

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6283663号  
(P6283663)

(45) 発行日 平成30年2月21日(2018.2.21)

(24) 登録日 平成30年2月2日(2018.2.2)

(51) Int. Cl.	F I	
<b>C O 7 D 239/70 (2006.01)</b>	C O 7 D 239/70	C S P
<b>A 6 1 K 31/517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517	
<b>A 6 1 K 47/04 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/04	
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	

請求項の数 40 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-512908 (P2015-512908)
(86) (22) 出願日	平成25年5月17日 (2013.5.17)
(65) 公表番号	特表2015-517533 (P2015-517533A)
(43) 公表日	平成27年6月22日 (2015.6.22)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/041728
(87) 国際公開番号	W02013/173811
(87) 国際公開日	平成25年11月21日 (2013.11.21)
審査請求日	平成28年5月17日 (2016.5.17)
(31) 優先権主張番号	61/648, 536
(32) 優先日	平成24年5月17日 (2012.5.17)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	509012625 ジェネンテック, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	チャクラバルティー, パロマ アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80-4990, サウス サンフランシ スコ, ディーエヌエー ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 AKTを阻害するピリミジニルシクロペンタン化合物の非晶質形態、組成物およびその方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

【請求項2】

単離された、請求項1の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

10

【請求項3】

124 - 130 の範囲の開始 Tg を含む、請求項1または請求項2の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

【請求項4】

前記開始 Tg は少なくとも12週間安定である、請求項3の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル)

20

- 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

【請求項 5】

3.5 ~ 4.0%の含水量を含む、請求項 1 または請求項 2 の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

【請求項 6】

水をさらに含み、前記含水量が、少なくとも 12 週間、3.5 ~ 4.5%の間にとどまる、請求項 1 または請求項 2 の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

10

【請求項 7】

X線粉末回折スペクトルが回折ピークを欠いている、請求項 1 または請求項 2 の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

【請求項 8】

X線粉末回折スペクトルが、7.1にて生じる 2 - (+/- 0.2)における回折ピークを欠いている、請求項 1 または請求項 2 の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

20

【請求項 9】

X線粉末回折スペクトルが、7.1、8.4、8.8、10.5、12.7、13.7、13.9、17.4、21.1および22.3にて生じる 2 - (+/- 0.2)における一つまたは複数の回折ピークを欠いている、請求項 1 または請求項 2 の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

30

【請求項 10】

示差走査熱量測定 (DSC) スペクトルにおいてガラス転移を示し、該ガラス転移は、第 2 の加熱サイクルにおいて明らかである、請求項 1 または請求項 2 の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

【請求項 11】

前記ガラス転移発生温度は 114 である、請求項 10 の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

40

【請求項 12】

調節された示差走査熱量測定 (DSC) スペクトルにおいてガラス転移を示す、請求項 1 または請求項 2 の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

【請求項 13】

50

非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む医薬品製剤。

【請求項 14】

沈殿したシリカ、ヒュームドシリカまたは非晶質シリカをさらに含む、請求項 13 の製剤。

【請求項 15】

微晶質セルロースをさらに含む、請求項 14 の製剤。

【請求項 16】

BHA、BHT または没食子酸プロピルから選択される抗酸化剤をさらに含む、請求項 15 の製剤。

【請求項 17】

ポリビニルピロリドンを含み、請求項 16 の製剤。

【請求項 18】

100 ~ 400 mg の非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む、請求項 13 の製剤。

【請求項 19】

製剤が経口送達のための錠剤である、請求項 13 の製剤。

【請求項 20】

ポリビニルピロリドン、ブチル化ヒドロキシルアニソール、クロスカルメロースナトリウム、ヒュームドシリカ、微晶質セルロースおよびステアリン酸をさらに含む、請求項 13 の製剤。

【請求項 21】

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドまたはその溶媒和化合物および溶媒を含む混合物を噴霧乾燥することを含む、非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを製造する方法。

【請求項 22】

前記溶媒は、水またはエタノールである、請求項 21 の方法。

【請求項 23】

前記噴霧乾燥された非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドは、0.01 ~ 2.5% の残留する溶媒を含む、請求項 21 の方法。

【請求項 24】

前記溶媒和化合物はエチルアセテート溶媒和化合物であり、前記溶媒は水であり、前記噴霧乾燥された非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドは、1.0% w/w 未満の水および 0.25% w/w 以下のエチルアセテートを含む、請求項 21 の方法。

【請求項 25】

10

20

30

40

50

前記噴霧乾燥された非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを乾燥することをさらに含む、請求項 21 の方法。

【請求項 26】

前記噴霧乾燥された非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドは、前記乾燥後に 0.5% 未満の溶媒を含む、請求項 25 の方法。

10

【請求項 27】

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドまたはその溶媒和化合物を含む混合物を気体と接触することを含む、非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを製造する方法。

【請求項 28】

気体が窒素および水を含む、請求項 27 の方法。

20

【請求項 29】

非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む経口送達のための錠剤。

【請求項 30】

100mg の (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む、請求項 29 の錠剤。

30

【請求項 31】

400mg の (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む、請求項 29 の錠剤。

【請求項 32】

7.1 において特徴的ピークを含む X 線回折パターンを有する、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドの結晶性形態。

40

【請求項 33】

8.4、8.8、10.5、12.7、13.7、13.9、17.4、21.1 および 22.3 から選択される一つまたは複数の特徴的ピークをさらに含む、請求項 32 に記載の結晶性形態。

【請求項 34】

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド、ならびに脂肪酸 (C<sub>3-20</sub> アルキルまたは C<sub>8-18</sub> アルキル) およびグリ

50

セロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、またはポリエチレングリコールのモノ-エステル、ジエステル、トリエステル、およびこれらの組み合わせから選択される溶媒を含む、液体充填カプセル。

【請求項 35】

前記溶媒は、グリセリルステアラート、天然の脂肪性の、グリセリンとステアリン酸およびパルミチン酸のエステル、アルキルグリコールカプリラート、プロピレングリコールモノカプリラート、PEG-32グリセリルラウレート、PEG-6グリセリルオレアート、PEG-6グリセリルリノレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポロキサマー-188、ポロキサマー-407、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、d-アルファトコフェリルポリエチレングリコールスクシナート、ポリエチレングリコールカプリル酸もしくはカプリン酸グリセリド、ならびにグリセリンまたはプロピレングリコールとカプリル酸もしくはカプリン酸脂肪酸とのエステルから選択される、請求項 34 に記載のカプセル。

10

【請求項 36】

前記溶媒は、プロピレングリコールカプリラート、またはプロピレングリコールモノラウレートである、請求項 34 に記載のカプセル。

【請求項 37】

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド、ならびにカプリオールグリコール、ラウリルグリコール、MEK、MIBK、MTBK、クロロホルム、ジクロロメタン、エチルアセテート、トルエン、クロロベンゼン、エチルベンゼン、THF、2-メチルTHF、1,2-ジクロロエタン、オルト-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、アニソール、メチルアセテート、クメン、テトラリン、プロピルアセテート、イソプロピルアセテート、ジイソブチルケトン、イソブチルアセテート、t-ブチルアセテート、アミルアセテート、グリセロールトリアセテート、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、2,2-ジメトキシプロパン、エチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、水およびその混合物からなる群から選択される溶媒を含む、結晶性組成物。

20

【請求項 38】

前記(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライドに溶媒和される前記溶媒をさらに含む、請求項 37 の組成物。

30

【請求項 39】

前記溶媒で 1:1 のモル比で溶媒和された前記(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライドをさらに含む、請求項 38 の組成物。

40

【請求項 40】

0.1%~2.0%の範囲のw/w%(溶媒:化合物)で溶媒和された前記(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライドをさらに含む、請求項 38 の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の優先権

50

この出願は、2012年5月17日に提出された米国仮出願第61/648536号に対する優先権を主張する。この仮出願の全ての内容は、本明細書により参照によって本明細書に援用される。

癌などの疾患に対する治療活性をもつピリミジニルシクロペンタン化合物の形態および製剤および前述のものを作製するための方法が、本明細書において開示される。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼB/Akt酵素は、一定のヒト腫瘍において過剰発現されるセリン/スレオニンキナーゼのグループである。国際特許出願公開番号WO 2008/006040および米国特許第8,063,050号は、化合物(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン(GDC-0068)を含むAKTの多数の阻害剤について考察し、これは、種々の癌の治療について臨床試験で調査されている。米国特許第8,063,050の実施例14において単離されたGDC-0068の遊離塩基およびジヒドロクロリド塩の形態は、吸湿性であり、および固体剤形に創り出すことが困難である。必要とされるものは、改善された薬学的特性を有するGDC-0068およびその塩の形態および製剤である。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0003】

【特許文献1】国際公開第2008/006040号

【特許文献2】米国特許第8,063,050号明細書

【発明の概要】

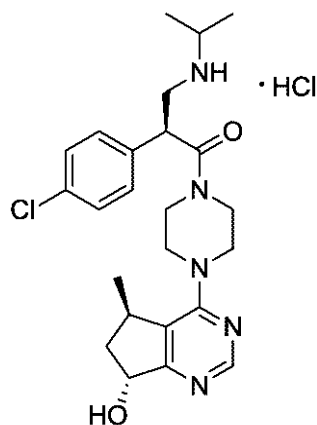
【課題を解決するための手段】

【0004】

一つの側面は、非晶質(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド(式Iの化合物)、医薬組成物、製剤およびその製造の方法を含む。

30

【化1】



40

I

【0005】

もう一つの側面は、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1

50

- オンモノハイドロクロライドの中間相形態、医薬組成物、製剤およびその製造の方法を含む。

【0006】

もう一つの側面は、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドのコンディス結晶形態、医薬組成物、製剤およびその製造の方法を含む。

【0007】

もう一つの側面は、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド結晶形態、医薬組成物、製剤およびその製造の方法を含む。

【0008】

もう一つの側面は、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) - プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドおよび溶媒を含む組成物、医薬組成物、製剤およびその製造の方法を含む。一定の態様において、組成物は、固体の組成物である。

【0009】

もう一つの側面は、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドの溶媒和物を含む組成物、医薬組成物、製剤およびその製造の方法を含む。

【0010】

もう一つの側面は、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドまたはその溶媒和化合物および溶媒を含む混合物を噴霧乾燥することを含む、非晶質(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを製造する方法を含む。

【0011】

もう一つの側面は、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドまたはその溶媒和化合物を含む混合物を気体、たとえば窒素および水と接触することを含む、非晶質(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを製造する方法を含む。

【0012】

もう一つの側面は、非晶質(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む経口送達のための錠剤を含む。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

10

20

30

40

50

非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド。

(項目 2)

非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む医薬品製剤。

(項目 3)

沈殿したシリカ、ヒュームドシリカまたは非晶質シリカをさらに含む、項目 2 の製剤。

(項目 4)

微晶質セルロースをさらに含む、項目 3 の製剤。

(項目 5)

BHA、BHT または没食子酸プロピルから選択される抗酸化剤をさらに含む、項目 5 の製剤。

(項目 6)

ポリビニルピロリドンをさらに含む、項目 5 の製剤。

(項目 7)

100 ~ 400 mg の (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンを含む、項目 2 の製剤。

(項目 8)

製剤が経口送達のための錠剤である、項目 2 の製剤。

(項目 9)

ポリビニルピロリドン、ブチル化ヒドロキシルアニソール、クロスカルメロースナトリウム、ヒュームドシリカ、微晶質セルロースおよびステアリン酸をさらに含む、項目 2 の製剤。

(項目 10)

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドまたはその溶媒和化合物および溶媒を含む混合物を噴霧乾燥することを含む、非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを製造する方法。

(項目 11)

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドまたはその溶媒和化合物を含む混合物を気体と接触することを含む、非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを製造する方法。

(項目 12)

気体が窒素および水を含む、項目 11 の方法。

(項目 13)

10

20

30

40

50

非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む経口送達のための錠剤。

(項目 14)

100mg の (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む、項目 13 の錠剤。

(項目 15)

400mg の (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む、項目 13 の錠剤。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図 1 A】式 I の化合物の非晶質形態の物理的な特性付けを示し、非晶質材料の典型である拡散された八口の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 1 B】式 I の化合物の非晶質形態の物理的な特性付けを示し、分極した鏡検イメージを示す。複屈折は、観察されなかった。

【図 2】150 まで重量減少を示す (溶媒の存在のため: 水およびエタノール) 式 I の非晶質化合物の熱重量分析 (TGA) プロフィールを示す。

【図 3】式 I の非晶質化合物の示差走査熱量測定 (DSC) プロフィールを示し、ガラス転移は、最初の加熱サイクルにおける溶媒除去後の第 2 の加熱サイクルにおいて明らかである。試料のためのガラス転移発生温度は、114 である。

【図 4】式 I の非晶質化合物の FT - ラマンスペクトルを示す。

【図 5】実施例 1 の生成物の XRPD パターンを示し、回析ピークおよび非晶質八口の両方を XRPD によって示すことを示す

【図 6】実施例 1 の生成物の偏光顕微鏡法イメージを示し、複屈折が観察される。

【図 7】実施例 1 の生成物の水収着解析を示し、25 にて 0 ~ 90 % RH (~ 75 % RH における潮解位置) の連続水収着プロフィールである。

【図 8】実施例 1 の生成物の FT - ラマンスペクトルを示し、式 I の化合物の非晶質形態と重ね合わせた。

【図 9】実施例 1 の生成物の DSC プロフィールを示す。最初の吸熱は、溶媒喪失 (水およびエタノール) を示す。第 2 の、鋭い吸熱は、「ステップ変化」(ベースラインの変化) イベントと重なる。これらの 2 つのイベントを分解するために、温度調整 (80 秒にわたって ± 0.5 ) は使用して、吸熱は (7 ~ 11 J / g の関連するエンタルピー変化で) ガラス転移温度 (開始 ~ 130 ) と重なることが見いだされた。

【図 10】図 9 の第 2 の吸熱の調節された DSC プロフィールを示す。

【図 11】温度の関数として、種々の XRPD パターンを示す。実施例 1 の生成物を加熱すると、構造の喪失を引き起こし (回析ピークは、100 ~ 160 の範囲で消滅し始める)、および固体形態状態が非晶質になる。

【図 12】実施例 1 の生成物の水蒸気 (相対湿度または RH) に対する曝露の関数として種々の XRPD パターを示す。5 - 7 日間の室温での水蒸気に対する曝露により (異なる塩溶液を使用することによって生成される異なる RH / 相対湿度条件)、出発材料は、増加する RH の関数として回析ピークの強度の喪失によって示唆されるとおり、結晶化度を喪失する。減圧下で 4 時間 60 % の RH に曝露した試料を乾燥させると (一番上の XRPD パターン)、結晶化度は、再び現れない。

【図 13】12 週間 ICH 指針下で貯蔵した式 I の化合物 (本明細書において記述した方法に従って調製した) の非晶質形態の顆粒と比較した、実施例 1 の生成物の代表的な X R

10

20

30

40

50

P Dパターンを示す(底部)。結晶性領域からの回析ピークは、本明細書において記述した製剤における式Iの非晶質形態の顆粒のX R P Dパターンに存在しない。

【図14】本明細書において記述したように調製した式Iの非晶質化合物を含む製剤のD S Cプロフィールを示す。プロフィールは、製剤について12週の貯蔵にわたって124 - 130 (開始)の一定のT<sub>g</sub>を示す。顆粒の含水量は、3.5 ~ 4.5%の間にとどまる(T<sub>0</sub>含水量 = 3.5 ~ 4%)。

【図15】式Iの化合物の2つの溶媒和物のX R P Dプロフィールを示す(グリセリルカプリラート上部、グリセリルラウレート底部)。

【図16】式Iの化合物のグリセリルカプリラート(C a p r y o l 90(商標)溶媒和化合物)の可変温度X R P Dパターンを示す。

【図17】式Iの化合物のグリセリルラウレート(L a u r y l g l y c o l 90(商標)溶媒和化合物)可変温度X R P Dパターンを示す。

【図18】25 での式Iの化合物のグリセリルカプリラートの水収着解析を示す。

【図19】25 での式Iの化合物のグリセリルラウレート溶媒和化合物の水収着解析を示す。

【図20】M T B Eまたは溶媒(たとえば、クロロホルム)とM T B Eの混合物から溶媒和化合物を沈殿させることによって形成される式Iの化合物のメチル t e r t - ブチルエーテル(M T B E)溶媒和化合物についてのX R P Dプロフィールを示す。

【図21】M E Kまたは溶媒とM E Kの混合物から溶媒和化合物を沈殿させることによって形成される式Iの化合物のメチルエチルケトン(M E K)溶媒和化合物についてのX R P Dプロフィールを示す。

【図22】M I B Kまたは溶媒とM I B Kの混合物から溶媒和化合物を沈殿させることによって形成される式Iの化合物のメチルイソブチルケトン(M I B K)溶媒和化合物についてのX R P Dプロフィールを示す。

【図23】溶媒とトルエンから溶媒和化合物を沈殿させることによって形成される式Iの化合物のトルエン溶媒和化合物についてのX R P Dプロフィールを示す。

【図24】部分的に結晶性の式Iの化合物を含む組成物の直接湿式顆粒化によって調製した式Iの化合物の製粉前および後のバッチのX R P Dを示す。33%の薬物負荷にて、並びに43%の薬物負荷にて部分的に結晶性形態の非晶質形態への変換が、溶液を媒介した沈殿を伴わずに生じる。

【図25】43%の薬物負荷にて部分的に結晶性の式Iの化合物を含む組成物の直接湿式顆粒化によって調製した式Iの化合物の製粉後のバッチについての吸湿等温線を示し、これは化合物の吸湿性が内部乾燥剤としての非晶質/ヒュームドシリカの使用によって最小限になり、および式Iの化合物の溶液を媒介した沈殿から調製された顆粒に匹敵する吸湿挙動であることを示す。

【図26】実施例10の生成物についてのD V Sプログラムを示す。

【図27】実施例10の生成物についてのX R P Dプロフィールを示す。

【図28】実施例10の生成物についてのD S Cプロフィールを示す。

【図29】実施例11の生成物についての単結晶格子の構造を示す。

【図30A】実施例11の生成物についてのX R P Dプロフィールを示す。

【図30B】実施例11の生成物についてのX R P Dプロフィールを示す。

【図31A】実施例12の生成物(式Iの非晶質の噴霧乾燥化合物)についてのX R P Dプロフィールを示す。

【図31B】実施例12の生成物(式Iの非晶質の噴霧乾燥化合物)についてのX R P Dプロフィールを示す。

【図31C】実施例12の生成物(式Iの非晶質の噴霧乾燥化合物)についてのX R P Dプロフィールを示す。

【図32】式Iの化合物のエチルアセテート溶媒和化合物のX R P Dプロフィールを示す。

【図33】種々の乾燥条件下での式Iの化合物のエチルアセテート溶媒和化合物のX R P

10

20

30

40

50

Dプロフィールを示す。プロフィール1は、「半封止した」試料ホルダにおいて解析した溶媒和化合物を示し；プロフィール2は、空気に解放した保持具において解析した溶媒和化合物を示し；プロフィール3は、1時間真空オープンにおいて75℃に加熱後に解析した溶媒和化合物を示し；およびプロフィール4は、5時間真空オープンにおいて75℃にて加熱した溶媒和化合物を示す。

【図34A】式Iの化合物のエチルアセテート溶媒和化合物についての単結晶構造を示す。

【図34B】単結晶の算出したX線回折プロフィールを示す。

【図35】式Iの化合物のエチルベンゼン溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図36】式Iの化合物のオルト-キシレン溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す

10

【図37】式Iの化合物のメタ-キシレン溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図38】式Iの化合物のパラ-キシレン溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図39】式Iの化合物のクメン溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図40】式Iの化合物のテトラリン溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図41】式Iの化合物のMEK溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図42】式Iの化合物のMIBK溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図43】式Iの化合物のMBK溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図44】式Iの化合物のジイソブチルケトン溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

20

【図45】式Iの化合物のメチルアセテート溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図46】式Iの化合物のプロピルアセテート溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図47】式Iの化合物のイソプロピルアセテート溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図48】式Iの化合物のイソブチルアセテート溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図49】式Iの化合物のt-ブチルアセテート溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

30

【図50】式Iの化合物のエチルエーテル溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図51】式Iの化合物のアミルアセテート溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図52】式Iの化合物のグリセロールトリアセテート溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図53】式Iの化合物のエチルエーテルエタノール水和物溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図54】式Iの化合物のt-ブチルメチルエーテル溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図55】式Iの化合物のジメトキシエタン溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す

40

【図56】式Iの化合物のジエトキシエタン溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図57】式Iの化合物のジメトキシプロパン溶媒和化合物のXRPDプロフィールを示す。

【図58】式Iの化合物の2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和物のXRPDプロフィールを示す

【発明を実施するための形態】

【0014】

(発明の詳細な記載)

50

本明細書に使用される、用語「ある」は、一つまたは複数を意味する。

【0015】

「約」に関して、値またはパラメータは、本明細書において、それ自体および一つの態様において与えられた値の20%をプラスもしくはマイナスしたその値またはパラメータに向けられる態様を含む（および記述する）。たとえば、「約X」に言及する記述は、「X」の記述を含む。

【0016】

「薬学的に許容される塩」は、酸および塩基付加塩を含む。例示的な塩は、サルフェート、シトレート、アセテート、オキサレート、クロライド、プロミド、ヨージド、ニトレート、ビスルフェート、ホスフェート、酸ホスフェート、イソニコチナート、ラクタート、サリチレート、酸シトレート、タータレート、オレアート、タンナート、パントテナート、ピタータレート、アスコルベート、スクシナート、マレアート、ゲンチシナート、フマレート、グルコナート、グルクロナート、サッカレート、ホルマート、ベンゾアート、グルタマート、メタンスルホナート、エタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、p-トルエンスルホナートおよびパモアート（すなわち、1,1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3ナフトエ酸)）塩を含むが、限定されない。薬学的に許容される塩は、アセテートイオン、スクシナートイオンまたはその他の対イオンなどのもう一つの分子の包接体を含んでいてもよい。対イオンは、親化合物での電荷を安定させる任意の有機または無機の部分でもよい。

【0017】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持する、並びに塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等などの無機酸から形成される、生物学的にまたは他の意味で望ましくなくない塩をいい、および有機酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルピン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸および同様のものなどの有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸およびスルホン酸の種類から選択してもよい。

【0018】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩および同様のものなどの無機塩基から誘導したものを含む。特に塩基添加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機非毒性塩基に由来する塩は、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、水アブアミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂および同様のものなどの一級、二級および三級アミン、天然に存在する置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂の塩を含む。特に有機非毒性塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

【0019】

本発明の化合物は、特に明記しない限り、一つまたは複数の同位元素的に濃縮された原子の存在下においてのみ異なる化合物を含む。たとえば、一つまたは複数の水素原子が重水素または三重水素によって置換されている、または一つまたは複数の炭素原子が<sup>13</sup>Cまたは<sup>14</sup>C炭素原子によって置換されている、または一つまたは複数の窒素原子が<sup>15</sup>N窒素原子によって置換されている、または一つまたは複数の硫黄原子が<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>Sまたは<sup>36</sup>Sの硫黄原子によって置換されている、または一つまたは複数の酸素原子が<sup>17</sup>O

10

20

30

40

50

<sup>7</sup>Oまたは<sup>18</sup>O酸素原子によって置換されている本発明の化合物は、本発明の範囲内である。

【0020】

特定の溶媒から(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド(式Iの化合物)を単離することにより、化合物の異なる物理的形態を生じること、および異なる形態は、異なる薬学的特性を有することを予想外に発見した。一定の形態は、癌などの疾患を治療するための安定な薬物形態に化合物を製剤化するため有用な改善された特性を有することが分かっている。

10

【0021】

一つの側面は、式Iの化合物および溶媒を含む固体組成物を含む。もう一つの側面は、式Iの化合物および溶媒を含む結晶性固体組成物を含む。固体組成物のための例の溶媒は、カプリオールグリコール、ラウリルグリコール、MEK、MIBK、MTBK、クロロホルム、ジクロロメタン、エチルアセテート、トルエン、クロロベンゼン、エチルベンゼン、THF、2-MethylTHF、1,2-ジクロロエタン、オルト-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、アニソール、メチルアセテート、クメン、テトラリン、プロピルアセテート、イソプロピルアセテート、ジイソブチルケトン、イソブチルアセテート、t-ブチルアセテート、アミルアセテート、グリセロールトリアセテート、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、2,2-ジメトキシプロパン、エチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、水およびその混合物(エーテル-エタノール混合物を含む)を含む。一定の態様において、固体組成物は、種々のレベルの溶媒を含む。一定の態様において、固体組成物は、式Iの化合物に溶媒和される溶媒を含む。固体組成物の例の溶媒和物は、チャンネルまたは層を形成した溶媒和物を含む。一つの例において、固体組成物は、1:1のモル比溶媒和化合物などの溶媒で完全に置換された式Iの化合物を含む。もう一つの例において、固体組成物は、約0.1%~約20%、あるいは約1%~約15%の範囲のw/w%(溶媒:式Iの化合物)などで、溶媒で部分的に置換された式Iの化合物を含む。一つの具体的な例において、固体組成物は、式Iの化合物およびエチルアセテートを約16%~約1%のエチルアセテートの比で含む。

20

【0022】

もう一つの側面は、抗溶媒を含む溶媒混合物から式Iの化合物を結晶化させることにより生じる中間体次数を含む式Iの化合物の中間相形態を含む。

30

【0023】

もう一つの態様は、抗溶媒を含む溶媒混合物から結晶化することによって生じる中間体次数を有する式Iの化合物のコンディス結晶形態を含む。

【0024】

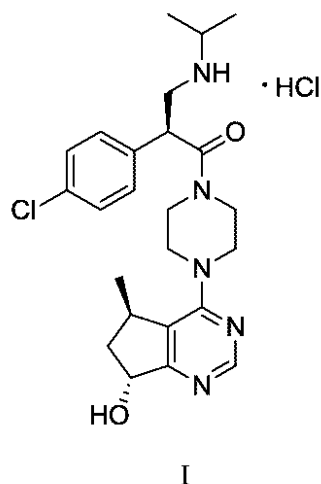
もう一つの側面は、溶媒から単離することかによって生じる式Iの化合物の非晶質形態を含む。非晶質形態は、一定の改善された医薬品特性を有し、および癌などの疾患を治療するための安定な薬物形態に製剤化することができる。

【0025】

したがって、一つの側面は、非晶質(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド(式Iの化合物)を含む。

40

## 【化2】



10

## 【0026】

もう一つの側面は、式Iの化合物および液体充填剤溶媒を含む式Iの化合物の液体の充填カプセル製剤を含む。液体充填剤製剤における使用のための液体充填剤溶媒は、脂質（たとえば、 $C_{3-20}$ アルキル）基およびヒドロキシル基を含む溶媒を含む。一つの例において、液体充填剤溶媒は、脂肪酸（ $C_{3-20}$ アルキルまたは $C_{8-18}$ アルキル）およびグリセロールのモノエステル、ジエステルおよびトリエステル、エチレングリコール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールである。例は、グリセリルステアレート、たとえば天然の脂肪性の、グリセリンとステアリン酸およびパルミチン酸のエステル、およびアルキルグリコールカプリラートおよび同様のものなどの脂質を含む。その他の例は、プロピレングリコールモノカプリラートタイプII（Capryol 90（商標））、PEG-32グリセリルラウレート（Gelucire（登録商標）44/14）、プロピレングリコールモノカプリラートI型（Imwitor 792）、PEG-6グリセリルオレアート、（Labrafil（登録商標）M 1944CS）、PEG-6グリセリルリノレート、（Labrafil（登録商標）M 2125CS）、プロピレングリコールモノラウレートII型（Lauroglycol 90）、ポロキサマー188（Lutrol F68NF）ポロキサマー407（Lutrol F127NF）、ポリエチレングリコール（PEG）1500、プロピレングリコール、グリセロール（グリセリン）、d-アルファトコフェリルPEG-1000スクシナート、（ビタミンE-TPGS）、PEG-8カプリル酸/カプリン酸グリセリド（Labrasol（登録商標））およびグリセリンまたはプロピレングリコールとカプリル酸またはカプリン酸脂肪酸のエステル（たとえば、Miglyol 810NまたはMiglyol 812N）を含む。

20

30

## 【0027】

もう一つの例において、液体充填剤溶媒は、式Iの化合物と約0.9g/gより大きい臨界ミセル濃度（cmc）値をもつこれらの溶媒である。一定の態様において、液体充填剤溶媒は、プロピレングリコールカプリラートである（一つの例において、Capryol 90（商標）として、Gattefosseにより商業的に販売される生成物）。液体充填剤溶媒は、投薬量強度、すなわち式Iの化合物の量に依存して約36.5%w/w～約60%w/wの範囲で存在することができる。

40

## 【0028】

もう一つの例において、液体充填剤溶媒は、プロピレングリコールモノカプリラート（たとえば、IおよびII型）、PEG-8カプリル酸/カプリン酸グリセリド、グリシラウレート（たとえばラウログリコール（商標））、グリセロール、プロピレングリコールおよびPEG-8カプリル酸/カプリン酸グリセリドを含む、式Iの化合物を約0.7～1g/gの濃度において溶解することができる溶媒である。

50

## 【0029】

一定の態様において、液体充填剤溶媒は、プロピレングリコールモノカプリラートタイプII (Capryol 90 (商標)) およびLauroglycol (商標) 90などの、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび硬ゼラチンカプセルとさらに適合性である本明細書において記述した液体の充填剤溶媒から選択される。

## 【0030】

一定の態様において、液体充填剤は、抗酸化剤をさらに含む。抗酸化剤は、アスコルビン酸、メチオニン、ブチルヒドロキシアニソール (BHA) およびブチルヒドロキシトルエン (BHT) を含む。一つの例において、抗酸化剤は、BHAを含む。一つの例において、抗酸化剤は、BHTを含む。一定の態様において、液体充填剤は、約0.1% w/w抗酸化剤を含む。

10

## 【0031】

一定の態様において、液体充填剤は、抗結晶化添加剤をさらに含む。一つの例において、添加物は、PVP重合体である。

## 【0032】

液体充填剤は、式Iの化合物の予想外に高い濃度が可能であり、これにより、100 mg ~ 400 mgの間の強度をもつ単一の、高投薬量単位の製造が可能になる。このような高用量は、脂質様の液体充填剤システムにおける活性な医薬品成分で一般に達成できない。たとえば、式Iの化合物は、高濃度液体充填剤を到達する能力を提供するプロピレングリコールカプリラートの存在下において界面活性であることが予想外に発見された。

20

## 【0033】

加えて、公知の高水溶解度、並びに乏しい水溶解度をもついくつかの化合物をCapryol 90 (商標) に溶解することができる最大量について試験した。試験した高度に水溶性化合物は、アスコルビン酸、メトホルミン、アセチルサリチル酸およびアセトアミノフェノールであった。試験した十分に水溶性でない化合物は、グリセオフルピン、インドメタシンおよびナプロキセンであった。モデル化合物はいずれも、Capryol 90 (商標) における10% w/wを上回る濃度にて溶解することができない。

30

## 【0034】

したがって、もう一つの側面は、約100 mg ~ 約400 mgの式Iの化合物 (遊離塩基として測定した)、約36.5% w/w ~ 約60% w/wプロピレングリコールカプリラートおよび約0.1% w/w抗酸化剤を含む式Iの化合物の液体充填剤を含む。一つの例において、抗酸化剤は、BHAである。一つの例において、液体充填剤は、式Iの100 mgの化合物を含む。一つの例において、液体充填剤は、式Iの400 mgの化合物を含む。一つの例において、剤は、カプセルをさらに含む。

## 【0035】

もう一つの側面は、式Iの非晶質化合物および充填剤を含む錠剤製剤を含む。一つの例において、剤は、式Iの非晶質化合物およびシリカを含む。もう一つの実施例において、剤は、PVPまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) などの結晶化の阻害剤をさらに含むおよびBHTまたはBHAなどの抗酸化剤を任意にさらに含む。

40

## 【0036】

一定の態様において、錠剤は、約33% w/wの式Iの非晶質化合物、約15% w/wシリカ (一つの例において、Cab-o-silとしてCabot, Corpより市販されている製品)、約43% w/w微結晶性セルロース、約5% w/wクロスカルメロスナトリウム、約2.5% w/w PVP、約0.1% w/w BHAおよび約1% w/wステアリン酸を含む。

## 【0037】

もう一つの側面は、式Iの非晶質化合物を製造する方法であって、溶媒と式Iの化合物

50

を接触すること、溶媒を除去して式 I の非晶質化合物を形成することを含む方法を含む。

【 0 0 3 8 】

あるいは、式 I の非晶質化合物を製造する方法は、乾燥すること、または湿性窒素もしくはその他の不活性気体と溶媒和化合物を接触することなどによって、式 I の化合物の溶媒和化合物から溶媒を除去することを含む。

【 0 0 3 9 】

あるいは、式 I の非晶質化合物を製造する方法は、式 I の化合物の溶液を噴霧乾燥して非晶質材料を形成することを含む。噴霧乾燥の一つの例では、材料（たとえば、結晶性または中間相材料）を溶媒に溶解し、および噴霧乾燥して式 I の非晶質化合物を生成する。噴霧乾燥工程における使用のための例の溶媒は、水およびエタノールである。出発材料は、式 I の化合物の任意の形態、たとえばエチルアセテート溶媒和化合物などの式 I の化合物の溶媒和化合物または実施例 1 に従って調製した材料であることができる。一つの例において、噴霧乾燥された非晶質の生成物は、約 0.01 ~ 約 2.5 % の残留する溶媒を含む。一つの例において、噴霧乾燥された非晶質の生成物は、約 0.01 ~ 約 1.0 % の残留する溶媒を含む。一つの例において、エチルアセテート溶媒和化合物を水と接触し、および噴霧乾燥して、約 1.0 % w / w 未満の水および約 0.25 % w / w 以下のエチルアセテートを含む式 I の非晶質化合物を与える。もう一つの例において、エチルアセテート溶媒和化合物をエタノールと接触し、および噴霧乾燥して、約 1.0 % w / w 未満の水、約 2.5 % w / w 以下のエタノールおよび約 0.25 % w / w 以下のエチルアセテートを含む式 I の非晶質化合物を与える。一定の態様において、本方法は、噴霧乾燥した非晶質材料を乾燥して、水および溶媒の量をさらに減少させることをさらに含む。一つの例において、さらに乾燥された式 I の非晶質の噴霧乾燥した化合物は、約 0.5 % 未満の溶媒を含む。

【 0 0 4 0 】

一定の態様において、溶媒と式 I の化合物の接触は、溶媒に式 I の化合物を溶解することをさらに含む。一定の態様において、溶媒は、エタノールを含む。一つの例において、溶媒は、水を含む。一定の態様において、溶媒は、エタノール：水を、たとえば 1 : 1 の混合物で含む。一定の態様において、溶媒は、添加剤、たとえば重合体、たとえばポリビニルピロリドン（PVP）などの結晶化の阻害剤、並びに抗酸化剤または保存剤、たとえば BHA または BHT などのその他の添加剤をさらに含む。

【 0 0 4 1 】

もう一つの側面は、式 I の非晶質化合物を含む医薬品製剤を含む。

【 0 0 4 2 】

もう一つの側面は、式 I の非晶質化合物を含む錠剤製剤を製造する方法であって、エタノールを含む溶媒と式 I の化合物を接触して混合物を形成すること；結晶性セルロースを含む充填剤と混合物を接触すること；および溶媒を除去して式 I の非晶質化合物を含む医薬品製剤を形成することを含む方法を含む。一定の態様において、溶媒は、水をさらに含む。一定の態様において、溶媒は、安定剤、たとえば PVP 重合体および抗酸化剤、たとえば BHA または BHT をさらに含む。

【 0 0 4 3 】

もう一つの側面は、式 I の化合物の中間相形態、セルロースおよびシリカ（たとえば非晶質またはコロイド性シリカ）を接触することを含む錠剤製剤を製造する方法を含む。本方法は、中間相形態、セルロースおよびシリカをエタノールおよび水の溶媒混合物と接触すること、および混合物を乾燥させることによって溶媒混合物を除去して混合物に封入された式 I の化合物の非晶質形態を形成することを含む。このような直接の湿式顆粒化方法は、式 I の薬剤物質の非晶質形態を生じるだろうことを予想外に見いだした。このような直接の湿式顆粒化によって得られる最終製剤の吸湿性は、式 I の化合物単独での溶液を媒介した沈殿から調製される製剤のものと驚くほど類似する。

【 0 0 4 4 】

一定の態様において、錠剤製作方法は、（ a ）抗酸化剤および安定剤を、エタノールを

10

20

30

40

50

含む、および任意に水をさらに含む溶媒の50：50混合物に溶解して混合物を形成すること；(b)式Iの化合物を混合物に溶解して溶液を形成すること；(c)充填剤と共に溶液を造粒して顆粒を形成すること；(d)顆粒を乾燥させること；および(e)顆粒を押し固めて錠剤を生成することを含む。一つの例において、本方法は、(e)の前に：さらなる成分を混合して混合物を形成することをさらに含む。

**【0045】**

一定の態様において、造粒方法は、結晶性セルロースを含む充填剤と共に溶液を高剪断造粒することをさらに含む。一定の態様において、充填剤は、微晶質セルロースを含む。一定の態様において、充填剤は、さらにヒュームド非晶質シリカを含み、および任意にさらにクロスカルメロースナトリウムを含む。一つの例において、充填剤は、高度に多孔性の微晶質セルロースおよびヒュームドシリカを含む。

10

**【0046】**

一定の態様において、さらに顆粒を乾燥させることは、高温での乾燥を含む。一定の態様において、乾燥顆粒のための温度は、約50～60の範囲である。

**【0047】**

薬物剤形における結晶化度の量を予測し、および制御することは、予測可能な生物学的利用能を得ることおよび製造の際に品質管理を含むいくつかの理由のために重要である。また、薬物形態の結晶性の性質を変化するのを予防するために吸湿性薬剤物質の安定な薬物形態を有することが重要である。式Iの化合物の中間相、たとえば、式Iの化合物のコンディス結晶形態は、結晶化度の分析的に定まらないレベルを有し得るし、吸湿性である。本明細書において記述した錠剤製造方法は、式Iの化合物の試料を中間相形態、および一つの態様においてコンディス結晶形態から式Iの非晶質化合物を含む薬物生成物に変換することができ、および充填剤(たとえば、ヒュームドシリカ)の高度に多孔性構造に式Iの化合物を吸着し、およびこれにより式Iの化合物を水分獲得から保護することによって吸湿性問題(すなわち、潮解)を緩和する。

20

**【0048】**

もう一つの側面は、遊離塩基形態として算出される100mg～400mgの量で式Iの非晶質化合物および薬学的に許容される担体、希釈剤、安定剤または賦形剤を含む固体単位経口医薬品剤形を提供する。一定の態様において、固体単位経口医薬品剤形は、100mgの量で式Iの非晶質化合物を含む。一定の態様において、固体単位経口医薬品剤形は、400mgの量で式Iの非晶質化合物を含む。一定の態様において、経口製剤は、錠剤である。

30

**【0049】**

もう一つの側面は、式Iの化合物の中間相(mesomorphic)形態を含む。もう一つの側面は、式Iの化合物のコンディス結晶形態を含む。

**【0050】**

もう一つの側面は、抗溶媒、たとえばエチルアセテートを含む溶媒と式Iの化合物を接触すること、および溶媒を除去して式Iの中間相化合物を形成することを含む、式Iの化合物の中間相形態を製造する方法を含む。一つの例において、中間相形態は、コンディス結晶形態である。一定の態様において、溶媒は、アルコール、たとえばイソプロパノールをさらに含む。一定の態様において、溶媒は、エチルアセテート：イソプロパノールを1：1の混合物で含む。

40

**【0051】**

式Iの化合物のための抗溶媒は、式Iの化合物が約20mg/mLより低い溶解性を有する液体を含む。一つの例において、抗溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、エチルアセテート、イソプロピルアセテート、メチルト-ブチルエーテル(MTBE)およびメチルイソブチルケトンを含む。

**【0052】**

式Iの化合物のための溶媒は、式Iの化合物が約20mg/mLより大きい溶解性を有する液体を含む。一つの例において、溶媒は、水、メタノール、エタノール、イソプロパ

50

ノール、2 - ブタノール、t - ブタノールおよび2 - メトキシエタノールなどのアルコール、テトラヒドロフランおよび2 - メチルテトラヒドロフランなどの極性エーテル、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタンおよびアセトンを含む。

【0053】

もう一つの側面は、式Iの化合物および溶媒を含む固体組成物を含む医薬品製剤を含む。もう一つの側面は、式Iの化合物の中間相形態を含む医薬品製剤を含む。もう一つの側面は、式Iの化合物のコンディス結晶形態を含む医薬品製剤を含む。

【0054】

もう一つの側面は、式Iの中間相化合物を含む医薬品製剤を製造する方法であって、抗溶媒、たとえばエチルアセテートを含む溶媒と式Iの化合物を接触して式Iの中間相化合物を形成することを含まない方法を含む。

10

【0055】

もう一つの側面は、式Iのコンディス結晶性化合物を含む医薬品製剤を製造する方法であって、抗溶媒、たとえばエチルアセテートを含む溶媒と式Iの化合物を接触して式Iのコンディス結晶性化合物を形成することを含まない方法を含む。

【0056】

もう一つの側面は、式Iの化合物の結晶性溶媒和化合物であって、式Iの化合物が、グリセリルカプリラート、グリコールラウレート、メチルエチルケトン(MEK)、メチルイソブチルケトン(MIBK)、メチルtert - ブチルケトン(MTBK)、クロロホルム、ジクロロメタン、エチルアセテート、トルエン、テトラヒドロフラン(THF)、2 - メチルテトラヒドロフラン(2 - MeTHF)、1, 2 - ジクロロエタン、m - キシレン、アニソール、メチルアセテート、クメン、イソプロピルアセテート、ジイソブチルケトン、イソブチルアセテート、アミルアセテートおよびこれらの混合物(エーテル - エタノール混合物を含む)から選択される溶媒と結晶性溶媒和化合物を形成する、結晶性溶媒和化合物を含む。一定の態様において、溶媒和化合物は、水をさらに含む。一定の態様において、水は、式Iの化合物と、または式Iの溶媒和された化合物、たとえばクロロホルム溶媒和物水和物およびエタノール - エーテル水和物と水和物を形成する。

20

【0057】

もう一つの側面は、式Iの化合物の結晶性溶媒和化合物であって、式Iの化合物は、カプリオールグリコール、ラウリルグリコール、MEK、MIBK、MTBK、クロロホルム、ジクロロメタン、エチルアセテート、トルエン、クロロベンゼン、エチルベンゼン、THF、2 - メチルTHF、1, 2 - ジクロロエタン、オルト - キシレン、m - キシレン、p - キシレン、アニソール、メチルアセテート、クメン、テトラリン、プロピルアセテート、イソプロピルアセテート、ジイソブチルケトン、イソブチルアセテート、tert - ブチルアセテート、アミルアセテート、グリセロールトリアセテート、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 2 - ジエトキシエタン、2, 2 - ジメトキシプロパン、エチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテルおよびその混合物(エーテル - エタノール混合物を含む)から選択される溶媒と結晶性溶媒和化合物を形成する、結晶性溶媒和化合物を含む。一定の態様において、溶媒和化合物は、水をさらに含む。一定の態様において、水は、式Iの化合物と、または式Iの溶媒和された化合物、たとえばクロロホルム溶媒和物水和物およびエタノール - エーテル水和物と水和物を形成する。

30

40

【0058】

もう一つの側面は、式Iの化合物およびカプリオールグリコール、ラウリルグリコール、MEK、MIBK、MTBK、クロロホルム、ジクロロメタン、エチルアセテート、トルエン、THF、2 - Methyl THF、1, 2 - ジクロロエタン、m - キシレン、アニソール、メチルアセテート、クメン、イソプロピルアセテート、ジイソブチルケトン、イソブチルアセテート、アミルアセテートおよびその混合物(エーテル - エタノール混合物を含む)から選択される溶媒を含む固体組成物を含む。一定の態様において、溶媒和化合物を含む組成物は、水をさらに含む。一定の態様において、水は、式Iの化合物と、または式Iの溶媒和された化合物と水和物を形成する。一定の態様において、溶媒は、式I

50

の化合物と溶媒和される。

【0059】

もう一つの側面は、式 I の化合物およびカプリオールグリコール、ラウリルグリコール、MEK、MIBK、MTBK、クロロホルム、ジクロロメタン、エチルアセテート、トルエン、THF、2-メチルTHF、1,2-ジクロロエタン、m-キシレン、アニソール、メチルアセテート、クメン、イソプロピルアセテート、ジイソブチルケトン、イソブチルアセテート、アミルアセテート、クロロベンゼン、エチルベンゼン、オルトキシレン、1,2-ジクロロエタン、オルトキシレン、m-キシレン、p-キシレン、テトラリン、プロピルアセテート、t-ブチルアセテート、グリセロールトリアセテート、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、2,2-ジメトキシプロパン、エチルエーテル、t-ブチルメチルエーテルおよびその混合物（エーテル-エタノール混合物を含む）から選択される溶媒を含む組成物を含む。一定の態様において、溶媒和化合物を含む組成物は、水をさらに含む。一定の態様において、水は、式 I の化合物と、または式 I の溶媒和された化合物と水和物を形成する。一定の態様において、溶媒は、式 I の化合物と溶媒和する。

10

【0060】

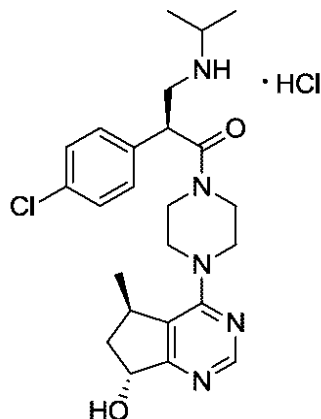
一定の実施形態において、式 I の化合物は、カプリオールグリコールおよびラウリルグリコールから選択される溶媒と結晶性溶媒和化合物を形成する。

【実施例】

【0061】

実施例 1

【化 3】



30

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド。

【0062】

500 mL の反応器に、tert-ブチル((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)(イソプロピル)カルバメート(49 g)およびIPA(196 mL)を添加して、反応器を50℃まで加熱した。2-プロパノール(3M, 90 mL)中のHClの溶液を添加して50~70℃に温度を維持した。溶液を19時間60℃にて維持して、混合物を0~5℃に冷却した。Amberlyst A-21樹脂(60.5 g)を水50 mLで洗浄して、5分間N<sub>2</sub>でパージして過剰の水を除去した。次いで、樹脂を2-プロパノール(50 mL)で洗浄して、5分間N<sub>2</sub>でパージして過剰の2-プロパノールを除去した。反応混合物を、pH 3.55~7.0に達するまで少なくとも2時間の間パックした樹脂ベッドを通して再循環した。樹脂ベッドを5分間N<sub>2</sub>でパージして、全ての濾液を収

40

50

集した。樹脂を2-プロパノール(294 mL)で洗浄して、樹脂を5分間窒素でパージし、全ての濾液を合わせた。合わせた溶液に、脱色炭(20 g)を添加して、混合物を1~2時間15~25℃にて攪拌した。次いで、炭を、珪藻土を通して濾過して、溶液を25~35℃にて真空下で蒸留した。エチルアセテート(333.0 mL)を装填して、~87.5:12.5のEtOAc:IPA比を得た。EtOAc:IPA(~6 mL、87.5:12.5)中の(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライドの種スラリー(1 g)を反応器に添加して、混合物を1時間20~25℃にて攪拌した。EtOAc:IPA 97:3の比に達するまで、スラリーを20~30℃にてEtOAcに一定の容積の溶媒を交換した。反応器を0~10℃に冷却して、スラリーを濾過した。フィルタケーキをEtOAc(115 mL)で洗浄した。16時間85℃にて真空下で乾燥して、オフホワイト固体として(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライドを得た: 41.9 g (94%収率)。

#### 【0063】

下の表1および図5は、単離された(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライドについての特徴的XRPDピークおよびパターンを示す。

#### 【0064】

したがって、もう一つの側面は、2-(+/-)0.2において、7.1にて生じる特徴ピークを含むX線回折図形を有する(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライドの形態を含む。ある態様において、形態は、8.4、8, 8、10.5、12.7、13.7、13.9、17.4、21.1および22.3にて一つまたは複数の特徴的ピークをまた含む。

#### 【表1】

2-θ	d(Å)	BG	高さ	H%	領域	A%	FWHM
7.113	12.4168	30	104	100.0	1093	100.0	0.150
8.387	10.5334	29	24	23.5	389	35.6	0.227
8.835	10.0007	29	23	22.6	331	30.3	0.201
10.492	8.4248	25	28	27.0	212	19.4	0.108
12.693	6.9682	28	13	12.4	72	6.6	0.080
13.679	6.4684	31	26	25.3	322	29.4	0.174
13.875	6.3772	31	14	13.8	392	35.8	0.390
17.435	5.0824	37	21	20.1	279	25.5	0.190
21.095	4.2081	35	23	21.9	248	22.7	0.155
22.279	3.9870	35	15	14.9	144	13.2	0.133

#### 【0065】

##### 実施例2

##### 液体充填カプセル

47.5% w/wの(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-

オンモノヒドロクロライドを含む液体充填製剤を、カプリオール 90 およびラウログリコール 90 中に調製して 300 mg のカプセル投薬量強度を得た。

【0066】

Capryol 90

ジャケット付きビーカーを使用して、Capryol 90 (55.06 g) をおよそ 60 まで加熱し、その一方で、300 rpm にて上部ダウンミキサーで混合した。BHA (149.9 mg) を Capryol 90 に添加した。(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド (49.96 g) をおよそ 10 分の期間にわたって溶液にゆっくり添加した。インペラー速度を 1000 rpm に増やして、全ての固体が溶解されるまで、溶液をおよそ 80 分間混合した。次いで、溶液をおよそ 5 分間超音波処理して脱ガスし、および次いで、カプセル充填の前に室温に冷却させた。調合された液体 (700 mg) を、ポジティブ置換ピペットを使用してサイズ 0 の白いゼラチンカプセルに充填した。全てのカプセルをバンディングまで充填トレイにおいてまっすぐな状態に保った。水中の約 22% のゼラチンおよび 1% のポリソルベート 80 のゼラチンバンディング溶液 (%wt/wt) を使用することにより、全てのカプセルを自動化されたカプセルバンディング装置 (Schaefer Technologies Laboratory Scale Bander) を使用してバンド形成した。十分な溶液を使って 150 カプセルを製造した。調合し、およびカプセルを充填後、合計 140 カプセルが製造された。カプセルは、充填またはバンディングの後に不合格にならなかった。全収率は、93% であった。

10

20

【0067】

Lauroglycol 90

ジャケット付きビーカーを使用して、Lauroglycol 90 (55.07 g) をおよそ 60 まで加熱し、その一方で、400 rpm にて上部ダウンミキサーで混合した。BHA (150.2 g) を Lauroglycol 90 に添加した。(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド (49.97 g) をおよそ 10 分の期間にわたって溶液にゆっくり添加した。インペラー速度を 1000 rpm に増やして、全ての固体が溶解されるまで、溶液をおよそ 100 分間混合した。次いで、溶液をおよそ 20 分間超音波処理して脱ガスし、および次いで、カプセル充填の前に室温に冷却させた。調合された液体 (700 mg) を、ポジティブ置換ピペットを使用してサイズ 0 の白い HPMC カプセルに充填した。全てのカプセルをバンディングまで充填トレイにおいてまっすぐな状態に保った。水中の約 22% のゼラチンおよび 1% のポリソルベート 80 のゼラチンバンディング溶液 (%wt/wt) を使用することにより、全てのカプセルを自動化されたカプセルバンディング装置 (Schaefer Technologies Laboratory Scale Bander) を使用してバンド形成した。十分な溶液を使って 150 カプセルを製造した。調合し、およびカプセルを充填後、90% の収率で、合計 135 のカプセルが製造された。バンディングの間、5 カプセルが不合格になった。バンディングを、一晚を冷却後、カプセルを検査し、さらなる 7 カプセルが不合格になった。合計 123 の許容されるカプセルが、82% の収率で得られた。

30

40

【0068】

実施例 3

シリカの高密度等級を含む錠剤製剤

【表 A - 1】

成分	量 ( mg ) /300mg 錠剤	量 ( mg ) /100mg 錠剤	量 (gm) /50 グラムバツ チ
(S) -2- (4-クロロフェニル) -1- (4- ((5R, 7R) -7-ヒドロキシ -5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H- シクロペンタ[d]ピリミジン-4- イル) ピペラジン-1-イル) -3- (イソプロピルアミノ) プロパ ン-1-オンモノヒドロクロラ イド	330	110	16.5
ポリビニルピロリドン (PVP K30)	25	8.33	1.25
ブチル化ヒドロキシルアニソ ール	1	0.33	0.05
クロスカルメロースナトリウム (内相)	30	10	1.5
クロスカルメロースナトリウム (外相)	20	6.67	1.0
Syloid 244	140	46.67	7.0
微晶質セルロース (PH 101)	444	148	22.2
*エタノール/水	q. s.	q. s.	q. s.
ステアリン酸	10	3.33	0.5

\*エタノール/水は、乾燥の間に蒸発する。

## 【0069】

(S) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ  
- 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピ  
ペラジン - 1 - イル ) - 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパン - 1 - オンモノヒドロク  
ロライド ( 式 I の化合物 ) を # 30 スクリーンを通してスクリーニングし、大きな粒子を  
ばらした。BHAおよびPVPをエタノール - 水溶液に溶解した ( 50 : 50 を混合して  
合計 15 mL を作製する ) 。式 I の化合物を激しく攪拌している状態で溶液にゆっくり添  
加した。完全溶解できるように、少量を徐々に増やして添加した。0.5 L Diosna  
造粒機ポウルにおいて、微晶質セルロース、Syloid 244 およびクロスカルメ  
ロースナトリウムのバッチ量を、均一な混合物を得るように、乾燥条件下でインペラー  
を使用して高剪断造粒機において2分間混合した。これに続いて、高剪断造粒機において粉  
末層の一定の攪拌下で式 I の化合物を含む溶液の一滴ずつの添加を行った。全ての溶液を  
添加した後、ビーカーを約 2 mL の水でリンスして、確実に溶液の全てのバッチ量が顆粒  
に組み込まれるように、攪拌下で顆粒内に液滴を添加した。これに続いて、約 1 mL エタ  
ノールの最終的なリンス工程を行い、また攪拌しながら添加した。リンス添加の完了後、  
こね混ぜまたは湿式マッシングを行い、および粒子成長を容易にするように、インペラー  
速度を増加して、チョッパーの刃をオンにした。約 2 分のこね混ぜの後、粒径における明  
らかな視覚的増加が観察可であったし、および顆粒化エンドポイントを顆粒引き締め試験  
によって確認することができた。顆粒を約 4 . 5 時間トレイオープンにおいて乾燥して、  
エタノールおよび水を除去した。顆粒からの最終的な乾燥減量は、3 % w / w 未満である  
ことが測定され、乾燥顆粒を示唆する。乾燥顆粒を使用し、およびバッチのために必要と  
されるクロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸の正確な量を再計算することによ  
って、事前にスクリーニングしたステアリン酸を、段階を追ってバッチに添加して、攪

10

20

30

40

50

拌器ミキサーで混合した。1000mgのプレス重量にて300mgの作用強度錠剤に押し固めるために、カプセル形のツーリングを使用してCarver水圧プレスで最終的な潤滑させた顆粒化を押し固めた。

【0070】

実施例4

錠剤製造のためのスケールアップ方法

【表A-2】

成分	量 (mg) /300mg 錠剤	量 (mg) /100mg 錠剤	量 (g) /1000グラム ムバッチ
(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド	330	110	330
ポリビニルピロリドン (PVP K30)	25	8.33	25
ブチル化ヒドロキシルアニソール	1	0.33	1
クロスカルメロースナトリウム (内相)	30	10	30
クロスカルメロースナトリウム (外相)	20	6.67	20
ヒュームドシリカ (Cabosil MP-5)	140	46.67	140
微晶質セルロース (PH 101)	444	148	444
*エタノール/水	q. s.	q. s.	q. s.
ステアリン酸	10	3.33	10

\*エタノール/水は、乾燥の間に蒸発する。

【0071】

上に示した製剤をDiosna 4L造粒機ボウルにおいて処理した。PVP-K-30 (25g)およびBHA (1g)を75mLエタノール (200プルーフ)および75mL水の混合物に溶解した。(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド (式Iの化合物)を#30メッシュスクリーンを通してスクリーニングして、ゆっくりエタノール-水中のBHAおよびPVP溶液を含む容器に添加した。式Iの化合物を、凝集を予防するために高速攪拌下で溶解した。透明な溶液を得ることができるまで、溶解器刃を1000rpmにて回転した。4L Diosna造粒機ボウルにおいて、微晶質セルロース、Cabosil (ヒュームドシリカ)およびクロスカルメロースナトリウムのバッチ量を、均一な混合物を得るように、乾燥条件下でインペラーを使用して高剪断造粒機において2分間混合した。臍動ポンプを制御された速度にて式Iの化合物および造粒液体を分配するように設定した。12グラム/分の速度が、ベッドに添加される式Iの化合物を含む造粒溶液の安定した流れを提供し、一方で造粒機のインペラー速度を150rpmにて維持した。造粒液体およびバッチサイズに関して合計約35%w/wエタノール-水を構成するリンス溶液の添加の後、粒径における明ら

かな成長が観察され、また機械による電力消費の増大によって追跡した。これは、顆粒化方法のエンドポイントを示した。最後に、湿式マッシング工程を250rpmのインペラー速度および500rpmのチョッパー速度にて実施して均一の顆粒化を行った。顆粒を50吸気および35立方フィートの毎分の空気交換にて流動ベッド乾燥設備において乾燥した。生成物温度を42にて平衡化したときに、顆粒は、3%w/w未満の含水量に乾燥した。次いで、乾燥顆粒を、製粉機(Quadro-Comill)を通してサイズを設定し、#16メッシュスクリーン、#18スクリーンおよび#20スクリーンを使用して所望の粒径を得て最適なスクリーン径を同定した。これらの製粉された顆粒をクロスカルメロースナトリウムの外部粒状部分と混合して、次いでステアリン酸で潤滑した。式Iの化合物の100mgおよび300mg強度を有する錠剤を、100mg強度について10mm直径の丸いツーリングを使用してPiccola錠剤プレスで押し固めた。下の図における溶解プロフィールは、製粉するスクリーン径が溶解挙動に影響を及ぼさなかったし、いずれのスクリーンを利用することもできることを示唆した。

【0072】

実施例5

顆粒化のための粉碎スプレー法を使用する3kgまでの錠剤製剤のスケールアップ

【表A-3】

成分	量 (mg) /300mg 錠剤	量 (mg) /100mg 錠剤	量 (gm) /3000 グラム バッチ
(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド	330	110	997.2
ポリビニルピロリドン (PVP K30)	25	8.33	75.0
ブチル化ヒドロキシシラン	1	0.33	3.0
クロスカルメロースナトリウム (内相)	25	10	75.0
クロスカルメロースナトリウム (外相)	25	6.67	75.0
ヒュームドシリカ (Aerosil 200)	150	50.0	450.0
微晶質セルロース (PH 101)	435.8	145.3	1307.3
*エタノール/水	q. s.	q. s.	q. s.
ステアリン酸	12.5	4.20	37.5

\*エタノール/水は、乾燥の間に蒸発する。

【0073】

上に示した製剤をVG-25L Glat造粒機ボウルにおいて処理した。PVP-K-30(75g)およびBHA(3g)を489mLエタノール(200プルーフ)および489mL水の混合物に溶解した。(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド(式Iの化合物)をエタノール-水中のB

HAおよびPVP溶液を含む容器にゆっくり添加した。式Iの化合物を、凝集を予防するために溶解器刃を使う高速攪拌下で溶解した。透明な溶液を得ることができるまで、溶解器刃を1000rpmにて回転した。VG-25L Glatton造粒機ボウルにおいて、微晶質セルロース、Aerosil 200（ヒュームドシリカ）およびクロスカルメロースナトリウムのバッチ量を、均一な混合物を得るように、乾燥条件下でインペラーを使用して高剪断造粒機において2分間混合した。臍動ポンプを制御された速度にて式Iの化合物および造粒液体を分配するように設定し、溶液を3psiの噴霧圧で微粒化ノズル（噴霧装置）を使用してセルロースおよびシリカの粉末層上に噴霧した。91グラム/分の速度は、粉末層上に式Iの化合物を含む造粒溶液を分配するために優れたスプレーパターンを提供し、一方で造粒機のインペラー速度を100rpmに維持した。造粒液体およびバッチサイズに関して合計約41%w/wエタノール-水を構成するリンス溶液（約207グラム）の添加の後、粒径における明らかな成長が観察され、また機械による電力消費の増大によって追跡した。これは、顆粒化方法のエンドポイントを示した。最後に、湿式マッシング工程を140rpmのインペラー速度および500rpmのチョッパー速度にて実施して均一の顆粒化を行った。顆粒を50 吸気および65立方フィートの毎分の空気交換にて流動ベッド乾燥設備において乾燥した。生成物温度を42 にて平衡化したときに、顆粒は、流動ベッド乾燥機において3%w/w未満の含水量に乾燥した。次いで、乾燥顆粒を、製粉機（前方ナイフを有するFitz製粉機）を通してサイズを設定し、#16メッシュスクリーン、#18スクリーンおよび#20スクリーンを使用して所望の粒径を得て最適なスクリーン径を同定した。これらの製粉された顆粒をクロスカルメロースナトリウムの外部粒状部分と混合して、次いでステアリン酸で潤滑した。式Iの化合物の100mgおよび300mg強度を有する錠剤を、100mg強度について10mm直径の丸いツーリングおよび300mg強度を有する錠剤を0.3437" x 0.7500" カプセルの寸法を有する普通のカプセル形のツーリングを使用してPiccola錠剤プレスで押し固めた。

【0074】

図24は、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノハイドロクロライドが製剤において非晶質形態に封入されることを示す。

【0075】

実施例6

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノハイドロクロライドの非晶質形態を製造するために直接湿式顆粒化アプローチを使用する錠剤製剤

10

20

30

【表 A - 4】

成分	量 ( mg ) /300mg 錠剤	量 ( mg ) /100mg 錠剤	量 ( gm ) /150 グラムバツ チ
(S) -2- (4-クロロフェニル) -1- (4- ((5R, 7R) -7-ヒドロキシ -5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H- シクロペンタ[d]ピリミジン-4- イル) ピペラジン-1-イル) -3- (イソプロピルアミノ) プロパ ン-1-オンモノヒドロクロラ イド	325.7	108.6	48.9
ポリビニルピロリドン (PVP K30)	25	8.33	1.25
ブチル化ヒドロキシルアニソール	1	0.33	0.15
クロスカルメロースナトリウム (内相)	25	8.33	3.75
クロスカルメロースナトリウム (外相)	25	8.33	3.75
ヒュームドシリカ (Cabosil M5P)	150	50.0	22.50
微晶質セルロース (PH 101)	435.8	145.3	65.4
*エタノール/水	q. s.	q. s.	q. s.
ステアリン酸	12.5	4.2	1.9

\*エタノール/水は、乾燥用の間に蒸発する。

## 【0076】

BHAおよびPVPをエタノール - 水溶液に溶解した (50 : 50 混合して合計30グラムを作製する)。1.0L Diosna造粒機ボウルにおいて、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ( (5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d]ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノヒドロクロライド (式Iの化合物)、微晶質セルロース、Cabosil M5Pおよびクロスカルメロースナトリウムのバッチ量を、均一な混合物を得るように、乾燥条件下でインペラーを使用して高剪断造粒機において2分間混合した。これに続いて、高剪断造粒機において粉末層の一定の攪拌下でエタノールおよび水に溶解したBHAおよびPVPを含む溶液の一滴ずつの添加を行った。全ての溶液を添加した後、ビーカーを約30グラムのエタノール/水でリンスして、確実に溶液の全てのバッチ量が顆粒に組み込まれるように、攪拌下で顆粒内に液滴を添加した。これに続いて、約20グラムのエタノール/水の最終的なリンス工程を行い、また攪拌しながら添加した。リンス添加の完了後、こね混ぜまたは湿式マッシングを行い、および粒子成長を容易にするように、インペラー速度を増加して、チョッパーの刃をオンにした。約2分のこね混ぜの後、粒径における明らかな視覚的増加が観察可であったし、および顆粒化エンドポイントを顆粒引き締め試験によって確認することができた。顆粒を約4.5時間トレイオープンにおいて乾燥して、エタノールおよび水を除去した。顆粒からの最終的な乾燥減量は、3% w/w未満であることが測定され、乾燥顆粒を示唆する。乾燥顆粒を使用し、およびバッチのために必要とされるクロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸の正確な量を再計算することによって、事前にスクリーニングしたステアリン酸を、段階を追ってバッチに添加して、攪拌器ミキサーで混合した。1000mg

10

20

30

40

50

のプレス重量にて300mgの作用強度錠剤に押し固めるために、カプセル形のツーリングを使用してCarver水圧プレスで最終的な潤滑させた顆粒化を押し固めた。顆粒化についての粉末X線回折は、化合物(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド(式Iの化合物)が、顆粒化およびエタノール水の除去の間の水性環境に対する曝露のため、この顆粒化方法で非晶質状態に変換され、および予想外に除去し、および材料に存在する残留する結晶性配列にすることを示唆する。

## 【0077】

10

## 実施例7

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライドの非晶質形態を製造するための直接湿式顆粒化アプローチを使用する錠剤製剤のスケールアップ

## 【表A-5】

成分	量 (mg) /300mg 錠剤	量 (mg) /100mg 錠剤	量 (gm) /600グラムバッチ
(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド	325.7	108.6	195.4
ポリビニルピロリドン (PVP K30)	25	8.33	15.0
ブチル化ヒドロキシルアニソール	1	0.33	0.60
クロスカルメロースナトリウム (内相)	25	8.33	15.0
クロスカルメロースナトリウム (外相)	25	8.33	15.0
ヒュームドシリカ (Cabosil M5P)	150	50.0	90.0
微晶質セルロース (PH 101)	435.8	145.3	261.5
*エタノール/水	q. s.	q. s.	q. s.
ステアリン酸	12.5	4.2	7.5

\*エタノール/水は、乾燥の間に蒸発する。

## 【0078】

BHAおよびPVPをエタノール-水溶液に溶解した(50:50混合して合計300グラムを作製する)。4.0L Diosna造粒機ボウルにおいて、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド(式Iの化

50

合物)、微晶質セルロース、Cabosil M5Pおよびクロスカルメロースナトリウムのバッチ量を、均一な混合物を得るように、乾燥条件下でインペラーを使用して高剪断造粒機において2分間混合した。これに続いて、1分につき20グラムのポンプ速度にて臍動ポンプを使用して溶液の添加を行い、170rpmにて高剪断造粒機において粉末層の一定の攪拌下でエタノールおよび水に溶解したBHAおよびPVPを含む造粒液体の安定した流れを得た。全ての溶液を添加した後、ピーカーを約30グラムのエタノール/水でリンスして、確実に溶液の全てのバッチ量が顆粒に組み込まれるように、攪拌下で顆粒内に液滴を添加した。リンス添加の完了後、こね混ぜまたは湿式マッシングを行い、および粒子成長を容易にするように、インペラー速度を200rpmに増加して、チョッパーの刃をオンにした。約2分のこね混ぜの後、粒径における明らかな視覚的増加が観察可  
 10  
 あったし、および顆粒化エンドポイントを顆粒引き締め試験によって確認することができた。生成物温度を42℃にて平衡化したときに、顆粒は、流動ベッド乾燥機において3% w/w未満の含水量に乾燥した。次いで、乾燥顆粒を、製粉機(前方ナイフを有するFitz製粉機)を通してサイズを設定し、#16メッシュスクリーン、#18スクリーンおよび#20スクリーンを使用して所望の粒径を得て最適なスクリーン径を同定した。これらの製粉された顆粒をクロスカルメロースナトリウムの外部粒状部分と混合して、次いでステアリン酸で潤滑した。式Iの化合物の100mgおよび300mg強度を有する錠剤を、100mg強度について10mm直径の丸いツーリングおよび300mg強度を有する錠剤を0.3437" x 0.7500" カプセルの寸法を有する普通のカプセル形の  
 20  
 ツーリングを使用してPiccola錠剤プレスで押し固めた。

【0079】

図25は、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノ  
 ハイドロクロライドが5Xの規模まで方法をスケールアップ後でさえ製剤において非晶質  
 形態に封入されることを示す。

【0080】

#### 実施例8

400mg錠剤における(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノ  
 ハイドロクロライドの非晶質形態を製造するために直接湿式顆粒化アプローチ  
 30  
 を使用する錠剤製剤

【表 A - 6】

成分	量 ( mg ) /400mg 錠剤	量 ( mg ) /100mg 錠剤	量 (gm) /150 グラムバツ チ
(S) -2- (4-クロロフェニル) -1- (4- ((5R, 7R) -7-ヒドロキシ -5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H- シクロペンタ[d]ピリミジン-4- イル) ピペラジン-1-イル) -3- (イソプロピルアミノ) プロパ ン-1-オンモノヒドロクロラ イド	434. 3	144. 8	65. 2
ポリビニルピロリドン (PVP K30)	25	8. 33	3. 75
ブチル化ヒドロキシルアニソ ール	1	0. 33	0. 15
クロスカルメロースナトリウム (内相)	25	8. 33	3. 75
クロスカルメロースナトリウム (外相)	25	8. 33	3. 75
ヒュームドシリカ (Cabosil M5P)	150	50. 0	22. 50
微晶質セルロース (PH 101)	327. 2	109. 1	49. 1
*エタノール/水	q. s.	q. s.	q. s.
ステアリン酸	12. 5	4. 2	1. 9

\*エタノール/水は、乾燥の間に蒸発する。

## 【0081】

BHAおよびPVPをエタノール-水溶液に溶解した(50:50混合して合計30グラムを作製する)。1.0L Diosna造粒機ボウルにおいて、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R, 7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライド(式Iの化合物)、微晶質セルロース、Cabosil M5Pおよびクロスカルメロースナトリウムのバッチ量を、均一な混合物を得るように、乾燥条件下でインペラーを使用して高剪断造粒機において2分間混合した。これに続いて、150rpmにて高剪断造粒機において粉末層の一定の撹拌下でエタノールおよび水に溶解したBHAおよびPVPを含む溶液の一滴ずつの添加を行った。全ての溶液を添加した後、ビーカーを約30グラムのエタノール/水でリンスして、確実に溶液の全てのバッチ量が顆粒に組み込まれるように、撹拌下で顆粒内に液滴を添加した。これに続いて、約30グラムのエタノール/水の最終的なリンス工程を行い、また撹拌しながら添加した。リンス添加の完了後、こね混ぜまたは湿式マッシングを行い、および粒子成長を容易にするように、インペラー速度を増加して、チョッパーの刃をオンにした。約2分のこね混ぜの後、粒径における明らかな視覚的増加が観察可であったし、および顆粒化エンドポイントを顆粒引き締め試験によって確認することができた。顆粒を約4.5時間トレイオープンにおいて乾燥して、エタノールおよび水を除去した。顆粒からの最終的な乾燥減量は、3%w/w未満であることが測定され、乾燥顆粒を示唆する。乾燥顆粒を使用し、およびバッチのために必要とされるクロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸の正確な量を再計算することによって、事前にスクリーニングしたステアリン酸を、段階を追ってバッチに添加して、撹拌器ミキサーで混合し

10

20

30

40

50

た。1000mgのプレス重量にて400mgの作用強度錠剤に押し固めるために、カプセル形のツーリングを使用してCarver水圧プレスで最終的な潤滑させた顆粒化を押し固めた。

【0082】

実施例9

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノハイドロクロライドカプリオラートおよびラウリルグリコラート溶媒和化合物

カプリオラート溶媒和化合物

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノハイドロクロライドを、超音波処理を繰り返され(超音波浴およびオーバーヘッド超音波処理)、攪拌して、および60~70にて加熱しながら、52.5%w/w Capryol 90中に47.5%w/w溶解した。透明溶液を得て、これは、室温にて静置すると2か月で白色沈殿を生じた。沈殿物は、カプリオール溶媒和化合物として特徴づけられた。

10

【0083】

下の表2は、結晶性溶媒和化合物の特徴的XRPDピークを示す。

【表2】

20

表2

2-θ	d(Å)	BG	高さ	H%	領域	A%	FWHM
6.517	13.5521604		31644	100.0	154231	100.0	0.069
6.934	12.7368566		15942	50.4	76663	49.7	0.068
10.692	8.2674531	531	8042	25.4	42607	27.6	0.075
12.282	7.2005588		2507	7.9	14932	9.7	0.085
13.839	6.3936509		2993	9.5	18931	12.3	0.090
15.607	5.6734622		5271	16.7	30892	20.0	0.083
18.465	4.8012622		19212	60.7	135634	87.9	0.100
18.918	4.6871622		5360	16.9	65512	42.5	0.174
19.520	4.5440957		2727	8.6	17618	11.4	0.092
21.409	4.1472969		11517	36.4	89885	58.3	0.111

30

【0084】

ラウリルグリコール溶媒和化合物

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノハイドロクロライドを、超音波処理を繰り返され(超音波浴およびオーバーヘッド超音波処理)、攪拌して、および60~70にて加熱しながら、52.5%w/wラウリルグリコール中に47.5%w/w溶解した。透明溶液を得て、これは、25/60%RHにて4週間の貯蔵により得られる白色沈殿を生じた。沈殿物は、ラウリルグリコラート溶媒和化合物として特徴づけられた。

40

【0085】

下の表3は、結晶性溶媒和化合物の特徴的XRPDピークを示す。

【表 3】

表 3

2-θ	d(Å)	BG	高さ	H%	領域	A%	FWHM
6.515	13.5569598		36382	100.0	259720	100.0	0.101
6.947	12.7146596		20068	55.2	97362	37.5	0.069
10.677	8.2793 567		4232	11.6	25836	9.9	0.087
13.840	6.395 547		4033	11.1	31256	12.0	0.110
15.592	5.6785 595		6471	17.8	45117	17.4	0.099
18.465	4.8011 662		10757	29.6	109728	42.2	0.145
18.918	4.6873 662		9863	27.1	103366	39.8	0.149
19.521	4.5438 1090		3760	10.3	31463	12.1	0.119
21.058	4.2155 974		3663	10.1	55103	21.2	0.214
21.376	4.1534 996		6914	19.0	79912	30.8	0.164
23.598	3.7672 963		2793	7.7	58900	22.7	0.300

10

## 【0086】

可変の温度 XRD は、両方の溶媒和物が 80 まで安定であることを示した。80 温度にて、結晶化度の実質的な喪失がある。両方の試料において、これらは、90 以上 X 線にて非晶質になるように見える（ホットステージ顕微鏡検査によって確認したときに格子溶媒の融解およびその中の固相の溶解のため）。合わせると、溶媒和物の解析は、これらが、結晶格子において、および外界温度にて、高度に結晶質で、安定で、吸湿性がなく、約 18 - 22 % の溶媒取り込みを有し、実施例 1 の材料よりそれぞれの溶媒においてほぼ 2 倍の低い溶解性を示すことを示す。

20

## 【0087】

## 実施例 10

非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド

実施例 1 の材料をエタノールの 10 容積に溶解した。攪拌棒を rotovap フラスコに添加して、溶媒を回転乾燥機での減圧下で蒸発して泡を得た。泡を掻爬して泡を分解し、および乾燥を固体のない流れが得られるまで連続する。生成物の試料 (4.70 mg) を予め重量測定したアルミニウムパンに置き、および T A Instruments Q 5000 SA 蒸気収着アナライザー上のオープンに置く。試料を乾燥室素の流れ下で 50 まで加熱して、平衡化した。相対湿度を 50 にて 50 % に増やして、2 時間そこに保持した。次いで、湿度を 0 % の RH まで下げて、一方で温度を 50 にて維持し、および 2 時間そこで維持した。次いで、試料を XRPD (図 27)、変調 DSC (図 28) によって解析した。DVS プログラムを図 26 において視覚的に示してある。DSC 法を軽く波形加工したパンを使用して 60 秒毎に ± 1 の調整で 2 / 分の速度にて調節した DSC を使用することによって行い、これにより溶媒を実行の間に逃げることができた。

30

40

## 【0088】

## 実施例 11

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドトルエン溶媒和化合物

トルエン (5 mL) を実施例 1 からの材料 (20 mg) に添加した。スラリーをシェーカーブロックにおいて 1 日間 50 に加熱した。大部分の固体が溶解されて、次いで 50 にて溶液から小量が沈殿した。液体のほとんどを取り除き、および懸濁液を室温に冷却させた。構造決定のために適した結晶が得られた。得られた結晶は、0.64 モルの式 I

50

の化合物のトルエン/モルを含んだ。

【0089】

単一の結晶が以下データで得られた：式  $C_{55}H_{74}Cl_4N_{10}O_4$ ，式重量 1081.04，空間群  $P 2_1 2_1 2_1$ （番号 19）， $a$ ，14.074（2）， $b$ ，16.621（2）， $c$ ，24.363（3）， $\beta$ ，deg 90， $\gamma$ ，deg 90， $V$ ， $^3$  5699.0（14）， $Z$  4， $d_{calc}$ ， $g\ cm^{-3}$  1.260，温度，K 100. 放射線（波長， $\lambda$ ）Cu K $\alpha$ （1.54184），回折計 Bruker APEX-II CCD<sup>®</sup>， $h$ ， $k$ ， $l$  範囲 -16 ~ 16 - 19 ~ 20 - 29 ~ 29， $\theta$  範囲，deg 3.29 - 68.397，使用したプログラム SHELXTL 2013，収集したデータ 10425，独特のデータ 9646， $R(F_o)$  0.076， $R_w(F_o^2)$  0.2010，適合度 1.41、および図 29 に示してある。

10

【0090】

式 I の非晶質化合物をトルエン、1 mL およびテトラヒドロフラン、600  $\mu$ l の混合物に溶解した。溶液をデシケーターに置いてゆっくり蒸発させた。デシケーターの蓋を周期的に開けて溶媒蒸気を漏れさせた。7 日後に、結晶を残りの溶液から単離した（図 30 A）。生成物を 1 時間 50 °C および 50 トルにて乾燥し、部分的に溶解したトルエン溶媒和化合物を得た。溶媒和化合物および部分的に溶解された溶媒和化合物の XRPD をそれぞれ図 30 A および 30 B において示してある。

20

【0091】

実施例 12 A - C

噴霧乾燥することによって調製した非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノヒドロクロライド

非晶質 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノヒドロクロライドを (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノヒドロクロライドの種々の形態の溶液を噴霧乾燥することによって調製した。いくつかの実験の条件および結果を下の表 4 に示してある（12 A について図 31 A、12 B について 31 B および 12 C について 31 C を参照されたい）。

30

【表 4】

表 4

実施例番号		12A	12B	12C
ループ		開	開	開
フィード組成物				
出発材料		式 I の化合物エチルアセテート溶媒和化合物	式 I の化合物 (実施例 1)	式 I の化合物エチルアセテート溶媒和化合物
プロセス溶媒		エタノール	エタノール	水
フィード特性				
合計出発材料 <sup>a)</sup>	g	50.0	50.0	25.0
合計プロセス溶媒 <sup>a)</sup>	g	250.0	250.0	100.0
フィード溶液	g	300.0	300.0	125.0
C_フィード	%w/w	16.7	16.7	20.0
噴霧乾燥パラメーター				
T_イン	°C	120±1	119±1	154±1
T_アウト	°C	69 ±1	69 ±1	90±1
F_フィード	mL/分	15	15	5
回転異性体レベル	mm	40	40	40
乾燥時間	分	23	23	23
プロセス収率				
収率	g	28.8	48.4	15.0
収率	%	58	97	60
解析結果				
含水量	%w/w	0.89	0.43	1.02
エタノール	% w/w	2.19	2.78	0.01
エチルアセテート	%w/w	0.25	0.01	0.23

<sup>a)</sup> 結晶における溶媒の量を考慮するために修正を行わなかった。

## 【 0 0 9 2 】

## 実施例 1 1

(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドエチルアセテート溶媒和化合物

窒素下の視覚的にきれいな 10 L ジャケット付き円柱状容器に GDC - 0068・HCl (500 g) およびエチルアセテート (5 L) を入れた。生じるスラリーを 72 時間 60 まで加熱して、一定分量を抜いて XRPD 解析によって EtOAc 溶媒和化合物の変換をモニターした。スラリーを 5 まで冷却して、濾過して、5 分間室温にて真空下で乾燥させた。

## 【 0 0 9 3 】

## 代替方法

実施例 1 からの材料の飽和溶液を以下によって調製した：エチルアセテート中の実施例 1 からの材料を 50 一晩にてスラリー化し、および次いで、熱い、50、0.45 μm フィルタを備える注射器フィルタを通してスラリーがまだ熱い間に濾過した。生じる溶液を、封をしたバイアルにおいて室温にゆっくり冷却させて、および 2 週間静置させた。構造決定のために適した品質の結晶が形成された (図 34 を参照されたい)。およびデータを下の表 5 において示してある。

【表 5】

表 5

式	$C_{28}H_{41}Cl_2N_5O_4$
式重量	582.58
空間群	P 21 21 21 (No. 19)
a, Å	16.5805(3)
b, Å	17.6134(3)
c, Å	20.7419(15)
V, Å <sup>3</sup>	6057.4(5)
Z	8
$d_{calc}$ , g cm <sup>-3</sup>	1.278
温度, K	150
放射線(波長, Å)	Cu K $\alpha$ (1.54184)
回折計	Rigaku RAPID-II
h, k, l 範囲	-17 ~ 19 -11 ~ 20 -17 ~ 24
$\theta$ 範囲, 度	4.26-133.19
使用したプロ グラム	SHELXTL 2008
収集したデー タ	10507
R(F <sub>o</sub> )	0.053
R <sub>w</sub> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )	0.108
適合度	1.115
絶対構造決定	フラックパラメー ター( 0.00( 2))

10

20

30

40

さらなる溶媒和物：クロロベンゼン溶媒和化合物：クロロベンゼン、およそ2 mLを実施例1からの材料(66 mg)に添加した。スラリーを1日間シェーカーブロックにおいて50℃まで加熱した。固体が溶解された。溶液を室温に冷却して、およそ-18℃にてフリーザーに置いて、および24日間静置させた。固体が現れた。冷たいままで溶液をデカントし、大部分の溶媒を除去してクロロベンゼン溶媒和化合物の結晶を得た。

【0095】

エチルベンゼン溶媒和化合物：エチルベンゼン、5 mLを実施例1からの材料(29 mg)に添加した。スラリーを2日間振盪ブロックで50℃まで加熱した。スラリーを室温に冷却させて、および1週間静置させて式Iの化合物のエチルベンゼン溶媒和化合物を得た。固体を濾過によって収集して、溶媒で湿っている間に解析した。

10

【0096】

オルト-キシレン溶媒和化合物：オルト-キシレン、4 mLを実施例1からの材料(66 mg)に添加した。スラリーを2日間50℃まで加熱して、次いで室温に冷却して、室温にて6日間静置させた。固体をスラリーから抜いて、乾燥することなく解析した。懸濁液を約1週間静置させた。第2の試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも溶媒で湿った固体を解析して、式Iの化合物のオルト-キシレン溶媒和化合物を得た。

【0097】

メタ-キシレン溶媒和化合物：メタ-キシレン、3 mLを実施例1からの材料(64 mg)に添加した。スラリーを2日間50℃まで加熱して、次いで室温に冷却して、室温にて12日間静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、および固体を解析すると、なおも溶媒で湿っており、式Iのメタ-キシレン溶媒和化合物を得た。メタ-キシレン、5 mLを実施例1からの材料、24 mgに添加した。スラリーを2日間50℃まで加熱して、次いで室温に冷却して、室温にて15日間静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも溶媒で湿った固体を解析して、式Iの化合物のメタ-キシレン溶媒和化合物を得た。

20

【0098】

パラ-キシレン溶媒和化合物：パラ-キシレン、4 mLを実施例1からの材料(81 mg)に添加した。スラリーを2日間50℃まで加熱して、次いで室温に冷却して、室温にて6日間静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも溶媒で湿った固体を解析して、式Iの化合物のパラ-キシレン溶媒和化合物を得た。

30

【0099】

クメン溶媒和化合物：クメン、2 mLを実施例1からの材料64 mgに添加した。スラリーを2日間50℃まで加熱して、次いで室温に冷却して、室温にて11日間静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも溶媒で湿った固体を解析して、式Iの化合物のクメン溶媒和化合物を得た。

【0100】

テトラリン溶媒和化合物：テトラリン、3 mLを実施例1からの材料64 mgに添加した。スラリーを2日間50℃まで加熱して、次いで室温に冷却して、室温にて12日間静置させた。試料を懸濁液からスパチュラで固体を取り除くことによって収集し、およびなおも溶媒で湿った固体を解析して、式Iの化合物のテトラリン溶媒和化合物を得た。

40

【0101】

メチルエチルケトン溶媒和化合物：メチルエチルケトン、1 mLを非晶質材料(222.7 mg)に添加した。材料を5分間28℃にて超音波処理した。固体は、2分後にほぼ溶解された。試料を超音波処理浴から取り出し、および目に見える溶媒が存在することなく固体の固まりになる前に曇った。メチルエチルケトン(100 μl)を非晶質材料(22.2 mg)に添加した。固体が溶解した。ヘプタン(100 μl)を非晶質材料の種と共に添加した。材料を4日間スラリー化して、なおも溶媒で湿っている間に固体を単離し、MEK溶媒和化合物を得た。

【0102】

50

メチルイソブチルケトン溶媒和化合物：メチルイソブチルケトン、1 mLを実施例1からの固体(32.3 mg)に添加した。スラリーを振盪ブロックで2日間50℃まで加熱し、次いで室温にて15日間静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、および溶媒で固体がなおも湿っている間に固体を解析して式Iの化合物のメチルイソブチルケトン溶媒和化合物を得た。

【0103】

メチルブチルケトン溶媒和化合物：メチルブチルケトン、3 mLを実施例1からの材料63 mgに添加した。固体が溶解した。溶液をおよそ1:8にてフリーザーにおいて置き、および25日間静置させた。固体が現れた。なおも冷たい間に溶液をデカントし、大部分の溶媒を除去してメチルブチルケトン溶媒和化合物の結晶を得た。固体を、最初にスパチュラで懸濁液から固体の一定分量を取り除くことによって解析した。固体を、濾過を経て収集すること、およびなおも溶媒で湿っている間に固体を解析することによって固体を再び解析した。

10

【0104】

ジイソブチルケトン：ジイソブチルケトンおよびイソプロパノール、(90:10 v:v比)の溶液を溶媒に対して50 mg HCl塩の濃度にてHCl塩に添加した。固体を溶解して、より多くのHCl塩を添加してスラリーを得た。糊のような固体を、室温にて攪拌した後に単離した。材料を真空下で50℃にて乾燥し(50-100 torr)ジイソブチルケトン溶媒和化合物を得た。

20

【0105】

クロロホルム溶媒和物水和物：HCl塩(2.63 mg)をヘプタン(2 mL)およびクロロホルム(0.5 mL)の混合物で処理した。スラリーを60℃にて加熱した。固体の針のクラスターをバイアルにおいて観察した。バイアルを23日間静置させると、大部分の溶媒が蒸発した。大きなプレートがバイアルにおいて観察され、これは単結晶構造決定のために適していた。クロロホルム溶媒和物水和物は、部分的に脱溶媒和され、およびAPI分子あたり約1モルのクロロホルムおよび0.25モルの水が含まれることが見いだされた。

【0106】

メチルアセテート溶媒和化合物：メチルアセテート、4 mLを実施例1からの材料24 mgに添加した。固体が溶解した。溶液を4 mLバイアル内で濾過して、キャップを外した。バイアルを、ヘプタンを含む20 mLのシンチレーションバイアル内に置き、および蓋を20 mLバイアルに置いた。バイアルは、乱されなかった。溶媒を互いの内に放散させた。構造決定のために適した結晶が得られた。得られた結晶は、0.71モルのメチルアセテート/モルの式Iの化合物を含み、および溶媒は乱された。メチルアセテート溶媒和化合物：メチルアセテート、2.5 mLを実施例1からの固体111 mgに添加した。スラリーを振盪ブロックで50℃まで一晩加熱して、次いで1週間室温にて静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、および固体がなおも溶媒で湿っている間に固体を解析して式Iの化合物のメチルアセテート溶媒和化合物を得た。

30

【0107】

プロピルアセテート溶媒和化合物：プロピルアセテート、6 mLを実施例1からの材料31 mgに添加した。懸濁液をシェーカーブロックにおいて50℃において加熱して、次いで室温に冷却させた。構造決定のために適した結晶が得られた。プロピルアセテート、2 mLを実施例1からの材料に添加した。スラリーを50℃まで一晩加熱して、1週間静置させた。固体を吸引濾過によって収集して、なおも液体で湿っている間に固体を収集して、プロピルアセテート溶媒和化合物を得た。

40

【0108】

イソプロピルアセテート溶媒和化合物：イソプロピルアセテート、1 mLを実施例1からの材料55 mgに添加した。スラリーを2日間50℃まで加熱して、次いで室温に冷却して、室温にて15日間静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも溶媒で湿っている固体を解析して式Iの化合物のイソプロピルアセテートを得

50

た。

【0109】

イソブチルアセテート溶媒和化合物：イソブチルアセテート、2 mLを実施例1からの固体68 mgに添加した。スラリーを振盪ブロックで2日間50℃まで加熱して、次いで2週間室温にて静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも固体が溶媒で湿っている間に固体を解析して、式Iの化合物のメチルイソブチルケトン溶媒和化合物を得た。

【0110】

tert-ブチルアセテート溶媒和化合物：tert-ブチルアセテート(2 mL)を実施例1からの固体63 mgに添加した。スラリーを振盪ブロックで2日間50℃まで加熱して、次いで2週間室温にて静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも固体が溶媒で湿っている間に固体を解析して、式Iの化合物のメチルイソブチルケトン溶媒和化合物を得た。

10

【0111】

エチルエーテル溶媒和化合物：(69659-50)実施例1からの材料をエタノールに溶解し、および溶媒を回転乾燥機での減圧下で除去して、非晶質材料を得た。固体を室温にて22日間スラリー化した。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも固体が溶媒で湿っている間に固体を解析して、式Iの化合物のエチルエーテル溶媒和化合物を得た。

【0112】

アミルアセテート溶媒和化合物：アミルアセテートおよびイソプロパノールの溶液(95:5 v:v比)を溶媒に対して60 mg HCl塩の濃度にて1 mLバイアルに含まれるHCl塩に添加した。材料を0.3 /分の速度にて100℃まで加熱して、次いで同じ速度にて室温に冷却した。バイアル(vial)内容物を週末にわたって室温にて攪拌した。固体を濾過によって収集して、真空下で50℃にて乾燥した(50-100 torr)。

20

【0113】

グリセロールトリアセテート溶媒和化合物：トリアセチルグリセロール(0.2 mL)を実施例1からの固体(19.5 mg)に添加した。スラリーを2週間25℃にて振盪ブロックで混合した。固体を0.45 μm孔フィルタを使用して、1400 rpmにて超遠心機での遠心によって単離して白色固体を得て、これはグリセロールトリアセテート溶媒和化合物として同定された。

30

【0114】

エチルエーテル-エタノール-水和物：実施例1からの材料をエタノールに溶解し、および溶媒を回転乾燥機での減圧下で除去して非晶質材料を得た。固体を、4 mLバイアルを使用してジクロロメタンに溶解して、ジエチルエーテルを含むより大きなバイアル、20 mL内に置いた。小さなバイアルキャップは取り外し、およびキャップをより大きなバイアルの上に置いた。溶媒を蒸気拡散によって互いに拡散させた。構造決定のために適した大きな結晶が得られた。構造を解析して、式Iの化合物のジエチルエーテル-エタノール-水和物であることが見いだされた。

40

【0115】

tert-ブチルメチルエーテル溶媒和化合物：tert-ブチルメチルエーテル、5 mLを実施例1からの固体(26 mg)に添加した。スラリーを振盪ブロックで2日間50℃まで加熱して、次いで15日間室温にて静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、および固体がなおも溶媒で湿っている間に固体を解析して、式Iの化合物のtert-ブチルメチルエーテル溶媒和化合物を得た。

【0116】

1,2-ジメトキシエタン溶媒和化合物：1,2-ジメトキシエタン、0.5 mLを実施例1からの固体27 mgに添加した。固体が溶解した。溶液を4 mLバイアル内で濾過し、およびキャップを取り外した。バイアルを、オクタンを含む20 mLのシンチレーシ

50

ヨンバイアル内に置き、および蓋を20 mL バイアル上に置いた。バイアルは、乱れなかった。溶媒を互いの内に放散させた。構造決定のために適した結晶が得られた。得られた結晶は、0.32モルの1,2-ジメトキシエタン/モルの式Iの化合物を含んだ。

【0117】

1,2-ジエトキシエタン溶媒和化合物：1,2-ジエトキシエタン、5 mL を実施例1からの固体21.9 mg に添加した。スラリーを振盪ブロックで2日間50 °C まで加熱して、次いで8日間室温に静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも固体が溶媒で湿っている間に固体を解析して、式Iの化合物の1,2-ジエトキシエタンを得た。

【0118】

2,2-ジメトキシプロパン溶媒和化合物：2,2-ジメトキシプロパン、5 mL を実施例1からの固体30.5 mg に添加した。スラリーを振盪ブロックで2日間50 °C まで加熱して、次いで8日間室温に静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも固体が溶媒で湿っている間に固体を解析して、式Iの化合物の2,2-ジメトキシプロパン溶媒和化合物を得た。

【0119】

2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和化合物：2-メチルテトラヒドロフラン、3 mL を実施例1からの固体92.2 mg に添加した。スラリーを振盪ブロックで2日間50 °C まで加熱して、次いで15日間室温に静置させた。試料を、懸濁液を濾過することによって収集し、およびなおも固体が溶媒で湿っている間に固体を解析して、式Iの化合物の2-メチルテトラヒドロフラン溶媒和化合物を得た。

【0120】

式Iの化合物の溶媒和物に存在する溶媒量を解析して、表6において以下に示してある。

。

10

20

【表 6】

表 6

溶媒	1モル当量 溶媒 %溶媒	単結晶 溶媒量 モル	単結晶算 出重量%	実際のもル溶 媒実験	重量パーセ ント実験
トルエン	15.7	0.64	10.7	0.24	4.3
クロロベンゼン	18.5	-	-		
エチルベンゼン	17.7	-	-	0.47	9.2%
o-キシレン	17.7			-	-
m-キシレン	17.7			0.32	6.4
p-キシレン	17.7			0.42	8.3
クメン	19.5			0.34	7.6
テトラリン	21.1				
MEK	12.7				
MIBK	16.8 ½モル濃 度9.2%	0.14	2.8	0.35	6.6
MBK	16.8 ½モル濃 度9.2%			0.54	9.9
DIBK	22.3 ½モル当 量12.6			0.38	9.9
クロロホルム	1.5モル当 量	1 + ¼ 水			
MeOAc	13.0	0.71	9.6	0.5	7.0
PrOAc	17.1	0.33	6.4		
iBuOAc	19.0			0.36	7.8
tBuOAc	19.0			0.39	8.4
AmylOAc	20.8			0.41	9.7-9.8
グリセロールトリアセテート	30.6 0.5モル当 量18.08			0.26	10.3
TBME	15.1				
DME	15.4	0.32	5.5		
DEE	19.3			0.37	7.3
DMP	17.4			0.37	7.3
MeTHF	14.8			0.43	6.9

【0121】

さらなる態様。

【0122】

態様1。非晶質(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-

10

20

30

40

50

7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライドを含む医薬品製剤。

【 0 1 2 3 】

態様 2。抗酸化剤をさらに含む態様 1 の製剤。

【 0 1 2 4 】

実施形態 3。抗酸化剤が B H A または B H T である、態様 2 の製剤。

【 0 1 2 5 】

態様 4。製剤が経口送達のための液体充填カプセルである、態様 1 の製剤。

【 0 1 2 6 】

態様 5。プロピレングリコールモノカプリラート、 P E G - 3 2 グリセリルラウレート、 P E G - 6 グリセリルオレアート、 P E G - 6 グリセリルリノレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポロキサマー 1 8 8、ポロキサマー 4 0 7、ポリエチレングリコール 1 5 0 0、プロピレングリコール、グリセロール ( グリセリン )、d - アルファトコフェリル P E G - 1 0 0 0 スクシナートおよび P E G - 8 カプリル酸 / カプリン酸グリセリドから選択される液体充填溶媒をさらに含む、態様 4 の製剤。

【 0 1 2 7 】

態様 6。1 0 0 ~ 4 0 0 m g の ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパン - 1 - オンを含む、態様 5 の製剤。

【 0 1 2 8 】

態様 7。( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド、カプリオール 9 0 およびラウログリコール 9 0 から選択される液体充填溶媒および B H T または B H A から選択される抗酸化剤を含む、態様 1 の製剤。

【 0 1 2 9 】

態様 8。製剤が経口送達のための錠剤である、態様 1 の製剤。

【 0 1 3 0 】

態様 9。ポリビニルピロリドンをさらに含む、態様 8 の製剤。

【 0 1 3 1 】

態様 1 0。無水シリコンジオキシド ( 沈殿したシリカ / ヒュームドシリカ / 非晶質シリカ ) および微晶質セルロースをさらに含む、態様 9 の製剤。

【 0 1 3 2 】

態様 1 1。コロイド性シリコンジオキシド ( ヒュームドシリカ ) および微晶質セルロースをさらに含む、態様 9 の製剤。

【 0 1 3 3 】

態様 1 2。B H A および B H T または没食子酸プロピルから選択される抗酸化剤をさらに含む、態様 1 0 の製剤。

【 0 1 3 4 】

態様 1 3。1 0 0 ~ 4 0 0 m g の ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパン - 1 - オンを含む、態様 1 1 の製剤。

【 0 1 3 5 】

態様 1 4。非晶質 ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ( 5 R , 7 R ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパン - 1 - オンモノハイドロクロライド、ポリビニルピロリドン、ブチル化ヒドロキシシアニソール、

10

20

30

40

50

クロスカルメロースナトリウム、ヒュームドシリカ、微晶質セルロースおよびステアリン酸を含む、態様1の製剤。

【0136】

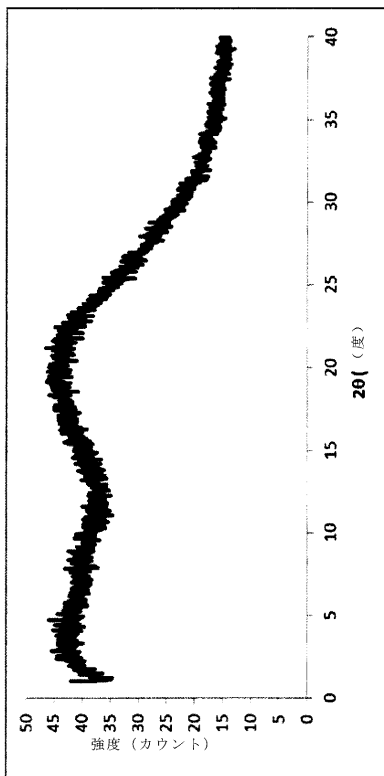
態様15。結晶性(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライドプロピレングリコールモノカプリラート溶媒和化合物。

【0137】

態様16。結晶性(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロライドプロピレングリコールモノラウレート溶媒和化合物。

10

【図1A】



【図1B】

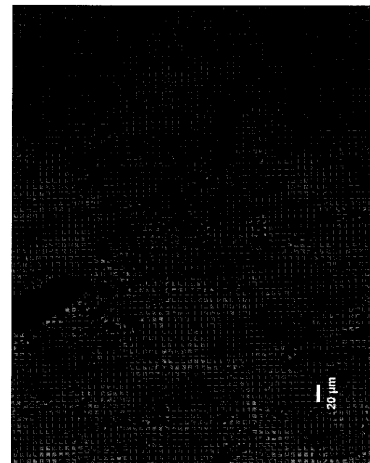
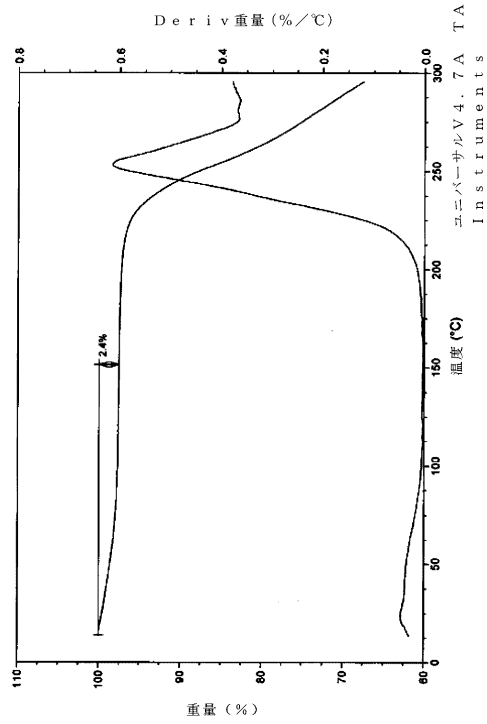
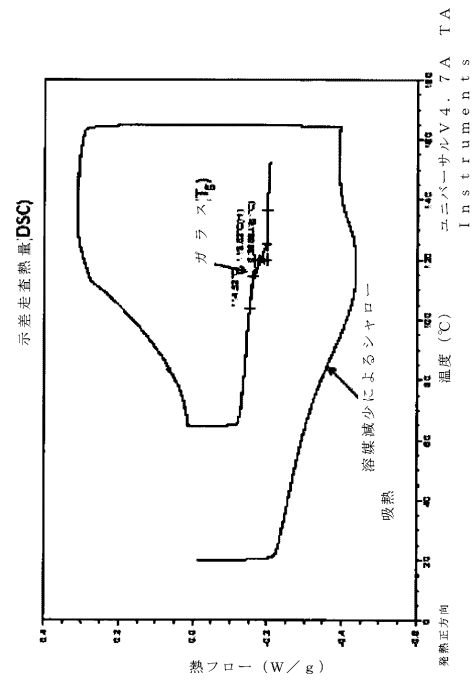


FIG. 1B

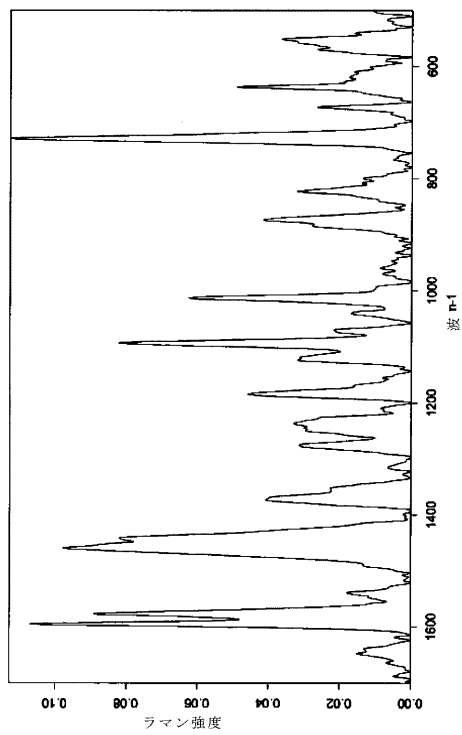
【 図 2 】



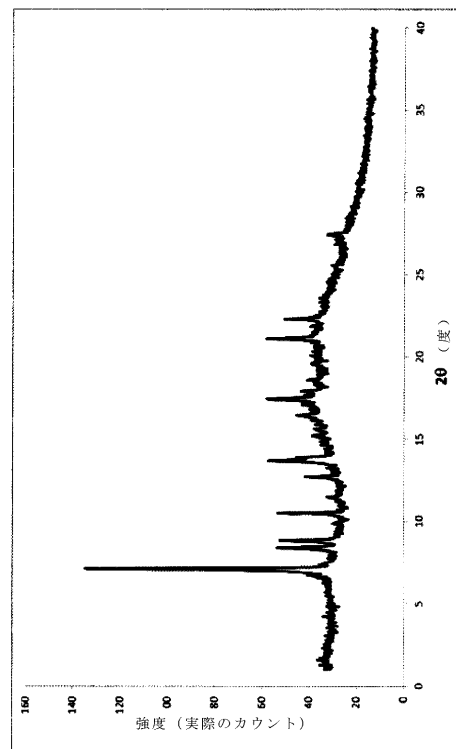
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】

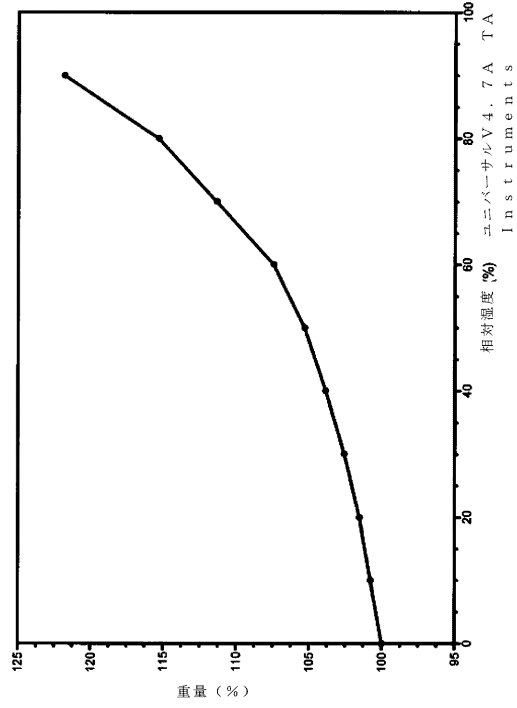


【図6】

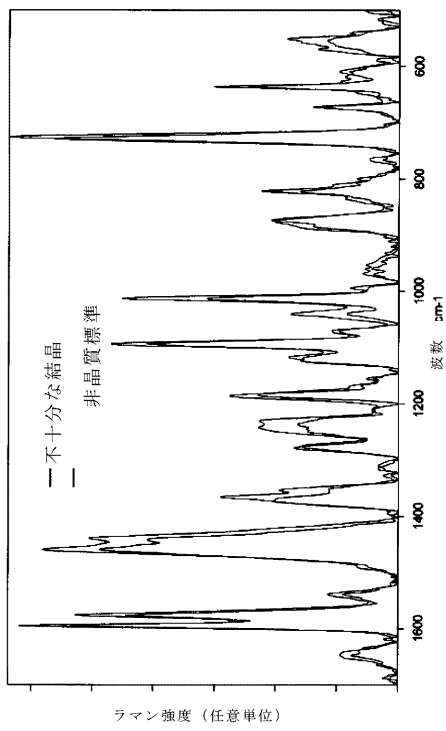


FIG.6

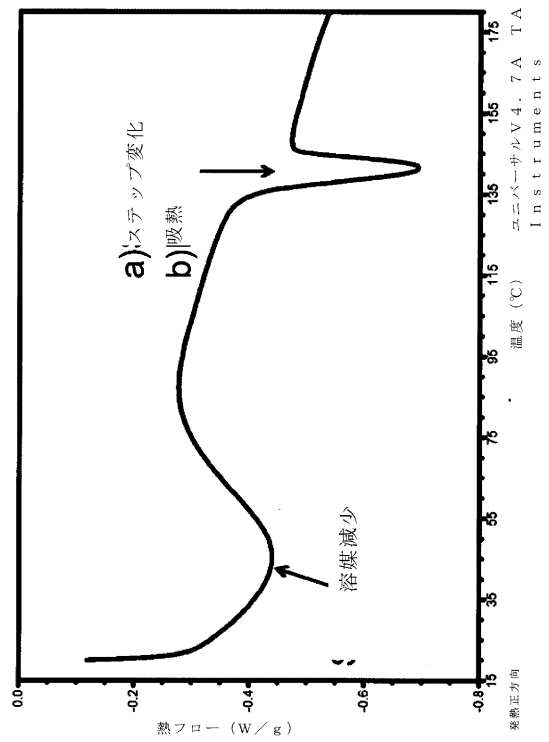
【図7】



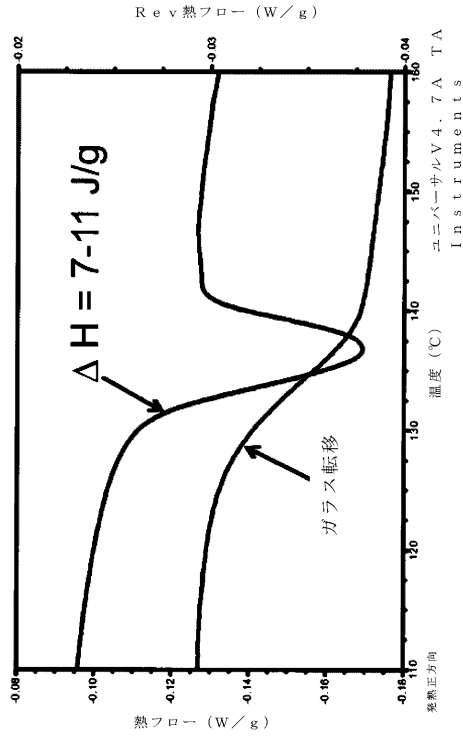
【図8】



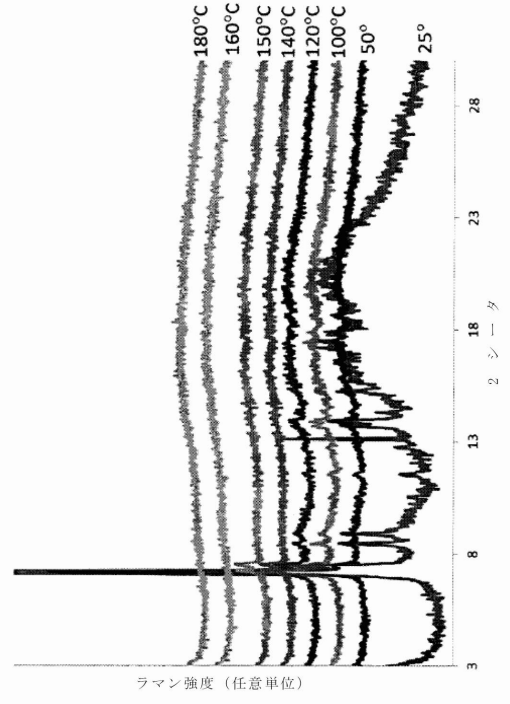
【図9】



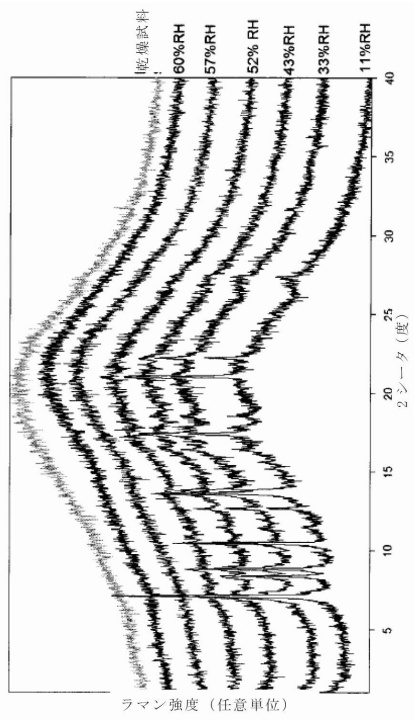
【 図 1 0 】



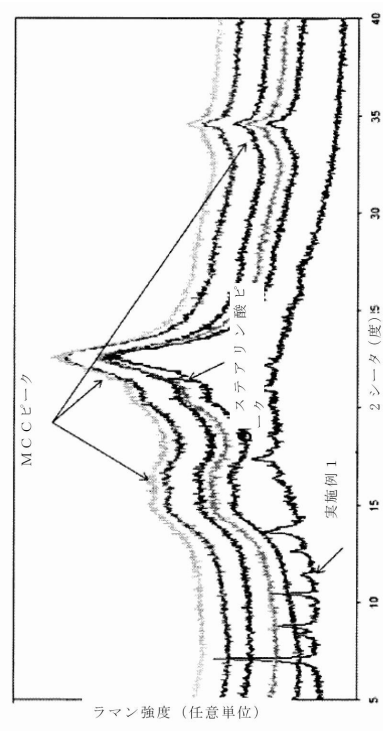
【 図 1 1 】



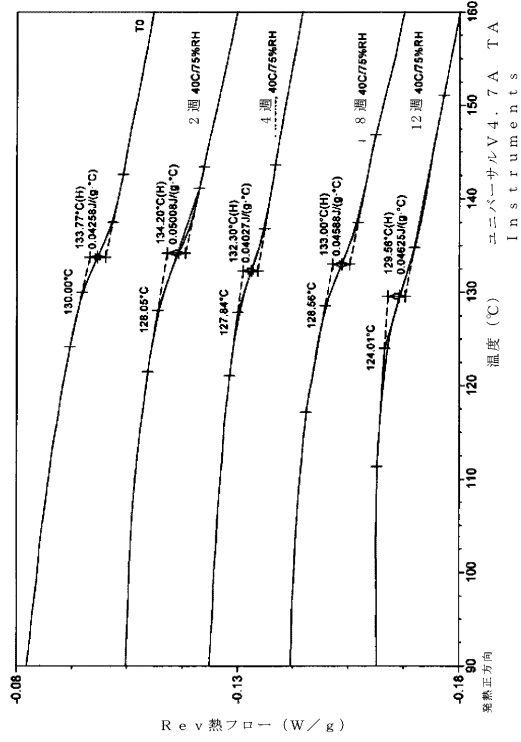
【 図 1 2 】



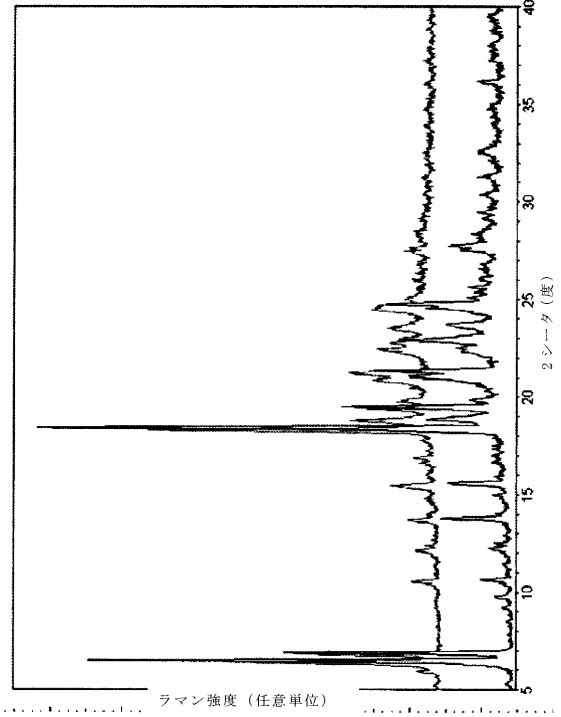
【 図 1 3 】



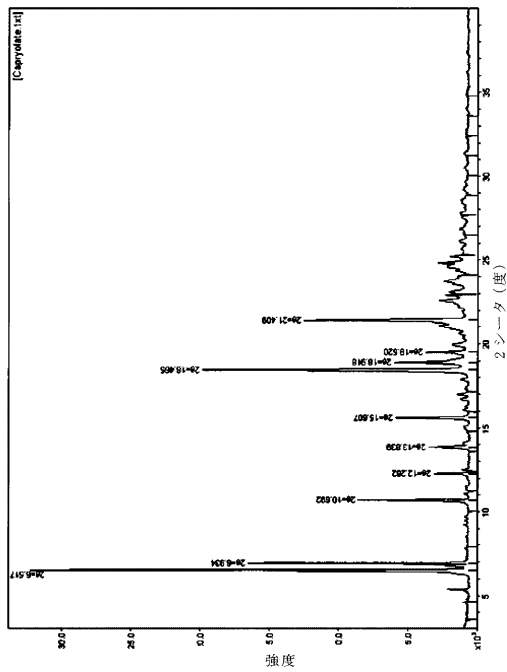
【 14 】



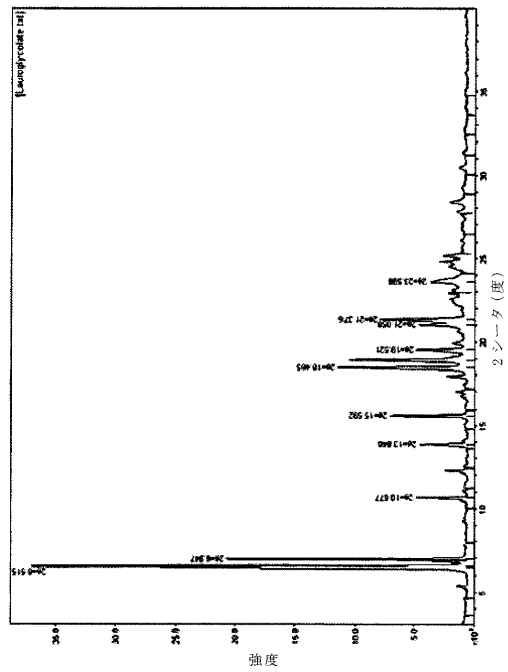
【 15 】



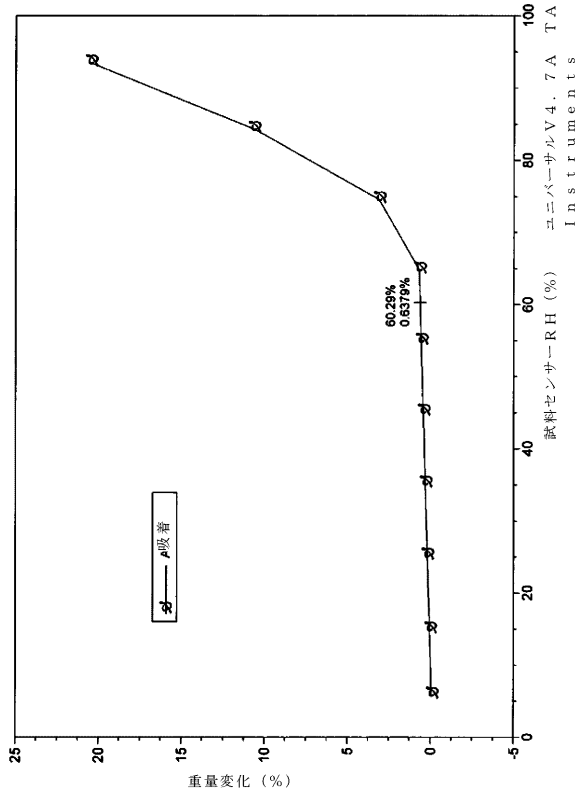
【 16 】



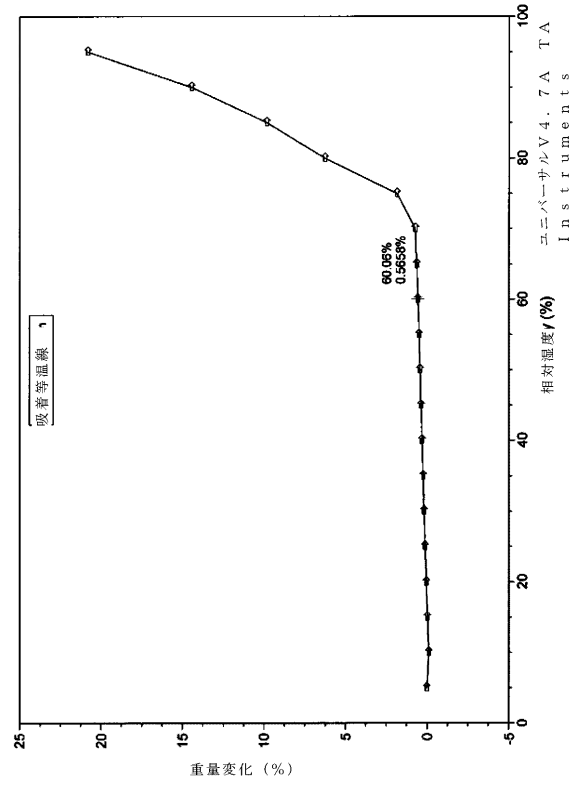
【 17 】



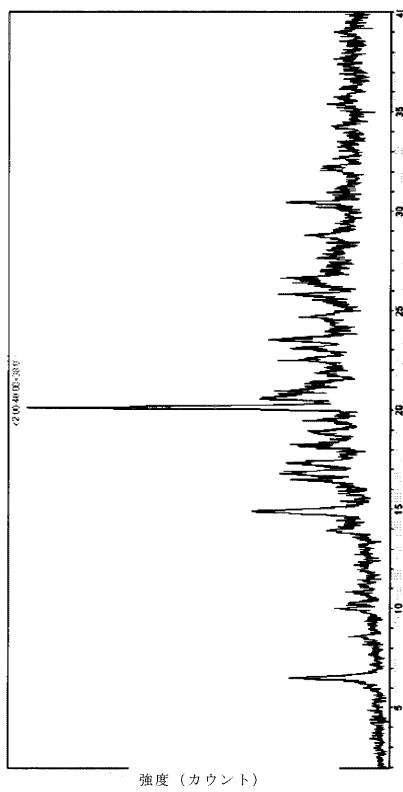
【図 18】



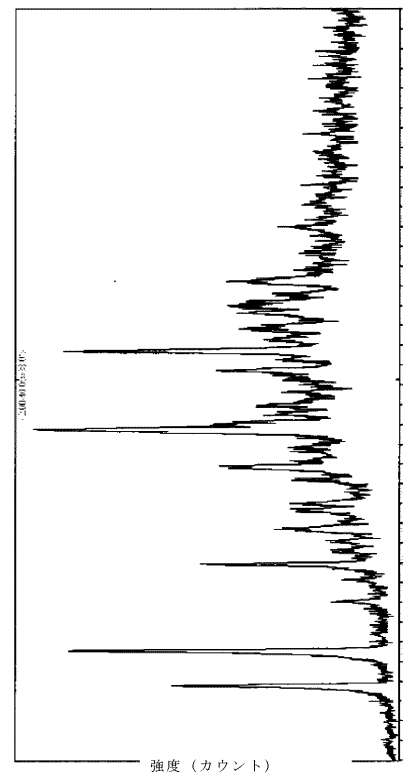
【図 19】



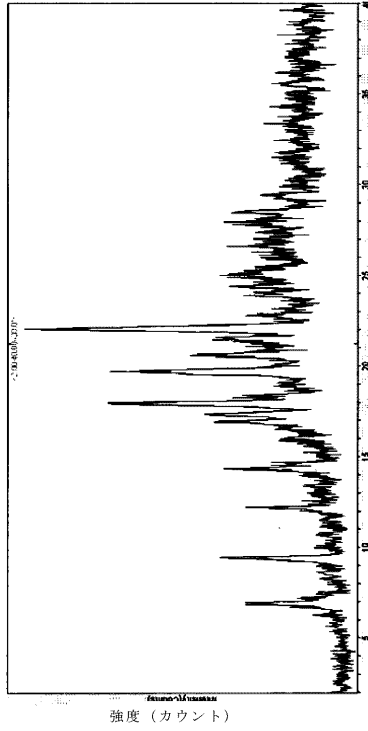
【図 20】



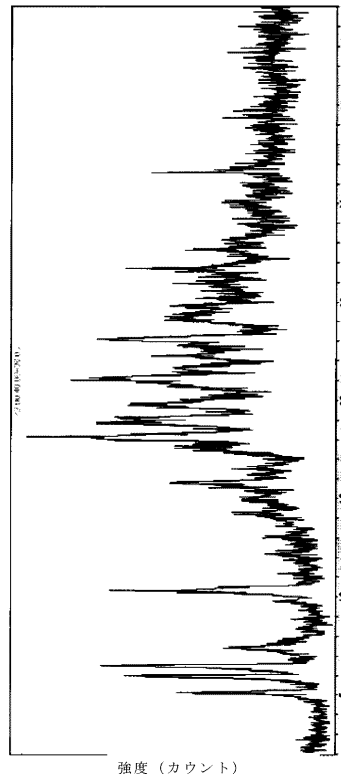
【図 21】



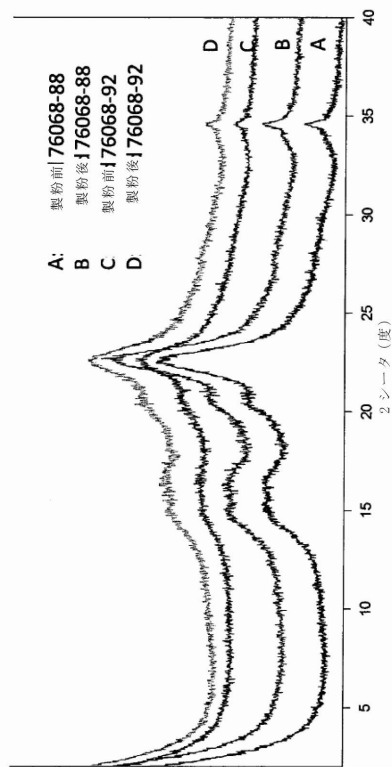
【図 2 2】



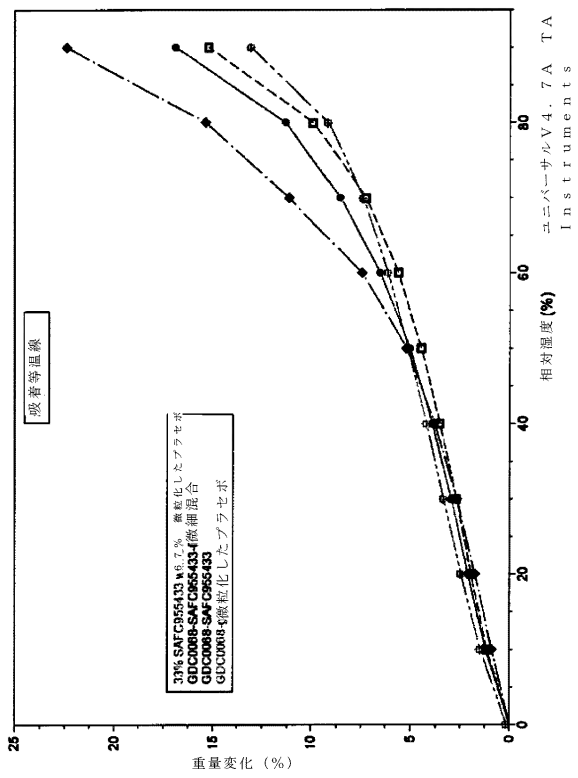
【図 2 3】



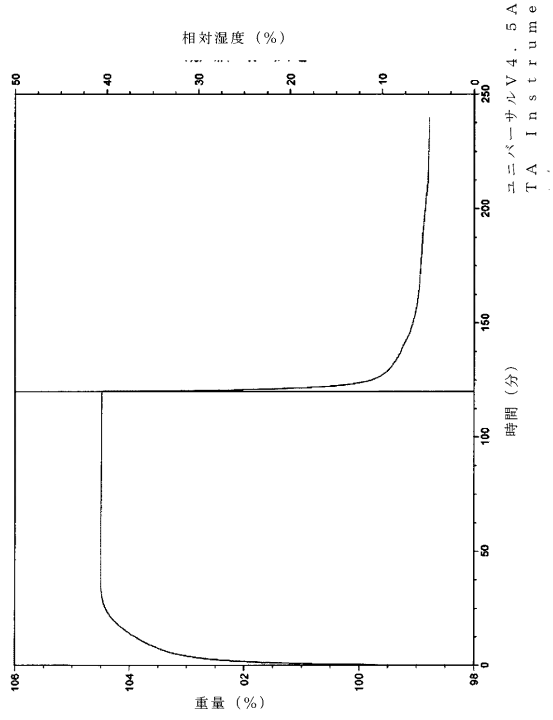
【図 2 4】



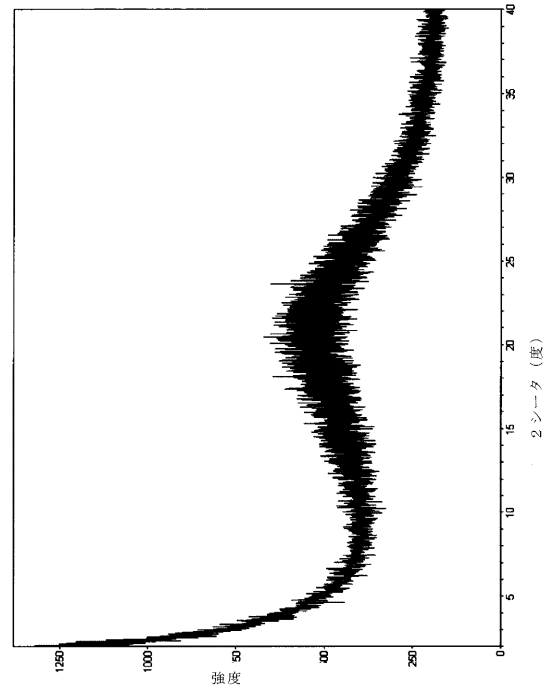
【図 2 5】



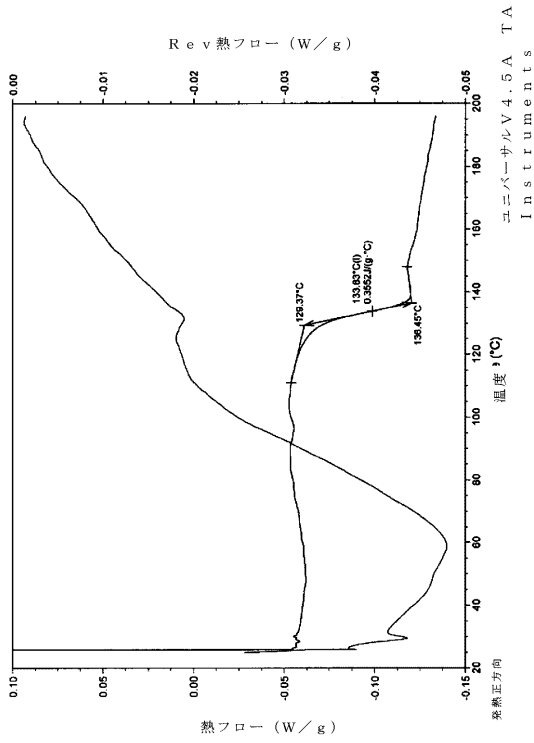
【 図 26 】



【 図 27 】



【 図 28 】



【 図 29 】

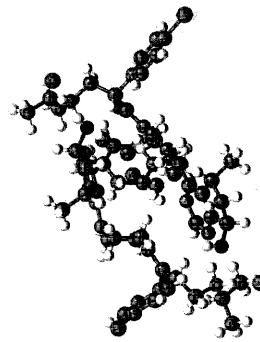
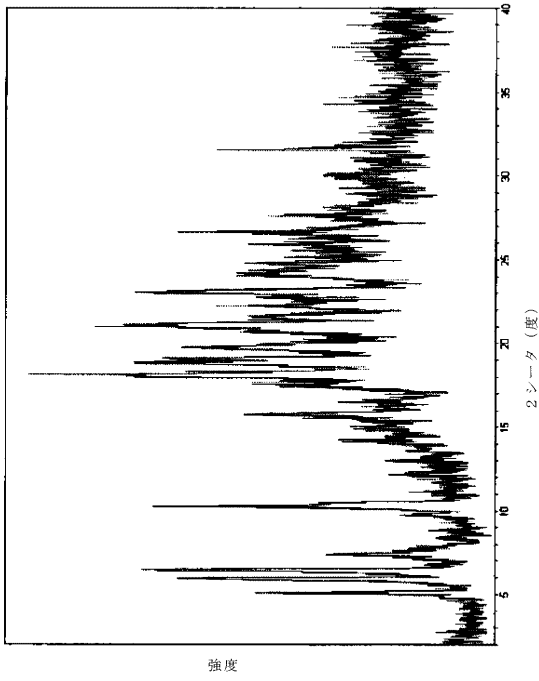
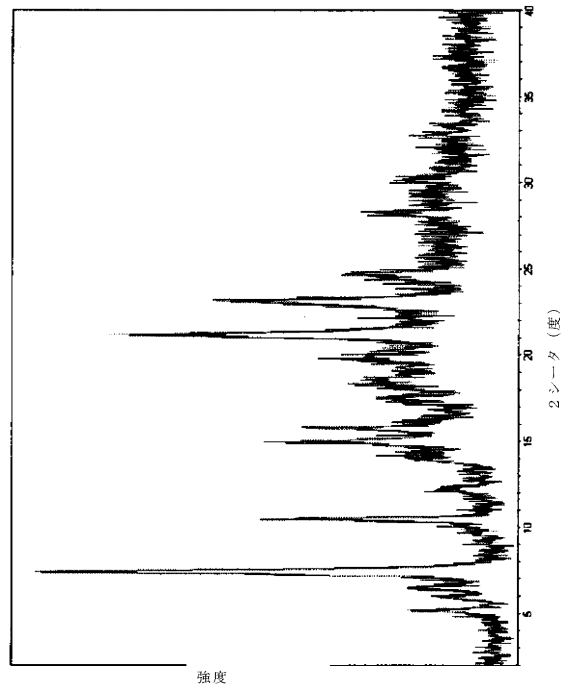


FIG. 29

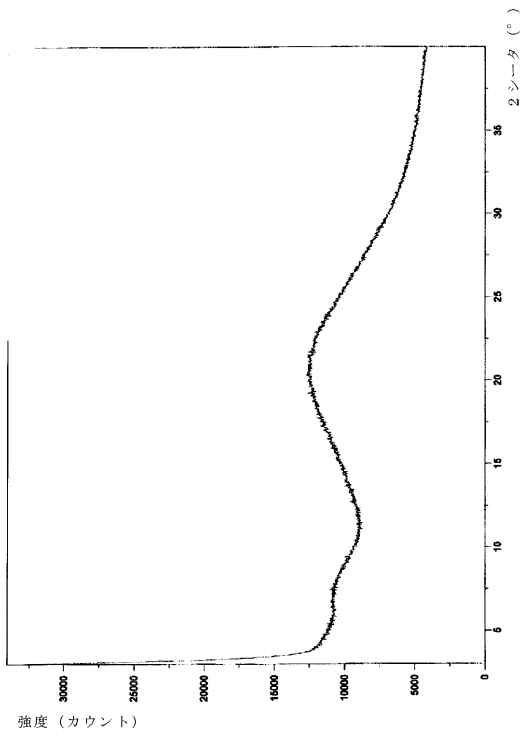
【 30 A】



【 30 B】




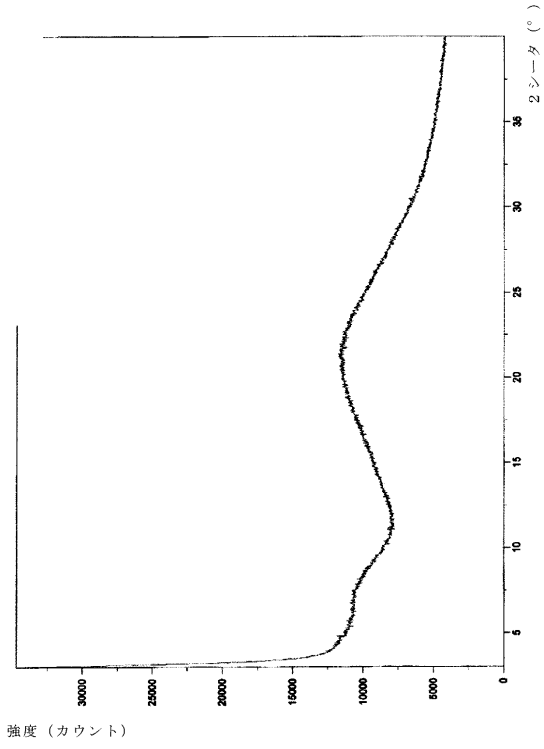
【 31 A】




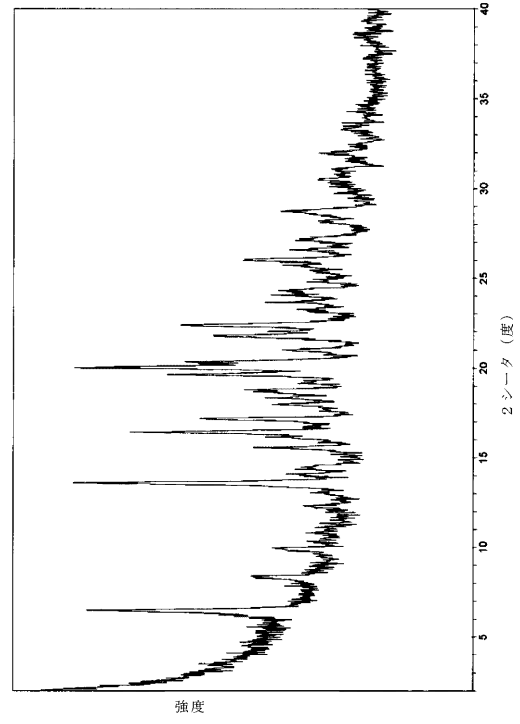
【 31 B】




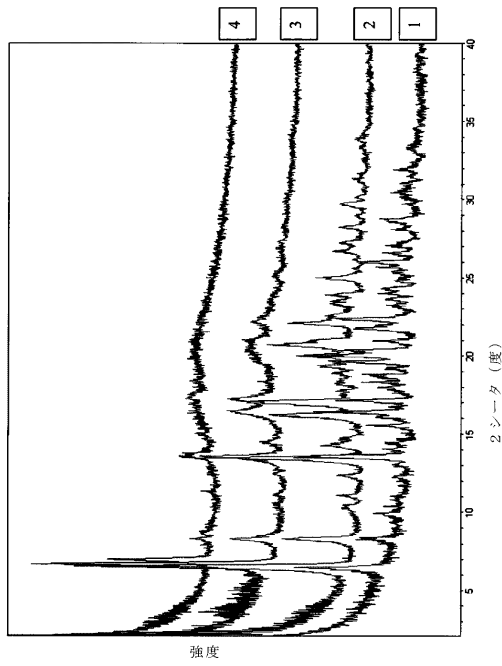
【 3 1 C】




【 3 2】



【 3 3】



【 3 4 A】

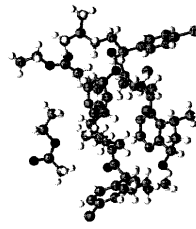
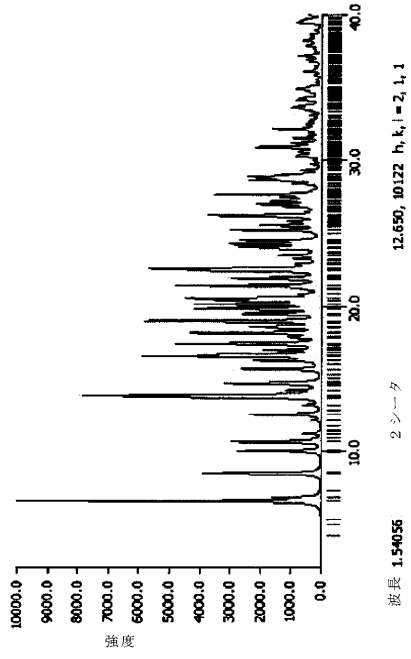
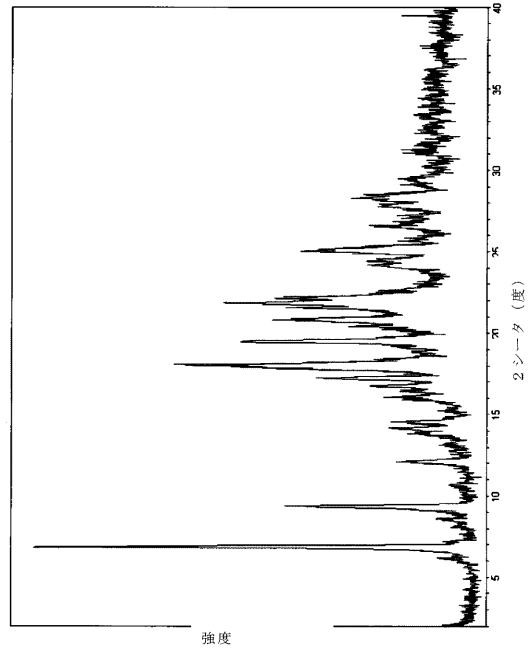


FIG. 34A

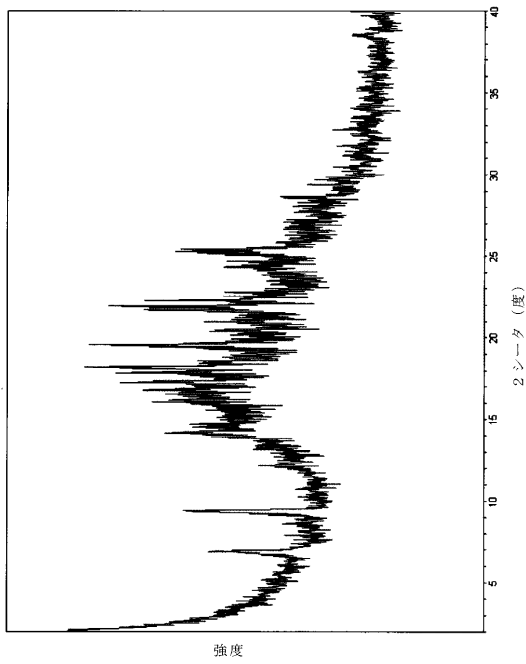
【 図 3 4 B 】



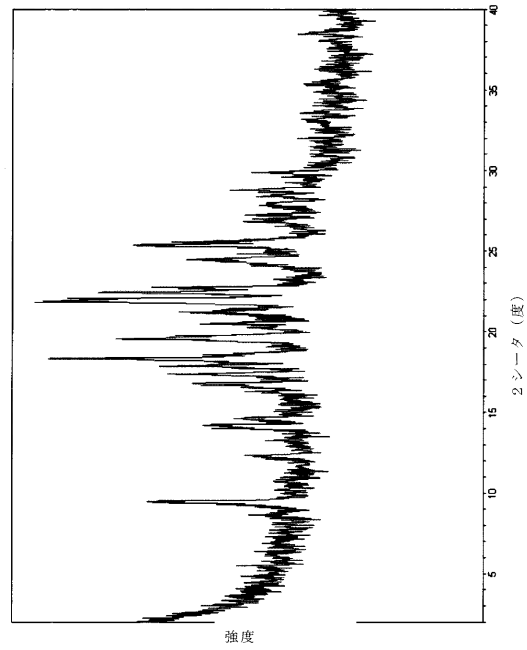
【 図 3 5 】



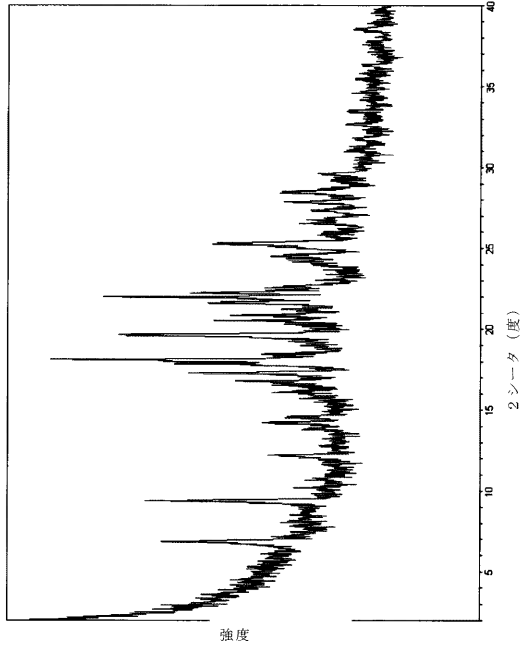
【 図 3 6 】



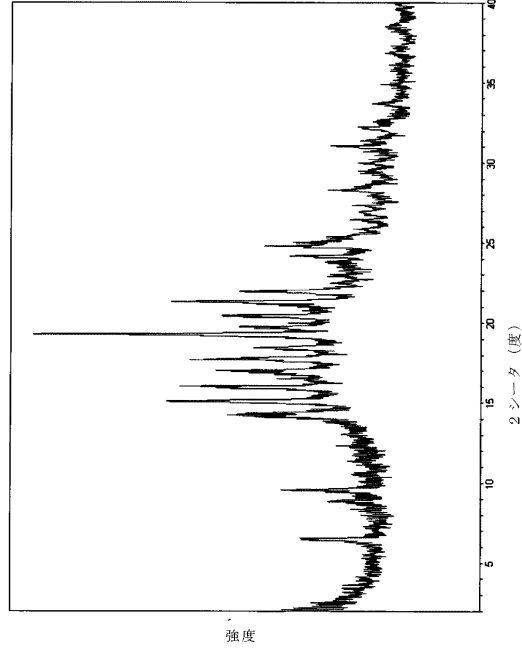
【 図 3 7 】



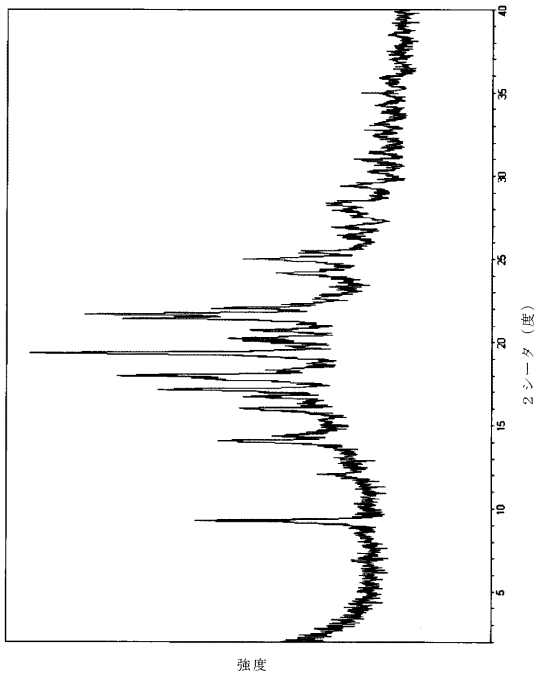
【図38】



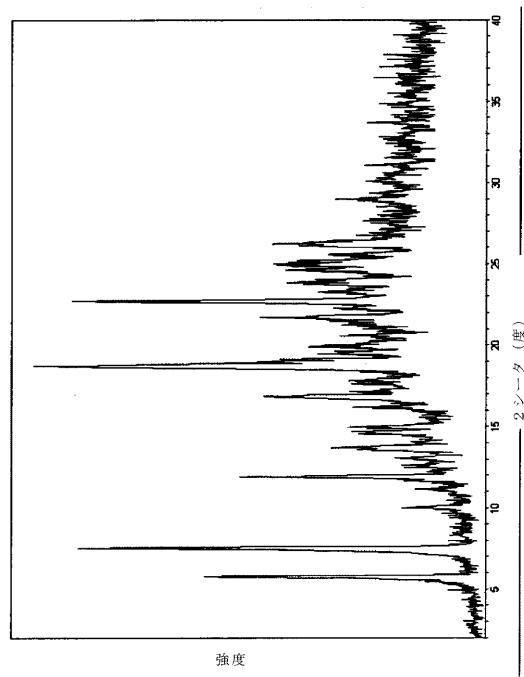
【図39】



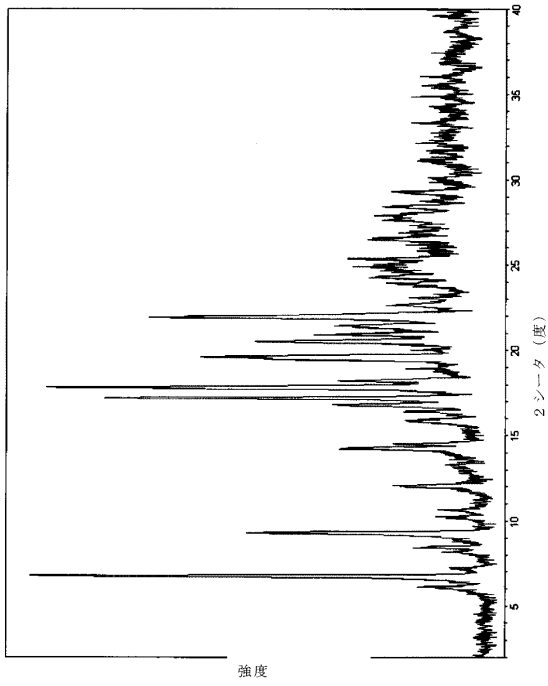
【図40】



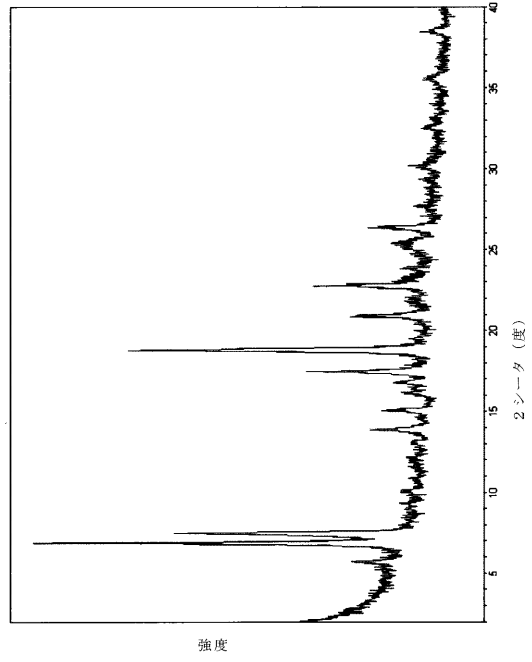
【図41】



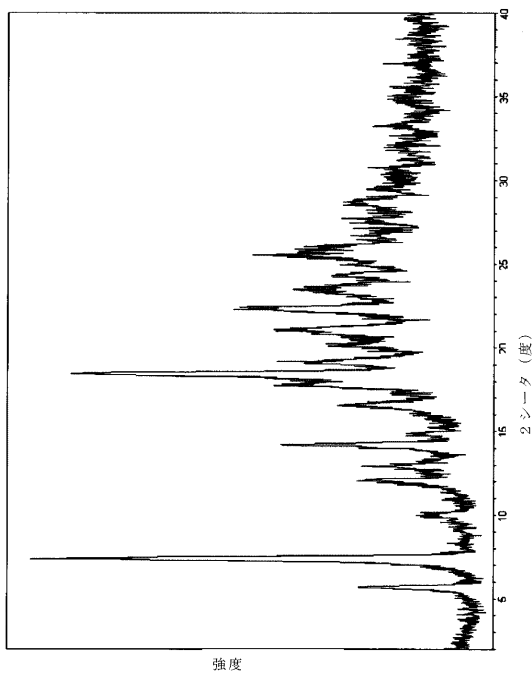
【 図 4 2 】



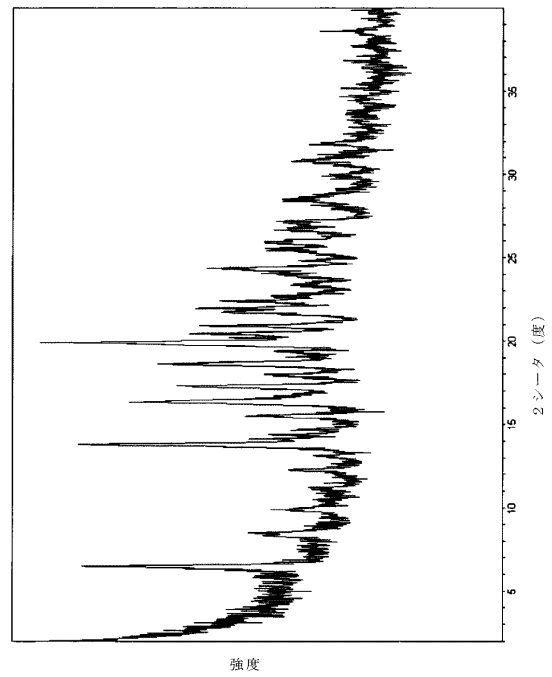
【 図 4 3 】



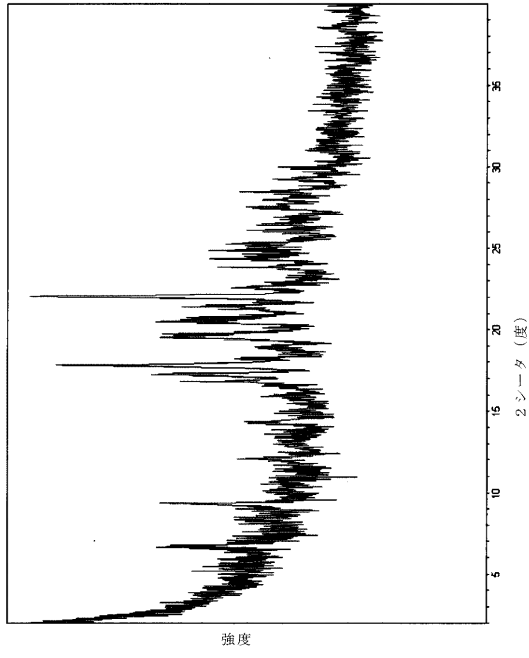
【 図 4 4 】



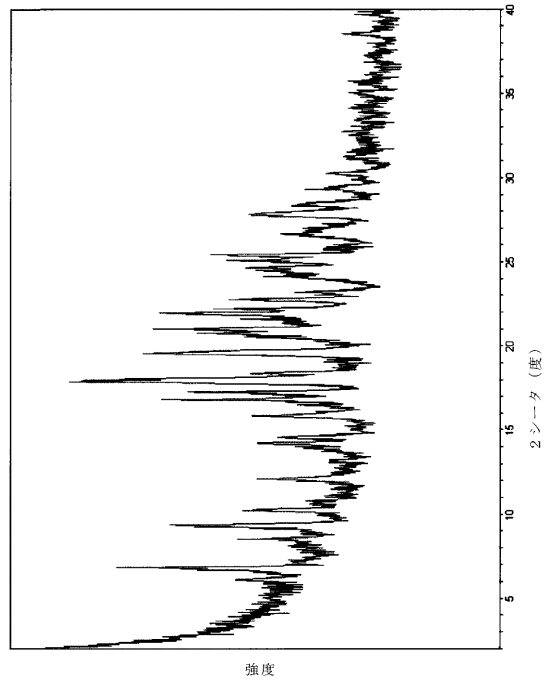
【 図 4 5 】



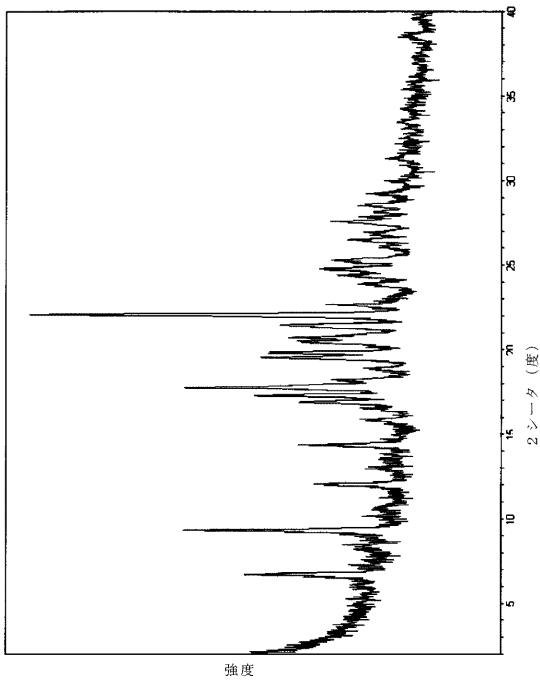
【図 46】



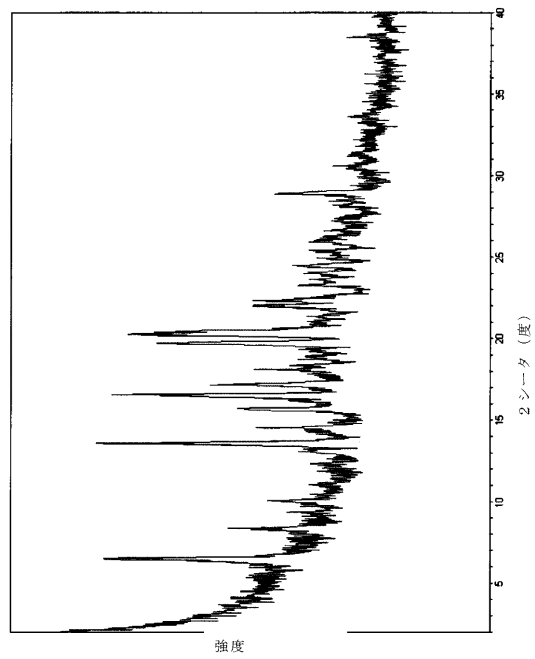
【図 47】



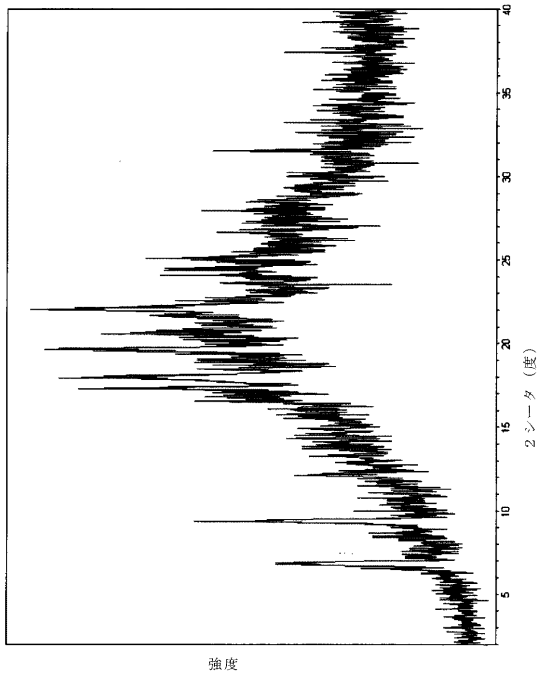
【図 48】



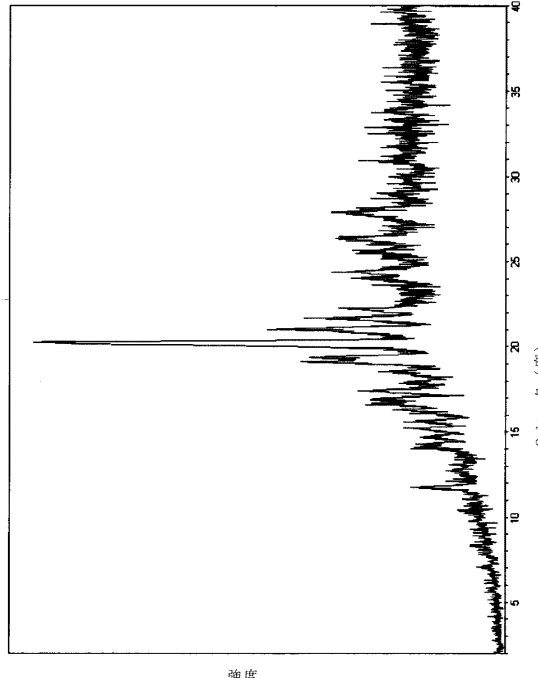
【図 49】



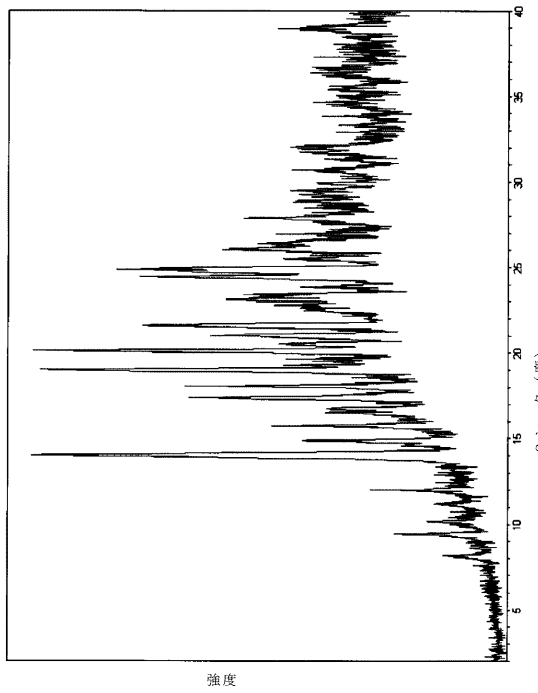
【図50】



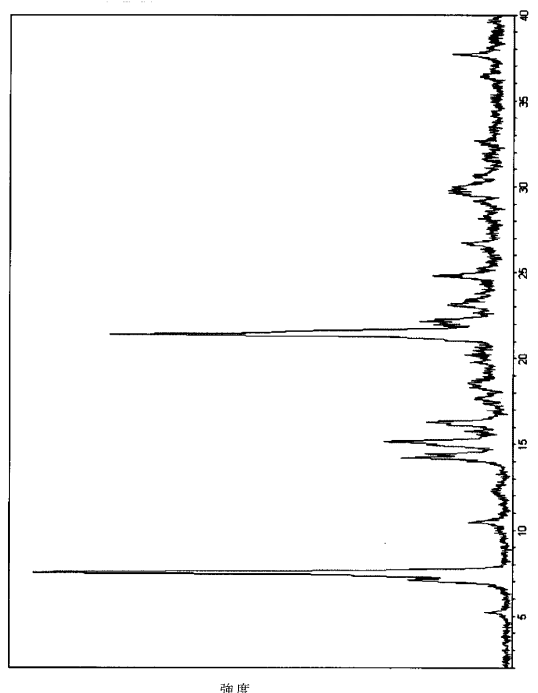
【図51】



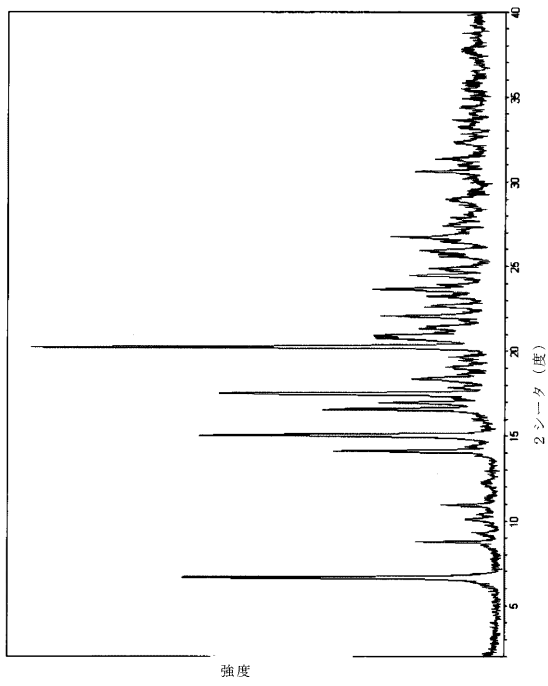
【図52】



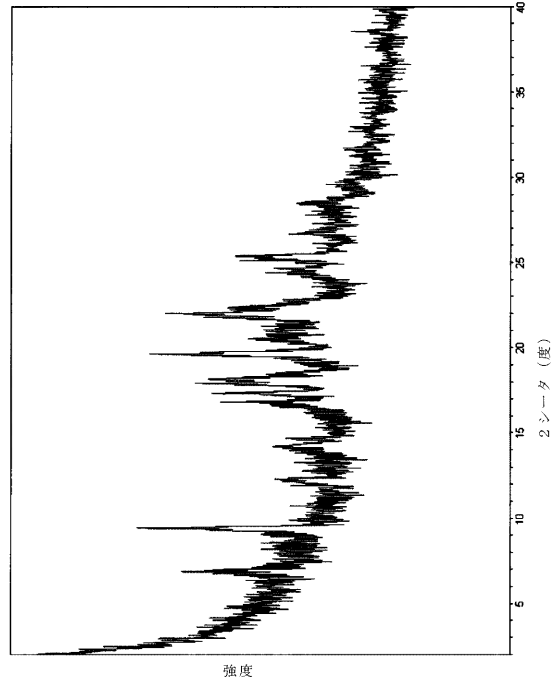
【図53】



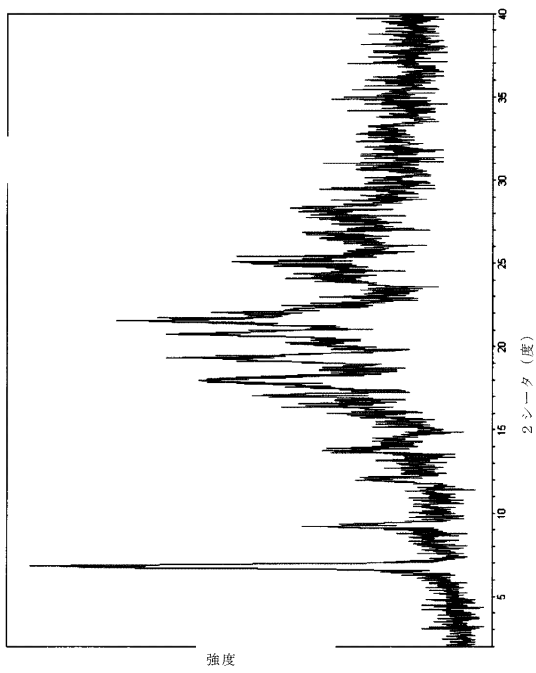
【図 5 4】



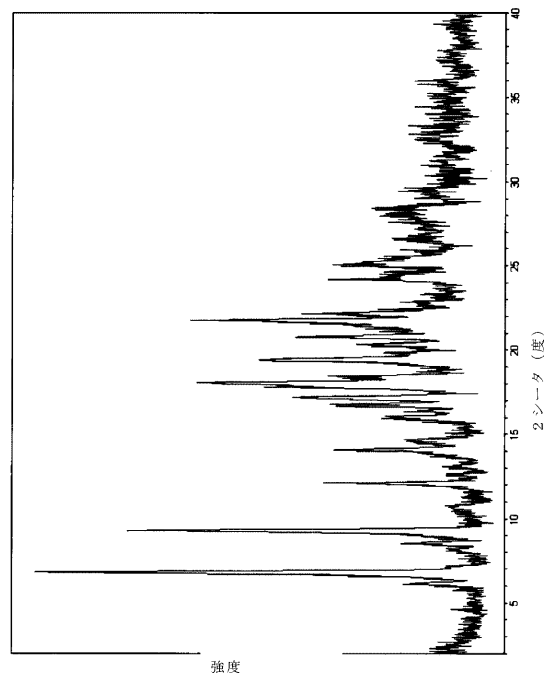
【図 5 5】



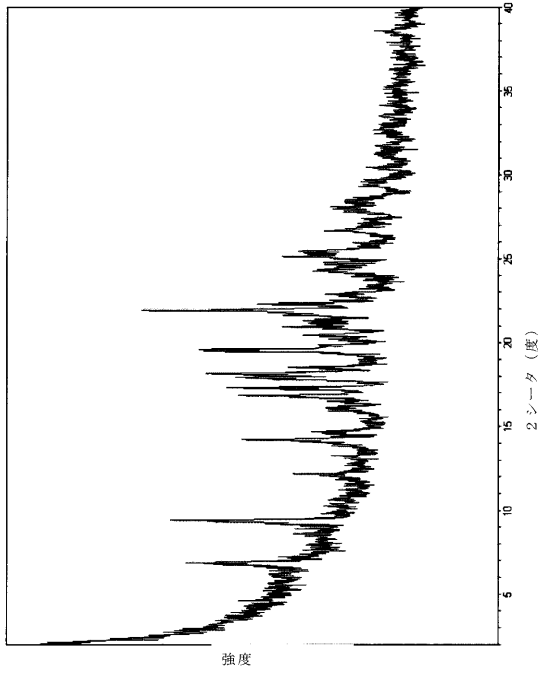
【図 5 6】



【図 5 7】



【図 58】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 コタリ, サンジーブ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディー  
 エヌエー ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ゴスラン, フランシス  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディー  
 エヌエー ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 サベージ, スコット ジェイ.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディー  
 エヌエー ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 スタルツ, ジェフリー  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディー  
 エヌエー ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2009-542723(JP,A)  
 GOULD, Philip L., Salt selection for basic drugs, International Journal of Pharmaceuti  
 cs, 1986年, Vol. 33, pp. 201-217, ISSN 0378-5173, 特にp. 202, TABLE 1  
 Advanced Drug Delivery Reviews, 2001年, 48, pp.27-42  
 Pharmaceutical Research, 1995年, 12(7), pp.945-954  
 塩路 雄作, 固形製剤の製造技術, 株式会社 シーエムシー出版, 2003年 1月27日, 第  
 12頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C 0 7 D  
 A 6 1 K  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )