(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)公開番号
特開2025-17374
(P2025-17374A)
(43)公開日　令和7年2月5日(2025.2.5)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	113	4C086
A61P 43/00 (2006.01)		C07D	471/04	CSP	
A61K 31/4375(2006.01)		A61P	43/00	111	
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	31/4375		
		A61P	35/00		

審査請求　有　請求項の数　8　OL　（全71頁）

(21)出願番号　特願2024-200421(P2024-200421)
(22)出願日　令和6年11月18日(2024.11.18)
(62)分割の表示　特願2021-542104(P2021-542104)の分割
原出願日　令和2年1月23日(2020.1.23)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2019/095227
(32)優先日　令和1年7月9日(2019.7.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2019/073254
(32)優先日　平成31年1月25日(2019.1.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

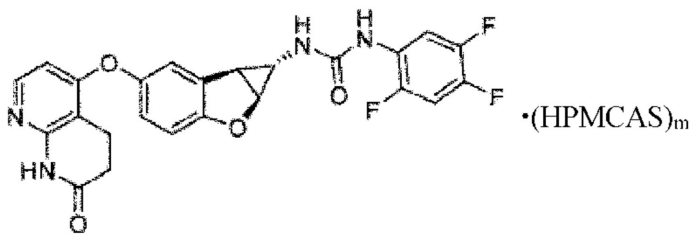
(71)出願人　514164650
ベイジーン リミテッド
英国領ケイマン諸島 ケーワイ１－１１０８ グランド ケイマン， カマナ ベイ， ソラリス アベニュー ９４， ピーオー ボックス １３４８， ムーラント ガバナンス サービシズ （ケイマン） リミテッド 気付
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｂ－ＲＡＦキナーゼ二量体阻害剤の安定な固体分散体、その調製方法及び使用

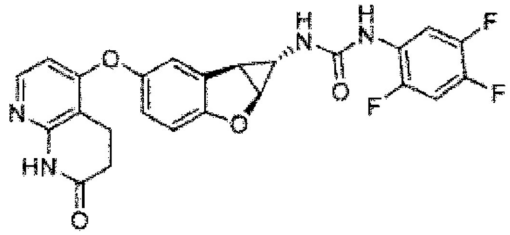
(57)【要約】
【課題】より良好なバイオアベイラビリティを示し、この薬物の配合及び貯蔵時に化学的及び物理的安定性を有する、特に貧弱な水不溶性の化合物、すなわち化合物１の新規な形態等の提供
【解決手段】化合物１、すなわちＢ－ＲＡＦキナーゼ二量体阻害剤１－（（１Ｓ，１ａＳ，６ｂＳ）－５－（（７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－４－イル）オキシ）－１ａ，６ｂ－ジヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［ｂ］ベンゾフラン－１－イル）－３－（２，４，５－トリフルオロフェニル）尿素及び特定の安定化ポリマーを含む、物理的に安定な固体分散体、それを調製する方法及びその固体分散体の使用、並びに化合物１の結晶質形態。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
安定な非晶質固体分散体であって、化合物１及び安定化ポリマーを含み、化合物１は、その固体状態において、前記安定化ポリマーによって形成されるポリマーのマトリックス中に分子的に分散されている、安定な非晶質固体分散体。
【請求項２】
前記安定化ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、好ましくはスクシノイル置換対アセチル置換の高い比率（Ｓ／Ａ比率）を有するＨＰＭＣＡＳである、請求項１に記載の非晶質固体分散体。
【請求項３】
前記安定化ポリマーは、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ若しくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ又は上記の物質の２種以上の混合物のいずれか１つである、請求項１に記載の非晶質固体分散体。
【請求項４】
遊離塩基の形態の化合物１と前記ポリマーとの重量比率は、約１：９～約９：１、好ましくは約１：４～約２：３、好ましくは約３：７又は約１：４、より好ましくは約１：４である、請求項１に記載の非晶質固体分散体。
【請求項５】
約１０％～４０％の薬物担持量を有する、請求項１に記載の非晶質固体分散体。
【請求項６】
３：７の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ又は２：３の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、１：９の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、３：７の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、２：３の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ又は１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＨＦを含む、請求項１に記載の非晶質固体分散体。
【請求項７】
ミクロ沈殿法バルク粉体（ＭＢＰ）技術によって調製される、請求項１に記載の非晶質固体分散体。
【請求項８】
約１１０～１１５℃、好ましくは約１１１℃のガラス転移温度を有する、請求項１に記載の非晶質固体分散体。
【請求項９】
経口投与用製剤、例えば錠剤又はカプセル剤に処方される、請求項１に記載の非晶質固体分散体。
【請求項１０】
化合物１及びＨＰＭＣＡＳを含む、式（Ｉ）
【化１】



式Ｉ

（式中、ＨＰＭＣＡｓは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートであり、化合物１は、
【化２】



であり、及びｍは、複合体中の遊離塩基の形態の化合物１とＨＰＭＣＡＳとの重量比率が約１：９～約９：１であるような数である）
の複合体。
【請求項１１】
ＨＰＭＣＡＳは、スクシノイル置換対アセチル置換の高い比率（Ｓ／Ａ比率）を有する、請求項９に記載の複合体。
【請求項１２】
ＨＰＭＣＡＳは、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ若しくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ又は上記の物質の２種以上の混合物である、請求項９に記載の複合体。
【請求項１３】
ｍは、複合体中の遊離塩基の形態の化合物１と前記ポリマーとの重量比率が好ましくは約１：４～約２：３、好ましくは約３：７又は約１：４、より好ましくは約１：４であるような数である、請求項９に記載の複合体。
【請求項１４】
３：７の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ又は２：３の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、１：９の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、３：７の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、２：３の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ又は１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＨＦを含む、請求項９に記載の複合体。
【請求項１５】
非晶質形態である、請求項９に記載の複合体。
【請求項１６】
ミクロ沈殿法バルク粉体（ＭＢＰ）技術によって調製される、請求項９に記載の複合体。
【請求項１７】
約１１０～１１５℃、好ましくは約１１１℃のガラス転移温度を有する、請求項９に記載の複合体。
【請求項１８】
経口投与用製剤、例えば錠剤又はカプセル剤に処方される、請求項９に記載の複合体。
【請求項１９】
４．７±０．２、９．４±０．２、１３．６±０．２、１４．０±０．２、１４．９±０．２及び１５．６±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する、少なくとも３つ、４つ、５つ又は６つの回折ピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａである、化合物１の結晶質形態。
【請求項２０】
４．７±０．２、９．４±０．２、１３．６±０．２、１４．０±０．２、１４．９±

０．２、１５．６±０．２、２１．２±０．２、２４．３±０．２、２４．７±０．２、２５．１±０．２及び２９．１±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する、少なくとも３つ、４つ、５つ又は６つの回折ピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａである、請求項１８に記載の結晶質形態。

【請求項２１】

４．７±０．２、９．４±０．２、１０．２±０．２、１３．６±０．２、１４．０±０．２、１４．９±０．２、１５．６±０．２、１７．２±０．２、１７．４±０．２、１８．７±０．２、２０．０±０．２、２０．４±０．２、２１．２±０．２、２２．３±０．２、２４．３±０．２、２４．７±０．２、２５．１±０．２、２５．５±０．２、２６．８±０．２、２７．４±０．２、２７．８±０．２、２８．６±０．２、２９．１±０．２、３０．２±０．２、３１．８±０．２、３２．０±０．２、３３．１±０．２、３４．１±０．２及び３４．６±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する回折ピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａである、請求項１８に記載の結晶質形態。

【請求項２２】

図１に示されるようなＸＲＰＤパターンによって実質的に特徴付けられる形態Ａである、請求項１８に記載の結晶質形態。

【請求項２３】

９．２±０．２、１４．０±０．２、１５．４±０．２、１８．７±０．２、２０．５±０．２、２４．０±０．２及び２４．９±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する、少なくとも３つ、４つ、５つ又は６つの回折ピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａ＊である、化合物１の結晶質形態。

【請求項２４】

９．２±０．２、１０．８±０．２、１２．３±０．２、１４．０±０．２、１５．４±０．２、１６．５±０．２、１８．１±０．２、１８．７±０．２、１９．３±０．２、１９．８±０．２、２０．５±０．２、２１．６±０．２、２２．３±０．２、２３．２±０．２、２４．０±０．２、２４．９±０．２、２６．７±０．２、２７．８±０．２、２８．７±０．２、２９．４±０．２、３０．９±０．２、３３．２±０．２、３７．９±０．２及び３８．２±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する回折ピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａ＊である、請求項１８に記載の結晶質形態。

【請求項２５】

図２に示されるようなＸＲＰＤパターンによって実質的に特徴付けられる形態Ａ＊である、請求項１８に記載の結晶質形態。

【請求項２６】

図３～６に実質的に示される化合物１の単結晶。

【請求項２７】

本明細書に開示される安定な非晶質固体分散体又は複合体を調製する方法であって、化合物１及びＨＰＭＣＡＳを共沈殿させるステップを含む方法。

【請求項２８】

化合物１とＨＰＭＣＡＳとは、同時に沈殿して、ＨＰＭＣＡＳによって形成されるマトリックス中での化合物１の分子的分散体を形成する、請求項２５に記載の方法。

【請求項２９】

溶媒で制御された沈殿のステップを含む、請求項２５に記載の方法。

【請求項３０】

ミクロ沈殿法バルク粉体（ＭＢＰ）技術のステップを含む、請求項２５に記載の方法。

【請求項３１】

ＨＰＭＣＡＳは、スクシノイル置換対アセチル置換の高い比率（Ｓ／Ａ比率）を有する、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３２】

ＨＰＭＣＡＳは、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ若しくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ又は上記の物質の２種以上の混合物である、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３３】

化合物１は、結晶質形態又は非晶質形態、好ましくは本明細書に開示される形態Ａである、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３４】

遊離塩基の形態の化合物１とＨＰＭＣＡＳとの重量比率は、約１：９～約９：１、好ましくは約１：４～約２：３、好ましくは約３：７又は約１：４、より好ましくは約１：４である、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３５】

ＨＰＭＣＡＳは、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、又はＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、又はＨＰＭＣＡＳ－ＨＦであり、及び遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦは、３：７の重量比率であるか、又は遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦは、２：３の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦは、１：４の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦは、１：９の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦは、１：４の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦは、３：７の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦは、２：３の重量比率であるか、又は遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＨＦは、１：４の重量比率である、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３６】

化合物１及びＨＰＭＣＡＳを有機溶媒中に溶解させることを含む、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

有機溶媒は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）又はＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）である、請求項３４に記載の方法。

【請求項３８】

化合物１とＨＰＭＣＡＳとの得られた溶液は、水又は酸性水溶液中に添加され、それにより、化合物１及びＨＰＭＣＡＳは、同時に沈殿して、本明細書に開示される固体分散体又は複合体を形成する、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３９】

酸性水溶液は、塩酸（ＨＣｌ）水溶液である、請求項３６に記載の方法。

【請求項４０】

水又は酸性水溶液は、任意選択的に冷却される、請求項３７に記載の方法。

【請求項４１】

水又は前記酸性水溶液は、任意選択的に２～８℃に冷却される、請求項３８に記載の方法。

【請求項４２】

得られた固形物は、ＭＢＰとしての前記非晶質固体分散体又は前記複合体を与えるために乾燥される、請求項３６に記載の方法。

【請求項４３】

得られた固形物は、任意選択的に、例えば１５０μｍ又は２００μｍ未満のＤ９０の、製剤処方に適した粒径を有する粉体を与えるために、例えばジェット摩砕によってさらに微粉化される、請求項４０に記載の方法。

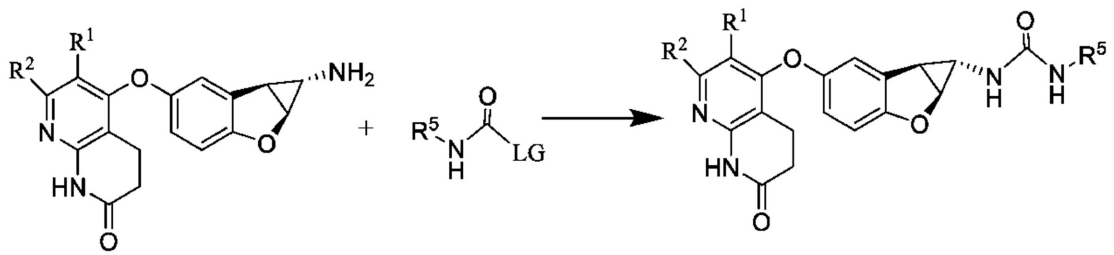
【請求項４４】

前記固体分散体又は前記複合体は、非晶質形態である、請求項４１に記載の方法。

【請求項４５】

前記固体分散体又は前記複合体は、約１１０～１１５℃、好ましくは約１１１℃のガラ

ス転移温度を有する、請求項４１に記載の方法。
【請求項４６】
ａ）有機溶媒中に化合物１及びＨＰＭＣＡＳを溶解させる工程、
ｂ）水又は酸性水溶液中にａ）の溶液を添加することにより、化合物１とＨＰＭＣＡＳとを共沈殿させる工程、及び
ｃ）得られた固形物を水及び／又は塩酸水溶液で洗浄して、前記有機溶媒を除去する工程を含む、請求項２５に記載の方法。
【請求項４７】
対象におけるＲａｆキナーゼの阻害に応じて疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、前記対象に化合物１の治療有効量を投与することを含み、化合物１は、請求項１～８のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体、又は請求項９～１７のいずれか一項に記載の複合体、又は請求項１８～２３のいずれか一項に記載の結晶質形態におけるものである、方法。
【請求項４８】
疾患又は障害は、脳腫瘍、肺がん、腎がん、骨肉腫、肝がん、膀胱がん、胸部、頭部及び頸部がん、卵巣がん、黒色腫、皮膚がん、副腎がん、子宮頸がん、リンパ腫又は甲状腺腫瘍並びにそれらの合併症からなる群から選択されるがんである、請求項４５に記載の方法。
【請求項４９】
疾患は、脳腫瘍、肺がん、腎がん、骨肉腫、肝がん、膀胱がん、胸部、頭部及び頸部がん、卵巣がん、黒色腫、皮膚がん、副腎がん、子宮頸がん、リンパ腫又は甲状腺腫瘍並びにそれらの合併症から選択されるＢＲＡＦ（Ｖ６００Ｅ又は非Ｖ６００Ｅ）又はＮＲＡＳ若しくはＫＲＡＳ変異体がんである、請求項４５に記載の方法。
【請求項５０】
化合物１の投与量は、１～２００ｍｇ／日であり、及び投与頻度は、１日に１～３回である、請求項４５に記載の方法。
【請求項５１】
化合物１の投与量は、２．５～１００ｍｇ／日であり、及び投与頻度は、１日に１～３回である、請求項４５に記載の方法。
【請求項５２】
化合物１の投与量は、５～５０ｍｇ／日であり、及び投与頻度は、１日に１回である、請求項４５に記載の方法。
【請求項５３】
式Ｉの化合物を調製する方法であって、式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩を得るために、式Ｉａのアミンと、式Ｉｂの保護されたカルバモイル化合物とが縮合反応にかけられること
【化３】



Ia　　Ib　　I

（式中、
Ｒ１及びＲ２は、同じであるか又は異なり得、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アル

キニル、－ＣＮ、－ＮＲ６Ｒ７、－ＯＲ６、－ＣＯＲ６、－ＣＯ２Ｒ６、－ＣＯＮＲ６Ｒ７、－Ｃ（＝ＮＲ６）ＮＲ７Ｒ８、－ＮＲ６ＣＯＲ７、－ＮＲ６ＣＯＮＲ７Ｒ８、－ＮＲ６ＣＯ２Ｒ７、－ＳＯ２Ｒ６、－ＮＲ６ＳＯ２ＮＲ７Ｒ８、－ＮＲ６ＳＯ２Ｒ７及び－ＮＲ６ＳＯ２アリールから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール及びヘテロシクリルは、それぞれ独立して、任意選択的に１個、又は２個、又は３個の置換基Ｒ９で置換され、
Ｒ５は、それぞれ独立して、任意選択的に１個、又は２個、又は３個の置換基Ｒ９で置換されるアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択され、
ＬＧは、脱離基であり、
Ｒ６、Ｒ７及びＲ８は、同じであるか又は異なり得、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択されるか、又は（Ｒ６及びＲ７）並びに／又は（Ｒ７及びＲ８）は、それらが結合されている原子と一緒に、任意選択的に１個、又は２個、又は３個の置換基Ｒ９で置換されたヘテロシクリル環及びヘテロアリール環から選択される環をそれぞれ形成し、
Ｒ９は、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、－アルキル－ＮＲａＲｂ、－ＣＮ、－ＯＲａ、－ＮＲａＲｂ、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、－ＣＯＮＲａＲｂ、－Ｃ（＝ＮＲａ）ＮＲｂＲｃ、ニトロ、－ＮＲａＣＯＲｂ、－ＮＲａＣＯＮＲａＲｂ、－ＮＲａＣＯ２Ｒｂ、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２アリール、－ＮＲａＳＯ２ＮＲｂＲｃ、ＮＲａＳＯ２Ｒｂ及び－ＮＲａＳＯ２アリールから選択され、前記シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル及びハロアルキルから選択される１個、又は２個、又は３個の置換基で置換され、Ｒａ、Ｒｂ及びＲｃは、それぞれ独立して、Ｈ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択されるか、又は（Ｒａ及びＲｂ）並びに／又は（Ｒｂ及びＲｃ）は、それらが結合されている原子と一緒に、任意選択的にハロゲン及びアルキルで置換されたヘテロシクリル環及びヘテロアリール環から選択される環をそれぞれ形成する）
を含む方法。
【請求項５４】
式Ｉａのアミンと、式Ｉｂの保護されたカルバモイル化合物との縮合反応は、有機溶媒中で実施される、請求項５１に記載の方法。
【請求項５５】
有機溶媒は、非極性溶媒、極性プロトン性溶媒及び極性非プロトン性溶媒又はそれらの混合物からなる群から選択される、請求項５１に記載の方法。
【請求項５６】
極性非プロトン性溶媒は、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－メチルモルホリン、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル及びジメチルスルホキシドから選択され、極性プロトン性溶媒は、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール及び酢酸から選択され、非極性溶媒は、ジオキサン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン及びジエチルエーテルから選択される、請求項５３に記載の方法。
【請求項５７】
前記縮合反応は、真空中で実施される、請求項５１～５４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記縮合反応は、約１０～５０℃の温度又は約１５～２５℃の温度で実施される、請求項５１～５４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】

前記縮合反応は、少なくとも約０．５時間、少なくとも約１時間、少なくとも約２時間、少なくとも約３時間、少なくとも約４時間にわたって実施される、請求項５１～５６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６０】

Ｒ１及びＲ２は、両方とも水素である、請求項５１～５７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６１】

Ｒ５は、任意選択的に１個、又は２個、又は３個の置換基Ｒ９で置換されたアリールであり、好ましくは、Ｒ５は、任意選択的に１個、又は２個、又は３個のハロゲンで置換されたフェニルであり、より好ましくは、Ｒ５は、２，４，５－トリフルオロフェニルである、請求項５１～５８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６２】

ＬＧは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又は－ＯＲａであり、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、任意選択的に、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ又はアルコキシから選択される１個又は複数の置換基で置換され、Ｒａは、任意選択的に、ハロゲン、ニトロ、－ＣＮ、ヒドロキシ又はアルコキシから選択される１個又は複数の置換基で置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルである、請求項５１～５９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６３】

ＬＧは、－ＯＲａであり、Ｒａは、任意選択的に、ハロゲン、ニトロ、－ＣＮ、ヒドロキシ又はアルコキシから選択される１個又は複数の置換基で置換されたフェニルである、請求項６０に記載の方法。

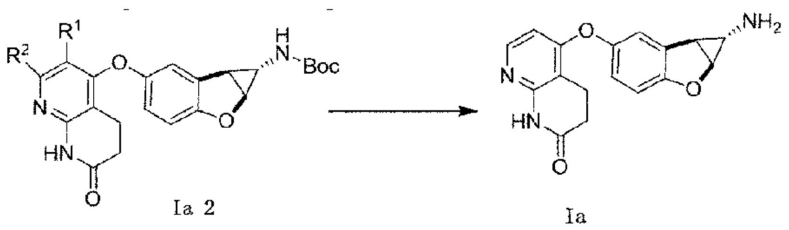
【請求項６４】

ＬＧは、非置換のフェノキシである、請求項６１に記載の方法。

【請求項６５】

前記式Ｉａの化合物は、有機溶媒中において酸の存在下で式Ｉａ－２の化合物を反応させること

【化４】



によって調製される、請求項５１～６２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６６】

前記有機溶媒は、非極性溶媒、極性プロトン性溶媒及び極性非プロトン性溶媒又はそれらの混合物からなる群から選択される、請求項６３に記載の方法。

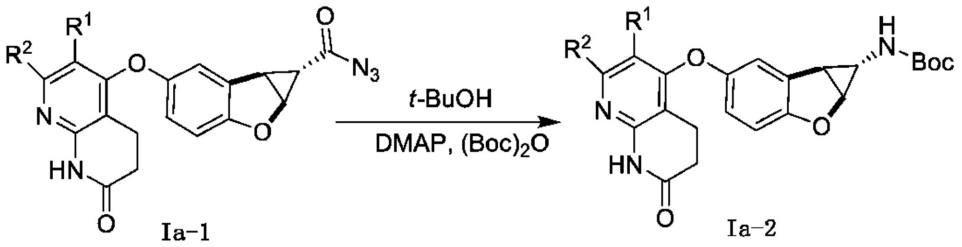
【請求項６７】

酸は、鉱酸又は有機酸である、請求項６４に記載の方法。

【請求項６８】

前記式Ｉａ－２の化合物は、（Ｂｏｃ）２Ｏ／ｔ－ＢｕＯＨ中において触媒の存在下で式Ｉａ－１の化合物を反応させること

【化５】



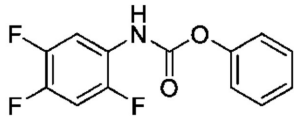
Ia-1　　Ia-2

によって調製される、請求項６３～６５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６９】

前記式Ｉｂの化合物は、

【化６】



である、請求項５９に記載の方法。

【請求項７０】

前記式Ｉの化合物は、１－（（１Ｓ，１ａＳ，６ｂＳ）－５－（（７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１、８－ナフチリジン－４－イル）オキシ）－１ａ，６ｂ－ジヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［ｂ］ベンゾフラン－１－イル）－３－（２，４，５－トリフルオロフェニル）尿素又はその薬学的に許容される塩である、請求項５１～６７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７１】

前記縮合反応の生成物中の不純物－１の含量は、（ＨＰＬＣによって検出されて）約０．５％未満である、請求項６８に記載の方法。

【請求項７２】

前記縮合反応の生成物中の不純物－１の含量は、（ＨＰＬＣによって検出されて）約０．２％未満である、請求項６８に記載の方法。

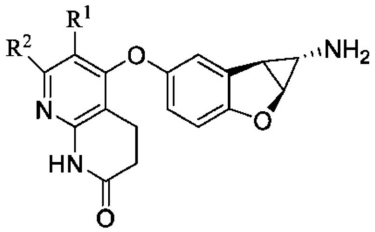
【請求項７３】

前記縮合反応の生成物中の不純物－１の含量は、（ＨＰＬＣによって検出されて）約０．０５％未満である、請求項６８に記載の方法。

【請求項７４】

式Ｉａ

【化７】



（式中、Ｒ１及びＲ２は、請求項５１に記載の通りである）

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

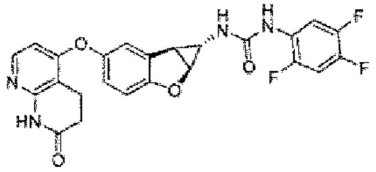
本明細書では、化合物１、すなわちＢ－ＲＡＦキナーゼ二量体阻害剤１－（（１Ｓ，１ａＳ，６ｂＳ）－５－（（７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－４－イル）オキシ）－１ａ，６ｂ－ジヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［ｂ］ベンゾフラン－１－イル）－３－（２，４，５－トリフルオロフェニル）尿素及び特定の安定化ポリマーを含む、物理的に安定な固体分散体、それを調製する方法及びその固体分散体の使用が開示される。本明細書では、化合物１の安定な結晶質形態、すなわち形態Ａ及び化合物１のニートな非晶質形態、それを調製する方法も開示される。本明細書では、本明細書に開示されるＢ－ＲＡＦキナーゼ二量体阻害剤を大量生産する方法も開示される。

【背景技術】

【０００２】

１－（（１Ｓ，１ａＳ，６ｂＳ）－５－（（７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－４－イル）オキシ）－１ａ，６ｂ－ジヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［ｂ］ベンゾフラン－１－イル）－３－（２，４，５－トリフルオロフェニル）尿素（本明細書全体にわたって化合物１とも呼ばれる）は、第二世代のＢ－ＲＡＦ阻害剤として開示されている（国際公開第２０１４／２０６３４３Ａ１号パンフレットを参照されたい）。化合物１の構造を以下に示す。

【化１】

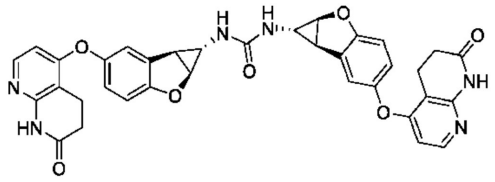


化合物１

【０００３】

国際公開第２０１４／２０６３４３Ａ１号パンフレットのＢ－ＲＡＦ阻害剤は、１ａ，６ｂ－ジヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［ｂ］ベンゾフラン－１－カルボニルアジド（中間体Ｉ）と、置換されたアニリンとの反応により調製された。しかしながら、報告されている国際公開第２０１４／２０６３４３Ａ１号パンフレットの合成経路において（例えば、３４ページにおける化合物１０及びアニリンからの式Ｉの化合物の調製又は特に５１ページにおけるステップＫ）、二量体の不純物、すなわち不純物－１は、常に数パーセント～５０％もの範囲の量で生成され、一般的な再結晶プロセスで完全に除去することができなかった。

【化２】



不純物-1

【０００４】

不純物－１の形成の主たる原因は、その反応系中に存在する水分によるものであることが見出された。反応系における水分含量を厳密に制御したとしても、不純物－１の量が有意に多い（＞＞１％）ことが見出された。加えて、不純物－１は、水及び他の一般的な再結晶溶媒への溶解性が極めて低く、そのため、再結晶の手順でそれを０．５％未満（良好なＡＰＩ品質の最低限の要件）に制御することは、不可能である。化合物１と不純物－１とは、極性が類似しているため、化合物１から不純物－１を完全に除去しようとすると、カラムクロマトグラフィー手順を繰り返し使用しなければならなかった。このコスト及び

労力がかかるクロマトグラフィープロセスでは、純粋な化合物１は、小規模（ミリグラム又はグラム単位）のみで製造できる。高品質を有する化合物１を大きい工業的規模で生産するための、カラムクロマトグラフィーを使用しない新規なプロセスが非常に望まれている。

【０００５】

第二世代のＢ－ＲＡＦ阻害剤として、化合物１は、セリン／トレオニンキナーゼのＲＡＦファミリー、特にＢＲＡＦ／ＣＲＡＦ二量体に対する強い阻害活性を示してきた。それは、Ｂ－ＲＡＦ突然変異及びＫ－ＲＡＳ／Ｎ－ＲＡＳ突然変異を含むＭＡＰＫ経路における異常を伴うがんの治療のための分子標的治療剤であり、第一世代のＢ－ＲＡＦ阻害剤、例えばベムラフェニブ及びダブラフェニブを上回る改善を示してきた。

【０００６】

しかしながら、化合物１自体は、結晶質形態又はニートな非晶質形態のいずれでも、水又は０．１のＨＣｌを含む各種の溶液及び各種のｐＨ値を有する緩衝液への低い溶解度を示してきた。結晶質形態である化合物１は、ＤＶＳ試験で証明されるように中程度の吸湿性も示し、結晶質の水和物の形態である化合物１は、８０％の相対湿度で４．９６％のサンプル重量増加を有する、中程度に吸湿性であることが示されている。

【０００７】

加えて、予備的な薬物代謝及び薬物動態学（ＤＭＰＫ）の検討では、化合物１の結晶質形態の経口吸収は、比較的低く、ラットでは約２０％のバイオアベイラビリティであることが示された。より良好なバイオアベイラビリティを有する化合物１の好適な塩の形態について、系統的なスクリーニングが実施された。残念ながら、安定な結晶質の塩を特定することに失敗しており、それは、おそらく化合物１の塩基性度が低いためであった。

【０００８】

水溶性の低い化合物では、そのような化合物の結晶質のナノ粒子は、貯蔵時に結晶化を誘発するシードとして機能して、その結果、時間の経過と共にその結晶秩序が高まり、且つ溶解度が低下する。いくつかの水溶性の低い化合物では、その非晶質形態は、高い結晶化傾向を有し、そのため、例えば大規模生産において、小型実験でも容易に結晶化する可能性がある。

【０００９】

それらの溶解度の低い医薬品化合物の所望される性質を改良するために、限定されないが、粒径の低下（微粒化）、脂質の配合、共溶媒、錯体形成、共結晶化及び固体分散体を含むいくつかの技術が開発されてきた。

【００１０】

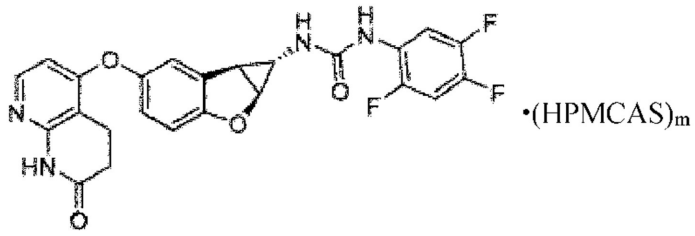
各種の技術の中でも、溶解度の低い活性な医薬品化合物が固体状態のポリマーのマトリックス中に分散されている固体分散体は、早い溶出速度並びに／又は胃及び腸の流体中への明らかな溶解度を与えるとの報告があった。例えば、ＡＴＭ Ｓｅｒａｊｕｄｄｉｎ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，８８（１０）：１０５８－１０６６（１９９９）及びＭＪ Ｈａｂｉｂ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｏｌｉｄ Ｄｉｓｐｅｒｓｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｔｅｃｈｎｏｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｉｎｃ．，２００１を参照されたい。その混合物中において、活性な医薬品化合物は、非晶質又は微結晶質形態で存在し得る。固体分散体を調製するために、共沈殿法及び噴霧乾燥法などを含む各種のプロセスが使用されてきた。各種のプロセスによって調製された固体分散体は、各種の物理化学的性質を与えるものの、文献において、所望の薬物動態学的なプロファイルを達成するうえである方法が他の方法より優ることを示す証拠は、示唆されていない。米国特許出願公開第２００８０２９３７８７Ａ１号明細書を参照されたい。

【００１１】

具体的には、ポリマーのマトリックス中に分散された溶解度の低い化合物を含む固体分散体の非晶質形態は、安定な非晶質製剤を与える（例えば、米国特許第６，３５０，７８６号明細書）か、又は改良された溶解度及びより良好なバイオアベイラビリティを与える（例えば、米国特許第６，５４８，５５５号明細書）ことが報告されている。

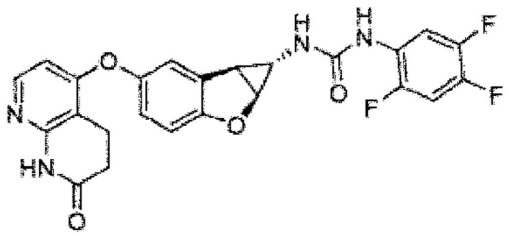
【００１２】
しかしながら、固体分散体の非晶質形態の安定性に影響を与える可能性がある重要な因子が多く存在する。例えば、Ｎａｖｎｉｔ Ｓｈａｈ，ｅｔ．ａｌ．，（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，４３８（２０１２），５３－６０，“Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｎｏｖｅｌ ｍｉｃｒｏｐｒｅｃｉｐｉｔａｔｅｄ ｂｕｌｋ ｐｏｗｄｅｒ（ＭＢＰ）ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｆｏｒ ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ ｓｔａｂｌｅ ａｍｏｒｐｈｏｕｓ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｐｏｏｒｌｙ ｓｏｌｕｂｌｅ ｄｒｕｇｓ”）は、非晶質形態の安定化にとって重要な決定要素として以下をまとめている：
－ ＡＰＩの性質、例えばＴｇ、Ｔｍ、ｌｏｇ Ｐ、融解熱、分子量及びイオン的性質、
－ 安定化ポリマーの性質、例えばイオン的性質、Ｔｇ、分子量、水素結合供与体／受容体及び相互作用の能力、
－ 固体分散体中への薬物の担持量、
－ プロセスの選択、例えば有機溶媒中へのＡＰＩ及びポリマーの溶解度、沈殿／固化の速度、相互作用の可能性、非晶質物質の物理的性質（かさ密度、多孔度及び粒径）。
【００１３】
米国特許出願公開第２００８０２９３７８７Ａ１号明細書は、ポリマーマトリックス中に分散させた溶解度の低い薬物、すなわち（２Ｓ，３Ｓ）－２－｛（Ｒ）－４－［４－（２－ヒドロキシ－エトキシ）－フェニル］－２，５－ジオキソ－イミダゾリジン－１－イル｝－３－フェニル－Ｎ－（４－プロピオニル－チアゾル－２－イル）－ブチルアミド（ＨＥＰ）の医薬品組成物を開示している。米国特許出願公開第２００８０２９３７８７Ａ１号明細書は、異なるプロセスによって調製された固体分散体が異なる性質を有し得ることを開示している。例えば、噴霧乾燥法によって調製された固体分散体は、薬物の非晶質形態を与えない。ホットメルト押出法によって調製された、ＡＰＩ及びＨＰＭＣＡＳを含む固体分散体は、共沈殿法により調製された、同一の成分を含む固体分散体と比較してより高いバイオアベイラビリティ、優れた投与量比例性及び物理的安定性を示した。実際に、ＡＰＩは、水性懸濁液（２％ヒドロキシプロピルセルロース）における共沈殿生成物中で結晶化を開始した。
【００１４】
国際公開第２０１０１１４９２８Ａ３号パンフレット（欧州特許出願公開第２９５５１８０Ａ１号明細書としても公開）は、ＡＰＩのプロパン－１－スルホン酸｛３－［５－（４－クロロ－フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－カルボニル－２，４－ジフルオロ－フェニル｝－アミド及び各種のポリマーを各種の比率で含む固体分散体が安定な非晶質固体分散体を形成し得ることを開示している。
【００１５】
医薬品産業において、各種の製剤手段が利用可能であるにも関わらず、活性な医薬品化合物を何らかの医薬品添加物と組み合わせて、改良されたバイオアベイラビリティ及び長期にわたる安定性を示し、大量生産が可能であり、安定な非晶質製剤を形成し得るかどうかを容易に決定できないことがあり得る。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１６】
より良好なバイオアベイラビリティを示し、この薬物の配合及び貯蔵時に化学的及び物理的安定性を有する、特に貧弱な水不溶性の化合物、すなわち化合物１の新規な形態が非常に必要とされている。さらに、安定な物理化学的性質を有し、且つ医薬品の生産に適した化合物１（例えば、結晶質形態又は非晶質形態）の１つの形態に対するニーズ及び本明細書に開示されるＢ－ＲＡＦキナーゼ二量体阻害剤を大量生産する方法に対するニーズが存在する。したがって、不純物－１の含量を０．５％未満、さらに０．０５％未満に制御しながら、化合物１を大規模に調製するために使用することが可能であり、高コストのカラムクロマトグラフィーを使用せず、製造コストを大幅に低減させる、化合物１を調製す

るための新規なプロセスが必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【００１７】
本出願の発明者らは、水に難溶性の薬物としての化合物１及びミクロ沈殿法バルク粉体（ＭＢＰ）技術によって調製された安定化ポリマーを含む非晶質固体分散体が、化合物１の結晶質形態又はニートな非晶質形態の化合物１と比較して優れた経口バイオアベイラビリティ（９０％超）を示すことを見出した。本出願の非晶質固体分散体は、予想外の並外れた長期にわたる物理化学的安定性（例えば、ＲＴにおいて最長でほぼ２年間）及び医薬品的加工性（例えば、高いＴｇ及び良好な流動性）も有する。本出願のＭＢＰによって調製された非晶質固体分散体の高いバイオアベイラビリティ、長期にわたる安定性及び並外れた医薬品的加工性は、ＭＢＰとしてのその非晶質固体分散体が臨床試験における製剤の生産及び大規模な商業的使用に適していることを示唆している。
【００１８】
第一の態様において、本明細書では、安定な非晶質固体分散体であって、化合物１及び安定化ポリマーを含み、化合物１は、その固体状態において、安定化ポリマーによって形成されるポリマーのマトリックス中に分子的に分散されている、安定な非晶質固体分散体が開示される。
【００１９】
第二の態様において、本明細書では、化合物１及びＨＰＭＣＡＳを含む、式（Ｉ）
【化３】



式Ｉ

（式中、ＨＰＭＣＡｓは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートであり、化合物１は、
【化４】



であり、及びｍは、複合体中の遊離塩基の形態の化合物１とＨＰＭＣＡＳとの重量比率が約１：９～約９：１であるような数である）
の複合体が開示される。
【００２０】
第三の態様において、本明細書では、化合物１の結晶質形態が開示される。
【００２１】
第四の態様において、本明細書では、本明細書に開示される安定な非晶質固体分散体又は複合体を調製する方法であって、化合物１及びＨＰＭＣＡＳを共沈殿させるステップを含む方法が開示される。

【００２２】
第五の態様において、本明細書では、化合物１の非晶質形態が開示される。
【００２３】
第六の態様において、本明細書では、化合物１の非晶質形態を調製するためのプロセスが開示される。
【００２４】
第七の態様において、本明細書では、本明細書に開示されるＢ－ＲＡＦキナーゼ二量体阻害剤を大量生産する方法が開示される。
【００２５】
第八の態様において、本明細書では、対象における疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、前記対象に化合物１の治療有効量を投与することを含み、化合物１は、本明細書に開示されるような非晶質固体分散体、又は本明細書に開示されるような複合体、又は本明細書に開示される結晶質形態、又は本明細書に開示されるニートな非晶質形態におけるものである、方法が開示される。
【図面の簡単な説明】
【００２６】
【図１】化合物１の１つの結晶質形態（形態Ａ）（イソプロパノール／水から結晶化）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図２】化合物１の別の結晶質形態（形態Ａ＊）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図３】化合物１（形態Ａ＊＊）の単結晶（酢酸エチル／ヘプタンから結晶化させることにより得られた単結晶）の絶対構造を示す。
【図４】化合物１（形態Ａ＊＊）の単結晶の結晶パッキングを示す。
【図５】化合物１（形態Ａ＊＊）の単結晶の水素結合を示す。
【図６】ＭＥＲＣＵＲＹソフトウェアを使用して計算した、化合物１（形態Ａ＊＊）の単結晶の理論的ＸＲＰＤパターンを示す。
【図７】化合物１のニートな非晶質形態（形態Ｂ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図８】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦの３：７の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｃ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図９】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦの２：３の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｄ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図１０】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦの１：９の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｅ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図１１】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦの１：４の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｆ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図１２】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦの３：７の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｇ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図１３】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦの２：３の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｈ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図１４】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦの１：４の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｉ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図１５】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦの１：４の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｊ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【図１６】化合物１の結晶質形態（形態Ａ）の１Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図１７】化合物１の結晶質形態（形態Ａ）の１３Ｃ－ＮＭＲスペクトルを示す。
【図１８】ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｆ）（化合物１：ＬＦ＝１：４）の１Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図１９】ＤＶＳによる、化合物１の結晶質形態（形態Ａ）の吸湿性（すなわち水分収着）を示す。
【図２０】ＤＶＳによる、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｆ）（化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ＝１：４）の吸湿性（すなわち水分収着）を示す。

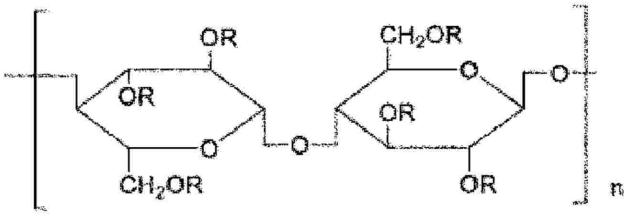
【図２１】化合物１のニートな非晶質形態（形態Ｂ）の１Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図２２】ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｃ）（化合物１：ＭＦ＝３：７）の１Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図２３】ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｄ）（化合物１：ＭＦ＝２：３）の１Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図２４】ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｅ）（化合物１：ＬＦ＝１：９）の１Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図２５】ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｇ）（化合物１：ＬＦ＝３：７）の１Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図２６】ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｈ）（化合物１：ＬＦ＝２：３）の１Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図２７】ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｉ）（化合物１：ＨＦ＝１：４）の１Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図２８】ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｊ）（化合物１：ＭＦ＝１：４）の１Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。
【図２９】化合物１のニートな非晶質形態（形態Ｂ）のＸＲＰＤオーバレイを示す。
【図３０】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦの３：７の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｃ）のＸＲＰＤオーバレイを示す。
【図３１】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦの２：３の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｄ）のＸＲＰＤオーバレイを示す。
【図３２】化合物１：ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦの１：９の比率からの、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｅ）のＸＲＰＤオーバレイを示す。
【図３３】形態Ｆの回収された沈殿物のＸＲＰＤを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２７】
第一の態様において、本明細書では、安定な非晶質固体分散体であって、化合物１及び安定化ポリマーを含み、化合物１は、その固体状態において、安定化ポリマーによって形成されるポリマーのマトリックス中に分子的に分散されている、安定な非晶質固体分散体が開示される。
【００２８】
医薬製剤のための安定化ポリマー添加物として多くのポリマーが報告されてきた。米国特許出願公開第２００８０２９３７８７Ａ１号明細書、米国特許第６，３５０，７８６号明細書及び米国特許第６，５４８，５５５号明細書を参照されたい。この目的のためのポリマーは、カチオン性ポリマー又はアニオン性ポリマーのいずれでもあり得、約８０，０００Ｄよりも高い分子量、約５０℃以上のガラス転移温度を有し、水に比較的不溶性であり、且つ好ましくはｐＨ依存性の溶解度を有する。そのようなポリマーの例としては、以下が挙げられる：ポリアクリレート（例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）、Ｒｏｈｍ　Ａｍｅｒｉｃａ）、キトサン、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標）（ＢＦ　Ｇｏｏｄｒｉｃｈ）、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、ポリシアノアクリレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートテレフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセチルスクシネート、カルボキシメチルセルロース及び低置換のヒドロキシプロピルセルロース。しかしながら、ＡＰＩ自体の性質が、得られる固体分散体の性質に影響する可能性もある。
【００２９】
本出願の発明者らは、本明細書に開示される化合物１が、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ１００－５５（メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体）（但し、これは、慣用される安定化ポリマー添加物である）中に均質に分散させることができないことを見出した。
【００３０】
予想外にも、本出願の発明者らは、腸用配合又は徐放性配合のための腸のコーティング

剤としてのＨＰＭＣＡＳ（ヒプロメロースアセテートスクシネート、すなわちヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート）が、特定のＡＰＩである、本明細書に開示される化合物１と共沈殿して、ＭＢＰとして安定な非晶質固体分散体を形成させることが可能であり、それが高いバイオアベイラビリティ、長期にわたる安定性及び並外れた医薬品的加工性を示すことを見出した。

【００３１】

ＨＰＭＣＡＳの構造を以下に示す。

【化５】



R = -H, -CH_3, -$COCH_3$, -$CH_2CH(CH_3)OH$, -$COCH_2CH_2COOH$
-$CH_2CH(CH_3)OCOCH_3$, -$CH_2CH(CH_3)OCOCH_2CH_2COOH$

【００３２】

そのポリマー中のアセチル基及びスクシノイル基の種々の含量があり、いくつかのタイプのＨＰＭＣＡＳが存在し、それらは、異なるｐＨレベルで溶解する。タイプＬＦは、スクシノイル置換対アセチル置換の比率（Ｓ／Ａ比率）が高い一方、タイプＨＦは、Ｓ／Ａ比率が低く、タイプＭＦは、中間のＳ／Ａ比率を有する。高いＳ／Ａ比率を有するため、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦは、タイプＭＦではｐＨ≧６．０及びタイプＨＦではｐＨ≧６．８であるのに比べて、より低いｐＨ（≧５．５）で溶解する。タイプＬＦは、通常、５．０～９．０％のアセチル基及び１４．０～１８．０％のスクシノイル基を有し、タイプＭＦは、通常、７．０～１１．０％のアセチル基及び１０．０～１４．０％のスクシノイル基を有し、タイプＨＦは、通常、１０．０～１４．０％のアセチル基及び４．０～８．０％のスクシノイル基を有する。

【００３３】

ＬＦ、ＭＦ及びＨＦの定格の組成を以下の表にまとめた。

【００３４】

【表１】

置換基	HPMCAS-LF	HPMCAS-MF	HPMCAS-HF
-CH_3	20.0-24.0%	21.0-25.0%	22.0-26.0%
-$CH_2CH(CH_3)OH$	5.0-9.0%	5.0-9.0%	6.0-10.0%
-$COCH_3$	5.0-9.0%	7.0-11.0%	10.0-14.0%
-$COCH_2CH_2COOH$	14.0-18.0%	10.0-14.0%	4.0-8.0%

【００３５】

１つの実施形態では、その安定化ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）、好ましくは高いスクシノイル置換対アセチル置換の比率（Ｓ／Ａ比率）を有するＨＰＭＣＡＳである。他の実施形態では、その安定化ポリマーは、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ若しくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ又は上記の物質の２種以上の混合物のいずれか１つである。

【００３６】

１つの実施形態では、遊離塩基の形態の化合物１とポリマーとの重量比率は、約１：９

～約９：１、好ましくは約１：４～約２：３、好ましくは約３：７又は約１：４、より好ましくは約１：４である。特に断らない限り、化合物１：ＨＰＭＣＡＳの比率は、重量／重量（ｗ／ｗ）である。

【００３７】

１つの実施形態では、その安定な非晶質固体分散体は、約１０％～４０％の薬物担持量を有する。好ましい実施形態では、化合物１とポリマーとの重量比率は、約１：４であり、そのようにして得られる分散体の薬物担持量は、約２０％である。さらにより好ましい実施形態では、その安定な非晶質固体分散体は、以下を含む：３：７の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ又は２：３の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、１：９の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、３：７の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、２：３の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ又は１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ。

【００３８】

１つの実施形態では、その安定な非晶質固体分散体は、ミクロ沈殿法バルク粉体（ＭＢＰ）技術によって調製される。

【００３９】

１つの実施形態では、その安定な非晶質固体分散体は、約１１０～１１５℃、好ましくは約１１１℃のガラス転移温度を有する。

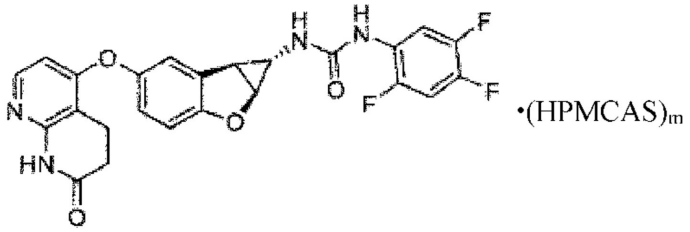
【００４０】

１つの実施形態では、その安定な非晶質固体分散体は、経口投与用製剤、例えば錠剤又はカプセル剤に処方される。

【００４１】

第二の態様において、本明細書では、化合物１及びＨＰＭＣＡＳを含む、式（Ｉ）

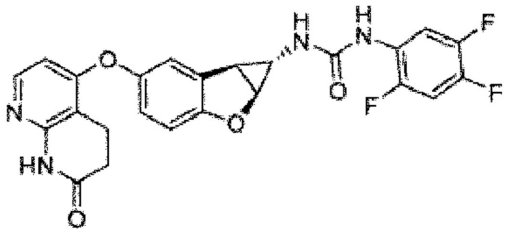
【化６】



式Ｉ

（式中、ＨＰＭＣＡｓは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートであり、化合物１は、

【化７】



であり、及びｍは、複合体中の遊離塩基の形態の化合物１とＨＰＭＣＡＳとの重量比率が約１：９～約９：１であるような数である）

の複合体が開示される。

【００４２】
１つの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、高いスクシノイル置換対アセチル置換の比率（Ｓ／Ａ比率）を有する。他の実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ若しくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ又は上記の物質の２種以上の混合物である。
【００４３】
１つの実施形態では、ｍは、その複合体中の遊離塩基の形態の化合物１とポリマーとの重量比率が好ましくは約１：４～約２：３、好ましくは約３：７又は約１：４、より好ましくは約１：４であるような数である。さらにより好ましい実施形態では、その複合体は、以下を含む：３：７の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ又は２：３の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、１：９の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、３：７の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、２：３の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ又は１：４の重量比率における遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ。
【００４４】
１つの実施形態では、その複合体は、非晶質形態である。
【００４５】
１つの実施形態では、その複合体は、ミクロ沈殿法バルク粉体（ＭＢＰ）技術によって調製される。
【００４６】
１つの実施形態では、その複合体は、約１１０～１１５℃、好ましくは約１１１℃のガラス転移温度を有する。
【００４７】
１つの実施形態では、その複合体は、経口投与用製剤、例えば錠剤又はカプセル剤に処方される。
【００４８】
第三の態様において、本明細書では、長期にわたる安定性を示す化合物１の結晶質形態が開示される。例えば、その安定な化合物１の結晶質形態は、２５℃／６０％ＲＨで最高１２ヶ月貯蔵した場合でも顕著な化学的純度の変化を示さず、且つ２５℃／６０％ＲＨで最高１２ヶ月及び４０℃／７５％ＲＨの条件で最高６ヶ月貯蔵しても、光学純度の変化を示さず、これは、その安定な結晶質形態が、ＡＰＩを精製するための良好な候補物質であり、且つその非晶質固体分散体を生産するための出発物質として使用されることを示唆している。
【００４９】
１つの実施形態では、その結晶質形態は、以下を含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａである：４．７±０．２、９．４±０．２、１３．６±０．２、１４．０±０．２、１４．９±０．２及び１５．６±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する、少なくとも３つ、４つ、５つ又は６つの回折ピーク。好ましくは、その結晶質形態は、以下を含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａである：４．７±０．２、９．４±０．２、１３．６±０．２、１４．０±０．２、１４．９±０．２、１５．６±０．２、２１．２±０．２、２４．３±０．２、２４．７±０．２、２５．１±０．２及び２９．１±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する、少なくとも３つ、４つ、５つ又は６つの回折ピーク。より好ましくは、その結晶質形態は、以下を含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａである：４．７±０．２、９．４±０．２、１０．２±０．２、１３．６±０．２、１４．０±０．２、１４．９±０．２、１５．６±０．２、１７．２±０．２、１７．４±０．２、１８．７±０．２、２０．０±０．２、２０．４±０．２、２１．２±０．２、２２．３±０．２、２４．３±０．２、２４．７±０．２、２５．１±０．２、２５．５±０．２、２６．８

±０．２、２７．４±０．２、２７．８±０．２、２８．６±０．２、２９．１±０．２、３０．２±０．２、３１．８±０．２、３２．０±０．２、３３．１±０．２、３４．１±０．２及び３４．６±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する回折ピーク。

【００５０】

１つの実施形態では、その結晶質形態は、図１に示されるようなＸＲＰＤパターンによって実質的に特徴付けられる形態Ａである。

【００５１】

他の実施形態では、その結晶質形態は、以下を含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａ＊である：９．２±０．２、１４．０±０．２、１５．４±０．２、１８．７±０．２、２０．５±０．２、２４．０±０．２及び２４．９±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する、少なくとも３つ、４つ、５つ又は６つの回折ピーク。好ましくは、その結晶質形態は、以下を含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａ＊である：９．２±０．２、１０．８±０．２、１２．３±０．２、１４．０±０．２、１５．４±０．２、１６．５±０．２、１８．１±０．２、１８．７±０．２、１９．３±０．２、１９．８±０．２、２０．５±０．２、２１．６±０．２、２２．３±０．２、２３．２±０．２、２４．０±０．２、２４．９±０．２、２６．７±０．２、２７．８±０．２、２８．７±０．２、２９．４±０．２、３０．９±０．２、３３．２±０．２、３７．９±０．２及び３８．２±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する回折ピーク。

【００５２】

１つの実施形態では、形態Ａは、ＤＳＣで１６８．７℃の開始温度を有する。

【００５３】

１つの実施形態では、形態Ａは、約５０～約７０μｍの範囲内、好ましくは約６２μｍのＤ９０の粒度分布を有する。

【００５４】

１つの実施形態では、形態Ａは、図１９に示されるようなＤＶＳによって実質的に特徴付けられる。

【００５５】

１つの実施形態では、その結晶質形態は、図２に示されるようなＸＲＰＤパターンによって実質的に特徴付けられる形態Ａ＊である。

【００５６】

１つの実施形態では、その結晶質形態が形態Ａ＊＊であり、これは、図３～６に実質的に示されるような単結晶である。

【００５７】

１つの実施形態では、その結晶質形態が単結晶、すなわち形態Ａ＊＊であり、図６に示されるようなＸＲＰＤパターンの実験値及び計算値によって実質的に特徴付けられる。

【００５８】

１つの実施形態では、その単結晶の形態Ａ＊＊は、以下の格子パラメーターを有する：

ａ＝８．７２３２（５）Å

ｂ＝１２．９３１１（７）Å

ｃ＝２４．０３０３（１４）Å

α＝９０°

β＝９９．５１３（２）°

γ＝９０°

【００５９】

１つの実施形態では、その単結晶の形態Ａ＊＊は、単斜晶系のＰ２１の格子空間を有する。

【００６０】

１つの実施形態では、化合物１は、ニートな非晶質形態であり、それは、２θ角の値を

有する回折ピークが存在しないＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【００６１】

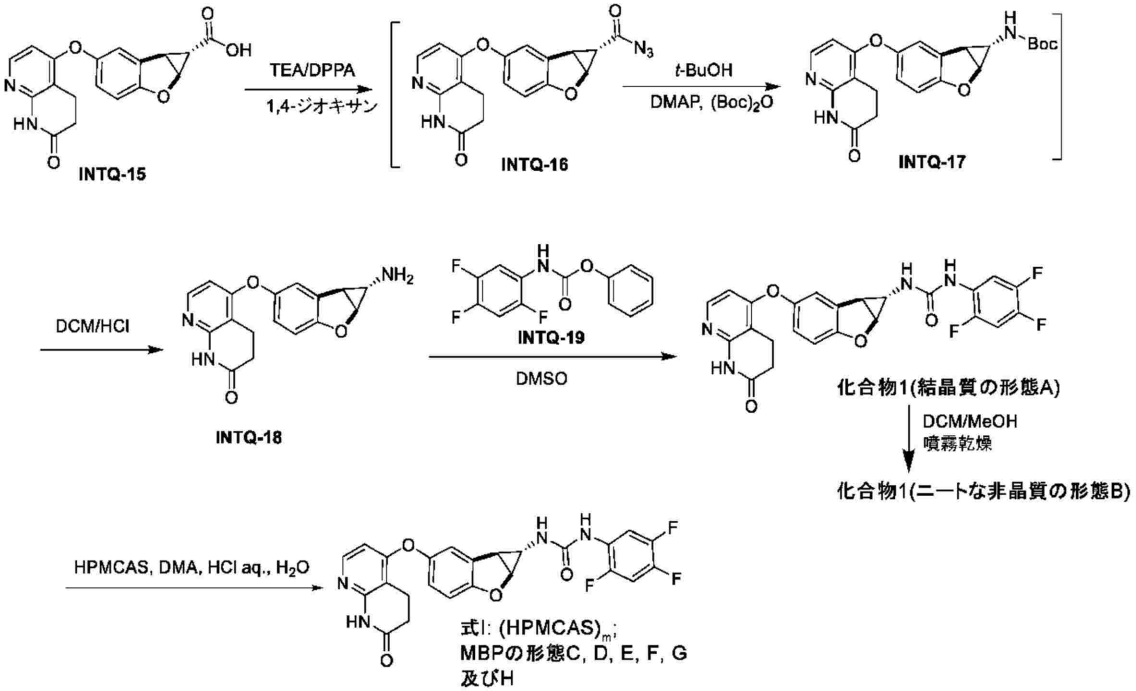
結晶質形態Ａを調製する方法も開示される。結晶質形態Ａを調製する方法としては、結晶化（冷却結晶化、蒸発結晶化、真空結晶化、反応及び塩析結晶化を含む）、再結晶、分別結晶などが挙げられる。１つの実施形態では、結晶質形態Ａは、化合物１を溶媒中にスラリー化させることを含むスラリー化プロセスによって調製される。その方法は、スラリー化プロセス中の撹拌、例えば１～４時間又はそれよりも長い撹拌、好ましくは少なくとも４時間、例えば５時間の撹拌などを含む。その方法は、化合物１の沈殿物を含むスラリー物質の分離も含む。１つの実施形態では、その溶媒は、極性溶媒、例えばエーテル、カルボン酸エステル、ニトリル、ケトン、アミド、スルホン、スルホキシド又はハロゲン化炭化水素であり、より好ましくは、極性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：酢酸、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、１，４－ジオキサン、エタノール、酢酸エチル、ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、ギ酸、ヘプタン、ヘキサン、イソプロパノール、メタノール、メチルエチルケトン、１－メチル－２－ピロリドン、メシチレン、ニトロメタン、ポリエチレングリコール、プロパノール、２－プロパノン、ピリジン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、これらの混合物など。

【００６２】

１つの実施形態では、本発明は、スキーム１に示した手順に従って調製又は精製される化合物１の結晶質形態（形態Ａ）を提供する。とりわけ、本明細書に開示される方法は、高品質及び良好な収率で化合物１を再現性よく商業的規模で生産するのに特に適している。

【化８】

スキーム１



【００６３】

化合物１の遊離塩基は、合成プロセス中、結晶質形態Ａにおいて得られ、これは、中程度の吸湿性があり、０から８０％のＲＨで４．９６％の水を吸収する。結晶質形態Ａは、動的蒸気収着後、結晶質形態Ａ＊に変化した。

【００６４】
本発明の結晶質形態の結晶化は、少なくとも１種の溶媒を含む適切な溶媒系中で実施することも可能であり、それに含まれるのは、溶媒の蒸発、冷却及び／又は貧溶媒（化合物１を溶解させにくい溶媒、非限定的に挙げれば、例えば本明細書に記載されているようなもの）の添加を実施して、その溶媒系中で過飽和に達するようにする。
【００６５】
結晶化は、本発明において記述されたシード結晶の存在下又は非存在下で実施することができる。
【００６６】
本発明によって提供される個々の結晶質形態は、その結晶化プロセスの特定の動力学的性質及び平衡の性質に応じた特定の条件下で進展する。したがって、当業者であれば、形成される結晶がその結晶化プロセスの速度論的及び動力学的性質の結果であることを承知するであろう。ある種の条件下（例えば、溶媒、温度、圧力及び化合物の濃度）では、特定の結晶質形態は、他の結晶質形態よりも安定である可能性がある（又は事実上各種の他の結晶質形態よりも安定である）。しかしながら、特定の結晶が比較的低い動力学的安定性を有することは、速度論的安定性に有利であり得る。速度論を別にして、追加の因子、例えば時間、不純物分布、撹拌及びシード結晶の有無なども結晶質形態に影響する可能性がある。
【００６７】
第四の態様において、本明細書では、本明細書に開示される安定な非晶質固体分散体又は複合体を調製する方法であって、化合物１及びＨＰＭＣＡＳを共沈殿させるステップを含む方法が開示される。
【００６８】
１つの実施形態では、化合物１とＨＰＭＣＡＳとは、同時に沈殿して、ＨＰＭＣＡＳによって形成されるマトリックス中での化合物１の分子的分散体を形成する。
【００６９】
１つの実施形態では、その方法は、溶媒で制御された沈殿のステップを含む。好ましい実施形態では、その方法は、ミクロ沈殿法バルク粉体（ＭＢＰ）技術のステップを含む。
【００７０】
１つの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、高いスクシノイル置換対アセチル置換の比率（Ｓ／Ａ比率）を有する。他の実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ若しくはＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ又は上記の物質の２種以上の混合物である。
【００７１】
１つの実施形態では、化合物１は、結晶質形態又は非晶質形態である。好ましい実施形態では、化合物１は、本明細書に開示される形態Ａである。
【００７２】
１つの実施形態では、遊離塩基の形態の化合物１とＨＰＭＣＡＳとの重量比率は、約１：９～約９：１、好ましくは約１：４～約２：３、好ましくは約３：７又は約１：４、より好ましくは約１：４である。
【００７３】
１つの実施形態では、ＨＰＭＣＡＳは、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、又はＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ、又はＨＰＭＣＡＳ－ＨＦであり、及び遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦは、３：７の重量比率であるか、又は遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦは、２：３の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＭＦは、１：４の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦは、１：９の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦは、１：４の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦは、３：７の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＬＦは、２：３の重量比率であるか、又は遊離塩基の形態の化合物１及びＨＰＭＣＡＳ－ＨＦは、１：４の重量比率である。

【００７４】
１つの実施形態では、その方法は、化合物１及びＨＰＭＣＡＳを有機溶媒中に溶解させることを含む。好ましい実施形態では、その有機溶媒は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）又はＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）である。
【００７５】
１つの実施形態では、化合物１とＨＰＭＣＡＳとから得られる溶液は、水又は酸性水溶液中に添加され、それにより、化合物１及びＨＰＭＣＡＳは、同時に沈殿して、本明細書に開示される固体分散体又は複合体を形成する。好ましい実施形態では、その酸性水溶液は、塩酸（ＨＣｌ）水溶液である。好ましい実施形態では、水又は酸性水溶液は、任意選択的に冷却される。さらに好ましい実施形態では、水又は酸性水溶液は、任意選択的に２～８℃に冷却される。
【００７６】
１つの実施形態では、得られた固形物は、ＭＢＰとしての非晶質固体分散体又は複合体を与えるために乾燥され得る。
【００７７】
１つの実施形態では、得られた固形物は、任意選択的に、例えば１５０μｍ又は２００μｍ未満のＤ９０の、製剤処方に適した粒径を有する粉体を与えるために、例えばジェット摩砕によってさらに微粉化される。
【００７８】
１つの実施形態では、その固体分散体又は複合体は、非晶質形態である。
【００７９】
１つの実施形態では、その固体分散体又は複合体は、約１１０～１１５℃、好ましくは約１１１℃のガラス転移温度を有する。
【００８０】
１つの実施形態では、本明細書に開示される方法は、以下の工程を含む：
ａ）有機溶媒中に化合物１及びＨＰＭＣＡＳを溶解させる工程、
ｂ）水又は酸性水溶液中にａ）の溶液を添加することにより、化合物１とＨＰＭＣＡＳとを共沈殿させる工程、及び
ｃ）得られた固形物を水及び／又は塩酸水溶液で洗浄して、有機溶媒を除去する工程。
【００８１】
１つの実施形態では、本明細書に開示される非晶質固体分散体を噴霧乾燥法により調製することもできる。
【００８２】
第五の態様において、本明細書では、化合物１のニートな非晶質形態が開示される。本明細書に開示される化合物１のニートな非晶質形態は、医薬製剤で使用される可能性を有し、その理由は、（１）１４日間の試験期間中に結晶質形態の変化をまったく示さない、すなわち１４日間で結晶質のピークを示さず、且つ（２）結晶質形態Ａよりも相対的に高いバイオアベイラビリティを示すからである。
【００８３】
１つの実施形態では、本明細書に開示される化合物１のニートな非晶質形態は、図７に見られるように、ピーク回折角を有さないＸＲＰＤパターンによって実質的に特徴付けられる。
【００８４】
１つの実施形態では、本明細書に開示される化合物１のニートな非晶質形態は、図２１に見られるような１Ｈ－ＮＭＲパターンによって実質的に特徴付けられる。
【００８５】
１つの実施形態では、本明細書に開示される化合物１のニートな非晶質形態は、約１３５～１４３℃、好ましくは約１３８．３℃のガラス転移温度を有する。
【００８６】

１つの実施形態では、本明細書に開示される化合物１のニートな非晶質形態は、約６０～約８０μｍの範囲内の粒度分布Ｄ９０、約２～約６μｍの範囲内の粒度分布Ｄ５０、約１～約２μｍの範囲内の粒度分布Ｄ１０、好ましくは約６９．９μｍの粒度分布Ｄ９０、３．５μｍの粒度分布Ｄ５０、１．４μｍの粒度分布Ｄ１０を有する。

【００８７】

本明細書では、化合物１のニートな非晶質形態を調製する方法であって、極性溶媒中で化合物１の結晶質形態を噴霧乾燥させて、粉体の物質を得ることを含む方法も開示される。

【００８８】

その極性溶媒は、エーテル、カルボン酸エステル、ニトリル、ケトン、アミド、スルホン、スルホキシド又はハロゲン化炭化水素を含むことが好ましい。その極性溶媒は、以下を含むことがより好ましいが、これらに限定されない：酢酸、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、１，４－ジオキサン、エタノール、酢酸エチル、ブタノール、アンクルブタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、ギ酸、ヘプタン、ヘキサン、イソプロパノール、メタノール、メチルエチルケトン、１－メチル－２－ピロリドン、メシチレン、ニトロメタン、ポリエチレングリコール、プロパノール、２－プロパノン、ピリジン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、これらの混合物など。その極性溶媒は、ハロゲン化炭化水素／アミドの混合物、例えばＤＣＭ／ＭｅＯＨの混合物であることが好ましい。

【００８９】

噴霧乾燥は、噴霧乾燥機によって実施することが好ましい。噴霧乾燥機の入口温度を約５０～７０℃に設定し、噴霧乾燥機の出口温度を約２５～４５℃に設定することが好ましい。噴霧乾燥機の入口温度を約６０℃に設定し、噴霧乾燥機の出口温度を約３５℃に設定することがより好ましい。

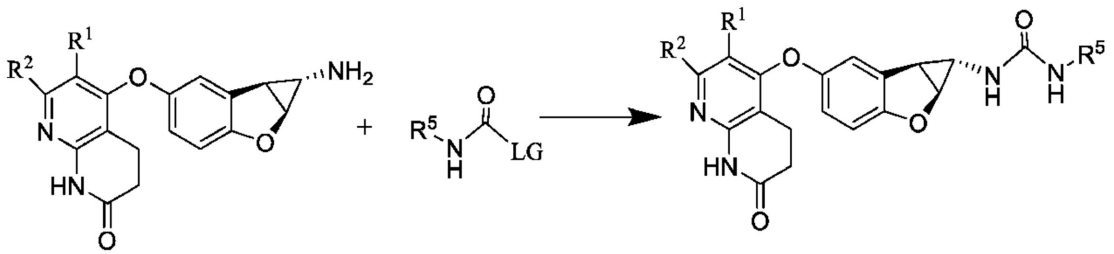
【００９０】

第七の態様において、本明細書では、本明細書に開示されるＢ－ＲＡＦキナーゼ二量体阻害剤を大量生産する方法が開示される。具体的には、本明細書に開示される方法は、本明細書に開示されるＢ－ＲＡＦキナーゼ二量体阻害剤、特に化合物１を高品質、高収率、再現可能、商業的規模で調製するのに適している。本明細書に開示される方法は、高コストのカラムクロマトグラフィーを使用せず、且つ不純物－１の含量を、本明細書に開示される条件下で０．５％未満、最適化された条件下でさらに０．０５％未満に制御することによって製造コストを大幅に低減させる。

【００９１】

１つの実施形態では、その方法は、式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩を得るために、式Ｉａのアミンと、式Ｉｂの保護されたカルバモイル化合物とを縮合反応にかけること

【化９】



Ia Ib I

（式中、

Ｒ１及びＲ２は、同じであるか又は異なり得、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アル

キル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、－ＣＮ、－ＮＲ６Ｒ７、－ＯＲ６、－ＣＯＲ６、－ＣＯ２Ｒ６、－ＣＯＮＲ６Ｒ７、－Ｃ（＝ＮＲ６）ＮＲ７Ｒ８、－ＮＲ６ＣＯＲ７、－ＮＲ６ＣＯＮＲ７Ｒ８、－ＮＲ６ＣＯ２Ｒ７、－ＳＯ２Ｒ６、－ＮＲ６ＳＯ２ＮＲ７Ｒ８、－ＮＲ６ＳＯ２Ｒ７及び－ＮＲ６ＳＯ２アリールから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール及びヘテロシクリルは、それぞれ独立して、任意選択的に１個、又は２個、又は３個の置換基Ｒ９で置換され、
Ｒ５は、それぞれ独立して、任意選択的に１個、又は２個、又は３個の置換基Ｒ９で置換されるアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択され、
ＬＧは、脱離基であり、
Ｒ６、Ｒ７及びＲ８は、同じであるか又は異なり得、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択されるか、又は（Ｒ６及びＲ７）並びに／又は（Ｒ７及びＲ８）は、それらに結合されている原子と一緒に、任意選択的に１個、又は２個、又は３個の置換基Ｒ９で置換されたヘテロシクリル環及びヘテロアリール環から選択される環をそれぞれ形成し、
Ｒ９は、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、－アルキル－ＮＲａＲｂ、－ＣＮ、－ＯＲａ、－ＮＲａＲｂ、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、－ＣＯＮＲａＲｂ、－Ｃ（＝ＮＲａ）ＮＲｂＲｃ、ニトロ、－ＮＲａＣＯＲｂ、－ＮＲａＣＯＮＲａＲｂ、－ＮＲａＣＯ２Ｒｂ、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２アリール、－ＮＲａＳＯ２ＮＲｂＲｃ、ＮＲａＳＯ２Ｒｂ及び－ＮＲａＳＯ２アリールから選択され、前記シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル及びハロアルキルから選択される１個、又は２個、又は３個の置換基で置換され、Ｒａ、Ｒｂ及びＲｃは、それぞれ独立して、Ｈ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択されるか、又は（Ｒａ及びＲｂ）並びに／又は（Ｒｂ及びＲｃ）は、それらに結合されている原子と一緒に、任意選択的にハロゲン及びアルキルで置換されたヘテロシクリル環及びヘテロアリール環から選択される環をそれぞれ形成する）
を含む。

【００９２】

１つの実施形態では、式Ｉａのアミンと、式Ｉｂの保護されたカルバモイル化合物との縮合反応は、有機溶媒中で実施される。１つの実施形態では、その縮合反応は、有機溶媒中の式Ｉａのアミンの溶液と、式Ｉｂの保護されたカルバモイル化合物とで実施される。１つの実施形態では、その縮合反応は、式Ｉａのアミンと、有機溶媒中の式Ｉｂの保護されたカルバモイル化合物の溶液とで実施される。

【００９３】

１つの実施形態では、その縮合反応は、無水条件下で実施される。１つの実施形態では、その縮合反応は、有機溶媒中の式Ｉａのアミンの溶液中に、式Ｉｂの保護されたカルバモイル化合物を添加することによって実施される。

【００９４】

１つの実施形態では、その有機溶媒は、典型的には、非極性溶媒、極性プロトン性溶媒及び極性非プロトン性溶媒又はそれらの混合物からなる群から選択される。好適な極性非プロトン性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－メチルモルホリン、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル及びジメチルスルホキシド。好適な極性プロトン性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール及び酢酸。好適な非極性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ジオキサン、

トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン及びジエチルエーテル。

【００９５】

さらなる実施形態では、その有機溶媒は、極性非プロトン性溶媒である。なおもさらなる実施形態では、その有機溶媒は、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－メチルモルホリン、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル及びジメチルスルホキシド又はそれらの２種以上の混合物である。さらなる実施形態では、その有機溶媒は、Ｎ－メチルモルホリン、ジメチルスルホキシド又はその両方の混合物である。

【００９６】

１つの実施形態では、有機溶媒の量について、式Ｉａのアミンが十分に溶解されるのであれば特段の制限はない。

【００９７】

１つの実施形態では、その縮合反応は、真空中で実施される。さらなる実施形態では、その縮合反応は、約－０．１０ＭＰａ程度の低い真空中で実施される。

【００９８】

１つの実施形態では、その縮合反応は、約１０～５０℃の温度又は約１５～２５℃の温度で実施される。さらなる実施形態では、その縮合反応は、約２０±５℃の温度で実施される。

【００９９】

１つの実施形態では、その縮合反応は、少なくとも約０．５時間、少なくとも約１時間、少なくとも約２時間、少なくとも約３時間、少なくとも約４時間にわたって実施される。さらなる実施形態では、その縮合反応は、約３時間にわたって実施される。

【０１００】

１つの実施形態では、その縮合反応の生成物中の不純物－１の含量は、０．５％、最良の形態で０．０５％未満である（ＨＰＬＣで検出）。

【０１０１】

１つの実施形態では、Ｒ１及びＲ２は、両方とも水素である。

【０１０２】

１つの実施形態では、Ｒ５は、任意選択的に１個、又は２個、又は３個の置換基Ｒ９で置換されたアリールである。さらなる実施形態では、Ｒ５は、任意選択的に１個、又は２個、又は３個のハロゲンで置換されたフェニルである。なおもさらなる実施形態では、Ｒ５は、２，４，５－トリフルオロフェニルである。

【０１０３】

１つの実施形態では、式Ｉの化合物は、１－（（１Ｓ，１ａＳ，６ｂＳ）－５－（（７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１、８－ナフチリジン－４－イル）オキシ）－１ａ，６ｂ－ジヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［ｂ］ベンゾフラン－１－イル）－３－（２，４，５－トリフルオロフェニル）尿素又はその薬学的に許容される塩である。

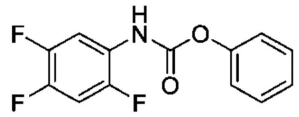
【０１０４】

脱離基について、特別な制限は存在しないが、１つの実施形態では、ＬＧは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又は－ＯＲａであり、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、任意選択的に、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ又はアルコキシから選択される１個又は複数の置換基で置換され、Ｒａは、任意選択的に、ハロゲン、ニトロ、－ＣＮ、ヒドロキシ又はアルコキシから選択される１個又は複数の置換基で置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、ＬＧは、－ＯＲａであり、Ｒａは、任意選択的に、ハロゲン、ニトロ、－ＣＮ、ヒドロキシ又はアルコキシから選択される１個又は複数の置換基で置換されたフェニルである。なおもさらなる実施形態では、ＬＧは、非置換のフェノキシである。

【０１０５】

なおもさらなる実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化１０】

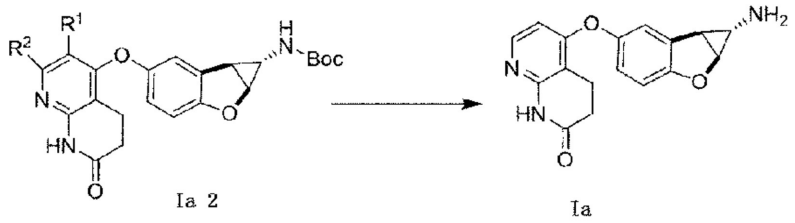


である。

【０１０６】

１つの実施形態では、式Ｉａの化合物は、有機溶媒中において酸の存在下で式Ｉａ－２の化合物を反応させること

【化１１】



によって調製される。

【０１０７】

さらなる実施形態では、その有機溶媒は、非極性溶媒、極性プロトン性溶媒及び極性非プロトン性溶媒又はそれらの混合物からなる群から選択される。好適な極性非プロトン性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－メチルモルホリン、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル及びジメチルスルホキシド。好適な極性プロトン性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール及び酢酸。好適な非極性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ジオキシンズアルカン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン及びジエチルエーテル。なおもさらなる実施形態では、その溶媒は、エタノール又はジクロロメタンである。

【０１０８】

さらなる実施形態では、その酸は、例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸、亜硫酸及び硝酸からなる群から選択される鉱酸又は例えばリンゴ酸、マレイン酸及びフマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、安息香酸、サリチル酸、ステアリン酸、アルカン酸（例えば、酢酸及びＨＯＯＣ－（ＣＨ２）ｎ－ＣＯＯＨ（ここで、ｎは、０～４から選択される））からなる群から選択される有機酸である。

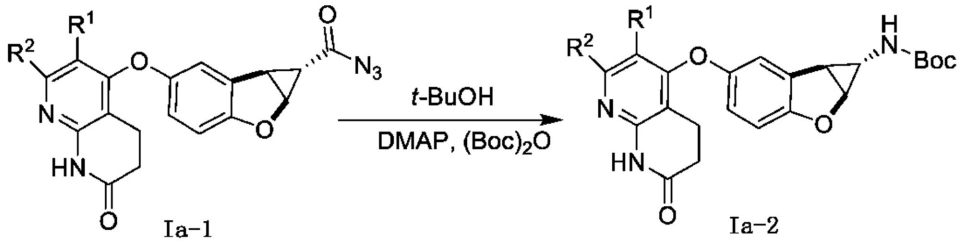
【０１０９】

反応温度について特段の制限はないが、通常、室温で実施される。

【０１１０】

１つの実施形態では、式Ｉａ－２の化合物は、（Ｂｏｃ）２Ｏ／ｔ－ＢｕＯＨ中において触媒の存在下で式Ｉａ－１の化合物を反応させること

【化１２】



によって調製される。

【０１１１】

式Ｉａ－１の化合物からの式Ｉａ－２の化合物の調製は、通常、約７０～１００℃、好ましくは約８５±５℃の温度で実施される。

【０１１２】

式Ｉａ－１のアシルアジドとｔ－ブタノールとのクルチウス転位反応時に不純物－１も生成するが、不純物－１の溶解度及び極性は、式Ｉａ－２からのものと大幅に異なる。したがって、不純物－１は、反応中、シリカゲルパッドを用いて濾過することにより、容易に除去することが可能であり、それにより、不純物を含まない式Ｉａの中間体アミンを得ることができる。１つの実施形態では、不純物－１は、式Ｉａ－１のアシルアジドから式Ｉａ－２のｔ－ブチルカルバメートを形成させた後に除去され得る。また別の実施形態では、式Ｉａ－２のｔｅｒｔ－ブチルカルバメートから式Ｉａのアミンを形成させた後に不純物－１を除去し得、これは、コストがさらに削減でき、より好都合である。不純物－１を除去する方法としては、慣用される方法、例えばシリカゲルパッド濾過又は珪藻土濾過及び他の適切な工業的手順が挙げられる。

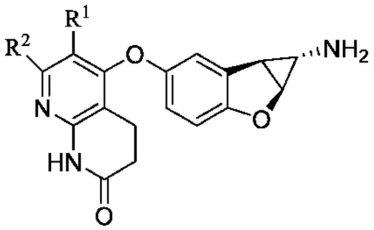
【０１１３】

１つの実施形態では、その触媒がＤＭＡＰである。

【０１１４】

本明細書では、式Ｉａ

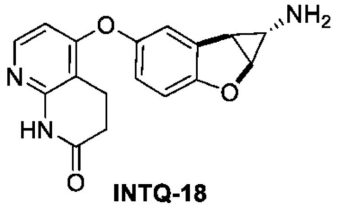
【化１３】



（式中、Ｒ１及びＲ２は、先に定義されたものである）

の化合物又はその薬学的に許容される塩も開示される。１つの実施形態では、式Ｉａの化合物は、

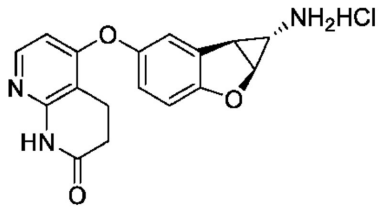
【化１４】



INTQ-18

又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、式Ｉａの化合物は、

【化１５】



である。

【０１１５】

第八の態様において、本明細書では、対象におけるＲａｆキナーゼの阻害に応じて疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、前記対象に化合物１の治療有効量を投与することを含み、化合物１は、本明細書に開示されるような非晶質固体分散体、又は本明細書に開示されるような複合体、又は本明細書に開示される結晶質形態、又は本明細書に開示されるニートな非晶質形態におけるものである、方法が開示される。

【０１１６】

１つの実施形態では、それらの疾患又は障害は、以下からなる群から選択されるがんである：脳腫瘍、肺がん、腎がん、骨肉腫、肝がん、膀胱がん、胸部、頭部及び頸部がん、卵巣がん、黒色腫、皮膚がん、副腎がん、子宮頸がん、リンパ腫又は甲状腺腫瘍並びにそれらの合併症。

【０１１７】

また別の実施形態では、その疾患は、以下から選択されるＢＲＡＦ（Ｖ６００Ｅ又は非Ｖ６００Ｅ）又はＮＲＡＳ若しくはＫＲＡＳ変異体がんである：脳腫瘍、肺がん、腎がん、骨肉腫、肝がん、膀胱がん、胸部、頭部及び頸部がん、卵巣がん、黒色腫、皮膚がん、副腎がん、子宮頸がん、リンパ腫又は甲状腺腫瘍並びにそれらの合併症。

【０１１８】

また別の実施形態では、化合物１の投与量は、１～２００ｍｇ／日であり、及び投与頻度は、１日に１～３回である。

【０１１９】

また別の実施形態では、化合物１の投与量は、２．５～１００ｍｇ／日であり、及び投与頻度は、１日に１～３回である。

【０１２０】

また別の実施形態では、化合物１の投与量は、５～５０ｍｇ／日であり、及び投与頻度は、１日に１回である。

【０１２１】

１つの実施形態では、その対象は、ラット、イヌ又はヒトである。

【０１２２】

第六の態様において、本明細書では、化合物１、特に本明細書に開示されるＡ、Ａ＊、Ａ＊＊、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ又はＫの各種の形態である化合物１の有効量を含む医薬品組成物が開示される。有効成分化合物は、その組成物の１～９９重量％、好ましくは１～５０重量％、より好ましくは１～３０重量％、最も好ましくは１～２０重量％であり得る。

【０１２３】

その医薬品組成物は、例えば、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤のような形態で経口的に、例えば無菌液のような徐放性注射剤、懸濁剤若しくは乳剤、局所処置の形態、例えばパスタ剤、クリーム剤又は軟膏剤又は例えば坐剤のような直腸経由の形態で投与することができる。その医薬品組成物は、正確な投与適用に適した単位剤形の形態であり得る。

【０１２４】

好適な製薬用キャリアとしては、水、各種の有機溶媒及び各種の不活性な希釈剤又は賦

形剤が挙げられる。必要に応じて、その医薬品組成物は、各種の添加物、例えば香味料、粘着剤及び医薬品添加物を含み得る。経口投与のために、錠剤及びカプセル剤は、各種の医薬品添加物、例えばクエン酸、各種の崩壊剤、例えばデンプン、アルギン酸及び幾種かのケイ酸塩並びに各種の粘着剤、例えばスクロース、ゼラチン及びアラビアゴムを含むことができる。加えて、ステアリン酸マグネシウム及びタルク充填剤も含めた滑沢剤も錠剤の製造において一般的に使用される。同様のタイプの固体成分は、軟質ゼラチンカプセル剤及び硬質ゼラチンカプセル剤を調剤するためにも使用できる。経口投与のための水性懸濁液が必要である場合、有効成分化合物を各種の甘味料又は着香剤、顔料又は色素との組合せ物と混合することも可能である。必要に応じて、各種の乳化剤を採用するか若しくは懸濁液を発生させることができるか、又は希釈剤、例えば水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン若しくはそれらを組み合わせたものを使用することができる。

【０１２５】

上述の医薬品組成物は、経口的に投与することが好ましい。

【０１２６】

上述の医薬品組成物は、カプセル剤又は錠剤の形態であることが好ましい。

【０１２７】

本明細書で使用するとき、以下の用語、文言及び記号は、それらが使用される文脈が別途示す場合を除いて、一般的に以下で記す意味を有するように意図される。以下の略称及び用語は、本明細書を通して指示された意味を有する。

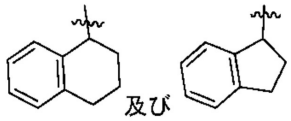
【０１２８】

「アルキル」という用語は、本明細書では、１～１８個、例えば１～１２個、さらに例えば１～１０個、よりさらに例えば１～６個の炭素原子を含む、直鎖状及び分岐状の飽和炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキル基の例は、以下から選択することができる：メチル、エチル，１－プロピル、すなわちｎ－プロピル（「ｎ－Ｐｒ」）、２－プロピル、すなわちイソプロピル（「ｉ－Ｐｒ」）、１－ブチル、すなわちｎ－ブチル（「ｎ－Ｂｕ」）、２－メチル－１－プロピル、すなわちイソブチル（「ｉ－Ｂｕ」）、１－メチルプロピル、すなわちｓ－ブチル（「ｓ－Ｂｕ」）及び１，１－ジメチルエチル、すなわちｔ－ブチル（「ｔ－Ｂｕ」）。アルキル基の別な例は、以下から選択することができる：１－ペンチル（ｎ－ペンチル、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３）、２－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３）、３－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ２ＣＨ３）２）、２－メチル－２－ブチル（－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＣＨ３）、３－メチル－２－ブチル（－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ（ＣＨ３）２）、３－メチル－１－ブチル（－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２）、２－メチル－１－ブチル（－ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ３）、１－ヘキシル（－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３）、２－ヘキシル（－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３）、３－ヘキシル（－ＣＨ（ＣＨ２ＣＨ３）（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３））、２－メチル－２－ペンチル（－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３）、３－メチル－２－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ３）、４－メチル－２－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２）、３－メチル－３－ペンチル（－Ｃ（ＣＨ３）（ＣＨ２ＣＨ３）２）、２－メチル－３－ペンチル（－ＣＨ（ＣＨ２ＣＨ３）ＣＨ（ＣＨ３）２）、２，３－ジメチル－２－ブチル（－Ｃ（ＣＨ３）２ＣＨ（ＣＨ３）２）及び３，３－ジメチル－２－ブチル（－ＣＨ（ＣＨ３）Ｃ（ＣＨ３）３基。

【０１２９】

「アルケニル」という用語は、本明細書では、少なくとも１個のＣ＝Ｃ二重結合並びに２～１８個、例えば２～６個の炭素原子を含む、直鎖状及び分岐状の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルケニル基の例は、以下から選択することができる：エテニル、すなわちビニル（－ＣＨ＝ＣＨ２）、プロペ－１－エニル（－ＣＨ＝ＣＨＣＨ３）、プロペ－２－エニル（－ＣＨ２ＣＨ＝ＣＨ２）、２－メチルプロペ－１－エニル、ブテ－１－エニル、ブテ－２－エニル、ブテ－３－エニル、ブタ－１，３－ジエニル、２－メチルブタ－１，３－ジエニル、ヘキセ－１－エニル、ヘキセ－２－エニル、ヘキセ－３－エ

ニル、ヘキセ－４－エニル及びヘキサ－１，３－ジエニル基。
【０１３０】
「アルキニル」という用語は、本明細書では、少なくとも１個のＣ≡Ｃ三重結合並びに２～１８個、例えば２～６個の炭素原子を含む、直鎖状及び分岐状の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキニル基の例としては、以下が挙げられる：エチニル（－Ｃ≡ＣＨ）、１－プロピニル（－Ｃ≡ＣＣＨ３）、２－プロピニル（プロパルギル、－ＣＨ２Ｃ≡ＣＨ）、１－ブチニル、２－ブチニル及び３－ブチニル基。
【０１３１】
「シクロアルキル」という用語は、本明細書では、単環式及び多環式（例えば、二環式及び三環式）の基を含む、飽和及び部分不飽和の環状炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。例えば、シクロアルキル基は、３～１２個、例えば３～８個、さらに例えば３～６個、３～５個又は３～４個の炭素原子を含み得る。さらに、例えば、シクロアルキル基は、３～１２個、例えば３～８個、３～６個の炭素原子を含む単環式の基から選択され得る。単環式シクロアルキル基の例としては、以下が挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル及びシクロドデシル基。二環式シクロアルキル基の例としては、［４，４］、［４，５］、［５，５］、［５，６］及び［６，６］環構造から選択される二環式環として、又はビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン及びビシクロ［３．２．２］ノナンから選択されるブリッジされた二環式の環として、配列された７～１２個の環原子を有するものが挙げられる。二環式シクロアルキル基のさらなる例としては、例えば、以下のような［５，６］及び［６，６］環構造から選択される二環式環
【化１６】



（式中、波線は、結合点を表す）
として配列されたものが挙げられる。それらの環は、飽和であり得るか、又は少なくとも１個の二重結合を有し得る（すなわち部分的に不飽和）が、完全には共役しておらず、且つ芳香族ではない（芳香族について本明細書で定義される）。
【０１３２】
「アリール」という用語は、本明細書では、以下から選択される基を指す：
５員及び６員の炭素環芳香族環、例えばフェニル、
二環式環構造、例えば７～１２員の二環式環構造であって、少なくとも１個の環が炭素環及び芳香族から選択されるもの、例えばナフタレン、インダン及び１，２，３，４－テトラヒドロキノリン、及び
三環式環構造、例えば１０～１５員の三環式環構造であって、その内の少なくとも１個の環が、炭素環及び芳香族であるもの、例えばフルオレン。
【０１３３】
「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、本明細書では、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを指す。
【０１３４】
「ヘテロアリール」という用語は、本明細書では、以下から選択される基を指す：
Ｎ、Ｏ及びＳから選択される、少なくとも１個のヘテロ原子、例えば１～４個又はいくつかの実施形態では１～３個のヘテロ原子を含み、環の残りの原子が炭素である、５員～７員の芳香族、単環式環、
Ｎ、Ｏ及びＳから選択される、少なくとも１個のヘテロ原子、例えば１～４個、又はいくつかの実施形態では１～３個、又は他の実施形態では１個又は２個のヘテロ原子を含み

、環の残りの原子が炭素であり、及び少なくとも１個の環が芳香族であり、及び少なくとも１個のヘテロ原子が芳香族環中に存在する、８員～１２員の二環式環、及び
Ｎ、Ｏ及びＳから選択される、少なくとも１個のヘテロ原子、例えば１～４個、又はいくつかの実施形態では１～３個、又は他の実施形態では１個又は２個のヘテロ原子を含み、環の残りの原子が炭素であり、及び少なくとも１個の環が芳香族であり、及び少なくとも１個のヘテロ原子が芳香族環中に存在する、１１員～１４員の三環式環。

【０１３５】

例えば、そのヘテロアリール基は、５員～７員のシクロアルキル環に縮合された５員～７員の複素環式芳香族環を含む。環の１個のみに少なくとも１個のヘテロ原子が含まれる、そのような縮合された二環式ヘテロアリール環構造では、その結合点は、そのヘテロアロマティック環又はそのシクロアルキル環にある。

【０１３６】

そのヘテロアリール基中のＳ原子とＯ原子とを合計した数が１を超える場合、それらのヘテロ原子が、互いに隣接していることはない。いくつかの実施形態では、そのヘテロアリール基中のＳ原子とＯ原子とを合計した数が２以下である。いくつかの実施形態では、その芳香族ヘテロシクリル中のＳ原子とＯ原子とを合計した数が１以下である。

【０１３７】

ヘテロアリール基の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない（優先順位１に割り当てた連結点から番号を割り当てた）：ピリジル（例えば、２－ピリジル、３－ピリジル又は４－ピリジル）、シンノリニル、ピラジニル、２，４－ピリミジニル、３，５－ピリミジニル、２，４－イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、トリアジニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、フタラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、トリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、ピロロピリジニル（例えば、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）、ピラゾロピリジニル（例えば、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル）、ベンゾキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］オキサゾル－６－イル）、プテリジニル、プリニル、１－オキサ－２，３－ジアゾリル、１－オキサ－２，４－ジアゾリル、１－オキサ－２，５－ジアゾリル、１－オキサ－３，４－ジアゾリル、１－チア－２，３－ジアゾリル、１－チア－２，４－ジアゾリル、１－チア－２，５－ジアゾリル、１－チア－３，４－ジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、ベンゾチアゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］チアゾル－６－イル）、インダゾリル（例えば、１Ｈ－インダゾル－５－イル）及び５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリン。

【０１３８】

「複素環式」、又は「複素環」、又は「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書では、少なくとも１個のヘテロ原子、例えば１～４個のヘテロ原子、さらに例えば１～３個又はさらに例えば１個若しくは２個の、酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子に加えて、少なくとも１個の炭素原子を含む、４員～１２員の単環式、二環式及び三環式、飽和及び部分不飽和の環から選択される環を指す。「複素環」という用語は、本明細書では、５員、６員及び／又は７員のシクロアルキル、炭素環芳香族又はヘテロアロマティック環と縮合された、少なくとも１個の、Ｎ、Ｏ及びＳから選択されるヘテロ原子を含む５員～７員の複素環式環も指すが、但し、その複素環式環が炭素環芳香族又はヘテロアロマティック環と縮合されている場合、その連結点が複素環式環にあり、及びその複素環式環がシクロアルキルと縮合されている場合、その連結点がシクロアルキル又は複素環式環にあり得る。「複素環」という用語は、本明細書では、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む脂肪族のスピロ環状環も指すが、但し、その連結点は、複素環式環にある。それらの環は、飽和であり得るか、又は少なくとも１個の二重結合を有し得る（すなわち部分的に不飽和であり得る）。その複素環がオキソで置換され得る。その連

結点は、その複素環式環中の炭素原子又はヘテロ原子であり得る。複素環は、本明細書で定義されたヘテロアリールではない。

【０１３９】

複素環の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない（優先順位１に割り当てた連結点から番号を割り当てた）：１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、２，４－イミダゾリジニル、２，３－ピラゾリジニル、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル、２，５－ピペラジニル、ピラニル、２－モルホリニル、３－モルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、チイイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，２－ジチエタニル、１，３－ジチエタニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、１，４－オキサチアニル、１，４－ジオキセパニル、１，４－オキサチエパニル、１，４－オキサアゼパニル、１，４－ジチエパニル、１，４－チアゼパニル及び１，４－ジアゼパン１，４－ジチアニル、１，４－アザチアニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－ピロリニル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、インドリニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、１，４－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、ピリミジノニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル及びアザビシクロ［２．２．２］ヘキサニル。置換された複素環としては、１個又は複数のオキソ残基で置換された環構造、例えばピペリジニルＮ－オキシド、モルホリニル－Ｎ－オキシド、１－オキソ－１－チオモルホリニル及び１，１－ジオキソ－１－チオモルホリニルも挙げられる。

【０１４０】

「約」という用語は、本明細書で使用するとき、特に断らない限り、ある数字（例えば、温度、ｐＨ、容積など）が±１０％以内、好ましくは±５％以内で変動する可能性があることを表す。

【０１４１】

以下の合成方法、具体例及び有効性試験により、本発明の各種の態様をさらに説明する。それらは、決して本発明の範囲を制限又は限定するものではない。

【実施例】

【０１４２】

以下の実施例は、例示を目的としており、使用される数字（例えば、量、温度など）について正確さを確保するために努力したものの、実験上の誤差及び偏差が認められるべきである。特に断らない限り、温度は、摂氏である。反応剤は、商業的供給業者、例えばＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ又はＴＣＩから購入し、特に断らない限りさらなる精製なしに使用した。

【０１４３】

特に断らない限り、以下で示す反応は、窒素又はアルゴンの陽圧下又は無水の溶媒中、乾燥管を用いて実施し、反応フラスコには、注射筒を介して基質及び反応剤を導入するためのゴムセプタを取り付け、及びガラス器具は、オーブン乾燥及び／又は加熱乾燥させた。

【０１４４】

特に断らない限り、カラムクロマトグラフィーによる精製は、シリカゲルカラムを備えたＢｉｏｔａｇｅシステム（メーカー：Ｄｙａｘ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）若しくはシリカＳｅｐＰａｋカートリッジ（Ｗａｔｅｒｓ）で実施するか、又はプレパックしたシリカゲルカートリッジを使用するＴｅｌｅｄｙｎｅ　Ｉｓｃｏ　Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ精製システムで実施した。

【０１４５】

１Ｈ　ＮＭＲスペクトル及び１３Ｃ　ＮＭＲは、Ｖａｒｉａｎ　ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ上で、４００ＭＨｚで記録した。

【０１４６】

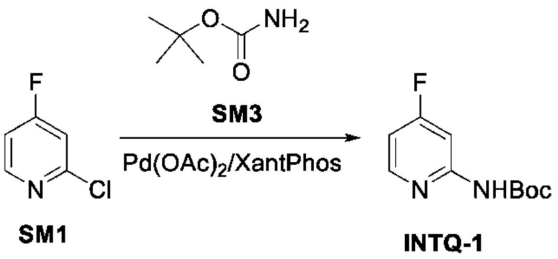
無色のプレート様の結晶からのＸ線強度データは、Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＰＥＸ－ＩＩ　ＣＣＤ回折計（Ｃｕ　Ｋα照射、λ＝１．５４１７８Å）を使用し、１７３（２）Ｋで測定した。偏光顕微鏡写真は、室温で撮影した。

【０１４７】

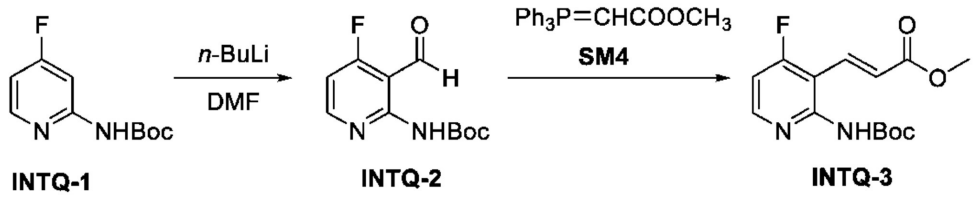
以下の実施例において、以下の略称を使用した。

ＡｃＯＨ　酢酸
ＡＣＮ　アセトニトリル
ＡＰＩ　有効医薬品成分
Ａｑ　水性
Ｂｒｉｎｅ　飽和塩化ナトリウム水溶液
Ｂｎ　ベンジル
ＢｎＢｒ　臭化ベンジル
ＣＨ２Ｃｌ２　ジクロロメタン
ＤＭＡ　Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
Ｄｐｐｆ　１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＤＢＵ　１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデス－７－エン
ＤＩＥＡ又はＤＩＰＥＡ　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ　４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　エタノール
Ｅｔ２Ｏ又はｅｔｈｅｒ　ジエチルエーテル
ｇ　グラム
ｈ又はｈｒ　時間
ＨＡＴＵ　Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾル－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＣｌ　塩酸
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＨＰＭＣＡＳ　ヒプロメロースアセテートスクシネート
ＩＰＡ又はｉ－ＰｒＯＨ　２－プロパノール、すなわちイソプロピルアルコール
ｍｇ　ミリグラム
ｍＬ　ミリリットル
Ｍｍｏｌ　ミリモル
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　メタノール
Ｍｉｎ　分
ｍｓ又はＭＳ　質量スペクトル
Ｎａ２ＳＯ４　硫酸ナトリウム
ＰＥ　石油エーテル
ＰＰＡ　ポリリン酸
Ｒｔ　保持時間
Ｒｔ又はｒｔ　室温
ＴＢＡＦ　フッ化テトラ－ブチルアンモニウム
ＴＢＳＣｌ　塩化ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸

ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
ＴＭＳＣｌ　塩化トリメチルシリル
μＬ　マイクロリットル
ＸＲＰＤ　Ｘ線粒子線回折
【０１４８】
実施例１
実施例１Ａ　－　化合物１の結晶質形態Ａの調製
ステップ１：ＩＮＴＱ－１の合成
【化１７】



１，４－ジオキサン（１．５容）を２Ｌの４口丸底フラスコに添加し、そのフラスコを真空とし、窒素を用いて３回フラッシュした。次いで、Ｐｄ（ＯＡｃ）２（２重量％、０．５０ｋｇ）及びＸａｎｔＰｈｏｓ（９重量％、２．２５ｋｇ）をそのフラスコ内に添加し、そのフラスコを真空とし、窒素を用いて３回フラッシュした。その混合物を室温で窒素雰囲気下において０．５～１時間撹拌した。ＮａＯＨ（１２．２５ｋｇ、１．６当量）、Ｈ２Ｏ（１容、２５Ｌ）及び１，４－ジオキサン（８容、２００Ｌ）を２０Ｌの反応器内に仕込んだ。その混合物を透明になるまで撹拌してから、その混合物にＳＭ３（２６．７５ｋｇ、１．２当量）を添加した。その触媒の溶液を窒素雰囲気下で上述の反応器に移した。次いで、その反応器内にＳＭ１（２５．００ｋｇ、１．０当量）を滴下により添加した。その系を加熱して６５±５℃とし、６５±５℃で少なくとも５時間保持した。ＳＭ１の含量が１．０％以下になるまで、ＨＰＬＣを使用してその反応をモニターした。その反応混合物を冷却して３０±５℃としてから、濾過し、そのケークを、１，４－ジオキサン（１．０容）を用いて洗浄した。その濾液中にＨ２Ｏ（４容）を添加し、濃縮して５容とした。次いで、その残渣中にＨ２Ｏ（２容）を添加し、濃縮して５容とした。その残渣を冷却して室温とし、濾過した。そのケークを、Ｈ２Ｏ（２容）を用いて洗浄した。次いで、ＩＰＡ（２容）を用い、２５±５℃で３時間かけて、その濾過ケークをスラリー化した。その混合物を濾過し、その濾過ケークを、ＩＰＡ（０．５容）を用いて洗浄した。その固形物をオーブン中において減圧下で乾燥させた。
【０１４９】
ステップ２及び３：ＩＮＴＱ－３の合成
【化１８】



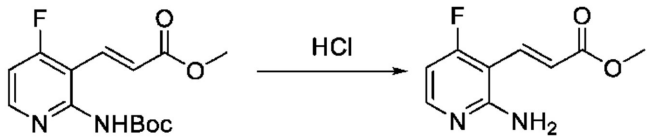
ＴＨＦ（２５容）及びＩＮＴＱ－１（１６．００ｋｇ、１．０当量）を反応器内に仕込んだ。その混合物を撹拌し、冷却して－８０～－７０℃とした。次いで、その混合物中に－８０～－７０℃で、ｎ－ＢｕＬｉ（ｎ－ヘキサン溶液、２．５Ｍ、５１．２０ｋｇ、２

．５当量）を滴下により添加した。－８０～－７０℃で１～２時間反応させてから、その反応をＴＬＣでモニターした。次いで、その反応系中にＴＨＦ（１．４容）中のＤＭＦ（９．９２ｋｇ、１．８当量）の溶液を－８０～－７０℃で滴下により添加した。－８０～－７０℃で１～２時間反応させてから、その反応をＴＬＣでモニターした。その混合物中にＴＨＦ（１．４容）中のＡｃＯＨの溶液を－８０～－７０℃で滴下により添加し、ＰＨ値を６～７に調節した。次いで、その反応液に－８０～－７０℃で、ＴＥＡ（８．００ｋｇ、１．０５当量）を仕込んだ。その反応混合物中に、ＤＣＭ（１９容）中、メチルトリフェニルホスフォラニリデンアセテート（２６．４ｋｇ、１．０５当量）の溶液を滴下により添加した。その混合物を－８０～－７０℃で１０時間撹拌してから、ＴＬＣによってその反応をモニターした。別の反応器内にＨ２Ｏ（１０．５容）及びクエン酸（３２．００ｋｇ、２．１当量）を仕込んだ。その混合物を撹拌して、溶解させ、冷却して０～５℃とした。温度を冷却して－２０℃とし、その溶液を上記の３Ｌの４口丸底フラスコ内に移した。次いで、その混合物を２０℃未満で１時間撹拌し、ｐＨの値が４～７であることを確認した。その有機層を分離し、２５％ＮａＣｌ（１７容）を用いて洗浄した。次いで、その有機相を濃縮して５容とし、その混合物中にＥｔＯＡｃ（１７容）を仕込み、濃縮して５容とした。その混合物中にＥｔＯＡｃ（１７容）を仕込み、濃縮して５容とした。その溶液を以下のステップで直接使用した。

【０１５０】

ステップ４：ＩＮＴＱ－４の合成

【化１９】



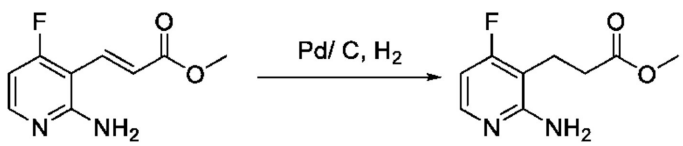
INTQ-3　　INTQ-4

ＩＮＴＱ－３のＥｔＯＡｃ中の溶液を反応器内に仕込んだ。その溶液を撹拌し、冷却して－５～５℃とした。その混合物中にＨＣｌを－５～５℃で２時間かけて導入した。次いで、その混合物を加熱して２０～３０℃とした。２時間毎にＨＰＬＣを用いてその反応をモニターし、５時間反応させた後、ＩＮＴＱ－３の含量が０．５％未満となった。その反応混合物を濃縮して１０容とし、冷却して０～５℃とした。その残渣を０～５℃で１時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾過ケークをＨ２Ｏ（１５容）中に仕込んだ。その混合物を２０～３０℃で２時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾過ケークを、Ｈ２Ｏ（３容）を用いて洗浄した。次いで、その濾液を別の反応器に移し、その混合物にＮａ２ＣＯ３を仕込んで、ＰＨの値を８～９に調節した。次いで、その混合物を濾過し、その濾過ケークを、Ｈ２Ｏ（４容）を用いて洗浄した。真空オーブン中で乾燥させた後、２０．７３ｋｇ（収率：６９．０％、純度：９５．０％）のＩＮＴＱ－４が得られた。

【０１５１】

ステップ５：ＩＮＴＱ－５の合成

【化２０】



INTQ-4　　INTQ-5

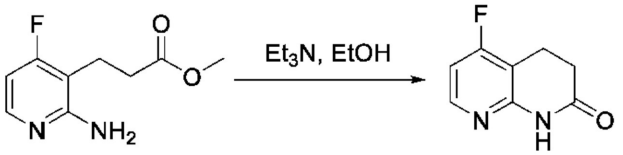
ＩＮＴＱ－４（１０．４０ｋｇ、１．０当量）、Ｐｄ／Ｃ（１５重量％、１．２５ｋｇ

）及びＴＨＦ（１１容）を反応器内に仕込んだ。その混合物を撹拌し、加熱して３０～３５℃とした。水素を仕込んで、圧力を１０ａｔｍとした。２時間毎にＨＰＬＣを用いてその反応をモニターし、１５時間反応させた後、ＩＮＴＱ－４の含量が０．５％未満となった。その反応混合物を冷却して２０～３０℃とし、Ｃｅｌｉｔｅ（０．２重量）を通して濾過した。その濾過ケークを、ＴＨＦ（２容）を用いて洗浄した。その濾液を濃縮して３容とし、その混合物中にＥｔＯＨ（６容）を添加した。その溶液を濃縮して３容とし、その混合物中にＥｔＯＨ（６容）を仕込んだ。その混合物を濃縮して３容とし、それを以下のステップで直接使用した。

【０１５２】

ステップ６　ＢＧＢ－ＩＮＴＱ－６の合成

【化２１】



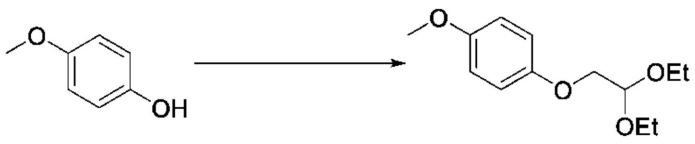
INTQ-5　　INTQ-6

反応器内にＥｔＯＨ（３容）中の（前のステップからの）ＩＮＴＱ－５の溶液、ＥｔＯＨ（７容）及びＥｔ３Ｎ（２２重量％、２．２９ｋｇ）を仕込んだ。その溶液を加熱して７０～８０℃とした。２時間毎にＨＰＬＣを用いてその反応をモニターし、１５時間反応させた後、ＩＮＴＱ－５の含量が１．０％未満となった。その反応混合物を冷却して３０～４０℃とし、濃縮して５容とした。その混合物を冷却して－５～０℃とし、２時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾過ケークを、ＥｔＯＨ（１容）を用いて洗浄した。オーブン下４５±５℃で乾燥させた後、７．５８ｋｇ（収率：８７．１％、純度：９９．５％）のＩＮＴＱ－６が得られた。

【０１５３】

ステップ７：ＩＮＴＱ－７の合成

【化２２】



INTQ-7

水酸化カリウム（４９．９Ｋｇ、１．７当量）をＤＭＳＯ（６５Ｌ、１容）中の４－メトキシフェノール（６５Ｋｇ、１．０当量）の溶液に添加した。その系を加熱して１２０℃とした。温度を１２０～１４０℃に維持しながら、ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（１２３．８Ｋｇ、１．２当量）を滴下により添加した。ＨＰＬＣでモニターして反応が完了してから、その反応混合物を冷却して２０～４０℃とした。その反応混合物にｎ－ヘプタン（２容）及び水（２容）を仕込んだ。その混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（０．２重量）を通して濾過し、その濾過ケークを、ｎ－ヘプタン（０．５容）を用いて洗浄した。その濾液を少なくとも３０分間静置した。その有機層を分離し、ｎ－ヘプタン（２容）を用いて、その水層を抽出した。その有機層を合わせ、２ＮのＮａＯＨ水溶液（２容）を用いて洗浄した。その有機層を、１５％のＮａＣｌ水溶液（２容）を使用して２回洗浄した。その有機層を濃縮して３容とした。トルエン（３容）を添加し、それに続けて濃縮して、３容とした。そのＩＮＴＱ－７のトルエン溶液を以下のステップに直接使用した。

【０１５４】

ステップ８：ＩＮＴＱ－８の合成

【化２３】



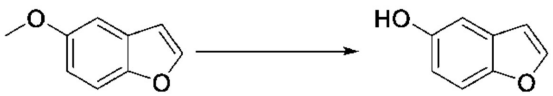
INTQ-7　　INTQ-8

Ａｍｂｅｒｌｙｓｔ－１５（３．８Ｋｇ、０．１重量）をトルエン（７６０Ｌ、２０容）に添加した。その系をＮ２保護下で加熱して１１０℃とした。トルエン中のＩＮＴＱ－７（３８Ｋｇ／バッチ、３バッチ、１．０当量）の溶液を滴下により添加し、その間も温度１０５～１１０℃に保持した。１時間反応させた後、その反応系を一定の圧力下において１０５～１１０℃で濃縮して、１７容とした。その系にトルエン（３容）を仕込んだ。ＨＰＬＣでモニターして反応が完了してから、その反応混合物を冷却して２０～４０℃とした。その混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（０．１重量）を通して濾過し、その濾過ケークを、トルエン（０．５容）を用いて洗浄した。その濾液を、２ＮのＮａＯＨ水溶液（２容）を用いて洗浄した。その有機層を、２０％のＮａＣｌ水溶液（２容）を使用して２回洗浄した。その有機層を濃縮して２容とした。その粗生成物を１１０℃未満で蒸留すると、ＩＮＴＱ－８がオフホワイト色の固形物として得られた（４３Ｋｇ、収率＝６１．２％、純度≧９８．０％）。

【０１５５】

ステップ９：ＩＮＴＱ－９の合成

【化２４】



INTQ-8　　INTQ-9

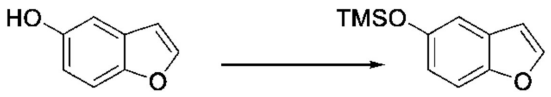
ＮＭＰ（２６０Ｌ、６容）中のＩＮＴＱ－８（４３Ｋｇ、１．０当量）の溶液に１－ドデカンチオール（１４７．０Ｋｇ、３．５当量）を添加した。その系を加熱して７５±５℃とした。温度を１２０℃未満に維持しながら、ナトリウムエトキシド（６９．０Ｋｇ、３．５当量）を数回に分けて添加した。その反応混合物を加熱して１３０±５℃とした。ＨＰＬＣのために１時間毎にその混合物をサンプリングすると、１３０±５℃で１６時間反応させた後、ＩＮＴＱ－８の含量が３．０％以下となった。その反応混合物を冷却して６０±５℃としてから、その混合物に８容の水を仕込んだ。その反応混合物を冷却して２５±５℃としてから、その混合物に３容の石油エーテルを仕込んだ。その混合物を少なくとも３０分間撹拌し、且つ少なくとも３０分間静置すると、分離した。その有機相を一時的に保存した。６ＮのＨＣｌを用いて、その水相をｐＨ＝１～２に調節した。その水相を、それぞれ５容及び３容の酢酸エチルを用いて抽出した。その水性残渣を一時的な有機相と合わせ、次いで４容のエタノールと４容の石油エーテルとを仕込んだ。その混合物を少なくとも３０分間撹拌し、且つ少なくとも３０分間静置し、次いで分離させた。６ＮのＨＣｌを用いて、その水相をｐＨ＝１～２に調節した。５容の酢酸エチルを用いてその水相を抽出した。酢酸エチルの有機相を合わせ、５０℃未満で圧力下において濃縮して３容とした。その残渣に５容のｎ－ヘプタンを仕込み、５％のＮａＯＨを用いて、その混合物をＰＨ＝９～１０に調節した。その混合物を少なくとも３０分間撹拌し、且つ少なくとも３０分間静置すると、分離した。６ＮのＨＣｌを用いて、その水相をｐＨ＝１～２に調節した。その水相を、それぞれ５容及び３容の酢酸エチルを用いて抽出した。次いで、酢酸エチルの有機相を合わせ、６容の１０％Ｈ２Ｏ２及び濃ＨＣｌ（０．１５重量）を用いて洗浄した。次いで、その有機相を、６容の５％Ｈ２Ｏ２及び濃ＨＣｌ（０．１５重量）を用

いて洗浄した。その有機層を、４容の５％Ｎａ２ＳＯ３を用いて洗浄した。その有機層を、３容の食塩水を用いて３回洗浄した。その有機層を濃縮して３容とした。ジクロロメタン（５容）を添加し、明らかな画分が存在しなくなるまで濃縮を続けた。そのＩＮＴＱ－９の粗生成物を以下のステップで直接使用した。

【０１５６】

ステップ１０：ＩＮＴＱ－１０の合成

【化２５】



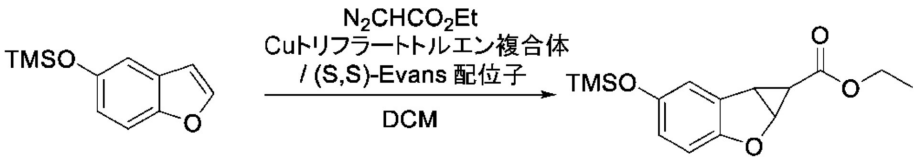
INTQ-9　　INTQ-10

ジクロロメタン（１０容）中のＩＮＴＱ－９（３２Ｋｇ、１．０当量）の溶液に４０℃未満でＥｔ３Ｎ（４８．２Ｋｇ、２．０当量）を添加した。その混合物を冷却して－５±５℃とした。温度を－５±５℃に維持しながら、ジクロロメタン（１容）中のＴＭＳＣｌ（１．３当量）を滴下により添加した。ガスクロマトグラフィーのために、１時間ごとにその混合物をサンプリングすると、－５±５℃で１時間反応させた後、ＩＮＴＱ－９の含量が２．０％以下となった。その混合物を４０℃未満で圧力下において濃縮して３容とした。その残渣に１５容のｎ－ヘキサンを仕込み、その混合物を少なくとも３０分間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を４０℃未満で、圧力下に明らかな画分が存在しなくなるまで濃縮した。その粗生成物を１２０℃未満で蒸留すると、ＩＮＴＱ－１０が淡黄色の油状物として得られた（４０Ｋｇ、収率＝８１．４％、純度≧９７．５％）。

【０１５７】

ステップ１１：ＩＮＴＱ－１１の合成

【化２６】



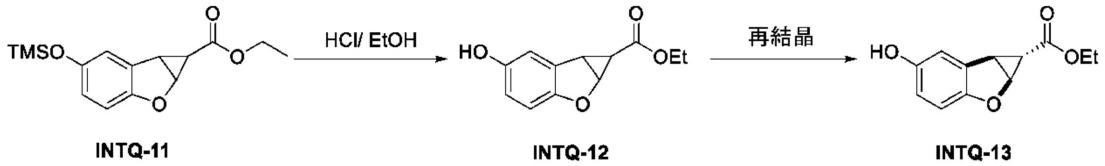
INTQ-10　　INTQ-11

ジクロロメタン（５容）中のＩＮＴＱ－１０（２０Ｋｇ／バッチ、２バッチ、１．０当量）を２５±５℃で２～３時間かけてＣｕＩ（０．１重量）と共にスラリー化した。銅（Ｉ）トリフラート（トルエンとの２：１複合体、０．１１重量％）及び（Ｓ，Ｓ）－２，２－ビス（４－フェニル－２－オキサゾリン－２－イル）プロパン（０．１５重量％）をＮ２雰囲気下において２０～３０℃で２～３時間かけてジクロロメタン（４容）中で撹拌した。ジクロロメタン中のＩＮＴＱ－１０の溶液を、ミクロポアフィルターを通して添加し、ジクロロメタン（１０容）のジアゾ酢酸エチル（２．０当量）の溶液を２０～３０℃で１５～２５時間かけて滴下により徐々に添加した。その混合物を２０～３０℃で３０～６０分間撹拌し、その混合物を、４容の０．０５Ｎのエデト酸ナトリウム二水和物の水溶液を用い、２０～３０℃で３回洗浄した。その有機部分を、３容の２５％ＮａＣｌ水溶液を用いて２回洗浄した。その有機部分を真空下３５℃未満で、その系が３容以下になるまで濃縮した。そのＩＮＴＱ－１１の粗生成物を以下のステップで直接使用した。

【０１５８】

ステップ１２及び１３：ＩＮＴＱ－１３の合成

【化２７】



INTQ-11　　INTQ-12　　INTQ-13

ステップ１２：ＩＮＴＱ－１１の粗生成物をメタノール（３容）中に溶解させ、その混合物中にＥｔＯＨ（０．１容）中の３８％ＨＣｌを添加し、２０～３０℃で２～３時間撹拌した。その混合物中にＥｔ３Ｎを滴下により添加し、ＰＨ＝７に調節した。その混合物を圧力下で濃縮して２容とした。酢酸エチル（２容）を仕込み、圧力下で濃縮を続けて２容とした。ｎ－ヘプタン（２容）を仕込み、圧力下で濃縮を続けて２容とした。ジクロロメタン（２容）を仕込み、その物質を完全に溶解させた。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝１：５、合計約１００容）によってその残渣を精製すると、ＩＮＴＱ－１２が黄色の固形物として得られた。

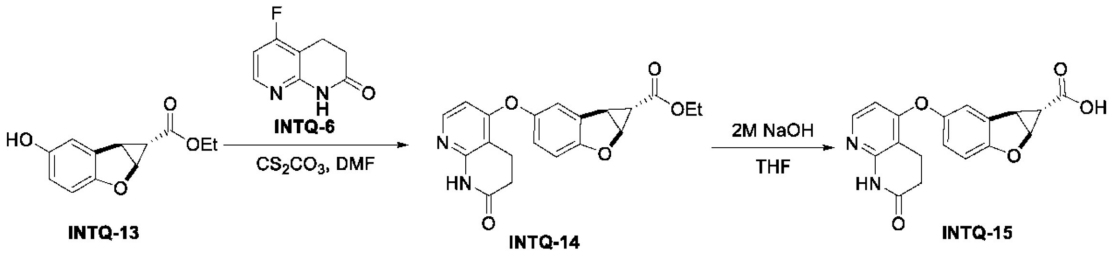
【０１５９】

ステップ１３：ＥｔＯＡｃ（１．５容）及びｎ－ヘプタン（２０容）にＩＮＴＱ－１２を仕込み、その混合物を加熱して７５～８５℃とし、透明にした。その透明な溶液を７５～８５℃で１時間撹拌してから、徐々に冷却して１５～２０℃とした。その混合物を濾過し、ｎ－ヘプタン（２容）を用いて洗浄すると、生成物が得られた。その湿潤生成物を５５±５℃で少なくとも１６時間かけて乾燥させると、ＩＮＴＱ－１３が淡黄色～オフホワイト色の固形物として得られた。

【０１６０】

ステップ１４及び１５：ＩＮＴＱ－１５の合成

【化２８】



INTQ-13　　INTQ-14　　INTQ-15

ステップ１４：ＩＮＴＱ－１３（１６Ｋｇ、１．０当量）及びＩＮＴＱ－６（１２．７Ｋｇ、１．０５当量）をＤＭＦ（５容）に添加した。その系を加熱して５５±５℃とした。炭酸セシウム（２９．６Ｋｇ、１．２５当量）を添加した。その反応混合物を加熱して１１０±５℃とした。ＨＰＬＣのために１時間毎にその混合物をサンプリングすると、１１０±５℃で２時間反応させた後、ＩＮＴＱ－１３の含量が０．５％以下となった。その反応混合物を冷却して３０±５℃としてから、３０±５℃で酢酸（５重量）を用いてｐＨ＝６に調節した。その混合物に２５±５℃で水（３０容）を添加した。その混合物を１～２時間撹拌し、濾過すると、湿潤生成物が得られた。水（５容）を用いて、その湿潤生成物を再スラリー化させた。その濾過ケークを以下のステップで直接使用した。

【０１６１】

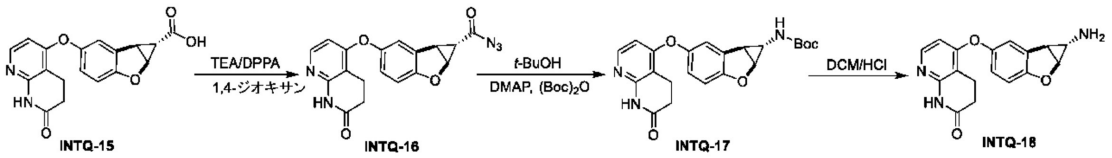
ステップ１５：ＩＮＴＱ－１４の湿潤生成物を１ＮのＮａＯＨ（１０容）とＴＨＦ（２０容）の混合物に添加した。２５±５℃でその系を撹拌した。ＨＰＬＣのために時間ごとにサンプリングすると、２５±５℃で４時間反応させた後、ＩＮＴＱ－１４の含量が０．５％以下となった。２５±５℃で４ＮのＨＣｌを用いて、その系をｐＨ＝４～５に調節し、１時間撹拌した。圧力下において５０℃未満でその系を濃縮して８容としてから、濾過すると、湿潤生成物が得られた。ＴＨＦ（１０容）を用いて、その湿潤生成物を再スラリー化させた。その混合物を１～２時間撹拌し、濾過すると、湿潤生成物が得られた。その

湿潤生成物を５５±５℃で少なくとも３０時間かけて乾燥させると、ＩＮＴＱ－１５が淡褐色からオフホワイト色の固形物として得られた。

【０１６２】

ステップ１６、及び１７、及び１８：ＩＮＴＱ－１８の合成

【化２９】



反応器を－０．０８ＭＰａ以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで大気圧とした。その反応器に１，４－ジオキサン（１０．０容）、ＩＮＴＱ－１５（３．６ｋｇ、１．０当量）を添加した。５０℃未満でその混合物を濃縮して６．０～６．５容とし、その混合物を水分含量のためにサンプリングした。その反応器にＥｔ３Ｎ（１．１当量）を仕込んだ。その混合物を加熱して３０±５℃とし、その反応器内にＤＰＰＡ（１．１当量）を滴下により添加した。ＨＰＬＣ分析のためにその混合物をサンプリングすると、３０±５℃で２時間反応させた後、ＩＮＴＱ－１５の含量が１．０％以下となった。ＩＮＴＱ－１６の溶液が得られた。

【０１６３】

また別の反応器を－０．０８ＭＰａ以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで、大気圧とした。その反応器にｔ－ＢｕＯＨ（２０．０容）、（Ｂｏｃ）２Ｏ（０．５当量）及びＤＭＡＰ（０．０２当量）を仕込んだ。その混合物を加熱して８５±５℃とし、２～３時間撹拌し、水の含量のためにその混合物をサンプリングした。その基準は、ＫＦ≦０．０１％である。ｔ－ＢｕＯＨ系の上述の反応器内に８５±５℃で（少なくとも３時間かけて）ＩＮＴＱ－１６の溶液を滴下により添加した。ＨＰＬＣ分析のためにその混合物をサンプリングすると、８５±５℃で２時間反応させた後、ＩＮＴＱ－１６の含量が１．０％以下となった。次いで、その混合物を冷却して、５０℃未満とし、５０℃未満で濃縮して、３．０～４．０容とした。

【０１６４】

その残渣にＤＣＭ（１０．０容×２）を仕込み、その混合物を５０℃未満で濃縮して、３．０～４．０容とした。その残渣にＤＣＭ（１０．０容）を仕込んだ。次いで、反応器に１重量％ＮａＯＨ水溶液（２０．０容）を仕込み、２５±５℃で少なくとも１時間撹拌した。Ｃｅｌｉｔｅを通してその混合物を濾過してから、分離させた。水（５．０容）を用いて、その有機相を洗浄し、分離させた。２５重量％の食塩水（５．０容）を用いてその有機相をさらに洗浄し、シリカゲルを通して分離させて、いくらかの不純物を除去した。４０℃未満でその有機相を濃縮して、６．０～７．０容とした。ＤＣＭを仕込んで、７．０容とした。次いで、その混合物を冷却して１５℃以下とし、その反応器に１５℃以下の温度で塩酸（１．２容）を滴下により添加した。ＨＰＬＣ分析のためにその混合物をサンプリングすると、１５±５℃で３時間反応させた後、ＩＮＴＱ－１７の含量が４．０％以下となった。その混合物を加熱して２５±５℃とし、その反応器に水（３．０容）を添加した。

ＩＮＴＱ－１６：１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．４８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ：Ｍ／ｅ　３６４（Ｍ＋１）＋．

ＩＮＴＱ－１７：１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．４９（ｓ，

１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．９６－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．２２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１２（ｓ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ：Ｍ／ｅ　４１０（Ｍ＋１）＋．

【０１６５】

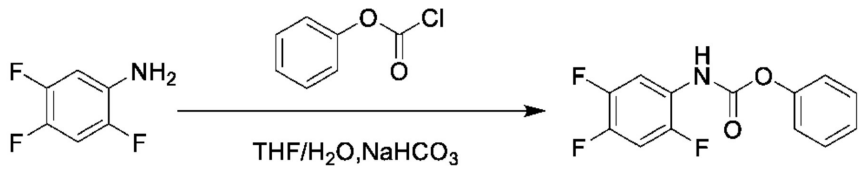
ｐＨ調節プロセス：反応器内に４重量％のＮａＯＨ水溶液を滴下により添加して、ｐＨ値を２．７～３．１に調節した。ｐＨが３．１よりも高ければ、塩酸（０．２容）を仕込んでから、その反応器内に４重量％のＮａＯＨ水溶液を滴下により添加して、ｐＨ値を２．７～３．１に調節した（ｐＨ試験紙精度、範囲２．７～４．７）。その混合物を分離させ、そのエマルション相を水相として収集した。Ｃｅｌｉｔｅを通してその混合物を濾過し、そのようにして得られた水相を、ＤＣＭ（２．０容）を用いて１回洗浄した。反応器内に残った水相中にＤＣＭ（６．０容）及びＥｔＯＨ（５．０容）を仕込んだ。その反応液に２５±５℃で１０．０重量％のＮａ２ＣＯ３溶液を滴下により添加して、ｐＨの値を８～９に調節した。その混合物を１０～１５分間撹拌し、１０～１５分間静置した。その混合物を分離させ、その水相を、ＤＣＭ（４．０容）を用いて２回抽出した。その有機相を合わせ、水（２．０容）を用いて洗浄し、分離させ、且つその有機相を、２５重量％の食塩水（５．０容）を用いて１回洗浄した。４５℃未満でその有機相を濃縮して３．０～４．０容としてから、その残分にｎ－ヘプタン（４．０容）を仕込んだ。４５℃未満でその混合物を濃縮して３．０～４．０容としてから、その残分にｎ－ヘプタン（４．０容）を仕込んだ。４５℃未満でその混合物を濃縮して、３．０～４．０容とした。その残分を冷却して２５±５℃としてから、遠心分離にかけ、ｎ－ヘプタン（２．０容）を用いて、その固形物を洗浄した。そのケークを真空オーブンに移し、乾燥減量（ＬＯＤ）のためにその混合物をサンプリングすると、４５±５℃（ボックス温度）で４時間乾燥させた後、ＬＯＤは、１．０％以下であった。ＩＮＴＱ－１８（２．２５ｋｇ）の純度を報告した。その生成物は、二重のＬＤＰＥプラスチックバッグ内に封入して、２～３０℃で保存した。

ＩＮＴＱ－１８：１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，３Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｓ，１Ｈ）．ＭＳ：Ｍ／ｅ　３１０（Ｍ＋１）＋．

【０１６６】

ステップ１９：ＩＮＴＱ－１９の合成

【化３０】



INTQ-19

反応器を－０．０８ＭＰａ以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで、大気圧とした。反応器にＴＨＦ（６．０容）、Ｈ２Ｏ（３．０容）、２，４，５－トリフルオロアニリン（１．０当量）、ＮａＨＣＯ３（１．２当量）を仕込んだ。その混合物を冷却して０℃とし、０±５℃でフェニルクロロホーメートを徐々に添加した。その混合物を少なくとも２時間撹拌した。ＬＣＭＳのためにその混合物をサンプリングし、２，４，５－トリフルオロアニリンを０．２％以下にした。次いで、ＥＡ（１５．０容）を添加した。その

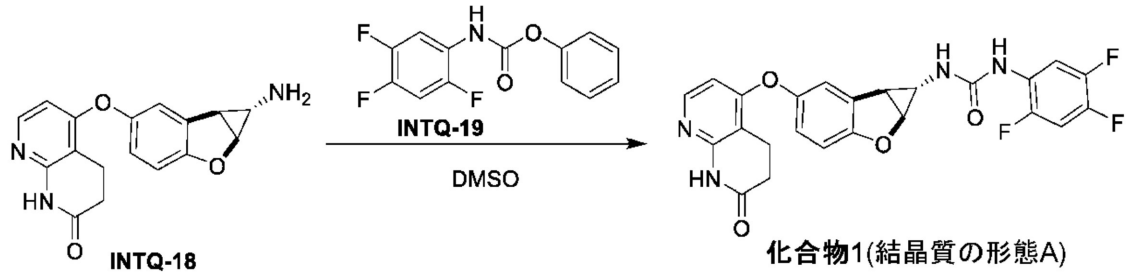
有機相を、Ｈ２Ｏ（５．０容）を用いて洗浄し、次いで５重量％ＨＣｌ水溶液（５．０容）を用いて２回洗浄し、飽和ＮａＣｌ（５．０容）を用いて２回洗浄した。４５℃未満でその有機相を濃縮して１０．０容とした。その残分にｎ－ヘプタン（１０．０容）を仕込んだ。その混合物を濃縮して１０．０容としてから、その残分にｎ－ヘプタン（１０．０容）を仕込んだ。その混合物を濃縮して１０．０容とし、遠心分離にかけ、その固形物を、ｎ－ヘプタン（２．０容）を用いて洗浄した。ＬＣＭＳ分析のためにそのケークをサンプリングし、ＩＮＴＱ－１９の品質基準の９９％より高とした。次いでそのケークを真空オーブンに移し、ＬＯＤのためにサンプリングして、３５±５℃（ボックス温度）で１０時間乾燥させて、ＬＯＤを２．０％以下とした。ＩＮＴＱ－１９の純度を報告した。その生成物は、二重のＬＤＰＥプラスチックバッグ内に封入して、２～３０℃で保存した。

ＩＮＴＱ－１９：１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．２０（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｔｄ，Ｊ＝１０．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２０（ｍ，３Ｈ）．

【０１６７】

ステップ２０：化合物１の結晶質形態（形態Ａ）の合成

【化３１】



反応器を－０．０８ＭＰａ以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで、大気圧とした。その反応器にＤＭＳＯ（９．０容）、ＩＮＴＱ－１８（１．６３ｋｇ、１．０当量）及びＮ－メチルモルホリン（１．０当量）を仕込んだ。その混合物を２０±５℃で少なくとも０．５時間撹拌した。その反応器に２０±５℃で、ＩＮＴＱ－１９（１．２７ｋｇ、０．９当量）を仕込んだ。ＨＰＬＣ分析のためにその混合物をサンプリングすると、２０±５℃で３時間反応させた後、ＩＮＴＱ－１９の含量が０．３％以下となった。その反応が完結したあと、その化合物１の混合物を、ミクロフィルターを通して、０．５％塩酸溶液中に滴下により添加し、さらにそれを、２０±５℃でミクロンフィルター（３０．０容）を通過させて濾過した。その混合物を少なくとも４時間撹拌し、遠心分離にかけた。その濾過ケークを、精製水（５．０容×２）を用いて洗浄した。

【０１６８】

スラリー化手順：ＤＭＳＯ（９．０容）及び０．５％塩酸を、ミクロンフィルター（３０．０容）を通して、反応器に仕込み、且つ濾過ケークをその反応器に仕込み、その混合物を２０±５℃で少なくとも４時間撹拌してから、遠心分離にかけた。その濾過ケークを、精製水（５．０容×２）を用いて洗浄した。化合物１の品質基準である９８．０％以上であるかどうかのＨＰＬＣ分析のためにそのケークをサンプリングし、化合物１が９８．０％未満であったら、「スラリー化手順」を繰り返す。精製水（４０．０容）及び濾過ケークを反応器に仕込み、その混合物を２０±５℃で少なくとも４時間撹拌してから、遠心分離にかけた。その濾過ケークを、精製水（５．０容×２）を用いて洗浄した。次いで、そのケークを４５±５℃において少なくとも８時間真空下で乾燥させ、ＬＯＤを３．０％以下にした。その溶媒残渣が判定基準に適合できない場合、スラリーによる残存溶媒を除去するために、精製水（４０．０容）及び生成物を反応器に仕込み、その混合物を２０±５℃で少なくとも４時間撹拌してから、遠心分離にかけた。その濾過ケークを、精製水（５．０容×２）を用いて洗浄した。そのケークを４５±５℃において少なくとも８時間真

空下で乾燥させ、ＬＯＤを３．０％以下にした。溶媒の残渣のために、そのケークをサンプリングした。溶媒残渣が判定基準に適合しない場合、その「スラリーによる残存溶媒の除去」の手順を、溶媒残渣が品質基準に適合するまで繰り返す。ＨＰＬＣ分析のために物質をサンプリングし、化合物１の品質基準の純度（２．０２ｋｇ）が９８．０％以上及び不純物－１の品質基準の０．５％未満とする。ＨＰＬＣ分析で測定したところ、本明細書の場合不純物－１の含量が０．１％未満であった。その生成物は、乾燥剤と共に二重のＬＤＰＥバッグ内に封入して、室温で保存した。

化合物１：１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．４７（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．２３－８．０７（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．２５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｓ，１Ｈ）．

【０１６９】

実施例１での調製により得られた粉体を、Ｘ線粉体回折（ＸＲＰＤ）パターン法により、非晶質であるか又は結晶質であるかの特性を評価した。実施例１での調製により得られた粉体は、図１におけるＸＲＰＤパターン中の結晶質のピークで実証されているように、結晶質（本出願全体を通してときに「形態Ａ」と呼ばれる）であると判定された。そのようにして得られ粉体は、それぞれ図１６及び図１７に示した１Ｈ－ＮＭＲスペクトル及び１３Ｃ－ＮＭＲスペクトルによっても確認された。

【０１７０】

化合物１の結晶質形態（形態Ａ）のＸＲＰＤパターンは、以下の特徴的なピーク回折角を有する（ここで、「面間隔」は、図１では「ｄ値」として示されている）。

【０１７１】

【表２】

表1: 化合物1の結晶質の形態(形態A)のXRPDパターン

ピーク#	回折角(2θ)	面間隔	相対強度
1	4.709	18.75067	17.7
2	9.364	9.43727	95.9
3	10.189	8.6743	8.4
4	13.636	6.48883	23.4
5	14.042	6.30209	100
6	14.884	5.94706	44.6
7	15.59	5.67936	26.3
8	17.226	5.14372	11.8
9	17.417	5.08759	12.1
10	18.747	4.72958	21.3
11	19.966	4.44356	20.2
12	20.396	4.35075	22.9
13	21.176	4.1922	67.1
14	22.311	3.98139	27.9
15	24.346	3.65307	59.1
16	24.665	3.60654	51.5
17	25.071	3.54907	43.5
18	25.492	3.49136	32.1
19	26.756	3.32928	17.2
20	27.347	3.25857	19.1
21	27.77	3.20988	18.1
22	28.584	3.12038	18
23	29.081	3.06817	44.4
24	30.199	2.95703	22.2
25	31.826	2.80946	12
26	31.992	2.79533	10.3
27	33.119	2.70273	8.8
28	34.099	2.62723	11.3
29	34.61	2.58964	13.1

【０１７２】

形態Ａの長期安定性

形態Ａの長期にわたる安定性についての検討が示したところ、２５℃／６０％ＲＨで最長２４ヶ月まで貯蔵したとき（全不純物：Ｔ０＝１．０％、Ｔ２４＝１．０％）並びに４０℃／７５％ＲＨの条件で最長６ヶ月貯蔵したとき（全不純物：Ｔ０＝１．０％、Ｔ６＝１．０％）には、顕著な化学的純度の変化は起きなかった。加えて、２５℃／６０％ＲＨで最長２４ヶ月及び４０℃／７５％ＲＨ条件で最長６ヶ月貯蔵した場合でも、光学純度の変化も観察されなかった。試験サンプルのＸＲＰＤデータが示したところ、形態Ａは、４０℃／７５％ＲＨ条件では６ヶ月安定であり、形態Ａは、さらに２５℃／６０％ＲＨ条件でも６ヶ月安定であったが、１２ヶ月で結晶質形態（ときに「形態Ａ＊」とも呼ばれる）

に変化した。

【０１７３】

形態Ａ＊のＸＲＰＤパターンを図２に示す。形態Ａ＊のＸＲＰＤパターンは、以下のような特徴的なピーク回折角を有する（ここで、「面間隔」は、図２では「ｄ値」として示されている）。

【０１７４】

【表３】

表2: 化合物1のまた別な結晶質の形態(形態A*)のXRPDパターン

ピーク#	回折角(2θ)	面間隔	相対強度
1	9.21	9.59050	76.3%
2	10.76	8.21514	2.4%
3	12.26	7.21638	1.3%
4	13.95	6.34232	100.0%
5	15.37	5.75948	41.0%
6	16.46	5.38091	3.2%
7	18.14	4.88565	6.1%
8	18.72	4.73555	17.7%
9	19.29	4.59811	8.6%
10	19.79	4.48301	9.9%
11	20.53	4.32170	41.1%
12	21.64	4.10256	5.7%
13	22.31	3.98220	5.8%
14	23.17	3.83593	1.8%
15	23.97	3.70913	30.0%
16	24.93	3.56837	30.0%
17	26.69	3.33777	3.9%
18	27.80	3.20666	2.7%
19	28.72	3.10596	14.7%
20	29.37	3.03820	14.9%
21	30.92	2.88941	2.2%
22	33.23	2.69417	1.9%
23	37.87	2.37384	1.1%
24	38.15	2.35726	1.1%

【０１７５】

安定性の検討が示したところ、形態Ａは、化学的に安定であり、明瞭な分解を示すことなく１２ヶ月超にわたって貯蔵することができる。

【０１７６】

形態Ａの吸湿性も、図１９に示したような動的蒸気収着（ＤＶＳ）により評価した。図１９が示すところ、形態Ａは、中程度の吸湿性を有し、８０％ＲＨで４．９６％の重量増加である。

【０１７７】

後の前臨床試験でも述べるように、形態Ａの経口吸収は、ラットにおいて、バイオアベ

イラビリティ２１％と比較的良好でなく、その理由の一部は、形態Ａの溶解度が低いことである（水１ｍＬあたり０．１μｇ未満であることが見出された）。

【０１７８】

前臨床試験で観察されたバイオアベイラビリティの低さを理由として、形態Ａは、医薬製剤に直接使用するには限度がある。しかしながら、形態Ａは、ＡＰＩを精製するための良好な候補物質であり、上で述べたように形態Ａが長期にわたる安定性を有するため、非晶質固体分散体を生産するための出発物質として使用される（すなわち２５℃／６０％ＲＨで最長２４ヶ月貯蔵しても化学的純度に顕著な変化を起きず、且つ２５℃／６０％ＲＨで最長２４ヶ月及び４０℃／７５％ＲＨの条件で最長６ヶ月貯蔵しても、光学純度の変化がまったく観察されなかった）。上述の条件で１２ヶ月のところで結晶質形態の変化（すなわち形態Ａから形態Ａ＊への）が観察され、その長期にわたる貯蔵（すなわち２４ヶ月）は、後の非晶質ＭＢＰの生産に何らの問題もなく、その理由は、いずれにしても化合物１が、ＤＭＡ中に溶解させた後に共沈殿を起こさせるからである。

【０１７９】

実施例１で調製した形態Ａの物理化学的性質を表３にまとめる。

【０１８０】

【表４】

表3: 形態Aの主な物理化学的性質

性質	白色~オフホワイト色の固形物
溶解度*	0.1N の HCl 及び pH1.2 の緩衝液の中への溶解度は、それぞれ、0.02mg/mL 及び 0.015mg/mL であるが、それに対して、水、pH4.5 の緩衝液、pH6.8 の緩衝液、pH7.4 の緩衝液、5%の Pluronic F68、及び n-ヘプタンの中への溶解度は、0.1μg/mL 未満である。界面活性剤、特にラウリル硫酸ナトリウム(SLS)及び臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(HTAB)が、溶解度をある程度改良することが見出され、5%の SLS 及び 5%の HTAB は、1mg/mL 及び 0.96mg/mL にまで溶解度を高めた。20%のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD と略す)は、形態 A の溶解度を、最高 0.55mg/mL まで上昇させることができる。20%のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン(SBE-β-CD と略す)の中への溶解度は、0.55mg/mL である。DMSO 及び DMA のいずれにおいても、形態 A のサンプルは、2 時間以内に完全に溶解されたが、その濃度は、それぞれ、95.42mg/mL(DMSO)及び 371.83mg/mL(DMA)より大であった。
吸湿性	DVS の結果が示すところでは、形態 A は中程度の吸湿性を有していて、80%相対湿度でのサンプルの重量増加は、4.96%である。
熱重量分析(TGA)及び示差走査熱量測定(DSC)	TGAの結果の示すところでは、合計して2.23%の重量損失(2回の重量損失、それぞれ1.482%及び0.7509%)があり、その後で、サンプルが分解する。DSCプロットは、複数回の熱現象を示している。
	XRPD (XRPD): 化合物1の結晶形Aは、ユニークな回折ピークを有している。
粒度分布	D90 = 62.382 μm

*溶解度の測定手順:約 5mg の原薬を、4mL のサンプルバイアルの中に量り込み、次いで、1mL の水、0.1N の HCl 溶液、及び緩衝液(pH1.2、pH4.5、pH6.8、及び pH7.4)をそれぞれ添加する。それらのサンプルを、振とう機に入れ、25℃で 200rpm で振とうを維持する。2 時間後と 24 時間後に、それらのサンプルを濾過し、そして希釈して適切な濃度とする。次いで、その原薬の溶解度を、HPLC によって分析する。

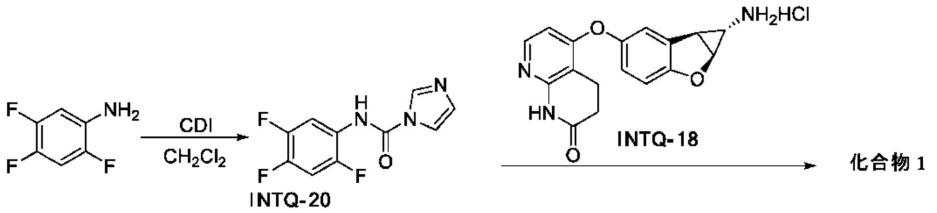
【０１８１】

実施例１Ｂ

中間体のＩＮＴＱ－２０を実施例１Ａ、ステップ１９と同様の方法で合成し、次いで中

間体ＩＮＴＱ－１８との縮合反応にかけて化合物１を得た。

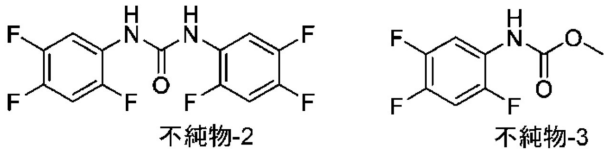
【化３２】



【０１８２】

しかしながら、ＩＮＴＱ－２０は、不安定であり、ＩＮＴＱ－２０を含む生成物のほとんどは、副生物の不純物－２及び不純物－３である（おそらく中間体のＩＮＴＱ－２０を分離するためのＬＣＭＳの移動相中で使用されたメタノールの反応のため）。

【化３３】



【０１８３】

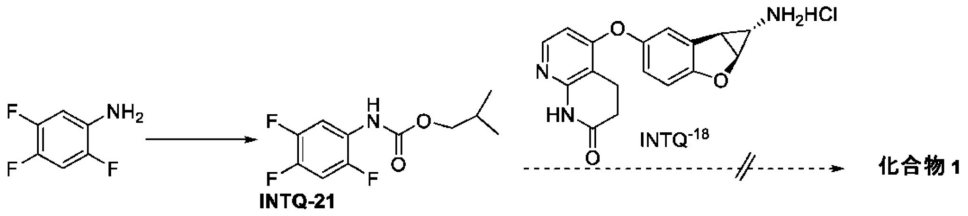
合成経路を最適化した、すなわち中間体のＩＮＴＱ－２０の反応溶液及び中間体のＩＮＴＱ－１８を直接ワンポット反応にかけたが、その生成物は、依然として大量の不純物－２を含んでいた。

【０１８４】

実施例１Ｃ

中間体のＩＮＴＱ－２１を実施例１Ａ、ステップ１９と同様の方法で合成し、次いで中間体ＩＮＴＱ－１８との縮合反応にかけて化合物１を得た。

【化３４】



【０１８５】

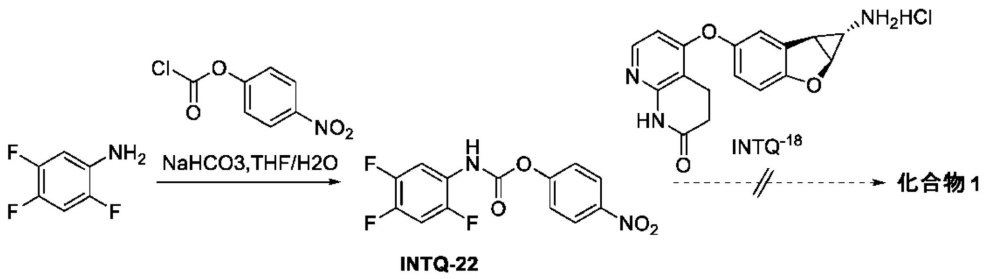
しかしながら、中間体のＩＮＴＱ－２１を中間体のＩＮＴＱ－１８との縮合反応にかけたとき、室温で化合物１の生成が検出されなかった。その反応を温度１００℃で実施しても、化合物１は、まったく見出せなかった。

【０１８６】

実施例１Ｄ

中間体のＩＮＴＱ－２２を実施例１Ａ、ステップ１９と同様の方法で合成し、次いで中間体ＩＮＴＱ－１８との縮合反応にかけて化合物１を得た。

【化３５】



【０１８７】

しかしながら、ＩＮＴＱ－２２は、中間体のＩＮＴＱ－２２の合成から良好に単離されなかった。単離された生成物は、主として不純物－２（おそらくｐ－ニトロフェノール基が容易に離脱され、そのため、活性なエステルと他のトリフルオロアニリン分子とから不純物－２が容易に形成されることが可能となることがその理由であろう）及びｐ－ニトロフェノールである。

【０１８８】

実施例２

化合物１（形態Ａ＊＊）の単結晶

単結晶のＸ線回折構造解析法のために使用する、化合物１のＥｔＯＡｃ溶媒和化合物の板状形状の単結晶は、ＥｔＯＡｃ溶媒から低速蒸発法により結晶化させた。その実験の詳細を以下で説明する。最初に、１．８ｍｇの化合物１を３ｍＬのガラスバイアル内に量り込み、０．５ｍＬのＥｔＯＡｃ溶媒を添加した。手で振り混ぜ、超音波で振とうさせて、溶解を促進させてから、その懸濁液を、ＰＴＦＥ濾過膜（０．４５μＭ）を通して濾過し、その濾液をクリーンな４ｍＬのシェルバイアル（４４．６ｍｍ×１４．６５ｍｍ）に移した。次いで、そのシェルバイアルを、その上に１個のピンホールを有するＰｅの栓で封じ、周囲温度及び湿度において、低速蒸発させるためにヒュームフード内に置いた。６日後、板状形状の結晶サンプル（ＣＰ　ＩＤ：８１０３２３－Ａ４）が得られた。

【０１８９】

その板状形状の結晶の構造は、ＥｔＯＡｃ中で徐冷することにより成長させた単結晶から得られた一連の回折データを使用して求め、これを化合物１又は形態Ａ＊＊の単結晶と呼ぶこととした。形態Ａ＊＊の結晶データ及び構造の詳細を図３～６に示す。

【０１９０】

【表５】

表4: 形態A**の単結晶データ及び構造の詳細

識別コード	810323-07-A4
実験式	$C_{24}H_{17}F_3N_4O_4 \cdot C_4H_8O_2$
式量	570.52
温度	119.97 K
波長	Cu/Kα (λ = 1.54178 Å)
結晶系, 空間群	単斜晶系, $P2_1$
単位格子の次元	a = 8.7232(5) Å b = 12.9311(7) Å c = 24.0303(14) Å α = 90 ° β = 99.513(2) ° γ = 90 °
容積	2673.4(3) $Å^3$
Z, 計算法密度	4, 1.417 g/cm^3
吸収係数	0.979 mm^{-1}
F(000)	1184.0
結晶サイズ	0.35 × 0.25 × 0.03 mm^3
データ集積のための2θ範囲	7.788 ° ～ 133.368 °
限界指標	-9 ≤ h ≤ 10 -14 ≤ k ≤ 15 -26 ≤ l ≤ 28
集合反射/独立反射	38790/8431 [R_{int} = 0.0573, R_{sigma} = 0.0439]
完全度	88.85%
微調整方法	フルマトリックス, F^2についての最小二乗法
データ/禁制/パラメーター	8431/61/741
F^2についての、当てはめ度	1.032
最終的なR指数[I≧2σ(I)]	R_1 = 0.0883, wR_2 = 0.2419
最終的なR指数[全データ]	R_1 = 0.1064, wR_2 = 0.2610
最大差分ピーク及びホール	0.89/-0.51 $e.Å^{-3}$
フラックパラメーター	-0.03(7)
バイフートディファレンスについてのベイズ統計[1]	Hooft y=-0.01(6), P2(true)=1.000, P3(true)=1.000, P3(rac-twin)=0.3E-15, P3(false)=0.5E-59, corr.coeff=0.999

【０１９１】

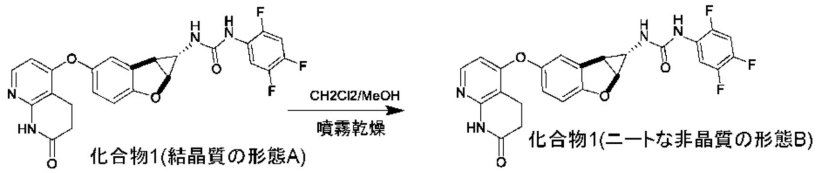
図３にも見られるように、単一構造の非対称単位は、２個の独立した化合物１分子と２個のＥｔＯＡｃ溶媒分子とから構成され、その結晶が化合物１のＥｔＯＡｃ溶媒和化合物であることを示す。化合物１分子を例にとると、その単結晶構造の測定は、化合物１の絶対配置が｛Ｃ１５（Ｓ）、Ｃ１６（Ｓ）、Ｃ１７（Ｓ）｝であることを立証した。その単結晶の単位格子は、図４に示されるように、４個の化合物１分子と４個のＥｔＯＡｃ溶媒とから構成される。単結晶構造中で可能なクラシックＨ結合を図５に示す。ＭＥＲＣＵＲＹソフトウェアを使用して計算した、化合物１の単結晶の形態（すなわち形態Ａ＊＊）の理論的ＸＲＰＤパターンを図６に示す。

【０１９２】

実施例３

化合物１のニートな非晶質形態（形態Ｂ）の調製

【化３６】



ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２：１）中の化合物１の形態Ａの溶液を噴霧乾燥させて、白色の粉体を得た。噴霧乾燥の条件は、以下の通りであった：１００ｍＬの混合溶媒（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２：１、容積比）中の化合物１の形態Ａ（２．０ｇ）の溶液を噴霧乾燥機（ＢＵＣＨＩ－２９０及びＢＵＣＨＩ－２９５）によって噴霧した。その生成物の粉体を赤外線ランプにより５０℃で１６時間かけて乾燥させた。１．０６ｇの粉体が得られた。その噴霧乾燥機（ＢＵＣＨＩ－２９０及びＢＵＣＨＩ－２９５）の運転パラメーターは、以下の通りであった：入口温度：６０℃；出口温度：３５℃、アスピレーター：１００％；ポンプ％：１５％；ノズル洗浄剤：２。

【０１９３】

ＸＲＰＤパターン法を用いて、そのようにして得られた粉体の構造の特性解析を行ったが、図７に何らのピーク回折角も認められないことから、それは、非晶質であることが確認された。化合物１の非晶質形態は、本出願を通して、化合物１のニートな非晶質形態又は形態Ｂと呼ばれる。形態Ｂについての１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図２１に示す。形態Ｂは、１３８．３℃のガラス転移温度を有することが測定された。そのサンプルは、白色の粉体であり、Ｄ９０＝６９．９μｍ、Ｄ５０＝３．５μｍ、Ｄ１０＝１．４μｍの粒径を有した。その試験サンプルのＸＲＰＤデータは、形態Ｂが４０℃／７５％ＲＨの条件で１４日にわたって安定であることを示し、その理由は、図２９に示した１４日目のその試験サンプルのＸＲＰＤパターンデータに何らの結晶質ピークも認められなかったからである。

【０１９４】

化合物１のニートな非晶質形態は、結晶質形態（すなわち形態Ａ）と比較して比較的高いバイオアベイラビリティを有することが見出されたものの、形態Ｂの長期にわたる安定性は、不確かである。

【０１９５】

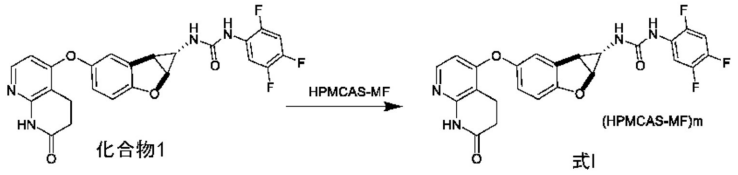
本出願の明細書を通して、ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ、ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ及びＨＰＭＣＡＳ－ＨＦは、特に断らない限り、信越化学工業株式会社から市販されている。

【０１９６】

実施例４

化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｃ）の調製

【化３７】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物１の非晶質固体分散体を以下のように調製した：３：７（ｗ／ｗ）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物１の形態Ａと、ヒプロメロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ）とをＤＭＡ又はＤＭＦ中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、２～８℃で冷却した酸性水溶液（０．０１ＮのＨＣｌ）中に撹拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をＨＰＭＣＡＳと共に共沈殿させた。さらなる撹拌及び濾過後、そのようにして得られた固形物を、０．０１ＮのＨＣｌ溶液及び水を用いて数回洗浄してから、５０℃未満で真空下に乾燥さ

せると、製剤の生産に適したミクロ沈殿法バルク粉体が得られた。

【０１９７】

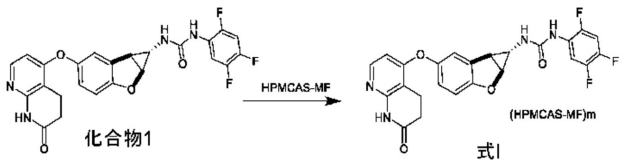
そのようにして得られた粉体をＸＲＰＤパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図８には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態Ｃ又は形態Ｃの化合物１の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Ｃが１１２．５℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、２９．０％であると測定された。その粒径は、Ｄ９０＝１７３．３μｍ、Ｄ５０＝６０μｍ、Ｄ１０＝１２．３μｍであった。形態Ｃについての１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図２２に示す。その試験サンプルのＸＲＰＤパターンデータは、形態Ｃが４０℃／７５％ＲＨの条件で１ヶ月にわたって安定であることを示し、その理由は、図３０に示した、１４日目のその試験サンプルのＸＲＰＤパターンデータに何らの結晶質ピークも認められなかったからである。

【０１９８】

実施例５

化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｄ）の調製

【化３８】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物１の非晶質固体分散体を以下のように調製した：２：３（ｗ／ｗ）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物１の形態Ａと、ヒプロメロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ）とをＤＭＡ又はＤＭＦ中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、２～８℃で冷却した酸性水溶液（０．０１ＮのＨＣｌ）中に撹拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をＨＰＭＣＡＳと共に共沈殿させた。さらなる撹拌及び濾過後、その固形物を、０．０１ＮのＨＣｌ溶液及び水を用いて数回洗浄してから、５０℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したミクロ沈殿法バルク粉体が得られた。

【０１９９】

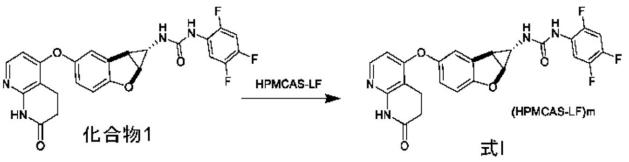
そのようにして得られた粉体をＸＲＰＤパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図９には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態Ｄ又は形態Ｄの化合物１の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Ｄが１１３．１℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、３８．１％であると測定された。その粒径は、Ｄ９０＝２４４．８μｍ、Ｄ５０＝８１．４μｍ、Ｄ１０＝１６．２μｍであった。形態Ｄについての１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図２３に示す。その試験サンプルのＸＲＰＤデータは、形態Ｄが４０℃／７５％ＲＨの条件で７日にわたって安定であることを示し、その理由は、図３１に示した、７日目のその試験サンプルのＸＲＰＤパターンデータに何らの結晶質ピークも認められなかったからである。

【０２００】

実施例６

化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｅ）の調製

【化３９】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物１の非晶質固体分散体を以下のように調製した：１：９（ｗ／ｗ）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物１の形態Ａと、ヒプロメロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ）とをＤＭＡ又はＤＭＦ中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、２～８℃で冷却した酸性水溶液（０．０１ＮのＨＣｌ）中に撹拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をＨＰＭＣＡＳと共に共沈殿させた。さらなる撹拌及び濾過後、その固形物を、０．０１ＮのＨＣｌ溶液及び水を用いて数回洗浄してから、５０℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したミクロ沈殿法バルク粉体が得られた。

【０２０１】

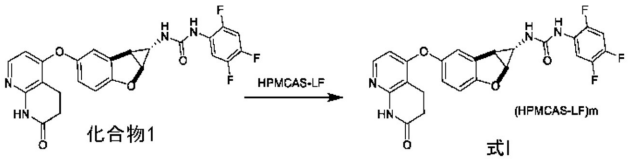
そのようにして得られた粉体をＸＲＰＤパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図１０には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態Ｅ又は形態Ｅの化合物１の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Ｅが１１３．８℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、９．３％と測定された。その粒径は、Ｄ９０＝５７５．８μｍ、Ｄ５０＝２６５．９μｍ、Ｄ１０＝１０１．４μｍであった。形態Ｅについての１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図２４に示す。その試験サンプルのＸＲＰＤデータは、形態Ｅが４０℃／７５％ＲＨの条件で４ヶ月にわたって安定であることを示し、その理由は、図３２に示した、４ヶ月のその試験サンプルのＸＲＰＤデータに何らの結晶質ピークも認められなかったからである。

【０２０２】

実施例７

化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｆ）の調製

【化４０】



式I

ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物１の非晶質固体分散体を以下のように調製した。

【０２０３】

反応器１を－０．０８ＭＰａ以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで大気圧とした。その反応器に０．２μｍのミクロンフィルターを介してＤＭＡｃ（３２．９ｋｇ、２５．０容）及びヒプロメロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ）（５．６ｋｇ、４．０重量）を仕込んだ。その混合物を２０±５℃で少なくとも２時間撹拌して、その混合物を透明にした。次いで、その反応器に化合物１（１．４ｋｇ、１．０重量）を仕込み、２０±５℃で少なくとも１０時間撹拌して、その系を透明とし、これを系Ａと名付けた。

【０２０４】

反応器２を－０．０８ＭＰａ以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで大気圧とした。その反応器に０．２μｍのミクロンフィルターを介して０．０１ｍｏｌ／Ｌの塩酸を仕込み、冷却して０～５℃とし、系Ｂと名付けた。

【０２０５】

固化：０～５℃で系Ａを系Ｂに仕込んだ。その混合物を少なくとも２時間撹拌してから、遠心分離にかけた。その濾過ケークを、精製水（１０．０容）を用いて洗浄した。

【０２０６】

希塩酸を用いたスラリー：反応器に０．２μｍのミクロンフィルターを介して０．０１ｍｏｌ／Ｌの塩酸（１２５．０容）を仕込んだ。上述の濾過ケークを反応器に仕込み、１０±１０℃で少なくとも２時間撹拌した。その混合物を遠心分離にかけ、その濾過ケークを、精製水（１０．０容）を用いて洗浄した。希塩酸を用いたスラリーをもう一度繰り返

した。
【０２０７】
精製水を用いたスラリー：反応器に精製水（１２５．０容）を仕込んだ。上述の濾過ケークを反応器に仕込み、１０±１０℃で少なくとも２時間撹拌した。その混合物を遠心分離にかけ、その濾過ケークを、精製水（１０．０容）を用いて洗浄した。
【０２０８】
次いでそのケークを２０±５℃で少なくとも１０時間、Ｎ２気流を用いて乾燥させ、カールフィッシャー滴定法のためにサンプリングして、水分１．０％以下とし、また溶媒残分のためにサンプリングして、品質基準のＤＭＡｃ　１０９０ｐｐｍ以下とした。その溶媒残分が品質基準に適合しない場合、そのケークを再度５０±５℃、真空下で乾燥させ、溶媒残分を品質基準に適合させる。
【０２０９】
乾燥させた後の物質を捕集し、ＨＰＬＣ分析のためのサンプリングをしたが、その判定基準は、薬物担持量（％ｗ／ｗ）が１９％～２１％であることである。ＭＢＰの粗生成物を摩砕し、６０メッシュの篩を通して篩別してから、ジェット粉砕して、Ｄ９０を２００μｍ未満とした。その物質をＸＲＰＤパターン解析のためにサンプリングし、その粉体の非晶質特性を調べた。その生成物を二重のＬＤＰＥバッグ内に封入し、ケーブルタイで密閉し、乾燥剤と共に加熱シールをしたアルミニウムフォイルバッグ内に入れて、２～８℃で貯蔵した。
【０２１０】
その薬物担持量は、２０．２％と測定された。図１１には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態Ｆ又は形態Ｆの化合物１の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Ｆについての１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図１８に示す。ＤＶＳによる形態Ｆの吸湿性（すなわち水分収着）を図２０に示す。
【０２１１】
形態Ｆの長期にわたる安定性についての検討が示したところ、２５℃／６０％ＲＨで最長２４ヶ月貯蔵したとき（全不純物：Ｔ０＝１．０％、Ｔ２４＝０．９％）並びに４０℃／７５％ＲＨの条件で最長６ヶ月貯蔵したとき（全不純物：Ｔ０＝１．０％、Ｔ６＝１．１％）、顕著な化学的純度の変化は起きなかった。加えて、２５℃／６０％ＲＨで最長２４ヶ月及び４０℃／７５％ＲＨ条件で最長６ヶ月貯蔵した場合でも、光学純度の変化も観察されなかった。２５℃／６０％ＲＨで最長２４ヶ月貯蔵した場合でも、キラル純度及び多形の結果に何らの変化もなかった。形態Ｆの水分は、０．７０％（初期及び０ヶ月目）、０．８０％（１ヶ月目）、１．３９％（３ヶ月目）、１．８６％（６ヶ月目）、０．６２％（９ヶ月目）、０．８９％（１２ヶ月目）、２．３５％（１８ヶ月目）及び０．５５％（２４ヶ月目）と報告されており、その水分の変動は、環境湿度の変動と一致しており、実際、２４ヶ月の貯蔵期間中に実質的な変化はなかった。
【０２１２】
ＸＲＰＤデータが示したところ、２～８℃又は２５℃／６０％ＲＨで２４ヶ月及び４０℃／７５％ＲＨの条件で６ヶ月の長期にわたる貯蔵後でも、非晶質形態から結晶質形態への転化は起きていなかった。
【０２１３】
経口投与時のＧＩ系における吸収環境を模倣する目的で、老化させたＭＢＰのサンプルをｐＨ６．８の緩衝液中で２時間撹拌し、残った沈殿物を濾過し、水を用いて洗浄し、真空中で乾燥させた。その回収された沈殿物のＸＲＰＤは、図３３における非晶質形態と何らの変化も示さなかった。代わりに、ニートなＨＰＭＣＡＳ－ＬＦは、同じ条件下で同じ緩衝液中に完全に溶解した。形態Ｆのこの並外れた非晶質形態安定性にプラスした望ましい物理化学的及び機械的性質により、それは、臨床試験物質又は商業的使用の薬剤生産に高度に望ましいものとなった。
【０２１４】

【表６】

表5: pH6.8の緩衝液中、37℃での形態Fサンプルの物理的安定性

サンプル	サンプルの重量	pH6.8 の緩衝液中、37℃で 2 時間撹拌	沈殿物の分析
HPMCAS-LF	500 mg	200mL の緩衝液の中に完全に溶解	
形態 F(2~8℃で 15 ヶ月貯蔵したもの;HPLC による初期アッセイ:19.2%)	250 mg	100mLの緩衝液の中に部分的に溶解。その沈殿物を、濾過し、洗浄し、真空中 50℃で乾燥させた。	回収された固形物を、以下により分析した: 1)XRPD:非晶質の形態 2)アッセイ:19.2%から31.1%に増大(HPLC による)

【０２１５】

これで結論付けられたのは、形態Ｆの非晶質固体分散体が、化合物１とＨＰＭＣＡＳとの単なる物理的混合物ではなく、表６にまとめたようなユニークな物理化学的性質を有することである。

【０２１６】

【表７】

表6: 形態Fの主な物理化学的性質

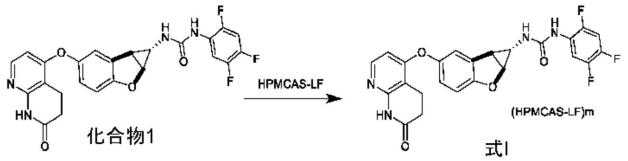
性質	白色～オフホワイト色の固形物
溶解度	サンプルの溶解度は、その溶液の pH に直接関連し、0.1N の HCl の中では 0.24mg/mL、そして pH4.5 の緩衝液及び pH6.8 の緩衝液いずれの中でも 5μg/mL 未満の溶解度を有している。界面活性剤、特にラウリル硫酸ナトリウム(SLS)及び臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(HTAB)は、溶解度を大幅に改良し、1%の SLS 及び 0.5%の HTAB は、溶解度を、0.45mg/mL 及び 0.31mg/mL にまで上昇させる。それと同時に、HTAB の濃度が異なれば、溶解度には異なった影響を与える。
吸湿性	80%相対湿度(RH)では、そのサンプルは、81.5%の実際の水分と約 5.425%の吸湿とを有しており、このサンプルは、中程度の吸湿性であった。
熱重量分析(TGA)及び示差走査熱量測定(DSC)	TGA 及び DSC スペクトルでは、このサンプルは、1.438%の 100℃までの重量損失を有し、そのガラス転移温度は、111.07℃であった。
結晶形	偏光顕微鏡法では、サンプルは不規則な形状を有していた。XRPD(XRPD):MBP の形態 F は、非晶質の固体である。
粒度分布	D90 = 118 μm
流動性	良好
安定性	形態 F は、長期にわたる条件(25℃/60%RH)で 24 ヶ月、さらには加速条件(40℃/75%RH)では 6 ヶ月の間、非晶質の形態にある。
かさ密度	0.25 g/mL
タップ密度	0.42 g/mL

【０２１７】

実施例８

化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｇ）の調製

【化４１】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物１の非晶質固体分散体を以下のように調製した：３：７（ｗ／ｗ）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物１の形態Ａと、ヒプロメロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ）とをＤＭＡ又はＤＭＦ中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、２～８℃で冷却した酸性水溶液（０．０１ＮのＨＣｌ）中に撹拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をＨＰＭＣＡＳと共に共沈殿させた。さらなる撹拌及び濾過後、その固形物を、０．０１ＮのＨＣｌ溶液及び水を用いて数回洗浄してから、５０℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したミクロ沈殿法バルク粉体が得られた。

【０２１８】

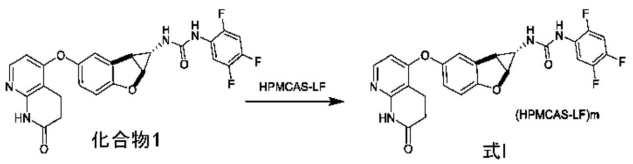
そのようにして得られた粉体をＸＲＰＤパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図１２には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態Ｇ又は形態Ｇの化合物１の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Ｇが１１１．５℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、３０．３％と測定された。その粒径は、Ｄ９０＝１８１．６μｍ、Ｄ５０＝７４．１μｍ、Ｄ１０＝１６．４μｍであった。形態Ｇについての１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図２５に示す。

【０２１９】

実施例９

化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｈ）の調製

【化４２】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物１の非晶質固体分散体を以下のように調製した：２：３（ｗ／ｗ）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物１の形態Ａと、ヒプロメロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ－ＬＦ）とをＤＭＡ又はＤＭＦ中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、２～８℃に冷却した酸性水溶液（０．０１ＮのＨＣｌ）中に撹拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をＨＰＭＣＡＳと共に共沈殿させた。さらなる撹拌及び濾過後、その固形物を、０．０１ＮのＨＣｌ溶液及び水を用いて数回洗浄してから、５０℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したミクロ沈殿法バルク粉体が得られた。

【０２２０】

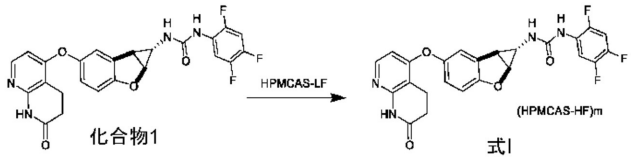
そのようにして得られた粉体をＸＲＰＤパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図１３には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態Ｇ又は形態Ｇの化合物１の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Ｇが１１４．２℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、３９．４％と測定された。その粒径は、Ｄ９０＝１８０．４μｍ、Ｄ５０＝６２．４μｍ、Ｄ１０＝１３．６μｍであった。形態Ｇについての１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図２６に示す。

【０２２１】

実施例１０

化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｉ）の調製

【化４３】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物１の非晶質固体分散体を以下のように調製した：１：４（ｗ／ｗ）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物１の形態Ａと、ヒプロメロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ）とをＤＭＡ又はＤＭＦ中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、２～８℃で冷却した酸性水溶液（０．０１ＮのＨＣｌ）中に撹拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をＨＰＭＣＡＳと共に共沈殿させた。さらなる撹拌及び濾過後、その固形物を、０．０１ＮのＨＣｌ溶液及び水を用いて数回洗浄してから、５０℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したミクロ沈殿法バルク粉体が得られた。

【０２２２】

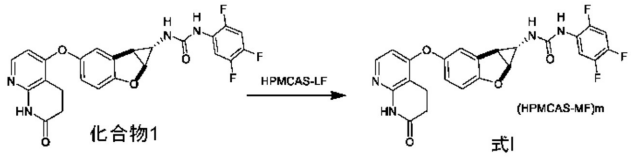
そのようにして得られた粉体をＸＲＰＤパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図１４には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態Ｉ又は形態Ｉの化合物１の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Ｉが１１１．６℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、１９．５％と測定された。その粒径は、Ｄ９０＝２１７．４μｍ、Ｄ５０＝８４．４μｍ、Ｄ１０＝２１μｍであった。形態Ｉについての１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図２７に示す。

【０２２３】

実施例１１

化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｊ）の調製

【化４４】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物１の非晶質固体分散体を以下のように調製した：１：４（ｗ／ｗ）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物１の形態Ａと、ヒプロメロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ）とをＤＭＡ又はＤＭＦ中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、２～８℃で冷却した酸性水溶液（０．０１ＮのＨＣｌ）中に撹拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をＨＰＭＣＡＳと共に共沈殿させた。さらなる撹拌及び濾過後、その固形物を、０．０１ＮのＨＣｌ溶液及び水を用いて数回洗浄してから、５０℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したミクロ沈殿法バルク粉体が得られた。

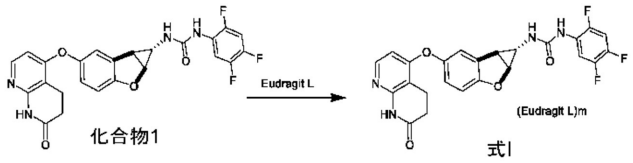
【０２２４】

そのようにして得られた粉体をＸＲＰＤパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図１５には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態Ｊ又は形態Ｊの化合物１の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Ｊが１１５．３℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、１８．２％と測定された。その粒径は、Ｄ９０＝２７３．１μｍ、Ｄ５０＝１１６．８μｍ、Ｄ１０＝３２．９μｍであった。形態Ｊについての１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図２８に示す。

【０２２５】

実施例１２

化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｋ）の調製
【化４５】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物１の非晶質固体分散体を以下のように調製した：ＤＭＡ（８０ｍＬ）中において、溶解度の低い薬物としての化合物１の形態Ａ（２．０ｇ）と、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ１００－５５（８．０ｇ）との混合物を１６時間撹拌すると、クリアな溶液Ａ（濃厚溶液）が得られた。そのようにして得られた溶液Ａを５℃で、機械的撹拌されているＨＣｌ水溶液（０．０１Ｎ、８００ｍＬ）中に、滴下漏斗を使用して滴下により添加した。添加が終了すると、全部の固形物が撹拌機に付着し、溶液中に分散させることができなかった。Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ１００－５５を使用した化合物１の非晶質固体分散体の調製に失敗した。

【０２２６】
実施例１３
ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｆ）の薬物動態学
単回投与及び多数回投与に従った、Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ系（Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ）ラット及びビーグル犬における、ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｆ）の薬物動態学的な（ＰＫ）検討のために、完全にバリデードされたＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を使用した。

【０２２７】
ＭＢＰとしての化合物１の非晶質固体分散体（形態Ｆ）は、ラット（１８．４％～７４．８％）及びイヌ（６８．６％～１１２％）のいずれにおいても高い経口バイオアベイラビリティを有する。その排出半減期は、経口投与後、ラットにおいて１．７～３．２時間、イヌにおいて１２～２８時間の範囲であった。

【０２２８】
動力学では、ラットにおいて０．５～５ｍｇ／ｋｇ、イヌにおいて０．２～２ｍｇ／ｋｇの用量にわたって直線的であった。多数回投与した後、ラットにおいて蓄積（約１．５倍）が観察された。このわずかな蓄積は、雌ラットでは統計的に有意であったが、雄ラットではそうではなかった。イヌにおいて、多数回投与した後でも蓄積は、認められなかった。

【０２２９】
実施例１４
ラットにおける、形態Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ及びＨの薬物動態学的比較
１．薬物及び反応剤：
微粒化後にＤ９０＝６２．４μｍの粒径を有する形態Ａの粉体。その物質含量（純度）は、９８．０％以上であった。

【０２３０】
微粒化後、Ｄ９０＝６９．９μｍ、Ｄ１０＝３．５ｕｍ、Ｄ５０＝１．４ｕｍの粒径を有する形態Ｂの粉体。その物質含量（純度）は、９８．０％以上であった。

【０２３１】
微粒化後にＤ９０＜６００μｍの粒径を有する形態Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ及びＨの粉体。その物質含量（純度）は、９８．０％以上であった。

【０２３２】
２．実験動物：
この検討では、雄及び雌のラットを使用した。

【０２３３】

３．医薬製剤：
それぞれの物質の適切な量を秤量し、０．５％のカルボキシメチルセルロースナトリウム中に分散させた。それぞれの物質について、化合物１の所望の濃度で懸濁液を調製した。この検討において、化合物１の用量及び濃度は、すべて遊離塩基を用いて計算した。
【０２３４】
４．投与及びサンプルの採取：
投与溶液は、薬剤を投与する直前にフレッシュに調剤した。実際の体重及び実際の注入量は、その都度記録した。ラットは、一晩絶食させ、投与の４時間後に摂食を許した。ラットに対して、それぞれの懸濁液を０．５～５ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与した。投与前及び投与後、最長３６時間までの各種の時間に頭部静脈神経叢経由で血液サンプル（約１．０ｍＬ）を採取した。全血を遠心分離によって処理し、血漿のサンプルを採取して、分析までフリーザーに保存した。血漿サンプルをタンパク質沈殿により処理した。血漿サンプル中の化合物１の濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー－タンデム型質量分光測定（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）法を用いて求めた。血漿中濃度－時間のデータは、Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎを使用した、非コンパートメントモデルを使用して解析した。それぞれの物質におけるＣｍａｘ及び濃度－時間曲線より下の面積を表７に示す。
【０２３５】
【表８】

表7: ラットにおける、化合物1の形態A、B、C、D、E、F、G、及びHのPKプロファイル

化合物 1	形態 A	形態 A	形態 B	形態 C (化合物 1: MF = 3:7)	形態 D (化合物 1: MF = 4:6)	形態 E (化合物 1: LF =1:9)	形態 F (化合物 1: LF =1:4)	形態 G (化合物 1: LF =3:7)	形態 H (化合物 1 : LF =2:3)
用量(mpk)	1 (IV)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)
T1/2 (h)	4.2	2.94	2.47	2.7	2.8				
Vd_{ss} (L/kg)	1.15								
CL($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)	3.15								
C_{max}(ng/mL)		832	2324	2971	2728	1895	3057	2095	2201
AUC_{0-t}($h \cdot ng \cdot mL^{-1}$)	5332	5716	13134	19135	19888	15146	16019	15843	18213
F(%)	100	21	49	72	75	57	60	59	69

【０２３６】
結晶質形態（形態Ａ）と比較して、化合物１のニートな非晶質形態（形態Ｂ）は、より高いＣｍａｘ（ｎｇ／ｍＬ）、ＡＵＣ０～ｉｎｆ（ｎｇ・ｈ／ｍＬ）及びＦ（％）も示した。化合物１のニートな非晶質形態（形態Ｂ）の経口バイオアベイラビリティは、静脈注射の約５０％であったが、形態Ａの経口バイオアベイラビリティは、静脈注射の約２０％であった。さらに、上述の実験が示したところ、形態Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ及びＨ、すなわちＭＢＰとして非晶質固体分散体の固体のＣｍａｘ（ｎｇ／ｍＬ）及びＡＵＣ０～ｉｎｆ（ｎｇ・ｈ／ｍＬ）は、形態Ａ（すなわち結晶質形態）のそのほぼ２～４倍となるほど高かった。結晶質形態と比較して、化合物１のニートな非晶質形態（形態Ｂ）は、さらに高いＣｍａｘ（ｎｇ／ｍＬ）及びＡＵＣ０～ｉｎｆ（ｎｇ・ｈ／ｍＬ）を示した。しかしながら、形態ＢのＣｍａｘ（ｎｇ／ｍＬ）及びＡＵＣ０～ｉｎｆ（ｎｇ・ｈ／ｍＬ）の値は、非晶質固体分散体の固体のいずれのものよりも低かった。したがって、本出願のＭＢＰとしての非晶質固体分散体の固体は、化合物１の結晶質形態及びニートな非晶質形態より顕著に良好な相対的バイオアベイラビリティを有する。
【０２３７】
実施例１５
イヌにおける、形態Ａと形態Ｆとでの薬物動態学的な比較

１．薬物及び反応剤：
微粒化後にＤ９０＝６２．４μｍの粒径を有する形態Ａの粉体。その物質含量（純度）は、９８．０％以上であった。
【０２３８】
微粒化後、Ｄ９０＝６９．９μｍ、Ｄ１０＝３．５ｕｍ、Ｄ５０＝１．４ｕｍの粒径を有する形態Ｂの粉体。その物質含量（純度）は、９８．０％以上であった。
【０２３９】
微粒化後、Ｄ９０＜２００μｍの粒径を有する形態Ｆの粉体。その物質含量（純度）は、９８．０％以上であった。
【０２４０】
２．実験動物：
この検討では、雄及び雌のビーグル犬を使用した。
【０２４１】
３．医薬製剤：
それぞれの物質の適切な量を秤量し、０．５％のカルボキシメチルセルロースナトリウム中に分散させた。それぞれの物質について、化合物１の所望の濃度で懸濁液を調製した。この検討において、化合物１の用量及び濃度は、すべて遊離塩基を用いて計算した。
【０２４２】
４．投与及びサンプルの採取：
投与溶液は、薬剤を投与する直前にフレッシュに調剤した。実際の体重及び実際の注入量は、その都度記録した。イヌは、一晩絶食させ、投与の４時間後に摂食を許した。イヌに対して、それぞれの懸濁液を０．５～５ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与した。投与前及び投与後、最長３６時間までの各種の時間に頭部静脈神経叢経由で血液サンプル（約１．０ｍＬ）を採取した。全血を遠心分離によって処理し、血漿のサンプルを採取して、分析までフリーザーに保存した。血漿サンプルをタンパク質沈殿により処理した。血漿サンプル中の化合物１の濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー－タンデム型質量分光測定（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）法を用いて求めた。血漿中濃度－時間のデータは、Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎを使用した、非コンパートメントモデルを使用して解析した。それぞれの化合物におけるＣｍａｘ及び濃度－時間曲線より下の面積を表８に示す。
【０２４３】
【表９】

表8: イヌにおける形態A及び形態FのPKプロファイル

化合物 1	形態 A	形態 A	形態 F(化合物 1:LF =1:4)
用量(mpk)	0.5 (IV)	5 (PO)	5 (PO)
T1/2 (h)	11	11	13
Vd_{ss} (L/kg)	0.97		
CL($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)	1.22		
C_{max}(ng/mL)		1121	3738
AUC_{0-t}($h \cdot ng \cdot mL^{-1}$)	6874	23367	63598
F(%)	100	34	92.5

【０２４４】
上述の実験が示したことは、化合物１のＣｍａｘ（ｎｇ／ｍＬ）及びＡＵＣ０～ｉｎｆ（ｎｇ・ｈ／ｍＬ）が、化合物１の結晶質形態（形態Ａ）と比較して、形態Ｆ（すなわちＭＢＰとして非晶質固体分散体）で劇的に改良されたことである。したがって、形態Ｆ及

びそれに相当する製剤は、結晶質形態よりも顕著に良好な相対的バイオアベイラビリティを有し、これは、臨床用途における化合物１の非晶質固体分散体の役割を示唆している。

【０２４５】

上述の実施例及びいくつかの実施形態の記述は、請求項で定義される本発明を限定するものではなく、むしろ説明していると受け取るべきである。容易に理解できるであろうが、特許請求項に記述されている本発明から逸脱することなく、先に記述した特徴に対する多くの変形形態及び組合せが利用可能である。そのような変形形態は、すべて本発明の範囲内に含まれるとみなされる。引用したすべての参照物は、それらのすべてが参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１】

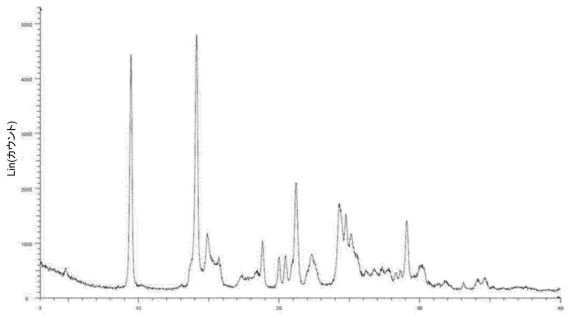


図1

【図２】

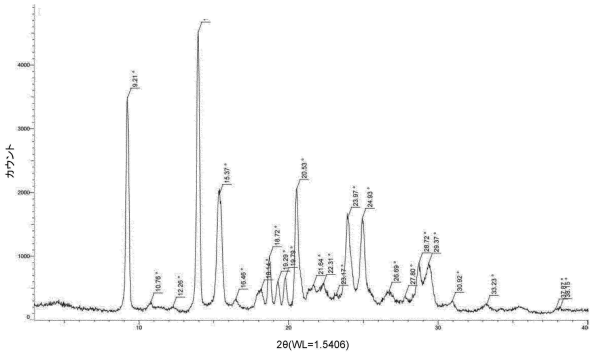
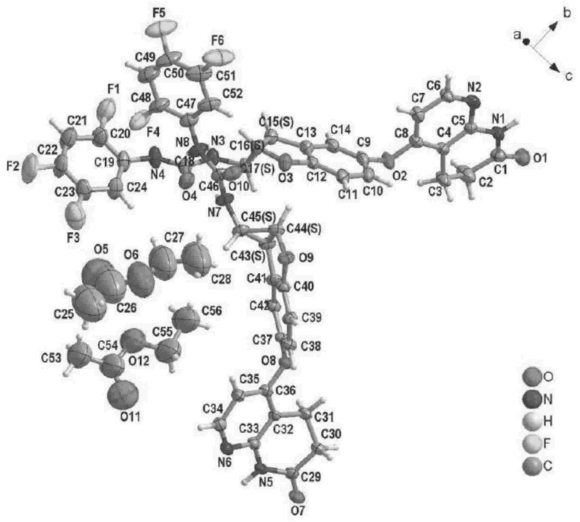
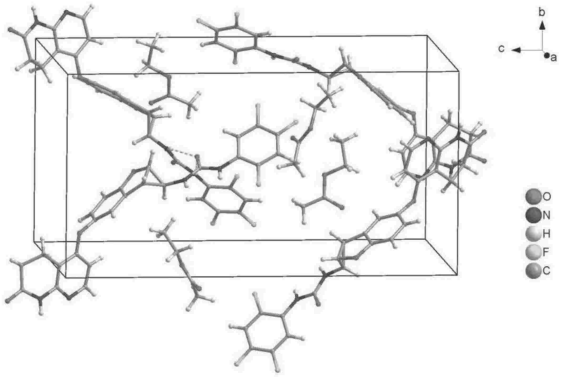


図2

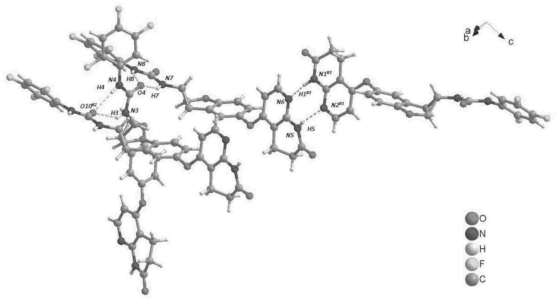
【図３】



【図４】



【図５】



【図６】

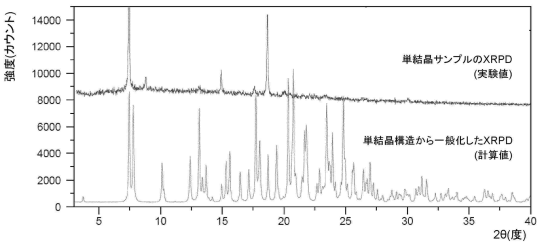


図 6

【図７】

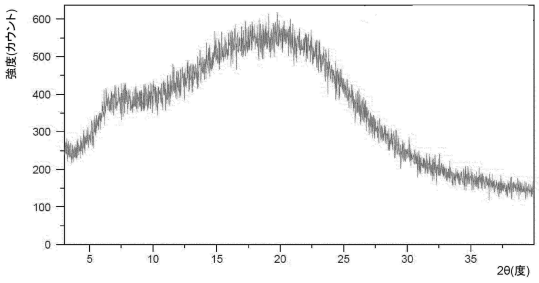


図 7

【図８】

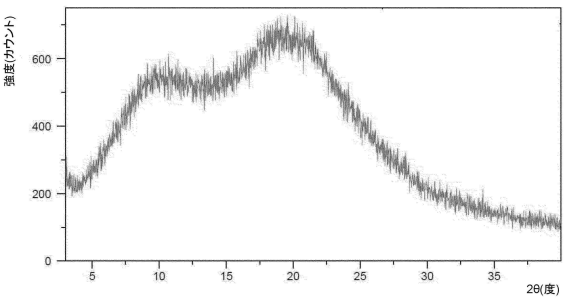


図 8

【図９】

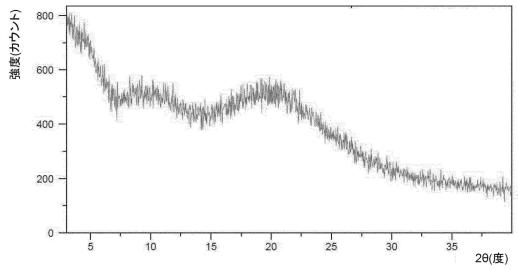


図 9

【図１０】

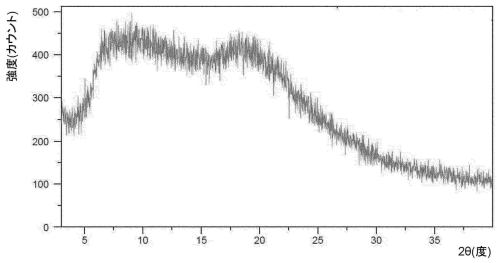


図 10

【図１１】

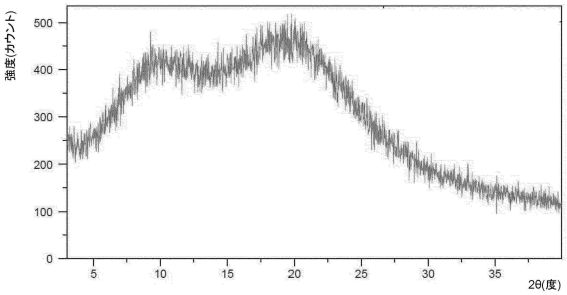


図 11

【図１２】

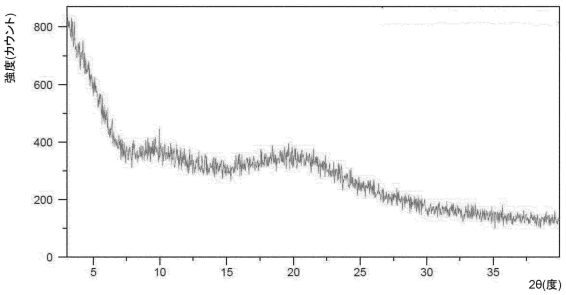


図 12

【図１３】

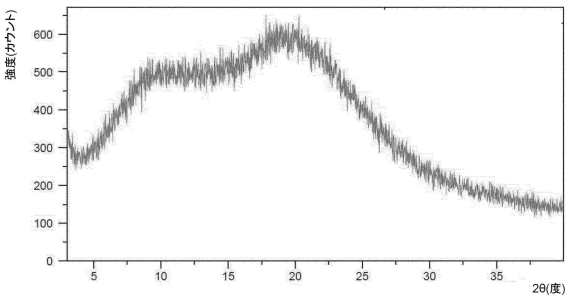


図 13

【図１４】

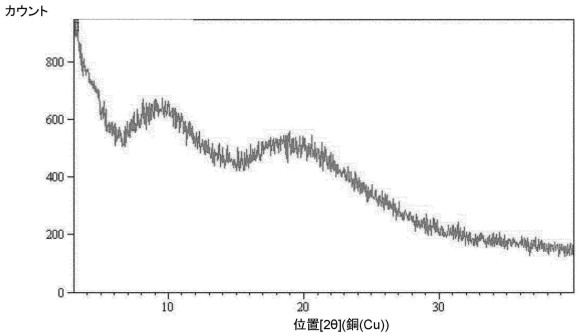


図 14

【図１５】

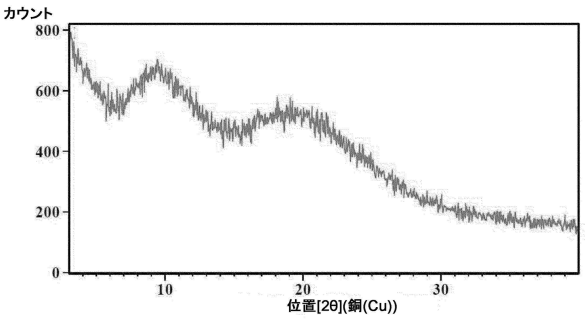
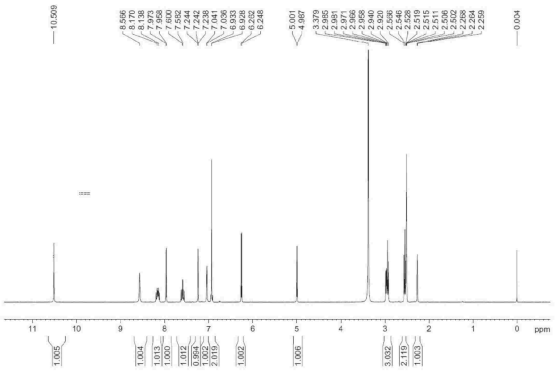


図 15

【図１６】



10

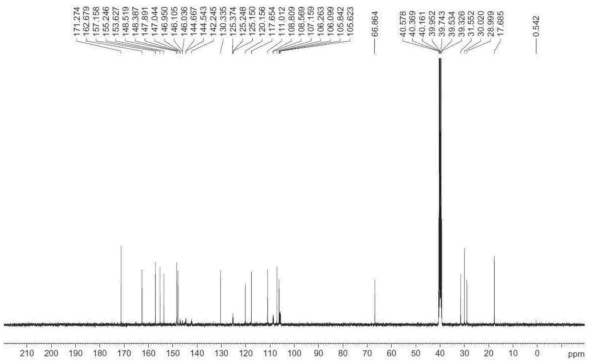
20

30

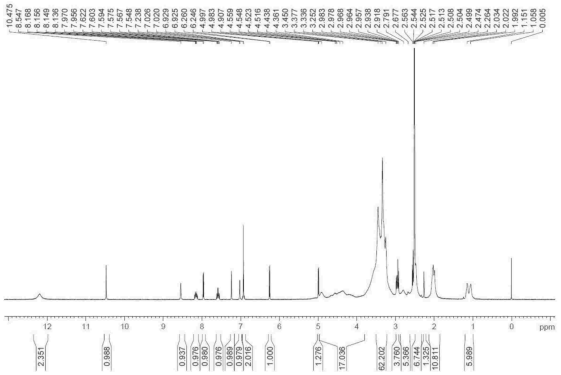
40

50

【図１７】



【図１８】



【図１９】

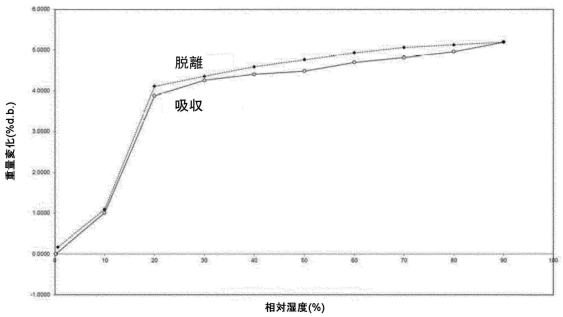


図19

【図２０】

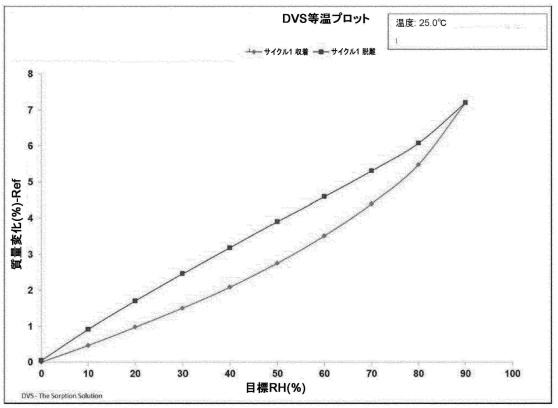
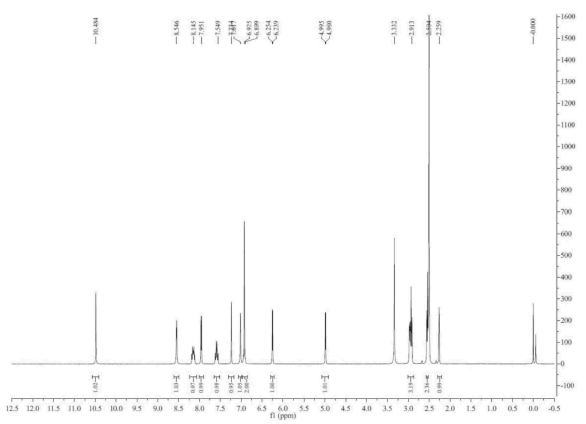
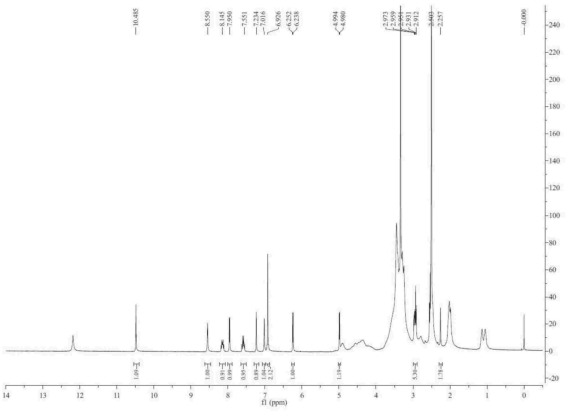


図20

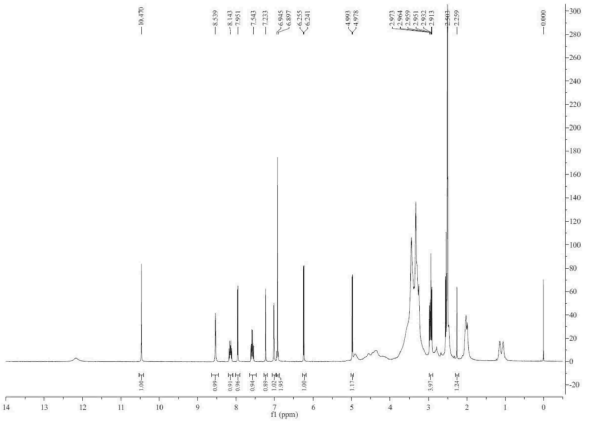
【図２１】



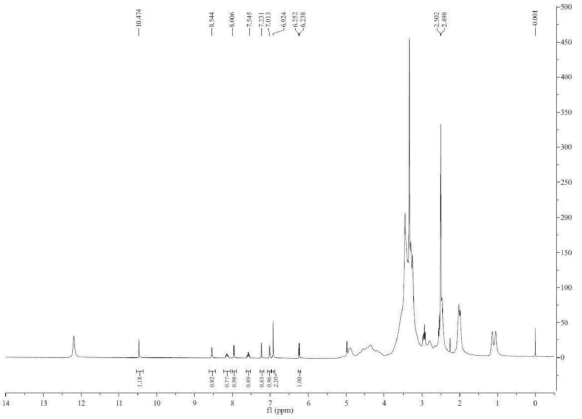
【図２２】



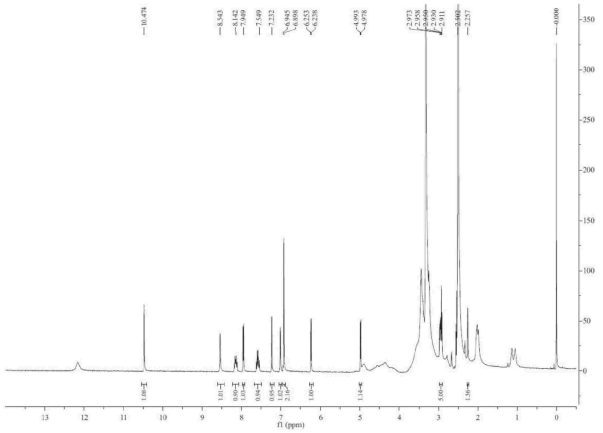
【図２３】



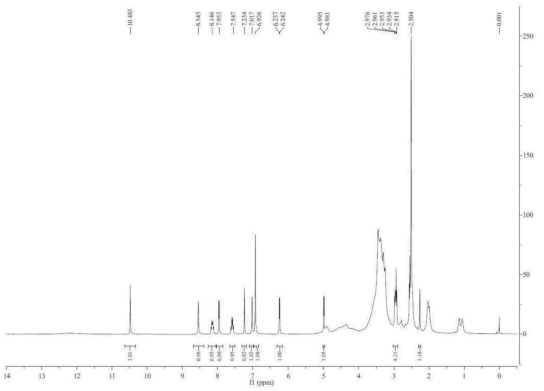
【図２４】



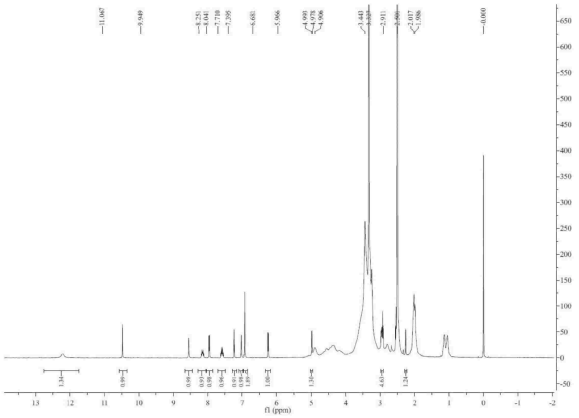
【図２５】



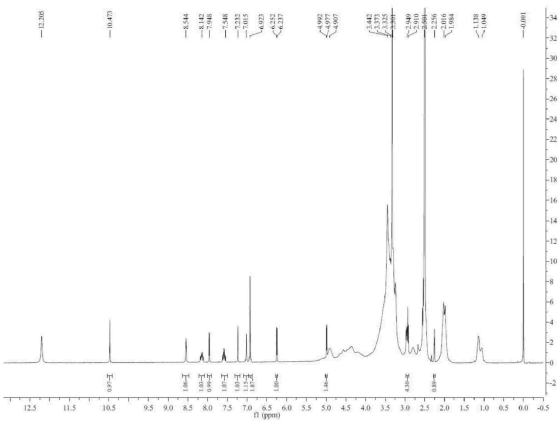
【図２６】



【図２７】



【図２８】



【図２９】

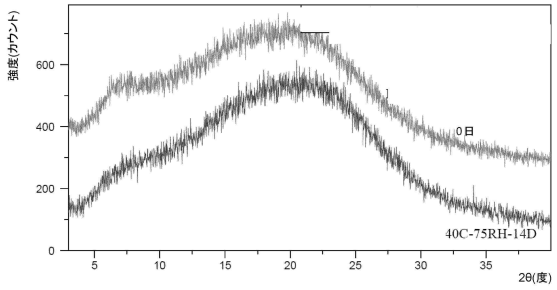


図 29

【図３０】

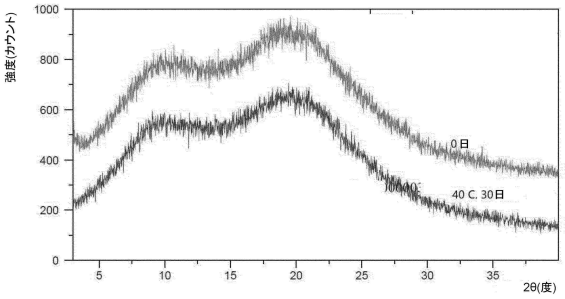


図 30

【図３１】

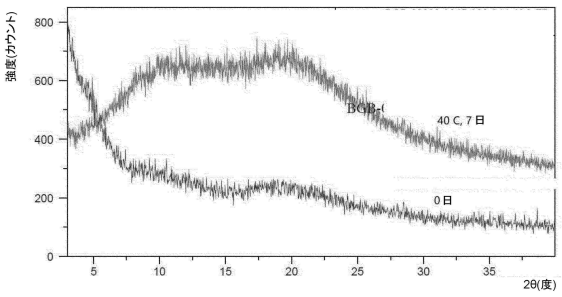


図 31

【図３２】

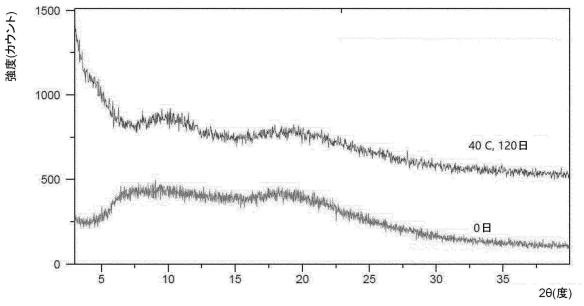


図 32

【図３３】

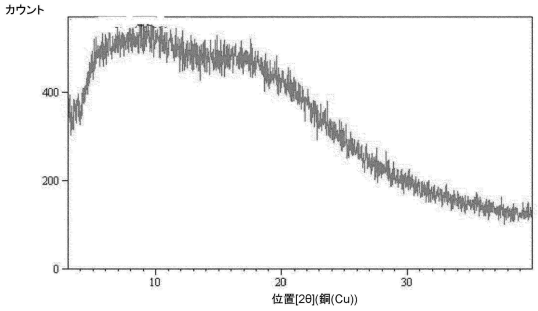


図 33

【手続補正書】
【提出日】令和6年11月18日(2024.11.18)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
４．７±０．２、９．４±０．２、１３．６±０．２、１４．０±０．２、１４．９±０．２及び１５．６±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する、少なくとも３つ、４つ、５つ又は６つの回折ピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａである、化合物１の結晶。
【請求項２】
４．７±０．２、９．４±０．２、１３．６±０．２、１４．０±０．２、１４．９±０．２、１５．６±０．２、２１．２±０．２、２４．３±０．２、２４．７±０．２、２５．１±０．２及び２９．１±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する、少なくとも３つ、４つ、５つ又は６つの回折ピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａである、請求項１に記載の結晶。
【請求項３】
４．７±０．２、９．４±０．２、１０．２±０．２、１３．６±０．２、１４．０±０．２、１４．９±０．２、１５．６±０．２、１７．２±０．２、１７．４±０．２、１８．７±０．２、２０．０±０．２、２０．４±０．２、２１．２±０．２、２２．３±０．２、２４．３±０．２、２４．７±０．２、２５．１±０．２、２５．５±０．２、２６．８±０．２、２７．４±０．２、２７．８±０．２、２８．６±０．２、２９．１±０．２、３０．２±０．２、３１．８±０．２、３２．０±０．２、３３．１±０．２、３４．１±０．２及び３４．６±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する回折ピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａである、請求項１に記載の結晶。
【請求項４】
図１に示されるようなＸＲＰＤパターンによって実質的に特徴付けられる形態Ａである、請求項１に記載の結晶。
【請求項５】
９．２±０．２、１４．０±０．２、１５．４±０．２、１８．７±０．２、２０．５±０．２、２４．０±０．２及び２４．９±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する、少なくとも３つ、４つ、５つ又は６つの回折ピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａ＊である、化合物１の結晶。
【請求項６】
９．２±０．２、１０．８±０．２、１２．３±０．２、１４．０±０．２、１５．４±０．２、１６．５±０．２、１８．１±０．２、１８．７±０．２、１９．３±０．２、１９．８±０．２、２０．５±０．２、２１．６±０．２、２２．３±０．２、２３．２±０．２、２４．０±０．２、２４．９±０．２、２６．７±０．２、２７．８±０．２、２８．７±０．２、２９．４±０．２、３０．９±０．２、３３．２±０．２、３７．９±０．２及び３８．２±０．２度からなる群から独立して選択される２θ角の値を有する回折ピークを含むＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる形態Ａ＊である、請求項１に記載の結晶。
【請求項７】
図２に示されるようなＸＲＰＤパターンによって実質的に特徴付けられる形態Ａ＊である、請求項１に記載の結晶。
【請求項８】

図３～６に実質的に示される化合物１の単結晶。

フロントページの続き

弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　チャン、グオリャン
中華人民共和国 ベイジン １０２２０６、チャンピン、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー ３０
(72)発明者　チョウ、チャンヨウ
中華人民共和国 ベイジン １０２２０６、チャンピン、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー ３０
(72)発明者　スン、ファンビン
中華人民共和国 ベイジン １０２２０６、チャンピン、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー ３０

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA03 CB09 GA02 GA07 GA15 MA01 MA04 MA35 MA37
MA52 NA03 NA11 ZB26 ZC20