

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-540303
(P2024-540303A)

(43)公表日 令和6年10月31日(2024.10.31)

(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 0 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/437(2006.01)	C 0 7 D	471/04		C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/437		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全292頁) 最終頁に続く

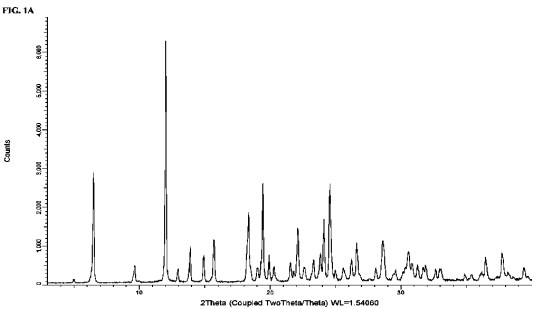
(21)出願番号	特願2024-526614(P2024-526614)	(71)出願人	520363742
(86)(22)出願日	令和4年11月3日(2022.11.3)		リレー セラピューティクス, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年6月28日(2024.6.28)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(86)国際出願番号	PCT/US2022/079221		1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9, セカンド フロア
(87)国際公開番号	WO2023/081757	(74)代理人	100078282
(87)国際公開日	令和5年5月11日(2023.5.11)		弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/128533	(74)代理人	100113413
(32)優先日	令和3年11月3日(2021.11.3)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100181674
(31)優先権主張番号	63/263,474		弁理士 飯田 貴敏
(32)優先日	令和3年11月3日(2021.11.3)	(74)代理人	100181641
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 石川 大輔
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	230113332
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 P I 3 K - アルファ阻害剤、その調製方法及び使用方法

(57)【要約】

本開示は、P I 3 K a 阻害剤、その結晶形態、塩及び共結晶、ならびにその組成物、調製方法及び使用方法に関する。

【選択図】 図 1 A

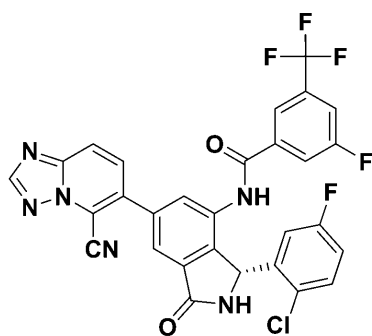


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固形化合物であって、前記化合物は、化合物 I-1、

【化 6 1】



I-1、

10

またはその溶媒和物である、前記固形化合物。

【請求項 2】

前記化合物は、非結晶質である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物は、結晶質である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

前記固形は、形態 A である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記固形は、形態 B である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

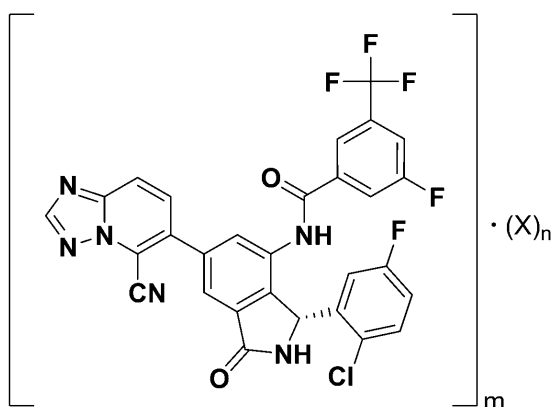
前記固形は、形態 C である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

固形化合物であって、前記化合物は、式 (I) の化合物、

【化 6 2】

30



(I)、

40

またはその溶媒和物であり、

式中、

m が 1、2、3、4、5、6、7、8、または 9 であり、

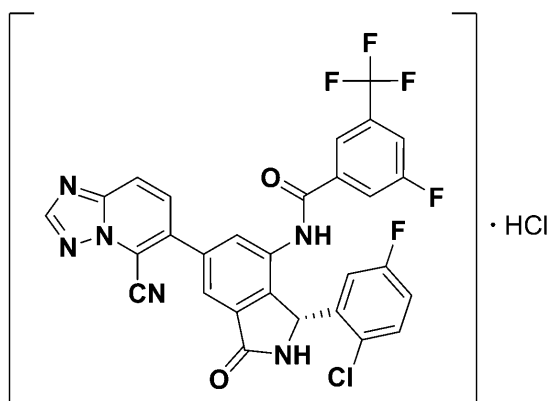
n が 0、0.5、1、1.5、2、2.5、または 3 であり、また

X が塩酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、または 2-ナフタレンスルホン酸である、前記固形化合物。

50

【請求項 8】

前記化合物は、化合物 I-2、
【化 6 3】



10

またはその溶媒和物である、請求項 1 に記載の化合物。

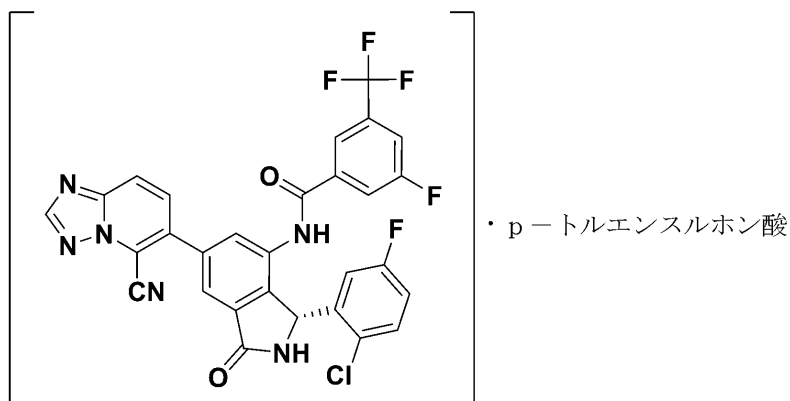
【請求項 9】

前記固形は、形態 A である、請求項 8 に記載の化合物。

20

【請求項 10】

前記化合物は、化合物 I-3、
【化 6 4】



30

またはその溶媒和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記固形は、形態 A または形態 B である、請求項 10 に記載の化合物。

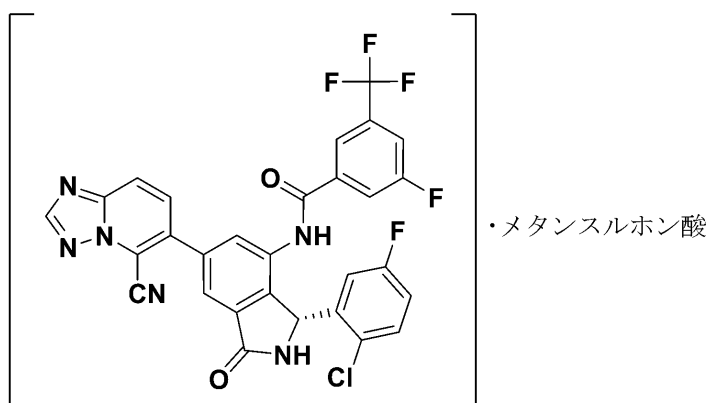
40

【請求項 12】

前記化合物は、化合物 I-4、

50

【化 6 5】



10

I - 4、

またはその溶媒和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

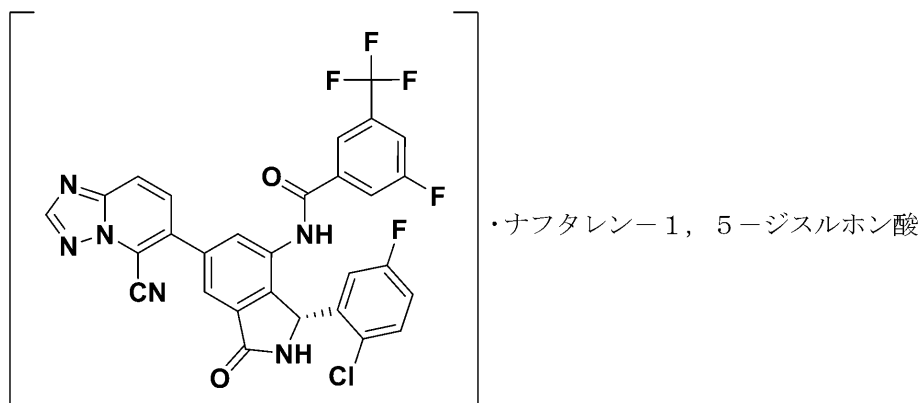
前記固形は、形態 A である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記化合物は、化合物 I - 5、

20

【化 6 6】



30

I - 5、

またはその溶媒和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

前記固形は、形態 A または形態 B である、請求項 1 4 に記載の化合物。

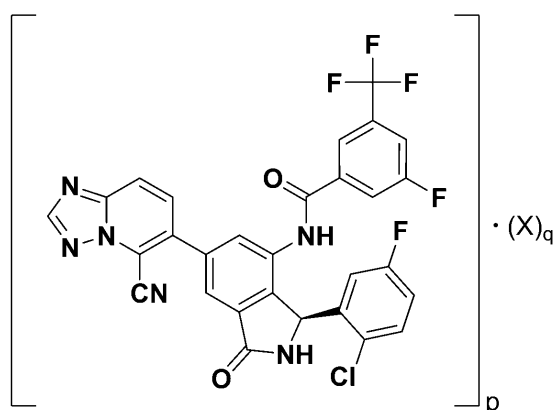
【請求項 1 6】

固形化合物であって、前記化合物は、式 (I I) の化合物、

40

50

【化 6 7】



10

(I I) 、

またはその溶媒和物であり、

式中、

p が 1、2、3、4、5、6、7、8、または 9 であり、

q が 0、0.5、1、1.5、2、2.5、または 3 であり、また

X が塩酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、または 2-ナフタレンスルホン酸である、前記固形化合物。

20

【請求項 17】

前記化合物は、非結晶質である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

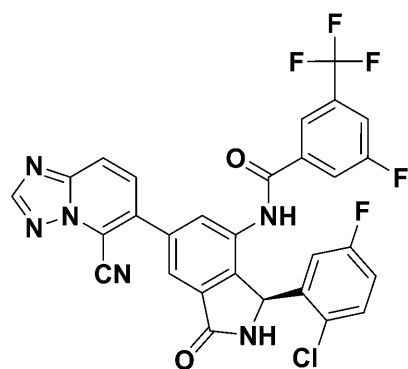
前記化合物は、結晶質である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 19】

前記化合物は、化合物 I I - 1、

【化 6 8】

30



(I I - 1) 、

40

またはその溶媒和物である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 20】

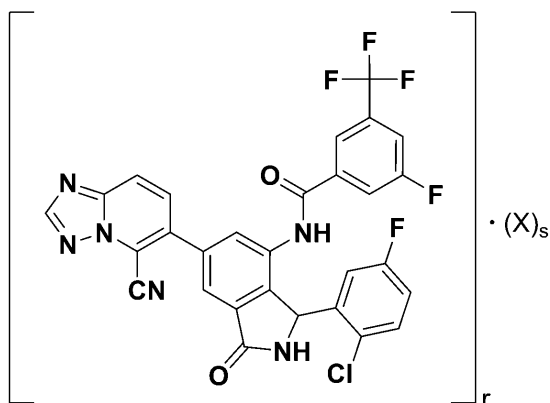
前記固形は、形態 A、形態 B、または形態 C である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

固形化合物であって、前記化合物は、式 I I I の化合物、

50

【化 6 9】



10

I I I、

またはその溶媒和物であり、

式中、

 r が 1、2、3、4、5、6、7、8、または 9 であり、 s が 0、0.5、1、1.5、2、2.5、または 3 であり、また

X が塩酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、または 2-ナフタレンスルホン酸である、前記固形化合物。

20

【請求項 2 2】

前記化合物は、非結晶質である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

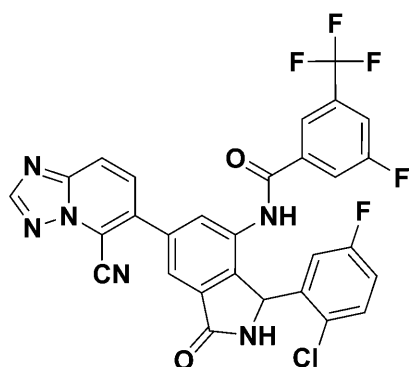
前記化合物は、結晶質である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

前記化合物は、化合物 I I I - 1、

【化 7 0】

30



I I I - 1、

40

またはその溶媒和物である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

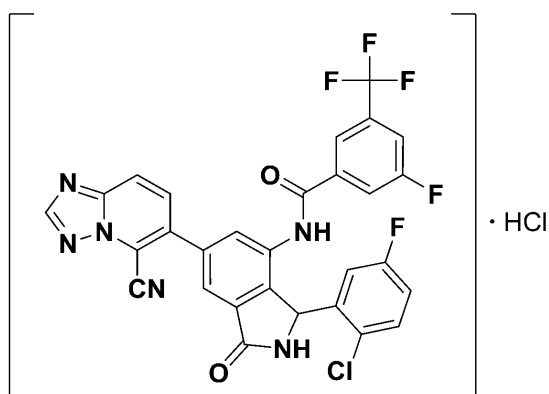
前記固形は、形態 A、形態 B、形態 C、形態 D、形態 E、または形態 F である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

前記化合物は、化合物 I I I - 2、

50

【化 7 1】



III-2、

10

またはその溶媒和物である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

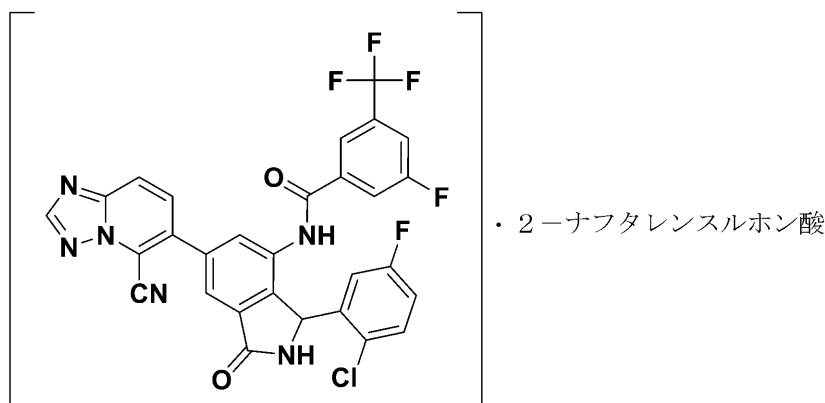
前記固形は、形態 A または形態 B である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

前記化合物は、化合物 III-6、

20

【化 7 2】



III-6、

30

またはその溶媒和物である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

前記固形は、形態 A である、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

40

【請求項 3 1】

P I 3 K α 活性の阻害を必要とする対象における P I 3 K α 活性を阻害する方法であって、

治療有効量の、請求項 1 ～ 2 9 のいずれかに記載の化合物、または請求項 3 0 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 2】

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法であって、治療有効量の、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 3 0 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

50

【請求項 33】

治療有効量の、抗体、抗体薬物複合体、キナーゼ阻害剤、免疫調節剤、またはヒストンデアセチラーゼ阻害剤を投与することをさらに含む、請求項 31 または 32 に記載の方法。

【請求項 34】

請求項 1 ～ 29 のいずれかに記載の化合物を含む、キット。

【請求項 35】

前記固形または化合物からの患者に投与するのに適した医薬組成物の調製を説明する説明書をさらに含む、請求項 34 に記載のキット。

【請求項 36】

得られた前記組成物を前記患者に投与する方法を説明する説明書をさらに含む、請求項 34 または 35 に記載のキット。

【請求項 37】

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 34 ～ 36 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 38】

式 (I) の化合物の結晶形態を調製するプロセスであって、a) 式 (I) の化合物の溶液を調製することと、b) 式 (I) の化合物の固体結晶形態が前記溶液から沈殿するように温度を調整することと、c) 前記固体結晶形態を単離することを含む、前記プロセス。

【請求項 39】

式 (II) の化合物の結晶形態を調製するプロセスであって、a) 式 (II) の化合物の溶液を調製することと、b) 式 (II) の化合物の固体結晶形態が前記溶液から沈殿するように温度を調整することと、c) 前記固体結晶形態を単離することを含む、前記プロセス。

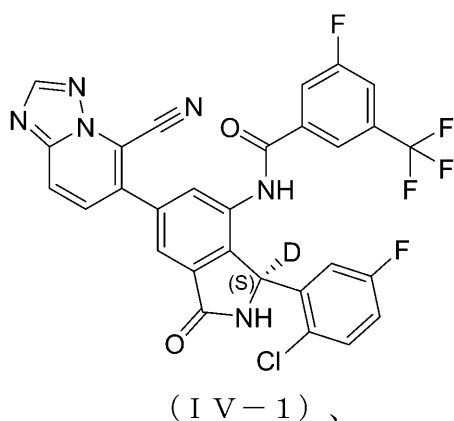
【請求項 40】

式 (III) の化合物の結晶形態を調製するプロセスであって、a) 式 (III) の化合物の溶液を調製することと、b) 式 (III) の化合物の固体結晶形態が前記溶液から沈殿するように温度を調整することと、c) 前記固体結晶形態を単離することを含む、前記プロセス。

【請求項 41】

式 (IV-1) の化合物、

【化 73】

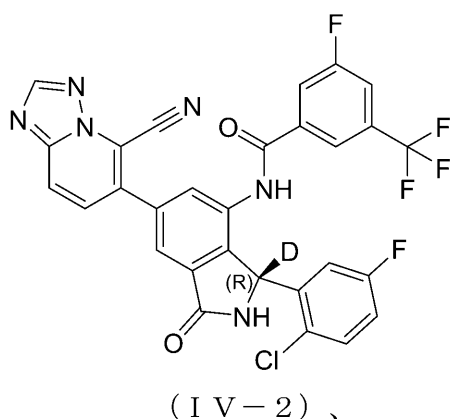


またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 42】

式 (IV-2) の化合物、

【化 7 4】



10

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

請求項 4 1 または 4 2 に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 4 4】

PI3K α 活性の阻害を必要とする対象における PI3K α 活性を阻害する方法であって、

20

治療有効量の請求項 4 1 もしくは 4 2 に記載の化合物、または請求項 4 3 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 4 5】

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法であって、治療有効量の、請求項 4 1 もしくは 4 2 に記載の化合物、または請求項 4 3 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 4 6】

治療有効量の抗体、抗体薬物複合体、キナーゼ阻害剤、免疫調節剤、またはヒストンデアセチラーゼ阻害剤を投与することをさらに含む、請求項 4 4 または 4 5 に記載の方法。

30

【請求項 4 7】

請求項 4 1 または 4 2 に記載の化合物を含む、キット。

【請求項 4 8】

前記固形または化合物からの患者に投与するのに適した医薬組成物の調製を説明する説明書をさらに含む、請求項 4 7 に記載のキット。

【請求項 4 9】

得られた前記組成物を前記患者に投与する方法を説明する説明書をさらに含む、請求項 4 7 または 4 8 に記載のキット。

【請求項 5 0】

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 4 7 ～ 4 9 のいずれか一項に記載のキット。

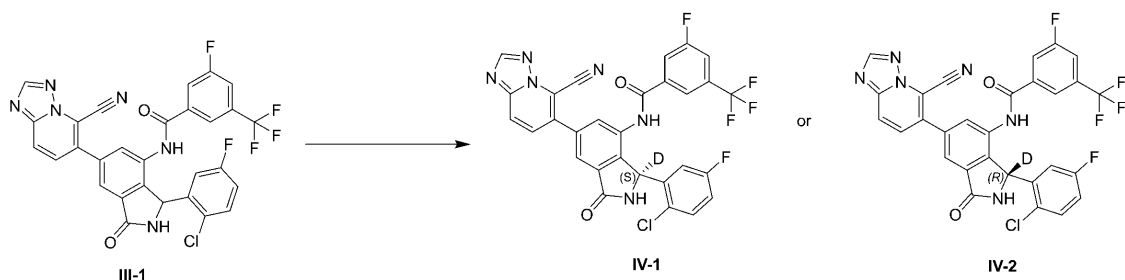
40

【請求項 5 1】

式 IV-1 の化合物及び式 IV-2 の化合物を調製するプロセスであって、化合物 I I-1 の重水素化とそれに続く鏡像異性体を分離する精製ステップにより、化合物 IV-1 及び IV-2 を形成することを含む、前記プロセス

50

【化 7 5】

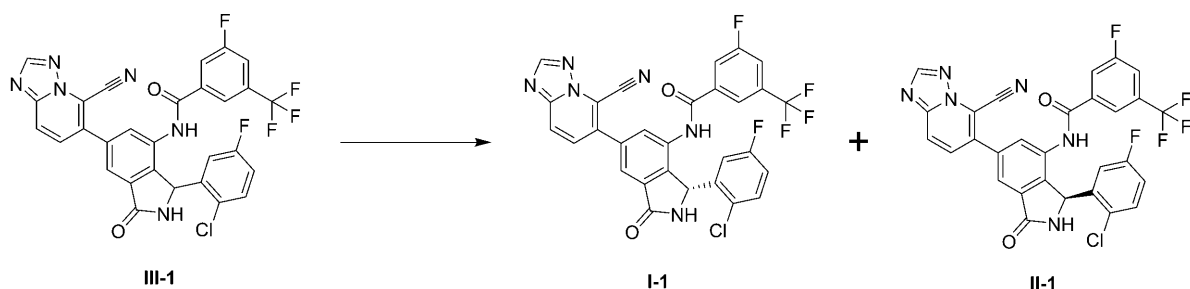


10

【請求項 5 2】

式 I - 1 の化合物及び式 I - 2 の化合物を調製するプロセスであって、例えば、実施例 1 - A に記載のように、化合物 I I I - 1 を S M B 分離に供し、それによって化合物 I - 1 及び I I - 1 を形成することを含む、前記プロセス

【化 7 6】

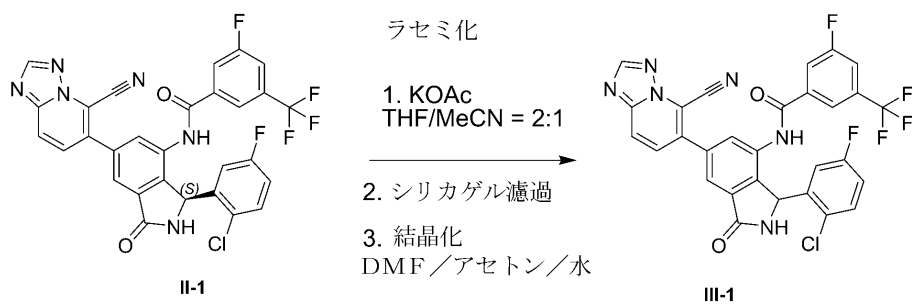


20

【請求項 5 3】

式 I I I - 1 の化合物を調製するプロセスであって、化合物 I I - 1 のラセミ化を含む、前記プロセス

【化 7 7】



40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年11月3日に出願された米国仮出願第63/263,474号及び2021年11月3日に出願された国際（PCT）特許出願第PCT/CN2021/128533号の利益を主張し、これらのそれぞれの全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

50

【0002】

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) は、イノシトール脂質のD-3'位へのリン酸の転移を触媒してホスホイノシトール-3-リン酸 (PIP)、ホスホイノシトール-3, 4-ニリン酸 (PIP₂) 及びホスホイノシトール-3, 4, 5-三リン酸 (PIP₃) を生成する脂質キナーゼのファミリーを含み、これらは、続いて、プレクストリン相同性、FYVE、Phox及びその他のリン脂質結合ドメインを含むタンパク質を、多くの場合細胞膜でさまざまなシグナル伝達複合体にドッキングさせることにより、シグナル伝達カスケードにおけるセカンドメッセンジャーとして機能する (Vanhasebroeck et al., Annu. Rev. Biochem. 70:535 (2001); Katsos et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615 (2001))。2つのクラス1 PI3Kサブクラスのうち、クラス1A PI3Kは、p85アルファ、p55アルファ、p50アルファ、p85ベータ、またはp55ガンマの可能性のある調節サブユニットと構成的に結合した触媒p110サブユニット (アルファ、ベータ、またはデルタアイソフォーム) で構成されるヘテロ二量体である。クラス1Bサブクラスには、2つの調節サブユニット、p101またはp84の1つに結合した触媒作用のあるp110ガンマサブユニットで構成されるヘテロ二量体というファミリーメンバーが1つある (Fruman et al., Annu. Rev. Biochem. 67:481 (1998); Sui et al., Curr. Biol. 15:566 (2005))。p85/55/50サブユニットのモジュラードメインには、活性化された受容体及び細胞質チロシンキナーゼ上の特定の配列関係でホスホチロシン残基に結合するSrcホモロジー (SH2) ドメインが含まれており、その結果、クラス1A PI3Kの活性化と局在化が引き起こされる。クラス1B PI3Kは、ペプチド及び非ペプチドリガンドの多様なレパートリーに結合するGタンパク質共役受容体によって直接活性化される (Stephens et al., Cell 89:105 (1997); Katsos et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615-675 (2001))。

【0003】

その結果、クラスI PI3Kのリン脂質生成物は、上流の受容体を、増殖、生存、走化性、細胞輸送、運動性、代謝、炎症及びアレルギー反応、転写及び翻訳を含む下流の細胞活動と結び付ける (Cantley et al., Cell 64:281 (1991); Escobedo and Williams, Nature 335:85 (1988); Fantl et al., Cell 69:413 (1992))。多くの場合、PIP₂とPIP₃は、ウイルスの癌遺伝子v-Aktのヒトホモログの生成物であるAidを細胞膜に動員し、そこで成長と生存に重要な多くの細胞内シグナル伝達経路の結節点として機能する (Fantl et al., Cell 69:413-423 (1992); Bader et al., Nature Rev. Cancer 5:921 (2005); Vivanco and Sawyer, Nature Rev. Cancer 2:489 (2002))。

【0004】

PI3Kの異常調節は、多くの場合、Aidの活性化によって生存率を高めるが、これはヒトのがんで最も一般的な事象の1つであり、複数のレベルで発生することが示される。イノシトール環の3'位のホスホイノシチドを脱リン酸化し、それによってPI3Kの活性に拮抗する腫瘍抑制遺伝子PTENは、さまざまな腫瘍で機能的に欠失する。他の腫瘍では、p110アルファアイソフォーム、PIK3CAの遺伝子、及びAktの遺伝子が増幅され、それらの遺伝子産物のタンパク質発現の増加がいくつかのヒトのがんで実証されている。さらに、p85-p110複合体の上方制御に役立つp85アルファの変異と転座がヒトのがんで報告されている。最後に、下流シグナル伝達経路を活性化するPIK3CAの体細胞ミスセンス変異は、さまざまなヒトのがんにおいてかなりの頻度で報告されている (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuels et al., Science 304

：554（2004）；Samuels et al.，Cancer Cell 7：561－573（2005）。これらの観察結果は、ホスホイノシトール－3キナーゼ及びこのシグナル伝達経路の上流及び下流成分の調節不全が、ヒトのがん及び増殖性疾患に関連する最も一般的な調節不全の1つであることを示す（Parsons et al.，Nature 436：792（2005）；Hennessey et al.，Nature Rev. Drug Disc. 4：988－1004（2005））。

上記を考慮すると、PI3K α の阻害剤は、増殖性疾患やその他の障害の治療において特に価値があると考えられる。PI3Kの複数の阻害剤（例えば、taselisib、alpelisib、buparlisibなど）が開発されるが、これらの分子は、複数のクラス1A PI3Kアイソフォームを阻害する。複数のクラス1A PI3Kアイソフォームに対して活性を示す阻害剤は、「汎PI3K」阻害剤として知られている。従来のPI3K阻害剤の臨床開発における大きな障害は、がん患者における毒性を回避しながら、腫瘍におけるターゲット阻害の必要レベルを達成できないことである。汎PI3K阻害剤は、下痢、発疹、疲労、高血糖などの特定のターゲット関連毒性を共有する。PI3K阻害剤の毒性は、それらのアイソフォーム選択性プロファイルに依存する。PI3K α の阻害は、高血糖及び発疹と関連しており、PI3K δ またはPI3K γ の阻害は、下痢、骨髄抑制及び高トランスアミナーゼ血症と関連している（Hankar et al.，Cancer Discovery（2019）PMID：30837161。したがって、PI3K α の選択的阻害剤は、がん患者における用量制限毒性を回避しながら、腫瘍内での十分なターゲット阻害を可能にし、治療濃度域を拡大する可能性がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Vanhaesebroeck et al.，Annu. Rev. Biochem 70：535（2001）

【非特許文献2】Katso et al.，Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17：615（2001）

【非特許文献3】Fruman et al.，Annu Rev. Biochem. 67：481（1998）

【非特許文献4】Suire et al.，Curr. Biol. 15：566（2005）

【非特許文献5】Stephens et al.，Cell 89：105（1997）

【非特許文献6】Katso et al.，Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17：615－675（2001）

【非特許文献7】Cantley et al.，Cell 64：281（1991）

【非特許文献8】Escobedo and Williams，Nature 335：85（1988）

【非特許文献9】Fantl et al.，Cell 69：413（1992）

【非特許文献10】Bader et al.，Nature Rev. Cancer 5：921（2005）

【非特許文献11】Vivanco and Sawyer，Nature Rev. Cancer 2：489（2002）

【非特許文献12】Kang et al.，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102：802（2005）

【非特許文献13】Samuels et al.，Science 304：554（2004）

【非特許文献14】Samuels et al.，Cancer Cell 7：561－573（2005）

【非特許文献15】Parsons et al.，Nature 436：792（2005）

【非特許文献16】Hennessey et al., Nature Rev. Drug Disc. 4: 988-1004 (2005)

【非特許文献17】Hanker et al., Cancer Discovery (2019) PMID: 30837161

【発明の概要】

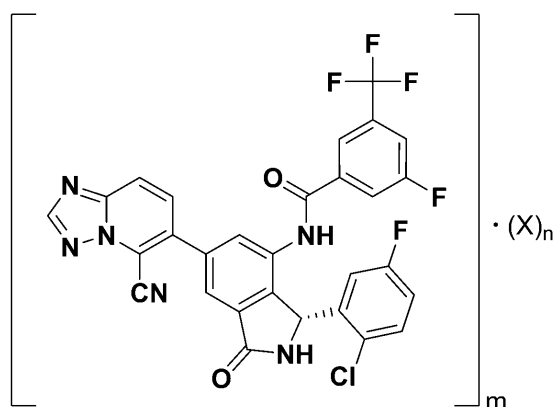
【0006】

本開示は、一般に、式Ⅰ～Ⅲの化合物及びその溶媒和物、ならびにそれらの結晶形態を対象とする。

【0007】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（Ⅰ）の化合物、
【化1】

10



20

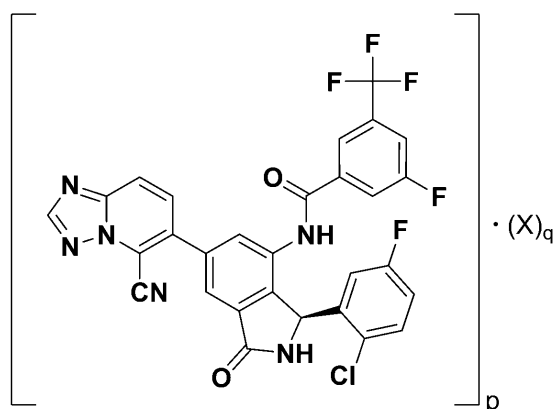
(Ⅰ)

またはその溶媒和物を提供し、 X 、 m 及び n のそれぞれは、独立して本明細書の実施形態において定義及び記載されたとおりである。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物またはその溶媒和物は、本明細書に記載の結晶形態である。

【0008】

別の態様では、本明細書は、式（Ⅱ）の化合物、
【化2】

30



40

(Ⅱ)

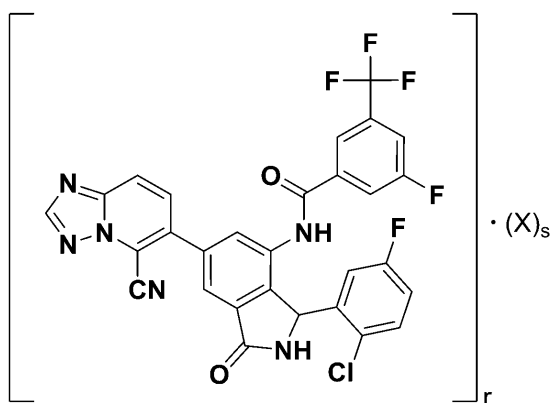
またはその溶媒和物を提供し、 X 、 p 及び q のそれぞれは、独立して本明細書の実施形態において定義及び記載されたとおりである。いくつかの実施形態では、式（Ⅱ）の化合物またはその溶媒和物は、本明細書に記載の結晶形態である。

【0009】

別の態様では、本明細書は、式（Ⅲ）の化合物、

50

【化 3】



10

(I I I) 、

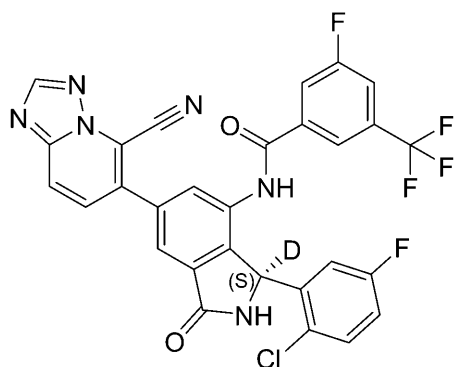
またはその溶媒和物を提供し、X、r 及び s のそれぞれは、独立して本明細書の実施形態において定義及び記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物またはその溶媒和物は、本明細書に記載の結晶形態である。

【 0 0 1 0 】

一態様では、本明細書は、式 (I V - 1) の化合物、

20

【化 4】



30

(I V - 1) 、

またはその薬学的に許容される塩を提供する。

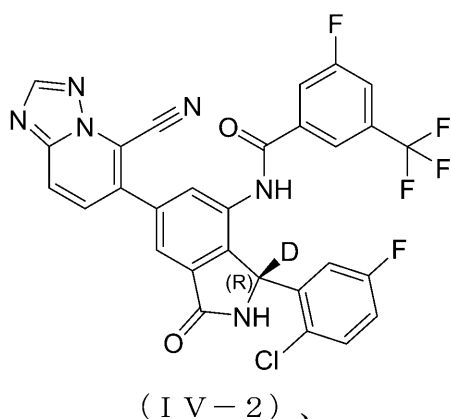
【 0 0 1 1 】

別の態様では、本明細書は、式 (I V - 2) の化合物、

40

50

【化 5】



10

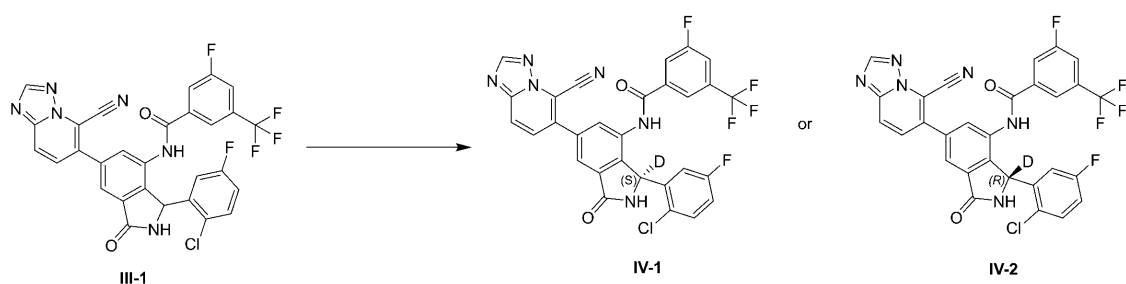
またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0012】

別の態様では、本明細書は、化合物 III-1 の重水素化とそれに続く鏡像異性体を分離する精製ステップにより、化合物 IV-1 及び IV-2 を形成することを含む、方法を提供し、

【化 6】

20



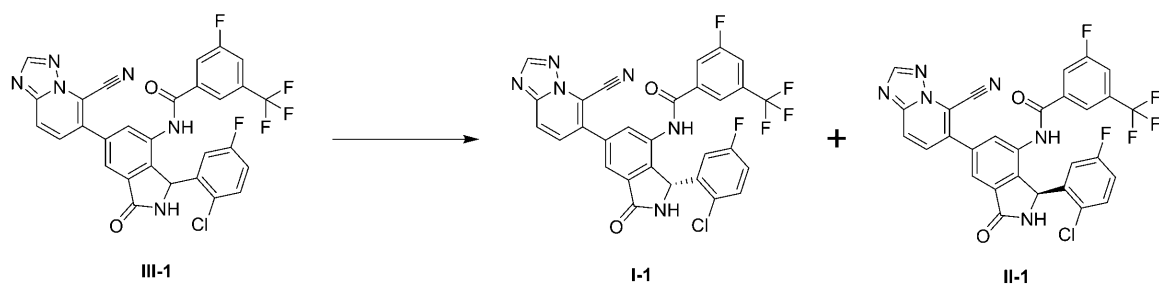
30

例えば、実施例 3-A で説明するとおりである。

【0013】

別の態様では、本明細書は、化合物 III-1 を SMB 分離し、それによって化合物 I-1 及び II-1 を調製する方法を提供し、

【化 7】



40

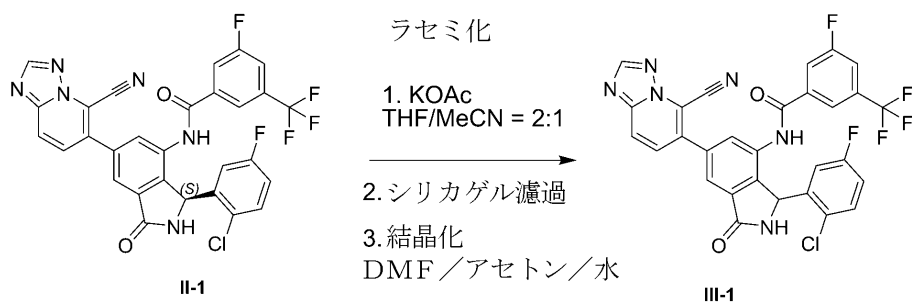
例えば、実施例 1-A で説明するとおりである。

【0014】

別の態様では、本明細書は、化合物 I-1 のラセミ化によって化合物 III-1 を調製する方法を提供し、

50

【化 8】



10

例えば、実施例 2 - A で説明するとおりである。

【0015】

別の態様では、本明細書は、本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、その溶媒和物、または結晶形態、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。別の態様では、本明細書は、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0016】

別の態様では、本明細書は、PI3Kα 活性を阻害するため、ならびに本明細書に記載の障害、疾患、及び／または病気を治療するために、本明細書に記載の化合物もしくはその溶媒和物、または結晶形態、またはその医薬組成物を使用する方法を提供する。別の態様では、本明細書は、PI3Kα 活性を阻害するため、ならびに本明細書に記載の障害、疾患、及び／または病気を治療するために、本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を使用する方法を提供する。

20

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図 1 A】 I - 1 形態 A の XRPD パターンを示す。

【0018】

【図 1 B】 I - 1 形態 A の DSC サーモグラムを示す（加熱速度：10℃/分）。

30

【0019】

【図 1 C】 I - 1 形態 A の DSC サーモグラムを示す（加熱速度：2℃/分）。

【0020】

【図 1 D】 I - 1 形態 A の DSC サーモグラムを示す（加熱速度：2℃/分）。

【0021】

【図 1 E】 I - 1 形態 A の TGA サーモグラムを示す。

【0022】

【図 2 A】 I - 1 形態 B の XRPD パターンを示す。

【0023】

【図 2 B】 I - 1 形態 B の DSC サーモグラムを示す。

40

【0024】

【図 2 C】 I - 1 形態 B の TGA サーモグラムを示す。

【0025】

【図 3 A】 I - 1 形態 C の XRPD パターンを示す。

【0026】

【図 3 B】 I - 1 形態 C の DSC サーモグラムを示す。

【0027】

【図 3 C】 I - 1 形態 C の TGA サーモグラムを示す。

【0028】

【図 4 A】 I I I - 1 形態 A の XRPD パターンを示す。

50

- 【0029】
【図4B】III-1形態AのDSCサーモグラムを示す。
【0030】
【図4C】III-1形態AのTGAサーモグラムを示す。
【0031】
【図5A】III-1形態BのXRPDパターンを示す。
【0032】
【図5B】III-1形態BのDSCサーモグラムを示す。
【0033】
【図6A】III-1形態CのXRPDパターンを示す。 10
【0034】
【図6B】III-1形態CのDSCサーモグラムを示す。
【0035】
【図6C】III-1形態CのTGAサーモグラムを示す。
【0036】
【図7A】III-1形態DのXRPDパターンを示す。
【0037】
【図7B】III-1形態DのDSCサーモグラムを示す。
【0038】
【図7C】III-1形態DのTGAサーモグラムを示す。 20
【0039】
【図8】III-1形態EのXRPDパターンを示す。
【0040】
【図9A】III-1形態FのXRPDパターンを示す。
【0041】
【図9B】III-1形態FのDSCサーモグラムを示す。
【0042】
【図10】II-1形態AのXRPDパターンを示す。
【0043】
【図11】II-1形態BのXRPDパターンを示す。 30
【0044】
【図12】II-1形態CのXRPDパターンを示す。
【0045】
【図13】I-1形態A及び形態Cを用いて25℃での競合平衡実験から得られた固体のXRPDオーバーレイを示す。パターンは上から下に、EA／ヘプタン中の化合物I-1形態A、MeOH／DCM中の化合物I-1形態A、THF／MTBE中の化合物I-1形態A、THF／ヘプタン中の化合物I-1形態A、化合物I-1形態C、及び化合物I-1形態Aである。
【0046】
【図14】I-1形態A及び形態Cを用いて25℃でCE1-THF／ヘプタン（2：3、v／v）から得られた固体のXRPDオーバーレイを示す。パターンは上から下に、THF／ヘプタン中の化合物I-1形態A、化合物I-1形態C、及び化合物I-1形態Aである。 40
【0047】
【図15】形態A及び形態Cを用いて25℃でCE2-THF／MTBE（1：4、v／v）から得られた固体のXRPDオーバーレイを示す。パターンは上から下に、THF／MTBE中の化合物I-1形態A、化合物I-1形態C、及び化合物I-1形態Aである。
【0048】
【図16】形態A及び形態Cを用いて25℃でCE3-MeOH／DCM（1：2、v／

v) から得られた固体の XRPD オーバーレイを示す。パターンは上から下に、MeOH / DCM 中の化合物 I-1 形態 A、化合物 I-1 形態 C、及び化合物 I-1 形態 A である。

【0049】

【図17】形態 A 及び形態 C を用いて 25℃ で CE4-EA / ヘプタン (1:1、v/v) から得られた固体の XRPD オーバーレイを示す。パターンは上から下に、EA / ヘプタン中の化合物 I-1 形態 A、化合物 I-1 形態 C、及び化合物 I-1 形態 A である。

【0050】

【図18】25℃での CE5-MeOH / DCM (1:2、v/v) 及び 25℃での CE3-MeOH / DCM (1:2、v/v) から得られた固体の XRPD オーバーレイを示す。

10

【0051】

【図19】25℃で CE6、CE7 及び CE8 の競合実験から得られた固体の XRPD オーバーレイを示す。パターンは上から下に、THF / ACN 中の化合物 I-1 形態 A、THF / MTBE 中の化合物 I-1 形態 A、1,4-ジオキサン中の化合物 I-1 形態 A、化合物 I-1 形態 C、及び化合物 I-1 形態 A である。

【0052】

【図20】圧縮下挙動実験から得られた固体の XRPD オーバーレイを示す。パターンは上から下に、10 MPa、5 MPa、2 MPa で 5 分間圧縮した I-1 形態 A、及び I-1 形態 A である。

20

【0053】

【図21】粉碎シミュレーション実験から得られた固体の XRPD オーバーレイを示す。パターンは上から下に、乳鉢と乳棒を使用して 5、3、1 分間手動で粉碎した I-1 形態 A、及び I-1 形態 A である。

【0054】

【図22】造粒シミュレーション実験から得られた固体の XRPD オーバーレイを示す。

【0055】

【図23】DSC によって 2℃/分 で異なる温度に加熱した後の形態 A の XRPD オーバーレイを示す。パターンは上から下に、300℃、270℃ 及び 260℃ で加熱した形態 A、及び I-1 形態 A である。

30

【0056】

【図24】DSC によって 2℃/分 で異なる温度に加熱した後の形態 A の DSC オーバーレイを示す。パターンは上から下に、260℃、270℃ 及び 300℃ で加熱した形態 A である。

【0057】

【図25】DSC によって 2℃/分 で 260℃ まで加熱した形態 A の XRPD オーバーレイを示す。パターンは上から下に、加熱後の形態 A、及び I-1 形態 A である。

【0058】

【図26】DSC によって 2℃/分 で 260℃ 及び 270℃ に加熱した形態 A の XRPD オーバーレイを示す。パターンは上から下に、270℃ 及び 260℃ に加熱した形態 A、及び I-1 形態 A である。

40

【0059】

【図27A】I-2 形態 A の XRPD パターンを示す。

【0060】

【図27B】I-2 形態 A の DSC サーモグラムを示す。

【0061】

【図27C】I-2 形態 A の TGA サーモグラムを示す。

【0062】

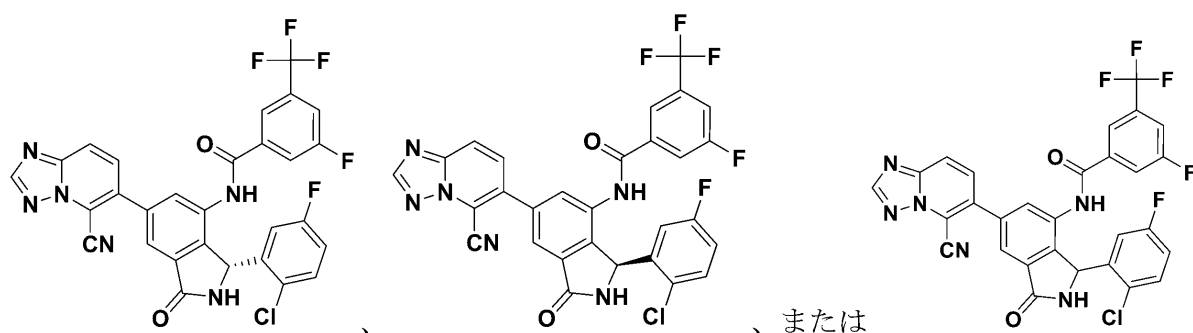
【図28】II-2 形態 A の XRPD パターンを示す。

【0063】

50

- 【図 29 A】 I I I - 2 形態 A の X R P D パターンを示す。
【 0 0 6 4 】
- 【図 29 B】 I I I - 2 形態 A の D S C サーモグラムを示す。
【 0 0 6 5 】
- 【図 29 C】 I I I - 2 形態 A の T G A サーモグラムを示す。
【 0 0 6 6 】
- 【図 30 A】 I - 3 形態 A の X R P D パターンを示す。
【 0 0 6 7 】
- 【図 30 B】 I - 3 形態 A の D S C サーモグラムを示す。
【 0 0 6 8 】 10
- 【図 30 C】 I - 3 形態 A の T G A サーモグラムを示す。
【 0 0 6 9 】
- 【図 31 A】 I - 4 形態 A の X R P D パターンを示す。
【 0 0 7 0 】
- 【図 31 B】 I - 4 形態 A の D S C サーモグラムを示す。
【 0 0 7 1 】
- 【図 31 C】 I - 4 形態 A の T G A サーモグラムを示す。
【 0 0 7 2 】
- 【図 32 A】 I - 5 形態 A の X R P D パターンを示す。
【 0 0 7 3 】 20
- 【図 32 B】 I - 5 形態 A の D S C サーモグラムを示す。
【 0 0 7 4 】
- 【図 32 C】 I - 5 形態 A の D S C サーモグラムを示す。
【 0 0 7 5 】
- 【図 32 D】 I - 5 形態 A の T G A サーモグラムを示す。
【 0 0 7 6 】
- 【図 33】 I - 5 形態 B の X R P D パターンを示す。
【 0 0 7 7 】
- 【図 34 A】 I I I - 6 形態 A の X R P D パターンを示す。
【 0 0 7 8 】 30
- 【図 34 B】 I I I - 6 形態 A の D S C サーモグラムを示す。
【 0 0 7 9 】
- 【図 34 C】 I I I - 6 形態 A の D S C サーモグラムを示す。
【 0 0 8 0 】
- 【図 35 A】 I - 3 形態 A の V H - X R P D 実験からのサンプルの X R P D オーバーレイを示す。
【 0 0 8 1 】
- 【図 35 B】 I - 3 形態 B、及び I - 3 形態 A の V H - X R P D 実験からのサンプルの X R P D オーバーレイを示す。
【 0 0 8 2 】 40
- 【図 35 C】 異なる湿度チャンバーにおける 1 週間後の I - 3 形態 A の X R P D オーバーレイを示す。
【 0 0 8 3 】
- 【図 35 D】 I - 3 形態 A の V H - X R P D 実験及び異なる湿度チャンバーからの固体の X R P D オーバーレイを示す。
- 【発明を実施するための形態】
- 【 0 0 8 4 】
- 本発明のある特定の実施形態の一般的な説明式

【化 9】



10

の化合物は、PI3K α 阻害剤であり、障害、疾患、及び／または病気、例えば、本明細書に記載の「PI3K α 媒介性」障害、疾患、及び／または病気の治療に有用であることが見出される。改善された水溶解度、安定性及び製剤化の容易さなどの特性を付与する化合物の固形（例えば、遊離塩基、塩、または溶媒和物として）を提供することが望ましいであろう。改善された水溶解度、安定性及び製剤化の容易さなどの特性を付与する化合物の重水素化類似体を提供することが望ましいであろう。

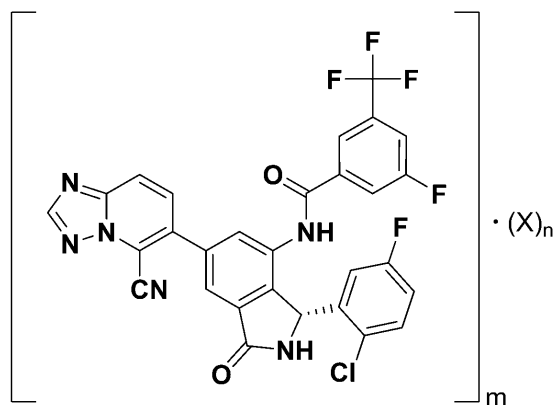
【0085】

式（I）の化合物

20

いくつかの実施形態では、本明細書は、式（I）の化合物、

【化 10】



30

（I）、

またはその溶媒和物を提供し、

式中、

mが1、2、3、4、5、6、7、8、または9であり、

nが0、0.5、1、1.5、2、2.5、または3であり、また

40

Xが塩酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、または2-ナフタレンスルホン酸である。

【0086】

「X」として示される酸部分と(R)-N-(3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-6-(5-シアノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1-オキソインドリン-4-イル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドがイオン結合して式（I）の化合物を形成することは、当業者には理解されよう。nが0である場合、Xは存在せず、式（I）の化合物が「遊離塩基」、すなわち「遊離型」として存在することを示すことも理解されよう。

【0087】

50

式（I）の化合物は、さまざまな物理的形態で存在できると考えられる。例えば、式（I）の化合物は、溶液、懸濁液、または固形であり得る。ある特定の実施形態では、式（I）の化合物が固形である。式（I）の化合物が固形である場合、化合物は、非結晶質、結晶質、またはそれらの混合物であり得る。例示的な固形については、以下でより詳細に説明する。

【0088】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物が無水物である。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物が水和物の形態であり得る。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物が半水和物の形態であり得る。

【0089】

いくつかの実施形態では、mが1である。いくつかの実施形態では、mが2である。いくつかの実施形態では、mが3である。いくつかの実施形態では、mが4である。いくつかの実施形態では、mが5である。いくつかの実施形態では、mが6である。いくつかの実施形態では、mが7である。いくつかの実施形態では、mが8である。いくつかの実施形態では、mが9である。

【0090】

いくつかの実施形態では、nが0である。いくつかの実施形態では、nが1である。いくつかの実施形態では、nが2である。いくつかの実施形態では、nが3である。いくつかの実施形態では、nが0.5である。いくつかの実施形態では、nが1.5である。いくつかの実施形態では、nが2.5である。

【0091】

いくつかの実施形態では、Xが塩酸である。いくつかの実施形態では、Xがp-トルエンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、Xがメタンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、Xがナフタレン-1,5-ジスルホン酸である。いくつかの実施形態では、Xが2-ナフタレンスルホン酸である。

【0092】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物Iを提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物Iの異なる形態、残留溶媒、または化合物Iの調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0093】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約0.40重量%以下、約0.35重量%以下、約0.3重量%以下、約0.25重量%以下、約0.2重量%以下、約0.15重量%以下、約0.10重量%以下、または約0.05重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

【0094】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態

では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

【0095】

式(I)の化合物について示された構造は、全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0096】

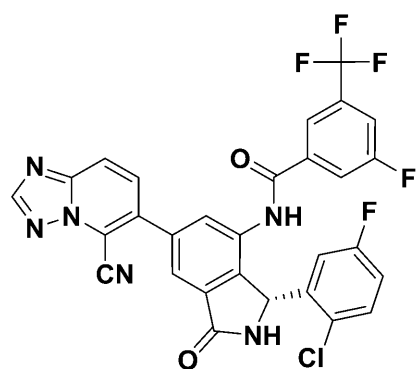
化合物I-1

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、化合物I-1（これは、遊離塩基（または「遊離型」）である）、

【化11】

10

20



I-1、

またはその溶媒和物である。

【0097】

いくつかの実施形態では、化合物I-1は、非結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物I-1は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物I-1は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

30

【0098】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物I-1を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物I-1の異なる形態、残留溶媒、または化合物I-1の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0099】

いくつかの実施形態では、化合物I-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物I-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約0.40重量%以下、約0.35重量%以下、約0.3重量%以下、約0.25重量%以下、約0.2重量%以下、約0.15重量%以下、約0.10重量%以下、または約0.05重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

40

【0100】

いくつかの実施形態では、化合物I-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、9

50

6、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物I-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

【0101】

化合物I-1について示された構造は、化合物I-1の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

10

【0102】

別の実施形態では、化合物I-1は、非結晶質化合物I-1を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物I-1を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物I-1を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物I-1が存在する。ある特定の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物I-1が存在する。

20

【0103】

化合物I-1は、さまざまな固形で存在し得ることが見出される。例示的なそのような形態は、本明細書に記載の多形体を含む。

【0104】

いくつかの実施形態では、化合物I-1の固体結晶形態は、形態Aである。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ約12.0 2θ、約6.5 2θ及び約19.5 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ約12.0 2θ、約6.5 2θ、約19.5 2θ、約24.6 2θ、約18.4 2θ、約24.1 2θ及び約22.1 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ約12.0 2θ、約6.5 2θ、約19.5 2θ、約24.6 2θ、約18.4 2θ、約24.1 2θ及び約22.1 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ約12.0 2θ、約6.5 2θ、約19.5 2θ、約24.6 2θ、約18.4 2θ、約24.1 2θ及び約22.1 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ約12.0 2θ、約6.5 2θ、約19.5 2θ、約24.6 2θ、約18.4 2θ、約24.1 2θ及び約22.1 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ約12.0 2θ、約6.5 2θ、約19.5 2θ、約24.6 2θ、約18.4 2θ、約24.1 2θ及び約22.1 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、約12.0 2θ、約6.5 2θ、約19.5 2θ、約24.6 2θ、約18.4 2θ、約24.1 2θ及び約22.1 2θでの特性ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、図1Aに示されるものと実質的に同

30

40

50

様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ表1.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ表1.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ表1.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ表1.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによ

って特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ表1.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、それぞれ表1.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも7つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 1 I - 1 の形態 A の X R P D ピークリスト (角度 2θ が ± 0.2 以内)。

インデックス	角度	d 値	相対強度
1	9.973	8.86192	0.50%
2	5.013	17.61308	1.20%
3	35.414	2.53266	2.40%
4	26.834	3.31978	2.60%
5	34.896	2.56902	2.60%
6	29.473	3.02827	2.70%
7	38.18	2.35527	2.90%
8	36.189	2.48017	3.20%
9	21.809	4.07203	3.30%
10	24.995	3.55959	3.80%
11	29.597	3.01577	4.20%
12	32.648	2.74063	4.50%
13	33.052	2.70807	4.60%
14	28.093	3.17375	4.90%
15	25.612	3.47529	5.00%
16	39.415	2.2843	5.00%
17	12.96	6.82564	5.00%
18	30.351	2.94256	5.10%
19	22.622	3.92733	5.10%
20	31.709	2.81956	5.20%
21	19.047	4.65567	5.40%
22	20.309	4.36912	6.00%
23	31.9	2.80311	6.00%

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

24	31.277	2.85757	6.10%
25	9.659	9.14935	6.60%
26	30.854	2.89575	6.70%
27	21.573	4.11603	7.10%
28	23.331	3.80957	8.10%
29	26.23	3.39475	8.50%
30	36.472	2.46158	9.30%
31	23.855	3.72715	10.50%
32	19.933	4.45064	10.70%
33	14.936	5.92659	10.80%
34	37.741	2.38165	10.80%
35	30.582	2.92088	11.70%
36	13.888	6.37134	14.50%
37	26.633	3.34438	15.30%
38	28.62	3.11653	16.40%
39	15.711	5.63611	17.40%
40	22.116	4.01604	21.10%
41	24.12	3.68674	24.90%
42	18.364	4.82721	28.70%
43	24.576	3.61941	39.30%
44	19.454	4.55925	40.70%
45	6.51	13.56587	44.90%
46	12.032	7.34974	100.00%

10

20

30

【0105】

本明細書において使用される場合、 2θ 度でのピークの文脈における「約」という用語は、ピークが所与の 2θ 値 ± 0.2 、または所与の 2θ 値 ± 0.1 、または所与の値であり得ることを意味する。例えば、「約 $12.0\ 2\theta$ 」のピークは、ピークが $11.8\ 2\theta$ 、 $11.9\ 2\theta$ 、 $12.0\ 2\theta$ 、 $12.1\ 2\theta$ 、または $12.2\ 2\theta$ であり得ることを意味する。

【0106】

いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、図1Bに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定(DSC)パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、図1Cに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定(DSC)パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、図1Dに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定(DSC)パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、図1Eに示されるものと実質的に同様の熱重量分析(TGA)パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Aは、これらの図のうちの2つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

40

【0107】

いくつかの実施形態では、化合物I-1の固体結晶形態は、形態Bである。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ約 $6.6\ 2\theta$ 、約 $12.2\ 2\theta$ 及

50

び約15.0 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ約6.6 2θ、約12.2 2θ、約15.0 2θ、約9.6 2θ、約19.0 2θ、約12.4 2θ及び約24.6 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ約6.6 2θ、約12.2 2θ、約15.0 2θ、約9.6 2θ、約19.0 2θ、約12.4 2θ及び約24.6 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ約6.6 2θ、約12.2 2θ、約15.0 2θ、約9.6 2θ、約19.0 2θ、約12.4 2θ及び約24.6 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ約6.6 2θ、約12.2 2θ、約15.0 2θ、約9.6 2θ、約19.0 2θ、約12.4 2θ及び約24.6 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ約6.6 2θ、約12.2 2θ、約15.0 2θ、約9.6 2θ、約19.0 2θ、約12.4 2θ及び約24.6 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、約6.6 2θ、約12.2 2θ、約15.0 2θ、約9.6 2θ、約19.0 2θ、約12.4 2θ及び約24.6 2θでの特性ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、図2Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ表1.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ表1.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ表1.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ表1.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ表1.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Bは、それぞれ表1.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも7つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 1. 2 I - 1 の形態 B の X R P D ピークリスト (角度 2θ が ± 0.2 以内)。

インデックス	角度	d 値	相対強度
1	37.843	2.37548	4.70%
2	31.598	2.82926	6.00%
3	26.845	3.31846	6.20%
4	26.027	3.42085	6.30%
5	32.95	2.71619	6.60%
6	32.011	2.79372	7.00%
7	30.453	2.93298	7.20%
8	11.703	7.5558	7.30%
9	38.48	2.33763	7.70%
10	26.659	3.34118	8.30%
11	29.137	3.06233	8.50%
12	33.252	2.69222	9.10%
13	26.435	3.36888	9.20%
14	22.831	3.89194	9.50%
15	31.256	2.85946	9.70%
16	36.984	2.42864	10.20%
17	21.334	4.1616	10.70%
18	23.302	3.81427	11.10%
19	22.582	3.93431	12.90%
20	19.762	4.48879	13.70%
21	27.505	3.24021	13.70%
22	20.005	4.4349	14.40%
23	25.567	3.48134	15.40%
24	23.776	3.73932	16.00%

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

25	15.755	5.62023	16.50%
26	28.774	3.10022	22.00%
27	16.187	5.47123	25.40%
28	18.522	4.78656	36.40%
29	22.145	4.01085	36.60%
30	24.946	3.56654	36.60%
31	24.567	3.6207	39.10%
32	12.42	7.12084	40.10%
33	18.955	4.6781	41.90%
34	9.647	9.16076	42.30%
35	14.982	5.90848	53.60%
36	12.17	7.26695	87.10%
37	6.59	13.40144	100.00%

10

20

【0108】

いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 B は、図 2 B に示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定 (DSC) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 B は、図 2 C に示されるものと実質的に同様の熱重量分析 (TGA) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 B は、これらの図のうちの 2 つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

【0109】

いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の固体結晶形態は、形態 C である。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 C は、それぞれ約 $12.1^{\circ} 2\theta$ 、約 $6.6^{\circ} 2\theta$ 及び約 $18.4^{\circ} 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 2 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 C は、それぞれ約 $12.1^{\circ} 2\theta$ 、約 $6.6^{\circ} 2\theta$ 、約 $18.4^{\circ} 2\theta$ 、約 $19.5^{\circ} 2\theta$ 、約 $24.7^{\circ} 2\theta$ 、約 $14.9^{\circ} 2\theta$ 及び約 $24.3^{\circ} 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 2 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 C は、それぞれ約 $12.1^{\circ} 2\theta$ 、約 $6.6^{\circ} 2\theta$ 、約 $18.4^{\circ} 2\theta$ 、約 $19.5^{\circ} 2\theta$ 、約 $24.7^{\circ} 2\theta$ 、約 $14.9^{\circ} 2\theta$ 及び約 $24.3^{\circ} 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 3 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 C は、それぞれ約 $12.1^{\circ} 2\theta$ 、約 $6.6^{\circ} 2\theta$ 、約 $18.4^{\circ} 2\theta$ 、約 $19.5^{\circ} 2\theta$ 、約 $24.7^{\circ} 2\theta$ 、約 $14.9^{\circ} 2\theta$ 及び約 $24.3^{\circ} 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 4 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 C は、それぞれ約 $12.1^{\circ} 2\theta$ 、約 $6.6^{\circ} 2\theta$ 、約 $18.4^{\circ} 2\theta$ 、約 $19.5^{\circ} 2\theta$ 、約 $24.7^{\circ} 2\theta$ 、約 $14.9^{\circ} 2\theta$ 及び約 $24.3^{\circ} 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 5 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 C は、それぞれ約 $12.1^{\circ} 2\theta$ 、約 $6.6^{\circ} 2\theta$ 、約 $18.4^{\circ} 2\theta$ 、約 $19.5^{\circ} 2\theta$ 、約 $24.7^{\circ} 2\theta$ 、約 $14.9^{\circ} 2\theta$ 及び約 $24.3^{\circ} 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 6 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 C は、約 $12.1^{\circ} 2\theta$ 、約 $6.6^{\circ} 2$

30

40

50

θ、約18.4 2θ、約19.5 2θ、約24.7 2θ、約14.9 2θ及び約24.3 2θでの特性ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Cは、図3Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Cは、それぞれ表1.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Cは、それぞれ表1.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Cは、それぞれ表1.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Cは、それぞれ表1.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Cは、それぞれ表1.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物I-1の形態Cは、それぞれ表1.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも7つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 1. 3 I - 1 の形態 C の XRPD ピークリスト (角度 2θ が ± 0.2 以内)。

インデックス	角度	d 値	相対強度
1	39.655	2.27101	1.90%
2	21.657	4.10012	2.40%
3	25.626	3.4734	2.40%
4	26.316	3.38384	2.90%
5	35.598	2.51994	3.20%
6	5.026	17.5687	3.70%
7	12.92	6.84629	3.90%
8	20.281	4.37506	4.00%
9	32.088	2.78718	4.10%
10	32.839	2.72511	5.30%
11	31.586	2.8303	5.50%
12	28.087	3.17443	6.00%
13	23.883	3.72289	6.20%
14	34.929	2.56671	6.20%
15	22.605	3.93032	7.00%
16	33.127	2.70204	7.00%
17	23.326	3.81049	8.20%
18	36.711	2.44609	8.70%
19	30.615	2.91781	11.10%
20	30.762	2.90417	11.10%
21	37.966	2.36805	11.20%
22	26.763	3.32844	14.20%
23	9.683	9.1272	16.80%

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

24	13.922	6.35612	18.00%
25	22.187	4.00345	18.40%
26	19.938	4.44972	21.10%
27	15.807	5.60214	23.30%
28	28.81	3.09636	25.70%
29	24.318	3.65721	26.90%
30	14.935	5.92706	28.30%
31	24.739	3.59598	38.10%
32	19.512	4.54571	38.60%
33	18.395	4.81919	53.30%
34	6.551	13.4819	56.80%
35	12.123	7.29477	100.00%

10

【0110】

20

いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 C は、図 3 B に示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定（DSC）パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 C は、図 3 C に示されるものと実質的に同様の熱重量分析（TGA）パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I - 1 の形態 C は、これらの図のうちの 2 つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

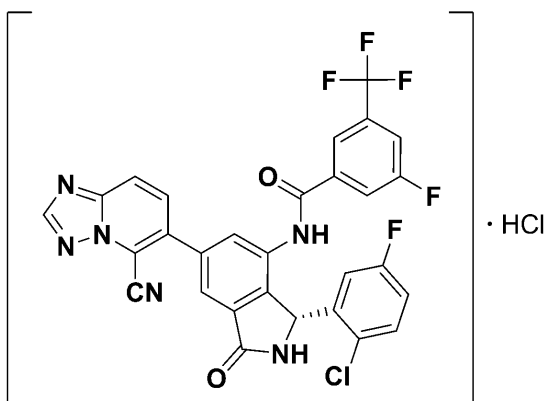
【0111】

化合物 I - 2

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、化合物 I - 2、

【化 1 2】

30



40

I - 2、

またはその溶媒和物である。

【0112】

いくつかの実施形態では、化合物 I - 2 は、無水固体である。

【0113】

いくつかの実施形態では、化合物 I - 2 は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 I - 2 は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物 I - 2 は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

50

【0114】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物I-2を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物I-2の異なる形態、残留溶媒、または化合物I-2の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0115】

いくつかの実施形態では、化合物I-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物I-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約0.40重量%以下、約0.35重量%以下、約0.3重量%以下、約0.25重量%以下、約0.2重量%以下、約0.15重量%以下、約0.10重量%以下、または約0.05重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

10

【0116】

いくつかの実施形態では、化合物I-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物I-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

20

【0117】

化合物I-2について示された構造は、化合物I-2の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

30

【0118】

ある特定の実施形態では、化合物I-2は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物I-2は、非結晶質化合物I-2を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物I-2を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物I-2を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物I-2が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物I-2が存在する。

40

【0119】

化合物I-2は、さまざまな固形で存在し得ることが見出される。例示的なそのような形態は、本明細書に記載の多形体を含む。

【0120】

いくつかの実施形態では、化合物I-2の固体結晶形態は、形態Aである。いくつかの実施形態では、化合物I-2の形態Aは、図27Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。

【0121】

いくつかの実施形態では、化合物I-2の形態Aは、図27Bに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定(DSC)パターンを有する。いくつかの実施形態では、化

50

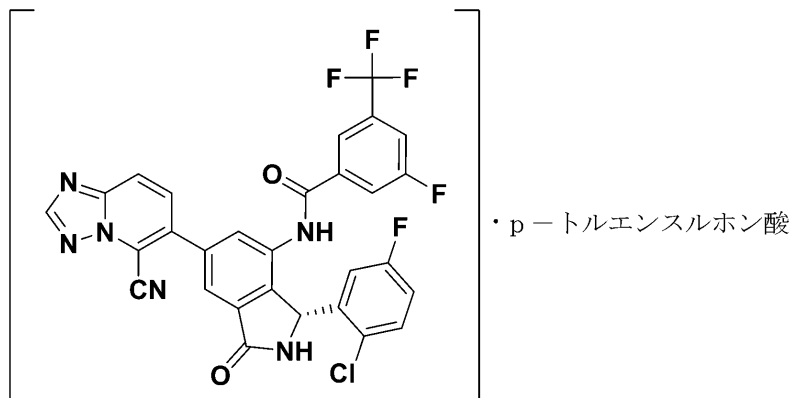
物 I-2 の形態 A は、図 27C に示されるものと実質的に同様の熱重量分析 (TGA) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I-2 の形態 A は、これらの図のうちの 2 つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

【0122】

化合物 I-3

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、化合物 I-3、

【化13】



10

I-3、

20

またはその溶媒和物である。

【0123】

いくつかの実施形態では、化合物 I-3 は、無水固体である。

【0124】

いくつかの実施形態では、化合物 I-3 は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 I-3 は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物 I-3 は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

【0125】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物 I-3 を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物 I-3 の異なる形態、残留溶媒、または化合物 I-3 の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

30

【0126】

いくつかの実施形態では、化合物 I-3、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物 I-3、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約 0.40 重量%以下、約 0.35 重量%以下、約 0.3 重量%以下、約 0.25 重量%以下、約 0.2 重量%以下、約 0.15 重量%以下、約 0.10 重量%以下、または約 0.05 重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

40

【0127】

いくつかの実施形態では、化合物 I-3、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物 I-3、その溶媒和物、またはその結晶形態は、

50

HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

【0128】

化合物I-3について示された構造は、化合物I-3の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

10

【0129】

ある特定の実施形態では、化合物I-3は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物I-3は、非結晶質化合物I-3を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物I-3を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物I-3を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物I-3が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物I-3が存在する。

【0130】

化合物I-3は、さまざまな固形で存在し得ることが見出される。例示的なそのような形態は、本明細書に記載の多形体を含む。

20

【0131】

いくつかの実施形態では、化合物I-3の固体結晶形態は、形態Aである。いくつかの実施形態では、化合物I-3の形態Aは、図30Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。

【0132】

いくつかの実施形態では、化合物I-3の形態Aは、図30Bに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定(DSC)パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-3の形態Aは、図30Cに示されるものと実質的に同様の熱重量分析(TGA)パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-3の形態Aは、これらの図のうちの2つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

30

【0133】

いくつかの実施形態では、化合物I-3の固体結晶形態は、形態Bである。いくつかの実施形態では、化合物I-3の形態Bは、図35Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-3の形態Bは、図35Bに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-3の形態Bは、図35Cに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-3の形態Bは、図35Dに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物I-3の形態Bは、これらの図のうちの2つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

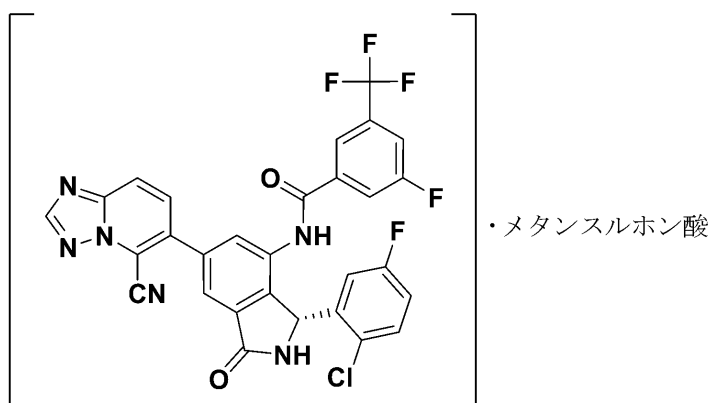
40

【0134】

化合物I-4

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、化合物I-4、

【化 1 4】



10

I-4、

またはその溶媒和物である。

【0135】

いくつかの実施形態では、化合物 I-4 は、無水固体である。

【0136】

いくつかの実施形態では、化合物 I-4 は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 I-4 は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物 I-4 は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

20

【0137】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物 I-4 を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物 I-4 の異なる形態、残留溶媒、または化合物 I-4 の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0138】

いくつかの実施形態では、化合物 I-4、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物 I-4、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約 0.40 重量%以下、約 0.35 重量%以下、約 0.3 重量%以下、約 0.25 重量%以下、約 0.2 重量%以下、約 0.15 重量%以下、約 0.10 重量%以下、または約 0.05 重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

30

【0139】

いくつかの実施形態では、化合物 I-4、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物 I-4、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約 0.4 以下、約 0.35 以下、約 0.3 以下、約 0.25 以下、約 0.2 以下、約 0.15 以下、約 0.10 以下、または約 0.05 以下の HPLC 面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載の HPLC法から選択される。

40

【0140】

50

化合物 I-4 について示された構造は、化合物 I-4 の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1 つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0141】

ある特定の実施形態では、化合物 I-4 は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 I-4 は、非結晶質化合物 I-4 を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物 I-4 を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物 I-4 を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の結晶質化合物 I-4 が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の結晶質化合物 I-4 が存在する。

10

【0142】

化合物 I-4 は、さまざまな固形で存在し得ることが見出される。例示的なそのような形態は、本明細書に記載の多形体を含む。

【0143】

いくつかの実施形態では、化合物 I-4 の固体結晶形態は、形態 A である。いくつかの実施形態では、化合物 I-4 の形態 A は、図 31A に示されるものと実質的に同様の X 線回折パターンを有する。

20

【0144】

いくつかの実施形態では、化合物 I-4 の形態 A は、図 31B に示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定 (DSC) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I-4 の形態 A は、図 31C に示されるものと実質的に同様の熱重量分析 (TGA) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I-4 の形態 A は、これらの図のうちの 2 つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

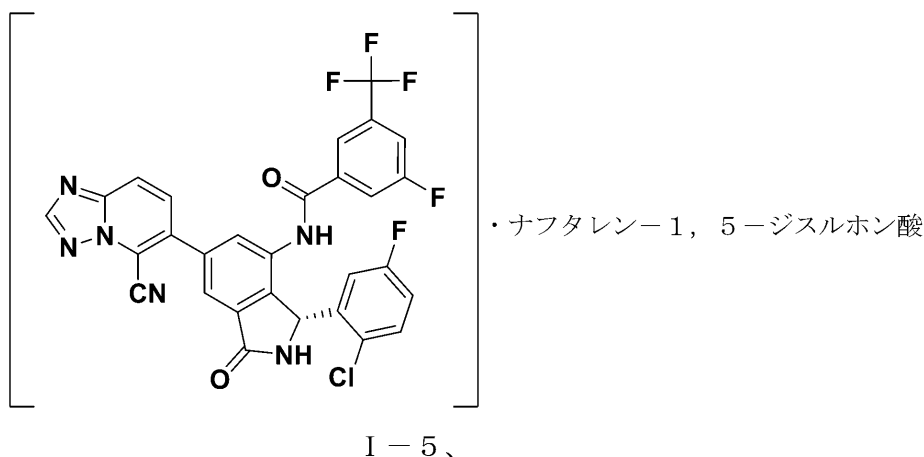
【0145】

化合物 I-5

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、化合物 I-5、

【化 15】

30



40

またはその溶媒和物である。

【0146】

いくつかの実施形態では、化合物 I-5 は、無水固体である。

【0147】

いくつかの実施形態では、化合物 I-5 は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 I-5 は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物 I-5 は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

50

【0148】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物Ⅰ-5を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物Ⅰ-5の異なる形態、残留溶媒、または化合物Ⅰ-5の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0149】

いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約0.40重量%以下、約0.35重量%以下、約0.3重量%以下、約0.25重量%以下、約0.2重量%以下、約0.15重量%以下、約0.10重量%以下、または約0.05重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

10

【0150】

いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

20

【0151】

化合物Ⅰ-5について示された構造は、化合物Ⅰ-5の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

30

【0152】

ある特定の実施形態では、化合物Ⅰ-5は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物Ⅰ-5は、非結晶質化合物Ⅰ-5を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物Ⅰ-5を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物Ⅰ-5を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物Ⅰ-5が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物Ⅰ-5が存在する。

40

【0153】

化合物Ⅰ-5は、さまざまな固形で存在し得ることが見出される。例示的なそのような形態は、本明細書に記載の多形体を含む。

【0154】

いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ-5の固体結晶形態は、形態Aである。いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ-5の形態Aは、図32Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。

【0155】

いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ-5の形態Aは、図32Bに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定(DSC)パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合

50

物 I-5 の形態 A は、図 3 2 C に示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定 (DSC) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I-5 の形態 A は、図 3 2 D に示されるものと実質的に同様の熱重量分析 (TGA) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I-5 の形態 A は、これらの図のうちの 2 つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

【0156】

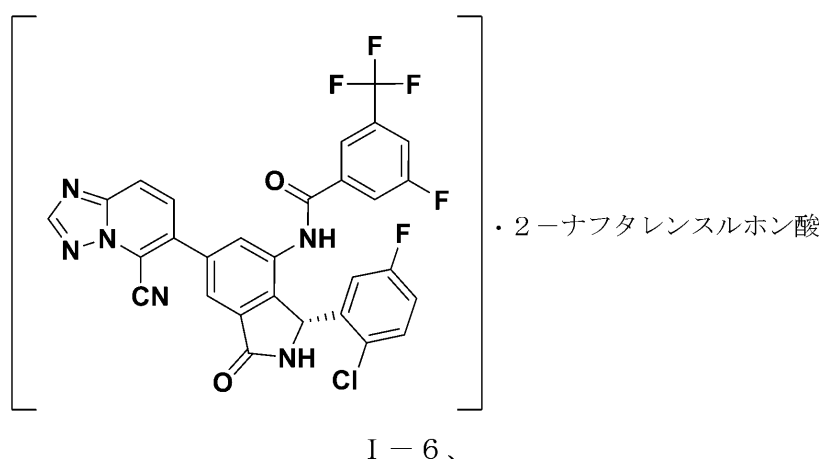
いくつかの実施形態では、化合物 I-5 の固体結晶形態は、形態 B である。いくつかの実施形態では、化合物 I-5 の形態 B は、図 3 3 に示されるものと実質的に同様の X 線回折パターンを有する。

【0157】

化合物 I-6

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、化合物 I-6、

【化 1 6】



またはその溶媒和物である。

【0158】

いくつかの実施形態では、化合物 I-6 は、無水固体である。

【0159】

いくつかの実施形態では、化合物 I-6 は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 I-6 は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物 I-6 は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

【0160】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物 I-6 を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物 I-6 の異なる形態、残留溶媒、または化合物 I-6 の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0161】

いくつかの実施形態では、化合物 I-6、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物 I-6、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約 0.40 重量%以下、約 0.35 重量%以下、約 0.3 重量%以下、約 0.25 重量%以下、約 0.2 重量%以下、約 0.15 重量%以下、約 0.10 重量%以下、または約 0.05 重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

【0162】

いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ－６、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ－６、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

10

【0163】

化合物Ⅰ－６について示された構造は、化合物Ⅰ－６の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0164】

ある特定の実施形態では、化合物Ⅰ－６は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物Ⅰ－６は、非結晶質化合物Ⅰ－６を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物Ⅰ－６を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物Ⅰ－６を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物Ⅰ－６が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物Ⅰ－６が存在する。

20

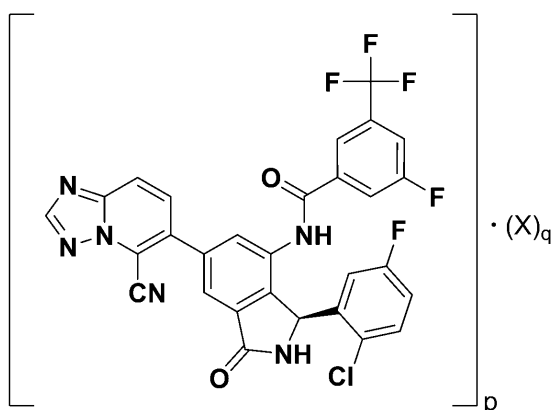
【0165】

式(ⅠⅠ)の化合物

いくつかの実施形態では、本明細書は、式(ⅠⅠ)の化合物、

【化17】

30



(ⅠⅠ)、

40

またはその溶媒和物を提供し、

式中、

p が 1、2、3、4、5、6、7、8、または 9 であり、

q が 0、0.5、1、1.5、2、2.5、または 3 であり、また

X が塩酸、 p -トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、または 2-ナフタレンスルホン酸である。

【0166】

「 X 」として示される酸部分と (S)-N-(3-(2-クロロ-5-フルオロフェニ

50

ル) - 6 - (5 - シアノー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) - 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドがイオン結合して式 (I I) の化合物を形成することは、当業者には理解されよう。q が 0 である場合、X は存在せず、式 (I I) の化合物が「遊離塩基」、すなわち「遊離型」として存在することを示すことも理解されよう。

【0167】

式 (I I) の化合物は、さまざまな物理的形態で存在することができると考えられる。例えば、式 (I I) の化合物は、溶液、懸濁液、または固形であり得る。ある特定の実施形態では、式 (I I) の化合物が固形である。式 (I I) の化合物が固形である場合、化合物は、非結晶質、結晶質、またはそれらの混合物であり得る。例示的な固形については、以下でより詳細に説明する。

10

【0168】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物が無水物である。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物が水和物の形態であり得る。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物が半水和物の形態であり得る。

【0169】

いくつかの実施形態では、p が 1 である。いくつかの実施形態では、p が 2 である。いくつかの実施形態では、p が 3 である。いくつかの実施形態では、p が 4 である。いくつかの実施形態では、p が 5 である。いくつかの実施形態では、p が 6 である。いくつかの実施形態では、p が 7 である。いくつかの実施形態では、p が 8 である。いくつかの実施形態では、p が 9 である。

20

【0170】

いくつかの実施形態では、q が 0 である。いくつかの実施形態では、q が 1 である。いくつかの実施形態では、q が 2 である。いくつかの実施形態では、q が 3 である。いくつかの実施形態では、q が 0.5 である。いくつかの実施形態では、q が 1.5 である。いくつかの実施形態では、q が 2.5 である。

【0171】

いくつかの実施形態では、X が塩酸である。いくつかの実施形態では、X が p - トルエンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、X がメタンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、X がナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸である。いくつかの実施形態では、X が 2 - ナフタレンスルホン酸である。

30

【0172】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物 (I I) を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物 (I I) の異なる形態、残留溶媒、または化合物 (I I) の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0173】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約 0.40 重量%以下、約 0.35 重量%以下、約 0.3 重量%以下、約 0.25 重量%以下、約 0.2 重量%以下、約 0.15 重量%以下、約 0.10 重量%以下、または約 0.05 重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

40

【0174】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約 95、95.

50

5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、式(II)の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

【0175】

式(II)の化合物について示された構造は、全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

10

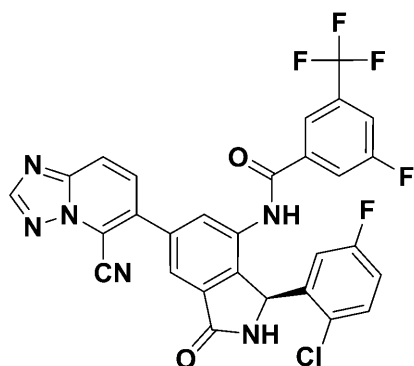
【0176】

化合物II-1

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、化合物II-1（これは、遊離塩基（または「遊離型」）である）、

【化18】

20



II-1

30

またはその溶媒和物である。

【0177】

いくつかの実施形態では、化合物(II-1)は、非結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物(II-1)は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物(II-1)は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

【0178】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物II-1を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物II-1の異なる形態、残留溶媒、または化合物II-1の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

40

【0179】

いくつかの実施形態では、化合物II-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物II-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約0.40重量%以下、約0.35重量%以下、約0.3重量%以下、約0.2

50

5重量%以下、約0.2重量%以下、約0.15重量%以下、約0.10重量%以下、または約0.05重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

【0180】

いくつかの実施形態では、化合物II-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物II-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

10

【0181】

化合物II-1について示された構造は、化合物II-1の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

20

【0182】

別の実施形態では、化合物（II-1）は、非結晶質化合物（II-1）を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物（II-1）を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物（II-1）を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物（II-1）が存在する。ある特定の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物（II-1）が存在する。

【0183】

化合物（II-1）は、さまざまな固形で存在し得ることが見出される。例示的なそのような形態は、本明細書に記載の多形体を含む。

30

【0184】

いくつかの実施形態では、化合物（II-1）の固体結晶形態は、形態Aである。いくつかの実施形態では、化合物（II-1）の形態Aは、図10に示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。

【0185】

いくつかの実施形態では、化合物（II-1）の固体結晶形態は、形態Bである。いくつかの実施形態では、化合物（II-1）の形態Bは、図11に示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。

【0186】

いくつかの実施形態では、化合物（II-1）の固体結晶形態は、形態Cである。いくつかの実施形態では、化合物（II-1）の形態Cは、図12に示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。

40

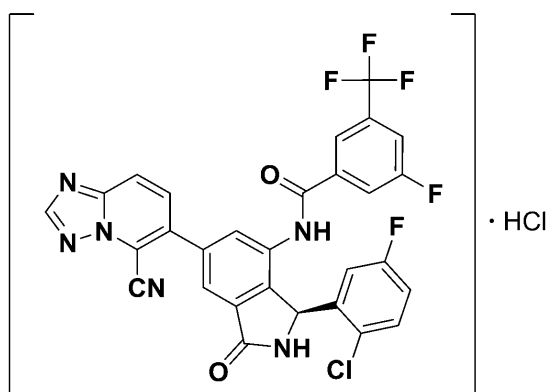
【0187】

化合物II-2

いくつかの実施形態では、式（II）の化合物は、化合物II-2、

50

【化 1 9】



II-2

10

またはその溶媒和物である。

【0188】

いくつかの実施形態では、化合物 II-2 は、無水固体である。

【0189】

いくつかの実施形態では、化合物 II-2 は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 II-2 は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物 II-2 は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

20

【0190】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物 II-2 を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物 II-2 の異なる形態、残留溶媒、または化合物 II-2 の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0191】

いくつかの実施形態では、化合物 II-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物 II-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約 0.40 重量%以下、約 0.35 重量%以下、約 0.3 重量%以下、約 0.25 重量%以下、約 0.2 重量%以下、約 0.15 重量%以下、約 0.10 重量%以下、または約 0.05 重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

30

【0192】

いくつかの実施形態では、化合物 II-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物 II-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約 0.4 以下、約 0.35 以下、約 0.3 以下、約 0.25 以下、約 0.2 以下、約 0.15 以下、約 0.10 以下、または約 0.05 以下の HPLC 面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載の HPLC法から選択される。

40

【0193】

50

化合物ⅠⅠ－２について示された構造は、化合物ⅠⅠ－２の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、１つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【０１９４】

ある特定の実施形態では、化合物ⅠⅠ－２は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠ－２は、非結晶質化合物ⅠⅠ－２を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物ⅠⅠ－２を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物ⅠⅠ－２を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約９５重量％の結晶質化合物ⅠⅠ－２が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約９９重量％の結晶質化合物ⅠⅠ－２が存在する。

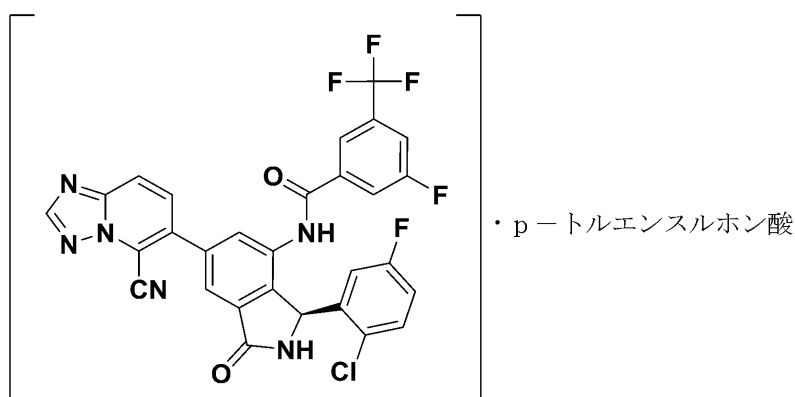
10

【０１９５】

化合物ⅠⅠ－３

いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠ）の化合物は、化合物ⅠⅠ－３、

【化２０】



20

ⅠⅠ－３

30

またはその溶媒和物である。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－３は、無水固体である。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－３は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠ－３は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－３は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物ⅠⅠ－３を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物ⅠⅠ－３の異なる形態、残留溶媒、または化合物ⅠⅠ－３の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

40

【０１９９】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－３、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８．０、９８．５、９９、９９．１、９９．２、９９．３、９９．４、９９．５、９９．６、９９．７、９９．８、９９．９重量％の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－３、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約０．４０重量％以下、約０．３５重量％以下、約０．３重量％以下、約０．２

50

5重量%以下、約0.2重量%以下、約0.15重量%以下、約0.10重量%以下、または約0.05重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

【0200】

いくつかの実施形態では、化合物II-3、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物II-3、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

10

【0201】

化合物II-3について示された構造は、化合物II-3の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

20

【0202】

ある特定の実施形態では、化合物II-3は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物II-3は、非結晶質化合物II-3を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物II-3を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物II-3を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物II-3が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物II-3が存在する。

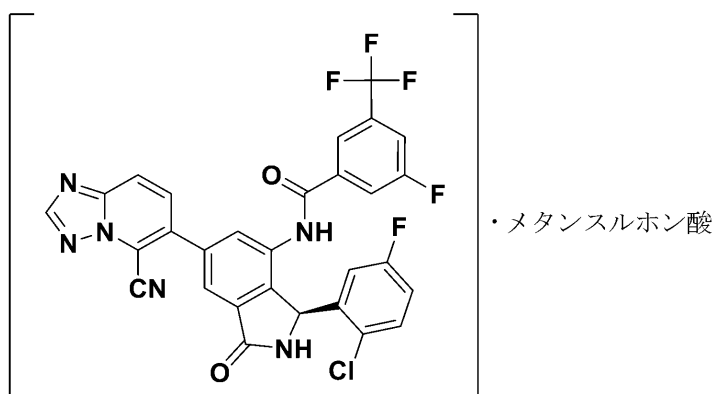
【0203】

化合物II-4

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、化合物II-4、

30

【化21】



40

II-4

またはその溶媒和物である。

【0204】

いくつかの実施形態では、化合物II-4は、無水固体である。

【0205】

いくつかの実施形態では、化合物II-4は、非結晶質固体である。別の実施形態では

50

、化合物ⅠⅠ－４は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－４は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物ⅠⅠ－４を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物ⅠⅠ－４の異なる形態、残留溶媒、または化合物ⅠⅠ－４の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－４、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８．０、９８．５、９９、９９．１、９９．２、９９．３、９９．４、９９．５、９９．６、９９．７、９９．８、９９．９重量％の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－４、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約０．４０重量％以下、約０．３５重量％以下、約０．３重量％以下、約０．２５重量％以下、約０．２重量％以下、約０．１５重量％以下、約０．１０重量％以下、または約０．０５重量％以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

10

【０２０８】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－４、その溶媒和物、またはその結晶形態は、ＨＰＬＣにより、ＨＰＬＣクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８．０、９８．５、９９、９９．１、９９．２、９９．３、９９．４、９９．５、９９．６、９９．７、９９．８、９９．９面積％の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－４、その溶媒和物、またはその結晶形態は、ＨＰＬＣクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約０．４以下、約０．３５以下、約０．３以下、約０．２５以下、約０．２以下、約０．１５以下、約０．１０以下、または約０．０５以下のＨＰＬＣ面積％で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、ＨＰＬＣ法は、本明細書の実施例に記載のＨＰＬＣ法から選択される。

20

【０２０９】

化合物ⅠⅠ－４について示された構造は、化合物ⅠⅠ－４の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、１つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

30

【０２１０】

ある特定の実施形態では、化合物ⅠⅠ－４は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠ－４は、非結晶質化合物ⅠⅠ－４を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物ⅠⅠ－４を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物ⅠⅠ－４を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約９５重量％の結晶質化合物ⅠⅠ－４が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約９９重量％の結晶質化合物ⅠⅠ－４が存在する。

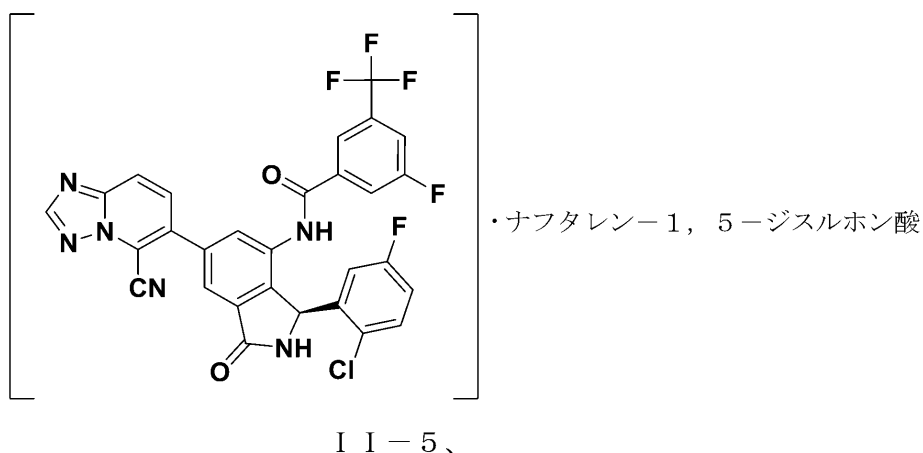
40

【０２１１】

化合物ⅠⅠ－５

いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠ）の化合物は、化合物ⅠⅠ－５、

【化 2 2】



10

またはその溶媒和物である。

【0 2 1 2】

いくつかの実施形態では、化合物 II-5 は、無水固体である。

【0 2 1 3】

いくつかの実施形態では、化合物 II-5 は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 II-5 は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物 II-5 は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

20

【0 2 1 4】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物 II-5 を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物 II-5 の異なる形態、残留溶媒、または化合物 II-5 の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0 2 1 5】

いくつかの実施形態では、化合物 II-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物 II-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約 0.40 重量%以下、約 0.35 重量%以下、約 0.3 重量%以下、約 0.25 重量%以下、約 0.2 重量%以下、約 0.15 重量%以下、約 0.10 重量%以下、または約 0.05 重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

30

【0 2 1 6】

いくつかの実施形態では、化合物 II-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物 II-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約 0.4 以下、約 0.35 以下、約 0.3 以下、約 0.25 以下、約 0.2 以下、約 0.15 以下、約 0.10 以下、または約 0.05 以下の HPLC 面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載の HPLC法から選択される。

40

【0 2 1 7】

50

化合物ⅠⅠ－５について示された構造は、化合物ⅠⅠ－５の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、１つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【０２１８】

ある特定の実施形態では、化合物ⅠⅠ－５は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠ－５は、非結晶質化合物ⅠⅠ－５を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物ⅠⅠ－５を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物ⅠⅠ－５を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約９５重量％の結晶質化合物ⅠⅠ－５が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約９９重量％の結晶質化合物ⅠⅠ－５が存在する。

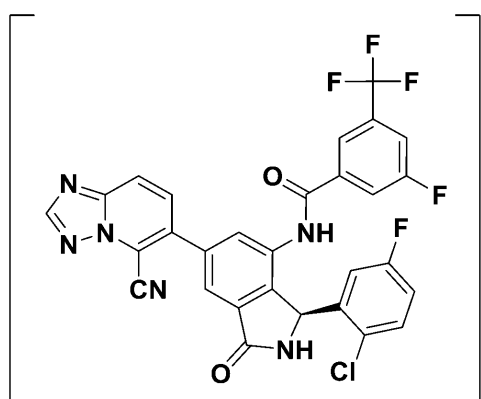
10

【０２１９】

化合物ⅠⅠ－６

いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠ）の化合物は、化合物ⅠⅠ－６、

【化２３】



・２－ナフタレンスルホン酸

20

ⅠⅠ－６

30

またはその溶媒和物である。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－６は、無水固体である。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－６は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠ－６は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－６は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物ⅠⅠ－６を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物ⅠⅠ－６の異なる形態、残留溶媒、または化合物ⅠⅠ－６の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

40

【０２２３】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－６、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８．０、９８．５、９９、９９．１、９９．２、９９．３、９９．４、９９．５、９９．６、９９．７、９９．８、９９．９重量％の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠ－６、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約０．４０重量％以下、約０．３５重量％以下、約０．３重量％以下、約０．２

50

5重量%以下、約0.2重量%以下、約0.15重量%以下、約0.10重量%以下、または約0.05重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

【0224】

いくつかの実施形態では、化合物II-6、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物II-6、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

10

【0225】

化合物II-6について示された構造は、化合物II-6の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

20

【0226】

ある特定の実施形態では、化合物II-6は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物II-6は、非結晶質化合物II-6を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物II-6を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物II-6を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物II-6が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物II-6が存在する。

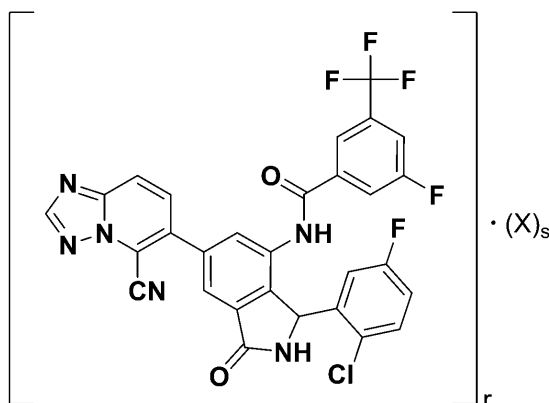
【0227】

式(III)の化合物

いくつかの実施形態では、本明細書は、式(III)の化合物、

30

【化24】



40

(III)、

またはその溶媒和物を提供し、

式中、

r が 1、2、3、4、5、6、7、8、または 9 であり、

s が 0、0.5、1、1.5、2、2.5、または 3 であり、また

X が塩酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスル

50

ホン酸、または2-ナフタレンスルホン酸である。

【0228】

「X」として示される酸部分とN-(3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-6-(5-シアノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドがイオン結合して式(III)の化合物を形成することは、当業者には理解されよう。nが0である場合、Xは存在せず、式(III)の化合物が「遊離塩基」、すなわち「遊離型」として存在することを示すことも理解されよう。

【0229】

式(III)の化合物は、さまざまな物理的形態で存在することができると考えられる。例えば、式(III)の化合物は、溶液、懸濁液、または固形であり得る。ある特定の実施形態では、式(III)の化合物が固形である。式(III)の化合物が固形である場合、化合物は、非結晶質、結晶質、またはそれらの混合物であり得る。例示的な固形については、以下でより詳細に説明する。

10

【0230】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物が無水物である。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物が水和物の形態であり得る。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物が半水和物の形態であり得る。

【0231】

いくつかの実施形態では、rが1である。いくつかの実施形態では、rが2である。いくつかの実施形態では、rが3である。いくつかの実施形態では、rが4である。いくつかの実施形態では、rが5である。いくつかの実施形態では、rが6である。いくつかの実施形態では、rが7である。いくつかの実施形態では、rが8である。いくつかの実施形態では、rが9である。

20

【0232】

いくつかの実施形態では、sが0である。いくつかの実施形態では、sが1である。いくつかの実施形態では、sが2である。いくつかの実施形態では、sが3である。いくつかの実施形態では、sが0.5である。いくつかの実施形態では、sが1.5である。いくつかの実施形態では、sが2.5である。

【0233】

いくつかの実施形態では、Xが塩酸である。いくつかの実施形態では、Xがp-トルエンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、Xがメタンスルホン酸である。いくつかの実施形態では、Xがナフタレン-1,5-ジスルホン酸である。いくつかの実施形態では、Xが2-ナフタレンスルホン酸である。

30

【0234】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物(III)を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物(III)の異なる形態、残留溶媒、または化合物(III)の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

40

【0235】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約0.40重量%以下、約0.35重量%以下、約0.3重量%以下、約0.25重量%以下、約0.2重量%以下、約0.15重量%以下、約0.10重量%以下、または約0.05重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される

50

。

【0236】

いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

10

【0237】

式（ⅠⅠⅠ）の化合物について示された構造は、全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

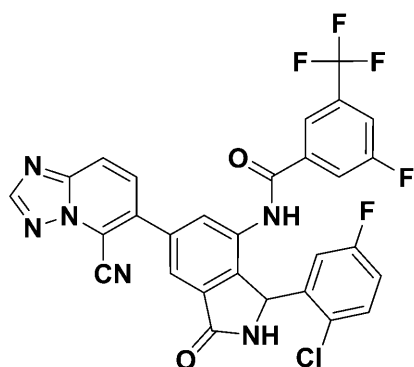
【0238】

化合物ⅠⅠⅠ-1

いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、化合物ⅠⅠⅠ-1（これは、遊離塩基（または「遊離型」）である）、

20

【化25】



30

ⅠⅠⅠ-1、

またはその溶媒和物である。

【0239】

いくつかの実施形態では、化合物（ⅠⅠⅠ-1）は、非結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物（ⅠⅠⅠ-1）は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物（ⅠⅠⅠ-1）は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

40

【0240】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物ⅠⅠⅠ-1を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物ⅠⅠⅠ-1の異なる形態、残留溶媒、または化合物ⅠⅠⅠ-1の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0241】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、

50

99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物III-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約0.40重量%以下、約0.35重量%以下、約0.3重量%以下、約0.25重量%以下、約0.2重量%以下、約0.15重量%以下、約0.10重量%以下、または約0.05重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

【0242】

いくつかの実施形態では、化合物III-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物III-1、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

10

【0243】

化合物III-1について示された構造は、化合物III-1の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

20

【0244】

別の実施形態では、化合物(III-1)は、非結晶質化合物(III-1)を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物(III-1)を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物(III-1)を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物(III-1)が存在する。ある特定の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物(III-1)が存在する。

30

【0245】

化合物(III-1)は、さまざまな固形で存在し得ることが見出される。例示的なそのような形態は、本明細書に記載の多形体を含む。

【0246】

いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の固体結晶形態は、形態Aである。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Aは、それぞれ約 18.4° 、約 12.0° 及び約 6.5° からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Aは、それぞれ約 18.4° 、約 12.0° 、約 6.5° 、約 22.1° 、約 19.9° 、約 13.9° 及び約 14.9° からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Aは、それぞれ約 18.4° 、約 12.0° 、約 6.5° 、約 22.1° 、約 19.9° 、約 13.9° 及び約 14.9° からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Aは、それぞれ約 18.4° 、約 12.0° 、約 6.5° 、約 22.1° 、約 19.9° 、約 13.9° 及び約 14.9° からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付

40

50

けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、それぞれ約18.4 2θ、約12.0 2θ、約6.5 2θ、約22.1 2θ、約19.9 2θ、約13.9 2θ及び約14.9 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、それぞれ約18.4 2θ、約12.0 2θ、約6.5 2θ、約22.1 2θ、約19.9 2θ、約13.9 2θ及び約14.9 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、約18.4 2θ、約12.0 2θ、約6.5 2θ、約22.1 2θ、約19.9 2θ、約13.9 2θ及び約14.9 2θでの特性ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、図4Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、それぞれ表3.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、それぞれ表3.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、それぞれ表3.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、それぞれ表3.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、それぞれ表3.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、それぞれ表3.1にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも7つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 3. 1 I I I - 1 の形態 A の X R P D ピークリスト (角度 2θ が ± 0.2 以内)。

インデックス	角度	d 値	相対強度
1	35.338	2.53791	1.50%
2	37.411	2.40188	4.00%
3	17.59	5.03807	4.60%
4	38.221	2.35287	5.00%
5	34.898	2.56886	5.10%
6	15.356	5.76543	6.10%
7	5	17.6598	6.60%
8	32.58	2.74614	6.80%
9	32.972	2.7144	7.30%
10	39.428	2.28353	7.30%
11	12.963	6.82386	7.80%
12	36.482	2.46091	8.10%
13	13.628	6.49225	8.40%
14	30.114	2.96521	8.50%
15	31.278	2.85742	8.70%
16	31.934	2.80025	10.60%
17	25.009	3.55771	11.30%
18	5.551	15.9081	12.10%
19	29.575	3.01805	12.50%
20	19.026	4.66089	13.50%
21	37.767	2.38006	14.80%
22	20.79	4.26924	16.10%
23	30.871	2.89423	17.70%
24	20.318	4.36717	17.90%

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

25	21.577	4.11521	18.00%
26	16.664	5.31564	19.20%
27	22.622	3.92749	19.90%
28	26.23	3.3948	21.00%
29	25.581	3.47943	21.80%
30	24.108	3.68853	22.80%
31	28.078	3.17541	24.20%
32	23.843	3.72902	24.80%
33	30.573	2.92177	25.30%
34	9.645	9.16234	25.40%
35	18.473	4.79908	30.30%
36	23.325	3.81066	33.10%
37	28.6	3.11867	33.50%
38	26.628	3.34491	34.10%
39	24.582	3.61846	35.60%
40	19.462	4.55743	39.10%
41	15.707	5.6374	41.70%
42	14.926	5.93049	48.60%
43	13.879	6.37538	54.10%
44	19.943	4.44849	56.00%
45	22.141	4.01164	57.30%
46	6.501	13.5857	57.70%
47	12.026	7.35361	96.00%
48	18.369	4.82596	100.00%

10

20

30

【0247】

いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、図4Bに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定（DSC）パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、図4Cに示されるものと実質的に同様の熱重量分析（TGA）パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Aは、これらの図のうちの2つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

40

【0248】

いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の固体結晶形態は、形態Bである。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Bは、それぞれ約23.6°、約10.2°及び約8.7°からなる群から選択される2°度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Bは、それぞれ約23.6°、約10.2°、約8.7°、約24.4°、約25.4°、約10.9°及び約21.2°からなる群から選択される2°度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Bは、それぞれ約23.6°、約10.2°、約8.7°

50

θ、約24.4 2θ、約25.4 2θ、約10.9 2θ及び約21.2 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、それぞれ約23.6 2θ、約10.2 2θ、約8.7 2θ、約24.4 2θ、約25.4 2θ、約10.9 2θ及び約21.2 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、それぞれ約23.6 2θ、約10.2 2θ、約8.7 2θ、約24.4 2θ、約25.4 2θ、約10.9 2θ及び約21.2 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、それぞれ約23.6 2θ、約10.2 2θ、約8.7 2θ、約24.4 2θ、約25.4 2θ、約10.9 2θ及び約21.2 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、約23.6 2θ、約10.2 2θ、約8.7 2θ、約24.4 2θ、約25.4 2θ、約10.9 2θ及び約21.2 2θでの特性ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、図5Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、それぞれ表3.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、それぞれ表3.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、それぞれ表3.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、それぞれ表3.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、それぞれ表3.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Bは、それぞれ表3.2にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも7つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 3. 2 I I I - 1 の形態 B の X R P D ピークリスト (角度 2θ が ± 0.2 以内)。

インデックス	角度	d 値	相対強度
1	19.626	4.51962	16.90%
2	7.393	11.9478	21.50%
3	20.413	4.34708	24.10%
4	11.141	7.93525	32.40%
5	18.837	4.70723	32.80%
6	17.494	5.06547	34.80%
7	25.858	3.44282	35.20%
8	28.159	3.16646	37.80%
9	16.528	5.35908	38.10%
10	21.227	4.1822	41.80%
11	10.895	8.11376	57.00%
12	25.383	3.50609	57.20%
13	24.423	3.64174	60.50%
14	8.743	10.1058	72.80%
15	10.207	8.65947	78.30%
16	23.604	3.76618	100.00%

【0249】

いくつかの実施形態では、化合物 (I I I - 1) の形態 B は、図 5 B に示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定 (D S C) パターンを有する。

【0250】

いくつかの実施形態では、化合物 (I I I - 1) の固体結晶形態は、形態 C である。いくつかの実施形態では、化合物 (I I I - 1) の形態 C は、それぞれ約 $12.0\ 2\theta$ 、約 $18.4\ 2\theta$ 及び約 $13.9\ 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 2 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 (I I I - 1) の形態 C は、それぞれ約 $12.0\ 2\theta$ 、約 $18.4\ 2\theta$ 、約 $13.9\ 2\theta$ 、約 $6.5\ 2\theta$ 、約 $24.1\ 2\theta$ 、約 $15.7\ 2\theta$ 及び約 $21.4\ 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 2 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 (I I I - 1) の形態 C は、それぞれ約 $12.0\ 2\theta$ 、約 $18.4\ 2\theta$ 、約 $13.9\ 2\theta$ 、約 $6.5\ 2\theta$ 、約 $24.1\ 2\theta$ 、約 $15.7\ 2\theta$ 及び約 $21.4\ 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 3 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 (I I I - 1) の形態 C は、それぞれ約 $12.0\ 2\theta$ 、約 $18.4\ 2\theta$ 、約 $13.9\ 2\theta$ 、約 $6.5\ 2\theta$ 、約 $24.1\ 2\theta$ 、約 $15.7\ 2\theta$ 及び約 $21.4\ 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 4 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 (I I I - 1) の形態 C は、それぞれ約 $12.0\ 2\theta$ 、約 $18.4\ 2\theta$ 、約 $13.9\ 2\theta$ 、約 $6.5\ 2\theta$ 、約 $24.1\ 2\theta$ 、約 $15.7\ 2\theta$ 及び約 $21.4\ 2\theta$ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 5 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物 (I I I - 1) の形態 C は、それぞれ約 $12.0\ 2\theta$ 、約

18.4 2θ、約13.9 2θ、約6.5 2θ、約24.1 2θ、約15.7 2θ及び約21.4 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Cは、約12.0 2θ、約18.4 2θ、約13.9 2θ、約6.5 2θ、約24.1 2θ、約15.7 2θ及び約21.4 2θでの特性ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Cは、図6Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Cは、それぞれ表3.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Cは、それぞれ表3.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Cは、それぞれ表3.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Cは、それぞれ表3.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Cは、それぞれ表3.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Cは、それぞれ表3.3にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも7つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 3. 3 I I I - 1 の形態 C の X R P D ピークリスト (角度 2θ が ± 0.2 以内)。

インデックス	角度	d 値	相対強度
1	17.638	5.02447	4.50%
2	4.99	17.6946	5.60%
3	32.605	2.74414	5.60%
4	35.249	2.54411	5.60%
5	25.29	3.51885	6.30%
6	31.715	2.81905	6.40%
7	3.702	23.8473	6.50%
8	13.14	6.73242	7.00%
9	23.023	3.85997	7.00%
10	36.208	2.4789	7.40%
11	19.041	4.65715	7.90%
12	36.46	2.46233	8.00%
13	12.567	7.03831	8.10%
14	3.434	25.7095	8.30%
15	30	2.97617	8.70%
16	25.596	3.47739	9.30%
17	33.052	2.70805	10.40%
18	29.63	3.01252	11.20%
19	30.853	2.89585	11.20%
20	12.955	6.82806	11.40%
21	31.268	2.85834	11.50%
22	37.739	2.38177	12.40%
23	31.885	2.80444	12.50%

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

24	16.941	5.2296	14.00%
25	28.099	3.17305	14.30%
26	11.035	8.01143	14.70%
27	30.586	2.92052	15.50%
28	19.306	4.59384	16.80%
29	20.472	4.33477	21.30%
30	23.331	3.80963	22.60%
31	21.561	4.11829	24.70%
32	23.827	3.73145	24.70%
33	26.62	3.34588	25.60%
34	26.212	3.39711	25.80%
35	11.376	7.77233	30.30%
36	9.653	9.15503	32.20%
37	20.308	4.36946	33.00%
38	19.918	4.45405	36.40%
39	28.6	3.11869	37.10%
40	22.106	4.01786	43.10%
41	24.562	3.62145	43.60%
42	19.446	4.56114	46.10%
43	14.92	5.93293	49.60%
44	21.384	4.15193	52.30%
45	15.696	5.64143	57.20%
46	24.075	3.69356	57.70%
47	6.494	13.5988	58.60%
48	13.878	6.37616	67.20%
49	18.369	4.82605	86.10%
50	12.02	7.35722	100.00%

10

20

30

40

50

【0251】

いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Cは、図6Bに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定（DSC）パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Cは、図6Cに示されるものと実質的に同様の熱重量分析（TGA）パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Cは、これらの図のうちの2つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

【0252】

いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の固体結晶形態は、形態Dである。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Dは、それぞれ約12.0°、約18.3°及び約6.5°からなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Dは、それぞれ約12.0°、約18.3°

2θ、約6.5 2θ、約19.4 2θ、約22.1 2θ、約15.7 2θ及び約26.6 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、それぞれ約12.0 2θ、約18.3 2θ、約6.5 2θ、約19.4 2θ、約22.1 2θ、約15.7 2θ及び約26.6 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、それぞれ約12.0 2θ、約18.3 2θ、約6.5 2θ、約19.4 2θ、約22.1 2θ、約15.7 2θ及び約26.6 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、それぞれ約12.0 2θ、約18.3 2θ、約6.5 2θ、約19.4 2θ、約22.1 2θ、約15.7 2θ及び約26.6 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、それぞれ約12.0 2θ、約18.3 2θ、約6.5 2θ、約19.4 2θ、約22.1 2θ、約15.7 2θ及び約26.6 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、約12.0 2θ、約18.3 2θ、約6.5 2θ、約19.4 2θ、約22.1 2θ、約15.7 2θ及び約26.6 2θでの特性ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、図7Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、それぞれ表3.4にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、それぞれ表3.4にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、それぞれ表3.4にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、それぞれ表3.4にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、それぞれ表3.4にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Dは、それぞれ表3.4にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも7つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 3. 4 I I I - 1 の形態 D の X R P D ピークリスト (角度 2θ が ± 0.2 以内)。

インデックス	角度	d 値	相対強度
1	34.902	2.56858	2.00%
2	29.513	3.02417	2.60%
3	32.695	2.73674	2.80%
4	35.469	2.52884	3.20%
5	35.469	2.52884	3.20%
6	27.974	3.18694	3.30%
7	36.106	2.48564	3.80%
8	39.455	2.28206	3.80%
9	27.679	3.22031	4.40%
10	31.342	2.8518	4.70%
11	36.547	2.45666	4.70%
12	26.177	3.4016	4.90%
13	12.953	6.82937	5.10%
14	33.021	2.71048	5.70%
15	23.113	3.84509	6.20%
16	23.09	3.8489	6.50%
17	4.885	18.0756	6.80%
18	31.871	2.80562	7.30%
19	37.757	2.38069	8.50%
20	22.606	3.93023	10.40%
21	19.828	4.47415	10.50%
22	25.528	3.48655	11.40%
23	20.202	4.39204	12.70%

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

24	13.548	6.5304	12.80%
25	21.535	4.12308	13.70%
26	23.788	3.73745	13.90%
27	30.589	2.92025	14.50%
28	24.169	3.67947	16.00%
29	14.845	5.96258	16.40%
30	18.995	4.66842	16.50%
31	13.838	6.3942	17.30%
32	9.604	9.20126	18.60%
33	14.568	6.07548	20.00%
34	28.656	3.11272	21.50%
35	12.394	7.13563	23.90%
36	6.699	13.185	24.30%
37	24.599	3.61603	24.90%
38	26.589	3.34973	25.50%
39	15.693	5.64229	26.00%
40	22.077	4.02306	29.70%
41	19.447	4.5609	41.30%
42	6.491	13.6064	65.10%
43	18.253	4.85635	66.00%
44	12.038	7.34586	100.00%

10

20

30

【0253】

いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Dは、図7Bに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定（DSC）パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Dは、図7Cに示されるものと実質的に同様の熱重量分析（TGA）パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Dは、これらの図のうちの2つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

【0254】

いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の固体結晶形態は、形態Eである。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Eは、それぞれ約20.8° 2θ、約22.2° 2θ及び約20.0° 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Eは、それぞれ約20.8° 2θ、約22.2° 2θ、約20.0° 2θ、約25.5° 2θ、約28.0° 2θ、約16.6° 2θ及び約25.0° 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Eは、それぞれ約20.8° 2θ、約22.2° 2θ、約20.0° 2θ、約25.5° 2θ、約28.0° 2θ、約16.6° 2θ及び約25.0° 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1

40

50

）の形態 E は、それぞれ約 20.8 2θ、約 22.2 2θ、約 20.0 2θ、約 25.5 2θ、約 28.0 2θ、約 16.6 2θ 及び約 25.0 2θ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 4 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態 E は、それぞれ約 20.8 2θ、約 22.2 2θ、約 20.0 2θ、約 25.5 2θ、約 28.0 2θ、約 16.6 2θ 及び約 25.0 2θ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 5 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態 E は、それぞれ約 20.8 2θ、約 22.2 2θ、約 20.0 2θ、約 25.5 2θ、約 28.0 2θ、約 16.6 2θ 及び約 25.0 2θ からなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 6 10 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態 E は、約 20.8 2θ、約 22.2 2θ、約 20.0 2θ、約 25.5 2θ、約 28.0 2θ、約 16.6 2θ 及び約 25.0 2θ での特性ピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態 E は、図 8 に示されるものと実質的に同様の X 線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態 E は、それぞれ表 3.5 にリストされたピークからなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 2 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態 E は、それぞれ表 3.5 にリストされたピークからなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 3 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態 E は、それぞれ表 3.5 にリストされたピークからなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 4 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態 E は、それぞれ表 3.5 にリストされたピークからなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 5 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態 E は、それぞれ表 3.5 にリストされたピークからなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 6 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態 E は、それぞれ表 3.5 にリストされたピークからなる群から選択される 2θ 度での少なくとも 7 20 30 つの特性ピークを有する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ得る。

【表 8 - 1】

表 3. 5 I I I - 1 の形態 E の X R P D ピークリスト（角度 2θ が ± 0.2 以内）。

インデックス	角度	d 値	相対強度
1	30.954	2.88664	3.90%
2	11.042	8.0061	4.10%
3	31.88	2.80488	4.40%
4	35.67	2.51504	5.40%
5	21.473	4.13489	6.50%
6	36.84	2.43781	7.30%
7	33.979	2.63626	7.90%
8	37.834	2.37602	8.00%
9	34.861	2.57156	9.50%
10	39.293	2.29106	9.70%
11	29.518	3.02372	10.20%
12	9.934	8.89648	10.80%
13	19.319	4.59072	10.90%
14	33.349	2.68455	12.10%
15	29.132	3.06284	12.30%
16	20.296	4.37198	13.50%
17	13.084	6.76115	16.00%
18	28.282	3.15299	16.40%
19	8.27	10.6834	17.30%
20	32.337	2.76625	17.70%
21	30.547	2.92412	18.00%
22	14.94	5.92515	18.10%
23	26.94	3.30697	18.40%

10

20

30

40

50

50

【 0 2 5 5 】

いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の固体結晶形態は、形態Fである。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Fは、それぞれ約21.3°、約11.0°及び約11.3°からなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Fは、それぞれ約21.3°、約11.0°、約11.3°、約18.4°、約29.6°、約24.5°及び約20.3°からなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Fは、それぞれ約21.3°、約11.0°、約11.3°、約18.4°、約29.6°、約24.5°及び約20.3°からなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Fは、それぞれ約21.3°、約11.0°、約11.3°、約18.4°、約29.6°、約24.5°及び約20.3°からなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Fは、それぞれ約21.3°、約11.0°、約11.3°、約18.4°、約29.6°、約24.5°及び約20.3°からなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物（III-1）の形態Fは、それぞれ約21.3°

2θ、約11.0 2θ、約11.3 2θ、約18.4 2θ、約29.6 2θ、約24.5 2θ及び約20.3 2θからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Fは、約21.3 2θ、約11.0 2θ、約11.3 2θ、約18.4 2θ、約29.6 2θ、約24.5 2θ及び約20.3 2θでの特性ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Fは、図9Aに示されるものと実質的に同様のX線回折パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Fは、それぞれ表3.6にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも2つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Fは、それぞれ表3.6にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも3つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Fは、それぞれ表3.6にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも4つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Fは、それぞれ表3.6にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも5つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Fは、それぞれ表3.6にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも6つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、化合物(III-1)の形態Fは、それぞれ表3.6にリストされたピークからなる群から選択される2θ度での少なくとも7つの特性ピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられ得る。

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 3. 6 I I I - 1 の形態 F の X R P D ピークリスト (角度 2θ が ± 0.2 以内)。

インデックス	角度	d 値	相対強度
1	17.415	5.08832	1.40%
2	29.047	3.07166	1.50%
3	35.835	2.50382	1.60%
4	13.108	6.74859	1.80%
5	26.694	3.33688	2.40%
6	12.557	7.04354	2.80%
7	17.147	5.16712	2.80%
8	24.059	3.69606	2.80%
9	25.894	3.43801	2.90%
10	25.231	3.52684	3.20%
11	28.036	3.18005	3.40%
12	30.328	2.94475	4.10%
13	21.798	4.07399	4.80%
14	33.428	2.67839	4.80%
15	28.456	3.13412	5.20%
16	37.303	2.40862	5.90%
17	33.071	2.7065	6.10%
18	35.182	2.54877	6.10%
19	22.973	3.86818	6.60%
20	7.351	12.0166	6.90%
21	22.346	3.9753	7.50%
22	20.413	4.34708	7.60%
23	22.755	3.90471	8.00%
24	18.209	4.86798	8.30%

10

20

30

40

50

【表 9－2】

25	38.398	2.34243	8.50%
26	26.157	3.40413	10.60%
27	23.603	3.76632	11.30%
28	22.114	4.0164	13.90%
29	3.699	23.8651	14.80%
30	14.703	6.01997	14.80%
31	20.282	4.37486	16.40%
32	24.526	3.62671	17.70%
33	29.647	3.01082	26.10%
34	18.399	4.81808	31.30%
35	11.335	7.79984	31.70%
36	11.025	8.01881	54.50%
37	21.336	4.1611	100.00%

【0256】

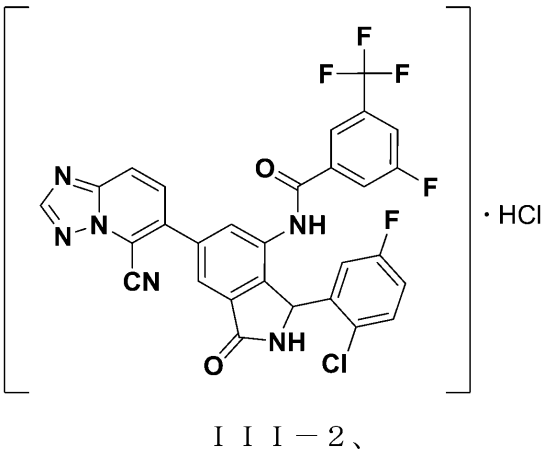
いくつかの実施形態では、化合物（III－1）の形態Fは、図9Bに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定（DSC）パターンを有する。

【0257】

化合物III－2

いくつかの実施形態では、式（III）の化合物は、化合物III－2、

【化26】



またはその溶媒和物である。

【0258】

いくつかの実施形態では、化合物III－2は、無水固体である。

【0259】

いくつかの実施形態では、化合物III－2は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物III－2は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物III－2は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

【0260】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物III－2

を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物ⅠⅠⅠ-2の異なる形態、残留溶媒、または化合物ⅠⅠⅠ-2の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0261】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約0.40重量%以下、約0.35重量%以下、約0.3重量%以下、約0.25重量%以下、約0.2重量%以下、約0.15重量%以下、約0.10重量%以下、または約0.05重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

10

【0262】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-2、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

20

【0263】

化合物ⅠⅠⅠ-2について示された構造は、化合物ⅠⅠⅠ-2の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

30

【0264】

ある特定の実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-2は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-2は、非結晶質化合物ⅠⅠⅠ-2を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物ⅠⅠⅠ-2を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物ⅠⅠⅠ-2を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物ⅠⅠⅠ-2が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物ⅠⅠⅠ-2が存在する。

【0265】

化合物ⅠⅠⅠ-2は、さまざまな固形で存在し得ることが見出される。例示的なそのような形態は、本明細書に記載の多形体を含む。

40

【0266】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-2の固体結晶形態は、形態Aである。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-2の形態Aは、図29Aに示されるものと実質的に同様のX線回折(XRPD)パターンを有する。

【0267】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-2の形態Aは、図29Bに示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定(DSC)パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-2の形態Aは、図29Cに示されるものと実質的に同様の熱重量分析(T

50

G A) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I I I - 2 の形態 A は、これらの図のうちの 2 つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

【0268】

いくつかの実施形態では、化合物 I I I - 2 の固体結晶形態は、形態 B である。いくつかの実施形態では、化合物 I I I - 2 の形態 B は、図 28 に示されるものと実質的に同様の X 線回折パターンを有する。

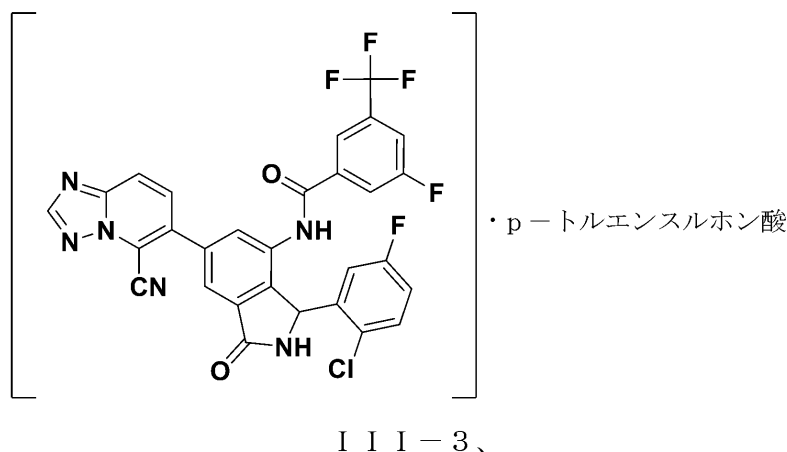
【0269】

化合物 I I I - 3

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物は、化合物 I I I - 3、

【化 27】

10



20

またはその溶媒和物である。

【0270】

いくつかの実施形態では、化合物 I I I - 3 は、無水固体である。

【0271】

いくつかの実施形態では、化合物 I I I - 3 は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 I I I - 3 は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物 I I I - 3 は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

30

【0272】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物 I I I - 3 を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物 I I I - 3 の異なる形態、残留溶媒、または化合物 I I I - 3 の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0273】

いくつかの実施形態では、化合物 I I I - 3、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物 I I I - 3、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約 0.40 重量%以下、約 0.35 重量%以下、約 0.3 重量%以下、約 0.25 重量%以下、約 0.2 重量%以下、約 0.15 重量%以下、約 0.10 重量%以下、または約 0.05 重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

40

【0274】

いくつかの実施形態では、化合物 I I I - 3、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLC により、HPLC クロマトグラムの総面積に対して少なくとも約 95、95.5

50

、 96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-3、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約0.4以下、約0.35以下、約0.3以下、約0.25以下、約0.2以下、約0.15以下、約0.10以下、または約0.05以下のHPLC面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC法は、本明細書の実施例に記載のHPLC法から選択される。

【0275】

化合物ⅠⅠⅠ-3について示された構造は、化合物ⅠⅠⅠ-3の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

10

【0276】

ある特定の実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-3は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-3は、非結晶質化合物ⅠⅠⅠ-3を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物ⅠⅠⅠ-3を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物ⅠⅠⅠ-3を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶質化合物ⅠⅠⅠ-3が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶質化合物ⅠⅠⅠ-3が存在する。

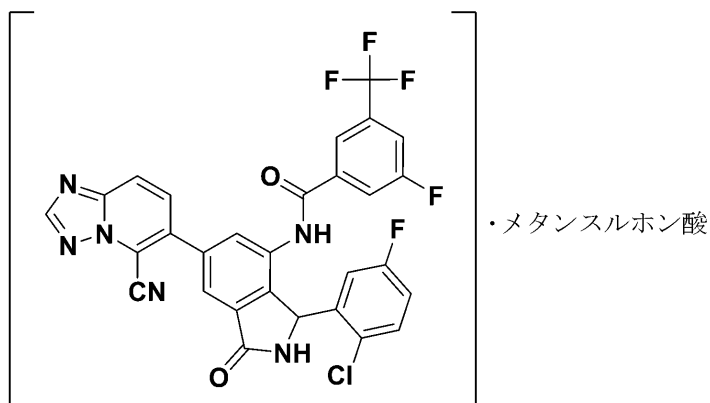
20

【0277】

化合物ⅠⅠⅠ-4

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、化合物ⅠⅠⅠ-4、

【化28】



30

ⅠⅠⅠ-4、

40

またはその溶媒和物である。

【0278】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-4は、無水固体である。

【0279】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-4は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-4は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ-4は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

【0280】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物ⅠⅠⅠ-4を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という

50

用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物ⅠⅠⅠ－４の異なる形態、残留溶媒、または化合物ⅠⅠⅠ－４の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－４、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８．０、９８．５、９９、９９．１、９９．２、９９．３、９９．４、９９．５、９９．６、９９．７、９９．８、９９．９重量％の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－４、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約０．４０重量％以下、約０．３５重量％以下、約０．３重量％以下、約０．２５重量％以下、約０．２重量％以下、約０．１５重量％以下、約０．１０重量％以下、または約０．０５重量％以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

10

【０２８２】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－４、その溶媒和物、またはその結晶形態は、ＨＰＬＣにより、ＨＰＬＣクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８．０、９８．５、９９、９９．１、９９．２、９９．３、９９．４、９９．５、９９．６、９９．７、９９．８、９９．９面積％の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－４、その溶媒和物、またはその結晶形態は、ＨＰＬＣクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約０．４以下、約０．３５以下、約０．３以下、約０．２５以下、約０．２以下、約０．１５以下、約０．１０以下、または約０．０５以下のＨＰＬＣ面積％で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、ＨＰＬＣ法は、本明細書の実施例に記載のＨＰＬＣ法から選択される。

20

【０２８３】

化合物ⅠⅠⅠ－４について示された構造は、化合物ⅠⅠⅠ－４の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、１つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

30

【０２８４】

ある特定の実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－４は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－４は、非結晶質化合物ⅠⅠⅠ－４を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物ⅠⅠⅠ－４を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物ⅠⅠⅠ－４を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約９５重量％の結晶質化合物ⅠⅠⅠ－４が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約９９重量％の結晶質化合物ⅠⅠⅠ－４が存在する。

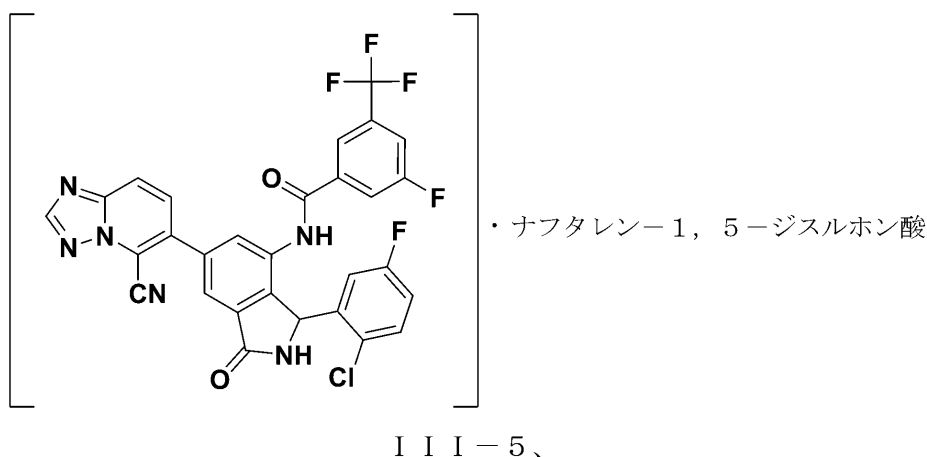
【０２８５】

化合物ⅠⅠⅠ－５

40

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物は、化合物ⅠⅠⅠ－５、

【化 2 9】



10

またはその溶媒和物である。

【0286】

いくつかの実施形態では、化合物 III-5 は、無水固体である。

【0287】

いくつかの実施形態では、化合物 III-5 は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 III-5 は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物 III-5 は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

20

【0288】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物 III-5 を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物 III-5 の異なる形態、残留溶媒、または化合物 III-5 の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

【0289】

いくつかの実施形態では、化合物 III-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 重量%の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物 III-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単一の不純物を約 0.40 重量%以下、約 0.35 重量%以下、約 0.3 重量%以下、約 0.25 重量%以下、約 0.2 重量%以下、約 0.15 重量%以下、約 0.10 重量%以下、または約 0.05 重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

30

【0290】

いくつかの実施形態では、化合物 III-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLC により、HPLC クロマトグラムの総面積に対して少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物 III-5、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLC クロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約 0.4 以下、約 0.35 以下、約 0.3 以下、約 0.25 以下、約 0.2 以下、約 0.15 以下、約 0.10 以下、または約 0.05 以下の HPLC 面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC 法は、本明細書の実施例に記載の HPLC 法から選択される。

40

【0291】

50

化合物ⅠⅠⅠ－５について示された構造は、化合物ⅠⅠⅠ－５の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、１つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【０２９２】

ある特定の実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－５は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－５は、非結晶質化合物ⅠⅠⅠ－５を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物ⅠⅠⅠ－５を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物ⅠⅠⅠ－５を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約９５重量％の結晶質化合物ⅠⅠⅠ－５が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約９９重量％の結晶質化合物ⅠⅠⅠ－５が存在する。

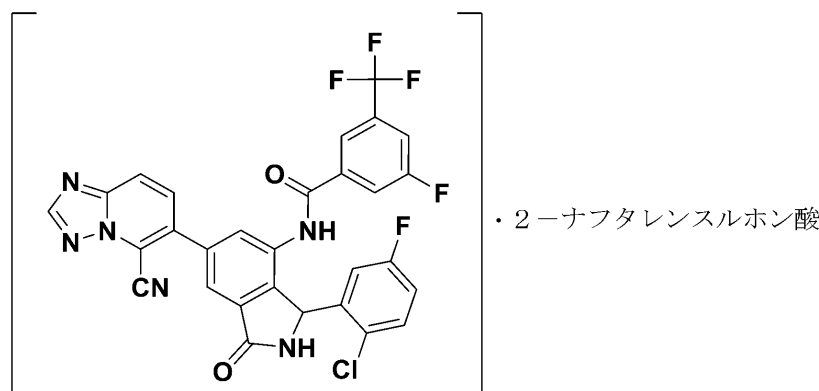
10

【０２９３】

化合物ⅠⅠⅠ－６

いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、化合物ⅠⅠⅠ－６、

【化３０】



20

ⅠⅠⅠ－６、

30

またはその溶媒和物である。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－６は、無水固体である。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－６は、非結晶質固体である。別の実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－６は、結晶質固体である。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－６は、非結晶質固形と結晶質固形の混合物である。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない形態の化合物ⅠⅠⅠ－６を提供する。本明細書において使用される場合、「不純物を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の異物を含まないことを意味する。このような異物は、化合物ⅠⅠⅠ－６の異なる形態、残留溶媒、または化合物ⅠⅠⅠ－６の調製及び／または単離から生じる可能性のある他の不純物を含み得る。

40

【０２９７】

いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－６、その溶媒和物、またはその結晶形態は、少なくとも約９５、９５．５、９６、９６．５、９７、９７．５、９８．０、９８．５、９９、９９．１、９９．２、９９．３、９９．４、９９．５、９９．６、９９．７、９９．８、９９．９重量％の量で存在し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、化合物ⅠⅠⅠ－６、その溶媒和物、またはその結晶形態は、任意の単

50

一の不純物を約 0.40 重量%以下、約 0.35 重量%以下、約 0.3 重量%以下、約 0.25 重量%以下、約 0.2 重量%以下、約 0.15 重量%以下、約 0.10 重量%以下、または約 0.05 重量%以下含有し、百分率は、組成物の総重量に基づいている。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。

【0298】

いくつかの実施形態では、化合物 III-6、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCにより、HPLCクロマトグラムの総面積に対して少なくとも約 95、95.5、96、96.5、97、97.5、98.0、98.5、99、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9 面積%の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物 III-6、その溶媒和物、またはその結晶形態は、HPLCクロマトグラムの総面積に対して、任意の単一の不純物を約 0.4 以下、約 0.35 以下、約 0.3 以下、約 0.25 以下、約 0.2 以下、約 0.15 以下、約 0.10 以下、または約 0.05 以下の HPLC 面積%で含有する。いくつかの実施形態では、不純物は、本明細書の実施例に記載のものから選択される。いくつかの実施形態では、HPLC 法は、本明細書の実施例に記載の HPLC 法から選択される。

10

【0299】

化合物 III-6 について示された構造は、化合物 III-6 の全ての互変異性型を含むことも意味する。さらに、本明細書に示される構造は、1 つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置換するか、炭素を ^{13}C または ^{14}C 富化炭素で置換することを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

20

【0300】

ある特定の実施形態では、化合物 III-6 は、結晶質固体である。別の実施形態では、化合物 III-6 は、非結晶質化合物 III-6 を実質的に含まない結晶質固体である。本明細書において使用される場合、「非結晶質化合物 III-6 を実質的に含まない」という用語は、化合物が有意な量の非結晶質化合物 III-6 を含まないことを意味する。ある特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の結晶質化合物 III-6 が存在する。本発明のさらに別の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の結晶質化合物 III-6 が存在する。

【0301】

化合物 III-6 は、さまざまな固形で存在し得ることが見出される。例示的なそのような形態は、本明細書に記載の多形体を含む。

30

【0302】

いくつかの実施形態では、化合物 III-6 の固体結晶形態は、形態 A である。いくつかの実施形態では、化合物 III-6 の形態 A は、図 34A に示されるものと実質的に同様の X 線回折パターンを有する。

【0303】

いくつかの実施形態では、化合物 III-6 の形態 A は、図 34B に示されるものと実質的に同様の示差走査熱量測定 (DSC) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 III-6 の形態 A は、図 34C に示されるものと実質的に同様の熱重量分析 (TGA) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 III-6 の形態 A は、これらの図のうちの 2 つ以上と実質的に同様のものによって同時に特徴付けられ得る。

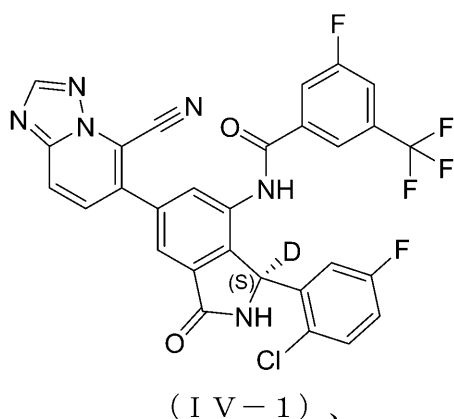
40

【0304】

式 (IV-1) 及び (IV-2) の化合物

いくつかの実施形態では、本明細書は、式 (IV-1) の化合物、

【化 3 1】



10

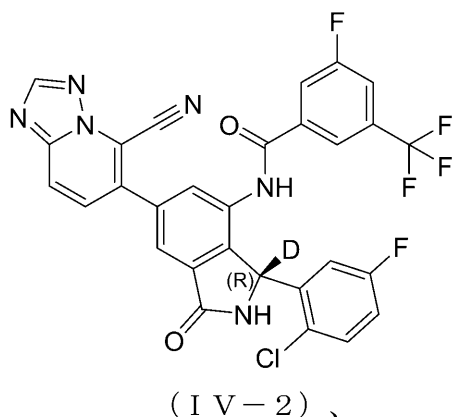
またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 3 0 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書は、式 (I V - 2) の化合物、

【化 3 2】

20



30

またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 3 0 6 】

組成物

本開示の別の態様は、薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、本開示は、1つ以上の薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの製剤は、経口、局所、頬側、眼、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）、直腸、膺、またはエアロゾル投与に適したものを含むが、どの場合においても最適な投与形態は、治療される症状の程度と重症度、及び使用される特定の化合物の性質によって異なる。例えば、開示された組成物は、単位用量として製剤化され得、及び／または経口、皮下または静脈内投与用に製剤化され得る。

40

【 0 3 0 7 】

本開示の例示的な医薬組成物は、例えば、本開示の化合物の1つ以上を活性成分として含有する固体、半固体、液体の製剤として、外用、腸内又は非腸内用途に適した有機又は無機の担体又は賦形剤との混合物として使用することができる。活性成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、座薬、溶液、乳濁液、懸濁液、及び使用に適した他の任意の形態のための通常の高非毒性の薬学的に許容される担体と配合され得る。活性目的化合物は、疾患の過程または病気に対して所望の効果をもたらすのに十分な量で医薬組成物中に含まれる。

50

【0308】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される組成物は、開示された化合物及び／またはその薬学的に許容される塩を、約0.01～約2.0重量%、例えば0.01～約1重量%または約0.05～約0.5重量%の範囲の濃度で含有することができる。組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、またはカプセルなどとして製剤化され得る。医薬組成物は、水溶液として調製することができ、保存剤、緩衝剤、等張化剤、酸化防止剤、安定剤、粘度調整成分などの追加の成分を含有することができる。

【0309】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主な活性成分は、医薬担体、例えばコーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ニカルシウムまたはガムなどの従来の錠剤化成分、及び他の医薬希釈剤（例えば、水）と混合して、本開示の化合物またはその非毒性の薬学的に許容される塩の均一な混合物を含む固体の予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質であると呼ぶ場合、組成物が錠剤、丸薬、カプセルなどの同様に有効な単位剤形に容易に細分できるように、活性成分が組成物全体に均一に分散していることを意味する。

【0310】

薬学的に許容される担体は、当業者に周知であり、例えばアジュバント、希釈剤、賦形剤、充填剤、潤滑剤及びビヒクルを含む。いくつかの実施形態では、担体は、希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルである。いくつかの実施形態では、担体は、希釈剤、アジュバント、または賦形剤である。いくつかの実施形態では、担体は、希釈剤またはアジュバントである。いくつかの実施形態では、担体は、賦形剤である。多くの場合、薬学的に許容される担体は、活性化合物に対して化学的に不活性であり、使用条件下では無毒である。薬学的に許容される担体の例は、例えば、水または生理食塩水、ポリエチレングリコールなどのポリマー、炭水化物及びその誘導体、油、脂肪酸、またはアルコールを含み得る。医薬担体としての油の非限定的な例は、石油、動物、植物または合成起源の油、例えば落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油などを含む。医薬担体はまた、生理食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイダルシリカ、尿素などであり得る。さらに、補助剤、安定剤、増粘剤、潤滑剤、着色剤を使用することができる。適切な医薬担体の他の例は、例えば、Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. (Allen, Lloyd V., Jr. ed., Pharmaceutical Press (2012)); Modern Pharmaceuticals, 5th Ed. (Alexander T. Florence, Juergen Siepmann, CRC Press (2009)); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th Ed. (Rowe, Raymond C.; Sheskey, Paul J.; Cook, Walter G.; Fenton, Marian E. eds., Pharmaceutical Press (2012)) (それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる)に記載される。

【0311】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、インビボでの投与に適した生物学的に適合する形態で対象に投与するための医薬組成物に製剤化される。別の態様によれば、本開示は、開示された化合物を薬学的に許容される希釈剤及び／または担体と混合して含む医薬組成物を提供する。薬学的に許容される担体は、組成物の他の成分と適合し、そのレシピエントにとって有害ではないという意味で「許容される」。本明細書で使用される薬学的に許容される担体は、医薬製剤の材料として使用され、鎮痛剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、希釈剤、乳化剤、賦形剤、増量剤、流動促進剤、可溶化剤、安定剤、懸濁化剤、等張化剤、ビヒクル及び増粘剤として組み込まれる様々な有機または無機材料から選択することができる。抗酸化剤、芳香剤、着色剤、風味改善剤、保存剤、甘味剤などの医薬添加物も追加することができる。許容される医薬担体の例は、とりわけ、カルボキシメチルセル

ロース、結晶セルロース、グリセリン、アラビアゴム、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、散剤、生理食塩水、アルギン酸ナトリウム、スクロース、デンプン、タルク及び水を含む。いくつかの実施形態では、「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府または州政府の規制当局によって承認されているか、動物、特にヒトでの使用が米国薬局方またはその他の一般に認められている薬局方に収載されていることを意味する。

【0312】

例えば洗剤などの界面活性剤も製剤中での使用に適している。界面活性剤の具体例は、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルとビニルピロリドンとのコポリマー、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、マンニトール、グリセロール、ソルビトール、もしくはソルビタンのポリオキシエチレン化エステル、レシチンもしくはカルボキシメチルセルロースナトリウム、またはメタクリレートなどのアクリル誘導体、ステアリン酸アルカリ、特にステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウムまたはアンモニウムなどのアニオン性界面活性剤、ステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸トリエタノールアミン、アルキル硫酸塩（特にラウリル硫酸ナトリウム及びセチル硫酸ナトリウム）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムもしくはジオクチルスルホコハク酸ナトリウム。または脂肪酸、特にココナッツ油由来のもの、式 $N^+R'R''R'''R''''Y$ の水溶性第4級アンモニウム塩などのカチオン性界面活性剤（式中、Rラジカルは、同一または異なって、ヒドロキシ化され得る炭化水素ラジカルであり、Y⁻は、強酸のアニオン、例えばハロゲン化物アニオン、硫酸アニオン及びスルホン酸アニオンである）、臭化セチルトリメチルアンモニウム（使用できるカチオン性界面活性剤の1つで、式 $N^+R'R''R'''$ のアミン塩（式中、Rラジカルは、同一または異なる、必要に応じてヒドロキシ化された炭化水素ラジカルである））、オクタデシルアミン塩酸塩（使用できるカチオン性界面活性剤の1つであり、非イオン性界面活性剤、例えば必要に応じてソルビタンのポリオキシエチレン化エステル、特にポリソルベート80、またはポリオキシエチレン化アルキルエーテルなど）、ステアリン酸ポリエチレングリコール、ヒマシ油のポリオキシエチレン化誘導体、ポリグリセロールエステル、ポリオキシエチレン化脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化脂肪酸もしくはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、ベタインの置換ラウリル化合物などの両性界面活性剤を含む。

【0313】

対象に投与される場合、開示された化合物及び薬学的に許容される担体は無菌であり得る。適切な医薬担体は、デンプン、ブドウ糖、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリン、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセリン、プロピレン、グリコール、ポリエチレングリコール300、水、エタノール、ポリソルベート20なども含み得る。本発明の組成物は、必要に応じて、少量の湿潤剤、乳化剤、またはpH緩衝剤を含有することもできる。

【0314】

本開示の医薬製剤は、製薬分野で周知の方法によって調製される。必要に応じて、1つ以上の補助成分（例えば、緩衝剤、香味料、界面活性剤など）も追加される。担体の選択は、化合物の溶解度及び化学的性質、選択された投与経路、及び標準的な製薬慣行によって決定される。

【0315】

さらに、本開示の化合物及び／または組成物は、経口投与、舌下または口腔投与を含む既知の手順によってヒトまたは動物対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物及び／または組成物は経口投与される。

【0316】

経口投与用の固形剤形（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒など）では、本組成物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの1つ以上の薬学的に許容される担体、及び／または（1）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニ

トール、及び／またはケイ酸などの充填剤または増量剤、(2)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／またはアカシアなどの結合剤、(3)グリセロールなどの保湿剤、(4)例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(5)パラフィンなどの溶解遅延剤、(6)第4級アンモニウム化合物等の吸収促進剤、(7)例えば、アセチルアルコールやモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、(8)カオリンやベントナイト粘土などの吸収剤、(9)例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、それらの混合物などの滑沢剤、(10)着色剤、のいずれかと混合される。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、組成物は、緩衝剤を含み得る。同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

10

【0317】

経口投与の場合、本開示の化合物の製剤は、カプセル、錠剤、散剤、顆粒などの剤形で、または懸濁液もしくは溶液として提供され得る。カプセル製剤はゼラチン、ソフトゲル、または固体であり得る。錠剤及びカプセル製剤は、それぞれ当技術分野で周知の1つ以上のアジュバント、結合剤、希釈剤、崩壊剤、賦形剤、充填剤、または滑沢剤をさらに含有することができる。そのような例は、ラクトースもしくはスクロースなどの炭水化物、無水第二リン酸カルシウム、コーンスターチ、マンニトール、キシリトール、セルロースもしくはその誘導体、微晶質セルロース、ゼラチン、ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、タルク、デンプングリコール酸ナトリウム、アカシア、香味料、保存剤、緩衝剤、崩壊剤及び着色剤を含む。経口投与される組成物は、薬学的に味の良い製剤を提供するために、例えばフルクトース、アスパルテムまたはサッカリンなどの甘味剤、ペパーミント、ウィンターグリーン油もしくはチェリーなどの香味料、着色剤、防腐剤などの1つ以上の任意の薬剤を含み得る。

20

【0318】

錠剤は、圧縮または成形によって、必要に応じて1つ以上の補助成分と共に、作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤(例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、界面活性剤、または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を適切な機械で成形することによって作製され得る。錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル、丸薬、顆粒などの他の固形剤形は、必要に応じて、腸溶性コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて刻み目を入れたり、調製したりすることができる。

30

【0319】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはこれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに散剤を含む。経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを含む。対象組成物に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、シクロデキストリン、ならびにそれらの混合物などの可溶化剤及び乳化剤を含有し得る。

40

【0320】

懸濁液は、対象組成物に加えて、懸濁剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微晶質セルロース、メタ

50

水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、ならびにそれらの混合物を含有し得る。

【0321】

直腸または腔内投与用の製剤は、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、またはサリチル酸塩を含む1つ以上の適切な非刺激性賦形剤または担体と対象組成物を混合することによって作成することができ、また室温で固体であるが、体温では液体であり、したがって、体腔で融解して活性剤を放出する坐剤として提供することができる。

【0322】

対象組成物の経皮投与用の剤形は、散剤、スプレー、軟膏、パスタ剤、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤を含む。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされる任意の防腐剤、緩衝剤、または噴射剤と混合することができる。

10

【0323】

軟膏、パスタ剤、クリーム及びゲルは、対象組成物に加えて、賦形剤、例えば動物性と植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含有し得る。

【0324】

散剤及びスプレーは、対象組成物に加えて、賦形剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含み得る。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素やブタンやプロパンなどの揮発性非置換炭化水素などの通常の噴射剤をさらに含み得る。

20

【0325】

本開示の組成物及び化合物は、あるいはエアロゾルによって投与することもできる。これは、化合物を含む水性エアロゾル、リポソーム製剤、または固体粒子を調製することによって達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴射剤）懸濁液を使用することもできる。超音波ネブライザーは、対象組成物に含まれる化合物の分解をもたらす可能性のある薬剤のせん断への曝露を最小限に抑えるため、使用することができる。通常、水性エアロゾルは、従来の薬学的に許容される担体及び安定剤とともに対象組成物の水溶液または懸濁液を製剤化することによって作製される。担体及び安定剤は、特定の対象組成物の要件によって異なるが、通常、非イオン性界面活性剤（ツイーン、プルロニック（登録商標）、またはポリエチレングリコール）、血清アルブミンなどの無毒タンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝液、塩、糖または糖アルコールを含む。エアロゾルは、一般に等張溶液から調製される。

30

【0326】

非経口投与に適した本開示の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される滅菌等張水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくは乳濁液、または使用直前に滅菌注射用溶液もしくは分散液に再構成できる滅菌粉末と組み合わせた対象組成物を含み、これは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を対象とするレシピエントの血液と等張にする溶質、あるいは懸濁剤もしくは増粘剤を含有し得る。

40

【0327】

本開示の医薬組成物に使用され得る適切な水性及び非水性担体の例は、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、オレイン酸エチル及びシクロデキストリンなどの注射可能な有機エステルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散液の場合は必要な粒径の維持により、及び、界面活性剤の使用により、維持することができる。例えば、本明細書で提供される結晶形態は、特定の粒径を得るために粉碎されてもよく、少なくともいくつかの実施形態では、そのような結晶形態は粉碎しても実質的に安定したままであり得る。

50

【0328】

例えば、本明細書では、開示された結晶形態の懸濁液を含む、皮下投与に適した組成物が提供される。皮下投与は、通常医師の診察が必要であり、痛みや侵襲性がより高い静脈内投与よりも有利である可能性がある。結晶質化合物の典型的な用量は、患者に投与される場合、約1mg～約8mgの化合物であり得る。一実施形態では、本明細書に開示されるのは、例えば結晶形態を賦形剤及び／または溶媒と混合することによって、開示された結晶形態から形成される薬学的に許容される組成物である。

【0329】

一実施形態では、本明細書で提供される組成物は、毎日、1日1回以上、隔日、3日または4日ごと、毎週、2週間ごと、3週間ごと、または4週間ごとに投与される、対象体重の約0.001mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約50mg/kg、約0.1mg/kg～約40mg/kg、約0.5mg/kg～約30mg/kg、約0.001mg/kg～約4mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、約1mg/kg～約25mg/kgを送達するのに十分な用量レベルでの皮下投与に適した開示された結晶形を含む。ある特定の実施形態では、所望の用量は、複数回の投与（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回の投与）を使用して送達される。ある特定の実施形態では、投与は週に1回、2回、または3回行うことができる。

10

【0330】

治療は、必要に応じて長期間または短期間継続することができる。組成物は、例えば、1日あたり1回から4回以上の投与計画で投与され得る。適切な治療期間は、例えば、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約1年、または無期限であり得る。治療期間は、所望の結果、例えば減量目標が達成されたときに終了することができる。治療計画は、体重減少をもたらすのに十分な用量が投与される補正段階を含むことができ、その後、例えば体重増加に十分なより低い用量が投与される維持段階が続くことができる。適切な維持用量は、本明細書に提供される用量範囲の下限に見出される可能性が高いが、補正用量及び維持用量は、本明細書の開示に基づいて、当業者であれば過度の実験を行うことなく、個々の対象に対して容易に確立することができる。維持用量は、食事及び運動、バイパス手術またはバンディング手術などの肥満治療処置、または他の薬理学的薬剤を使用する治療を含む他の手段によって体重が以前に制御されている対象の体重を維持するために使用することができる。

20

30

【0331】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物I、II、もしくはIIIの結晶形態、またはその溶媒和物を含む医薬組成物が本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の、例えば、形態A、形態B、もしくは形態Cを含む化合物I-1の結晶形態、またはその溶媒和物を含む医薬組成物が本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の、例えば、形態A、形態B、形態C、形態D、形態E、もしくは形態Fを含む化合物II-1の結晶形態、またはその溶媒和物を含む医薬組成物が本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の式IV-1もしくはIV-2の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、本明細書に記載の1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。

40

【0332】

キット

一実施形態では、想定される疾患または障害を治療または緩和するためのキットが提供される。例えば、開示されたキットは、第1容器内に配置された、開示された結晶質化合物、例えば式(I)の化合物の結晶形態を含む。いくつかの実施形態では、キットは、第2容器に配置された薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得る。このような考えられるキットは、結晶形態からの患者に投与するのに適した医薬組成物の調製を説明する説明書を含み得る。例えば、説明書には、賦形剤と本明細書に開示された結晶質化合物を混合することによる患者投与用の薬学的に許容される形態の調製が記載され得る。開示されたキ

50

ットは、得られた組成物を患者に投与する方法を説明する説明書をさらに含み得る。

【0333】

一実施形態では、想定される疾患または障害を治療または緩和するためのキットが提供される。例えば、開示されたキットは、第1容器内に配置された、本明細書に記載の化合物を含む。いくつかの実施形態では、キットは、第2容器に配置された薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得る。このような考えられるキットには、開示された化合物からの患者に投与するのに適した医薬組成物の調製を説明する説明書が含まれ得る。例えば、説明書には、賦形剤と本明細書に開示された化合物を混合することによる患者投与用の薬学的に許容される形態の調製が記載され得る。開示されたキットは、得られた組成物を患者に投与する方法を説明する説明書をさらに含み得る。

10

【0334】

プロセス

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の開示された結晶形態を調製するためのプロセスが本明細書で企図されており、該プロセスは、a)式(I)の化合物の溶液を調製することと、b)式(I)の化合物の固体結晶形態が溶液から沈殿するように温度を調整することと、c)固体結晶形態を単離することとを含む。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の溶液を調製するステップは、化合物I-1の溶液を酸Xの溶液と混合するステップを含み、Xは、本明細書の実施形態において定義及び記載されているとおりである。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の溶液は、メタノール、エタノール、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトニトリル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンジルアルコール、2-MeTHF、IPA及びMTEから選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の溶液は、本明細書の実施例に記載のものから選択される溶媒を含む。

20

【0335】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物の開示された結晶形態を調製するためのプロセスが本明細書で企図されており、該プロセスは、a)式(II)の化合物の溶液を調製することと、b)式(II)の化合物の固体結晶形態が溶液から沈殿するように温度を調整することと、c)固体結晶形態を単離することとを含む。いくつかの実施形態では、式(II)の化合物の溶液を調製するステップは、化合物II-1の溶液を酸Xの溶液と混合するステップを含み、Xは、本明細書の実施形態において定義及び記載されているとおりである。いくつかの実施形態では、式(II)の化合物の溶液は、メタノール、エタノール、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトニトリル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンジルアルコール、2-MeTHF、IPA及びMTEから選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式(II)の化合物の溶液は、本明細書の実施例に記載のものから選択される溶媒を含む。

30

【0336】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物の開示された結晶形態を調製するためのプロセスが本明細書で企図されており、該プロセスは、a)式(III)の化合物の溶液を調製することと、b)式(III)の化合物の固体結晶形態が溶液から沈殿するように温度を調整することと、c)固体結晶形態を単離することとを含む。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物の溶液を調製するステップは、化合物III-1の溶液を酸Xの溶液と混合するステップを含み、Xは、本明細書の実施形態において定義及び記載されているとおりである。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物の溶液は、メタノール、エタノール、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトニトリル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンジルアルコール、2-MeTHF、IPA及びMTEから選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式(III)の化合物の溶液は、本明細書の実施例に記載のものから選択される溶媒を含む。

40

50

【0337】

いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、MeOH、EtOH、アセトン、IPAc、MTBE、アセトニトリル、EtOAc、IPA、THF、ヘプタン、1,4ジオキサン、DMF及び水から選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、アセトン／ヘプタン（1：2、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、アセトン／MTBE（1：4、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、THF／ヘプタン（2：3、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、酢酸エチル／ヘプタン（1：1、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、THF／MTBE（1：4、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、THF／ACN（2：1、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、EtOH／水（50：50、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、ACN／水（80：20、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、THF／水（85：15、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、アセトン／水（60：40、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、THF／ヘプタン（2：3、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、THF／MTBE（1：4、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、MeOH／MTBE（1：4、v／v）の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、または（III）の化合物の溶液は、DMF／アセトン水の溶媒を含む。

10

20

【0338】

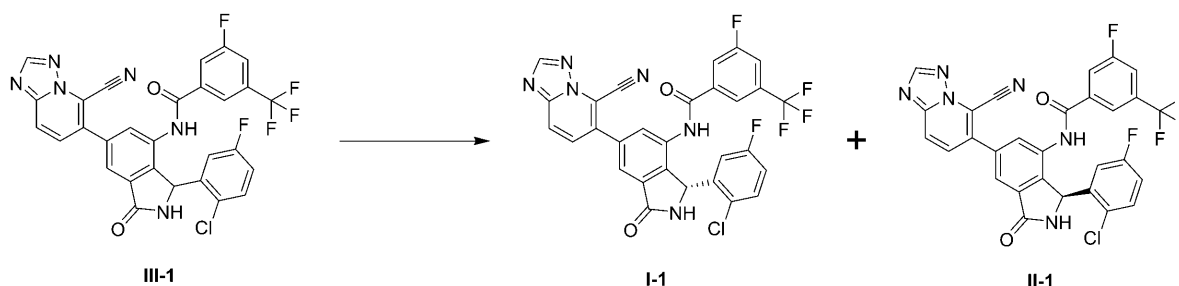
いくつかの実施形態では、溶液を加熱することは、溶液を約50℃に加熱することを含む。いくつかの実施形態では、温度を調整することは、溶液を約25℃に冷却することを含む。

30

【0339】

別の実施形態では、開示されたプロセスは、化合物III-1の鏡像異性体を分離する精製ステップをさらに含み、それによって化合物I-1を形成する。

【化33】



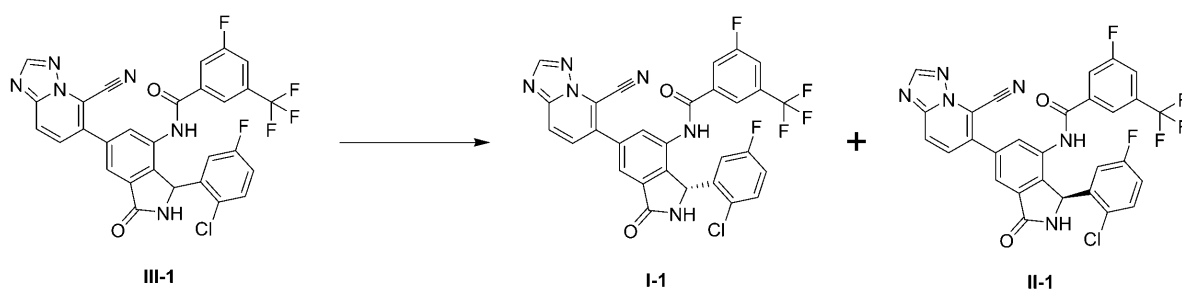
40

【0340】

別の実施形態では、開示されたプロセスは、例えば実施例1-Aに説明されるように、化合物III-1をSMB分離に供することによって化合物III-1の鏡像異性体を分離する精製ステップをさらに含み、それによって化合物I-1及びII-1を形成する。

50

【化 3 4】

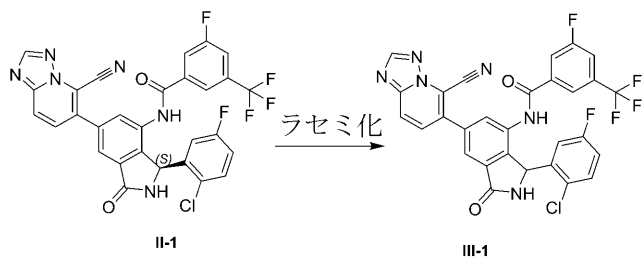


10

【0341】

別の実施形態では、開示されたプロセスは、II-1のラセミ化をさらに含み、それによってI-1とII-1（またはIII-1）の混合物を形成する。

【化 3 5】

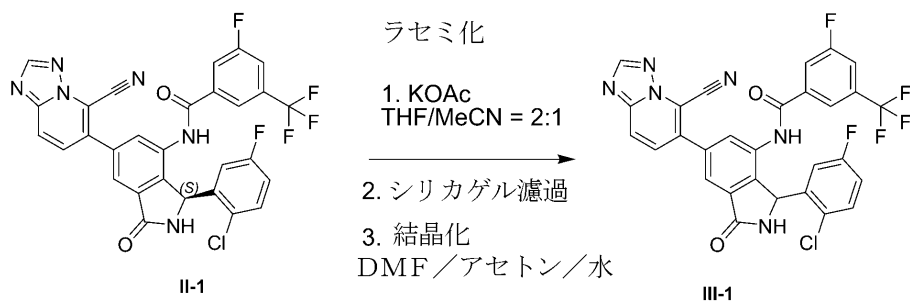


20

【0342】

別の実施形態では、開示されたプロセスは、化合物II-1のラセミ化をさらに含み、それによって化合物III-1（I-1とII-1の混合物）を形成し、

【化 3 6】



30

例えば、実施例 2 - A に説明するとおりである。

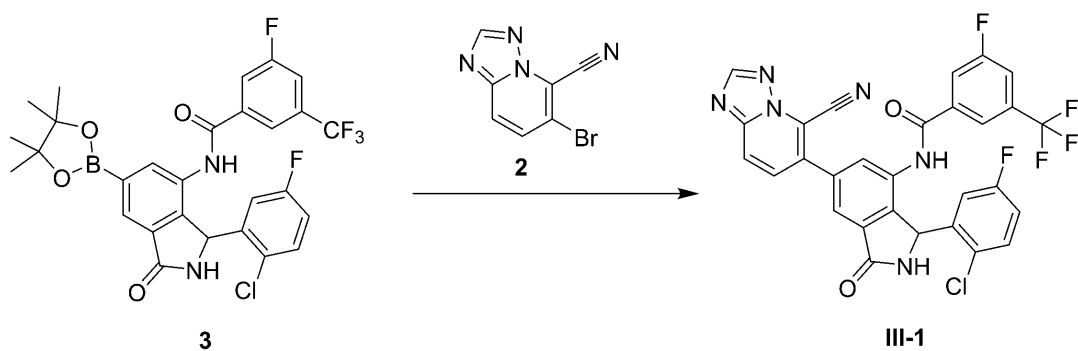
40

【0343】

別の実施形態では、開示されたプロセスは、化合物 2 を化合物 3 とカップリングさせるステップをさらに含み、それによって化合物III-1を形成する。

50

【化 3 7】

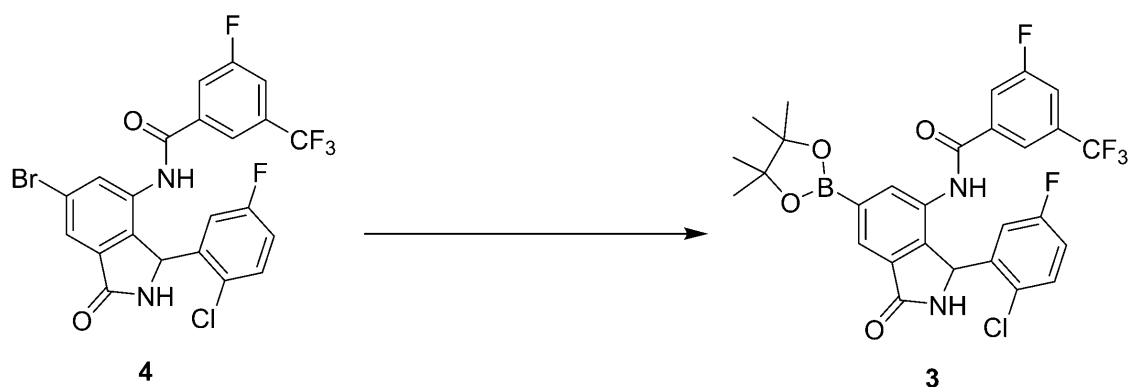


10

【 0 3 4 4】

別の実施形態では、開示されたプロセスは、化合物 4 を化合物 3 に変換するステップをさらに含む。

【化 3 8】



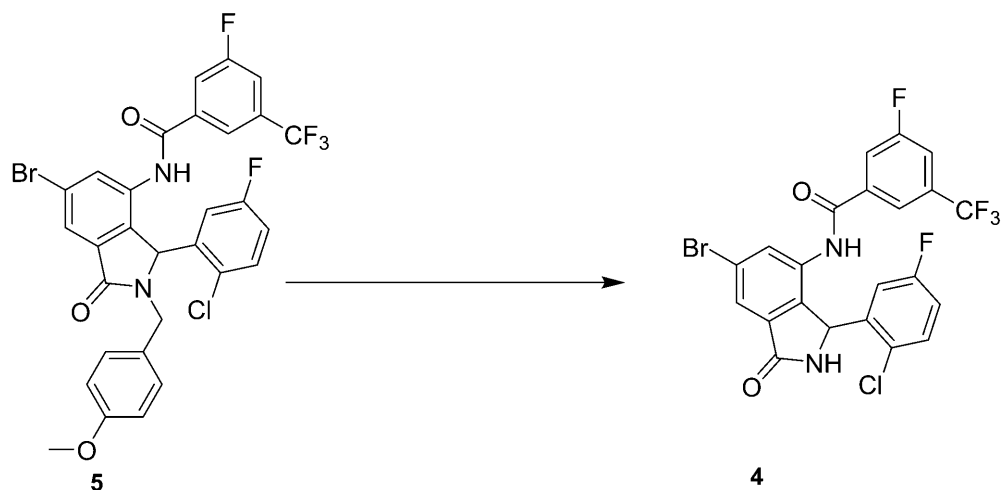
20

30

【 0 3 4 5】

別の実施形態では、開示されたプロセスは、化合物 5 を化合物 4 に変換するステップをさらに含む。

【化 3 9】



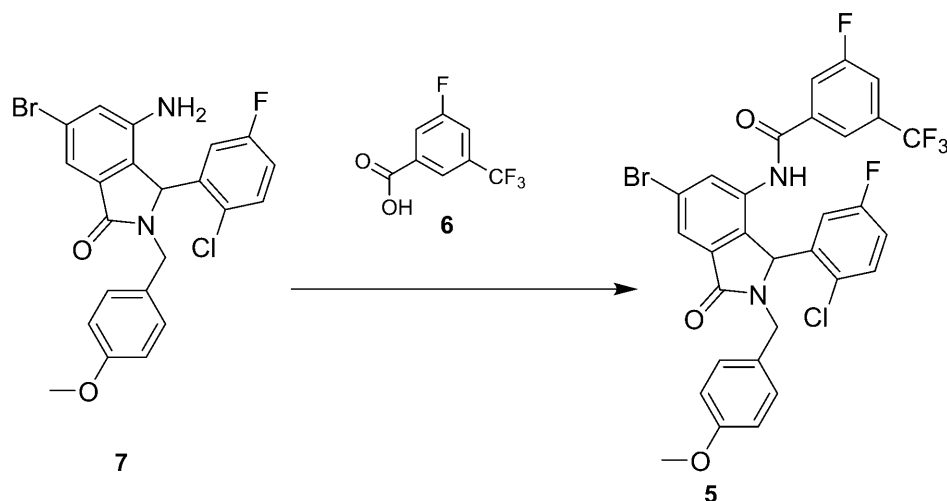
40

【 0 3 4 6】

50

別の実施形態では、開示されたプロセスは、化合物 6 を化合物 7 とカップリングさせるステップをさらに含み、それによって化合物 5 を形成する。

【化 4 0】

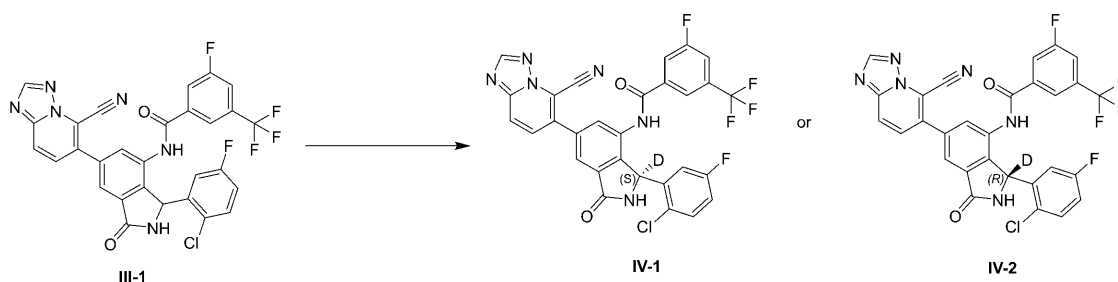


10

【0347】

いくつかの実施形態では、開示されたプロセスは、化合物 III-1 の重水素化とそれに続く鏡像異性体を分離する精製ステップを含み、それによって化合物 IV-1 及び IV-2 を形成し、

【化 4 1】



20

30

例えば、実施例 3-A で説明するとおりである。

【0348】

方法

本明細書に記載の化合物及び組成物は、一般に、キナーゼまたはその変異体の阻害に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び組成物によって阻害されるキナーゼは、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び組成物によって阻害されるキナーゼは、PI3K α 、PI3K δ 、及び PI3K γ のうちの 1 つ以上である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び組成物によって阻害されるキナーゼは、PI3K α である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び組成物によって阻害されるキナーゼは、E542X、E545X、Q546X、H1047X、及び G1049X の変異のうちの少なくとも 1 つを含有する PI3K α であり、X は、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び組成物によって阻害されるキナーゼは、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、及び G1049S の変異のうちの少

40

50

なくとも1つを含有するPI3K α である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び組成物によって阻害されるキナーゼは、E542K、E545K、及びH1047Rの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び組成物によって阻害されるキナーゼは、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α であり、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び組成物によって阻害されるキナーゼは、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、D549N、F667L、H701P、M1004I、Y1021C、T1025A、T1025N、M1040L、M1043I、M1043V、N1044K、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、G1049S、I1058F、A1066V、及びN1068fs*4の変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α である。

10

20

【0349】

本開示の化合物または組成物は、PI3K酵素の阻害から恩恵を受ける用途において有用であり得る。例えば、本発明のPI3K阻害剤は、一般に細胞増殖性疾患の治療に有用である。本開示の化合物または組成物は、PI3K α 酵素の阻害から恩恵を受ける用途において有用であり得る。例えば、本発明のPI3K α 阻害剤は、一般に細胞増殖性疾患の治療に有用である。

【0350】

PI3Kの異常調節は、多くの場合、Aidの活性化によって生存率を高めるが、これはヒトのがんで最も一般的な事象の1つであり、複数のレベルで発生することが示される。イノシトール環の3'位のホスホイノシチドを脱リン酸化し、それによってPI3Kの活性に拮抗する腫瘍抑制遺伝子PTENは、さまざまな腫瘍で機能的に欠失する。他の腫瘍では、p110アルファアイソフォーム、PIK3CAの遺伝子、及びAktの遺伝子が増幅され、それらの遺伝子産物のタンパク質発現の増加がいくつかのヒトのがんで実証されている。p85-p110複合体の上方制御に役立つp85アルファの変異と転座がヒトのがんで報告されている。最後に、下流シグナル伝達経路を活性化するPIK3CAの体細胞ミスセンス変異は、さまざまなヒトのがんにおいてかなりの頻度で報告されている(Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuels et al., Science 304:554 (2004); Samuels et al., Cancer Cell 7:561-573 (2005))。これらの観察結果は、ホスホイノシトール-3キナーゼ及びこのシグナル伝達経路の上流及び下流成分の調節不全が、ヒトのがん及び増殖性疾患に関連する最も一般的な調節不全の1つであることを示す(Parsons et al., Nature 436:792 (2005); Hennessey et al., Nature Rev. Drug Disc. 4:988-1004 (2005))。

30

40

【0351】

障害の治療

提供される化合物は、PI3K α の阻害剤であり、したがって、PI3K α またはその変異体の活性に関連する1つ以上の障害を治療するのに有用である。したがって、ある特定の実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの薬学的に許容される組成物を、治療を必要とする対象に

50

投与することを含む、対象におけるPI3K α 媒介障害を治療する方法を提供する。ある特定の実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される組成物を、治療を必要とする対象に投与することを含む、対象におけるPI3K α 媒介障害の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、変異型PI3K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうち少なくとも1つを含むPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、及びG1049Sの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、対象は、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、D549N、F667L、H701P、M1004I、Y1021C、T1025A、T1025N、M1040L、M1043I、M1043V、N1044K、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、G1049S、I1058F、A1066V、及びN1068fs*4の変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。

10

20

30

40

50

【0352】

本明細書で使用される場合、「PI3K α 媒介」障害、疾患、及び／または病気という用語は、PI3K α またはその変異体が役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な病気を意味する。したがって、本発明の別の実施形態は、PI3K α またはその変異体が役割を果たすことが知られている1つ以上の疾患の治療または重症度の軽減に関する。このようなPI3K α 媒介障害は、細胞増殖性障害（例えば、がん）を含むが、これに限定されない。いくつかの実施形態では、PI3K α 媒介障害は、変異型PI3K α によって媒介される障害である。いくつかの実施形態では、PI3K α 媒介障害は、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうち少なくとも1つを含有するPI3K α によって媒介される障害である。いくつかの実施形態では、対象は、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、及びG1049Sの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、対象は、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、D549N、F667L、H701P、

M1004I、Y1021C、T1025A、T1025N、M1040L、M1043I、M1043V、N1044K、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、G1049S、I1058F、A1066V、及びN1068fs*4の変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。

【0353】

いくつかの実施形態では、本発明は、細胞増殖性疾患を治療するための方法を提供し、当該方法は、治療有効量の本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの薬学的に許容される組成物を、治療を必要とする患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明は、細胞増殖性疾患の治療方法を提供し、当該方法は、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される組成物を、治療を必要とする患者に投与することを含む。

10

【0354】

いくつかの実施形態では、当該治療方法は、i) そのような治療を必要とする対象を特定するステップと、(ii) 開示された化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供するステップと、(iii) そのような治療を必要とする対象における病状または病気を治療、抑制、及び／または予防するために、当該提供された化合物を治療有効量で投与するステップとを含む。いくつかの実施形態では、対象は、変異型PI3K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、H1047R、E542K、E545Kの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、及びG1049Sの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、対象は、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、D549N、F667L、H701P、M1004I、Y1021C、T1025A、T1025N、M1040L、M1043I、M1043V、N1044K、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、G1049S、I1058F、A1066V、及びN1068fs*4の変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。

20

30

【0355】

いくつかの実施形態では、当該治療方法は、i) そのような治療を必要とする対象を特定するステップと、(ii) 開示された化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を提供するステップと、(iii) そのような治療を必要とする対象における病状または病気を治療、抑制、及び／または予防するために、当該組成物を治療有効量で投与するステップとを含む。いくつかの実施形態では、対象は、変異型PI3K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、及びG1049Sの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、E81X、R88X、R93

40

50

X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、対象は、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、D549N、F667L、H701P、M1004I、Y1021C、T1025A、T1025N、M1040L、M1043I、M1043V、N1044K、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、G1049S、I1058F、A1066V、及びN1068fs*4の変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。

10

20

30

40

50

【0356】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の障害の治療に使用するための、本明細書に記載の定義による化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの医薬組成物を提供する。本発明の別の態様は、本明細書に記載の障害の治療のための、本明細書の定義による化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの医薬組成物の使用を提供する。同様に、本発明は、本明細書に記載の障害を治療するための薬剤を調製するための、本明細書の定義による化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0357】

細胞増殖性疾患

いくつかの実施形態では、障害は、細胞増殖性疾患である。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは、腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、腫瘍及び／または癌性細胞の増殖である。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、腫瘍である。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、癌性細胞の増殖である。

【0358】

いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、E542X、E545X、Q546X、H1047X、及びG1049Xの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、及びG1049Sの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E54

2 Q、E 5 4 5 A、E 5 4 5 G、E 5 4 5 K、E 5 4 5 Q、Q 5 4 6 E、Q 5 4 6 K、Q 5 4 6 L、Q 5 4 6 P、Q 5 4 6 R、D 5 4 9 N、F 6 6 7 L、H 7 0 1 P、M 1 0 0 4 I、Y 1 0 2 1 C、T 1 0 2 5 A、T 1 0 2 5 N、M 1 0 4 0 L、M 1 0 4 3 I、M 1 0 4 3 V、N 1 0 4 4 K、H 1 0 4 7 R、H 1 0 4 7 L、H 1 0 4 7 Y、G 1 0 4 9 R、G 1 0 4 9 S、I 1 0 5 8 F、A 1 0 6 6 V、及び N 1 0 6 8 f s * 4 の変異のうちの少なくとも1つを含有する P I 3 K α を有する。

【0359】

いくつかの実施形態では、がんは、肉腫、肺、気管支、前立腺、乳房（散発性乳癌及びカウデン病患者を含む）、膵臓、胃腸、結腸、直腸、癌腫、結腸癌、腺腫、結腸直腸腺腫、甲状腺、肝臓、肝内胆管、肝細胞、副腎、腹、胃、神経膠腫、膠芽腫、子宮内膜、黒色腫、腎臓、腎盂、膀胱、子宮体部、子宮頸部、膣、卵巣（明細胞卵巣癌を含む）、多発性骨髄腫、食道、白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、骨髄性白血病、脳、脳の癌、口腔及び咽頭、喉頭、小腸、非ホジキンリンパ腫、絨毛結腸腺腫、腫瘍、上皮性の腫瘍、リンパ腫、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線性角化症、頸、頭、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄性化生を伴う骨髄線維症、及びヴァルデンストロームマクログロブリン血症から選択される。

10

【0360】

いくつかの実施形態では、がんは、肺、気管支、前立腺、乳房（散発性乳癌及びカウデン病を含む）、膵臓、胃腸、結腸、直腸、甲状腺、肝臓、肝内胆管、肝細胞、副腎、腹、胃、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮体部、子宮頸部、膣、卵巣（明細胞卵巣癌を含む）、食道、白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、骨髄性白血病、脳、口腔及び咽頭、喉頭、小腸、頸、及び頭から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、肉腫、癌腫、結腸癌、腺腫、結腸直腸腺腫、神経膠腫、膠芽腫、黒色腫、多発性骨髄腫、脳の癌、非ホジキンリンパ腫、絨毛結腸腺腫、腫瘍、上皮性の腫瘍、リンパ腫、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線性角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄性化生を伴う骨髄線維症、及びヴァルデンストロームマクログロブリン血症から選択される。

20

【0361】

いくつかの実施形態では、がんは、肺、気管支、前立腺、乳房（散発性乳癌及びカウデン病を含む）、膵臓、胃腸、結腸、直腸、甲状腺、肝臓、肝内胆管、肝細胞、副腎、腹、胃、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮体部、子宮頸部、膣、卵巣（明細胞卵巣癌を含む）、食道、脳、口腔及び咽頭、喉頭、小腸、頸、及び頭から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、乳房、脳、子宮頸部、子宮内膜、食道、リンパ節、腎臓、大腸、肝臓、肺、卵巣、膵臓、陰茎、前立腺、皮膚、小腸、腹、甲状腺、頭頸部、胸腺、及び膀胱から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、がんは、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、または骨髄性白血病である。

30

【0362】

いくつかの実施形態では、がんは、乳癌（散発性乳癌及びカウデン病を含む）である。いくつかの実施形態では、がんは、乳癌である。いくつかの実施形態では、がんは、E R + 乳癌である。いくつかの実施形態では、がんは、E R + / H E R 2 - 乳癌である。いくつかの実施形態では、がんは、E R + / H E R 2 - 乳癌であり、対象は、アルペリシブによる治療に不耐容であるか、または不適格である。いくつかの実施形態では、がんは、散発性乳癌である。いくつかの実施形態において、がんは、カウデン病である。

40

【0363】

いくつかの実施形態では、がんは、卵巣癌である。いくつかの実施形態では、卵巣癌は、明細胞卵巣癌である。

【0364】

いくつかの実施形態では、がんは、扁平上皮癌である。いくつかの実施形態では、がんは、頭頸部の扁平上皮癌である。

50

【0365】

いくつかの実施形態では、がんは、子宮頸癌である。

【0366】

いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、変異型PI3K α を有する。いくつかの実施形態では、がんは、変異型PI3K α を有する。いくつかの実施形態では、乳癌は、変異型PI3K α を有する。いくつかの実施形態では、卵巣癌は、変異型PI3K α を有する。いくつかの実施形態では、明細胞卵巣癌は、変異型PI3K α を有する。

【0367】

いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうち少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、及びG1049Sの変異のうち少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうち少なくとも1つを含有するPI3K α を有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、D549N、F667L、H701P、M1004I、Y1021C、T1025A、T1025N、M1040L、M1043I、M1043V、N1044K、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、G1049S、I1058F、A1066V、及びN1068fs*4の変異のうち少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。

【0368】

いくつかの実施形態では、がんは、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうち少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、がんは、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、及びG1049Sの変異のうち少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、がんは、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうち少なくとも1つを含有するPI3K α を有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、がんは、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、D549N、F667L、H701P、M1004I、Y1021C、T1025A、T1025N、M1040L、M1043I、M1043V、N1044K、H1047R、H1047L、H1

047Y、G1049R、G1049S、I1058F、A1066V、及びN1068fs*4の変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。

【0369】

いくつかの実施形態では、乳癌は、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、乳癌は、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、及びG1049Sの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、乳癌は、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、乳癌は、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、D549N、F667L、H701P、M1004I、Y1021C、T1025A、T1025N、M1040L、M1043I、M1043V、N1044K、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、G1049S、I1058F、A1066V、及びN1068fs*4の変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。

10

20

【0370】

いくつかの実施形態では、卵巣癌は、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、卵巣癌は、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、及びG1049Sの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、卵巣癌は、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、卵巣癌は、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、D549N、F667L、H701P、M1004I、Y1021C、T1025A、T1025N、M1040L、M1043I、M1043V、N1044K、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、G1049S、I1058F、A1066V、及びN1068fs*4の変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。

30

40

【0371】

いくつかの実施形態では、明細胞卵巣癌は、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうちの少なくとも1つを含有するPI3K α を有する。いくつかの実施形態では、明細胞卵巣癌は、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、

50

E 5 4 5 Q、Q 5 4 6 E、Q 5 4 6 K、Q 5 4 6 L、Q 5 4 6 P、Q 5 4 6 R、H 1 0 4 7 R、H 1 0 4 7 L、H 1 0 4 7 Y、G 1 0 4 9 R、及び G 1 0 4 9 S の変異のうちの少なくとも1つを含有する P I 3 K α を有する。いくつかの実施形態では、明細胞卵巣癌は、E 8 1 X、R 8 8 X、R 9 3 X、G 1 0 6 X、R 1 0 8 X、K 1 1 1 X、G 1 1 8 X、A 2 2 2 X、V 3 4 4 X、N 3 4 5 X、G 3 6 4 X、E 3 6 5 X、C 4 2 0 X、E 4 5 3 X、P 5 3 9 X、E 5 4 2 X、E 5 4 5 X、Q 5 4 6 X、D 5 4 9 X、F 6 6 7 X、H 7 0 1 X、M 1 0 0 4 X、Y 1 0 2 1 X、T 1 0 2 5 X、M 1 0 4 0 X、M 1 0 4 3 X、N 1 0 4 4 X、H 1 0 4 7 X、G 1 0 4 9 X、I 1 0 5 8 X、A 1 0 6 6 X、及び N 1 0 6 8 X の変異のうちの少なくとも1つを含有する P I 3 K α を有し、X は、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、明細胞卵巣癌は、E 8 1 K、R 8 8 Q、R 9 3 Q、R 9 3 W、G 1 0 6 R、G 1 0 6 V、R 1 0 8 H、K 1 1 1 N、K 1 1 1 E、G 1 1 8 D、A 2 2 2 V、V 3 4 4 A、N 3 4 5 K、G 3 6 4 R、E 3 6 5 K、C 4 2 0 R、E 4 5 3 A、E 4 5 3 K、P 5 3 9 R、E 5 4 2 K、E 5 4 2 Q、E 5 4 5 A、E 5 4 5 G、E 5 4 5 K、E 5 4 5 Q、Q 5 4 6 E、Q 5 4 6 K、Q 5 4 6 L、Q 5 4 6 P、Q 5 4 6 R、D 5 4 9 N、F 6 6 7 L、H 7 0 1 P、M 1 0 0 4 I、Y 1 0 2 1 C、T 1 0 2 5 A、T 1 0 2 5 N、M 1 0 4 0 L、M 1 0 4 3 I、M 1 0 4 3 V、N 1 0 4 4 K、H 1 0 4 7 R、H 1 0 4 7 L、H 1 0 4 7 Y、G 1 0 4 9 R、G 1 0 4 9 S、I 1 0 5 8 F、A 1 0 6 6 V、及び N 1 0 6 8 f s * 4 の変異のうちの少なくとも1つを含有する P I 3 K α を有する。

10

20

30

40

50

【0372】

いくつかの実施形態では、がんは、腺腫、癌腫、肉腫、神経膠腫、膠芽腫、黒色腫、多発性骨髄腫、またはリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸直腸腺腫または絨毛結腸腺腫である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸癌、脳の癌、乳癌、基底細胞癌、または扁平上皮癌である。いくつかの実施形態では、がんは、腫瘍または上皮性の腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは、非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、光線性角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄性化生を伴う骨髄線維症、またはヴァルデンストロームマクログロブリン血症である。

【0373】

いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、P I 3 K α の過剰発現または増幅、P I K 3 C A の体細胞変異、P T E N の生殖系列変異または体細胞変異、または p 8 5 - p 1 1 0 複合体を上方制御する役割を果たす p 8 5 α の変異及び転座を示す。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、P I 3 K α の過剰発現または増幅を示す。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、P I K 3 C A の体細胞変異を示す。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、P T E N の生殖細胞系列変異または体細胞変異を示す。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は、p 8 5 - p 1 1 0 複合体を上方制御する役割を果たす p 8 5 α の変異と転座を示す。

【0374】

追加の障害

いくつかの実施形態では、P I 3 K α 媒介障害は、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄性化生を伴う骨髄線維症、喘息、C O P D、A R D S、P R O S (P I 3 K 関連過成長症候群)、静脈奇形、口フラシ症候群、好酸球性肺炎、寄生虫 (特に後生動物) の感染 (熱帯性好酸球増加症を含む)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発動脈炎 (チャグ・ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫、薬物反応によって引き起こされる気道に影響を与える好酸球関連疾患、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、自己免疫性血液障害 (例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、純赤血球貧血、特発性血小板減少症)、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブン・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎やクローン病など)、内分泌性眼症、バセドウ病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺

炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎（前部及び後部）、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、糸球体腎炎、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、肺塞栓症、血栓溶解性疾患、急性動脈虚血、末梢血栓性閉塞、及び冠動脈疾患、再灌流傷害、糖尿病性網膜症や高気圧酸素誘発性網膜症などの網膜症、ならびに緑内障など、眼圧の上昇または眼房水の分泌を特徴とする病気からなる群から選択される。

【0375】

いくつかの実施形態では、PI3K α 媒介障害は、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、または骨髓性化生を伴う骨髓線維症である。いくつかの実施形態では、PI3K α 媒介障害は、喘息、COPD、ARDS、PROS（PI3K関連過成長症候群）、静脈奇形、ロフラー症候群、好酸球性肺炎、寄生虫（特に後生動物）の感染（熱帯性好酸球増加症を含む）、または気管支肺アスペルギルス症である。いくつかの実施形態では、PI3K α 媒介障害は、結節性多発動脈炎（チャグ・ストラウス症候群を含む）、好酸球性肉芽腫、薬物反応によって引き起こされる気道に影響を与える好酸球関連疾患、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形紅斑、疱疹状皮膚炎、または強皮症である。いくつかの実施形態では、PI3K α 媒介障害は、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、または自己免疫性血液疾患（溶血性貧血、再生不良性貧血、純赤血球貧血、特発性血小板減少症など）である。いくつかの実施形態では、PI3K α 媒介障害は、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブン・ジョンソン症候群、特発性スプルー、または自己免疫性炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎やクローン病）である。

【0376】

いくつかの実施形態では、PI3K α 媒介障害は、内分泌性眼症、バセドウ病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎（前部及び後部）、間質性肺線維症、または乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、PI3K α 媒介障害は、糸球体腎炎、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、肺塞栓症、血栓溶解性疾患、急性動脈虚血、末梢血栓性閉塞、冠動脈疾患、または再灌流傷害である。いくつかの実施形態では、PI3K α 媒介障害は、糖尿病性網膜症や高気圧酸素誘発性網膜症などの網膜症、及び緑内障などの眼内圧の上昇や眼房水の分泌を特徴とする病気である。

【0377】

投与経路及び剤形

本発明の方法による化合物及び組成物は、障害（例えば、増殖性障害）の治療またはその重症度の軽減に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与方法などに応じて、対象ごとに異なるであろう。好ましくは、本発明の化合物は、投与の容易さ及び用量の均一性のために単位剤形で製剤化される。本明細書で使用される「単位剤形」という表現は、治療される患者に適切な薬剤の物理的に個別的な単位を指す。しかし、本発明の化合物及び組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるであろう。任意の特定の患者または生物に対する具体的な有効用量レベルは、治療されている障害及び障害の重症度、使用される具体的な化合物の活性、使用される具体的な組成物、患者の年齢、体重、全般的な健康、性別、及び食生活、使用される具体的な化合物の投与時間、投与経路、及び排泄速度、治療の継続期間、使用される具体的な化合物と組み合わせるまたはそれと同時に使用される薬物、ならびに医療分野で周知の同様の要因を含めた、さまざまな因子に依存することになる。

【0378】

本発明の薬学的に許容される組成物は、経口、直腸、非経口、嚢内、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏、または滴剤による）、バツカル錠、経口もしくは経鼻スプレーとして、またはこれらと同様に、ヒト及び他の動物に投与され得る。ある特定の実施形態では、本

発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日当たり約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kg（対象の体重）の投薬量レベルで、1日1回または複数回、経口または非経口で投与され得る。

【0379】

経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、微粒子乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒等の当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ピーナツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物等の可溶化剤及び乳化剤を含有してもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、ならびに芳香剤等のアジュバントも含むことができる。

10

【0380】

注射用調製物、例えば、滅菌された注射用の水性または油性懸濁液が、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、公知技術に従って製剤化されてもよい。滅菌注射用調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としての、無毒の非経口で許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射液、懸濁液または乳剤であり得る。使用され得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液（U.S.P.）、及び等張塩化ナトリウム液がある。さらに、滅菌された固定油は通常、溶媒または懸濁媒として使用される。この目的で、合成モノまたはジグリセリドを含めた任意の無刺激性固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸等の脂肪酸が注射剤の調製において使用される。

20

【0381】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルタに通した濾過によって、または、使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体中に溶解もしくは分散させることができる滅菌された固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【0382】

本発明の化合物の効果を持続させるために、皮下注射または筋肉内注射による化合物の吸収を遅らせることがしばしば望ましい。これは、水に難溶性の結晶質材料または非結晶質材料の液体懸濁液の使用によって実現され得る。すると、化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、溶解速度が今度は結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替として、非経口投与された化合物形態の吸収遅延は、化合物を油性ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって遂行される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリド等の生分解性ポリマー中で化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成させることによって作製される。化合物対ポリマーの比、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性であるリポソームまたは微粒子乳剤に化合物を封入することによっても調製される。

30

40

【0383】

直腸または腔内投与用の組成物は、好ましくは坐剤であり、坐剤は、周囲温度では固体であるが、体温では液体であるため直腸または腔腔内で溶けて活性化合物を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤ワックス等の好適な非刺激性の賦形剤または担体と本発明の化合物を混合することによって調製され得る。

【0384】

経口投与用の固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤を含む。そのような固体剤形では、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤または担体、及び／またはa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤ま

50

たは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの湿潤剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプンなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶液遅延剤、f) 第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、ならびにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの滑沢剤、と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。

【0385】

類似の種類の固体組成物がまた、ラクトースすなわち乳糖等の賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等を使用した、軟質充填及び硬質充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いられてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶性コーティング及び医薬製剤学分野で周知の他のコーティング等のコーティング及び外殻により調製され得る。それらは、任意選択で、乳白剤を含有してもよく、また、それらが活性成分（複数可）を腸管のある特定の部分でのみ、またはその部分で優先的に、任意選択で遅延した状態で、放出する組成物のものであり得る。使用され得る埋め込み用組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。類似の種類の固体組成物がまた、ラクトースすなわち乳糖等の賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等を使用した、軟質充填及び硬質充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として用い

10

20

【0386】

活性化合物はまた、上述したような賦形剤のうちの1つまたは複数とともにした、マイクロカプセル化形態にあることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶性コーティング、放出制御コーティング、及び医薬製剤学分野で周知の他のコーティング等のコーティング及び外殻により調製され得る。かかる固体剤形では、活性化合物は、スクロース、ラクトース、またはデンプン等の少なくとも1つの不活性希釈剤と混和されてもよい。かかる剤形はまた、通常の慣行であるように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微晶質セルロースのような打錠用滑沢剤及び他の打錠補助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。それらは、任意選択で、乳白剤を含有してもよく、また、それらが活性成分（複数可）を腸管のある特定の部分でのみ、またはその部分で優先的に、任意選択で遅延した状態で、放出する組成物のものであり得る。使用され得る埋め込み用組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

30

【0387】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の剤形には、軟膏、パスタ剤、クリーム、ローション、ゲル、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、または貼付剤が含まれる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされ得る場合には任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混和される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本発明の範囲内にあることが企図される。さらに、本発明は、経皮吸収型貼付剤の使用を企図し、これは化合物の身体への制御性送達を提供するという、さらなる利点を有する。かかる剤形は、化合物を適正な媒体中に溶解または分配させることによって作製することができる。皮膚を横断した化合物の流れを増加させるために吸収向上剤もまた使用することができる。速度は、速度制御膜を提供することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

40

【0388】

投与量及びレジメン

本開示の方法によれば、本開示の化合物は、例えば、対象における障害の症状を軽減または改善するために、治療有効量で対象に投与される。この量は、インビボで確立された滴定曲線の分析及び本明細書に開示された方法及びアッセイを含む既知の手順に基づいて

50

、当業者によって容易に決定される。

【0389】

いくつかの実施形態では、この方法は、治療有効量の本開示の化合物の投与を含む。いくつかの実施形態では、治療有効量は、少なくとも約0.0001mg/kg体重、少なくとも約0.001mg/kg体重、少なくとも約0.01mg/kg体重、少なくとも約0.05mg/kg体重、少なくとも約0.1mg/kg体重、少なくとも約0.25mg/kg体重、少なくとも約0.3mg/kg体重、少なくとも約0.5mg/kg体重、少なくとも約0.75mg/kg体重、少なくとも約1mg/kg体重、少なくとも約2mg/kg体重、少なくとも約3mg/kg体重、少なくとも約4mg/kg体重、少なくとも約5mg/kg体重、少なくとも約6mg/kg体重、少なくとも約7mg/kg体重、少なくとも約8mg/kg体重、少なくとも約9mg/kg体重、少なくとも約10mg/kg体重、少なくとも約15mg/kg体重、少なくとも約20mg/kg体重、少なくとも約25mg/kg体重、少なくとも約30mg/kg体重、少なくとも約40mg/kg体重、少なくとも約50mg/kg体重、少なくとも約75mg/kg体重、少なくとも約100mg/kg体重、少なくとも約200mg/kg体重、少なくとも約250mg/kg体重、少なくとも約300mg/kg体重、少なくとも約350mg/kg体重、少なくとも約400mg/kg体重、少なくとも約450mg/kg体重、少なくとも約500mg/kg体重、少なくとも約550mg/kg体重、少なくとも約600mg/kg体重、少なくとも約650mg/kg体重、少なくとも約700mg/kg体重、少なくとも約750mg/kg体重、少なくとも約800mg/kg体重、少なくとも約900mg/kg体重、または少なくとも約1000mg/kg体重である。本明細書に列挙されるいずれの用量も上限または下限用量範囲を構成し得、また任意の他の用量と組み合わせて上限及び下限を含む用量範囲を構成し得ることが認識されるであろう。

10

20

【0390】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、約0.1mg～約10mg/kg体重、約0.1mg～約6mg/kg体重、約0.1mg～約4mg/kg体重、または約0.1mg～約2mg/kg体重の範囲である。

【0391】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、1～500mg、約2～150mg、約2～120mg、約2～80mg、約2～40mg、約5～150mg、約5～120mg、約5～80mg、約10～150mg、約10～120mg、約10～80mg、約10～40mg、約20～150mg、約20～120mg、約20～80mg、約20～40mg、約40～150mg、約40～120mg、または約40～80mgの範囲である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約1～2,000mg、約250～2,000mg、約250～1,500mg、約250～1,000mg、約250～750mg、約250～500mg、約500～2,000mg、約500～1,500mg、約500～1,000mg、約500～750mg、約750～2,000mg、約750～1,500mg、約750～1,000mg、約1,000～2,000mg、約1,000～1,500mg、または約1,500～2,000mgの範囲である。

30

40

【0392】

いくつかの実施形態では、この方法は、単回の用量または投与（例えば、単回の注射または沈殿として）を含む。あるいは、いくつかの実施形態では、この方法は、治療を必要とする対象に、約2～約28日間、または約7～約10日間、または約7～約15日間、またはそれ以上の期間、1日1回、1日2回、1日3回、または1日4回投与することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、慢性投与を含む。さらに別の実施形態では、この方法は、数週間、数ヶ月、数年または数十年にわたる投与を含む。さらに別の実施形態では、この方法は、数週間にわたる投与を含む。さらに別の実施形態では、この方法は、数年にわたる投与を含む。さらに別の実施形態では、この方法は、数十年にわたる投与を含む。

50

【0393】

投与量は、有効成分の薬力学的特性とその投与方法及び投与経路、有効成分の投与時間、レシピエントの年齢、性別、健康状態、体重、症状の性質と程度、同時治療の種類、治療の頻度及び所望の効果、排泄率などの既知の要因に応じて変わり得る。これらは全て容易に決定され、当業者であれば、投与量及び／または投与レジメンを調整または滴定するために使用され得る。

【0394】

プロテインキナーゼの阻害

一実施形態によれば、本発明は、生体試料中のプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、当該生体試料を本発明の化合物、または当該化合物を含む組成物と接触させるステップを含む方法に関する。別の実施形態によれば、本発明は、生体試料中のPI3Kまたはその変異体の活性を阻害する方法であって、当該生体試料を本発明の化合物または当該化合物を含む組成物と接触させるステップを含む方法に関する。別の実施形態によれば、本発明は、生体試料中のPI3K α またはその変異体の活性を阻害する方法であって、当該生体試料を本発明の化合物または当該化合物を含む組成物と接触させるステップを含む方法に関する。いくつかの実施形態では、PI3K α は変異型PI3K α である。いくつかの実施形態では、PI3K α は、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうちの少なくとも1つを含有する。いくつかの実施形態では、PI3K α は、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうちの少なくとも1つを含有し、Xは、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、PI3K α は、E81K、R88Q、R93Q、R93W、G106R、G106V、R108H、K111N、K111E、G118D、A222V、V344A、N345K、G364R、E365K、C420R、E453A、E453K、P539R、E542K、E542Q、E545A、E545G、E545K、E545Q、Q546E、Q546K、Q546L、Q546P、Q546R、D549N、F667L、H701P、M1004I、Y1021C、T1025A、T1025N、M1040L、M1043I、M1043V、N1044K、H1047R、H1047L、H1047Y、G1049R、G1049S、I1058F、A1066V、及びN1068fs*4の変異のうちの少なくとも1つを含有する。

【0395】

別の実施形態では、本発明は、PI3K δ 及びPI3K γ の一方または両方よりもPI3K α を選択的に阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、PI3K δ 及びPI3K γ に対して5倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、PI3K δ 及びPI3K γ に対して10倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、PI3K δ 及びPI3K γ に対して50倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、PI3K δ 及びPI3K γ に対して100倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、PI3K δ 及びPI3K γ に対して200倍超選択的である。いくつかの実施形態では、PI3K α は変異型PI3K α である。いくつかの実施形態では、PI3K α は、H1047R、E542K、及びE545Kの変異のうちの少なくとも1つを含有する。いくつかの実施形態では、PI3K α は、E81X、R88X、R93X、G106X、R108X、K111X、G118X、A222X、V344X、N345X、G364X、E365X、C420X、E453X、P539X、E542X、E545X、Q546X、D549X、F667X、H701X、M1004X、Y1021X、T1025X、M1040X、M1043X、N1044X、H1047X、G1049X、I1058X、A1066X、及びN1068Xの変異のうちの少なくとも1つを含有し、Xは、野生型以外の任意の

10

20

30

40

50

アミノ酸である。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は、E 8 1 K、R 8 8 Q、R 9 3 Q、R 9 3 W、G 1 0 6 R、G 1 0 6 V、R 1 0 8 H、K 1 1 1 N、K 1 1 1 E、G 1 1 8 D、A 2 2 2 V、V 3 4 4 A、N 3 4 5 K、G 3 6 4 R、E 3 6 5 K、C 4 2 0 R、E 4 5 3 A、E 4 5 3 K、P 5 3 9 R、E 5 4 2 K、E 5 4 2 Q、E 5 4 5 A、E 5 4 5 G、E 5 4 5 K、E 5 4 5 Q、Q 5 4 6 E、Q 5 4 6 K、Q 5 4 6 L、Q 5 4 6 P、Q 5 4 6 R、D 5 4 9 N、F 6 6 7 L、H 7 0 1 P、M 1 0 0 4 I、Y 1 0 2 1 C、T 1 0 2 5 A、T 1 0 2 5 N、M 1 0 4 0 L、M 1 0 4 3 I、M 1 0 4 3 V、N 1 0 4 4 K、H 1 0 4 7 R、H 1 0 4 7 L、H 1 0 4 7 Y、G 1 0 4 9 R、G 1 0 4 9 S、I 1 0 5 8 F、A 1 0 6 6 V、及び N 1 0 6 8 f s * 4 の変異のうちの少なくとも1つを含有する。

【0396】

別の実施形態では、本発明は、野生型 P I 3 K α よりも変異体 P I 3 K α を選択的に阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、野生型 P I 3 K α よりも変異体 P I 3 K α に対して5倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、野生型 P I 3 K α よりも変異体 P I 3 K α に対して10倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、野生型 P I 3 K α よりも変異体 P I 3 K α に対して50倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、野生型 P I 3 K α よりも変異体 P I 3 K α に対して100倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、野生型 P I 3 K α よりも変異体 P I 3 K α に対して200倍超選択的である。いくつかの実施形態では、変異体 P I 3 K α は、H 1 0 4 7 R、E 5 4 2 K、及び E 5 4 5 K の変異のうちの少なくとも1つを含有する。いくつかの実施形態では、変異体 P I 3 K α は、E 8 1 X、R 8 8 X、R 9 3 X、G 1 0 6 X、R 1 0 8 X、K 1 1 1 X、G 1 1 8 X、A 2 2 2 X、V 3 4 4 X、N 3 4 5 X、G 3 6 4 X、E 3 6 5 X、C 4 2 0 X、E 4 5 3 X、P 5 3 9 X、E 5 4 2 X、E 5 4 5 X、Q 5 4 6 X、D 5 4 9 X、F 6 6 7 X、H 7 0 1 X、M 1 0 0 4 X、Y 1 0 2 1 X、T 1 0 2 5 X、M 1 0 4 0 X、M 1 0 4 3 X、N 1 0 4 4 X、H 1 0 4 7 X、G 1 0 4 9 X、I 1 0 5 8 X、A 1 0 6 6 X、及び N 1 0 6 8 X の変異のうちの少なくとも1つを含有し、X は、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、変異体 P I 3 K α は、E 8 1 K、R 8 8 Q、R 9 3 Q、R 9 3 W、G 1 0 6 R、G 1 0 6 V、R 1 0 8 H、K 1 1 1 N、K 1 1 1 E、G 1 1 8 D、A 2 2 2 V、V 3 4 4 A、N 3 4 5 K、G 3 6 4 R、E 3 6 5 K、C 4 2 0 R、E 4 5 3 A、E 4 5 3 K、P 5 3 9 R、E 5 4 2 K、E 5 4 2 Q、E 5 4 5 A、E 5 4 5 G、E 5 4 5 K、E 5 4 5 Q、Q 5 4 6 E、Q 5 4 6 K、Q 5 4 6 L、Q 5 4 6 P、Q 5 4 6 R、D 5 4 9 N、F 6 6 7 L、H 7 0 1 P、M 1 0 0 4 I、Y 1 0 2 1 C、T 1 0 2 5 A、T 1 0 2 5 N、M 1 0 4 0 L、M 1 0 4 3 I、M 1 0 4 3 V、N 1 0 4 4 K、H 1 0 4 7 R、H 1 0 4 7 L、H 1 0 4 7 Y、G 1 0 4 9 R、G 1 0 4 9 S、I 1 0 5 8 F、A 1 0 6 6 V、及び N 1 0 6 8 f s * 4 の変異のうちの少なくとも1つを含有する。

【0397】

本明細書で使用されるとき、「生体試料」という用語は、細胞培養物またはその抽出物、哺乳動物から得た生検材料またはその抽出物、及び血液、唾液、尿、糞便、精子、涙、または他の体液もしくはその抽出物を含むが、これらに限定されない。

【0398】

生体試料における P I 3 K（例えば、P I 3 K α 、またはその変異体）の活性の阻害は、当業者に知られているさまざまな目的に有用である。このような目的の例は、輸血、臓器移植、生物標本の保管、生物検定を含むが、これらに限定されない。

【0399】

本発明の別の実施形態は、患者に本発明の化合物、または当該化合物を含む組成物を投与するステップを含む、患者におけるプロテインキナーゼ活性を阻害する方法に関する。

【0400】

別の実施形態によれば、本発明は、患者における P I 3 K またはその変異体の活性を阻害する方法であって、当該患者に本発明の化合物または当該化合物を含む組成物を投与す

10

20

30

40

50

るステップを含む方法に関する。いくつかの実施形態では、本発明は、患者における P I 3 K α またはその変異体の活性を阻害する方法であって、当該患者に本発明の化合物または当該化合物を含む組成物を投与するステップを含む方法に関する。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は変異型 P I 3 K α である。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は、H 1 0 4 7 R、E 5 4 2 K、及び E 5 4 5 K の変異のうちの少なくとも 1 つを含有する。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は、E 8 1 X、R 8 8 X、R 9 3 X、G 1 0 6 X、R 1 0 8 X、K 1 1 1 X、G 1 1 8 X、A 2 2 2 X、V 3 4 4 X、N 3 4 5 X、G 3 6 4 X、E 3 6 5 X、C 4 2 0 X、E 4 5 3 X、P 5 3 9 X、E 5 4 2 X、E 5 4 5 X、Q 5 4 6 X、D 5 4 9 X、F 6 6 7 X、H 7 0 1 X、M 1 0 0 4 X、Y 1 0 2 1 X、T 1 0 2 5 X、M 1 0 4 0 X、M 1 0 4 3 X、N 1 0 4 4 X、H 1 0 4 7 X、G 1 0 4 9 X、I 1 0 5 8 X、A 1 0 6 6 X、及び N 1 0 6 8 X の変異のうちの少なくとも 1 つを含有し、X は、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は、E 8 1 K、R 8 8 Q、R 9 3 Q、R 9 3 W、G 1 0 6 R、G 1 0 6 V、R 1 0 8 H、K 1 1 1 N、K 1 1 1 E、G 1 1 8 D、A 2 2 2 V、V 3 4 4 A、N 3 4 5 K、G 3 6 4 R、E 3 6 5 K、C 4 2 0 R、E 4 5 3 A、E 4 5 3 K、P 5 3 9 R、E 5 4 2 K、E 5 4 2 Q、E 5 4 5 A、E 5 4 5 G、E 5 4 5 K、E 5 4 5 Q、Q 5 4 6 E、Q 5 4 6 K、Q 5 4 6 L、Q 5 4 6 P、Q 5 4 6 R、D 5 4 9 N、F 6 6 7 L、H 7 0 1 P、M 1 0 0 4 I、Y 1 0 2 1 C、T 1 0 2 5 A、T 1 0 2 5 N、M 1 0 4 0 L、M 1 0 4 3 I、M 1 0 4 3 V、N 1 0 4 4 K、H 1 0 4 7 R、H 1 0 4 7 L、H 1 0 4 7 Y、G 1 0 4 9 R、G 1 0 4 9 S、I 1 0 5 8 F、A 1 0 6 6 V、及び N 1 0 6 8 f s * 4 の変異のうちの少なくとも 1 つを含有する。

10

20

【0401】

別の実施形態によれば、本発明は、P I 3 K またはその変異体によって媒介される障害の治療を必要とする患者において、P I 3 K またはその変異体によって媒介される障害を治療するための方法であって、本発明による化合物またはその薬学的に許容される組成物を当該患者に投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、P I 3 K α またはその変異体によって媒介される障害の治療を必要とする患者において、P I 3 K α またはその変異体によって媒介される障害を治療するための方法であって、本発明による化合物またはその薬学的に許容される組成物を当該患者に投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は変異型 P I 3 K α である。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は、H 1 0 4 7 R、E 5 4 2 K、及び E 5 4 5 K の変異のうちの少なくとも 1 つを含有する。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は、E 8 1 X、R 8 8 X、R 9 3 X、G 1 0 6 X、R 1 0 8 X、K 1 1 1 X、G 1 1 8 X、A 2 2 2 X、V 3 4 4 X、N 3 4 5 X、G 3 6 4 X、E 3 6 5 X、C 4 2 0 X、E 4 5 3 X、P 5 3 9 X、E 5 4 2 X、E 5 4 5 X、Q 5 4 6 X、D 5 4 9 X、F 6 6 7 X、H 7 0 1 X、M 1 0 0 4 X、Y 1 0 2 1 X、T 1 0 2 5 X、M 1 0 4 0 X、M 1 0 4 3 X、N 1 0 4 4 X、H 1 0 4 7 X、G 1 0 4 9 X、I 1 0 5 8 X、A 1 0 6 6 X、及び N 1 0 6 8 X の変異のうちの少なくとも 1 つを含有し、X は、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は、E 8 1 K、R 8 8 Q、R 9 3 Q、R 9 3 W、G 1 0 6 R、G 1 0 6 V、R 1 0 8 H、K 1 1 1 N、K 1 1 1 E、G 1 1 8 D、A 2 2 2 V、V 3 4 4 A、N 3 4 5 K、G 3 6 4 R、E 3 6 5 K、C 4 2 0 R、E 4 5 3 A、E 4 5 3 K、P 5 3 9 R、E 5 4 2 K、E 5 4 2 Q、E 5 4 5 A、E 5 4 5 G、E 5 4 5 K、E 5 4 5 Q、Q 5 4 6 E、Q 5 4 6 K、Q 5 4 6 L、Q 5 4 6 P、Q 5 4 6 R、D 5 4 9 N、F 6 6 7 L、H 7 0 1 P、M 1 0 0 4 I、Y 1 0 2 1 C、T 1 0 2 5 A、T 1 0 2 5 N、M 1 0 4 0 L、M 1 0 4 3 I、M 1 0 4 3 V、N 1 0 4 4 K、H 1 0 4 7 R、H 1 0 4 7 L、H 1 0 4 7 Y、G 1 0 4 9 R、G 1 0 4 9 S、I 1 0 5 8 F、A 1 0 6 6 V、及び N 1 0 6 8 f s * 4 の変異のうちの少なくとも 1 つを含有する。

30

40

【0402】

別の実施形態によれば、本発明は、治療有効量の本発明による化合物またはその薬学的に許容される組成物を、治療を必要とする対象に投与することを含む、対象における P I

50

3 K α またはその変異体のシグナル伝達活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明による化合物またはその薬学的に許容される組成物を、治療を必要とする対象に投与することを含む、対象における P I 3 K α シグナル伝達活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は変異型 P I 3 K α である。いくつかの実施形態では、P I 3 K α は、H 1 0 4 7 R、E 5 4 2 K、及び E 5 4 5 K の変異のうち少なくとも 1 つを含有する。いくつかの実施形態では、対象は、変異型 P I 3 K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、H 1 0 4 7 R、E 5 4 2 K、及び E 5 4 5 K の変異のうち少なくとも 1 つを含有する P I 3 K α を有する。いくつかの実施形態では、対象は、E 8 1 X、R 8 8 X、R 9 3 X、G 1 0 6 X、R 1 0 8 X、K 1 1 1 X、G 1 1 8 X、A 2 2 2 X、V 3 4 4 X、N 3 4 5 X、G 3 6 4 X、E 3 6 5 X、C 4 2 0 X、E 4 5 3 X、P 5 3 9 X、E 5 4 2 X、E 5 4 5 X、Q 5 4 6 X、D 5 4 9 X、F 6 6 7 X、H 7 0 1 X、M 1 0 0 4 X、Y 1 0 2 1 X、T 1 0 2 5 X、M 1 0 4 0 X、M 1 0 4 3 X、N 1 0 4 4 X、H 1 0 4 7 X、G 1 0 4 9 X、I 1 0 5 8 X、A 1 0 6 6 X、及び N 1 0 6 8 X の変異のうち少なくとも 1 つを含有する P I 3 K α を有し、X は、野生型以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、対象は、E 8 1 K、R 8 8 Q、R 9 3 Q、R 9 3 W、G 1 0 6 R、G 1 0 6 V、R 1 0 8 H、K 1 1 1 N、K 1 1 1 E、G 1 1 8 D、A 2 2 2 V、V 3 4 4 A、N 3 4 5 K、G 3 6 4 R、E 3 6 5 K、C 4 2 0 R、E 4 5 3 A、E 4 5 3 K、P 5 3 9 R、E 5 4 2 K、E 5 4 2 Q、E 5 4 5 A、E 5 4 5 G、E 5 4 5 K、E 5 4 5 Q、Q 5 4 6 E、Q 5 4 6 K、Q 5 4 6 L、Q 5 4 6 P、Q 5 4 6 R、D 5 4 9 N、F 6 6 7 L、H 7 0 1 P、M 1 0 0 4 I、Y 1 0 2 1 C、T 1 0 2 5 A、T 1 0 2 5 N、M 1 0 4 0 L、M 1 0 4 3 I、M 1 0 4 3 V、N 1 0 4 4 K、H 1 0 4 7 R、H 1 0 4 7 L、H 1 0 4 7 Y、G 1 0 4 9 R、G 1 0 4 9 S、I 1 0 5 8 F、A 1 0 6 6 V、及び N 1 0 6 8 f s * 4 の変異のうち少なくとも 1 つを含有する P I 3 K α を有する。

10

20

30

40

50

【0403】

本明細書に記載の化合物は、P I 3 K α の破壊を触媒する薬剤に組み込むことによって P I 3 K α 機能を阻害することもできる。例えば、化合物は、タンパク質分解ターゲティングキメラ (P R O T A C) に組み込むことができる。P R O T A C は、二機能性分子であり、一部は、E 3 ユビキチンリガーゼに結合することができ、もう一方の部分は、細胞タンパク質の品質管理機構による分解を目的としたターゲットタンパク質に結合する能力を持っている。ターゲットタンパク質が特定の E 3 リガーゼにリクルートされると、破壊のためのタグ付け (つまり、ユビキチン化) が行われ、その後プロテアソームによって分解される。任意の E 3 リガーゼが使用され得る。E 3 リガーゼに結合する P R O T A C の一部は、原子の可変鎖からなるリンカーを介して、ターゲットタンパク質に結合する P R O T A C の一部に接続される。したがって、E 3 リガーゼへの P I 3 K α のリクルートは、P I 3 K α タンパク質の破壊をもたらす。可変原子鎖は、例えば、環、ヘテロ原子、及び／または繰り返しポリマー単位を含み得る。柔軟性のないものでも柔軟のあるものでもよい。それは、有機合成の分野における標準的な技術を使用して、上記の 2 つの部分に結合することができる。

【0404】

併用療法

治療すべき特定の障害、病気、または疾患に応じて、その病気を治療するために通常投与される追加の治療剤を、本発明の化合物及び組成物と組み合わせて投与することができる。本明細書で使用される場合、特定の疾患または病気を治療するために通常投与される追加の治療剤は、「治療される疾患または病気に適切である」として知られている。

【0405】

さらに、P I 3 K は、並行シグナル伝達経路を統合するセカンドメッセンジャーノードとして機能し、P I 3 K 阻害剤と他の経路の阻害剤の組み合わせががんや細胞増殖性疾患の治療に有用であるという証拠が明らかになりつつある。

【0406】

したがって、ある特定の実施形態では、治療方法は、本発明の化合物または組成物を1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与することを含む。ある特定の別の実施形態では、治療方法は、本発明の化合物または組成物を唯一の治療剤として投与することを含む。

【0407】

ヒト乳癌の約20～30%は、薬剤トラスツズマブのターゲットであるHer-2/neu-ErbB2を過剰発現する。トラスツズマブは、Her2/neu-ErbB2を発現する一部の患者において持続的な反応を示すが、これらの患者のサブセットのみが反応する。最近の研究では、この限られた奏効率は、トラスツズマブとPI3KまたはPI13K/AKT経路の阻害剤との組み合わせによって大幅に改善できることが示されている(Chan et al., Breast Can. Res. Treat. 91:187 (2005), Woods Ignatoski et al., Brit. J. Cancer 82:666 (2000), Nagata et al., Cancer Cell 6:117 (2004))。したがって、ある特定の実施形態では、治療方法は、本発明の化合物または組成物をトラスツズマブと組み合わせて投与することを含む。ある特定の実施形態では、がんは、Her-2/neu-ErbB2を過剰発現するヒト乳癌である。

10

【0408】

さまざまなヒト悪性腫瘍は、Her1/EGFRの活性化変異またはレベルの増加を発現しており、この受容体チロシンキナーゼに対して、タルセバ、ゲフィチニブ、アービタックスなどの多くの抗体及び小分子阻害剤が開発されている。しかし、EGFR阻害剤は、特定のヒト腫瘍(例えば、NSCLC)では抗腫瘍活性を示すが、EGFR発現腫瘍を有する全ての患者の全生存期間を延ばすことはできない。これは、PI3K/Akt経路を含むさまざまな悪性腫瘍において、Her1/EGFRの多くの下流ターゲットが高頻度で変異または調節解除されるという事実によって正当化される可能性がある。

20

【0409】

例えば、ゲフィチニブは、インビトロアッセイにおいて腺癌細胞株の増殖を阻害する。それにもかかわらず、PI3/Akt経路の活性化の増加を示すゲフィチニブに耐性のあるこれらの細胞株のサブクローンを選択することができる。この経路の下方制御または阻害により、耐性サブクローンがゲフィチニブに対して感受性になる(Kokubo et al., Brit. J. Cancer 92:1711 (2005))。さらに、PTEN変異を有し、EGFRを過剰発現する細胞株を用いた乳癌のインビトロモデルにおいて、PI3K/Akt経路とEGFRの両方の阻害が相乗効果を生み出した(Sheet al., Cancer Cell 8:287-297 (2005))。これらの結果は、ゲフィチニブとPI3K/Akt経路阻害剤の組み合わせががんにおける魅力的な治療戦略となることを示している。

30

【0410】

したがって、ある特定の実施形態では、治療方法は、本発明の化合物または組成物をHer1/EGFRの阻害剤と組み合わせて投与することを含む。ある特定の実施形態では、治療方法は、本発明の化合物または組成物を、タルセバ、ゲフィチニブ及びアービタックスのうちの1つ以上と組み合わせて投与することを含む。ある特定の実施形態では、治療方法は、本発明の化合物または組成物をゲフィチニブと組み合わせて投与することを含む。ある特定の実施形態では、がんは、活性化変異またはHer1/EGFRレベルの増加を発現する。

40

【0411】

AEE778(Her-2/neu/ErbB2、VEGFR、EGFRの阻害剤)とRAD001(Aktの下流ターゲットであるmTORの阻害剤)の組み合わせは、神経膠芽腫異種移植モデルにおいていずれかの薬剤を単独で使用した場合よりも優れた複合効果を生み出した(Goudar et al., Mol. Cancer. Ther. 4:101-112 (2005))。

【0412】

50

タモキシフェンなどの抗エストロゲンは、細胞周期阻害剤 p 2 7 K i p の作用を必要とする細胞周期停止の誘導を通じて乳癌の増殖を阻害する。最近、R a s - R a f - M A P キナーゼ経路の活性化によって p 2 7 K i p のリン酸化状態が変化し、細胞周期の停止における阻害活性が弱められ、それによって抗エストロゲン耐性に寄与することが示された (Donovan, et al., J. Biol. Chem. 276: 40888, (2001))。Donovan et al. によって報告されているように、MEK 阻害剤による治療によって MAPK シグナル伝達を阻害すると、ホルモン不応性乳癌細胞株における p 2 7 の異常なリン酸化状態が逆転し、ホルモン感受性が回復した。同様に、A i d による p 2 7 K i p のリン酸化も細胞周期を停止させる役割を無効にする (Viglietto et al., Nat. Med. 8: 1145 (2002))。

10

【0413】

したがって、特定の実施形態では、治療方法は、ホルモン依存性癌の治療と組み合わせる本発明の化合物または組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態では、治療方法は、本発明の化合物または組成物をタモキシフェンと組み合わせることを含む。ある特定の実施形態では、がんは、乳癌や前立腺癌などのホルモン依存性の癌である。この使用により、従来の抗癌剤でこれらのがんによく見られるホルモン抵抗性を逆転させることを目的としている。

【0414】

慢性骨髄性白血病 (CML) などの血液癌では、構成的に活性化された B C R - A b l チロシンキナーゼの染色体転座が原因となる。罹患患者は、A b l キナーゼ活性の阻害の結果として、小分子チロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブに反応する。しかし、進行期の疾患を有する多くの患者は、最初はイマチニブに反応するが、A b l キナーゼドメインの耐性を与える変異により、後に再発する。インビトロ研究では、B C R - A b l が R a s - R a f キナーゼ経路を利用してその効果を引き出すことが実証されている。さらに、同じ経路内の複数のキナーゼを阻害すると、耐性を与える変異に対する追加の保護が提供される。

20

【0415】

したがって、別の態様では、本発明の化合物及び組成物は、慢性骨髄性白血病 (CML) などの血液癌の治療において、イマチニブなどのキナーゼ阻害剤の群から選択される少なくとも 1 つの追加の薬剤と組み合わせる使用される。この使用により、当該少なくとも 1 つの追加の薬剤に対する耐性を逆転または防止することが目的である。

30

【0416】

P I 3 K / A k t 経路の活性化は細胞の生存を促進するため、放射線療法や化学療法など、癌細胞のアポトーシスを促進する治療法と組み合わせるこの経路を阻害すると、反応が改善される (Ghobrial et al., CA Cancer J. Clin 55: 178-194 (2005))。一例として、P I 3 キナーゼ阻害剤とカルボプラチンの組み合わせは、卵巣癌の異種移植モデルにおけるインビトロ増殖アッセイ及びアポトーシスアッセイの両方、及びインビボ腫瘍有効性において、相乗効果を実証した (Westfall and Skinner, Mol. Cancer Ther. 4: 1764-1771 (2005))。

40

【0417】

いくつかの実施形態では、1 つ以上の追加の治療剤は、抗体、抗体薬物複合体、キナーゼ阻害剤、免疫調節剤及びヒストンデアセチラーゼ阻害剤から選択される。P I K 3 C A 阻害剤及び他の治療剤との相乗的な組み合わせは、例えば、Castellet al., Mol. Cell Oncol. (2014) 1 (3) e963447 に記載される。

【0418】

いくつかの実施形態では、1 つ以上の追加の治療剤は、以下の薬剤または薬学的に許容されるその塩から選択される。B C R - A B L 阻害剤 (例えば、Ultimo et al. Oncotarget (2017) 8 (14) 23213-23227 を参照のこと) (例えば、イマチニブ、イニロチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチ

50

ニブ、パフェチニブ、ダヌセルチブ、サラカチニブ、PF03814735)、ALK阻
害剤(例えば、Yang et al. *Tumour Biol.* (2014) 35 (1
0) 9759-67を参照のこと)(例えば、クリゾチニブ、NVP-TAE684、セ
リチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ、エントレシニブ、ロルラチニブ)、BRAF阻
害剤(例えば、Silva et al. *Mol. Cancer Res.* (2014)
12, 447-463を参照のこと)(例えば、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ)、F
GFR阻害剤(例えば、Packer et al. *Mol. Cancer Ther.*
(2017) 16 (4) 637-648を参照のこと)(例えば、インフィグラチニブ、
ドビチニブ、エルダフィチニブ、TAS-120、ペミガチニブ、BLU-554、AZ
D4547)、FLT3阻害剤(例えば、スニチニブ、ミドスタウリン、タヌチニブ、ソ
ラフェニブ、レスタウルチニブ、キザルチニブ及びクレノラニブ)、MEK阻害剤(例
えば、Jokinen et al. *Ther. Adv. Med. Oncol.* (2015)
7 (3) 170-180)(例えば、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セ
ルメチニブ)、ERK阻害剤(例えば、ウリキセルチニブ、MK8353、LY3214
996)、KRAS阻害剤(例えば、AMG-510、MRTX849、ARS-324
8)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、Makhov et al. *Mol. Canc
er. Ther.* (2012) 11 (7) 1510-1517を参照のこと)(例えば、
エルロチニブ、リニファニブ、スニチニブ、パゾパニブ)、上皮成長因子受容体(EGF
R)阻害剤(例えば、She et al. *BMC Cancer* (2016) 16, 5
87を参照のこと)(ゲフィチニブ、オシメルチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ)、
HER2受容体阻害剤(例えば、Lopez et al. *Mol. Cancer Th
er.* (2015) 14 (11) 2519-2526を参照のこと)(例えば、トラスツ
ズマブ、ペルツズマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、ラパチニブ)、MET阻害剤(例
えば、Hervieu et al. *Front. Mol. Biosci.* (2018) 5,
86を参照のこと)(例えば、クリゾチニブ、カボザンチニブ)、CD20抗体(例
えば、リツキシマブ、トシツモマブ、オフアツムマブ)、DNA合成阻害剤(例
えば、カペシ
タビン、ゲムシタビン、ネララビン、ヒドロキシカルバミド)、抗悪性腫瘍剤(例
えば、Wang et al. *Cell Death & Disease* (2018) 9, 7
39を参照のこと)(例えば、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン)、免
疫調節剤(例えば、アフツズマブ、レナリドマイド、サリドマイド、ポマリドマイド)、
CD40阻害剤(例えば、ダセツズマブ)、プロアポトーシス受容体アゴニスト(PAR
A)(例えば、ダルナーミン)、ヒートショックプロテイン(HSP)阻害剤(例
えば、Chen et al. *Oncotarget* (2014) 5 (9), 2372-238
9を参照のこと)(例えば、タネスピマイシン)、ヘッジホッグアンタゴニスト(例
えば、Chaturvedi et al. *Oncotarget* (2018) 9 (24),
16619-16633を参照)(例えば、ビスモデギブ)、プロテアソーム阻害剤(例
えば、Lin et al. *Int. J. Oncol.* (2014) 44 (2), 557
-562を参照のこと)(例えば、ボルテゾミブ)、PI3K阻害剤(例えば、ピクチリ
シブ、ダクトリシブ、アルペリシブ、ブパルリシブ、タセリシブ、イデラリシブ、デュベ
リシブ、ウムブラリシブ)、SHP2阻害剤(例えば、Sun et al. *Am. J.
Cancer Res.* (2019) 9 (1), 149-159を参照のこと、例えば、
SHP099、RMC-4550、RMC-4630)、BCL-2阻害剤(例えば、B
ojarczuk et al. *Blood* (2018) 133 (1), 70-80を参
照のこと)(例えば、ベネトクラクス)、アロマターゼ阻害剤(例えば、Mayer e
t al. *Clin. Cancer Res.* (2019) 25 (10), 2975-2
987を参照のこと)(エキセメスタン、レトロゾール、アナストロゾール、フルベスト
ラント、タモキシフェン)、mTOR阻害剤(例えば、Woo et al. *Oncog
enesis* (2017) 6, e385を参照のこと)(例えば、テムシロリムス、リダ
フォリムス、エベロリムス、シロリムス)、CTLA-4阻害剤(例えば、O'Donn
ell et al. (2018) 48, 91-103を参照のこと)(例えば、トレメ

10

20

30

40

50

リムマブ、イピリムマブ)、PD1阻害剤(上掲のO'Donnellを参照のこと)(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ)、イムノアドヘシン、その他の免疫チェックポイント阻害剤(例えば、Zappasodi et al. Cancer Cell (2018) 33, 581-598を参照、ここで、「免疫チェックポイント」という用語は、CD4及びCD8T細胞の細胞表面にある分子のグループを指す。免疫チェックポイント分子は、プログラム死1(PD-1)、細胞傷害性Tリンパ球抗原4(CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40及びLAG3を含むが、これらに限定されない。本開示の方法において有用な免疫チェックポイント阻害剤として作用することができる免疫療法剤は、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、及び／またはTGFRベータの阻害剤を含むが、これらに限定されない)(例えば、ピディリズマブ、AMP-224)、PDL1阻害剤(例えば、上掲のO'Donnellを参照のこと)(例えば、MSB0010718C、YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718CまたはMDX-1105)、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDI、例えば、Rahmani et al. Clin. Cancer Res. (2014) 20(18), 4849-4860を参照のこと)(例えば、ボリノスタット)、アンドロゲン受容体阻害剤(例えば、Thomas et al. Mol. Cancer Ther. (2013) 12(11), 2342-2355)(例えば、エンザルタミド、アピラテロン酢酸塩、オルテロネル、ガレテロン、セビテロネル、ピカルタミド、フルタミド)、アンドロゲン(例えば、フルオキシメステロン)、CDK4/6阻害剤(例えば、Gul et al. Am. J. Cancer Res. (2018) 8(12), 2359-2376を参照のこと)(例えば、アルボシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、アベマシクリブ)。

10

20

30

40

50

【0419】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、抗FGFR抗体、FGFR阻害剤、細胞傷害性薬剤、エストロゲン受容体標的療法またはその他の内分泌療法、免疫チェックポイント阻害剤、CDK阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、BRAF阻害剤、MEK阻害剤、その他のPI3K阻害剤、SHP2阻害剤及びSRC阻害剤から選択される。(Kato, Nat. Rev. Clin. Oncol. (2019), 16:105-122; Chae, et al. Oncotarget (2017), 8:16052-16074; Formisano et al., Nat. Comm. (2019), 10:1373-1386; 及びその中で引用されている参考文献を参照のこと)。

【0420】

いくつかの実施形態では、エストロゲン受容体標的療法は、選択的エストロゲン受容体分解剤(SERD、例えば、フルベストラント、エラセストラント、ギレデストラント)である。いくつかの実施形態では、エストロゲン受容体標的療法は、エストロゲン受容体を分解するPROTAC(ARV-471など)である。いくつかの実施形態では、内分泌療法は、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン)である。

【0421】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、CDK2、CDK4及びCDK6酵素のうちの1つ以上の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CDK阻害剤は、CDK2阻害剤(例えば、PF-07104091)である。いくつかの実施形態では、CDK阻害剤は、CDK4阻害剤(例えば、PF-07220060、AU2-94)である。いくつかの実施形態では、CDK阻害剤は、二重CDK4/6阻害剤(例えば、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ)である。いくつかの実施形態では、CDK阻害剤は、CDK2/4/6阻害剤である。

【0422】

いくつかの実施形態では、2つ以上のCDK阻害剤が本発明の化合物と一緒に投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、1つ以上のCDK阻害剤及びエストロゲ

ン受容体標的療法を含む。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、選択的エストロゲン受容体分解剤及び1つ以上のCDK阻害剤を含む。

【0423】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、CDK2阻害剤及びエストロゲン受容体標的療法を含む。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、CDK4阻害剤及びエストロゲン受容体標的療法を含む。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、CDK2阻害剤、CDK4阻害剤及びエストロゲン受容体標的療法を含む。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、CDK4／6阻害剤及びエストロゲン受容体標的療法を含む。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、CDK2阻害剤、CDK4／6阻害剤及びエストロゲン受容体標的療法を含む。

10

【0424】

コード番号、一般名または商標名によって特定される活性化合物の構造は、標準的概説書「The Merck Index」の現行版から、またはデータベース、例えば、Patents International（例えば、IMS World Publications）から採用され得る。

【0425】

本発明の化合物はまた、既知の治療プロセス、例えば、ホルモンまたは放射線の投与と組み合わせて使用されてもよい。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、とりわけ放射線療法への不十分な感受性を示す腫瘍の治療のために、放射線増感剤として使用される。

20

【0426】

本発明の化合物は、単独または1つもしくは複数の他の治療用化合物と組み合わせて投与され得、可能な併用療法は、本発明の化合物と1つもしくは複数の他の治療用化合物との固定された配合、または時間をずらすかもしくは互いに独立して与えられる投与、あるいは固定された配合と1つまたは複数の他の治療用化合物との併用投与の形態をとる。本発明の化合物は、その他にまたは加えて、とりわけ腫瘍治療のために、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科的介入、またはこれらの組み合わせと組み合わせて投与され得る。上述したような他の治療戦略の関連において、長期療法が同等に可能であり、補助療法も同様である。他の可能な治療は、腫瘍退縮後に患者の状態を維持するための療法、またはさらには、例えば、リスクがある患者における化学予防療法である。

30

【0427】

これらの追加の薬剤は、複数回投与計画の一部として、本発明の化合物含有組成物とは別に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中で本発明の化合物と混合された単一の剤形の一部であり得る。複数回投与計画の一部として投与される場合、2つの活性薬剤は同時に、連続して、または通常相互に5時間以内の一定期間内に、投与され得る。

【0428】

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」、「組み合わせた」という用語、及び関連用語は、本発明による治療剤の同時投与または順次投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別の治療剤と同時に、または連続的に、別個の単位剤形でまたは単一の単位剤形で一緒に、投与することができる。したがって、本発明は、本発明の化合物、追加の治療剤及び薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

40

【0429】

単一剤形を生成するために担体物質と組み合わせることができる本発明の化合物及び追加の治療剤の量は（上記のような追加の治療剤を含む組成物では）、治療されるホスト及び特定の投与形態に応じて変化し得る。好ましくは、本発明の組成物は、本発明の化合物を0.01～100mg/kg体重/日の用量で投与できるように製剤化されるべきである。

【0430】

50

追加の治療薬を含むそれらの組成物では、その追加の治療薬と本発明の化合物は相乗的に作用し得る。したがって、このような組成物中の追加の治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単独療法で必要とされる量よりも少ないであろう。このような組成物では、追加の治療剤を0.01～1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の用量で投与することができる。

【0431】

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性薬剤として含む組成物中で通常投与される量を超えないであろう。好ましくは、本明細書に開示される組成物中の追加の治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療活性剤として含む組成物中に通常存在する量の約50%～100%の範囲である。

【0432】

本発明の化合物またはその薬学的組成物はまた、プロテアーゼ、人工弁、血管移植片、ステント及びカテーテルなどの植込み型医療デバイスをコーティングするための組成物に組み込まれてもよい。例えば、再狭窄（損傷後の血管壁の再狭窄化）を克服するために血管用ステントが使用されている。しかしながら、患者がステントまたは他の植込み型デバイスを使用することにより、血塊形成または血小板活性化のリスクが生じる。これらの望まれない作用は、キナーゼ阻害剤を含む薬学的に許容される組成物でデバイスをあらかじめコーティングすることによって予防または軽減され得る。本発明の化合物でコーティングされた植込み型デバイスは、本発明の別の実施形態である。

【0433】

本開示の化合物及び／または組成物のいずれも、それらの化合物及び／または組成物を含むキットで提供され得る。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の化合物及び／または組成物はキットで提供される。

【0434】

本開示は、以下の非限定的な実施例によってさらに説明される。

【実施例】

【0435】

本開示のより完全な理解を促進するために、本明細書では例が提供される。以下の実施例は、本開示の主題を作成及び実施する例示的なモードを説明するために役立つ。しかし、本開示の範囲は、本開示の範囲は、例示のみを目的とするこれらの実施例に開示されたある特定の実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではない。

【0436】

下記の実施例に図示されるように、ある特定の例示的な実施形態では、以下の一般的手順に従って化合物を調製する。これらの一般的な方法は、本発明のある特定の化合物の合成について図示するが、本明細書に記載されるような、これらの化合物のそれぞれの、他のクラスとサブクラス及び種に対して以下の一般的な方法、及び当業者に既知の他の方法を適用することができることが理解されよう。本発明の追加の化合物は、本明細書の実施例に記載のものと実質的に同様の方法及び当業者に知られている方法によって調製された。

【0437】

以下に記載する合成方法の説明において、特に明記しない限り、全ての反応条件（例えば、反応溶媒、雰囲気、温度、時間、後処理手順）は、特に明記しない限り、その反応の標準条件から選択されることを理解されたい。実施例の出発物質は市販されるか、または既知の物質から標準的な方法によって容易に調製される。

【0438】

実施例1～5

本明細書に記載の化合物は、本明細書に含まれる教示及び当技術分野で知られている合成手順に基づいて、多くの方法で調製され得る。以下の非限定的な例は、本明細書の開示を説明するものである。

【0439】

粉末X線回折（XRPD）

器械：Bruker D8 Advance

10

20

30

40

50

方法 1 (約 10 分) :

検出器 : LYNXEYE__XE__T (1Dモード)

開角 : 2.94°

放射線 : Cu/K-Alpha1 ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)

X線発生器 : 電力 40 kV、40 mA

一次ビームパススリット : Twin__Primary 電動スリット 10.0 mm サンプル長さ、SollerMount 軸方向ソーラー 2.5°

二次ビームパススリット : 検出器 OpticsMount ソーラー スリット 2.5°、Twin__Secondary 電動スリット 5.2 mm

走査モード : 連続走査

走査タイプ : ロック結合

ステップサイズ : 0.02°

1 ステップあたりの時間 : 1 ステップあたり 0.3 秒

走査範囲 : 2° ~ 40°

サンプル回転速度 : 15 rpm

サンプルホルダー : 単結晶シリコン、平面

10

方法 2 (約 4 分、評価サンプルの場合 : バルク安定性、溶解度調査、懸濁液安定性研究) :

検出器 : LYNXEYE__XE__T (1Dモード)

開角 : 2.94°

放射線 : Cu/K-Alpha1 ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)

X線発生器 : 電力 40 kV、40 mA

一次ビームパススリット : Twin__Primary 電動スリット 10.0 mm サンプル長さ、SollerMount 軸方向ソーラー 2.5°

二次ビームパススリット : 検出器 OpticsMount ソーラー スリット 2.5°、Twin__Secondary 電動スリット 5.2 mm

走査モード : 連続走査

走査タイプ : ロック結合

ステップサイズ : 0.02°

1 ステップあたりの時間 : 1 ステップあたり 0.12 秒

走査範囲 : 3° ~ 40°

サンプル回転速度 : 15 rpm

サンプルホルダー : 単結晶シリコン、平面

20

30

方法 3 : (約 2 分、塩スクリーニング実験からのサンプルの場合、ゆっくりと蒸発させ、貧溶媒実験を追加) :

検出器 : LYNXEYE__XE__T (1Dモード)

開角 : 2.94°

放射線 : Cu/K-Alpha1 ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)

X線発生器 : 電力 40 kV、40 mA

一次ビームパススリット : Twin__Primary 電動スリット 10.0 mm サンプル長さ、SollerMount 軸方向ソーラー 2.5°

二次ビームパススリット : 検出器 OpticsMount ソーラー スリット 2.5°、Twin__Secondary 電動スリット 5.2 mm

走査モード : 連続走査

走査タイプ : ロック結合

ステップサイズ : 0.02°

1 ステップあたりの時間 : 1 ステップあたり 0.06 秒

走査範囲 : 3° ~ 40°

サンプル回転速度 : 15 rpm

サンプルホルダー : 単結晶シリコン、平面

40

50

各種湿度粉末X線回折装置 (VH-XRPD) :

器械: Bruker D8 Advance

検出器: Lynx Eye

開角: 3° 放射線: Cu/K-Alpha1 ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)

X線発生器: 電力40kV、40mA

一次ビームパススリット: 一次ソーラースリット 2.5° 、発散スリット 0.6mm二次ビームパススリット: 二次ソーラースリット 2.5° 、飛散防止スリット 7.100mm、検出器スリット 10.50mm

走査モード: 連続走査

走査タイプ: ロック結合

ステップサイズ: 0.02°

1ステップあたりの時間: 1ステップあたり0.6秒

走査範囲: $4^\circ \sim 40^\circ$

非周囲ステージ: CHC Plus + 冷凍及び湿潤チャンバー

10

【0440】

示差走査熱量測定 (DSC)

器械: TA Discovery 2500またはQ2000

サンプルパン: Tzeroパンと直径0.7mmのピンホール付きTzero密閉蓋

温度範囲: $30 \sim 250^\circ\text{C}$ または分解前加熱速度: $10^\circ\text{C}/\text{分}$ または $2^\circ\text{C}/\text{分}$ 窒素流量: $50\text{ mL}/\text{分}$

サンプル質量: 約1~2mg

20

【0441】

熱重量分析 (TGA)

器械: Discovery 5500またはQ5000

サンプルパン: アルミニウム、開放

開始温度: 周囲条件 (35°C 以下)最終温度: 300°C 、または重量 $< 80\%$ (w/w) の場合は、次のセグメントを中止
(化合物の重量損失は 20% (w/w) 以下)加熱速度: $10^\circ\text{C}/\text{分}$ 窒素流量 バランス: $10\text{ mL}/\text{分}$ 、サンプルチャンバー: $25\text{ mL}/\text{分}$

サンプル質量: 約2~10mg

30

【0442】

動的蒸気吸着 (DVS)

方法1 (I-1形態A及びI-3形態Aの場合)

器械: Intrinsic、AdvantageまたはAdventure

総ガス流量: 200 sccm オープン温度: 25°C

溶媒: 水

メソッドサイクル: 40-0-95-0-40%RH

ステージステップ: 10% 平衡: $0.002\text{ dm}/\text{dt}$ ($\%/\text{分}$)最小 dm/dt 安定持続時間: 60分最大 dm/dt ステージ時間: 360分

40

方法2 (I-4形態Aの場合)

器械: Intrinsic、AdvantageまたはAdventure

総ガス流量: 200 sccm オープン温度: 25°C

溶媒: 水

50

メソッドサイクル：40-95-0-95-40%RH

ステージステップ：10%

平衡：0.002dm/dt(%/分)

最小dm/dt安定持続時間：60分

最大dm/dtステージ時間：360分

【0443】

カール・フィッシャー

器械：Mettler Toledo Coulometric KF Titrator C30

方法：電量分析

10

【0444】

偏光顕微鏡 (PLM)

器械：Olympus BX53LED

方法：直交偏光子、シリコンオイル添加

【0445】

核磁気共鳴 (NMR)

器械：Bruker Avance-AV 400M (1H-NMR、19F-NMR
及び31P-NMR用)

Bruker Avance-III 400M (13C-NMR用)

周波数：400MHz

20

プローブ：5mm PABBO BB/19F-1H/D Z-GRD Z108618/0406 (1H-NMR、19F-NMR、31P-NMR用)

5mm PABBO BB-1H/D Z-GRD Z108618/0229 (13C-NMR用)

走査数：8

温度：297.6K

待ち時間：1秒

【0446】

フーリエ変換赤外スペクトル (FT-IR)

器械：Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Nicolet 6700、Thermo Scientific)

30

サンプル走査数：32

バックグラウンド走査数：32

解像度：4

波長範囲：4000~525cm⁻¹

ベースライン補正：あり

光速度：0.4747

アパーチャ：150

ウィンドウ：Diamond

【0447】

40

超臨界流体クロマトグラフィー (SFC)

器械：CASH-ANA-SFC-H (PDA検出器付きWaters UPCC)

波長：220nm

カラム：Chiralcel OD-3 (4.6×150mm×3μm)

検出器：PDA

カラム温度：35℃

流量：2.5mL/分

移動相A：CO₂

移動相B：メタノール (0.05% DEA)

希釈剤：ACN

50

注入量：1.00 μ L

サンプル調製：2 mg/mL

ニードル洗浄溶媒：ACN：H₂O = 90：10 (v/v)

勾配：5分間でBの5%から40%まで、40%を2.5分間維持し、次にBの5%を2.5分間維持

【0448】

高速液体クロマトグラフ (HPLC)

器械：Agilent 1260、SHIMADZU CBM-40、

キラル純度：波長：220 nm

カラム：Daicel OD-RH (4.6 $\times$ 150 mm $\times$ 5 μ m)

検出器：DAD、PDA

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

流量：1 mL/分

移動相A：水中10 mMのNH₄OAc

移動相B：ACN

希釈剤：ACN

注入量：5 μ L

サンプル調製：2 mg/mL

ニードル洗浄溶媒：ACN：H₂O = 90：10 (v/v)

勾配：等濃度溶出

時間 (分) 移動相 A (%) 移動相 B (%)

0 55 45

30 55 45

【0449】

高速液体クロマトグラフ (HPLC)

器械：Agilent 1260、SHIMADZU CBM-40、

化学純度及び溶解度

波長：220 nm

カラム：Phenomenex Luna PFP (2)、4.6 $\times$ 150 mm、3 μ m

検出器：DAD、PDA

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

流量：1 mL/分

移動相A：水中0.05% TFA、v/v

移動相B：(MeOH：ACN = 1：9) 中0.05% TFA、v/v、例えば、100 mLのMeOHと900 mLのACNを正確に混合し、それに0.5 mLのTFAを移し、よく混合し、超音波で脱気する。

希釈剤：ACN

注入量：5 μ L

サンプル調製：0.8 mg/mL

ニードル洗浄溶媒：ACN：H₂O = 9：1 (v/v)

勾配：

時間 (分) 移動相 A (%) 移動相 B (%)

初期 75 25

8.00 55 45

14.00 55 45

22.00 50 50

26.00 50 50

30.00 15 85

33.00 15 85

34.00 75 25

40.00 75 25

【0450】

超高速液体クロマトグラフ (UPLC)

器械: Agilent 1290

溶解度: 波長: 220 nm

カラム: Waters ACQuity UPLC BEH C18 2.1*150 mm、1.7 μm

検出器: DAD

カラム温度: 40 °C

流量: 0.3 mL / 分

移動相 A: 水中 0.037 % TFA、v / v

移動相 B: ACN 中 0.018 % TFA

希釈剤: ACN / H₂O (1 : 1、v / v)

注入量: 5 μL

ニードル洗浄溶媒: ACN : H₂O = 1 : 1 (v / v)

勾配: 等濃度溶出

時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
初期	95	5
5.00	5	95
6.00	95	5
8.00	95	5

略語

正式名

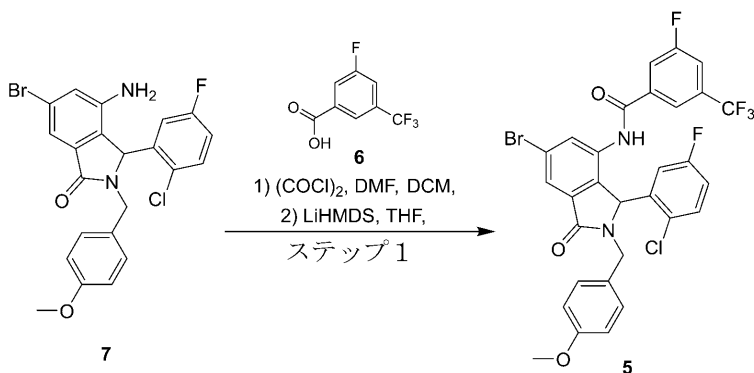
MeOH	メタノール
EtOH	エタノール
ACN	アセトニトリル
TFA	トリフルオロ酢酸
DMSO	ジメチルスルホキシド
IPAc	酢酸イソプロピル
DCM	ジクロロメタン
EA	酢酸エチル
THF	テトラヒドロフラン
MTBE	メチル tert -ブチルエーテル

【0451】

実施例 1. 中間体の合成

1. 1. 化合物 5 の調製

【化 4 2】



1. 1. 1 概要

スクリーニングにより、(COCl)₂ / DMF / LiHMDS を使用する元の極低温

システムに代わる穏やかな EDCI / HOAt / DIPEA 媒介アミド化手順が特定され、さらに、簡素化された精製プロセスも開発された。このプロセスは、100 g スケールの反応で検証され、HPLC 純度 97.3 % のアミド産物が 2-MeTHF 溶液として得られた。この溶液は、固体を単離することなく次のステップに使用され得る。その詳細は、以下にまとめられた。

【0452】

1.1.2 プロセスの理解

(COCl)₂ / DMF / LiHMDS を使用した元の TP 条件が繰り返された。化合物 7 が消費されたが、HPLC によって示されるように 7.5 % の化合物 6 が残った。

【表 15】

10

繰り返し TP 条件：

出発物質			反応条件	IPC
化合物 7	化合物 6	試薬		
25.0g	14.2g	DMF: 0.05 当量 (COCl) ₂ : 1.6 当量 LiHMDS: 3.0 当量	-70~-60°C、 2 時間	約 7.5% の化合物 7 約 72.1% の化合物 5 が 残った

20

【0453】

1.1.3 結合試薬のスクリーニング

結合試薬 (HATU、PyBOP、EDCI / HOAt、EDCI / HOBt 及び EEDQ)、溶媒としての DMF をスクリーニングするために 5 つの反応が行われた。最後に、EDCI / HOAt 系が最良の IPC 結果をもたらした。

30

40

50

【表 1 6】

反応試薬のスクリーニング結果：

出発物質		試薬	DMF	反応条件	IPC			
化合物 7	化合物 6					化合物 7	化合物 6	化合物 5
2.0g (1.0 当量)	1.0g (1.1 当量)	HATU(2.0g、 1.2 当量) DIPEA(0.65g、 1.2 当量)	10V	25°C	2 時間	83.4%	10.9%	4.1%
					4 時間	66.6%	19.2%	12.2%
					20 時間	61.9%	7.5%	25.5%
2.0g (1.0 当量)	1.0g (1.1 当量)	PyBOP(2.7g、 1.2 当量) DIPEA(0.65g、 1.2 当量)	10V	25°C	2 時間	85.9%	7.8%	1.0%
					4 時間	71.3%	20.5%	3.1%
					20 時間	75.7%	8.3%	7.1%
2.0g (1.0 当量)	1.0g (1.1 当量)	EDCI(1.6g、2.0 当量) HOAt(0.63g、 1.1 当量)	10V	25°C	4 時間	56.1%	17.1%	24.9%
					20 時間	44.0%	3.0%	47.1%
					68 時間	21.8%	2.0%	71.2%
2.0g (1.0 当量)	1.0g (1.1 当量)	EDCI(1.6g、2.0 当量) HOBt(0.63g、 1.1 当量)	10V	25°C	2 時間	85.9%	3.5%	3.2%
					4 時間	71.7%	17.3%	7.5%
					20 時間	68.1%	2.9%	19.5%
2.0g (1.0 当量)	1.0g (1.1 当量)	EEDQ(2.1g、 2.0 当量)	10V	25°C	2 時間	41.8%	0.7%	0.4%
					4 時間	31.1%	0.1%	0.7%
					20 時間	32.0%	該当 なし	0.5%

【0 4 5 4】

1. 1. 4 溶媒系のスクリーニング

DMFを溶媒として使用すると、DMF及び化合物7に由来する関連イミン不純物（RT 19.52）が検出された。そこで、DMFの代わりにDMAcが試みられた。DMAc反応がゆっくりと進み、60℃で18時間攪拌すると、71.4%の化合物5がIPCで検出され、16.3%の化合物7のみが残った。イミン不純物の生成は、完全に防止された。

10

20

30

40

50

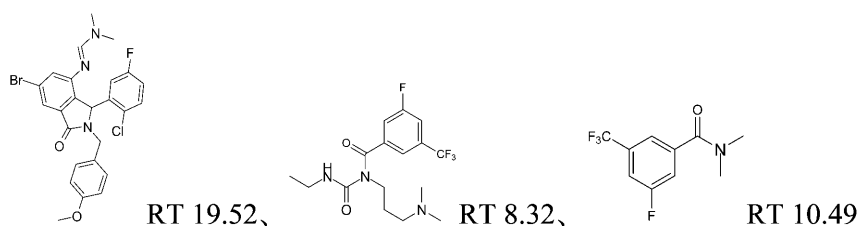
【表 17】

溶媒系のスクリーニング結果：

出発物質		試薬	DMAc	反応 条件	IPC			
化合物 7	化合物 6					化合物 7	化合物 6	化合物 5
2.0g (1.0 当 量)	1.3g (1.5 当 量)	EDCI(1.6g、2.0 当量) HOAt(0.86g、 1.5 当量)	5V	60℃	18 時間	16.3%	4.5%	71.4%

10

【化 43】



20

【0455】

1. 1. 5 DIPEA / DMAC による温度のスクリーニング

DIPEA / DMAC の条件は、60℃、40℃、25℃で評価された。IPCの結果は、温度が上昇すると反応がより速く進行することを示した。一方、不純物 RT 19.52 及び RT 10.49 が防止され得る。40℃での反応では最良の結果が得られ、IPC で 93.0% の化合物 5 と 0.1% の化合物 7 が得られた。

30

40

50

【表 1 8】

D I P E A / D M A C による温度のスクリーニング結果：

出発物質		試薬	DMAc	反応 条件	IPC			
化合物 7	化合物 6					化合物 7	化合物 6	化合物 5
2.0g (1.0 当 量)	1.3g (1.5 当 量)	EDCI(1.6g、2.0 当量) HOAt(0.86g、 1.5 当量) DIPEA(1.1g、 2.0 当量)	5V	60℃	18 時 間	3.5%	4.7%	89.9%
2.0g (1.0 当 量)	1.3g (1.5 当 量)	EDCI(1.6g、2.0 当量) HOAt(0.86g、 1.5 当量) DIPEA(1.1g、 2.0 当量)	5V	25℃	26 時 間	1.6%	3.3%	91.8%
20.0g (1.0 当 量)	13.1g (1.5 当 量)	EDCI(16.2g、2.0 当量) HOAt(8.6g、1.5 当量) DIPEA(11.0g、 2.0 当量)	5V	40℃	16 時 間	0.1%	3.8%	93.0%

10

20

30

【 0 4 5 6 】

1 . 1 . 6 新しい手順の評価

80 g の化合物 7 を使用するスケールアップ反応を実施して、40℃でDMAcを使用するプロセスを検証した。IPCは、典型的な結果を示した。後処理後、HPLC純度97.7%の2-MeTHF溶液275.2 g が得られた。2-MeTHF溶液は次のステップに直接送られた。

【表 1 9】

新しい手順の評価：

出発物質		試薬	DMAc	反応 条件	IPC	注釈	
化合 物 7	化合 物 6					重量	純度
80.0g (1.0 当量)	52.4g (1.5 当 量)	EDCI(2.0 当量) HOAt(1.5 当量) DIPEA(2.0 当量)	5V	40℃ 17 時 間	0.1%の化合物 7、 2.8%の化合物 6、 93.0%の化合物 5	275.2g の 2-MeTHF 溶液	97.7% HPLC 純度

40

50

【 0 4 5 7 】

1. 1. 7 プロセスの検証

100 g の化合物 7 を使用する検証バッチが行われた。40 °C で 16 時間攪拌した後、反応 IPC が 93.0 % の化合物 5 を示し、わずか 0.1 % の化合物 7 を示した。典型的な後処理及び精製の後、97.3 % の HPLC 純度で 350.6 g の 2-MeTHF 溶液が得られた。2-MeTHF 溶液は、次のステップに直接送られた。

【表 20】

検証結果：

出発物質		試薬	DMAc	反応条件	IPC	注釈	
化合物 7	化合物 6					重量	純度
100g (1.0 当量)	65.6g (1.5 当量)	EDCI(2.0 当量) HOAt(1.5 当量) DIPEA(2.0 当量)	5V	40°C 16 時間	0.1%の化合物 7、 3.2%の化合物 6、 93.0%の化合物 5	350.6g の 2-MeTHF 溶液	97.3% HPLC 純度

10

20

1. 1. 8 プロセス

- 化合物 7 (100.0 g、 $1.00 \pm 0.01 X$) を N2 下で R1 に投入する
- 化合物 6 (65.6 g、 $0.66 \pm 0.01 X$) を N2 下で R1 に投入する
- DMAc (470.0 g、 $4.5 \sim 5.0 X$) を R1 に投入する
- HOAt (42.9 g、 $0.43 \pm 0.01 X$) を N2 下で R1 に投入する
- R1 を 20 ~ 30 °C に調整する
- DIPEA (55.0 g、 $0.55 \pm 0.02 X$) を 20 ~ 30 °C、N2 下で R1 に投入する
- R1 を 20 ~ 30 °C で 0.5 ~ 1 時間攪拌する
- EDCI (80.6 g、 $0.81 \pm 0.01 X$) を 20 ~ 30 °C、N2 下で R1 に投入する
- R1 を 35 ~ 40 °C に調整する
- R1 を 35 ~ 40 °C で 16 ~ 20 時間攪拌する
- IPC：化合物 7 / 化合物 5 = レポート
- R1 を 35 ~ 40 °C で 4 ~ 6 時間攪拌する
- IPC：化合物 7 / 化合物 5 = レポート
- H2O (900 g、 $9.0 \pm 0.2 X$) を R2 に投入する
- Na2CO3 (100 g、 $1.00 \pm 0.02 X$) を R2 に投入する
- R2 を 20 ~ 30 °C に調整する
- R2 を 20 ~ 30 °C で 0.5 ~ 1 時間攪拌する
- 10 % Na2CO3 水溶液をドラムに入れる
- H2O (900 g、 $9.0 \pm 0.2 X$) を R2 に投入する
- NH4Cl (100 g、 $1.00 \pm 0.02 X$) を R2 に投入する
- R2 を 20 ~ 30 °C に調整する
- R2 を 20 ~ 30 °C で 0.5 ~ 1 時間攪拌する
- 10 % NH4Cl 水溶液をドラムに入れる
- H2O (450 g、 $4.5 \pm 0.1 X$) を R2 に投入する
- NaCl (50 g、 $0.50 \pm 0.01 X$) を R2 に投入する
- R2 を 20 ~ 30 °C に調整する
- R2 を 20 ~ 30 °C で 0.5 ~ 1 時間攪拌する

30

40

50

28. 10% NaCl水溶液をドラムに入れる
29. R1を20～30℃に調整する
30. EA (900 g、9.0～10.0 X) をR1に投入する
31. プロセス水 (1500 g、15.0±0.3 X) を20～30℃、N2下でR1に投入する
32. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
33. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
34. 分離：水層をT1に投入し、有機層をT2に投入する
35. T1の水層をR1に投入する
36. EA (450 g、4.5～5.0 X) をR1に投入する 10
37. R1を20～30℃に調整する
38. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
39. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
40. 分離：水層をT1に投入し、有機層をT2に投入する
41. IPC：T1の水層中の残留化合物5：レポート
42. T1の水層をドラムに入れる
43. T2の有機層をR1に投入する
44. 10% Na2CO3水溶液 (500 g、5.0±0.1 X) をR1に投入する
45. R1を20～30℃に調整する
46. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する 20
47. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
48. 分離：水層をT3に投入する
49. 10% Na2CO3水溶液 (500 g、5.0±0.1 X) をR1に投入する
50. R1を20～30℃に調整する
51. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
52. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
53. 分離：水層をT3に投入し、T3の水層をドラムに入れる
54. 10% NH4Cl水溶液 (500 g、5.0±0.1 X) をR1に投入する
55. R1を20～30℃に調整する
56. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する 30
57. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
58. 分離：水層をT4に投入する
59. 10% NH4Cl水溶液 (500 g、5.0±0.1 X) をR1に投入する
60. R1を20～30℃に調整する
61. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
62. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
63. 分離：水層をT4に投入し、T4の水層をドラムに入れる
64. 10% NaCl水溶液 (500 g、5.0±0.1 X) をR1に投入する
65. R1を20～30℃に調整する
66. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する 40
67. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
68. 分離：水層をT5に投入し、T5の水層をドラムに入れる。有機層をT6に投入する
69. R1を洗浄する
70. T6の有機層をR1に投入する
71. R1の有機層を45℃以下で3～4 Vに濃縮する
72. 2-MeTHF (430.0 g、4.3～5.0 X) をR1に投入する
73. R1の有機層を45℃以下で3～4 Vに濃縮する
74. 2-MeTHF (430.0 g、4.3～5.0 X) をR1に投入する
75. R1の有機層を45℃以下で3～4 Vに濃縮する 50

76. 2-MeTHF (430.0 g、4.3～5.0 X) を R1 に投入する

77. R1 の有機層を 45℃以下で 3～4 V に濃縮する

78. IPC: R1 中の化合物 5 の残留 EA: レポート、2-MeTHF 溶液中の化合物 5 の KF ≤ 0.5 %

79. 2-MeTHF (430.0 g、4.3～5.0 X) を R1 に投入する

80. R1 の有機層を 45℃以下で 3～4 V に濃縮する

81. IPC: R1 中の化合物 5 の残留 EA: レポート、2-MeTHF 溶液中の化合物 5 の KF ≤ 0.5 %

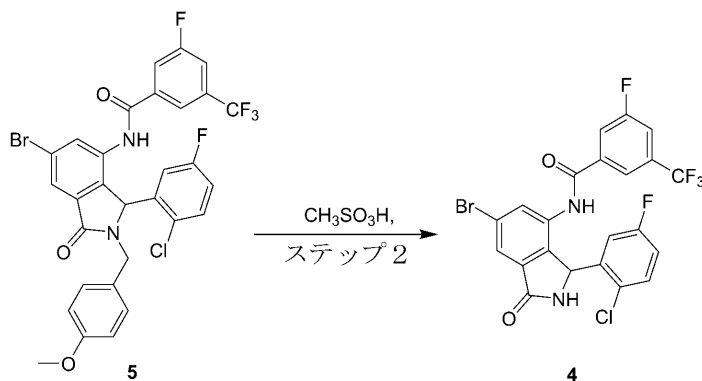
82. 2-MeTHF 溶液をドラムに入れ、R1 を 2-MeTHF (86.0 g、0.9 ± 0.4 X) ですすぐ

83. IPC: 2-MeTHF 溶液中の化合物 5 の純度

【0458】

1. 2. 化合物 4 の調製

【化44】



1. 2. 1 概要

化合物 7 から化合物 4 への送りプロセスが開発された。元のプロセスは、順調に進んだが、約 3 % の不純物 (RT 11.1) が生成された。温度スクリーニング後、RR 11.1 不純物の生成を最小限に抑えるには 50℃が適切であると考えられる。MTBE / ヘプタンでの結晶化プロセスは、生成物を単離及び精製するために開発された。典型的なプロセスは、100 g スケールの反応で検証され、典型的な後処理、精製、単離の後、純度 99.7 % の生成物が収率約 70 % (2つのステップ) で得られた。その詳細は、以下にまとめられた。

【0459】

1. 2. 2 プロセスの理解

70 当量の M s O H を使用した元の T P 条件が繰り返された。IPC では 0.1 % の化合物 5 が残り、89.2 % の化合物 4 が検出され、約 3 % の不純物 (RT 11.1) が生成され、後処理プロセスがさらに開発される予定である。

【表 2 1】

繰り返し T P 条件:

出発物質	試薬	反応条件	IPC		
化合物 5				化合物 5	化合物 4
2.0g (1.0 当量)	MSOH (7.5V)	60℃	21 時間	0.1%	89.2%

10

20

30

40

50

【 0 4 6 0 】

1 . 2 . 3 温度のスクリーニング

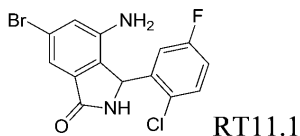
反応温度は、8 0 °C、4 0 °C、5 0 °C、5 5 °Cで評価された。8 0 °Cでの反応により、3 9 %の R R T 1 1 . 1 不純物が生成され、その構造が以下に示される。4 0 °Cでは反応が遅すぎた。5 0 °Cでの反応が迅速かつクリーンに進行し、R R T 1 1 . 1 が効果的に防止され得る。

【表 2 2 】

温度のスクリーニング結果：

出発物質 化合物 5	試薬	反応 条件	IPC			
				化合物 5	化合物 4	RT 11.1 分の 不純物
20g の 2-MeTHF 溶液 (1.0 当量)	MsOH (70 当量)	80°C	22 時 間	0.1%	48.4%	39.1%
20g の 2-MeTHF 溶液 (1.0 当量)	MsOH (70 当量)	40°C	18 時 間	58.5%	31.6%	0.2%
20g の 2-MeTHF 溶液 (1.0 当量)	MsOH (70 当量)	50°C	24 時 間	4.4%	89.8%	0.8%
			40 時 間	0.7%	95.7%	1.2%
			48 時 間	0.3%	92.8%	1.6%
21g の 2-MeTHF 溶液 (1.0 当量)	MsOH (70 当量)	55°C	43 時 間	0.1%	92.1%	4.0%
			49 時 間	0.1%	90.9%	4.7%

【化 4 5 】



【 0 4 6 1 】

1 . 2 . 4 プロセスの検証

新しいプロセスを検証するために、2 - M e T H F (1 ~ 2 V) 中の溶液として 3 5 0 g のアミド化合物 5 を使用するスケールアップ反応が行われた。I P C は標準である。典型的な後処理及び精製の後、1 0 4 g の固体が 9 9 . 7 % の H P L C 純度で約 7 0 % の収率で得られた (2 つのステップ) 。

【表 2 3】

検証結果：

出発物質	試薬	反応 条件	IPC			注釈	
化合物 5			化合物 5	化合物 4	RT 11.1 分の 不純物	重量	純度
350g の 2-MeTHF 溶液 (1.0 当量)	MsOH (70 当 量)	50~55℃ 27 時間	0.7%	94.5%	0.8%	104g の固体	HPLC 純度 99.7%

10

20

30

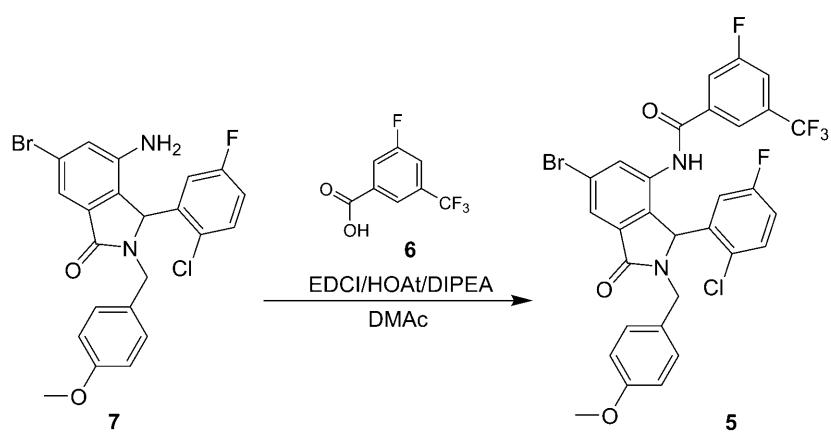
40

50

1. 2-MeTHF 溶液中の化合物 5 を N₂ 下で R₁ に投入する
2. R₁ の有機層を 45℃以下で 1.5~2.5 V に濃縮する
3. R₁ を 15~30℃に調整する
4. CH₃SO₃H (1414 g、1.4±0.2 X) を 15~30℃で R₁ に投入する
5. R₁ を 50~55℃に調整する
6. R₁ を 50~55℃で 24~30 時間攪拌する
7. IPC：化合物 5 / 化合物 4 = レポート
8. R₁ を 50~55℃で 2~8 時間攪拌する
9. IPC：化合物 5 / 化合物 4 = レポート
10. R₂ に H₂O (630 g、6.3±0.2 X) を投入する
11. NH₄Cl (70 g、0.7~0.8 X) を R₂ に投入する
12. R₂ を 20~30℃に調整する
13. R₂ を 20~30℃で 0.5~1 時間攪拌する
14. 10% NH₄Cl 水溶液をドラムに入れる
15. H₂O (560 g、5.6±0.2 X) を R₂ に投入する
16. NaCl (140 g、1.4~1.6 X) を R₂ に投入する
17. R₂ を 20~30℃に調整する
18. R₂ を 20~30℃で 0.5~1 時間攪拌する
19. 20% NaCl 水溶液をドラムに入れる
20. R₁ を 15~30℃に調整する
21. 2-MeTHF (600 g、5.0~7.0 X) を 15~30℃で R₁ に投入する
22. 15~30℃で H₂O (420 g、4.0~5.0 X) を R₁ に投入する
23. 15~30℃で 30% NaOH (2000 g、1.8~2.2 X) で pH=10~11 に調整する
24. R₁ を 15~25℃に調整する
25. R₁ を 15~25℃で 0.5~1 時間攪拌する
26. R₁ を 15~25℃で 0.5~1 時間置く
27. 分離：水層を T₁ に投入し、有機層を T₂ に投入する
28. T₁ の水層を R₁ に投入する
29. 2-MeTHF (600 g、5.0~7.0 X) を R₁ に投入する
30. R₁ を 15~25℃に調整する
31. R₁ を 15~25℃で 0.5~1 時間攪拌する
32. R₁ を 15~25℃で 0.5~1 時間置く
33. 分離：水層を T₁ に投入する

34. IPC：水層中の残留化合物4：レポート
35. T1の水層をドラムに入れる
36. T2の有機層をR1に投入する
37. 10% NH₄Cl水溶液（700 g、7.0 ± 0.5 X）をR1に投入する
38. R1を15～25℃に調整する
39. R1を15～25℃で0.5～1時間攪拌する
40. R1を15～25℃で0.5～1時間置く
41. 分離：水層をT3に投入する
42. 20% NaCl水溶液（700 g、7.0 ± 0.5 X）をR1に投入する
43. R1を15～25℃に調整する 10
44. R1を15～25℃で0.5～1時間攪拌する
45. R1を15～25℃で0.5～1時間置く
46. 分離：水層をT4に投入し、有機層をT5に投入する
47. R1を洗浄する
48. T5の有機層をR1に投入する
49. R1の有機層を45℃以下で5～7 Vに濃縮する
50. MTBE（450 g、4.0～5.0 X）をR1に投入する
51. R1の有機層を45℃以下で5～7 Vに濃縮する
52. MTBE（450 g、4.0～5.0 X）をR1に投入する
53. R1の有機層を45℃以下で5～7 Vに濃縮する 20
54. IPC：有機層中の残留2-MeTHF：レポート
55. R1を40～45℃に調整する
56. R1を40～45℃で0.5～1時間攪拌する
57. R1を20～25℃に2～4時間調整する
58. R1を20～25℃で2～4時間攪拌する
59. MTBE（180 g、1.5～2.5 X）をR1に投入する
60. n-ヘプタン（550 g、5.0～7.0 X）を20～25℃でR1に投入する
61. R1を20～25℃で6～10時間攪拌する
62. IPC：化合物4ウェットケーキの純度：レポート、母層中の残留化合物4：レポート 30
63. 遠心
64. MTBE／n-ヘプタン（1／1、v／v、1.0～3.0 X）をR1に投入してケーキをすすぐ
65. 遠心
66. IPC：化合物4ウェットケーキの純度：レポート
67. ウェットケーキを70～80℃で16～24時間乾燥させる。
68. IPC：化合物4のKF：≤ 0.5%、化合物4の残留MTBE、2-MeTHF及びn-ヘプタン：レポート
69. ウェットケーキを70～80℃で8～12時間乾燥させる。
70. IPC：化合物4のKF：≤ 0.5%、化合物4の残留MTBE、2-MeTHF及びn-ヘプタン：レポート 40
71. 生成物のパッケージング
- 1.3. パイロットプラントの生産結果

【化 4 6】



10

20

30

40

50

【表 2 4】

材料分配概要表

材料		実際の量			
クラス	名称	当量	質量	反応物質の アッセイ	モル
		当量	kg	w/w%	モル
反応 物質	4-アミノ-6-ブロモ-3-(2-クロロ-5-フルオ ロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)イソ インドリン-1-オン 化合物 7	1.0	12.7	該当なし	26.7
	3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息 香酸 化合物 6	1.5	8.4	該当なし	40.4
	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール HOAT	1.5	5.5	該当なし	40.4
	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド.HCl EDC.HCl	2.0	10.3	97%~103%	53.7
	N,N-ジイソプロピルエチルアミン DIPEA	2.0	6.8	該当なし	52.6
化学 物質	N,N-ジメチルアセトアミド DMAc	該当 なし	123	該当なし	該当 なし
	炭酸ナトリウム	該当 なし	12.8	該当なし	該当 なし
	塩化アンモニウム	該当 なし	12.9	該当なし	該当 なし
	25% NaCl 溶液	該当 なし	28	該当なし	該当 なし
	2-メチルテトラヒドロフラン 2-MeTHF	該当 なし	193	該当なし	該当 なし
	酢酸エチル EtOAc	該当 なし	189	該当なし	該当 なし
	プロセス水	該当 なし	463	該当なし	該当 なし

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 1】

プロセス説明

操作	コメント/観察/結果 (X=12.6kg)
1. プロセス水(116 kg、9.2 X)を X1 に投入する	
2. 炭酸ナトリウム(12.8 kg、1.02 X)を X1 に分割して投入する	
3. 材料が溶解し、溶液が透明になるまで、X1 を 0.5 ～1 時間攪拌する。	
4. X1 から窒素でパージされた新しいスチールプラスチック複合ドラムに材料を入れ、材料タグを貼る	10% Na ₂ CO ₃ 水溶液の正味総量: 127.8 kg
5. R5608 の内壁をすすいで目視できれいにし、排水管にすすぎ液を流す	
6. プロセス水(115 kg、9.1 X)を X1 に投入する	
7. 塩化アンモニウム(12.9 kg、1.02 X)を X1 に分割して投入する	
8. 材料が溶解し、溶液が透明になるまで、X1 を 0.5 ～1 時間攪拌する。	
9. X1 から窒素でパージされた新しいスチールプラスチック複合ドラムに材料を入れ、材料タグを貼る	10%塩化アンモニウム水溶液の 正味総量: 126.6kg
10. R5608 の内壁をすすいで目視できれいにし、排水管にすすぎ液を流す	
11. ステップ 14 の新しいスチールプラスチック複合ドラムにプロセス水(42 kg、3.3 X)を投入する	
12. 25% NaCl 溶液(28 kg、2.2 X)を蠕動ポンプを介してステップ 14 のドラムに投入する	

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

13. 鼓室胞は、1～2m ³ /時間で 10～20 分間の窒素によるものである	
14. スチールプラスチック複合ドラム中の材料を計量し、材料タグを貼る	10% NaCl 水溶液の正味総量: 69.5 kg
15. R5608 を真空下、70～80℃で 1～2 時間乾燥させ、その後 R5608 を 0～40℃に調整する	
16. スプレーボールを介して DMAc (62 kg、4.9 X)を R5608 に投入する	
17. R5608 を 60～70℃に調整し、R5608 を 60～70℃で 30～60 分間攪拌してから、R5608 を 20～30℃に調整する	
18. 反応器から窒素でパージした亜鉛メッキ鋼ドラムに溶媒を入れ、廃棄タグを貼る	
19. フレキシブルアイソレータを介して化合物 7 (12.7 kg、1.01 X)を R5608 に分割して投入する	
20. フレキシブルアイソレータを介して化合物 6 (8.4 kg、0.67 X)を R5608 に分割して投入する	
21. R5608 を 5～10 分間置く	
22. スプレーボールを介して DMAc (59 kg、4.7 X)を R5608 に投入する	
23. フレキシブルアイソレータを介して HOAT (5.5 kg、0.44 X)を R5608 に分割して投入する	
24. R5608 を 20～30℃に調整する	
25. 蠕動ポンプを介して、バッチ温度を 20～30℃に制御しながら、DIPEA (6.8 kg、0.54 X)を R5608 にゆつくと添加する	

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 3】

26. 投入管を DMAc (2 kg、0.2 X)ですすぎ、蠕動ポンプを介してすすぎ液を R5608 に移す	
27. R5608 を 20～30℃に調整する	
28. R5608 を 20～30℃で 0.5～1 時間攪拌する	
29. EDC.HCl (10.3 kg、0.82 X)を、フレキシブルアイソレータを介してバッチ温度を 20～30℃に制御しながら、R5608 に分割して投入する	
30. R5608 を 35～40℃に調整する	
31. R5608 を 35～40℃で 16～20 時間攪拌する	
32. IPC:化合物 7/化合物 5 (%):レポート	0.08%
33. R5608 を 20～30℃に調整する	
34. EtOAc (123 kg、9.8 X)を R5608 に投入する	
35. R5608 を 20～30℃に調整する	
36. 蠕動ポンプを介してプロセス水(190 kg、15.1 X)を 20～30℃で R5608 に投入する	
37. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間攪拌する	
38. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間置く	
39. R5608 水層を T1 に移し、材料タグを貼る	
40. R5608 の有機相を窒素を流した新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れ、IPC 材料タグを貼る	
41. ステップ 39 の T1 の化合物 5 の DMAc 水層を R5608 に投入する	
42. EtOAc (60 kg、4.8 X)を R5608 に投入する	
43. R5608 を 20～30℃に調整する	
44. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間攪拌する	
45. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間置く	

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 4】

46. R5608 水層を T1 に移し、材料タグを貼る	T1 水層の推定体積: 293 L
47. IPC:残留化合物 5 (%、w/w):レポート	0.1%
48. ステップ 40 の化合物 5 の有機層を R5608 に投入する	
49. ステップ 4 の 10% Na ₂ CO ₃ 水溶液(63 kg、5.0 X)を R5608 に投入する	
50. R5608 を 20～30℃に調整する	
51. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間攪拌する	
52. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間置く	
53. R5608 水層を T2 に移し、材料タグを貼る	
54. ステップ 4 の 10% Na ₂ CO ₃ 水溶液 (63 kg、5.0 X) を R5608 に投入する	
55. R5608 を 20～30℃に調整する	
56. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間攪拌する	
57. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間置く	
58. R5608 水層を T2 に移し、材料タグを貼る	
59. ステップ 9 の 10%塩化アンモニウム水溶液(64 kg、5.1 X)を R5608 に投入する	
60. R5608 を 20～30℃に調整する	
61. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間攪拌する	
62. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間置く	
63. R5608 水層を T3 に移し、材料タグを貼る	
64. ステップ 9 の 10%塩化アンモニウム水溶液(63 kg、5.0 X)を R5608 に投入する	
65. R5608 を 20～30℃に調整する	
66. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間攪拌する	

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 5】

67. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間置く	
68. R5608 水層を T3 に移し、材料タグを貼る	
69. ステップ 14 の 10% NaCl 水溶液(69 kg、5.5 X)を R5608 に投入する	
70. R5608 を 20～30℃に調整する	
71. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間攪拌する	
72. R5608 を 20～30℃で 30～60 分間置く	
73. R5608 水層を T3 に移し、材料タグを貼る	
74. R5608 の有機相を窒素を流した新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れ、IPC 材料タグを貼る	
75. R5608 をプロセス水ですすいで目視できれいにし、真空下、70～90℃で 1～2 時間乾燥させ、R5608 を 0～40℃に調整する	
76. ステップ 74 の化合物 5 の有機層を、投入装置及びダイアフラムポンプ及び Ft-1 を介して R5608 に投入する	
77. 投入管を EtOAc (6 kg、0.5 X)ですすぎ、すすぎ液を投入装置、ダイアフラムポンプ及び Ft-1 を介して R5608 に移す	
78. R5608 混合物を内部温度≤45℃、減圧下で 38～50L (3.0～4.0 X)まで濃縮する	40L
79. スプレーボールを介して 2-MeTHF (4.3～5.0 X)を R5608 に投入し、減圧下、内部温度≤45℃で R5608 混合物を 38～50L (3.0～4.0 X)まで 3 回濃縮する	61+61+62 kg 合計: 184 kg 濃縮ターミナル容積: 40 L
80. R5608 を 20～30℃に調整する	
81. IPC:水分含有量(%、w/w): ≤0.5%、残留 EtOAc (%、w/w):レポート	水分含有量: 0.0% 残留 EtOAc: 0.3%
82. R5608 の材料を、ステップ 85 の窒素を流した新しいスチールプラスチック複合ドラムに投入する	
83. 2-MeTHF (9 kg、0.7 X)を R5608 に投入して、投入装置、ダイアフラム及びスプレーボーをすすぐ	
84. R5608 の材料を、ステップ 85 の窒素を流した新しいスチールプラスチック複合ドラムに投入する	
85. R5608 の材料を、窒素を流した新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れ、IPC 材料タグを貼る	化合物 5 の 2-MeTHF 溶液の正味 総量: 43.1 kg
86. IPC:化合物 5 の純度(%):レポート	95.1%

10

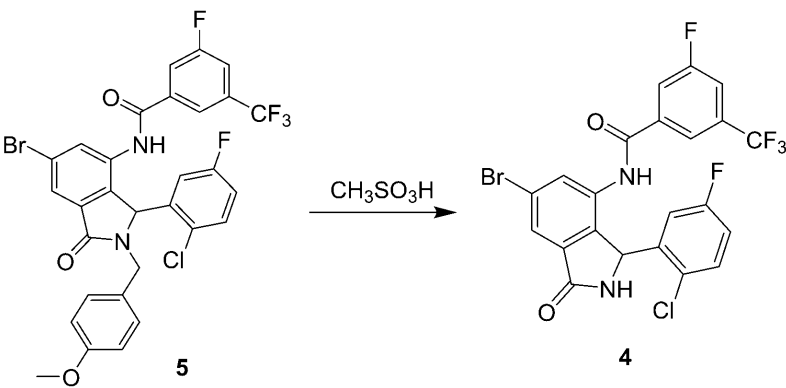
20

30

40

50

【化 4 7】



【表 2 6】

材料分配概要表

材料		実際の量			
クラス	名称	当量	質量	反応物質の アッセイ	モル
		当量	kg	w/w%	モル
反応物質	化合物 5	1.0	42.8	該当なし	64.3
	メタンスルホン酸	該当なし	175	≥99.0%	該当なし
化学物質	2-メチルテトラヒドロフラン 2- MeTHF	該当なし	367	該当なし	該当なし
	塩化アンモニウム	該当なし	10	該当なし	該当なし
	25% NaCl 溶液	該当なし	75	該当なし	該当なし
	メチル-tert-ブチルエーテル MTBE	該当なし	153	該当なし	該当なし
	n-ヘプタン	該当なし	71	該当なし	該当なし
	プロセス水	該当なし	245	該当なし	該当なし

【表 2 7 - 1】

プロセス説明

操作	コメント/観察/結果 (X= 12.6kg)
1. プロセス水(81 kg、6.4 X)をステップ 4 の T3 に投入する	
2. 塩化アンモニウム(10 kg、0.8 X)をステップ 4 の T3 に分割して投入する	
3. ステップ 4 の T3 で 20～60 分間窒素でバブリングする	
4. T3 に材料を入れ、材料タグを貼る	10%塩化アンモニウム水溶液
5. ステップ 8 の新しいスチールプラスチック複合ドラムにプロセス水(18 kg、1.4 X)を投入する	
6. 25% NaCl 溶液(75 kg、6.0 X)を蠕動ポンプを介してステップ 8 のドラムに投入する	
7. 鼓室胞は、1～2m ³ /時間で 10～20 分間の窒素によるものである	
8. スチールプラスチック複合ドラムに材料を入れ、材料タグを貼る	20% NaCl 水溶液
9. R5201 を 2-MeTHF (82 kg、6.5 X)でスプレーボールで洗浄し、窒素でパージした亜鉛メッキ鋼ドラムに溶媒を入れ、廃棄タグを貼る	
10. 化合物 5 の 2-MeTHF 溶液(42.8 kg)を R5201 に分割して投入する	
11. 投入管を 2-MeTHF (6 kg、0.5 X)ですすぎ、すすぎ液を R5201 に移す	

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2】

12. R5201 混合物を内部温度 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 、減圧下で 19~21L まで濃縮する	
13. R5201 を $15\sim 30^{\circ}\text{C}$ に調整する	
14. 蠕動ポンプを介して、バッチ温度を $15\sim 30^{\circ}\text{C}$ に制御しながら、メタンスルホン酸(175 kg、13.9 X)を R5201 にゆっくりと添加する	
15. 投入管を 2-MeTHF (3 kg、0.2 X)ですすぎ、蠕動ポンプを介してすすぎ液を R5201 に移す	
16. R5201 を $50\sim 55^{\circ}\text{C}$ に調整する	
17. R5201 を $50\sim 55^{\circ}\text{C}$ で 24~30 時間攪拌する	
18. IPC:化合物 5/化合物 4 (%):レポート	0.7%
19. R5201 を $15\sim 30^{\circ}\text{C}$ に調整する	
20. 蠕動ポンプを介して、バッチ温度を $15\sim 30^{\circ}\text{C}$ に制御しながら、2-MeTHF (78 kg、6.2 X)を R5201 にゆっくりと添加する	
21. 蠕動ポンプを介してプロセス水(56 kg、4.4 X)を $15\sim 30^{\circ}\text{C}$ で R5201 に投入する	
22. 液体水酸化ナトリウム(247 kg、19.6 X)を蠕動ポンプを介して $15\sim 30^{\circ}\text{C}$ で R5201 にゆっくりと投入し、pH を $10\sim 11$ に調整する	pH = 11
23. R5201 を $15\sim 25^{\circ}\text{C}$ に調整する	
24. R5201 を $15\sim 25^{\circ}\text{C}$ で 30~60 分間攪拌する	
25. R5201 を $15\sim 25^{\circ}\text{C}$ で 30~60 分間置く	

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3】

26. R5201 水層を T1 に移し、材料タグを貼る	
27. R5201 の有機相を窒素を流した新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れ、IPC 材料タグを貼る	
28. ステップ 26 の T1 の化合物 4 の水層を R5201 に投入する	
29. 2-MeTHF (77 kg、6.1 X)を R5201 に投入する	
30. R5201 を 15～25℃に調整する	
31. R5201 を 15～25℃で 30～60 分間攪拌する	
32. R5201 を 15～25℃で 30～60 分間置く	
33. R5201 水層を T1 に移し、材料タグを貼る	
34. IPC : 残留化合物 4 (%、w/w):レポート	0.02%
35. ステップ 27 の化合物 4 の有機層を R5201 に投入する	
36. ステップ 4 の 10%塩化アンモニウム水溶液(90 kg、7.1 X)を R5201 に投入する	
37. R5201 を 15～25℃に調整する	
38. R5201 を 15～25℃で 30～60 分間攪拌する	
39. R5201 を 15～25℃で 30～60 分間置く	
40. R5201 水層を T2 に移し、材料タグを貼る	
41. ステップ 8 の 20% NaCl 水溶液(92 kg、7.3 X)を R5201 に投入する	
42. R5201 を 15～25℃に調整する	
43. R5201 を 15～25℃で 30～60 分間攪拌する	
44. R5201 を 15～25℃で 30～60 分間置く	
45. R5201 水層を T2 に移し、材料タグを貼る	
46. R5201 の有機相を窒素を流した新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れ、IPC 材料タグを貼る	

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 4】

47. プロセス水(90kg)を R5201 に投入して、投入装置、ダイアフラムポンプ及びスプレーボールをすすぎ、R5201 内の洗浄水を下水道に排出する	
48. R5201 をプロセス水ですすいで目視できれいにし、洗浄水を排出する	
49. R5201 を 70～90℃で 1～2 時間乾燥させ、その後 R5201 を 0～40℃に調整する	10
50. 2-MeTHF (121 kg、9.6 X)を、投入装置、ダイアフラムポンプ、Ft-1 及びスプレーボールを介して R5201 に投入する	
51. R5201 を加熱還流し(75～85℃)、R5201 を 15～30 分間蒸留(75～85℃)し、R5201 を 15～30 分間還流し(75～85℃)、次に、R5201 を 20～30℃に調整し、窒素でパージした亜鉛メッキ鋼ドラムに溶媒を入れ、廃棄タグを貼る。	
52. ステップ 46 の化合物 4 の有機層を、投入装置、ダイアフラムポンプ及び Ft-1 を介して R5201 に投入する	20
53. R5201 混合物を内部温度 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 、減圧下で 63～88L まで濃縮する	
54. MTBE (62 kg、4.9 X)を、投入装置、ダイアフラムポンプ及び Ft-1 を介して R5201 に投入する	
55. R5201 混合物を内部温度 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 、減圧下で 63～88L まで濃縮する	
56. MTBE(61 kg、4.8 X)を、投入装置、ダイアフラムポンプ及び Ft-1 を介して R5201 に投入する	
57. R5201 混合物を内部温度 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 、減圧下で 63～88L まで濃縮する	30
58. R5201 を 15～25℃に調整する	

【表 2 7 - 5】

59. IPC:残留 2-MeTHF (%、w/w):レポート	23.1%	
60. R5201 を 40～50℃に調整する		
61. R5201 を 40～55℃で 2～4 時間攪拌する		
62. R5201 を 20～25℃にゆっくりと調整する		
63. R5201 を 20～25℃で 2～4 時間攪拌する		
64. MTBE (30 kg、2.4 X)を、蠕動ポンプ及び Ft-1 を介して R5201 に投入する		10
65. R5201 を 20～25℃に調整する		
66. 蠕動ポンプ及び Ft-1 を介して、バッチ温度を 20～25℃に制御しながら、n-ヘプタン(71 kg、5.6 X)を R5201 にゆっくりと添加する		
67. R5201 を 20～25℃で 6～10 時間攪拌する		
68. IPC:上清中の残留化合物 4 (%、w/w):レポート、固体中の化合物 4 の純度(%):レポート	上清中の残留化合物 4: 1.1% 固体中の化合物 4 の純度: 98.8%	20
69. M1 の遠心バッグを広げる		
70. R5201 材料を分割して M1 に移し、遠心分離する。遠心分離中、反応器の温度を 20～25℃に維持し、攪拌する		
71. MTBE/n-ヘプタン=1/1 (v/v)溶液(38 kg、3.0 X)を投入して、ウェットケーキをすすぐ(最後の遠心分離操作の場合、すすぎ液は最初に反応器をすすぐために使用される)		
72. 濾液を窒素パージした亜鉛メッキ鋼ドラムに入れ、材料タグを貼る		30
73. 固体を二重 LDPE バッグで裏打ちされたプラスチックドラムに入れ、IPC 材料タグを貼る	化合物 4 のウェットケーキの正味総量: 18.4kg	

【表 27-6】

74. IPC: 化合物 4 の純度(%):レポート	99.4%
75. ステップ 73 の化合物 4 のウェットケーキを乾燥バッグに入れ、D1 に置き、D1 を 70～80℃に加熱する	
76. D1 内の材料を 70～80℃、真空下で 16～24 時間乾燥させる	
77. D1 を ≤ 40℃に調整する	
78. IPC:水分含有量(%、w/w) ≤ 0.5%、残留 MTBE (%、w/w):レポート、残留 2-MeTHF (%、w/w):レポート、残留 n-ヘプタン(%、w/w):レポート	水分含有量: 0.7% 残留 MTBE: 2.9% 残留 2-MeTHF: 3.4% 残留 n-ヘプタン< 0.01%
79. D1 内の材料を 70～80℃、真空下で 8～12 時間乾燥させる	
80. D1 を ≤ 40℃に調整する	
81. IPC:水分含有量(%、w/w) ≤ 0.5%、残留 MTBE (%、w/w):レポート、残留 2-MeTHF (%、w/w):レポート、残留 n-ヘプタン(%、w/w):レポート	水分含有量: 0.3% 残留 MTBE: 2.4% 残留 2-MeTHF: 1.3% 残留 n-ヘプタン< 0.01%
82. D1 を 20～40℃に調整する	
83. D1 の材料を計量してドラムに入れ、IPC 材料タグを貼る	
84. ステップ 83 の材料をアイソレータでふるいにかけ、ふるいにかけた生成物を二重 LDPE バッグを備えた鉄蓋付きファイバードラムに入れ、IPC 材料タグを貼る	化合物 4 の正味総量: 12.3 kg
85. IPC :	
試験項目/規格限界	試験結果
外見／白色～灰色の固体	灰色固体
HPLC による特定/保持時間は、参照標準の保持時間に一致する	保持時間は、参照標準の保持時間に一致する
純度、HPLC/ ≥ 99%	99%
水分含有量、KF/ ≤ 0.5%	0.3%
アッセイ、HPLC (%、w/w)/レポート	88.8%
残留溶媒、HSGC (%、w/w)	
メチル tert-ブチルエーテル/レポート	2.2%
2-メチルテトラヒドロフラン/レポート	1.5%
n-ヘプタン/レポート	< 0.0100%

実施例 2 . 化合物 I - 1、II - 1 及び III - 1 の合成
メインチェーン：

10

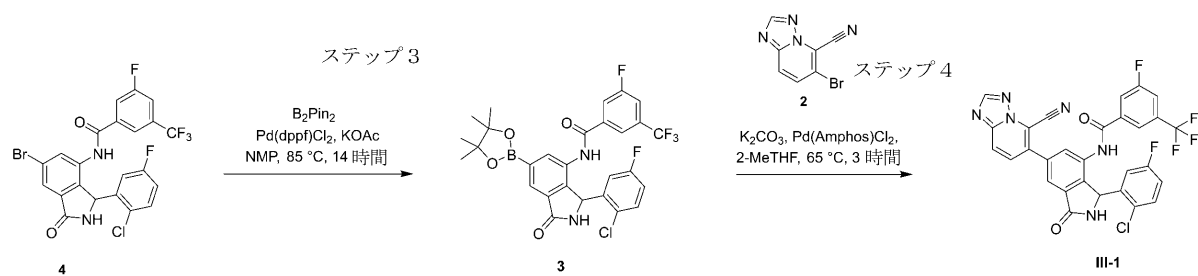
20

30

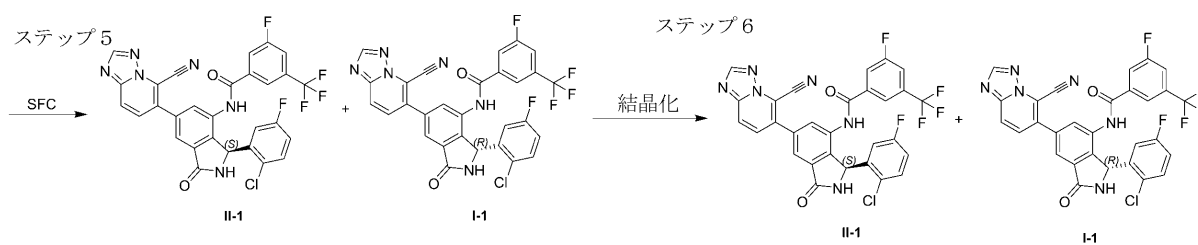
40

50

【化 4 8】



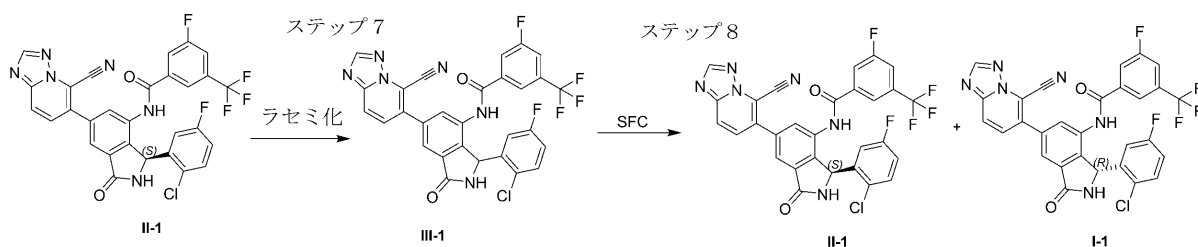
10



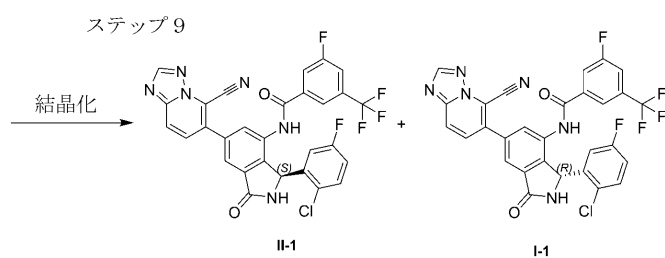
回収チェーン：

20

【化 4 9】



30



40

50

【表 2 8】

化合物 3 の調製

出発物質		反応条件				IPC
化合物 4	B2Pin2	KOAc	Pd(dppf)Cl ₂	NMP	温度 時間	
3g 1.0 当量	1.68g 1.2 当量	1.62g 3 当量	0.141g 0.035 当量	24mL 8V	85～ 90℃ 16 時間	化合物 3: 92.8% ホモカップリング: 1.5%
5g (アッセイ補正済み) 1.0 当量	2.79g 1.2 当量	2.70g 3 当量	0.235g 0.035 当量	40mL 8V	85～ 90℃ 18 時間	化合物 3: 95.0% ホモカップリング: 0.54%

10

【表 2 9】

20

化合物 I I I - 1 の調製

化合物 3			化合物 III-1			
出発物質と反応条件		IPC1	反応条件		IPC2	
材料	試薬条件		材料	試薬条件		
3g の化合物 4 (アッセイ補正済み) B2Pin2 (1.2 当量) KOAc (3 当量) Pd(dppf)Cl ₂ (0.035 当量)	2 時間かけて 85～90℃まで加熱するようプログラム	11 時間攪拌	化合物 2 (1.1 当量) PdCl ₂ (Amphos) (0.05 当量) K ₂ CO ₃ (20%、3 当量)	1.5 時間かけて 60～65℃まで加熱するようプログラム	3 時間攪拌	16 時間攪拌
		化合物 3: 95.0% ホモカップリング: 0.9%			化合物 2: 未検出 化合物 3: 0.02% III-1: 79.4% ホモカップリング: 7.4%	化合物 2: 未検出 化合物 3: 未検出 III-1: 76.0% ホモカップリング: 7.4%

30

40

【0 4 6 2】

デモバッチ

4 0 0 g (アッセイ補正済み) の化合物 4 をデモバッチに使用した。ステップ 3 では、一貫した I P C 結果が見られ、5 0 0 p p m の N M P 残留を含む 2 - M e T H F 溶液が得られた。ステップ 4 では、I P C が典型的であったが、冷却して水を添加した後も通常どおり固体は沈殿しなかった。抽出及び溶媒切り替え後、生成物を D M F / アセトン / 水 = 6 . 2 5 V / 6 . 2 5 V / 4 . 7 5 V から結晶化した。濾過及び乾燥後、7 1 . 3 % の粗

50

収率で 97.8 % の純度を有する 318 g の生成物が得られた。

【 0 4 6 3 】

考察：化合物 3 溶液にも同様の NMP 残留（約 500 ppm）が検出されたが、以前のように生成物を反応溶液から直接沈殿させることはできず、この分離されたプロセスは再現性がない。そこで、DMF を反応溶媒として試験し、反応後、アセトンと水を添加して生成物を直接沈殿させた。

【表 3 0】

III-1 の調製

ステップ 3			ステップ 4		
出発物質と反応条件		IPC1	反応条件		IPC2
材料	試薬条件		材料	試薬条件	
400g の化合物 4 (アッセイ補正済み) B2Pin2 (1.2 当量)	NMP KOAc (3 当量) Pd(dppf)Cl ₂ (0.035 当量) 85~90°C 12 時間	化合物 3: 93.4% ホモカップリング: 2.0%	化合物 2 (1.1 当量)	2-MeTHF PdCl ₂ (Amphos) (0.05 当量) K ₂ CO ₃ (20%、3 当量) 60~65°C 3 時間	化合物 2: 3.6% 化合物 3: 0.02% III-1: 76.9% ホモカップリング: 7.4%

【表 3 1】

III-1 :

重量	純度	外見	収率	QNMR	残留 Pd
318g	97.8%	灰色固体	71.3% 粗製	87.7%	740ppm

【表 3 2】

後処理研究

後処理	結果と観察
結晶化	1) 冷却しても固体は沈殿しなかった
分離	1) 分離 2) 有機層を水で洗浄
濃縮	45°C以下で 2V に濃縮
結晶化	1) DMF/アセトン=6.25V/6.25V を添加 2) 3V の水を 2 時間かけて滴加し、固体が沈殿し、20～25°Cで 3 時間攪拌し、さらに固体が沈殿した 3) 1V の水を添加し、20～25°Cで 1 時間かけて攪拌 母液: 4) 0.75V の水を添加し、20～25°Cで 1 時間かけて攪拌 母液: ウェットケーキ: 97.6% 5) 濾過
乾燥	45°Cで乾燥し、318g の灰色の固体が得られる

10

20

【0 4 6 4】

溶媒スクリーニング

20 g の化合物 4 を使用して DMF プロセスを試みた。ステップ 3 では、一貫した IPC 結果が見られた。ステップ 4 では、溶媒として DMF を使用するが、IPC 純度はわずか 67.7% であり、以前 (77%) よりも低くなる。反応溶媒として DMF は使用できず、引き続き 2-MeTHF が使用される。

30

40

50

【表 3 3】

I I I - 1 の調製

ステップ 3			ステップ 4		
出発物質と反応条件		IPC1	反応条件		IPC2
材料	試薬条件		材料	試薬条件	
20g の化合物 4 (アッセイ補正済み) B2Pin2 (1.2 当量)	NMP KOAc (3 当量) Pd(dppf)Cl ₂ (0.035 当量) 85~90°C 2 時間	化合物 3: 93.2% ホモカップリング: 2.7%	化合物 2 (1.1 当量)	DMF PdCl ₂ (Amphos) (0.05 当量) K ₂ CO ₃ (20%、3 当量) 60~65°C 3 時間	化合物 2: 2.2% 化合物 3: 0.2% III-1: 67.7% ホモカップリング: 10.0%

10

20

【0 4 6 5】

プロセス最適化 (2-MeTHF プロセス)

後処理の最適化のために、20g の化合物 4 を使用した。ステップ 3 では、一貫した IPC 結果が見られた。ステップ 4 では、依然として 2-MeTHF を溶媒として使用し、IPC は依然として典型的であり、冷却して水を添加した後も固体は沈殿しなかった。抽出、水洗後、2-MeTHF を DMF に交換し、DMF / アセトン / 水 = 6 V : 6 V : 6 V から結晶化した。結晶化後、純度 94.3% 及びアッセイ 89.8%、収率 80.5% (アッセイ補正済み) の生成物 20.0g が得られた。

【表 3 4】

30

I I I - 1 の調製

ステップ 3			ステップ 4		
出発物質と反応条件		IPC1	反応条件		IPC2
材料	試薬条件		材料	試薬条件	
20g の化合物 4 (アッセイ補正済み) B2Pin2 (1.2 当量)	NMP KOAc (3 当量) Pd(dppf)Cl ₂ (0.035 当量) 85~90°C 2 時間	化合物 3: 93.8% ホモカップリング: 1.5%	化合物 2 (1.1 当量)	2-MeTHF PdCl ₂ (Amphos) (0.05 当量) K ₂ CO ₃ (20%、3 当量) 60~65°C 3 時間	化合物 2: 2.8% 化合物 3: 0.3% III-1: 79.3% ホモカップリング: 7.1%

40

50

【表 3 5】

ステップ 2 の後処理研究：

後処理	結果と観察	
分離と洗浄	1) 有機層を分離する 2) 水層を 2V の EtOAc で逆抽出する 3) 有機層を 3V の 1N HCl 溶液で洗浄する 4) 有機層を 3V の 10% NaCl 溶液で洗浄する	10
濃縮	1) 45°C以下で 2V に濃縮する	
結晶化	1) 2V の DMF を添加し、2～3V に濃縮する 2) 4V の DMF と 6V のアセトンを添加する 3) 3V の水を 2 時間かけて滴加し、固体が沈殿し、20～25°Cで 3 時間攪拌し、さらに固体が沈殿する 4) 2V の水を添加し、20～25°Cで 1 時間かけて攪拌する 母液： ウェットケーキ：純度 98.3% 5) 1V の水を添加し、20～25°Cで攪拌する	20
乾燥	1) 50～60°Cで乾燥する	

【表 3 6】

I I I - 1：

重量	純度	外見	収率	アッセイ	残留 Pd
20.0g	94.3%	灰色固体	80.5%	89.8%	4962ppm

30

典型的な手順

1. 226 g (5.09～6.22X) の NMP を R1 に投入する
2. 40 g (1.0X) の化合物 4 を R1 に投入する
3. R1 を 20～25°Cで 0.5～1.0 時間攪拌して透明溶液を形成する
4. N2 保護下で 22.34 g の B2Pin2 (0.53～0.59X) を R1 に投入する
5. N2 保護下で 21.58 g の KOAc (0.51～0.57X) を R1 に投入する
6. 100 g (2.25～2.75X) の NMP を R1 に投入する
7. 20～30°Cで 1 時間かけて N2 をバブリングする。
8. R1 に 1.877 g (0.045～0.057X) の Pd(dppf)Cl₂ を投入する
9. R1 を N2 ガスで 3 回置換する
10. R1 を 85～90°Cに調整する
11. R1 を 85～90°Cで 2～17 時間攪拌する
12. IPC：化合物 4 / 化合物 3 ≤ 1.0%

40

50

13. R1を20～25℃に調整する
14. 288 g (6.48－7.92 X) の EtOAc を R1 に投入する
15. 320 g (7.20－8.80 X) のプロセス水を R1 に投入する
16. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
17. R1を0.5～1時間置く
18. 上層をT1に分離し、下層をT2に除去する
19. T2からR1に水層を投入する
20. 180 g (4.05～4.95 X) の EtOAc を R1 に投入する
21. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
22. R1を0.5～1時間置く
23. 上層をT1に分離し、下層をT2に除去する
24. T2からR1に水層を投入する
25. 180 g (4.05～4.95 X) の EtOAc を R1 に投入する
26. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
27. R1を0.5～1時間置く
28. 下層をT2に除去する
29. 有機層をT1からR1に投入する
30. 10 g (0.2～0.3 X) の珪藻土で、20～30℃でT2に濾過する
31. ケーキを36 g (0.9～1.0 X) の EtOAc で洗浄する
32. 有機層をT2からR1に投入する
33. 200 g (4.50～5.50 X) の5% NaCl 溶液を R1 に投入する
34. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
35. R1を0.5～1時間置く
36. 下層をT1に分離して除去する
37. 200 g (4.50～5.50 X) の5% NaCl 溶液を R1 に投入する
38. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
39. R1を0.5～1時間置く
40. 下層をT1に分離して除去する
41. 200 g (4.50～5.50 X) の5% NaCl 溶液を R1 に投入する
42. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
43. R1を0.5～1時間置く
44. 下層をT1に分離して除去する
45. 40 g (0.9～1.1 X) のシリカゲルを通して濾過し、ケーキを450 g (1.1～1.4 X) の EtOAc で洗浄する。
46. 40℃以下でR2を2～3 Vに濃縮する
47. 172 g (6.18－7.56 X) の2-MeTHFをR2に投入する
48. 40℃以下でR2を2～3 Vに濃縮する
49. 275 g (6.18－7.56 X) の2-MeTHFをR2に投入する
50. 40℃以下でR2を3～4 Vに濃縮する
51. 155 g (3.00～5.50 X) の2-MeTHFをR2に投入する
52. 18.0 g (0.40～0.50 X) の化合物2をR2に投入する
53. 152 g (3.4～4.2 X) の20% K₂CO₃ 溶液を R2 に投入する
54. 20～30℃で1時間かけてN₂をバブリングする
55. 2.6 g (0.062～0.078 X) のPd (Amphos) Cl₂をR2に投入する
56. R2をN₂ガスで3回置換する
57. R2を60～65℃に調整する
58. IPC: 化合物3 / 化合物III-1 ≤ 1.0 %
59. R2を20～30℃に調整する
60. R2を20～30℃で1～2時間攪拌する

61. R2を0.5～1時間置く
 62. 下層をT1に分離して除去し、上層をT2に投入する
 63. 溶液をT1からR2に投入する
 64. 108 g (2.5～4.0X)のEtOAcをR2に投入する
 65. R2を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
 66. R2を0.5～1時間置く
 67. 下層をT1に分離して除去する
 68. 溶液をT2からR2に投入する
 69. 120 g (2.8～3.3X)の10% NaCl溶液をR2に投入する
 70. R2を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
 71. R2を0.5～1時間置く
 72. 下層をT1に分離して除去する
 73. サンプルを分析に引き込む
 74. 水層中の残留III-1：レポート
 75. 1.2 g (0.25～0.35X)のシリカチオールを通して濾過し、ケーキを
320 g (5～12X)のEtOAcで洗浄する
 76. R2を40℃以下で2～3Vに濃縮する
 77. R2に76 g (1.7～2.1X)のDMFを投入する
 78. R2を40℃以下で3～4Vに濃縮する
 79. R2に162 g (3.6～4.5X)のDMFを投入する
 80. R2に198 g (4.4～5.5X)のアセトンを投入する
 81. R2に200 g (4～7X)の水を20～30℃で4時間かけて滴加する。
 82. R2を20～30℃で2～3時間攪拌する
 83. 化合物I-1のウェットケーキ純度の検査：レポート
 84. 化合物I-1の母液純度の検査：レポート
 85. 濾過
 86. ウェットケーキを60 g (1～2X)の水で洗浄する
 87. ケーキを120 g (1～2X)のアセトンで洗浄する。
 88. 真空下、50～60℃で12～18時間乾燥させる。
 89. ドラムに入れる。
- 化合物I-1の調製と結晶化

10

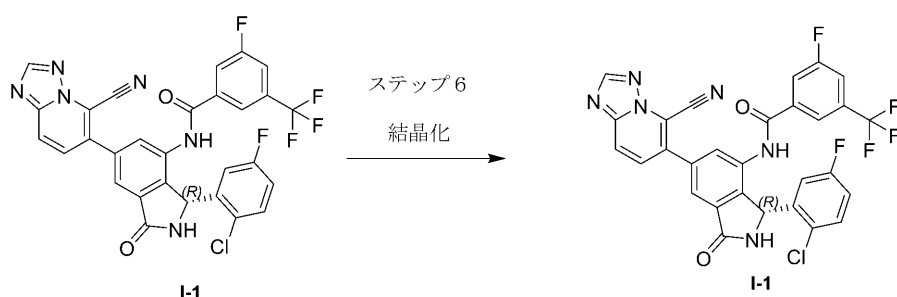
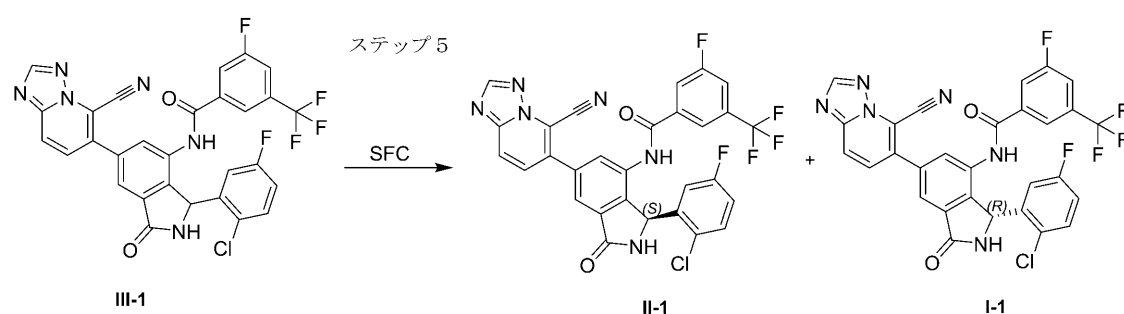
20

30

40

50

【化 5 0】



【 0 4 6 6 】

概要

デモバッチを S F C 調製によって精製して、スラリー後に純度 98.0% 及びキラル純度 99.5% の標準物質の 102 g が得られた。製造バッチについては、P r e H P L C 後に 7.65 kg の I-1 が得られ、次いでスラリー後に純度 99.2% 及びキラル純度 98.3% を有する 7.34 kg の生成物 (G L P バッチ) が生成された。

【 0 4 6 7 】

化合物 I-1 溶液の安定性試験を行ったところ、p H 4 ~ 5 で安定だった。

30

【 0 4 6 8 】

P r e H P L C 分離

300 g のラセミ化合物が P r e H P L C によって分離された。1) 141 g のウェットケーキ (I-1) が純度 98.7% 及びキラル純度 99.5% で得られた。2) 165.8 g のウェットケーキ (I I-1) が得られた。P r e H P L C 調製後、純度 99.3%、キラル純度 98.8% 及び 125 ppm の残留 P d を有する 7.65 kg の I-1 が得られた。

【表 3 7】

S F C 分離結果：

40

	重量	純度	キラル純度	残留 Pd
I-1	141g のウェットケーキ	98.7%	99.5%	587ppm

【 0 4 6 9 】

標準物質の調整

141 g のウェットケーキ (I-1) を 10 V の E A / ヘプタン (1 : 5) で 25 °C で

50

14時間スラリー化し、濾過及び乾燥後、純度98.0%及びキラル純度99.5%のオフホワイトの固体102.7gが得られた。残留溶媒：MeOH、アセトン、DCM、2-Me-THF、NMP<100ppm、EA=2370ppm、n-ヘプタン=212ppm、DMF=732ppm。

【表38】

標準物質の結果

重量	外見	純度	キラル純度	残留 Pd	残留 Cl-	ROI
102.7g	オフホワイトの固体	99.2%	99.5%	464ppm	4250ppm	0.16%

10

【0470】

I-1のスラリー化プロセス

SFC調製後の20gのI-1を使用して、スラリー化プロセス（EtOAc／ヘプタン：2V／10V）が評価された。純度99.4%、キラル純度98.5%、アッセイ100%の生成物19.0gが得られた。

20

【0471】

スラリー化のために、7.65kgのI-1を使用した。純度99.2%及びキラル純度98.3%の生成物7.34kgが得られた。溶媒：ACN=216ppm、EtOAc=41291ppm、n-ヘプタン=669ppm、DMF=182ppm、NMP=134ppm、MeOH、アセトン、DCM、2-Me-THF<100ppm

【表39】

スラリー化の結果：

HPLC	スラリー溶媒	重量	外見	純度	キラル純度	アッセイ	残留 Pd
99.4%	EtOAc/ヘプタン 2V/10V	19.0g	オフホワイトの固体	99.4%	98.5%	100%	94ppm
99.4%	EtOAc/ヘプタン 2V/10V	7.34kg	オフホワイトの固体	99.2%	98.3%	96.2%	149ppm

30

スラリー化プロセス：

1. I-1（7.65kg）をR1に投入する。
2. （EA 15.3L）をR1に投入する。
3. （n-ヘプタン 76.5L）をR1に投入する。
4. R1を20～30℃で4時間攪拌する。
5. 反応混合物を濾過する。
6. ウェットケーキを40～50℃で17時間乾燥させる。
7. I-1を得る（7.35kg）。

40

【0472】

濃縮中のI-1の安定性

濃縮中の生成物I-1のキラル安定性を研究するために、Prep-HPLCからの3

50

つのバッチ I-1 を異なる条件下で試した。1) 45～50℃、pH 6～7 で 18 時間かけて攪拌した後、生成物の ee % は 98.20 % から 78.95 % に変化する。2) 20～25℃、pH 6～7 で 18 時間攪拌した後、生成物の ee % は 98.20 % から 97.64 % に変化する。3) 45～50℃、pH 5～6 で 18 時間攪拌した後、生成物の ee % は 98.20 % から 98.15 % に変化する。

【0473】

安定性研究のために、0.5 g の I-1 (SFC 調製後) で 2 つの反応が行われた。1) 化合物は、10～20℃、pH 4 で 20 時間攪拌した後で安定である。2) この化合物の ee % は、40～50℃、pH 4 で 20 時間攪拌した後、98.43 % から 98.16 % に変化する。

【表 40】

I-1 の結果：

濃縮前の ee%	温度	pH	時間	ee%	純度
ee%98.20%	45～50℃ MeOH	6～7	18 時間攪拌	78.95%	/
	20～25℃ MeOH	6～7	18 時間攪拌	97.64%	/
	45～50℃ MeOH、1N HCl	5～6	18 時間攪拌	98.15%	/
ee% 98.43%	10～20℃ MeOH、1N HCl	4	4 時間攪拌	98.33%	99.53%
			20 時間攪拌	98.39%	99.54%
			68 時間攪拌	98.27%	99.53%
	40～50℃ MeOH、1N HCl	4	4 時間攪拌	98.38%	99.51%
			20 時間攪拌	98.16%	99.37%
			68 時間攪拌	97.92%	99.29%

【0474】

結果：1) 化合物は、10～20℃、68 時間以内で安定であり、2) 純度及びキラル純度は、40～50℃で 68 時間攪拌してもわずかな低下である。

【0475】

光の影響（キラル純度）

中性及び塩基性条件下でキラル純度に対する光の影響を研究するために 4 つの反応が行われた。中性の系では、96 時間攪拌した後、生成物の ee % は、遮光条件ではほとんど変化しなかったが、光照射条件では 81.68 % に減少した。塩基性の系では、中性の系よりも明らかに ee % が減少した。遮光条件での生成物の ee % は 43.30 % に減少し、光照射条件では 30.84 % に減少する。

10

20

30

40

50

【表 4 1】

光の影響の結果：

材料 ee%	条件	時間				
		0 時間	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間
98.96%	遮光 中性	98.96%	/	98.94%	98.96%	98.92%
	光照射 中性			98.87%	97.15%	81.68%
	遮光 塩基(KOAc)	/	97.91%	94.79%	80.92%	43.30%
	光照射 塩基(KOAc)			94.35%	76.17%	30.84%

10

【0 4 7 6】

中性及び塩基性条件下での蛍光を研究するために 2 つの反応が行われた。UV ランプ下では蛍光は目で確認できなかった。

20

【0 4 7 7】

不純物の調製

7.9 g の化合物 4 (アッセイ補正済み) を使用して、ホモカップリング調製のための Miyaura and Suzuki 反応を行った。92.2% の IPC 純度が観察されたが、約 10% の BHT が検出された。水で洗浄し、DMF / アセトン / 水 = 9 : 6 : 4 で結晶化した後、純度 95.7% のホモカップリング 11.4 g が得られた。

【0 4 7 8】

ホモカップリング調製のために、90 g の化合物 4 で 2 つの反応が行われた。IPC は、良好な結果を示した。後処理後、純度 93.9% 及び 92.2% の QNMR を有する 127 g のホモカップリングが得られた。

30

40

50

【表 4 2】

ホモカップリングの反応：

ホウ酸の調製			ホモカップリングの調製		
出発物質と反応条件		IPC1	出発物質と反応条件		IPC2
材料	試薬条件		材料	試薬条件	
7.9g の化合物 4 (アッセイ補正済み) B2Pin2 (1.2 当量)	NMP (8V) KOAc (3 当量) Pd(dppf)Cl ₂ (0.035 当量) 85～90℃ 4 時間	化合物 3: 83.8% ホモカップリング: 7.3%	化合物 4 (0.8 当量)	2-MeTHF PdCl ₂ (Amphos) (0.05 当量) K ₂ CO ₃ (20%、3 当量) 60～65℃、19 時間	ホモカップリング: 92.2%
化合物 4 20g (アッセイ補正済み) B2Pin2 (1.2 当量)	NMP (8V) KOAc (3 当量) Pd(dppf)Cl ₂ (0.035 当量) 85～90℃ 3 時間	化合物 3: 97.9% ホモカップリング: 0.98%	化合物 4 (0.86 当量)	2-MeTHF PdCl ₂ (Amphos) (0.05 当量) K ₂ CO ₃ (20%、3 当量) 60～65℃、1 時間	ホモカップリング: 90.9%
化合物 4 72g (アッセイ補正済み) B2Pin2 (1.2 当量)	NMP (8V) KOAc (3 当量) Pd(dppf)Cl ₂ (0.035 当量) 85～90℃ 4 時間	化合物 3: 98.5% ホモカップリング: 0.45%	化合物 4 (0.88 当量)	2-MeTHF PdCl ₂ (Amphos) (0.05 当量) K ₂ CO ₃ (20%、3 当量) 60～65℃、1 時間	ホモカップリング: 91.0 %

10

20

30

【表 4 3】

ホモカップリングの結果：

重量	外見	純度	QNMR
11.4g	灰色固体	純度 95.7%	75.6%
127g	灰色固体	純度 93.9%	92.2%

40

1 4 . 9 分の不純物は、T H F に由来する B H T である。ホモカップリング不純物の溶解度が低いため、T H F を共溶媒として使用した。

50

【0479】

スパイク反応

不純物を添加した生成物 20 g 使用した。0.175 g のホモカップリング及び 0.173 g の II-1 をスパイクした後、0.73 % のホモカップリングを有する 98.5 % の純度及び 97.6 % のキラル純度が得られた。

【0480】

不純物をスパイクするために別の 20 g バッチを行い、0.227 g のホモカップリング及び 0.252 g の II-1 をスパイクした後、0.90 % のホモカップリングを有する 98.4 % の純度及び 97.1 % のキラル純度が得られた。

【表 4 4】

10

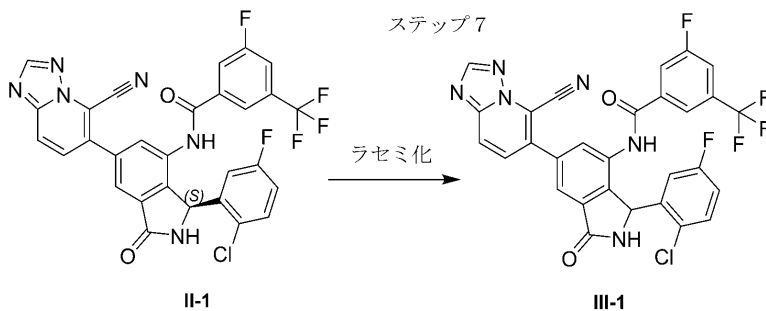
スパイクの結果：

スパイク前		量	ホモカップリング	II-1	純度	キラル純度
純度	キラル純度					
純度: 99.2% ホモ: 0.07%	98.3%	20g	0.175g 0.88%	0.173g 0.87%	純度: 98.5% ホモ: 0.73%	97.6%
		20g	0.195g 0.98%	0.221 1.11%	純度: 98.5% ホモ: 0.77%	97.3%
			0.227g 1.14%	0.252g 1.26%	純度: 98.4% ホモ: 0.90%	97.1%

20

ラセミ化プロセス

【化 5 1】



30

【0481】

概要

化合物 II-1 から化合物 I-1 を回収するために、ラセミ化のための異なる塩基及び溶媒をスクリーニングした。THF / ACN 中の KOAc を使用すると、より良い結果が得られる。小規模試験と検証は成功した。II-1 の 3 つのバッチがキロラボでスケールアップのために行われた。

40

【0482】

条件の最適化

ラセミ化プロセスのスクリーニングのために 6 つの反応が行われた。塩基 (KOAc / NaHCO₃ / TEA) 及び溶媒 (THF + ACN / THF / THF + ACN + H₂O) を 20 ~ 30 °C でスクリーニングした。THF / ACN 中の KOAc を使用すると、より良い結果が得られる。

50

【表 4 5】

反応条件のスクリーニング：

溶媒	塩基	IPC					
		HPLC	ee%	HPLC	ee%	HPLC	ee%
THF/ACN 10V/5V	NaHCO ₃	6 時間		20 時間		32 時間	
		/		98.8%	II-1:I-1 =97:3	98.3%	II-1:I-1 =94:6
THF 10V	KOAc			98.6%	II-1:I-1 =84:16	97.9%	II-1:I-1 =70:30
THF/ACN/水 10V/5V/0.5V	KOAc			98.5%	II-1:I-1 =63:37	91.3%	II-1:I-1 =57:43
THF/ACN 10V/5V	KOAc	98.3%	II-1:I-1 =71:29	98.1%	II-1:I-1 =56:44	/	
THF 10V	TEA	98.4%	II-1:I-1 =98:2				
THF/ACN 10V/5V	TEA	98.5%	II-1:I-1 =97:3				

10

20

【0 4 8 3】

小規模試験と検証

20 g の II-1 をラセミ化処理した。反応は良好（I-1：II-1 = 51.4%：48.6%）である。酸洗浄、水洗浄及び EA/MeOH 中のスラリー化の後、純度 99.0% 及びキラル純度 49.6% の生成物 16.6 g が得られた。

30

【0 4 8 4】

65 g の II-1 を使用して検証した。反応は依然として良好（I-1：II-1 = 51.5%：48.5%）である。典型的な後処理の後、純度 98.5% 及びキラル純度 49.2% の生成物 55.8 g が得られた。

【表 4 6】

ラセミ化反応

II-1	溶媒	KOAc	IPC	
			HPLC	キラル純度
20g	THF/ACN=10V/5V	3.22g	97.1%	II-1:I-1=51:49
65g	THF/ACN=5V/2.5V	10.48g	96.9%	II-1:I-1=51.5:48.5

40

50

【表 4 7】

ラセミ化の結果

量	外見	純度	キラル純度
16.6g	オフホワイトの固体	99.0%	49.6%
55.8g	オフホワイトの固体	98.5%	49.2%

【0 4 8 5】

スケールアップ

スケールアップのために 3.12 kg の II-1（アッセイ補正済み）を使用し、19 時間後の IPC は、II-1 / I-1 = 52.4% / 47.6% を示した。2.55 kg の粗製 II-1（アッセイ補正済み）をスケールアップに使用し、IPC は、II-1 / I-1 = 52.0% / 48.0% を示した。2.24 kg の粗製 II-1（アッセイ補正済み）をスケールアップに使用し、IPC は、II-1 / I-1 = 50.6% / 49.4% を示した。上記の 3 つのバッチの生成物を合わせる。後処理後、純度 97.8%、アッセイ 97.5% 及びキラル純度 49.0% の粗生成物 7.114 kg が得られた。

【表 4 8】

ラセミ化反応

II-1	溶媒	KOAc	温度	時間	IPC	
					HPLC	キラル純度
3.12kg	THF/ACN=5V/2.5V	505g 1.0 当量	25~35℃	15 時間	95.4%	II-1:I-1=53.5/46.5
				17 時間	96.4%	II-1:I-1=52.8/47.2
				19 時間	/	II-1:I-1=52.4/47.6
2.55kg	THF/ACN=5V/2.5V	420g 1.0 当量	25~35℃	14 時間	97.0%	II-1:I-1=54.3/45.7
				18 時間	/	II-1:I-1=52.5/47.5
				19 時間	/	II-1:I-1=52.0/48.0
2.24kg	THF/ACN=5V/2.5V	370g 1.0 当量	25~35℃	22 時間	95.6%	II-1:I-1=50.6/49.4

10

20

30

40

50

【表 4 9】

後処理研究

後処理	結果と観察
クエンチ	2) 10V の 7% NaHCO ₃ 溶液を滴加すると、生成物の一部が沈殿する 3) 濾過して固体を回収する
抽出	3) 濾液を 2-MeTHF(5V)+ EtOAc(5V)で抽出する 4) 水層を分離して捨てる
HCl で洗浄する	1) 固体層と有機層を合わせる 2) 5V の 2-MeTHF を添加するが、まだ固体の一部は溶解できない 3) 5V の 1N HCl 溶液を滴加して pH=2~3 に調整する 4) 濾過して固体を回収する 5) 水層を分離して捨てる
水で洗浄する	6) 有機層を 5V の水で 2 回洗浄する 7) 有機層を 5V の塩水で洗浄する
濃縮	1) 有機層を真空下、35~45℃以下で濃縮する
スラリー化	1) 濃縮溶液と前の固体を合わせ、室温で EA/MeOH=0.2V/2V でスラリー化する 2) 濾過

10

20

【表 5 0】

ラセミ化の結果

量	外見	純度	アッセイ	KF	キラル純度
7.114kg	オフホワイトの固体	97.8%	97.5%	0.16%	48.8%

30

ラセミ化プロセス

1. I I - 1 (3 . 3 k g) を R 1 に投入する。
2. (T H F 2 0 L) を R 1 に投入する。
3. (A C N 1 0 L) を R 1 に投入する。
4. R 1 を 2 5 ~ 3 5 ° C で 1 時間攪拌する。
5. (K O A c 5 0 5 g 、 1 . 0 0 4 当量) を R 1 に投入する。
6. R 1 を 2 5 ~ 3 5 ° C で 1 9 時間攪拌する。
7. 3 7 5 0 m L の 7 % N a H C O ₃ 溶液を滴加する。
8. R 1 を 2 0 ~ 3 0 ° C で 0 . 5 時間攪拌する。
9. 反応混合物を濾過する。
10. (E t O A c 1 6 . 5 L) を R 1 に投入する。
11. (2 - M e T H F 1 6 . 5 L) を R 1 に投入する。
12. R 1 を 2 0 ~ 3 0 ° C で 0 . 5 時間攪拌する。
13. 上層を分離し、下層を除去する。
14. (2 - M e T H F 2 3 . 1 L) を R 1 に投入する。

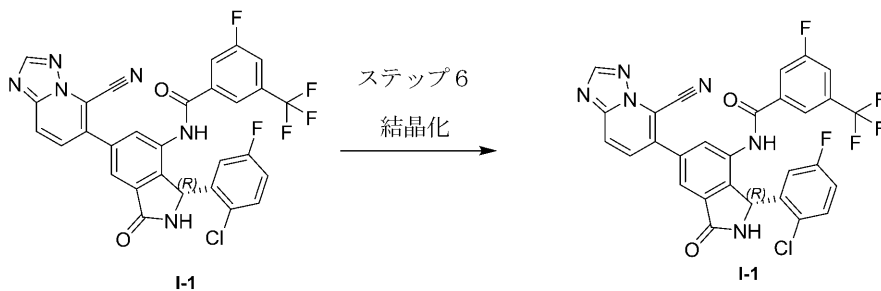
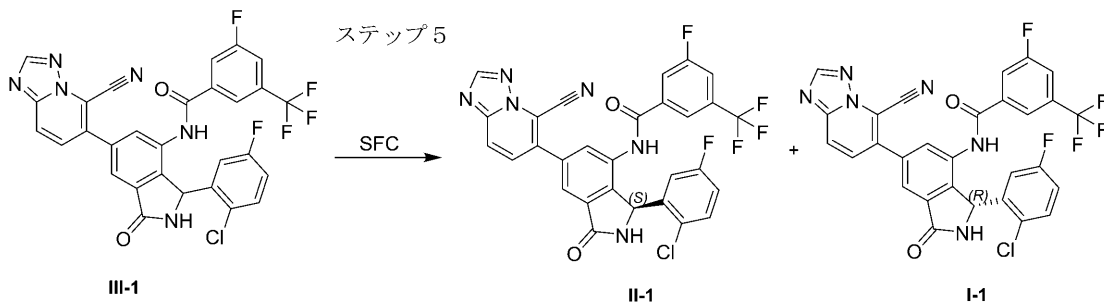
40

50

15. R1に16.5Lの1N HClを投入してpH=2~3に調整する。
16. R1を20~30℃で0.5時間攪拌する。
17. 反応混合物を濾過する。
18. 上層を分離し、下層を除去する。
19. R1に(16.5Lの水)を投入する。
20. R1を20~30℃で0.5時間攪拌する。
21. 上層を分離し、下層を除去する。
22. R1に(16.5Lの水)を投入する。
23. R1を20~30℃で20分間攪拌する。
24. 上層を分離し、下層を除去する。
25. R1に16.5Lのブラインを投入する
26. R1を20~30℃で0.5時間攪拌する。
27. 上層を分離し、下層を除去する
28. R1を真空下で40~50℃以下で濃縮する。
29. ウェットケーキを40~50℃で14時間乾燥させる。
30. III-1を得る(3.1kg)。

化合物I-1の調製と結晶化

【化52】



【0486】

概要

7.11kgのIII-1をPre-HPLCによって分離して、3.1kgのI-1を得て、ヘプタン/EAでスラリー化した後、最終的に2.42kgの生成物を得た(約10%のEA残留)。その結果は、以下の表のとおりである。

10

20

30

40

50

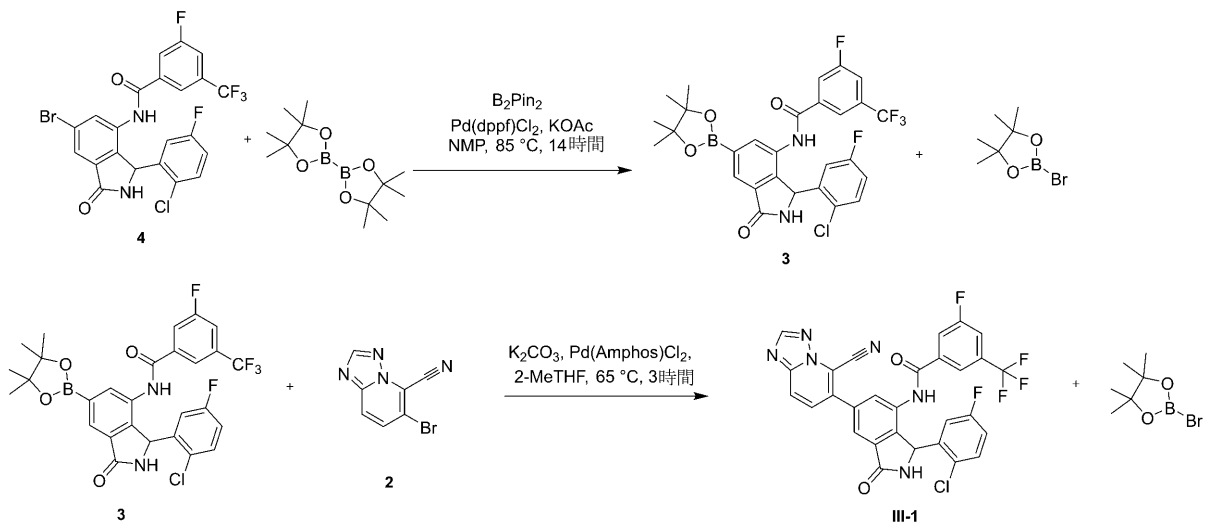
【表 5 1】

結果：

量	スラリー溶媒	純度	KF	キラル純度	残留 Pd
2.42kg	EtOAc/ヘプタン 2V/10V	99.7%	0.32%	99.6%	9ppm

10

パイロットプラントの生産結果
化合物ⅠⅠⅠ－１の調製
【化 5 3】



20

【表 5 2】

30

ⅠⅠⅠ－１の調製結果

出発物質 (化合物 4 に基づき、 アッセイ補正済み)	生成物 (粗量)	純度	アッセイ	収率
20.7kg	18.80kg	97.9%	88.6%	72%

40

50

【表 5 3】

材料分配概要表

材料		実際の量			
ク ラ ス	名 称	当量	質 量	反応物質の アッセイ	モル
		当量	kg	w/w%	モル
反 応 物 質	化合物 4	1.00	11.20 12.00 (20.7 ^a)	89.9% 88.8%	37.9
	ビス(ピナコラト)ジボロン	1.20	11.6	≥ 97%	45.7
	6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5,a]ピリジン-5-カルボニトリル (化合物 3)	1.10	9.3	/	41.7
化 学 物 質	酢酸カリウム	/	11.2	/	/
	[1,1,-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム(II)とジクロロメタンとの 錯体	/	1.2	/	/
	炭酸カリウム	/	17	/	/
	珪藻土	/	16	/	/
	シリカゲル	/	23	/	/
	ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)	/	1.3	/	/
	シリカチオール	/	8	/	/
	NMP	/	167	/	/
	EtOAc	/	1219	/	/
	2-MeTHF	/	487	/	/
	DMF	/	123	/	/
	アセトン	/	127	/	/
	プロセス水	/	360	/	/
	5% NaCl 水溶液	/	304	/	/
	10% NaCl 水溶液	/	60	/	/

注釈：^aアッセイ補正済み

【表 5 4 - 1】

プロセス説明

操作	コメント/観察/結果 (X=20.5kg)
1. NMP(124 kg)を R1 に投入する	
2. R1 を 60～70℃に調整し、10～60 分間攪拌する。	
3. R1 を 20～40℃に調整する	
4. 研究開発用にサンプルを採取して試験する	
5. 使用試験:化合物 4/化合物 3 (%)=未検出	試験パスの使用
6. R1 材料を亜鉛メッキ鋼ドラムに入れる	NMP の洗浄
7. NMP (116 kg 5.66 X)を R1 に投入する	
8. R1 を 20～25℃に調整する	
9. 化合物 4 (アッセイ補正済み 20.7 kg 1.01 X)を R1 に投入する	
10. R1 を 20～25℃に調整し、固体が溶解するまで R1 を 20～25℃ で 0.5～1.0 時間攪拌する	
11. ビス(ピナコラト)ジボロン(11.6 kg 0.57 X)を投入する	
12. 酢酸カリウム(11.2 kg 0.55 X)を R1 に投入する	
13. NMP (51 kg 2.49 X)を R1 に投入する	
14. R1 を 20～30℃に調整し、R1 を攪拌し、20～30℃で 1 時間か けて N ₂ をバブリングする	
15. [1,1,-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラ ジウム(II)とジクロロメタンとの錯体(1.2 kg 0.059 X)を R1 に投入 する	
16. R1 を 85～90℃に調整し、R1 を 85～90℃で 2～17 時間攪拌す る	
17. R1 を 30～40℃に調整する	

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 2】

18. IPC : 化合物 4/化合物 3 (%) ≤ 1.0%	未検出
19. R1 を 20～25℃に調整する	
1 回目の階層化と濾過	
20. EtOAc (161 kg 7.85 X)を R1 に投入する	
21. プロセス水(170 kg 8.29 X)を R1 に投入する	
22. R1 を 20～30℃に調整し、R1 を 20～30℃で 0.5～1 時間攪拌する	
23. R1 を 0.5～1 時間置く	
24. R1 水層を新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す	化合物 3 の水層: 375.8 kg
25. 有機層をステップ 29 のドラムに入れる	化合物 3 NMP/EtOAc 溶液
26. ステップ 24 の化合物 3 の水層を R1 に投入する	
27. 水層を EtOAc (100 kg 4.88 X)で抽出する	
28. R1 水層を新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す	
29. R1 有機層を新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れる	化合物 3 NMP/EtOAc 溶液: 305.0 kg
30. ステップ 28 化合物 3 の水層を R1 に投入する	
31. 水層を EtOAc (100 kg 4.88 X)で抽出する	
32. R1 水層を新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す	化合物 3 の水層: 300.6 kg
33. IPC : 残留化合物 3 (% w/w):レポート	0.04%
34. ステップ 29 化合物 3 の NMP/EtOAc 溶液を R1 に投入する	
35. R1 を 20～30℃に調整する	

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 3】

36. 2つの濾布をF1に広げる		
37. 珪藻土(6 kg 0.3 X)をF1に投入する		
38. EtOAc (40 kg)をF1に投入して珪藻土を湿らせる		
39. F1の溶媒を亜鉛メッキ鋼ドラムに押す	EtOAcの洗浄	
40. F1を介してR1材料を分割して加圧濾過し、投入後に濾過して乾燥させ、濾液をステップ44の新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す		10
41. R1をEtOAcですすぐ(50 kg 2.44 X)		
42. F1を介してR1すすぎ液EtOAcを加圧濾過し、投入後に濾過して乾燥させ、濾液をステップ44の新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す		
43. フレキシブルアイソレータをN ₂ で保護する。F1ウェットケーキを二重LDPEバッグで裏打ちされたファイバードラムに入れる	化合物3 珪藻土	
44. 濾液を新しい亜鉛メッキ鋼ドラムまたは鋼プラスチック複合ドラムに投入する	化合物3 NMP/EtOAc 溶液: 485.6 kg	20
2回目の階層化と濾過		
45. ステップ44化合物3のNMP/EtOAc溶液をR1に投入する		
46. R1中の有機相を5% NaCl水溶液で3回洗浄する(103 kg 5.02 X、100 kg 4.88 X、101 kg 4.93 X)		
47. R2水層を新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す	化合物3の水層: 407.0 kg	30
48. 2つの濾布をF2に広げる		
49. シリカゲル(23 kg 1.12 X)をF2に投入する		
50. EtOAc (438 kg)をF2に投入してシリカゲルを湿らせる		

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 4】

51. F2 の溶媒を亜鉛メッキ鋼ドラムに押す	EtOAc の洗浄
52. F2 を介して R1 材料を分割して加圧濾過し、投入後に濾過して乾燥させ、濾液をステップ 56 の新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す	
53. R1 を EtOAc ですすぐ(286 kg 14 X)	
54. F2 を介して R1 すすぎ液 EtOAc を加圧濾過し、投入後に濾過して乾燥させ、濾液をステップ 56 の新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す	
55. フレキシブルアイソレータを N ₂ で保護する。F2 ウェットケーキを二重 LDPE バッグで裏打ちされたファイバードラムに入れる	化合物 3 シリカゲル
56. 濾液を新しい亜鉛メッキ鋼ドラムまたは鋼プラスチック複合ドラムに投入する	化合物 3 NMP/EtOAc 溶液: 656.0 kg
57. R2 を 2-MeTHF (119 kg 5.8 X)で洗浄する	
58. 2-MeTHF の洗浄が研究開発用の試験のために使用される	
59. 使用試験:未検出	
60. R2 材料を亜鉛メッキ鋼ドラムに入れる	2-MeTHF の洗浄
61. プロセス水(68 kg 3.32 X)を R2 に投入する	
62. K ₂ CO ₃ (17 kg 0.83 X)を R2 に投入する	
63. R2 を 20～30℃に調整する	
64. 固体が溶解するまで、R2 を 20～30℃で 0.5～1.0 時間以上攪拌する	
65. R2 材料を新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れる	20% K ₂ CO ₃ 水溶液
66. R2 をプロセス水で洗浄する	

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 5】

67. ステップ 56 化合物 3 の NMP/EtOAc 溶液を R2 に分割して投入する	655.2 kg
68. R2 混合物を減圧下、 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ の内部温度で 2～3 X に濃縮する	
69. 2-MeTHF (142 kg 6.9 X)を R2 に投入する	
70. R2 混合物を減圧下、 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ の内部温度で 2～3 X に濃縮する	
71. 2-MeTHF (134 kg 6.5 X)を R2 に投入する	
72. R2 混合物を減圧下、 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ の内部温度で 3～4 X に濃縮する	
73. 2-MeTHF (92 kg 4.5 X)を R2 に投入する	
74. R2 を $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ に調整する	
75. 化合物 2 (9.3 kg 0.45 X)を投入する	
76. 20% K_2CO_3 水溶液(79 kg 3.85 X)を R1 に投入する	
77. R2 を $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ に調整し、R2 を攪拌し、 $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ で 1 時間かけて N_2 をバブリングする	
78. ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (1.3 kg 0.063 X)を R2 に投入する	
79. R2 を $60\sim 65^{\circ}\text{C}$ に調整し、R2 を $60\sim 65^{\circ}\text{C}$ で 3～4 時間攪拌する	
80. R2 を $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ に調整する	
81. IPC: 化合物 3/III-1 (%) $\leq 1.0\%$	0.2%
82. R2 を $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ に調整し、R2 を 0.5～1 時間置く	
83. R2 水層をステップ 90 のドラムに移す	III-1 水層
84. R2 有機層を新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れる	III-1 の 2-MeTHF 溶液: 169.4 kg

【表 5 4 - 6】

85. ステップ 83 の III-1 水層(73.2 kg)を R2 に投入する	
86. R2 水層を EtOAc (67 kg 3.27 X)で抽出する	
87. R2 水層をステップ 90 のドラムに移す	III-1 水層
88. ステップ 84 の III-1 の 2-MeTHF 溶液(169.2 kg)を R2 に投入する	
89. R2 の有機層を 10% NaCl 水溶液(60 kg 2.9 X)で洗浄する	
90. R2 水層を新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す	III-1 水層:139.6 kg
91. IPC: III-1 残留(% w/w):レポート	0.007%
92. シリカチオール (8 kg) を R2 に投入する	
93. R2 を 25～35℃に調整し、R2 を 25～35℃で 5～10 時間攪拌する	
94. 2 つの濾布を F3 に広げる	
95. 珪藻土(10 kg 0.49 X)を F3 に投入する	
96. EtOAc (31 kg)を F3 に投入して珪藻土を湿らせる	
97. F3 の溶媒を亜鉛メッキ鋼ドラムに押す	EtOAc の洗浄
98. F3 を介して R2 材料を分割して加圧濾過し、投入後に濾過して乾燥させ、濾液をステップ 102 の新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す	
99. R2 を EtOAc ですすぐ(346 kg 17 X)	
100.F3 を介して R2 すすぎ液 EtOAc を加圧濾過し、投入後に濾過して乾燥させ、濾液をステップ 102 の新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す	

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 7】

101. フレキシブルアイソレータを N ₂ で保護する。し、F3 ウェットケーキを二重 LDPE バッグで裏打ちされたファイバードラムに入れる	Pd を含有する III-1 シリカチオール									
102. 濾液を新しい亜鉛メッキ鋼ドラムまたは鋼プラスチック複合ドラムに投入する	III-1 の 2-MeTHF/EtOAc 溶液: 566.8 kg									
103. ステップ 102 の III-1 の 2-MeTHF/EtOAc 溶液を R2 に分割して投入する	566.4 kg									
104. R2 混合物を減圧下、≦ 40℃の内部温度で 2〜3 X に濃縮する										
105. DMF (35 kg 1.7 X)を R2 に投入する										
106. R2 混合物を減圧下、≦ 40℃の内部温度で 3〜4 X に濃縮する										
107. DMF (88 kg 4.3 X)を R2 に投入する										
108. アセトン(104 kg 5.1 X)を R2 に投入する										
109. R2 を 20〜30℃に調整する										
110. プロセス水(82 kg 4 X)を 20〜30℃で 4 時間かけて R2 に分割して投入する										
111. R2 を 20〜30℃で 0.5〜1 時間攪拌する										
112. IPC : <table><tr><td>試験項目</td><td>期待値</td></tr><tr><td>濾過中の III-1 の残留(%、w/w)</td><td>レポート</td></tr><tr><td>III-1 の純度(%)</td><td>レポート</td></tr></table>	試験項目	期待値	濾過中の III-1 の残留(%、w/w)	レポート	III-1 の純度(%)	レポート	<table><tr><td>結果</td></tr><tr><td>0.6%</td></tr><tr><td>98.2%</td></tr></table>	結果	0.6%	98.2%
試験項目	期待値									
濾過中の III-1 の残留(%、w/w)	レポート									
III-1 の純度(%)	レポート									
結果										
0.6%										
98.2%										
113. M1 の遠心バッグを広げる										

10

20

30

40

50

【表 5 4 - 8】

114. 1 ロードについて遠心分離機によってウェットケーキを分離し、ロードごとにウェットケーキをプロセス水 (40 kg 2 X) 及びアセトン (23 X 1.1 X) でそれぞれすすぐ		
115. 固体を二重 PE バッグで裏打ちされたプラスチックドラムに投入する		III-1 のウェットケーキ:25.20 kg
116. IPC: Pd 残留(ppm): レポート		281 ppm
117. 濾液を新しいスチールプラスチックドラムに投入する		III-1 のアセトン/水母液
118. IPC:濾過中の III-1 の残留(%、w/w): レポート		0.6%
119. ステップ 115 の III-1 のウェットケーキを D1 に入れる		
120. D1 を 50～60℃に加熱する		
121. D1 を減圧下、50～60℃で 6～12 時間乾燥させる		
122. D1 を減圧下、50～60℃で 12～24 時間乾燥させる		
123. IPC:		
試験項目	期待値	結果
水含有量(%、w/w)	レポート	0.4%
2-MeTHF 残留(%、w/w)	レポート	0.1%
DMF 残留(%、w/w)	レポート	< 0.10
n-ヘプタン残留(%、w/w)	レポート	< 0.10
EtOAc 残留(%、w/w)	レポート	0.8%
NMP 残留(%、w/w)	レポート	< 0.25 (未検出)
アセトン残留(%、w/w)	レポート	10.6%
124. 二重 LDPE バッグで裏打ちされた空のファイバードラムの風袋を計量し、IPC 材料タグを貼ってから、乾燥剤の材料をドラムに入れる		III-1: 18.80 kg
125. IPC :		
試験項目	期待値	結果
III-1 の純度(%)	レポート	97.9%
III-1 のアッセイ(%、w/w)	レポート	88.6%

実施例 3 . 化合物 I - 1、II - 1 及び III - 1 の合成

10

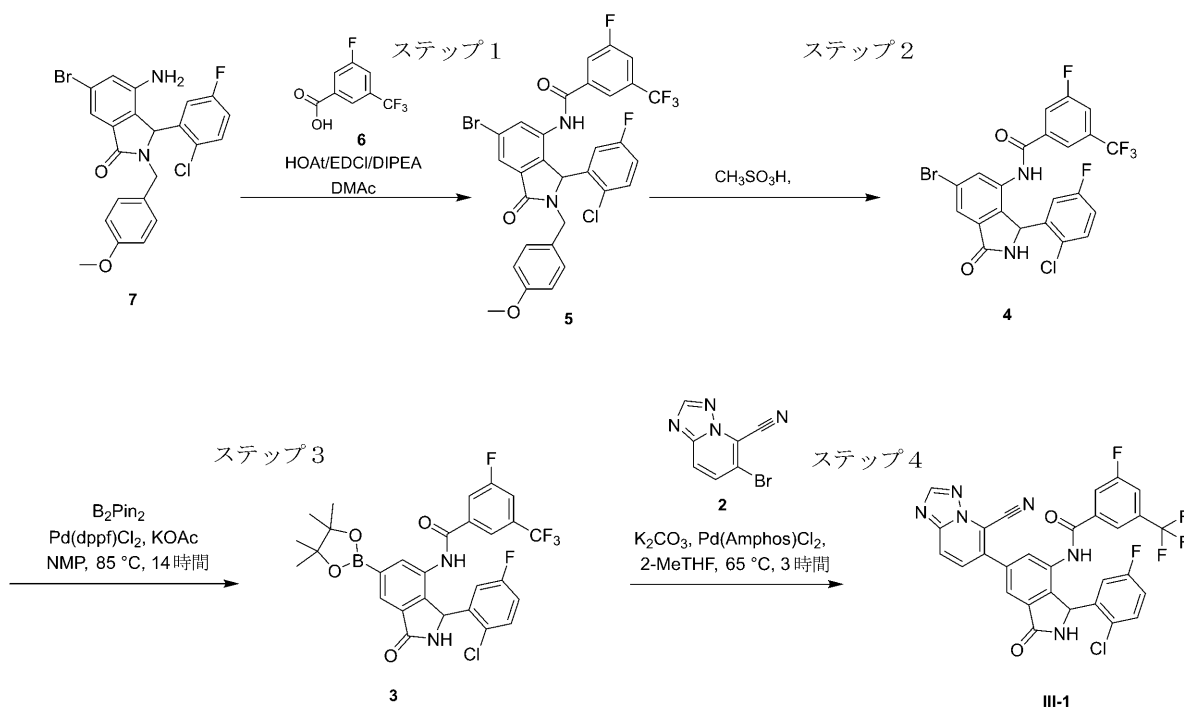
20

30

40

50

【化 5 4】



3. 1 化合物 5 の調製

1. 化合物 7 (100.0 g、1.00±0.01 X) を N₂ 下で R1 に投入する
2. 化合物 6 (65.6 g、0.66±0.01 X) を N₂ 下で R1 に投入する
3. DMAc (470.0 g、4.5~5.0 X) を R1 に投入する
4. HOAt (42.9 g、0.43±0.01 X) を N₂ 下で R1 に投入する
5. R1 を 20~30℃ に調整する
6. DIPEA (55.0 g、0.55±0.02 X) を 20~30℃、N₂ 下で R1 に投入する
7. R1 を 20~30℃ で 0.5~1 時間 攪拌 する
8. EDCI (80.6 g、0.81±0.01 X) を 20~30℃、N₂ 下で R1 に投入する
9. R1 を 35~40℃ に調整する
10. R1 を 35~40℃ で 16~20 時間 攪拌 する
11. IPC：化合物 7 / 化合物 5 = レポート
12. R1 を 35~40℃ で 4~6 時間 攪拌 する
13. IPC：化合物 7 / 化合物 5 = レポート
14. H₂O (900 g、9.0±0.2 X) を R2 に投入する
15. Na₂CO₃ (100 g、1.00±0.02 X) を R2 に投入する
16. R2 を 20~30℃ に調整する
17. R2 を 20~30℃ で 0.5~1 時間 攪拌 する
18. 10% Na₂CO₃ 水溶液をドラムに入れる
19. H₂O (900 g、9.0±0.2 X) を R2 に投入する
20. NH₄Cl (100 g、1.00±0.02 X) を R2 に投入する
21. R2 を 20~30℃ に調整する
22. R2 を 20~30℃ で 0.5~1 時間 攪拌 する
23. 10% NH₄Cl 水溶液をドラムに入れる
24. H₂O (450 g、4.5±0.1 X) を R2 に投入する
25. R2 に NaCl (50 g、0.50±0.01 X) を投入する

26. R2を20～30℃に調整する
27. R2を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
28. 10%NaCl水溶液をドラムに入れる
29. R1を20～30℃に調整する
30. EA(900g、9.0～10.0X)をR1に投入する
31. プロセス水(1500g、15.0±0.3X)を20～30℃、N2下でR1に投入する
32. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
33. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
34. 分離：水層をT1に投入し、有機層をT2に投入する 10
35. T1の水層をR1に投入する
36. EA(450g、4.5～5.0X)をR1に投入する
37. R1を20～30℃に調整する
38. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
39. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
40. 分離：水層をT1に投入し、有機層をT2に投入する
41. IPC：T1の水層中の残留化合物5：レポート
42. T1の水層をドラムに入れる
43. T2の有機層をR1に投入する
44. 10%Na2CO3水溶液(500g、5.0±0.1X)をR1に投入する 20
45. R1を20～30℃に調整する
46. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
47. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
48. 分離：水層をT3に投入する
49. 10%Na2CO3水溶液(500g、5.0±0.1X)をR1に投入する
50. R1を20～30℃に調整する
51. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
52. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
53. 分離：水層をT3に投入し、T3の水層をドラムに入れる
54. 10%NH4Cl水溶液(500g、5.0±0.1X)をR1に投入する 30
55. R1を20～30℃に調整する
56. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
57. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
58. 分離：水層をT4に投入する
59. 10%NH4Cl水溶液(500g、5.0±0.1X)をR1に投入する
60. R1を20～30℃に調整する
61. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
62. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
63. 分離：水層をT4に投入し、T4の水層をドラムに入れる
64. R1に10%NaCl水溶液(500g、5.0±0.1X)を投入する 40
65. R1を20～30℃に調整する
66. R1を20～30℃で0.5～1時間攪拌する
67. R1を20～30℃で0.5～1時間置く
68. 分離：水層をT5に投入し、T5の水層をドラムに入れる。有機層をT6に投入する
69. R1を洗浄する
70. T6の有機層をR1に投入する
71. R1の有機層を45℃以下で3～4Vに濃縮する
72. 2-MeTHF(430.0g、4.3～5.0X)をR1に投入する
73. R1の有機層を45℃以下で3～4Vに濃縮する 50

74. 2-MeTHF (430.0 g、4.3～5.0 X) を R1 に投入する
75. R1 の有機層を 45℃以下で 3～4 V に濃縮する
76. 2-MeTHF (430.0 g、4.3～5.0 X) を R1 に投入する
77. R1 の有機層を 45℃以下で 3～4 V に濃縮する
78. IPC: R1 中の化合物 5 の残留 EA: レポート、2-MeTHF 溶液中の化合物 5 の KF ≤ 0.5 %
79. 2-MeTHF (430.0 g、4.3～5.0 X) を R1 に投入する
80. R1 の有機層を 45℃以下で 3～4 V に濃縮する
81. IPC: R1 中の化合物 5 の残留 EA: レポート、2-MeTHF 溶液中の化合物 5 の KF ≤ 0.5 %
82. 2-MeTHF 溶液をドラムに入れ、R1 を 2-MeTHF (86.0 g、0.9 ± 0.4 X) ですすぐ
83. IPC: 2-MeTHF 溶液中の化合物 5 の純度
3. 2 化合物 4 の調製
1. 2-MeTHF 溶液中の化合物 5 を N2 下で R1 に投入する
2. R1 の有機層を 45℃以下で 1.5～2.5 V に濃縮する
3. R1 を 15～30℃に調整する
4. CH3SO3H (1414 g、14 ± 0.2 X) を 15～30℃で R1 に投入する
5. R1 を 50～55℃に調整する
6. R1 を 50～55℃で 24～30 時間攪拌する
7. IPC: 化合物 5 / 化合物 4 = レポート
8. R1 を 50～55℃で 2～8 時間攪拌する
9. IPC: 化合物 5 / 化合物 4 = レポート
10. H2O (630 g、6.3 ± 0.2 X) を R2 に投入する
11. NH4Cl (70 g、0.7～0.8 X) を R2 に投入する
12. R2 を 20～30℃に調整する
13. R2 を 20～30℃で 0.5～1 時間攪拌する
14. 10% NH4Cl 水溶液をドラムに入れる
15. H2O (560 g、5.6 ± 0.2 X) を R2 に投入する
16. NaCl (140 g、1.4～1.6 X) を R2 に投入する
17. R2 を 20～30℃に調整する
18. R2 を 20～30℃で 0.5～1 時間攪拌する
19. 20% NaCl 水溶液をドラムに入れる
20. R1 を 15～30℃に調整する
21. 2-MeTHF (600 g、5.0～7.0 X) を 15～30℃で R1 に投入する
22. 15～30℃で H2O (420 g、4.0～5.0 X) を R1 に投入する
23. 15～30℃で 30% NaOH (2000 g、18～22 X) で pH = 10～11 に調整する
24. R1 を 15～25℃に調整する
25. R1 を 15～25℃で 0.5～1 時間攪拌する
26. R1 を 15～25℃で 0.5～1 時間置く
27. 分離: 水層を T1 に投入し、有機層を T2 に投入する
28. T1 の水層を R1 に投入する
29. 2-MeTHF (600 g、5.0～7.0 X) を R1 に投入する
30. R1 を 15～25℃に調整する
31. R1 を 15～25℃で 0.5～1 時間攪拌する
32. R1 を 15～25℃で 0.5～1 時間置く
33. 分離: 水層を T1 に投入する
34. IPC: 水層中の残留化合物 4: レポート

10

20

30

40

50

35. T1の水層をドラムに入れる
36. T2の有機層をR1に投入する
37. 10% NH₄Cl水溶液(700 g、7.0 ± 0.5 X)をR1に投入する
38. R1を15 ~ 25℃に調整する
39. R1を15 ~ 25℃で0.5 ~ 1時間攪拌する
40. R1を15 ~ 25℃で0.5 ~ 1時間置く
41. 分離：水層をT3に投入する
42. 20% NaCl水溶液(700 g、7.0 ± 0.5 X)をR1に投入する
43. R1を15 ~ 25℃に調整する
44. R1を15 ~ 25℃で0.5 ~ 1時間攪拌する 10
45. R1を15 ~ 25℃で0.5 ~ 1時間置く
46. 分離：水層をT4に投入し、有機層をT5に投入する
47. R1を洗浄する
48. T5の有機層をR1に投入する
49. R1の有機層を45℃以下で5 ~ 7 Vに濃縮する
50. MTBE(450 g、4.0 ~ 5.0 X)をR1に投入する
51. R1の有機層を45℃以下で5 ~ 7 Vに濃縮する
52. MTBE(450 g、4.0 ~ 5.0 X)をR1に投入する
53. R1の有機層を45℃以下で5 ~ 7 Vに濃縮する
54. IPC：有機層中の残留2-MeTHF：レポート 20
55. R1を40 ~ 45℃に調整する
56. R1を40 ~ 45℃で0.5 ~ 1時間攪拌する
57. R1を20 ~ 25℃に2 ~ 4時間調整する
58. R1を20 ~ 25℃で2 ~ 4時間攪拌する
59. MTBE(180 g、1.5 ~ 2.5 X)をR1に投入する
60. n-ヘプタン(550 g、5.0 ~ 7.0 X)を20 ~ 25℃でR1に投入する
61. R1を20 ~ 25℃で6 ~ 10時間攪拌する
62. IPC：化合物4ウェットケーキの純度：レポート、母層中の残留化合物4：レポート
63. 遠心 30
64. MTBE / n-ヘプタン(1 / 1、v / v、1.0 ~ 3.0 X)をR1に投入してケーキをすすぐ
65. 遠心
66. IPC：化合物4ウェットケーキの純度：レポート
67. ウェットケーキを70 ~ 80℃で16 ~ 24時間乾燥させる。
68. IPC：化合物4のKF：≤ 0.5%、化合物4の残留MTBE、2-MeTHF及びn-ヘプタン：レポート
69. ウェットケーキを70 ~ 80℃で8 ~ 12時間乾燥させる。
70. IPC：化合物4のKF：≤ 0.5%、化合物4の残留MTBE、2-MeTHF及びn-ヘプタン：レポート 40
71. 生成物のパッケージング
- 【0487】
- 3.3 化合物III-1の調製
- 3.3.1 残留Pdのパージ研究
- 小規模試験(DMF)
- 純度95.8%の粗生成物6 gを再結晶して純度を高め、残留Pdを除去した。粗生成物をDMFに溶解し、0.3 Xシリカチオールとともに室温で17時間かけて攪拌した。濾過後、生成物をDMF / アセトン / 水 = 6.25 V / 6.25 V / 4.75 Vで再結晶させた。純度99.1%及びアッセイ88.3%の生成物4.97 gが得られた。残留Pdは、2106 ppmから76 ppmに減少した。 50

【表 5 5】

I I I - 1 の結果

条件	重量	純度	外見	アッセイ	残留 Pd	溶媒残留
/	6g	95.8%	灰色	84.9%	2106ppm	/
0.3X シリカチオール DMF/アセトン/水 6.25V/6.25V/4.75V	4.97g	99.1%	オフホワイト	88.3%	76ppm	アセトン: 8.56% DMF: 0.85% KF: 0.21%

10

【 0 4 8 8 】

検証 (D M F)

40 g の化合物 3 を検証及び使用試験のために使用した。I P C は、反応（2つのステップ）が正常に行われることを示す。B 2 P i n 2 と P d (d p p f) 2 C l 2 の使用試験に合格した。後処理及び D M F / アセトン / 水からの最初の結晶化の後、純度 97.7 % 及び P d 残留 1539 p p m のウェットケーキが得られた。次に、D M F / アセトン / 水でさらに精製した後、純度 99.2 %、アッセイ 89.2 %、収率 61.1 % の生成物 30.58 g が得られた。残留 P d は、1539 p p m から 79 p p m に減少した。

20

【表 5 6】

I I I - 1 の反応

ステップ 3			ステップ 4		
出発物質と反応条件		IPC1	出発物質と反応条件		IPC2
材料	試薬条件		材料	試薬条件	
40g の化合物 4 (アッセイ補正済み) B2Pin2 (1.2 当量)	NMP KOAc (3 当量) Pd(dppf)Cl ₂ (0.035 当量) 85~90°C 3 時間	化合物 3: 96.6%	化合物 2 (1.0 当量)	2-MeTHF PdCl ₂ (Amphos) (0.05 当量) K ₂ CO ₃ (20%、3 当量) 60~65°C 3 時間	III-1: 84.7%、 ホモカップリング: 6.0%

30

40

50

【表 5 7】

I I I - 1 の結果

ロット/ バッチ #	結晶化	重量	純度	外見	アッ セイ	残留 Pd	溶媒残 留
最初の 結晶化	DMF/アセトン/水 6.25V/6.25V/4.75V	ウェッ トケー キ	97.7%	オフホワ イト	/	1539ppm	/
精製 再結晶	0.3X シリカチオ ール DMF/アセトン/水 6.25V/6.25V/4.75V	30.58g	99.2%	オフホワ イト	89.2%	79ppm	KF: 0.5%

10

【表 5 8】

不純物プロファイル

バッチ		0.61 (化合 物 2)	0.74	0.86	0.94	0.98	1.00 (III-1)	1.01	1.30 ホモカップ リング	1.30
	IPC	0.70		0.09	0.92	0.57	80.99	0.84	5.13	0.43
	生成 物				0.18	0.52	98.19		0.52	0.11
	IPC	5.66	1.08	1.24	0.66	0.10	73.78	1.27	3.67	6.04
	ケー キ 1	0.23	0.10	0.21		0.09	95.79	0.37	0.25	2.17
	ケー キ 2			0.03		0.10	99.11		0.02	0.54
	IPC		0.12	0.15	1.28	0.40	84.70		6.00	1.16
	ケー キ 1			0.02	0.49	0.38	97.71		0.53	0.32
	ケー キ 2				0.32	0.35	99.17		0.04	0.12
	IPC	1.49	0.37	0.12	1.03	0.54	78.80	0.13	5.69	0.67
	ケー キ 1	0.03		0.04	0.55	0.05	97.89	0.09	0.68	0.18

20

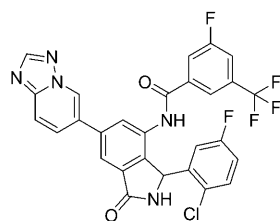
30

40

推定構造：

50

【化 5 5】



R R T O . 9 4

分子量: 583.90

10

【 0 4 8 9】

蓄積

異なる条件をスクリーニングするために、79.4 g (アッセイ補正済み) を蓄積のために使用した。ステップ3では、IPCは、HPLCで100%の変換率と95.7%の純度を示した。ステップ4では、IPCは、78.8%の純度及び5.69%のホモカップリング不純物を示した。後処理及び最初の結晶化の後、純度97.9%、アッセイ89.0%、収率66.3%の粗生成物66 gが得られた。残留Pdは、221 ppmである。

【表 5 9】

20

III-1の反応

ステップ 3			ステップ 4		
出発物質と反応条件		IPC1	出発物質と反応条件		IPC2
材料	試薬条件		材料	試薬条件	
79.4gの化合物 4 (アッセイ補正済み) B2Pin2 (1.2 当量)	NMP KOAc(3 当量) Pd(dppf)Cl ₂ (0.035 当量) 85~90°C 5 時間	化合物 3: 95.7%	化合物 2 (1.1 当量)	2-MeTHF PdCl ₂ (Amphos) (0.05 当量) K ₂ CO ₃ (20%、3 当量) 60~65°C 3 時間	化合物 2: 1.49% III-1: 78.80% ホモカップ リング: 5.69%

30

【表 6 0】

III-1の結果

結晶化	重量	純度	外見	アッセイ	残留 Pd	溶媒残留
DMF/アセトン/ 水 6.25V/6.25V/5V	66g	97.9%	オフホワイト	89.0%	221ppm	アセトン: 8.64% EtOAc: 0.08%、 2MeTHF: 0.01%、 DMF: 1.04%、 NMP: 0.23%

40

【 0 4 9 0】

50

吸着方法のスクリーニング

カラム内の 0.6 X シリカチオールを通して濾過：15 g の粗製 I I I - 1 を使用して残留 Pd を除去した。I I I - 1 を 4 V の DMF に溶解し、カラム内の 0.6 X シリカチオールを通して濾過した。DMF / アセトン / 水 = 5.45 V / 5.45 V / 4.54 V によって再結晶させた後、純度 99.2 % 及びアッセイ 91.5 % を有する生成物 13.95 g が得られた。残留 Pd は、30 ppm である。

【0491】

0.6 X シリカチオールを添加して攪拌：15 g の粗製 I I I - 1 を使用して残留 Pd を除去した。I I I - 1 を 4 V の DMF に溶解し、0.6 X シリカチオールとともに 20 時間かけて攪拌し、濾過し、DMF / アセトン / 水 = 5.45 V / 5.45 V / 4.54 V によって再結晶した後、純度 99.3 % 及びアッセイ 92.3 % を有する生成物 13.43 g が得られた。残留 Pd は、13 ppm である。

【0492】

0.3 X シリカチオールを添加して 2 回攪拌：15 g の粗製 I I I - 1 を使用して残留 Pd を除去した。I I I - 1 を 4 V の DMF に溶解し、0.3 X シリカチオールとともに 20 時間かけて攪拌した。濾過後、有機層を 0.3 X シリカチオールとともに 8 時間かけて攪拌した。濾過し、DMF / アセトン / 水 = 5.45 V / 5.45 V / 4.54 V によって再結晶した後、純度 99.1 % 及びアッセイ 90.5 % を有する生成物 13.59 g が得られた。残留 Pd は、10 ppm である。

【表 6 1】

I I I - 1 の結果

材料	プロセス	量	アッセイ	残留 Pd	純度			
					HPLC	0.94	1.49	1.50
15g、純度 97.9%、アッセイ 89.0%、221ppm	カラム内の 0.6X シリカチオールで濾過	13.95g	91.5%	30ppm	99.2%	0.43	0.19	0.12
	0.6X シリカチオールで 1 回スラリー化	13.43g	92.3%	13ppm	99.3%	0.47	0.07	0.07
	0.3X シリカチオールで 1 回スラリー化	13.59g	90.5%	10ppm	99.1%	0.48	0.23	0.11

【表 6 2】

I I I - 1 の結果

バッチ#	残留溶媒
	50℃で 20 時間乾燥
	アセトン: 4.81%、EtOAC: 0.01%、2-Me-THF: < LOQ (0.01%)、DMF: 4.42%、NMP: 0.25%
	アセトン: 5.44%、EtOAC: < LOQ (0.01%)、2-Me-THF: < LOQ (0.01%)、DMF: 4.21%、NMP: 0.22%
	アセトン: 4.47%、EtOAC: < LOQ (0.01%)、2-Me-THF: < LOQ (0.01%)、DMF: 5.58%、NMP: 0.13%

10

【0 4 9 3】

吸着剤の種類のスクリーニング

植物由来の粗製 I I I - 1 (4 1 4 p p m P d) 3 0 g を D M F に溶解し、0 . 5 X シリカチオールで処理した。濾過後、濾液を 4 つの部分に分割した。

20

1) 直接結晶化: D M F / アセトン / 水 = 6 . 2 5 V / 6 . 2 5 V / 4 . 7 5 V で結晶化した後、粗収率 8 4 . 8 %、純度 9 9 . 0 % の生成物 6 . 3 6 g が得られ、残留 P d は 3 6 p p m である。

2) 0 . 5 X シリカチオールで処理した後、結晶化: D M F / アセトン / 水 = 6 . 2 5 V / 6 . 2 5 V / 4 . 7 5 V で結晶化した後、粗収率 8 6 . 4 %、純度 9 8 . 7 % の生成物 6 . 4 8 g が得られ、残留 P d は 1 7 p p m である。

3) 0 . 2 X 活性炭で処理し、その後結晶化: 粗収率 7 0 . 9 %、純度 9 8 . 8 % を有する生成物 5 . 3 2 g が得られ、残留 P d は 5 p p m である。

4) 0 . 5 X の通常のシリカゲルで処理し、その後結晶化: 粗収率 8 0 . 3 %、純度 9 8 . 4 % の生成物 6 . 0 2 g が得られた。残留 P d は 2 9 p p m である。

30

40

50

【表 6 3】

I I I - 1 の反応

出発物質	最初の処理	2 回目の処理	結晶化結果			
			量	純度	残留 Pd	注釈
30g III-1 (96.3%の HPLC 純度 414ppm Pd)	15g のシリ カチオール 120 mL の DMF 30~40℃ 24 時間	/	6.36g	99.0%	36ppm	
		0.5X シリカ チオール	6.48g	98.7%	17ppm	
		0.2X 活性炭	5.32g	98.8%	5ppm	3V の DMF を 添加すると、 収率が低下 し、Pd 残留が 低下
		0.5X 通常の シリカゲル	6.02g	98.4%	29ppm	

10

20

【0494】

粗製 I I I - 1 の溶媒のスクリーニング

DCM + MeOH : 粗製 I I I - 1 を DMF で溶解する場合、濾過が難しいため、15g の粗製 I I I - 1 を DCM / MeOH = 16.7V / 4V に溶解し、0.5X のシリカチオールで 2 回処理した。濃縮及び溶媒交換後、粗生成物を DMF / アセトン / 水 = 6.25V / 6.25V / 4.75V によって結晶化した。純度 98.6%、粗収率 84.9% の生成物 12.73g が得られた。残留 Pd は、20ppm である。溶媒交換後、DMF 溶液中に約 10% の MeOH が残る。

30

【0495】

DCM + MeOH + DMF : 30g の粗製 I I I - 1 を DCM / MeOH / DMF = 16.7V / 4V / 1V に溶解し、0.5X シリカチオールで 2 回処理した。濃縮及び溶媒交換後、粗生成物を DMF / アセトン / 水 = 6.25V / 6.25V / 4.75V によって結晶化した。純度 98.6% の生成物 27.5g が得られた。残留 Pd は、23ppm である。

【0496】

検証 (DCM + MeOH + DMF) : 50g の粗製 I I I - 1 を検証のために使用した。生成物を DCM / MeOH / DMF = 16.7V / 4V / 1V に溶解し、0.5X シリカチオールで 2 回処理した。典型的な後処理の後、純度 98.3% の生成物 44.3g が得られた。残留 Pd は 15ppm である。検証バッチからの 20g の I I I - 1 を再結晶のために使用した。DMF / アセトン / 水 = 6.25V / 6.25V / 4.75V によって再結晶した後、純度 99.1% の生成物 18.5g が得られた。残留 Pd は、15ppm から 12ppm に減少した。濃縮及び溶媒交換後の DMF 溶液の純度はわずかに低下する。

40

【0497】

2 回の再結晶 : 30g の粗製 I I I - 1 を DCM / MeOH / DMF = 16.7V / 4V / 1V に溶解し、0.5X シリカチオールで処理した。DMF / アセトン / 水 = 6.25V / 6.25V / 4.75V によって結晶化した後、純度 98.1% の生成物 27.1g が得られた。残留 Pd は、23ppm である。生成物を再結晶に使用した。純度 99.

50

3 % の生成物 2 4 . 4 9 g が得られた。残留 P d は、 2 2 p p m である。

【表 6 4 - 1】

I I I - 1 の反応

出発物質	最初の処理	2 回目の処理	結晶化結果			
			量	純度	残留 Pd	残留溶媒
15g の III-1 (96.3% の純度 414ppm Pd)	0.5X シリカチオール DCM/MeOH 16.7V/4V 20～30℃ 20 時間	0.5X シリカチオール	12.73g	99.0%	20ppm	MeOH<LOQ(1000ppm)、アセトン 102249 ppm、 DCM<LOQ(1000ppm)、 EtOAC<LOQ(1000ppm)、 2MeTHF<LOQ(1000ppm)、 DMF 8291 ppm、 NMP<LOQ(2460ppm)、
30g の III-1 (96.3% の純度 414ppm Pd)	0.5X シリカチオール DCM/MeOH 16.7V/4V 20～30℃ 20 時間	0.5X シリカチオール	27.5g	98.7%	23ppm	MeOH<LOQ(1000ppm)、アセトン 102249ppm、 DCM<LOQ(1000ppm)、 EtOAC<LOQ(1000ppm)、 2MeTHF<LOQ(1000ppm)、 DMF 8291ppm、 NMP<LOQ(2460ppm)、
50g の III-1 (96.3% の純度 414ppm Pd)	0.5X シリカチオール DCM/MeOH 16.7V/4V 20～30℃ 19 時間	0.5X シリカチオール	44.3g	98.3%	15ppm	MeOH:<1000ppm、アセトン:92419ppm、 DCM:未検出、 EA:<1000ppm、 2-MeTHF:未検出、 DMF:14024ppm、 NMP:<2460ppm

10

20

30

40

50

【表 6 4 - 2】

20g の III-1 (98.3% の純度 15ppm Pd)	再結晶化 DMF/アセトン/水 6.25V/6.25V/4.75V		18.5g	99.1%	12ppm	MeOH:<1000ppm、アセ トン:90904ppm、 DCM:未検出、 EA:<1000ppm、 2-Me-THF:未検出、 DMF:16057ppm、 NMP:<2460ppm
30g の III-1 (96.3% の純度 414ppm Pd)	0.5X シリカ チオール DCM/MeOH 16.7V/4V 20～30℃ 19 時間	結晶化 DMF/アセトン/水 6.25V/6.25V/4.75V	27.1g	98.1%	23ppm	/
		再結晶化 DMF/アセトン/水 6.25V/6.25V/4.75V	24.49g	99.3%	22ppm	MeOH:未検出、 アセトン:109949ppm、 DCM:7509、 EA:未検出、 2-Me-THF:未検出、 DMF:20572ppm、 NMP:未検出

10

20

【表 6 5】

後処理研究

後処理	バッチ 1	バッチ 2
最初の処理 0.5X シリカ チオール	20～30℃で 20 時間かけて攪拌する 純度: 96.2%	20～30℃で 20 時間かけて攪拌する 純度: 95.8%
2 回目の処 理 0.5X シリカ チオール	20～30℃で 20 時間かけて攪拌する 純度 : 96.0%	20～30℃で 20 時間かけて攪拌する 純度: 95.5%
濃度	40℃以下で 2V まで濃縮し、3 時間か けて溶媒を DMF に交換する 純度 : 96.2%	40℃以下で 2V まで濃縮し、5 時間か けて溶媒を DMF に交換する 純度: 95.3%
結晶化	DMF/アセトン/水=6.25V/6.25V/4.75V で結晶化した 母液 : ウェットケーキ : 98.7%	DMF/アセトン/水=6.25V/6.25V/4.75V で結晶化した 母液: ウェットケーキ : 98.3%
乾燥	45℃で乾燥し、27.53g のオフホワイト の固体が得られる	45℃で乾燥し、44.3g のオフホワイト の固体が得られる

30

40

50

【 0 4 9 8 】

遺伝毒性研究のための 10 g の I - 1 の精製

20 g の I - 1 をさらに精製するために使用して、10 g の精製生成物が得られた。シリカチオール処理及び結晶化の後、純度 99.3%、キラル純度 98.47% の生成物 19.51 g が得られた。この残留 Pd は、67 ppm である。2 回目の精製後、純度 99.4% 及びキラル純度 99.08% の粗生成物 19.77 g が得られた。残留 Pd は 7 ppm、EA 残留は約 10% である。

【表 6 6】

I - 1 の反応

粗製量	条件	生成物	残留 Pd	純度	キラル純度
20g	20V の DCM: MeOH=5:1 1.0X シリカチオール EtOAc/ヘプタン 2.5V:9V	19.51g	67ppm	99.3%	98.47%
19.51g	19V の DCM: MeOH=8:1 1.0X シリカチオール EtOAc/ヘプタン 2.5V:9V	19.77g	7ppm	99.4%	99.08%

【 0 4 9 9 】

プロセスの安定性

3 g の生成物を MeOH に溶解し、34℃で18時間かけて攪拌した後、III-1 の純度は 96.0% であり、@RRT 0.74 で 0.15% の不純物が生成した。50℃で60時間かけて攪拌した後、この不純物は 3.44% に増加し、他の 2 つの不純物はわずかに増加した。

【 0 5 0 0 】

3 g の生成物を DCM / MeOH / DMF に溶解し、次いで 40℃で3Vに濃縮し、40℃で17時間攪拌し、III-1 の純度は 94.57% であり、@RRT 1.26 で 0.15% の不純物が生成した。

【表 6 7】

温度/時間	HPLC/RRT 純度							
	0.41	0.74	0.94	0.96	1.00	1.26	1.37	1.38
攪拌前	0.10	未検出	0.62	未検出	96.23	未検出	1.98	0.31
18 時間、34℃	0.10	0.15	0.59	未検出	95.98	未検出	2.33	0.29
34 時間、50℃	0.15	2.49	0.67	0.20	93.53	0.19	2.13	0.26
42 時間、50℃	0.17	2.98	0.67	0.25	92.67	0.38	2.15	0.20
60 時間、50℃	0.19	3.45	0.67	0.40	91.45	0.58	2.26	0.23
16 時間、40℃	0.11	0.03	0.68	未検出	94.57	0.33	2.51	0.46

3.3.2 III-1 と I - 1 固体の安定性

I - 1 の純度 (99.2%) は、55 日後でもほとんど変化しない (99.2%) 。

III-1の純度(99.0%)は、38日後でもほとんど変化しない(99.1%)

パイロットプラントの生産結果

化合物5の調製

【表68】

化合物5の調製結果

出発物質 (化合物7に基づく)	生成物 (2-MeTHF 溶液)	純度
47.0 kg	163.4 kg	94.5%

10

【表69】

材料分配概要表

材料		実際の量			
クラス	名称	当量	質量	反応物質の アッセイ	モル
		当量	kg	w/w%	モル
反応物質	4-アミノ-6-ブロモ-3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)イソインドリン-1-オン (化合物7)	1.00	47.0	/	98.8
	3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物6)	1.51	31.0	/	149.0
	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAT)	1.51	20.3	/	149.1
	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド.HCl (EDCI)	2.03	38.4	97%~103%	200.3
	N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)	2.08	26.6	/	205.8
化学物質	EA	/	674	/	/
	プロセス水	/	1558	/	/
	2-Me THF	/	726	/	/
	DMAc	/	240	/	/
	NH ₄ Cl	/	47.9	/	/
	NaCl	/	24	/	/
	Na ₂ CO ₃	/	47.9	/	/

20

30

40

50

【表 7 0 - 1】

プロセス説明

操作	コメント/観察/結果 (X = 47.0 kg)
1. Na ₂ CO ₃ とプロセス水を使用して 10% Na ₂ CO ₃ 水溶液を調製する	Na ₂ CO ₃ : 47.9 kg、 プロセス水: 424 kg
2. NH ₄ Cl とプロセス水で 10% NH ₄ Cl 水溶液を調製する	NH ₄ Cl: 47.9 kg プロセス水: 430 kg
3. NaCl とプロセス水で 10% NaCl 水溶液を調製する	NaCl: 24.0 kg プロセス水: 212 kg
4. 化合物 7 (0.99~1.01 X) を R1 に投入する	47.0 kg 1.00 X
5. 化合物 6 (0.65~0.67 X) を R1 に投入する	31.0 kg 0.66 X
6. DMAc (4.5~5.0 X) を R1 に投入する	220 kg 4.7 X
7. R1 の攪拌機を起動し、攪拌速度を 75 rpm に設定する	
8. HOAT (0.42~0.44 X) を R1 に投入する	20.3 kg 0.43 X
9. R1 を 20~30℃の内部温度に調整する	
10. DIPEA (0.53-0.57 X) を 20~30℃の内部温度で R1 にゆっくりと投入する	26.6 kg 0.57 X
11. R1 を 20~30℃の内部温度で 0.5~1.0 時間攪拌する	
12. EDCI (0.80-0.82 X) を 20~30℃の内部温度で R1 に投入する	38.4 kg 0.82 X
13. DMAc (10~30 kg) を R1 に投入する	20 kg
14. R1 を 35~45℃の内部温度に調整する	
15. R1 を 35~45℃の内部温度で 16~20 時間攪拌する	
16. IPC: 化合物 7/化合物 5 (面積%): レポート	0.05
17. R1 を 20~30℃の内部温度に調整する	

10

20

30

40

50

【表 7 0 - 2】

18. EA (9.0～10.0 X)を R1 に投入する	442 kg 9.4 X
19. プロセス水(14.7～15.3 X)を 20～30℃の内部温度で R1 に投入する	704 kg 15.0 X
20. R1 を 20～30℃の内部温度で 0.5～1.0 時間攪拌する	
21. R1 を 20～30℃の内部温度で 0.5～1.0 時間置く	
22. 反応器から下部の水層を T1 に入れる	<化合物 5 の水溶液>
23. 反応器の有機層を T2 に移す	<化合物 5 の EA 溶液>
24. ステップ 22 の化合物 5 の水溶液を R1 に投入する	
25. 水層を EA (4.5～5.0 X) で抽出する	232 kg 4.9 X
26. 反応器から下部の水層を T1 に入れる	<化合物 5 の水溶液>
27. IPC：残留化合物 5 (LC、% w/w):レポート	0.0008
28. ステップ 23 の化合物 5 の EA 溶液を R1 に投入する	<化合物 5 EA 溶液>
29. ステップ 1 の 10% Na ₂ CO ₃ 水溶液(4.9～5.1 X)を R1 に投入する	233 kg 5.0 X
30. R1 を 20～30℃の内部温度に調整する	
31. R1 を 20～30℃の内部温度で 0.5～1.0 時間攪拌する	
32. R1 を 20～30℃の内部温度で 0.5～1.0 時間置く	
33. 反応器から下部の水層をプラスチックドラムに入れる	<化合物 5 Na ₂ CO ₃ 水溶液>
34. R1 の有機層をステップ 1 の 10% Na ₂ CO ₃ 水溶液 (4.9～5.1 X)で洗浄する	237 kg 5.0 X
35. 反応器から下部の水層をプラスチックドラムに入れる	<化合物 5 Na ₂ CO ₃ 水溶液>
36. R1 の有機層をステップ 2 の 10% NH ₄ Cl 水溶液(4.9～5.1 X)で洗浄する	236 kg 5.0 X
37. 反応器から下部の水層をプラスチックドラムに入れる	<化合物 5 の NH ₄ Cl 水溶液>

10

20

30

40

50

【表 7 0 - 3】

38. R1 の有機層をステップ 2 の 10% NH ₄ Cl 水溶液 (4.9~5.1X)で洗浄する	239 kg 5.1 X
39. 反応器から下部の水層をプラスチックドラムに入れる	<化合物 5 の NH ₄ Cl 水溶液>
40. R1 の有機層をステップ 3 の 10% NaCl 水溶液(4.9~5.1 X)で洗浄する	236 kg 5.0 X
41. 反応器から下部の水層をプラスチックドラムに入れる	<化合物 5 の NaCl 水溶液>
42. 反応器の有機層を T2 に移す	<化合物 5 の EA 溶液>
43. R1 をプロセス水で pH7~8 まで洗浄する	
44. ステップ 42 の化合物 5 の EA 溶液を R1 に投入する	
45. R1 の攪拌機を起動し、攪拌速度を 75 rpm に設定する	
46. R1 混合物を減圧下で< 45°Cの内部温度で 3~4 X 量まで濃縮する	
47. Ft1 を介して 2-MeTHF (4.3~5.0 X)を R1 に投入する	234 kg 5.0 X
48. R1 混合物を減圧下で< 45°Cの内部温度で 3~4 X 量まで濃縮する。	
49. Ft1 を介して 2-MeTHF (4.3~5.0 X)を R1 に投入する	234 kg 5.0 X
50. R1 混合物を減圧下で< 45°Cの内部温度で 3~4 X 量まで濃縮する	
51. Ft1 を介して 2-MeTHF (4.3~5.0 X)を R1 に投入する	234 kg 5.0 X
52. R1 混合物を減圧下で< 45°Cの内部温度で 3~4 X 量まで濃縮する	
53. IPC:残留 EtOAc(GC、% w/w):レポート 水含有量(% w/w) ≤ 0.5 化合物 5 の純度(LG、面積%):レポート	0.41 0.0 94.5
54. R1 を 20~30°Cの内部温度に調整する	
55. R1 材料をステップ 57 のドラムに入れる	
56. Ft1 を介して 2-MeTHF (0.5~1.3 X)を R1 に投入する	24 kg 0.5 X
57. R1 材料を新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れる	<化合物 5 の 2-MeTHF 溶液> 163.4 kg

10

20

30

40

化合物 4 の調製

50

【表 7 1】

結果

出発物質 (化合物 7 に基づく)	生成物	純度	アッセイ	収率
47.0 kg	48.05 kg	98.9%	89.2%	80%

【表 7 2】

材料分配概要表

材料		実際の量		
クラス	名称	質量	反応物質のアッセイ	モル
		kg	w/w%	モル
反応物質	化合物 5 の 2-MeTHF 溶液	163.0	/	/
	メタンスルホン酸	660	≧ 99.0%	6867.4
化学物質	MTBE	621	/	/
	n-ヘプタン	328	/	/
	プロセス水	814	/	/
	2-MeTHF	700	/	/
	NH ₄ Cl	34.9	/	/
	NaCl	70.4	/	/
	液体水酸化ナトリウム	898	/	/

10

20

30

40

50

【表 7 3 - 1】

プロセス説明

操作	コメント/観察/結果 (X=47.0 kg)
1. MTBE (0.52~1.56 X)と n-ヘプタン(0.48~1.44 X)を使用して MTBE/n-ヘプタン溶液を調製する	MTBE: 71 kg、 n-ヘプタン: 68 kg
2. NH ₄ Cl とプロセス水で 10% NH ₄ Cl 水溶液を調製する	NH ₄ Cl: 34.9 kg プロセス水: 309 L
3. NaCl とプロセス水で 20% NaCl 水溶液を調製する	NaCl: 70.4 kg プロセス水: 275 L
4. 全ての化合物 5 の 2-MeTHF 溶液を R1 に投入する	163.0 kg
5. 2-MeTHF (10~50 kg)を R1 に投入する	30 kg
6. R1 の攪拌機を起動し、攪拌速度を 75 rpm に設定する	
7. R1 混合物を減圧下で< 45℃の内部温度で 1.5~2.5 X 量まで濃縮する	
8. R1 を 15~30℃の内部温度に調整する	
9. メタンスルホン酸(13.8~14.2 X)を 15~30℃の内部温度で R1 にゆっくりと投入する	660 kg 14.0 X
10. 2-MeTHF (10~50 kg)を R1 に投入する	30 kg
11. R1 を 45~55℃の内部温度に調整する	
12. R1 を 45~55℃の内部温度で 24~30 時間攪拌する	
13. IPC: 化合物 5/化合物 4 (LC、面積%): レポート	2.2
14. R1 を 45~55℃の内部温度で 2~8 時間攪拌する	
15. IPC: 化合物 5/化合物 4 (LC、面積%): レポート	1.0
16. R1 を 15~30℃の内部温度に調整する	
17. 2-MeTHF (5.0-7.0 X)を 15~30℃の内部温度で R1 に投入する	320 kg 6.8 X

10

20

30

40

50

【表 7 3 - 2】

18. プロセス水(4.0～5.0 X)を 15～30℃の内部温度で R1 にゆっくりと投入する	230 kg 4.9 X
19. 液体水酸化ナトリウム(18～22 X)を 15～30℃の内部温度で R1 に pH = 10～11 になるまでゆっくりと供給する	898 kg 19 X、pH = 11
20. R1 を 15～25℃の内部温度に調整する	
21. R1 を 15～25℃の内部温度で 30～60 分間攪拌する	
22. R1 を 15～25℃の内部温度で 30～60 分間置く	
23. 反応器から下部の水層を T1/T2 に入れる	<化合物 4 の水溶液>
24. 反応器の有機層を T3 に移す	<化合物 4 の 2-MeTHF 溶液>
25. ステップ 23 の化合物 4 の水溶液を R1 に投入する	
26. 水層を 2-MeTHF (5.0～7.0 X) で抽出する	320 kg 6.8 X
27. 反応器から下部の水層を T1/T2 に入れる	<化合物 4 の水溶液>
28. IPC:化合物 4 の残留(LC、% w/w):レポート	未検出
29. ステップ 24 の化合物 4 の 2-MeTHF 溶液を R1 に投入する	
30. R1 の有機層をステップ 2 の 10% NH ₄ Cl 水溶液 (6.7～7.5 X)で洗浄する。	345 kg 7.3 X
31. R1 から下部の水層を T4 に入れる	<化合物 4 の NH ₄ Cl 水溶液>
32. ステップ 3 の R1 で有機層を 20% NaCl 水溶液(6.5～7.5 X)で洗浄する	344 kg 7.3 X
33. 反応器から下部の水層をプラスチックドラムに入れる	<化合物 4 の NaCl 水溶液>
34. 反応器の有機層を T3 に移す	<化合物 4 の 2-MeTHF 溶液>
35. R1 をプロセス水で洗浄して汚れを取る	
36. ステップ 34 の化合物 4 の 2-MeTHF 溶液を R1 に投入する	
37. R1 の攪拌機を起動し、攪拌速度を 75 rpm に設定する	
38. R1 混合物を減圧下で<45℃の内部温度で 5～7 X 量まで濃縮する	
39. Ft1 を介して MTBE (4.0～5.0 X)を R1 に投入する	220 kg 4.7 X
40. R1 混合物を減圧下で<45℃の内部温度で 5～7 X 量まで濃縮する	
41. Ft1 を介して MTBE (4.0～5.0 X)を R1 に投入する	220 kg 4.7 X

10

20

30

40

50

【表 7 3 - 3】

42. R1 混合物を減圧下で<45℃の内部温度で 5～7 X 量まで濃縮する	
43. IPC：残留 2-MeTHF (GC、% w/w): レポート	25
44. R1 を 35～45℃の内部温度に調整する	
45. R1 を 35～45℃の内部温度で 2～4 時間攪拌する	
46. 2～4 時間かけて R1 を 15～25℃の内部温度に調整する	
47. R1 を 15～25℃の内部温度で 2～4 時間攪拌する	
48. Ft1 を介して MTBE (1.5～2.5 X)を R1 に投入する	110 kg 2.3 X
49. n-ヘプタン(5.0～7.0 X)を Ft1 を介して 15～25℃の内部温度で R1 に投入する	260 kg 5.5 X
50. R1 を 15～25℃の内部温度で 6～10 時間攪拌する	
51. IPC:母液中の化合物 4(GC、% w/w):レポート。 ウェットケーキ中の化合物 4 の純度(LC、面積%)	1.1 98.0
52. 遠心分離機に遠心分離用バッグを広げる	
53. 2 ロードについて遠心分離機によってウェットケーキを分離し、ロードごとにステップ 1 の MTBE/n-ヘプタン溶液(0.5～1.5 X)でウェットケーキをすすぐ	1 回目のロード: 69 kg 1.5 X、 2 回目のロード: 64 kg 1.4 X
54. 固体を二重帯電防止 PE バッグで裏打ちされたファイバードラムに入れる	<化合物 4 のウェットケーキ> 64.90 kg
55. IPC:ウェットケーキ中の化合物 4 の純度(LC、面積%)	98.4
56. 母液をプラスチックスチール複合ドラムに入れる	<化合物 4 の MTBE/n-ヘプタン母液>
57. ステップ 54 の化合物 4 のウェットケーキを帯電防止乾燥バッグに入れ、次に D1 に入れる	
58. D1 の圧力を ≤ -0.085 MPa に調整する	
59. 乾燥剤のジャケット温度を 70～80℃に設定する	
60. D1 を減圧下、70～80℃で 16～24 時間乾燥させる	

10

20

30

40

50

【表 7 3 - 4】

61. IPC :		
試験項目	期待値	
水含有量(%、w/w)	レポート	結果
MTBE 残留 (GC、%、w/w)	レポート	0.10
2-MeTHF 残留(GC、%、w/w)	レポート	2.7
n-ヘプタン残留(GC、%、w/w)	レポート	5.0
		< 0.0100
62. D1 を減圧下、70～80℃で 8～12 時間乾燥させる		
63. IPC :		
試験項目	期待値	
水含有量(%、w/w)	レポート	結果
MTBE 残留 (GC、%、w/w)	レポート	0.2
2-MeTHF 残留(GC、%、w/w)	レポート	2.5
n-ヘプタン残留(GC、%、w/w)	レポート	5.3
		< 0.0100
64. 二重 LDPE バッグで裏打ちされた空のファイバードラムに乾燥剤を入れる		化合物 4 48.05 kg
65. IPC:		
試験項目	期待値	
化合物 4 の純度(LC、面積%)	レポート	結果
化合物 4 のアッセイ(%、% w/w)	レポート	98.9
		89.2

10

20

30

化合物 I I I - 1 の調製

【表 7 4】

結果：

出発物質 (化合物 4 に基づく)	生成物 (粗量)	純度	アッセイ	収率
43.50 kg	34.40 kg	95.4%	85.2%	68%

40

50

【表 7 5】

材料分配概要表

材料		実際の量			
クラス	名称	当量	質量	反応物質のアッセイ	モル
		当量	kg	w/w%	モル
反応物質	化合物 4	1.00	43.5 (38.8)	89.2%	71.1
	ビス(ピナコラト)ジボロン B ₂ Pin ₂	1.22	22.0	≥ 97%	86.6
	6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5,a]ピ リジン-5-カルボニトリル (化合物 2)	1.10	17.5	/	78.5
	酢酸カリウム (KOAc)	3.01	21.0	≥ 99.0%	214.0
	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム(II) とジクロロメタンとの錯体 (Pd(dppf)Cl ₂)	0.036	1.85	Pd≥ 14.0%	2.53
	ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミ ノフェニル)ホスフィン)ジクロロパ ラジウム(II) (Pd(aMPHOS)Cl ₂)	0.05	2.55	/	3.60
化学物質	炭酸カリウム (K ₂ CO ₃)	/	34.9	/	/
	珪藻土	/	11	/	/
	シリカゲル	/	44.5	/	/
	NMP	/	520	/	/
	EtOAc	/	1925	/	/
	2-MeTHF	/	998	/	/
	DMF	/	234	/	/
	アセトン	/	350	/	/
	プロセス水	/	1370	/	/
	NaCl	/	50.5	/	/

10

20

30

40

50

【表 7 6 - 1】

プロセス説明

操作	コメント/観察/結果 (X=39.0 kg)
1. NaCl とプロセス水で 10% NaCl 水溶液を調製する	NaCl: 15.6 kg プロセス水: 120 kg
2. NaCl とプロセス水で 5% NaCl 水溶液を調製する	NaCl: 34.9 kg プロセス水: 620 kg
3. K ₂ CO ₃ とプロセス水を使用して 20% K ₂ CO ₃ 水溶液を調製する	K ₂ CO ₃ : 34.9kg プロセス水: 132 kg
4. R1 で NMP を洗浄する	199 kg
5. NMP (5.09~6.22 X) を R1 に投入する	220 kg 5.64 X
6. R1 の攪拌機を起動し、攪拌速度を 75 rpm に設定する	
7. 化合物 4 (アッセイ補正済み 0.99~1.01 X) を R1 に投入する	38.8 kg 0.99 X
8. 固体が溶解するまで、R1 を 0.5~1.0 時間攪拌する	
9. ビス(ピナコラト)ジボロン(0.53~0.59 X) を R1 に投入する	22.0 kg 0.56 X
10. 酢酸カリウム(0.51~0.57 X) を R1 に投入する	21.0 kg 0.54 X
11. NMP (2.25~2.75 X) を R1 に投入する	101 kg 2.59 X
12. N ₂ を 1 時間かけてバブリングする	
13. [1,1,-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)とジクロロメタンとの錯体(0.045~0.060 X) を R1 に投入する	1.85 kg 0.047 X
14. R1 を 85~95℃の内部温度に調整する	

10

20

30

40

50

【表 7 6 - 2】

15. R1 を 85～95℃の内部温度で 3～17 時間攪拌する	
16. R1 を 40～60℃の内部温度に調整する	
17. IPC:化合物 4/化合物 3 (LC、面積%) ≤ 1.0	未検出
18. R1 を 20～30℃の内部温度に調整する	
19. EtOAc (7.20～8.80 X)を R1 に投入する	317 L 8.13 X
20. プロセス水(7.20～8.80 X)を R1 に投入する	314 kg 8.05 X
21. R1 を 20～30℃の内部温度に調整する	
22. R1 を 20～30℃の内部温度で 0.5～1.0 時間攪拌する	
23. R1 を 0.5～1.0 時間置く	
24. R1 水層を T1 に移す	<化合物 3 水層、Pd を含む>
25. 有機層を V1 に入れる	
26. ステップ 24 の化合物 3 の水層を R1 に投入する	
27. 水層を EtOAc (4.50～5.50 X)で 2 回抽出する	198 L 5.08 X、197 L 5.05 X
28. R1 水層を T1 に移す	<化合物 3 水層、Pd を含む>
29. IPC:残留化合物 3(LC、% w/w):レポート	0.03
30. R1 有機層を V1 に入れる	化合物 3 の NMP/EtOAc 溶液
31. 2 つの濾布を F1 に広げる	
32. 珪藻土(0.2～0.3 X)を F1 に投入する	11.0 kg 0.3 X
33. V1 材料を F1 及び Ft1 を介して分割して加圧濾過し、 濾液を 20～30℃の内部温度で R1 に移す	
34. V1 を EtOAc ですすぐ(0.9～4.0 X)	80 kg 2.1 X

10

20

30

40

50

【表 7 6 - 3】

35. F1 及び Ft1 を介して V1 すすぎ液 EtOAc を加圧濾過して、20～30℃の内部温度で濾液を R1 に移す	
36. フィルタウェットケーキを LDPE バッグで裏打ちされたファイバードラムに入れる	<化合物 3 の珪藻土、Pd 含有>
37. R1 の有機相をステップ 2 の 5% NaCl 水溶液 (4.50～5.50 X) で 3 回洗浄する	199 kg 5.10 X、 201 kg 5.15 X、 200 kg 5.13 X
38. R1 水層を T2 に移す	<化合物 3 水層、Pd を含む>
39. 2 つの濾布を F2 に広げる	
40. シリカゲル(0.9～1.1 X)を F2 に投入する	39.5 kg 1.01 X
41. EtOAc (50～100 kg)を F2 に投入してシリカゲルを湿らせる	50 kg
42. F2 の溶媒を使用済みの鉄ドラムに押す	<EtOAc の洗浄>
43. F2 を介して R1 材料を分割して加圧濾過し、投入後に乾燥しないように濾過し、濾液を V1 に移す	
44. R1 を EtOAc (11～14 X)ですすぐ	540 kg 14 X
45. F2 を介して R1 すすぎ液 EtOAc を加圧濾過し、投入後に乾燥しないように濾過し、濾液を V1 に移す	
46. F2 ウェットケーキを二重 LDPE バッグで裏打ちされたファイバードラムに入れる	<化合物 3 のシリカゲル>
47. 2 つの濾布を F2 に広げる	
48. ステップ 46 のシリカゲルを F2 に投入する	
49. シリカゲル(2～20 kg)を F2 に投入する	5 kg

10

20

30

40

50

【表 7 6 - 4】

50. F2 を介して V1 材料を加圧濾過し、投入後に乾燥しないように濾過し、濾液を R1 に移す		
51. V1 を EtOAc(429～546 kg)ですすぐ	488 kg 12.5 X	
52. F2 を介して V1 すすぎ液 EtOAc を加圧濾過し、投入後に濾過して乾燥させ、濾液を R1 に移す		
53. R1 混合物を減圧下、＜40℃の内部温度で 2～3 X に濃縮する		10
54. 2-MeTHF (7.2～8.8 X)を R1 に投入する	309 L 7.9 X	
55. R1 混合物を減圧下、＜40℃の内部温度で 2～3 X に濃縮する		
56. 2-MeTHF (195～273 kg)を R1 に投入する	234 kg 6.0 X	
57. R1 混合物を減圧下、＜40℃の内部温度で 3～4 X に濃縮する		
58. 2-MeTHF (3.00～5.50 X)を R1 に投入する	198 kg 5.08 X	20
59. R1 を 20～30℃の内部温度に調整する		
60. R1 材料を新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れ、ステップ 62 で重量を記録する	<化合物 3 の 2-MeTHF 溶液>	
61. 2-MeTHF (10～30 kg)を R1 に投入する	26 kg	
62. R1 材料を新しいスチールプラスチック複合ドラムに入れる	<化合物 3 の 2-MeTHF 溶液> 378.2kg	
63. 2-Me THF で R1 を洗浄する	194 kg	
64. ステップ 62 からの全ての化合物 3 の 2-MeTHF 溶液を R1 に投入する		30
65. 化合物 2 (0.40～0.50 X)を R1 に投入する	17.5 kg 0.45 X	

【表 7 6 - 5】

66. 2-MeTHF (50～120 kg)を R1 に投入する	80 kg
67. ステップ 3 の 20% K ₂ CO ₃ 水溶液(3.4～4.2 X)を R1 に投入する	147 kg 3.8 X
68. 20～30℃の内部温度で 1 時間かけて N ₂ をバブリングする	
69. ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (0.062～0.078 X)を R1 に投入する	2.55 kg 0.065 X
70. R1 を 60～70℃の内部温度に調整する	
71. R1 を 60～70℃の内部温度で 3～4 時間攪拌する	
72. R1 を 40～50℃の内部温度に調整する	
73. IPC:化合物 3/III-1 (LC、面積%) ≤ 1.0	0.0
74. R1 を 20～30℃の内部温度に調整する	
75. R1 を 0.5～1 時間置く	
76. R1 水層をスチールプラスチック複合ドラムに移す	<III-1 水層>
77. R1 有機層を T3 に入れる	<III-1 の 2-MeTHF 溶液>
78. ステップ 83 の III-1 水層を R1 に投入する	
79. R1 水層を EtOAc (2.5～4.0 X)で抽出する	126 kg 3.2 X
80. R1 水層をスチールプラスチック複合ドラムに移す	<III-1 水層、Pd 含有>
81. ステップ 84 の III-1 の 2-MeTHF 溶液を R1 に投入する	
82. R1 の有機層をステップ 1 の 10% NaCl 水溶液(2.8～3.3 X)で洗浄する	128 kg 3.3 X

10

20

30

40

50

【表 7 6 - 6】

83. R1 水層を新しいスチールプラスチック複合ドラムに移す	<III-1 水層、Pd 含有>	
84. IPC: III-1 残留(% w/w): レポート	0.001	
85. R1 混合物を減圧下、<40℃の内部温度で 2～3 X に濃縮する		
86. DMF (1.7～2.1 X)を R1 に投入する	72 kg 1.8 X	10
87. R1 混合物を減圧下、<40℃の内部温度で 3～4 X に濃縮する		
88. DMF (3.6～4.5 X)を R1 に投入する	162 kg 4.2 X	
89. アセトン (4.4～5.5X) を R1 に投入する	194 kg 5.0 X	
90. プロセス水(4～8 X)を 20～30℃の内部温度で 4 時間かけて R1 に分割して投入する	184 kg 5 X	
91. R1 を 20～30℃の内部温度で 2～3 時間攪拌する		
92. IPC : 濾過中の III-1 の残留(LC、% w/w): レポート	0.7	20
93. M1 の遠心バッグを広げる		
94. ウェットケーキを遠心分離機で分離し、ウェットケーキをアセトン(1～4 X)ですすぐ	156 kg 4 X	
95. 二重 PE バッグで裏打ちされたファイバードラムに固体を投入する	<III-1 のウェットケーキ> 46.25 kg	
96. IPC:ウェットケーキ中の III-1 の純度(% 面積):レポート	96.3	
97. 濾液を新しいスチールプラスチックドラムに投入する	<III-1 のアセトン/水母液>	30
98. IPC:濾過中の III-1 の残留(LC、% w/w): レポート	0.5	

10

20

30

40

50

【表 7 6 - 7】

99. ステップ 115 の III-1 のウェットケーキを乾燥バッグに入れ、次に D1 に入れる		
100. D1 の圧力を ≤ -0.085 MPa に調整する		
101. 乾燥剤のジャケット温度を 50～60℃に設定する		
102. D1 を減圧下、50～60℃で 12～18 時間乾燥させる		
103. IPC :		
試験項目	期待値	結果
水含有量(%、w/w)	レポート	0.3
2-MeTHF の残留(GC、ppm)	レポート	< 998
DMF 残留(GC、ppm)	レポート	5397
アセトン残留(GC、ppm)	レポート	84332
NMP 残留(GC、ppm)	レポート	< 2465
EtOAc 残留(GC、ppm)	レポート	< 992
104. 二重 LDPE バッグで裏打ちされた空のファイバードラムに乾燥剤を入れる		<III-1> 34.40kg
105. IPC :		
試験項目	期待値	結果
III-1 の純度(LC、面積%)	レポート	95.4
III-1 のアッセイ(LC、% w/w)	レポート	85.2
微量金属-Pd (ICP-OES、ppm)	レポート	430

化合物 III-1 の精製

【表 7 7】

結果：

出発物質	生成物 (粗量)	純度	アッセイ	収率
34.1kg	27.80kg	99.2%	89.6%	86%

【表 7 8】

材料分配概要表

材料		実際の量			
クラス	名称	当量	質量	反応物質の アッセイ	モル
		当量	kg	w/w%	モル
反応物質	III-1	1.00	34.1	85.2%	55.0
化学物質	DMF	/	210	/	/
	DCM	/	1636	/	/
	MeOH	/	236	/	/
	シリカチオール	/	34.3	/	/
	珪藻土	/	9.1	/	/
	アセトン	/	564	/	/
	プロセス水	/	296	/	/

10

20

30

40

50

【表 7 9 - 1】

プロセス説明

操作	コメント/観察/結果 (X=34.0 kg)
1. DCM (8.5～12.8 X)を R1 に投入する	364 kg 10.7 X
2. III-1 を R1 (0.99～1.01 X)に投入する	34.1 kg 1.00 X
3. DCM (9.2～13.7 X)を R1 に投入する	410 kg 12.1 X
4. MeOH (2.5～3.8 X)を R1 に投入する	110 kg 3.2 X
5. DMF (0.76～1.14 X)を R1 に投入する	36 kg 1.06 X
6. R1 を 20～30℃の内部温度に調整する	
7. R1 を 20～30℃の内部温度で 0.3～1.0 時間攪拌する	
8. R1 混合物を内部温度<35℃、減圧下で 68～170 L まで濃縮する	
9. DMF (1～6 X)を R1 に投入する	68 kg 2 X
10. R1 混合物を減圧下、<40℃の内部温度で 3～6 X に濃縮する	
11. DMF (1～6 X)を R1 に投入する	80 kg 2 X
12. MeOH (2.5～3.8 X)を R1 に投入する	110 kg 3.2 X
13. DCM (18～26 X)を R1 に投入する	754 kg 22.2 X
14. R1 を 20～30℃の内部温度に調整する	
15. R1 を 20～30℃の内部温度で 0.1～1.0 時間、透明になるまで攪拌する	
16. シリカチオール(0.3～0.9 X)を R1 に投入する	17.1 kg 0.5 X

10

20

30

40

50

【表 7 9 - 2】

17. R1 を 20～30℃の内部温度で 15～20 時間攪拌する	
18. 珪藻土(0.05～0.30 X)を F1 に投入する	2.0 kg 0.06 X
19. 混合物を R1 からフィルタ F1 とカートリッジフィルタを介して T1 に移す	<III-1 の有機層> 76 kg
20. カートリッジフィルタのウェットケーキを二重 LDPE バッグで裏打ちされたファイバードラムに入れる	<III-1 の珪藻土/シリカチオール>
21. 混合物をフィルタ F1、カートリッジフィルタ、バッグフィルタを介して R1 から T1 に移す	<III-1 の有機層>
22. F1 とバグフィルタのウェットケーキをステップ 20 のバッグに入れる	<III-1 の珪藻土/シリカチオール>
23. 2 つの濾布を F1 に広げる	
24. 珪藻土(0.05～0.30 X)を F1 に投入する	2.1 kg 0.06 X
25. ステップ 22 の III-1 の珪藻土/シリカチオールを F1 に投入する	7.55 kg
26. 混合物を R1 からフィルタ F1 とカートリッジフィルタを介して T1 に移す	<III-1 の有機層> 1010 kg
27. ステップ 26 の全ての III-1 の有機層を R1 に投入する	
28. シリカチオール(0.3～0.9 X)を R1 に投入する	17.5 kg 0.5 X
29. R1 を 20～30℃の内部温度に調整する	
30. R1 を 20～30℃の内部温度で 15～20 時間攪拌する	
31. F1 ウェットケーキを二重 LDPE バッグで裏打ちされたファイバードラムに入れる	<III-1 の珪藻土/シリカチオール、Pd 含有>

10

20

30

40

50

【表 7 9 - 3】

32. 2つの濾布を F2 に広げる	
33. 珪藻土(1.7～10.2 kg)を F2 に投入する	5.0 kg
34. 混合物を R1 からフィルタ F2 とカートリッジフィルタを介して T2 に移す	<III-1 の有機層> 1056 kg
35. MeOH (0.4～0.8 X)を R1 に投入する	16 kg 0.5 X
36. DCM (1.6～3.2 X)を R1 に投入する	108 kg 3.2 X
37. 混合物を R1 からフィルタ F2 とカートリッジフィルタを介して T2/T1 に移す	<III-1 の有機層> 124 kg
38. アセトンで R2 を洗浄する	156 kg
39. III-1 の有機層の半分を R2 に投入する	
40. R2 の攪拌機を起動し、攪拌速度を 85 rpm に設定する	
41. R2 混合物を内部温度< 35℃、減圧下で 200～300 L まで濃縮する	
42. III-1 の有機層の残留を R2 に投入する	
43. R2 混合物を減圧下、< 35℃の内部温度で 68～290 L まで濃縮する	
44. カートリッジフィルタを介して DMF (12～25 kg)を R2 に投入する	12 kg
45. R2 混合物を減圧下、< 40℃の内部温度で 3～6 X に濃縮する	
46. カートリッジフィルタを介して DMF (12～25 kg)を R2 に投入する	14 kg

10

20

30

40

50

【表 7 9 - 4】

47. カートリッジフィルタを介してアセトン(4～6 X)を R2 に投入する	168 kg 5 X
48. R2 を 20～30℃の内部温度に調整する	
49. プロセス水(0.5～1.7 X)を 20～30℃の内部温度の R2 にカートリッジフィルタ(NLT 2 時間)を介して投入する	40 kg 1.2 X
50. R2 を 20～30℃の内部温度で 1～3 時間攪拌する	
51. プロセス水(2.8～4.3 X) を 20～30℃の内部温度の R2 にカートリッジフィルタ(NLT 2 時間)を介して投入する	106 kg 3.1 X
52. R2 を 20～30℃の内部温度で 1～5 時間攪拌する	
53. M1 上の遠心バッグを広げる	
54. 遠心分離機によってウェットケーキを分離し、ウェットケーキをアセトン(1～5 X)、プロセス水(2～6 X)、アセトン(1～5 X)でそれぞれすすぐ	120 kg 3.5 X、 150 kg 4.4 X、 120 kg 3.5 X
55. ウェットケーキを二重 PE バッグで裏打ちされたファイバードラムに入れる	<III-1 のウェットケーキ> 35.25 kg
56. IPC：ウェットケーキ中の III-1 の純度(LC、面積%): レポート	99.1
57. 母液をプラスチックスチール複合ドラムに入れる	<III-1 の DMF/アセトン母液>
58. ステップ 55 の III-1 のウェットケーキを乾燥バッグに入れ、次に D1 に入れる	
59. D1 の圧力を ≤ -0.085 MPa に調整する	
60. 乾燥剤のジャケット温度を 50～60℃に設定する	
61. D1 を減圧下、50～60℃で 12～18 時間乾燥させる	

10

20

30

40

50

【表 7 9 - 5】

62. IPC:		
試験項目	期待値	
水含有量(%、w/w)	レポート	結果
2-MeTHF 残留(GC、ppm)	レポート	0.1
DMF 残留(GC、ppm)	レポート	< 998
アセトン残留(GC、ppm)	レポート	< 4420
NMP 残留(GC、ppm)	レポート	88099
MeOH 残留 (GC、ppm)	レポート	< 2465
EtOAc 残留(GC、ppm)	レポート	< 997
DCM 残留 (GC、ppm)	レポート	< 992
		< 1007
63. 二重 LDPE バッグで裏打ちされた空のファイバードラムに乾燥剤を入れる		
64. 生成物をふるい(10 メッシュ)にかける		
65. ふるいにかけた生成物を、二重 LDPE バッグで裏打ちされた空のファイバードラムに入れる		<III-1> 27.85 kg
66. リリース試験とサンプル維持		
67. ステップ 65 のドラムから材料を取り出し、材料を二重 LDPE バッグで裏打ちされた 2 つのファイバードラムに均等に分割する		<III-1> 27.80 kg

【0501】

実施例 4 . 遊離塩基結晶形態の調製

4 . 1 I - 1 及び I I I - 1 の多形体

化合物 I - 1 遊離型のこの多形体スクリーニングプログラムは、純粋な鏡像異性体の 2 つのバッチを用いて行われた。両方のバッチは結晶質であり、形態 A として割り当てられる。鏡像異性体の多形挙動は、25℃及び50℃での平衡、温度サイクル下での平衡、ゆっくりとした冷却による高温飽和溶液からの結晶化、ゆっくりとした蒸発、貧溶媒の添加による沈殿及び D S C 加熱 - 冷却サイクル実験によって調査された。特定された多形体の相対的な安定性は、競合スラリー実験によって調査された。

【0502】

この研究中に、I - 1 の形態 A、形態 B 及び形態 C と呼ばれた 3 つの鏡像異性体多形体、I I I - 1 の形態 E 及び形態 F と呼ばれた 2 つのラセミ体形態、I I I - 1 の形態 A、形態 C 及び形態 D と呼ばれた 3 つの部分的にラセミ化された混合物を含む、合計 8 つの結晶パターンが特定され、I I I - 1 の形態 B と呼ばれた正体不明のパターンが 1 つある (表 4 . 1) 。 3 つのエナンチオ純粋な多形体は、全て非溶媒和 / 無水形態である。形態 B の正体は、十分な材料がなく確認できない。さらに、50℃の T H F 中で平衡化し、アセトン、A C N、T H F 及び 1 , 4 - ジオキサン中でゆっくり蒸発させることにより、非結晶形態が得られた。

【0503】

I-1の形態Aは、エナンチオ純粋なP2多形体である。それは、無水物である。SFCによるee%は100%であり、結晶化度が高い。DSCは、264.8℃のT開始で約94 J/gのエンタルピーを有する融解ピークを示す。TGAは、約260℃で約0.4%の重量損失を示す。¹H-NMRでは残留溶媒は検出されなかった。KFは、このサンプルが約0.6重量%の水分を含有することを示す。I-1の形態Aは、複数の溶媒系から得られる。

【0504】

I-1の形態Bもエナンチオ純粋なP2多形体である。それは、無水物である。I-1の形態Bは、1,4-ジオキサン中、50℃で10日間平衡化することによって得られた。I-1の形態Bのee%は、SFCによって100%であり、結晶化度が中程度である。DSCは、複数の熱イベントを示す。TGAは、約245℃で約1.0%の重量損失を示す。¹H-NMRは、1,4-ジオキサンが約0.3重量%（モル比で0.02当量）であることを示す。

【0505】

I-1の形態Cは、エナンチオ純粋なP2多形体である。それは、無水物である。I-1の形態Cは、THF/ヘプタン（2:3、v/v）及びTHF/MTBE（1:4、v/v）から貧溶媒実験を追加することによって得られた。I-1の形態Cのee%は、SFCによって100%であり、結晶化度が高い。DSCは、複数の熱イベントを示す。TGAは、約250℃で約0.9%の重量損失を示す。

【0506】

III-1の形態Aは、平衡化中のラセミ化によって部分的にラセミ化された混合物である。これは、MeOH、EtOH/水（50:50、v/v）及びACN/水（80:20、v/v）中で50℃で10日間平衡化することによって得られた。III-1の形態Aのee%は、76.9%であり、結晶化度が中程度である。DSCは、285.7℃のT開始で約109 J/gのエンタルピーを有する吸熱ピークを示す。TGAは、約267℃で約1.1%の重量損失を示す。¹H-NMRでは残留溶媒は検出されなかった。

【0507】

III-1の形態Bは、THF/水（85:15、v/v）中で25℃で2週間平衡化することによってのみ得られた。III-1の形態Bは、結晶化度が低い。DSCは、複数の熱イベントを示す。III-1の形態BがI-1のラセミ混合物であるか鏡像異性体純粋な多形体であるかを確認するためのSFC試験に十分な材料がない。III-1の形態Bは、再現されなかった。

【0508】

III-1の形態Cは、部分的にラセミ化された混合物である。これは、アセトン/水（60:40、v/v）中で50℃で10日間平衡化することによって得られた。III-1の形態Cのee%は、56.9%であり、結晶化度が中程度である。DSCは、複数の熱イベントを示す。TGAは、約187℃で約6.7%の重量損失を示す。¹H-NMRは、約3.8重量%のアセトン（モル比で0.4当量）を示す。KFは、このバッチが約1.0重量%の水分を含有することを示す。

【0509】

III-1の形態Dは、部分的にラセミ化された混合物である。それは、MeOHからゆっくり蒸発させることによって得られた。III-1の形態Dのee%は、68.6%であり、結晶化度が中程度である。DSCは、279.4℃のT開始で約106 J/gのエンタルピーを有する吸熱ピークを示す。TGAは、約251℃で約3.4%の重量損失を示す。¹H-NMRでは残留溶媒は検出されなかった。KFは、このサンプルが約2.0重量%の水分を含有することを示す。

【0510】

III-1の形態Eは、ラセミ混合物である。それは、貧溶媒の添加により、MeOH/MTBE（1:4、v/v）から得られた。III-1の形態Eのee%は、2.7%

10

20

30

40

50

であり、結晶化度が中程度である。

【0511】

III-1の形態Fは、ラセミ混合物である。III-1の形態Fのee%は、-0.3%であり、結晶化度が高い。DSCは、複数の熱イベントを示す。

【0512】

4.2 III-1の多形体

III-1のee%は、SFCによって-100%である。このバッチは、非結晶形態である。これは、III-1の鏡像異性体の多形体の結晶化、及びIII-1の鏡像異性体の多形体決定の基準の提供を試みる平衡実験に使用された。III-1の形態A、形態B及び形態Cを含む、鏡像異性体III-1の3つの多形体が特定された。

【0513】

III-1の形態Aは、メタノール、EtOH/水(50:50、v/v)、ACN/水(80:20、v/v)中、50℃で6日間平衡化することによって得られた。III-1の形態Aのee%は、SFCによって-99.66%であり、結晶化度が中程度である。

【0514】

III-1の形態Bは、1,4-ジオキサン中、50℃で6日間平衡化することによって得られた。III-1の形態Bのee%は、SFCによって-99.48%であり、結晶化度が中程度である。

【0515】

III-1の形態Cは、THF/水(85:15、v/v)中、25℃で6日間平衡化することによって得られた。III-1の形態Cのee%は、SFCによって-99.34%であり、結晶化度が中程度である。

【0516】

4.3 ラセミ化に影響を与える要因の調査

III-1は、溶媒が異なるとラセミ化が容易に起こり、その結果、多形挙動を理解することが困難になることがわかった。したがって、pH、温度、モレキュラーシーブ、実験期間など、ラセミ化に影響を与える要因を調査した。塩基性pH、高温、長時間、及び光への暴露でラセミ化が加速する可能性があることがわかった。溶媒をモレキュラーシーブで前処理すると、前処理後にpH値が塩基性になるため、ラセミ化が促進される可能性があることに注意すべきである。

【0517】

III-1の形態AのDSC試験中、加熱速度が異なると、熱イベントも異なる。加熱中にラセミ化が起こるかどうかを調査するために、III-1の形態Aをさまざまな温度に加熱し、得られた固体をSFCで試験した。結果に基づくと、特定の高温での加熱中にラセミ化が実際に発生した。この結果は、DSCにおける融解の開始は、異なるエナンチオ純粋なP2多形体を区別するために使用できない可能性があることを示す。

【0518】

4.4 III-1多形体間の関係

III-1の無水物(形態A及び形態C)の相対安定性は、25℃での競合平衡実験によって調査された。25℃で異なる溶媒中で生成されるのは形態Aだけであり、これは、形態Aがより安定な無水物であることを示唆している。しかし、ラセミ化のため、これ以上の関係や多形体の状況を調査することはできない。

【0519】

4.5 III-1の形態Aの評価

III-1の形態Aについて、圧縮実験、粉碎及び造粒シミュレーション実験によって製剤プロセスの実現可能性を評価した。III-1の形態Aは、これらのプロセスに対して良好な耐性を示し、形態変化がない。圧縮後、III-1の形態Aのピークはわずかに幅広になった。乾式粉碎後、形態Aのピーク強度はわずかに減少した。

【0520】

所望のIII-1は容易にラセミ化するため、多形体スクリーニング研究を進めることが困

10

20

30

40

50

難になる。下流の製造、製剤化プロセス及び保管におけるラセミ化を最小限に抑えるために、プロセス管理が推奨される。また、ラセミ化の問題を解決し、下流の開発に適した適切な塩の形態を特定するには、塩スクリーニングが推奨される。

【表 10 - 1】

表 4. 1 特定されたパターンの概要

化合物	多形体	調製	コメント
I-1	形態 A (無水物)	1) 大部分の溶媒における 25°Cでの平衡実験 2) 大部分の溶媒における 50°Cでの平衡実験 3) アセトン/ヘプタン (1:2、v/v)、アセトン/MTBE (1:4、v/v)の貧溶媒、 4) 大部分の溶媒での温度サイクル実験 5) THF/ヘプタン(2:3、v/v)、酢酸エチル/ヘプタン(1:1、v/v)、1,4-ジオキサン、THF/MTBE (1:4、v/v)、THF/ACN (2:1、v/v)からの競合平衡実験	バッチ#1 : XRPD:高い結晶化度 DSC: RT-300°C: 10°C/分: 融解開始 264.8°C (94J/g) DSC: RT-300°C : 2°C/分: 吸熱性: 261.4°C (68J/g)、274.7°C (48J/g)、発熱性:265.8°C(10J/g) TGA: 0.4%@260°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 溶媒残留なし。 KF: 0.6 重量%の水 PLM: 柱状結晶(16~25μm) 受け取った状態: ee% (SFC): 100.0%* ee% (SFC): 97.7%#、 DSC によって 2°C/分で 260°Cまで加熱した後: XRPD:低い結晶化度 ee% (SFC): 88.1%* DSC によって 2°C/分で 270°C まで加熱した後: ee% (SFC): 10.9%* DSC によって 2°C/分で 300°C まで加熱した後: DSC: 吸熱性 : 261.4°C (68J/g)、274.7°C (48J/g)、 発熱性: 265.8°C (10J/g) XRPD:非結晶形態 ee% (SFC): 2.2%* バッチ#2 : XRPD:高い結晶化度 DSC:2°C/分:吸熱性:251.0°C (82J/g)、267.1°C (24J/g)

10

20

30

40

【表 10 - 2】

III-1	形態 A	MeOH、EtOH/水 (50:50、v/v)、ACN/水 (80:20、v/v)中で 50°C、 10 日間平衡化する	EtOH/水中での平衡: XRPD: 中程度の結晶化度 DSC:融解開始 285.7°C (109J/g) TGA:1.1%@267°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆):溶媒残留なし。 ee% (SFC):76.9%*、 ee% (SFC): 75.0%#、 MeOH 中での平衡: DSC: 熱イベント: 融解開始 285.6°C (117J/g) TGA:重量損失:1.2%@260°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 0.1 重量% MeOH (0.02 当 量) ee% (SFC):48.4%* ACN/水中での平衡: DSC:吸熱性: 264.7°C (2J/g)、284.5°C (113J/g)、 発熱性:268.4°C (2J/g) ee% (SFC):50.7%*
I-1	形態 B (無水 物)	1,4-ジオキサン中で 50°C、10 日間平衡化す る	XRPD: 中程度の結晶化度 DSC:吸熱性:250.3°C (52J/g)、262.6°C (26J/g)、 277.9°C (26J/g)、発熱性:257.2°C (3J/g) TGA:1.0%@245°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 0.3 重量% 1,4-ジオキサン (0.02 当量) ee% (SFC):100.0%*
該当 なし	形態 B	THF/水(85:15、v/v)中で 25°Cで 2 週間平衡化す る	XRPD: 低い結晶化度 DSC:吸熱性:70.4°C (2J/g)、97.9°C (10J/g)、 185.2°C (19J/g)、231.2°C (2J/g)、275.3°C (62J/g)、 284.7°C (6J/g) さらなる特性評価に十分な材料なし

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

III-1	形態 C	アセトン/水(60:40、 v/v) 中で 50°C、10 日 間平衡化する	XRPD: 中程度の結晶化度 DSC: 吸熱性:157.4°C (41J/g)、264.6°C (10J/g)、 280.8°C (92J/g)、発熱性:181.7°C (32J/g)、268.7°C (8J/g) TGA:1.4%@83°C、5.3%@188°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆):3.7 重量% アセトン (0.4 当量) KF:1.0 重量%の水 (0.3 当量) ee% (SFC): 56.9%*	10
III-1	形態 D	MeOH からゆっくりと 蒸発させる	XRPD:中程度の結晶化度 DSC: 融解開始 279.4°C (106J/g) TGA:3.4%@251°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆):溶媒残留なし KF:2.0 重量%の水(0.6 当量) ee% (SFC): 68.6%*	20
I-1	形態 C (無水 物)	THF/ヘプタン(2:3、 v/v)、THF/MTBE (1:4、 v/v)中の貧溶媒	THF/MTBE: XRPD:高い結晶化度 DSC:吸熱性: 257.9°C (54J/g)、276.2°C (44J/g)、 発熱性:267.3°C (3J/g) TGA:0.9%@250°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆):0.08 重量% MTBE PLM: ee% (SFC):100.0%*	30
III-1	形態 E	MeOH/MTBE 中の貧溶 媒 (1:4、v/v)	XRPD:中程度の結晶化度 ee% (SFC): 2.7%*	
III-1	形態 F	DMF/アセトン水から 結晶化する	XRPD:高い結晶化度 DSC:吸熱性:147.5°C (127J/g)、266.9°C (3J/g)、 280.9°C (78J/g) 、発熱性:218.8°C (70J/g) ee% (SFC): -0.3%*	

「*」 調製後すぐに S F C 試験を行った。

「#」 1 2 時間の調製の後、S F C 試験を行った。

4 . 6 多形体スクリーニングに使用する出発物質

10

20

30

40

50

【表 8 0】

識別	I-1	I-1	II-1	III-1
多形体	形態 A	形態 A+2 シータ 23.4°、14.4°、20.7°、 27.3°での小さいピーク(II-1 の特性ピーク)	非結晶形態	形態 F (アセトン溶媒 和物形態)

10

20

30

40

50

【表 8 1】

出発物質の性質

パラメータ	方法	結果	結果	結果	結果
		I-1 バッチ#1	I-1 バッチ#2	II-1	III-1
キラル純度	SFC	100%	95.5%^	-100%^	-0.3%^
化学純度	HPLC (220nm)	99.2%	//	//	//
X線回折	3〜40°(2シート)	形態 A、高い結晶化度	形態 A+2 シータ 13.3°、14.4°、20.6°、27.3°での小さいピーク(II-1 の特性ピーク)	非結晶形態	形態 F
DSC 融解開始とエンタルピー	DSC	RT-300°C : 10°C/分 : 融解開始 264.8°C (94J/g) RT-300°C : 2°C/分 : 吸熱性: 261.4°C (68J/g)、274.7°C (48J/g)、発熱性: 265.8°C (10J/g)	2°C/分: 吸熱性: 251.0°C (82J/g)、267.1°C (24J/g)	2°C/分: 明らかな融解なし	2°C/分: 吸熱性: 147.5°C (127J/g)、266.9°C (3J/g)、280.9°C (78J/g)、発熱性: 218.8°C (70J/g)
熱重量測定	TGA、10°C/分	0.4% @ 260°C	//	//	//
残留溶媒	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)	残留溶媒なし	//	//	//
形態学	PLM:	柱状結晶(16〜25μm)	//	//	//
FT-IR	ATR		//	//	//
KF	電量分析	0.6 重量%の水 (0.16 当量)	//	//	//

説明: 「//」行われず。

「^」調製後すぐに S F C 試験を行った。

【0521】

4.7 試験条件

25°Cでのおよその溶解度

約 5 mg の I-1 の形態 A を 2 mL のガラスバイアルに量り取り、20 μL の各溶媒（分子ふるいによって前処理済み）のアリコートを追加して、25°Cでの溶解度を測定した。添加した各溶媒の最大体積は 1 mL であった。およその溶解度は目視観察によって決定された。

10

20

30

40

50

【表 8 2】

溶媒	溶解度(mg/mL)
水	<5
メタノール	15～17
エタノール	6～7
イソプロパノール	<5
アセトン	43～52
メチルエチルケトン	26～28
酢酸エチル	6～7
酢酸イソプロピル	<5
アセトニトリル	10～11
ジクロロメタン	<5
ヘプタン	<5
t-ブチルメチルエーテル	<5
テトラヒドロフラン	52～65
1,4-ジオキサン	29～33
トルエン	<5
ベンジルアルコール	16～18
2-MeTHF	5～6
アニソール	<5
クロロホルム	<5
ニトロメタン(NM)	7～8

10

20

30

溶媒と 25℃で 2 週間平衡化

40

50

【表 8 3】

溶媒	XRPD	コメント
水	I-1+I-2 混合物	//
メタノール	I-1+I-2 混合物	吸熱性：264.6°C (5J/g)、282.1°C (102J/g)、 発熱性:177.8°C (3J/g)、268.1°C (4J/g) 重量損失:2.0%@230°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆):0.28 重量% MeOH (0.053 当量)
エタノール	I-1 の形態 A	//
アセトン	I-1+I-2 混合物	//
メチルエチルケトン	I-1 の形態 A	//
酢酸エチル	I-1 の形態 A	//
酢酸イソプロピル	I-1 の形態 A	//
アセトニトリル	I-1 の形態 A	//
t-ブチルメチルエーテル	I-1 の形態 A	//
ジクロロメタン	I-1 の形態 A	//
テトラヒドロフラン	I-1 の形態 A	//
1,4-ジオキサン	I-1 の形態 A	//
ベンジルアルコール	I-1 の形態 A	//
2-MeTHF	I-1 の形態 A	//
MeOH/水(55:45、v/v) a.w. 0.7	I-1 の形態 A	//
EtOH/水(50:50、v/v) a.w. 0.9	I-1 の形態 A+2 シ ータ 3.4° での1つ の小さなピーク	//
アセトン/水(60:40、v/v) a.w. 0.8	I-1+I-2 混合物	//
ACN/水(90:10、v/v) a.w. 0.9	I-1+I-2 混合物	吸熱性：265.1°C (24J/g)、281.0°C (88J/g)、 発熱性:180.4°C (3J/g)、269.9°C (9J/g) 重量損失:1.2%@240°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 0.38 重量% ACN (0.057 当量) ee% (SFC): 89.6%*
THF/水(85:15、v/v) a.w. 0.9	III-1 の形態 B	ターゲット濃度：510mg/mL 吸熱性：70.4°C (2J/g)、97.9°C (10J/g)、 185.2°C (19J/g)、231.2°C (2J/g)、275.3°C (62J/g)、284.7°C (6J/g) 特性評価に十分な材料なし

「*」調製後すぐにSFC試験を行った。

二成分溶媒系の水分活性は、UNIFAC法 (UNIQUAC官能基活性係数) に基づいて計算される。

【0522】

約50mgのI-1形態Aを2mLのガラスバイアルに量り取り、光から保護しながら攪拌プレートを用いて25°Cで2週間、適量の溶媒（分子ふるいによって前処理済み）中で平衡化した。得られた懸濁液を0.45μmナイロン膜で濾過し、固体部分（ウェットケーキ）をXRPDで調査した。差異が観察された場合、追加の調査（例えば、DSC、TGA、¹H-NMR、SFC）が行われた。

溶媒と50°Cで10日間平衡化

10

20

30

40

50

【表 8 4 - 1】

溶媒	XRPD	コメント
水	I-1 の形態 A	//
メタノール	III-1 の形態 A	熱イベント: 融解開始 285.6°C (117J/g) 重量損失: 1.2%@260°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 0.1 重量% MeOH (0.02 当量) ee% (SFC):48.4%*
エタノール	I-1 の形態 A	//
アセトン	I-1 の形態 A	//
メチルエチルケトン	I-1 の形態 A	//
酢酸エチル	I-1 の形態 A	//
酢酸イソプロピル	I-1 の形態 A	//
アセトニトリル	I-1 の形態 A	//
t-ブチルメチルエーテル	I-1 の形態 A	//
アニソール	I-1 の形態 A	//
テトラヒドロフラン	実質的に非結晶形態	//
1,4-ジオキサン	I-1 の形態 B	吸熱性: 250.3°C (52J/g)、262.6°C (26J/g)、277.9°C (26J/g)、 発熱性: 257.2°C (3J/g) 重量損失:1.0%@245°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 0.3 重量% 1,4-ジオキサン (0.02 当量) ee% (SFC): 100.0%*
ベンジルアルコール	I-1 の形態 A+2 シータ 3.5° での 1 つの小さなピーク	//

10

20

30

40

50

【表 8 4 - 2】

溶媒	XRPD	コメント
2-MeTHF	I-1 の形態 A+ I-1 の形態 B	熱イベント: 融解開始 264.4°C (85J/g) 重量損失: 2.1%@255°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 残留溶媒なし
MeOH/水(55:45、v/v) a.w. 0.7	I-1 の形態 A	//
EtOH/水(50:50、v/v) a.w. 0.9	III-1 の形態 A	熱イベント: 融解開始 285.9°C (118J/g) 重量損失: 1.1%@267°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 残留溶媒なし ee% (SFC):76.9%*、 ee% (SFC): 75.0%#、
アセトン/水(60:40、 v/v) a.w. 0.8	III-1 の形態 C	吸熱性: 157.4°C (41J/g)、264.6°C (10J/g)、280.8°C (92J/g)、 発熱性:181.7°C (32J/g)、268.7°C (8J/g) 重量損失:1.4%@83°C、5.3%@187°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 3.8 重量%のアセトン (0.4 当量) KF:1.0 重量%の水 (0.3 当量) ee% (SFC): 56.9%*
ACN/水(80:20、v/v) a.w. 0.9	III-1 の形態 A	吸熱性 : 264.7°C (2J/g)、284.5°C (113J/g)、 発熱性: 268.4°C (2J/g) ee% (SFC):50.7%*
THF/水(85:15、v/v) a.w. 0.9	I-1 の形態 A	//

10

20

30

「*」調製後すぐに S F C 試験を行った。

「#」約 1 2 時間の調製の後、S F C 試験を行った。

二成分溶媒系の水分活性は、U N I F A C 法 (U N I Q U A C 官能基活性係数) に基づいて計算される。

【0 5 2 3】

約 5 0 m g の I - 1 形態 A を 2 m L のガラスバイアルに量り取り、光から保護しながら攪拌プレートを用いて 5 0 °C で 1 0 日間、適量の溶媒 (分子ふるいによって前処理済み) 中で平衡化した。得られた懸濁液を 0 . 4 5 μ m ナイロン膜で濾過し、固体部分 (ウェットケーキ) を X R P D で調査した。差異が観察された場合、追加の調査 (例えば、D S C 、T G A 、¹ H - N M R 、S F C) が行われた。

40

貧溶媒の添加による沈殿

【表 8 5】

溶媒	貧溶媒	XRPD	コメント
MeOH	MTBE (4V)	I-1 の形態 E	25℃で23日間攪拌する ee% (SFC): 2.7%*
MeOH	トルエン(4V)	//	透明溶液
アセトン	ヘプタン(2V)	I-1 の形態 A	コメントなし
アセトン	MTBE (4V)	I-1 の形態 A	コメントなし
THF	ヘプタン(1.5V)	I-1 の形態 C	コメントなし
THF	MTBE (4V)	I-1 の形態 C	吸熱性: 257.9℃ (54J/g)、276.2℃ (44J/g)、 発熱性: 267.3℃ (3J/g) 重量損失:0.9%@250℃ ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 0.08 重量% MTBE ee% (SFC):100.0%*

「//」: 行われず。

「V」 良溶媒に対する貧溶媒の体積比

「*」 調製後すぐに S F C 試験を行った。

【0 5 2 4】

I-1 の形態 A を良溶媒に溶解した。得られた溶液を 0.45 μm のナイロンフィルタで濾過し、透明溶液が得られた。次に、遮光した攪拌プレート上で、25℃で透明溶液に貧溶媒をゆっくりと添加した。使用した溶媒は、分子ふるいによって前処理済みのものである。濾過によって沈殿を回収した。固体部分（ウェットケーキ）を X R P D によって調査した。また、透明溶液を攪拌しながら 25℃に 1 週間置き、固体が観察されたとき、固体部分（ウェットケーキ）を回収し、X R P D によって調査した。差異が観察された場合、追加の調査（例えば、D S C、T G A、¹H-NMR、S F C）が行われた。

ゆっくりと蒸発させた室温での結晶化

【表 8 6】

溶媒	XRPD	コメント
MeOH	III-1D	熱イベント: 融解開始 279.4℃ (106J/g) 重量損失:3.4%@251℃ ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 残留溶媒なし KF: 2.0 重量%の水(0.6 当量) ee% (SFC): 68.6%*
アセトン	非結晶形態	//
ACN	非結晶形態	//
THF	非結晶形態	//
1,4-ジオキサン	非結晶形態	//

説明: 「//」 コメントなし。

「*」 調製後すぐに S F C 試験を行った。

【0 5 2 5】

およその溶解度の結果に基づいて、I-1 の形態 A を適切な量の溶媒（分子ふるいに

よって前処理済み)に溶解した。得られた溶液を0.45 µmのナイロンフィルタで濾過した。得られた透明溶液を光から保護しながらゆっくりと蒸発させた。固体残留物の多形態を調べた。差異が観察された場合、追加の調査(例えば、DSC、TGA、¹H-NMR、SFC)が行われた。

徐冷による高温飽和溶液からの結晶化

【表 87】

溶媒	XRPD	コメント
MeOH	//	透明溶液
アセトン	//	透明溶液
MEK	//	透明溶液
ACN	//	透明溶液
THF	//	透明溶液
1,4-ジオキサン	低い結晶化度、ラセミ混合物	ee% (SFC): -0.2%*
ベンジルアルコール	//	透明溶液

「//」：行われず。

「*」調製後すぐにSFC試験を行った。

【0526】

約50 mgのバッチI-1の形態Aを、50℃で最少量の選択された溶媒(分子ふるいによる前処理なし)に溶解した。得られた溶液を0.45 µmのナイロンフィルタで濾過した。得られた透明溶液を、光から保護しながら0.1℃/分で5℃まで冷却した。濾過によって沈殿を回収した。固体部分(ウェットケーキ)をXRPDによって調査した。差異が観察された場合、追加の調査(例えば、DSC、TGA、¹H-NMR、SFC)が行われた。沈殿が得られないか、または少数の固体しか得られなかった場合、溶液を結晶化のために5℃に置いた。

温度サイクル実験

【表 8 8】

溶媒	XRPD	コメント
メタノール	I-1+I-2 混合物	吸熱性:107.4°C (3J/g)、155.7°C (1J/g)、263.9°C (5J/g)、282.5°C (106J/g)、発熱性: 268.3°C (5J/g) 重量損失:1.1%@150°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 残留溶媒なし ee% (SFC): 89.4%*
エタノール	I-1 の形態 A	吸熱性: 263.6°C (9J/g)、282.0°C (108J/g)、発熱性:268.6°C (6J/g)
アセトン	I-1 の形態 A	吸熱性: 264.5°C (55J/g)、279.1°C (55J/g)、発熱性:269.4°C (9J/g)
メチルエチルケトン	I-1 の形態 A	コメントなし
酢酸エチル	I-1 の形態 A	コメントなし
アセトニトリル	I-1 の形態 A	コメントなし
テトラヒドロフラン	//	透明溶液、目標濃度: 250 mg/mL
1,4-ジオキサン	//	透明溶液、目標濃度: 250 mg/mL
ベンジルアルコール	I-1 の形態 A	コメントなし
2-MeTHF	I-1 の形態 A	コメントなし
MeOH/水(55:45、v/v) a.w. 0.7	I-1 の形態 A	熱イベント: 融解開始 281°C (96J/g) 重量損失:0.4%@247°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 残留溶媒なし ee% (SFC): 100.0%*
EtOH/水(50:50、v/v) a.w. 0.9	I-1 の形態 A	コメントなし
アセトン/水(60:40、v/v) a.w. 0.8	I-1 の形態 A	吸熱性: 263.7°C (1J/g)、281.6°C (90J/g)、発熱性:267.9°C (0.4J/g)
ACN/水(80:20、v/v) a.w. 0.9	I-1 の形態 A	吸熱性: 263.9°C (9J/g)、281.9°C (106J/g)、発熱性:267.8°C (9J/g)
THF/水(85:15、v/v) a.w. 0.9	//	透明溶液、ターゲット濃度: 250 mg/mL

【0 5 2 7】

約 5 0 m g の I - 1 の形態 A を、光から保護しながら、5 °C ~ 5 0 °C の温度サイクル下、0 . 2 °C / 分の加熱 / 冷却速度で 1 0 サイクル、異なる溶媒（分子ふるいによって前処理済み）中で平衡化した。1 0 サイクル後、沈殿を 5 °C で濾過によって回収した。固体部分（ウェットケーキ）を X R P D によって調査した。差異が観察された場合、追加の調査（例えば、D S C 、T G A 、¹ H - N M R 、S F C ）が行われた。

加熱及び冷却時の挙動

10

20

30

40

50

【表 8 9】

加熱速度	熱イベント
サイクル 1: 10°C/分で 30°C~280°C、20°C/分で 280°C~-20°C、10°C/分で 300°Cまで再加熱する。	ステップ 1 :融解ピーク:265.0°C (100J/g)、 ステップ 3:ガラス転移:中間点: 147.8°C、デルタ Cp:0.4J/(g. °C)
サイクル 2: 10°C/分で 30°C~280°C、2°C/分で 280°C~-20°C、10°C/分で 300°Cまで再加熱する。	ステップ 1 :融解ピーク:263.9°C (99J/g)、 ステップ 3:ガラス転移:中間点: 157.5°C、デルタ Cp:0.3J/(g. °C)

10

【0528】

I-1の形態Aの多形挙動を、DSCの2つの異なる加熱-冷却サイクルによって調査した。サイクル1: 10°C/分で30°C~280°C、20°C/分で280°C~-20°C、10°C/分で300°Cまで再加熱する。サイクル2: 10°C/分で30°C~280°C、2°C/分で280°C~-20°C、10°C/分で300°Cまで再加熱する。

20

【0529】

4.8 多形体の調製

4.8.1 III-1の形態Aの調製

平衡実験

I-1を2mLのガラスバイアルに量り取り、光から保護しながら、攪拌プレート上で異なる温度で、適切な量の溶媒（分子ふるいによる前処理なし）中で平衡化した。得られた懸濁液を0.45µmのナイロン膜で濾過し、固体部分（ウェットケーキ）をXRPD及びSFCで調査して、形態及びキラル純度を決定した。

【表 9 0】

30

溶媒	温度	pH	XRPD(3日間)	コメント
メタノール	50°C	6.21	I-1+II-1 混合物	ee%(SFC): 87.9%*
EtOH/水(50:50、v/v) a.w. 0.9	50°C	6.82	I-1+II-1 混合物	ee%(SFC): 91.6%*
ACN/水(80:20、v/v) a.w. 0.9	50°C	6.79	I-1+II-1 混合物	ee%(SFC): 67.4%*
ACN/水(80:20、v/v) a.w. 0.9	50°C	4.48	3日間: I-1+II-1 混合物	3日間: ee%(SFC): 89.6%*
			5日間: I-1+II-1 混合物	5日間: ee%(SFC): 88.9%*
ACN/水(80:20、v/v) a.w. 0.9	25°C	7.27	3日間: I-1+II-1 混合物	III-1の形態Aのシードを添加した
			8日間: I-1+II-1 混合物	3日間: ee%(SFC): 90.9%* 8日間: ee%(SFC): 89.3%*

40

「*」調製後すぐにSFC試験を行った。

二成分溶媒系の水分活性は、UNIFAC法（UNIQUAC官能基活性係数）に基づいて計算される。

【0530】

50

貧溶媒の添加による沈殿

I-1を良溶媒に溶解した。得られた溶液を0.45 μmのナイロンフィルタで濾過した。得られた溶液に貧溶媒をゆっくりと添加した。使用した溶媒は、分子ふるいによる前処理は行わなかった。III-1の形態Aのシードを、攪拌プレートを使用し、光から保護しながら適切に溶液に添加した。濾過によって沈殿を回収した。固体部分（ウェットケーキ）をXRPDとSFCで調査し、形態及びキラル純度を決定した。

【表 9 1】

溶媒	貧溶媒	XRPD	コメント
MeOH	MTBE(4V)	//	25°Cで1週間攪拌したが、試験に十分な材料がなかった
MeOH	トルエン (4V)	//	25°Cで1週間攪拌したが、試験に十分な材料がなかった
MeOH	水(0.1V)	2時間攪拌： 低い結晶化度のI-1の形態A 2日間攪拌： I-1の形態A	2時間攪拌 ee%(SFC): 98.8%* 2日間攪拌 ee%(SFC): 99.2%*

「V」良溶媒に対する貧溶媒の体積比。

「*」調製後すぐにSFC試験を行った。

【0531】

徐冷

約50 mgのI-1を、50°Cで最少量の選択された溶媒（分子ふるいによる前処理なし）に溶解した。得られた溶液を0.45 μmのナイロンフィルタで濾過した。得られた透明溶液を0.1°C/分で5°Cまで冷却した。III-1の形態Aのシードを溶液に適切に添加した。濾過によって沈殿を回収した。固体部分（ウェットケーキ）をXRPDとSFCで調査し、形態及びキラル純度を決定した。

【表 9 2】

溶媒	コメント(III-1の形態Aのシードを添加)
MeOH	5°Cで1週間保持したが、試験に十分な材料がなかった
ACN	5°Cで1週間保持したが、試験に十分な材料がなかった
アセトン	5°Cで1週間保持したが、試験に十分な材料がなかった
1,4-ジオキサン	5°Cで1週間保持したが、試験に十分な材料がなかった

【0532】

4.8.2 I-1の形態Bの調製

平衡実験

I-1を2 mLのガラスバイアルに量り取り、光から保護しながら、攪拌プレート上で50°Cで適量の溶媒（分子ふるいによる前処理なし）で平衡化し、I-1の形態Bのシードを適切に添加した。得られた懸濁液を0.45 μmのナイロン膜で濾過し、固体部分（ウェットケーキ）をXRPD及びSFCで調査して、形態及びキラル純度を決定した。

【表 9 3】

溶媒	XRPD	コメント
THF	I-1+II-1 混合物	I-1 の形態 B のシードを添加し、4 日間攪拌 ee%(SFC):82.5%*
1,4-ジオキサン	I-1+II-1 混合物	I-1 の形態 B のシードを添加し、4 日間攪拌 ee%(SFC):80.1%*
1,4-ジオキサン	I-1+II-1 混合物	分子ふるいを使用し、6 日間攪拌 ee%(SFC):88.26%*
1,4-ジオキサン	I-1+II-1 混合物	分子ふるいを使用せず、6 日間攪拌 ee%(SFC):81.26%*

10

「*」調製後すぐに S F C 試験を行った。

【0 5 3 3】

4 . 8 . 3 I I I - 1 の形態 B の調製

平衡実験

I - 1 を 2 m L のガラスバイアルに量り取り、攪拌プレート上で 2 5 ° C で適量の T H F / 水 (8 5 : 1 5 、 v / v) (分子ふるいによる前処理なし) 中で平衡化し、I I I - 1 の形態 B のシードを適切に添加した。得られた懸濁液を 0 . 4 5 μ m のナイロン膜で濾過し、固体部分 (ウェットケーキ) を X R P D 及び S F C で調査して、形態及びキラル純度を決定した。

20

【表 9 4】

溶媒	XRPD (4 日間)	コメント(III-1 の形態 B のシードを添加)
THF/水(85:15、v/v) a.w. 0.9	I-1+II-1 混合物	ee%(SFC):93.8%*

「*」調製後すぐに S F C 試験を行った。

30

二成分溶媒系の水分活性は、U N I F A C 法 (U N I Q U A C 官能基活性係数) に基づいて計算される。

【0 5 3 4】

4 . 8 . 4 I I I - 1 の形態 D の調製

ゆっくりとした蒸発

およその溶解度の結果に基づいて、約 5 0 m g の I - 1 を適切な量の溶媒 (分子ふるいによる前処理なし) に溶解した。得られた溶液を 0 . 4 5 μ m のナイロンフィルタで濾過した。得られた透明溶液を光から保護しながらゆっくりと蒸発させた。キラル純度を決定するために、X R P D 及び S F C によって固体残留物の多形形態を調べた。

40

【表 9 5】

溶媒	XRPD	コメント
MeOH	I-1+II-1 混合物	25°Cで 12 日間 ee%(SFC):98.0%*
MeOH/DCM(1:1、v/v)	I-1+II-1 混合物	I-1 の形態 D のシードを添加 ee%(SFC):88.9%*
MeOH/DCM(1:1、v/v)	//	単結晶：微粒子を対象とした SEF2 シードを添加

「*」 調製後すぐに SFC 試験を行った。

「//」：行われず。

10

【0 5 3 5】

貧溶媒の添加による沈殿

バッチ I-1 を良溶媒に溶解した。得られた溶液を 0.45 μm のナイロンフィルタで濾過した。得られた溶液に抗溶媒をゆっくりと添加した。使用した溶媒は、分子ふるいによる前処理は行わなかった。III-1 の形態 D のシードを、光から保護しながら、攪拌プレート上で溶液に適切に添加した。濾過によって沈殿を回収した。固体部分（ウェットケーキ）を XRPD と SFC で調査し、形態及びキラル純度を決定した。

20

【表 9 6】

溶媒	貧溶媒	XRPD	コメント(III-1 の形態 D のシードを添加)
アセトン	ヘプタン(2V)	I-1 の形態 A	1 時間攪拌 ee%(SFC): 94.9%*

「V」 良溶媒に対する貧溶媒の体積比

「*」 調製後すぐに SFC 試験を行った。

【0 5 3 6】

4.8.5 I-1 の形態 C の調製

貧溶媒の添加による沈殿

I-1 の形態 A を良溶媒に溶解した。得られた溶液を 0.45 μm のナイロンフィルタで濾過した。得られた溶液に貧溶媒をゆっくりと添加した。使用した溶媒は、分子ふるいによる前処理は行わなかった。I-1 の形態 C のシードを、光から保護しながら、攪拌プレート上で溶液に適切に添加した。濾過によって沈殿を回収した。固体部分（ウェットケーキ）を XRPD と SFC で調査し、形態及びキラル純度を決定した。

30

【表 9 7】

溶媒	貧溶媒	XRPD	コメント(I-1 の形態 C のシードを添加)
THF	MTBE(1.5V)	I-1 の形態 C	2 時間攪拌 ee%(SFC): 99.5%*

「*」 調製後すぐに SFC 試験を行った

「V」 良溶媒に対する貧溶媒の体積比

40

【0 5 3 7】

4.9 III-1 の結晶化

平衡実験

III-1 を 2 mL のガラスバイアルに量り取り、光から保護しながら、攪拌プレート上

50

で異なる温度（例えば 25℃、50℃）で適切な量の溶媒（分子ふるいによる前処理なし）で平衡化した。得られた懸濁液を 0.45 μm のナイロン膜で濾過し、固体部分（ウェットケーキ）を XRPD 及び SFC で調査して、形態及びキラル純度を決定した。

【表 98】

溶媒	温度	XRPD(6 日間)	コメント
メタノール	50℃	II-1 の形態 A (2 シータ 16.7°、20.7°の特性ピークを含む)	ee%(SFC): -99.66%*
EtOH/水(50:50、v/v) a.w. 0.9	50℃	II-1 の形態 A (2 シータ 16.7°、20.7°の特性ピークを含む)	ee%(SFC): -99.78%*
ACN/水(80:20、v/v) a.w.0.9	50℃	II-1 の形態 A (2 シータ 16.7°、20.7°の特性ピークを含む)	ee%(SFC): -99.24%*
1,4-ジオキサン	50℃	II-1 の形態 B	ee%(SFC): -99.48%*
THF/水(85:15、v/v) a.w. 0.9	25℃	II-1 の形態 C (2 シータ 10.9°、17.5°、20.9°、25.4°の特性ピークを含む)	ee%(SFC): -99.34%*

「*」調製後すぐに SFC 試験を行った。

二成分溶媒系の水分活性は、UNIFAC 法（UNIQUAC 官能基活性係数）に基づいて計算される。

【0538】

競合平衡実験

2つの無水物の I-1 の形態 A と形態 C の熱力学的関係を決定するために、競合スラリーを行った。形態 A を使用して、THF／ヘプタン（2：3、v／v）、THF／MTBE（1：4、v／v）、MeOH／DCM（1：2、v／v）、酢酸エチル／ヘプタン（1：1、v／v）、1，4-ジオキサン及び THF／ACN（2：1、v／v）の飽和溶液を 25℃で調製した。使用した溶媒は全て分子ふるいによる前処理を行わなかった。次に、飽和溶液にそれぞれ 5 mg の形態 A と 5 mg の形態 C を添加した。得られた懸濁液を 25℃で 3～5 日間攪拌した。湿った固体を遠心濾過によって分離し、XRPD 及び SFC によって調査した。

10

20

30

40

50

【表 9 9】

溶媒	25°C	
	XRPD	コメント
初期の I-1 の形態 A+形態 C		
THF/ヘプタン(2:3、v/v)	形態 A	3～4 日間攪拌： ee%(SFC): 96.9%*
THF/MTBE(1:4、v/v)	形態 A と同様、低い結晶化度	3～4 日間攪拌： ee%(SFC): 96.8%*
MeOH/DCM(1:2、v/v)	低い結晶化度、I-1 + II-1 混合物	3～4 日間攪拌： ee%(SFC): 57.4%*
酢酸エチル/ヘプタン(1:1、v/v)	形態 A	3～4 日間攪拌： ee%(SFC): 96.4%*
初期の形態 A		
MeOH/DCM(1:2、v/v)	低い結晶化度、I-1 + II-1 混合物	5 日間攪拌： 固体： ee%(SFC): -23.12%* 上清： ee%(SFC): 97.78%*
初期の I-1 の形態 A+形態 C		
1,4-ジオキサン	形態 A	//
THF/MTBE(1:4、v/v)	形態 A、低い結晶化度	//
THF/ACN(2:1、v/v)	形態 A、低い結晶化度	//

「*」 調製後すぐに S F C 試験を行った。

「//」 : コメントなし

【0 5 3 9】

圧縮時の挙動

約 20 mg の I - 1 の形態 A を、油圧プレスを用いて 2 M P a 、5 M P a 及び 10 M P a で 5 分間圧縮した。圧縮下での多形挙動を調査するために、X R P D 特性評価を行った。

【表 1 0 0】

圧力	XRPD
2Mpa	形態変化はないが、ピークがわずかに広がった
5Mpa	形態変化はないが、ピークがわずかに広がった
10Mpa	形態変化はないが、ピークがわずかに広がった

【0 5 4 0】

粉砕シミュレーション実験

約 50 mg の I - 1 の形態 A を、乳鉢と乳棒を用いて 1、3 及び 5 分間手動で粉砕した。形態変化及び結晶化度を、X R P D によって評価した。

10

20

30

40

50

【表 1 0 1】

	XRPD
1 分間乾式粉碎	形態及び結晶化度は変化せず
3 分間乾式粉碎	形態変化はないが、結晶化度はわずかに低下した
5 分間乾式粉碎	形態変化はないが、結晶化度はわずかに低下した

【0 5 4 1】

10

造粒シミュレーション実験

エタノール（分子ふるいによる前処理なし）及び純水を、固体が十分に濡れるまで、約 20 mg の I-1 の形態 A に別々に滴加した。乳鉢と乳棒を用いて、サンプルを約 5 分間手動で粉碎する。サンプルを周囲条件で 10 分間乾燥した。形態変化及び結晶化度を、XRPD によって評価した。

【表 1 0 2】

溶媒	XRPD
エタノール	形態及び結晶化度は変化せず
水	形態及び結晶化度は変化せず

20

【0 5 4 2】

II-1 を 2 mL のガラスバイアルに量り取り、光から保護しながら、攪拌プレート上で異なる温度（例えば 25℃、50℃）で適切な量の溶媒（分子ふるいによる前処理なし）で平衡化した。得られた懸濁液を 0.45 μm のナイロン膜で濾過し、固体部分（ウェットケーキ）を XRPD 及び SFC で調査して、形態及びキラル純度を決定した。

【表 1 0 3】

30

溶媒	温度	XRPD(6 日間)	コメント
メタノール	50℃	II-1 の形態 A (2 シータ 16.7°、20.7°の特性ピークを含む)	ee%(SFC): -99.66%*
EtOH/水(50:50、v/v) a.w. 0.9	50℃	II-1 の形態 A (2 シータ 16.7°、20.7°の特性ピークを含む)	ee%(SFC): -99.78%*
ACN/水(80:20、v/v) a.w.0.9	50℃	II-1 の形態 A (2 シータ 16.7°、20.7°の特性ピークを含む)	ee%(SFC): -99.24%*
1,4-ジオキサン	50℃	II-1 の形態 B	ee%(SFC): -99.48%*
THF/水(85:15、v/v) a.w. 0.9	25℃	II-1 の形態 C (2 シータ 10.9°、17.5°、20.9°、25.4°の特性ピークを含む)	ee%(SFC): -99.34%*

40

「*」 調製後すぐに SFC 試験を行った。

二成分溶媒系の水分活性は、UNIFAC法（UNIQUAC官能基活性係数）に基づいて計算される。

50

【0543】

4.10 競合平衡実験

2つの無水物のI-1の形態Aと形態Cの熱力学的関係を決定するために、競合スラリーを行った。形態Aを使用して、THF／ヘプタン（2：3、v／v）、THF／MTBE（1：4、v／v）、MeOH／DCM（1：2、v／v）、酢酸エチル／ヘプタン（1：1、v／v）、1，4-ジオキサン及びTHF／ACN（2：1、v／v）の飽和溶液を25℃で調製した。使用した溶媒は全て分子ふるいによる前処理を行わなかった。次に、飽和溶液にそれぞれ5mgの形態Aと5mgの形態Cを添加した。得られた懸濁液を25℃で3～5日間攪拌した。湿った固体を遠心濾過によって分離し、XRPD及びSFCによって調査した。

【表104】

溶媒	25℃	
	XRPD	コメント
初期の形態 A+形態 C		
THF/ヘプタン(2:3、v/v)	形態 A	3～4 日間攪拌： ee%(SFC): 96.9%*
THF/MTBE(1:4、v/v)	形態 A と同様、低い結晶化度	3～4 日間攪拌： ee%(SFC): 96.8%*
MeOH/DCM(1:2、v/v)	低い結晶化度、I-1 + II-1 混合物	3～4 日間攪拌： ee%(SFC): 57.4%*
酢酸エチル/ヘプタン(1:1、v/v)	形態 A	3～4 日間攪拌： ee%(SFC): 96.4%*
初期の形態 A		
MeOH/DCM(1:2、v/v)	低い結晶度、I-1 + II-1 混合物	5 日間攪拌： 固体： ee%(SFC): -23.12%* 上清： ee%(SFC): 97.78%*
初期の形態 A+形態 C		
1,4-ジオキサン	形態 A	//
THF/MTBE(1:4、v/v)	形態 A、低い結晶化度	//
THF/ACN(2:1、v/v)	形態 A、低い結晶化度	//

「*」 調製後すぐにSFC試験を行った。

「//」：コメントなし

【0544】

4.11 圧縮時の挙動

約20mgの形態Aを、油圧プレスを用いて2MPa、5MPa及び10MPaで5分間圧縮した。圧縮下での多形挙動を調査するために、XRPD特性評価を行った。

【0545】

4.12 粉碎シミュレーション実験

約50mgの形態Aを、乳鉢と乳棒を用いて1、3及び5分間手動で粉碎した。形態変化及び結晶化度を、XRPDによって評価した。

【0546】

4.13 造粒シミュレーション実験

エタノール（分子ふるいによる前処理なし）及び純水を、固体が十分に濡れるまで、約 20 mg の形態 A に別々に滴加した。乳鉢と乳棒を用いて、サンプルを約 5 分間手動で粉碎する。サンプルを周囲条件で 10 分間乾燥した。形態変化及び結晶化度は、XRPD によって評価した。

【0547】

実施例 5．式 I、II 及び III の化合物の塩、ならびにその結晶形態の調製

5.1 概要

塩スクリーニング

I-1 は、Marvin Sketch による計算によれば、pKa が 2.69 及び 9.64 である小分子である。I-1 の形態 A は、この塩スクリーニング研究で使用された。塩スクリーニング研究の主な目的は、さまざまな溶媒系及び操作条件における目的の遊離型 I-1 のラセミ化学動を考慮して、より優れたキラル安定性をもたらす可能性のある塩を特定することである。

10

【0548】

I-1 の遊離型の pKa に基づいて、23 個の対イオンが塩／共結晶形成剤として選択された。メタノール、アセトン、酢酸イソプロピルをスクリーニング溶媒として使用した。選択した対イオン／共形成剤の 1.0 当量を塩スクリーニングに適用した。スラリーの平衡化、ゆっくりとした蒸発及び貧溶媒の添加が結晶化方法として使用された。合計で約 70 のスクリーニング実験が行われた。

【0549】

20

スクリーニングにより、III-2 の形態 A、I-2 の形態 A、III-2 の形態 B、I-3 の形態 A、I-4 の形態 A、III-6 の形態 A、I-5 の形態 A 及び I-5 の形態 B を含む 8 つの塩とその多形体が特定された（表 5.2 及び表 5.3）。これらの塩のうち、I-3 の形態 A、I-4 の形態 A 及び I-5 の形態 A は、高いキラル純度を示し、これらが I-1 の鏡像異性体塩であることを示唆する。しかし、I-5 の形態 A は、メタノール溶媒和物であるため、さらなる評価から除外される。したがって、I-3 の形態 A 及び I-4 の形態 A を塩候補として選択し、完全な評価のためにスケールアップした。

【0550】

塩候補の評価

I-3 の形態 A 及び I-4 の形態 A は、正常にスケールアップされた。スケールアップ バッチは、スクリーニングサンプルの多形体と同じである。2 つの塩候補を、化学的及び物理化学的特性、安定性、溶解度、懸濁安定性、溶液安定性及び吸湿性の観点から I-1 の形態 A と比較して評価した。

30

【0551】

結晶化度と熱的特性：I-1 の形態 A は、無水物である。結晶化度が高い。DSC は、複数の熱イベントを示す。TGA は、約 250 °C で約 1.6 % の重量損失を示す。¹H-NMR では残留溶媒は検出されなかった。I-3 の形態 A は、無水物である。結晶化度が高い。¹H-NMR によると、遊離型と p-トルエンスルホン酸の化学量論比は 1 : 1 である。DSC は、251.2 °C の T_{開始} で融解ピークを示す。融解時に分解が発生した。TGA は、約 214 °C で約 0.8 % の重量損失を示す。¹H-NMR は、約 0.2 重量 % のアセトン（モル比で 0.03 当量）を示す。I-4 の形態 A は、無水物である。結晶化度が中程度である。KF は、約 2.5 重量 % の水を示す（モル比で 0.86 当量）。¹H-NMR に基づくと、遊離型とメタンスルホン酸の化学量論比は 1 : 1.1 である。DSC は、複数の熱イベントを示す。TGA は、約 100 °C で約 1.5 % の重量損失を示す。残留溶媒は検出されなかった。

40

【0552】

初期の化学純度及びキラル純度：I-1 の形態 A、I-3 の形態 A 及び I-4 の形態 A の化学純度がそれぞれ 99.0 %、99.5 % 及び 99.6 % であり、キラル純度がそれぞれ 99.0 %、98.6 % 及び 99.5 % である。

【0553】

50

バルク安定性：I-1の形態A及び2つの塩候補のバルク安定性を、開放容器内で25℃/92%RH、開放容器内で40℃/75%RH、及び密閉容器内で60℃で、1週間かけて調査した。I-3の形態Aは、これらの条件下で化学的及び物理的に安定である。I-3の形態Aは、化学的に安定であり、バルク安定性の研究中にXRPD変化を示さない。しかし、I-3の形態Aは、吸湿性の研究で水和物に変換されることが見出され、その物理的安定性が環境湿度の影響を受けやすいことが示唆された。I-4の形態Aは、化学的に安定であるが、25℃/92%RH及び40℃/75%RHでは物理的に不安定である。キラル純度の結果に基づくと、3つの塩は全て明らかなラセミ化を示さない。

【0554】

溶解度：I-1の形態A及び2つの塩候補の溶解度を、pH2.0のHCl緩衝液、水及び3つの生体関連媒体（SGF、FaSSIF-V1、及びFeSSIF-V1）とMeOH/DCM（1：2、v/v）の現在の凍結乾燥溶媒混合物中で、37℃で2時間及び24時間測定した。I-1の形態A及び2つの塩は、pH2のHCl緩衝液及び純水中で非常に低い溶解度（<LOQ、LOQ=0.5µg/mL）を示す。SGFでは、全ての遊離型と2つの塩が同等の溶解度を示す。FeSSIF-V1及びFaSSIF-V1では、2つの塩は、2時間ではI-1の形態Aよりも高い動力学的溶解度を示すが、残留固体が完全に遊離型に解離した24時間での塩の解離により、同様の溶解度まで低下した。さらに、残留固体をキラルHPLCでチェックして、ラセミ化が起こっているかどうかを確認した。FeSSIF-V1を除き、溶媒から単離された残留固体では明らかなラセミ化は観察されず、FeSSIF-V1では、おそらくFeSSIF-V1の成分（ラセミ化を促進することが知られている高濃度のナトリウムイオンや酢酸イオンなど）により顕著なラセミ化が発生した。MeOH/DCM（1：2、v/v）では、I-1の形態A、I-3の形態A及びI-4の形態Aの溶解度は、それぞれ>145mg/mL、>75mg/mL及び>111mg/mLである。

【0555】

懸濁安定性：I-1の形態A及び2つの塩候補の懸濁安定性を、純水、0.5%（w/w）のTween（登録商標）80水溶液及び0.5%（w/w）のMC（400cP）+2%（w/w）のビタミンEのTPGS水溶液中で、25℃で2時間及び24時間調査した。ターゲット濃度は2mg/mLである。I-1の形態Aと2つの塩は、3つのビヒクル中で化学的に安定である。I-1の形態Aは物理的に安定であるが、2つの塩がI-1の形態Aまたは非結晶形態に変換され、解離が起こったことを示唆する。I-1の形態Aの場合、これらのビヒクルにおいてラセミ化は見られない。2つの塩では、水中ではラセミ化は観察されないが、0.5%（w/w）のTween（登録商標）80ではキラル純度のわずかな低下が見られる。0.5%（w/w）のMC（400cP）+2%（w/w）のビタミンEのTPGSビヒクル（>2mg/mL）における塩の溶解度が非常に高いため、キラル純度試験に必要な2つの塩の残留固体が十分に回収されなかった。

【0556】

0.5%（w/w）のMC（400cP）+2%（w/w）のビタミンEのTPGS水溶液中で2つの塩のラセミ化が起こるかどうかを確認するために、このビヒクルの懸濁安定性をターゲット濃度の10mg/mLで繰り返した。どちらの塩も化学的に安定しており、同等の溶解度を示す。残留固体はラセミ化を示さない。試験後、メシル酸塩が非結晶形態に変換されたことが見出された。トシル酸塩については、XRPDの結果によれば、残留固体の2時間サンプルは形態変化を示したが、24時間サンプルは変化しなかった。可変湿度XRPDに基づくと、2時間で回収されたI-3の形態Aのサンプルは、環境湿度の上昇によって実際に水和物（I-3の形態B）に変換された。これらの塩の吸湿性をさらに調査した。

【0557】

溶液安定性：I-1の形態A及びI-3の形態Aの溶液安定性を、メタノール及びTHF/ACN（2：1、v/v）中で25℃で調査した。ターゲット濃度が4mg/mLである。全ての物理的形態は25℃で少なくとも24時間化学的に安定であり、全ての溶液

10

20

30

40

50

でラセミ化は観察されなかった。

【0558】

吸湿性：I-1の形態Aは、吸湿性がある。40%RHから95%RHで約5.5重量%の水を吸収する。DVS試験後、形態及び結晶化度の変化はない。I-4の形態Aは、非常に吸湿性がある。40%RHから95%RHで約40重量%の水を吸収する。DVS試験後に形態が変化した。I-3の形態Aは、相対湿度が40%以下の場合には安定である。DVSデータに基づくと、RH>40%になると水を吸収し始め、高湿度では潜在的な水和物が生成する。吸脱着は可逆的である。DVSサイクル後、得られたサンプルは、XRPDによると依然としてI-3の形態Aである。

【0559】

異なる湿度におけるI-3の形態Aの調査

可変湿度XRPD：I-3の形態AのDVS結果によると、相対湿度が50%RHを超える場合、2つの水和物形態（一水和物と二水和物）が存在する可能性がある。潜在的な水和物（複数可）を捕捉することを試みて、可変湿度XRPD（VH-XRPD）が調査された。VH-XRPDの結果は、70%RHでI-3の形態Aが完全に新しい形態、I-3の形態Bに変換されることを示しており、そのパターンは、50%RHでXRPDに現れ始めており、水和物形成の開始点はさらに低くなる可能性があることを示唆するが、可変湿度XRPDでは動力学が遅すぎて捕捉できない。

【0560】

湿度チャンバー：I-3の形態Aの形態変換をさらに評価するために、この塩を異なる湿度（30%RH、40%RH及び50%RH）のチャンバーに1週間入れた。XRPDの結果に基づくと、I-3の形態Aは、40%RH及び50%RHでI-3の形態Bに変換された。XRPDでは形態Bに属する追加のピークが示されるため、形態変換は、30%RHでも観察される。この結果は、I-3の形態Aが湿気の影響を受けやすく、製造中及び保管中に湿気から十分に保護する必要があることを示唆する。

【0561】

結論

とりわけ、I-3の形態Aは、高い結晶化度、高い融点、妥当な化学量論、良好な化学的及び物理的バルク安定性及び良好な溶液安定性を有する。遊離型多形体研究によると、I-1の形態Aは、塩の調製に使用されたメタノールやIPAcなどの特定の有機溶媒中で容易にラセミ化することがわかった。I-3の形態Aは、塩スクリーニング溶媒（MeOH、アセトン及びIPAc）及びスケールアップ溶媒（アセトン）中で良好なキラル安定性を示し、キラル安定性における利点を示す。したがって、トシル酸塩は有望な候補であり、さらなる開発が推奨される。しかし、I-3の形態Aは湿気の影響を受けやすく、比較的低湿度の条件（30～50%RH）で水和物形成が容易に起こることがわかった。トシル酸塩の多形体のスクリーニング作業は、最も適切な物理的形態を特定するために保証される。

5.2. 一般事項

化合物：

10

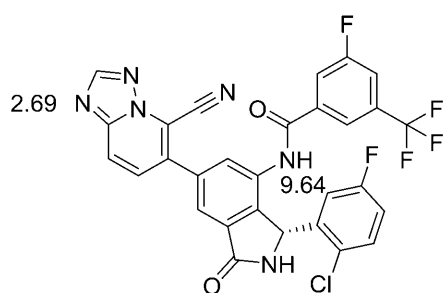
20

30

40

50

【化 5 6】



10

pKa : Marvin Sketchによって計算された 2.69 及び 9.64。

5.3 塩スクリーニングに使用した出発物質

【表 105】

化合物 I-1 の形態 A

パラメータ	方法	結果
化学純度	HPLC	99.0%
キラル純度	HPLC	99.2%
X 線回折	3~40° (2 シータ)	形態 A、高い結晶化度
DSC 融解開始及びエンタルピー	DSC、10°C/分	発熱性:255.9°C (7J/g)、267.7°C (3J/g)、 吸熱性 279.4°C (89J/g)
熱重量測定	TGA、10°C/分	1.6%@ 250°C
残留溶媒	¹ H-NMR(DMSO-d ₆)	残留溶媒なし

20

【0562】

5.4 塩スクリーニング

30

約 5 mg の I-1 の形態 A を 2 mL のガラスバイアルに量り取り、各溶媒（分子ふるいによって前処理済み）を 20 μL ずつ添加し、25 °C での溶解度を測定した。添加した各溶媒の最大体積は 1 mL であった。およその溶解度は目視観察によって決定された。

40

50

【表 1 0 6】

I-1 の形態 A のおおよその溶解度

溶媒	溶解度(mg/mL、25°C)
水	< 5
メタノール	12~17
エタノール	< 5
イソプロパノール	< 5
アセトン	12~17
メチルエチルケトン	12~17
酢酸イソプロピル	< 5
アセトニトリル	10~17
テトラヒドロフラン	33~64
トリフルオロエタノール	12~17
ジクロロメタン	< 5

10

20

【0 5 6 3】

スクリーニング実験

計算された pK_a 2.69 及び 9.64 に基づいて、潜在的な塩及び共結晶の機会を追求するために、10 種類のクラス I 酸、6 種類のクラス II 酸、1 種類のクラス III 酸、1 種類のクラス I 塩基及び 5 つの共形成剤が選択された。約 50 mg の I-1 の形態 A を適切な量の溶媒に添加し、1.0 当量の対イオンを 50 °C で 2 時間、その後 25 °C で少なくとも 12 時間、攪拌しながら添加した。MeOH、アセトン、IPA c をスクリーニング溶媒として使用した。

【0 5 6 4】

得られた透明溶液については、半分の量をドラフト内で蒸発させ、残りは貧溶媒の添加によって処理された。

30

【0 5 6 5】

得られた懸濁液を取り出し、遠心分離した。得られた固体を XRPD で分析し、塩スクリーニング結果を表 5.1、表 5.2 及び表 5.3 にまとめた。高または中程度の結晶化度を有するヒットは、表 5.4 に従ってさらに特徴付けられた。

40

50

【表 107】

塩スクリーニングに使用した対イオン

対イオン	pKa	M.W.	クラス
HCl	-6.1	36.46	I
硫酸	-3、1.92	98.08	I
リン酸	1.96、7.12、12.32	98	I
L-リンゴ酸	3.4、5.09	134.09	I
L-酒石酸	3.02、4.36	150.09	I
クエン酸	3.12、4.76、6.39	192.13	I
フマル酸	3.03、4.38	116.08	I
L-アスパラギン酸	1.88、3.65、9.60(B)	133.11	I
L-グルタミン酸	2.19、4.25、9.67(B)	147.13	I
マレイン酸	1.92、6.23	116.08	I
ゲンチシン酸	2.93	154.12	II
マロン酸	2.82	104.06	II
メタンスルホン酸	-1.2	96.10	II
p-トルエンスルホン酸	-1.34	172.21	II
ナフタレン-2-スルホン酸	0.17	208.24	II
ナフタレン-1,5-ジスルホン酸	-3.37、-2.64	332.26	II
臭化水素酸	< -6	80.92	III
水酸化ナトリウム	14	40	I
テオフィリン	該当なし	180.16	該当なし
テオブロミン	該当なし	180.16	該当なし
ニコチン酸	4.85	123.11	II
ニコチンアミド	該当なし	122.12	該当なし
イソニコチンアミド	該当なし	122.12	該当なし

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 5. 1 塩スクリーニング結果 (スラリー結晶化)

	A	B	C
対イオン	MeOH	アセトン	酢酸イソプロピル
遊離型	- (I-1 の形態 A)	- (I-1 の形態 A)	- (I-1 の形態 A)
1.0 当量の HCl	- (I-1 の形態 A)	+ (III-2 の形態 A) キラル純度: 30.8%	+(I-2 の形態 A、低い 結晶化度) キラル純度: 89.7%
1.0 当量の硫酸	- (I-1 の形態 A)	薄い懸濁液	薄い懸濁液
1.0 当量のリン酸	- (I-1 の形態 A)	薄い懸濁液	- (I-1 の形態 A)
1.0 当量 L-リンゴ酸	- (I-1 の形態 A)	薄い懸濁液	- (I-1 の形態 A)
1.0 当量 L-酒石酸	- (I-1 の形態 A)	薄い懸濁液	- (I-1 の形態 A)
1.0 当量のクエン酸	- (I-1 の形態 A)	薄い懸濁液	- (I-1 の形態 A)
1.0 当量のフマル酸	- (I-1 の形態 A)	- (I-1 の形態 A とフマル酸 の物理的混合物)	- (I-1 の形態 A とフマル酸 の物理的混合物)
1.0 当量 L-アスパラギン酸	- (I-1 の形態 A と L-ア スパラギン酸の物理的 混合物)	- (I-1 の形態 A と L-アスパ ラギン酸の物理的混合 物)	- (I-1 の形態 A と L-ア スパラギン酸の物理的 混合物)
1.0 当量 L-グルタミン酸	-(I-1 の形態 A と L-グ ルタミン酸の物理的 混合物)	-(I-1 の形態 A と L-グルタ ミン酸の物理的混合物)	-(I-1 の形態 A と L-グ ルタミン酸の物理的 混合物)
1.0 当量のマレイン酸	- (I-1 の形態 A)	薄い懸濁液	- (I-1 の形態 A)
1.0 当量のゲンチシン酸	- (I-1 の形態 A)	薄い懸濁液	- (I-1 の形態 A)
1.0 当量のマロン酸	- (I-1 の形態 A)	薄い懸濁液	- (I-1 の形態 A)
1.0 当量のメタンサルホン酸	I-1 の形態 A+追加の 1 つのピーク 2 シータ 9.2°	薄い懸濁液	薄い懸濁液

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 5. 2 塩スクリーニング結果（ゆっくりとした蒸発）

	A	B	C
対イオン	MeOH	アセトン	IPAc
1.0 当量の硫酸	//	AF	AF
1.0 当量のリン酸	//	AF	//
1.0 当量の L-リンゴ酸	//	AF	//
1.0 当量の L-酒石酸	//	AF	//
1.0 当量のクエン酸	//	AF	//
1.0 当量のマレイン酸	//	AF	//
1.0 当量のゲンチシン酸	//	AF	//
1.0 当量のマロン酸	//	AF	//
1.0 当量のメタンスルホン酸	//	AF	AF
1.0 当量のナフタレン-2-スルホン酸	//	//	AF
1.0 当量のナフタレン-1,5-ジスルホン酸	//	AF	//
1.0 当量の臭化水素酸	//	AF	AF
1.0 当量の水酸化ナトリウム	AF	AF	//
1.0 当量のニコチンアミド	//	AF	//
1.0 当量のイソニコチンアミド	//	実質的に非結晶質	//

「//」：行われず

「AF」：非結晶形態

10

20

30

40

50

【表 1 3】

5. 3 塩スクリーニング結果 (貧溶媒)

	A	B	C
対イオン	MeOH/MTBE	アセトン/MTBE	IPAc/MTBE
1.0 当量の硫酸	//	薄い懸濁液	AF
1.0 当量のリン酸	//	-(I-1 の形態 B)	//
1.0 当量の L-リンゴ酸	//	-(I-1 の形態 B)	//
1.0 当量の L-酒石酸	//	-(I-1 の形態 B)	//
1.0 当量のクエン酸	//	-(I-1 の形態 B)	//
1.0 当量のマレイン酸	//	-(I-1 の形態 B)	//
1.0 当量のゲンチシン酸	//	-(I-1 の形態 B)	//
1.0 当量のマロン酸	//	-(I-1 の形態 B)	//
1.0 当量のメタンスルホン酸	//	+ (I-4 の形態 A) キラル純度 : 98.3%	薄い懸濁液
1.0 当量のナフタレン-2-スルホン酸	//	//	AF
1.0 当量のナフタレン-1,5-ジスルホン酸	//	+(I-5 の形態 B) キラル純度 : 88.3%	//
1.0 当量の臭化水素酸	//	薄い懸濁液	薄い懸濁液
1.0 当量の水酸化ナトリウム	実質的に非結晶質	AF	//
1.0 当量のニコチンアミド	//	-(I-1 の形態 B)	//
1.0 当量のイソニコチンアミド	//	-(I-1 の形態 B)	//
1.0 当量の HCl	//	//	AF

「+」 : 塩ヒット

「-」 : 遊離型、対イオン、または物理的混合物

「AF」 : 非結晶形態

「//」 : 行われず

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

表 5. 4 結晶ヒットの特性評価

	I-1 の形態 A	III-2 の形態 A	I-2 の形態 A	I-3 の形態 A (無水物)	III-6 の形態 A
対イオンクラス	//	I	I	II	II
溶媒	MeOH、アセトン、IPAc	アセトン	IPAc	MeOH、アセトン、IPAc	アセトン
キラル純度 (HPLC による)	99.2%	30.8%	89.7%	99.8%	43.2%
結晶化度 (XRPD による)	高い結晶化度	中程度の結晶化度	低い結晶化度	高い結晶化度	低い結晶化度
融解開始温度 (DSC、°C)	発熱性: 255.9°C、 267.7°C、 吸熱性: 279.4°C	吸熱性: 151.8°C、 275.5°C、 発熱性: 225.2°C、	吸熱性: 121.3°C、 276.5°C、 284.3°C、 発熱性: 237.1°C	251.1°C	吸熱性: 47.0°C 145.8°C
エンタルピー (DSC、J/g)	発熱性:7、3、 吸熱性:89	吸熱性:75、81、 発熱性: 67	吸熱性: 97、 45、14、 発熱性:50	97	吸熱性: 3、52
重量損失 (TGA、%)	1.6%@ 250°C	8.0%@194°C	12.6%@168°C	1.2%@214°C	6.8%@190°C
化学量論比 (¹ H-NMR による)	//	//	//	遊離型: 対イオン=1:1	遊離型: 対イオン=1:0.36
残留溶媒 (¹ H-NMR による)	残留溶媒なし	6.3 重量%のアセトン(0.7 当量)	3.7 重量%の 2-プロパノール(0.4 当量)、1.4 重量%の IPAc(0.09 当量)	0.3 重量%のアセトン(0.04 当量)	4.8 重量%のアセトン(0.6 当量)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

	I-5 の形態 A(メタノール溶媒和物)	I-4 の形態 A	I-5 の形態 B	III-2 の形態 B
対イオンクラス	II	II	II	I
溶媒	MeOH	アセトン/MTBE (1:4、v/v)	アセトン/MTBE (1:4、v/v)	ACN
キラル純度 (HPLC による)	100% 50°Cで 21 時間乾燥: 100%	98.3%	88.3%	20.3%
結晶化度(XRPD による)	中程度の結晶度 50°Cで 21 時間乾燥: 低い結晶化度	低い結晶化度	中程度の結晶度	低い結晶化度
融解開始 (DSC、°C)	吸熱性:32.7°C、 128.0°C、213.1°C 50°Cで 21 時間乾燥: 吸熱性:32.5°C、 112.2°C 217.8°C	吸熱性:39.0°C、 192.1°C、224.6°C	//	//
エンタルピー (DSC、J/g)	吸熱性:63、10、26、 50°Cで 21 時間乾燥: 吸熱性:33、7、7	吸熱性 : 55、72、41	//	//
重量損失 (TGA、%)	2.4%@85.5°C、 1.4%@180°C	1.4%@100°C	//	//
化学量論比 (¹ H-NMR による)	遊離型:対イオン =1:0.6 50°Cで 21 時間乾燥 : 遊離型:対イオン =1:0.6	遊離型 : 対イオン =1:1.2	遊離型 : 対イオン =1:0.94	//
残留溶媒 (¹ H-NMR による)	3.2 重量%の MeOH(0.8 当量) 50°Cで 21 時間乾燥: 溶媒残留なし	0.7 重量%の MTBE(0.06 当量)	3.0 重量%のアセ トン(0.5 当量)	2.1 重量%の ACN(0.32 当 量)

【 0 5 6 6 】

5. 5 塩候補の調製

I - 3 の形態 A 及び I - 4 の形態 A をさらに評価するためにスケールアップした。

10

20

30

40

50

【表 108-1】

塩	手順と観察結果
I-3 の形態 A	1000mg の I-1 の形態 A を 40mL のガラスバイアルに量り取り、アルミホイルで覆って光から保護しながら、50°Cで約 5 分間攪拌しながら 3mL のアセトンバイアルに添加した。(懸濁液) - 約 10mg のシードを溶液に添加し、アルミホイルで覆って光から保護しながら、50°Cで約 2 分間攪拌し続けた。(懸濁液) - まず、約 1.0 当量の p-トルエンスルホン酸(約 334mg)をアセトンに溶解し、次にアルミホイルで覆って光から保護しながら、懸濁液に対イオンをゆっくりと添加した。(懸濁液) - アルミホイルで覆って光から保護しながら、混合物を 50°Cで約 2 時間攪拌し続けた。(懸濁液) - その後、25°Cまで自然冷却し、アルミホイルで覆って光から保護しながら、約 5 日間攪拌し続けた。(懸濁液) - 固体を遠心濾過によって回収し、周囲条件で約 12 時間乾燥させた。 1014.53mg の I-3 の形態 A をオフホワイトの固体として収率 76%で得た。
I-4 の形態 A	300mg の I-1 の形態 A を 20mL のガラスバイアルに量り取り、アルミホイルで覆って光から保護しながら、50°Cで約 5 分間攪拌しながら 1.4604mL のアセトンバイアルに添加した。(懸濁液) - 約 0.3396mL のメタンスルホン酸(最初にアセトンで希釈したモル比で 1.0 当量)を、アルミホイルで覆って光から保護しながら懸濁液にゆっくりと添加した。(懸濁液) - アルミホイルで覆って光から保護しながら、混合物を 50°Cで約 2 時間攪拌し続けた(懸濁液)。 - その後、25°Cまで自然冷却し、アルミホイルで覆って光から保護しながら、約 0.5 時間攪拌し続けた(懸濁液)。 - 次に、溶液を 0.45μm のナイロンフィルタで濾過し、透明溶液を得た。 - 約 5mg のシードを溶液に添加した。 - 貧溶媒 MTBE(貧溶媒:良溶媒=4:1、v/v)を溶液に添加し、アルミホイルで覆って光から保護しながら 25°Cで約 6 日間攪拌し続け(懸濁液)、XRPD 及びキラル純度によってサンプルをモニタリングした。 - 固体を遠心濾過によって回収し、周囲条件で約 12 時間乾燥させ、その後、真空乾燥機中で 50°Cで約 12 時間乾燥させた。 - I-4 の形態 A をオフホワイトの固体として得た。

10

20

30

40

50

I-4 の形態 A (成功)	700mg の I-1 の形態 A を 40mL のガラスバイアルに量り取り、アルミホイルで覆って光から保護しながら、50℃で約 5 分間攪拌しながら 2.409mL のアセトンバイアルに添加した。(懸濁液) - 約 0.79117mL のメタンスルホン酸 (最初にアセトンで希釈したモル比で 1.0 当量)を、アルミホイルで覆って光から保護しながら懸濁液にゆっくりと添加した。(懸濁液) - アルミホイルで覆って光から保護しながら、混合物を 50℃で約 2 時間攪拌し続けた(懸濁液)。 - その後、25℃まで自然冷却し、アルミホイルで覆って光から保護しながら、約 0.5 時間攪拌し続けた(懸濁液)。 - 次に、溶液を 0.45μm のナイロンフィルタで濾過し、透明溶液を得た。 - 約 10mg のシードを透明溶液に添加した。 - 貧溶媒 MTBE(貧溶媒:良溶媒=4:1、v/v)を溶液に添加し、アルミホイルで覆って光から保護しながら 25℃で約 3 日間攪拌し続け(懸濁液)、XRPD 及びキラル純度によってサンプルをモニタリングした。 - 固体を遠心濾過によって回収し、周囲条件で約 12 時間乾燥させ、その後、真空乾燥機中で 50℃で約 3 時間乾燥させた。 541.34mg の I-4 の形態 A をオフホワイトの固体として収率 66%で得た。
I-3 の形態 A	1000mg の I-1 の形態 A を 40mL のガラスバイアルに量り取り、アルミホイルで覆って光から保護しながら、50℃で約 5 分間攪拌しながら 3mL のアセトンバイアルに添加した。(懸濁液) - 約 10mg のシードを溶液に添加し、アルミホイルで覆って光から保護しながら、50℃で約 2 分間攪拌し続けた。(懸濁液) - まず、約 1.0 当量の p-トルエンスルホン酸(約 334mg)をアセトンに溶解し、次にアルミホイルで覆って光から保護しながら、懸濁液に対しイオンをゆっくりと添加した。(懸濁液)。 - アルミホイルで覆って光から保護しながら、混合物(9mL)を 50℃で約 2 時間攪拌し続けた。(懸濁液) - その後、25℃まで自然冷却し、アルミホイルで覆って光から保護しながら、約 20 時間攪拌し続けた。(懸濁液) - 固体を遠心濾過によって回収し、真空によって 50℃で約 2 時間乾燥させた。 1097.92mg のトシル酸塩をオフホワイトの固体として収率 83.6%で得た。

40

【表 108-3】

I-3 の形態 A	12g の I-1 の形態 A を EasyMax の 100mL のガラスバイアルに量り取り、アルミホイルで覆って光から保護しながら、50°Cで約5分間攪拌しながら70mLのアセトンバイアルに添加した。(懸濁液) - 約 100mg のシードを溶液に添加し、アルミホイルで覆って光から保護しながら、50°Cで約5分間攪拌し続けた。(懸濁液) - 約 1.0 当量の p-トルエンスルホン酸一水和物(約 3996.07mg)をまず 30mL のアセトンに溶解し、次にアルミニウムホイルを覆って光から保護しながら懸濁液に対イオンをゆっくりと添加した。(懸濁液)。 - 次に、25mL のアセトンを混合物に添加した。混合物を 50°Cで約 1.5 時間攪拌した。得られた I-3 の形態 A を懸濁液に添加した。さらなる 25mL のアセトンを添加して、懸濁液を維持した。 - アルミホイルで覆って光から保護しながら、混合物(150mL)を 50°Cで約 2 時間攪拌し続けた。(懸濁液) - 次に、0.1°C/分で 25°Cまで冷却し、アルミホイルで覆って光から保護しながら、約 18 時間攪拌し続けた。(懸濁液) - 固体を遠心濾過によって回収し、真空によって 50°Cで少なくとも 36 時間乾燥させた。 14.7g の I-3 の形態 A をオフホワイトの固体として収率 87.0% で得た。
-----------	---

10

20

30

5.6 塩候補の評価

40

50

【表 109】

化学的及び物理化学的特性

パラメータ	物理的形態			
	I-1 の形態 A	I-3 の形態 A (無水物)	I-4 の形態 A	I-4 の形態 A (水和物)
HPLC による初期キラル純度				
キラル純度 [面積%]	99%	98.6%	1.5 時間攪拌: 99.7% 24 時間攪拌: 99.5% 約 3 日、4 日、5 日攪拌: 99.5%	100%
¹ H-NMR による化学量論				
	//	遊離型: 対イオン=1:1	5 日間:遊離型:対イオン=1:1.3 6 日間:遊離型:対イオン=1:1.1	遊離型: 対イオン=1:1.1
¹ H-NMR による残留溶媒				
重量(%)	残留溶媒なし	0.2 重量%のアセトン(0.03 当量)	5 日間:残留溶媒なし 6 日間:残留溶媒なし	残留溶媒なし
カール・フィッシャーによる水分含有量				
重量(%)	//	//	//	2.5 重量%の水 (0.86 当量)
XRPD による結晶化度				
高/中/低	高い結晶化度	高い結晶化度	5 日間:低い結晶化度 6 日間:中程度の結晶化度	中程度の結晶化度
DSC、加熱速度[10°C/分]				
融解開始(°C)	発熱性: 255.9°C、 267.7°C、 吸熱性: 279.4°C	251.2°C	6 日間: 吸熱性: 107.3°C、193.8°C	吸熱性: 108.0°C、 197.8°C
融解エンタルピー(J/g)	発熱性:7、3、 吸熱性:89	融解時に分解が発生した	6 日間:吸熱性: 36、51	吸熱性: 2、30
熱重量測定、加熱速度 [10°C/分]				
重量損失 (%)@(°C)	1.6%@250°C	0.8%@214°C	6 日間: 1.2%@172°C	1.5%@100°C
形態学				
PLM	棒状結晶	凝集した微粒子	//	凝集した微粒子

【0567】

バルク安定性

I-1 の形態 A 及び 2 つの塩を、開放容器内で 25°C / 92% RH、開放容器内で 40°C / 75% RH、及び密閉容器内で 60°C で、1 週間置いた。1 週間後のサンプルを XRPD 及び HPLC によって特性評価し、色の変化を検査した。

10

20

30

40

50

【表 1 1 0】

パラメータ	物理的形態					
	I-1 の形態 A		I-3 の形態 A		I-4 の形態 A	
HPLC による 初期純度	99.0%		99.5%		99.6%	
キラル純度	99.0%		98.6%		99.5%	
	純度 / キラ ル純度	CL	純度 / キラ ル純度	CL	純度 / キラル 純度	CL
固体、25°C/92%RH、開放容器、1 週間						
バルク (HPLC)	99.0% / 98.9%	A	99.4% / 98.3%	A	99.3% / 99.3%	A
バルク (XRPD)	形態変化なし		形態変化なし*		形態変化	
固体、40°C/75%RH、開放容器、1 週間						
バルク (HPLC)	99.0% / 98.9%	A	99.3% / 98.5%	A	99.0% / 99.1%	A
バルク (XRPD)	形態変化なし		形態変化なし*		形態変化	
固体、60°C、密閉容器、1 週間						
バルク (HPLC)	99.0% / 98.9%	A	99.5% / 98.3%	A	99.5% / 99.2%	A
バルク (XRPD)	形態変化なし		形態変化なし		形態変化なし	
-	試験未実施	A	色の変化なし			
B	軽度の変色	C	中程度の変色			
D	強い変色	DC	完全分解			

「*」：XRPD試験中の相対湿度は約40%RHであった

【0568】

溶解度研究

正確に4mgのI-1の形態A、5.13mgのI-3の形態A、4.63mgのI-4の形態Aをそれぞれ8mLのガラスバイアルに量り取った。2mLの溶解媒体を添加した。使用する塩の量は、無水遊離型4mgに相当する。得られた懸濁液／溶液を37°C、400rpmで2時間及び24時間攪拌し、その後、37°C、14,000rpmで5分間遠心分離した。上清をUPLC及びpHメータでそれぞれ溶解度及びpH値について分析した。残留固体（ウェットケーキ）をXRPDで特性評価して物理的形態を決定し、次にHPLCでキラル純度を分析した。

【表 1 1 1 - 1】

37℃での溶解度研究、ターゲット濃度 2mg/mL、2 時間及び 24 時間の平衡、LOQ: 0.5μg/mL							
Exp. ID	溶媒	I-1 の形態 A		I-3 の形態 A		I-4 の形態 A	
		溶解度(pH)	XRPD	溶解度(pH)	XRPD	溶解度(pH)	XRPD
ES1	MeOH/DCM(1:2、 v/v)						
2 時間		>145mg/mL	透明溶液	>75mg/mL	透明溶液	>111mg/mL	透明溶液
24 時間		>145mg/mL	透明溶液	>75mg/mL	透明溶液	>111mg/mL	透明溶液
ES2	pH2、 HCl						
2 時間		<LOQ	//	<LOQ	//	<LOQ	//
24 時間		<LOQ (pH: 2.03)	I-1 の形態 A (固体キラル純度: 98.9%)	<LOQ (pH: 1.86)	I-1 の形態 A (固体キラル純度: 98.3%)	<LOQ (pH: 1.89)	I-1 の形態 A +NaCl (固体キラル純度: 99.3%)
ES3	水						
2 時間		<LOQ	//	<LOQ	//	<LOQ	//
24 時間		<LOQ (pH: 7.50)	I-1 の形態 A (固体キラル純度: 98.9%)	<LOQ (pH: 2.54)	I-1 の形態 A (固体キラル純度: 98.3%)	<LOQ (pH: 2.52)	I-1 の形態 A (固体キラル純度: 99.2%)
ES4	SGF、 pH2.0						
2 時間		11.2μg/mL	//	4.2μg/mL	//	3.2μg/mL	//
24 時間		6.4μg/mL (pH:2.04)	I-1 の形態 A (固体キラル純度: 98.9%)	1.3μg/mL (pH:1.92)	I-1 の形態 A (固体キラル純度: 98.3%)	2.6μg/mL (pH:1.89)	I-1 の形態 A (固体キラル純度: 99.2%)
ES5	FeSSIF-V1、 pH5.0						
2 時間		20.5μg/mL	//	176.1μg/mL (キラル純度: 97.1%)	//	239.1μg/mL (キラル純度: 97.7%)	//
24 時間		40.6μg/mL (pH:4.87)	I-1 の形態 A +2 シータ 8.9° + NaCl (固体キラル純度: 85.7%)	19.0μg/mL (pH:4.86)	I-1 の形態 A +NaCl (固体キラル純度: 66.4%)	16.2μg/mL (pH:4.84)	I-1 の形態 A +NaCl (固体キラル純度: 85.2%)

10

20

30

40

50

【表 1 1 1 - 2】

37°Cでの溶解度研究、ターゲット濃度 2mg/mL、2 時間及び 24 時間の平衡、LOQ: 0.5μg/mL							
Exp. ID	溶媒	I-1 の形態 A		I-3 の形態 A		I-4 の形態 A	
		溶解度(pH)	XRPD	溶解度(pH)	XRPD	溶解度(pH)	XRPD
ES6	FaSSiF-V1、pH 6.5						
2 時間		4.5μg/mL (キラル純度: 97.7%)	//	52.2μg/mL (キラル純度: 96.1%)	//	44.1μg/mL (キラル純度: 98.3%)	//
24 時間		11.9μg/mL (pH: 6.45) (キラル純度: 97.7%)	I-1 の形態 A +NaCl (固体キラル純度: 98.9%)	0.7μg/mL (pH: 6.17)	I-1 の形態 A +NaCl (固体キラル純度: 98.4%)	0.4μg/mL (pH: 6.15)	I-1 の形態 A +NaCl (固体キラル純度: 99.3%)

10

20

【0 5 6 9】

懸濁液の安定性

正確に 10 mg の I-1 の形態 A、12.83 mg の I-3 の形態 A、11.58 mg の I-4 の形態 A を 8 mL のガラスバイアルにそれぞれ量り取った。5 mL の懸濁ビヒクルをそれぞれ添加した。使用する塩の量は、無水遊離型 10 mg に相当する。これらの懸濁液を 25°C、400 rpm で攪拌した。これらの懸濁液を 2 時間後と 24 時間後に取り出し、14,000 rpm で 5 分間遠心分離した。上清を HPLC 及び pH メータで分析した。得られた固体（ウェットケーキ）を XRPD 及び HPLC によって特徴評価し、キラル純度を決定した。一方、懸濁液の一部を取り出し、希釈剤（ACN : H₂O = 1 : 1、v / v）で溶解して透明溶液を得た。得られた透明溶液を HPLC で分析し、化学純度を決定した。

30

【0 5 7 0】

正確に 49.2 mg の I-3 の形態 A、46.3 mg の I-4 の形態 A をそれぞれ 8 mL のガラスバイアルに量り取った。4 mL の溶解媒体をそれぞれ添加した。使用する塩の量は、無水遊離型 40 mg に相当する。4 mL の水性ビヒクル（水中 0.5 %（w / w）MC（400 cP）及び 2 %（w / w）ビタミン E の TPGS）をそれぞれ添加した。これらの懸濁液を 25°C、400 rpm で攪拌した。これらの懸濁液を 2 時間後と 24 時間後に取り出し、14,000 rpm で 5 分間遠心分離した。上清を HPLC で溶解度及びキラル純度について分析し、pH メータで分析した。得られた固体（ウェットケーキ）をキラル純度について XRPD 及び HPLC によって特徴評価した。一方、懸濁液の一部を取り出し、希釈剤（ACN : H₂O = 1 : 1、v / v）で溶解して透明溶液を得た。得られた透明溶液を HPLC で分析し、化学純度を決定した。

40

50

【表 1 1 2 - 1】

	I-1 の形態 A					I-3 の形態 A					I-4 の形態 A				
	初期キラル純度: 98.9%					初期キラル純度: 98.6%					初期キラル純度: 99.5%				
25℃での懸濁液の安定性、ターゲット濃度 2mg/mL、2 時間及び 24 時間の平衡、LOQ: 0.25μg/mL															
Exp. ID	純度	pH	溶解度 (μg/mL)	キラル純度 (固体)	XRPD	純度	pH	溶解度 (μg/mL)	キラル純度 (固体)	XRPD	純度	pH	溶解度 (μg/mL)	キラル純度 (固体)	XRPD
SUS 1	純水														
2 時間	99.1 %	6.79	< LOQ	98.8 %	形態変化なし	99.6 %	5.59	< LOQ	98.3 %	形態変化なし	99.5 %	2.81	< LOQ	99.7 %	非結晶形態
24 時間	99.2 %	8.27	< LOQ	96.7 %	形態変化なし	99.5 %	2.85	< LOQ	98.3 %	I-1 の形態 A	99.4 %	2.61	< LOQ	99.7 %	I-1 の形態 A
SUS 2	0.5%(w/w)の Tween 80 水溶液														
2 時間	99.1 % キラル純度:83.2%	6.52	25.5	98.8 %	形態変化なし	99.4 % キラル純度:95.8%	3.11	244.6	98.0 %	I-3 の形態 A+2 ピーク	99.5 %	2.78	342.6	99.7 %	非結晶形態

10

20

30

40

50

【表 1 1 2 - 2】

	I-1 の形態 A					I-3 の形態 A					I-4 の形態 A				
	初期キラル純度: 98.9%					初期キラル純度: 98.6%					初期キラル純度: 99.5%				
24 時間	99.2 % キラ ル純 度:9 3.0%	7.4 0	17.6	97.6 %	形態 変化 なし	99.4 % キラ ル純 度:98 .5%	2.63	17.9	94.2 %	I-1 の 形態 A	99.6 %	2.63	16.3	95. 8%	I-1 の形 態 A
SUS 3	0.5%(w/w)の MC(400cP)と 2%(w/w)のビタミン E の TPGS の水溶液														
2 時間	99.5 % キラ ル純 度:6 4.8%	5.0 2	47.9	98.7 %	形態 変化 なし	99.3 % キラ ル純 度:86 .4%	2.76	1220.9	//	非結 晶形 態	99.2 %	2.72	1210.7	//	非結 晶形 態
24 時間	99.1 % キラ ル純 度:9 7.7%	4.3 0	34.5	96.6 %	形態 変化 なし	99.3 % キラ ル純 度:98 .3%	2.62	1990.7	//	非結 晶形 態	99.6 %	2.61	2018.8	//	非結 晶形 態
25℃での懸濁液の安定性、ターゲット濃度 10mg/mL、2 時間及び 24 時間の平衡、LOQ: 1µg/mL															
SUS 4	0.5%(w/w)の MC(400cP)と 2%(w/w)のビタミン E の TPGS の水溶液														

10

20

30

40

50

【表 1 1 2 - 3】

	I-1 の形態 A					I-3 の形態 A					I-4 の形態 A				
	初期キラル純度: 98.9%					初期キラル純度: 98.6%					初期キラル純度: 99.5%				
2 時間	//	//	//	//	//	99.7 %	2.30	3433.2	液体:99.4%、固体:97.9%	形態変化	99.7 %	1.89	3947.2	液体:100%、固体:99.8%	非結晶形態
24 時間	//	//	//	//	//	99.7 %	2.17	3083.9	液体:99.4%、固体:98.3%	形態変化なし	99.6 %	1.86	3813.0	液体:99.8%、固体:99.7%	非結晶形態

「//」：行われず

【0 5 7 1】

溶液の安定性

正確に 4 m g の I - 1 の形態 A、5 . 1 3 m g の I - 3 の形態 A をそれぞれ 8 m L のガラスバイアルに量り取った。使用する塩の量は、無水遊離型 4 m g に相当する。1 m L の異なる溶媒をそれぞれ添加すると、透明溶液が得られた。透明溶液を 2 5 ° C、4 0 0 r p m で攪拌した。透明溶液を 0 時間、6 時間及び 2 4 時間で取り出し、次に A C N : H ₂ O = 1 : 1、v / v で希釈し、H P L C で分析して化学純度及びキラル純度を決定した。

【表 1 1 3】

	I-1 の形態 A		I-3 の形態 A	
	初期キラル純度:99.0%		初期キラル純度:98.6%	
Exp. ID	化学純度	キラル純度	化学純度	キラル純度
SOS1	MeOH			
0 時間	98.9%	98.9%	99.3%	98.3%
6 時間	99.0%	98.9%	99.3%	98.3%
24 時間	99.1%	98.9%	99.4%	98.3%
SOS2	THF/ACN(2:1、v/v)			
0 時間	98.6%	98.9%	99.2%	98.3%
6 時間	98.7%	98.9%	99.3%	98.3%
24 時間	99.0%	98.9%	99.4%	98.3%

【0 5 7 2】

吸湿性

I - 1 の形態 A、I - 3 の形態 A 及び I - 4 の形態 A の水分の吸脱着挙動を、2 5 ° C、4 0 - 0 - 9 5 - 0 - 4 0 % R H、d m / d t 0 . 0 0 2 のサイクル、最小平衡時間 6 0

分、最大平衡時間 360 分の DVS によって調査した。形態変化を決定するために、DVS 試験後に XRPD を測定した。

【表 114】

	I-1 の形態 A (無水物)				I-3 の形態 A (無水物)				I-4 の形態 A (水和物)			
	1 番 目の 収着 (%)	1 番 目の 脱着 率 (%)	2 番 目の 収着 (%)	2 番 目の 脱着 率 (%)	1 番 目の 収着 (%)	1 番 目の 脱着 率 (%)	2 番 目の 収着 (%)	2 番 目の 脱着 率 (%)	1 番 目の 収着 (%)	1 番 目の 脱着 率 (%)	2 番 目の 収着 (%)	2 番 目の 脱着 率 (%)
0%	0.17	0.17	0.001	0.001	0.05	0.05	0.00	0.00	//	0.01	0.01	//
10%	0.23	0.25	0.08	0.11	0.15	0.16	0.10	0.11	//	1.52	0.98	//
20%	0.29	0.33	0.15	0.21	0.26	0.27	0.21	0.22	//	2.78	1.76	//
30%	0.35	0.42	0.22	0.33	0.38	0.40	0.35	0.37	//	3.61	2.64	//
40%	0.42	0.52	0.32	0.51	0.67	0.69	0.81	2.11	1.62	4.52	3.57	4.51
50%	0.54	//	//	0.92	2.34	//	//	2.44	3.50	5.78	4.63	5.71
60%	0.71	//	//	1.30	2.53	//	//	2.64	4.75	7.60	6.22	7.44
70%	1.02	//	//	1.62	2.84	//	//	4.17	6.87	11.14	9.34	10.54
80%	1.84	//	//	2.15	4.29	//	//	4.45	12.16	16.84	15.03	17.11
90%	3.24	//	//	3.56	4.64	//	//	4.76	25.12	31.04	27.39	32.94
95%	5.90	//	//	5.90	5.36	//	//	5.36	42.35	42.35	44.74	44.74
DVS 試験 後の XRPD	形態及び結晶化度の変化 なし				得られたサンプルは依 然として形態 A である				形態変化あり			

「//」：行われず

【0573】

異なる湿度における I-3 の形態 A の調査

I-3 の形態 A を出発物質として使用した。25℃で1回のRHサイクルを適用した。XRPD 分析は、それぞれの特定の相対湿度で行われた。サイクル：39%RH（初期）－10%RH（2時間）－40%RH（2時間）－50%RH（2時間）－70%RH（2時間）。一方、I-3 の形態 A を 30%RH、40%RH 及び 50%RH のチャンバーに1週間曝露した。サンプルは気密容器を使用して XRPD によって分析された。

10

20

30

40

50

【表 1 1 5】

	25°Cでの相対湿度 (平衡時間)	XRPD	コメント
VH-XRPD	39% (初期)	I-3 の形態 A	コメントなし
	10% (2 時間)	I-3 の形態 A	コメントなし
	40% (2 時間)	I-3 の形態 A	コメントなし
	50% (2 時間)	I-3 の形態 A + 2 シータ 17.3°	コメントなし
	70% (2 時間)	I-3 の形態 B	コメントなし
チャンバー	30% (1 週間)	I-3 の形態 A + 2 シータ 17.5°	XRPD 試験には気密容器を使用した。
	40% (1 週間)	I-3 の形態 B	XRPD 試験には気密容器を使用した。
	50% (1 週間)	I-3 の形態 B	XRPD 試験には気密容器を使用した。

10

20

【表 1 1 6】

塩候補のリスクマトリックス

	対イオン	化学的 安定性	物理的 安定性	吸湿性	溶解度	多形
I-1 の形態 A	//	安定	安定	吸湿性; DVS 試験後も形態や結晶化度は変化しない	pH 依存の溶解度プロファイル	少なくとも 3 つの多形体、ラセミ化が容易に発生。
I-3 の形態 A	クラス II	安定	安定	湿気の影響を受けやすく、高湿度では潜在的な水和物に変化する。	pH 依存の溶解度プロファイル	少なくとも 2 つの多形体。
I-3 の形態 A	クラス II	安定	安定	吸湿性が非常に高い; DVS 試験後、形態が変化。	pH 依存の溶解度プロファイル	これまでに 1 つの多形体を確認。

30

40

【0 5 7 4】

実施例 1 - A、2 - A、3 - A 及び 4 - A

本明細書に記載の化合物は、本明細書に含まれる教示及び当技術分野で知られている合成手順に基づいて、多くの方法で調製され得る。以下の非限定的な例は、本明細書の開示

50

を説明するものである。

略語	正式名
MeOH	メタノール
EtOH	エタノール
ACN	アセトニトリル
TFA	トリフルオロ酢酸
DMSO	ジメチルスルホキシド
IPAc	酢酸イソプロピル
DCM	ジクロロメタン
EA	酢酸エチル
THF	テトラヒドロフラン
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル

10

【0575】

実施例1-A、化合物I-1及びII-1の調製

III-1のミニ模擬移動ベッド(SMB)の分離のデモンストレーション

序論

III-1の鏡像異性体の分離をスクリーニングし、移動相としてDCM/MeOH 90/10 v/vを使用するChiralpak IHが最良の分離条件であることが特定された。推定生産性は、CSPの1kgあたり3.7kg/日である。ラセミ体供給物の200gのサンプルをミニSMBで分離し、分離を実証して推定生産性を確認し、追加の研究開発作業のために2つの鏡像異性体を得た。

20

【0576】

プロセス準備

プロセス説明

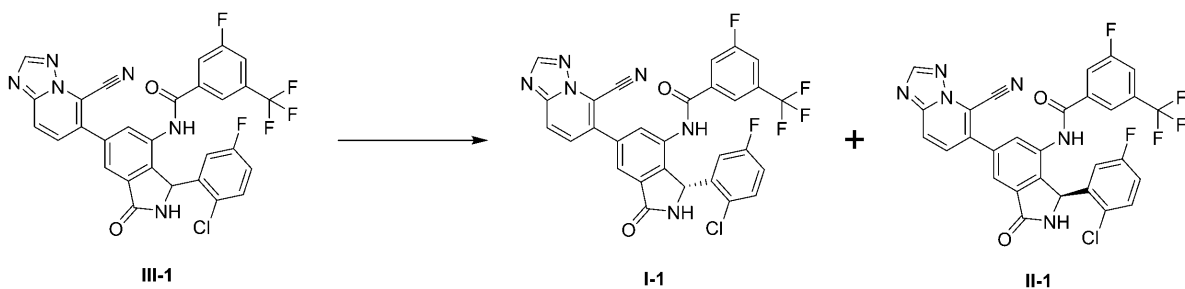
各鏡像異性体を得るためのラセミ体III-1の分離は、固定相としてChiralpak IH、20µm、移動相としてn-ヘプタン/DCM 90/10 v/vを使用して実証された。SMBユニットには、長さ10cm、直径1cmのカラムが8本装備される。鏡像異性体は、ラフィネート(I-1)と抽出物(II-1)の2つのプロセスストリームに分離される。

【0577】

10mmユニットは、より大きなユニットを模倣するために、ゾーンごとに2-2-2-2カラム構成を使用して8カラムモードで動作するように設定された。SMBは、周囲温度(約22℃)で動作させた。

30

【化57】



40

【0578】

溶出の順序

参照標準の希釈溶液(1.75g/l)を調製し、供給物の希釈溶液と比較して、溶出の順序を確認した。I-1は、最後に溶出するため、抽出ストリームで回収される。

【0579】

カラムのパッキング及び試験

50

既存のChiralpak IHカラムのセットを、1.07 g / lの供給サンプルを用いて1.9 ml /分で試験した。実行の完了時にカラムを再度試験した。

【表 1 1 7】

キャンペーン前後のカラム試験

Col	tR0	tR1	tR2	N1	N2	A1	A2	a
前	2.320	2.750	5.080	426	158	1.71	1.06	6.42
後	2.440	2.745	5.229	411	155	1.65	1.04	9.14

10

【0 5 8 0】

それぞれ以下の通り。

t 0 : 「死容積」を示す溶媒の保持時間

t R i : 鏡像異性体「i」の保持時間

N i : ピーク「i」のプレート数（効率）

A i : ピーク「i」の非対称係数

選択性：分離選択性が $a = (t R 2 - t 0) / (t R 1 - t 0)$ として定義される

【0 5 8 1】

試験は、キャンペーンの前後でカラムにほとんど違いがないことを示す。効率平均は良好なままであり、ピークの非対称性も維持された。2番目のピーク（t R 2）の保持時間の違いは、選択性の大幅な増加につながる。これは、2セットの実験間の移動相または分離温度のわずかな組成変化の結果である可能性がある。デモンストレーション実行中に分離が安定であったこと、及びピークの形状が比較的变化しないことを考慮すると、保持力の違いは大きな懸念事項ではない。

20

【0 5 8 2】

規格

所望の鏡像異性体のターゲットキラル純度は、99.0 % e . p . 超である。

【0 5 8 3】

望ましくない鏡像異性体に関する規格がないが、回収率を最大化するには、望ましくない鏡像異性体を可能な限り高い純度で回収する必要がある。

30

【0 5 8 4】

分析方法

インプロセスキラル法

SMBから回収したフラクションのキラル純度は、以下の方法で測定される。サンプルは、抽出物及びラフィネートストリームから回収されたSMB画分からそのまま注入される。

キラル純度の測定に使用されるHPLC法（インプロセス法）

カラム Chiralpak IH 0.46 x 15.0 cm、5 μm

移動相 90 / 10 DCM / MeOH

注入 10 μL

検出 350 nm

温度 25 °C

合計実行時間 5分

40

【0 5 8 5】

供給物の調製

提供されたラセミ体供給物を使用して供給物溶液を調製した。

【0 5 8 6】

溶解度コメント

50

ロード研究に使用した供給物溶液は、25～26 g／lで室温に置いている間にわずかに沈殿した。したがって、生成物の沈殿を除去するために、ターゲット濃度を20 g／lに下げ、その後、より多くの固体の沈殿が観察されたため、再び18 g／lに下げた。

【0587】

18 g／lでの溶解度は実験室の温度に非常に影響を受けるため、供給物溶液の温度を制御する必要がある。

【0588】

分離用ロットの供給

この実行中に、合計約196.8 gのラセミ体供給物材料が処理された。

【0589】

調製及び処理された供給物溶液

【表118】

供給物	正味重量	濃度(g/l)
1	20.0	20.1
2	18.0	17.9
3	18.0	17.7
4	18.2	18.3
5	18.0	17.6
6	18.1	17.7
7	18.0	17.2
8	18.0	17.6
9	18.0	17.6
10	18.2	17.9
11	14.3	18
合計	196.8	

【0590】

約3.8グラムが未処理の供給物として溶液として回収された。

【0591】

SMB分離

溶離液の使用

SMBは、機器をフラッシュしてカラムを調整するために、供給物の代わりに溶離液を使用して最初に開始される。これにより、機器の動作圧力は18～20 barに制限されるため、動作圧力が予想範囲内であることを検証できる。流量が安定したら、システムを停止し、供給を開始する。次に、サイクルカウンタをリセットし、接尾辞として「B」指定を追加する。

【0592】

分離の最適化

分離は、プロジェクトのスクリーニング段階で実行されたロード研究から推定されたパラメータの修正バージョンを使用して開始される。典型的には、供給速度は、控えめに開始して純度と回収率の両方を確保するために、モデリングによって計算された最適値から減らされる。

【0593】

SMBパラメータ

分離純度は、最初から優れており、圧力は、15 barで一定に保たれた。これらのパ

ラメータは、2.3 kg の供給／日／kg のCSPの生産性に相当するが、これは、モデルによって予測される最適値を下回っている。

SMBパラメータ。流量はml／分、時間は分である。

【表 1 1 9】

実行(サイクル#)	ゾーン1	Ex	F	Raf	El	時間	キラル純度(%)	
							Ex	Raf
開始(6B)	7.0	3.4	1.5	2.1	4.0	1.56	99.9	100.0
サイクル46B	7.0	3.4	1.5	2.5	4.4	1.56	99.8	100.0
終了(169C)	9.0	5.4	2.40	3.40	6.4	1.46	99.6	99.7

10

【0594】

供給速度を徐々に増加させ、分離が最大に達するまで純度及び回収率を維持するように他のパラメータを調整した（純度の損失または収率の大幅な損失なしに供給速度のさらなる増加はない）。パラメータの最終セットを上の表に示す。

【0595】

溶解度の問題により、供給流量は、供給物のより希薄な溶液に合わせて調整されたことに注意する（17.9 g／l 対 20.1 g／l）。これは、供給速度の初期増加が大きくなる原因となる。

20

【0596】

生成物の回収及び発送

生成物の単離

生成物ストリームを、以下の表の条件を使用して蒸発乾固させた。生成物を4リットルのHPLC溶媒ボトルに回収した。内容物をフラスコに入れ、溶媒がほぼ完全に蒸発したら、真空を100mbarまで下げて乾燥を終了する。

ロータリーエバポレーターの動作条件

【表 1 2 0】

30

エバポレーター	真空(mbar)	浴温(°C)
抽出物	395～100	35
ラフィネート	395～100	35

【0597】

プロセスマスバランス

マスバランスは、処理された供給物と回収された材料に基づいてプロセス全体で実行される。このマスバランスは、キャンペーン用の供給物（196.8 g）を含む。合計179.3 gの材料が抽出物、ラフィネート、または未処理の供給物として回収され、全体の回収率は約91％に相当する。全体的な回収率は97％～100％が一般的であるため、これは異常に低い値である。この不一致は、出発ラセミ体供給物中の残留溶媒の存在が考慮されないことに起因する可能性がある。受け取ったラセミ体供給物のアッセイは行われなかったため、プロセス収率を公正に評価することはできない。

40

【0598】

合計57.5グラムの規格内のE-1が回収された。さらなる25グラムの規格外物質も回収された。両方のロットを合わせると、キラル純度約99.4％で総収率82.1 g（つまり、85％）が回収された。

50

【0599】

平均96.8% e.p. の合計93gのラフィネートが回収され、これは、93.3%のラフィネート収率に相当した。

【0600】

ラフィネートは、2.94gの生成物（抽出物）を含有し、約3%の収率損失に相当する。

【0601】

収率の計算では、生成物のアッセイが100%であると仮定するため、質量の50%が所望の鏡像異性体である。しかし、ラセミ体供給物中の残留溶媒の量は不明である。さらに、キラルクロマトグラフィーにより、ラセミ体供給物中に2つの不純物が見られる。これらの不純物の応答係数は不明であるため、ラセミ体供給物の総重量に対するこれらの不純物の寄与は不明である。

10

【0602】

結論

III-1の鏡像異性体のキラル分離は、Chiralpak IHと移動相としてDCM/メタノール 90/10 v/vを充填したカラムを使用して8 x 10mmのSMBで成功裏に実行された。3.5kg/日/kgのCSPの生産性が99.5%を超えるインプロセスキラル純度で実証され、これは、分離のモデリングに基づく推定と一致する。分離は安定であったが、供給物のゆっくりとした沈殿が観察され、これは、大規模なスケールでは問題となる可能性がある。

20

【0603】

正味合計57.5gの所望の鏡像異性体が規格内で生成された。98.8% e.p. の25gがさらに生成された。

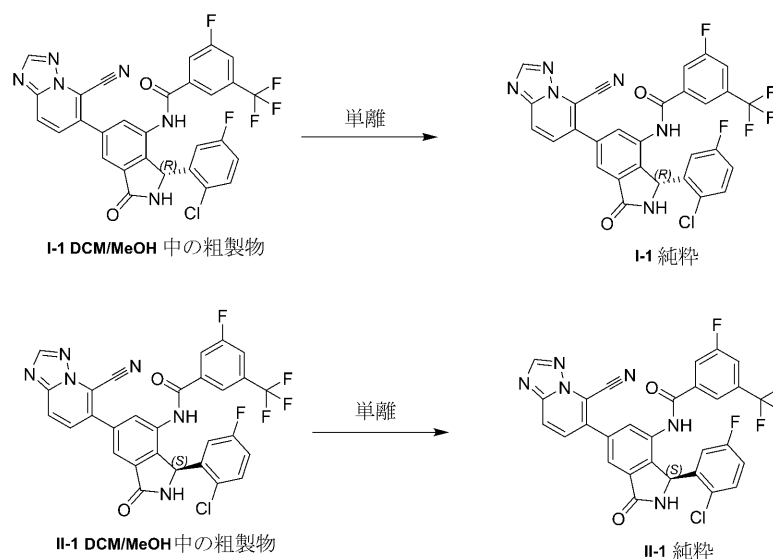
【0604】

プロセス開発：ラセミ化及び単離

SMBプロセスの開発に続いて、III-1のラセミ化プロセスと鏡像異性体を乾燥固体として単離するプロセスも評価された。最後に、キロラボで処理されるラセミ供給物のサンプルが使用試験に提出された。

【化58】

30



40

【0605】

プロセススクリーニング

単離条件スクリーニング

所望の鏡像異性体を乾燥固体として得るための単離プロセスを開発するために、いくつ

50

かの実験が行われた。以下の表は、開発の取り組みをまとめたものである。

【表 1 2 1】

結晶化スクリーニングの実験概要 (e x p X X X)

Exp# (XXX)	材料	条件	キラル純度、面積%	純度、面 積%
005	I-1	DCM/MeOH+MTBE	100	99.2
007	I-1	DCM/MeOH +n-へプタン	100	99.2
011	II-1	DCM/MeOH +n-へプタン35→15°C	98.7	98.5
014	II-1	MeOH/EtOAc=10:1中での粉碎	52.8	98.6
016	II-1	MeCN	52.2	98.4

10

【 0 6 0 6 】

多形体分析 (X R P D)

得られた結晶を X R P D を使用して分析し、その特性を評価した。結晶化方法が異なると、多形体も異なる。

【 0 6 0 7 】

20

残留溶媒評価

結晶質乾燥物中の残留溶媒を $^1\text{H-NMR}$ によって評価した。実験 # - 0 1 4 の物質は M e O H 溶媒和物と思われる。

【表 1 2 2】

結晶化物中の残留溶媒

材料	実験#の重量%				
	005	007	011	014	016
I-1またはII-1	99.95%	99.94%	99.71%	95.61%	99.56%
MeOH	0.00%	0.00%	0.00%	4.18%	0.06%
MeCN	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.29%
EtOAc	0.00%	0.00%	0.00%	0.21%	0.09%
DCM	0.02%	0.06%	0.24%	0.00%	0.00%
MTBE	0.03%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
n-へプタン	0.00%	0.00%	0.04%	0.00%	0.00%

30

【 0 6 0 8 】

40

大規模な単離の実証

貧溶媒として n - へプタンを使用する大規模な結晶化手順を使用して、S M B 分離溶液から I - 1 を得た。

【 0 6 0 9 】

供給物材料

D C M / M e O H 中の粗化合物 I - 1 のサンプルを実証のための出発物質として使用し、サンプルの組成は以下のとおりである。

50

【表 1 2 3】

1 H-NMR及びHPLCによる I - 1 組成

濃度	HPLCによるI-1	NMRによる結果		
		I-1	MeOH	DCM
重量%	14.1	14.2	14.1	71.7

【 0 6 1 0 】

実験手順

大規模な I - 1 の結晶化の手順の概要は、以下に示される。

10

20

30

40

50

【表 1 2 4】

ステップ #	重量(g)	I-1、重量%	手順コメント
1	99.2	14.1	化合物I-1の粗製DCM/MeOH溶液を0.5Lの反応器に投入する M(I-1) = 13.99g
2			蒸留 Tジャケット = 50.0°C Tコンデンサー = -10.0°C Ti = 39.5~43.8°C 撹拌 = 255 RPM
3	42.4	33	蒸留を停止する。 m(蒸留物) = 56.8g Tジャケット = 40.0°C 非常に濃厚な白色のスラリーが得られた
4	97.4	14.4	n-ヘプタンの添加 添加速度 = 2mL/分 m(n-ヘプタン) = 55.0g
5			2時間で40.0°Cから20.0°Cまでの冷却勾配 撹拌 = 300 RPM
6			16時間エージングする
7	97.4	0.25	サンプル#2。溶液中のI-1を定量する。 m(溶液中のI-1) ~ (97.4-14)*0.0025 = 0.21 g
8			20 umのフィルタによって濾過する フィルタベッドの厚さ: 約1 cm 濾過時間: 2分 m(母液) = 49.7 g
9			スラリー洗浄 m(n-ヘプタン) = 76.7g 洗浄時間 - 2分 濾過時間 - 1分
10			置換洗浄 m(n-ヘプタン) = 65.0g 濾過時間 - 2分 m(合わせた洗浄液) = 142.2g 洗浄液からI-1は検出されなかった。
11			40°Cで真空乾燥する
			純度 : 99.09% RRT = 0.42-0.08% RRT = 0.80-0.15% RRT = 0.94-0.51% RRT = 1.54-0.13%

10

20

30

40

【0 6 1 1】

結果

生成した物質をRPクロマトグラフィーで分析した。生成された物質は、RRT 0.94で1つの単一不純物を除けば非常にクリーンである。この不純物は後にラセミ体供給物からの不純物であることが特定された。

【0 6 1 2】

上記で開発した手順は、SMBユニットで分離された物質のサンプルで試験された。

I-1の単離ラインの手順

1. 反応器1のジャケット温度を25°Cに設定し、窒素で不活性にする。

50

2. I-1 溶液を反応器容積の約 1 / 3 まで投入する。
3. 反応器 1 のジャケット温度を 50 °C に設定し、真空の適用を開始する。
 - o 蒸留中はバッチ温度を ≤ 45 °C に保つ。
 - o 蒸留中に I-1 溶液の連続供給添加を行う。
4. バッチが 3.7 S まで濃縮された時に、蒸留は完了したとみなされる。
5. 反応器 1 のジャケット温度を 40 °C に設定し、蒸留を停止する。
6. n-ヘプタン (RM-2049) を NLT 1 時間かけて投入する。
7. バッチを NLT 2 時間かけて 20 °C まで冷却する。
8. バッチを 20 °C で NLT 2 時間エージングする。
9. バッチを Aurora フィルタに移す。
 - o 結晶は非常に細かいので、真空をかける際には注意が必要である。
10. 3.5 S の n-ヘプタン (RM-2049) を洗浄液として反応器に投入する。
11. スラリー洗浄のために、洗浄液を反応器から Aurora フィルタに移す。
12. スラリーをフィルタ上で NLT 5 分間混合する。
13. Aurora の底を軽く吸引してケーキの水分を除去する。
14. 3.5 S の n-ヘプタン (RM-2049) を洗浄液として反応器に投入する。
15. 置換洗浄のために、洗浄液を反応器から Aurora フィルタに移す。
16. Aurora の底を軽く吸引してケーキの水分を除去する。
17. Aurora ジャケットを 30 °C に加熱する。
 - o ケーキに窒素を NLT 12 時間通過させてケーキを乾燥させる。
 - o 2 時間乾燥させた後、ケーキを定期的に攪拌し始める。
18. IPC # 1 (乾燥完了)。
19. IPC # 1 の合格結果が得られたらパッケージングする。

10

20

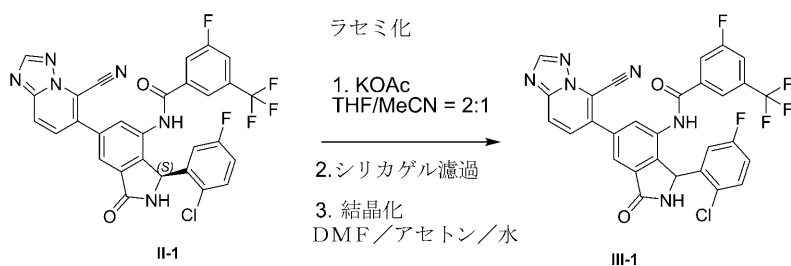
【0613】

実施例 2-A. ラセミ化プロセスの開発

2.1 プロセス説明

DCM / メタノール中の II-1 の濃縮溶液をラセミ化して、III-1 を得る。

【化59】



30

【0614】

ラセミ化スクリーニング

塩基性樹脂を用いたラセミ化

キラル中心の変換を促進するために、さまざまな塩基性樹脂を使用してラセミ化が研究された。一部の樹脂は、II-1 を顕著な程度までラセミ化できなかったが、他の樹脂は、大量の副産物を生成した。ラセミ化に使用できる可能性のある樹脂は、以下のとおりである。

40

- ・ダウエックス 1 x 2-400 (exp # 4)
- ・ダウエックス マラソン MSA アセテート (exp # 6)
- ・アンバーライト FPC3500 (K) (exp # 14)
- ・ダイヤイオン WK100 (K) (exp # 15)。

【0615】

塩基によるラセミ化

50

不純物の生成を引き起こす樹脂の使用を排除するために、K O A cを使用したI I - 1のラセミ化に関する追加の実験が行われた。

【0616】

安定性プロファイル

安定性を評価するために、化合物溶液を約40℃で23時間保持した。

【0617】

ラセミ化に対する温度の影響

ラセミ化反応速度論及び不純物プロファイルに対する温度の影響を評価するために、22℃及び30℃でラセミ化を行った。ラセミ化反応は、22℃と比較して30℃の方が大幅に速くなる。しかし、より高いレベルの不純物も生成されるが、この差は、同様の反応転化率の時点と比較すると重要ではない。

10

【0618】

光とガラス器具がラセミ化に与える影響

I I - 1のラセミ化に対するガラス器具表面のpHと光の影響を評価した。中性及び酸性のガラス器具では、光の有無にかかわらず、最大13日間にわたって顕著なラセミ化は観察されない。しかし、塩基性のガラス器具では顕著なラセミ化が観察され、このラセミ化は光によって促進された。

【0619】

溶解度評価

D C M / メタノール混合物への溶解度

溶解度は、D C M とメタノールの混合物のさまざまな比率で評価された。最大溶解度は、D C M / M e O H 比70 / 30で達成される。ラセミ物質のD C M / M e O H = 90 : 10混合物への溶解度は限られる（S M B 分離に望ましい溶解度よりわずかに低い）。

20

【0620】

アセトニトリルへの溶解度

以前は、アセトニトリルからの結晶化がラセミ物質を単離するための魅力的な方法であった。分離に最適な条件を選択するために、結晶化条件の小規模なスクリーニングが行われた。結晶化生成物の純度及び母液中の残留を、0、10及び20重量%の水を使用して20、10及び0℃で評価した。

【0621】

ラセミ化物質の結晶化中の水は、温度が上昇するにつれて不純物プロファイルを改善し、回収率（母液への損失）への影響は限定的である。

30

【0622】

アセトン / 水溶液への溶解度

I I - 1のウェットケーキのアセトン / 水 / アセトンによる連続洗浄を事前に評価した。しかし、かなりの量の残留D M Fがウェットケーキ上に残り、最終乾燥生成物中にも残った。さらに、水中でスラリー化したウェットケーキは非常に粘性が高く、水分を除去するのが困難であった。ウェットケーキ洗浄液の粘度を低下させ、D M F溶媒の除去を最大限に高め、I I - 1生成物の損失を最小限に抑えるために、アセトン / 水混合物におけるI I - 1の溶解度を研究した。溶解度データに基づいて、アセトン / 水（60 / 40 w t / w t）がウェットケーキの洗浄組成物として選択された。

40

【0623】

ラセミ化後の単離

ラセミ化後の単離方法を評価するために、反応混合物を2つの部分に分割した。

【0624】

I I - 1結晶は、両方の単離手順から同様のキラル及びR P - H P L C純度で得られた。

【0625】

提案されたラセミ化及び単離プロセス

K O A cによるラセミ化が確認されたため、溶媒交換 / ラセミ化 / 濾過 / 結晶化アプロ

50

ーチを利用して、比較的大規模なラセミ化物質の生成を行った。以下に手順を説明する。
【表 1 2 5】

ステップ#	バッチ重量 g	II-1 重量%	手順コメント
1	219.6	20.8	II-1溶液を0.5 Lの反応器に投入。 m(II-1)=45.90g
2	99.4		蒸留 Tジャケット=50.0°C Tコンデンサー=-10.0°C Ti =40.0~40.2°C 撹拌=300 RPM m(蒸留物)= 120.2g
3	116.3		溶媒交換。MeCNを40~50gに分割して添加。 P=200 mbar Ti=37.4°C m(MeCN添加)=280.6g m(蒸留物)=263.7g
4	116.3		サンプル#2 [MeOH] (1H-NMRによる)<100ppm
5	408.4	11.2	THFとMeCNを添加。バッチ内の総溶媒: THF-250g (6.2V) MeCN-112.5g (3.1V)
6	408.4	11.2	サンプル#3 (NMR): [MeCN]=29.5重量% [THF]=70.5重量%
7	408.4		サンプル#4 (HPLCアッセイ): [II-1]=11.2重量%
8	415.8		AcOKを添加-7.4g
9	415.8		反応物を4日間撹拌。50gのTHFを添加
10	465.8		反応混合物をポリッシュフィルタで濾過し、次に SiliaFlash (5g)で濾過した。 流量:60 mL/分 背圧:5~10 psi
11	595.8		反応器に130gのTHFで順方向のすすぎを行った
12	55.8		蒸留 ジャケットT=50.0°C P=300~400 mbar Ti=35.7 ~41.7°C m(蒸留物)=540g
13	157.8		102.0 gのMeCNを添加。溶液は乳状になり、結晶化が 始まった。
14	145.8		12.0 gのスラリーを除去
15	169.9		24.1 gの水を添加して20重量%の水を達成 流量=1mL/分
16			勾配: 1時間かけて20→0°C 一晚エージング
17			濾過時間=7分 ケーキの深さ=2.5 cm m(母液)=98.8 g
18			50 gのMeCN/水= 80:20混合物で洗浄。 洗浄時間=5分
19			収率: 27.34 g、65%(除去されたサンプルを考慮した 後) 純度:95.7%

10

20

30

40

【0 6 2 6】

不純物除去評価

K O A c による I I - 1 のラセミ化は、以前に行われている。ラセミ化反応中に新しい
不純物 (R R T = 1 . 0 5) の生成が観察された。この不純物は、M e C N / 水 = 8 0 :
2 0 からの結晶化中にパーズされなかった。

【0 6 2 7】

D M F / アセトン / 水 (6 . 2 5 V : 6 . 2 5 V : 4 . 7 5 V) からの結晶化中の不純
物のパーズを評価した。

50

【0628】

望ましくない不純物の大幅に良好なパーズが観察されるため、DMF／アセトン／水混合物からの結晶化が好ましい。

【0629】

RRT 1.05 不純物の生成に対する空気の影響

不純物 RRT 1.05 は反応による酸化生成物であることが確認されたため、ラセミ化反応中の空気の存在を評価した。

【0630】

空気の存在下で行われる反応には、より高いレベルの酸化不純物 (RRT = 1.05) が含まれる。したがって、ラセミ化の前に反応器を N₂ でパーズすることが推奨される。

10

【0631】

ラセミ化スケールアップ

KOAc による II-1 のラセミ化は、事前に比較的大規模に行われている。しかし、II-1 は、MeCN／水から結晶化させた。DMF／アセトン／水 (6.25 V : 6.25 V : 4.75 V) から II-1 の結晶化を行うことが決定された。KOAc を用いた II-1 のラセミ化の大規模な実証が行われ、続いて最終的な結晶化のために MeCN／THF から DMF への溶媒交換が行われた。

20

30

40

50

【表 1 2 6 - 1】

手順の説明

ステップ #	バッチ重量 g	II-1 重量%	手順コメント
1	89.25	20.7	II-1溶液を0.5 Lの反応器に投入。 m(II-1)=18.4 g
2	50.75		蒸留 Tジャケット=50.0°C Tコンデンサー=-10.0°C Ti = 45.2°C 攪拌=300 RPM m(蒸留物)=38.5 g
3	92.85		溶媒交換。MeCNを40～50 gに分割して添加。 P=200～400 mbar Ti=37.7～45.2°C m(MeCN添加)= 196.2g m(蒸留物)=154.1g
4	92.85		サンプル#2 [MeOH] 1H-NMRによる < 1000 ppm ジャケットT= 20°C
5	222.85		添加されたm(THF)=130g サンプル#3 (NMR) : THF/MeCN = 2:1～8V:4V
6	222.85		サンプル#3 (NMR) : THF/MeCN = 2:1～8V:4V サンプル#4 (HPLC) : [II-1]=8.6重量%
7	222.85	8.6	サンプル#4 (HPLC) : [II-1]=8.6重量%
8	222.85		添加されたAcOK-2.7g
9	222.85		サンプル#5～7(キラルHPLC) 反応物を46時間攪拌
10	222.85		反応混合物をポリッシュフィルタで濾過し、次に SiliaFlash (5g)で濾過した。 流量: 60 mL/分 背圧: 0～5 psi
11	272.85		50 gのTHFを追加
12	29.55		蒸留 ジャケットT=50.0°C P=300～380 mbar Ti=34.9～ 40.3°C m(蒸留物)=243.3 g
13	112.75		m(DMF)=109.2 gを2回に分割して添加 P=60 mbar Ti=40.8°C m(蒸留物)=26.0 g
14	112.75		サンプル#8 (NMR): W(MeCN)=5.4重量% W(THF)=2.4重量%

10

20

30

40

50

【表 1 2 6 - 2】

15	202.95		添加されたm(アセトン)=90.2 g
16	290.35		添加されたm(水)=87.4 g 流量=0.5 mL/分
17			生成物を20 μ mのフィルタで濾過。 M(母液)=223.5 g [II-1]=0.5重量% 濾過時間=3分 ケーキの深さ=3 cm
18			23.5 gのアセトンを追加。スラリー洗浄。M(洗浄)=57.1 g [II-1]=0.4重量%
19			生成物を真空下で40°Cで乾燥。
20			m(II-1)=16.46 g 収率: 86%。 純度: 98.05 %

10

【0 6 3 2】

20

溶媒和物の観察

1H-NMRによる最終物質の分析により、生成物が予想されたアセトン溶媒和物ではなく、代わりにDMF溶媒和物であることが明らかになった。これはおそらく真空オープン乾燥プロセスによるものと考えられる。アセトンはDMFよりもはるかに揮発性が高いため、アセトンが最初に蒸発すると考えられる。次に、オープンのヘッドスペースがDMF蒸気で飽和され、アセトンを置換して溶媒和物を形成した。

【0 6 3 3】

この結果は、最終のすすぎにはより多量のアセトンを使用する必要があることを示唆する。

【0 6 3 4】

30

この仮定は、以下のように試験された。

- ・合計1.17 gの乾燥物質（DMF溶媒和物）を5 gのアセトン中でスラリー化し、室温で1.5時間置いた。
- ・スラリーを濾過した。
- ・得られた生成物を真空下で乾燥させて、1.1 gの物質（94%）を得た。
- ・アセトン洗浄中のII-1の濃度（損失）：[II-1] = 0.2重量%。
- ・1H-NMR分析は、混合溶媒和物が生成したことを示した：II-1 / アセトン / DMF（1 / 0.6 / 0.3）。

【0 6 3 5】

この実験は、DMFとアセトンの分子サイズが類似するため、両方がII-1結晶空洞に適合できるという仮定を裏付けている。したがって、簡単に相互に置き換えることができる。

40

【0 6 3 6】

ウェットケーキ中の残留DMFを大幅に減らし、乾燥ステップ中のアセトン溶媒和物の形成を促進するために、濾過後に2回または3回のアセトンケーキ洗浄を行うことが推奨される。

【0 6 3 7】

最終生成物分析

得られた最終結晶の全体の純度をクロマトグラフィーによって試験した。

【0 6 3 8】

50

総純度は98.05%で、主な不純物はRRT0.94及びRRT1.05である。

【0639】

kiloscaleで実装されるプロセスを以下に説明する。

1. 反応器1のジャケット温度を25℃に設定し、窒素で不活性にする。

2. IE-1溶液を反応器容積の約1/3まで投入する。

3. 反応器1のジャケット温度を50℃に設定し、真空の適用を開始する。

o 蒸留中に連続供給添加 (IE-1溶液) を行う。

4. バッチ容量を一定に保ちながら、アセトニトリル (RM-2004、11S) を投入する。

5. バッチが約5V (4S) まで濃縮された時に、蒸留は完了したとみなされる。

10

6. バッチを25℃まで冷却する。

7. IPC#1 (規格 NMT1, 000ppm MeOH)。

o サンプル#2 ([IE-1] = NLT 20重量%)

8. バッチのアセトニトリル含有量を計算する。

o 総アセトニトリル含有量が5V (3.93S) になるようにアセトニトリルの投入量を計算する。

9. ステップ8で計算したアセトニトリル (RM-2004) を投入する。

10. 8.73S (10V) のTHF (RM-2126) をバッチに投入する。

11. 0.16SのKOAc (RM-2014) をバッチに投入する。

o これは反応の始まりである。

20

12. 反応混合物をNLT20時間攪拌する。

13. IPC#3。反応完了

o 規格: NMT53% RTX1274075

14. 反応混合物をSiliash (登録商標) シリカカートリッジを通してドラムに移す。

15. 1SのTHF (RM-2126) を追加する。

16. 反応器を水とアセトニトリルで洗浄する。

17. バッチをドラムから反応器に移す。

o 反応器の総容積の約1/3を満たす。

18. 反応器1のジャケット温度を50℃に設定し、真空の適用を開始する。

30

o 蒸留中にドラムからバッチ溶液を連続供給添加する。

19. ドラムの内容物を反応器に移し、バッチが約3.5Sまで濃縮されたら、DMF (2.9S) を添加して蒸留を続ける。

20. 蒸留が $\leq 50\text{ mbar}$ で停止した場合、蒸留は完了したとみなされる。

残留MeCN及びTHFの研究開発FIO

21. 3SのDMF (RM-2148) を添加する。

22. バッチを $20 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却する。

23. 4.9Sのアセトン (RM-4001) を添加する。

24. NLT15分間攪拌する。

25. 4.75Sの水 (RM-3000) をNLT4時間かけて添加する。

40

26. バッチを $20 \pm 5^\circ\text{C}$ でNLT2時間エージングする。

27. バッチをAuroraフィルタに移す。

o 結晶は非常に細かいので、真空をかける際には注意が必要である。

28. アセトン (RM-4001) / 水 = 60 : 40 をすすぎ液として反応器に投入する。

29. スラリー洗浄のために、すすぎ液を反応器からAuroraフィルタに移す。

30. スラリーをフィルタ上でNLT5分間混合する。

31. Auroraの底を軽く吸引してケーキの水分を除去する。

32. アセトン (RM-4001) / 水 = 60 : 40 をすすぎ液として反応器に投入する。

50

33. スラリー洗浄のために、すすぎ液を反応器から Aurora フィルタに移す。

34. Aurora の底を軽く吸引してケーキの水分を除去する。

35. アセトン (RM-4001) / 水 = 60 : 40 をすすぎ液として反応器に投入する。

36. スラリー洗浄のために、すすぎ液を反応器から Aurora フィルタに移す。

37. スラリーをフィルタ上で NLT 5 分間混合する。

38. Aurora の底を軽く吸引してケーキの水分を除去する。

39. 3S のアセトン (RM-4001) をすすぎ液として反応器に投入する。

40. スラリー洗浄のために、すすぎ液を反応器から Aurora フィルタに移す。

41. スラリーをフィルタ上で NLT 5 分間混合する。

10

42. Aurora の底を軽く吸引してケーキの水分を除去する。

43. Aurora ジャケットを 30℃ に加熱する。ケーキに窒素を NLT 12 時間通過させてケーキを乾燥させる。

o 2 時間乾燥させた後、ケーキを定期的に攪拌し始める。

44. IPC # 4 (乾燥完了)。

45. IPC # 4 の合格結果が得られたらパッケージングする。

【0640】

GMP 粗製供給物使用試験

キロ GMP キャンペーンに使用される粗製供給物質は、キャンペーン前に問題がないか評価するためにミニ SMB で試験された。

20

【0641】

安定性試験

SMB 分離の前に、ラセミ体供給物の潜在的な問題を特定するために安定性試験が行われた。

【0642】

カラムには、現在のミニ SMB カラムと同じロットの未使用の Chiralpak IH が充填された。

【0643】

安定性注入

・溶液 1、1.9 g / l を 5 μl で注入する

30

・溶液 2、28 g / l を 250 μl x 7 で注入する

・注入シーケンスを 10 回繰り返し、カラムに合計 70 回の過負荷注入を行った。

【0644】

分析注入の保持時間は、実験全体にわたって再現可能である。

【0645】

SMB 分離

溶解度

提供された以前のサンプルには不溶性物質が含まれたため、粗製供給物質の溶解度を試験した。20、25 及び 30 g / l の供給物サンプルを SMB 移動相で調製した。サンプルを室温で一晩放置したが、沈殿は観察されなかった。

40

【0646】

しかし、デモンストレーション実行中（以下を参照）、18～22℃の範囲の周囲温度に置くと、供給溶液中に固体が沈殿した。これは、18～19 g / l の供給物の場合にも当てはまった。供給物を使用する前に固体を濾過した。供給物を溶液中に保つために、供給物容器にはジャケットを付けて 25℃ に保つ必要がある。

【0647】

SMB デモンストレーション

観察された溶解度に基づいて、約 28 g / l の供給溶液を調製し、処理中にさらに濾過して固体の沈殿を除去した。

【0648】

50

前回のデモンストレーション実行のパラメータを使用して分離が再開された。

【0649】

純度は安定したままであり、必要な調整は、I-1純度を99.5%以上に維持するために切り替え時間を長くすることだけであった。現在の条件下では、生産性は、3.2 kg / 日 / kg の CSP である。

【0650】

分離出力

回収ボトル内のボット生成物は、キラル純度について試験された。

- ・ I-1 の抽出物 99.8 %
- ・ I I-1 のラフィネート 95.5 %

10

【0651】

生成物の回収

ラセミ化供給物を処理した後、分離を停止し、生成物をロトバップで単離した。

【0652】

質量バランス

合計 120.2 g の粗製ラセミ体供給物を処理した。

【0653】

I-1 の物質分離：

SMBからの抽出物ストリームを濃縮し、続いて貧溶媒としてn-ヘプタンを添加することにより、所望の鏡像異性体I-1を単離する手順が開発された（文書の前半を参照）。この手順は、ミニSMBで分離された粗製供給物質のサンプルに対して行われた。

20

【0654】

この実験では、開発された手順のパフォーマンスを評価するために抽出物の使用試験が行われた。

【0655】

生成物は、RRT0.94の主な不純物のみを含む高いキラル純度（99.65%）と高い総純度（99.4%）を備えた針状結晶として回収される。単離の全体的な収率は>97%である。

【0656】

I I-1 のラセミ化

望ましくない鏡像異性体I I-1のラセミ化に続いて、溶媒をDMF / アセトンに交換し、貧溶媒として水を添加する手順が開発されている（文書の前半を参照）。最初の観察に基づいて、上記のように追加の改善が行われた。

30

【0657】

この実験では、GMP物質サンプルのSMB分離から得られたラフィネート（I I-1）で使用試験を行い、修正及び改良されたラセミ化手順の性能を評価した。

【0658】

生成物は、高い総純度（99.3%）で針状結晶として回収され、主要な不純物のみがRRT0.94で回収される。ラセミ化+単離の全体的な収率は80%をわずかに下回っている。

40

【0659】

ラセミ化供給物のSMB分離

SMBパラメータ

ラセミ化I I-1の25.5 g / l 供給溶液を調製した。前回の実行のパラメータを使用して分離が再開された。

【0660】

I-1の純度を99.5%以上に維持するために、5サイクル後の切り替え時間を調整した。試験期間中、純度は安定であった。

【0661】

生成物分析

50

生成物をボトルに回収し、キラル純度を試験した。

- ・ I - 1 の抽出物 99.8 %
- ・ I I - 1 のラフィネート 100.0 %

【0662】

質量バランス

ロトバップを使用して抽出物及びラフィネートから溶媒を蒸発させ、それぞれの乾燥塊を得た。

- ・ 抽出物 10.52 g
- ・ ラフィネート 9.68 g

【0663】

次に、抽出物とラフィネートをメタノールで10 % w / wに希釈し、最終的な単離のために化学者によって処理された。

【0664】

セカンドパス生成物分析

生成された物質は、この文書に記載されるライン手順を使用して単離され、99.30 % のアキラル純度及び99.86 % のキラル純度の最終生成物が得られた。

【0665】

使用試験の結論

ラセミ体供給物の使用試験は良い結果である。SMBの分離は、SMBプロセス開発中に以前に実証されたように機能した。供給物質中の不溶性は、キロスケールでの処理の問題（フィルタの詰まり）を引き起こす可能性があるため、注意深く監視する必要がある。所望のI - 1を固体として回収する手順は、良好な純度及び収率でうまく機能した。I I - 1のラセミ化と得られたI I I - 1の単離の手順も、高純度と良好な回収率でうまく機能した。

【0666】

結論

ラセミ化I - 1のSMB分離後に得られたI - 1化合物の結晶化プロセスが評価され、キロスケールの実験室プロセスのライン手順が提供された。この手順は、望ましくない鏡像異性体の単離にも使用される。

【0667】

望ましくない鏡像異性体のラセミ化プロセスも評価され、ライン手順が提供された。このプロセスは典型的に進み、結晶質I I I - 1が良好な収率及び純度で得られた。

【0668】

キロラボキャンペーンで使用されるGMPラセミ体供給物が評価され、SMBの分離、単離、ラセミ化を含む使用試験が成功裏に行われた。しかし、固体の沈殿が観察され、処理上の問題が発生する可能性があるため、アセトン溶媒和物の溶解度を注意深く監視する必要がある。

【0669】

このレポートで開発されたライン手順は、キロキャンペーン用のバッチ記録手順に変換される。

【0670】

実施例3 - A. 化合物I V - 1及びI V - 2の合成

10

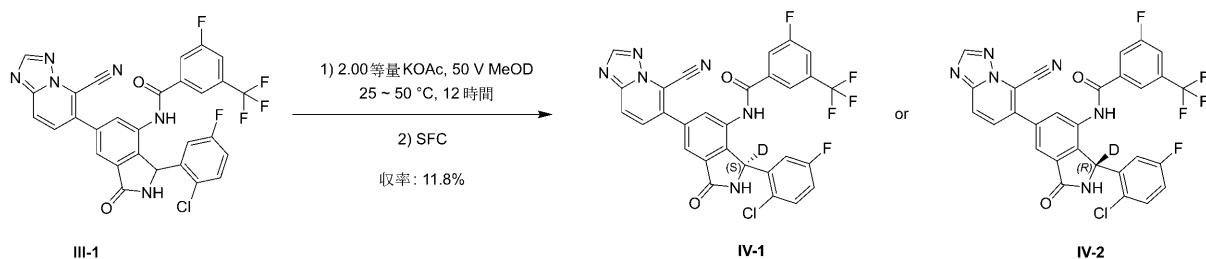
20

30

40

50

【化 60】



10

III-1 (1.00 g、1.64 mmol、1.00 当量) の MeOD (100 mL) 溶液に、KOAc (322 mg、3.28 mmol、2.00 当量) を 25 °C で添加した。次に、混合物を 50 °C に加熱し、50 °C で 12 時間撹拌した。LCMS (EW31392-3-P1A) は、III-1 が消費され、所望の MS ($R_t = 0.750$ 分) が検出されたことを示した。混合物を濃縮し、酢酸エチル (10.0 mL) で希釈した。残留物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (30.0 mL) に注ぎ、分離した。水層を酢酸エチル (10.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を酢酸-D で pH 6 に調整した。次に、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗生成物 (0.80 g) を得た。粗生成物 (0.80 g) を SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm × 30 mm、10 μm)、移動相: [Neu-MeOH]、B%: 40% ~ 40%、3.3 分) によって分離し、濃縮した。2つの残留物をアセトニトリル-d₃ (5.0 mL) 及び H₂O (10.0 mL) で希釈し、次いで凍結乾燥して、異性体 1 (120 mg、193 μmol、収率 11.8%、純度 98.2%) をオフホワイトの固体として得、異性体 2 (120 mg、188 μmol、収率 11.4%、純度 95.4%) を黄色の固体として得た。

20

異性体 1:

LCMS: 生成物: $R_t = 0.750$ 分、 $m/z = 610.1$ ($M+H$)⁺

MS: 生成物: $m/z = 610.1$ ($M+H$)⁺

HPLC: 生成物: $R_t = 2.985$ 分、220 nm で純度 98.2%

SFC: 生成物: $R_t = 1.893$ 分、220 nm で 100% ee

30

¹H NMR: 400 MHz、DMSO-d₆

δ 10.7 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00–7.96 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.77–7.75 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.16–7.11 (m, 1H)。

¹⁹F NMR: 400 MHz、DMSO-d₆:

δ -61.34、-109.56

特殊 LCMS: ($M+H+1D$) 純度: 96.8%

異性体 2:

MS: 生成物: $m/z = 610.0$ ($M+H$)⁺

HPLC: 生成物: $R_t = 2.986$ 分、220 nm で純度 95.4%

SFC: 生成物: $R_t = 2.088$ 分、220 nm で 100% ee

40

¹H NMR: 400 MHz、DMSO-d₆

δ 10.7 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00–7.95 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.77–7.75 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.16–7.11 (m, 1H)。

¹⁹F NMR: 400 MHz、DMSO-d₆:

δ -61.33、-109.59

特殊 LCMS: ($M+H+1D$) 純度: 97.9%

50

【0671】

実施例4-A. 生物学的アッセイ

本開示の選択された化合物を、ADP-Glo生化学的PIK3CAキナーゼアッセイで試験した。アッセイされる化合物を、1536ウェルプレート上に1:2段階希釈の16回用量（各ウェルの体積20nL）でプレーティングし、プレートを室温まで温めた。PIK3CA酵素（例えば、H1047R、E542K、E545K、または野生型）（酵素アッセイ緩衝液中の2nM溶液1μL（50mMのHEPES pH7.4、50mMのNaCl、6mMのMgCl₂、5mMのDTT及び0.03%のCHAPSを含む））を添加し、10秒間振盪し、30分間プレインキュベートした。ウェルに、基質アッセイ緩衝液（50mMのHEPES pH7.4、50mMのNaCl、5mMのDTT及び0.03%のCHAPS）中の200μMのATP及び20μMのdic8-PIP2の1μLを添加して反応を開始し、プレートを10秒間振盪し、次に1500rpmで短時間回転させ、次いで室温で60分間インキュベートした。2μLのADP-Glo試薬（Promega）を添加し、1500rpmで短時間回転させ、次いで40分間インキュベートすることによって反応を停止させた。ADP-Glo検出試薬（Promega）を添加し、プレートを1500rpmで短時間回転させ、その後30分間インキュベートした。プレートをEnvision 2105（Perkin Elmer）で読み取り、Genedataソフトウェアを使用してIC₅₀値を計算した。

10

【0672】

H1047R PIK3CA酵素を使用したADP-Glo生化学PIK3CAキナーゼアッセイの結果を表1に示す。100nM以下のIC₅₀を有する化合物が「A」として表され、100nMを超えるが500nM以下のIC₅₀を有する化合物が「B」として表され、500nMを超えるが1μM以下のIC₅₀を有する化合物が「C」として表され、1μMを超えるが10μM以下のIC₅₀を有する化合物が「D」として表され、10μMを超えるが100μM以下のIC₅₀を有する化合物が「E」として表される。

20

【0673】

本開示の選択された化合物をMCF10A細胞ベースのPIK3CAキナーゼアッセイ、すなわちCisBio Phospho-AKT（Ser473）HTRFアッセイで試験して、PIK3CA媒介AKTリン酸化の程度を測定した。ホットスポットPIK3CA変異（H1047R、E542K及びE545K変異を含む）を過剰発現するMCF10A細胞（不死化非形質転換乳房細胞株）を使用した。細胞を、0.5mg/mLのヒドロコルチゾン、100ng/mLのコレラ毒素、10μg/mLのインスリン及び0.5%のウマ血清を添加したDMEM/F12（Thermo Fisher Scientific）にウェルあたり5,000細胞で播種した。播種後、細胞を5%CO₂、37℃のインキュベータに置き、一晚接着させた。

30

【0674】

翌日、化合物を1:3段階希釈の12回用量で細胞プレートに添加した。用量反応曲線は、二連で測定した。化合物の添加は、Echo 55 Liquid Handler 音響ディスペンサー（Labcyte）を利用して実施した。細胞プレートを5%CO₂、37℃のインキュベータ内で2時間インキュベートした。化合物をインキュベートした後、細胞を室温で60分間溶解させた。最後に、HTRF抗体との4時間のインキュベーションを室温で行った。全ての試薬、両方の溶解用緩衝液と抗体は、製造元のプロトコルに従って、CisBio pAKT S473 HTRFアッセイキットから使用された。プレートをEnvision 2105（Perkin Elmer）で読み取り、Genedataソフトウェアを使用してIC₅₀値を計算した。

40

【0675】

MCF10A細胞ベースのPIK3CAキナーゼアッセイの結果を表1に示す。1μM以下のIC₅₀を有する化合物が「A」として表され、1μMを超えるが5μM以下のIC₅₀を有する化合物が「B」として表され、5μMを超えるが10μM以下のIC₅₀を有する化合物が「C」として表され、10μMを超えるが36μM以下のIC₅₀を有

50

する化合物が「D」として表され、36 μ Mを超えるが100 μ M以下のIC₅₀を有する化合物が「E」として表される。

【表 1 2 7】

化合物	生化学—PI3Ka His-p110 H1047R FL 100uM ATP 10uM diC8 PIP2 ADP-Glo、 120 分間のプレインキュベ ーション—2181(IC50、uM)	細胞—PD—MCF10A H1047R/- -2483(IC50、uM)
IV-1	D	
IV-2	A	A

10

【0 6 7 6】

参照による組み込み

本明細書で言及される全ての出版物及び特許は、それぞれ個々の出版物または特許が具体的かつ個別に参照により組み込まれるかのように、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合は、本明細書におけるいかなる定義をも含む本出願が優先する。

20

【0 6 7 7】

同等物

主題の開示の特定の実施形態が論じられたが、上記明細書は例証的であって制限的ではない。本開示の多くの変形は、本明細書を検討すれば当業者には明らかになるであろう。本開示の全範囲は、特許請求の範囲を、それらの同等物の全範囲とともに、及び明細書をそのような変型とともに参照することによって決定されるべきである。

【0 6 7 8】

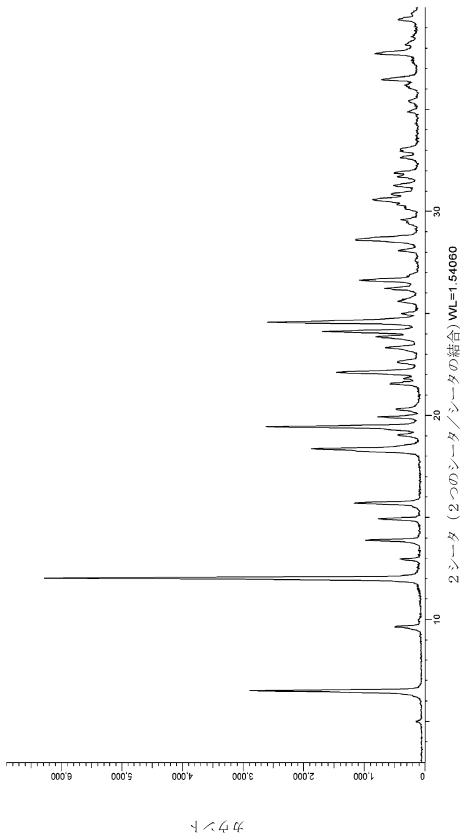
別段の指示がない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される成分、反応条件などの量を表す全ての数字は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、それに反することが明記されない限り、本明細書及び添付の特許の請求範囲に記載される数値パラメータは、本開示によって得られることが求められる所望の特性に応じて変化し得る近似値である。

30

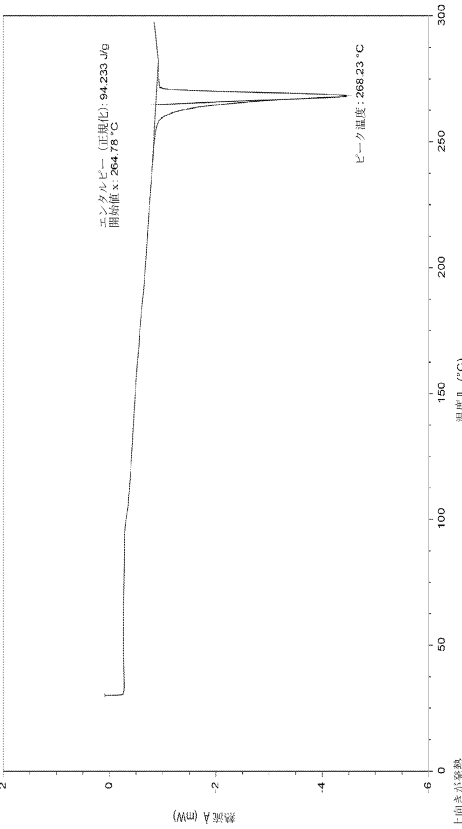
40

50

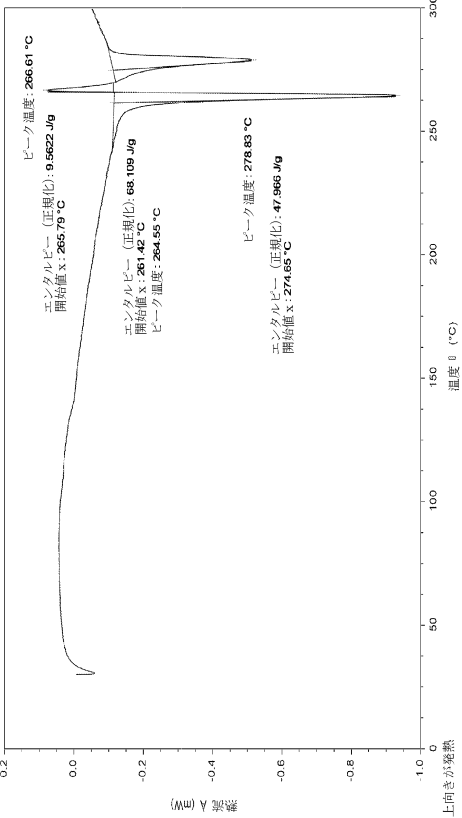
【図面】
【図 1 A】



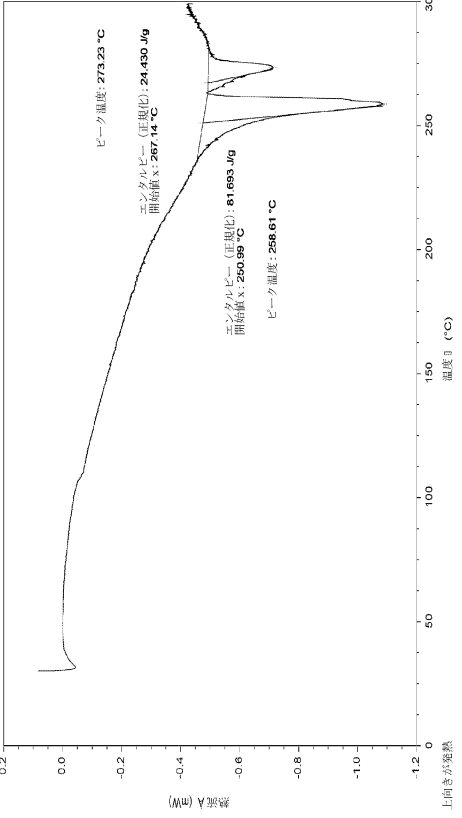
【図 1 B】



【図 1 C】



【図 1 D】



10

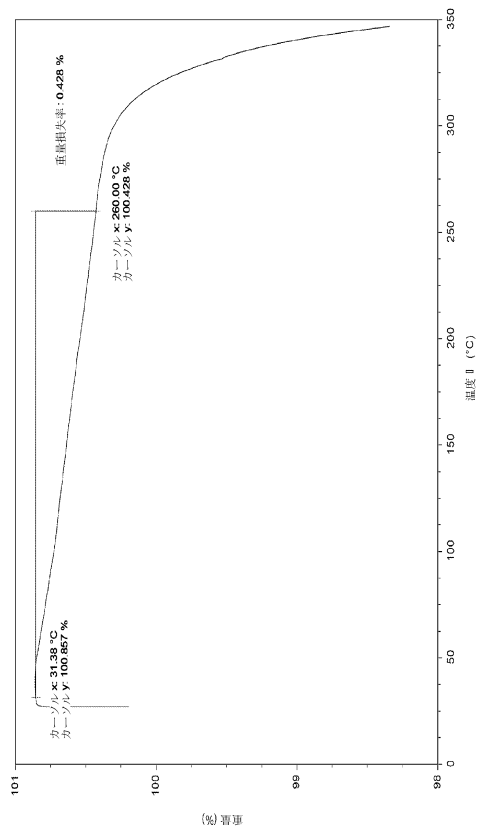
20

30

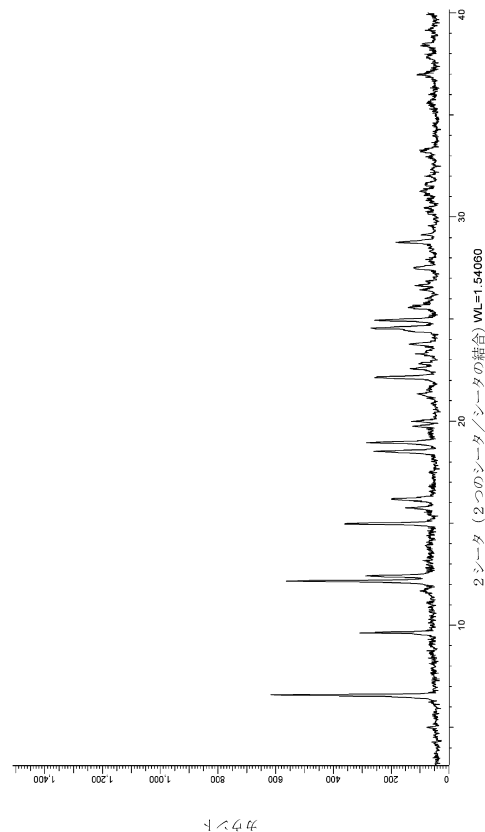
40

50

【図 1 E】



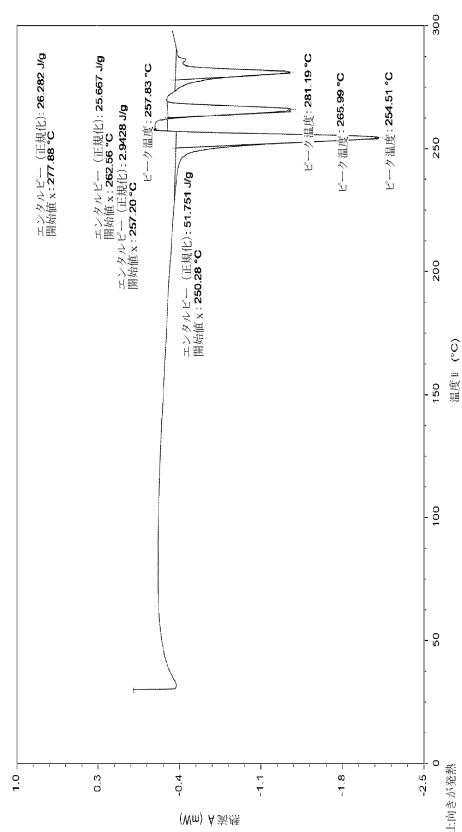
【図 2 A】



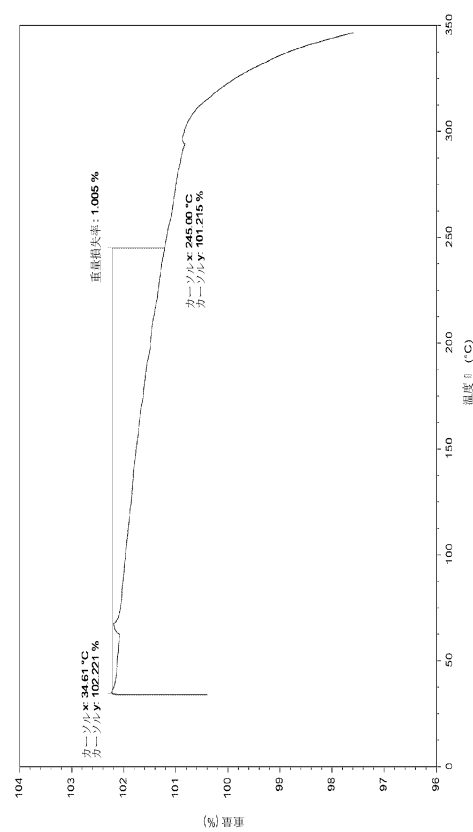
10

20

【図 2 B】



【図 2 C】

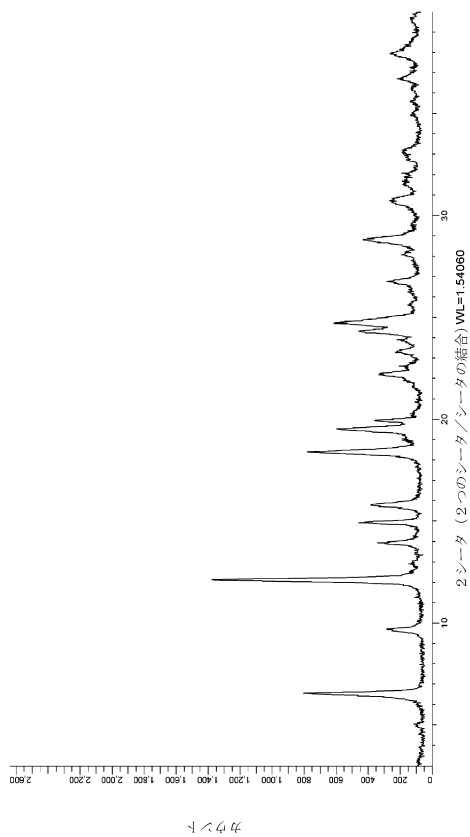


30

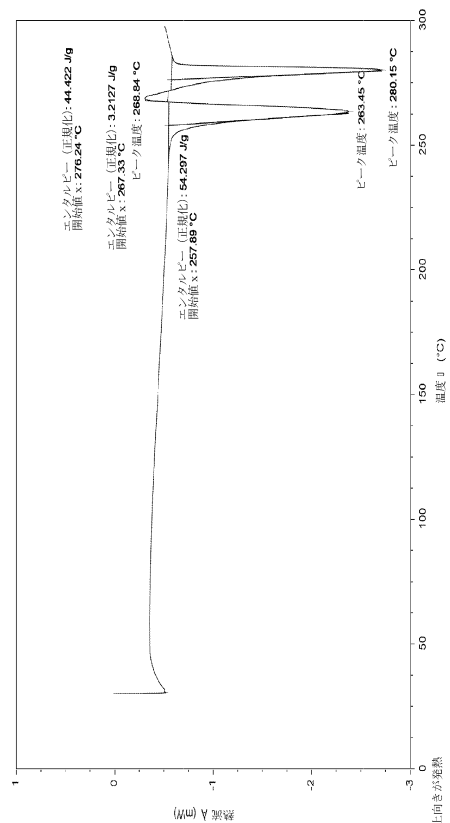
40

50

【図 3 A】



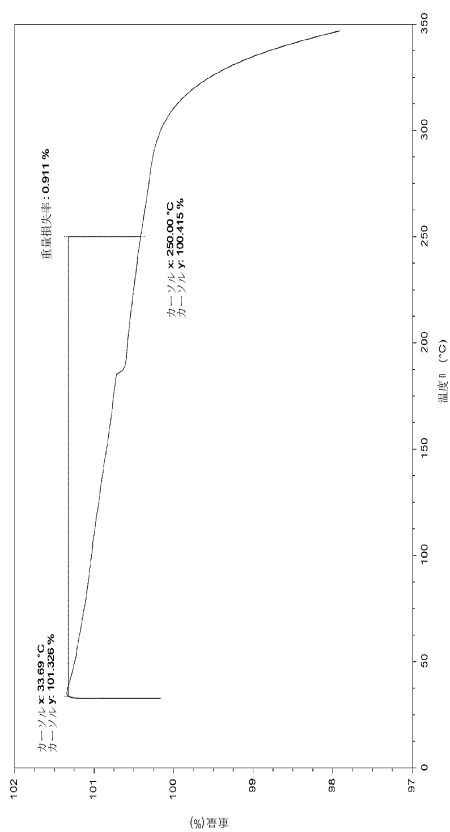
【図 3 B】



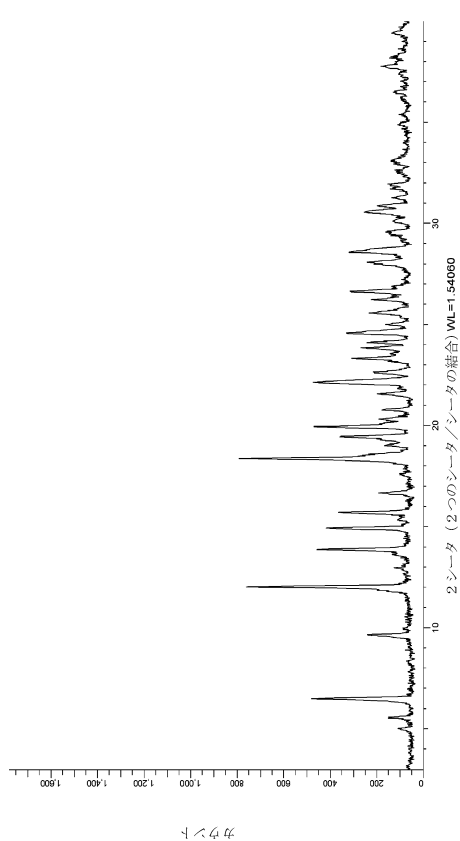
10

20

【図 3 C】



【図 4 A】

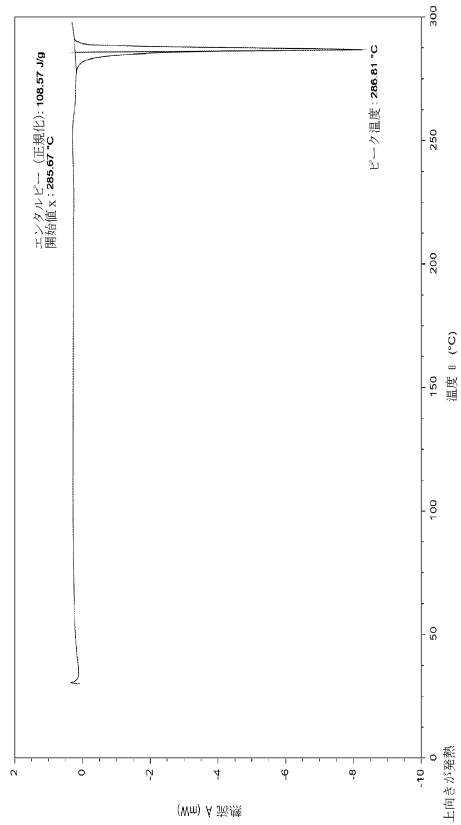


30

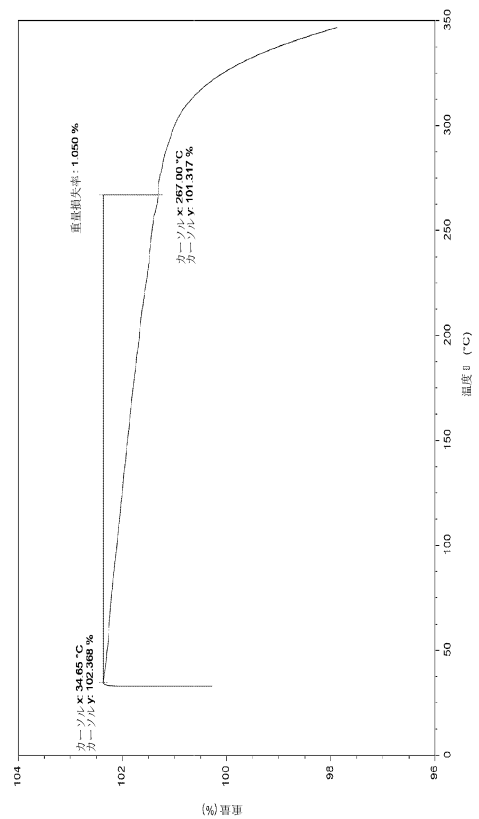
40

50

【図 4 B】



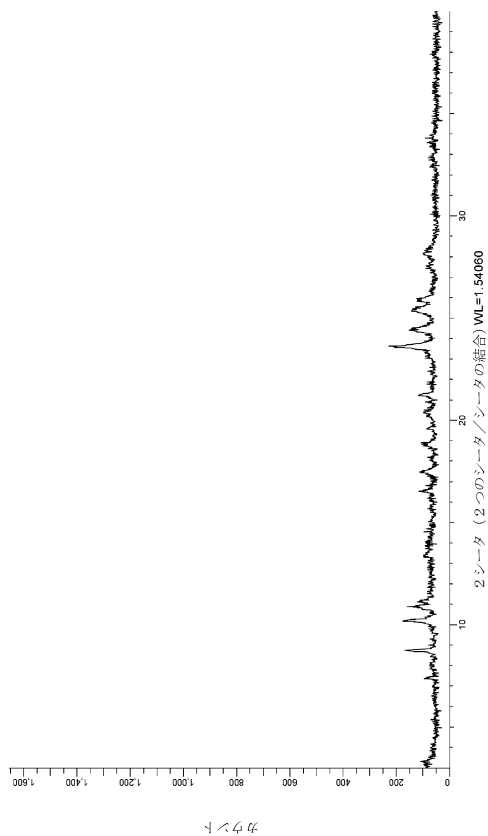
【図 4 C】



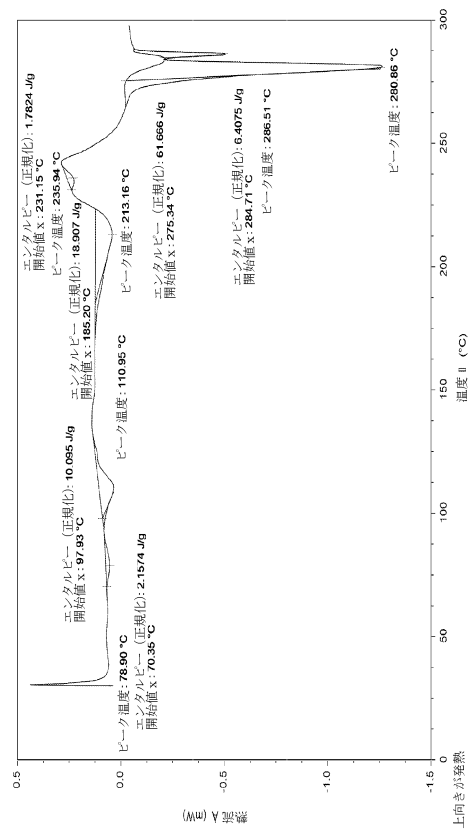
10

20

【図 5 A】



【図 5 B】

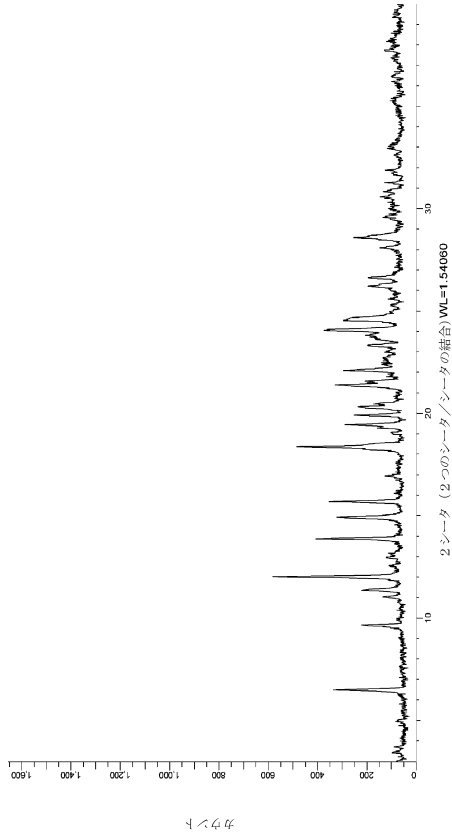


30

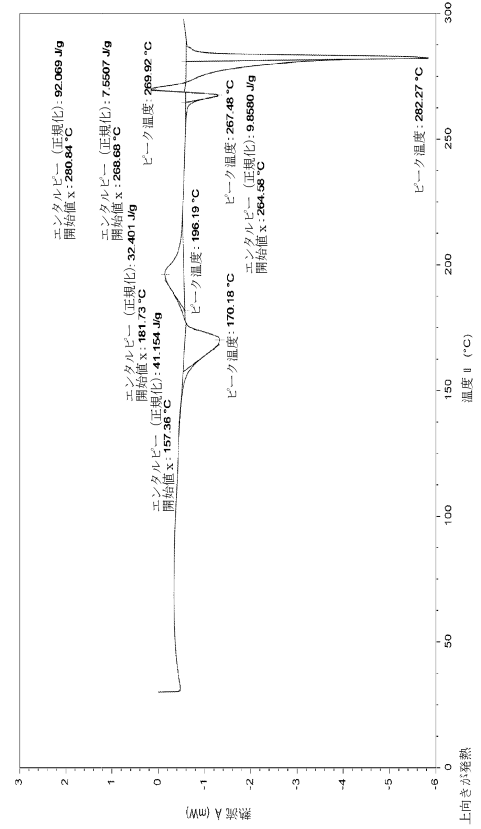
40

50

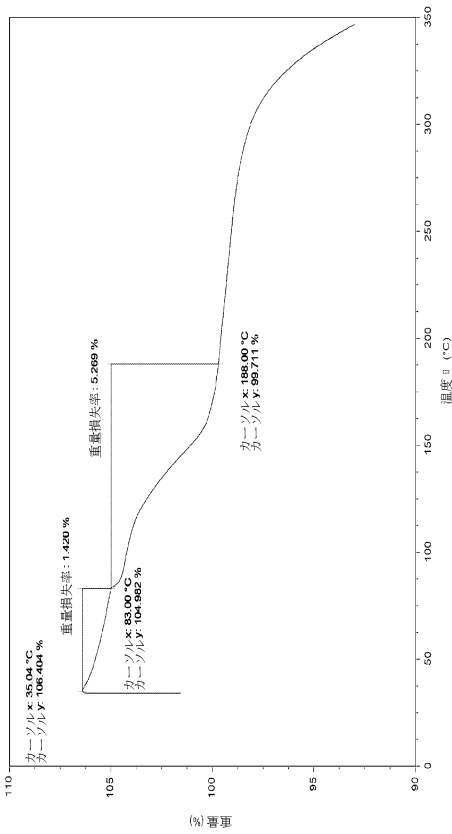
【図 6 A】



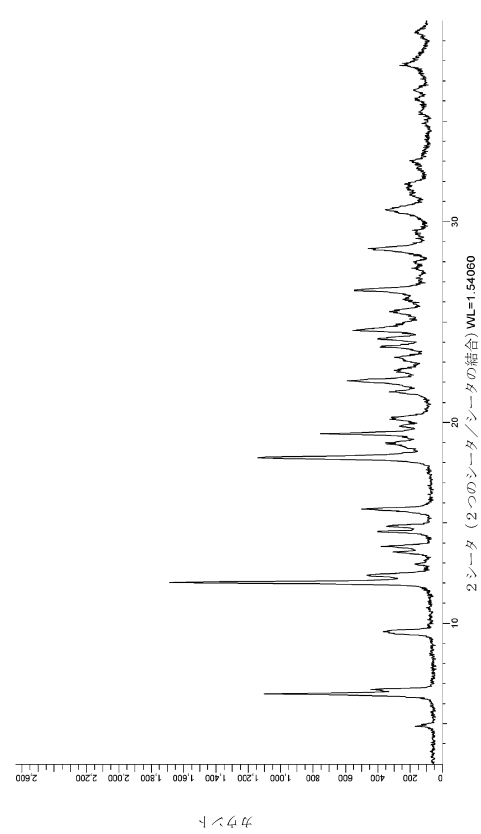
【図 6 B】



【図 6 C】



【図 7 A】



10

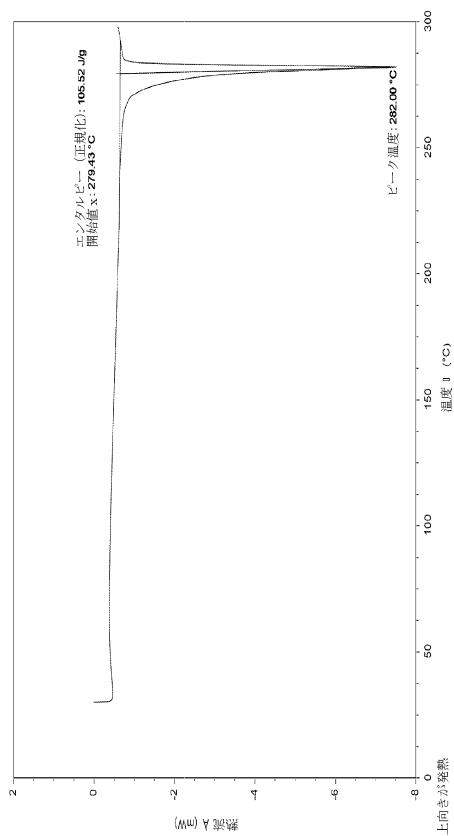
20

30

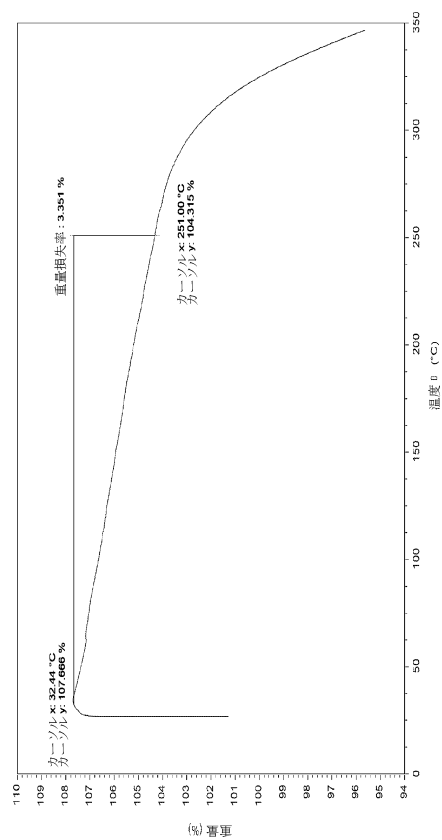
40

50

【図 7 B】



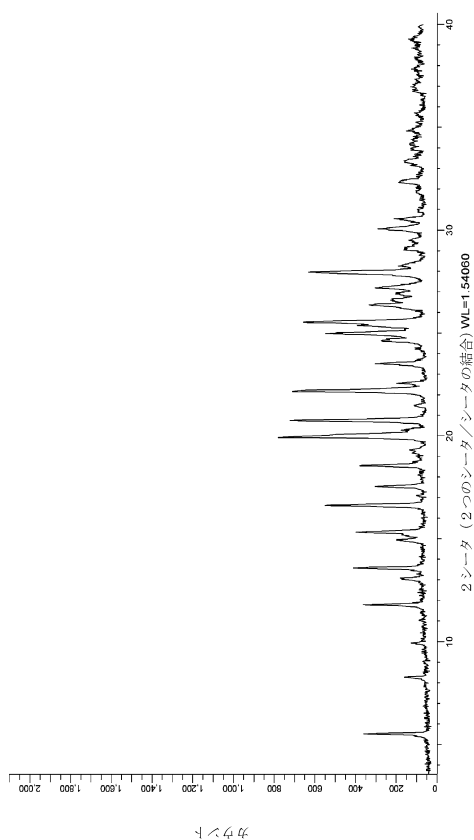
【図 7 C】



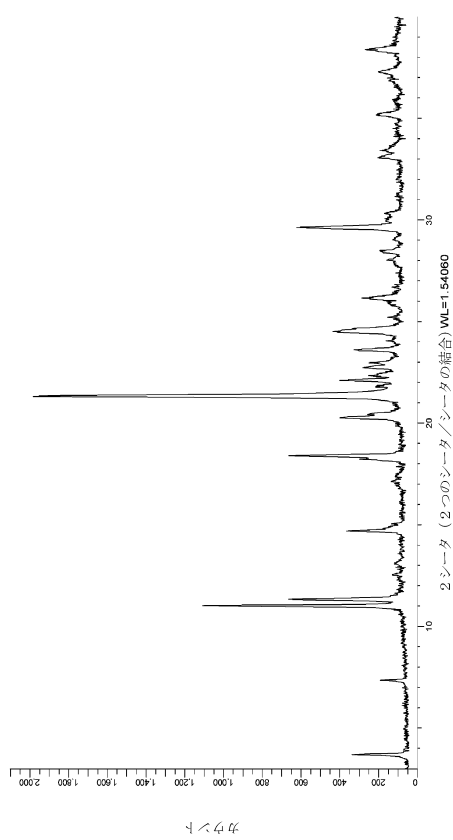
10

20

【図 8】



【図 9 A】

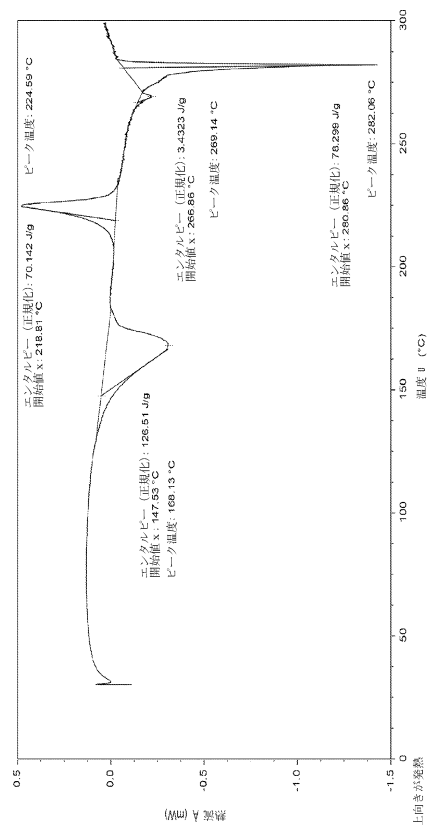


30

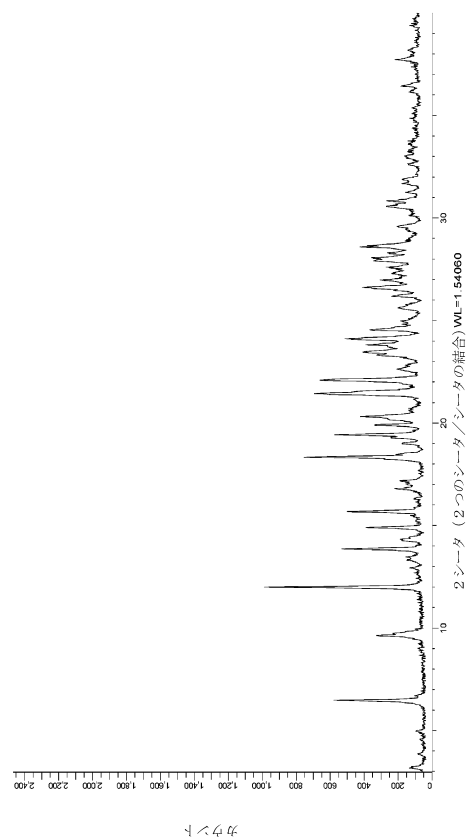
40

50

【図 9 B】



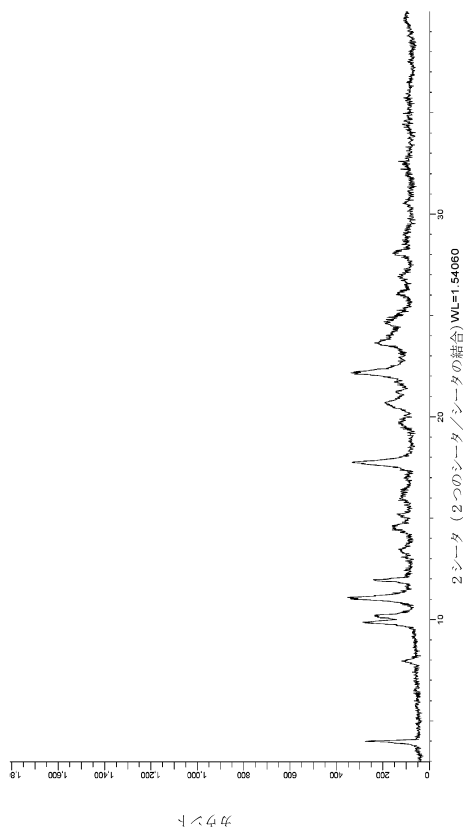
【図 10】



10

20

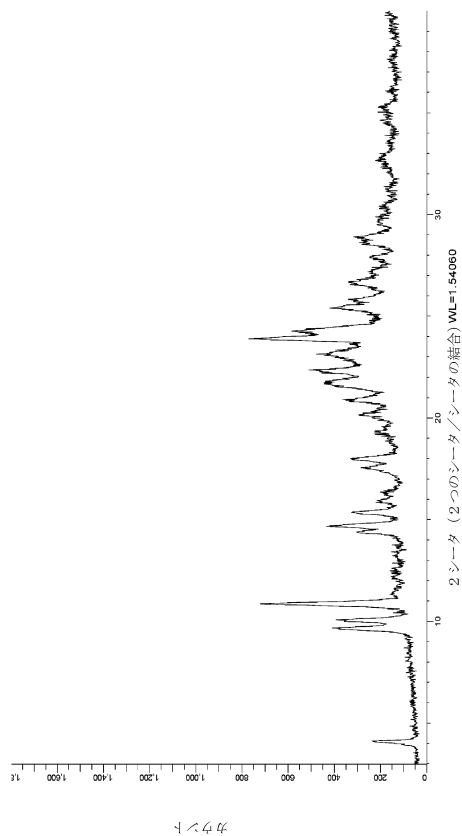
【図 11】



30

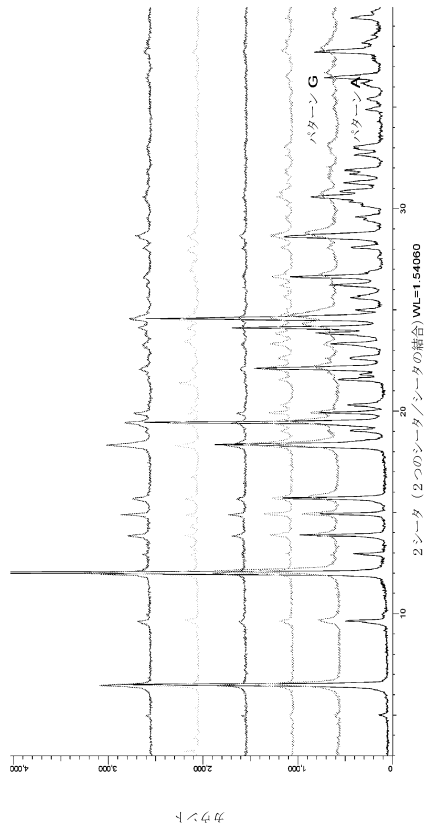
40

【図 12】

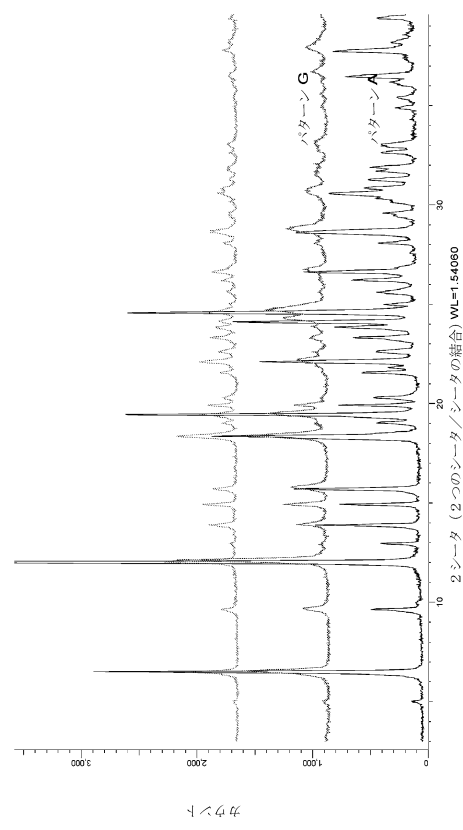


50

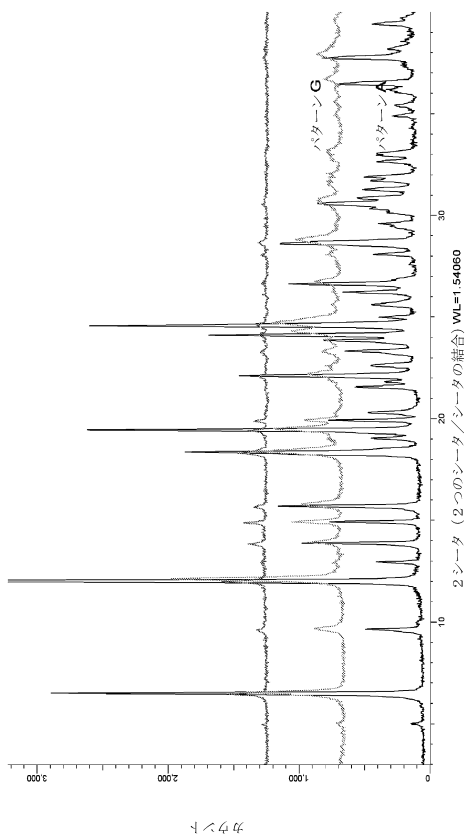
【図 1 3】



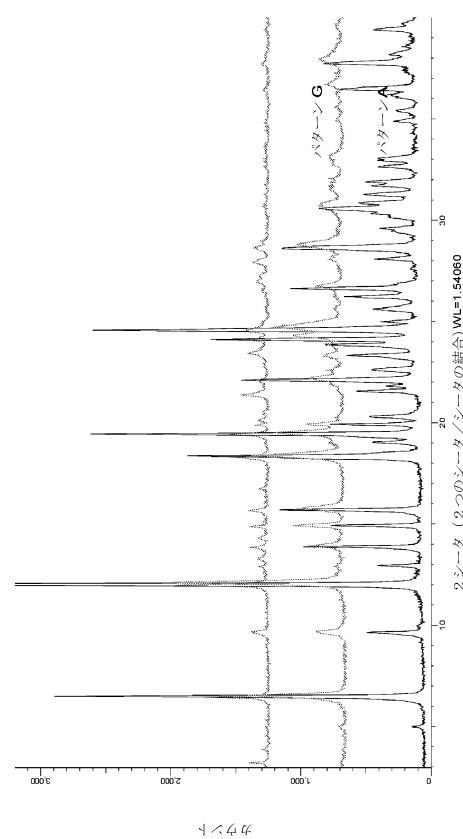
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



10

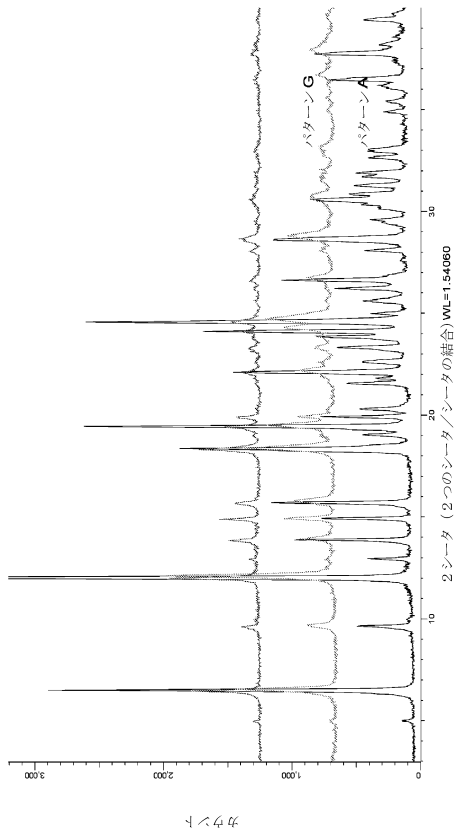
20

30

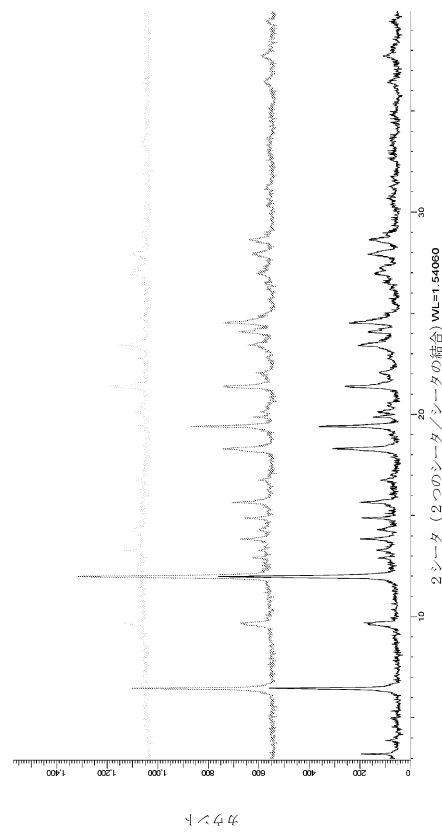
40

50

【図 17】



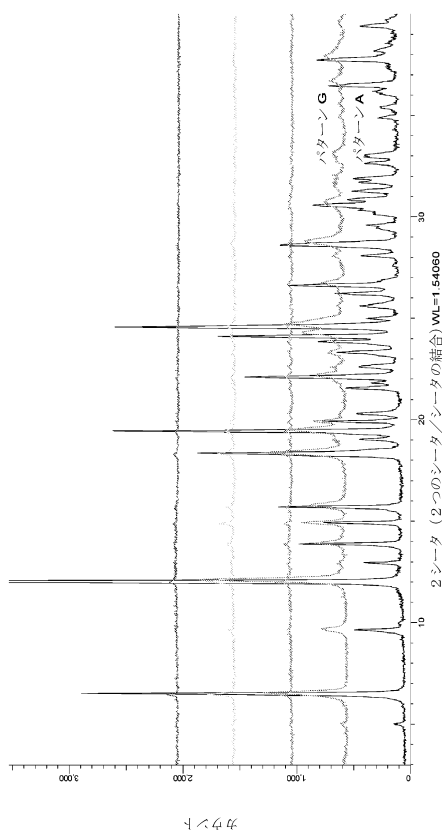
【図 18】



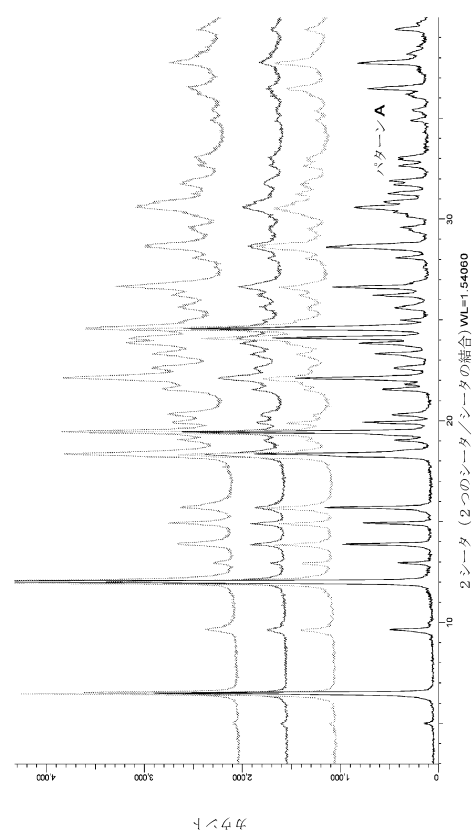
10

20

【図 19】



【図 20】

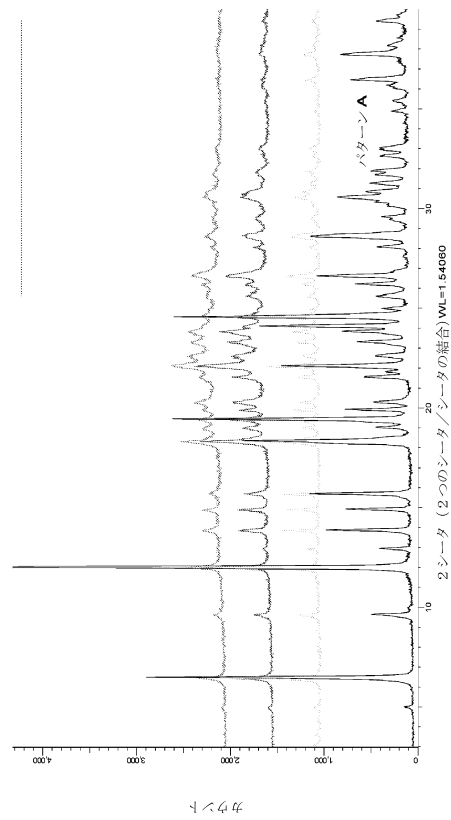


30

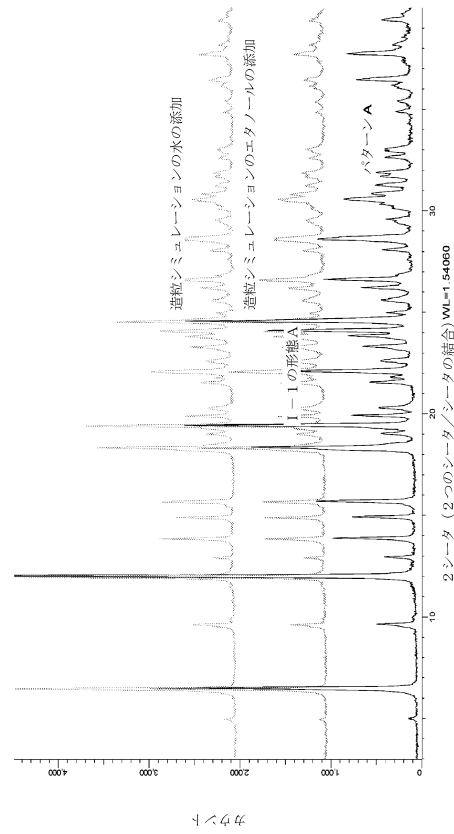
40

50

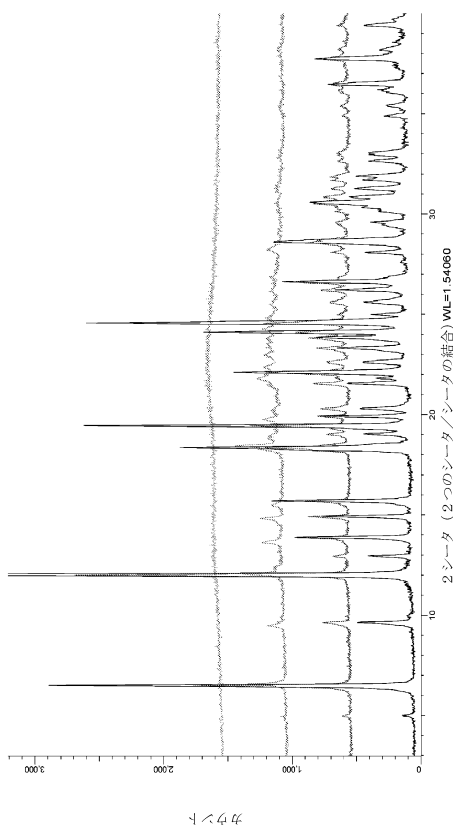
【図 2 1】



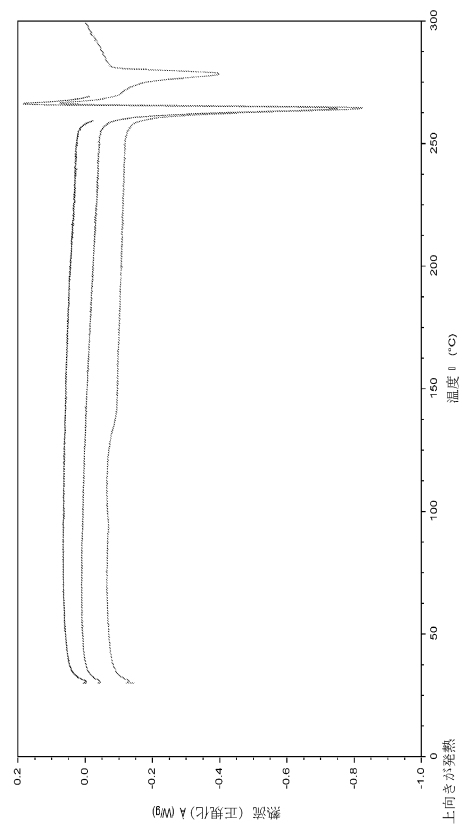
【図 2 2】



【図 2 3】



【図 2 4】



10

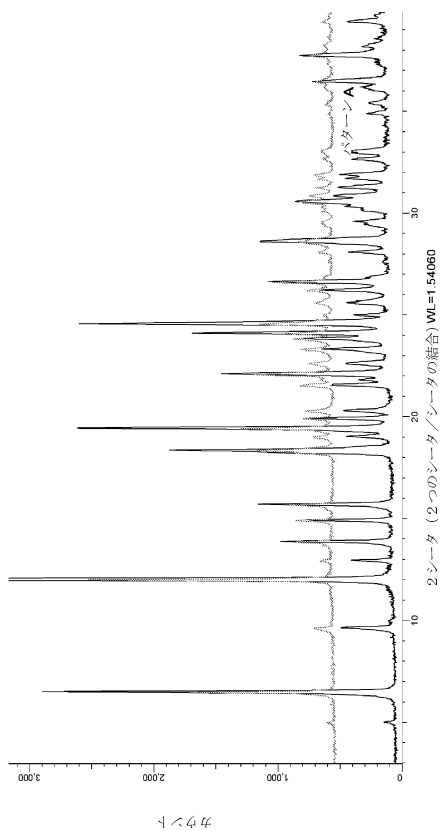
20

30

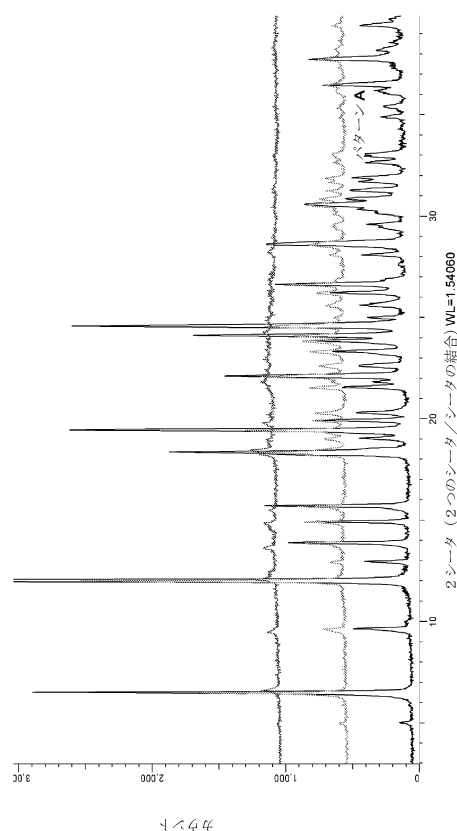
40

50

【図 2 5】



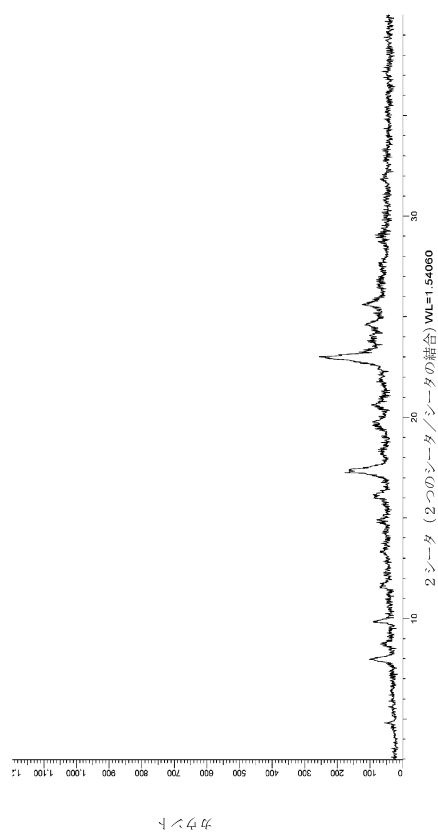
【図 2 6】



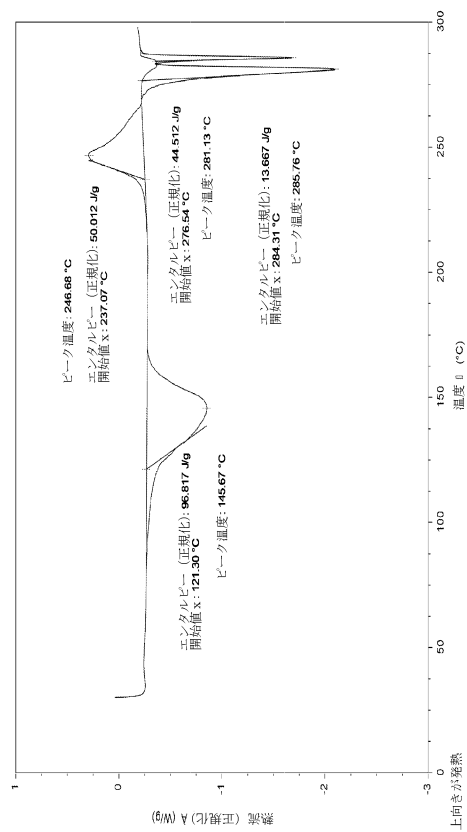
10

20

【図 2 7 A】



【図 2 7 B】

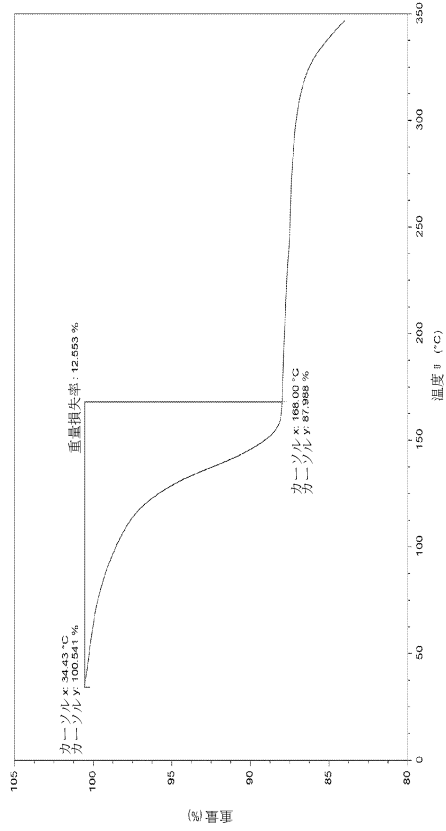


30

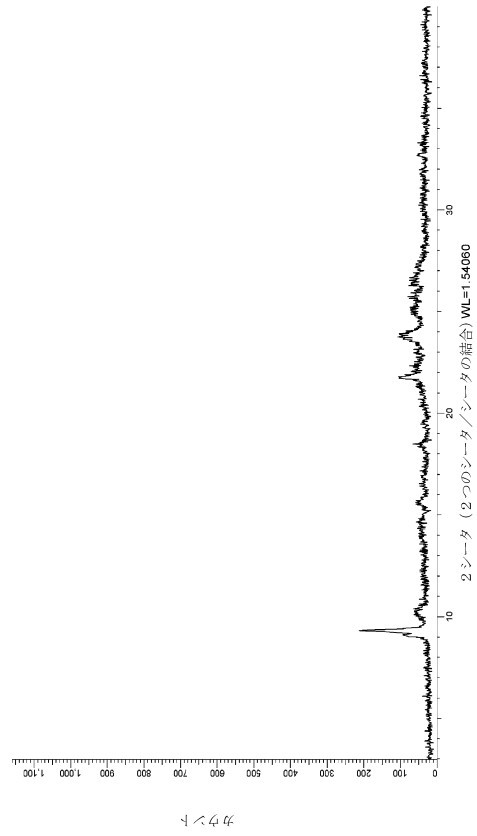
40

50

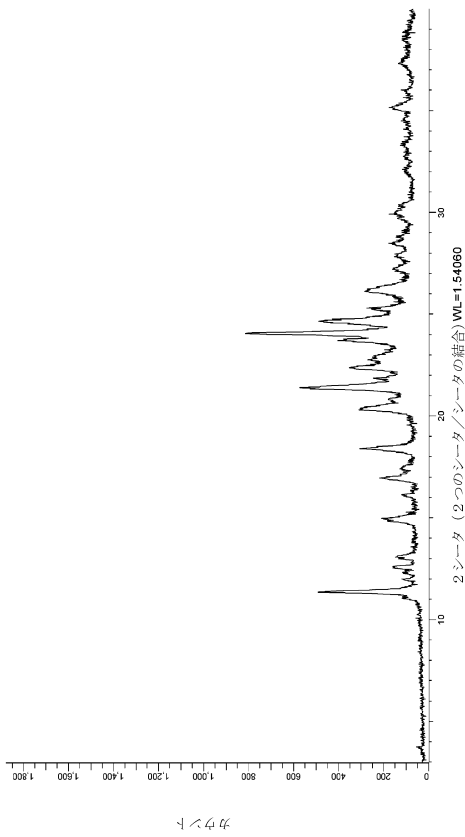
【図 27 C】



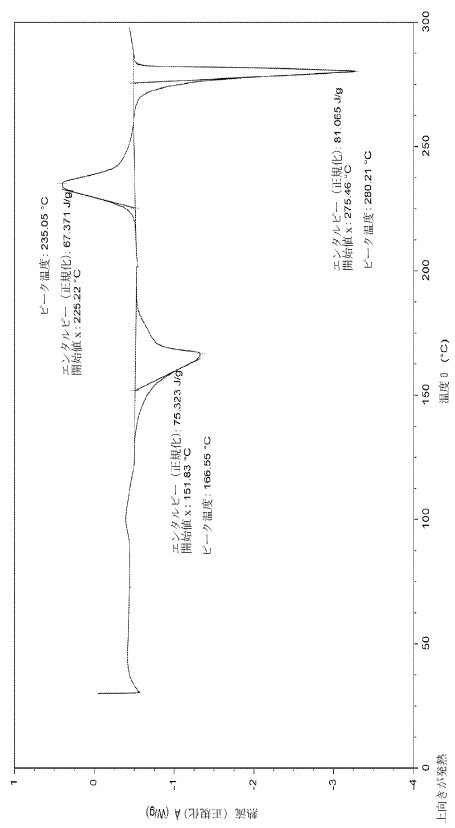
【図 28】



【図 29 A】



【図 29 B】



10

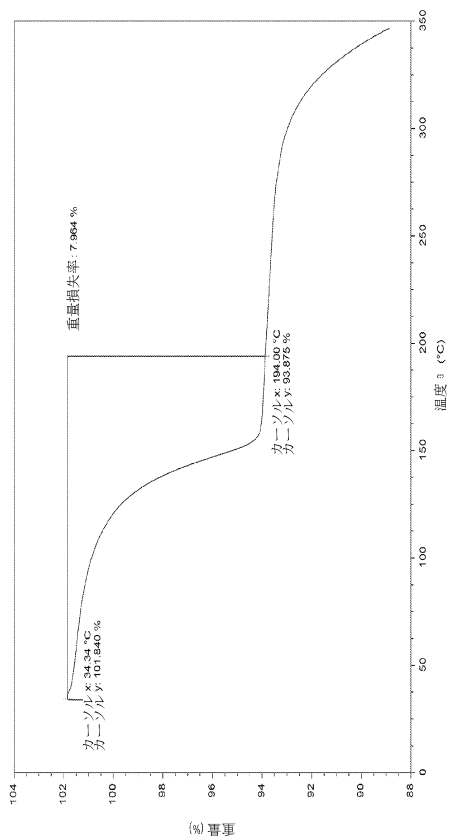
20

30

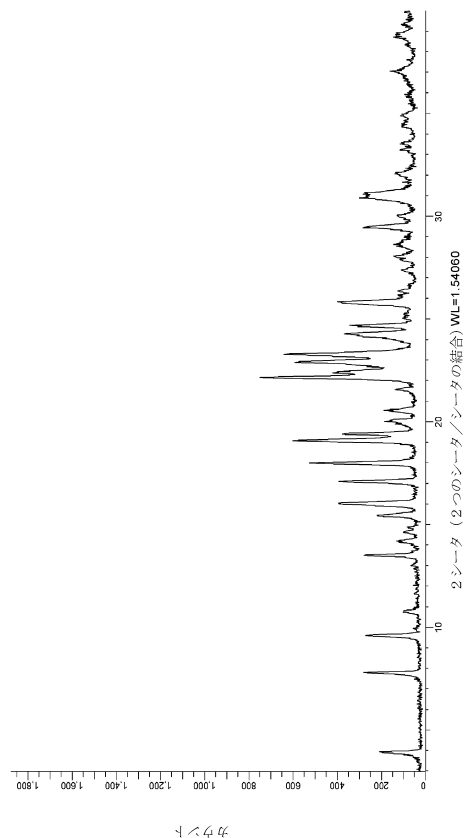
40

50

【図 29 C】



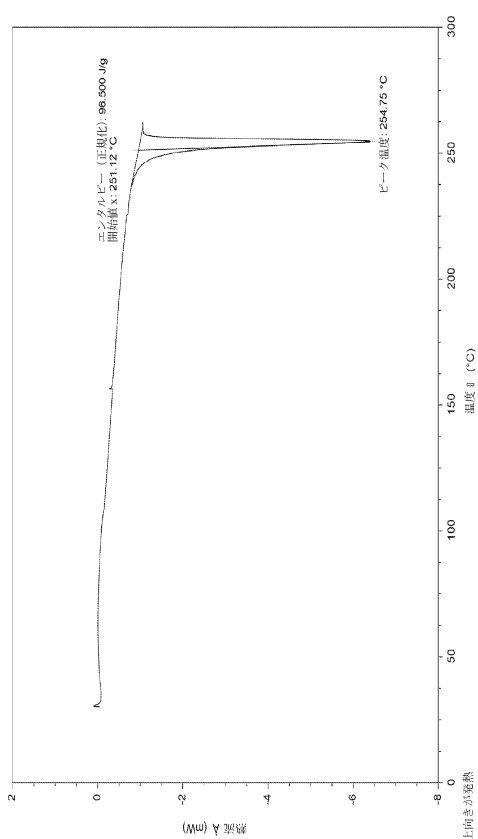
【図 30 A】



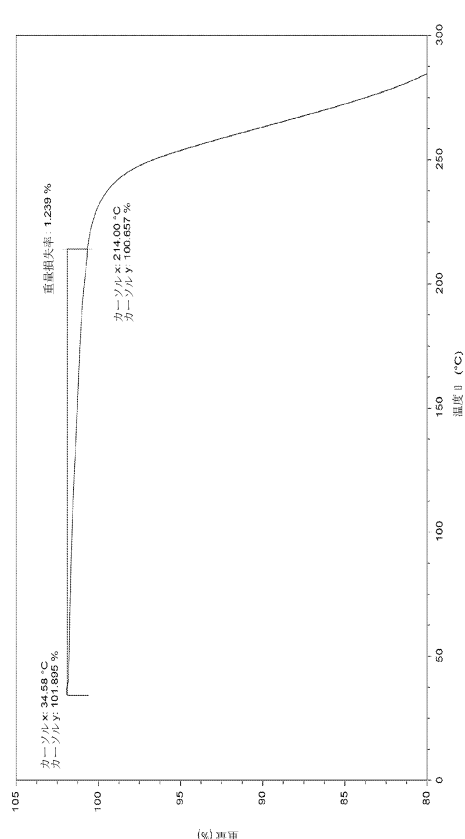
10

20

【図 30 B】



【図 30 C】

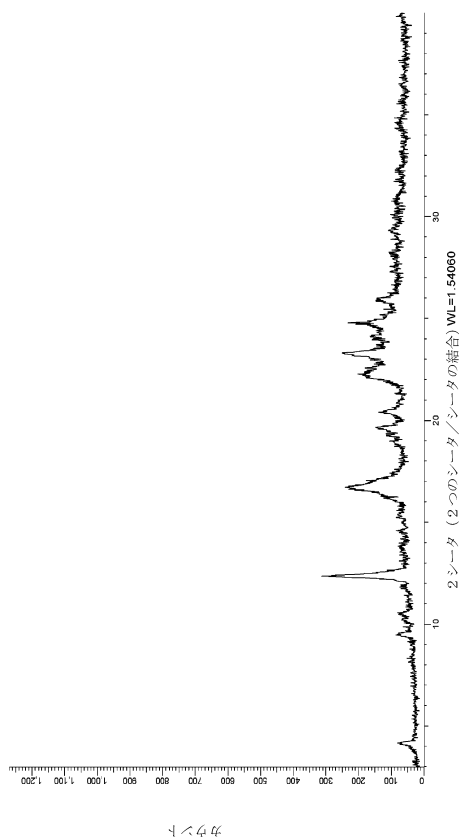


30

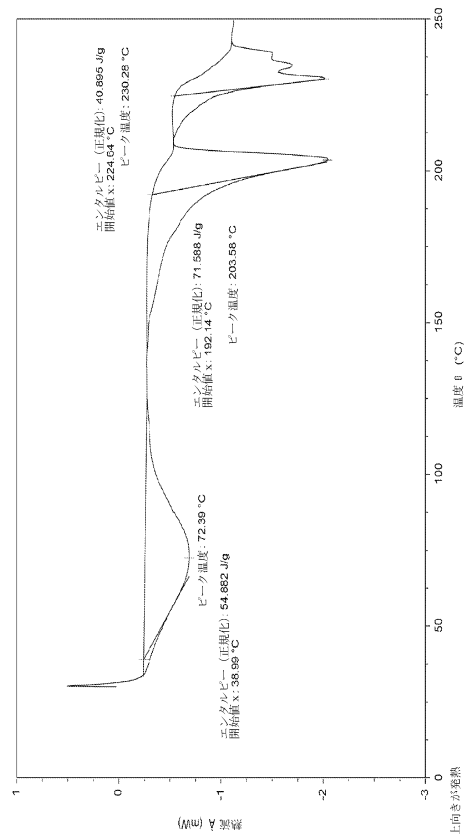
40

50

【図 3 1 A】



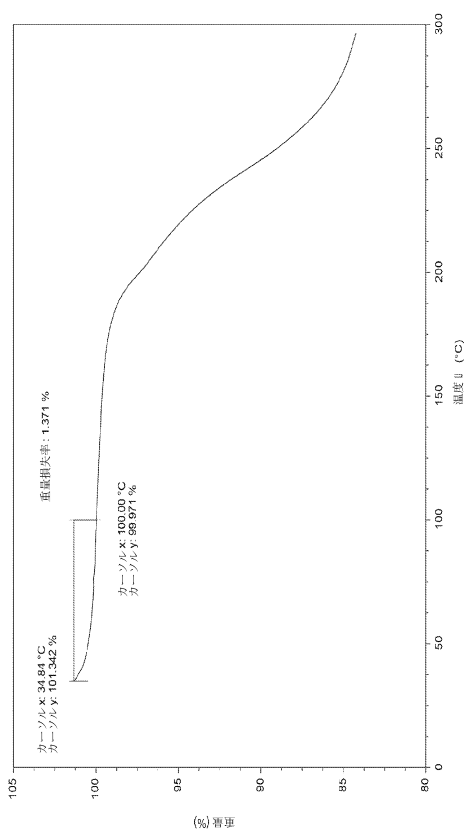
【図 3 1 B】



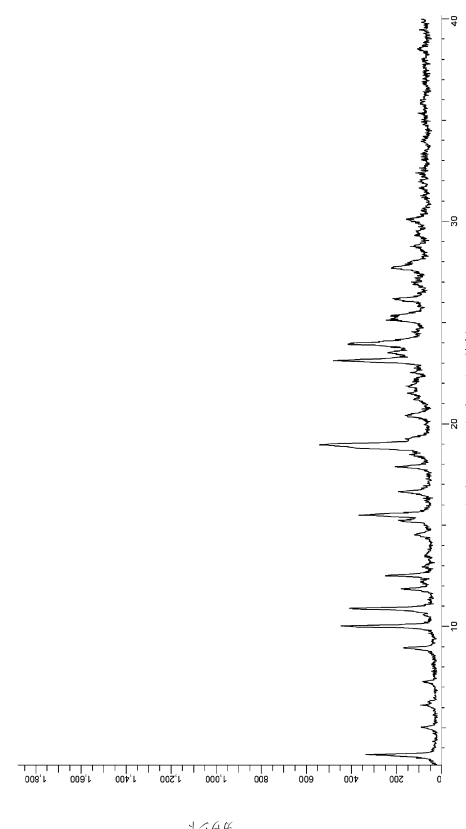
10

20

【図 3 1 C】



【図 3 2 A】

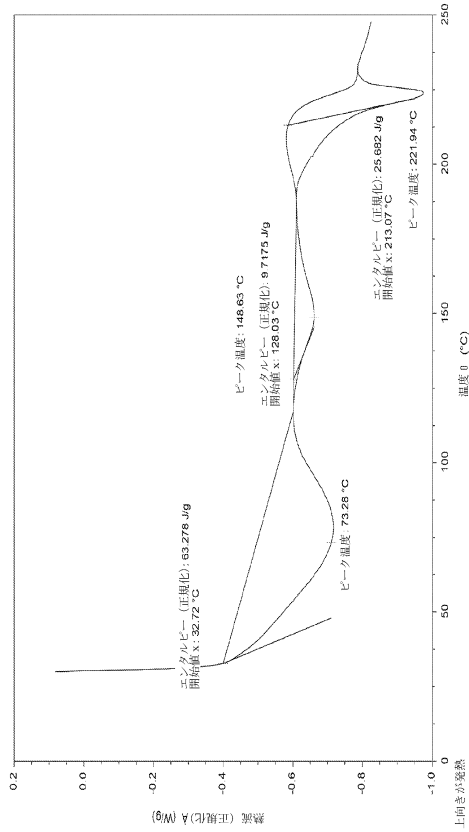


30

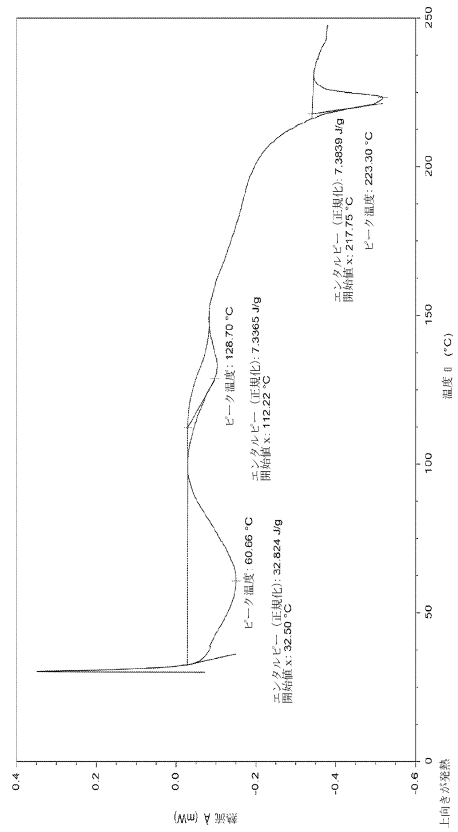
40

50

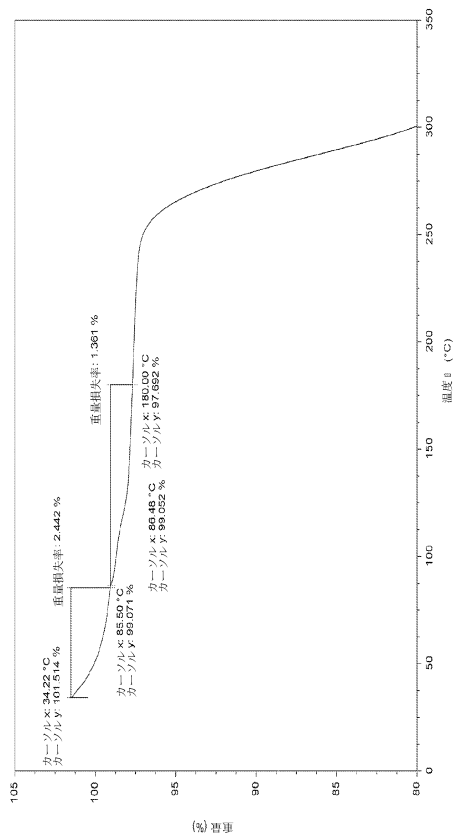
【図 3 2 B】



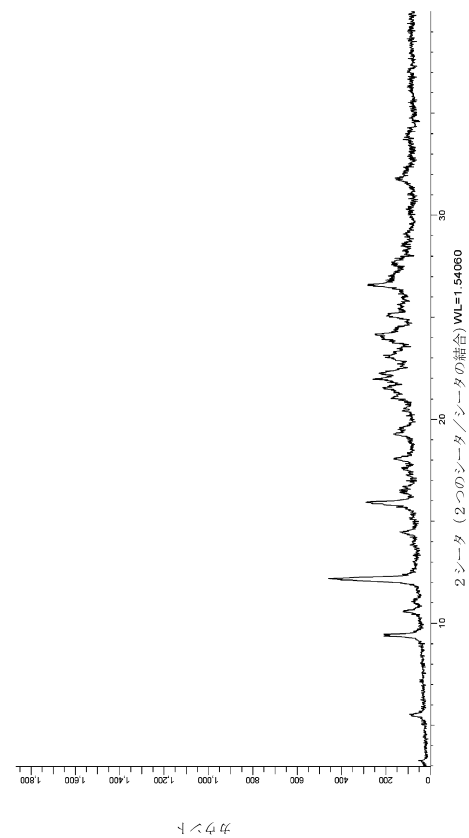
【図 3 2 C】



【図 3 2 D】



【図 3 3】



10

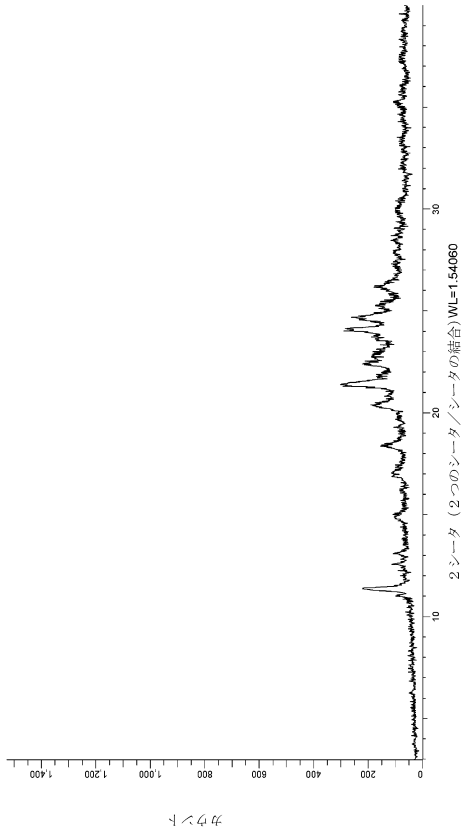
20

30

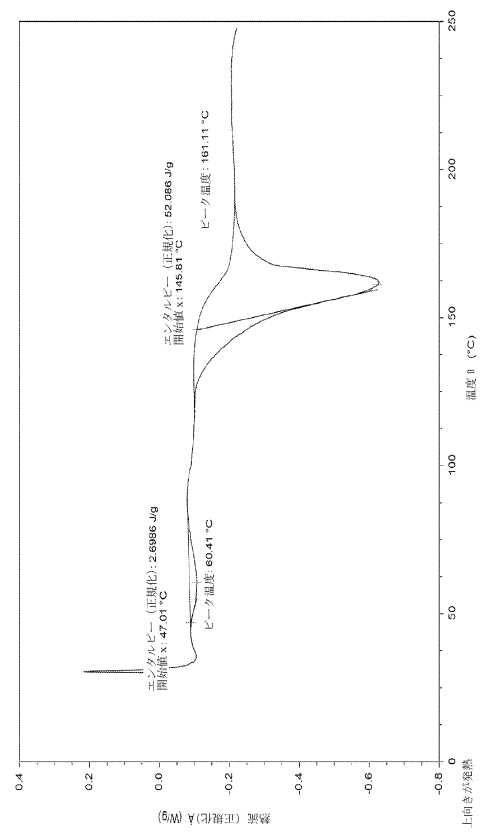
40

50

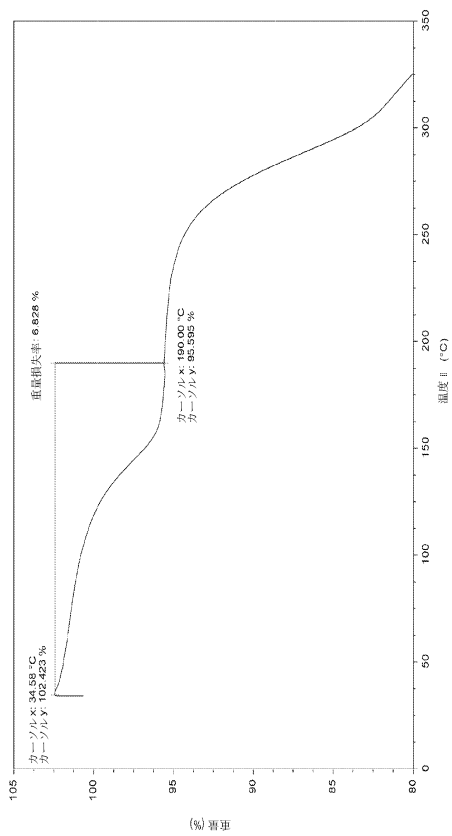
【図 3 4 A】



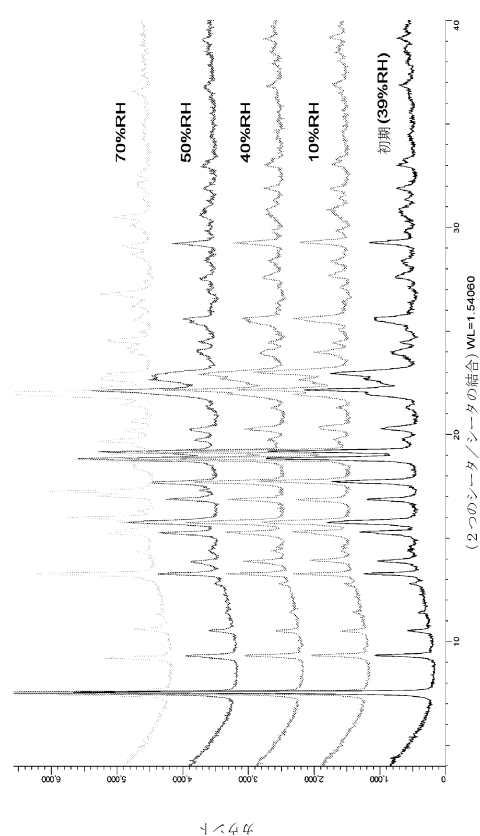
【図 3 4 B】



【図 3 4 C】



【図 3 5 A】



10

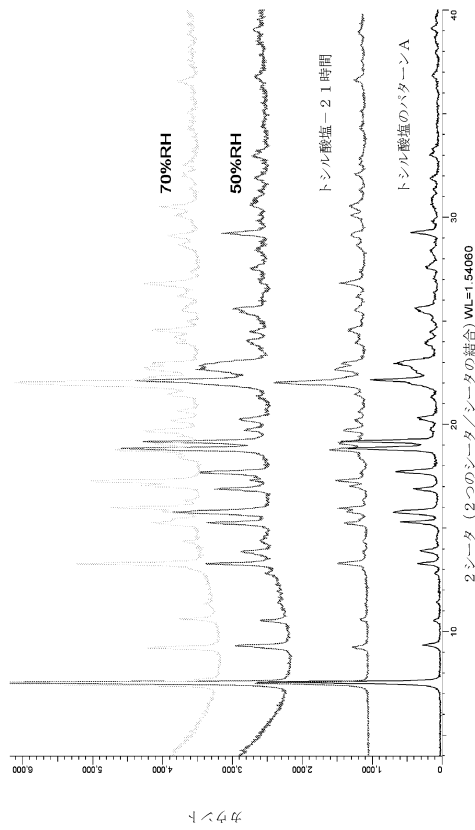
20

30

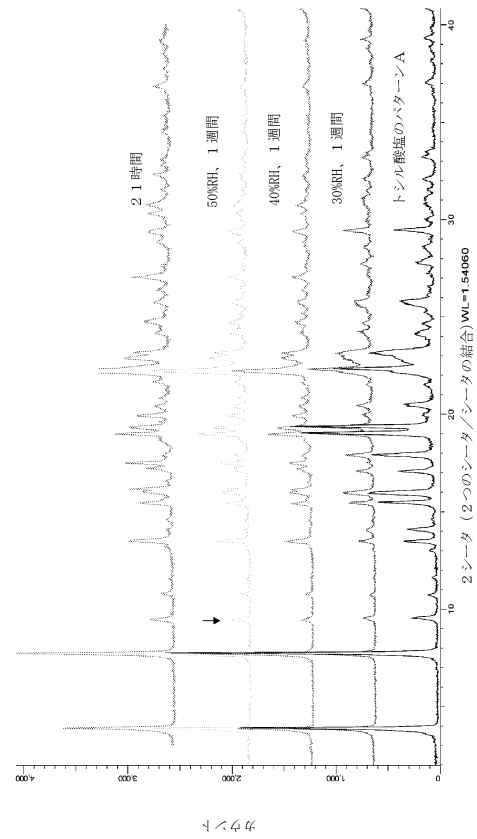
40

50

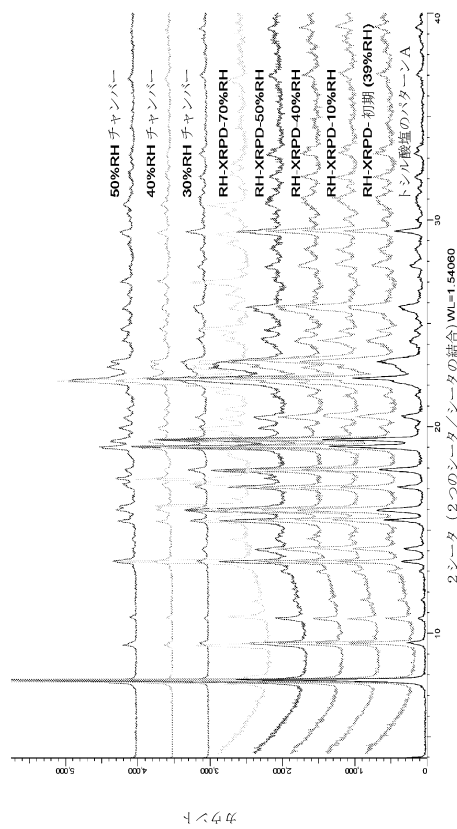
【図 3 5 B】



【図 3 5 C】



【図 3 5 D】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 22/79221
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/7024, A61K 31/704, A61K 39/39, A61K 45/06 (2023.01) ADD. A61P 35/00, C07H 15/18 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/7024, A61K 31/704, A61K 39/39, A61K 45/06 ADD. A61P 35/00, C07H 15/18 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	US 2017/0226132 A1 (Genentech, Inc) 10 August 2017 (10.08.2017) entire document especially para [0085]	1-30, 34-35, 38-43, 47-48 and 51-53
A	WO 2020/173935 A1 (Boehringer Ingelheim International GmbH) 03 September 2020 (03.09.2020) entire document especially page 1, compound of formula I	1-30, 34-35, 38-43, 47-48 and 51-53
A	US 2018/0169072 A1 (Morriello et al.) 21 Jun 2018 (21.06.2018) entire document especially para [0011]	1-30, 34-35, 38-43, 47-48 and 51-53
P/X	WO 2021/222556 A1 (Relay Therapeutics, Inc., D.E. Shaw Research, LLC) 04 November 2021 (04.11.2021) entire document	1-30, 34-35, 38-43, 47-48 and 51-53
☐ 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 05 January 2023		Date of mailing of the international search report FEB 14 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1460, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/79221

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed.

b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/79221

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.: 31-33, 36-37, 44-46, 49-50
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

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.:

20

30

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.

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 45/00

,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,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI
,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者 レスカーボー, アンドレ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9,
2 エヌディー フロア

(72)発明者 ボエツィオ, アレッサンドロ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9,
2 エヌディー フロア

(72)発明者 シン, スレンドラ ピー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9,
2 エヌディー フロア

(72)発明者 チェ, チンリン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9

(72)発明者 ジャン, シーイー

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 9 0

(72)発明者 ヘ, ホンヤン

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 9 0

(72)発明者 ジョウ, チウシャン

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 9 0

(72)発明者 ジョウ, ジャジャ

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 9 0

(72)発明者 リン, ユアン

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 9 0

(72)発明者 グ, ウエイ

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 9 0

(72)発明者 ル, ミン

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 9 0

(72)発明者 ジョウ, ユンフェイ

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 9 0

(72)発明者 ゴン, シージャン

中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン

ロード 90
(72)発明者 チェン, ジャフイ
中華人民共和国 200131 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 90
(72)発明者 ワン, シャオホン
中華人民共和国 200131 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 90
(72)発明者 イン, チャンボ
中華人民共和国 200131 シャンハイ, ワイガオチャオ フリー トレード ゾーン, デリン
ロード 90
F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 ZB072 ZB261 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 GA14 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20
ZC75