

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-540809

(P2023-540809A)

(43)公表日 令和5年9月26日(2023.9.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 7 Z 4 C 0 6 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全84頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-516126(P2023-516126)	(71)出願人	518229401
(86)(22)出願日	令和3年9月10日(2021.9.10)		ミラティ セラビューティクス, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年4月5日(2023.4.5)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5
(86)国際出願番号	PCT/US2021/049940		
(87)国際公開番号	WO2022/056307	(74)代理人	110001173
(87)国際公開日	令和4年3月17日(2022.3.17)		弁理士法人川口国際特許事務所
(31)優先権主張番号	63/077,553	(72)発明者	アンドレス, パトリシア
(32)優先日	令和2年9月11日(2020.9.11)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5、ミラティ・セラビューティクス・インコーポレイテッド気付
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	アンドルー, サミュエル
(31)優先権主張番号	63/093,673		イギリス国、ケンブリッジ・オー・ティ
(32)優先日	令和2年10月19日(2020.10.19)		最終頁に続く
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		
	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 K R A S G 1 2 C 阻害剤の結晶形態

(57)【要約】

本発明は、K R a s G 1 2 C 阻害剤及びその塩の結晶形態に関する。具体的には、本発明は、K R a s G T 2 C 阻害剤である 2- [2 S-4- [7- (8-クロロ-1-ナフチル)-2- [[(2 S-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ] -6, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] -1- (2-フルオロプロパ-2-エノイ) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルの結晶形態、この結晶形態を含む医薬組成物、この結晶形態を調製するためのプロセス、及びその使用方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-[(2S-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)]-2-[[2S-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態。

【請求項 2】

前記結晶形態が、 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する形態 A である、請求項 1 に記載の結晶形態。

10

【請求項 3】

前記結晶形態が、 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ に 2 つ以上のピークを含む X 線粉末回折パターンを有する形態 A である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 4】

前記結晶形態が、 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する形態 A である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 5】

形態 A が、 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 3 に記載の結晶形態。

20

【請求項 6】

前記結晶形態が、実質的に図 1 A 又は図 1 B に示される XRPD パターンを有する形態 A である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 7】

形態 A が、示差走査熱量測定によって、約 107°C で開始する吸熱ピークを有することを特徴とする、請求項 2 に記載の結晶形態。

30

【請求項 8】

形態 A が、示差走査熱量測定によって、約 119°C で開始する吸熱ピークを有することを特徴とする、請求項 2 に記載の結晶形態。

【請求項 9】

形態 A が、実質的に図 2 に示される DSC サーモグラムを有する、請求項 2 に記載の結晶形態。

【請求項 10】

形態 A が、 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 9 に記載の結晶形態。

40

【請求項 11】

形態 A が、 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 9 に記載の結晶形態。

【請求項 12】

形態 A が、実質的に図 11 に示される DSC サーモグラムを有する、請求項 2 に記載の結晶形態。

【請求項 13】

50

形態 A が、 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 12 に記載の結晶形態。

【請求項 14】

前記結晶形態が、実質的に図 3 に示される熱重量分析（「TGA」）プロファイルを有する形態 A である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 15】

前記結晶形態が、TGA によって測定したとき、約 200°C での分解の開始まで無視できる重量損失を有する形態 A である、請求項 1 に記載の結晶形態。

10

【請求項 16】

形態 A が、 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 14 又は 15 に記載の結晶形態。

【請求項 17】

前記結晶形態が、40%RH で約 0.1% ~ 90%RH で 0.6% の観察された重量増加を有し、かつ、0%RH への脱着時に完全に失われる、形態 A である、請求項 1 に記載の結晶形態。

20

【請求項 18】

前記結晶形態が、実質的に図 4 に示される動的蒸気収着（「DVS」）等温線を有する形態 A である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 19】

形態 A が、 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 17 又は 18 に記載の結晶形態。

30

【請求項 20】

前記結晶形態が、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 及び 18.8 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する形態 B である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 21】

形態 B が、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 及び 18.8 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 20 に記載の結晶形態。

【請求項 22】

形態 B が、 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ に 2 つ以上のピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 20 に記載の結晶形態。

40

【請求項 23】

形態 B が、 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 20 に記

50

載の結晶形態。

【請求項 24】

前記結晶形態が、実質的に図 5 A 又は図 5 B に示される XRPD パターンを有する形態 B である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 25】

形態 B が、DSC によって約 109℃で開始する吸熱ピークを有することを特徴とする、請求項 20 に記載の結晶形態。

【請求項 26】

形態 B が、DSC によって約 122℃で開始する吸熱ピークを有することを特徴とする、請求項 20 に記載の結晶形態。

10

【請求項 27】

形態 B が、実質的に図 6 又は図 12 に示される DSC サーマグラムを有する、請求項 20 に記載の結晶形態。

【請求項 28】

形態 B が、 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 25～27 のいずれか一項に記載の結晶形態。

20

【請求項 29】

前記結晶形態が、実質的に図 7 に示される TGA プロファイルを有する形態 B である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 30】

前記結晶形態が、TGA によって測定したときに、25～150℃で 0.6%の重量損失を有し、かつ、約 200℃での分解開始点まで更なる事象を伴わないことを特徴とする、形態 B である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 31】

形態 B が、 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 29 又は 30 に記載の結晶形態。

30

【請求項 32】

前記結晶形態が、DVS によって測定したときに、60%RHで約 0.6%～70%RHで 2.9%の重量増加、更に 90%RHで 2.5%まで増加する重量増加を有することを特徴とする形態 B である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 33】

前記結晶形態が、実質的に図 8 に示される DVS 等温線を有する形態 B である、請求項 1 に記載の結晶形態。

40

【請求項 34】

形態 B が、 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 32 又は 33 に記載の結晶形態。

【請求項 35】

前記結晶形態が、 16.4 ± 0.2 及び 19.7 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ 値に少

50

なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンを有する形態Cである、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項36】

前記結晶形態が、 16.4 ± 0.2 及び 19.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する形態Cである、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項37】

形態Cが、 5.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 及び 26.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値に2つ以上のピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項35に記載の結晶形態。

10

【請求項38】

形態Cが、 5.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 及び 26.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項35に記載の結晶形態。

【請求項39】

前記結晶形態が、実質的に図9に示されるXRPDパターンを有する形態Cである、請求項1に記載の結晶形態。

20

【請求項40】

形態Cが、示差走査熱量測定によって、約 73°C にピーク最大値を有する広い吸熱ピーク及び約 118°C で開始する吸熱ピークを有することを特徴とする、請求項35に記載の結晶形態。

【請求項41】

形態Cが、実質的に図10に示されるDSCサーモグラムを有する、請求項35に記載の結晶形態。

【請求項42】

形態Cが、 5.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 及び 26.7 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ 値に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項41に記載の結晶形態。

30

【請求項43】

前記結晶形態が、実質的に図10に示されるTGAプロファイルを有する形態Cである、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項44】

前記結晶形態が、TGAによって測定したときに、約 260°C での分解の開始まで、約 45°C ～約 86°C で、約1.2%の段階的な質量損失を有することを特徴とする形態Cである、請求項1に記載の結晶形態。

40

【請求項45】

5.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 及び 26.7 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ 値に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項43又は44に記載の結晶形態。

【請求項46】

前記結晶形態が、 4.4 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する形態Dである、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項47】

50

前記結晶形態が、 4.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 及び 27.6 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値に 2 つ以上のピークを含む X 線粉末回折パターンを有する形態 D である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 48】

前記結晶形態が、 4.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、及び 27.6 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する形態 D である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 49】

前記結晶形態が、実質的に図 13 に示される XRPD パターンを有する形態 D である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 50】

形態 D が、示差走査熱量測定によって、約 84°C 及び 110°C にピーク最大値を有する 2 つの広い吸熱ピークを有することを特徴とする、請求項 46 に記載の結晶形態。

【請求項 51】

形態 D が、実質的に図 14 に示される DSC サーモグラムを有する、請求項 46 に記載の結晶形態。

【請求項 52】

形態 D が、 4.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 及び 27.6 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ 値に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 51 に記載の結晶形態。

【請求項 53】

前記結晶形態が、実質的に図 14 に示される TGA プロファイルを有する形態 D である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 54】

前記結晶形態が、TGA によって測定したときに、約 260°C での分解の開始まで、約 45°C ~ 約 116°C で、約 4.3% の段階的な質量損失を有することを特徴とする形態 D である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 55】

形態 D が、 4.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 及び 27.6 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ 値に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 53 又は 54 に記載の結晶形態。

【請求項 56】

前記結晶形態が、 5.2 ± 0.2 及び 10.2 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ 値に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する形態 E である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 57】

前記結晶形態が、 5.2 ± 0.2 及び 10.2 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する形態 E である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 58】

前記結晶形態が、 5.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 及び 21.9 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値に 2 つ以上のピークを含む X 線粉末回折パターンを有する形態 E である、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 59】

前記結晶形態が、 5.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 $13.5 \pm$

10

20

30

40

50

0.2、14.3±0.2、16.9±0.2、17.7±0.2、20.3±0.2、20.5±0.2及び21.9±0.2の°2θ値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する形態Eである、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項60】

形態Eが、実質的に図15に示されるXRPDパターンを有する、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項61】

形態Eが、示差走査熱量測定によって、約99℃に吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする、請求項56に記載の結晶形態。

【請求項62】

形態Eが、実質的に図16に示されるDSCサーモグラムを有する、請求項56に記載の結晶形態。

【請求項63】

形態Eが、5.2±0.2、10.2±0.2、11.8±0.2、13.5±0.2、14.3±0.2、16.9±0.2、17.7±0.2、20.3±0.2、20.5±0.2及び21.9±0.2から選択される°2θ値に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項62に記載の結晶形態。

【請求項64】

前記結晶形態が、実質的に図17に示されるTGAプロファイルを有する形態Eである、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項65】

前記結晶形態が、TGAによって測定したときに、約240℃での分解の開始まで、約94℃まで無視できる結晶形態Eの質量損失を有することを特徴とする形態Eである、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項66】

形態Eが、5.2±0.2、10.2±0.2、11.8±0.2、13.5±0.2、14.3±0.2、16.9±0.2、17.7±0.2、20.3±0.2、20.5±0.2及び21.9±0.2から選択される°2θ値に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項64又は65に記載の結晶形態。

【請求項67】

前記結晶形態が、DVSによって測定したときに、5%～95%RHで1.2%の段階的重量増加を有することを特徴とする形態Eである、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項68】

前記結晶形態が、実質的に図18に示されるDVS等温線を有する形態Eである、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項69】

形態Eが、5.2±0.2、10.2±0.2、11.8±0.2、13.5±0.2、14.3±0.2、16.9±0.2、17.7±0.2、20.3±0.2、20.5±0.2及び21.9±0.2から選択される°2θに少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項67又は68に記載の結晶形態。

【請求項70】

前記結晶形態が、残留有機溶媒を実質的に含まない、請求項1～69のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項71】

前記結晶形態が、水和物である、請求項1～69のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項72】

治療有効量の請求項2～19のいずれか一項に記載の2-[(2S-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ] -6,8-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-d] ピリミジン-4-イル] -1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルの形態Aの結

10

20

30

40

50

晶形態を含む、医薬組成物。

【請求項 7 3】

治療有効量の請求項 2 0 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の 2 - [(2 S - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの形態 B の結晶形態を含む、医薬組成物。

【請求項 7 4】

治療有効量の請求項 3 5 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の 2 - [(2 S - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの形態 C の結晶形態を含む、医薬組成物。

10

【請求項 7 5】

治療有効量の請求項 4 6 ～ 5 5 のいずれか一項に記載の 2 - [(2 S - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの形態 D の結晶形態を含む、医薬組成物。

20

【請求項 7 6】

治療有効量の請求項 5 6 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の 2 - [(2 S - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの形態 E の結晶形態を含む、医薬組成物。

【請求項 7 7】

治療有効量の 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの結晶形態の形態 A、B、C、D 及び E の 1 つ以上の混合物を含む、医薬組成物。

30

【請求項 7 8】

治療有効量の 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの形態の 1 つ以上の混合物を含む医薬組成物であって、前記形態が、非晶質、形態 A、形態 B、形態 C、形態 D 及び形態 E から選択される、医薬組成物。

【請求項 7 9】

少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤及び／又は希釈剤を更に含む、請求項 7 2 ～ 7 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 8 0】

細胞における K R a s G 1 2 C 活性を阻害するための方法であって、K R a s G 1 2 C 活性の阻害が望まれる前記細胞に、治療有効量の請求項 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の結晶形態を、単独で、又は 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤及び／若しくは希釈剤との組み合わせで、接触させることを含む、方法。

【請求項 8 1】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、治療有効量の請求項 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の結晶形態を、単独で、又は 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤及び／若しくは希釈剤との組み合わせで、前記対象に投与することを含む、方

50

法。

【請求項 8 2】

前記 K R a s G 1 2 C 阻害剤の前記結晶形態の前記治療有効量が、1 日当たり約 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g である、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記 K R a s G 1 2 C 阻害剤の前記結晶形態の前記治療有効量が、1 日当たり約 0 . 1 ~ 5 0 m g / k g である、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記がんが、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺癌、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（セミノーマ、テラトーマ、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、乳腺線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆管：胆嚢癌、膨大部癌、胆管癌；骨：骨原性肉腫（骨肉種）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形性膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科系：子宮（子宮内膜癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜一包膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ）、陰（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌）；血液系：血（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、脊髄形成異常症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、黒子異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾せん；及び副腎：神経芽細胞種からなる群より選択される、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記がんが、K R a s G 1 2 C 関連がんである、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記がんが、非小細胞肺癌である、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記対象が、成人患者である、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記対象が、小児患者である、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 9】

(a) 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルをイソプロパノール / ヘプタン (8 0 / 2 0 v / v) に約 6 0 ° C で溶解させるステップと、

(b) 溶液を約 1 5 分間にわたって約 4 5 ° C に冷却するステップと、

(c) 形態 B の種スラリーを前記溶液に添加して、形態 B のスラリーを作製するステップと、

(d) 前記形態 B のスラリーを 45℃で保持し、次いで 30℃に冷却し、次いで 20℃に冷却するステップと、

(e) 固体を回収し、乾燥させるステップと、を含むプロセスによって得られる、請求項 1 に記載の形態 B の結晶形態。

【請求項 90】

(a) 2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルをイソプロパノールに約 50℃で溶解させるステップと、

(b) 溶液を約 0.5℃/分で約 5℃まで冷却して、結晶粒子の懸濁液を得るステップと、

(c) 前記粒子を懸濁液から除去するステップと、を含むプロセスによって得られる、請求項 1 に記載の形態 B の結晶形態。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、KRas G12C の阻害剤の結晶形態に関する。特に、本発明は、KRas G12C 阻害剤である 2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態、結晶形態を含む医薬組成物、結晶形態を調製するためのプロセス、及びその使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

カーステンラット肉腫 2 ウイルスがん遺伝子ホモログ (「KRas」) は、低分子量 GTPase であり、がん遺伝子の Ras ファミリーのメンバーである。KRas は、非活性 (GDP 結合) 状態と活性 (GTP 結合) 状態との間を循環する分子スイッチとして機能し、複数のチロシンキナーゼから受け取った上流の細胞シグナルを下流のエフェクターに形質導入して、細胞増殖を含む様々なプロセスを制御する (例えば、Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401 を参照されたい)。

【0003】

悪性腫瘍における活性化 KRas の役割は、30 年以上前に観察された (例えば、Santos et al., (1984) Science 223:661-664 を参照されたい)。KRas の異常な発現は、全てのがんの最大 20% を占め、GTP 結合を安定化し、かつ KRas の構成的活性化及び下流のシグナル伝達をもたらす発がん性 KRas 変異は、肺腺がんの 25~30% で報告されている。 (例えば、Samatar and Poulikakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12):928-942 doi:10.1038/nrd428 を参照されたい)。KRas 一次アミノ酸配列のコドン 12 及び 13 でミスセンス変異をもたらす単一ヌクレオチド置換は、肺腺がんにおけるこれらの KRas ドライバー変異の約 40% を含み、G12C 塩基転換は最も一般的な活性化変異である (例えば、Dogan et al., (2012) Clin Cancer Res. 18(22):6169-6177 オンライン公開 2012 年 9 月 26 日 doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3265 を参照されたい)。

【0004】

悪性度における KRas の周知の役割及び様々な腫瘍型における KRas のこれらの頻

10

20

30

40

50

繁な変異の発見により、K R a s は、製薬業界のがん治療での非常に魅力的な標的となった。がん療法のためのK R a s の阻害剤を開発するための30年間の大規模な発見努力にもかかわらず、K R a s 阻害剤は規制当局の承認を得るのに十分な安全性及び／又は有効性をまだ示していない（例えば、M c C o r m i c k (2015) C l i n C a n c e r R e s . 21 (8) : 1797-1801を参照されたい）。

【0005】

近年では、K R a s G12Cを標的とする不可逆的共有結合性阻害剤が報告されている（例えば、O s t r e m e t a l . , (2013) N a t u r e 503:548-551を参照されたい）。例えば、共有及び譲渡された米国仮特許出願第62／586,775号は、K R a s G12C媒介性のがんを治療するための、K R a s G12Cに不可逆的に結合する強力な経口的に生物学的に利用可能な化合物を開示する。

10

【0006】

K R a s G12Cの共有結合性不可逆的阻害剤は、M R T X 849としても知られる2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルである。この化合物の非晶質形態は、2019年5月23日に国際公開第2019／099524(A1)号として公開された、2018年11月14日出願の国際出願PCT／US2018／061060号の実施例478、及びF e l l e t a l . , (2020) J . M e d . C h e m . 63,6679-6693に記載されている。

20

【0007】

医薬組成物のためのプロセス開発は、治療剤の所望の薬理学的特性のバランスをとる際に固体医薬化合物にとって重要な役割を果たす。例えば、固体治療剤の適切な結晶形態及び塩形態を同定することは、医薬組成物の溶解速度、溶解度、生物学的利用能、製造、包装及び／又は貯蔵寿命に有益な影響を与えることができる。加えて、結晶形態は、非晶質化合物の場合にカプセル又は噴霧乾燥形態を採用する必要があるのとは対照的に、経口送達の際には錠剤に圧縮され得る。

【0008】

前述の全ての理由から、医薬組成物の溶解速度、溶解度、生物学的利用能、製造改善及び／又は貯蔵寿命の向上をもたらす、K R a s G12C阻害剤、特に化合物2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの固体、結晶塩形態又は塩形態を生成することが必要とされている。本発明は、これらの必要性の1つ以上に有利に対処するものである。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2019／099524号

40

【0010】

【非特許文献1】A l a m g e e r e t a l . , (2013) C u r r e n t O p i n P h a r m c o l . 13:394-401

【非特許文献2】S a n t o s e t a l . , (1984) S c i e n c e 223:661-664

【非特許文献3】S a m a t a r a n d P o u l i k a k o s (2014) N a t R e v D r u g D i s c 13(12):928-942 doi:10.1038/nrd428

【非特許文献4】D o g a n e t a l . , (2012) C l i n C a n c e r R e s . 18(22):6169-6177オンライン公開2012年9月26日doi:

50

10.1158/1078-0432.CCR-11-3265

【非特許文献5】McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8): 1797-1801

【非特許文献6】Ostrem et al., (2013) Nature 503: 548-551

【非特許文献7】Fell et al., (2020) J. Med. Chem. 63, 6679-6693

【発明の概要】

【0011】

本発明の一態様では、KRas G12C阻害剤2-[(2S-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパー-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルの結晶形態が、本明細書において提供される。

【0012】

結晶形態は、結晶形態Aとして表記される。一実施形態では、結晶形態Aは、 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ 値において少なくとも1つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン(「X-ray powder diffraction pattern、XRPD」)を有する。いくつかの実施形態では、単一の特徴的なピークのみが存在する。いくつかの実施形態では、2つの特徴的なピークが存在する。いくつかの実施形態では、3つの特徴的なピークが存在する。いくつかの実施形態では、4つの特徴的なピークが存在する。

【0013】

一実施形態では、結晶形態Aは、 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0014】

別の実施形態では、結晶形態Aは、 5.8 ± 0.2 、 7.1 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 11.7 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 、 25.5 ± 0.2 、 26.2 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 及び 29.6 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0015】

別の実施形態では、結晶形態Aは、 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ に2つ以上のピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0016】

他の実施形態では、結晶形態Aは、実質的に図1A又は図1Bに示されるXRPDパターンを有する。

【0017】

一実施形態では、結晶形態Aは、示差走査熱量測定「differential scanning calorimetry、DSC」によって測定したときに、 46 J/g の融解熱を伴う約 107°C での吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態Aは、実質的に図2に示されるDSCサーモグラムを有する。

10

20

30

40

50

【0018】

一実施形態では、結晶形態 A は、示差走査熱量測定「DSC」によって測定したときに、 58 J/g の融解熱を伴う約 119°C での吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態 A は、実質的に図 11 に示される DSC サーモグラムを有する。

【0019】

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の DSC 特性、並びに、2) 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 から選択される $^\circ 2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

【0020】

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の DSC 特性、並びに、2) 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 から選択される $^\circ 2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

【0021】

一実施形態では、結晶形態 A は、熱重量分析「thermogravimetric analysis、TGA」によって測定したときに、約 200°C での分解の開始まで無視できる重量損失を有することを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態 A は、実質的に図 3 に示される TGA プロファイルを有する。

【0022】

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の TGA 特性、並びに、2) 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 から選択される $^\circ 2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の TGA 特性、並びに、2) 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 から選択される $^\circ 2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

【0023】

一実施形態では、結晶形態 A は、 $40\% \text{ RH}$ で約 $0.1\% \sim 90\% \text{ RH}$ で 0.6% の観察された重量増加を有し、 $0\% \text{ RH}$ への脱着時に完全に失われることを特徴とする。サイクルの繰り返しは、動的蒸気収着（「dynamic vapor sorption、DVS」）によって測定したときに、ヒステリシスをほとんど又は全く示さない。

【0024】

別の実施形態では、結晶形態 A は、実質的に図 4 に示される DVS 等温線を有する。

【0025】

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の DVS 特性、並びに、2) 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 から選択される $^\circ 2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

【0026】

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の DVS 特性、並びに、2) 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 から選択される $^\circ 2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

【0027】

一実施形態では、結晶形態 A は、残留有機溶媒を実質的に含まない。

【0028】

一実施形態では、結晶形態は、結晶形態 B と表記される。

【0029】

一実施形態では、結晶形態 B は、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 及び 18.8 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ 値に少なくとも 1 つの特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、単一の特徴的なピークのみが存在する。いくつかの実施形態では、2 つの特徴的なピークが存在する。いくつかの実施形態では、3 つの特徴的なピークが存在する。

【0030】

一実施形態では、結晶形態 B は、 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

10

【0031】

一実施形態では、結晶形態 B は、 5.8 ± 0.2 、 9.1 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 、 26.3 ± 0.2 、 26.7 ± 0.2 、 27.3 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 、 28.6 ± 0.2 、 29.4 ± 0.2 、 29.7 ± 0.2 、及び 30.0 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

20

【0032】

別の実施形態では、結晶形態 B は、 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ に 2 つ以上のピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

30

【0033】

別の実施形態では、結晶形態 B は、実質的に図 5 A 又は図 5 B に示される XRPD パターンを有する。

【0034】

別の実施形態では、図 12 に示される DSC によって測定したときに、結晶形態 B は、約 122°C での吸熱ピーク開始点及び 61 J/g の融解熱を有することを特徴とする。

40

【0035】

一実施形態では、DSC によって測定したときに、結晶形態 B は、 49 J/g の融解熱で約 109°C に吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。一実施形態では、結晶形態 B は、実質的に図 6 に示される DSC サーマグラムを有する。

【0036】

別の実施形態では、形態 B は、1) 上記の 1 つ以上の DSC 特性と、2) 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 から選択さ

50

れる。2θに少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0037】

一実施形態では、TGAによって測定したときに、結晶形態Bは、25～150℃で0.6%の重量損失を有し、約200℃で分解が始まるまで更なる事象がないことを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態Bは、実質的に図7に示されるTGAプロファイルを有する。

【0038】

別の実施形態では、形態Bは、1) 上記の1つ以上のTGA特性と、2) 5.8±0.2、13.3±0.2、13.9±0.2、14.2±0.2、15.6±0.2、15.9±0.2、16.7±0.2、17.5±0.2、17.9±0.2、18.1±0.2、18.8±0.2、19.5±0.2、19.9±0.2、21.4±0.2、21.8±0.2、23.1±0.2、23.7±0.2及び24.7±0.2から選択される。2θに少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

10

【0039】

一実施形態では、図8に示されるDVSによって測定したときに、結晶形態Bは、60%RHで約0.6%～70%RHで2.9%まで、更に90%RHで2.5%まで増加する重量増加を有することを特徴とする。90%RH～70%RHにおける2.2%への重量損失に続いて、70～50%RHにおける2.2%～0.4%への重量変化を伴う、急速な重量損失が観察される。50～0%RHで0%への重量の一定の穏やかな減少が観察される。サイクルは、ほとんどヒステリシスを示さずに繰り返される。

20

【0040】

別の実施形態では、形態Bは、1) 上記の1つ以上のDVS特性と、2) 5.8±0.2、13.3±0.2、13.9±0.2、14.2±0.2、15.6±0.2、15.9±0.2、16.7±0.2、17.5±0.2、17.9±0.2、18.1±0.2、18.8±0.2、19.5±0.2、19.9±0.2、21.4±0.2、21.8±0.2、23.1±0.2、23.7±0.2及び24.7±0.2から選択される。2θに少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0041】

一実施形態では、結晶形態Bは、残留有機溶媒を実質的に含まない。

【0042】

一実施形態では、結晶形態は結晶形態Cと表記される。

30

【0043】

一実施形態では、結晶形態Cは、16.4±0.2及び19.7±0.2から選択される。2θ値に少なくとも1つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、単一の特徴的なピークのみが存在する。いくつかの実施形態では、2つの特徴的なピークが存在する。

【0044】

一実施形態では、結晶形態Cは、5.7±0.2、13.3±0.2、13.9±0.2、14.2±0.2、15.5±0.2、16.4±0.2、17.8±0.2、18.0±0.2、19.7±0.2、23.2±0.2、23.7±0.2、24.4±0.2及び26.7±0.2の2θ値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

40

【0045】

一実施形態では、結晶形態Cは、5.7±0.2、9.0±0.2、11.0±0.2、11.3±0.2、12.3±0.2、13.3±0.2、13.9±0.2、14.2±0.2、15.1±0.2、15.5±0.2、15.8±0.2、16.4±0.2、17.1±0.2、17.3±0.2、17.8±0.2、18.0±0.2、18.4±0.2、18.6±0.2、19.3±0.2、19.7±0.2、21.1±0.2、21.5±0.2、21.8±0.2、22.1±0.2、22.8±0.2、23.1±0.2、23.2±0.2、23.6±0.2、23.7±0.2、24.4±0.2、24.7±0.2、25.2±0.2、26.3±0.2、26.7±0.2、

50

27.2±0.2、28.1±0.2、29.0±0.2、29.4±0.2及び29.8±0.2の°2θ値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0046】

一実施形態では、結晶形態Cは、5.7±0.2、13.3±0.2、13.9±0.2、14.2±0.2、15.5±0.2、16.4±0.2、17.8±0.2、18.0±0.2、19.7±0.2、23.2±0.2、23.7±0.2、24.4±0.2及び26.7±0.2の°2θ値において2つ以上のピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0047】

別の実施形態では、結晶形態Cは、実質的に図9に示されるXRPDパターンを有する。

10

【0048】

一実施形態では、DSCによって測定したときに、結晶形態Cは、約58℃で小さい吸熱ピーク開始点及び約118℃で強い吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。一実施形態では、結晶形態Cは、実質的に図10に示されるDSCサーモグラムを有する。

【0049】

別の実施形態では、形態Cは、1)上記の1つ以上のDSC特性と、2)5.7±0.2、13.3±0.2、13.9±0.2、14.2±0.2、15.5±0.2、16.4±0.2、17.8±0.2、18.0±0.2、19.7±0.2、23.2±0.2、23.7±0.2、24.4±0.2及び26.7±0.2から選択される°2θ

20

に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0050】

一実施形態では、TGAによって測定したときに、結晶形態Cは、約260℃での分解の開始まで、約45℃～約86℃で、約1.2%の段階的な質量損失を有することを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態Cは、実質的に図10に示されるTGAプロファイル

を有する。

【0051】

別の実施形態では、形態Cは、1)上記の1つ以上のTGA特性と、2)5.7±0.2、13.3±0.2、13.9±0.2、14.2±0.2、15.5±0.2、16.4±0.2、17.8±0.2、18.0±0.2、19.7±0.2、23.2±0.2、23.7±0.2、24.4±0.2及び26.7±0.2から選択される°2θ

30

に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0052】

一実施形態では、結晶形態Cは水和物である。

【0053】

一実施形態では、結晶形態は結晶形態Dと表記される。

【0054】

一実施形態では、結晶形態Dは、少なくとも1つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0055】

一実施形態では、結晶形態Dは、4.4±0.2の°2θ値に特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

40

【0056】

別の実施形態では、結晶形態Dは、4.4±0.2、13.6±0.2、13.8±0.2、15.2±0.2、16.3±0.2、17.7±0.2、18.0±0.2、20.9±0.2、22.6±0.2、23.0±0.2、及び27.6±0.2の°2θ値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0057】

一実施形態では、結晶形態Dは、4.4±0.2、8.9±0.2、10.0±0.2、11.2±0.2、12.3±0.2、12.7±0.2、13.4±0.2、13.

50

6 ± 0.2、13.8 ± 0.2、14.3 ± 0.2、15.2 ± 0.2、16.1 ± 0.2、16.3 ± 0.2、16.9 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.0 ± 0.2、18.6 ± 0.2、19.2 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.2 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.6 ± 0.2、23.0 ± 0.2、23.5 ± 0.2、24.2 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.2 ± 0.2、26.1 ± 0.2、26.3 ± 0.2、27.2 ± 0.2、27.6 ± 0.2、27.9 ± 0.2、28.3 ± 0.2、29.0 ± 0.2 及び 29.2 ± 0.2 の ° 2 θ 値におけるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0058】

一実施形態では、結晶形態 D は、4.4 ± 0.2、13.6 ± 0.2、13.8 ± 0.2、15.2 ± 0.2、16.3 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.0 ± 0.2、20.9 ± 0.2、22.6 ± 0.2、23.0 ± 0.2、及び 27.6 ± 0.2 の ° 2 θ 値に 2 つ以上のピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0059】

別の実施形態では、結晶形態 D は、実質的に図 13 に示される XRPD パターンを有する。

【0060】

一実施形態では、結晶形態 D は、示差走査熱量測定によって、約 84 °C に最大を有する吸熱ピーク及び約 110 °C に最大を有する別の吸熱ピークを有することを特徴とする。

【0061】

一実施形態では、結晶形態 D は、実質的に図 14 に示される DSC サーモグラムを有する。

【0062】

別の実施形態では、結晶形態 D は、1) 上記の 1 つ以上の DSC 特性と、2) 4.4 ± 0.2、13.6 ± 0.2、13.8 ± 0.2、15.2 ± 0.2、16.3 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.0 ± 0.2、20.9 ± 0.2、22.6 ± 0.2、23.0 ± 0.2、及び 27.6 ± 0.2 から選択される ° 2 θ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0063】

一実施形態では、TGA によって測定したときに、結晶形態 D は、約 260 °C での分解の開始まで、約 45 °C ~ 約 116 °C で約 4.3 % の段階的な質量損失を有することを特徴とする。

【0064】

別の実施形態では、結晶形態 D は、実質的に図 14 に示される TGA プロファイルを有する。一実施形態では、結晶形態 D は水和物である。

【0065】

別の実施形態では、結晶形態 D は、1) 上記の 1 つ以上の TGA 特性と、2) 4.4 ± 0.2、13.6 ± 0.2、13.8 ± 0.2、15.2 ± 0.2、16.3 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.0 ± 0.2、20.9 ± 0.2、22.6 ± 0.2、23.0 ± 0.2、及び 27.6 ± 0.2 から選択される ° 2 θ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0066】

一実施形態では、結晶形態は結晶形態 E と表記される。

【0067】

一実施形態では、結晶形態 E は、少なくとも 1 つの特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0068】

一実施形態では、結晶形態 E は、5.2 ± 0.2 及び 10.2 ± 0.2 から選択される ° 2 θ 値に少なくとも 1 つの特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、単一の特徴的なピークのみが存在する。いくつかの実施形態では、

10

20

30

40

50

2つの特徴的なピークが存在する。

【0069】

一実施形態では、結晶形態Eは、 5.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0070】

一実施形態では、結晶形態Eは、 5.2 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 、 28.6 ± 0.2 及び 29.0 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

10

【0071】

一実施形態では、結晶形態Eは、 5.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 及び 21.9 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値に2つ以上のピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

20

【0072】

別の実施態様では、結晶形態Eは、実質的に図15に示されるXRPDパターンを有する。

【0073】

一実施形態では、DSCによって測定したときに、結晶形態Eは、約 99°C での吸熱ピーク開始点及び 47 J/g の融解熱を有することを特徴とする。

【0074】

一実施形態では、結晶形態Eは、実質的に図16に示されるDSCサーモグラムを有する。

【0075】

別の実施形態では、結晶形態Eは、1)上記の1つ以上のDSC特性と、2) 5.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 及び 21.9 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

30

【0076】

一実施形態では、TGAによって測定したときに、結晶形態Eは、約 240°C での分解の開始まで、約 94°C まで結晶形態Eについて質量損失は無視できる程であることを特徴とする。

【0077】

別の実施形態では、結晶形態Eは、実質的に図17に示されるTGAプロファイルを有する。

40

【0078】

別の実施形態では、結晶形態Eは、1)上記の1つ以上のTGA特性と、2) 5.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 及び 21.9 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0079】

一実施形態では、DVSによって測定したときに、結晶形態Eは、 $5\% \sim 95\% \text{ RH}$ で

50

1. 2%の段階的重量増加を有することを特徴とする。脱着の間、増加した重量はいくらかのヒステリシスを伴って失われた。

【0080】

別の実施形態では、結晶形態Eは、実質的に図18に示されるDVS等温線を有する。

【0081】

別の実施形態では、結晶形態Eは、1) 上記の1つ以上のDVS特性と、2) 5.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 及び 21.9 ± 0.2 から選択される 2θ に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0082】

一実施形態では、結晶形態Eは、残留有機溶媒を実質的に含まない。

【0083】

非晶質の2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル遊離塩基は、実質的に図19に示されるXRPDパターン、及び実質的に図20に示される変調DSCサーモグラムを有する。

【0084】

別の実施形態では、結晶形態A及びBの混合物は、実質的に図21の下のトレースに示されるXRPDパターンを有する。

【0085】

一実施形態では、本発明の結晶形態は、少なくとも40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%の結晶性である。

【0086】

本発明の別の態様では、治療有効量のKRAS G12C阻害剤2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態、又はその薬学的に許容される塩、及び／又は薬学的に許容される賦形剤を含む方法における使用のための医薬組成物が提供される。

【0087】

一実施形態では、結晶形態は形態Aである。別の実施形態では、結晶形態は形態Bである。一実施形態では、結晶形態は形態Cである。別の実施形態では、結晶形態は形態Dである。一実施形態では、結晶形態は形態Eである。一実施形態では、結晶形態は、形態A～Eのいずれか2つ以上の混合物である。別の実施形態では、結晶形態は、形態A～Eのいずれか2つ以上と非晶質形態との混合物である。

【0088】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、95%の結晶形態の2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル又はその塩を含有する。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも95%の結晶形態を含有する。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも90%の結晶形態を含有する。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも80%の結晶形態を含有する。他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも70%の結晶形態を含有する。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも60%の結晶形態を含有する。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも50%の結晶形態を含有する。一実施形態では、結晶形態は形態Aである。別の実施形態では、結晶形態は形態Bである。一実施形態では、結晶形態は形態Cである。別の実施形態では、結晶形態は形態D

10

20

30

40

50

である。一実施形態では、結晶形態は形態 E である。一実施形態では、結晶形態は、形態 A ～ E のいずれか 2 つ以上の混合物である。別の実施形態では、結晶形態は、形態 A ～ E のいずれか 2 つ以上と非晶質形態との混合物である。

【0089】

本発明の一態様では、K R a s G 1 2 C 活性の阻害が所望される細胞を、単独で、又は 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤及び／又は希釈剤と組み合わせて、治療有効量の本発明の結晶形態と接触させることを含む、細胞における K R a s G 1 2 C 活性を阻害するための方法が、本明細書において提供される。一実施形態では、結晶形態は形態 A である。別の実施形態では、結晶形態は形態 B である。一実施形態では、結晶形態は形態 C である。別の実施形態では、結晶形態は形態 D である。一実施形態では、結晶形態は形態 E である。一実施形態では、結晶形態は、形態 A ～ E のいずれか 2 つ以上の混合物である。別の実施形態では、結晶形態は、形態 A ～ E のいずれか 2 つ以上と非晶質形態との混合物である。

10

【0090】

本発明の一態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、治療有効量の本発明の結晶形態の K R A S G 1 2 C 阻害剤を対象に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。一実施形態では、がんは、K R a s G 1 2 C 関連がんである。一実施形態では、K R a s G 1 2 C 関連がんは、肺がんである。一実施形態では、結晶形態は形態 A である。別の実施形態では、結晶形態は形態 B である。一実施形態では、結晶形態は形態 C である。別の実施形態では、結晶形態は形態 D である。一実施形態では、結晶形態は形態 E である。一実施形態では、結晶形態は、形態 A ～ E のいずれか 2 つ以上の混合物である。別の実施形態では、結晶形態は、形態 A ～ E のいずれか 2 つ以上と非晶質形態との混合物である。

20

【0091】

本明細書においては、(a) がんが K R a s G 1 2 C 変異（例えば、K R a s G 1 2 C 関連がん）と関連していることを決定すること（例えば、規制当局に承認された、例えば、F D A に承認されたアッセイ又はキットを使用して決定される）と、(b) 治療有効量の本発明の K R A S G 1 2 C 阻害剤の結晶形態又はその塩を、単独で、又は 1 つ以上の薬学的に許容できる賦形剤及び／又は希釈剤と組み合わせて、患者に投与することと、を含む、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法も提供される。一実施形態では、結晶形態は形態 A である。別の実施形態では、結晶形態は形態 B である。一実施形態では、結晶形態は形態 C である。別の実施形態では、結晶形態は形態 D である。一実施形態では、結晶形態は形態 E である。一実施形態では、結晶形態は、形態 A ～ E のいずれか 2 つ以上の混合物である。別の実施形態では、結晶形態は、形態 A ～ E のいずれか 2 つ以上と非晶質形態との混合物である。

30

【0092】

一実施形態では、対象は成人患者である。一実施形態では、対象は小児患者である。

【0093】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、本発明の組成物又は方法による治療の前に、患者は、化学療法、標的化抗がん剤、放射線療法、及び手術のうちの 1 つ以上により治療され、任意選択で、以前の治療は不成功に終わり、かつ／又は患者は手術が施され、任意選択で、手術は不成功に終わり、かつ／又は患者は、プラチナベースの化学療法剤により治療され、任意選択で、患者は、プラチナベースの化学療法剤による治療に非応答性であると以前に判定されており、かつ／又は患者は、キナーゼ阻害剤で治療され、任意選択で、キナーゼ阻害剤による以前の治療は不成功に終わり、かつ／又は患者は、1 つ以上の他の治療薬により治療された。

40

【0094】

本発明の別の態様では、K R a s G 1 2 C 阻害剤の結晶形態の調製のためのプロセスが、本明細書において提供される。一実施形態では、本方法は、結晶形態 A の調製を記載する。一実施形態では、本方法は、結晶形態 B の調製を記載する。一実施形態では、本方

50

法は、結晶形態 C の調製を記載する。一実施形態では、本方法は、結晶形態 D の調製を記載する。一実施形態では、本方法は、結晶形態 E の調製を記載する。

【図面の簡単な説明】

【0095】

【図 1 A】それぞれ実施例 1 A 及び 1 B による結晶形態 A の遊離塩基 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパー - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの X 線粉末回折 (X R P D) パターンを示す。

【図 1 B】それぞれ実施例 1 A 及び 1 B による結晶形態 A の遊離塩基 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパー - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの X 線粉末回折 (X R P D) パターンを示す。

【図 2】実施例 1 A に従って調製された結晶形態 A の示差走査熱量測定 (D S C) プロファイルを示す。

【図 3】実施例 1 A に従って調製された結晶形態 A の組み合わせられた熱重量分析 (T G A) 及び示差走査熱量測定 (D S C) プロファイルを示す。

【図 4】実施例 1 に従って調製された結晶形態 A の動的蒸気収着 (D V S) 等温線プロファイルを示す。

【図 5 A】実施例 2 D に従って作製された結晶形態 B の X R P D パターンを示す。

【図 5 B】結晶形態 B の追加の X R P D パターンを示す。

【図 6】実施例 2 B に従って調製された結晶形態 B の D S C プロファイルを示す。

【図 7】実施例 2 B に従って調製された結晶形態 B の組み合わせられた D S C 及び T G A プロファイルを示す。

【図 8】実施例 2 B に従って調製された結晶形態 B の D V S 等温線プロファイルを示す。

【図 9】実施例 3 に従って調製された結晶形態 C の X R P D パターンを示す。

【図 10】実施例 3 に従って調製された結晶形態 C の組み合わせられた D S C 及び T G A プロファイルを示す。

【図 11】実施例 1 B に従って調製された結晶形態 A の示差走査熱量測定 (D S C) プロファイルを示す。

【図 12】実施例 2 C に従って調製された結晶形態 B の D S C プロファイルを示す。

【図 13】実施例 4 に従って調製された結晶形態 D の X R P D パターンを示す。

【図 14】実施例 4 に従って調製された結晶形態 D の D S C プロファイル及び T G A プロファイルを示す。

【図 15】実施例 5 に従って調製された結晶形態 E の X R P D パターンを示す。

【図 16】実施例 5 に従って調製された結晶形態 E の D S C プロファイルを示す。

【図 17】実施例 5 に従って調製された結晶形態 E の T G A プロファイルを示す。

【図 18】結晶形態 E の D V S 等温線プロファイルを示す。

【図 19】非晶質の遊離塩基 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパー - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの X 線粉末回折 (X R P D) パターンを示す図である。

【図 20】比較例 3 による非晶質の遊離塩基 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパー - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの変調 D S C プロファイルを示す。

【図 21】比較例 4 に従って調製された非晶質の遊離塩基 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (

10

20

30

40

50

8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパン-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルのXRPDパターンと比較した、結晶形態A及び形態Bの混合物のXRPDパターンを示す。

【図22】実施例2Dに従って調製された結晶形態BのDSCプロファイルを示す。

【図23】イソプロパノール-ヘプタンから40℃で成長させた2-[[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパン-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶のPLM画像である。B型の構造決定には板状の結晶を用い、A型の構造決定には小さな針状の結晶を用いた。

10

【図24】形態A(下)、シミュレートされた形態B(b)、及び出発物質のバルク(c)のシミュレートされたXRPDパターンのオーバーレイであり、バルクが形態A及び形態B2の混合物であったことを示す。

【図25】2分子を含有する2-[[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパン-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル形態A(上)及び4分子を含有する形態B(下)の結晶構造における単位格子形状及び内容物の構造を示す。

【図26】イソプロパノール-水から成長させた2-[[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパン-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶のPLM画像である。構造は形態Cであると決定された。

20

【図27】2-[[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパン-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル形態C(上)及び形態B(下)の結晶構造における単位格子形状及び内容物の構造を示す。

【図28】実施例2Fに従って調製された結晶形態BのXRPDパターンを示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0096】

本発明は、KRas G12C阻害剤2-[[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパン-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態、及びその薬学的に許容できる塩の結晶形態に関する。特に、本発明は、KRas G12C阻害剤2-[[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパン-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態、結晶形態を含む医薬組成物、結晶形態を調製するためのプロセス、及びその使用方法に関する。

40

【0097】

定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての特許、特許出願、及び刊行物は、参照により組み込まれる。

【0098】

本明細書で使用される場合、「KRas G12C」は、アミノ酸位置12でのグリシンからシステインへのアミノ酸置換を含む変異型の哺乳動物KRasタンパク質を指す。

50

ヒト K R a s のアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、U n i P r o t K B / S w i s s - P r o t P 0 1 1 1 6 : V a r i a n t p . G l y 1 2 C y s により特定されるアミノ酸配列に基づく。

【0099】

本明細書で使用される場合、「K R a s G 1 2 C 阻害剤」は、本発明の K R a s G 1 2 C 阻害剤：2-[(2 S) -4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[(2 S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ペラジン-2-イル] アセトニトリル及び本明細書中に記載されるその新規な塩を指す。この化合物は、K R a s G 1 2 C の酵素活性の全て又は一部を負に調節又は阻害することができる。本発明の K R a s G 1 2 C 阻害剤は、1 2 位のシステイン残基のスルフヒドリル側鎖と共有結合付加物を形成することによって、K R a s G 1 2 C と相互作用し、不可逆的に結合し、K R a s G 1 2 C の酵素活性の阻害を生じさせる。

10

【0100】

本明細書で使用される場合、「形態 A」又は「結晶形態 A」という用語は、単独で使

20

【0101】

用される場合、2-[(2 S) -4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[(2 S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ペラジン-2-イル] アセトニトリルの形態 B を指す。

【0102】

本明細書で使用される場合、「形態 C」又は「結晶形態 C」という用語は、単独で使

30

【0103】

用される場合、2-[(2 S) -4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[(2 S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ペラジン-2-イル] アセトニトリルの形態 D を指す。

【0104】

本明細書で使用される場合、「形態 E」又は「結晶形態 E」という用語は、単独で使

40

【0105】

用される場合、「溶媒和物」という用語は、溶媒を含有する K R a s G 1 2 C 阻害剤の結晶形態を指す。

【0106】

本明細書で使用される場合、「水和物」という用語は、溶媒が水を含む溶媒和物を指す。

【0107】

50

本明細書で使用される場合、「残留有機溶媒」という用語は、製造技術中に完全に除去されなかった、結晶化／製造プロセス中に使用又は生成された有機揮発性化学物質を指す。

【0108】

本明細書で使用される場合、「残留有機溶媒を実質的に含まない」という用語は、製造された医薬調製物、例えば、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパー2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態又はその塩の結晶形態を含む医薬調製物が、1.0重量%未満の残留有機溶媒を含有し、0.5重量%未満の残留有機溶媒を含有し、0.4重量%未満の残留有機溶媒を含有し、0.3重量%未満の残留有機溶媒を含有し、0.2重量%未満の残留有機溶媒を含有し、又は0.1重量%未満の残留有機溶媒を含有することを意味する。

10

【0109】

本明細書で使用される「KRas G12C関連疾患又は障害」は、KRas G12C変異に関連するか、又はそれによって媒介されるか、又はそれを有する疾患若しくは障害を指す。KRas G12C関連疾患又は障害の非限定的な例は、KRas G12C関連がんである。

【0110】

本明細書で使用される場合、「対象」、「個体」、又は「患者」という用語は、交換可能に使用され、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、及びヒトなどの哺乳動物を含む任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療及び／又は予防されるべき疾患又は障害の少なくとも1つの症状を経験及び／又は呈した。いくつかの実施形態では、対象は、KRas G12C変異を有するがんを有すると同定又は診断されている（例えば、規制当局が承認した、例えば、FDA承認のアッセイ又はキットを使用して決定される）。いくつかの実施形態では、対象は、KRas G12C変異に対して陽性である腫瘍を有する（例えば、規制当局が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される）。対象は、KRas G12C変異に対して陽性である腫瘍を有する対象であり得る（例えば、規制当局が承認した、例えば、FDA承認のアッセイ又はキットを使用して陽性と同定される）。対象は、腫瘍がKRas G12C変異を有する対象であり得る（例えば、規制当局が承認した、例えば、FDA承認のキット又はアッセイを使用して、腫瘍がそのように同定される場合）。いくつかの実施形態では、対象は、対象がKRas G12C変異を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する（及び任意選択で、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかで治療されるべきであることを示す）。

20

30

【0111】

本明細書で使用される「小児患者」という用語は、診断又は治療時に16歳未満の患者を指す。「小児」という用語は、以下を含む様々な亜集団に更に分けることができる：新生児（出生から生後1ヶ月まで）、乳児（1ヶ月から2歳まで）、小児（2歳から12歳まで）、及び青年（12歳～21歳（22歳の誕生日までであるが、22歳の誕生日を含まない））。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 及び Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。

40

【0112】

50

本明細書に記載される方法又は使用のいずれかのいくつかの実施形態では、サンプル（例えば、患者（例えば、KRAS G12C関連がんを有することが疑われる患者、KRAS G12C関連がんの1つ以上の症状を有する患者、及び／又はKRAS G12C関連がんを発症するリスクが増加した患者）からの生物学的サンプル又は生検サンプル（例えば、パラフィン包埋生検サンプル））を使用して、患者がKRAS G12C変異を有するかどうかを決定するために使用されるアッセイには、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡検査、ブレイクアパートFISH分析、サザンブロッティング、ウエスタンブロッティング、FACS分析、ノーザンブロッティング、及びPCRベースの増幅（例えば、RT-PCR及び定量的リアルタイムRT-PCR）が含まれる。当該技術分野で周知であるように、アッセイは、典型的には、例えば、少なくとも1つの標識された核酸プローブ又は少なくとも1つの標識された抗体若しくはその抗原結合断片を用いて行われる。

10

【0113】

「規制当局」という用語は、その国での薬学的剤の医療使用を承認するための国の機関である。例えば、規制当局の非限定的な例は、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、FDA）である。

【0114】

本明細書で使用される場合、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[[2S]-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパー2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル又はその塩の結晶形態の「治療有効量」とは、症状を改善するか、又は何らかの様式で軽減するか、又は状態の進行を停止若しくは逆転させるか、又はKRAS G12Cの活性を負に調節若しくは阻害するのに十分な量のことである。そのような量は、単回投与量として投与され得るか、又はレジメンに従って投与され得、それにより、それは効果的である。

20

【0115】

本明細書で使用される場合、治療とは、状態、障害、又は疾患の症状又は病状が改善されるか、又はそうでなければ有益に変更される任意の方法を意味する。治療はまた、本明細書の組成物の任意の薬学的使用を包含する。

【0116】

本明細書で使用される場合、特定の医薬組成物の投与による特定の障害の症状の改善は、組成物の投与に起因又は関連し得る、永続的又は一時的、持続的又は一過性の任意の軽減を指す。

30

【0117】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、数値的に定義されたパラメータ（例えば、本明細書に詳述されるKRAS阻害剤の結晶形態若しくはその薬学的に許容される塩の結晶形態の用量、又は本明細書に記載される治療時間の長さ）を修飾するために使用される場合、そのパラメータが、そのパラメータについて記載された数値の上下に10%変動し得ることを意味する。例えば、約5mg/kgの用量は、4.5mg/kg~5.5mg/kgで変動し得る。「約」は、パラメータの列举の最初に使用される場合、各パラメータを修飾することを意味する。例えば、約0.5mg、0.75mg又は1.0mgは、約0.5mg、約0.75mg又は約1.0mgを意味する。同様に、約5%以上、10%以上、15%以上、20%以上、及び25%以上は、約5%以上、約10%以上、約15%以上、約20%以上、及び約25%以上を意味する。

40

【0118】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、XRPDピーク位置に関して使用される場合、機器の較正、本発明の結晶形態を調製するために使用されるプロセス、結晶形態の年齢、及び分析において使用される機器のタイプに依存するピークの固有の変動性を指す。XRPD分析に使用した機器の変動性は、約±0.2°2θであった。

【0119】

50

一般的方法及び機器

以下に概説される一般的方法は、別段の記載がない限り、例示される実施例において使用された。

【0120】

結晶形態は、K R a s G 1 2 C 阻害剤の好ましい結晶形態の形成を確実にするために、任意の好適な分析方法又はアッセイ手順（X線粉末回折、NMR、示差走査熱量測定、熱重量分析、及び重量蒸気収着が挙げられるが、これらに限定されない）を使用して分析され得る。結晶形態は、典型的には、50重量%を超える単離収率、60重量%を超える単離収率、70重量%を超える単離収率、80重量%を超える単離収率、90重量%を超える単離収率又は95重量%を超える単離収率の量で生成される。

10

【0121】

一実施形態では、本発明の結晶形態は、少なくとも40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%の結晶性である。

【0122】

I. X線粉末回折（XRPD）

X線粉末回折パターン（ディフラクトグラム）分析は、P A N a l y t i c a l X ' P e r t P r o M P D 回折計を使用して、製造者の指示に従って、長く微細な集束源及びニッケルで生成されたCuK α 放射線の入射ビームを使用して行った。回折計は、対称B r a g g - B r e n t a n o ジオメトリを使用して構成された。

【0123】

分析の前に、シリコン試料（N I S T S R M 6 4 0 e）を分析して、S i 1 1 1 ピークの観察された位置がN I S T 認定位置と一致することを検証した。典型的には、サンプルの試料を、シリコン0バックグラウンド基板上の薄い円形層中心として調製した。散乱防止スリット（S S）を使用して、空気によって生成されるバックグラウンドを最小化した。入射ビーム及び回折ビームのためのソーラスリットは、軸方向発散からの広がりを最小限に抑える。回折パターンを、サンプルから240mmに位置する走査位置感受性検出器（X ' C e l e r a t o r）を使用して収集した。データ収集及び分析に使用したソフトウェアは、D a t a C o l l e c t o r S o f t w a r e, v. 5. 5とした。

20

【0124】

II. 示差走査熱量測定（DSC）

特定のサンプルについて、示差走査熱量測定（DSC）分析を、M e t t l e r - T o l e d o D S C 3 + 示差走査熱量計を製造業者の指示に従って使用して行った。インジウム、スズ及び亜鉛を用いてタウラグ調整を行った。温度及びエンタルピーは、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ及び亜鉛を用いて調整した。

30

【0125】

典型的には、各サンプルを密封アルミニウムDSCパンに入れ、サンプルを秤量し、蓋に穴を開け、DSCセルに挿入した。同じ重量の第2のアルミニウムDSCパンを、セルの参照側のサンプルパンとして構成し、蓋に穴を開けた。データを25℃～350℃で10℃/分で収集した。

【0126】

特定の他のサンプルについては、50ポジションオートサンプラーを備えたT A I n s t r u m e n t s Q 2 0 0 0 でDSCデータを収集した。典型的には、ピンホールアルミニウムパン中の0.5～3mgの各サンプルを、10℃/分で25℃～300℃で加熱した。50ml/分での乾燥窒素のパーズをサンプル上で維持した。変調温度DSCを、2℃/分の基礎加熱速度及び60秒（期間）毎に±0.636℃（振幅）の温度変調パラメータを使用して実施した。機器制御ソフトウェアはA d v a n t a g e f o r Q S e r i e s 及びT h e r m a l A d v a n t a g e とし、データはU n i v e r s a l A n a l y s i s を使用して分析した。

40

【0127】

更に他のサンプルでは、50ポジションオートサンプラーを備えたT A I n s t r u

50

ments Discovery DSCでDSCデータを収集した。典型的には、ピンホールアルミニウムパン中の0.5～3mgの各サンプルを、10℃/分で25℃～約300℃で加熱した。50ml/分での乾燥窒素のパージをサンプル上で維持した。機器制御ソフトウェアはTRIOSとし、TRIOS又はUniversal Analysisを用いてデータを分析した。

【0128】

当業者であれば、上記技術のルーチン的な変更を実施することができる。

【0129】

III. 熱重量分析 (TGA)

Mettler-Toledo TGA/DSC3+分析器を製造業者の指示に従って使用して、TGA分析又は組み合わせDSC/TGA分析を行った。温度及びエンタルピーは、インジウム、スズ及び亜鉛を用いて調整し、インジウムを用いて検証した。シュウ酸カルシウムを使用してバランスを検証した。典型的には、各サンプルを開放アルミニウムDSCパンに入れ、パンを密封し、蓋に穴を開け、パンをTGA炉に挿入し、窒素パージ下で周囲温度から350℃で10℃/分で加熱した。

【0130】

IV. 動的蒸気収着 (DVS)

蒸気収着等温線は、DVS Intrinsic Controlソフトウェアによって制御されるSurface Measurement System (Surface Measurement System、SMS) DVS Intrinsic水分収着分析器を使用して得た。サンプルは分析前に乾燥させなかった。収着及び脱着データを、5%～95%相対湿度 (relative humidity、RH) の範囲にわたって、10%RH増分で、窒素パージ下で収集した。分析に使用した平衡基準は、5分間で0.0100%未満の重量変化であり、最大平衡時間は3時間であった。

【0131】

VI. 偏光顕微鏡法

偏光顕微鏡を用いて結晶形態成を観察した。光学顕微鏡は、Spot Insight Color Cameraを備えたLeica DM-LP Compound Polarizing Light Microscopeを用いて実施した。各サンプルをガラスライド上に置き、カバーガラスをサンプルの上に置き、典型的には1滴の鉱油を加えて毛管現象によってサンプルを覆った。画像は、2005年6月9日に構築されたSpot Advance Software Version 4.5.9を用いて周囲温度で取得した。

【0132】

VII. 核磁気共鳴

溶液NMRスペクトルは、製造者の指示に従ってAdvance 600MHz NMR分光計を使用して取得した。約5～10mgのサンプルをDMSO-d6含有TMSに溶解することによって調製した。

【0133】

KRAS G12C阻害剤

本発明の一態様では、MRTX849としても知られる、KRAS G12C阻害剤2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態が本明細書において提供される。

【0134】

上記のように、本明細書に開示されるKRAS G12C阻害剤を製造するための方法は公知である。例えば、2019年5月23日に国際公開第2019/099524 (A1)号パンフレットとして公開された2018年11月14日に出願された国際特許出願PCT/US2018/061060号、及び関連する米国出願公開第2019/014

10

20

30

40

50

444号は、KRAS G12C阻害剤を調製するための好適な中間体及び一般的な反応スキームを記載し、また実施例478において非晶質2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの調製のための詳細な合成経路を提供している。2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態を調製するための方法が、本明細書において提供される。

10

【0135】

KRAS G12C阻害剤の結晶形態

結晶形態A～形態Eを調製するための例示的な方法は、それぞれ実施例1～5に記載されている。

【0136】

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの非晶質の遊離塩基のX線粉末回折パターン(「XRPD」)を図19に示す。図19に示されるように、非晶質の遊離塩基のXRPDパターンは、特徴的なピークを欠いている。

20

【0137】

非晶質の遊離塩基2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルのDSCプロファイルを図20に示す。図20に示されるように、DSCサーモグラムは、約70℃のガラス転移温度を示し、これは比較的低いガラス転移温度であり、したがって、加工性の困難さ、並びに固体内のより大きな分子運動性に起因する物理的及び化学的不安定性の増加に関連することが知られている。

30

【0138】

一実施形態、結晶形態Aは、 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 から選択される 2θ 値に少なくとも1つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン(「XRPD」)を有する一実施形態では、結晶形態は、結晶形態Aと称される。いくつかの実施形態では、単一の特徴的なピークのみが存在する。いくつかの実施形態では、2つの特徴的なピークが存在する。いくつかの実施形態では、3つの特徴的なピークが存在する。いくつかの実施形態では、4つの特徴的なピークが存在する。

【0139】

一実施形態では、結晶形態Aは、 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 の 2θ 値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

40

【0140】

別の実施形態では、結晶形態Aは、 5.8 ± 0.2 、 7.1 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 11.7 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 2

50

3.9 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.5 ± 0.2、26.2 ± 0.2、26.4 ± 0.2、27.2 ± 0.2、28.0 ± 0.2、28.2 ± 0.2 及び 29.6 ± 0.2 の ° 2 θ 値にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0141】

別の実施形態では、結晶形態 A は、8.6 ± 0.2、14.6 ± 0.2、16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 の ° 2 θ に 2 つ以上のピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0142】

他の実施形態では、結晶形態 A は、実質的に図 1 に示される X R P D パターンを有する。

10

【0143】

一実施形態では、結晶形態 A は、示差走査熱量測定（「DSC」）によって測定したときに、46 J / g の融解熱を伴う約 107 °C での吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態 A は、実質的に図 2 に示される DSC サーモグラムを有する。一実施形態では、結晶形態 A は、示差走査熱量測定（「DSC」）によって測定したときに、58 J / g の融解熱を伴う約 119 °C での吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態 A は、実質的に図 11 に示される DSC サーモグラムを有する。

【0144】

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の DSC 特性、並びに、2) 8.6 ± 0.2、14.6 ± 0.2、16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 から選択される ° 2 θ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

20

【0145】

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の DSC 特性、並びに、2) 5.8 ± 0.2、8.6 ± 0.2、12.3 ± 0.2、13.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.3 ± 0.2、20.4 ± 0.2、21.2 ± 0.2、23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 から選択される ° 2 θ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

【0146】

一実施形態では、結晶形態 A は、熱重量分析（「TGA」）によって測定したときに、約 200 °C で開始する分解まで無視できる重量損失を有することを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態 A は、実質的に図 3 に示される TGA プロファイルを有する。

30

【0147】

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の TGA 特性、並びに、2) 5.8 ± 0.2、8.6 ± 0.2、12.3 ± 0.2、13.0 ± 0.2、14.2 ± 0.2、14.6 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.9 ± 0.2、18.1 ± 0.2、18.3 ± 0.2、20.4 ± 0.2、21.2 ± 0.2、23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 から選択される ° 2 θ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

40

【0148】

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の TGA 特性、並びに、2) 8.6 ± 0.2、14.6 ± 0.2、16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 から選択される ° 2 θ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

【0149】

一実施形態では、結晶形態 A は、5 % ~ 90 % RH で 0.4 % の観察された重量増加を有することを特徴とし、脱着中に RH が低下するにつれて、観察される重量増加は、動的蒸気収着（「DVS」）によって測定したときに失われた。別の実施形態では、結晶形態 A は、実質的に図 4 に示される DVS 等温線を有する。

【0150】

50

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の DVS 特性、並びに、2) 5.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 及び 25.5 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

【0151】

別の実施形態では、形態 A は、1) 上記の 1 つ以上の DVS 特性、並びに、2) 8.6 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及び 18.3 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン、の両方を有する。

10

【0152】

一実施形態では、結晶形態 A は、残留有機溶媒を実質的に含まない。

【0153】

一実施形態では、結晶形態は、結晶形態 B と表記される。

【0154】

一実施形態では、結晶形態 B は、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 及び 18.8 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ 値に少なくとも 1 つの特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、単一の特徴的なピークのみが存在する。いくつかの実施形態では、2 つの特徴的なピークが存在する。いくつかの実施形態では、3 つの特徴的なピークが存在する。

20

【0155】

一実施形態では、結晶形態 B は、 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 $2.14.2 \pm 0.2$ 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0156】

一実施形態では、結晶形態 B は、 5.8 ± 0.2 、 9.1 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 、 26.3 ± 0.2 、 26.7 ± 0.2 、 27.3 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 、 28.6 ± 0.2 、 29.4 ± 0.2 、 29.7 ± 0.2 、及び 30.0 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

30

【0157】

別の実施形態では、結晶形態 B は、 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 $2.14.2 \pm 0.2$ 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ に 2 つ以上のピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

40

【0158】

別の実施形態では、結晶形態 B は、実質的に図 5 A 又は図 5 B に示される XRPD パターンを有する。

【0159】

50

一実施形態では、結晶形態 B は、 111°C まで無視できる重量損失を有し、DSCによって測定したときに、 49 J/g の融解熱で約 118°C に吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。一実施形態では、結晶形態 B は、実質的に図 6 に示される DSC サーマグラムを有する。

【0160】

別の実施形態では、形態 B は、1) 上記の 1 つ以上の DSC 特性と、2) 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 から選択される 2θ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンと、の両方を有する。

10

【0161】

一実施形態では、TGAによって測定したときに、結晶形態 B は、約 250°C での分解の開始まで、約 111°C まで結晶形態 B の質量の無視できる重量損失を有することを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態 B は、実質的に図 7 に示される TGA プロファイル

【0162】

別の実施形態では、形態 B は、1) 上記の 1 つ以上の TGA 特性と、2) 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 から選択される 2θ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンと、の両方を有する。

20

【0163】

一実施形態では、DVSによって測定したときに、結晶形態 B は、 $5\% \sim 55\% \text{ RH}$ で 0.2 重量%の重量増加を有し、 $55\% \sim 95\% \text{ RH}$ で 3.5% 増加することを特徴とする。重量増加は 1.3 モルの水に相当する。脱着の間、増加した重量はいくらかのヒステリシスを伴って失われた。別の実施形態では、結晶形態 B は、実質的に図 8 に示される DVS 等温線を有する。

【0164】

一実施形態では、図 8 に示される DVS によって測定したときに、結晶形態 B は、 $60\% \text{ RH}$ で約 $0.6\% \sim 70\% \text{ RH}$ で 2.9% まで、更に $90\% \text{ RH}$ で 2.5% まで増加する重量増加を有することを特徴とする。 $90\% \text{ RH} \sim 70\% \text{ RH}$ における 2.2% への重量損失に続いて、 $70 \sim 50\% \text{ RH}$ における $2.2\% \sim 0.4\%$ への重量変化を伴う、急速な重量損失が観察される。 $50 \sim 0\% \text{ RH}$ で 0% への重量の一定の穏やかな減少が観察される。サイクルは、ほとんどヒステリシスを示さずに繰り返される。

30

【0165】

別の実施形態では、形態 B は、1) 上記の 1 つ以上の DVS 特性と、2) 5.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 及び 24.7 ± 0.2 から選択される 2θ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンと、の両方を有する。

40

【0166】

一実施形態では、結晶形態 B は、残留有機溶媒を実質的に含まない。

【0167】

一実施形態では、結晶形態は結晶形態 C と表記される。

【0168】

一実施形態では、結晶形態 C は、 16.4 ± 0.2 及び 19.7 ± 0.2 から選択される 2θ 値に少なくとも 1 つの特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。い

50

くつかの実施形態では、単一の特徴的なピークのみが存在する。いくつかの実施形態では、2つの特徴的なピークが存在する。

【0169】

一実施形態では、結晶形態Cは、 5.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 及び 26.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0170】

一実施形態では、結晶形態Cは、 5.7 ± 0.2 、 9.0 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 23.6 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 25.2 ± 0.2 、 26.3 ± 0.2 、 26.7 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 28.1 ± 0.2 、 29.0 ± 0.2 、 29.4 ± 0.2 及び 29.8 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

10

【0171】

一実施形態では、結晶形態Cは、 5.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 及び 26.7 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値において2つ以上のピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

20

【0172】

別の実施形態では、結晶形態Cは、実質的に図9に示されるXRPDパターンを有する。

【0173】

一実施形態では、結晶形態Cは、DSCにより、約 58°C での小さな吸熱ピーク開始点及び約 118°C での強い吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。一実施形態では、結晶形態Cは、実質的に図10に示されるDSCサーモグラムを有する。

30

【0174】

別の実施形態では、形態Cは、1)上記の1つ以上のDSC特性と、2) 5.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 及び 26.7 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0175】

一実施形態では、TGAによって測定したときに、結晶形態Cは、約 260°C での分解の開始まで、約 45°C ～約 86°C で、1.2%の結晶形態Cについての質量の段階的損失を有することを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態Cは、実質的に図10に示されるTGAプロファイルを有する。

40

【0176】

別の実施形態では、形態Cは、1)上記の1つ以上のTGA特性と、2) 5.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 及び 26.7 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0177】

一実施形態では、結晶形態Cは、残留有機溶媒を実質的に含まない。

50

【0178】

一実施形態では、結晶形態Cは水和物である。

【0179】

一実施形態では、結晶形態は結晶形態Dと表記される。

【0180】

一実施形態では、結晶形態Dは、少なくとも1つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0181】

一実施形態では、結晶形態Dは、 4.4 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にX線粉末回折パターンを有する。

10

【0182】

別の実施態様では、結晶形態Dは、 4.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、及び 27.6 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0183】

一実施形態では、結晶形態Dは、 4.4 ± 0.2 、 8.9 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 25.2 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 26.3 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 、 28.3 ± 0.2 、 29.0 ± 0.2 及び 29.2 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値におけるピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

20

【0184】

一実施形態では、結晶形態Dは、 4.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、及び 27.6 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値に2つ以上のピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

30

【0185】

別の実施形態では、結晶形態Dは、実質的に図13に示されるXRPDパターンを有する。

【0186】

一実施形態では、結晶形態Dは、示差走査熱量測定によって、約 84°C に吸熱ピーク最大を有し、約 110°C にピーク最大を有する別の吸熱ピークを有することを特徴とする。
一実施形態では、結晶形態Dは、実質的に図14に示されるDSCサーモグラムを有する。

【0187】

別の実施形態では、結晶形態Dは、1) 上記の1つ以上のDSC特性と、2) 4.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、及び 27.6 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

40

【0188】

一実施形態では、TGAによって測定したときに、結晶形態Dは、約 260°C で分解が開始するまで、約 45°C ～約 116°C で、4.3%の結晶形態Dの質量の段階的損失を有することを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態Dは、実質的に図14に示されるTGAプロファイルを有する。

【0189】

50

別の実施形態では、結晶形態 D は、1) 上記の 1 つ以上の TGA 特性と、2) 4.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、及び 27.6 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターンと、の両方を有する。

【0190】

一実施形態では、結晶形態 D は、残留有機溶媒を実質的に含まない。

【0191】

一実施形態では、結晶形態 D は水和物である。

【0192】

一実施形態では、結晶形態は結晶形態 E と表記される。

【0193】

一実施形態では、結晶形態 E は、少なくとも 1 つの特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0194】

一実施形態では、結晶形態 E は、 5.2 ± 0.2 及び 10.2 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ 値に少なくとも 1 つの特徴的なピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、単一の特徴的なピークのみが存在する。いくつかの実施形態では、2 つの特徴的なピークが存在する。

【0195】

一実施形態では、結晶形態 E は、 5.2 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 、 28.6 ± 0.2 及び 29.0 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0196】

別の実施態様では、結晶形態 E は、 5.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 及び 21.9 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0197】

一実施形態では、結晶形態 E は、 5.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 及び 21.9 ± 0.2 の $^{\circ}2\theta$ 値に 2 つ以上のピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。

【0198】

別の実施態様では、結晶形態 E は、実質的に図 15 に示される XRPD パターンを有する。

【0199】

一実施形態では、DSC によって測定したときに、結晶形態 E は、約 99°C での吸熱ピーク開始点及び 47 J/g の融解熱を有することを特徴とする。一実施形態では、結晶形態 E は、実質的に図 16 に示される DSC サーマグラムを有する。

【0200】

別の実施形態では、結晶形態 E は、1) 上記の 1 つ以上の DSC 特性と、2) 5.2 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 及び 21.9 ± 0.2 から選択される $^{\circ}2\theta$ に少なくとも 1 つのピークを含む X 線粉末回折パターン

10

20

30

40

50

と、の両方を有する。

【0201】

一実施形態では、TGAによって測定したときに、結晶形態Eは、約240℃での分解の開始まで、約94℃まで結晶形態Eについて質量損失は無視できる程であることを特徴とする。別の実施形態では、結晶形態Eは、実質的に図17に示されるTGAプロファイル

を有する。

【0202】

別の実施形態では、結晶形態Eは、1)上記の1つ以上のTGA特性と、2)5.2±0.2、10.2±0.2、11.8±0.2、13.5±0.2、14.3±0.2、16.9±0.2、17.7±0.2、20.3±0.2、20.5±0.2及び21.9±0.2から選択される°2θに少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

10

【0203】

一実施形態では、DVSによって測定したときに、結晶形態Eは、5%～96%RHの間で1.2%の段階的重量増加を有することを特徴とする。脱着の間、増加した重量はいくらかのヒステリシスを伴って失われた。別の実施形態では、結晶形態Eは、実質的に図18に示されるDVS等温線を有する。

【0204】

別の実施形態では、結晶形態Eは、1)上記の1つ以上のTGA特性と、2)5.2±0.2、10.2±0.2、11.8±0.2、13.5±0.2、14.3±0.2、16.9±0.2、17.7±0.2、20.3±0.2、20.5±0.2及び21.9±0.2から選択される°2θに少なくとも1つのピークを含むX線粉末回折パターンと、の両方を有する。

20

【0205】

一実施形態では、結晶形態Eは、残留有機溶媒を実質的に含まない。

【0206】

結晶形態の調製方法

一実施形態では、結晶形態Aは、以下のステップを含む方法によって得られる：2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルをヘプタンに懸濁させること、得られた懸濁液を約25℃～約80℃で温度サイクルすること、及びヘプタンを蒸発させて結晶形態Aを得ること。

30

【0207】

別の実施形態では、結晶形態Aは、非晶質の2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルを、IPA:MTBEの混合物に溶解させ、次いで溶液を50℃に冷却し、形態A 2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルを播種し、25℃に冷却し、濾過し、乾燥させて、結晶形態Aを得ることにより得られる。

40

【0208】

別の実施形態では、結晶形態Aは、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルをIPAに約50℃で溶解させ、次いで、周囲温度以下に冷却し、経時的に形態Aの結晶を形成させることによって

50

得られる。

【0209】

一実施形態では、本方法は、結晶形態Aを回収することを更に含む。他の実施形態では、本方法は、回収の前又は後に、真空オープン中で結晶形態Aを乾燥させることを更に含む。

【0210】

一実施形態では、水不混和性有機溶媒はヘプタンである。

【0211】

一実施形態では、結晶形態Bは、(a) 2-[(2S) -4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] -6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] -1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルを、約50℃に加熱された水及び水混和性有機溶媒の混合物に懸濁させること、及び(c) 懸濁液を約5℃にゆっくり冷却して結晶形態Bを得ること、のステップを含む方法によって得られる。1つのかかる実施形態では、サンプルを約0.5℃/分の速度で約5℃に冷却させた。

10

【0212】

一実施形態では、本方法は、結晶形態Bを回収することを更に含む。他の実施形態では、本方法は、回収の前又は後に真空オープン中で結晶形態Bを乾燥させることを更に含む。

【0213】

一実施形態では、本方法は、結晶化を補助するために、ステップ(c)中に、懸濁液が30℃の温度に達したときに、懸濁液に所定量の結晶形態Bを播種するステップを更に含む。一実施形態では、懸濁液に結晶形態Bを30℃で播種し、次いで5℃に冷却させた。

20

【0214】

一実施形態では、水混和性有機溶媒は、イソプロピルアルコール中10%の水である。

【0215】

一実施形態では、水混和性有機溶媒はイソプロパノールである。

【0216】

別の実施形態では、2-[(2S) -4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] -6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] -1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルを、IPA中10% H₂Oに、約50℃で溶解させ、次いで約0.5℃/分で約5℃に冷却させる。この実施形態では、溶液が約30℃に達したら、それに形態Bを播種し、冷却を続け、5℃で部分的に結晶性の固体が得られる。別の実施形態では、真空下で乾燥させる前に追加の播種ステップが用いられる。いくつかの実施形態では、固体をX線粉末回折によって分析して、形態Bを確認する。

30

【0217】

更に別の実施形態では、2-[(2S) -4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] -6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] -1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルを約70℃でイソプロパノール/水(75/25 v/v)に溶解させ、次いで約30分かけて約40℃に冷却させる。この実施形態では、形態Bの種スラリーを溶液に添加し、約40℃で約1時間保持し、次いで約10時間かけて約5℃に冷却させる。この実施形態では、固体は、例えば真空濾過によって回収され、乾燥される。いくつかの実施形態では、固体をX線粉末回折によって分析して、形態Bを確認する。

40

【0218】

更に別の実施形態では、2-[(2S) -4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] -6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] -1-(2-フルオロプロパ-2-

50

エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルを約 60℃でイソプロパノール／ヘプタンに溶解させ、次いで約 15 分かけて約 45℃に冷却させる。この実施形態では、種スラリーが溶液に添加され、約 20℃に達するまで連続的に低い温度で保持される。この実施形態では、固体は、例えば真空濾過によって回収され、乾燥される。いくつかの実施形態では、固体を X 線粉末回折によって分析して、形態 B を確認する。

【0219】

更に別の実施形態では、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルを、約 50℃で 30% 水：IPA に溶解させ、次いで約 25℃に冷却させ、形態 B を播種し、次いで約 5℃に冷却させ、攪拌した。この実施形態では、スラリーが形成され、これを濾過し、次いで乾燥させて固体を得る。いくつかの実施形態では、固体を X 線粉末回折によって分析して、形態 B を確認する。

10

【0220】

本発明の別の実施形態では、結晶形態 C は、イソプロパノール／水 (75 / 25 v / v) 中に、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルを添加し、例えば周囲温度で約 14 日間攪拌し、次いで、得られたスラリーをシリンジフィルターを通して濾過して固体を回収することによって調製される。一部の実施形態では、固体を X 線粉末回折によって分析して、形態 C を確認する。

20

【0221】

別の実施形態では、結晶形態 D は、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルをイソプロパノールに周囲温度で溶解させ、溶液を約 40℃で蒸発させて粉末状及びガラス状固体を得、水を固体に添加して攪拌し、次いで固体を濾過、好ましくは真空濾過して回収することによって調製される。いくつかの実施形態では、これらの固体を X 線粉末回折によって分析して、形態 D を確認する。

30

【0222】

別の実施形態では、結晶形態 E は、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルの形態 D を、五酸化リンの存在下に置くことによって調製される。いくつかの態様では、これは、D 型結晶を開放容器に入れ、その開放容器を五酸化リンを含有するより大きな容器に入れることによってなされる。いくつかの実施形態では、得られた形態 E の結晶を、X 線粉末回折によって分析する。

40

【0223】

一実施形態では、本発明の結晶形態は、少なくとも 40%、50%、60%、70%、80%、90% 又は 95% の結晶性である。

【0224】

無水の遊離塩基の形態 A ~ E の結晶形態は、医薬組成物に製剤化することができる。

【0225】

医薬組成物

別の態様では、本発明は、本明細書に開示される方法において使用され得る、本発明による KRas G12C 阻害剤の結晶形態と、薬学的に許容できる担体、賦形剤又は希釈

50

剤と、の医薬組成物を提供する。KRAS G12C阻害剤及びその塩の結晶形態は、当該技術分野で周知の任意の方法により製剤化され得、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、又は直腸内を含むが、これらに限定されない任意の経路により投与するために調製され得る。特定の実施形態では、KRAS G12C阻害剤又は酒石酸塩の結晶形態は、病院環境において静脈内投与される。一実施形態では、投与は、経口経路によるものであり得る。

【0226】

一実施形態では、結晶形態は形態Aである。別の実施形態では、結晶形態は形態Bである。一実施形態では、結晶形態は形態Cである。別の実施形態では、結晶形態は形態Dである。一実施形態では、結晶形態は形態Eである。一実施形態では、結晶形態は、形態A～Eのいずれかの混合物である。

10

【0227】

担体の特徴は、投与経路に依存する。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、細胞、細胞培養物、組織、又は生物などの生体系と適合性があり、かつ有効成分の生物学的活性の有効性を干渉しない、非毒性材料を意味する。したがって、組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝液、安定剤、可溶化剤、及び当該技術分野で周知の他の材料を含み得る。薬学的に許容される製剤の調製は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990に記載されている。

20

【0228】

本明細書で使用される場合、薬学的に許容される塩という用語は、上記で同定された化合物の所望の生物学的活性を保持し、かつ望ましくない毒性学的効果を最小限呈するか又は全く呈さない塩を指す。このような塩の例としては、限定されないが、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等）と形成される酸付加塩、並びに酢酸、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アジピン酸、アスパラギン酸、ケイ皮酸、ラウリン酸、マロン酸、ニコチン酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、馬尿酸、グルコヘプト酸、チオシアン酸、アルギン酸、樟脳酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、乳酸、ニコチン酸、オロチン酸、オレイン酸、カプリン酸、カプロン酸、パルミチン酸、セバシン酸、ステアリン酸、ピログルタミン酸、サリチル酸、ポリグルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ヒドロキシナフトエ酸、ポリガラクトツロ酸などの有機酸と形成される塩が挙げられる。化合物はまた、当業者に既知である薬学的に許容される四級塩として投与することができ、これは具体的には、式-NR⁺Z⁻の四級アンモニウム塩を含み、式中、Rは、水素、アルキル、又はベンジルであり、Zは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、-O-アルキル、トシレート、メシレート、ベシレート、スルホネート、ホスフェート、カルボキシレート（例えばベンゾエート、スクシネート、アセテート、フマレート、グリコレート、マレエート、マレート、シトレート、タルトレート、オキサレート、アスコルベート、シンナメート、マンデレート、ゲンチセート（gentisate）、馬尿酸エステル）、アミノ酸（例えばアスパルテート、グルタメート）を含む対イオンである。

30

40

【0229】

活性化合物は、治療される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく、治療有効量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体又は希釈剤に含まれる。一実施形態では、上述の条件の全てのための活性化合物の用量は、約0.01～約300mg/kg、1日当たり約0.1～約100mg/kg、1日当たり約0.5～約50mg/kg、又は1日当たり約1～約25mg/kgの範囲である。典型的な局所投与量は、好適な担体中0.01～3%重量/重量の範囲になる。薬学的に許容される誘導体の有効な投与量範囲は、送達されるべき親化合物の重量に基づいて計算することができる。誘導体が

50

それ自体で活性を呈する場合、有効投与量は、誘導体の重量を使用して、又は当業者に既知である他の手段によって、上記のように推定することができる。

【0230】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも95%の結晶形態を含有する。他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも90%の結晶形態を含有する。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも80%の結晶形態を含有する。他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも70%の結晶形態を含有する。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも60%の結晶形態を含有する。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも50%の結晶形態を含有する。

【0231】

K R a s G 1 2 C 阻害剤又はその塩の結晶形態を含む医薬組成物は、本明細書中に記載される使用方法において使用され得る。

【0232】

使用方法

本明細書で提供される組成物及び方法は、肺、大腸、膵臓、前立腺、乳房、脳、皮膚、子宮頸がん、精巣がんなどの腫瘍を含む様々ながんの治療に使用され得る。より具体的には、本発明の組成物及び方法によって治療され得るがんには、これらに限定されないが、星状細胞、乳房、子宮頸部、結腸直腸、子宮内膜、食道、胃、頭頸部、肝細胞、喉頭、肺、口腔、卵巣、前立腺、及び甲状腺のがん及び肉腫が含まれる。より詳細には、これらの化合物は、以下を治療するために使用され得る：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺癌、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（セミノーマ、テラトーマ、胚性癌腫、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、乳腺線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆管：胆嚢癌、膨大部癌、胆管癌；骨：骨原性肉腫（骨肉種）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症（gliomatosis））、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫（glioma）、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形性膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科系：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、子宮頸部異型前腫瘍）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜一包膜細胞腫、セルトリライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ）、陰（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌）；血液系：血（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、脊髄形成異常症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、黒子異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾せん；及び副腎：神経芽細胞腫。ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌である。

【0233】

本明細書においては、（a）がんがK R a s G 1 2 C 変異（例えば、K R a s G 1

10

20

30

40

50

2 C 関連がん）と関連していることを決定すること（例えば、規制当局に承認された、例えば、FDAに承認されたアッセイ又はキットを使用して決定される）と、（b）治療有効量のKRAS G12C阻害剤の結晶形態を、単独で、又は薬学的に許容できる賦形剤及び／若しくは希釈剤と組み合わせて、患者に投与することと、を含む、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法も提供される。一実施形態では、結晶形態は形態Aである。別の実施形態では、結晶形態は形態Bである。一実施形態では、結晶形態は形態Cである。別の実施形態では、結晶形態は形態Dである。一実施形態では、結晶形態は形態Eである。一実施形態では、結晶形態は、形態A～Eのいずれかの混合物である。

【0234】

一実施形態では、KRAS G12C阻害剤の結晶形態は、ある期間中にカプセルとして投与される。本発明の実施形態では、錠剤又はカプセル剤は、約10mg～約1500mg、例えば、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg及び約1500mgを含む。

【0235】

一実施形態では、本方法は、例えば、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg及び約1500mgの量で、結晶形態を1日1回又は2回、毎日（ある期間の間）経口投与することを含む。KRAS G12C阻害剤の結晶形態の経口投与は、例えば、毎日ベースで1日1回（ある期間の間）行われる。一実施形態では、KRAS阻害剤は、1日1回経口投与される。一実施形態では、KRAS G12C阻害剤の結晶形態は、1日2回経口投与される。

【0236】

当業者は、好適で、既知であり、一般に受け入れられている細胞及び／又は動物モデルを使用するインビボ及びインビトロ試験の両方が、所与の障害を治療又は予防する試験化合物の能力を予測することを認識するであろう。

【0237】

当業者は、健康な患者及び／又は所与の障害に苦しむ患者における、ヒト初の用量範囲及び有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床及び医療分野で周知である方法に従って完了され得ることを更に認識するであろう。

【0238】

いくつかの実施形態では、本願明細書において提供される方法により、1日～2年（例えば、1日～22ヶ月、1日～20ヶ月、1日～18ヶ月、1日～16ヶ月、1日～14ヶ月、1日～12ヶ月、1日～10ヶ月、1日～9ヶ月、1日～8ヶ月、1日～7ヶ月、1日～6ヶ月、1日～5ヶ月、1日～4ヶ月、1日～3ヶ月、1日～2ヶ月、1日～1ヶ月、1週～2年、1週～22ヶ月、1週～20ヶ月、1週～18ヶ月、1週～16ヶ月、1週～14ヶ月、1週～12ヶ月、1週～10ヶ月、1週～9ヶ月、1週～8ヶ月、1週～7ヶ月、1週～6ヶ月、1週～5ヶ月、1週～4ヶ月、1週～3ヶ月、1週～2ヶ月、1週～1ヶ月、2週～2年、2週～22ヶ月、2週～20ヶ月、2週～18ヶ月、2週～16ヶ月、2週～14ヶ月、2週～12ヶ月、2週～10ヶ月、2週～9ヶ月、2週～8ヶ月、2週～7ヶ月、2週～6ヶ月、2週～5ヶ月、2週～4ヶ月、2週～3ヶ月、2週～2ヶ月、2週～1ヶ月、1ヶ月～2年、1ヶ月～22ヶ月、1ヶ月～20ヶ月、1ヶ月～18ヶ月、1ヶ月～16ヶ月、1ヶ月～14ヶ月、1ヶ月～12ヶ月、1ヶ月～10ヶ月

10

20

30

40

50

月、1ヶ月～9ヶ月、1ヶ月～8ヶ月、1ヶ月～7ヶ月、1ヶ月～6ヶ月、1ヶ月～6ヶ月、
 1ヶ月～5ヶ月、1ヶ月～4ヶ月、1ヶ月～3ヶ月、1ヶ月～2ヶ月、2ヶ月～2年
 、2ヶ月～22ヶ月、2ヶ月～20ヶ月、2ヶ月～18ヶ月、2ヶ月～16ヶ月、2ヶ月
 ～14ヶ月、2ヶ月～12ヶ月、2ヶ月～10ヶ月、2ヶ月～9ヶ月、2ヶ月～8ヶ月、
 2ヶ月～7ヶ月、2ヶ月～6ヶ月、又は2ヶ月～5ヶ月、2ヶ月～4ヶ月、3ヶ月～2年
 、3ヶ月～22ヶ月、3ヶ月～20ヶ月、3ヶ月～18ヶ月、3ヶ月～16ヶ月、3ヶ月
 ～14ヶ月、3ヶ月～12ヶ月、3ヶ月～10ヶ月、3ヶ月～8ヶ月、3ヶ月～6ヶ月、
 4ヶ月～2年、4ヶ月～22ヶ月、4ヶ月～20ヶ月、4ヶ月～18ヶ月、4ヶ月～16
 ヶ月、4ヶ月～14ヶ月、4ヶ月～12ヶ月、4ヶ月～10ヶ月、4ヶ月～8ヶ月、4ヶ
 月～6ヶ月、6ヶ月～2年、6ヶ月～22ヶ月、6ヶ月～20ヶ月、6ヶ月～18ヶ月、
 6ヶ月～16ヶ月、6ヶ月～14ヶ月、6ヶ月～12ヶ月、6ヶ月～10ヶ月、又は6ヶ
 月～8ヶ月)の期間に併用療法による治療を受けた患者の1つ以上の固形腫瘍の体積の、
 (例えば、治療より前の患者の1つ以上固形腫瘍のサイズと比較して)1%～99%(例
 えば、1%～98%、1%～95%、1%～90%、1%～85%、1%～80%、1%～7
 5%、1%～70%、1%～65%、1%～60%、1%～55%、1%～50%、1%
 ～45%、1%～40%、1%～35%、1%～30%、1%～25%、1%～20%、
 1%～15%、1%～10%、1%～5%、2%～99%、2%～90%、2%～85%
 、2%～80%、2%～75%、2%～70%、2%～65%、2%～60%、2%～5
 5%、2%～50%、2%～45%、2%～40%、2%～35%、2%～30%、2%
 ～25%、2%～20%、2%～15%、2%～10%、2%～5%、4%～99%、4
 %～95%、4%～90%、4%～85%、4%～80%、4%～75%、4%～70%
 、4%～65%、4%～60%、4%～55%、4%～50%、4%～45%、4%～4
 0%、4%～35%、4%～30%、4%～25%、4%～20%、4%～15%、4%
 ～10%、6%～99%、6%～95%、6%～90%、6%～85%、6%～80%、
 6%～75%、6%～70%、6%～65%、6%～60%、6%～55%、6%～50
 %、6%～45%、6%～40%、6%～35%、6%～30%、6%～25%、6%～
 20%、6%～15%、6%～10%、8%～99%、8%～95%、8%～90%、8
 %～85%、8%～80%、8%～75%、8%～70%、8%～65%、8%～60%
 、8%～55%、8%～50%、8%～45%、8%～40%、8%～35%、8%～3
 0%、8%～25%、8%～20%、8%～15%、10%～99%、10%～95%、
 10%～90%、10%～85%、10%～80%、10%～75%、10%～70%、
 10%～65%、10%～60%、10%～55%、10%～50%、10%～45%、
 10%～40%、10%～35%、10%～30%、10%～25%、10%～20%、
 10%～15%、15%～99%、15%～95%、15%～90%、15%～85%、
 15%～80%、15%～75%、15%～70%、15%～65%、15%～60%、
 15%～55%、15%～50%、15%～55%、15%～50%、15%～45%、
 15%～40%、15%～35%、15%～30%、15%～25%、15%～20%、
 20%～99%、20%～95%、20%～90%、20%～85%、20%～80%、
 20%～75%、20%～70%、20%～65%、20%～60%、20%～55%、
 20%～50%、20%～45%、20%～40%、20%～35%、20%～30%、
 20%～25%、25%～99%、25%～95%、25%～90%、25%～85%、
 25%～80%、25%～75%、25%～70%、25%～65%、25%～60%、
 25%～55%、25%～50%、25%～45%、25%～40%、25%～35%、
 25%～30%、30%～99%、30%～95%、30%～90%、30%～85%、
 30%～80%、30%～75%、30%～70%、30%～65%、30%～60%、
 30%～55%、30%～50%、30%～45%、30%～40%、30%～35%、
 35%～99%、35%～95%、35%～90%、35%～85%、35%～80%、
 35%～75%、35%～70%、35%～65%、35%～60%、35%～55%、
 35%～50%、35%～45%、35%～40%、40%～99%、40%～95%、
 40%～90%、40%～85%、40%～80%、40%～75%、40%～70%、

10

20

30

40

50

40%～65%、40%～60%、40%～55%、40%～60%、40%～55%、
 40%～50%、40%～45%、45%～99%、45%～95%、45%～95%、
 45%～90%、45%～85%、45%～80%、45%～75%、45%～70%、
 45%～65%、45%～60%、45%～55%、45%～50%、50%～99%、
 50%～95%、50%～90%、50%～85%、50%～80%、50%～75%、
 50%～70%、50%～65%、50%～60%、50%～55%、55%～99%、
 55%～95%、55%～90%、55%～85%、55%～80%、55%～75%、
 55%～70%、55%～65%、55%～60%、60%～99%、60%～95%、
 60%～90%、60%～85%、60%～80%、60%～75%、60%～70%、
 60%～65%、65%～99%、60%～95%、60%～90%、60%～85%、
 60%～80%、60%～75%、60%～70%、60%～65%、70%～99%、
 70%～95%、70%～90%、70%～85%、70%～80%、70%～75%、
 75%～99%、75%～95%、75%～90%、75%～85%、75%～80%、
 80%～99%、80%～95%、80%～90%、80%～85%、85%～99%、
 85%～95%、85%～90%、90%～99%、90%～95%、又は95%～100%）の減少をもたらすことができる。

【0239】

「生存期間」という語句は、医療専門家による哺乳動物におけるがん（例えば、本明細書に記載されるがんのいずれか）の同定又は診断と、（がんによって引き起こされる）哺乳動物の死亡時との間の時間の長さを意味する。がんを有する哺乳動物における生存期間を増加させる方法が本明細書に記載される。

【0240】

いくつかの実施形態では、本願明細書において記載されている方法のいずれかにより、（例えば、類似のがんを有し、かつ異なる治療を受けたか又は治療を受けなかった患者と比較して）患者の生存期間の（例えば、1%～400%、1%～380%、1%～360%、1%～340%、1%～320%、1%～300%、1%～280%、1%～260%、1%～240%、1%～220%、1%～200%、1%～180%、1%～160%、1%～140%、1%～120%、1%～100%、1%～95%、1%～90%、1%～85%、1%～80%、1%～75%、1%～70%、1%～65%、1%～60%、1%～55%、1%～50%、1%～45%、1%～40%、1%～35%、1%～30%、1%～25%、1%～20%、1%～15%、1%～10%、1%～5%、5%～400%、5%～380%、5%～360%、5%～340%、5%～320%、5%～300%、5%～280%、5%～260%、5%～240%、5%～220%、5%～200%、5%～180%、5%～160%、5%～140%、5%～120%、5%～100%、5%～90%、5%～80%、5%～70%、5%～60%、5%～50%、5%～40%、5%～30%、5%～20%、5%～10%、10%～400%、10%～380%、10%～360%、10%～340%、10%～320%、10%～300%、10%～280%、10%～260%、10%～240%、10%～220%、10%～200%、10%～180%、10%～160%、10%～140%、10%～120%、10%～100%、10%～90%、10%～80%、10%～70%、10%～60%、10%～50%、10%～40%、10%～30%、10%～20%、20%～400%、20%～380%、20%～360%、20%～340%、20%～320%、20%～300%、20%～280%、20%～260%、20%～240%、20%～220%、20%～200%、20%～180%、20%～160%、20%～140%、20%～120%、20%～100%、20%～90%、20%～80%、20%～70%、20%～60%、20%～50%、20%～40%、20%～30%、30%～400%、30%～380%、30%～360%、30%～340%、30%～320%、30%～300%、30%～280%、30%～260%、30%～240%、30%～220%、30%～200%、30%～180%、30%～160%、30%～140%、30%～120%、30%～100%、30%～90%、30%～80%、30%

~ 7 0 %、3 0 % ~ 6 0 %、3 0 % ~ 5 0 %、3 0 % ~ 4 0 %、4 0 % ~ 4 0 0 %、4 0
 % ~ 3 8 0 %、4 0 % ~ 3 6 0 %、4 0 % ~ 3 4 0 %、4 0 % ~ 3 2 0 %、4 0 % ~ 3 0
 0 %、4 0 % ~ 2 8 0 %、4 0 % ~ 2 6 0 %、4 0 % ~ 2 4 0 %、4 0 % ~ 2 2 0 %、4
 0 0 % ~ 2 0 0 %、4 0 % ~ 1 8 0 %、4 0 % ~ 1 6 0 %、4 0 % ~ 1 4 0 %、4 0 % ~ 1
 2 0 %、4 0 % ~ 1 0 0 %、4 0 % ~ 9 0 %、4 0 % ~ 8 0 %、4 0 % ~ 7 0 %、4 0 %
 ~ 6 0 %、4 0 % ~ 5 0 %、5 0 % ~ 4 0 0 %、5 0 % ~ 3 8 0 %、5 0 % ~ 3 6 0 %、
 5 0 % ~ 3 4 0 %、5 0 % ~ 3 2 0 %、5 0 % ~ 3 0 0 %、5 0 % ~ 2 8 0 %、5 0 % ~
 2 6 0 %、5 0 % ~ 2 4 0 %、5 0 % ~ 2 2 0 %、5 0 % ~ 2 0 0 %、5 0 % ~ 1 8 0 %
 、5 0 % ~ 1 6 0 %、5 0 % ~ 1 4 0 %、5 0 % ~ 1 4 0 %、5 0 % ~ 1 2 0 %、5 0 %
 ~ 1 0 0 %、5 0 % ~ 9 0 %、5 0 % ~ 8 0 %、5 0 % ~ 7 0 %、5 0 % ~ 6 0 %、6 0
 % ~ 4 0 0 %、6 0 % ~ 3 8 0 %、6 0 % ~ 3 6 0 %、6 0 % ~ 3 4 0 %、6 0 % ~ 3 2
 0 %、6 0 % ~ 3 0 0 %、6 0 % ~ 2 8 0 %、6 0 % ~ 2 6 0 %、6 0 % ~ 2 4 0 %、6
 0 0 % ~ 2 2 0 %、6 0 % ~ 2 0 0 %、6 0 % ~ 1 8 0 %、6 0 % ~ 1 6 0 %、6 0 % ~ 1
 4 0 %、6 0 % ~ 1 2 0 %、6 0 % ~ 1 0 0 %、6 0 % ~ 9 0 %、6 0 % ~ 8 0 %、6 0
 % ~ 7 0 %、7 0 % ~ 4 0 0 %、7 0 % ~ 3 8 0 %、7 0 % ~ 3 6 0 %、7 0 % ~ 3 4 0
 %、7 0 % ~ 3 2 0 %、7 0 % ~ 3 0 0 %、7 0 % ~ 2 8 0 %、7 0 % ~ 2 6 0 %、7 0
 % ~ 2 4 0 %、7 0 % ~ 2 2 0 %、7 0 % ~ 2 0 0 %、7 0 % ~ 1 8 0 %、7 0 % ~ 1 6
 0 %、7 0 % ~ 1 4 0 %、7 0 % ~ 1 2 0 %、~ 1 0 0 %、7 0 % ~ 9 0 %、7 0 % ~ 8
 0 %、8 0 % ~ 4 0 0 %、8 0 % ~ 3 8 0 %、8 0 % ~ 3 6 0 %、8 0 % ~ 3 4 0 %、8
 0 0 % ~ 3 2 0 %、8 0 % ~ 3 0 0 %、8 0 % ~ 2 8 0 %、8 0 % ~ 2 6 0 %、8 0 % ~ 2
 4 0 %、8 0 % ~ 2 2 0 %、8 0 % ~ 2 0 0 %、8 0 % ~ 1 8 0 %、8 0 % ~ 1 6 0 %、
 8 0 % ~ 1 4 0 %、8 0 % ~ 1 2 0 %、8 0 % ~ 1 0 0 %、8 0 % ~ 9 0 %、9 0 % ~ 4
 0 0 %、9 0 % ~ 3 8 0 %、9 0 % ~ 3 6 0 %、9 0 % ~ 3 4 0 %、9 0 % ~ 3 2 0 %、
 9 0 % ~ 3 0 0 %、9 0 % ~ 2 8 0 %、9 0 % ~ 2 6 0 %、9 0 % ~ 2 4 0 %、9 0 % ~
 2 2 0 %、9 0 % ~ 2 0 0 %、9 0 % ~ 1 8 0 %、9 0 % ~ 1 6 0 %、9 0 % ~ 1 4 0 %
 、9 0 % ~ 1 2 0 %、9 0 % ~ 1 0 0 %、1 0 0 % ~ 4 0 0 %、1 0 0 % ~ 3 8 0 %、1
 0 0 % ~ 3 6 0 %、1 0 0 % ~ 3 4 0 %、1 0 0 % ~ 3 2 0 %、1 0 0 % ~ 3 0 0 %、1
 0 0 % ~ 2 8 0 %、1 0 0 % ~ 2 6 0 %、1 0 0 % ~ 2 4 0 %、1 0 0 % ~ 2 2 0 %、1
 0 0 % ~ 2 0 0 %、1 0 0 % ~ 1 8 0 %、1 0 0 % ~ 1 6 0 %、1 0 0 % ~ 1 4 0 %、1
 0 0 % ~ 1 2 0 %、1 2 0 % ~ 4 0 0 %、1 2 0 % ~ 3 8 0 %、1 2 0 % ~ 3 6 0 %、1
 2 0 % ~ 3 4 0 %、1 2 0 % ~ 3 2 0 %、1 2 0 % ~ 3 0 0 %、1 2 0 % ~ 2 8 0 %、1
 2 0 % ~ 2 6 0 %、1 2 0 % ~ 2 4 0 %、1 2 0 % ~ 2 2 0 %、1 2 0 % ~ 2 0 0 %、1
 2 0 % ~ 1 8 0 %、1 2 0 % ~ 1 6 0 %、1 2 0 % ~ 1 4 0 %、1 4 0 % ~ 4 0 0 %、1
 4 0 % ~ 3 8 0 %、1 4 0 % ~ 3 6 0 %、1 4 0 % ~ 3 4 0 %、1 4 0 % ~ 3 2 0 %、1
 4 0 % ~ 3 0 0 %、1 4 0 % ~ 2 8 0 %、1 4 0 % ~ 2 6 0 %、1 4 0 % ~ 2 4 0 %、1
 4 0 % ~ 2 2 0 %、1 4 0 % ~ 2 0 0 %、1 4 0 % ~ 1 8 0 %、1 4 0 % ~ 1 6 0 %、1
 6 0 % ~ 4 0 0 %、1 6 0 % ~ 3 8 0 %、1 6 0 % ~ 3 6 0 %、1 6 0 % ~ 3 4 0 %、1
 6 0 % ~ 3 2 0 %、1 6 0 % ~ 3 0 0 %、1 6 0 % ~ 2 8 0 %、1 6 0 % ~ 2 6 0 %、1
 6 0 % ~ 2 4 0 %、1 6 0 % ~ 2 2 0 %、1 6 0 % ~ 2 0 0 %、1 6 0 % ~ 1 8 0 %、1
 8 0 % ~ 4 0 0 %、1 8 0 % ~ 3 8 0 %、1 8 0 % ~ 3 6 0 %、1 8 0 % ~ 3 4 0 %、1
 8 0 % ~ 3 2 0 %、1 8 0 % ~ 3 0 0 %、1 8 0 % ~ 2 8 0 %、1 8 0 % ~ 2 6 0 %、1
 8 0 % ~ 2 4 0 %、1 8 0 % ~ 2 2 0 %、1 8 0 % ~ 2 0 0 %、2 0 0 % ~ 4 0 0 %、2
 0 0 % ~ 3 8 0 %、2 0 0 % ~ 3 6 0 %、2 0 0 % ~ 3 4 0 %、2 0 0 % ~ 3 2 0 %、2
 0 0 % ~ 3 0 0 %、2 0 0 % ~ 2 8 0 %、2 0 0 % ~ 2 6 0 %、2 0 0 % ~ 2 4 0 %、2
 0 0 % ~ 2 2 0 %、2 2 0 % ~ 4 0 0 %、2 2 0 % ~ 3 8 0 %、2 2 0 % ~ 3 6 0 %、2
 2 0 % ~ 3 4 0 %、2 2 0 % ~ 3 2 0 %、2 2 0 % ~ 3 0 0 %、2 2 0 % ~ 2 8 0 %、2
 2 0 % ~ 2 6 0 %、2 2 0 % ~ 2 4 0 %、2 4 0 % ~ 4 0 0 %、2 4 0 % ~ 3 8 0 %、2
 4 0 % ~ 3 6 0 %、2 4 0 % ~ 3 4 0 %、2 4 0 % ~ 3 2 0 %、2 4 0 % ~ 3 0 0 %、2
 4 0 % ~ 2 8 0 %、2 4 0 % ~ 2 6 0 %、2 6 0 % ~ 4 0 0 %、2 6 0 % ~ 3 8 0 %、2
 6 0 % ~ 3 6 0 %、2 6 0 % ~ 3 4 0 %、2 6 0 % ~ 3 2 0 %、2 6 0 % ~ 3 0 0 %、2

10

20

30

40

50

60%～280%、280%～400%、280%～380%、280%～360%、280%～340%、280%～320%、280%～300%、300%～400%、300%～380%、300%～360%、300%～340%、又は300%～320%の増加をもたらすことができる。

【実施例】

【0241】

以下の実施例は、本発明の更に特定の実施形態を説明することを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図していない。

【0242】

比較例 1

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(非晶質)の調製。

本例は、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの非晶質の遊離塩基の調製を例示する。

【0243】

ステップ1：I07の調製

N,N-ジメチルアセトアミド(3.75w/w)を反応器に充填し、続いてベンジル(S)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(I05、1w/w)を添加した。反応混合物を5分間攪拌した。混合物を20℃に冷却した。次いで、tert-ブチル2,4-ジクロロ-5,8-ジヒドロピリド(I06、1.11w/w)を反応器に投入し(1.11w/w)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.75w/w)をゆっくり添加した。反応が完了するまで(IPC HPLC、NMT 5%のI05)、反応混合物を攪拌し、次いで酢酸エチル(9w/w)及び精製水(10w/w)で希釈した。20～30分後、反応混合物を沈降させ、水相と有機相を分離した。水相を酢酸エチル(4.5w/w)で逆抽出した。合わせた有機相を精製水(10w/w)、10%塩化ナトリウム溶液(11w/w)で連続して3回洗浄し、Na₂SO₄(0.5w/w)で乾燥し、次いで濾過した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗I07を更に精製することなく次のステップで使用した。

【0244】

ステップ2：I09の調製

粗製I07を1,4-ジオキサン(23w/w)に溶解させ、次いで、(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)、メタノール(I08、1.332w/w)、続いて炭酸セシウム(3.77w/w)を添加し、得られた混合物を乾燥窒素で15分間脱気した。RuPhos Pd G3(0.323w/w)を反応混合物に入れ、乾燥窒素で15分間脱気し、その後、反応混合物の温度を110℃に上げた。反応が完了したとみなされた後(IPC HPLC、NMT 5%のI07)、混合物を25℃に冷却し、酢酸エチル(18w/w)及び精製水(20.5w/w)で希釈した。得られた粗混合物をCelite(2w/w)Nutsche Filterで濾過し、反応器及び濾床を酢酸エチル(4.5w/w)で洗浄した。次いで、水相及び有機相を分離した。水相を酢酸エチル(4.5w/w)で逆抽出した。合わせた有機相を、1.5%L-システイン溶液(21.33w/w)、10%塩化ナトリウム溶液(22.35w/w)で連続して2回洗浄し、Na₂SO₄(0.5w/w)で乾燥させ、Nutscheフィルターで濾過した。反応器及び濾床を酢酸エチル(2w/w)で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィーによって精製して、I09を得た。

【0245】

ステップ3：I10の調製

10

20

30

40

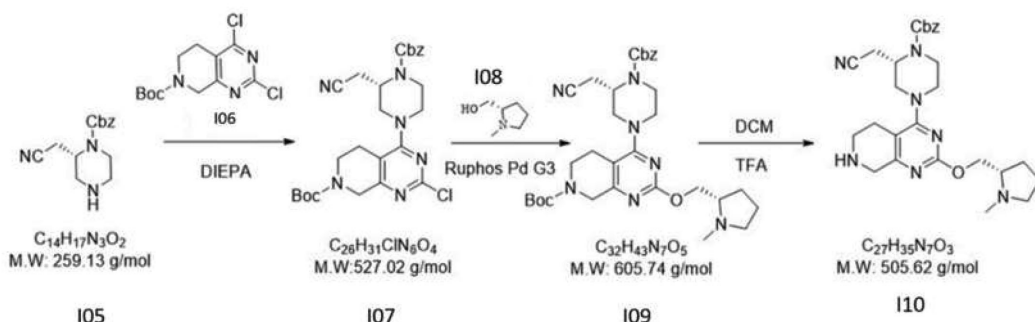
50

反応器中で、I 0 9をジクロロメタン（23 w/w）に溶解させ、トリフルオロ酢酸（7.5 w/w）をゆっくり添加した。反応が完了した後（IPC HPLC、NMT 5 %のI 0 9）、混合物を濃縮し、酢酸エチル（22.5 w/w）及び精製水（10 w/w）で希釈した。有機相を分離し、1.5 N HCl水溶液（14 w/w）で洗浄し、相を分離した。合わせた水相を酢酸エチル（22.5 w/w）で2回抽出した。相を分離し、炭酸カリウム（2.5～5.0 w/w）を用いて水相のpHを8～10に調整した。水相をジクロロメタン（17 w/w）で3回抽出した。合わせた有機相を回収し、10 %塩化ナトリウム溶液（9.35 w/w）で洗浄し、Na₂SO₄（0.5 w/w）で乾燥させ、Nutscheフィルターを通して濾過した。反応器及び濾床をジクロロメタン（2 w/w）で洗浄した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗I 1 0を更に精製することなく次のステップで使用した。

10

【0246】

【化1】



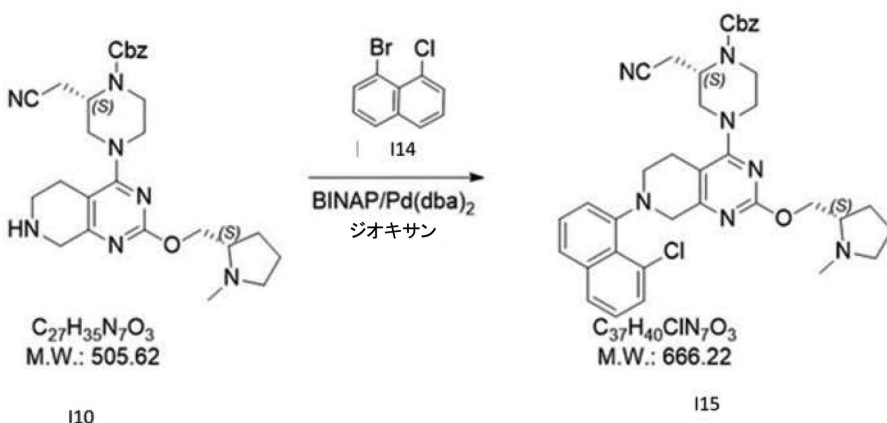
20

【0247】

ステップ4：I 1 5の調製

【0248】

【化2】



30

【0249】

1, 4-ジオキサン（10.0 w/w）及びI 1 0（1 w/w）を反応器に投入した。反応混合物を10～15分間攪拌した。窒素で脱気した。1-ブromo-8-クロロ-ナフタレン（I 1 4、0.96 w/w）及び三塩基性リン酸カリウム（2.10 w/w）を反応器に添加した。反応混合物を10～15分間攪拌した。窒素で脱気した。次いで、（R）-BINAP（0.25 w/w）を25℃で混合物に添加し、続いてトリス（ジベンジリデンアセトン）-ジパラジウム（0）（0.18 w/w）を添加した。反応混合物の温度を75～80℃まで上昇させ、12時間攪拌した。反応が完了した後（IPC HPLC、NMT 5 %のI 1 0）、混合物を25℃に冷却し、セライト床を通して濾過した。濾床を酢酸エチル（4.5 w/w）で洗浄した。濾液を水（5 w/w）で希釈し、相を分離した。水相を酢酸エチル（4.5 w/w）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液

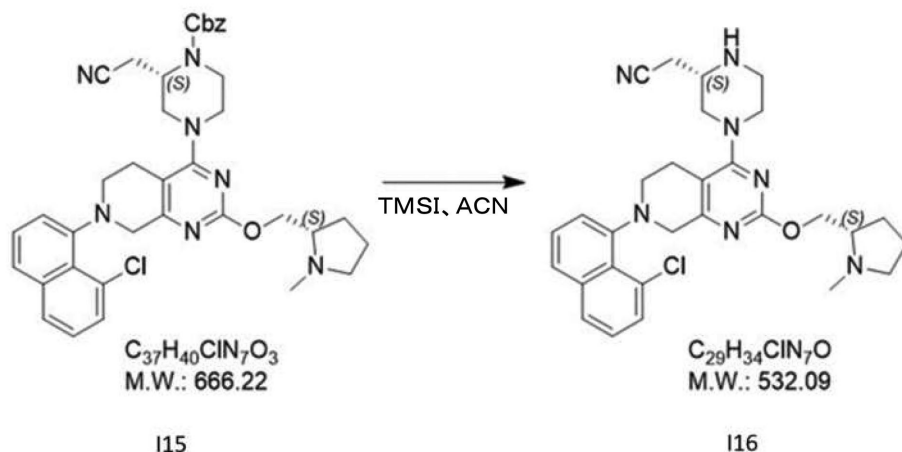
40

50

(1 w/w) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ (0.5 w/w)、減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィーによって精製して、I 15 を得た。

【0250】

【化3】



10

【0251】

ステップ5：I 16 の調製

アセトニトリル (7 w/w) を反応器に入れ、窒素雰囲気下で10～15分間攪拌し、次いでI 15 (1 w/w) を加え、混合物を10℃に冷却した。温度を10℃に維持しながら、TMSI (1.05 w/w) を添加した。添加が完了した後、温度を20～25℃に上昇させ、混合物を更に2時間攪拌した。反応が完了したとみなされた後 (IPC HPLC、NMT 5%のI 15)、反応混合物を重亜硫酸ナトリウム水溶液 (10.0 w/w) でクエンチし、温度を25℃に上げた。反応混合物を25℃で15分間攪拌し、続いて酢酸エチル (10.0 w/w) を添加した。攪拌を停止し、相を分離し、有機相を回収し、10%重亜硫酸ナトリウム溶液 (6.5 w/w) で洗浄した。2つの水相を合わせ、酢酸エチル (4.5 w/w) で抽出し、炭酸ナトリウムを使用してpHを9～10に調整した。混合物を酢酸エチル (2×9 w/w) で更に抽出した。合わせた有機相を水 (5.0 w/w)、続いてブライン溶液 (0.5 w/w) で洗浄し、 Na_2SO_4 (0.5 w/w) で乾燥させ、減圧下で濃縮して、I 16 を得た。

20

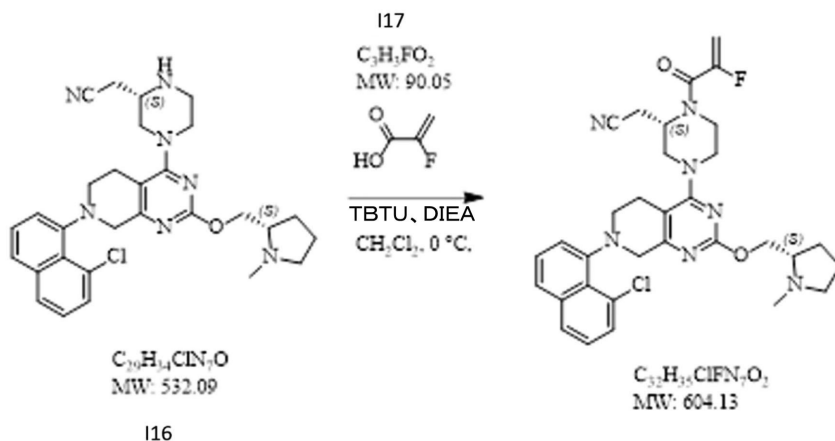
30

【0252】

ステップ6：2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの調製

【0253】

【化4】



40

50

【0254】

ジクロロメタン（13 w/w）を反応器に充填し、窒素雰囲気下で10～15分間攪拌し、次いで2-フルオロアクリル酸（0.51 w/w）及びTBTU（2.42 w/w）を添加した。反応混合物を約5℃に冷却し、温度を約5℃に維持しながらDIEA（1.46 w/w）を添加した。次いで、ジクロロメタン（13 w/w）及びI16（1 w/w）を25℃で入れた。粗混合物を25℃で1時間更に攪拌し、反応の進行をステップ内HPLCによって監視した。反応が完了したとみなされた後（IPC HPLC、I16のNMT2%）、粗混合物を10% K₂CO₃水溶液（10.0 w/w）で希釈し、25℃で更に30分間攪拌し、次いでセライト床を通して濾過した。相を分離し、有機相を回収し、濃縮し、有機相-1として酢酸エチル（9 w/w）に再溶解した。水相を酢酸エチル（4.5 w/w）で抽出し、得られた水相と有機相-2を分離した。有機相（1及び2）を合わせ、10% K₂CO₃水溶液（10.0 w/w）、水（10 w/w）、10%塩化ナトリウム水溶液（11 w/w）で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィー溶出により精製して、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルを得た。

10

【0255】

¹H NMR (400 MHz, Acetic) δ = 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 5.58-5.25 (m, 2H), 5.17-4.59 (m, 4H), 4.57-4.28 (m, 3H), 4.24-3.78 (m, 4H), 3.67-3.13 (m, 7H), 3.08 (br d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.98 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.83-2.61 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 3H)。

20

【0256】

得られた2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの非晶質調製物のX線粉末回折パターンを図1に示す。

30

【0257】

比較例2

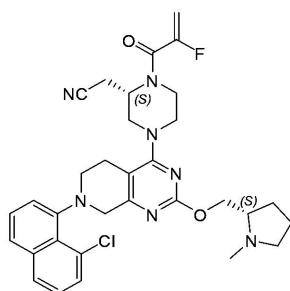
2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル（非晶質）の代替的調製1

（国際公開第2019/099524号パンフレットからの実施例478）

【0258】

40

【化5】



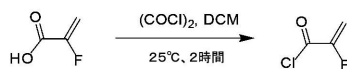
50

【0259】

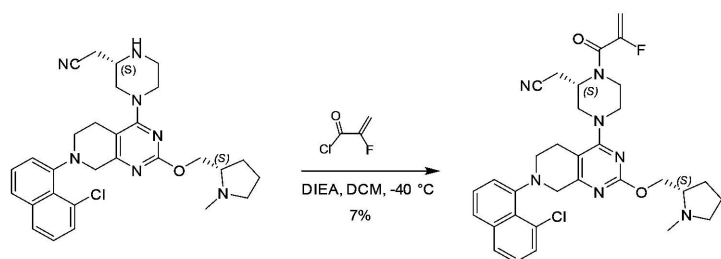
2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(非晶質)

【0260】

【化6】



10



20

【0261】

2-フルオロプロパ-2-エノイルクロリド。2-フルオロプロパ-2-エン酸(400mg、4.44mmol、1当量)のDCM(4mL)中溶液に、(COCl)₂(846mg、6.66mmol、583μL、1.5当量)及びDMF(32.5mg、444μmol、34.2μL、0.1当量)を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒の一部を除去し、DCM中の残留物を得た。化合物2-フルオロプロパ-2-エノイルクロリド(400mg、粗製)を黄色の液体として得て、更に精製することなく次のステップに使用した。

【0262】

ステップA：2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル。DCM(5mL)中の2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(300mg、528μmol、1当量、HCl)の溶液に、DCM(5mL)中のDIEA(1.73g、13.4mmol、2.33mL、25.4当量)及び2-フルオロプロパ-2-エノイルクロリド(286mg、2.64mmol、5当量)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(Al₂O₃、ジクロロメタン/メタノール=10/1~10/1)により精製した。残留物を、分取HPLC(カラム：Gemini 150 * 25 5u; 移動相：[水(0.05%水酸化アンモニウム/v)-ACN]; B%：55%~85%、12分)によって精製した。残留物を分取HPLC(カラム：Phenomenex Synergi C18 150 * 30mm * 4um; 移動相：[水(0.225%FA)-ACN]; B%：20%~50%、10.5分)によって精製した。残留物を減圧下で濃縮してACNを除去し、次いで、凍結乾燥した。標記化合物である2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(実施例478、2

30

40

50

4. 1 mg、36.7 μmol 、7%収率、99.1%純度、FA) を褐色固体として得た。

【0263】

SFC条件:「AD-3S-3-5-40-3MLカラム:Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4.6mm I.D.、3 μm 、移動相:5%~40%のCO₂中メタノール(0.05%DEA)流速:3mL/分波長:220nm」。

【0264】

¹H NMR (400MHz, Acetic) δ =7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 5.58-5.25 (m, 2H), 5.17-4.59 (m, 4H), 4.57-4.28 (m, 3H), 4.24-3.78 (m, 4H), 3.67-3.13 (m, 7H), 3.08 (br d, J=2.4Hz, 3H), 2.98 (br d, J=6.4Hz, 1H), 2.83-2.61 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 3H)。

10

【0265】

比較例3

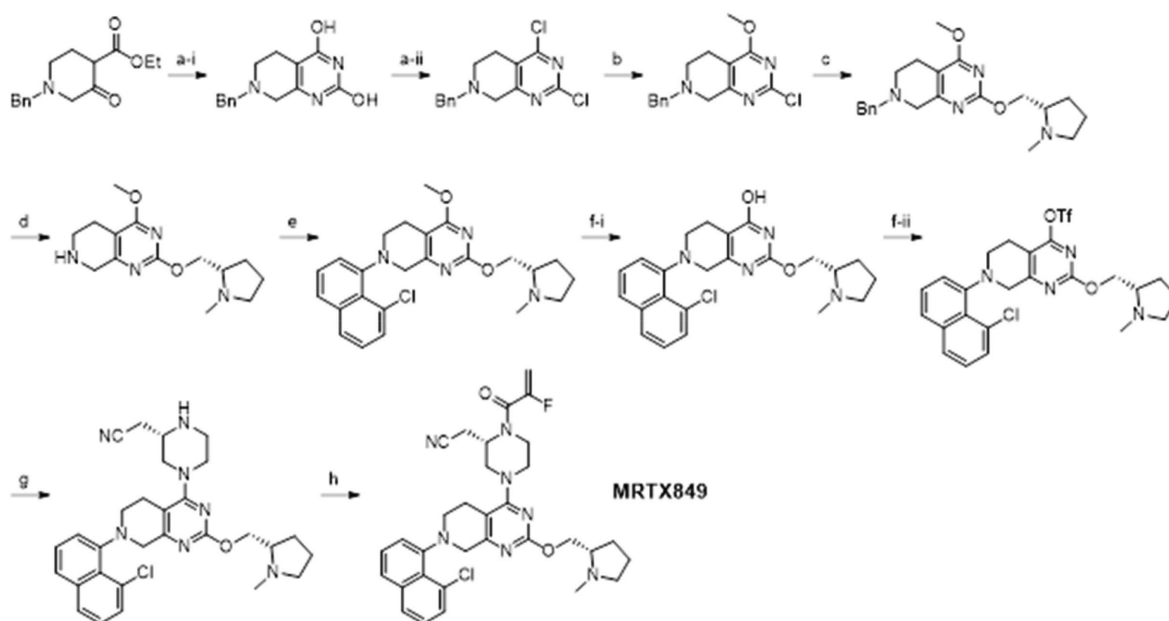
2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(非晶質)の代替的調製2

20

【0266】

【化7】

スキーム1. 合成



30

40

【0267】

試薬及び条件。a) (i) 尿素、NaOEt/EtOH、80 $^{\circ}\text{C}$ 、20時間、62% ; (ii) POCl₃、110 $^{\circ}\text{C}$ 、12時間、60% ; b) NaOMe/MeOH 0~25 $^{\circ}\text{C}$ 、30分、92% ; c) (S)-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール、rac-BINAP、Pd(OAc)₂、Cs₂CO₃、トルエン、110 $^{\circ}\text{C}$ 、8時間、83% ; d) Pd(OH)₂/C、H₂、MeOH、40 $^{\circ}\text{C}$ 、48時間、90% ; e) Pd₂(dba)₃、RuPhos、Cs₂CO₃、トルエン、90 $^{\circ}\text{C}$ 、10時間、53% ; f) (i) EtSH、NaH、DMF、60 $^{\circ}\text{C}$ 、1時間、94% ; Tf₂O、TEA、

50

4 ÅMS、DCM、−40℃、30分、20%；g) (S)−2−(ピペラジン−2−イル)アセトニトリル、DIEA、DMA、室温、15分、44%；h) 2−フルオロプロパー−2−エン酸、T3P、TEA、0℃、30分、29%。

【0268】

7−ベンジル−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド [3, 4−d] ピリミジン−2, 4−ジオール：Na (46.3 g、2.01 mol、4.0 当量) を無水 EtOH (2.5 L) に少しずつ添加した。懸濁液が均質になるまで、反応混合物を 60℃ で 30 分間攪拌した。得られた溶液に尿素 (90.8 g、1.51 mol、3.0 当量) を添加し、尿素が溶解するまで混合物を 10 分間攪拌した。この溶液に、エチル 1−ベンジル−3−オキソピペリジン−4−カルボキシレート−HCl 塩 (150 g、504 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を 80℃ で 20 時間攪拌し、続いて減圧下で濃縮して、粗残留物を得た。残留物を水 (1 L) に溶解させ、HCl (12 N、80 mL) で pH = 6 に酸性化した。固体を濾過により回収し、MTBE (600 mL) で洗浄した。固体をトルエンで共沸乾燥させて、7−ベンジル−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド [3, 4−d] ピリミジン−2, 4−ジオール (80.0 g、収率 62%) を白色固体として得た。

10

【0269】

7−ベンジル−2, 4−ジクロロ−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド [3, 4−d] ピリミジン：POCl₃ (750 mL、8.07 mol、26 当量) 中の 7−ベンジル−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド [3, 4−d] ピリミジン−2, 4−ジオール (80.0 g、311 mmol、1.0 当量) の混合物を 110℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル (1 L) に溶解させ、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (500 mL) で希釈した。混合物を分離し、有機溶媒を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル、10／1 から 1／1) によって精製して、7−ベンジル−2, 4−ジクロロ−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド [3, 4−d] ピリミジン (55 g、収率 60%) を白色固体として得た。LCMS [ESI, M+1] : 294。

20

【0270】

7−ベンジル−2−クロロ−4−メトキシ−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド [3, 4−d] ピリミジン：MeOH (2 L) 中の 7−ベンジル−2, 4−ジクロロ−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド [3, 4−d] ピリミジン (100 g、340 mmol、1.0 当量) の溶液に、ナトリウムメトキシド (22.0 g、408 mmol、1.2 当量) を 0℃ で添加した。25℃ で 30 分間攪拌した後、混合物を 2 N HCl 水溶液で pH 7 に酸性化した。得られた混合物に水 (1 L) を添加し、懸濁液を濾過し、固体を水 (200 mL) で洗浄した。濾過ケーキを酢酸エチル (1 L) に溶解させ、水 (500 mL) 及びブライン (500 mL) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、7−ベンジル−2−クロロ−4−メトキシ−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド [3, 4−d] ピリミジン (92.0 g、収率 92%) を得た。白色固体；HPLC : >98% ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36−7.06 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 3.65−3.55 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.66 (t, J = 6.0, 2H), 2.55 (t, J = 5.6, 2H) ; LCMS [ESI, M+1] : 290。

30

40

【0271】

(S)−7−ベンジル−4−メトキシ−2−((1−メチルピロリジン−2−イル)メトキシ)−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド [3, 4−d] ピリミジン：7−ベンジル−2−クロロ−4−メトキシ−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド [3, 4−d] ピリミジン (92.0 g、318 mmol、1.0 当量)、[(2S)−1−メチルピロリジン−2−イル]メタノール (73.1 g、635 mmol、75.4 mL、2 当量) のトルエン (2 L) 中の混合物に、酢酸パラジウム (7.13 g, 31.8 mmol, 0.1 当量)、rac-BINAP (39.5 g、63.5 mmol、0.2 当量) 及び炭酸

50

セシウム (310 g、953 mmol、3 当量) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を窒素で3回パージし、次いで窒素下、110℃で8時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (1.5 L) で濾過及び希釈した。混合物を1 N HCl水溶液でpH 3~4に酸性化し、酢酸エチル (1 L) で洗浄した。水層を飽和炭酸ナトリウム水溶液でpH 8~9に中和し、酢酸エチル (3×1.5 L) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-7-ベンジル-4-メトキシ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン (103 g、収率83%) を得た。黄色油;
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.16 (m, 5H), 4.30 (dd, J=5.2, 10.8 Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.00 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 2.71-2.45 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (dt, J=7.2, 9.2 Hz, 1H), 2.04-1.88 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 3H); LCMS [ESI, M+1]: 369.
 [0272]

(S)-4-メトキシ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン:(S)-7-ベンジル-4-メトキシ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン (58.0 g、157 mmol、1.0 当量) のMeOH (1 L) 中の溶液に、Pd(OH)₂/C (10.0 g、20 重量%、27.1 mmol) を添加した。混合物を水素ガス (45 psi) 下、40℃で48時間攪拌した。混合物を窒素でパージし、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、(S)-4-メトキシ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン (41.0 g、収率90%) を得た; 黄色油;
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.37 (dd, J=4.8, 10.4 Hz, 1H), 4.13 (dt, J=7.2, 10.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.09-3.01 (m, 3H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.49 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.24 (dt, J=7.2, 9.2 Hz, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.85-1.63 (m, 3H)。LCMS [ESI, M+1]: 279.
 [0273]

(S)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4-メトキシ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン:トルエン (1 L) 中の(S)-4-メトキシ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン (60 g、215 mmol、1 当量) 及び1-ブロモ-8-クロロナフタレン (67.9 g、280 mmol、1.3 当量) の混合物に、窒素下でRuPhos (40.2 g、86.2 mmol、0.4 当量)、Pd₂(dba)₃ (39.5 g、43.1 mmol、0.2 当量)、Cs₂CO₃ (175 g、539 mmol、2.5 当量) を添加した。混合物を、窒素下、90℃で10時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過した。フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄した (1.50 L×2)。濾液を1.0 M HCl水溶液でpH 2に調整し、酢酸エチル (1 L×2) で洗浄し、分離した。水層を固体Na₂CO₃でゆっくりと中和し、次いで酢酸エチル (1.5 L×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル、3:1、次いで酢酸エチル/メタノール、10:1) によって精製して、(S)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-4-メトキシ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン (52 g、収率53%) を得た。黄色固体;
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76

− 7.71 (m, 1H), 7.61−7.57 (m, 1H), 7.53−7.48 (m, 1H), 7.45−7.40 (m, 1H), 7.34−7.29 (m, 1H), 7.24−7.20 (m, 1H), 4.49−4.40 (m, 1H), 4.34−4.25 (m, 1H), 4.19 (ddd, J=4.8, 7.2, 10.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (dd, J=0.8, 17.2 Hz, 1H), 3.64−3.53 (m, 1H), 3.23−3.13 (m, 1H), 3.12−3.05 (m, 1H), 3.03−2.93 (m, 1H), 2.74−2.57 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.31−2.23 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.90−1.75 (m, 3H); LCMS [ESI, M+1]: 439.

【0274】

(S)−7−(8−クロロナフタレン−1−イル)−2−((1−メチルピロリジン−2−イル)メトキシ)−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド[3, 4−d]ピリミジン−4−オール: NaH (3.19 g, 79.7 mmol, 60重量%, 2.0当量)のDMF (200 mL)中の溶液に、EtSH (10.1 mL, 137 mmol, 3.4当量)を0℃で30分間かけて添加した。この混合物に、(S)−7−(8−クロロナフタレン−1−イル)−4−メトキシ−2−((1−メチルピロリジン−2−イル)メトキシ)−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド[3, 4−d]ピリミジン (17.5 g, 39.87 mmol, 1.0当量)のDMF (200 mL)中の溶液を添加した。混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液 (200 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル (150 mL×2)及びクロロホルム (150 mL×2)で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をカラムクロマトグラフィー [Al₂O₃、石油エーテル/酢酸エチル、1:1から酢酸エチル/エタノール (2% NH₄OH)、1:1]によって精製して、(S)−7−(8−クロロナフタレン−1−イル)−2−((1−メチルピロリジン−2−イル)メトキシ)−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド[3, 4−d]ピリミジン−4−オール (16.5 g, 94%)を得た。黄色固体; Rf=0.05 [4:3:1、石油エーテル/酢酸エチル/エタノール (2% NH₄OH)]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77−7.71 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (dt, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.37−7.28 (m, 1H), 7.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.60−4.33 (m, 2H), 4.15−4.08 (m, 1H), 3.75−3.67 (m, 1H), 3.54 (br dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.34−3.19 (m, 1H), 3.18−3.05 (m, 1H), 3.00−2.73 (m, 2H), 2.57 (d, J=9.6 Hz, 3H), 2.50−2.33 (m, 1H), 2.07−1.78 (m, 4H), 1.32−1.17 (m, 1H).); LCMS [ESI, M+1]: 425.

【0275】

(S)−7−(8−クロロナフタレン−1−イル)−2−((1−メチルピロリジン−2−イル)メトキシ)−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド[3, 4−d]ピリミジン−4−イルトリフルオロメタンスルホネート: ジクロロメタン (3.0 mL)中の(S)−7−(8−クロロナフタレン−1−イル)−2−((1−メチルピロリジン−2−イル)メトキシ)−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド[3, 4−d]ピリミジン−4−オール (500 mg, 1.18 mmol, 1.0当量)及び4 ÅMS (300 mg)の懸濁液に、−40℃でTf₂O (388 µL, 2.35 mmol, 2.0当量)及びTEA (819 µL, 5.88 mmol, 5.0当量)を添加した。混合物を−40℃で30分間攪拌した。次に、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル、10:1から1:1)によって精製して、トリフルオロメタンスルホン酸 (S)−7−(8−クロロナフタレン−1−イル)−2−((1−メチルピロリジン−2−イル)メトキシ)−5, 6, 7, 8−テトラヒドロピリド[3, 4−d]ピリミジン−4−イル (134 mg, 収率20%)を得た。黄色固体;

Rf = 0.05 (石油エーテル/酢酸、3:1) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 1H), 4.50–4.36 (m, 2H), 4.25 (ddd, $J = 3.6, 6.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.72–3.60 (m, 1H), 3.31–3.06 (m, 3H), 2.85–2.64 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37–2.25 (m, 1H), 2.13–2.05 (m, 1H), 1.93–1.72 (m, 3H).); LCMS [ESI, M+1]: 557.

【0276】

2-((S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル:(S)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (11.0 g、10.6 mmol、純度54%、1.0当量)のDMA (100 mL)中の溶液に、(S)-2-(ピペラジン-2-イル)アセトニトリル (1.47 g、11.7 mmol、1.1当量)及びDIEA (3.71 mL、21.3 mmol、2.0当量)を15℃で添加した。混合物を15℃で15分間攪拌した。次に、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー [水、アセトニトリル (0.1% FA)] によって精製して、2-((S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル (2.5 g、44%)を得た。黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.55–7.49 (m, 1H), 7.39–7.29 (m, 2H), 7.26–7.19 (m, 1H), 4.51–4.32 (m, 2H), 4.18–4.12 (m, 1H), 4.07–3.90 (m, 1H), 3.90–3.70 (m, 2H), 3.62–3.48 (m, 1H), 3.37–3.19 (m, 1H), 3.18–3.02 (m, 5H), 3.01–2.79 (m, 2H), 2.67 (br dd, $J = 4.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.59–2.48 (m, 3H), 2.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 2.34–2.21 (m, 1H), 2.12–2.04 (m, 1H), 1.79–1.69 (m, 3H)。LCMS [ESI, M+1]: 532.

【0277】

2-((S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル: 0℃の酢酸エチル (5.0 mL)中の2-((S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル (80 mg、1.50 mmol、1.0当量)及び4 Åモレキュラーシーブ (500 mg)の懸濁液に、トリエチルアミン (1.67 mL、12.0 mmol、8.0当量)、2-フルオロプロパン-2-エン酸 (271 mg、3.01 mmol、2.0当量)及びT3P (2.68 mL、4.51 mmol、酢酸エチル中50重量%、3.0当量)を添加した。混合物を30分かけて15℃に加熱し、反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL)で希釈した。水相を酢酸エチル (2×20 mL)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残留物を得た。残留物を、分取HPLC (カラム: Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 µm、移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3)]

10

20

30

40

50

3) -ACN]、B (ACN)、B% : 42% ~ 72%、11.5分) によって精製した。
 2 - ((S) - 4 - (7 - (8 - クロロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 1 -
 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3,
 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペラジン - 2
 - イル) アセトニトリル (263mg、29%) を得た。灰色がかった白色固体; 融点 9
 1.0 ~ 117.5 °C。HPLC : 98.9% ; SFC : 100% ee、Chiralpak
 ak カラム (IC-3 50 × 4.6 mm I.D. 3 μm)、60% CH₃OH 40
 % CH₃CN (0.05% DEA)、3 mL / 分流速、220 nm 検出器、カラム温度 :
 35 °C、背圧 : 100 Bar、t_R : 1.108 分; [α]_D (25 °C) : -0.672
 ° (c = 0.138 g / 100 mL、CH₃CN); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (td, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.
 2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.
 6, 13.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m,
 1H), 5.51 - 5.33 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz,
 1H), 5.10 - 4.58 (m, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.
 19 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m,
 1H), 3.43 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.02 (m,
 5H), 2.96 - 2.74 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 2H), 2.4
 8 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.28 (ddt, J = 2.0, 7.2, 9.6 Hz,
 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 3H); ¹³C
 NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 166.3, 166.1, 162.6, 15
 8.0, 155.3, 148.4, 148.0, 137.2, 130.0, 129.6,
 128.2, 126.4, 125.9, 125.6, 125.1, 124.9, 118.
 5, 116.7, 109.2, 101.4, 69.9, 63.8, 59.0, 58.6,
 57.6, 50.3, 48.0, 41.7, 29.1, 26.1, 25.4, 22.9;
 HRMS (ESI+) 2 - [(2S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 -
 [[(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリ
 ド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノ
 イル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの計算値 C₃₂H₃₅ClFN₇O₂H +
 (M + H+) 604.2598、実測値 604.2602。

10

20

30

[0278]

比較例 4

2 - [(2S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2S) - 1 -
 メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリ
 ド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン -
 2 - イル] アセトニトリル (非晶質) の代替的調製 3

約 0.5 g の 2 - [(2S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2S) - 1 -
 メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリ
 ド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル)
 ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルを周囲温度でメタノール (約 16 mL) に溶解さ
 せた。溶液を噴霧乾燥機のノズルに供給し、液滴に噴霧し、熱窒素ガス流によって急速に
 乾燥させて粒子にした。BLD-35 噴霧乾燥機を、約 25 ~ 35 g / 分の溶液流量、圧
 力旋回 Schlick 2.0 アトマイザー、120 psig の噴霧圧及び 45 °C の出口
 温度で使用した。得られた材料の二次乾燥を、30 °C で約 19 時間、トレイ乾燥機中で行
 った。

40

[0279]

実施例 1

実施例 1A : 2 - [(2S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2S) - 1 -
 メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリ
 ド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル)

50

ピペラジン-2-イル] アセトニトリルの結晶形態 A の調製

700 mg、±1 mg 量の 2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル] アセトニトリルを 20 ml バイアルに秤量し、ヘプタン(10 vol、7 ml)を 80℃で加えた。25℃~80℃の温度サイクルで 24 時間熟成させた後、懸濁液のアリコートをして XRPD によって分析し、部分的に結晶性であることを決定した。バイアル側面上に形成された固体を懸濁液中に削り戻し、25℃/80℃のサイクルで 24 時間熟成を続けた。ヘプタンが完全に蒸発した後、第 2 の体積のヘプタン(10 体積、7 ml)を添加し、熟成を更に続けた。96 時間の熟成後、サンプルを完全に蒸発させた。得られた固体物質を XRPD によって分析したところ、結晶性物質であることが示された。サンプルを真空オーブン中で 2 時間乾燥させた。結晶形態 A の 2 時間乾燥サンプルの X 線粉末回折パターンを図 1 A に示し、観察された回折ピークを表 1 に列挙する。特徴的なピークをアスタリスクで示す。

10

【0280】

実施例 1 B: 2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル] アセトニトリルの結晶形態 A の第 1 の追加の調製

20 L のジャケット付き反応器において、2.1 kg の非晶質の 2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル] アセトニトリルを 14 L の溶媒混合物 IPA:MTBE 4:1 v:v に 52℃で溶解させ、10 分間熟成させた。この溶液を 10 分で 50℃に冷却し、10 分間熟成させた。42 g の 2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル] アセトニトリル形態 A の種を添加して乾燥させ、1 時間熟成させた。得られた懸濁液を 0.028℃/分で 25℃に冷却し、35℃で 8 時間、30℃で 4 時間、及び 25℃で約 12 時間熟成させ、室温で約 12 時間真空引きして濾過し、次いで真空下約 40℃で約 72 時間乾燥させた。得られた固体物質を XRPD によって分析したところ、結晶性物質であることが示された。結晶形態 A の 2 時間乾燥サンプルの X 線粉末回折パターンを図 1 B に示し、XRPD 分析から得られた観察されたピーク及びパーセントピーク強度を表 1 に列挙する。

20

30

【0281】

実施例 1 C: 2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル] アセトニトリルの結晶形態 A の第 2 の追加の調製

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル] アセトニトリル(115.2 mg)を IPA(2.2 ml)に 50℃で溶解させた。溶液の約半分を 0.2 µm ナイロンフィルターで濾過し、1 ドラムバイアルに入れた。次いで、1 ドラムバイアルに蓋をし、6℃のシェーカーブロックに入れた。7 日後に固体が観察された。溶媒をデカントし、固体を乾燥のためにバイアル中に蓋をせずに残した。1 時間後、バイアルに蓋をし、固体を X 線粉末回折によって分析した。固体は形態 A から構成されていた。

40

【0282】

50

【表 1】

表 1 結晶形態 A の X R P D 分析から得られた回折ピーク

結晶形態 A
角度 / 2θ
5.8
7.1
8.6*
11.7
12.3
13.0
14.2
14.6*
16.0
16.9*
17.2
17.6
17.9
18.1
18.3*
19.4
19.9
20.4
20.7
21.2
21.4
21.8
22.7
23.0
23.5
23.9
24.9
25.5
26.2
26.4
27.2
28.0
28.2
29.6

10

20

30

40

50

【0283】

実施例 2

実施例 2 A : 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの結晶形態 B の調製

2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリル (20 mg $\pm$ 1 mg) を H P L C バイアル中に秤量した。イソプロパノール (200 μ l) を 50 $^{\circ}$ C で添加し、形成された溶液を 0.5 $^{\circ}$ C / 分で 5 $^{\circ}$ C に

冷却した。冷却後に形成された固体を X R P D によって分析したところ、部分結晶性形態 B と一致していた。

【0284】

実施例 2 B : 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの結晶形態 B の第 1 の追加の調製

700 mg、±1 mg 量の 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 -

メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルを H P L C バイアルに秤量し、I P A 中 10 % H₂O の溶媒 (5 体積、3.5 ml) を 50 °C で添加した。サンプルを 0.5 °C / 分で 5 °C に冷却した。サンプルは、温度が 30 °C に達したときに薄い灰色の懸濁液を形成し、38 日齢の結晶調製物を使用して播種して、形態 B の形成を補助し、また冷却を継続した。5 °C で、サンプルは濃厚な白色懸濁液を形成し、X R P D 分析は部分的な結晶パターンを示した。結晶形態成を更に促進するためにサンプルに再び種晶を入れ、5 °C で 48 時間攪拌した。得られた懸濁液は結晶形態 B を含んでいた。サンプルを真空オーブン中で 2 時間乾燥させた。

10

【0285】

実施例 2 C : 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの結晶形態 B の第 2 の追加の調製

2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリル (90.00 g) を、2 L の反応容器中、イソプロパノール / 水 (75 / 25 v / v) (347 ml) に約 70 °C で溶解させた。溶液を 30 分間にわたって 40 °C まで冷却した。1.0 g の形態 B をイソプロパノール / 水 (75 / 25 v / v) (10 ml) 中で約 1 時間攪拌することによって、種スラリーを別のバイアル中で調製した。2 L 反応器中の溶液が 40 °C に達した後、種スラリーを約 1 分間超音波処理し、次いで 2 L 反応器中の溶液に添加した。スラリーを 40 °C で 1 時間保持した後、10 時間かけて 5 °C に冷却した。5 °C で 2 日間保持した後、固体を真空濾過によって収集した。反応器をイソプロパノール / 水 (60 / 40 v / v) (約 400 ml) で洗浄し、次いで洗浄液を回収し、ウェットケーキとともに濾過した。次いで、湿ったケーキをイソプロパノール / 水 (60 / 40 v / v) (約 300 ml) で 2 回洗浄した。固体を回収し、周囲温度で 3 日間真空乾燥した。固体を X 線粉末回折によって分析し、形態 B から構成されていた。

20

30

【0286】

実施例 2 D : 2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリルの結晶形態 B の第 3 の追加の調製

2 - [(2 S) - 4 - [7 - (8 - クロロ - 1 - ナフチル) - 2 - [[(2 S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2 - フルオロプロパ - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリル (36.89 g) を、60 °C で 500 ml 反応容器中、イソプロパノール / ヘプタン (80 / 20 v / v) (370 ml) に溶解させた。溶液を 15 分間にわたって 45 °C まで冷却した。559.9 mg の形態 B をイソプロパノール / ヘプタン (80 / 20 v / v) (6.5 ml) 中で合わせるによって、種スラリーを別のバ

40

50

イアル中で調製した。種スラリーを約2分間超音波処理し、次いで周囲温度で約1時間攪拌した。500ml反応器中の溶液が40℃に達した後、種スラリーを2分間超音波処理し、次いで500ml反応器中の溶液に添加した。スラリーを45℃で2時間保持し、4時間かけて30℃に冷却し、30℃で4時間保持し、3時間かけて20℃に冷却し、最後に20℃で8時間保持した。固体を真空濾過により回収した。湿ったケーキをイソプロパノール／ヘプタン（80／20v／v）（110ml）で2回洗浄した。固体を回収し、30～40℃で1日間真空乾燥した。固体を、X線粉末回折によって分析し、形態Bから構成されていた。実施例2Dに従って作製された結晶形態BのX線粉末回折パターンを図5Aに示し、観察されたピークを表2に列挙する。特徴的なピークをアスタリスクで示す。

10

【0287】

実施例2E：2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態Bの第4の追加の調製

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル（1386mg）を、20mlバイアル及び30%水に秤量した。IPA（5体積）予備混合溶媒を50℃で添加した。サンプルを0.5℃/分で25℃に冷却し、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル、形態B約2mgを播種した。次いで、サンプルを0.5℃/分で5℃に冷却し、5℃で一晩攪拌した。朝、サンプルは濃厚なスラリーを形成し、週末にわたって5℃で攪拌したままにしておいた。サンプルをブフナー濾過により濾過し、次いで真空オープン中室温で約4時間乾燥させた。XRPD分析は、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル形態Bを示した。収量：1.1g、79%。実施例2Eに従って作製された形態Bの特徴的なピークをアスタリスクで示す。

20

30

【0288】

実施例2F：2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態Bの第5の追加の調製

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル

40

（15g）を、60℃で250ml反応器中、イソプロパノール／ヘプタン（80／20v／v）（150ml）に溶解させた。溶液をおよそ10℃/時間のおよその速度で45℃に冷却した。種スラリーを、225mgの形態Bを1.5mlのイソプロパノール／ヘプタン（80／20v／v）中で合わせるによって調製した。250ml反応器中の溶液が45℃に達した後、種スラリーを250ml反応器に添加し、スラリーを45℃で1時間攪拌し、次いで2.5℃/時間の速度で35℃に冷却し、35℃で4時間保持し、2.5℃/時間の速度で25℃に冷却し、25℃で4時間保持し、2.5℃/時間の速度で5℃に冷却し、5℃で少なくとも8時間保持した。固体を真空濾過によって回収し、N2スイープ下で1～2時間乾燥させ、真空乾燥させた。固体を乾燥後にX線粉末回折に

50

よって分析し、形態 B から構成されていた。形態 B を 94.0% の収率で得た。

【0289】

図 28 は、実施例 2 F に従って調製された結晶形態 B の XRPD パターンを示す。X 線回折計 (Bruker D8 Focus) を使用してサンプルを検査し、ステップサイズ 0.02° (2θ) で $3^\circ \sim 42^\circ$ (2θ) まで走査した。チューブ電圧及び電流は、それぞれ 40 kV 及び 40 mA であった。サブサンプルを 0 バックグラウンド XRPD ホルダー上に置き、わずかにプレスして、分析のために表面を滑らかにした。

【0290】

【表 2】

表 2 結晶形態 B の XRPD 分析から得られた回折ピーク

10

結晶形態 B
角度 2θ
5.8
9.1
11.2
11.6
12.3
13.0
13.3
13.6
13.9
14.2
14.5
15.3
15.6
15.9
*16.7
*17.5
17.9
18.1
18.4
*18.8
19.5
19.9
20.4
21.4
21.8
22.6
23.1
23.4
23.5
23.7
24.0
24.3
24.7
25.1
25.6
25.8
26.3
26.7
27.3
27.6
28.6
29.4
29.7
30.0

20

30

40

【0291】

50

実施例 3

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態Cの調製

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(75.5mg)を、イソプロパノール/水(75/25v/v)(1ml)中、周囲温度で14日間攪拌した。シリンジフィルターを通してスラリーを濾過することによって固体を回収した。固体をX線粉末回折により分析したところ、形態Cから構成されていた。結晶形態CのX線粉末回折パターンを図9に示し、XRPD分析から得られた観察されたピークを表3に列挙する。特徴的なピークをアスタリスクで示す。実施例22及び図27で説明されるように、これは水和形態である。

10

20

30

40

50

【0292】

【表 3】

表 3 結晶形態 C の X R P D 分析から得られた回折ピーク

結晶形態 C
角度 / 2θ
5.7
9.0
11.0
11.3
12.3
13.3
13.9
14.2
15.1
15.5
15.8
*16.4
17.1
17.3
17.8
18.0
18.4
18.6
19.3
*19.7
21.1
21.5
21.8
22.1
22.8
23.1
23.2
23.6
23.7
24.4
24.7
25.2
26.3
26.7
27.2
28.1
29.0
29.4
29.8

10

20

30

40

【0293】

実施例 4

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態 D の調製

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-

50

2-イル] アセトニトリル (332.8 mg) を、周囲温度でイソプロパノール (約 100 ml) に溶解させた。溶液の約 1/3 を 100 ml 丸底フラスコに回収し、次いで溶液を約 40 °C で回転蒸発させた。得られた粉末状固体とガラス状固体の混合物に水 (約 10 ml) を加えた。次いで、混合物を周囲温度で 1 日攪拌した。固体を真空濾過によって回収し、X 線粉末回折によって分析した。結晶形態 D の X 線粉末回折パターンを図 13 に示し、XRPD 分析から得られた観察されたピークを表 4 に列挙する。特徴的なピークをアスタリスクで示す。物理的特徴付けデータ及び実験は、形態 D が水和物であることを示す。

【0294】

【表 4】

10

表 4 結晶形態 D の XRPD 分析から得られた回折ピーク

結晶形態 D
角度 / 2θ
* 4.4
8.9
10.0
11.2
12.3
12.7
13.4
13.6
13.8
14.3
15.2
16.1
16.3
16.9
17.7
18.0
18.6
19.2
20.1
20.9
21.2
21.8
22.6
23.0
23.5
24.2
24.7
25.2
26.1
26.3
27.2
27.6
27.9
28.3
29.0
29.2

20

30

40

50

【0295】

実施例 5

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの結晶形態 E の調製

2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル形態 D を、キャップをしていないバイアルに入れ、次いでこれを五酸化リンを含有するより大きなジャーの内側に入れた。大きい方のジャーに蓋をし、2~4 日後に固体を X 線粉末回折によって分析した。結晶形態 E の X 線粉末回折パターンを図 15 に示し、XRPD 分析から得られた観察されたピーク及び%ピーク強度を表 5 に列挙する。特徴的なピークをアスタリスクで示す。

10

20

30

40

50

【0296】

【表 5】

表 5 結晶形態 E の X R P D 分析から得られた回折ピーク

結晶形態 E
角度 / 2θ
* 5. 2
9. 2
* 10. 2
11. 2
11. 8
13. 5
14. 3
14. 3
15. 4
16. 4
16. 9
17. 7
18. 0
19. 4
20. 3
20. 5
21. 0
21. 3
21. 9
22. 4
22. 7
23. 1
23. 8
24. 2
25. 7
26. 8
27. 2
27. 4
27. 9
28. 6
29. 9

10

20

30

【0297】

実施例 6

結晶形態 A の示差走査熱量測定 (DSC) 分析

実施例 1 A に従って作製した結晶形態 A のサンプルの DSC 分析を、50 ポジションオートサンプラーを備えた T A Instruments Q2000 を使用して製造業者の指示に従って行った。秤量した量の結晶形態 A を、ピンホールアルミニウムパンに入れ、 $2^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の基礎加熱速度及び 60 秒 (期間) 毎に $\pm 0.636^{\circ}\text{C}$ (振幅) の温度調節パラメータを使用して加熱するか (図 2)、又は 25°C から 300°C まで $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ で加熱した (図 3)。50 ml / 分での乾燥窒素のパージをサンプル上で維持した。使用した機器制御ソフトウェアは、Advantage for Q Series 及び Thermal Advantage であり、データは、Universal Analysis を使用して分析した。実施例 1 A に従って作製した結晶形態 A の DSC サーモグラムプロファイルを図 2 に示す。図 2 に示されるように、結晶形態 A は、 46 J/g の融解熱で約 1

40

50

07℃に吸熱ピーク開始点を有する。

【0298】

実施例1Bに従って作製され、上記の手順と同様の手順を使用して生成された結晶形態AのDSCサーモグラムプロファイルを図11に示す。図11に示されるように、結晶形態Aは、58J/gの融解熱で約119℃に吸熱ピーク開始点を有する。

【0299】

実施例7

結晶形態Aの熱重量分析(TGA)

TGA分析は、16ポジションオートサンプラーを備えたTA Instruments Q500 TGAを使用して行った。秤量したサンプルを、予め風袋を量ったアルミニウムDSCパン上に載せ、周囲温度から350℃まで10℃/分で加熱した。サンプル上で60ml/分の窒素パージを維持した。分析に使用した機器制御ソフトウェアは、Advantage for Q Series及びThermal Advantageであり、データはUniversal Analysisを使用して分析した。

10

【0300】

結晶形態AのTGAサーモグラムプロファイルを図3に示す。図3に示されるように、TGAによって測定したときに、200℃での分解の開始まで無視できる重量損失を有する。

【0301】

実施例8

結晶形態Aの動的蒸気収着(DVS)分析

GVS Intrinsic Controlソフトウェアによって制御されるSMS GVS Intrinsic水分収着分析器を使用して、結晶形態Aの収着等温線を得た。サンプル温度は、機器制御によって25℃に維持した。湿度は、総流量200ml/分で乾燥窒素流と湿潤窒素流とを混合することによって制御した。相対湿度は、サンプルの近くに配置された校正済みRotronicプローブ(1.0~100%RHのダイナミックレンジ)によって測定した。%RHの関数としてのサンプルの重量変化(質量緩和)を、微量天秤(精度±0.005mg)によって絶えずモニターした。

20

【0302】

簡単に説明すると、結晶形態Aの33日間乾燥したサンプルを、周囲条件下で風袋を量ったメッシュステンレス鋼バスケットに入れた。サンプルを40%RH及び25℃(典型的な室内条件)でロード及びアンロードした。水分収着等温線を、以下に概説するように実施した(完全サイクル当たり2回の走査)。標準等温線を、0~90%RH範囲にわたって10%RH間隔で25℃で実施した。二重サイクル(4スキャン)を行った。データ分析は、DVS Analysis Suiteを用いてMicrosoft Excel内で行った。

30

【0303】

結晶形態AのDVS等温線プロファイルを図4に示す。図4に示されるように、形態Aは、40%RHで約0.1%~90%RHで0.6%の観察された重量増加を有し、0%RHへの脱着時に完全に失われることを特徴とする。

40

【0304】

実施例9

結晶形態BのDSC分析

50ポジションオートサンプラーを備えたTA Instruments Q2000を製造業者の指示に従って使用して、結晶形態Bの50サンプルのDSC分析を行った。簡潔には、1.661mgの結晶形態Bのサンプルをピンホールアルミニウムパンに入れ、2℃/分の基礎加熱速度及び25℃から330℃まで60秒(期間)毎に±0.636℃(振幅)の温度調節パラメータを使用して加熱した。50ml/分での乾燥窒素のパージをサンプル上で維持した。使用した機器制御ソフトウェアは、Advantage for Q Series及びThermal Advantageであり、データは、U

50

Universal Analysisを使用して分析した。

【0305】

結晶形態BのサンプルのDSCサーモグラムプロファイルを図6に示す。図6に示されるように、結晶形態Bは、 49 J/g の融解熱で約 109°C に吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。

【0306】

結晶形態Bのサンプルの第2のDSCサーモグラムプロファイルを図12に示す。図12に示されるように、結晶形態Bは、 61 J/g の融解熱で約 122°C に吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。

【0307】

結晶形態Bのサンプルの第3のDSCサーモグラムプロファイルを図22に示す。図22に示すように、結晶形態Bは、 62 J/g の融解熱を伴う約 112°C での吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。

【0308】

実施例10

結晶形態BのTGA

TGA分析は、16ポジションオートサンプラーを備えたTA Instruments Q500 TGAを使用して行った。簡潔に述べると、結晶形態Bのサンプルを、予め風袋を量ったアルミニウムDSCパン上に装填し、周囲温度から 350°C まで $10^\circ\text{C}/\text{分}$ で加熱した。サンプル上で $60 \text{ mL}/\text{分}$ の窒素パージを維持した。分析に使用した機器制御ソフトウェアは、Advantage for Q Series及びThermal Advantageであり、データはUniversal Analysisを使用して分析した。

【0309】

結晶形態BのTGAサーモグラムプロファイルを図7に示す。図7に示されるように、結晶形態Bは、約 250°C +での分解の開始まで、約 111°C までの質量の無視できる重量損失を有することを特徴とする。

【0310】

実施例11

結晶形態BのDVS分析

結晶形態Bの収着等温線を、DVS Intrinsic Controlソフトウェアによって制御されるSMS DVS Intrinsic水分収着分析器を使用して得た。サンプル温度は、機器制御によって 25°C に維持した。湿度は、総流量 $200 \text{ mL}/\text{分}$ で乾燥窒素流と湿潤窒素流とを混合することによって制御した。相対湿度は、サンプルの近くに配置された較正済みRotronicプローブ（ $1.0 \sim 100\% \text{ RH}$ のダイナミックレンジ）によって測定した。 $\% \text{ RH}$ の関数としてのサンプルの重量変化（質量緩和）を、微量天秤（精度 $\pm 0.005 \text{ mg}$ ）によって絶えずモニターした。

【0311】

簡単に説明すると、結晶形態Bのサンプルを、周囲条件下で風袋計量したメッシュステンレス鋼バスケットに入れた。サンプルを $40\% \text{ RH}$ 及び 25°C （典型的な室内条件）でロード及びアンロードした。水分収着等温線を以下に概説するように実施した（完全サイクル当たり2回の走査）。標準等温線を、 $0 \sim 90\% \text{ RH}$ 範囲にわたって $10\% \text{ RH}$ 間隔で 25°C で実施した。二重サイクル（4スキャン）を行った。データ分析は、DVS Analysis Suiteを用いてMicrosoft Excel内で行った。

【0312】

結晶形態BのDVS等温線プロファイルを図8に示す。図8に示すように、結晶形態Bは、 $60\% \text{ RH}$ で約 $0.6\% \sim 70\% \text{ RH}$ で 2.9% を有し、更に $90\% \text{ RH}$ で 2.5% まで増加することを特徴とする。 $90\% \text{ RH} \sim 70\% \text{ RH}$ における 2.2% への重量損失に続いて、 $70 \sim 50\% \text{ RH}$ における $2.2\% \sim 0.4\%$ への重量変化を伴う、急速な重量損失が観察される。 $50 \sim 0\% \text{ RH}$ で 0% への重量の一定の穏やかな減少が観察される

10

20

30

40

50

。サイクルは、ほとんどヒステリシスを示さずに繰り返す。

【0313】

実施例12

結晶形態CのDSC分析

示差走査熱量測定は、Mettler-Toledo DSC3+示差走査熱量計を使用して行った。インジウム、スズ及び亜鉛を用いてタウラグ調整を行う。温度及びエンタルピーは、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ及び亜鉛で調整される。次いで、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ、及び亜鉛を用いて調整を検証する。サンプルを密封アルミニウムDSCパンに入れ、重量を正確に記録した。パンの蓋に穴を開け、次いでDSCセルに挿入した。サンプルパンとして構成された秤量したアルミニウムパンをセルの基準側に置いた。サンプル分析の前にパンの蓋に穴を開けた。データを25℃から350℃まで10℃/分で収集した。

10

【0314】

結晶形態CのサンプルのDSCサーモグラムプロファイルを図10に示す。図10に示すように、結晶形態Cは、約58℃での小さな吸熱ピーク開始点及び約118℃での強い吸熱ピーク開始点を有することを特徴とする。

【0315】

実施例13

結晶形態CのTGA

TG分析は、Mettler-Toledo TGA/DSC3+分析器を用いて行った。温度及びエンタルピーの調整は、インジウム、スズ、及び亜鉛を使用して行われ、次いでインジウムで検証した。シュウ酸カルシウムでバランスを確認した。サンプルを開放アルミニウムパンに入れた。パンを密封し、蓋に穴を開け、次いでTG炉に挿入した。サンプルパンとして構成された秤量したアルミニウムパンを基準プラットフォーム上に置いた。炉を窒素下で加熱した。データを25℃から350℃まで10℃/分で収集した。

20

【0316】

結晶形態CのTGAサーモグラムプロファイルを図10に示す。図10に示すように、結晶形態Cは、約45℃から約86℃、約260℃で分解が開始するまで、1.2%の段階的な質量損失を有することを特徴とする。

【0317】

30

実施例14

結晶形態CのDVS分析

結晶形態Cの収着等温線は、DVS Intrinsic Controlソフトウェアによって制御されるSMS DVS Intrinsic水分収着分析器を使用して得る。サンプル温度は、機器制御によって25℃に維持する。湿度は、総流量200ml/分で乾燥窒素流と湿潤窒素流とを混合することによって制御する。相対湿度は、サンプルの近くに位置する校正されたRotronicプローブ（1.0～100%RHのダイナミックレンジ）によって測定する。%RHの関数としてのサンプルの重量変化（質量緩和）を、微量天秤（精度±0.005mg）によって絶えずモニターする。

【0318】

40

簡単に説明すると、結晶形態Cのサンプルを、周囲条件下で風袋計量したメッシュステンレス鋼バスケットに入れる。サンプルは、40%RH及び25℃（典型的な室内条件）でロード及びアンロードする。水分収着等温線を以下に概説するように実施する（完全サイクル当たり2回の走査）。標準等温線を、0～90%RH範囲にわたって10%RH間隔で25℃で行う。二重サイクル（4スキャン）を実施する。データ分析は、DVS Analysis Suiteを用いてMicrosoft Excel内で行う。

【0319】

実施例15

結晶形態DのDSC分析

示差走査熱量測定は、Mettler-Toledo DSC3+示差走査熱量計を使

50

用して行った。インジウム、スズ及び亜鉛を用いてタウラグ調整を行う。温度及びエンタルピーは、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ及び亜鉛で調整する。次いで、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ、及び亜鉛を用いて調整を検証する。サンプルを密封アルミニウムDSCパンに入れ、重量を正確に記録した。パンの蓋に穴を開け、次いでDSCセルに挿入した。サンプルパンとして構成された秤量したアルミニウムパンをセルの基準側に置いた。サンプル分析の前にパンの蓋に穴を開けた。データを25℃から350℃まで10℃/分で回収した。

【0320】

結晶形態DのサンプルのDSCサーモグラムプロファイルを図14に示す。図14に示されるように、結晶形態Dは、約84℃に最大値を有する広い吸熱ピーク及び約110℃に最大値を有するピークを有する別の吸熱ピークを有することを特徴とする。

10

【0321】

実施例16

結晶形態DのTGA

TG分析は、Mettler-Toledo TGA/DSC3+分析器を用いて行った。温度及びエンタルピーの調整は、インジウム、スズ、及び亜鉛を使用して行われ、次いでインジウムで検証した。シュウ酸カルシウムでバランスを確認した。サンプルを開放アルミニウムパンに入れた。パンを密封し、蓋に穴を開け、次いでTG炉に挿入した。サンプルパンとして構成された秤量したアルミニウムパンを基準プラットフォーム上に置いた。炉を窒素下で加熱した。データを25℃から350℃まで10℃/分で回収した。

20

【0322】

結晶形態DのTGAサーモグラムプロファイルを図14に示す。図14に示すように、結晶形態Dは、約260℃での分解の開始まで、約45℃から約116℃で4.3%の段階的質量損失を有することを特徴とする。

【0323】

実施例17

結晶形態DのDVS分析

結晶形態Dの収着等温線は、DVS Intrinsic Controlソフトウェアによって制御されるSMS DVS Intrinsic水分収着分析器を使用して得る。サンプル温度は、機器制御によって25℃に維持する。湿度は、総流量200ml/分で乾燥窒素流と湿潤窒素流とを混合することによって制御する。相対湿度は、サンプルの近くに位置する校正されたRotronicプローブ(1.0~100%RHのダイナミックレンジ)によって測定する。%RHの関数としてのサンプルの重量変化(質量緩和)を、微量天秤(精度±0.005mg)によって絶えずモニターする。

30

【0324】

簡単に説明すると、結晶形態Dの50日間乾燥したサンプルを、周囲条件下で風袋を量ったメッシュステンレス鋼バスケットに入れる。サンプルは、40%RH及び25℃(典型的な室内条件)でロード及びアンロードする。水分収着等温線を以下に概説するように実施する(完全サイクル当たり2回の走査)。標準等温線は、0~90%RH範囲にわたって10%RH間隔で25℃で行う。二重サイクル(4スキャン)を実施する。データ分析は、DVS Analysis Suiteを用いてMicrosoft Excel内で行う。

40

【0325】

実施例18

結晶形態EのDSC分析

示差走査熱量測定は、Mettler-Toledo DSC3+示差走査熱量計を使用して行った。インジウム、スズ及び亜鉛を用いてタウラグ調整を行う。温度及びエンタルピーは、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ及び亜鉛で調整する。次いで、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ、及び亜鉛を用いて調整を検証する。サンプルを密封アルミニウムDSCパンに入れ、重量を正確に記録した。パンの蓋に

50

穴を開け、次いでDSCセルに挿入した。サンプルパンとして構成された秤量したアルミニウムパンをセルの基準側に置いた。サンプル分析の前にパンの蓋に穴を開けた。データを25℃から350℃まで10℃/分で回収した。

【0326】

結晶形態EのサンプルのDSCサーモグラムプロファイルを図16に示す。図16に示すように、結晶形態Eは、約99℃に吸熱ピーク開始点を有し、融解熱が47 J/gである。

【0327】

実施例19

結晶形態EのTGA

TG分析は、Mettler-Toledo TGA/DSC3+分析器を用いて行った。温度及びエンタルピーの調整は、インジウム、スズ、及び亜鉛を使用して行われ、次いでインジウムで検証した。シュウ酸カルシウムでバランスを確認した。サンプルを開放アルミニウムパンに入れた。パンを密封し、蓋に穴を開け、次いでTG炉に挿入した。サンプルパンとして構成された秤量したアルミニウムパンを基準プラットフォーム上に置いた。炉を窒素下で加熱した。データを25℃から350℃まで10℃/分で回収した。

【0328】

結晶形態EのTGAサーモグラムプロファイルを図17に示す。図17に示されるように、約94℃まで、及び約240℃での分解の開始に至るまで、質量損失は無視できる程度であった。

【0329】

実施例20

結晶形態EのDVS分析

蒸気収着データを、Surface Measurement System DVS Intrinsic機器で収集した。サンプルは分析前に乾燥させなかった。収着及び脱着データを、窒素パージ下で10%RH増分で5%~95%RHの範囲にわたって収集した。分析に使用した平衡基準は、5分間で0.0100%未満の重量変化であり、最大平衡時間は3時間であった。

【0330】

結晶形態EのDVS等温線プロファイルを図18に示す。図18に示されるように、5%~96%RHの間で1.2%の漸進的な重量増加を有することによる。脱着の間、増加した重量はいくらかのヒステリシスを伴って失われた。

【0331】

実施例21

形態A及び形態Bの単結晶

イソプロパノール-ヘプタン中、40℃での非晶質出発物質（標識された純度98%）の結晶化により、単結晶X線分析に好適な結晶が得られた。結晶は、2つの識別可能な形態、すなわち板状及び針状を示した（図23）。小さな針状結晶から解析された結晶構造は、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの無水（ニート）形態であることが見出された。分子の絶対配置は(S,S)であることが確認された。板状結晶の構造も解明され、差電子密度マップに基づいて同様にニートであるように考えられた。両方の構造を周囲条件下で解析した。以下の表6に示すように、構造を形態A及び形態Bと命名した。

【0332】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6

結晶 形態	T(K)	α (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	V (Å ³)	SP	Z'
形態 A	周囲	12.534 (4)	8.129(2)	15.321(5)	90	97.11 (2)	90	1549.0 (8)	P2 ₁	1
形態 B	周囲	8.1446 (2)	12.4879 (4)	30.4933 (11)	90	90	90	3101.44 (17)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1

【0333】

10

結晶構造から生成されたシミュレーションパターンを用いた結果、結晶性バルク結晶（針状及び板状、図23）は、形態A及び形態Bの混合物であることが見出された（図24）。結晶学的データは、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパー-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルが、形態A及び形態Bにおいて本質的に同一の固体状態立体配座を示すが、2つの構造における結晶充填は異なることを示した（図25）。

【0334】

20

形態Aの結晶学的結果：Cu放射線（ $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ）のための高輝度I μ S 3.0マイクロフォーカス（50kV $\times$ 1mA）及び優れた速度、感度及び精度のPHOTON II電荷積分ピクセルアレイ検出器を備えたBruker D8 QUEST単結晶X線回折計を、結晶のスクリーニング／評価及び回折データ収集のために使用した。SHELXTLを含むBruker APEX3ソフトウェアサイトを、データ収集及び統合を含む回折実験のために、並びに構造結果の解明、精密化、表示及び公開のために使用した。約0.005mm $\times$ 0.010mm $\times$ 0.060mmの寸法の無色透明の針状試料をX線結晶解析に使用した。X線強度データを周囲条件下で測定した（ $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ）。合計1458フレームを収集した。総曝露時間は11.58時間であった。狭いフレームのアルゴリズムを用いて、Bruker SAINTソフトウェアパッケージでフレームを統合した。単斜単位格子を使用したデータの積分は、63.01°の最大 θ 角（0.87 Å分解能）に対して合計18743の反射をもたらし、そのうち4014は独立しており（平均冗長度4.669、完全性=89.2%、 $R_{int}=15.90\%$ 、 $R_{sig}=19.44\%$ ）、1527（38.04%）は2 σ （F2）より大きかった。 $a=12.534(4) \text{ \AA}$ 、 $b=8.129(2) \text{ \AA}$ 、 $c=15.321(5) \text{ \AA}$ 、 $\beta=97.11(2)^\circ$ 、体積=1549.0(8) Å³の最終セル定数は、5.813°<2 θ <122.7°を有する20 σ （I）を超える2346反射のXYZ-重心の精密化に基づく。マルチスキャン法（SADABS）を用いて、吸収効果についてデータを補正した。最小対最大の見かけ透過率の比は0.859であった。計算された最小及び最大透過係数（結晶サイズに基づく）は、0.9160及び0.9930である。2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパー-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルについて、Z=2である空間群P 1 2 1 1を使用して、Bruker SHELXTLソフトウェアパッケージを使用して構造を解明し、精密化した。389個の変数を有するF2に対する最終的な異方性フルマトリックス最小二乗精密化は、観察されたデータについてR1=7.75%で収束し、全てのデータについてwR2=27.68%であった。適合度は0.970であった。最終差電子密度合成における最大ピークは0.209 e⁻/Å³であり、最大ホールは-0.214 e⁻/Å³であり、RMS偏差は0.050 e⁻/Å³であった。最終モデルに基づいて、計算密度は1.295 g/cm³であり、F(000)は636 e⁻であった。

30

40

50

【0335】

形態Bの結晶学的結果：Cu放射線 ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) 用の高輝度 $I\mu S$ 3.0マイクロフォーカス ($50 \text{ kV} \times 1 \text{ mA}$) 及び優れた速度、感度、及び精度のPHOTON II Charge-Integrating Pixel Array Detectorを備えたBruker D8 QUEST単結晶X線回折計を、結晶のスクリーニング／評価及び回折データ収集のために使用した。SHELXTLを含むBruker APEX3ソフトウェアサイトを、データ収集及び統合を含む回折実験のために、並びに構造結果の解明、精密化、表示及び公開のために使用した。2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの無色透明薄板状試料(およその寸法 $0.010 \text{ mm} \times 0.080 \text{ mm} \times 0.080 \text{ mm}$)をX線結晶解析に使用した。X線強度データを周囲条件下で測定した($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)。合計1302フレームを収集した。総曝露時間は9.97時間であった。狭いフレームのアルゴリズムを用いて、Bruker SAINTソフトウェアパッケージでフレームを統合した。斜方晶単位格子を用いたデータの積分は、 69.72° の最大 θ 角($0.82 \text{ \AA}$ 分解能)に対して合計42682回の反射をもたらし、そのうち4612回は独立しており(平均冗長度9.255、完全性=83.0%、 $R_{int} = 9.55\%$ 、 $R_{sig} = 6.39\%$)、2745回(59.52%)は $2\sigma(F_2)$ より大きかった。 $a = 8.1446(2) \text{ \AA}$ 、 $b = 12.4879(4) \text{ \AA}$ 、 $c = 30.4933(11) \text{ \AA}$ 、体積= $3101.44(17) \text{ \AA}^3$ の最終セル定数は、 $5.796^\circ < 2\theta < 137.8^\circ$ を有する $20\sigma(I)$ を超える9150反射のXYZ-重心の精密化に基づく。マルチスキャン法(SADABS)を用いて、吸収効果についてデータを補正した。最小対最大見かけ透過率の比は0.854であった。計算された最小及び最大透過係数(結晶サイズに基づく)は、0.8910及び0.9850である。2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルについて、 $Z = 4$ である空間群 $P2_1 2_1 2_1$ を使用して、Bruker SHELXTLソフトウェアパッケージを使用して構造を解明し、精密化した。389個の変数を有する F_2 に対する最終的な異方性フルマトリックス最小二乗精密化は、観察されたデータについて $R_1 = 8.53\%$ で収束し、全てのデータについて $wR_2 = 21.83\%$ であった。適合度は1.182であった。最終差電子密度合成における最大ピークは $0.195 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ であり、最大ホールは $-0.251 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ であり、RMS偏差は $0.052 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ であった。最終モデルに基づいて、計算密度は 1.294 g/cm^3 であり、 $F(000)$ は1272 e^- であった。

【0336】

実施例22

形態B及び形態Cの単結晶

室温でのイソプロパノール-水からの2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの再結晶により、単結晶X線分析に好適な針状／ブレード状の結晶(図26)が得られた。針状の結晶を母液から新たに単離し、直ちにLT装置を備えた単結晶X線回折計で223Kに冷却した。データから解明された結晶構造は、2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの一水和物であり、そのシミュレーションパターンは形態Cと一致した。次に、第2のデータセットを同じ針状の結晶上で2

93 Kで収集した。解明された構造は完全に脱水され、以前に解明された形態Bの構造と一致した。

【0337】

形態C及び形態Bは同形である(図27)。一水和物中の水分子は、H結合供与体として、-849分子のカルボニル酸素及びピロリジン窒素と2つの水素結合を形成した。結晶格子からの水の離脱は、ねじれ角O-C-C-N、一水和物において68.55°、及び脱水構造において-65.31°によって示されるように、-849分子の立体配座変化、主にN-メチルピロリジン基の約134°回転を伴った。

【0338】

形態C(一水和物)の結晶学的結果: Cu放射線($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)用の高輝度 $I\mu S$ 3.0マイクロフォーカス(50 kV $\times$ 1 mA)、並びに優れた速度、感度、及び精度のPHOTON II Charge-Integrating Pixel Array Detectorを備えたBruker D8 QUEST単結晶X線回折計を、結晶のスクリーニング/評価及び回折データ収集のために使用した。SHELXTLを含むBruker APEX3ソフトウェアサイトを、データ収集及び統合を含む回折実験のために、並びに構造結果の解明、精密化、表示及び公開のために使用した。CryoStream 800 PLUS低温装置を使用して、脱溶媒和を遅らせ、したがって結晶化度の損傷を減少させた。結晶が冷たい窒素ガス流中にあると、原子の熱運動も減少し、結晶の散乱力が増加し、より良い品質の構造が得られる。2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルの無色透明の針状の試料(およその寸法0.060 mm $\times$ 0.080 mm $\times$ 0.120 mm)をX線結晶解析に使用した。X線強度データを223 Kで測定した($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)。合計2926フレームを収集した。総曝露時間は16.26時間であった。狭いフレームのアルゴリズムを用いて、Bruker SAINTソフトウェアパッケージでフレームを統合した。斜方晶単位格子を用いたデータの積分は、69.80°の最大 θ 角(0.82 $\text{\AA}$ 分解能)に対して合計54983回の反射をもたらし、そのうち5912回は独立しており(平均冗長度9.300、完全性=99.4%、 $R_{int} = 7.26\%$ 、 $R_{sig} = 4.01\%$)、4606回(77.91%)は $2\sigma(F_2)$ より大きかった。 $a = 8.0887(3) \text{ \AA}$ 、 $b = 12.6101(5) \text{ \AA}$ 、 $c = 30.9568(11) \text{ \AA}$ 、体積=3157.6(2) $\text{\AA}^3$ の最終セル定数は、 $5.709^\circ < 2\theta < 135.1^\circ$ を有する $20\sigma(I)$ を超える9922反射のXYZ-重心の精密化に基づく。マルチスキャン法(SADABS)を用いて、吸収効果についてデータを補正した。最小対最大見かけ透過率の比は0.871であった。計算された最小及び最大透過係数(結晶サイズに基づく)は、0.8410及び0.9160である。2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル) ピペラジン-2-イル] アセトニトリルについて、 $Z = 4$ である空間群 $P2_1 2_1 2_1$ を使用して、Bruker SHELXTLソフトウェアパッケージを使用して構造を解明し、精密化した。403個の変数を有する F_2 に対する最終的な異方性フルマトリックス最小二乗精密化は、観察されたデータについて $R_1 = 5.73\%$ で収束し、全てのデータについて $wR_2 = 17.09\%$ であった。適合度は1.065であった。最終差電子密度合成における最大ピークは0.344 $e^-/\text{\AA}^3$ であり、最大ホールは-0.267 $e^-/\text{\AA}^3$ であり、RMS偏差は0.062 $e^-/\text{\AA}^3$ であった。最終モデルに基づいて、計算密度は1.309 g/cm³であり、 $F(000)$ は1312 e^- であった。

【0339】

形態B(一水和物から脱水)の結晶学的結果: Cu放射線($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)用の高輝度 $I\mu S$ 3.0マイクロフォーカス(50 kV $\times$ 1 mA)、並びに優れた速度、

感度、及び精度の PHOTON II Charge-Integrating Pixel Array Detector を備えた Bruker D8 QUEST 単結晶 X 線回折計を、結晶のスクリーニング／評価及び回折データ収集に使用した。SHELXTL を含む Bruker APEX3 ソフトウェアサイトを、データ収集及び統合を含む回折実験のために、並びに構造結果の解明、精密化、表示及び公開のために使用した。2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの無色透明の針状の試料(およその寸法 0.060 mm × 0.080 mm × 0.120 mm)を X 線結晶解析に使用した。X 線強度データは、Cryosystem 800 PLUS 温度制御装置を使用して結晶を 293 K に維持して測定した($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)。合計 360 フレームを収集した。総曝露時間は 1.00 時間であった。狭いフレームのアルゴリズムを用いて、Bruker SAINT ソフトウェアパッケージでフレームを統合した。斜方晶単位格子を用いたデータの積分は、 50.59° の最大 θ 角 ($1.00 \text{ \AA}$ 分解能) に対して合計 6472 回の反射をもたらし、そのうち 2627 回は独立しており(平均冗長度 2.464、完全性 = 82.3%、 $R_{int} = 4.24\%$ 、 $R_{sig} = 6.65\%$)、1863 回 (70.92%) は $2\sigma(F_2)$ より大きかった。 $a = 8.1450(6) \text{ \AA}$ 、 $b = 12.4844(9) \text{ \AA}$ 、 $c = 30.446(2) \text{ \AA}$ 、体積 = $3095.9(4) \text{ \AA}^3$ の最終セル定数は、 $5.805^\circ < 2\theta < 86.51^\circ$ を有する $20\sigma(I)$ を超える 1720 反射の XYZ-重心の精密化に基づく。マルチスキャン法 (SADABS) を用いて、吸収効果についてデータを補正した。最小対最大見かけ透過率の比は 0.899 であった。計算された最小及び最大透過係数(結晶サイズに基づく)は、0.8420 及び 0.9160 である。2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルについて、 $Z = 4$ である空間群 $P2_1 2_1 2_1$ を使用して、Bruker SHELXTL ソフトウェアパッケージを使用して構造を解明し、精密化した。389 個の変数をもつ F_2 に対する最終的な異方性フルマトリックス最小二乗精密化は、観察されたデータについて $R_1 = 4.72\%$ で収束し、全てのデータについて $wR_2 = 12.55\%$ であった。適合度は 1.069 であった。最終差電子密度合成における最大ピークは $0.168 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ であり、最大ホールは $-0.197 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ であり、RMS 偏差は $0.044 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ であった。最終モデルに基づいて、計算密度は $1.296 \text{ g}/\text{cm}^3$ であり、 $F(000)$ は 1272 e^- であった。

【0340】

比較例 5

非晶質に対する形態 B の安定性

形態 B の多形体は、比較例 4 に記載の 2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリルの非晶質形態よりも化学的及び／又は物理的に安定であることが示された。比較例 4 の材料の XRPD は、非晶質材料と一致した。図 21 は、結晶形態 A 及び B の混合物から構成される出発材料と比較した、比較例 4 の噴霧乾燥材料の XRPD パターンを示す。

【0341】

非晶質 2-[(2S)-4-[7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-フルオロプロパ-2-エノイル)ピペラジン-2-イル]アセトニトリル (MRTX849) と結晶質 (形態 A 及び形態 B の混合物) との化学的安定度の比較評価を、様々な加速ストレス条件に曝露した材料の HPLC

評価により行った。結果は、非晶質材料が結晶性材料と比較してより高いレベルの分解を示すことと一致する（表 7）。

【 0 3 4 2 】

【表 7】

表 7 1 ヶ月における M R T X - 8 4 9 の安定性を表に示す M R T X 8 4 9 結晶のサンプルを非晶質材料と比較

	全不純物 (%)	
API規格	0. 7 1	
	MRTX849結晶	MRTX849非晶質
25℃／60％RH、1ヶ月	—	2. 2 1
40℃／75％RH、1ヶ月	0. 7 7	3. 2 8
40℃／75％RH、1ヶ月、開放	—	2. 9 8

10

【 0 3 4 3 】

比較例 6

非晶質に対する形態 A 及び B の安定性

比較安定試験を、結晶形態（形態 A 及び形態 B）及び非晶質 M R T X 8 4 9 原薬（D r u g S u b s t a n c e、D S）材料について実施した。非晶質、形態 A（粉碎されていない）及び形態 B（粉碎されていない）材料の試験は、簡単に以下の通りである研究プロトコルに従って完了させた。サンプルを 2 5 ℃／6 0 ％ R H で保存した。小型ガラスバイアル中、4 0 ℃／7 5 ％ R H 及び 6 0 ℃で、緩く蓋をし、ホイルで包んだ。6 0 ℃で保管されたサンプルについては 2 週間まで、2 5 ℃／6 0 ％ R H 及び 4 0 ℃／7 5 ％ R H で保管されたサンプルについては 2 ヶ月までデータを得た。加えて、プロトコルの一部として 3 つ全てのロットに対して実施された光安定性試験からのデータを得た。

20

【 0 3 4 4 】

原薬形態 A 及び B については、6 0 ℃で 2 週間保存した後、並びに 2 5 ℃／6 0 ％ R H 及び 4 0 ℃／7 5 ％ R H で 2 ヶ月保存した後に、外観の変化は観察されなかった。非晶質材料ロットの色は、6 0 ℃条件で、4 0 ℃／7 5 ％ R H で 2 ヶ月後に、黄褐色から褐色／淡褐色に変化した。

30

【 0 3 4 5 】

試験した 3 つのロット全てについて、6 0 ℃で 2 週間保存した後に不純物プロファイルの変化が観察された。T（0）からの総不純物の増加は、形態 A 及び B についてわずかであった：それぞれ 1. 1 % から 1. 4 %、及び 0. 3 % から 0. 4 %。これと比較し、非晶質材料についての全不純物の変化は、1. 4 % から 9. 9 % へとより顕著であった。同様の不純物プロファイル傾向が、4 0 ℃／7 5 ％ R H で 2 ヶ月間保存した後に観察された。T（0）からの顕著な変化は、形態 A 及び B について、それぞれ全不純物の 1. 1 % から 1. 2 %、及び 0. 3 % から 0. 4 % と、観察されなかった。非晶質材料の増加は、T（0）での 1. 4 % から、4 0 ℃／7 5 ％ R H で 2 ヶ月後の 5. 7 % であった。2 5 ℃／6 0 ％ R H 条件で 2 ヶ月間保存した後、3 つ全てのロットについて不純物プロファイルの有意な変化は認められなかった。

40

【 0 3 4 6 】

結論として、M R T X 8 4 9 原薬の結晶形態 A 及び B は、光安定性試験の一部として 1／2 I C H 条件への曝露を含む試験された全ての保存条件について、非晶質材料よりも比較的安定であると考えられた。

【 0 3 4 7 】

表 8 は、結晶形態（形態 A 及び形態 B）及び非晶質 M R T X 8 4 9 原薬についての外観、精製度及び夾雑物安定性の結果を示す。

【 0 3 4 8 】

50

【表 8】

表 8 熱安定性：形態 A、形態 B、非晶質

タイム ポイント 条件	試験	初期 T (0)	1週間 60 °C	2週間 40 °C / 75 %RH	2週間 60 °C	1ヶ月 25 °C / 60 %RH	1ヶ月 40 °C / 75% RH	2ヶ月 25 °C / 60% RH	2ヶ月 40 °C / 75% RH
未粉碎 形態 A	外観	灰色が かった 白色固 体	灰色がか った白色 固体	灰色がか った白色 固体	灰色がか った白色 固体	灰色がか った白色 固体	灰色がか った白色 固体	灰色がか った白色 固体	灰色がか った白色 固体
	全不純物	1. 14	1. 27	1. 07	1. 43	0. 98	1. 04	1. 06	1. 16
未粉碎 形態 B	外観	クリー ム状白 色固体	クリー ム状白 色固体	クリー ム状白 色固体	クリー ム状白 色固体	クリー ム状白 色固体	クリー ム状白 色固体	クリー ム状白 色固体	クリー ム状白 色固体
	全不純物	0. 25	0. 31	0. 37	0. 40	0. 23	0. 35	0. 25	0. 44
非晶質	外観	黄褐色 固体	茶色の 固体	黄褐色 固体	茶色の 固体	黄褐色 固体	黄褐色 固体	黄褐色 固体	明褐色 固体
	全不純物	1. 41	5. 93	1. 95	9. 89	1. 42	2. 36	1. 86	5. 73

10

【0349】

対照と比較した場合、不純物プロファイルの変化は、光安定性試験の一部として 1 / 2 ICH (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) 条件に曝露された全てのサンプルにおいて観察された。安定性サンプルで以前に観察されたように、形態 A 及び B についての総不純物の増加は、非晶質物質と比較して顕著ではなかった。形態 A 及び B について、総不純物は、それぞれ、1. 1 % から 3. 3 % 及び 0. 3 % から 1. 6 % に増加した。非晶質ロットの増加は 1. 6 ~ 8. 8 % であった。

20

【0350】

表 9 は、光安定性 (1 / 2 ICH 条件) : 600 klux-hrs での Vis ストレス、100 W-hr / m² での UV ストレスを示す。

【0351】

【表 9】

表 9 光安定性、形態 A、形態 B、非晶質

	非晶質 T(0)	非晶質 対照	非晶質 0. 5X ICH	形態 A T(0)	形態 A 対照	形態 A 0. 5X ICH	形態 B T(0)	形態 B 対照	形態 B 0. 5X ICH
全不純物 (≥ 0. 05%)	1. 41	1. 58	8. 75	1. 14	1. 09	3. 26	0. 25	0. 26	1. 59
純度	98. 59	98. 42	91. 25	98. 86	98. 91	96. 74	99. 75	99. 74	98. 41

30

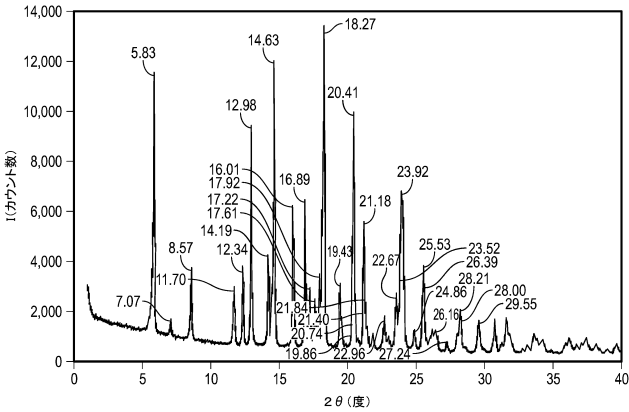
【0352】

本発明は、その特定の実施形態に関連して説明されてきたが、それは更なる修正が可能であり、本出願は、一般に、本発明の原理に従い、本発明が関係する当該技術分野内の既知の又は慣習的な慣行の範囲内であり、前述の本質的な特徴に適用され得、添付の特許請求の範囲において以下のような本開示からの逸脱を含む、本発明のいかなる変型、使用、又は適応も網羅することを意図することが理解されるであろう。

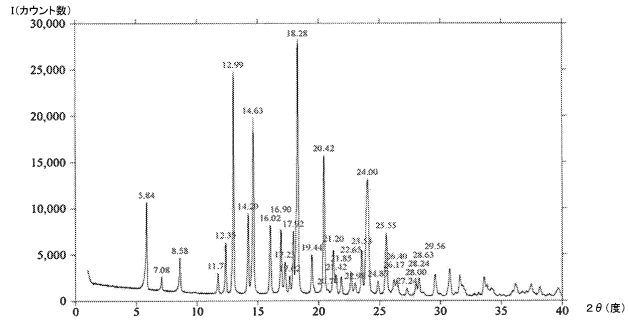
40

【図面】

【図 1 A】

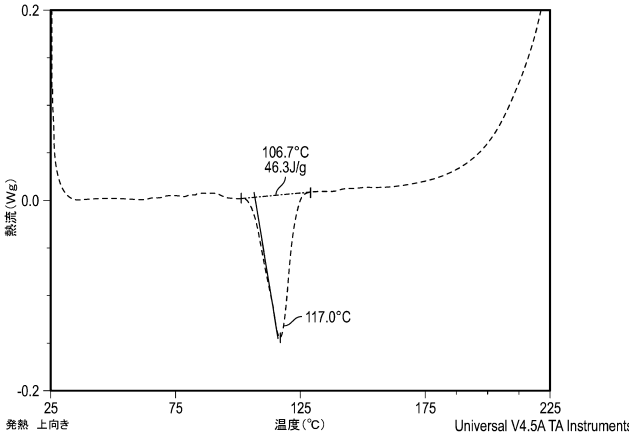


【図 1 B】

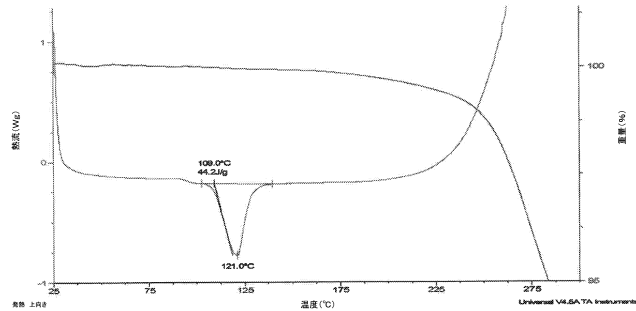


10

【図 2】



【図 3】



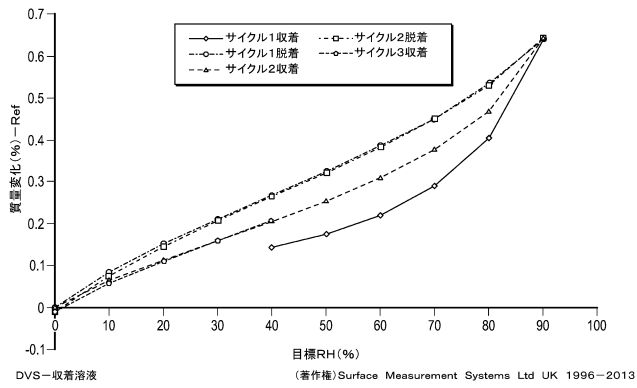
20

30

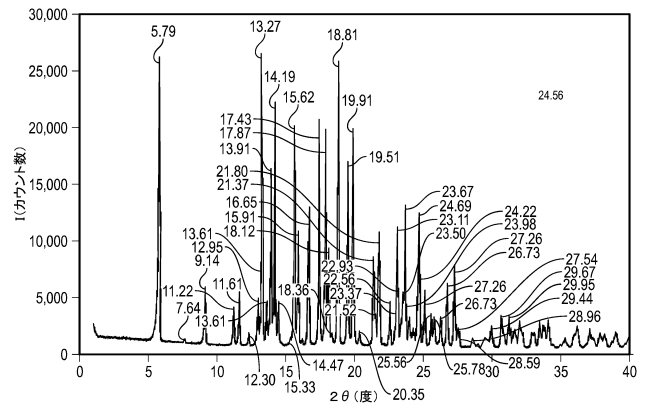
40

50

【図 4】

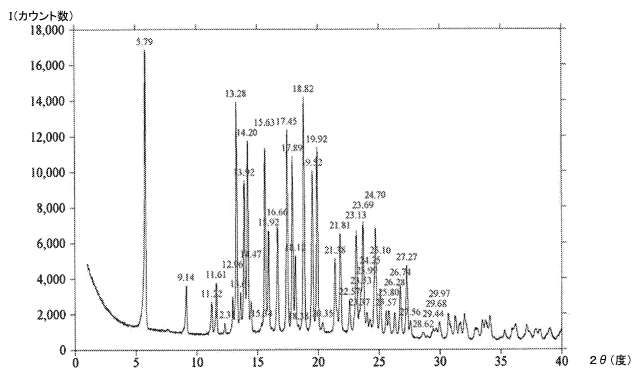


【図 5 A】

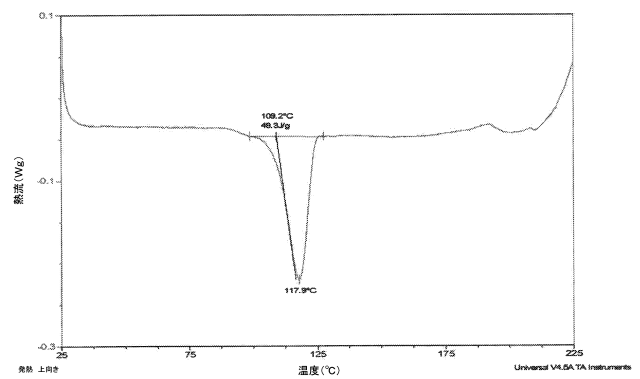


10

【図 5 B】

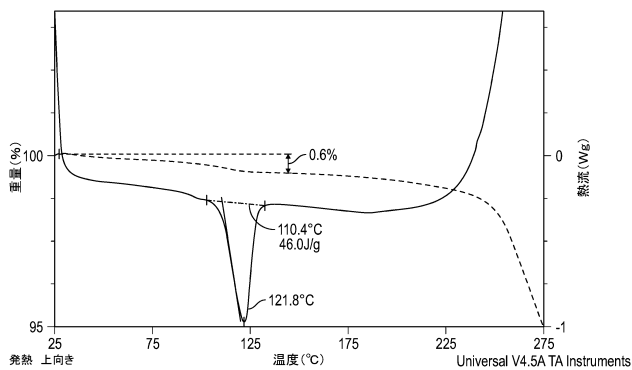


【図 6】

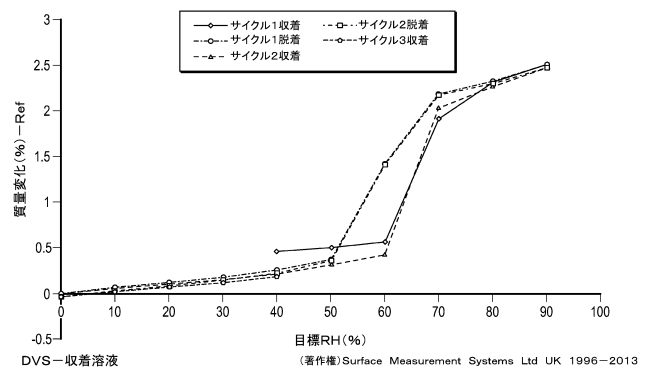


20

【図 7】



【図 8】

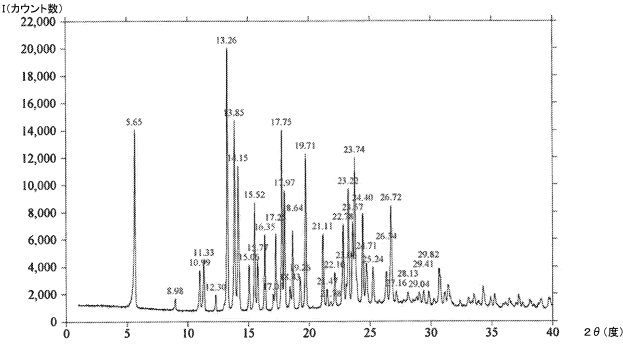


30

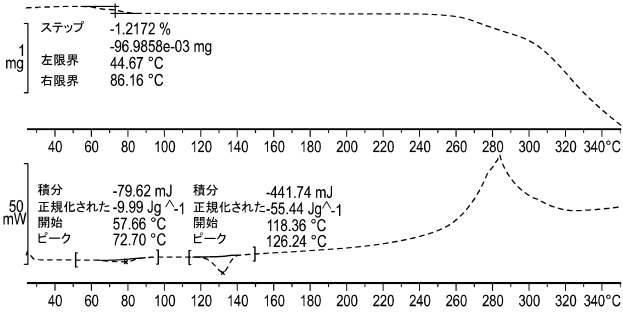
40

50

【図 9】

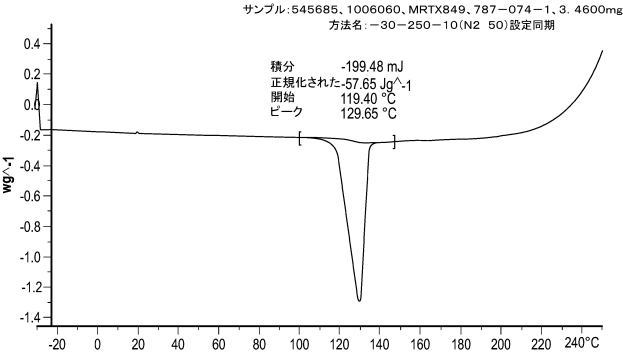


【図 10】

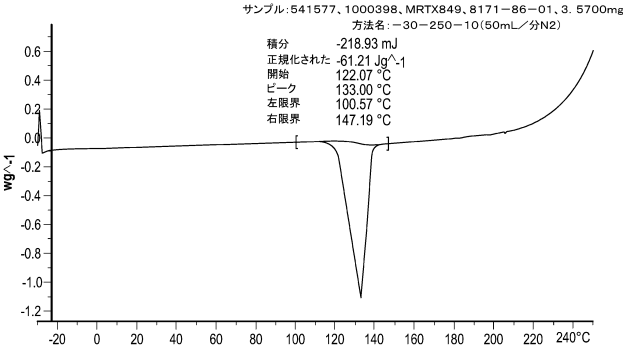


10

【図 11】

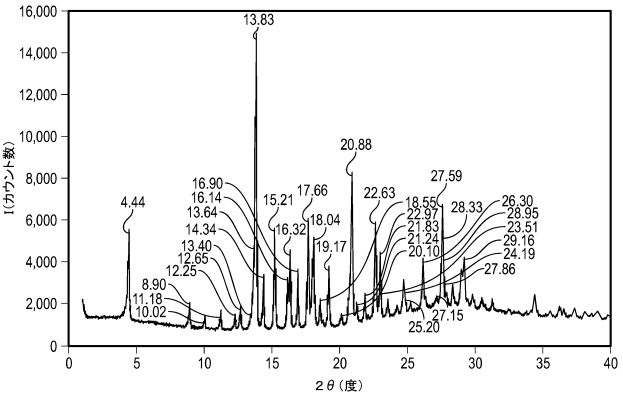


【図 12】

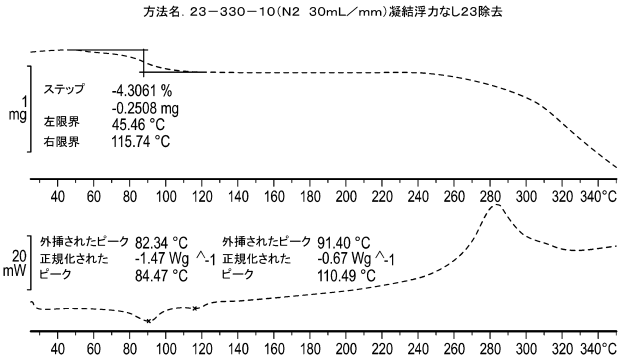


20

【図 13】



【図 14】

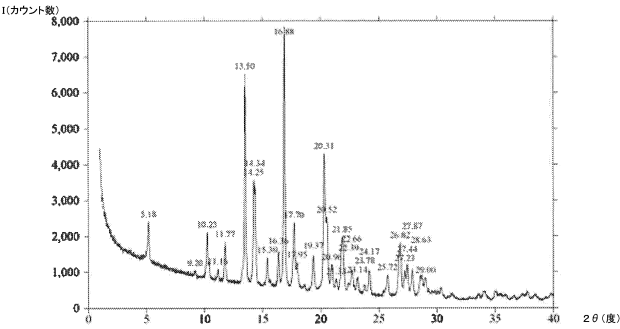


30

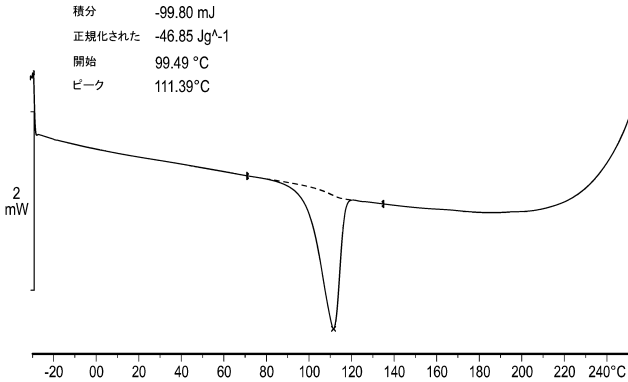
40

50

【図 15】

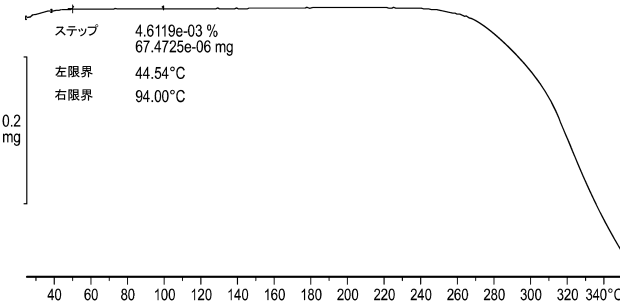


【図 16】

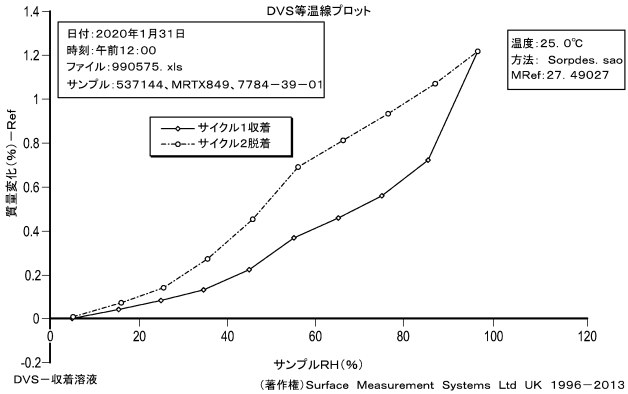


10

【図 17】

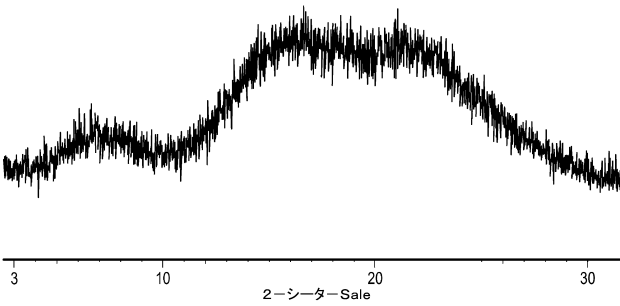


【図 18】

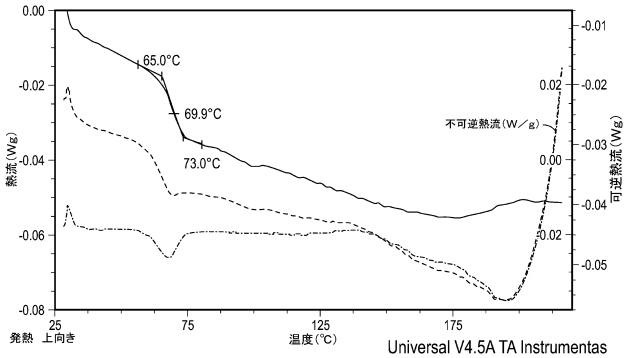


20

【図 19】



【図 20】

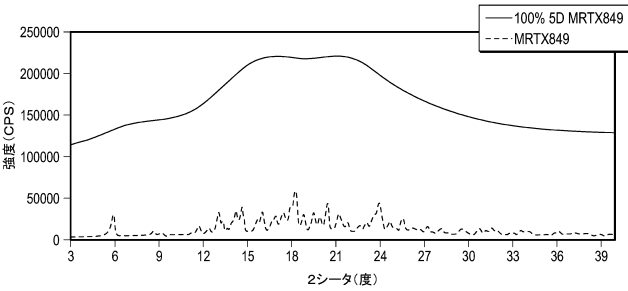


30

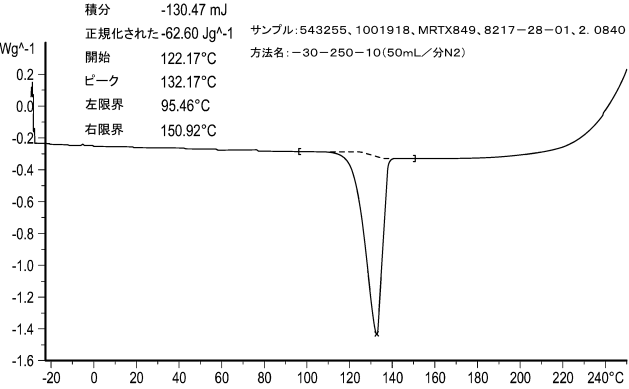
40

50

【図 2 1】

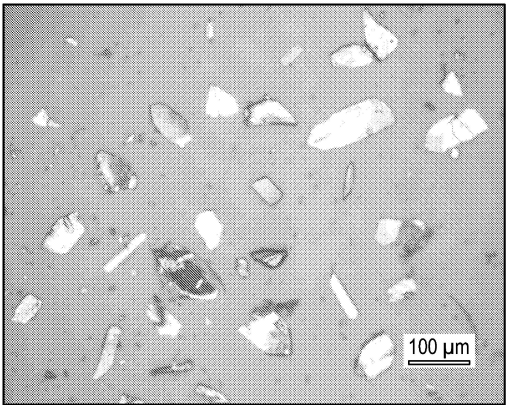


【図 2 2】

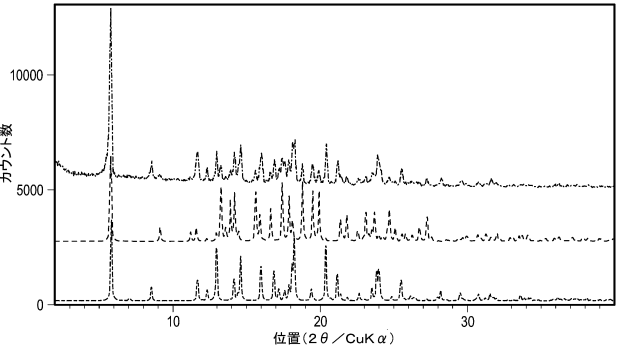


10

【図 2 3】



【図 2 4】



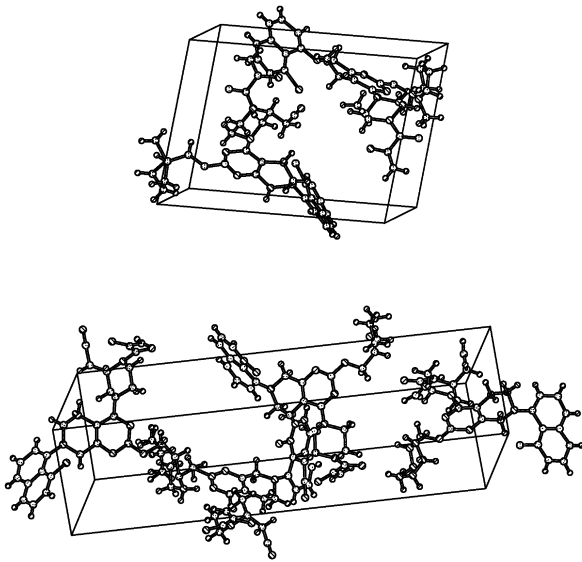
20

30

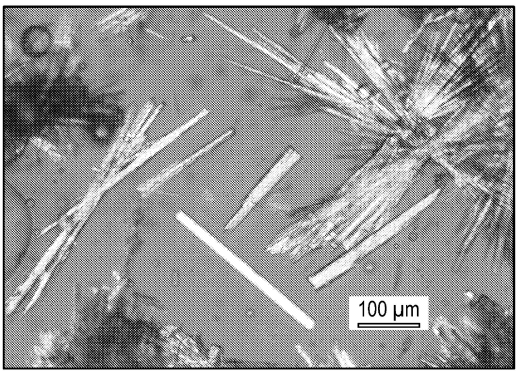
40

50

【図 2 5】

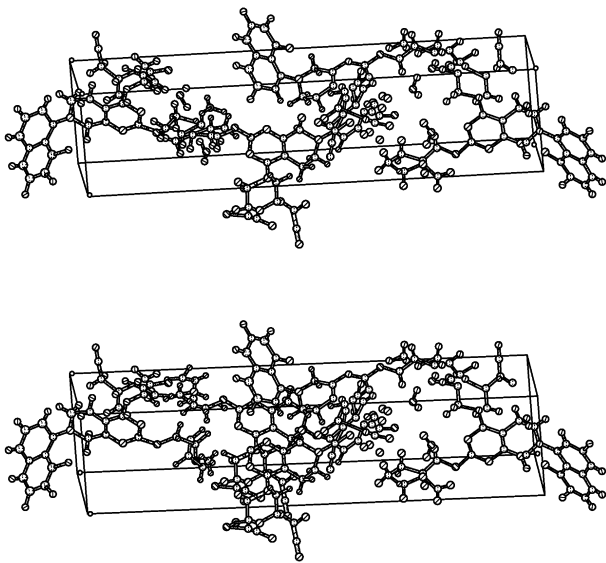


【図 2 6】

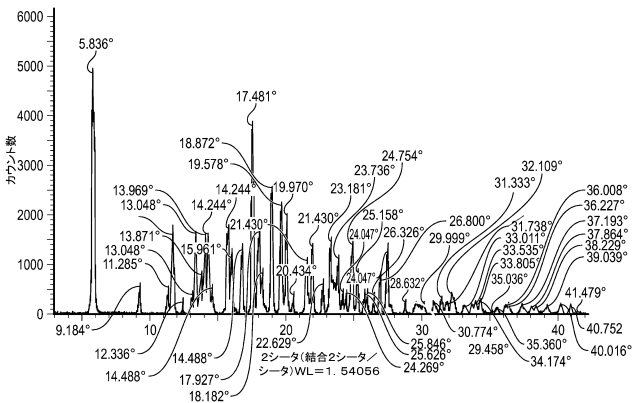


10

【図 2 7】



【図 2 8】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/49940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61P 35/00; C07D 471/04; C07D 519/00 (2021.01)

CPC - A61P 35/00; C07D 471/04; C07D 519/00

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)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/099524 A1 (Mirati therapeutics, Inc.) 22 May 2019 (22.05.2019) page 1054, first compound of formula	1-69, 77-78 and 89-90
A	US 2019/0270743 A1 (Mirati therapeutics, Inc.) 05 September 2019 (05.09.2019) entire document especially claim 1	1-69, 77-78 and 89-90
A	US 2019/144444 A1 (Mirati therapeutics, Inc.) 16 May 2019 (16.05.2019) entire document especially para [0152]	1-69, 77-78 and 89-90
P/A	WO 2021/061749 A1 (Mirati therapeutics, Inc.) 01 April 2021 (01.04.2021) entire document	1-69, 77-78 and 89-90

☐ 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

"D" document cited by the applicant in the international application

"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

18 November 2021

Date of mailing of the international search report

DEC 27 2021

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/49940

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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.: 70-76 and 79-88
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 1 1 1

テーマコード (参考)

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,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),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,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,IT,JO,JP,KE,KG,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,NI,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,Z
W

ー・シー・ビー・４・０・ダブリュ・イー、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パー
ク・２５０、ジョンソン・マッセイ・ピー・エル・シー気付

(72)発明者

チェン，チュン・イー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２１３０、サン・ディエゴ、トリー・デル・マー・ドライ
ブ・１３８０８

(72)発明者

ガンセド，スサナ・デル・リオ

イギリス国、ケンブリッジ・オー・ティー・シー・ビー・４・０・ダブリュ・イー、ミルトン・ロ
ード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク・２５０、ジョンソン・マッセイ・ピー・エル・シー気
付

(72)発明者

ガーバウィ，タウフィーク

アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２９０９、エスコンディード、ロミカ・プレイス・２３４０

(72)発明者

ネルソン，ジェニファー

アメリカ合衆国、インディアナ・４７９０６、ウェスト・ラファイエット、ケント・アベニュー・
３０６５

F ターム (参考)

4C065 AA05 BB11 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL08 PP10

PP15 QQ02 QQ04 QQ05

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 GA15 MA01 MA04 NA03 NA05 NA10

ZA59 ZB26 ZB27 ZC02