

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7042812号
(P7042812)

(45)発行日 令和4年3月28日(2022.3.28)

(24)登録日 令和4年3月17日(2022.3.17)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 487/04 (2006.01)	F I	C 0 7 D 487/04	1 4 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		C 0 7 D 487/04	C S P
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	

請求項の数 21 (全53頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-518348(P2019-518348)

(86)(22)出願日 平成29年6月19日(2017.6.19)

(65)公表番号 特表2019-522051(P2019-522051
A)

(43)公表日 令和1年8月8日(2019.8.8)

(86)国際出願番号 PCT/CN2017/089003

(87)国際公開番号 WO2017/219948

(87)国際公開日 平成29年12月28日(2017.12.28)

審査請求日 令和2年6月10日(2020.6.10)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2016/086350

(32)優先日 平成28年6月20日(2016.6.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(73)特許権者 504389991

ノバルティス アーゲー

スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ

3 5

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100194423

弁理士 植竹 友紀子

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 リウ,ボ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トリアゾロピリミジン化合物の結晶形態

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**

0.5重量%未満の残留する有機溶媒を含有する、N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリミジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩の結晶形態。

【請求項2】

0.2重量%未満の残留する有機溶媒を含有する、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項3】

0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項4】

12.5±0.1、13.0±0.1、25.2±0.1および30.8±0.1の2値(CuK = 1.5418)を含むX線粉末回折パターンを有する、N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリミジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩の結晶形態。

【請求項5】

12.5±0.1、13.0±0.1、14.2±0.1、18.7±0.1、25.2±0.1および30.8±0.1の2値(CuK = 1.5418)を含むX線粉末回折パターンを有する、請求項4に記載の結晶形態。

【請求項6】

0 . 5 重量 % 未満の残留する有機溶媒を含有する、請求項 4 に記載の結晶形態。

【請求項 7】

有機溶媒は、エタノールおよびアセトンからなる群から選択される水混和性有機溶媒である、請求項 1 ~ 3 および6のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 8】

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩の水和した固体形態。

【請求項 9】

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩の水和した固体形態であって、水和した形態は、以下の 2 値 (C u K = 1 . 5 4 1 8) : 1 3 . 8 ± 0 . 1 、 2 0 . 8 ± 0 . 1 、 2 6 . 2 ± 0 . 1 、 2 6 . 7 ± 0 . 1 および 2 8 . 2 ± 0 . 1 を含む X 線粉末回折パターンを有する、一水和物形態 H A である、水和した固体形態。

10

【請求項 10】

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩の水和した固体形態であって、水和した形態は、以下の 2 値 (C u K = 1 . 5 4 1 8) : 9 . 0 ± 0 . 1 、 1 7 . 1 ± 0 . 1 、 2 2 . 8 ± 0 . 1 、 2 6 . 9 ± 0 . 1 および 3 5 . 3 ± 0 . 1 を含む X 線粉末回折パターンを有する、二水和物形態 H B である、水和した固体形態。

20

【請求項 11】

1 種または複数の薬学的に許容される担体と、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩の結晶形態とを含む医薬組成物。

【請求項 12】

少なくとも 1 種のさらなる治療剤をさらに含む、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 13】

前記少なくとも 1 種のさらなる治療剤は、他の抗癌剤、免疫調節剤、抗アレルギー剤、制吐剤、鎮痛剤、細胞保護剤およびこれらの組合せから選択される、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

E D および / または P R C 2 によって媒介される疾患または障害を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩の結晶形態の使用。

40

【請求項 15】

前記疾患または障害は、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性ラブドイド腫瘍、肝細胞癌、前立腺癌、乳癌、胆管および胆嚢癌、膀胱癌、脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、黒色腫、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、上咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍ならびに軟部組織肉腫から選択される、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 16】

前記疾患または障害は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫および濾胞性リンパ腫から選択されるリンパ腫である、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 17】

前記疾患または障害は、神経芽細胞腫、神経鞘腫、神経膠腫、神経膠芽腫および星状細胞

50

腫から選択される脳腫瘍である、請求項 1_4 に記載の使用。

【請求項 18】

前記疾患または障害は、胃癌である、請求項 1_4 に記載の使用。

【請求項 19】

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩の結晶形態を調製する方法であって、

1) N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミンを水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップであって、
10 水混和性有機溶媒は、エタノールおよびアセトンからなる群から選択される、ステップと、

2) 得られた懸濁液を 50 ~ 75 に加熱するステップと、

3) 温度を 50 ~ 75 に維持しつつ、前記得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 前記得られた溶液の温度を低下させて、N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩の結晶形態を得るステップとを含む、方法。

【請求項 20】

ステップ 3)において、温度を約 50 ~ 75 に維持しつつ、水および水混和性有機溶媒の混合物中の 0 . 5 N の HCl の溶液を加えることにより、前記懸濁液を酸性化する、請求項 1_9 に記載の方法。
20

【請求項 21】

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩の結晶形態は、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶形態である、請求項 1_9 または 2_0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩の結晶形態、これらを含む医薬組成物、これらの結晶形態を使用した処置の方法およびこれらの結晶形態を調製する方法に関する。
30

【背景技術】

【0002】

ポリコーム群 (PcG) タンパク質は、多くのヒト癌において調節不全となっているクロマチン修飾酵素である。SUZ12 (zeste12 のサブレッサー)、EED (胚性外胚葉発達) および触媒サブユニットである EZH2 (zeste 相同体 2 のエンハンサー) を含むポリコーム抑制複合体 2 (PRC2) は、標的遺伝子のプロモーター領域またはその周囲におけるコアヒストン H3 リシン 27 (H3K27me3) をメチル化することによって遺伝子を抑制する。PRC2 は、遺伝子転写のエピジェネティック制御に関与している細胞の機構の重大な構成要素であり、発生、および組織分化、および再生において重大な機能を果たしている。EZH2 は、触媒サブユニットであるが、PRC2 は、そのメチルトランスフェラーゼ活性のために少なくとも EED および SUZ12 を必要とする。EED、SUZ12 および EZH2 は、これらに限定されないが、乳癌、前立腺癌、肝細胞癌などを含む多くの癌において過剰発現している。EZH2 活性化変異は、DLBC-L (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫) 患者および FL (滤胞性リンパ腫) 患者において同定されている。DLBC-L において補因子 S - アデノシルメチオニン (SAM) と競合する化合物による PRC2 メチルトランスフェラーゼ活性の阻害は、H3K27 メチル化
40

を反転させ、標的遺伝子の発現を再活性化し、腫瘍成長／増殖を阻害する。したがって、PRC2は、DLBCLおよび他の癌についての薬理学的標的を提供する。

【0003】

医薬組成物の調製において、所望の特性、例えば溶解速度、溶解度、バイオアベイラビリティーおよび／または保存安定性のバランスを有する治療剤の形態が求められている。多形と称されることが多い複数の固体形態の存在は、固体医薬化合物について周知であり、このような化合物の化学的および物理的安定性ならびに取扱い特性は、どのような固体形態が使用されるかによって決まることが多い。したがって、活性薬物物質の特定の固体形態（例えば、塩の形態、水和もしくは溶媒和形態または多形形態）の選択は、信頼できかつ再現性のある生産プロセスの設計において、ならびに薬物物質の安全および有効な形態の貯蔵、取扱いおよび分配において非常に重要であることが多い。

10

【0004】

「Impurities : Guideline for Residual Solvents」は、International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) によって作製された、医薬品において許容される残留溶媒の量についてのガイドラインである。このガイドラインは、薬物物質および剤形の製造におけるより毒性でない溶媒の使用を推奨しており、薬物製品における残留溶媒（有機揮発性不純物）についての医薬品としての限度を設定している。このガイダンスは、溶媒を、リスクをベースとする3つのクラスに分割する。許容されない毒性をもたらすことが公知であるクラス1溶媒、より重度でない毒性と関連するクラス2溶媒および低い毒性の可能性を有するクラス3溶媒である。

20

【0005】

ICHガイダンスによると、1日当たり50mgまたはそれ未満（5000ppmまたは0.5%に対応する）のクラス3溶媒の残留する量は、正当化を伴わずに許容される。濃度の限度は、毎日投与される10gの生成物質量を想定することによって下記の等式を使用して計算する。

$$\text{濃度 (ppm)} = (1000 \times \text{PDE}) / \text{用量}$$

PDE（許容される毎日の曝露）は、mg / 日に関して示され、用量は、g / 日で示す。より多い量のクラス3溶媒はまた、これらが製造能力および良好な製造の実施に関して現実的である場合に許容され得る。

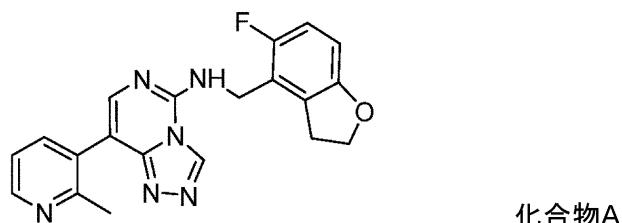
30

【0006】

参照により本明細書中に組み込まれる米国特許出願公開第14/977,273号明細書は、PRC2によって媒介される疾患または障害を処置するための特定のトリアゾロピリミジン化合物を開示している。この特許出願は、2016年6月23日に米国特許出願公開第2016-0176882号明細書として公表された。その出願において開示されている1つの化合物は、N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン（遊離形態）およびその塩酸塩である。遊離形態（本明細書において、化合物Aと称される）は、下記の構造：

40

【化1】



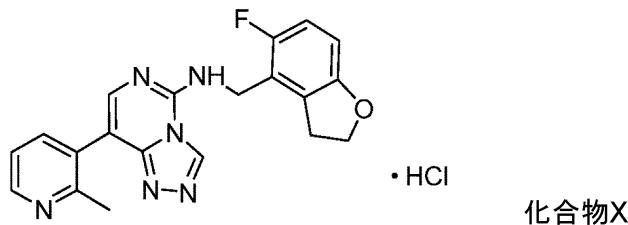
を有する。

50

【0007】

塩酸塩（本明細書において化合物Xと称される）は、下記の構造：

【化2】



10

を有する。

【0008】

遊離形態である化合物Aは、7.4の生理学的に関連性のあるpHレベルにおいておよび人工胃液（SGF）中の両方において低い水溶性を示す。化合物Aの曝露は、げっ歯類薬物動態研究においてより高い用量で比例未満であったことが見出されたが、これは、臨床現場における不十分および可変性の曝露をもたらし得る。実験を行い、水溶解度を改善させる適当な塩を見出した。リン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩およびメシル酸塩も含むいくつかの塩を試験した後、塩酸塩のみが溶解度における必要な改善を実現し、げっ歯類において用量比例的曝露を示すことが発見された。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

化合物Xを生成するための米国特許出願公開第14/977,273号明細書に記載されている手順は、イソプロパノール（IPA、クラス3溶媒）を媒体として使用する。¹H NMRによって決定されるように、不定量のIPAが、米国特許出願公開第14/977,273号明細書に記載されている手順によって得られる化合物Xの異なるバッチにおいて観察された（下記の表2においてエントリー1によって例示される）が、いくつかのバッチにおけるIPAの量は、0.5重量%超である。最終生成物から残留するIPAを除去することは、非常に困難でもあった。さらに、このように得られた化合物Xは、XRPDスペクトルから判断するように低く可変性の結晶化度を示した。残留するIPAを除去し、結晶化度を改善させる努力がなされたが、あまり成功を伴わなかった。したがって、所望の形態、すなわち残留する有機溶媒を実質的に含有せず、かつ改善されかつ信頼できる結晶化度を示す形態の化合物Xを一貫して生成できる方法が必要とされている。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、化合物Xの結晶形態（N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩）を提供する。

40

【0011】

これらの結晶形態の実施形態は、本明細書において形態A、HAおよびHBとして特性決定されるもの、ならびにこれらの結晶形態の組合せまたは混合物を含む。

【0012】

50

【表 1】

表 1

化合物 X	形態
無水	A
一水和物	H _A
二水和物	H _B

10

【0013】

本明細書において、特定の形態を特性決定するために使用される名称、例えば「H_A」などは、同様または同一の物理的および化学的特性を有する任意の他の物質に関して限定的であると考えるべきではなく、むしろ、これらの命名は、本明細書においてまた提示する特性決定情報によって解釈すべきである単に識別名であることを理解すべきである。

【0014】

本発明は、化合物 X の結晶形態の調製方法を提供する。

【0015】

本発明は、化合物 X の結晶形態と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤とを含む医薬組成物も提供する。医薬組成物は、少なくとも 1 種のさらなる治療剤をさらに含み得る。特に目的であるのは、他の抗癌剤、免疫調節剤、抗アレルギー剤、抗悪心剤（または制吐剤）、鎮痛剤、細胞保護剤およびこれらの組合せから選択されるさらなる治療剤である。

20

【0016】

本発明の化合物 X の結晶形態は、EED および / または PRC 2 によって媒介される疾患または障害の処置において使用され得る。

【0017】

本発明の化合物 X の結晶形態は、治療において使用され得る。

【0018】

本発明の化合物 X の結晶形態は、EED および / または PRC 2 によって媒介される疾患または障害の処置のための医薬の製造のために使用され得る。

30

【0019】

本開示の他の特徴および利点は、下記の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図 1】形態 A（無水形態）の代表的な X 線粉末回折パターンを示す。

【図 2】形態 A の示差走査熱量測定 (DSC) / 熱重量分析 (TGA) サーモグラムを示す。

40

【図 3】25 での形態 A の動的蒸気吸着 (DVS) プロットを示す。

【図 4】形態 H_A（一水和物形態）の代表的な X 線粉末回折パターンを示す。

【図 5】形態 H_A の示差走査熱量測定 (DSC) / 熱重量分析 (TGA) サーモグラムを示す。

【図 6】25 での形態 H_A の動的蒸気吸着プロットを示す。

【図 7】50 での形態 H_A の動的蒸気吸着プロットを示す。

【図 8】形態 H_B（二水和物形態）の代表的な X 線粉末回折パターンを示す。

【図 9】形態 H_B の示差走査熱量測定 (DSC) / 熱重量分析 (TGA) サーモグラムを示す。

【図 10】25 での形態 H_B の動的蒸気吸着プロットを示す。

50

【図11】下記の実施例3に記載されている手順(A)によって得られたものに対する下記の実施例2に記載されている手順(B)によって得られたものの、形態Aの比較を示す(米国特許出願公開第14/977,273号明細書にも記載されている)。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明の下記の列挙した実施形態は、代表的なものである。

【0022】

1.0.5重量%未満の残留する有機溶媒を含有する、N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩の結晶形態A。 10

【0023】

2.0.2重量%未満の残留する有機溶媒を含有する、N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩の結晶形態A。

【0024】

3.0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する、N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩の結晶形態A。

【0025】

4.1) N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、 20

2) 得られた懸濁液を約50または50超に加熱するステップと、

3) 温度を約50または50超に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて化合物Xの形態Aを得るステップとを含む方法によって得られる化合物Xの結晶形態A。

【0026】

5.1) N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、 30

2) 得られた懸濁液を約50または50超に加熱するステップと、

3) 温度を約50または50超に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて化合物Xの形態Aを得るステップとを含む方法によって得られる、実施形態1~3のいずれか1つに記載の化合物Xの結晶形態A。

【0027】

6.ステップ1)において、水混和性有機溶媒は、エタノールおよびアセトンからなる群から選択され、

ステップ2)において、得られた懸濁液を約50~75に加熱し、

ステップ3)において、温度を約50~75に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の0.5NのHClの溶液を加えることにより、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成し、および

ステップ4)において、得られた溶液の温度を低下させて化合物Xの形態Aを得る、方法によって得られる、実施形態5に記載の化合物Xの結晶形態A。

【0028】

7.N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8- 40

10

20

30

40

50

(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩の水和した固体形態。

【0029】

8. 一水和物形態H_Aである、実施形態7に記載の水和した固体形態。

【0030】

9. 二水和物形態H_Bである、実施形態7に記載の水和した固体形態。

【0031】

10. 以下の2値(CuK = 1.5418) : 13.8 ± 0.1、20.8 ± 0.1、26.2 ± 0.1、26.7 ± 0.1および28.2 ± 0.1を含むX線粉末回折パターンを有する、N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩の結晶形態(形態H_A)。一部の実施形態では、形態H_Aは、リスト2におけるものから選択される1つまたは複数(例えば、2つ、3つ、4つもしくは5つ)のさらなる2値を有する。

【0032】

11. 以下の2値(CuK = 1.5418) : 9.0 ± 0.1、17.1 ± 0.1、22.8 ± 0.1、26.9 ± 0.1および35.3 ± 0.1を含むX線粉末回折パターンを有する、N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩の結晶形態(形態H_B)。一部の実施形態では、形態H_Bは、リスト3におけるものから選択される1つまたは複数(例えば、2つ、3つ、4つもしくは5つ)のさらなる2値を有する。

【0033】

12. 1種または複数の薬学的に許容される担体と、実施形態1~6のいずれか1つに記載の形態Aとを含む医薬組成物。

【0034】

13. 少なくとも1種のさらなる治療剤をさらに含む、実施形態12に記載の医薬組成物。

【0035】

14. 前記さらなる治療剤は、他の抗癌剤、免疫調節剤、抗アレルギー剤、制吐剤、鎮痛剤、細胞保護剤およびこれらの組合せから選択される、実施形態13に記載の医薬組成物。

【0036】

15. 治療において使用するための、実施形態1~6のいずれか1つに記載の結晶形態A。

【0037】

16. EEDおよび/またはPRC2によって媒介される疾患または障害を処置するための医薬の製造における、実施形態1~6のいずれか1つに記載の形態Aの使用。

【0038】

17. 前記疾患または障害は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、他のリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性ラブドイド腫瘍、肝細胞癌、前立腺癌、乳癌、胆管および胆嚢癌、膀胱癌、神経芽細胞腫、神経鞘腫、神経膠腫、神経膠芽腫および星状細胞腫を含む脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、黒色腫、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、上咽頭癌、卵巣癌、肺臓癌、腎細胞癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍ならびに軟部組織肉腫から選択される、実施形態16に記載の使用。

【0039】

18. 1) N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50または50超に加熱するステップと、

3) 温度を約50または50超に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

10

20

30

40

50

4) 得られた溶液の温度を低下させて化合物Xの形態Aを得るステップとを含む、化合物Xの結晶形態Aを調製する方法。

【0040】

19. 1) N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50または50超に加熱するステップと、

3) 温度を約50または50超に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを調製する方法。

【0041】

20. ステップ1)において、水混和性有機溶媒は、エタノールおよびアセトンからなる群から選択され、

ステップ2)において、得られた懸濁液を約50~75に加熱し、

ステップ3)において、温度を約50~75に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の0.5NのHClの溶液を加えることにより、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成し、および

ステップ4)において、得られた溶液の温度を低下させて化合物Xの形態Aを得る、実施形態19に記載の方法。

【0042】

塩の形成の全プロセス中、材料は、「スラリー」として残り、決して完全に溶解しなかつたため、化合物Xがイソプロパノール媒体中に形成されるとき、IPAを結晶格子中に捕捉し得ることが仮定された。表2は、選択したクラス3溶媒およびこれらの組合せで行った実験から得た結果を要約する。EtOH / 水およびアセトン / 水(エントリー11および12)は、化合物Xの完全な溶解を可能とし、また特に高温で過飽和状態を最適な期間にわたって維持したことが予想外に発見された。これらの組合せは、通常の乾燥後、有機溶媒を実質的に含有せず、例えば重量で0.3%以下、典型的には、0.1%以下の有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態を提供する。

【0043】

10

20

30

40

50

【表2】

表2

番号	溶媒	化合物A 溶解度 (mg/mL)		化合物X 溶解度 (mg/mL)	
		50°C	rt	50°C	rt
1	アセトン	<10	<10	<10	<10
2	ACN	<10	<10	<10	<10
3	IPA	<10	<10	<10	<10
4	MeOH	<10	<10	>10	>10
5	EtOH	<10	<10	<10	<10
6	EtOAc	<10	<10	<10	<10
7	THF	<10	<10	<10	<10
8	MTBE	<10	<10	<10	<10
9	ヘプタン	<10	<10	<10	<10
10	水	<10	<10	<10	<10
11	EtOH/H ₂ O (1/1)	<10	<10	>50	<50
12	アセトン/H ₂ O (1/1)	<10	<10	>50	<50

【0044】

選択した溶媒の対により、表3において列挙したように結晶化条件をさらに最適化した。表3におけるエントリー5および6において示したような条件は、非常に低い含量の残留する有機溶媒および高い結晶化度を有する材料を生成したことが見出されたが、一方、より良好な収率は、エントリー5における条件で得た。エントリー5の条件はまた、表3におけるエントリー7として示すように、複数グラムスケールで再生成することができた。

【0045】

10

20

30

40

50

【表3】

エントリー	量	温度	溶媒、量	溶媒の 倍量(倍)		溶媒 残渣 量*(%)	結晶化度	收率 (%)
				条件	外観			
1	6 g	50°C	IPA, 90 mL	15 x	スラリー	IPA	0.80	低い
2	0.100 g	75°C	EtOH, 5 mL	50 x	均質	EtOH	0.80	中程度
3	0.050 g	75°C	EtOH, 4 mL	80 x	均質	EtOH	0.36	高い
4	0.050 g	75°C	EtOH, 5 mL	100 x	均質	EtOH	0.24	高い
5	0.100 g	75°C	95% EtOH / H ₂ O, 5 mL	50 x	均質	EtOH	0.16	高い
6	0.100 g	75°C	90% EtOH / H ₂ O, 5 mL	50 x	均質	EtOH	0.08	高い
7	4 g	75°C	95% EtOH / H ₂ O, 200mL	50 x	均質	EtOH	0.04	高い

*溶媒残渣の量は、¹H NMR によって決定した

表3

【0046】

化合物Xの形態A（無水形態）

一実施形態では、化合物Xを、形態Aを含む結晶性材料として提供する。化合物Xの結晶形態は、本明細書において化合物Xの「形態A」と称される結晶形態を含む。

【0047】

一実施形態では、化合物Xの形態Aは、下記と概ね等しい単位格子パラメーターによって特性決定される。

【0048】

【表4】

単位格子の寸法:	$a=8.468(5)\text{\AA}$	$\alpha=102.58(2)^\circ$
	$b=9.615(5)\text{\AA}$	$\beta=92.45(3)^\circ$
	$c=12.102(7)\text{\AA}$	$\gamma=99.26(3)^\circ$

【0049】

空間群: P - 1

化合物Xの分子 / 非対称単位: 2

単位格子中の体積 / 分子数 = 946.0 (9) 3

10

密度 (計算値) = 1.449 g / cm³ここで、化合物Xの形態Aの単位格子パラメーターは、約100 (± 2) K (-173) の温度で測定する。

【0050】

一実施形態では、本発明は、以下の2 値 (CuK = 1.5418) : 12.5 ± 0.1、13.0 ± 0.1、25.2 ± 0.1 および 30.8 ± 0.1 を含むX線粉末回折パターンによって特性決定される化合物Xの形態Aを提供する。別の実施形態では、上記で特定した2 値に加えて、形態Aは、リスト1におけるものから選択される1つまたは複数 (例えば、2つ、3つ、4つもしくは5つ) のさらなる2 値を示す。さらに別の実施形態では、形態Aは、図1に示すものと実質的に同じX線粉末回折パターンを示す。

20

【0051】

30

40

50

【表 5】

リスト 1：化合物 X の形態 A について列挙した XRPD ピーク(2θ :最も強いピークに下線を引く)

角度 ° 2θ	
7.3	
9.5	
10.6	10
12.5	
<u>13.0</u>	
<u>14.2</u>	
14.7	
15.8	
<u>18.7</u>	
20.2	20
20.7	
22.1	
22.9	
24.5	
25.2	
26.0	
26.9	30
28.7	
30.8	
31.9	
32.6	
35.1	

【0052】

40

別の実施形態では、化合物 X の形態 A は、DSC 中に約 264 ± 1 で強い吸熱を示す。

【0053】

別の実施形態では、化合物 X の形態 A は、TGA により、200 までに約 0.6 % の損失に達するゆっくりとした質量損失を有した。

【0054】

化合物 X の形態 H_A（一水和物）一実施形態では、化合物 X は、本明細書において化合物 X の「形態 H_A」と称される結晶形態において一水和物として提供される。化合物 X の形態 H_A は、化合物 X の各分子について 1 個の水分子の化学量論を有する。

【0055】

50

一態様において、本発明は、以下の2θ値(C u K = 1 . 5 4 1 8) : 13 . 8 ± 0 . 1、20 . 8 ± 0 . 1、26 . 2 ± 0 . 1、26 . 7 ± 0 . 1および28 . 2 ± 0 . 1を含むX線粉末回折パターンによって特性決定される化合物Xの形態H_Aを提供する。別の実施形態では、上記で特定した2θ値に加えて、形態H_Aは、リスト2におけるものから選択される1つまたは複数(例えば、2つ、3つ、4つもしくは5つ)のさらなる2θ値を示す。さらに別の実施形態では、形態H_Aは、図4に示すものと実質的に同じX線粉末回折パターンを示す。

【0056】

【表6】

10

リスト2: 化合物Xの形態H_Aについて列挙したXRPDピーク(2θ:最も強いピークに下線を引く)

角度	
°2θ	
9.7	
12.3	20
<u>13.4</u>	
13.8	
14.0	
18.2	
<u>18.9</u>	
20.8	
22.9	30
23.1	
23.8	
24.9	
<u>26.2</u>	
<u>26.7</u>	
27.1	
27.6	40
27.7	
28.2	
30.4	
32.5	

【0057】

一水和物は、0 . 5 ~ 0 . 6超の水分活性を有する水 / 溶媒混合物中で容易に形成され、湿度および温度に対して許容される安定性を示すことが発見されてきた。

50

【 0 0 5 8 】

別の実施形態では、化合物Xの形態H_Aは、約256±1でDSC中に強い吸熱を示す。

【 0 0 5 9 】

別の実施形態では、化合物Xの形態H_Aは、TGAにより、111までに約4.2%の損失に達するゆっくりとした質量損失を有した。

【 0 0 6 0 】

化合物Xの形態H_B（二水和物）

一実施形態では、化合物Xは、本明細書において化合物Xの「形態H_B」と称される結晶形態において二水和物として提供される。化合物Xの形態H_Bは、化合物Xの各分子について2個の水分子の化学量論を有する。

10

【 0 0 6 1 】

一態様において、本発明は、以下の2値(CuK = 1.5418) : 9.0±0.1、17.1±0.1、22.8±0.1、26.9±0.1および35.3±0.1を含むX線粉末回折パターンによって特性決定される化合物Xの形態H_Bを提供する。別の実施形態では、上記で特定した2値に加えて、形態H_Bは、リスト3におけるものから選択される1つまたは複数（例えば、2つ、3つ、4つもしくは5つ）のさらなる2値を示す。さらに別の実施形態では、形態H_Bは、図8に示すものと実質的に同じX線粉末回折パターンを示す。

【 0 0 6 2 】

20

30

40

50

【表 7】

リスト 3: 化合物 X の形態 H_Bについて列挙した XRPD ピーク(2θ:最も強いピークに下線を引く)

角度 °2θ	
9.0	10
14.0	
<u>17.1</u>	
18.1	
18.5	
21.9	
22.8	
24.0	20
25.2	
26.9	
28.7	
29.6	
30.5	
35.3	
35.9	30
41.2	

【0063】

別の実施形態では、化合物 X の形態 H_Bは、約 244 ± 1 で DSC 中に強い吸熱を示す。

【0064】

別の実施形態では、化合物 X の形態 H_Bは、TGA により、122 までに約 8.5 % の損失に達するゆっくりとした質量損失を有した。

【0065】

反応不純物および / または加工不純物の存在は、当技術分野で公知の分析技術、例えばクロマトグラフィー、核磁気共鳴分光法、質量分析法または赤外分光法によって決定され得る。

【0066】

本発明の一態様において、本発明の多形は、結晶特性を有し、好ましくは少なくとも 50 % 結晶性、より好ましくは少なくとも 60 % 結晶性、さらにより好ましくは少なくとも 70 % 結晶性、最も好ましくは少なくとも 80 % 結晶性である。結晶化度は、通常の X 線回折法技術によって推定することができる。

【0067】

一部の実施形態では、化合物 X の固体形態は、本明細書に記載されている形態の 1 つまたは複数を含む。化合物 X の固体形態は、2 つ以上のこれらの形態を含むことができ、すな

わち、これは、2つ以上の形態の混合物であり得る。一部の実施形態では、固体形態の試料は、主に形態A、H_A、およびH_Bから選択される单一の形態からなり、これは、材料の50%以上が1つの固体形態のものであることを意味する。混合物中の様々な形態の相対量は、XRPDデータから決定することができる。本明細書に記載のように、形態のいくつか、例えば混合物として生じることができる形態AおよびH_Aは、適切な条件下で展開するか、または相互変換することができ、材料がその中で維持される相対湿度および温度によって相互変換することができる。

【0068】

本発明の一態様において、本発明の多形は、50%、60%、70%、80%または90%～95%、96%、97%、98%、99%または100%の結晶性である。

10

【0069】

本明細書において、X線粉末回折ピーク(2度で表す)は、1.5406(アルファ1)および1.5444(アルファ2)の波長を伴う銅X線を使用して測定される。

【0070】

本発明の結晶形態は、非溶媒和形態または溶媒和形態で存在することができる。用語「溶媒和物」は、本明細書において、本発明の化合物およびある量の1種または複数の薬学的に許容される溶媒を含む分子錯体を説明するために使用される。薬学的に許容される溶媒の例は、エタノールおよび水を含む。溶媒が水であるとき、用語「水和物」が用いられる。本明細書に記載のような化合物Xの2つの多形は、水和物である。

【0071】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態Aであり、前記形態Aは、0.5重量%未満の残留する有機溶媒を含有する。

20

【0072】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態Aであり、前記形態Aは、0.4重量%未満の残留する有機溶媒を含有する。

【0073】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態Aであり、前記形態Aは、0.3重量%未満の残留する有機溶媒を含有する。

【0074】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態Aであり、前記形態Aは、0.2重量%未満の残留する有機溶媒を含有する。

30

【0075】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態Aであり、前記形態Aは、0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する。

【0076】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態H_Aである。

【0077】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態H_Bである。

【0078】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態H_Aと組み合わせた化合物Xの形態Aである。

40

【0079】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態H_Aと組み合わせた化合物Xの形態Aである。

【0080】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態H_Bと組み合わせた化合物Xの形態Aである。

【0081】

別の実施形態では、結晶形態は、化合物Xの形態H_Aおよび化合物Xの形態H_Bと組み合わせた化合物Xの形態Aである。

50

【 0 0 8 2 】

別の実施形態では、本発明は、上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態を含む組成物を提供する。

【 0 0 8 3 】

別の実施形態では、本発明は、上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤とを含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 8 4 】

別の実施形態では、本発明は、治療的有効量の上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤とを含む医薬組成物を提供する。

10

【 0 0 8 5 】

医薬組成物は、E E D および / または P R C 2 によって媒介される疾患または障害の処置において有用である。

【 0 0 8 6 】

別の実施形態では、本発明は、さらなる治療剤をさらに含む、上記に定義されているような医薬組成物を提供する。

【 0 0 8 7 】

別の実施形態では、本発明は、治療において使用するための、単独でまたは任意選択で本発明の別の化合物および / もしくは少なくとも1種の他のタイプの治療剤と組み合わせた、上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態を提供する。

20

【 0 0 8 8 】

別の実施形態では、本発明は、E E D および / または P R C 2 によって媒介される疾患または障害の処置のための治療において使用するための、単独でおよび / または少なくとも1種の他のタイプの治療剤、上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態を提供する。

【 0 0 8 9 】

別の実施形態では、本発明は、このような処置を必要としている患者に、単独でおよび / または少なくとも1種の他のタイプの治療剤、治療的有効量の上記の実施形態のいずれかから選択される1種の固体形態を投与することを含む、E E D および / または P R C 2 によって媒介される疾患または障害の処置のための方法を提供する。

30

【 0 0 9 0 】

別の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者に、治療的有効量の第1および第2の治療剤を投与することを含む、E E D および / または P R C 2 によって媒介される疾患または障害の処置のための方法を提供し、第1の治療剤は、上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態であり、および第2の治療剤は、1種の他のタイプの治療剤である。

【 0 0 9 1 】

別の実施形態では、本発明は、E E D および / または P R C 2 によって媒介される疾患または障害の処置のための医薬の製造のための、単独でまたは任意選択で少なくとも1種の他のタイプの治療剤と組み合わせた、上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態の使用も提供する。

40

【 0 0 9 2 】

別の実施形態では、本発明は、治療における使用のための、上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態およびさらなる治療剤の合わせた調製物を提供する。

【 0 0 9 3 】

別の実施形態では、本発明は、治療における同時または別々の使用のための、上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態の組合せおよびさらなる治療剤を提供する。

【 0 0 9 4 】

別の実施形態では、本発明は、E E D および / または P R C 2 によって媒介される疾患ま

50

たは障害の処置における同時、別々または逐次使用のための、上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態およびさらなる治療剤の合わせた調製物を提供する。前記固体形態は、本明細書に記載されている医薬組成物として投与され得る。

【0095】

EEDおよび/またはPRC2によって媒介される疾患または障害の例には、これらに限定されないが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫、他のリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性ラブドイド腫瘍、肝細胞癌、前立腺癌、乳癌、胆管および胆嚢癌、膀胱癌、神経芽細胞腫、神経膠腫、神経膠芽腫および星状細胞腫を含む脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、黒色腫、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、上咽頭癌、卵巣癌、肺腺癌、腎細胞癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍、ならびに横紋筋肉腫(RMS)、カポジ肉腫、滑膜肉腫、骨肉腫およびユーリング肉腫から選択される軟部組織肉腫が含まれる。

10

【0096】

別の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者に、任意選択で第2の治療剤と共に治療的有効量の第1の治療剤を投与することを含む、EEDおよび/またはPRC2によって媒介される疾患または障害の処置のための方法を提供し、第1の治療剤は、上記の実施形態のいずれかから選択される1つの固体形態であり、および第2の治療剤は、1種の他のタイプの治療剤であり、疾患または障害は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫、他のリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、胃癌、悪性ラブドイド腫瘍および肝細胞癌から選択される。

20

【0097】

別の実施形態では、合わせた医薬組成物、または合わせた方法、または合わせた使用において使用されるさらなる治療剤は、以下の治療剤：他の抗癌剤、免疫調節剤、抗アレルギー剤、抗恶心剤(または制吐剤)、鎮痛剤、細胞保護剤およびこれらの組合せの1つまたは複数、好ましくは1～3つから選択される。

【0098】

別の実施形態では、本発明は、化合物Xの結晶形態Aを調製する方法を提供し、前記形態Aは、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.2重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する。

30

【0099】

別の実施形態では、本発明は、

- 1) N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

- 2) 得られた懸濁液を少なくとも約50℃に加熱するステップと、

- 3) 温度を少なくとも約50℃に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

- 4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

40

を含む、化合物Xの結晶形態Aを調製する方法を提供する。

【0100】

別の実施形態では、本発明は、

- 1) N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

- 2) 得られた懸濁液を約50℃または50℃超に加熱するステップと、

- 3) 温度を約50℃または50℃超に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

50

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを調製する方法である。

【0101】

別の実施形態では、本発明は、

1) 化合物Aを、水と、エタノールおよびアセトンからなる群から選択される水混和性有機溶媒との混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50～75℃に加熱するステップと、

3) 温度を約50～75℃に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の0.5NのHClの溶液を加えることにより、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップとを含む、0.5重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを調製する方法を提供する。

【0102】

別の実施形態では、本発明は、

1) N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50℃または50℃超に加熱するステップと、

3) 温度を約50℃または50℃超に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップとを含む方法によって得られる、化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0103】

別の実施形態では、本発明は、

1) N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50℃または50℃超に加熱するステップと、

3) 温度を約50℃または50℃超に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップとを含む方法によって得られる、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0104】

別の実施形態では、本発明は、

1) 化合物Aを、水と、エタノールおよびアセトンからなる群から選択される水混和性有機溶媒との混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50～75℃に加熱するステップと、

3) 温度を約50～75℃に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の0.5NのHClの溶液を加えることにより、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

10

20

30

40

50

4) 溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップとを含む方法によって得られる、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0105】

別の実施形態では、本発明は、

1) N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50または50超に加熱するステップと、

3) 温度を約50または50超に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む方法によって得ることができる、化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0106】

別の実施形態では、本発明は、

1) N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50または50超に加熱するステップと、

3) 温度を約50または50超に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む方法によって得られる、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0107】

別の実施形態では、本発明は、

1) 化合物Aを、水と、エタノールおよびアセトンからなる群から選択される水混和性有機溶媒との混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50~75に加熱するステップと、

3) 温度を約50~75に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の0.5NのHClの溶液を加えることにより、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップとを含む方法によって得ることができる、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0108】

別の実施形態では、本発明は、

1) N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を少なくとも約50に加熱するステップと、

3) 温度を少なくとも約50に維持しつつ、得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な

10

20

30

40

50

溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む、化合物Xの結晶形態Aを調製する方法を提供する。

【0109】

別の実施形態では、本発明は、

1) N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50または50超に加熱するステップと、

3) 温度を約50または50超に維持しつつ、得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを調製する方法を提供する。

【0110】

別の実施形態では、本発明は、

1) 化合物Aを、水と、エタノールおよびアセトンからなる群から選択される水混和性有機溶媒との混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50~75に加熱するステップと、

3) 温度を約50~75に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の0.5NのHClの溶液を加えることにより、得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと
を含む、0.5重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを調製する方法を提供する。

【0111】

別の実施形態では、本発明は、

1) N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50または50超に加熱するステップと、

3) 温度を約50または50超に維持しつつ、得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む方法によって得られる、化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0112】

別の実施形態では、本発明は、

1) N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50または50超に加熱するステップと、

3) 温度を約50または50超に維持しつつ、得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

10

20

30

40

50

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む方法によって得られる、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0113】

別の実施形態では、本発明は、

1) 化合物Aを、水と、エタノールおよびアセトンからなる群から選択される水混和性有機溶媒との混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50～75℃に加熱するステップと、

3) 温度を約50～75℃に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の0.5NのHClの溶液を加えることにより、得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップとを含む方法によって得られる、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0114】

別の実施形態では、本発明は、

1) N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50℃または50℃超に加熱するステップと、

3) 温度を約50℃または50℃超に維持しつつ、得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む方法によって得ることができる、化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0115】

別の実施形態では、本発明は、

1) N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50℃または50℃超に加熱するステップと、

3) 温度を約50℃または50℃超に維持しつつ、得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 得られた溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む方法によって得られる、0.5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0.3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【0116】

別の実施形態では、本発明は、

1) 化合物Aを、水と、エタノールおよびアセトンからなる群から選択される水混和性有機溶媒との混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50～75℃に加熱するステップと、

3) 温度を約50～75℃に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の0.5NのHClの溶液を加えることにより、得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶

10

20

30

40

50

液を形成するステップと、

4) 溶液の温度を低下させて結晶の形成を促し、化合物Xの形態Aを得るステップとを含む方法によって得ることができる、0 . 5重量%未満の残留する有機溶媒、好ましくは0 . 3重量%未満の残留する有機溶媒、より好ましくは0 . 1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する化合物Xの結晶形態Aを提供する。

【 0 1 1 7 】

化合物Xの結晶形態Aを調製する上記の方法へのさらなる実施形態では、本発明は、溶媒混合物の下記の好ましい比を提供する。

【 0 1 1 8 】

H₂OおよびEtOHの溶媒混合物の比であり、ここで、EtOHは、80 ~ 100重量%である。

10

【 0 1 1 9 】

H₂OおよびEtOHの溶媒混合物の比であり、ここで、EtOHは、85 ~ 100重量%である。

【 0 1 2 0 】

H₂OおよびEtOHの溶媒混合物の比であり、ここで、EtOHは、90 ~ 100重量%である。

【 0 1 2 1 】

H₂OおよびEtOHの溶媒混合物の比であり、ここで、EtOHは、95 ~ 100重量%である。

20

【 0 1 2 2 】

H₂OおよびEtOHの溶媒混合物の比であり、ここで、EtOHは、85 ~ 95重量%である。

【 0 1 2 3 】

H₂OおよびEtOHの溶媒混合物の比であり、ここで、EtOHは、90 ~ 95重量%である。

【 0 1 2 4 】

化合物Xの結晶形態Aを調製する上記の方法へのさらなる実施形態では、本発明は、ステップ2のための下記の好ましい温度範囲を提供する。

【 0 1 2 5 】

30

温度範囲は、50 ~ 75である。

【 0 1 2 6 】

温度範囲は、60 ~ 75である。

【 0 1 2 7 】

温度範囲は、70 ~ 75である。

【 0 1 2 8 】

本発明の様々な(列挙した)実施形態は、本明細書に記載されている。各実施形態において特定されている特徴は、他の特定した特徴と併せて本発明のさらなる実施形態を提供し得ることが認識される。実施形態のそれぞれの個々の要素は、それ自体の独立した実施形態であることも理解される。

40

【 0 1 2 9 】

本発明の他の特徴は、本発明の例示のために示される例示的な実施形態の上記の説明の過程で明白となるべきであり、それを限定するものではない。

【 0 1 3 0 】

I I I . 定義

本明細書の上および下で使用する一般用語は、好ましくは、他に示さない限り、本発明に関連して下記の意味を有し、いかなる箇所で用いられようと、より一般的の用語は、互いに独立に、より特定の定義または残存によって置き換えられ得、したがって本発明のより詳細な実施形態を定義する。

【 0 1 3 1 】

50

本発明の特徴および利点は、下記の詳細な説明を読むことによって当業者がより容易に理解し得る。明確さのために、別々の実施形態に関連して上記および下記で記載した本発明の特定の特徴は、合わせて单一の実施形態を形成し得ることも理解すべきである。逆に、簡潔さのために、单一の実施形態に関連して記載されている本発明の様々な特徴は、これらの部分組合せを形成するためにも合わされ得る。

【 0 1 3 2 】

用語「1つの（a）」、「1つの（an）」、「その（the）」および本発明に関連して（特に特許請求の範囲に関連して）使用される同様の用語は、本明細書において他に示さない限りまたは文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数および複数の両方を包含すると解釈される。

10

【 0 1 3 3 】

単語「約」が先行する成分、重量パーセント、温度などの数量を表す全ての数は、近似値としてのみ理解され、したがって、表示された数の上および下の僅かなバリエーションを使用して、表示された数と実質的に同じ結果を達成し得る。したがって、逆に示さない限り、単語「約」が先行する数的パラメーターは、得ることを目指す所望の特性によって変化し得る近似値である。最低限でも、特許請求の範囲への均等の原則の適用を限定する試みとしてではなく、それぞれの数的パラメーターは、報告された有効桁の数に照らしておおよび通常の丸めの技術を適用することによって少なくとも解釈すべきである。

【 0 1 3 4 】

本明細書において、特定の形態を特性決定するために使用される名称、例えば「H A」などは、本明細書において提示される特性決定情報によって解釈される単に識別名であり、同様または同一の物理的および化学的特性を有する任意の他の物質を除外するように限定されない。

20

【 0 1 3 5 】

全ての測定は、実験誤差を免れず、本発明の趣旨内である。

【 0 1 3 6 】

本明細書に記載されている全ての方法は、本明細書において他に示さない限りまたは他に文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書において提供するあらゆる例または例示的な言語（例えば、「など」）の使用は、本発明をより良好に例示することを単に意図し、他に特許請求される本発明の範囲に対する限定を提起しない。

30

【 0 1 3 7 】

語句「薬学的に許容される」は、物質または組成物が、製剤を構成する他の成分および/またはそれによって処置される哺乳動物と化学的および/または毒物学的に適合性でなければならないことを示す。

【 0 1 3 8 】

プロセス条件により、本発明の最終生成物は、遊離（中性）または塩の形態で得られる。これらの最終生成物の遊離形態および塩の両方は、本発明の範囲内である。必要に応じて、化合物の1つの形態は、別の形態に変換され得る。遊離塩基または酸は、塩に変換され得る。塩は、遊離化合物または別の塩に変換され得る。本発明の異性体化合物の混合物は、個々の異性体に分離され得る。

40

【 0 1 3 9 】

本発明の薬学的に許容される塩は、通常の化学的方法により、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、水中または有機溶媒中または2つの混合物中において、これらの化合物の遊離酸または遊離塩基形態と化学量論量の適當な塩基または酸とを反応させることによって調製することができる。一般に、非水性媒体、例えばエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルが好ましい。適切な塩のリストは、その発明が参照により本明細書に組み込まれるAllen, L. V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition

50

, Pharmaceutical Press, London, UK (2012) に見出される。

【0140】

本明細書において使用する場合、「多形」は、同じ化学構造／組成を有するが、結晶を形成する分子および／またはイオンの異なる空間的配置を有する結晶形態を指す。

【0141】

本明細書において使用する場合、「アモルファス」は、結晶性ではない分子、原子および／またはイオンの固体形態を指す。アモルファス固体は、明確なX線回折パターンを示さない。

【0142】

薬局方の目的のために、医薬品中の「残留する有機溶媒」は、薬物物質もしくは添加剤の製造においてまたは薬物製品の調製において使用または生成される有機揮発性化学物質と定義される。残留する有機溶媒は、実際的な製造技術によって完全に除去されない。

10

【0143】

本明細書において使用する場合、「水混和性有機溶媒」は、室温で液体であり、水と完全に混和性であり、好ましくはエタノールおよびアセトンから選択される有機溶媒を指す。

【0144】

本明細書において使用する場合、ピークの特定した群から選択されるいくつかのピークを「含む」X R P D パターンは、ピークの特定した群に含まれないさらなるピークを有する X R P D パターンを含むことを意図する。

20

【0145】

「E E D」は、遺伝子である胚性外胚葉発達のタンパク質産物を指す。

【0146】

「P R C 2」は、ポリコーム抑制複合体 2 を指す。

【0147】

用語「P R C 2 によって媒介される疾患または障害」は、P R C 2 によって直接的または間接的にレギュレートされている任意の疾患または障害を指す。これには、これらに限定されないが、E E D によって直接的または間接的にレギュレートされている任意の疾患または障害が含まれる。

30

【0148】

用語「E E D および／または P R C 2 によって媒介される疾患または障害」は、E E D および／または P R C 2 によって直接的または間接的にレギュレートされている疾患または障害を指す。

【0149】

本明細書において使用する場合、用語「患者」は、全ての哺乳動物種を包含する。

【0150】

本明細書において使用する場合、用語「対象」は、動物を指す。典型的には、動物は、哺乳動物である。「対象」はまた、E E D 阻害剤による処置から潜在的に恩恵を受けることができる任意のヒトまたはヒトではない生物を指す。対象はまた、例えば、靈長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥などを指す。特定の実施形態では、対象は、靈長類である。また他の実施形態では、対象は、ヒトである。例示的な対象は、癌疾患についての危険因子を有する任意の年齢の人間を含む。

40

【0151】

本明細書において使用する場合、対象は、このような対象が生物学的に、医学的にまたは生活の質においてこのような処置から恩恵を受ける場合、処置を「必要としている」（好ましくは、ヒト）。

【0152】

本明細書において使用する場合、用語「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」は、所与の状態、症状もしくは障害または疾患の低減または抑制、あるいは生物活性または

50

生物学的過程のベースライン活性における有意な減少を指す。

【 0 1 5 3 】

本明細書において使用する場合、任意の疾患／障害を「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患／障害の処置を指し、(a) 疾患／障害を寛解すること（すなわち疾患／障害またはその臨床症状の少なくとも1つの発生を遅延または抑止または低減させること）、(b) 疾患／障害を緩和またはモジュレートすること（すなわち疾患／障害の後退をもたらすこと、身体的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメーターの安定化）または両方）、(c) 対象によって識別可能でないことがあり得るものを含む少なくとも1つの物理的パラメーターを軽減または寛解すること、ならびに / あるいは(d) 特に哺乳動物が疾患または障害にかかりやすいが、依然としてそれを有していると診断されていないとき、このような哺乳動物において疾患または障害の開始または発生または進行が起こることを予防または遅延させることを含む。

10

【 0 1 5 4 】

本明細書において使用する場合、「予防すること」または「予防」は、臨床病態が起こる可能性を低減させることを目指す、哺乳動物、特にヒトにおける無症候性病態の予防処置（すなわち予防および / またはリスク軽減）を包含する。患者は、一般集団と比較して、臨床病態を被る危険性を増加させることが公知である要因に基づいて予防的治療のために選択される。「予防」治療は、(a) 一次予防および(b) 二次予防に分けることができる。一次予防は、臨床病態を依然として提示していない対象における処置として定義される一方、二次予防は、同じまたは同様の臨床病態が2回目に起こることを予防することと定義される。

20

【 0 1 5 5 】

本明細書において使用する場合、「リスク軽減」または「リスクを軽減すること」は、臨床病態の発生の頻度を低下させる治療を包含する。したがって、一次および二次予防治療は、リスク軽減の例である。

【 0 1 5 6 】

「治療的有効量」は、対象の生物学的もしくは医学的応答、例えば E D および / もしくは P R C 2 の低減もしくは阻害を誘発するか、または症状を寛解し、状態を軽減し、疾患の進行を遅延もしくは遅くするか、または P R C 2 によって媒介される疾患または障害を予防する、本発明の化合物の量を含むことを意図する。組合せに適用されるとき、この用語は、組み合わせて、連続的にまたは同時に投与されるであろうとなかろうと、予防効果または治療効果をもたらす活性成分の合わせた量を指す。

30

【 0 1 5 7 】

略語は、本明細書において使用する場合、下記のように定義される。エタノールについて「E t O H」、1回について「1 x」、2回について「2 x」、3回について「3 x」、摂氏温度について「」、水性について「a q」、カラムについて「C o l」、当量について「e q」、グラムについて「g」、ミリグラムについて「m g」、リットルについて「L」、ミリリットルについて「m L」、マイクロリットルについて「μ L」、ノルマルについて「N」、モルについて「M」、ナノモルについて「n M」、モルについて「m o l」、ミリモルについて「m m o l」、分について「m i n」、時間について「h」、室温について「r t」、保持時間について「R T」、一晩について「O N」、気圧について「a t m」、ポンド / 平方インチについて「p s i」、濃縮物について「c o n c .」、水性について「a q」、飽和について「s a t」または「s a t ' d」、分子量について「M W」、マイクロ波について「m w」または「μ w a v e」、融点について「m p」、重量について「W t」、質量分析法について「M S」または「M a s s S p e c」、エレクトロスプレーイオン化質量分析について「E S I」、高分解能について「H R」、高分解能質量分析法について「H R M S」、液体クロマトグラフィー質量分析法について「L C - M S」、高圧液体クロマトグラフィーについて「H P L C」、逆相H P L Cについて「R P H P L C」、薄層クロマトグラフィーについて「T L C」または「t l c」、核

40

50

磁気共鳴分光法について「NMR」、核オーバーハウザー効果分光法について「nOe」、プロトンについて「¹H」、デルタについて「¹D」、一重線について「s」、二重線について「d」、三重線について「t」、四重線について「q」、多重項について「m」、幅広いについて「br」、ヘルツについて「Hz」、「鏡像体過剩率」について「ee」であり、「¹C」、「¹³C」、「R」、「S」、「E」および「Z」は、当業者によく知られている立体化学の命名である。

【0158】

一般方法

下記の方法を、他に記述する場合を除いて、例示をする例において使用した。

10

【0159】

結晶形態は、例えば、適切な溶媒からの結晶化または再結晶化、昇華、融解物からの成長、別の相からの固体状態の変換、超臨界流体からの結晶化およびジェット噴霧を含む種々の方法によって調製され得る。溶媒混合物からの結晶形態の結晶化または再結晶化のための技術は、例えば、溶媒の蒸発、溶媒混合物の温度を低下させること、分子および/または塩の過飽和溶媒混合物を結晶シーディングすること、溶媒混合物を凍結乾燥すること、ならびに溶媒混合物への逆溶剤(反溶剤)の添加を含む。ハイスループットな結晶化技術を用いて、多形を含む結晶形態を調製し得る。

【0160】

溶媒を用いる結晶化技術のために、溶媒の選択は、典型的には、1つまたは複数の要因、例えば化合物の溶解度、結晶化技術および溶媒の蒸気圧によって決まる。溶媒の組合せを用いることができ、例えば、化合物を第1の溶媒に可溶化して溶液を得、それに続いて逆溶剤を加えて溶液中の化合物の溶解度を減少させて、結晶の形成を得ることができる。逆溶剤は、その中で化合物が難溶解性である溶媒である。

20

【0161】

結晶を調製する1つの方法において、化合物を適切な溶媒中で懸濁および/または攪拌し、スラリーを得、これを加熱して溶解を促進し得る。用語「スラリー」は、本明細書において使用する場合、化合物の飽和溶液を意味し、これは、さらなる量の化合物も含有し、所与の温度で化合物および溶媒の不均一混合物を得ることができる。

【0162】

種結晶を任意の結晶化混合物に加えて結晶化を促進し得る。シーディングを用いて特定の多形の成長を制御するか、または結晶性生成物の粒径分布を制御し得る。一般に、小さいサイズの種は、バッチにおける結晶の成長を効果的に制御するのに必要である。小さいサイズの種は、大きい結晶をふるいにかけるか、粉碎するか、もしくは微粒子化することにより、または溶液を微結晶化することにより生じさせ得る。結晶の粉碎または微粒子化は、所望の結晶形態からの結晶化度の変化(すなわちアモルファスまたは別の多形への変化)をもたらさないように注意するべきである。

30

【0163】

冷却した結晶化混合物は、真空下で濾過され得、単離した固体は、適切な溶媒、例えば冷たい再結晶化溶媒で洗浄し、窒素でページしながら乾燥させ、所望の結晶形態を得ることができる。単離した固体は、適切な分光技術または分析技術、例えば固体核磁気共鳴、示差走査熱量測定、X線粉末回折などによって分析し、生成物の好ましい結晶形態の形成を確実にし得る。得られた結晶形態は、典型的には、結晶化手順において最初に用いられる化合物の重量に基づいて約70重量%超の単離収率、好ましくは90重量%超の単離収率の量で生成される。生成物は、必要に応じて、共粉碎するか、またはメッシュスクリーンを通過させて生成物を碎塊し得る。

40

【0164】

結晶形態は、化合物Xを調製するための最終プロセスの反応媒体から直接調製し得る。これは、例えば、最終工程ステップにおいて、そこから化合物(I)を結晶化し得る溶媒または溶媒の混合物を用いることによって達成し得る。代わりに、結晶形態は、蒸留または溶媒添加技術によって得ることができる。この目的のための適切な溶媒は、例えば、上記

50

の無極性溶媒ならびにプロトン性極性溶媒、例えばアルコールおよび非プロトン性極性溶媒、例えばケトンを含む極性溶媒を含む。

【0165】

X線粉末回折(XRPD)

X線粉末回折(XRPD)データは、CuK α アノードを有するBruker D8 Discoverを使用して得た。粉末試料をスライドガラス上に置き、X線ビームの中央に置いた。試料・検出器の距離は、概ね30 cmであり、3フレームをマージした。放射線は、CuK α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)であった。データは、少なくとも270秒の試料曝露時間と伴って2 < 2 < 45°について集めた。

【0166】

生成された原子パラメーター(座標および温度因子)は、フルマトリックス最小二乗法によって精密化した。精密化において最小化される関数は、 $w(|F_o| - |F_c|)^2$ であった。Rは、 $| | F | - | F | | / | | F_o |$ として定義される一方、 $R_w = [w(|F_o| - |F_c|)^2 / w|F_o|^2]^{1/2}$ であり、ここで、wは、観察された強度における誤差に基づいた適当な重み関数である。差分マップは、精密化の全ての段階において試験した。水素原子は、等方性温度因子によって理想的な位置に導入したが、水素パラメーターは、変化しなかった。

【0167】

【表8】

機器	Bruker AXS DiscoverD8
検出器	PXC-VANTEC-500
放射線	CuK α (0.15406 nm)
X線発生器出力	40 kV, 40 mA
スキャン範囲	2°~45°(2シータ値)
スキャン時間	90s/フレーム、3フレーム
X線光学	モノクロメーター
検出器距離	約30 cm

【0168】

熱重量分析

熱重量分析は、TA Discovery TGA機器を使用して各結晶形態について行った。各分析のため、TGAセル/試料チャンバーを20 ml/minの超高純度窒素ガスでバージした。窒素でバージしながら標準重量を使用して重量較正を行った。加熱速度は、 $r t \sim 300$ の温度範囲で毎分10°であった。重量パーセント変化(重量%)を、測定した試料温度に対してプロットした。

【0169】

示差走査熱量測定

示差走査熱量測定を、TA Discovery DSCを使用して各結晶形態について行った。各分析のために、DSCセル/試料チャンバーを50 ml/minの超高純度窒素ガスでバージした。機器を高純度インジウムで較正した。加熱速度は、30~300°の温度範囲で毎分10°であった。試料重量によって規格化した熱流を、測定した試料温度に対してプロットした。データは、ワット/グラム('W/g')の単位で報告した。プロットは、下向きの吸熱ピークで作製した。吸熱融解ピーク(融点)を補外開始温度について評価した。

【0170】

10

20

30

40

50

動的蒸気吸着

動的蒸気吸着を Surface Measurement Systems DVS Advantage 機器で行った。概ね 10 mg の材料を試料パン中に充填した。試料を 10 % 相対湿度 (RH) ステップにおいて 25 および 50 度 50% - 90% - 0% - 90% - 50% RH の範囲にわたって吸着 / 脱着サイクルに曝露した。5 min にわたる 0.002 % 未満の質量変化の標的平衡条件を、それぞれ 10 min および 360 min の最小および最大平衡期間と共に設定した。キャリアガスは、100 mL/min の流量を伴う窒素であった。系を飽和塩溶液で較正する。各段階における試料の重量パーセント変化 (重量 %) を測定し、標的分圧に対してプロットした。

【0171】

10

【表 9】

TGA	
機器	TA Discovery TGA
温度範囲	30-300°C
スキャン速度	10 K/min
窒素流	25mL/min

DSC	
機器	TA Discovery DSC
温度範囲	30°C-300°C
スキャン速度	10 K/min
窒素流	50 mL/min

DVS	
機器	SMS DVS Advantage
試料重量	約 10 mg
温度	25°C および 50°C
dm/dt	0.002 %/min

【0172】

実施例の特性決定において用いられる NMR

¹H NMR スペクトルは、下記のような周波数で作動する Bruker フーリエ変換分光器で得た：¹H NMR : 400 MHz (Bruker)。¹³C NMR : 100 MHz (Bruker)。スペクトルデータは、フォーマット：化学シフト (多重度、水素の数) で報告する。化学シフトは、テトラメチルシラン内部標準の ppm 低磁場 (単位、テトラメチルシラン = 0 ppm) においておよび / または ¹H NMR スペクトルにおいて、CD₂HSOCD₃ について 2.49 ppm、CD₂HOD について 3.30 ppm、CD₃CN について 1.94、および CDCl₃ について 7.24 ppm において現れ、¹³C NMR スペクトルにおいて、CD₃SOCD₃ について 39.7 ppm、CD₃OD について 49.0 ppm、および CDCl₃ について 77.0 ppm において現れる溶媒ピークを参照して特定する。全ての ¹³C NMR スペクトルをプロトンデカップリングした。測定は室温でまたは他に特定するように行った。溶媒残渣の量は、対応する ¹H NMR スペクトルにおける最も代表的な水素の積分値に基づいて計算した。

40

50

【実施例】

【0173】

下記の実施例は、本明細書において開示されている方法を使用して調製、単離および特性決定した。下記の実施例は、本発明の範囲を限定するものであることを意味しない。

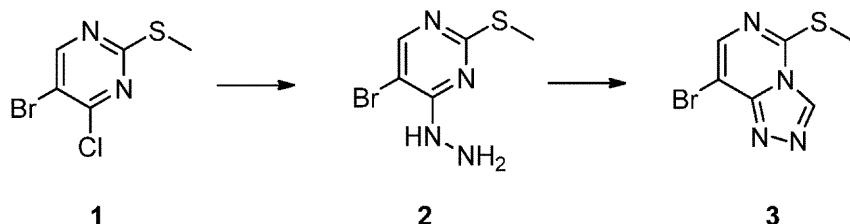
【0174】

実施例 1

化合物 A (N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン) の調製

中間体 3 : 8 - プロモ - 5 - (メチルチオ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン

【化3】



10

20

5 - ブロモ - 4 - ヒドラジニル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (2) : 5 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (1、49.0 g、0.205 mol) のエタノール (1000 mL) 溶液にヒドラジン (21.5 g、0.430 mol) を加えた。反応物を rt で 4 h 搅拌した。得られた懸濁液を濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させ、表題化合物 (44.1 g、92%) を白色の固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.42 (s, 3H), 8.08 (s, 1H). LC - MS : [M + H]⁺ = 234.9; 236.9.

【0175】

中間体 3 : 5 - ブロモ - 4 - ヒドラジニル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (2) (40.0 g、0.17 mol) を 200 mL のトリエトキシメタンに溶解した。混合物を加熱還流させ、3 h 搅拌した。反応混合物減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EA : PE = 1 : 15 ~ 1 : 1) によって精製し、表題化合物 (38.3 g、92%) を白色の固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, メタノール - d₄) ppm 2.82 (s, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). LC - MS : [M + H]⁺ = 245.0; 247.0.

30

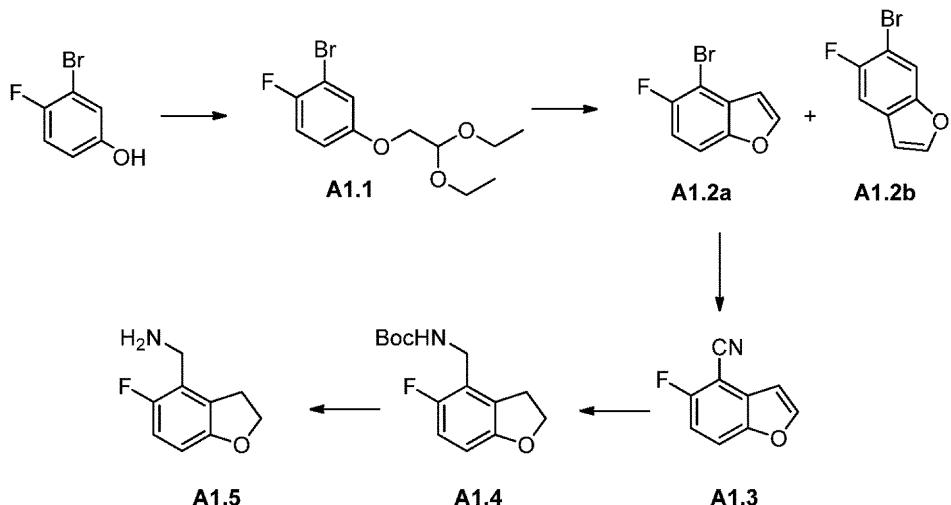
【0176】

中間体 A 1 : 8 - ブロモ - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

40

50

【化4】



2 - ブロモ - 4 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) - 1 - フルオロベンゼン (A 1 . 1) : 3 - ブロモ - 4 - フルオロフェノール (5 0 0 g 、 2 . 6 2 m o l) および 2 - ブロモ - 1 , 1 - ジエトキシエタン (6 7 0 g 、 3 . 4 m o l) の D M F (2 . 0 L) 溶液に K 2 C O 3 (1 0 8 5 g 、 7 . 8 6 m o l) を一度に加えた。懸濁液を 1 1 0 で加熱し、 N 2 下で一晩攪拌した。 r t に冷却した後、反応物を 1 0 . 0 L の H 2 O で希釈し、 E t O A c (2 . 0 L × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで 2 回洗浄し、無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル (E t O A c / ヘキサン = 0 : 1 0 0 ~ 5 : 1 0 0) 上で精製し、表題化合物 (8 1 0 g 、 8 0 %) を黄色の油として得た。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d 4) p p m 1 . 2 7 (t , 6 H) , 3 . 6 5 (q , 2 H) , 3 . 7 8 (q , 2 H) , 3 . 9 7 (d , 2 H) , 4 . 8 2 (t , 1 H) , 3 . 9 7 (d , 2 H) , 6 . 8 4 (d d , 1 H) , 7 . 0 4 (d d , 1 H) , 7 . 1 3 (d , 1 H) .

【0177】

4 - ブロモ - 5 - フルオロベンゾフラン (A 1 . 2 a 、 位置異性体 A 1 . 2 b と共に) : P P A (1 3 2 4 g 、 3 . 9 3 m o l) のトルエン (2 . 0 L) 溶液に A 1 . 1 (8 1 0 g 、 2 . 6 2 m o l) を 3 0 m i n にわたり 9 5 で加えた。反応混合物を 9 5 で 2 h 攪拌した。 r t に冷却した後、 4 . 0 L の氷水をゆっくりと加えた。混合物を P E (2 . 0 L × 2) で抽出し、合わせた有機相をブライン (2 . 0 L × 2) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル (E t O A c / P E = 0 : 1 0 0 ~ 5 : 1 0 0) 上で精製し、 A 1 . 2 a および A 1 . 2 b の混合物 (A 1 . 2 a : A 1 . 2 b = 1 : 0 . 7 、 3 1 0 g 、 5 5 % 収率) を黄色の油として得た。

【0178】

5 - フルオロベンゾフラン - 4 - カルボニトリル (A 1 . 3) : 1 . 0 L の D M F 中の A 1 . 2 a 、 および A 1 . 2 b (3 1 0 g 、 1 . 4 4 m o l) 、 および Z n (C N) 2 (2 5 3 g 、 2 . 1 6 m o l) の混合物に N 2 下で P d (P P h 3) 4 (1 6 2 g 、 0 . 1 4 m o l) を加えた。反応混合物を 1 0 0 で加熱し、 1 8 h 攪拌した。 r t に冷却した後、混合物を 5 . 0 L の水で希釈し、 E t O A c (1 . 0 L × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 L) で洗浄し、 N a 2 S O 4 (無水) 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (移動相 : E t O A c / P E = 1 : 7 0 、 3 0 m i n 、 保持時間 = 1 1 m i n 、 流量 : 1 2 0 m L / m i n) によって精製し、表題化合物 (9 2 g 、 4 0 %) を白色の固体として得た。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d 4) p p m 7 . 0 7 (d , 1 H) , 7 . 3 0 (d d , 1 H) , 7 . 8 9 (d d , 1 H) , 8 . 1 0 (d d , 1 H) .

【0179】

10

20

30

40

50

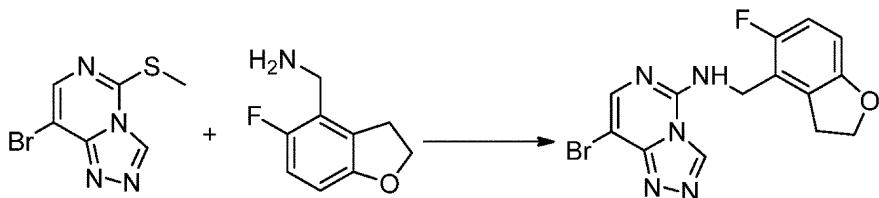
tert - ブチル ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) カルバメート (A 1 . 4) : A 1 . 3 (44.5 g, 276.4 mmol) および Boc₂O (90.0 g, 414.6 mmol) の MeOH (1.0 L) 溶液に Pd / C (5 g, 10 重量 %) を加えた。反応混合物を H₂ で脱気し、H₂ 下で一晩攪拌した。混合物を celite を通して濾過し、MeOH (300 mL × 2) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を PE から再結晶化し、表題化合物 (61.0 g, 93 %) を白色の固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.38 (s , 9 H) , 3.21 (t , 2 H) , 4.12 (d , 2 H) , 4.53 (t , 2 H) , 6.63 (dd , 1 H) , 6.86 (dd , 1 H) , 7.25 (br s , 1 H) . LC - MS : [M - tBu + H]⁺ = 212.1 . 10

【 0180 】

(5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メタンアミン (A 1 . 5) : A 1 . 4 (18.3 g, 68.5 mmol) の HCl / ジオキサン (4 mol / L) (50 mL) 溶液を rt で 4 h 攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を混合物溶媒 (MeOH : MeCN = 1 : 10, 500 mL) で希釈し、次いで K₂CO₃ (18.0 g, 342.5 mmol) を加えた。混合物を 60° 加熱し、3 h 攪拌し、rt に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル (MeOH : EtOAc = 0 : 100 ~ 1 : 4) 上で精製し、表題化合物 (9.2 g, 80 %) を黄色の油として得た。¹H - NMR (400 MHz, メタノール - d₄) ppm 3.27 (t , 2 H) , 3.77 (s , 2 H) , 4.56 (t , 2 H) , 6.59 (dd , 1 H) , 6.81 (dd , 1 H) . LC - MS : [M + H]⁺ = 168.1 . 20

【 0181 】

【 化 5 】



3

A1.5

A1

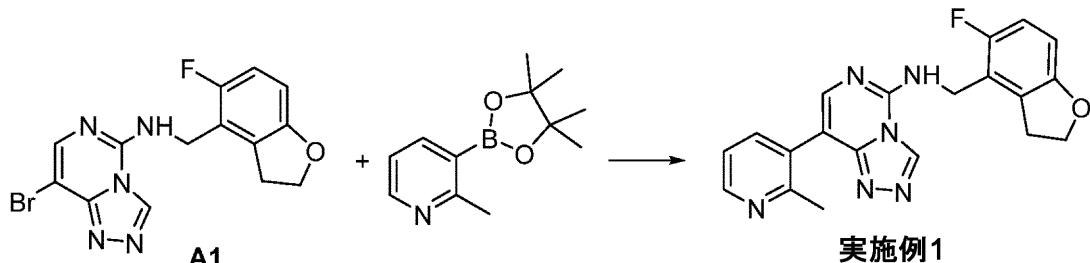
30

中間体 A 1 : A 1 . 5 (1.41 g, 8.2 mmol) および 8 - プロモ - 5 - (メチルチオ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン (3) (1.0 g, 4.1 mmol) の混合物を 40° で加熱し、16 h 攪拌した。rt に冷却した後、混合物を EtOAc (35 mL) で希釈した。沈殿物を濾過し、EtOAc (3 mL × 3) で洗浄し、真空中で乾燥させ、表題化合物 (1.0 g, 67 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO) ppm 3.27 (t , 2 H) , 4.53 (t , 2 H) , 4.66 (d , 2 H) , 6.71 (dd , 1 H) , 6.95 (t , 1 H) , 7.85 (s , 1 H) , 8.75 (t , 1 H) , 9.48 (s , 1 H) . LC - MS : [M + H]⁺ = 363.7 ; 365.7 . 40

【 0182 】

50

【化6】



10

1, 4 - ジオキサン (3 mL) 、 MeCN (0 . 30 mL) および水 (0 . 30 mL) 中の A1 (40 mg、 0 . 110 mmol) の混合物に (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (30 . 1 mg、 0 . 220 mmol) 、炭酸カリウム (45 . 5 mg、 0 . 330 mmol) および Pd (Ph3P) 4 (12 . 69 mg、 10 . 98 μmol) を加えた。得られた混合物を N₂ 下で 110 °C において 3 h 搅拌し、室温に冷却し、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) 上で精製し、N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミンを白色の固体 (20 mg、 46 . 0 %) として得た。

【0183】

20

代わりに、N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミンを下記のように調製した。1, 4 - ジオキサン (300 mL) および H₂O (100 mL) の混合物溶液中の A1 (25 . 5 g、 70 mmol) 、 2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (30 . 6 g、 140 mmol) および NaHCO₃ (35 . 3 g、 420 mmol) の懸濁液に PdCl₂ (dppf) (5 . 94 g、 612 mmol) を加えた。混合物を N₂ で脱気し、110 °C で 1 h 加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 20 : 1) 上で精製し、14 g の所望の生成物を得た。200 mL のアセトンを生成物に加え、得られた懸濁液を 50 °C で 2 h 加熱した。白色の固体を濾過によって集め、真空下で乾燥させ、N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン (13 . 6 g、 52 %) を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 2 . 40 (s , 3 H) , 3 . 33 (t , 2 H) , 4 . 56 (t , 2 H) , 4 . 72 (s , 2 H) , 6 . 72 (dd , 1 H) , 6 . 96 (dd , 1 H) , 7 . 31 (dd , 1 H) , 7 . 66 (s , 1 H) , 7 . 74 (d , 1 H) , 8 . 51 (d , 1 H) , 8 . 72 (t , 1 H) , 9 . 49 (s , 1 H) . LC - MS : [M + H]⁺ = 376 . 9 .

【0184】

30

実施例 2

40

イソプロパノール (IPA) を使用した化合物 X (N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩) の形態 A の調製 (表 2 におけるエントリー 1)

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン (6 . 0 g、 15 . 94 mmol) の IPA (100 mL) 懸濁液に 0 . 5 N の HCl の IPA (33 . 0 mL、 16 . 50 mmol) 溶液を室温において滴下で添加した。懸濁液を 50 °C で 12 h 搅拌し、次いで室温に冷却し、5 h 搅拌した。得られた固体を濾過によって集め、40 °C において真空下で 2 日間乾燥させ、化合物 X の形態 A の塩

50

酸塩を白色の固体として得た(6.5 g、98%)¹H NMR(DMSO-d₆) δ p.p.m. 2.65(s, 3H), 3.35(t, 2H), 4.57(t, 2H), 4.74(d, 2H), 6.73(dd, 1H), 6.97(dd, 1H), 7.83(s, 1H), 7.85-7.94(m, 1H), 8.46(d, 1H), 8.80(dd, 1H), 9.07(t, 1H), 9.58(s, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 376.9. 溶媒残渣の量は、対応する¹H NMRスペクトルにおける最も代表的な水素の積分値に基づいて計算した。具体的には、IPAのメチル基の6個の水素を説明する1.04における積分値は、0.31である一方、2.64における2-メチルピリジンにおけるメチル基の3個の水素のそれは、3である。したがって、IPAのモル百分率は、下記のように計算する。 $0.31/6 (1 + 0.31/6) = 4.9\%$ 。一方、重量でのIPA百分率は、下記のように計算する。 $60 \times (0.31/6) / \{ (376.38 + 36.46 + 60 \times (0.31/6)) \} = 0.74\% \{ MW(IPA) = 60, MW(\text{化合物A}) = 376.40 \text{ および } MW(HCl) = 36.46 \}$ 。

【0185】

実施例3

EtOH/H₂Oを使用した化合物X(N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩)の形態Aの調製(表2におけるエントリー7)

500 mLのフラスコ中の4.0 gのN-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミンに200 mLのEtOH/H₂O(95/5、v/v)を加え、機械的攪拌によって混合物を攪拌した。得られた懸濁液を75に油浴によって加熱し、その温度で1 h維持した。75に維持した懸濁液にEtOH(1.1当量)中の23.38 mLの0.5 NのHClを滴下で添加した。塩酸の添加後、混合物は、透明となった。得られた溶液を75で2 h攪拌した。次いで、混合物を3 hでrtに冷却し、白色の固体としての得られた化合物X(3.5 g、79.7%)を濾過によって集め、真空下で6 h乾燥させた。EtOH残渣の量を¹H NMRスペクトルにおける水素の積分値に基づいて計算した。具体的には、EtOHのメチル基の3個のHを説明する1.06における積分値は、0.01である一方、EtOHのメチル基の3個のHを説明する2.65におけるメチル基の3個の水素のそれは、3である。したがって、EtOHのモル百分率は、下記のように計算した: $0.01/3 (1 + 0.01/3) = 0.33\%$ 。一方、重量でのEtOH百分率を下記のように計算する。 $46.07 \times (0.01/3) / \{ (376.38 + 36.46 + \times (0.01/3)) \} = 0.04\% \{ MW(EtOH) = 46.07, MW(\text{化合物A}) = 376.40 \text{ および } MW(HCl) = 36.46 \}$ 。

【0186】

実施例4

化合物Xの形態HAの調製

1.0 gの化合物Xの形態Aを10 mLのエタノール/水(3:1)混合物に加え、懸濁液を得た。懸濁液をrtで3日間攪拌した。得られた固体を真空濾過によって集め、rtで一晩乾燥させた。化合物Xの形態HA(0.81 g)を77%収率で得た。

【0187】

実施例5

化合物Xの形態HBの調製

200 mgの化合物Xの形態Aを最小量のアセトン/水(1:1)混合物に60で溶解し、透明な溶液を得た。溶液をrtで3~5日にわたり蒸発させた。得られた固体を真空濾過によって集め、rtで一晩乾燥させた。化合物Xの形態HBを得た。

【0188】

EtOHまたはアセトン中の0.5 NのHClの調製:

10

20

30

40

50

4.0 mL の市販の濃 HCl 水溶液 (36.5%、w/w、水中) を 96.0 mL の EtOH またはアセトンに加え (任意選択で低減した温度において)、溶液をよく混合し、EtOH またはアセトン中の 0.5 N の HCl を得た。

【0189】

表 2 において要約する実験のための手順 :

50 で試料バイアル中の 10 mg の化合物 X に、選択した溶媒を滴下で添加した。透明な溶液となったときまたは溶媒の量が 1 mL に達したときに溶媒の添加を停止した。得られた混合物を連続的に 50 で 2 h 揚拌し、次いで rt に冷却し、一晩揚拌した。50 および rt での溶解度を、得られた混合物の均一性によって決定した。

【0190】

表 3 において要約した実験についての手順 :

表 3 におけるエントリー 1 ~ 6 としての実験は、上記の実施例 3 における塩の形成において記載されている手順によって行ったが、表 3 において一覧表示した異なるパラメーターを伴った。

【0191】

V I . 薬理学および有用性

PRC2 複合体の重要な構成要素として、EED は、内因性酵素活性を有さない。しかし、これは、適正な PRC2 機能のために重大である。EED は、H3K27me3 に直接結合し、この結合事象は、PRC2 複合体をクロマチン基質に局在化させ、メチルトランスフェラーゼ活性をアロステリックに活性化する。PRC2 の調節 EED サブユニット内のアロステリック部位を標的とすることは、EZH2 または PRC2 の SAM 競合機序を直接的に標的とすることに対して都合が良いか、またはこれと相互補完的である新規および独特的の観点を提供し得る。したがって、EED を標的とすることは、多くの形態の癌の処置のための新規な治療の開発のための高度に魅力的な戦略を表す。特に、EED を標的とすることによって PRC2 の活性を阻害する小分子が必要とされている。現在開示されているようなトリアゾロピリミジン誘導体は、EED または PRC2 によって媒介される疾患または障害、特に癌の処置のために EED を標的とするのに有用であることが今や見出された。

【0192】

本発明の化合物 X の有用性は、下記の試験手順のいずれかの 1 つを使用して示し得る。化合物 X は、生化学的アッセイにおいて EZH2、SUZ12、EED、Rbap48 および AEBP の五量体複合体における PRC2 活性を阻害するその能力についてアセスメントした。PRC2 の細胞活性を阻害する本発明の化合物の能力は、ヒト細胞系におけるヒストン H3 リシン 27 メチル化を分析することによってアセスメントした。癌を阻害する化合物 X の能力は、癌の成長を維持する PRC2 活性に対して特定の依存性を有するヒト癌細胞系における活性をモジュレートするそれらの能力に由來した。

【0193】

AlphaScreen (-スクリーン) による EED - H3K27Me3 ペプチド競合結合アッセイ

EED - H3K27Me3 競合結合アッセイにおける化合物の効力をアセスメントするために、化合物を DMSO に連続的に 3 倍希釈し、全部で 12 の濃度を得た。次いで、各濃度での化合物 (それぞれ 75 nL) を Mosquito によって 384 ウエル Perkin Elmer ProxiPlate 384 plus プレート中に移した。緩衝液 (2.5 mM の HEPES、pH 8、0.02% Tween 20、0.5% BSA) 中に 30 nM の EED (1-441) - His タンパク質および 15 nM のビオチン - H3K27Me3 (19-33) ペプチドを含有する 8 μL の溶液をウェルに加え、次いで化合物と共に 20 min にわたりインキュベートした。AlphaScreen 検出ビーズミックスは、ニッケルキレートアクセプタービーズおよびストレプトアビジンドナービーズを 1 : 1 の比で (Perkin Elmer、製品番号 6760619 C/M/R) 上記の緩衝液中に混合することによって使用の直前に調製した。次いで、4 μL の検出ビーズミック

10

20

30

40

50

スをプレートに加え、暗中において $r.t$ で 1 h インキュベートした。ドナーおよびアクセプタービーズの最終濃度は、それぞれについて $10 \mu g / mL$ であった。プレートは、 $680 nm$ の試料励起後、 $615 nm$ フィルターによる最適なシグナル検出のために適合された AlphaScreen 設定を使用して EnVision (PerkinElmer) 上で読み取った。 $615 nm$ の発光シグナルを使用して化合物阻害を定量化した。AlphaScreen シグナルは、陽性対照（最大シグナル対照）および陰性対照（最小シグナル対照）からの読み取りに基づいて規格化し、残された活性の百分率を得た。次いで、データを、Helios プログラム (Novartis) を使用して用量応答等式にフィットさせ、IC₅₀ 値を得た。Helios は、Normolle, D.P., Statistics in Medicine, 12: 2025 - 2042 (1993); Formenko, I. et al., Computer Methods and Programs in Biomedicine, 82, 31 - 37 (2006); Sebaugh, J.L., Pharmaceutical Statistics, 10: 128 - 134 (2011); Kelly, C. et al., Biometrics, 46(4): 1071 - 1085 (1990); および Kahm, M. et al., Journal of Statistical Software, 33(7): (2010) (grfot: Fitting Biological Growth Curves with R, pages 1 - 21, <http://www.jstatsoft.org/> で利用可能) によって記載されている方法を使用した Novartis インハウス アッセイデータ分析ソフトウェアである。

【0194】

各化合物をカウンタースクリーニングして、それが AlphaScreen ビーズに干渉するかを決定した。先行するセクションにおいて記載したように化合物を希釈し、上記の緩衝液中に $12 \mu L$ の $10 nM$ のビオチン - ミニPEG-His6ペプチドを加え、それ $10 \mu g / mL$ へのビーズの添加前に $20 min$ にわたり $r.t$ でインキュベートすることによってアッセイを行った。次いで、プレートを $r.t$ で暗中において 1 h インキュベートし、その後、EnVision で読み取った。

【0195】

EED LC-MS アッセイ

本発明の代表的な化合物を DMSO に連続的および別々に 3 倍希釈し、全部で 8 つまたは 12 つの濃度を得た。次いで、各濃度での試験化合物（それぞれ $120 nL$ ）を Mosquitto によって 384 ウエル Perkin Elmer ProxiPlate 384 plus プレート中に移した。反応緩衝液 ($20 mM$ の Tris, pH 8.0, 0.1% BSA, 0.01% Triton, 0.5 mM の DTT) 中の $24 nM$ の野生型 PRC2 (wt PRC2) 複合体および $2 \mu M$ の SAM の溶液 ($6 \mu L$) をウェルに加え、次いでこれを試験化合物と共に $20 min$ にわたりインキュベートした。反応緩衝液中の $3 \mu M$ のペプチド基質 H3K27Me0 (ヒストン H3 [21 - 44] - ビオチン) の $6 \mu L$ の溶液を加え、それぞれの反応を開始させた。反応溶液中の最終構成要素は、 $12 nM$ の wt PRC2 複合体、 $1 \mu M$ の SAM および $1.5 \mu M$ の H3K27me0 ペプチドを、変化する濃度の化合物と共に含む。陽性対照は、試験化合物の非存在下での酵素、 $1 \mu M$ の SAM および $1.5 \mu M$ の基質からなり、陰性対照は、 $1 \mu M$ の SAM および $1.5 \mu M$ の基質のみからなった。それぞれの反応物を $r.t$ で $120 min$ にわたりインキュベートし、次いで $3 \mu L$ 每のクエンチ溶液 ($320 nM$ の d4-SA-H を有する 2.5% TFA) を加えることによって停止させた。反応混合物を遠心し (エッペンドルフ遠心機 5810、ローター A-4-62)、Prominence UFLC (島津製作所) とカップリングした Turbulon Spray (Applied Biosystem) を有する API 4000 トリプル四重極質量分析計で読み取った。次いで、SAH 生成のレベルを陽性および陰性対照からの値に基づいて規格化し、酵素活性パーセントを得た。次いで、データを、Helios プログラムを使用して用量応答等式にフィットさせ、試験化合物の IC₅₀ 値を得た。

10

20

30

40

50

【0196】

ELISA(H3K27メチル化)アッセイ

本発明の代表的な化合物をDMSOに連続的および別々に3倍希釈し、全部で8つまたは12つの濃度を得た。次いで、化合物を384ウェルプレート中で培養されたG401細胞に1:500希釈で加え、20μMの最も高い濃度を得た。ELISA手順前に細胞を48hにわたりさらに培養した。

【0197】

ヒストン抽出：384ウェルプレート中の細胞をPBS(10×PBS緩衝液(80gのNaCl(Sigma、S3014)、2gのKCl(Sigma、60128)、14.4gのNa₂HPO₄(Sigma、S5136)、2.4gのKH₂PO₄(Sigma、P9791)を1Lの水に、pHを7.4に)で洗浄し、溶解緩衝液(0.4NのHCl；ウェル毎に45μL)の添加によって溶解した。プレートを4℃で30minにわたり穏やかにかき混ぜた。細胞ライセートを中和緩衝液(0.5Mのリン酸水素二ナトリウム、pH12.5、1mMのDTT；ウェル毎に36μL)で中和した。プレートをかき混ぜ、ELISAプロトコルの前にライセートが良好に混合していることを確実にした。

10

【0198】

ELISAプロトコル：細胞ライセートを384ウェルプレートのウェルに移し、最終容量をPBSでウェル毎に50μLに調節した。プレートを密封し、2,000rpmで2minにわたり遠心し、4℃で約16hインキュベートした。プレートをTBST緩衝液(1×TBS(10×TBS:24.2gのTris(Sigma、T6066)、80gのNaCl(Sigma、S3014)を1Lの水へ、HClでpHを7.6に調節)、0.1%Tween20を有する)で洗浄した。ブロッキング緩衝液(TBST、5%BSA；ウェル毎に50μL)を加え、プレートをrtで1hインキュベートした。ブロッキング緩衝液を除去し、一次抗体を加えた(ウェル毎に30μL)。下記の希釈を行った：抗H3K27me3抗体(Cell Signaling Technology、#9733)について、希釈は、1:1000であった；抗H3K27me2抗体(Cell Signaling Technology、#9288)について、希釈は、1:100であった；抗H3抗体(Abcam、カタログ#24834)について、希釈は、1:1000であった。一次抗体をプレート内でrtにおいて1hインキュベートした。ウェルをTBSTで洗浄し、二次抗体と共にrtで1hインキュベートした。二次抗体について、ブロッキング緩衝液で下記の希釈を行った：抗ウサギ抗体(Jackson ImmunoResearch、#111-035-003)(希釈は、1:2000であった)；および抗マウス抗体(Cell signaling technology、#7076)(希釈は、1:1000であった)。rtで1hのインキュベーション後、ウェルをTBSTで洗浄した。ECL基質(Pierce、#34080)をウェル毎に30μLで加え、プレートを2,000rpmで2minにわたり遠心した。PerkinElmer Envision Readerを使用してシグナルを読み取った。H3シグナルを使用してH3K27メチル化読み出し情報を規格化し、次いで阻害百分率をDMSOで処理した試料に対して計算した。次いで、Heliosプログラムを使用してデータを用量応答曲線にフィットさせ、試験化合物のIC₅₀値を得た。

20

30

40

【0199】

ウエスタンプロット分析

本発明の代表的な化合物を、PRC2を選択的に阻害するそれらの能力について分析した。標準的な分子生物学技術を使用してウエスタンプロットを行った。細胞をSDS溶解緩衝液(Millipore、カタログ#20-163)に溶解し、タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ(Pierce、カタログ#PI-23221)によって測定した。ウエスタンプロットのための抗体：抗EZH2(#3147)、抗H3(#9715)、抗H3K4me1(#9723)、抗H3K4me2(#9725)、抗H3K4me3(#9727)、抗H3K9me2(#9753)、抗H3K36me2(#9758)

50

)、抗H3K27me2 (#9755)および抗H3K27me3 (#9756)は、Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA)から購入した。抗H3K9me1 (#07-395)、抗H3K27me1 (#07-448)および抗H3K36me1 (#07-548)は、Millipore (Billerica, MA, USA)から購入した。抗H3K36me3 (ab9050-100)は、Abcam (Cambridge, UK)から購入した。抗H3K9me3 (#39161)は、Active Motif (Carlsbad, CA, USA)から購入した。

【0200】

本発明の化合物は、PRC2基質H3K27のメチル化を特異的に阻害する。これは、いくつかのヒト癌細胞系（例は、ラブドイド細胞（G401）およびリンパ腫細胞（WSU-DLC12、KARPAS422、SU-DHL4）を含む）においてH3K27me2およびH3K27me3を阻害するそれらの能力によって示すことができる。選択性をいくつかの他のメチル化マーク、例えばH3K4me2；H3K9me2；H3K36me3；およびH3K79me3に対してプロファイルする。

10

【0201】

細胞増殖の分析

B細胞リンパ腫細胞KARPAS422を、15%FBS (Invitrogen、カタログ#10099-141)を補充したRPMI-1640 (Invitrogen、カタログ#11875)中で標準的な細胞培養条件を使用して加湿したインキュベーター中において37、5%CO₂で培養した。細胞増殖に対するPRC2阻害の効果をアセスメントするために、指數関数的に成長する細胞を12ウェルプレート (Corning、カタログ#CLS3513)において1×10⁵個の細胞/mLの密度で播種した。細胞播種後、本発明の化合物を細胞培地に加えた(0～100μMの範囲の濃度において、3×希釈系列)。生存細胞数は、Vi-CELL (Beckman Coulter)を使用して14日間まで3～4日毎に決定した。細胞計数の日に新鮮な成長培地および化合物を補充し、細胞を1×10⁵個の細胞/mLの密度へと再び分割した。総細胞数は、1mL毎の分割調節した生存細胞として表す。用量応答曲線およびIC₅₀値は、Prismを使用して生じさせた。

20

【0202】

薬物動態特性の分析

現在開示しているような化合物の薬物動態特性は、下記に記載したプロトコルを使用することによって決定することができる。

30

【0203】

本発明の代表的な化合物を10%のPEG300、10%のSolutol HS15および80%のpH4.65の酢酸緩衝液に溶解し、静脈内(IV)および経口投与(PO)のために0.2mg/mLの最終濃度を生じさせた。

【0204】

ラットPK研究のために、全部で3匹の雄性Sprague-Dawleyラットのそれを、それぞれラットIVおよびPO PK研究のために使用した。製剤溶液は、それぞれ1mg/kgでの単一のボーラスIV、および2mg/kgでの単一の経口胃管栄養法(PO)によって投与した。血液試料(概ね150μL)を適当な時点において頸静脈カニューレによって集めた。

40

【0205】

マウスPK研究のために、全部で12匹の雄性ICRマウスを、それぞれIVおよびPO研究のために使用した。製剤溶液をそれぞれ1mg/kgでの単一のボーラスIV、および2mg/kgでの単一の経口胃管栄養法(PO)によって投与した。血液試料(概ね150μL)を、適当な時点において、イソフルランによって麻酔した後の後眼窩穿刺(約150μL/マウス)または心臓穿刺(終末期の採取)によって集めた(n=3)。

【0206】

50

試料を K 3 - E D T A を含有するチューブ中に集め、遠心するまで氷上で貯蔵した。血液試料を概ね 8 0 0 0 r p m で 2 ~ 8 min において 6 min にわたり遠心し、得られた血漿を分離し、概ね - 80 °C で冷凍貯蔵した。内部標準を加えた後、血漿試料は、較正曲線を使用して L C - M S / M S によって定量化した。濃度曲線下面積 (A U C) 、平均滞留時間 (M R T) 、血漿クリアランス (C l) 、定常状態分布容積 (V d s s) 、消失半減期 (t 1 / 2) 、最高濃度 (C max) 、最高濃度の時間 (T max) および経口バイオアベイラビリティー (F %) を含む P K パラメーターを、下記の等式を使用して計算した。

【数 1】

$$\text{AUC} = \int_0^\infty C dt$$

$$\text{MRT} = \frac{\int_0^\infty tC dt}{\int_0^\infty C dt} \approx \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}}$$

10

t は、時間であり、C は、時間 (t) における血漿濃度であり、
用量 i v は、静脈内投与のための用量であり、用量経口は、経口投与のための用量である。
C l = 用量 i v / A U C
t 1 / 2 = 0 . 6 9 3 × M R T
V d s s = C l * M R T
F % = (用量 i v × A U C 経口) / (用量経口 × A U C i v) × 1 0 0 %

20

【0207】

ハイスループット平衡溶解度アッセイのためのプロトコル

本発明の化合物を最初に純粋な D M S O に 1 0 mM で可溶化した。次いで、それぞれ 2 0 μL の D M S O ストック溶液を 9 6 ウェルプレート上の 6 ウェル中に移した。D M S O 溶媒を G e n e V a c 溶媒蒸発器によって 3 0 °C 、 1 ミリバールの真空で 1 h 乾燥させた。2 0 0 μL の緩衝溶液 (p H 6 . 8 または F a S S I F) を加えた後、プレートを密封し、1 6 0 r p m で 1 h において 2 4 h 振盪した。プレートを 3 7 5 0 r p m で 2 0 min にわたり遠心し、5 μL の上清を 4 9 5 μL の M e O H / H 2 O (1 : 1) と混合する。0 . 0 1 μM 、 0 . 1 μM 、 1 μM 、 1 0 μM のストック溶液を較正曲線のために一連の希釈によって調製した。上清を、較正曲線を使用して H P L C または L C / M S によって定量化した。ハイスループット平衡溶解度は、上清の濃度に基づいて決定した。

30

【0208】

マウス異種移植モデルにおける有効性研究

行った全ての実験は、A A A L A C の証明を取得した施設において雌性胸腺欠損ヌード - nu マウスにおいて行った。動物を個々の換気ケージにおいて一定の温度および湿度（すなわち 2 0 ~ 2 6 °C ; 4 0 ~ 7 0 %）において S P F 条件下で保持したが、各ケージで 5 匹以下の動物であった。動物は、照射滅菌した乾燥顆粒状食物および無菌の飲料水に自由にアクセスした。全ての手順およびプロトコルは、I n s t i t u t i o n a l A n i m a l C a r e a n d U s e によって承認された。

40

【0209】

細胞 K a r p a s 4 2 2 ヒト B 細胞リンパ腫は、1 5 % F B S (G i b c o ; 1 0 0 9 9 - 1 4 1) および 1 % P e n S t r e p (G i b c o ; 1 5 1 4 0 - 1 2 2) を補充した R P M I - 1 6 4 0 培地 (G i b c o ; 1 1 8 7 5 - 0 9 3) 中で 3 7 ℓ において空気中の 5 % C O 2 の霧囲気中で培養した。細胞は、0 . 5 ~ 2 × 1 0 6 個の細胞 / m l の濃度において懸濁培養液中で維持した。細胞を 2 ~ 4 日毎に 1 : 3 で分割した。異種移植腫瘍モデルを確立するために、細胞を集め、P B S に懸濁させ、1 : 1 の容量比で 1 × 1 0 8 個の細胞 / m L の濃度で M a t r i g e l (B D B i o s c i e n c e) と混合し、

50

次いで b a l b / c ヌードマウス (V i t a l R i v e r) の右側腹部の皮下に動物毎に 5×10^6 個の細胞の濃度で注射した。

【 0 2 1 0 】

化合物を 5 0 m M の pH 6 . 8 緩衝液 (U S P によってインハウスで調製) 中の 0 . 5 % メチルセルロース (M C) および 0 . 5 % T w e e n 8 0 中の懸濁液として製剤化し、特定の用量で経管栄養によって経口的に投与した。

【 0 2 1 1 】

平均腫瘍体積が 1 0 0 ~ 3 0 0 m m³ に達したとき、処置を開始した。腫瘍成長および体重を規則的間隔でモニタ - した。異種移植腫瘍の 2 つの最も大きい直径として幅 (W) および長さ (L) をカリパスで手作業によって測定し、式 : 0 . 5 × L × W² を使用して腫瘍体積を推定した。

【 0 2 1 2 】

適用可能であるとき、結果は、平均 ± S E M として提示される。グラフ化および統計解析は、 G r a p h P a d P r i s m 5 . 0 0 (G r a p h P a d ソフトウェア) を使用して行った。腫瘍および体重の変化データは、統計的に分析した。データにおける分散が通常に分布していた場合 (等分散についてバートレット検定) 、処置群対対照群の比較のために、事後ダネット検定を伴う一元配置 A N O V A を使用してデータを分析した。事後テューキー検定を群内比較のために使用した。別の方法では、クラスカルワリス順位検定事後ダンを使用した。

【 0 2 1 3 】

有効性の尺度として、 T / C 値 % を実験の終わりに、

$$(\text{腫瘍体積処置} / \text{腫瘍体積対照}) * 1 0 0$$

によって計算する。腫瘍退縮は、

$$- (\text{腫瘍体積処置} / \text{腫瘍体積処置、開始時}) * 1 0 0$$

によって計算した。ここで、 腫瘍体積は、評価日における平均腫瘍体積マイナス実験の開始における平均腫瘍体積を表す。

【 0 2 1 4 】

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミンを、上記の (a) A l p h a s c r e e n 結合認定、 (b) L C - M S 認定および (c) E L I S A 認定アッセイにおいて E E D において試験し、 E E D 阻害活性を有することが見出された。

【 0 2 1 5 】

【表 1 0 】

IUPAC 名	(a) IC ₅₀ (μM)	(b) IC ₅₀ (μM)	(c) IC ₅₀ (μM)
N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン	0.0059	0.0089	0.0026

【 0 2 1 6 】

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミンについての 1 4 日の処置後の B 細胞リンパ腫細胞 K A R P A S 4 2 2 における

10

20

30

40

50

抗増殖活性（IC₅₀ 値）は、0.0030 μMである。

【0217】

したがって、N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミンは、EEDを阻害することが見出されており、したがって、これらに限定されないが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫、他のリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性ラブドイド腫瘍、肝細胞癌、前立腺癌、乳癌、胆管および胆嚢癌、膀胱癌、神経芽細胞腫、神経膠腫、神経膠芽腫および星状細胞腫を含む脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、黒色腫、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、上咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍、ならびに横紋筋肉腫(RMS)、カポジ肉腫、滑膜肉腫、骨肉腫およびユーリング肉腫から選択される軟部組織肉腫が含まれる、EEDおよびPRC2と関連する疾患または障害の処置において有用である。10

【0218】

V. 医薬組成物および組合せ

「薬学的に許容される担体(賦形剤または添加剤)」は、当業者に公知のような(例えば、Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)を参照されたい、一般に安全と認められる(GRAS)溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤(例えば、抗菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物安定剤、結合剤、緩衝剤(例えば、マレイン酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウムなど)、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、色素など、およびこれらの組合せを含む、動物、特に哺乳動物への生物活性のある薬剤の送達のために当技術分野で一般に認められている媒体を指す。製剤は、通常の溶解および混合手順を使用して調製し得る。例えば、バルク薬物物質(すなわち本発明の化合物または化合物の安定化された形態(例えば、シクロデキストリン誘導体との複合体または他の公知の複合体形成剤))は、上記の添加剤の1つまたは複数の存在下で適切な溶媒に溶解する。20

【0219】

化合物Xは、任意の適切な手段、例えば経口的、例えば錠剤、カプセル剤(これらのそれは、持続放出もしくは徐放性製剤を含む)、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チソキ剤、懸濁剤(ナノ懸濁剤、ミクロ懸濁剤、噴霧乾燥した分散物を含む)、シロップ剤および乳剤、舌下、口腔内、頬側、例えば皮下、静脈内、筋内もしくは胸骨内の注射、または注入技術によって非経口的(例えば、無菌の注射用水溶液もしくは非水溶液もしくは懸濁液として)、例えば吸入スプレーによる鼻膜への投与を含む経鼻、例えばクリーム剤もしくは軟膏剤の形態で局所的に、または例えば坐剤の形態で直腸により、本明細書に記載されている使用のいずれかのために投与することができる。これらは、単独で投与することができるが、一般に、選択された投与経路および標準的な薬務に基づいて選択された医薬担体と共に投与される。30

【0220】

化合物Xは、典型的には、医薬品剤形に製剤化し、薬物の容易に制御可能な投与量を実現し、患者に洗練され容易に扱える製品を得られる。本発明の化合物のための投与量レジメンは、当然ながら、公知の要因、例えば特定の薬剤の薬力学的特性、ならびにその投与のモードおよび経路、レシピエントの種、年齢、性別、健康、医学的状態、および体重、症状の性質および程度、併行処置の種類、処置の頻度、投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに所望の効果によって変化する。化合物Xは、单一の1日用量で投与し得るか、または1日総投与量は、毎日2回、3回もしくは4回の分割用量で投与し得る。40

【0221】

特定の場合、化合物Xを少なくとも1種のさらなる医薬品(または治療剤)、例えば他の抗癌剤、免疫調節剤、抗アレルギー剤、抗悪心剤(または制吐剤)、鎮痛剤、細胞保護剤

10

20

30

40

50

およびこれらの組合せと組み合わせて投与することが有利であり得る。

【0222】

用語「併用療法」は、本発明に記載されている治療上の疾患、障害または状態を処置する2種以上の治療剤の投与を指す。このような投与は、実質的に同時の様式での、例えば固定比率の活性成分を有する単一のカプセル剤中のこれらの治療剤の同時の投与を包含する。代わりに、このような投与は、各活性成分について、複数の容器または別々の容器における同時の投与を包含する（例えば、カプセル剤、粉末および液体）。化合物Xおよびさらなる治療剤は、同じ投与経路を介してまたは異なる投与経路を介して投与することができる。粉末および/または液体は、投与前に所望の用量に再構成または希釈され得る。さらに、このような投与はまた、逐次の様式における概ね同じときまたは異なるときの各タイプの治療剤の使用を包含する。いずれの場合でも、処置レジメンは、本明細書に記載される状態または障害の処置において薬物の組合せの有益な効果を実現する。

【0223】

併用療法における使用のために考慮される一般の化学療法剤は、アナストロゾール(Arimidex(登録商標))、ビカルタミド(Casodex(登録商標))、ブレオマイシン硫酸塩(Blenoxane(登録商標))、ブスルファン(Myleran(登録商標))、ブスルファン注射用(Busulfex(登録商標))、カペシタピン(Xeloda(登録商標))、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、カルボプラチニン(Paraplatin(登録商標))、カルムスチン(BiCNU(登録商標))、クロランプシル(Leukeran(登録商標))、シスプラチニン(Platinol(登録商標))、クラドリビン(Leustatin(登録商標))、シクロホスファミド(Cytosar(登録商標)またはNeosar(登録商標))、シタラビン、シトシンアラビノシド(Cytosar-U(登録商標))、シタラビンリポソーム注射用(DepoCyt(登録商標))、ダカルバジン(DTIC-Dome(登録商標))、ダクチノマイシン(アクチノマイシンD、Cosmegan)、ダウノルビシン塩酸塩(Cerubidine(登録商標))、ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム注射用(DaunoXome(登録商標))、デキサメタゾン、ドセタキセル(Taxotere(登録商標))、ドキソルビシン塩酸塩(Adriamycin(登録商標))、Rubex(登録商標))、エトポシド(Vepesid(登録商標))、リン酸フルダラビン(Fludara(登録商標))、5-フルオロウラシル(Adrucil(登録商標))、Efudex(登録商標))、フルタミド(Eulexin(登録商標))、テザシチビン、ゲムシタビン(ジフルオロデオキシチジン)、ヒドロキシ尿素(Hydrea(登録商標))、イダルビシン(Idamycin(登録商標))、イホスファミド(IFEX(登録商標))、イリノテカン(Camptosar(登録商標))、L-アスパラギナーゼ(ELSPAR(登録商標))、ロイコボリンカルシウム、メルファラン(Alkeran(登録商標))、6-メルカプトプリン(Purinethol(登録商標))、メトレキサート(Folex(登録商標))、ミトキサンtron(Novatrone(登録商標))、mylotarg、パクリタキセル(Taxol(登録商標))、nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標))、フェニックス(イットリウム90/MX-DTPA)、ペントスタチン、カルムスチンインプラントを伴うポリフェプロサン20(Gliadel(登録商標))、クエン酸タモキシフェン(Nolvadex(登録商標))、テニポシド(Vumon(登録商標))、6-チオグアニン、チオテバ、チラバザミン(Tirazone(登録商標))、注射用トポテカン塩酸塩(Hycaptin(登録商標))、ビンプラスチン(Velban(登録商標))、ビンクリスチン(Oncovin(登録商標))およびビノレルビン(Navelbine(登録商標))を含む。

【0224】

化合物Xとの組合せのための特に目的の抗癌剤は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害剤、チェックポイントキナーゼ(CHK)阻害剤、C-RAF阻害剤、ホスホイノシド3-キナーゼ(PI3K)阻害剤、BCL-2阻害剤、マイトジェン活性化タンパク

10

20

30

40

50

質キナーゼ（M E K）阻害剤、トポイソメラーゼⅡ阻害剤、S R C 阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）阻害剤、抗腫瘍抗生物質、脱メチル化剤および抗エストロゲン剤を含み得る。

【0225】

一部の患者は、投与中またはその後、本発明の化合物および／または他の抗癌剤に対してアレルギー反応を経験し得る。したがって、抗アレルギー剤は、多くの場合、アレルギー反応の危険性を最小化するために投与され得る。適切な抗アレルギー剤は、コルチコステロイド（Knutson, S., et al., PLoS One, DOI: 10.1371/journal.pone.0111840 (2014)）、例えばデキサメタゾン（例えば、Decadron（登録商標））、ベクロメタゾン（例えば、Beclownt（登録商標））、ヒドロコルチゾン（コルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウムしても公知であり、商品名Ala-Cort（登録商標）、リン酸ヒドロコルチゾン、Solu-Cortef（登録商標）、Hydrocort Acetate（登録商標）およびLanacort（登録商標）で販売されている）、プレドニゾロン（商品名Delta-Cortef（登録商標）、Orapred（登録商標）、Pediapred（登録商標）およびPrealone（登録商標）として販売されている）、プレドニゾン（商品名Deltasone（登録商標）、Liquid Red（登録商標）、Metacorten（登録商標）およびOrasone（登録商標）として販売されている）、メチルプレドニゾロン（6-メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムしても公知であり、商品名Duralone（登録商標）、Medralone（登録商標）、Medrol（登録商標）、M-Prednisol（登録商標）およびSolu-Medrol（登録商標）で販売されている）；抗ヒスタミン剤、例えばジフェンヒドラミン（例えば、Benadryl（登録商標））、ヒドロキシジン、およびシプロヘプタジン；ならびに気管支拡張剤、例えばベータ-アドレナリン作動性受容体アゴニスト、アルブテロール（例えば、Proventil（登録商標））およびテルブタリン（Brethine（登録商標））を含む。

【0226】

本発明の化合物との組合せのための特に目的の免疫調節剤は、共刺激分子のアクチベーター、あるいは免疫チェックポイント分子の阻害剤（例えば、PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3もしくはCTLA4の1種もしくは複数の阻害剤）または任意のこれらの組合せの1つまたは複数を含む。

【0227】

特定の実施形態では、免疫調節剤は、共刺激分子のアクチベーターである。一実施形態では、共刺激分子のアゴニストは、OX40、CD2、CD27、CD5、ICAM-1、LFA-1（CD11a / CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3またはCD83リガンドのアゴニスト（例えば、アゴニスト抗体もしくはその抗原結合性フラグメントまたは可溶性融合物）から選択される。

【0228】

特定の実施形態では、免疫調節剤は、免疫チェックポイント分子の阻害剤である。一実施形態では、免疫調節剤は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4および/またはTGF-Rベータの阻害剤である。一実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3もしくはCTLA4または任意のこれらの組合せを阻害する。用語「阻害」または「阻害剤」は、特定のパラメーター、例えば所与の分子、例えば免疫チェックポイント阻害剤の活性における低減を含む。例えば、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%またはそれより多い活性、例えばPD-1またはPD-L1活性の阻害は、この用語に含まれる。このように、阻害は、

10

20

30

40

50

100%である必要はない。

【0229】

一部の患者は、本発明の化合物および／または他の抗癌剤の投与中およびその後、悪心を経験し得る。したがって、制吐剤は、悪心（胃上部）および嘔吐の予防において使用される。適切な制吐剤は、アプレピタント（Emed（登録商標））、オンダンセトロン（Zofran（登録商標））、グラニセトロンHCl（Kytril（登録商標））、口ラゼパム（Ativan（登録商標））、デキサメタゾン（Decadron（登録商標））、プロクロルペラジン（Compazine（登録商標））、カソピタント（Rezonanic（登録商標）およびZunrisa（登録商標））ならびにこれらの組合せを含む。

10

【0230】

処置期間中に経験する疼痛を軽減するための医薬品は、患者をより快適するために処方されることが多い。一般的の店頭渡しの鎮痛剤、例えばTylenol（登録商標）が多くの場合に使用される。しかし、オピオイド鎮痛薬、例えばヒドロコドン／パラセタモールまたはヒドロコドン／アセトアミノフェン（例えば、Vicodin（登録商標））、モルヒネ（例えば、Astramorph（登録商標）またはAvinza（登録商標））、オキシコドン（例えば、OxyContin（登録商標）またはPercoceut（登録商標））、オキシモルホン塩酸塩（Opana（登録商標））およびフェンタニル（例えば、Duragesic（登録商標））はまた、中程度または重度の疼痛のために有用である。

20

【0231】

正常細胞を処置毒性から保護し、臓器毒性を限定する試みにおいて、細胞保護剤（例えば、神経保護剤、フリーラジカル捕捉剤、心臓保護剤、アントラサイクリン血管外漏出中和剤、栄養素など）は、補助治療として使用され得る。適切な細胞保護剤は、アミホスチン（Ethylol（登録商標））、グルタミン、ジメスナ（Tavocapt（登録商標））、メスナ（Mesnex（登録商標））、デキスラゾキサン（Zinecard（登録商標）またはTolect（登録商標））、キサリプロデン（Xapril（登録商標））ならびにロイコボリン（ロイコボリンカルシウム、シトロボラム因子およびフォリン酸しても公知である）を含む。

30

【0232】

コード番号、一般名または商品名によって同定される活性化合物の構造は、標準的な大要「The Merck Index」の実際の版からまたはデータベース、例えばPatents International（例えば、IMS World Publications）から取得され得る。

【0233】

一実施形態では、本発明は、単独でまたは他の抗癌剤と一緒に、ヒトまたは動物対象への投与に適した薬学的に許容される担体と一緒に化合物Xを含む医薬組成物を提供する。

【0234】

一実施形態では、本発明は、細胞増殖性疾患、例えば癌を患っているヒトまたは動物対象を処置する方法を提供する。本発明は、対象に治療的有効量の本発明の化合物（例えば、本発明の化合物）または薬学的に許容されるその塩を単独でまたは他の抗癌剤と組み合わせて投与することを含む、このような処置を必要としているヒトまたは動物対象を処置する方法を提供する。

40

【0235】

特に、組成物は、併用療法と一緒に製剤化されるかまたは別々に投与される。

【0236】

悪性腫瘍の処置のための併用療法において、化合物Xおよび他の抗癌剤は、特定の期限を伴わずに同時に、併行的または逐次的に投与され得、このような投与は、対象の体における治療的に有効なレベルの2種の化合物を提供する。

【0237】

50

好ましい実施形態では、化合物Xおよび他の抗癌剤は、一般に、注入によってまたは経口的に任意の順序で逐次的に投与される。投薬レジメンは、疾患の段階、患者の身体の健康、個々の薬物の安全性プロファイルおよび個々の薬物の耐性、ならびに組合せを投与する主治医および開業医に周知の他の判定基準によって変化し得る。本発明の化合物および他の抗癌剤は、処置のために使用される特定のサイクルにより、互いに数分以内に、数時間、数日、またはむしろ数週間間を開けて投与され得る。さらに、サイクルは、処置サイクル中に他の薬物より頻繁であり、薬物の投与毎に異なる用量での1種の薬物の投与を含み得る。

【0238】

本発明の別の態様において、本明細書に開示されているような化合物Xおよび組合せパートナーを含むキットが提供される。代表的なキットは、(a)化合物X、(b)少なくとも1種の組合せパートナー、例えば上記で示したようなものを含み、それにより、このようなキットは、添付文書または投与のための指示を含む他のラベリングを含み得る。

10

【0239】

化合物Xはまた、公知の治療プロセス、例えばホルモンまたは特に放射線の投与と組み合わせて有利に使用され得る。化合物Xは、特に放射線療法に対して乏しい感受性を示す腫瘍の処置のために特に放射線増感剤として使用され得る。

【0240】

本発明の別の態様において、本明細書に開示されているような化合物Xおよび組合せパートナーを含むキットが提供される。代表的なキットは、(a)化合物X、(b)少なくとも1種の組合せパートナー、例えば上記で示したようなものを含み、それにより、このようなキットは、添付文書または投与のための指示を含む他のラベリングを含み得る。

20

【0241】

本発明の併用療法において、化合物Xおよび他の治療剤は、同じまたは異なる製造者によって製造および/または製剤化され得る。さらに、化合物Xおよび他の治療剤(または医薬品)は、(i)医師への組合せ製品のリリース前に(例えば、化合物Xおよび他の治療剤を含むキットの場合)、(ii)投与の直前に医師自身によって(または医師のガイドンスの元で)、(iii)例えば、化合物Xおよび他の治療剤の逐次投与中に患者自身において、併用療法へと一緒にされ得る。

【0242】

30

適用のための医薬組成物(または製剤)は、薬物を投与するために使用される方法により、様々な方法でパッケージ化され得る。一般に、分配のための物品は、その中に入れられた適当な形態の医薬製剤を有する容器を含む。適切な容器は、当業者に周知であり、例えばボトル(プラスチックおよびガラス)、サシェ、アンプル、プラスチック袋、金属円筒などの材料を含む。容器は、パッケージの内容物への軽率なアクセスを防止するいたずら防止の構築物も含み得る。さらに、容器は、その上に付着されている、容器の内容物を説明するラベルを有する。ラベルは、適当な警告も含み得る。

本発明は次の実施態様を含む。

[請求項1]

0.5重量%未満の残留する有機溶媒を含有する、N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩の結晶形態。

40

[請求項2]

0.2重量%未満の残留する有機溶媒を含有する、請求項1に記載の結晶形態。

[請求項3]

0.1重量%未満の残留する有機溶媒を含有する、請求項1に記載の結晶形態。

[請求項4]

12.5±0.1、13.0±0.1、25.2±0.1および30.8±0.1の2値(CuK=1.5418)を含むX線粉末回折パターンを有する、N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチル

50

ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン塩酸塩の結晶形態。

[請求項 5]

13.8 ± 0.1、20.8 ± 0.1、26.2 ± 0.1、26.7 ± 0.1 および 28.2 ± 0.1 からなる群から選択される少なくとも 2 つのさらなる 2 値 (C u K = 1.5418) を含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 4 に記載の結晶形態。

[請求項 6]

0.5 重量 % 未満の残留する有機溶媒を含有する、請求項 4 に記載の結晶形態。

[請求項 7]

1) N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン (化合物 A) を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

10

2) 得られた懸濁液を約 50 または 50 超に加熱するステップと、

3) 温度を約 50 または 50 超に維持しつつ、前記得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 前記得られた溶液の温度を低下させて結晶化合物 X を得るステップとを含む方法によって得られる、結晶性 N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン 塩酸塩 (化合物 X)。

20

[請求項 8]

1) N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン (化合物 A) を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約 50 または 50 超に加熱するステップと、

3) 温度を約 50 または 50 超に維持しつつ、前記得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 前記得られた溶液の温度を低下させて結晶化合物 X を得るステップとを含む方法によって得られる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶化合物 X。

30

[請求項 9]

ステップ 1) において、前記水混和性有機溶媒は、エタノールおよびアセトンからなる群から選択され、

ステップ 2) において、前記得られた懸濁液を約 50 ~ 75 に加熱し、

ステップ 3) において、温度を約 50 ~ 75 に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の 0.5 N の HCl の溶液を加えることにより、前記得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成し、および

ステップ 4) において、前記得られた溶液の温度を低下させて結晶化合物 X を得る、方法によって得られる、請求項 8 に記載の結晶化合物 X。

[請求項 10]

1) N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン (化合物 A) を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

40

2) 得られた懸濁液を約 50 または 50 超に加熱するステップと、

3) 温度を約 50 または 50 超に維持しつつ、前記得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 前記得られた溶液の温度を低下させて化合物 X の形態 A を得るステップとを含む方法によって得ることができる、N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4]

50

トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩(化合物X)の結晶形態A。

[請求項11]

1) N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(化合物A)を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約50または50超に加熱するステップと、

3) 温度を約50または50超に維持しつつ、前記得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 前記得られた溶液の温度を低下させて化合物Xの形態Aを得るステップと

を含む方法によって得ることができる、請求項1~3のいずれか一項に記載の結晶形態。

[請求項12]

ステップ1)において、前記水混和性有機溶媒は、エタノールおよびアセトンからなる群から選択され、

ステップ2)において、前記得られた懸濁液を約50~75に加熱し、

ステップ3)において、温度を約50~75に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の0.5NのHClの溶液を加えることにより、前記得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成し、および

ステップ4)において、前記得られた溶液の温度を低下させて化合物Xの形態Aを得る、方法によって得られる、請求項10に記載の結晶形態A。

10

[請求項13]

N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-8-(2-メチルピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン塩酸塩の水和した固体形態。

[請求項14]

一水和物形態H_Aである、請求項13に記載の水和した固体形態。

[請求項15]

一水和物形態H_Bである、請求項13に記載の水和した固体形態。

[請求項16]

以下の2値(CuK = 1.5418) : 13.8 ± 0.1、20.8 ± 0.1
26.2 ± 0.1、26.7 ± 0.1および28.2 ± 0.1を含むX線粉末回折パターンを有する、請求項14に記載の水和した固体形態。

30

[請求項17]

以下の2値(CuK = 1.5418) : 9.0 ± 0.1、17.1 ± 0.1、
22.8 ± 0.1、26.9 ± 0.1および35.3 ± 0.1を含むX線粉末回折パターンを有する、請求項15に記載の水和した固体形態。

[請求項18]

1種または複数の薬学的に許容される担体と、請求項1~11のいずれか一項に記載の結晶化合物Xとを含む医薬組成物。

[請求項19]

少なくとも1種のさらなる治療剤をさらに含む、請求項17に記載の医薬組成物。

40

[請求項20]

前記少なくとも1種のさらなる治療剤は、他の抗癌剤、免疫調節剤、抗アレルギー剤、制吐剤、鎮痛剤、細胞保護剤およびこれらの組合せから選択される、請求項18に記載の医薬組成物。

[請求項21]

治療において使用するための、請求項1~11のいずれか一項に記載の結晶化合物X。

[請求項22]

EEDおよび/またはPRC2によって媒介される疾患または障害を処置するための医薬の製造における、請求項1~11のいずれか一項に記載の結晶化合物Xの使用。

50

[請求項 2 3]

前記疾患または障害は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、他のリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性ラブドイド腫瘍、肝細胞癌、前立腺癌、乳癌、胆管および胆嚢癌、膀胱癌、神経芽細胞腫、神経鞘腫、神経膠腫、神経膠芽腫および星状細胞腫を含む脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、黒色腫、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、上咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍ならびに軟部組織肉腫から選択される、請求項 2 2 に記載の使用。

[請求項 2 4]

1) N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン (化合物 A) を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約 50 または 50 超に加熱するステップと、

3) 温度を約 50 または 50 超に維持しつつ、前記得られた懸濁液を塩酸で酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 前記得られた溶液の温度を低下させて化合物 X の形態 A を得るステップとを含む、化合物 X の結晶形態 A を調製する方法。

[請求項 2 5]

1) N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン (化合物 A) を水および水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させるステップと、

2) 得られた懸濁液を約 50 または 50 超に加熱するステップと、

3) 温度を約 50 または 50 超に維持しつつ、前記得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成するステップと、

4) 前記得られた溶液の温度を低下させて結晶化合物 X を得るステップとを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶形態を調製する方法。

[請求項 2 6]

ステップ 1) において、前記水混和性有機溶媒は、エタノールおよびアセトンからなる群から選択され、

ステップ 2) において、前記得られた懸濁液を約 50 ~ 75 に加熱し、

ステップ 3) において、温度を約 50 ~ 75 に維持しつつ、水および前記水混和性有機溶媒の混合物中の 0 . 5 N の HCl の溶液を加えることにより、前記得られた懸濁液を酸性化して透明な溶液を形成し、および

ステップ 4) において、前記得られた溶液の温度を低下させて化合物 X の形態 A を得る、請求項 2 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

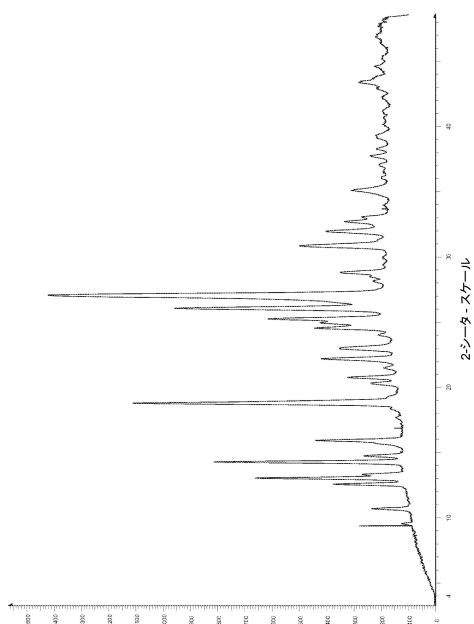


図1-形態A(無水形態)の代表的なX線粉末回折パターン

【図 2】

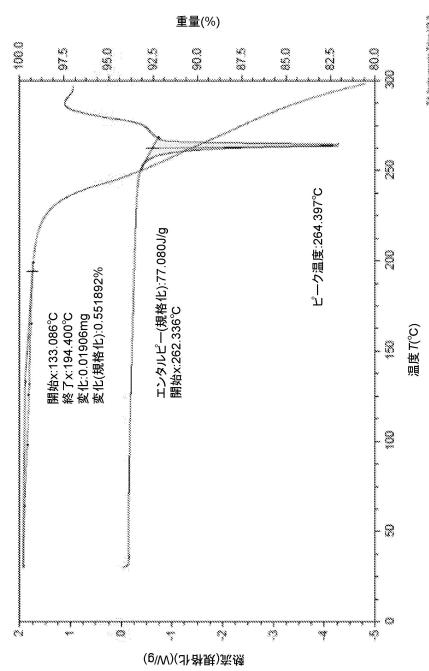


図2-形態Aの示差走査熱量測定(DSC)熱重量分析(TGA)サーモグラム

【図 3】

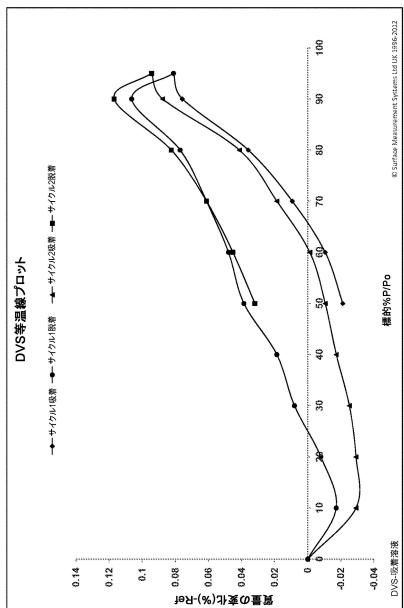
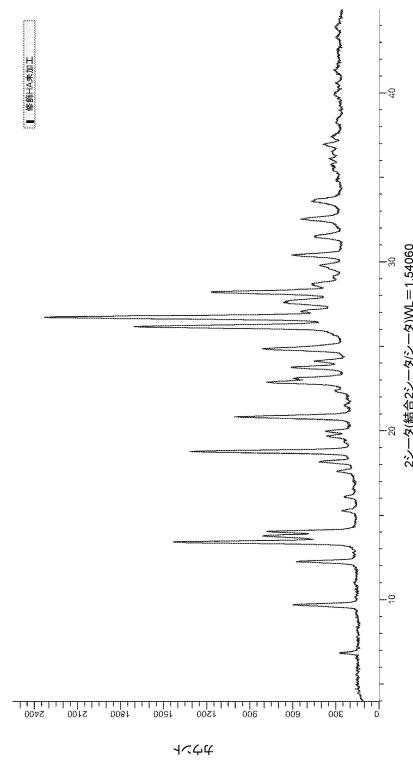
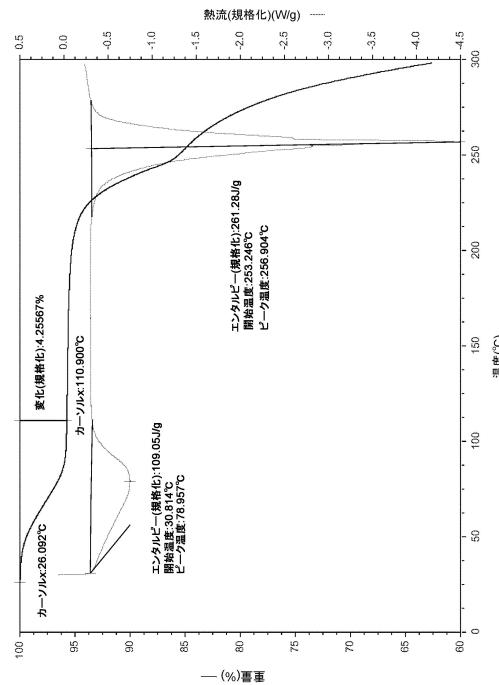


図3-25°Cでの形態Aの動的蒸気吸着(DVS)プロット

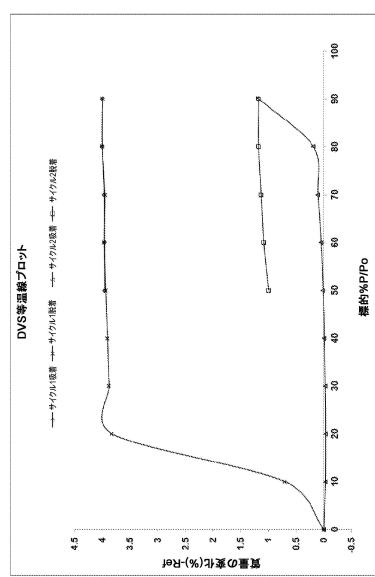
【図 4】

図4-形態H_A(一水和物形態)の代表的なX線粉末回折パターン

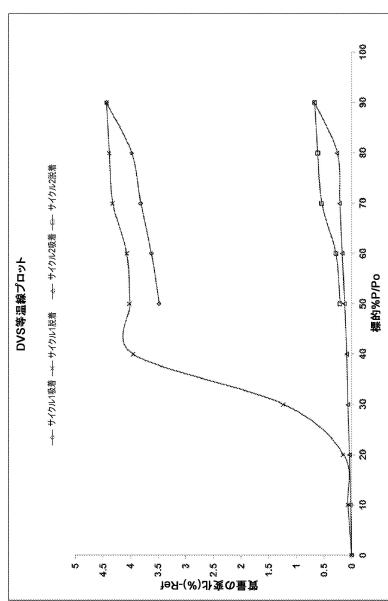
【図5】

図5-形態H_Aの示差走査熱量測定(DSC)/熱重量分析(TGA)サーモグラム

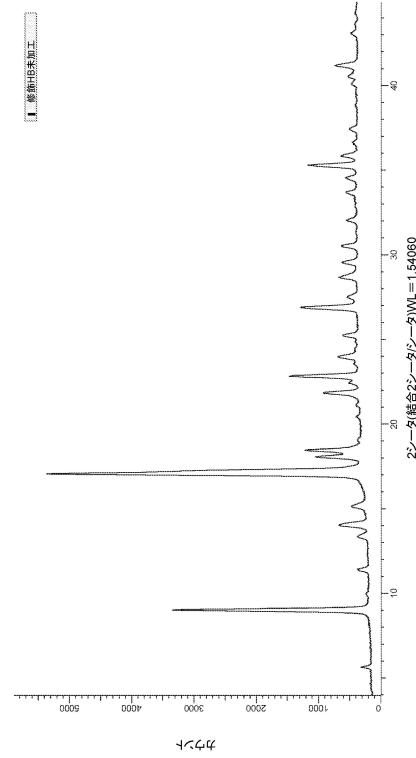
【図6】

図6-25°Cでの形態H_Aの動的蒸気吸着プロット

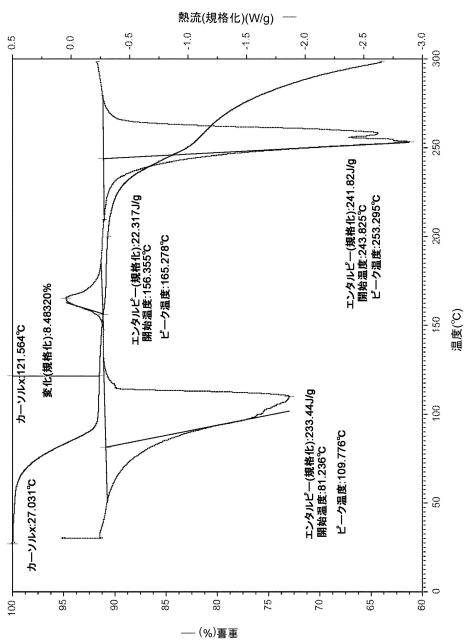
【図7】

図7-50°Cでの形態H_Aの動的蒸気吸着プロット

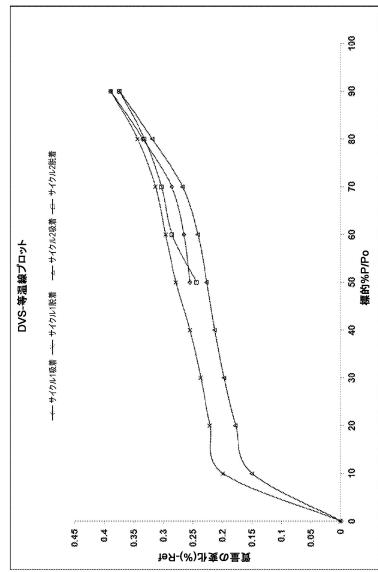
【図8】

図8-形態H_b(二水和物形態)の代表的な線粉末回折パターン

【図 9】



【図 10】

図10 - 25°Cでの形態H_gの動的蒸気吸着プロット

【図 11】

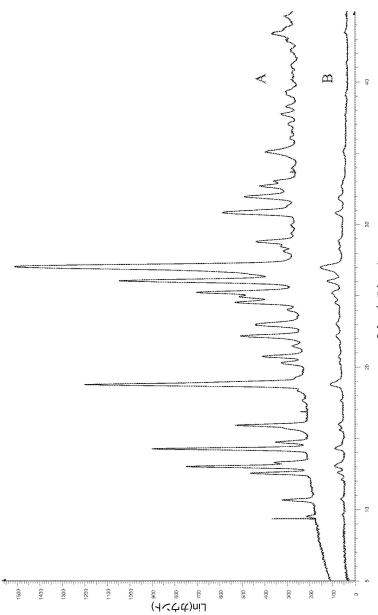


図11 - 実施例3に記載されている手順(A)によって得られるものに対する実施例2に記載されている手順(B)によって得られるものの、形態Aの比較(米国特許出願公開第14977,273号明細書にも記載されている)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 31/519

中華人民共和国 シャンハイ 201203, プードン ニュー エリア, ジャンジアン ハイ - テク
パーク, ジンケ ロード 4218, ベイジン ノバルティス ファーマ カンパニー リミテッド

(72)発明者 ファン, イン

中華人民共和国 シャンハイ 201203, プードン ニュー エリア, ジャンジアン ハイ - テク
パーク, ジンケ ロード 4218, チャイナ ノバルティス インスティチューツ フォー バイオ
メディカル リサーチ カンパニー リミテッド

(72)発明者 マオ, リヤン

中華人民共和国 シャンハイ 201203, プードン ニュー エリア, ジャンジアン ハイ - テク
パーク, ジンケ ロード 4218, ベイジン ノバルティス ファーマ カンパニー リミテッド

(72)発明者 ワン, ロン

中華人民共和国 シャンハイ 201203, プードン ニュー エリア, ジャンジアン ハイ - テク
パーク, ジンケ ロード 4218, チャイナ ノバルティス インスティチューツ フォー バイオ
メディカル リサーチ カンパニー リミテッド

(72)発明者 ワイコール, リーラダー ムルリンダル

中華人民共和国 シャンハイ 201203, プードン ニュー エリア, ジャンジアン ハイ - テク
パーク, ジンケ ロード 4218, ベイジン ノバルティス ファーマ カンパニー リミテッド

(72)発明者 ジャン, リジュン

中華人民共和国 シャンハイ 201203, プードン ニュー エリア, ジャンジアン ハイ - テク
パーク, ジンケ ロード 4218, ベイジン ノバルティス ファーマ カンパニー リミテッド

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特許第6736559 (JP, B2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 07 D 487 / 04
A 61 P 35 / 00
A 61 P 35 / 02
A 61 K 45 / 00
A 61 P 43 / 00
A 61 K 31 / 519
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)