

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-512396

(P2011-512396A)

(43) 公表日 平成23年4月21日(2011.4.21)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------|----------------------|-------------|
| C07D 403/06 (2006.01) | C O 7 D 403/06 C S P | 4 C O 6 3 |
| A61P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | 4 C O 8 6 |
| A61P 35/04 (2006.01) | A 6 1 P 35/04 | |
| A61K 31/404 (2006.01) | A 6 1 K 31/404 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2010-547259 (P2010-547259) | (71) 出願人 | 508116469 ジェネリクス・(ユークー)・リミテッド |
| (86) (22) 出願日 | 平成21年2月20日 (2009. 2. 20) | | イギリス・EN6・1AG・ハートフォードシャー・ポッターズ・バー・ダーケス・レーン・アルバニー・ゲート・(番地なし) |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成22年10月12日 (2010. 10. 12) | (74) 代理人 | 110001195 特許業務法人深見特許事務所 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/GB2009/050170 | (72) 発明者 | ガイトンデ、アブヘイ |
| (87) 国際公開番号 | W02009/104021 | | インド、410208 マハラシュトラ、ディストリクト・ライガッド、パンベル、タロージャ、エム・アイ・デイ・シイ・インダストリアル・エステート、プロット、1、エイ/2、ミラン・インディア・プライベート・リミテッド |
| (87) 国際公開日 | 平成21年8月27日 (2009. 8. 27) | | 最終頁に続く |
| (31) 優先権主張番号 | 314/KOL/2008 | | |
| (32) 優先日 | 平成20年2月21日 (2008. 2. 21) | | |
| (33) 優先権主張国 | インド (IN) | | |

(54) 【発明の名称】 新規な多形およびその調製方法

(57) 【要約】

本発明は、スニチニブリンゴ酸塩の新規な多形 I I I 型および I V 型、新規な多形を含む医薬組成物、ならびに医薬組成物の使用に関する。本発明はさらに、スニチニブリンゴ酸塩の多形 I 型、I I I 型および I V 型の調製方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4.05、8.02、9.13、10.44、12.01、16.00および17.80 ± 0.2 °の2 から選択される、3つ以上の2 値のピークを有するX線回折パターンによって特徴付けられるスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I I I 型。

【請求項 2】

約 227 °C に吸熱ピークを有する示差走査熱量測定 (DSC) によって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶 I I I 型。

【請求項 3】

約 216 °C のキャピラリー融点を有する、請求項 1 または 2 に記載の結晶 I I I 型。

10

【請求項 4】

約 0.29 % の熱重量分析 (TGA) 損失によって特徴付けられる、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の結晶 I I I 型。

【請求項 5】

非吸湿性である、および / または安定である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の結晶 I I I 型。

【請求項 6】

以下のステップを含む、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I I I 型の調製方法：

(a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；

20

(b) ステップ (a) で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；

(c) ステップ (b) で得られた結晶性固体を単離するステップ；および

(d) ステップ (c) で得られた固体を乾燥させるステップ。

【請求項 7】

ステップ (a) において、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ (a) における溶媒が水酸基を含まない溶媒である、請求項 6 または 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

水酸基を含まない溶媒がエステルである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

エステルがアセト酢酸エチルである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

ステップ (a) における溶媒が、スニチニブリンゴ酸塩を溶解するよう加熱される、請求項 6 から 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

溶媒を 110 ~ 115 °C の還流温度に加熱する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

ステップ (b) が周囲温度に冷却することを含む、請求項 6 から 12 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 14】

以下のステップを含む、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I I I 型の調製方法：

(a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；

(b) ステップ (a) で得られた溶液または懸濁液に反溶媒を加えるステップ；

(c) ステップ (b) で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；

(d) ステップ (c) で得られた結晶性固体を単離するステップ；および

50

(e) ステップ (d) で得られた固体を乾燥させるステップ。

【請求項 15】

ステップ (a) において、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させる、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

ステップ (a) における溶媒が水酸基を含まない溶媒である、請求項 14 または 15 に記載の方法。

【請求項 17】

水酸基を含まない溶媒がエステルである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

エステルがアセト酢酸エチルである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

ステップ (a) における溶媒を還流温度に加熱する、請求項 14 から 18 のいずれかに記載の方法。

【請求項 20】

還流温度が 110 ~ 115 °C である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

ステップ (c) が周囲温度に冷却することを含む、請求項 14 ~ 20 のいずれかに記載の方法。

【請求項 22】

ステップ (b) における反溶媒が水酸基を含まない溶媒である、請求項 14 から 21 のいずれかに記載の方法。

【請求項 23】

水酸基を含まない溶媒がエステル、ケトンまたは炭化水素である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

水酸基を含まない溶媒がエステルである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

エステルが酢酸イソブチルである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

8.69、13.01、19.40、20.32、21.80、24.18、25.49、26.13、27.04、28.23、31.10 および 32.93 ± 0.2 ° の 2 から選択される、3 つ以上の 2 値のピークを有する X 線回折パターンによって特徴付けられるスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I V 型。

【請求項 27】

約 204 °C に吸熱ピークを有する示差走査熱量測定 (DSC) によって特徴付けられる、請求項 26 に記載の結晶 I V 型。

【請求項 28】

約 198 °C のキャピラリー融点を有する、請求項 26 または 27 に記載の結晶 I V 型。

【請求項 29】

約 0 % の熱重量分析 (TGA) 損失によって特徴付けられる、請求項 26 から 28 のいずれかに記載の結晶 I V 型。

【請求項 30】

非吸湿性である、および / または安定である、請求項 26 から 29 のいずれかに記載の結晶 I V 型。

【請求項 31】

以下のステップを含む、請求項 26 から 30 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I V 型の調製方法：

(a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸

10

20

30

40

50

濁させるステップ；

- (b) ステップ (a) で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；
- (c) ステップ (b) で得られた結晶性固体を単離するステップ；および
- (d) ステップ (c) で得られた固体を乾燥させるステップ。

【請求項 3 2】

ステップ (a) においては、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させる、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

ステップ (a) における溶媒が水である、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

ステップ (a) における溶媒を加熱する、請求項 3 1 から 3 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 5】

ステップ (a) における溶媒を、60 ~ 80 °C に加熱する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

ステップ (a) における溶媒を約 62 °C に加熱する、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

ステップ (b) が周囲温度に冷却することを含む、請求項 3 1 から 3 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 8】

以下のステップを含む、請求項 2 6 から 3 0 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I V 型の調製方法：

(a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；

(b) ステップ (a) で得られた溶液または懸濁液に反溶媒を加えるステップ；

(c) ステップ (b) で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；

(d) ステップ (c) で得られた結晶性固体を単離するステップ；および

(e) ステップ (d) で得られた固体を乾燥させるステップ。

【請求項 3 9】

ステップ (a) においては、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させる、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

ステップ (a) における溶媒が水である、請求項 3 8 または 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

ステップ (a) における溶媒を加熱する、請求項 3 8 から 4 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 2】

ステップ (a) における溶媒を、60 ~ 80 °C に加熱する、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

ステップ (a) における溶媒を、約 75 °C に加熱する、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

ステップ (c) が周囲温度に冷却することを含む、請求項 3 8 から 4 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 5】

反溶媒が、アルコール、ケトン、エステル、ニトリル、エーテル、炭化水素またはハロゲン化炭化水素から選択される、請求項 3 8 から 4 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 6】

反溶媒が、アルコール、アセトニトリル、アセトン、1, 4 - ジオキサンまたは THF

10

20

30

40

50

から選択される、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

反溶媒がアルコールである、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

反溶媒が、 $C_1 \sim C_6$ アルコールまたは置換アルコールである、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

置換アルコールがエトキシエタノールである、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

$C_1 \sim C_6$ アルコールが、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノールまたは *t*-ブタノールから選択される、請求項 4 8 に記載の方法。 10

【請求項 5 1】

以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩の結晶 I 型の調製方法：

(a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；

(b) ステップ (a) で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；

(c) ステップ (b) で得られた結晶性固体を単離するステップ；および

(d) ステップ (c) で得られた固体を乾燥させるステップ。

【請求項 5 2】

ステップ (a) においては、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させる、請求項 5 1 に記載の方法。 20

【請求項 5 3】

ステップ (a) における溶媒が、水酸基を有する溶媒または極性非プロトン性溶媒である、請求項 5 1 または 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

ステップ (a) における溶媒が、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、メトキシエタノールまたは *N,N*-ジメチルアセトアミドから選択される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

ステップ (a) における溶媒を、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させるよう加熱する、請求項 5 1 から 5 4 のいずれかに記載の方法。 30

【請求項 5 6】

ステップ (b) が周囲温度に冷却することを含む、請求項 5 1 から 5 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 7】

以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩の結晶 I 型の調製方法：

(a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；

(b) ステップ (a) で得られた溶液または懸濁液に反溶媒を加えるステップ；

(c) ステップ (b) で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ； 40

(d) ステップ (c) で得られた結晶性固体を単離するステップ；および

(e) ステップ (d) で得られた固体を乾燥させるステップ。

【請求項 5 8】

ステップ (a) においては、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させる、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

ステップ (a) における溶媒が、極性非プロトン性溶媒、アルコールまたはアルコキシアルコールである、請求項 5 7 または 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

極性非プロトン性溶媒が DMF、DMAc または DMSO である、請求項 5 9 に記載の方法。 50

方法。

【請求項 6 1】

アルコキシアルコールがメトキシエタノールである、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 2】

ステップ (a) における溶媒を、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させるよう加熱する、請求項 5 7 から 6 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 3】

溶媒を 5 5 ~ 1 1 5 ° C に加熱する、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

反溶媒が、アルコール、ケトン、エステル、ニトリル、エーテル、炭化水素またはハロゲン化炭化水素から選択される、請求項 5 7 から 6 3 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 6 5】

反溶媒が、水、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、1 - ブタノール、1 - ペンタノール、イソプロパノール、イソブタノール、t - ブタノール、エトキシエタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジエチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、酢酸 n - ペンチル、DCM、1, 4 - ジオキサン、THF、t - ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、トルエンまたはキシレンから選択される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

ステップ (c) が、周囲温度に冷却することを含む、請求項 5 7 から 6 5 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 6 7】

請求項 5 1 から 6 6 のいずれかに記載の方法によって得られるスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I 型。

【請求項 6 8】

請求項 1 から 5 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 III 型、請求項 2 6 から 3 0 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 IV 型、または請求項 6 7 に記載のスニチニブリンゴ酸塩 I 型を含有する医薬組成物。

【請求項 6 9】

癌または腫瘍を治療または予防するための、請求項 6 8 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 7 0】

切除不可能および/もしくは転移性である悪性の消化管間質腫瘍 (G I S T)、または進行性および/もしくは転移性である腎細胞癌 (M R C C) を治療または予防するための、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

薬剤に使用される、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 III 型、請求項 2 6 から 3 0 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 IV 型、または請求項 6 7 に記載のスニチニブリンゴ酸塩 I 型。

【請求項 7 2】

癌または腫瘍を治療または予防するための、請求項 7 1 に記載のスニチニブリンゴ酸塩

40

【請求項 7 3】

切除不可能および/もしくは転移性である悪性の消化管間質腫瘍 (G I S T)、または進行性および/もしくは転移性である腎細胞癌 (M R C C) を治療または予防するための、請求項 7 2 に記載のスニチニブリンゴ酸塩。

【請求項 7 4】

癌または腫瘍を治療または予防するための薬剤の製造における、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 III 型、請求項 2 6 から 3 0 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 IV 型、または請求項 6 7 に記載のスニチニブリンゴ酸塩 I 型の使用

50

【請求項 7 5】

切除不可能および/もしくは転移性である悪性の消化管間質腫瘍（GIST）、または進行性および/もしくは転移性である腎細胞癌（MCC）を治療または予防するための薬剤の製造における、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 III 型、請求項 26 から 30 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 IV 型、または請求項 67 に記載のスニチニブリンゴ酸塩 I 型の使用。

【請求項 7 6】

請求項 1 から 5 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 III 型、請求項 26 から 30 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 IV 型、または請求項 67 に記載のスニチニブリンゴ酸塩 I 型の治療的もしくは予防的に有効な量を、これを必要としている患者に投与することを含む、癌または腫瘍を治療または予防する方法。

10

【請求項 7 7】

請求項 1 から 5 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 III 型、請求項 26 から 30 のいずれかに記載のスニチニブリンゴ酸塩 IV 型、または請求項 67 に記載のスニチニブリンゴ酸塩 I 型の治療的または予防的に有効な量を、これを必要としている患者に投与することを含む、切除不可能および/もしくは転移性である悪性の消化管間質腫瘍（GIST）、または進行性および/もしくは転移性である腎細胞癌（MCC）を治療または予防する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、スニチニブリンゴ酸塩の新規な多形 III 型および IV 型、これらの新規な多形を含有する医薬組成物、ならびに医薬組成物の使用に関する。本発明はさらに、スニチニブリンゴ酸塩の多形 I 型、III 型および IV 型の調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

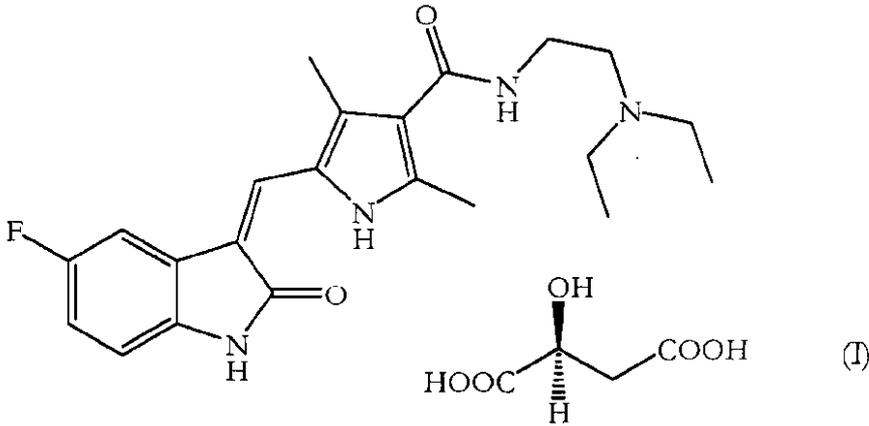
式（I）で表わされ、化学的に（Z）-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-(5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド 2(S)-ヒドロキシブタン二酸と称されるスニチニブリンゴ酸塩は、複数の選択された受容体チロシンキナーゼ（RTK）のシグナル伝達経路を標的とし、かつ遮断するチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）である。ATP 結合部位の競合的阻害により、スニチニブリンゴ酸塩は、密接に関連する一群の RTK の TK 作用を阻害する。この一群の RTK はすべて、人のさまざまな悪性腫瘍、すなわち、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、-2、-3）、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）、幹細胞因子（KIT）、CSF-1R、Flt3 および RET、に關与している。したがって、スニチニブリンゴ酸塩は、癌および腫瘍の治療に有用であり、現在では、切除不可能および/または転移性である悪性の消化管間質腫瘍（GIST）、ならびに進行性および/または転移性である腎細胞癌（MCC）の治療用に販売されている。

30

【0003】

40

【化 1】



10

【0004】

多形は、同じ分子式を共有する別個の固体であるが、各々の多形は別個の物理的特性を有する可能性がある。したがって、単一の化合物がさまざまな多形を生じさせる可能性があり、各々の型は、異なる溶解度プロファイル、異なる融点温度および/または異なるX線回折ピーク等の異なる別個の物理的特性を有している。各々の多形の溶解度は変化する可能性があり、したがって、予測可能な溶解度プロファイルを医薬組成物に与えるには、活性医薬成分（API）の多形の存在を識別することが必須となる。薬剤についての固体状態の形態を、すべての多形を含んで、精査することが望ましい。化合物の多形は、X線回折分光法によって、および赤外分光法等の他の方法によって実験室で識別することができる。加えて、同じ活性医薬成分の多形の特性によって、APIを含有する薬剤組成物の製造に影響があることは医薬の分野においてよく知られている。たとえば、APIの溶解度、安定性、流動性、可鍛性および圧縮性、ならびに薬剤の安全性および効能は、結晶型または多形に依存し得る。

20

【0005】

スニチニブリンゴ酸塩は、米国特許6573293において初めて記載された。スニチニブの合成方法も本先行技術に記載されている。本先行技術には、スニチニブのL-リンゴ酸塩が記載されている。

30

【0006】

薬学的に有用な化合物の新しい多形の発見により、医薬品の性能特徴を向上させる新たな機会が得られる。また、製剤研究者が、たとえば、目標とされる放出プロファイルまたは他の所望の特徴を備えた薬剤の投薬形態を計画するのに使用可能な材料も追加される。

【0007】

スニチニブリンゴ酸塩の結晶多形I型およびII型ならびに結晶の調製方法は、先行技術である特許出願WO03/016305に開示されている。しかしながら、これらの型および/またはこれら型の調製方法には重大な不利点がある。II型は、吸湿性であり熱力学的に不安定であり、I型に容易に転換するようである。I型は、アセトニトリル中のスラリー組成から得られた。代替的には、I型は、II型から調整したアセトニトリル中のスラリー組成から調製された。

40

【0008】

スラリー組成は、商業的規模で結晶材料を製造するのに有利な方法ではない。というのも、固体が溶媒中で完全には溶解せず、その結果、一定の再現可能な生成物を製造するのが困難であるからである。また、スラリーから化学的かつ多形的に純粋な生成物を製造することも困難である。対照的に、スラリー組成がない溶液から結晶を調整すると、典型的には、特に商業生産規模では、より再現可能な結果およびより純粋な生成物が得られることとなる。

【0009】

本発明者は、結晶であり、非吸湿性であり、安定である新規な多形III型およびIV

50

型を開発した。

【0010】

本発明者はまた、驚くべきことに、スラリー組成からの結晶化に付随する問題が回避される、公知の多形Ⅰ型の新規な調製方法を開発した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

したがって、本発明の目的は、改善された特性を有するスニチニプリング酸塩の新規な多形と、それらの製造方法とを提供することである。

【0012】

加えて、本発明のさらなる目的は、スラリーの調製が回避される、スニチニプリング酸塩のⅠ型の改良調製方法を提供することである。

【0013】

本発明のさらなる目的は、多形を含有する医薬組成物を提供することである。

定義

この明細書中で使用される場合、「スニチニプリング酸塩」という語はスニチニブ(S) - リング酸塩を指す。

【0014】

この明細書中で使用される場合、「結晶型 (crystalline form)」、「多形 (polymorph)」、「多形 (polymorph form)」、「多形 (polymorphic form)」という語は、同義で用いられる。

【0015】

「X線回折パターン」および「XRDスペクトル」という語は、この明細書中では同義で用いられ、好ましくは粉末X線回折(XRPD)パターンまたはスペクトルを指す。

【0016】

この明細書中で使用される場合、「周囲温度 (ambient temperature)」という語は、約15°C ~ 約30°C、好ましくは約22°C ~ 約27°Cの温度範囲を指す。

【0017】

この明細書中で使用される場合、スニチニプリング酸塩の結晶Ⅰ型はW003/016305において規定されるとおりであり、すなわち、約13.2、19.4、24.2および25.5°の2θに、2θ値のピークを有するX線回折パターンによって特徴付けられる。

【0018】

以下の溶媒の頭字語を使用する。

DCM ジクロロメタン
 DEE ジエチルエーテル
 DMAc N, N - ジメチルアセトアミド
 DMF N, N - ジメチルホルムアミド
 DMSO ジメチルスルホキシド
 EAA アセト酢酸エチル
 IPA イソプロパノール
 MEK メチルエチルケトン
 MIBK メチルイソブチルケトン
 TBME t - ブチルメチルエーテル
 THF テトラヒドロフラン

【課題を解決するための手段】

【0019】

発明の概要

本発明の第1の側面に従うと、4.05、8.02、9.13、10.44、12.01、16.00および17.80 ± 0.2°の2θから選択される、3つ以上の2θ値の

10

20

30

40

50

ピーク（好ましくは4以上、5以上、6以上または7つのピーク）を有する特徴的なXRDスペクトルを示すスニチニブリンゴ酸塩の結晶III型が提供される。好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩の結晶III型は、4.05、8.02、9.13、10.44、12.01、16.00および17.80に主要な2θ値のピークを有する特徴的なXRDスペクトルを有する。

【0020】

本発明の第1の側面に従ったスニチニブリンゴ酸塩の結晶III型は、さらに、約227°C（好ましくは、約227.28°C）に吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（DSC）と、約216°Cのキャピラリー融点と、約0.29%の熱重量分析（TGA）損失とによって特徴付けられる。本発明の第1の側面に従ったスニチニブリンゴ酸塩の結晶III型は、非吸湿性で安定である。

10

【0021】

本発明の第2の側面に従うと、以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩の結晶III型の調製方法が提供される：

(a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；

(b) ステップ(a)で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；

(c) ステップ(b)で得られた結晶性固体を単離するステップ；および

(d) ステップ(c)で得られた固体を乾燥させるステップ。

【0022】

ステップ(a)においては、好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶解させ、好ましくはスニチニブリンゴ酸塩を溶解させる。ステップ(a)における溶媒は、好ましくは、エステル等の水酸基を含まない溶媒である。好ましいエステルはアセト酢酸エチルである。好ましくは、ステップ(a)における溶媒はスニチニブリンゴ酸塩を溶解するように加熱される。溶媒は、好ましくは、溶媒の還流温度、好ましくは110~115°Cで加熱される。好ましくは、ステップ(b)は周囲温度に冷却することを含む。

20

【0023】

本発明の第3の側面に従うと、以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩の結晶III型の調製方法が提供される：

(a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；

(b) ステップ(a)で得られた溶液または懸濁液に反溶媒を加えるステップ；

(c) ステップ(b)で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；

(d) ステップ(c)で得られた結晶性固体を単離するステップ；および

(e) ステップ(d)で得られた固体を乾燥させるステップ。

30

【0024】

ステップ(a)においては、好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶解させ、好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させる。好ましくは、ステップ(a)における溶媒は、エステル等の水酸基を含まない溶媒である。好ましいエステルはアセト酢酸エチルである。ステップ(a)における溶媒は、好ましくは加熱され、典型的には還流温度で加熱される。好ましくは、還流温度は110~115°Cである。好ましくは、ステップ(c)は周囲温度に冷却することを含む。

40

【0025】

本発明の第3の側面のステップ(b)において用いられる反溶媒は、好ましくは、エステル、ケトンまたは炭化水素等の水酸基を含まない溶媒である。反溶媒は、好ましくはエステルであり、最も好ましくは酢酸イソブチルである。

【0026】

本発明の第4の側面に従うと、8.69、13.01、19.40、20.32、21.80、24.18、25.49、26.13、27.04、28.23、31.10お

50

よび $32.93 \pm 0.2^\circ$ の 2 から選択される、3つ以上の 2 値のピーク（好ましくは、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、11以上または12のピーク）を有する X 線回折パターンによって特徴付けられるスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I V 型が提供される。好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩の結晶 I V 型は、 8.69 、 13.01 、 19.40 、 20.32 、 21.80 、 24.18 、 25.49 、 26.13 、 27.04 、 28.23 、 31.10 および 32.93 に 2 値のピークを有する X 線回折パターンによって特徴付けられる。

【0027】

本発明の第 4 の側面に従ったスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I V 型は、さらに、約 204°C （好ましくは約 204.03°C ）に吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（DSC）と、約 198°C のキャピラリー融点と、約 0% の熱重量分析（TGA）損失とによって特徴付けられる。本発明の第 4 の側面に従ったスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I V 型は非吸湿性であり安定である。

10

【0028】

本発明の第 5 の側面に従うと、以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩の結晶 I V 型の調製方法が提供される：

- (a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；
- (b) ステップ (a) で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；
- (c) ステップ (b) で得られた結晶性固体を単離するステップ；および
- (d) ステップ (c) で得られた固体を乾燥させるステップ。

20

【0029】

ステップ (a) においては、好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶解させ、好ましくはスニチニブリンゴ酸塩を溶解させる。好ましくは、ステップ (a) における溶媒は水である。典型的には、ステップ (a) における溶媒は、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させるよう加熱される。好ましくは、ステップ (a) における溶媒は、 $60 \sim 80^\circ\text{C}$ 、最も好ましくは約 62°C で加熱される。好ましくは、ステップ (b) は周囲温度に冷却することを含む。

【0030】

本発明の第 6 の側面に従うと、以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩の結晶 I V 型の調製方法が提供される：

- (a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；
- (b) ステップ (a) で得られた溶液または懸濁液に反溶媒を加えるステップ；
- (c) ステップ (b) で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；
- (d) ステップ (c) で得られた結晶性固体を単離するステップ；および
- (e) ステップ (d) で得られた固体を乾燥させるステップ。

30

【0031】

ステップ (a) においては、好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶解させ、好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させる。好ましくは、ステップ (a) における溶媒は水である。好ましくは、ステップ (a) における溶媒は、 $60 \sim 80^\circ\text{C}$ 、最も好ましくは約 75°C で加熱される。好ましくは、ステップ (c) は周囲温度に冷却することを含む。

40

【0032】

好ましくは、本発明の第 6 の側面についての反溶媒は、アルコール、ケトン、エステル、ニトリル、エーテル、炭化水素またはハロゲン化炭化水素から選択される。より好ましくは、反溶媒は、アルコール、アセトニトリル、アセトン、1,4-ジオキサンまたは THF から選択され、より好ましくは、反溶媒は、アルコール、アセトニトリル、アセトンまたは 1,4-ジオキサンから選択される。好ましくは、反溶媒は、 $C_1 \sim C_6$ アルコール等のアルコール、またはエトキシエタノール等の置換アルコールである。最も好ましく

50

は、アルコールは、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノールまたはt - ブタノールから選択される。

【0033】

本発明の第7の側面に従うと、以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩の結晶I型の調製方法が提供される：

(a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；

(b) ステップ(a)で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；

(c) ステップ(b)で得られた結晶性固体を単離するステップ；および

(d) ステップ(c)で得られた固体を乾燥させるステップ。

10

【0034】

ステップ(a)においては、好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶解させ、好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させる。好ましくは、ステップ(a)における溶媒は、水酸基を有する溶媒または極性非プロトン性溶媒であり、好ましくは、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、メトキシエタノールまたはN, N - ジメチルアセトアミドから選択される。好ましくは、ステップ(a)における溶媒は、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させるよう、好ましくは99 ~ 122 °Cに加熱される。好ましくは、ステップ(b)は周囲温度に冷却することを含む。

【0035】

本発明の第8の側面に従うと、以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩の結晶I型の調製方法が提供される：

(a) スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶媒に溶解または懸濁させるステップ；

(b) ステップ(a)で得られた溶液または懸濁液に反溶媒を加えるステップ；

(c) ステップ(b)で得られた溶液または懸濁液を冷却するステップ；

(d) ステップ(c)で得られた結晶性固体を単離するステップ；および

(e) ステップ(d)で得られた固体を乾燥させるステップ。

20

【0036】

ステップ(a)においては、好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩、またはスニチニブおよびリンゴ酸を溶解させ、好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させる。好ましくは、ステップ(a)における溶媒は、極性非プロトン性溶媒、アルコールまたはアルコキシアルコールである。好ましくは、極性非プロトン性溶媒はDMF、DMAcまたはDMSOであり、好ましくは、アルコキシアルコールはメトキシエタノールである。典型的には、ステップ(a)における溶媒は、スニチニブリンゴ酸塩を溶解させるよう加熱される。好ましくは、溶媒は、55 ~ 115 °Cに加熱される。好ましくは、ステップ(c)は、周囲温度に冷却することを含む。

30

【0037】

本発明の第8の側面についての反溶媒は、好ましくは、アルコール、ケトン、エステル、ニトリル、エーテル、炭化水素またはハロゲン化炭化水素から選択される。好ましくは、反溶媒は、水、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、1 - ブタノール、1 - ペンタノール、イソプロパノール、イソブタノール、t - ブタノール、エトキシエタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジエチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、酢酸n - ペンチル、DCM、1, 4 - ジオキサン、THF、t - ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、トルエンまたはキシレンから選択される。

40

【0038】

本発明の第9の側面に従うと、本発明の第7または第8の側面に従った方法によって得られるスニチニブリンゴ酸塩の結晶I型が提供される。

【0039】

本発明のスニチニブリンゴ酸塩の結晶型は、1つ以上の互変異性体、水和物および/ま

50

たは溶媒和物の形態で存在し得る。本発明は、すべての互変異性体の形態およびそれらの混合物、すべての水和物の形態およびそれらの混合物、ならびにすべての溶媒和物の形態およびそれらの混合物を包含する。

【0040】

好ましくは、上述の側面および実施形態に従ったスニチニブリング酸塩の結晶型は、95%、96%、97%、98%または99%を上回る化学的純度を有する（HPLCで測定）。好ましくは、上述の側面および実施形態に従ったスニチニブリング酸塩の結晶型は、95%、96%、97%、98%または99%を上回る多形純度を有する（XRPDまたはDSCで測定）。

【0041】

本発明の方法のさらなる実施形態においては、スニチニブリング酸塩の結晶型は、工業的規模で、好ましくは0.5kg、1kg、5kg、10kg、50kg、100kg、500kg以上の単位で、製造される。

【0042】

本発明の第10の側面に従うと、スニチニブリング酸塩III型もしくはIV型、または本発明の第7または第8の側面に従った方法によって得られるスニチニブリング酸塩I型を含む医薬組成物が提供される。好ましくは、本発明の第10の側面に従った医薬組成物は、癌の治療に使用される。好ましくは、癌および腫瘍の治療に使用される。より好ましくは、切除不可能および/もしくは転移性である悪性の消化管間質腫瘍（GIST）、または、進行性および/もしくは転移性である腎細胞癌（MCC）の治療に使用される。

【0043】

好ましくは、本発明の第1の側面に従ったスニチニブリング酸塩III型、本発明の第4の側面に従ったスニチニブリング酸塩IV型、および本発明の第9の側面に従ったスニチニブリング酸塩I型は、薬剤に使用するのに適しており、好ましくは、癌または腫瘍を治療または予防するのに適しており、好ましくは、切除不可能および/もしくは転移性である悪性の消化管間質腫瘍（GIST）、または進行性および/もしくは転移性である腎細胞癌（MCC）を治療または予防するのに適している。

【0044】

本発明の第11の側面に従うと、癌または腫瘍を治療または予防するための、好ましくは、切除不可能および/もしくは転移性である悪性の消化管間質腫瘍（GIST）、または進行性および/もしくは転移性である腎細胞癌（MCC）を治療または予防するための薬剤の製造における、本発明の第1の側面に従ったスニチニブリング酸塩III型、本発明の第4の側面に従ったスニチニブリング酸塩IV型、または本発明の第9の側面に従ったスニチニブリング酸塩I型の使用が提供される。

【0045】

本発明の第12の側面に従うと、本発明の第1の側面に従ったスニチニブリング酸塩III型、本発明の第4の側面に従ったスニチニブリング酸塩IV型、または本発明の第9の側面に従ったスニチニブリング酸塩I型の治療的または予防的に有効な量を、これを必要とする患者に投与することを含む、癌または腫瘍を治療または予防する方法が提供される。好ましくは、当該方法は、切除不可能および/もしくは転移性である悪性の消化管間質腫瘍（GIST）、または進行性および/もしくは転移性である腎細胞癌（MCC）を治療または予防するためのものである。好ましくは、患者は哺乳動物であり、好ましくは人である。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1】スニチニブリング酸塩III型の粉末X線回折（XRPD）を示す図である。

【図2】スニチニブリング酸塩III型の示差走査熱量測定（DSC）を示す図である。

【図3】スニチニブリング酸塩III型の熱重量分析（TGA）を示す図である。

【図4】スニチニブリング酸塩IV型の粉末X線回折（XRPD）を示す図である。

10

20

30

40

50

【図5】スニチニブリング酸塩 I V 型の示差走査熱量測定 (DSC) を示す図である。

【図6】スニチニブリング酸塩 I V 型の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0047】

発明の詳細な説明

上述のとおり、本発明は、非吸湿性で多形的に安定であり、かつ、先行技術の結晶型に伴う問題を回避する有益な特性を備えたスニチニブリング酸塩の2つの新しい結晶型、すなわち I I I 型および I V 型を提供する。

【0048】

加えて、I I I 型および I V 型の簡便な調製方法が提供されており、これらの方法の好ましい実施形態を以下に説明する。

【0049】

スニチニブリング酸塩の結晶 I I I 型の調製方法についての好ましい実施形態は、以下のステップを含む：

(a) 還流温度、好ましくは 110 ~ 115 °C で、スニチニブリング酸塩をアセト酢酸エチルに溶解させるステップ；

(b) ステップ (a) で得られた溶液を冷却するステップ；

(c) ステップ (b) で得られた懸濁液をろ過して新しい多形を単離するステップ；および

(d) ステップ (c) で得られた固体を乾燥させるステップ。

【0050】

好ましい方法においては、ステップ (a) において、還流温度、好ましくは 110 ~ 115 °C でアセト酢酸エチルにスニチニブリング酸塩を溶解させることで、透明な溶液を得る。好ましくは、ステップ (a) で得られた溶液を、22 ~ 27 °C の温度に冷却する。好ましくは、ステップ (c) においては、新しい多形を真空下、ろ過によって単離する。好ましくは、ステップ (d) においては、固体を約 40 °C で真空下、乾燥する。

【0051】

スニチニブリング酸塩 I I I 型の調製方法についての別の好ましい実施形態は、以下のステップを含む：

(a) 110 ~ 115 °C でアセト酢酸エチルにスニチニブリング酸塩を溶解させるステップ；

(b) ステップ (a) で得られた溶液に酢酸イソブチルを加えるステップ；

(c) ステップ (b) で得られた溶液を冷却するステップ；および

(d) ステップ (c) で得られた結晶性固体を単離した後、乾燥させて、スニチニブリング酸塩 I I I 型を得るステップ。

【0052】

スニチニブリング酸塩の結晶 I V 型の調製方法についての好ましい実施形態は、以下のステップを含む：

(a) 高温、好ましくは 62 °C で、スニチニブリング酸塩を水に溶解させるステップ；

(b) ステップ (a) で得られた溶液を周囲温度に冷却するステップ；

(c) ステップ (b) で得られた懸濁液をろ過して新しい多形を単離するステップ；および

(d) ステップ (c) で得られた固体を乾燥させるステップ。

【0053】

本発明はまた、以下のステップを含む、スニチニブリング酸塩 I V 型の新規な調製方法を提供している：

(a) 高温、好ましくは 62 °C で、スニチニブリング酸塩を水に溶解させるステップ；

(b) 同じ高温、好ましくは 62 °C で、ステップ (a) で得られた溶液に反溶媒を加

10

20

30

40

50

えるステップ；

- (c) ステップ (b) で得られた溶液を冷却するステップ；
- (d) ステップ (c) で得られた結晶性固体を単離するステップ；および
- (e) ステップ (d) で得られた固体を乾燥させるステップ。

【0054】

使用される反溶媒は、好ましくはアルコール、ケトン、エステル、ニトリル、エーテル、炭化水素またはハロゲン化炭化水素である。好ましくは、ステップ (c) においては、溶液は 22 ~ 27 °C の温度に冷却される。好ましくは、ステップ (d) においては、固体は真空下、ろ過によって単離される。好ましくは、ステップ (e) においては、固体は約 40 °C で真空下、乾燥される。

10

【0055】

本発明のさらなる好ましい実施形態に従うと、以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩 I V 型の調製方法が提供される：

- (a) 約 75 °C でスニチニブリンゴ酸塩を水に溶解させるステップ；
- (b) ステップ (a) で得られた溶液に反溶媒を加えるステップ；
- (c) ステップ (b) で得られた溶液を冷却するステップ；および
- (d) ステップ (c) で得られた結晶性固体を単離するステップ。

【0056】

本発明はまた、一定の再現可能な生成物と共に、商業的規模でのスニチニブリンゴ酸塩の結晶 I 型の改良製造方法を提供する。I 型の改良製造方法により、溶液から化学的かつ多形的に純粋な生成物が得られる。当該方法の好ましい実施形態を以下にさらに説明する。

20

【0057】

本発明の好ましい実施形態に従うと、以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩の I 型の調製方法が提供される：

- (a) 還流温度でスニチニブリンゴ酸塩を有機溶媒に溶解または懸濁させるステップ；
- (b) ステップ (a) で得られた溶液または懸濁液を周囲温度に冷却するステップ；
- (c) ステップ (b) で得られた懸濁液をろ過して新しい多形を単離するステップ；および
- (d) ステップ (c) で得られた固体を乾燥させるステップ。

30

【0058】

この方法の好ましい実施形態においては、ステップ (a) における有機溶媒は、低級および高級アルコールまたは炭化水素を含む群から選択される。好ましくは、スニチニブリンゴ酸塩の少なくとも 80 %、好ましくは 90 %、最も好ましくは約 100 % が有機溶媒に溶解するまで、有機溶媒を加熱する。好ましい実施形態においては、スニチニブリンゴ酸塩の溶解を促進する温度にまで有機溶媒を加熱することによって、または、溶解を促進する超音波処理等の他の手段によって、スニチニブリンゴ酸塩を有機溶媒に溶解させる。ステップ (a) における溶液はろ過してもよい。好ましくは、ステップ (c) において、結晶性固体をろ過して単離する。ステップ (d) においては、好ましくは、結晶性固体を乾燥し、最も好ましくは真空下で乾燥する。

40

【0059】

本発明の別の好ましい実施形態に従うと、以下のステップを含む、スニチニブリンゴ酸塩 I 型の新規な調製方法が提供される：

- (a) 高温、好ましくは 55 ~ 115 °C でスニチニブリンゴ酸塩を有機溶媒に溶解させるステップ；
- (b) ステップ (a) で得られた溶液に反溶媒を加えるステップ；
- (c) ステップ (b) で得られた溶液を冷却するステップ；および
- (d) ステップ (c) で得られた結晶性固体を単離した後、乾燥させて、スニチニブリンゴ酸塩 I 型を得るステップ。

【0060】

50

スニチニブリンゴ酸塩 I 型の調製方法の好ましい実施形態は、以下のステップを含む：

- (a) 高温でスニチニブリンゴ酸塩を有機溶媒に溶解させるステップ；
- (b) 同じ高温で、ステップ (a) で得られた溶液に反溶媒を加えるステップ；
- (c) ステップ (b) で得られた溶液を冷却するステップ；
- (d) ステップ (c) で得られた結晶性固体を単離するステップ；および
- (e) ステップ (d) で得られた固体を乾燥させるステップ。

【 0 0 6 1 】

I 型の調製方法の別の実施形態においては、高温で、好ましくは 5 5 ~ 1 1 5 ° C でスニチニブリンゴ酸塩を D M F に溶解させることによって、溶液を得る。採用される温度は好ましくは約 8 0 ° C である。

10

【 0 0 6 2 】

I 型の調製方法の別の実施形態においては、高温で、好ましくは 5 5 ~ 1 1 5 ° C で、スニチニブリンゴ酸塩を D M S O に溶解させることによって、溶液を得る。採用される温度は好ましくは約 5 5 ° C である。

【 0 0 6 3 】

I 型の調製方法の別の実施形態においては、高温で、好ましくは 5 5 ~ 1 1 5 ° C で、スニチニブリンゴ酸塩をメトキシエタノールに溶解させることによって、溶液を得る。採用される温度は好ましくは約 1 1 5 ° C である。

【 0 0 6 4 】

I 型の調製方法のさらに別の実施形態においては、それぞれの高温で、好ましくは 5 5 ~ 1 1 5 ° C で、スニチニブリンゴ酸塩の有機溶媒による溶液に反溶媒を加える。

20

【 0 0 6 5 】

I 型の調製方法のさらに別の実施形態においては、使用される反溶媒は、アルコール、ケトン、エステル、ニトリル、エーテル、炭化水素およびハロゲン化炭化水素から選択される。

【 0 0 6 6 】

I 型の調製方法の別の実施形態においては、ステップ (b) の溶液を 2 2 ~ 2 7 ° C の温度に冷却する。別の実施形態においては、ステップ (d) では、固体を真空下、ろ過によって単離する。さらなる実施形態においては、ステップ (e) では、固体を約 4 0 ° C で真空下、乾燥する。

30

【 0 0 6 7 】

スニチニブリンゴ酸塩の結晶 I 型、I I I 型および I V 型の調製に使用される溶媒の概要を、以下の表 1 ~ 8 において要約する。

【 0 0 6 8 】

I 型

【 0 0 6 9 】

【表 1】

A. 単一溶媒：溶液

| 溶媒 | 量 (vol) | 温度 (°C) | 収率 (% w/w) |
|-----------|---------|---------|------------|
| シクロペンタノール | 25 | 100 | 69 |
| シクロヘキサノール | 25 | 110 | 98 |
| メトキシエタノール | 25 | 122 | 60 |
| DMAc | 25 | 99 | 77 |

40

表 1

【 0 0 7 0 】

【表 2】

B. 溶媒の組合せ：溶液
i. DMFの組合せ：

| 溶媒 / 反溶媒 | 量 (vol) | 温度 (°C) | 収率 (% w/w) |
|-------------------|---------|---------|------------|
| DMF/ 水 | 3/5 | 80 | 92 |
| DMF/メタノール | 3/5 | 80 | 86 |
| DMF/エタノール | 3/5 | 80 | 78 |
| DMF/ 1-プロパノール | 3/10 | 80 | 81 |
| DMF/ 1-ブタノール | 3/5 | 80 | 81 |
| DMF/ 1-ペンタノール | 3/5 | 80 | 92 |
| DMF/イソプロパノール | 3/5 | 80 | 88 |
| DMF/イソブタノール | 3/5 | 80 | 96 |
| DMF/tert-ブタノール | 3/5 | 80 | 89 |
| DMF/エトキシエタノール | 3/5 | 80 | 80 |
| DMF/アセトニトリル | 3/5 | 80 | 90 |
| DMF/アセトン | 3/5 | 80 | 93 |
| DMF/メチルエチルケトン | 3/5 | 80 | 98 |
| DMF/ MIBK | 3/5 | 80 | 92 |
| DMF/ジエチルケトン | 3/5 | 80 | 75 |
| DMF/酢酸エチル | 3/5 | 80 | 86 |
| DMF/酢酸イソプロピル | 3/5 | 80 | 88 |
| DMF/酢酸イソブチル | 3/5 | 80 | 84 |
| DMF/酢酸n-ペンチル | 3/5 | 80 | 92 |
| DMF/ DCM | 3/5 | 80 | 99 |
| DMF/ 1, 4-ジオキサン | 3/5 | 80 | 94 |
| DMF/ THF | 3/5 | 80 | 87 |
| DMF/ t-ブチルメチルエーテル | 3/5 | 80 | 87 |
| DMF/ジエチルエーテル | 3/5 | 80 | 97 |
| DMF/トルエン | 3/5 | 80 | 95 |
| DMF/キシレン | 3/5 | 80 | 92 |

表 -2

【 0 0 7 1 】

【表 3】

i i. DMSOの組合せ:

| 溶媒 / 反溶媒 | 量 (vol) | 温度 (°C) | 収率 (% w/w) |
|------------------|---------|---------|------------|
| DMSO/ 水 | 3/30 | 55 | 80 |
| DMSO/ メタノール | 3/5 | 55 | 97 |
| DMSO/ エタノール | 3/5 | 55 | 85 |
| DMSO/ 1-プロパノール | 3/5 | 55 | 96 |
| DMSO/ 1-ブタノール | 3/5 | 55 | 83 |
| DMSO/ 1-ペンタノール | 3/5 | 55 | 82 |
| DMSO/ イソプロパノール | 3/5 | 55 | 89 |
| DMSO/ イソブタノール | 3/5 | 55 | 95 |
| DMSO/ t-ブタノール | 3/5 | 55 | 93 |
| DMSO/ エトキシエタノール | 3/5 | 55 | 69 |
| DMSO/ アセトニトリル | 3/5 | 55 | 93 |
| DMSO/ アセトン | 3/5 | 55 | 99 |
| DMSO/ メチルエチルケトン | 3/5 | 55 | 85 |
| DMSO/ MIBK | 3/5 | 55 | 94 |
| DMSO/ ジエチルケトン | 3/5 | 55 | 95 |
| DMSO/ 酢酸エチル | 3/5 | 55 | 97 |
| DMSO/ 酢酸イソプロピル | 3/5 | 55 | 93 |
| DMSO/ 酢酸イソブチル | 3/5 | 55 | 96 |
| DMSO/ 酢酸 n-ペンチル | 3/5 | 55 | 90 |
| DMSO/ DCM | 3/5 | 55 | 80 |
| DMSO/ 1, 4-ジオキサン | 3/5 | 55 | 98 |
| DMSO/ THF | 3/5 | 55 | 85 |
| DMSO/ トルエン | 3/5 | 55 | 98 |
| DMSO/ キシレン | 3/5 | 55 | 84 |

表 -3

【 0 0 7 2 】

【表 4】

i i i. メトキシエタノールの組合せ:

| 溶媒 / 反溶媒 | 量 (vol) | 温度 (°C) | 収率 (% w/w) |
|----------------------|---------|---------|------------|
| メトキシエタノール/メタノール | 8/5 | 115 | 85.5 |
| メトキシエタノール/1-プロパノール | 8/5 | 115 | 88.4 |
| メトキシエタノール/1-ブタノール | 8/5 | 115 | 76.5 |
| メトキシエタノール/1-ペンタノール | 8/5 | 115 | 89.5 |
| メトキシエタノール/イソプロパノール | 8/5 | 115 | 84.0 |
| メトキシエタノール/イソブタノール | 8/5 | 115 | 82.5 |
| メトキシエタノール/t-ブタノール | 8/5 | 115 | 78.9 |
| メトキシエタノール/エトキシエタノール | 8/5 | 115 | 89.2 |
| メトキシエタノール/アセトニトリル | 8/5 | 115 | 86.5 |
| メトキシエタノール/アセトン | 8/5 | 115 | 92.0 |
| メトキシエタノール/酢酸エチル | 8/5 | 115 | 92.3 |
| メトキシエタノール/酢酸イソプロピル | 8/5 | 115 | 96.0 |
| メトキシエタノール/酢酸n-ペンチル | 8/5 | 115 | 93.0 |
| メトキシエタノール/DCM | 8/5 | 115 | 98.0 |
| メトキシエタノール/1, 4-ジオキサン | 8/5 | 115 | 95.0 |
| メトキシエタノール/THF | 8/5 | 115 | 89.2 |
| メトキシエタノール/TBME | 8/5 | 115 | 97.0 |
| メトキシエタノール/トルエン | 8/5 | 115 | 83.0 |
| メトキシエタノール/キシレン | 8/5 | 115 | 91.7 |
| メトキシエタノール/MIBK | 8/5 | 115 | 91.0 |
| メトキシエタノール/MEK | 8/5 | 115 | 86.0 |
| メトキシエタノール/ジエチルエーテル | 8/5 | 115 | 82.0 |

表 -4

【 0 0 7 3 】

I I I 型

【 0 0 7 4 】

【表 5】

A. 単一溶媒: 溶液

| 溶媒 | 量 (vol) | 温度 (°C) | 収率(% w/w) |
|----------|---------|---------|-----------|
| アセト酢酸エチル | 5 | 112 | 60 |

表 -5

【 0 0 7 5 】

【表 6】

B. 溶媒の組合せ：溶液

| 溶媒 / 反溶媒 | 量 (vol) | 温度 (°C) | 収率 (% w/w) |
|--------------|---------|---------|------------|
| EAA/ 酢酸イソブチル | 5/5 | 112 | 35 |

表 -6

【0076】

I V 型

10

【0077】

【表 7】

A. 単一溶媒：溶液

| 溶媒 | 量 (vol) | 温度 (°C) | 収率 (% w/w) |
|----|---------|---------|------------|
| 水 | 5 | 62 | 66 |

表 -7

【0078】

20

【表 8】

B. 溶媒の組合せ：溶液

| 溶媒 / 反溶媒 | 量 (vol) | 温度 (°C) | 収率 (% w/w) |
|----------------|---------|---------|------------|
| 水 / メタノール | 5/20 | 75 | 83 |
| 水 / エタノール | 5/20 | 75 | 89 |
| 水 / 1-プロパノール | 5/20 | 75 | 81 |
| 水 / イソプロパノール | 5/20 | 75 | 96 |
| 水 / t-ブタノール | 5/20 | 75 | 89 |
| 水 / エトキシエタノール | 5/20 | 75 | 87 |
| 水 / アセトニトリル | 5/20 | 75 | 80 |
| 水 / アセトン | 5/20 | 75 | 84 |
| 水 / 1, 4-ジオキサン | 5/20 | 75 | 93 |
| 水 / THF | 5/30 | 75 | 51 |

表 -8

30

【0079】

本発明の第10の側面に従った医薬組成物は、溶液または懸濁液であってもよいが、好ましくは固形の経口投薬形態である。本発明に従った好ましい経口投薬形態は、錠剤、カプセルなどを含み、これらは必要に応じて任意にコーティングされてもよい。錠剤は、直接圧縮、湿式造粒および乾式造粒を含む従来技術によって調製することができる。カプセルは、一般にゼラチン材料から形成され、本発明に従った、従来通りに調製された顆粒状の賦形剤を含み得る。

40

【0080】

本発明に従った医薬組成物は、典型的には、充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤を含む群から選択される1つ以上の薬学的に許容可能な従来賦形剤を含み、着色剤、吸着剤、界面活性剤、膜形成剤および可塑剤から選択される少なくとも1つの賦形剤をさらにも含む。

50

【0081】

固形医薬製剤がコーティング錠の形態である場合、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはメタクリレートポリマー等の膜形成剤の少なくとも1つから調製することができ、ポリエチレングリコール、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリエチル等の可塑剤の少なくとも1つ、ならびに色素および充填剤等の膜コーティングにとって慣用的に用いられる他の医薬補助物質を任意に含んでもよい。

【0082】

好ましくは、本発明の第10の側面に従った医薬組成物は、異常タンパク質キナーゼ(PK)作用に関連する疾患を治療するのに使用される。このような疾患は、糖尿病、肝硬変、アテローム性動脈硬化症等の心血管疾患、血管形成、自己免疫疾患等の免疫性疾患、悪性の消化管間質腫瘍(GIST)、および転移性腎細胞癌(MRCC)を含むが、これらに限定されない。

10

【0083】

本発明、その目的および利点の詳細を、非限定的な実施例により、以下により詳細に説明する。

【実施例】

【0084】

実施例1(III型)(表5を参照)

加熱器および還流冷却器を備えた2口丸底フラスコ内で、アセト酢酸エチル(5vol)にスニチニブリンゴ酸塩(1当量)を加え、10分間、23~27°Cで撹拌した。スラリーが観察された後、110~115°Cに加熱し、次いで、約15~20分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。反応混合物を、1~2時間の期間にわたって徐々に23~27°Cまで放冷して、約15~20分間、この温度で撹拌した。スラリーが観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、高真空下、40°Cでロータリーエバポレータ(rotavapour)で乾燥させて、スニチニブリンゴ酸塩III型として特徴付けられる黄色の固体を得た。収率=60%。

20

【0085】

実施例2(III型)(表6を参照)

加熱器および還流冷却器を備えた2口丸底フラスコ内で、アセト酢酸エチル(5vol)にスニチニブリンゴ酸塩(1当量)を加え、10分間、23~27°Cで撹拌した。スラリーが観察された後、約112°Cに加熱し、次いで、約15~20分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。酢酸イソブチル(5vol)を加え、反応混合物をさらに15~20分間、約112°Cで撹拌した。反応混合物を、1~2時間の期間にわたって徐々に23~27°Cまで放冷して、約15~20分間、この温度で撹拌した。固体が観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、高真空下、40°Cでロータリーエバポレータで乾燥させて、スニチニブリンゴ酸塩III型として特徴付けられる黄色の固体を得た。収率=35%。

30

【0086】

実施例3(IV型)(表7を参照)

加熱器および還流冷却器を備えた2口丸底フラスコ内で、水(5vol)にスニチニブリンゴ酸塩(1当量)を加え、10分間、23~27°Cで撹拌した。スラリーが観察された。反応混合物を62°Cに加熱し、約15~20分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。反応混合物を、45~60分の期間にわたって徐々に23~27°Cまで放冷して、約30分間、この温度で撹拌した。スラリーが観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、真空下、40°Cでロータリーエバポレータで乾燥させて、スニチニブリンゴ酸塩IV型として特徴付けられる黄色の固体を得た。収率=66%。

40

【0087】

実施例4(IV型)(表8を参照)

加熱器および還流冷却器を備えた2口丸底フラスコ内で、水(5vol)にスニチニブ

50

リンゴ酸塩（1当量）を加え、10分間、23～27℃で撹拌した。スラリーが観察された。反応混合物を約75℃に加熱し、約15～20分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。反溶媒*（a～j）（20～30vol）を約75℃で加え、反応混合物をさらに15～20分間、この温度で撹拌した。反応混合物を、45～60分の期間にわたって徐々に23～27℃まで放冷して、30分間、この温度で撹拌した。固体が観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、真空下、40℃でロータリーエバポレータで乾燥させて、スニチニブリンゴ酸塩I V型として特徴付けられる黄色の固体を得た。収率 = 51～96%。

【0088】

* 反溶媒は、a . メタノール、b . エタノール、c . 1 - プロパノール、d . イソプロパノール、e . t - ブタノール、f . エトキシエタノール、g . アセトニトリル、h . アセトン、i . 1, 4 - ジオキサン、j . THFのうちの1つ以上から選択した。

10

【0089】

実施例5（I型）（表1を参照）

加熱器および還流冷却器を備えた2口丸底フラスコに、シクロペンタノール（25vol）およびスニチニブリンゴ酸塩（1当量）を加え、10分間、23～27℃で撹拌した。スラリーが観察された。反応混合物を約100℃に加熱し、約15～20分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。反応混合物を、45～60分の期間にわたって徐々に23～27℃まで放冷して、30分間、この温度で撹拌した。固体が観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、高真空下、40℃でロータリーエバポレータで乾燥させて、スニチニブリンゴ酸塩I型として特徴付けられる黄色の固体を得た。収率 = 69%。

20

【0090】

実施例6（I型）（表1を参照）

加熱器および還流冷却器を備えた2口丸底フラスコに、シクロヘキサノール（25vol）およびスニチニブリンゴ酸塩（1当量）を加え、10分間、23～27℃で撹拌した。スラリーが観察された。反応混合物を約110℃に加熱し、約15～20分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。反応混合物を、45～60分の期間にわたって徐々に23～27℃まで放冷して、約30分間、この温度で撹拌した。固体が観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、高真空下、40℃でロータリーエバポレータで乾燥させて、スニチニブリンゴ酸塩I型として特徴付けられる黄色の固体を得た。収率 = 98%。

30

【0091】

実施例7（I型）（表1を参照）

加熱器および還流冷却器を備えた2口丸底フラスコに、メトキシエタノール（25vol）およびスニチニブリンゴ酸塩（1当量）を加え、10分間、23～27℃で撹拌した。スラリーが観察された。反応混合物を約122℃に加熱し、約15～20分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。反応混合物を、45～60分の期間にわたって徐々に23～27℃まで放冷して、30分間、この温度で撹拌した。固体が観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、高真空下、40℃でロータリーエバポレータで乾燥させて、スニチニブリンゴ酸塩I型として特徴付けられる黄色の固体を得た。収率 = 60%。

40

【0092】

実施例8（I型）（表1を参照）

加熱器および還流冷却器を備えた2口丸底フラスコに、N, N - ジメチルアセトアミド（25vol）およびスニチニブリンゴ酸塩（1当量）を加え、10分間、23～27℃で撹拌した。スラリーが観察された。反応混合物を約99℃に加熱し、約15～20分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。反応混合物を、45～60分の期間にわたって徐々に23～27℃まで放冷して、約30分間、この温度で撹拌した。固体が観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、高真空下、40℃でロータリ

50

ーエバポレータで乾燥させて、スニチニプリング酸塩 I 型として特徴付けられる黄色の固体を得た。収率 = 77%。

【0093】

実施例 9 (I 型) (表 2 を参照)

加熱器および還流冷却器を備えた 2 口丸底フラスコに、DMF (3 vol) およびスニチニプリング酸塩 (1 当量) を加え、10 分間、23 ~ 27 °C で撹拌した。スラリーが観察された。反応混合物を約 80 °C に加熱し、約 5 ~ 10 分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。反溶媒* (a ~ z) (5 ~ 10 vol) を加え、反応混合物をさらに 15 ~ 20 分間、約 80 °C で撹拌した。反応混合物を、45 ~ 60 分の期間にわたって徐々に 23 ~ 27 °C まで放冷して、30 分間、この温度で撹拌した。固体が観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、高真空下、40 °C でロータリーエバポレータで乾燥させて、スニチニプリング酸塩 I 型として特徴付けられる黄色の固体を得た。収率 = 75 ~ 99%。

【0094】

* 反溶媒は、a . 水、b . メタノール、c . エタノール、d . 1 - プロパノール、e . 1 - ブタノール、f . 1 - ペタノール、g . イソプロパノール、h . イソブタノール、i . t - ブタノール、j . エトキシエタノール、k . アセトニトリル、l . アセトン、m . メチルエチルケトン、n . メチルイソブチルケトン、o . ジエチルケトン、p . 酢酸エチル、q . 酢酸イソプロピル、r . 酢酸イソブチル、s . 酢酸 n - ペンチル、t . DCM、u . 1, 4 - ジオキサン、v . THF、w . t - ブチルメチルエーテル、x . ジエチルエーテル、y . トルエン、z . キシレンのうちの 1 つ以上から選択した。

【0095】

実施例 10 (I 型) (表 3 を参照)

加熱器および還流冷却器を備えた 2 口丸底フラスコに、DMSO (3 vol) およびスニチニプリング酸塩 (1 当量) を加え、10 分間、23 ~ 27 °C で撹拌した。スラリーが観察された。反応混合物を約 55 °C に加熱し、約 5 ~ 10 分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。反溶媒* (a ~ x) (5 ~ 30 vol) を加え、反応混合物をさらに 15 ~ 20 分間、約 55 °C で撹拌した。反応混合物を、45 ~ 60 分の期間にわたって徐々に 23 ~ 27 °C まで放冷して、30 分間、この温度で撹拌した。固体が観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、高真空下、40 °C でロータリーエバポレータで乾燥させて、スニチニプリング酸塩 I 型として特徴付けられる黄色の固体を得た。収率 = 69 ~ 99%。

【0096】

* 反溶媒は、a . 水、b . メタノール、c . エタノール、d . 1 - プロパノール、e . 1 - ブタノール、f . 1 - ペタノール、g . イソプロパノール、h . イソブタノール、i . t - ブタノール、j . エトキシエタノール、k . アセトニトリル、l . アセトン、m . メチルエチルケトン、n . メチルイソブチルケトン、o . ジエチルケトン、p . 酢酸エチル、q . 酢酸イソプロピル、r . 酢酸イソブチル、s . 酢酸 n - ペンチル、t . DCM、u . 1, 4 - ジオキサン、v . THF、w . トルエン、x . キシレンのうちの 1 つ以上から選択した。

【0097】

実施例 11 (I 型) (表 4 を参照)

加熱器および還流冷却器を備えた 2 口丸底フラスコに、メトキシエタノール (8 vol) およびスニチニプリング酸塩 (1 当量) を加え、10 分間、23 ~ 27 °C で撹拌した。スラリーが観察された。反応混合物を約 115 °C に加熱し、約 15 ~ 20 分間、この温度で保温した。透明な溶液が観察された。反溶媒* (a ~ v) (5 vol) を加え、反応混合物をさらに 15 ~ 20 分間約 115 °C で撹拌した。反応混合物を、45 ~ 60 分の期間にわたって徐々に 23 ~ 27 °C まで放冷して、30 分間、この温度で撹拌した。固体が観察された。真空下、固体をブフナー漏斗でろ過し、高真空下、40 °C でロータリーエバポレータで乾燥させて、スニチニプリング酸塩 I 型として特徴付けられる黄色の

10

20

30

40

50

固体を得た。収率 = 76 ~ 98 %。

【0098】

反溶媒は、a . メタノール、b . 1 - プロパノール、c . 1 - ブタノール、d . 1 - ペンタノール、e . イソプロパノール、f . イソブタノール、g . t - ブタノール、h . エトキシエタノール、i . アセトニトリル、j . アセトン、k . 酢酸エチル、l . 酢酸イソプロピル、m . 酢酸 n - ペンチル、n . DCM、o . 1 , 4 - ジオキサン、p . THF、q . t - ブチルメチルエーテル、r . トルエン、s . キシレン、t . メチルイソブチルケトン、u . メチルエチルケトン、v . ジエチルエーテルのうち1つ以上から選択した。

【図1】

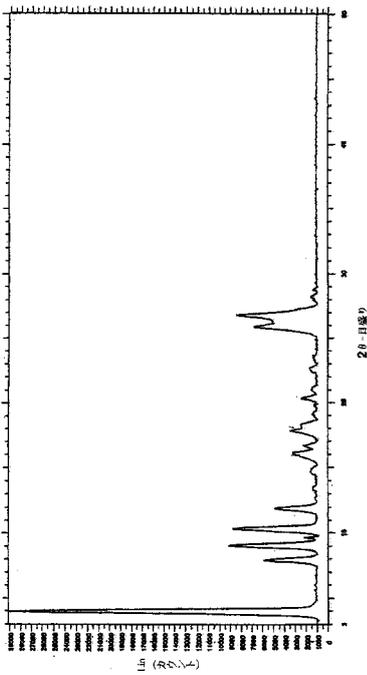


Figure 1

【図2】

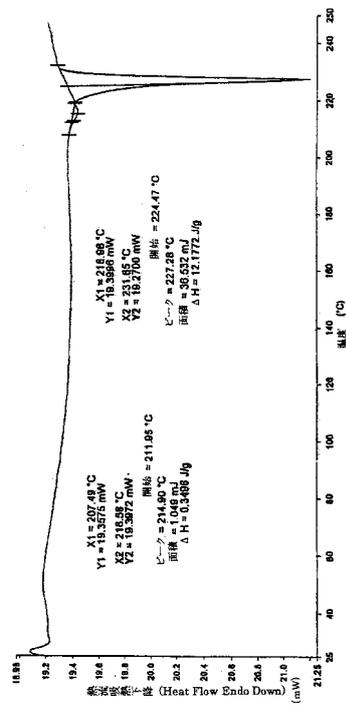


Figure 2

【 図 3 】

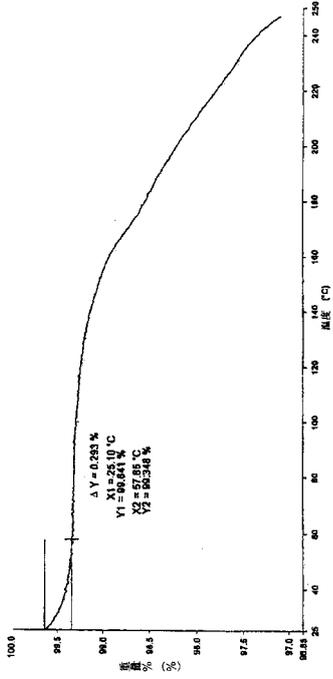


Figure 3

【 図 4 】

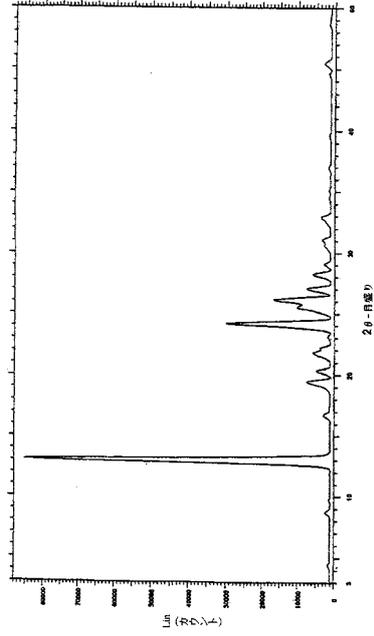


Figure 4

【 図 5 】

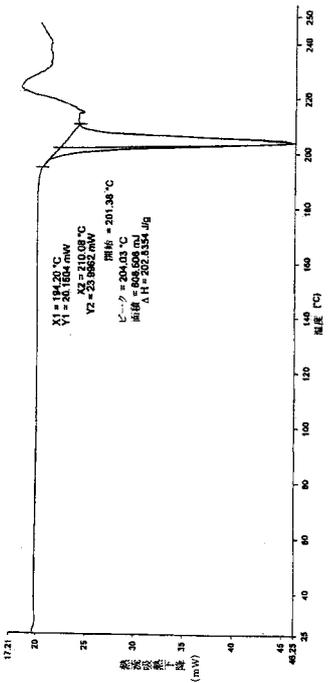


Figure 5

【 図 6 】

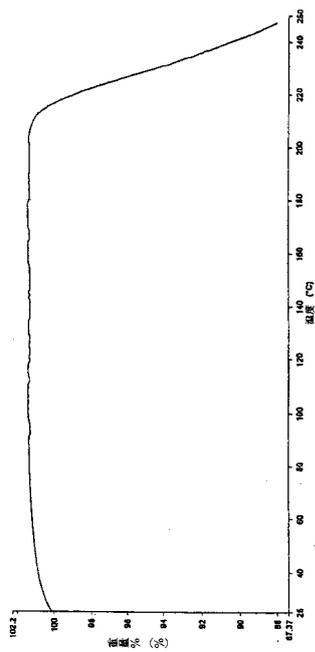


Figure 6

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No PCT/GB2009/050170 |
|--|---|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/06 A61K31/404 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 03/016305 A (UPJOHN CO [US]; HAWLEY MICHAEL [US]; FLECK THOMAS J [US]; PRESCOTT STE) 27 February 2003 (2003-02-27) cited in the application the whole document | 1-25, 68-77 |
| A | WO 01/60814 A (SUGEN INC [US]; TANG PENG CHO [US]; MILLER TODD [US]; LI XIAOYUAN [US]) 23 August 2001 (2001-08-23) cited in the application Claims 49-59; page 24, line 29-page 25, line 8, example 80 | 1-25, 68-77 |
| ----- -/- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 18 May 2009 | | Date of mailing of the international search report 18/09/2009 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Kirsch, Cécile |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/050170

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954 page 164, paragraph 1 and page 165, paragraph 2; page 165, last paragraph to page 166, first paragraph | 1-25, 68-77 |
| A | BRITAIN ET AL: "Polymorphism in Pharmaceutical Solids passage" POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 235-238, XP002278123 ISBN: 978-0-8247-0237-9 page 236, paragraph 2 | 1-25, 68-77 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2009/050170**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2009/050170

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-25, 68-77 (part)

Sunitinib malate crystalline form III, process for its preparation, pharmaceutical compositions containing it and use thereof for treating cancer.

2. claims: 26-50, 68-77 (part)

Sunitinib malate crystalline form IV, process for its preparation, pharmaceutical compositions containing it and use thereof for treating cancer.

3. claims: 51-67

Process for the preparation of the known sunitinib malate crystalline form I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2009/050170

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|-------------------------------|
| WO 03016305 | A | 27-02-2003 | AP 1660 A 31-10-2006 |
| | | | AU 2002324684 B2 05-10-2006 |
| | | | BG 108553 A 30-04-2005 |
| | | | BR 0211612 A 24-08-2004 |
| | | | CA 2455050 A1 27-02-2003 |
| | | | CN 1543462 A 03-11-2004 |
| | | | CN 1789264 A 21-06-2006 |
| | | | CZ 20040196 A3 12-01-2005 |
| | | | EC SP044975 A 23-03-2004 |
| | | | EP 1419151 A1 19-05-2004 |
| | | | HK 1066542 A1 10-07-2009 |
| | | | HK 1088008 A1 08-08-2008 |
| | | | HR 20040112 A2 30-06-2004 |
| | | | IS 7147 A 10-02-2004 |
| | | | JP 4159988 B2 01-10-2008 |
| | | | JP 2005503386 T 03-02-2005 |
| | | | MA 27058 A1 20-12-2004 |
| | | | MX PA04001452 A 20-05-2004 |
| | | | NO 20041054 A 12-03-2004 |
| | | | NZ 531232 A 26-11-2004 |
| | | | OA 12650 A 19-06-2006 |
| | | | SK 902004 A3 04-03-2005 |
| | | | UA 76483 C2 15-04-2004 |
| | | | ZA 200400706 A 09-03-2005 |
| WO 0160814 | A | 23-08-2001 | AT 369359 T 15-08-2007 |
| | | | AU 3977001 A 27-08-2001 |
| | | | BG 107078 A 30-04-2003 |
| | | | BR 0108394 A 22-06-2004 |
| | | | CA 2399358 A1 23-08-2001 |
| | | | CN 1439005 A 27-08-2003 |
| | | | CO 5280092 A1 30-05-2003 |
| | | | CZ 20023081 A3 12-02-2003 |
| | | | DE 60129794 T2 06-12-2007 |
| | | | DE 122008000002 I1 17-04-2008 |
| | | | DK 1255752 T3 26-11-2007 |
| | | | EP 1255752 A2 13-11-2002 |
| | | | ES 2290117 T3 16-02-2008 |
| | | | HK 1051188 A1 21-12-2007 |
| | | | HR 20020751 A2 31-12-2004 |
| | | | HU 0204433 A2 28-04-2003 |
| | | | IS 6501 A 13-08-2002 |
| | | | JP 3663382 B2 22-06-2005 |
| | | | JP 2003523340 T 05-08-2003 |
| | | | LÜ 91407 A9 10-03-2008 |
| | | | MX PA02008021 A 05-04-2004 |
| | | | NL 300332 I1 03-03-2008 |
| | | | NO 2008019 I1 12-01-2009 |
| | | | NO 20023831 A 15-10-2002 |
| NZ 520640 A 29-04-2005 | | | |
| PL 361209 A1 20-09-2004 | | | |
| PT 1255752 E 17-10-2007 | | | |
| SK 13262002 A3 04-03-2003 | | | |

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 チョウドハリ, バラティ
インド、410208 マハラシュトラ、ディストリクト・ライガッド、パンベル、タロージャ、
エム・アイ・ディ・シィ・インダストリアル・エステート、プロット、1、エイ/2、ミラン・イ
ンディア・プライベート・リミテッド

(72)発明者 バンソデ, プラカシュ
インド、410208 マハラシュトラ、ディストリクト・ライガッド、パンベル、タロージャ、
エム・アイ・ディ・シィ・インダストリアル・エステート、プロット、1、エイ/2、ミラン・イ
ンディア・プライベート・リミテッド

(72)発明者 ファドタレ, スナンダ
インド、410208 マハラシュトラ、ディストリクト・ライガッド、パンベル、タロージャ、
エム・アイ・ディ・シィ・インダストリアル・エステート、プロット、1、エイ/2、ミラン・イ
ンディア・プライベート・リミテッド

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC06 DD04 EE01

4C086 AA01 AA03 AA04 BC13 GA07 GA15 NA14 ZB26