



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202502767 A

(43) 公開日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 16 日

(21) 申請案號：113120087

(22) 申請日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 30 日

(51) Int. Cl. : C07D471/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2023/05/31 日本

2023-090561

(71) 申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72) 發明人：宇野貴夫 UNO, TAKAO (JP)；武田大典 TAKEDA, DAISUKE (JP)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：10 共 47 頁

(54) 名稱

喹啉取代化合物之結晶

(57) 摘要

本發明之課題在於提供一種具有 EGFR 抑制能力之化合物或其鹽之結晶，且其係在穩定性(熱、純度)及/或低吸濕性之一種以上特性中良好的結晶。

若依據本發明之一態樣，可提供一種於粉末 X 射線繞射光譜中，在繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為指定角度具有峰值之(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之結晶形態。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

喹啉取代化合物之結晶

【中文】

本發明之課題在於提供一種具有EGFR抑制能力之化合物或其鹽之結晶，且其係在穩定性(熱、純度)及/或低吸濕性之一種以上特性中良好的結晶。

若依據本發明之一態樣，可提供一種於粉末X射線繞射光譜中，在繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為指定角度具有峰值之(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之結晶形態。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

喹啉取代化合物之結晶

【技術領域】

【0001】 本發明係有關於一種喹啉取代化合物之結晶及其結晶化方法等。

【先前技術】

背景技術

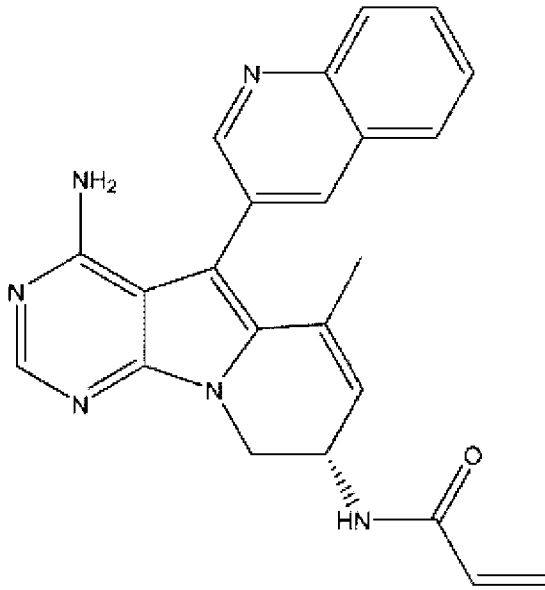
【0002】 EGFR(上皮生長因子受體(Epidermal Growth Factor Receptor))係受體型酪胺酸激酶，會在正常組織中與配體之上皮生長因子(Epidermal Growth Factor；EGF)結合而發揮生理機能，而在上皮組織中有助於增殖、細胞凋亡抑制等(非專利文獻1)。

【0003】 EGFR亦為致癌基因之一，已知在各種各樣的癌症種類，例如頭頸部癌、乳癌、大腸癌、食道癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、腦瘤等中，會有EGFR基因之擴增、蛋白質之高表現、突變(非專利文獻2)。於日本及歐美各國，人口每10萬人中約170人至360人每年因癌而死亡，佔據死因的上位(非專利文獻3)。其中因肺癌造成的死亡人數於全世界一年內高達約140萬人，且非小細胞肺癌佔肺癌的80%以上，因此希望能開發有效的治療法(非專利文獻4)。

【0004】 作為具有EGFR抑制活性之抗腫瘤劑，於專利文獻1記載有以下述式(I)表示的化合物。

【0005】 [化1]

式 (1)



【0006】此喹啉取代化合物係(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(以下，於本說明書中，亦將(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺稱為「化合物(1)」)。

【0007】一般而言，使用化合物來作為醫藥品之有效成分時，為了穩定保持品質，化合物之化學上及物理上的穩定性係必須者。因此希望所得到的化合物呈穩定結晶形，但在結晶中，即便是相同分子，仍會有存在結晶中分子排列不同的多晶態的情況。已知若結晶形不同，則以粉末X射線繞射測量(XRD測量)得到的峰值會不同，此外，已知於各個結晶形中，溶解性、穩定性、吸濕性等物性會不同。在醫藥品開發中，從品質、製造等之觀點來看，發現最適合的結晶是有所需求的。

【0008】於專利文獻1中記載到，於(S)-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-4,8-二胺及(S)-6-亞甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-4,8-二胺混合物之乙腈及水之溶液中，添加二異丙基乙基胺及丙烯醯氯之乙腈溶液並攪拌，反應後使用水、飽和碳酸氫鈉及乙酸乙酯來萃取，其後進行乾

燥及純化，藉此得到化合物(1)。然而，並未記載到藉由該方法而得到的化合物(1)為何種結晶形。此外亦完全未具體揭示化合物(1)或其鹽可形成何種結晶形，且其結晶形具有何種物性。

習知技術文獻

專利文獻

【0009】 [專利文獻1]國際公開WO2015/025936號小冊

非專利文獻

【0010】 [非專利文獻1]Nature Rev. Cancer, vol. 6, pp803-811 (2006)

[非專利文獻2]J. Clin. Oncol., vol. 19, 32s-40s (2001)

[非專利文獻3]總務省 統計局首頁/統計數據/世界之統計「世界之統計2022」第14章 國民生活/社會保障 14-1 死因別死亡率

[非專利文獻4]Lung Cancer, vol. 69, pp1-12 (2010)

【發明內容】

發明概要

發明欲解決之課題

【0011】 當使用化合物來作為醫藥品之有效活性成分時，為了穩定保持品質，及/或輕易進行保管管理，而希望作成化合物的穩定結晶形。此外，化合物之結晶形較佳係具有低吸濕性等。然而，難以預測特定之化合物或其鹽是否會形成結晶，且何種結晶形在穩定性等物性上優異。

【0012】 有鑒於如前述的狀況，具有EGFR抑制能力之化合物或其鹽之結晶，且其係在熱穩定性、保存穩定性及/或低吸濕性等之一種以上特性中良好的結晶係有所需求的。本揭示之目的在於提供一種具有熱穩定性、保存穩定性及/或低吸濕性等之一種以上特性之化合物(1)。本揭示之目的亦在於提供一種作為醫藥品或醫藥品活性藥物成份有用的化合物(1)之結晶。此外本揭示之目的亦在

於提供一種化合物(1)之結晶的製造方法。

用以解決課題之手段

【0013】 本發明人等進行全心研究後，得到在熱穩定性、保存穩定性，及/或低吸濕性之特性中具有良好的性質之化合物(1)之游離體之結晶形。

【0014】 亦即，本發明提供例如接下來的[1]~[16]。

[1]

一種(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶，其於以CuK α 特性X射線所測量的粉末X射線繞射光譜中，在3個以上之繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)具有峰值，該繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)係選自於 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 。

[2]

一種(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶，其於以CuK α 特性X射線所測量的粉末X射線繞射光譜中，在5個以上之繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)具有峰值，該繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)係選自於 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 。

[3]

一種(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶，其於以CuK α 特性X射線所測量的粉末X射線繞射光譜中，在7個以上之繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)具有峰值，該繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)係為選自於 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 。

[4]

一種(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶，具有與圖1所示的以CuK α 特性X射線所測量的粉末X射線繞射光譜實質相同的粉末X射線繞射光譜。

[5]

如[1]~[4]中任一項所記載的結晶，其以示差熱-熱重量同步分析來決定的吸熱峰值(峰值頂端值)係在244°C附近。

[6]

如[1]~[5]中任一項所記載的結晶，其結晶純度在50重量%以上(宜在75重量%以上，且較佳在80重量%以上，又更佳在95重量%以上)。

[7]

如[1]~[6]中任一項所記載的結晶，其化學純度在90%以上(宜在95%以上，且較佳在97%以上，又更佳在98%以上)。

[8]

一種醫藥組成物，含有如[1]~[7]中任一項所記載的結晶。

[9]

一種醫藥組成物，包含如[1]~[7]中任一項所記載的結晶及藥學上可容許的載劑。

[10]

一種抗腫瘤劑，含有如[1]~[7]中任一項所記載的結晶。

[11]

一種如[1]~[7]中任一項所記載的(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶之製造方法，包含：在含有選自於由低級醇、非質子性極性溶劑及水所構成之群組之至少1種之溶劑中(在1種溶劑中，或在2種以上之混合溶劑中)，攪拌(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之步驟。

[12]

一種如[1]~[7]中任一項所記載的(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二

氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶之製造方法，包含：在低級醇及水之混合溶劑或是非質子性極性溶劑及水之混合溶劑中，將(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺進行溶解結晶化之步驟。

[13]

如[12]所記載的(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶之製造方法，包含在乙醇及水之混合溶劑(乙醇:水=4:1~0.25:1，宜為3:1~0.25:1，且較佳為2:1~0.25:1，又更佳為1.5:1~0.5:1，又再更佳為1:1~0.5:1，特佳為0.67:1~0.5:1，且最佳為0.5:1)，或乙腈及水之混合溶劑(乙腈:水=3:1~0.15:1，宜為1.5:1~0.15:1，且較佳為1:1~0.15:1，又更佳為0.67:1~0.33:1，又再更佳為0.5:1~0.33:1，且特佳為0.5:1)中，將(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺進行溶解結晶化之步驟。

[14]

如[12]或[13]所記載的(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶之製造方法，其中(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之化學純度在90%以上(宜在95%以上，且較佳在97%以上，又更佳在98%以上，又再更佳在99%以上)。

[15]

一種方法，係腫瘤之治療方法，包含對需要其之對象口服投予如[1]~[7]中任一項所記載的結晶之有效量。

[16]

一種如[1]~[7]中任一項所記載的結晶之用途，係用於製造口服投予用之抗腫瘤劑。

發明效果

【0015】 若依據本發明之一態樣，可提供一種具有EGFR抑制能力之化合物或其鹽之結晶，且其係在熱穩定性、保存穩定性及/或低吸濕性等之特性中良好的結晶。

【圖式簡單說明】

【0016】 [圖1]表示於實施例1得到的化合物(1)之I型結晶之粉末X射線繞射光譜(縱軸表示強度(計數)，橫軸表示繞射角(2θ))。

[圖2]表示於實施例1得到的化合物(1)之I型結晶之示差熱-熱重量同步分析(TG-DTA)之結果(左縱軸表示TG曲線中的重量(%)，右縱軸表示DTA曲線中的熱流束(μV)，橫軸表示溫度($^{\circ}\text{C}$))。

[圖3]表示於實施例2得到的化合物(1)之I型結晶之粉末X射線繞射光譜(縱軸表示強度(計數)，橫軸表示繞射角(2θ))。

[圖4]表示於比較例1得到的化合物(1)之溶劑合結晶b型之粉末X射線繞射光譜(縱軸表示強度(計數)，橫軸表示繞射角(2θ))。

[圖5]表示於比較例1得到的化合物(1)之溶劑合結晶b型之示差熱-熱重量同步分析(TG-DTA)之結果(左縱軸表示TG曲線中的重量(%)，右縱軸表示DTA曲線中的熱通量(μV)，橫軸表示溫度($^{\circ}\text{C}$))。

[圖6]表示於參考例1得到的化合物(1)之非晶體之粉末X射線繞射光譜(縱軸表示強度(計數)，橫軸表示繞射角(2θ))。

[圖7]表示於參考例1得到的化合物(1)之非晶體之示差熱-熱重量同步分析(TG-DTA)之結果(左縱軸表示TG曲線中的重量(%)，右縱軸表示DTA曲線中的熱通量(μV)，橫軸表示溫度($^{\circ}\text{C}$))。

[圖8]表示試驗例2之化合物(1)之I型結晶之動態水分吸脫附(DVS)試驗之結果。

[圖9]表示試驗例2之化合物(1)之溶劑合結晶b型之動態水分吸脫附(DVS)試

驗之結果。

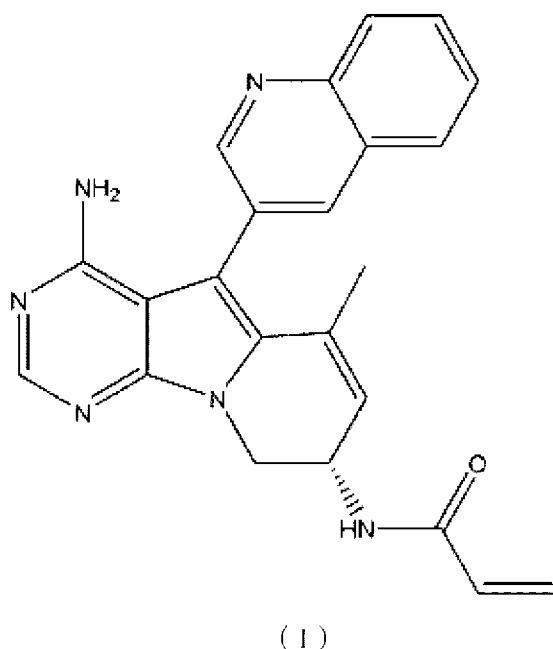
[圖10]表示試驗例2之化合物(1)之非晶體之動態水分吸脫附(DVS)試驗之結果。

【實施方式】

用以實施發明之形態

【0017】本發明係有關於以下述式(I)表示的(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之結晶。

[化2]



具體而言，係關於化合物(1)之結晶(亦即，化合物(1)之I型結晶)。再者，本說明書中，I型、溶劑合結晶b型等之記載，係用於區別結晶形之因方便而為的名稱，與本發明有關的結晶當不被此名稱所限定。

【0018】結晶表示原子、分子等配置成規則的重複結構之固體，係與未持有重複結構之非晶體(非晶質體)之固體不同。藉由粉末X射線繞射測量(XRD測量)、示差掃描熱析法(DSC測量)、熱重量-示差熱同時測量(TG-DTA)、單結晶解析等之方法，可調查結晶或非晶體之固體。多晶態表示係相同分子且結晶中的原

子、分子等的排列不同之物，已知以XRD測量得到的峰值在多晶態之間係不同。又，已知在各別的多晶態之間，溶解性、口服吸收性及/或穩定性等會不同。

【0019】本說明書中，成為「結晶」、「非晶體」之用語係以通常意義來使用，而結晶係可以X射線繞射光譜來確認。

【0020】再者，粉末X射線繞射圖案，在數據之性質上，於認定結晶之相同性時，繞射角、全體性圖案是很重要的。由於粉末X射線繞射圖案之相對強度可因結晶成長之方向、粒子之大小、測量條件、測量機器之維護狀態及測量樣品之製備方法而多少有變動者，因此不應被嚴密地解釋。於本說明書中，「與圖所示的粉末X射線繞射光譜實質相同的粉末X射線繞射光譜」係指，考慮到相對於圖所示的粉末X射線繞射光譜峰值位置、強度等多少的變動，而為習於此藝者可識別為相同的粉末X射線繞射光譜之意。舉例而言，繞射角(2 θ)之數值可在 $\pm 0.2^\circ$ 左右之範圍內具有測量誤差。

【0021】在本說明書中單純記載為「化合物(1)」的情況下，係意指(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺，且係以亦包含「結晶」及「非晶體」之任一者的意義來使用。

於本說明書中記載為「化合物(1)之結晶」的情況下，係意指化合物(1)之游離體之結晶。

於本說明書中構成結晶之化合物(1)以外的分子(構成鹽或共結晶之其他分子)並未特定之結晶係意指，(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之游離體之結晶，且並未限定於I型等之單一的結晶形，而可包含複數游離體結晶。

【0022】於本說明書中，(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))之與酸的結晶係表示鹽之結晶或與酸之共結晶。鹽之結晶係化合物(1)與酸的分子藉由離子鍵來結合的結晶，共結晶

則為化合物(1)與酸的分子藉由非離子性的相互作用來結合的結晶。於本發明中，化合物(1)之與酸的結晶可為鹽之結晶，亦可為共結晶，而包含雙方的意義。舉例而言，若為(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之與琥珀酸的結晶，表示(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之琥珀酸鹽之結晶或(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之與琥珀酸的共結晶之意。

【0023】 作為一般在藥學上可容許的酸之鹽可列舉：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸；甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、抗壞血酸、異抗壞血酸、杏仁酸、反丁烯二酸、天門冬胺酸鹽、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、馬尿酸、戊二酸鹽、己二酸鹽、檸檬酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲烷磺酸(甲基磺酸)、對甲苯磺酸(p-甲苯磺酸)、麩胺酸等之有機酸等多種鹽。

【0024】 於本說明書中結晶可為水合物或無水物之任一者。

【0025】 化合物(1)或其鹽之標定物，亦即，化合物(1)、化合物(1)之鹽以放射性同位素或非放射性同位素取代1個以上原子之化合物亦包含在本發明中。

【0026】 結晶只要是包含化合物(1)之結晶之物即可，可為單一結晶亦可為其以外的包含化合物(1)之結晶之多形混合物。具體而言，結晶之純度可在40重量%以上(亦即40重量%以上為單一結晶)。結晶之純度宜在50重量%以上(亦即50重量%以上為單一結晶)，且結晶之純度較佳在75重量%以上(亦即75重量%以上為單一結晶)，且結晶之純度較佳在90重量%以上(亦即90重量%以上為單一結晶)，且結晶之純度更佳在95重量%以上(亦即95重量%以上為單一結晶)，且結晶之純度更佳在98重量%以上(亦即98重量%以上為單一結晶)，且結晶之純度特佳在99重量%以上(亦即99重量%以上為單一結晶)。此純度可藉由進行示差掃描熱析法(DSC測量)等之分析來測量。

【0027】於本說明書中，化學純度係指以高效能液相層析法(HPLC)測量時之純度，於記載為化合物(1)之化學純度時，表示化合物(1)以HPLC測量時的純度。此時，使用於純度測量之檢測器的波長可適當設定。具體而言，化合物(1)之結晶之化學純度宜在90%以上，較佳在95%以上，更佳在97%以上，且特佳在98%以上。

【0028】於本說明書中，光學純度係指以旋光計測量時的純度，在記載為化合物(1)之光學純度時，表示化合物(1)以旋光計測量時的純度。此時，關於使用於純度測量之裝置的光源，可適當地選擇。

【0029】從粉末X射線繞射圖案得到的數值，會有因其結晶成長之方向、粒子之大小、測量條件等而會產生多少的誤差。因此，本說明書中、粉末X射線繞射圖案中的繞射角(2θ)之數值可在 $\pm 0.2^\circ$ 左右之範圍內具有測量誤差。亦即，於本說明書中，在標記為「繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)」的情況下，係意指在繞射角(2θ)之數值中容許有 $\pm 0.2^\circ$ 之測量誤差。舉例而言，在以繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)記載成「 8.0° 」的情況下，係意指可容許至 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 之繞射角，而包含「 $7.8^\circ \sim 8.2^\circ$ 」之繞射角。又，該值在以布拉格公式(Bragg formula)($2d \sin\theta = n\lambda$)求得時，會依測量的波長變化。亦即藉由在前述式中代入測量波長，亦可變換成其他的測量波長中的繞射角度。舉例而言，於身為CuK α 之特性X射線的 1.54\AA 之波長 λ 的繞射角(2θ)之數值係分別為 8.0° 、 10.6° ，若 d 及 n 之值不變，則於 0.75\AA 之繞射角(2θ)則分別為 3.9° 、 5.2° 。

【0030】作為使用於本發明之結晶化方法的化合物(1)，例如可列舉：以專利文獻1所記載的方法製得之物。在結晶化的時候，可使用於合成化合物(1)後，作為結晶而直接不取出之物，或暫時作為結晶(粗結晶)取出之物。

【0031】於本說明書中，「室溫」通常表示約 18°C 至約 25°C 。

【0032】於本說明書中，「低級醇」表示可為直鏈者，亦可為具有分支鏈者，且碳數為1~5之醇。舉例而言，可列舉：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇等。

【0033】於本說明書中，「酮系溶劑」係指於分子內具有酮結構之溶劑之意。舉例而言，可列舉：丙酮、甲基乙基酮等。

【0034】於本說明書中，「酯系溶劑」係指於分子內具有酯結構之溶劑之意。舉例而言，可列舉：乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯等。

【0035】於本說明書中，「飽和烴系溶劑」係指可為直鏈者，亦可為具有分支鏈者，且由飽和烴構成之溶劑之意。舉例而言，可列舉：己烷、庚烷等。

【0036】於本說明書中，「醚系溶劑」係指於分子內具有醚結構之溶劑之意。舉例而言，可列舉：二乙基醚、乙基甲基醚、二苯基醚、環氧乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷、苯并呋喃等。

【0037】非質子性極性有機溶劑係指不存在離子化的質子之溶劑之意。舉例而言，可列舉：乙腈、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、氯仿、二氯甲烷、二甲基亞砜(DMSO)等。

【0038】示差熱-熱重量同步分析(TG-DTA)曲線中的吸熱峰值會因每1分鐘的昇溫幅度、樣品之化學純度等而變化測量溫度，且通常意指 $\pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 。因此，在將與本發明有關的結晶進行TG-DTA測量時，吸熱峰值(峰值頂端值)之誤差係考慮 $\pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 。此時所使用的稱為「附近」之用語係意指 $\pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 。

【0039】本發明之一實施形態係有關於化合物(1)之I型結晶。本發明人發現到，化合物(1)之I型結晶具有熱穩定性、保存穩定性、低吸濕性、可再現性佳地取得之醫藥品製造中有利的性質。

【0040】於本說明書中，結晶之熱穩定性及保存穩定性，例如可藉由後述試驗例1所示的固體穩定性試驗來評定。發明之一實施形態中的化合物(1)之結晶，其在試驗例1所記載的條件下保存2週或4週之後的化學純度之變化較佳在 $\pm 1.0\%$ 以下，且更佳在 $\pm 0.5\%$ 以下，又更佳在 $\pm 0.1\%$ 以下。又，以XRD測量時無結晶形之變化，且在保存後的外觀(色調)亦無變化。

【0041】於本說明書中，結晶之吸濕性可藉由後述試驗例2所示的動態水分吸脫附(DVS)試驗來評定。發明之一實施形態中的化合物(1)之結晶，在以試驗例2所記載的條件來評定的情況下，重量增加率較佳係小於5%，且更佳係小於3%，又更佳係小於2%。

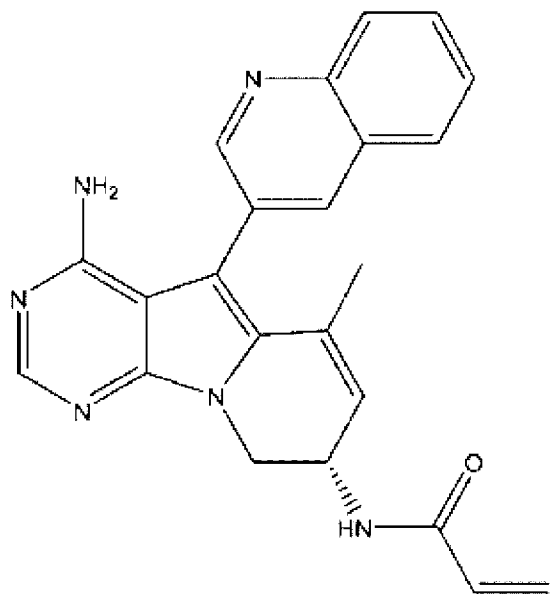
【0042】本發明之一實施形態提供一種包含前述化合物(1)之結晶(亦即，化合物(1)之I型結晶)之抗腫瘤劑。又，本發明之一實施形態提供一種腫瘤的治療方法，係包含對將其視為必要的對象投予前述化合物(1)之結晶(亦即，化合物(1)之I型結晶)之有效量的方法。本發明之一實施形態提供一種化合物(1)之結晶(亦即，化合物(1)之I型結晶)用於製造抗腫瘤劑之用途。此外，本發明之一實施形態提供一種用來使用於腫瘤治療之化合物(1)之結晶(亦即，化合物(1)之I型結晶)。本發明之一實施形態提供一種前述化合物(1)之結晶(亦即，化合物(1)之I型結晶)之製造方法。

【0043】本發明之一實施形態中的化合物(1)之I型結晶，相較於化合物(1)之溶劑合結晶b型等之其他結晶，具有熱穩定性、保存穩定性、低吸濕性、取得再現性優異等在醫藥品製造中有利的性質。

【0044】(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))

化合物(1)係作為具有優異的EGFR抑制作用之化合物之專利文獻1所揭示的具有下述結構之化合物。

[化3]



使用於本發明之化合物(1)雖未特別受限定，但例如可使用以專利文獻1所記載的製造方法及眾所皆知的製造方法來製造之化合物。可使用化合物(1)來製造結晶形。

【0045】 (S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(噁啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啉-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))之I型結晶之製造方法

【0046】 化合物(1)之I型結晶可藉由漿體法、溶解結晶化法及其他眾所皆知的結晶製造方法來製造。雖當然不能受限於該等製造方法，但以下針對使用漿體法及溶解結晶化法之化合物(1)之I型結晶製造方法進行詳述。

【0047】 漿體法

於本發明中，漿體法係指，於置入有以專利文獻1所記載的製造方法或眾所皆知的製造方法製造的化合物(1)之容器中，添加溶劑，以懸浮狀態攪拌數小時至數日左右，過濾後，使所得到的結晶乾燥，藉此生成結晶之方法。

藉由適當調整溶劑之種類、攪拌時中的溶劑之溫度、攪拌時間等之參數，而可得到結晶。

溶劑只要是可在前述攪拌步驟使(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(噁啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啉-8-基)丙烯醯胺維持懸浮狀態之物即可使用。舉例而言，

可列舉：低級醇(甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等)、酮系溶劑(甲基乙基酮、丙酮等)、酯系溶劑(乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯等)、飽和烴系溶劑(己烷等)、醚系溶劑(四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲基-第三丁基醚、二異丙基醚等)、非質子性極性溶劑(乙腈、氯仿等)、芳基鹵化物(氯苯等)、水等。其中較佳為低級醇、非質子性極性溶劑、水等。此等溶劑可單獨使用，或者以任意的比例組合2種以上來使用。2種以上之混合溶劑係指，例如，以1:1混合甲醇與水的溶劑、以1:1混合乙醇與水的溶劑、以1:1混合乙醇與二異丙基醚的溶劑等。較佳係僅有乙腈之溶劑，或以將乙醇與水作成1:1之混合溶劑。相對於化合物(1)1mg，溶劑量可使用0.001~0.03mL。較佳為0.002~0.02mL，且更佳為0.003~0.01mL，又再更佳為0.005mL。

溶劑之溫度雖可適當調整，但可例如以20~60°C進行。較佳為25~50°C，且更佳為30~50°C，又再更佳為40~50°C，且最佳為50°C。為了使化合物(1)之結晶析出，較佳係在前述溫度攪拌後放置冷卻。使其放置冷卻之溫度例如可在10~40°C進行。較佳為15~30°C，且更佳為室溫。

攪拌時間雖可適當調整，但可例如以1~72小時進行。較佳為4~60小時，且更佳為8~48小時，又再更佳為12~36小時，且最佳為24小時。

經析出的結晶例如，可藉由過濾、藉由水或有機溶劑之洗淨、減壓乾燥等眾所皆知的分離純化手段，來從前述結晶之懸浮液等進行分離純化。作為洗淨時所使用的有機溶劑，例如可列舉：低級醇、丙酮、乙腈等。

【0048】 溶解結晶化法

於本發明中溶解結晶化法係使以專利文獻1所記載的製造方法或眾所皆知的製造方法製造的化合物(1)溶解於溶劑中，於加溫或冷卻條件下攪拌數小時至數日左右，過濾後使所得到的結晶乾燥，藉此生成結晶之方法。又，於此方法中，亦可因應必要添加晶種。

本方法藉由適當調整溶劑之種類、攪拌時中的溶劑之溫度、攪拌時間等之參數而可得到結晶。

溶劑只要是可使(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺溶解，且在溶液中不會進行分解等而以穩定狀態存在之物，即未被特別限制。舉例而言，可列舉：低級醇(甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等)及水之混合溶劑，或非質子性極性溶劑(乙腈、DMF、DMA、NMP、DMSO等)及水之混合溶劑。此等溶劑只要能使化合物(1)溶解，即可以任意的比例組合來使用。例如可將甲醇及水以4:1~0.5:1之比例來使用。較佳為3:1~1:1，且更佳為2:1~1:1，又再更佳為1.5:1~1:1，且特佳為1:1。在混合乙醇及水來使用的情況下，可以4:1~0.25:1之比例來使用。較佳為3:1~0.25:1，且更佳為2:1~0.25:1，又更佳為1.5:1~0.5:1，又再更佳為1:1~0.5:1，特佳為0.67:1~0.5:1，且最佳為0.5:1。在混合2-丙醇及水來使用的情況下，可以4:1~0.25:1之比例來使用。較佳為2:1~0.25:1，且更佳為1.5:1~0.25:1，又更佳為1:1~0.5:1，又再更佳為0.67:1~0.5:1，且特佳為0.5:1。在混合1-丙醇及水來使用的情況下，可以2:1~0.15:1之比例來使用。較佳為1.5:1~0.15:1，且更佳為1:1~0.25:1。又更佳為0.67:1~0.33:1，又再更佳為0.5:1~0.33:1，且特佳為0.33:1。在混合乙腈及水來使用的情況下，可以3:1~0.15:1之比例來使用。較佳為1.5:1~0.15:1，且更佳為1:1~0.15:1，又更佳為0.67:1~0.33:1，又再更佳為0.5:1~0.33:1，且特佳為0.5:1。較佳的溶劑係乙醇及水之混合溶劑或乙腈及水之混合溶劑，且更佳為乙醇及水之混合溶劑。混合溶劑之比率係如前所述。

相對於化合物(1)1mg，溶劑量可使用0.005~0.080mL。較佳為0.015~0.060mL，且更佳為0.025~0.045mL，又再更佳為0.035mL。

使化合物(1)溶解時的溶劑之溫度雖可適當調整，但可例如以20~80°C進行。較佳為20~60°C，且更佳為30~60°C，又更佳為45~60°C，且最佳為55°C。又，為

了使化合物(1)之結晶析出，較佳係在前述溫度攪拌後放置冷卻。使其放置冷卻之溫度可例如以10~40°C進行。較佳為15~30°C，且更佳為室溫。

攪拌時間雖可適當調整，但可例如以1~72小時進行。較佳為5~60小時，且更佳為12~48小時，又再更佳為16~24小時，且最佳為20小時。

經析出的結晶，例如可以過濾、藉由水或有機溶劑之洗淨、減壓乾燥等之眾所皆知的分離純化手段，而從前述結晶之懸浮液等進行分離純化。作為洗淨時所使用的有機溶劑，例如可列舉：低級醇、丙酮、乙腈等。

在以溶解結晶化法製造結晶的情況中，亦可藉由在前述溶劑中添加作為目的之結晶來作為晶種而進行製造。

再者，於任一結晶製造方法中，於結晶之生成中，皆必須要在使化合物(1)相對於溶劑呈飽和或過飽和之狀態下維持某個程度的期間(例如，1~72小時，宜為4~60小時，且較佳係8~48小時、又更佳係12~36小時)。若維持飽和或過飽和之期間為短時間(例如，30分鐘以下，較佳為1秒~20分鐘，且更佳為30秒~15分鐘)則無法生成結晶而容易成為非晶體狀態，故不佳。

【0049】 藉由溶解結晶化法製造的化合物(1)之I型結晶之結晶純度係在90重量%以上。宜在95重量%以上，且較佳在98重量%以上，又更佳在99重量%以上。

【0050】 藉由溶解結晶化法製造的化合物(1)之I型結晶之化學純度係在90%以上。宜在95%以上，且較佳在97%以上，又更佳在98%以上，又再更佳為99%。

【0051】 (S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))之I型結晶

若依據本發明之一態樣，可提供化合物(1)之I型結晶。藉由前述記載的漿體法而得到的本發明之一實施形態中的化合物(1)之I型結晶，具有圖1所示的粉末X

射線繞射光譜或與此實質相同的粉末X射線繞射光譜。

【0052】 於此，作為本發明之一實施形態中的化合物(1)之I型結晶之粉末X射線繞射光譜中的特徵性峰值，例如以繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)來看，可列舉選自於 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 之1個以上。

【0053】 本發明之一實施形態中的化合物(1)之I型結晶可列舉在粉末X射線繞射光譜中，繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為選自於 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 之2個以上。

本發明之一實施形態中的化合物(1)之I型結晶，可列舉於粉末X射線繞射光譜中，繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為選自於 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 之3個以上。

本發明之較佳的實施形態中的化合物(1)之I型結晶，於粉末X射線繞射光譜中，在繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為選自於 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 之4個以上，較佳為在5個以上，且更佳在6個以上，又更佳在7個以上具有峰值。於本發明之其他實施形態中，化合物(1)之I型結晶，亦可於粉末X射線繞射光譜中，在繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為選自於前述8個或全部具有峰值。在其他又一個實施形態中，亦可在前述以外的實施例所記載的繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)之1個以上具有峰值。

【0054】 本發明之一實施形態中的化合物(1)之I型結晶在 $239\sim 249^\circ\text{C}$ ，換言之在 244°C 附近具有以示差熱-熱重量同步分析來決定的吸熱峰值(峰值頂端值)。在其他一個實施形態中，化合物(1)之I型結晶具有圖2所示的示差熱-熱重量同步分析(TG-DTA)之曲線。

【0055】 本發明之一實施形態中的化合物(1)之I型結晶，於粉末X射線繞射光譜中，在繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為選自於 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 之1個以上具有峰值，且在 244°C 附近具有以示差熱-熱重量同

步分析來決定的吸熱峰值(峰值頂端值)。本發明之較佳的實施形態中的化合物(1)之I型結晶，係於粉末X射線繞射光譜中，在繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為選自於前述之2個以上具有峰值，且在244°C附近具有以示差熱-熱重量同步分析來決定的吸熱峰值(峰值頂端值)之結晶。本發明之較佳的實施形態中的化合物(1)之I型結晶，係於粉末X射線繞射光譜中，在繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為選自於前述之3個以上具有峰值，且在244°C附近具有以示差熱-熱重量同步分析來決定的吸熱峰值(峰值頂端值)之結晶。本發明之較佳的實施形態中的化合物(1)之I型結晶，係於粉末X射線繞射光譜中，在繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為選自於前述之4個以上具有峰值，且在244°C附近具有以示差熱-熱重量同步分析來決定的吸熱峰值(峰值頂端值)之結晶，較佳係在5個以上具有峰值，且在244°C附近具有以示差熱-熱重量同步分析來決定的吸熱峰值(峰值頂端值)之結晶，且更佳係在6個以上具有峰值，且在244°C附近具有以示差熱-熱重量同步分析來決定的吸熱峰值(峰值頂端值)之結晶，又再更佳係在7個以上具有峰值，且在244°C附近具有以示差熱-熱重量同步分析來決定的吸熱峰值(峰值頂端值)之結晶。於本發明之其他實施形態中，化合物(1)之I型結晶，亦可於粉末X射線繞射光譜中，在繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)為選自於前述之8個或全部具有峰值，且在244°C附近具有以示差熱-熱重量同步分析來決定的吸熱峰值(峰值頂端值)。

【0056】 (活性及用途)

本發明之一實施形態中的化合物(1)之結晶具有優異的EGFR抑制活性，作為抗腫瘤劑係有用的。又，具有對EGFR之優異的選擇性，而具有其他激酶所造成的副作用較少之優點。成為對象的惡性腫瘤之種類雖未被特別限制，但例如可列舉：上皮性癌(例如可列舉：呼吸系統癌、消化系統癌、生殖系統癌、分泌系統癌等。)、肉瘤、造血器官腫瘤、中樞神經系統腫瘤、末梢神經腫瘤等，較佳為上皮系癌，且更佳為呼吸系統癌。又，腫瘤之產生臟器之種類雖亦未特別受限制，

但例如可列舉：頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臟癌、膽囊/膽管癌、膽道癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、腎臟癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸瘤、骨/軟組織肉瘤、血癌、多發性骨髓瘤、皮膚癌、腦瘤、中皮瘤等，且較佳為頭頸部癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臟癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、腎臟癌、前列腺癌、腦瘤，且更佳為頭頸部癌、肺癌、腦瘤，且更佳為肺癌。

此外，本發明之化合物或其鹽之結晶具有對突變型EGFR之優異的抑制活性。作為如此的突變型EGFR之範例，可列舉：抗藥性突變型EGFR、敏感性突變型EGFR等。因此，本發明化合物或其鹽之結晶對於具有突變型EGFR之前述惡性腫瘤，作為抗腫瘤劑亦是有用的。

【0057】 本發明之結晶可使用於為了在外科摘出腫瘤後防止復發而進行的術後輔助化學療法，亦可使用於為了外科摘出腫瘤而在事前進行的術前輔助化學療法。

【0058】 於本說明書中，稱為化合物之「有效量」之用語係指，引起對象之生物學上或醫學上的反應(例如酵素、蛋白質活性之減少或抑制)或改善症狀、緩和狀態、使疾病之進行減緩或延遲等之本發明之化合物之量(治療有效量)。

於本說明書中，稱為「對象」之用語包含哺乳動物及非哺乳動物。於一實施形態中，對象為人類，亦可為診斷為用於本說明書所揭示的症狀、狀態或疾病之處置係必要的人類。

【0059】 在將化合物(1)或其鹽之結晶或共結晶作為醫藥使用的時候，可粉碎或不粉碎該結晶，而因應治療目的採用各種投予形態，且可以一般作為醫藥品利用的劑型來使用。作為該形態，例如可為錠劑、膠囊劑、顆粒劑、細粒劑、散劑、乾糖漿劑等之口服劑，或栓劑、吸入劑、點鼻劑、軟膏劑、貼片劑、注射劑等之非口服劑之任一者。適合此等投予形態之醫藥組成物，可使用藥學上可容許

的載劑，並藉由習於此藝者所皆知慣用之製劑方法來製造。

【0060】 本發明之一實施形態提供一種包含前述化合物(1)之I型結晶之口服投予用的抗腫瘤劑。又，本發明之一實施形態提供一種腫瘤之治療方法，其係包含對將其視為必要的對象口服投予前述化合物(1)之I型結晶之有效量之方法。又，本發明之一實施形態提供一種前述化合物(1)之I型結晶用於製造口服投予用的抗腫瘤劑之用途。又，本發明之一實施形態提供一種用於口服投予而使用於腫瘤治療的前述化合物(1)之I型結晶。

【0061】 本發明之一實施形態提供一種包含前述化合物(1)之I型結晶之醫藥組成物。本發明之一實施形態之醫藥組成物包含前述化合物(1)之I型結晶，及藥學上可容許的載劑。又，本發明之一實施形態提供一種前述化合物(1)之I型結晶用於製造醫藥組成物之用途。本發明之其他一實施形態提供一種用來作為醫藥使用之前述化合物(1)之I型結晶。

【0062】 作為藥學上可容許的載劑，可使用作為製劑素材慣用的各種有機或無機載劑物質。作為使用於固形製劑之製劑素材，可列舉：賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、塗布劑等，且作為使用於液狀製劑之製劑素材，可列舉：溶劑、助溶劑、懸浮劑、等張化劑、緩衝劑、無痛劑等。並且此等製劑素材可在製造製劑時摻合。又，因應必要亦可使用防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、穩定劑等之製劑添加物。

【0063】 作為賦形劑，可列舉：澱粉類、醣類、多醣類、無機化合物等。作為澱粉類之範例，可列舉：馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、米澱粉、部分 α 化澱粉等。作為醣類，可列舉：單醣、雙醣、三醣、糖醇等。舉例而言，可列舉：乳糖、白糖、海藻糖、D-甘露糖醇、棉子糖、木醣醇、赤藻糖醇等。又，作為醣類亦可舉多醣類。舉例而言，纖維素、聚葡萄糖等，更具體而言，可列舉：結晶纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素等。作為無機化合物，可舉矽酸類等，例

如可列舉：輕質無水矽酸、矽酸鈣等。

作為結合劑，可列舉：羥基丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、糖粉、羥丙甲基纖維素等。

作為崩解劑，可列舉：澱粉羥乙酸鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、低取代度羥基丙基纖維素、部分 α 化澱粉等。

作為潤滑劑，可列舉：滑石、硬脂酸鎂、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、反丁烯二酸硬脂基鈉等。

作為塗布劑，可列舉：乙基纖維素、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS、羥丙甲基纖維素、白糖等。

作為溶劑，可列舉：水、丙二醇、生理食鹽水。

作為助溶劑，可列舉：聚乙二醇、乙醇等醇、環糊精、環糊精衍生物、離子性界面活性劑、非離子性界面活性劑等，例如可列舉：聚山梨糖醇酯80等之山梨糖醇酐脂肪酸酯類、蔗糖脂肪酸酯、硫酸月桂酯鈉等。

作為懸浮劑，可列舉：鹿角菜膠、結晶纖維素-羧甲基纖維素鈉、聚氧乙烯硬化蓖麻籽油、阿拉伯膠、海藻酸鈉。

作為等張化劑，可列舉：氯化鈉、甘油、氯化鉀等。

作為pH調節劑/緩衝劑，可列舉：檸檬酸鈉、鹽酸、乳酸、磷酸、磷酸二氫鈉等。

作為無痛劑，可列舉：普羅卡因鹽酸鹽、利多卡因等。

作為防腐劑，可列舉：對羥苯甲酸乙酯、甲酚、苄烷銨氯化物等。

作為抗氧化劑，可列舉：亞硫酸鈉、抗壞血酸、生育酚等。

作為著色劑，可列舉：氧化鈦、三氧化二鐵、食用藍色1號、銅葉綠素等。

作為調味/氣味改善劑可列舉：阿斯巴甜、糖精、蔗糖素、1-薄荷腦、薄荷調味料等。

作為穩定劑，可列舉：焦亞硫酸鈉、伸乙二胺四乙酸鈉、異抗壞血酸、氧化鎂、二丁基羥基甲苯等。

【0064】 在製備口服劑的情況中，可在化合物(1)之I型結晶中添加賦形劑且因應必要添加結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、調味/氣味改善劑等之後，藉由一般方法製造錠劑、包衣錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。

在製備注射劑的情況中，可在化合物(1)之I型結晶中添加pH調節劑/緩衝劑、穩定劑、等張化劑、局部麻醉劑等，並藉由一般方法製造皮下、肌肉內及靜脈內用注射劑。

【0065】 各投予單位形態中應摻合的化合物(1)之I型結晶之量雖因其應適用的患者之症狀或其劑型等而非一定，但一般在每個投予單位形態，以化合物(1)之游離體換算計，於口服劑希望設成約1~400mg，於注射劑希望設成約5~300mg，而於栓劑或外用劑希望設成約1~400mg。

【0066】 又，具有各投予形態的藥劑之化合物(1)之I型結晶之每1日的投予量雖依患者之症狀、體重、年齡、性別等而異而無法一概決定，但通常以成人(體重50kg)每1日化合物(1)之游離體換算計，設為約1~1000mg，且較佳係設為1~400mg即可。

實施例

【0067】 以下雖舉出實施例來進一步具體說明本發明，但本發明當不因其等而受到任何限定。本發明雖藉由實施例充分地說明，但可理解能藉由習於此藝者進行各種變更及/或修飾。因此，只要如此的變更及/或修飾未脫離本發明之範圍，其等即被包含於本發明中。

【0068】 於以下之化合物的實施例中，%只要未特別記載即表示重量百分比。

【0069】 粉末X射線繞射測量

粉末X射線繞射係將試驗物質適量因應必要以瑪瑙製研鉢輕輕粉碎後，遵循接下來的任一試驗條件來測量。

【0070】 裝置：PANalytical製EMPYREAN(A法)

反射法(集中法)

標靶：Cu

X射線管電流：40mA

X射線管電壓：45kV

掃描範圍： $2\theta=5.0\sim40.0^\circ$

間距： $2\theta=0.0131^\circ$

平均時間/間距：8.670s

掃描速度：0.0015°/s

發散狹縫：1°

散射狹縫：2.0mm

受光狹縫：8.0mm

【0071】 裝置：PANalytical製EMPYREAN(B法)

穿透法

標靶：Cu

X射線管電流：40mA

X射線管電壓：45kV

掃描範圍： $2\theta=2.0\sim40.0^\circ$

間距： $2\theta=0.0066^\circ$

平均時間/間距：8.670s

掃描速度：0.0008°/s

發散狹縫：1/2°

散射狹縫：2.0mm

受光狹縫：無

【0072】 包含數據處理的裝置之操作係依各裝置所指示的方法及手續來進行。再者，從各種光譜得到的數值會有因其結晶成長之方向、粒子之大小、測量條件等而多少有變動的情況。因此，此等數值不應被嚴密地解釋。

【0073】 示差熱-熱重量同步分析(TG-DTA測量)係遵循接下來的試驗條件針對試驗物質4~5mg進行試驗。

裝置：TG/DTA7200

日立High-tech Science股份有限公司製

樣品容器：鋁製

昇溫速度：以10°C/分鐘從25°C昇溫至290°C

環境氣體：空氣(200mL/分鐘)

對照物質：空盤

包含數據處理的裝置之操作係依各裝置所指示的方法及手續來進行。

【0074】 實施例1 (S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))之I型結晶之製造

(漿體法)

對藉由專利文獻1所記載的方法合成的(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))(6.40g)添加乙腈(32mL)，於50°C攪拌24小時。放置冷卻至室溫後，於室溫下攪拌48小時。攪拌結束後，濾取所得到的固體，以乙腈(6.4mL)洗淨後，於50°C進行減壓乾燥24小時，而得到該結晶(4.14g)。

【0075】 以前述手續獲得藉由前述方法得到的I型結晶之粉末X射線繞射光譜(A法)，並示於圖1。粉末X射線繞射光譜中所觀察到的特徵性繞射角中包含以

下峰值。

特徵性繞射角(2θ)： 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1°

其他峰值係如下述表1所示。

[表1]

峰值位置(2θ)	強度(Intensity)
8.4	2
8.6	420
10.6	306
12.2	672
13.6	45
14.2	130
15.1	303
15.9	444
16.6	642
17.6	749
19.4	7036
20.3	347
20.6	260
21.7	430
22.5	267
23.7	551
24.2	912
25.6	600
26.1	1200
26.6	700
26.6	116
28.5	217
30.2	239
30.7	106
31.7	162
32.0	122
33.4	132
34.1	225
34.5	144
36.0	64
36.7	74
37.5	61
38.7	116

以前述手續獲得實施例1所得到的結晶之示差熱 熱重計同步分析曲線，並示於圖2。於 244°C 附近觀察到示差熱 熱重計同步分析曲線中的吸熱峰值(峰值頂端值)。

(0016) 預備試驗 (S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-噁唞-3-基)-8,9-二氫吡啶并[5,4-

b) 吡啶-8-基)內烯醯胺(化合物(1))之結晶製造條件和討論

基於探索用於製造(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘔啶并[5,4-b]吡啶-8-基)內烯醯胺(化合物(1))之結晶之恰當的溶劑之目的而實施預備試驗。使溶劑之種類及混合比率變化，而討論結晶之析出及條件。此時的產率係藉由計算值求得。將其結果示於下述表2。又，結晶之析出係以目視進行確認。

藉由本預備試驗來尋求溶劑之線索，而實施後述的實施例2及3。

[(0077)] [表2]

溶劑	熟成溫度(°C)	熟成時間(h)	產率(%)
乙醇/水=2/1	25	16	42
乙醇/水=1.5/1		16	35
乙醇/水=1/1		3	15
乙醇/水=1/1		16	52
乙醇/水=0.67/1		16	80
乙醇/水=0.5/1		2	94
1-丙醇/水=1/1	25	16	10
1-丙醇/水=0.67/1		16	19
1-丙醇/水=0.5/1		16	41
1-丙醇/水=0.33/1		16	87
2-丙醇/水=2/1	25	16	10
2-丙醇/水=1.5/1		16	10
2-丙醇/水=1/1		40	21
2-丙醇/水=0.67/1		16	62
2-丙醇/水=0.5/1		16	87
11醇/水=2/1	25	16	65
11醇/水=1.5/1		16	81
11醇/水=1/1		16	88
乙醇/水=1.5/1	25	16	—
乙醇/水=1/1		16	—
乙醇/水=0.67/1		16	59
乙醇/水=0.5/1		16	77
乙醇/水=0.33/1		16	90

—:無以確認結晶之析出。

[(0078)] 實施例2 (S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘔啶并[5,4-b]吡啶-8-基)內烯醯胺(化合物(1))之理想結晶之製造

(溶解結晶法)

對藉由專利文獻1所記載的方法合成的(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-

8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))(1.00g)中添加75%乙醇水(15mL)，於55°C攪拌1小時後，濾掉不溶物，並以75%乙醇水(0.6mL)仔細清洗。接著，添加水(16.6mL)，於55°C攪拌2小時後，冷卻至25°C並攪拌20小時。濾取固體並以36%乙醇水(10mL)洗淨後，於50°C進行減壓乾燥5小時，而得到該結晶(825mg、產率83%、化學純度99.6%)。

【0079】以前述手續獲得藉由前述方法得到的I型結晶之粉末X射線繞射光譜(A法)，並示於圖3。粉末X射線繞射光譜中所觀察到的特徵性繞射角中包含以下峰值。

特徵性繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)：8.0°、10.6°、12.2°、15.1°、16.6°、17.6°、19.4°、21.7°及26.1°

【0080】實施例3 (S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))之I型結晶之製造

(溶解結晶化法)

除了使混合溶劑之溶劑比率如表一般變化(表3所記載的比率)之外，藉由與實施例2所記載的方法相同的操作來製造。

即便使混合溶液之比率變化仍可製造高化學純度(99%以上)之(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))之I型結晶。

[表3]

溶劑	溶劑組成(%)	冷卻速率(°C/h)	結晶溫度(°C)	冷卻時間(h)	析出	收率(%)	正構純度(%)
乙醇/水=0.57/1	40%	13	25	17	○	73	99.73
乙醇/水=0.57/1	36%	13	25	20	○	82	99.66
乙醇/水=0.57/1	36%	8	25	17	○	78	99.70
乙醇/水=0.57/1	36%	13***	25	16	○	80	99.65
乙醇/水=0.5/1	33%	40	25	17	○	88	99.58
乙醇/水=0.5/1	33%	13	25	19	○	85	99.62
乙醇/水=0.5/1	33%	8	25	12	○	83	99.65
乙醇/水=0.5/1	33%	8	25	15	○	85	99.62
乙醇/水=0.5/1	33%	13	25	19	○	88	99.56
乙醇/水=0.5/1	33%	13	25	19	○	86	99.59
乙醇/水=0.5/1	33%	13	25	12	○	83	99.65
乙醇/水=0.5/1	33%	13***	25	15	○	84	99.59
乙醇/水=0.5/1	33%	13	25	12	○	82	99.70
乙醇/水=0.5/1	33%	13	25	17	○	79	99.69
乙醇/水=0.5/1	33%	40	25	18	○	62	99.68
乙醇/水=0.5/1	33%	8	25	17	○	68	99.67

*** 於55°C維持1小時，其後以13°C/h的速度冷卻至25°C

【0081】 比較例1 (S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))之溶劑合結晶b型之製造

在使化合物(1)之I型結晶(1.5g)溶解於甲醇(225mL)後，使用蒸發器及熱水浴，於40°C減壓乾燥溶劑，而得到化合物(1)之非晶體1.012g。

對非晶體1g添加苯甲醚20mL，於室溫攪拌約28小時後，進行減壓過濾，並回收固體。將其於室溫減壓乾燥約26小時，藉此得到標題所記的結晶856mg。

【0082】 以前述手續獲得所得到的結晶之粉末X射線繞射光譜(B法)，並示於圖4。粉末X射線繞射光譜中所觀察到的特徵性繞射角係如以下所述。

特徵性繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)：10.9°、11.8°、12.8°、15.3°、16.1°、19.6°及22.4°

以前述手續獲得所得到的結晶之示差熱-熱重量同步分析曲線，並示於圖5。

【0083】 參考例1 (S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物(1))之非晶體(非晶質)之製造

於40°C將化合物(1)之I型結晶(500mg)溶解於乙酸乙酯(80mL)/甲醇(40mL)中之後，使用蒸發器及熱水浴，於40°C減壓乾燥溶劑，而得到化合物(1)之非晶體

2:19.6mg。

(0084) 以前述手續獲得所得到的非晶體之粉末X射線繞射光譜(B法)，並未於圖6。測量的結果，並未觀察到特徵性繞射角。

以前述手續獲得所得到的非晶體之示差熱-熱重量同步分析曲線，並未於圖7。

(0085) 試驗例1 固體穩定性試驗

使用實施例1、比較例1及參考例1所得到的化合物(1)之單晶、溶劑合結晶b型、非晶體來確認溫度之影響。藉由以下手續實施評定。又，關於外觀，係以目視確認保存前後之狀態。

保存條件：60°C或80°C(封閉系統)(COMPLEX(BTAC公司製高溫保管機)) 保存期間：2週及4週

保存量：約100mg

保存容器：玻璃瓶

(0086) 將結果示於以下之表4及表5。

[表4]

60°C-保存	2週後					4週後			
	重量	純度	變化率	外觀	色調變化	重量	變化率	純度	色調變化
1型	98.84%	98.84%	0.00%	無變化	無	97.60%	0.00%	無變化	無
溶劑合結晶b型	98.79%	98.18%	-10.00%	無變化	無	97.29%	-11.95%	無變化	無
非晶體	98.75%	98.00%	-0.00%	無變化	無	97.90%	-0.00%	無變化	無

[表5]

80°C-保存	2週後					4週後			
	重量	純度	變化率	外觀	色調變化	重量	變化率	純度	色調變化
1型	98.64%	98.64%	0.00%	無變化	無	98.01%	0.00%	無變化	無
溶劑合結晶b型	98.70%	84.87%	-14.40%	無變化	無	98.34%	-16.54%	無變化	無
非晶體	98.76%	98.97%	+0.30%	無變化	碧色	98.84%	+7.90%	無變化	碧色

(0087) 類似物質量(化合物(1)以外所檢測到的物質之量)之變化，係藉由以下方法以HPLC來進行分析。作為分析用的樣品，係將各樣品作為化合物(1)秤量約1mg，並使其溶解於乙腈/水混合液(3:1v/v)10mL中，並使用將此液正確地量

取5 μ L而得者。

HPLC測定法(穩定性試驗)

藉由HPLC分析測量樣品溶液中的類似物質。再者，包含數據處理的裝置之操作係遵循各裝置所指示的方法及手續。

管柱：GL Sciences製

InertSustain C18HP (4.6 \times 150mm，3 μ m)

UV檢測：220nm

管柱溫度：40 $^{\circ}$ C

流量：1.0mL/分鐘

樣品冷卻器：5 $^{\circ}$ C

樣品濃度：0.1mg/mL

移動相A：0.1%磷酸

移動相B：乙腈

將梯度示於表6。

[表6]

時間(分)	移動相A(%)	移動相B(%)
0-30	90 \rightarrow 50	10 \rightarrow 50
30-31	50 \rightarrow 30	50 \rightarrow 70
31-35	30	70
35-36	30 \rightarrow 90	70 \rightarrow 10
36-45	90	10

【0088】 其結果，相較於溶劑合結晶b型、非晶體，化合物(1)之I型結晶之結晶的化學純度幾乎未變化，又，幾乎未確認到類似物質之增加，此外於結晶形、色調亦未確認到變化，因此判明是極為穩定的結晶。

【0089】 試驗例2 動態水分吸脫附(DVS)試驗

使用實施例1、比較例1及參考例1所得到的化合物(1)之I型結晶、溶劑合結晶b型、非晶體來進行水分吸脫附試驗。

水分吸脫附試驗係遵循接下來的條件來測量。

將約10mg樣品填充至專用的石英製支持具，在以下的條件下連續地測量並記錄樣品之各濕度中的重量。再者，包含數據處理的裝置之操作係依各裝置所指示的方法及手續來進行。

裝置：VTI SA+(TA Instruments公司製)

乾燥溫度：60°C

昇溫速度：5°C/min

乾燥之平衡：在不大於300分鐘的範圍中，確認5分鐘內未減少0.01wt%

測量溫度：25°C

加濕之平衡：於不大於120分鐘的範圍中，確認5分鐘內未增加0.01wt%

相對濕度程式：從5%RH到95%RH逐次上升5%RH，從95%RH至5%RH逐次降低5%RH

將於此等試驗得到的測量條件範圍中的重量變化示於圖8~圖10。

【0090】 如圖8~10所示，化合物(1)之I型結晶於水分吸脫附試驗中在95%之相對濕度(RH)下有1.28%之重量增加。此外，I型結晶在直到75%RH之濕度變化中，幾乎沒有重量增加(小於0.4%)。化合物(1)之溶劑合結晶b型，在同條件中確認到5%以上之重量增加，且觀察到從低濕度區域開始幾乎直線增加重量。非晶體亦在50%RH之時點確認到2%以上之重量增加，且在95%RH確認到10%左右之重量增加。

【0091】 從前述之結果看來，可謂化合物(1)之I型結晶相較於溶劑合結晶b型、非晶體係吸濕性更低，而於醫藥品之開發候補化合物中，在穩定品質的醫藥品之工業的生產之觀點上係十分優異。

【0092】 除了比較例1之外，取得化合物(1)之準穩定形之結晶及水合物結晶，且實施與藉由前述實施例1所記載的方法得到的I型結晶之比較。其結果確認

到，藉由前述實施例1所記載的方法得到的I型結晶，相較於前述準穩定形之結晶及水合物結晶，在吸濕性、保存穩定性等之觀點上具有優異的性質(未顯示數據)。

【0093】 雖說明了本發明之數個實施形態，但此等實施形態係作為範例而提示者，並未意圖限定發明之範圍。此等新穎的實施形態可以其他各種各樣的形態來實施，且在未脫離發明之要旨的範圍內可進行各種省略、置換、變更。此等實施形態、其變形係被包含於發明之範圍、要旨中，同時包含於專利申請專利範圍所記載的發明及其均等之範圍內。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶，其於以CuK α 特性X射線所測量的粉末X射線繞射光譜中，在3個以上之繞射角($2\theta\pm 0.2^\circ$)具有峰值，該繞射角($2\theta\pm 0.2^\circ$)為選自於由 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 所構成的群組。

【請求項2】 如請求項1之結晶，其於以CuK α 特性X射線所測量的粉末X射線繞射光譜中，在5個以上之繞射角($2\theta\pm 0.2^\circ$)具有峰值，該繞射角($2\theta\pm 0.2^\circ$)為選自於由 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 所構成的群組。

【請求項3】 如請求項1或2之結晶，其於以CuK α 特性X射線所測量的粉末X射線繞射光譜中，在7個以上之繞射角($2\theta\pm 0.2^\circ$)具有峰值，該繞射角($2\theta\pm 0.2^\circ$)為選自於由 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 及 26.1° 所構成的群組。

【請求項4】 一種(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶，具有與圖1所示的以CuK α 特性X射線所測量的粉末X射線繞射光譜實質相同的粉末X射線繞射光譜。

【請求項5】 如請求項1至4中任1項之結晶，其以示差熱-熱重量同步分析來決定的吸熱峰值係在 244°C 附近。

【請求項6】 如請求項1至5中任1項之結晶，其結晶純度在95重量%以上。

【請求項7】 如請求項1至6中任1項之結晶，其化學純度在95%以上。

【請求項8】 一種如請求項1至7中任1項之(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶之製造方法，包含：在含有選自於由低級醇、非質子性極性溶劑及水所構成之群組之至少1種之溶劑中，攪拌(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)

丙烯醯胺之步驟。

【請求項9】 一種如請求項1至7中任1項之(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之I型結晶之製造方法，包含：在低級醇及水之混合溶劑或是非質子性極性溶劑及水之混合溶劑中，將(S)-N-(4-胺基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺進行溶解結晶化之步驟。

【請求項10】 一種醫藥組成物，含有如請求項1至7中任1項之結晶。

(發明圖式)

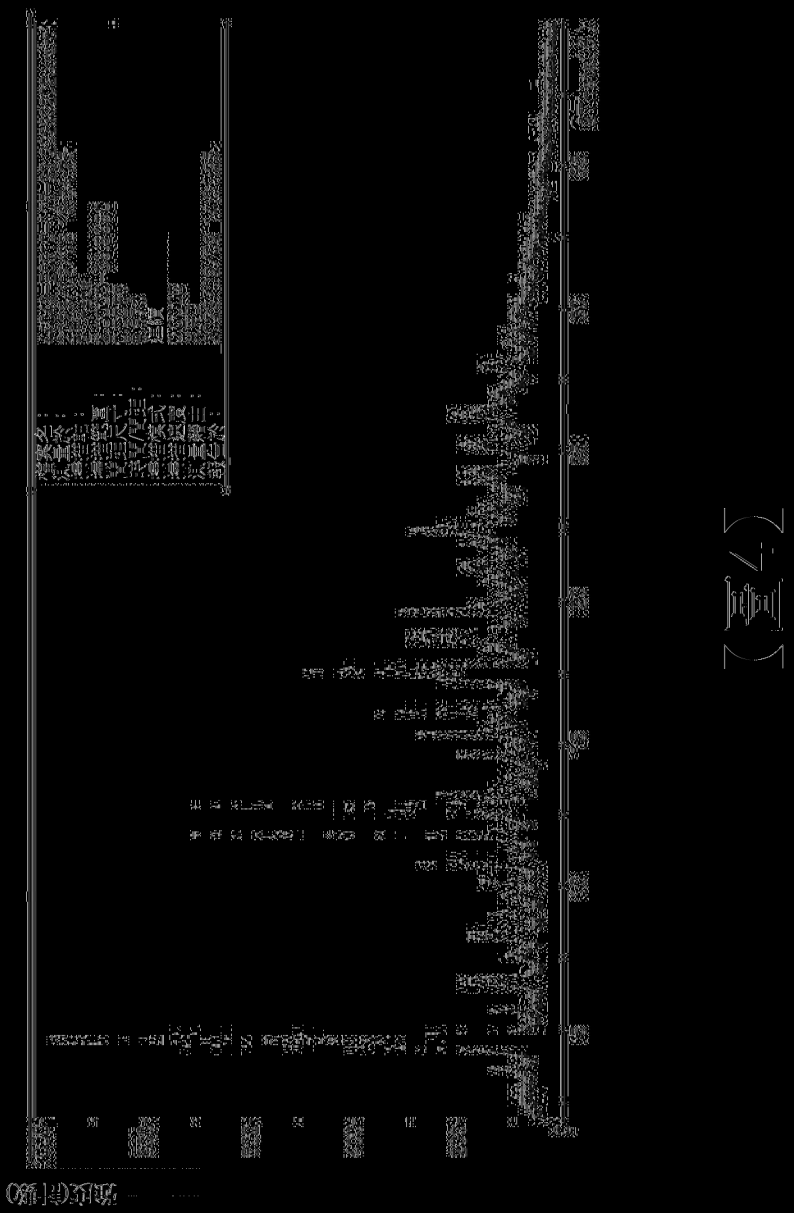


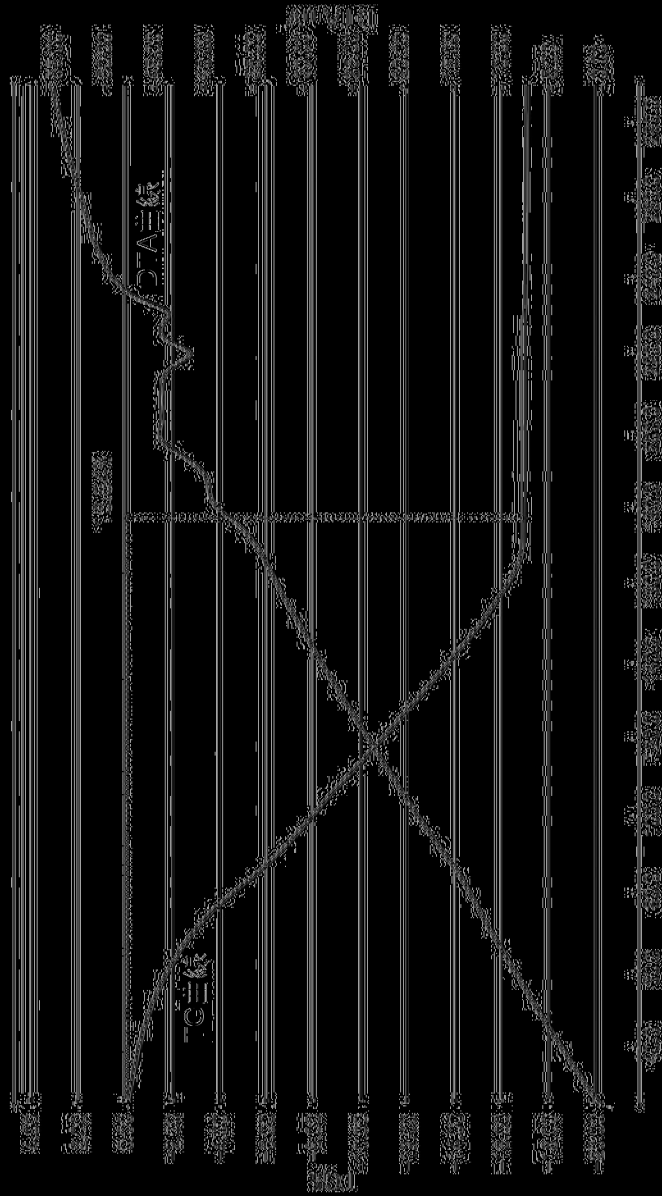
圖 1



100

(E2)





溝径寸法

(5)

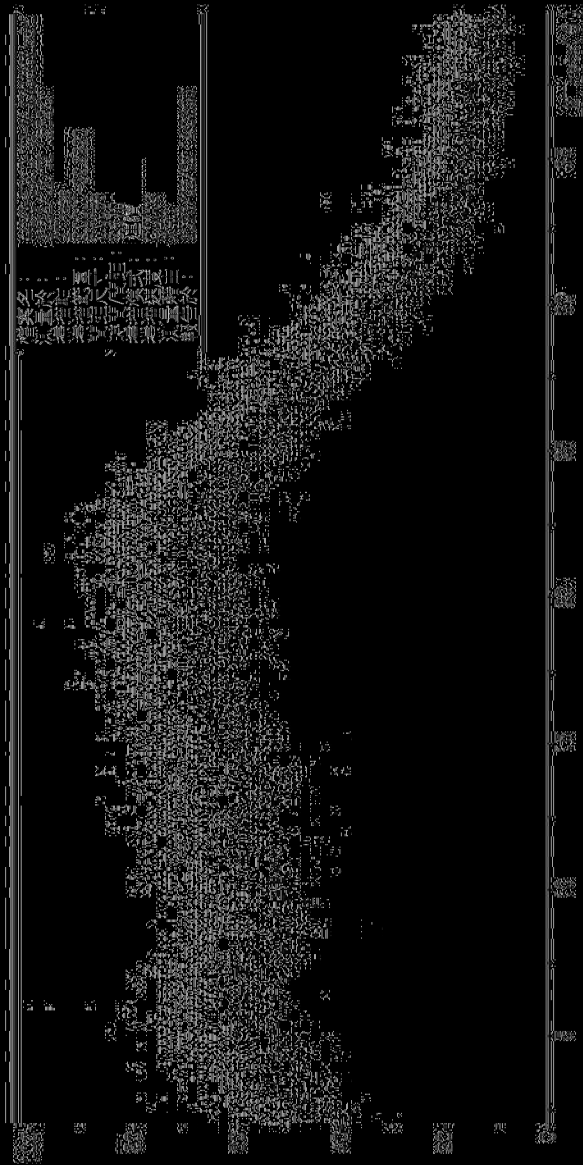


圖 1 (a)

(6)

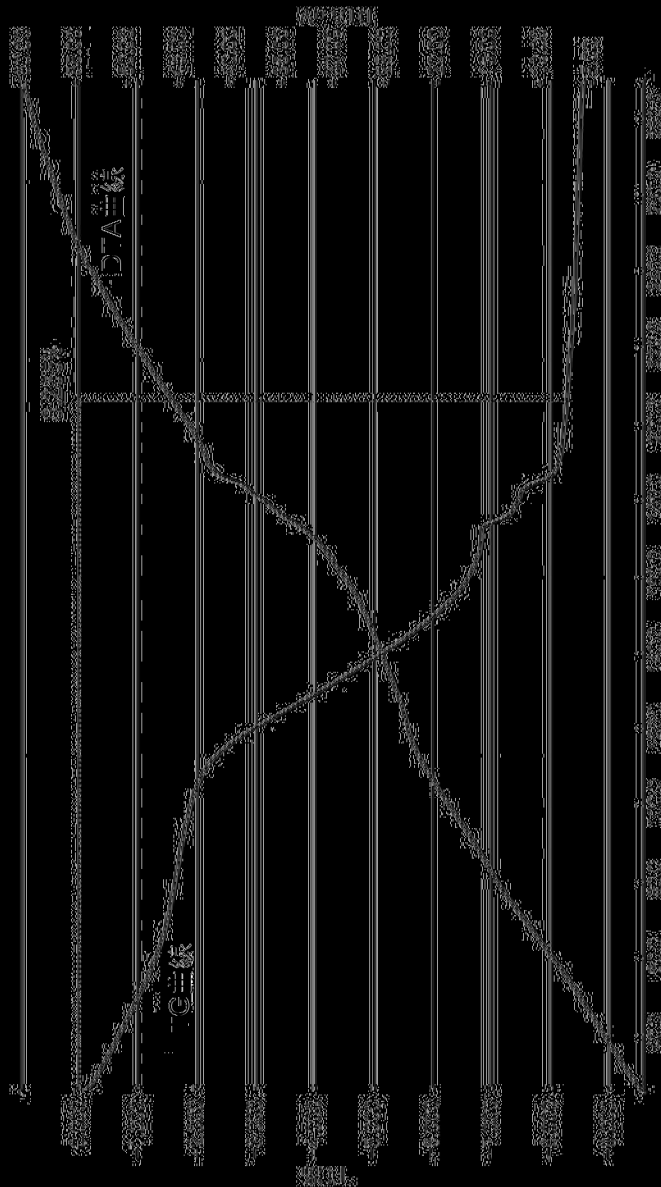
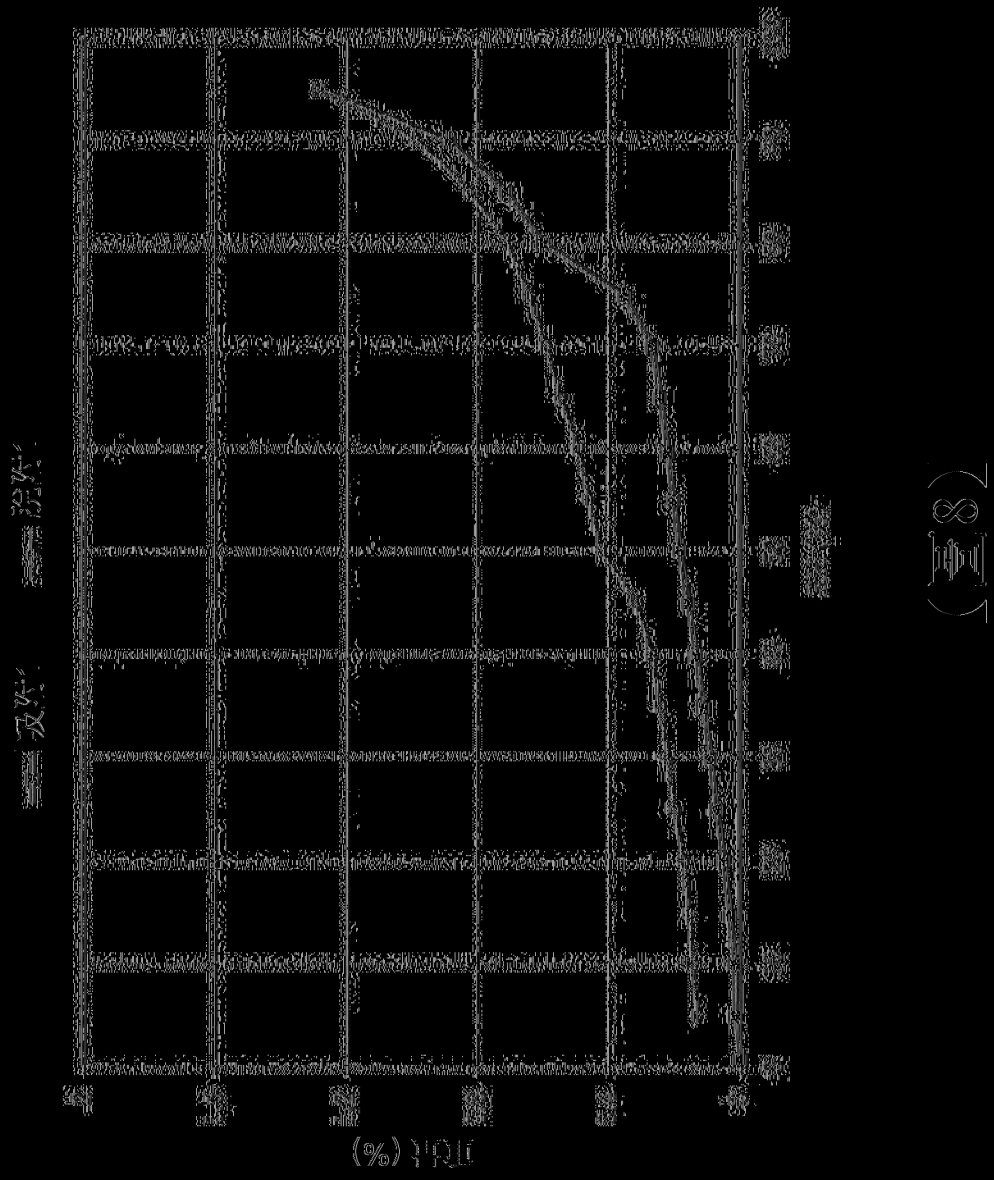
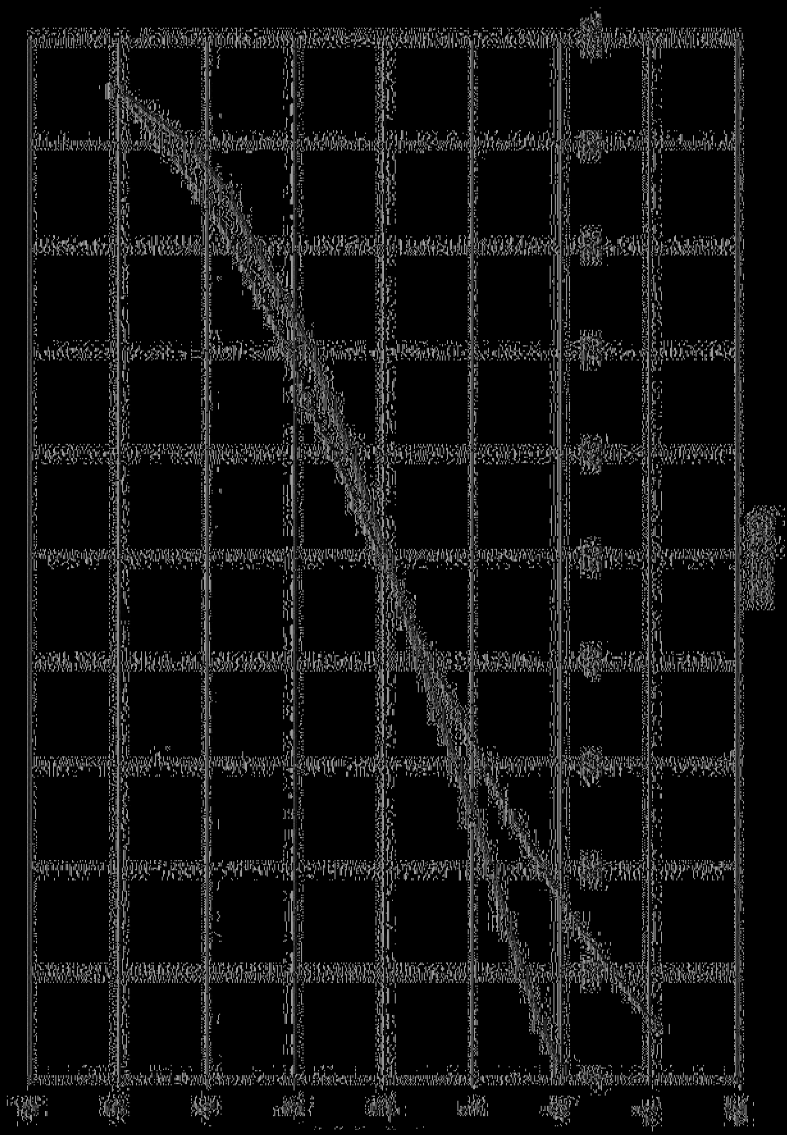


圖 1 示

(7)



及
圖



(9)

(%) 100

