

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6317319号  
(P6317319)

(45) 発行日 平成30年4月25日(2018.4.25)

(24) 登録日 平成30年4月6日 (2018.4.6)

(51) Int. Cl.

F |

C 07 D 239/48 (2006.01)  
A 61 K 31/506 (2006.01)  
A 61 P 43/00 (2006.01)  
A 61 P 35/00 (2006.01)

C O 7 D 239/48 C S P  
A 6 1 K 31/506  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 35/00

請求項の数 17 (全 64 頁)

(21) 出願番号	特願2015-500563 (P2015-500563)
(86) (22) 出願日	平成25年3月13日 (2013. 3. 13)
(65) 公表番号	特表2015-514060 (P2015-514060A)
(43) 公表日	平成27年5月18日 (2015. 5. 18)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/030982
(87) 國際公開番号	W02013/138495
(87) 國際公開日	平成25年9月19日 (2013. 9. 19)
審査請求日	平成28年2月24日 (2016. 2. 24)
(31) 優先権主張番号	61/611, 376
(32) 優先日	平成24年3月15日 (2012. 3. 15)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

## 前置審查

(73) 特許権者 517092569  
セルジーン シーエーアール エルエルシ  
一  
イギリス領 バミューダ島 08 ペムブ  
ローク ハミルトン, ウッドボーン ア  
ペニー 30, エーオーエヌ ハウス  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策  
(74) 代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹  
(74) 代理人 100181674  
弁理士 飯田 貴敏  
(74) 代理人 100181641  
弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

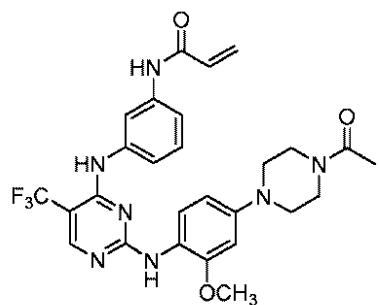
(54) 【発明の名称】上皮成長因子受容体キナーゼ阻害剤の固体形態

(57) 【特許請求の範囲】

### 【請求項1】

### 化合物 1 :

【化 3】



10

ここで、化合物 1 は遊離塩基である、

の固体形態であって、

該固体形態が、6.73±0.3、18.30±0.3、18.96±0.3および2

5 . 4 8  $\pm$  0 . 3 ° 2 の X 線粉末回折パターンのピークを有するか、または

該 固 体 形 態 が 、 1 0 . 6 7 ± 0 . 3 、 1 2 . 2 1 ± 0 . 3 、 1 8 . 1 1 ± 0 . 3 、 1 9

2.4 ± 0.3 および 21.53 ± 0.3 ° 2 の X 線粉末回折パターンのピークを有す

20

るか、または

該固体形態が、 $16.32 \pm 0.3$ 、 $18.82 \pm 0.3$ 、 $20.26 \pm 0.3$ 、 $22.58 \pm 0.3$ および $25.36 \pm 0.3$ °2のX線粉末回折パターンのピークを有するか、または

該固体形態が、 $18.40 \pm 0.3$ 、 $19.31 \pm 0.3$ 、 $20.14 \pm 0.3$ 、 $20.53 \pm 0.3$ および $25.25 \pm 0.3$ °2のX線粉末回折パターンのピークを有するか、または

該固体形態が、 $5.78 \pm 0.3$ 、 $12.57 \pm 0.3$ 、 $15.34 \pm 0.3$ 、 $19.10 \pm 0.3$ および $24.80 \pm 0.3$ °2のX線粉末回折パターンのピークを有するか、または

該固体形態が、 $15.51 \pm 0.3$ 、 $16.86 \pm 0.3$ 、 $18.80 \pm 0.3$ 、 $20.97 \pm 0.3$ および $23.32 \pm 0.3$ °2のX線粉末回折パターンのピークを有するか、または

該固体形態が、 $6.79 \pm 0.3$ 、 $17.86 \pm 0.3$ 、 $19.43 \pm 0.3$ 、 $19.98 \pm 0.3$ および $22.35 \pm 0.3$ °2のX線粉末回折パターンのピークを有するか、または

該固体形態が、 $10.82 \pm 0.3$ 、 $11.08 \pm 0.3$ 、 $18.45 \pm 0.3$ 、 $20.85 \pm 0.3$ および $25.06 \pm 0.3$ °2のX線粉末回折パターンのピークを有するか、または

該固体形態が、 $6.13 \pm 0.3$ 、 $12.22 \pm 0.3$ 、 $15.91 \pm 0.3$ 、 $18.35 \pm 0.3$ 、 $18.88 \pm 0.3$ および $21.90 \pm 0.3$ °2のX線粉末回折パターンのピークを有する、

固体形態。

#### 【請求項2】

請求項1に記載の固体形態であって、該固体形態が結晶質であり、化合物1が非溶媒和型であり、該固体形態がA型であり、A型が、以下のX線粉末回折パターンのピーク

#### 【化4】

°2Θ	°2Θ	°2Θ	°2Θ
5.21	13.89	20.43	27.68
5.42	14.24	20.59	30.32
6.73	15.08	21.02	30.65
8.67	15.47	21.23	31.41
9.47	15.88	22.18	32.31
10.59	16.13	22.93	33.62
10.93	17.57	23.99	34.01
12.07	18.30	24.22	37.93
13.00	18.51	25.48	38.66
13.06	18.96	26.18	39.78
13.64	19.80	26.50	45.41

によって特徴づけられる、固体形態。

#### 【請求項3】

請求項1に記載の固体形態であって、該固体形態が結晶質であり、化合物1が非溶媒和型であり、該固体形態がB型であり、B型が、以下のX線粉末回折パターンのピーク

10

20

30

40

## 【化5】

°2Θ	°2Θ	°2Θ	°2Θ	
3.03	14.56	22.25	32.58	
4.74	15.29	23.93	33.41	
5.01	15.59	24.63	34.38	
6.91	16.49	24.87	36.19	
7.59	16.98	25.30	39.13	
8.23	17.42	26.34	40.01	10
8.96	17.74	27.66	41.81	
10.67	18.11	29.31	45.49	
12.21	19.24	30.57	48.16	
13.31	19.90	31.21		
14.28	21.53	32.39		

によって特徴づけられる、固体形態。

## 【請求項4】

請求項1に記載の固体形態であって、該固体形態が結晶質であり、化合物1がジメチルホルムアミド溶媒和物であり、該固体形態がC型であり、C型が、以下のX線粉末回折パターンのピーク

20

## 【化6】

°2Θ	°2Θ	°2Θ	°2Θ	
4.11	17.03	25.36	34.51	
5.95	17.57	26.36	35.25	
6.30	18.16	27.02	35.65	
7.40	18.37	27.37	36.92	30
7.80	18.82	27.81	38.42	
8.14	19.35	28.44	39.28	
9.21	19.72	29.12	39.89	
10.09	20.26	29.45	41.64	
11.01	20.62	29.80	42.14	
11.87	21.02	30.28	44.15	
12.57	21.56	30.66	44.54	
13.59	22.10	31.24	45.35	40
14.45	22.58	31.79	46.02	
15.37	22.96	32.65	46.44	
15.94	23.99	33.04	48.42	
16.33	24.33	34.03	49.16	
16.67	24.62	34.16		

によって特徴づけられる、固体形態。

## 【請求項5】

請求項1に記載の固体形態であって、該固体形態が結晶質であり、化合物1が1,4-ジ

50

オキサン溶媒和物であり、該固体形態がD型であり、D型が、以下のX線粉末回折パターンのピーク

**【化7】**

°2Θ	°2Θ	°2Θ	°2Θ
3.03	11.36	18.40	25.64
3.30	12.22	18.77	26.35
5.49	13.51	19.31	26.60
6.60	14.61	20.14	26.82
6.86	14.92	20.53	27.21
7.21	15.26	21.04	28.19
7.56	16.15	21.52	28.90
8.93	16.45	22.50	29.86
9.87	16.61	23.80	
10.11	16.97	24.98	
10.68	17.86	25.25	

によって特徴づけられる、固体形態。

**【請求項6】**

請求項1に記載の固体形態であって、該固体形態が結晶質であり、化合物1がメチルエチルケトン溶媒和物であり、該固体形態がE型であり、E型が、以下のX線粉末回折パターンのピーク

**【化8】**

°2Θ	°2Θ	°2Θ	°2Θ
3.96	13.92	20.05	29.70
5.78	14.14	20.81	30.13
7.32	15.34	21.04	30.70
8.05	15.66	22.23	32.37
9.06	16.28	23.12	33.06
9.34	16.84	24.36	33.43
10.09	17.56	24.80	34.37
10.66	17.97	26.45	35.75
11.67	18.22	27.20	39.30
12.38	18.84	28.68	41.13
12.57	19.10	29.37	47.08

によって特徴づけられる、固体形態。

**【請求項7】**

請求項1に記載の固体形態であって、該固体形態が結晶質であり、化合物1がN-メチル-2-ピロリドン溶媒和物であり、該固体形態がF型であり、F型が、以下のX線粉末回折パターンのピーク

## 【化9】

°2Θ	°2Θ	°2Θ	°2Θ	
3.68	16.86	26.40	39.55	
3.87	17.36	26.64	40.14	
5.10	18.80	27.07	40.87	
5.64	19.16	27.76	41.96	
5.81	19.68	28.98	44.15	
7.34	20.08	30.11	44.69	10
8.21	20.97	30.95	45.38	
9.81	21.93	31.16	48.22	
10.32	22.64	31.46		
12.97	23.32	34.04		
13.54	23.87	34.56		
14.12	24.55	35.72		
15.00	25.25	36.70		
15.51	25.71	37.60		20
16.39	26.22	38.68		

によって特徴づけられる、固体形態。

## 【請求項8】

請求項1に記載の固体形態であって、該固体形態が結晶質であり、化合物1がN-メチル-2-ピロリドン溶媒和物であり、該固体形態がG型であり、G型が、以下のX線粉末回折パターンのピーク

## 【化10】

°2Θ	°2Θ	°2Θ	°2Θ	
3.70	19.43	29.18	38.48	30
4.38	19.98	29.59	39.37	
6.79	20.66	30.08	39.94	
6.89	21.06	30.43	41.00	
8.60	21.56	31.29	41.97	
9.85	22.35	32.36	42.64	
12.28	23.77	32.68	43.69	
13.48	24.06	33.49	44.91	40
14.52	25.03	34.40	45.35	
15.35	26.06	34.82	46.20	
16.08	26.22	35.27	47.43	
16.50	26.79	36.01	48.53	
17.16	27.56	36.40	48.75	
17.86	28.07	37.02	49.48	
18.67	28.74	38.03		

によって特徴づけられる、固体形態。

## 【請求項 9】

請求項 1 に記載の固体形態であって、該固体形態が結晶質であり、化合物 1 が水和物であり、該固体形態が H 型であり、H 型が、以下の X 線粉末回折パターンのピーク

## 【化 1 1】

°2Θ	°2Θ	
3.56	24.33	
5.34	25.06	
6.42	25.91	10
8.57	26.02	
8.82	26.54	
9.79	27.36	
10.14	27.45	
10.82	27.79	
11.08	28.31	
11.92	29.15	
13.60	29.45	20
14.22		
15.50		
16.28		
16.55		
17.25		
18.07		
18.45		
19.16		30
20.02		
20.42		
21.56		
22.85		
23.31		

によって特徴づけられる、固体形態。

## 【請求項 10】

請求項 1 に記載の固体形態であって、該固体形態が結晶質であり、化合物 1 が水和物であり、該固体形態が I 型であり、I 型が、以下の X 線粉末回折パターンのピーク

40

## 【化12】

°2Θ	°2Θ	°2Θ	°2Θ	
5.39	14.56	20.36	25.78	
6.13	15.08	21.16	27.95	
7.65	15.31	21.90	28.92	
9.33	15.91	22.64	29.47	
10.18	16.47	23.26		10
12.22	18.35	23.75		
12.72	18.88	24.55		
12.98	19.65	24.95		

によって特徴づけられる、固体形態。

## 【請求項11】

請求項1に記載の固体形態および薬学的に許容され得る担体または賦形剤を含む組成物。

## 【請求項12】

請求項1に記載の固体形態を含む、生物学的サンプルまたは患者において、野生型EGFR (WT EGFR) と比較してEGFRの少なくとも1種の変異体を選択的に阻害するための組成物。

20

## 【請求項13】

前記固体形態がWT EGFRについては控えめである、請求項12に記載の組成物。

## 【請求項14】

前記少なくとも1種のEGFRの変異体が活性化変異体、欠失変異体、点変異体、またはT790M、del E746-A750、L858RもしくはG719Sから選択される変異体である、請求項12に記載の組成物。

## 【請求項15】

患者の変異体EGFR介在性障害または状態を処置するための請求項11に記載の組成物。

## 【請求項16】

30

前記障害または状態ががんである、請求項15に記載の組成物。

## 【請求項17】

前記がんは非小細胞肺癌である、請求項16に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2012年3月15日に出願された米国仮特許出願第61/611,376号の優先権を主張し、この米国仮特許出願第61/611,376号の全体が、本明細書で参考として援用される。

40

## 【0002】

発明の分野

本発明は、上皮成長因子受容体(EGFR)キナーゼの変異体選択的阻害剤として有用な化合物の固体形態を提供する。本発明はまた、本発明の固体形態を含む薬学的に許容され得る組成物および本組成物を種々の障害の処置に使用する方法を提供する。

## 【背景技術】

## 【0003】

プロテインチロシンキナーゼは、ATPまたはGTPから、タンパク質基質に位置するチロシン残基へのリン酸基の移動を触媒する、あるクラスの酵素である。受容体チロシンキナーゼは、リン酸化事象を介して二次メッセージエフェクターを活性化させることによ

50

り細胞の外部から内部にシグナルを伝達するよう作用する。増殖、炭水化物利用、タンパク質合成、血管新生、細胞成長、および細胞生存を含む種々の細胞プロセスが、これらのシグナルにより促進される。

#### 【0004】

ヒトのがんにおけるEGFRの関与について、全ての充実性腫瘍の60%超がこれらのタンパク質またはこれらのリガンドの少なくとも1種を過剰発現していることから、かなりの先例がある。EGFRの過剰発現は通常、乳房、肺、頭頸部、膀胱の腫瘍に認められる。

#### 【0005】

EGFRのチロシンキナーゼドメインの変異の活性化が、非小細胞肺癌の患者において同定されている (Lin, N. U. ; Winer, E. P. , Breast Cancer Res 6 : 204 - 210, 2004)。可逆的阻害剤タルセバ (エルロチニブ) およびイレッサ (ゲフィチニブ) は現在、活性化変異を伴う非小細胞肺癌患者の第一選択治療となっている。最も一般的な活性化変異は、L858Rおよびd E 746 - A 750である。

さらに、再発する患者の大部分において、例えばゲートキーパー残基、T790Mの変異による薬剤耐性の獲得が、このような臨床上耐性のある患者の少なくとも半数に検出されている。さらに、T790Mは既に存在している可能性もあり、T790M変異に独立した腫瘍形成の役割がある可能性がある。例えば、これまでゲフィチニブ処置を受けたことがないL858R / T790Mを伴う患者がいる。さらに、生殖細胞EGFR T790M変異は、特定の肺癌ファミリーと関連がある。

現在開発中の薬剤、例えば、次世代共有結合阻害剤、BIBW2992、HKI-272およびPF-0299804などは、T790M耐性変異に対して有効であるが、WT

EGFRの同時阻害により用量制限毒性を示す。したがって、治療剤として有用な変異体選択的EGFRキナーゼ阻害剤を見つけることが依然として求められている。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0006】

【非特許文献1】Lin, N. U. ; Winer, E. P. , Breast Cancer Res 6 : 204 - 210, 2004

30

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

##### 発明の要旨

本発明の新規の固体形態およびそれらの組成物は、1種もしくは複数種のEGFRキナーゼの変異体選択的阻害剤として有用であり、これらに対して所望の特徴を示す。一般に、これらの固体形態、およびそれらの薬学的に許容され得る組成物は、本明細書において詳述される種々の疾患または障害を処置するかまたは上記疾患または障害の重症度を低減させるのに有用である。

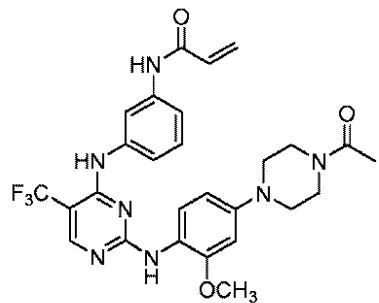
本発明は、例えば、以下を提供する。

40

(項目1)

化合物1：

【化3】



10

ここで、化合物1は遊離塩基である、  
の固体形態。

(項目2)

前記固体形態が非晶質である、項目1に記載の固体形態。

(項目3)

前記固体形態が結晶質である、項目1に記載の固体形態。

(項目4)

化合物1が非溶媒和型である、項目3に記載の固体形態。

(項目5)

20

前記固体形態がA型である、項目4に記載の固体形態。

(項目6)

約6.73、約18.30、約18.96および約25.48°2のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターンの一つまたは複数のピークを有する、項目5に記載の固体形態。

(項目7)

前記固体形態がB型である、項目4に記載の固体形態。

(項目8)

30

約10.67、約12.21、約18.11、約19.24および約21.53°2のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターンの一つまたは複数のピークを有する、項目7に記載の固体形態。

(項目9)

化合物1がジメチルホルムアミド溶媒和物である、項目3に記載の固体形態。

(項目10)

前記固体形態がC型である、項目9に記載の固体形態。

(項目11)

約16.32、約18.82、約20.26、約22.58および約25.36°2のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターンの一つまたは複数のピークを有する、項目10に記載の固体形態。

(項目12)

40

化合物1は1,4-ジオキサン溶媒和物である、項目3に記載の固体形態。

(項目13)

前記固体形態がD型である、項目12に記載の固体形態。

(項目14)

約18.40、約19.31、約20.14、約20.53および約25.25°2のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターンの一つまたは複数のピークを有する、項目13に記載の固体形態。

(項目15)

化合物1がメチルエチルケトン溶媒和物である、項目3に記載の固体形態。

(項目16)

50

前記固体形態が E 型である、項目 15 に記載の固体形態。

(項目 17)

約 5.78、約 12.57、約 15.34、約 19.10 および約 24.80°2 の X 線粉末回折パターンのピークから選択される、その X 線粉末回折パターンの一つまたは複数のピークを有する、項目 16 に記載の固体形態。

(項目 18)

化合物 1 が N-メチル-2-ピロリドン溶媒和物である、項目 3 に記載の固体形態。

(項目 19)

前記固体形態が F 型である、項目 18 に記載の固体形態。

(項目 20)

約 15.51、約 16.86、約 18.80、約 20.97 および約 23.32°2 の X 線粉末回折パターンのピークから選択される、その X 線粉末回折パターンの一つまたは複数のピークを有する、項目 19 に記載の固体形態。

(項目 21)

前記固体形態が G 型である、項目 18 に記載の固体形態。

(項目 22)

約 6.79、約 17.86、約 19.43、約 19.98 および約 22.35°2 の X 線粉末回折パターンのピークから選択される、その X 線粉末回折パターンの一つまたは複数のピークを有する、項目 21 に記載の固体形態。

(項目 23)

化合物 1 が水和物である、項目 3 に記載の固体形態。

(項目 24)

前記固体形態が H 型である、項目 23 に記載の固体形態。

(項目 25)

約 10.82、約 11.08、約 18.45、約 22.85 および約 25.06°2 の X 線粉末回折パターンのピークから選択される、その X 線粉末回折パターンの一つまたは複数のピークを有する、項目 24 に記載の固体形態。

(項目 26)

前記固体形態が I 型である、項目 23 に記載の固体形態。

(項目 27)

約 6.13、約 12.22、約 15.91、約 18.35、約 18.88、および約 21.90°2 の X 線粉末回折パターンのピークから選択される、その X 線粉末回折パターンの一つまたは複数のピークを有する、項目 26 に記載の固体形態。

(項目 28)

項目 1 の固体形態および薬学的に許容され得る担体または賦形剤を含む組成物。

(項目 29)

生物学的サンプルまたは患者において、野生型 E G F R (WT E G F R) と比較して E G F R の少なくとも 1 種の変異体を選択的に阻害する方法であって、項目 1 に記載の固体形態、またはその組成物を生物学的サンプルと接触させるか、または患者に投与することを含む、方法。

(項目 30)

前記方法が WT E G F R については控えめである、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

前記少なくとも 1 種の変異体が活性化変異体、欠失変異体、点変異体、または T790M、d e l E 7 4 6 - A 7 5 0、L 8 5 8 R もしくは G 7 1 9 S から選択される変異体である、項目 29 に記載の方法。

(項目 32)

患者の変異体 E G F R 介在性障害または障害を処置する方法であって、項目 28 に記載の組成物を該患者に投与することを含む、方法。

(項目 33)

10

20

30

40

50

前記障害または障害ががんである、項目32に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、化合物1のA型のX線粉末回折法(XRPD)パターンを示す。

【0009】

【図2】図2は、化合物1のA型の熱重量分析/示差熱分析器(TGA/DTA)パターンを示す。

【0010】

【図3】図3は、化合物1のA型の示差走査熱量測定(DSC)パターンを示す。

【0011】

【図4】図4は、化合物1のA型の赤外線(IR)スペクトルを示す。

【0012】

【図5】図5は、化合物1のA型の動的水蒸気吸着(DVS)パターンを示す。

【0013】

【図6】図6は、化合物1のB型のXRPDパターンを示す。

【0014】

【図7】図7は、化合物1のB型のTGA/DTAパターンを示す。

【0015】

【図8】図8は、化合物1のB型のDSCパターンを示す。

【0016】

【図9】図9は、化合物1のB型のIRスペクトルを示す。

【0017】

【図10】図10は、化合物1のB型のDVSパターンを示す。

【0018】

【図11】図11は、周囲温度にてA型およびB型と比較して、120および160それぞれに加熱したときの化合物1のB型のXRPDパターンの変化を示す。

【0019】

【図12】図12は、化合物1のC型のXRPDパターンを示す。

【0020】

【図13】図13は、化合物1のC型のTGA/DTAパターンを示す。

【0021】

【図14】図14は、化合物1のC型のDSCパターンを示す。

【0022】

【図15】図15は、化合物1のC型のIRスペクトルを示す。

【0023】

【図16】図16は、化合物1のC型のDVSパターンを示す。

【0024】

【図17】図17は、A型およびC型の最初の形態と比較して、40/75%RHで1週間または2週間それぞれ保存したときの化合物1のC型のXRPDパターンの変化を示す。

【0025】

【図18】図18は、乾燥前のA型およびC型と比較して、40および120に加熱したときの化合物1のC型のXRPDパターンの変化を示す。

【0026】

【図19】図19は、B型との混合物に存在する、化合物1のD型のXRPDパターンを示す。

【0027】

【図20A】図20Aは、化合物1のD型のTGA/DTAパターンを示す。

【図20B】図20Bは、化合物1のD型のTGA/DTAパターンを示す。

【0028】

10

20

30

40

50

【図21】図21は、化合物1のD型のDSCパターンを示す。

【0029】

【図22】図22は、化合物1のD型のIRスペクトルを示す。

【0030】

【図23】図23は、化合物1のD型のDVSパターンを示す。

【0031】

【図24】図24は、A型およびD型の最初の形態と比較して、40 / 75%RHで1週間または2週間それぞれ保存したときの化合物1のD型のXRPDパターンの変化を示す。

【0032】

10

【図25】図25は、化合物1のE型のXRPDパターンを示す。

【0033】

【図26】図26は、化合物1のE型のTGA/DTAパターンを示す。

【0034】

【図27】図27は、化合物1のE型のDSCパターンを示す。

【0035】

【図28】図28は、化合物1のE型のIRスペクトルを示す。

【0036】

【図29】図29は、化合物1のE型のDVSパターンを示す。

【0037】

20

【図30】図30は、A型およびE型の最初の形態と比較して、40 / 75%RHで1週間または2週間それぞれ保存したときの化合物1のE型のXRPDパターンの変化を示す。

【0038】

【図31】図31は、乾燥前のA型およびE型と比較して、40 および 120 に加熱したときの化合物1のE型のXRPDパターンの変化を示す。

【0039】

【図32】図32は、化合物1のF型のXRPDパターンを示す。

【0040】

30

【図33】図33は、化合物1のF型のTGA/DTAパターンを示す。

【0041】

【図34】図34は、化合物1のF型のDSCパターンを示す。

【0042】

【図35】図35は、化合物1のF型のIRスペクトルを示す。

【0043】

【図36】図36は、化合物1のF型のDVSパターンを示す。

【0044】

【図37】図37は、A型およびF型の最初の形態と比較して、40 / 75%RHで1週間または2週間それぞれ保存したときの化合物1のF型のXRPDパターンの変化を示す。

40

【0045】

【図38】図38は、乾燥前のA型およびF型と比較して、40 および 120 に加熱したときの化合物1のF型のXRPDパターンの変化を示す。

【0046】

【図39】図39は、化合物1のG型のXRPDパターンを示す。

【0047】

【図40A】図40Aは、化合物1のG型のTGA/DTAパターンを示す。

【図40B】図40Bは、化合物1のG型のTGA/DTAパターンを示す。

【図40C】図40Cは、化合物1のG型のTGA/DTAパターンを示す。

【0048】

50

【図41】図41は、化合物1のDSCパターンを示す。

【0049】

【図42】図42は、化合物1のIRスペクトルを示す。

【0050】

【図43】図43は、化合物1のDVSパターンを示す。

【0051】

【図44】図44は、A型およびG型の最初の形態と比較して、40 / 75%RHで1週間または2週間それぞれ保存したときの化合物1のG型のXRPDパターンの変化を示す。

【0052】

【図45】図45は、乾燥前のA型およびG型と比較して、40 および80 に加熱したときの化合物1のG型のXRPDパターンの変化を示す。

【0053】

【図46】図46は、化合物1のH型のXRPDパターンを示す。

【0054】

【図47】図47は、化合物1のH型のTGA / DTAパターンを示す。

【0055】

【図48】図48は、115 に加熱後の化合物1のH型のXRPDパターンを示す。

【0056】

【図49】図49は、化合物1のH型のDSCパターンを示す。

【0057】

【図50】図50は、115 に加熱したときの化合物1のH型のTGA / DTAパターンを示す。

【0058】

【図51】図51は、加熱した材料をおよそ1時間作業台に放置した化合物1のH型のTGA / DTAパターンを示す。

【0059】

【図52】図52は、化合物1のI型のXRPDパターンを示す。

【0060】

【図53】図53は、化合物1のI型のIRスペクトルを示す。

【0061】

【図54】図54は、化合物1のI型の<sup>1</sup>H NMRスペクトルを示す。

【0062】

【図55】図55は、真空中で3日間乾燥後の化合物1のI型のTGA / DTAサーモグラムを示す。

【0063】

【図56】図56は、約1時間、周囲温度にて乾燥および静置した後の化合物1のI型のTGA / DTAサーモグラムを示す。

【0064】

【図57】図57は、化合物1のI型のDSCサーモグラムを示す。

【0065】

【図58】図58は、化合物1のI型のDVS分析を示す。

【0066】

【図59】図59は、化合物1のI型のDVS後のXRPD分析を示す。

【0067】

【図60】図60は、化合物1のI型のHPLC分析を示す。

【0068】

【図61】図61は、化合物1のI型の熱力学的溶解度試験後に残存する固体のXRPD分析を示す。

【0069】

10

20

30

40

50

【図62】図62は、蓋なし容器を使用する化合物1のI型の1週間の安定性試験のXRD分析を示す。

【0070】

【図63】図63は、蓋付き容器を使用する化合物1のI型の1週間の安定性試験のXRD分析を示す。

【発明を実施するための形態】

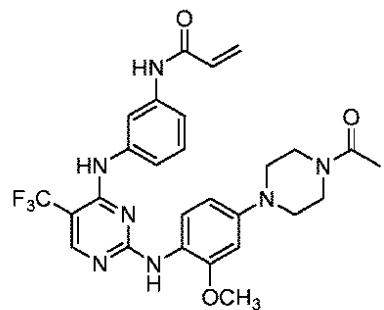
【0071】

本発明の詳細な説明

本発明の特定の態様の一般的な説明：

全体が参考として本明細書に援用される、2011年10月31日に出願された米国特許出願第13/286,061号（「'061出願」）は、EGFRキナーゼの活性を共有結合的におよび不可逆的に阻害する特定の2,4-二置換ピリミジン化合物について記載する。このような化合物は、化合物1：

【化1】



1

を含む。

【0072】

化合物1（N-（3-（2-（4-（4-アセチルピペラジン-1-イル）-2-メトキシフェニルアミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イルアミノ）フェニル）アクリルアミド）は、化合物番号I-4として指定され、化合物1の合成は、「061出願の実施例3に詳述されている。

【0073】

化合物1は、変異EGFRキナーゼの選択的共有結合の不可逆的阻害を示す種々のアッセイおよび治療モデルにおいて（酵素アッセイおよび細胞アッセイにおいて）活性である。なお、化合物1は、インビトロおよびインビボの両方において、ヒト非小細胞肺癌細胞増殖を阻害することがわかっていた。したがって、化合物1は、変異EGFRキナーゼの活性に関連する一つもしくは複数の障害の処置に有用である。

【0074】

化合物1と比較して、改善された水性溶解度、安定性および易配合性などの特徴を付与する、化合物1の固体形態を提供することが望ましい。したがって、本発明は化合物1の数種の固体形態を提供する。

【0075】

一実施形態において、本発明は、上記化合物は非晶質形態、結晶質形態、またはその混合物を提供する。例示的な固体形態を以下にさらに詳述する。

【0076】

他の実施形態において、本発明は、実質的に不純物を含まない化合物1を提供する。本明細書において使用される場合、用語「実質的に不純物を含まない」は、化合物が相当量の異物を含有しないことを意味する。このような異物は、出発物質、残留溶媒、あるいは化合物1の調製および/または単離から生じ得る任意の他の不純物を含み得る。特定の実施形態において、少なくとも約90重量%の化合物1が存在する。特定の実施形態において、

10

20

30

40

50

て、少なくとも約 95 重量% の化合物 1 が存在する。本発明のさらに他の実施形態において、少なくとも約 99 重量% の化合物 1 が存在する。

【0077】

一実施形態において、化合物 1 は、少なくとも約 95、97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8 重量パーセントの量で存在し、ここで、上記パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態において、化合物 1 は、HPLC クロマトグラムの総面積に対して、約 5.0 面積% HPLC 以下の総有機不純物を含有し、特定の実施形態において、約 3.0 面積% HPLC 以下の総有機不純物、そして特定の実施形態においては、約 1.5 面積% HPLC 以下の総有機不純物を含有する。他の実施形態において、化合物 1 は、HPLC クロマトグラムの総面積に対して、約 1.0 面積% HPLC 以下の任意の単種の不純物、約 0.6 面積% HPLC 以下の任意の単種の不純物、そして特定の実施形態においては、約 0.5 面積% HPLC 以下の任意の単種の不純物を含有する。

【0078】

化合物 1 に対して示される構造も、化合物 1 の互変異性形態全てを含むことが意図される。さらに、本明細書において示される構造はまた、一種もしくは複数種の同位体的に富化された原子が存在するという点でのみ異なる化合物を含むことが意図される。例えば、重水素による水素の置換、三重水素による水素の置換、<sup>13</sup>C 富化炭素による炭素の置換、および<sup>14</sup>C 富化炭素による炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は本発明の範囲内である。

【0079】

化合物 1 の固体形態

化合物 1 は種々の固体形態で存在し得ることがわかっている。このような形態は多形および非晶質形態を含む。固体形態は、化合物 1 の溶媒和物、水和物および非溶媒和型形態であり得る。全てのこのような形態を本発明により検討する。特定の実施形態において、本発明は化合物 1 の一種もしくは複数種の固体形態の混合物として化合物 1 を提供する。

【0080】

本明細書において使用される場合、用語「多形」は、化合物が結晶化し得る（溶媒和形態または非溶媒和形態の）異なる結晶構造を指す。

【0081】

本明細書において使用される場合、用語「溶媒和物」は、化学量論的量または非化学量論的量のいずれかの量の溶媒を有する固体形態（例えば、チャネル溶媒和物）を指す。多形において、溶媒は結晶構造に組み込まれる。同様に、用語「水和物」は、化学量論的量または非化学量論的量のいずれかの量の水を有する固体形態を指す。多形において、水は結晶構造に組み込まれる。

【0082】

本明細書において使用される場合、用語「約」は、°2 の値を参照して使用されるときに、表示の値 ± 0.3°2 を指す。特定の実施形態において、「約」は、± 0.2°2 または ± 0.1°2 を指す。

【0083】

特定の実施形態において、化合物 1 は結晶質固体である。他の実施形態において、化合物 1 は非晶質化合物 1 を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、用語「非晶質化合物 1 を実質的に含まない」は、化合物が相当量の非晶質化合物 1 を含有しないことを意味する。特定の実施形態において、少なくとも約 90 重量% の結晶質化合物 1 が存在するか、または少なくとも約 95 重量% の結晶質化合物 1 が存在する。本発明のさらに他の実施形態において、少なくとも約 97 重量%、98 重量%、または 99 重量% の結晶質化合物 1 が存在する。

【0084】

特定の実施形態において、化合物 1 は、ニートまたは非溶媒和型の結晶形態であり、それ故に、その結晶構造中に水も溶媒も全く組み込まれていない。化合物 1 は、少なくとも

10

20

30

40

50

2種の個別のニート(すなわち、無水の)結晶形態または多形で存在し得ることがわかっている。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書においてA型と称される化合物1の無水多形形態を提供する。他の実施形態において、本発明は、本明細書においてB型と称される化合物1の無水多形形態を提供する。

【0085】

特定の実施形態において、本発明は化合物1のA型を提供する。一実施形態において、化合物1のA型は、約6.73、約18.30、約18.96および約25.48°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの一つまたは複数のピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1のA型は、約6.73、約18.30、約18.96および約25.48°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの二つまたは二つより多くのピークを特徴とする。特定の実施形態において、化合物1のA型は、約6.73、約18.30、約18.96および約25.48°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの三つまたは三つより多くのピークを特徴とする。具体的な実施形態において、化合物1のA型は、約6.73、14.24、16.13、18.30、18.96、20.59、21.02、21.23、21.47、22.18、22.93、23.99、24.22、25.48、26.18、26.50、27.68、30.32、30.65、31.41、32.31、33.62、34.01、37.93、38.66、39.78、45.41のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。例示の実施形態において、化合物1のA型は、約

【数1】

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ	20
5.21	13.89	20.43	27.68	
5.42	14.24	20.59	30.32	
6.73	15.08	21.02	30.65	
8.67	15.47	21.23	31.41	
9.47	15.88	22.18	32.31	
10.59	16.13	22.93	33.62	
10.93	17.57	23.99	34.01	
12.07	18.30	24.22	37.93	
13.00	18.51	25.48	38.66	
13.06	18.96	26.18	39.78	30
13.64	19.80	26.50	45.41	

のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。

【0086】

一態様において、化合物1のA型は、図1に示される粉末X線回折パターンと実質的に同様の粉末X線回折パターンを有する。別の態様において、化合物1のA型は、図2に示される熱重量分析パターンと実質的に同様の熱重量分析パターンを有する。さらに別の態様において、化合物1のA型は、図3に示される示差走査熱量測定パターンと実質的に同様の示差走査熱量測定パターンを有する。さらなる実施形態において、化合物1のA型は、図4に示される赤外線スペクトルと実質的に同様の赤外線スペクトルを有する。別の実施形態において、化合物1のA型は、図5に示される動的水蒸気吸着パターンと実質的に同様の動的水蒸気吸着パターンを有する。化合物1のA型は、同時にこれらの図の2つ以上と実質的に同様であることを特徴とし得る。

【0087】

特定の実施形態において、本発明は化合物1のB型を提供する。別の実施形態において、化合物1のB型は、約10.67、約12.21、約18.11、約19.24および約21.53°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの一つまたは複数のピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1のB型は、約10.67、約12.21、約18.11、約19.24および約21.

10

30

40

50

53°2 の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの二つまたは二つより多くのピークを特徴とする。特定の実施形態において、化合物1のB型は、約10.67、約12.21、約18.11、約19.24および約21.53°2 の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの三つまたは三つより多くのピークを特徴とする。具体的な実施形態において、化合物1のB型は、約8.96、10.67、12.21、14.56、16.49、17.74、18.11、19.24、19.90、21.53および23.93°2 のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。例示の実施形態において、化合物1のB型は、約

【数2】

10

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
3.03	14.56	22.25	32.58
4.74	15.29	23.93	33.41
5.01	15.59	24.63	34.38
6.91	16.49	24.87	36.19
7.59	16.98	25.30	39.13
8.23	17.42	26.34	40.01
8.96	17.74	27.66	41.81
10.67	18.11	29.31	45.49
12.21	19.24	30.57	48.16
13.31	19.90	31.21	
14.28	21.53	32.39	

のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。

【0088】

一態様において、化合物1のB型は、図6に示される粉末X線回折パターンと実質的に同様の粉末X線回折パターンを有する。別の態様において、化合物1のB型は、図7に示される熱重量分析パターンと実質的に同様の熱重量分析パターンを有する。さらに別の態様において、化合物1のB型は、図8に示される示差走査熱量測定パターンと実質的に同様の示差走査熱量測定パターンを有する。さらなる実施形態において、化合物1のB型は、図9に示される赤外線スペクトルと実質的に同様の赤外線スペクトルを有する。別の実施形態において、化合物1のB型は、図10に示される動的水蒸気吸着パターンと実質的に同様の動的水蒸気吸着パターンを有する。化合物1のB型は、同時にこれらの図の2つ以上と実質的に同様であることを特徴とし得る。

30

【0089】

特定の実施形態において、化合物1はジメチルホルムアミド(DMF)溶媒和物結晶形態である。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書においてC型と称される化合物1のDMF溶媒和物多形形態を提供する。

【0090】

特定の実施形態において、本発明は化合物1のC型を提供する。一実施形態において、化合物1のC型は、約16.32、約18.82、約20.26、約22.58および約25.36°2 の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの一つまたは複数のピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1のC型は、約16.32、約18.82、約20.26、約22.58および約25.36°2 の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの二つまたは二つより多くのピークを特徴とする。特定の実施形態において、化合物1のC型は、約16.32、約18.82、約20.26、約22.58および約25.36°2 の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの三つまたは三つより多くのピークを特徴とする。具体的な実施形態において、化合物1のC型は、約8.14、14.45、15.37、16.33、18.16、18.82、20

40

50

. 2 6 、 2 2 . 5 8 、 2 2 . 9 6 、 2 4 . 3 3 、 2 5 . 3 6 および 2 6 . 3 6 ° 2 の X 線粉末回折パターンのピークから選択される、その X 線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。例示の実施形態において、化合物 1 の C 型は、約

## 【数 3】

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ	
4.11	17.03	25.36	34.51	
5.95	17.57	26.36	35.25	
6.30	18.16	27.02	35.65	
7.40	18.37	27.37	36.92	
7.80	18.82	27.81	38.42	10
8.14	19.35	28.44	39.28	
9.21	19.72	29.12	39.89	
10.09	20.26	29.45	41.64	
11.01	20.62	29.80	42.14	
11.87	21.02	30.28	44.15	
12.57	21.56	30.66	44.54	
13.59	22.10	31.24	45.35	
14.45	22.58	31.79	46.02	
15.37	22.96	32.65	46.44	
15.94	23.99	33.04	48.42	
16.33	24.33	34.03	49.16	20
16.67	24.62	34.16		

の X 線粉末回折パターンのピークから選択される、その X 線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。

## 【0091】

一態様において、化合物 1 の C 型は、図 1 2 に示される粉末 X 線回折パターンと実質的に同様の粉末 X 線回折パターンを有する。別の態様において、化合物 1 の C 型は、図 1 3 に示される熱重量分析パターンと実質的に同様の熱重量分析パターンを有する。さらに別の態様において、化合物 1 の C 型は、図 1 4 に示される示差走査熱量測定パターンと実質的に同様の示差走査熱量測定パターンを有する。さらなる実施形態において、化合物 1 の C 型は、図 1 5 に示される赤外線スペクトルと実質的に同様の赤外線スペクトルを有する。別の実施形態において、化合物 1 の C 型は、図 1 6 に示される動的水蒸気吸着パターンと実質的に同様の動的水蒸気吸着パターンを有する。化合物 1 の C 型は、同時にこれらの図の 2 つ以上と実質的に同様であることを特徴とし得る。

## 【0092】

特定の実施形態において、化合物 1 は 1 , 4 - ジオキサン溶媒和物結晶形態である。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書において D 型と称される化合物 1 の 1 , 4 - ジオキサン溶媒和物多形形態を提供する。

## 【0093】

特定の実施形態において、本発明は化合物 1 の D 型を提供する。一実施形態において、化合物 1 の D 型は、約 1 8 . 4 0 、約 1 9 . 3 1 、約 2 0 . 1 4 、約 2 0 . 5 3 および約 2 5 . 2 5 ° 2 の粉末 X 線回折パターンのピークから選択される、その粉末 X 線回折パターンの一つまたは複数のピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の D 型は、約 1 8 . 4 0 、約 1 9 . 3 1 、約 2 0 . 1 4 、約 2 0 . 5 3 および約 2 5 . 2 5 ° 2 の粉末 X 線回折パターンのピークから選択される、その粉末 X 線回折パターンの二つまたは二つより多くのピークを特徴とする。特定の実施形態において、化合物 1 の D 型は、約 1 8 . 4 0 、約 1 9 . 3 1 、約 2 0 . 1 4 、約 2 0 . 5 3 および約 2 5 . 2 5 ° 2 の粉末 X 線回折パターンのピークから選択される、その粉末 X 線回折パターンの三つまたは三つより多くのピークを特徴とする。具体的な実施形態において、化合物 1 の D 型は、約 1 3 . 5 1 、1 6 . 9 7 、1 7 . 8 6 、1 8 . 4 0 、1 9 . 3 1 、2 0 . 1 4 、2

10

20

30

40

50

0.53、21.04、22.50、24.98および25.25°2のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。例示の実施形態において、化合物1のD型は、約

## 【数4】

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ	
3.03	11.36	18.40	25.64	
3.30	12.22	18.77	26.35	
5.49	13.51	19.31	26.60	
6.60	14.61	20.14	26.82	10
6.86	14.92	20.53	27.21	
7.21	15.26	21.04	28.19	
7.56	16.15	21.52	28.90	
8.93	16.45	22.50	29.86	
9.87	16.61	23.80		
10.11	16.97	24.98		
10.68	17.86	25.25		

のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。

## 【0094】

一態様において、化合物1のD型は、図19に示される粉末X線回折パターンと実質的に同様の粉末X線回折パターンを有する。別の態様において、化合物1のD型は、図20Aまたは20Bに示される熱重量分析パターンと実質的に同様の熱重量分析パターンを有する。さらに別の態様において、化合物1のD型は、図21に示される示差走査熱量測定パターンと実質的に同様の示差走査熱量測定パターンを有する。さらなる実施形態において、化合物1のD型は、図22に示される赤外線スペクトルと実質的に同様の赤外線スペクトルを有する。別の実施形態において、化合物1のD型は、図23に示される動的水蒸気吸着パターンと実質的に同様の動的水蒸気吸着パターンを有する。化合物1のD型は、同時にこれらの図の2つ以上と実質的に同様であることを特徴とし得る。

## 【0095】

特定の実施形態において、化合物1はメチルエチルケトン(MEK)結晶形態である。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書においてE型と称される化合物1のMEK溶媒和物多形形態を提供する。

## 【0096】

特定の実施形態において、本発明は化合物1のE型を提供する。一実施形態において、化合物1のE型は、約5.78、約12.57、約15.34、約19.10および約24.80°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの一つまたは複数のピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1のE型は、約5.78、約12.57、約15.34、約19.10および約24.80°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの二つまたは二つより多くのピークを特徴とする。特定の実施形態において、化合物1のE型は、約5.78、約12.57、約15.34、約19.10および約24.80°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの三つまたは三つより多くのピークを特徴とする。具体的な実施形態において、化合物1のE型は、約5.78、12.38、12.57、14.14、15.34、18.22、19.10、20.05、24.36および24.80°2のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。例示の実施形態において、化合物1のE型は、約

10

20

30

40

## 【数5】

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ	
3.96	13.92	20.05	29.70	
5.78	14.14	20.81	30.13	
7.32	15.34	21.04	30.70	
8.05	15.66	22.23	32.37	
9.06	16.28	23.12	33.06	
9.34	16.84	24.36	33.43	
10.09	17.56	24.80	34.37	
10.66	17.97	26.45	35.75	10
11.67	18.22	27.20	39.30	
12.38	18.84	28.68	41.13	
12.57	19.10	29.37	47.08	

のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。

## 【0097】

一態様において、化合物1のE型は、図25に示される粉末X線回折パターンと実質的に同様の粉末X線回折パターンを有する。別の態様において、化合物1のE型は、図26に示される熱重量分析パターンと実質的に同様の熱重量分析パターンを有する。さらに別の態様において、化合物1のE型は、図27に示される示差走査熱量測定パターンと実質的に同様の示差走査熱量測定パターンを有する。さらなる実施形態において、化合物1のE型は、図28に示される赤外線スペクトルと実質的に同様の赤外線スペクトルを有する。別の実施形態において、化合物1のE型は、図29に示される動的水蒸気吸着パターンと実質的に同様の動的水蒸気吸着パターンを有する。化合物1のE型は、同時にこれらの図の2つ以上と実質的に同様であることを特徴とし得る。

20

## 【0098】

特定の実施形態において、化合物1はN-メチル-2-ピロリドン(NMP)溶媒和物結晶形態である。化合物1が少なくとも2種の個別のNMP結晶形態または多形で存在し得ることがわかっている。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書においてF型と称される化合物1のNMP溶媒和物多形形態を提供する。他の実施形態において、本発明は、本明細書においてG型と称される化合物1のNMP溶媒和物多形形態を提供する。

30

## 【0099】

特定の実施形態において、本発明は化合物1のF型を提供する。一実施形態において、化合物1のF型は、約15.51、約16.86、約18.80、約20.97および約23.32°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの一つまたは複数のピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1のF型は、約15.51、約16.86、約18.80、約20.97および約23.32°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの二つまたは二つより多くのピークを特徴とする。特定の実施形態において、化合物1のF型は、約15.51、約16.86、約18.80、約20.97および約23.32°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの三つまたは三つより多くのピークを特徴とする。具体的な実施形態において、化合物1のF型は、約5.64、10.32、12.97、13.54、15.51、16.39、16.86、18.80、19.16、20.97、23.32および24.55°2のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。例示の実施形態において、化合物1のF型は、約

40

## 【数6】

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
3.68	16.39	25.71	36.70
3.87	16.86	26.22	37.60
5.10	17.36	26.40	38.68
5.64	18.80	26.64	39.55
5.81	19.16	27.07	40.14
7.34	19.68	27.76	40.87
8.21	20.08	28.98	41.96
9.81	20.97	30.11	44.15
10.32	21.93	30.95	44.69
12.97	22.64	31.16	45.38
13.54	23.32	31.46	48.22
14.12	23.87	34.04	
15.00	24.55	34.56	
15.51	25.25	35.72	

のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。

## 【0100】

一態様において、化合物1のF型は、図32に示される粉末X線回折パターンと実質的に同様の粉末X線回折パターンを有する。別の態様において、化合物1のF型は、図33に示される熱重量分析パターンと実質的に同様の熱重量分析パターンを有する。さらに別の態様において、化合物1のF型は、図34に示される示差走査熱量測定パターンと実質的に同様の示差走査熱量測定パターンを有する。さらなる実施形態において、化合物1のF型は、図35に示される赤外線スペクトルと実質的に同様の赤外線スペクトルを有する。別の実施形態において、化合物1のF型は、図36に示される動的水蒸気吸着パターンと実質的に同様の動的水蒸気吸着パターンを有する。化合物1のF型は、同時にこれらの図の2つ以上と実質的に同様であることを特徴とし得る。

## 【0101】

特定の実施形態において、本発明は化合物1のG型を提供する。別の実施形態において、化合物1のG型は、約6.79、約17.86、約19.43、約19.98および約22.35°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの一つまたは複数のピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1のG型は、約6.79、約17.86、約19.43、約19.98および約22.35°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの二つまたは二つより多くのピークを特徴とする。さらなる実施形態において、化合物1のG型は、約6.79、約17.86、約19.43、約19.98および約22.35°2

の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの三つまたは三つより多くのピークを特徴とする。具体的な実施形態において、化合物1のG型は、約6.79、6.89、16.50、17.86、19.43、19.98、22.35、23.77および24.06°2のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。例示の実施形態において、化合物1のG型は、約

10

20

30

40

## 【数7】

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ	
3.70	19.43	29.18	38.48	
4.38	19.98	29.59	39.37	
6.79	20.66	30.08	39.94	
6.89	21.06	30.43	41.00	
8.60	21.56	31.29	41.97	
9.85	22.35	32.36	42.64	
12.28	23.77	32.68	43.69	
13.48	24.06	33.49	44.91	10
14.52	25.03	34.40	45.35	
15.35	26.06	34.82	46.20	
16.08	26.22	35.27	47.43	
16.50	26.79	36.01	48.53	
17.16	27.56	36.40	48.75	
17.86	28.07	37.02	49.48	
18.67	28.74	38.03		

のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。

## 【0102】

一態様において、化合物1のG型は、図39に示される粉末X線回折パターンと実質的に同様の粉末X線回折パターンを有する。別の態様において、化合物1のG型は、図40A、40Bまたは40Cのいずれかに示される熱重量分析パターンと実質的に同様の熱重量分析パターンを有する。さらに別の態様において、化合物1のG型は、図41に示される示差走査熱量測定パターンと実質的に同様の示差走査熱量測定パターンを有する。さらなる実施形態において、化合物1のG型は、図42に示される赤外線スペクトルと実質的に同様の赤外線スペクトルを有する。別の実施形態において、化合物1のG型は、図43に示される動的水蒸気吸着パターンと実質的に同様の動的水蒸気吸着パターンを有する。化合物1のG型は、同時にこれらの図の2つ以上と実質的に同様であることを特徴とし得る。

## 【0103】

特定の実施形態において、化合物1は水和型結晶形態である。化合物1が少なくとも2種の個別の水和型結晶形態または多形で存在し得ることがわかっている。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書においてH型と称される化合物1の水和型結晶多形形態を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書においてI型と称される化合物1の水和型多形形態を提供する。

## 【0104】

特定の実施形態において、本発明は化合物1のH型を提供する。一実施形態において、化合物1の形態Hは、約10.82、約11.08、約18.45、約22.85および約25.06°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの一つまたは複数のピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1のH型は、約10.82、約11.08、約18.45、約22.85および約25.06°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの二つまたは二つより多くのピークを特徴とする。特定の実施形態において、化合物1のH型は、約10.82、約11.08、約18.45、約22.85および約25.06°2の粉末X線回折パターンのピークから選択される、その粉末X線回折パターンの三つまたは三つより多くのピークを特徴とする。具体的な実施形態において、化合物1のH型は、約10.14、10.82、11.08、18.45、22.85、24.33、25.06および26.54°2のX線粉末回折パターンのピークから選択される、そのX線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。例示の実施形態において

10

20

30

40

50

て、化合物 1 の H 型は、約

【数 8】

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ	
3.56	11.92	19.16	26.02	
5.34	13.60	20.02	26.54	
6.42	14.22	20.42	27.36	
8.57	15.50	21.56	27.45	
8.82	16.28	22.85	27.79	
9.79	16.55	23.31	28.31	
10.14	17.25	24.33	29.15	10
10.82	18.07	25.06	29.45	
11.08	18.45	25.91		

の X 線粉末回折パターンのピークから選択される、その X 線粉末回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。

【0105】

一態様において、化合物 1 の H 型は、図 4 6 に示される粉末 X 線回折パターンと実質的に同様の粉末 X 線回折パターンを有する。別の態様において、化合物 1 の H 型は、図 4 7 に示される熱重量分析パターンと実質的に同様の熱重量分析パターンを有する。さらに別の態様において、化合物 1 の H 型は、図 4 9 に示される示差走査熱量測定パターンと実質的に同様の示差走査熱量測定パターンを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の H 型は、図 5 0 または図 5 1 に示される熱重量分析パターンと実質的に同様の熱重量分析パターンを有する。化合物 1 の H 型は、同時にこれらの図の 2 つ以上と実質的に同様であることを特徴とし得る。

【0106】

特定の実施形態において、本発明は化合物 1 の I 型を提供する。一実施形態において、化合物 1 の I 型は、約 6.13、約 12.22、約 15.91、約 18.35、約 18.88、および約 21.90°2 の粉末 X 線回折パターンのピークから選択される、その粉末 X 線回折パターンの一つまたは複数のピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の I 型は、約 6.13、約 12.22、約 15.91、約 18.35、約 18.88、および約 21.90°2 の粉末 X 線回折パターンのピークから選択される、その粉末 X 線回折パターンの二つまたは二つより多くのピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の I 型は、約 6.13、約 12.22、約 15.91、約 18.35、約 18.88、および約 21.90°2 の粉末 X 線回折パターンのピークから選択される、その粉末 X 線回折パターンの三つまたは三つより多くのピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の I 型は、約 6.13、約 12.22、約 15.91、約 18.35、約 18.88、および約 21.90°2 の粉末 X 線回折パターンのピークから選択される、その粉末 X 線回折パターンの四つまたは四つより多くのピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の I 型は、約 6.13、約 12.22、約 15.91、約 18.35、約 18.88、および約 21.90°2 の粉末 X 線回折パターンのピークから選択される、その粉末 X 線回折パターン中の実質的に全てのピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の I 型は、約

10

20

30

40

## 【数9】

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ	
5.39	14.56	20.36	25.78	
6.13	15.08	21.16	27.95	
7.65	15.31	21.90	28.92	
9.33	15.91	22.64	29.47	
10.18	16.47	23.26		10
12.22	18.35	23.75		
12.72	18.88	24.55		
12.98	19.65	24.95		

のピークから選択される実質的に全てのピークを特徴とする。

## 【0107】

一態様において、化合物1のI型は、図52に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同様のX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の形態Iは、図53に示される赤外線スペクトルと実質的に同様の赤外線スペクトルを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の形態Iは、図54に示される<sup>1</sup>H NMRスペクトルと実質的に同様の<sup>1</sup>H NMRスペクトルを有する。別の態様において、化合物1のI型は、図55または図56に示される熱重量分析パターンと実質的に同様の熱重量分析パターンを有する。さらに別の態様において、化合物1のI型は、図57に示される示差走査熱量測量パターンと実質的に同様の示差走査熱量測量パターンを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のI型は、図58に示される動的水蒸気吸着パターンと実質的に同様の動的水蒸気吸着パターンを有する。化合物1のI型は、同時にこれらの図の2つ以上と実質的に同様であることを特徴とし得る。

## 【0108】

上記多形形態のいずれかが、例えば、該形態のそれぞれのX線回折パターンのピークのいずれかを参照して特徴づけることができる事が理解される。したがって、いくつかの実施形態において、本明細書に記載の多形は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20、またはそれより多くのXRPDピーク(°2θ)を特徴とする。別の実施形態において、本発明は非晶質固体として化合物1を提供する。非晶質固体は、当業者に周知であり、典型的には、とりわけ凍結乾燥、融解、および超臨界流体からの析出などの方法により調製される。

## 【0109】

化合物1を提供する一般的な方法：

化合物1を、全体が参考として本明細書に援用される、‘061出願に詳細に記載されている方法に従い調製する。化合物1の種々の固体形態は、種々の適切な溶媒に化合物1を溶解させた後、化合物1を固体相に戻すことにより調製することができる。溶媒および化合物1が固体相に戻る条件の具体的な組み合わせを実施例においてより詳細に説明する。

## 【0110】

適切な溶媒は、化合物1を部分的にまたは完全に、可溶性にすることができる。本発明に有用な適切な溶媒の例は、プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、またはその混合物である。特定の実施形態において、適切な溶媒は、エーテル、エステル、アルコール、ケトン、またはそれらの混合物を含む。特定の実施形態において、適切な溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、またはアセトンであり、上記溶媒は、無水であるか、または水、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)もしくはヘプタンとの組み合わせである。他の実施形態において、適切な溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、グリム、ジグリム、メチルエチ

ルケトン、N-メチル-2-ピロリドン、メチルt-ブチルエーテル、t-ブタノール、n-ブタノール、およびアセトニトリルを含む。別の実施形態において、適切な溶剤は無水エタノールである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はMTBEである。

【0111】

別の実施形態において、本発明は、化合物1の固体形態を調製する方法であって、化合物1を適切な溶媒を用いて溶解させ、場合により加熱してその溶液を形成し、化合物1を単離する方法を提供する。

【0112】

概ね、上に記載したように、化合物1を適切な溶媒に、場合により加熱して溶解させる。特定の実施形態において、化合物1を約50～約60にて溶解させる。他の実施形態において、化合物1を約50～約55にて溶解させる。さらに他の実施形態において、化合物1を溶媒の沸点にて溶解させる。他の実施形態において、化合物1を加熱せずに（例えば、周囲温度、およそ20～25にて）溶解させる。

10

【0113】

特定の実施形態において、化合物1が混合物から析出する。別の実施形態において、化合物1が混合物から結晶化する。他の実施形態において、化合物1が、溶液へのシーディング（seeding）（すなわち、化合物1の結晶を溶液に添加した）後に、その溶液から結晶化する。

【0114】

結晶質化合物1は、反応混合物から析出し得るか、あるいは、溶媒の一部もしくは全てを、蒸発、蒸留、ろ過（例えば、ナノろ過、限外ろ過）、逆浸透圧法、吸収および反応などの方法によって除去することにより、または逆溶媒（anti-solvent）（例えば、MTBEおよび／もしくはヘプタン）を添加することにより、または冷却（例えば、急速冷却（crash cooling））することにより、またはこれらの方法を様々な組み合わせることにより生成され得る。

20

【0115】

概ね上記のように、化合物1を場合により単離する。化合物1を当業者に公知の任意の適切な物理的手段により単離することができることが理解される。特定の実施形態において、析出した固体化合物1を、ろ過により上清から分離する。他の実施形態において、析出した固体化合物1を上清をデカントすることにより上清から分離する。

30

【0116】

特定の実施形態において、析出した固体化合物1を、ろ過により上清から分離する。

【0117】

特定の実施形態において、単離された化合物1を空気乾燥させる。他の実施形態において、単離された化合物1を、減圧下、場合により高温にて乾燥させる。

【0118】

用途、配合および投与

薬学的に許容され得る組成物

別の実施形態において、本発明は、化合物1および薬学的に許容され得る担体、補助剤またはベヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物1の量は、生物学的サンプルまたは患者において、プロテインキナーゼ、特にEGFRキナーゼまたはその変異体を測定可能に阻害するのに有効である程度の量である。特定の実施形態において、本発明の組成物を、このような組成物を必要とする患者に投与するために配合する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物を、患者に経口投与するために配合する。

40

【0119】

本明細書において使用される場合、用語「患者」は動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

【0120】

用語「薬学的に許容され得る担体、補助剤、またはベヒクル」は、化合物（この化合物と共に上記担体、補助剤、またはベヒクルが配合される）の薬理学的活性を破壊しない非

50

毒性の担体、補助剤、またはベヒクルを意味する。本発明の組成物に使用され得る薬学的に許容され得る担体、補助剤またはベヒクルは、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩もしくは電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ビタミンEポリエチレングリコールスクシナート( d - アルファトコフェリルポリエチレングリコール 1000 スクシナート)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、蠍、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - プロックポリマー、および羊毛脂を含むが、それらに限定されない。  
10

## 【0121】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入噴霧により、局所、経腸、経鼻、頬内、経膣または移植リザーバーにより投与され得る。本明細書において使用される場合、用語「非経口」は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液囊内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病変内および頭蓋内注射または注入法を含む。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内または静脈内投与される。本発明の組成物の滅菌注射可能形態は、水性懸濁液であっても油性懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿润剤および懸濁化剤を使用して当業者に公知の技法において配合され得る。滅菌注射可能剤はまた、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤もしくは溶媒の滅菌注射可能溶液または懸濁液(例えば、1,3-ブタンジオールの溶液として)であり得る。使用されてもよい許容され得るベヒクルおよび溶媒のうち、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は従来、溶媒または懸濁媒体として使用される。  
20

## 【0122】

この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の無刺激性不揮発性油を使用することができる。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に許容され得る油、例えば、オリーブ油またはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化形態である場合、注射可能物質の調製に有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、カルボキシメチルセルロースまたは乳濁液および懸濁液を含む薬学的に許容され得る剤形の配合物で通常使用される類似の分散剤を含有し得る。薬学的に許容され得る固体、液体、または他の剤形の製造に通常使用される他の通常使用される界面活性剤、例えば、Tween、Spanおよび他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤も、配合のため使用され得る。  
30

## 【0123】

本発明の薬学的に許容され得る組成物は、カプセル、錠剤、水性もしくは非水性懸濁液または水性もしくは非水性溶液を含むがそれらに限定されない任意の経口的に許容され得る剤形で経口投与され得る。経口使用における錠剤の場合、通常使用される担体は、ラクトースおよびトウモロコシデンプンを含む。潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムも典型的に添加される。カプセル形態の経口投与において、有用な希釈剤は、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンを含む。水性懸濁液を経口使用に必要とする場合、有効成分は典型的に乳化剤および懸濁化剤と混和される。所望の場合、特定の甘味剤、矯味矯臭剤または着色剤も添加され得る。  
40

## 【0124】

代替えとして、本発明の薬学的に許容され得る組成物を、経腸投与のための座剤の形態で投与することができる。これらを、上記剤と、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それゆえ直腸において融解し、薬剤を放出する適切な非刺激性賦形剤を混合することにより調製することができる。このような材料は、ココアバター、蜜蠍およびポリエチレングリコールを含む。

## 【0125】

本発明の薬学的に許容され得る組成物はまた、局所、特に処置の標的が目、皮膚または  
50

下部腸管の疾患を含む局所適用により容易に到達可能な領域または器官を含むときに投与され得る。適切な局所配合物は、これらの領域または器官のそれぞれに対して容易に調製される。

#### 【 0 1 2 6 】

下部腸管に対する局所適用は、直腸座剤配合物（上記を参照のこと）または適切な浣腸配合物において実施され得る。局所経皮パッチも使用することができる。

#### 【 0 1 2 7 】

局所適用において、提供される薬学的に許容され得る組成物は、1種もしくは複数種の担体に懸濁または溶解させた活性構成要素を含有する適切な軟膏に配合され得る。化合物1の局所投与用の担体は、鉛物油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蟻および水を含むがそれらに限定されない。代替えとして、提供される薬学的に許容され得る組成物は、1種もしくは複数種の薬学的に許容され得る担体に懸濁または溶解させた活性構成要素を含有する適切なローションまたはクリームに配合され得る。適切な担体は、鉛物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステル蟻、セテアリル（cetyl）アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水を含むがこれらに限定されない。

10

#### 【 0 1 2 8 】

眼科用使用において、提供される薬学的に許容され得る組成物は、等張性の、pH調節された滅菌食塩水の微細化された懸濁液または好ましくは等張性の、pH調節された滅菌食塩水の溶液として、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を伴ってかまたは伴わずに、配合され得る。代替えとして、眼科用使用において、薬学的に許容され得る組成物は、ワセリンなどの軟膏に配合され得る。

20

#### 【 0 1 2 9 】

本発明の薬学的に許容され得る組成物はまた、鼻腔用エアロゾルまたは吸入により投与され得る。このような組成物は、薬学的配合の技術分野において周知の技法に従い調製され、そして、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強させるための吸収促進剤、フッ化炭素、および/または他の従来の溶解剤または分散剤を使用して食塩水の溶液として調製され得る。

30

#### 【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、経口投与用に配合される。

#### 【 0 1 3 1 】

担体材料と混和されて単回剤形の組成物を生成し得る化合物1の量は、処置される宿主、具体的な投与形態に応じて異なる。特定の実施形態において、提供される組成物は、化合物1の0.01～100mg/kg体重/日の投薬量を、これらの組成物を与えられる患者に投与することができるよう配合される。

#### 【 0 1 3 2 】

任意の具体的な患者に対する特定の投薬量および処置方法が、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康、性別、食生活、投与時間、排泄率、薬剤併用および処置する医師の判断ならびに処置される具体的な疾患の重症度を含む種々の因子に依存するということが理解されるはずである。

40

#### 【 0 1 3 3 】

##### 化合物および薬学的に許容され得る組成物の使用

本明細書に記載の化合物1および組成物は、一般に1種もしくは複数種の酵素のプロテインキナーゼ活性の阻害に有用である。本明細書に記載の化合物1および組成物により阻害され、本明細書に記載の方法が有用であるキナーゼの例として、EGFRキナーゼまたはその変異体がある。化合物1は野生型（「WT」）EGFRと比較して、EGFRの少なくとも1種の変異の選択的阻害剤であることがわかっている。特定の実施形態において、EGFRの少なくとも1種の変異はT790Mである。特定の実施形態において、EG

50

F R の少なくとも 1 種の変異は欠失変異である。いくつかの実施形態において、E G F R の少なくとも 1 種の変異は活性化変異である。特定の実施形態において、化合物 1 は W T E G F R と比較して、少なくとも 1 種の耐性変異および少なくとも 1 種の活性化変異を選択的に阻害する。いくつかの実施形態において、化合物 1 は、少なくとも 1 種の欠失変異および/または少なくとも 1 種の点変異を選択的に阻害し、W T E G F R 阻害については控えめである ( sparing ) 。

【 0 1 3 4 】

E G F R の変異は、T 7 9 0 M ( 耐性または発がん性 ) 、L 8 5 8 R ( 活性化 ) 、d e 1 E 7 4 6 - A 7 5 0 ( 活性化 ) 、G 7 1 9 S ( 活性化 ) 、またはそれらの組み合わせから選択され得る。

10

【 0 1 3 5 】

本明細書において使用される場合、W T E G F R の阻害と比較して使用される場合の用語「選択的に阻害する」は、化合物 1 が、本明細書に記載の少なくとも 1 種のアッセイ ( 例えは、生化学的または細胞アッセイ ) において E G F R の少なくとも 1 種の変異 ( すなわち、少なくとも 1 種の欠失変異、少なくとも 1 種の活性化変異、少なくとも 1 種の耐性変異、または少なくとも 1 種の欠失変異および少なくとも 1 種の点変異の組み合わせ ) を阻害することを意味する。いくつかの実施形態において、W T E G F R 阻害と比較して使用される場合、用語「選択的に阻害する」は、化合物 1 が W T E G F R と比較して、本明細書において定義および記載されるように、E G F R の少なくとも 1 種の変異の阻害剤として少なくとも 50 倍効力があるか、または、少なくとも 45 倍、少なくとも 40 倍、少なくとも 35 倍、少なくとも 30 倍、少なくとも 25 倍、もしくは少なくとも 20 倍効力があることを意味する。

20

【 0 1 3 6 】

本明細書において使用される場合、用語「W T E G F R については控えめである」は、上記および本明細書において定義および記載されるように、E G F R の少なくとも 1 種の変異の選択的阻害剤が、少なくとも 1 種のアッセイ、例えは、「 0 6 1 出願に記載のもの ( 例えは、実施例 5 6 ~ 5 8 の詳述されている生化学的または細胞アッセイ ) の検出の上限にて E G F R を阻害することを意味する。インビトロアッセイは、リン酸化活性および/または続く機能的な結果、または活性化した E G F R ( W T または変異体 ) の A T P a s e 活性の阻害を決定するアッセイを含む。代替えのインビトロアッセイは、E G F R ( W T または変異体 ) に結合する阻害剤の能力を定量化する。阻害剤結合は、結合前の阻害剤を放射性標識し、阻害剤 / E G F R ( W T または変異体 ) 複合体を単離し、結合した放射性標識の量を決定することにより測定することができる。代替えとして、阻害剤結合は、新たな阻害剤を、公知の放射性リガンドに結合した E G F R ( W T または変異体 ) とインキュベーションする競合的実験を行うことにより決定することができる。いくつかの実施形態において、用語「W T E G F R については控えめである」は、化合物 1 が少なくとも 10  $\mu$  M 、少なくとも 9  $\mu$  M 、少なくとも 8  $\mu$  M 、少なくとも 7  $\mu$  M 、少なくとも 6  $\mu$  M 、少なくとも 5  $\mu$  M 、少なくとも 3  $\mu$  M 、少なくとも 2  $\mu$  M 、または少なくとも 1  $\mu$  M の I C <sub>50</sub> で W T E G F R を阻害することを意味する。

30

【 0 1 3 7 】

特定の実施形態において、化合物 1 は、( a ) 少なくとも 1 種の活性化変異、および ( b ) T 7 9 0 M を選択的に阻害し、ならびに ( c ) W T については控えめである。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 種の活性化変異は、欠失変異である。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 種の活性化変異は、点変異である。いくつかの実施形態において、活性化変異は、d e 1 E 7 4 6 - A 7 5 0 である。いくつかの実施形態において、活性化変異は L 8 5 8 R である。いくつかの実施形態において、活性化変異は G 7 1 9 S である。

40

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施形態において、E G F R の少なくとも 1 種の変異は L 8 5 8 R および/または T 7 9 0 M である。

50

## 【0139】

任意の具体的な理論に束縛されることを望まないが、少なくとも1種の活性化変異を有する患者に化合物1を投与することは、T790M耐性変異の形成を阻止し得ると考えられる。したがって、特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される化合物1またはその組成物を患者に投与することを含む、患者の活性化変異を阻害する方法を提供する。

## 【0140】

当業者であれば、特定の患者が発がん性形態のT790M変異を有すること、すなわち、T790M変異が患者に任意のEGFRキナーゼ阻害剤を投与する前に存在し、したがって発がん性であることを理解する。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載される、提供される化合物またはその組成物を患者に投与することを含む、患者の発がん性T790Mを阻害する方法を提供する。10

## 【0141】

特定の実施形態において、組成物中の化合物1の量は、生物学的サンプルまたは患者におけるWT EGFRおよび他のプロテインキナーゼ（例えば、Erbb2、Erbb4、TEC-キナーゼ、および/またはJAK3）と比較して選択的にEGFRの少なくとも1種の変異体を測定可能に阻害するのに有効な量である。

## 【0142】

本明細書において使用される場合、用語「処置」、「処置する」および「処置している」は、本明細書に記載の疾患もしくは障害、またはそれらの一つもしくは複数の症状の発症を逆行させるか、緩和させるか、遅延させるか、または進行を阻害することを指す。いくつかの実施形態において、処置は一つもしくは複数の症状が発症した後に施され得る。他の実施形態において、処置は症状の非存在下で施され得る。例えば、処置は、（例えば、症状の既往歴に照らし、かつ/または遺伝的または他の疑いのある因子に照らして）症状の発症前に疑いのある個体に施され得る。処置はまた、症状が回復した後に、例えば、再発を予防するかまたは遅延させるために継続してもよい。20

## 【0143】

化合物1は、EGFRの少なくとも1種の変異体の阻害剤であり、それゆえ、1種もしくは複数種のEGFR変異体の活性（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはそれらの組み合わせ）に関連する一つもしくは複数の障害を処置するのに有用である。したがって、特定の実施形態において、本発明は、化合物1またはその薬学的に許容され得る組成物を必要とする患者に投与するステップを含む変異体EGFR介在性障害を処置する方法を提供する。30

## 【0144】

本明細書において使用される場合、用語「変異EGFR介在性」障害または本明細書において使用される「変異EGFR介在性」状態は、EGFRの少なくとも1種の変異体が役割を担うことが公知である任意の疾患または他の有害な状態を意味する。特定の実施形態において、EGFRの少なくとも1種の変異体は、T790Mである。いくつかの実施形態において、EGFRの少なくとも1種の変異体は、欠失変異である。特定の実施形態において、EGFRの少なくとも1種の変異体は、活性化変異である。いくつかの実施形態において、EGFRの少なくとも1種の変異体はL858Rおよび/またはT790Mである。特定の実施形態において、化合物1は、(a)少なくとも1種の活性化変異、(b)T790Mを選択的に阻害し、かつ(c)WTについては控えめである。いくつかの実施形態において、少なくとも1種の活性化変異は、欠失変異である。いくつかの実施形態において、少なくとも1種の活性化変異は、点変異である。いくつかの実施形態において、活性化変異は、del E746-A750である。いくつかの実施形態において、活性化変異はL858Rである。いくつかの実施形態において、活性化変異はG719Sである。40

## 【0145】

したがって、本発明の別の実施形態は、EGFRの少なくとも1種の変異体が役割を担50

うことが公知である一つもしくは複数の疾患を処置するかまたは上記疾患の重症度を低減させることに関する。特に、本発明は増殖性障害から選択される疾患または状態を処置するかまたは上記疾患または状態の重症度を低減させる方法であって、上記の方法が本発明における化合物または組成物をそれを必要とする患者に投与することを含む方法に関する。

【0146】

いくつかの実施形態において、本発明は、がんから選択される一つもしくは複数の障害を処置するかまたは上記障害の重症度を低減させる方法を提供する。いくつかの実施形態において、がんは充実性腫瘍に関連する。特定の実施形態において、がんは乳癌、膠芽腫、肺癌、頭頸部の癌、結直腸癌、膀胱癌、または非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態において、本発明は、扁平上皮癌、唾液腺癌、卵巣癌、または膵臓癌から選択される一つもしくは複数の障害を処置するかまたは上記障害の重症度を低減させる方法を提供する。

【0147】

特定の実施形態において、本発明は、神経線維腫症Ⅰ型（N F 1）、神経線維腫症Ⅱ型（N F 2）、シュワン細胞新生物（例えば、M P N S Tの）、またはシュワン腫を処置するかまたはそれらの重症度を低減させる方法を提供する。

【0148】

本発明の方法において、化合物1およびその組成物は、がんを処置するかまたはがんの重症度を低減させるのに有効な任意の投与量および任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、各被験体により、被験体の人種、年齢および全般的な状態、感染の重症度、具体的な剤、およびその投与形態などに応じて異なる。化合物1は好ましくは、投与が容易であり、かつ投薬量が均一であるように投薬量単位形態で配合される。本明細書において使用される場合、表現「投薬量単位形態」は、処置される患者に対して適切な、物理的に個別の単位の剤を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の1日の総使用量は、妥当な医学的判断の範囲内で担当医により決定されることが理解される。任意の具体的な患者または器官に対する特定の有効な用量レベルは、医学分野で周知の、治療される障害および障害の重症度、使用される特定の化合物の活性、使用される特定の組成物、患者の年齢、体重、全般的な健康、性別および食生活、投与時間、投与経路、および使用される特定の化合物の排泄率、処置期間、使用される特定の化合物と併用または同時に使用される薬剤などを含む種々の因子に依存する。

【0149】

本発明の薬学的に許容され得る組成物を、ヒトおよび他の動物に、経口、経腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、または点滴により）、頸内、または、経口もしくは経鼻噴霧としてなどで、処置される感染の重症度に応じて投与することができる。特定の実施形態において、化合物1を、1日当たり約0.01mg/kg～約50mg/kg被験体体重、および好ましくは約0.5mg/kg～約25mg/kg被験体体重の投薬量レベルで、1日1回または複数回、経口または非経口投与し、所望の治療効果を得ることができる。

【0150】

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容され得る乳濁液、マイクロ乳濁液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含むがそれらに限定されない。化合物1に加え、液体剤形は、当技術分野において通常使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 200、PEG 400、PEG 1000、PEG 2000）、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（具体的に綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ビタミンEポリエチレングリコールスクシナート（d-アルファトコフェリルポリエチレングリコール1000スクシナート

10

20

30

40

50

)、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤などの補助剤を含むことができる。上記の液体形態は、軟質または硬質カプセルに充填され、固体剤形を形成することもできる。適切なカプセルは、例えば、ゼラチン、デンプンおよびセルロース誘導体（例えば、ヒドロキセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース）から形成され得る。

【0151】

注射可能製剤、例えば、水性または油性の滅菌注射可能懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術分野に従って配合され得る。滅菌注射可能製剤はまた、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒の滅菌注射可能溶液、懸濁液または乳濁液（例えば1,3-ブタンジオールの溶液として）であり得る。使用することができる許容され得るベヒクルおよび溶媒のうち、水、リンゲル液、U.S.P. および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来使用される。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の無刺激性不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を、注射可能物質の調製に使用する。

【0152】

注射可能配合物は、例えば、細菌保持フィルターを通して通す過により、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射可能媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより滅菌することができる。

【0153】

本発明の化合物1の効果を持続させる目的で、多くの場合、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、水溶解度が低い結晶質または非晶質材料の液体懸濁液の使用により実現され得る。この時、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、つまり、結晶の大きさおよび結晶質形態に依存しうる。代替えとして、非経口投与される化合物形態の吸収の遅延は、油ベヒクル中に化合物を溶解または懸濁させることにより実現される。注射可能デポー形態は、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド）中の化合物のマイクロカプセルマトリクスを形成することにより作製される。化合物とポリマーの割合および使用される具体的なポリマーの性質に応じて、化合物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーとして、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）を含む。デポー注射可能配合物はまた、体組織と相溶性のあるリポソームまたはマイクロ乳濁液の中に化合物を閉じ込めて調製される。

【0154】

直腸または膣投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物1と適切な非刺激性賦形剤または担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは座剤ワックス（これらは、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、それ故に直腸または膣腔で融解し、活性化合物を放出する）と混合することにより調製することができる座剤である。

【0155】

経口投与のための固体剤形は、カプセル、錠剤、ピル、粉末および顆粒を含む。このような固体剤形において、化合物1を、少なくとも1種の不活性な薬学的に許容され得る賦形剤または担体、例えば、クエン酸ナトリウム、または第二リン酸カルシウムおよび/またはa)充填剤または增量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b)結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシア、c)保湿剤、例えば、グリセロール、d)崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウム、e)溶液遅延剤、例えば、パラフィン、f)吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、g)湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセリルな

10

20

30

40

50

ど、h) 吸收剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土、ならびにi) 潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物と混合する。カプセル、錠剤およびピルの場合、剤形はまた、緩衝剤を含むことができる。

【0156】

類似の種類の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖など賦形剤ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質充填型カプセル中の充填剤として使用し得る。固体剤形の錠剤、ドラジェ、カプセル、ピル、および顆粒を、被覆およびシェル、例えば、腸溶性被覆および薬学的配合分野において周知の他の被覆を用いて調製することができる。これらは場合により、乳白剤を含有することができ、また、有効成分(単数または複数)を、腸管の特定の部分のみでまたは腸管の特定の部分で優先的に、場合により遅延様式で、放出する組成物であってよい。使用することができる封入組成物の例として、ポリマー物質および蜡がある。類似の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどを使用して軟質および硬質充填型カプセル中の充填剤として使用することができる。

10

【0157】

化合物1は、上記の1種もしくは複数種の賦形剤を伴うマイクロ封入形態であってよい。固体剤形の錠剤、ドラジェ、カプセル、ピル、および顆粒を被覆およびシェル、例えば、腸溶性被覆、放出制御被覆および薬学的配合物分野において周知の他の被覆を用いて調製することができる。このような固体剤形において、活性化合物を、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混合することができる。このような剤形はまた、通常実施されているように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、打錠滑沢剤および他の打錠助剤、例えば(su ch)、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースを含むことができる。カプセル、錠剤およびピルの場合、剤形はまた、緩衝剤を含むことができる。これらは、場合により乳白剤を含有することができ、また、有効成分(単数または複数)を、腸管の特定の部分のみでまたは腸管の特定の部分で優先的に、場合により遅延様式で、放出する組成物であってよい。使用することができる封入組成物の例として、ポリマー物質および蜡がある。

20

【0158】

化合物1の局所または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧、吸入剤またはパッチを含む。活性構成要素を、滅菌条件下で、薬学的に許容され得る担体および、必要とされ得る場合、任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合する。眼科用配合物、点耳剤、および点眼剤も本発明の範囲内にあるものと企図される。さらに、本発明は、人体に化合物の制御送達を提供するという追加の利点を有する経皮パッチの使用を企図する。このような剤形は、適切な媒体内に化合物を溶解または分散させることにより作製され得る。吸収増強剤を使用して、皮膚を通して化合物の流動を増大させることもできる。速度は、速度制御膜を備えることによってか、またはポリマーマトリクスまたはゲル中に化合物を分散させることによって、制御することができる。

30

【0159】

別の実施形態において、本発明は、生物学的サンプルと化合物1または上記化合物を含む組成物を接触させるステップを含む、上記生物学的サンプル中のEGFRの少なくとも1種の変異体(例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはそれらの組み合わせ)の活性を阻害する方法に関する。特定の実施形態において、本発明は、生物学的サンプルと化合物1または上記化合物を含む組成物を接触させるステップを含む、上記生物学的サンプルにおけるEGFRの少なくとも1種の変異体(例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはそれらの組み合わせ)の活性を不可逆的に阻害する方法に関する。

40

【0160】

特定の実施形態において、化合物1は、生物学的サンプルにおいて、(a)少なくとも1種の活性化変異、(b)T790Mを選択的に阻害し、かつ(c)WTについては控え

50

めである。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 種の活性化変異は欠失変異である。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 種の活性化変異は点変異である。いくつかの実施形態において、活性化変異は d e 1 E 7 4 6 - A 7 5 0 である。いくつかの実施形態において、活性化変異は L 8 5 8 R である。いくつかの実施形態において、活性化変異は G 7 1 9 S である。

#### 【 0 1 6 1 】

本明細書において使用される場合、用語「生物学的サンプル」は、細胞培養物もしくはその抽出物、哺乳動物から得られた剖検材料もしくはその抽出物、および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、または他の体液もしくはその抽出物を含むがそれらに限定されない。

10

#### 【 0 1 6 2 】

生物学的サンプルにおける E G F R の少なくとも 1 種の変異体（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはそれらの組み合わせ）の活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的に対して有用である。このような目的の例として、輸血、臓器移植、生物学的検体保存および生物学的アッセイがあるが、それらに限定されない。

#### 【 0 1 6 3 】

本発明の別の実施形態は、患者に化合物 1 または上記化合物を含む組成物を投与するステップを含む、上記患者における E G F R の少なくとも 1 種の変異体（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはそれらの組み合わせ）の活性を阻害する方法に関する。特定の実施形態において、本発明は、患者における（ a ）少なくとも 1 種の活性化変異および（ b ） T 7 9 0 M を阻害し、（ c ） W T については控えめである方法であって、上記患者に化合物 1 またはその組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 種の活性化変異は欠失変異である。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 種の活性化変異は点変異である。いくつかの実施形態において、本発明は、患者における E G F R の少なくとも 1 種の変異体を阻害する方法であって、活性化変異が d e 1 E 7 4 6 - A 7 5 0 である方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は患者における E G F R の少なくとも 1 種の変異体を阻害する方法であって、活性化変異が L 8 5 8 R である方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、患者における E G F R の少なくとも 1 種の変異体を阻害する方法であって、活性化変異が G 7 1 9 S である方法を提供する。

20

#### 【 0 1 6 4 】

別の実施形態において、本発明は、患者に化合物 1 または上記化合物を含む組成物を投与するステップを含む、上記患者における E G F R の少なくとも 1 種の変異体（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはそれらの組み合わせ）の活性を阻害する方法に関する。特定の実施形態において、本発明は、患者に化合物 1 または上記化合物を含む組成物を投与するステップを含む、上記患者における E G F R の少なくとも 1 種の変異体の活性（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはそれらの組み合わせ）を不可逆的に阻害する方法に関する。特定の実施形態において、本発明は、患者における（ a ）少なくとも 1 種の活性化変異および（ b ） T 7 9 0 M を不可逆的に阻害し、（ c ） W T については控えめである方法であって、上記患者に化合物 1 またはその組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、不可逆的に阻害された少なくとも 1 種の活性化変異は欠失変異である。いくつかの実施形態において、不可逆的に阻害された少なくとも 1 種の活性化変異は点変異である。いくつかの実施形態において、本発明は、患者における E G F R の少なくとも 1 種の変異体を不可逆的に阻害する方法であって、活性化変異が d e 1 E 7 4 6 - A 7 5 0 である方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、患者における E G F R の少なくとも 1 種の変異体を不可逆的に阻害する方法であって、活性化変異が L 8 5 8 R である方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、患者における E G F R の少なくとも 1 種の変異体を不可逆的に阻害する方法であって、活性化変異が G 7 1 9 S である方法を提供する。

40

#### 【 0 1 6 5 】

50

他の実施形態において、本発明は、処置を必要とする患者における E G F R の少なくとも 1 種の変異体（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはそれらの組み合わせ）の 1 種もしくは複数種により介在される障害を処置する方法であって、上記患者に化合物 1 またはその薬学的に許容され得る組成物を投与するステップを含む方法を提供する。このような障害は本明細書において詳述される。

#### 【 0 1 6 6 】

処置される具体的な状態または疾患に応じて、その状態を処置するために通常投与される追加の治療剤も本発明の組成物中にまたは化合物 1 を含む処置方法の一部として存在し得る。本明細書において使用される場合、具体的な疾患または状態を処置するために通常投与される追加の治療剤は、「処置される疾患または状態に適切」であることが知られている。

10

#### 【 0 1 6 7 】

例えば、化合物 1 またはその薬学的に許容され得る組成物を、増殖性疾患およびがんを処置するために化学療法剤と併用して投与する。公知の化学療法剤の例として、とりわけアドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン、白金誘導体、タキサン（例えば、パクリタキセル）、ビンカアルカロイド（例えば、ビンプラスチン）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン）、エピポドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、シスプラチニン、m T O R 阻害剤（例えば、ラバマイシン）、メトトレキサート、アクチノマイシン D、ドラスタチン 10、コルヒチン、エメチン、トリメトレキサート、メトプリン、シクロスボリン、ダウノルビシン、テニポシド、アンフォテリシン、アルキル化剤（例えば、クロラムブシル）、5 - フルオロウラシル、カンプトテシン、シスプラチニン、メトロニダゾール、およびグリベック（商標）があるが、これらに限定されない。他の実施形態において、化合物 1 を、生物学的剤、例えばアバスチンまたはベクティビックスと併用して投与する。

20

#### 【 0 1 6 8 】

特定の実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容され得る組成物を、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロブリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、B C G L i v e 、ベバシズマブ ( b a v a c u z i m a b ) 、フルオロウラシル、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カンプトテシン、カルボプラチニン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロランブシル、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダクチノマイシン、ダルベポエチン、ダウノルビシン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン（中性）、ドキソルビシン塩酸塩、プロピオノ酸ドロモスタノロン、エピルビシン、エポエチン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エクゼメスタン、フィルグラスチム、フロクリジン ( f l o x u r i d i n e ) 、フルダラビン、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、ヒドロキシウレア、イブリツモマブ、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロン - 2 a 、インターフェロン - 2 b 、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸リュープロリド、レバミゾール、ロムスチン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカブトプリン、6 - M P 、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトイシン C 、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、オキサリプラチニン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロナート、ペガデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、ブリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、ブロカルバジン、キナクリン、ラスブリカセ、リツキシマブ、サルグラモスチン、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブマレイン酸、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、V M - 2 6 、テストラクトン、チオグアニン、6 - T G 、チオテバ、ト

30

40

50

ポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、A T R A、ウラシルマスター、バルルビシン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ゾレドロネート、またはゾレドロン酸のうちのいずれか一つまたは複数から選択される抗増殖剤または化学療法剤と併用して投与する。

【0169】

本発明の阻害剤と併用し得る剤の他の例として、アルツハイマー病の処置、例えば、ドネペジル塩酸塩（アリセプト（登録商標））およびリバスチグミン（エクセロン（登録商標））；パーキンソン病の処置、例えば、L - ドバ / カルビドバ、エンタカポン、ロピニロール（ropinirole）、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジル、およびアマンタジン；多発性硬化症（MS）を処置するための剤、10 例えば、ベータインターフェロン（例えば、アボネックス（登録商標）およびレビフ（登録商標））、グラチラマー酢酸塩（コパクソン（登録商標））、およびミトキサントロン；喘息のための処置、例えば、アルブテロールおよびモンテルカスト（シングレア（登録商標））；精神分裂病を処置するための剤、例えば、ジブレキサ、リスピダール、セロクエル、およびハロペリドール；抗炎症剤、例えば、コルチコステロイド、TNF遮断剤、IL - 1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン；免疫調節剤および免疫抑制剤、例えば、シクロスボリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド（cyclophosphamide）、アザチオプリン、およびスルファサラジン；神経栄養因子、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断剤、リルゾール、および抗パーキンソン病剤；心血管疾患を処置するための剤、例えば、ベータ遮断剤、ACE阻害剤、利尿剤、ニトラート、カルシウムチャネル遮断剤、およびスタチン；肝疾患を処置するための剤、例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤；血液障害を処置するための剤、例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、増殖因子、および成長因子；および免疫不全障害を処置するための剤、例えば、ガンマグロブリンがあるが、それらに限定されない。20

【0170】

特定の実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容され得る組成物を、モノクローナル抗体またはs i R N A治療剤と併用して投与する。30

【0171】

追加の剤を、化合物1を含有する組成物とは別に、複数回投薬方法の一部として投与することができる。代替えとして、こういった剤は、単一組成物中に化合物1と共に混合されている単回剤形の一部であってよい。複数回投薬方法の一部として投与される場合、2種の活性剤を同時に、逐次的に、または互いをある期間（例えば、1時間、2時間、6時間、12時間、1日、1週間、2週間、1か月）内に投与することができる。

【0172】

本明細書において使用される場合、用語「併用」、「併用する」および関連する用語は、本発明において治療剤の同時または逐次投与を指す。例えば、化合物1は、個別の単位剤形で同時にまたは逐次的に別の治療剤と共に投与されてもよく、単回単位剤形で別の治療剤と一緒に投与されてもよい。したがって、本発明は、化合物1、追加の治療剤および薬学的に許容され得る担体、補助剤またはベヒクルを含む単回単位剤形を提供する。40

【0173】

担体材料と併用し、単回剤形を生成し得る（上記の追加の治療剤を含む組成物中の）化合物1および追加の治療剤の量は、処置される宿主および具体的な投与形態に応じて異なる。好ましくは、本発明の組成物は、0.01 ~ 100 mg / kg 体重 / 日の化合物1の投薬量を投与することができるように配合されるものとする。

【0174】

追加の治療剤を含む組成物において、この追加の治療剤および化合物1は、相乗的に作用し得る。それゆえ、このような組成物中の追加の治療剤の量は、この治療剤のみを利用50

する単剤療法において必要な量より少ない場合がある。このような組成物において、0.01~1,000  $\mu$ g / kg 体重 / 日の追加の治療剤の投薬量を投与することができる。

【0175】

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性剤として含む組成物において通常投与される量以下である。好ましくは、本開示の組成物中の追加の治療剤の量は、その剤を唯一の治療的に活性な剤としてを含む組成物中に通常存在する量の約50%~100%の範囲である。

【0176】

化合物1またはその薬学的組成物はまた、植込み型医療デバイス、例えば、補綴物、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテルを被覆するための組成物に組み込まれ得る。例えば、血管ステントは、再狭窄（損傷後の血管壁の再狭窄）を克服するために使用されてきた。しかしステントまたは他の植込み型デバイスを使用する患者は、血塊形成または血小板活性化の恐れがある。これらの望ましくない作用をキナーゼ阻害剤を含む薬学的に許容され得る組成物でデバイスを予め被覆することにより、予防または軽減することができる。化合物1で被覆した植込み型デバイスは、本発明の別の実施形態である。

【0177】

本発明の態様のそれぞれの全ての特徴を準用して全ての他の態様に適用する。

【0178】

本明細書に記載の本発明をより完全に理解し得るために、以下の実施例を記載する。これらの実施例は例示を目的にするに過ぎず、本発明を任意の様式において制限するものとして解釈されるべきではないことが理解されるはずである。

【実施例】

【0179】

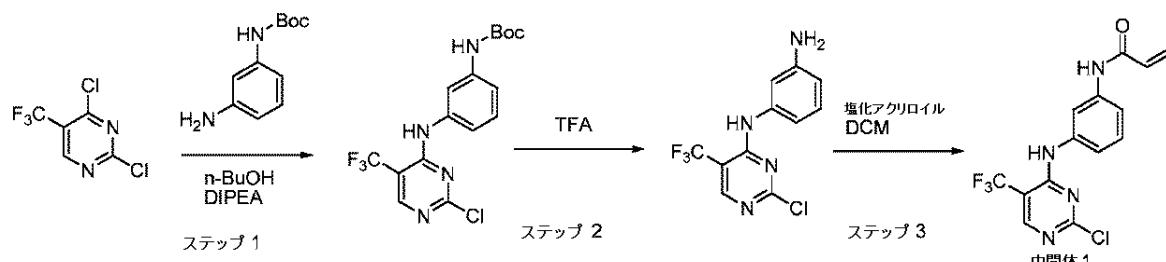
以下の実施例に示されるように、特定の例示的実施形態において、化合物を以下の一般的な手法に従い調製する。一般的な方法は本発明の特定の化合物の合成を示すが、以下の一般的な方法および当業者に公知の他の方法を、本明細書において記載されるように、全ての化合物およびこれらの化合物のそれぞれの亜型および種に適用することができることが理解される。

【0180】

化合物1の調製

化合物1の合成は‘061出願の実施例3に詳述されている。

【化2】



【0181】

ステップ1：

磁気攪拌器、サーモポケットおよびCaCl<sub>2</sub>ガードチューブを予め備えた25mLの3つ首丸底フラスコに、N-Boc-1,3-ジアミノベンゼン(0.96g)およびn-ブタノール(9.00mL)を入れた。反応混合物を0℃に冷却した。2,4-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリミジン(1.0g)を滴下にて上記反応混合物に0℃にて添加した。ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.96mL)を滴下にて上記反応混合物に0℃にて添加し、反応混合物を0~5℃にて1時間攪拌した。最後に、反応混合物を室温まで温めた。反応混合物を室温にてさらに4時間攪拌した。反応の完了は、ヘキサン：酢酸エチル(7:3)を使用するTLCによりモニタリングした。析出

10

20

30

40

50

た固体を濾別し、1-ブタノール(2 mL)で洗浄した。固体を減圧下で40、1時間乾燥させた。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 1.48 (s, 9 H), 7.02 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 9.55 (s, 1 H)。

## 【0182】

## ステップ2

ジクロロメタン(DCM)(25 mL)中の上記粗製物(3.1 g)に、トリフルオロ酢酸(TFA)(12.4 mL)を0にてゆっくり添加した。反応混合物を室温まで温めた。反応混合物を室温にてさら10分間攪拌した。粗製物を減圧濃縮した。

10

## 【0183】

## ステップ3

濃縮した粗製物をDIPCA(2.0 mL)およびジクロロメタン(25 mL)に溶解させ、次いで-30にて冷却した。反応混合物に塩化アクリロイル(0.76 g)を-30にてゆっくり添加した。反応物を室温に加温し、1.0時間室温にて攪拌した。反応を移動相としてヘキサン：酢酸エチル(7:3)を使用するTLCにおいてモニタリングした。反応は1時間後に完了した。ステップ3は中間体1を生成した。

## 【0184】

## ステップ4

化合物1の塩を得るために、ジオキサン(1.0 mL)中の中間体1(16 mg)および2-メトキシ-4-(4-アセチルピペラジニル)アニリンと、触媒のトリフルオロ酢酸との混合物を、50にて一晩攪拌した。粗製物を減圧濃縮し、HPLC(TFA変性剤)を使用して精製し、TFA塩として化合物1を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 10.2 (s, 1 H), 8.2 (br, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.73 (br, 1 H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.26 (J = 8.2 Hz, 1 H), 7.14 (br, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.42 (dd, J = 11.4 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 5.75 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.04 (br, 4 H), 2.04 (s, 3 H); C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>の算出質量: 555.2, 実測質量: 556.2 (M+H<sup>+</sup>)。

20

## 【0185】

## ステップ5

TFA塩から化合物1の遊離塩基形態を得るために、上記塩をDCMに添加し、0にて冷却した。Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(9.6% w/w)を0にて添加した。混合物を20にて加温し、35分間攪拌した。水性層のpHは8より大きかった。各層を分離した。水性層の抽出をDCMを使用して行った。各有機層を混合し、ブラインで洗浄した。有機層を収集し、蒸発させ、化合物1の固体を生成した。

30

## 【0186】

## 一般的手法

X線粉末回折。X線粉末回折(XRPD)分析を、Siemens D5000において3~30または50°2でサンプルを走査して行った。100 mg未満のサンプルにおいて、約5~10 mgのサンプルをサンプルホルダーに嵌合させたガラススライド上で静かに圧縮した。100 mgより多いサンプルにおいて、約100 mgのサンプルをプラスチックサンプルホルダーに静かに圧縮し、その結果、サンプル表面が滑らかになり、サンプルホルダー面の真上になった。測定は以下のとおりになされた:

ステップサイズ 0.02°2

走査ステップ時間 1秒

40

50

オフセット 0 ° 2  
 発散スリット型 固定  
 発散スリットのサイズ 2 . 0 0 0 0 °  
 受光スリットのサイズ 0 . 2 mm  
 温度 2 0  
 アノード材料 銅  
 K - 1 1 . 5 4 0 6 0 オングストローム  
 K - 2 1 . 5 4 4 4 3 オングストローム  
 K - 1 . 3 9 2 2 5 オングストローム  
 K - A 2 / K - A 1 比 0 . 5 0 0 0 0 10  
 ジェネレータ設定 4 0 mA, 4 0 kV  
 ゴニオメータ径 2 1 7 . 5 0

## 【 0 1 8 7 】

偏光顕微鏡 (PLM) において、結晶化度の存在 (複屈折) を Motic カメラおよび画像取り込みソフトウェア (Motic Images Plus 2.0) を備えた Olympus BX50 偏光顕微鏡を使用して決定した。全ての画像を、他に明記しない限り、20倍の対物レンズを使用して記録した。

## 【 0 1 8 8 】

熱重量分析 (TGA) において、およそ 5 ~ 10 mg の材料を蓋のないアルミニウムの受け皿に正確に秤量し、同時に熱重量 / 示差熱分析器 (TGA / DTA) に入れ、室温にて保持した。次いで、サンプルを 25 ~ 300 に 10 / 分の速度で加熱し、その間のサンプル重量の変化を任意の示差熱事象 (DTA) とともに記録した。窒素をバージガスとして 100 cm³ / 分の流量にて使用した。 20

## 【 0 1 8 9 】

示差走査熱量測定 (DSC) において、およそ 5 ~ 10 mg の材料をアルミニウムの DSC の受け皿に秤量し、穴を開けたアルミニウムの蓋で密閉せずに封印した。次いで、サンプルの受け皿を (冷却器を備えた) Seiko DCS6200 に入れ、25 に冷却し、保持した。安定した熱流反応を得ると、サンプルおよび参照物質を約 260 に、10 / 分の走査速度で加熱し、得られた熱流反応をモニタリングした。 30

## 【 0 1 9 0 】

<sup>1</sup>H-NMR 実験を Bruker AV400 (<sup>1</sup>H 周波数 : 400 MHz) にて行った。各サンプルの <sup>1</sup>H 実験を重水素化 DMSO で行い、各サンプルを約 10 mg 濃度に調製した。

## 【 0 1 9 1 】

動的水蒸気吸着 (DVS) において、およそ 10 mg のサンプルをワイヤメッシュの水蒸気吸着平衡受け皿に載せ、Surface Measurement Systems の DVS-1 水蒸気吸着平衡 (dynamic vapour sorption balance) に入れた。サンプルを安定した重量が得られるまで (99.5 % でステップ完了)、各ステップにてサンプルを維持しながら、10 % 増分で 20 ~ 90 % 相対湿度 (RH) の勾配特性下においていた。吸着サイクルの完了後、サンプルを同じ手法であるが最後は 0 % まで下がる手法を使用して乾燥させ、最終的に開始点の 20 % RH に戻った。吸着 / 脱着サイクルの間の重量変化をプロットし、サンプルの吸湿性を決定した。 40

## 【 0 1 9 2 】

赤外線分光法 (IR) を Bruker ALPHA P 分光計において行った。十分な材料を分光計のプレートの中央に載せ、スペクトルを以下のパラメータを使用して得た : 解像度 - 4 cm<sup>-1</sup>

バックグラウンド走査時間 - 16 走査

サンプル走査時間 - 16 走査

データ収集 - 4000 ~ 400 cm<sup>-1</sup>

結果スペクトル - 透過率

## 【0193】

カール・フィッシャー (K F) 電量滴定において、10 ~ 15 mg の固体材料を正確にバイアルに秤量した。次いで、固体を Mettler Toledo C 30 Compact Tittrator の滴定セルに手動で導入した。バイアルは、固体を添加後に秤量し直し、添加した固体の重量を計器に入力した。サンプルがセル内で完全に溶解すると、滴定を開始した。水分含量を計器で百分率で自動で算出し、データを印字した。

## 【0194】

逆相勾配高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を、C 18、3.0 × 100 mm × 3.5 μm カラムに適合した Agilent 1100 において行った。検出波長は 240 nm であった。

10

## 【0195】

Sotax AT 7 溶解槽 (USP 2、EP 2 装置) を溶解試験に使用し、媒体を攪拌するためにパドルを使用した。全ての試験を 37 および 100 rpm のパドル速度にて行った。

## 【0196】

各形態のサンプルを、40 / 75 % RH の環境に 1 週間および 2 週間暴露し、安定性を決定した。得られた固体を XRPD および HPLC により分析し、何らかの変化が生じたかを確かめた。

## 【0197】

全ての各多形形態のスラリーを脱イオン水で作製し、約 24 時間振とうした。次いで、得られた固体を HPLC により分析し、溶解した材料の濃度を決定した。

20

## 【0198】

## 実施例 1

## A 型の調製

約 120 mg の化合物 1 をバイアルに秤量し、約 2 ml のアセトニトリル中でスラリー化した。これを 2 ~ 3 日間の 2 時間サイクルで攪拌しながら、約 0 ~ 周囲温度 (約 22 ) で温度循環させた。一晩、サンプルを約 2 ~ 5 にて維持した。固体材料を単離し、真空下で 7 日間放置し、乾燥させた。

## 【0199】

XRPD 分析 (図 1) は、材料が結晶質であることを示した。PLM 分析 (図示せず) は、非常に微細な複屈折の針様結晶を示した。TGA / DT A (図 2) は、恐らく非結合の溶媒により、開始から約 150 までに 0.4 % の重量損失を示した。分解前に有意な重量損失は見られなかった。DSC 分析 (図 3) は、融解により開始約 203.2 (ピーク 207.5) にて単一の吸熱を示した。IR 分析 (図 4) は、投入遊離塩基材料に対応する。重水素化 DMSO で行われた <sup>1</sup>H NMR (図示せず) は、投入遊離塩基に対応するスペクトルを示した。アセトニトリルは存在しないと思われる。DVS 分析 (図 5) は、20 ~ 70 % RH で 0.87 % の水の取り込みを示し、非吸湿性材料を示した。DVS 後の XRPD は、材料が A 型のままであることを示した (データは図示せず)。多形形態の変化は明らかではなかった。結晶化度の一部の損失が観察された。K F 分析は水の存在を検出しなかった。HPLC 純度分析は、約 97.6 % の純度を示した。A 型の水性溶解度は HPLC 分析により検出することができなかった。それゆえ、水性溶解度は不良である。

30

## 【0200】

40 / 75 % RH で 1 週間保存 (蓋なし容器) 後の XRPD 分析は、材料が結晶化度を一部損失しながらなお A 型と一致することを示した。HPLC 分析は、約 97.5 % の純度を示した。40 / 75 % RH で 2 週間保存 (蓋なし容器) 後の XRPD 分析は、材料がなお A 型と一致したが、結晶質は不良になることを示した。HPLC 分析は約 96.3 % の純度を示した。

40

## 【0201】

## 実施例 2

50

### B型の調製

約120mgの化合物1をバイアルに秤量し、約2mlのテトラヒドロフラン中でスラリー化した。これを2~3日間の2時間サイクルで攪拌しながら、約0~周囲温度(約22)で温度循環させた。一晩、サンプルを約2~5にて維持した。固体材料を単離し、真空下、周囲温度にて7日間および40にてさらに2日間放置し、乾燥させた。

#### 【0202】

X R P D分析(図6)は、生成された材料が結晶質であることを示した。P L M分析(図示せず)は、複屈折の棒状結晶を示した。T G A / D T A(図7)は、真空下、周囲温度にて7日間および40にてさらに2日間の乾燥後、分解前に有意な重量損失は示されなかった。D S C分析(図8)は、開始153.6(ピーク157.6°)での吸熱、そのまま続いて多形転移を示すピーク161.3での吸熱を示した。さらなる小さい吸熱がピーク186.0で、その後、開始203.9(ピーク207.9)での最終の吸熱が存在し、これは、融解したA型に対応すると思われる。I R分析(図9)は、A型と比較してかなりの数の差およびシフトを示した。重水素化D M S Oで行われた<sup>1</sup>H N M R(図示せず)は、投入遊離塩基に対応するスペクトルを示した。微量のT H Fが存在すると思われる。D V S分析(図10)は、20~70%R Hで0.74%の水の取り込みを示し、非吸湿性材料であることを示した。D V S後のX R P D(図示せず)は、材料がB型のままであることを示した。多形形態の変化は明らかではなかった。K F(図示せず)分析は、約0.97%の水の存在を示した。H P L C純度分析は、約97.0%の純度を示した。B型の水性溶解度は、H P L Cにより検出することができなかった。それゆえ、水性溶解度は不良である。

#### 【0203】

40/75%R Hで1週間保存(蓋なし容器)後のX R P D分析では、材料は大部分が非晶質であることを示した。H P L C分析は、約96.8%の純度を示した。40/75%R Hで2週間保存(蓋なし容器)後のX R P D分析では、材料は大部分が非晶質であることを示した。H P L C分析は約95.9%の純度を示した。

#### 【0204】

A型およびB型の関係を決定するため、B型のサンプルを120に加熱し、次いでX R P D分析を行った。X R P Dは、B型およびA型の混合物を示し、B型を加熱したときにA型に変換し始めることを示した。また、B型を160(D S Cで見られる相転移より上の温度)に加熱後にX R P D分析が行われ、これにより材料はこの温度にて大部分がA型に変換することを示した。比較のX R P D結果を図11に示す。

#### 【0205】

### 実施例3

#### C型の調製

約120mgの化合物1をバイアルに秤量し、約100μlのD M F中でスラリー化した。これを2時間サイクルで攪拌しながら、約0~周囲温度(約22)で温度循環させた。約2時間後、さらに300μlのD M Fを添加した。温度循環を2~3日間継続した。一晩、サンプルを約2~5にて維持した。固体材料を単離し、真空下、周囲温度にて7日間および40にてさらに2日間放置し、乾燥させた。

#### 【0206】

X R P D分析(図12)は、材料が結晶質であることを示した。P L M分析(図示せず)は、複屈折の棒状結晶を示した。T G A / D T A(図13)は、真空下、周囲温度にて7日間および40にてさらに2日間の乾燥後、約8.2%の重量損失(11.6重量%D M Fが一溶媒和物に必要)を示した。D S C分析(図14)は、T G Aの重量損失に対応する85~125の広い吸熱を示した。最終の吸熱は、融解したA型に対応する開始約204.4(ピーク208.3)にて見られる。I R分析(図15)は、A型と比較していくらかの差およびシフトを示した。重水素化D M S Oで行われた<sup>1</sup>H N M R(図示せず)は、一部のD M Fが存在する(約3:1のA P I:D M F)投入遊離塩基に対応するスペクトルを示した。D V S分析(図16)は、材料が溶媒(これは、相対湿度が

10

20

30

40

50

増加するにつれて消失する)を含有すると見られるTGAデータに対応した。DVS後のXRPD(図示せず)は、材料がDVS分析中にA型に変換したことを示した。KF分析(図示せず)は、約0.01%の水の存在を示した。HPLC純度分析は、約97.3%の純度を示した。C型の水性溶解度は、HPLC分析により検出することができなかった。それゆえ、溶解度は不良である。

#### 【0207】

40 / 75%RHで1週間保存(蓋なし容器)後のXRPD分析は、材料が一部結晶化度を損失しながら、A型に変換したことを示した。HPLC分析は、約97.1%の純度を示した。40 / 75%RHで2週間保存(蓋なし容器)後のXRPD分析では、材料は結晶質が不良であり、ピークがA型に対応して存在することを示した。HPLC分析は約96.8%の純度を示した。比較のXRPDの結果を図17に示す。

10

#### 【0208】

C型が、存在する溶媒が消失した後に同じままであるかを決定するため、C型のサンプルを120(すなわち、溶媒を除去した温度をちょうど超える)に加熱し、次いでXRPD分析を行った。XRPDは、材料がA型に変換されたことを示した。同様に、真空下、周囲温度にて7日間および次いで40にてさらに2日間の乾燥後に、C型は一部結晶化度を損失したことを示し、A型に変換した。比較のXRPDの結果を図18に示す。

#### 【0209】

##### 実施例4

###### D型の調製

20

約120mgの化合物1をバイアルに秤量し、約2mlの1,4-ジオキサン中でスラリー化した。これを2~3日間の2時間サイクルで攪拌しながら、約0~周囲温度(約22)で温度循環させた。一晩、サンプルを約2~5にて維持した。固体材料を単離し、真空下、周囲温度にて7日間および40にてさらに2日間放置し、乾燥させた。

#### 【0210】

XRPD分析は、上記のD型の調製がB型およびD型の混合物を生じることを示した(図19)。PLM分析は、複屈折の棒状結晶を示した(図示せず)。TGA/DTA(図20A)は、真空下、周囲温度にて7日間の乾燥後に、60~100で約5.5%の重量損失を示した。真空下、周囲温度にて7日間および40にてさらに2日間の乾燥後、TGA(図20B)は100~150で約1.4%の重量損失を示した。40で乾燥後のDSC分析(図21)は、約146で非常小さい吸熱を示した。次いで、最終の吸熱は、融解したA型に対応する開始約202.6(ピーク207.4)で見られた。IR分析(図22)は、小さな1,4-ジオキサンのピークが存在する、B型のスペクトルに対応した。真空下、周囲温度にて7日間の乾燥後に重水素化DMSOで行われた<sup>1</sup>H

30

NMR(図示せず)は、一部の1,4-ジオキサンが存在する(約2:1のAPI:1,4-ジオキサン)投入遊離塩基に対応するスペクトルを示した。DVS分析(図23)は、材料が溶媒(これは、相対湿度が増加するにつれて消失する)を含有すると見られるTGAデータに対応した。DVS後のXRPD(図示せず)は、材料がDVS分析中にB型に完全に変換したことを示した。KF分析(図示せず)は、約1.1%の水の存在を示した。HPLC純度分析は、約96.6%の純度を示した。D型の水性溶解度は、HPLCにより検出することができなかった。それゆえ、溶解度は極めて不良である。

40

#### 【0211】

40 / 75%RHで1週間保存(蓋なし容器)後のXRPD分析は、材料が、一部結晶化度を損失しながらB型に完全に変換したことを示した。HPLC分析は、約96.5%の純度を示した。40 / 75%RHで2週間保存(蓋なし容器)後のXRPD分析では、材料は結晶質が不良であり、ピークがB型に対応して存在することを示した。HPLC分析は約95.5%の純度を示した。比較のXRPDの結果を図24に示す。

#### 【0212】

##### 実施例5

###### E型の調製

50

約120mgの化合物1をバイアルに秤量し、次いで、材料が溶解するように約12mLのM E Kを添加した。非常に粘性の低いスラリーが生じ、次いでこれをろ過し、飽和溶液を得た。この溶液を2~3日間の破壊冷却のため約-18にて静置した。固体材料を単離し、真空下、周囲温度にて7日間および40にてさらに2日間放置し、乾燥させた。

#### 【0213】

X R P D分析(図25)は、材料が結晶質であることを示した。P L M分析(図示せず)は、複屈折の、薄い、棒状結晶を示した。T G A / D T A(図26)は、真空下、周囲温度にて7日間の乾燥後、約70~110で約5.2%の重量損失を示した。D S C分析(図27)は、T G Aの重量損失に対応する70~110で広い吸熱を示した。最終の吸熱は、開始約198.4(ピーク203.3)で見られた。I R分析(図28)は、A型と比較していくらかの小さいシフトを示した。真空下、周囲温度にて7日間の乾燥後に重水素化D M S Oで行われた<sup>1</sup>H N M R(図示せず)は、非化学量論量のM E Kが存在する投入遊離塩基に対応するスペクトルを示した。D V S分析(図29)は、20~70%R Hで0.25%の水の取り込みを示した。D V S後のX R P D(図示せず)は、材料がD V S分析中にA型に変換することを示した。K F分析(図示せず)は、約1.2%の水の存在を示した。H P L C純度分析は、約97.8%の純度を示した。E型の水性溶解度は、H P L C分析により検出することができなかった。それゆえ、溶解度は極めて不良である。

#### 【0214】

40/75%R Hで1週間保存(蓋なし容器)後のX R P D分析では、材料は大部分が非晶質であり、目視可能なピークがA型に対応して存在することを示した。H P L C分析は約97.7%の純度を示した。40/75%R Hで2週間保存(蓋なし容器)後のX R P D分析では、材料は大部分が非晶質であり、目視可能なピークがA型に対応して存在することを示した。H P L C分析は約97.3%の純度を示した。比較のX R P Dの結果を図30に示す。

#### 【0215】

E型が、存在する溶媒が消失した後に同じままであるかを決定するため、E型のサンプルを120(すなわち、溶媒が消失した温度をちょうど超える)に加熱し、次いでX R P D分析を行った。X R P Dは、材料がA型に変換することを示した。同様に、真空下、周囲温度にて7日間および次いで40にてさらに2日間の乾燥後に、E型は結晶化度を一部損失し、A型に変換した。比較のX R P Dの結果を図31に示す。

#### 【0216】

##### 実施例6

##### F型の調製

約120mgの化合物1をバイアルに秤量し、次いで、材料を溶解させるために約200μlのN M Pを添加した。次いで、貧溶媒添加を、500μlの分割量で合計約4.5mLのT B M Eを添加することにより行い、混濁した溶液を得た。次いでサンプルを約2時間静置させてから固体を単離した。次いで、固体材料を真空下、周囲温度にて7日間および40にてさらに2日間放置し、乾燥させた。

#### 【0217】

X R P D分析(図32)は、材料が結晶質であることを示した。P L M分析(図示せず)は、複屈折の、非常に薄い、板様結晶を示し、これは塊状に成長すると思われる。T G A / D T A(図33)は、真空下、周囲温度にて7日間の乾燥後、70~120で約10.2%(15.1重量%のN M Pが一溶媒和物に必要)の重量損失を示した。D S C分析(図34)は、T G Aの重量損失に対応する開始97(ピーク100.9)の吸熱を示した。最終の吸熱は、融解したA型に対応する開始約204.2(ピーク208.3)で見られた。I R分析(図35)は、A型と比較していくらかの小さいシフトを示した。真空下、周囲温度で7日間の乾燥後に重水素化D M S Oで行われた<sup>1</sup>H N M R(図示せず)は、非化学量論量のN M Pが存在する投入遊離塩基に対応するスペクトルを示

10

20

30

40

50

した。DVS分析(図36)は、材料が溶媒(相対湿度が増加するにつれて消失する)を含有すると見られるTGAデータに対応した。DVS後のXRPD(図示せず)は、材料がA型に大部分変換したことを示した(微量のF型が残存する)。KF分析(図示せず)は、約0.87%の水の存在を示した。HPLC純度分析は、約97.0%の純度を示した。F型の水性溶解度は、HPLC分析により検出することができなかった。それゆえ、溶解度は不良である。

#### 【0218】

40 / 75%RHで1週間保存(蓋なし容器)後のXRPD分析は、材料が結晶化度を一部損失しながらA型に変換することを示した。HPLC分析は、約96.8%の純度を示した。40 / 75%RHで2週間保存(蓋なし容器)後のXRPD分析では、材料は部分的に結晶質であり、ピークがA型に対応して存在することを示した。HPLC分析は約96.3%の純度を示した。比較のXRPDの結果を図37に示す。

#### 【0219】

F型が、存在する溶媒が消失した後に同じままであるかを決定するため、F型のサンプルを120(すなわち、溶媒が消失した温度をちょうど超える)に加熱し、次いでXRPD分析を行った。XRPDは、材料は大部分がA型に変換したことを示した。同様に、真空下、周囲温度にて7日間および次いで40にてさらに2日間の乾燥後に、F型は結晶化度を一部損失し、A型に大部分変換した。比較のXRPDの結果を図38に示す。

#### 【0220】

##### 実施例7

##### G型の調製

約120mgの化合物1をバイアルに秤量し、約100μlのNMP中でスラリー化した。これを2~3日間の2時間サイクルで搅拌しながら、約0~周囲温度(約22)で温度循環させた。一晩、サンプルを約2~5にて維持した。固体材料を単離し、真空下、周囲温度にて7日間および40にてさらに2日間放置し、乾燥させた。また、固体の一部を80にて約4日間乾燥させた。

#### 【0221】

XRPD分析(図39)は、材料が結晶質であることを示した。PLM分析(図示せず)は、複屈折の板様結晶を示した。TGA/DTA(図40A)は、真空下、周囲温度にて4日間の乾燥後、約23.6%および10.2%の重量損失を示した。真空下、周囲温度にて7日間および40にてさらに2日間の乾燥後に、TGA(図40B)は、約70~110で約6.3%の重量損失を示した。80にて4日間の乾燥後に、TGA(図40C)は、約70~110で約2.8%の重量損失を示した。80での乾燥後のDSC分析(図41)は、開始約205.3(ピーク210.0)の吸熱を示した。周囲温度にて4日間の乾燥後のIR分析(図42)は、A型と比較していくらかのシフトおよびNMPの存在も示した。真空下、周囲温度にて4日間の乾燥後に重水素化DMSOで行われた<sup>1</sup>H NMR(図示せず)は、かなりの量のNMPが存在する投入遊離塩基に対応した。DVS分析(図43)は、材料がかなりの量の溶媒(これは、相対湿度が増加するにつれて消失する)を含有すると見られるTGAデータに対応した。DVS後のXRPD(図示せず)は、材料がA型に変換することを示した。KF分析(図示せず)は、約0.45%の水の存在を示した。HPLC純度分析は、約97.0%の純度を示した。水性溶解度を決定するHPLCクロマトグラムでのF型は、定量化の限界より下であった。それゆえ、水性溶解度は不良である。

#### 【0222】

40 / 75%RHで1週間保存(蓋なし容器)後のXRPD分析では、材料は結晶化度を一部損失しながら、大部分がA型に変換することを示した。HPLC分析は、約96.8%の純度を示した。40 / 75%RHで2週間保存(蓋なし容器)後のXRPD分析では、材料は結晶化度を一部損失しながら、大部分がA型に変換することを示した。HPLC分析は約96.2%の純度を示した。比較のXRPDの結果を図44に示す。

#### 【0223】

10

20

30

40

50

真空下、周囲温度にて7日間および次いで40にてさらに2日間の乾燥後に、G型はA型に変換した。80にて4日間の乾燥後に、G型はA型に変換した。比較のX R P Dの結果を図45に示す。

【0224】

実施例8

多形安定性試験

周囲温度(約22)および60にて行われた競合的スラリーからの結果を以下に表にする。

【表1】

表1:周囲温度および60°Cでの競合的スラリーの結果

10

溶媒系	周囲温度(およそ22°C)	60°C
ジクロロメタン	B型	B型
イソプロパノール	A型	A型
アセトン	A型	A型
酢酸エチル	A型	A型
アセトン:水(80:20)	A型	H型

周囲温度および60の両方でのスラリー化から、大部分の実験がA型への変換を生じたため、A型は恐らくB型と比較してより安定な形態であることを示した。B型は、ジクロロメタンおよびテトラヒドロフランからの試験を通して一貫して得られていた。H型と標識された新たな多形形態は、60にてアセトン:水(80:20)で行われた競合的スラリーから得られた。

20

【0225】

実施例9

H型の調製

約10mgのA型および約10mgのB型をバイアルに秤量した。約200μlのアセトン:水(80:20)をバイアルに添加し、スラリーを形成した。サンプルを約50にて3日間攪拌させた。固体材料を単離し、周囲温度にて放置し、乾燥させてから分析を行った。さらなる乾燥は、40にて2日間でも行われた。

30

【0226】

X R P D分析(図46)では、材料が結晶質であり、全ての同定された多形形態と異なるディフラクトグラムを有することを示した。P L M分析(図示せず)は、複屈折のプロック様結晶を示した。材料は目視により黄色を示した。40にて2日間の乾燥後のT G A / D T A(図47)は、開始から最大約120までに4.4%の重量損失を示した。D T Aトレースの最終の吸熱は、融解したA型に対応すると思われた(3.14重量%が1モル当量の水に必要)。

30

【0227】

H型が、115(溶媒損失後の点)に加熱後にA型に変化するかを調べるため、H型材料を115に加熱し、次いでX R P D分析およびD S C分析が行われた。加熱後のX R P Dディフラクトグラム(図48)は、恐らく厳しい加熱条件により結晶化度を一部損失しながらH型になお対応した。D S C分析(図49)は、約115~135での吸熱、続いて恐らく多形転移を示すピーク143.9の発熱と重なることを示した。最終の吸熱は、融解したA型に対応する開始202.7(ピーク206.6)で存在した。

40

【0228】

H型が115に加熱することにより材料を脱溶媒和/脱水した後に水を取り込むかを試験するため、H型をT G Aの受け皿で115に加熱するさらなる試験を行った。次いで、サンプルをT G Aの受け皿から取り出し、約1時間作業台に静置させた。1時間後、別のT G Aを最大115で行った。115に加熱したサンプルに対するT G Aは、存在する溶媒/水の約4.2%の重量損失を示した(図50)。脱溶媒和/脱水させた材料を約1時間作業台に放置した後のT G Aは、最大115で約3.7%の損失を示した(

50

図51）。それゆえ、材料は作業台の周囲条件で静置しているときに水を取り込んでいた。これは、脱水／脱溶媒和した後、吸湿性となったか、または急速に再水和したかのどちらかを示す。

【0229】

実施例10

I型の調製

およそ約5mLのアセトニトリル：水（10%）を約1gの化合物1遊離塩基に添加し、スラリーを形成した。個別のバイアルに、約3mLのアセトニトリル：水（10%）を1当量の臭化水素酸（48%）に添加した。次いで、酸溶液を、攪拌し、かつ0～5の温度を維持しながら、1時間にわたり滴下にて遊離塩基スラリーに添加した。酸の添加が完了後、さらに3mLのアセトニトリル：水（10%）を添加した。反応物を約1日間攪拌してから、真空下、周囲温度（約22）にて単離し、乾燥させた。約79%の収率が得られた。

10

【0230】

化合物1の臭化水素酸塩材料をRetsch Ball Millを使用し、サンプルを過熱から守るため途中5分間中断しながら約25分間粉碎した。

【0231】

およそ500mgの非晶質の化合物1の臭化水素酸塩材料を約18mLのアセトン：水（90：10）中でスラリー化した。次いで、懸濁液を約2日間、4時間サイクルで4～25にて温度循環させてから真空下、周囲温度（約22）にて単離および乾燥させた。乾燥後のI型に第2のスクリーニング分析を行った。

20

【0232】

I型をさらなる分析のために增量させた。增量中、黄色から淡ベージュ／クリーム色への色の変化を観察した。XRD分析（図52）は、增量から生成された材料が結晶質であり、大部分が少量のI型のディフラクトグラムと一致することを示した。IRおよび<sup>1</sup>H NMRをそれぞれ図53および図54に示す。PLM分析は、湿潤したときに複屈折の、纖維状の針様結晶を示した。乾燥させるときに、材料は針様形態を消失すると思われ、明確に定義されていない形態の小さい粒子として現れた。高温顕微鏡は約135で融解し、約180で一部の再結晶化を生じた後、約210で完全に融解することを示した。真空下で約72時間の乾燥後、TGA/DTAは、DTAトレースの吸熱に対応する約80～120で2.8%の重量損失を示した（図55）。発熱が、開始約149（ピーク約166）にてDTAトレースに観察された後、開始約197（ピーク約201）にてさらなる吸熱を観察した。周囲条件にて静置後、TGA/DTAを再試行し、開始から約80までに2.6%の重量損失、続いてDTAトレースの2つの吸熱に対応する約80～120で2.8%のさらなる重量損失を示した（図56）。次いで、発熱は開始約155（ピーク約167）、続いて開始約196（ピーク約202）にてさらなる吸熱をDTAトレースに観察した。DSC分析は、開始から始まる各吸熱と重なった後、開始約138（ピーク約149）での発熱および開始約92（ピーク約200）でのさらなる吸熱と重なることを示した（図57）。DVS分析（図58）は、以下の観察を示した：

30

- ・サイクル1 - 収着20～90%RH

サンプルは徐々に約0.66%の質量を取り込む。

- ・サイクル2 - 脱着90～0%RH

90～10%RHで、サンプル質量は徐々に約1.2%低下する。

約2.7%の急速な損失が10～0%RHで生じる。

- ・サイクル3 - 収着0～20%RH

水分は0～20%RHで約2.8%取り込まれる。

40

【0233】

約5.6%の水を含有する投入材料は、相対的に非吸湿性であると思われた。RH率がより低いときに、およそ1当量の水を損失した。DVS後のXRD分析は、材料がI型

50

のままであることを示した(図59)。多形形態の変化は明らかではなかった。K F分析は、約5.4%の水の存在を示した。HPLC純度分析は、約99.66%の純度を示した(図60)。イオンクロマトグラフィーは、1.64%の臭素の存在(約12.57%が1当量に必要)を示した。24時間後に残存する熱力学的溶解度実験の固体に行われたXRPD分析は、pH6.6、4.5および3.0において、材料がI型のままであることを示した(図61)。pH1において、材料は、I型および恐らくスクリーニング中に形成されたHC1塩の混合物であると思われた。

#### 【0234】

I型に行われた特徴付けから、この形態は、臭素塩形態よりむしろ遊離塩基の水和型バージョンであると決定した。TGA/DTAおよびDVSデータは、これが吸湿性一水和物または二水和物形態のいずれかであり得ることを示唆すると思われる。

#### 【0235】

25、80、40 / 75% RHの7日間安定性試験(蓋なしおよび蓋付き条件)。およそ15mgのI型を別々にバイアルに入れた後、1週間25、80および40 / 75% RH環境(蓋なしおよび蓋付きバイアル)に暴露し、安定性を決定した。得られた固体をXRPDおよびHPLCにより分析し、何らかの変化が生じたかを確かめた。結果を表2および表3ならびに図62および図63に示す。

#### 【表2】

表2. 1週間の安定性試験(蓋なし容器)

条件	純度	XRPD分析
40°C/75% RH	98.9%	I型
80 °C	98.5%	I型 (一部結晶化度の損失)
25 °C	98.7%	I型

#### 【表3】

表3. 1週間の安定性試験(蓋付き容器)

条件	純度	XRPD分析
40°C/75% RH	99.3%	I型 (一部結晶化度の損失)
80 °C	99.2%	I型 (一部結晶化度の損失)
25 °C	99.4%	I型

#### 【0236】

熱力学的溶解度試験。I型のスラリーを、種々のpH(pH1、pH3、pH4.5およびpH6.6)の媒体で作製し、約24時間振とうさせた。24時間後、スラリーをろ過し、溶液をHPLCにより分析し、種々のpHレベルでの溶解度を決定した。緩衝液としては、KCl/HClをpH1において、シトレーント/ホスフェートの組み合わせをpH3、4.5および6.6(10mM)において使用した。溶液のpHもHPLC分析の前に測定した。XRPD分析は24時間の振とう後に残存する固体において行われた。結果を表4に示す。

#### 【表4】

表4. 熱力学的溶解度試験

緩衝液のpH	分析前のpH	溶解度(mg/mL)
1	0.95	3.266
3	2.26	0.023
4.5	3.38	0.002
6.6	5.04	検出されず

【図1】

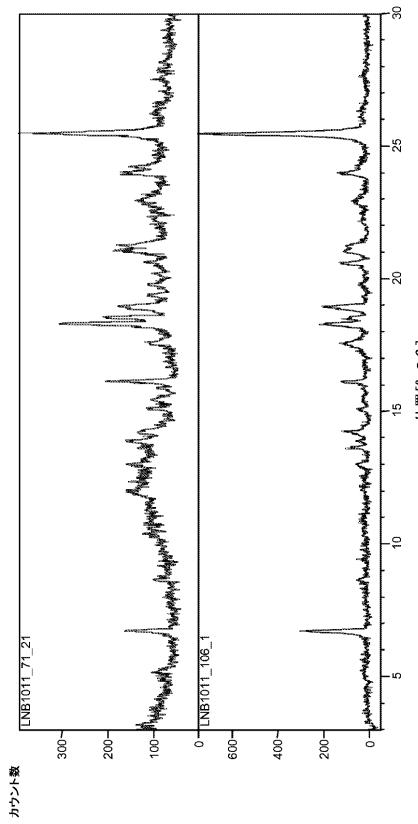


Figure 1

【図2】

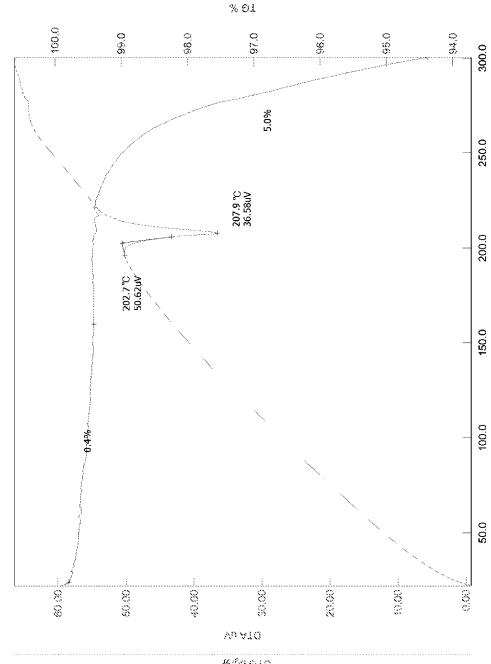


Figure 2

【図3】

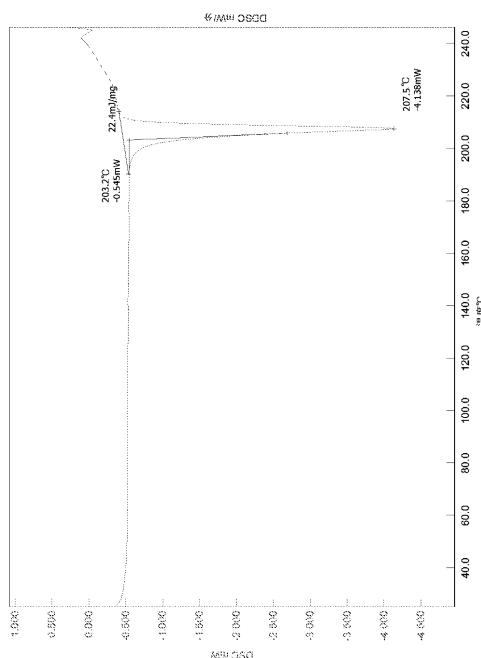


Figure 3

【図4】

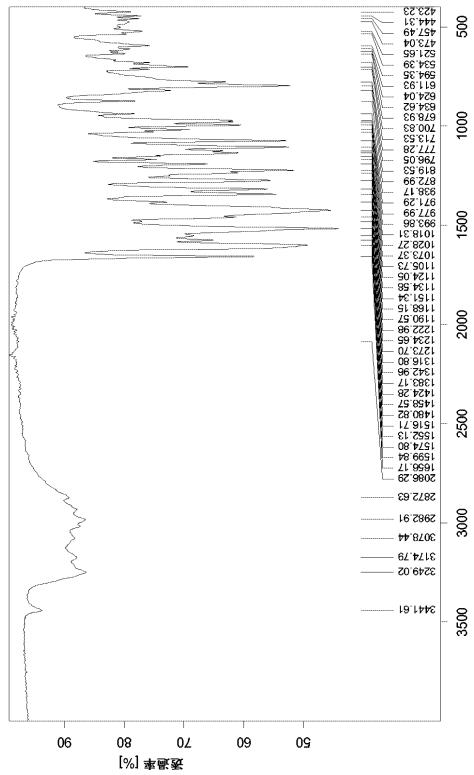


Figure 4

【図5】

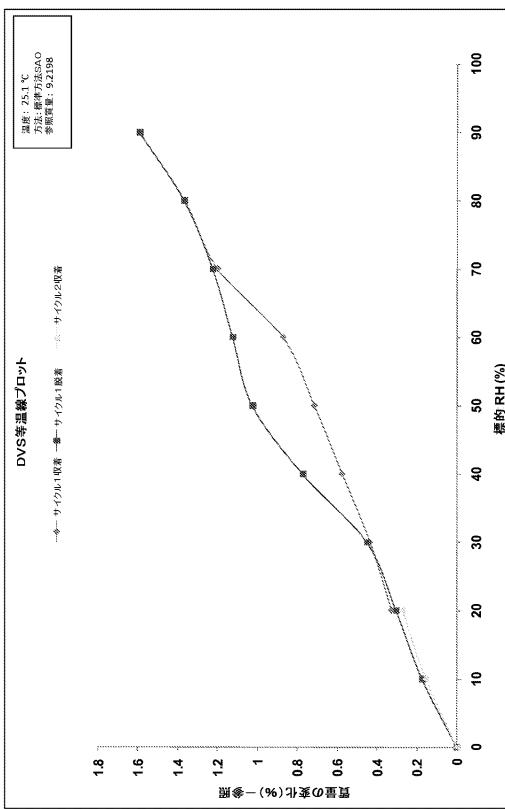


Figure 5

【図6】

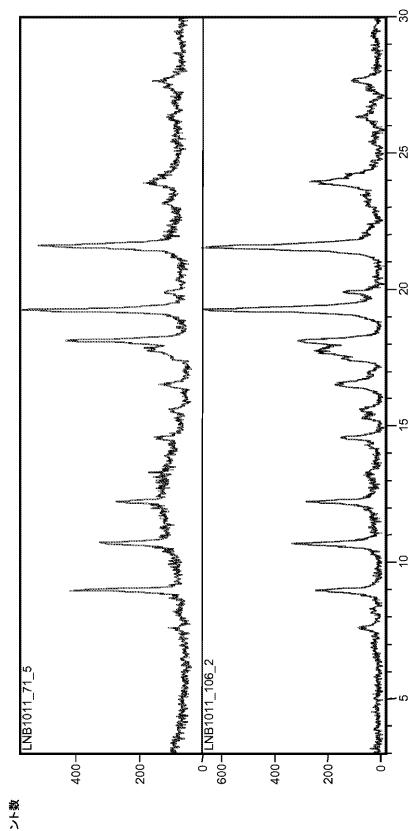


Figure 6

【図7】

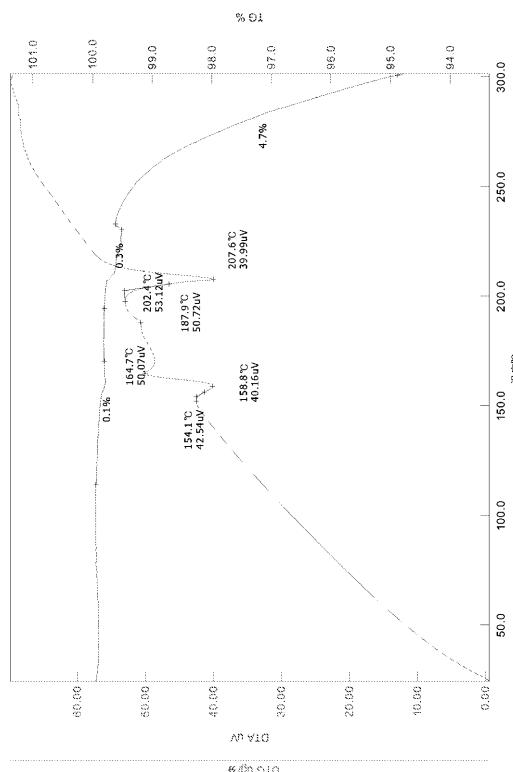


Figure 7

【図8】

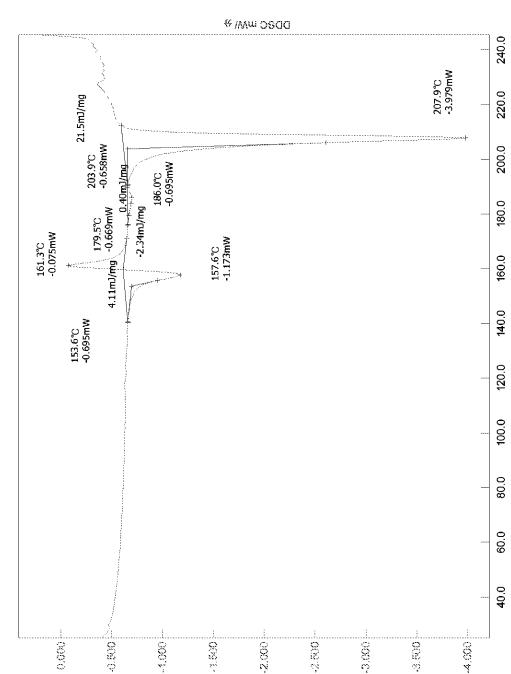


Figure 8

【図9】

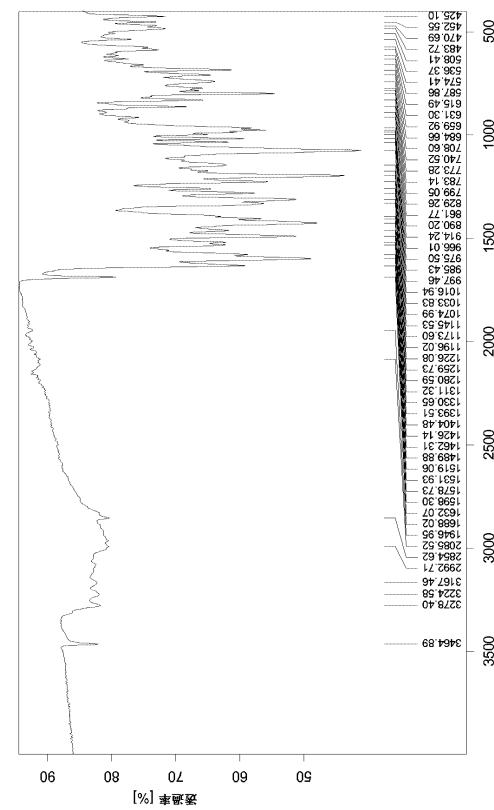


Figure 9

【図10】

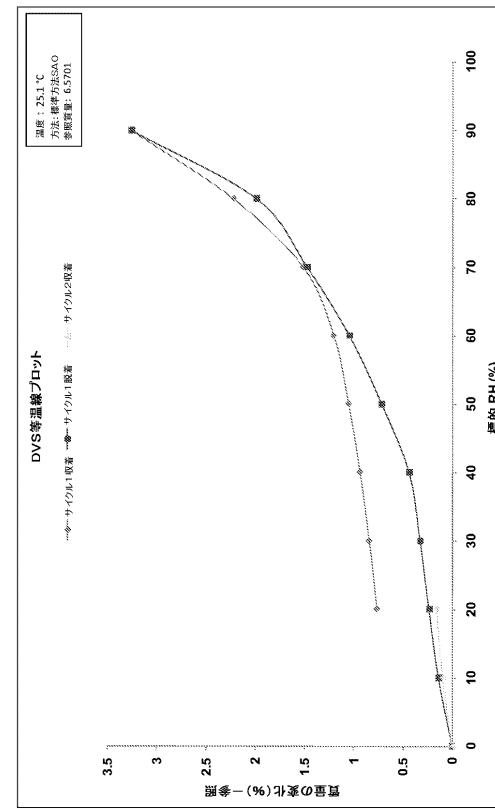


Figure 10

【図 1 1】

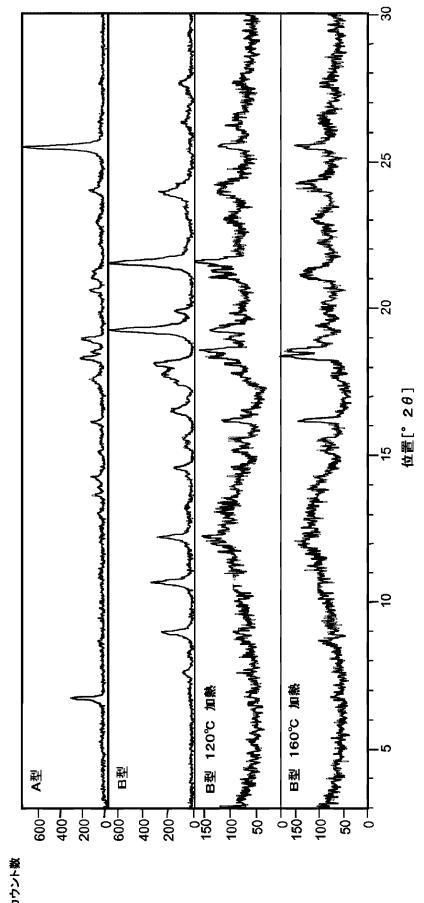


Figure 11

【図 1 2】

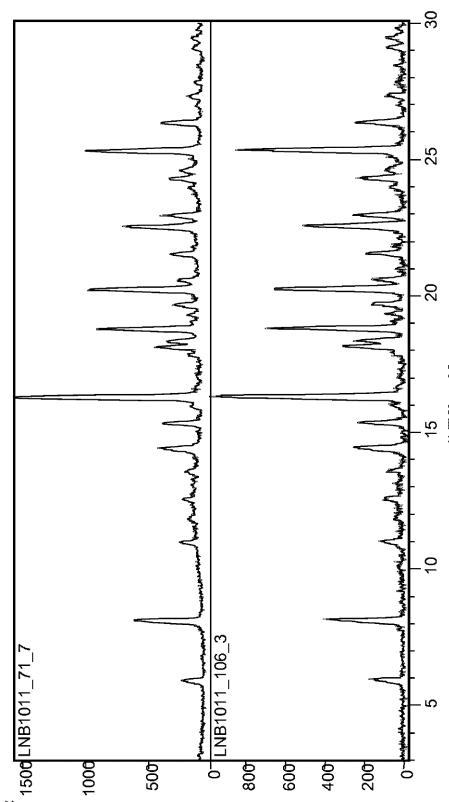


Figure 12

【図 1 3】

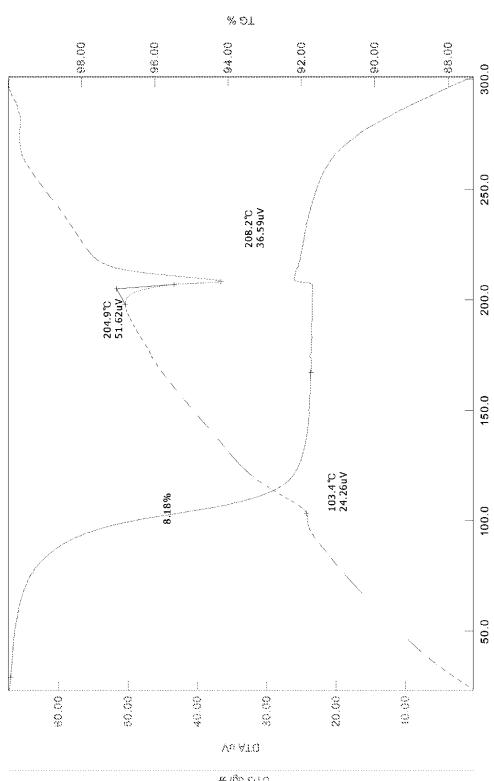


Figure 13

【図 1 4】

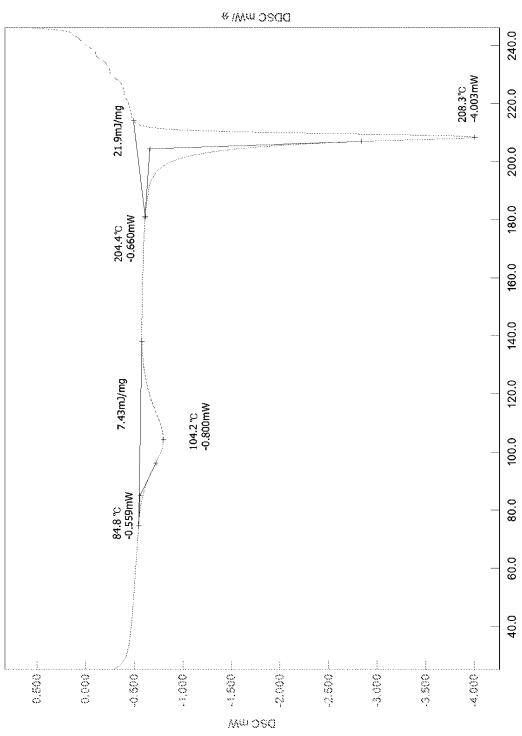
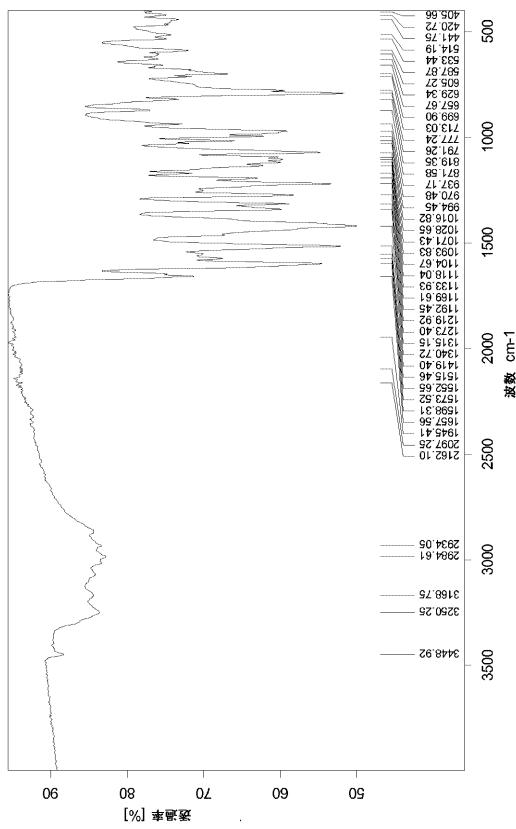
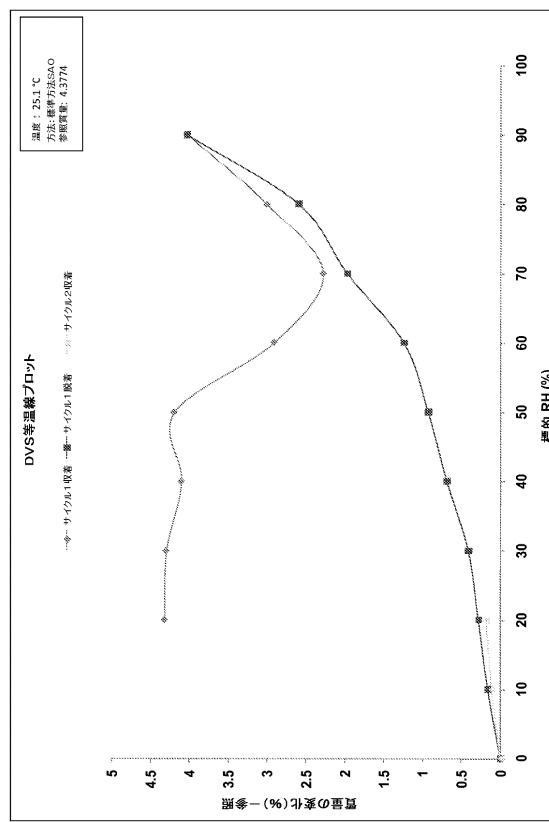


Figure 14

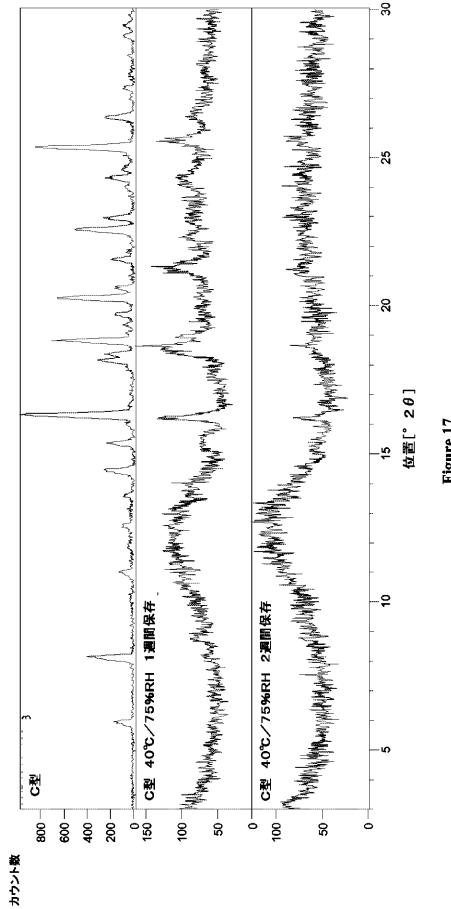
【図 15】



【図 16】



【図 17】



【図 18】

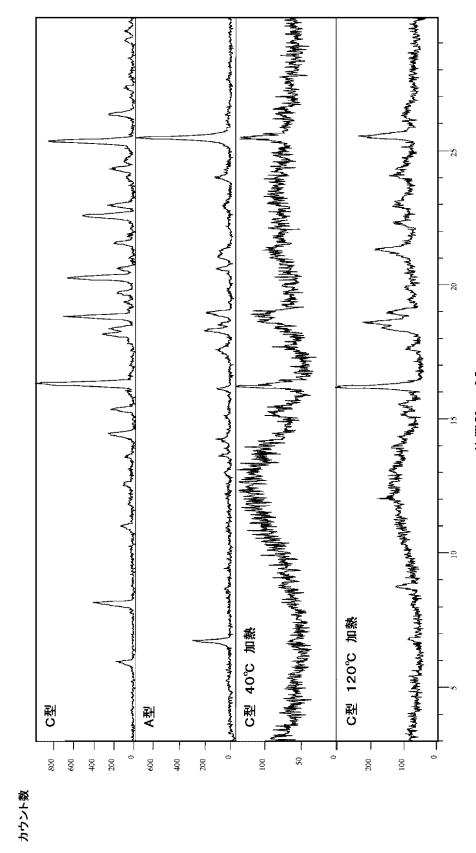
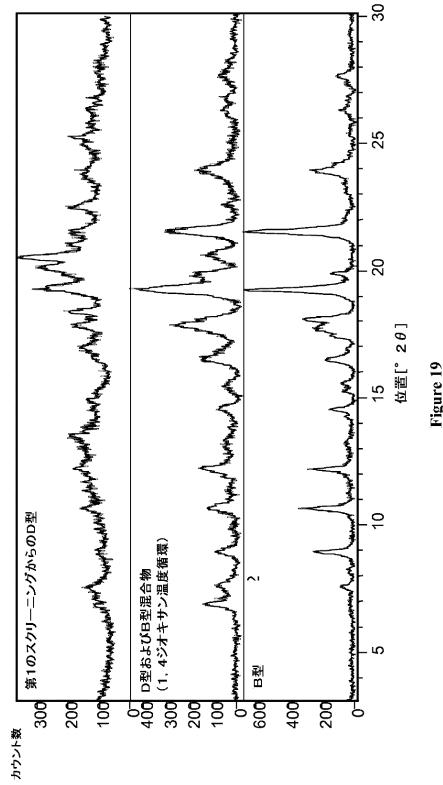


Figure 18

【図19】



【図20A】

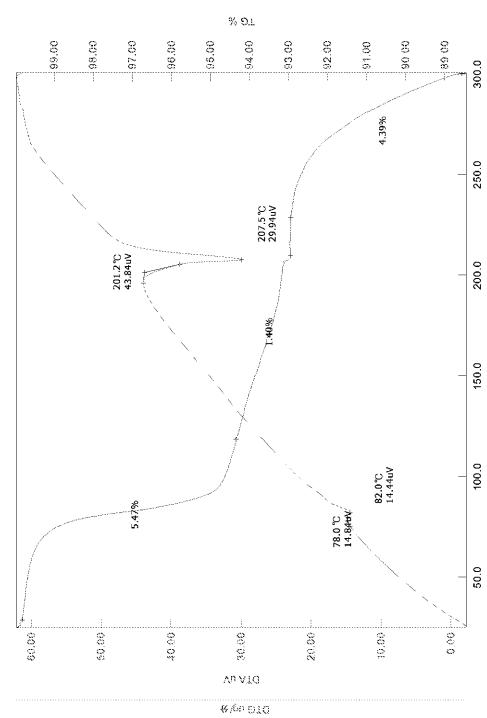


Figure 19

【図20B】

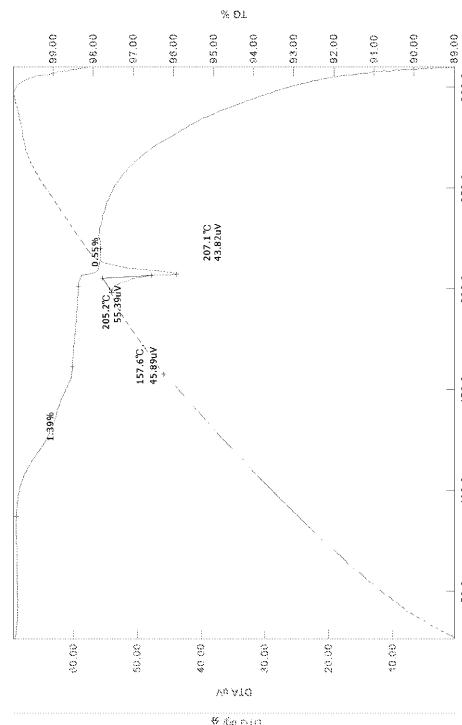


Figure 20B

【図21】

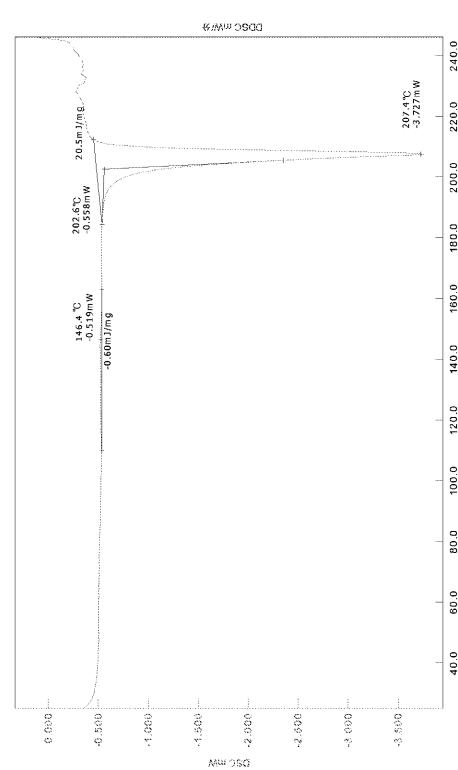


Figure 21

【図22】

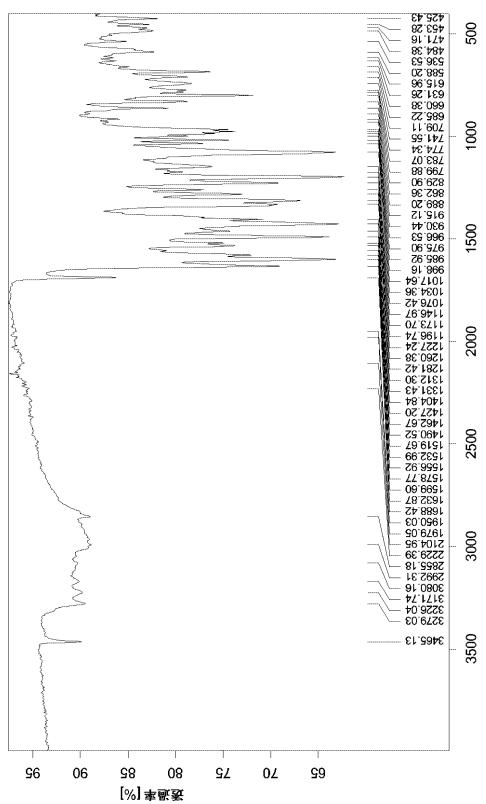


Figure 22

【図23】

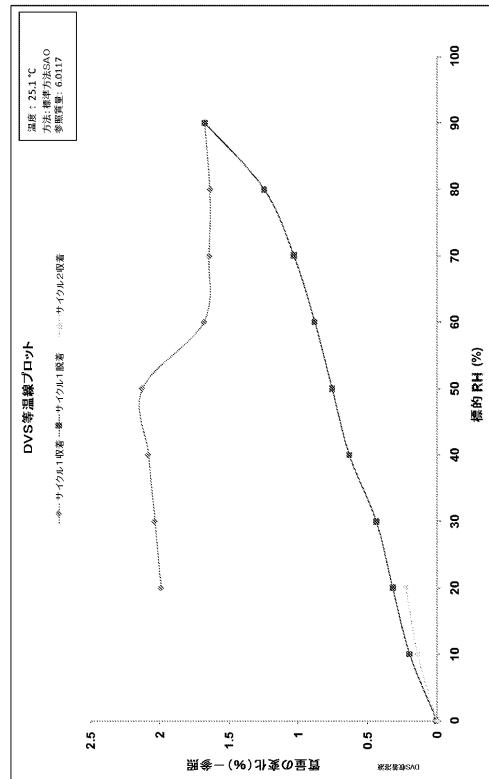


Figure 23

【図24】

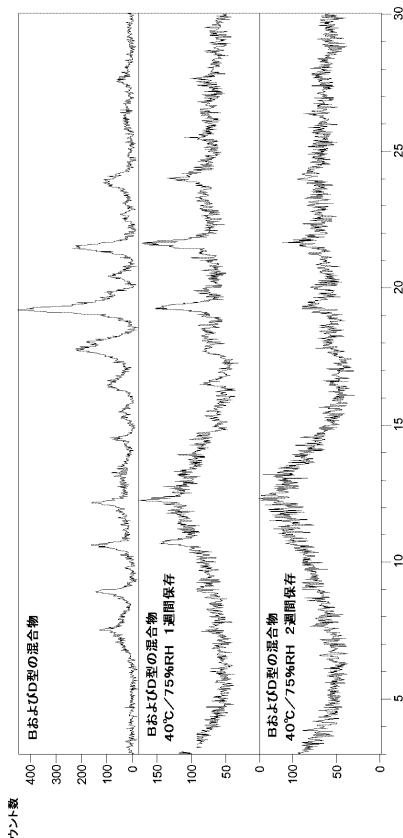


Figure 24

【図25】

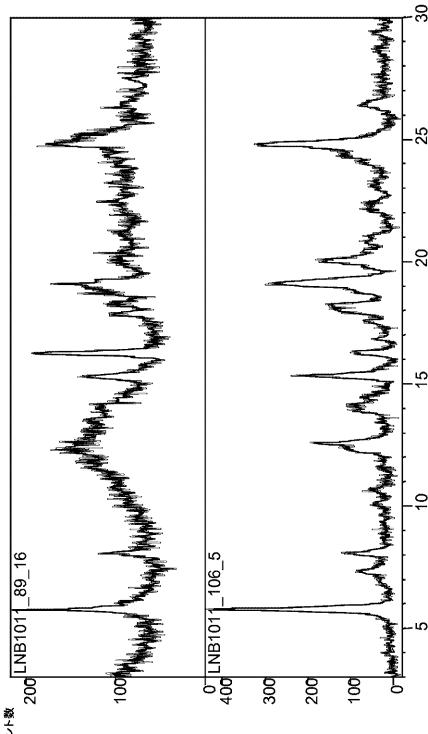


Figure 25

【図26】

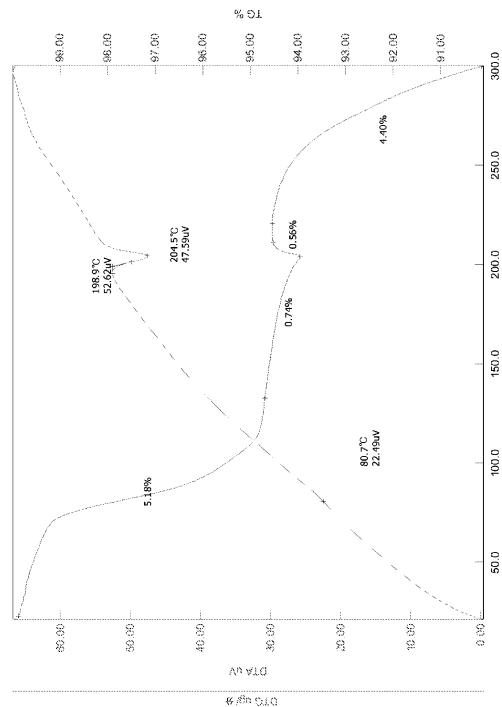


Figure 26

【図27】

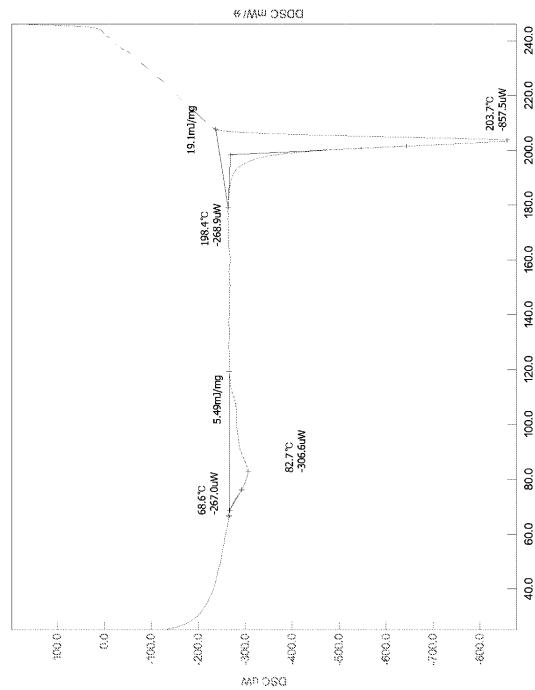


Figure 27

【図28】

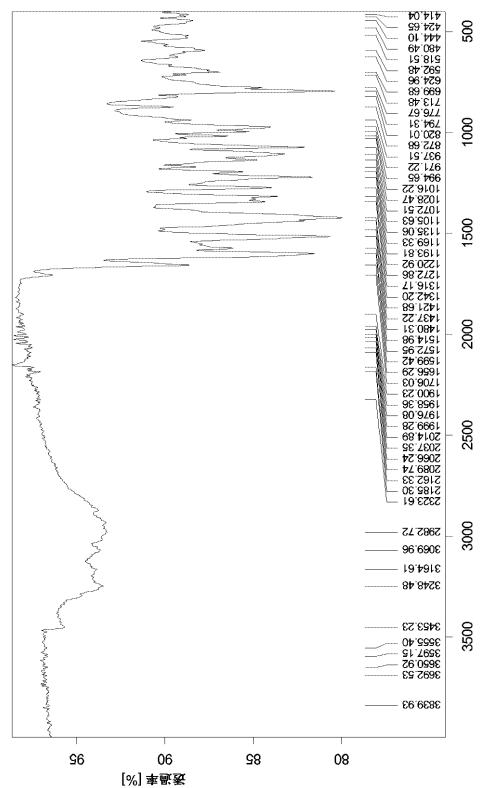


Figure 28

【図29】

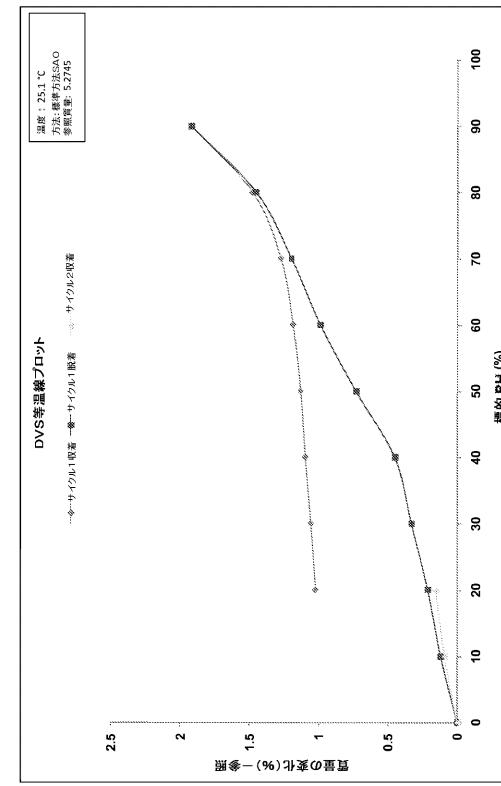
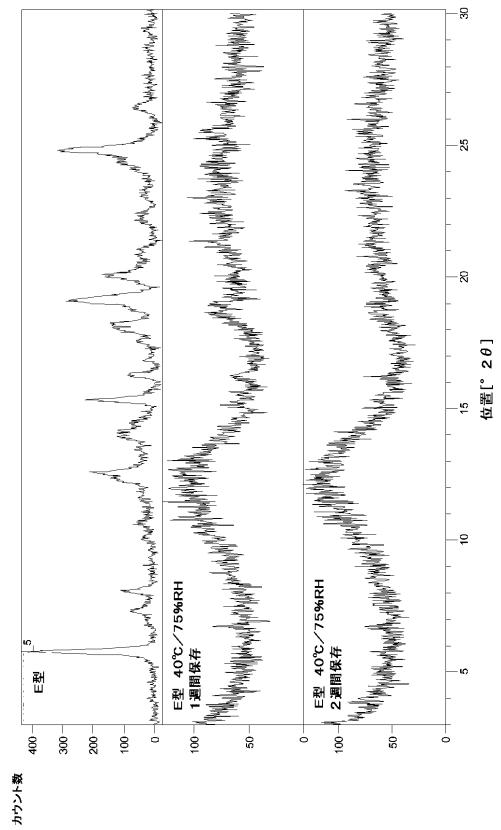
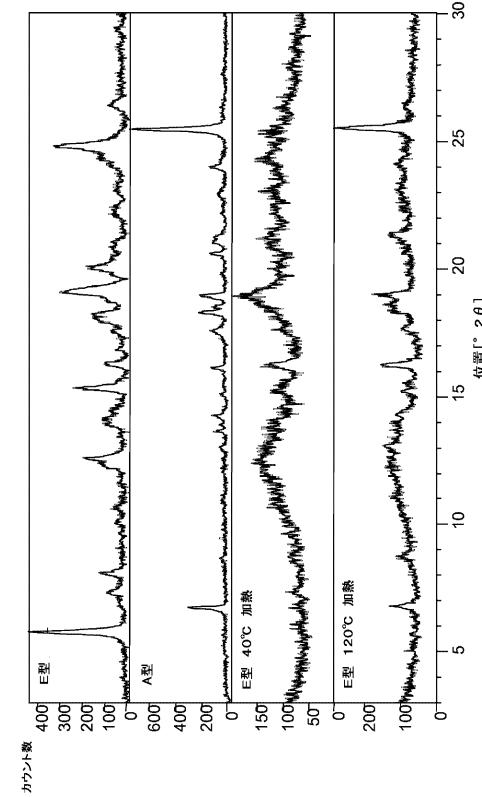


Figure 29

【図30】



【図31】

Figure 30  
Figure 31

【図32】

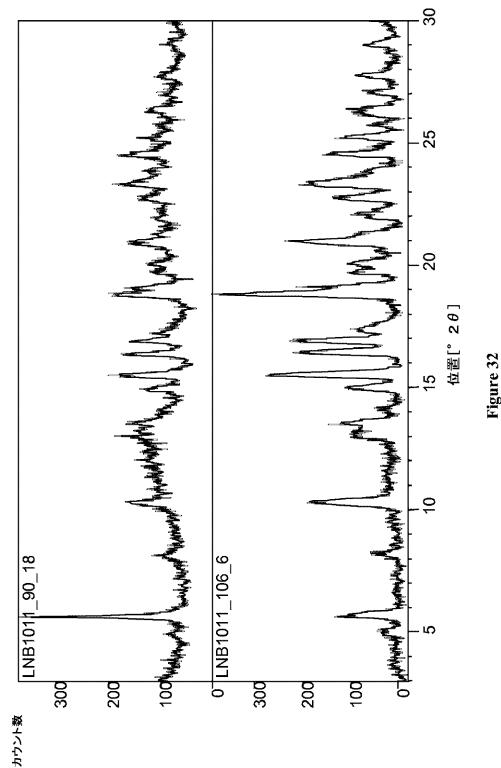


Figure 32

【図33】

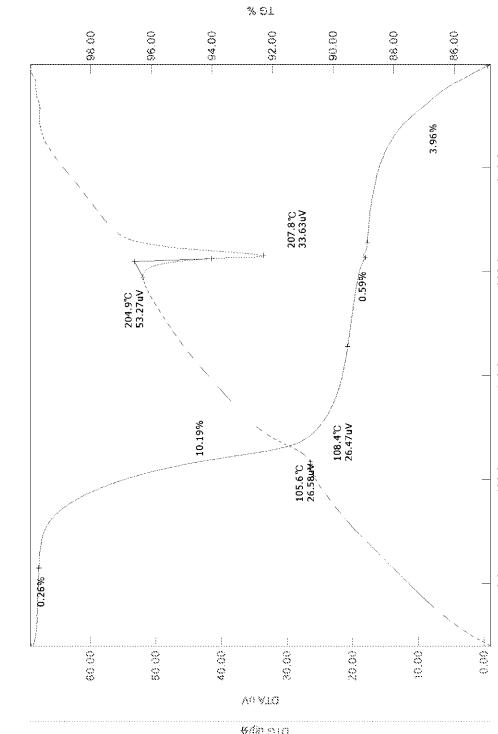
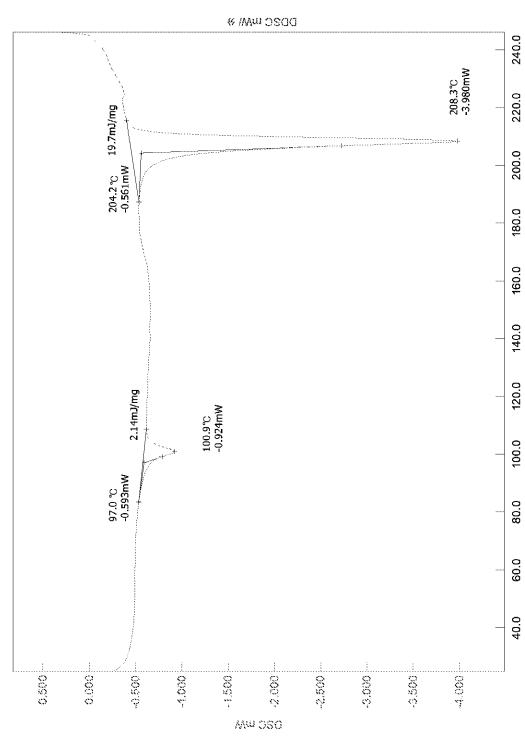


Figure 33

【図34】



【図35】

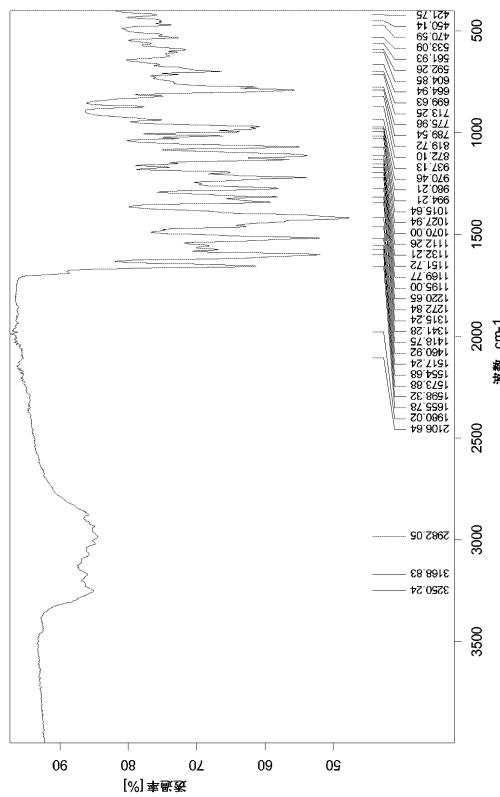


Figure 34

Figure 35

【図36】

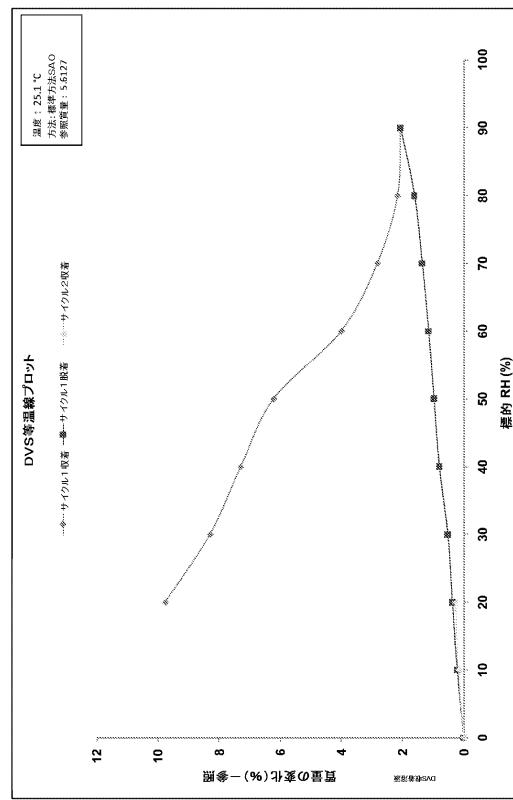


Figure 36

【図37】

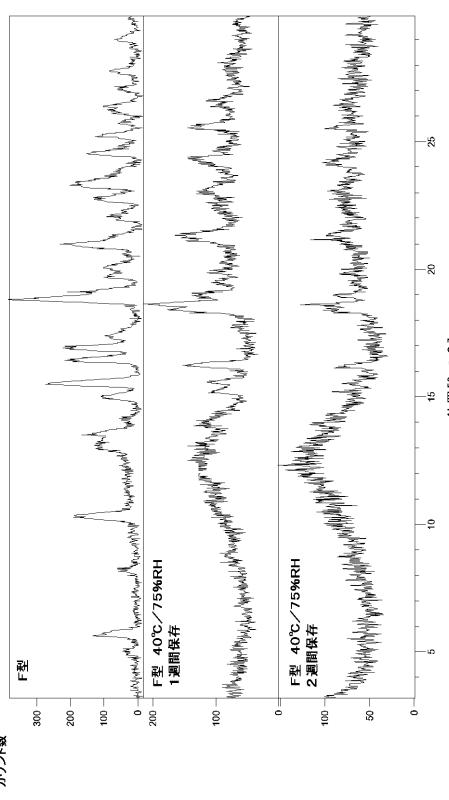
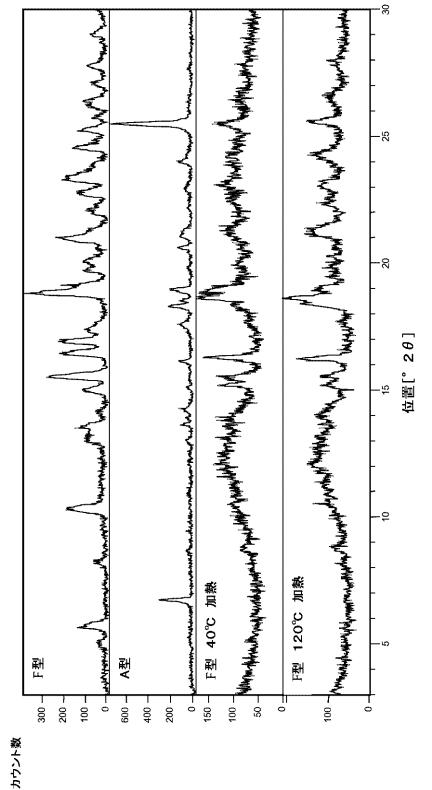
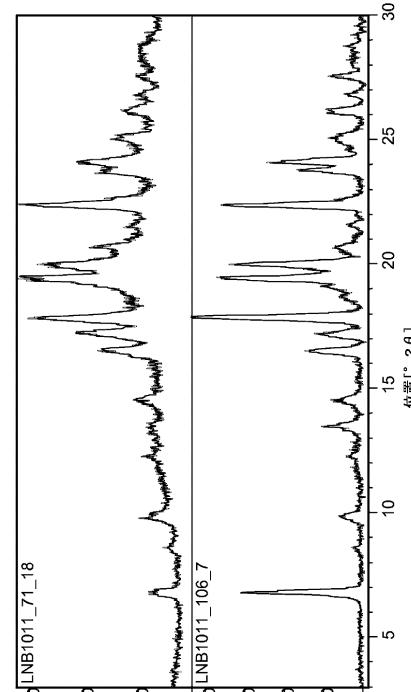


Figure 37

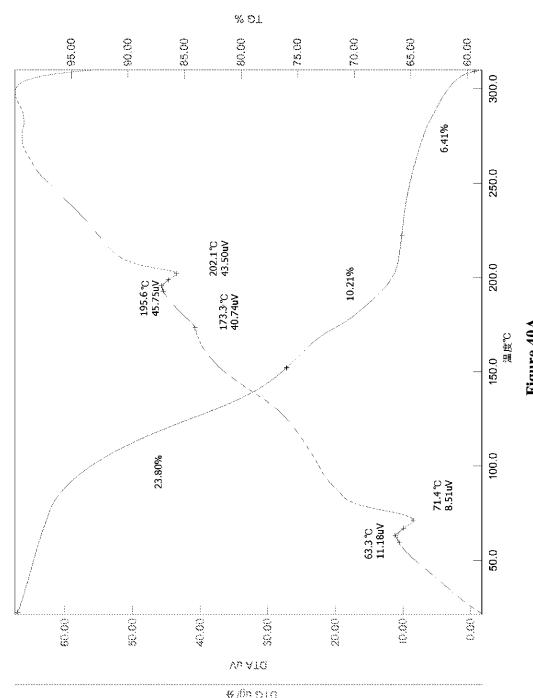
【図38】



【図39】



【図40A】



【図40B】

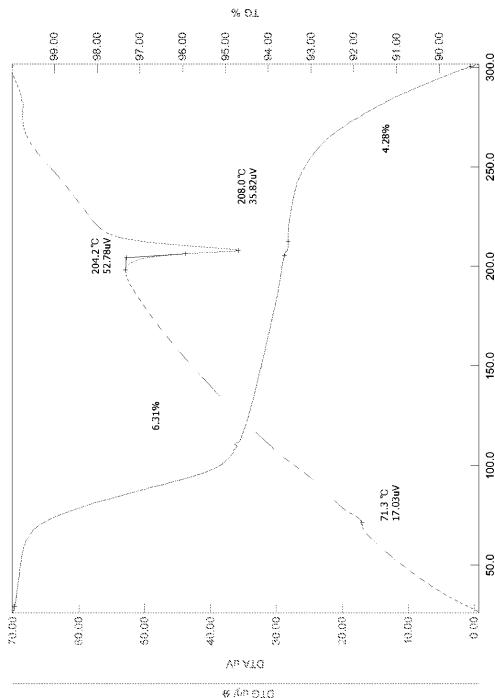


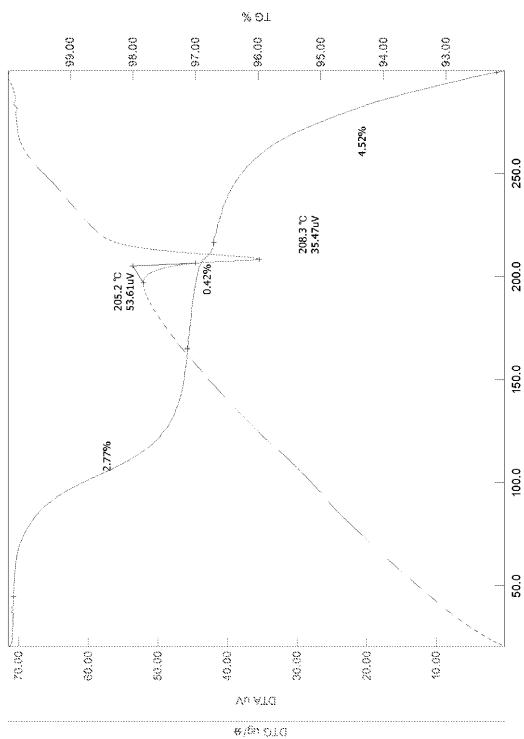
Figure 38

Figure 39

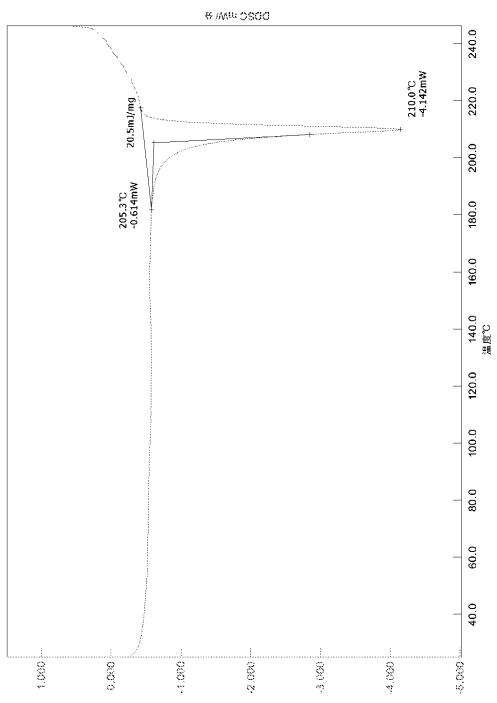
Figure 40A

Figure 40B

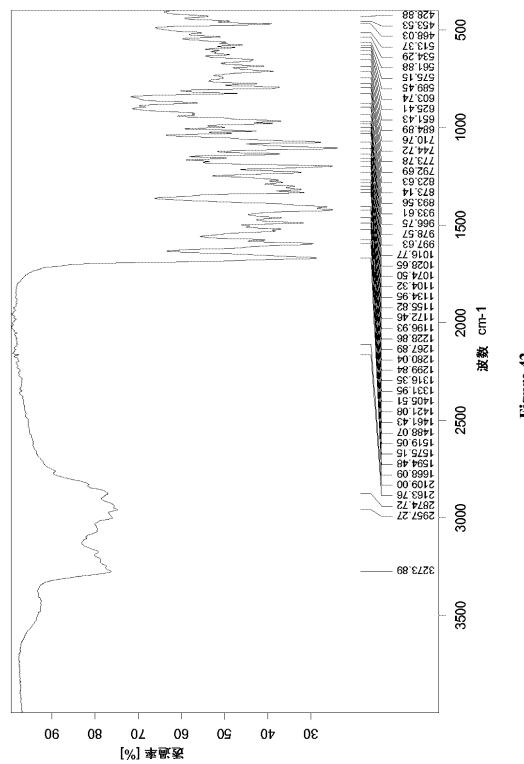
【図40C】



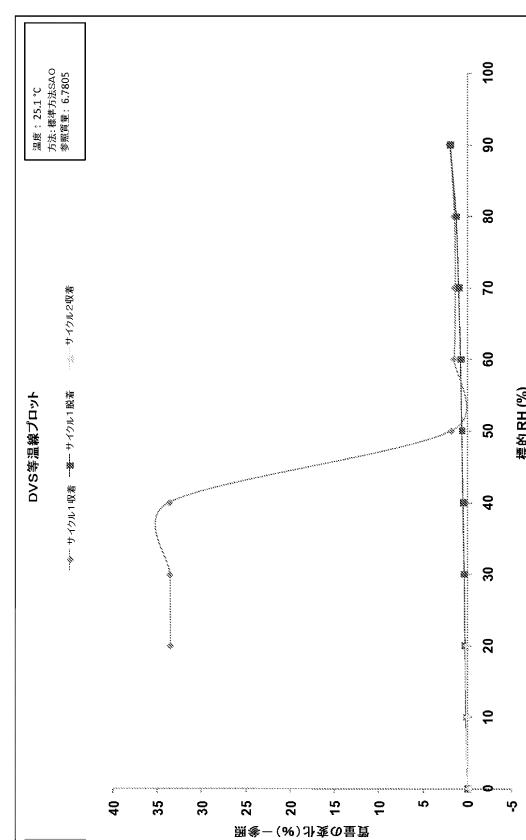
【図41】



【 図 4 2 】

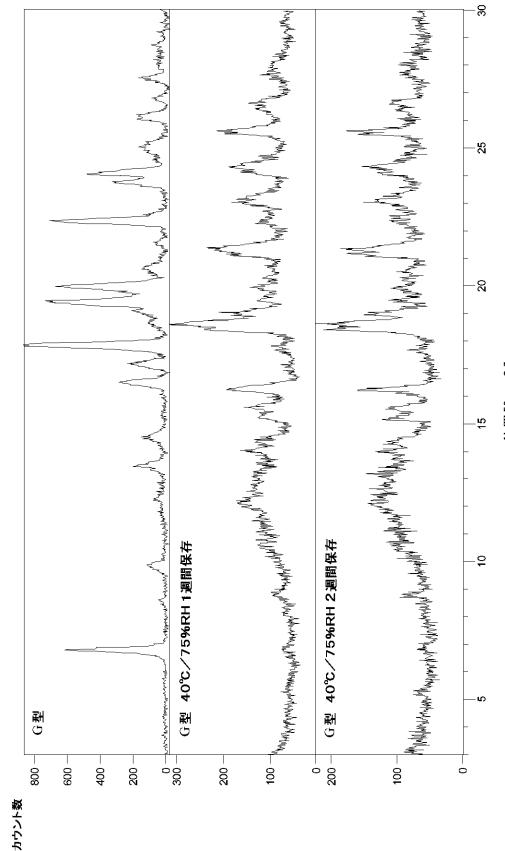


【図43】



12

【図44】



【図45】

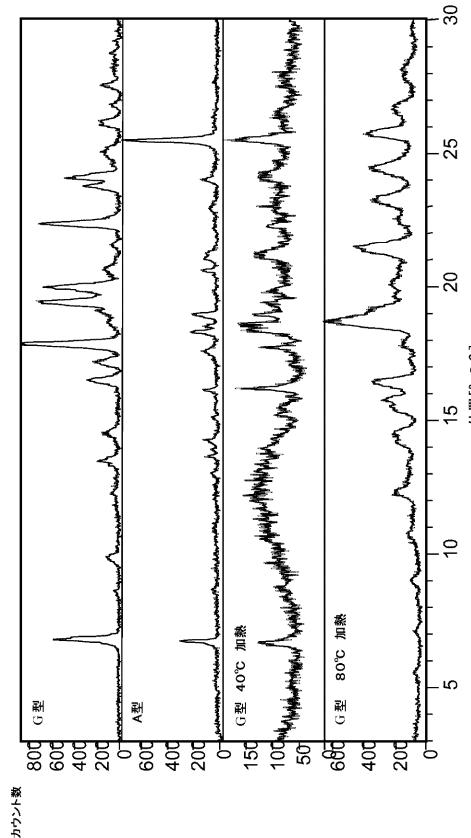


Figure 45

【図46】

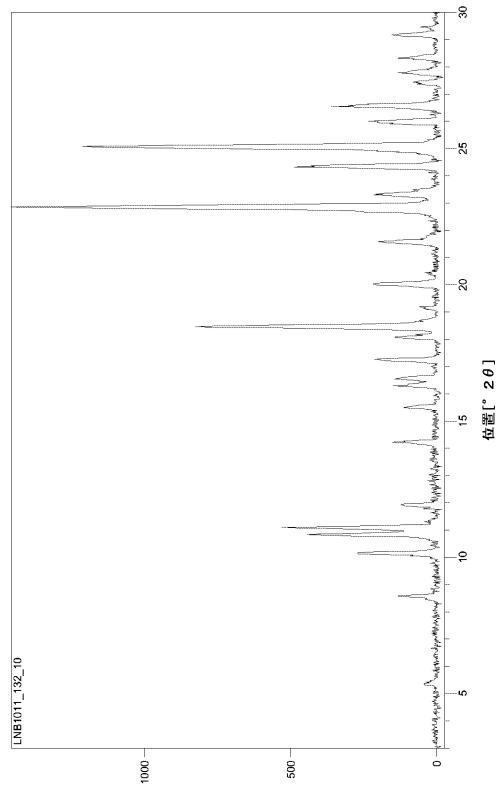


Figure 46

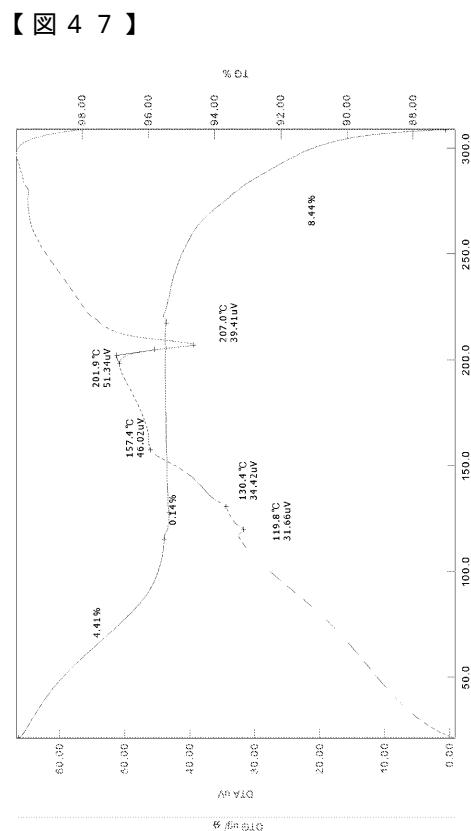


Figure 47

【図48】

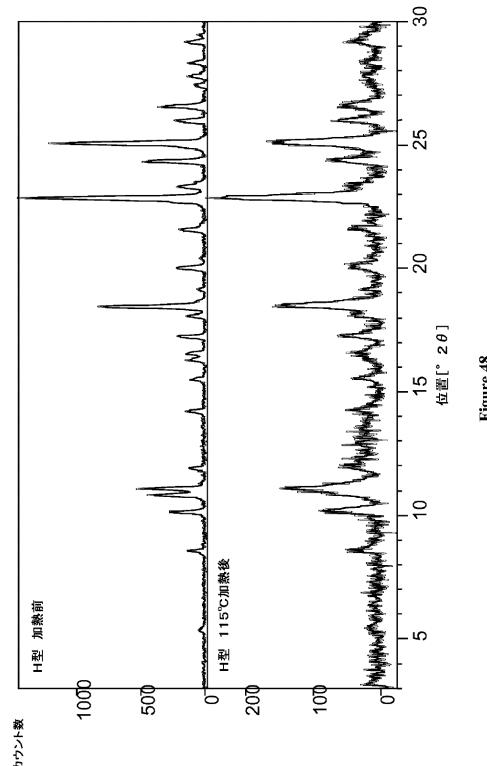


Figure 48

【図49】

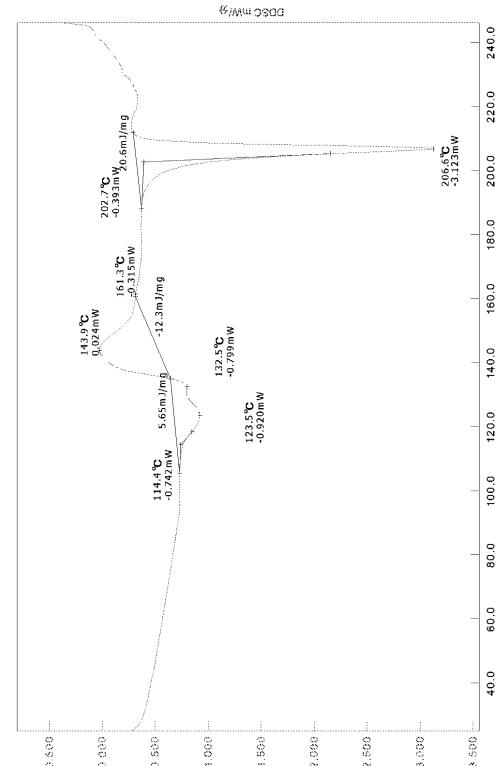


Figure 49

【図50】

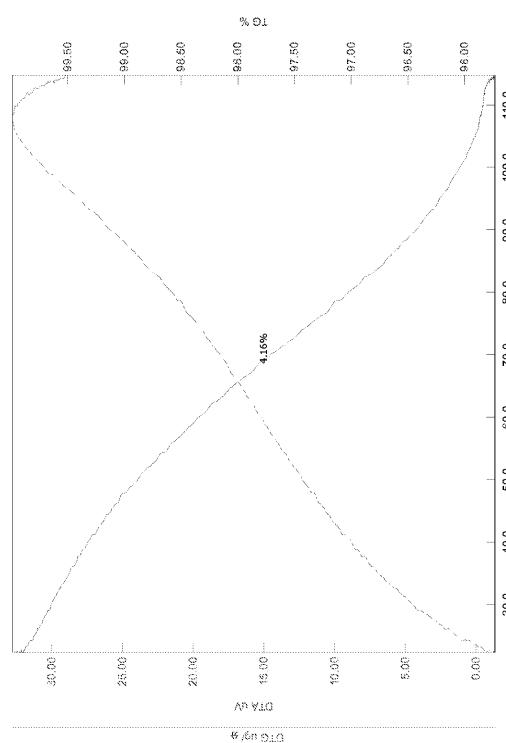


Figure 50

【図51】

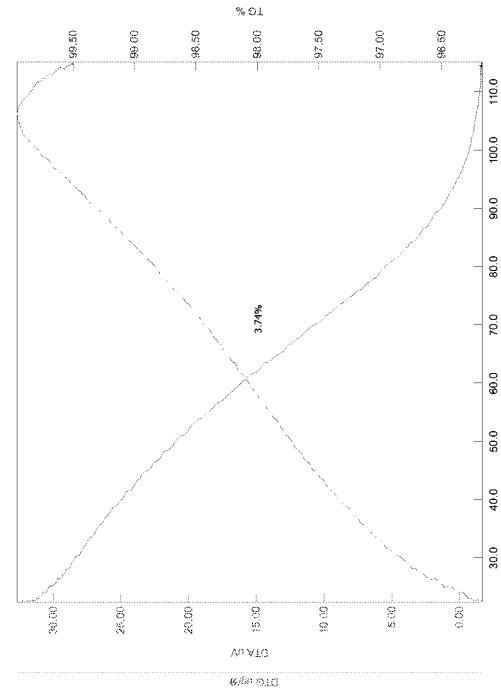


Figure 51

【図52】

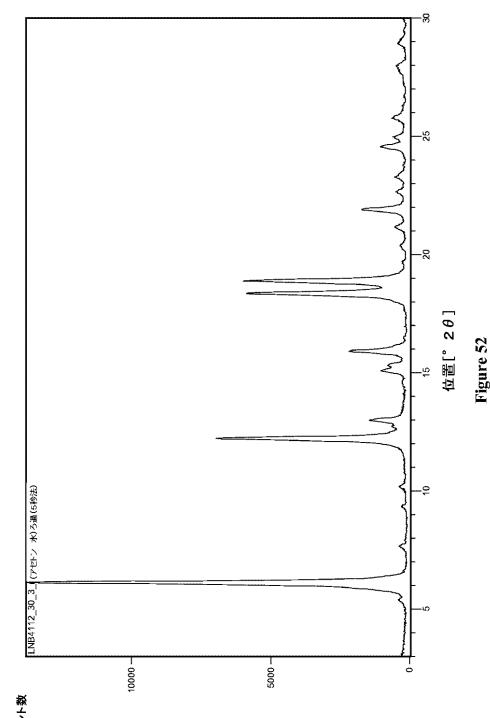


Figure 52

【図54】

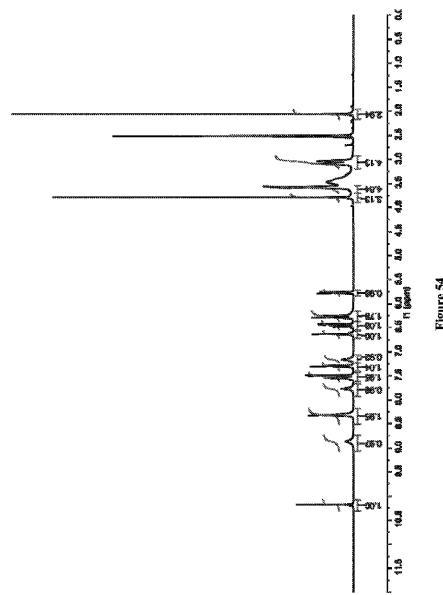


Figure 54

【図55】

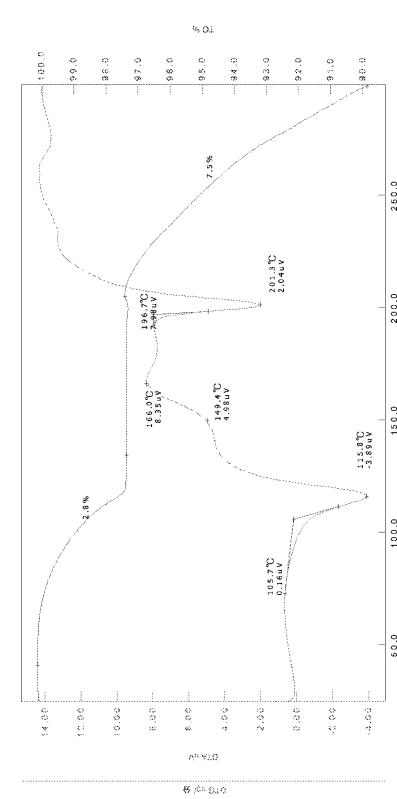


Figure 55

Figure 53

【図56】

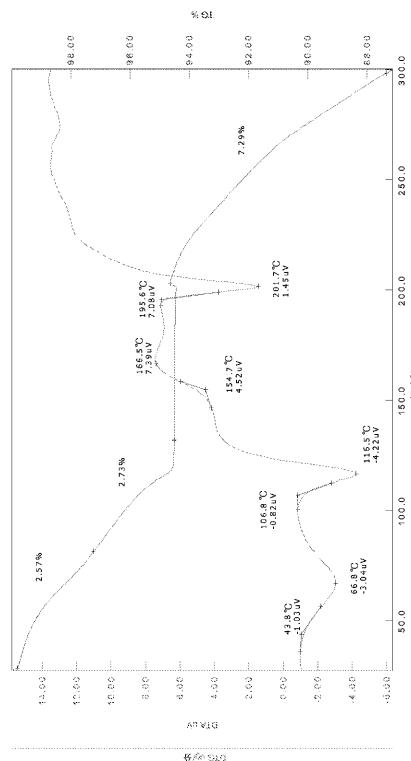


Figure 56

【図57】

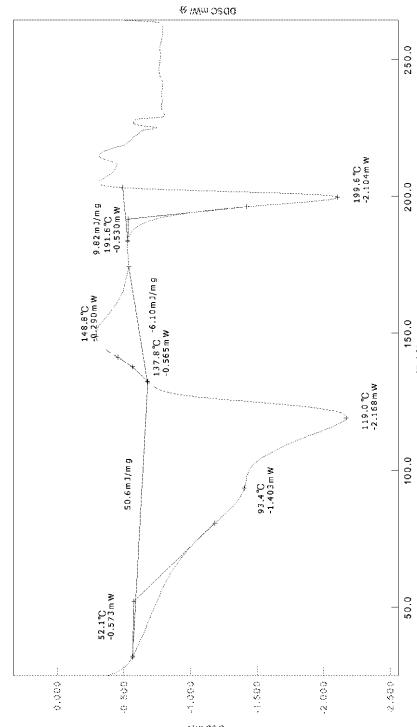


Figure 57

【図5-8】

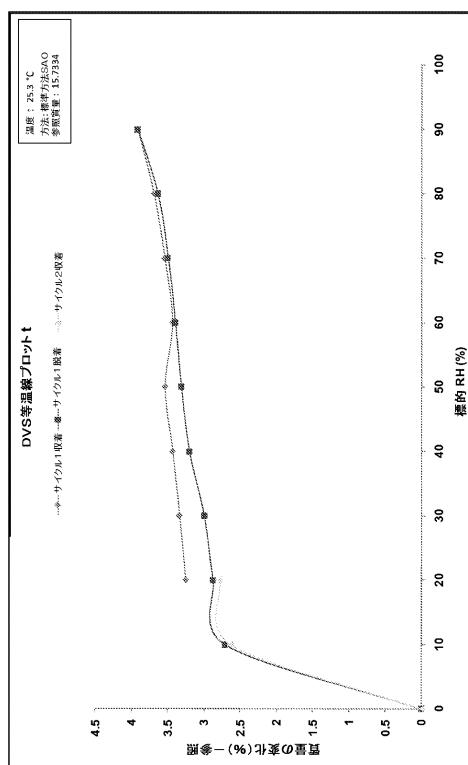


Figure 58

【図59】

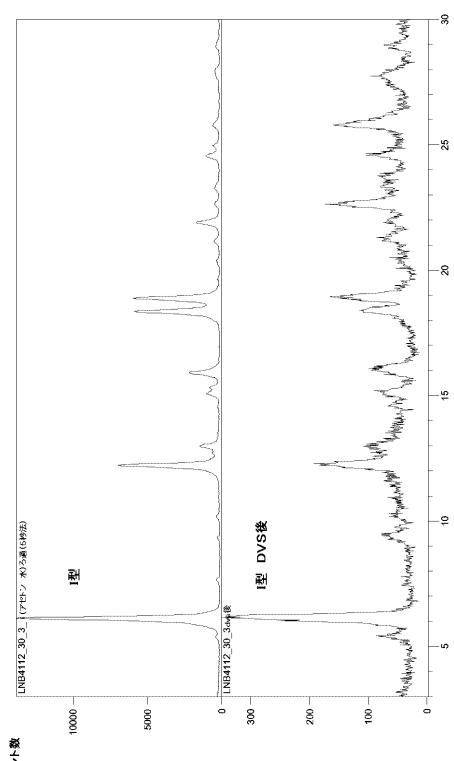
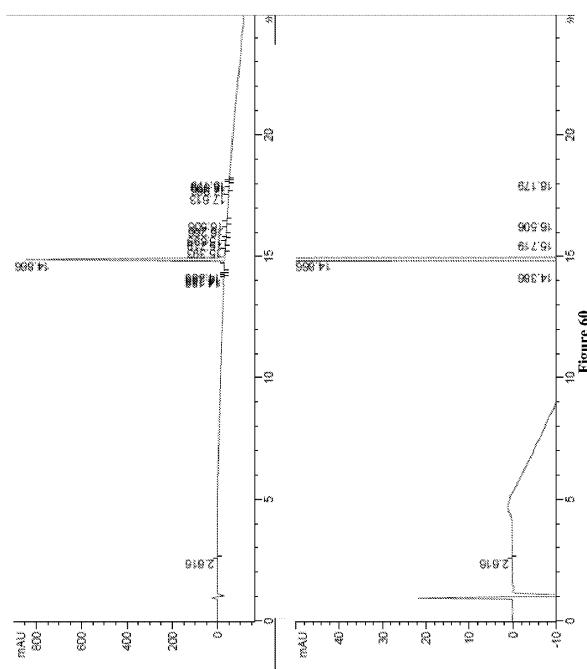
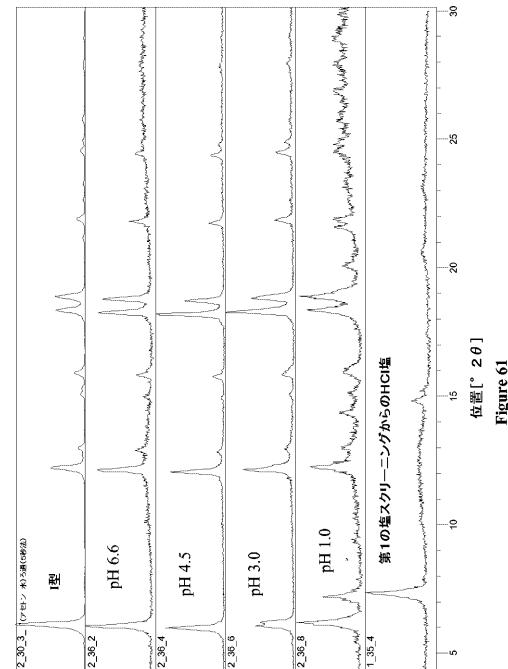


Figure 50

【図60】



【図61】



【図62】

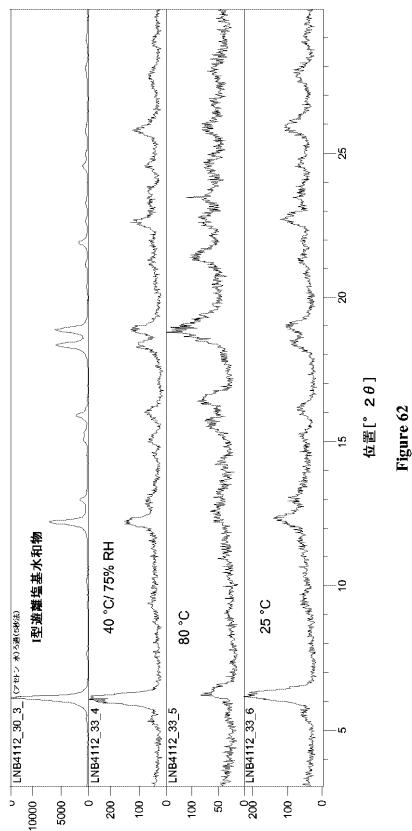


Figure 62

【図63】

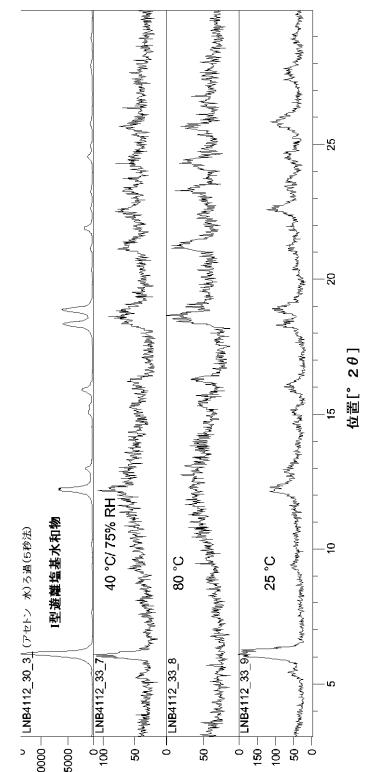


Figure 63

Figure 61

Figure 60

---

フロントページの続き

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ライ, メイ

アメリカ合衆国 コロラド 80504, ロングモント, ネオン フォレスト サークル 1  
038

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 國際公開第2010/129053 (WO, A2)

國際公開第2012/021444 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

A 61 K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )