



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 116249534 B

(45) 授权公告日 2025. 03. 25

(21) 申请号 202180061122.X

(22) 申请日 2021.07.14

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 116249534 A

(43) 申请公布日 2023.06.09

(30) 优先权数据  
2020-121520 2020.07.15 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2023.01.12

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/JP2021/026460 2021.07.14

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02022/014638 JA 2022.01.20

(73) 专利权人 大鹏药品工业株式会社  
地址 日本东京都

(72) 发明人 中村浩之 山中博义 浅井隆宏

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322  
专利代理师 龙淳 谢弘

(51) Int. Cl.  
C07D 487/04 (2006.01)  
C12N 15/12 (2006.01)  
C12N 5/09 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 113271950 A, 2021.08.17

审查员 王玲

权利要求书2页 说明书48页  
序列表(电子公布) 附图31页

(54) 发明名称

嘧啶化合物的结晶

(57) 摘要

本发明提供7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))的结晶、其与酸的结晶(盐的结晶或共晶)。化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角(2θ±0.2°)为选自5.5°、6.8°、9.3°、13.4°、15.3°、16.3°、18.5°、19.8°、22.0°和24.5°中的3处以上具有特征峰。化合物(I)的(游离体)II型结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在选自8.3°、14.8°、17.3°、18.0°、19.1°、20.3°、21.0°、22.5°、23.0°和26.2°中的3处以上具有特征峰。化合物(I)的(游离体)I型结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在选自9.9°、11.7°、13.2°、17.7°、18.1°、18.8°和20.8°中的3处以上具有特征峰。化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶粉末,其在X射线衍射图谱中,在选自6.9°、9.4°、10.2°、13.7°、21.1°、23.6°和26.5°

中的4处以上具有特征峰。化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶粉末,其在X射线衍射图谱中,在选自6.4°、10.3°、12.8°、15.0°、20.7°、23.4°和26.6°中的4处以上具有特征峰。

CN 116249534 B

1.7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的II型结晶,其特征在于:

在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $5.5^\circ$ 、 $6.8^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $16.3^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 和 $24.5^\circ$ 处具有峰,7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的摩尔比为1:1。

2.如权利要求1所述的结晶,其特征在于:  
其是具有图1所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。

3.如权利要求1或2所述的结晶,其特征在于:  
通过差热-热重同时测量确定的吸热峰在 $178^\circ\text{C}$ 附近。

4.7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺的II型结晶,其特征在于:

在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $8.3^\circ$ 、 $14.8^\circ$ 、 $17.3^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $21.0^\circ$ 、 $22.5^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 和 $26.2^\circ$ 处具有峰。

5.如权利要求4所述的结晶,其特征在于:  
其是具有图3所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。

6.如权利要求4或5所述的结晶,其特征在于:  
通过差热-热重同时测量确定的吸热峰在 $182^\circ\text{C}$ 附近。

7.7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺的I型结晶,其特征在于:

在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $9.9^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 和 $20.8^\circ$ 处具有峰。

8.如权利要求7所述的结晶,其特征在于:  
其是具有图5所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。

9.如权利要求7或8所述的结晶,其特征在于:  
通过差热-热重同时测量确定的吸热峰在 $183^\circ\text{C}$ 附近。

10.7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的V型结晶,其特征在于:

在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $6.9^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $13.7^\circ$ 、 $21.1^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 和 $26.5^\circ$ 处具有峰,7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的摩尔比为1:1。

11.如权利要求10所述的结晶,其特征在于:  
其是具有图7所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。

12.如权利要求10或11所述的结晶,其特征在于:

通过差热—热重同时测量确定的吸热峰在151℃附近。

13. 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的I型结晶,其特征在于:

在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $6.4^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 、 $23.4^\circ$ 和 $26.6^\circ$ 处具有峰,7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的摩尔比为1:1。

14. 如权利要求13所述的结晶,其特征在于:

其是具有图9所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。

15. 如权利要求13或14所述的结晶,其特征在于:

通过差热—热重同时测量确定的吸热峰在153℃附近。

16. 一种医药组合物,其特征在于:

含有权利要求1~15中任一项所述的结晶。

17. 一种口服给药用的医药组合物,其特征在于:

含有权利要求1~15中任一项所述的结晶。

18. 一种抗肿瘤剂,其特征在于:

含有权利要求1~15中任一项所述的结晶。

## 嘧啶化合物的结晶

### 技术领域

[0001] 本发明涉及可用作抗肿瘤剂的嘧啶化合物的结晶和含有该结晶的医药组合物。

### 背景技术

[0002] HER2(也被称为ErbB2)是属于ErbB家族的受体型酪氨酸激酶。

[0003] HER2被认为是致癌基因,在各种癌中报道过HER2的基因扩增或过度表达、变异等。从非临床、临床研究数据可知,在伴随这些HER2的基因异常、过度表达等的癌细胞中,HER2和下游信号的活化在癌细胞的生存、增殖等中发挥重要的作用(非专利文献1)。

[0004] 因此,设想能够控制HER2的激酶活性的抑制剂通过在具有HER2的基因扩增或过度表达、变异的癌细胞中抑制HER2和下游信号传递,来发挥抗肿瘤效果,因此可以认为在癌患者的治疗、寿命延长和QOL提高中是有用的。

[0005] 据报道,在肺癌中约25—40%发生脑转移,在乳癌中约15—30%发生脑转移,在其它多种癌中也以一定的比例发生脑转移(非专利文献2、3)。实际上,报道了在HER2阳性的乳癌中有约20—30%发生脑转移(非专利文献4)。

[0006] 作为具有HER2抑制活性的化合物,拉帕替尼(Lapatinib)、来那替尼(Neratinib)等已被批准作为对HER2阳性乳癌的治疗剂。然而,报道了由于均为p-gp、Bcrp的底物,而在非临床试验中脑转移性是受限的(非专利文献5)。实际上,在拉帕替尼和来那替尼的临床试验中,得不到对脑转移癌的充分的效果(非专利文献6、7、8、9)。

[0007] 从控制也包括脑转移灶在内的病情的观点考虑,希望对HER2具有抑制活性且也具有脑转移性的HER2抑制剂。

[0008] 另外,通常,作为医药品的有效活性成分使用化合物时,为了稳定地保持品质和/或使保存管理容易,需要化合物的化学和物理学稳定性。因此,希望对具有化学和物理学稳定性、对HER2具有抑制活性且也具有脑转移性的HER2抑制剂。

[0009] 现有技术文献

[0010] 非专利文献

[0011] 非专利文献1:Cancer Treatment Reviews,40,p.770—780(2014)

[0012] 非专利文献2:Current Oncology,25,p.S103—S114(2018)

[0013] 非专利文献3:Breast Cancer Reseach,18(1),8,p.1—9(2016)

[0014] 非专利文献4:Journal of Clinical Oncology,28,p3271—3277(2010)

[0015] 非专利文献5:Journal of Medicinal Chemistry,59,p10030—10066(2016)

[0016] 非专利文献6:Journal of Medicinal Chemistry,26,p2999—3005(2008)

[0017] 非专利文献7:Journal of Clinical Oncology,26,p1993—1999(2008)

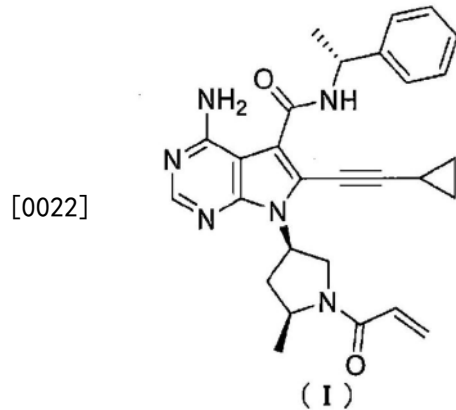
[0018] 非专利文献8:Journal of Clinical Oncology,28,p1301—1307(2010)

[0019] 非专利文献9:Journal of Clinical Oncology,34,p945—952(2016)

## 发明内容

[0020] 本发明的目的在于提供一种HER2抑制剂,其具有化学和物理学稳定性,对HER2具有抑制活性,且也具有脑转移性。特别是,本发明的目的在于提供一种HER2抑制剂的结晶,其稳定性优异,口服吸收性良好且能够再现性良好地获取。

[0021] 本发明的发明人为了解决上述课题,进行了深入研究,结果发现,下述式(I)所示的7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(以下,也称为“化合物(I)”)具有HER2抑制活性和脑转移性,通过抑制HER2,能够作为HER2参与的疾病(特别是恶性肿瘤)的治疗剂使用。



[0023] 而且,本发明的发明人在化合物(I)中发现了作为游离体的2个晶型(I型结晶、II型结晶),且作为与酸的结晶(盐体的结晶或共晶),发现了与盐酸的结晶(与盐酸的I型结晶、与盐酸的II型结晶、与盐酸的III型结晶)、与氢溴酸的结晶、与1当量的酒石酸的结晶、与富马酸的结晶(与0.5当量的富马酸的I型结晶、与0.5当量的富马酸的II型结晶、与1当量的富马酸的I型结晶、与1当量的富马酸的II型结晶、与1当量的富马酸的III型结晶、与1当量的富马酸的IV型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶)、与琥珀酸的结晶。

[0024] 发现了在其晶型中游离体I型结晶、游离体II型结晶、与1当量的富马酸的II型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶分别具有非吸湿性和优异的固体稳定性这些医药品制造中有利的性质,还发现了口服吸收性优异等,从而完成了本发明。

[0025] 即,本发明包括下述的实施方式。

[0026] (1)7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的II型结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为选自 $5.5^\circ$ 、 $6.8^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $16.3^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 和 $24.5^\circ$ 中的3处以上具有峰,7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的摩尔比为1:1。

[0027] (2)如(1)所述的结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $5.5^\circ$ 、 $6.8^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $16.3^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 和 $24.5^\circ$ 处具有峰。

[0028] (3)如(1)或(2)所述的结晶,其是具有图1所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。

[0029] (4)如(1)~(3)中任一项所述的结晶,其中,通过差热-热重同时测量确定的吸热峰在 $178^\circ\text{C}$ 附近。

- [0030] (5)如(1)~(4)中任一项所述的结晶,其中,结晶的纯度为90质量%以上。
- [0031] (6)7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺的II型结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为选自 $8.3^\circ$ 、 $14.8^\circ$ 、 $17.3^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $21.0^\circ$ 、 $22.5^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 和 $26.2^\circ$ 中的3处以上具有峰。
- [0032] (7)如(6)所述的结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $8.3^\circ$ 、 $14.8^\circ$ 、 $17.3^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $21.0^\circ$ 、 $22.5^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 和 $26.2^\circ$ 处具有峰。
- [0033] (8)如(6)或(7)所述的结晶,其是具有图3所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。
- [0034] (9)如(6)~(8)中任一项所述的结晶,其通过差热-热重同时测量确定的吸热峰在 $182^\circ\text{C}$ 附近。
- [0035] (10)如(6)~(9)中任一项所述的结晶,其中,结晶的纯度为90质量%以上。
- [0036] (11)7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺的I型结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为选自 $9.9^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 和 $20.8^\circ$ 中的4处以上具有峰。
- [0037] (12)如(11)所述的结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $9.9^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 和 $20.8^\circ$ 处具有峰。
- [0038] (13)如(11)或(12)所述的结晶,其是具有图5所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。
- [0039] (14)如(11)~(13)中任一项所述的结晶,其通过差热-热重同时测量确定的吸热峰在 $183^\circ\text{C}$ 附近。
- [0040] (15)如(11)~(14)中任一项所述的结晶,其中,结晶的纯度为90质量%以上。
- [0041] (16)7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的V型结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为选自 $6.9^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $13.7^\circ$ 、 $21.1^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 和 $26.5^\circ$ 中的4处以上具有峰,7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的摩尔比为1:1。
- [0042] (17)如(16)所述的结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $6.9^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $13.7^\circ$ 、 $21.1^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 和 $26.5^\circ$ 处具有峰。
- [0043] (18)如(16)或(17)所述的结晶,其是具有图7所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。
- [0044] (19)如(16)~(18)中任一项所述的结晶,其通过差热-热重同时测量确定的吸热峰在 $151^\circ\text{C}$ 附近。
- [0045] (20)如(16)~(19)中任一项所述的结晶,结晶的纯度为90质量%以上。
- [0046] (21)7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的I型结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为选自 $6.4^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 、 $23.4^\circ$ 和 $26.6^\circ$ 中的4处以上具有峰,7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的摩尔比为1:1。

[0047] (22)如(21)所述的结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $6.4^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 、 $23.4^\circ$ 和 $26.6^\circ$ 处具有峰。

[0048] (23)如(21)或(22)所述的结晶,其是具有图9所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。

[0049] (24)如(21)~(23)中任一项所述的结晶,其通过差热—热重同时测量确定的吸热峰在 $153^\circ\text{C}$ 附近。

[0050] (25)如(21)~(24)中任一项所述的结晶,其中,结晶的纯度为90质量%以上。

[0051] (26)7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的I型结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为选自 $6.4^\circ$ 、 $7.5^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 和 $23.9^\circ$ 中的4处以上具有峰,7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的摩尔比为1:0.5。

[0052] (27)如(26)所述的结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $6.4^\circ$ 、 $7.5^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 和 $23.9^\circ$ 处具有峰。

[0053] (28)如(26)或(27)所述的结晶,其是具有图11所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。

[0054] (29)如(26)~(28)中任一项所述的结晶,其通过差热—热重同时测量确定的吸热峰在 $161^\circ\text{C}$ 附近。

[0055] (30)如(26)~(29)中任一项所述的结晶,其中,结晶的纯度为90质量%以上。

[0056] (31)7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的II型结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为选自 $5.4^\circ$ 、 $6.4^\circ$ 、 $7.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 和 $15.4^\circ$ 中的4处以上具有峰,7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的摩尔比为1:0.5。

[0057] (32)如(31)所述的结晶,其在粉末X射线衍射图谱中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为 $5.4^\circ$ 、 $6.4^\circ$ 、 $7.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 和 $15.4^\circ$ 处具有峰。

[0058] (33)如(31)或(32)所述的结晶,其是具有图13所示的粉末X射线衍射图谱的结晶。

[0059] (34)如(31)~(33)中任一项所述的结晶,其通过差热—热重同时测量确定的吸热峰在 $162^\circ\text{C}$ 附近。

[0060] (35)如(31)~(34)中任一项所述的结晶,其中,结晶的纯度为90质量%以上。

[0061] (36)含有(1)~(35)中任一项所述的结晶的医药组合物。

[0062] (37)含有(1)~(35)中任一项所述的结晶的口服给药用的医药组合物。

[0063] (38)含有(1)~(35)中任一项所述的结晶的抗肿瘤剂。

[0064] (39)如(1)~(35)中任一项所述的结晶,其用于作为医药使用。

[0065] (40)(1)~(35)中任一项所述的结晶在用于制造口服给药用的抗肿瘤剂中的用途。

[0066] (41)如(1)~(35)中任一项所述的结晶,其用于治疗肿瘤。

[0067] (42)如(1)~(35)中任一项所述的结晶,其用于口服给药来治疗肿瘤。

[0068] (43)一种肿瘤的治疗方法,其包括向需要治疗的对象投予(1)~(35)中任一项所

述的结晶的有效量的步骤。

[0069] (44)(1)~(35)中任一项所述的结晶在用于制造医药组合物中的用途。

[0070] (45)(1)~(35)中任一项所述的结晶在用于制造抗肿瘤剂中的用途。

[0071] 从高稳定性、操作性(较低的吸湿性)、品质管理性等的观点考虑,本发明的化合物(I) 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺的游离体I型结晶、游离体II型结晶、与1当量的富马酸的II型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶与其它晶型相比更优异。进而,游离体II型结晶、与1当量的富马酸的II型结晶的口服吸收性优异,是使用该化合物作为医药品用的原药时的有用的形态。另外,与1当量的富马酸的I型结晶是能够从丙酮(溶剂)作为固体分离的形态(分离后,进行干燥形成V型结晶),因此,也可以用作与1当量的富马酸的V型结晶的制造的中间体。

[0072] 根据本发明,提供化合物(I)的新型的结晶或化合物(I)与酸的新型的结晶、含有这些结晶的医药组合物、抗肿瘤剂、或口服给药用的抗肿瘤剂。

[0073] 在优选的方式中,化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶、游离体II型结晶、游离体I型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶、与0.5当量的富马酸的I型结晶、与0.5当量的富马酸的II型结晶具有非吸湿性、获取再现性、固体稳定性、口服吸收性等医药品制造中有利的性质的至少一种。

## 附图说明

[0074] 图1表示实施例1中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts,计数),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0075] 图2表示实施例1中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶的差热-热重同时测量(TG-DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0076] 图3表示实施例2中得到的化合物(I)的II型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0077] 图4表示实施例2中得到的化合物(I)的II型结晶的差热-热重同时测量(TG-DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0078] 图5表示实施例3中得到的化合物(I)的I型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0079] 图6表示实施例3中得到的化合物(I)的I型结晶的差热-热重同时测量(TG-DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0080] 图7表示实施例4中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0081] 图8表示实施例4中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶的差热-热重同时测量(TG-DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0082] 图9表示实施例5中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0083] 图10表示实施例5中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0084] 图11表示实施例6中得到的化合物(I)与0.5当量的富马酸的I型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0085] 图12表示实施例6中得到的化合物(I)与0.5当量的富马酸的I型结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0086] 图13表示实施例7中得到的化合物(I)与0.5当量的富马酸的II型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0087] 图14表示实施例7中得到的化合物(I)与0.5当量的富马酸的II型结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0088] 图15表示参考例1中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0089] 图16表示参考例1中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0090] 图17表示参考例2中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的IV型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0091] 图18表示参考例2中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的IV型结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0092] 图19表示参考例3中得到的化合物(I)与盐酸的I型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0093] 图20表示参考例3中得到的化合物(I)与盐酸的I型结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0094] 图21表示参考例4中得到的化合物(I)与盐酸的II型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0095] 图22表示参考例4中得到的化合物(I)与盐酸的II型结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),横轴表示温度( $^{\circ}\text{C}$ ))。

[0096] 图23表示参考例5中得到的化合物(I)与盐酸的III型结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角( $2\theta$ ))。

[0097] 图24表示参考例5中得到的化合物(I)与盐酸的III型结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量( $\mu\text{V}$ ),

横轴表示温度(°C))。

[0098] 图25表示参考例6中得到的化合物(I)与氢溴酸的结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角(2θ))。

[0099] 图26表示参考例6中得到的化合物(I)与氢溴酸的结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量(μV),横轴表示温度(°C))。

[0100] 图27表示参考例7中得到的化合物(I)与1当量的L—酒石酸的结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角(2θ))。

[0101] 图28表示参考例7中得到的化合物(I)与1当量的L—酒石酸的结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量(μV),横轴表示温度(°C))。

[0102] 图29表示参考例8中得到的化合物(I)与琥珀酸的结晶的粉末X射线衍射图谱(纵轴表示强度(counts),横轴表示衍射角(2θ))。

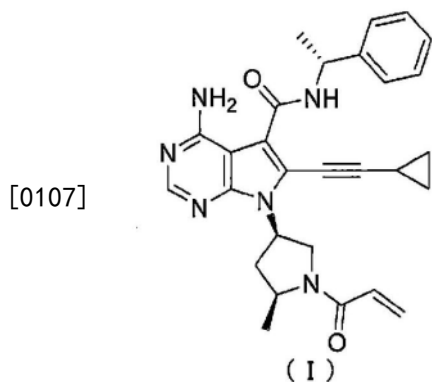
[0103] 图30表示参考例8中得到的化合物(I)与琥珀酸的结晶的差热—热重同时测量(TG—DTA)的结果(左纵轴表示TG曲线中的重量(mg),右纵轴表示DTA曲线中的热通量(μV),横轴表示温度(°C))。

[0104] 图31表示化合物(I)的对荧光素酶(Luciferase)基因导入HER2表达细胞株(NCI—N87—luc)的脑直接移植模型的抗肿瘤效果。

[0105] 图32表示化合物(I)对荧光素酶基因导入HER2表达细胞株(NCI—N87—luc)的脑直接移植模型的体重增减率。

### 具体实施方式

[0106] 本发明涉及下述式(I)所示的7—((3R,5S)—1—丙烯酰基—5—甲基吡咯烷—3—基)—4—氨基—6—(环丙基乙炔基)—N—((R)—1—苯基乙基)—7H—吡咯并[2,3-d]嘧啶—5—甲酰胺的结晶、以及其与酸的结晶(其盐的结晶或共晶)。



[0108] 具体而言,涉及化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶、游离体的II型结晶、游离体的I型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶、与1当量的富马酸的I型结晶、与0.5当量的富马酸的I型结晶、与0.5当量的富马酸的II型结晶。

[0109] 此外,本说明书中,I型、II型、III型、IV型和V型这样的记载是为了方便区分晶型的名称,本发明涉及的结晶并不限于该名称。

[0110] 在本说明书中,7—((3R,5S)—1—丙烯酰基—5—甲基吡咯烷—3—基)—4—氨

基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))与酸的结晶表示盐的结晶或与酸的共晶。

[0111] 盐的结晶是化合物(I)与酸的分子通过离子键结合而成的结晶,共晶是化合物(I)与酸的分子通过非离子性的相互作用结合而成的结晶。在本发明中,化合物(I)与酸的结晶可以为盐的结晶,也可以为共晶,包括这两者的意思。例如,如果为7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的II型结晶,则表示7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺的富马酸盐的结晶或7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺与富马酸的共晶的意思。

[0112] 结晶表示原子或分子配置为规则的重复结构的固体,与不具有重复结构的无定形(非晶质)的固体不同。能够利用粉末X射线衍射测定(XRD测定)、差示扫描量热测定(DSC测定)、热重量-差热同时测定(TG-DTA测定)、单晶分析等方法研究结晶或无定形的固体。多晶型表示为相同分子但结晶中的原子或分子的排列不同,已知由XRD测定得到的峰根据多晶型的不同而不同。另外,已知在各个多晶型之间溶解性、口服吸收性、稳定性等不同。

[0113] 在本说明书中,“结晶”、“非晶体”的术语以通常的含义使用。

[0114] 本说明书中仅记载为“化合物(I)”的情况下,是指7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺,以包括“非晶体”、“结晶”这两者的含义使用。

[0115] 本说明书中记作“化合物(I)的结晶”的情况下,以包括化合物(I)的游离体的结晶、以及化合物(I)与酸的结晶(化合物(I)的盐的结晶和化合物(I)的共晶)这两者的含义使用。

[0116] 本说明书中没有规定构成结晶的化合物(I)以外的分子(盐或构成共晶的其它分子)的结晶是指7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))的游离体的结晶的意思。本说明书中写当量的情况下,表示摩尔当量。

[0117] 在化合物(I)与酸的结晶(盐体的结晶或共晶)中,酸相对于化合物(I)的当量例如能够用NMR或离子色谱法进行分析。

[0118] 本说明书中结晶也可以为水合物。

[0119] 另外,化合物(I)或其盐的标记体、即、化合物(I)或化合物(I)的盐的、1个以上的原子被放射性同位元素或非放射性同位元素置换后的化合物也包括在本发明中。

[0120] 结晶只要为包含化合物(I)的结晶即可,可以为单一结晶,也可以为包含其以外的化合物(I)的结晶的多晶型混合物。具体而言,优选结晶的纯度为50重量%以上、即50重量%以上为单一的结晶,优选结晶的纯度为75重量%以上、即75重量%以上为单一的结晶,更优选结晶的纯度为90重量%以上、即90重量%以上为单结晶,进一步优选结晶的纯度为95重量%以上、即95重量%以上为单一的结晶,特别优选结晶的纯度为99重量%以上、即99重量%以上为单一的结晶。

[0121] 在本说明书中,化学纯度是指用高效液相色谱(HPLC)测定时的纯度,在记载为化

合物(I)的化学纯度时,是指用高效液相色谱测定化合物(I)时的纯度。此时,能够适当设定纯度测定中使用的检测器的波长。具体而言,化合物(I)的结晶的化学纯度优选为95%以上,更优选为98%以上,特别优选为99%以上。

[0122] 此外,粉末X射线衍射图样根据数据的性质认定结晶的同一性时,衍射角和整体图样很重要。粉末X射线衍射图样的相对强度根据结晶生长的方向、颗粒的大小、测定条件的不同而会略微变动,因此不应该被严格理解。

[0123] 由各种图样得到的数值根据其结晶生长的方向、颗粒的大小、测定条件等的不同而有时会产生略微误差。因此,在本说明书中,粉末X射线衍射图样中的衍射角( $2\theta$ )的数值会存在 $\pm 0.2^\circ$ 左右的范围的测定误差。

[0124] 在本说明书中,“室温”通常表示约 $10^\circ\text{C}$ 至约 $35^\circ\text{C}$ 。

[0125] 另外,差热热重同时测量(TG-DTA)曲线中的吸热峰有时根据每1分钟的升温的幅度、试样的化学纯度等而测定温度发生变化,通常为 $\pm 5.0^\circ\text{C}$ 。因此,在对本发明涉及的结晶进行TG-DTA测定时,峰(峰顶值)的误差考虑为 $\pm 5.0^\circ\text{C}$ 。此时使用的“附近”的术语是指 $5.0^\circ\text{C}$ 。

[0126] 本发明的一个方式涉及化合物(I)的游离体的结晶(I型结晶、II型结晶)、化合物(I)与1当量的富马酸的结晶(I型结晶、II型结晶、III型结晶、IV型结晶、V型结晶)、化合物(I)与0.5当量的富马酸的结晶(I型结晶、II型结晶)。

[0127] (化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶)

[0128] 化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶具有图1所示的粉末X射线衍射图谱,并且,具有图2所示的差热-热重同时测量(TG-DTA)的曲线。

[0129] 另外,在本发明的一个实施方式中,化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶在粉末X射线衍射中具有表2所示的衍射角( $2\theta$ )和强度(cts)。

[0130] 其中,关于化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰,作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ),能够列举 $5.5^\circ$ 、 $6.8^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $16.3^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 和 $24.5^\circ$ 。

[0131] 本发明涉及的化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶为具有选自上述特征峰中的3个以上的峰的结晶,优选为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰的结晶,更优选为具有选自上述特征峰中的5个以上的峰的结晶,更加优选为具有选自上述特征峰中的6个以上的峰的结晶,更加优选为具有选自上述特征峰中的7个以上的峰的结晶,进一步优选为具有选自上述特征峰中的8个以上的峰的结晶,更进一步优选为具有选自上述特征峰中的9个以上的峰的结晶,特别优选为具有上述所有峰的结晶。

[0132] 另外,化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶的通过差热-热重同时测量确定的吸热峰(峰顶值)能够列举 $173 \sim 183^\circ\text{C}$ ,换言之,能够列举 $178^\circ\text{C}$ 附近。

[0133] (化合物(I)的游离体II型结晶)

[0134] 化合物(I)的II型结晶具有图3所示的粉末X射线衍射图谱,并且,具有图4所示的差热-热重同时测量(TG-DTA)的曲线。

[0135] 另外,在本发明的一个实施方式中,化合物(I)的游离体的II型结晶在粉末X射线衍射中具有表3所示的衍射角( $2\theta$ )和强度(cts)。

[0136] 其中,关于化合物(I)的II型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰,作为衍射角

( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ), 能够列举 $8.3^\circ$ 、 $14.8^\circ$ 、 $17.3^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $21.0^\circ$ 、 $22.5^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 和 $26.2^\circ$ 。

[0137] 本发明涉及的化合物(I)的II型结晶为具有选自上述特征峰中的3个以上的峰的结晶, 优选为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰的结晶, 更优选为具有选自上述特征峰的5个以上的峰的结晶, 更加优选为具有选自上述特征峰中的6个以上的峰的结晶, 更加优选为具有选自上述特征峰中的7个以上的峰的结晶, 进一步优选为具有选自上述特征峰中的8个以上的峰的结晶, 更进一步优选为具有选自上述特征峰中的9个以上的峰的结晶, 特别优选为具有上述所有特征峰的结晶。

[0138] 另外, 化合物(I)的II型结晶的通过差热—热重同时测量确定的吸热峰(峰顶值)能够列举 $177 \sim 187^\circ\text{C}$ , 换言之, 能够列举 $182^\circ\text{C}$ 附近。

[0139] (化合物(I)的游离体I型结晶)

[0140] 化合物(I)的I型结晶具有图5所示的粉末X射线衍射图谱, 并且, 具有图6所示的差热—热重同时测量(TG—DTA)的曲线。

[0141] 另外, 在本发明的一个实施方式中, 化合物(I)的游离体的I型结晶在粉末X射线衍射中具有表4所示的衍射角( $2\theta$ )和强度(cts)。

[0142] 其中, 关于化合物(I)的I型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰, 作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ), 能够列举 $9.9^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 和 $20.8^\circ$ 。

[0143] 本发明涉及的化合物(I)的I型结晶为具有选自上述特征峰中的3个以上的峰的结晶, 优选为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰的结晶, 更优选为具有选自上述特征峰中的5个以上的峰的结晶, 更加优选为具有选自上述特征峰中的6个以上的峰的结晶, 特别优选为具有上述所有特征峰的结晶。

[0144] 其中, 关于化合物(I)的I型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰, 作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ), 能够列举 $9.9^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 和 $20.8^\circ$ 。

[0145] 本发明涉及的化合物(I)的I型结晶为具有选自上述特征峰中的3个以上的峰的结晶, 优选为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰的结晶, 特别优选为具有上述所有特征峰的结晶。

[0146] 另外, 化合物(I)的I型结晶的通过差热—热重同时测量确定的吸热峰(峰顶值)能够列举 $178 \sim 188^\circ\text{C}$ , 换言之, 能够列举 $183^\circ\text{C}$ 附近。

[0147] (化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶)

[0148] 化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶具有图7所示的粉末X射线衍射图谱, 并且, 具有图8所示的差热—热重同时测量(TG—DTA)的曲线。

[0149] 另外, 在本发明的一个实施方式中, 化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶在粉末X射线衍射中具有表5所示的衍射角( $2\theta$ )和强度(cts)。

[0150] 其中, 关于化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰, 作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ), 能够列举 $6.9^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $13.7^\circ$ 、 $21.1^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 和 $26.5^\circ$ 。

[0151] 本发明涉及的化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶为具有选自上述特征峰中的3个以上的峰的结晶, 优选为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰的结晶, 更优选为具有选自上述特征峰中的5个以上的峰的结晶, 更加优选为具有选自上述特征峰中的6个以上的峰的结晶, 特别优选为具有上述所有特征峰的结晶。

[0152] 其中,关于化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰,作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ),能够列举 $6.9^\circ$ 、 $13.7^\circ$ 、 $21.1^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 和 $26.5^\circ$ 。

[0153] 本发明涉及的化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶为具有选自上述特征峰中的3个以上的峰 of 的结晶,优选为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰 of 的结晶,特别优选为具有上述所有特征峰 of 的结晶。

[0154] 另外,化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶的通过差热—热重同时测量确定的吸热峰(峰顶值)能够列举 $146 \sim 156^\circ\text{C}$ ,换言之,能够列举 $151^\circ\text{C}$ 附近。

[0155] (化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶)

[0156] 化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶具有图9所示的粉末X射线衍射图谱,并且,具有图10所示的差热—热重同时测量(TG—DTA)的曲线。

[0157] 另外,在本发明的一个实施方式中,化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶在粉末X射线衍射中具有表6所示的衍射角( $2\theta$ )和强度(cts)。

[0158] 其中,关于化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰,作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ),能够列举 $6.4^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 、 $23.4^\circ$ 和 $26.6^\circ$ 。

[0159] 本发明涉及的化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶为具有选自上述特征峰中的3个以上的峰 of 的结晶,优选为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰 of 的结晶,更优选为具有选自上述特征峰中的5个以上的峰 of 的结晶,更加优选为具有选自上述特征峰中的6个以上的峰 of 的结晶,特别优选为具有上述所有特征峰 of 的结晶。

[0160] 另外,化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶的通过差热—热重同时测量确定的吸热峰(峰顶值)能够列举 $148 \sim 158^\circ\text{C}$ ,换言之,能够列举 $153^\circ\text{C}$ 附近。

[0161] 其中,关于化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰,作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ),能够列举 $6.4^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 、 $23.4^\circ$ 和 $26.6^\circ$ 。

[0162] 本发明涉及的化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶为具有选自上述特征峰中的3个以上的峰 of 的结晶,优选为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰 of 的结晶,更优选为具有选自上述特征峰中的5个以上的峰 of 的结晶,特别优选为具有上述所有特征峰 of 的结晶。

[0163] 另外,化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶的通过差热—热重同时测量确定的吸热峰(峰顶值)能够列举 $148 \sim 158^\circ\text{C}$ ,换言之,能够列举 $153^\circ\text{C}$ 附近。

[0164] (化合物(I)与0.5当量的富马酸的I型结晶)

[0165] 化合物(I)与0.5当量的富马酸的I型结晶具有图11所示的粉末X射线衍射图谱,并且,具有图12所示的差热—热重同时测量(TG—DTA)的曲线。

[0166] 其中,关于化合物(I)与0.5当量的富马酸的I型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰,作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ),能够列举 $6.4^\circ$ 、 $7.5^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 和 $23.9^\circ$ 。

[0167] 本发明涉及的化合物(I)与0.5当量的富马酸的I型结晶为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰 of 的结晶,优选为具有选自上述特征峰中的5个以上的峰 of 的结晶,更优选为具有选自上述特征峰中的6个以上的峰 of 的结晶,特别优选为具有上述所有峰 of 的结晶。

[0168] 另外,化合物(I)与0.5当量的富马酸的I型结晶的通过差热—热重同时测量确定的吸热峰(峰顶值)能够列举 $156 \sim 166^\circ\text{C}$ ,换言之,能够列举 $161^\circ\text{C}$ 附近。

[0169] (化合物(I)与0.5当量的富马酸的II型结晶)

[0170] 化合物(I)与0.5当量的富马酸的II型结晶具有图13所示的粉末X射线衍射图谱,

并且,具有图14所示的差热—热重同时测量(TG—DTA)的曲线。

[0171] 其中,关于化合物(I)与0.5当量的富马酸的II型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰,作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ),能够列举 $5.4^\circ$ 、 $6.4^\circ$ 、 $7.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 和 $15.4^\circ$ 。

[0172] 本发明涉及的化合物(I)与0.5当量的富马酸的II型结晶为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰的结晶,优选为具有选自上述特征峰中的5个以上的峰的结晶,更优选为具有选自上述特征峰中的6个以上的峰的结晶,特别优选为具有上述所有峰的结晶。

[0173] 另外,化合物(I)与0.5当量的富马酸的II型结晶的通过差热—热重同时测量确定的吸热峰(峰顶值)能够列举 $157 \sim 167^\circ\text{C}$ ,换言之,能够列举 $162^\circ\text{C}$ 附近。

[0174] (化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶)

[0175] 化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶具有图15所示的粉末X射线衍射图谱,并且,具有图16所示的差热—热重同时测量(TG—DTA)的曲线。

[0176] 其中,关于化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰,作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ),能够列举 $8.1^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $20.4^\circ$ 、 $23.1^\circ$ 、 $24.7^\circ$ 和 $26.1^\circ$ 。

[0177] 本发明涉及的化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶为具有选自上述特征峰中的3个以上的峰的结晶,优选为具有选自上述特征峰中的4个以上的峰的结晶,更优选为具有选自上述特征峰中的5个以上的峰的结晶,特别优选为具有上述所有特征峰的结晶。

[0178] 另外,化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶通过差热—热重同时测量确定的放热峰(峰顶值)能够列举 $148 \sim 158^\circ\text{C}$ ,换言之,能够列举 $153^\circ\text{C}$ 附近。

[0179] (化合物(I)与1当量的富马酸的IV型结晶)

[0180] 化合物(I)与1当量的富马酸的IV型结晶具有图17所示的粉末X射线衍射图谱,并且,具有图18所示的差热—热重同时测量(TG—DTA)的曲线。

[0181] 其中,关于化合物(I)与1当量的富马酸的IV型结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰,作为衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ),能够列举 $6.0^\circ$ 、 $15.7^\circ$ 和 $18.8^\circ$ 。

[0182] 本发明涉及的化合物(I)与1当量的富马酸的IV型结晶为具有上述所有特征峰的结晶。

[0183] 另外,化合物(I)与1当量的富马酸的IV型结晶的通过差热—热重同时测量确定的放热峰(峰顶值)为 $125 \sim 135^\circ\text{C}$ ,换言之,能够列举 $130^\circ\text{C}$ 附近。

[0184] (与1当量的富马酸的II型结晶的制造方法)

[0185] 作为本说明书中的一个实施方式,化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶例如通过包括以下2个工序的方法得到。

[0186] 工序1对化合物(I)的I型结晶添加富马酸和下述溶剂,任选地添加晶种的工序。

[0187] 工序2搅拌上述工序中得到的悬浮液,得到化合物(I)与1当量的富马酸的结晶的工序。

[0188] 然后对其进行滤取,回收固体。优选将所回收的固体用水清洗、干燥。

[0189] 关于工序1的富马酸,相对于化合物(I)的游离体1当量,优选添加富马酸 $1.5 \sim 10$ 当量(更优选添加 $2 \sim 5$ 当量、最优选添加 $3$ 当量)。

[0190] 工序1的溶剂优选添加 $5 \sim 35$ 倍量(v/w)(更优选添加 $5 \sim 30$ 倍量(v/w)、最优选添加 $10$ 倍量(v/w))。

[0191] 工序1中使用的溶剂能够例示甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等的醇类、1,4—二噁烷、

四氢呋喃等的醚类、丙酮、甲乙酮等的酮类、乙腈等的非质子性极性溶剂等的单一溶剂或混合溶剂。

[0192] 化合物(I)的I型结晶能够通过“(游离体I型的结晶的制造方法)”一栏或实施例3中后述的方法获得。

[0193] 工序2的反应中的温度如上所述优选为室温以上且各溶剂的沸点以下,但没有特别限制,能够适当设定,优选为25~70℃(更优选为40~60℃、最优选为50℃)。

[0194] 关于工序2的反应中的搅拌时间,优选对悬浮液搅拌24~124小时(更优选48~72小时,最优选60~65小时)。

[0195] (游离体II型结晶的制造方法)

[0196] (方法A-1)

[0197] 作为本说明书中的一个实施方式,化合物(I)的游离体II型结晶通过例如包括以下2个工序的方法(方法A-1)得到。

[0198] 工序1对化合物(I)添加琥珀酸、磷酸和己二酸的任意种酸和良溶剂/不良溶剂的混合溶剂,任选地添加晶种的工序。

[0199] 工序2搅拌上述工序中得到的悬浮液,得到固体状的化合物(I)的结晶的工序。

[0200] 在上述悬浮搅拌中,根据溶剂的蒸发量,可以将追加的溶剂(例如作为良溶剂的1-丙醇)根据需要分成多次添加。

[0201] 然后,进行滤取,将固体回收、干燥。

[0202] 关于工序1的酸,相对于化合物(I)1当量,优选添加0.5~2当量(更优选添加0.75~1.5当量,特别优选添加1当量)。

[0203] 关于工序1的良溶剂/不良溶剂的混合溶剂(例如1-丙醇/水),相对于化合物(I)的游离体,优选添加5~50倍量(v/w)(更优选添加10~30倍量(v/w),特别优选添加20倍量(v/w))。

[0204] 工序2的反应中的温度优选为25~70℃(更优选为40~60℃,特别优选为50℃)。

[0205] 关于工序2的反应中的搅拌时间,优选悬浮搅拌2~7天(更优选3~5天,特别优选4天)。

[0206] (方法A-2)

[0207] 另外,作为本说明书中的其它实施方式,化合物(I)的游离体II型结晶可以通过例如包括以下2个工序的方法(方法A-2)得到。

[0208] 工序1对化合物(I)添加良溶剂/不良溶剂的混合溶剂和晶种,任选地添加琥珀酸、磷酸和己二酸中的任意酸的工序。

[0209] 工序2搅拌上述工序中得到的悬浮液,得到固体状的化合物(I)的结晶的工序。

[0210] 在上述悬浮搅拌中,根据溶剂的蒸发量,可以将追加的溶剂(例如作为良溶剂的1-丙醇)根据需要分成多次添加。

[0211] 然后,进行滤取,将固体回收、干燥。

[0212] 关于工序1的琥珀酸的量,相对于化合物(I)1当量,优选添加0.5~2当量(更优选添加0.75~1.5当量,特别优选添加1当量)。

[0213] 关于工序1的良溶剂/不良溶剂的混合溶剂(例如1-丙醇/水的混合溶剂),相对于化合物(I)的游离体,优选添加1~10倍量(v/w)(更优选添加2~5倍量(v/w),特别优选添加

3倍量(v/w),并且添加晶种(例如(i)或(ii)的任意一者中得到的晶种)。

[0214] 工序2的反应温度优选为25~70℃(更优选为40~60℃,特别优选为50℃)。

[0215] 工序2的反应时间优选为6~48小时(更优选为12~24小时,特别优选为17.5~24小时)。

[0216] (方法B)

[0217] 另外,作为本说明书中的其它实施方式,化合物(I)的游离体II型结晶通过例如包括以下2个工序的方法(方法B)得到。

[0218] 工序1对化合物(I)添加不良溶剂,任选地添加晶种的工序。

[0219] 工序2在上述工序中得到的溶液中添加良溶剂,对所得到的悬浮液进行搅拌,得到固体状的化合物(I)的结晶的工序。

[0220] 关于工序1的不良溶剂的量,在化合物(I)中,优选相对于化合物(I)的游离体添加不良溶剂(例如二异丙醚)2~10倍量(v/w)(更优选添加3~7倍量(v/w)、特别是5倍量(v/w))。

[0221] 关于工序1的反应时间,优选悬浮搅拌24~96小时(更优选为36~72小时、特别优选为44.5小时)。

[0222] 工序2的反应温度优选为25~70℃(更优选为40~60℃、特别优选为50℃)。

[0223] 关于工序2的良溶剂的量,优选相对于化合物(I)的游离体添加良溶剂(例如乙醇)0.5~3倍量(v/w)(更优选为0.8~2倍量(v/w)、特别优选为1倍量(v/w))。

[0224] 关于工序2的搅拌时间,优选悬浮搅拌6~72小时(更优选12~48小时、特别优选21小时后),进行滤取,将固体回收、干燥。

[0225] 在上述悬浮搅拌中,根据溶剂的蒸发量,可以将追加的溶剂(例如作为不良溶剂的二异丙醚和/或作为良溶剂的乙醇)根据需要分成多次添加。

[0226] 作为化合物(I)的游离体II型结晶的制造中使用的良溶剂和不良溶剂的组合,能够使用甲醇(良溶剂)与水(不良溶剂)、甲醇(良溶剂)与二异丙醚(IPE)(不良溶剂)、甲醇(良溶剂)与庚烷(不良溶剂)、乙醇(良溶剂)与IPE(不良溶剂)、乙醇(良溶剂)与庚烷(不良溶剂)、1-丙醇(良溶剂)与水(不良溶剂)、1-丙醇(良溶剂)与IPE(不良溶剂)、1-丙醇(良溶剂)与庚烷(不良溶剂)、2-丙醇(良溶剂)与庚烷(不良溶剂)、丙酮(良溶剂)与IPE(不良溶剂)、丙酮(良溶剂)与庚烷(不良溶剂)、二甲亚砜(DMSO)(良溶剂)与水(不良溶剂)、二甲基乙酰胺(DMA)(良溶剂)与水(不良溶剂)、四氢呋喃(THF)(良溶剂)与IPE(不良溶剂)、或THF(良溶剂)与庚烷(不良溶剂)等。

[0227] 其中,作为良溶剂与不良溶剂的优选的组合,为乙酸乙酯(良溶剂)与正庚烷(不良溶剂)、乙醇(良溶剂)与水(不良溶剂)、1-丙醇(良溶剂)与水(不良溶剂)、乙醇(良溶剂)与二异丙醚(不良溶剂)的组合。不良溶剂的量优选为良溶剂的1~20倍量(v/v),更优选为1~10倍量(v/v)。

[0228] 在上述方法中,晶种的添加量能够优选设为化合物(I)投入量的0.5~30(w/w)%、更优选设为1~5(w/w)%。

[0229] (游离体I型的结晶的制造方法)

[0230] 作为本说明书中的一个实施方式,化合物(I)的游离体I型结晶通过例如包括将化合物(I)的粗制体悬浮于溶剂中,任选地添加晶种,得到固体状的化合物(I)的结晶的工序

的方法得到。

[0231] 为了促进游离体I型结晶的晶析,可以任选地添加晶种,作为晶种,能够加入包含适当量的化合物(I)的I型结晶或I型结晶的混合结晶。即使不添加晶种,也能够通过上述方法得到化合物(I)的I型结晶,但通过添加晶种,能够缩短获取上述化合物的时间。另外,为了缩短晶析时间和控制粒径,可以一边搅拌一边使其晶析。

[0232] 所加入的晶种为化合物(I)的投入量的0.5~30(w/w)%,优选为1~10(w/w)%。

[0233] 温度可以适当设定,优选50~65℃。

[0234] 能够在上述溶解温度使化合物(I)析出,但在溶解温度不析出的情况下,能够通过冷却到25℃,得到游离体I型结晶。

[0235] 作为溶剂,能够使用乙酸乙酯、乙醇、乙腈、丙酮、叔丁基甲基醚等。

[0236] (与1当量的富马酸的V型结晶的制造方法)

[0237] 作为本说明书中的一个实施方式,化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶例如通过包括以下2个工序的方法得到。

[0238] 工序1对化合物(I)添加相对于化合物(I)的游离体1当量为1~2当量的富马酸,并且添加相对于化合物(I)的游离体为40~60倍量(v/w)的作为溶剂的丙酮,任选地添加晶种的工序。

[0239] 工序2搅拌上述工序中得到的悬浮液,进行滤取,回收固体的工序。

[0240] 工序3将上述工序中得到的固体在优选为20~60℃的减压条件下(优选为2kPa以下的压力)进行干燥,得到化合物(I)与1当量的富马酸的结晶的工序。

[0241] 工序1的富马酸更优选相对于化合物(I)的游离体1当量添加2当量。

[0242] 工序1的丙酮优选相对于化合物(I)的游离体添加40~60倍量(v/w)(更优选为50倍量(v/w))。

[0243] 工序2的反应温度优选为10~30℃(优选为25℃)的温度。

[0244] 工序2的反应时间优选为12~96小时(更优选为71小时)。

[0245] 关于工序3的反应温度,使所得到的固体为20~60℃(例如,室温)。

[0246] 工序3的减压时间(例如在2kPa以下的压力下)优选为6~24小时(更优选为7.5小时)干燥。

[0247] 作为本说明书中的另一个实施方式,化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶通过包括以下工序的方法得到。

[0248] 工序1将与1当量的富马酸的I型结晶在减压条件下(优选为2kPa以下的压力)干燥。

[0249] 工序1的反应温度为20~60℃。

[0250] (与1当量的富马酸的I型结晶的制造方法)

[0251] 作为本说明书中的一个实施方式,化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶通过例如包括以下2个工序的方法得到。

[0252] 工序1对化合物(I)添加相对于化合物(I)的游离体1当量为1~2当量的富马酸,并且添加作为溶剂的丙酮40~60倍量,任选地添加晶种的工序。

[0253] 工序2将上述工序中得到的悬浮液在30℃以下搅拌,得到与化合物(I)的富马酸的结晶的工序。

- [0254] 然后,进行滤取,将固体回收。
- [0255] 关于工序1的富马酸的量,优选相对于化合物(I)的游离体1当量,添加2当量富马酸。
- [0256] 工序1的丙酮优选相对于化合物(I)的游离体添加40~60倍量(更优选为50倍量)。
- [0257] 工序2的反应温度优选为10~30℃(更优选为25℃)。
- [0258] 工序2的反应时间优选为12~24小时(更优选为19.5小时)。
- [0259] (与1当量的富马酸的III型结晶的制造方法)
- [0260] 作为本说明书中的一个实施方式,化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶通过例如包括以下2个工序的方法得到。
- [0261] 工序1对化合物(I)添加富马酸和作为溶剂的乙腈,任选地添加晶种的工序。
- [0262] 工序2对上述工序中得到的悬浮液进行1.5小时以下的短时间搅拌,得到化合物(I)与1当量的富马酸的结晶的工序。
- [0263] 然后,进行滤取,将固体回收。
- [0264] 相对于工序1的化合物(I)的游离体1当量,优选添加1~5当量(更优选为3当量)的富马酸。
- [0265] 优选添加相对于化合物(I)的游离体为25~35倍量(v/w)(更优选为30倍量(v/w))工序1的溶剂(例如乙腈)。
- [0266] 工序2的反应温度优选为45~55℃(特别优选为50℃)的温度。
- [0267] 工序2的反应时间优选为0.5~1.5小时(更优选为1小时)。
- [0268] (与1当量的富马酸的IV型结晶的制造方法)
- [0269] 作为本说明书中的一个实施方式,化合物(I)与1当量的富马酸的IV型结晶通过例如包括以下2个工序的方法得到。
- [0270] 工序1对化合物(I)添加富马酸和作为溶剂的水,任选地添加晶种的工序。
- [0271] 工序2对上述工序中得到的悬浮液进行2小时以下的短时间搅拌,得到化合物(I)与1当量的富马酸的结晶的工序。
- [0272] 然后,进行滤取,将固体回收。
- [0273] 关于工序1的富马酸,优选添加相对于化合物(I)的游离体1当量为1~5当量(更优选为3当量)富马酸。
- [0274] 作为工序1的溶剂,优选添加相对于化合物(I)的游离体为15~25倍量(更优选为20倍量)的水。
- [0275] 工序2的反应时间优选为45~55℃(特别优选为50℃)。
- [0276] 工序2的反应温度优选为1~2小时(更优选为1.5小时)。
- [0277] (与0.5当量的富马酸的I型结晶的制造方法)
- [0278] 作为本说明书中的一个实施方式,化合物(I)与0.5当量的富马酸的I型结晶通过例如包括以下2个工序的方法得到。
- [0279] 工序1对化合物(I)添加富马酸和作为溶剂的水,任选地添加晶种的工序。
- [0280] 工序2对上述工序中得到的悬浮液在优选为室温以上、溶剂的沸点以下的温度进行搅拌,得到结晶的工序。
- [0281] 然后进行滤取,将固体回收,进行干燥。

[0282] 关于工序1的富马酸,优选添加相对于化合物(I)的游离体1当量为0.5~1当量(更优选为0.5~0.75当量、最优选为0.5当量)的富马酸。

[0283] 关于工序1的作为溶剂的水,优选相对于化合物(I)的游离体添加10~40倍量(v/w)(更优选为15~25倍量(v/w)、最优选为20倍量(v/w))。

[0284] 工序2的反应温度优选为40~60℃(更优选为45~55℃、最优选为50℃)。

[0285] 工序2的反应时间优选为48~120小时(更优选为72~96小时、最优选为93.5小时)。

[0286] (与0.5当量的富马酸的II型结晶的制造方法)

[0287] 作为本说明书中的一个实施方式,化合物(I)与0.5当量的富马酸的II型结晶通过例如包括以下2个工序的方法得到。

[0288] 工序1对化合物(I)添加富马酸和乙醇,任选地添加晶种的工序。

[0289] 工序2对上述工序中得到的悬浮液在优选室温以上、溶剂的沸点以下的温度进行搅拌,得到结晶的工序。

[0290] 然后,进行滤取,将固体回收、干燥。

[0291] 关于工序1的富马酸的量,优选添加相对于化合物(I)的游离体1当量为0.5~1当量(优选为1当量)的富马酸。

[0292] 关于工序1的作为溶剂的乙醇,优选相对于化合物(I)的游离体添加10~40倍量(v/w)(更优选为15~25倍量(v/w)、最优选为20倍量(v/w))。

[0293] 工序2的反应温度优选为40~60℃(更优选为45~55℃、最优选为50℃)。

[0294] 工序2的反应时间优选为6~48小时(更优选为12~24小时、最优选为19.5小时)。

[0295] 化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶、游离体II型结晶、游离体I型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶、与0.5当量的富马酸的I型结晶、与0.5当量的富马酸的II型结晶具有非吸湿性、获取再现性、固体稳定性、口服吸收性等医药品制造中有利的性质的至少一种。

[0296] 其中,化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶、游离体II型结晶、游离体I型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶与化合物(I)的其它晶型相比,具有非吸湿性、获取再现性、固体稳定性、口服吸收性等医药品制造中有利的性质。

[0297] 化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶的吸湿性低,具有获取稳定性。在医药品的开发候补化合物中,吸湿性低、能够稳定地获取这些性质在医药品的工业生产上是非常重要的。另外,具有固体稳定性和溶解性、口服吸收性优异等作为医药品容易操作的性质。因此,化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶具有作为医药品或医药品原药所必备的优异的性质。

[0298] 化合物(I)的游离体II型结晶的吸湿性低。这在医药品的开发候补化合物中,对工业化生产稳定品质的医药品是非常重要的。另外,还具有固体稳定性和溶解性、口服吸收性优异等的作为医药品容易操作的性质。因此,化合物(I)的游离体II型结晶具有作为医药品或医药品原药所必备的优异的性质。

[0299] 化合物(I)的游离体I型结晶的吸湿性低,获取稳定性优异。医药品的开发候补化合物具有低的吸湿性和获取稳定性这一点对工业化生产稳定品质的医药品也很重要。因此,化合物(I)的I型结晶具有作为医药品或医药品原药所必备的优异的性质。

[0300] 化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶的吸湿性低,获取稳定性优异。医药品的开发候补化合物具有低的吸湿性和获取稳定性这一点对工业化生产稳定品质的医药品也很重要。因此,本发明涉及的化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶具有作为医药品或医药品原药所必备的优异的性质。

[0301] 化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶的获取稳定性优异。医药品的开发候补化合物具有获取稳定性这一点对工业化生产稳定品质的医药品也很重要。因此,化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶具有作为医药品或医药品原药所必备的优异的性质。

[0302] 化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶能够作为固体回收,因此作为用于制造与1当量的富马酸的V型结晶的中间体也是有用的。

[0303] 化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶的获取稳定性优异。医药品的开发候补化合物具有获取稳定性这一点对工业化生产稳定品质的医药品也很重要。因此,化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶具有作为医药品或医药品原药所必备的优异的性质。

[0304] 化合物(I)与1当量的富马酸的IV型结晶的获取稳定性优异。医药品的开发候补化合物具有获取稳定性这一点对工业化生产稳定品质的医药品也很重要。因此,化合物(I)与1当量的富马酸的IV型结晶具有作为医药品或医药品原药所必备的优异的性质。

[0305] 化合物(I)与0.5当量的富马酸的I型结晶的获取稳定性优异。医药品的开发候补化合物具有获取稳定性这一点对工业化生产稳定品质的医药品也很重要。因此,化合物(I)与0.5当量的富马酸的I型结晶具有作为医药品或医药品原药所必备的优异的性质。

[0306] 化合物(I)与0.5当量的富马酸的II型结晶的获取稳定性优异。医药品的开发候补化合物具有获取稳定性这一点对工业化生产稳定品质的医药品也很重要。因此,本发明涉及的化合物(I)与0.5当量的富马酸的II型的结晶具有作为医药品或医药品原药所必备的优异的性质。

[0307] (与其它酸的结晶)

[0308] 本发明的其它方式涉及化合物(I)与盐酸的结晶(I型结晶、II型结晶、III型结晶)、化合物(I)与氢溴酸的结晶、化合物(I)与1当量的L-酒石酸的结晶、或化合物(I)与琥珀酸的结晶。

[0309] 关于这些结晶的粉末X射线衍射图谱和差热-热重同时测量(TG-DTA)的曲线如图19~30所示。

[0310] 关于这些结晶的粉末X射线衍射图谱中的特征峰记载于参考例3~7。这些结晶为具有选自参考例所记载的特征峰中的3个以上(优选为4个以上,存在的情况下,更优选为5个以上)的峰的结晶,特别优选为具有所有特征峰的结晶。

[0311] 另外,关于这些结晶的通过差热-热重同时测量确定的吸热峰的温度也记载于参考例中。

[0312] 关于上述化合物(I)的游离体的结晶、与酸的结晶(盐的结晶或共晶),所析出的结晶例如能够通过过滤、利用水的清洗、减压干燥等的公知的分离精制方法,从上述结晶的溶解溶液、混合溶液等中分离精制。

[0313] 本发明的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)具有优异的HER2抑制活性。另外,对HER2具有优异的选择性。因此,本发明的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)可以对存在HER2过度表达、HER2基因扩增或HER2变异等的

疾病或恶性肿瘤作为抗肿瘤剂使用,具有副作用少的优点。

[0314] 在本说明书中,“HER2”包含人或非人哺乳动物的HER2,优选为人HER2。另外,“HER2”的术语包含同源异构体(isoform)。

[0315] 本发明的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)由于其优异的HER2抑制活性,作为用于治疗HER2参与的疾病的医药品是有用的。

[0316] “HER2参与的疾病”可以列举通过使HER2的功能缺失、对其进行抑制和/或妨碍而降低发病率、缓解症状、缓和和/或治愈的疾病。作为这样的疾病,例如可以列举恶性肿瘤等,但不限于此。优选为存在HER2过度表达、HER2基因扩增或HER2变异的恶性肿瘤。

[0317] 本发明的一个方式的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)选择性地抑制野生型HER2和外显子20插入变异等的在HER2结构域内具有1个以上的插入突变、点突变或缺失突变等的变异型HER2。

[0318] 本发明的一个实施方式提供具有对野生型HER2和包含具有作为外显子20插入变异之一的YVMA插入变异的HER2等的变异型HER2的抑制活性的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)或含有该结晶或与酸的结晶的医药品或医药组合物。

[0319] 本发明的一个实施方式提供包含本发明的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(其盐的结晶或共晶)的对野生型HER2和包含具有YVMA插入变异的HER2等的变异型HER2的抑制剂。

[0320] 人HER2基因例如为序列编号1、序列编号3或序列编号5所示的基因,野生型HER2蛋白质例如包含序列编号2、序列编号4或序列编号6所示的氨基酸序列。人HER2基因的碱基序列信息和野生型HER2蛋白质的氨基酸序列信息例如能够通过登录号NM\_004448、或NM\_001289936或NM\_001005862等得到。

[0321] 在一些实施方式中,本发明的一个方式的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)对以序列编号2所示的氨基酸序列为基准、包含G309A、S310F、R678Q、L755S、L755\_T759del、D769H、A775\_G776insYVMA、V777L、V842I、R896C中的1个以上的变异的变异型HER2显示抑制活性。在其它实施方式中,本发明的一个方式的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)对以序列编号2所示的氨基酸序列为基准、包含A775\_G776insYVMA的变异型HER2具有抑制活性。

[0322] 在一些实施方式中,本发明的一个方式的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)对以序列编号4所示的氨基酸序列为基准、包含G294A、S295F、R663Q、L740S、L740\_T744del、D754H、A760\_G761insYVMA、V762L、V827I、R881C中的1个以上的变异的变异型HER2显示抑制活性。在其它实施方式中,本发明的一个方式的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)对以序列编号4所示的氨基酸序列为基准、包含A760\_G761insYVMA的变异型HER2显示抑制活性。

[0323] 在一些实施方式中,本发明的一个方式的化合物(I)或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)对以序列编号6所示的氨基酸序列为基准、包含G279A、S280F、R648Q、L725S、L725\_T729del、D739H、A745\_G746insYVMA、V747L、V812I、R866C中的1个以上的变异的变异型HER2显示抑制活性。在其它实施方式中,本发明的一个方式的化合物(I)的游离体的结晶或与酸的结晶(盐的结晶或共晶)对以序列编号6所示的氨基酸序列为基准、包含A745\_G746insYVMA的变异型HER2显示抑制活性。

[0324] 另外,在一些实施方式中,在某个HER2同源异构体中的变异中由于氨基酸的缺失或插入而与序列编号2所示的氨基酸的位置不同的情况下,也可以理解为与相当于序列编号2所示的氨基酸位置的位置的变异相同。因此,例如,序列编号2所示的HER2中的第309位的甘氨酸相当于由序列编号4所示的氨基酸序列构成的HER2中的第294位的甘氨酸。因此,例如“G309A”是指序列编号2所示的HER2的第309位的甘氨酸突变为丙氨酸的意思,但在由序列编号4所示的氨基酸序列构成的HER2中,为相当于第294位的氨基酸的位置,因此,由序列编号4所示的氨基酸序列构成的HER2中的“G294A”相当于序列编号2所示的HER2中的“G309A”。此外,某个HER2同源异构体的某个氨基酸为相当于序列编号2所示的氨基酸的哪个位置的氨基酸例如能够通过BLAST的Multiple Alignment (多序列对比) 进行确认。

[0325] 序列表

[0326] [表A]

序列编号1

登录号:NM\_004448

CDS:262..4029

```

1 gcttgtctccc aatcacagga gaaggaggag gtggaggagg agggctgctt gaggaagtat
61 aagaatgaag ttgtgaagct gagattcccc tccattggga cgggagaaac caggggagcc
121 ccccgggcag ccgcgcgccc cttcccacgg ggccctttac tgcgcccgcg gcccgcccc
181 caccctctgc agcaccccgc gcccccgcgc ctcccagccg ggtccagccg gagccatggg
241 gccggagccg cagtgaagcag catggagctg gcggccttgt gccgctgggg gctcctctc
301 gccctcttgc cccccggagc cgcgagcacc caagtgtgca ccggcacaga catgaagctg
361 cggctccctg ccagtcctga gccccacctg gacatgctcc gccacctcta ccagggtgc
421 caggtggtgc agggaaacct ggaactcacc tacctgcccc ccaatgccag cctgtccttc
481 ctgcaggata tccaggaggt gcagggtctc gtgctcatcg ctcaacaaca agtgaggcag
541 gtcccactgc agaggctgcg gattgtgcca ggcacccagc tctttgagga caactatgcc
601 ctggccgtgc tagacaattg agaccgctg aacaatacca ccctgtcac aggggctcc
661 ccaggaggcc tgcgggagct gcagcttcca agcctcacag agatctttaa aggaggggtc
721 ttgatccagc ggaaccccca gctctgctac caggacacga tttgtggaa ggacatctc
781 cacaagaaca accagctggc tctcacactg atagacacca accgctctcg ggctgccac
841 cctgttctc cgatgtgtaa gggctccccg tgctggggag agagtctga ggtatccag
901 agcctgacgc gcaactgtctg tgccggtggc tgtcccgcgt gcaaggggcc actgccact
961 gactgctgcc atgagcagtg tgctcccgcc tgcacgggcc ccaagcactc tgactgctg
1021 gcctgcctcc acttcaacca cagtggcctc tgtgagctgc actgcccagc cctggctacc
1081 tacaacacag acacgttggc gtccaatgcc aatcccagg ggccgtatac attcggccc
1141 agctgtgtga ctgctgttcc ctacaactac ctttctacgg acgtgggatc ctgcaccctc
1201 gtctgcccc tgcacaacca agaggtgaca gcagaggatg gaacacagcg gtgtgagaag
1261 tgcagcaagc cctgtgcccc agtgtgctat ggtctgggca tggagcactt gcgagaggtg
1321 agggcagtta ccagtgccaa tatcccaggag tttgctggct gcaagaagat ctttgggagc
1381 ctggcatttc tgcgggagag ctttgatggg gaccagcctc ccaaacactgc cccgctccag
1441 ccagagcagc tccaagtgtt tgagactctg gaagagatca caggttacct atacatctca
1501 gcatggccgg acagcctgcc tgacctcagc gtcttccaga acctgcaagt aatccgggga
1561 cgaattctgc caaatggcgc ctacctgctg acctgcaag ggctgggcat cagtggctg
1621 gggctgctc cactgagggg actgggcagt ggactggccc tcatccacca taacaccac
1681 ctctgctctg tgcacacggt gccctgggac cagctcttcc ggaacccgca ccaagctctg
1741 ctccacactg ccaaccggcc agaggacagag tgtgtgggcg agggcctggc ctgccaccag
1801 ctgttgcctc gagggcactg ctggggtcca gggcccaacc agtgtgtcaa ctgcaccag
1861 ttctctcggg gccaggagtg cgtggaggaa tgcaggatc tgcaggggct cccaggggag
1921 tatgtgaatg ccaggcactg tttgccgtgc caccctgagt gtcagcccca gaatggctca
1981 gtgacctgtt ttggaccgga ggtgaccag tgtgtggcct gtgcccacta taaggacctc
2041 ccattctctg tggcccctg ccccagcgtg gtgaaacctg acctctccta ctagccact
2101 tggagtttcc cagatgagga gggcgcatgc cagccttgc ccatcaactg caccactcc
2161 tgtgtggacc tggatgacaa gggctgcccc gccagcaga gagccagccc tctgacctc
2221 atcatctctg cgggtgttgg cattctgctg gtctgtgtct tgggggtgtt ctttgggatc
2281 ctatcaagc gacggcagca gaagatccgg aagtacacga tgcggagact gctgcaggaa
2341 acggagctgg tggagccgct gacacctagc ggagcagatc ccaaccaggc gcagatgcgg
2401 atcctgaaag agacggagct gaggaagggt aaggtgcttg gatctggcgc ttttggcaca
2461 gtctacaagg gcatctggat ccttgatggg gagaatgtga aaattccagt ggccatcaa
2521 gtgttgaggg aaaacacatc ccccagaagc aacaaagaaa tcttagacga agcatacgtg
2581 atggctggtg tgggctcccc atatgtctcc cgccttctgg gcatctgctt gacatccag
2641 gtgcagctgg tgacacagct tatgccctat ggtgcctct tagacctgt cgggaaaac
2701 cgcggagccc tgggctcccc ggaacctgct aactgggtga tgcagattgc caaggggatg
2761 agctacctgg aggatgtgcg gctcgtacac agggacttgg ccgctcgaa cgtgctgct
2821 aagagtccca accatgtcaa aattacagac ttcgggctgg ctcggtgctt ggacattgac
2881 gagacagagt accatgcaga tgggggcaag gtgcccatac agtggatggc gctggagtcc
2941 attctccgcc ggcggttccac ccaccagagt gatgtgtgga gttatgggtg gactgtgtgg
3001 gagctgatga cttttggggc caaaccttac gatgggatcc cagcccggga gatccctgac
3061 ctgctggaaa agggggagcg gctgccccag cccccatct gcaccattga tgtctacatg
3121 atcatgttca aatgttggat gattgactct gaatgtcggc caagattccg ggagttggtg
3181 tctgaattct cccgcatggc cagggacccc cagcgttttg tggcatcca gaatgaggac
3241 tgggcccag ccagtcctt ggacagcacc ttctaccgct cactgctgga ggacgatgac
3301 atgggggacc tgggtgatgc tgaggagtat ctggtacccc agcagggctt ctctgtcca
3361 gaccctgccc cgggcctggt gggcatggtc caccacaggc accgcagctc atctaccagg
3421 agtggcgtg gggacctgac actagggtct gagcctctg aagaggaggc cccaggtct
3481 ccaactggcac cctccgaagg ggctggtctc gatgtatttg atggtgacct gggaaatggg
3541 gcagccaagg ggctgcaagg cctccccaca catgaccca gcctctaca gcggtacagt
3601 gaggaccca cagtaccct gccctctgag actgatggct acgttgccc cctgacctg

```

[0327]

```

3661 agccccagc ctgaatatgt gaaccagcca gatgttcggc ccagcccc ttcgccccga
3721 gagggccctc tgcctgctgc ccgacctgct ggtgccactc tggaaaaggc caagactctc
3781 tccccagggg agaatggggg cgtcaaagac gtttttgctc ttgggggtgc cgtggagaac
3841 cccgagtact tgacacccca gggaggagct gccctcagc cccaccctcc tcctgccttc
3901 agccccagct tcgacaacct ctattactgg gaccaggacc caccagagcg gggggctcca
3961 cccagcacct tcaaaaggac acctacggca gagaaccagc agtacctggg tctggacgtg
4021 ccagtgtgaa ccagaaggcc aagtcccgag aagccctgat gtgtcctcag ggagcagggg
4081 aggcctgact tctgctggca tcaagaggtg ggagggccct ccgaccactt ccaggggaac
4141 ctgccatgcc aggaacctgt cctaaggaac cttccttctc gcttgagttc ccagatggct
4201 ggaaggggtc cagcctcgtt ggaagaggaa cagcactggg gactctttgt ggattctgag
4261 gccctgcccc atgagactct agggctcagt ggatgccaca gccagccttg gccctttcct
4321 tccagatcct gggactgtaa agccttaggg aagctggcct gagaggggaa ggggcccata
4381 gggagtgctc aagaacaaaa gcgaccatt cagagactgt ccctgaaacc tagtactgcc
4441 ccccatgagg aaggaaacgc aatgggtgca gtatccaggc tttgtacaga gtgctttctt
4501 gtttagtttt tacttttttt gttttgtttt tttaaagatg aaataaagac ccagggggag
4561 aatgggtggt gtagggggag gcaagtggtg ggggtccttc tccacacca ctttgtccat
4621 ttgcaaatat attttggaac acagctaaaa aaaaaaaaaa aaaa

```

序列编号2  
 登录号:NM\_004448

```

MELAAALCRWG LLLALLPPGA ASTQVCTGTD MKLRLPASPE THLDMLRHLY QGCQVVQGNL 60
ELIYLPNTNAS LSFLQDIQEV QGYVLIHNRQ VRQVPLQRLR IVRGTQLFED NYALAVLDNG 120
DPLNNTTPTV GASPGGLREL QLRSLTEILK GGVLIQRNPQ LCYQDTILWK DIFHKNNQLA 180
LTLIDTNRSR ACHPCSPMCK GSRCWGESSE DCQSLTRTV AGGCARCKGP LPTDCCHEQC 240
AAGCTGPKHS DCLACLHFNH SGICELHCPA LVTYNTDTFE SMPNPEGRYT FGASCVTACP 300
YNYLSTVDS CTLVCPHLNQ EVTAEDGTQR CEKCSKPCAR VCYGLGMEHL REVRAVTSAN 360
IQEFAGCKKI FGSIAFLPES FDGDPASNTA PLQPEQLQVF ETLEEITGYL YISAWPDSL 420
DLSVFNQV IRGRILHNGA YSLTLQGLGI SWLGLRSLRE LGSGLALIH NHLCFVHTV 480
FWDQLFRNPH QALLHTANRP EDECVGEGLA CHQLCARGHC WGPPTQCVN CSQFLRGQEC 540
VEECRVLQGL PREYVNRHC LPCHPECQPQ NGSVTCFGE ADQCACAHY KDPFPCVARC 600
PSGVKPDLSY MPIWKFPDEE GACQPCPINC THSCVDLDDK GCPAEQRASP LTIISAVVG 660
ILLVVVLGVV FGILIKRRQQ KIRKYTMRRLL LQETELVEPL TPGAMPNQA QMRILKETEL 720
RKVKVLGSSG FGTVYKGIWI PDGENVKIPV AIKVLRENTS PKANKEILDE AYVMAGVGS 780
YVSRLLGICL TSTVQLVTQL MPYGCLLDHV RENRGLRGSQ DLLNWCMIQIA KGMSYLEDVR 840
LVHRDLAARN VLVKSPNHVK ITDFGLARLL DIDEYEHAD GGVPIKQWMA LESILARRFT 900
HQSDVWSYGV TVWELMTFGA KPYDGPARE IPDLLEKGER LPQPPICTID VYMIMVKCWM 960
IDSECRPRFR ELVSEFSRMA RDPQRFVVIQ NEDLGPASPL DSTFYRSLLE DDDMGDLVDA 1020
EYLVLPQQGF FCPDPAPGAG GMVHHRHRS STRSGGDLT LGLEPSEEEA PRSPLAPSEG 1080
AGSDVFDGDL GMGAAGLQS LPTHDPSPLO RYSEDPVPL PSETDGYVAP LTCSPQPEYV 1140
NQPDVRPQPP SPREGFLPAA RPAGATLERF KTLSPGKNGV VKDVFAFGGA VENPEYLTPQ 1200
GGAAPQPHPP PAFSPAFDNL YYWDQDPPER GAPPSTFKGT PTAENPEYLG LDVPV 1255

```

[0328]

序列编号3  
 登录号:NM\_001289936  
 CDS:583.4305

```

1 aagttcctgt gttctttatt ctactctccg ctgaagtcca cacagtttaa attaaagttc
61 ccggattttt gtggcgccct gccccgcccc tcgtccccct gctgtgtcca tataatcgagg
121 cgataggggt aagggaaggc ggacgcctga tgggttaatg agcaaaactga agtgttttcc
181 atgatctttt ttgagtcgca attgaagtac cacctcccga gggtgattgc ttccccatgc
241 ggggtagaac ctttgcctgc ctgttcacca ctctacctcc agcacagaat ttggcttatg
301 cctactcaat gtgaagatga tgaggatgaa aacctttgtg atgatccact tccacttaat
361 gaatggtggc aaagcaaagc tatattcaag accacatgca aagctactcc ctgagcaaag
421 agtcacagat aaaacggggg caccagtaga atggccagga caaacgcagt gcagcacaga
481 gactcagacc ctggcagcca tgctgcgca ggcagtgatg agagtacat gactgtttgt
541 ggacatgcac aaaagtgaga tacttcaaag attccagaag atatgccccg ggggtcctgg
601 aagccacaag tgtgcaccgg cacagacatg aagctgcggc tccttgccag tcccagacc
661 cacctggaca tgctccgcca cctctaccag ggctgccagg tgggtcaggg aaacctggaa
721 ctcacctacc tgcccaccaa tgccagcctg tccttctcgc aggatatcca ggaggtgcag
781 ggctacgtgc tcatcgctca caaccaagtg aggcaggtcc cactgcagag gctgctgatt
841 gtgcgaggca cccagctctt tgaggacaac tatgccctgg ccgtgctaga caatggagac
901 ccgctgaaca ataccacccc tgtcacaggc gcctcccagc gaggcctgcg ggagctgcag
961 cttcgaagcc tcacagagat cttgaaagga ggggtcttga tccagcggaa ccccagctc
1021 tgctaccagg acacgatttt gtggaaggac atctccaca agaacaacca gctggctctc
1081 acactgatag acaccaaccg ctctcgggcc tgccaccctt gttctccgat gtgtaagggc
1141 tcccgtgctc ggggagagag ttctgaggat tgtcagagcc tgacgcgcac tgtctgtgcc

```

[0329]

1201	ggtggctgtg	ccgctgcaa	ggggccactg	cccactgact	gctgcoatga	gcagtgtgct
1261	gocggctgca	cgggcccaaa	gcaactctgac	tgcctggcct	gcctccactt	caaccoacagt
1321	ggcatctgtg	agctgcactg	cccagccctg	gtcacctaca	acacagacac	gtttgagtcc
1381	atgccaatc	ccgagggccg	gtatacattc	ggcgcoagct	gtgtgactgc	ctgtccctac
1441	aactacctt	ctacggagct	gggatcctgc	accctcgtct	gccccctgca	caaccaagag
1501	gtgacagcag	aggatggaac	acagcgtgtg	gagaagtgca	gcaagccctg	tgcccagatg
1561	tgctatggtc	tgggcatgga	gcacttgoga	gaggtgaggg	cagttaccag	tgccaatatac
1621	caggagtttg	ctggctgcaa	gaagatcttt	gggagcctgg	catttctgcc	ggagagcttt
1681	gatggggacc	cagcctccaa	cactgccccg	ctccagccag	agcagetcca	agtgtttgag
1741	actctggaag	agatcacagg	ttacctatac	atctcagcat	ggccggacag	ccctgctgac
1801	ctcagcgtct	tccagaacct	gcaagtaatc	cggggacgaa	ttctgcacaa	tggcgctac
1861	tgcctgaccc	tgcaaggcct	gggcatcagc	tggctggggc	tgcgctcact	gagggaaactg
1921	ggcagtggac	tggccctcat	ccaccataac	acccacctct	gcttcctgca	cacggtgccc
1981	tggcagccag	tccttcgaa	ccgcaccaa	gctctgctcc	acactgccaa	ccggccagag
2041	gacgagtgtg	tgggagggg	ccctggcctgc	caccagctgt	gcgcccagg	gcactgctgg
2101	ggtccagggc	ccaccacgtg	tgtcaactgc	agccagtccc	ttcggggcca	ggagtgcgtg
2161	gaggaatgcc	gagtactgca	ggggctcccc	agggagtatg	tgaatgccag	gcactgtttg
2221	tgggaccacc	ctgagtgtca	gccccagaat	ggctcagtga	cctgttttgg	gacctgctgg
2281	gaccagtgtg	tggcctgtgc	ccactataag	gacctccct	tctgctgggc	ccgctgcccc
2341	agcgggtgtg	aaactgacct	ctcctacatg	cccatctgga	agtttccaga	tgaggagggc
2401	gcatgccagc	cttgcccct	caactgcacc	cactcctgtg	tggacctgga	tgacaagggc
2461	tgcccaccog	agcagagagc	cagccctctg	acgtccatca	tctctcgggt	tcttggcatt
2521	ctgctggtcg	tggctcttgg	ggtggtcttt	gggatcctca	tcaagcgacy	gcagcagaag
2581	atccoggaagt	acacgatcgc	gagactgctg	caggaaaacgg	agctggtgga	gccgctgaca
2641	cctagcggag	cgatgcccaa	ccaggcgcag	atgcccagtc	tgaagagac	ggagtgtagg
2701	aaagtgaagg	tgcttggatc	tggcgtttt	ggcacagtct	acaagggcat	ctggatccct
2761	gatggggaga	atgtgaaaat	tccagtggcc	atcaaatgtt	tgagggaaaa	cacatcccc
2821	aaagccaaca	aagaaatctt	agacgaagca	taactgatgg	ctggtgtggg	ctccccatat
2881	gtctcccccc	ttctgggcat	ctgcctgaca	tcccagctgc	agctggtgac	acagcttatg
2941	ccctatggct	gcctcttaga	coatgtccgg	gaaaaccggc	gacgcctggg	ctcccaggac
3001	ctgctggaact	ggtgtatgca	gattgccaag	gggatgagct	acctggagga	tgtgctgctc
3061	gtacacaggg	acttggccgc	tcggaactg	ctggtaaga	gtcccacca	tgtcaaaatt
3121	acagactctg	ggctggctcg	gctgctggac	attgacgaga	cagagtacca	tgcatagggg
3181	ggcaaggtgc	ccatcaagtg	gatggcgtg	gagtcattc	tccgcggcg	gttcaaccac
3241	cagagtgatg	tgtggagtta	tgggtgact	gtgtgggagc	tgatgacttt	tggggccaaa
3301	ccttacgatg	ggatcccagc	cogggagatc	cctgacctgc	tggaaaaggg	ggagcggctg
3361	ccccagcccc	ccatctgcac	cattgatgtc	tacatgatca	tggtaaatg	ttggatgatt
3421	gactctgaaat	gtcggccaag	attccgggag	ttggtgtctg	aattctccc	gctggccagg
3481	gacccccagc	gctttgtggt	catccagaat	gaggacttgg	gcccagccag	tcccttggac
3541	agcaecttct	acogctcact	gctggaggac	gatgacatgg	gggacctggt	ggatgctgag
3601	gagtatctgg	taccccagca	ggccttcttc	tgtccagacc	ctgccccggg	cgctgggggc
3661	atggteccac	acaggcaccg	cagctcatct	accaggagtg	goggtgggga	cctgacacta
3721	gggctggagc	cctctgaaag	ggaggccccc	aggtctccac	tggcacccct	cgaaggggt
3781	ggctccgatg	tatttgatgg	tgacctggga	atggggcgag	ccaaggggct	gcaaagcctc
3841	cccacacatg	accccagccc	tctacagcgg	tacagtgagg	accccacagt	acccctgccc
3901	tctgagactg	atggetacgt	tgccccctg	acctgcagcc	cccagcctga	atatgtgaac
3961	cagccagatg	ttcggcccca	gccccctcg	ccccagaggg	gcccctgccc	tgtgcccga
4021	cctgctggtg	ccactctgga	aaggcccaag	actctctccc	cagggaaaga	tggggtcgtc
4081	aaagacgttt	ttgcctttgg	gggtgcccgtg	gagaaccccg	agtaactgac	accccaggga
4141	ggagctgccc	ctcagcccca	ccctcctcct	gccttcagcc	cagccttoga	caacctctat
4201	tactgggacc	aggaccccac	agagcggggg	gctccaccca	gcacctcaa	agggacacct
4261	acggcagaga	acccagagta	cotgggtctg	gacgtgccag	tgtgaaccag	aaggccaagt
4321	ccgcagaagc	cctgatgtgt	cctcaggggag	cagggaaaggc	ctgacttctg	ctggcatcaa
4381	gaggtgggag	ggcctccga	ccacttccag	gggaacctgc	catgccagga	acctgtccta
4441	aggaaccctc	cttctgctt	gagttcccag	atggctggaa	ggggtccagc	ctcgttggaa
4501	gaggaacagc	actggggagt	ctttgtggat	tctgaggccc	tgcccataga	gactctaggg
4561	tccagtggat	gccacagccc	agcttggccc	tttccctcca	gatcctgggt	actgaaagcc
4621	ttagggaagc	tggcctgaga	ggggaagcgg	ccctaagggg	gtgtctaaga	acaaaagcga
4681	cccattcaga	gactgtccct	gaaacctagt	actgcccccc	atgaggaagg	aacagcaatg
4741	gtgtcagtat	ccaggctttg	tacagagtgc	ttttctgttt	agtttttact	ttttttgttt
4801	tgttttttta	aatatgaaat	aaagaccag	ggggagaatg	ggtgtgtgat	ggggaggcaa
4861	gtgtgggggg	tccttctoca	caccactttt	gtccatttgc	aaatatattt	tggaaaacag
4921	ctaaaaaaaa	aaaaaaaaaa				
序列编号4 登录号:NM_001289936						
MPRGSWKPV CTGDMKRLR PASPETHLDM LRHLVQGCQV VQGNLELYL PTNASLSFLQ 60						

DIQEVQGVYL	IAHNQVRQVP	LQRLRIVRGT	QLFEDNYALA	VLNNGDPLNN	TPVVTGASPG	120
GLRELQLRSL	TEILKGGVLI	QRNPQLCYQD	TILWKDIFHK	NNQLALTLID	TNRSRACHPC	180
SPMCKGSRGW	GESSEDCQSL	TRTVCAAGCA	RCKGFLPTDC	CHEQCAAGCT	GPKHSDCLAC	240
LHFNSHGICE	LHCPALVTYN	TDTFESMPNP	EGRYTFGASC	VTACPYNLYS	TDVGSCTLVC	300
PLHNQEVTAE	DGTQRCEKCS	KPCARVCYGL	GMEHLREVRA	VTSANIQEFA	GCKKIFGSLA	360
FLPESFDGDP	ASNTAPLQPE	QLQVFETLEE	ITGYLYISAW	PDSLPLDSVF	QNLQVIRGRI	420
LHNGAYSLTL	QGLGISWLGL	RSIRELGSGL	ALIHHTHLC	FVHTVPWDQL	FRNPHQALLH	480
TANRPEDECV	GEGLACHQLC	ARGHCWGPFP	TQCVCNSQFL	RGQECVEECR	VLQGLPREYV	540
NARHCLPCHP	ECQPQNGSVT	CFGPEADQCV	ACAHYKDPFP	CVARCPSPGVK	PDLSPYPIWK	600
FPDEEGACQP	CPINCTHSCV	DLDDKGCPAE	QRASPLTSII	SAVVGILLV	VLGVVFGILI	660
KRRQOKIRKY	TMRLLQETE	LVEPLTPSGA	MPNQAQMRIL	KETELRKKVK	LGSGAFGTVY	720
KGIWIPDGEN	VKIPVAIKVL	RENTSPKANK	EILDEAYVMA	GVGSPYVSR	LGICLTSTVQ	780
LVTQLMPYGC	LLDHVRENRG	RLGSQDLLNW	CMQIAKGMSY	LEDVRLVHRD	LAARNVLVKS	840
PNHVKI'PDFG	LARLLDIDET	EYHADGGKVP	IKWMALESIL	RRRFTHQSDV	WSYGVTWVEL	900
MTFGAKPYDG	IPAREIPDLL	EKGERLPQFP	ICTIDVYIMM	VKWCWIDSEC	RPRFRELVSE	960
FSRMARDPQR	FVVIQNEDLG	PASPLDSTFY	RSLEDDDMG	DLVDAEYLV	PQGGFFCPDP	1020
APGAGGMVHH	RHRSSSTRSG	GGDLTLGLEP	SEEEAPRSPL	APSEGAGSDV	FDGDLGMGAA	1080
KGLQSLPTH	PSPLQRYSED	PTVPLPSETD	GYVAPLTCSP	QPEYVNPQDV	RPQPPSPREG	1140
PLPAARPAGA	TLERPKTLSF	GKNGVVKDVF	AFGGAVENPE	YLTPQGAAP	QPHPPAFSP	1200
AFDNLYYWDQ	DPPERGAPPS	TFKGTPTAEN	PEYLGLDVPV			1240

序列编号5  
 登录号:NM\_001005862  
 CDS:577..4254

1 aagttcctgt gttctttatt ctactctccg ctgaagtcca cacagtttaa attaaagttc  
 61 ccggattttt gtggggcgcct gccccgcccc tcgtcccccct gctgtgtcca tatatcgagg  
 121 cgataggggtt aaggggaaggc ggacgcctga tgggttaatg agcaactga agtgttttcc  
 181 atgatctttt ttgagtcgca attgaagtac cacctcccga ggggtgattgc ttccccatgc  
 241 ggggttagaac ctttgctgtc ctgttcacca ctctacctcc agcacagaat ttggcttatg  
 301 cctactcaat gtgaagatga tgaggatgaa aacctttgtg atgatccact tccacttaat  
 361 gaatggtggc aaagcaaaagc tatattcaag accacatgca aagctactcc ctgagcaaaag  
 421 agtcacagat aaaacggggg caccagtaga atggccagga caaacgcagt gcagcacaga  
 481 gactcagacc ctggcagcca tgcctgcgca gccagtgatg agagtacat gctactgtgt  
 541 ggacatgca aaaagtgagt gtgcaccggc acagacatga agctgaggct cctgcccaga  
 601 cccgagaccc acctggacat gctccgccac ctctaccagg gctgcccagg ggtgcaggga  
 661 aacctggaac tcacctacct gcccaccaat gccagcctgt ccttctctgca ggatatccag  
 721 gaggtgcagg gctacgtgct catcgctcac aaccaagtga ggcagggtccc actgacagag  
 781 ctgcccattg tgcgaggcac ccagctcttt gaggacaact atgccctggc cgtgctagac  
 841 aatggagacc cgctgaacaa taccaccctc gtcacagggg cctccccagg aggcctcggg  
 901 gagctgcagg ttccaagcct cacagagatc ttgaaaggag gggctttgat ccagcggaac  
 961 ccccagctct gctaccagga cacgattttg tggaggaca tcttccaaa gaacaaccag  
 1021 ctggctctca cactgataga caccaaccgc tctcgggccc gccaccccctg ttctccgatg  
 1081 tgtaagggct cccgctgctg gggagagagt tctgaggatt gtcagagcct gacgcgcaat  
 1141 gtctgtgccg gtggctgtgc ccgctgcaag gggccactgc ccaactgactg ctgccatgag  
 1201 cagtgtgctg ccgctgcaac gggccccaag cactctgact gcctggcctg cctccacttc  
 1261 aaccacagtg gcatctgtga gctgcaactc ccagccctgg tcacctataa cacagacacg  
 1321 tttgagttca tgcccattcc cgagggccgg tatacatctg gcgcccagctg tgtgactgcc  
 1381 tgtccctaca actaccttcc tacggacgtg ggatcctgca cctctgcttg ccccctgcac  
 1441 aaccaagagg tgacagcaga ggatggaaca cagcgggtg agaatgcaag caagccctgt  
 1501 gcccgaggtg gctatggtct gggcatggag cacttgcgag aggtgagggc agttaccagt  
 1561 gccaatatcc aggagtttgc tggctgcaag aagatctttg ggagcctggc atttctgccc  
 1621 gagagctttg atggggacc agcctccaac actgccccgc tccagccaga gcaactccaa  
 1681 gtgtttgaga ctctggaaga gatcacaggt tacctataca tctcagcatg gccggacagc  
 1741 ctgcctgacc tcagcgtctt ccagaacctg caagtaatcc ggggacgaat tctgcacaat  
 1801 ggcgcctact cgctgacct gcaagggctg gccatcagct ggctggggct gcgctcactg  
 1861 agggaaactg gcagtgact ggccctcatc caccataaca cccacctctg cttcgtgcac  
 1921 acggtgccct gggaccagct ctttcggaac ccgcaccaag ctctgctcca cactgccaac  
 1981 cggccagagg acgagtggt gggcgaggcc ctggcctgcc accagctgtg cgcggcaggg  
 2041 cactgctggg gtccagggcc caccagtggt gtaactgca gccagttcct tggggccagg  
 2101 gagtgcgtgg aggaatgccc agtactgcag gggctcccc gggagtatgt gaatgccagg  
 2161 cactgtttgc cgtgcccccc tgagtgtcag cccagaaatg gctcagtgac ctgttttggg  
 2221 ccggaggctg accagtggt ggctgtgccc cactataagg accctccctt ctgctgggcc  
 2281 cgctgcccc aacctgacct tctacatgc ccatctgga gtttccagat  
 2341 gaggagggcg catgccagcc ttgccccatc aactgcaccc actcctgtgt ggacctggat  
 2401 gacaagggct gcccccgcga gcagagagcc agccctctga cgtccatcat ctctgcggg  
 2461 gttgcatc tgctggtcgt ggtcttggg gtggtctttg ggatcctcat caagcgacgg  
 2521 cagcagaaga tccggaagta cacgatgcgg agactgctgc aggaaacgga gctggtggag

[0330]

[0331]

```

2581 ccgctgacac cttagcggagc gatgcccaac cagggcgaga tgcggatcct gaagagagacg
2641 gagctgagga aggtgaaggt gcttggatct ggcgcttttg gcacagtcta caagggcaatc
2701 tggatccctg atggggagaa tgtgaaaatt ccagtggcca tcaaagtgtt gagggaaaac
2761 acatccccca aagccaacaa agaaatctta gacgaagcat acgtgatggc tgggtgtgggc
2821 tccccatatt tetcccgcct tctgggcata tgctgacat ccacgggtga gctgggtgaca
2881 cactttatgc cctatggctg cctcttagac catgtccggg aaaaccgagg ccgcttgggc
2941 tcccaggacc tgcctgaactg gtgtatgcag attgcccaagg ggtatgagcta cctggaggat
3001 gtgaggctcg tacacaggga cttggccgct cggaacgtgc tggtaagag tcccaaccat
3061 gtcaaaatta cagacttcgg gctggctcgg ctgctggaca ttgacgagac agagtaccat
3121 gccagatggg gcaaggtgac catcaagtgg atggcgctgg agtccattct ccgcccgggg
3181 ttaccaccaacc agagtgatgt gtggagttat ggtgtgactg tgtgggagct cagactttt
3241 ggggccaaac cttacgatgg gatcccagcc cgggagatcc ctgacctgct ggaaaagggg
3301 gagcggtctc cccagccccc catctgcacc attgatgtct acatgatcat ggtcaaatgt
3361 tggatgattg actctgaatg tccggccaaga ttccgggagt tgggtgtctga attctcccgc
3421 atggccaggc acccccagcg ctttgggtgc atccagaatg aggacttggg ccgaccctt
3481 cccttgagca gcaccttcta ccgctcactg ctggaggacg atgacatggg ggacctggtg
3541 gatgctgagg agtatctggt accccagcag gcttcttct gtccagagcc tccccgggc
3601 gctgggggca tggctccacca caggcaccgc agctcatcta ccaggagtgg cgggtgggac
3661 ctgacactag gcttggagcc ctttgggtgc gaggcccca ggtctccact ccgaccctc
3721 gaaggggctg gctccgatgt atttgatggt gacctgggaa tgggggcagc caaggggctg
3781 caaagcctcc ccacacatga ccccagcct ctacagcggg acagtgagga cccacagta
3841 cccctgccct ctgagactga tggctacgtt gccccctga cctgcagccc ccagcctgaa
3901 atgtgtgaacc agccagatgt tccggcccag cccctctgc cccgagaggg cctgacttct
3961 gctgcccagc ctgctggtgc cactctggaa aggcccaga ctctctcccc agggaagaat
4021 ggggtcgtca aagacgtttt tgcttttggg ggtgccctgg agaaccccga gtacttgaca
4081 cccaggggag gagctgcccc tcagccccac cctcctctg ccttcagccc agccttcgac
4141 aacctctatt actgggacca ggaaccacca gagcgggggg ctccaccag cacttcaaa
4201 gggacaccta cggcagagaa cccagagtac ctgggtctgg acgtgccagt gccaaccaga
4261 aggccaaagc cgcagaagcc ctgatgtgtc ctacgggagc agggaaggcc tgacttctgc
4321 tggcatcaag aggtggggag gcctccgac cacttccagg ggaacctgcc atgccaggaa
4381 cctgtcctaa ggaaccttcc ttctgcttg agtcccaga tggctggaag ggtccagcc
4441 tcgcttggaa aggaacagca cggggagtc tttgtgatt ctgagccct gcccaatgag
4501 actctagggt ccagtggatg ccacagccca gcttggcctc ttcttccag atcctgggta
4561 ctgaaagcct tagggaagct gcctgagag ggaagcggc cctaaggag tgtctaagaa
4621 caaaagcagc ccattcagag actgtccctg aaacctagta ctgccccca tgaggaagga
4681 acagcaatgg tgtcagatc caggctttgt acagagtctc ttctgttta gttttactt
4741 tttttgtttt gtttttttaa agatgaaata aagaccagc gggagaatgg gtgtgtatg
4801 gggaggcaag tgtggggggt ccttctccac acccacttgc tccatttga aatatattt
4861 ggaaaacagc taaaaaaaaa aaaaaaaaa

```

序列编号6  
登录号:NM\_001005862

MKLRLPASPE	THLDMLRHLV	QGCQVVOGNL	ELTYLPTNAS	LSEFLQDIQEV	QGYVLIHNO	60
VRQVPLQRLR	IVRGTQLFED	NYALAVLDNG	DPLNNTTPVT	GASPGGLREL	QLRSLTEILK	120
GGVLIQRNFP	LCYQDTILWK	DIFHKNNQLA	LTLLDTNRSR	ACHPCSPMCK	GSRCWGESSE	180
DCQSLTRTVC	AGGCARCKGF	LPTDCCHEQC	AAGCTGPKHS	DCLACLHFNH	SGICELHCPA	240
LVTYNTDTPE	SMPNPEGRYT	FGASCVTACP	YNYLSTDVGS	CTLVCPHNO	EVTAEDGTQR	300
CEKCSKPCAR	VCYGLGMEHL	REVRAVTSAN	IQEFAGCKKI	FGSLAFLPES	FDGDPASNTA	360
PLQPEQLQVF	ETLEEITGYL	YISAWPDSL	DLVVFQNLQV	IRGRILHNGA	YSLTLQGLGI	420
SWLGLRSLRE	LGSGLALIHE	NTHLCFVHTV	PWDQLFRNPH	QALLHTANRP	EDECVGEGLA	480
CHQLCARGHC	WGPGETQCVN	CSQFLRGQEC	VEECRVLQGL	PREYVVARHC	LFCHPECPQ	540
NGSVTCFGPE	ADQCACAHA	KDPFFCVARC	PSGVKPDLSY	MPIWKFPDDE	GACQPCPINC	600
THSCVDLDDK	GCPAFQRASP	LTSIISAVVG	ILLVVVLGVV	FGILIKRRQQ	KIRKYTMRRRL	660
LQETELVEPL	TPSGAMPNQA	QMRILKETEL	RKVKVLGSGA	FGTVYKGIWI	PDGENVKIPV	720
AIKVLRENTS	PKANKEILDE	AYVMAGVGSF	YVSRLLGICL	TSTVQLVTQL	MPYGCLLDHV	780
RENRRGLGSQ	DLNWCQMIA	KGMSYLEDVR	LVRDLAARN	VLVKSNNHVK	ITDFGLARLL	840
DIDETEHYHAD	GGKVEIKWMA	LESILRRRFT	HQSDVWSYGV	TWELMTFGA	KPYDGIAPARE	900
IPDLLEKGER	LPQFFICTID	VYMIMVKCWM	IDSECRPRFR	ELVSEFSRMA	RDPQRFVVIQ	960
NEDLGPASPL	DSTFYRSLE	DDMGMDLVDA	EYLVFPQGF	FCPDPAPGAG	GMVHHRHRSS	1020
STRSGGGDLT	LGLEFSEFEA	PRSPAPSEG	AGSDVFDGDL	GMGAAGLQS	LPTHDPSPLO	1080
RYSEDPTVPL	PSETDGYVAP	LTCSPQPEYV	NQPDVVRPFP	SPREGPLPAA	RFAGATLERP	1140
KTLSPGKNGV	VKDVFAFGGA	VENPEYLTPQ	GGAAPQPHPP	PAFSPAFDNL	YYWDQDPPER	1200
GAPPSTFKGT	PTAENPEYLG	LDVVPV				1225

[0332] 本发明的一个实施方式提供含有上述的化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))的抗肿瘤剂。另外,本发明的一个实施方式提供一种肿瘤的治疗方法,其包括向需要治疗的对象授予上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))的有效量的步

骤。本发明的一个实施方式提供化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))在用于制造抗肿瘤剂中的用途。另外,本发明的一个实施方式提供用于治疗肿瘤的化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))。

[0333] 本发明的结晶可以用于将肿瘤以外科方式摘出后为了防止复发而进行的术后辅助化学疗法,也可以用于为了将肿瘤以外科方式摘出而事先进行的术前辅助化学疗法。

[0334] 成为本发明的对象的肿瘤没有特别限制,例如可以列举脑肿瘤、头颈癌、消化系统癌(食管癌、胃癌、十二指肠癌、肝脏癌、胆道癌(胆囊—胆管癌等)、胰腺癌、结肠直肠癌(结肠癌、直肠癌等)等)、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、间皮瘤等)、乳癌、生殖系统癌(卵巢癌、子宫癌(宫颈癌、子宫体癌等)等)、泌尿系统癌(肾癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸肿瘤等)、造血系统肿瘤(白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤等)、骨—软组织肿瘤、皮肤癌等,优选肺癌、乳癌、胃癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胆道癌或子宫癌,更优选肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌或胆道癌。

[0335] 在一个实施方式中,肿瘤为脑肿瘤。本发明的化合物可用于需要通过血脑屏障的脑症状的治疗。一个实施方式的化合物具有用于向脑递送的血脑屏障的优选的通过性、即优异的脑转移性。作为化合物向脑的转移性的指标,有脑内的化合物浓度、Kp值(脑与血浆中药物浓度比值)。

[0336] 用本发明的化合物治疗的脑肿瘤包括转移性脑肿瘤和原发性脑肿瘤。

[0337] 脑肿瘤没有特别限制,例如可以列举转移性脑肿瘤(例如,肺癌、乳癌、胃癌、结肠直肠癌、膀胱癌、胆道癌、子宫癌等(优选肺癌、乳癌或胃癌)的脑转移)、毛细胞型星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤—少突星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤—间变性少突胶质细胞瘤、间变性少突星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、室管膜瘤、间变性室管膜瘤、神经节胶质瘤、中枢性神经细胞瘤、髓母细胞瘤、生殖细胞瘤(germinoma)、中枢神经系恶性淋巴瘤、脑膜瘤、神经鞘瘤、GH(生长激素)型垂体腺瘤、PRL(泌乳素)型垂体腺瘤、ACTH(促肾上腺皮质激素)型垂体腺瘤、无功能性垂体腺瘤、颅咽管瘤、脊索瘤、血管母细胞瘤、上皮样肿瘤等。

[0338] 在本说明书中,化合物的“有效量”的术语是指引起对象的生物学或医学应答、例如酶或蛋白质活性的减少或抑制、或者改善症状、缓解病情、延缓或延迟疾病的进展等的本发明的化合物的量(治疗有效量)。

[0339] 在本说明书中,“对象”的术语包括哺乳动物和非哺乳动物。作为哺乳动物的例子,没有限定,可以列举人、黑猩猩、类人猿、猴、马、牛、绵羊、山羊、猪、兔、狗、猫、大鼠、小鼠、豚鼠、刺猬、袋鼠、鼯鼠、野猪、熊、虎、狮等。作为非哺乳动物的例子,没有限定,可以列举鸟类、鱼类、昆虫类等。在一个实施方式中,对象为人,可以为诊断为需要针对本说明书中公开的症状、病情或疾病的处置的人。

[0340] 在使用化合物(I)、其盐的结晶或共晶作为医药时,可以将该结晶粉碎或者不粉碎,根据治疗目的采用各种给药形态,作为该形态,例如可以为片剂、胶囊剂、颗粒剂、细粒剂、散剂、干糖浆剂等的口服剂;栓剂、吸入剂、滴鼻剂、软膏剂、贴剂、注射剂等的非口服剂任意种。适于这些给药形态的医药组合能够使用药学上可接受的载体,通过本领域技术人员公知惯用的制剂方法进行制造。

[0341] 本发明的一个实施方式提供含有上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))的抗肿瘤剂。另外,本发明的一个实施方式提供一种肿瘤的治疗方法,其包括向需要治疗的对象授予上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))的有效量的步骤。另外,本发明的一个实施方式提供上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))在用于制造抗肿瘤剂中的用途。另外,本发明的一个实施方式提供用于治疗肿瘤的上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))。

[0342] 本发明的一个实施方式提供含有上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))的口服给药用的抗肿瘤剂。另外,本发明的一个实施方式提供一种肿瘤的治疗方法,其包括向需要治疗的对象将上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))的有效量进行口服给药的步骤。另外,本发明的一个实施方式提供上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))在用于制造口服给药用的抗肿瘤剂中的用途。另外,本发明的一个实施方式提供用于口服给药治疗肿瘤的、上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))。

[0343] 本发明的一个方式提供含有上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))的医药组合物。本发明的一个实施方式的医药组合物含有上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))和药学上可接受的载体。另外,本发明的一个实施方式提供上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))在用于制造医药组合物中的用途。本发明的另一个实施方式提供用于作为医药使用的上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))。在本发明的一个实施方式中,提供一种药盒,其包括(i)含有上述化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))的医药组合物和(ii)该组合物的使用说明书。

[0344] 作为药学上可接受的载体,可以使用作为制剂原材料惯用的各种有机或无机载体物质,可以作为固形制剂中的赋形剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、液状制剂中的溶剂、助溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂、镇痛剂等配合。另外,也可以根据需要使用防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂、稳定剂等制剂添加物。

[0345] 作为赋形剂,可以列举乳糖、白糖、D-甘露醇、淀粉、结晶纤维素、硅酸钙等。

[0346] 作为结合剂,可以列举羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、糖粉、羟丙甲纤维素等。

[0347] 作为崩解剂,可以列举淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、低取代度羟丙基纤维素、部分 $\alpha$ 化淀粉等。

[0348] 作为润滑剂,可以列举滑石、硬脂酸镁、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠等。

[0349] 作为包衣剂,可以列举乙基纤维素、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS、羟丙甲纤维

素、白糖等。

[0350] 作为溶剂,可以列举水、丙二醇、生理食盐液。

[0351] 作为助溶剂,可以列举聚乙二醇、乙醇、 $\alpha$ -环糊精、Macrogol (聚乙二醇) 400、聚山梨酯80等。

[0352] 作为悬浮剂,可以列举角叉菜胶、结晶纤维素-羧甲纤维素钠、聚氧乙烯氢化蓖麻油。

[0353] 作为等渗剂,可以列举氯化钠、甘油、氯化钾等。

[0354] 作为pH调节剂、缓冲剂,可以列举柠檬酸钠、盐酸、乳酸、磷酸、磷酸二氢钠等。

[0355] 作为镇痛剂,可以列举普鲁卡因盐酸盐、利多卡因等。

[0356] 作为防腐剂,可以列举对羟基苯甲酸乙酯、甲酚、苯扎氯铵等。

[0357] 作为抗氧化剂,可以列举亚硫酸钠、抗坏血酸、天然维生素E等。

[0358] 作为着色剂,可以列举氧化钛、三氧化二铁、食用蓝色1号、叶绿素铜等。

[0359] 作为矫味和矫味剂,可以列举阿斯巴甜、糖精、三氯蔗糖、1-薄荷醇、薄荷香料等。

[0360] 作为稳定剂,可以列举焦亚硫酸钠、乙二胺四乙酸钠、赤藻糖酸、氧化镁、二丁基羟基甲苯等。

[0361] 在制备口服用固形制剂的情况下,能够对化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))加入赋形剂、根据需要加入结合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味和矫味剂等后,通过常规方法制造片剂、包衣片剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂等。

[0362] 在制备注射剂的情况下,能够对化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))添加pH调节剂·缓冲剂、稳定剂、等渗剂、局部麻醉剂等,通过常规方法制造皮下、肌肉内和静脉内用注射剂。

[0363] 各给药单位形态中应当配合的化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))的量根据要应用化合物(I)的结晶的患者的症状、或者其剂型等而并不固定,通常而言,在每给药单位形态中,以化合物(I)的游离体换算计,口服剂时希望设为约0.05~1000mg,注射剂时希望设为约0.1~500mg,栓剂或外用剂时希望设为约1~1000mg。

[0364] 另外,具有各给药形态的药剂的化合物(I)的结晶(即、化合物(I)的游离体的结晶或化合物(I)与酸的结晶(盐的结晶或共晶))的每1天的给药量根据患者的症状、体重、年龄、性别等的不同而不同,并不能一概而论,通常成人(体重50kg)每1天,以化合物(I)的游离体换算计,设为约0.05~5000mg、优选为0.1~1000mg即可,优选将其1天1次或分成2~3次左右给药。

[0365] 实施例

[0366] 以下,列举实施例,更具体的说明本发明,但本发明不受这些例子任何限定。本发明通过实施例充分地说明,但可以理解能够由本领域技术人员进行各种变更和/或修饰。因此,这样的变更和/或修饰只要不脱离本发明的范围,则它们都包括在本发明中。

[0367] 在以下的化合物的实施例中,%只要没有特别说明,表示重量百分比。

[0368] 实施例中使用的各种试剂,只要没有特别说明,均使用市售品。硅胶柱色谱使用MORITEX公司制Purif-Pack(注册商标)SI、BIOTAGE公司制KP-Sil(注册商标)Silica预填充

柱、或BIOTAGE公司制HP-Sil (注册商标) Silica预填充柱。碱性硅胶柱色谱使用MORITEX公司制Purif-Pack (注册商标) NH或BIOTAGE公司制KP-NH (注册商标) 预填充柱。分离用薄层色谱使用Merck公司制KieselgelTM60F254, Art. 5744或和光纯药株式会社NH2 SILICAGEL 60F254 PLATE。NMR谱使用AL400 (400MHz; 日本电子 (JEOL))、Mercury400 (400MHz; Agilent Technologies) 型光谱仪、或装备有400MNMR探头 (Protasis) 的Inova400 (400MHz; Agilent Technologies) 型光谱仪, 氘代溶剂中包含四甲基硅烷的情况下, 作为内部基准使用四甲基硅烷, 除此之外的情况下, 作为内部基准使用NMR溶剂进行测定, 全部 $\delta$ 值用ppm表示。

[0369] LCMS谱使用Waters公司制ACQUITY SQD (四重极型) 以下述条件测定。

[0370] 柱: Waters制ACQUITY UPLC (注册商标) BEH C18, 2.1X50mm, 1.7 $\mu$ m

[0371] MS检测: ESI positive

[0372] UV检测: 254和210nm

[0373] 柱流速: 0.5mL/min

[0374] 流动相A: 0.1%甲酸水溶液

[0375] 流动相B: 0.1%甲酸乙腈溶液

[0376] 进样量: 1 $\mu$ L

[0377] 梯度 (表1)

[0378] [表1]

时间 (分钟)	移动层A	移动层B
0 ~ 0.1	95 %	5 %
0.1 ~ 2.1	95 % → 5 %	5 % → 95 %
2.1 ~ 3.1	5 %	95 %

[0380] 反相制备HPLC精制使用WATERS公司制的制备系统以下述条件实施。

[0381] 柱: 使用将YMC公司制YMC-Actus Triart C18, 20 $\times$ 50mm、5 $\mu$ m和YMC公司制YMC-Actus Triart C18, 20 $\times$ 10mm、5 $\mu$ m连结而成的柱子。

[0382] UV检测: 254nm

[0383] MS检测: ESI positive

[0384] 柱流速: 25mL/min

[0385] 流动相: 水/乙腈 (0.1%甲酸)

[0386] 进样量: 0.1—0.5mL

[0387] 缩写的意思表示如下。

[0388] s: 单峰

[0389] d: 双峰

[0390] t: 三重峰

[0391] dt: 双三重峰

[0392] m: 多重峰

[0393] DMSO-d<sub>6</sub>: 氘代二甲亚砜

[0394] CDCl<sub>3</sub>: 氘代氯仿

[0395] THF: 四氢呋喃

[0396] DMA: N,N-二甲基乙酰胺

- [0397] NMP:1—甲基—2—吡咯烷酮
- [0398] DMSO:二甲亚砜
- [0399] 粉末X射线衍射测定
- [0400] 关于粉末X射线衍射,将适量试验物质根据需要用玛瑙制研钵轻轻粉碎后,按照如下任意一种试验条件进行测定。
- [0401] 装置:PANalytical制EMPYREAN(A法)
- [0402] 反射法(集中法)
- [0403] 靶:Cu
- [0404] X射线管电流:40mA
- [0405] X射线管电压:45kV
- [0406] 扫描范围: $2\theta=5.0\sim 40.0^\circ$
- [0407] 步长: $2\theta=0.0131^\circ$
- [0408] 平均时间/步长:8.670s
- [0409] 扫描速度: $0.0015^\circ/\text{s}$
- [0410] 发散狭缝: $1^\circ$
- [0411] 散射狭缝:2.0mm
- [0412] 受光狭缝:8.0mm
- [0413] 装置:PANalytical制EMPYREAN(B法)
- [0414] 透射法
- [0415] 靶:Cu
- [0416] X射线管电流:40mA
- [0417] X射线管电压:45kV
- [0418] 扫描范围: $2\theta=2.0\sim 40.0^\circ$
- [0419] 步长: $2\theta=0.0066^\circ$
- [0420] 平均时间/步长:8.670s
- [0421] 扫描速度: $0.0008^\circ/\text{s}$
- [0422] 发散狭缝: $1/2^\circ$
- [0423] 散射狭缝:2.0mm
- [0424] 受光狭缝:无
- [0425] 包括数据处理的装置的操作根据各装置所指示的方法和顺序进行。其中,由各种图谱得到的数值有时因其结晶生长的方向、颗粒的大小、测定条件等而稍有变动。因此,这些数值并不应当被严格解释。
- [0426] 关于差热—热重同时测量(TG—DTA测定),对试验物质2~3mg按照如下的试验条件进行试验。
- [0427] 装置:TG/DTA7200
- [0428] Hitachi High-Tech Science株式会社制
- [0429] 试样容器:铝制
- [0430] 升温速度:以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 升温至 $25\sim 290^\circ\text{C}$
- [0431] 气氛气体:空气(200mL/分钟)

[0432] 对照物质:空盘

[0433] 包括数据处理的装置的操作根据各装置所指示的方法和顺序进行。

[0434] 合成例1 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))的合成

[0435] 合成例1 (1) (2S,4R)-4-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯的合成

[0436] 将(2S,4S)-4-羟基-2-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(19.0g)和4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(13.1g)溶解于THF(190mL),冷却到0℃后,加入三苯基膦(37.2g)和偶氮二甲酸二异丙基酯(28.1mL),升温到室温,搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩后,将所得到的残渣用硅胶色谱法(己烷:乙酸乙酯)精制,得到对应的偶联体。所得到的化合物不进一步进行精制而用于接下来的反应。

[0437] 在耐压管中,加入所得到的偶联体、THF(114mL)和氨水(114mL),在100℃搅拌14小时。将反应混合物冷却到室温后,注入水(285mL),在室温搅拌5小时。将析出的固体滤取,用水清洗,进行干燥,由此得到目标物(34.5g)。

[0438]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.27 (s, 1H) 7.15 (s, 1H) 5.55–5.73 (m, 2H) 5.12–5.25 (m, 1H) 3.86–4.18 (m, 2H) 3.43–3.57 (m, 1H) 2.59–2.69 (m, 1H) 1.92–2.03 (m, 1H) 1.48 (s, 9H) 1.30–1.40 (m, 3H)

[0439] ESI-MS  $m/z$  444 ( $\text{MH}^+$ )

[0440] 合成例1 (2) 4-氨基-7-((3R,5S)-1-(叔丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸的合成

[0441] 在耐压管加入合成例1 (1) 的化合物(28.0g)、10%钨碳催化剂(720mg)、NMP(84mL)、甲醇(26mL)、三乙胺(17.6mL)后,进行一氧化碳置换,在100℃搅拌2小时。将反应混合物冷却到室温,加入2M氢氧化钠水溶液(79mL),在80℃搅拌2小时。将反应混合物冷却到室温,进行硅藻土过滤,用甲醇清洗,将滤液的甲醇进行减压浓缩。接着,加入水后,用叔丁基甲基醚清洗水层。在水层中加入1M硫酸氢钾水溶液,将pH调整为约3,滤取所析出的固体,用水清洗,进行干燥,由此得到目标物(23.4g)。

[0442]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.14 (s, 1H) 8.08

[0443] (s, 1H) 5.16–4.93 (m, 1H) 4.07–3.79 (m, 2H) 3.61–3.45 (m, 1H) 2.53 (m, 1H) 2.33–2.02 (m, 1H) 1.42 (s, 9H) 1.29 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H)

[0444] ESI-MS  $m/z$  362 ( $\text{MH}^+$ )

[0445] 合成例1 (3) (2S,4R)-4-(4-氨基-6-溴-5-((R)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成

[0446] 加入合成例1 (2) 的化合物(1.00g)、(R)-(+)-1-苯基乙胺(0.503g)、二异丙基乙胺(1.79g)、N,N-二甲基甲酰胺(10mL),接着加入HATU(1.58g),以室温搅拌过夜。在反应混合物中加入乙酸乙酯、饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取,将合并得到的有机层用水、接着用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥后,减压浓缩。将所得到的残渣用硅胶色谱法(己烷:丙酮)精制,得到酰胺体(1.53g)。所得到的化合物不进一步进行精制而用于接下来的反应。

[0447] 对酰胺体(1.53g)加入氯仿(15mL),冷却到0℃后,加入N-溴代琥珀酰亚胺(0.88g),在0℃搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,将所得到的残渣用硅胶色谱法(己烷:乙酸乙酯)精制,得到目标物(1.39g)。

[0448]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.21 (s, 1H) 7.42–7.28 (m, 5H) 6.97 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 5.36–5.29 (m, 1H) 5.20–5.07 (m, 1H) 4.30 (t,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H) 4.04–3.72 (m, 2H) 3.00–2.86 (m, 1H) 2.38 (dt,  $J=14.3, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 1.63 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) 1.53–1.43 (m, 12H)

[0449] ESI-MS  $m/z$  543, 545 ( $\text{MH}^+$ )

[0450] 合成例1 (4) 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-溴-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺

[0451] 在合成例1 (3) 的化合物(600mg)中加入氯仿(3mL),冷却到0℃后,加入三氟乙酸(4.44g),在室温搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,在残渣中加入乙腈(5mL),再次减压浓缩,得到胺体。所得到的化合物不进一步进行精制而用于接下来的反应。

[0452] 在所得到的胺体中加入乙腈(3mL),冷却到0℃后,加入丙烯酰氯(99.9mg)、二异丙基乙胺(713mg),在0℃搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,将所得到的残渣用硅胶色谱法(乙酸乙酯:甲醇)精制,得到目标物(281mg)。

[0453]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.20 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.42–7.36 (m, 4H) 7.32–7.28 (m, 1H) 7.00–6.94 (m, 1H) 6.57–6.33 (m, 2H) 5.76–5.66 (m, 1H) 5.36–5.29 (m, 1H) 5.14–5.08 (m, 1H) 4.71 (t,  $J=9.9\text{Hz}$ , 0.7H) 4.42–4.23 (m, 1.6H) 3.83 (t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 0.7H) 3.03–2.92 (m, 1H) 2.60–2.57 (m, 0.3H) 2.44–2.40 (m, 0.7H) 1.64 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H) 1.56 (dd,  $J=11.7, 6.2\text{Hz}$ , 3H)

[0454] ESI-MS  $m/z$  497, 499 ( $\text{MH}^+$ )

[0455] 合成例1 (5) 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))的合成

[0456] 加入合成例1 (4) 的化合物(65mg)、二氯双(三苯基膦)二钯(9.2mg)、碘化铜(I)(5.0mg)、环丙基乙炔(13.0mg)、三乙胺(39.7mg)、N,N-二甲基甲酰胺(1.3mL),将体系内进行氮置换后,在70℃搅拌2.5小时。在反应混合物中加入乙酸乙酯、饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取,将合并得到的有机层用水、接着用饱和食盐水清洗,用无水硫酸钠干燥后,进行减压浓缩。将所得到的残渣用硅胶色谱法(氯仿:甲醇)精制,得到目标物(50mg)。

[0457]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.22 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H) 7.82 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.43–7.35 (m, 4H) 7.30 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H) 6.58–6.34 (m, 2H) 5.77–5.66 (m, 1H) 5.35–5.20 (m, 2H) 4.54 (t,  $J=10.1\text{Hz}$ , 0.7H) 4.35–4.25 (m, 1.6H) 3.88 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 0.7H) 2.90–2.78 (m, 1H) 2.65–2.56 (m, 0.3H) 2.49–2.40 (m, 0.7H) 1.63 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) 1.56–1.45 (m, 4H) 1.03–0.91 (m, 2H) 0.84–0.69 (m, 2H)

[0458] ESI-MS  $m/z$  483 ( $\text{MH}^+$ )

[0459] 实施例1 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))与1当量的富马酸的II型结晶的制造

[0460] 用以下制造方法1、制造方法2中记载的2个方法制造与富马酸的II型结晶。其中,

化合物(I)的游离体的I型结晶用与后述实施例3同样的方法合成。

[0461] (i) 制造方法1

[0462] 对化合物(I)的游离体的I型结晶30mg添加富马酸3当量,添加叔丁醇0.3mL,在25℃将悬浮液搅拌约124小时后,进行滤取,将固体回收,进行干燥,由此得到标题结晶。

[0463] (ii) 制造方法2

[0464] 对化合物(I)的游离体的I型结晶2.20g添加富马酸1.06g和丙酮22mL,在50℃将悬浮液搅拌约62小时后,自然冷却30分钟,进行滤取,回收固体。将其用2-丙醇清洗,进行滤取,将固体回收,进行干燥,由此得到标题结晶2.27g。

[0465] 粉末X射线衍射图谱(A法):示于图1。粉末X射线衍射图谱数据示于表2。

[0466] [表2]

[0467] 表2:化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶的粉末X射线衍射图谱数据

峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]	峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]	峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]
5.5	1065	18.5	1706	27.3	358
6.8	489	19.8	516	27.9	144
8.1	187	20.5	236	28.1	137
9.3	370	22.0	1123	29.0	154
10.8	54	22.6	101	29.9	183
12.1	107	23.3	129	30.9	106
13.4	564	23.8	151	32.0	73
14.0	319	24.5	929	32.9	104
14.6	171	25.1	676	34.3	174
15.3	771	25.5	774	35.1	125
16.3	602	26.2	432	38.2	105
17.1	101	27.2	455	39.1	114

[0469] 另外,特征衍射角如下所示。

[0470] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ):

[0471]  $5.5^\circ$ 、 $6.8^\circ$ 、 $9.3^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $16.3^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 和 $24.5^\circ$

[0472] 差热-热重同时测量曲线:示于图2。

[0473] 差热-热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值):178℃附近

[0474] 实施例2 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))的游离体II型结晶的制造

[0475] 用以下制造方法1~制造方法4中记载的4种方法的任意一种制造游离体II型结晶。

[0476] (i) 制造方法1

[0477] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I)15mg添加琥珀酸1当量和1-丙醇/水(1:3v/v)0.3mL,在50℃悬浮搅拌4天后,进行滤取,将固体回收,进行干燥,由此得到标题结晶。

[0478] (ii) 制造方法2

[0479] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 300mg添加琥珀酸1当量和1-丙醇/水(1:3v/v) 1.5mL,将(i)中得到的结晶中的少量作为晶种添加,在50℃悬浮搅拌5小时后,添加1-丙醇0.3mL,接着在50℃悬浮搅拌2小时后,添加1-丙醇0.3mL,在50℃悬浮搅拌17小时后,进行滤取,将固体回收,进行干燥,由此得到标题结晶84.5mg。

[0480] (iii) 制造方法3

[0481] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 1000mg添加琥珀酸1当量和1-丙醇/水(1:1v/v) 3mL,将(ii)中得到的结晶中的少量作为晶种添加,在50℃悬浮搅拌17.5小时后,进行滤取(在过滤时用水清洗),将固体回收,进行干燥,由此得到标题结晶487.6mg。

[0482] (iv) 制造方法4

[0483] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 1000mg添加二异丙醚5mL,将(iii)中得到的结晶中的少量作为晶种添加,在50℃悬浮搅拌。42.5小时后,由于溶剂蒸发,添加二异丙醚5mL。在50℃悬浮搅拌2小时后,添加乙醇0.5mL。接着在50℃悬浮搅拌2小时后,添加乙醇0.5mL。接着在50℃悬浮搅拌19小时后,用30分钟自然冷却,进行滤取,将固体回收,进行干燥,由此得到标题结晶798.8mg。

[0484] 粉末X射线衍射图谱(A法):示于图3。粉末X射线衍射图谱数据示于表3。

[0485] [表3]

[0486] 表3:化合物(I)的游离体II型结晶的粉末X射线衍射图谱数据

[0487]

峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]	峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]	峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]
8.3	1844	19.4	154	27.6	218
9.7	179	20.3	952	28.3	100
10.2	531	21.0	963	28.6	101
11.5	248	21.6	271	29.7	374
12.5	660	21.9	520	30.9	113
13.6	440	22.5	957	31.7	261
14.8	2512	23.0	1442	32.3	148
15.8	530	23.6	559	34.0	229
16.0	105	23.9	980	34.6	159
16.5	641	24.7	418	35.3	67
16.9	117	25.0	367	36.4	59
17.3	2130	25.5	208	37.0	123
18.0	945	26.2	1551	37.7	60
18.3	269	26.8	323	38.6	53
19.1	844	27.2	771	39.0	55

[0488] 另外,特征衍射角如下所示。

[0489] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ):

[0490]  $8.3^\circ$ 、 $14.8^\circ$ 、 $17.3^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $21.0^\circ$ 、 $22.5^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 和 $26.2^\circ$

[0491] 差热—热重同时测量曲线:示于图4。

[0492] 差热—热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值):182℃附近

[0493] 实施例37—((3R,5S)—1—丙烯酰基—5—甲基吡咯烷—3—基)—4—氨基—6—(环丙基乙炔基)—N—((R)—1—苯基乙基)—7H—吡咯并[2,3-d]嘧啶—5—甲酰胺(化合物(I))的游离体I型结晶的制造

[0494] 将化合物(I)的粗制体(100mg)悬浮于乙醇(500μL),在50℃搅拌过夜。将溶液冷却到25℃,将所得到的悬浮液滤取,由此得到化合物(I)的游离体I型结晶(31mg)。

[0495] 粉末X射线衍射图谱(A法):示于图5。粉末X射线衍射图谱数据示于表4。

[0496] [表4]

[0497] 表4:化合物(I)的游离体I型结晶的粉末X射线衍射图谱数据

[0498]

峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]	峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]	峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]
9.9	623	21.5	481	30.3	208
10.4	278	22.4	437	31.0	72
11.7	1459	23.3	198	31.8	113
12.0	457	23.9	297	32.2	114
13.2	618	24.3	230	32.5	108
14.6	74	24.9	293	33.0	126
15.7	588	25.5	379	33.6	171
16.0	555	26.1	321	34.7	68
17.7	730	27.1	99	35.5	82
18.1	1070	28.0	183	36.9	80
18.8	1539	28.3	545	37.2	55
19.7	120	28.9	391	38.0	50
20.1	382	29.5	168		
20.8	2893	29.8	105		

[0499] 另外,特征衍射角如下所示。

[0500] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ):

[0501]  $9.9^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 和 $20.8^\circ$

[0502] 差热—热重同时测量曲线:示于图6。

[0503] 差热—热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值):183℃附近

[0504] 实施例47—((3R,5S)—1—丙烯酰基—5—甲基吡咯烷—3—基)—4—氨基—6—(环丙基乙炔基)—N—((R)—1—苯基乙基)—7H—吡咯并[2,3-d]嘧啶—5—甲酰胺(化合物(I))与1当量的富马酸的V型结晶的制造

[0505] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I)1000mg添加富马酸481mg和丙酮50mL,以25℃悬浮搅拌71小时后,进行滤取,将固体回收。将其在室温减压条件干燥7.5小时,由此得到标题结晶695.0mg。

[0506] 粉末X射线衍射图谱(A法):示于图7。粉末X射线衍射图谱数据示于表5。

[0507] [表5]

[0508] 表5:化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶的粉末X射线衍射图谱数据

NET强度 [° 2θ]	NET强度 [cts]	NET强度 [° 2θ]	NET强度 [cts]	峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]
6.9	180	18.1	201	27.5	235
8.7	184	18.7	278	28.2	140
9.4	470	20.1	319	29.0	103
10.2	450	21.1	481	31.0	92
11.9	197	21.7	215	32.4	65
13.7	219	23.1	343	33.0	54
14.5	199	23.6	573	34.4	74
15.9	350	24.6	206		
17.5	356	26.5	519		

[0510] 另外,特征衍射角如下所示。

[0511] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ):

[0512]  $6.9^\circ$ 、 $9.4^\circ$ 、 $10.2^\circ$ 、 $13.7^\circ$ 、 $21.1^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 和 $26.5^\circ$

[0513] 差热—热重同时测量曲线:示于图8。

[0514] 差热—热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值): $151^\circ\text{C}$ 附近

[0515] 实施例57—((3R,5S)—1—丙烯酰基—5—甲基吡咯烷—3—基)—4—氨基—6—(环丙基乙炔基)—N—((R)—1—苯基乙基)—7H—吡咯并[2,3-d]嘧啶—5—甲酰胺(化合物(I))与1当量的富马酸的I型结晶的制造

[0516] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I)1000mg添加富马酸481mg和丙酮50mL,在 $25^\circ\text{C}$ 悬浮搅拌19.5小时后,进行滤取,将固体回收,由此得到标题结晶868.8mg。

[0517] 粉末X射线衍射图谱(A法):示于图9。粉末X射线衍射图谱数据示于表6。

[0518] [表6]

[0519] 表6:化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶的粉末X射线衍射图谱数据

峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]	峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]	峰位置 [° 2θ]	NET强度 [cts]
6.4	637	17.8	129	26.6	931
8.5	145	18.4	290	28.1	112
8.9	115	19.2	145	28.9	164
10.3	461	19.4	151	30.3	70
11.4	321	20.7	938	30.8	75
12.8	279	21.4	195	31.6	77
14.4	172	22.1	146	32.9	138
15.0	393	22.9	451	33.4	61
15.7	326	23.4	690	34.6	57
16.0	422	24.2	157		
16.9	206	24.8	146		

[0521] 另外,特征衍射角如下所示。

[0522] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ):

[0523]  $6.4^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 、 $23.4^\circ$ 和 $26.6^\circ$

[0524] 差热—热重同时测量曲线:示于图10。

[0525] 差热—热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值): $153^\circ\text{C}$ 附近

[0526] 实施例67—((3R,5S)—1—丙烯酰基—5—甲基吡咯烷—3—基)—4—氨基—6—(环丙基乙炔基)—N—((R)—1—苯基乙基)—7H—吡咯并[2,3-d]嘧啶—5—甲酰胺(化合物(I))与0.5当量的富马酸的I型结晶的制造

[0527] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 15mg添加富马酸0.5当量和水0.3mL,在 $50^\circ\text{C}$ 悬浮搅拌93.5小时后,进行滤取,将固体回收,进行干燥,由此得到标题结晶。

[0528] 粉末X射线衍射图谱(B法):示于图11。

[0529] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ): $6.4^\circ$ 、 $7.5^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 和 $23.9^\circ$

[0530] 差热—热重同时测量曲线:示于图12。

[0531] 差热—热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值): $161^\circ\text{C}$ 附近

[0532] 实施例7—((3R,5S)—1—丙烯酰基—5—甲基吡咯烷—3—基)—4—氨基—6—(环丙基乙炔基)—N—((R)—1—苯基乙基)—7H—吡咯并[2,3-d]嘧啶—5—甲酰胺(化合物(I))与0.5当量的富马酸的II型结晶的制造

[0533] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 300mg添加富马酸1当量和乙醇6mL,在 $50^\circ\text{C}$ 悬浮搅拌19.5小时后,自然冷却3小时,进行滤取,将固体回收。将其用水清洗,进行滤取,将固体回收,进行干燥,由此得到标题结晶224.6mg。

[0534] 粉末X射线衍射图谱:示于图13。

[0535] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ): $5.4^\circ$ 、 $6.4^\circ$ 、 $7.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $14.7^\circ$ 和 $15.4^\circ$

[0536] 差热—热重同时测量曲线:示于图14。

[0537] 差热—热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值): $162^\circ\text{C}$ 附近

[0538] 实施例8化合物(I)与富马酸的摩尔比的分析

[0539] 关于化合物(I)与富马酸以及化合物(I)与L-酒石酸的摩尔比,用<sup>1</sup>H-NMR进行确认。化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶、与1当量的富马酸的II型结晶、和与1当量的富马酸的V型结晶的NMR图谱的测定结果表示如下。另外,化合物(I)的游离体I型的结晶、和游离体II型的结晶的NMR图谱的测定结果也表示如下。

[0540] (化合物(I)的游离体I型的结晶)

[0541] <sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.32(brd, J=7.38Hz, 1H) 8.14(s, 1H) 7.25—7.50(m, 5H) 6.54—6.72(m, 1H) 6.13—6.23(m, 1H) 5.65—5.76(m, 1H) 5.12—5.39(m, 2H) 4.33—4.40(m, 1H) 4.00—4.22(m, 2H) 2.44—2.70(m, 2H) 1.73(tt, J=4.99, 8.27Hz, 1H) 1.51(d, J=6.88Hz, 3H) 1.36—1.43(m, 3H) 0.78—1.03(m, 4H)

[0542] (化合物(I)的游离体II型的结晶)

[0543] <sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.32(brd, J=7.38Hz, 1H) 8.14(s, 1H) 7.27—7.46(m, 5H) 6.54—6.72(m, 1H) 6.13—6.23(m, 1H) 5.65—5.76(m, 1H) 5.12—5.39(m, 2H) 4.32—4.40(m, 1H) 4.00—4.22(m, 2H) 2.44—2.69(m, 2H) 1.73(tt, J=4.99, 8.27Hz, 1H) 1.51(d, J=6.88Hz, 3H) 1.40—1.43(m, 3H) 0.78—1.03(m, 4H)

[0544] (化合物(I)与1当量的富马酸的I型结晶)

[0545] <sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.13(brs, 2H) 8.32(brd, J=7.38Hz, 1H) 8.14(s, 1H) 7.24—7.48(m, 5H) 6.46—6.78(m, 3H) 6.06—6.30(m, 1H) 5.63—5.77(m, 1H) 5.11—5.38(m, 2H) 4.27—4.44(m, 1H) 3.98—4.23(m, 2H) 2.42—2.73(m, 2H) 1.73(tt, J=5.02, 8.30Hz, 1H) 1.51(d, J=6.88Hz, 3H) 1.32—1.45(m, 3H) 0.77—1.02(m, 4H)

[0546] (化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶)

[0547] <sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.14(brs, 2H) 8.32(brd, J=7.38Hz, 1H) 8.14(s, 1H) 7.25—7.49(m, 5H) 6.39—6.89(m, 3H) 6.07—6.28(m, 1H) 5.62—5.77(m, 1H) 5.12—5.39(m, 2H) 4.27—4.45(m, 1H) 3.99—4.24(m, 2H) 2.42—2.75(m, 2H) 1.74(tt, J=5.02, 8.30Hz, 1H) 1.51(d, J=6.88Hz, 3H) 1.37—1.46(m, 3H) 0.78—1.03(m, 4H)

[0548] (化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶)

[0549] <sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.13(brs, 2H) 8.32(brd, J=7.38Hz, 1H) 8.14(s, 1H) 7.21—7.49(m, 5H) 6.47—6.80(m, 3H) 6.09—6.26(m, 1H) 5.63—5.77(m, 1H) 5.11—5.38(m, 2H) 4.27—4.44(m, 1H) 3.98—4.23(m, 2H) 2.42—2.72(m, 2H) 1.73(tt, J=4.99, 8.27Hz, 1H) 1.51(d, J=6.88Hz, 3H) 1.34—1.46(m, 3H) 0.77—1.02(m, 4H)

[0550] 参考例1 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I)与1当量的富马酸的III型结晶的制造

[0551] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 300mg添加富马酸3当量和乙腈9mL,以50℃悬浮搅拌1小时后,自然冷却,进行滤取,将固体回收。将其进行干燥,由此得到标题结晶 303.7mg。

[0552] 粉末X射线衍射图谱(B法):示于图15。

[0553] 特征衍射角(2θ±0.2°):8.1°、13.2°、20.4°、23.1°、24.7°和26.1°

[0554] 差热-热重同时测量曲线:示于图16。

[0555] 差热-热重同时测量曲线中的放热峰(峰顶值):153℃附近

[0556] 参考例2 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))与1当量的富马酸的IV型结晶的制造

[0557] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 300mg添加富马酸3当量和水6mL,在50℃悬浮搅拌1.5小时后,自然冷却,进行滤取,将固体回收。将其用水清洗,进行滤取,将固体回收,进行干燥,由此得到标题结晶311.2mg。

[0558] 粉末X射线衍射图谱(B法):示于图17。

[0559] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ): $6.0^\circ$ 、 $15.7^\circ$ 和 $18.8^\circ$

[0560] 差热-热重同时测量曲线:示于图18。

[0561] 差热-热重同时测量曲线中的放热峰(峰顶值): $130^\circ\text{C}$ 附近

[0562] 参考例3 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))与盐酸的I型结晶的制造

[0563] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 15mg添加2M盐酸/乙醇溶液 $15\mu\text{L}$ 和2-丙醇/庚烷混合液(1:3v/v) 0.3mL,悬浮搅拌4天后,自然冷却,进行滤取,将固体回收。将其干燥,由此得到标题结晶。

[0564] 粉末X射线衍射图谱(B法):示于图19。

[0565] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ): $7.0^\circ$ 、 $7.4^\circ$ 、 $12.6^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 和 $25.4^\circ$

[0566] 差热-热重同时测量曲线:示于图20。

[0567] 差热-热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值): $51^\circ\text{C}$ 和 $179^\circ\text{C}$ 附近

[0568] 参考例4 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))与盐酸的II型结晶的制造

[0569] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 15mg添加2M盐酸/乙醇溶液 $15\mu\text{L}$ 和丙酮/庚烷混合液(1:3v/v) 0.3mL,悬浮搅拌4天后,自然冷却,进行滤取,将固体回收。将其干燥,由此得到标题结晶。

[0570] 粉末X射线衍射图谱(B法):示于图21。

[0571] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ): $6.3^\circ$ 、 $7.4^\circ$ 、 $8.0^\circ$ 、 $17.6^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 和 $23.6^\circ$

[0572] 差热-热重同时测量曲线:示于图22。

[0573] 差热-热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值): $147^\circ\text{C}$ 附近

[0574] 参考例5 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))与盐酸的III型结晶的制造

[0575] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 15mg添加2M盐酸/乙醇溶液 $15\mu\text{L}$ 和乙酸乙酯0.3mL,悬浮搅拌4天后,自然冷却,进行滤取,将固体回收。将其干燥,由此得到标题结晶。

[0576] 粉末X射线衍射图谱(B法):示于图23。

[0577] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ): $5.3^\circ$ 、 $6.5^\circ$ 、 $8.1^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 和 $24.2^\circ$

[0578] 差热-热重同时测量曲线:示于图24。

[0579] 差热-热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值): $156^\circ\text{C}$ 附近

[0580] 参考例6 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))与氢溴酸的结晶的制造

[0581] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 15mg添加氢溴酸1当量和2-丙醇/庚烷混合液(1:3v/v) 0.3mL,悬浮搅拌5天后,自然冷却,进行滤取,将固体回收。将其干燥,由此得到标题结晶。

[0582] 粉末X射线衍射图谱(B法):示于图25。

[0583] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ): $7.0^\circ$ 、 $7.4^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $15.6^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 和 $25.6^\circ$

[0584] 差热-热重同时测量曲线:示于图26。

[0585] 差热-热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值): $204^\circ\text{C}$ 附近

[0586] 参考例7 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))与1当量的L-酒石酸的结晶的制造

[0587] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 500mg添加L-酒石酸466mg和丙酮10mL,在 $50^\circ\text{C}$ 搅拌40分钟,进行溶解。之后,在室温搅拌17小时,将所得到的悬浮液滤取,回收固体。将其进行干燥,由此得到标题结晶506.3mg。

[0588] 粉末X射线衍射图谱(A法):示于图27。

[0589] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ): $7.2^\circ$ 、 $12.6^\circ$ 、 $17.3^\circ$ 和 $23.4^\circ$

[0590] 差热-热重同时测量曲线:示于图28。

[0591] 差热-热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值): $121^\circ\text{C}$ 附近

[0592] 参考例8 7-((3R,5S)-1-丙烯酰基-5-甲基吡咯烷-3-基)-4-氨基-6-(环丙基乙炔基)-N-((R)-1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(化合物(I))与琥珀酸的结晶的制造

[0593] 对按照合成例1的方法得到的化合物(I) 15mg添加琥珀酸3当量和乙腈0.3mL,在 $50^\circ\text{C}$ 悬浮搅拌3天后,自然冷却,进行滤取,将固体回收。将其干燥,由此得到标题结晶。

[0594] 粉末X射线衍射图谱(B法):示于图29。

[0595] 特征衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ): $6.5^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $14.6^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 和 $23.9^\circ$

[0596] 差热-热重同时测量曲线:示于图30。

[0597] 差热-热重同时测量曲线中的吸热峰(峰顶值): $148^\circ\text{C}$ 和 $159^\circ\text{C}$ 附近

[0598] 试验例1 HER2磷酸化活性抑制作用(in vitro,体外)的测定

[0599] 在化合物对HER2磷酸化活性的体外的抑制活性测定法的条件设定中,根据使用与珀金埃尔默(PerkinElmer)公司的ProfilerPro Peptide22相同序列(5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-CONH<sub>2</sub>)的肽作为底物的HER2激酶反应的报告(Xie H et al., PLoS One. 2011;6(7):e21487),将ProfilerPro Peptide 22用于底物。试验中使用的纯化重组人HER2蛋白质从Carna Biosciences公司购入。在化合物的抑制活性测定中,首先,将按照合成例1的方法得到的化合物(I)用二甲亚砜(DMSO)梯度稀释。然后,在激酶反应用缓冲液(13.5mM Tris(pH 7.5)、2mM二硫苏糖醇、0.009% Tween20)中加入HER2蛋白质、底物肽(终浓度为 $1\mu\text{M}$ )、氯化锰(终浓度为10mM)、ATP(终浓度为 $5\mu\text{M}$ )和化合物(I)的DMSO溶液(DMSO的终浓度为5%),在 $25^\circ\text{C}$ 孵育30分钟,进行激酶反应。在其中以终浓度达到30mM的方式加入

EDTA,由此使反应停止。最后,使用LabChip(注册商标)EZ Reader II(珀金埃尔默公司),将没有被磷酸化的底物肽(S)和被磷酸化的肽(P)通过微流路毛细管电泳分离、检测。从S和P各自的峰的高度求出磷酸化反应量,将能够抑制磷酸化反应50%的化合物浓度定义为IC50值(nM),示于以下的表7。

[0600] 试验例2外显子20插入变异型HER2 (HER2ex20insYVMA) 磷酸化活性抑制作用(in vitro)的测定

[0601] 在化合物对外显子20插入变异型HER2磷酸化活性的体外的抑制活性测定法的条件设定中,与HER2同样使用ProfilerPro Peptide 22作为底物。试验中使用的精制重组人外显子20插入变异型HER2(A775\_G776insYVMA)蛋白质从SignalChem公司购入。在化合物的抑制活性测定中,首先将按照合成例1的方法中得到的化合物(I)用二甲亚砜(DMSO)梯度稀释。接着,在激酶反应缓冲液(13.5mM Tris(pH 7.5)、2mM二硫苏糖醇、0.009% Tween20)中加入外显子20插入变异型HER2蛋白质和化合物(I) DMSO溶液(DMSO的终浓度为5%),在25℃预孵育30分钟。然后,加入底物肽(终浓度为1μM)、氯化锰(终浓度为25mM)、氯化镁(终浓度为20mM)、ATP(终浓度为200μM),在25℃孵育220分钟进行激酶反应。在其中以终浓度成为30mM的方式加入EDTA,由此使反应停止。最后,使用LabChip(注册商标)EZ Reader II(珀金埃尔默公司),将没有被磷酸化的底物肽(S)和被磷酸化的肽(P)通过微流路毛细管电泳进行分离、检测。从S和P各自的峰的高度求出磷酸化反应量,将能够抑制磷酸化反应50%的化合物浓度定义为IC50值(nM),示于以下的表7。

[0602] [表7]

HER2 抑制活性	HER2ex20insYVMA 抑制活性
IC50 值 (nM)	IC50 值 (nM)
3.2	<0.30

[0604] 从以上的结果可知,化合物(I)对HER2磷酸化的优异的抑制活性和外显子20插入变异型HER2磷酸化具有优异的抑制活性。

[0605] 试验例3对HER2表达细胞株的增殖抑制活性的测定

[0606] 将HER2过度表达人乳癌细胞株SK-BR-3细胞悬浮于包含10%胎牛血清的McCoy's 5a培养基(Life Technologies公司制)中。将细胞悬浮液接种于384孔平底微孔板的各孔中,在含有5%二氧化碳的培养器中以37℃培养1天。将按照合成例1的方法得到的化合物(I)溶解于DMSO,使用DMSO将化合物稀释为终浓度的500倍的浓度。将化合物的DMSO溶液用在细胞的悬浮中使用的培养基稀释,将其以DMSO的最终浓度为0.2%的方式加入到细胞的培养板的各孔中,在含有5%二氧化碳的培养器中在37℃再培养3天。使用CellTiter-Glo2.0(Promega公司制)测量在化合物存在下培养3天后的细胞数,通过以下的式子计算增殖抑制率。将能够抑制增殖50%的化合物浓度定义为IC50(nM)。

[0607] 增殖抑制率(%) =  $(C - T) / (C) \times 100$

[0608] T: 添加了受试化合物的孔的发光强度

[0609] C: 没有添加受试化合物的孔的发光强度

[0610] 将结果示于以下的表8。

[0611] 试验例4对外显子20插入变异型HER2表达细胞株的增殖抑制活性的测定

[0612] 关于对外显子20插入变异型HER2的增殖抑制活性,使用导入了人外显子20插入变

异型HER2基因的小鼠B淋巴细胞祖细胞株Ba/F3细胞进行。Ba/F3细胞用含有10%胎牛血清(FBS)、100U/mL青霉素、100 $\mu$ g/mL链霉素(Thermo Fisher Scientific公司)和1ng/mL小鼠白细胞介素-3(mIL-3)(CST)的RPMI-1640培养基(Thermo Fisher Scientific)维持,将整合了人外显子20插入变异型HER2基因(A775\_G776insYVMA(HER2ex20insYVMA))、Internal Ribosome

[0613] Binding Sequence(IRES)和Kusabira-Orange基因的pCDNA3.1-hyg(+)载体通过利用Amaxa(注册商标)Cell Line Nucleofector(注册商标)Kit V的电穿孔法导入。用潮霉素B(NACALAI TESQUE)筛选出的表达外显子20插入变异型HER2的Ba/F3细胞(Ba/F3-HER2insYVMA)显示mIL-3非依赖性的增殖。

[0614] 在细胞增殖抑制活性的评价时,将Ba/F3-HER2insYVMA细胞用包含10%FBS、100U/mL青霉素、100 $\mu$ g/mL链霉素的RPMI-1640培养基悬浮,将细胞悬浮液接种于96孔平底微孔板的各孔,在含有5%二氧化碳的培养器中以37 $^{\circ}$ C培养1天。将按照合成例1的方法得到的化合物(I)溶解于DMSO,使用DMSO或细胞的悬浮中使用的培养基稀释,将其以DMSO的最终浓度成为0.2%的方式加入细胞的培养板的各孔中,在含有5%二氧化碳的培养器中以37 $^{\circ}$ C进一步培养3天。使用CellTiter-Glo(Promega公司制)测量在化合物存在下培养3天后的细胞数,通过以下的式子计算增殖抑制率。将能够抑制增殖50%的化合物浓度定义为IC50(nM)。

[0615] 增殖抑制率(%) = (C - T) / (C)  $\times$  100

[0616] T: 添加了受试化合物的孔的发光强度

[0617] C: 没有添加受试化合物的孔的发光强度

[0618] 将结果示于以下的表8。

[0619] [表8]

[0620]	SK-BR-3 细胞增殖抑制活性 IC50 值 (nM)	HER2ex20insYVMA 细胞增殖抑制活性 IC50 值 (nM)
	6.6	29

[0621] 从以上的结果可知,化合物(I)在HER2表达细胞株(SK-BR-3)和外显子20插入变异型HER2表达细胞株(Ba/F3-HER2insYVMA)中也具有优异的细胞增殖抑制活性。

[0622] 试验例5对HER2表达细胞株(NCI-N87)的增殖抑制活性的测定

[0623] 将HER2过度表达人胃癌细胞株NCI-N87细胞(American Type Culture Collection, Cat No. ATCC(注册商标)CRL-5822)悬浮于含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基(和光纯药工业株式会社)中。然后,将细胞悬浮液接种在96孔平底微孔板的各孔中,在含有5%二氧化碳的培养器中以37 $^{\circ}$ C培养1天。将按照合成例1的方法得到的化合物(I)溶解于DMSO,使用DMSO将受试化合物稀释成终浓度的1000倍的浓度。将化合物(I)的DMSO溶液用细胞的悬浮中使用的培养基稀释,将其以DMSO的最终浓度成为0.1%的方式加入细胞的培养板的各孔中。在对照(Control)用孔中,将DMSO用细胞的悬浮中使用的培养基稀释,将其以DMSO的最终浓度成为0.1%的方式加入细胞的培养板的各孔中。添加药液后,在含有5%二氧化碳的培养器中以37 $^{\circ}$ C进一步培养3天。使用CellTiter-Glo2.0(Promega公司制)测量在化合物存在下培养3天后的细胞数,按照Promega公司推荐的操作说明进行。通过以下的式子算出增殖抑制率,将能够抑制增殖50%的受试化合物的浓度定义为IC50值(nM)。

[0624] 增殖抑制率(%) = (C-T)/C×100

[0625] T: 添加了受试化合物的孔的发光强度

[0626] C: 没有添加受试化合物的孔的发光强度

[0627] 将结果示于以下的表9。

[0628] [表9]

[0629]	NCI-N87 细胞增殖抑制活性
	IC50 值 (nM)
	9.9

[0630] 从以上的结果可知, 化合物(I) 在HER2过度表达细胞株(NCI-N87) 中也具有优异的细胞增殖抑制活性。

[0631] 试验例6口服吸收性的评价

[0632] 将按照合成例1的方法得到的化合物(I) 悬浮或溶解于0.5%HPMC水溶液、0.1N盐酸, 对BALB/cA小鼠(日本Clea株式会社) 以50mg/kg/day的用量进行口服给药。在口服给药后0.5、1、2、4和6小时后通过面静脉经时采血, 得到血浆。通过LC-MS/MS测定所得到的血浆中的化合物浓度, 进行口服吸收性的评价。

[0633] 将结果示于以下的表10。

[0634] [表10]

[0635]	AUC 0-6hr (μM·hr)
	31

[0636] 根据以上的结果, 观测到化合物(I) 的充分的血浆中浓度, 显示了良好的口服吸收性。

[0637] 试验例7脑转移性的评价

[0638] 将按照合成例1的方法得到的化合物(I) 悬浮或溶解于0.5%HPMC水溶液、0.1N盐酸, 对BALB/cA小鼠日本Clea株式会社) 以50mg/kg/day的用量进行口服给药。在口服给药后0.5小时后通过面静脉采血后, 将全脑摘出, 得到血浆和脑样品。在所得到的脑样品中添加3倍量的水后, 使用超声波匀浆器进行匀浆, 得到脑匀浆液。利用LC-MS/MS测定所得到的血浆中和脑匀浆液中的化合物浓度, 根据脑/血浆中化合物浓度评价脑转移性。

[0639] 将结果示于以下的表11。

[0640] [表11]

[0641]	血浆中化合物浓度	脑中化合物浓度	Kp 值
	(μM)	(μM)	(脑/血浆中化合物浓度)
	12	2.7	0.23

[0642] 根据以上的结果, 化合物(I) 显示了良好的脑转移性。

[0643] 试验例8对荧光素酶基因导入HER2表达细胞株(NCI-N87-luc) 的脑直接移植模型的抗肿瘤效果确认试验(in vivo, 体内)

[0644] 对于利用脑直接移植模型的受试化合物的抗肿瘤效果, 使用了在从American Type Culture Collection购入的人胃癌肿瘤细胞NCI-N87中导入了荧光素酶基因的NCI-N87-Luc。NCI-N87-Luc在含有10%胎牛血清(FBS) 的RPMI-1640(含有4.5g/L葡萄糖、10mM

HEPES和1mM丙酮酸钠)(和光纯药株式会社)培养基中,在5%CO<sub>2</sub>培养器中以37℃培养细胞株。

[0645] 将NCI-N87-Luc细胞以 $6.25 \times 10^7$  cells/mL的浓度重悬于PBS中。

[0646] 使用小鼠用耳棒将约6~7周龄的裸鼠(BALB/cAJc1-nu/nu、日本CLEA株式会社)固定于脑定位固定装置,将脑上部的皮肤用酒精棉消毒后,用手术刀切开。

[0647] 使用微型钻头,在头盖骨打孔,使用针、操纵器(Manipulator)、注射泵,将细胞悬浮液4μL以0.8μL/min的条件移植到脑内。

[0648] 作为脑内肿瘤量的大致标准,在移植约3周后,对存活例全部例,使用IVIS(PerkinElmer, Inc., 型号:Lumina II)测定总通量(Total Flux)(光子/秒, Photon/sec)。根据其结果,使用MiSTAT(Ver.2.00)的分组程序,各组各分配6只动物。

[0649] 受试化合物以1天1次从分组第二天起连续口服给药21天(Day1—21)。

[0650] 有无效果的判断中,使用将判定日(Day22)的总通量进行对数转换(Log10)得到的值。作为受试化合物,使用按照合成例1的方法得到的化合物(I),以25mg/kg/day的用量进行给药。

[0651] 纵轴设定成将平均总通量进行对数转换(Log10)得到的值,横轴设定成移植后的天数(Day),制作图表,观察药剂给药期间中的总通量随时间的变化。

[0652] 作为对照(Control),使用0.1N HCl、0.5%HPMC水溶液。

[0653] 将结果示于以下的图31和图32。对各组Day22的总通量进行对数转换(Log10)得到的值进行显著差异检验的结果表明,在统计学上显著(显著水平两侧5%)低于对照组。另外,体重的测定使用动物用电子天秤。从第n天的体重(BW<sub>n</sub>)通过下述式子算出第n天的体重变化率(Body weight change; BWC<sub>n</sub>)。

[0654]  $BWC_n(\%) = [(\text{第}n\text{天的体重}) - (\text{分组日的体重})] / (\text{分组日的体重}) \times 100$

[0655] 从该试验结果可知,化合物(I)对移植到裸鼠脑内的HER2过度表达细胞株(NCI-N87-luc)具有优异的抗肿瘤效果。另外,全部个体中都没有观察到-20%以上的体重减少,因此可知没有严重的副作用。

[0656] 试验例9固体稳定性试验

[0657] 对实施例和比较例中得到的化合物(I)的游离体II型结晶、与1当量的富马酸的II型结晶保存了4周时的固体稳定性进行评价。

[0658] 保存条件:60℃(封闭体系)

[0659] 保存期间:4周

[0660] 保存量:约30mg

[0661] 保存容器:玻璃瓶

[0662] 将结果示于以下的表12。

[0663] [表12]

[0664]

	游离体II型结晶	与1当量的富马酸的II型结晶
保存前的化学纯度(%)	99.87	99.85
保存后的化学纯度(%)	99.88	99.85
保存前的类似物质的量(%)	0.13	0.15
保存后的类似物质的量(%)	0.12	0.15

[0665] 类似物质量(化合物(I)以外检测出的物质的量)的变化通过称量试样约1mg,使其溶解在水和乙腈的混合液(1:1)约1mL中,准确测量该液体5 $\mu$ L,通过以下的方法用HPLC进行分析。

[0666] HPLC测定法(稳定性试验)

[0667] 通过HPLC分析测定试样溶液中的类似物质量。此外,包含数据处理的装置的操作按照各装置中指示的方法和顺序。

[0668] 柱:Waters制XSelect CSH C18(4.6 $\times$ 150mm,3.5 $\mu$ m)

[0669] UV检测:246nm

[0670] 柱温:40 $^{\circ}$ C

[0671] 流量:1.0mL/分钟

[0672] 样品温度:5 $^{\circ}$ C

[0673] 样品浓度:1mg/mL

[0674] 流动相A:5mmol/L甲酸铵缓冲液(pH6.5)/乙腈(9:1)混合液

[0675] 流动相B:乙腈

[0676] 梯度示于表13。

[0677] [表13]

时间(分钟)	移动相A(vol %)	移动相B(vol %)
0~31	90 $\rightarrow$ 30	10 $\rightarrow$ 70
31~36	30	70
36~37	30 $\rightarrow$ 90	70 $\rightarrow$ 10

[0679] 其结果,化合物(I)的游离体II型结晶、与1当量的富马酸的II型结晶都没有确认到粉末X射线衍射图样的变化,另外,也几乎没有确认到类似物质的增加,判断为极为稳定的结晶。

[0680] 试验例10动态水分吸附脱附(DVS)试验

[0681] 使用实施例和参考例中得到的化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶、游离体II型结晶、游离体I型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶、和与1当量的L-酒石酸的结晶,进行水分吸附脱附试验。

[0682] 水分吸附脱附试验按照如下条件进行测定。

[0683] 将试样约10mg填充到专用的石英制容器(holder)中,在以下的条件下连续测定并记录试样的各湿度下的重量。其中,包含数据处理的装置的操作按照各装置所指示的方法和顺序进行。

[0684] 装置:VTI SA+(TA Instruments公司制)

[0685] 干燥温度:60 $^{\circ}$ C

[0686] 升温速度:1 $^{\circ}$ C/min

[0687] 干燥的平衡:在不超过300分钟的范围内,确认到5分钟不减少0.01wt%

[0688] 测定温度:25 $^{\circ}$ C

[0689] 加湿的平衡:在不超过120分钟的范围内,确认到5分钟不增加0.01wt%

[0690] 相对湿度程序:5~95%RH以5%RH的间隔上升,95%RH~5%RH以5%RH的间隔下降

[0691] 将这些试验中得到的测定条件范围中的重量变化示于表14~表18。

[0692] [表14]

[0693] 表14化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶的水分吸附脱附试验结果

相对湿度(%)	重量变化率(%)	
	吸附	脱附
5	0.01	0.04
20	0.11	0.13
40	0.18	0.20
60	0.27	0.30
80	0.34	0.34
95	0.38	0.38

[0694] [表15]

[0695] 表15化合物(I)的游离体II型结晶的水分吸附脱附试验结果

相对湿度(%)	重量变化率(%)	
	吸附	脱附
5	0.01	0.01
20	0.02	0.03
40	0.05	0.06
60	0.08	0.08
80	0.10	0.11
95	0.12	0.12

[0696] [表16]

[0697] 表16化合物(I)的游离体I型结晶的水分吸附脱附试验结果

相对湿度(%)	重量变化率(%)	
	吸附	脱附
5	0.01	0.01
20	0.04	0.04
40	0.10	0.13
60	0.26	0.60
80	0.50	0.69
95	0.72	0.72

[0698] [表17]

[0699] 表17化合物(I)与1当量的富马酸的V型结晶的水分吸附脱附试验结果

相对湿度 (%)	重量变化率 (%)	
	吸附	脱附
5	0.01	0.06
20	0.11	0.16
40	0.21	0.27
60	0.33	0.39
80	0.47	0.51
95	0.59	0.59

[0701] [表18]

[0702] 表18化合物 (I) 与1当量的L-酒石酸的结晶的水分吸附脱附试验结果

相对湿度 (%)	重量变化率 (%)	
	吸附	脱附
5	0.50	0.54
20	1.05	1.16
40	1.60	1.67
60	2.16	2.38
80	3.26	3.64
95	6.41	6.41

[0704] 如表14所示,化合物 (I) 与1当量的富马酸的II型结晶在水分吸附脱附试验中在95%的相对湿度下为0.38%的重量增加,低于1%,由此判断为基本没有吸湿性。同样地,关于化合物 (I) 的游离体II型结晶、游离体I型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶,在水分吸附脱附试验中在95%的相对湿度下质量增加低于1%,由此判断为基本没有吸湿性(表15~17)。另一方面,化合物 (I) 与1当量的L-酒石酸的结晶如表18所示,在水分吸附脱附试验中在95%的相对湿度下确认到了高达6.41%的质量增加,可知具有高的吸湿性。

[0705] 因此,化合物 (I) 与1当量的富马酸的II型结晶、游离体II型结晶、游离体I型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶与化合物 (I) 与1当量的L-酒石酸的结晶相比,吸湿性低,在医药品的开发候补化合物中,在稳定品质的医药品的工业生产的观点方面可以说很优异。化合物 (I) 与1当量的富马酸的II型结晶、游离体II型结晶、游离体I型结晶、与1当量的富马酸的V型结晶确认到作为医药品或医药品原药具有优异的性质。

[0706] 试验例11血中浓度测定试验

[0707] 对于实施例得到的化合物 (I) 的I型结晶、化合物 (I) 的II型结晶、和化合物 (I) 的1当量的富马酸盐II型结晶,进行血中浓度测定试验。具体而言,对于化合物 (I) 的I型结晶使用含有0.1N盐酸的0.5%HPMC,对于化合物 (I) 的II型结晶和化合物 (I) 与1当量的富马酸的II型结晶使用0.5%HPMC,分别制作化合物 (I) (游离体) 分子量换算为100mg/10mL和300mg/10mL的悬浮液。将这些给药液对在摄食条件下饲养的雌性大鼠 (Cr1:CD (SD), 日本

Charles River株式会社)以每1kg体重为10mL的容量使用口服给药用探棒进行口服给药。给药后,确认返回大鼠用笼的状态。在笼内,给水和投饵设为可以自由获取的状态。在给药0.5、1、2、4、6小时后将大鼠用异氟烷麻醉,使用肝素处理注射器和注射针(25G)由颈部静脉采血约80 $\mu$ L。

[0708] 采集的血液进行冰冷,通过离心操作,将血浆分离。采血结束后的大鼠返回大鼠用笼,确认麻醉苏醒后的状态。最终采血结束后,进行异氟烷麻醉的深度确认后,用小动物实验固定器以仰面的方式将四肢固定进行开腹,通过利用腹部大动静脉的切开的放血使其安乐死。

[0709] 使用LC/MS/MS,由MRM法进行测定,由标准曲线定量的各血浆中的化合物(I)的浓度,使用Phoenix WinNonlin(v6.4.0,Certara USA,Inc.),算出AUC<sub>0-6hr</sub>(由梯形法算出的给药后0~6小时的血中浓度-时间曲线下面积)、C<sub>max</sub>(最高血中浓度)、T<sub>max</sub>(最高血中浓度到达时间)。

[0710] 将结果示于表19。在将给药量从100mg/kg提高到300mg/kg的情况下,添加了盐酸的化合物(I)的I型结晶和化合物(I)的II型结晶的C<sub>max</sub>分别上升为0.8倍和1.2倍,AUC<sub>0-6hr</sub>分别上升为1.0倍和1.5倍,相对于此,化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶的C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-6hr</sub>分别上升为1.9倍。另外,可知给药量300mg/kg时化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶的C<sub>max</sub>,相比于相同用量下的添加了酸的化合物(I)的I型结晶和化合物(I)的II型结晶的值,分别显示高至1.7倍和1.4倍的值,AUC<sub>0-6hr</sub>分别显示高至2.4倍的值。因此确认到本发明涉及的化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶显示更为优异的口服吸收性。

[0711] [表19]

给药量	参数	口服给药		
		化合物(I)的I型结晶(添加盐酸)	化合物(I)的II型结晶	化合物(I)与1当量的富马酸的II型结晶
100 mg/kg	AUC <sub>0-6hr</sub> ( $\mu$ M·hr)	7.42	5.79	6.14
	C <sub>max</sub> ( $\mu$ M)	2.67	1.88	2.74
	T <sub>max</sub> (hr)	0.75	1.50	1.25
300 mg/kg	AUC <sub>0-6hr</sub> ( $\mu$ M·hr)	7.11	8.53	11.9
	C <sub>max</sub> ( $\mu$ M)	2.25	2.25	5.34
	T <sub>max</sub> (hr)	3.25	3.33	0.5

[0713] 此外,本说明书中记载的全部文献和刊物不论其目的,均通过参照将其整体组合到本说明书中。另外,本说明书包括成为主张本申请的优先权的基础的日本专利申请的特愿2020-121520号(2020年7月15日申请)的专利请求的范围、说明书和附图的公开内容。

[0714] 对本发明的几个实施方式进行了说明,但这些实施方式是作为例子提出的,并不是要限定发明的范围。这些新型的实施方式可以以其它各种方式实施,在不脱离发明的主旨的范围内,能够进行各种省略、置换、变更。这些实施方式或其变形包括在发明的范围和主旨,并且也包括在专利请求的范围所记载的发明及其等同的范围中。

图1 化合物 (I) 与1当量的富马酸的II型结晶的粉末X射线衍射图谱

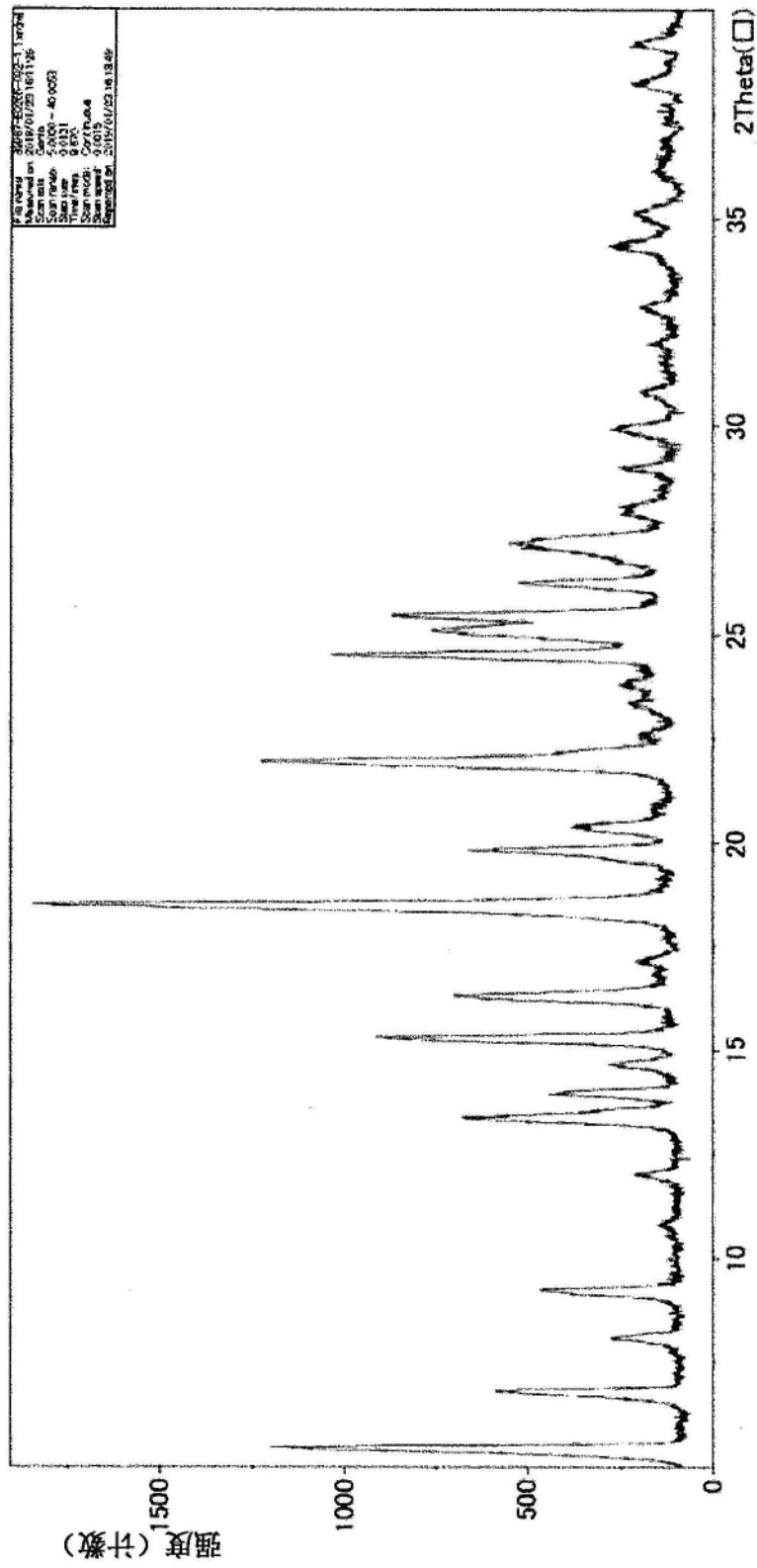
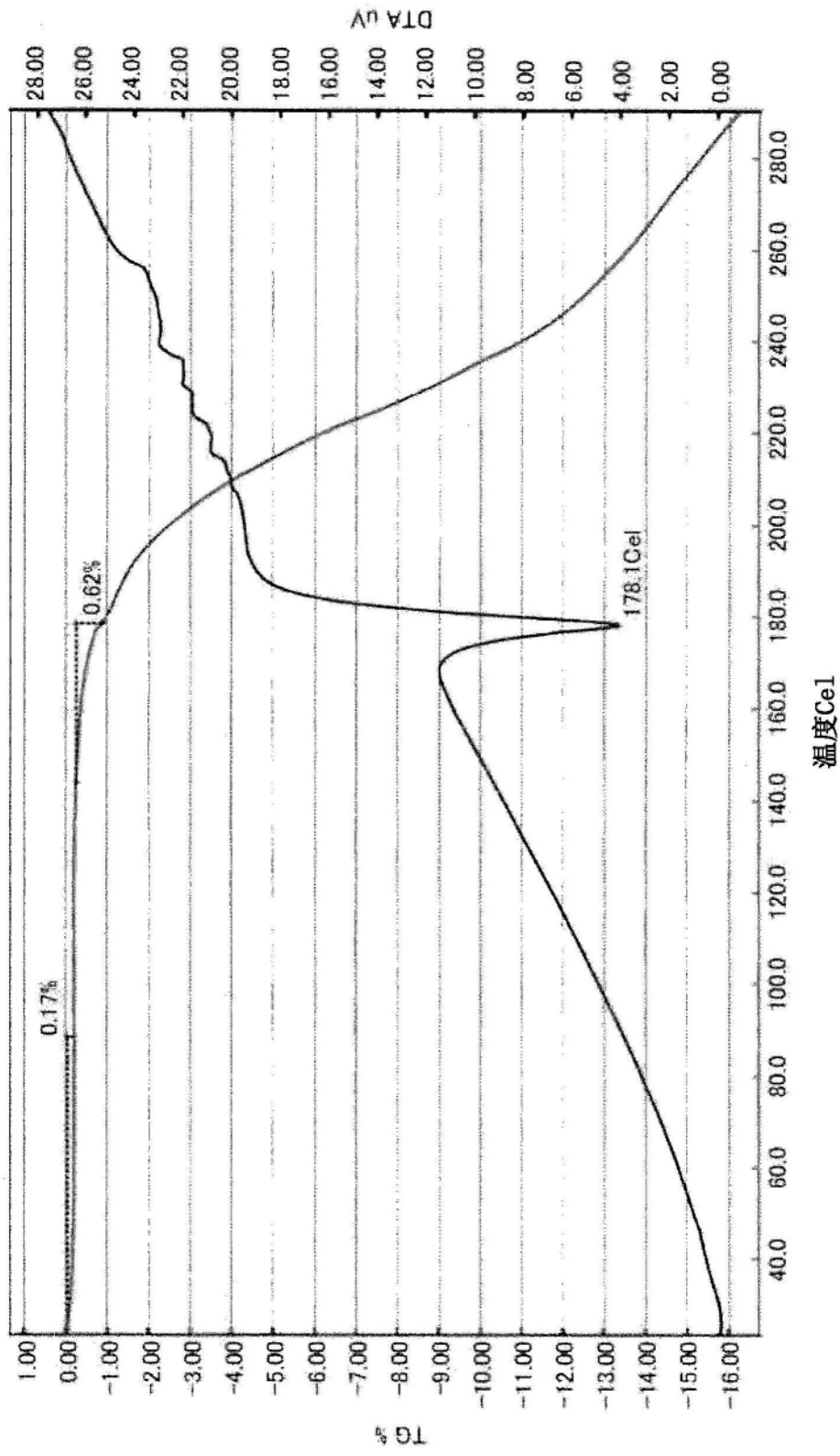


图1

图2 化合物 (I) 与1当量的富马酸的II型结晶的差热-热重同时测量 (TG-DTA)



TG %

图2

图3 化合物 (I) 的II型结晶的粉末X射线衍射图谱

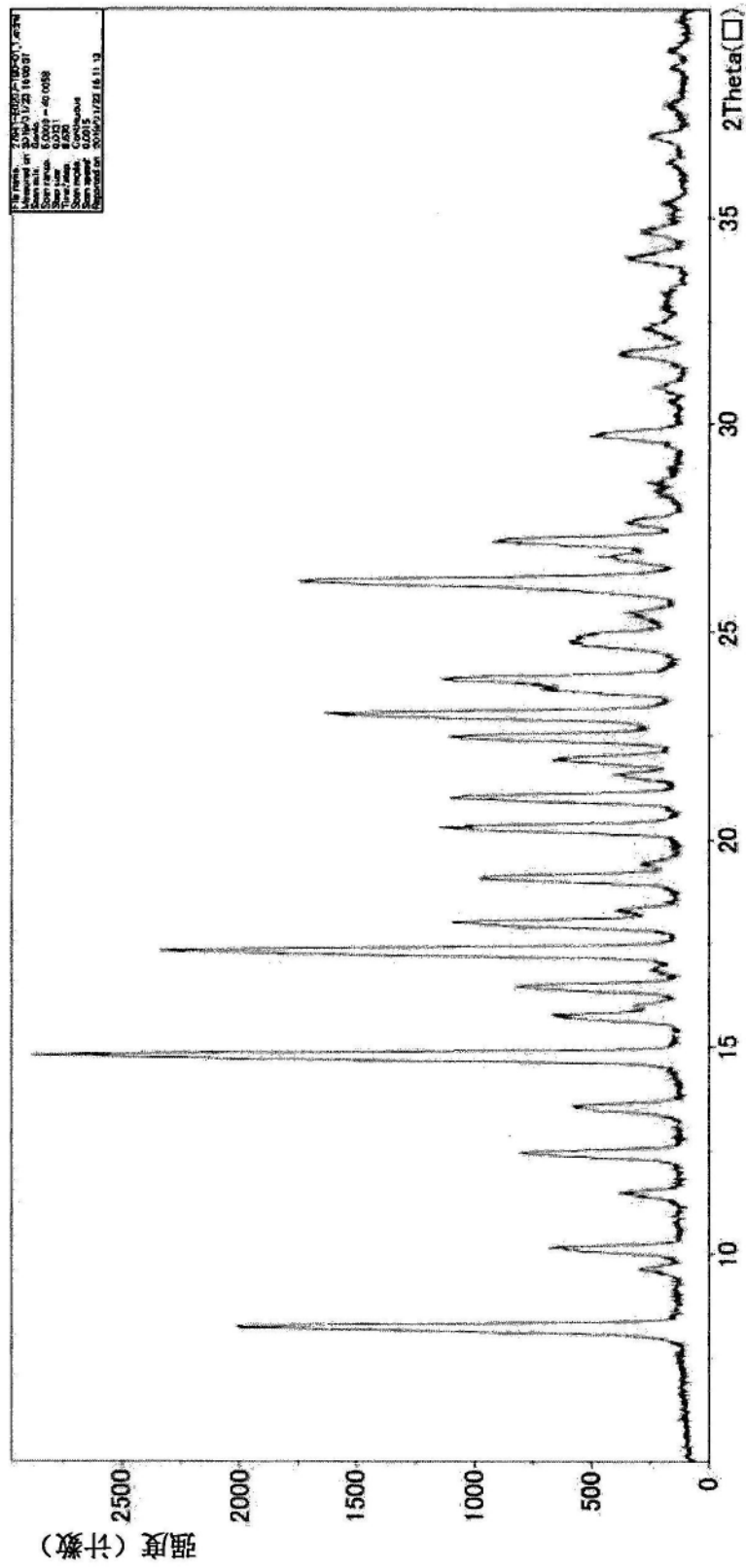


图3

图4 化合物 (I) 的II型结晶的差热-热重同时测量 (TG-DTA)

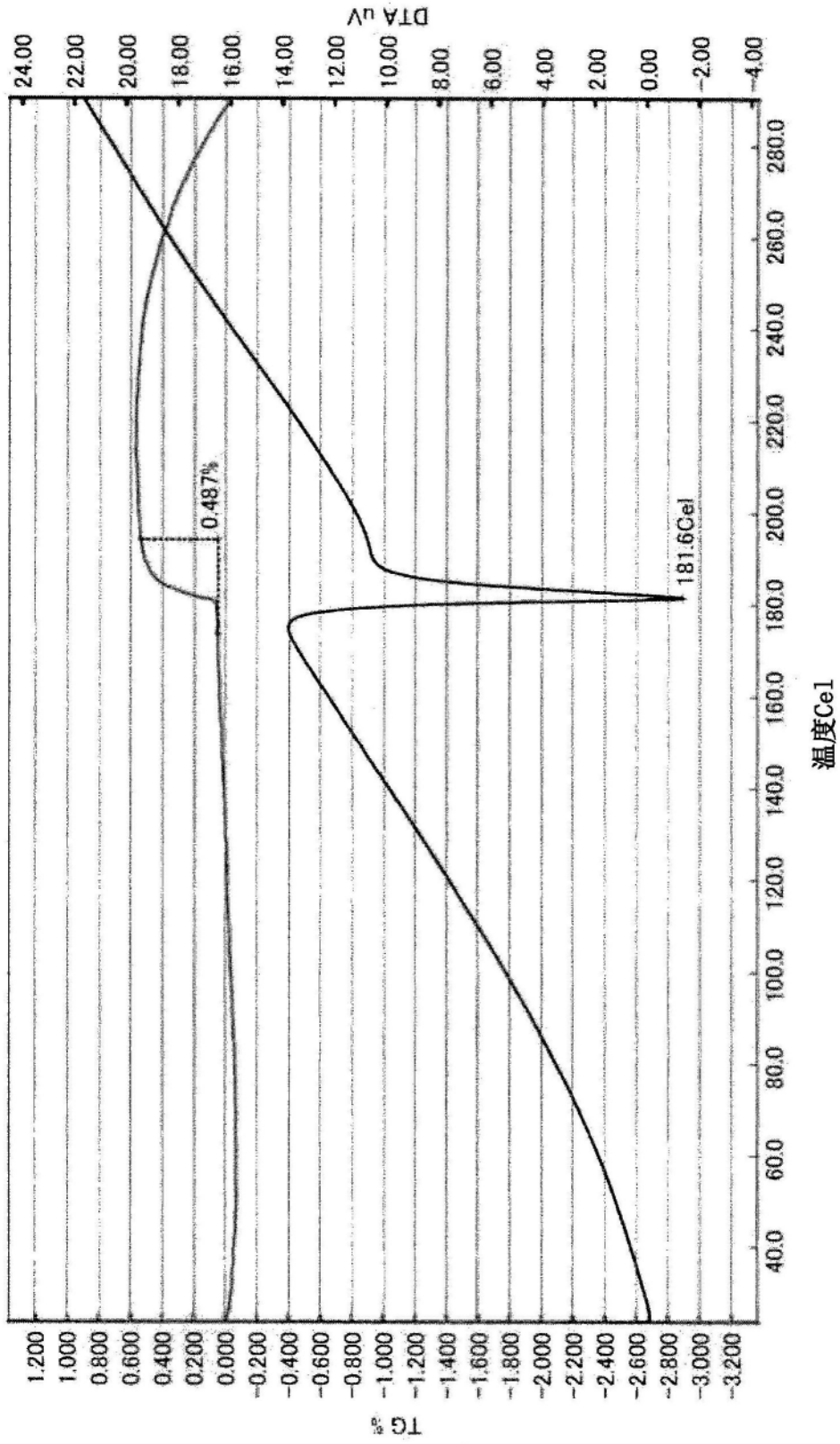


图4

图5化合物 (I) 的I型结晶的粉末X射线衍射图谱

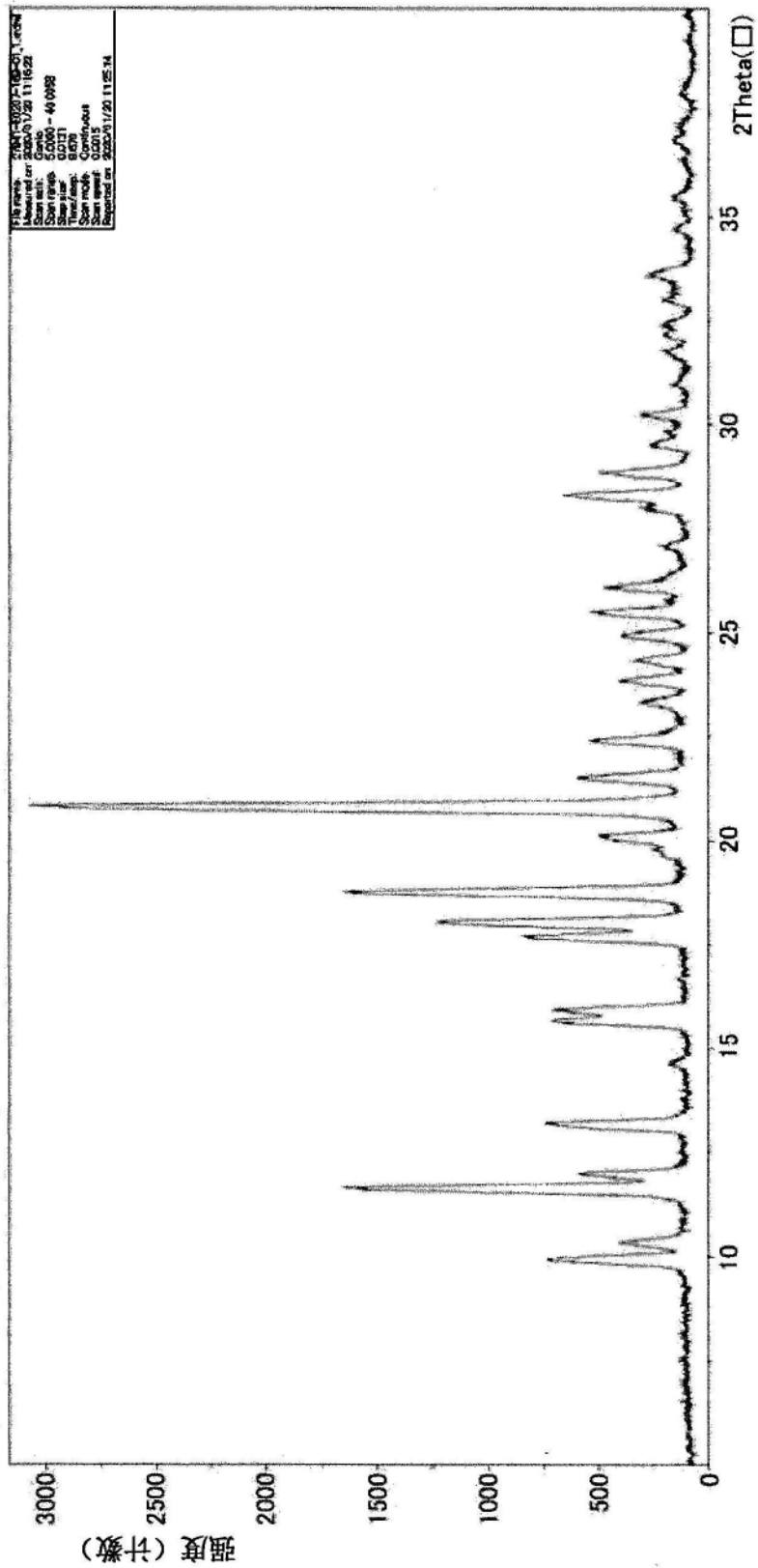


图5

图6 化合物 (I) 的I型结晶的差热—热重同时测量 (TG-DTA)

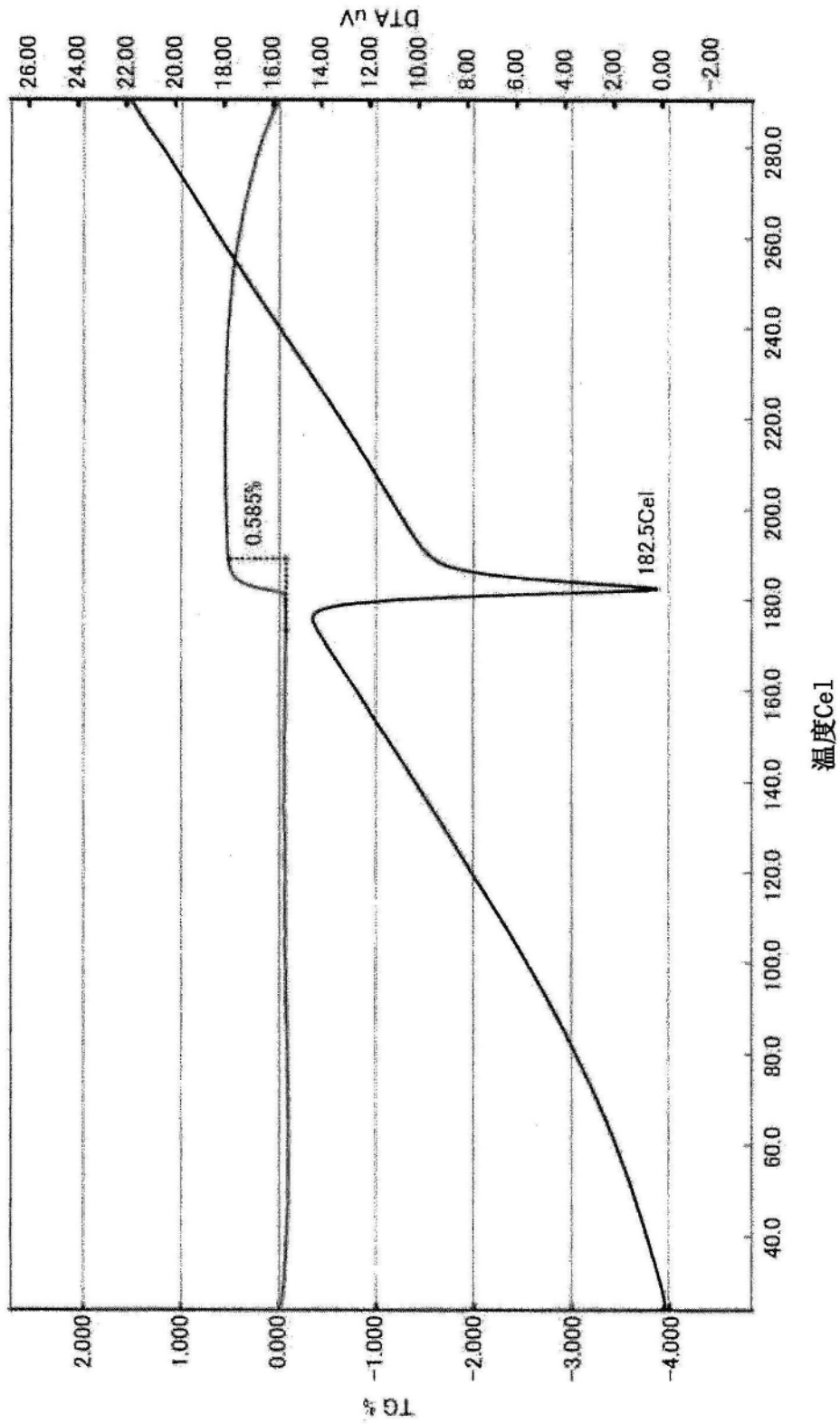


图6

图7化合物 (I) 与1当量的富马酸的V型结晶的粉末X射线衍射图谱

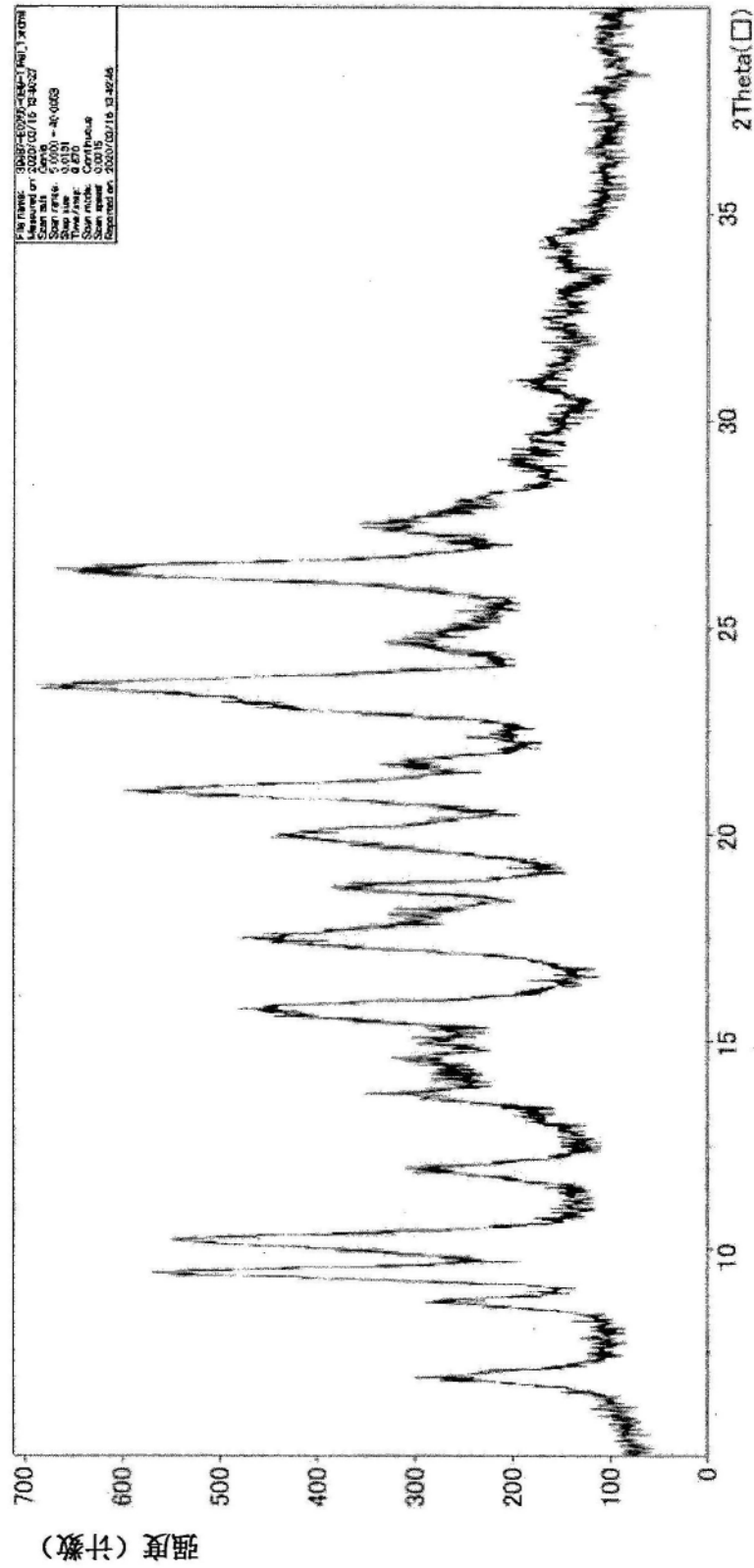


图7

图8 化合物 (I) 与1当量的富马酸的V型结晶的差热-热重同时测量 (TG-DTA)

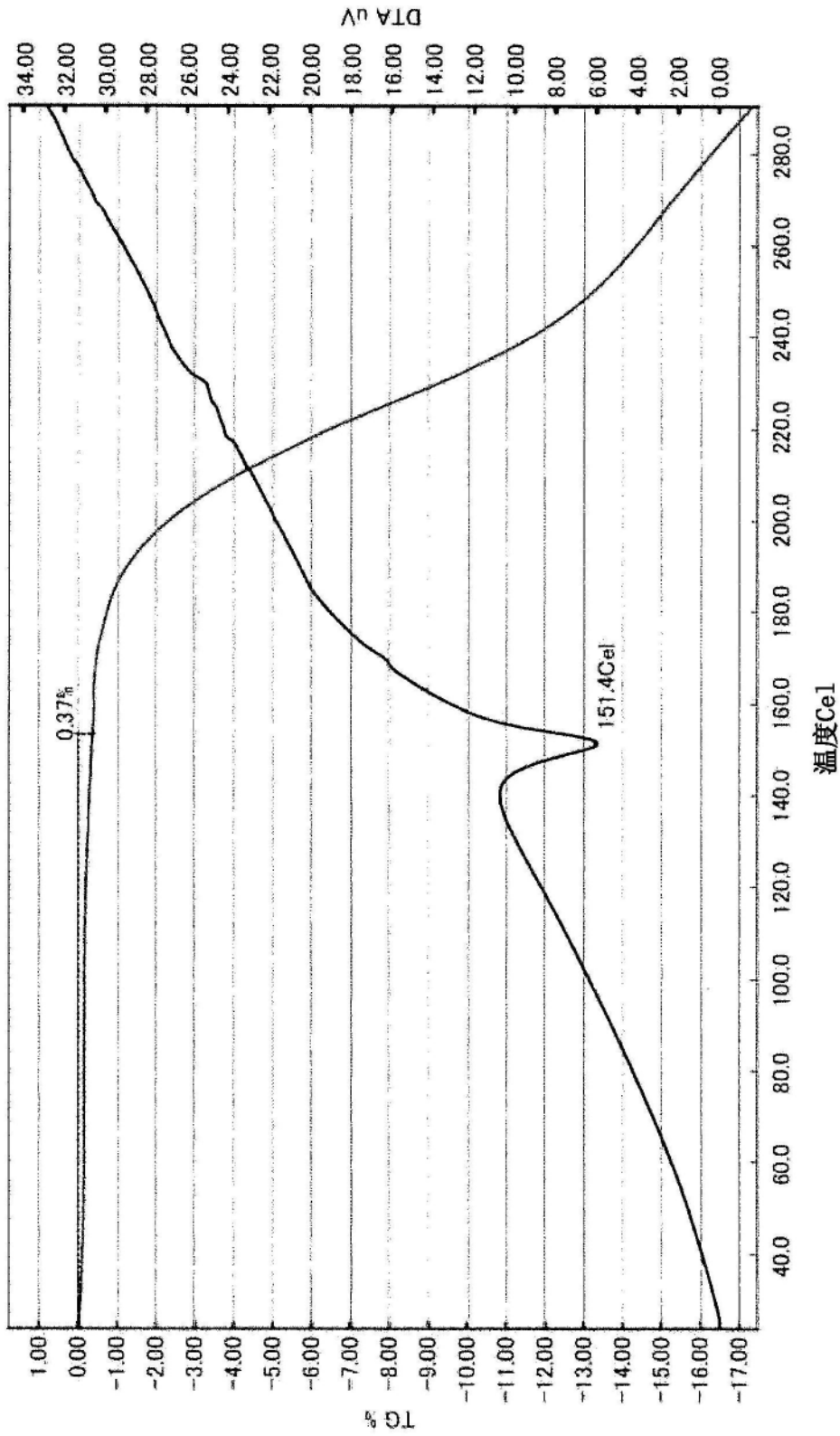


图8



图10 化合物(I)与1当量的富马酸的差热-热重同时测量 (TG-DTA)

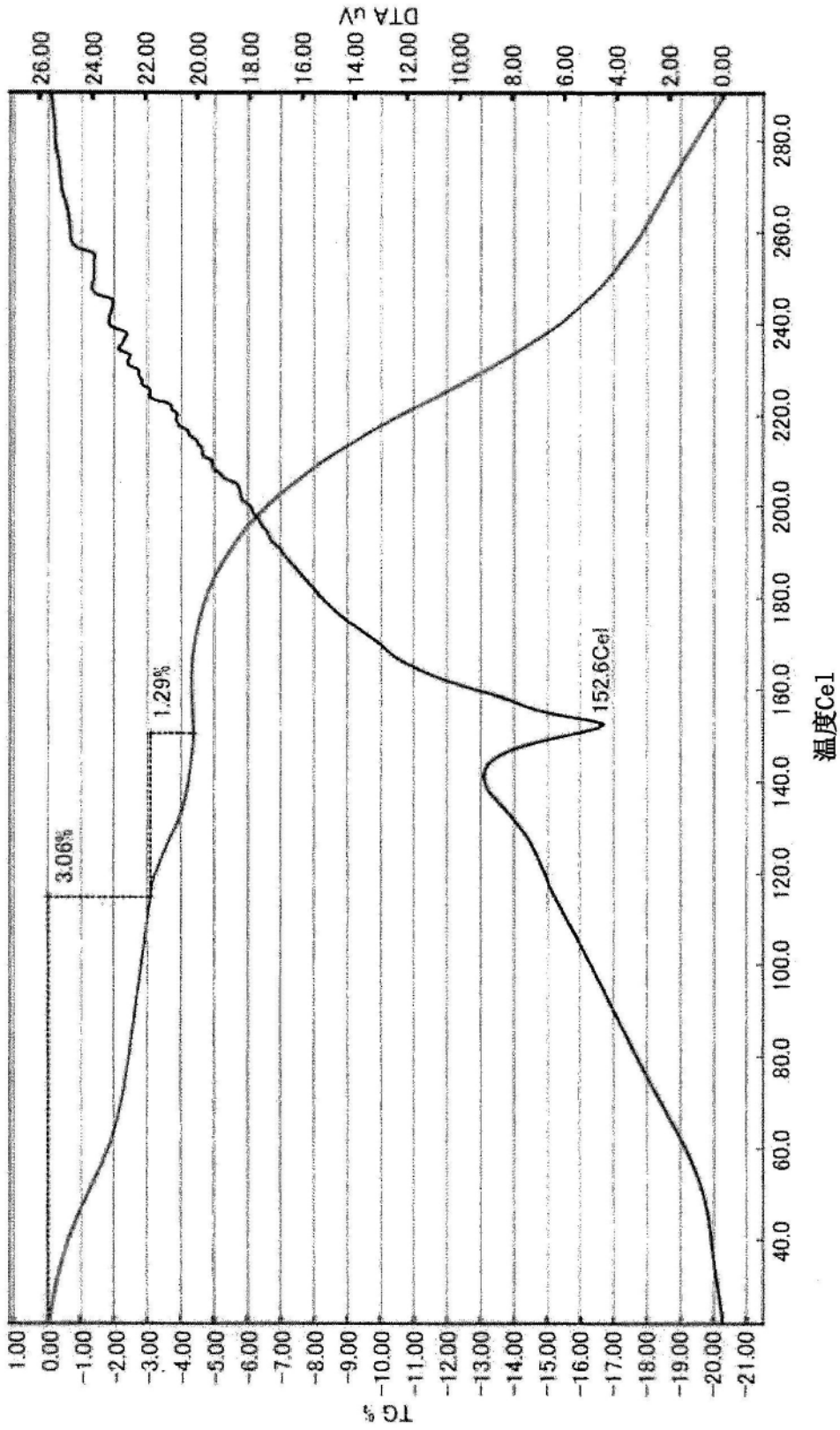


图10

图11化合物 (I) 与0.5当量的富马酸的I型结晶的粉末X射线衍射图谱

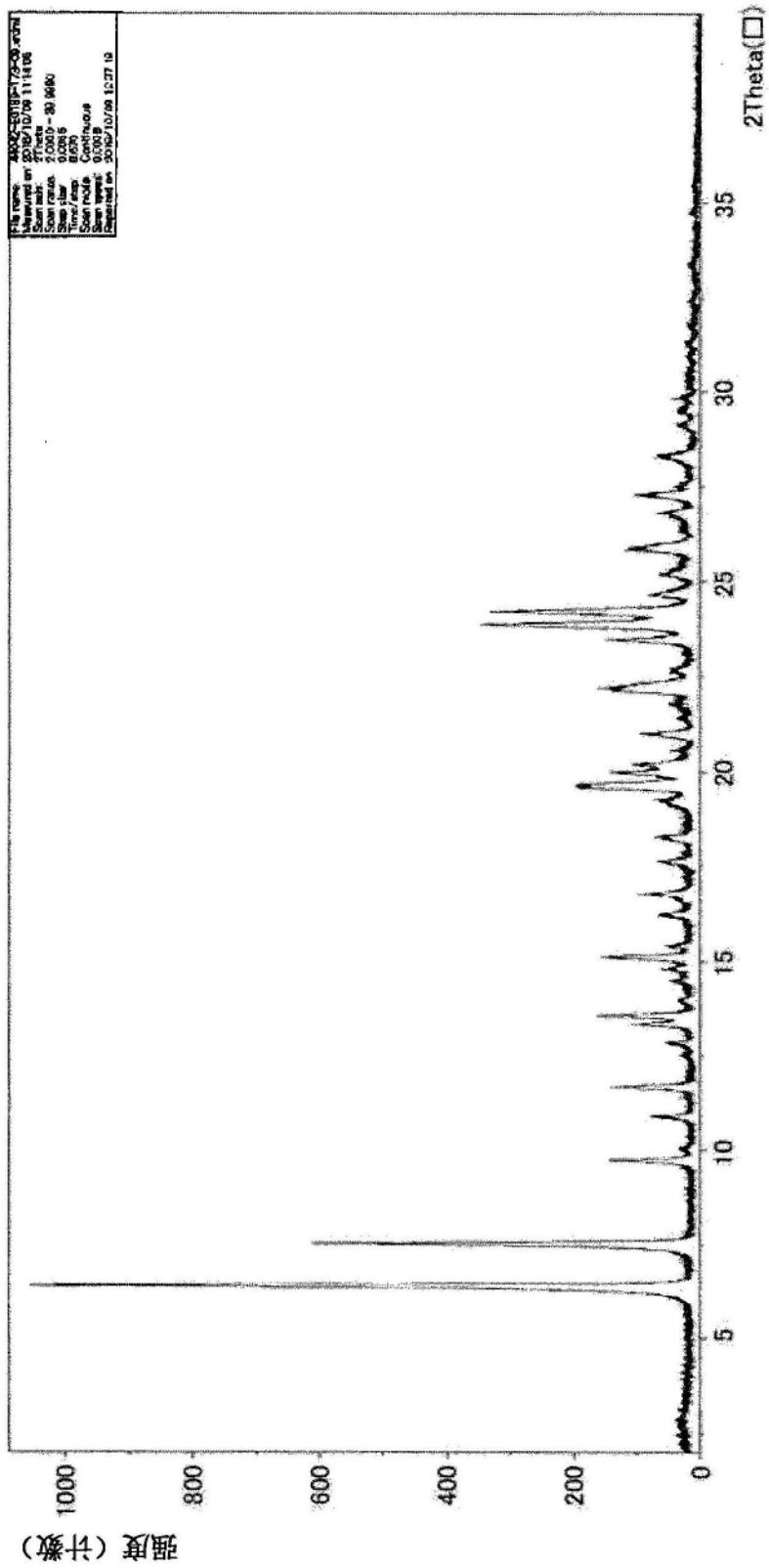


图11

图12 化合物 (I) 与0.5当量的富马酸的I型结晶的差热—热重同时测量 (TG-DTA)

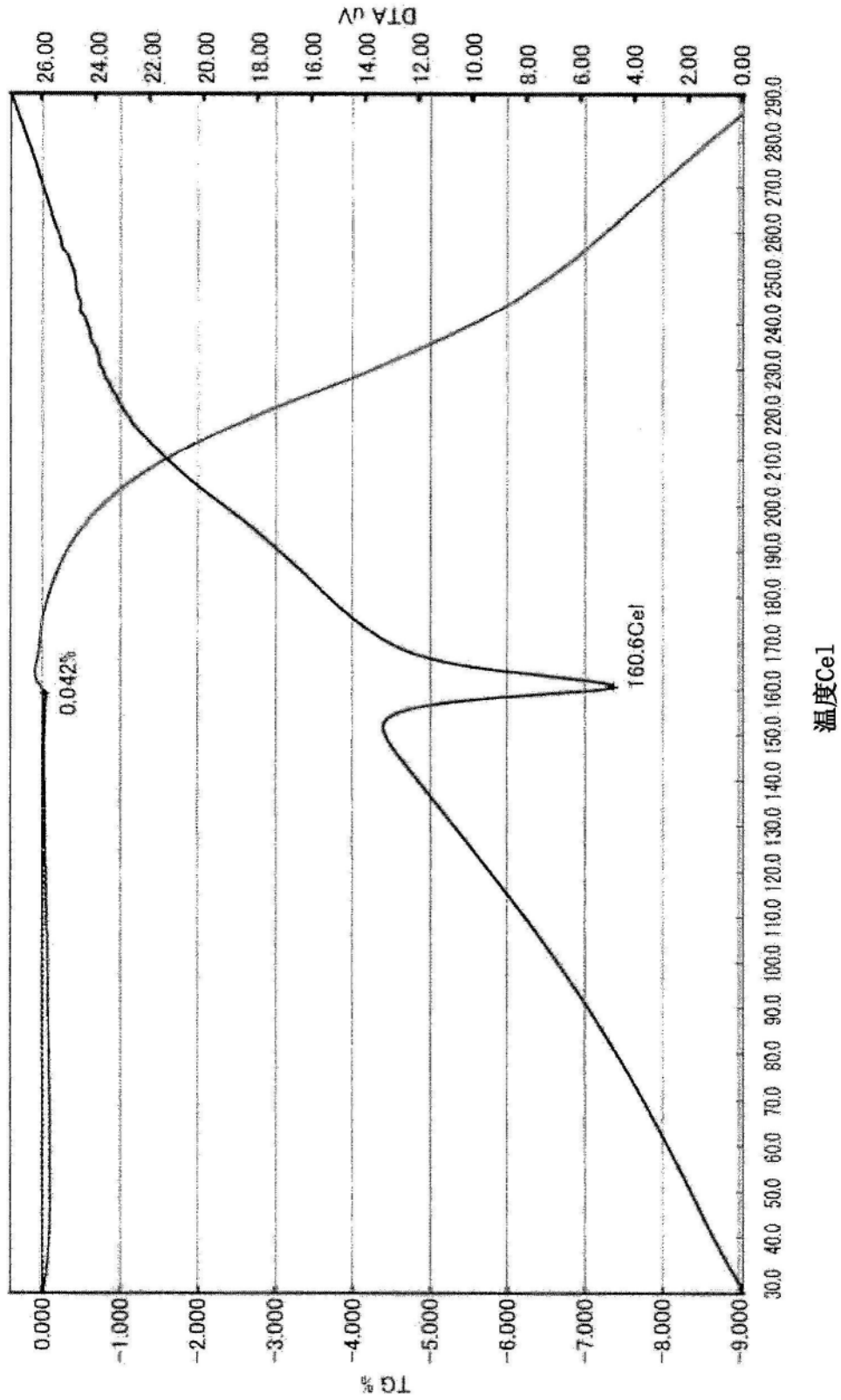


图12

图13 化合物 (I) 与0.5当量的富马酸的II型结晶的粉末X射线衍射图谱

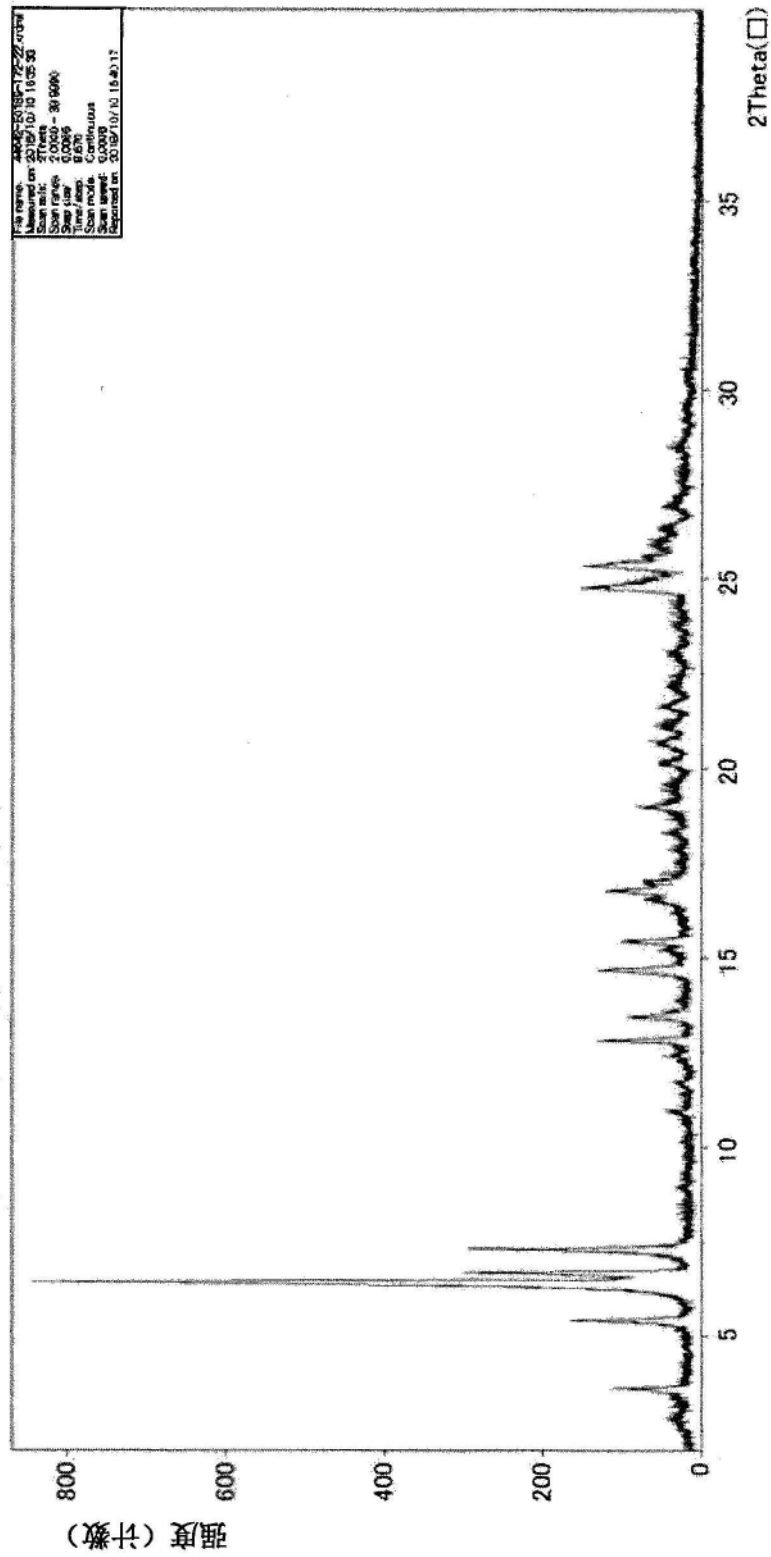


图13

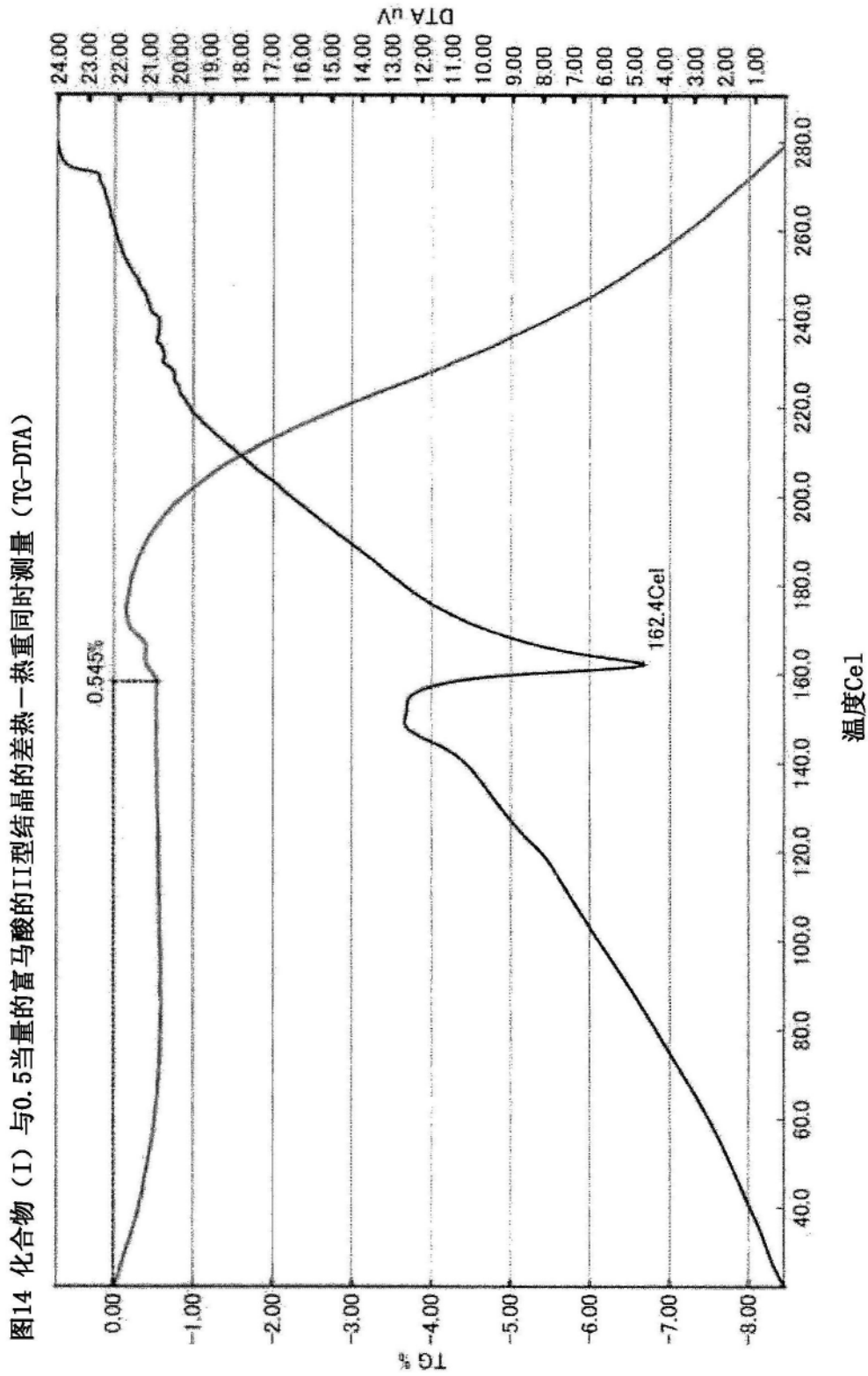


图14

图15化合物 (I) 与1当量的富马酸的III型结晶的粉末X射线衍射图谱

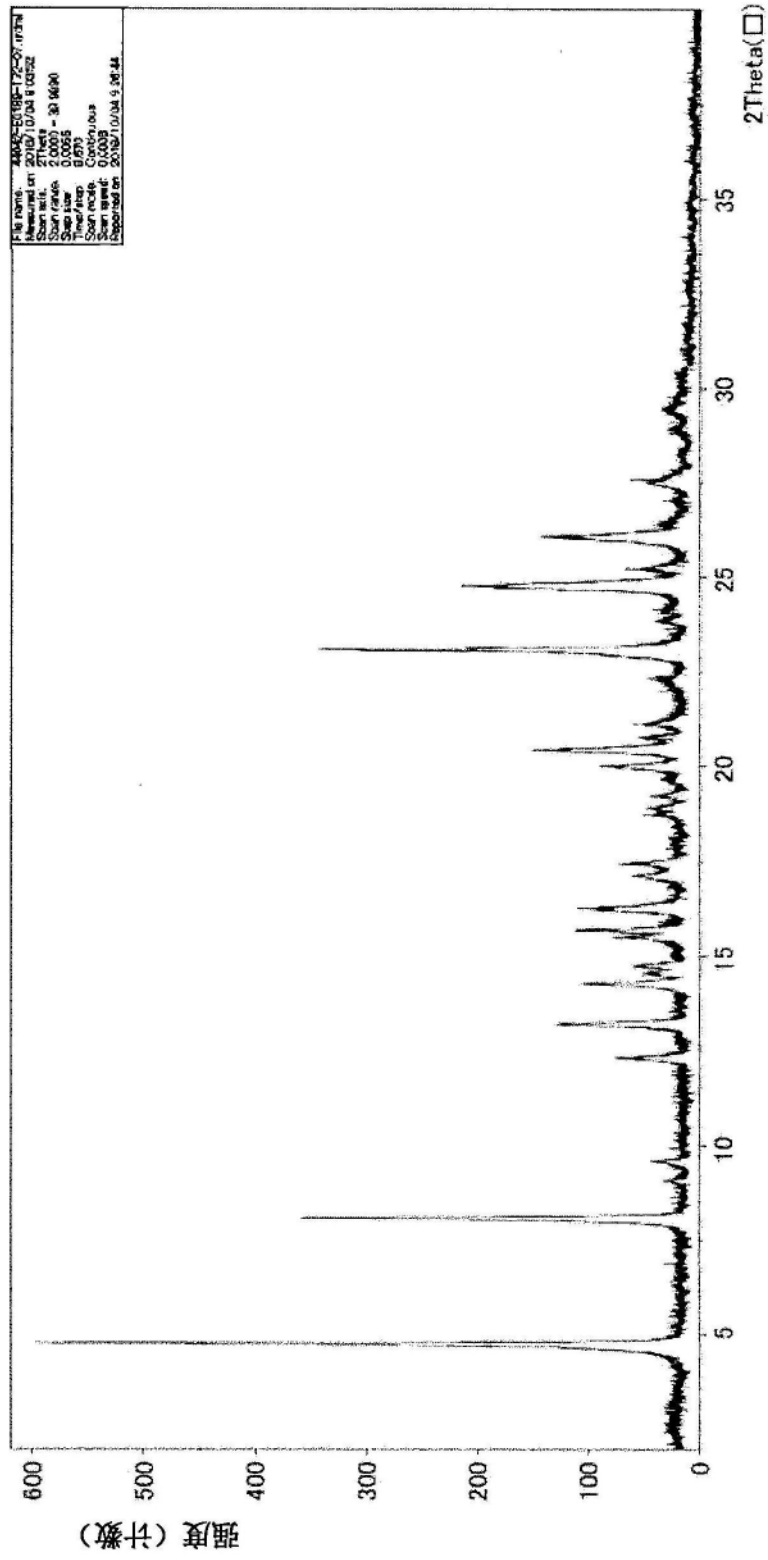


图15

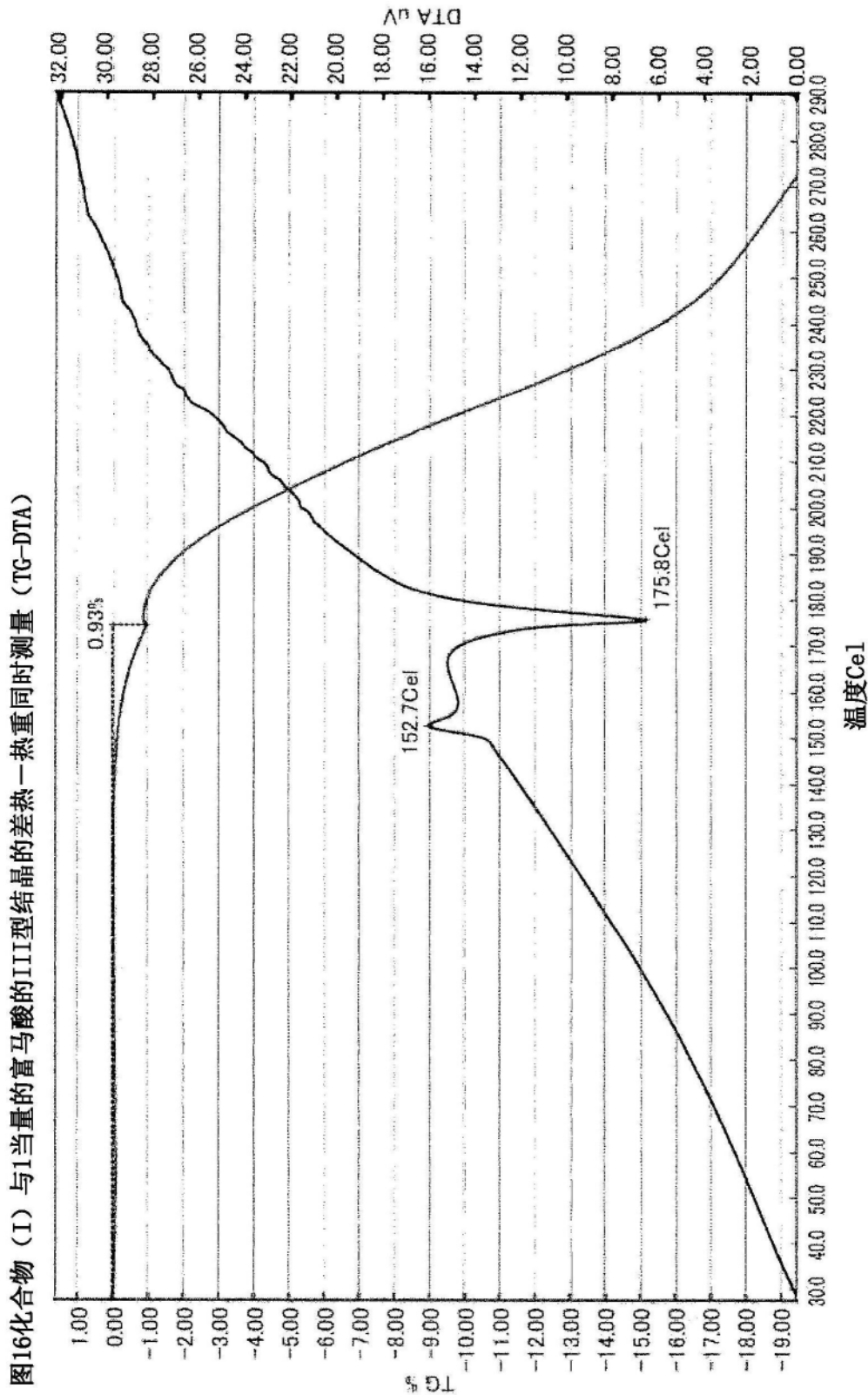


图16

图17化合物 (I) 与1当量的富马酸的IV型结晶的粉末X射线衍射图谱

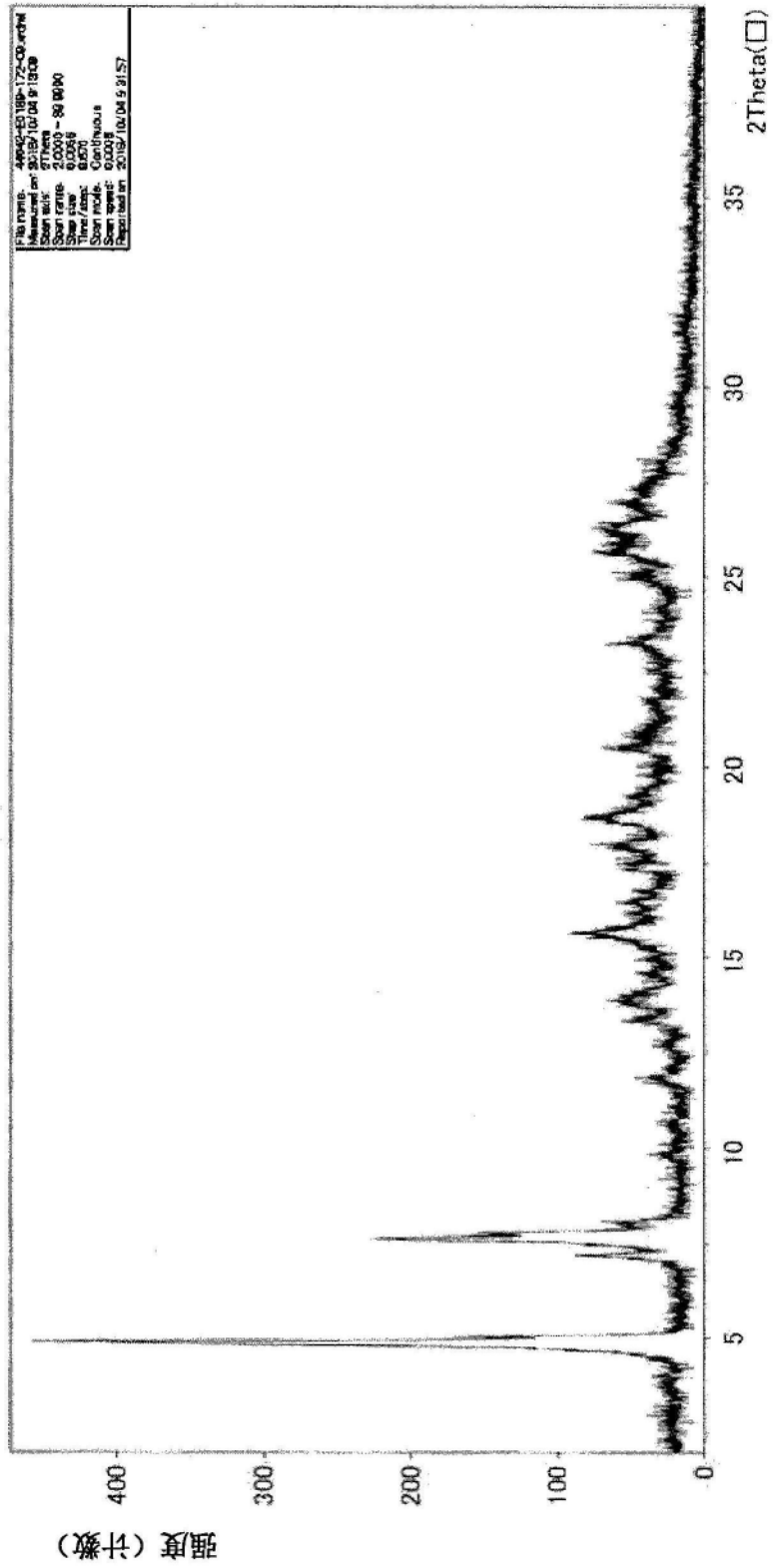


图17

图18 化合物 (I) 与1当量的富马酸的IV型结晶的差热—热重同时测量 (TG-DTA)

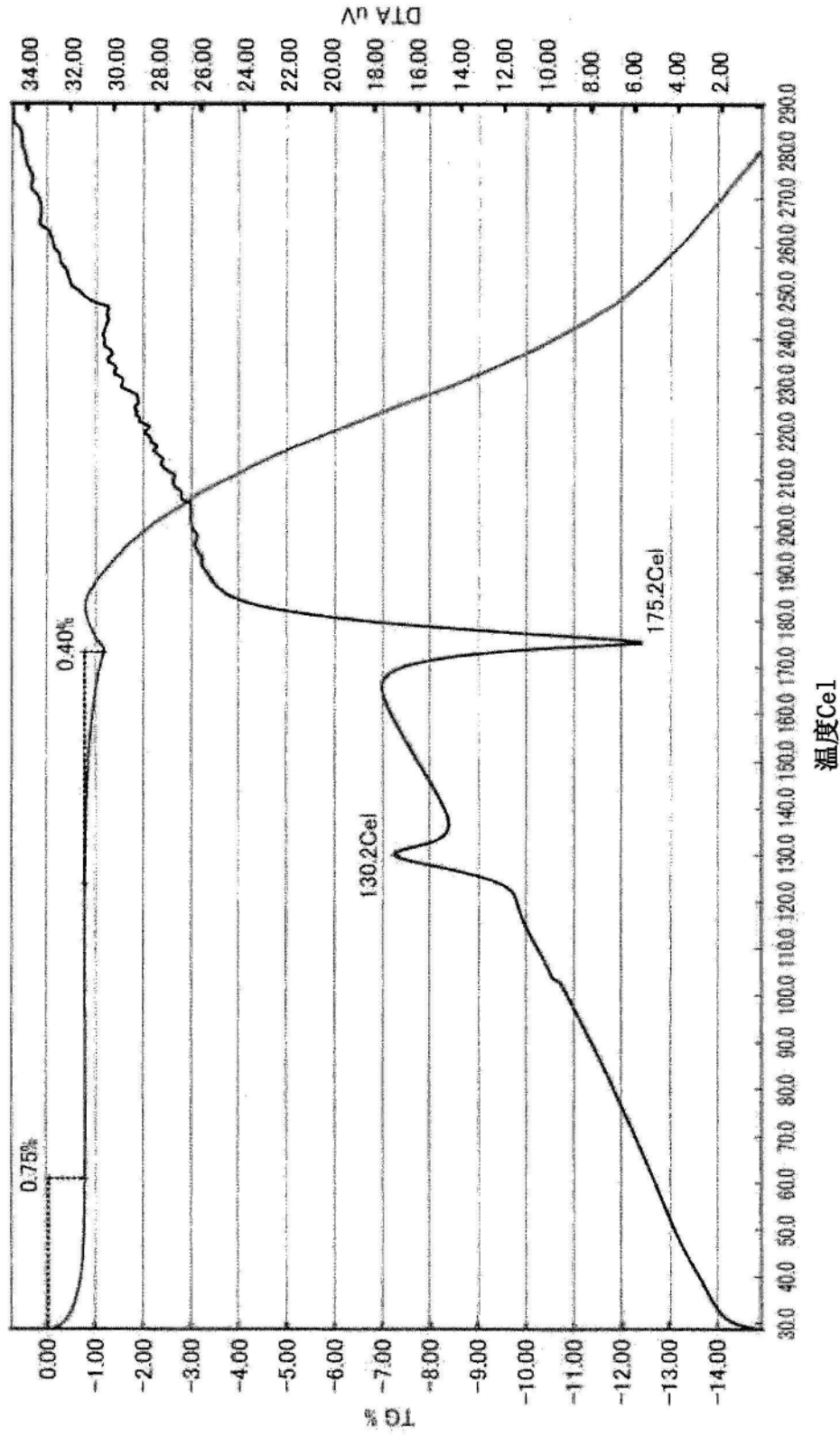


图18



图20 化合物 (I) 与盐酸的I型结晶的差热-热重同时测量 (TG-DTA)

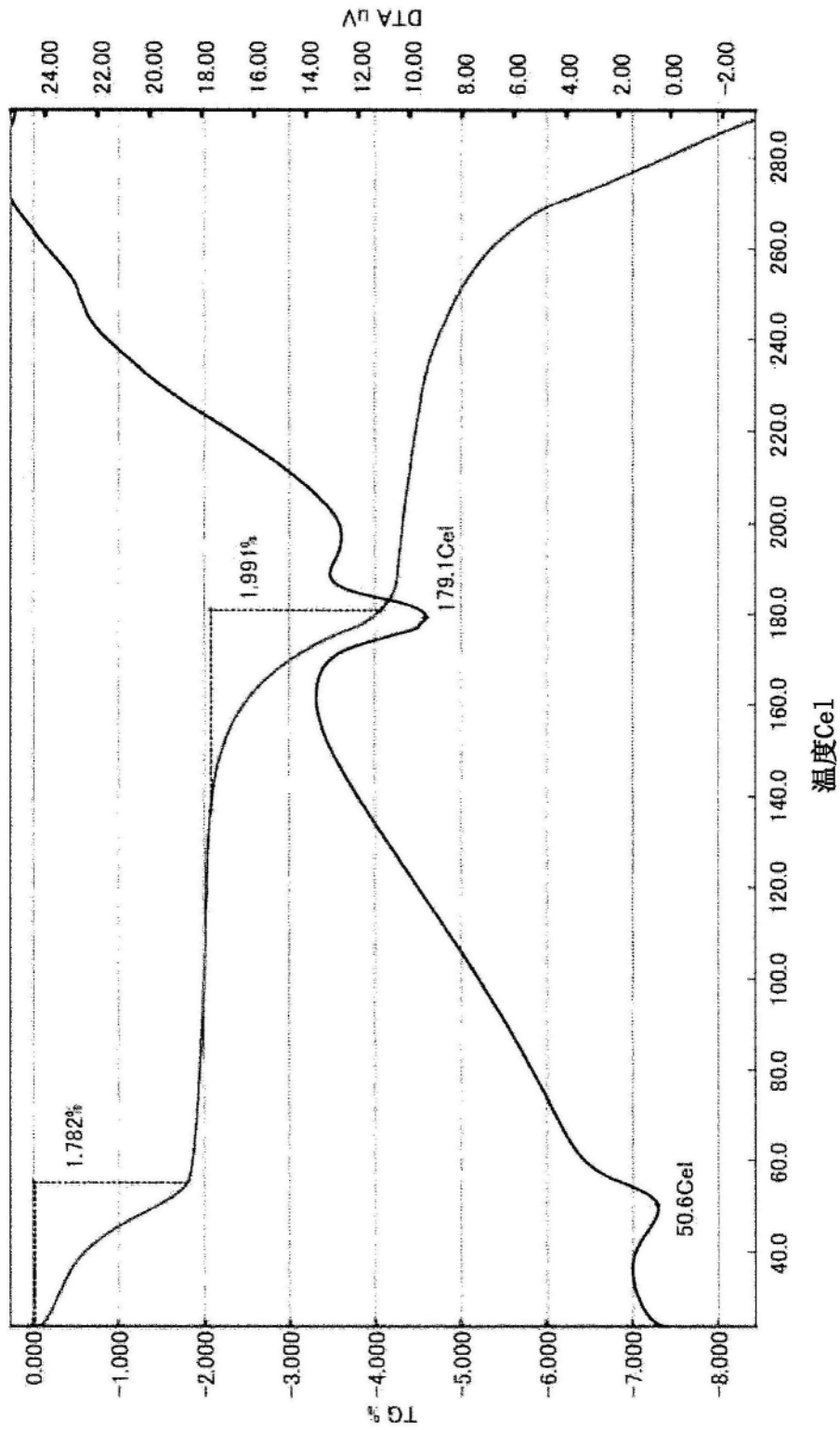


图20

图21化合物 (I) 与盐酸的II型结晶的粉末X射线衍射图谱

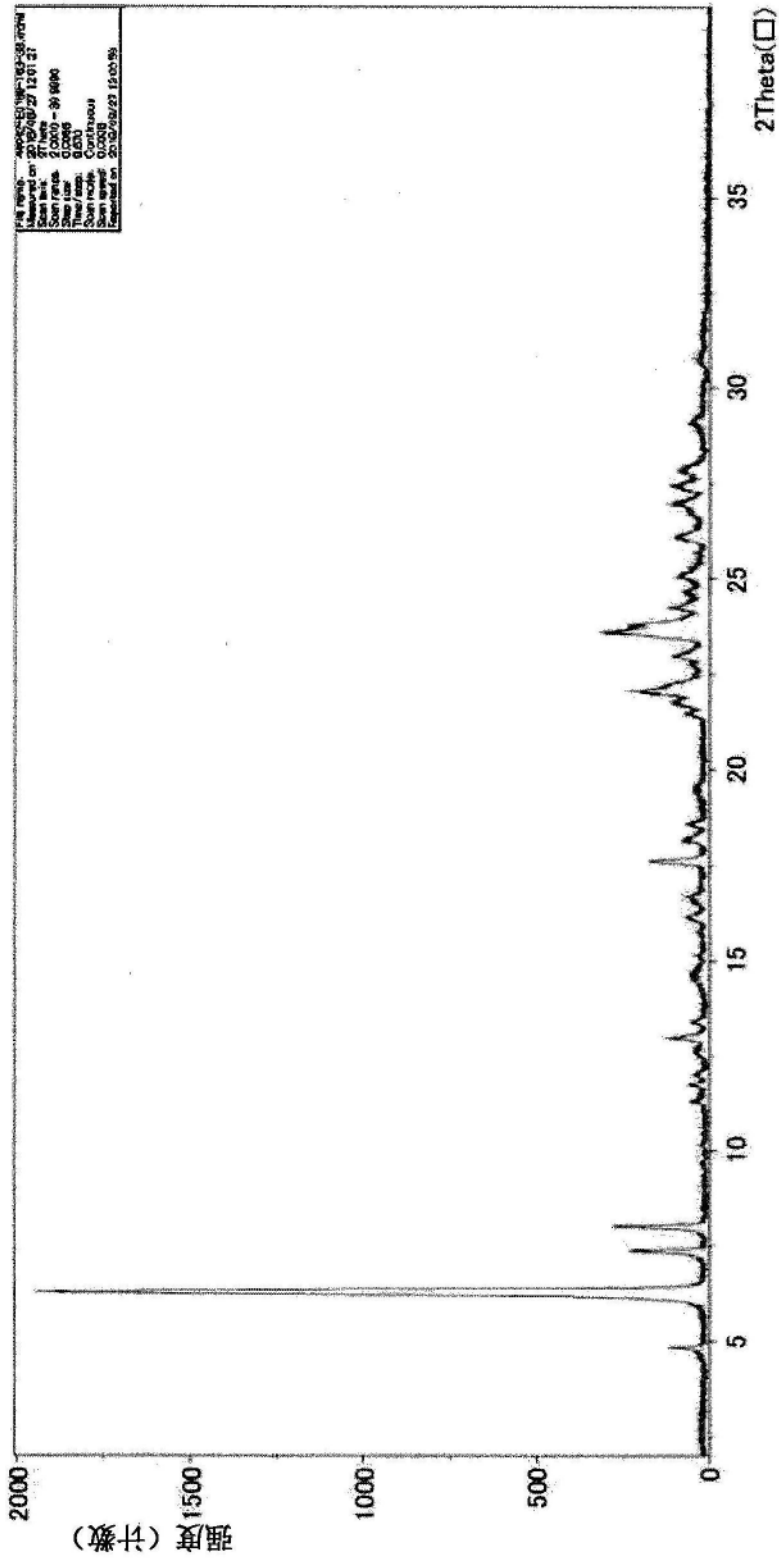


图21

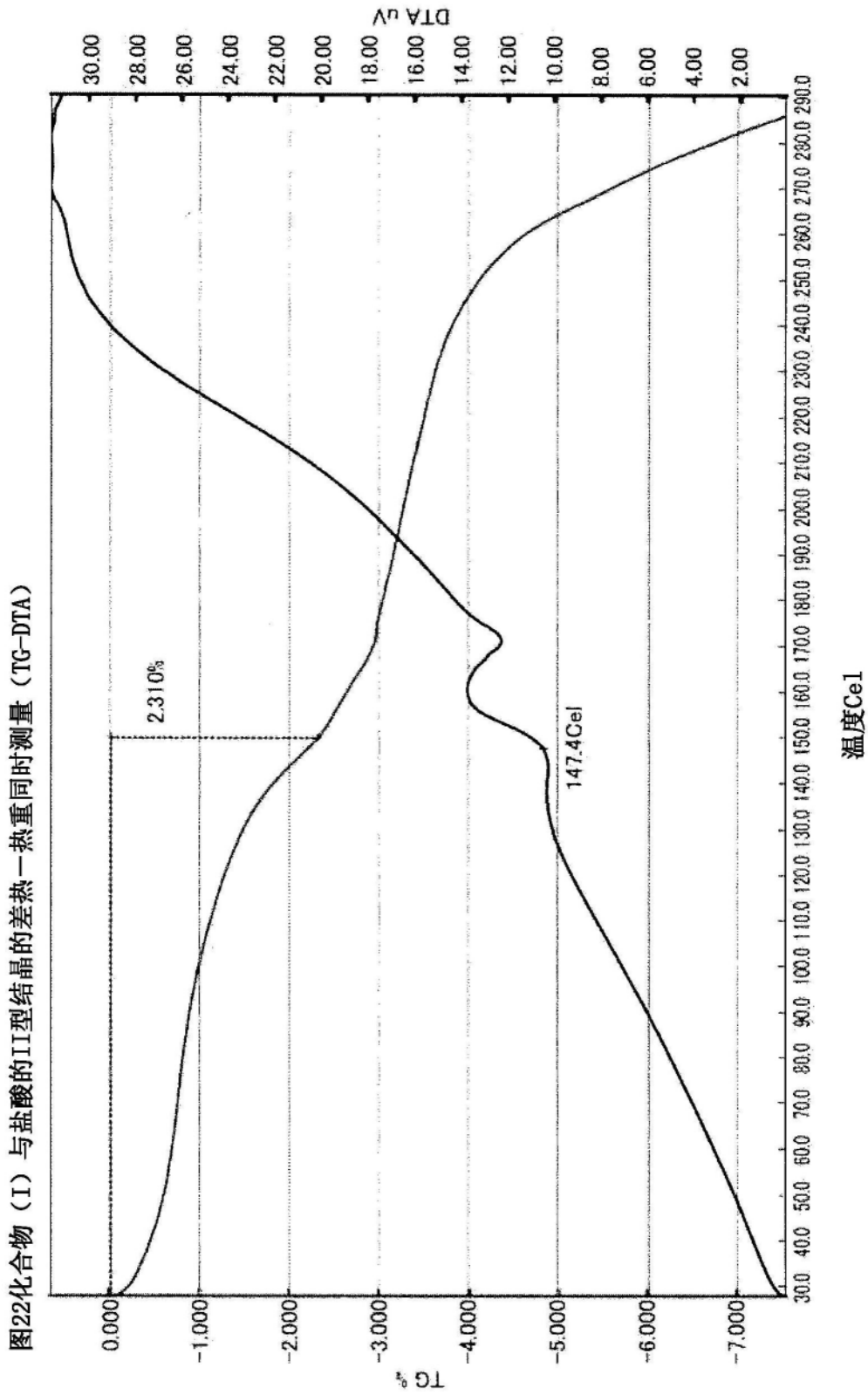


图22

图23化合物 (I) 与盐酸的III型结晶的粉末X射线衍射图谱

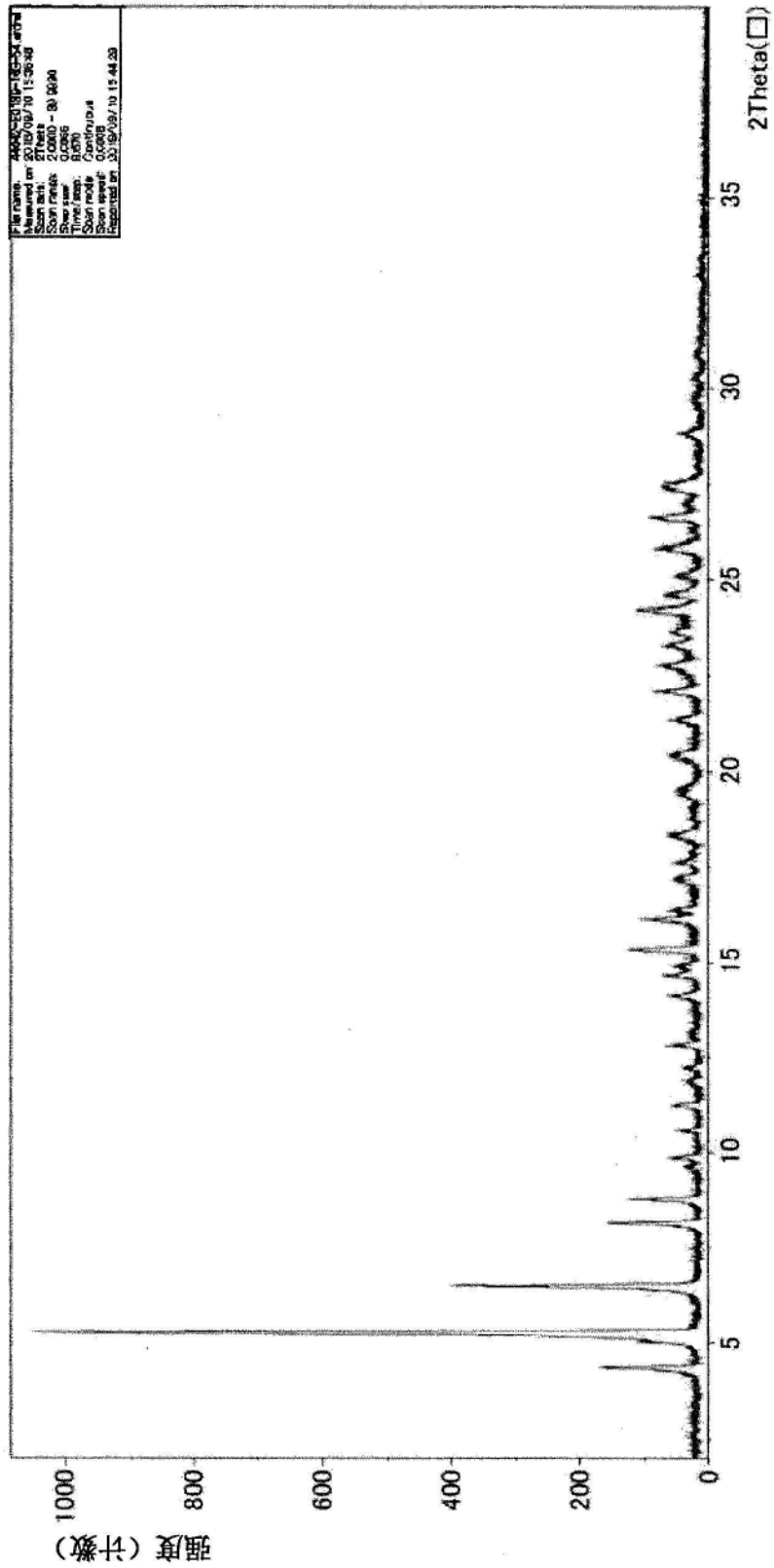


图23

图24化合物 (I) 与盐酸的III型结晶的差热—热重同时测量 (TG-DTA)

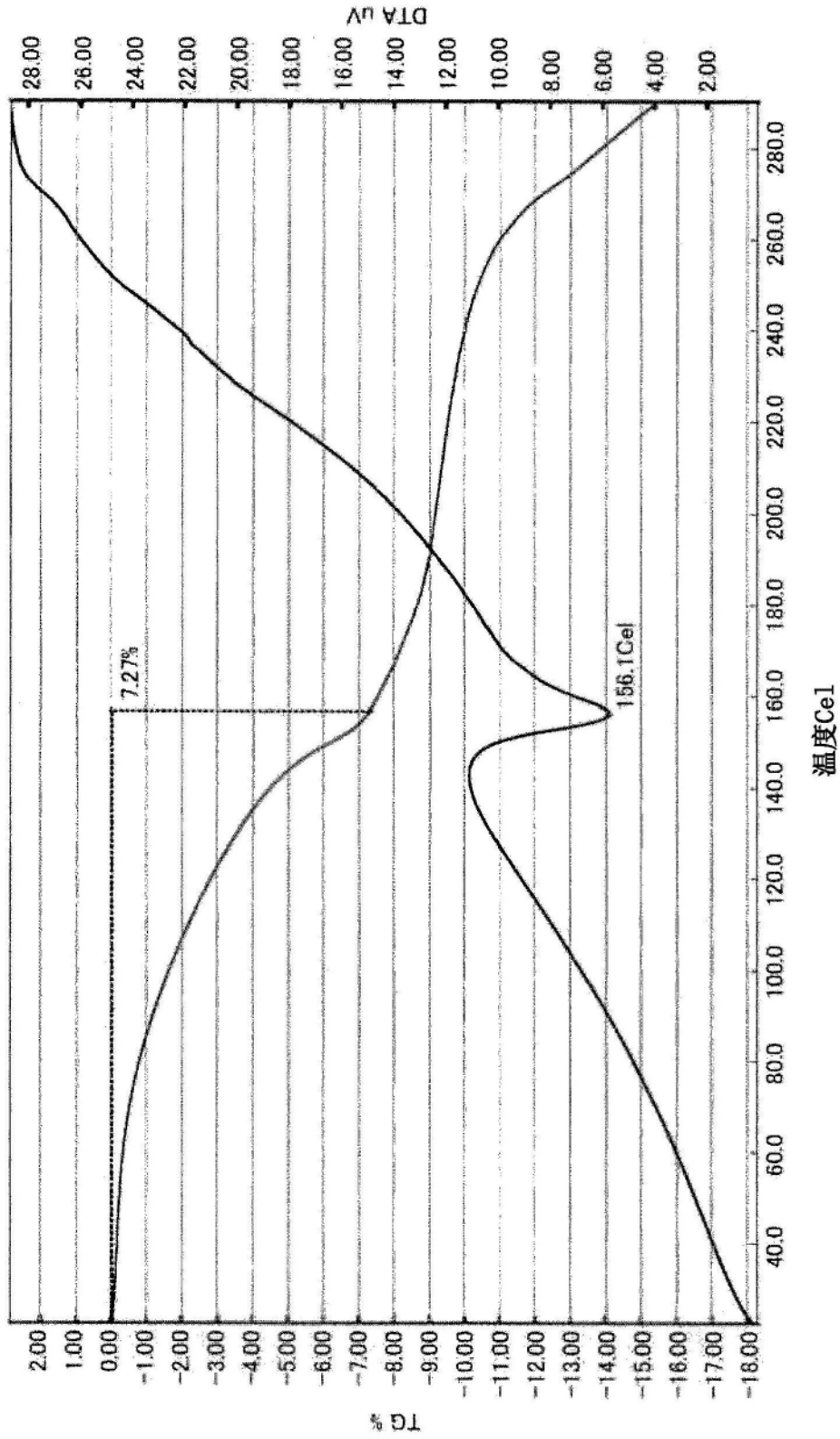


图24

图25化合物 (I) 与氢溴酸的结晶的粉末X射线衍射图谱

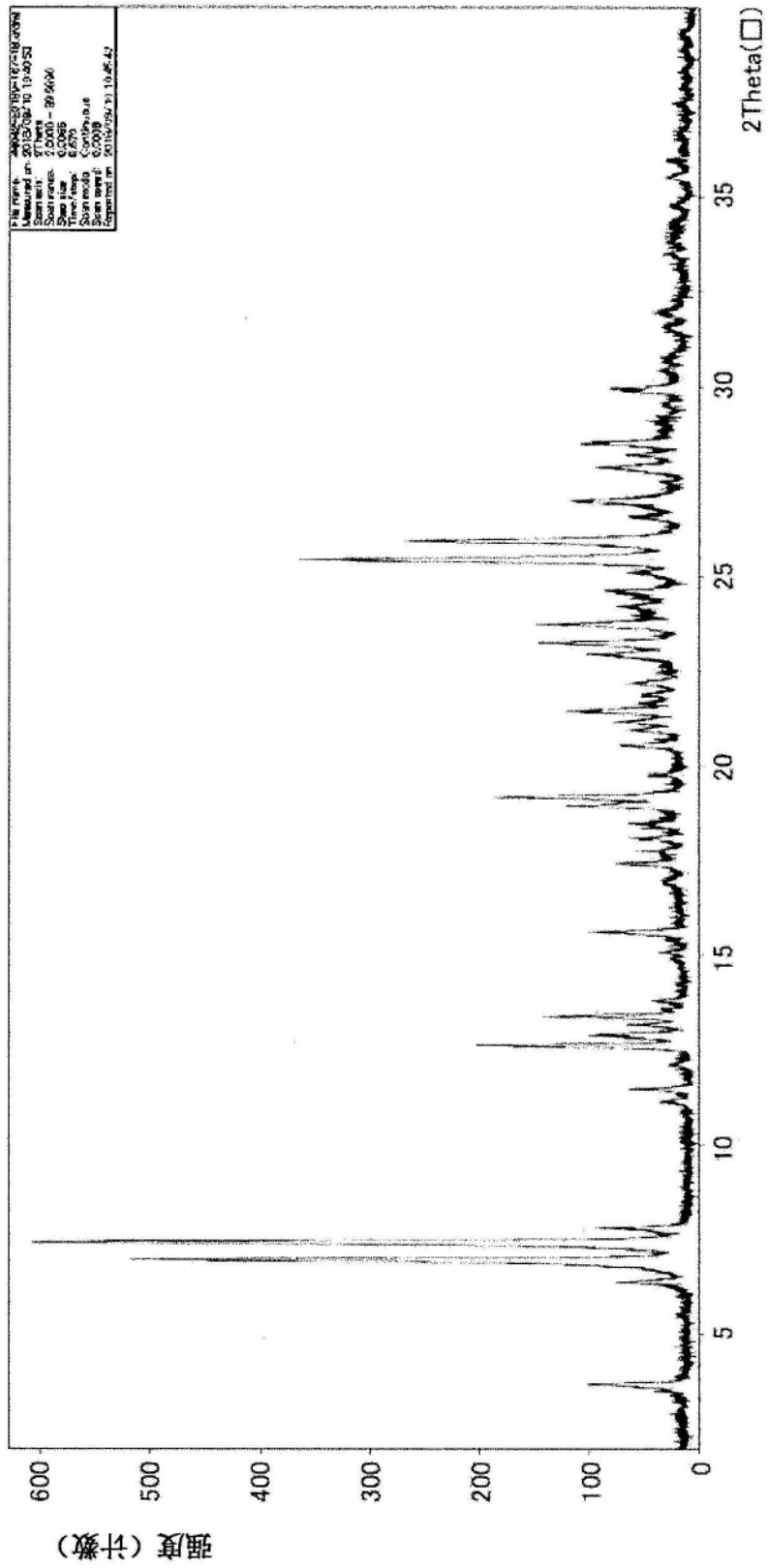


图25

图26 化合物 (I) 与氢溴酸的结晶的差热—热重同时测量 (TG-DTA)

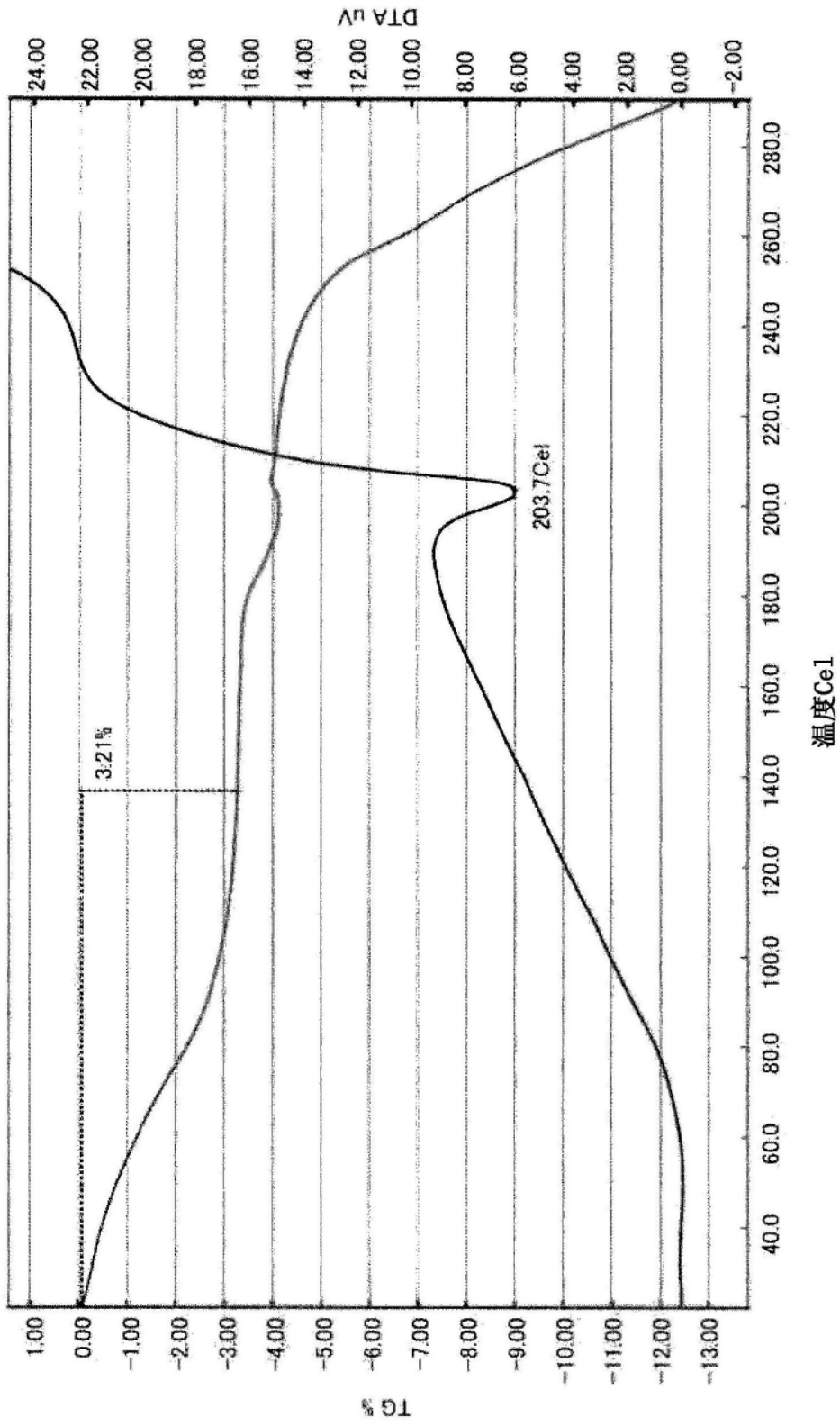


图26

图27化合物 (I) 与1当量的L-酒石酸的结晶的粉末X射线衍射图谱

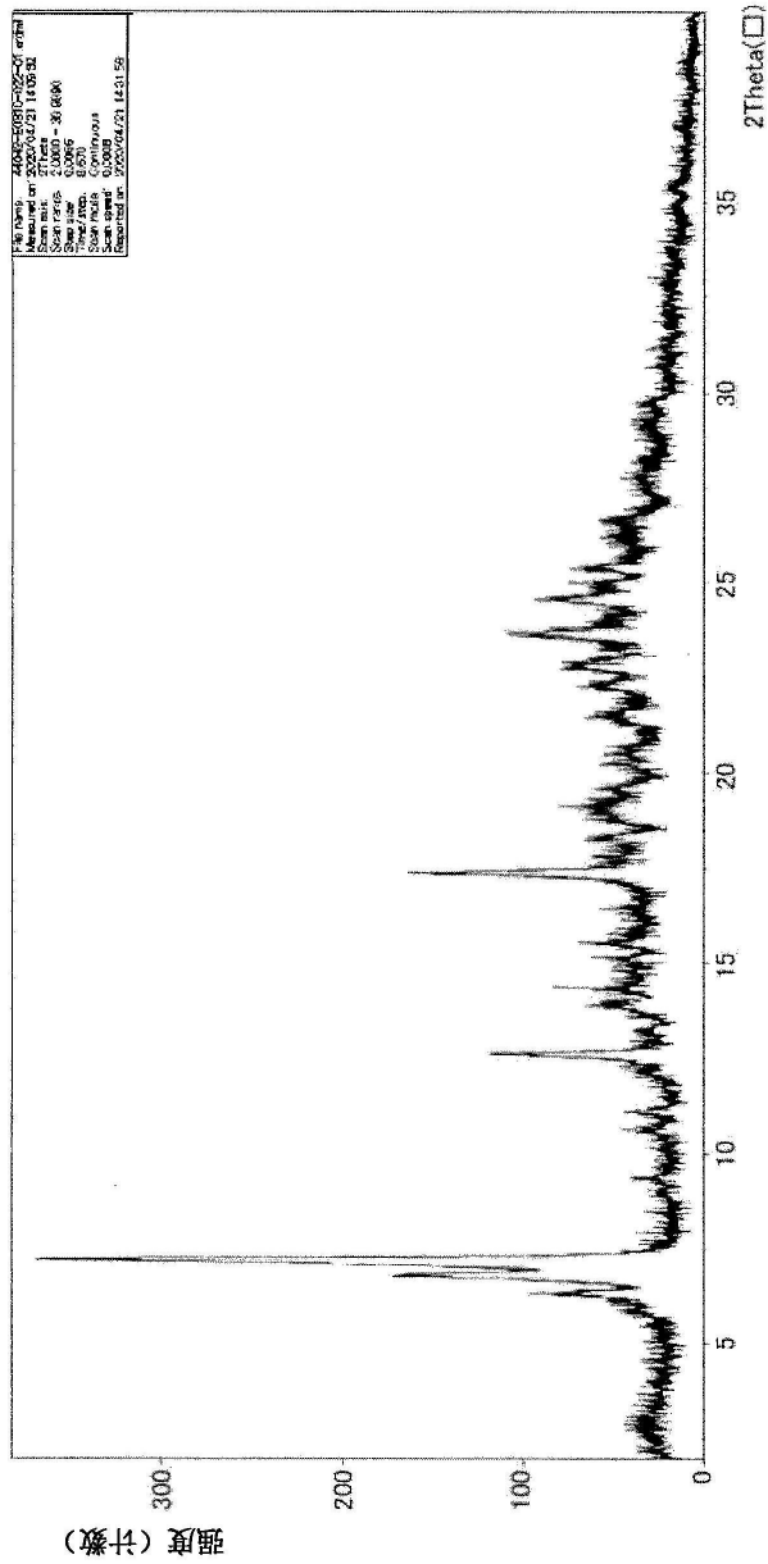


图27

图28 化合物 (I) 与1当量的L-酒石酸的结晶的差热-热重同时测量 (TG-DTA)

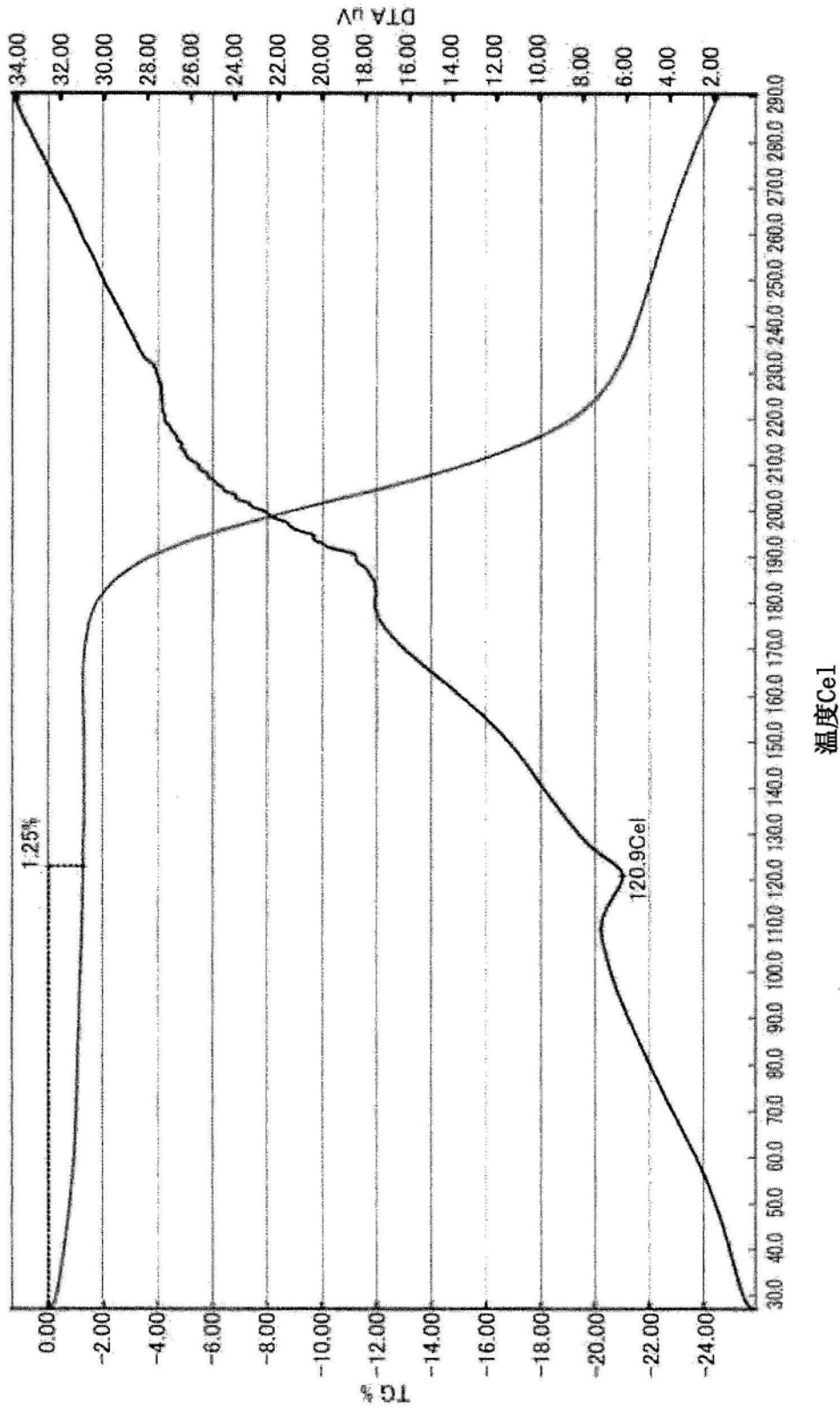


图28

图29化合物 (I) 与琥珀酸的结晶的粉末X射线衍射图谱

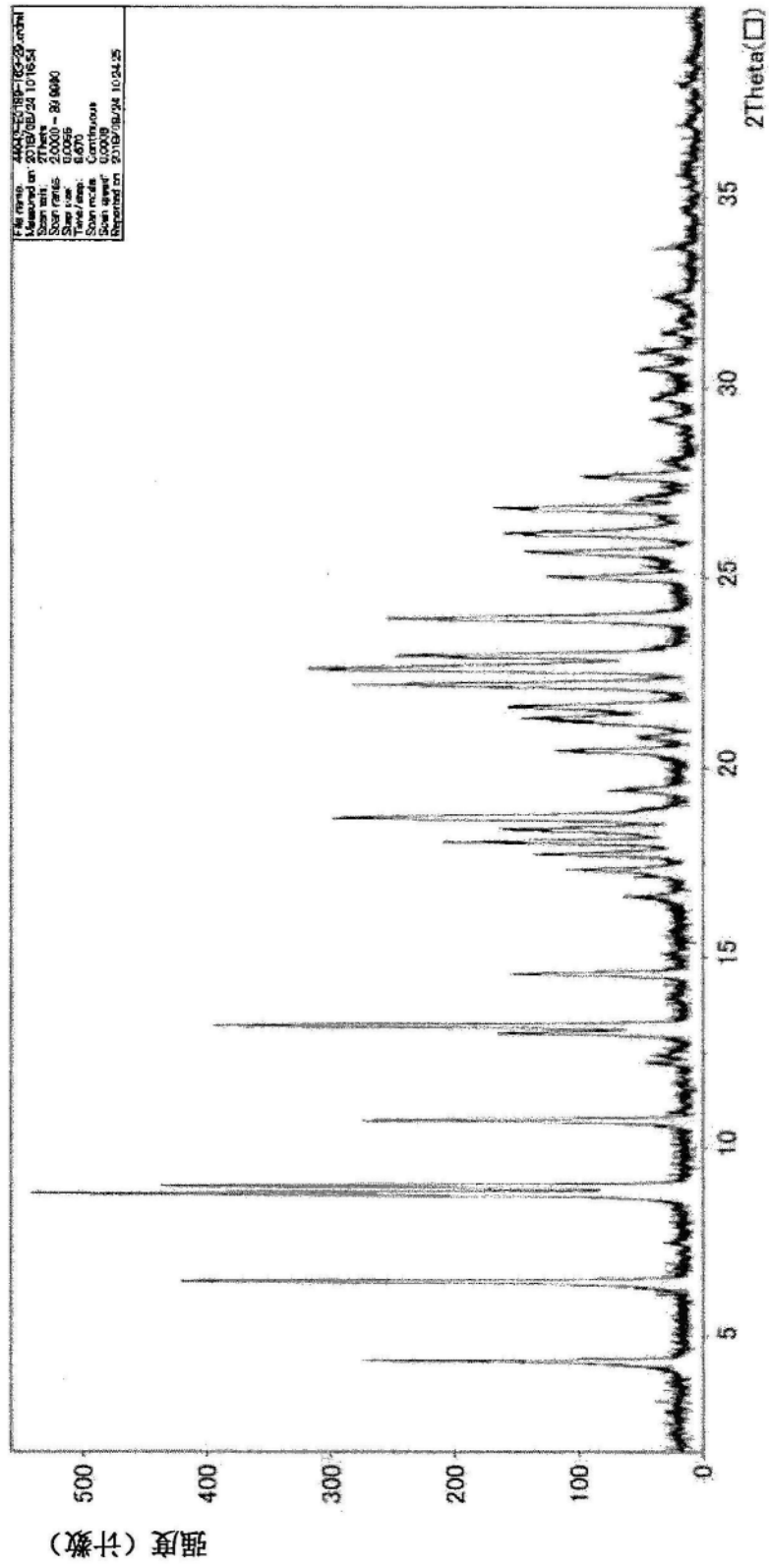


图29

图30 化合物 (I) 与琥珀酸的结晶的差热-热重同时测量 (TG-DTA)

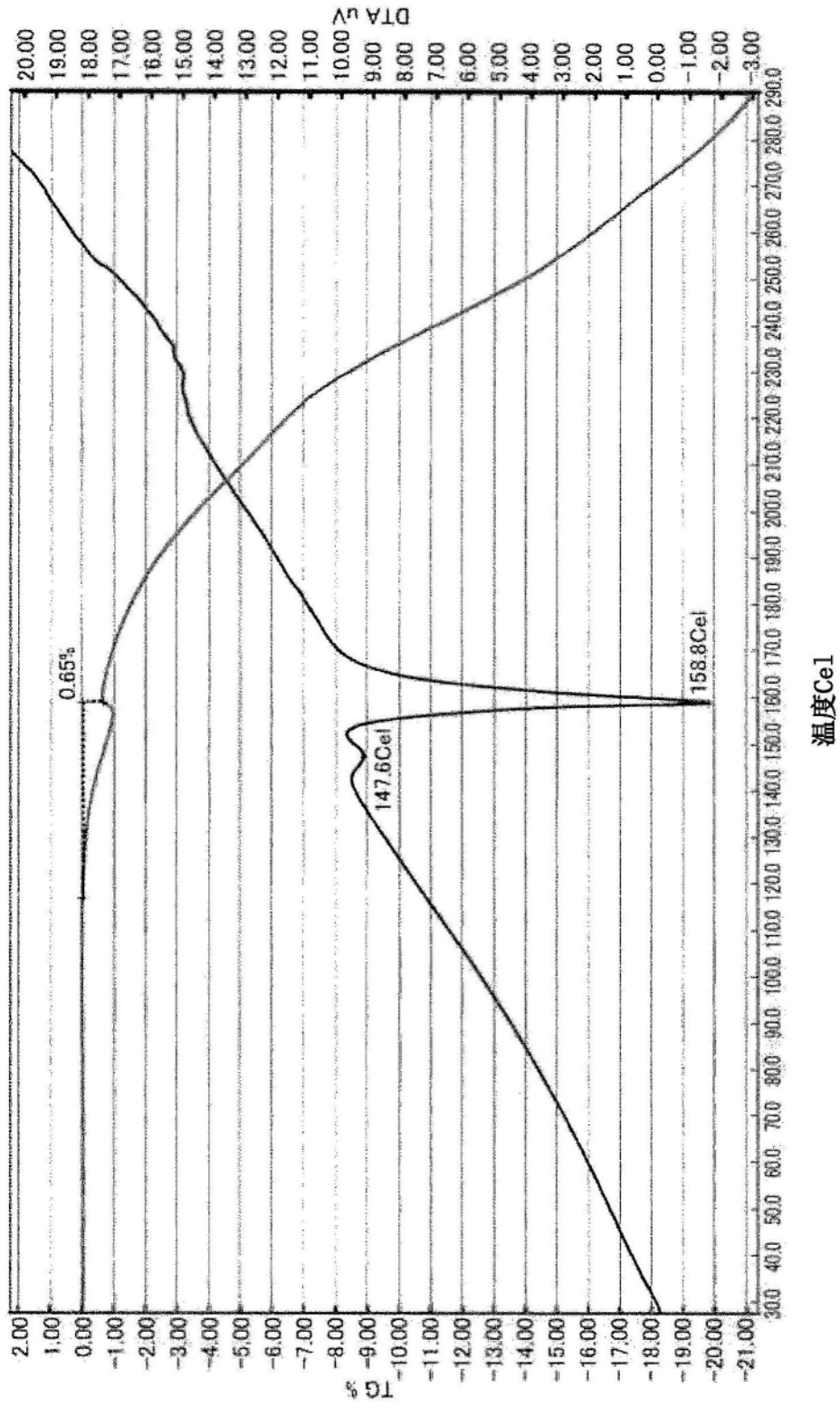


图30

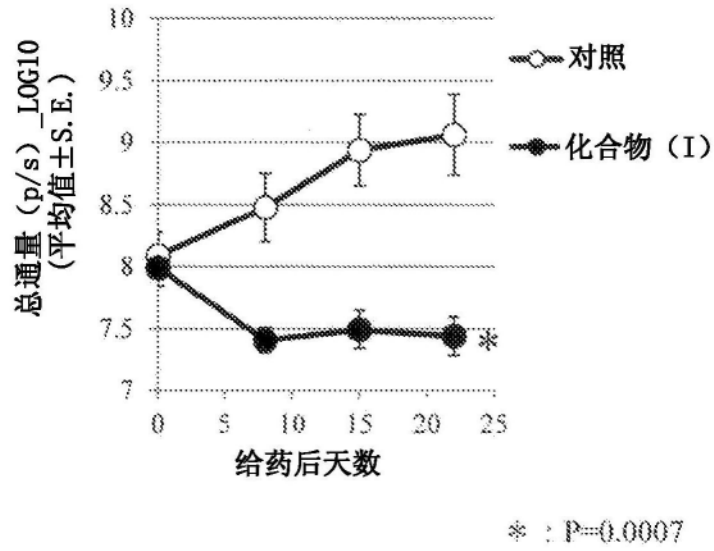


图31

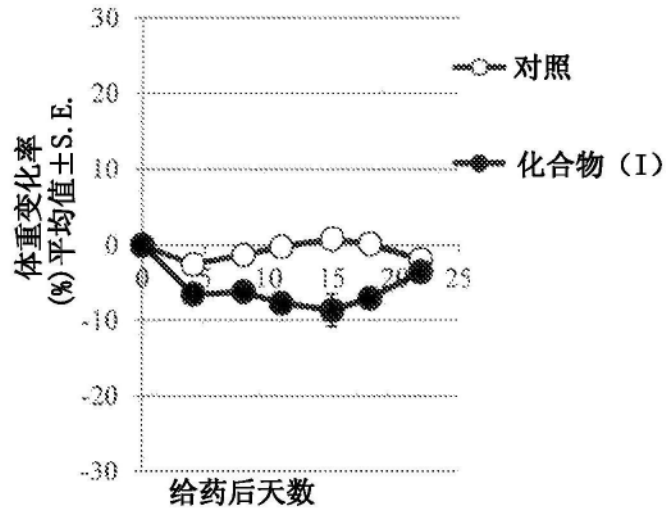


图32