

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6099644号
(P6099644)

(45) 発行日 平成29年3月22日(2017.3.22)

(24) 登録日 平成29年3月3日(2017.3.3)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 217/26	(2006.01)	C 0 7 D 217/26
A61K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472
A61K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A61K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A61P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00

請求項の数 12 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-520521 (P2014-520521)
 (86) (22) 出願日 平成24年7月23日 (2012.7.23)
 (65) 公表番号 特表2014-524920 (P2014-524920A)
 (43) 公表日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
 (86) 國際出願番号 PCT/CN2012/079058
 (87) 國際公開番号 WO2013/013609
 (87) 國際公開日 平成25年1月31日 (2013.1.31)
 審査請求日 平成27年7月17日 (2015.7.17)
 (31) 優先権主張番号 201110207175.6
 (32) 優先日 平成23年7月22日 (2011.7.22)
 (33) 優先権主張国 中国(CN)
 (31) 優先権主張番号 201110209657.5
 (32) 優先日 平成23年7月25日 (2011.7.25)
 (33) 優先権主張国 中国(CN)

(73) 特許権者 514017611
 ベイジン ベータ ファーマシューティカルズ カンパニー, リミテッド
 中華人民共和国 ベイジン 100176
 , ターシン, ビジネス デベロップメント エリア, ノース ティーション
 ストリート 1, ベイジン ポリテクニッカ ユニバーシティ ソフトウェア パーク, ゾーン B, ビルディング 2
 9
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教

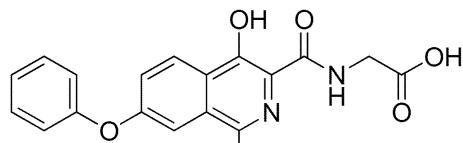
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤としての化合物の多形体、およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

7.1° ± 0.2°、10.6° ± 0.2°、18.8° ± 0.2°、22.2° ± 0.2° および 26.9° ± 0.2° の回折角 2θ に特性ピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とする、



式 I

10

式 I の化合物の結晶多形。

【請求項 2】

7.1° ± 0.2°、9.4° ± 0.2°、10.6° ± 0.2°、16.5° ± 0.2°、18.8° ± 0.2°、21.3° ± 0.2°、22.2° ± 0.2° および 26.9° ± 0.2° の回折角 2θ に特性ピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 1 に記載の結晶多形。

20

【請求項 3】

図 6 に示される X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 1 に記載の結晶多形。

【請求項 4】

200 ~ 203 の融点を特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の結晶多形。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の結晶多形を調製する方法であつて、式 I の化合物の過剰量を、アセトニトリル / H₂O (1 : 1) または THF / H₂O の混合溶媒中で室温にて少なくとも 48 時間スラリー化する工程、および請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶多形に達する生成した結晶を回収する工程を含む方法。 10

【請求項 6】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶多形の治療有効量、および薬学的に許容される添加物、補助薬または担体を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶多形が 85 wt % 以上の純度を有する、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶多形が 99 wt % 以上の純度を有する、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶多形を 1 wt % ~ 99 wt % 含む、請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 20

【請求項 10】

低酸素誘導因子レベルまたは低酸素誘導因子の活性に関係する疾患、障害、または病状の治療における使用のための、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶多形を含む医薬。

【請求項 11】

虚血、貧血、または虚血もしくは貧血に伴う疾患、障害もしくは病状の治療における使用のための、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶多形を含む医薬。

【請求項 12】

対象の虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、がんもしくは炎症性障害、またはこれらの二種以上の組み合わせから選択される疾患、障害もしくは病状の治療における使用のための、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶多形を含む医薬。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な化合物の多形体、およびプロリルヒドロキシラーゼ活性の阻害へのその使用に関する。本発明は、その多形の少なくとも一種を、対象の HIF レベルまたは活性を調節し、HIF レベルまたは活性の上昇または低下に伴う疾患、障害または病状を治療するために使用する方法にも関する。 40

【背景技術】

【0002】

細胞転写因子 HIF (低酸素誘導因子) は、広範囲に及ぶ生命体の酸素恒常性において中心的な位置を占め、低酸素に対する反応の主要な調節因子である。 HIF 転写活性によって調節される遺伝子は、血管新生、赤血球生成、ヘモグロビン F 産生、エネルギー代謝、炎症、血管運動機能、アポトーシス、および細胞増殖において重要な役割を果たすことができる。 HIF は、通常はそれが上方に調節されるがん、ならびに虚血および低酸素に対する生理学的反応においても、役割を果たすことができる。

【0003】

10

20

30

40

50

HIF 転写複合体は、ヘテロ二量体 (HIF) を含む。HIF - は、酸素調節型 HIF - サブユニットと二量体になる構成核タンパク質である。酸素調節は HIF - サブユニットのヒドロキシル化を通じて起こり、このサブユニットはその後プロテアソームによって速やかに破壊される。酸素処理細胞では、フォンヒッペルリンダウ腫瘍抑制タンパク質 (pVHLタンパク質) がヒドロキシル化された HIF - サブユニットに結合することによって、そのユビキチン依存性タンパク質分解を促進する。このプロセスは、低酸素条件下では抑制され、HIF - を安定化させて HIF 二量体の転写および活性化が促進される。

【0004】

HIF - サブユニットのヒドロキシル化は、プロリン残基およびアスパラギン残基上で起こり得るものであり、2 - オキソグルタル酸依存性酵素のファミリーの触媒作用を受け得る。このファミリーには、ヒト HIF1 の Pro402 および Pro564 をヒドロキシル化する HIF プロリルヒドロキシラーゼアイソザイム (PHD) に加え、ヒト HIF1 の Asn803 をヒドロキシル化する HIF 阻害因子 (FIH) が含まれる。FIH または PHD の阻害は、HIF の安定化ならびに更なる転写および活性化をもたらす。

【0005】

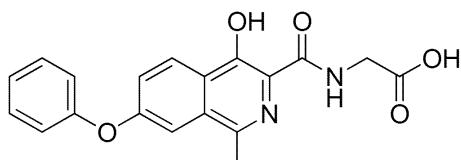
PHD の阻害は HIF の安定化をもたらして HIF 複合体による転写活性化も促進するため、虚血または貧血に対する有望な治療法となる可能性がある。WO 2004108681、WO 2007070359 および WO 2011006355 など、有望な PHD 阻害剤の化学構造設計を包含する特許がこれまでにも多数存在している。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、ほぼ純粋な結晶多形であって、式 I の化合物、および / またはその水和物、および / またはその溶媒和物の多形に関する。

【0007】



式 I

【0008】

本発明の式 I の化合物は、一つまたは複数の結晶形で存在する。発明者らは、これらの結晶形を形態 I 、形 I I 、形 I I I 、形 I V 、形 V 、形 V I および形 V I I と命名した。

【0009】

本発明は、5 . 9 ° 、 11 . 0 ° および 25 . 9 ° 付近の回折角 2 に特性ピークを有する X 線粉末回折パターンを呈する式 I の化合物の結晶多形を提供する。

【0010】

本発明は更に、この結晶多形の好適な実施形態を提供する。

【0011】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、 14 . 9 、 8 . 0 および 3 . 4 に特性ピークを有する。

【0012】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、5 . 9 ° 、 11 . 0 ° 、 17 . 6 ° 、 22 . 6 ° 、 25 . 9 ° および 26 . 9 ° 付近の回折角 2 に特性ピークを有する。

【0013】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、 14 . 9 、 8 . 0 、 5 . 1 、 3 . 9 、 3 . 4 および 3 . 3 に特性ピークを有する。

【0014】

10

20

30

40

50

好ましくは、X線粉末回折パターンは、5.9°、11.0°、14.8°、17.6°、22.6°、24.0°、25.9°および26.9°付近の回折角2に特性ピークを有する。

【0015】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、14.9、8.0、6.0、5.1、3.9、3.7、3.4および3.3に特性ピークを有する。

【0016】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、図1のように示される。

【0017】

図1に示すX線回折パターンを表1に要約する。

【0018】

表1.

2θ(2シータ)±0.2(度)	面間隔[Å]	強度
5.9	14.9	664
11.0	8.0	781
14.8	6.0	213
17.6	5.1	404
22.6	3.9	362
24.0	3.7	137
25.9	3.4	398
26.9	3.3	365

【0019】

好ましくは、多形は融点が174～177である。

【0020】

好ましくは、多形は純度が85%以上である。

【0021】

好ましくは、多形は純度が95%以上である。

【0022】

好ましくは、多形は純度が99%以上である。

【0023】

本発明は更に、実施例1において調製された式Iの化合物を室温でメタノール/MTB E(メチルtert-ブチルエーテル)の混合溶媒に溶解させた後に自然沈降させるステップ、および生じる結晶多形を回収するステップを含む、結晶多形を調製する方法を提供する。

【0024】

本発明は更に、8.2°、14.5°および26.6°付近の回折角2に特性ピークを有するX線粉末回折パターンを呈する式Iの化合物の結晶多形を提供する。

【0025】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、10.8、6.1および3.4に特性ピークを有する。

【0026】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、8.2°、13.3°、14.5°、21.2°および26.6°付近の回折角2に特性ピークを有する。

【0027】

10

20

30

40

50

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、10.8、6.7、6.1、4.2および3.4に特性ピークを有する。

【0028】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、8.2°、9.6°、13.3°、14.5°、21.2°、22.8°、25.4°および26.6°付近の回折角2に特性ピークを有する。

【0029】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、10.8、9.3、6.7、6.1、4.2、3.9、3.5および3.4に特性ピークを有する。

10

【0030】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、図2のように示される。

【0031】

図2に示すX線回折パターンを表2に要約する。

【0032】

表2.

<u>2θ(2シータ)±0.2(度)</u>	面間隔[Å]	強度
8.2	10.8	5993
9.6	9.3	2100
13.3	6.7	3310
14.5	6.1	1937
21.2	4.2	2409
22.8	3.9	1950
25.4	3.5	1387
26.6	3.4	6403

20

【0033】

好ましくは、多形は融点が209～212である。

【0034】

好ましくは、多形は純度が85%以上である。

【0035】

好ましくは、多形は純度が95%以上である。

【0036】

好ましくは、多形は純度が99%以上である。

【0037】

本発明は更に、実施例1において調製された式Iの化合物の過剰量を、H₂O/アセトニトリル(3:1)もしくはH₂O/エタノールの混合溶媒中で室温もしくは50にて、またはメタノール/H₂Oの混合溶媒中で室温にて少なくとも48時間スラリー化するステップ、および生じる結晶多形を回収するステップを含む、結晶多形を調製する方法を提供する。

40

【0038】

更には、本発明は、6.2°、17.8°および26.2°付近の回折角2に特性ピークを有するX線粉末回折パターンを呈する式Iの化合物の結晶多形を提供する。

【0039】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、14.3、5.0および3.4に特性ピークを有する。

50

【0040】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、6.2°、17.8°、22.0°、26.2°および26.9°付近の回折角2に特性ピークを有する。

【0041】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、14.3、5.0、4.0、3.4および3.3に特性ピークを有する。

【0042】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、6.2°、12.1°、15.6°、17.8°、22.0°、26.2°、26.9°および28.9°付近の回折角2に特性ピークを有する。

10

【0043】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、14.3、7.3、5.7、5.0、4.0、3.4、3.3および3.1に特性ピークを有する。

【0044】

好ましくは、多形は純度が85%以上である。

【0045】

好ましくは、多形は純度が95%以上である。

【0046】

好ましくは、多形は純度が99%以上である。

20

【0047】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、図3のように示される。

【0048】

図3に示すX線回折パターンを表3に要約する。

【0049】

表3.

2θ(2シータ) ± 0.2 (度)	面間隔[Å]	強度
6.2	14.3	1568
12.1	7.3	845
15.6	5.7	597
17.8	5.0	1391
22.0	4.0	1437
26.2	3.4	8841
26.9	3.3	1933
28.9	3.1	1181

30

【0050】

40

好ましくは、多形は融点が198~200である。

【0051】

本発明は更に、実施例1において調製された式Iの化合物をメタノール/アセトニトリルの混合溶媒に室温で溶解させた後自然沈降させるステップ、および生じる結晶多形を回収するステップを含む、または、実施例1において調製された式Iの化合物の過剰量をH₂O、CH₂Cl₂、IPAc(酢酸イソプロピル)、EtOAc、もしくはIPAc/ヘプタン中で50にて少なくとも48時間スラリー化するステップ、および生じる結晶多形を回収するステップを含む、結晶多形を調製する方法を提供する。

【0052】

更には、本発明は、12.4°、20.3°および26.6°付近の回折角2に特性

50

ピークを有するX線粉末回折パターンを呈する式Iの化合物の結晶多形を提供する。

【0053】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、7.1、4.4および3.4に特性ピークを有する。

【0054】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、11.3°、12.4°、20.3°、21.4°および26.6°付近の回折角2に特性ピークを有する。

【0055】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、7.9、7.1、4.4、4.1および3.4に特性ピークを有する。

10

【0056】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、11.3°、12.4°、15.0°、17.9°、20.3°、21.4°、24.8°および26.6°付近の回折角2に特性ピークを有する。

【0057】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、7.9、7.1、5.9、5.0、4.4、4.1、3.6および3.4に特性ピークを有する。

【0058】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、図4のように示される。

20

【0059】

図4に示すX線回折パターンを表4に要約する。

【0060】

表4.

2θ(2シータ)±0.2(度)	面間隔[Å]	強度
11.3	7.9	1356
12.4	7.1	3288
15.0	5.9	448
17.9	5.0	3137
20.3	4.4	2462
21.4	4.1	1533
24.8	3.6	567
26.6	3.4	2434

30

【0061】

好ましくは、多形は融点が204～207である。

【0062】

好ましくは、多形は純度が85%以上である。

40

【0063】

好ましくは、多形は純度が95%以上である。

【0064】

好ましくは、多形は純度が99%以上である。

【0065】

本発明は更に、実施例1において調製された式Iの化合物の過剰量を、MTBE、酢酸イソプロピル/ヘプタンの混合溶媒または酢酸エチル/ヘプタンの混合溶媒中で室温にて少なくとも48時間スラリー化するステップ、および生じる結晶多形を回収するステップを含む、または、実施例1において調製された式Iの化合物の過剰量を、酢酸エチル/ヘプタンの混合溶媒中で50にて少なくとも48時間スラリー化するステップ、および生

50

じる結晶多形を回収するステップを含む、または、実施例 4 において調製された式 I の化合物の結晶形 I II の過剰量を、H₂O / アセトンの混合溶媒中で 50 にて 12 ~ 14 日間スラリー化するステップ、および生じる結晶多形を回収するステップを含む、結晶多形を調製する方法を提供する。

【0066】

更には、本発明は、6.0°、11.1° および 24.1° 付近の回折角 2 に特性ピークを有する X 線粉末回折パターンを呈する式 I の化合物の結晶多形を提供する。

【0067】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、14.8、8.0 および 3.7 に特性ピークを有する。

10

【0068】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、6.0°、11.1°、17.7°、24.1° および 26.9° 付近の回折角 2 に特性ピークを有する。

【0069】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、14.8、8.0、5.0、3.7 および 3.3 に特性ピークを有する。

【0070】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、6.0°、8.8°、11.1°、11.9°、14.9°、17.7°、24.1° および 26.9° 付近の回折角 2 に特性ピークを有する。

20

【0071】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、14.8、10.0、8.0、7.4、6.0、5.0、3.7 および 3.3 に特性ピークを有する。

【0072】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、図 5 のように示される。

【0073】

図 5 に示す X 線回折パターンを表 5 に要約する。

【0074】

表5.

30

2θ(2シータ)±0.2(度)	面間隔[Å]	強度
6.0	14.8	4128
8.8	10.0	400
11.1	8.0	1526
11.9	7.4	565
14.9	6.0	342
17.7	5.0	441
24.1	3.7	480
26.9	3.3	512

40

【0075】

好ましくは、多形は融点が 190 ~ 193 である。

【0076】

好ましくは、多形は純度が 85 % 以上である。

【0077】

好ましくは、多形は純度が 95 % 以上である。

【0078】

好ましくは、多形は純度が 99 % 以上である。

50

【0079】

本発明は更に、実施例1において調製された式Iの化合物の過剰量を、M T B E /ヘプタン混合溶媒中で50にて少なくとも48時間スラリー化するステップ、および生じる結晶多形を回収するステップ、

または、実施例1において調製された式Iの化合物のメタノール溶液に貧溶媒として水を添加するステップ、および生じる結晶多形を回収するステップを含む結晶多形を調製する方法を提供する。

【0080】

更には、本発明は、7.1°、22.2°および26.9°付近の回折角2に特性ピークを有するX線粉末回折パターンを呈する式Iの化合物の結晶多形を提供する。

10

【0081】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、12.4、4.0および3.3に特性ピークを有する。

【0082】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、7.1°、10.6°、18.8°、22.2°および26.9°付近の回折角2に特性ピークを有する。

10

【0083】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、12.4、8.4、4.7、4.0および3.3に特性ピークを有する。

【0084】

20

好ましくは、X線粉末回折パターンは、7.1°、9.4°、10.6°、16.5°、18.8°、21.3°、22.2°および26.9°付近の回折角2に特性ピークを有する。

【0085】

好ましくは、X線粉末回折パターン、面間距離によって表した場合、12.4、9.4、8.4、5.4、4.7、4.2、4.0および3.3に特性ピークを有する。

【0086】

好ましくは、X線粉末回折パターンは、図6のように示される。

30

【0087】

図6に示すX線回折パターンを表6に要約する。

【0088】

表6.

2θ(2シータ)±0.2(度)	面間隔[Å]	強度
7.1	12.4	3877
9.4	9.4	669
10.6	8.4	1077
16.5	5.4	732
18.8	4.7	1068
21.3	4.2	2415
22.2	4.0	3446
26.9	3.3	7388

40

【0089】

好ましくは、多形は融点が200～203である。

【0090】

好ましくは、多形は純度が85%以上である。

【0091】

50

好ましくは、多形は純度が 95 % 以上である。

【0092】

好ましくは、多形は純度が 99 % 以上である。

【0093】

本発明は更に、実施例 1 の方法で調製された式 I の化合物の過剰量を、アセトニトリル / H₂O (1 : 1) もしくは THF / H₂O の混合溶媒中で室温にて少なくとも 48 時間スラリー化するステップ、および生じる結晶多形を回収するステップを含む、または、実施例 1 において調製された式 I の化合物のメタノール / 酢酸エチルの混合溶媒溶液に実施例 5 において調製された結晶多形を種晶として添加した後に自然沈降させるステップ、および生じる結晶多形を回収するステップを含む、結晶多形を調製する方法を提供する。

【0094】

更には、本発明は、6.9°、11.7° および 21.1° 付近の回折角 2 に特性ピークを有する X 線粉末回折パターンを呈する式 I の化合物の結晶多形を提供する。

【0095】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、12.8、7.5 および 4.2 に特性ピークを有する。

【0096】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、6.9°、11.7°、15.1°、21.1° および 25.8° 付近の回折角 2 に特性ピークを有する。

10

【0097】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、12.8、7.5、5.9、4.2 および 3.5 に特性ピークを有する。

【0098】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、6.9°、7.5°、11.7°、15.1°、19.3°、21.1°、22.6° および 25.8° 付近の回折角 2 に特性ピークを有する。

【0099】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、面間距離によって表した場合、12.8、11.8、7.5、5.9、4.6、4.2、3.9 および 3.5 に特性ピークを有する。

20

【0100】

好ましくは、X 線粉末回折パターンは、図 7 のように示される。

【0101】

図 7 に示す X 線回折パターンを表 7 に要約する。

【0102】

表7.

2θ (2シータ)±0.2(度)	面間隔 [Å]	強度
6.9	12.8	1478
7.5	11.8	580
11.7	7.5	1604
15.1	5.9	289
19.3	4.6	469
21.1	4.2	375
22.6	3.9	486
25.8	3.5	471

40

【0103】

50

好ましくは、多形は純度が 85 % 以上である。

【0104】

好ましくは、多形は純度が 95 % 以上である。

【0105】

好ましくは、多形は純度が 99 % 以上である。

【0106】

本発明は更に、実施例 7 において調製された結晶形 V I を 180 °C に加熱するステップ、および生じる結晶多形を回収するステップを含む、結晶多形を調製する方法を提供する。

【0107】

10

更には、本発明は、これらの結晶多形の使用を提供する。

【0108】

医薬組成物は、本発明の結晶多形の治療有効量、および薬学的に許容される添加物、補助薬または担体を含む。

【0109】

本発明は更に、医薬組成物の好ましい実施形態を提供する。

【0110】

好ましくは、医薬組成物は、本発明の結晶多形の治療有効量を少なくとも一種の追加の活性成分と組み合わせて含む。

【0111】

20

好ましくは、医薬組成物は経口投与で使用される。

【0112】

好ましくは、医薬組成物は錠剤またはカプセルに入れて使用される。

【0113】

好ましくは、医薬組成物は、本発明の結晶多形を 1 wt % ~ 99 wt % 含む。

【0114】

好ましくは、医薬組成物は、本発明の結晶多形を 1 wt % ~ 70 wt % 含む。

【0115】

好ましくは、医薬組成物は、本発明の結晶多形を 10 wt % ~ 30 wt % 含む。

【0116】

30

本発明の結晶多形は、対象の HIF レベルまたは HIF 活性を調節するための薬剤の製造に使用することができる。

【0117】

本発明は更に、結晶多形の使用の好ましい実施形態を提供する。

【0118】

好ましくは、本発明の結晶多形は、HIF レベルまたは HIF 活性に関係する疾患、障害または病状の治療のための薬剤の製造に使用することができる。

【0119】

好ましくは、本発明の結晶多形は、虚血、貧血、または虚血もしくは貧血に伴う疾患、障害、もしくは病状の治療のための薬剤の製造に使用することができる。

40

【0120】

好ましくは、本発明の結晶多形は、対象の虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、がんもしくは炎症性障害、またはこれらの二種以上の組み合わせから選択される疾患、障害もしくは病状の治療のための薬剤の製造に使用することができる。

【0121】

更に本発明の結晶多形の一種を対象に投与することによって、対象の HIF レベルまたは活性を調節する方法が提供される。

【0122】

更には、本発明の結晶多形の一種を対象に投与することによって、対象の HIF レベル

50

またはHIF活性に関する疾患、障害、または病状を治療する方法が提供される。

【0123】

加えて、本発明の結晶多形の一種を対象に投与することによって、対象の虚血、貧血、または虚血もしくは貧血に伴う疾患、障害もしくは病状を治療する方法が提供される。

【0124】

更に加えて、本発明の結晶多形の一種を対象に投与することによって、対象の虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、がんもしくは炎症性障害、またはこれらの二種以上の組み合わせから選択される疾患、障害もしくは病状を治療する治療する方法が提供される。

【0125】

本発明の結晶多形は全て、ほぼ純粹である。

【0126】

「ほぼ純粹」という用語は、本明細書において使用された場合、式Iの化合物が本発明の結晶形、特に、形I、形II、形III、形IV、形V、形VIまたは形VIIの結晶形で少なくとも85wt%、好ましくは少なくとも95wt%、より好ましくは少なくとも99wt%存在することを意味する。

【0127】

上記結晶多形において記載される主ピークは、再現可能なものであり、誤差限界（規定値±0.2）の範囲内にある。

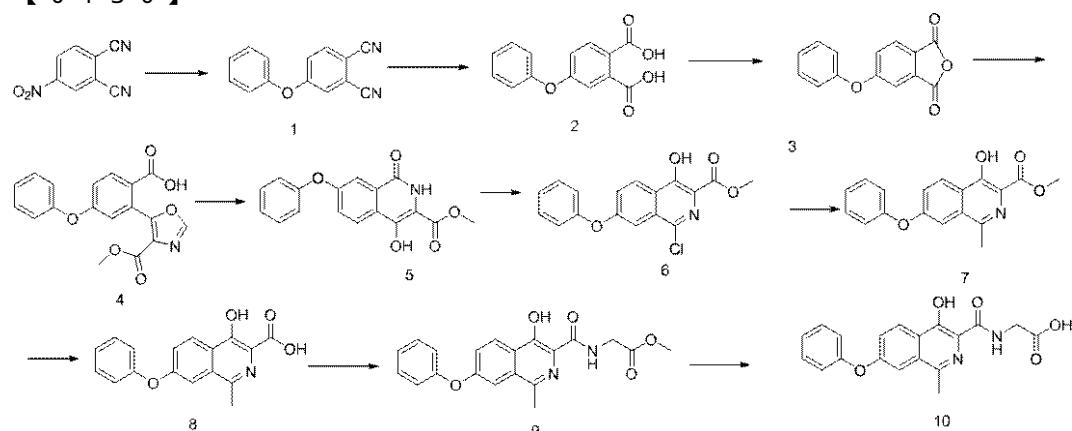
【0128】

本発明において、「図1のように示されるX線粉末回折パターン」とは、図1にあるように、主なピークを示すX線粉末回折パターンを意味する。ただし、主なピークとは、図1において、相対強度が最高ピークに対して（最高ピークの相対強度を100%とした場合）10%を超える、好ましくは30%を超えるピークを意味する。同様に、本発明において、図2、3、4、5、6または7に表示されるX線粉末回折パターンとは、図2、3、4、5、6または7にあるような主なピークを示すX線粉末回折パターンを意味する。ただし、主なピークとは、図2、3、4、5、6または7それぞれにおいて、相対強度が最高ピークに対して（最高ピークの相対強度を100%とした場合）10%を超える、好ましくは30%を超えるピークを意味する。

【0129】

本発明は更に、以下の式Iの化合物を調製する方法を提供する。

【0130】



【0131】

本発明は更に、式Iの化合物の結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、結晶形V、結晶形VIまたは結晶形VIIを調製する方法を提供する。少なくとも一種の溶媒を含む適切な溶媒系から本発明の化合物を結晶化させることは、溶媒系における過飽和を達成するために、自然沈降（蒸発）、冷却、および/または貪溶媒（本発明の化合物の溶解度が比較的低い）の添加という方法によって達成可能である。

【0132】

10

20

30

40

50

結晶化は、本発明の化合物を結晶化させるのに適した種晶を使用して達成することも、使用せずに達成することもできる。

【0133】

更に、本発明は、式Iの化合物の結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、結晶形V、結晶形VIまたは結晶形VIIのうちの一つまたは複数の結晶多形の治療有効量、および薬学的に許容される添加物、補助薬または担体を含む医薬組成物を提供する。ただし、医薬組成物は、式Iの化合物の結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、結晶形V、結晶形VIまたは結晶形VIIの結晶多形のいずれか一種を1wt%~99wt%、好ましくは1wt%~70wt%、より好ましくは10wt%~30wt%含有する。

10

【0134】

本発明は更に、HIFレベルまたはHIF活性を調節するための薬剤の製造における式Iの化合物、またはその結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、結晶形V、結晶形VIおよび結晶形VIIから選択される結晶多形の使用を提供する。

【0135】

本発明は更に、虚血、貧血、または虚血もしくは貧血に伴う疾患、障害もしくは病状を治療するための薬剤の製造における式Iの化合物、またはその結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、結晶形V、結晶形VIおよび結晶形VIIから選択される結晶多形の使用を提供する。

【0136】

更に、本発明は、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、がんもしくは炎症性障害、またはこれらの二種以上の組み合わせから選択される疾患、障害もしくは病状の治療のための薬剤の製造における式Iの化合物、またはその結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、結晶形V、結晶形VIおよび結晶形VIIから選択される結晶多形の使用を提供する。

20

【0137】

「治療有効量」という用語は、本明細書において使用された場合、疾患または疾患もしくは障害の臨床症状の少なくとも一種を治療するために対象に投与された場合にその疾患、障害または症状の治療に影響を及ぼすのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患、障害、および/または疾患もしくは障害の症状、疾患、障害、および/または疾患もしくは障害の症状の重症度、治療を受ける対象の年齢、および/または治療を受ける対象の体重によって変わり得る。任意の特定の事例における適切な量は、当業者には明らかであり、あるいは、日常的な実験によって決定することができる。併用療法の場合、「治療有効量」は、疾患、障害または病状の効果的な治療のために組み合わされたものの総量を意味する。

30

【0138】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、治療が必要な対象に経口投与、吸入投与、直腸投与、非経口投与または局所投与によって投与することができる。経口投与の場合、医薬組成物は、例えば錠剤、粉末、顆粒、カプセルなどの通常の固体製剤、水懸濁液もしくは油懸濁液などの液体製剤、または例えばシロップ、溶液、懸濁液といった他の液体製剤としてもよい。非経口投与の場合、医薬組成物は、溶液、水溶液、油懸濁液濃縮物、凍結乾燥粉末などとしてもよい。好ましくは、医薬組成物の製剤は、錠剤、コーティングされた錠剤、カプセル、座薬、鼻腔用スプレーまたは注射から、より好ましくは錠剤またはカプセルから選択される。医薬組成物は、正確な投薬量を用いた単一単位投与とすることもできる。加えて、医薬組成物は追加の活性成分を更に含んでもよい。

40

【0139】

本発明の医薬組成物の製剤は全て、医薬分野における従来の方法によって製造することができる。例えば、活性成分は、一つまたは複数の添加物と混合してから望ましい製剤とすることができます。「薬学的に許容される担体」とは、望ましい医薬製剤に適した従来の医薬用担体であり、例えば、希釈剤、水や各種有機溶媒などの媒体、デンプンやスクロー

50

スなどの充填剤；セルロース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチンおよびポリビニルピロリドン（PVP）などの結合剤；グリセロールなどの潤滑剤；寒天、炭酸カルシウムおよび重炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；ヘキサデカノールなどの界面活性剤；カオリンおよびソープクレイなどの吸収担体；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコールなどの滑剤、などを意味する。加えて、医薬組成物は、他の薬学的に許容される添加物、例えば、分散剤、安定剤、増粘剤、錯化剤、緩衝剤、透過促進剤、ポリマー、芳香剤、甘味料、および染料を更に含む。添加物は、望ましい製剤および投与形態に適していることが好ましい。

【0140】

「疾患」または「障害」または「病状」という用語は、任意の疾患、不快症状、不健康、症状または兆候を意味する。 10

【図面の簡単な説明】

【0141】

【図1】式Iの化合物の結晶形IのX線粉末回折パターンを示す図である。

【図2】式Iの化合物の結晶形IIのX線粉末回折パターンを示す図である。

【図3】式Iの化合物の結晶形IIIのX線粉末回折パターンを示す図である。

【図4】式Iの化合物の結晶形IVのX線粉末回折パターンを示す図である。

【図5】式Iの化合物の結晶形VのX線粉末回折パターンを示す図である。

【図6】式Iの化合物の結晶形VIのX線粉末回折パターンを示す図である。

【図7】式Iの化合物の結晶形VIIのX線粉末回折パターンを示す図である。 20

【0142】

図1、2、3、4、5、6および7に示すX線粉末回折（XRPD）パターンは、Empyreanコンソールを有するPanalytical X線回折システム上で生成された。回折ピーク位置は、2θ値が28.443度である単結晶ケイ素によって較正された。X線の光源としてEmpyrean Cu L EF X線チューブのK-アルファ線が使用された。

【実施例】

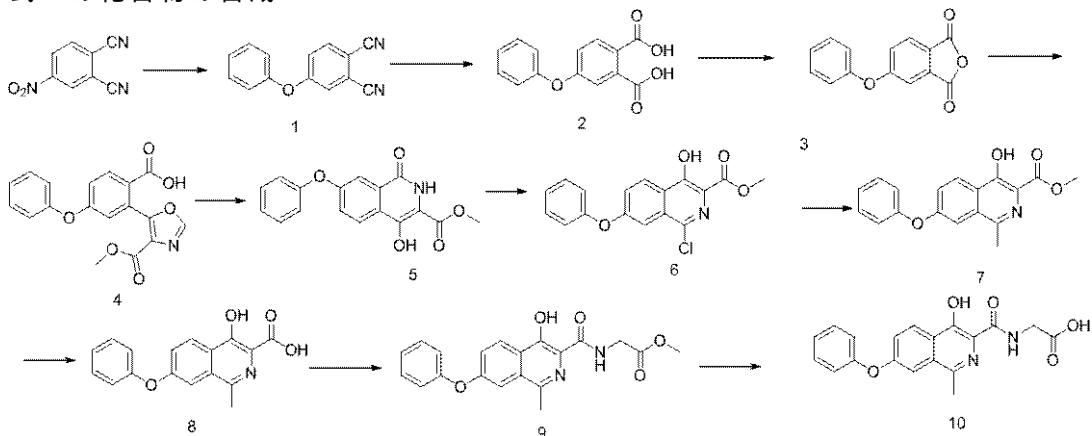
【0143】

本発明を例示する以下の実施例によって本発明を更に実証するが、本発明はそれに限られるものではない。本発明の実施例において、技術または方法は、特に断らない限り、本技術分野における従来の技術または方法である。 30

【実施例1】

【0144】

式Iの化合物の合成



【0145】

化合物1の合成

不活性ガス（N₂）下において、4-ニトロ-0-フタロニトリル（9.2g）、フェノール（5.0g）、K₂CO₃（7.3g）およびDMSO（40mL）をフラスコに 50

添加して室温で48時間攪拌し反応させ、次いで60℃に加熱して2時間反応させた。冷却後、反応混合物をろ過し、生じた黄色の固体を乾燥して化合物1を11.6g得た。

【0146】

化合物2の合成

50%のNaOH溶液(25mL)を化合物1(11.3g)のメタノール溶液に添加した。反応が完了するまで溶液を加熱して48時間還流させた。次いで濃HClを添加してpH値を3に調整した。沈殿物をろ過して乾燥し、化合物2を10.5g得た。

【0147】

化合物3の合成

化合物2(6.0g)を冰酢酸(60mL)と無水酢酸(60mL)に溶解させ、加熱して3時間還流させた。溶媒をロータリーエバポレーターで除去して化合物3を得た。

10

【0148】

化合物4の合成

化合物3(6.0g)とイソシアノ酢酸メチル(2.65g)をTHF(60mL)に溶解させた。DBU(CAS番号6674-22-2)3.54gを室温で滴加し、室温で1時間攪拌した。アルカリ性条件下で酢酸エチルを用いて抽出して不純物を除去した後、水相のpH値を希HClで3に調整した。酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、得られた有機相をロータリーエバポレーターで蒸留して化合物4を9.0g得た。

【0149】

20

化合物5の合成

CH₃OH中の化合物4(9.0g)を濃HClに添加し、4時間60℃に加熱した。生じた沈殿をろ過し、粗生成物を5.8g得た。生成物をクロマトグラフィーで更に精製し、化合物5を1.85g得た。

【0150】

化合物6の合成

POCl₃(10mL)中の化合物5(1.77g)を約70℃に加熱して3時間反応させ、次いで冷却して氷中に注いだ。POCl₃を完全に分解させた後、得られた沈殿物をろ過して水で洗浄し、化合物6を1.45g得た。

【0151】

30

化合物7の合成

N₂雰囲気下において、化合物6(1.41g)、ジオキサン(20mL)、Pd[P(C₆H₅)₃]₄(0.49g)、K₂CO₃(1.78g)およびトリメチルボラン(0.54g)を攪拌混合し、加熱して3時間還流させ、次いで室温で48時間攪拌した。濃縮後、得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ、ろ過し、次いでロータリーエバポレーターで蒸留した後にクロマトグラフィーを通して更に精製し、化合物7を0.42g得た。

【0152】

化合物8の合成

化合物7(1.02g)をエタノール(10mL)と2NのNaOH(10mL)の混合物に添加し、1.5時間還流させた。ろ過によって不純物を除去した後、得られた混合物をロータリーエバポレーターで蒸留してエタノールを除去した。次いで、得られた淡黄色の沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥して化合物8を0.5g得た。

40

【0153】

化合物9の合成

化合物8(0.37g)、グリシンメチルエステル塩酸塩(0.44g)およびPyBOP(CAS番号128625-52-5)1.00gをジクロロメタン(15mL)に添加し、次いでトリエチルアミン(0.74mL)とビス(イソプロピル)エチルアミン(1.0mL)を添加し、室温で3時間、攪拌して反応させた。ろ過後、有機相を水で洗浄し、乾燥し、ろ過した後、回転蒸発させ、シリカゲルカラムによって更に精製し、化合

50

物 9 を 0 . 2 9 g 得た。

【 0 1 5 4 】

化合物 1 0 、 すなわち式 I の化合物の合成

T H F 中の化合物 9 (0 . 2 8 g) を 1 N の N a O H (5 m L) に添加し、室温で 1 時間攪拌して反応させた。回転蒸発によって T H F を除去した後、残渣の pH 値を希 H C l で約 3 に調整し、酢酸エチルで更に洗浄し、ろ過し、乾燥させ、化合物 1 0 、 すなわち式 I の化合物を 0 . 2 1 g 得た。

【 実施例 2 】

【 0 1 5 5 】

式 I の化合物の結晶形 I の調製

10

上記実施例 1 に開示した方法によって調製した式 I の化合物を、室温でメタノール / M T B E (メチル t e r t - ブチルエーテル) の混合溶媒に溶解させた後、自然沈降させて融点が 1 7 4 ~ 1 7 7 の望ましい多形体 I を得た。

【 実施例 3 】

【 0 1 5 6 】

式 I の化合物の結晶形 I I の調製

上記実施例 1 に開示した方法で調製した式 I の化合物の過剰量のスラリー懸濁液を、 H ₂ O / アセトニトリル (3 : 1) もしくは H ₂ O / エタノールの混合溶媒中で室温もしくは 5 0 にて少なくとも 4 8 時間、またはメタノール / H ₂ O の混合溶媒中で室温にて 4 8 時間以上攪拌し、融点が 2 0 9 ~ 2 1 2 の望ましい結晶形 I I を得た。

20

【 実施例 4 】

【 0 1 5 7 】

式 I の化合物の結晶形 I I I の調製

上記実施例 1 に開示した方法で調製した式 I の化合物を、室温でメタノール / アセトニトリルの混合溶媒に溶解させた後、自然沈降させ、望ましい結晶形 I I I を得た。

【 0 1 5 8 】

あるいは、上記実施例 1 に開示した方法で調製した式 I の化合物の過剰量のスラリー懸濁液を、 H ₂ O 、 C H ₂ C l ₂ 、酢酸イソプロピル (I P A c) 、酢酸エチル (E t O A c) 、または I P A c / ヘプタンもしくは H ₂ O / アセトンの混合溶媒に入れて 5 0 にて 4 8 時間以上攪拌し、融点が 1 9 8 ~ 2 0 0 の望ましい結晶形 I I I を得た。

30

【 実施例 5 】

【 0 1 5 9 】

式 I の化合物の結晶形 I V の調製

上記実施例 1 に開示した方法で調製した式 I の化合物の過剰量のスラリー懸濁液を、 M T B E 、または M T B E / ヘプタン、 I P A c / ヘプタン、酢酸エチル / ヘプタンもしくは H ₂ O / アセトンの混合溶媒中で室温にて 4 8 時間以上攪拌し、望ましい結晶形 I V を得た。

【 0 1 6 0 】

あるいは、上記実施例 1 に開示した方法で調製した式 I の化合物の過剰量のスラリー懸濁液を、酢酸エチル / ヘプタンの混合溶媒中で 5 0 にて 4 8 時間以上攪拌し、望ましい結晶形 I V を得た。

40

【 0 1 6 1 】

あるいは、実施例 4 で調製した結晶形 I I I の過剰量のスラリー懸濁液を、 H ₂ O / アセトンの混合溶媒中で 5 0 にて 1 2 ~ 1 4 日間攪拌し、融点が 2 0 4 ~ 2 0 7 の望ましい結晶形 I V を得た。

【 実施例 6 】

【 0 1 6 2 】

式 I の化合物の結晶形 V の調製

上記実施例 1 に開示した方法で調製した式 I の化合物の過剰量のスラリー懸濁液を、 M T B E / ヘプタンの混合溶媒中で 5 0 にて 4 8 時間以上攪拌し、望ましい結晶形 V を得

50

た。あるいは、水を貧溶媒として式Iの化合物のメタノール溶液に添加し、融点が190～193の望ましい結晶形Vを得た。

【実施例7】

【0163】

式Iの化合物の結晶形VIの調製

上記実施例1に開示した方法で調製した式Iの化合物の過剰量のスラリー懸濁液を、アセトニトリル/H₂O(1:1)またはTHF/H₂Oの混合溶媒中で室温にて48時間以上攪拌し、望ましい結晶形VIを得た。

【0164】

あるいは、上記実施例1に開示した方法で調製した式Iの化合物をメタノール/酢酸エチルの混合溶媒に室温で溶解させた後、実施例5で調製した結晶形IVを種晶として用いて自然沈降させ、融点が200～203の望ましい結晶形VIを得た。

【実施例8】

【0165】

式Iの化合物の結晶形VIIの調製

実施例6の方法で調製した結晶形Vを180に加熱し、望ましい結晶形VIIを得た。

【実施例9】

【0166】

HIF-PHD2酵素活性のアッセイ

均一TR-FRET技術(米国特許出願第2008/004817号; Dao J Hら、Anal Biochem. 2009, 384: 213～23も参照)を用いてHIF-PHD2活性を測定した。1/2面積の96ウェルプレートの各ウェルに、試験化合物の2μL DMSO溶液と600nMの全長PHD2を含有するアッセイ緩衝液(50mMのTris PH7.4/0.01%のTween-20/0.1mg/mlのBSA/1mMのアスコルビン酸ナトリウム/20μg/mlのカタラーゼ/10μMのFeSO₄)40μLとを添加した。30分の室温での前保温後、基質8μL(0.2μMの2-オキソグルタル酸および0.5μM HIF-1ペプチドビオチニル-DLDLEM-LAPYIPMDDDFQLの各最終濃度)を添加することによって酵素反応を開始させた。室温で2時間経過後、1mMのオルトフェナントロリン最終濃度、0.1mM EDTA、0.5nM抗(His)₆LANC試薬、100nM AF647標識ストレプトアビシン、および30nM (His)₆-VHL-エロンギンB-エロンギンC複合体に失活/検出混合液50μLを添加することによって反応を停止させ、シグナルを発生させた。665nmと620nmでの時間分解蛍光シグナルの比を決定し、並行して実施した非阻害対照サンプルに対して、阻害率(%)を計算した。上記実施例1に開示した方法で調製した式Iの化合物の場合、IC50は2μM前後であると判定した。

【実施例10】

【0167】

正常マウスにおけるエリスロポエチン(EPO)誘導の判定

8週齢のオスのC57BL/6マウスに、化合物の一結晶形の0.5%CMC中懸濁液を、20、60および100mg/kgで経口投与した。投与6時間後、眼窩静脈叢から血液サンプルを得て、血清を採取した(Robinson Aら、Gastroenterology. 2008, 134: 145～55; Hsieh MMら、Blood. 2007, 110: 2140～7も参照)。製造元の指示書に従い、電気化学発光に基づく免疫測定(MSD)によってサンプルをEPOについて分析した。懸濁液に本発明における結晶形VIを使用した場合に誘導されたEPOは、6、297前後であって、誘導を行わなかった媒体群の300倍超であると判定した。

【実施例11】

【0168】

結晶形の安定性判定

10

20

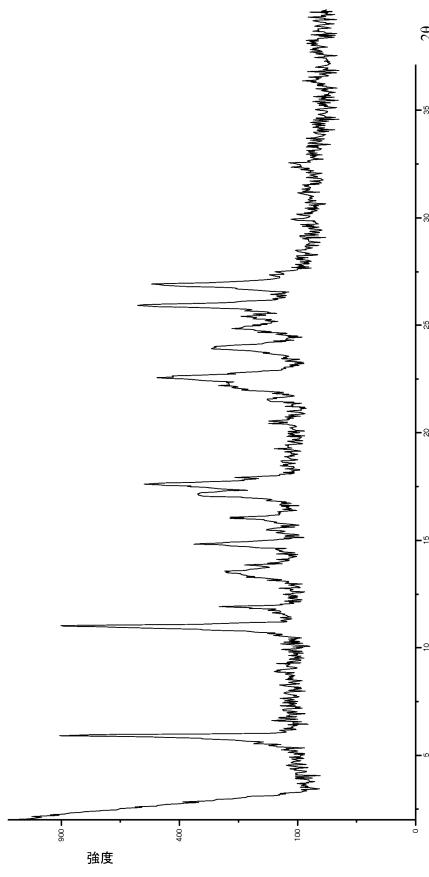
30

40

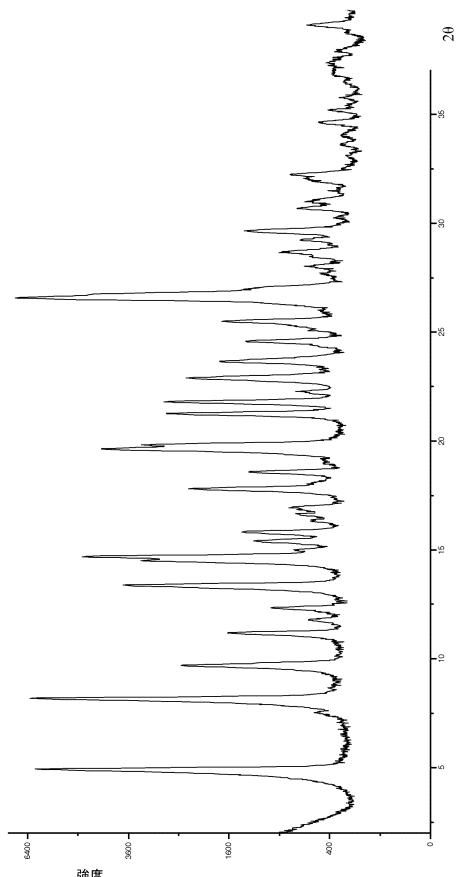
50

上記実施例 1 に開示した方法で調製した式 I の化合物 8 . 3 m g を酢酸イソプロピル 1 m L に添加し、攪拌し、ろ過した。次いで、本発明において開示された結晶形 V I 9 . 6 m g と、結晶形 V I 1 . 9 7 m g とをその溶液に添加し、室温で 3 6 時間攪拌した。遠心分離し、乾燥した後、生じた結晶形は、純粹に結晶形 V I であると判定した。従って、結晶形 V I は、本研究において熱力学的に最も安定な結晶形であると実証された。

【図 1】



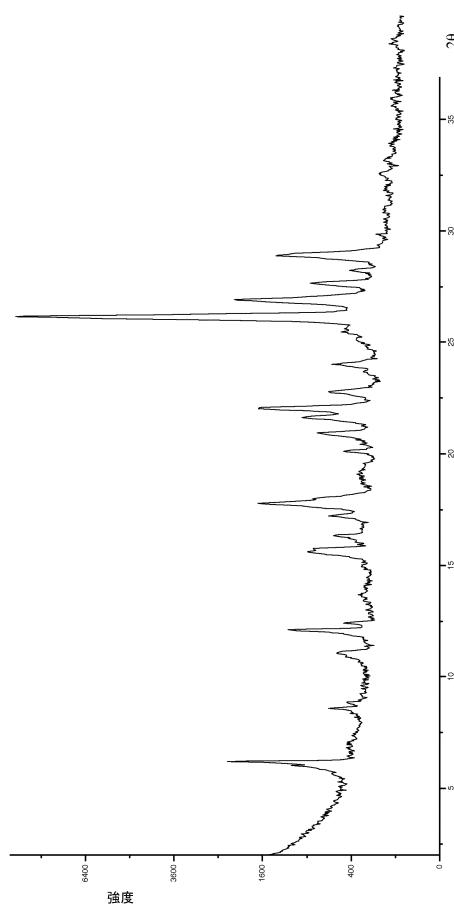
【図 2】



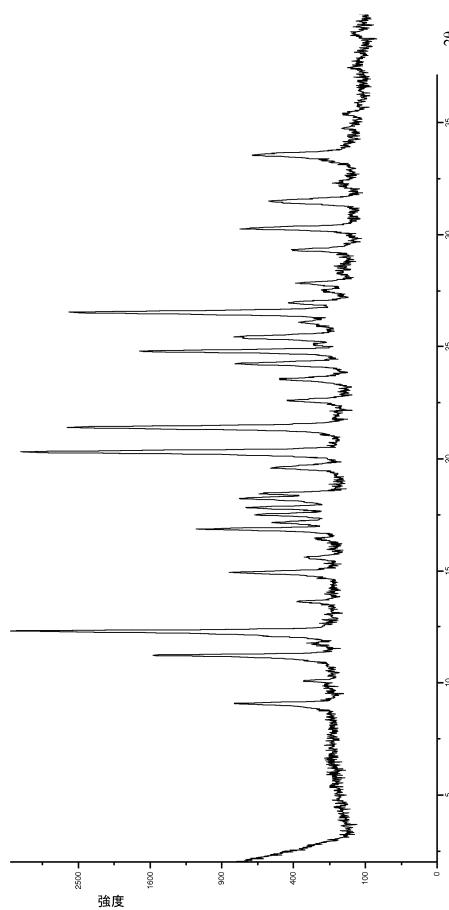
(19)

JP 6099644 B2 2017.3.22

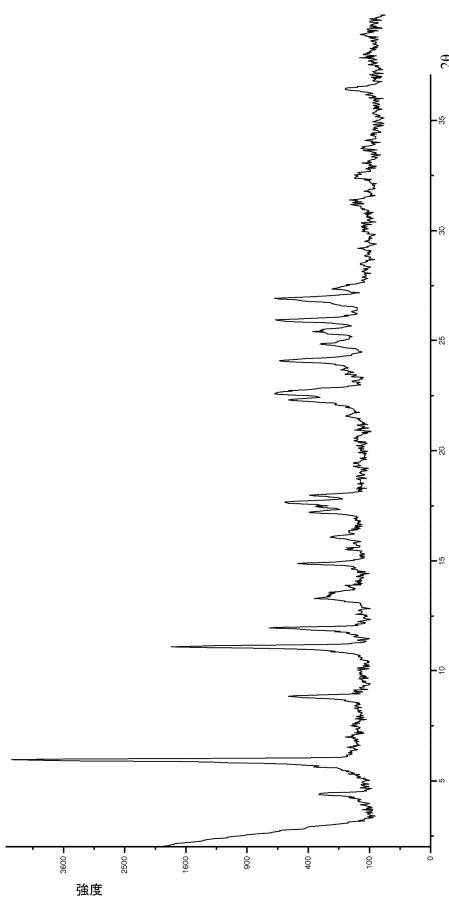
【図3】



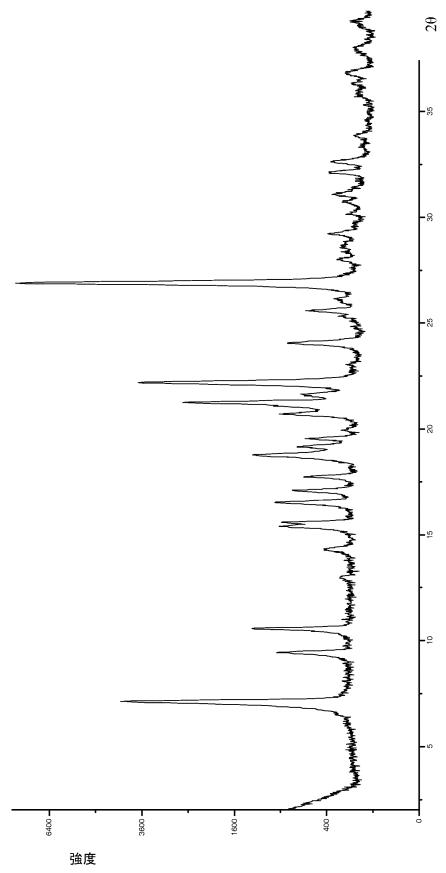
【図4】



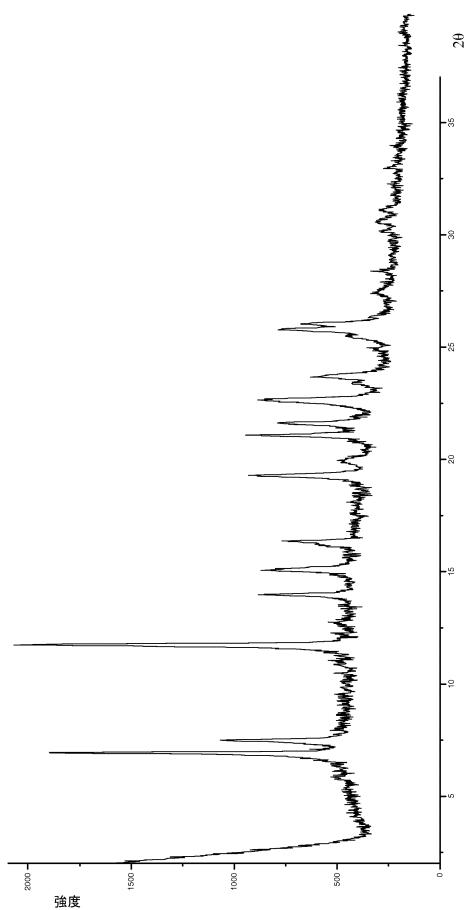
【図5】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 61 P	7/06 (2006.01)	A 61 P	7/06
A 61 P	9/10 (2006.01)	A 61 P	9/10
A 61 P	17/02 (2006.01)	A 61 P	17/02
A 61 P	37/06 (2006.01)	A 61 P	37/06
A 61 P	9/12 (2006.01)	A 61 P	9/12
A 61 P	3/10 (2006.01)	A 61 P	3/10
A 61 P	35/00 (2006.01)	A 61 P	35/00
A 61 P	29/00 (2006.01)	A 61 P	29/00

(31)優先権主張番号 201110211297.2

(32)優先日 平成23年7月26日(2011.7.26)

(33)優先権主張国 中国(CN)

(72)発明者 カン, シンシャン

中華人民共和国 フーチエン 350002, フーチョウ, ツアンシャン ディストリクト,
ノース チンチョウ ロード 20, ビルディング 1

(72)発明者 ロン, ウエイ

中華人民共和国 ベイジン 100176, ターシン, ビジネス デベロップメント エリア
, ノース ティーション ストリート 1, ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソ
フトウェア パーク, ゾーン B, ビルディング 29

(72)発明者 チャン, チエンシー

中華人民共和国 ベイジン 100176, ターシン, ビジネス デベロップメント エリア
, ノース ティーション ストリート 1, ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソ
フトウェア パーク, ゾーン B, ビルディング 29

(72)発明者 フー, ユンイエン

中華人民共和国 ベイジン 100176, ターシン, ビジネス デベロップメント エリア
, ノース ティーション ストリート 1, ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソ
フトウェア パーク, ゾーン B, ビルディング 29

(72)発明者 ワン, インシャン

中華人民共和国 ベイジン 100176, ターシン, ビジネス デベロップメント エリア
, ノース ティーション ストリート 1, ベイジン ポリテクニック ユニバーシティ ソ
フトウェア パーク, ゾーン B, ビルディング 29

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特開平11-302257 (JP, A)

特開昭54-070285 (JP, A)

特表2009-524694 (JP, A)

特表2004-532848 (JP, A)

特表2006-527200 (JP, A)

特表2009-540004 (JP, A)

特表2008-546644 (JP, A)

Synthesis, 1978年, No.6, p.461-462

日本化学会編, 実験化学講座19 有機化合物の合成I, 丸善株式会社, 1957年 7月30
日, p.460-461小島隆史, 医薬品開発における結晶性選択の効率化を目指して, 薬剤学, 2008年 9月 1
日, Vol.68, No.5, p.344-349

高田則幸, 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択, PHARM STAGE, 2007年 1月
15日, Vol.6, No.10, p.20-25
平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブック, 2008年, p.10-11, 57-72, 78-81

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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