

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 10 月 6 日(06.10.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/159327 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) C30B 29/58 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/060844
- (22) 国際出願日: 2016 年 3 月 31 日(31.03.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-070927 2015 年 3 月 31 日(31.03.2015) JP
- (71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町 1-2-7 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 江上 浩介(EGAMI, Kosuke); 〒1010047 東京都千代田区内神田 1-2-4 大鵬薬品工業株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: CRYSTAL OF 3,5-DISUBSTITUTED BENZENE ALKYNYL COMPOUND

(54) 発明の名称: 3, 5-二置換ベンゼンアルキニル化合物の結晶

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide stable crystals of (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propene-1-one, which is useful as an antitumor agent, having excellent oral absorbability and high chemical purity, the crystals being suitable for mass production. The present invention provides crystals of (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propene-1-one exhibiting at least three characteristic peaks for which the diffraction angle ($2\theta \pm 0.2^\circ$) in the X-ray powder diffraction spectrum is selected from 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° , and 25.2° . The present invention also provides crystals of (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propene-1-one which are crystals exhibiting at least seven characteristic peaks for which the diffraction angle ($2\theta \pm 0.2^\circ$) in the X-ray powder diffraction spectrum is selected from 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° , and 24.2° .

(57) 要約: 本発明は、抗腫瘍剤として有用な(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンの安定で経口吸収性に優れ、化学純度が高い結晶であり、大量製造に適している結晶を提供することを目的とする。本発明は、粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも 3 つ以上の特徴的なピークを示す(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンの結晶を提供する。また、本発明は、粉末 X 線回折スペクトルにおいて、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° から選択される少なくとも 7 つ以上の特徴的なピークを示す結晶である(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンの結晶を提供する。

WO 2016/159327 A1

明 細 書

発明の名称 : 3, 5-二置換ベンゼンアルキニル化合物の結晶
技術分野

[0001] [関連出願の相互参照]

本出願は、2015年3月31日に出願された、日本国特許出願第2015-070927号明細書（その開示全体が参照により本明細書中に援用される）に基づく優先権を主張する。

本発明は、安定で経口吸収性に優れ、抗腫瘍剤として有用な3, 5-二置換ベンゼンアルキニル化合物の新規な結晶に関する。

背景技術

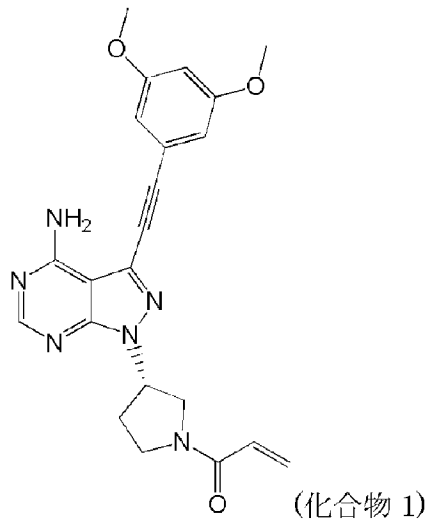
[0002] 一般的に、経口投与用の医薬組成物においては、有効成分の安定性のみならず、経口投与時の優れた吸収性、大量製造可能な方法が求められる。

[0003] 結晶には、同一分子であっても結晶中の分子の配列が異なる結晶多形が存在する場合があります、その場合、粉末X線回折測定(XRD測定)で得られるピークが異なることが知られている。また、それぞれの結晶多形で溶解性、経口吸収性、安定性などが異なることが知られており、様々な観点から医薬品を開発する上で最適な結晶を見出すことが求められる。

[0004] 現在、抗腫瘍剤として複数のFGFR阻害剤が報告されており、特許文献1、2及び3には、優れたFGFR阻害作用を有し、抗腫瘍活性を示す化合物として(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オン(以下、「化合物1」とも言う)が記載されている。

[0005]

[化1]



[0006] しかし、特許文献1、2及び3には、化合物1の結晶及びその結晶の安定性、経口吸収性、及び結晶化方法については全く記載も示唆もない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開W02013/108809パンフレット

特許文献2：国際公開W02015/008844パンフレット

特許文献3：国際公開W02015/008839パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、抗腫瘍剤として有用な特許文献1に記載の化合物1の、安定で経口吸収性に優れ、大量製造に適している結晶及びその結晶化方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、化合物1には3種の結晶形(結晶I、結晶II、結晶III)が存在することを見出した。そのうち結晶IIは高い安定性を有し、経口吸収性に優れ、結晶化度が高く、化学純度が高い結晶であり、大量製造に適しており、均質な粒度分布を有していることを見出し、本発明

を完成するに至った。また、化合物1に特定の溶媒を添加して結晶化することにより結晶IIが得られることを見出した。さらに、化合物1の結晶Iは高い安定性を有し、経口吸収性に優れた結晶であることを見出した。

[0010] すなわち、本発明は、以下の項を提供する：

項1. 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも3つ以上の特徴的なピークを示す結晶である(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンの結晶：

項2. 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも5つ以上の特徴的なピークを示す結晶である項1に記載の結晶：

項3. 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° の特徴的なピークを示す結晶である項1又は2に記載の結晶：

項4. 化学純度が99.0%以上である項1～3のいずれかに記載の結晶：

項5. 示差走査熱量測定において吸熱ピーク(ピークトップ値)が 166°C 付近である項1～4のいずれかに記載の結晶：

項6. 項1～5のいずれかに記載の結晶を含有する医薬組成物：

項7. 項1～5のいずれかに記載の結晶を含有する経口投与用の医薬組成物：

項8. 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° から選択される少なくとも7つ以上の特徴的なピークを示す結晶である(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンの結晶：

項9. 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° の特徴

的なピークを示す結晶である項8に記載の結晶：

項10. 示差走査熱量測定において吸熱ピーク(ピークトップ値)が169°C付近である項8又は9に記載の結晶：

項11. 項8～10のいずれかに記載の結晶を含有する医薬組成物：

項12. 項8～10のいずれかに記載の結晶を含有する経口投与用の医薬組成物：

[0011] 項13. 工程(1) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンを、水、C1～4アルコール、C3～5脂肪族カルボン酸エステル、C3～6ケトン、C2～5非プロトン性極性有機溶媒、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒に添加する工程、及び
工程(2) 工程(1)で(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンを添加した溶媒を攪拌して、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンを結晶化させる工程を含む、

方法により製造された(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンの結晶：

項14. 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも3つ以上の特徴的なピークを示す項13に記載の結晶：

項15. 化学純度が99.0%以上である項13又は14に記載の結晶：

項16. 示差走査熱量測定において吸熱ピーク(ピークトップ値)が166°C付近である項13～15のいずれかに記載の結晶：

項17. 工程(1) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンを、水、C1～4アルコール、C3～5脂肪族カルボン酸

エステル、C3～6ケトン、C2～5非プロトン性極性有機溶媒、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒に添加する工程、及び

工程(2)工程(1)で(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンを添加した溶媒を攪拌して、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンを結晶化させる工程を含む、

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オン結晶の結晶化方法：

[0012] 項18. 前記工程 (2) で得られる(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オン結晶の粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも3つ以上の特徴的なピークを示す項17に記載の結晶の結晶化方法：

項19. 前記工程 (2) で得られる(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オン結晶の化学純度が99.0%以上である項17又は18に記載の結晶の結晶化方法：

項20. 前記工程 (2) で得られる(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オン結晶の示差走査熱量測定において吸熱ピーク(ピークトップ値)が 166°C 付近である項17～19のいずれかに記載の結晶の結晶化方法：

項21. 工程(1) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル

)-2-プロペン-1-オンを、水、C1~4アルコール、C3~5脂肪族カルボン酸エステル、C3~6ケトン、C2~5非プロトン性極性有機溶媒、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒に添加する工程、及び

工程(2)工程(1)で(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンを添加した溶媒を攪拌して、(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンを結晶化させる工程を含む、

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンの結晶のスケーリング抑制方法：

[0013] 項22. 前記工程 (2) で得られる(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オン結晶の粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも3つ以上の特徴的なピークを示す項21に記載の結晶のスケーリング抑制方法：

項23. 前記工程 (2) で得られる(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オン結晶の化学純度が99.0%以上である項21又は22に記載の結晶のスケーリング抑制方法：

項24. 前記工程 (2) で得られる(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オン結晶の示差走査熱量測定において吸熱ピーク(ピークトップ値)が 166°C 付近である項21~23のいずれかに記載の結晶のスケーリング抑制方法：

項25. 工程(1) (S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エ

チニル)－1H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル)－1－ピロリジニル)－2－プロペン－1－オンを、C7～10炭化水素、C2～8エーテル、C6～10脂肪族カルボン酸エステル、又はC7～10炭化水素－C3～5脂肪族カルボン酸エステルの混合溶媒を含む溶媒に添加する工程、及び

工程(2)工程(1)で(S)－1－(3－(4－アミノ－3－((3, 5－ジメトキシフェニル)エチニル)－1H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル)－1－ピロリジニル)－2－プロペン－1－オンを添加した溶媒を攪拌して、(S)－1－(3－(4－アミノ－3－((3, 5－ジメトキシフェニル)エチニル)－1H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル)－1－ピロリジニル)－2－プロペン－1－オンを結晶化させる工程を含む、

方法により結晶化された(S)－1－(3－(4－アミノ－3－((3, 5－ジメトキシフェニル)エチニル)－1H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル)－1－ピロリジニル)－2－プロペン－1－オンの結晶：

項26. 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° から選択される少なくとも7つ以上の特徴的なピークを示す項25に記載の結晶：

項27. 示差走査熱量測定において吸熱ピーク(ピークトップ値)が 169°C 付近である項25又は26に記載の結晶：

[0014] 項28. 工程(1)：(S)－1－(3－(4－アミノ－3－((3, 5－ジメトキシフェニル)エチニル)－1H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル)－1－ピロリジニル)－2－プロペン－1－オンを、C5～10炭化水素、C2～8エーテル、C6～10脂肪族カルボン酸エステル、又はC5～10炭化水素－C3～5脂肪族カルボン酸エステルの混合溶媒を含む溶媒に添加する工程、及び
工程(2)：工程(1)で(S)－1－(3－(4－アミノ－3－((3, 5－ジメトキシフェニル)エチニル)－1H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル)－1－ピロリジニル)－2－プロペン－1－オンを添加した溶媒を攪拌して、(S)－1－(3－(4－アミノ－3－((3, 5－ジメトキシフェニル)エチニル)－1H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル)－1－ピロリジニル)－2－プロペン－1－オンを結

晶化させる工程を含む、

(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンの結晶の結晶化方法：

項29. 前記工程 (2) で得られる(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オン結晶の粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° から選択される少なくとも7つ以上の特徴的なピークを示す項28に記載の結晶の結晶化方法：

項30. 前記工程 (2) で得られる(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オン結晶の示差走査熱量測定において吸熱ピーク(ピークトップ値)が 169°C 付近である項28又は29に記載の結晶：

発明の効果

[0015] 本発明によれば、化合物1の結晶IIは、高い安定性を有し、経口吸収性に優れ、結晶化度が高く、化学純度が高い結晶であり、大量製造に適しており、均質な粒度分布を有していることから経口用医薬品として利用できる。また、化合物1の結晶Iは、高い安定性を有し、経口吸収性に優れ、結晶化度が高く、化学純度が高い結晶であることから、経口用医薬品として利用できる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]化合物1の結晶IIの粉末X線回折スペクトルを示す(縦軸は強度(cps)、横軸は回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)を表す)。

[図2]化合物1の結晶Iの粉末X線回折スペクトルを示す(縦軸は強度(cps)、横軸は回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)を表す)。

[図3]化合物1の結晶IIIの粉末X線回折スペクトルを示す(縦軸は強度(cps)、横軸は回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)を表す)。

[図4]化合物1の結晶IIの示差走査熱量(DSC)曲線を示す。

[図5]化合物1の結晶Iの示差走査熱量(DSC)曲線を示す。

[図6]化合物1の結晶IIIの示差走査熱量(DSC)曲線を示す。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明における化合物1は、特許文献1に記載の製造方法に基づき合成することができる。

[0018] 結晶は、原子又は分子が規則的な繰り返し構造を配置している固体を示し、繰り返し構造を持たないアモルファス(非晶質)の固体とは異なる。粉末X線回折測定(XRD測定)、示差走査熱量測定(DSC測定)、熱重量測定－示差熱分析(TG-DTA)、赤外分光法(IR)などの方法により、結晶、又はアモルファスの固体を調べることができる。

[0019] 結晶には、同一分子であっても結晶中の分子の配列が異なる結晶多形が存在する場合があります、その場合、粉末X線回折測定(XRD測定)で得られるピークが結晶多形の間で異なることが知られている。また、それぞれの結晶多形で溶解性、経口吸収性、安定性などが異なることが知られており、様々な観点から医薬品を開発する上で最適な結晶を見出すことが求められる。

[0020] 本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、化合物1には3種の結晶形(結晶I、結晶II、結晶III)が存在することを見出した。

[0021] 結晶IIIは、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒を用いることにより得られる。しかし、示差走査熱量測定(DSC測定)の結果、145℃付近に吸熱ピーク又は発熱ピークを示すことから、結晶I又は結晶IIに比べて安定性が劣り、製造過程、製剤化等の際に結晶形が変化してしまう可能性がある。そのため、安定性が求められる医薬品の結晶には適していない。

[0022] それに対して、結晶Iは、DSC測定において吸熱ピーク又は発熱ピークが検出できなかったことから、結晶として安定であり、製剤化等の際に結晶形が変化してしまう可能性は低く、非常に化学的に安定であることを見出した。更に、経口吸収性が極めて良好であり、安定かつ良好な経口吸収性が求められる医薬品の結晶に適している。

[0023] 更に、結晶IIは、DSC測定において吸熱ピーク又は発熱ピークが検出できな

かったことから、結晶として安定であり、製剤化等の際に結晶形が変化してしまう可能性は低く、非常に化学的に安定であることを見出した。加えて、溶媒中で析出させる際に、反応容器、攪拌羽根などに固く付着することはなく、大量製造に適している。加えて、化学的純度が極めて高い化合物1を効率的に得るのに適している。よって、安定性かつ高純度で大量に安定供給が求められる医薬品の結晶に適している。

[0024] 結晶I又は結晶IIは、化合物1の結晶I又は結晶IIを含むものであればよく、結晶I又は結晶IIの単一結晶であってもそれ以外の結晶を含む多形混合物であってもよい。具体的には結晶の90重量%以上が結晶I又は結晶IIであることが好ましく、95重量%以上が結晶I又は結晶IIであることがより好ましく、99重量%以上が結晶I又は結晶IIであることが特に好ましい。

[0025] 本明細書において、化学純度とは高速液体クロマトグラフィーで測定した際の純度であり、化合物1の化学純度と記載したときには、化合物1を高速液体クロマトグラフィーで測定した際の純度を言う。その際に、純度測定に用いる検出器の波長は適宜設定することができる。具体的には、化合物1の結晶の化学純度は95.0 %以上が好ましく、98.0%以上がより好ましく、99.0%以上が特に好ましい。

[0026] また、本発明の結晶I又は結晶IIは、結晶面の成長の違いにより外形が異なる晶癖も含まれる。そのため、結晶I又は結晶IIのXRD測定で得られる回折角 2θ のピークのパターンは同じでも、ピークの相対強度が異なるものも含まれる。ここでいう相対強度とは、粉末X線回折スペクトルにおける回折角 2θ のピークのうち、ピーク面積が最大のものを100とした際の、各ピーク面積の相対値である。

[0027] 加えて、本発明における粉末X線回折スペクトルにおける回折角 2θ のピークの誤差は約 $\pm 0.2^\circ$ である。これは、測定に用いられた機器、試料調整、データ解析の方法などにより生じる誤差である。よって、本発明における結晶のXRD測定値は、得られた回折角 2θ の誤差 $\pm 0.2^\circ$ を含む。

[0028] DSC測定において、測定される吸熱ピーク(ピークトップ値)は、1分あたり

の昇温速度、試料の重量、試料の純度等により測定温度が変化することがある。本明細書において「付近」という用語は $\pm 5.0^{\circ}\text{C}$ を意味する。

- [0029] 本発明の結晶IIは、化合物1を特定の溶媒に添加し、攪拌して結晶化することにより得ることができる。従って、本発明は、
- 工程(1) 化合物1を溶媒に添加する工程、及び
- 工程(2) 工程(1)で化合物1を添加した溶媒を攪拌して、化合物1を結晶化させる工程を含む、結晶IIの結晶化方法も提供する。当該方法は、
- 工程(1) 化合物1を溶媒に添加する工程、及び
- 工程(2) 工程(1)で化合物1を添加した溶媒を攪拌して、化合物1を結晶化させて結晶IIを得る工程を含む、
- 化合物1の結晶のスケーリング抑制方法といいかえることもできる。

- [0030] ここで、本発明の結晶Iの結晶化に使用できる溶媒は、C7～10炭化水素、C2～8エーテル、C6～10脂肪族カルボン酸エステル、又はC7～10炭化水素－C3～5脂肪族カルボン酸エステルの混合溶媒が挙げられる。

- [0031] C7～10炭化水素は、炭素数が7～10個の炭化水素であり、ヘプタン、デカンなどが挙げられ、好ましくはヘプタンである。

- [0032] C2～8エーテルとは、炭素数が2～8個のエーテルであり、ジエチルエーテル、*t e r t*－ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフランなどが挙げられ、好ましくは*t e r t*－ブチルメチルエーテルである。

- [0033] C6～10脂肪族カルボン酸エステルは、エステル全体の炭素数が6～10個の脂肪族カルボン酸エステルであり、酢酸ブチル、酢酸ペンチル、酢酸ヘキシル、酢酸オクチル、プロピオン酸ブチルなどが挙げられる。好ましくは、酢酸ブチルである。

- [0034] C3～5脂肪族カルボン酸エステルは、エステル全体の炭素数が3～5個の脂肪族カルボン酸エステルであり、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチルなどが挙げられる。好ましくは、酢酸エチルである。

- [0035] 本発明の結晶Iの結晶化に使用できる溶媒は、C7～10炭化水素、C2～8エーテル、C6～10脂肪族カルボン酸エステル、又はC7～10炭化水素-C3～5脂肪族カルボン酸エステル、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒が挙げられ、好ましくはヘプタン、*tert*-ブチルメチルエーテル、酢酸ブチル、又はヘプタン-酢酸エチルの混合溶媒である。
- [0036] また、本発明の結晶IIを得るために使用できる溶媒は、水、C1～4アルコール、C3～5脂肪族カルボン酸エステル、C3～6ケトン、C2～5非プロトン性極性有機溶媒、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒が挙げられる。
- [0037] C1～4アルコールは、炭素数が1～4個のアルコールであり、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノールなど挙げられ、好ましくはエタノール、又はイソプロパノールである。
- [0038] C3～5脂肪族カルボン酸エステルは、上述の脂肪族カルボン酸エステルであり、好ましくは、酢酸エチルである。
- [0039] C3～6ケトンは、ケトン全体の炭素数が3～6個のケトンであり、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどが挙げられる。好ましくはアセトン、又はメチルエチルケトンである。
- [0040] C2～5非プロトン性極性有機溶媒としては、アセトニトリル、*N*-メチル-2-ピロリドン、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、*N*、*N*-ジメチルアセトアミド、及びジメチルスルホキシドなどが挙げられる。
- [0041] 本発明の結晶IIの結晶化に使用できる溶媒は、水、C1～4アルコール、C3～5脂肪族カルボン酸エステル、C3～6ケトン、C2～5非プロトン性極性有機溶媒、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒が挙げられ、好ましくは水、C1～4アルコール、C3～5脂肪族カルボン酸エステル、C3～6ケトン、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される溶媒である。より好ましくは、エタノール、イソプロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、及び水-エタノールの混合溶媒である。特に好ましくは、水-エタノールの混合溶媒である。水-C1～4アルコールの混合溶媒を用いる場合

、水とC1～4アルコールとの配合比は、水 1 重量部に対して、C1～4アルコールを、通常、0.01～100重量部、好ましくは0.1～50重量部、より好ましくは1～30重量部の範囲で適宜設定できる。

[0042] 本発明の結晶I又は結晶IIに添加できる溶媒量は、結晶の収率の観点から、化合物1の質量に対して1～100(容量/重量)倍が挙げられ、2～50(容量/重量)倍が好ましく、4～30(容量/重量)倍がより好ましい。

[0043] 本発明の結晶I又は結晶IIの結晶化における温度は、用いる溶媒によって適宜設定され、0℃から溶媒の沸点の間で設定される。また、結晶化における温度は一定である必要はなく、0℃から溶媒の沸点の間で加熱又は冷却することができる。ここで、加熱とは溶媒の温度を40℃以上に維持することであり、冷却とは溶媒の温度を15℃未満に維持することである。

[0044] 本発明の結晶I又は結晶IIの結晶化における攪拌は、攪拌機、攪拌羽根、マグネチックスターラー等を、溶媒量、反応釜の大きさ等に応じて適宜用いて行う。攪拌速度は、通常、1～600rpmであり、10～300rpmが好ましい。

[0045] 本発明の結晶I又は結晶IIの結晶化における攪拌時間は、結晶化が十分に進み高収率で結晶が得られるように所定以上の長さで、かつ収率の低下をもたらす結晶の分解があまり生じないように所定の時間以下であることが好ましい。上記攪拌時間としては、1分～120時間が挙げられ、好ましくは1～72時間であり、より好ましくは3～48時間である。

[0046] 本発明の結晶IIの結晶化におけるスケーリング抑制は、反応容器に残存してしまう結晶が理論収量の20%未満に抑制することを言い、好ましくは10%未満であり、より好ましくは理論収量の5%未満である。

[0047] 溶媒中に析出した本発明の結晶I又は結晶IIは、例えば、ろ過、有機溶媒による洗浄、減圧乾燥等の公知の分離精製手段によって、単離精製することができる。洗浄に使用される有機溶媒としては、上記溶媒が挙げられ、好ましくはエタノール、イソプロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、及び水-エタノールの混合溶媒である。減圧乾燥における気圧は0.1気圧(atm)以下であり、0.05気圧以下が好ましい。また、減圧乾燥における温

度は0～200℃であり、好ましくは25～100℃である。

[0048] 本発明の結晶化において、種晶として結晶I又は結晶IIを加えてもよい。加える種晶は、結晶化における化合物1の理論収量の0.1～10重量％であり、好ましくは1～3重量％である。

[0049] 上記のようにして得られた化合物1の結晶Iは、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° から選択される少なくとも7つ以上のピークを示す。より好ましくは、化合物1の結晶Iは、粉末X線回折スペクトルにおいて、図2に示すとおり、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° の特徴的なピークを示す。また、典型的な実施形態において、化合物1の結晶Iは、例えば、164～174℃付近、より好ましくは図5で示す示差走査熱量測定(DSC測定)の結果のとおり169℃付近に吸熱ピーク(ピークトップ値)を有する。

[0050] また、上記のようにして得られた化合物1の結晶Iは、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° から選択される少なくとも7つ以上のピークを有し、かつ示差走査熱量測定(DSC測定)において、164～174℃付近に吸熱ピーク(ピークトップ値)を有する。より好ましくは、化合物1の結晶Iは、粉末X線回折スペクトルにおいて、図2に示すとおり、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° の特徴的なピークを有し、かつ示差走査熱量測定(DSC測定)において、169℃付近に吸熱ピーク(ピークトップ値)を有する。

[0051] また、上記のようにして得られた化合物1の結晶IIは、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも3つ以上のピークを示す。より好ましくは、化合物1の結晶IIは、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも5つ以上のピークを示す。さらに好まし

くは、化合物1の結晶IIは、図1に示すとおり、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° の特徴的なピークを示す結晶である。また、典型的な実施形態において、化合物1の結晶IIは、例えば、 $161\sim 171^\circ\text{C}$ 付近、より好ましくは図4で示す示差走査熱量測定(DSC測定)の結果のとおり 166°C 付近に吸熱ピーク(ピークトップ値)を有する。

[0052] また、本発明の結晶IIは、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも3つ以上のピークを有し、かつ示差走査熱量測定(DSC測定)において、 $161\sim 171^\circ\text{C}$ 付近に吸熱ピーク(ピークトップ値)を有する。より好ましくは、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも5つ以上のピークを有し、かつ示差走査熱量測定(DSC測定)において、 166°C 付近に吸熱ピーク(ピークトップ値)を有する。さらに好ましくは、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される7つのピークを有し、かつ示差走査熱量測定(DSC測定)において、 166°C 付近に吸熱ピーク(ピークトップ値)を有する。

[0053] 本発明の結晶I又は結晶IIは、化合物1が優れたFGFR阻害活性を有することから、抗腫瘍剤として有用である。対象となる癌は特に制限されないが、頭頸部癌、消化器癌(食道癌、胃癌、消化管間質腫瘍、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌(胆嚢癌、胆管癌など)、膵臓癌、小腸癌、大腸癌(結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌など)など)、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮体癌など)、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、尿路上皮癌、骨軟部肉腫、血液癌(B細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、末梢性T細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病など)、多発性骨髄腫、皮膚癌、中皮腫等が挙げられる。

[0054] 本発明の結晶I又は結晶IIは、医薬として用いるにあたっては、必要に応じ

て薬学的担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよく、好ましくは、経口剤である。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0055] 薬学的担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0056] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明の結晶I又は結晶IIに賦形剤、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味－矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

[0057] 注射剤を調製する場合は、本発明の結晶I又は結晶IIにpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

[0058] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明の結晶I又は結晶IIの量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では0.05～1000mg、注射剤では0.01～500mg、坐剤では1～1000mgとするのが望ましい。

[0059] また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、本発明の結晶I又は結晶IIとして通常成人(体重50kg)1日あたり0.05～5000mg、好ましくは0.1～1000mgとすればよく、これを1日1回又は2～3回程度に分けて投与するのが好ましい。

実施例

[0060] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。本発明は実施例により十分に説明さ

れているが、当業者により種々の変更及び／又は修飾が可能であろうことは理解される。したがって、そのような変更及び／又は修飾が本発明の範囲を逸脱するものでない限り、それらは本発明に包含される。

実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。

[0061] 粉末X線回折測定(XRD測定)

粉末X線回折は、試験物質適量を必要に応じてメノウ製乳鉢で軽く粉砕した後、次の試験条件に従って測定した：

装置：リガク RINT-ULTIMA+2100

ターゲット：Cu

X線出力設定：40mA, 40kV

走査範囲：5.0°~40.0°

ステップサイズ：0.010°

スキャンスピード：5.00°C/min.

発散スリット：1/2°

散乱スリット：3.00mm

受光スリット：13.00mm

データ処理を含む装置の取り扱い、各装置で指示された方法及び手順に従った。

[0062] 示差走査熱量測定(DSC測定)

DSC測定は、次の試験条件に従って測定した：

装置：TAインスツルメント Q1000

試料：およそ1mg

試料容器：アルミニウム製

昇温速度：10°C/分

雰囲気ガス：窒素

窒素ガス流量：50ml/min.

データ処理を含む装置の取り扱い、各装置で指示された方法及び手順に従った。

[0063] 高速液体クロマトグラフィー

高速液体クロマトグラフィーによる測定は、次の試験条件に従って測定した。

[0064] 装置：アジレント テクノロジー社 1200 シリーズ バイナリ LC システム

試料：0.1mg/mL 0.1%リン酸水溶液－アセトニトリル(1/1)溶液

移動相A：0.1%リン酸水溶液

移動相B：アセトニトリル

カラム：Ascentis ExpressC18 4.6×150mm S=2.7 μ m

測定波長：210nm

データ処理を含む装置の取り扱いは、各装置で指示された方法及び手順に従った。

または、高速液体クロマトグラフィーによる測定は、次の試験条件に従って測定した。

[0065] 装置：W a t e r s社製A C Q U I T Y S Q D（四重極型）

試料：0.1mg/mLアセトニトリル溶液

移動相A：0.1%ギ酸水溶液

移動相B：0.1%ギ酸－アセトニトリル

カラム：YMC社製YMC－T r i a r t C 1 8, 2. 0 X 5 0 mm, 1. 9 μ m

測定波長：254nm

データ処理を含む装置の取り扱いは、各装置で指示された方法及び手順に従った。

[0066] 実施例1 (S)－1－(3－(4－アミノ－3－((3, 5－ジメトキシフェニル)エチニル)－1H－ピラゾロ [3, 4－d] ピリミジン－1－イル)－1－ピロリジニル)－2－プロペン－1－オンの結晶IIの取得

特許文献1記載の方法によって得られた化合物1(1.00g)にエタノール(9mL)及び水(1mL)を投入して、75℃にて5分間攪拌した。その後、温度を室温まで

下げ、26時間攪拌した後に析出物を濾取することにより、化合物1の結晶II(71mg、収率77%)を得た。

[0067] また、結晶IIは、図1で示すとおり、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° の特徴的なピークを示した。また、図4で示すとおり、示差走査熱量測定(DSC測定)の結果、結晶IIは 166°C 付近に吸熱ピーク(ピークトップ値)を示した。

[0068] 実施例2 化合物1の結晶Iの取得

特許文献1に記載の方法によって得られた化合物1(50mg)にt-ブチルメチルエーテル(1mL)を投入して、室温にて20時間攪拌することにより、化合物1の結晶I(28mg、収率56%)を得た。

[0069] また、結晶Iは、図2で示すとおり、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° の特徴的なピークを示した。また、図5で示すとおり、示差走査熱量測定(DSC測定)の結果、結晶Iは 170°C 付近に吸熱ピーク(ピークトップ値)を示した。

[0070] 比較例1 化合物1の結晶III

実施例1と同様の方法で、特許文献1に記載の方法によって得られた化合物1(1.91g)から酢酸エチルとn-ヘキサンとの混合溶媒を用いることにより、化合物1の結晶III(821mg、収率43%)を得た。

[0071] また、化合物1の結晶IIIは、図3で示すとおり、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 12.6° 、 13.5° 、 20.1° 、 20.6° 、 22.5° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° の特徴的なピークを示した。また、図6で示すとおり、示差走査熱量測定(DSC測定)の結果、化合物1の結晶IIIは 140°C 、及び 170°C 付近に吸熱ピーク(ピークトップ値)を示した。

[0072] 試験例1 化合物1の結晶IIにおける固体安定性

化合物1の結晶I又は結晶IIを 40°C 、 40°C (湿度75%)、又は 60°C の条件下にて1ヶ月放置した。その後、高速液体クロマトグラフィーにて化学純度を測定し

たところ、いずれの条件においても化学純度の変化は0.1%以下であった。また、実施例1又は2及び比較例1の示差走査熱量測定(DSC測定)の結果より、化合物1の結晶I又は結晶IIは、温度を上昇させた際に、比較例1に示した化合物1の結晶IIIのような相転移を示唆するピークは見られなかった。これらの結果より、化合物1の結晶I又は結晶IIは固体安定性に優れた結晶であることが分かった。

[0073] 試験例2 化合物1の結晶IIにおける経口吸収性

化合物1の結晶I又は結晶IIを0.5%HPMC水溶液に懸濁させ、BALB/cマウスに50mg/kgとなるよう経口投与した。投与後、0.5, 1, 2, 4, 6時間後にそれぞれ眼底採血を実施し、血漿中の化合物1の濃度を測定したところ、表1のような結果が得られた。化合物1の結晶I又は結晶IIはどちらも経口吸収性が良好であり、結晶Iの方がより経口吸収性が良好であることが分かった。また、結晶I又は結晶IIの経口吸収性はどちらも薬効を示す十分な濃度が得られることが分かった。

[0074] [表1]

表 1

	結晶 I	結晶 II
AUC $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$	9.82	4.99

[0075] 試験例3 同一ロットから誘導される化合物1の結晶I、IIの化学純度の比較

特許文献1に記載の方法によって得られたクルードの化合物1(50mg、化学純度98.6%)をアセトン1 mlに投入し、室温にて20時間攪拌した後に析出物を濾取することにより、結晶IIの化合物1を得た。

[0076] 同様に、上記クルードの化合物1を酢酸エチルに投入し、室温にて20時間攪拌した後に析出物を濾取することにより、化合物1の結晶IIを得た。

[0077] また、上記クルードの化合物1をtert-ブチルメチルエーテルに投入し、室温にて20時間攪拌した後に析出物を濾取することにより、化合物1の結晶Iを得た。

[0078] クルードの化合物1、それぞれの上記溶媒によってクルードの化合物1から得られた化合物1の結晶II、及び結晶Iの化学純度を表2に示す。通常、再結晶により化学純度が向上することが期待されるが、この結果より、結晶IIは効率的に不純物を除去できる結晶であることがわかった。日米EU医薬品規制調和国際会議のガイドラインICH-Q3Aによると、医薬品原薬の不純物は0.03%以上が制御対象になりうることから、本試験例の結果は有用である。

[0079] [表2]

表 2

	クルード 化合物 1	結晶 II		結晶 I
		アセトン	酢酸エチル	TBME
化学純度 (%)	98.7	99.0	99.1	98.4

[0080] 試験例4 化合物1の結晶I、IIのスケーリングの比較

特許文献1に記載の方法によって得られたクルード（理論収量として767mgとなるように調製）の化合物1、酢酸エチル(30mL)とヘプタン(24mL)との混合溶媒を反応容器に投入し、1.5時間加熱環流させた。放冷後、反応容器中の溶媒に分散されている析出物のみを濾取することにより、化合物1の結晶Iを得た(290mg, 収率38%)。また、別途、反応容器などに固く付着（スケーリング）した析出物を収集することにより、化合物1の結晶Iを得た(312mg, 収率41%)。

[0081] 同様に、クルードの化合物1から水とエタノールとの混合溶媒、アセトン、又は酢酸エチルを用いて結晶IIを得たが、スケーリングした結晶IIは5%未満であった。

[0082] 以上の結果より、化合物1の結晶Iを得る際に収率の約40%がスケーリングしてしまい、工業スケールではこれらが収率低下や製造実機の故障に繋がる原因になることが示唆された。また、結晶IIではスケーリングが問題となるような示唆はなく、大量製造に適している結晶であると言える。

請求の範囲

- [請求項1] 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも3つ以上の特徴的なピークを示す結晶である(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンの結晶。
- [請求項2] 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° から選択される少なくとも5つ以上の特徴的なピークを示す結晶である請求項1に記載の結晶。
- [請求項3] 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 9.5° 、 14.3° 、 16.7° 、 19.1° 、 20.8° 、 21.9° 、及び 25.2° の特徴的なピークを示す結晶である請求項1又は2に記載の結晶。
- [請求項4] 化学純度が99.0%以上である請求項1～3のいずれかに記載の結晶。
- [請求項5] 示差走査熱量測定において吸熱ピーク(ピークトップ値)が 166°C 付近である請求項1～4のいずれかに記載の結晶。
- [請求項6] 請求項1～5のいずれかに記載の結晶を含有する医薬組成物。
- [請求項7] 請求項1～5のいずれかに記載の結晶を含有する経口投与用の医薬組成物。
- [請求項8] 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び 24.2° から選択される少なくとも7つ以上の特徴的なピークを示す結晶である(S)-1-(3-(4-アミノ-3-((3, 5-ジメトキシフェニル)エチニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-1-ピロリジニル)-2-プロペン-1-オンの結晶。
- [請求項9] 粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が、 13.5° 、 17.9° 、 19.5° 、 20.6° 、 22.0° 、 22.6° 、 23.3° 、 23.7° 、及び $24.$

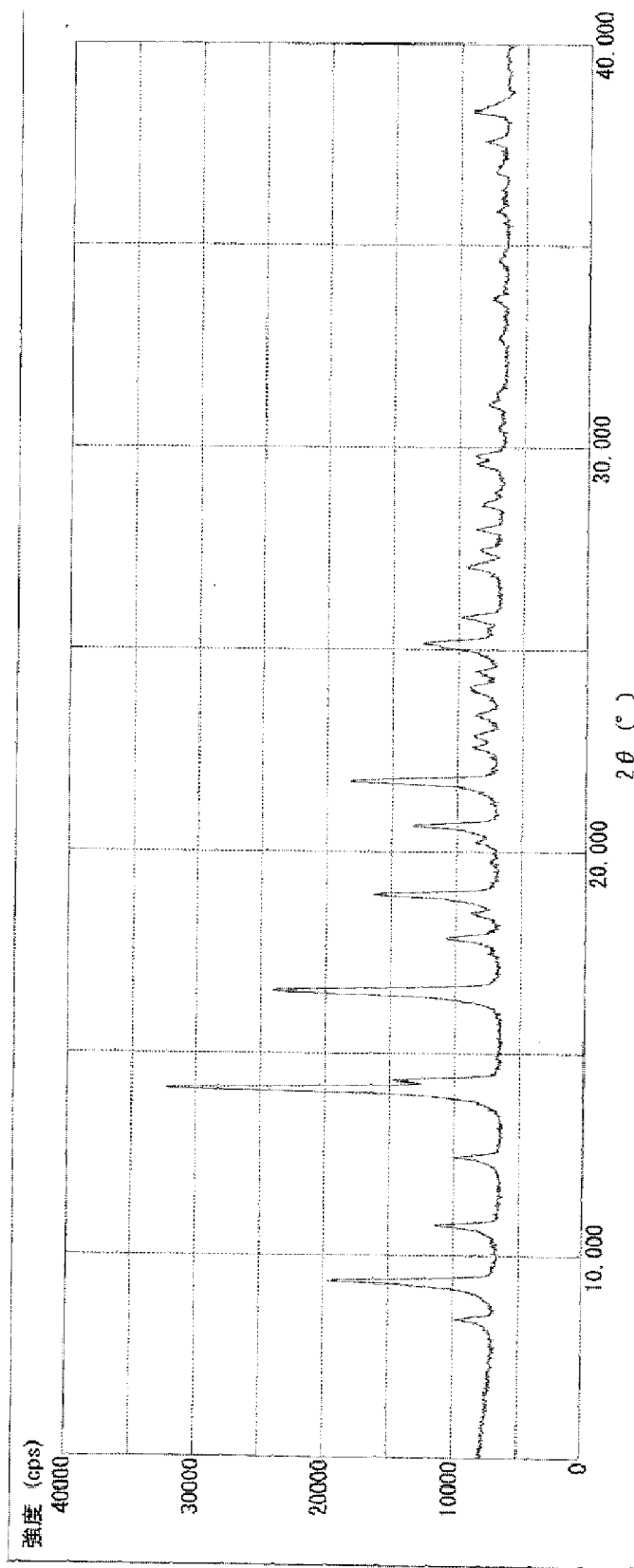
2° の特徴的なピークを示す結晶である請求項8に記載の結晶。

[請求項10] 示差走査熱量測定において吸熱ピーク(ピークトップ値)が169℃付近である請求項8又は9のいずれかに記載の結晶。

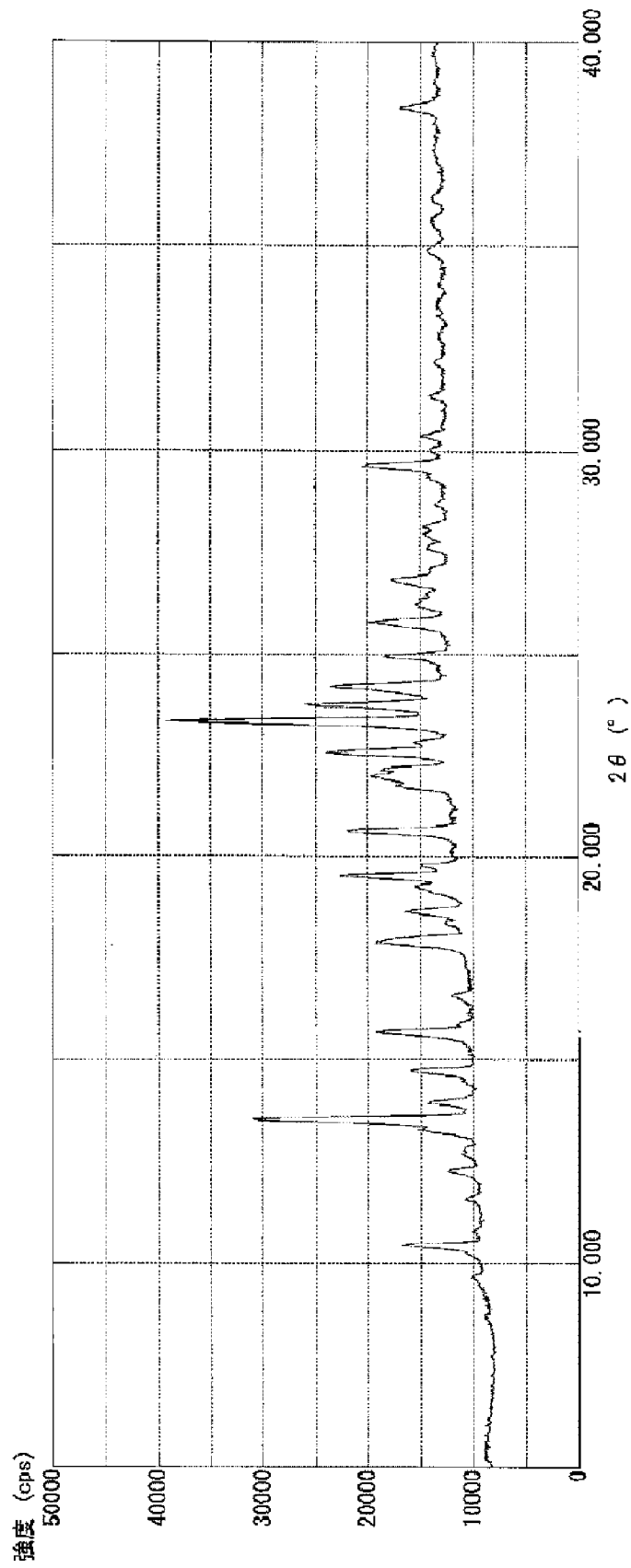
[請求項11] 請求項8～10のいずれかに記載の結晶を含有する医薬組成物。

[請求項12] 請求項8～10のいずれかに記載の結晶を含有する経口投与用の医薬組成物。

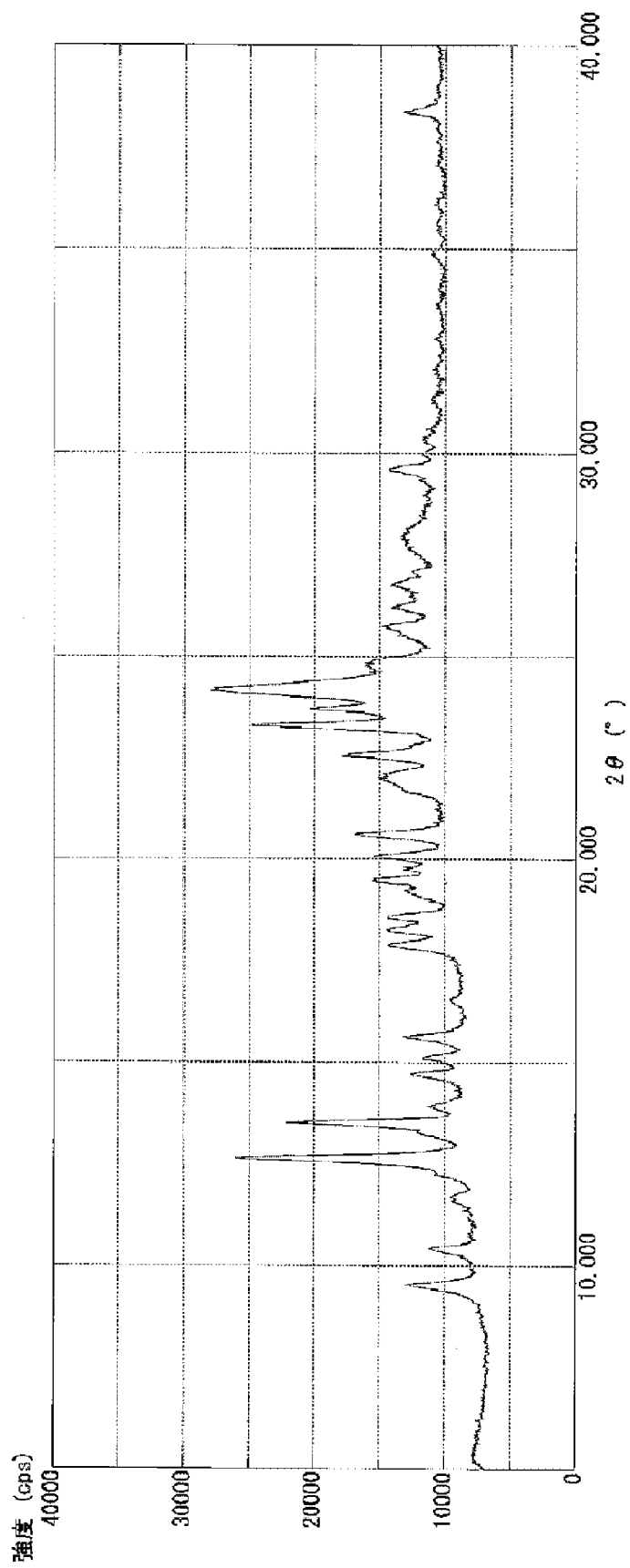
[図1]



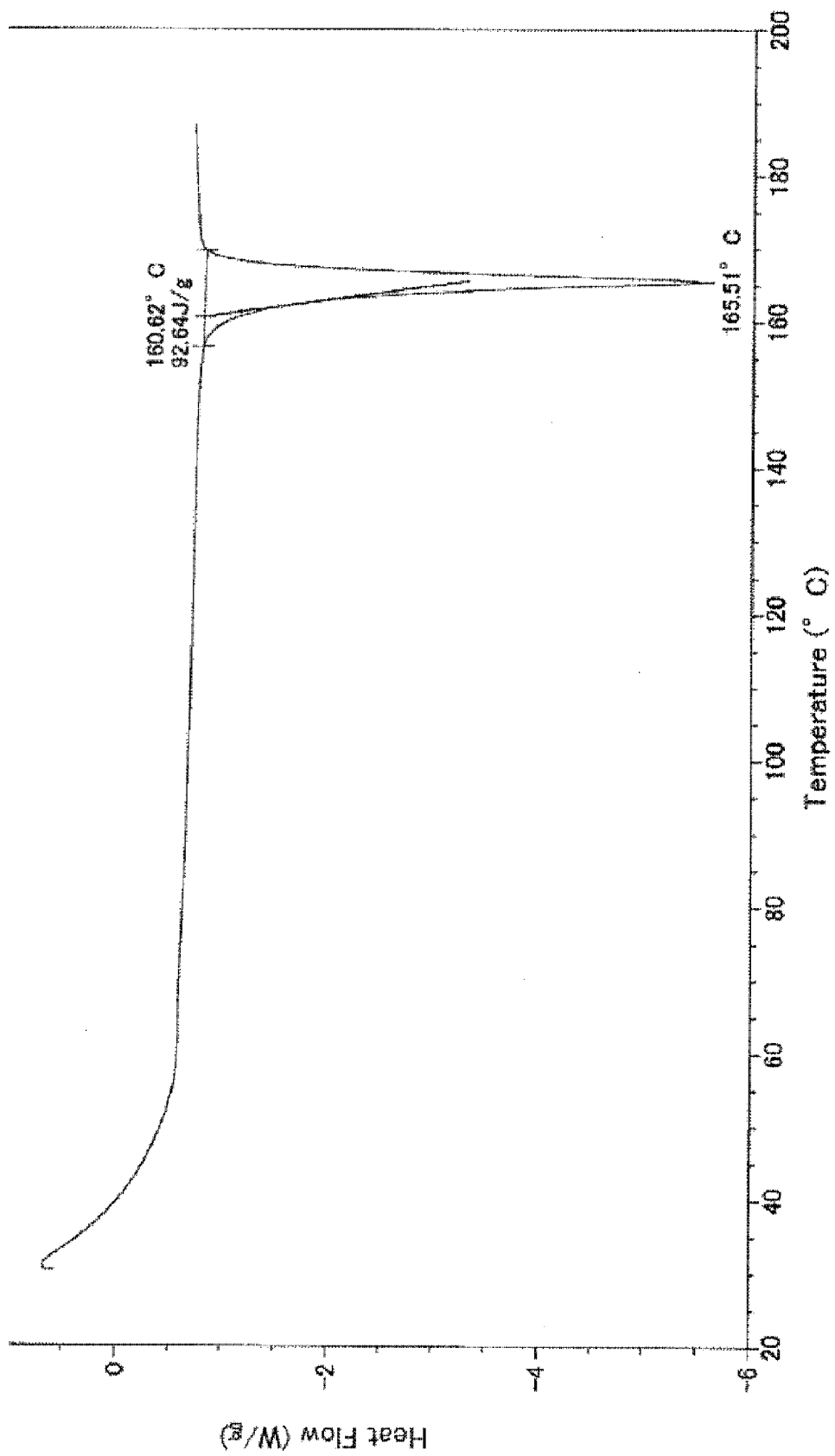
[図2]



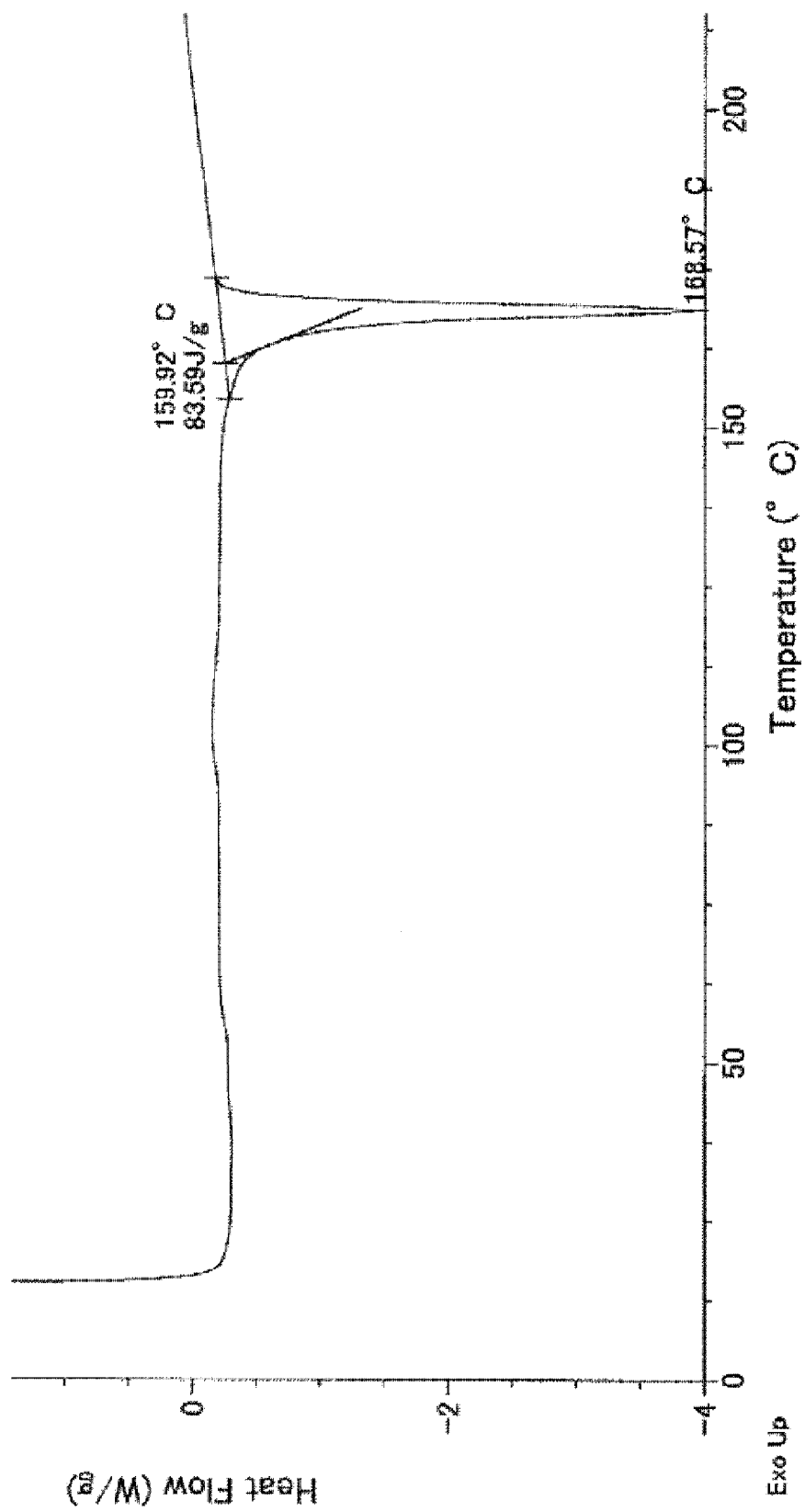
[図3]



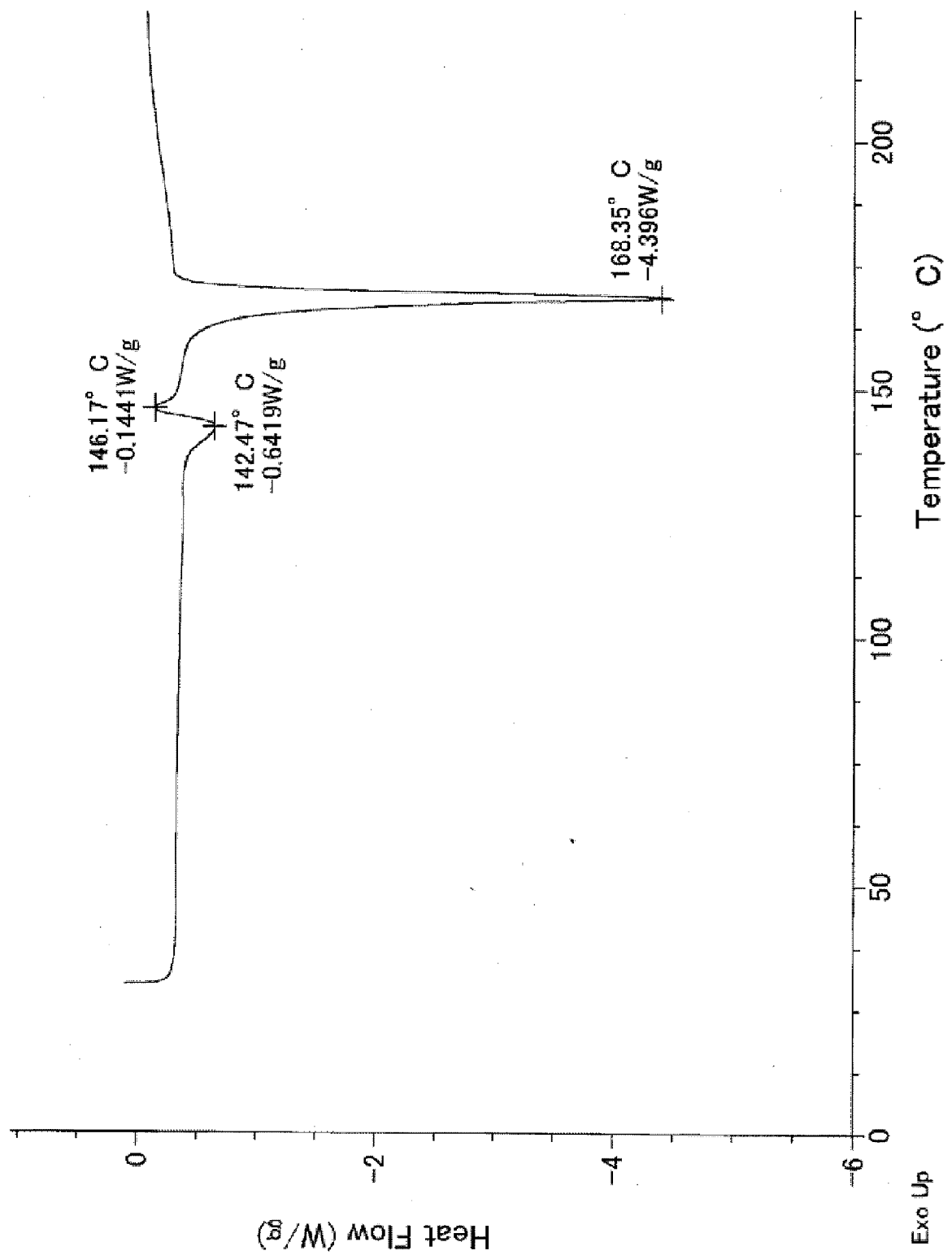
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/060844

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C30B29/58(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)

C07D487/04, A61K31/519, A61P35/00, A61P43/00, C30B29/58

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/008839 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 January 2015 (22.01.2015), entire text; particularly, paragraphs [0247], [0252] to [0255]; example 2; test examples 1 to 8 concerning example compound 2 & AU 2014291161 A & TW 201536294 A & KR 10-2016-0032186 A	1-12



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

17 June 2016 (17.06.16)

Date of mailing of the international search report

28 June 2016 (28.06.16)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/060844

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/108809 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 July 2013 (25.07.2013), entire text; particularly, paragraphs [0175], [0180] to [0183]; example 2; test examples 1 to 5 concerning example compound 2 & CA 2854093 A & TW 201335156 A & EP 2657233 A1 & JP 5355825 B & AU 2013210403 A & KR 10-2014-0080551 A & CN 103958512 A & MX 2014008605 A & DK 2657233 T & PT 2657233 E & ES 2516392 T & US 2014/0343035 A1 & HK 1198164 A & RU 2576384 C	1-12
A	WO 2015/008844 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 January 2015 (22.01.2015), entire text; particularly, paragraphs [0248], [0253] to [0256]; example 2; test examples 1 to 7 concerning example compound 2 & TW 201536293 A	1-12
Y	Mitsuru HASHIDA, Keiko Toyo Seizai no Sekkei to Hyoka, Kabushiki Kaisha Yakugyo Jihosha, 10 February 1995 (10.02.1995), pages 76 to 79, 171 to 172	1-12
Y	Yuki Kagobutsu Kessho Sakusei Handbook -Genri to Know-how-, Maruzen Co., Ltd., 25 July 2008 (25.07.2008), pages 57 to 84	1-12
Y	BYRN, Stephen et al, "Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations", PHARMACEUTICAL RESEARCH, 1995, 12(7), pp.945-954	1-12
Y	BAVIN, Mike, "Polymorphism in Process Development", CHEMISTRY & INDUSTRY, 1989, (16), pp.527-529	1-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D487/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C30B29/58(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D487/04, A61K31/519, A61P35/00, A61P43/00, C30B29/58

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2015/008839 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2015.01.22, 全文、とくに段落 0247、0252-0255、実施例 2、実施例化合物 2 に関する試験例 1~8 参照 & AU 2014291161 A & TW 201536294 A & KR 10-2016-0032186 A	1-12
A	WO 2013/108809 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2013.07.25, 全文、とくに段落 0175、0180-0183、実施例 2、実施例化合物 2 についての試験例 1~5 参照 & CA 2854093 A & TW 201335156 A & EP 2657233 A1 & JP 5355825 B	1-12

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.06.2016

国際調査報告の発送日

28.06.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

東 裕子

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

9709

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	& AU 2013210403 A & KR 10-2014-0080551 A & CN 103958512 A & MX 2014008605 A & DK 2657233 T & PT 2657233 E & ES 2516392 T & US 2014/0343035 A1 & HK 1198164 A & RU 2576384 C	
A	WO 2015/008844 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2015.01.22, 全文、とくに段落 0248、0253～0256、実施例 2、実施例化合物 2 についての試験例 1～7 参照 & TW 201536293 A	1-12
Y	橋田充, 経口投与製剤の設計と評価, 株式会社 薬業時報社, 1995.02.10, 第 76～79 頁, 第 171～172 頁	1-12
Y	有機化合物結晶作製ハンドブック ー原理とノウハウー, 丸善株式 会社, 2008.07.25, pp.57-84	1-12
Y	BYRN, Stephen et al, “Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations”, PHARMACEUTICAL RESEARCH, 1995, 12(7), pp.945-954	1-12
Y	BAVIN, Mike, “Polymorphism in Process Development”, CHEMISTRY & INDUSTRY, 1989, (16), pp.527-529	1-12