

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-538076

(P2022-538076A)

(43)公表日 令和4年8月31日(2022.8.31)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全59頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-576253(P2021-576253)	(71)出願人	518188142
(86)(22)出願日	令和2年6月22日(2020.6.22)		甘李薬業股▲フン▼有限公司
(85)翻訳文提出日	令和4年2月1日(2022.2.1)		GAN & LEE PHARMACEU
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/097482		TICALS CO., LTD.
(87)国際公開番号	WO2020/253875		中華人民共和国 101109 北京市通
(87)国際公開日	令和2年12月24日(2020.12.24)		州区▲カク▼県鎮南鳳西一路8号
(31)優先権主張番号	201910542355.6		No. 8 Nanfeng West 1
(32)優先日	令和1年6月21日(2019.6.21)		st Street, Huoxian,
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		Tongzhou District B
			eijing 101109 China
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100145403
			弁理士 山尾 憲人
		(74)代理人	100156144
			弁理士 落合 康
		(72)発明者	尹 磊
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 化合物の塩、塩の結晶形態およびその製造方法と使用

(57)【要約】

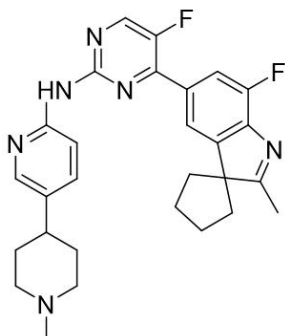
本発明は、化合物5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩、マレイン酸塩、アジピン酸塩およびコハク酸塩、前記塩の複数の結晶形態、ならびにこれらの製造方法および使用に関する。前記塩またはその結晶形態は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを優れたものに置換し、溶解性、食事の影響の高いリスク、安定性などの欠点を解消し、前記塩またはその結晶形態が比較的低い吸湿性と高い適用性を示すことが確認されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

式 I

で示される化合物の塩であって、フマル酸塩、マレイン酸塩、アジピン酸塩、またはコハク酸塩から選択される、塩。

【請求項 2】

前記塩におけるフマル酸イオン、マレイン酸イオン、アジピン酸イオン、またはコハク酸イオンの遊離塩基に対するモル比が、各々独立して、 $n:1$ であって、 $n \geq 0.5$ であり、好ましくは、 n が、0.5、1、または2であり、より好ましくは、 n が、1であり、ならびに／あるいは、

20

前記塩が、1つまたはそれ以上の結晶形体を含み、好ましくは、前記塩が、1つの結晶形体または複数の結晶形体の混合物で存在し、特に好ましくは、前記塩が、1つの結晶形体で存在し、ならびに／あるいは

前記塩が、溶媒分子を含み、好ましくは、前記塩が、溶媒分子を様々な含有量で含み、さらに好ましくは、前記塩が、水分子を含み、好ましくは、水分子を様々な含有量で含む、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 3】

前記フマル酸塩が、下記のフマル酸塩の結晶形体の1つまたはそれ以上を含み、好ましくは、前記フマル酸塩が、下記のフマル酸塩の結晶形体のいずれか1つまたは前記フマル酸塩の複数の結晶形体の混合物で存在し、特に好ましくは、前記フマル酸塩が、下記のフマル酸塩の結晶形体のいずれか1つであり、

30

$2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、

(1) 7.0° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク、

(2) 4.5° 、 10.5° 、 18.3° 、 20.6° 、および 23.9° で示される特徴的な回折ピーク、または

(3) 5.9° 、 14.4° 、 18.6° 、 23.6° 、および 23.9° で示される特徴的な回折ピーク

40

を含み、

好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、

(1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク、

(2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 、および 23.9° で示される特徴的な回折ピーク、または

(3) 5.9° 、 14.4° 、 17.6° 、 18.6° 、 21.6° 、 23.6° 、 23.9° 、および 28.4° で示される特徴的な回折ピーク

50

を含み、

より好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンが、少なくとも、

(1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 15.7° 、 17.2° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク、

(2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.1° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 、 23.9° 、および 27.5° で示される特徴的な回折ピーク、または

(3) 5.9° 、 11.7° 、 14.4° 、 17.6° 、 18.6° 、 21.6° 、 23.6° 、 23.9° 、 25.0° 、および 28.4° で示される特徴的な回折ピーク

を含み、

特に好ましくは、前記フマル酸塩の結晶形体が、下記(1)～(3)：

(1) 表1で実質的に示されるXRPDデータおよび／または図2で実質的に示されるXRPDパターン、

(2) 表2で実質的に示されるXRPDデータおよび／または図5で実質的に示されるXRPDパターン、および

(3) 表3で実質的に示されるXRPDデータおよび／または図8で実質的に示されるXRPDパターン

のいずれか1つから選択されるXRPDデータおよび／またはXRPDパターンを有する、請求項1または2に記載の塩。

【請求項4】

前記マレイン酸塩が、下記のマレイン酸塩の結晶形体の1つまたはそれ以上を含み、好ましくは、前記マレイン酸塩が、下記のマレイン酸塩の結晶形体のいずれか1つまたは前記マレイン酸塩の複数の結晶形体の混合物で存在し、特に好ましくは、前記マレイン酸塩が、下記のマレイン酸塩の結晶形体のいずれか1つであり、

$2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるマレイン酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンが、少なくとも、

(1) 7.8° 、 9.0° 、 15.7° 、 18.4° 、および 22.7° で示される特徴的な回折ピーク、または

(2) 5.7° 、 13.7° 、 17.9° 、 18.9° 、および 23.6° で示される特徴的な回折ピーク

を含み、

好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるマレイン酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンが、少なくとも、

(1) 7.3° 、 7.8° 、 9.0° 、 15.7° 、 17.9° 、 18.4° 、 20.7° 、および 22.7° で示される特徴的な回折ピーク、または

(2) 5.7° 、 13.7° 、 17.6° 、 17.9° 、 18.9° 、 21.9° 、 23.6° 、および 24.8° で示される特徴的な回折ピーク

を含み、

より好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるマレイン酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンが、少なくとも、

(1) 7.3° 、 7.8° 、 9.0° 、 13.6° 、 15.7° 、 17.9° 、 18.4° 、 20.7° 、 22.7° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク、または

(2) 5.7° 、 13.7° 、 14.1° 、 17.2° 、 17.6° 、 17.9° 、 18.9° 、 21.9° 、 23.6° 、および 24.8° で示される特徴的な回折ピーク

を含み、

特に好ましくは、マレイン酸塩の結晶形体が、下記(1)または(2)：

(1) 表4で実質的に示されるXRPDデータおよび／または図11で実質的に示されるXRPDパターン、および

(2) 表5で実質的に示されるXRPDデータおよび／または図14で実質的に示される

10

20

30

40

50

X R P D パターン

のいずれか 1 つから選択される X R P D データおよび／または X R P D パターンを有する、請求項 1 または 2 に記載の塩。

【請求項 5】

前記アジピン酸塩が、下記のアジピン酸塩の結晶形体を含むか、あるいは下記のアジピン酸塩の結晶形体でのみ存在し、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるアジピン酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、 4.3° 、 8.5° 、 15.7° 、 21.7° 、および 28.2° で示される特徴的な回折ピークを含み、

好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるアジピン酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、 4.3° 、 8.5° 、 13.0° 、 15.7° 、 18.2° 、 19.9° 、 21.7° 、および 28.2° で示される特徴的な回折ピークを含み、

より好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるアジピン酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも： 4.3° 、 8.5° 、 13.0° 、 15.3° 、 15.7° 、 18.2° 、 19.4° 、 19.9° 、 21.7° 、および 28.2° で示される特徴的な回折ピークを含み、

特に好ましくは、アジピン酸塩の結晶形体が、表 6 で実質的に示される X R P D データ、および／または図 17 で実質的に示される X R P D パターンを有する、請求項 1 または 2 に記載の塩。

【請求項 6】

前記コハク酸塩が、下記のコハク酸塩の結晶形体を含むか、あるいは下記のコハク酸塩の結晶形体でのみ存在し、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるコハク酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、 5.4° 、 13.9° 、 16.0° 、 21.1° 、および 24.3° で示される特徴的な回折ピークを含み、

好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるコハク酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、 5.4° 、 9.5° 、 10.1° 、 13.9° 、 16.0° 、 18.6° 、 21.1° 、および 24.3° で示される特徴的な回折ピークを含み、

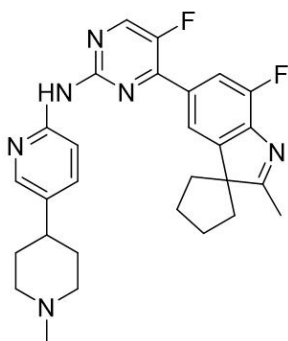
より好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるコハク酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、 5.4° 、 9.5° 、 10.1° 、 13.4° 、 13.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 18.6° 、 21.1° 、および 24.3° で示される特徴的な回折ピークを含み、

特に好ましくは、前記コハク酸塩結晶形体が、表 8 で実質的に示される X R P D データ、および／または図 22 で実質的に示される X R P D パターンを有する、請求項 1 または 2 に記載の塩。

【請求項 7】

式 I :

【化 2】



式 I

で示される化合物のフマル酸塩の結晶形体であって、

$2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、

(1) 7.0° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク、

(2) 4.5° 、 10.5° 、 18.3° 、 20.6° 、および 23.9° で示される特徴的な回折ピーク、または

(3) 5.9° 、 14.4° 、 18.6° 、 23.6° 、および 28.4° で示される特徴的な回折ピークを含み、

好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、

(1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク、

(2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 、 23.9° で示される特徴的な回折ピーク、または

(3) 5.9° 、 14.4° 、 17.6° 、 18.6° 、 21.6° 、 23.6° 、 23.9° 、および 28.4° で示される特徴的な回折ピーク

を含み、

より好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、

(1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 15.7° 、 17.2° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク、

(2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.1° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 、 23.9° 、 27.5° で示される特徴的な回折ピーク、または

(3) 5.9° 、 11.7° 、 14.4° 、 17.6° 、 18.6° 、 21.6° 、 23.6° 、 23.9° 、 25.0° 、および 28.4° で示される特徴的な回折ピーク

を含み、

特に好ましくは、フマル酸塩の結晶形体が、下記 (1) ~ (3) :

(1) 表 1 で実質的に示される XRPD データおよび / または図 2 で実質的に示される XRPD パターン、

(2) 表 2 で実質的に示される XRPD データおよび / または図 5 で実質的に示される XRPD パターン、および

(3) 表 3 で実質的に示される XRPD データおよび / または図 8 で実質的に示される XRPD パターン

のいずれか 1 つから選択される XRPD データおよび / または XRPD パターンを有する、結晶形体。

【請求項 8】

$2\theta \pm 0.2^{\circ}$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、 7.0° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピークを含み、

好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピークを含み、

より好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンが、少なくとも、 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 15.7° 、 17.2° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピークを含み、

特に好ましくは、前記フマル酸塩の結晶形体が、表 1 で実質的に示される XRPD データ、および / または図 2 で実質的に示される XRPD パターンを有する、請求項 7 に記載のフマル酸塩の結晶形体。

【請求項 9】

請求項 8 に記載のフマル酸塩の結晶形体の製造方法であって、5-フルオロ-4-(7

10

20

30

40

50

５－フルオロ－２－メチルスピロ〔シクロペンタン－１，３－インドール〕－５－イル）－Ｎ－（５－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミンを、反応溶媒中でフマル酸と反応させることを含むものであって、前記反応溶媒が、有機溶媒または前記有機溶媒の水溶液であり、

好ましくは、前記有機溶媒が、極性有機溶媒であり、さらに好ましくは、前記有機溶媒が、アルコール、ケトン、ハロゲン化アルカン、エーテル、およびエステルの中の１つまたはそれ以上から選択され、

より好ましくは、前記有機溶媒が、 C_1 － C_5 直鎖または分岐鎖アルカノール、アセトン、THF、酢酸エチル、ジクロロメタン、およびクロロホルムのうちの１つまたはそれ以上から選択され、特に好ましくは、前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、ジクロロメタン、およびクロロホルムのうちの１つまたはそれ以上から選択され、より好ましくは、前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、およびクロロホルムのうちの１つまたはそれ以上から選択され、

最も好ましくは、前記有機溶媒が、エタノール、ジクロロメタン、または前記両方の組み合わせである、方法。

【請求項１０】

前記方法が、フマル酸を、５－フルオロ－４－（７－フルオロ－２－メチルスピロ〔シクロペンタン－１，３－インドール〕－５－イル）－Ｎ－（５－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミンに混合するためにゆっくり滴下して加え、および／または

５－フルオロ－４－（７－フルオロ－２－メチルスピロ〔シクロペンタン－１，３－インドール〕－５－イル）－Ｎ－（５－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミンを、 20°C から前記反応溶媒が還流する温度までの範囲の温度でフマル酸と反応させることをさらに含み、ならびに／あるいは

前記方法が、フマル酸と反応させる前に５－フルオロ－４－（７－フルオロ－２－メチルスピロ〔シクロペンタン－１，３－インドール〕－５－イル）－Ｎ－（５－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミンを溶解させることをさらに含む、請求項９に記載の方法。

【請求項１１】

５－フルオロ－４－（７－フルオロ－２－メチルスピロ〔シクロペンタン－１，３－インドール〕－５－イル）－Ｎ－（５－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミンを溶解させるために用いられる溶媒が、第１の溶媒および第２の溶媒を含み、前記第１の溶媒が、ケトン、エーテル、エステル、およびアルコールの中の１つまたはそれ以上から選択され、好ましくは、１つまたはそれ以上のアルコールから選択され、より好ましくは、前記第１の溶媒が、 C_1 － C_5 直鎖および分岐鎖アルカノールのうちの１つまたはそれ以上から選択され、特に好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノール、およびイソプロパノールのうちの１つまたはそれ以上から選択され、前記第２の溶媒が、ジクロロメタン、クロロホルム、または前記両方の組み合わせであり、

好ましくは、前記第１の溶媒の前記第２の溶媒に対する混合体積比が、 $1:(0.1\sim 1.0)$ 、好ましくは、 $1:(1\sim 3)$ 、ならびに最も好ましくは、 $1:1$ である、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

前記方法が、５－フルオロ－４－（７－フルオロ－２－メチルスピロ〔シクロペンタン－１，３－インドール〕－５－イル）－Ｎ－（５－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミンを溶解させた後に、得られた溶液を濾過することをさらに含み、および／または

前記方法が、フマル酸と反応させる前に、５－フルオロ－４－（７－フルオロ－２－メチルスピロ〔シクロペンタン－１，３－インドール〕－５－イル）－Ｎ－（５－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミンを溶解さ

10

20

30

40

50

せるために用いられた溶媒を蒸発させることをさらに含み、および／または

前記方法が、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンをフマル酸と反応させた後に、反応系を10℃～35℃の温度に冷却し、好ましくは、20℃～30℃の温度に冷却することをさらに含む、請求項9～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

治療上の有効量の請求項1～6のいずれか1項に記載の塩または請求項7または8に記載のフマル酸塩の結晶形態を含む医薬組成物であって、好ましくは、前記医薬組成物が、医薬的に許容される補助剤を含み、より好ましくは、前記医薬的に許容される補助剤が、担体、希釈剤、および賦形剤のうちの少なくとも1つを含む、医薬組成物。

10

【請求項14】

前記医薬組成物が、1つまたはそれ以上の他の生物学的活性物質を含み、

好ましくは、前記他の生物学的活性物質が、抗癌薬、免疫抑制剤、および抗ウイルス薬のうちの1つまたはそれ以上から選択され、

より好ましくは、前記他の生物学的活性物質が、アルキル化剤、抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬、白金錯体薬、抗悪性腫瘍性抗生物質、天然由来の抗悪性腫瘍薬、抗腫瘍性ホルモン薬、VEGFRまたはEGFR阻害剤、抗悪性腫瘍抗体薬、mTOR阻害剤、および脳腫瘍を治療するための薬剤のうちの1つまたはそれ以上から選択され、

特に好ましくは、前記アルキル化剤が、シクロホスファミド、イホスファミド、チオテパ、セムスチン、メクロレタミン塩酸塩、ブスルファン、クロランブシル、メルファラン、ニトロカファン、ホルミルメルファラン、カルムスチン、ロムスチン、アルトレタミン、ジブロモマンニトール、およびテモゾロマイドのうちの1つまたはそれ以上から選択され、

20

前記抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬が、シタラビン、フルオロウラシル、メトトレキサート、ヒドロキシ尿素、テガフル、メイソインジゴ、およびメルカプトプリンのうちの1つまたはそれ以上から選択され、

前記白金錯体薬が、シスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンのうちの1つまたはそれ以上から選択され、

前記抗悪性腫瘍性抗生物質が、アクチノマイシンD、マイトマイシン、ドキソルビシン、ピンヤンマイシン、エピルビシン、ピラルビシン、ダウノルビシン、およびブレオマイシンのうちの1つまたはそれ以上から選択され、

30

前記天然由来の抗悪性腫瘍薬が、ホモハリントニンおよびその誘導体、ビンクリスチンおよびその誘導体、ヒドロキシカンブトデシンおよびその誘導体、エトポシドおよびその誘導体、ビンデシンおよびその誘導体、ビンブラスチンおよびその誘導体、ビノレルビン酒石酸塩、タキソールおよびその誘導体、コルヒチンおよびその誘導体、ならびにエレメンおよびその誘導体のうちの1つまたはそれ以上から選択され、

前記抗腫瘍性ホルモン薬が、アミノグルテチミド、タモキシフェン、デキサメタゾン、デュタステリド、フルタミド、ゴナドレリン、ロイプロリド酢酸塩、およびレトロゾールのうちの1つまたはそれ以上から選択され、

40

前記VEGFRまたはEGFR阻害剤が、スニチニブ、ソラフェニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、バンデタニブ、パゾパニブ、ラパチニブ、ラパチニブ、アフアチニブ、ムブリチニブ、ダサチニブ、およびネラチニブのうちの1つまたはそれ以上から選択され、

前記抗悪性腫瘍抗体薬が、トラスツズマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、イビリムマブ、オファツムマブ、およびラムシルマブのうちの1つまたはそれ以上から選択され、前記mTOR阻害剤が、エベロリムス、シロリムス、およびゾタロリムスを含み、ならびに

前記脳腫瘍を治療するための薬剤が、テモゾロマイドを含む、請求項13に記載の医薬組成物。

50

【請求項 15】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の塩または請求項 7 または 8 に記載のフマル酸塩の結晶形体、ならびに他の生物学的活性物質の 1 つまたはそれ以上を含むキットであって、好ましくは、前記キットが、医薬的に許容される補助剤をさらに含み、より好ましくは、前記医薬的に許容される補助剤が、担体、希釈剤、および賦形剤のうちの少なくとも 1 つを含み、

好ましくは、前記他の生物学的活性物質が、抗癌薬、免疫抑制剤、および抗ウイルス薬のうちの 1 つまたはそれ以上から選択され、

より好ましくは、前記他の生物学的活性物質が、アルキル化剤、抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬、白金錯体薬、抗悪性腫瘍性抗生物質、天然由来の抗悪性腫瘍薬、抗腫瘍性ホルモン薬、VEGFR または EGFR 阻害剤、抗悪性腫瘍抗体薬、mTOR 阻害剤、および脳腫瘍を治療するための薬剤のうちの 1 つまたはそれ以上から選択され、

特に好ましくは、

前記アルキル化剤が、シクロホスファミド、イホスファミド、チオテパ、セムスチン、メクロレタミン塩酸塩、ブスルファン、クロランブシル、メルファラン、ニトロカファン、ホルミルメルファラン、カルムスチン、ロムスチン、アルトレタミン、ジブロモマンニトール、およびテモゾロマイドのうちの 1 つまたはそれ以上から選択され、

前記抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬が、シタラビン、フルオロウラシル、メトトレキサート、ヒドロキシ尿素、テガフル、メイソインジゴ、およびメルカプトプリンの中の 1 つまたはそれ以上から選択され、

前記白金錯体薬が、シスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンのうちの 1 つまたはそれ以上から選択され、

前記抗悪性腫瘍性抗生物質が、アクチノマイシン D、マイトマイシン、ドキソルビシン、ピンヤンマイシン、エピルビシン、ピラルビシン、ダウノルビシン、およびブレオマイシンのうちの 1 つまたはそれ以上から選択され、

前記天然由来の抗悪性腫瘍薬が、ホモハリントニンおよびその誘導体、ビンクリスチンおよびその誘導体、ヒドロキシカンプトテシンおよびその誘導体、エトポシドおよびその誘導体、ビンデシンおよびその誘導体、ビンブラスチンおよびその誘導体、ビノレルビン酒石酸塩、タキソールおよびその誘導体、コルヒチンおよびその誘導体、ならびにエレメンおよびその誘導体のうちの 1 つまたはそれ以上から選択され、

前記抗腫瘍性ホルモン薬が、アミノグルテチミド、タモキシフェン、デキサメタゾン、デュタステリド、フルタミド、ゴナドレリン、ロイプロリド酢酸塩、およびレトロゾールのうちの 1 つまたはそれ以上から選択され、

前記 VEGFR または EGFR 阻害剤が、スニチニブ、ソラフェニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、バンデタニブ、パゾパニブ、ラパチニブ、ラパチニブ、アフアチニブ、ムブリチニブ、ダサチニブ、およびネラチニブのうちの 1 つまたはそれ以上から選択され、

前記抗悪性腫瘍抗体薬が、トラスツズマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、イビリムマブ、オファツムマブ、およびラムシルマブのうちの 1 つまたはそれ以上から選択され、前記 mTOR 阻害剤が、エベロリムス、シロリムス、およびゾタロリムスを含み、ならびに

前記脳腫瘍を治療するための薬剤が、テモゾロマイドを含む、キット。

【請求項 16】

前記他の生物学的活性物質が、テモゾロマイドである、請求項 15 に記載のキット。

【請求項 17】

サイクリン依存性キナーゼの阻害に反応する疾患の治療剤の製造における、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の塩、請求項 7 または 8 に記載のフマル酸塩の結晶形体、請求項 13 または 14 に記載の医薬組成物、あるいは請求項 15 または 16 に記載のキットの使用。

【請求項 18】

前記疾患が、脳腫瘍、乳癌、泌尿生殖器癌、肺癌、胃腸癌、類表皮癌、メラノーマ、卵巣癌、膵癌、神経芽細胞腫、頭頸部癌または膀胱癌、白血病、肥厚化、胃癌、大腸癌、喉頭癌、リンパ系癌、泌尿生殖器癌、骨癌、前立腺癌、小細胞肺癌、神経膠腫癌、結腸直腸癌、腎癌、上皮癌、肝癌、食道癌、造血系癌、リンパ腫、骨髄腫、濾胞性甲状腺癌、間葉系由来の腫瘍、中枢または末梢神経系の腫瘍、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、濾胞性甲状腺癌、カポジ肉腫、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、または大細胞型B細胞リンパ腫から選択され、

好ましくは、前記間葉系由来の腫瘍が、線維肉腫または横紋筋肉腫であり、ならびに前記中枢または末梢神経系の腫瘍が、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、またはシュワン腫である、請求項17に記載の使用。

10

【請求項19】

サイクリン依存性キナーゼの阻害に反応する疾患の治療における使用のための、請求項1～6のいずれか1項に記載の塩、請求項7または8に記載のフマル酸塩の結晶形体、請求項13または14に記載の医薬組成物、あるいは請求項15または16に記載のキット。

【請求項20】

前記疾患が、脳腫瘍、乳癌、泌尿生殖器癌、肺癌、胃腸癌、類表皮癌、メラノーマ、卵巣癌、膵癌、神経芽細胞腫、頭頸部癌または膀胱癌、白血病、肥厚化、胃癌、大腸癌、喉頭癌、リンパ系癌、泌尿生殖器癌、骨癌、前立腺癌、小細胞肺癌、神経膠腫癌、結腸直腸癌、腎癌、上皮癌、肝癌、食道癌、造血系癌、リンパ腫、骨髄腫、濾胞性甲状腺癌、間葉系由来の腫瘍、中枢または末梢神経系の腫瘍、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、濾胞性甲状腺癌、カポジ肉腫、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、および大細胞型B細胞リンパ腫から選択され、

20

好ましくは、前記間葉系由来の腫瘍が、線維肉腫または横紋筋肉腫であり、ならびに前記中枢または末梢神経系の腫瘍が、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、またはシュワン腫である、請求項19に記載の使用のための塩、フマル酸塩の結晶形体、医薬組成物、あるいはキット。

【請求項21】

サイクリン依存性キナーゼの阻害に反応する疾患の治療方法であって、治療上の有効量の請求項1～6のいずれか1項に記載の塩、請求項7または8に記載のフマル酸塩の結晶形体、請求項13または14に記載の医薬組成物、あるいは請求項15または16に記載のキットを、前記疾患に罹っている個体に投与することを含む、方法。

30

【請求項22】

前記疾患が、脳腫瘍、乳癌、泌尿生殖器癌、肺癌、胃腸癌、類表皮癌、メラノーマ、卵巣癌、膵癌、神経芽細胞腫、頭頸部癌または膀胱癌、白血病、肥厚化、胃癌、大腸癌、喉頭癌、リンパ系癌、泌尿生殖器癌、骨癌、前立腺癌、小細胞肺癌、神経膠腫癌、結腸直腸癌、腎癌、上皮癌、肝癌、食道癌、造血系癌、リンパ腫、骨髄腫、濾胞性甲状腺癌、間葉系由来の腫瘍、中枢または末梢神経系の腫瘍、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、濾胞性甲状腺癌、カポジ肉腫、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、および大細胞型B細胞リンパ腫を含み、

40

好ましくは、前記間葉系由来の腫瘍が、線維肉腫または横紋筋肉腫であり、ならびに前記中枢または末梢神経系の腫瘍が、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、またはシュワン腫である、請求項21に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、出典明示によりその全体が本明細書に取り込まれる、2019年6月21日に出願の中国特許出願第CN201910542355号の優先権を請求する。

【0002】

50

技術分野

本発明は、医薬分野、特に、CDK4／6阻害剤の一連の塩、前記塩の結晶形体、およびその製造方法および使用に関する。

【背景技術】

【0003】

細胞周期は、細胞生活活性の重要な一部である。正常な細胞増殖過程において、細胞周期過程の理解は、様々なレベルの調節因子による細胞周期の正確で厳密な調節による。これらの調節因子の中心は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）ならびにそのポジティブおよびネガティブ調節因子、すなわち、サイクリンおよびサイクリン依存性キナーゼ阻害剤（CDI）を含むことである。サイクリン依存性キナーゼおよびサイクリンによって形成されるCDK－サイクリン複合体は、細胞成長、細胞増殖、増殖休止、またはアポトーシスに参与する。細胞周期中、サイクリンは、継続的に発現され、周期的に分解され、それらによって一時的に活性化されたCDKにそれぞれ結合する。CDKの活性により、異なる基質のリン酸化が触媒されて細胞周期の異なる時期に促進され、移行される。

10

【0004】

現在、CDKファミリーの13個のメンバー、すなわち、CDK1～CDK13が見出されており、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、およびCDK6は、細胞増殖の調節に関連し、CDK7、CDK8、CDK9、CDK11、CDK12、およびCDK13は、転写の調節に関連する。

20

【0005】

サイクリンは、A～Lに分類され、異なるCDKは、サイクリンの異なるサブタイプに結合する。なかでも、サイクリンDファミリー（サイクリンD1、D2、D3）は、G1期に発現を開始し、CDK4およびCDK6に結合し、活性化して、CDK4／6－サイクリンD複合体を形成し、これにより網膜芽細胞腫タンパク質（Rb）を含む一連の基質をリン酸化させる。リン酸化後、Rbは、それに結合し、阻害されているタンパク質、主に、E2Fなどの転写因子を放出し、E2Fは、S期への進入に必要ないくつかの遺伝子を活性化し、転写する（MA Ke, Research progress in antitumor effect of a CDK4/6 inhibitor, World Notes on Antibiotics, 2013, 34 (5): 197-202）。このバランスが様々な因子により崩れると、細胞増殖を促進するシグナルが増加するか、または細胞増殖を抑制するシグナルがある程度まで減少したとしても、細胞増殖が制御不能となり、腫瘍が出現する。この研究において、ヒト腫瘍の約80%がサイクリンD－CDK4／6－INK4－Rb経路の異常であることが見出されている（1. Malumbres M, Barbacid M., To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer [J]. Nature Reviews Cancer, 2001, 1 (3): 222；および2. Shapiro GL, Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment [J]. J Clinical Oncology, 2006, 24 (11): 1770）。この経路の変化は、G1期の進行を加速し、それにより腫瘍細胞の細胞増殖が加速され、生存率の改善が得られる。それゆえ、この経路への介入は治療上の戦略となり、CDK4／6は抗腫瘍治療のための可能性のある標的と1つとなっている。

30

【0006】

抗腫瘍治療の標的としてのCDK4／6の利点は、（1）大半の増殖細胞がCDK2またはCDK4／6に依存して増殖するが、CDK4／6の阻害剤が、「汎CDK阻害剤」の細胞毒性、例えば、骨髄の抑制および腸の反応を示さず、ならびに（2）前臨床試験により、細胞サイクリンDレベルが増加され、またはp16INK4aが不活性化された場合、細胞の薬物への感受性を高めることができることが示されており、正常細胞と比較した腫瘍細胞における上記現象により、薬物の標的化をある程度まで高めることにある。

40

【0007】

腫瘍増殖の抑制に加え、CDK阻害剤はまた、他の疾患の治療、例えば、心血管障害（アテローム性動脈硬化症、血管ステント移植後の再狭窄を含む）および異常な細胞増殖によって引き起こされる他の心血管障害の治療、別の例として、真菌、寄生原虫（例えば、

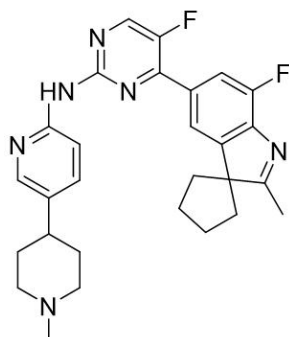
50

熱帯熱マラリア原虫）およびDNAおよびRNAウイルス感染（マラリア、AIDSなどを含む）によって引き起こされる疾患の治療のために用いられる。さらに、CDK阻害剤はまた、自己免疫系疾患（例えば、乾癬、関節リウマチ、糸球体腎炎、およびエリテマトーデスなど）のために、ならびに炎症細胞の細胞増殖を阻害するために用いることができることが研究で見出されている。

【0008】

中国出願CN106810536は、有効なCDK4／6阻害剤である式I：

【化1】



10

I

で示される5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを開示している。 20

【0009】

この化合物は有効なCDK4／6阻害剤であるが、医薬調製物中で前記化合物を適用するにはいまだ課題が存在しており、例えば、1)前記化合物の遊離塩基（遊離アミンとも称する）が水中への低い溶解性を示すことである。前記化合物の最適な結晶形体A（すなわち、下記の比較実施例1）が選択されたとしても、その水中への溶解性は、わずか75 μg/mLであり、比較的高い食事の影響が人工腸液で見られ、すなわち、絶食時人工腸液（FaSSIF）中への溶解性と摂食時人工腸液（FeSSIF）中への溶解性との間の差異が大きく、食事の影響のリスクが高い。前記化合物が患者に用いられると、食事の影響のリスクが高く、安定性が低い。やや高い温度または光照射（例えば、4500ルクス）の条件および高い温度および高い湿度（例えば、40℃／75％RH）の条件下では、前記化合物の純度が低下し、前記化合物の適用と保存に好ましくない。それゆえ、このような課題を解決するための適切な代替物質の提唱が急務である。 30

【発明の概要】

【0010】

本発明の概要

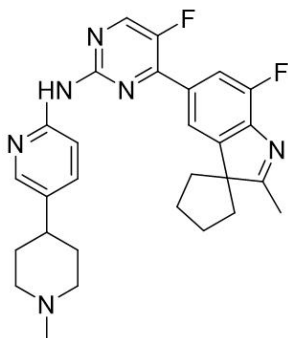
本発明の第1の目的は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを置換するための溶解性、食事の影響の高いリスク、安定性などの欠点を解消し、比較的低い吸湿性を示すCDK4／6阻害剤の塩を提供することである。 40

【発明を実施するための形態】

【0011】

具体的には、本発明は、式I：

【化 2】



10

式 I

で示される化合物の塩を提供する。

【0012】

前記塩は、フマル酸塩、マレイン酸塩、アジピン酸塩、またはコハク酸塩、すなわち、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンの4つの塩：5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩、マレイン酸塩、アジピン酸塩、およびコハク酸塩から選択される。

20

【0013】

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンは、有効なCDK4/6阻害剤であることが示されているが、その後の研究により、この化合物の医薬調製物中での適用にはいまだ課題が存在することが示された。適切な代替物を探索するために、本発明者らは、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンの多数の塩を試したところ、さらなる研究において、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンの様々な塩が、溶解性、食事効果、吸湿性、および安定性において大きく異なり、多くの塩は、その遊離塩基より安定性が低く、吸湿性が高いことを見出した。より優れた代替物を得るために、多くの実験を行い、多数の塩、下記に限定されないが、塩酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、馬尿酸塩、クエン酸塩、グリコール酸塩、マロン酸塩、安息香酸塩、ゲンチジン酸塩、セバシン酸塩、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、および臭化水素酸塩を含む塩、ならびに様々な反応条件下で得られた上記に記載の塩の多数の結晶形態を試し、予想外なことに、本発明において、4つの特定の塩、すなわち、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、およびアジピン酸塩が、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンおよびその様々な他の塩および結晶形態と比較して以下の優れた特徴のうちの1つまたはそれ以上を有することを知見した：

30

40

1) 水および絶食時人工腸液(FaSSIF)中へのより高い溶解性；

50

2) 食事の影響の比較的低いリスク効果とともに、絶食時人工腸液 (F a S S I F) および摂食時人工腸液 (F e S S I F) 中への溶解性;

3) 優れた安定性; および

4) 遊離塩基の最適な結晶形体 A と比較して相対的に低い吸湿性。

【0014】

本出願の同様の手段の1つとして、本発明は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩を提供する。

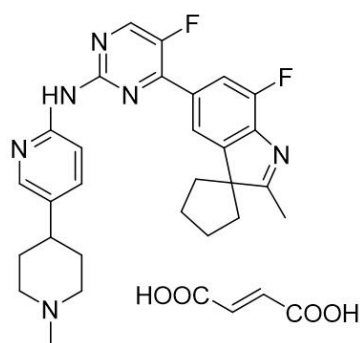
【0015】

前記フマル酸塩は、その遊離塩基より水および F a S S I F 中への高い溶解性を有し、F a S S I F および F e S S I F 中への同様の溶解性、すなわち、食事の影響のより低いリスクを示す。さらに、水、F a S S I F および F e S S I F 中に分散されたフマル酸塩の結晶形体は、溶解性試験中に一切変化することなく非常に安定である一方、前記遊離塩基の他の塩（例えば、メタンスルホン酸塩）は、結晶形体で変化する。同時に、予想外なことに、前記フマル酸塩は、その遊離塩基と比較して低い吸湿性を有し、前記結晶形体は、水分の吸収後に何ら変化せずに安定である。一般に、医薬分野において、化合物が塩基の形態から塩に変換された場合、前記塩は、その遊離塩基より高い吸湿性を示す。例えば、本発明の遊離塩基のメタンスルホン酸塩および塩酸塩の各結晶形体は、高い吸湿性を有し、前記結晶形体は、水分の吸収後に変化する。さらに、前記フマル酸塩は、高い湿度および光照射の条件下でその遊離塩基および他の塩より優れた物理化学的安定性を示す。

【0016】

1の実施態様において、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩におけるフマル酸イオンの遊離塩基に対する比（本明細書では、モル比と称する）は、 $n:1$ であって、 $n \geq 0.5$ であり、好ましくは、 n は、0.5、1、または2であり、より好ましくは、 n は、1であり、例えば、下記式 I I :

【化3】



I I

によって示されるモノフマル酸塩である。

【0017】

1の実施態様において、本発明の5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩は、1つまたはそれ以上の結晶形体を含み、好ましくは、前記フマル酸塩は、1つの結晶形体または複数の結晶形体の混合物で存在し、特に好ましくは、前記フマル酸塩は、1つの結晶形体で存在である。

【0018】

1の実施態様において、本発明の5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルス

10

20

30

40

50

ピロ〔シクロペンタン-1, 3'-インドール〕-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩は、溶媒分子を（好ましくは、様々な含有量で）含み、好ましくは、前記塩は、水分子を（好ましくは、様々な含有量で）含む。

【0019】

本明細書における「様々な含有量で溶媒分子」中の用語「様々な含有量」は、様々な塩（例えば、フマル酸塩、アジピン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩など）中の溶媒分子数が、理想的に変動しうることを意味し、例えば、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ〔シクロペンタン-1, 3'-インドール〕-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩の溶媒に対するモル比は、1:mであって、 $m \geq 0.5$ であり、好ましくは、mは、0.5、1、2、3、4、または5であり、より好ましくは、mは、0.5または1である。

10

【0020】

好ましくは、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ〔シクロペンタン-1, 3'-インドール〕-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩は、下記結晶形体の1つまたはそれ以上を含み、好ましくは、前記フマル酸塩は、下記のフマル酸塩の結晶形体のいずれか1つまたは前記フマル酸塩の複数の結晶形体の混合物で存在し、より好ましくは、下記結晶形体のうちの1つで存在し、ならびに $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表される結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも：

20

(1) 7.0° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク；

(2) 4.5° 、 10.5° 、 18.3° 、 20.6° 、および 23.9° で示される特徴的な回折ピーク；または

(3) 5.9° 、 14.4° 、 18.6° 、 23.6° 、および 23.9° で示される特徴的な回折ピーク

を含み、

好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも：

30

(1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク；

(2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 、および 23.9° で示される特徴的な回折ピーク；または

(3) 5.9° 、 14.4° 、 17.6° 、 18.6° 、 21.6° 、 23.6° 、 23.9° 、および 28.4° で示される特徴的な回折ピーク

を含み、

より好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも：

40

(1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 15.7° 、 17.2° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク；

(2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.1° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 、 23.9° 、および 27.5° で示される特徴的な回折ピーク；または

(3) 5.9° 、 11.7° 、 14.4° 、 17.6° 、 18.6° 、 21.6° 、 23.6° 、 23.9° 、 25.0° 、および 28.4° で示される特徴的な回折ピーク

を含む。

【0021】

前記フマル酸塩の結晶形体は、特に好ましくは、下記(1)～(3)：

(1) 表1で実質的に示されるXRPDデータ；および／または図2で実質的に示される

50

X R P D パターン；

(2) 表 2 で実質的に示される X R P D データ；および／または図 5 で実質的に示される X R P D パターン；および

(3) 表 3 で実質的に示される X R P D データ；および／または図 8 で実質的に示される X R P D パターン

のうちのいずれか 1 つから選択される X R P D データおよび／または X R P D パターンを有する。

【0022】

上記に記載の(1)、(2)、(3)はそれぞれ、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩の結晶形体 A (以下、フマル酸塩の結晶形体 A と称する)、結晶形体 B (以下、フマル酸塩の結晶形体 B と称する)、および結晶形体 C (以下、フマル酸塩の結晶形体 C と称する)の形成における X R P D に相当する。

【0023】

上記に記載の結晶形体は、X 線粉末回折 (X R P D)、示差走査熱量測定 (D S C)、熱重量分析 (T G A)、または核磁気共鳴法によって区別することができる

【0024】

フマル酸塩の結晶形体 A に関して：

さらに、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 A の D S C 曲線は、254.6℃で吸熱ピークを示し；

さらに、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 A は、室温から180℃に加熱すると2.50%の重量損失を示し；

好ましくは、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 A は、図 3 で実質的に示される D S C および T G A 曲線を有する。

【0025】

本発明に記載のフマル酸塩の結晶形体 A は、比較的高い結晶化度および比較的高い融点、遊離塩基より水および F a S S I F 中への高い溶解性、ならびに F a S S I F および F e S S I F 中への同様の溶解性、すなわち、食事の影響のより低いリスクを示す。さらに、予想外なことに、フマル酸塩の結晶形体 A は、遊離塩基と比較して低い吸湿性を示し、前記結晶形体は、水分の吸収後に何ら変化せずに安定である。同時に、それは、高い湿度および光照射の条件下でその遊離塩基より優れた物理化学的安定性を示す。

【0026】

フマル酸塩の結晶形体 B に関して：

さらに、上記フマル酸塩の結晶形体 B の D S C 曲線は、254.4℃で吸熱ピークを示し；

さらに、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 B は、室温から130℃に加熱すると2.71%の重量損失を示す。

【0027】

好ましくは、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 B は、図 6 で実質的に示される D S C および T G A 曲線を有する。

【0028】

本発明に記載のフマル酸塩の結晶形体 B は、比較的高い結晶化度および比較的高い融点、その遊離塩基より水および F a S S I F 中への高い溶解性、ならびに F a S S I F および F e S S I F 中への同様の溶解性、すなわち、食事の影響のより低いリスクを有する。さらに、予想外なことに、フマル酸塩の結晶形体 B は、その遊離塩基と比較して低い吸湿性を示し、前記結晶形体は、水分の吸収後に何ら変化せずに安定である。同時に、フマル酸塩の結晶形体 B は、高い湿度および光照射の条件下でその遊離塩基より優れた物理化学的安定性を示す。

【0029】

フマル酸塩の結晶形体 C に関して：

さらに、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 C D S C 曲線は、240.2℃で吸熱ピークを示し；

さらに、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 C は、室温から130℃に加熱すると1.95%の重量損失を示す。

【0030】

好ましくは、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 C は、図9で実質的に示される D S C および T G A 曲線を有する。

【0031】

本発明に記載のフマル酸塩の結晶形体 C は、比較的高い結晶化度および比較的高い融点、F e S S I F 中への比較的高い溶解性を示す。さらに、予想外なことに、フマル酸塩の結晶形体 C は、その遊離塩基と比較して低い吸湿性を示し、前記結晶形体は、水分の吸収後に何ら変化せずに安定である。同時に、それは、高い湿度および光照射の条件下でその遊離塩基より優れた物理化学的安定性を示す。

10

【0032】

本出願の第2の同様の手段として、本発明は、C D K 4 / 6 阻害剤のマレイン酸塩、すなわち、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのマレイン酸塩を提供する。

【0033】

20

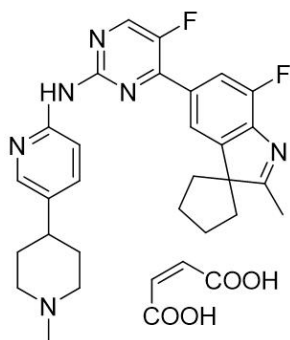
前記マレイン酸塩は、その遊離塩基より水および F a S S I F 中への高い溶解性、ならびに F a S S I F および F e S S I F への同様の溶解性、すなわち、食事の影響のより低いリスクを有する。さらに、予想外なことに、前記マレイン酸塩は、その遊離塩基と比較して低い吸湿性を示し、前記結晶形体は、水分の吸収後に何ら変化せずに安定である。同時に、前記マレイン酸塩は、高い湿度および光照射の条件下で優れた物理化学的安定性を示す。

【0034】

1の実施態様において、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのマレイン酸塩におけるマレイン酸イオンの遊離塩基に対する比は、n:1であって、 $n \geq 0.5$ であり、好ましくは、nは、0.5、1、または2であり、より好ましくは、nは、1であり、例えば、下記式 I I I に示されるモノマレイン酸塩である。

30

【化4】



40

I I I

【0035】

1の実施態様において、本発明の5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのマレイン酸塩は、1つの結晶形体または複数の結晶形体を含み、好ましくは、前記マレイン酸塩は、1つ

50

の結晶形体または複数の結晶形体の混合物で存在し、特に好ましくは、前記マレイン酸塩は、1つの結晶形体で存在する。

【0036】

1の実施態様において、本発明の5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのマレイン酸塩は、溶媒分子を(好ましくは、様々な含有量で)含み、好ましくは、前記塩は、水分子を(好ましくは、様々な含有量で)含む。

【0037】

好ましくは、前記マレイン酸塩は、下記のマレイン酸塩の結晶形体の1つまたはそれ以上を含み、好ましくは、前記マレイン酸塩は、下記の前記マレイン酸塩の結晶形体のいずれか1つまたは前記マレイン酸塩の複数の結晶形体、特に好ましくは、下記のマレイン酸塩の結晶形体のいずれか1つで存在する。

【0038】

2θ±0.2°の回折角で表される結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも：
(1) 7.8°、9.0°、15.7°、18.4°、および22.7°で示される特徴的な回折ピーク；または

(2) 5.7°、13.7°、17.9°、18.9°、および23.6°で示される特徴的な回折ピーク

を含む。

【0039】

好ましくは、2θ±0.2°の回折角で表されるマレイン酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも：

(1) 7.3°、7.8°、9.0°、15.7°、17.9°、18.4°、20.7°、および22.7°で示される特徴的な回折ピーク；または

(2) 5.7°、13.7°、17.6°、17.9°、18.9°、21.9°、23.6°、および24.8°で示される特徴的な回折ピーク

を含む。

【0040】

より好ましくは、2θ±0.2°の回折角で表されるマレイン酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも：

(1) 7.3°、7.8°、9.0°、13.6°、15.7°、17.9°、18.4°、20.7°、22.7°、および24.1°で示される特徴的な回折ピーク；または

(2) 5.7°、13.7°、14.1°、17.2°、17.6°、17.9°、18.9°、21.9°、23.6°、および24.8°で示される特徴的な回折ピーク

を含む。

【0041】

特に好ましくは、マレイン酸塩の結晶形体は、下記(1)～(2)：

(1) 表4で実質的に示されるXRPDデータ；および／または図11で実質的に示されるXRPDパターン；および

(2) 表5で実質的に示されるXRPDデータ；および／または図14で実質的に示されるXRPDパターン

のいずれか1つから選択されるXRPDデータおよび／またはパターンを有する。

【0042】

上記に記載の(1)および(2)はそれぞれ、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのマレイン酸塩の結晶形体A(以下、マレイン酸塩の結晶形体Aと称する)および結晶形体B(以下、マレイン酸塩の結晶形体Bと称する)の形成におけるXRPDに相当する。

【0043】

上記に記載の結晶形体は、X線粉末回折（XRPD）、示差走査熱量測定（DSC）、または核磁気共鳴法によって区別することができる。

【0044】

マレイン酸塩の結晶形体Aに関して：

さらに、上記マレイン酸塩の結晶形体AのDSC曲線は、188.3℃で吸熱ピークを示し；

さらに、上記マレイン酸塩の結晶形体Aは、室温から130℃に加熱すると3.48%の重量損失を示す。

好ましくは、上記マレイン酸塩の結晶形体Aは、図12で実質的に示されるDSCおよびTGA曲線を有する。

【0045】

本発明に記載のマレイン酸塩の結晶形体Aは、比較的高い結晶化度および比較的高い融点、その遊離塩基より水およびFaSSIF中への高い溶解性、ならびにFaSSIFおよびFeSSIF中への同様の溶解性、すなわち、食事の影響のより低いリスクを有する。さらに、予想外なことに、前記マレイン酸塩の結晶形体Aは、その遊離塩基と比較して低い吸湿性を示し、前記結晶形体は、水分の吸収後に何ら変化せずに安定である。同時に、前記マレイン酸塩の結晶形体Aは、高い湿度および光照射の条件下で優れた物理化学的安定性を示す。

【0046】

マレイン酸塩の結晶形体Bに関して：

さらに、上記マレイン酸塩の結晶形体BのDSC曲線は、216.6℃で吸熱ピークを示し；

さらに、上記マレイン酸塩の結晶形体Bは、室温から130℃に加熱すると3.61%の重量損失を示す。

好ましくは、上記マレイン酸塩の結晶形体Bは、図15で実質的に示されるDSCおよびTGA曲線を有する。

【0047】

本発明に記載のマレイン酸塩の結晶形体Bは、比較的高い結晶化度および比較的高い融点、その遊離塩基より水およびFaSSIF中への高い溶解性、ならびにFaSSIFおよびFeSSIF中への同様の溶解性、すなわち、食事の影響のより低いリスクを有する。さらに、予想外なことに、マレイン酸塩の結晶形体Bは、その遊離塩基と比較して低い吸湿性を示し、前記結晶形体は、水分の吸収後に何ら変化せずに安定である。同時に、前記マレイン酸塩の結晶形体Bは、高い湿度および光照射の条件下で優れた物理化学的安定性を示す。

【0048】

本出願の第3の同様の手段として、本発明は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのアジピン酸塩を提供する。前記アジピン酸塩は、その遊離塩基より水およびFaSSIF中への高い溶解性、ならびにFaSSIFおよびFeSSIF中への同様の溶解性、すなわち、食事の影響のより低いリスクを有する。さらに、予想外なことに、前記アジピン酸塩は、その遊離塩基と比較して低い吸湿性を示し、前記結晶形体は、水分の吸収後に何ら変化せずに安定である。同時に、前記アジピン酸塩は、高い湿度および光照射の条件下で優れた物理化学的安定性を示す。

【0049】

1の実施態様において、本発明の5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのアジピン酸塩におけるアジピン酸イオンの遊離塩基に対する比は、n:1であって、 $n \geq 0.5$ であり、好ましくは、nは、0.5、1、または2であり、より好ましくは、nは、1であり、例

10

20

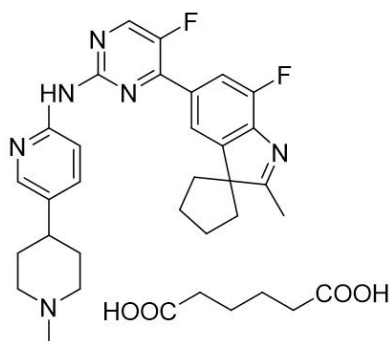
30

40

50

10

20



30

40

50

1の実施態様において、本発明の5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルス
ピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチル
ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのアジピン酸塩は
、溶媒分子を(好ましくは、様々な含有量で)含み、好ましくは、前記アジピン酸塩は、
水分子を(好ましくは、様々な含有量で)含む。

好ましくは、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのアジピン酸塩は、下記結晶形体（以下、アジピン酸塩の結晶形体Aとも称する）を含むか、あるいは前記アジピン酸塩の下記結晶形体でのみ存在し、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表される結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも： 4.3° 、 8.5° 、 15.7° 、 21.7° 、および 28.2° で示される特徴的な回折ピークを含む。

好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるアジピン酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンは、少なくとも： 4.3° 、 8.5° 、 13.0° 、 15.7° 、 18.2° 、 19.9° 、 21.7° 、および 28.2° で示される特徴的な回折ピークを含む。

より好ましくは、 $20 \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるアジピン酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも： 4.3° 、 8.5° 、 13.0° 、 15.3° 、 15.7° 、 18.2° 、 19.4° 、 19.9° 、 21.7° 、および 28.2° で示される特徴的な回折ピークを含む。

特に好ましくは、前記アジピン酸塩の結晶形体は、表 6 で実質的に示される X R P D データ；および／または図 17 で実質的に示される X R P D パターンを有する。

上記に記載の結晶形体は、X線粉末回折（XRPD）、示差走査熱量測定（DSC）、または核磁気共鳴法によって確認することができる。

【 0 0 5 7 】

さらに、上記に記載のアジピン酸塩の結晶形体 A の D S C 曲線は、171.8℃で吸熱ピークを示す。

【0058】

さらに、上記に記載のアジピン酸塩の結晶形体 A は、室温から130℃に加熱すると0.95%の重量損失を示す。

【0059】

好ましくは、上記に記載のアジピン酸塩の結晶形体 A は、図18で実質的に示される D S C および T G A 曲線を有する。

【0060】

本出願の第4の同様の手段として、本発明は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのコハク酸塩を提供する。

10

【0061】

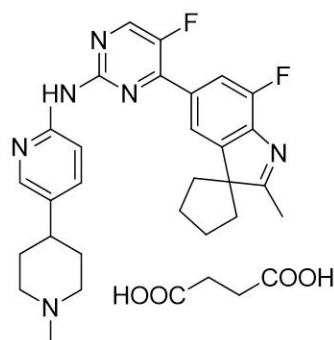
前記コハク酸塩は、その遊離塩基より水および F a S S I F 中への高い溶解性、ならびに F a S S I F および F e S S I F 中への同様の溶解性、すなわち、食事の影響のより低いリスクを有する。さらに、予想外なことに、前記コハク酸塩は、その遊離塩基と比較して低い吸湿性を示し、前記結晶形体は、水分の吸収後に何ら変化せずに安定である。同時に、前記コハク酸塩は、高い湿度および光照射の条件下で優れた物理化学的安定性を示す。

20

【0062】

1の実施態様において、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのコハク酸塩におけるコハク酸イオンの遊離塩基に対する比は、 $n:1$ であって、 $n \geq 0.5$ であり、好ましくは、 n は、0.5、1、または2であり、より好ましくは、 n は、1であり、例えば、下記式 V で示されるモノコハク酸塩である。

【化6】



30

式 V

【0063】

1の実施態様において、本発明の5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのコハク酸塩は、1つまたはそれ以上の結晶形体を含むか、あるいは1つの結晶形体または複数の結晶形体の混合物で存在することができ、好ましくは、前記コハク酸塩は、1つの結晶形体で存在する。

40

【0064】

1の実施態様において、本発明の5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのコハク酸塩は、

50

溶媒分子を（好ましくは、様々な含有量で）含み、好ましくは、前記コハク酸塩は、水分子を（好ましくは、様々な含有量で）含む。

【0065】

好ましくは、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのコハク酸塩は、下記結晶形体（以下、コハク酸塩の結晶形体Aとも称する）を含むか、または下記の前記コハク酸塩の結晶形体でのみ存在し、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表される結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも： 5.4° 、 13.9° 、 16.0° 、 21.1° 、および 24.3° で示される特徴的な回折ピークを含む。

10

【0066】

好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるコハク酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも： 5.4° 、 9.5° 、 10.1° 、 13.9° 、 16.0° 、 18.6° 、 21.1° 、および 24.3° で示される特徴的な回折ピークを含む。

【0067】

より好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるコハク酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも： 5.4° 、 9.5° 、 10.1° 、 13.4° 、 13.9° 、 16.0° 、 17.7° 、 18.6° 、 21.1° 、および 24.3° で示される特徴的な回折ピークを含み；または特に好ましくは、前記コハク酸塩の結晶形体Aは、表8で実質的に示されるXRPDデータ；および／または図22で実質的に示されるXRPDパターンを有する。

20

【0068】

コハク酸塩の結晶形体Aに関して：

さらに、上記コハク酸塩の結晶形体AのDSC曲線は、 192.3°C および 235.9°C で吸熱ピークを示し；および

さらに、上記に記載のコハク酸塩の結晶形体Aは、室温から 130°C に加熱すると2.43%の重量損失を示す。

【0069】

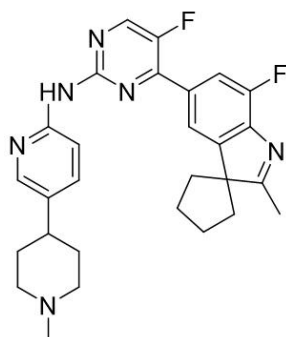
好ましくは、上記に記載のコハク酸塩の結晶形体Aは、図23で実質的に示されるDSCおよびTGA曲線を有する。

30

【0070】

特に好ましい技術的手段として、本発明はまた、式I：

【化7】



40

式I

で示される化合物のフマル酸塩の結晶形体を提供する。

【0071】

$2\theta \pm 0.2^\circ$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体のX線粉末回折パターンは、少なくとも：

(1) 7.0° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク；

50

(2) 4.5° 、 10.5° 、 18.3° 、 20.6° 、および 23.9° で示される特徴的な回折ピーク；または

(3) 5.9° 、 14.4° 、 18.6° 、 23.6° 、および 23.9° で示される特徴的な回折ピークを含む。

【0072】

好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンは、少なくとも：

(1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク；

(2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 、および 23.9° で示される特徴的な回折ピーク；または

(3) 5.9° 、 14.4° 、 17.6° 、 18.6° 、 21.6° 、 23.6° 、 23.9° 、および 28.4° で示される特徴的な回折ピークを含む。

【0073】

より好ましくは、 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体の X 線粉末回折パターンは、少なくとも：

(1) 5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 15.7° 、 17.2° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク；

(2) 4.5° 、 8.9° 、 10.5° 、 17.1° 、 17.9° 、 18.3° 、 20.6° 、 22.5° 、 23.9° 、および 27.5° で示される特徴的な回折ピーク；または

(3) 5.9° 、 11.7° 、 14.4° 、 17.6° 、 18.6° 、 21.6° 、 23.6° 、 23.9° 、 25.0° 、および 28.4° で示される特徴的な回折ピークを含む。

【0074】

好ましくは、前記フマル酸塩の結晶形体は、下記 (1) ~ (3)：

(1) 表 1 で実質的に示される XRPD データ；および／または図 2 で実質的に示される XRPD パターン；

(2) 表 2 で実質的に示される XRPD データ；および／または図 5 で実質的に示される XRPD パターン；および

(3) 表 3 で実質的に示される XRPD データ；および／または図 8 で実質的に示される XRPD パターン

のいずれか 1 つから選択される XRPD データおよび／または XRPD パターンを有する。

【0075】

特に、 $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ の回折角で表されるフマル酸塩の結晶形体 A の X 線粉末回折パターンは、少なくとも：

7.0° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク；

5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク；または

5.5° 、 7.0° 、 9.2° 、 10.6° 、 13.9° 、 15.7° 、 17.2° 、 18.4° 、 21.8° 、および 24.1° で示される特徴的な回折ピーク

を含む。

【0076】

特に好ましくは、前記フマル酸塩の結晶形体は、表 1 で実質的に示される XRPD データ；および／または図 2 で実質的に示される XRPD パターンを有する。

【0077】

10

20

30

40

50

さらに、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 A の D S C 曲線は、254.6℃で吸熱ピークを示す。

【0078】

さらに、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 A は、室温から180℃に加熱すると2.50%の重量損失を示す。

【0079】

好ましくは、上記に記載のフマル酸塩の結晶形体 A は、図3で実質的に示される D S C および T G A 曲線を有する。

【0080】

本発明に記載のフマル酸塩の結晶形体 A は、比較的高い結晶化度および比較的高い融点、その遊離塩基より水および F a S S I F 中への高い溶解性、ならびに F a S S I F および F e S S I F 中への同様の溶解性、すなわち、食事の影響のより低いリスクを有する。さらに、予想外なことに、前記フマル酸塩の結晶形体 A は、その遊離塩基と比較して低い吸湿性を示し、前記結晶形体は、水分の吸収後に何ら変化せずに安定である。同時に、前記フマル酸塩の結晶形体 A は、高い湿度および光照射の条件下でその遊離塩基より優れた物理化学的安定性を示す。

10

【0081】

本発明はまた、上記フマル酸塩の結晶形体 A の製造方法であって、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを、反応溶媒中でフマル酸と反応させることを含み、前記反応溶媒は、有機溶媒または前記有機溶媒の水溶液である方法を提供する。

20

【0082】

本発明の製造方法によれば、原料としての「5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン」は、商業的に入手可能な粗生成物であってもよく、あるいは、特に好ましくは、C N 1 0 6 8 1 0 5 3 6 の実施例 1 7 の方法に従って製造された5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンであってもよい。本発明に記載の有機溶媒は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンとフマル酸との反応を行い、フマル酸塩の結晶形体 A を得ることができれば、特に限定されるものではない。好ましくは、前記有機溶媒は、極性有機溶媒である。さらに好ましくは、前記有機溶媒は、アルコール、ケトン、ハロゲン化アルカン、エーテル、およびエステルの中の1つまたはそれ以上である。より好ましくは、前記有機溶媒は、C₁-C₅直鎖または分岐鎖アルカノール、アセトン、T H F、酢酸エチル、ジクロロメタン、およびクロロホルムのうちの1つまたはそれ以上であって、前記C₁-C₅直鎖または分岐鎖アルカノールは、好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノール、またはイソプロパノールである。より好ましくは、前記有機溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、ジクロロメタン、およびクロロホルムのうちの1つまたはそれ以上である。

30

40

【0083】

好ましくは、前記方法は、フマル酸を、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンに混合するためにゆっくり滴下して加えることをさらに含む。

【0084】

好ましくは、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタ

50

ン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンは、20℃から前記反応溶媒が還流する温度まででフマル酸と反応させる。

【0085】

好ましくは、前記方法は、フマル酸と反応させる前に5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを溶解させることをさらに含む。

【0086】

好ましくは、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを溶解させるために用いられる溶媒は、第1の溶媒および第2の溶媒を含み、前記第1の溶媒は、ケトン、エーテル、エステル、およびアルコールのうちの1つまたはそれ以上であり、好ましくは、1つまたはそれ以上のアルコールであり、さらに好ましくは、前記第1の溶媒は、C₁-C₅直鎖および分岐鎖アルカノールのうちの1つまたはそれ以上であり、より好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノール、およびイソプロパノールのうちの1つまたはそれ以上であり、ならびに前記第2の溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、または両方の組み合わせである。

【0087】

前記第1の溶媒の前記第2の溶媒に対する混合体積比は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを溶解させることができる限り特に限定されない。好ましくは、前記第1の溶媒の前記第2の溶媒に対する混合体積比は、1:(1~10)、好ましくは、1:(1~3)、最も好ましくは、1:1であり、一方、特に理想的な組み合わせは、前記第1の溶媒として用いられるメタノール、エタノール、プロパノール、およびイソプロパノール、ならびに前記第2の溶媒として用いられるジクロロメタン、クロロホルム、または両方の組み合わせのうちの1つまたはそれ以上を含む。

【0088】

さらに好ましくは、前記方法は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを溶解させた後に、得られた溶液を濾過し、これにより5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン中の不純物を除去して、高品質で高純度のフマル酸塩の結晶形体Aの形成を確保することをさらに含む。

【0089】

さらに好ましくは、前記方法は、フマル酸と反応させる前に5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを溶解させるために用いられた溶媒を蒸発させることをさらに含む。

【0090】

さらに好ましくは、前記方法は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンをフマル酸と反応させた後に、前記反応系を10℃~35℃の温度まで冷却し、好ましくは、20℃~30℃の温度まで冷却することをさらに含む、これにより前記フマル酸塩の結晶形体Aを十分に沈殿させることができる。

【0091】

本発明の特に好ましい様式として、前記方法は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを溶媒中に溶解させることを含み、前記溶媒は、第1の溶媒および第2の溶媒の混合物であり、前記第1の溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、またはイソプロパノールであり、前記第2の溶媒は、ジクロロメタンまたはクロロホルムであり、ならびに前記第1の溶媒の前記第2の溶媒に対する体積比は、1:(1~3)である。

【0092】

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを溶解させるために用いられた溶媒は、フマル酸塩の結晶形体Aが安定して形成されることを確保するために、蒸発して除去される。

10

【0093】

フマル酸は、上記に記載の溶媒が蒸発して除去された後に、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンにゆっくり滴下して加えられ、これにより両方が、メタノール、エタノール、プロパノール、またはイソプロパノールである溶媒中で20℃の反応温度から前記溶媒が還流する温度までで反応することができる。

【0094】

前記反応系は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンをフマル酸と反応させた後に、20℃~30℃まで冷却され、これにより前記フマル酸塩の結晶形体Aを十分に沈殿させることができる。

20

【0095】

上記に記載の製造方法により、前記フマル酸塩の結晶形体Aは、本発明における結晶の質を確保するために繰り返し、安定して、効率的に調製することができる。

【0096】

本発明の別の目的は、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、またはアジピン酸塩のうちの少なくとも1つの治療上の有効量を含む医薬組成物を提供することである。

30

【0097】

好ましくは、前記医薬組成物は、医薬的に許容される補助剤をさらに含み、前記医薬的に許容される補助剤には、担体、希釈剤、および賦形剤のうちの1つまたはそれ以上が含まれる。

【0098】

「医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤のうちの少なくとも1つ」は、当業者によって容易に選択することができ、望ましい投与様式によって決定されうる。適する投与様式の例示的な例として、経口、経鼻、非経口、局所、経皮、および経直腸様式が含まれる。

40

【0099】

本発明の医薬組成物は、当業者によって適当であるとされる医薬形態のいずれであってもよい。適する医薬形態には、固形、半固形、液体、または凍結乾燥製剤、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、座薬、懸濁液、リポソーム、およびスプレーが含まれる。

【0100】

本発明の別の目的は、キットを提供することである。前記キットは、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1, 3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを含む。

50

ール) - N - (5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - ール) ピリジン - 2 - ール) ピリミジン - 2 - アミンのフマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、またはアジピン酸塩のうちの少なくとも1つ、および他の生物学的活性物質のうちの1つまたはそれ以上を含む。好ましくは、前記キットは、医薬的に許容される補助剤をさらに含む。より好ましくは、前記医薬的に許容される補助剤には、担体、希釈剤、および賦形剤のうちの少なくとも1つが挙げられる。

【0101】

好ましくは、前記他の生物学的活性物質には、以下に限定されないが、抗癌薬、免疫抑制剤、抗ウイルス薬などが含まれる。

【0102】

好ましくは、前記他の生物学的活性物質には、アルキル化剤、抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬、白金錯体薬、抗悪性腫瘍性抗生物質、天然由来の抗悪性腫瘍薬、抗腫瘍性ホルモン薬、VEGFRまたはEGFR阻害剤、抗悪性腫瘍抗体薬、mTOR阻害剤、脳腫瘍を治療するための薬剤などが含まれる。

【0103】

好ましくは、前記アルキル化剤には、シクロホスファミド、イホスファミド、チオテパ、セムスチン、メクロレタミン塩酸塩、ブスルファン、クロランブシル、メルファラン、ニトロカファン、ホルミルメルファラン、カルムスチン、ロムスチン、アルトレタミン、ジブロモマンニトール、テモゾロマイドなどが含まれる。前記抗悪性腫瘍性代謝拮抗薬には、シタラビン、フルオロウラシル、メトトレキサート、ヒドロキシ尿素、テガフル、メイソインジゴ、メルカプトプリンなどが含まれる。前記白金錯体薬は、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンなどである。前記抗悪性腫瘍性抗生物質には、アクチノマイシンD、マイトマイシン、ドキシソルビシン、ピンヤンマイシン、エピルビシン、ピラルビシン、ダウノルビシン、プレオマイシンなどが含まれる。前記天然由来の抗悪性腫瘍薬には、ホモハリントニンおよびその誘導体、ビンクリスチンおよびその誘導体、ヒドロキシカンブトテシンおよびその誘導体、エトポシドおよびその誘導体、ビンデシンおよびその誘導体、ビンブラスチンおよびその誘導体、ビノレルビン酒石酸塩、タキソールおよびその誘導体、コルヒチンおよびその誘導体、エレメンおよびその誘導体などが含まれる。前記抗腫瘍性ホルモン薬には、アミノグルテチミド、タモキシフェン、デキサメタゾン、デュタステリド、フルタミド、ゴナドレリン、ロイプロリド酢酸塩、レトロゾールなどが含まれる。前記VEGFRまたはEGFR阻害剤には、スニチニブ、ソラフェニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、バンデタニブ、パゾパニブ、ラパチニブ、ラパチニブ、アフアチニブ、ムブリチニブ、ダサチニブ、ネラチニブなどが含まれる。前記抗悪性腫瘍抗体薬には、トラスツズマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、イピリムマブ、オファツムマブ、ラムシルマブなどが含まれる。前記mTOR阻害剤には、エベロリムス、シロリムス、ゾタロリムスなどが含まれる。前記脳腫瘍を治療するための薬剤には、テモゾロマイドなどが含まれる。

【0104】

さらに好ましくは、CDK4/6阻害剤の塩は、脳腫瘍の治療における理想的な効果を得るために、テモゾロマイドと組み合わせて用いられる。

【0105】

本発明はまた、サイクリン依存性キナーゼの阻害に反応する疾患の治療剤の製造における化合物の塩(CDK4/6阻害剤とも呼ばれる)、医薬組成物またはキットの使用；ならびにCDK4/6阻害剤の塩形態または医薬組成物を用いるサイクリン依存性キナーゼの阻害に反応する疾患の治療方法を提供する。

【0106】

好ましくは、前記疾患には、以下に限定されないが、脳腫瘍、乳癌、泌尿生殖器癌、肺癌、胃腸癌、類表皮癌、メラノーマ、卵巣癌、膵癌、神経芽細胞腫、頭頸部癌または膀胱癌、白血病、肥厚化、胃癌、大腸癌、喉頭癌、リンパ系癌、泌尿生殖器癌、骨癌、前立腺癌、小細胞肺癌、神経膠腫癌、結腸直腸癌、腎癌、上皮癌、肝癌、食道癌、造血系癌、リ

10

20

30

40

50

ンパ腫、骨髄腫、濾胞性甲状腺癌；間葉系由来の腫瘍；中枢または末梢神経系の腫瘍；精上皮腫；奇形腫；骨肉腫；色素性乾皮症；角化棘細胞腫；濾胞性甲状腺癌；カポジ肉腫、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、および大細胞型B細胞リンパ腫が含まれる。

【0107】

好ましくは、前記間葉系由来の腫瘍は、線維肉腫または横紋筋肉腫である。前記中枢または末梢神経系の腫瘍は、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、またはシュワン腫である。

【0108】

本出願において、前記記載のCDK4／6阻害剤の塩の有効な量は、上記に記載の疾患を治療し、軽減し、または予防するために、患者に投与される。様々な公知の方法が、具体的な形態で適用することができるが、本発明において特に限定されるものではない。

【0109】

本明細書における「治療」または「軽減」は、本明細書に記載のCDK4／6阻害剤の塩または他の適合する活性成分の少なくとも1つを、それを必要とする対象（例えば、肺癌に罹っている対象）に投与することを意味する。

【0110】

本明細書における「有効な量」は、本明細書に記載のCDK4／6阻害剤の塩の量であって、この量は、対象における（上記で定義される）疾患または障害を効果的に「治療する」ことができる量を意味する。

【0111】

本発明において、「組み合わせ製品」（または「キット」）は、全ての構成成分を含む製剤（いわゆる、規定の組み合わせ製品）および相互に別々の構成成分を含む組み合わせ製品のパッケージを意味するだけでなく、これらの構成成分が同一疾患を予防し、および／または治療するために用いられる限り、同時にまたは連続して適用される別々の構成成分をも意味する。

【図面の簡単な説明】

【0112】

【図1】図1は、CD3ODにおけるフマル酸塩の結晶形体Aの¹H-NMRスペクトルを示す。

【図2】図2は、フマル酸塩の結晶形体AのXRPDパターンを示し、横軸の「位置[° 2シータ]（銅（Cu））」は、「位置（2θ）（°）（銅（Cu））」、すなわち、（°）によって表される2θ角を意味し、「カウント」は、回折パターンの強度を示す（以下、同一）。

【図3】図3は、フマル酸塩の結晶形体AのDSCおよびTGA曲線を示し、横軸は、「温度（℃）」を示し、左の縦軸は、「重量（％）」を表し、右の縦軸は、「熱流量（W／g）」を表す（以下、同一）。

【図4】図4は、CD3ODにおけるフマル酸塩の結晶形体Bの¹H-NMRを示す。

【図5】図5は、フマル酸塩の結晶形体BのXRPDパターンを示す。

【図6】図6は、フマル酸塩の結晶形体BのDSCおよびTGA曲線を示す。

【図7】図7は、CD3ODにおけるフマル酸塩の結晶形体Cの¹H-NMRを示す。

【図8】図8は、フマル酸塩の結晶形体CのXRPDパターンを示す。

【図9】図9は、フマル酸塩の結晶形体CのDSCおよびTGA曲線を示す。

【図10】図10は、CD3Clにおけるフマル酸塩の結晶形体Aの¹H-NMRを示す。

【図11】図11は、フマル酸塩の結晶形体AのXRPDパターンを示す。

【図12】図12は、フマル酸塩の結晶形体AのDSCおよびTGA曲線を示す。

【図13】図13は、CD3Clにおけるフマル酸塩の結晶形体Bの¹H-NMRを示す。

【図14】図14は、フマル酸塩の結晶形体BのXRPDパターンを示す。

【図 15】図 15 は、フマル酸塩の結晶形体 B の D S C および T G A 曲線を示す。

【図 16】図 16 は、C D ₃ O D におけるアジピン酸塩の結晶形体 A の ¹ H - N M R を示す。

【図 17】図 17 は、アジピン酸塩の結晶形体 A の X R P D パターンを示す。

【図 18】図 18 は、アジピン酸塩の結晶形体 A の D S C および T G A 曲線を示す。

【図 19】図 19 は、遊離アミンの結晶形体 A の X R P D パターンを示す。

【図 20】図 20 は、遊離アミンの結晶形体 A の D S C および T G A 曲線を示す。

【図 21】図 21 は、C D C l ₃ におけるコハク酸塩の結晶形体 A の ¹ H - N M R を示す。

【図 22】図 22 は、コハク酸塩の結晶形体 A の X R P D パターンを示す。

【図 23】図 23 は、コハク酸塩の結晶形体 A の D S C および T G A 曲線を示す。

【図 24】図 24 は、C D ₃ O D におけるメタンスルホン酸塩の結晶形体 A の ¹ H - N M R を示す。

【図 25】図 25 は、メタンスルホン酸塩の結晶形体 A の X R P D パターンを示す。

【図 26】図 26 は、メタンスルホン酸塩の結晶形体 A の D S C および T G A 曲線を示す。

【図 27】図 27 は、塩酸塩の結晶形体 B の X R P D パターンを示す。

【図 28】図 28 は、塩酸塩の結晶形体 B の D S C および T G A 曲線を示す。

【図 29】図 29 は、D V S 試験前後におけるフマル酸塩の結晶形体 B の X R P D 比較パターンを示す。

【図 30】図 30 は、D V S 試験前後におけるフマル酸塩の結晶形体 A の X R P D 比較パターンを示す。

【図 31】図 31 は、D V S 試験前後におけるコハク酸塩の結晶形体 A の X R P D 比較パターンを示す。

【図 32】図 32 は、D V S 試験前後におけるアジピン酸塩の結晶形体 A の X R P D 比較パターンを示す。

【図 33】図 33 は、D V S 試験前後における塩酸塩の結晶形体 A の X R P D 比較パターンを示す。

【図 34】図 34 は、D V S 試験前後におけるメタンスルホン酸塩の結晶形体 A の X R P D 比較パターンを示す。

【0113】

本実施態様を実施するための具体的な形態

本発明は、具体的な例とともに下記にさらに記載される。これらの実施例は、本発明を例示するためにのみ用いられ、本発明の範囲を限定するために用いられないものと理解されるべきである。明らかに、記載される実施例は、本発明の例の一部に過ぎず、全ての例ではない。本発明の例に基づいて、創造的な工夫をせずに当業者によって得られる全ての他の例が本発明の範囲に含まれる。

【実施例】

【0114】

実施例 1

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩(結晶形体 A)の製造

10

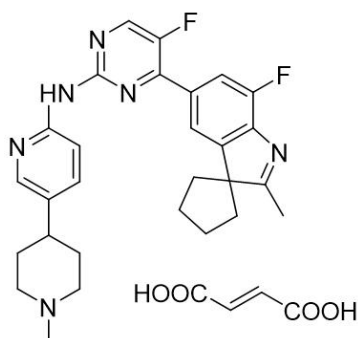
20

30

40

50

【化 8】



10

ジクロロメタン（22.0体積）およびエタノール（22.0体積）を、室温で窒素ガスの保護下において反応ケトルに入れ、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン（2.070kg）を攪拌しながら加え、該温度を30℃～40℃まで上げ、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンが完全に溶解するまで攪拌し、該温度を室温に下げ、該溶液を使用するための溶媒タンクに移した。窒素ガスの保護下において、該溶液を、微多孔フィルターに通して濾過し、攪拌しながら反応ケトルに移し、ジクロロメタンおよびエタノールを大気圧で蒸発して除去し、該反応ケトルの温度を80±5℃に保ち、フマル酸（1.0当量）のエタノール溶液（12体積）を、微多孔フィルターに通して該反応ケトルに滴下してゆっくり加え、温度を保ちながら終夜攪拌した。続いて、該温度を20℃～30℃まで下げ、該混合物を少なくとも1時間攪拌し続け、遠心分離し、次いで該濾過ケーキを収集した。該濾過ケーキを真空オーブンに置き、終夜乾燥させて、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩の結晶形体Aの1.605kgを得た（収率63.6%）。

20

30

【0115】

¹H-NMRは、前記結晶形体がモノフマル酸塩であることを示す（図1）。XRPDパターンを図2に示し、XRPDデータを表1に示す。DSCデータは、254.6℃に加熱すると吸熱ピークが出現することを示す。TGAデータは、室温から180℃に加熱すると2.50%の重量損失があることを示す（図3）

表1：フマル酸塩の結晶形体AのX線粉末回折データ

40

50

【表 1】

2θ (°)	高さ[cts]	相対強度[%]
5.5	507.2	20.3
5.9	344.0	13.8
7.0	617.6	24.8
9.2	593.5	23.8
10.6	571.7	22.9
10.9	422.6	16.9
13.0	241.5	9.7
13.9	2056.4	82.4
14.6	417.5	16.7
15.7	501.5	20.1
16.0	321.9	12.9
16.4	297.2	11.9
17.2	433.7	17.4
17.6	319.6	12.8
18.4	661.7	26.5
18.6	579.3	23.2
19.1	379.9	15.2
20.9	319.0	12.8
21.8	1299.5	52.1
24.1	2494.3	100.0
24.9	263.3	10.6
25.9	342.6	13.7
26.6	454.3	18.2
27.0	288.5	11.6
30.8	236.4	9.5

10

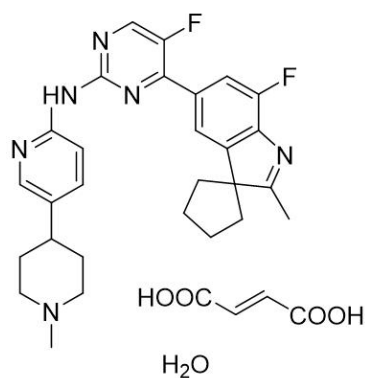
20

【0116】

実施例 2

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩(結晶形体B)の製造

【化9】



40

349.7 mgの5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを計りとり、20 mLのガラス製フラスコに入れ、5 mLのTHFを加え、次いでTHF(3.75 mL)溶液(83.4 mgのフマル酸を含む)を、該ガラス製フラスコに滴下して加え、該生じた混合物を室温で4日間攪拌し、遠心分離して固形物を分離し、得られた固形物を50℃で1.5時間乾

50

燥させて、5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩(結晶形体B)を得た。

【0117】

¹H-NMRは、前記結晶形体がモノフマル酸塩であることを示す(図4)。該XRPDパターンを図5に示し、該XRPDデータを表2に示す。DSCデータは、254.4℃に加熱すると吸熱ピークが出現することを示す。TGAデータは、室温から130℃に加熱すると2.71%の重量損失があることを示す(図6)。

表2: フマル酸塩の結晶形体BのX線粉末回折データ

【表2】

10

2θ (°)	高さ[cts]	相対強度[%]
4.5	885.8	100.0
8.9	229.0	25.9
10.5	272.8	30.8
14.5	181.2	20.5
15.9	192.7	21.8
17.1	205.0	23.1
17.9	213.0	24.1
18.3	389.3	44.0
20.6	541.1	61.1
21.7	106.6	12.0
22.5	295.6	33.4
23.9	421.0	47.5
24.8	159.9	18.1
25.9	119.9	13.5
27.5	267.5	30.2
31.4	118.6	13.4

20

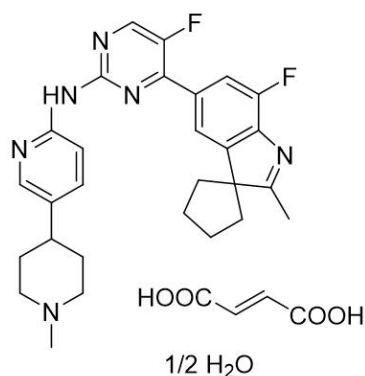
【0118】

実施例3

30

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのフマル酸塩(結晶形体C)の製造

【化10】



40

349.7 mgの5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを計りとり、20 mLのガラス製フラスコに入れ、5 mLのイソプロパノール/水(19:1)を加え、次いでイソプロパノール/水(19:1; 3.75 mL)溶液(83.4 mgのフマル酸を含む)を、該ガ

50

ラス製フラスコに滴下して加え、生じた混合物を室温で4日間攪拌し、遠心分離して、固形物を分離させ、得られた固形物を50℃で1.5時間乾燥させて、フマル酸塩の結晶形体Cを得た。

【0119】

¹H-NMRは、前記結晶形体がモノフマル酸塩であることを示す(図7)。該XRPDパターンを図8に示し、該XRPDデータを表3に示す。DSCデータは、240.2℃に加熱すると吸熱ピークが出現し始めることを示す。TGAデータは、室温から130℃に加熱すると1.95%の重量損失を生じることを示す(図9)。

表3：フマル酸塩の結晶形体CのX線粉末回折データ

【表3】

2θ (°)	高さ[cts]	相対強度[%]
5.9	1000.9	100.0
11.7	121.2	12.1
14.4	286.6	28.6
17.6	195.8	19.6
18.6	634.9	63.4
21.6	152.0	15.2
23.6	287.7	28.8
23.9	267.4	26.7
25.0	147.9	14.8
28.4	138.3	13.8

10

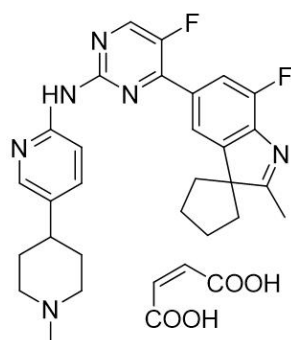
20

【0120】

実施例4

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのマレイン酸塩(結晶形体A)の製造

【化11】



30

3.5mgの5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンおよび8.4mgのマレイン酸を計りとり、5mLのガラス製フラスコに入れ、1mLのTHFを加え、生じた混合物を室温で4日間攪拌し、遠心分離にかけ、次いで該固形物を50℃で5時間乾燥させて、4.0mgのフマル酸塩の結晶形体Aを得た(収率92.5%)。

40

【0121】

¹H-NMRは、前記結晶形体がモノマレイン酸塩であることを示す(図10)。該XRPDパターンを図11に示し、該XRPDデータを表4に示す。DSCデータは、188.3℃に加熱すると吸熱ピークが出現することを示す。TGAデータは、室温から130℃に加熱すると3.48%の重量損失を生じることを示す(図12)。

表4：フマル酸塩の結晶形体AのX線粉末回折データ

50

【表 4】

2θ (°)	高さ[cts]	相対強度[%]
7.3	187.3	38.1
7.8	469.9	95.6
9.0	491.6	100.0
13.6	101.6	20.7
15.7	268.9	54.7
17.9	165.1	33.6
18.5	181.3	36.9
20.7	106.3	21.6
22.7	272.7	55.5
24.1	111.2	22.6
26.8	82.2	16.7

10

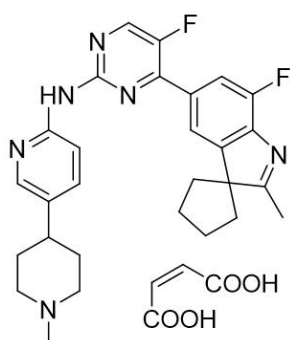
【0122】

実施例 5

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのマレイン酸塩(結晶形体B)の製造

【化12】

20



353.5mgの5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを計りとり、20mLのガラス製フラスコに入れ、5mLのIPA/H₂O(19:1、v/v)を加え、IPA/H₂O(19:1、v/v; 3.75mL)溶液(83.7mgのマレイン酸を含む)を、ガラス製フラスコに滴下して加え、生じた混合物を室温で4日間攪拌し、遠心分離にかけ、次いで該固形物を50℃で5時間乾燥させて、405.1mgのフマル酸塩の結晶形体Bを得た(収率92.7%)。

30

【0123】

¹H-NMRは、前記結晶形体がモノマレイン酸塩であることを示す(図13)。該XRPDパターンを図14に示し、該XRPDデータを表5に示す。DSCデータは、216.6℃に加熱すると吸熱ピークが出現することを示す。TGAデータは、室温から130℃に加熱すると3.61%の重量損失を生じることを示す(図15)。

40

表5: フマル酸塩の結晶形体BのX線粉末回折データ

50

【表 5】

2θ (°)	高さ[cts]	相対強度[%]
5.7	2475.2	100.0
8.5	322.4	13.0
11.4	253.9	10.3
13.7	677.5	27.4
14.1	425.5	17.2
17.2	465.2	18.8
17.6	802.0	32.4
17.9	1711.9	69.2
18.9	1124.1	45.4
20.5	326.0	13.2
21.9	465.5	18.8
22.4	324.3	13.1
22.9	298.8	12.1
23.6	1240.8	50.1
23.8	797.8	32.2
24.8	647.1	26.1
26.1	247.5	10.0
26.5	387.8	15.7
26.8	407.5	16.5

10

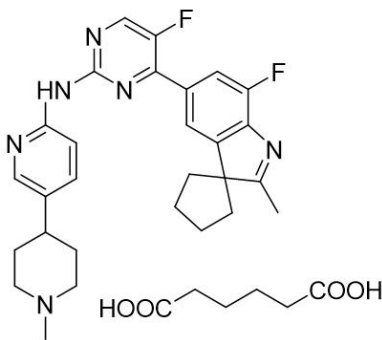
20

【0124】

実施例 6

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのアジピン酸塩(結晶形体A)の製造

【化13】



30

350.6mgの5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを計りとり、20mLのガラス製フラスコに入れ、5mLのTHFを加え、105.4mgのアジピン酸を含むテトラヒドロフラン溶液(3.75mL)を、該ガラス製フラスコに滴下して加え、生じた混合物を室温で4日間攪拌し、次いで遠心分離して固形物を分離させ、得られた固形物を50℃で5時間乾燥させて、362.4mgのアジピン酸塩の結晶形体Aを得た(収率79.5%)。

40

【0125】

¹H-NMRは、前記結晶形体がモノアジピン酸塩であることを示す(図16)。該XRPDパターンを図17に示し、該XRPDデータを表6に示す。DSCデータは、171.8℃に加熱すると吸熱ピークが出現することを示す。TGAデータは、室温から130

50

℃に加熱すると0.95%の重量損失を生じることを示す（図18）。

表6：アジピン酸塩の結晶形体AのX線粉末回折データ

【表6】

2θ (°)	高さ[cts]	相対強度[%]
4.3	1310.5	47.0
8.5	283.3	10.2
13.0	226.3	8.1
15.3	282.7	10.1
15.7	436.1	15.6
15.9	391.6	14.0
18.2	327.3	11.7
19.4	275.9	9.9
19.9	357.1	12.8
20.5	269.9	9.7
21.7	2790.8	100.0
28.2	913.2	32.7

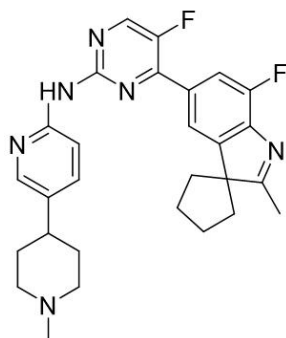
10

【0126】

比較実施例1

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-
インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-
2-イル)ピリミジン-2-アミン（結晶形体A）の製造

【化14】



30

300 gの5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミン（CN106810536の実施例17の方法に従って製造）および3 Lのテトラヒドロフランを、10 Lの反応ケトルに入れ、該反応ケトルを、固形物が完全に溶解するまで70℃に加熱し、該反応を還流下で1時間行い、次いで固形物が沈殿する温度までゆっくり冷却し、生じた沈殿物を濾過し、該濾過ケーキをn-ヘキサンで洗浄し、赤外線ランプで乾燥させて、260 gの淡黄色の固形物、すなわち遊離アミンの結晶形体Aを得た（収率86.66%）。

40

【0127】

XRPDパターンを図19に示し、XRPDデータを表7に示す。DSCデータは、222.0℃に加熱すると吸熱ピークが出現することを示す。TGAデータは、室温から150℃に加熱すると1.71%の重量損失を生じることを示す（図20）。

表7：遊離アミンの結晶形体A

50

【表 7】

2θ (°)	高さ[cts]	相対強度[%]
5.5	649.9	88.9
10.9	187.5	25.7
12.7	249.1	34.1
14.8	125.1	17.1
15.3	407.6	55.8
16.3	730.9	100.0
17.2	138.2	18.9
17.8	172.2	23.6
18.7	83.9	11.5
21.8	103.2	14.1
22.8	351.8	48.1
23.5	217.0	29.7
26.0	229.5	31.4
27.3	105.4	14.4
28.4	42.9	5.9
30.0	77.9	10.7
32.7	58.1	7.9
35.4	30.1	4.1
37.1	27.0	3.7

10

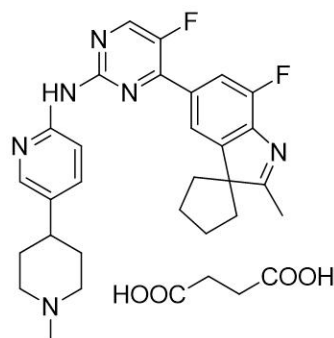
20

【0128】

実施例 7

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのコハク酸塩(結晶形体A)の製造

【化15】



30

351.6 mgの5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンおよび5 mLのアセトンを反応フラスコに入れ、磁気で攪拌し、次いで3.75 mLのアセトン溶液(85.1 mgのコハク酸を含む)を滴下して加え、室温で4日間攪拌した。反応混合液を遠心分離して固形物を分離し、該固形物を50℃で5時間乾燥させて、377.7 mgの固形物、すなわち、コハク酸塩の結晶形体Aを得た(収率86.5%)。

40

【0129】

¹H-NMRは、前記結晶形体がモノコハク酸塩であることを示す(図21)。該XRPDパターンを図22に示し、該XRPDデータを表8に示す。DSCデータは、192.3℃および235.9℃に加熱すると吸熱ピークが出現することを示す。TGAデータは、室温から130℃に加熱すると2.4%の重量損失を生じることを示す(図23)。

表8: コハク酸塩の結晶形体AのX線粉末回折データ

50

【表 8】

2θ (°)	高さ[cts]	相対強度[%]
5.4	964.3	87.7
8.0	72.4	6.6
9.5	451.7	41.1
10.1	432.1	39.3
12.3	219.2	19.9
13.4	417.6	38.0
13.9	460.9	41.9
14.8	258.0	23.5
15.5	120.9	11.0
16.0	487.2	44.3
17.7	281.0	25.6
18.6	420.7	38.2
19.0	231.8	21.1
19.4	167.6	15.2
20.3	249.4	22.7
21.1	676.5	61.5
22.1	229.1	20.8
23.8	155.3	14.1
24.3	1100.1	100.0
25.3	328.3	29.9
26.1	178.0	16.2
27.0	90.7	8.2
27.9	90.4	8.2
29.4	142.3	12.9
30.2	122.4	11.1

10

20

【0130】

比較実施例 2

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンのメタンスルホン酸塩(結晶形体A)の製造

61.1mgのメタンスルホン酸および305.3mgの5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを反応フラスコに入れ、10mLの酢酸エチルを加え、生じた混合物を室温で3日間攪拌し、遠心分離して固形物を分離し、該固形物を50℃で3時間乾燥させて、370.2mgの固形物、すなわち、メタンスルホン酸塩の結晶形体Aを得た(収率101.0%)。

40

【0131】

¹H-NMRは、前記結晶形体がモノメタンスルホン酸塩であることを示す(図24)。該XRPDパターンを図25に示し、該XRPDデータを表9に示す。DSCデータは、102.9℃に加熱すると広い吸熱ピークが出現することを示す。TGAデータは、室温から150℃に加熱すると11.07%の重量損失を生じることを示す(図26)。

表9:メタンスルホン酸塩の結晶形体AのX線粉末回折データ

50

【表 9】

2θ (°)	高さ[cts]	相対強度[%]
6.1	79.1	12.8
8.3	342.7	55.5
12.3	133.6	21.6
13.3	193.9	31.4
15.3	67.6	11.0
16.6	222.3	36.0
18.4	617.1	100.0
18.9	201.9	32.7
20.8	259.9	42.1
25.4	212.8	34.5
28.0	240.3	38.9

10

【0132】

比較実施例 3

5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンの塩酸塩(結晶形体B)の製造

20

【0133】

352.2mgの5-フルオロ-4-(7'-フルオロ-2'-メチルスピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール]-5'-イル)-N-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを計りとり、20mLのガラス製フラスコに入れ、5mLのTHFを加えた。60μLの塩酸を計りとり、3.75mLのTHFで希釈し、次いで得られた該酸溶液を遊離塩基の懸濁液に少しずつ加え、生じた混合物を室温で4日間攪拌し、遠心分離して固形物を分離し、該固形物を50℃で5時間乾燥させた。361.4mgの固形物を収集して、塩酸塩の結晶形体Bを得た(収率:83.3%)。

【0134】

該XRPDパターンを図27に示す。DSCデータは、281.9℃(開始温度)で融解する前に3つの吸熱ピークがあることを示す。TGAデータは、200℃前に5.5%の重量損失を生じることを示す(図28)。

30

【0135】

実験実施例 1

本実験実施例の目的は、本発明で得た様々なタイプの塩(塩形態とも称する)の溶解性を、比較実施例で調製した結晶形体/塩形態と比較することである。

【0136】

実験方法:溶解試験を、水、絶食時人工腸液(FaSSIF)および摂食時人工腸液(FeSSIF)を含む3つの溶媒中に行い、本発明の塩の溶解性を評価した。

【0137】

前記実験において、前記試料および溶媒を、遠心分離管内で混合し(最初の供給量は10mg/mLであった)、次いで該遠心分離管を密封し、25rpmの回転速度で回転ディスクに固定し、37℃で24時間回転し、混合した後、試料を採取した。該濁った試料を遠心分離し、濾過した上澄み物をHPLC濃度について測定した。該試料溶液が清澄になったら、得られた溶液の濃度を測定した。

40

【0138】

実験対象:遊離塩基の結晶形体A、フマル酸塩の結晶形体B、フマル酸塩の結晶形体A、フマル酸塩の結晶形体C、アジピン酸塩の結晶形体A、およびコハク酸塩の結晶形体A。

【0139】

50

実験結果：異なる塩形態および結晶形体の水、F a S S I F、およびF e S S I Fへの溶解性（表10～12を参照）

表10：異なる塩形態および結晶形体の水溶解性

【表10】

試料名	溶解性 (mg/ml)
遊離塩基の結晶形体A	0.075
フマル酸塩の結晶形体B	12.9
フマル酸塩の結晶形体A	6.3
フマル酸塩の結晶形体C	0.48
アジピン酸塩の結晶形体A	6.5
コハク酸塩の結晶形体A	7.5

10

【0140】

表10で示されるように、フマル酸塩の結晶形体B、フマル酸塩の結晶形体A、フマル酸塩の結晶形体C、アジピン酸塩の結晶形体A、およびコハク酸塩の結晶形体Aの水への溶解性は、それぞれ12.9mg/ml、6.3mg/ml、0.48mg/ml、6.5mg/ml、および7.5mg/mlであり、これらは、遊離塩基の結晶形体Aの水への溶解性（0.075mg/ml）より著しく高い。

表11：異なる塩形態および結晶形体のF a S S I F中への溶解性

【表11】

試料名	溶解性 (mg/ml)
遊離塩基の結晶形体A	0.19
フマル酸塩の結晶形体B	7.1
フマル酸塩の結晶形体A	7.6
フマル酸塩の結晶形体C	5.9
アジピン酸塩の結晶形体A	6.8
コハク酸塩の結晶形体A	6.4

20

表12：異なる塩形態および結晶形体のF e S S I F中への溶解性

【表12】

試料名	溶解性 (mg/ml)
遊離塩基の結晶形体A	10.2
フマル酸塩の結晶形体B	7.8
フマル酸塩の結晶形体A	8.0
フマル酸塩の結晶形体C	13.6
アジピン酸塩の結晶形体A	11.6
コハク酸塩の結晶形体A	10.7

30

【0141】

表11で示されるように、フマル酸塩の結晶形体B、フマル酸塩の結晶形体A、フマル酸塩の結晶形体C、アジピン酸塩の結晶形体A、およびコハク酸塩の結晶形体AのF a S S I F中の溶解性は、それぞれ遊離塩基の結晶形体AのF a S S I F中の溶解性（0.19mg/ml）より極めて高い。

40

【0142】

表12で示されるように、フマル酸塩の結晶形体B、フマル酸塩の結晶形体A、フマル酸塩の結晶形体C、アジピン酸塩の結晶形体A、コハク酸塩の結晶形体AのF e S S I F中への溶解性は、遊離塩基の結晶形体AのF e S S I F中の溶解性（10.2mg/ml）に相当し、上記に記載の塩の絶食時人工腸液（F a S S I F）中への溶解性は、摂食時人工腸液（F e S S I F）中への溶解性と同等であり、このことは、遊離塩基の結晶形体Aと比較して食事の影響のより低いリスクを示す。

50

【0143】

実験実施例 2

本実験実施例において、本発明で供される様々な塩形態の吸湿性を、比較実施例で調製した結晶形体／塩形態のものと比較した。

【0144】

上記実施例および比較実施例の代表的な塩および遊離塩基の水分吸着能を、吸湿性を比較するために、湿度が動的水分吸着（DVS）試験により25℃で80%RHに達したときに試験した。

【0145】

実験対象：遊離塩基の結晶形体A、フマル酸塩の結晶形体B、フマル酸塩の結晶形体A、アジピン酸塩の結晶形体A、コハク酸塩の結晶形体A、メタンスルホン酸塩の結晶形体A、および塩酸塩の結晶形体B。

10

【0146】

実験結果：実験結果を表13に示し、>15%は、高い吸湿性を示し、2%～15%は、吸湿性を示し、0.2%～2%は、わずかな吸湿性を示し、ならびに<0.2%は、ほぼ非吸湿性を示す。

表13：異なる塩形態および結晶形体の吸湿性

【表13】

試料名	吸湿性(%)	結晶形体の変化の有無
遊離塩基の結晶形体A	0.10	変化なし
フマル酸塩の結晶形体B	2.00	変化なし
フマル酸塩の結晶形体A	0.35	変化なし
アジピン酸塩の結晶形体A	0.22	変化なし
コハク酸塩の結晶形体A	0.33	変化なし
メタンスルホン酸塩の結晶形体A	12.02	変化
塩酸塩の結晶形体B	9.12	変化

20

【0147】

前記結果は、25℃/80%RHの条件下において、フマル酸塩の結晶形体B、フマル酸塩の結晶形体A、コハク酸塩の結晶形体A、およびアジピン酸塩の結晶形体Aの水分吸着能が0.10%～2.00%であることを示し（図29～34を参照）、これは、わずかな吸湿性および遊離塩基とほぼ同等であることを意味し、これらの試料の結晶形体は、DVS試験の前後で変化を示さず、前記の相当する試験条件下において優れた物理学的安定性を示すが、25℃/80%RHの条件下において、塩酸塩の結晶形体Bおよびメタンスルホン酸塩の結晶形体Aの水分吸着能は、それぞれ9.12%および12.02%であり、このことは吸湿性が比較的高く、これらの試料が、DVS試験後にアモルファスに変化したことを意味する。

30

【0148】

実験実施例 3

本実験実施例において、本発明によって提供される様々な塩形態の安定性を、比較実施例で調製した結晶形体／塩形態と比較した。

40

【0149】

実験方法：試料の適当な量をそれぞれ計りとり、固体状態安定性試験を評価するために、蓋の開いた容器内に4500ルクスの光照射、25℃/60%RHおよび40℃/75%RHの条件下で1週間置いた。1週間後、試験試料の純度をHPLCにより測定して、純度の変化を検出した。並行試験の3つの群を各試験条件について設定した。

【0150】

実験対象：遊離塩基の結晶形体A、フマル酸塩の結晶形体B、フマル酸塩の結晶形体A、フマル酸塩の結晶形体C、アジピン酸塩の結晶形体A、コハク酸塩の結晶形体A、およびメタンスルホン酸塩の結晶形体A。

50

実験結果：試験結果を表 1 4 に示す。

表 1 4：異なる塩形態および結晶形体の安定性

【表 1 4】

結晶形体	最初の純度(面積%)	試験条件	HPLC純度 1週間	
			面積%	最初の純度との比較%
遊離塩基の結晶形体 A	100.00	光照射 4500ルクス	99.28	99.3
		25℃/60%RH	100.0	100.0
		40℃/75%RH	99.92	99.9
フマル酸塩の結晶形体 B	99.91	光照射 4500ルクス	99.83	99.9
		25℃/60%RH	99.88	100.0
		40℃/75%RH	99.89	100.0
フマル酸塩の結晶形体 A	99.92	光照射 4500ルクス	99.89	100.0
		25℃/60%RH	99.89	100.0
		40℃/75%RH	99.88	100.0
フマル酸塩の結晶形体 C	99.48	光照射 4500ルクス	99.46	100.0
		25℃/60%RH	99.48	100.0
		40℃/75%RH	99.48	100.0
アジピン酸塩の結晶形体 A	99.90	光照射 4500ルクス	99.88	100.0
		25℃/60%RH	99.88	100.0
		40℃/75%RH	99.89	100.0
コハク酸塩の結晶形体 A	99.94	光照射 4500ルクス	99.90	100.0
		25℃/60%RH	99.90	100.0
		40℃/75%RH	99.90	100.00
メタンスルホン酸塩の結晶形体 A	99.81	光照射 4500ルクス	98.28	98.5
		25℃/60%RH	99.73	99.9
		40℃/75%RH	99.16	99.4

【0151】

表 1 4 で示されるように、遊離塩基の結晶形体 A、フマル酸塩の結晶形体 B、フマル酸塩の結晶形体 A、フマル酸塩の結晶形体 C、アジピン酸塩の結晶形体 A、コハク酸塩の結晶形体 A、およびメタンスルホン酸塩の結晶形体 A を 4 5 0 0 ルクスの光照射下で 1 週間置いた後、最初の純度と比較した H P L C 純度は、それぞれ 9 9 . 3 %、9 9 . 9 %、1 0 0 %、1 0 0 %、1 0 0 %、1 0 0 %、および 9 8 . 5 % であり、それゆえフマル酸塩の結晶形体 B、フマル酸塩の結晶形体 A、アジピン酸塩の結晶形体 A、コハク酸塩の結晶形体 A は、遊離アミンの結晶形体 A より安定性が高いが、メタンスルホン酸塩の結晶形体 A は、遊離アミンの結晶形体 A より安定性が低い。一方で、フマル酸塩の結晶形体 B、フマル酸塩の結晶形体 A、フマル酸塩の結晶形体 C、アジピン酸塩の結晶形体 A、およびコハク酸塩の結晶形体 A はまた、4 0 ℃ / 7 5 % R H で高い安定性を示し、これら全てが 1 週間置いた後に最初の純度と比較して 1 0 0 % の H P L C 純度を示すが、メタンスルホン酸塩の結晶形体 A の最初の純度と比較した H P L C 純度は、9 9 . 4 % であり、これにより 4 0 ℃ / 7 5 % R H の条件下において、フマル酸塩の結晶形体 B、フマル酸塩の結

晶形体 A、フマル酸塩の結晶形体 C、アジピン酸塩の結晶形体 A、およびコハク酸塩の結晶形体 A の安定性は、遊離塩基の安定性より優れているか、または同等であるが、メタンスルホン酸塩の結晶形体 A は、遊離塩基の結晶形体 A より安定性が低い。

【0152】

本発明に関連する装置の情報と方法

(1) X線粉末回折 (XRPD)

XRPD パターンを、PANalytical Empyrean および Bruker X線粉末回折分析装置を用いて反射モードにより収集した。XRPD 試験パラメータを表 15 で示した。

表 15：XRPD 試験パラメータ

【表 15】

パラメータ	PANalytical	PANalytical	Bruker
モート	Empyrean	X' Pert ³	D2 PHASER
X線	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha 1$ (Å):1.540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å):1.544426 $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$ 強度比:0.50	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha 1$ (Å):1.540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å):1.544426 $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$ 強度比:0.50	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha 1$ (Å):1.5406, $\text{K}\alpha 2$ (Å):1.54439 $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$ 強度比:0.50
X線チューブ [°] 設定	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA	30 kV, 10 mA
発散スリット	自動	1/8°	0.6 mm
走査モート [°]	連続	連続	連続
走査範囲 (°2θ)	3°~40°	3°~40°	3°~40°
走査のステップ [°] 長時間 (s)	17.8	46.7	0.1
走査のステップ [°] 長 (°2θ)	0.0167	0.0263	0.0201
走査時間	5分と30秒	5分と4秒	3分と27秒

【0153】

(2) 熱重量分析 (TGA) および示差走査熱量測定 (DSC)

TGA および DSC 曲線を、TA Q500/5000 熱重量分析計および TA Q200/2000 示差走査熱量計をそれぞれ用いて収集した。該試験パラメータを表 16 に記載する。

表 16：DSC および TGA 試験パラメータ

【表 16】

パラメータ	TGA	DSC
方法	線形加熱	線形加熱
試料トレイ	プラチナトレイ (オープン)	アルミニウムトレイ (カバー)
温度範囲	室温から目的の温度	25°C から目的の温度
走査速度 (°C/分)	10	
保護ガス	窒素ガス	

【0154】

(3) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

高速液体クロマトグラフを Agilent 1100 HPLC を用いて収集した。具体的な機器のパラメータおよび試験パラメータを表 17 に示した。

表 1 7：H P L C 純度試験パラメータ
【表 1 7】

パラメータ	設定値	
クロマトグラフのカラム	Phenomenex Gemini C18 110A (4.6 × 150 mm, 3 μm)	
移動相	A: 20 mmol NH ₄ Ac水溶液 (pH 9.0)	
	B: アセトリル	
グラジエント	時間(分)	B %
	0.0	35
	15.0	40
	25.0	100
	28.0	100
	28.1	35
	30.0	35
時間	30.0分	
流動時間後	3.0分	
流速	1.0ml/分	
注入体積	5 μl	
検出波長	272 nm	
カラム温度	40℃	
試料チャンパー温度	室温	
希釈溶液	アセトリル: 水 = 1:1	

【 0 1 5 5 】

(4) 溶液 N M R

溶液核磁気スペクトルを B r u k e r 4 0 0 M 核磁気共鳴装置を用いて収集した。

【 0 1 5 6 】

本発明は、上記の一般的な記載と具体的な実態態様で詳細に記載されているが、当業者にとってある程度の改変または改良が本発明に基づいて行うことができることは明らかである。それゆえ、本発明の精神から逸脱することのなく本発明に基づくこれらの改変または改良は、本発明によって請求される範囲に属するものである。

【 図 面 】

【 図 1 】

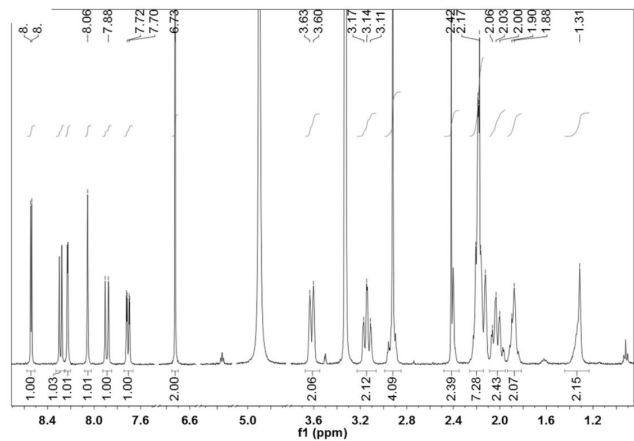


図 1

【 図 2 】

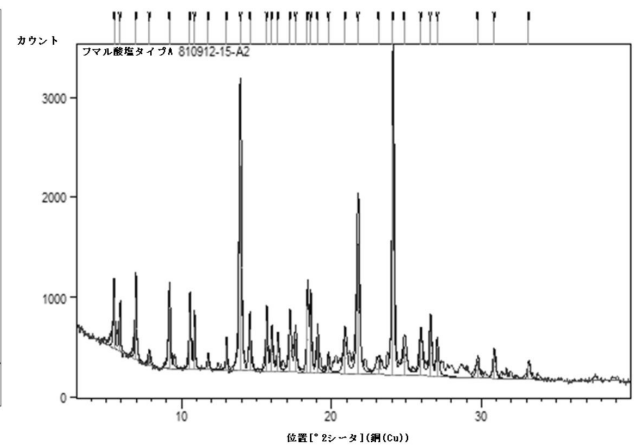


図 2

【図 3】

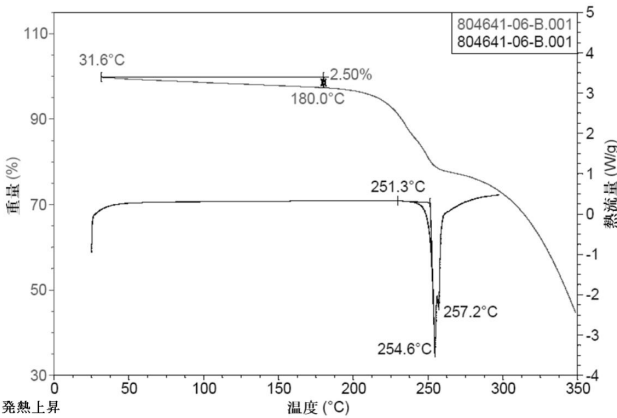


図 3

【図 4】

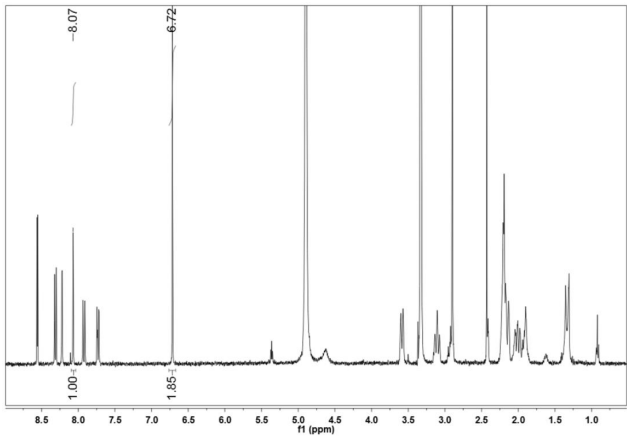


図 4

【図 5】

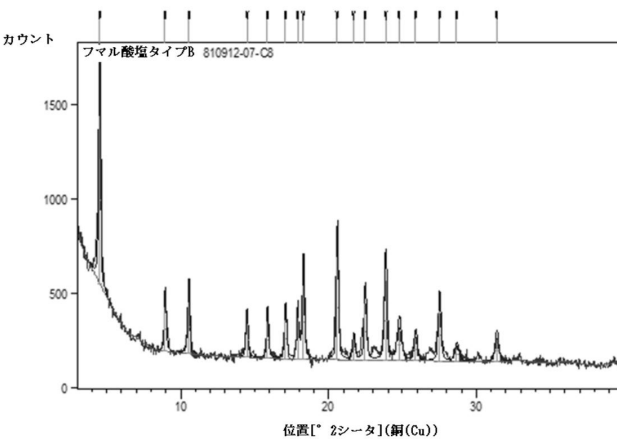


図 5

【図 6】

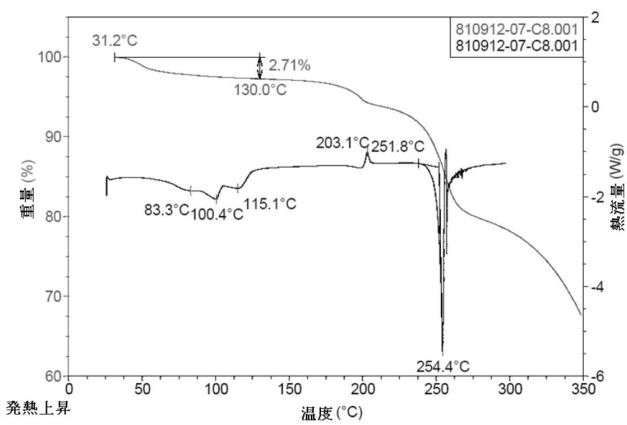


図 6

10

20

30

40

50

【図 7】

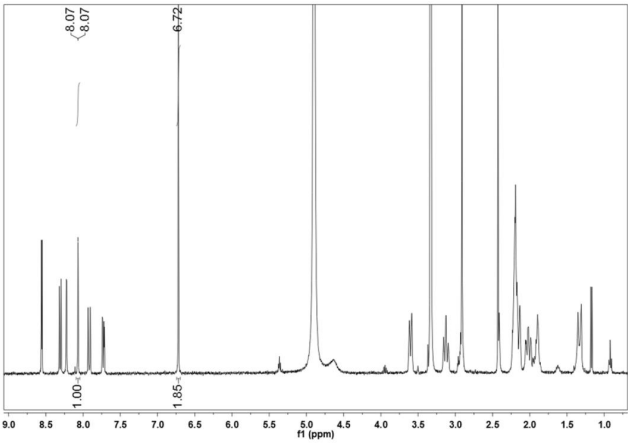


図 7

【図 8】

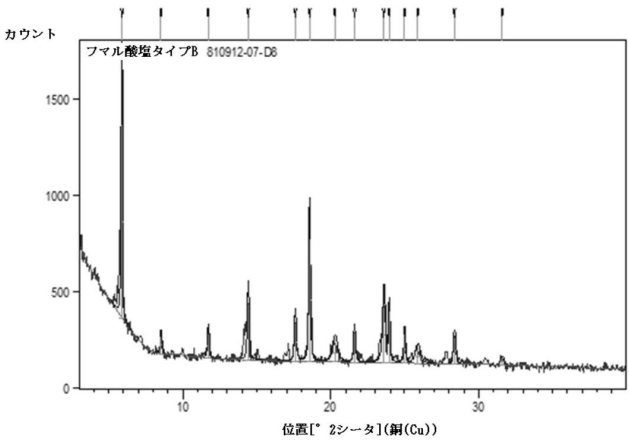


図 8

【図 9】

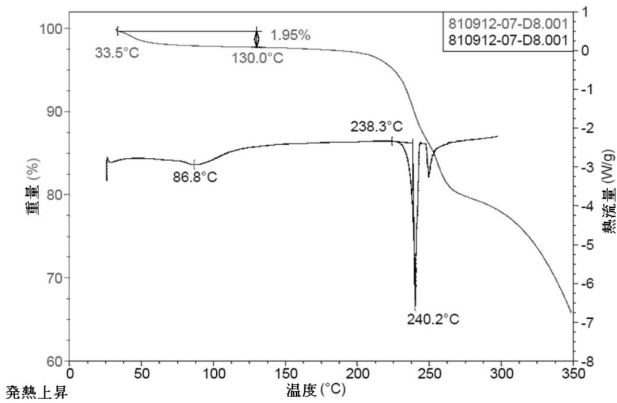


図 9

【図 10】

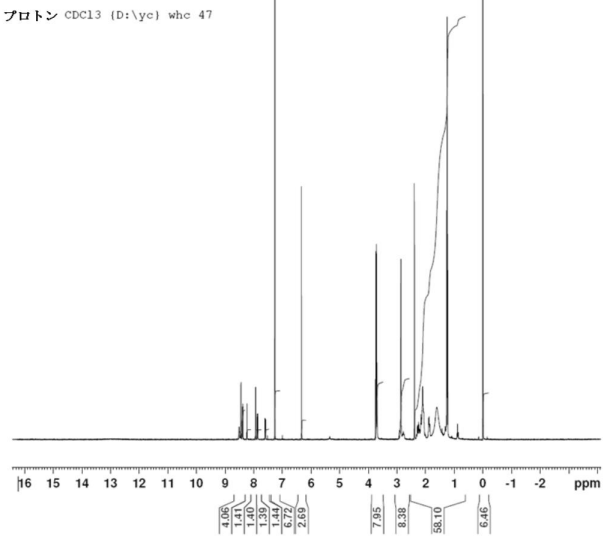


図 10

10

20

30

40

50

【図 1 1】

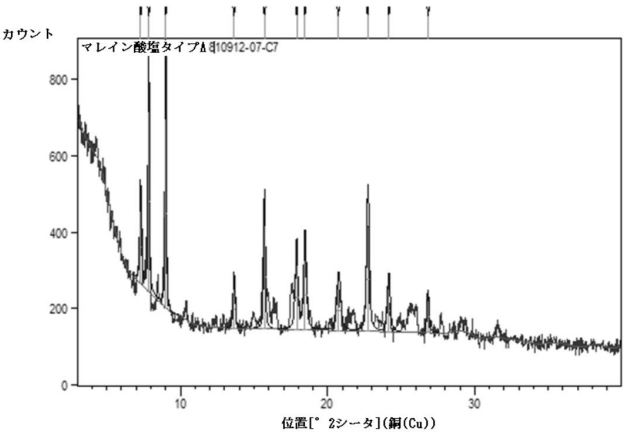


図 1 1

【図 1 2】

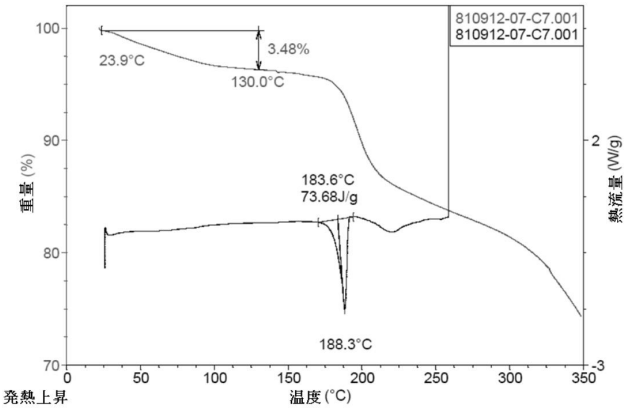


図 1 2

【図 1 3】

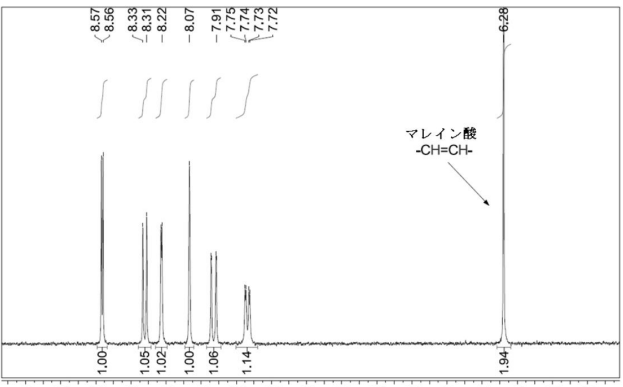


図 1 3

【図 1 4】

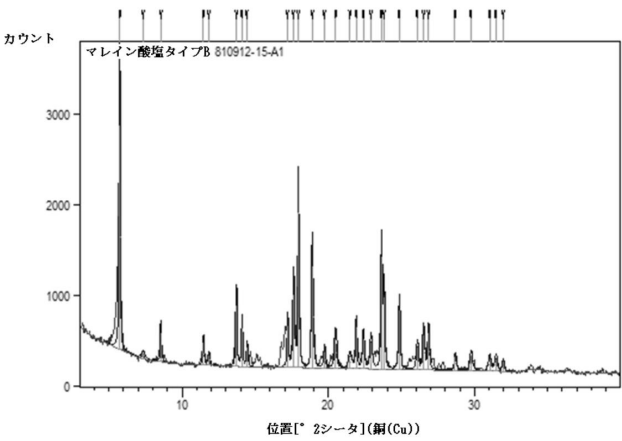


図 1 4

10

20

30

40

50

【図 15】

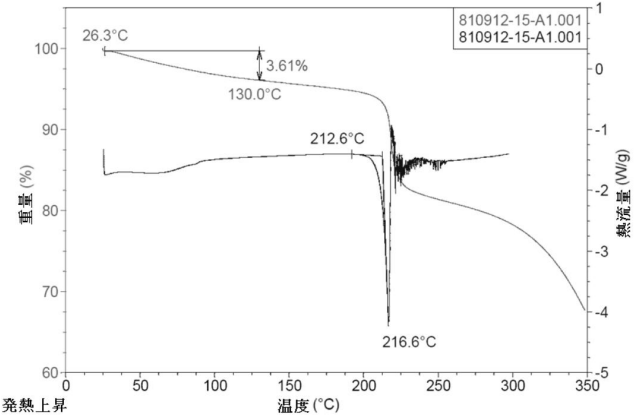


図 15

【図 16】

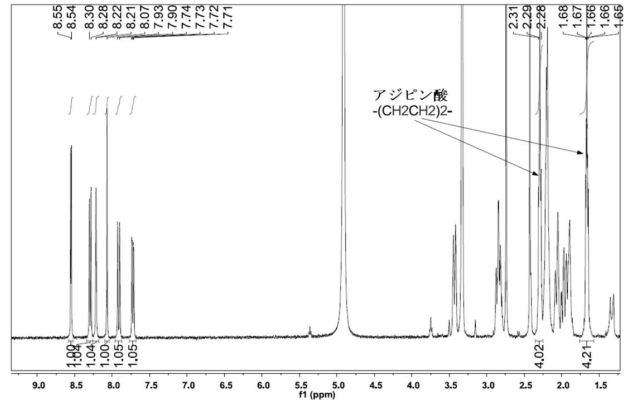


図 16

【図 17】

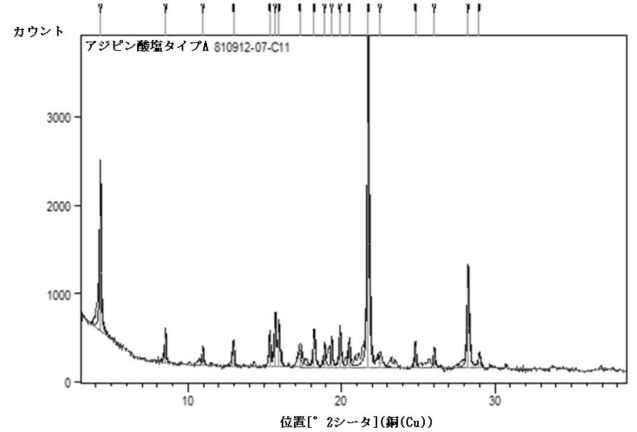


図 17

【図 18】

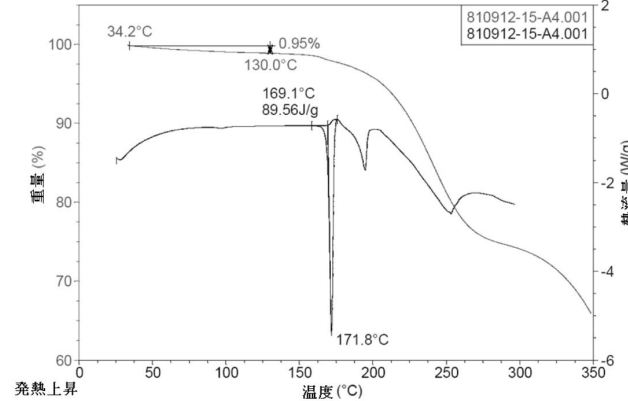


図 18

10

20

30

40

50

【図 19】

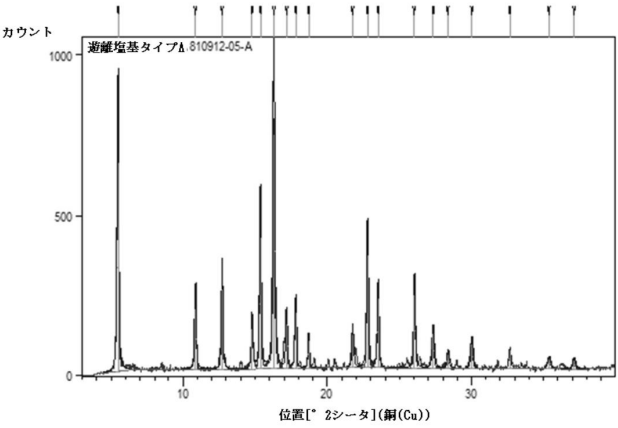


図 19

【図 20】

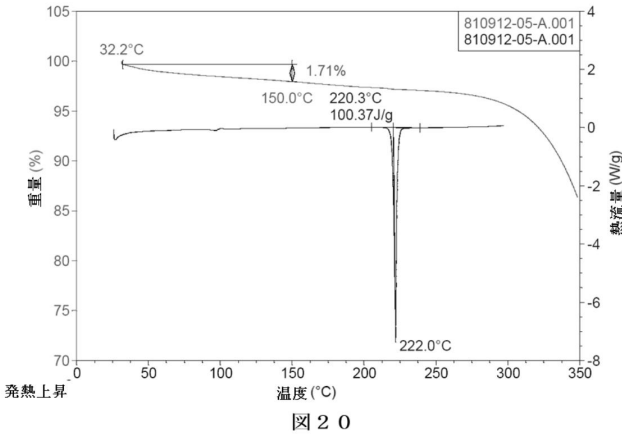


図 20

【図 21】

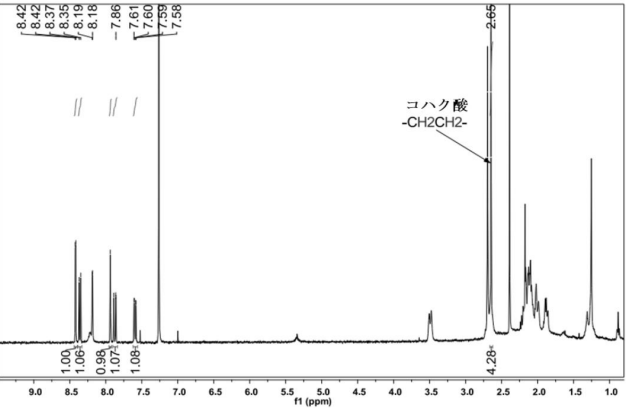


図 21

【図 22】

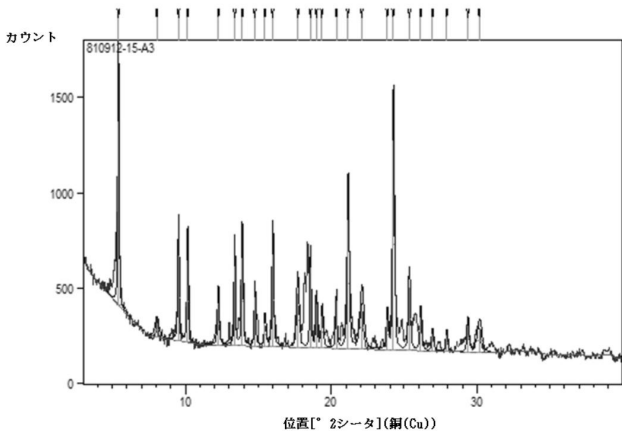


図 22

10

20

30

40

50

【図 2 3】

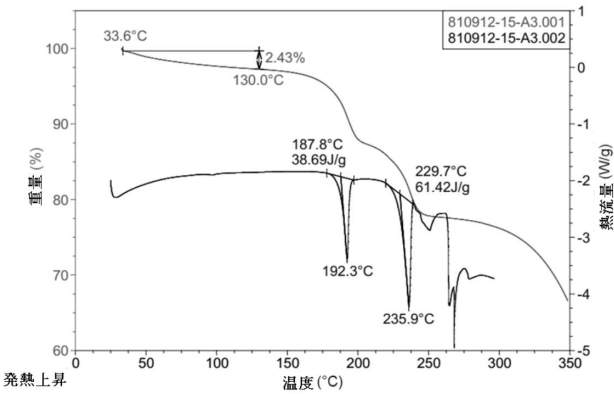


図 2 3

【図 2 4】

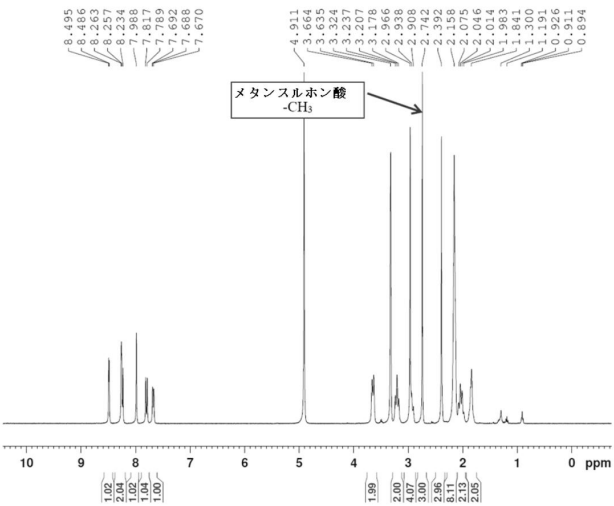


図 2 4

【図 2 5】

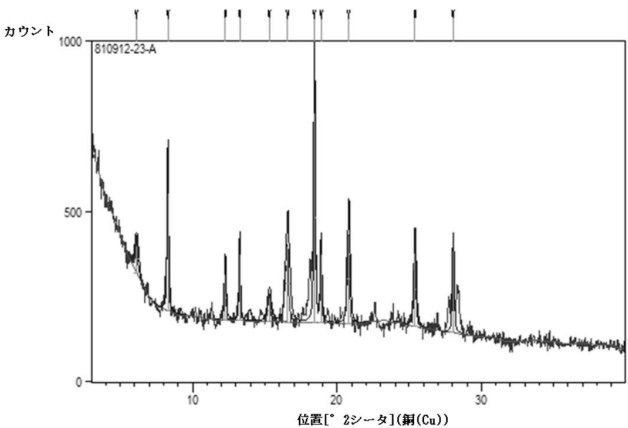


図 2 5

【図 2 6】

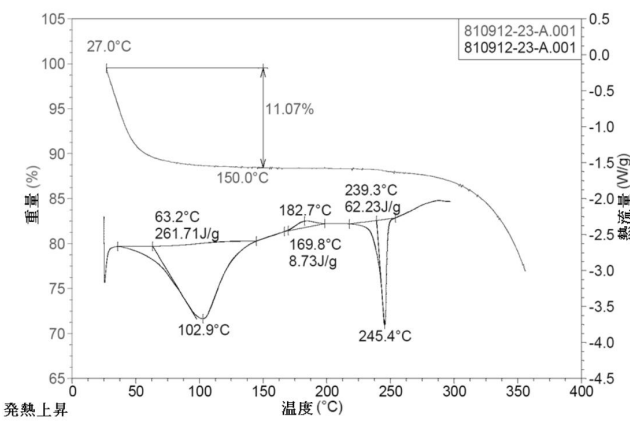


図 2 6

10

20

30

40

50

【図 27】

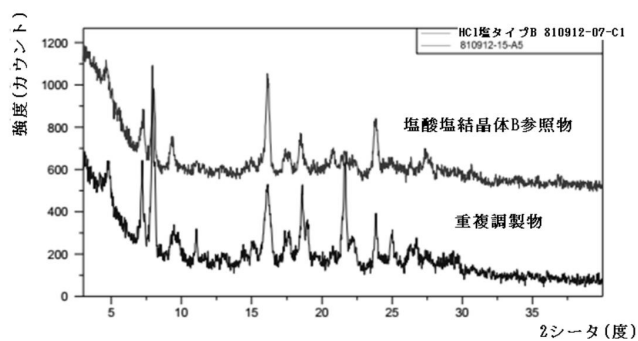


図 27

【図 28】

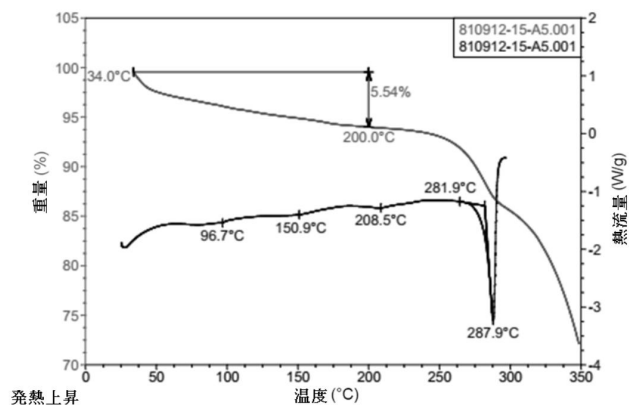


図 28

【図 29】

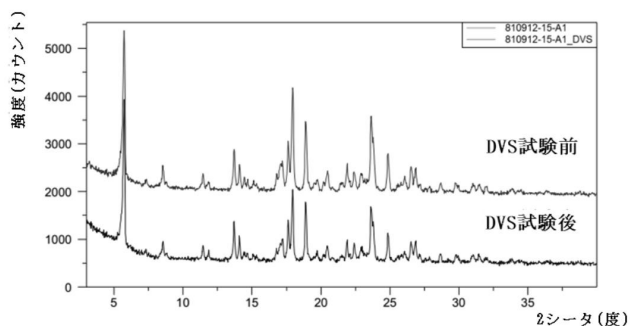


図 29

【図 30】

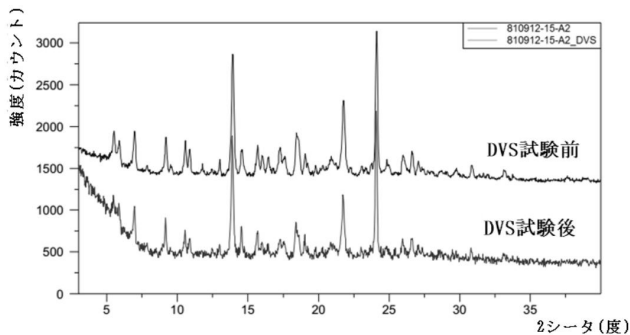


図 30

【図 31】

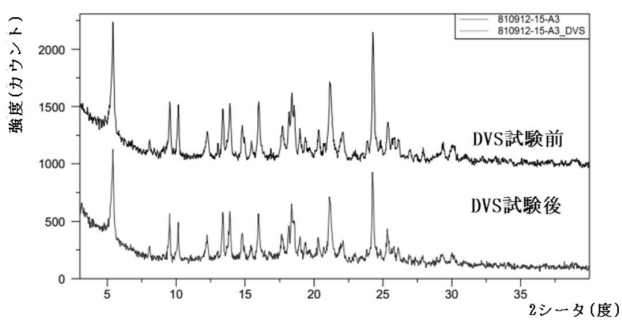


図 31

【図 32】

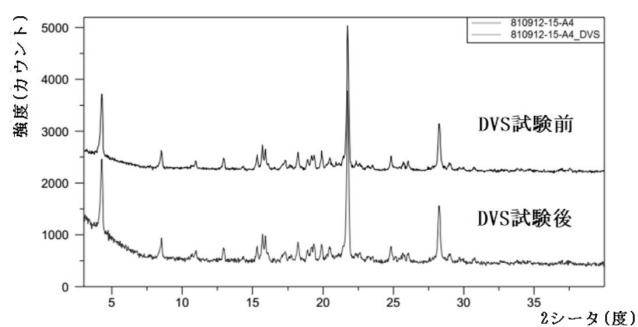


図 32

10

20

30

40

50

【図 3 3】

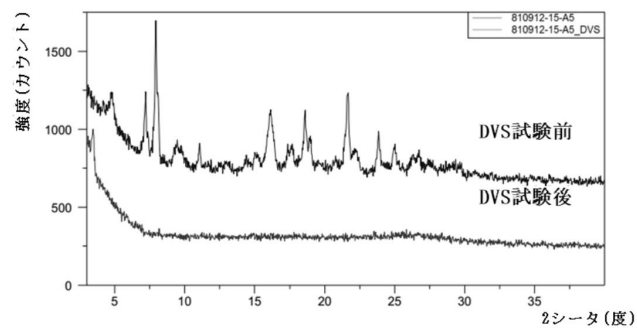


図 3 3

【図 3 4】

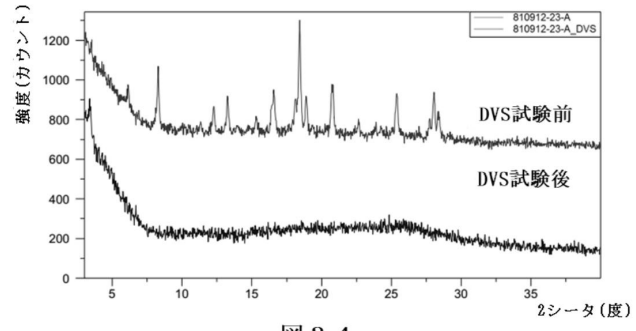


図 3 4

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2020/097482
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 401/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/-; C07D471/-; A61K31/-; A61P35/- Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, STN: 甘李药业, 吡啶, 氨基, 嘧啶, 晶体, 晶型, 蛋白激酶, 癌症, 肿瘤, CDK, pyridine, amino, pyrimidine, crystal, protein kinase, cancer, tumor, tumour, 2099128-41-1, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	BRONNER, S.M. et al. "Design of a brain-penetrant CDK4/6 inhibitor for glioblastoma" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 29, No. 16, 26 June 2019 (2019-06-26), ISSN: 0960-894X, pages 2294-2301, figure 1 compound 4	1-7, 13-22
X	CN 106810536 A (GAN & LEE PHARMACEUTICALS) 09 June 2017 (2017-06-09) description paragraphs [0011]-[0014], [0272]	1-7, 13-22
A	CN 106810536 A (GAN & LEE PHARMACEUTICALS) 09 June 2017 (2017-06-09) description paragraphs [0011]-[0014], [0272]	8-12
X	YIN, L. et al. "A highly potent CDK4/6 inhibitor was rationally designed to overcome blood brain barrier in glioblastoma therapy" <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 144, 06 December 2017 (2017-12-06), ISSN: 0223-5234, pages 1-28, table 3 compound 11	1-7, 13-22
A	YIN, L. et al. "A highly potent CDK4/6 inhibitor was rationally designed to overcome blood brain barrier in glioblastoma therapy" <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 144, 06 December 2017 (2017-12-06), ISSN: 0223-5234, pages 1-28, table 3 compound 11	8-12
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 September 2020		Date of mailing of the international search report 27 September 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/097482

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: **21-22**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 21-22 relate to a method for treatment of the human or animal body. The present search report is based on the following expectation: claims 21-22 set forth an application of the salts, crystalline forms, composition and test kit in preparing a drug which treats the diseases.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/097482

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106810536	A	09 June 2017	WO	2017092635	A1	08 June 2017
				MX	2018006370	A	24 September 2018
				EP	3385262	A1	10 October 2018
				MA	42341	A1	29 June 2018
				US	2020165239	A1	28 May 2020
				CO	2018005854	A2	20 June 2018
				RU	2018122864	A3	17 March 2020
				PH	12018550049	A1	29 October 2018
				BR	112018010879	A2	21 November 2018
				CN	108290864	A	17 July 2018
				CA	3002884	A1	08 June 2017
				RU	2018122864	A	13 January 2020
				JP	2019500413	A	10 January 2019
				AU	2016365366	A1	17 May 2018
				IL	259711	D0	31 July 2018
				KR	20180083421	A	20 July 2018
				EP	3385262	A4	19 June 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/097482

A. 主题的分类 C07D 401/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D401/-; C07D471/-; A61K31/-; A61P35/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNKI, CNPAT, WPI, EPDOC, STN: 甘李药业, 吡啶, 氨基, 嘧啶, 晶体, 晶型, 蛋白激酶, 癌症, 肿瘤, CDK, pyridine, amino, pyrimidine, crystal, protein kinase, cancer, tumor, tumour, 2099128-41-1, structure search		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	BRONNER, S.M. 等. "Design of a brain-penetrant CDK4/6 inhibitor for glioblastoma" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第29卷, 第16期, 2019年 6月 26日 (2019 - 06 - 26), ISSN: 0960-894X, 第2294-2301页, 图1化合物4	1-7, 13-22
X	CN 106810536 A (甘李药业股份有限公司) 2017年 6月 9日 (2017 - 06 - 09) 说明书第[0011]-[0014]、[0272]段	1-7, 13-22
A	CN 106810536 A (甘李药业股份有限公司) 2017年 6月 9日 (2017 - 06 - 09) 说明书第[0011]-[0014]、[0272]段	8-12
X	YIN, L. 等. "A highly potent CDK4/6 inhibitor was rationally designed to overcome blood brain barrier in glioblastoma therapy" European Journal of Medicinal Chemistry, 第144卷, 2017年 12月 6日 (2017 - 12 - 06), ISSN: 0223-5234, 第1-28页, 表3化合物11	1-7, 13-22
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2020年 9月 3日		2020年 9月 27日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		刘红彦
传真号 (86-10)62019451		电话号码 86-(10)-53962141

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/097482

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	YIN, L. 等. "A highly potent CDK4/6 inhibitor was rationally designed to overcome blood brain barrier in glioblastoma therapy" European Journal of Medicinal Chemistry, 第144卷, 2017年 12月 6日 (2017 - 12 - 06), ISSN: 0223-5234, 第1-28页, 表3化合物11	8-12

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2020/097482
第II栏	某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)	
根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：		
1.	☒ 权利要求： 21-22 因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即： [1] 权利要求21-22涉及人体/动物体的治疗方法，本检索报告基于以下预期：权利要求21-22要求保护所述盐、晶型、组合物、试剂盒在制备治疗所述疾病的药物中的应用。	10
2.	☐ 权利要求： 因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：	
3.	☐ 权利要求： 因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。	20
		30
		40
		50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/097482

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106810536	A	2017年 6月 9日	WO	2017092635	A1	2017年 6月 8日
				MX	2018006370	A	2018年 9月 24日
				EP	3385262	A1	2018年 10月 10日
				MA	42341	A1	2018年 6月 29日
				US	2020165239	A1	2020年 5月 28日
				CO	2018005854	A2	2018年 6月 20日
				RU	2018122864	A3	2020年 3月 17日
				PH	12018550049	A1	2018年 10月 29日
				BR	112018010879	A2	2018年 11月 21日
				CN	108290864	A	2018年 7月 17日
				CA	3002884	A1	2017年 6月 8日
				RU	2018122864	A	2020年 1月 13日
				JP	2019500413	A	2019年 1月 10日
				AU	2016365366	A1	2018年 5月 17日
				IL	259711	D0	2018年 7月 31日
				KR	20180083421	A	2018年 7月 20日
				EP	3385262	A4	2019年 6月 19日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/437**A 6 1 P 43/00 1 1 1**

テーマコード (参考)

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
 G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
 I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
 TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

中華人民共和国 1 0 1 1 0 9 北京市通州区▲フオ▼県鎮南鳳西一路 8 号

(72)発明者 姚 鄭林

中華人民共和国 1 0 1 1 0 9 北京市通州区▲フオ▼県鎮南鳳西一路 8 号

F ターム (参考)

4C063 AA05 BB01 CC31 DD06 EE01**4C084 AA19 MA02 NA02 NA03 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZC751 ZC752**

4C086 AA01 AA03 BC42 CB05 GA07 GA08 MA01 MA04 NA02 NA03
ZB26 ZC20 ZC41