

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97117494 A61K 31/506 (2006.01)
 ※ 申請日期：97.5.13 ※IPC 分類：C07D 401/14 (2006.01)
 一、發明名稱：(中文/英文) A61P 35/00 (2006.01)

組織蛋白去乙酰酶抑制劑之單-氫氯酸鹽

MONO-HYDROCHLORIC SALTS OF AN INHIBITOR OF HISTONE
DEACETYLASE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

伍德諾/WOODROW, HAL B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/BELGIUM

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 狄肯斯/DICKENS, JULIUS W.J.

2. 胡皮斯/HOUPIS, IOANNES NICOLAOS

3. 利狄亞/LANG, YOLANDE LYDIA

4. 黎伊斯/LEYS, CARINA

5. 史達克/STOKBROEKX, SIGRID CARL MARIA

6. 魏特斯/WEERTS, JOHAN ERWIN EDMOND

國 籍：(中文/英文)

1.4.5.6. 為比利時/BELGIUM

2. 為希臘/GREECE

3. 為法國/FRANCE

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；西元 2007 年 05 月 14 日；07108176.4

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係提供 JNJ-26481585(一種組織蛋白去乙醯酶之抑制劑)的單-HCl 鹽類及單-HCl 鹽水合物之新穎的晶體形式。本發明亦關於製造這些形式之方法、用於這些方法之中間物、包含這些形式之醫藥組合物以及這些形式用於醫學治療上之用途，例如作為抑制增生症狀(如癌症或白血病)之醫藥。

10

六、英文發明摘要：

This invention provides novel crystalline forms of mono-HCl salts and a mono-HCl salt hydrate of JNJ-26481585, an inhibitor of histone deacetylases. The invention also relates to processes for production of these forms, to intermediates used in these processes, to pharmaceutical compositions comprising these forms, and to the use of these forms in medical treatment for instance as a medicine to inhibit proliferative conditions, such as cancer and leukemia.

20

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

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

15

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 JNJ-26481585(一種組織蛋白去乙醯酶之抑制劑)的單-HCl 鹽類及單-HCl 鹽水合物之新穎的晶體形式。本發明亦關於製造這些形式之方法、用於這些方法之中間物、包含這些形式之醫藥組合物以及這些形式用於醫學治療上之用途，例如作為抑制增生症狀(如癌症或白血病)之醫藥。

【先前技術】

許多的醫藥實體可以不同的物理形式存在，例如非晶形式、一或數種結晶形式(例如無水或溶劑化物形式)、不同結晶形式之混合物形式或為非晶形式及結晶形式之混合物。

非晶形式為其中不存有三元長程有序排列之形式。在非晶形式中，分子相對於彼此之位置基本上為隨意的，亦即在晶格結構上無規律的分子排列。非晶及無序物質通常具有改良的性質，但要產生及穩定此狀態可說是一大挑戰。

結晶或晶體形式為其中分子相對於彼此之位置係根據三元晶格結構組織化之形式。晶體形式典型地包括多形物及擬多形物。多形物為相同化合物在固體狀態下因不同的分子排列所產生之不同晶體形式。由於晶格中分子之不同的堆砌，使得不同的多形物具有不同的結晶結構。此造成了不同的結晶對稱及/或晶胞參數。多形物彼此之不同係

在於其物化參數而非其化學組成。多形性通常很難控制且對醫療製劑者(galenist)具挑戰性。擬多形性，亦指溶劑化物，為固態晶體形式之特別狀況，其中化學計量或非化學計量之溶劑分子之量係存在或併入化合物的晶格結構中。水溶劑化物亦指水合物。

固態化學對醫藥工業為有利的，特別是對該等涉及適合劑型開發之醫藥。例如，固態形變可嚴重的影響醫藥的穩定性(保存期限)。對應環境條件、加工處理或時間變化，亞穩態的醫藥固體形式可轉變為晶體結構(例如由非晶形變為晶體)或溶劑化物/去溶劑化物。

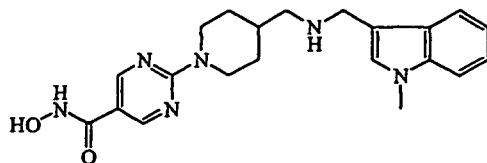
相同藥物之不同的結晶形式或非晶形式在此等醫藥上重要的性質如溶解速率、熱力學溶解度及生物可利用性上，可具有實質上的差異。在病患胃液中活性成份之溶解速率可具有治療上的重要性，因為其加諸一上限於速率上，於該速率口服給藥之活性成份可到達病患的血液循環中。溶解速率因此為調配固體劑型及液體醫藥品(例如糖漿或酏劑)時之一考慮因素。

同樣的，不同的結晶或非晶形式可具有不同的加工處理性質，例如吸濕性、流動性、密實性及其類似性質，其可影響其作為商業生產之活性醫藥的適合性。

在醫藥的臨床發展中，若多形物形式無法保持恆定，則各批所用或所研究的精確劑型可能無法相比。當化合物用於臨床研究或商業產品時，亦為所欲的係用於製造具有高純度所選擇的多形物形式之化合物之方法，因為雜質的

存在可能產生不欲的毒物學效應。特定的多形物形式可展現較高的熱動力學穩定性或可以高純度更快速地大量製造，因此更適合包含於醫藥調配物中。

JNJ-26481585 具有下列結構：



此化合物為一組織蛋白去乙醯酶(HDAC)之抑制劑。

於 2006 年 2 月 2 日公開的 WO 2006/010750 揭示了 JNJ-26481585.C₂HF₃O₂ 鹽和二-HCl 鹽之非晶形式及製備彼等之方法。

起初描述於 WO 97/21701 中之 JNJ-26481585.C₂HF₃O₂ 鹽之合成係如流程 1 所示。

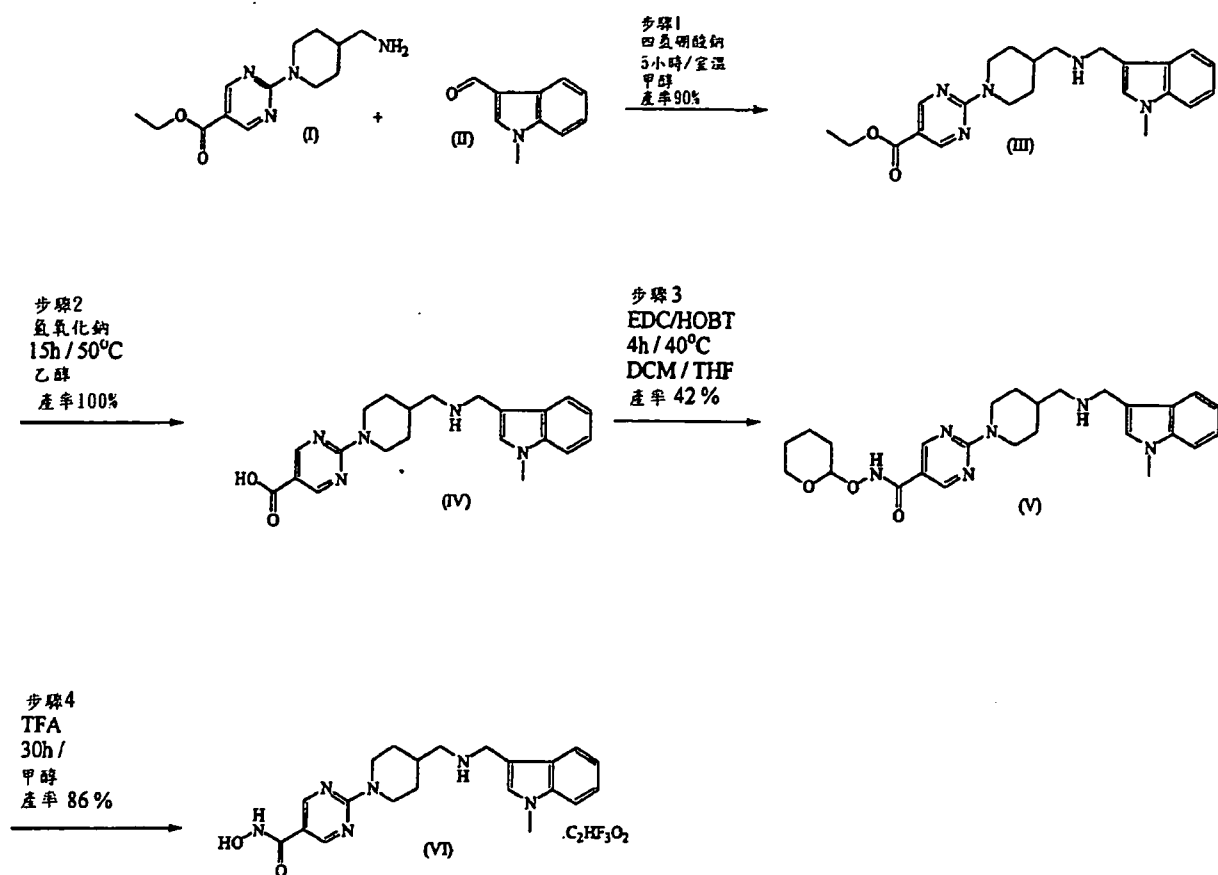
其中，在步驟 1 中式(III)之中間物係藉由將式(I)之中間物與式(II)之甲醛在四氫硼酸鈉之存在下於甲醇中反應所製備。

在步驟 2 中，式(IV)之中間物係藉由將式(III)之中間物與氫氧化鈉於乙醇中反應所製備。

於步驟 3 中，式(V)之中間物係藉由將式(IV)之中間物與 O-(四氫-2H-哌喃-2-基)-羥基胺在適合的試劑例如 N'-(乙基羰亞胺基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺單氫氯酸鹽(EDC)及 1-羥基-1H-苯并三唑(HOBT)之存在下反應所製備。該反應係在二氯甲烷及四氫呋喃混合物中進行。

在步驟 4 中，式(VI)之羥肟酸 C₂HF₃O₂C₂ 鹽係藉由將

式(V)之中間物與三氟乙酸反應所製備。該反應係於甲醇中進行。



另外，如起初描述於 WO 97/21701 中之 JNJ-26481585. 2HCl 鹽係藉由將式(III)之中間物與羥基胺在氫氧化鈉之存在下反應所製備。該反應係在甲醇中進行，進一步轉變為二-HCl 鹽係在乙醇中製備。

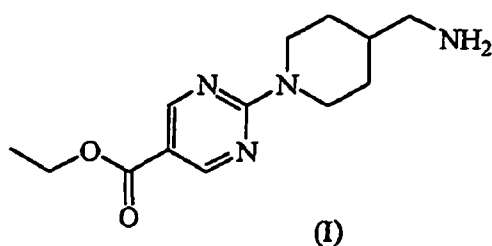
揭示於 WO 2006/010750 之方法，因為在不同的處理步驟中低產率成果及高量的雜質，隨後需要數個層析步驟，所以不適合用於大量製造。由於需要消耗溶劑及專門的設備進行大量的層析，所以使用層析純化化合物昂貴且對環境不利。

藉由本發明解決問題係提供 JNJ-26481585 的單-HCl 鹽類及單-HCl 鹽水合物之新穎的晶體形式。本發明另一方面為一種製得高產率及高純度之新穎的晶體單-HCl 鹽及單-HCl 鹽水合物形式之方法。本發明 HCl 形式之有利的性質為優越的物化性質，包括其無吸濕本質及化學穩定性促成此化合物之成藥性。

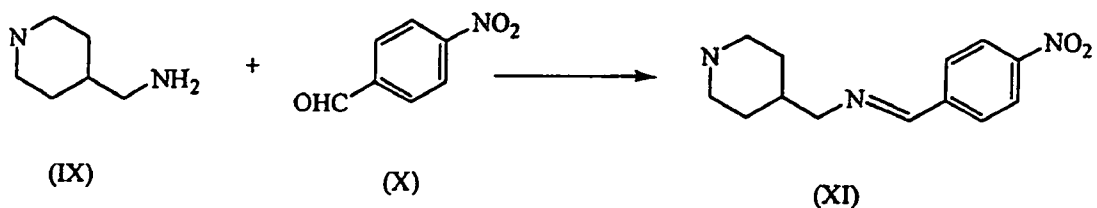
【發明內容】

中間物之製備

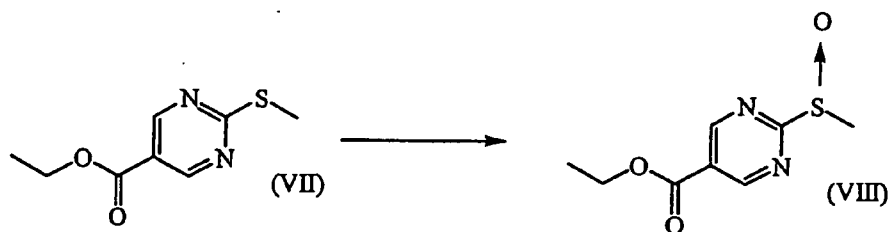
A. 式(I)中間物之製備



- a) 式(XI)之中間物可藉由式(IX)之中間物與式(X)之中間物在適合的溶劑例如極性或非極性非質子烴溶劑如甲苯、二氯甲烷、乙酸異丙酯、乙酸乙酯、四氫呋喃及其類似物之存在下反應來製備。其他的非芳香系或脂肪系醛可用此方法中。此反應亦可在質子溶劑例如甲醇、乙醇、異丙醇及其類似物中進行。此反應可在介於 25°C 至 60°C 之溫度間進行，較佳地係在 45°C 的溫度。因為式(X)中間物之潛在的不穩定性，不建議使用較高的溫度。

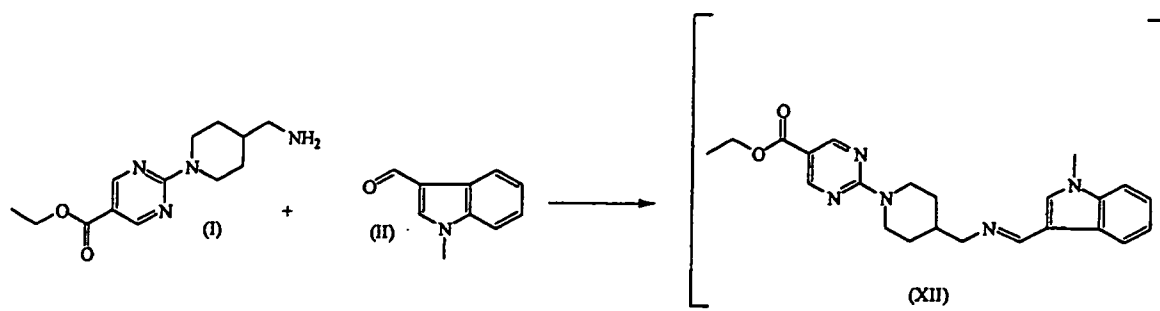


b) 式(VIII)之中間物可於適合的氧化物例如間氯過氧苯甲酸(MCPBA)之存在下，於適合的溶劑例如極性或非極性非質子烴溶劑例如甲苯、二氯甲烷、乙酸異丙酯、乙酸乙酯、四氫呋喃及其類似物中，藉由轉變式(VII)之中間物來製備。此反應可在介於 -20°C 至 40°C 之溫度間進行，較佳地係在介於 0°C 至 5°C 的溫度間，更佳地係在 0°C 。在較高溫度時，間氯過氧苯甲酸不穩定且式(VIII)中間可能分解。中間物(VII)完全轉化為中間物(VIII)可藉由添加適量的 MCPBA 來獲得。因此 MCPBA 之量較佳地係大於($>$)1 當量。



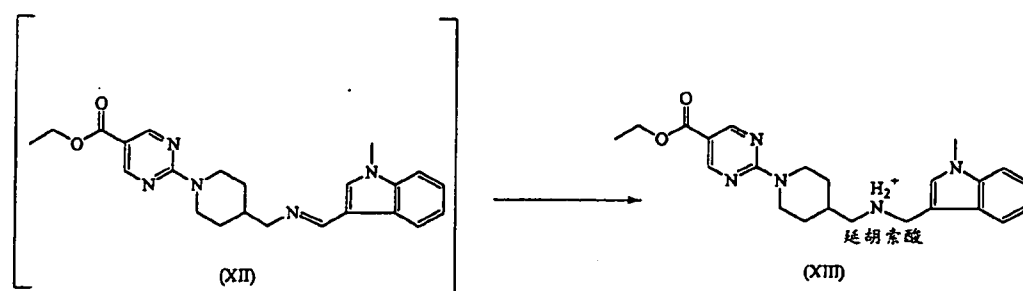
c) 式(I)之中間物可藉由式(VIII)之中間物與式(XI)之中間物在適合的溶劑例如極性或非極性非質子烴溶劑或其混合物如甲苯、二氯甲烷、乙酸異丙酯、四氫呋喃、二異丙基乙基胺或其他四級胺鹼和乙酸乙酯之混合物及其類似物之存在下反應來製備。此反應可在介於 -20°C 至 40°C 之溫度間進行，較佳地係在介於 0°C 至 5°C 的溫度間，更佳地係在 0°C 加溫至 25°C 。

150°C 之溫度間進行，較佳地係在 110°C 的溫度(甲苯之回流溫度)。此反應需進行共沸移除水。就溶劑，可使用極性或非極性非質子烴溶劑例如甲苯、乙酸異丙酯及其類似物。這些溶劑可與水完全共沸。



b) 將式(XII)之中間物以四氫硼酸鈉於適合的溶劑例如極性或非極性非質子及質子烴溶劑及其混合物如甲苯、乙酸異丙酯、乙醇、甲醇、異丙醇及其類似物中處理。以四氫硼酸鈉還原可在介於 0°C 至 50°C 之溫度間進行。較佳地在 10°C。還原期間最好為低溫以避免過度還原的雜質形成。

c) 隨後，鹽之形成係以延胡索酸於帶有 5% 體積/體積水之丙酮/乙醇混合物中進行，形成式(XIII)之中間物。



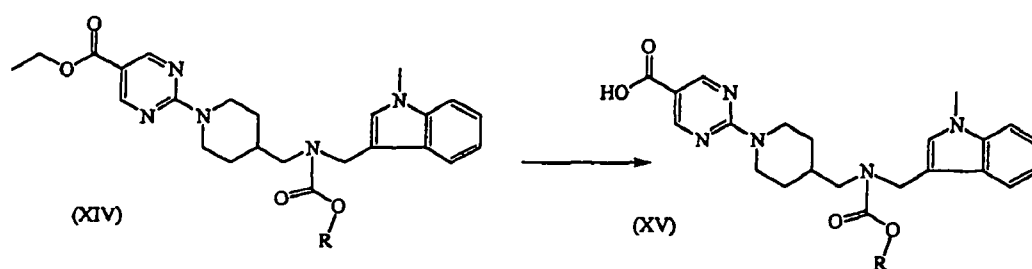
本發明一實施例包括式(XIII)之延胡索酸鹽。

C. 式(XVIII)中間物之製備

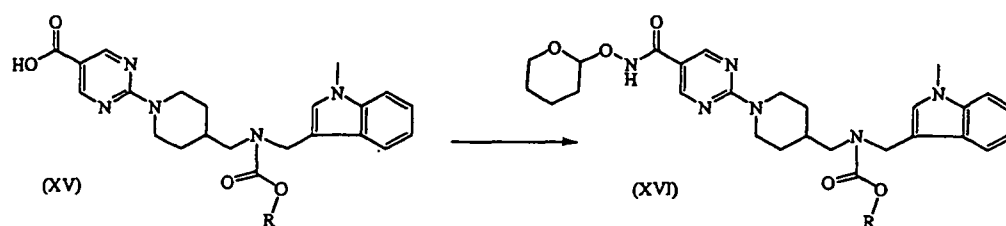
第一項嘗試係找出生產 JNJ-26481585 之較佳的合成方法，將式(III)中間物與 O-(四氫-2H-哌喃-2-基)-羥基胺在鹼及溶劑的存在下(但無偶合劑)反應。但此項嘗試並未成功。

第二項嘗試係試著以酸不安定保護基團保護胺基及羥基基團，以便於同時完成去保護-鹽的形成。

因此，將式(XIII)中間物轉變為游離鹼，得到式(III)之中間物及進一步轉變為式(XIV)之中間物，其中 R 為第三丁基、苯甲基或苄烯基(fulveneyl)，接著以 NaOH 於乙醇中水解，並藉由酸化及從反應混合物中直接結晶將式(XV)之中間物分離。

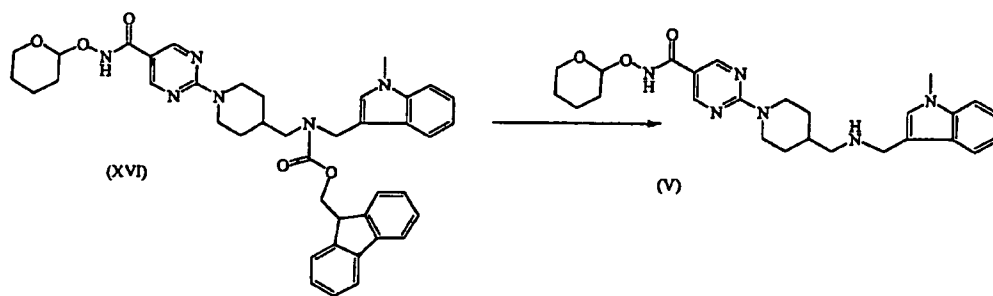


將式(XV)與 O-(四氫-2H-哌喃-2-基)-羥基胺於標準的胺基酸偶合條件下(EDC、HOBT、三乙胺、四氫呋喃)偶合，得到極佳產率之式(XVI)之中間物。式(XV)中間物之偶合反應，其中 R 為苄烯基，由於需要三乙胺供最適宜的偶合，而造成一些苄烯基-基團之裂解。



然後於各種條件下(溶劑：乙醇、乙酸乙酯、甲苯、丙酮、甲基異丁基酮、二甲基甲醯胺；酸：乙磺酸、甲磺酸、氫氯酸、三氟乙酸)嘗試進行式(XVI)中間物(其中 R 為第三丁基)之去保護。不幸地，在周圍溫度(2-3 小時)或在 50°C(10 分鐘)唯一觀察到的產物為從吡啶基團裂解之產物。

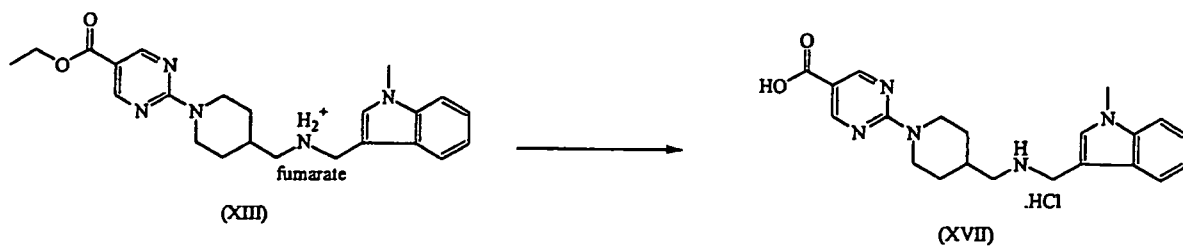
嘗試於氫氣壓及適當催化劑(例如鈀碳)之存在下將式(XVI)之中間物(其中 R 為苄基)氫化，由於羥肟酸產物上 N-O 鍵之競爭裂解(高達 20%)而判斷為不成功。在另一方面，式(XVI)中間物(其中 R 為苄烯基)之苄烯基的裂解，本文中有關式(XVI-a)中間物在溫和的條件下及藉由使用硫酸矽膠捕捉苄烯基副產物為成功的。對應的式(V)之游離胺於如下述之類似的條件下(1.05 當量的氫氯酸、乙醇、70°C)可得到式(XIX)化合物。



a) 最後，可藉由氫氧化鈉水溶液中中和及於甲基四氫吡喃中萃取，得到中間物(XIII)之游離鹼。然後將含游離鹼之有機層以 3 莫耳當量的氫氧化鈉水溶液於回流下進行鹼水解。然後將水層中的鈉鹽從甲基四氫吡喃層中分離並以 5 莫耳當量的 HCl 於 10°C 下酸化。

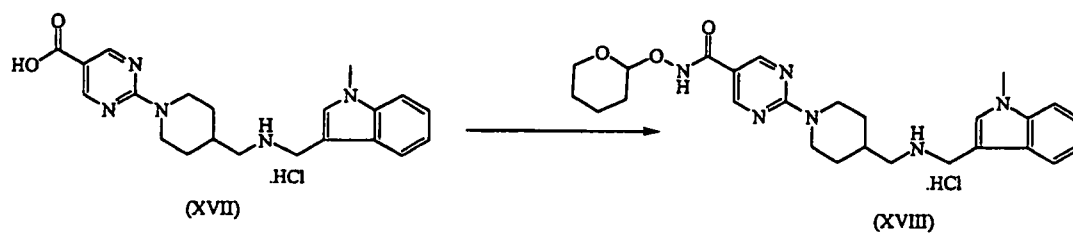
式(XVII)之中間物可具有可變的水含量。立即乾燥

後，水含量為 0.7 %。當將樣本於大氣壓下放置 24 小時，水含量增加且穩定於 8% 水量，其代表 2 莫耳的水。



b) 水在中間物(XVII)之效應為重大的，如下列偶合反應需要一特定量的水才會成功。中間物(XVII)中之水量較佳地係介於 15 至 25 體積/體積%間，最佳地約 16 體積/體積%。

式(XVIII)之中間物可藉由式(XVII)中間物與 O-(四氫-2H-哌喃-2-基)-羥基胺在適當的試劑，例如 N-(乙基羰亞胺基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺單氫氯酸鹽(EDC)作為偶合劑之存在下反應來製備。反應可在極性或非極性非質子和質子烴溶劑及其混合物中進行，例如甲基四氫呋喃、二甲基甲醯胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、甲苯、異丙醇、乙醇、乙腈、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、其混合物及一或多種不同的溶劑與水之混合物，較佳地乙酸乙酯與乙醇之混合物，更佳地乙酸乙酯、乙醇與水之混合物。反應期間之溫度可在介於 10°C-40°C 間，較佳地係於室溫。



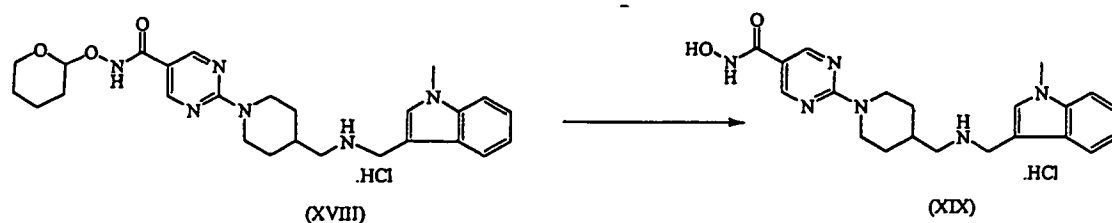
當有足夠的水存在時，反應快速且完全。在乾燥的條件下反應較緩慢，較多的雜質存在且反應速率趨向產物下降。

- c) 式(XVIII)之中間物可溶解於溶劑中例如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺，較佳地二甲基乙醯胺。添加共溶劑會使產物結晶出。可使用共溶劑例如丙酮、甲基異丁基酮或甲基乙基酮，較佳地甲基異丁基酮。純化可在介於 25°C-90°C 之溫度間進行，較佳地介於 50°C 至 70°C。結晶時間不應超過 5 小時。於較高的溫度或較長的結晶期間，最終的產物之產率下降。可於溶劑例如乙醇中，在共溶劑例如甲基乙基酮之存在下，於介於 50°C 至 70°C 之溫度，較佳地於 70°C 下進行再結晶。

本發明一實施例包括式(XVII)及(XVIII)之氫氯酸鹽。

晶體形式之製備

式(XVIII)之中間物，當反應混合物在所欲的溫度時，於適合地溶劑例如乙醇或甲醇中藉由添加氫氯酸，可轉變為式(XIX)之 HCl 鹽。



本發明係提供製備晶體單-HCl 形式 I 之方法，包括：

- a) 將式(XVIII)化合物溶於含低於 0.1%重量/重量水之醇溶劑中，同時加熱到 50°C 至 70°C 間，較佳地 50°C 及 60°C

之溶劑；

b) 添加氫氯酸至反應混合物中；及

c) 攪拌反應混合物同時將溫度維持在 50°C 至 70°C 間，較佳地 50°C 至 60°C 間，更佳地 55°C。

5 在一實施例中，上段所提及之製備形式 I 之方法包括添加濃度介於 10.3 至 20.6 公升/莫耳之乙醇或甲醇，較佳地 10.3 公升/莫耳之濃度。

10 在另一實施例中，上述提及之製備形式 I 之方法包括在步驟 a) 以 30 分鐘至 3 小時之時隙溶解化合物，較佳地以 30 分鐘至 45 分鐘之時隙。

在另一實施例中，上述提及之製備形式 I 之方法包括在步驟 b) 添加氫氯酸濃度 0.05 至 0.4 當量的濃 HCl，較佳地介於 0.05 至 1.1 當量之濃度，較佳的介於 0.05 至 0.4 當量之濃度。

15 在另一實施例中，上述第 1 至 3 段中提及之製備形式 I 之方法包括在步驟 b) 添加氫氯酸濃度 0.03 至 0.07 當量之 HCl (1 莫耳濃度)，較佳地介於 0.03 至 0.05 當量之濃度。

20 在另一實施例中，上述第 1 至 3 段中提及之製備形式 I 之方法包括在步驟 b) 添加氫氯酸濃度 0.03 至 0.05 當量之 HCl 異丙醇溶液。

在另一實施例中，上述提及之製備形式 I 之方法包括在步驟 c) 以 30 分鐘至 3 小時之時隙溶解化合物，較佳地以 30 分鐘至 45 分鐘之時隙。

在另一實施例中，上述提及之製備形式 I 之方法包括

在步驟 c) 攪拌混合物 30 分鐘至 16 小時，較佳地 16 小時。

本發明進一步提供製備水合物形式之方法，包括：

- a) 將式 (XVIII) 化合物溶於含高於 5% 水之乙醇/水或甲醇/水混合物中，同時加熱到 50°C 至 70°C 間，較佳地 50°C 及 60°C 之溶劑；
- b) 添加氫氯酸至反應混合物中；及
- c) 攪拌反應混合物同時將溫度維持在 50°C 至 70°C 間，較佳地在 50°C 至 60°C 間，更佳地在 55°C。

在一實施例中，上段提及之製備水合物形式之方法包括添加濃度介於 10.3 至 20.6 公升/莫耳之乙醇或甲醇，較佳地 10.3 公升/莫耳之濃度。

在另一實施例中，上述所提之製備水合物形式之方法包括於步驟 a) 以 30 分鐘至 3 小時之時隙溶解化合物，較佳地以 30 分鐘至 45 分鐘之時隙。

在另一實施例中，上述所提之製備水合物形式之方法包括於步驟 b) 添加氫氯酸濃度 0.05 至 0.4 當量的濃 HCl，較佳地介於 0.05 至 1.1 當量之濃度，較佳的介於 0.05 至 0.4 當量之濃度。

在另一實施例中，上述第 1 至 3 段中提及之製備水合物形式之方法包括在步驟 b) 添加氫氯酸濃度 0.03 至 0.07 當量之 HCl (1 莫耳濃度)，較佳地介於 0.03 至 0.05 當量之濃度。

在另一實施例中，上述第 1 至 3 段中提及之製備水合物形式之方法包括在步驟 b) 添加氫氯酸濃度 0.03 至 0.05

當量之 HCl 異丙醇溶液。

在另一實施例中，上述提及之製備水合物形式之方法包括在步驟 c) 以 30 分鐘至 3 小時之時隙溶解化合物，較佳地以 30 分鐘至 45 分鐘之時隙。

在另一實施例中，上述提及之製備水合物形式之方法包括在步驟 c) 攪拌混合物 30 分鐘至 16 小時，較佳地 16 小時。

本發明進一步係提供製備形式 I 之成漿方法，包括：

- 將形式 II 於選自乙醇或甲醇之溶劑中，在至少 50°C，較佳地 70°C 或更高的溫度下形成漿液；或
- 將形式 I 及式 II 之混合物於選自乙醇或甲醇之溶劑中，在至少 50°C，較佳地 70°C 或更高的溫度下形成漿液；

在另一實施例中，上述所提之製備形式 I 之成漿方法可包括 10% 的水，較佳地 < 2% 的水，最佳地 < 0.07% 的水。

在另一實施例中，製備形式 I 之成漿方法進一步包括攪拌至少 4 至 7 天期間。

本發明進一步係提供製備水合物形式之成漿方法，包括：

- 將形式 II 於含至少 10% 水之乙醇/水或甲醇/水混合物中形成漿液；或
- 將形式 I 及式 II 之混合物於含至少 10% 水之乙醇/水或甲醇/水混合物中形成漿液；
- 將形式 I 及式 II 之混合物於含至少 90% 水性媒劑中形成漿液。

在另一實施例中，上述所提之製備水合物形式之成漿方法進一步包括攪拌至少 4 至 7 天期間。

在另一實施例中，製備形式 I 之方法進一步包括在形式 II 於醇溶劑中成漿後，或在形式 I 及形式 II 混合物於上述所指的溶劑中成漿後，將所得到的沉澱過濾。

在另一實施例中，製備形式 I 之成漿方法進一步包括在上段之過濾步驟後，在形式 II 於醇溶劑中成漿後，或在形式 I 及形式 II 混合物於上述所指的溶劑中成漿後，清洗所得到的過濾之沉澱，其中清洗步驟係以成漿步驟期間所用的相同溶劑來進行。

就製備本發明之任何形式，由式(XVIII)之化合物溶液進行，熟習本項技術者應了解固體形式之起始物質對固體形式的最終產物並無影響，且產生固體形式之控制係經由控制處理參數來進行。

本發明亦提供上述製備形式 I 之方法，包括於步驟 a) 及 b) 間以形式 I 從混合物引晶。

本發明亦提供上述製備水合物形式之方法，包括於步驟 a) 及 b) 間以形式 I 從混合物引晶。

本發明亦提供一種方法，其中該所得到晶體形式係藉由過濾或離心來分離，視需要結合清洗及乾燥。

用於本發明方法之起始物質可為式(XVIII)化合物之任何晶體形式。

術語「本發明化合物」係指式(XI)、(XIII)、(XVII)、(XVIII)或(XIX)之化合物。

在一實施例中，用於製備本發明晶體形式之溶劑為醫藥上可接受之溶劑。在另一實施例中，用於製備本發明晶體形式之溶劑為非醫藥上可接受之溶劑，因為發現彼等可用於製備醫藥上可接受之多形物。

5 用於製造本發明結晶形式之方法典型地包括由式(XIX)化合物溶於溶劑媒劑之溶液或分散液中，或由式(XIX)化合物形成漿液，得到晶體實體物質。

熟習本項技術者應了解，可修改結晶相關條件以促進結晶過程或引發沉澱，且不影響所得到的多形物形式。這些條件可包括將式(XVIII)或(XIX)化合物之溶液、分散液或漿液及溶劑帶至所欲的濃度，將該溶液、分散液或漿液帶至所欲的溫度，添加所欲濃度之氫氯酸，添加晶種，進行任何適合的壓力，移除及/或分離不欲的物質或雜質，將形成的結晶乾燥，得到固態之多形物(若此狀態為所欲的)。

10 一引發沉澱之較佳方法係降低本發明化合物之溶解度。化合物之溶解度可例如藉由添加抗溶劑來降低。

● 將本發明化合物之溶液、分散液或漿液及溶劑帶至所欲的濃度並不意味著必須增加本發明化合物之濃度。在某些情況下，降低或不改變本發明化合物之濃度可能較佳。用來得到所欲濃度之技術為本項技術中常見之技術，例如以常壓蒸餾、真空蒸餾、分餾、共沸蒸餾來蒸發、薄膜蒸發、加熱、冷卻、其他本項技術中熟知之技術及其組合。得到所欲濃度之選擇性方法可能同樣涉及本發明化合物溶液及溶劑之飽和度，例如藉由添加足量的非溶劑至溶液

中以達到飽和點。其他使溶液飽和之適合的技術包括，例如導入額外的本發明化合物至溶液中及/或從溶液中蒸發一部分溶劑。如文中所提，飽和溶液包含在飽和點或超過飽和點(亦即過飽和)溶液。幾近飽和之溶液係指接近飽和但未達到飽和點之溶液。

促進本發明結晶過程之方法係藉由以產物之結晶引晶或以玻璃棒刮結晶器之內表面。平時，結晶可在無任何誘發下自動發生。本發明包括其中式(XIX)化合物之特定形式結晶為自動發生或為經誘發或加速(除非此誘發或加速為得到特定形式之關鍵)二種實施例。

術語「引晶」係指添加晶體物質幫助結晶。術語「晶種」係指先前所得到的式(XIX)化合物之晶體形式之粉末。可用於製備形式 I 之本發明特定的晶種或引晶物質係如下：

- 化合物(XIX)及化合物(XVIII)形式 I 混合物之晶種；
- 形式 I 之晶種；或
- 形式 II 之晶種。

藉由將該溶液、分散液或漿液帶至所欲的溫度，應了解為加熱、冷卻或留置於周圍溫度之動作。加熱溶液、分散液或漿液可能為完全溶解本發明化合物所必須的。

移除及/或分離任何不欲的物質或雜質可藉由純化、過濾、清洗、沉澱或類似技術來進行。分離，例如可藉由已知的固體-液體分離技術來進行。熟習本項技術者已知的過濾程序亦可用於本發明方法。在其他方法中，過濾可藉由

將溶液、分散液或漿液通過濾紙、燒結玻璃過濾器或其他膜物質，藉由離心或使用布氏(Buchner)過濾器、羅森蒙得(Rosenmund)過濾器或盤式或板框壓濾器來進行。較佳地，線上過濾或安全過濾可有利地置入上述所揭示的方法中，以增加生成多形物形式之純度。此外，過濾劑例如矽膠、賽力特矽藻土(Celite®)、木質纖維素(Arbocel®)、矽藻土(dicalite diatomite)或其類似物亦可用來從有關的結晶中分離雜質。

所得到的結晶亦可乾燥，且該等乾燥方法可視需要用於不同的結晶路徑(若應用一種以上的結晶路徑時)。乾燥程序包括熟習本項技術者所知道之所有技術，例如加熱、應用真空、空氣或氣體循環、添加乾燥劑、冷凍乾燥、噴霧乾燥、蒸發或其類似技術或其任何組合。

結晶式(XIX)化合物多形物之方法可包括多種技術組合及其變化。就此，例如結晶式(XIX)化合物多形物可藉由於適合的溫度將式(XIX)化合物置於溶劑中溶解、分散或形成漿液，藉由蒸發部分該溶劑，增加式(XIX)化合物於將該溶液、分散液或漿液中之濃度，冷卻該將混合物並視需要清洗及/或過濾並乾燥生成的式(XIX)化合物結晶來進行。視需要，式(XIX)化合物之多形物可藉由將式(XIX)化合物置於溶劑媒劑中溶解、分散或形成漿液，冷卻該溶液、分散液或漿液並隨後將得到的多形物過濾及乾燥。另一製備式(XIX)化合物晶體形式之實例可藉由將式(XIX)化合物置於溶劑媒劑中變成飽和，並視需要將得到的結晶過

濾、清洗及乾燥。

結晶形成亦可包含一種以上之結晶方法。在某些情況下，基於不同理由，例如增加生成結晶形式之量，可有利地進行一、二或三中額外的結晶步驟。

5 藉由將本發明化合物於溶劑中溶解、分散或形成漿液，可得到不同程度之分散液，例如懸浮液、漿液或混合物；或較佳地得到均質的單相溶液。術語「懸浮液」係指二相系包含細粉狀固體(非晶、晶體形式或其混合物)分散(懸浮)於液體或懸浮媒劑(通常為溶劑)中。術語「漿液」係指當一定量的粉末混入液體中所形成的懸浮液，其中固體僅些微地溶解(或不溶解)。「成漿」係指製造漿液。

10 視需要，溶劑媒劑可含有添加劑，例如一或多種分散劑、介面活性劑或其他添加劑或常用於製備或晶體懸浮液且於文獻中完整記載之類型之其混合物。添加劑可藉由增加寬度及降低表面積有利地用於修飾結晶形狀。

15 含固體之溶劑媒劑可視需要攪拌一段時間或使用例如高應力混合機或均質機或這些之組合劇烈震盪，以產生該有機化合物所欲之粒子大小。

20 沉澱溫度之控制及引晶可另外用來增進結晶過程之再現性、顆粒大小分布及產物的形式。就此，結晶可在無式(XIX)化合物結晶之引晶下進行，或較佳地在式(XIX)化合物結晶之存在下進行(其係藉由加入晶種導入溶液中)。引晶亦可在各種溫度下進行數次。晶種物質之量係依照實驗之量而定且可容易地由熟習本項技術者決定。典型地，

引晶物質之量係約 0.1 至 1 重量%之反應中預計之晶體物質之量。

各結晶步驟之結晶時間將依所用之條件、所用之技術及/或所用之溶劑而定。

結晶轉化後，可另外進行分割大顆粒或粒子團以得到所欲及均勻的粒子大小。因此，式(XIX)化合物之多形物形式的結晶、粉團及粗粉末在經歷轉化後，可視需要磨碎及依大小分類。磨碎或研磨係指使用本項技術中熟知之方法及裝置物理上分解大顆粒或粒子團，降低粉末顆粒之大小。產生的粒子大小範圍可從毫米至奈米，產生，亦即奈晶或微晶。

較佳的磨碎或研磨裝置為流能研磨機或微粒研磨機(micronizer)(因為其產生窄分布之小顆粒的能力)。微粒研磨機係使用碰撞動能於懸浮粒子間以快速移動的液體流分割粒子。氣流噴射為較佳的流能研磨機。懸浮的粒子於加壓下注入再循環的粒子流。較小的粒子被向上帶至研磨機之內部並被掃入與粒子大小分類器相連之通風口(例如旋風)。熟習本項技術者應了解，有些晶體形式在粉碎粒子期間可轉變為另一種形式。

晶體形式之定性

本發明係提供式(XIX)化合物固態之單-HCl 鹽類，進一步其特徵為晶體形式。在一實施例中，本發明係提供選自形式 I、形式 II 及水合形式之式(XIX)化合物晶型。這些

形式實質上無雜質。適合地，這些形式含有不多於 10% 之雜質，更適合地其含有不多於 5% 之雜質，又更佳地其含有不多於 1% 之雜質。多形物之純度可藉由 XPRD 來檢驗，以波峰下之面積用來計算多形物之純度。這些形式本質上為純的。術語「本質上純的」係指大於 90% 純度，適合地大於 95% 純度，更適合地大於 97% 純度，最適合的大於 99% 純度。

本發明進一步係提供二或多種式(XIX)化合物晶體形式之混合物，其中該等晶體形式係選自形式 I、形式 II 及水合形式。

在一實施例中，係提供包含式(XIX)化合物之形式 I 及形式 II 之混合物。

在另一實施例中，係提供包含式(XIX)化合物之形式 I 及水合形式之混合物。

在另一實施例中，係提供包含式(XIX)化合物之水合形式及形式 II 之混合物。

在另一實施例中，係提供包含式(XIX)化合物之形式 I、水合形式及形式 II 之混合物。

本發明進一步係提供一或多種式(XIX)化合物之晶體形式及式(XIX)化合物非 HCl 鹽之非晶型，其中該晶體形式係選自形式 I、形式 II 及水合形式。

定性形式 I、形式 II 及水合形式之 XPRD 強度波峰位置係以 $2-\theta$ 角度表示。

化合物(XIX)之形式 I 以典型的繞射波峰定性係在 $2-\theta$

位置 $15.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $27.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。形式 I 進一步以 X-光粉末繞射波峰定性係在 $2-\theta$ 位置 $7.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

化合物(XIX)之形式 II 以典型的繞射波峰定性係在 $2-\theta$ 位置 $10.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。形式 II 進一步以 X-光粉末繞射波峰定性係在 $2-\theta$ 位置 $7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $22.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

化合物(XIX)之水合形式以典型的繞射波峰定性係在 $2-\theta$ 位置 $10.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $26.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。水合形式進一步以 X-光粉末繞射波峰定性係在 $2-\theta$ 位置 $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

形式 I 之 X-光粉末繞射圖譜(XPRD)實質上係如圖 2 所示。形式 II 之 X-光粉末繞射圖譜(XPRD)實質上係如圖 7 所示。水合形式之 X-光粉末繞射圖譜(XPRD)實質上係如圖 12 所示。

所有形式之 XPRD 數據及圖譜示圖係使用帶有發生器 PW3040 之飛利浦 X'PertPRO MPD 繞射儀 PW3050/60 所得來。該儀器配置有 Cu LFF X-光管 PW3373/00。所欲分析之化合物塗布在零背景樣本裝載器上。儀器之參數係如下：

- 發生器伏特數： 45 kV
- 發生器安培數： 40 mA
- 幾何： 布拉格-布倫塔諾(Bragg-Brentano)
- 平台： 旋轉器平台。

形式 I、II 及水合形式之掃描參數係如下：範圍為 3° 至 50° $2-\theta$ 以 $0.01675^\circ/\text{步}$ 、 29.845 秒/步之速率連續掃描。旋轉器旋轉時間為 1 秒，放射線型式 $\text{CuK}\alpha$ ，及放射線波長為 1.54056 \AA 。

形式 I 及 II 之掃描參數係如下：範圍為 3° 至 50° $2-\theta$ 以 $0.01675^\circ/\text{步}$ 、 29.845 秒/步之速率連續掃描。旋轉器旋轉時間為 1 秒，放射線型式 $\text{CuK}\alpha$ ，及放射線波長為 1.54056 \AA 。

水合形式之掃描參數係如下：範圍為 3° 至 50° $2-\theta$ 以 $0.01675^\circ/\text{步}$ 、 59.690 秒/步之速率連續掃描。旋轉器旋轉時間為 1 秒，放射線型式 $\text{CuK}\alpha$ ，及放射線波長為 1.54056 \AA 。

形式 I、II 及水合形式之入射光路徑參數係如下：

- 程式發散狹縫： 15 mm
- 梭羅(Soller)狹縫： 0.04 雷得(rad)
- 光罩： 15 mm
- 抗散射狹縫： 1°
- 光束刀： +

形式 I、II 及水合形式之繞射光路徑參數係如下：

- 長抗散射罩： +
- 梭羅(Soller)狹縫： 0.04 雷得
- Ni 過濾器： +
- 偵測器： X'Celerator

由於實驗差異，例如儀器操作、樣本製備及其類似差異，供給形式 I、II 及水合形式 XPRD 波峰位置之正確度係定義為 0.2° 。

定性形式 I、II 及水合形式之 IR 吸收波峰位置係以波數 cm^{-1} 表示。

化合物(XIX)之形式 I 以紅外線光譜(IR)微衰減反射率光譜定性在 $3119 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2756 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1634 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1475 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1371 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1333 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1275 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1226 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1128 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 及 $1066 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 具有典型的吸收帶。

化合物(XIX)之形式 II 以紅外線光譜(IR)微衰減反射率光譜定性在約 $3553 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3203 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3014 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 及 $1541 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 具有典型的吸收帶。

化合物(XIX)之水合物形式於 $40^\circ\text{C}/75\%$ 相對溼度儲存 42 天後，以紅外線光譜(IR)微衰減反射率光譜定性在約 $3558 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3238 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1607 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 及 $997 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 具有典型的吸收帶。

形式 I 之 IR 圖譜實質上係如圖 1 所示。形式 II 之 IR 圖譜實質上係如圖 6 所示。水合形式之 IR 圖譜實質上係如圖 11 示。

IR 數據及圖譜示圖係使用紅外線光譜(IR)微衰減全反射率(microATR)以 FTIR 光譜儀所得來。微 ATR 配件為帶有 Si 結晶之 Harrick Split Pea。所用的偵測器為帶有 KBr 窗片之 DTGS。形式 I、II 及水合形式掃描參數係如下：

- 掃描次數： 32
- 解析度： 2 cm^{-1}
- 波長範圍： $4000 \text{ 至 } 400 \text{ cm}^{-1}$
- 基線校正： 有

- 分光器： Ge 於 KBr 上。

由於實驗差異，例如儀器操作、樣本製備及其類似差異，供給形式 I、II 及水合形式 IR 吸收波峰之正確度係定義為 2 cm^{-1} 。

5 定性形式 I 及 II 之示差掃描熱卡法(DSC)吸熱波峰位置或範圍係以 $^{\circ}\text{C}$ 表示。

化合物(XIX)之形式 I 熔化分解。在約 216.8°C 觀察到放熱訊號。

● 化合物(XIX)之形式 I 在約 197.3°C 熔化分解。在約
10 203.6°C 觀察到放熱訊號。由於溶劑蒸發，在 DSC 曲線上約 71.5°C 觀察到一額外的吸熱訊號。

形式 I 之 DSC 曲線實質上係如圖 3 所示。形式 II 之 DSC 曲線實質上係如圖 8 所示。

DSC 數據及曲線示圖係使用配置一 RCS 冷卻元件之
15 TA-儀器 Q1000 MTDSC 所得到。樣本的重量約 3 毫克，係轉置於標準鋁 TA-儀器樣本盤。將樣本以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 從 25°C 掃描至 300°C 之最終溫度。烘箱中以 $50\text{ 毫升}/\text{分鐘}$ 之流速
● 恆定地通入氮氣。

由於實驗差異，例如儀器操作、樣本製備及其類似差異，供給形式 I 及 II 之 DSC 曲線公差係定義為 3°C 。
20

形式 I 及形式 II 之吸附-脫附特性係以質量變化%來表示。

化合物(XIX)之形式 I 在高相對濕度時吸附至高 0.6% 水，其在試驗期間並無顯示吸濕行為且仍為晶體。

化合物(XIX)之形式 II 為吸濕性產物。其在高相對濕度時吸附至高 9.6% 水。此產物在脫附循環期間完全乾燥且在試驗期間仍為晶體。

形式 I 之 ADS/DES 曲線實質上係如圖 5 所示。形式 II 之 ADS/DES 曲線實質上係如圖 10 所示。

ADS/DES 數據係使用 SMS 動力蒸氣吸收模型 DVS-1 所得來，及重量變化係於大氣濕度 25°C 下記錄。樣本之重量為約 17 毫克的形式 I 及 24 毫克的形式 II。將樣本置於無水氮中乾燥 60 分鐘。平衡為低於或等於 0.01 %/分鐘，最低 15 分鐘及最高 160 分鐘。數據間隔為 0.05% 或 2.0 分鐘。

相對濕度(%)測量點為：

第一組：

5,10,20,30,40,50,60,70,80,90,95,90,80,70,60,50,40,30,20,10,5

第二組：

5,10,20,30,40,50,60,70,80,90,95,90,80,70,60,50,40,30,20,10,5,0

晶體形式之醫藥用途

本發明進一步係提供式(XIX)化合物之形式 I、形式 II 或水合形式、二或多種式(XIX)化合物之晶體形式之混合物、至少式(XIX)化合物之形式 I 或水合形式與式(XIX)化合物之非 HCl 鹽非晶形式之混合物，用作醫藥品。在一實施例中，用作醫藥品之晶體形式(單獨或任何上述之混合物)係選自形式 I、形式 II 或水合形式。

本發明進一步係提供至少式(XIX)化合物之形式 I、形

式 II 或水合形式、二或多種式(XIX)化合物之晶體形式之混合物、或至少式(XIX)化合物之形式 I 或水合形式與式(XIX)化合物之非 HCl 鹽非晶形式之混合物於製造醫藥品供治療 HDAC 相關症狀之用途。在一實施例中，用於製造醫藥品之晶體形式(單獨或任何上述之混合物)係選自形式 I、形式 II 或水合形式。

本發明亦提供治療患有 HDAC-相關症狀之哺乳動物之方法，係包括投予至少式(XIX)化合物之形式 I、形式 II 或水合形式、二或多種式(XIX)化合物之晶體形式之混合物、或至少式(XIX)化合物之形式 I 或水合形式與式(XIX)化合物之非 HCl 鹽非晶形式之混合物於有此需要之哺乳動物中。在一實施例中，該治療方法包括投予選自形式 I、形式 II 或水合形式之晶體形式(單獨或任何上述之混合物)。

如文中所用，術語「組織蛋白去乙醯酶」及「HDAC」希望係指任何從組織蛋白 N-端的離胺酸殘基之 ϵ -胺基基團移除乙醯基團之酵素家族之一。

除非內文中另有指出，否則術語「組織蛋白」係指認合組織蛋白，包括任何種類 H1、H2A、H2B、H3、H4 及 H5。人類 HDAC 蛋白或基因產物，包括(但不限於)HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10 及 HDAC-11。組織蛋白去乙醯酶亦可衍生自原蟲或真菌來源。

術語「治療」係指任何哺乳動物(特別是人類)病理症狀之治療，並包括一或多項下列行為：

- (i) 於易患有該症狀但還未診斷出該症狀之對象中預防病理症狀發生，及因此，治療包括對疾病症狀之預防性治療；
- (ii) 抑制病理症狀，亦即阻止其發展；
- (iii) 減輕病理症狀，亦即使病理症狀回復；或
- (iv) 減輕由病理症狀所媒介的徵候群。

術語「本發明之多形物」係指至少式(XIX)化合物之形式 I、形式 II 或水合形式、二或多種式(XIX)化合物之晶體形式之混合物、或至少式(XIX)化合物之形式 I 或水合形式與式(XIX)化合物之非 HCl 鹽非晶形式之混合物。

本發明係提供藉由投予一有效量之本發明多形物抑制細胞(包括轉化細胞)異常生長之方法。細胞異常生長係指細胞生長不依賴正常的生長機制(例如失去接觸抑制)。此包括直接藉由造成癌細胞生長阻滯、終端分化及/或凋亡，及間接藉由抑制腫瘤血管新生二者來抑制腫瘤生長。

本發明亦提供藉由於有此需要之對象中，例如哺乳動物(更特而言之為人類)投予一有效量之本發明多形物來抑制腫瘤生長之方法。特而言之，本發明係提供藉由投予一有效量之本發明多形物來抑制腫瘤生長之方法。可被抑制之腫瘤實例包括(但不限於)肺癌(例如腺癌及包括非小細胞肺癌)、胰臟癌(例如胰腺癌如外分泌胰腺癌)、大腸癌(例如大腸直腸腺癌，如大腸腺癌及大腸腺瘤)、前列腺癌包括

5 晚期疾病、淋巴系統之造血組織腫瘤(例如急性淋巴性白血病、B-細胞淋巴瘤、勃吉特氏淋巴瘤)、何杰金氏症及非何杰金氏症、骨髓性白血病(例如急性骨髓性白血病(AML))、甲狀腺濾泡性癌、骨髓發育不良症候群(MDS)、間葉細胞源腫瘤(例如纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤)、黑色素瘤、畸胎瘤、神經母細胞瘤、膠質瘤、皮膚良性腫瘤(例如角化棘皮瘤)、乳癌(例如晚期乳癌)、腎癌、卵巢癌、膀胱癌及表皮癌。

10 此外本發明係提供包含至少式(XIX)化合物之形式 I、形式 II 或水合形式、二或多種式(XIX)化合物之晶體形式之混合物、或至少式(XIX)化合物之形式 I 或水合形式與式(XIX)化合物之非 HCl 鹽非晶形式之混合物以及醫藥上可接受賦形劑之醫藥組合物。在一實施例中，該醫藥組合物包括選自形式 I、形式 II 及水合形式之晶體形式(單獨或
15 任何上述之混合物)。

20 醫藥組合物可製備成醫藥品以口服、非經腸(包括皮下、肌肉內及靜脈內)、直腸、經皮、頰內或鼻內給藥。適合口服給藥之形式包括散劑、顆粒、粒子團、錠劑、壓製或膜衣藥丸、糖衣錠、袋劑、硬式或軟式膠囊、糖漿及懸浮液。適合的非經腸給藥形式包括水性或非水性溶液或乳液，而直腸給藥適合的給藥形式包括帶有親水性或疏水性媒劑之栓劑。就局部給藥本發明係提供本項技術中已知之適合的經皮傳遞系統，而鼻內遞送係提供本項技術中已知之適合的氣霧傳遞系統。雖然在任何給予的情況下最適合

的給藥將依所欲治療症狀之性質及嚴重度而定，但本發明之最佳路徑為口服。

劑量可方便地以單位劑型呈現及以任何醫藥技術中熟知之方法來製備。另外，劑型可以一、二、三或四或更多的亞劑量存在於一整天以適合的間隔給藥。所用的單位劑量較佳地約 1 毫克至約 1000 毫克的式(XIX)化合物之鹼同等物，更佳地約 5 至約 400 毫克。

本發明之醫藥組合物包括式(XIX)化合物之形式 I、形式 II 或水合形式。醫藥組合物可僅包括單一的式(XIX)化合物之形式 I、形式 II 或水合形式，或式(XIX)化合物各種型式之混合物(有或無式(XIX)化合物之非 HCl 鹽非晶形式)。除了活性成份外，醫藥組合物包含一或多種賦形劑或佐劑。賦形劑之選擇及所用之量可容易地由醫藥製劑者依照經驗及考慮標準製程與本項領域中參照工藝來決定。

適合的賦形劑之實例有阿拉伯膠、氧化鎂、碳酸鎂、磷酸鉀、乳糖、葡萄糖或澱粉(特別是玉米澱粉)。適合的油賦形劑或溶劑有蔬菜或動物油，例如葵花油或鱈魚肝油。適合水性或醇溶液之溶劑有水、乙醇、糖溶液或其混合物。聚乙醇及聚丙二醇亦可用於其他給藥形式之另外的輔劑。

就皮下或靜脈內給藥，本發明之多形物，若需要與習用物質例如增溶劑、乳化劑或其他輔劑加至溶液、懸浮液或乳液中。本發明之多形物亦可凍乾且該所得到之凍乾物係用於例如製造注射或輸液製備物。適合的溶劑有，例如

水、生理食鹽水溶液或醇類例如乙醇例如乙醇、丙醇、甘油，另外亦有糖溶液例如葡萄糖或甘露糖溶液，或另外所提及的各種溶劑之混合物。

適合以氣霧或噴霧形式給藥之醫藥組合物有例如本發明多形物溶於醫藥上可接受溶劑例如乙醇或水或此等溶劑混合物之溶液、懸浮液或乳液。若需要，調配物亦可另外含有其他醫藥輔劑例如介面活性劑、乳化劑和安定劑以及推進劑。此製備物習用上含有濃度從約 0.1 至 50%，特別是從約 0.3 至 3% 重量比之活性化合物。

應了解，除了上述特別提及之成份外，本發明之醫藥組合物可包括本項技術中有關所論及的調配物類型之其他習用試劑，例如該等適合口服給藥之醫藥組合物可包括調味劑或味道遮蔽劑。

如本發明另一方面，亦可設想式(XIX)化合物之形式 I、形式 II 或水合形式、二或多種式(XIX)化合物之晶體形式之混合物、或至少式(XIX)化合物之形式 I 或水合形式與式(XIX)化合物之非 HCl 鹽非晶形式之混合物與另外的抗癌劑之組合，特別是用作醫藥，更特別是治療癌症或相關疾病。

就治療上述症狀，本發明之多形物可有利地與一或多種醫藥劑組合，更特而言之與其他抗癌劑組合。抗癌劑之實例包括(但不限於)：

- 鉑配位化合物，例如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)或草醯鉑(oxalyplatin)；

- 紫杉類(taxane)化合物，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)或多烯紫杉醇(docetaxel)；
- 拓撲異構酶 I(topoisomerase I)抑制劑，例如喜樹鹼(camptothecin)化合物如依瑞替康(irinotecan)或拓撲替康(topotecan)；
- 拓撲酶 II 抑制劑例如抗腫瘤表鬼白毒素(epipodophyllotoxins)或鬼白毒素(podophyllotoxin)衍生物，如依托泊苷(etoposide)或替尼泊苷(teniposide)；
- 抗腫瘤長春花生物鹼(vinca alkaloid)例如長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)或長春瑞賓(vinorelbine)；
- 抗腫瘤核苷衍生物例如 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、白葉素(leucovorin)、吉西他濱(gemcitabine)或卡培他濱(capecitabine)；
- 烷化劑例如氮芥或亞硝基脲，例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、卡莫司汀(carmustine)、塞替哌(thiotepa)、美伐林(mephalan)或洛莫司汀(lomustine)；
- 抗腫瘤蔥環衍生物、例如柔紅黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、脂質體阿黴素(doxil)、依達比星(idarubicin)或米托蔥醌(mitoxantrone)；
- 目標 IGF-1 受體之分子，例如鬼白苦素(picropodophilin)；
- 四制癌素(tetracarcin)衍生素例如四制癌素 A(tetrocarcin A)；
- 糖皮質素例如強體松(prednisone)；

- 抗體例如曲妥珠單抗(trastuzumab)(HER2 抗體)、利妥昔單抗(rituximab)(CD20 抗體)、吉妥單抗(gemtuzumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)或貝伐單抗(bevacizumab)；
- 雌激素受體拮抗劑或選擇性雌激素受體調節劑，例如他莫司芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、托瑞米芬(toremifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、伐索戴司(faslodex)或雷洛昔芬(raloxifene)；
- 芳香轉化酶抑制劑例如伊西美坦(exemestane)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)及伏氣唑(vorozole)；
- 分化劑例如類視黃素、維生素 D 或視黃酸及視黃酸代謝阻斷劑(RAMBA)，例如同維甲酸(accutane)；
- DNA 甲基移轉酶抑制劑，例如氮雜胞苷(azacytidine)或地西他濱(decitabine)；
- 抗葉酸劑例如培美曲唑二鈉(premetrexed disodium)；
- 抗生素例如放射菌素 D(antinomycin D)、博來黴素(Bleomycin)、米他黴素(mitomycin C)、更生黴素(dactinomycin)、洋紅黴素(carminomycin)、道諾黴素或(daunomycin)；
- 抗代謝物例如氯伐拉賓(chlofarabine)、胺基蝶呤(aminopterin)、胞嘧啶阿糖胞苷(cytosine arabinoside)或胺甲蝶呤(methotrexate)；
- 凋亡誘發劑及抗血管生成劑，例如 Bcl-2 抑制劑如 YC 137、BH 312、ABT 737、棉酚(gossypol)、HA 14-1、TW

37 或癸酸

- 微小管蛋白結合劑，例如康布斯他汀(combrestatin)、秋水仙素(colchicines)或諾考達唑(nocodazole)；
- 激酶抑制劑，例如佛羅匹多(flavoperidol)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、埃羅替尼(erlotinib)或吉非替尼(gefitinib)；
- 法尼基移轉酶(farnesyltransferase)抑制劑例如替批法尼(tipifarnib)；
- 組織蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑，例如丁酸鈉、辛二醯苯胺羥醯胺酸(SAHA)、酯肽(depsipeptide)(FR 901228)、NVP-LAQ824、R306465、JNJ-26481585 或曲古菌素 A(trichostatin A)；
- 泛素-蛋白酶體途徑之抑制劑，例如 PS-341、MLN .41 或硼替左米(bortezomib)；
- 洋戴司(Yondelis)；
- 端粒酶抑制劑，例如泰落他汀(telomestatin)；
- 基質金屬蛋白酶抑制劑，例如巴馬司他(batimastat)、馬立馬司他(marimastat)、普林若司他(prinostat)或美司他(metastat)。

就其有用的藥理性質而論，本發明組合之組份，亦即其他醫藥劑與本發明多形物可調配成各種用於投藥目的之醫藥形式。該等組份可分開調配成個別的醫藥組合物或含二種組份之單一醫藥組合物。

本發明一實施例因此亦關於包含其他醫藥劑和本發明

多形物以及與一或多種醫藥載劑共同之醫藥組合物。

本發明進一步係關於本發明組合於製造醫藥組合物供抑制腫瘤細胞生長之用途。

5 本發明進一步係關於含有作為第一活性成份之本發明多形物及作為第二成份之抗癌劑之產品，係為一組合的製備物供同時、分開或連續用於治療患有癌症之病患。

10 其他醫藥劑及本發明多形物可同時(例如以分開或單一組合物)或連續以任一種順序來給藥。就連續給藥之情況，二種化合物係於一段時間內以足以確認可達到有利的或協同效應之一定的量和方式來給藥。應了解，較佳的方法和給藥順序及組合的各組份之個別的劑量和療法將依所欲投予之特定的其他藥劑及多形物、其給藥路徑、所欲治療之特定腫瘤及所欲治療之特定宿主而定。最適方法和給藥順序以及劑量和療法可容易地由熟習本項技術者使用習知方法及依照本文所示之資料來決定。

15 鉑配位化合物有利地係以每平方公尺體表面積 1 至 500 毫克(mg/m^2)之劑量給藥，例如 50 至 $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，特別是對順鉑每次療程約 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 之劑量及卡鉑約 $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。

20 紫杉類化合物有利地係以每平方公尺體表面積 50 至 400 毫克(mg/m^2)之劑量給藥，例如 75 至 $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ ，特別是對太平洋紫杉醇每次療程約 175 至 $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ 之劑量及對多烯紫杉醇約 75 至 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。

喜樹鹼化合物有利地係以每平方公尺體表面積 0.1 至

400 毫克(mg/m^2)之劑量給藥，例如 1 至 300 mg/m^2 ，特別是對依瑞替康每次療程約 100 至 350 mg/m^2 之劑量及對拓撲替康約 1 至 2 mg/m^2 。

抗腫瘤鬼臼毒素衍生物有利地係以每平方公尺體表面積 30 至 300 毫克(mg/m^2)之劑量給藥，例如 50 至 250 mg/m^2 ，特別是對依托泊苷每次療程約 35 至 100 mg/m^2 之劑量及對替尼泊苷約 50 至 250 mg/m^2 。

抗腫瘤長春花生物鹼有利地係以每平方公尺體表面積 2 至 30 毫克(mg/m^2)之劑量給藥，特別是對長春花鹼每次療程約 3 至 12 mg/m^2 ，對長春新鹼約 1 至 2 mg/m^2 之劑量，及對長春瑞賓約 10 至 30 mg/m^2 之劑量。

抗腫瘤核苷衍生物有利地係以每平方公尺體表面積 200 至 2500 毫克(mg/m^2)之劑量給藥，例如 700 至 1500 mg/m^2 ，特別是對 5-FU 每次療程約 200 至 500 mg/m^2 之劑量，對吉西他濱約 800 至 1200 mg/m^2 之劑量，對卡培他濱約 1000 至 2500 mg/m^2 。

烷化劑例如氮芥或亞硝基脲有利地係以每平方公尺體表面積 100 至 500 毫克(mg/m^2)之劑量給藥，例如 120 至 200 mg/m^2 ，特別是對環磷醯胺每次療程約 100 至 500 mg/m^2 之劑量，對苯丁酸氮芥約 0.1 至 0.2 mg/kg ，對卡莫司汀約 150 至 200 mg/m^2 之劑量，對洛莫司汀約 100 至 150 mg/m^2 之劑量。

抗腫瘤蔥環衍生物有利地係以每平方公尺體表面積 10 至 75 毫克(mg/m^2)之劑量給藥，例如 15 至 60 mg/m^2 ，

特別是對多柔比星每次療程約 40 至 75 mg/m² 之劑量，對柔紅黴素約 25 至 45 mg/m² 之劑量，及對依達比星約 10 至 15 mg/m² 之劑量。

抗雌激素藥劑依照特定的藥劑及所欲治療之症狀，有利地係以每天約 1 至 100 毫克之劑量給藥。他莫司芬有利地係以 5 至 50 毫克之劑量口服給藥，較佳地 10 至 20 毫克每天二次持續治療足夠的時間以達到及維持治療效用。托瑞米芬(toremifene)有利地係以約 60 毫克之劑量每天一次口服給藥，持續治療足夠的時間以達到及維持治療效用。阿那曲唑有利地係以約 1 毫克之劑量每天一次。屈洛昔芬有利地係以約 20-100 毫克之劑量每天一次口服給藥。雷洛昔芬有利地係以約 60 毫克之劑量每天一次口服給藥。伊西美坦有利地係以約 25 毫克之劑量每天一次口服給藥。

抗體有利地係以每平方公尺體表面積 1 至 5 毫克 (mg/m²) 之劑量給藥，或若不同，如本項技術中已知之劑量給藥。曲妥珠單抗有利地係以每平方公尺體表面積 1 至 5 毫克 (mg/m²) 之劑量給藥，特別是每次療程 2 至 4 mg/m²。

這些劑量可給藥例如每個療程一次、二次或三次，其例如每 7、14、21 或 28 天可重複。

方便地可將本發明多形物儲存於包裝物質，其可保護免於機械、環境、生物或化學傷害或降解。調整藥物物質條件可藉由使用水氣無法穿透之包裝物質來達成，例如密閉氣封袋。調節藥物產品例如錠劑、膠囊之條件，可應用

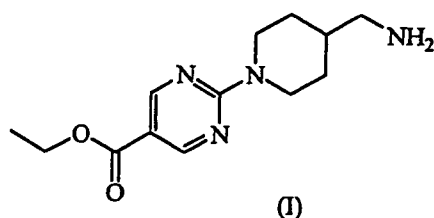
例如鋁泡罩來達成。

【實施方式】

實驗部分

下列實例係希望說明本發明而非限制本發明於此。

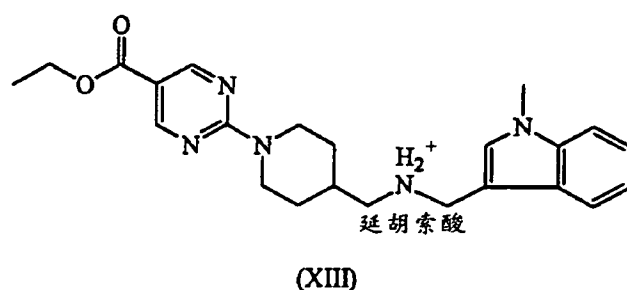
實例 1：中間物(I)之製備



- a) 將 4-哌啶甲胺(2.6 莫耳)及乙酸乙酯(5.2 公升)置於惰性反應器(20 公升)中並加溫至 45°C。加入 4-硝基苯甲醛(2.7 莫耳)並將反應混合物於 45°C 攪拌 2 小時。將反應冷卻至 0°C，然後加入二異丙基乙基胺(6.6 莫耳)，得到溶液 1。
- b) 將 2-(甲基硫基)-5-嘓啶羧酸乙酯(2.7 莫耳)及乙酸乙酯(2.6 公升)置於惰性反應器中並冷卻至 0°C。於 1 小時的時間內在介於 0°C 至 5°C 的溫度間加入間-氯過氧苯甲酸(1.2 莫耳)之乙酸乙酯(2.6 公升)溶液。將反應混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，得到溶液 2。
- c) 於 1 小時的時間內在介於 0°C 至 5°C 的溫度間將溶液 2 加至溶液 1 中。將反應混合物於室溫下留置隔夜。將混合物以 640 毫升濃氫氯酸之 10 公升水溶液酸化至 pH 2。收集水層並以 1 公升的乙酸乙酯清洗。收集水層及加入 1 公升的二氯甲烷。將混合物以 450 毫升 50%氫氧

化鈉鹼化至 pH 10。反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。收集有機層得到分溶液 1。將水層進一步以 2 公升的二氯甲烷萃取並收集有機層，得到分溶液 2。將分溶液 1 及 2 組合並蒸發二氯甲烷，得到 511.25 克(1.93 莫耳)的中間物(I)(產率 74%)。

實例 2：中間物(XIII)之製備

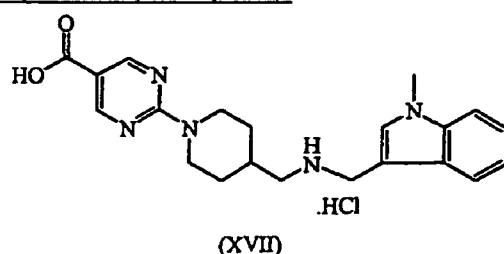


- a) 將中間物(I)(0.97 莫耳)及甲苯(4.5 公升)加到惰性反應器(20 公升)。將 1-甲基-1H-吡咯-3-甲醛(0.97 莫耳)於室溫下加到反應混合物中。將反應混合物加溫至回流溫度，回流至隔夜並冷卻至室溫。加入以甲醇簡併之乙醇(1.5 公升)，得到溶液 3。
- b) 將四氫硼酸鈉(55.2 克)及甲苯(1.5 公升)加到惰性反應器(20 公升)。持續攪拌下使混合物達到 10°C。將溶液 3 於 1 小時的時間內在#10°C 的溫度加到混合物中。將混合物於#10°C 攪拌 1 小時。讓反應混合物達到室溫。於 30 分鐘的時間加入丙酮(8.79 莫耳)。將反應混合物攪拌 4 小時。於 15 分鐘的時間內將水(5.1 公升)滴入反應混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。將水層丟棄並以 300 克的碳酸氫鈉之 4.1 公升水溶液清洗有機層二

次。以硫酸鎂過濾有機層並蒸發，得到分溶液 3(蒸發後，397 克的殘餘物)。

- c) 將以 2% 甲基乙基酮簡併之乙醇(5 公升)於室溫下加到分溶液 3 中。於室溫下加入濃丙酮(5 公升)及 0.5 公升水並隨後將混合物加溫至 50°C。製備延胡索酸(0.97 莫耳)、以 2% 甲基乙基酮簡併之乙醇(1.4 公升)、丙酮(1.4 公升)及 140 毫升水之混合物，得到溶液 4。將溶液 4 於 2 小時的時間內在 50°C 的溫度下加到反應混合物中。將反應混合物於 50°C 攪拌 2 小時，冷卻 4 小時至室溫並於室溫下攪拌至隔夜。收集沉積物並隨後用 1.4 公升經 2% 甲基乙基酮簡併之乙醇、1.4 公升濃丙酮及 140 毫升水清洗。將沉積物於 50°C 乾燥至隔夜，得到 371 克(0.7 莫耳)之中間物(XIII)(產率 73%)。

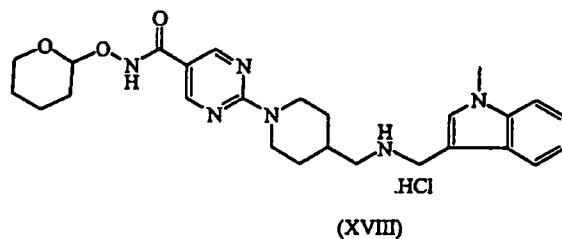
實例 3：中間物(XVII)之製備



於四頸燒瓶(2 公升)裝入中間物(XIII)(100 克；191.0 毫莫耳)。加入水(3 公升/莫耳-純限制試劑；573.0 毫升)及 2-甲基四氫呋喃(2.2 公升/莫耳-純-限制試劑；420.2 毫升)。攪拌後，加入氫氧化鈉 50%(2.5 莫耳/莫耳-純限制試劑；477.5 毫莫耳；25.13 毫升)。將反應混合物於室溫另再攪拌

40-60 分鐘，之後留置反應使其安定。收集上方有機層 2 小時並以水(2 公升/莫耳-純限制試劑；382.0 毫升)清洗。將水(1.5 公升/莫耳-純限制試劑；286.5 毫升)及氫氧化鈉(3 莫耳/莫耳-純限制試劑；573.0 莫耳；45.84 克)加到有機層。將反應混合物加溫至 80°C 並攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫並收集下方水層。加入異丙醇(90 號升；1.177 莫耳)並將混合物於冰浴中冷卻至 10°C。以濃氫氯酸(5 莫耳/莫耳-純限制試劑；954.9 毫莫耳；100.9 克)將反應混合物酸化至 pH 1(pH 13.8：深綠色溶液；pH 7.5 深粉紅色；pH 4.7：粉紅色溶液，白色沉澱)。將反應混合物於 10°C 攪拌 4 小時。過濾白色沉澱，以水清洗 4 次並於 40°C 真空乾燥，得到 84 克中間物(XVII)(產率：97%)。

實例 4：中間物(XVIII)之製備

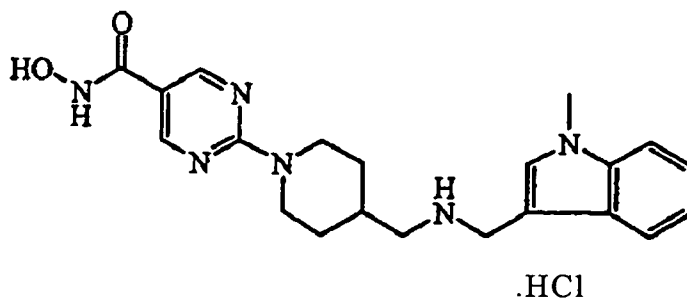


a) 於四頸燒瓶(1 公升)裝入 0.093 莫耳的中間物(XVII)及加入 220 毫升的乙酸乙酯。攪拌反應混合物並加入 5 毫升的水，得到溶液 5。於 250 毫升的燒瓶裝入 0.122 莫耳的 N-(以基羰亞胺基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺單氫氯酸鹽(EDC)之 130 毫升的乙醇溶液並攪拌反應混合物，得到溶液 6。將 O-(四氫-2H-咪喃-2-基)-羥基胺(0.123 莫耳)

加到溶液 5 中並以 26 毫升的乙酸乙酯清洗添加漏斗。之後立即於 1 小時 30 分鐘的時間內將 200 毫升的溶液 6 加到包含溶液 5 之反應混合物中(當加入 90%的溶液 6，反應混合物變成均質，然後所欲的產物結晶析出)。將反應混合物於室溫下攪拌 5 小時。過濾沉澱並以 55 毫升的乙酸乙酯清洗及於 50°C 真空乾燥 16 小時，得到 35.7 克(0.07 莫耳)的中間物(XVIII)(產率：71%)。

- b) 於氮氣壓下於四頸燒瓶(1 公升)裝入 0.073 莫耳的中間物(XVIII)。加入 N,N 二甲基乙醯胺(377 毫升)及 377 毫升甲基異丁基酮，並將混合物加溫至 70°C。將反應混合物於 70°C 攪拌 5 小時，然後於 1 小時的時間內冷卻至 25°C，然後於 25°C 另再攪拌一小時。過濾沉澱並隨後以 94 毫升的 N,N 二甲基乙醯胺及甲基異丁基酮混合物清洗，然後以 150 毫升的甲基異丁基酮之漿液清洗，然後 150 毫升的甲基異丁基酮置換清洗。將沉澱於 50°C 真空乾燥 2 天，得到 33.4 克純化的中間物(XVIII)(產率：89%)。

實例 5：製備 JNJ-26481585 HCl 鹽結晶形式 I



JNJ-26481585 HCl 鹽結晶形式 I

- 5 a) 於惰性四頸燒瓶(0.5 公升)裝入 0.03 莫耳純化的中間物 (XVIII)。加入乙醇(300 毫升)(典型的水含量為 0.07% (重量/重量))。攪拌反應混合物並升溫至 57°C–60°C。加入 30 毫克的中間(XVIII)JNJ-26481585.HCl(30 毫克)形式 I 作為晶種。將濃氫氯酸(0.05 莫耳%)加到 57°C 反應混合物中並將反應混合物攪拌 16 小時。於 50°C 過濾沉澱並以 20 毫升的乙醇清洗 3 次,得到 10 克 JNJ-26481585 HCl 鹽結晶形式 I。
- 10 b) 於惰性四頸燒瓶(50 毫升)裝入 2.6 克於步驟 a)中得到的 JNJ-26481585 HCl 鹽結晶形式 I。加入乙醇(20 毫升)。於氮氣及黑暗下攪拌反應混合物並加溫至 50°C。將反應混合物於 50°C 攪拌 12 小時,於 1 小時時間內冷卻至 40°C 並過濾。以 20 毫升的乙醇清洗沉澱一次及以 20 毫升的丙酮清洗二次。然後於 50°C 真空下將產物乾燥 16
- 15 小時,產生 2 克(80%)純化的 JNJ-26481585 HCl 鹽結晶形式 I。

實例 6：使用漿液製程轉化多形物 I 及 II 之混合物

a) 製備漿液

20 稱取約 25 毫克的形式 I 及約 25 毫克的形式 II 至小瓶中。加入約 0.2 毫升乙醇並關閉小瓶。製備三支小瓶並將各小瓶於不同的溫度,4°C(冰箱)、40°C 及 70°C 存放 4 天。

重複此項製備溶於乙醇/水(90/10, 體積/體積%)及水之漿液。將漿液於不同的溫度儲存 4 天及七天。儲存後打

開小瓶及藉由將數毫克的漿液塗布在濾紙上來乾燥樣本。

b) 分析技術(粉末 XRD)

將所有得到的分溶液使用粉末 XRD 分析。

X-光粉末繞射(XRPD)分析係於帶有發生器 PW3040 之菲利浦 X'PertPRO MPD 繞射儀 PW3050/60 中進行。該儀器配置有 Cu LFF X-光管 PW3373/00。化合物係塗佈在零背景樣本承載器上。

儀器參數

| | |
|---------|--------------------------|
| 發生器伏特數： | 45 kV |
| 發生器安培數： | 40 mA |
| 幾何： | 布拉格-布倫塔諾(Bragg-Brentano) |
| 平台： | 旋轉器平台。 |

測量條件

| | |
|----------|--------------------|
| 掃描模式： | 連續 |
| 掃描範圍： | 3 至 50° 2 θ |
| 步距大小： | 0.01675°/步 |
| 計數時間： | 29.85 秒/步 |
| 旋轉器旋轉時間： | 1 秒 |
| 放射線類型： | CuK α |
| 放射線波長： | 1.54056Å |

入射光路徑

程式發散狹縫： 15 mm

梭羅狹縫： 0.04 雷得

光罩： 15 mm

抗散射狹縫： 1°

光束刀： +

繞射光路徑

長抗散射罩： +

梭羅狹縫： 0.04 雷得

Ni 過濾器： +

偵測器： X'Celerator

c) 結果

儲存於乙醇 4 天及 7 天後漿液轉化研究中所得到的結果係收集於下表 A 中。

| 漿液時間 及溫度 | 4 天後 乙醇 | 7 天後 乙醇 |
|-------------|-----------------------------|--------------------|
| 4°C 冰箱 | 溶劑化物+ 形式 I+形式 II 之混合物 | 溶劑化物+形式 I 之混合物 |
| 40°C | 形式 I+形式 II(*) 之混合物 | 溶劑化物+形式 I 之 混合物 |
| 70°C | 形式 I | 形式 II |

5

溶劑化形式之 XRD 圖譜與水合物之 XRD 圖譜相類似。

儲存於乙醇/水(90/10, 體積/體積%)中 4 天及 7 天後漿液轉化研究中所得到的結果係收集於下表 B 中。

| 漿液時間 及溫度 | 4 天後 乙醇/水 (90/10, 體積/體積%) | 7 天後 乙醇/水 (90/10, 體積/體積%) |
|-------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 4°C 冰箱 | 水合物+形式 I 之混合物 | 水合物+形式 I 之混合物 |
| 40°C | 形式 I+形式 II(*) 之混合物 | 水合物+形式 I 之混合物 |
| 70°C | 水合物+形式 I 之混合物 | 形式 I+微量水合物 |

(*) 存在於漿液中之溶劑完全蒸發。儲存四天後再加入 0.2 毫升溶劑至混合物中。

儲存於水中 4 天後於漿液轉化研究中所得到的結果係收集於下表 C 中。

| 漿液時間 及溫度 | 4 天後 水 |
|-------------|-----------|
| 4°C 冰箱 | 水合物 |
| 40°C | 水合物 |
| 70°C | 水合物 |

5 這些水合樣本(例如水漿液)係以 0.1 毫升乙醇於不同的溫度，40°C、50°C 及 70°C 儲存 3 天。

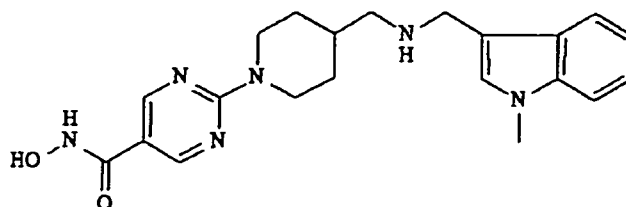
水合樣本於 40°C 及 50°C 儲存 3 天後仍為水合物。

水合樣本於 70°C 儲存 3 天後完全液化(油)。

實例 7：形式 I 之穩定性

a) 化合物資料

化學式圖示：



氫氯酸(1 : 1)

化學名稱：N-羥基-2-[4-[[[(1-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基]氨基]甲基]-1-哌啶基]-5-嘓啶甲醯胺氫氯酸鹽

分子式：C₂₁H₂₆N₆O₂.HCl

分子量：430.94

b) 吸附/脫附研究

於 17 毫克的 forms I 分析在 25°C 在不同相對濕度條件下對水之吸附及脫附。

記錄相對濕度作用之重量變化。

結果係如圖 4 所示。

形式 I 部分於高相對濕度時吸收至高 0.6% 水，其顯示並無吸濕行為且在試驗期間仍為晶體。

c) 溶解度

於不同 pH 的溶劑中測量形式 I 之水溶解度。於 20°C 以溶劑使過量的溶質平衡 24 小時。移除不溶的化

合物後，使用 UV 光譜測定溶液之濃度。

溶解度係列於下表 D 中：

| 溶劑 | 溶解度(毫克/毫升溶液) | |
|-----------------------|--------------|----------|
| 形式 I | | |
| 水 | 1.4 | (pH 4.5) |
| 0.01N HCl | 1.4 | (pH 2.0) |
| 0.001N HCl | 1.5 | (pH 2.9) |
| 緩衝液 pH2(檸檬酸/NaOH/HCl) | 0.95 | (pH 2.0) |
| 緩衝液 pH4(檸檬酸/HCl/NaOH) | 1.2 | (pH 3.9) |
| 緩衝液 pH6(檸檬酸/NaOH) | 1.5 | (pH 6.0) |
| 緩衝液 pH8(硼酸/HCl/NaOH) | 1.3 | (pH 7.8) |
| 緩衝液 pH10(硼酸/KCl/NaOH) | 1.3 | (pH 9.8) |

d) 晶體穩定性

將化合物於室溫(RT)、在<5%、56%及 75%相對濕度(RH)、50°C 及 40°C/75%RH 下儲存於開放的條件下六星期後，研究形式 I 結晶構造之穩定性。

以熱重法(TGA)、示差掃描熱卡法(DSC)、X-光粉末繞射(XRPD)及紅外線光譜(IR)分析樣本。

試驗結果係如下表 E 所示。

| 產物 | 條件 | TGA | | XRD | IR | DSC | 外觀 |
|------|----------|--------|--------|-------|--------|--------------|--------|
| | | <100°C | <200°C | | | | |
| 形式 I | | | | | | 放熱 最高(°C) | |
| HCl | 0 天 | 0.4 | 0.9 | Cryst | Cryst. | 216.8 | 淺褐色-灰色 |
| | RT/<5%RH | 0.8 | 0.5 | ~Ref | ~Ref | 216.7 | 淺褐色-灰色 |

| | | | | | | |
|------------|-----|-----|------|------|-------|--------|
| RT/56%RH | 0.5 | 0.4 | ~Ref | ~Ref | 216.9 | 淺褐色-灰色 |
| RT/75%RH | 0.9 | 0.4 | ~Ref | ~Ref | 217.0 | 淺褐色-灰色 |
| 50°C | 0.5 | 0.3 | ~Ref | ~Ref | 216.9 | 淺褐色-灰色 |
| 40°C/75%RH | 1.0 | 0.3 | ~Ref | ~Ref | 216.9 | 淺褐色-灰色 |

~Ref: 與參照物相同

Cryst.: 晶體

形式 I 熔化分解，因此無熔解熱。

形式 I 為晶體學上穩定。

於不同的條件下儲存後，並無觀察到任何變化。

儲存前及儲存後之 IR 光譜、XRD 圖譜及 DSC 曲線仍相同。

e) 化學穩定性

將形式 I 儲存於不同的開放條件下 1、4 及 8 星期。

這些條件為 40°C/75%RH、50°C、RT/<5%RH、RT/56%RH、RT/75%RH 及 0.3da ICH 光。

儲存後以 HPLC 及肉眼檢視來分析化合物。

試驗結果係如下表 F 所示。

| 產物 條件 | HPLC 雜質總量 | | | 外觀 | | |
|-----------------|--------------|---------|---------|--------|--------|--------|
| | 1 星期 | 4 星期 | 8 星期 | 1 星期 | 4 星期 | 8 星期 |
| 形式 I 參照物 | 3.14 | - | - | 淺褐色-灰色 | - | - |
| HCl 鹽 0.3da ICH | 4.58 | - | - | 淺褐色-灰色 | - | - |
| 40°C/75%R | 3.31 | 3.13 | 3.59 | 淺褐色-灰色 | 淺褐色-灰色 | 淺褐色-灰色 |

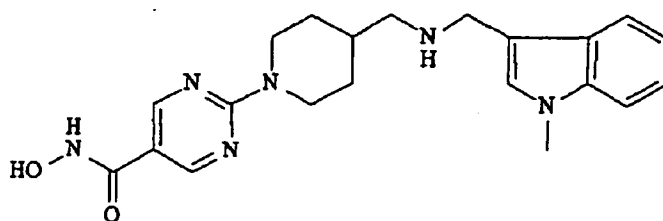
| | | | | | | |
|----------|------|------|------|--------|--------|--------|
| 50°C | 3.19 | 3.20 | 3.16 | 淺褐色-灰色 | 淺褐色-灰色 | 淺褐色-灰色 |
| RT/<5%RH | - | 3.42 | 3.16 | - | 淺褐色-灰色 | 淺褐色-灰色 |
| RT/56%RH | - | 3.27 | 3.15 | - | 淺褐色-灰色 | 淺褐色-灰色 |
| RT/75%RH | - | 3.43 | 3.39 | - | 淺褐色-灰色 | 淺褐色-灰色 |

形式 I 顯示對光敏感，因於 0.3da ICH 光條件下儲存後雜質總量增加。

實例 8：形式 II 之穩定性

a) 化合物資料

化學式圖示：



氫氯酸(1 : 1)

化學名稱：N-羥基-2-[4-[[[(1-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基]氨基]甲基]-1-哌啶基]-5-嘓啶甲醯胺氫氯酸鹽

分子式：C₂₁H₂₆N₆O₂.HCl

分子量：430.94

b) 吸附/脫附研究

於 24 毫克的 forms II 分析在 25°C 於不同相對濕度條件下對水之吸附及脫附。

記錄相對濕度作用之重量變化作。

結果係如圖 9 所示。

於起初乾燥步驟記錄形式 II 失重 1.67%。所得到的乾燥產物具吸濕性。其於高相對濕度時吸收至高 9.6% 水。

於脫附循環中產物完全乾燥且在試驗期間仍為晶體。

c) 晶體穩定性

將化合物於室溫(RT)、在<5%、56%及 75%相對濕度(RH)、50°C 及 40°C/75%RH 下儲存於開放的條件下六星期後，研究形式 II 結晶構造之穩定性。

以熱重法(TGA)、示差掃描熱卡法(DSC)、X-光粉末繞射(XRPD)及紅外線光譜(IR)分析樣本。

試驗結果係如下表 G 所示。

| 產物 | 條件 | TGA | | XRD | IR | DSC | | 外觀 |
|------|------------|--------|--------|--------------|--------------|------------------|--------|------|
| | | <100°C | <170°C | | | 外加(°C) | 最大(°C) | |
| .HCl | 0 天 | 3.3 | 0.4 | Cryst Ref | Cryst Ref | 71.5 (78J/g) | ±198 | 白色 |
| | RT/<5%RH | 1.9 | 0.4 | ~Ref | ~Ref | 75.1 (68J/g) | ±198 | 白色 |
| | RT/56%RH | 5.2 | 0.3 | ≠Ref | ≠Ref | 87.1 (144J/g) | ±198 | 淡粉紅色 |
| | RT/75%RH | 4.9 | 0.3 | ≠Ref | ≠Ref | 85.2 (153J/g) | ±198 | 淡粉紅色 |
| | 50°C | 2.1 | 0.2 | ~Ref | ~Ref | 74.6 (66J/g) | ±198 | 白色 |
| | 40°C/75%RH | 6.0 | 0.2 | ≠Ref | ≠Ref | 83.9 | ±198 | 粉紅色 |

~Ref: 與參照物相同

Cryst.: 晶體

形式 II 熔化分解，因此無熔解熱。

DSC 曲線中額外的吸熱訊號係由於溶劑蒸發。

形式 II 為晶體學上不穩定。

於不同的濕度條件下儲存後，觀察到改變。

起始物質與在 RT/56%RH、RT/75%RH 及 40°C/75%RH 條件下儲存後之 IR 光譜、XRD 圖譜及 DSC 曲線不同。

於 RT/56%RH、RT/75%RH 及 40°C/75%RH 條件下儲存後之變化係因為吸收水分。

d) 化學穩定性

將形式 II 儲存於不同的開放條件下 1、4 及 8 星期。

這些條件為 40°C/75%RH、50°C、RT/<5%RH、RT/56%RH、RT/75%RH 及 0.3da ICH 光。

儲存後以 HPLC 及肉眼檢視來分析化合物。

試驗結果係如下表 H 所示。

| 產物 條件 | HPLC 雜質總量 | | | 外觀 | | |
|-------------------|--------------|---------|---------|-------|------|------|
| | 1 星期 | 4 星期 | 8 星期 | 1 星期 | 4 星期 | 8 星期 |
| 形式 II 參照物 | 5.04 | - | - | 白色 | - | - |
| HCl 鹽 0.3da ICH 光 | 7.42 | - | - | 橘色-棕色 | - | - |
| 40°C/75%RH | 4.96 | 4.99 | 4.90 | 淡粉紅色 | 粉紅色 | 粉紅色 |

| | | | | | | |
|----------|------|------|------|----|------|------|
| 50°C | 4.96 | 5.00 | 4.90 | 白色 | 白色 | 淡粉紅色 |
| RT/<5%RH | - | 5.10 | 4.98 | - | 白色 | 白色 |
| RT/56%RH | - | 5.05 | 4.94 | - | 淡粉紅色 | 淡粉紅色 |
| RT/75%RH | - | 5.03 | 4.97 | - | 淡粉紅色 | 淡粉紅色 |

R425754 之化學穩定性研究係由下列觀察所產生：

R425754 顯示對光敏感，因於 0.3da ICH 光條件下儲存後雜質總量增加。

又於 0.3da ICH 光儲存後觀察到從白色至或橘色-棕色之顏色變化及於 RT/56%RH、RT/75%RH 和 40°C/75%RH 濕度條件下及升溫 50°C 儲存後從白色至粉紅色之顏色變化。

【圖式簡單說明】

圖1為形式I之紅外線(IR)光譜示圖。

圖2為形式I之X-光粉末繞射(XPRD)示圖。

圖3為形式I之示差掃描熱卡(DSC)曲線。

圖4為相對濕度作用下形式I之重量變化。

圖5為形式I之吸附-脫附(ADS/DES)曲線示圖。

圖6為形式II之IR光譜示圖。

圖7為形式II之XPRD示圖。

圖8為形式II之DSC曲線。

圖9為相對濕度作用下形式II之重量變化。

圖10為形式II之ADS/DES曲線示圖。

圖11為水合物形式I之IR光譜示圖。

圖12為水合物形式之XPRD示圖。

圖13為形式I及形式II在乙醇中於不同溫度之漿液轉化研究之XPRD圖譜疊合。

圖14為形式I及形式II在乙醇/水(90/10,體積/體積%)中於不同溫度之漿液轉化研究XPRD圖譜疊合。

圖15為形式I及形式II在水中於不同溫度之漿液轉化研究之XPRD圖譜疊合。

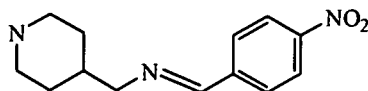
圖16為水合物在乙醇中於不同溫度之漿液轉化研究之XPRD圖譜疊合。

十、申請專利範圍：

公告本

101年6月25日修正本 p.60-61

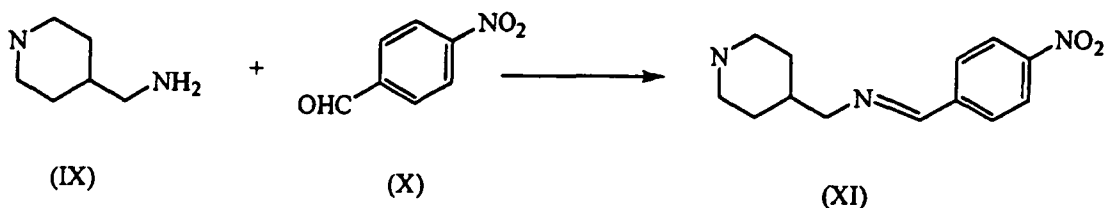
1. 一種式(XI)之化合物，



(XI)

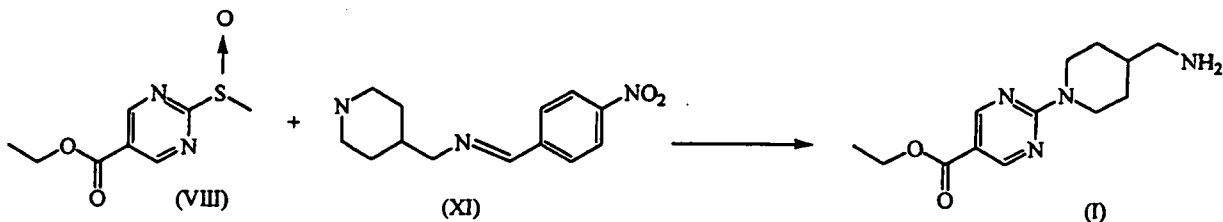
其 N-氧化物、加成鹽或立體化學異構物形式。

2. 一種製備申請專例範圍第 1 項之化合物之方法，包括將式(IX)之中間物與式(X)之中間物在適合的溶劑存在下反應

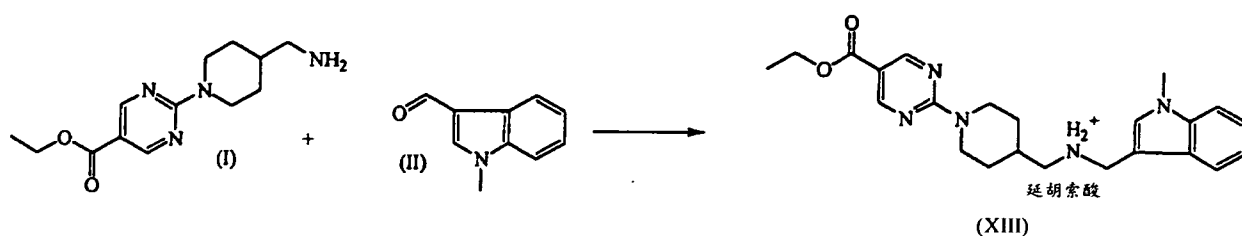


3. 一種申請專例範圍第 1 項之化合物於製備式(XVIII)化合物之方法的用途，該方法包括

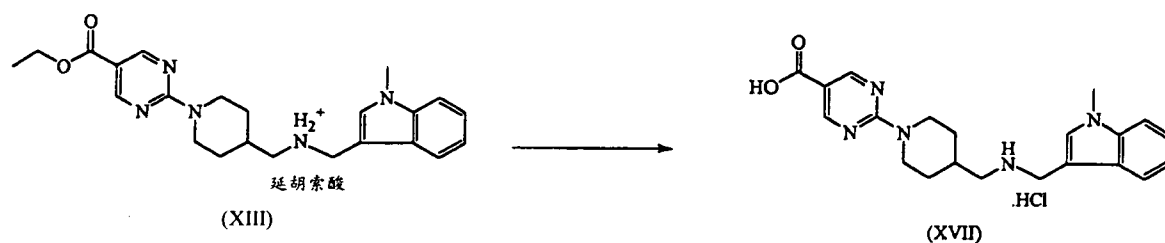
- a) 將式(VIII)之中間物與式(XI)之中間物在適合溶劑之存在下反應，



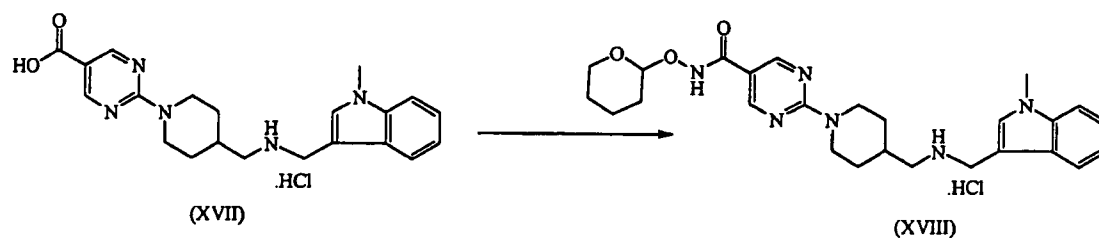
b) 將式(I)之中間物與式(II)之中間物在適合溶劑之存在下反應，接著還原及形成鹽得到式(XIII)之中間物，



c) 藉由鹼中和、鹼性水解及以氫氯酸酸化，將式(XIII)中間物轉變為式(XVII)化合物，及



d) 將式(XVII)之中間物與 O-(四氫-2H-哌喃-2-基)-羥基胺在適合的偶合劑存在下反應，



4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中在中間物(XVII)中之水量係介於 15 至 25 體積/體積%間。

十一、圖式：

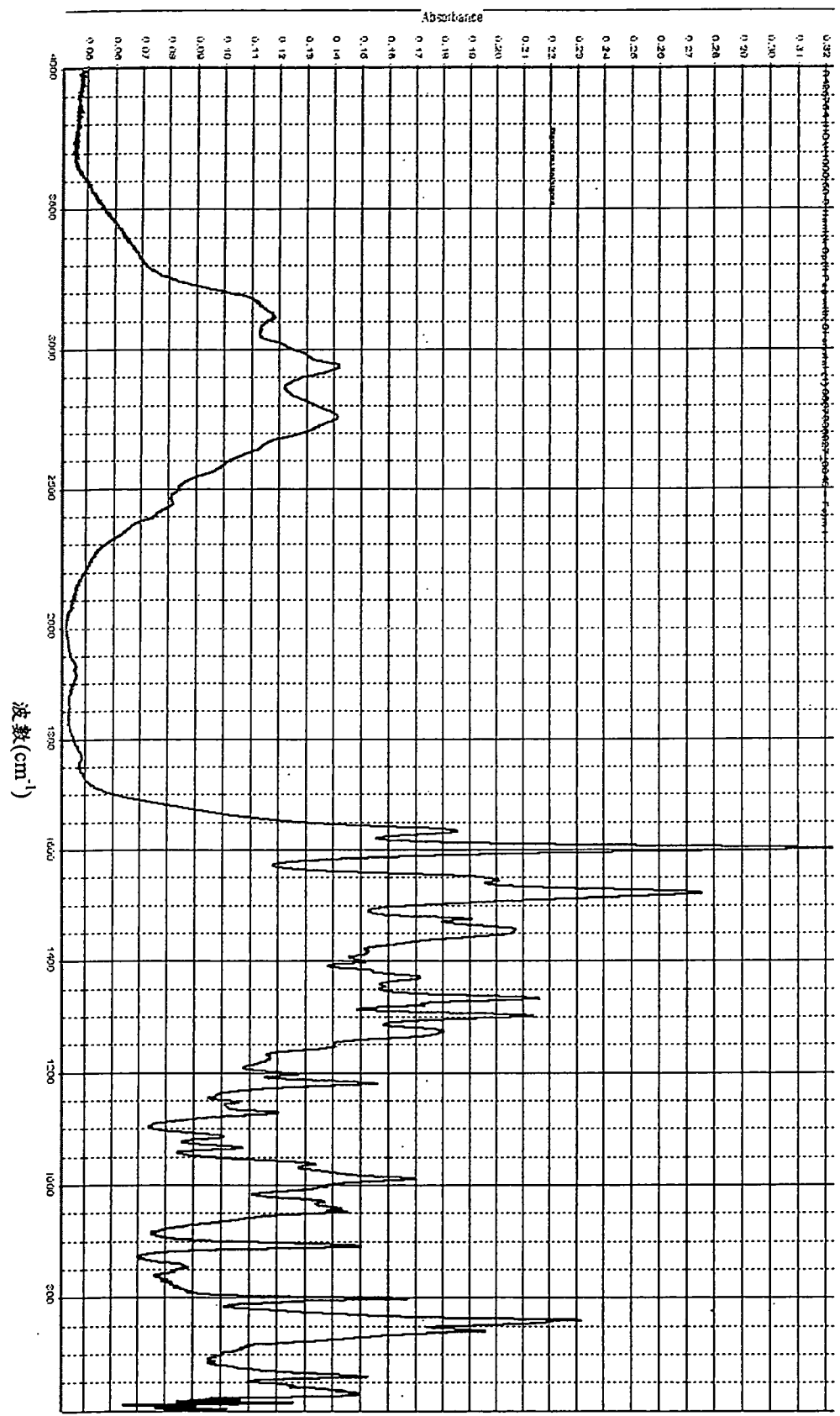


圖 1：紅外線光譜：形式 I

圖 2：粉末 XRD：形式 I

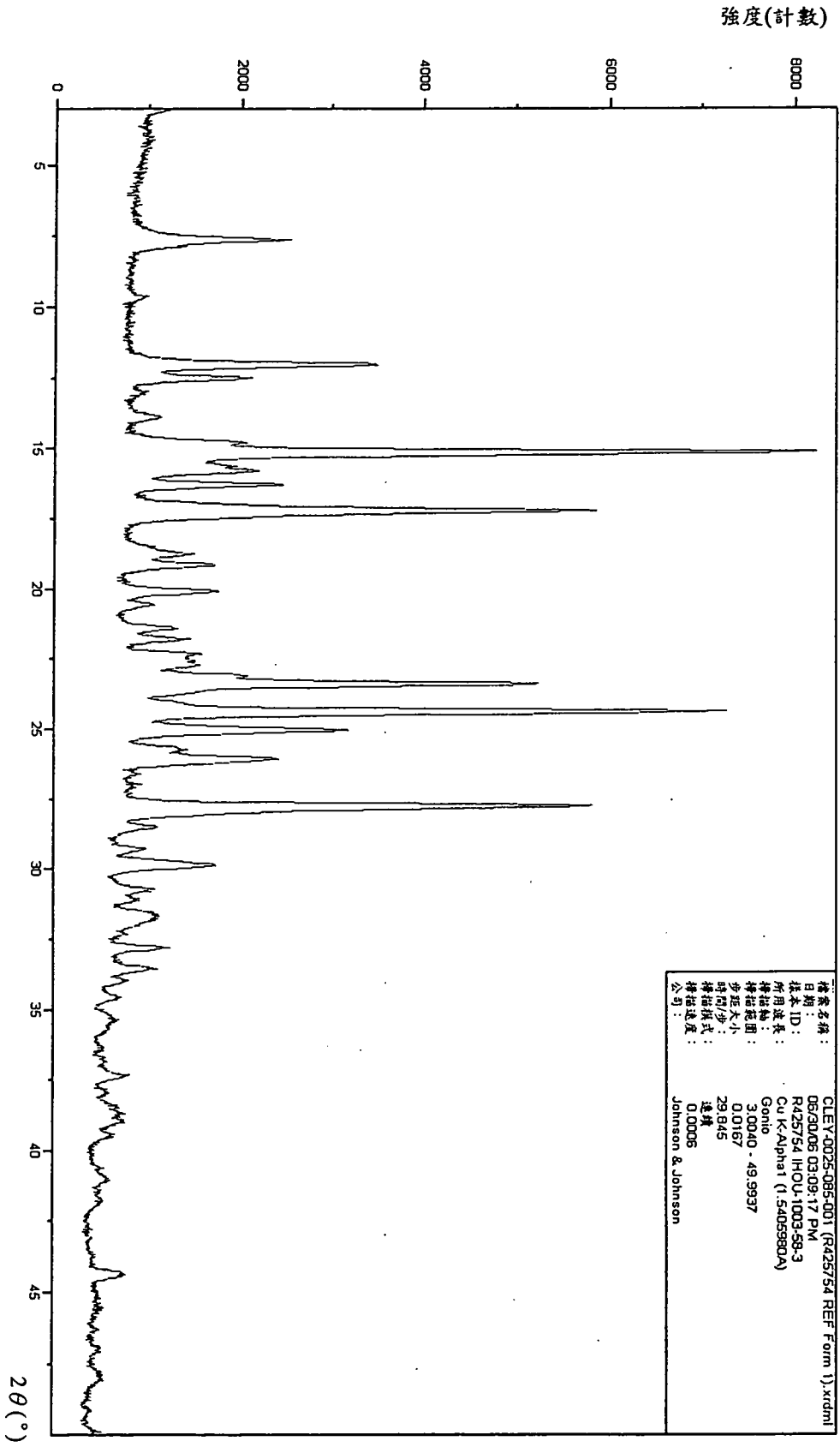


圖 3 : DSC : 形式 I

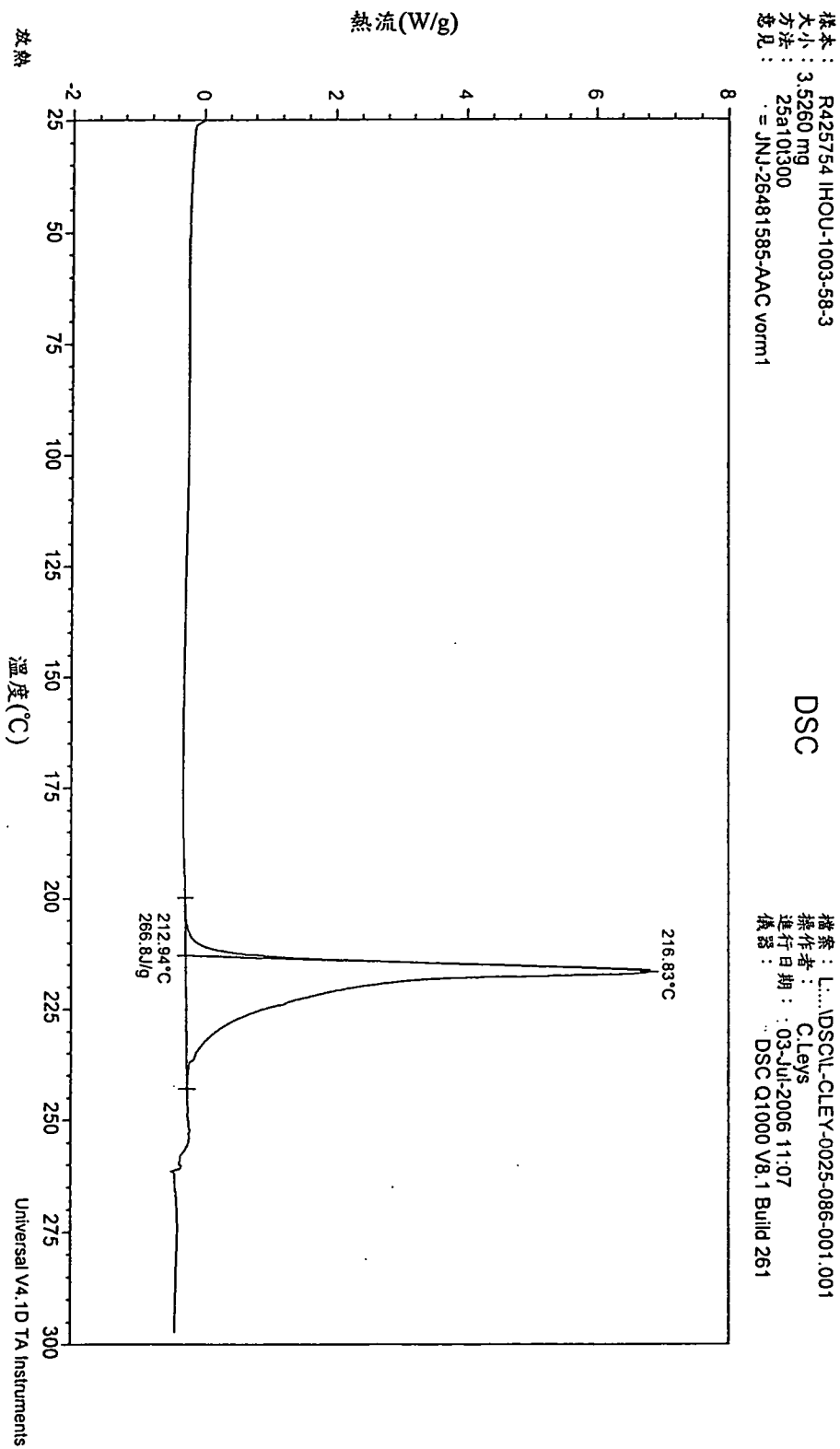


圖 4：相對濕度作用之重量變化

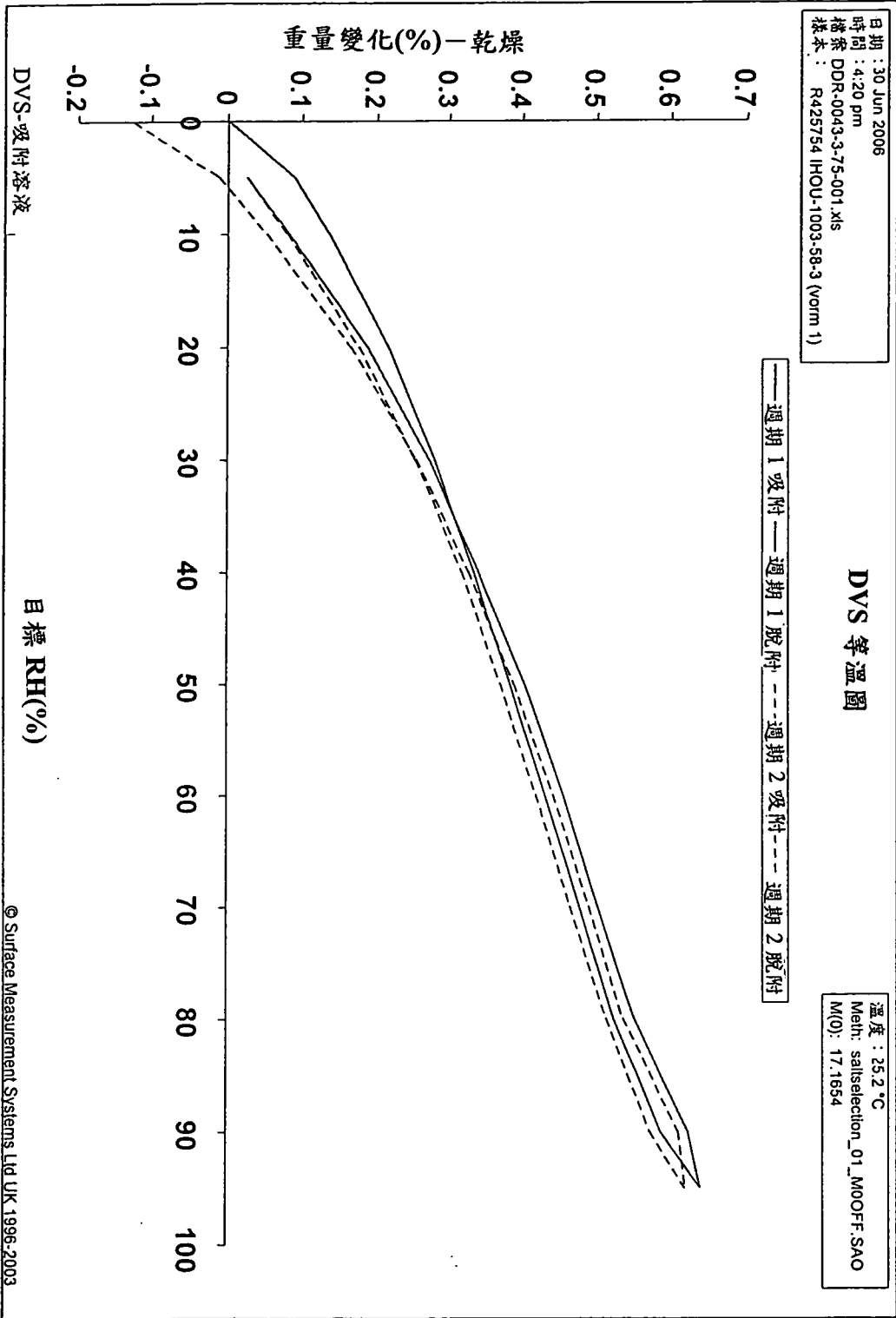


圖 5 : ADS/DES : 形式 I

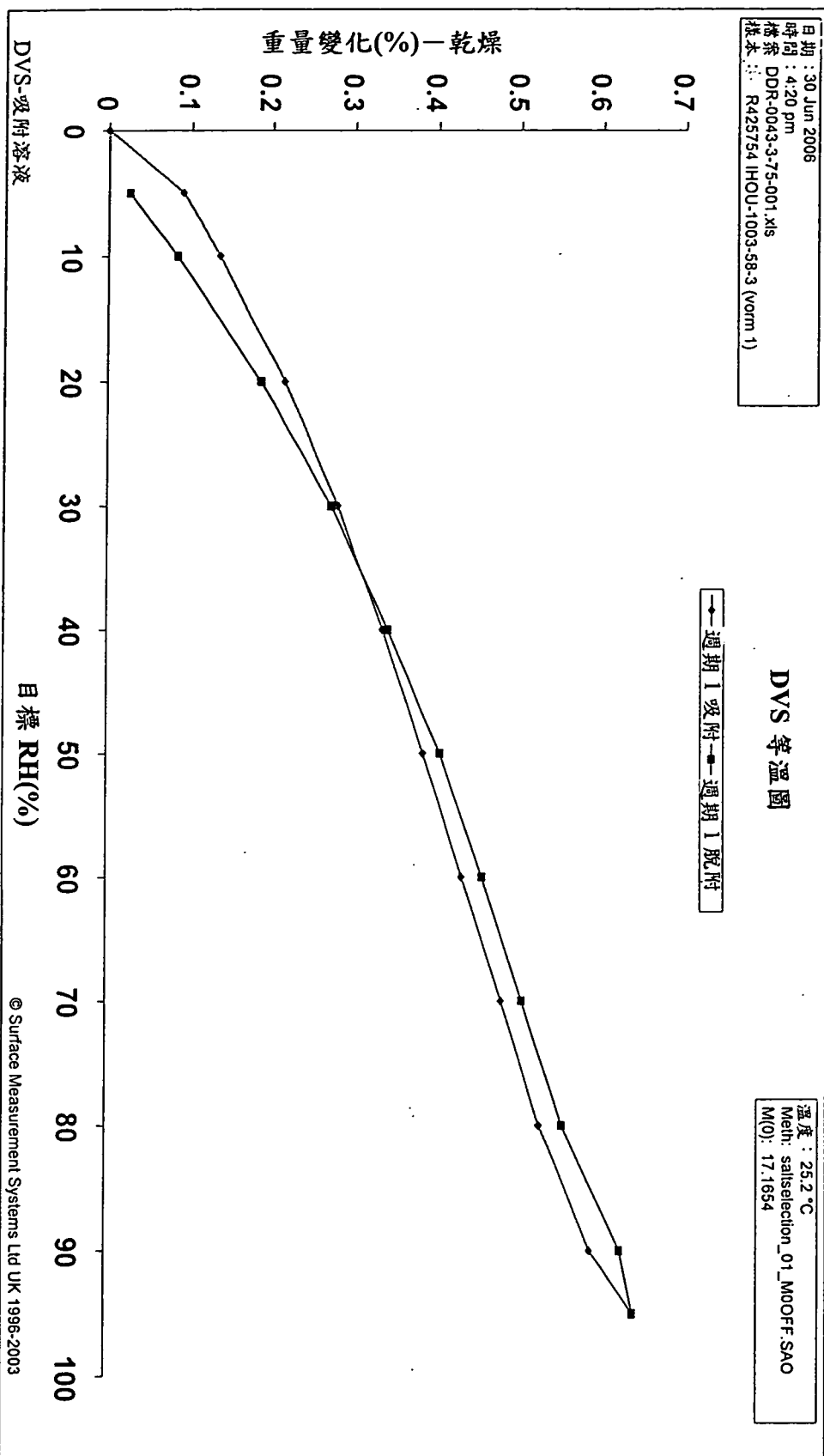


圖 6：紅外線光譜：形式 II

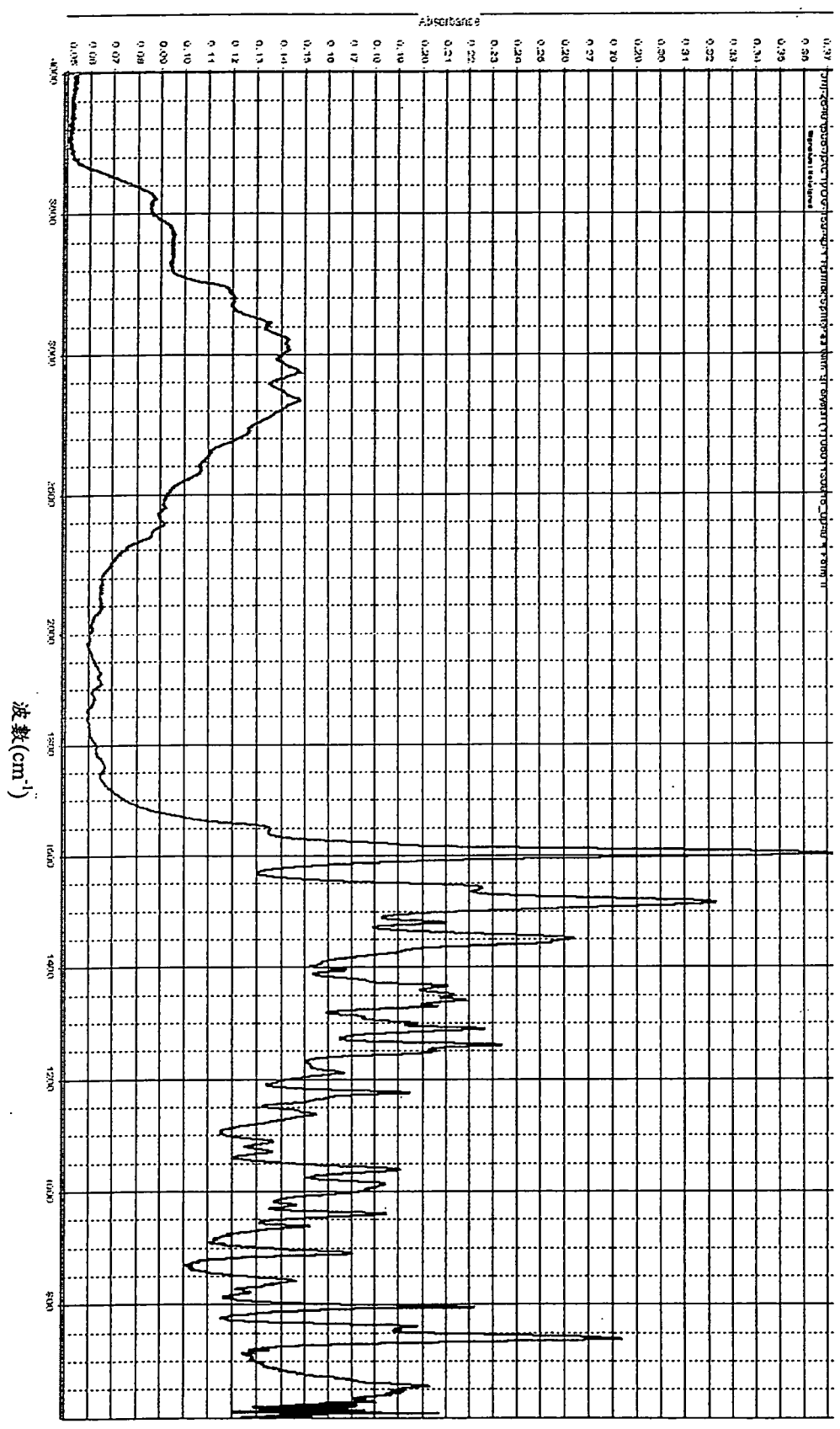


圖 7：粉末 XRD：形式 I

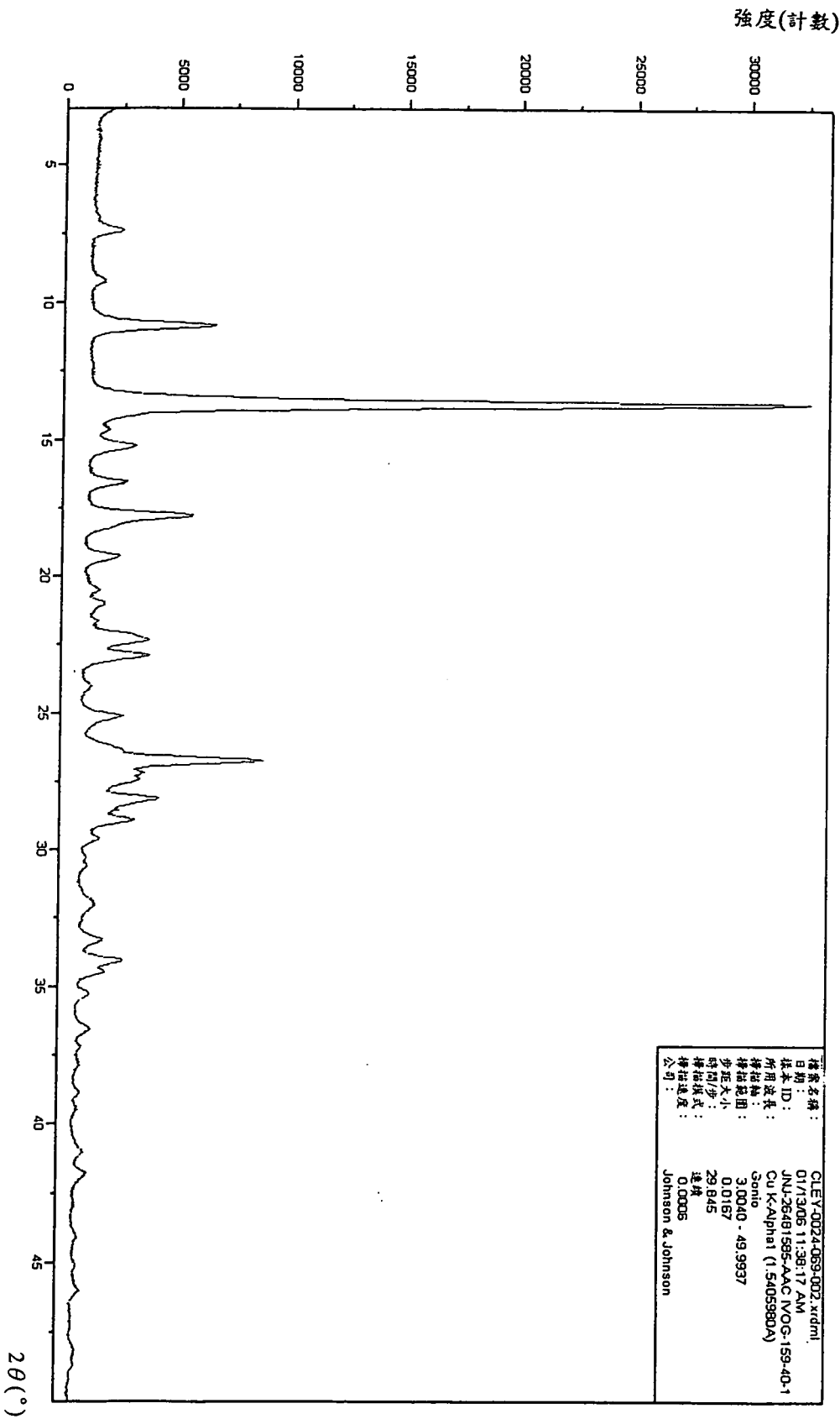


圖 8 : DSC : 形式 II

樣本 : JNJ26481585-AAC IVOG-159-40-1
大小 : 2.8870 mg
方法 : 25a101300
意見 : IVOG-159-40-1

DSC

檔案 : L:\DSC\stabl-CLEY-0024-067-001.002
操作者 : C.LeyS
進行日期 : 2006-01-13 10:37
儀器 : DSC Q1000 V8.1 Build 261

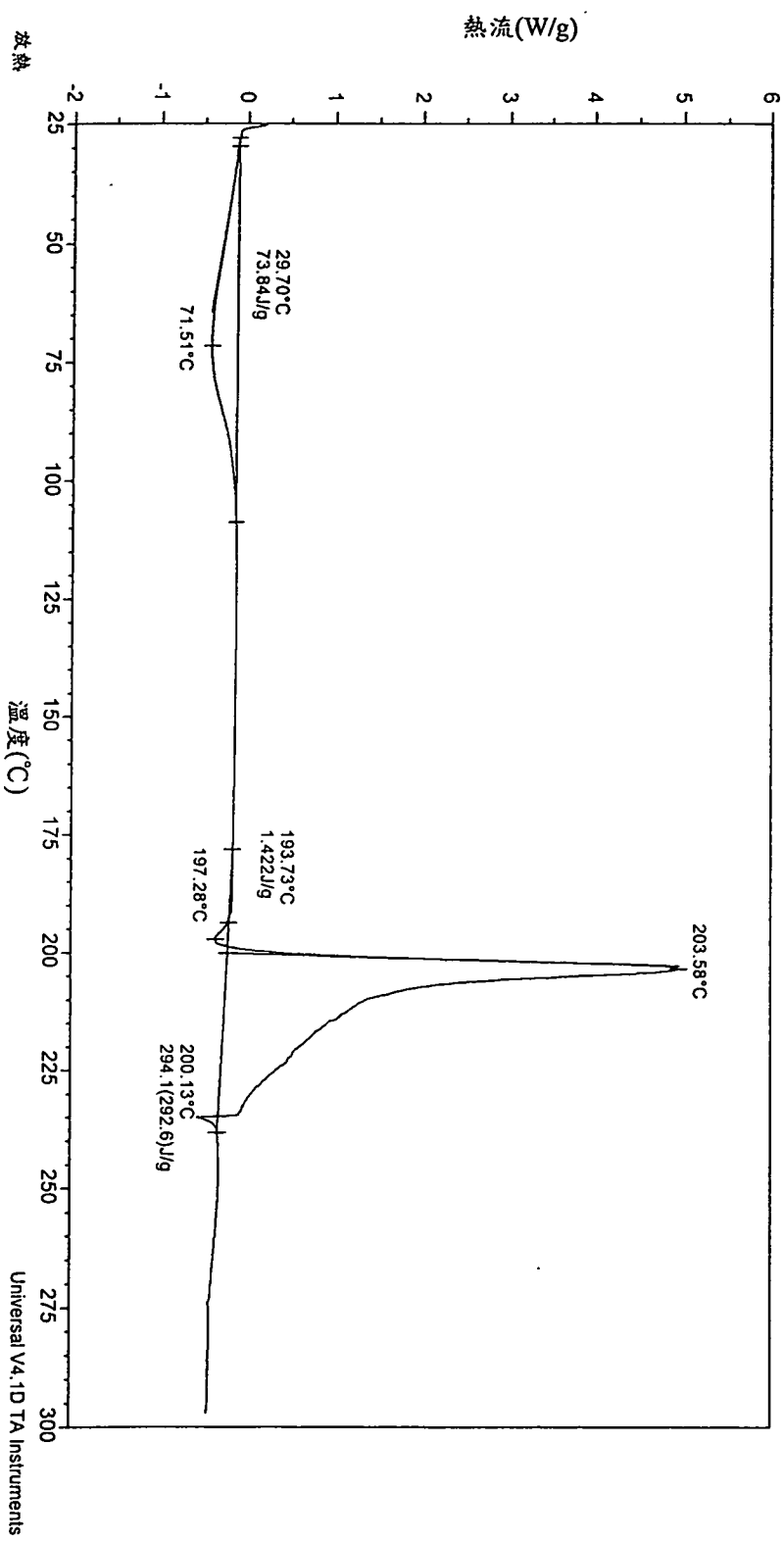


圖 9：相對濕度作用之重量變化

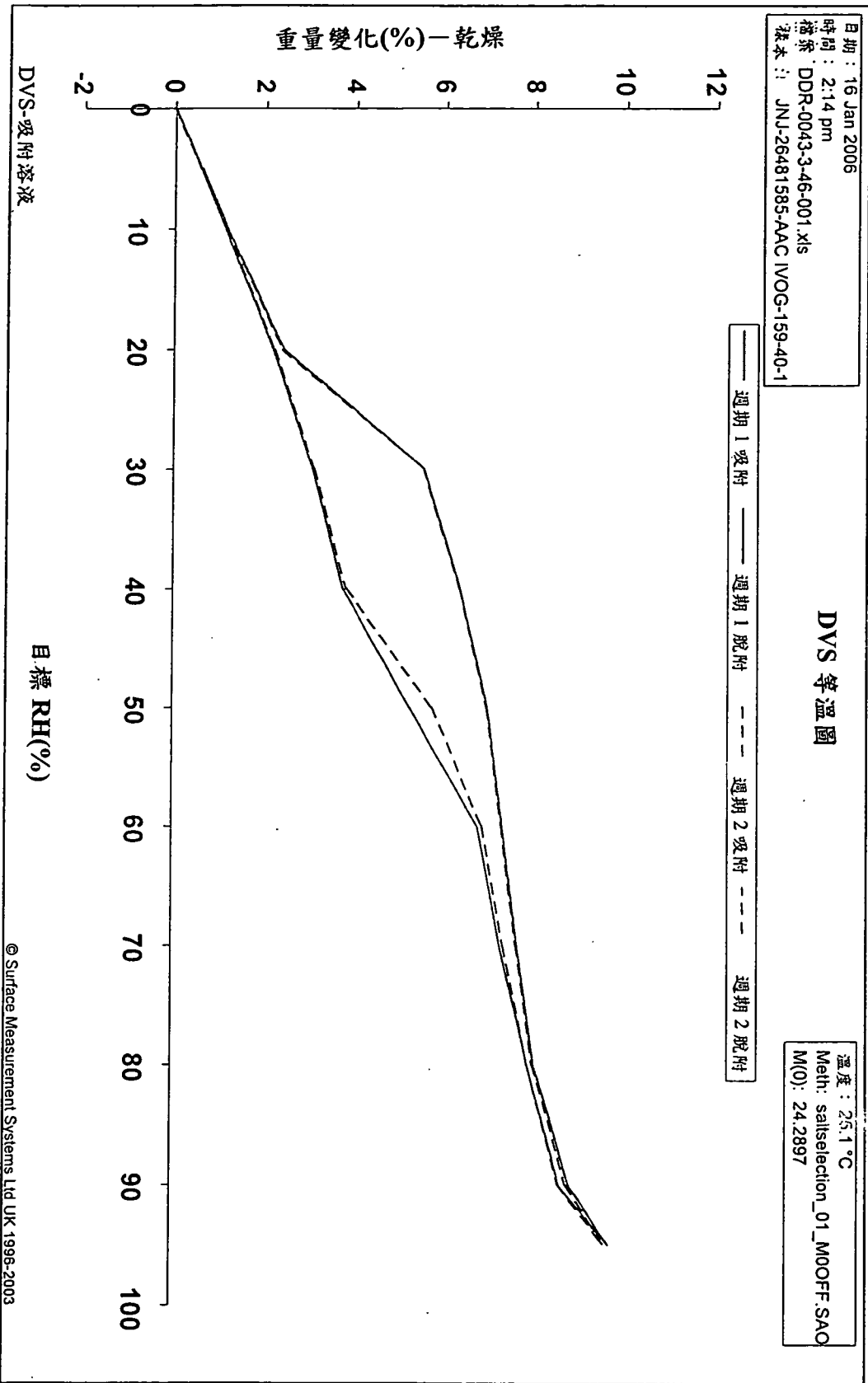


圖 10 : ADS/DES

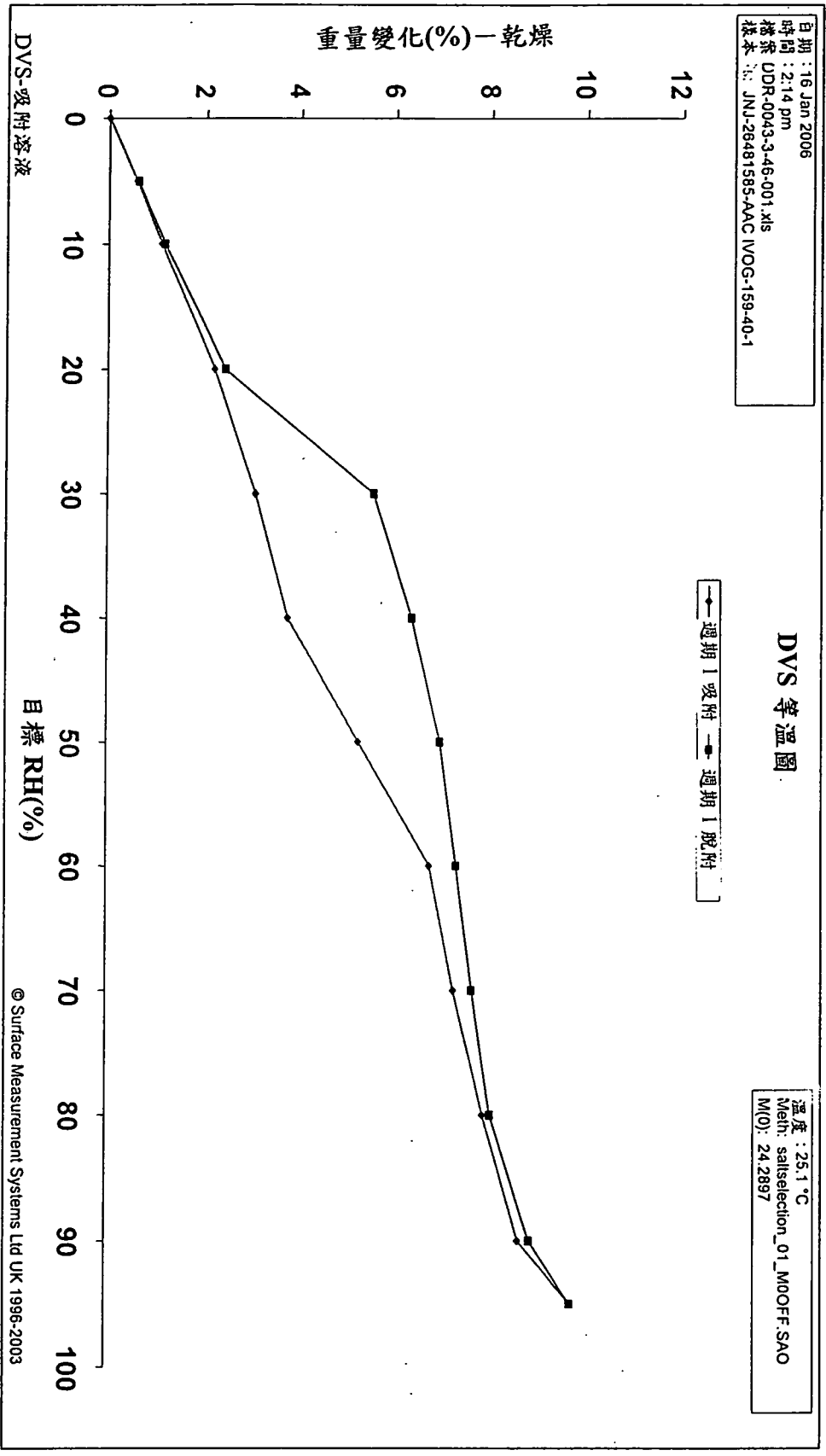


圖 11：紅外線光譜：水合形式

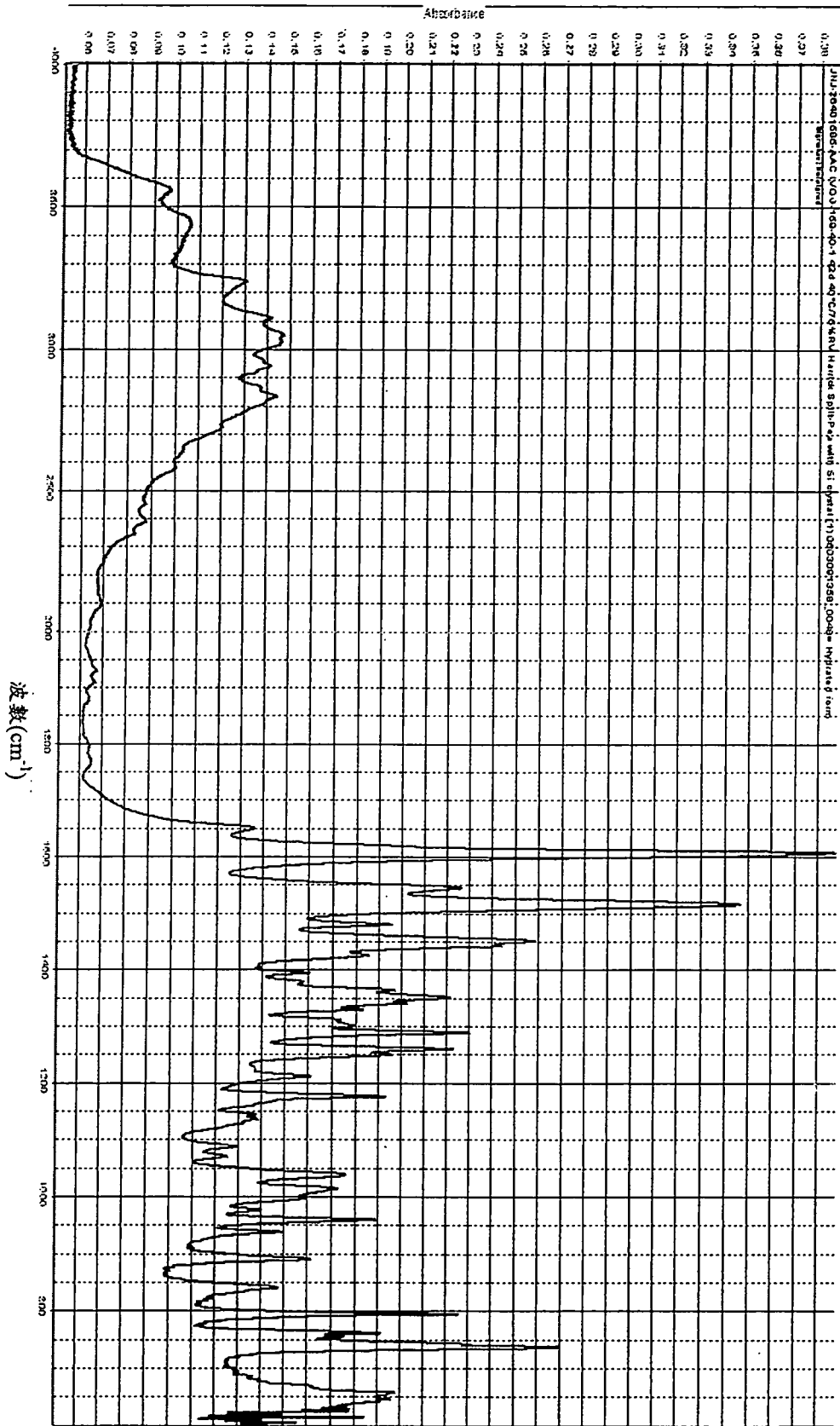


圖 12：粉末 XRD：水合形式

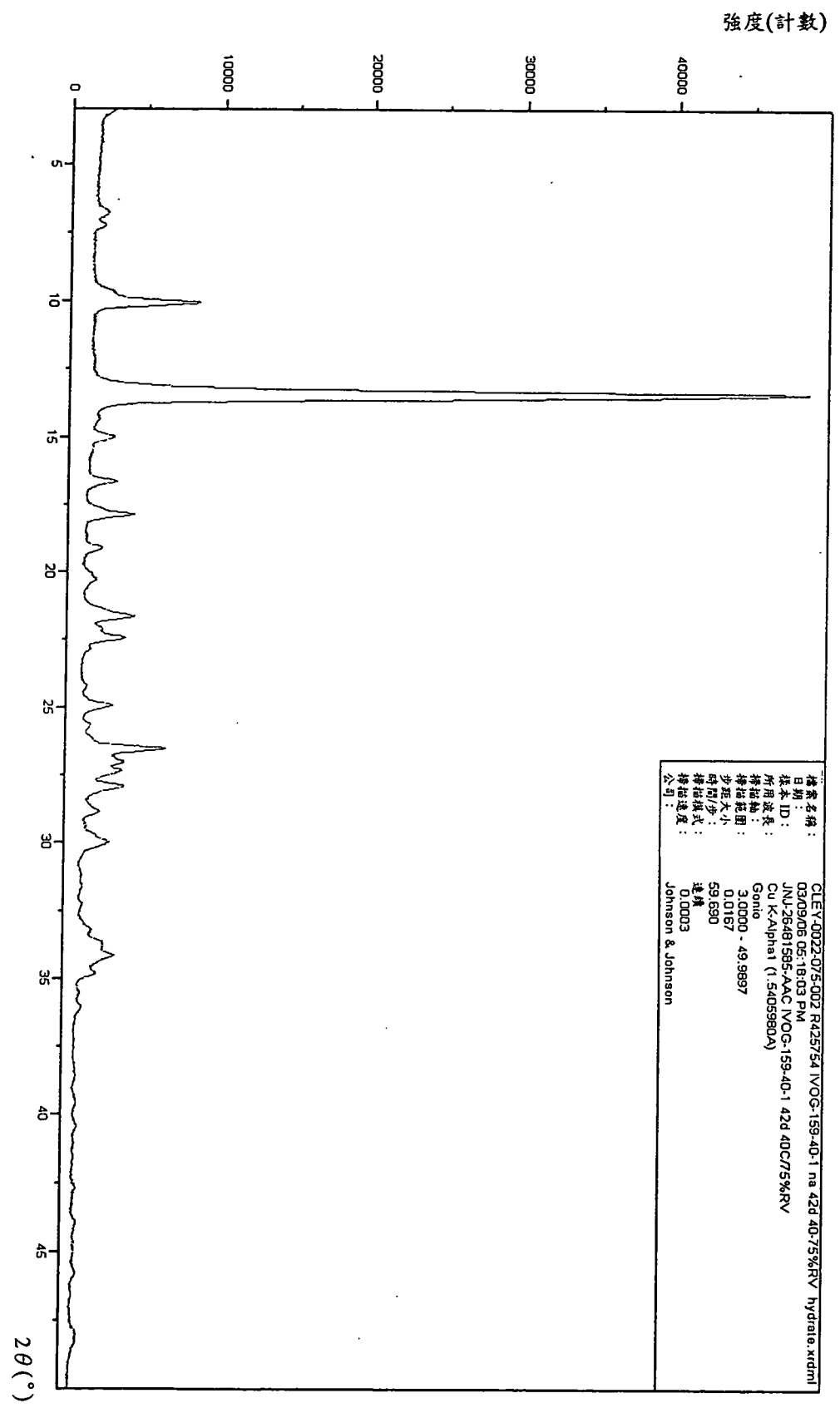


圖 13：形式 I 及形式 II 在乙醇中於不同溫度之藥液轉化研究之 XRD 疊合

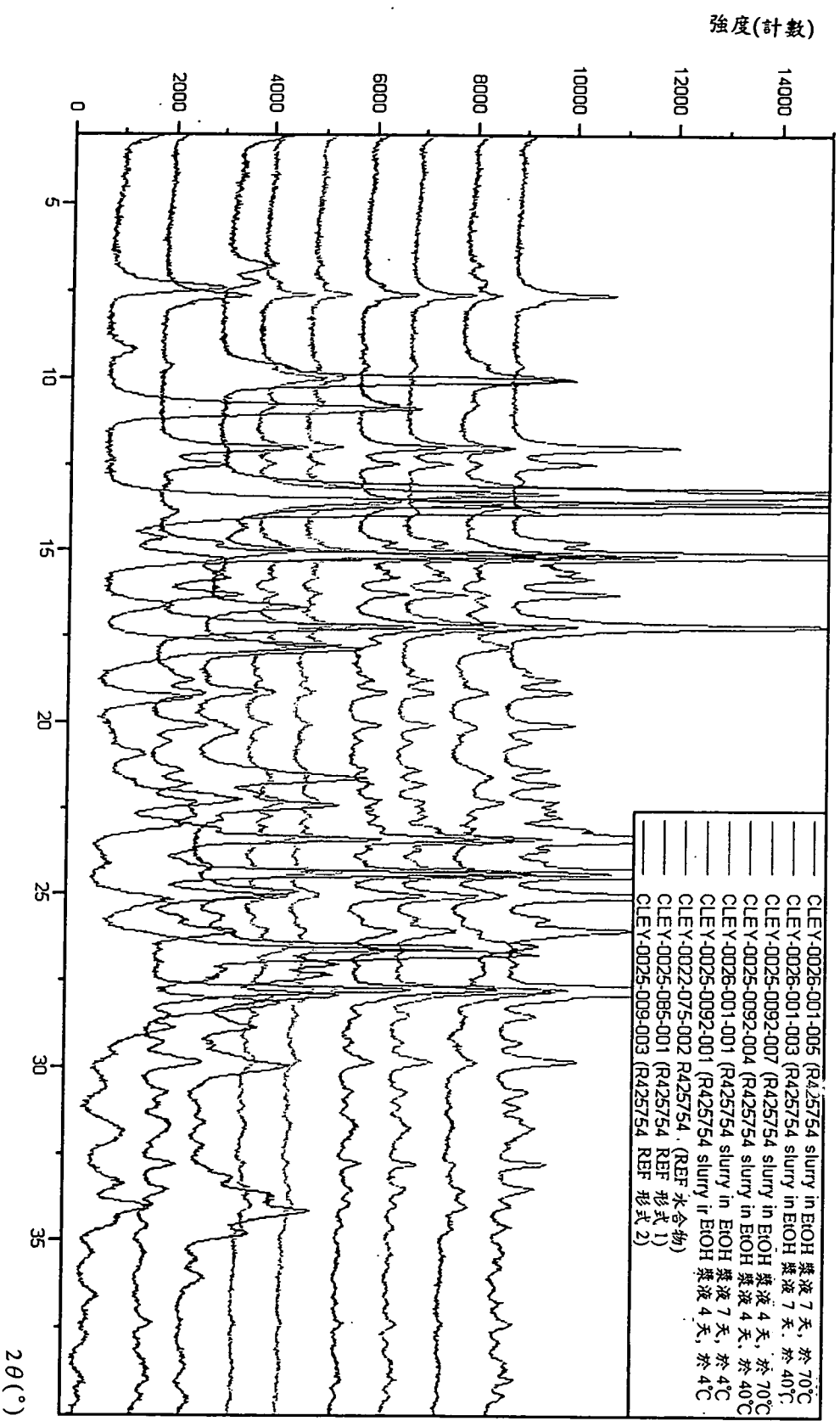


圖 14: 形式 I 及形式 II 於乙醇/水(90/10 體積/體積%)中於不同溫度之藥液轉化研究之 XRD 疊合

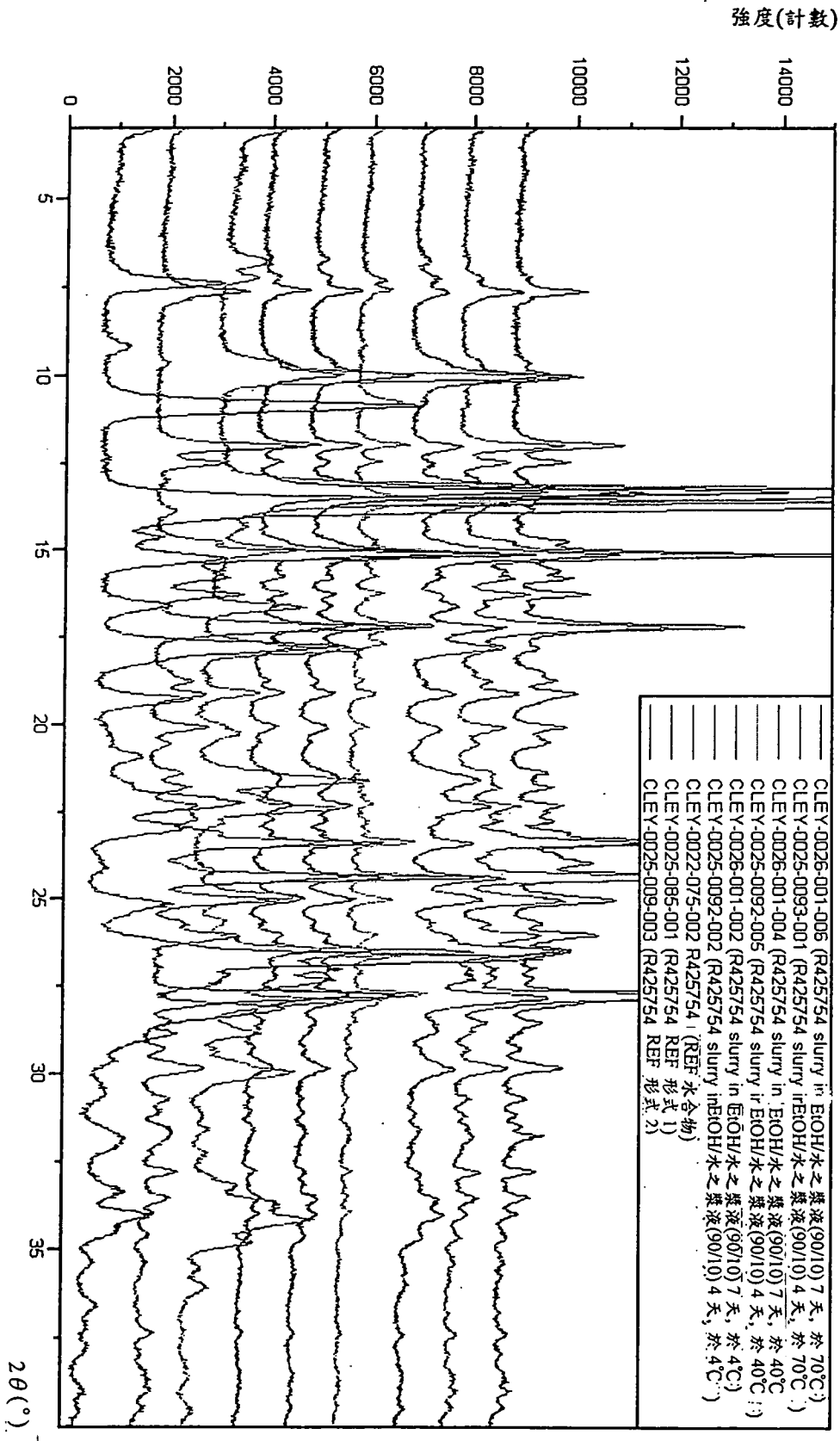


圖 15：形式 I 及形式 II 於水中在不同溫度之漿液轉化研究之 XRD 疊合

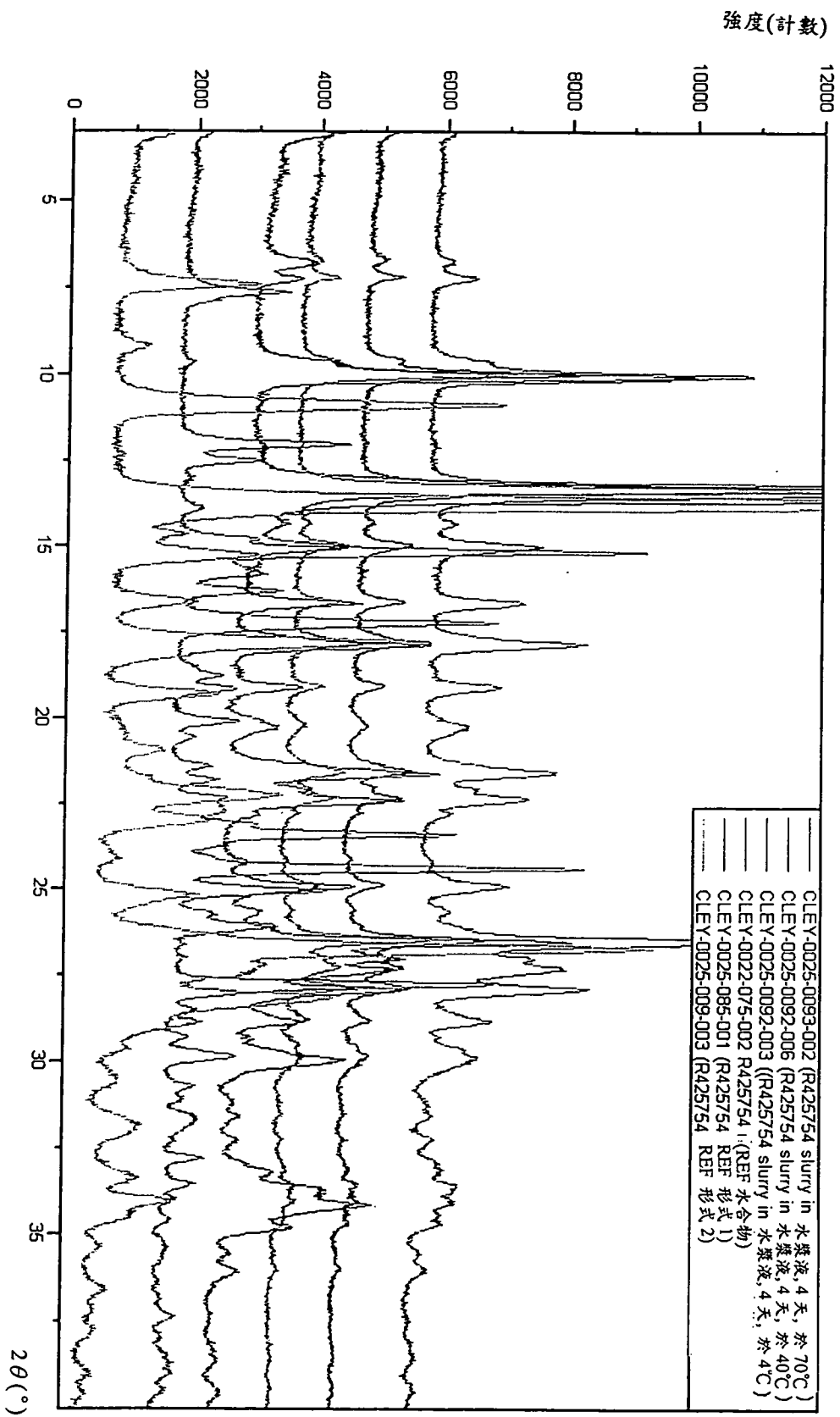


圖 16：帶有 0.1 毫升 EtOH 之水合形式於不同溫度之漿液轉化研究之 XRD 疊合

