

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-521754

(P2020-521754A)

(43) 公表日 令和2年7月27日 (2020.7.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/10 (2006.01)	C O 7 D 471/10 I O 1	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	C O 7 D 471/10 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 35/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 110 頁)		

(21) 出願番号	特願2019-565177 (P2019-565177)	(71) 出願人	505193450 インサイト・コーポレイション I N C Y T E C O R P O R A T I O N アメリカ合衆国19803デラウェア州ウ イルミントン、オーガスティン・カッター オフ1801番
(86) (22) 出願日	平成30年5月25日 (2018.5.25)	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(85) 翻訳文提出日	令和2年1月16日 (2020.1.16)	(74) 代理人	100156144 弁理士 落合 康
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/034559	(72) 発明者	ヨンチュン・パン アメリカ合衆国19803デラウェア州ウ イルミントン、オーガスティン・カッター オフ1801番
(87) 国際公開番号	W02018/218100		
(87) 国際公開日	平成30年11月29日 (2018.11.29)		
(31) 優先権主張番号	62/511, 525		
(32) 優先日	平成29年5月26日 (2017.5.26)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 F G F R阻害剤の結晶形態及びそれを調製するためのプロセス

(57) 【要約】

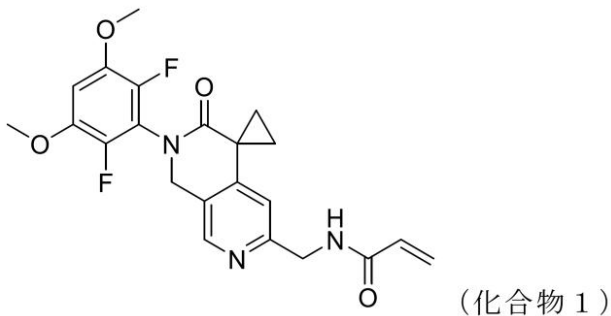
本開示は、がんなどの F G F R 関連または介在性疾患の治療に有用な、N - { [2 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 ' - オキソ - 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6 ' - イル] メチル } アクリルアミドの固体形態、ならびに、それを調製するための方法、及び、その調製における中間体を調製するための方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

を有する化合物 1 またはその塩の固体形態。

【請求項 2】

前記固体形態は結晶性である、請求項 1 に記載の固体形態。

【請求項 3】

形態 I を有する、請求項 2 に記載の固体形態。

【請求項 4】

約 8 . 1、約 9 . 0、及び約 12 . 3 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有する、請求項 3 に記載の固体形態。 20

【請求項 5】

約 8 . 1、約 9 . 0、約 12 . 3、約 16 . 0、約 18 . 0、及び約 23 . 3 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有する、請求項 3 に記載の固体形態。

【請求項 6】

約 8 . 1、約 9 . 0、約 11 . 5、約 12 . 3、約 15 . 1、約 16 . 0、約 18 . 0、約 19 . 6、約 20 . 0、約 20 . 4、約 21 . 0、約 23 . 3、約 24 . 2、約 24 . 7、及び約 27 . 1 度の 2 から選択される少なくとも 2 つの固有 X R P D ピークを有する、請求項 3 に記載の固体形態。 30

【請求項 7】

約 8 . 1、約 9 . 0、約 11 . 5、約 12 . 3、約 15 . 1、約 16 . 0、約 18 . 0、約 19 . 6、約 20 . 0、約 20 . 4、約 21 . 0、約 23 . 3、約 24 . 2、約 24 . 7、及び約 27 . 1 度の 2 から選択される少なくとも 3 つの固有 X R P D ピークを有する、請求項 3 に記載の固体形態。

【請求項 8】

図 1 において実質的に示されている固有ピークを有する X R P D パターンを有する、請求項 3 から請求項 7 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 9】

約 208 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す、請求項 3 から請求項 8 のいずれか 1 項に記載の固体形態。 40

【請求項 10】

図 2 において実質的に示されている D S C サーマグラムを有する、請求項 3 から請求項 8 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 11】

図 3 において実質的に示されている T G A サーマグラムを有する、請求項 3 から請求項 10 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 12】

形態 I I、形態 I I I、形態 I V、形態 V、形態 V I、形態 V I I、形態 V I I I、形態 I X、形態 I X a、形態 X、または形態 X I を有する、請求項 2 に記載の固体形態。 50

【請求項 13】

請求項 1 から請求項 12 のいずれか 1 項に記載の固体形態、及び 1 種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

F G F R 4 酵素を阻害するための方法であって、前記酵素を、請求項 1 から請求項 12 のいずれか 1 項に記載の固体形態または請求項 13 に記載の組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 15】

患者におけるがんを治療するための方法であって、治療有効量の、請求項 1 から請求項 12 のいずれか 1 項に記載の固体形態または請求項 13 に記載の組成物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 16】

患者におけるがんを治療するための方法であって、治療有効量の、請求項 1 から請求項 12 のいずれか 1 項に記載の固体形態または請求項 13 に記載の組成物を、別の治療または治療薬と組み合わせて前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 17】

前記がんは、肝細胞癌、膀胱癌、乳癌、頸部癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、食道癌、胆嚢癌、膵臓癌、甲状腺癌、皮膚癌、白血病、多発性骨髄腫、慢性リンパ性リンパ腫、成人 T 細胞白血病、B 細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、毛様細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、膠芽腫、黒色腫、及び横紋筋肉腫から選択される、請求項 15 または請求項 16 に記載の方法。

20

【請求項 18】

前記がんは、肝細胞癌、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、黒色腫、中皮腫、肺癌、前立腺癌、膵臓癌、精巣癌、甲状腺癌、扁平上皮細胞癌、膠芽腫、神経芽細胞腫、子宮癌、及び横紋筋肉腫から選択される、請求項 15 または請求項 16 に記載の方法。

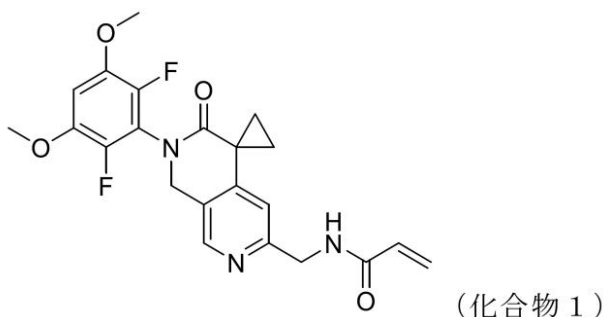
【請求項 19】

化合物 1 を溶媒中に溶解させて溶液を形成することと、前記溶液から形態 I を単離することと、を含む、

化合物 1 :

30

【化 2】



40

の形態 I を調製するためのプロセス。

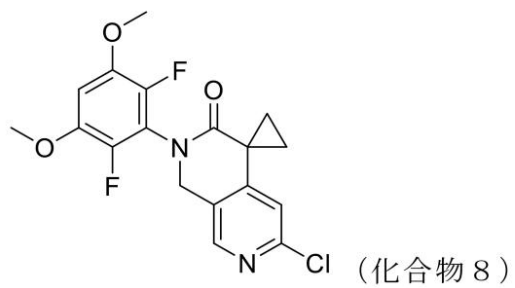
【請求項 20】

前記溶媒は、アセトン、水、またはこれらの混合物を含む、請求項 19 に記載のプロセス。

【請求項 21】

化合物 8 :

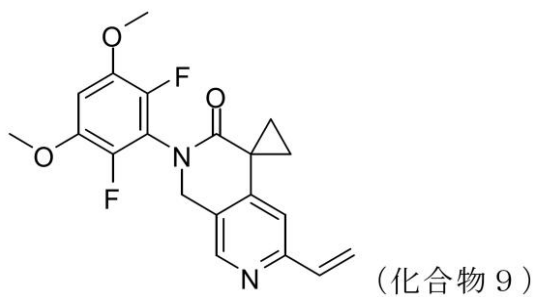
【化 3】



を化合物 9 :

10

【化 4】

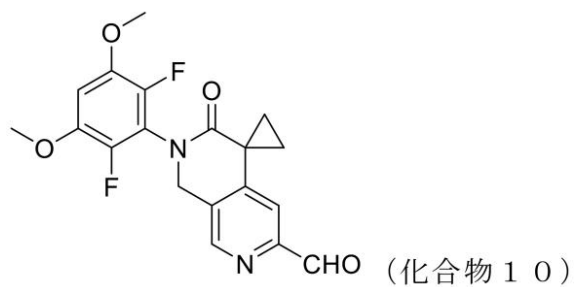


に変換し、

20

化合物 9 を化合物 10 :

【化 5】

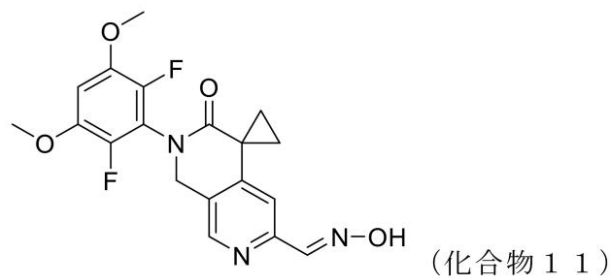


30

に変換し、

化合物 10 を化合物 11 :

【化 6】

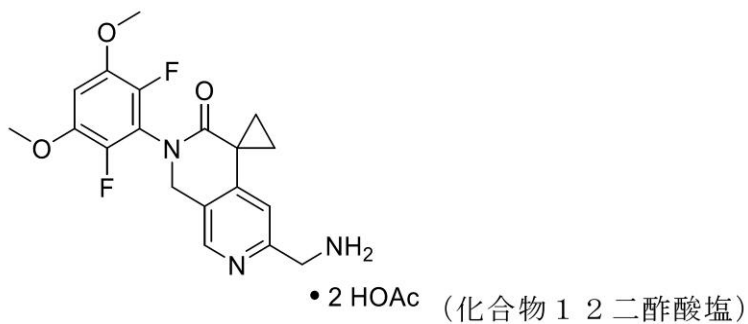


40

に変換し、

化合物 11 を化合物 12 二酢酸塩 :

【化 7】

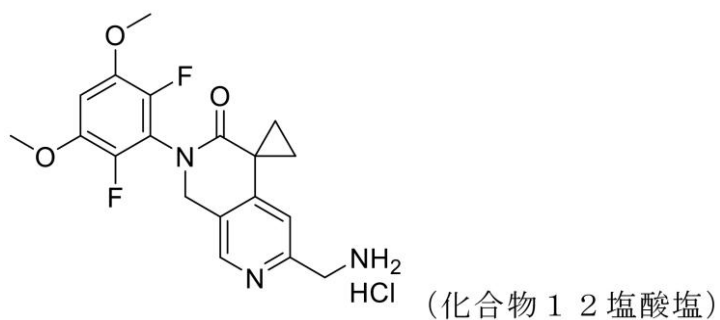


10

に変換し、

化合物 1 2 二酢酸塩を化合物 1 2 塩酸塩：

【化 8】



20

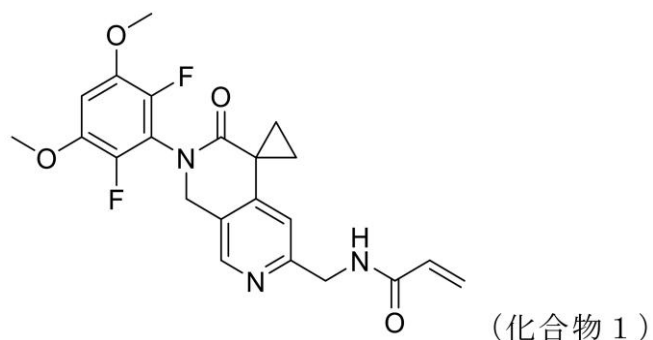
に変換し、

化合物 1 2 塩酸塩を化合物 1 に変換すること、

を含む、

化合物 1：

【化 9】



30

またはその塩を調製するためのプロセス。

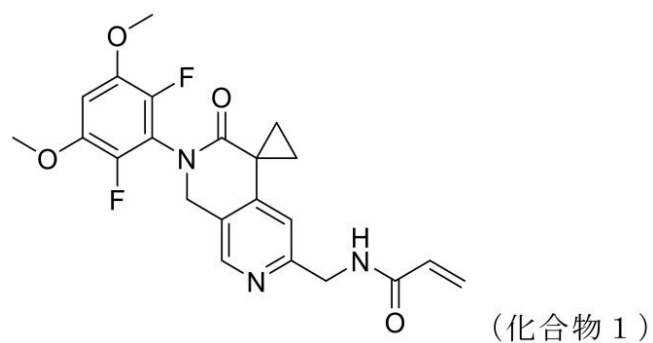
【請求項 2 2】

化合物 1 2 またはその塩を化合物 1 に変換することを含む、

化合物 1：

40

【化 1 0】



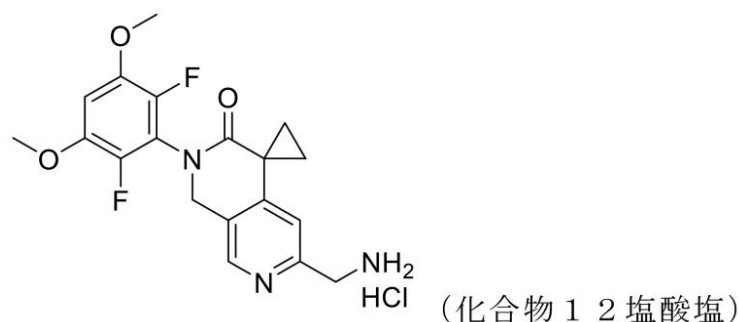
50

またはその塩を調製するためのプロセス。

【請求項 23】

化合物 12 の前記塩は、化合物 12 塩酸塩：

【化 11】



10

である、請求項 22 に記載のプロセス。

【請求項 24】

化合物 12 塩酸塩の化合物 1 への前記変換は、B1 及び S1 の存在下で化合物 12 塩酸塩を塩化アクリロイルと反応させることを含み、B1 は塩基であり、S1 は溶媒である、請求項 21 または請求項 23 に記載のプロセス。

【請求項 25】

B1 は水酸化アルカリ金属塩基である、請求項 24 に記載のプロセス。

20

【請求項 26】

S1 はハロゲン化溶媒を含む、請求項 24 または請求項 25 に記載のプロセス。

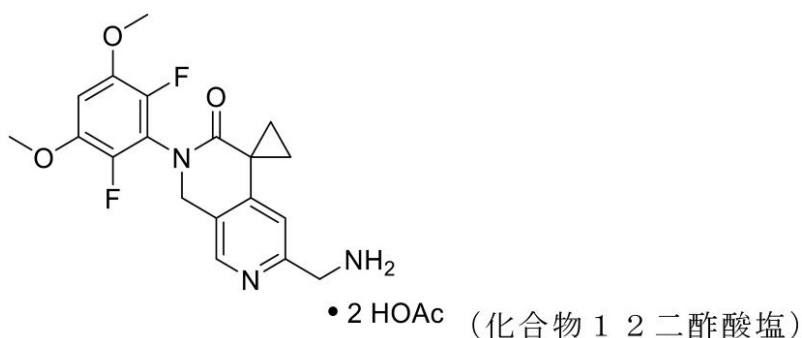
【請求項 27】

化合物 12 塩酸塩の化合物 1 への前記変換は、約 30 以下の温度で実施される、請求項 21 及び請求項 23 から請求項 26 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 28】

化合物 12 塩酸塩は、化合物 12 二酢酸塩：

【化 12】



30

を化合物 12 塩酸塩に変換することを含むプロセスにより調製される、請求項 21 及び請求項 23 から請求項 27 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 29】

化合物 12 二酢酸塩の化合物 12 塩酸塩への前記変換は、S2 の存在下で化合物 12 二酢酸塩を B2 及び塩酸と反応させることを含み、B2 は水酸化物塩基であり、S2 は溶媒である、請求項 28 に記載のプロセス。

40

【請求項 30】

B2 は水酸化アルカリ金属塩基である、請求項 29 に記載のプロセス。

【請求項 31】

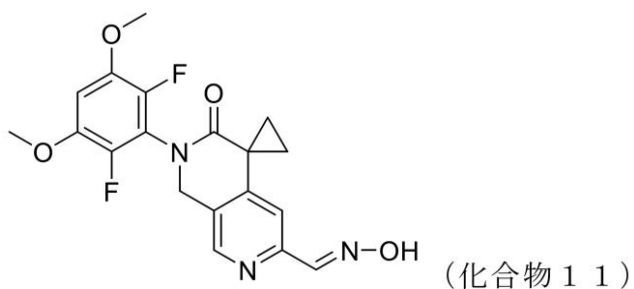
S2 は、ハロゲン化溶媒、プロトン性溶媒、またはこれらの混合物を含む、請求項 29 または請求項 30 に記載のプロセス。

【請求項 32】

化合物 12 二酢酸塩は、化合物 11：

50

【化 1 3】



を化合物 1 2 二酢酸塩に変換することを含むプロセスにより調製される、請求項 2 1 及び
請求項 2 8 から請求項 3 1 のいずれか 1 項に記載のプロセス。 10

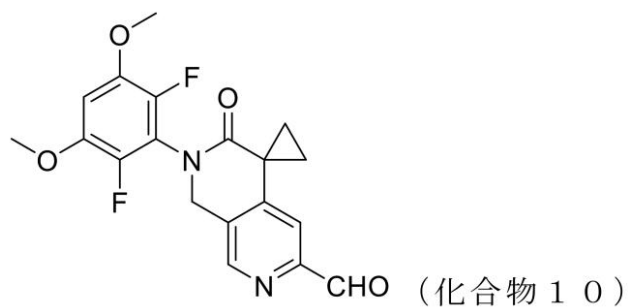
【請求項 3 3】

化合物 1 1 の化合物 1 2 二酢酸塩への前記変換は、化合物 1 1 を酢酸及び亜鉛と反応さ
せることを含む、請求項 3 2 に記載のプロセス。

【請求項 3 4】

化合物 1 1 は、化合物 1 0 :

【化 1 4】



を化合物 1 1 に変換することを含むプロセスにより調製される、請求項 2 1、請求項 3 2
及び請求項 3 3 のいずれか 1 項に記載のプロセス。 20

【請求項 3 5】

化合物 1 0 の化合物 1 1 への前記変換は、S 3 の存在下で化合物 1 1 をヒドロキシルア
ミン塩酸塩と反応させることを含み、S 3 は溶媒である、請求項 3 4 に記載のプロセス。 30

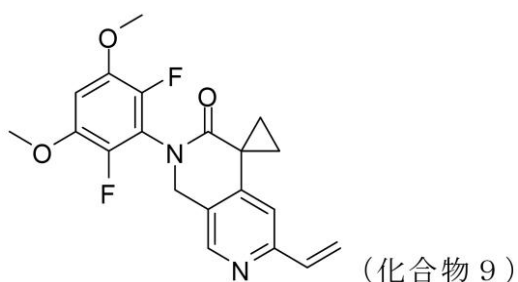
【請求項 3 6】

S 3 は、プロトン性溶媒、塩基性溶媒、またはこれらの混合物を含む、請求項 3 5 に記
載のプロセス。

【請求項 3 7】

化合物 1 0 は、化合物 9 :

【化 1 5】



を化合物 1 0 に変換することを含むプロセスにより調製される、請求項 2 1 及び請求項 3
4 から請求項 3 6 のいずれか 1 項に記載のプロセス。 40

【請求項 3 8】

化合物 9 の化合物 1 0 への前記変換は、S 4 の存在下で化合物 1 0 を過ヨウ素酸ナトリ
ウム及び四酸化オスミウムと反応させることを含み、S 4 は溶媒である、請求項 3 7 に記
載のプロセス。 50

【請求項 39】

化合物 9 の化合物 10 への前記変換は B 4 を更に含み、B 4 は塩基である、請求項 38 に記載のプロセス。

【請求項 40】

B 4 は重炭酸アルカリ金属塩基である、請求項 39 に記載のプロセス。

【請求項 41】

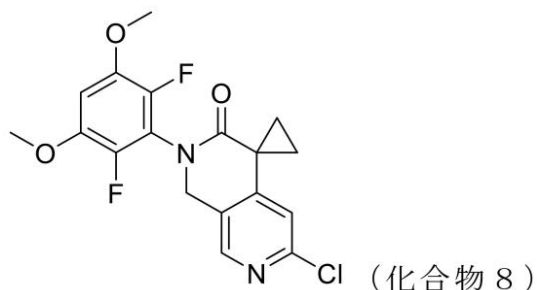
S 4 は、エーテル溶媒、プロトン性溶媒、非プロトン性溶媒、またはこれらの混合物を含む、請求項 38 から請求項 40 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 42】

化合物 9 は、化合物 8 :

10

【化 16】



を化合物 9 に変換することを含むプロセスにより調製される、請求項 21 及び請求項 37 から請求項 41 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

20

【請求項 43】

化合物 8 の化合物 9 への前記変換は、S 5 の存在下で化合物 8 を 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン、P 1、及び B 5 と反応させることを含み、P 1 は遷移金属触媒であり、B 5 は塩基であり、S 5 は溶媒である、請求項 42 に記載のプロセス。

【請求項 44】

P 1 はパラジウム触媒である、請求項 43 に記載のプロセス。

【請求項 45】

B 5 はフッ化セシウムである、請求項 43 に記載のプロセス。

30

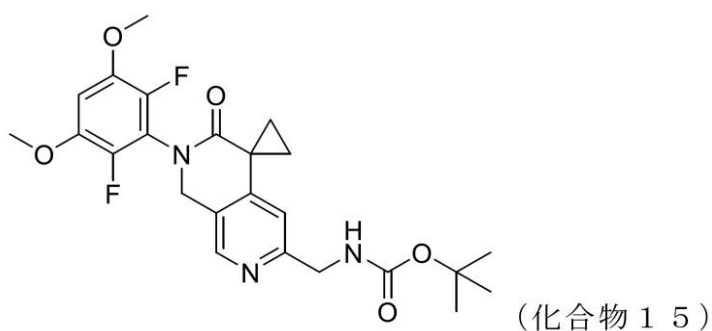
【請求項 46】

S 5 は、プロトン性溶媒、エーテル溶媒、またはこれらの混合物を含む、請求項 43 から請求項 45 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 47】

化合物 12 塩酸塩は、化合物 15 :

【化 17】



40

を化合物 12 塩酸塩に変換することを含むプロセスにより調製される、請求項 21 及び請求項 23 から請求項 27 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 48】

化合物 15 の化合物 12 塩酸塩への前記変換は、S 6 の存在下で化合物 15 を塩酸と反応させることを含み、S 6 は溶媒である、請求項 47 に記載のプロセス。

50

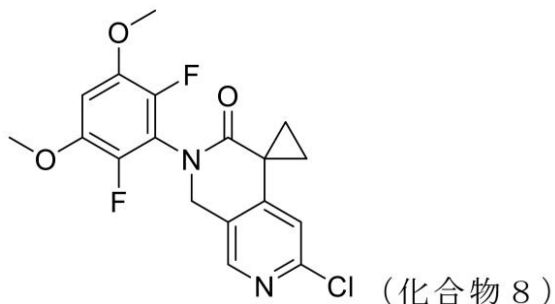
【請求項 49】

S 6 は、非プロトン性溶媒、エーテル溶媒、またはこれらの混合物を含む、請求項 48 に記載のプロセス。

【請求項 50】

化合物 15 は、化合物 8：

【化 18】



10

を化合物 15 に変換することを含むプロセスにより調製される、請求項 47 から請求項 49 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 51】

化合物 8 の化合物 15 への前記変換は、化合物 8 をカリウム N - B o c - アミノメチルトリフルオロホウ酸塩、P 2、及び B 7 と反応させることを含み、P 2 は遷移金属触媒であり、B 7 は塩基である、請求項 50 に記載のプロセス。

20

【請求項 52】

P 2 はパラジウム触媒である、請求項 51 に記載のプロセス。

【請求項 53】

B 7 は炭酸塩塩基である、請求項 51 または請求項 52 に記載のプロセス。

【請求項 54】

化合物 8 の化合物 15 への前記変換は S 7 中で行われ、S 7 は溶媒である、請求項 50 から請求項 53 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 55】

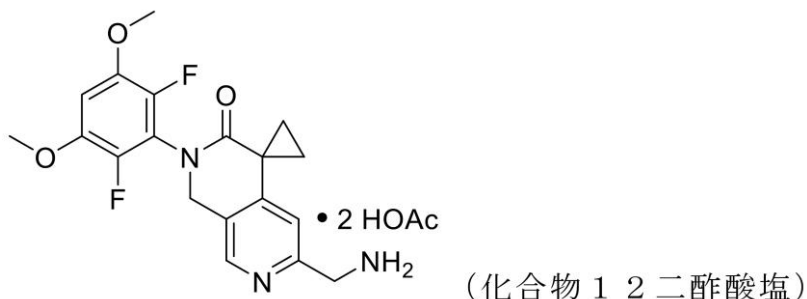
S 7 は、プロトン性溶媒、エーテル溶媒、またはこれらの混合物を含む、請求項 54 に記載のプロセス。

30

【請求項 56】

化合物 15 は、化合物 12 二酢酸塩：

【化 19】



40

を化合物 15 に変換することを含むプロセスにより調製される、請求項 47 から請求項 49 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 57】

化合物 12 二酢酸塩の化合物 15 への前記変換は、化合物 12 二酢酸塩を、B 8 を含むジ - t e r t - ブチル二炭酸塩と反応させることを含み、請求項 56 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 58】

B 8 は水酸化アルカリ金属塩基である、請求項 57 に記載のプロセス。

50

【請求項 59】

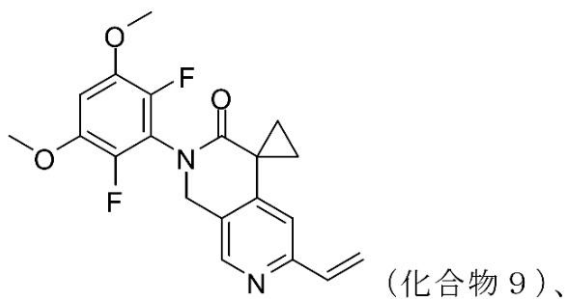
化合物 12 二酢酸塩の化合物 15 への前記変換は S 8 中で行われ、S 8 は溶媒である、請求項 56 から請求項 58 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 60】

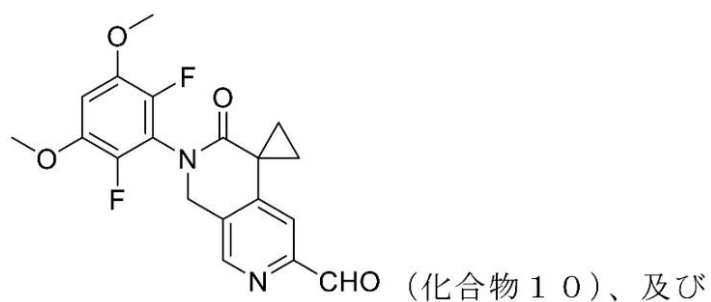
S 8 は、プロトン性溶媒、エーテル溶媒、またはこれらの混合物を含む、請求項 59 に記載のプロセス。

【請求項 61】

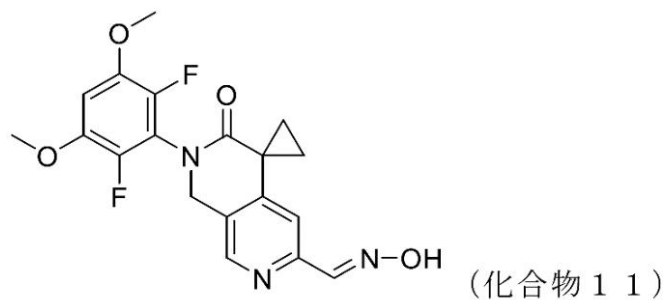
【化 20】



10



20

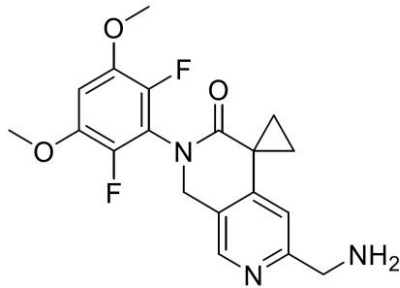


30

から選択される化合物またはその塩。

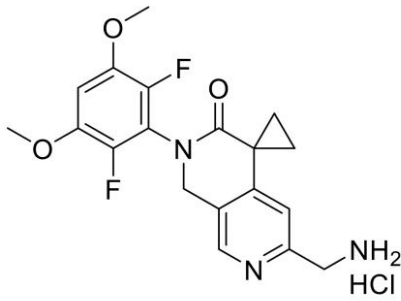
【請求項 62】

【化 2 1】



• 2 HOAc (化合物 1 2 二酢酸塩)、及び

10



HCl (化合物 1 2 塩酸塩)

20

から選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、がんなどの FGF R 介在性疾患の治療に有用な、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 阻害剤の結晶形態に関し、それを調製するための方法、及び、その調製における中間体を調製するための方法を含む。

【背景技術】

【0002】

線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) は、線維芽細胞増殖因子 (FGF) リガンドに結合する受容体チロシンキナーゼである。リガンドに結合可能な 4 種の FGF R タンパク質 (FGFR 1 ~ 4) が存在しており、それらは、組織発生、血管新生、創傷治癒及び代謝調節を含む多くの生理学的プロセスの調節に関与している。リガンドが結合すると、受容体が二量体化及びリン酸化を受けることにより、タンパク質キナーゼ活性の促進、及び多くの細胞内ドッキングタンパク質の動員がもたらされる。これらの相互作用は、細胞成長、増殖及び生存にとって重要な Ras - MAPK、AKT - PI3K 及びホスホリパーゼ C を含む一連の細胞内シグナル伝達経路の活性化を促進する (Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005 を確認した)。FGF リガンドもしくは FGF R の過剰発現または FGF R 内における活性化変異体の過剰発現のいずれかによるこの経路の異所性活性化は、腫瘍の発生、進行、及び通常のがん療法に対する耐性を引き起こす場合がある。ヒトのがんについては、リガンド非依存性受容体活性化を引き起こす遺伝子増幅、染色体転座及び体細胞変異を含む遺伝的変化に関する説明が行われている。数千の腫瘍試料の大規模な DNA シークエンシングにより、FGF R 経路の構成要素が、ヒトがんにおいて最も頻繁に変異したもののの中に含まれていることが明らかとなっている。これらの活性化変異体の多くは、骨異形成症候群を引き起こす生殖細胞系変異体と同一である。ヒト疾患において異所性リガンド依存性シグナル伝達を引き起こす機構としては、FGF の過剰発現、及びより無差別なリガンド結合能を有する受容体をもたらす FGF R スプライシングにおける変化が挙げられる (Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010 を確認した)。それゆえ、FGF R を標的とする阻害

30

40

50

剤の開発は、F G F 活性またはF G F R 活性が向上した疾患の臨床治療に有用であり得る。

【 0 0 0 3 】

F G F / F G F R が関与するがんのタイプとしては、がん（例えば、膀胱、乳房、頸部、結腸直腸、子宮内膜、胃、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、卵巣、前立腺）、造血系悪性腫瘍（例えば、多発性骨髄腫、慢性リンパ性リンパ腫、成人T細胞白血病、急性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性腫瘍、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、及びその他の腫瘍（例えば、膠芽腫、黒色腫、及び横紋筋肉腫）が挙げられるがこれらに限定されない。発がん腫瘍における役割に加えて、F G F R の活性化はまた、軟骨無形成症候群及び頭蓋骨癒合症候群を含むがこれらに限定されない骨疾患及び軟骨細胞疾患に関係している。

10

【 0 0 0 4 】

とりわけ、F G F R 4 - F G F 19 シグナル伝達軸は、肝細胞癌を含む数多くのがんの病因に関係している（Heinzle et al., Cur. Pharm. Des. 2014, 20:2881）。トランスジェニックマウスにおけるF G F 19 の異所性発現が肝臓における腫瘍形成を引き起こすことが示され、F G F 19 に対する中和抗体がマウスにおける腫瘍増殖を抑制することが判明した。加えて、肝細胞癌、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌及び甲状腺癌を含む複数の腫瘍タイプにおいて、F G F R 4 の過剰発現が認められている。更に、F G F R 4 の活性化変異体が横紋筋肉腫において報告されている（Taylor et al., JCI 2009, 119:3395）。

20

【 0 0 0 5 】

F G F R の阻害剤は現在、がんの治療用に開発中である。例えば、分子N - { [2 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 ' - オキソ - 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6 ' - イル] メチル } アクリルアミド、及びその他のF G F R の小分子阻害剤については、例えば、米国公開番号2012/0165305、2014-0045814、2013-0338134、2014/0171405、2014/0315902、2016/0115164、2016/0244448、2016/0244449、及び2016-0244450において報告されている。それゆえ、例えば、安全で効果的で高品質な医薬品製品の製造を容易とすることに関連する好適な特性を備えた薬学的に有用な製剤及び剤形を調製するための、新しい形態のF G F R 阻害分子が求められている。

30

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

本明細書では、N - { [2 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 ' - オキソ - 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6 ' - イル] メチル } アクリルアミドまたはその塩の固体形態を提供する。

【 0 0 0 7 】

本明細書ではまた、本明細書に記載の固体形態（例えば、結晶形態）、及び、1種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。

40

【 0 0 0 8 】

本開示はまた、本明細書に記載の固体形態（例えば、結晶形態）を用いてF G F R 4 酵素を阻害するための方法を提供する。

【 0 0 0 9 】

本開示はまた、本明細書に記載の固体形態（例えば、結晶形態）を用いた治療方法を提供する。

【 0 0 1 0 】

本明細書ではまた、本明細書に記載のN - { [2 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 ' - オキソ - 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6 ' - イル] メチル } アクリルアミド

50

及びその固体形態（例えば、結晶形態）を調製するためのプロセスを提供する。

【0011】

本明細書ではまた、本明細書に記載の N - { [2 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 ' - オキソ - 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6 ' - イル] メチル } アクリルアミド 及びその固体形態（例えば、結晶形態）の調製に有用な中間体を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】化合物1、形態Iの粉末X線回折測定（XRPD）パターンを示す図である。

【図2】化合物1、形態Iの示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す図である。

10

【図3】化合物1、形態Iの熱重量測定（TGA）サーモグラムを示す図である。

【図4】化合物1、形態IIのXRPDパターンを示す図である。

【図5】化合物1、形態IIのDSCサーモグラムを示す図である。

【図6】化合物1、形態IIIのXRPDパターンを示す図である。

【図7】化合物1、形態IIIのDSCサーモグラムを示す図である。

【図8】化合物1、形態IVのXRPDパターンを示す図である。

【図9】化合物1、形態IVのDSCサーモグラムを示す図である。

【図10】化合物1、形態VのXRPDパターンを示す図である。

【図11】化合物1、形態VのDSCサーモグラムを示す図である。

【図12】化合物1、形態VのTGAサーモグラムを示す図である。

20

【図13】化合物1、形態VIのXRPDパターンを示す図である。

【図14】化合物1、形態VIIのXRPDパターンを示す図である。

【図15】化合物1、形態VIIのDSCサーモグラムを示す図である。

【図16】化合物1、形態VIIのTGAサーモグラムを示す図である。

【図17】化合物1、形態VIIIのXRPDパターンを示す図である。

【図18】化合物1、形態VIIIのDSCサーモグラムを示す図である。

【図19】化合物1、形態VIIIのTGAサーモグラムを示す図である。

【図20】化合物1、形態IXのXRPDパターンを示す図である。

【図21】化合物1、形態IXのDSCサーモグラムを示す図である。

【図22】化合物1、形態IXのTGAサーモグラムを示す図である。

30

【図23】化合物1、形態IXaのXRPDパターンを示す図である。

【図24】化合物1、形態IXaのDSCサーモグラムを示す図である。

【図25】化合物1、形態IXaのTGAサーモグラムを示す図である。

【図26】化合物1、形態XのXRPDパターンを示す図である。

【図27】化合物1、形態XIのXRPDパターンを示す図である。

【図28】化合物1、形態XIのDSCサーモグラムを示す図である。

【図29】化合物1、形態XIのTGAサーモグラムを示す図である。

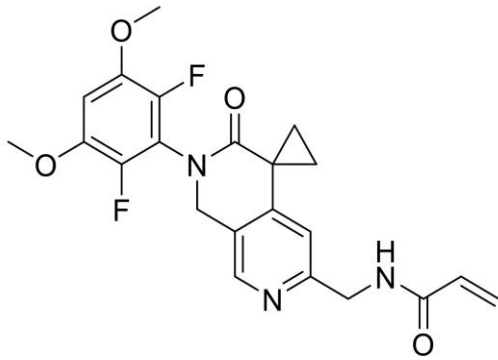
【発明を実施するための形態】

【0013】

本開示は、とりわけ、N - ((2 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 ' - オキソ - 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6 ' - イル) メチル) アクリルアミド（化合物1）またはその塩の固体形態に関し、その構造については以下に示す。

40

【化 1】



化合物 1

化合物 1 については、米国 2016/0244448 に記載されており、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0014】

化合物 1 を 1 種または複数種の固体形態として単離してもよい。本明細書に記載の固体形態（例えば、結晶形態）は多くの利点を有しており、例えば、それらは、望ましい特性、例えば、取扱いの容易さ、加工の容易さ、保存安定性、及び精製の容易さなどを有している。更に、結晶形態は、医薬品の効能特性、例えば、溶出特性、有効期間、及び生物学的利用能などを向上させるのに有用であり得る。

【0015】

本発明で使用する場合、また特に明記しない限り、特定の固体形態（例えば、特定の温度または温度範囲、例えば、溶融、脱水またはガラス転移などを説明するための温度または温度範囲、質量変化率、例えば、温度または湿度の関数としての質量変化率など、例えば、質量またはパーセンテージを基準とした溶媒量または含水量、または、例えば、¹³C NMR、DSC、TGA 及び XRPD による解析におけるピーク位置）を説明するのに提供される数値または数値の範囲と関連させて用いる際、用語「約」とは、依然として特定の固体形態について説明する限りにおいて、その数値または数値範囲が、当業者が妥当とみなす程度に逸脱し得るということを意味する。具体的には、用語「約」とは、この文脈で用いる場合、依然として特定の固体形態について説明する限りにおいて、数値または数値範囲が、記載した数値または数値範囲の 5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2% または 0.1% 分変化し得るということを意味する。角度 2 値に関して用いる場合、用語「約」とは、±0.3 度の 2 または ±0.2 度の 2 のことを意味する。

【0016】

本明細書で使用する場合、語句「固体形態」とは、非晶質状態または結晶状態（「結晶形態」、「結晶固体」または「結晶固体形態」）のいずれかにある本明細書で提供する化合物のことを意味し、それにより、結晶状態にある本明細書で提供する化合物は、任意選択的に、結晶格子内に、例えば、溶媒和結晶形態または水和結晶形態を形成するための溶媒または水を含んでいてもよい。

【0017】

本明細書で使用する場合、用語「ピーク」または「固有ピーク」とは、最大ピーク高さ / 強度に対して少なくとも約 3% の相対高さ / 強度を有する反射のことを意味する。

【0018】

本明細書で使用する場合、用語「結晶」または「結晶形態」とは、単一成分系または多成分系の結晶形態を含むがこれらに限定されない化合物の結晶固体形態のことを意味し、例えば、溶媒和物、水和物、包接化合物、及び共結晶が挙げられる。例えば、結晶とは、規則的に反復及び / または配列した分子配置を有し、識別可能な結晶格子を有することを意味する。用語「結晶形態」とは、結晶性物質の特定の格子構造を指すことを意味する。

同一物質の異なる結晶形態は通常、異なる結晶格子（例えば、単位格子）を有しており、通常は、その異なる結晶格子に起因する異なる物理的特性を有しており、場合によっては、異なる水含有率または溶媒含有率を有している。異なる結晶格子は、固体状態特性解析法、例えば、粉末 X 線回折測定法（XRPD）などを用いて同定することができる。その他の特性解析法、例えば、示差走査熱量測定（DSC）、熱重量測定（TGA）、動的な水蒸気吸着測定（DVS）などは、安定性及び溶媒 / 水含有率を同定するのに役立つことに加え、結晶形態を同定するのに更に役立つ。

【0019】

特定の物質、例えば、本明細書に記載の化合物 1 などの異なる結晶形態としては、その物質の無水形態とその物質の溶媒和 / 水和形態の両方を挙げることができ、無水形態と溶媒和 / 水和形態のそれぞれは、異なる XRPD パターンまたはその他の固体状態特性解析法により互いに識別され、それにより、異なる結晶格子を示すことになる。一部の例では、単一の結晶形態（例えば、固有 XRPD パターンにより同定される）は、変動する水含有率または溶媒含有率を有し得、水含有率及び / または溶媒含有率に対する組成変化にもかかわらず、格子は実質的に変化しないまま（XRPD パターンにおいて）である。

10

【0020】

反射（ピーク）の XRPD パターンは通常、特定の結晶形態の指紋であると考えられる。XRPD ピークの相対強度が、とりわけ、試料調製法、結晶粒度分布、使用するフィルター、試料固定法、及び採用する特定の装置に応じて大きく変化し得るということが知られている。一部の例では、装置または設定（例えば、Ni フィルターを使用するかしないか）のタイプに応じて、新しいピークが観察されることもあり、または、既存のピークが消失することもある。本明細書で使用する場合、用語「ピーク」とは、最大ピーク高さ / 強度に対して少なくとも約 3 % または少なくとも約 4 % の相対高さ / 強度を有する反射のことを意味する。更に、装置の差異及びその他の因子も 2 値に影響を与え得る。それゆえ、ピーク割当て、例えば、本明細書で報告するピーク割当てなどは、 \pm 約 0.2 度（2 θ ）または約 0.3 度（2 θ ）分変化し得、本明細書の XRPD に関する用語「実質的に」とは、上記の差異を包含することを意味する。

20

【0021】

同様に、DSC、TGA またはその他の熱試験に関連する温度測定値は、装置、特定の設定、試料調製などに応じて約 \pm 3 変化し得る。それゆえ、図面のいずれかにおいて「実質的に」示される DSC サーマグラムを有する本明細書で報告する結晶形態は、このような差異を受容するものと理解される。

30

【0022】

物質の結晶形態は、当該技術分野において周知の多数の方法により得ることができる。このような方法としては、溶解再結晶、溶解冷却、溶媒再結晶、例えば、ナノポアまたはキャピラリーなどの密閉空間内における再結晶、例えば、ポリマーなどの表面上または鍍型上における再結晶、例えば、共結晶対応分子などの添加物の存在下における再結晶、脱溶媒和、脱水、急速蒸発、急速冷却、徐冷、蒸気拡散、昇華、湿気への曝露、粉碎及び溶媒滴粉碎が挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0023】

本明細書で使用する場合、用語「非晶質」または「非晶質形態」とは、問題の物質、成分または生成物が、例えば、XRPD で測定した際に結晶ではないということ、または、問題の物質、成分または生成物が、例えば、顕微鏡で観察した際に複屈折ではないということの意味する。例えば、非晶質とは、本質的に、規則的に反復した分子配置を伴わないこと、または、結晶の長い範囲の配列を欠くことを意味し、それはすなわち、非晶質形態は非結晶である。非晶質形態は、急な最大値を有する所定の X 線回折パターンを示さない。特定の実施形態では、非晶質形態の物質を含む試料は、その他の非晶質形態及び / または結晶形態を実質的に含まなくてもよい。例えば、非晶質物質は、反射のない XRPD スペクトルによって同定され得る。

50

【0024】

本明細書で使用する場合、用語「実質的に非晶質」とは、化合物 1 の試料または製剤の重量の大部分が非晶質であり、試料の残部が同一化合物の結晶形態であることを意味する。一部の実施形態では、実質的に非晶質な試料は、約 5 % 未満の結晶化度（例えば、同一化合物の約 95 % の非結晶形態）、約 4 % 未満の結晶化度（例えば、同一化合物の約 96 % の非結晶形態）、約 3 % 未満の結晶化度（例えば、同一化合物の約 97 % の非結晶形態）、約 2 % 未満の結晶化度（例えば、同一化合物の約 98 % の非結晶形態）、約 1 % 未満の結晶化度（例えば、同一化合物の約 99 % の非結晶形態）、または約 0 % の結晶化度（例えば、同一化合物の約 100 % の非結晶形態）を有している。一部の実施形態では、用語「完全に非晶質」とは、約 99 % または約 100 % 未満の結晶化度のことを意味する。

【0025】

バッチ、試料または製剤と呼ばれるバッチで、化合物 1 を調製してもよい。バッチ、試料または製剤としては、水和形態及び非水和形態ならびにこれらの混合物を含む、本明細書に記載の結晶形態または非結晶形態のいずれかの化合物 1 を挙げることができる。

【0026】

本明細書で提供する化合物（例えば、化合物 1）としてはまた、中間体または最終化合物で生じる原子の全ての同位体を挙げることができる。同位体としては、同一原子番号を有するが質量数の異なる同位体原子が挙げられる。例えば、水素の同位体としては、三重水素及び重水素が挙げられる。本明細書で提供する化合物の 1 個または複数個の構成原子を、天然または非天然に豊富に存在する原子の同位体で交換または置換してもよい。一部の実施形態では、本化合物は少なくとも 1 個の重水素原子を含む。例えば、本開示の化合物内の 1 個または複数個の水素原子を、重水素で交換または置換してもよい。一部の実施形態では、本化合物は 2 個またはそれ以上の重水素原子を含む。一部の実施形態では、本化合物は、1、2、3、4、5、6、7、または 8 個の重水素原子を含む。同位体を有機化合物に組み込むための合成方法は当技術分野において周知である。

【0027】

一部の実施形態では、化合物 1 は実質的に単離されている。用語「実質的に単離された」とは、化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されているということの意味する。部分的な分離としては、例えば、本明細書で提供する化合物、塩、水和物、溶媒和物または固体形態において濃縮された組成物を挙げることができる。実質的な分離としては、少なくとも約 50 重量%、少なくとも約 60 重量%、少なくとも約 70 重量%、少なくとも約 80 重量%、少なくとも約 90 重量%、少なくとも約 95 重量%、少なくとも約 97 重量%、または、少なくとも約 99 重量%の本明細書で提供する化合物、塩、水和物、溶媒和物または固体形態を含有する組成物を挙げることができる。

【0028】

本明細書で使用する場合、用語「水和物」とは、水を含む化合物 1 の固体形態を指すことを意味する。水和物中の水は、固体中の塩の量に対して化学量論量で存在し得る、または、チャネル水和物に関連して見られ得るような様々な量で存在し得る。

【0029】

本明細書で使用する場合、結晶形態の固有の数値、例えば、XRPD パターン、DSC サーモグラム、TGA サーモグラムなどに言及する際の用語「実質的に」とは、対象数値が本明細書に記載の参照とは異なり得るが実験誤差の限界の中に含まれるために、当業者による判断で、本明細書で開示する同一結晶形態に由来するとみなされ得るということの意味する。

【0030】

本明細書で使用する場合、用語「実質的に結晶質」とは、化合物 1 の試料または製剤の重量の大部分が結晶質であり、試料の残部が同一化合物の非結晶形態（例えば、非晶質形態）であることを意味する。一部の実施形態では、実質的に結晶質な試料は、少なくとも約 95 % の結晶化度（例えば、同一化合物の約 5 % の非結晶形態）、少なくとも約 96 % の結晶化度（例えば、同一化合物の約 4 % の非結晶形態）、少なくとも約 97 % の結晶化

度（例えば、同一化合物の約３％の非結晶形態）、少なくとも約９８％の結晶化度（例えば、同一化合物の約２％の非結晶形態）、少なくとも約９９％の結晶化度（例えば、同一化合物の約１％の非結晶形態）、または約１００％の結晶化度（例えば、同一化合物の約０％の非結晶形態）を有している。一部の実施形態では、用語「完全に結晶質」とは、少なくとも約９９％または約１００％の結晶化度のことを意味する。

【００３１】

本明細書で使用する場合、用語「％結晶化度」または「結晶純度」とは、同一化合物の非晶質形態などのその他の形態もしくは化合物の少なくとも１つのその他の結晶形態またはこれらの混合物を含有し得る製剤または試料中における結晶形態のパーセンテージのことを意味する。一部の実施形態では、結晶形態は、少なくとも約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、または約９９％の純度で単離され得る。一部の実施形態では、結晶形態は約９９％超の純度で単離され得る。

10

【００３２】

本明細書で使用する場合、用語「反応させること」とは、当該技術分野において周知のとおり用いられ、一般に、化学試薬同士を分子レベルで相互作用するような方法で接触させて化学的または物理的変換を達成させることを意味する。一部の実施形態では、反応させることは、少なくとも２種の試薬を含み、第１の試薬に対して１種または複数種の当量の第２の試薬を使用する。一部の実施形態では、合成プロセスの反応工程は、溶媒及び／または触媒などの試薬に加えて１種または複数種の物質を含んでいてもよい。本明細書に記載するプロセスの反応工程は、同定生成物を調製するのに好適な時間及び条件下で実施してもよい。

20

【００３３】

本明細書で使用する場合、中間体または出発試薬もしくは物質を化学反応で変化させるという点における用語「変換すること」とは、中間体または出発試薬もしくは物質を好適な試薬及び条件（例えば、温度、時間、溶媒など）下に置いて、特定の変化（例えば、化学結合の切断または形成）を引き起こすことにより、所望の生成物を生じさせることを意味する。

【００３４】

化合物１は、例えば、形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、形態ⅠⅠⅠ、形態ⅠⅤ、形態Ⅴ、形態ⅤⅠ、形態ⅤⅠⅠ、形態ⅤⅠⅠⅠ、形態ⅠⅩ、形態ⅠⅩⅱ、形態Ⅹ、及び形態ⅩⅠを含む様々な固体形態で調製され得る。

30

【００３５】

化合物１形態Ⅰ

本明細書では、形態Ⅰを有する化合物１の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態Ⅰは、約８．１、約９．０、及び約１２．３度の２θから選択される１つまたは複数の固有XRPDピークを有する。

【００３６】

一部の実施形態では、形態Ⅰは、約８．１、約９．０、約１２．３、約１６．０、約１８．０、及び約２３．３度の２θから選択される少なくとも１つの固有XRPDピークを有する。

40

【００３７】

一部の実施形態では、形態Ⅰは、約８．１、約９．０、約１１．５、約１２．３、約１５．１、約１６．０、約１８．０、約１９．６、約２０．０、約２０．４、約２１．０、約２３．３、約２４．２、約２４．７、及び約２７．１度の２θから選択される少なくとも２つの固有XRPDピークを有する。

【００３８】

一部の実施形態では、形態Ⅰは、約８．１、約９．０、約１１．５、約１２．３、約１５．１、約１６．０、約１８．０、約１９．６、約２０．０、約２０．４、約２１．０、約２３．３、約２４．２、約２４．７、及び約２７．１度の２θから選択される少なくとも３つの固有XRPDピークを有する。

50

【 0 0 3 9 】

一部の実施形態では、形態Ⅰは、図 1 において実質的に示されている固有ピークを有する X R P D パターンを有する。

【 0 0 4 0 】

一部の実施形態では、形態Ⅰは、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態Ⅰは、図 2 において実質的に示されている D S C サーモグラムを有する。一部の実施形態では、形態Ⅰは、図 3 において実質的に示されている T G A サーモグラムを有する。

【 0 0 4 1 】

一部の実施形態では、形態Ⅰは、約 8 . 1、約 9 . 0、及び約 1 2 . 3 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有し、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態Ⅰは、約 8 . 1、約 9 . 0、約 1 2 . 3、約 1 6 . 0、約 1 8 . 0、及び約 2 3 . 3 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有し、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーモグラムを示す。

10

【 0 0 4 2 】

一部の実施形態では、形態Ⅰは、図 1 において実質的に示されている X R P D パターン、及び図 2 において実質的に示されている D S C サーモグラムを有する。

【 0 0 4 3 】

本明細書ではまた、化合物 1 を溶媒中に溶解させて溶液を形成すること、及び溶液から形態Ⅰを単離すること、を含む、化合物 1 形態Ⅰを調製するためのプロセスを提供する。単離することは、溶液から化合物 1 を沈殿または結晶化させて形態Ⅰを生成することを含んでいてもよい。

20

【 0 0 4 4 】

一部の実施形態では、単離することは、(1) 化合物 1 の溶液の温度を下げること、(2) 化合物 1 の溶液を濃縮すること、または (3) これらの組み合わせ、により実施される。

【 0 0 4 5 】

本明細書ではまた、化合物 1 を溶媒と混合して形態Ⅰを生成することを含む、化合物 1 形態Ⅰを調製するためのプロセスを提供する。プロセスは形態Ⅰを単離することを更に含んでいてもよい。一部の実施形態では、混合することは、化合物 1 と溶媒を含む混合物を攪拌することを含む。一部の実施形態では、単離することは、混合物を濾過して形態Ⅰを得ることを含む。

30

【 0 0 4 6 】

一部の実施形態では、溶媒は、アセトン、水、またはこれらの混合物を含む。

【 0 0 4 7 】

一部の実施形態では、

溶解させることは、化合物 1 の溶液を約 4 0 ~ 約 6 0 の温度まで加熱することを含み、

単離することは、化合物 1 の溶液の容積を減少させて化合物 1 の減少容積溶液を形成すること、及び、化合物 1 の減少容積溶液を冷まして形態Ⅰを沈殿させることを含む。例えば、溶液を 2 2 に冷ましてよい。

40

【 0 0 4 8 】

一部の実施形態では、

溶解させることは、化合物 1 の溶液 (溶液はアセトン及び水を溶媒として含む) を約 4 0 ~ 約 6 0 の温度まで加熱することを含み、

単離することは、化合物 1 の溶液の容積を減少させて化合物 1 の減少容積溶液を形成すること、及び、化合物 1 の減少容積溶液を冷まして形態Ⅰを沈殿させることを含む。

【 0 0 4 9 】

一部の実施形態では、形態Ⅰは、少なくとも約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %

50

、約 96%、約 97%、約 98%、または約 99%の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態 I は約 99%超の純度で単離され得る。

【0050】

化合物 1 形態 II

本明細書では、形態 II を有する化合物 1 の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態 II は、約 11.4、約 12.6、約 14.7、及び約 16.1 度の 2θ から選択される 1 つまたは複数の固有 XRPD ピークを有する。

【0051】

一部の実施形態では、形態 II は、約 11.4、約 12.6、約 14.7、約 16.1、約 18.3、約 21.2、及び約 24.8 度の 2θ から選択される少なくとも 1 つの固有 XRPD ピークを有する。

【0052】

一部の実施形態では、形態 II は、約 11.4、約 12.6、約 14.5、約 14.7、約 16.1、約 18.3、約 21.2、約 24.8、約 27.9、及び約 28.3 度の 2θ から選択される少なくとも 2 つの固有 XRPD ピークを有する。

【0053】

一部の実施形態では、形態 II は、約 11.4、約 12.6、約 14.5、約 14.7、約 16.1、約 18.3、約 21.2、約 24.8、約 27.9、及び約 28.3 度の 2θ から選択される少なくとも 3 つの固有 XRPD ピークを有する。

【0054】

一部の実施形態では、形態 II は、図 4 において実質的に示されている固有ピークを有する XRPD パターンを有する。

【0055】

一部の実施形態では、形態 II は、約 208 の温度に吸熱ピークを有する DSC サーマグラムを示す。一部の実施形態では、形態 II は、図 5 において実質的に示されている DSC サーマグラムを有する。一部の実施形態では、形態 II は、図 6 において実質的に示されている TGA サーマグラムを有する。

【0056】

一部の実施形態では、形態 II は、約 11.4、約 12.6、約 14.7、及び約 16.1 度の 2θ から選択される 1 つまたは複数の固有 XRPD ピークを有し、約 208 の温度に吸熱ピークを有する DSC サーマグラムを示す。

【0057】

一部の実施形態では、形態 II は、約 11.4、約 12.6、約 14.7、約 16.1、約 18.3、約 21.2、及び約 24.8 度の 2θ から選択される少なくとも 1 つの固有 XRPD ピークを有し、約 208 の温度に吸熱ピークを有する DSC サーマグラムを示す。

【0058】

一部の実施形態では、形態 II は、図 4 において実質的に示されている XRPD パターン、及び図 5 において実質的に示されている DSC サーマグラムを有する。

【0059】

一部の実施形態では、形態 II は、少なくとも約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、または約 99%の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態 II は約 99%超の純度で単離され得る。

【0060】

化合物 1 形態 III

本明細書では、形態 III を有する化合物 1 の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態 III は、約 4.2、約 7.6、及び約 15.2 度の 2θ から選択される 1 つまたは複数の固有 XRPD ピークを有する。

【0061】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは、約４．２、約７．６、約１３．２、約１５．２、約１９．３、及び約２０．７度の２ から選択される少なくとも１つの固有XRPDピークを有する。

【００６２】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは、約４．２、約７．６、約８．０、約１２．５、約１３．２、約１５．２、約１６．０、約１９．３、約２０．７、及び約２５．６度の２ から選択される少なくとも２つの固有XRPDピークを有する。

【００６３】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは、約４．２、約７．６、約８．０、約１２．５、約１３．２、約１５．２、約１６．０、約１９．３、約２０．７、及び約２５．６度の２ から選択される少なくとも３つの固有XRPDピークを有する。

10

【００６４】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは、図６において実質的に示されている固有ピークを有するXRPDパターンを有する。

【００６５】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは、約２０７ の温度に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは、図７において実質的に示されているDSCサーモグラムを有する。

【００６６】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは、約４．２、約７．６、及び約１５．２度の２ から選択される１つまたは複数の固有XRPDピークを有し、約２０７ の温度に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。

20

【００６７】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは、約４．２、約７．６、約１３．２、約１５．２、約１９．３、及び約２０．７度の２ から選択される少なくとも１つの固有XRPDピークを有し、約２０７ の温度に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。

【００６８】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは、図６において実質的に示されているXRPDパターン、及び図７において実質的に示されているDSCサーモグラムを有する。

【００６９】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは、少なくとも約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、または約９９％の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態ⅠⅠⅠは約９９％超の純度で単離され得る。

30

【００７０】

化合物１形態ⅠⅤ

本明細書では、形態ⅠⅤを有する化合物１の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、約４．３、約１１．９、及び約１２．９度の２ から選択される１つまたは複数の固有XRPDピークを有する。

【００７１】

一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、約４．３、約１１．９、約１２．９、約１４．３、約１５．１、及び約１８．０度の２ から選択される少なくとも１つの固有XRPDピークを有する。

40

【００７２】

一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、約４．３、約１１．９、約１２．９、約１４．３、約１５．１、約１５．５、約１８．０、約２３．３、約２４．５、約２５．１、及び約２６．８度の２ から選択される少なくとも２つの固有XRPDピークを有する。

【００７３】

一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、約４．３、約１１．９、約１２．９、約１４．３、約１５．１、約１５．５、約１８．０、約２３．３、約２４．５、約２５．１、及び約２６．８度の２ から選択される少なくとも３つの固有XRPDピークを有する。

50

【 0 0 7 4 】

一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、図 8 において実質的に示されている固有ピークを有する X R P D パターンを有する。

【 0 0 7 5 】

一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、図 9 において実質的に示されている D S C サーモグラムを有する。

【 0 0 7 6 】

一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、約 4 . 3、約 1 1 . 9、及び約 1 2 . 9 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有し、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーモグラムを示す。

10

【 0 0 7 7 】

一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、約 4 . 3、約 1 1 . 9、約 1 2 . 9、約 1 4 . 3、約 1 5 . 1、及び約 1 8 . 0 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有し、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーモグラムを示す。

【 0 0 7 8 】

一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、図 8 において実質的に示されている X R P D パターン、及び図 9 において実質的に示されている D S C サーモグラムを有する。

【 0 0 7 9 】

一部の実施形態では、形態ⅠⅤは、少なくとも約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、または約 9 9 % の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態ⅠⅤは約 9 9 % 超の純度で単離され得る。

20

【 0 0 8 0 】

化合物 1 形態Ⅴ

本明細書では、形態Ⅴを有する化合物 1 の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態Ⅴは、約 6 . 6、約 8 . 2、約 9 . 2、及び約 1 7 . 9 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有する。

【 0 0 8 1 】

一部の実施形態では、形態Ⅴは、約 6 . 6、約 8 . 2、約 9 . 2、約 1 1 . 5、約 1 3 . 5、約 1 5 . 6、約 1 7 . 9、約 1 9 . 4、及び約 2 0 . 7 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有する。

30

【 0 0 8 2 】

一部の実施形態では、形態Ⅴは、約 6 . 6、約 8 . 2、約 9 . 2、約 1 1 . 5、約 1 3 . 5、約 1 5 . 6、約 1 7 . 9、約 1 9 . 4、約 2 0 . 7、約 2 3 . 5、及び約 2 6 . 8 度の 2 から選択される少なくとも 2 つの固有 X R P D ピークを有する。

【 0 0 8 3 】

一部の実施形態では、形態Ⅴは、約 6 . 6、約 8 . 2、約 9 . 2、約 1 1 . 5、約 1 3 . 5、約 1 5 . 6、約 1 7 . 9、約 1 9 . 4、約 2 0 . 7、約 2 3 . 5、及び約 2 6 . 8 度の 2 から選択される少なくとも 3 つの固有 X R P D ピークを有する。

40

【 0 0 8 4 】

一部の実施形態では、形態Ⅴは、図 1 0 において実質的に示されている固有ピークを有する X R P D パターンを有する。

【 0 0 8 5 】

一部の実施形態では、形態Ⅴは、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態Ⅴは、図 1 1 において実質的に示されている D S C サーモグラムを有する。一部の実施形態では、形態Ⅴは、図 1 2 において実質的に示されている T G A サーモグラムを有する。

【 0 0 8 6 】

一部の実施形態では、形態Ⅴは、約 6 . 6、約 8 . 2、約 9 . 2、及び約 1 7 . 9 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有し、約 2 0 8 の温度に吸

50

熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す。

【 0 0 8 7 】

一部の実施形態では、形態 V は、約 6 . 6、約 8 . 2、約 9 . 2、約 1 1 . 5、約 1 3 . 5、約 1 5 . 6、約 1 7 . 9、約 1 9 . 4、及び約 2 0 . 7 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有し、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す。

【 0 0 8 8 】

一部の実施形態では、形態 V は、図 1 0 において実質的に示されている X R P D パターン、及び図 1 1 において実質的に示されている D S C サーマグラムを有する。

【 0 0 8 9 】

一部の実施形態では、形態 V は、少なくとも約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、または約 9 9 % の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態 V は約 9 9 % 超の純度で単離され得る。

【 0 0 9 0 】

化合物 1 形態 V I

本明細書では、形態 V I を有する化合物 1 の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態 V I は、約 4 . 4、約 5 . 2、及び約 6 . 8 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有する。

【 0 0 9 1 】

一部の実施形態では、形態 V I は、約 4 . 4、約 5 . 2、約 6 . 8、約 1 0 . 1、約 1 0 . 5、約 1 3 . 2、及び約 1 5 . 8 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有する。

【 0 0 9 2 】

一部の実施形態では、形態 V I は、約 4 . 4、約 5 . 2、約 6 . 8、約 1 0 . 1、約 1 0 . 5、約 1 2 . 7、約 1 3 . 2、約 1 5 . 8、約 1 8 . 4、約 1 9 . 2、約 1 9 . 6、及び約 2 0 . 4 度の 2 から選択される少なくとも 2 つの固有 X R P D ピークを有する。

【 0 0 9 3 】

一部の実施形態では、形態 V I は、約 4 . 4、約 5 . 2、約 6 . 8、約 1 0 . 1、約 1 0 . 5、約 1 2 . 7、約 1 3 . 2、約 1 5 . 8、約 1 8 . 4、約 1 9 . 2、約 1 9 . 6、及び約 2 0 . 4 度の 2 から選択される少なくとも 3 つの固有 X R P D ピークを有する。

【 0 0 9 4 】

一部の実施形態では、形態 V I は、図 1 3 において実質的に示されている固有ピークを有する X R P D パターンを有する。

【 0 0 9 5 】

一部の実施形態では、形態 V I は、少なくとも約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、または約 9 9 % の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態 V I は約 9 9 % 超の純度で単離され得る。

【 0 0 9 6 】

化合物 1 形態 V I I

本明細書では、形態 V I I を有する化合物 1 の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態 V I I は、約 5 . 1、約 8 . 0、及び約 1 0 . 2 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有する。

【 0 0 9 7 】

一部の実施形態では、形態 V I I は、約 5 . 1、約 8 . 0、約 1 0 . 2、約 1 2 . 3、約 1 3 . 0、約 1 3 . 5、及び約 1 6 . 3 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有する。

【 0 0 9 8 】

一部の実施形態では、形態 V I I は、約 5 . 1、約 8 . 0、約 1 0 . 2、約 1 2 . 3、約 1 3 . 0、約 1 3 . 5、約 1 5 . 6、約 1 6 . 3、約 1 8 . 2、約 2 1 . 3、約 2 4 . 7、及び約 3 7 . 4 度の 2 から選択される少なくとも 2 つの固有 X R P D ピークを有す

10

20

30

40

50

る。

【0099】

一部の実施形態では、形態VIIは、約5.1、約8.0、約10.2、約12.3、約13.0、約13.5、約15.6、約16.3、約18.2、約21.3、約24.7、及び約37.4度の2 から選択される少なくとも3つの固有XRPDピークを有する。

【0100】

一部の実施形態では、形態VIIは、図14において実質的に示されている固有ピークを有するXRPDパターンを有する。

【0101】

一部の実施形態では、形態VIIは、約205 の温度に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態VIIは、図15において実質的に示されているDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、形態VIIは、図16において実質的に示されているTGAサーモグラムを有する。

【0102】

一部の実施形態では、形態VIIは、約5.1、約8.0、及び約10.2度の2 から選択される1つまたは複数の固有XRPDピークを有し、約205 の温度に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。

【0103】

一部の実施形態では、形態VIIは、約5.1、約8.0、約10.2、約12.3、約13.0、約13.5、及び約16.3度の2 から選択される少なくとも1つの固有XRPDピークを有し、約205 の温度に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。

【0104】

一部の実施形態では、形態VIIは、図14において実質的に示されているXRPDパターン、及び図15において実質的に示されているDSCサーモグラムを有する。

【0105】

一部の実施形態では、形態VIIは、少なくとも約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態VIIは約99%超の純度で単離され得る。

【0106】

化合物1形態VII

本明細書では、形態VIIを有する化合物1の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態VIIは、約4.5、約8.0、及び約9.0度の2 から選択される1つまたは複数の固有XRPDピークを有する。

【0107】

一部の実施形態では、形態VIIは、約4.5、約8.0、約9.0、約12.7、約13.3、約14.3、約15.5、約16.4、及び約18.1度の2 から選択される少なくとも1つの固有XRPDピークを有する。

【0108】

一部の実施形態では、形態VIIは、約4.5、約8.0、約9.0、約12.7、約13.3、約14.3、約15.5、約16.4、約18.1、約19.6、約20.2、約20.7、約24.0、約25.4、及び約26.6度の2 から選択される少なくとも2つの固有XRPDピークを有する。

【0109】

一部の実施形態では、形態VIIは、約4.5、約8.0、約9.0、約12.7、約13.3、約14.3、約15.5、約16.4、約18.1、約19.6、約20.2、約20.7、約24.0、約25.4、及び約26.6度の2 から選択される少なくとも3つの固有XRPDピークを有する。

【0110】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、形態ⅤⅠⅠⅠは、図１７において実質的に示されている固有ピークを有するXRPDパターンを有する。

【０１１１】

一部の実施形態では、形態ⅤⅠⅠⅠは、約２０７の温度に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態ⅤⅠⅠⅠは、図１８において実質的に示されているDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、形態ⅤⅠⅠⅠは、図１９において実質的に示されているTGAサーモグラムを有する。

【０１１２】

一部の実施形態では、形態ⅤⅠⅠⅠは、約４．５、約８．０、及び約９．０度の２から選択される１つまたは複数の固有XRPDピークを有し、約２０７の温度に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。

【０１１３】

一部の実施形態では、形態ⅤⅠⅠⅠは、約４．５、約８．０、約９．０、約１２．７、約１３．３、約１４．３、約１５．５、約１６．４、及び約１８．１度の２から選択される少なくとも１つの固有XRPDピークを有し、約２０７の温度に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。

【０１１４】

一部の実施形態では、形態ⅤⅠⅠⅠは、図１７において実質的に示されているXRPDパターン、及び図１８において実質的に示されているDSCサーモグラムを有する。

【０１１５】

一部の実施形態では、形態ⅤⅠⅠⅠは、少なくとも約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、または約９９％の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態ⅤⅠⅠⅠは約９９％超の純度で単離され得る。

【０１１６】

化合物１形態ⅠⅩ

本明細書では、形態ⅠⅩを有する化合物１の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態ⅠⅩは、約６．４、約８．０、及び約９．６度の２から選択される１つまたは複数の固有XRPDピークを有する。

【０１１７】

一部の実施形態では、形態ⅠⅩは、約６．４、約８．０、約９．６、約１３．３、約１５．３、約１６．０、及び約１７．９度の２から選択される少なくとも１つの固有XRPDピークを有する。

【０１１８】

一部の実施形態では、形態ⅠⅩは、約６．４、約８．０、約９．６、約１３．３、約１５．３、約１６．０、約１７．９、約１８．７、約１９．７、約２０．５、約２２．４、約２３．３、約２４．２度の２から選択される少なくとも２つの固有XRPDピークを有する。

【０１１９】

一部の実施形態では、形態ⅠⅩは、約６．４、約８．０、約９．６、約１３．３、約１５．３、約１６．０、約１７．９、約１８．７、約１９．７、約２０．５、約２２．４、約２３．３、約２４．２度の２から選択される少なくとも３つの固有XRPDピークを有する。

【０１２０】

一部の実施形態では、形態ⅠⅩは、図２０において実質的に示されている固有ピークを有するXRPDパターンを有する。

【０１２１】

一部の実施形態では、形態ⅠⅩは、約２０７の温度に吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態ⅠⅩは、図２１において実質的に示されているDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、形態ⅠⅩは、図２２において実質的に示されているTGAサーモグラムを有する。

10

20

30

40

50

【0122】

一部の実施形態では、形態 I X は、約 6 . 4、約 8 . 0、及び約 9 . 6 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有し、約 2 0 7 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す。

【0123】

一部の実施形態では、形態 I X は、約 6 . 4、約 8 . 0、約 9 . 6、約 1 3 . 3、約 1 5 . 3、約 1 6 . 0、及び約 1 7 . 9 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有し、約 2 0 7 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す。

【0124】

一部の実施形態では、形態 I X は、図 2 0 において実質的に示されている X R P D パターン、及び図 2 1 において実質的に示されている D S C サーマグラムを有する。

10

【0125】

一部の実施形態では、形態 I X は、少なくとも約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、または約 9 9 % の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態 I X は約 9 9 % 超の純度で単離され得る。

【0126】

化合物 1 形態 I X a

本明細書では、形態 I X a を有する化合物 1 の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態 I X a は、約 6 . 4、約 8 . 1、及び約 1 1 . 3 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有する。

20

【0127】

一部の実施形態では、形態 I X a は、約 6 . 4、約 8 . 1、約 1 1 . 3、約 1 2 . 4、約 1 3 . 2、約 1 5 . 4、約 1 7 . 8、及び約 1 9 . 0 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有する。

【0128】

一部の実施形態では、形態 I X a は、約 6 . 4、約 8 . 1、約 1 1 . 3、約 1 2 . 4、約 1 3 . 2、約 1 5 . 4、約 1 7 . 8、約 1 9 . 0、約 2 0 . 5、約 2 1 . 3、約 2 2 . 8、約 2 3 . 3、約 2 3 . 9、及び約 2 6 . 6 度の 2 から選択される少なくとも 2 つの固有 X R P D ピークを有する。

30

【0129】

一部の実施形態では、形態 I X a は、約 6 . 4、約 8 . 1、約 1 1 . 3、約 1 2 . 4、約 1 3 . 2、約 1 5 . 4、約 1 7 . 8、約 1 9 . 0、約 2 0 . 5、約 2 1 . 3、約 2 2 . 8、約 2 3 . 3、約 2 3 . 9、及び約 2 6 . 6 度の 2 から選択される少なくとも 3 つの固有 X R P D ピークを有する。

【0130】

一部の実施形態では、形態 I X a は、図 2 3 において実質的に示されている固有ピークを有する X R P D パターンを有する。

【0131】

一部の実施形態では、形態 I X a は、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す。一部の実施形態では、形態 I X a は、図 2 4 において実質的に示されている D S C サーマグラムを有する。一部の実施形態では、形態 I X a は、図 2 5 において実質的に示されている T G A サーマグラムを有する。

40

【0132】

一部の実施形態では、形態 I X a は、約 6 . 4、約 8 . 1、及び約 1 1 . 3 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有し、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す。

【0133】

一部の実施形態では、形態 I X a は、約 6 . 4、約 8 . 1、約 1 1 . 3、約 1 2 . 4、約 1 3 . 2、約 1 5 . 4、約 1 7 . 8、及び約 1 9 . 0 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有し、約 2 0 8 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す。

50

モグラムを示す。

【0134】

一部の実施形態では、形態 I X a は、図 23 において実質的に示されている X R P D パターン、及び図 24 において実質的に示されている D S C サーモグラムを有する。

【0135】

一部の実施形態では、形態 I X a は、少なくとも約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、または約 99 % の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態 I X a は約 99 % 超の純度で単離され得る。

【0136】

化合物 1 形態 X

10

本明細書では、形態 X を有する化合物 1 の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態 X は、約 4 . 4、約 6 . 6、及び約 8 . 2 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有する。

【0137】

一部の実施形態では、形態 X は、約 4 . 4、約 6 . 6、約 8 . 2、約 8 . 8、約 12 . 9、約 21 . 4、約 22 . 4、及び約 23 . 3 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有する。

【0138】

一部の実施形態では、形態 X は、約 4 . 4、約 6 . 6、約 8 . 2、約 8 . 8、約 12 . 9、約 16 . 3、約 21 . 4、約 22 . 4、約 23 . 3、及び約 25 . 8 度の 2 から選

20

択される少なくとも 2 つの固有 X R P D ピークを有する。

【0139】

一部の実施形態では、形態 X は、約 4 . 4、約 6 . 6、約 8 . 2、約 8 . 8、約 12 . 9、約 16 . 3、約 21 . 4、約 22 . 4、約 23 . 3、及び約 25 . 8 度の 2 から選

択される少なくとも 3 つの固有 X R P D ピークを有する。

【0140】

一部の実施形態では、形態 X は、図 26 において実質的に示されている固有ピークを有する X R P D パターンを有する。

【0141】

一部の実施形態では、形態 X は、少なくとも約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、または約 99 % の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態 X は約 99 % 超の純度で単離され得る。

30

【0142】

化合物 1 形態 X I

本明細書では、形態 X I を有する化合物 1 の固体形態を提供するが、それについては以下の実施例で説明する。一部の実施形態では、形態 X I は、約 8 . 2、約 9 . 8、及び約 13 . 5 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有する。

【0143】

一部の実施形態では、形態 X I は、約 8 . 2、約 9 . 8、約 13 . 5、約 16 . 1、約 18 . 0、及び約 22 . 7 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピーク

40

を有する。

【0144】

一部の実施形態では、形態 X I は、約 8 . 2、約 9 . 8、約 13 . 5、約 16 . 1、約 18 . 0、約 18 . 9、約 19 . 7、約 20 . 5、約 22 . 7、及び約 23 . 6 度の 2 から選択される少なくとも 2 つの固有 X R P D ピークを有する。

【0145】

一部の実施形態では、形態 X I は、約 8 . 2、約 9 . 8、約 13 . 5、約 16 . 1、約 18 . 0、約 18 . 9、約 19 . 7、約 20 . 5、約 22 . 7、及び約 23 . 6 度の 2 から選択される少なくとも 3 つの固有 X R P D ピークを有する。

【0146】

50

一部の実施形態では、形態 X I は、図 27 において実質的に示されている固有ピークを有する X R P D パターンを有する。

【0147】

一部の実施形態では、形態 X I は、約 208 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す。一部の実施形態では、形態 X I は、図 28 において実質的に示されている D S C サーマグラムを有する。一部の実施形態では、形態 X I は、図 29 において実質的に示されている T G A サーマグラムを有する。

【0148】

一部の実施形態では、形態 X I は、約 8.2、約 9.8、及び約 13.5 度の 2 から選択される 1 つまたは複数の固有 X R P D ピークを有し、約 208 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す。

10

【0149】

一部の実施形態では、形態 X I は、約 8.2、約 9.8、約 13.5、約 16.1、約 18.0、及び約 22.7 度の 2 から選択される少なくとも 1 つの固有 X R P D ピークを有し、約 208 の温度に吸熱ピークを有する D S C サーマグラムを示す。

【0150】

一部の実施形態では、形態 X I は、図 27 において実質的に示されている X R P D パターン、及び図 28 において実質的に示されている D S C サーマグラムを有する。

【0151】

一部の実施形態では、形態 X I は、少なくとも約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、または約 99% の純度で単離され得る。一部の実施形態では、形態 X I は約 99% 超の純度で単離され得る。

20

【0152】

化合物 1 を調製するためのプロセス

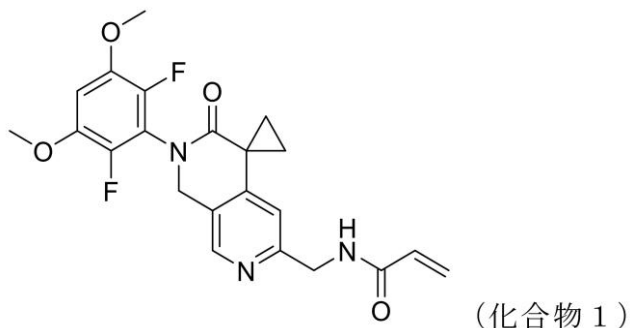
本出願は化合物 1 を調製するためのプロセスを更に提供し、そのプロセスは量産化に好適であってもよい。化合物 1 を調製するためのプロセスについては、米国 2016/0244448 に記載されており、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。米国 2016/0244448 に記載されているプロセスと比較して、本明細書で提供するプロセスは、量産化に好適となる一定の優位性を有している。例えば、本明細書で提供するプロセスは、高収率及び高品質な生成物を提供する。

30

【0153】

一部の実施形態では、化合物 1 :

【化 2】

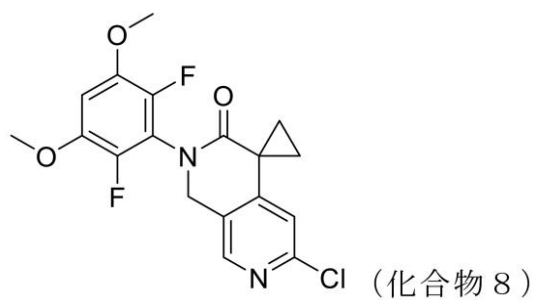


40

またはその塩を調製するためのプロセスは、

(i) 化合物 8 :

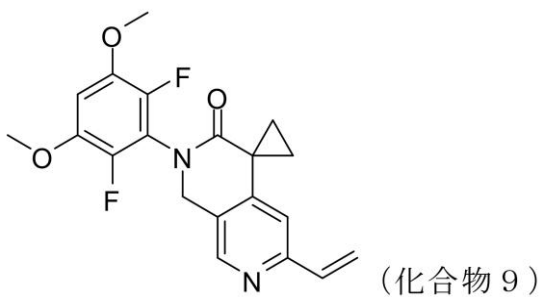
【化 3】



を化合物 9 :

10

【化 4】

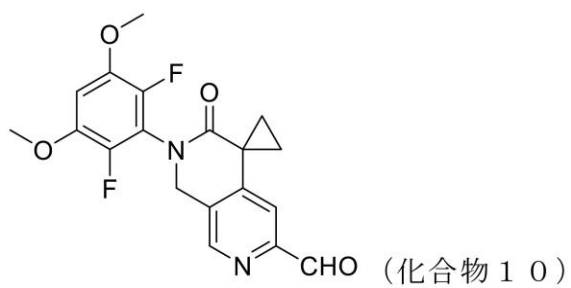


に変換し、

20

(i i) 化合物 9 を化合物 1 0 :

【化 5】

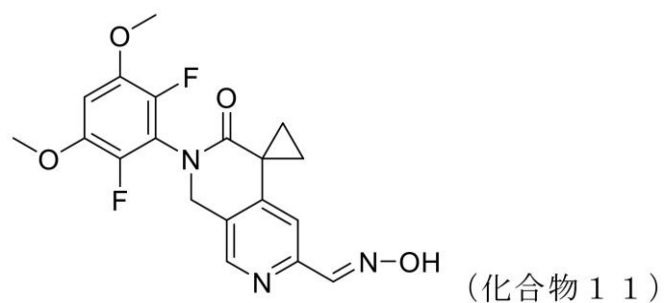


30

に変換し、

(i i i) 化合物 1 0 を化合物 1 1 :

【化 6】

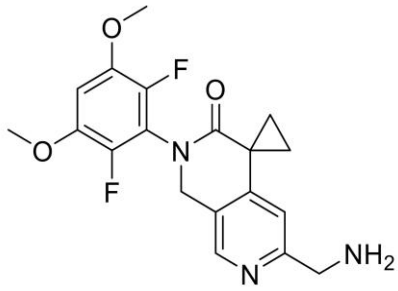


40

に変換し、

(i v) 化合物 1 1 を化合物 1 2 二酢酸塩 :

【化 7】



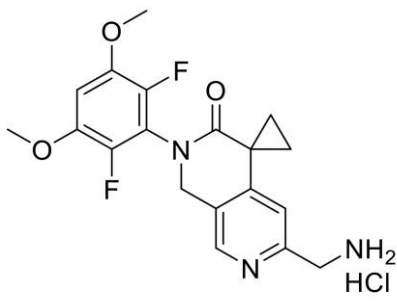
• 2 HOAc (化合物 12 二酢酸塩)

10

に変換し、

(v) 化合物 12 二酢酸塩を化合物 12 塩酸塩：

【化 8】



(化合物 12 塩酸塩)

20

に変換し、

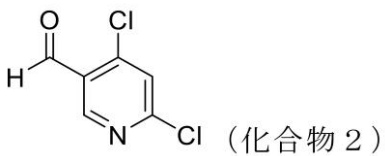
(vi) 化合物 12 塩酸塩を化合物 1 に変換すること、を含む。

【0154】

一部の実施形態では、化合物 8 は、

(i) 化合物 2：

【化 9】

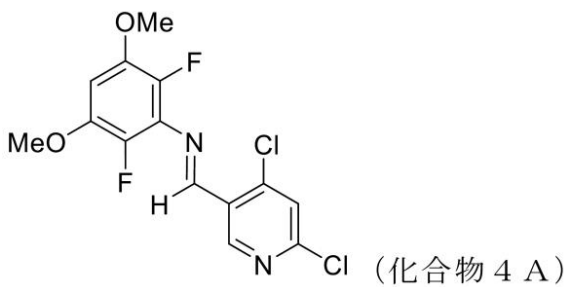


(化合物 2)

30

を化合物 4 A：

【化 10】



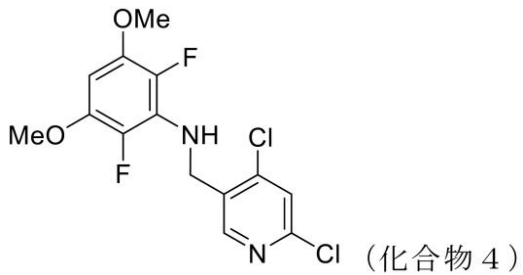
(化合物 4 A)

40

に変換し、

(ii) 化合物 4 A を化合物 4：

【化 1 1】

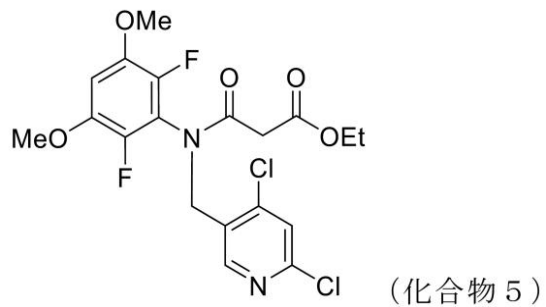


に変換し、

10

(i i i) 化合物 4 を化合物 5 :

【化 1 2】

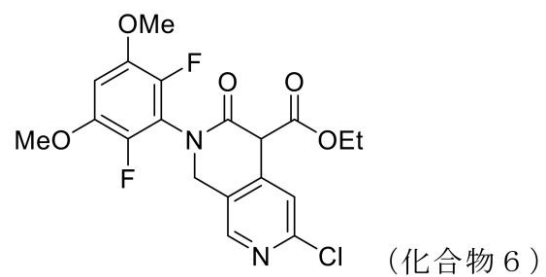


20

に変換し、

(i v) 化合物 5 を化合物 6 :

【化 1 3】

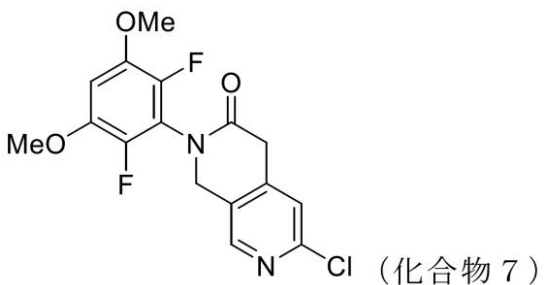


30

に変換し、

(v) 化合物 6 を化合物 7 :

【化 1 4】



40

に変換し、

(v i) 化合物 7 を化合物 8 に変換すること、
を含むプロセスにより調製され得る。

【0 1 5 5】

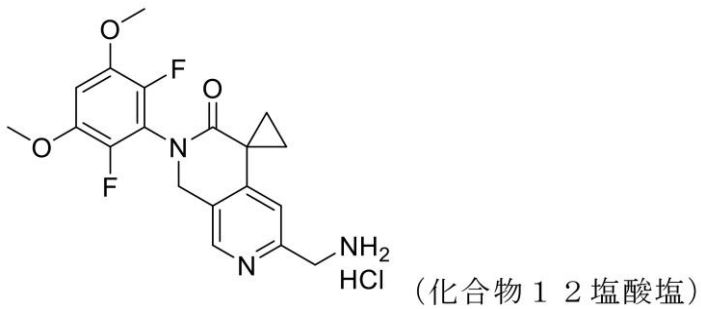
本明細書では化合物 1 またはその塩を調製するためのプロセスを提供し、化合物 1 2 またはその塩を化合物 1 に変換することを含む。

【0 1 5 6】

一部の実施形態では、化合物 1 2 の塩は、化合物 1 2 塩酸塩 :

50

【化 1 5】



である。

10

【0 1 5 7】

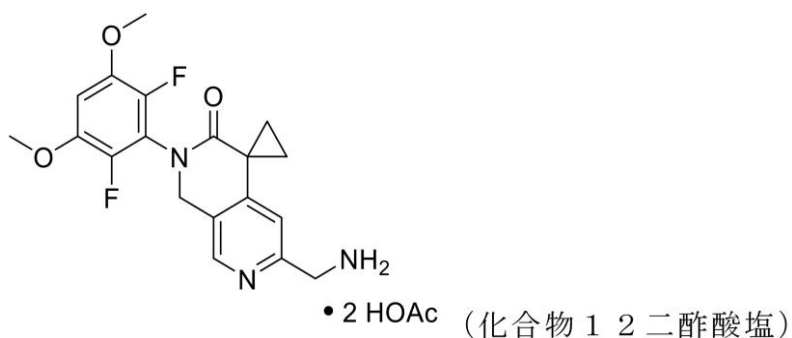
化合物 1 2 塩酸塩の化合物 1 への変換は、B 1 及び S 1 の存在下で化合物 1 2 塩酸塩を塩化アクリロイルと反応させることを含み得、B 1 は塩基であり、S 1 は溶媒である。例えば、B 1 は水酸化アルカリ金属塩基（例えば、水酸化ナトリウム）である。一部の実施形態では、S 1 はハロゲン化溶媒（例えば、ジクロロメタン）を含む。化合物 1 2 塩酸塩の化合物 1 への変換は、約 30 以下（例えば、約 -10 ～ 約 10、または約 0 ～ 約 10）の温度で実施され得る。一部の実施形態では、1 当量の化合物 1 2 塩酸塩に対して約 2 ～ 約 4 当量（例えば、約 3 当量）の B 1 を使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 1 2 塩酸塩に対して約 1 ～ 約 1.5 当量（例えば、約 1 当量）の塩化アクリロイルを使用する。

20

【0 1 5 8】

一部の実施形態では、化合物 1 2 塩酸塩は、化合物 1 2 二酢酸塩：

【化 1 6】



30

を化合物 1 2 塩酸塩に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【0 1 5 9】

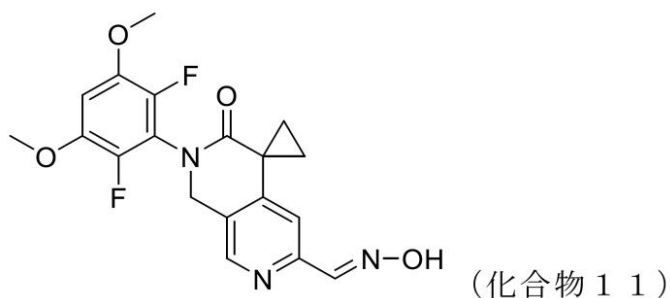
化合物 1 2 二酢酸塩の化合物 1 2 塩酸塩への変換は、S 2 の存在下で化合物 1 2 二酢酸塩を B 2 及び塩酸と反応させることを含み得、B 2 は水酸化物塩基であり、S 2 は溶媒である。例えば、B 2 は、水酸化アルカリ金属塩基、例えば、水酸化ナトリウム及び水酸化アンモニウムなどである。一部の実施形態では、S 2 は、ハロゲン化溶媒、プロトン性溶媒、またはこれらの混合物を含む。例えば、S 2 は、ジクロロメタン、水、またはこれらの混合物を含む。

40

【0 1 6 0】

一部の実施形態では、化合物 1 2 二酢酸塩は、化合物 1 1：

【化 1 7】



を化合物 1 2 二酢酸塩に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

10

【0 1 6 1】

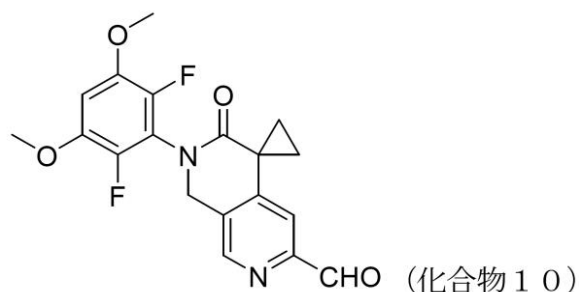
化合物 1 1 の化合物 1 2 二酢酸塩への変換は、化合物 1 1 を酢酸及び亜鉛と反応させることを含み得る。一部の実施形態では、化合物 1 1 の化合物 1 2 二酢酸塩への変換は、約 10 ～ 約 30 (例えば、約 15 ～ 約 25) の温度で実施される。一部の実施形態では、1 当量の化合物 1 1 に対して約 5 ～ 約 7 当量 (例えば、約 6 当量) の亜鉛を使用する。

【0 1 6 2】

一部の実施形態では、化合物 1 1 は、化合物 1 0 :

【化 1 8】

20



を化合物 1 1 に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【0 1 6 3】

一部の実施形態では、化合物 1 0 の化合物 1 1 への変換は、S 3 の存在下で化合物 1 1 をヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることを含み、S 3 は溶媒である。例えば、S 3 は、プロトン性溶媒、塩基性溶媒、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では、S 3 は、メタノール、ピリジン、またはこれらの混合物を含む。化合物 1 0 の化合物 1 1 への変換は、約 45 以下 (例えば、約 15 ～ 約 45) の温度で実施され得る。

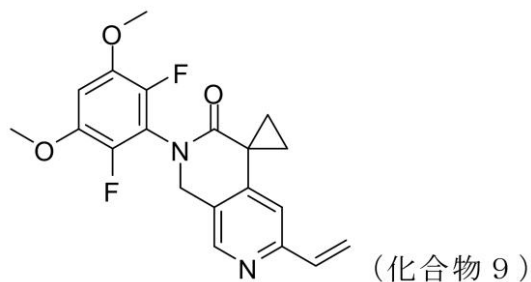
30

【0 1 6 4】

一部の実施形態では、化合物 1 0 は、化合物 9 :

【化 1 9】

40



を化合物 1 0 に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【0 1 6 5】

化合物 9 の化合物 1 0 への変換は、S 4 の存在下で化合物 1 0 を過ヨウ素酸ナトリウム及び四酸化オスミウムと反応させることを含み得、S 4 は溶媒である。変換は B 4 を更に含み得、B 4 は塩基である。一部の実施形態では、B 4 は重炭酸アルカリ金属塩基 (例え

50

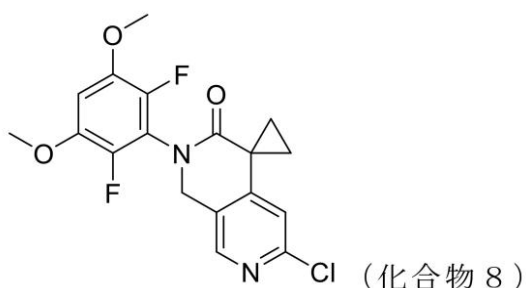
ば、重炭酸ナトリウム)である。一部の実施形態では、S 4 は、エーテル溶媒、プロトン性溶媒、非プロトン性溶媒、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では、S 4 は、テトラヒドロフラン、水、酢酸エチル、またはこれらの混合物を含む。変換は、約 40 以下 (例えば、約 10 ~ 約 40) の温度で実施され得る。一部の実施形態では、1 当量の化合物 9 に対して約 3 ~ 約 4 当量 (例えば、約 3 . 5 当量) の過ヨウ素酸ナトリウムを使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 9 に対して約 0 . 05 ~ 約 0 . 10 当量 (例えば、約 0 . 07 当量) の四酸化オスミウムを使用する。

【0166】

一部の実施形態では、化合物 9 は、化合物 8 :

【化20】

10



を化合物 9 に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【0167】

20

一部の実施形態では、化合物 8 の化合物 9 への変換は、S 5 の存在下で化合物 8 を 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン、P 1、及び B 5 と反応させることを含み、P 1 は遷移金属触媒であり、B 5 は塩基であり、S 5 は溶媒である。一部の実施形態では、P 1 はパラジウム触媒 (例えば、[1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)) (Pd (dppf) Cl₂)) である。一部の実施形態では、B 5 はフッ化セシウムである。一部の実施形態では、S 5 は、プロトン性溶媒、エーテル溶媒、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では、S 5 は、水、1 , 4 - ジオキサン、またはこれらの混合物を含む。変換は、約 80 ~ 約 100 (例えば、約 85 ~ 約 95) の温度で実施され得る。一部の実施形態では、1 当量の化合物 8 に対して約 3 ~ 約 5 当量 (例えば、約 4 当量) の B 5 を使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 8 に対して約 0 . 01 ~ 約 0 . 05 当量 (約 0 . 02 当量) の P 1 を使用する。

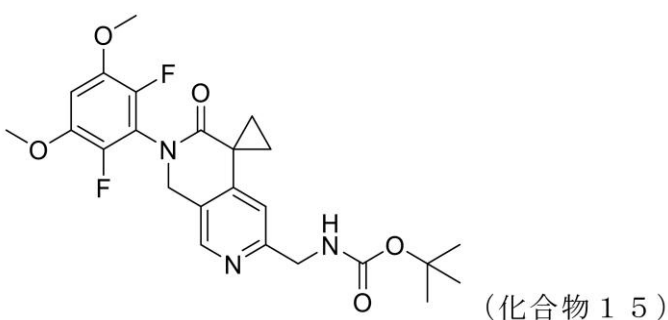
30

【0168】

化合物 12 塩酸塩はまた、その他のプロセスを使用して調製され得る。例えば、化合物 12 塩酸塩は、化合物 15 :

【化21】

40



を化合物 12 塩酸塩に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【0169】

一部の実施形態では、化合物 15 の化合物 12 塩酸塩への変換は、S 6 の存在下で化合物 15 を塩酸と反応させることを含み、S 6 は溶媒である。一部の実施形態では、S 6 は、非プロトン性溶媒、エーテル溶媒、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では

50

、S 6 は、ジクロロメタン、1, 4 - ジオキサン、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では、1 当量の化合物 1 5 に対して約 5 ~ 約 1 0 当量 (約 8 当量) の塩酸を使用する。

【 0 1 7 0 】

一部の実施形態では、化合物 1 5 は、化合物 8 を化合物 1 5 に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【 0 1 7 1 】

一部の実施形態では、化合物 8 の化合物 1 5 への変換は、化合物 8 をカリウム N - B o c - アミノメチルトリフルオロホウ酸塩、P 2、及び B 7 と反応させることを含み、P 2 は遷移金属触媒であり、B 7 は塩基である。一部の実施形態では、P 2 はパラジウム触媒 (例えば、c a t a C X i u m P d G 4) である。一部の実施形態では、B 7 は炭酸塩塩基 (例えば、炭酸セシウム塩基) である。一部の実施形態では、変換は S 7 中で実施され、S 7 は溶媒である。S 7 は、プロトン性溶媒、エーテル溶媒、またはこれらの混合物を含んでいてもよい。一部の実施形態では、S 7 は、水、ジオキサン、またはこれらの混合物を含む。変換は、約 8 0 ~ 約 9 0 (例えば、約 8 5) の温度で実施され得る。一部の実施形態では、1 当量の化合物 8 に対して約 2 ~ 約 3 当量 (例えば、約 2 . 5 当量) の N - B o c - アミノメチルトリフルオロホウ酸塩を使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 8 に対して約 4 ~ 約 5 当量 (例えば、約 4 . 5 当量) の B 7 を使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 8 に対して約 0 . 0 1 ~ 約 0 . 0 5 当量 (0 . 0 3 当量) の P 2 を使用する。

10

20

【 0 1 7 2 】

一部の実施形態では、化合物 1 5 は、化合物 1 2 二酢酸塩を化合物 1 5 に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【 0 1 7 3 】

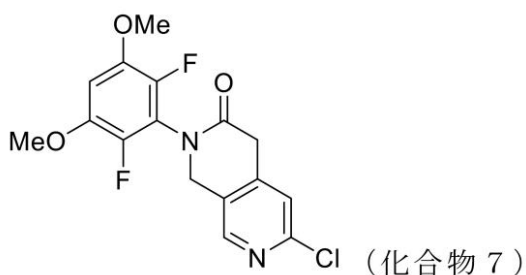
一部の実施形態では、化合物 1 2 二酢酸塩の化合物 1 5 への変換は、化合物 1 2 二酢酸塩を、B 8 を含むジ - t e r t - ブチル二炭酸塩と反応させることを含み。一部の実施形態では、B 8 は、水酸化アルカリ金属塩基、例えば、水酸化ナトリウムなどである。変換は S 8 中で実施され得、S 8 は溶媒である。一部の実施形態では、S 8 は、プロトン性溶媒、エーテル溶媒、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では、S 8 は、水、テトラヒドロフラン、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では、1 当量の化合物 1 2 二酢酸塩に対して約 2 当量のジ - t e r t - ブチル二炭酸塩を使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 1 2 二酢酸塩に対して約 2 ~ 約 4 当量 (例えば、3 当量) の B 8 を使用する。

30

【 0 1 7 4 】

一部の実施形態では、化合物 8 は、化合物 7 :

【 化 2 2 】



40

を化合物 8 に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【 0 1 7 5 】

一部の実施形態では、化合物 7 の化合物 8 への変換は、化合物 7 を 1 - ブロモ - 2 - クロロエタン及び B 9 と反応させることを含み、B 9 は塩基である。一部の実施形態では、B 9 は炭酸塩塩基 (例えば、炭酸セシウム) である。変換は S 9 中で実施され得、S 9 は溶媒である。一部の実施形態では、S 9 は、非プロトン性溶媒、例えば、N , N - ジメチ

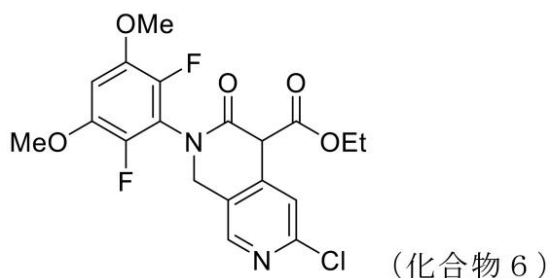
50

ルホルムアミドなどを含む。一部の実施形態では、1当量の化合物7に対して約2当量（例えば、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、または約2.0当量）の1-ブロモ-2-クロロエタンを使用する。一部の実施形態では、1当量の化合物7に対して約1～約3当量（2当量）のB9を使用する。

【0176】

一部の実施形態では、化合物7は、化合物6：

【化23】



10

を化合物7に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【0177】

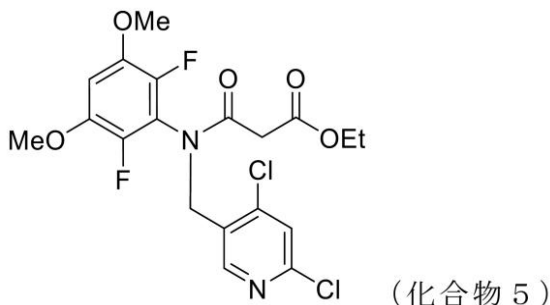
一部の実施形態では、化合物6の化合物7への変換は、化合物6を塩化水素と反応させることを含む。変換はS10中で実施され得、S10は溶媒である。一部の実施形態では、S10は、プロトン性溶媒、エーテル溶媒、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では、S10は、水、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合物を含む。変換は、約70～約90（例えば、約80）の温度で実施され得る。一部の実施形態では、1当量の化合物6に対して約5～約15当量（例えば、約10当量）の塩化水素を使用する。化合物6の化合物7への変換は、HPLCが示すことにより完了したとみなされ得る。水中の水酸化ナトリウムの溶液を用いて、反応混合物のpHを8に調節してもよい。

20

【0178】

一部の実施形態では、化合物6は、化合物5：

【化24】



30

を化合物6に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【0179】

一部の実施形態では、化合物5の化合物6への変換は、化合物5をCuI、B11及び2-ピリジンカルボン酸と反応させることを含み、B11は塩基である。一部の実施形態では、B11は、炭酸塩塩基、例えば、炭酸セシウムなどである。変換はS11中で実施され得、S11は溶媒である。一部の実施形態では、S11は、非プロトン性溶媒、例えば、ジメチルスルホキシドなどを含む。変換は、約110～約130（例えば、約120）の温度で実施され得る。一部の実施形態では、1当量の化合物5に対して約0.1～約0.3当量（例えば、約0.2当量）のCuIを使用する。一部の実施形態では、1当量の化合物5に対して約2～約4当量（例えば、約3当量）のB11を使用する。一部の実施形態では、1当量の化合物5に対して約0.5～約1当量（例えば、約0.8当量）の2-ピリジンカルボン酸を使用する。

40

【0180】

50

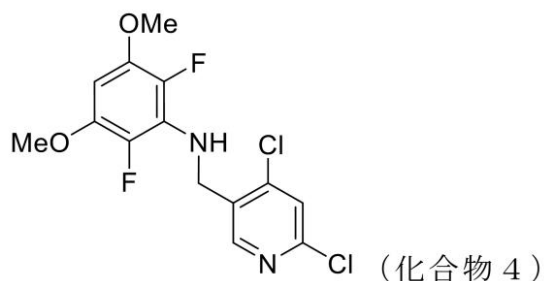
代替的に、化合物 5 の化合物 6 への変換は、化合物 5 を B 1 2 と反応させることを含み、B 1 2 は塩基である。一部の実施形態では、B 1 2 は、リン酸塩塩基、例えば、リン酸カリウムなどである。一部の実施形態では、変換は S 1 2 中で実施され得、S 1 2 は溶媒である。一部の実施形態では、S 1 2 は非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）を含む。一部の実施形態では、化合物 5 の化合物 6 への変換は、約 70 ～ 約 100（例えば、約 80 ～ 約 90）の温度で実施される。一部の実施形態では、1 当量の化合物 5 に対して約 3 ～ 約 4 当量（例えば、約 3.5 当量）の B 1 2 を使用する。

【0181】

一部の実施形態では、化合物 5 は、化合物 4：

【化 2 5】

10



を化合物 5 に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【0182】

20

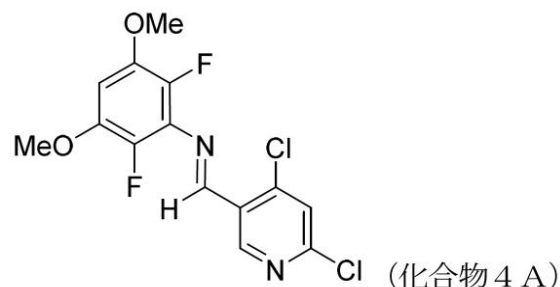
一部の実施形態では、化合物 4 の化合物 5 への変換は、化合物 4 をエチルマロニルクロリド及び B 1 3 と反応させることを含み、B 1 3 は塩基である。一部の実施形態では、B 1 3 はトリメチルアミンまたは重炭酸ナトリウムである。変換は S 1 3 中で実施され得、S 1 3 は溶媒である。一部の実施形態では、S 1 3 は、非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタンなどを含む。一部の実施形態では、1 当量の化合物 4 に対して約 1 ～ 約 1.5 当量（例えば、1 当量）のエチルマロニルクロリドを使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 4 に対して約 1 ～ 約 2 当量（例えば、約 1.5 当量）のトリメチルアミンを使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 4 に対して約 2 ～ 約 4 当量（例えば、3 当量）の重炭酸ナトリウムを使用する。

【0183】

30

一部の実施形態では、化合物 4 は、化合物 4 A：

【化 2 6】



40

を化合物 4 に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【0184】

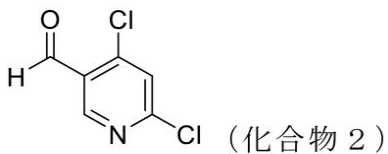
一部の実施形態では、化合物 4 A の化合物 4 への変換は、化合物 4 A を水素化ホウ素ナトリウムと反応させることを含む。変換は S 1 4 中で実施され得、S 1 4 は溶媒である。一部の実施形態では、S 1 4 は、ハロゲン化溶媒、プロトン性溶媒、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では、S 1 4 は、ジクロロメタン、メタノール、またはこれらの混合物を含む。変換は、約 5 ～ 約 10（例えば、約 8）の温度で実施され得る。一部の実施形態では、1 当量の化合物 4 A に対して約 1 ～ 約 1.5 当量（例えば、約 1 当量）の水素化ホウ素ナトリウムを使用する。

【0185】

50

一部の実施形態では、化合物 4 A は、化合物 2 :

【化 2 7】



を化合物 4 A に変換することを含むプロセスにより調製され得る。

【0186】

一部の実施形態では、化合物 2 の化合物 4 A への変換は、化合物 2 を 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン及び酢酸と反応させることを含む。変換は S 15 中で実施され得、S 15 は溶媒である。一部の実施形態では、S 15 は、プロトン性溶媒、例えば、エタノールなどを含む。一部の実施形態では、1 当量の化合物 2 に対して約 1 当量の 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリンを使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 2 に対して約 3 当量の酢酸を使用する。

10

【0187】

化合物 4 はまた、化合物 4 A の単離を行うことなく化合物 2 から出発して調製され得る。例えば、化合物 2 の化合物 4 A への変換は、化合物 2 を 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン及びジブチルスズジクロリドと反応させることを含む。一部の実施形態では、化合物 2 の化合物 4 への変換は、フェニルシランを更に含む。変換は S 16 中で実施され得、S 16 は溶媒である。一部の実施形態では、S 16 はエーテル溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）を含む。一部の実施形態では、1 当量の化合物 2 に対して約 1 当量の 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリンを使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 2 に対して約 0.1 ~ 約 0.3 当量（例えば、約 0.2 当量）のジブチルスズジクロリドを使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 2 に対して約 1 当量のフェニルシランを使用する。

20

【0188】

代替的に、化合物 4 は、以下に記載するとおり、化合物 4 A の単離を行うことなく化合物 2 から出発して調製され得る。例えば、化合物 2 の化合物 4 A への変換は、化合物 2 を 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン、TMSCl 及びボランと反応させることを含む。変換は S 17 中で実施され得、S 17 は溶媒である。一部の実施形態では、S 17 は、プロトン性溶媒、エーテル溶媒、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では、S 17 は、水、テトラヒドロフラン、またはこれらの混合物を含む。一部の実施形態では、1 当量の化合物 2 に対して約 1 当量の 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリンを使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 2 に対して約 2 ~ 約 3 当量（例えば、約 2.5 当量）の TMSCl を使用する。一部の実施形態では、1 当量の化合物 2 に対して約 1 当量のボランを使用する。一部の実施形態では、化合物 2 の化合物 4 への変換は、化合物 2、2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン、TMSCl とボランの混合物を水酸化アンモニウムで処理することを更に含む。

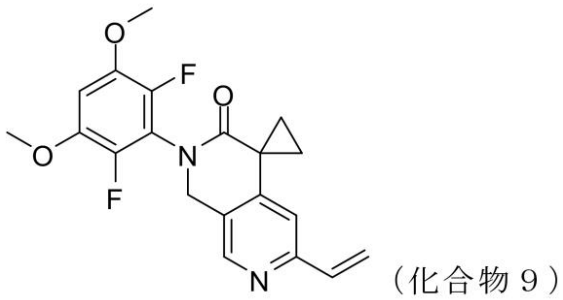
30

【0189】

一部の実施形態において、本明細書では、

40

【化 2 8】



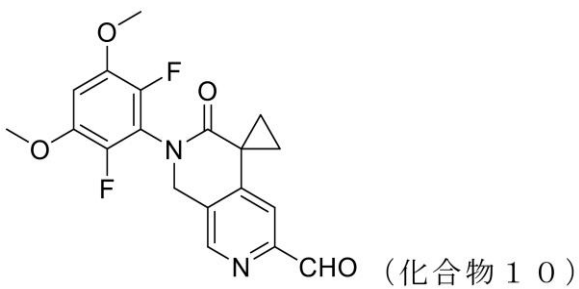
10

である化合物またはその塩を提供する。

【 0 1 9 0】

一部の実施形態において、本明細書では、

【化 2 9】



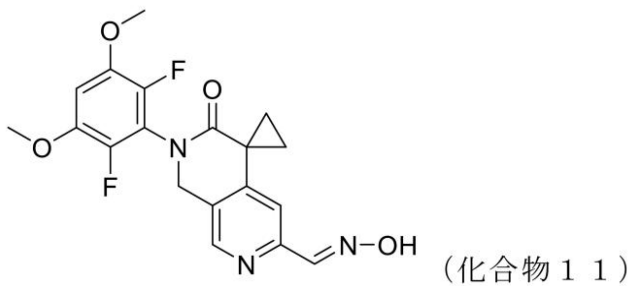
20

である化合物またはその塩を提供する。

【 0 1 9 1】

一部の実施形態において、本明細書では、

【化 3 0】



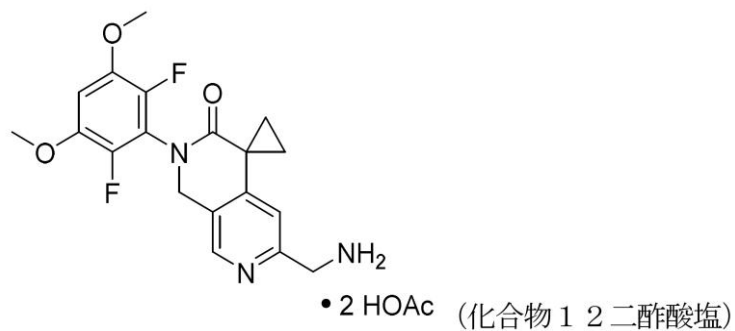
30

である化合物またはその塩を提供する。

【 0 1 9 2】

一部の実施形態において、本明細書では、

【化 3 1】



40

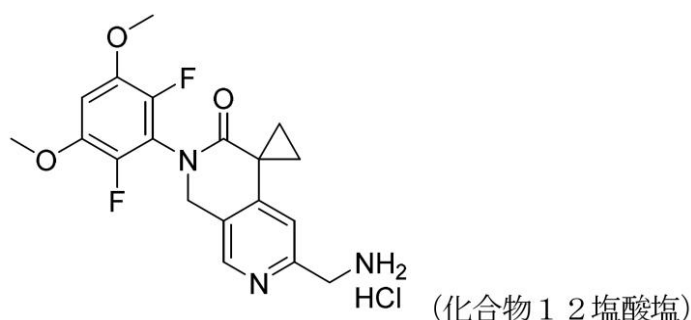
である化合物を提供する。

【 0 1 9 3】

一部の実施形態において、本明細書では、

50

【化 3 2】



10

である化合物を提供する。

【0194】

本明細書に記載のプロセスは、当該技術分野において周知の任意の好適な方法によりモニターすることができる。例えば、生成物の形成は、例えば、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外分光法、分光分析法（例えば、UV～可視光線）または質量分析法などの分光法を用いて、または、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）または薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを用いて、モニターすることができる。当該技術分野において周知の任意の好適な方法を用いて、反応により得られた化合物を精製してもよい。例えば、好適な吸着体（例えば、シリカゲル、アルミナなど）を備えたクロマトグラフィー（中圧）、HPLCまたは分取薄層クロマトグラフィー、蒸留、昇華、粉碎、または再結晶である。化合物の純度については通常、物理的方法、例えば、融点（固体の場合）を測定すること、NMRスペクトルを得ること、または、HPLC分離を実施することなどにより決定する。融点が低下した場合、NMRスペクトルにおける望ましくないシグナルが低下した場合、または、HPLCトレースにおける無関係なピークが除去された場合、その化合物は精製されたと言えることができる。一部の実施形態では、化合物は実質的に精製される。

20

【0195】

化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護ならびに適切な保護基を選択するための条件について、当業者は容易に決定することができる。保護基の化学反応については、例えば、Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006に見出すことができ、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0196】

本明細書に記載するプロセスの反応は、当業者が容易に決定することができる適切な温度で実施可能である。反応温度は、例えば、存在する場合、試薬及び溶媒の融点及び沸点、反応の熱力学（例えば、強烈な発熱反応は低温で実施する必要がある）、及び、反応の動力学（例えば、高い活性化エネルギー障壁には高温が必要となり得る）によって決まる。

40

【0197】

一部の実施形態では、本明細書に記載の溶液を濃縮することとは、溶媒を蒸発させることにより、溶液を加熱することにより、溶液を減圧下に置くことにより、またはこれらの任意の組み合わせにより、その容積が減少した溶液のことを意味する。

【0198】

本明細書で使用する場合、単独でまたはその他の用語と組み合わせて用いる場合の語句「重炭酸アルカリ金属塩基」とは、式 $\text{M}(\text{HCO}_3)$ （式中、Mは、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウムまたはカリウム）を意味する）を有する塩基のことを意味する。重炭酸アルカリ金属塩基の例としては、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、及び重炭酸カリウムが挙げられるがこれらに限定されない。

50

【0199】

本明細書で使用する場合、単独でまたはその他の用語と組み合わせて用いる場合の語句「水酸化アルカリ金属塩基」とは、式 MOH （式中、 M は、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウムまたはカリウム）を意味する）を有する塩基のことを意味する。水酸化アルカリ金属塩基の例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、及び水酸化カリウムが挙げられるがこれらに限定されない。

【0200】

本明細書で使用する場合、語句「遷移金属触媒」とは、炭素-炭素結合反応を触媒するのに好適な金属触媒（例えば、パラジウム触媒またはニッケル触媒）のことを意味する。遷移金属触媒の例としては、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、ジクロロ（ビス{ジ-tert-ブチル[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-ホスホラニル}）パラジウム（ $Pd-132$ ）、 $NiCl_2(dppf)$ 、及び $NiCl_2(dppp)$ （式中、 $(dppf)$ は1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを意味し、 $(dppp)$ は1,3'-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンを意味する）が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0201】

パラジウム触媒の例としては、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、ジクロロ（ビス{ジ-tert-ブチル[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-ホスホラニル}）パラジウム（ $Pd-132$ ）、パラジウム炭素、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(MeCN)_2$ 、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、 $Pd_2(dba)_3$ と4-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-N,N-ジメチルアニリン-ジクロロパラジウム(2:1)、 $Pd(dppf)Cl_2$ （例えば、 $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$ ）、及びテトラキス(トリ(o-トリル)ホスフィン)パラジウム(0)が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0202】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗溶媒とは、溶液中の別の溶媒または溶媒混合物ほどは化合物1が溶解しない溶媒のことを意味する。例えば、抗溶媒としては、ベンゼン、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン（例えば、n-ヘプタン）、トルエン、シクロヘプタン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、エチルベンゼン、m-、o-もしくはp-キシレン、オクタン、インダン、ノナン、またはナフタレンを挙げることができるがこれらに限定されない。

30

【0203】

本明細書に記載するプロセスの反応は、有機合成の当業者が容易に選択することができる好適な溶媒中で実施可能である。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凝固点から溶媒の沸点までの範囲で変動し得る温度で、出発物質（反応物質）、中間体または生成物と実質的に非反応性であり得る。1種の溶媒または2種以上の溶媒の混合物中で任意の反応を実施してもよい。特定の反応工程に応じ、特定の反応工程用の好適な溶媒を選択してもよい。一部の実施形態では、溶媒の不存在下、例えば、試薬のうちの少なくとも1種が液体または気体である場合などに、反応を実施してもよい。

【0204】

好適な溶媒としては、ハロゲン化溶媒、例えば、四塩化炭素、ブロモジクロロメタン、ジブromokロロメタン、ブromohホルム、クロロホルム、ブromokロロメタン、ジブromokロロメタン、塩化ブチル、ジクロロメタン（塩化メチレン）、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,1-ジクロロエタン、2-クロロプロパン、 CH_2Cl_2 、トリフルオロトルエン、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジブromokロロメタン、ヘキサフルオロベンゼン、1,2,4-トリクロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、これらの組み合わせなどを挙げることができる。

40

【0205】

好適なエーテル溶媒としては、ジメトキシメタン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、フラン、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテ

50

ル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）、ジエチレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、アニソール、*tert*-ブチルメチルエーテル、これらの組み合わせなどが挙げられる。

【0206】

好適なプロトン性溶媒としては、例として、限定するわけではないが、水、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-、2-もしくは3-ペンタノール、ネオペンチルアルコール、*tert*-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールを挙げることができる。

10

【0207】

好適な非プロトン性溶媒としては、例として、限定するわけではないが、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン（DMPU）、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMI）、N-メチルピロリジノン（NMP）、ホルムアミド、N-メチルアセトアミド、N-メチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ギ酸エチル、酢酸メチル、ヘキサクロロアセトン、アセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、スルホラン、N,N-ジメチルプロピオンアミド、テトラメチル尿素、ニトロメタン、ニトロベンゼン、またはヘキサメチルホスホラミドを挙げることができる。

20

【0208】

好適な炭化水素溶媒としては、ベンゼン、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、トルエン、シクロヘプタン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、エチルベンゼン、*m*-、*o*-もしくは*p*-キシレン、オクタン、インダン、ノナン、またはナフタレンが挙げられる。

【0209】

本明細書に記載するプロセスの反応は、空气中または不活性雰囲気下で実施することができる。通常、実質的に空気と反応しやすい試薬または生成物を含む反応は、当業者に周知の空気の影響を受けやすい合成技術を用いて実施することができる。

30

【0210】

本明細書で使用する場合、表現「周囲温度」及び「室温」は、当該技術分野において理解され、通常は、反応を実施する部屋の温度に関する温度、例えば、反応温度、例えば、約20～約30の温度のことを意味する。

【0211】

使用方法

本明細書に記載の化合物1またはその固体形態は、FGFR4酵素の活性を阻害することができる。例えば、阻害量の化合物1を細胞、個体または患者に投与することにより、化合物1を用いて、酵素の阻害を必要とする細胞内、個体内または患者内におけるFGFR4酵素の活性を阻害することができる。

40

【0212】

一部の実施形態では、化合物1は、FGFR1、FGFR2及び/またはFGFR3のうちの1種または複数種と比較して、酵素FGFR4に対して選択的である。一部の実施形態では、化合物1は、FGFR1、FGFR2及びFGFR3と比較して、酵素FGFR4に対して選択的である。一部の実施形態では、化合物1は、VEGFR2と比較して、酵素FGFR4に対して選択的である。一部の実施形態では、選択性は、2倍以上、3倍以上、5倍以上、10倍以上、25倍以上、50倍以上、または100倍以上である。

【0213】

50

化合物 1 は、F G F R 4 阻害剤として、F G F R 4 酵素または F G F R リガンドの異常発現または異常活性に関連する様々な疾患の治療に有用である。F G F R を阻害する化合物は、とりわけ血管新生を阻害することにより、増殖を予防または腫瘍におけるアポトーシスを誘導するための方法を提供するのに有用である。そのため、化合物 1 が、がんなどの増殖性疾患の治療または予防に有用であると証明されることが予想される。とりわけ、受容体チロシンキナーゼの活性化変異体または受容体チロシンキナーゼの上方制御を伴う腫瘍は、特に阻害剤の影響を受けやすい場合がある。

【 0 2 1 4 】

特定の実施形態では、F G F R 4 またはその変異体において、活性は不可逆的に阻害される。特定の実施形態では、F G F R 4 またはその変異体において、活性は、F G F R 4 の C y s 5 5 2 を共有結合で修飾することにより不可逆的に阻害される。

10

【 0 2 1 5 】

特定の実施形態では、本開示は、F G F R 4 介在性疾患の治療を必要とする患者においてそれを実施するための方法を提供し、上記患者に化合物 1 またはその薬学的に許容される組成物を投与する工程を含む。

【 0 2 1 6 】

例えば、化合物 1 またはその固体形態はがんの治療に有用である。がんの例としては、膀胱癌、乳癌、頸部癌、結腸直腸癌、小腸の癌、結腸癌、直腸癌、肛門の癌、子宮内膜癌、胃癌 (g a s t r i c c a n c e r)、頭頸部癌 (例えば、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭、唇及び口腔の癌)、腎臓癌、肝臓癌 (例えば、肝細胞癌、胆管細胞癌)、肺癌 (例えば、腺癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌、小細胞性癌及び非小細胞性がん、気管支癌、気管支腺腫、胸膜肺芽腫)、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、子宮癌、食道癌、胆嚢癌、膵臓癌 (例えば、外分泌膵臓癌)、胃癌 (s t o m a c h c a n c e r)、甲状腺癌、上皮小体癌、皮膚癌 (例えば、扁平上皮細胞癌、カボジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌)、及び脳癌 (例えば、星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、神経外胚葉性腫瘍、松果体部腫瘍) が挙げられる。

20

【 0 2 1 7 】

がんの更なる例としては、造血系悪性腫瘍、例えば、白血病またはリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性リンパ腫、成人 T 細胞白血病、B 細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性腫瘍 (例えば、真性多血症、本態性血小板血症、及び原発性骨髄線維症)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、毛様細胞性リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、急性リンパ芽球性リンパ腫、A I D S 関連リンパ腫、及びパーキットリンパ腫などが挙げられる。

30

【 0 2 1 8 】

化合物 1 またはその固体形態で治療可能なその他のがんとしては、眼の腫瘍、膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫、及び骨肉腫が挙げられる。

【 0 2 1 9 】

化合物 1 またはその固体形態はまた、腫瘍転移の抑制に有用であり得る。

【 0 2 2 0 】

一部の実施形態では、本開示は、肝細胞癌の治療を必要とする患者においてそれを実施するための方法を提供し、上記患者に化合物 1 またはその薬学的に許容される組成物を投与する工程を含む。

40

【 0 2 2 1 】

一部の実施形態では、本開示は、横紋筋肉腫、食道癌、乳癌、または頭部もしくは頸部の癌の治療を必要とする患者においてそれを実施するための方法を提供し、上記患者に化合物 1 またはその薬学的に許容される組成物を投与する工程を含む。

【 0 2 2 2 】

一部の実施形態では、本開示はがんを治療するための方法を提供し、がんは、肝細胞癌、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、黒色腫、中皮腫、肺癌、前立腺癌、膵臓癌、精巣癌、甲状腺癌、扁平上皮細胞癌、膠芽腫、神経芽細胞腫、子宮癌、及び横紋筋肉腫から選択される

50

。

【0223】

本明細書で使用する場合、用語「細胞」とは、インビトロ、エキスピボまたはインビボの細胞を指すことを意味する。一部の実施形態では、エキスピボ細胞は、哺乳動物などの生物から切除した組織試料の一部であってもよい。一部の実施形態では、インビトロ細胞は細胞培養物内の細胞であってもよい。一部の実施形態では、インビボ細胞は、哺乳動物などの生物内で生きている細胞である。

【0224】

本明細書で使用する場合、用語「接触させること」とは、インビトロ系またはインビボ系において指定部分同士を接触させることを意味する。例えば、FGFR4 酵素を本明細書に記載の化合物（例えば、化合物1）と「接触させること」は、例えば、FGFR4 酵素を含有する細胞製剤または精製製剤を含有する試料に本明細書に記載の化合物（例えば、化合物1）を導入することに加え、FGFR4 を有するヒトなどの個体または患者に本明細書に記載の化合物を投与することを含む。

10

【0225】

本明細書で使用する場合、用語「個体」または「患者」は同じ意味で用いられ、哺乳動物を含む任意の動物、好ましくは、マウス、ラット、その他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトのことを意味する。

【0226】

本明細書で使用する場合、語句「治療有効量」とは、活性化合物または医薬品の量、例えば、研究者、獣医、医師またはその他の臨床医が捜し求める、組織、系、動物、個体またはヒトにおける生物学的応答または医薬品応答を誘発する本明細書で開示する固体形態またはその塩のいずれかの量などのことを意味する。任意の個々の症例における適切な「有効」量は、当業者に周知の技術を用いて決定してもよい。

20

【0227】

語句「薬学的に許容される」は、適切な医学的良識の範囲内において、過度の毒性、炎症、アレルギー反応、免疫原性、またはその他の問題もしくは合併症を伴わずに、妥当な利益/リスク比に見合った、ヒト及び動物の組織との接触に用いるのに好適な化合物、物質、組成物及び/または剤形のことを意味するために本明細書で使用する。

30

【0228】

本明細書で使用する場合、語句「薬学的に許容される担体または賦形剤」とは、薬学的に許容される物質、組成物、または、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、溶媒などの媒体、または、封入材のことを意味する。賦形剤または担体は通常、安全、非毒性であり、生物学的または他の点においても有害ではなく、獣医学的な医薬品用途に加えヒト用の医薬品用途に許容される賦形剤または担体を含む。一実施形態では、それぞれの成分は、本明細書で定義するとおり「薬学的に許容される」。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009を参照されたい。

40

【0229】

本明細書で使用する場合、用語「治療すること」または「治療」とは、疾患を阻害する

50

こと、例えば、疾患、病気または障害の病状または総合的症状を被るまたは示す個体における疾患、病気または障害を阻害すること（すなわち、病状及び／または総合的症状の更なる進行を停止させること）、あるいは、疾患を緩和すること、例えば、疾患、病気または障害の病状または総合的症状を被るまたは示す個体における疾患、病気または障害を緩和すること（すなわち、病状及び／または総合的症状を逆転させること）、例えば、疾患の重症度を低下させることなどを意味する。

【0230】

個々の実施形態との関係において分かりやすくするために記載した本発明における特定の特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせ提供され得る（実施形態は、多数項引用形式で記載されるかのように組み合わせられることを意味しているが）ということを理解されたい。逆の言い方をすれば、簡潔とするため、単一の実施形態との関係において記載した本発明における様々な特徴はまた、別々に、または、任意の好適な副組み合わせで提供され得る。

10

【0231】

組み合わせ治療

1種または複数種の別の医薬品または治療方法、例えば、抗ウイルス剤、化学療法剤またはその他の抗がん剤、免疫増強剤、免疫抑制剤、放射線、抗腫瘍ワクチン及び抗ウイルスワクチン、サイトカイン療法（例えば、IL2、GM-CSFなど）、及び／または、チロシンキナーゼ阻害剤などを、FGFR関連疾患、障害もしくは病気、または本明細書に記載の疾患もしくは病気を治療するために、化合物1と組み合わせ使用してもよい。それらの薬剤を単一剤形で本化合物と組み合わせてもよく、または、それらの薬剤を別の剤形で同時または連続的に投与してもよい。

20

【0232】

化合物1を、複数のシグナル伝達経路が影響を及ぼすがんなどの疾患を治療するための1種または複数種のその他のキナーゼ阻害剤と組み合わせ使用してもよい。例えば、組み合わせとしては、がんを治療するための、以下のキナーゼ、Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、Pim、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFR α 、PDGFR β 、CSF1R、KIT、FLK-1、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK、及びB-Rafの1種または複数種の阻害剤を挙げることができる。加えて、化合物1を、PIK3/Akt/mTORシグナル伝達経路に関連するキナーゼ、例えば、PI3K、Akt（Akt1、Akt2及びAkt3を含む）及びmTORキナーゼなどの阻害剤と組み合わせてもよい。

30

【0233】

一部の実施形態では、化合物1を、疾患及び障害の治療のための、酵素受容体またはタンパク質受容体、例えば、HPK1、SBLB、TUT4、A2A/A2B、CD47、CDK2、STING、ALK2、LIN28、ADAR1、MAT2a、RIOK1、HDAC8、WDR5、SMARCA2、及びDCLK1などの1種または複数種の阻害剤と組み合わせ使用してもよい。疾患及び障害の例としては、がん、感染症、炎症、及び神経変性疾患が挙げられる。

40

【0234】

一部の実施形態では、化合物1を、エピジェネティック制御因子を標的とする治療薬と組み合わせ使用してもよい。エピジェネティック制御因子の例としては、プロモドメイン阻害薬、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストン脱メチル化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素、ヒストンアセチル

50

化酵素、及びDNAメチルトランスフェラーゼが挙げられる。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤としては、例えば、ポリノスタットが挙げられる。

【0235】

がん及びその他の増殖性疾患を治療するために、化合物1を、JAKキナーゼ阻害剤（ルキソリチニブ、別のJAK1/2及びJAK1選択的、バリシチニブまたはINCB39110）、PI3キナーゼ阻害剤（例えば、INCB53914）、PI3K - 選択的でスペクトルの広いPI3K阻害剤を含むPI3キナーゼ阻害剤（例えば、INCB50465及びINCB54707）、PI3K - 選択的阻害剤などのPI3K - 阻害剤、MEK阻害剤、CSF1R阻害剤、TAM受容体チロシンキナーゼ阻害剤（Tyro-3、Ax1及びMer、例えば、INCB81776）、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、BRAF阻害剤、mTOR阻害剤、プロテアソーム阻害剤（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）、HDAC阻害剤（パノビノスタット、ポリノスタット）、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、デキサメタゾン、bromo and extra terminalファミリーメンバー阻害剤（例えば、プロモドメイン阻害薬またはBET阻害剤、例えば、INCB54329またはINCB57643など）、LSD1阻害剤（例えば、INCB59872またはINCB60003）、アルギナーゼ阻害剤（例えば、INCB1158）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、エパカドスタット、NLG919またはBMS-986205）、及びPARP阻害剤（例えば、オラパリブまたはルカパリブ）を含む標的化治療薬と組み合わせて使用してもよい。

10

20

【0236】

がん及びその他の増殖性疾患を治療するために、化合物1を、化学療法剤、核内受容体のアゴニストもしくはアンタゴニスト、または、その他の抗増殖剤と組み合わせて使用してもよい。化合物1またはその固体形態はまた、手術または放射線治療などの医学的治療、例えば、ガンマ放射線、中性子線放射線治療、電子線放射線治療、陽子線治療、近接照射療法、及び全身放射性同位体と組み合わせて使用してもよい。好適な化学療法剤の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスバラギナーゼ、アザシチジン、バリシチニブ、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ボルテゾミブ、ブスルファン静注、ブスルファン経口、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンディフティトックス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトボシド、エトボシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリットマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロン2a、イリノテカン、ニトシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ニラパリブ、ノフェツモマブ、オラパリブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パノビノスタット、パニツムマブ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルカパリブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニボシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トボテカン、トレミフェン、

30

40

50

トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルピシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルビン、ポリノスタット、ペリパリブ、タラゾパリブ、及びゾレドロネートのいずれかが挙げられる。

【0237】

一部の実施形態では、化合物1は、免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせて使用してもよい。免疫チェックポイント阻害薬の例としては、免疫チェックポイント分子、例えば、CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K、PI3K、TAM、アルギナーゼ、CD137(4-1BBとしても周知)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3(例えば、INCAGN2385)、TIM3(例えば、INCB2390)、VISTA、PD-1、PD-L1及びPD-L2などに対する阻害薬が挙げられる。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40(例えば、INCAGN1949)、GITR(例えば、INCAGN1876)及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、及びVISTAから選択される抑制性チェックポイント分子である。一部の実施形態では、化合物1は、KIR阻害薬、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤、及びTGFR阻害剤から選択される1種または複数種の薬剤と組み合わせて使用してもよい。

10

20

【0238】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害薬は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

【0239】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害薬は、小分子PD-L1阻害薬である。一部の実施形態では、小分子PD-L1阻害薬は、米国特許公開番号US20170107216、US20170145025、US20170174671、US20170174679、US20170320875、US20170342060、US20170362253、及びUS20180016260(それぞれの記載内容全体は、あらゆる目的において参照により本明細書に組み込まれる)に記載されているPD-L1アッセイにおいて、1µM未満、100nM未満、10nM未満、または1nM未満のIC50を有する。

30

【0240】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害薬は、PD-1の阻害薬、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012、ニボルマブ、ペンブロリズマブ(MK-3475としても周知)、ピディリズマブ、SHR-1210、PDR001、イピリムマブ、またはAMP-224である。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体はニボルマブまたはペンブロリズマブである。一部の実施形態では、抗PD1抗体はペンブロリズマブである。一部の実施形態では、抗PD1抗体はペンブロリズマブである。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体はMGA012である。一部の実施形態では、抗PD1抗体はSHR-1210である。その他の抗がん剤(複数可)としては、抗体医薬品、例えば、4-1BB(例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ)などが挙げられる。

40

【0241】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害薬は、PD-L1の阻害薬、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MED14736、MPDL3280A(RG7446としても周知)、またはMSB0010718Cである。一部の実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体はMPDL3280AまたはMED14736である。

50

【 0 2 4 2 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害薬は、C T L A - 4 の阻害薬、例えば、抗 C T L A - 4 抗体である。一部の実施形態では、抗 C T L A - 4 抗体はイピリムマブである。

【 0 2 4 3 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害薬は、L A G 3 の阻害薬、例えば、抗 L A G 3 抗体である。一部の実施形態では、抗 L A G 3 抗体は B M S - 9 8 6 0 1 6 または L A G 5 2 5 である。

【 0 2 4 4 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害薬は、G I T R の阻害薬、例えば、抗 G I T R 抗体である。一部の実施形態では、抗 G I T R 抗体は T R X 5 1 8 または M K - 4 1 6 6 である。

10

【 0 2 4 5 】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害薬は、O X 4 0 の阻害薬、例えば、抗 O X 4 0 抗体または O X 4 0 L 融合タンパク質である。一部の実施形態では、抗 O X 4 0 抗体は M E D I 0 5 6 2 である。一部の実施形態では、O X 4 0 L 融合タンパク質は M E D I 6 3 8 3 である。

【 0 2 4 6 】

一部の実施形態では、化合物 1 は、がんなどの疾患を治療するための 1 種または複数種の薬剤と組み合わせて使用してもよい。一部の実施形態では、薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド (C Y)、メルファラン (M E L)、及びベンダムスチンが挙げられる。一部の実施形態では、プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。一部の実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾン (D E X) である。一部の実施形態では、免疫調節剤はレナリドミド (L E N) またはボマリドミド (P O M) である。

20

【 0 2 4 7 】

化合物 1 と組み合わせた使用が考えられる好適な抗ウイルス剤は、ヌクレオシド及びヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 (N R T I)、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (N N R T I)、プロテアーゼ阻害剤、ならびにその他の抗ウイルス剤を含んでいてもよい。

30

【 0 2 4 8 】

好適な N R T I の例としては、ジドブジン (A Z T) ; ジダノシン (d d l) ; ザルシタピン (d d C) ; スタブジン (d 4 T) ; ラミブジン (3 T C) ; アバカビル (1 5 9 2 U 8 9) ; アデホビルジピボキシル [ビス (P O M) - P M E A] ; ロブカビル (B M S - 1 8 0 1 9 4) ; B C H - 1 0 6 5 2 ; エムトリシタピン [(-) - F T C] ; - L - F D 4 (- L - D 4 C と呼ばれ、 - L - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - シチジンの名称で知られている) ; D A P D、((-) - - D - 2 , 6 , - ジアミノ - プリン ジオキソラン) ; 及びロデノシン (F d d A) が挙げられる。代表的で好適な N N R T I としては、ネビラピン (B I - R G - 5 8 7) ; デラビルジン (B H A P、U - 9 0 1 5 2) ; エファビレンツ (D M P - 2 6 6) ; P N U - 1 4 2 7 2 1 ; A G - 1 5 4 9 ; M K C - 4 4 2 (1 - (エトキシ - メチル) - 5 - (1 - メチルエチル) - 6 - (フェニルメチル) - (2 , 4 (1 H , 3 H) - ピリミジンジオン) ; ならびに、(+) - カラノライド A (N S C - 6 7 5 4 5 1) 及び B が挙げられる。代表的で好適なプロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル (R o 3 1 - 8 9 5 9) ; リトナビル (A B T - 5 3 8) ; インジナビル (M K - 6 3 9) ; ネルフィナビル (A G - 1 3 4 3) ; アンブレナビル (1 4 1 W 9 4) ; ラシナビル (B M S - 2 3 4 4 7 5) ; D M P - 4 5 0 ; B M S - 2 3 2 2 6 2 3 ; A B T - 3 7 8 ; 及び A G - 1 5 4 9 が挙げられる。その他の抗ウイルス剤としては、ヒドロキシウレア、リバビリン、I L - 2、I L - 1 2、ペンタフシド、及び Y i s s u m P r o j e c t N o . 1 1 6 0 7 が挙げられる。

40

【 0 2 4 9 】

50

がんを治療するための、化合物 1 と組み合わせて使用するのに好適な薬剤としては、化学療法剤、標的化がん治療薬、免疫療法薬、または放射線治療薬が挙げられる。化合物 1 は、乳癌及びその他の腫瘍を治療するための抗ホルモン剤と組み合わせて有効であり得る。好適な例は、タモキシフェン及びトレミフェンを含むがこれらに限定されない抗エストロゲン剤、レトロゾール、アナストロゾール及びエキセメスタンを含むがこれらに限定されないアロマターゼ阻害薬、副腎皮質ステロイド（例えば、プレドニゾン）、プロゲステロン（例えば、酢酸メゲストロール）、ならびに、エストロゲン受容体拮抗薬（例えば、フルベストラント）である。前立腺癌及びその他のがんを治療するのに使用される好適な抗ホルモン剤はまた、化合物 1 と組み合わせてもよい。これらの抗ホルモン剤としては、フルタミド、ピカルタミド及びニルタミドを含むがこれらに限定されない抗アンドロゲン剤、ロイプロリド、ゴセレリン、トリプトレリン及びヒストレリンを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アナログ、LHRH アントゴニスト（例えば、デガレリクス）、アンドロゲン受容体遮断薬（例えば、エンザルタミド）、ならびに、アンドロゲン産生を抑制する薬剤（例えば、アピラテロン）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0250】

化合物 1 は、とりわけ、標的化治療薬に対する初期耐性または獲得耐性を獲得した患者のための、膜受容体キナーゼに対するその他の薬剤と組み合わせてもよく、または、それらと順番に実施してもよい。これらの治療薬剤としては、EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1、またはFlt-3 に対する阻害剤または抗体、ならびに、Bcr-Abl 及び EML4-A1k などのがん関連融合タンパク質キナーゼに対する阻害剤または抗体が挙げられる。EGFR に対する阻害剤としてはゲフィチニブ及びエルロチニブが挙げられ、EGFR/Her2 に対する阻害剤としては、ダコミチニブ、アファチニブ、ラパチニブ及びネラチニブが挙げられるがこれらに限定されない。EGFR に対する抗体としては、セツキシマブ、パニツムマブ及びネシツムマブが挙げられるがこれらに限定されない。c-Met の阻害剤はFGFR 阻害剤と組み合わせて使用してもよい。これら c-Met の阻害剤としては、オナルツズマブ、チバンチニブ及びINC-280 が挙げられる。Abl（またはBcr-Abl）に対する薬剤としては、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ及びボナチニブが挙げられ、A1k（またはEML4-A1K）に対する薬剤としてはクリゾチニブが挙げられる。

【0251】

血管新生阻害剤は、FGFR 阻害剤と組み合わせて一部の腫瘍に有効であり得る。これらの血管新生阻害剤としては、VEGF もしくは VEGFR に対する抗体、または VEGFR のキナーゼ阻害剤が挙げられる。VEGF に対する抗体またはその他の治療用タンパク質としては、ベバシズマブ及びアフリベルセプトが挙げられる。VEGFR キナーゼの阻害剤及びその他の抗血管新生阻害剤としては、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、セジラニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、プリバニブ、及びバンデタニブが挙げられるがこれらに限定されない。

【0252】

細胞内シグナル伝達経路の活性化はがんにおいて頻繁にあり、これらの経路の構成要素を標的とする薬剤は、効果を高めて耐性を抑制するために受容体標的化剤と組み合わされている。化合物 1 と組み合わせてもよい薬剤の例としては、PI3K-AKT-mTOR 経路の阻害剤、Raf-MAPK 経路の阻害剤、JAK-STAT 経路の阻害剤、ならびに、タンパク質シャペロン及び細胞周期進行の阻害剤が挙げられる。

【0253】

PI3 キナーゼに対する薬剤としては、ピララリシブ、イデラリシブ、プバルリシブが挙げられるがこれらに限定されない。mTOR の阻害剤、例えば、ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス及びエベロリムスなどは、FGFR 阻害剤と組み合わせてもよい。その他の好適な例としては、ベムラフェニブ及びダブラフェニブ（Raf 阻害剤）、ならびに、トラメチニブ、セルメチニブ及びGDC-0973（MEK 阻害剤）が挙げられるがこれらに限定されない。JAK（例えば、ルキシソリチニブ、バリシチニブ、トファシチ

ニブ)、H s p 9 0 (例えば、タネスピマイシン)、サイクリン依存性キナーゼ(例えば、パルボシクリブ)、H D A C (例えば、パノビノスタット)、P A R P (例えば、オラパリブ)、及びプロテアソーム(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ)のうちの1つまたは複数の阻害剤はまた、化合物1と組み合わせてもよい。一部の実施形態では、J A K 阻害剤は、J A K 2 及びJ A K 3 と比較して、J A K 1 に対して選択的である。

【0254】

化合物1と組み合わせる使用その他の好適な薬剤としては、化学療法剤の組み合わせ、例えば、肺癌及びその他の固形がんの使用される白金系ダブルット(シスプラチンまたはカルボプラチン+ゲムシタピン、シスプラチンまたはカルボプラチン+ドセタキセル、シスプラチンまたはカルボプラチン+パクリタキセル、シスプラチンまたはカルボプラチン+ペメトレキセド)、または、ゲムシタピン+パクリタキセル結合粒子(アブラキサン(登録商標))などが挙げられる。

10

【0255】

好適な化学療法剤またはその他の抗がん剤としては、例えば、アルキル化剤(限定するわけではないが、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソウレア及びトリアゼンを含む)、例えば、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド(サイトキサン(商標))、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレン-メラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、及びテモゾロミドなどが挙げられる。

20

【0256】

化合物1と組み合わせる使用その他の好適な薬剤としては、ダカルバジン(D T I C)(任意選択的に、カルムスチン(B C N U)及びシスプラチンなどのその他の化学療法剤と共に); D T I C 、B C N U 、シスプラチン及びタモキシフェンから構成される「D a r t m o u t h レジメン」; シスプラチン、ビンブラスチン及びD T I C の組み合わせ; またはテモゾロミドが挙げられる。化合物1はまた、インターフェロン、インターロイキン2及び腫瘍壊死因子(T N F)などのサイトカインを内部に含む免疫療法薬と組み合わせてもよい。

【0257】

好適な化学療法剤またはその他の抗がん剤としては、例えば、代謝拮抗薬(限定するわけではないが、葉酸拮抗薬、ピリミジンアナログ、プリンアナログ、及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤を含む)、例えば、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、及びゲムシタピンなどが挙げられる。

30

【0258】

好適な化学療法剤またはその他の抗がん剤としては、例えば、特定の天然物及びその誘導体(例えば、ピンカアルカロイド、抗腫瘍抗生物質、酵素、リンフォカイン及びエピドフィロトキシン)、例えば、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、a r a - C 、パクリタキセル(タキソール(商標))、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシンC、L-アスパラギナーゼ、インターフェロン(とりわけI F N -)、エトポシド、及びテニポシドなどが更に挙げられる。

40

【0259】

その他の細胞傷害薬としては、ナベルベン、C P T - 1 1 、アナストラゾール、レトラゾール、カベシタピン、レロキサフィン、シクロホスファミド、イホスファミド、及びドロロキサフィンが挙げられる。

【0260】

同様に好適なものは、エピドフィロトキシン; 抗腫瘍性酵素; トポイソメラーゼ阻害剤; プロカルバジン; ミトキサントロン; シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金配位錯体; 生物学的応答調節物質; 増殖阻害剤; 抗ホルモン治療薬; ロイコボリン; テガフー

50

ル；ならびに造血増殖因子などの細胞傷害薬である。

【0261】

その他の抗がん剤（複数可）としては、トラスツズマブ（ハーセプチン）などの抗体医薬品、CTL A - 4、4 - 1 B B、PD - L 1 及び PD - 1 抗体などの共刺激分子に対する抗体、または、サイトカイン（IL - 10、TGF - など）に対する抗体が挙げられる。

【0262】

その他の抗がん剤としてはまた、免疫細胞遊走を阻害する抗がん剤、例えば、CCR 2 及び CCR 4 を含むケモカイン受容体に対するアンタゴニストなどが挙げられる。

【0263】

その他の抗がん剤としてはまた、免疫系を増強する抗がん剤、例えば、アジュバントまたは養子 T 細胞移植などが挙げられる。

【0264】

抗がんワクチンとしては、樹状細胞、合成ペプチド、DNA ワクチン、及び組換えウイルスが挙げられる。

【0265】

安全かつ効果的にこれら化学療法剤の大部分を投与するための方法は当業者に周知である。加えて、それらの投与については標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法剤の投与については、「Physicians' Desk Reference」（PDR、例えば、1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ）（その開示は、その全体が記載されるかのように参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【0266】

医薬品製剤及び剤形

医薬品として用いる場合、本明細書に記載の化合物 1 は、本明細書に記載の化合物 1 と少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体の組み合わせを意味する医薬組成物の形態で投与してもよい。これらの組成物は医薬技術分野において周知の方法で調製することができ、局所的な治療が望ましいかまたは全身的な治療が望ましいかどうかに応じて、また治療する領域に応じて、様々な経路で投与してもよい。投与は、局所（眼、ならびに、鼻腔内、膈及び直腸送達を含む粘膜を含む）、肺（例えば、粉末剤またはエアロゾル剤の吸入または吸引（ネブライザーを含む）により、気管内、鼻腔内、表皮及び経皮）、眼球、経口、または非経口であってもよい。眼球送達のための方法としては、局所投与（点眼剤）、結膜下の眼周囲もしくは硝子体内注射、または、バルーンカテーテルによる導入もしくは結膜嚢に外科的に配置した眼インサートを挙げることができる。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内もしくは筋肉内の注射または注入、または、頭蓋内、例えば、硬膜内もしくは脳室内の投与が挙げられる。非経口投与は、単一ボラス用量の形態であってもよく、または、例えば、継続的な灌流ポンプによるものであってもよい。局所投与用の医薬組成物及び製剤としては、経皮貼付剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、ドロップ剤、坐剤、噴霧剤、液剤、及び粉末剤を挙げてもよい。一般的な医薬品担体、水性基剤、粉末基剤または油性基剤、増粘剤などは、必須であってもよく、または、望ましい場合がある。

【0267】

本開示はまた、1 種または複数種の薬学的に許容される担体と組み合わせた活性成分として化合物 1 を含有する医薬組成物を含む。本明細書に記載の組成物を調製する上で、活性成分は通常、賦形剤と混合され、賦形剤で希釈され、または、例えば、カプセル、サッシェ、紙、またはその他の容器の形態で、このような担体の内部に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、賦形剤は、活性成分の基剤、担体または媒体の役割を果たす固体状、半固体状または液体状の物質であってもよい。それゆえ、組成物は、例えば、最大 10 重量%の活性化合物を含有する錠剤、丸剤、粉末剤、ロゼンジ剤、サッシェ剤、カッシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固

10

20

30

40

50

体としてまたは液体媒体中の)、軟膏剤、軟及び硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射用液剤、ならびに、滅菌包装粉末剤の形態であってもよい。

【0268】

製剤を調製する上で、その他の成分と混合する前に活性化合物を粉碎して適切な粒径を得てもよい。活性化合物が実質的に不溶性である場合、活性化合物を200メッシュ未満の粒径に粉碎してもよい。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粉碎することにより粒径を調節して、製剤中における実質的に均一な分布、例えば、約40メッシュを得てもよい。

【0269】

好適な賦形剤の一部の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉱油などの滑沢剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、メチルベンゾエート及びプロピルヒドロキシベンゾエートなどの防腐剤、甘味剤、ならびに、風味剤を追加で含んでもよい。本明細書に記載の組成物は、当該技術分野において周知の方法を用いることにより患者へと投与した後に、活性成分の迅速な持続性放出または遅延放出をもたらすように製剤化され得る。

10

【0270】

組成物は、それぞれの用量が約5～約100mg、より一般的には約10～約30mgの活性成分を含有する単位剤形で製剤化され得る。用語「単位剤形」とは、ヒト対象及びその他の哺乳動物用の単一用量に適した物理的に不連続な単位のことを意味し、それぞれの単位は、好適な医薬賦形剤と共同して所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含有している。

20

【0271】

活性化合物は、広い用量範囲にわたり有効であり得、一般に、薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は通常、治療する症状、選択した投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連事情に従い、医師により決定されるということを理解されたい。

【0272】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要活性成分を医薬賦形剤と混合して、化合物1の均一混合物を含有する固体の製剤化前組成物を形成する。これらの製剤化前組成物を均一と言う場合、活性成分は通常、組成物の全体にわたり均一に分散しており、それにより、錠剤、丸剤及びカプセル剤などの有効単位剤形へと組成物を容易に再分割することができる。その後、この製剤化前の固体を、例えば、0.1～約500mgの本開示の活性成分を含有する上記のタイプの単位剤形へと再分割する。

30

【0273】

本開示の錠剤または丸剤は、長期作用の利点を有する剤形をもたらすように、コーティングされ得るか、または別の方法で混合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与成分及び外部投与成分を含んでもよく、後者は前者を覆う外被の形態である。2つの成分は、胃内で崩壊し難く、内部成分がそのままの状態で十二指腸へと通過できるまたは放出を遅らせることができるように機能する腸溶性層により分離されていてもよい。このような腸溶性層またはコーティングに様々な原料を使用してもよく、このような原料としては、多数の高分子酸、ならびに、セラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースなどの原料と高分子酸の混合物が挙げられる。

40

【0274】

経口投与または注射による投与用に本明細書に記載の化合物1または組成物が混合され得る液体形態としては、水溶剤、好適に風味を付けたシロップ剤、水性または油性の懸濁剤、ならびに、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油またはピーナッツ油などの食用油で風味付けしたエマルション剤に加え、エリキシル剤及び同様の医薬賦形剤が挙げられる。

50

【 0 2 7 5 】

吸入または吸入用の組成物としては、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒またはこれらの混合液中の液剤及び懸濁剤、ならびに粉末剤が挙げられる。液体または固体の組成物は、上記の好適な薬学的に許容される賦形剤を含有していてもよい。一部の実施形態では、組成物は、局所的または全身的な作用をもたらすために口呼吸経路又鼻呼吸経路で投与される。組成物は不活性ガスを使用して霧状にされ得る。噴霧装置から直に霧状の液剤を吸い込んでもよく、または、フェイスマスク Tent または間欠的陽圧呼吸装置に噴霧装置を取り付けてもよい。溶液、懸濁液または粉末組成物は、適切な方法で製剤を送達する装置から経口または経鼻で投与してもよい。

【 0 2 7 6 】

患者へと投与される化合物または組成物の量は、何を投与するか、投与の目的（予防または治療など）、患者の状態、投与方法などに応じて変化する。治療用途において、疾患を既に患っている患者に、組成物を、疾患の症状及びその合併症を治療、または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与してもよい。有効量は、治療する病態に加え、疾患の重症度、患者の年齢、体重及び全身状態などの因子に応じた担当臨床医の判断によって決まる。

【 0 2 7 7 】

患者に投与する組成物は、上記の医薬組成物の形態であってもよい。これらの組成物を通常の滅菌法で滅菌してもよく、または、滅菌濾過してもよい。使用用に水溶剤をそのまま包装してもよく、または、凍結乾燥してもよく、投与前にその凍結乾燥製剤を滅菌水性担体と混合する。化合物製剤の pH は通常、3 ~ 11、より好ましくは 5 ~ 9、最も好ましくは 7 ~ 8 である。上記の賦形剤、担体または安定剤の特定の使用が薬学的な塩の形成をもたらすということを理解されたい。

【 0 2 7 8 】

化合物 1 の治療量は、例えば、治療を行うための特定の使用、化合物の投与方法、患者の健康及び状態、ならびに処方医の判断に応じて様々であり得る。医薬組成物中における化合物 1 の比率または濃度は、用量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多数の因子に応じて様々であり得る。例えば、化合物 1 は、約 0.1 ~ 約 10 %（重量 / 体積）の化合物を含有する、非経口投与用の生理学的緩衝水溶液で提供されてもよい。一部の標準的な用量範囲は、1 日あたり約 1 µg / kg（体重）~ 1 g / kg（体重）である。一部の実施形態では、用量範囲は、1 日あたり約 0.01 mg / kg（体重）~ 約 100 mg / kg（体重）である。用量は、疾患または障害のタイプ及びそれらの進行度合い、個々の患者の総合的な健康状態、選択した化合物の相対的な生物学的効果、賦形剤の配合、ならびにその投与経路などの変動要因によって決まるものと考えられる。有効量は、インビトロまたは動物モデル試験系に由来する用量反応曲線から外挿してもよい。

【 0 2 7 9 】

化合物 1 はまた、任意の医薬品、例えば、抗ウイルス剤、ワクチン、抗体、免疫増強剤、免疫抑制剤、抗炎症剤などを含み得る 1 種または複数種の別の活性成分と組み合わせて製剤化してもよい。

【 実施例 】

【 0 2 8 0 】

実施例 1

N - ((2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 3' - オキシ - 2' , 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6' - イル) メチル) アクリルアミド (化合物 1) の合成

10

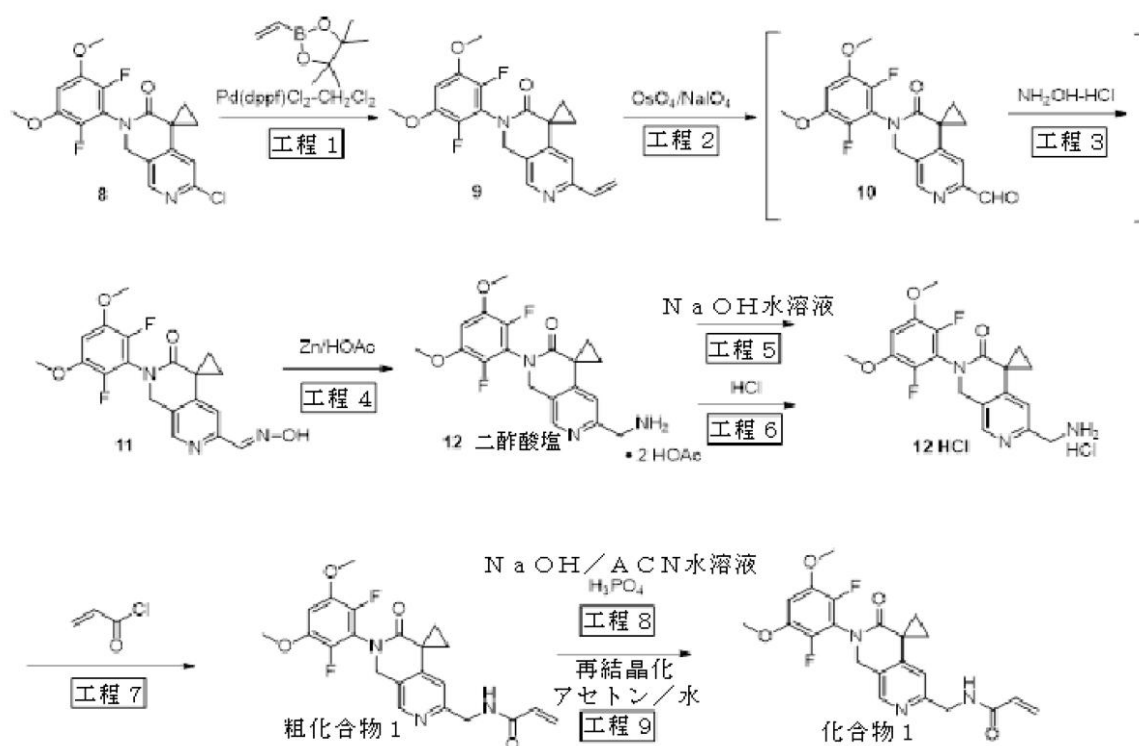
20

30

40

【化 3 3】

スキーム 1

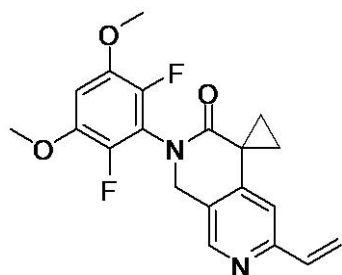


10

20

工程 1 : 2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 6' - ビニル - 1', 2' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロ - プロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 3' - オン (9)

【化 3 4】



30

【0281】

水 (9.5 L)、フッ化セシウム (CsF、3.0 kg、19.75 mol)、1, 4 - ジオキサン (8.0 L)、6' - クロロ - 2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1', 2' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 3' - オン (2000 g、5.25 mol)、及び 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (971 g、6.30 mol) を、攪拌しながら続けて反応容器に充填した。混合液を窒素でバージした後、ジクロロメタンと錯体を形成した [1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (Pd(dppf)Cl₂ - CH₂Cl₂) (64 g、0.08 mol) を反応容器に充填した。反应用混合液を窒素でバージした後、85 ~ 95 まで加熱し、反応の完了が HPLC により示されるまでこの温度で攪拌した。真空蒸留で反応混合液を濃縮してから、約 40 ~ 50 まで冷ました。反応混合液に水 (8.0 L) を充填した。その混合液を 15 ~ 30 まで冷まし、1 時間ほど攪拌した。固体を濾過し、n - ヘプタン (10.0 L) で洗浄してから、部分的に乾燥させて、所望の化合物 (2772 g) を得た。

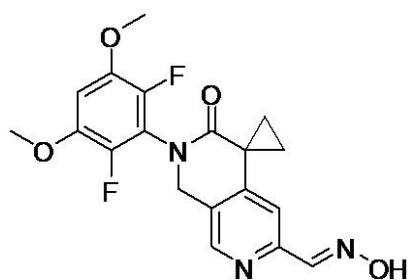
40

【0282】

50

粗生成物 (7 6 9 2 g、5 . 9 k g の出発塩化物から開始した 2 つのバッチを混合) を D C M (4 1 . 3 L) 中に再度溶解させた。水相を除去し、所望の生成物を含有する D C M 溶液を、カラムの上部に海砂 (5 . 9 k g) を含むシリカゲルカラム (1 7 . 7 k g) に注いだ。酢酸エチル (E t O A c) と D C M の混合液に続き、D C M でカラムを溶出した。所望の画分を混合し、減圧下で濃縮して、所望の化合物 (5 3 8 6 g、収率 9 3 . 4 %) を得た。C₂₀H₁₉F₂N₂O₃ [M + H]⁺ : 3 7 3 . 1 4 で計算した L C M S は 3 7 3 . 2 であった。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) 8 . 3 2 (s , 1 H) , 6 . 8 0 - 6 . 6 0 (m , 3 H) , 6 . 1 8 (m , 1 H) , 5 . 4 5 (m , 1 H) , 4 . 9 5 (s , 2 H) , 3 . 9 0 (s , 6 H) , 2 . 0 (m , 2 H) , 1 . 3 5 (m , 2 H) .

工程 2 及び 3 : (E) - 2 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 ' - オキソ - 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ - [シクロプロパン - 1 , 4 ' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6 ' - カルバルデヒドオキシム (1 1)
【化 3 5】



【 0 2 8 3 】

テトラヒドロフラン (T H F、3 0 . 1 L) 中の 2 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 6 ' - ビニル - 1 ' , 2 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロ - プロパン - 1 , 4 ' - [2 , 7] ナフチリジン] - 3 ' - オン (1 7 0 0 g、4 . 5 7 m o l) の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (N a I O₄、3 4 7 6 g、1 6 . 2 5 m o l) 及び水 (8 . 7 L) を充填した。反応温度を 4 0 未満に維持しつつ、T H F (3 0 0 m L) 中の四酸化オスmium (O s O₄、8 0 g、0 . 3 2 m o l) の溶液を反応容器に少量ずつ充填した。反応の完了が H P L C により示されるまで反応液を約 1 0 ~ 4 0 で攪拌した。必要に応じて、追加の T H F 中の O s O₄ を加えてもよい。酢酸エチル (E t O A c、8 . 5 L) に続けて重炭酸ナトリウム (N a H C O₃、1 5 3 4 g、1 8 . 2 6 m o l) を少量ずつ攪拌しながら反応容器に充填して、得られた混合液の p H を 6 ~ 8 に調節した。反応混合液を濾過して固体を除去した。反応容器及び濾過ケーキを追加の E t O A c (1 7 . 0 L) ですすいだ。所望の生成物を含有する濾液及びすすぎ液を反応容器に再充填し、相を分離させた。N a H C O₃ 水溶液 (3 . 4 L の水中の 2 3 8 g) 及び水 (3 . 4 L) で順次有機相を洗浄した。温度を 4 0 未満に維持しつつ、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (6 9 8 g、1 0 . 0 4 m o l) に続き、ピリジン (1 . 1 L) 及びメタノール (0 . 9 L) すすぎ液を攪拌しながら少量ずつ有機溶液に加えた。反応の完了が H P L C により示されるまで反応混合液を約 1 5 ~ 4 5 で攪拌した。メチル t - ブチルエーテル (M T B E、8 . 2 L) を反応容器に加え、反应用混合液を約 0 ~ 1 0 まで冷却し、この温度で 1 時間ほど攪拌した。沈殿固体を濾過し、M T B E (5 . 4 L) で洗浄してから、乾燥させて、所望の化合物 (1 2 3 3 . 0 g) を得た。

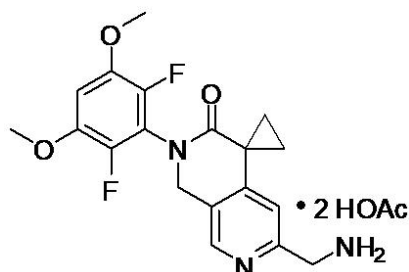
【 0 2 8 4 】

濾液と M T B E すすぎ液を混合してから、減圧下で濃縮した。M e O H (6 . 1 L) を用いて残分を反応容器に移した。混合液を冷まし、1 時間ほど攪拌した。沈殿固体を濾過し、M T B E (4 . 3 L) で洗浄してから、乾燥させて、別の所望の化合物 (4 3 9 . 6 g) を得た。2 種の収量における固体の総量は 1 6 7 2 . 6 g (収率 9 4 %) であった。C₁₉H₁₈F₂N₃O₄ [M + H]⁺ : 3 9 0 . 1 3 で計算した L C M S は 3 9 0 . 1 であった。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 1 . 6 0 (

s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 3.88 (s, 6 H), 1.75 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H).

工程4: 6'-(アミノメチル)-2'-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-[2,7]ナフチリジン]-3'(2'H)-オン 二酢酸塩(12 二酢酸塩)

【化36】



10

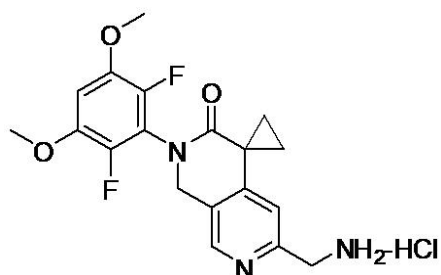
【0285】

約15~25 に冷ました(E)-2'-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3'-オキソ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-[2,7]ナフチリジン]-6'-カルバルデヒドオキシム(1700g、4.37mol)と酢酸(HOAc、42.5L)の攪拌混合液に、温度を25 以下に維持しつつ、亜鉛(Zn、1656g、25.32mol)粉末を少量ずつ充填した。HPLCにより反応の完了が示された後、混合液をセライト(850g)に通して濾過した。濾過ケーキをHOAc(3.4L)ですすいだ。濾液と洗浄液を混合し、減圧下で濃縮し、n-ヘプタン(17.0L)を加えて蒸留を補助し、二酢酸塩として所望のアミン(更なる精製を行うことなく次工程に使用する)を得た。

20

工程5及び6: 6'-(アミノメチル)-2'-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-[2,7]ナフチリジン]-3'(2'H)-オン 塩酸塩(12 HCl)

【化37】



30

【0286】

反応温度を30 以下に維持しつつ、DCM(45.6L)中の6'-(アミノメチル)-2'-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-[2,7]ナフチリジン]-3'(2'H)-オン 二酢酸塩(4560g、10.47mol)の混合液に、水酸化ナトリウム水溶液(NaOH、水22.8L中の1823g)を充填した。反応混合液を30分間ほど攪拌した後、相を分離させた。必要に応じて、混合液をセライトに通して濾過し相分離を促進させてもよい。水相を追加のDCM(36.5L)で抽出した。有機相を混合し、硫酸マグネシウム(MgSO₄、4560g)上で乾燥させてから、減圧下で濃縮し、遊離塩基(1532.6g)を得た。

40

【0287】

代替的に、水酸化アンモニウム水溶液を使用して二酢酸塩を遊離塩基とした。塩化メチ

50

レン (150 . 0 m l) 中の粗 6' - (アミノメチル) - 2' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1' , 2' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4' - [2 , 7] ナフチリジン] - 3' - オン (9 . 70 g 、 25 . 8 m m o l) の濁った混合液に、水 (50 m l 、 2775 m m o l) を加えた。固体を沈殿させた。H₂O 中の高濃度アンモニア (28 %) (16 . 0 m l 、 237 m m o l) を加えた。固体を溶解し 2 相混合液を得た。有機相を分離し、H₂O 中のアンモニア (28 %) (16 . 0 m l 、 846 m m o l) と水 (50 . 0 m l) の混合済み溶液で洗浄した。水相を混合してから、ジクロロメタン (50 . 0 m l) で逆抽出した。全ての有機相を混合し、水 (75 . 0 m l × 2) で洗浄し、濃縮乾固させて、遊離塩基を得た (塩形成工程の後に 10 . 5 g の塩酸塩を得た) 。

10

【 0288 】

6' - (アミノメチル) - 2' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4' - [2 , 7] ナフチリジン] - 3' (2' H) - オン遊離塩基 (3352 g 、 8 . 93 m o l) に、DCM (70 . 4 L) を加えた。得られた溶液を約 15 ~ 30 まで冷ました。反応温度を 30 以下に維持しつつ、その溶液に 1 , 4 - ジオキサン中の HCl の溶液 (4 N 、 2 . 46 L 、 9 . 82 m o l) を加えた。1 時間ほど攪拌した後、固体を濾過し、DCM (25 . 1 L) で洗浄し、乾燥させて、化合物 6' - (アミノメチル) - 2' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4' - [2 , 7] ナフチリジン] - 3' (2' H) - オンの所望の HCl 塩 (3552 g 、 収率 96 . 6 % 、 純度 97 . 55 A %) を得た。

20

工程 7、8 及び 9 : N - ((2' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3' - オキソ - 2' , 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6' - イル) メチル) アクリルアミド (化合物 1)

【 0289 】

反応温度を 30 以下に維持しつつ、DCM (15 . 0 L) 中の 6' - (アミノメチル) - 2' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4' - [2 , 7] ナフチリジン] - 3' (2' H) - オン HCl 塩 (1000 g 、 2 . 43 m o l) の冷ました混合液に、水酸化ナトリウム水溶液 (3 . 4 L の水中の NaOH 、 291 g 、 7 . 28 m o l) を加えた。得られた混合液を 1 時間ほど攪拌し、- 10 ~ 10 まで冷却した。塩化アクリロイル (216 m l 、 2 . 67 m o l) を加えた。反応の完了が HPLC により示されるまで混合液を約 0 ~ 10 で攪拌した。反応混合液を室温まで暖め、相を分離させた。水相を追加の DCM (7 . 5 L) で抽出した。有機相を混合し、水で洗浄してから、カラムの上部に海砂 (5 k g) を含むシリカゲル (15 k g) カラムに注いだ。アセトンと DCM の混合液でカラムを溶出した。所望の画分を混合し、減圧下で濃縮して、粗アミド (782 . 7 g 、 収率 75 %) を得た。

30

【 0290 】

30 ~ 40 の、粗アクリルアミド (2675 g 、 6 . 23 m o l) と、アセトニトリル (53 . 5 L) と水 (18 . 7 L) の混合液に、NaOH 水溶液 (5 . 65 L の水中の 234 . 2 g 、 5 . 86 m o l) を加えた。クロロ不純物の適切な除去が HPLC により示されるまで混合液を 30 ~ 40 で攪拌した。反応混合液を冷ましてから、リン酸水溶液 (H₃PO₄ 、 85 % 、 321 . 5 g 、 2 . 79 m o l 、 1 . 67 L の水中に希釈) をゆっくりと充填して、反応混合液の pH を 8 ~ 10 に調節した。バッチを 1 時間攪拌してから、減圧下で濃縮した。反応残分に水 (13 . 4 L) を充填してから、その混合液を攪拌した。固体を回収して水 (2 . 7 L) で洗浄した。湿ったケーキを反応容器に戻し、30 分間ほど攪拌しながら水 (13 . 4 L) 中に再懸濁させた。固体を回収し、水 (13 . 4 L) 中への再懸濁操作をもう一度繰り返した。固体を回収してから、減圧下で乾燥させて、精製アクリルアミド (2962 . 9 g) を得た。

40

【 0291 】

固体 (2950 g 、 6 . 87 m o l) をアセトン (17 . 7 L) 中に 40 ~ 60 で 1

50

時間ほど再懸濁させた。0 ~ 10 まで冷却した後、濾過で固体を回収してから、冷却アセトン (3.0 L) で洗浄した。

【0292】

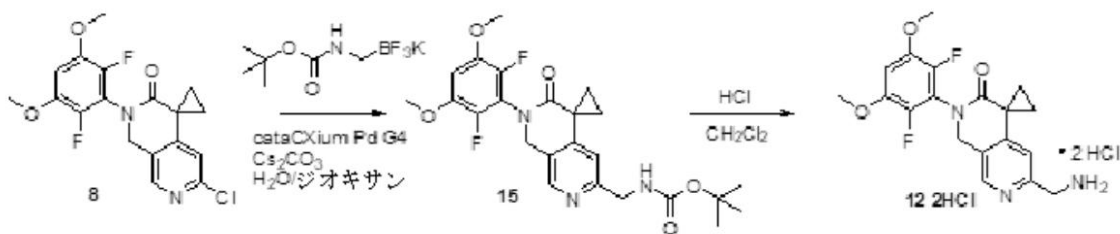
回収した固体をアセトン (59.0 L) / USP グレード精製水 (17.7 L) 中に 40 ~ 60 で溶解させてから、活性炭 (590 g) と共に 0.5 ~ 2 時間攪拌した。高温のうちにその混合液をセライト (590 g) の層に通して濾過した。アセトン (6.64 L) と水 (2.21 L) の高温混合液でセライト層をすすいだ。濾液と洗浄液を混合してから、きれいな反応容器へと精製濾過した。混合液を減圧下で濃縮してから、室温まで冷ました。固体を濾過し、濾過済み USP グレード精製水 (14.8 L) で洗浄してから、減圧下、40 ~ 50 で乾燥させて、最終化合物 N - ((2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 3' - オキソ - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 6' - イル) メチル) アクリルアミド (2301 g、収率 78 %) を得た。単離した化合物は形態 I であると同定された。

【0293】

$C_{22}H_{22}F_2N_3O_4$ [M + H]⁺ m/z : 430.15 で計算した LC - MS は 430.1 であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.74 (dd, J = 3.9, 3.9 Hz, 2H), 1.43 (dd, J = 4.0, 4.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO - d₆) 168.7, 164.6, 157.6, 145.6, 145.1, 143.5, 141.3, 131.6, 125.4, 125.0, 119.7, 114.4, 100.0, 56.9, 49.2, 44.1, 23.6, 20.4; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO - d₆) -150.9.

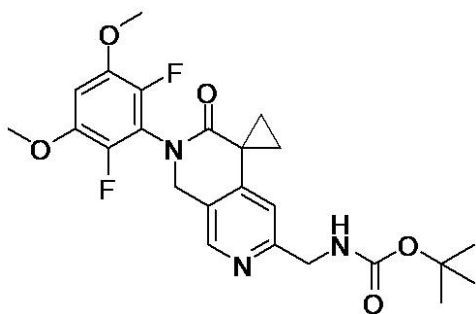
6' - (アミノメチル) - 2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 3' (2' H) - オン (12) の代替合成

【化38】



tert - ブチル (2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 3' - オキソ - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 6' - イル) メチルカルバメート (15)

【化 3 9】



【 0 2 9 4】

10

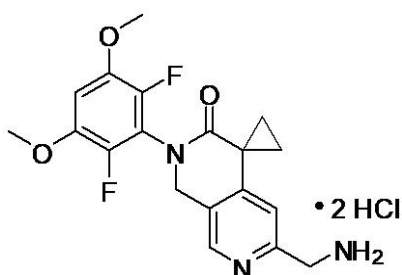
6'-クロロ-2'-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1',
2'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-[2,7]ナフチリジン]
]-3'-オン(2000.0mg、5.25mmol)と、カリウムN-Boc-アミ
ノメチルトリフルオロホウ酸塩(3213mg、13.55mmol)と、炭酸セシウム
(7838mg、24.06mmol)と、cataCXium Pd G4(116m
g、0.157mmol)と、水(20.0ml、1110mmol)と、ジオキサン(20.0ml)の脱気混合液を85℃で3時間加熱した。反応液を室温まで冷ました。有
機相を分離してから、ヘプタン(10mL)に続けてMTBE(10mL)を加えた。混
合液を30分間攪拌した。固体を濾過し、減圧下、50℃で一晩乾燥させて、茶色固体と
して1.78gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
8.26 (s, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 5
.43 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.37 (d, J =
5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 2.00 (m, J =
3.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.44 (s, 9H),
1.36 (q, J = 4.2 Hz, 2H).

20

6'-(アミノメチル)-2'-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)
)-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-[2,7]ナフチリジン]-3'(2
'H)-オン ジヒドロクロリド(12.2HCl)

【化 4 0】

30



【 0 2 9 5】

40

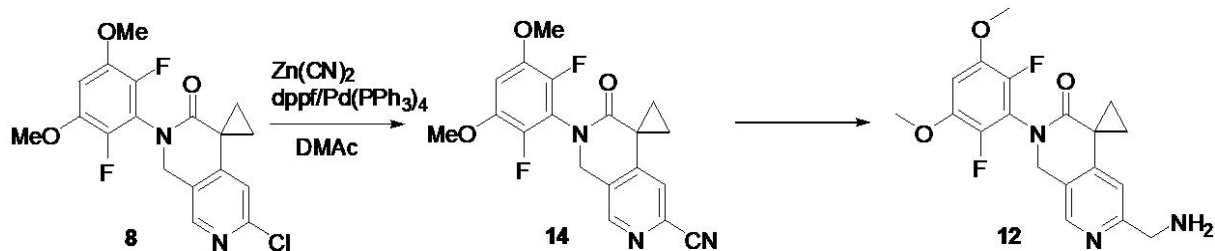
スターラーバーを入れた500mL丸底に、tert-ブチル {[2'-(2,6-
ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3'-オキソ-2',3'-ジヒドロ-1
'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-[2,7]ナフチリジン]-イル]メチル}
カルバメート(14.7g、30.9mmol)及び塩化メチレン(250.0mL)を
室温で充填して、希薄スラリーを得た。ジオキサン(59.1mL、236mmol)中
の4.0Mの塩化水素を室温に加えた。混合液を4時間攪拌した。固体を濾過し、十分な
容積のDCMで洗浄し、フィルター上で乾燥させてから、減圧下で一晩置いて、14.1
4gの所望のビス-HCl塩(収率102%)を得た。¹H NMR (400 MHz
, DMSO-d₆) 8.73 (s, 3H), 8.52 (s, 1H),
7.45 (s, 1H), 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 1H),
6.81 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.32 - 4.08
(m, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.82 (q, J = 3.9

50

H z , 2 H) , 1 . 5 9 (q , J = 4 . 0 H z , 2 H) .

6' - (アミノメチル) - 2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 3' (2' H) - オン (12) の代替合成

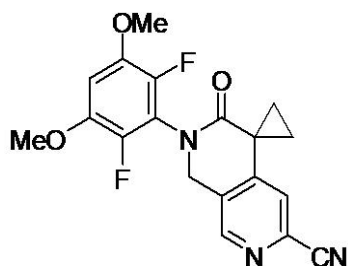
【化 4 1】



10

2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 3' - オキソ - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 6' - カルボニトリル (14)

【化 4 2】



20

【0296】

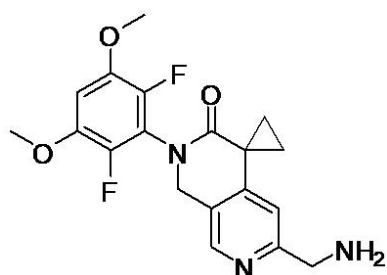
6' - クロロ - 2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1', 2' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 3' - オン (2.25 g、5.91 mmol) と、シアン化亜鉛 (1.39 g、11.8 mmol) と、dppf (0.15 g、0.26 mmol) と、Pd(PPh₃)₄ (0.1 g、0.089 mmol) と、N,N - ジメチルアセトアミド (25 mL、270 mmol) の脱気混合液を 100 で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷まし、セライトパッドに通して濾過した。セライト層を 25 mL の DMAc で洗浄した。濾液と洗浄液を混合し、5 まで冷却してから、100 mL の水を加えた。得られた黄色スラリーを 1.5 時間攪拌してから濾過した。水 (3 × 30 mL) 及びヘプタン (3 × 20 mL) で固体を洗浄してから、乾燥させて、2.3 g の所望の粗生成物を得た。C₁₉H₁₆F₂N₃O₃ [M + H]⁺ m/z : 372.11 で計算した LC - MS は 372.1 であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.79 (q, J = 4.0, 3.6 Hz, 2H), 1.64 (q, J = 4.1 Hz, 2H).

30

40

6' - (アミノメチル) - 2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 3' (2' H) - オン (12)

【化 4 3】



【 0 2 9 7】

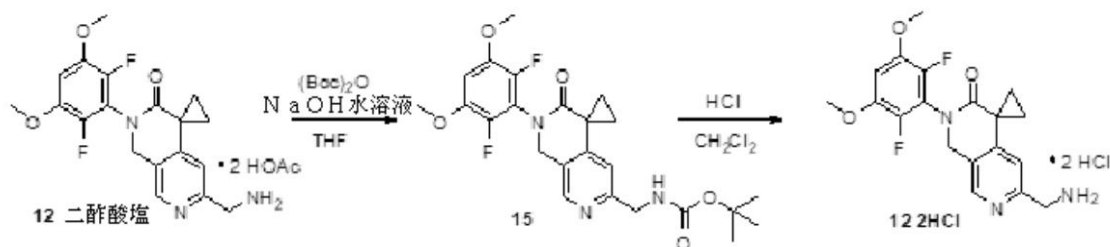
10

EtOH (2.0 ml) 中の 2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 3' - オキソ - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 6' - カルボニトリル (37.1 mg、0.100 mmol) を N₂ 下室温で攪拌した。水素化ほう素カリウム (32.3 mg、0.600 mmol) 及びラネーニッケル (11.7 mg、0.200 mmol) を加えた。室温で 15 分間、次に 60 °C で 4 時間、反応液を攪拌した。混合液を室温まで冷まし、セライトパッドに通して濾過した。セライトを DCM で洗浄した。濾液と洗浄液を混合してから濃縮して、粗生成物を得た。C₁₉H₂₀F₂N₃O₃ [M + H]⁺ m/z : 376.1 で計算した LC - MS は 376.1 であった。

20

6' - (アミノメチル) - 2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 3' (2' H) - オン (12) の代替精製

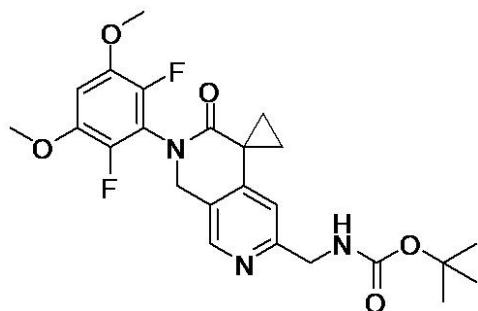
【化 4 4】



30

tert - ブチル (2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 3' - オキソ - 2', 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 6' - イル) メチルカルバメート (15)

【化 4 5】



40

【 0 2 9 8】

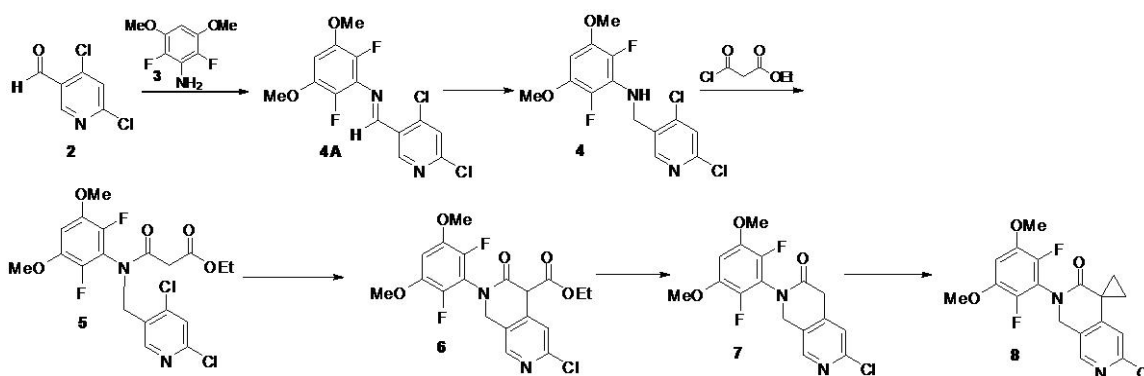
スターラーバーを入れた 1 L 丸底に、[A] 6' - (アミノメチル) - 2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1', 2' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - [2, 7] ナフチリジン] - 3' - オン 酢酸塩 (17.5 g、40.2 mmol) 及びテトラヒドロフラン (350.0 mL) を充填して、スラリーを得た。水 (60.3 mL、1.20E2 mmol) 中の 2.0 M の水酸化ナトリウムを加えてから、得られた混合液を 5 分間攪拌して、均一溶液を得た。ジ - tert - ブ

50

チル二炭酸塩 (17.5 g、80.4 mmol) を室温で一度に加えた。2 時間後、HPLC により反応の完了が示された。水 (350.0 mL) 及び酢酸エチル (350.0 mL) で反応液を希釈した。相分離後、水溶性画分を酢酸エチル (100.0 mL) で抽出した。有機抽出液を混合し、MgSO₄ 上で乾燥させてから濾過し、濃厚スラリーになるまで濃縮した。MTBE を加え、その混合液をかなり濃厚なスラリーになるまで再度濃縮した。ヘプタンを加えた。その混合液を室温で 1 時間攪拌した。固体を濾過し、新しいヘプタンですすいでから、減圧下で乾燥させて、15.3 g のオフホワイト固体 (収率 80.1%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.26 (s, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.37 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 2.00 (m, J = 3.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (q, J = 4.2 Hz, 2H).

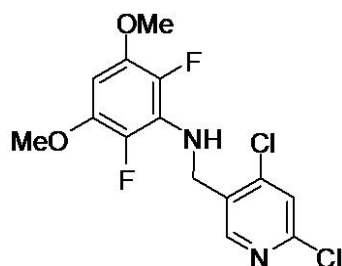
6'-クロロ-2'-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1',2'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-[2,7]ナフチリジン]-3'-オン (8) の合成

【化 46】



N-[(4,6-ジクロロピリジン-3-イル)メチル]-2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシアニリン

【化 47】



【0299】

手順 1:

無水 THF (200 mL) 中の 4,6-ジクロロニコチンアルデヒド (105.7 g、546.5 mmol) の攪拌溶液に、N₂ 下、2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシアニリン (109.6 g、573.8 mmol) 及びジブチルスズジクロリド (3.46 g、10.9 mmol) を加えた。室温で 6 分間攪拌した後、フェニルシラン (65.1 g、601.2 mmol) を少量ずつ加え、その混合液を室温で 48 時間攪拌した。反応混合液をヘキサン (1400 mL) で希釈し、2 時間攪拌してから、得られた沈殿物を濾過して、粗生成物 (141 g) を得た。使い捨て漏斗上のシリカゲルパックを介した濾過により生成物を精製してから、EtOAc で溶出して、所望の生成物 (138.6 g、72.6%) を得た。C₁₄H₁₃Cl₂F₂N₂O₂ m/z [M+H]⁺; 349 で計算した LC-MS は 349 であった。

【0300】

10

20

30

40

50

手順 2 :

水浴に入れた、 N_2 下の、オーブンで乾燥させた 100 mL の RBF 中の、2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン (10.09 g、53.3 mmol) と、4, 6 - ジクロロニコチンアルデヒド (10.0 g、52.3 mmol) と DMF (150 mL) の攪拌溶液に、TMSCl (16.70 mL、131 mmol) を室温で 15 分間にわたり滴加して、溶液を得た。その混合液を室温で 2.5 時間攪拌して濃厚スラリーを得た。THF (1.0 M、52.3 mL、52.3 mmol) 中のボランを加えた。その混合液を室温で 3 時間攪拌してから 0 °C まで冷却した。水 (110 mL) を加えてから、その混合液を 20 分間攪拌した。水 (21.6 mL、1197 mmol) 中の水酸化アンモニウム (14.2 mL、89 mmol) を反応液に滴加し、その混合液を更に 20 分間攪拌した。水 (184 mL) を加えて攪拌を続けた。固体を濾過し、水 (3 × 15 mL) 及びヘプタン (2 × 15 mL) で順次洗浄してから、減圧下、50 °C で乾燥させて、粗生成物 (17.1 g、収率 94%、純度 99.55%) を得た。

10

【0301】

手順 3 :

塩化メチレン (60 mL) / トリフルオロ酢酸 (30 mL) 中の 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン (9.03 g、47.7 mmol) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (38.0 g、180 mmol) の攪拌溶液に、4, 6 - ジクロロニコチンアルデヒド (8.00 g、45.5 mmol) を少量ずつ室温に加えた。1 時間後、減圧下で揮発分を除去し、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (200 mL) を加えた。得られた混合液を DCM (3 × 150 mL) で抽出した。有機層を混合し、 Na_2SO_4 上で乾燥させてから、濃縮した。シリカゲル (ヘキサン中の 0 ~ 40% EtOAc で溶出) 上で残分を精製して、所望の生成物 (15.0 g) を得た。 $C_{14}H_{13}Cl_2F_2N_2O_2 [M+H]^+ m/z$: 349.0 で計算した LC-MS は 349.1 であった。

20

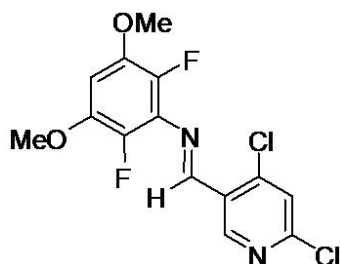
【0302】

手順 4 :

(E) - 1 - (4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) メタン - イミン (4A)

【化 48】

30



【0303】

エタノール (9 L) 中の 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン (1409 g、7.449 mol、1.014 当量) の溶液に、4, 6 - ジクロロニコチンアルデヒド (1293 g、7.347 mol、1.00 当量) と酢酸 (1300 mL、22.86 mol、3.1 当量) を続けて室温に加えた。18 時間攪拌した後、濾過で固体を回収し、エタノール (4 L) ですすいだ。濾液を 3 L の容積となるまで減圧下で濃縮した。濾過で固体を回収し、エタノール (2 L) ですすいだ。濾液を 1.5 L の容積となるまで減圧下で濃縮した。濾過で固体を回収し、エタノール (1 L) ですすいだ。3 バッチの固体を別々に、減圧下、40 °C で一晩乾燥させて、所望の化合物 (それぞれ、1509 g、360 g、及び 419 g) を得た。3 つのバッチを混合し、ドライブレンドして、所望の化合物 (2287 g、収率 89.7%、純度 > 97%) を得た。 $C_{14}H_{11}Cl_2F_2N_2O_2 (M+H)^+ m/z$: 347.02 で計算した LCMS は 347.1 であった。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 9.23 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 6.50 (m, 1 H), 3

40

50

. 90 (s, 6H).

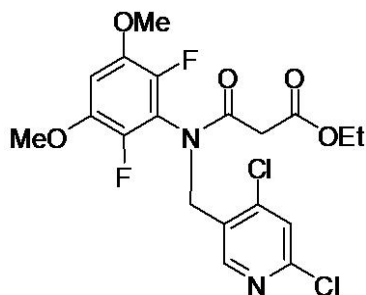
N - ((4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メチル) - 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン (4)

【0304】

8 のジクロロメタン (3.65 L) とメタノール (1.8 L) 中の化合物 (E) - 1 - (4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - N - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) メタン - イミン (732 g, 2.11 mol, 1.0 当量) の溶液に、温度を 27 ~ 33 に維持しつつ、固体水素化ホウ素ナトリウム (88 g, 2.33 mol, 1.1 当量) を少量ずつ加えた。反応混合液を室温で一晩攪拌し、その時点で反応が完了したことを LCMS が示した。反応液をジクロロメタン (1.5 L) 及び水 (3.0 L) で希釈してから、1 時間攪拌した。有機層を分離し、ジクロロメタン (2 x 1 L) で水層を逆抽出した。混合有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物 (739.5 g, 理論超) を得、それを引き続き使用した。C₁₄H₁₃Cl₂F₂N₂O₂ (M + H)⁺: 349.03 で計算した LCMS は 349.2 であった。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.32 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.85 (s, 6H).

エチル 3 - [[(4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メチル] (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) アミノ] - 3 - オキソプロパノエート (5)

【化49】



【0305】

手順 1:

THF (500 mL) 中の N - [(4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン (138.6 g, 397.0 mmol) の攪拌溶液に、NaH (鉱油中 60% (重量/重量)、10.0 g, 417 mmol) を少量ずつ室温で加えた。室温で 15 分間攪拌した後、その溶液を 0 まで冷却し、N₂ 下、エチルマロニルクロリド (92.5 g, 614.4 mmol) を滴加した。10 分後に氷浴から取り出し、反応混合液を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合液を DCM で希釈し、NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチしてから、DCM (3 x 1000 mL) で抽出した。有機層を混合し、5% NaHCO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させてから、濃縮した。粗生成物にヘキサン中の 25% MTBE を加えると、無色固体が形成された。濾過により、無色結晶固体として生成物 (177.5 g, 96.5%) を得た。C₁₉H₁₉Cl₂F₂N₂O₅ m/z [M + H]⁺: 463 で計算した LC - MS は 463 であった。

【0306】

手順 2:

DCM (500 mL) 中の N - [(4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン (138.6 g, 397.0 mmol) とトリエチルアミン (44 g, 430 mmol) の攪拌溶液に、エチルマロニルクロリド (65 g, 430 mmol) を室温で滴加した。室温で 10 分間攪拌した後、LC - MS は反応の完了を示した。反応混合液を DCM と 1.0 N の HCl 溶液の間で分画した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液、食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮し、粗油状生成物を得た。

ヘキサン中の 25%MTBE で処理して、次工程用の生成物 (131 g、収率 98.7%) を得た。

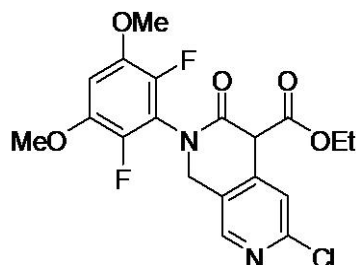
【0307】

手順 3:

ジクロロメタン (3 L) 中の粗 N - [(4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシアニリン (739.5 g、2.11 mol、1 当量) と重炭酸ナトリウム (550 g、6.55 mol、3.1 当量) の混合液に、エチルマロニルクロリド (477 g、3.17 mol、1.5 当量) を室温で滴加した。1 時間攪拌した後、水 (3 L) を加えてから、層を分離させた。水層をジクロロメタン (1 L) で逆抽出した。混合有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル (6.5 kg) に通し、ヘプタン中 20 ~ 50% の酢酸エチルのグラジエントで溶出して精製し、所望の生成物 (754.5 g、収率 77%、純度 > 95%) を得た。C₁₉H₁₉Cl₂F₂N₂O₅ [M+H]⁺: 463.06 で計算した LCMS は 462.9 であった。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.35 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.10 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 3.23 (s, 2 H), 1.21 (m, 3 H)。

6 - クロロ - 2 - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 4 - カルボキシレート (6)

【化 50】



【0308】

手順 1:

DMSO (204 mL) 中の、エチル 3 - [[(4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メチル] (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) アミノ] - 3 - オキソプロパノエート (36.0 g、77.7 mmol) と、Cu(I)I (2.80 g、14.7 mmol) と、Cs₂CO₃ (70.0 g、215 mmol) と、2 - ピリジンカルボン酸 (7.23 g、58.7 mmol) の混合液を攪拌し、N₂ で 3 回脱気してから、120 に 2 時間加熱すると、出発物質が残っていないことを HPLC が示した。熱を取り除いて反応液を室温まで冷ましてから、反応混合液を、氷浴中の 500 mL の 2 N HCl 水溶液へと攪拌しながらゆっくりと濾過し、更なる 2 N HCl 溶液ですすいだ。HCl 水溶液中の得られた固体を濾過し、水 (3 x 300 mL) で洗浄してから、空气中で乾燥させて、粗生成物を得た。粗生成物を攪拌し、ヘキサン (400 mL) 中の 60% EtOAc 中に懸濁させた。濾過し、更なるヘキサン中の 60% EtOAc で洗浄して、オフホワイト固体として生成物 (28.6 g、収率 86.2%) を得た。C₁₉H₁₈ClF₂N₂O₅ m/z [M+H]⁺: 427 で計算した LC-MS は 427 であった。

【0309】

手順 2:

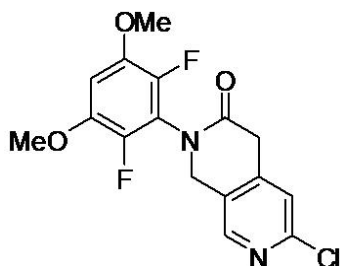
スターラーバー、熱電対、コンデンサー及び三方バルブを装着した 2 L 四つ口丸底フラスコに、エチル 3 - [[(4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) メチル] (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) アミノ] - 3 - オキソプロパノエート (107.9 g、232.9 mmol)、ジメチルスルホキシド (647 mL)、及び K₃PO₄ (173 g、813 mmol) を充填して、スラリーを得た。4 回にわたり毎回窒素を

充填しなおして脱気した後、反応用混合液を 80 ℃で一晩、90 ℃で1時間攪拌し、その時点で反応が完了したことをHPLCが示した。反応液を室温まで冷ましてから、温度を<15 ℃に維持しつつ、オーバーヘッド攪拌機を備えた5 L四つ口丸底フラスコ中の、冷却した水(1295 mL、1295 mmol)中の1.0 M塩化水素へと52分間にわたり少量ずつゆっくりと加えた。添加後、氷浴中でスラリーを90分間攪拌した。固体を濾過し、水(1000 mL)で洗浄してから、減圧下、フィルター上で一晩乾燥させて、141.2 gの黄褐色固体を得た。固体を塩化メチレン(720 mL)及び酢酸エチル(500 mL)中に再度溶解させた。得られた溶液を水(1000 mL×2)で洗浄してから、軽い減圧下(約200 mbar)、ロータリーエバポレーターで314 gになるまで濃縮した。35分間にわたりヘプタン(3500 mL)を滴加した。スラリーを室温で一晩攪拌した。固体を濾過し、酢酸エチル(135 mL)とヘプタン(180 mL)の溶液で洗浄してから、減圧下、漏斗上で乾燥させて、88 g(収率88.5%)の黄色固体を得た。

10

6-クロロ-2-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2,7-ナフチリジン-3(4H)-オン(7)

【化51】



20

【0310】

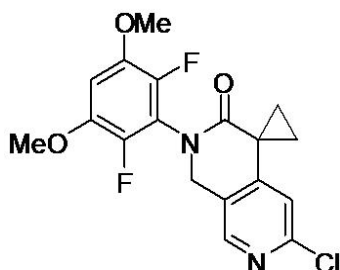
オーバーヘッド攪拌機、熱電対、加熱マントル、コンデンサー及び窒素導入口を備えた5 L四つ口丸底フラスコに、エチル 6-クロロ-2-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-4-カルボキシレート(227.1 g、532.1 mmol)及び1,4-ジオキサン(900 mL)に続けて、水(448 mL、5380 mmol)中の12.0 M塩化水素、及び水(1695 mL)を充填した。反応混合液を80 ℃で6時間攪拌し、その後、室温まで冷ましてから、一晩攪拌した。一晩攪拌した後、HPLCにより反応の完了が示された。氷浴中で混合液を7.5 ℃まで冷却してから、内部温度を<15 ℃に維持しつつ、添加漏斗を介して、水(941 mL、5646 mmol)中の6.0 M水酸化ナトリウムの溶液を75分間にわたり滴加してpHを8に調節した。pHを調節した後、冷水浴から取り出してから、添加漏斗を介して水(1695 mL)を17分間にわたり滴加した。その混合液を室温で3.5時間攪拌した。固体を濾過し、水(1695 mL)で洗浄し、フィルター上で乾燥させてから、50 ℃の真空オーブン中に一晩置いて、180.5 g(収率85.1%)の黄褐色/淡黄色固体を得た。純度は99.2%であった。

30

6'-クロロ-2'-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1',2'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-[2,7]ナフチリジン]-3'-オン(8)

40

【化52】



50

【0311】

スターラーバー、熱電対、添加漏斗及び窒素導入口を装着した5 L 3つ口丸底フラスコに、窒素下、6 - クロロ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 , 7 - ナフチリジン - 3 (2 H) - オン (189 . 8 g、519 . 0 mmol)、N , N - ジメチルホルムアミド (570 mL)、及び炭酸セシウム (377 . 3 g、1157 mmol) を充填した。その混合液を氷浴中で12 まで冷却した。添加漏斗を介して1 - ブロモ - 2 - クロロエタン (130 . 6 g、892 . 1 mmol) を12 分間にわたり滴加した。添加の終了時において内部温度は19 . 5 まで上昇した。添加の後、冷水浴から取り出してから、反応液を室温で3時間、30 で1時間攪拌した。追加の1 - ブロモ - 2 - クロロエタン (5 . 0 mL、60 . 0 mmol) を加えてから、その反応液を30 で更に5時間、室温で一晩攪拌した。追加の炭酸セシウム (12 . 0 g、36 . 8 mmol) を充填してから、その反応液を35 で2時間に続けて、40 で4時間攪拌した。HPLCにより反応が完了したことが分かった。

10

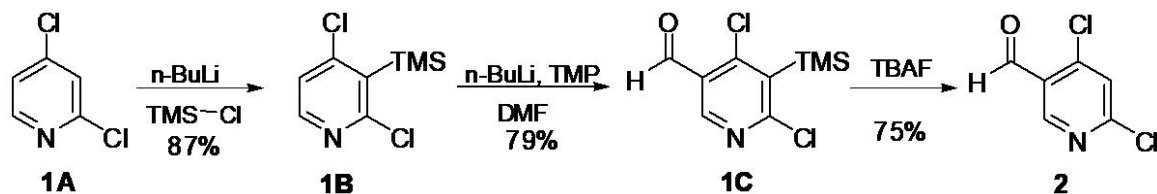
【0312】

ヘプタン (750 mL) に続けて水 (2300 mL) を反応混合液に加えた。その混合液を1時間攪拌した。固体を濾過し、水 (2300 mL) で洗浄してから、減圧下、フィルター上で乾燥させて、207 g (105 %) の所望の生成物を得、その生成物を更なる精製を行うことなく次の反応に使用した。

4 , 6 - ジクロロニコチンアルデヒド (2) の調製

【化53】

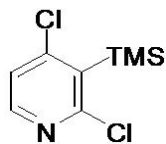
20



2 , 4 - ジクロロ - 3 - (トリメチルシリル) ピリジン (1 B)

【化54】

30



【0313】

- 78 の THF (5 . 2 L) 中のヘキサン (1 . 95 L、4 . 875 mol、1 , 1 当量) 中の 2 . 5 M n - ブチルリチウムの溶液に、内部温度を - 65 未満に維持しつつ、THF (2 L) 中の 2 , 4 - ジクロロピリジン (650 g、4 . 39 mol、1 当量) の溶液を1時間にわたり滴加した。 - 78 で30分間攪拌した後、トリメチルクロロシラン (580 g、680 mL、5 . 34 mol、1 . 2 当量) を1分間にわたり加えた。内部温度は - 50 まで上昇した。反応混合液を冷却状態で10分間攪拌してから、20 % 塩化アンモニウム水溶液 (4 . 3 L) 及び飽和食塩水 (1 . 45 L) でクエンチした。その生成物を MTBE (2 × 6 L) で抽出した。混合有機層を食塩水 (2 × 0 . 9 L) で洗浄してから、減圧下で濃縮した。残分をシリカゲル (4 kg) に通し、ヘプタン中0 ~ 20 % 酢酸エチルのグラジエントで溶出して精製し、黒ずんだ油状物として所望の化合物 (841 g、収率87 %、純度97 %) を得た。C₈H₁₂Cl₂NSi [M + H]⁺ : 220 . 01 で計算した LCMS は 219 . 9 であった。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) 8 . 20 (d , 5 . 27 Hz , 1 H) , 7 . 20 (d , 5 . 27 Hz , 1 H) , 0 . 52 (s , 9 H) .

40

4 , 6 - ジクロロ - 5 - (トリメチルシリル) ニコチンアルデヒド (1 C)

【化 5 5】

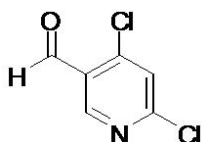


【0314】

- 40 の THF (5 L) 中の 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン (568 g、4.02 mol、1.46 当量) の溶液に、温度を - 10 未満に維持しつつ、ヘキサン (1540 mL、3.85 mol、1.4 当量) 中の 2.5 M n - ブチルリチウムを 10 分間にわたり加えた。その反応混合液を 0 まで暖めて、この温度で 30 分間攪拌した。混合液を - 78 まで冷却してから、内部温度を - 70 未満に維持しつつ、THF (2.9 L) 中の 2, 4 - ジクロロ - 3 - (トリメチルシリル) ピリジン (604 g、2.74 mol、1 当量) の溶液を 30 分間にわたり加えた。その反応液を - 78 で更に 90 分間攪拌した。内部温度を - 70 未満に維持しつつ 4 - ホルミルモルホリン (552 g、4.8 mol、1.75 当量) を 30 分間にわたり加えてから、その反応液を - 78 で 30 分間攪拌した。反応液を 1 N HCl でクエンチし、その生成物を MTBE (2 × 8 L) で抽出した。混合有機層を飽和食塩水 (2 × 4 L) で洗浄してから、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲル (3 kg) に通し、ヘプタン中 0 ~ 20 % 酢酸エチルのグラジエントで溶出して精製し、静置しておくとの部分的に固体化する淡黄色油状物として所望の化合物 (538 g、収率 79 %、純度 95 %) を得た。C₉H₁₂Cl₂NO Si [M + H]⁺ : 248.01 で計算した LCMS は 248.1 であった。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.49 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 0.57 (s, 9 H)。

4, 6 - ジクロロニコチンアルデヒド (2)

【化 5 6】

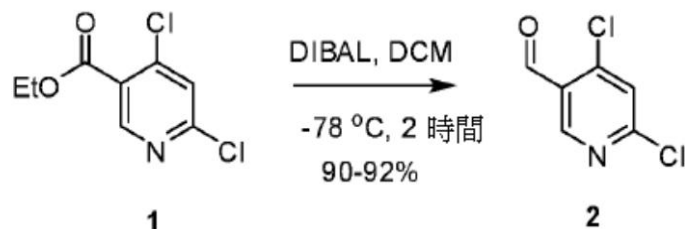


【0315】

THF (8.8 L) と水 (4.4 L) 中の 4, 6 - ジクロロ - 5 - (トリメチルシリル) - ニコチンアルデヒド (1112 g、4.48 mol、1 当量) の溶液を氷 / 水浴中で 5 まで冷却した。フッ化テトラブチルアンモニウム三水和物 (1556 g、4.92 mol、1.1 当量) を 5 分間にわたり少量ずつ加えた。THF (2 L) を使用して試薬をフラスコ内にすすぎ入れた。軽い発熱作用が認められた (温度が 15 まで上昇した)。冷却浴から取り出し、反応混合液を室温で一晩攪拌し、その時点で反応が完了したことを LCMS が示した。水 (11 L) を加え、その生成物を酢酸エチル (3 × 12 L) で抽出した。混合有機層を 10 % 重炭酸ナトリウム (10 L) 及び飽和食塩水 (10 L) で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残分をシリカゲル (3 kg) に通し、ヘプタン中 0 ~ 6 % 酢酸エチルのグラジエントで溶出して精製した。生成物を減圧下、30 で 1 時間乾燥させて、白色固体として所望の化合物 (596 g、収率 75 %、純度 99 %) を得た。C₆H₆Cl₂NO₂ [M + H₂O + H]⁺ : 193.98 で計算した LCMS は 194.1 であった。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.44 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H)。

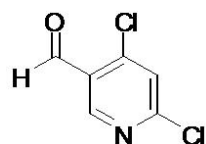
4, 6 - ジクロロニコチンアルデヒド (2) の代替合成

【化 5 7】



4, 6 - ジクロロニコチンアルデヒド (2)

【化 5 8】



【 0 3 1 6 】

- 78 の塩化メチレン (2 0 0 0 . 0 m L) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - カルボエトキシピリジン (1 9 9 . 0 g 、 9 0 4 . 3 m m o l) の攪拌溶液に、 N_2 下、塩化メチレン (9 9 4 . 8 m L 、 1 . 0 M 、 9 9 4 . 8 m m o l) 中の水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液を 8 5 分間にわたり滴加した。2 時間後、LCMS は反応が完了したことを示した。2 N の HCl 水溶液 (6 0 0 m L) で反応をクエンチし、室温まで暖めてから、3 0 分間攪拌した。有機層を分離し、DCM (3 0 0 m l) で水層を抽出した。混合有機層を水 (5 0 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗アルデヒド (1 6 1 . 5 g 、 純度 9 1 . 7 %) を得、更なる精製を行うことなく次工程に使用した。 $C_6H_4Cl_2NO$ m/z $[M+H]^+$: 176 で計算した LC - MS は 176 であった。

10

20

【 0 3 1 7 】

実施例 2

形態 I の調製及び特性解析

1 つの実験では、実施例 1 の手順に従い形態 I を調製した。XRPD で形態 I を特性解析した。Rigaku MiniFlex 粉末 X 線回折測定 (XRPD) により XRPD を得た。XRPD の一般的な実験手順は、(1) フィルターを用いた銅からの 1 . 0 5 4 0 5 6 の X 線照射、(2) 3 0 K V 、 1 5 m A の粉末 X 線、及び (3) ゼロバックグラウンド試料ホルダー上への試料粉末の分散であった。XRPD の一般的な測定条件は、開始角度 3 度、終了角度 4 5 度、サンプリング 0 . 0 2 度、及び、走査速度 2 度 / 分であった。XRPD パターンを図 1 に示し、XRPD データを以下の表に示す。

30

【表 1】

表 1

2 θ	高さ	H%
8. 1	9 7 4	9 2. 5
9. 0	2 3 5	2 2. 3
1 1. 5	5 4	5. 1
1 2. 3	6 0 2	5 7. 2
1 5. 2	9 4	8. 9
1 6. 0	2 2 6	2 1. 5
1 7. 2	4 8	4. 6
1 8. 0	2 0 2	1 9. 2
1 8. 8	6 6	6. 3
1 9. 5	1 1 8	1 1. 2
2 0. 0	1 3 0	1 2. 3
2 0. 4	8 5	8. 1
2 1. 1	1 4 2	1 3. 5
2 1. 6	4 9	4. 7
2 2. 6	8 3	7. 9
2 3. 3	1 0 5 3	1 0 0
2 4. 2	3 4 2	3 2. 5
2 4. 7	4 4 6	4 2. 4
2 5. 5	4 7	4. 5
2 6. 5	1 4 7	1 4
2 7. 1	3 7 4	3 5. 5
2 8. 1	4 2	4
2 8. 6	6 7	6. 4
2 9. 3	1 9 6	1 8. 6
3 0. 1	4 5	4. 3
3 1. 7	8 1	7. 7
3 2. 2	1 2 0	1 1. 4
3 3. 8	5 1	4. 8
3 5. 1	4 2	4
3 6. 7	1 1 5	1 0. 9
3 7. 3	6 9	6. 6
3 8. 8	3 8	3. 6
4 0. 1	4 1	3. 9
4 1. 4	2 4 0	2 2. 8
4 2. 2	7 3	6. 9
4 2. 6	1 7 9	1 7
4 3. 3	4 0	3. 8
4 3. 8	4 2	4

10

20

30

40

トサンプラー付き Q 2 0 0 モデルで D S C を得た。D S C 装置の条件は、以下、1 0 / 分で 3 0 ~ 3 0 0 、T z e r o アルミ試料パン及びリッド、ならびに、5 0 m L / 分の窒素ガスフローであった。D S C サーモグラムを図 2 に示す。D S C サーモグラムにより、開始温度が 2 0 6 . 9 であり、ピーク温度が 2 0 7 . 7 である吸熱現象が明らかとなった。

【 0 3 1 8 】

T G A で形態 I を特性解析した。T A I n s t r u m e n t 熱重量分析装置、Q 5 0 0 モデルで T G A を得た。T G A の一般的な実験条件は、2 0 から 6 0 0 まで 2 0 / 分の傾斜、4 0 m L / 分の窒素パージガスフローに続くパージフローの調整、6 0 m L / 分の試料パージフロー、白金試料パンであった。T G A サーモグラムを図 3 に示す。

10

【 0 3 1 9 】

実施例 3

形態 I I の調製及び特性解析

1 つの実験では、クロロホルム中に調製した約 3 m L の形態 I の飽和溶液または混濁溶液に約 3 0 m g の形態 I を加えた後、 22 ± 1 で 3 日間攪拌して、その溶液を濾過することにより、形態 I I を調製した。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例 1 5 及び実施例 1 9 に記載の手順に従い、形態 I I を調製した。

【 0 3 2 0 】

X R P D で形態 I I を特性解析した。形態 I の条件に類似した条件を用いて X R P D を得た。X R P D パターンを図 4 に示し、X R P D データを以下の表に示す。

20

【表 2】

表 2

2 θ	高さ	H%
11.4	120	8.2
12.6	237	16.3
14.5	117	8.1
14.7	123	8.4
16.1	134	9.2
17.5	52	3.6
18.3	224	15.4
19.0	41	2.8
20.0	56	3.8
21.2	544	37.3
23.3	86	5.9
24.8	1457	100
26.2	110	7.5
26.7	146	10
27.9	167	11.5
28.3	256	17.6
29.7	157	10.8
31.3	53	3.7
32.1	130	8.9
32.4	198	13.6
33.6	39	2.7
34.9	106	7.3
36.6	71	4.9
39.3	56	3.8
40.0	54	3.7
41.0	51	3.5
44.3	137	9.4

10

20

30

【0321】

DSCで形態ⅠⅠを特性解析した。形態Ⅰの条件に類似した条件を用いてDSCを得た。DSCサーモグラムを図5に示す。DSCサーモグラムにより、開始温度が206.5であり、ピーク温度が207.8である吸熱現象が明らかとなった。

40

【0322】

実施例 4

形態ⅠⅠⅠの調製及び特性解析

1つの実験では、形態ⅠⅠⅠを以下のように調製した。1,4-ジオキサン中に調製した約3mLの形態Ⅰの飽和溶液または混濁溶液に、約30mgの形態Ⅰを加えた後、22±1で3日間攪拌して、その溶液を濾過した。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例15、実施例19及び実施例20に記載の手順に従い、形態ⅠⅠⅠを調製した。

【0323】

XRPDで形態ⅠⅠⅠを特性解析した。形態Ⅰの条件に類似した条件を用いてXRPD

50

を得た。X R P D パターンを図 6 に示し、X R P D データを以下の表に示す。

【表 3】

表 3

2 θ	高さ	H%
4. 2	3 3 5	2 3. 1
7. 6	1 4 4 8	1 0 0
8. 0	1 8 0	1 2. 5
1 2. 5	8 3	5. 8
1 3. 2	9 4 6	6 5. 4
1 5. 2	2 9 9	2 0. 6
1 6. 0	1 1 7	8. 1
1 8. 2	4 5	3. 1
1 9. 3	1 6 6	1 1. 5
2 0. 7	1 1 5 8	8 0
2 1. 2	1 6 8	1 1. 6
2 2. 3	7 7	5. 4
2 2. 8	1 3 5	9. 3
2 5. 6	3 0 5	2 1. 1
2 6. 7	1 6 6	1 1. 5
2 7. 2	1 0 0	6. 9
2 7. 4	8 0	5. 5
2 8. 4	5 1	3. 5
2 9. 3	4 5	3. 1
3 0. 7	4 4	3
3 3. 9	3 7	2. 6
4 2. 4	3 0	2. 1

10

20

30

【 0 3 2 4 】

D S C で形態 I I I を特性解析した。形態 I の条件に類似した条件を用いて D S C を得た。D S C サーマグラムを図 7 に示す。D S C サーマグラムにより、開始温度が 2 0 5 . 5 であり、ピーク温度が 2 0 6 . 9 である吸熱現象が明らかとなった。

【 0 3 2 5 】

実施例 5

形態 I V の調製及び特性解析

1 つの実験では、形態 I V を以下のように調製した。トルエン中に調製した約 3 m L の形態 I の飽和溶液または混濁溶液に、約 3 0 m g の形態 I を加えた後、2 5 ± 1 で 3 日間攪拌して、その溶液を濾過した。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例 1 5 に記載の手順に従い、形態 I V を調製した。

40

【 0 3 2 6 】

X R P D で形態 I V を特性解析した。形態 I の条件に類似した条件を用いて X R P D を得た。X R P D パターンを図 8 に示し、X R P D データを以下の表に示す。

【表 4】

表 4

2 θ	高さ	H%
4. 3	2 5 1	3 3. 4
1 1. 9	6 8 9	9 1. 9
1 2. 9	3 5 3	4 7. 1
1 4. 3	2 7 0	3 6
1 5. 1	1 9 8	2 6. 5
1 5. 5	1 0 9	1 4. 5
1 6. 6	6 1	8. 1
1 6. 8	3 9	5. 3
1 8. 0	3 2 2	4 2. 9
1 9. 6	5 7	7. 7
1 9. 7	6 9	9. 2
1 8. 0	5 5	7. 3
2 1. 1	1 1 3	1 5. 1
2 1. 4	9 1	1 2. 2
2 2. 1	4 8	6. 5
2 2. 9	5 5 5	7 4
2 3. 3	7 5 0	1 0 0
2 4. 5	1 4 9	1 9. 9
2 5. 1	1 6 0	2 1. 4
2 6. 8	3 3 7	4 4. 9
2 8. 6	6 8	9. 1
2 9. 6	1 0 0	1 3. 3
3 2. 6	7 7	1 0. 3
3 3. 6	4 7	6. 3
3 3. 8	4 2	5. 6
3 6. 7	4 8	6. 4
4 1. 0	3 8	5. 1
4 1. 4	3 4	4. 5
4 2. 2	4 2	5. 6
4 3. 6	7 2	9. 5

10

20

30

40

【 0 3 2 7 】

D S Cで形態 I Vを特性解析した。形態 I の条件に類似した条件を用いて D S Cを得た。D S Cサーモグラムを図 9 に示す。D S Cサーモグラムにより、開始温度が 2 0 6 . 7 であり、ピーク温度が 2 0 8 . 2 である吸熱現象が明らかとなった。

【 0 3 2 8 】

実施例 6

形態 V の調製及び特性解析

1 つの実験では、以下の手順に従い形態 V を調製した。クロロホルム中約 3 ~ 4 m L の形態 I の飽和溶液を空気下、攪拌せずに、2 2 ± 1 で蒸発させた。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例 1 6 及び実施例 2 0 に記載の手順に従い、形態 V を調製した。

50

【 0 3 2 9 】

X R P Dで形態Ⅴを特性解析した。形態Ⅰの条件に類似した条件を用いてX R P Dを得た。X R P Dパターンを図 1 0 に示し、X R P Dデータを以下の表に示す。

【表 5】

表5

2 θ	高さ	H%
6. 6	1 2 1	4
8. 2	9 4	3. 1
9. 2	1 2 8	4. 2
1 1. 5	1 6 9 6	5 5. 9
1 2. 5	8 4	2. 8
1 3. 5	3 0 2	1 0
1 4. 0	7 9	2. 6
1 5. 6	3 0 3 1	1 0 0
1 7. 9	3 0 7	1 0. 1
1 9. 0	2 0 7	6. 8
1 9. 4	3 3 6	1 1. 1
2 0. 7	1 0 2 5	3 3. 8
2 1. 4	2 8 2	9. 3
2 3. 5	9 2 2	3 0. 4
2 4. 1	5 2 3	1 7. 3
2 5. 2	2 1 9	7. 2
2 6. 8	1 0 1 0	3 3. 3
2 7. 5	1 4 9	4. 9
2 8. 5	1 9 4	6. 4
3 0. 8	1 4 6	4. 8
3 2. 0	1 7 2	5. 7
3 3. 9	1 4 3	4. 7
3 4. 5	6 6	2. 2
3 6. 3	4 7	1. 5
3 8. 6	4 2	1. 4
4 1. 1	6 8	2. 2
4 2. 2	9 0	3
4 2. 7	6 4	2. 1

10

20

30

40

【 0 3 3 0 】

D S Cで形態Ⅴを特性解析した。形態Ⅰの条件に類似した条件を用いてD S Cを得た。D S Cサーモグラムを図 1 1 に示す。D S Cサーモグラムにより、開始温度が2 0 6 . 6 であり、ピーク温度が2 0 8 . 1 である吸熱現象が明らかとなった。

【 0 3 3 1 】

T G Aで形態Ⅴを特性解析した。形態Ⅰと類似した条件を用いてT G Aを得た。T G Aサーモグラムを図 1 2 に示す。

【 0 3 3 2 】

実施例 7

形態ⅤⅠの調製及び特性解析

50

1つの実験では、以下の手順に従い形態ⅤⅠを調製した。1, 4 - ジオキサン中約3 ~ 4 mLの形態Ⅰの飽和溶液を空気下、攪拌せずに、 22 ± 1 で蒸発させた。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例16に記載の手順に従い、形態ⅤⅠを調製した。

【0333】

XRPDで形態ⅤⅠを特性解析した。形態Ⅰの条件に類似した条件を用いてXRPDを得た。XRPDパターンを図13に示し、XRPDデータを以下の表に示す。

【表6】

表6

2θ	高さ	H%
4.4	267	25.8
5.2	1034	100
6.9	148	14.3
8.0	51	4.9
8.8	36	3.5
10.1	178	17.2
10.5	90	8.7
12.7	58	5.6
13.2	146	14.1
15.8	206	20
18.4	67	6.5
19.2	73	7
19.6	68	6.6
20.4	76	7.4
21.3	66	6.4
21.9	52	5.1
22.5	33	3.2
23.4	92	8.9
23.6	44	4.3
24.2	50	4.9
24.5	47	4.5
24.7	34	3.3
25.5	75	7.2
26.0	34	3.3
26.7	58	5.6
27.6	53	5.2
28.9	31	3
29.6	50	4.8
31.2	39	3.7
32.1	34	3.3
35.4	30	2.9
42.5	36	3.5

10

20

30

40

【0334】

実施例8

形態ⅤⅠⅠの調製及び特性解析

50

1つの実験では、以下の手順に従い形態ⅤⅠⅠを調製した。THF中約3～4mLの形態Ⅰの飽和溶液を空気下、攪拌せずに、 22 ± 1 で蒸発させた。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例16、実施例17及び実施例18に記載の手順に従い、形態ⅤⅠⅠを調製した。

【0335】

XRPDで形態ⅤⅠⅠを特性解析した。形態Ⅰの条件に類似した条件を用いてXRPDを得た。XRPDパターンを図14に示し、XRPDデータを以下の表に示す。

【表7】

表7

2θ	高さ	H%
3.6	123	14.2
5.1	330	38.2
8.0	865	100
8.9	44	5
10.2	75	8.7
12.3	508	58.7
13.0	174	20.2
13.5	251	29.1
14.8	51	5.9
15.7	66	7.6
16.3	289	33.4
17.5	43	4.9
18.2	99	11.4
20.0	161	18.6
21.3	533	61.6
23.4	74	8.6
24.1	209	24.1
24.7	856	99
25.7	71	8.2
26.5	148	17.2
27.3	121	13.9
28.2	63	7.3
29.7	71	8.2
31.6	69	8
32.2	36	4.1
33.3	36	4.1
37.4	430	49.7
40.0	57	6.5
42.2	38	4.4
43.7	74	8.5

10

20

30

40

50

【0336】

DSCで形態ⅤⅠⅠを特性解析した。形態Ⅰの条件に類似した条件を用いてDSCを得た。DSCサーモグラムを図15に示す。DSCサーモグラムにより、開始温度が 201.7 であり、ピーク温度が 204.9 である吸熱現象が明らかとなった。

【0337】

TGAで形態ⅤⅠⅠを特性解析した。形態Ⅰと類似した条件を用いてTGAを得た。TGAサーモグラムを図16に示す。

【0338】

実施例9

形態ⅤⅠⅠⅠの調製及び特性解析

1つの実験では、以下の手順に従い形態ⅤⅠⅠⅠを調製した。1,4-ジオキサン中約3~4mLの形態Ⅰの飽和溶液を空気下、攪拌せずに、 50 ± 1 で蒸発させた。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例18に記載の手順に従い、形態ⅤⅠⅠⅠを調製した。

10

【0339】

XRPDで形態ⅤⅠⅠⅠを特性解析した。形態Ⅰの条件に類似した条件を用いてXRPDを得た。XRPDパターンを図17に示し、XRPDデータを以下の表に示す。

【表 8】

表 8

2 θ	高さ	H%
4. 5	1 8 8	1 8. 2
8. 0	1 8 1	1 7. 5
9. 0	4 7 7	4 6. 1
1 2. 7	2 0 2	1 9. 5
1 3. 3	2 3 0	2 2. 2
1 4. 3	9 8 7	9 5. 5
1 5. 5	1 9 8	1 9. 1
1 6. 4	5 7 3	5 5. 4
1 6. 9	1 0 4	1 0
1 8. 1	9 0 2	8 7. 3
1 9. 6	6 6 4	6 4. 2
2 0. 2	2 8 1	2 7. 2
2 0. 7	1 5 7	1 5. 2
2 1. 7	1 3 5	1 3. 1
2 3. 1	1 9 1	1 8. 5
2 4. 0	1 0 3 4	1 0 0
2 4. 4	4 2 1	4 0. 7
2 5. 4	4 9 0	4 7. 4
2 6. 6	4 7 6	4 6. 1
2 7. 3	1 5 1	1 4. 6
2 7. 9	2 7 0	2 6. 1
2 9. 8	4 0	3. 8
3 0. 5	4 8	4. 6
3 1. 2	1 9 9	1 9. 3
3 2. 2	8 6	8. 3
3 2. 8	5 3	5. 2
3 3. 4	5 5	5. 3
3 4. 0	1 3 5	1 3
3 8. 6	4 1	4
3 9. 0	6 9	6. 6
3 9. 6	4 1	3. 9
4 0. 2	4 4	4. 3
4 1. 7	1 0 8	1 0. 5

10

20

30

40

【 0 3 4 0 】

D S Cで形態 V I I Iを特性解析した。形態 Iの条件に類似した条件を用いて D S Cを得た。D S Cサーモグラムを図 1 8に示す。D S Cサーモグラムにより、開始温度が 2 0 5 . 6 であり、ピーク温度が 2 0 7 . 3 である吸熱現象が明らかとなった。

【 0 3 4 1 】

T G Aで形態 V I I Iを特性解析した。形態 Iと類似した条件を用いて T G Aを得た。T G Aサーモグラムを図 1 9に示す。

50

【 0 3 4 2 】

実施例 1 0

形態 I X の調製及び特性解析

1 つの実験では、以下の手順に従い形態 I X を調製した。クロロホルム中に調製した 1 m L の形態 I の飽和溶液に、5 . 0 m L のヘキサンを加えて、スラリーを得、そのスラリーを濾過した。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例 1 7 に記載の手順に従い、形態 I X を調製した。

【 0 3 4 3 】

X R P D で形態 I X を特性解析した。形態 I の条件に類似した条件を用いて X R P D を得た。X R P D パターンを図 2 0 に示し、X R P D データを以下の表に示す。

10

【表 9】

表 9

2 θ	高さ	H%
6 . 4	1 5 3 3	7 5
8 . 0	1 0 9 1	5 3 . 4
9 . 6	2 8 4	1 3 . 9
1 1 . 3	1 3 3	6 . 5
1 2 . 3	4 7	2 . 3
1 3 . 3	2 0 4 3	1 0 0
1 5 . 3	4 7 9	2 3 . 4
1 6 . 0	2 2 8	1 1 . 1
1 7 . 9	3 0 3	1 4 . 8
1 8 . 7	1 8 1	8 . 9
1 9 . 0	1 9 1	9 . 4
1 9 . 7	1 8 0	8 . 8
2 0 . 5	2 5 1	1 2 . 3
2 1 . 2	1 7 6	8 . 6
2 2 . 4	8 3 8	4 1
2 3 . 3	2 1 4	1 0 . 5
2 4 . 2	3 3 3	1 6 . 3
2 6 . 6	1 7 7	8 . 7
2 7 . 2	1 3 0	6 . 4
2 8 . 2	1 0 9	5 . 3
2 8 . 5	7 3	3 . 6
2 9 . 3	4 1	2
3 0 . 8	5 0	2 . 4
3 1 . 9	2 2 4	1 1
3 5 . 3	4 3	2 . 1
4 1 . 3	5 2	2 . 5
4 2 . 3	4 6	2 . 3

20

30

40

【 0 3 4 4 】

D S C で形態 I X を特性解析した。形態 I の条件に類似した条件を用いて D S C を得た。D S C サーモグラムを図 2 1 に示す。D S C サーモグラムにより、開始温度が 2 0 5 . 5 であり、ピーク温度が 2 0 7 . 2 である吸熱現象が明らかとなった。

50

【 0 3 4 5 】

T G Aで形態 I Xを特性解析した。形態 I と類似した条件を用いて T G Aを得た。T G Aサーモグラムを図 2 2 に示す。

【 0 3 4 6 】

実施例 1 1

形態 I X a の調製及び特性解析

1 つの実験では、以下の手順に従い形態 I X a を調製した。クロロホルム中に調製した 1 m L の形態 I の飽和溶液に、7 . 5 m L の M T B E を加えて、スラリーを得、そのスラリーを濾過した。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例 1 7 に記載の手順に従い、形態 I X a を調製した。

10

【 0 3 4 7 】

X R P Dで形態 I X a を特性解析した。形態 I の条件に類似した条件を用いて X R P Dを得た。X R P Dパターンを図 2 3 に示し、X R P Dデータを以下の表に示す。

【表 10】

表10

2θ	高さ	H%
6.4	88	8.7
8.1	1005	100
11.3	600	59.7
12.4	177	17.7
13.2	178	17.7
13.8	77	7.7
15.4	935	93.1
16.0	58	5.8
16.7	56	5.6
17.8	303	30.1
19.0	409	40.7
19.9	43	4.3
20.5	366	36.5
21.3	232	23.1
22.8	358	35.7
23.3	809	80.5
23.9	341	33.9
24.7	202	20.1
25.0	207	20.6
26.6	673	67
27.3	112	11.1
28.3	234	23.2
30.6	188	18.7
32.0	111	11
33.8	102	10.2
36.6	70	7
40.9	75	7.5
41.2	61	6.1
41.9	55	5.5
42.3	101	10

10

20

30

40

【0348】

DSCで形態IXaを特性解析した。形態Iの条件に類似した条件を用いてDSCを得た。DSCサーモグラムを図24に示す。DSCサーモグラムにより、開始温度が206.7であり、ピーク温度が208.0である吸熱現象が明らかとなった。

【0349】

TGAで形態IXaを特性解析した。形態Iと類似した条件を用いてTGAを得た。TGAサーモグラムを図25に示す。

【0350】

実施例12

形態Xの調製及び特性解析

1つの実験では、以下の手順に従い形態Xを調製した。1,4-ジオキサン中に調製し

50

た 1 m L の形態 I の飽和溶液に、5 . 0 m L のヘプタンを加えて、スラリーを得、そのスラリーを濾過した。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例 1 7 及び実施例 1 8 に記載の手順に従い、形態 X を調製した。

【 0 3 5 1 】

X R P D で形態 X を特性解析した。形態 I の条件に類似した条件を用いて X R P D を得た。X R P D パターンを図 2 6 に示し、X R P D データを以下の表に示す。

【表 1 1】

表 1 1

2 θ	高さ	H%
4. 4	5 3 0 8	1 0 0
6. 6	2 9 3	5. 5
8. 2	7 7 9	1 4. 7
8. 7	1 6 4	3. 1
9. 5	5 1	1
1 0. 1	5 6	1. 1
1 2. 5	7 7	1. 4
1 2. 9	4 0 9	7. 7
1 6. 3	1 5 8	3
1 6. 5	1 4 1	2. 6
1 7. 2	5 8	1. 1
1 8. 3	1 2 7	2. 4
1 9. 8	7 4	1. 4
2 1. 4	4 9 4	9. 3
2 2. 4	5 0 2	9. 5
2 3. 3	3 2 4	6. 1
2 5. 8	7 6 7	1 4. 5
2 9. 8	6 1	1. 2
3 0. 8	2 0 6	3. 9
3 2. 5	5 4	1
3 3. 0	5 6	1. 1
3 5. 1	8 1	1. 5
3 8. 1	4 9	0. 9
3 9. 0	8 8	1. 7
3 9. 5	6 0	1. 1
4 2. 4	1 3 9	2. 6
4 3. 6	9 4	1. 8
4 3. 8	7 6	1. 4

10

20

30

40

50

【 0 3 5 2 】

実施例 1 3

形態 X I の調製及び特性解析

1 つの実験では、以下の手順に従い形態 X I を調製した。5 . 0 m L のヘプタンに、ジクロロメタン中に調製した 1 . 5 m L の形態 I の飽和溶液を加えて、スラリーを得、そのスラリーを濾過した。また、本明細書で提供する実施例、例えば、実施例 1 8 に記載の手順に従い、形態 X I を調製した。

【 0 3 5 3 】

X R P Dで形態 X Iを特性解析した。形態 Iの条件に類似した条件を用いて X R P Dを得た。X R P Dパターンを図 2 7に示し、X R P Dデータを以下の表に示す。

【表 1 2】

表 1 2

2 θ	高さ	H%
4. 6	1 0 4	1. 9
6. 5	9 1	1. 6
8. 2	5 6 0 4	1 0 0
9. 1	5 8	1
9. 8	2 6 9	4. 8
1 2. 2	8 3	1. 5
1 3. 5	1 8 5 9	3 3. 2
1 4. 5	4 5	0. 8
1 5. 4	6 6	1. 2
1 5. 6	5 8	1
1 6. 1	7 3 1	1 3
1 8. 0	3 6 2	6. 5
1 8. 9	1 8 6	3. 3
1 9. 7	1 8 5	3. 3
2 0. 5	1 3 4	2. 4
2 1. 3	1 0 4	1. 9
2 2. 7	1 5 9 0	2 8. 4
2 3. 6	5 0 7	9
2 4. 3	3 3 0	5. 9
2 4. 7	1 7 1	3
2 5. 6	4 7	0. 8
2 6. 2	8 4	1. 5
2 7. 3	3 4 4	6. 1
2 8. 1	1 5 0	2. 7
2 8. 8	1 1 3	2
3 0. 2	4 4	0. 8
3 1. 4	7 6	1. 3
3 2. 5	5 7 2	1 0. 2
3 4. 0	1 1 2	2
3 5. 2	5 8	1
3 6. 4	6 1	1. 1
3 8. 1	3 7	0. 7
4 1. 4	5 2	0. 9
4 2. 4	3 1 1	5. 5

10

20

30

40

【 0 3 5 4 】

D S Cで形態 X Iを特性解析した。形態 Iの条件に類似した条件を用いて D S Cを得た。D S Cサーモグラムを図 2 8に示す。D S Cサーモグラムにより、開始温度が 2 0 6 .

50

5 であり、ピーク温度が 207.6 である吸熱現象が明らかとなった。

【0355】

TGAで形態ⅩⅠを特性解析した。形態Ⅰと類似した条件を用いてTGAを得た。TGAサーモグラムを図29に示す。

【0356】

実施例14

溶解度測定

23±1 の溶解度について手順1(表13)に、50±1 について手順2(表14)に従い、化合物1形態Ⅰの溶解度を測定したが、その結果については表15にまとめている。

10

【0357】

化合物1形態Ⅰは、23 及び50 のDMSO、DMF、DCM/MeOH(1:1)、及びTHF/水(4:1)、ならびに、50 のアセトン/水(4:1)、及びクロロホルムに完全に可溶性(>50mg/mL)である。化合物1形態Ⅰは、23 及び50 のヘプタン、ヘキサン、トルエン、MTBE、酢酸イソブチル、IPAc、水、及びアセトン/水(1:4)、ならびに、23 のMIBK、EtOAc、IPA、及びアセトン/水(1:2)に不溶性(<1mg/mL)である。化合物1形態Ⅰは、23 及び50 のMeCN、1,4-ジオキサン、MeOH、2-メトキシエタノール、THF、アセトン、n-BuOH、EtOH、ギ酸エチル、1-プロパノール、MEK、アセトン/水(2:1)、及びアセトン/水(1:1)、23 のクロロホルム及びジクロロメタン、ならびに、50 のMIBK、EtOAc、IPA、及びアセトン/水(1:2)にわずかに可溶性(1~50mg/mL)である。

20

【表13】

表13. 23±1℃の様々な溶媒中における化合物1形態Ⅰの溶解度測定のための手順1

操作番号	操作
1	表15に列挙した2mLの溶媒を個々のバイアルに加えた
2	化合物1形態Ⅰを23±1℃の混濁溶液に加えた
3	別の約20mgの化合物1形態Ⅰを加えた
4	その混合液を週末の間ずっと23±1℃で攪拌した(IKA(登録商標)ETS-D5温度制御装置及びIKA(登録商標)RCT basic safety controlにより制御)
5	シリンジフィルター(PTFE、0.22μm、13mm、Agela Technologies Inc.)を使用して上清を濾過した
6	飽和溶液をHPLCバイアルにピペットした
7	HPLCバイアル中の飽和溶液をアセトニトリルで希釈した
8	HPLC分析
9	表15に示すとおり溶解度を算出した

30

40

【表 1 4】

表 1 4. $50 \pm 1^\circ\text{C}$ の様々な溶媒中における化合物 1 形態 I の溶解度測定のための手順 2

操作番号	操作
1	表 1 5 に列挙した 2 mL の溶媒を個々のバイアルに加えた
2	化合物 1 形態 I を 50°C の混濁溶液に加えた
3	別の約 30 ~ 40 mg の化合物 1 形態 I を加えた
4	その混合液を $50 \pm 1^\circ\text{C}$ で 24 時間攪拌した (IKA (登録商標) ETS-D5 温度制御装置及び IKA (登録商標) RCT basic safety control により制御)
5	$50 \pm 1^\circ\text{C}$ に暖めたシリンジフィルター (PTFE、 $0.22\ \mu\text{m}$ 、13 mm、Agela Technologies Inc.) を使用して上清を迅速に濾過した
6	飽和溶液を HPLC バイアルにピペットした
7	HPLC バイアル中の飽和溶液をアセトニトリルで希釈した
8	HPLC 分析を行い表 1 5 に示すとおりに溶解度を算出した

10

20

【表 15】

表 15. 様々な溶媒中における化合物 1 形態 I の溶解度

溶媒	23±1℃における溶解度 (mg/mL)	50±1℃における溶解度 (mg/mL)
MeCN	4.59	11.57
クロロホルム ¹	26.66	>50
ジクロロメタン	12.45	N/A
DMF	>50	>50
1,4-ジオキサン ²	3.02	37.78
メタノール	5.35	17.86
2-メトキシエタノール	20.20	36.63
MIBK	0.91	2.95
トルエン ³	0.15	0.17
ヘキサン	0.00	0.06
THF	3.77	11.31
アセトン	5.10	15.52
n-BuOH	1.18	6.20
MTBE	0.00	0.00
DMSO	>50	>50
EtOH	2.01	8.56
EtOAc	0.89	2.71
ギ酸エチル	2.20	6.58
ヘプタン	0.00	0.00
酢酸イソブチル	0.28	0.75
IPAc	0.44	0.98
1-プロパノール	1.72	2.89
IPA	0.90	2.22
水	0.01	0.01
MEK	3.58	3.73
DCM/MeOH (1:1)	>50	>50
THF/水 (4:1)	>50	>50
アセトン/水 (4:1)	19.41	>50
アセトン/水 (2:1)	12.47	46.97
アセトン/水 (1:1)	3.97	12.63
アセトン/水 (1:2)	0.86	3.53
アセトン/水 (1:4)	0.17	0.57

備考：1. クロロホルム中における形態 I の溶解度、2. 1,4-ジオキサン中にお

10

20

30

40

50

ける形態ⅠⅠⅠの溶解度、3．トルエン中における形態ⅠⅤの溶解度

【0358】

実施例15

23±1 及び50±1 における相平衡

相同定のための主要結晶形態に関する情報を提供するための相平衡試験を設計した。実施例14の様々な溶媒系中における化合物1の溶解度に基づいて、23±1（表16）及び50±1（表17）の代表的な溶媒群中で化合物1を平衡させた。表16（23±1）及び表17（50±1）に列挙した溶媒に、混濁溶液が得られるまで化合物1形態Ⅰを加え、その後、その混濁溶液に約20～40mgの化合物1形態Ⅰを加えた。週末の間ずっと23±1で、50±1で2日間、その混合液を攪拌した。固体を濾過し、XRPDで解析して、表16及び表17の結果を得た。

10

【0359】

XRPDにより、23±1の相平衡において、形態ⅠⅠ（クロロホルム）、形態ⅠⅠⅠ（1,4-ジオキサン）及び形態ⅠⅤ（トルエン）を含む3つの新しい多形形態が見つかった。50±1の相平衡において形態ⅠⅠⅠ（1,4-ジオキサン）も同定された。

【表 16】

表 16 : $23 \pm 1^\circ\text{C}$ の相平衡における結晶形態

番号	溶媒	固体状態の形態
1	アセトニトリル	I
2	クロロホルム	I I
3	DCM	I
4	1, 4-ジオキサン	I I I
5	メタノール	I
6	2-メトキシエタノール	I
7	MIBK	I
8	トルエン	I V
9	ヘキサン	I
10	THF	I
11	アセトン	I
12	n-BuOH	I
13	MTBE	I
14	EtOH	I
15	EtOAc	I
16	ギ酸エチル	I
17	ヘプタン	I
18	酢酸イソブチル	I
19	IPAc	I
20	1-プロパノール	I
21	IPA	I
22	水	I
23	MEK	I
24	アセトン/水 (4 : 1)	I
25	アセトン/水 (2 : 1)	I
26	アセトン/水 (1 : 1)	I
27	アセトン/水 (1 : 2)	I
28	アセトン/水 (1 : 4)	I

10

20

30

40

【表 17】

表 17 : $50 \pm 1^\circ\text{C}$ の相平衡における結晶形態

番号	溶媒	固体状態の 形態
1	アセトニトリル	I
2	クロロホルム	I
3	1, 4-ジオキサン	I I I
4	メタノール	I
5	2-メトキシエタノール	I
6	MIBK	I
7	トルエン	I
8	ヘキサン	I
9	THF	I
10	アセトン	I
11	n-BuOH	I
12	MTBE	I
13	EtOH	I
14	EtOAc	I
15	ギ酸エチル	I
16	ヘプタン	I
17	酢酸イソブチル	I
18	IPAc	I
19	1-プロパノール	I
20	IPA	I
21	水	I
22	MEK	I
23	DCM/MeOH (1 : 1)	I
24	アセトン/水 (4 : 1)	I
25	アセトン/水 (2 : 1)	I
26	アセトン/水 (1 : 1)	I
27	アセトン/水 (1 : 2)	I
28	アセトン/水 (1 : 4)	I

10

20

30

40

【0360】

実施例 16

23 ± 1 及び 50 ± 1 における蒸発

制御不能な沈殿中における主要結晶形態を同定するための蒸発試験を実施した。粒子状固体（すなわち、透明な薄膜及び油）を何らもたらさなかった実験については、更なる試

50

験を行わなかった。XRPDを使用して、 23 ± 1 及び 50 ± 1 における蒸発試料の結晶形態の固体状態について試験した。表 18 (23 ± 1) 及び表 19 (50 ± 1) に結果を示す。

【0361】

23 ± 1 (表 18) における蒸発では、新しい多形形態 V (クロロホルム)、形態 V I (1, 4 - ジオキサン) 及び形態 V I I (THF) がもたらされた。 50 ± 1 (表 19) における蒸発では、新しい多形形態 V I I I (1, 4 - ジオキサン) がもたらされた。

【表 18】

表 18 : 23 ± 1 °C の蒸発による結晶形態の同定

番号	溶媒	固体状態の 形態
1	アセトニトリル	I
2	クロロホルム	V
3	DCM	I
4	DMF	I
5	1, 4 - ジオキサン	V I
6	メタノール	I
7	2 - メトキシエタノール	
8	MIBK	N/A
9	THF	V I I
10	アセトン	I
11	n - BuOH	N/A
12	DMSO	I
13	EtOH	I
14	EtOAc	N/A
15	ギ酸エチル	I
16	酢酸イソブチル	N/A
17	IPAc	I
18	1 - プロパノール	I
19	IPA	I
20	MEK	I
21	DCM/MeOH (1 : 1)	I
22	THF/水 (4 : 1)	I
23	アセトン/水 (4 : 1)	I
24	アセトン/水 (2 : 1)	I

10

20

30

40

【表 19】

表 19 : 50 ± 1 °C の蒸発による結晶形態の同定

番号	溶媒	固体状態の 形態
1	アセトニトリル	I
2	クロロホルム	I
3	DCM	I
4	DMF	I
5	1, 4-ジオキサン	V I I I
6	メタノール	I
7	2-メトキシエタノール	I
8	M I B K	N / A
9	THF	I
10	アセトン	I
11	n-B u O H	I
12	E t O H	I
13	E t O A c	I
14	ギ酸エチル	I
15	酢酸イソブチル	I
16	I P A c	N / A
17	1-プロパノール	I
18	I P A	I
19	MEK	I
20	DCM / M e O H (1 : 1)	I
21	THF / 水 (4 : 1)	I
22	アセトン / 水 (4 : 1)	I
23	アセトン / 水 (2 : 1)	I
24	アセトン / 水 (1 : 1)	I
25	アセトン / 水 (1 : 2)	I
26	アセトン / 水 (1 : 4)	I

10

20

30

40

【0362】

実施例 17

抗溶媒の添加

化合物 (化合物 1 形態 I) をそれぞれの溶媒に加えることにより、化合物 1 の飽和溶液を調製した。抗溶媒を加えて沈殿を生じさせた。抗溶媒として、M T B E、トルエン、水、ヘプタン及びヘキサンを選択した。抗溶媒添加により粒子状固体を何らもたらさなかつ

50

た実験については、更なる試験を行わなかった。結果を表 20 に示す。抗溶媒添加により、形態 IX (クロロホルム - ヘキサン)、形態 IX a (クロロホルム - MTBE)、形態 X (1, 4 -ジオキサン - ヘプタン及び 1, 4 -ジオキサン - ヘキサン)、及び形態 VI (THF - ヘキサン) がもたらされた。

【表 20】

表 20. 様々な溶媒中における化合物 1 形態 I の抗溶媒添加

番号	溶媒 (mL)	抗溶媒 (mL)	形態
1	クロロホルム (1. 0)	ヘプタン (5. 0)	I
2	クロロホルム (1. 0)	ヘキサン (5. 0)	I X
3	クロロホルム (1. 0)	MTBE (7. 5)	I X a
4	クロロホルム (1. 0)	トルエン (5. 0)	N/A
5	ジクロロメタン (2. 0)	ヘプタン (5. 0)	I
6	ジクロロメタン (2. 0)	ヘキサン (5. 0)	I
7	ジクロロメタン (2. 0)	MTBE (5. 0)	I
8	ジクロロメタン (2. 0)	トルエン (5. 0)	N/A
9	1, 4-ジオキサン (1. 0) *	ヘプタン (5. 0)	X
10	1, 4-ジオキサン (1. 0) *	ヘキサン (5. 0)	X
11	1, 4-ジオキサン	MTBE	N/A
12	1, 4-ジオキサン	トルエン	N/A
13	メタノール (1. 0)	MTBE (5. 0)	N/A
14	メタノール (1. 0)	トルエン (5. 0)	N/A
15	2-メトキシエタノール (1. 0)	MTBE (5. 0)	N/A
16	THF (5. 0)	ヘプタン (2. 0)	I
17	THF (5. 0)	ヘキサン (2. 0)	V I I
18	THF (5. 0)	MTBE (1. 5)	N/A
19	アセトン (5. 0)	ヘプタン (2. 5)	I
20	アセトン (5. 0)	ヘキサン (2. 5)	I
21	アセトン (5. 0)	MTBE (2. 5)	N/A
22	アセトン (5. 0)	トルエン (2. 5)	N/A
23	DCM/MeOH (1 : 1, 1. 5mL)	ヘプタン (5. 0)	I
24	DCM/MeOH (1 : 1, 1. 5mL)	ヘキサン (5. 0)	I
25	DCM/MeOH (1 : 1, 1. 5mL)	MTBE (5. 0)	I
26	DCM/MeOH (1 : 1, 1. 5mL)	トルエン (5. 0)	N/A
27	THF/水 (4 : 1, 1. 0mL)	MTBE (5. 0)	I
28	THF/水 (4 : 1, 1. 0mL)	トルエン (5. 0)	I

* 飽和溶液は 30 で調製した

【 0 3 6 3 】

実施例 1 8

逆添加

表 2 1 に列挙した溶媒を用いて化合物 1 形態 I の飽和溶液を調製し、その飽和溶液をより大きな容積の相溶性抗溶媒に加えた。抗溶媒への添加により粒子状固体を何らもたらさなかった実験については、更なる試験を行わなかった。逆添加により、形態 X I (ジクロロメタン - ヘプタン)、形態 X (1 , 4 - ジオキサン - ヘプタン及び 1 , 4 - ジオキサン - ヘキサン)、及び形態 V I I (T H F - ヘキサン) がもたらされた。

【表 2 1】

表 2 1. 様々な溶媒中の INCB062079 の逆添加

番号	溶媒 (mL)	抗溶媒 (mL)	形態
1	アセトニトリル (1. 0)	MTBE (5. 0)	N/A
2	クロロホルム (1. 0)	ヘプタン (5. 0)	I
3	クロロホルム (1. 0)	ヘキサン (5. 0)	I
4	クロロホルム (1. 0)	MTBE (7. 5)	I
5	クロロホルム (1. 0)	トルエン (5. 0)	N/A
6	ジクロロメタン (1. 5)	ヘプタン (5. 0)	XI
7	ジクロロメタン (1. 5)	ヘキサン (5. 0)	XI (主 要) + I
8	ジクロロメタン (2. 0)	MTBE (5. 0)	I
9	ジクロロメタン (1. 5)	トルエン (5. 0)	N/A
10	1, 4-ジオキサン* (2. 0)	ヘプタン (5. 0)	X
11	1, 4-ジオキサン* (2. 0)	ヘキサン (5. 0)	X
12	1, 4-ジオキサン* (2. 0)	MTBE (5. 0)	N/A
13	メタノール (1. 5)	MTBE (6. 0)	N/A
14	THF (2. 0)	ヘプタン (5. 0)	I
15	THF (2. 0)	ヘキサン (5. 0)	VII
16	THF (1. 5)	MTBE (5. 0)	N/A
17	アセトン (2. 0)	ヘプタン (5. 0)	I
18	アセトン (2. 5)	ヘキサン (5. 0)	I
19	アセトン (2. 5)	MTBE (5. 0)	N/A
20	アセトン (2. 5)	トルエン (5. 0)	N/A
21	DCM/MeOH (1 : 1, 1. 5)	ヘプタン (5. 0)	I
22	DCM/MeOH (1 : 1, 1. 5)	ヘキサン (5. 0)	I
23	DCM/MeOH (1 : 1, 1. 5)	MTBE (5. 0)	I
24	DCM/MeOH (1 : 1, 1. 5)	トルエン (5. 0)	N/A
25	THF/水 (4 : 1, 1. 0)	ヘプタン (5. 0)	I
26	THF/水 (4 : 1, 1. 0)	ヘキサン (5. 0)	I
27	THF/水 (4 : 1, 1. 0)	MTBE (5. 0)	I
28	THF/水 (4 : 1, 1. 0)	トルエン (5. 0)	I
29	THF/水 (4 : 1, 1. 0)	水 (5. 0)	I

実施例 19

飽和溶液のクエンチ冷却

約 35 で調製した化合物形態 I の飽和溶液をクエンチ冷却して、より高いエネルギー形態の沈殿を生じさせた。23 及び 50 で測定した溶解度データに基づき代表的な溶媒を選択した。試験を行った溶媒、及びそれぞれの溶媒中における試料の結晶形態については、表 22 に示した。クエンチ冷却により、形態 I I (クロロホルム) 及び形態 I I I (1, 4 - ジオキサン) がもたらされた。

【表 22】

表 22. クエンチ冷却による化合物 1 形態 I の結晶形態の同定

番号	溶媒	形態
1	MeCN (-15℃まで冷却)	I
2	クロロホルム (-5℃まで冷却)	I I
3	1, 4 - ジオキサン (13℃まで冷却)	I I I
4	メタノール (-15℃まで冷却)	I
5	2 - メトキシエタノール (-15℃まで冷却)	I
6	THF	
7	アセトン (-15℃まで冷却)	I
8	n-BuOH (-15℃まで冷却)	
9	アセトン／水 (4 : 1) (5℃まで冷却)	I
10	アセトン／水 (2 : 1) (5℃まで冷却)	I
12	アセトン／水 (1 : 1) (5℃まで冷却)	I

10

20

30

【0365】

実施例 20

加熱と冷却のサイクルによる飽和溶液の結晶化

化合物 1 形態 I の飽和溶液を 50 で調製し、プログラム式循環浴を使用することにより浴中でゆっくりと冷却した。約 10 mg の化合物 1 形態 I を透明溶液に加えてスラリーを得た。その後、形成されたスラリーを 2 時間にわたり 50 に加熱し、次に、2 時間にわたり 5 に冷却した。このプロセスを 3 日間繰り返してから、更なる解析のために固体を濾過した。結果を表 23 に示す。加熱と冷却のサイクルにより、形態 V (クロロホルム) 及び形態 I I I (1, 4 - ジオキサン) がもたらされた。

40

【表 2 3】

表 2 3 : 加熱と冷却のリサイクルによる化合物 1 の飽和溶液の結晶化

番号	溶媒	形態
1	MeCN	I
2	クロロホルム	V
3	1, 4-ジオキサン	I I I
4	メタノール	I
5	2-メトキシエタノール	I
6	THF	I
7	アセトン	I
8	アセトン/水 (4 : 1)	I
9	アセトン/水 (2 : 1)	I
10	アセトン/水 (1 : 1)	I
11	アセトン/水 (1 : 2)	I
12	アセトン/水 (1 : 4)	I

10

【0 3 6 6】

20

実施例 2 1

化合物 1 形態間の安定性相関の試験

化合物 1 固体形態の変換を評価するために、表 2 5 (アセトン/水 2 : 1) 及び表 2 6 (アセトン/水 1 : 1) の手順に従い 12 (12) 種の多形 (形態 I ~ 形態 XI) の混合物を用いて、23 ~ 25 における結晶化溶媒生成の競合スラリー実験を実施した。3.5 時間攪拌した後、XRPD (データは省略) が示すように形態 (形態 I から形態 XI) の混合物を形態 I に変換した。これらの結果は、形態 I が、アセトン/水 (2 : 1) 及びアセトン/水 (1 : 1) 中において最も安定な多形形態であることを示している。

【表 2 4】

30

表 2 4. 23 ~ 25℃の異なる溶媒中における混合試料 (競合スラリー)

番号	溶媒	固体状態の形態 (3.5 時間の攪拌後)	固体状態の形態 (24 時間の攪拌後)
1	アセトン/水 (2 : 1)	形態 I	形態 I
2	アセトン/水 (1 : 1)	形態 I	形態 I

【表 2 5】

40

表 2 5. 23 ~ 25℃のアセトン/水 (2 : 1) 中における競合実験の手順

操作番号	操作
1	アセトン/水 (2 : 1) 中に形態 I の飽和溶液 (1.5 mL) を加えた
2	3 mg の形態 I を加えてから、攪拌して混濁溶液を得た
3	形態 II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、IXa、X 及び XI のそれぞれ 3 mg の混合物を加えた
4	23 ~ 25℃で 3.5 時間攪拌した : XRPD は形態 I を示した
5	25.5 ~ 28.8℃で 26 時間攪拌した : XRPD は形態 I を示した

50

【表 2 6】

表 2 6. 23～25℃のアセトン／水（1：1）中における競合実験の手順

操作番号	操作
1	アセトン／水（1：1）中に化合物 1 形態 I の飽和溶液（1.5 mL）を加えた
2	3 mg の形態 I を加えてから、攪拌して混濁溶液を得た
3	形態 II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、IXa、X 及び XI のそれぞれ 3 mg の混合物を加えた
4	23～25℃で 3.5 時間攪拌した：XRPD は形態 I を示した
5	25.5～28.8℃で 26 時間攪拌した：XRPD は形態 I を示した

10

【0367】

実施例 A

FGFR 酵素アッセイ

生成物形成を検出するための FRET 測定を用いてペプチドのリン酸化を測定する酵素アッセイで例示化合物の阻害能を測定する。DMSO を用いて阻害剤を系列希釈してから、0.5 μL 容積を 384 ウェルプレートのウェルに移す。FGFR 3 用に、アッセイ緩衝液（50 mM HEPES、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.01 % Tween-20、5 mM DTT、pH 7.5）を用いて希釈した 10 μL 容積の FGFR 3 酵素（Millipore）をプレートに加えてから、5～10 分間から最長 4 時間までの期間プレインキュベートする。プレート上に適切な対照（酵素ブランク、及び阻害剤を含まない酵素）を含ませる。アッセイ緩衝液中のビオチン化 EQDEPEGDYFEWLE ペプチド基質（配列番号：1）と ATP（終濃度がそれぞれ 500 nM と 140 μM）を含有する 10 μL 溶液をウェルに加えることにより、アッセイを開始する。25℃で 1 時間プレートをインキュベートした。10 μL / ウェルのクエンチ溶液（50 mM Tris、150 mM NaCl、0.5 mg/mL BSA、pH 7.8；3.75 nM Eu-抗体 PY20 と 180 nM APC-ストレプトアビジンの Perkin Elmer Lance Reagent を含む 30 mM EDTA）を加えて反応を停止させる。プレートを約 1 時間平衡させてから、PheraStar プレートリーダー（BMG Labtech）上でウェルをスキャンする。

20

30

【0368】

酵素濃度と ATP 濃度を以下、FGFR 1、それぞれ 0.02 nM と 210 μM、FGFR 2、それぞれ 0.01 nM と 100 μM、及び、FGFR 4、それぞれ 0.04 nM と 600 μM のように変化させた同等条件下で、FGFR 1、FGFR 2 及び FGFR 4 を測定する。酵素については Millipore または Invitrogen から購入可能である。

【0369】

GraphPad prism 3 を使用してデータを解析する。傾斜を変更可能なシグモイド用量反応の方程式にデータをフィットさせることにより、IC₅₀ 値を導く。 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ （式中、X は濃度の対数であり、Y は反応である）。1 μM 以下の IC₅₀ を有する化合物は活性であるとみなされる。

40

【0370】

実施例 B

FGFR 4 の細胞アッセイ及びインビボアッセイ

細胞、組織及び／または動物内における例示化合物の FGFR 4 阻害活性については、当該技術分野、例えば、French et al. 「Targeting FGFR 4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in P

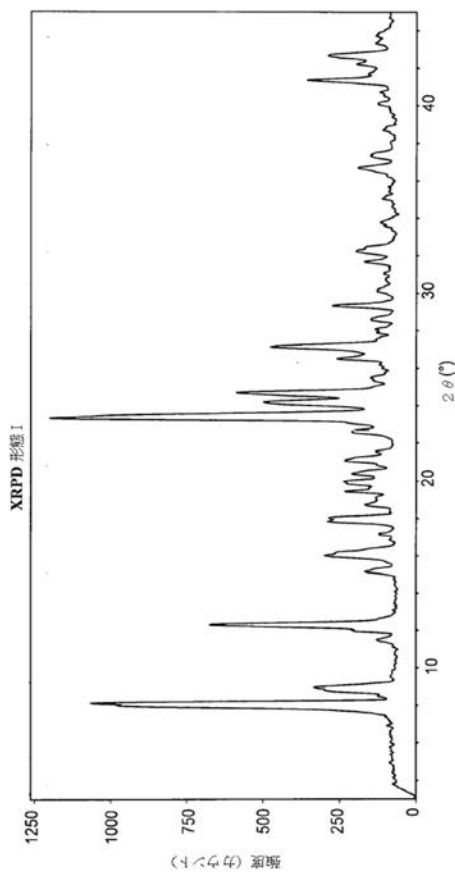
50

reclinal Mouse Models」PLOS ONE, May 2012, Vol. 7, Issue 5, e36713 (その全体は参照により本明細書に組み込まれる)などに記載されている1種または複数種のアッセイまたはモデルに従い示することができる。

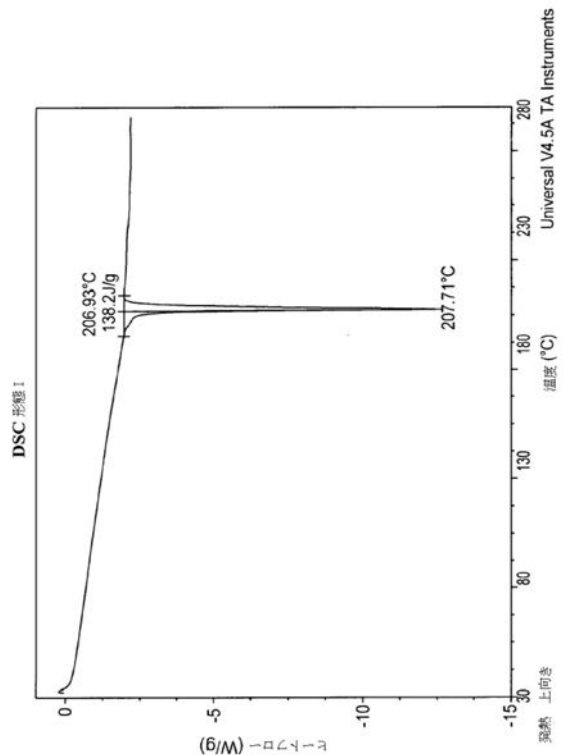
【0371】

本明細書に記載の変更に加え、本発明の様々な変更については、上記の記述から当業者に明らかである。このような変更もまた、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることを意味する。本出願で引用した、全ての特許、特許出願及び刊行物を含むそれぞれの参照は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

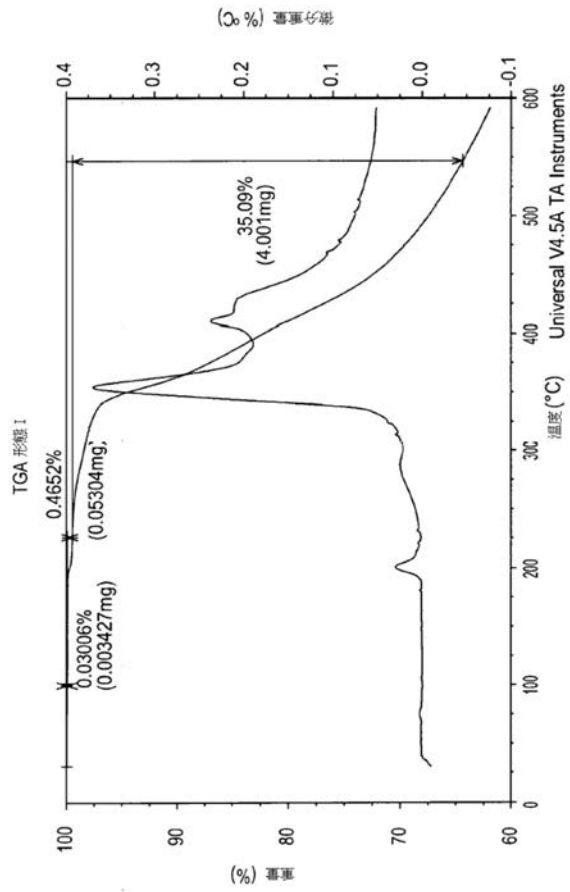
【図1】



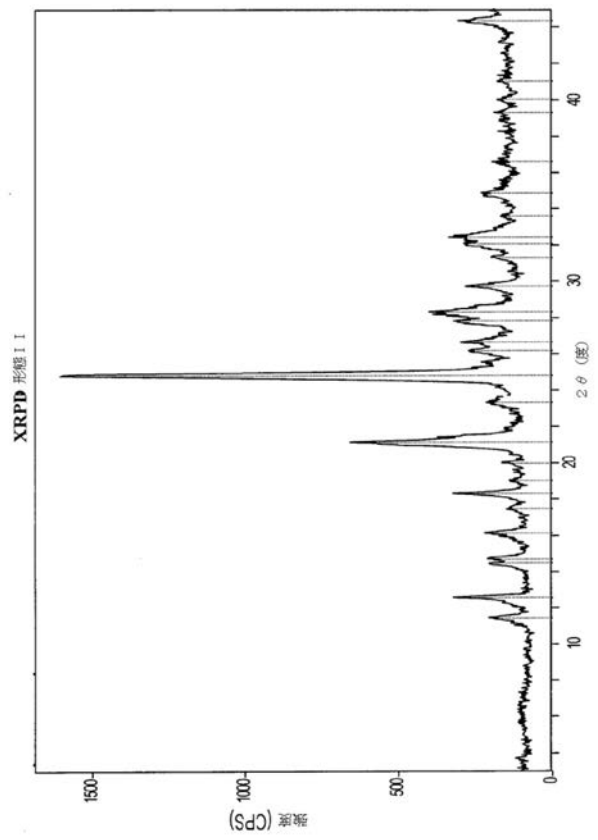
【図2】



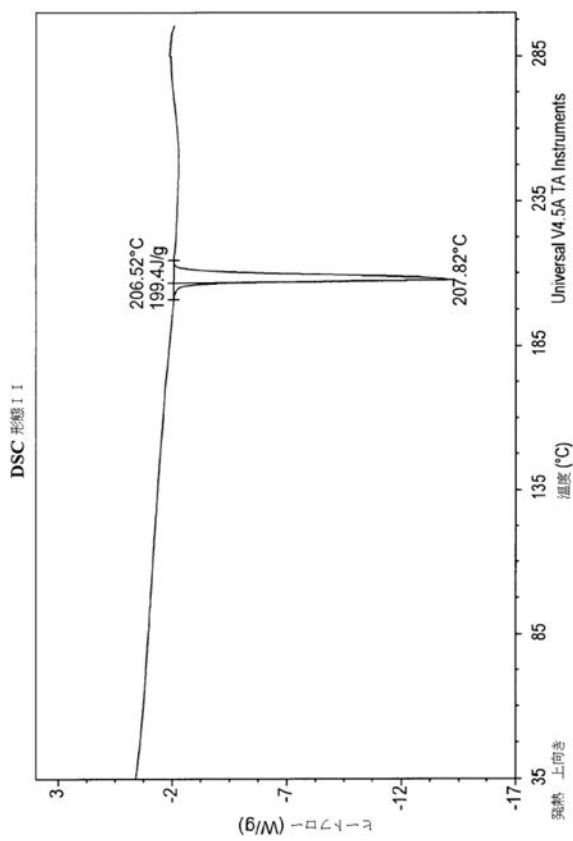
【図 3】



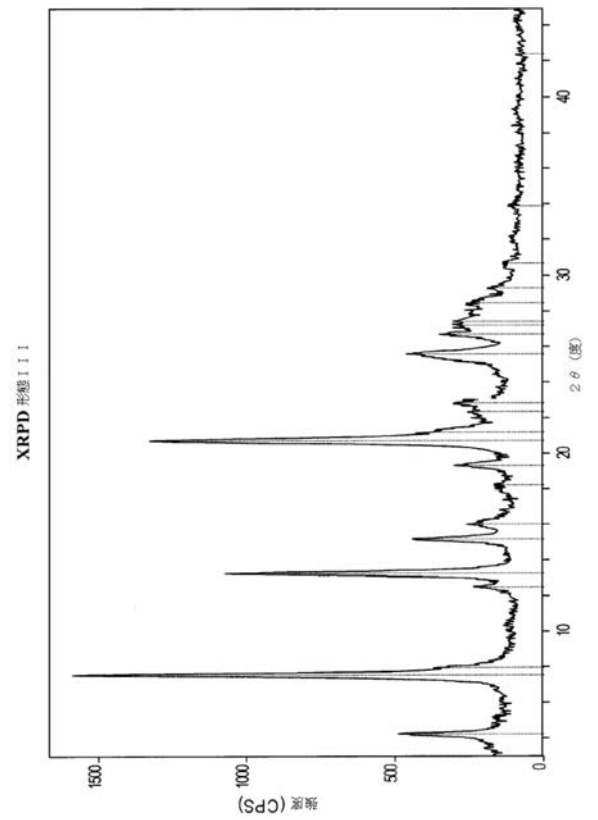
【図 4】



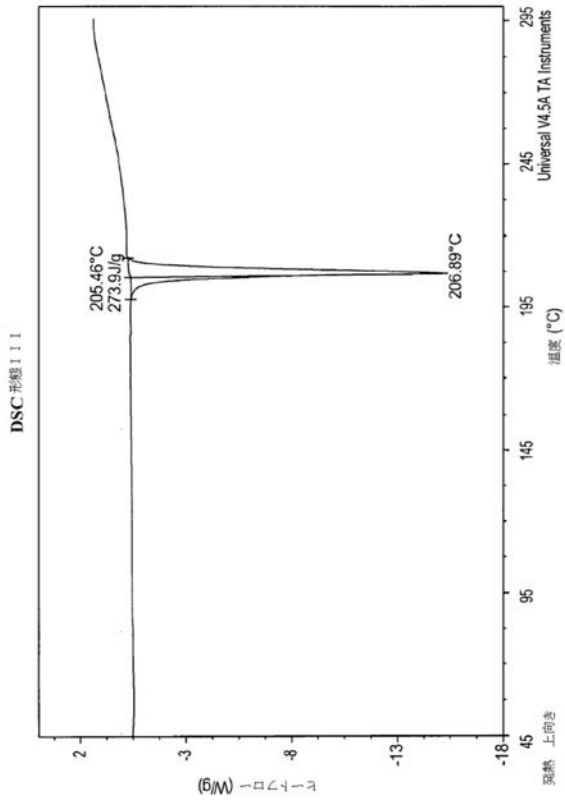
【図 5】



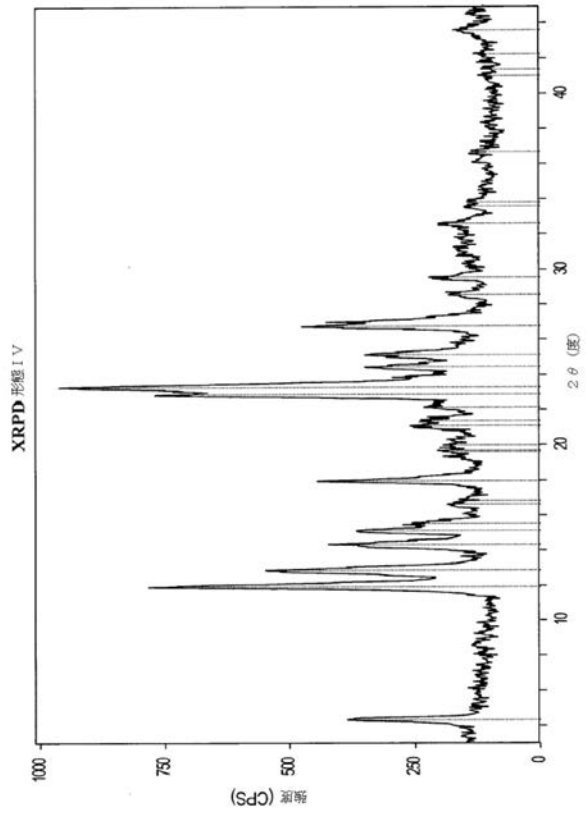
【図 6】



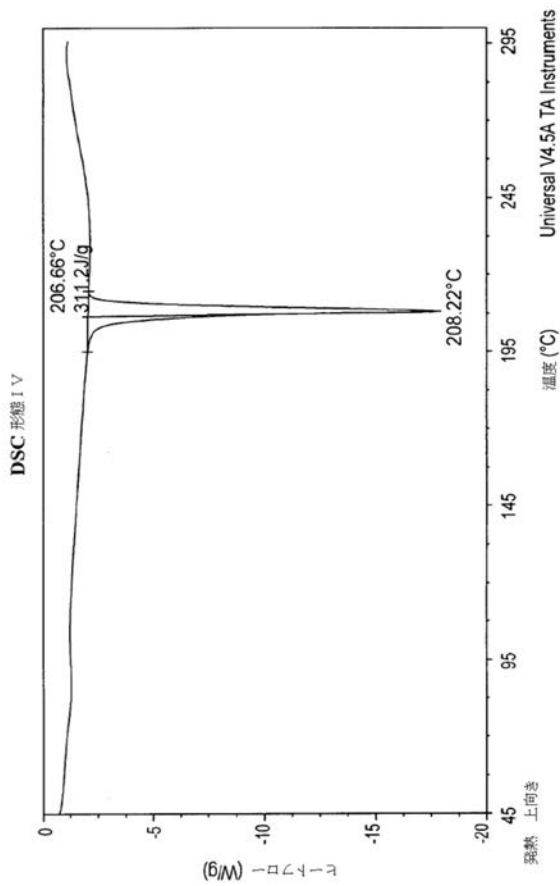
【図 7】



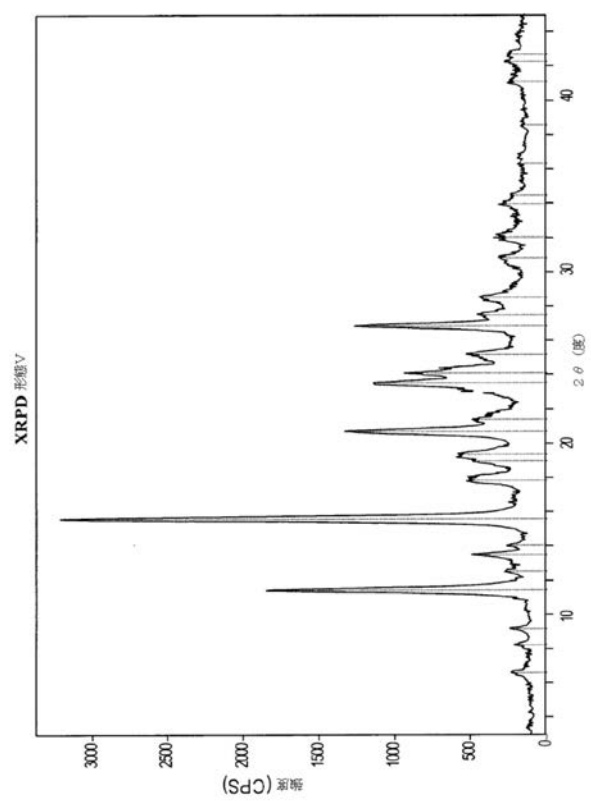
【図 8】



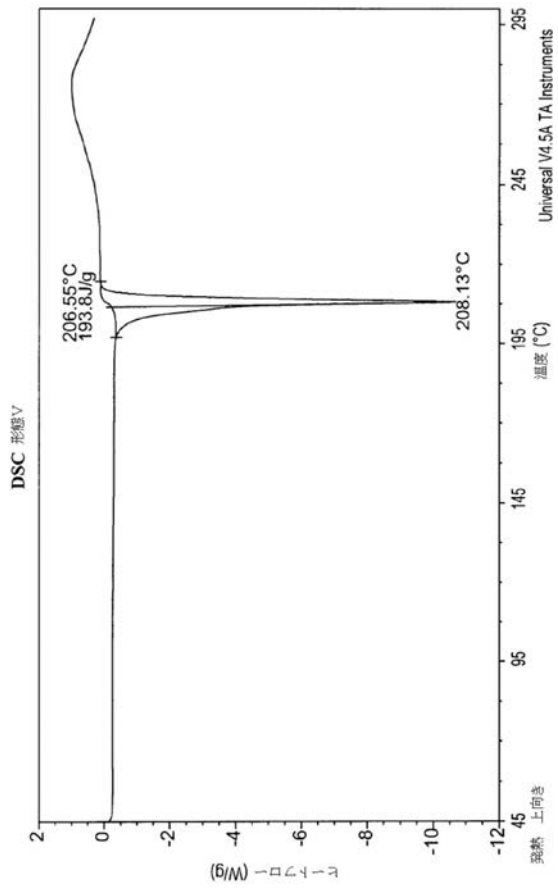
【図 9】



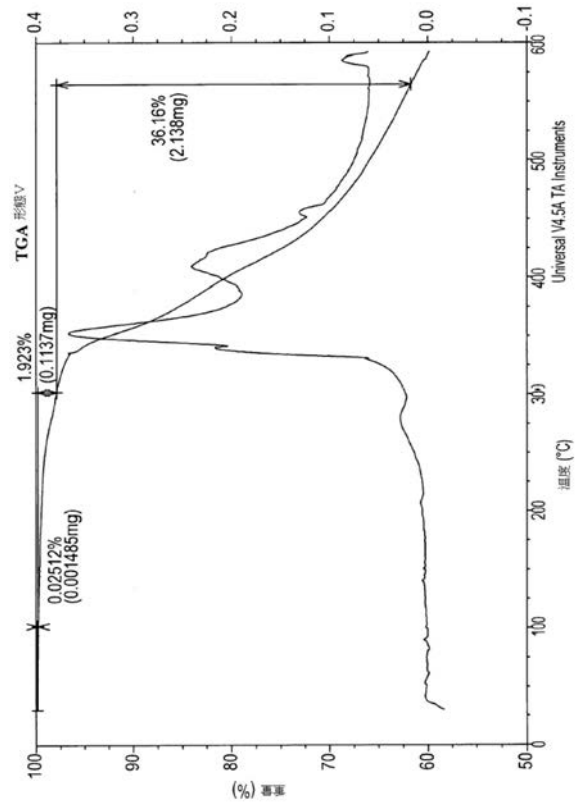
【図 10】



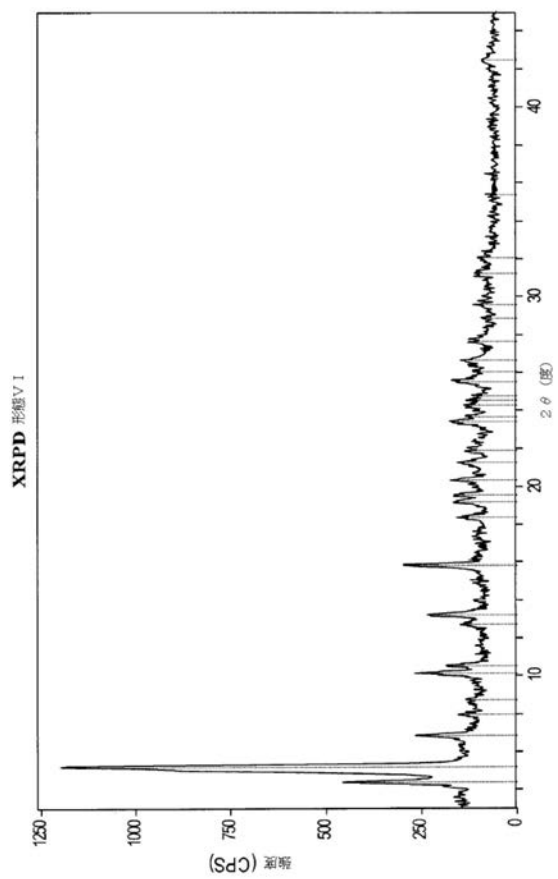
【図 1 1】



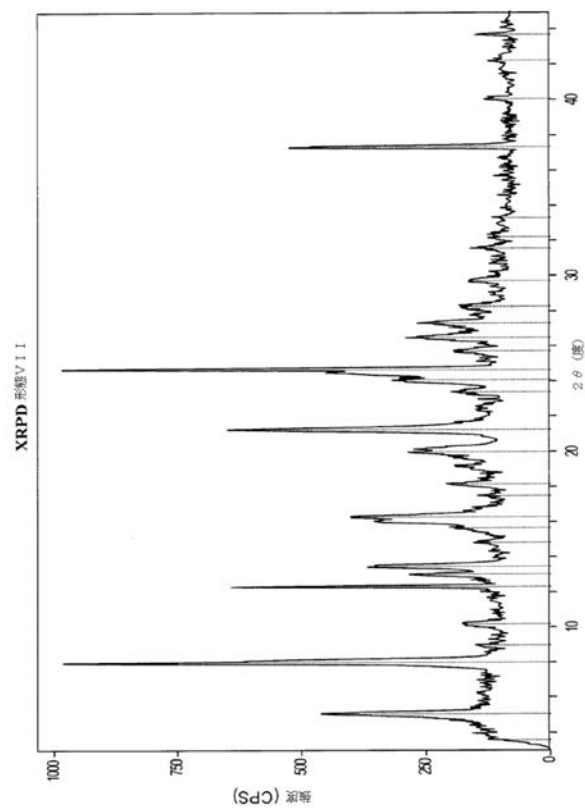
【図 1 2】



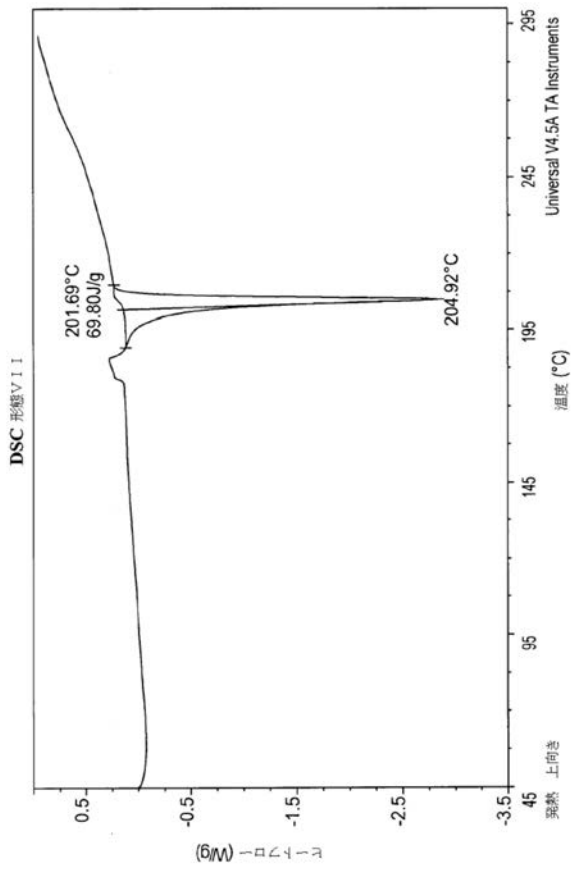
【図 1 3】



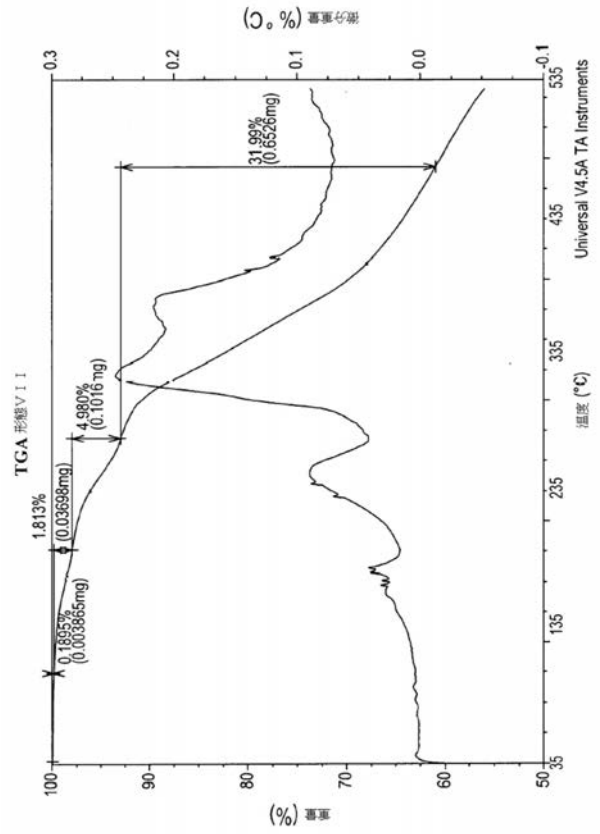
【図 1 4】



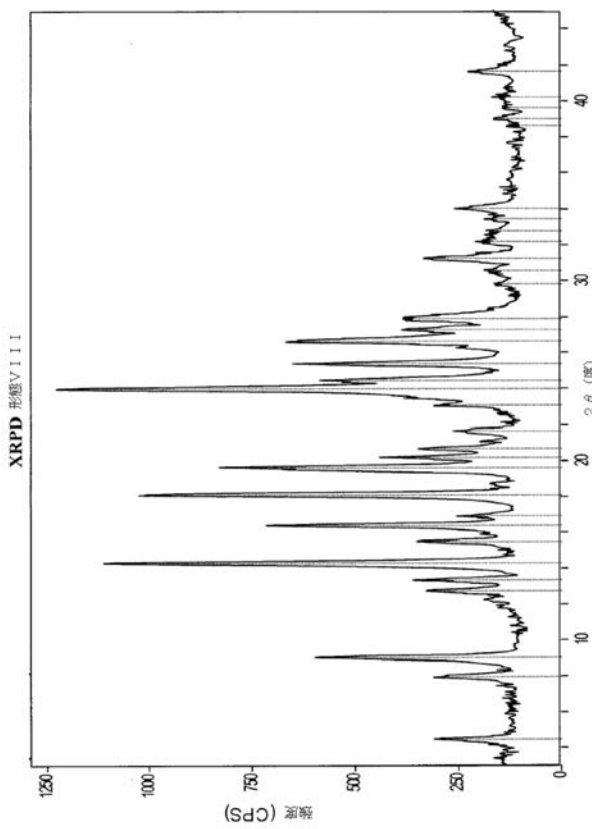
【図 15】



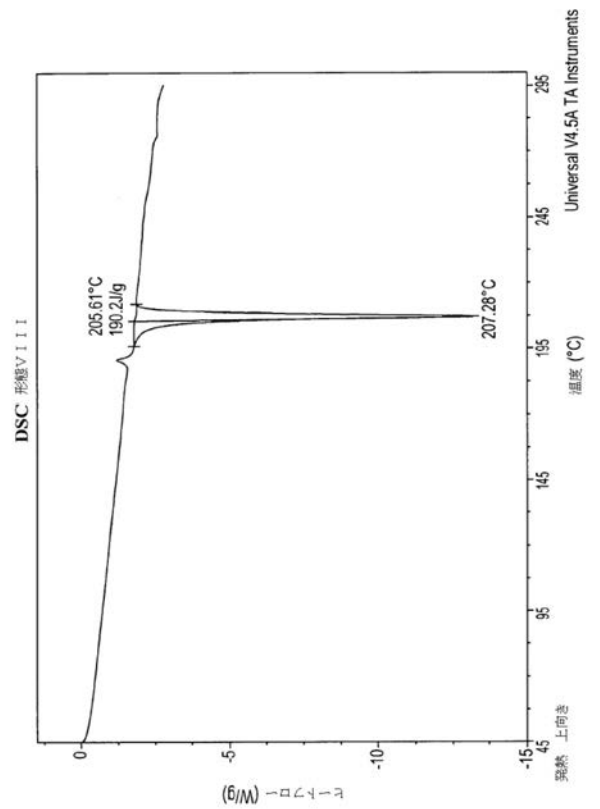
【図 16】



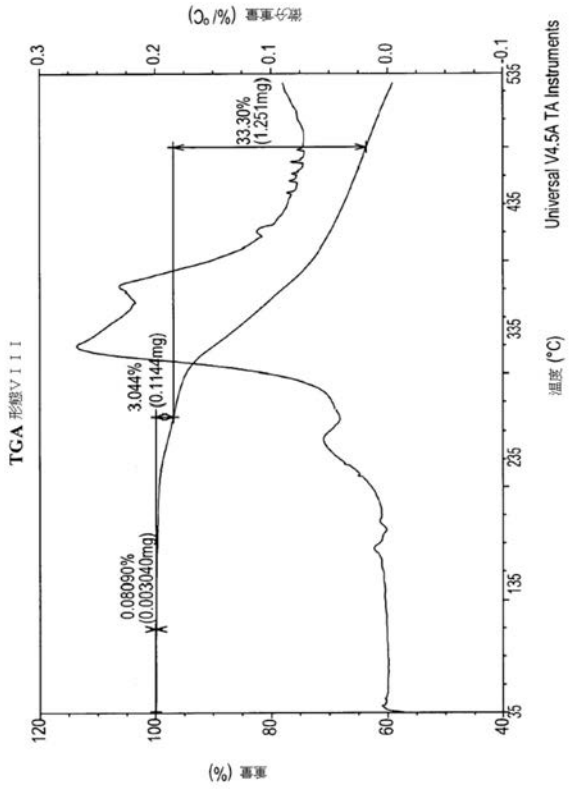
【図 17】



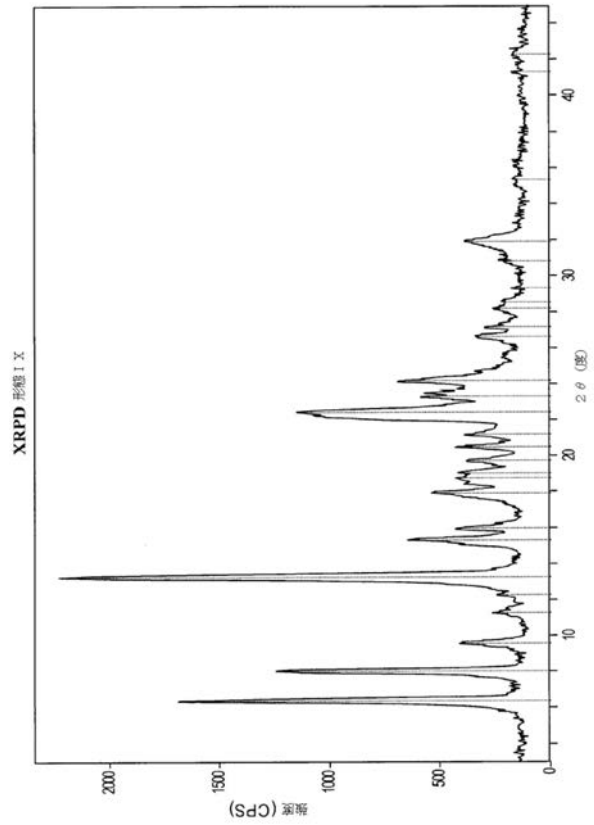
【図 18】



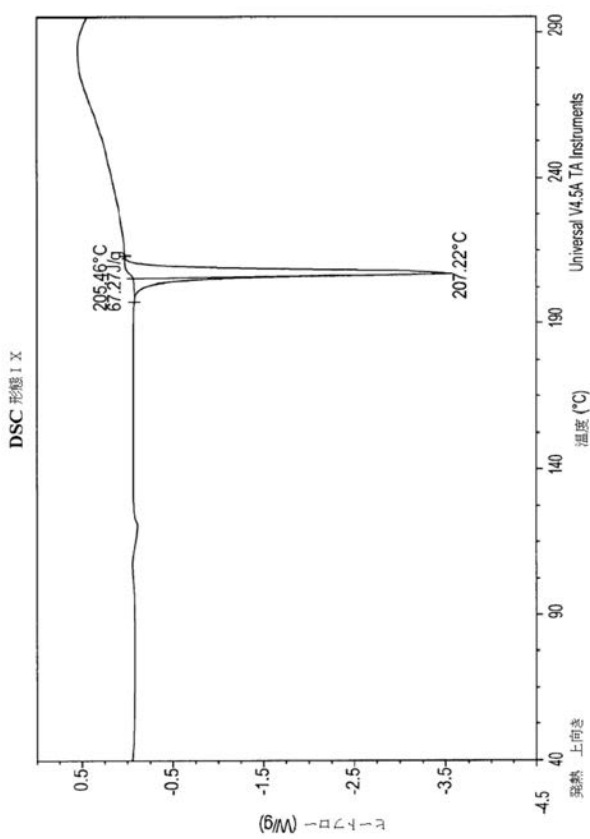
【図 19】



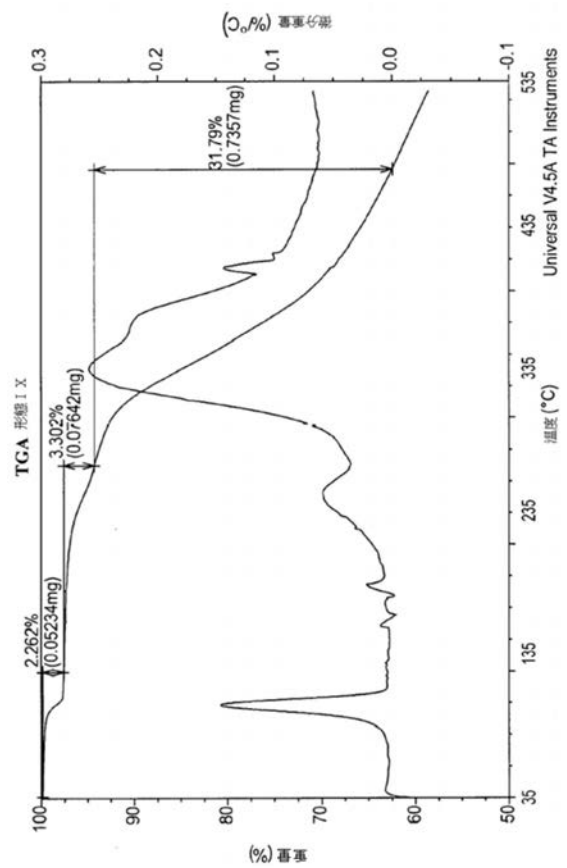
【図 20】



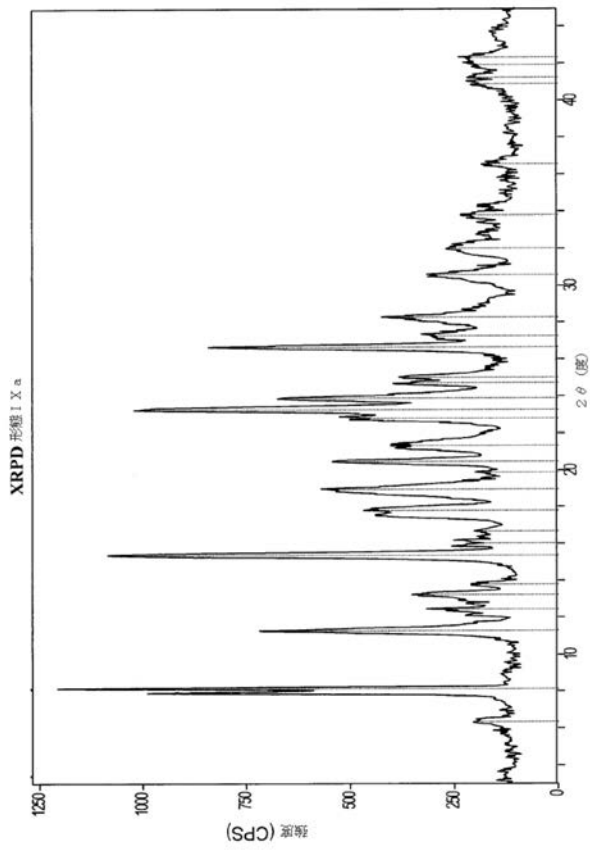
【図 21】



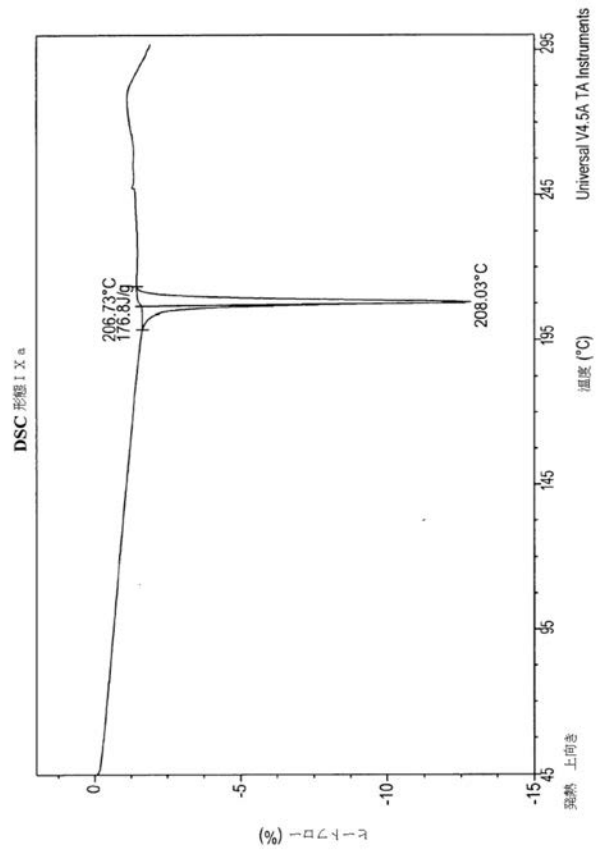
【図 22】



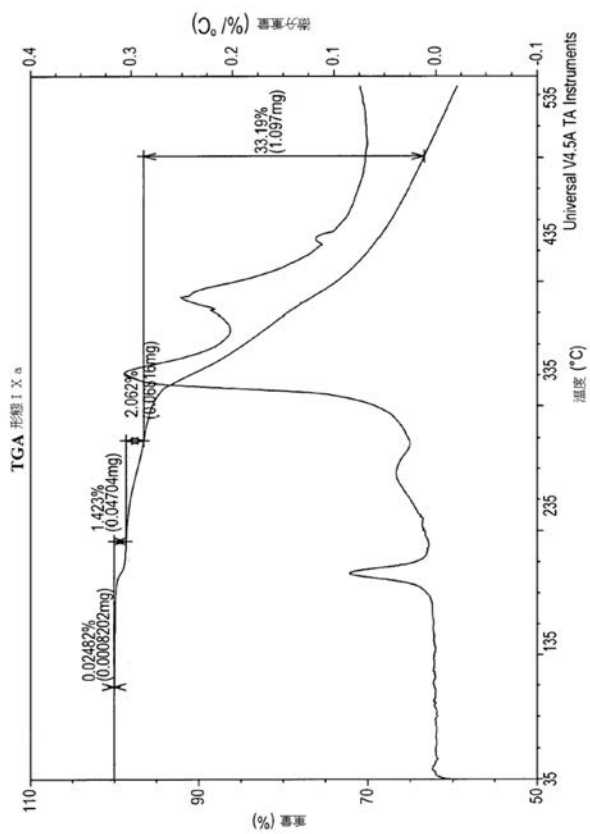
【図 2 3】



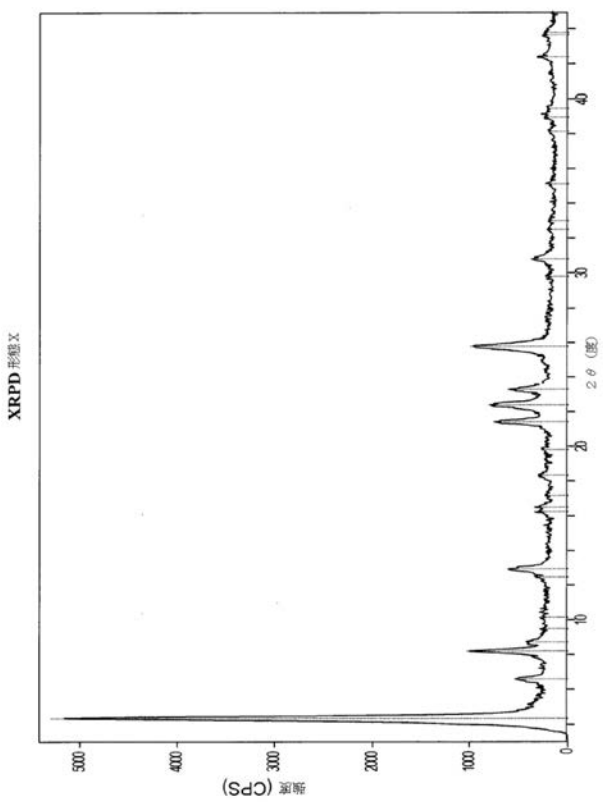
【図 2 4】



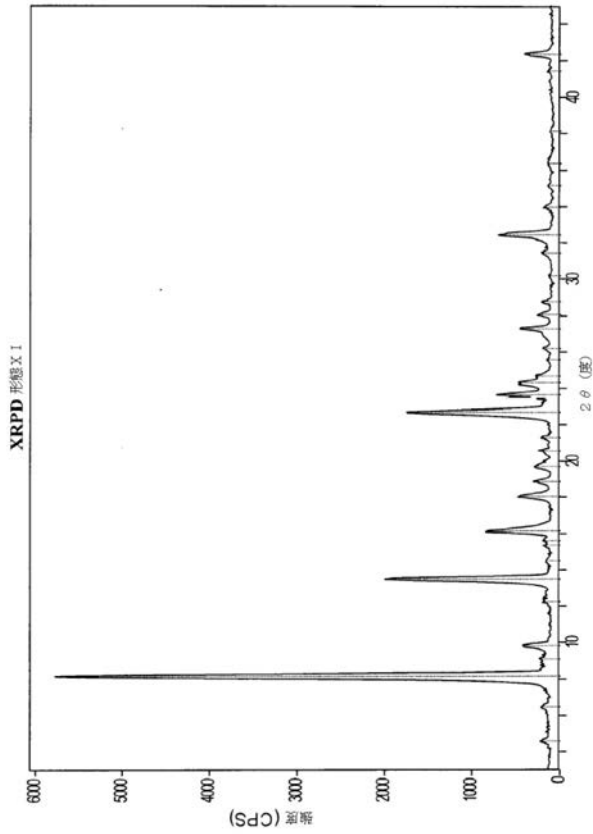
【図 2 5】



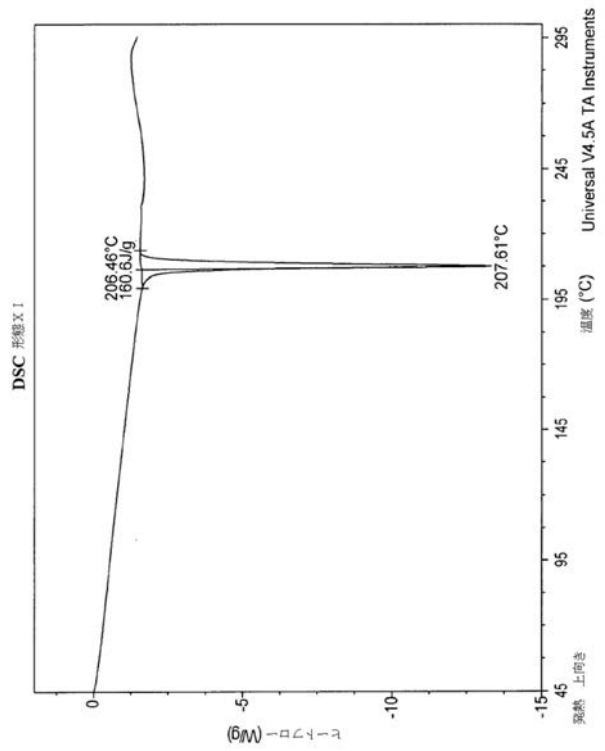
【図 2 6】



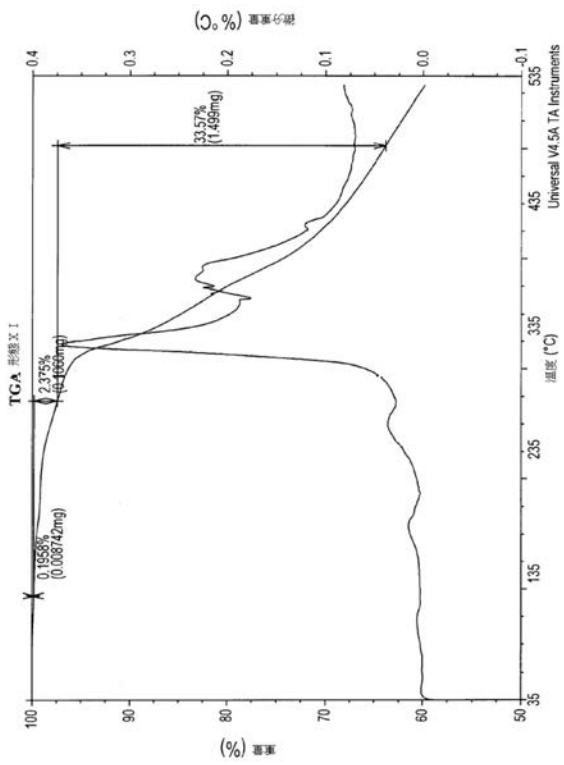
【図 27】



【図 28】



【図 29】



【配列表】

2020521754000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/034559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/438 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2016/134314 A1 (INCYTE CORP [US]) 25 August 2016 (2016-08-25) see example 1 and the corresponding FGFR enzymatic assay -----	1-20 21-62



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2018

Date of mailing of the international search report

03/08/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/034559

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016134314 A1	25-08-2016	AU 2016219816 A1	31-08-2017
		BR 112017017727 A2	10-04-2018
		CA 2976788 A1	25-08-2016
		CN 107438608 A	05-12-2017
		CO 2017008824 A2	16-01-2018
		CR 20170388 A	23-10-2017
		EA 201791867 A1	29-12-2017
		EP 3259270 A1	27-12-2017
		JP 2018507214 A	15-03-2018
		KR 20170123634 A	08-11-2017
		PE 00502018 A1	15-01-2018
		PH 12017501483 A1	05-02-2018
		SG 11201706495R A	28-09-2017
		TW 201639839 A	16-11-2016
		US 2016244448 A1	25-08-2016
		WO 2016134314 A1	25-08-2016

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(72)発明者 チョンション・エリック・シー
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番

(72)発明者 ミン・タオ
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番

(72)発明者 ウェイン・ハン
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番

(72)発明者 マイケル・シア
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番

(72)発明者 デンジン・ワン
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番

(72)発明者 ジョンジアン・ジア
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番

(72)発明者 ジアチェン・チョウ
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番

(72)発明者 リー・チュン
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1 番

F ターム(参考) 4C065 AA05 BB09 CC09 DD02 EE02 HH09 JJ03 KK06 LL01 PP02
QQ05
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 GA15 MA01 MA04 NA14 ZB26
ZB27 ZC20