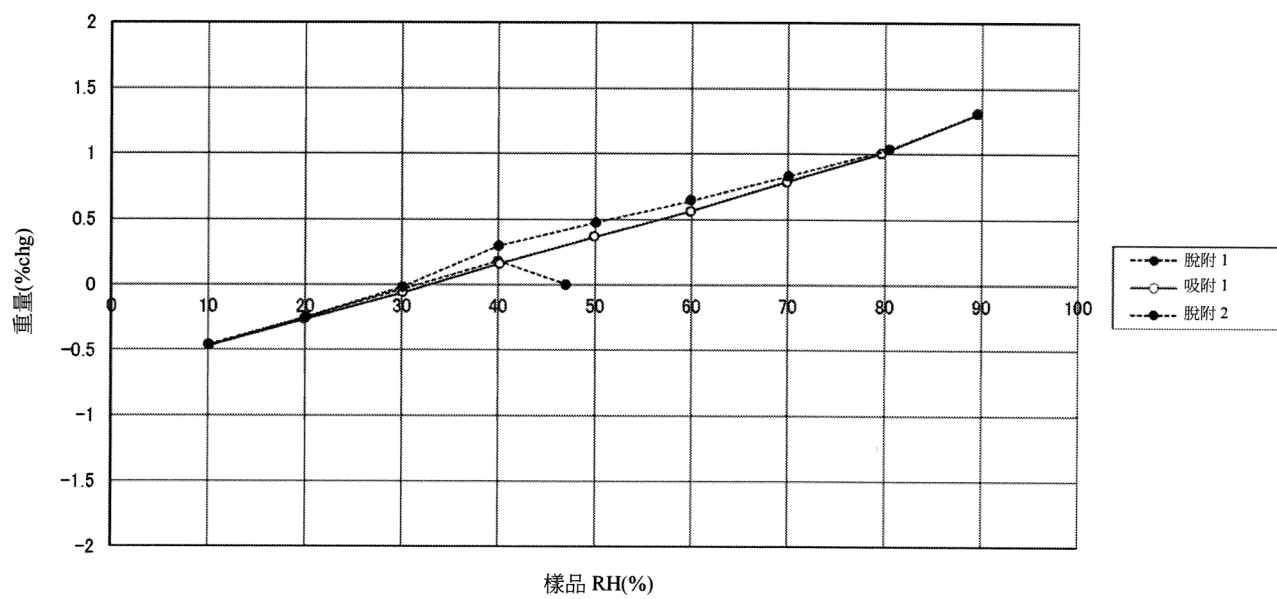
第 21 圖

(1(對甲苯磺酸)鹽之結晶)



第 22 圖

(1 派吡鹽之結晶)



第 23 圖