

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5460689号
(P5460689)

(45) 発行日 平成26年4月2日 (2014.4.2)

(24) 登録日 平成26年1月24日 (2014.1.24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/94 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

C O 7 D 239/94 C S P

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 1/04

請求項の数 28 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-501089 (P2011-501089)
 (86) (22) 出願日 平成21年3月25日 (2009.3.25)
 (65) 公表番号 特表2011-515421 (P2011-515421A)
 (43) 公表日 平成23年5月19日 (2011.5.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2009/000317
 (87) 国際公開番号 W02009/117899
 (87) 国際公開日 平成21年10月1日 (2009.10.1)
 審査請求日 平成24年3月23日 (2012.3.23)
 (31) 優先権主張番号 200810043189.7
 (32) 優先日 平成20年3月25日 (2008.3.25)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 508252745
 上海艾力斯医薬科技有限公司
 中華人民共和国上海市張江高科技園区哈雷
 路 1 1 1 8 号 5 楼
 (74) 代理人 110001195
 特許業務法人深見特許事務所
 (72) 発明者 郭 建 輝
 中華人民共和国上海市張江高科技園区哈雷
 路 1 1 1 8 号 5 楼
 (72) 発明者 姜 勇
 中華人民共和国上海市張江高科技園区哈雷
 路 1 1 1 8 号 5 楼

審査官 伊藤 幸司

最終頁に続く

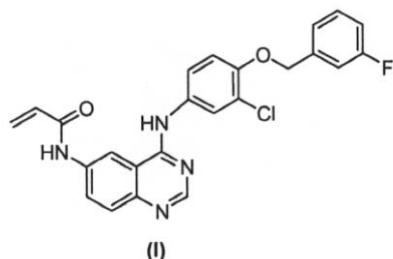
(54) 【発明の名称】 4-フェニルアミノキナゾリン誘導体の多形、その調製方法、およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で示される、結晶性の N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの p - トルエン
 スルホン酸塩。

【化 1】



【請求項 2】

N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエン
 スルホン酸塩の A 型結晶、
 すなわち、粉末 X 線回折パターンが、5 . 9 2 ± 0 . 1 0、8 . 6 4 ± 0 . 1 0、1 1 .
 8 6 ± 0 . 1 0、1 6 . 5 8 ± 0 . 1 0、1 6 . 9 4 ± 0 . 1 0、1 7 . 8 6 ± 0 . 1 0
 、1 9 . 1 2 ± 0 . 1 0、1 9 . 6 6 ± 0 . 1 0、2 0 . 1 2 ± 0 . 1 0、2 3 . 4 2 ±

0.10、24.14 ± 0.10、24.80 ± 0.10、および 26.76 ± 0.10 の回折角 2θ (°) にピークを有することを特徴とする A 型。

【請求項 3】

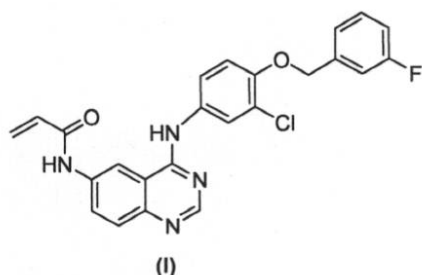
粉末 X 線回折パターンが、9.80 ± 0.10、13.28 ± 0.10、14.78 ± 0.10、17.36 ± 0.10、18.62 ± 0.10、21.62 ± 0.10、22.12 ± 0.10、22.38 ± 0.10、23.14 ± 0.10、25.20 ± 0.10、27.24 ± 0.10、28.34 ± 0.10、28.78 ± 0.10、33.12 ± 0.10、および 41.70 ± 0.10 の回折角 2θ (°) にもピークを有することを特徴とする、請求項 2 に記載の A 型。

【請求項 4】

以下の工程を含む、請求項 2 または 3 に記載の A 型の調製方法：

(a) 式 (I) の化合物を有機溶媒に溶解させて、溶液を生成させる工程；

【化 2】



(b) 攪拌下、式 (I) の化合物と p - トルエンスルホン酸のモル比を 1 : 1 ~ 6 の範囲に制御して、該有機溶液中、p - トルエンスルホン酸から作成した溶液を滴下する工程；
および

(c) 結晶性の沈殿を得て、その結晶をろ過し、洗浄して、目的の結晶を得る工程。

【請求項 5】

工程 (b) において、式 (I) の化合物と p - トルエンスルホン酸のモル比を 1 : 3 ~ 6 の範囲に制御する、請求項 4 に記載の A 型の調製方法。

【請求項 6】

該有機溶媒が、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、アセトニトリル、DMSO、DMF、プロパンジオール、およびこれらの混合物からなる群から選択される；および/または

工程 (a) における式 (I) の化合物の溶液が、3 ~ 8 g / 100 mL の濃度である；
および/または

工程 (b) における p - トルエンスルホン酸の溶液が、10 ~ 30 g / 100 mL の濃度である

ことを特徴とする、請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 7】

該有機溶媒が、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールとの混合物、テトラヒドロフランとエタノールとの混合物からなる群から選択される；および/または

工程 (a) における式 (I) の化合物の溶液が、4 ~ 6 g / 100 mL の濃度である；
および/または

工程 (b) における p - トルエンスルホン酸の溶液が、15 ~ 25 g / 100 mL の濃度である

ことを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

該有機溶媒が、体積比が 1 : 1 ~ 3 のテトラヒドロフランとメタノールとの混合物であることを特徴とする、請求項 6 または 7 に記載の方法。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

該有機溶媒が、体積比が 1 : 2 ~ 3 のテトラヒドロフランとメタノールとの混合物であることを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩の B 型結晶、すなわち、粉末 X 線回折パターンが、 4.72 ± 0.10 、 17.04 ± 0.10 、 19.32 ± 0.10 、および 24.12 ± 0.10 の回折角 2θ (°) にピークを有することを特徴とする B 型。

【請求項 11】

粉末 X 線回折パターンが、 7.92 ± 0.10 、 9.54 ± 0.10 、 11.90 ± 0.10 、 12.94 ± 0.10 、 14.34 ± 0.10 、 15.32 ± 0.10 、 17.88 ± 0.10 、 20.00 ± 0.10 、 21.80 ± 0.10 、 22.42 ± 0.10 、 25.08 ± 0.10 、 25.80 ± 0.10 、 27.28 ± 0.10 、 28.00 ± 0.10 、および 28.44 ± 0.10 の回折角 2θ (°) にもピークを有することを特徴とする、請求項 10 に記載の B 型。

【請求項 12】

以下の工程を含む、請求項 10 または 11 に記載の B 型の調製方法：

(a) 請求項 2 または 3 に記載の N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩の A 型結晶を、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合物に、加熱して溶解させて、溶液を生成させる工程；

(b) 該溶液を $40 \sim 80$ の温度で、1 ~ 2 時間保温する工程；および

(c) 該溶液を冷却し、結晶性の沈殿を得て、その得られた混合物を放置して、結晶をろ過し、洗浄して、目的の結晶を得る工程。

【請求項 13】

該プロトン性溶媒が、水、または水とアルコールとの混合物である；および / または該非プロトン性溶媒が、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、DMF、およびこれらの混合物からなる群から選択される；および / または

工程 (a) における N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩の A 型結晶の溶液が、 $2 \sim 10 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ の濃度である；および / または

プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合物における該プロトン性溶媒と該非プロトン性溶媒の体積比が、1 : 2 ~ 4 である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

工程 (a) における N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩の A 型結晶の溶液が、 $4 \sim 8 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ の濃度である；および / または

プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合物における該プロトン性溶媒と該非プロトン性溶媒の体積比が、1 : 3 ~ 4 である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

該プロトン性溶媒が水であり；該非プロトン性溶媒がテトラヒドロフランであり；該プロトン性溶媒と該非プロトン性溶媒の体積比が 1 : 2 ~ 4 であり；および、工程 (a) における N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩の A 型結晶の溶液が、 $2 \sim 10 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ の濃度であることを特徴とする、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

該プロトン性溶媒が水であり；該非プロトン性溶媒がテトラヒドロフランであり；該プロトン性溶媒と該非プロトン性溶媒の体積比が1：3～4であり；および、工程（a）におけるN - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のA型結晶の溶液が、4～8 g / 100 mLの濃度であることを特徴とする、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のC型結晶、すなわち、粉末X線回折パターンが、 3.40 ± 0.10 、 6.82 ± 0.10 、 7.58 ± 0.10 、 11.30 ± 0.10 、 14.84 ± 0.10 、 15.24 ± 0.10 、 17.28 ± 0.10 、 17.86 ± 0.10 、 18.34 ± 0.10 、 20.32 ± 0.10 、 22.96 ± 0.10 、 23.50 ± 0.10 、 24.12 ± 0.10 、 24.62 ± 0.10 、および 25.86 ± 0.10 の回折角 2θ （°）にピークを有することを特徴とするC型。

10

【請求項18】

粉末X線回折パターンが、 9.04 ± 0.10 、 10.26 ± 0.10 、 22.44 ± 0.10 、 25.06 ± 0.10 、 26.98 ± 0.10 、 28.62 ± 0.10 、および 29.98 ± 0.10 の回折角 2θ （°）にもピークを有することを特徴とする、請求項17に記載のC型。

20

【請求項19】

以下の工程を含む、請求項17または18に記載のC型の調製方法：

（a）請求項2または3に記載のN - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のA型結晶を、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合物に溶解させる工程；

（b）攪拌下、A型とp - トルエンスルホン酸のモル比を1：1～6の範囲に制御して、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の該混合物中、p - トルエンスルホン酸から作成した溶液を、滴下する工程；および

（c）結晶性の沈殿を得て、その得られた混合物を放置して、結晶をろ過し、洗浄して、目的の結晶を得る工程。

30

【請求項20】

工程（b）において、A型とp - トルエンスルホン酸のモル比を1：3～6の範囲に制御する、請求項19に記載のC型の調製方法。

【請求項21】

該プロトン性溶媒が、水、または水とアルコールとの混合物である；および／または該非プロトン性溶媒が、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、DMF、およびこれらの混合物からなる群から選択される；および／または

工程（a）におけるN - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のA型結晶の溶液が、3～7 g / 100 mLの濃度である；および／または

40

工程（b）におけるp - トルエンスルホン酸の溶液が、10～30 g / 100 mLの濃度である；および／または

プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の該混合物における該プロトン性溶媒と該非プロトン性溶媒の体積比が、1：1～5である、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

工程（a）におけるN - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸

50

塩の A 型結晶の溶液が、 $4 \sim 6 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ の濃度である；および／または
工程 (b) における p - トルエンスルホン酸の溶液が、 $15 \sim 25 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ の濃度である；および／または
プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の該混合物における該プロトン性溶媒と該非プロトン性溶媒の体積比が、 $1 : 3 \sim 4$ である、
請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

工程 (a) における N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩の A 型結晶の溶液が、 $3 \sim 7 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ の濃度であり；工程 (b) における p - トルエンスルホン酸の溶液が、 $10 \sim 30 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ の濃度であり；該プロトン性溶媒が水であり；該非プロトン性溶媒がテトラヒドロフランであり；および、テトラヒドロフランと水の体積比が $1 \sim 5 : 1$ である、請求項 1 9 に記載の方法。

10

【請求項 2 4】

工程 (a) における N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩の A 型結晶の溶液が、 $4 \sim 6 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ の濃度であり；工程 (b) における p - トルエンスルホン酸の溶液が、 $15 \sim 25 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ の濃度であり；該プロトン性溶媒が水であり；該非プロトン性溶媒がテトラヒドロフランであり；および、テトラヒドロフランと水の体積比が $3 \sim 4 : 1$ である、請求項 2 3 に記載の方法。

20

【請求項 2 5】

請求項 1 ～ 3、1 0、1 1、1 7 および 1 8 のいずれか記載の結晶型、ならびに薬学上許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 2 6】

腫瘍の治療および／もしくは予防のための付加的な医薬を 1 つまたはそれ以上、さらに含有する、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

腫瘍の治療および／または予防のための医薬の調製における、請求項 1 ～ 3、1 0、1 1、1 7 および 1 8 のいずれか記載の結晶型の使用。

【請求項 2 8】

30

腫瘍が、乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、胃癌、大腸癌、膵臓癌、および扁平上皮癌からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、4 - フェニルアミノキナゾリン誘導体の多形に関する。特に、本発明は、式 (I) の化合物 (化学名は、N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドである。) の p - トルエンスルホン酸塩の多形、それらの調製方法、該多形を含有する医薬組成物、およびそれらの使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

プロテインチロシンキナーゼ (P T K) は、通常の細胞成長に重要な役割を担っている 1 つのタイプの酵素である。プロテインチロシンキナーゼは、A T P 由来のリン酸基をプロテイン基質の残基に移動させることを触媒する。多くの上皮成長因子受容体 (E G F R) は P T K の作用を有しており、通常の細胞成長の制御にはこれらの受容体と成長因子の相互作用が必要である。しかしながら、E G F R の過剰発現によって、それ自身によるチロシンキナーゼ作用による過剰な細胞増殖が引き起され、最終的には腫瘍が形成されうる。

【0003】

上皮成長因子受容体ファミリーは、構造によって、E G F R (E r b - B 1)、E r b

50

- B 2 (H E R - 2 / n e u)、E r b - B 3 および E r b - B 4 に分類することができる。これらの上皮成長因子受容体のすべては、大多数の癌と関係していることがすでに確かめられている。

【 0 0 0 4 】

異常な受容体キナーゼが癌の病因において重要な作用をしていることから、最近の抗癌剤の研究者は、特定の P T K 阻害剤を可能性のある抗癌治療剤として開発することに注力している。P T K 阻害剤としてのキナゾリン誘導体の将来の癌治療適用のための研究は、広く魅力的になっている。

【 0 0 0 5 】

W O 9 6 / 3 0 3 4 7 (中国特許出願 C N 9 6 1 0 2 9 9 2) および W O 9 6 / 3 3 9 8 0 は、4 - (置換 - フェニルアミノ) - キナゾリン誘導体、これらのプロドラッグ、これらの薬学上許容される塩、および過剰な細胞増殖を原因とする疾患を治療する際のこれらの使用に関する。

【 0 0 0 6 】

W O 9 9 / 0 6 3 7 8、W O 2 0 0 0 / 3 1 0 4 8 および W O 2 0 0 0 / 0 6 5 5 5 (中国特許出願 C N 9 9 8 0 8 9 4 9) はまた、不可逆的な P T K 阻害活性を有する置換キナゾリン誘導体に関する。

【 0 0 0 7 】

W O 2 0 0 6 / 0 7 1 0 1 7 はまた、癌細胞の成長を阻害するいくつかのキナゾリン誘導体を記述する。

【 0 0 0 8 】

W O 2 0 0 7 / 0 8 2 4 3 4 は、新規な 4 - フェニルアミノキナゾリン誘導体および P T K 阻害剤としてのその使用を記載する。また、その中で、実施例 8 で調製された化合物 N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドが、ヒト扁平上皮癌細胞 A 4 3 1、およびヒト乳癌細胞 B T - 4 7 4 について相対的に良い成長抑制効果を有していることが、実験で証明されている。この化合物は、ヌードマウスに移植したヒト扁平上皮癌細胞 A 4 3 1 に対しても腫瘍抑制効果を有している。また、この化合物が E r b - B 2 キナーゼに対しても優れた阻害効果を有していることが、in vitro 実験で証明されている。

【 0 0 0 9 】

結晶型によって、化合物の物理的性質が影響を受ける。異なる結晶格子構造のために、多くの結晶型を有する医薬化合物は、異なる外見 (色、および針状晶、層状晶、粒状晶等の形状) だけではなく、異なる物理的性質 (融点、溶解度、密度、安定性および吸湿性等) も有しうる。その結果、それらは、in vivo で異なる溶解性および吸収性の性質を示し、これによって、医薬化合物の臨床上的効果と安全性にある程度影響を与えるかもしれない。

【 0 0 1 0 】

特定の結晶型は、アモルファス状態または他の結晶型と比較すると、異なる熱力学的な性質を有する。融点測定器、熱重量分析 (T G A) または示差走査熱量測定 (D S C) 等を研究室で用いて熱的特徴を測定することで、特定の結晶型、アモルファス状態、および他の結晶型を区別することができる。特定の結晶型は特別なスペクトル上の特徴を持ちうる。特定の結晶型は、例えば、粉末 X 線回折パターンと I R スペクトルの両方のデータによって特徴付けられる。

【 0 0 1 1 】

上記の文書は、ここにこの開示の中に参照として組み入れられる。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

本発明は、N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド (下記の式 (I) に示した通り)

10

20

30

40

50

p - トルエンスルホン酸塩の新規な多形、それらの調製方法、該多形を含有する医薬組成物、腫瘍の治療および / または予防のための医薬の調製におけるそれらの使用、ならびに哺乳動物における腫瘍の治療および / または予防の方法に関する。

【 0 0 1 3 】

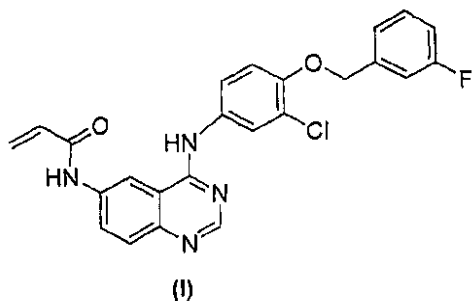
要約すると、本発明は、以下の技術解決手段を提供する。

1 . 式 (I) で示される、結晶性の N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩。

【 0 0 1 4 】

【 化 1 】

10



【 0 0 1 5 】

20

2 . N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩の A 型結晶、すなわち、粉末 X 線回折パターンが、 5.92 ± 0.10 、 8.64 ± 0.10 、 11.86 ± 0.10 、 16.58 ± 0.10 、 16.94 ± 0.10 、 17.86 ± 0.10 、 19.12 ± 0.10 、 19.66 ± 0.10 、 20.12 ± 0.10 、 23.42 ± 0.10 、 24.14 ± 0.10 、 24.80 ± 0.10 、および 26.76 ± 0.10 の回折角 2θ (°) にピークを有することを特徴とする A 型。

【 0 0 1 6 】

3 . 該 A 型の粉末 X 線回折パターンが、 9.80 ± 0.10 、 13.28 ± 0.10 、 14.78 ± 0.10 、 17.36 ± 0.10 、 18.62 ± 0.10 、 21.62 ± 0.10 、 22.12 ± 0.10 、 22.38 ± 0.10 、 23.14 ± 0.10 、 25.20 ± 0.10 、 27.24 ± 0.10 、 28.34 ± 0.10 、 28.78 ± 0.10 、 33.12 ± 0.10 、および 41.70 ± 0.10 の回折角 2θ (°) にもピークを有することを特徴とする、技術解決手段 2 記載の A 型。

30

【 0 0 1 7 】

4 . 該 A 型が、図 1 に実質的に示される粉末 X 線回折パターンを有することを特徴とする、技術解決手段 2 または 3 記載の A 型。

【 0 0 1 8 】

5 . 該 A 型が、図 5 に実質的に示される IR スペクトルをも有することを特徴とする、技術解決手段 4 記載の A 型。

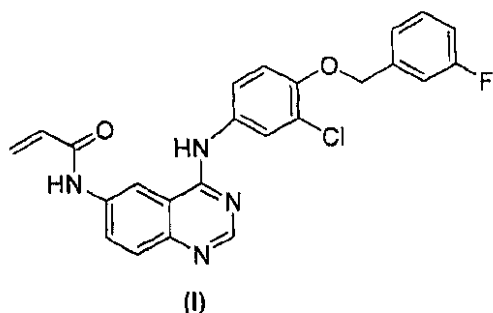
40

【 0 0 1 9 】

6 . 以下の工程を含む、技術解決手段 2 ~ 5 のいずれか記載の A 型の調製方法：
(a) 下式 (I) で示される化合物を有機溶媒に溶解させて、溶液を生成させる工程；

【 0 0 2 0 】

【化 2】



10

【0021】

(b) 攪拌下、式(I)の化合物とp-トルエンスルホン酸のモル比を1:1~6、好ましくは1:3~6の範囲に制御して、該有機溶液中、p-トルエンスルホン酸から作成した溶液を滴下する工程；および

(c) 結晶性の沈殿を得て、その結晶をろ過し、洗浄して、目的の結晶を得る工程。

【0022】

7. 該有機溶媒が、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、アセトニトリル、DMSO、DMF、プロパンジオール、およびこれらの混合物からなる群、好ましくは、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールとの混合物、テトラヒドロフランとエタノールとの混合物からなる群から選択されることを特徴とする、技術解決手段6記載の方法。

20

【0023】

8. 該有機溶媒が、体積比が1:1~3、好ましくは1:2~3のテトラヒドロフランとメタノールとの混合物である、技術解決手段7記載の方法。

【0024】

9. 工程(a)における式(I)の化合物の溶液が、3~8g/100mL、好ましくは4~6g/100mLの濃度であることを特徴とする、技術解決手段6~8のいずれか記載の方法。

【0025】

10. 工程(b)におけるp-トルエンスルホン酸の溶液が、10~30g/100mL、好ましくは15~25g/100mLの濃度であることを特徴とする、技術解決手段6~9のいずれか記載の方法。

30

【0026】

11. N-{4-[3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)フェニルアミノ]-キナゾリン-6-イル}-アクリルアミド p-トルエンスルホン酸塩のB型結晶、すなわち、粉末X線回折パターンが、 4.72 ± 0.10 、 17.04 ± 0.10 、 19.32 ± 0.10 、および 24.12 ± 0.10 の回折角 2θ (°)にピークを有することを特徴とするB型。

40

【0027】

12. 粉末X線回折パターンが、 7.92 ± 0.10 、 9.54 ± 0.10 、 11.90 ± 0.10 、 12.94 ± 0.10 、 14.34 ± 0.10 、 15.32 ± 0.10 、 17.88 ± 0.10 、 20.00 ± 0.10 、 21.80 ± 0.10 、 22.42 ± 0.10 、 25.08 ± 0.10 、 25.80 ± 0.10 、 27.28 ± 0.10 、 28.00 ± 0.10 、および 28.44 ± 0.10 の回折角 2θ (°)にもピークを有することを特徴とする、技術解決手段11記載のB型。

【0028】

13. 該B型が、図2に実質的に示される粉末X線回折パターンを有することを特徴とする、技術解決手段11または12記載のB型。

50

【 0 0 2 9 】

14. 該B型が、図6に実質的に示されるIRスペクトルをも有することを特徴とする、技術解決手段13記載のB型。

【 0 0 3 0 】

15. 以下の工程を含む、技術解決手段11～14のいずれか記載のB型の調製方法：
(a) 技術解決手段2～5のいずれか記載のN - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のA型結晶を、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合物に、加熱して溶解させて、溶液を生成させる工程；
(b) 該溶液を40～80 の温度で、1～2時間保温する工程；および
(c) 該溶液を冷却し、結晶性の沈殿を得て、その得られた混合物を放置して、結晶をろ過し、洗浄して、目的の結晶を得る工程。

10

【 0 0 3 1 】

16. 該プロトン性溶媒が、水、または水とアルコールとの混合物である、技術解決手段15記載の方法。

【 0 0 3 2 】

17. 該非プロトン性溶媒が、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、DMF、およびこれらの混合物からなる群から選択される、技術解決手段15または16記載の方法。

【 0 0 3 3 】

18. 工程(a)におけるN - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のA型結晶の溶液が、2～10 g / 100 mL、好ましくは4～8 g / 100 mLの濃度である、技術解決手段15～17のいずれか記載の方法。

20

【 0 0 3 4 】

19. プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の該混合物における該プロトン性溶媒と該非プロトン性溶媒の体積比が、1：2～4、好ましくは1：3～4であることを特徴とする、技術解決手段15～18のいずれか記載の方法。

【 0 0 3 5 】

20. N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のC型結晶、すなわち、粉末X線回折パターンが、 3.40 ± 0.10 、 6.82 ± 0.10 、 7.58 ± 0.10 、 11.30 ± 0.10 、 14.84 ± 0.10 、 15.24 ± 0.10 、 17.28 ± 0.10 、 17.86 ± 0.10 、 18.34 ± 0.10 、 20.32 ± 0.10 、 22.96 ± 0.10 、 23.50 ± 0.10 、 24.12 ± 0.10 、 24.62 ± 0.10 、および 25.86 ± 0.10 の回折角 2θ (°)にピークを有することを特徴とするC型。

30

【 0 0 3 6 】

21. 粉末X線回折パターンが、 9.04 ± 0.10 、 10.26 ± 0.10 、 22.44 ± 0.10 、 25.06 ± 0.10 、 26.98 ± 0.10 、 28.62 ± 0.10 、および 29.98 ± 0.10 の回折角 2θ (°)にもピークを有することを特徴とする、技術解決手段20記載のC型。

40

【 0 0 3 7 】

22. 該C型が、図3に実質的に示される粉末X線回折パターンを有することを特徴とする、技術解決手段20または21記載のC型。

【 0 0 3 8 】

23. 該C型が、図7に実質的に示されるIRスペクトルをも有することを特徴とする、技術解決手段22記載のC型。

【 0 0 3 9 】

50

24. 以下の工程を含む、技術解決手段20～23のいずれか記載のC型の調製方法：
(a) 技術解決手段2～5のいずれか記載のN-〔4-〔3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)フェニルアミノ〕-キナゾリン-6-イル〕-アクリルアミド p-トルエンスルホン酸塩のA型結晶を、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合物に溶解させる工程；

(b) 攪拌下、該A型とp-トルエンスルホン酸のモル比を1：1～6、好ましくは1：3～6の範囲に制御して、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の該混合物中、p-トルエンスルホン酸から作成した溶液を、滴下する工程；および

(c) 結晶性の沈殿を得て、その得られた混合物を放置して、結晶をろ過し、洗浄して、目的の結晶を得る工程。

10

【0040】

25. 該プロトン性溶媒が、水、または水とアルコールとの混合物である、技術解決手段24記載の方法。

【0041】

26. 該非プロトン性溶媒が、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、DMF、およびこれらの混合物からなる群から選択される、技術解決手段24または25記載の方法。

【0042】

27. 工程(a)におけるN-〔4-〔3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)フェニルアミノ〕-キナゾリン-6-イル〕-アクリルアミド p-トルエンスルホン酸塩のA型結晶の溶液が、3～7g/100mL、好ましくは4～6g/100mLの濃度である、技術解決手段24～26のいずれか記載の方法。

20

【0043】

28. 工程(b)におけるp-トルエンスルホン酸の溶液が、10～30g/100mL、好ましくは15～25g/100mLの濃度である、技術解決手段24～27のいずれか記載の方法。

【0044】

29. プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の該混合物における該プロトン性溶媒と該非プロトン性溶媒の体積比が、1：1～5、好ましくは1：3～4であることを特徴とする、技術解決手段24～28のいずれか記載の方法。

30

【0045】

30. 技術解決手段1～5、11～14、および20～23のいずれか記載の結晶型、ならびに薬学上許容される担体を含む医薬組成物。

【0046】

31. 腫瘍の治療および/もしくは予防のための付加的な医薬を1つまたはそれ以上、さらに含有する、技術解決手段30記載の医薬組成物。

【0047】

32. 腫瘍の治療および/または予防のための医薬の調製における、技術解決手段1～5、11～14、および20～23のいずれか記載の結晶型の使用。

【0048】

40

33. それが必要な哺乳動物に、技術解決手段1～5、11～14、および20～23のいずれか記載の結晶型を、治療および/または予防に有効な量、投与することを含む、哺乳動物における腫瘍の治療および/または予防のための方法。

【0049】

34. 腫瘍が、乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、胃癌、大腸癌、膵臓癌、および扁平上皮癌からなる群から選択される、技術解決手段32記載の使用、または技術解決手段33の方法。

【発明を実施するための形態】

【0050】

具体的には、本発明の第1の側面に従って、式(I)の化合物のp-トルエンスルホン

50

酸塩の結晶が提供され、またそれぞれ A 型、B 型および C 型と命名される式 (I) の化合物の p - トルエンスルホン酸塩の 3 つの多形が提供される。

【0051】

最初に、本発明は、 5.92 ± 0.10 、 8.64 ± 0.10 、 11.86 ± 0.10 、 16.58 ± 0.10 、 16.94 ± 0.10 、 17.86 ± 0.10 、 19.12 ± 0.10 、 19.66 ± 0.10 、 20.12 ± 0.10 、 23.42 ± 0.10 、 24.14 ± 0.10 、 24.80 ± 0.10 、および 26.76 ± 0.10 の回折角 2θ (°) に高い強度のピークを有する粉末 X 線回折パターンを持つ結晶を提供する。この結晶は本出願において A 型と定義される。

【0052】

上記の特徴的な高い強度の回折ピークに加えて、該 A 型の粉末 X 線回折パターンは、 9.80 ± 0.10 、 13.28 ± 0.10 、 14.78 ± 0.10 、 17.36 ± 0.10 、 18.62 ± 0.10 、 21.62 ± 0.10 、 22.12 ± 0.10 、 22.38 ± 0.10 、 23.14 ± 0.10 、 25.20 ± 0.10 、 27.24 ± 0.10 、 28.34 ± 0.10 、 28.78 ± 0.10 、 33.12 ± 0.10 、および 41.70 ± 0.10 の回折角 2θ (°) に中程度の強度のピークをも有する。

【0053】

該 A 型の粉末 X 線回折パターンは、図 1 に実質的に示される。下表に各々の相対強度を記述する。

【0054】

【表 1】

2θ (°)	I/I ₀	2θ (°)	I/I ₀	2θ (°)	I/I ₀	2θ (°)	I/I ₀
5.92	vs	8.64	vs	9.80	m	10.24	w
11.86	s	13.28	m	14.78	m	15.36	w
16.58	vs	16.94	s	17.36	m	17.86	s
18.62	m	19.12	s	19.66	s	20.12	vs
21.62	m	22.12	m	22.38	m	23.14	m
23.42	s	24.14	s	24.80	s	25.20	m
25.90	w	26.76	s	27.24	m	28.34	m
28.78	m	30.14	w	32.06	w	33.12	m
34.94	w	37.58	w	38.94	w	41.70	m
42.74	w	44.22	w				

【0055】

A 型は図 5 に実質的に示される IR スペクトルをも有する。

A 型は融点 245 の黄緑色の結晶性粉末である。

【0056】

加えて、本発明は、 4.72 ± 0.10 、 17.04 ± 0.10 、 19.32 ± 0.10 、および 24.12 ± 0.10 の回折角 2θ (°) に強い強度のピークを有する粉末 X 線回折パターンを持つ別の結晶をも提供する。この結晶は本出願において B 型と定義される。

【0057】

上記の特徴的な高い強度の回折ピークに加えて、該 B 型の粉末 X 線回折パターンは、 7.92 ± 0.10 、 9.54 ± 0.10 、 11.90 ± 0.10 、 12.94 ± 0.10 、 14.34 ± 0.10 、 15.32 ± 0.10 、 17.88 ± 0.10 、 $20.00 \pm$

0.10、21.80±0.10、22.42±0.10、25.08±0.10、25.80±0.10、27.28±0.10、28.00±0.10、および28.44±0.10の回折角2θ(°)に中程度の強度のピークをも有する。

【0058】

B型の粉末X線回折パターンは、図2に実質的に示される。下表に各々の相対強度を記述する。

【0059】

【表2】

2θ(°)	I/I ₀	2θ(°)	I/I ₀	2θ(°)	I/I ₀	2θ(°)	I/I ₀
4.72	vs	7.92	m	8.46	w	9.54	m
11.90	m	12.26	w	12.94	m	14.34	m
15.32	m	17.04	s	17.88	m	18.50	w
19.32	s	20.00	m	20.56	w	21.80	m
22.42	m	24.12	s	25.08	m	25.80	m
26.80	w	27.28	m	28.00	m	28.44	m
29.50	w	30.22	w	31.54	w	42.30	w
44.54	w						

10

20

【0060】

B型は図6に実質的に示されるIRスペクトルをも有する。

B型は融点235.4の淡黄色の結晶性粉末である。

【0061】

加えて、本発明は、3.40±0.10、6.82±0.10、7.58±0.10、11.30±0.10、14.84±0.10、15.24±0.10、17.28±0.10、17.86±0.10、18.34±0.10、20.32±0.10、22.96±0.10、23.50±0.10、24.12±0.10、24.62±0.10、および25.86±0.10の回折角2θ(°)に強い強度のピークを有する粉末X線回折パターンを持つ結晶をも提供する。この結晶は本出願においてC型と定義される。

30

【0062】

上記の特徴的な高い強度の回折ピークに加えて、該C型の粉末X線回折パターンは、9.04±0.10、10.26±0.10、22.44±0.10、25.06±0.10、26.98±0.10、28.62±0.10、および29.98±0.10の回折角2θ(°)に中程度の強度のピークをも有する。

【0063】

C型の粉末X線回折パターンは、図3に実質的に示される。下表に各々の相対強度を記述する。

40

【0064】

【表 3】

$2\theta(^{\circ})$	I/I_0	$2\theta(^{\circ})$	I/I_0	$2\theta(^{\circ})$	I/I_0	$2\theta(^{\circ})$	I/I_0
3.40	vs	4.80	w	6.82	vs	7.58	vs
9.04	m	10.26	m	11.30	s	12.44	w
12.90	w	14.04	w	14.84	s	15.24	s
17.28	vs	17.86	vs	18.34	s	19.05	w
20.32	s	21.36	w	22.44	m	22.96	s
23.50	s	24.12	s	24.62	vs	25.06	m
25.86	vs	26.98	m	28.62	m	29.98	m
31.44	w	33.02	w	34.44	w	37.02	w
37.80	w	38.84	w	44.35	w	46.68	w

10

【0065】

C型は図7に実質的に示されるIRスペクトルをも有する。

C型は融点244の黄色の結晶性粉末である。

20

【0066】

本発明において、上記の3種類の結晶の粉末X線回折パターンは、RIGAKUD/MNX2550VB/PC X線回折測定装置を用いて本技術分野で知られた方法で得られた。

【0067】

粉末X線回折パターンにおいて、各々のピークはブラッグの式に基づく計算で確認され、各々のピーク値は、回折角 $2\theta(^{\circ})$ で測定された。ピーク強度の区分は、各々のピークが同様の大きさであることのみを表す。本発明において、各々の結晶型の回折ピークの高さの中で最も高いピークを、相対強度が100%であり、 I_0 と定義される基礎ピークとした(例えば、A型の基礎ピークとしては図1の5.92の回折角 $2\theta(^{\circ})$ のピーク、B型の基礎ピークとしては図2の4.72の回折角 $2\theta(^{\circ})$ のピーク、C型の基礎ピークとしては図3の25.86の回折角 $2\theta(^{\circ})$ のピーク)。基礎ピークの高さに対する他のピークの高さの比を、相対強度 I/I_0 とした。各々のピークの相対強度の定義を、下表に示した。

30

【0068】

【表 4】

相対強度 I/I_0 (%)	定義
50 ~ 100	Vs (非常に強い)
20 ~ 50	S (強い)
5 ~ 20	M (中程度)
1 ~ 5	W (弱い)

40

【0069】

上記の3つの結晶のIRスペクトルは、FTIR-8400S赤外分光光度計(島津製作所)を用いてKBr錠剤法で、本技術分野で公知の方法で測定された。上記の結晶の融点は、WRS-2A/2マイクロコンピューター融点装置を用いて、本技術分野で公知の方法で測定された。

50

【 0 0 7 0 】

装置または測定者の相違による誤差があるため、本技術分野の通常の知識を有する者は結晶の物理的性質を特徴付けるパラメーターにわずかな差異があることを理解する。従って、上記のパラメーターは本発明で提供される多形を特徴付けるための助けになるだけであって、本発明で提供される多形を限定するものとしてみなされるものではない。

【 0 0 7 1 】

本発明の第2の側面に従って、本発明の3つの多形の調製方法が提供される。

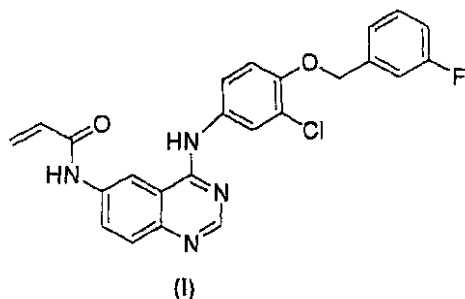
最初に、本発明は、以下の工程を含む、A型の調製方法を提供する：

(a) 式(I)の化合物を有機溶媒に溶解させて、溶液を生成させる工程；

【 0 0 7 2 】

10

【 化 3 】



20

【 0 0 7 3 】

(b) 攪拌下、式(I)の化合物とp-トルエンスルホン酸のモル比を1：1～6、好ましくは1：3～6の範囲に制御して、該有機溶液中、p-トルエンスルホン酸から作成した溶液を滴下する工程；および

(c) 結晶性の沈殿を得て、その結晶をろ過し、洗浄して、目的の結晶であるN-〔4-[3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)フェニルアミノ]-キナゾリン-6-イル〕-アクリルアミド p-トルエンスルホン酸塩のA型結晶を得る工程。

【 0 0 7 4 】

上記の有機溶媒は、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、アセトニトリル、DMSO、DMF、プロパンジオール、およびこれらの混合物からなる群、好ましくは、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールとの混合物、テトラヒドロフランとエタノールとの混合物からなる群から選択され、好ましくはテトラヒドロフランとメタノールとの混合物である。混合物におけるテトラヒドロフランとメタノールの体積比は、特定の結晶化効果を有するものであり、好ましい体積比は、1：1～3、特に1：2～3である。

30

【 0 0 7 5 】

上記工程(a)における式(I)の化合物の溶液は、3～8 g / 100 mL、好ましくは4～6 g / 100 mLの濃度である。

【 0 0 7 6 】

40

上記工程(b)におけるp-トルエンスルホン酸の溶液は、10～30 g / 100 mL、好ましくは15～25 g / 100 mLの濃度である。

【 0 0 7 7 】

一般に、上記調製方法は、冷却、室温または加熱の条件下で実施される。反応温度の選択によって、異なる結晶を形成する効果があることは注目すべきであり、このことは、本技術分野の通常の知識を有する者にも知られている。本発明で用いられる結晶化温度は、-10 から用いられる溶媒の沸点の間であり、好ましくは0～40 である。

【 0 0 7 8 】

さらに、本発明は、以下の工程を含む、B型の調製方法を提供する：

(a) N-〔4-[3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)フェニルアミノ]

50

]-キナゾリン-6-イル}-アクリルアミド p-トルエンスルホン酸塩の上記のA型結晶を、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合物に、加熱して溶解させて、溶液を生成させる工程；

(b) 該溶液を40～80の温度で、1～2時間保温する工程；および

(c) 該溶液を冷却し、結晶性の沈殿を得て、その得られた混合物を放置して、結晶をろ過し、洗浄して、目的の結晶であるN-{4-[3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)フェニルアミノ]-キナゾリン-6-イル}-アクリルアミド p-トルエンスルホン酸塩の上記のB型結晶を得る工程。

【0079】

該プロトン性溶媒は、水、または水とメタノール、エタノール等のアルコールとの混合物であり、特に好ましくは水である。該非プロトン性溶媒は、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、DMF、およびこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくはテトラヒドロフランである。

【0080】

プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合物における該プロトン性溶媒と該非プロトン性溶媒の体積比は、1：2～4、好ましくは1：3～4である。

【0081】

工程(a)におけるA型結晶の溶液は、2～10g/100mL、好ましくは4～8g/100mLの濃度である。

【0082】

通常、上記の冷却は、室温より低い温度までなされなければならない。上記の放置の時間は、B型が完全に沈殿する時が最も好ましく、より良い放置時間は、何度かの実験を通して、本技術分野の通常の知識を有する者にとって容易に決定できる。

【0083】

また、本発明は、以下の工程を含む、C型の調製方法を提供する：

(a) N-{4-[3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)フェニルアミノ]-キナゾリン-6-イル}-アクリルアミド p-トルエンスルホン酸塩の上記のA型結晶を、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の混合物に溶解させる工程；

(b) 攪拌下、該A型とp-トルエンスルホン酸のモル比を1：1～6、好ましくは1：3～6の範囲に制御して、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の該混合物中、p-トルエン

スルホン酸から作成した溶液を、滴下する工程；および

(c) 結晶性の沈殿を得て、その得られた混合物を放置して、結晶をろ過し、洗浄して、目的の結晶を得る工程。

【0084】

該プロトン性溶媒は、水、または水とメタノール、エタノール等のアルコールとの混合物であり、特に好ましくは水である。該非プロトン性溶媒が、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、DMF、およびこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくはテトラヒドロフランである。

【0085】

プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒の該混合物における該プロトン性溶媒と該非プロトン性溶媒の体積比は、1：1～5、好ましくは1：3～4である。

【0086】

工程(a)におけるA型の溶液は、3～7g/100mL、好ましくは4～6g/100mLの濃度である。

【0087】

工程(b)におけるp-トルエンスルホン酸の溶液は、10～30g/100mL、好ましくは15～25g/100mLの濃度である。

【0088】

本発明において、用語「プロトン性溶媒」とは、水酸基(すなわち、-OH)を有する種類の溶媒を表し、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコールであり、好まし

10

20

30

40

50

くは、水または水とメタノールもしくはエタノール等のアルコールとの混合物であり、特に好ましくは水である。用語「非プロトン性溶媒」とは、水酸基を有さない有機溶媒を表し、例えば、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、DMF、およびこれらの混合物であり、好ましくはテトラヒドロフランである。

【0089】

本発明の第3の側面に従って、本発明の結晶/多形および薬学上許容される担体を含む医薬組成物が提供される。さらに、本発明は、治療または予防が必要な哺乳動物に、本発明の結晶/多形を、治療および/または予防に有効な量、投与することを含む、哺乳動物における腫瘍の治療および/または予防のための方法を提供する。

【0090】

該医薬組成物は、経口、経直腸、非経口（例えば、静脈内、筋肉内または皮下）、又は局所のルートで哺乳動物（例えば、ヒト）に投与されうる。医薬組成物が用いられる際、治療または予防に有効な量の本発明の結晶/多形を含む医薬組成物が、治療または予防が必要な哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される。用語「治療または予防に有効な量」とは、獣医もしくは臨床医が求める哺乳動物（例えば、ヒト）の生物学的または医学的な反応に十分な活性化化合物の量を表す。通常の医師、獣医および臨床医は、必要な疾患の治療または予防のための本発明の結晶/多形の有効量を容易に決定することができる。通常、それは、1日当たり0.01~20mg/患者体重kg、好ましくは1日当たり0.1~10mg/患者体重kgである。より具体的には、体重60kgの人の1日投与量は、通常、1~1000mg、好ましくは20~500mgである。具体的な投与量は、投与ルート、患者の年齢、性別、体重および健康状態、治療される特別な状態等の多くの要因に依存することは明らかであり、これらのすべては、熟練した医師の能力の範囲内である。ここで用いられる用語「哺乳動物」とは、ネコ、イヌ、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、マウス、ヒト等を含むが、これらに限定されない。ヒトが特に好ましい。

【0091】

本発明で提供される医薬組成物は、1つまたはそれ以上の腫瘍の治療および/もしくは予防のための他の薬剤をさらに含有してもよい。その腫瘍の治療および/または予防のための他の薬剤としては、シスプラチン等のDNAの化学構造に作用する医薬；メトトレキサート（MTX）、5-フルオロウラシル（5FU）等の核酸合成に影響を与える医薬；アドリマイシン、エピルピシン、アクラシノマイシン、ミトラマイシン等の核酸転写に作用する医薬；パクリタキセル、ビンORELビン等のチューブリン合成に作用する医薬；アミノグルテチミド、レントロン、レトロゾール、アナストロゾール等のアロマトラーゼ酵素の阻害薬；および、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ等の細胞シグナル経路阻害薬から選択してもよい。

【0092】

本発明の結晶/多形および医薬組成物の両方は、経口投与用の固形投与形態、例えばカプセル剤、錠剤、丸剤、粉薬、顆粒剤、ドラジェ剤（dragees）等に製剤化することができる。かかる固形製剤において、本発明で提供される結晶/多形は、少なくとも1つの通常の不活性の賦形剤（または担体）と混合することができる。この不活性の賦形剤（または担体）には、（a）デンプン、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトールおよびケイ酸等の充填剤または溶解剤；（b）ヒドロキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖およびアラビアゴム等の結合剤；（c）グリセリン等の湿潤剤；（d）寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯デンプンまたはキャッサバデンプン、アルギン酸、ケイ酸塩複合物、ポリビニルピロリドンおよび炭酸ナトリウム等の崩壊剤；（e）パラフィン等の遅延させる溶媒；（f）4級アンモニウム塩化合物等の吸収促進剤；（g）セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール等の湿潤剤；（h）カオリン等の吸収剤；および、（i）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、ドデシル硫酸ナトリウムまたはこれらの混合物等の滑沢剤が、含まれるが、これらに限定されない。カプセル剤、錠剤および丸剤は、バッファーをも含むことができる。

【 0 0 9 3 】

錠剤、ドラジェ剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤等の固形投与形態は、腸溶性コーティングまたは本技術分野でよく知られている他の成分等のコーティングおよび外皮成分と共に調製することができる。これらは、乳白剤を含有してもよい。また、消化管の特定の部分に遅延的に、組成物中の活性化化合物の放出を行うことができる。必要に応じて、活性化化合物は、上記賦形剤の1つまたはそれ以上と共に、マイクロカプセルの中に製剤化することもできる。

【 0 0 9 4 】

本発明の結晶／多形および医薬組成物は、経口投与用の液体投与形態に製剤化することもできる。この液体投与形態には、薬学上許容される乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤、チンキ剤が含まれる。活性化化合物としての本発明で提供される結晶形に加えて、この液体投与形態は、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、プロパンジオール、1,3-ブタンジオール、ジメチルホルムアミドおよび植物油、特に綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブオイル、ひまし油およびゴマ油またはこれらの混合物等の水、他の溶媒、溶解剤および乳化剤等の、本技術分野で通常用いられる不活性の希釈剤をも含むことができる。これらの不活性の希釈剤と別に、組成物は、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味料、香味料および芳香剤等の補助剤をも含有することができる。

10

【 0 0 9 5 】

本発明の医薬組成物が懸濁剤である場合、懸濁剤は、本発明によって提供される結晶／多形に加えて、エトキシ化イソオクタデカノール、ポリオキシエチレンソルビトールおよび無水ソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメトキシドおよび寒天、またはこれらの混合物等の懸濁化剤を、さらに含有してもよい。

20

【 0 0 9 6 】

本発明の結晶／多形および医薬組成物は、非経口的注射のための投与形態に、製剤化することができる。この投与形態には、生理学的に許容される無菌の水性または非水性の溶液、分散剤、懸濁剤または乳剤、および無菌の注射用溶液もしくは分散剤に再度溶解させることができる無菌の粉末剤が含まれる。該無菌の水性もしくは非水性の溶液、分散剤、懸濁剤または乳剤を調製するために、水性もしくは非水性の担体、希釈剤、溶媒または賦形剤を使用することができる。適した水性もしくは非水性の担体、希釈剤、溶媒または賦形剤には、水、エタノール、ポリオールおよびこれらの適した混合物が含まれる。

30

【 0 0 9 7 】

本発明の結晶／多形および医薬組成物は、局所投与のための投与形態に、製剤化することができる。この投与形態には、軟膏、粉薬、パッチ剤、スプレー剤および吸入剤が含まれる。本発明で提供される結晶／多形は、無菌条件下、生理学的に許容される担体、および保存剤、バッファーまたは必要であれば要求される高圧ガスと混合することができる。

【 0 0 9 8 】

他の側面において、本発明で提供される結晶／多形は、プロテインチロシンキナーゼによって仲介される疾患の治療および／または予防のための医薬の製造において、使用することができる。この疾患には、乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、胃癌、大腸癌、膵臓癌、および扁平上皮癌等の腫瘍、特に悪性腫瘍が含まれる。

40

【 0 0 9 9 】

本発明の結晶／多形は、単独で、または他の薬学上許容される治療剤、特に他の抗腫瘍薬と組合せて投与してもよい。この治療剤としては、シスプラチン等のDNAの化学構造に作用する医薬；メトトレキサート(MTX)、5-フルオロウラシル(5FU)等の核酸合成に影響を与える医薬；アドリアマイシン、エピルビシン、アクラシノマイシン、ミトラマイシン等の核酸転写に作用する医薬；パクリタキセル、ビンORELビン等のチューブリン合成に作用する医薬；アミノグルテチミド、レンタロン、レトロゾール、アナストロゾール等のアロマトラーゼ酵素の阻害薬；および、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ等の細胞シグナル経路阻害薬が含まれるが、これらに限定されるものではない。組合せられる様々な成分は、同時にまたは連続して投与することができ、1つの製剤中でまたは別

50

の製剤中で投与することができる。かかる組合せには、本発明で提供される結晶／多形と1つの付加的な活性成分との組合せだけではなく、本発明で提供される結晶／多形と2つ以上の他の活性成分との組合せも含まれる。

【0100】

本発明の多形の主要な有利な点としては、以下のものが含まれる。

(a) 本発明で提供されるN - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩の多形は、吸湿の傾向がなく、相対的に良い熱安定性と光安定性を有する；

(b) 本発明で提供される多形は動物中で優れたバイオアベイラビリティを有することが、in vivo実験から証明される；

(c) 本発明で提供される多形は優れた抗腫瘍活性を有していることが、実験から証明される；および

(d) 本発明で提供される多形は動物への投与で低い毒性と高い安全性を有することが、in vivo実験から証明される。

【0101】

多形の調製方法の上記の記述から、本発明において、式(I)の化合物のp - トルエンスルホン酸塩の異なる溶媒での異なる溶解度を利用して、式(I)の化合物のp - トルエンスルホン酸塩の多形が得られる。これによって、式(I)の化合物のp - トルエンスルホン酸塩を精製するという目標が達成される。この精製方法は操作が容易であり、大量スケールで工業的製造にも適している。

【図面の簡単な説明】

【0102】

【図1】N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のA型の粉末X線回折パターンを示す。

【図2】N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のB型の粉末X線回折パターンを示す。

【図3】N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のC型の粉末X線回折パターンを示す。

【図4】N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のA型、B型およびC型の粉末X線回折パターンを重ね合わせたパターンを示す。ここで、A型の回折ピークは太い実線で、B型は細い実線で、C型は破線で表されている。

【図5】N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のA型のIRスペクトルを示す。

【図6】N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のB型のIRスペクトルを示す。

【図7】N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド p - トルエンスルホン酸塩のC型のIRスペクトルを示す。

【0103】

本発明を、今、一定の実施例でさらに説明する。これら実施例は、本発明を例証するためだけにあり、その保護範囲を限定する意図はない。続く実施例の中で、特別な条件が記載されていない実験方法については、通常の方法または製造者によって提案される条件に従う。用いられる材料は、商業的に入手できるか、または公知の文献に記載の方法に基づいて、本技術分野の通常の知識を有する者によって容易に得ることができうる。ここで用

10

20

30

40

50

いられている略号 T H F はテトラヒドロフランを表し； D M S O はジメチルスルホキシドを表し； D M F はジメチルホルムアミドを表し； P V P P はポリビニルポリピロリドンを表し； P V P はポリビニルピロリドンを表し； i g は胃内投与を表し； および i v は静脈内注射を表す。別に示されていない場合は、量および百分率は、重量によって測定されている。

【実施例】

【0104】

実施例 1： N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの調製

工程 A： 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリンの調製 10

4 - クロロ - 6 - ニトロ - キナゾリン (W O 2 0 0 7 / 0 8 2 4 3 4 を参考にして調製された) 1 . 2 0 g (5 . 7 m m o l) および 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 3 - クロロ - アニリン (W O 2 0 0 7 / 0 8 2 4 3 4 を参考にして調製された) 1 . 3 7 g (5 . 6 m m o l) を、イソプロパノール 8 0 m l に溶解させて、3 時間還流した。多量の黄色固体が反応系から沈殿し、ろ過した。ろ過したケーキを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で p H が 8 になるまで洗浄し、真空下で乾燥して、4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリンと同定された黄色固体 1 . 6 2 g (3 . 7 5 m m o l) を、収率 6 7 % で得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 11.30(1H, br), 9.54-9.48(1H, m), 8.45-8.41(1H, m), 8.31-8.25(1H, m), 7.98-7.89(1H, m), 7.50-7.47(1H, m), 7.35-7.26(1H, m), 7.05-6.96(1H, m), 6.90-6.80(2H, m), 7.74-7.60(2H, m), 4.84(2H, s). 20

【0105】

工程 B： 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - 6 - アミノキナゾリンの調製

工程 A の方法に従って調製された化合物 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - 6 - ニトロキナゾリン 1 . 6 0 g (3 . 7 7 m m o l) 、還元鉄粉 1 . 0 5 g (1 8 . 8 5 m m o l , 5 当量) 、氷酢酸 2 m L およびメタノール 4 0 m L を還流冷却器を備えたフラスコに加えて、8 5 のオイルバス中で、2 時間半、還流した。鉄粉をろ過で取り除いた。ろ液を酢酸エチルで希釈して、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で続いて洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮することで、4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - 6 - アミノキナゾリンと同定された黄色固体 9 0 0 m g (2 . 2 8 m m o l) を、収率 6 1 % で得た。 30

¹H-NMR(400MHz, DMSO): 9.32(1H, s), 8.31(1H, s), 8.04(1H, d, J=2.64Hz), 7.73(1H, dd, J=2.64Hz, 8.80Hz), 7.54-7.43(2H, m), 7.36-7.28(3H, m), 7.26-7.14(3H, m), 5.57(2H, br), 5.27(2H, s).

【0106】

工程 C： N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの調製

工程 B の方法に従って調製された 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - 6 - アミノキナゾリン 1 . 2 g (3 . 0 4 m m o l) 、トリエチルアミン 0 . 6 m L (4 . 5 8 m m o l , 1 . 5 当量) 、塩化アクリロイル 0 . 2 8 m L (3 . 3 3 m m o l , 1 . 1 当量) および T H F 4 0 m L を氷浴による冷却下、加えた。反応温度を室温までゆっくりと上げた。3 時間後、反応を終了させた。得られた混合物をろ過し、ろ過したケーキを中性になるまで水で洗浄し、乾燥することで、N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドと同定された黄色固体 1 . 0 g (2 . 2 3 m m o l) を、収率 6 7 % で得た。M S : 4 4 9 。融点： 2 2 2 ~ 2 2 5 。 40

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃+DMSO): 8.75(1H, s), 8.60-8.52(2H, m), 7.81(1H, d, J=2.44Hz), 7.69(2H, s), 7.54(1H, dd, J=2.56Hz, 8.92Hz), 7.30-7.22(2H, m), 7.18-7.08(2H, 50

m), 6.96-6.86(2H, m), 6.37(2H, d, J=5.86Hz), 5.67(1H, t, J=5.86Hz), 5.06(2H, s)

【 0 1 0 7 】

実施例 2 : N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の結晶の調製

実施例 1 の方法に従って調製された化合物 N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド 3 g (6 . 6 8 m m o l) を、テトラヒドロフランおよびメタノールの混合物 (T H F / メタノール = 2 / 1 , 3 0 m L) に溶解させた。p - トルエンスルホン酸 (1 当量 , 1 . 2 7 g) のテトラヒドロフランおよびメタノールの混合物 (T H F / メタノール = 1 / 1) の溶液 2 4 m L をその反応系にゆっくりと滴下した。その後、滴下が終わった後、多量の黄色固体が反応系からゆっくりと沈殿した。固体をろ過し、水で洗浄し、真空下、乾燥することで、収率 6 3 %、純度 9 2 . 5 % で黄色の結晶性粉末 2 . 6 g (4 . 1 9 m m o l) を得た。

【 0 1 0 8 】

実施例 3 : N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の A 型の調製

実施例 1 の方法に従って調製された化合物 N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド 3 g (6 . 6 8 m m o l) を、テトラヒドロフランおよびメタノールの混合物 (T H F / メタノール = 1 / 1 , 5 0 m L) に溶解させた。p - トルエンスルホン酸 (6 当量 , 7 . 6 2 g) のテトラヒドロフランおよびメタノールの混合物 (T H F / メタノール = 1 / 1) の溶液 3 8 m L をその反応系にゆっくりと滴下した。その後、滴下中に、多量の黄緑色固体が反応系からゆっくりと沈殿した。固体をろ過し、得られたケーキを水で洗浄し、真空下、乾燥することで、収率 7 0 % で黄緑色の結晶性粉末 2 . 9 3 g を得た。得られた結晶の粉末 X 線回折パターンは、図 1 に示された通りであった。本結晶の I R スペクトルは、図 5 に示された通りであった。本結晶の融点は、2 4 5 °C であった。この結晶は、本出願の A 型として定義された。

【 0 1 0 9 】

実施例 4 : N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の A 型の調製

実施例 1 の方法に従って調製された化合物 N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミド 3 g (6 . 6 8 m m o l) を、テトラヒドロフランおよびメタノールの混合物 (T H F / メタノール = 1 / 3 , 6 0 m L) に溶解させた。p - トルエンスルホン酸 (6 当量 , 7 . 6 2 g) のテトラヒドロフランおよびメタノールの混合物 (T H F / メタノール = 1 / 1) の溶液 3 8 m L をその反応系にゆっくりと滴下した。その後、滴下中に、多量の黄緑色固体が反応系からゆっくりと沈殿した。固体をろ過し、得られたケーキを水で洗浄し、真空下、乾燥することで、収率 6 1 % で黄緑色の結晶性粉末 2 . 5 2 g を得た。得られた結晶の粉末 X 線回折パターンは、図 1 に示された通りであった。本結晶の I R スペクトルは、図 5 に示された通りであった。本結晶の融点は、2 4 5 °C であった。この結晶は、本出願の A 型として定義された。

【 0 1 1 0 】

実施例 5 : N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の B 型の調製

実施例 3 または 4 の方法に従って調製された N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フル

オロ - ベンジルオキシ)フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル} - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の A 型 3 g (4 . 8 4 m m o l) を、テトラヒドロフランおよび水の混合物 (T H F / 水 = 4 / 1 , 7 0 m L) に加えた。得られた混合物を、65 の温度までゆっくりと上げて、その温度を 20 分間、継続して保ち、その後、室温までゆっくりと冷やし、その後、2 で 16 時間、放置した。得られた混合物をろ過し、得られたケーキを水で洗浄し、真空下、乾燥することで、収率 56 % で淡黄色の結晶性粉末 1 . 68 g を得た。得られた結晶の粉末 X 線回折パターンは、図 2 に示された通りであった。本結晶の I R スペクトルは、図 6 に示された通りであった。本結晶の融点は、235 . 4 であった。この結晶は、本出願の B 型として定義された。

【 0 1 1 1 】

実施例 6 : N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ)フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル} - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の B 型の調製

実施例 3 または 4 の方法に従って調製された N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ)フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル} - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の A 型 3 g (4 . 8 4 m m o l) を、テトラヒドロフランおよび水の混合物 (T H F / 水 = 2 / 1 , 7 0 m L) に加えた。得られた混合物を、65 の温度までゆっくりと上げて、その温度を 20 分間、継続して保ち、その後、室温までゆっくりと冷やし、その後、2 で 16 時間、放置した。得られた混合物をろ過し、得られたケーキを水で洗浄し、真空下、乾燥することで、収率 76 % で淡黄色の結晶性粉末 2 . 30 g を得た。得られた結晶の粉末 X 線回折パターンは、図 2 に示された通りであった。本結晶の I R スペクトルは、図 6 に示された通りであった。本結晶の融点は、235 . 4 であった。この結晶は、本出願の B 型として定義された。

【 0 1 1 2 】

実施例 7 : N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ)フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル} - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の C 型の調製

実施例 3 または 4 の方法に従って調製された N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ)フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル} - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の A 型 3 g (4 . 8 4 m m o l) を、テトラヒドロフランおよび水の混合物 (T H F / 水 = 3 / 1 , 6 0 m L) に加えた。p - トルエンスルホン酸 (6 当量 , 7 . 6 2 g) のテトラヒドロフランおよびメタノールの混合物 (T H F / メタノール = 2 / 1) の溶液 38 m L をその反応系にゆっくりと滴下した。その後、滴下中に、多量の黄色固体が反応系からゆっくりと沈殿した。固体をろ過し、得られたケーキを水で洗浄し、真空下、乾燥することで、収率 95 % で黄色の結晶性粉末 2 . 85 g を得た。得られた結晶の粉末 X 線回折パターンは、図 3 に示された通りであった。本結晶の I R スペクトルは、図 7 に示された通りであった。本結晶の融点は、244 であった。この結晶は、本出願の C 型として定義された。

【 0 1 1 3 】

実施例 8 : N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ)フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル} - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の C 型の調製

実施例 3 または 4 の方法に従って調製された N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ)フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル} - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の A 型 3 g (4 . 8 4 m m o l) を、テトラヒドロフランおよび水の混合物 (T H F / 水 = 4 / 1 , 6 0 m L) に加えた。p - トルエンスルホン酸 (6 当量 , 7 . 6 2 g) のテトラヒドロフランおよびメタノールの混合物 (T H F / メタノール = 2 / 1) の溶液 38 m L をその反応系にゆっくりと滴下した。その後、滴下中に、多量の黄色固体が反応系からゆっくりと沈殿した。固体をろ過し、得られたケーキを水で洗浄し、真空下、乾燥することで、収率 65 % で黄色の結晶性粉末 1 . 95 g を得た。得ら

10

20

30

40

50

れた結晶の粉末X線回折パターンは、図3に示された通りであった。本結晶のIRスペクトルは、図7に示された通りであった。本結晶の融点は、244であった。この結晶は、本出願のC型として定義された。

実施例9：熱安定性試験

少量のA型を取り、60の高温環境下に置いて、1ヶ月間、保存した。A型の純度を、0日後、10日後、30日後に測定し、これに基づいてA型の熱安定性を推定した。B型およびC型の熱安定性についても、本方法で推定した。試験結果を下表に示した。

【0114】

【表5】

結晶型	A型			B型			C型		
測定時(日)	0	10	30	0	10	30	0	10	30
純度(%)	98.64	98.64	98.64	99.26	99.21	99.11	99.03	97.08	97.55

10

【0115】

上記の試験結果によって、60の高温保存で、A型およびB型は純度についてほとんど変化しないが、C型の純度が少し低下することが示される。本発明で提供されるA型およびB型は優れた熱安定性を有し、C型は良い熱安定性を有することが示される。

実施例10：光安定性試験

少量のA型を取り、4500±500ルクスの強度の照明環境下に置いて、1ヶ月間、保存した。A型の純度を、0日後、10日後、30日後に測定し、これに基づいてA型の光安定性を推定した。B型およびC型の光安定性についても、本方法で推定した。試験結果を下表に示した。

【0116】

【表6】

結晶型	A型			B型			C型		
測定時(日)	0	10	30	0	10	30	0	10	30
純度(%)	98.64	98.16	97.24	99.26	99.26	99.24	99.03	98.54	98.42

20

30

【0117】

上記の試験結果によって、4500±500ルクスの強度の照明環境下の保存で、B型は純度についてほとんど変化しないが、A型およびC型の純度が少し低下することが示される。本発明で提供されるB型は優れた光安定性を有し、A型およびC型は良い光安定性を有することが示される。

実施例11：吸湿性試験

少量のA型を取り、92.5%の高湿度環境下に置いて、1ヶ月間、保存した。A型の純度を、0日後、10日後、30日後に測定し、これに基づいてA型の吸湿性を推定した。B型およびC型の吸湿性についても、本方法で推定した。試験結果を下表に示した。

【0118】

【表7】

結晶型	A型			B型			C型		
測定時(日)	0	10	30	0	10	30	0	10	30
純度(%)	98.64	98.62	98.62	99.26	99.25	99.24	99.03	98.27	98.08

40

【0119】

50

上記の試験結果によって、92.5%の高湿度環境下の保存で、A型およびB型は純度についてほとんど変化しないが、C型の純度が少し低下することが示される。本発明で提供されるA型およびB型は高湿度環境下で非常に安定であり、C型は高湿度環境下で比較的、安定であることが示される。

【0120】

実施例9～11の結果から、本発明で提供される多形は、高温、照明または高湿度の環境で相対的に安定であることが示される。

実施例12：SDラット（スプライングドローラット）における薬物吸収の試験

胃内投与（i g）：体重200～250gの健康な雄性SDラット16匹を無作為に4群に分けた。ラットそれぞれに、薬物：実施例1に従って調製された化合物（21.68 mg/kg）、本化合物のp-トルエンスルホン酸塩のA型、B型またはC型（30 mg/kg）を、胃内投与した。投与から0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、7.0、9.0、12および24時間後に、血液サンプルを取り、その後、単離して血漿を調製した。この血漿中の薬物の濃度を、液体クロマトグラフ/質量分析計の手段で測定し、濃度時間曲線を得た。

【0121】

主要な薬物動態パラメーターを、下表に示した。

【0122】

【表8】

化合物	投与量(mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)
式(I)の化合物	21.68	0.75	32	106	1.81
A型	30	2.83	187	977	1.49
B型	30	1.25	253	978	1.23
C型	30	2.25	161	577	1.27

【0123】

静脈内注射（i v）：体重200～250gの健康な雄性SDラット4匹に、式（I）の化合物のp-トルエンスルホン酸塩（5 mg/kg）を、静脈内に投与した。投与から5分間、15分間、0.5、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0および7.0時間後に、血液サンプルを取り、その後、単離して血漿を調製した。この血漿中の薬物の濃度を、液体クロマトグラフ/質量分析計の手段で測定し、濃度時間曲線を得た。

【0124】

主要な薬物動態パラメーターを、下表に示した。

【0125】

【表9】

化合物	投与量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)
p-トルエンスルホン酸塩	5	0.083	1745	1860	1.55

【0126】

投与量で調整し、AUC_{0-t}で計算することで、実施例1で得られた式（I）の化合物は、i g投与において0.95%の絶対的なバイオアベイラビリティを有しており、A型のi g投与における絶対的なバイオアベイラビリティは8.75%であり、B型のi g投与における絶対的なバイオアベイラビリティは8.76%であり、C型のi g投与にお

ける絶対的なバイオアベイラビリティは5.17%であった。

実施例 13：

BALB/cヌードマウスに移植したヒト扁平上皮癌A431に対する腫瘍抑制効果

よく発達した固形腫瘍A431を選択し、無菌条件下でいくつかの2～3mmの大きさの均一の小片に切断し、1つの小片を各々のBALB/cヌードマウスの右側の腋の下にトロカールを用いて皮下的に接種した。接種から7日後、マウスを無作為に群分けし、13日間連続して、口を経由して胃内投与した。4日ごとに、腫瘍の長軸(a)と短軸(b)を副尺付きノギスで測定した。式： $V = ab^2 / 2$ に従って、腫瘍の体積(mm³)を計算できた。試験された動物は、接種から23日後に断頭殺害し、解剖して腫瘍を得た。腫瘍の重量を計測し、腫瘍抑制率を計算した。

10

【0127】

その結果を下表に示す。この結果から、式(I)の化合物のp-トルエンスルホン酸塩のA型が、顕著な腫瘍の抑制効果を有することが示される。

【0128】

【表10】

群	投与量 (mg/kg)	投与 ルート	動物数		動物の体重(g) (腫瘍以外)	腫瘍の重量(g) \bar{x} ±SD	腫瘍 抑制率 %
			開始	終了			
溶媒対照	25mL/kg	ig	7	7	22.40 ± 2.81	1.13 ± 0.18	0
A型	25	ig	5	5	21.58 ± 2.18	0.79 ± 0.20	29.99
	50	ig	5	5	22.87 ± 3.96	0.69 ± 0.17	38.67
	100	ig	5	5	22.13 ± 1.83	0.64 ± 0.23	43.63

20

【0129】

BALB/cヌードマウスに移植したヒト卵巣癌SKOV-3に対する腫瘍抑制効果

活発な成長期にある腫瘍SKOV-3を選択し、いくつかの約1.5mmの大きさの均一の小片に切断し、それを無菌条件下でBALB/cヌードマウスの右側の腋の下にトロカールを用いて皮下的に接種した。ヌードマウスに移植された腫瘍の直径を副尺付きノギスで測定した。腫瘍が80～100mm³の大きさに成長した時、無作為に動物を群分けした。試験される動物群に、3週間連続して1日1回、上記と同様に口を経由して胃内投与した。陽性対照の薬剤MMC(マイトマイシン)は、初日に1回、5mg/kgの投与量で静脈内投与した。陰性対照群には、0.5%CMC-Na(カルボキシメチルセルロースナトリウム)を0.2mL/マウスの投与量で投与した。各週2回、腫瘍の長軸(a)と短軸(b)を測定し、同時にヌードマウスの体重も測定した。式： $V = ab^2 / 2$ に従って、腫瘍の体積(mm³)を計算でき、それを基にして、相対腫瘍体積(RTV)を計算した(計算式： $RTV = V_t / V_0$ 、式中、 V_0 は投与の群分け時点で測定された腫瘍体積を表し、 V_t は各々の時点で測定された腫瘍体積を表す)。相対腫瘍増殖率T/C(%)を抗腫瘍効果を評価する指標として選んだ。これは下式に従って計算することができる。

30

40

【0130】

$$T/C(\%) = (T_{RTV} / C_{RTV}) \times 100$$

T_{RTV} ：処置群のRTV； C_{RTV} ：陰性対照群のRTV

有効性の評価標準：T/C(%)>60%は効果がないことを意味し、T/C(%)>60%は有効であることを意味する。

【0131】

その結果を下表に示す。この結果から、式(I)の化合物のp-トルエンスルホン酸塩のA型が、顕著な腫瘍の抑制効果を有することが示される。

【0132】

50

【表 1 1】

群	投与量、投与ルート		動物数		腫瘍の体積 (mm ³)		RTV	T/C (%)
			開始	終了	V ₀	V ₂₁		
0.5%CMC-Na	0.2mL/マウス	ig	12	12	85±35	638±339	9.6±5.4	
MMC	5mg/kg	iv	6	6	83±13	258±77	3.1±0.5	32.0
A 型	200mg/kg	ig	6	6	86±13	303±72	3.5±0.8	36.9
	100mg/kg	ig	6	6	87±41	345±88	4.3±1.3	45.0
	50mg/kg	ig	6	6	79±28	421±89	5.1±1.7	53.0

V₀は投与前の腫瘍体積を表し、V₂₁は3週間の連続投与後の腫瘍体積を表す。

【0133】

ヒト卵巣癌SKOV-3、ヒト肺癌Calu-3およびヒト肺癌A549をそれぞれ移植した腫瘍担持ヌードマウスに、上記実験方法に従って、本発明のB型(100mg/kg)を3週間連続して1日2回、口を経由して胃内投与した。得られた相対腫瘍増殖率T/Cは、それぞれ28.5%、35.1%および56.3%であった。

【0134】

ヒト卵巣癌SKOV-3、ヒト肺癌Calu-3およびヒト肺癌A549をそれぞれ移植した腫瘍担持ヌードマウスに、上記実験方法に従って、本発明のC型(100mg/kg)を3週間連続して1日2回、口を経由して胃内投与した。得られた相対腫瘍増殖率T/Cは、それぞれ23.2%、39.4%および58.7%であった。

【0135】

式(I)の化合物のp-トルエンスルホン酸塩のB型およびC型もまた、顕著な腫瘍の抑制効果を有することが示された。

実施例14：長期投与の毒性試験

体重200～250gの健康な雄性SDラット80匹を無作為に16群に分けた。ラットそれぞれに、式(I)の化合物のp-トルエンスルホン酸塩のA型、B型もしくはC型または何も含まない溶媒を胃内投与した(20、50、100、500または800mg/kg・日の投与量の5つの試験群と、溶媒対照群が設置された)。4週間の連続投与後の結果から、以下のことが示された。20、50、100、500もしくは800mg/kg・日の投与量のA型、B型またはC型の投与をそれぞれ受けたラットは、肉体的な徴候、外見、行動、活動または排泄物の形状において異常が観測されず、通常の食餌摂取をしていた。ラットの体重および体重増加は、統計学的な相違がなく、溶媒対照群と基本的に同様であった。血液学、血液生化学、心電図、体温および尿についての観察結果から、様々な観察指標は対照群のものと同様であり、すべては正常の範囲内の変化であることが示された。以上より、式(I)の化合物のp-トルエンスルホン酸塩の多形は投与で毒性が

実施例15：医薬組成物

以下の成分から、N-{4-[3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)フェニルアミノ]-キナゾリン-6-イル}-アクリルアミドのp-トルエンスルホン酸塩を含有するカプセルが調製された。

【0136】

A 型	15 g
デンプン	15 g
乳糖	30 g
PVP P	2.5 g

P V P	2 . 5 g
滑石粉末	3 g
ドデシル硫酸ナトリウム	4 g

従来の方法に従って、N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の A 型およびデンプンを混合し、篩にかけて、その後、上記の他の成分と均等に混合して、一般的なゼラチンカプセルに充填した。

実施例 1 6 : 医薬組成物

以下の成分から、N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩を含有する錠剤が調製された。

10

【 0 1 3 7 】

B 型	2 0 g
デンプン	2 0 g
乳糖	4 0 g
P V P P	3 g
P V P	3 g
滑石粉末	1 . 6 g
ドデシル硫酸ナトリウム	5 g

従来の方法に従って、N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの p - トルエンスルホン酸塩の B 型およびデンプンを混合し、篩にかけて、その後、上記の他の成分と均等に混合して、直接、錠剤に圧縮成型した。

20

【 0 1 3 8 】

本出願を通して言及された文章はすべて、ちょうどその各々が本出願に組み入れられると個別に援用したように、全体としてここに参照として組み入れられる。さらに、本技術分野の通常の知識を有する者が、本発明の上記内容を読んだ後、本発明の精神に背かずに、本発明に様々な変更または修正をなすことは、高く評価されるであろう。これらの形式の変更もまた、本出願の請求項に規定される範囲の中に含まれるであろう。

【図 1】

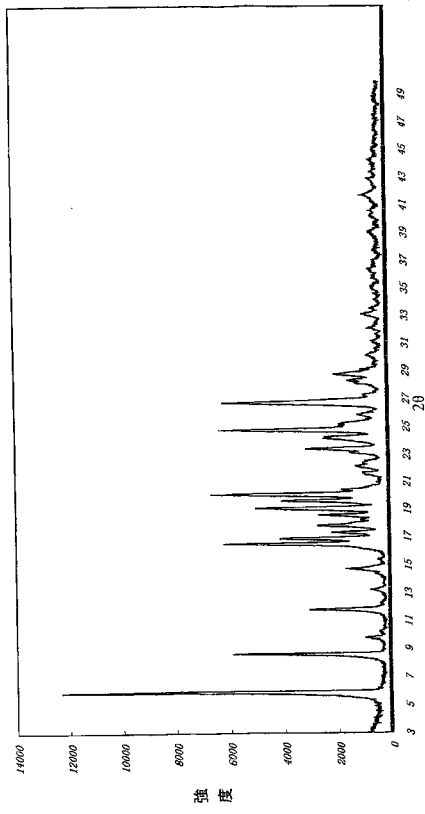


图 1

【図 2】

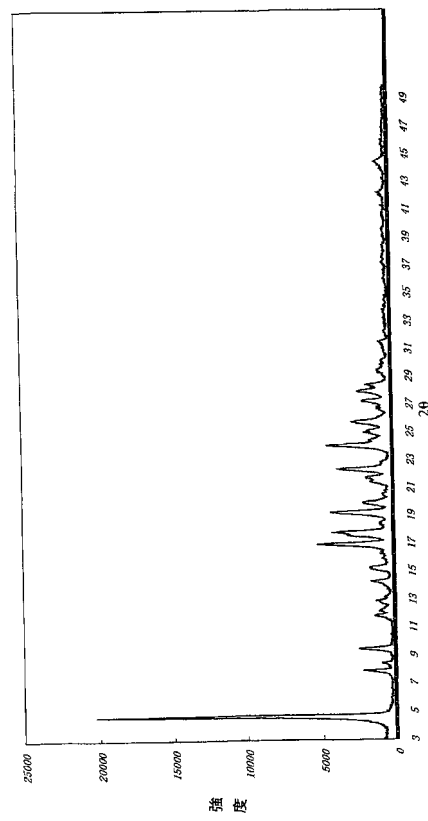


图 2

【図 3】

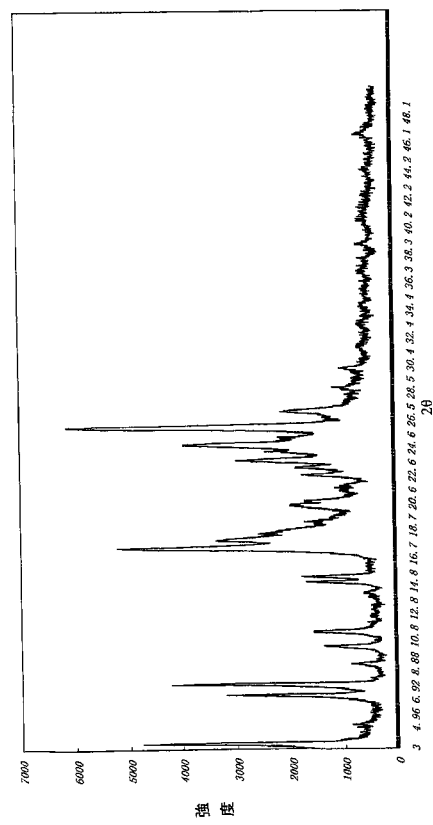


图 3

【図 4】

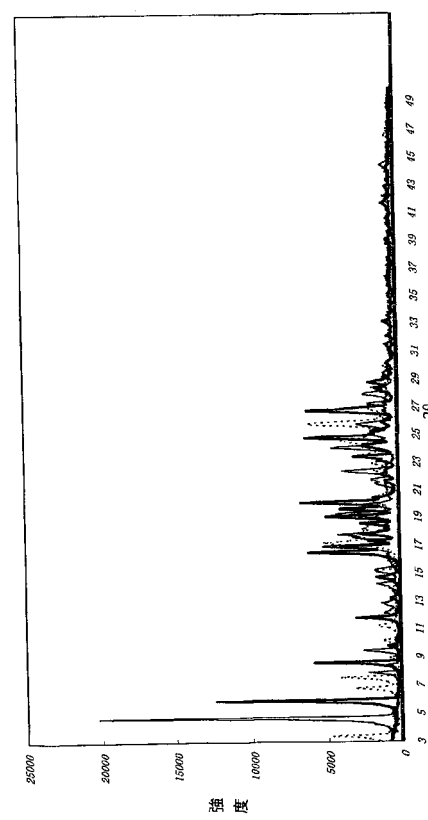


图 4

【図 5】

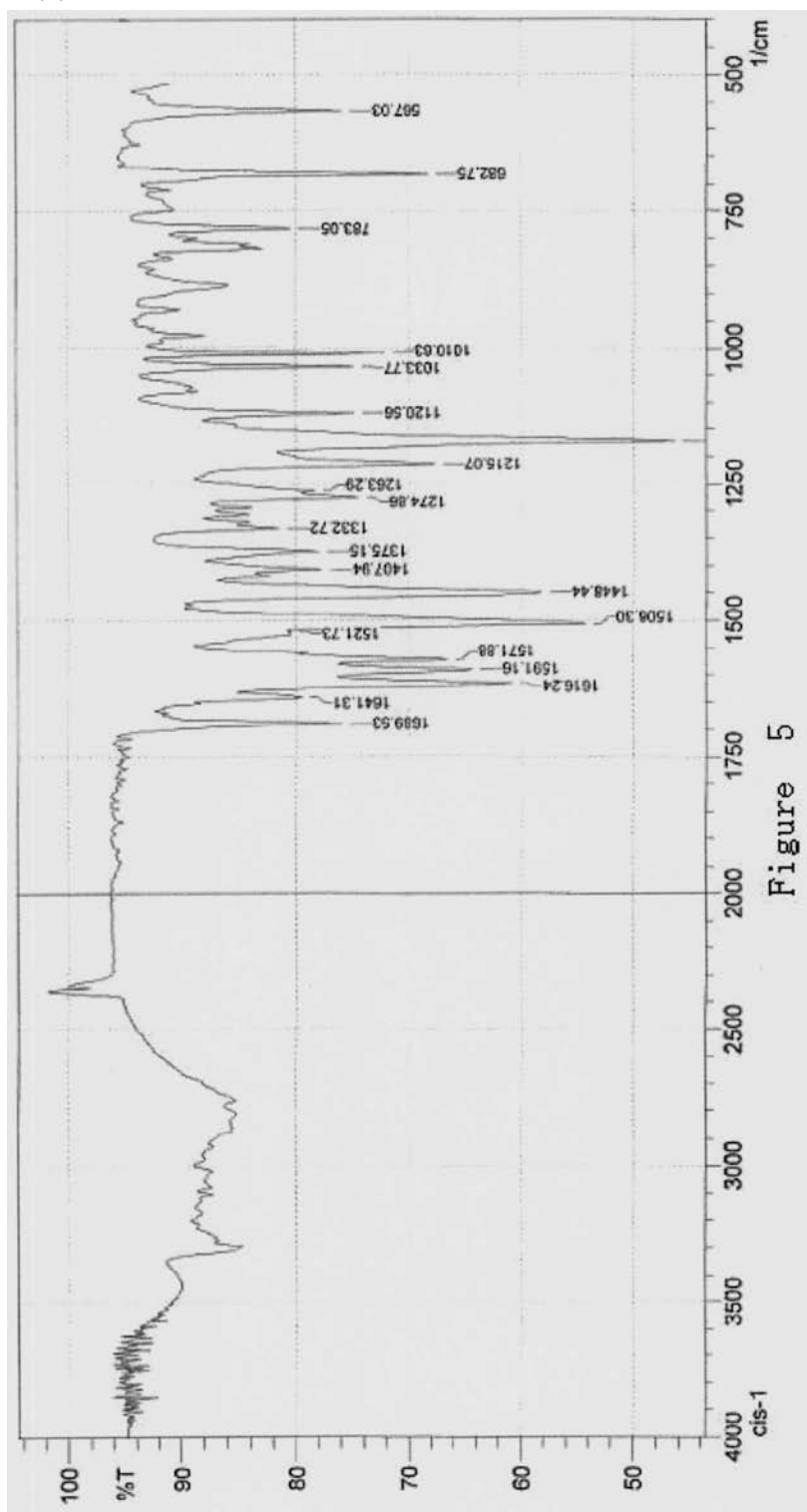


Figure 5

【図 6】

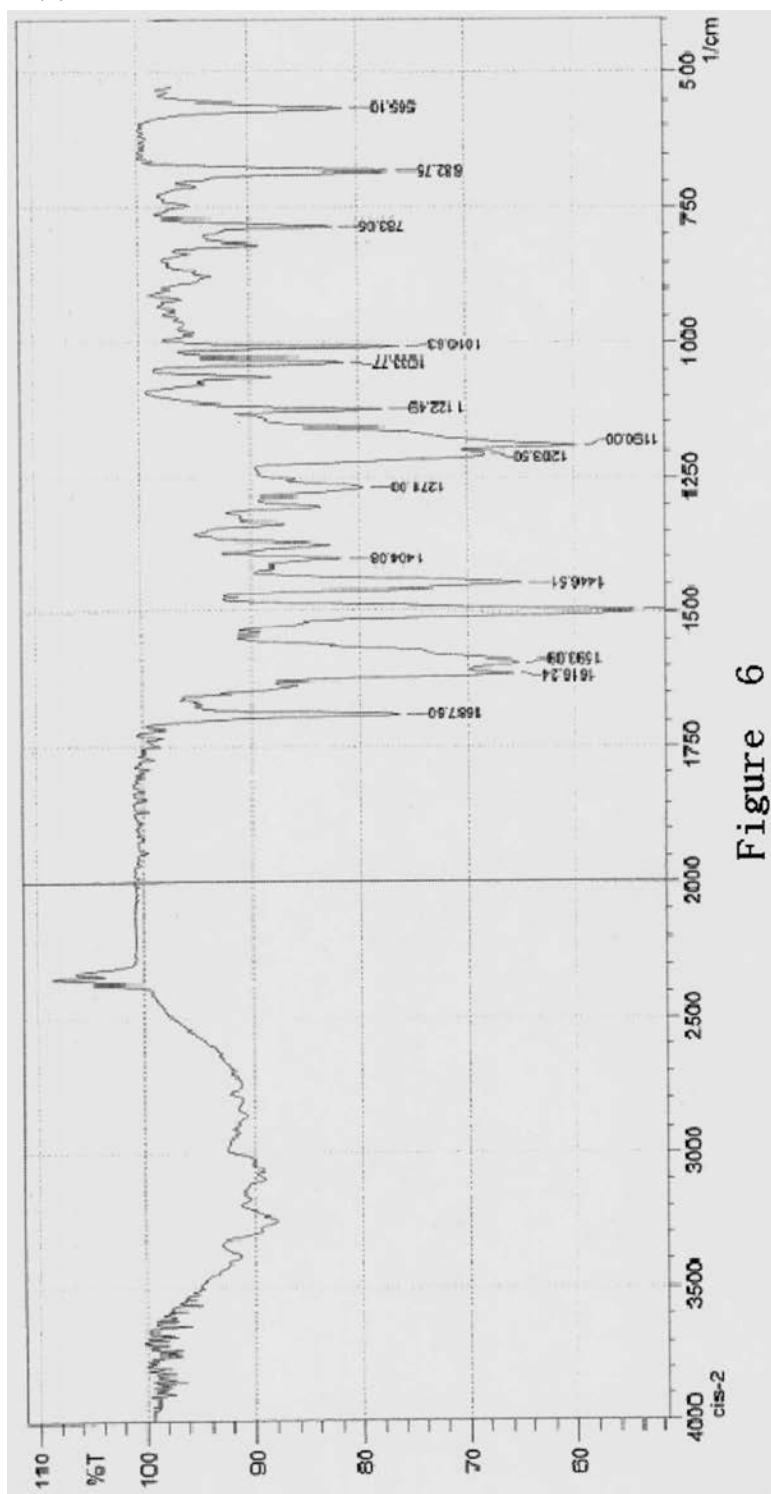
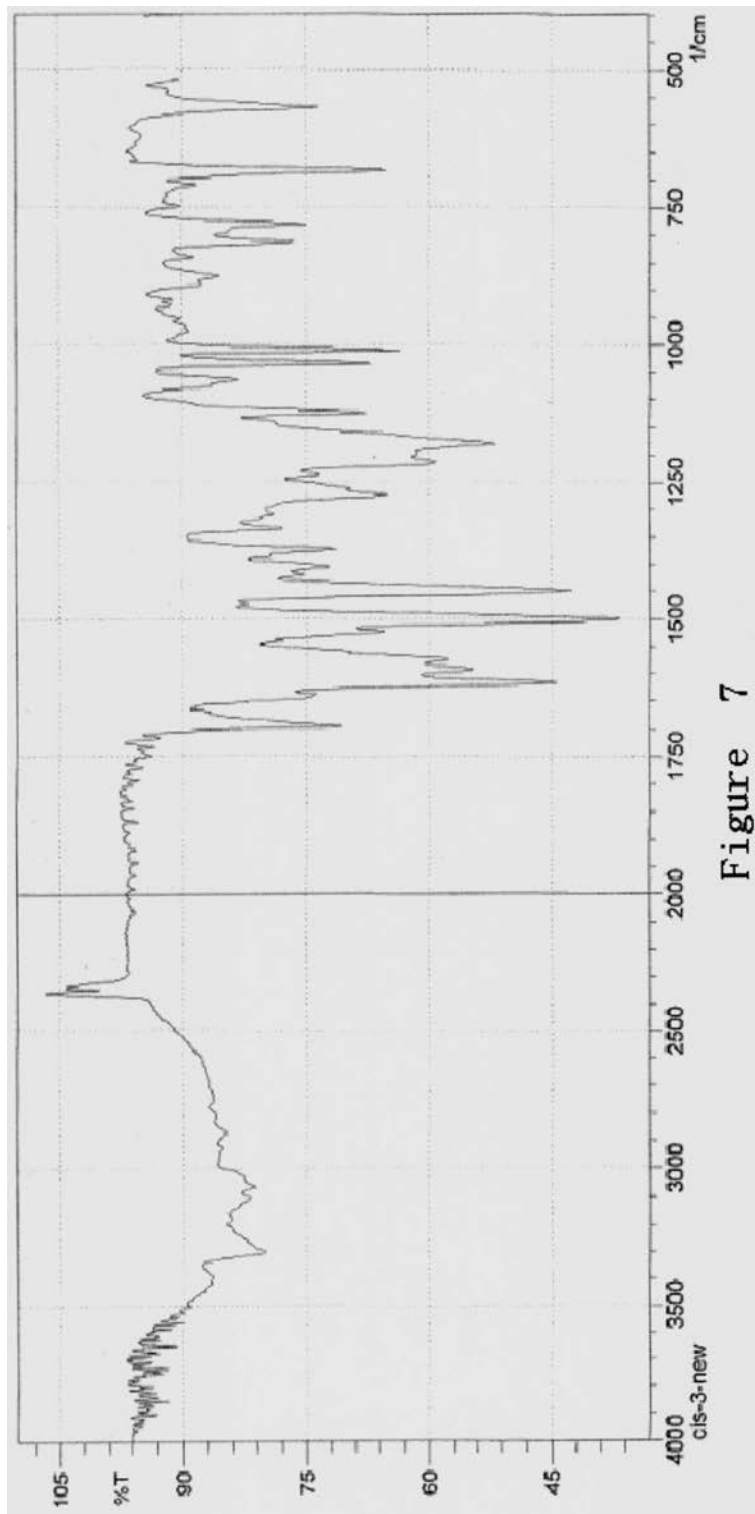


Figure 6

【図 7】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/517

(56) 参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 8 4 8 5 (WO , A 1)
国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 1 0 1 7 (WO , A 1)
国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 2 4 3 4 (WO , A 1)

(58) 調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / BIOSIS / EMBASE (STN)