

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539721

(P2024-539721A)

(43)公表日 令和6年10月29日(2024.10.29)

| (51)国際特許分類               |                                    | F I                               | テーマコード (参考)           |        |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------|
| C 0 7 D 215/48 (2006.01) |                                    | C 0 7 D 215/48                    | C S P 4 C 0 8 6       |        |
| A 6 1 K 31/47 (2006.01)  |                                    | A 6 1 K 31/47                     |                       |        |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)  |                                    | A 6 1 P 35/00                     |                       |        |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01)  |                                    | A 6 1 P 13/12                     |                       |        |
| A 6 1 P 1/00 (2006.01)   |                                    | A 6 1 P 1/00                      |                       |        |
|                          |                                    | 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全68頁) 最終頁に続く |                       |        |
| (21)出願番号                 | 特願2024-526617(P2024-526617)        | (71)出願人                           | 506024489             |        |
| (86)(22)出願日              | 令和4年11月3日(2022.11.3)               |                                   | エグゼリクス、 インコーポレイテッド    |        |
| (85)翻訳文提出日               | 令和6年5月2日(2024.5.2)                 |                                   | アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 |        |
| (86)国際出願番号               | PCT/US2022/048770                  |                                   | 0 2, アラメダ, ハーバー ベイ パー |        |
| (87)国際公開番号               | WO2023/081253                      |                                   | クウェイ 1 8 5 1          |        |
| (87)国際公開日                | 令和5年5月11日(2023.5.11)               | (74)代理人                           | 100078282             |        |
| (31)優先権主張番号              | 63/275,255                         |                                   | 弁理士 山本 秀策             |        |
| (32)優先日                  | 令和3年11月3日(2021.11.3)               | (74)代理人                           | 100113413             |        |
| (33)優先権主張国・地域又は機関        |                                    |                                   | 弁理士 森下 夏樹             |        |
|                          | 米国(US)                             | (74)代理人                           | 100181674             |        |
| (81)指定国・地域               | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA      |                                   | 弁理士 飯田 貴敏             |        |
|                          | ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(   | (74)代理人                           | 100181641             |        |
|                          | AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A   |                                   | 弁理士 石川 大輔             |        |
|                          | T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR | (74)代理人                           | 230113332             |        |
|                          | ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, |                                   | 弁護士 山本 健策             |        |
|                          | 最終頁に続く                             |                                   |                       | 最終頁に続く |

(54)【発明の名称】 キナーゼ依存性障害の治療のための化合物

## (57)【要約】

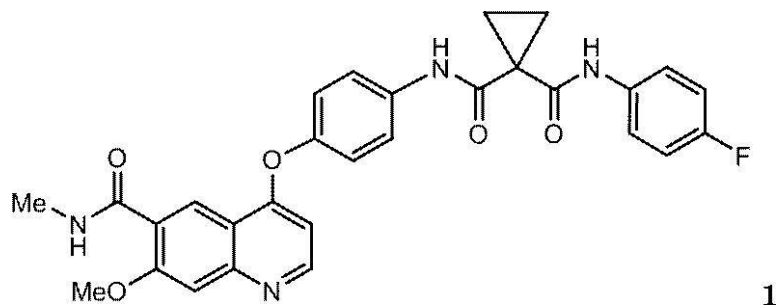
本開示は、式 I 及び化合物 1 のチロシンキナーゼ阻害剤、またはその医薬的に許容される塩に関する。本開示はさらに、式 I 及び化合物 1 のチロシンキナーゼ阻害剤、またはその医薬的に許容される塩を調製するための方法に関する。1つの態様において、本開示は、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、200 ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、 $R^1$ は、 $-COOH$ 、 $-COO(C_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、または $-C(O)-N(C_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ であり、 $R^2$ は $-OC_{1\sim6}\text{アルキル}$ である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

化合物 1

## 【化 1】



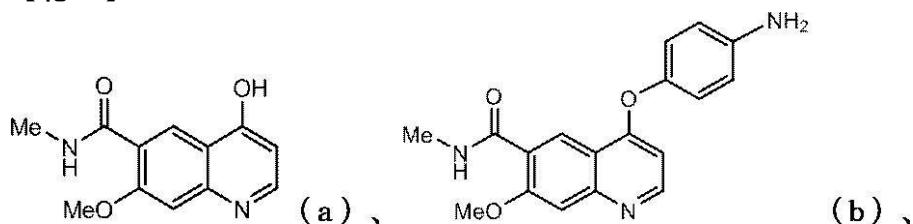
10

またはその医薬的に許容される塩であって、200 ppm以下の混入物または分解物を含む、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 2】

前記混入物または前記分解物が、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

## 【化 2】



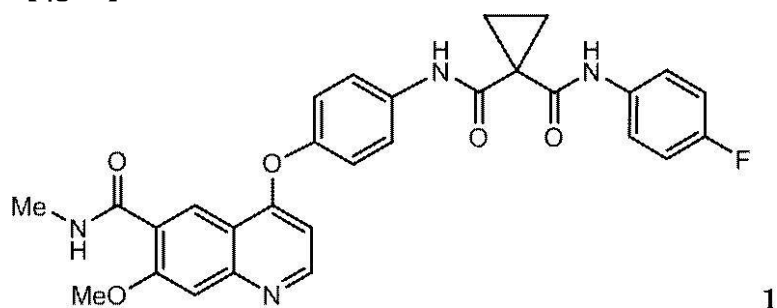
20

またはこれらの混合物を含む、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

化合物 1

## 【化 3】



30

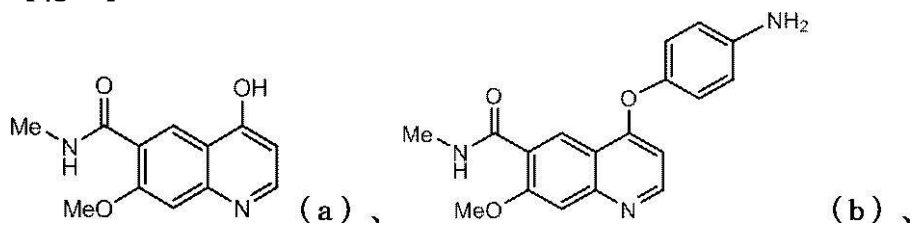
またはその医薬的に許容される塩であって、100 ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

40

## 【請求項 4】

遺伝毒性の前記混入物または前記分解物が、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

## 【化 4】



50

またはこれらの混合物を含む、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記混入物または前記分解物が、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、3 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

前記混入物または前記分解物が、遺伝毒性の混入物または分解物を含む、請求項 1、2、及び 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

遺伝毒性の前記混入物または前記分解物が、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、またはこれらの混合物を含む、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記医薬的に許容される塩が化合物 1 ヘミフマレートである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

前記混入物または前記分解物が 4-アミノフェノールを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物 1 または前記化合物 1 ヘミフマレートが、15 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、3 ppm以下、または1 ppm以下の 4-アミノフェノールと混合される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記混入物または前記分解物が 4-フルオロアニリンを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

前記化合物 1 または前記化合物 1 ヘミフマレートが、15 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、3 ppm以下、2 ppm以下、または1 ppm以下の 4-フルオロアニリンと混合される、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記化合物 1 または前記化合物 1 ヘミフマレートが、5 ppm以下の 4-フルオロアニリンと混合される、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記化合物 1 または前記化合物 1 ヘミフマレートが、3 ppm以下の 4-フルオロアニリンと混合される、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記化合物 1 または前記化合物 1 ヘミフマレートが、2 ppm以下の 4-フルオロアニリンと混合される、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記化合物 1 または前記化合物 1 ヘミフマレートが、1 ppm以下の 4-フルオロアニリンと混合される、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記混入物または前記分解物が化合物 a を含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

前記化合物 1 または前記化合物 1 ヘミフマレートが、15 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、または3 ppm以下の化合物 a と混合される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

前記混入物または前記分解物が化合物 b を含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化

10

20

30

40

50

合物。

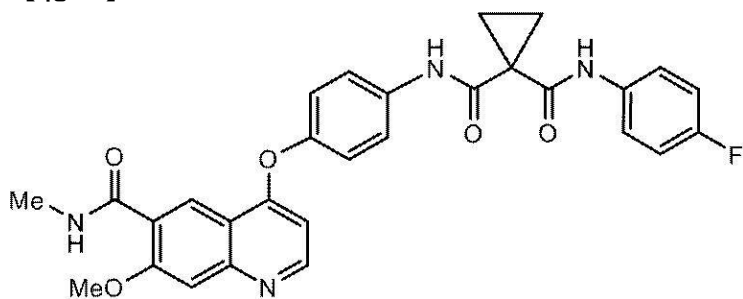
【請求項 20】

前記化合物 1 または前記化合物 1 ヘミフマレートが、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、15 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、または 3 ppm 以下の化合物 b と混合される、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

化合物 1：

【化 5】



1

10

またはその医薬的に許容される塩と、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、200 ppm 以下の混入物または分解物を含む、前記医薬組成物。

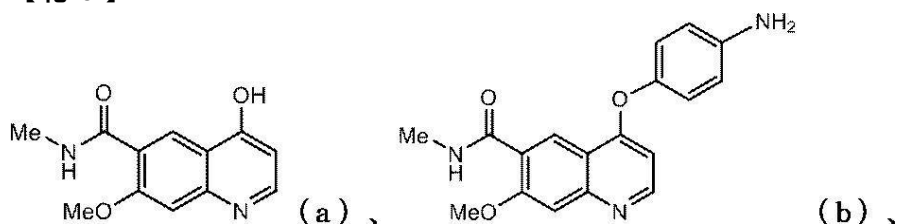
【請求項 22】

前記混入物または前記分解物が、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、2.5 ppm 以下、または 1 ppm 以下である、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記混入物または前記分解物が、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

【化 6】



(a)、

(b)、

30

またはこれらの混合物を含む、請求項 21 または 22 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国出願第 63 / 275, 255 号 (2021 年 11 月 3 日出願) に対する優先権を主張する。上記出願の全ての内容が、参照により本明細書に援用される。

【0002】

本開示は、不純物、混入物、または分解物を本質的に含まない式 I 及び化合物 1 のチロシンキナーゼ阻害剤、またはその医薬的に許容される塩に関する。本開示はさらに、式 I 及び化合物 1 の c-Met 阻害剤、またはその医薬的に許容される塩を調製するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

プロテインチロシンキナーゼは、がん細胞の成長及び転移を支配する重要な調節シグナル伝達タンパク質である。プロテインキナーゼシグナル伝達は、例えば腎臓癌、胃癌、頭

50

頸部癌、肺癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、及び肝細胞癌、ならびに脳腫瘍細胞の成長及び増殖において特別な関連性がある。

【0004】

キナーゼ（例えば、c-Met、VEGFR2、KDR、c-Kit、Axl、flt-3、及びflt-4）のシグナル伝達を特異的に阻害、調節、及び／または調整する低分子化合物は、異常な細胞増殖及び血管新生に関連する疾患状態を治療または予防する手段として望ましいものである。チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）は、がん及び他の疾患の治療において、ますます顕著な役割を果たしている。不純物を含まない高純度のTKIは、抗がん薬としての使用に特に望ましい。

【0005】

薬物中の不純物としては、出発材料、中間体、副生成物、混入物、分解産物などを挙げることができる。薬物中の不純物レベルは、許容される安全性限界まで最小化して患者を保護しなければならない。したがって、不純物、とりわけ遺伝毒性の不純物の除去または低減は極めて重要である。International Council for Harmonization Guidelines (ICH) S2 (R1) によれば、遺伝毒性の不純物は、広義には、機序にかかわらず遺伝子材料に有害な変化を引き起こすことが実証された不純物として定義される。

【0006】

本発明は、高純度であり、かつ遺伝毒性の混入物を含む不純物の量が最小限のキナーゼ阻害剤を提供するという必要性に応えるものである。また、本発明は、遺伝毒性の混入物、不純物、副生成物、または分解物の形成を最小化するTKIを作製するための改善された方法を提供することによってもこの必要性に応える。

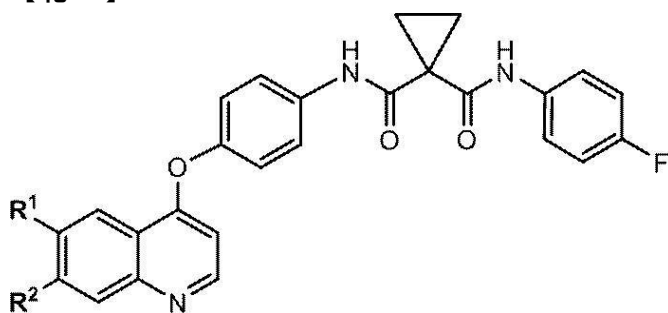
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

これら及び他の必要性は、1つの態様においては、式Iの化合物：

【化1】



I

またはその医薬的に許容される塩であって、200 ppm以下の混入物または分解物（遺伝毒性の混入物または分解物を含む）を含む、化合物1またはその医薬的に許容される塩を対象とする本発明により提供され、式中、

$R^1$  は、 $-COOH$ 、 $-COO(C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1\sim6} \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-N(C_{1\sim6} \text{アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-OC_{1\sim6} \text{アルキル}$ である。

【0008】

別の態様は、化合物1

10

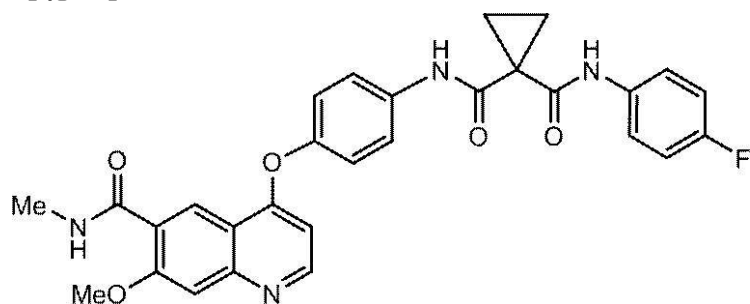
20

30

40

50

## 【化 2】



1

10

またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物（遺伝毒性の混入物または分解物を含む）を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【0009】

別の態様は、式Iの化合物または化合物1、またはその医薬的に許容される塩と、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、200ppm以下の混入物または分解物（遺伝毒性の混入物または分解物を含む）を含む、医薬組成物を提供する。

## 【0010】

また、式Iの化合物及び化合物1を作製するための方法も開示する。式Iの化合物及び化合物1は、がん治療のためのTAM受容体チロシンキナーゼ（例えば、Axl及びMer）の低分子阻害剤である。化合物1及びその調製方法は、PCT出願第PCT/US2019/015297号で開示されている（その内容全体が参照により本明細書に援用される）。化合物1ならびにその結晶固体形態及び結晶塩は、PCT/US2019/065972で開示されている（その内容全体が参照により本明細書に援用される）。

20

## 【発明を実施するための形態】

## 【0011】

本発明の目的において、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 95th Ed. に従って特定される。さらに、有機化学の一般原理は、“Organic Chemistry,” 2nd Ed., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006及び“March’s Advanced Organic Chemistry”, 7th Ed., Ed: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2013に記載されている（これらの内容全体は参照により本明細書に援用される）。

30

## 【0012】

本明細書で使用する場合、「約 (about)」または「およそ (approximate)」または「およそ (approximately)」という用語は、それ自体の値またはパラメーターを対象とする実施形態を含む（及び説明する）。ある特定の実施形態において、「約」または「およそ」または「およそ」という用語は、表示量±10%を含む。他の実施形態において、「約」、「およそ」、または「およそ」という用語は、表示量±5%を含む。ある特定の他の実施形態において、「約」、「およそ」、または「およそ」という用語は、表示量±1%を含む。

40

## 【0013】

本明細書で使用する場合、「スラリー」という用語は、液体中で懸濁した固体の混合物を指す。スラリーは、周囲条件で所与の溶媒に未溶解の固体が存在するように十分な固体を加えることにより、調製することができる。スラリーは、密閉されたバイアル内で、所与の温度で長期間かき混ぜる（典型的には攪拌または振動する）ことにより、調製することができる。典型的には、固体は、本明細書に記載の方法を用いて所与の時間期間後に回

50

収される。

【0014】

「医薬的に許容される」という表現は、本明細書では、妥当な医学的評価の範囲内で、合理的な利益リスク比に応じて、過度な毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、またはその他の問題もしくは合併症を伴うことなく、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適した化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指すために用いられる。

【0015】

本明細書で使用する場合、「触媒量」という用語は、制限試薬の化学量論的当量未満の量を意味する。いくつかの実施形態において、触媒量は、制限試薬の化学量論的当量よりもはるかに少なく、例えば、制限試薬の化学量論的量の0～5重量パーセント(wt%)、0～4wt%、0～3wt%、0～2wt%、0～1wt%、0～0.9wt%、0～0.8wt%、0～0.7wt%、0～0.6wt%、0～0.5wt%、0～0.4wt%、0～0.3wt%、0～0.2wt%、0～0.1wt%、0～0.05wt%、及び0～0.01wt%である。

10

【0016】

「混入物、分解物、または不純物を本質的に含まない」という表現で使用されるような「本質的に含まない」という表現は、本明細書で開示する化合物または組成物が、200ppm以下、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、3ppm以下、2.5ppm以下、または1ppm以下のこのような混入物、分解物、または不純物と混合されることを意味する。

20

【0017】

概して、本出願で使用する命名法は、国際純正応用化学連合(IUPAC)により採用された命名規則に基づく。本明細書に示す化学構造は、CHEMDRAW(登録商標)を用いて用意したものである。本明細書中の構造における炭素原子、酸素原子、窒素原子に出現する任意のオープンな原子価は、水素原子の存在を示す。

【0018】

医薬的に許容される賦形剤、希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、及びコーティング剤の例は、当業者が容易に入手可能な参考文献(例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 9<sup>th</sup> Ed., Paul J Sheskey, Bruno C Hancock, Gary P Moss, David J Goldfarb, 2020; 及び Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 23<sup>rd</sup> Ed., Adebeye Adejare, Philadelphia, PA)でより詳細に説明されている。

30

【0019】

希釈剤は、当業者に知られている任意の希釈剤とすることができる。1つの実施形態において、希釈剤は、無機希釈剤、多糖、単糖、もしくは二糖、または糖アルコールである。別の実施形態において、希釈剤は、ラクトース、微結晶性セルロース、デンプン、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、またはこれらの混合物を含む。

40

【0020】

充填剤は、当業者に知られている任意の充填剤とすることができる。充填剤の例としては、ラクトース、微結晶性セルロース、デンプン、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、スクロース、リン酸カルシウム、マルトデキストリン、マンニトール、無機塩、及びこれらの混合物が挙げられる。

【0021】

結合剤は、当業者に知られている任意の結合剤とすることができる。好適な結合剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン(PVP)、コポリドン、ポリビニルピロリドン-ビニルアセテート(PVP/VA)コポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、またはこ

50

これらの混合物を含む。

【0022】

崩壊剤は、当業者に知られている任意の崩壊剤とすることができる。好適な崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、またはこれらの混合物を含む。

【0023】

流動化剤は、当業者に知られている任意の滑沢剤とすることができる。好適な流動化剤としては、デンプン、トウモロコシデンプン、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、またはこれらの混合物が挙げられる。別の実施形態において、流動化剤は二酸化ケイ素である。

10

【0024】

滑沢剤は、当業者に知られている任意の滑沢剤とすることができる。別の実施形態において、滑沢剤はステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムである。

【0025】

フィルムコーティング剤は、典型的には圧縮錠剤、ビーズ、顆粒、または錠剤に圧縮される活性成分の粒子に適用される医薬的に許容される賦形剤の混合物に関係する。選択されるコーティング剤は活性薬剤に適合しなければならないことを理解されたい。さらに、当業者であれば、コーティング剤を構成する賦形剤、そのタイプ、及び／またはその厚さを選択することにより、コーティング剤を操作して胃内での崩壊を達成する方法について認識しているであろうことを理解されたい。

20

【0026】

フィルムコーティングに適したポリマーは、約1.2～約5のpHで可溶であり、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）単体、及び／またはヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、アクリル樹脂、及びポリビニルピロリドン、及びゼラチンとの組合せ、または他の市販のフィルムコーティング調製物（例えば、Dri-Klear（登録商標）（Crompton & Knowles Corp, Mahwah, N. J.）もしくはOpadry（登録商標）（Colorcon, West Point Pa.））がある。

【0027】

「-」という記号は単結合を意味し、「=」は二重結合を意味する。

30

【0028】

本明細書で使用する場合、文脈による明確な別段の定めがない限り、単数形「a」、「an」、及び「the」には複数の指示対象が含まれる。

【0029】

ある変数が、複数の可能な置換基とともに一般的に定義される場合、各個々のラジカルは、結合の有無にかかわらず定義することができる。例えば、 $R^2$ が水素であり得る場合、これは $R^2$ の定義において「-H」としても「H」としても示され得る。

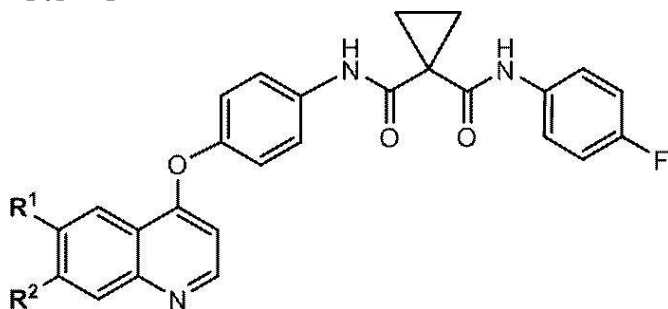
【0030】

実施形態

40

1つの態様において、本開示は、式Iの化合物：

【化3】



I

50

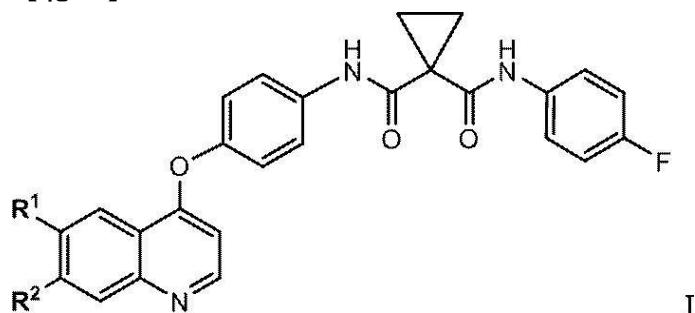
またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$  は、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-OC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ である。

【0031】

1つの態様において、本開示は、式Iの化合物：

【化4】



10

またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

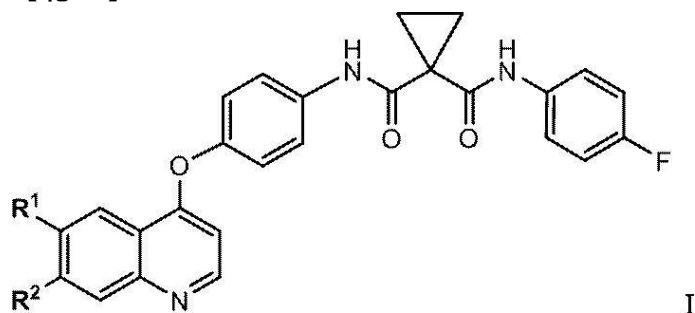
$R^1$  は、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-OC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ である。

20

【0032】

1つの態様において、本開示は、式Iの化合物：

【化5】



30

またはその医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

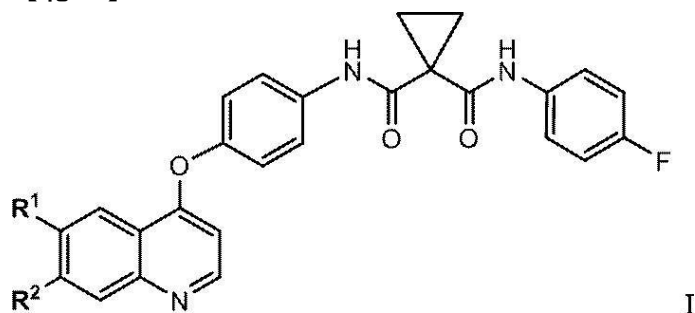
$R^1$  は、 $-CO-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-OC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ である。

40

【0033】

1つの態様において、本開示は、式Iの化合物：

【化6】



50

またはその医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

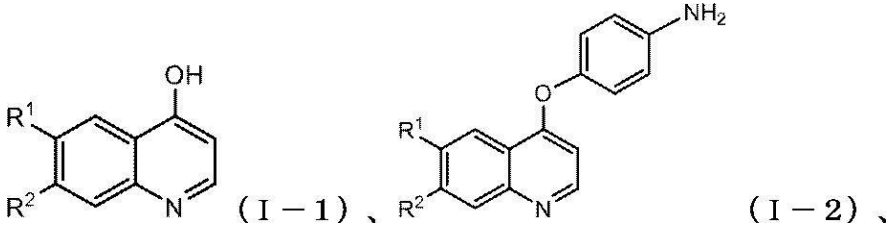
$R^1$  は、 $-CO-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、または $-C(O)-N(C_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ であり、

$R^2$  は $-OC_{1\sim6}\text{アルキル}$ である。

【0034】

いくつかの実施形態において、混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

【化7】



10

またはこれらの混合物を含む。

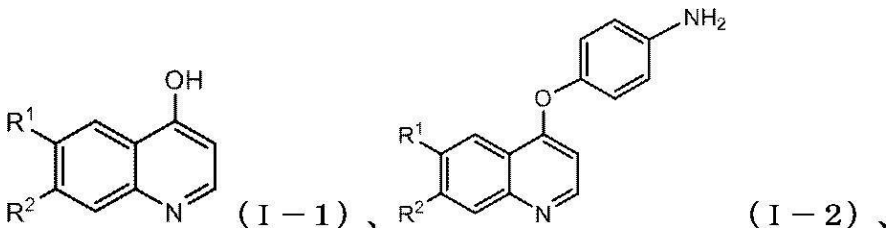
【0035】

混入物または分解物は、遺伝毒性の混入物または分解物を含む。

【0036】

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

【化8】



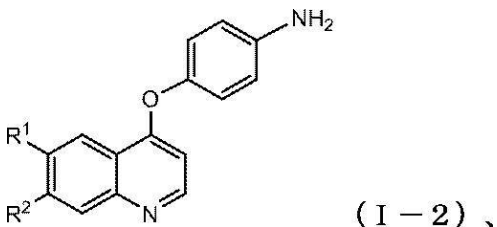
20

またはこれらの混合物を含む。

【0037】

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

【化9】



30

またはこれらの混合物を含む。

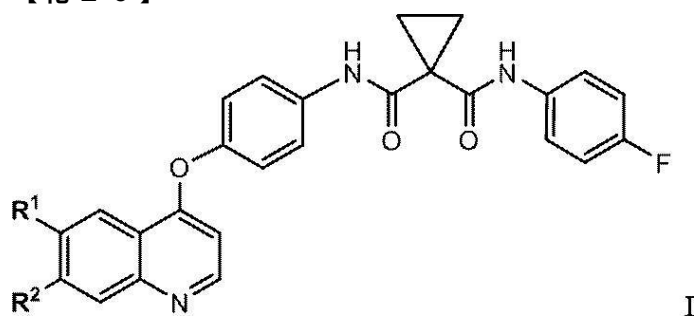
【0038】

1つの実施形態において、本開示は、式Iの化合物：

40

50

## 【化 10】



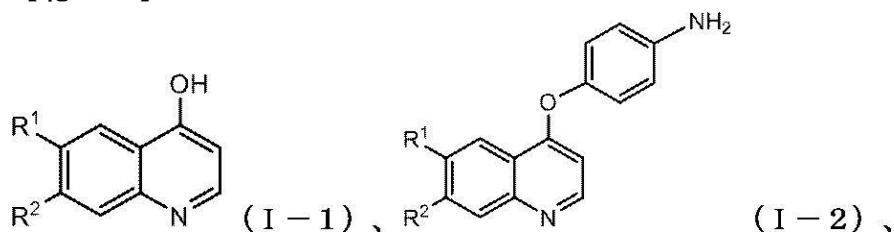
10

またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})_2$ であり、  
 $R^2$  は $-\text{OC}_1\sim 6\text{アルキル}$ であり、

混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

## 【化 11】



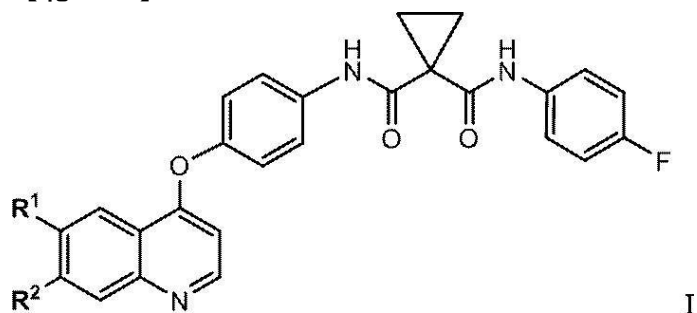
20

またはこれらの混合物を含む。

## 【0039】

1つの実施形態において、本開示は、式 I の化合物：

## 【化 12】



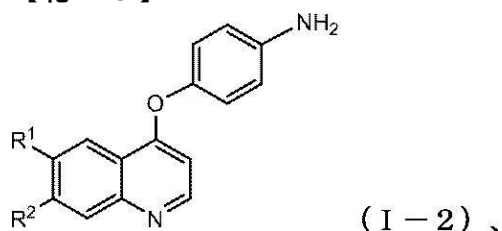
30

またはその医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$  は、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})_2$ であり、  
 $R^2$  は $-\text{OC}_1\sim 6\text{アルキル}$ であり、

遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

## 【化 13】



40

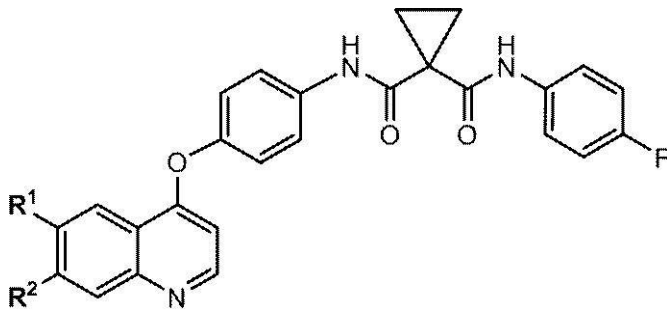
50

またはこれらの混合物を含む。

【0040】

1つの態様において、本開示は、式Iの化合物

【化14】



10

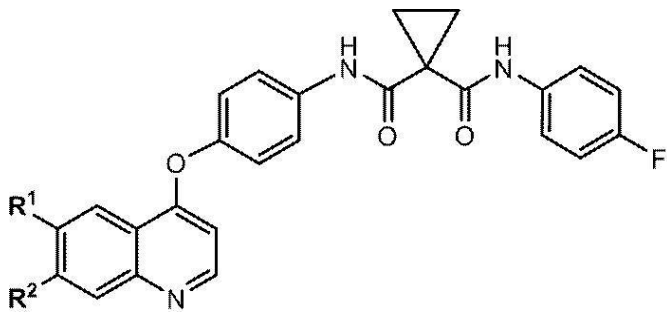
またはその医薬的に許容される塩と、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、医薬組成物を提供し、式中、

$R^1$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-\text{OC}_1\sim 6\text{アルキル}$ である。

【0041】

1つの実施形態において、本開示は、式Iの化合物

【化15】



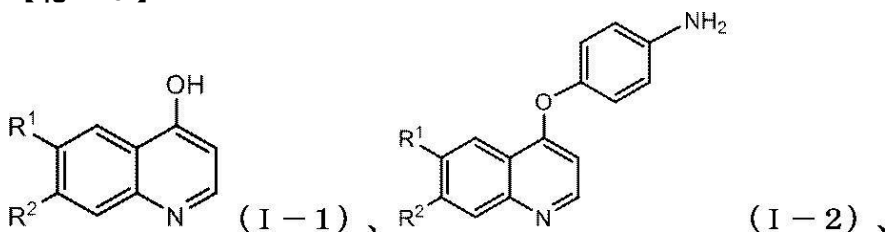
30

またはその医薬的に許容される塩と、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、医薬組成物を提供し、式中、

$R^1$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-\text{OC}_1\sim 6\text{アルキル}$ であり、

混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

【化16】



40

またはこれらの混合物を含む。

【0042】

いくつかの実施形態において、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤は、1つ以上の充填剤、1つ以上の崩壊剤、1つ以上の流動化剤、及び1つ以上の滑沢剤を含む。

50

## 【0043】

いくつかの実施形態において、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤は、1つ以上の希釈剤、1つ以上の崩壊剤、1つ以上の流動化剤、1つ以上の結合剤、及び1つ以上の滑沢剤を含む。

## 【0044】

1つの実施形態において、医薬組成物は錠剤である。

## 【0045】

別の実施形態において、医薬組成物はカプセルである。

## 【0046】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は、-COOHまたは-C(O)-NHMeである。 10

## 【0047】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は-C(O)-NHMeである。

## 【0048】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は-OMeである。

## 【0049】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>は-C(O)-NHMeであり、R<sup>2</sup>は-OMeである。

## 【0050】

いくつかの実施形態において、混入物または分解物は、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、3 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下である。 20

## 【0051】

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、3 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下である。

## 【0052】

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、または2.5 ppm以下、または1 ppm以下である。 30

## 【0053】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩は、200 ppm以下、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下の不純物、混入物、または分解物と混合される。

## 【0054】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、(I-2)、またはこれらの混合物を含む200 ppm以下、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下の不純物、混入物、または分解物と混合される。 40

## 【0055】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩は、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、または2.5 ppm以下の4-アミノフェノールと混合される。

## 【0056】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、2.5 ppm 以下、または 1 ppm 以下の 4-フルオロアニリンと混合される。

【0057】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、2.5 ppm 以下、または 1 ppm 以下の式 I-1 の化合物と混合される。

【0058】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、または 2.5 ppm 以下の式 I-1 の化合物と混合される。

【0059】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、または 2.5 ppm 以下の式 I-2 の化合物と混合される。

【0060】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び (I-2) のうちの少なくとも 2 つと混合され、この 4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び (I-2) のうちの少なくとも 2 つの合わせたレベルは、200 ppm 以下、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、2.5 ppm 以下、または 1 ppm 以下である。

【0061】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び (I-2) のうちの少なくとも 3 つと混合され、この 4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び (I-2) のうちの少なくとも 3 つの合わせたレベルは、200 ppm 以下、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、2.5 ppm 以下、または 1 ppm 以下である。

【0062】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び (I-2) と混合され、この 4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び (I-2) の合わせたレベルは、200 ppm 以下、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、2.5 ppm 以下、または 1 ppm 以下である。

【0063】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-フルオロアニリン及び式 I-2 の化合物と混合され、この 4-フルオロアニリン及び式 I-2 の化合物の合わせたレベルは、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、または 2.5 ppm 以下である。

【0064】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-

10

20

30

40

50

アミノフェノール及び式Ⅰ－２の化合物と混合され、この４－アミノフェノール及び式Ⅰ－２の化合物の合わせたレベルは、２００ｐｐｍ以下、１００ｐｐｍ以下、７５ｐｐｍ以下、５０ｐｐｍ以下、２５ｐｐｍ以下、２０ｐｐｍ以下、１５ｐｐｍ以下、１３ｐｐｍ以下、１０ｐｐｍ以下、５ｐｐｍ以下、２．５ｐｐｍ以下、または１ｐｐｍ以下である。

【００６５】

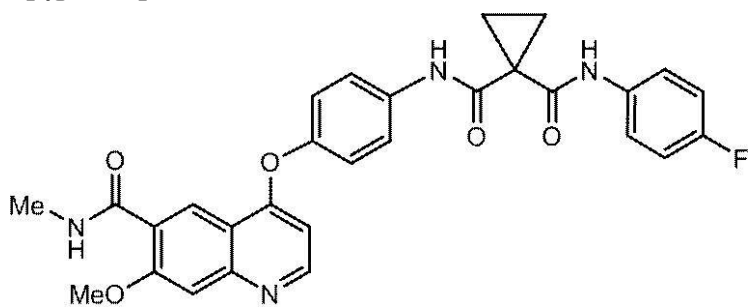
いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物またはその医薬的に許容される塩は、式Ⅰ－１の化合物及び式Ⅰ－２の化合物と混合され、この式Ⅰ－１及び式Ⅰ－２の化合物の合わせたレベルは、２００ｐｐｍ以下、１００ｐｐｍ以下、７５ｐｐｍ以下、５０ｐｐｍ以下、２５ｐｐｍ以下、２０ｐｐｍ以下、１５ｐｐｍ以下、１３ｐｐｍ以下、１０ｐｐｍ以下、５ｐｐｍ以下、２．５ｐｐｍ以下、または１ｐｐｍ以下である。

10

【００６６】

本開示の別の態様は、化合物１

【化１７】



1

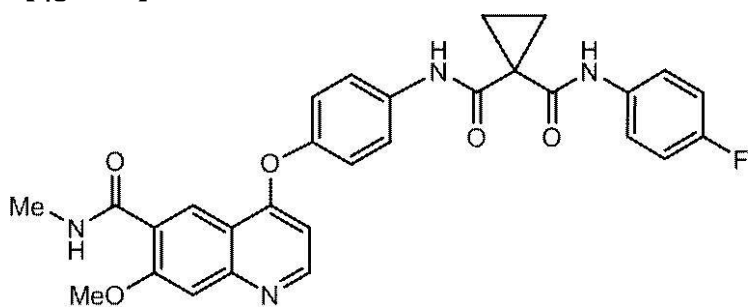
20

またはその医薬的に許容される塩であって、２００ｐｐｍ以下の混入物または分解物を含む、化合物１またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【００６７】

本開示の別の態様は、化合物１

【化１８】



1

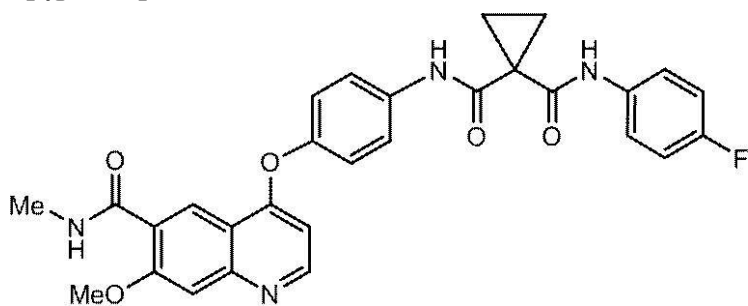
30

またはその医薬的に許容される塩であって、１００ｐｐｍ以下の混入物または分解物を含む、化合物１またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【００６８】

本開示の別の態様は、化合物１

【化１９】



1

40

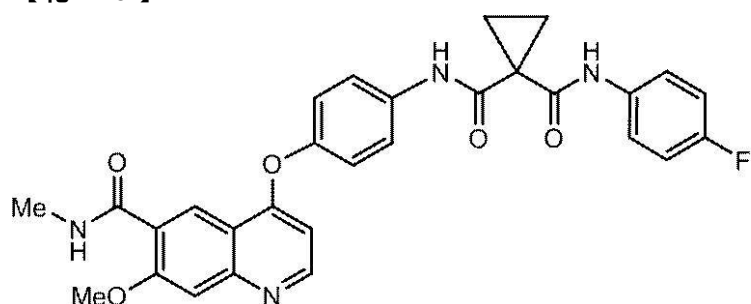
50

またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物1またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0069】

本開示の別の態様は、化合物1

【化20】



10

またはその医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物1またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0070】

本開示の別の態様は、化合物1またはその医薬的に許容される塩と、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、医薬組成物を提供する。

20

【0071】

いくつかの実施形態において、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤は、1つ以上の充填剤、1つ以上の崩壊剤、1つ以上の流動化剤、及び1つ以上の滑沢剤を含む。

【0072】

いくつかの実施形態において、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤は、1つ以上の希釈剤、1つ以上の崩壊剤、1つ以上の流動化剤、1つ以上の結合剤、及び1つ以上の滑沢剤を含む。

【0073】

1つの実施形態において、医薬組成物は錠剤である。

【0074】

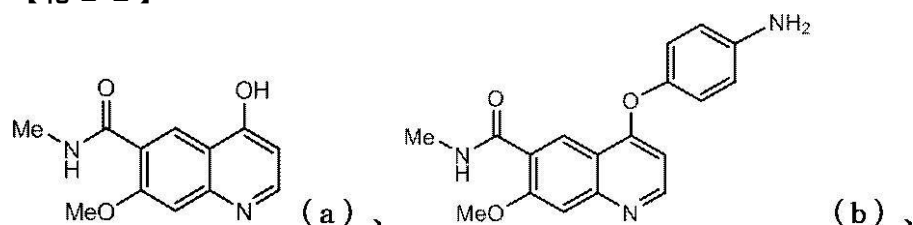
別の実施形態において、医薬組成物はカプセルである。

30

【0075】

いくつかの実施形態において、混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

【化21】



40

またはこれらの混合物を含む。

【0076】

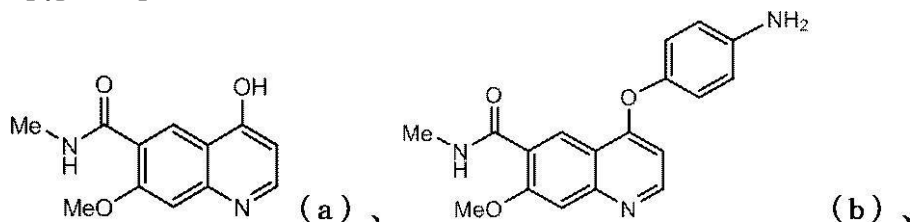
いくつかの実施形態において、混入物または分解物は、遺伝毒性の混入物または分解物を含む。

【0077】

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

50

## 【化 2 2】



またはこれらの混合物を含む。

## 【0078】

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、またはこれらの混合物を含む。

## 【0079】

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は4-フルオロアニリンを含む。

## 【0080】

4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物a、及び化合物bは、化合物1及びその医薬的に許容される塩の合成に使用される出発材料もしくは中間体、またはその過程で生成される副生成物もしくは分解物、または出発材料からの不純物である。これらの化合物は、最終的な医薬品において望ましくない遺伝毒性の不純物である可能性もある。したがって、これらの不純物または他の遺伝毒性の不純物のレベルを除去または最小化することが重要である。これらの不純物が低レベルで存在するのを回避することは困難である。というのも、これらの物質を含まない他の実行可能な合成経路は確認されていないためである。本開示は、これらの不純物のレベルが合理的な範囲で可能な限り低くなることを保証するための改善された製造方法を提供する。

## 【0081】

いくつかの実施形態において、混入物または分解物は、200 ppm以下、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、3 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下である。

## 【0082】

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は、200 ppm以下、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、3 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下である。

## 【0083】

いくつかの実施形態において、混入物もしくは分解物、または遺伝毒性の混入物もしくは分解物は、両端値を含めて200 ppm～0.001 ppm、100 ppm～0.001 ppm、75 ppm～0.001 ppm、50 ppm～0.001 ppm、25 ppm～0.001 ppm、20 ppm～0.001 ppm、15 ppm～0.001 ppm、13 ppm～0.001 ppm、10 ppm～0.001 ppm、5 ppm～0.001 ppm、3 ppm～0.001 ppm、2.5 ppm～0.001 ppm、2 ppm～0.001 ppm、または1 ppm～0.001 ppmである。

## 【0084】

いくつかの実施形態において、混入物もしくは分解物、または遺伝毒性の混入物もしくは分解物は、両端値を含めて200 ppm～0.01 ppm、100 ppm～0.01 ppm、75 ppm～0.01 ppm、50 ppm～0.01 ppm、25 ppm～0.01 ppm、20 ppm～0.01 ppm、15 ppm～0.01 ppm、13 ppm～0.01 ppm、10 ppm～0.01 ppm、5 ppm～0.01 ppm、3 ppm～0.01 ppm、2.5 ppm～0.01 ppm、2 ppm～0.01 ppm、または1 p

ppm～0.01ppmである。

【0085】

いくつかの実施形態において、混入物もしくは分解物、または遺伝毒性の混入物もしくは分解物は、両端値を含めて200ppm～0.1ppm、100ppm～0.1ppm、75ppm～0.1ppm、50ppm～0.1ppm、25ppm～0.1ppm、20ppm～0.1ppm、15ppm～0.1ppm、13ppm～0.1ppm、10ppm～0.1ppm、5ppm～0.1ppm、3ppm～0.1ppm、2.5ppm～0.1ppm、2ppm～0.1ppm、または1ppm～0.1ppmである。

【0086】

いくつかの実施形態において、医薬的に許容される塩は、化合物1ヘミフマレートである。

10

【0087】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、200ppm以下、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、2.5ppm以下、または1ppm以下の不純物、混入物、または分解物と混合される。

【0088】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、200ppm以下、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、2.5ppm以下、または1ppm以下の遺伝毒性の不純物、混入物、または分解物と混合される。

20

【0089】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、200ppm以下、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、2.5ppm以下、または1ppm以下の4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物a、化合物b、またはこれらの混合物を含む不純物、混入物、または分解物と混合される。

30

【0090】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、または2.5ppm以下の4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物a、化合物b、またはこれらの混合物と混合される。

【0091】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、両端値を含めて200ppm～0.001ppm、100ppm～0.001ppm、75ppm～0.001ppm、50ppm～0.001ppm、25ppm～0.001ppm、20ppm～0.001ppm、15ppm～0.001ppm、13ppm～0.001ppm、10ppm～0.001ppm、5ppm～0.001ppm、3ppm～0.001ppm、2.5ppm～0.001ppm、2ppm～0.001ppm、または1ppm～0.001ppmの4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物a、化合物b、またはこれらの混合物と混合される。

40

【0092】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、両端値を含めて200ppm～0.01ppm、100ppm～0.01ppm、75ppm～0.01ppm、50ppm～0.01ppm、25ppm～0.01ppm、20ppm～0.01ppm、15ppm～0.01ppm、13ppm～0.01ppm

50

、10 ppm～0.01 ppm、5 ppm～0.01 ppm、3 ppm～0.01 ppm、2.5 ppm～0.01 ppm、2 ppm～0.01 ppm、または1 ppm～0.01 ppmの4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物a、化合物b、またはこれらの混合物と混合される。

【0093】

いくつかの実施形態において化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、両端値を含めて200 ppm～0.1 ppm、100 ppm～0.1 ppm、75 ppm～0.1 ppm、50 ppm～0.1 ppm、25 ppm～0.1 ppm、20 ppm～0.1 ppm、15 ppm～0.1 ppm、13 ppm～0.1 ppm、10 ppm～0.1 ppm、5 ppm～0.1 ppm、3 ppm～0.1 ppm、2.5 ppm～0.1 ppm、2 ppm～0.1 ppm、または1 ppm～0.1 ppmの4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物a、化合物b、またはこれらの混合物と混合される。

10

【0094】

いくつかの実施形態において、混入物または遺伝毒性の混入物もしくは分解物は4-アミノフェノールを含む。

【0095】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、3 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下の4-アミノフェノールと混合される。

20

【0096】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、または2.5 ppm以下の4-アミノフェノールと混合される。

【0097】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、15 ppm以下の4-アミノフェノールと混合される。

【0098】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは15 ppm以下の4-アミノフェノールと混合される。

30

【0099】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、3 ppm以下の4-アミノフェノールと混合される。

【0100】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは3 ppm以下の4-アミノフェノールと混合される。

【0101】

いくつかの実施形態において、混入物または遺伝毒性の混入物もしくは分解物は4-フルオロアニリンを含む。

40

【0102】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、または2.5 ppm以下、または1 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0103】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、15 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0104】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、15 ppm以下の4-フル

50

オロアニリンと混合される。

【0105】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、5 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0106】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、5 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0107】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、3 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0108】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、3 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0109】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、2 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0110】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、2 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0111】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、1 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0112】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、1 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0113】

いくつかの実施形態において、混入物または混入物または分解物は化合物aを含む。

【0114】

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は化合物aを含む。

【0115】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、200 ppm以下、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下の化合物aと混合される。

【0116】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、または2.5 ppm以下の化合物aと混合される。

【0117】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、15 ppm以下の化合物aと混合される。

【0118】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、15 ppm以下の化合物aと混合される。

【0119】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、5 ppm以下の化合物aと混合される。

【0120】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、5 ppm以下の化合物aと

10

20

30

40

50

混合される。

【0121】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、4 ppm以下の化合物aと混合される。

【0122】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、4 ppm以下の化合物aと混合される。

【0123】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、3 ppm以下の化合物aと混合される。

【0124】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、3 ppm以下の化合物aと混合される。

【0125】

いくつかの実施形態において、混入物または遺伝毒性の混入物もしくは分解物は化合物bを含む。

【0126】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、200 ppm以下、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下の化合物bと混合される。

【0127】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、または2.5 ppm以下の化合物bと混合される。

【0128】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、75 ppm以下の化合物bと混合される。

【0129】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、75 ppm以下の化合物bと混合される。

【0130】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、50 ppm以下の化合物bと混合される。

【0131】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、50 ppm以下の化合物bと混合される。

【0132】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、15 ppm以下の化合物bと混合される。

【0133】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、15 ppm以下の化合物bと混合される。

【0134】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、7 ppm以下の化合物bと混合される。

【0135】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、7 ppm以下の化合物bと混合される。

10

20

30

40

50

## 【0136】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物a、及び化合物bのうちの少なくとも2つと混合され、この4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物a、及び化合物bのうちの少なくとも2つの合わせたレベルは、200ppm以下、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、2.5ppm以下、または1ppm以下である。

## 【0137】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、化合物a及び化合物bと混合され、この化合物a及び化合物bの合わせたレベルは、200ppm以下、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、2.5ppm以下、または1ppm以下である。いくつかの実施形態において、化合物a及び化合物bの合わせたレベルは100ppm以下である。いくつかの実施形態において、化合物a及び化合物bの合わせたレベルは75ppm以下である。いくつかの実施形態において、化合物a及び化合物bの合わせたレベルは50ppm以下である。いくつかの実施形態において、化合物a及び化合物bの合わせたレベルは15ppm以下である。

10

## 【0138】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物a、及び化合物bのうちの少なくとも3つと混合され、この4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物a、及び化合物bのうちの少なくとも3つの合わせたレベルは、200ppm以下、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、2.5ppm以下、または1ppm以下である。

20

## 【0139】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、4-アミノフェノール、化合物a、及び化合物bと混合され、この4-アミノフェノール、化合物a、及び化合物bの合わせたレベルは、200ppm以下、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、2.5ppm以下、または1ppm以下である。いくつかの実施形態において、4-アミノフェノール、化合物a、及び化合物bの合わせたレベルは100ppm以下である。いくつかの実施形態において、合わせたレベルは75ppm以下である。いくつかの実施形態において、合わせたレベルは50ppm以下である。いくつかの実施形態において、合わせたレベルは15ppm以下である。

30

## 【0140】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、4-フルオロアニリン、化合物a、及び化合物bと混合され、この4-フルオロアニリン、化合物a、及び化合物bの合わせたレベルは、200ppm以下、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、2.5ppm以下、または1ppm以下である。いくつかの実施形態において、4-フルオロアニリン、化合物a、及び化合物bの合わせたレベルは100ppm以下である。いくつかの実施形態において、合わせたレベルは75ppm以下である。いくつかの実施形態において、合わせたレベルは50ppm以下である。いくつかの実施形態において、合わせたレベルは15ppm以下である。

40

## 【0141】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基または化合物1ヘミフマレートは、

50

4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物 a、及び化合物 b と混合され、この 4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物 a、及び化合物 b の合わせたレベルは、200 ppm 以下、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、または 5 ppm 以下である。いくつかの実施形態において、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物 a、及び化合物 b の合わせたレベルは 100 ppm 以下である。いくつかの実施形態において、合わせたレベルは 75 ppm 以下である。いくつかの実施形態において、合わせたレベルは 50 ppm 以下である。いくつかの実施形態において、合わせたレベルは 15 ppm 以下である。

【0142】

10

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 1 または化合物 1 ヘミフマレートと、1 つ以上の医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供し、この医薬組成物は、200 ppm 以下、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、2.5 ppm 以下、または 1 ppm 以下の 4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物 a、化合物 b、またはこれらの混合物を含む混入物または分解物を含む。

【0143】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、以下の表の組成物のいずれか 1 つから選択される。

20

30

40

50

【表 1】

表 1：化合物 1 錠剤の組成（20mg、40mg、60mg、80mg、100mg、及び120mg）

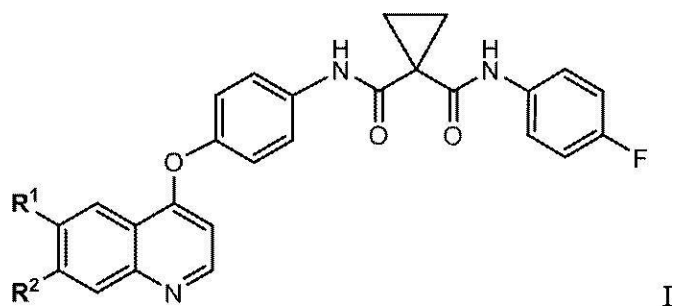
| 成分                             | 組成    |                 |                 |                 |                 |                  |                  |
|--------------------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
|                                | %w/w  | mg／単位用量         |                 |                 |                 |                  |                  |
|                                |       | 20mg            | 40mg            | 60mg            | 80mg            | 100mg            | 120mg            |
| 化合物 1                          | 27.75 | 20 <sup>1</sup> | 40 <sup>2</sup> | 60 <sup>3</sup> | 80 <sup>4</sup> | 100 <sup>5</sup> | 120 <sup>6</sup> |
| 微結晶性セルロース、PH-102               | 38.63 | 30.90           | 61.81           | 92.71           | 123.62          | 154.52           | 185.42           |
| 乳糖無水物、60M                      | 19.32 | 15.46           | 30.91           | 46.37           | 61.82           | 77.28            | 92.74            |
| ヒドロキシプロピルセルロース、EXF             | 5.00  | 4.00            | 8.00            | 12.00           | 16.00           | 20.00            | 24.00            |
| クロスカルメロースナトリウム                 | 6.00  | 4.80            | 9.60            | 14.40           | 19.20           | 24.00            | 28.80            |
| コロイド状二酸化ケイ素                    | 0.30  | 0.24            | 0.48            | 0.72            | 0.96            | 1.20             | 1.44             |
| ステアリン酸 50                      | 3.00  | 2.40            | 4.80            | 7.20            | 9.60            | 12.00            | 14.40            |
| コア錠剤の総重量                       |       | 80.0            | 160.0           | 240.0           | 320.0           | 400.0            | 480.0            |
| Opadry（登録商標）II Blue（85F105057） | 4.00  | 3.20            | 6.40            | 9.60            | 12.80           | 16.00            | 19.20            |
| コーティング錠剤の総重量                   |       | 83.2            | 166.4           | 249.6           | 332.8           | 416.0            | 499.2            |

<sup>1</sup> 20mg の化合物 1 の遊離塩基は、22．20mg の化合物 1 ヘミフマレートに相当する。  
<sup>2</sup> 40mg の化合物 1 の遊離塩基は、44．40mg の化合物 1 ヘミフマレートに相当する。  
<sup>3</sup> 60mg の化合物 1 の遊離塩基は、66．60mg の化合物 1 ヘミフマレートに相当する。  
<sup>4</sup> 80mg の化合物 1 の遊離塩基は、88．80mg の化合物 1 ヘミフマレートに相当する。  
<sup>5</sup> 100mg の化合物 1 の遊離塩基は、111．00mg の化合物 1 ヘミフマレートに相当する。  
<sup>6</sup> 120mg の化合物 1 の遊離塩基は、132．20mg の化合物 1 ヘミフマレートに相当する。

【0144】  
1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：

10  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
20  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
30  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
40  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
50

## 【化 2 3】



10

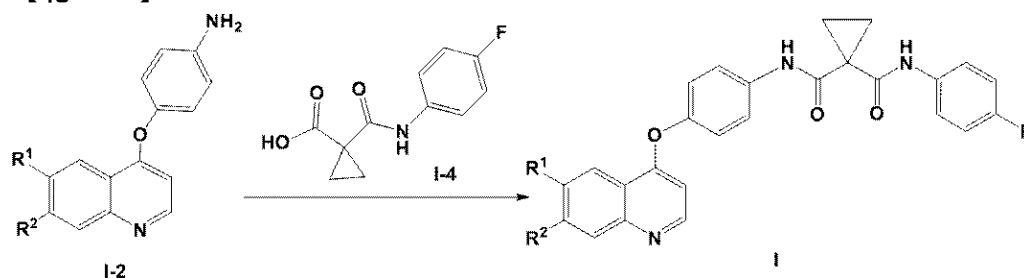
またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-\text{OC}_{1\sim 6}\text{アルキル}$ であり、

式 I の化合物は、

(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること

## 【化 2 4】



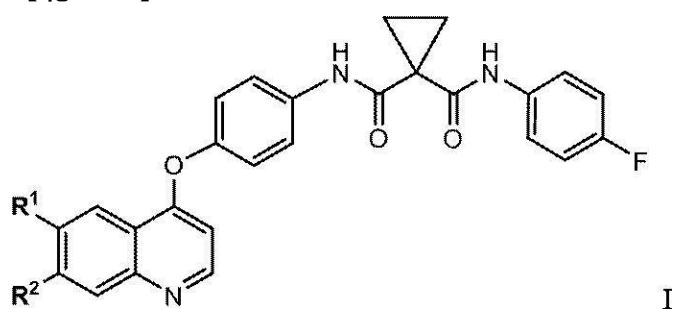
20

を含む方法により生成される。

## 【0145】

1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：

## 【化 2 5】



30

またはその医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$  は、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-\text{OC}_{1\sim 6}\text{アルキル}$ であり、

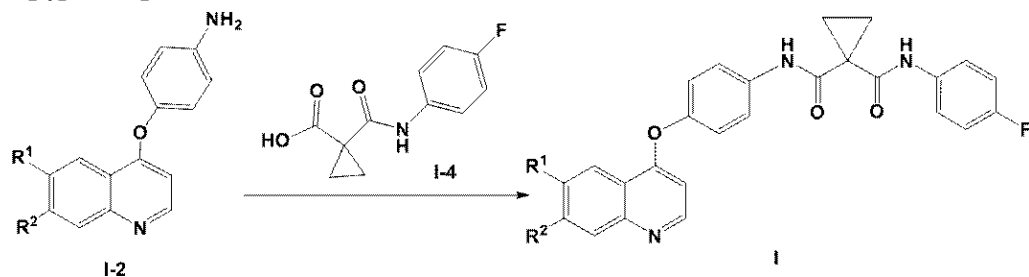
式 I の化合物は、

(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること

40

50

## 【化 2 6】



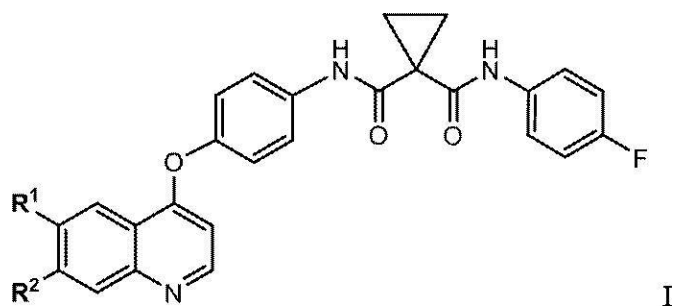
を含む方法により生成される。

10

## 【0 1 4 6】

1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：

## 【化 2 7】



20

またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

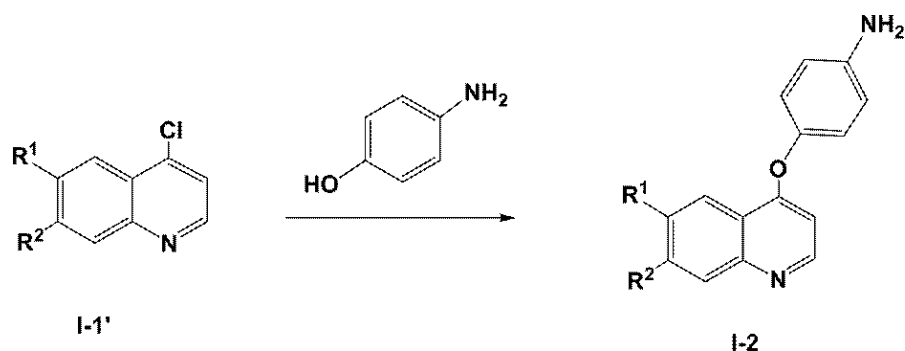
$R^1$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-\text{OC}_{1\sim 6}\text{アルキル}$ であり、

式 I の化合物は、

(a) 式 I-1' の化合物を 4-アミノフェノールと反応させて、式 I-2 の化合物を得ること

30

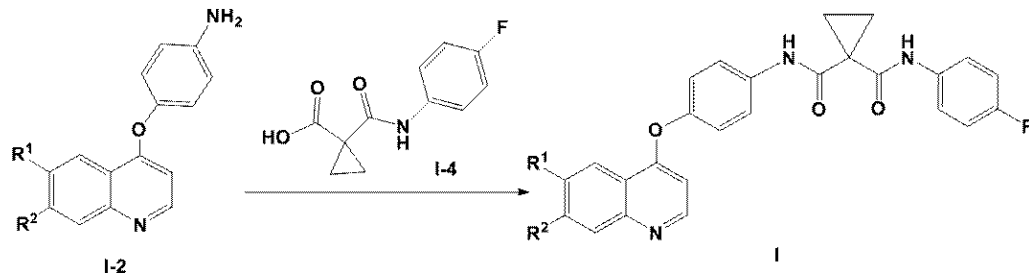
## 【化 2 8】



40

(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること

## 【化 2 9】



50

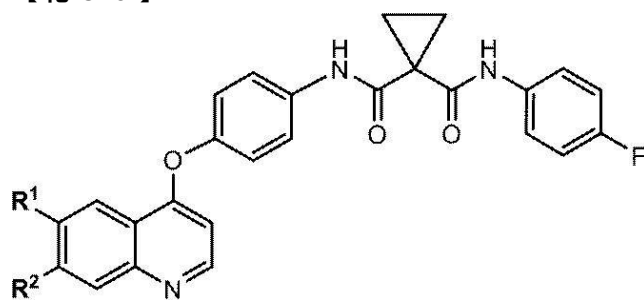
及び

(c) 任意選択で、式 I の化合物を酸と反応させることを含む方法により生成される。

【0147】

1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：

【化30】



10

またはその医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$  は、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ であり、

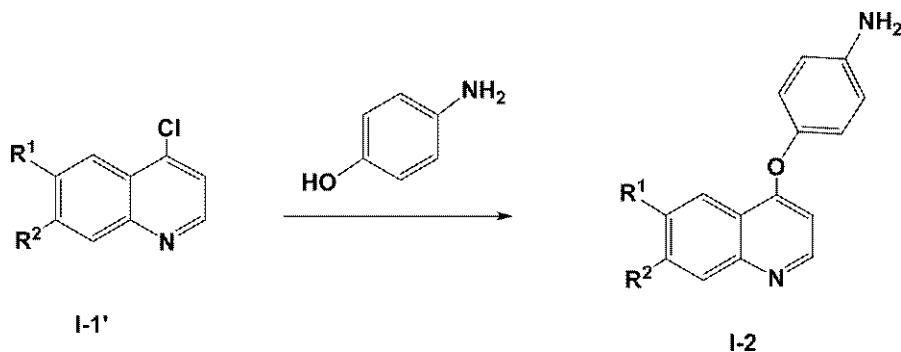
$R^2$  は $-\text{OC}_{1\sim6}\text{アルキル}$ であり、

式 I の化合物は、

20

(a) 式 I-1' の化合物を 4-アミノフェノールと反応させて、式 I-2 の化合物を得ること

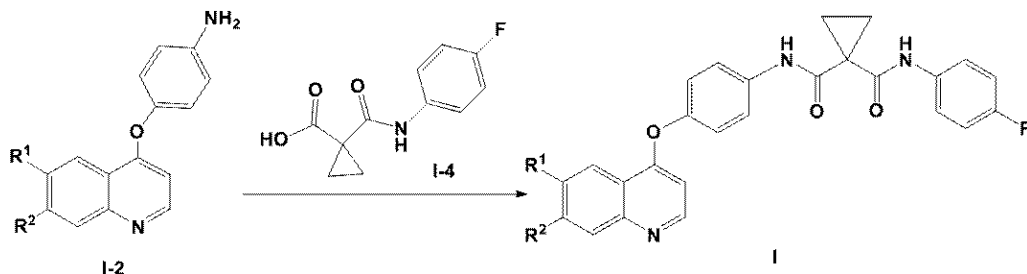
【化31】



30

(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること

【化32】



40

及び

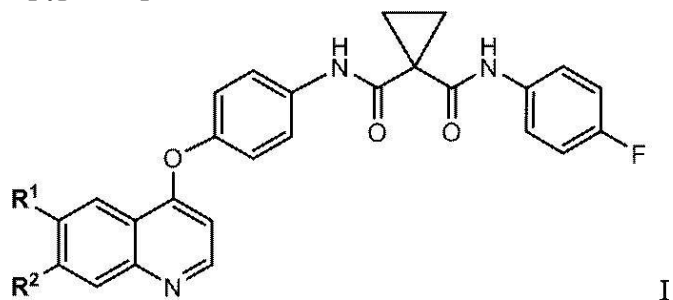
(c) 任意選択で、式 I の化合物を酸と反応させることを含む方法により生成される。

【0148】

1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：

50

## 【化 3 3】



10

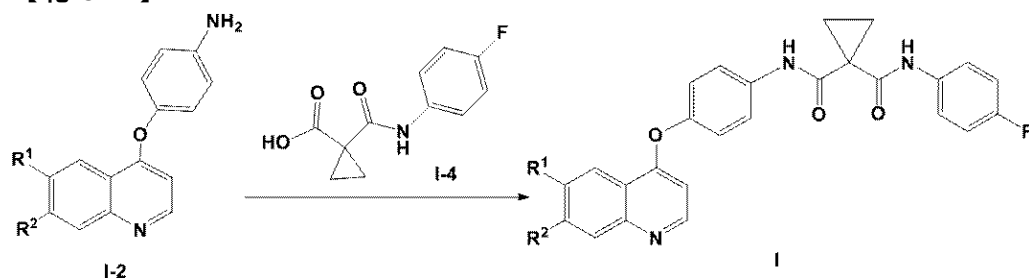
またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-\text{OC}_{1\sim 6}\text{アルキル}$ であり、

式 I の化合物は、

(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること

## 【化 3 4】

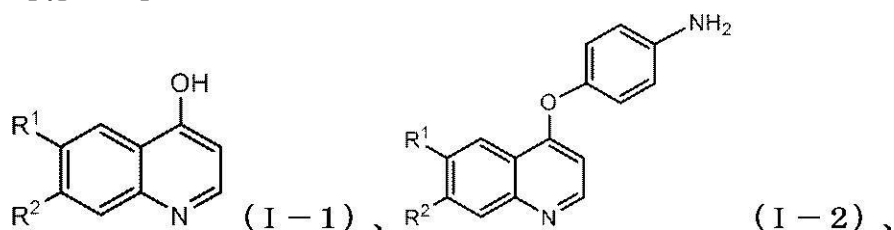


20

を含む方法により生成され、

混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

## 【化 3 5】



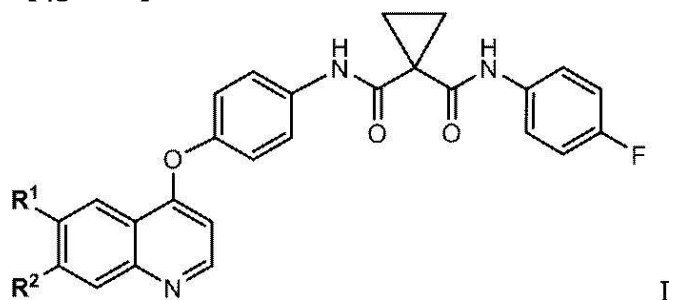
30

またはこれらの混合物を含む。

## 【0149】

1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：

## 【化 3 6】

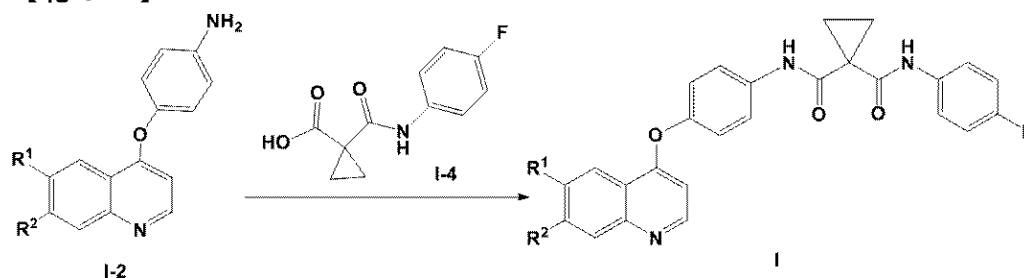


40

またはその医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の遺伝毒性の混入物または

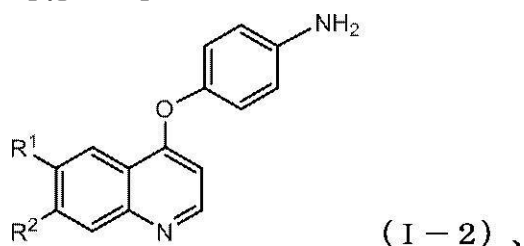
50

分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、  
 $R^1$  は、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ であり、  
 $R^2$  は $-\text{OC}_{1\sim6}\text{アルキル}$ であり、  
 式 I の化合物は、  
 (b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること  
 【化 3 7】



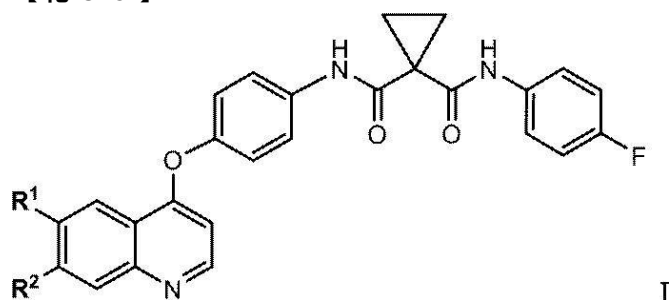
10

を含む方法により生成され、  
 遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、  
 【化 3 8】



20

またはこれらの混合物を含む。  
 【0 1 5 0】  
 1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：  
 【化 3 9】



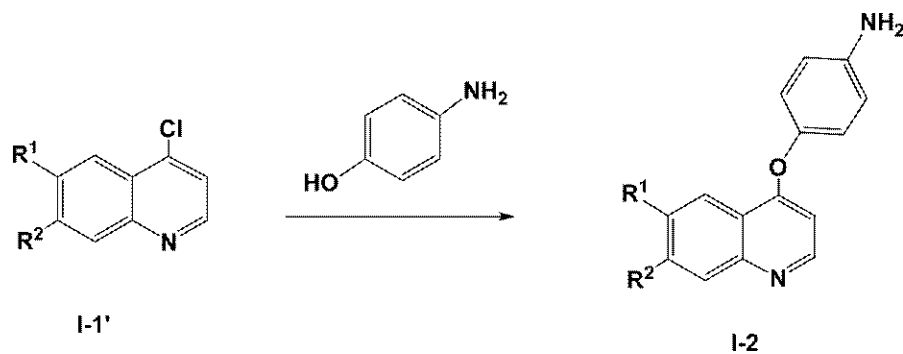
30

またはその医薬的に許容される塩であって、200 ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、  
 $R^1$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ であり、  
 $R^2$  は $-\text{OC}_{1\sim6}\text{アルキル}$ であり、  
 式 I の化合物または塩は、  
 (a) 式 I-1' の化合物を4-アミノフェノールと反応させて、式 I-2 の化合物を得ること

40

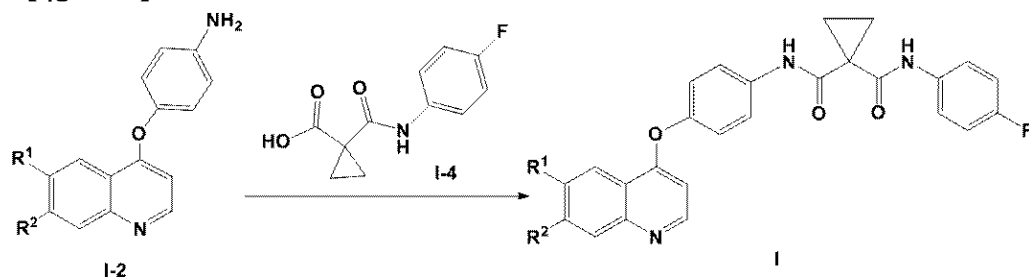
50

## 【化 4 0】



10

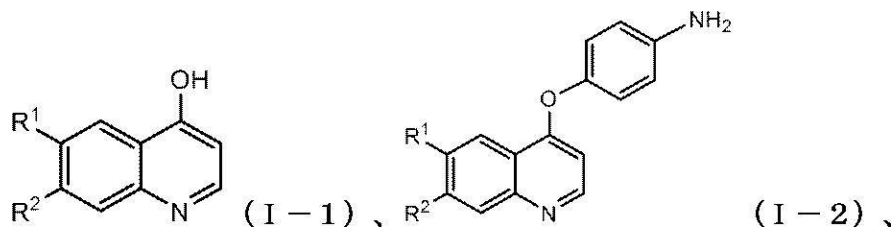
(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること  
【化 4 1】



20

及び

(c) 任意選択で、式 I の化合物を酸と反応させることを含む方法により生成され、混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、  
【化 4 2】



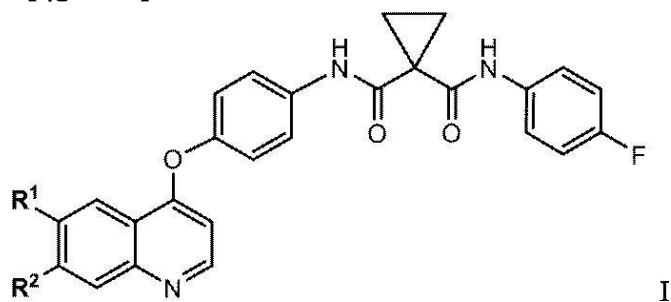
30

またはこれらの混合物を含む。

## 【0151】

1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：

## 【化 4 3】



40

またはその医薬的に許容される塩であって、100 ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

R<sup>1</sup> は、-CO-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH(C<sub>1</sub>~6アルキル)、または-C(O)-N(C<sub>1</sub>~6アルキル)<sub>2</sub>であり、

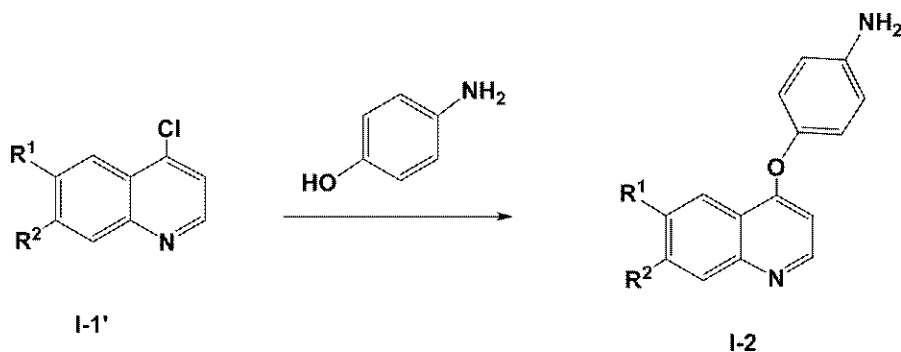
R<sup>2</sup> は-O-C<sub>1</sub>~6アルキルであり、

50

式 I の化合物または塩は、

(a) 式 I-1' の化合物を 4-アミノフェノールと反応させて、式 I-2 の化合物を得ること

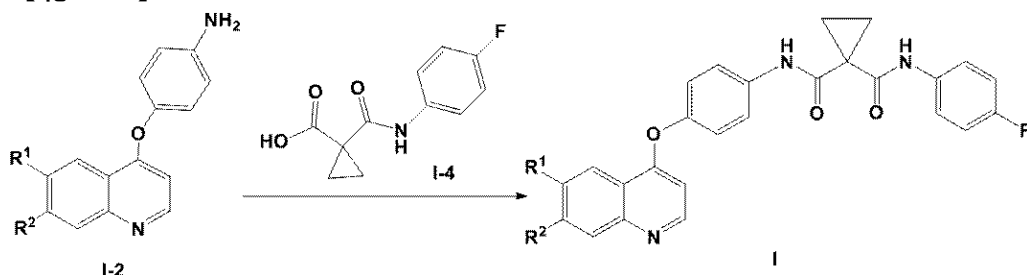
【化 4 4】



10

(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること

【化 4 5】

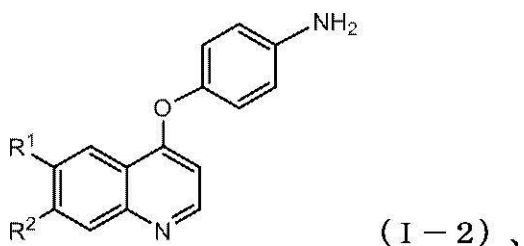


20

及び

(c) 任意選択で、式 I の化合物を酸と反応させることを含む方法により生成され、遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

【化 4 6】



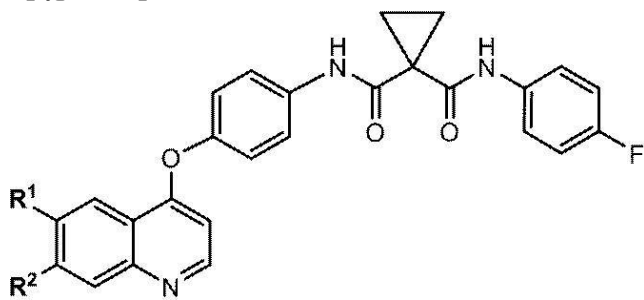
30

またはこれらの混合物を含む。

【0152】

1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：

【化 4 7】



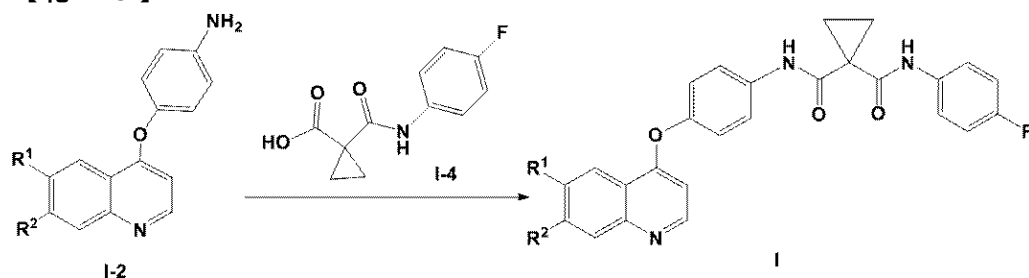
40

またはその医薬的に許容される塩であって、200 ppm以下の混入物または分解物を含む、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、式中

50

、  
 $R^1$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})_2$ であり、  
 $R^2$  は $-\text{OC}_1\sim 6\text{アルキル}$ であり、  
 当該方法は、

(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること  
 【化 4 8】



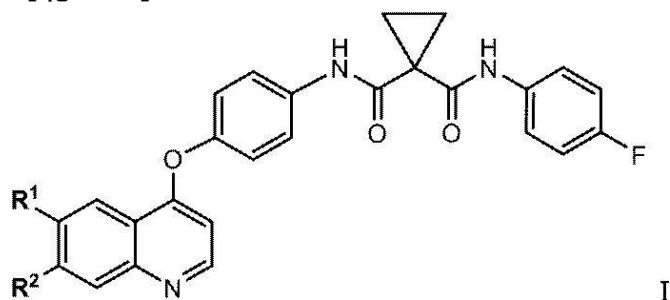
10

を含む。

【0153】

1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：

【化 4 9】



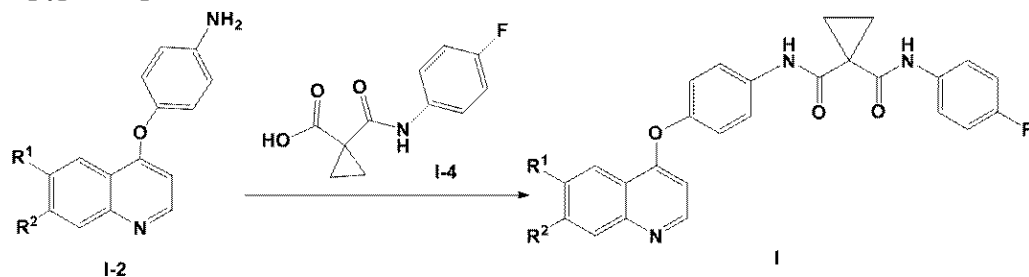
20

またはその医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の混入物または分解物を含む、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、式中

30

、  
 $R^1$  は、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})_2$ であり、  
 $R^2$  は $-\text{OC}_1\sim 6\text{アルキル}$ であり、  
 当該方法は、

(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること  
 【化 5 0】



40

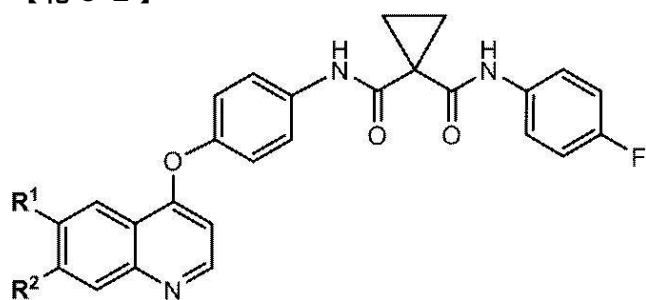
を含む。

【0154】

1つの態様において、本開示は、式 I の化合物：

50

## 【化 5 1】



10

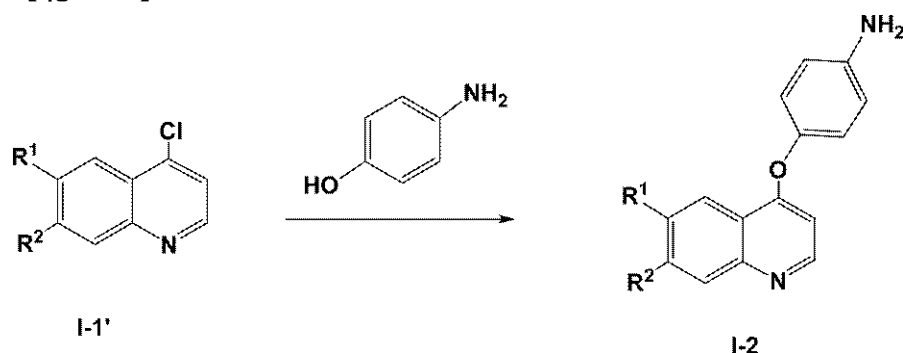
またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、式中

$R^1$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル})_2$ であり、 $R^2$  は $-\text{OC}_{1\sim 6}\text{アルキル}$ であり、

当該方法は、

(a) 式I-1'の化合物を4-アミノフェノールと反応させて、式I-2の化合物を得ること

## 【化 5 2】

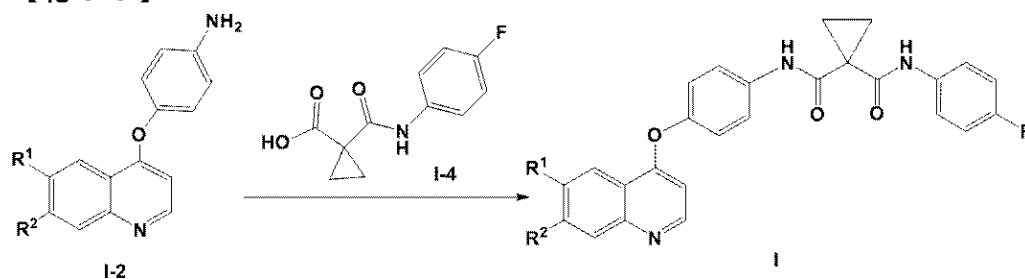


20

30

(b) 式I-2の化合物を化合物I-4と反応させて、式Iの化合物を得ること

## 【化 5 3】



40

及び

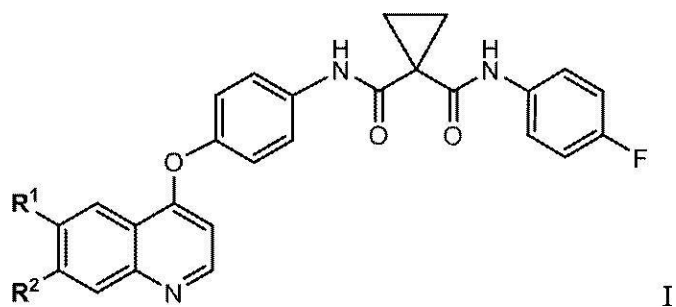
(c) 任意選択で、式Iの化合物を酸と反応させることを含む。

## 【0155】

1つの態様において、本開示は、式Iの化合物：

50

## 【化 5 4】



10

またはその医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の混入物または分解物を含む、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、式中

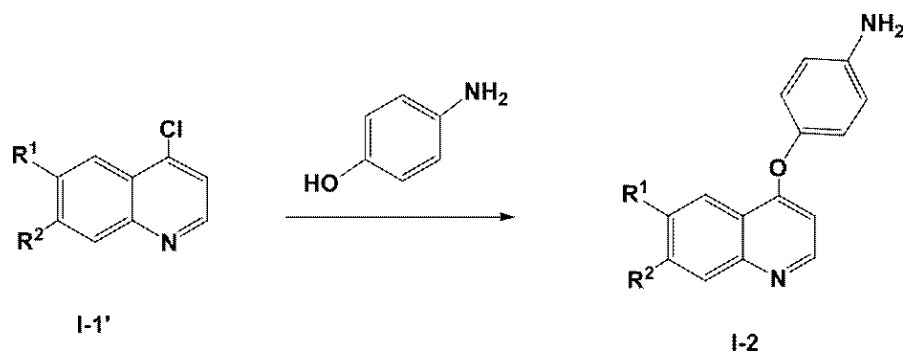
$R^1$  は、 $-CO-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、または $-C(O)-N(C_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ であり、

$R^2$  は $-OC_{1\sim6}\text{アルキル}$ であり、

当該方法は、

(a) 式I-1'の化合物を4-アミノフェノールと反応させて、式I-2の化合物を得ること

## 【化 5 5】

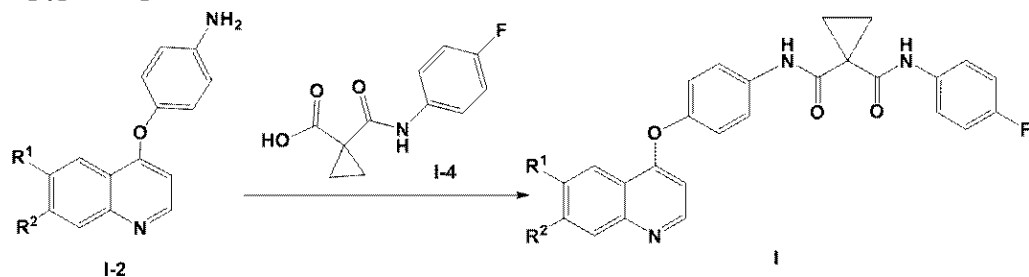


20

30

(b) 式I-2の化合物を化合物I-4と反応させて、式Iの化合物を得ること

## 【化 5 6】



40

及び

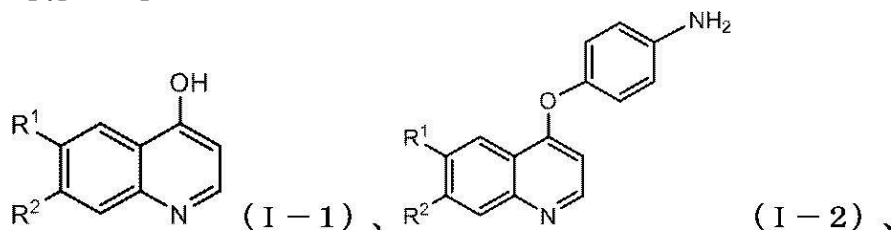
(c) 任意選択で、式Iの化合物を酸と反応させることを含む。

## 【0156】

いくつかの実施形態において、混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

50

【化 5 7】



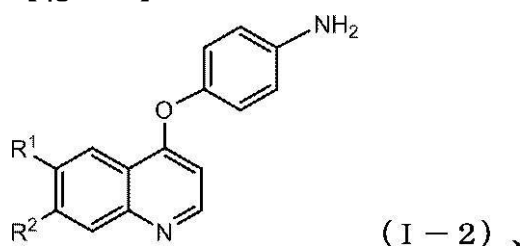
またはこれらの混合物を含む。

【0157】

10

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

【化 5 8】



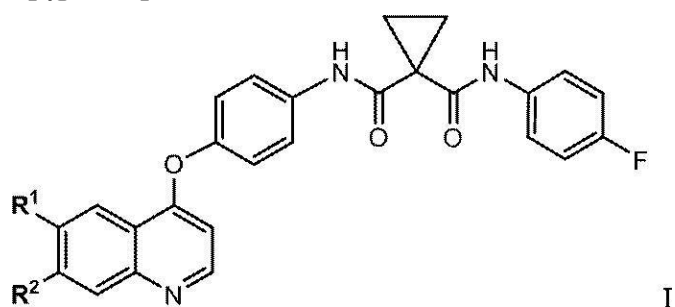
20

またはこれらの混合物を含む。

【0158】

いくつかの実施形態において、本開示は、式 I の化合物：

【化 5 9】



30

またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、式中、

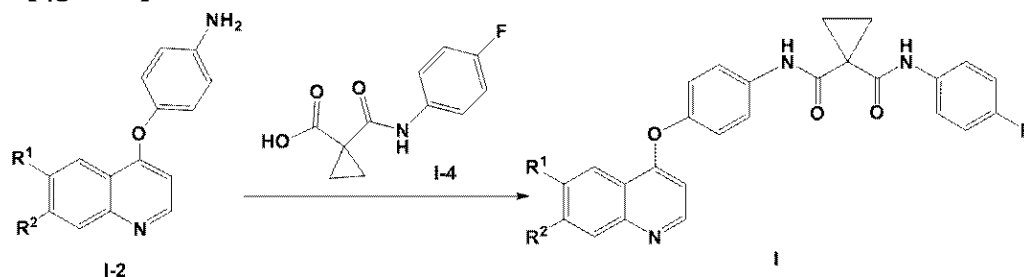
$R^1$  は、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、または  $-C(O)-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$  であり、  
 $R^2$  は  $-OC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$  であり、

当該方法は、

40

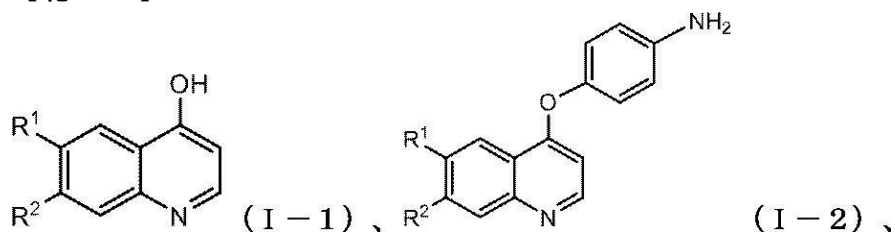
(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること

【化 6 0】



50

を含み、  
 遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、  
 【化61】



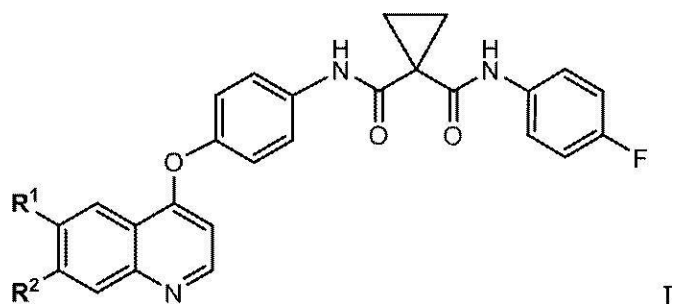
10

またはこれらの混合物を含む。

【0159】

いくつかの実施形態において、本開示は、式Iの化合物：

【化62】



20

またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、式中

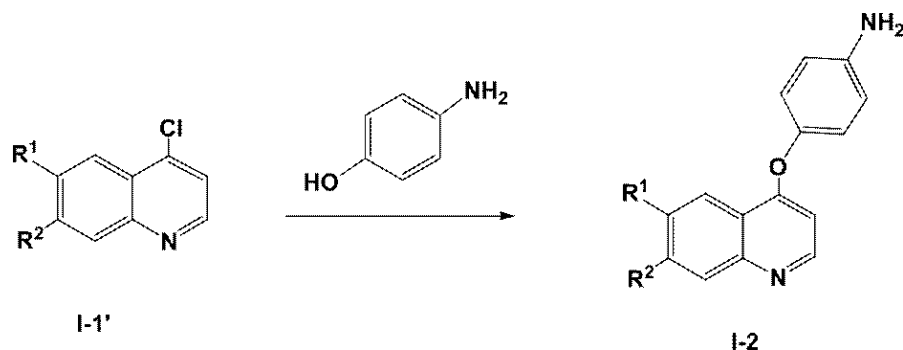
$R^1$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1\sim 6\text{アルキル})_2$ であり、  
 $R^2$  は $-\text{OC}_1\sim 6\text{アルキル}$ であり、

当該方法は、

30

(a) 式I-1'の化合物を4-アミノフェノールと反応させて、式I-2の化合物を得ること

【化63】

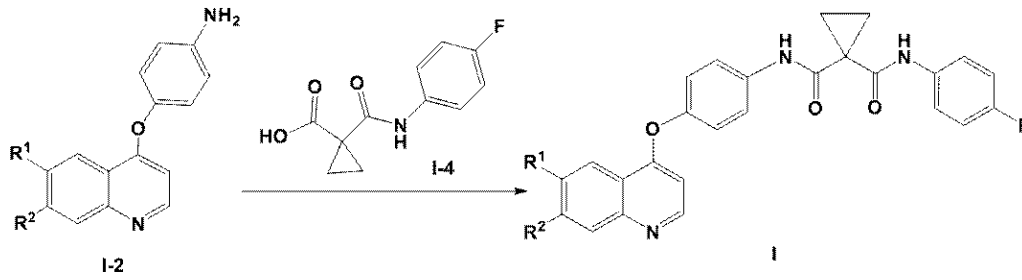


40

(b) 式I-2の化合物を化合物I-4と反応させて、式Iの化合物を得ること

50

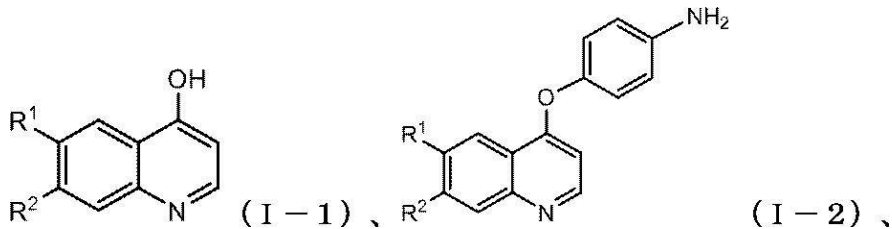
## 【化 6 4】



及び

(c) 任意選択で、式 I の化合物を酸と反応させることを含み、  
遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

## 【化 6 5】

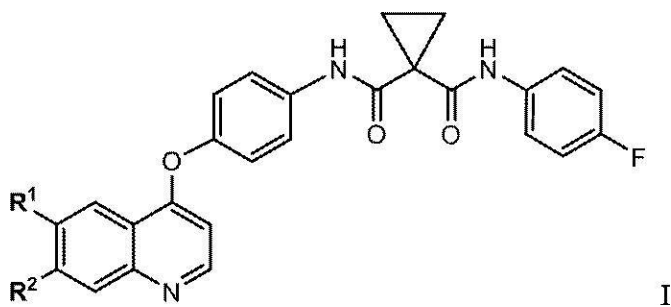


またはこれらの混合物を含む。

## 【0160】

いくつかの実施形態において、本開示は、式 I の化合物：

## 【化 6 6】



またはその医薬的に許容される塩であって、100 ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、式中、

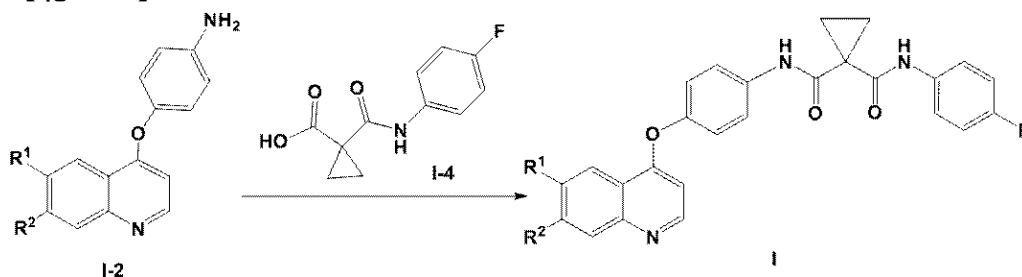
$R^1$  は、 $-CO-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、または $-C(O)-N(C_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ であり、

$R^2$  は $-OC_{1\sim6}\text{アルキル}$ であり、

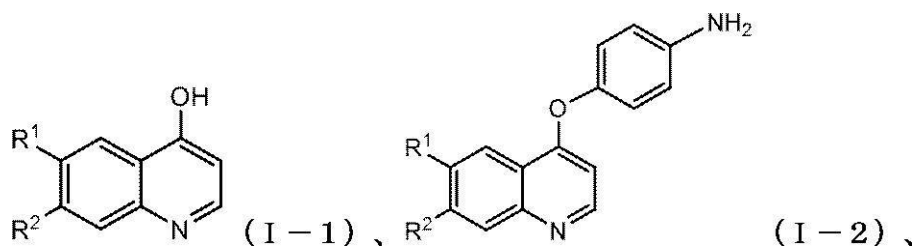
当該方法は、

(b) 式 I-2 の化合物を化合物 I-4 と反応させて、式 I の化合物を得ること

## 【化 6 7】



を含み、  
 遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、  
 【化68】



10

またはこれらの混合物を含む。

【0161】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、(I-2)、またはこれらの混合物を含む200ppm以下、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、2.5ppm以下、または1ppm以下の不純物、混入物、または分解物と混合される。

【0162】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物または医薬的に許容される塩は、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、または2.5ppm以下の4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物I-1、化合物I-2、またはこれらの混合物と混合される。

20

【0163】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩は、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、または2.5ppm以下の4-アミノフェノールと混合される。

【0164】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩は、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、または2.5ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

30

【0165】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩は、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、または2.5ppm以下の式I-1の化合物と混合される。

【0166】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩は、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、または2.5ppm以下の式I-2の化合物と混合される。

40

【0167】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-フルオロアニリン及び式I-2の化合物と混合され、この4-フルオロアニリン及び式I-2の化合物の合わせたレベルは、100ppm以下、75ppm以下、50ppm以下、25ppm以下、20ppm以下、15ppm以下、13ppm以下、10ppm以下、5ppm以下、または2.5ppm以下である。

50

## 【0168】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び(I-2)のうちの少なくとも2つと混合され、この4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び(I-2)のうちの少なくとも2つの合わせたレベルは、200 ppm以下、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、2.5 ppm以下、または1 ppm以下である。

## 【0169】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び(I-2)のうちの少なくとも3つと混合され、この4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び(I-2)のうちの少なくとも3つの合わせたレベルは、200 ppm以下、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、5 ppm以下、または2.5 ppm以下である。

10

## 【0170】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び(I-2)と混合され、この4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、(I-1)、及び(I-2)のうちの少なくとも4つの合わせたレベルは、200 ppm以下、100 ppm以下、75 ppm以下、50 ppm以下、25 ppm以下、20 ppm以下、15 ppm以下、13 ppm以下、10 ppm以下、または5 ppm以下である。

20

## 【0171】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は $-C(O)-NHMe$ であり、 $R^2$ は $-OMe$ である。

## 【0172】

いくつかの実施形態において、ステップ(a)は、ナトリウムtert-ブトキシドまたはナトリウムtert-ペントキシド及びN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)の存在下、約100℃～約130℃の範囲の温度で行われる。いくつかの実施形態において、温度は約100℃～約120℃の範囲である。いくつかの実施形態において、温度は約110℃～約120℃の範囲である。いくつかの実施形態において、温度は約120℃～約130℃の範囲である。

30

## 【0173】

いくつかの実施形態において、ステップ(a)は、ナトリウムtert-ブトキシドまたはナトリウムtert-ペントキシド及びDMAの存在下、約60℃～約90℃の範囲の温度で行われる。いくつかの実施形態において、温度は約60℃～約80℃の範囲である。いくつかの実施形態において、温度は約70℃～約80℃の範囲である。いくつかの実施形態において、温度は約70℃～約90℃の範囲である。

## 【0174】

いくつかの実施形態において、ステップ(a)は、ナトリウムtert-ブトキシドまたはナトリウムtert-ペントキシド及びDMAの存在下、約40℃～約90℃の範囲の温度で行われる。いくつかの実施形態において、温度は約50℃～約70℃の範囲である。いくつかの実施形態において、温度は約50℃～約60℃の範囲である。

40

## 【0175】

いくつかの実施形態において、式 I-2 の化合物は、以下のステップ：

反応物を冷却すること、

反応物に水を投入して固体を得ること、

固体を濾過すること、

固体を水及びDMAで洗浄すること、ならびに

50

固体を乾燥することにより、単離される。

【0176】

いくつかの実施形態において、ステップ（b）は、化合物Ⅰ-4を塩素化剤と反応させて、1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）-シクロプロパンカルボニルクロリドを得ることを含む。

【0177】

いくつかの実施形態において、塩素化剤は、90分以上において化合物Ⅰ-4に加えられる。

【0178】

いくつかの実施形態において、ステップ（b）は、式Ⅰ-2の化合物を1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）-シクロプロパンカルボニルクロリドと約10℃～約30℃の範囲の温度で反応させることをさらに含む。いくつかの実施形態において、温度は約10℃～約20℃の範囲である。いくつかの実施形態において、温度は約10℃～約15℃の範囲である。いくつかの実施形態において、温度は約5℃～約15℃の範囲である。いくつかの実施形態において、温度は約20℃～約30℃の範囲である。いくつかの実施形態において、温度は約25℃～約30℃の範囲である。

10

【0179】

いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物は、以下のステップ：

反応混合物に水を加えること、

反応混合物を約15～25℃で攪拌して固体を得ること、

20

固体を濾過すること、

固体を水及びテトラヒドロフランで洗浄すること、ならびに

固体を乾燥することにより精製される。

【0180】

いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物は、

反応物を約15～25℃に冷却すること、

水を2時間以上かけて投入すること、

反応混合物を約15～25℃で2時間以上エイジングして結晶スラリーを得ること、

結晶スラリーを濾過すること、

結晶を水及びテトラヒドロフランで洗浄すること、

30

結晶を40℃以下のジャケット温度で乾燥すること、ならびに

化合物Ⅰをテトラヒドロフラン及び95：5（v/v）水：エタノール中で再結晶することを含む結晶化により、精製される。

【0181】

いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物は、以下のステップ：

水を1時間以上かけて加えること、

反応混合物を約15～25℃で2時間以上攪拌して固体を得ること、

固体を濾過すること、

固体を水及びテトラヒドロフランで洗浄すること、ならびに

固体を乾燥することにより、精製される。

40

【0182】

いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物は、

約55～60℃で相分離した後の反応混合物の有機相に水を加えて、第2の混合物を得ること、

第2の混合物を化合物1でシーディングすること、

シーディングされた第2の混合物に水を少なくとも1時間かけて加えて、スラリーを得ること、

スラリーを約20～25℃に冷却し、スラリーをエイジングすること、

スラリーを濾過して固体を得ること、

固体を洗浄して化合物1を得ることを含むステップにより、精製される。

50

【0183】

いくつかの実施形態において、ステップ(c)は、式Iの化合物をエタノール及び水中でフマル酸と反応させて、式Iの化合物のフマレートを生成することを含む。

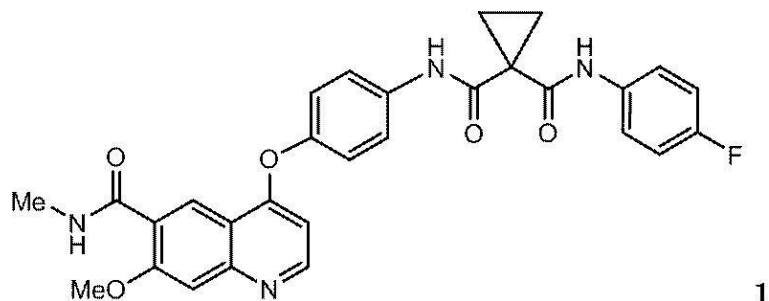
【0184】

いくつかの実施形態において、医薬的に許容される塩は化合物1ヘミフマレートである。

【0185】

1つの態様において、本開示は、化合物1：

【化69】



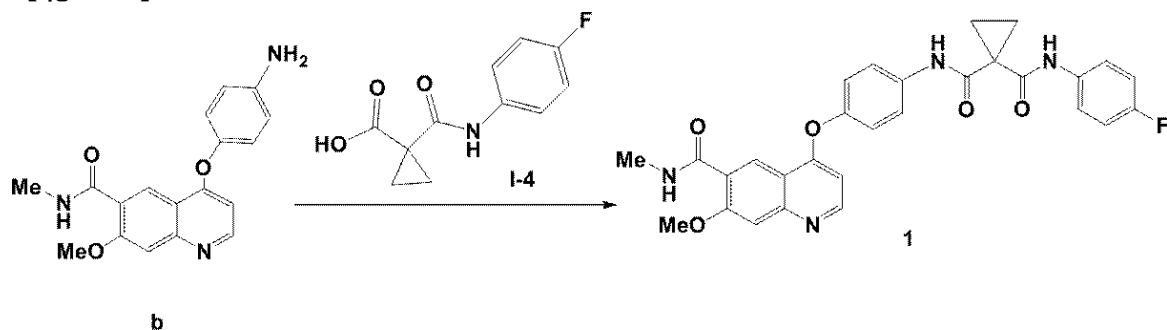
10

または医薬的に許容されるその塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物1またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物1または塩は、

20

(b) 化合物bを化合物I-4と反応させて化合物1を得ること

【化70】



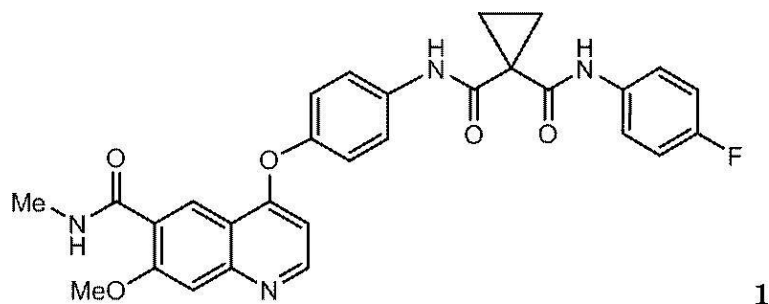
30

を含む方法により生成される。

【0186】

1つの態様において、本開示は、化合物1：

【化71】



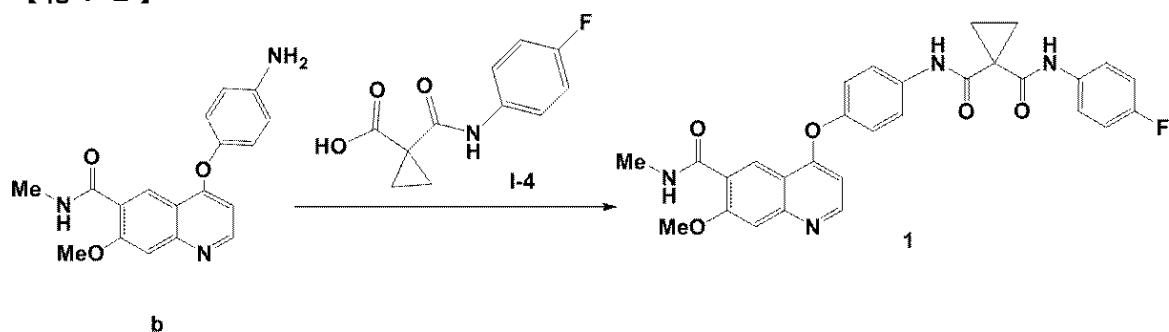
40

または医薬的に許容されるその塩であって、100ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物1またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物1または塩は、

(b) 化合物bを化合物I-4と反応させて化合物1を得ること

50

【化 7 2】



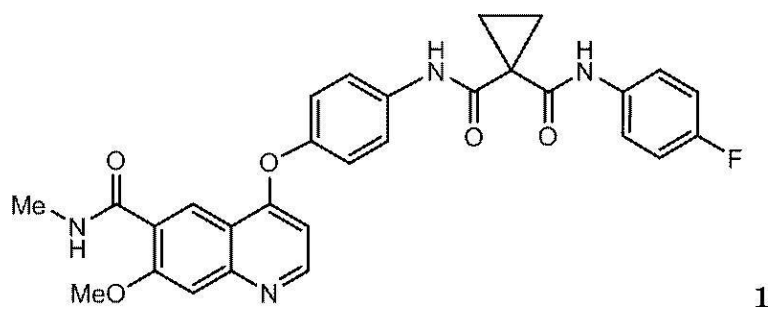
10

を含む方法により生成される。

【0187】

1つの態様において、本開示は、化合物 1：

【化 7 3】

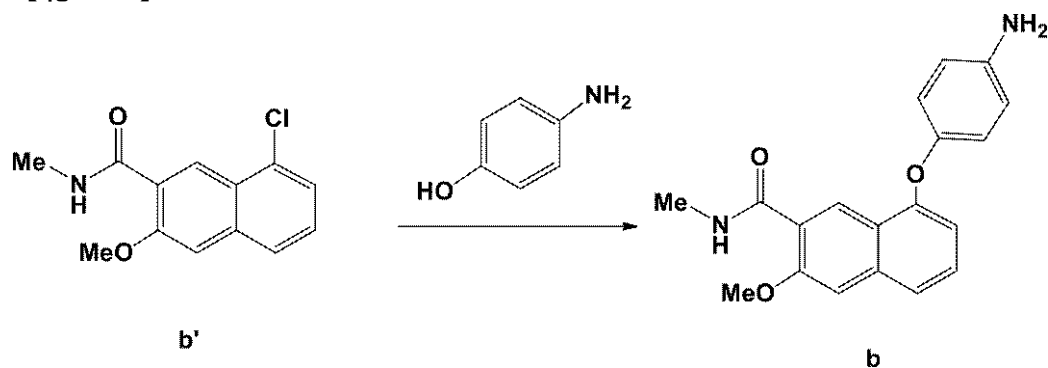


20

または医薬的に許容されるその塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物 1 またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物 1 または塩は、

(a) 化合物 b' を 4-アミノフェノールと反応させて化合物 b を得ること

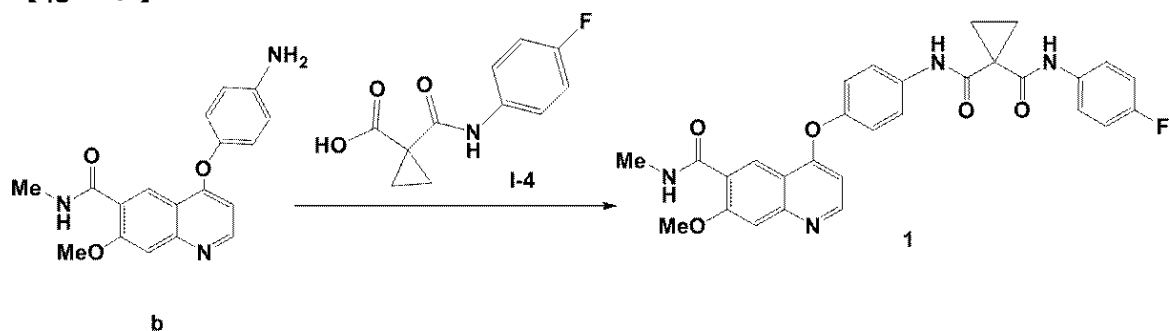
【化 7 4】



30

(b) 化合物 b を化合物 I-4 と反応させて化合物 1 を得ること

【化 7 5】



40

及び

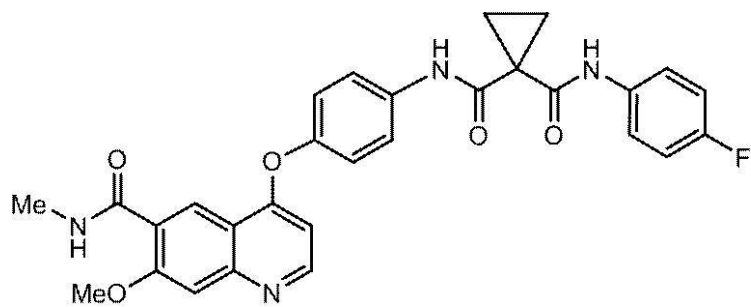
(c) 任意選択で、化合物 1 を酸と反応させることを含む方法により生成される。

50

【 0 1 8 8 】

1つの態様において、本開示は、化合物 1：

【化 7 6】

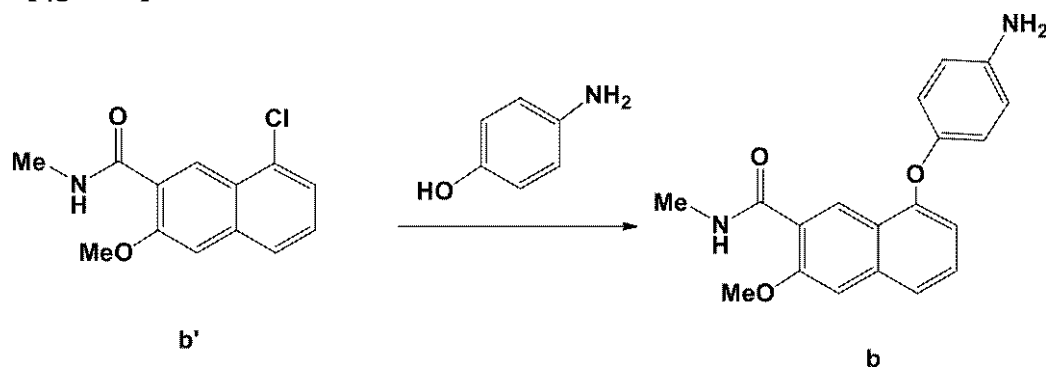


10

または医薬的に許容されるその塩であって、100ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物 1 またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物 1 または塩は

(a) 化合物 b' を 4-アミノフェノールと反応させて化合物 b を得ること

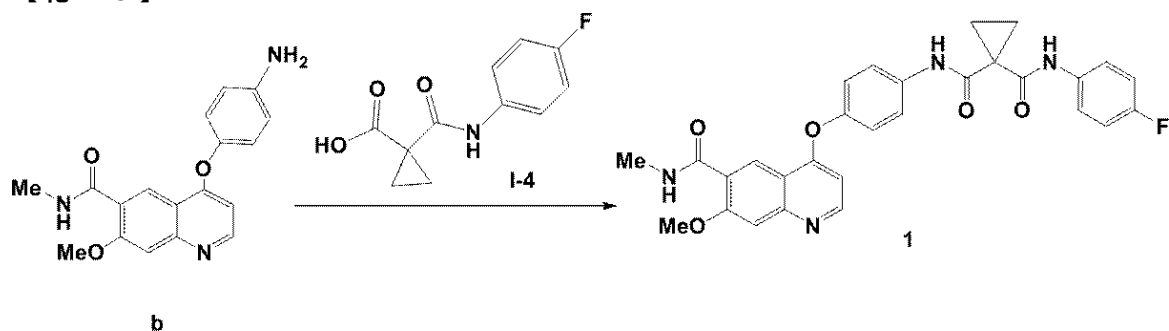
【化 7 7】



20

(b) 化合物 b を化合物 I-4 と反応させて化合物 1 を得ること

【化 7 8】



30

及び

(c) 任意選択で、化合物 1 を酸と反応させることを含む方法により生成される。

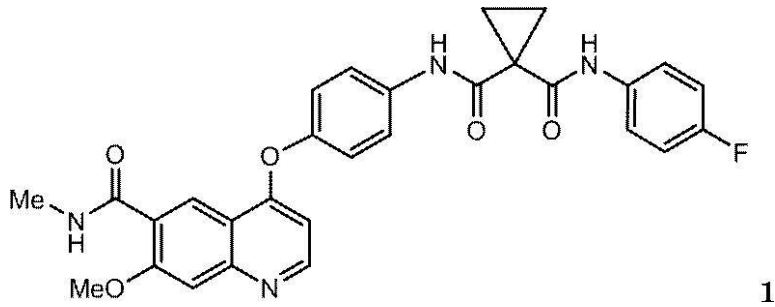
【 0 1 8 9 】

1つの態様において、本開示は、化合物 1：

40

50

【化 7 9】

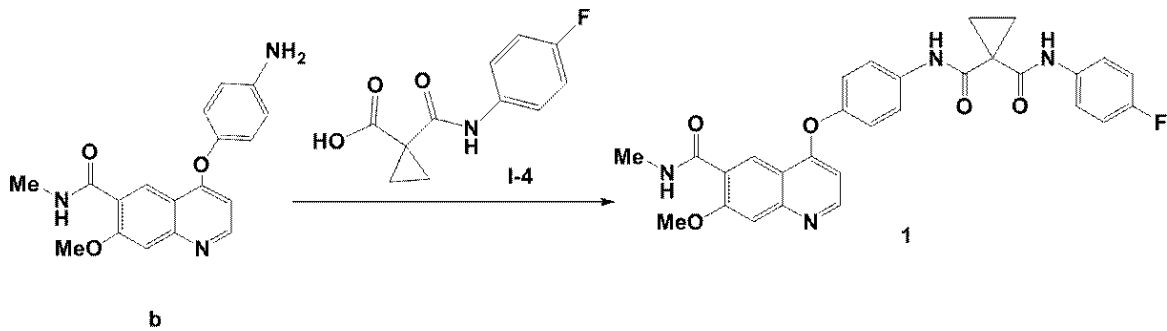


10

またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物1またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、当該方法は、

(b) 化合物bを化合物I-4と反応させて化合物1を得ること

【化 8 0】



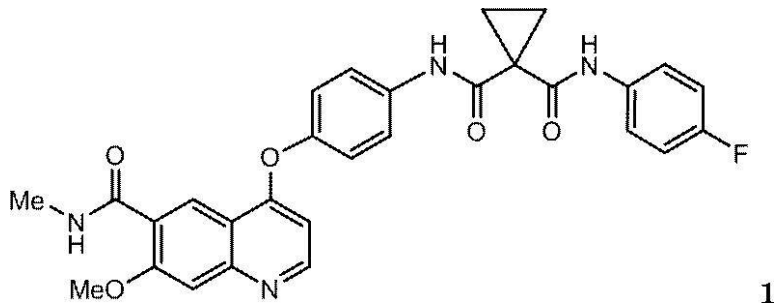
20

を含む。

【0190】

1つの態様において、本開示は、化合物1：

【化 8 1】



30

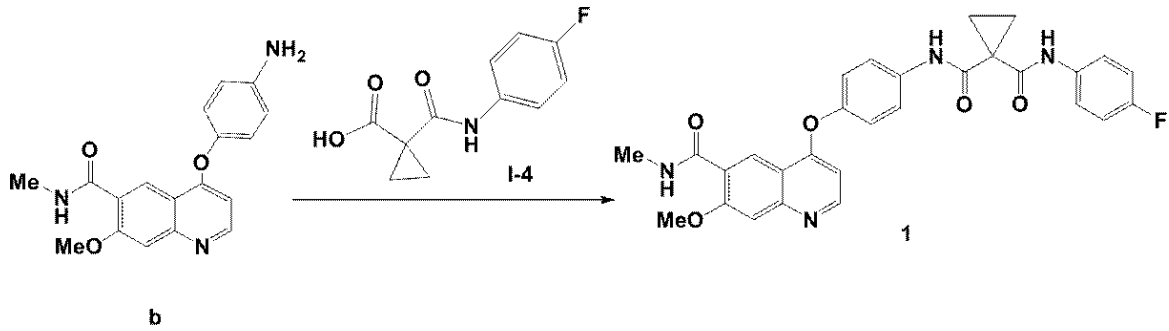
または医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物1またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、当該方法は、

40

(b) 化合物bを化合物I-4と反応させて化合物1を得ること

50

【化 8 2】



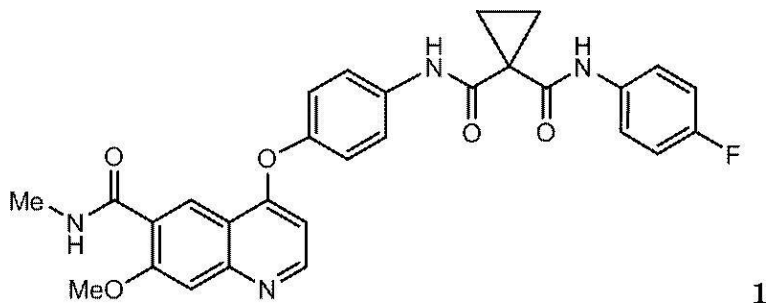
10

を含む。

【 0 1 9 1】

1つの態様において、本開示は、化合物 1：

【化 8 3】

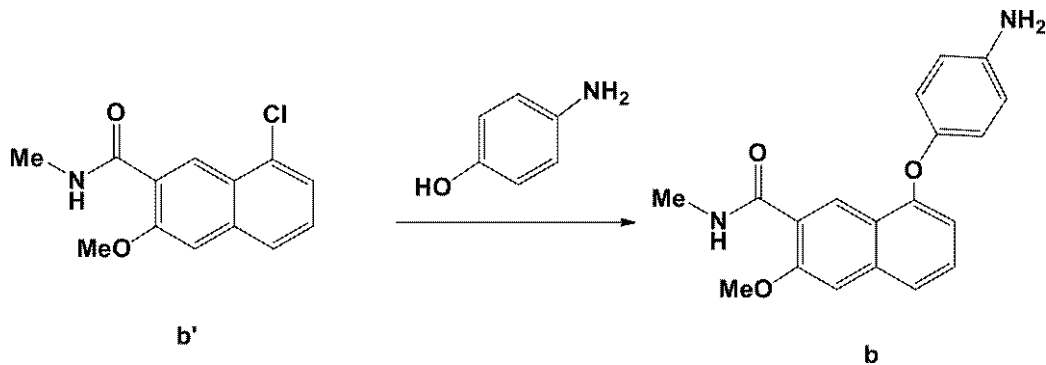


20

またはその医薬的に許容される塩であって、200ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物 1 またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、当該方法は、

(a) 化合物 b' を 4-アミノフェノールと反応させて化合物 b を得ること

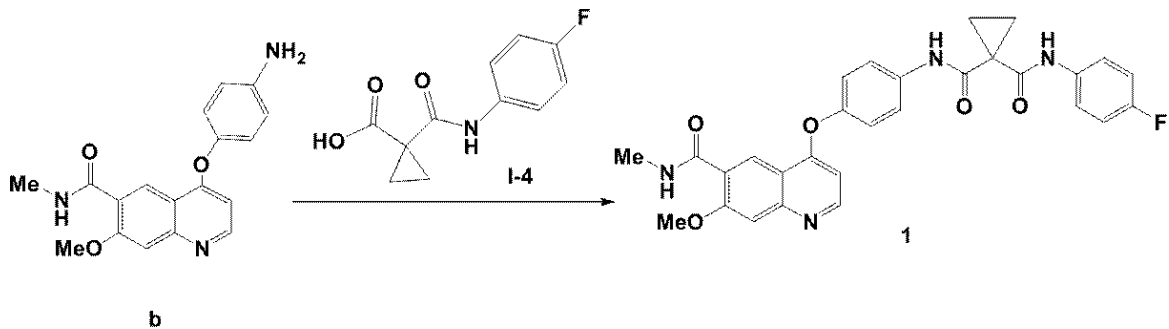
【化 8 4】



30

(b) 化合物 b を化合物 I-4 と反応させて化合物 1 を得ること

【化 8 5】



40

及び

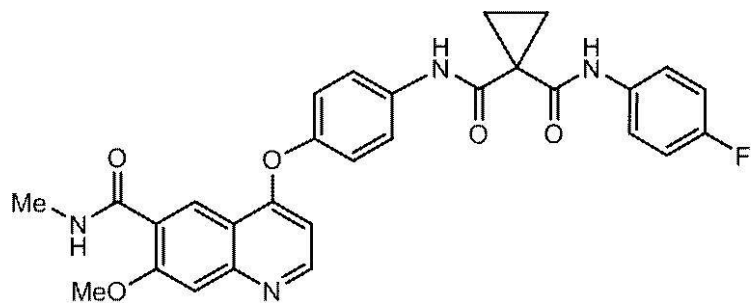
50

(c) 任意選択で、化合物 1 を酸と反応させることを含む。

【0192】

1つの態様において、本開示は、化合物 1：

【化86】

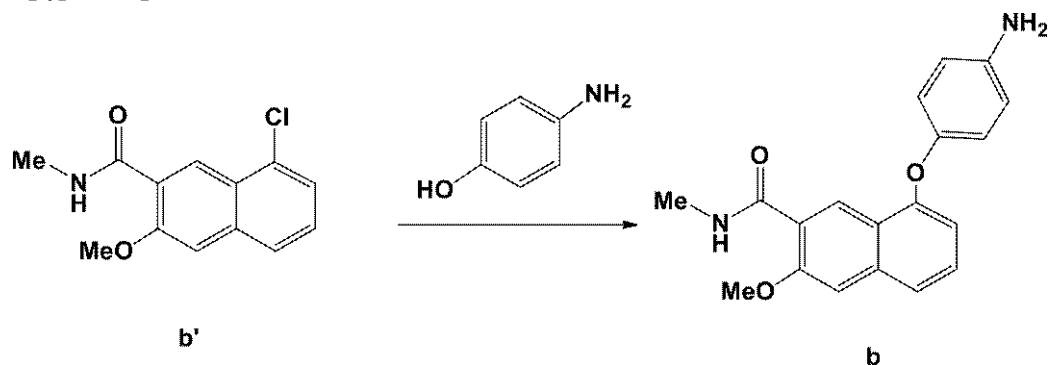


10

または医薬的に許容される塩であって、100ppm以下の遺伝毒性の混入物または分解物を含む、化合物 1 またはその医薬的に許容される塩を作製するための方法を提供し、当該方法は、

(a) 化合物 b' を 4-アミノフェノールと反応させて化合物 b を得ること

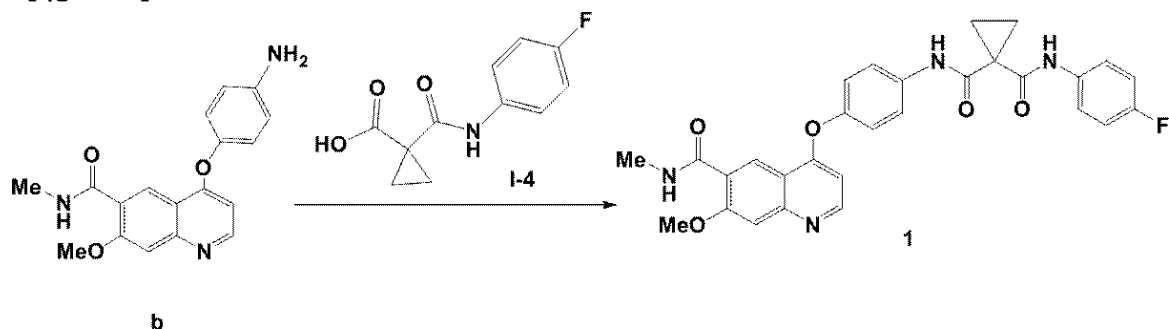
【化87】



20

(b) 化合物 b を化合物 I-4 と反応させて化合物 1 を得ること

【化88】



30

を含む。

40

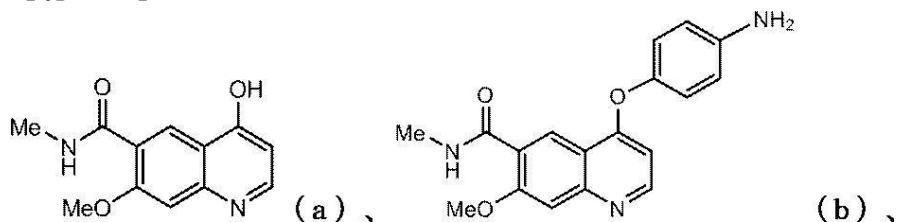
(c) 任意選択で、化合物 1 を酸と反応させることを含む。

【0193】

いくつかの実施形態において、混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

50

## 【化 8 9】



またはこれらの混合物を含む。

## 【0194】

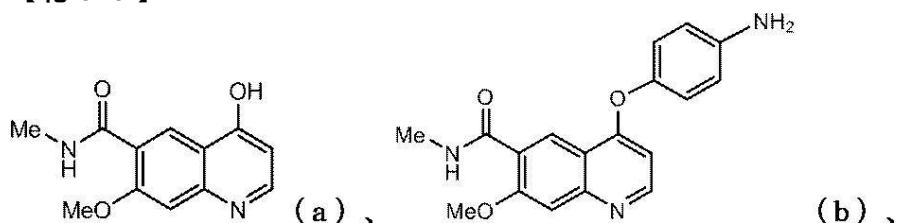
10

いくつかの実施形態において、混入物または分解物は、遺伝毒性の混入物または分解物を含む。

## 【0195】

いくつかの実施形態において、遺伝毒性の混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

## 【化 9 0】



20

またはこれらの混合物を含む。

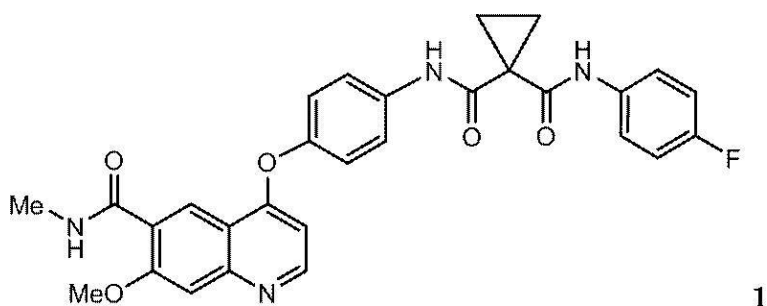
## 【0196】

いくつかの実施形態において、酸はフマル酸である。

## 【0197】

1つの態様において、本開示は、化合物 1：

## 【化 9 1】



30

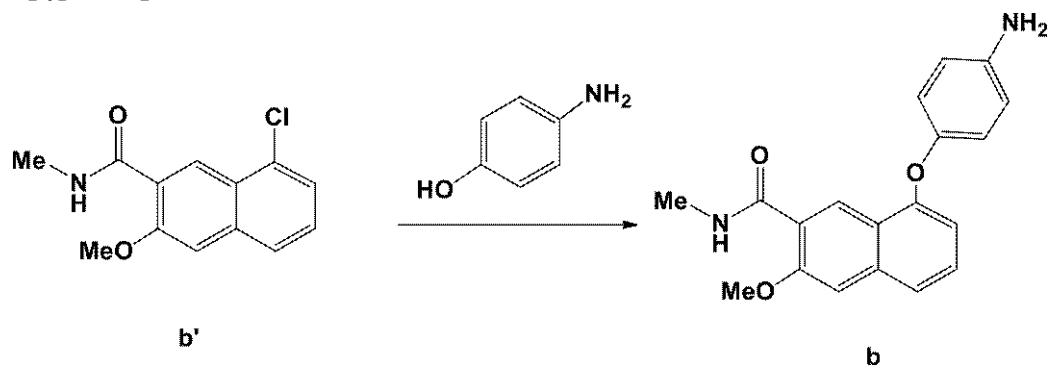
または化合物 1 のフマル酸塩であって、200 ppm以下の混入物または分解物を含む、化合物 1 または化合物 1 のフマル酸を提供し、化合物 1 は、

40

(a) 化合物 b' を 4-アミノフェノールと反応させて化合物 b を得ること

50

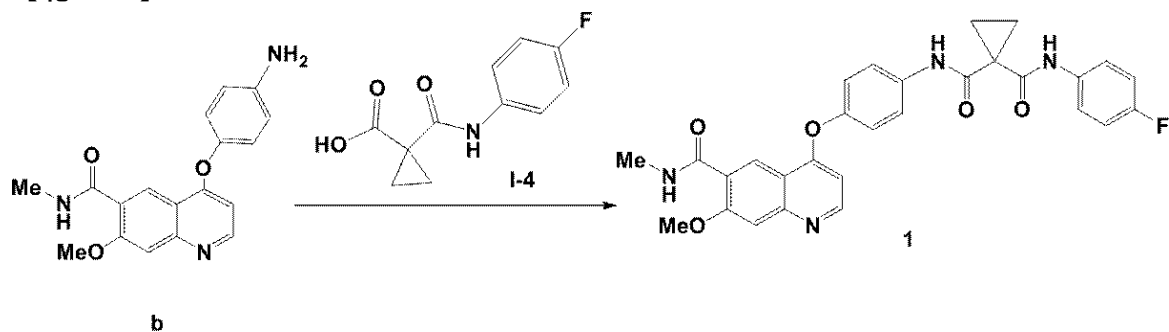
## 【化 9 2】



10

(b) 化合物 b を化合物 I-4 と反応させて化合物 1 を得ること

## 【化 9 3】

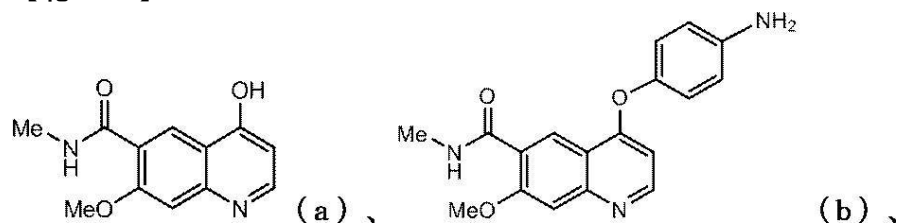


20

及び

(c) 任意選択で化合物 1 をフマル酸と反応させることを含む方法により生成され、混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、

## 【化 9 4】



30

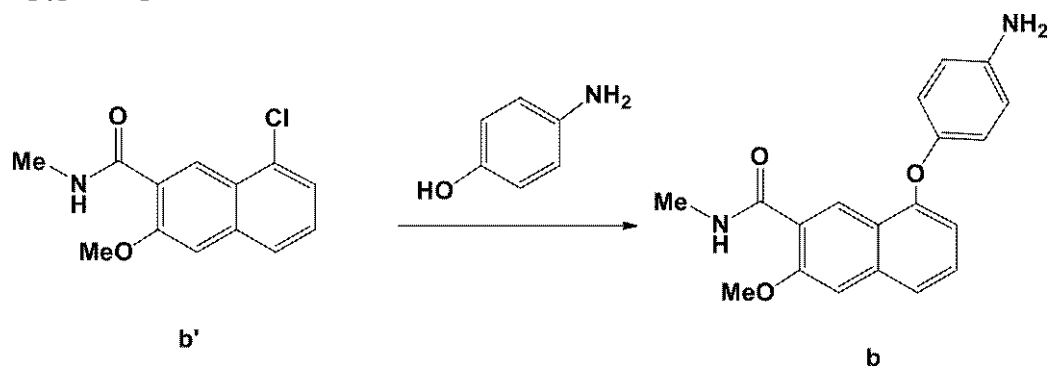
またはこれらの混合物を含む。

## 【0198】

1つの態様において、本開示は、化合物 1 または化合物 1 のフマル酸塩であって、200 ppm 以下の混入物または分解物を含む、化合物 1 または化合物 1 のフマル酸塩を作製するための方法を提供し、当該方法は、

(a) 化合物 b' を 4-アミノフェノールと反応させて化合物 b を得ること

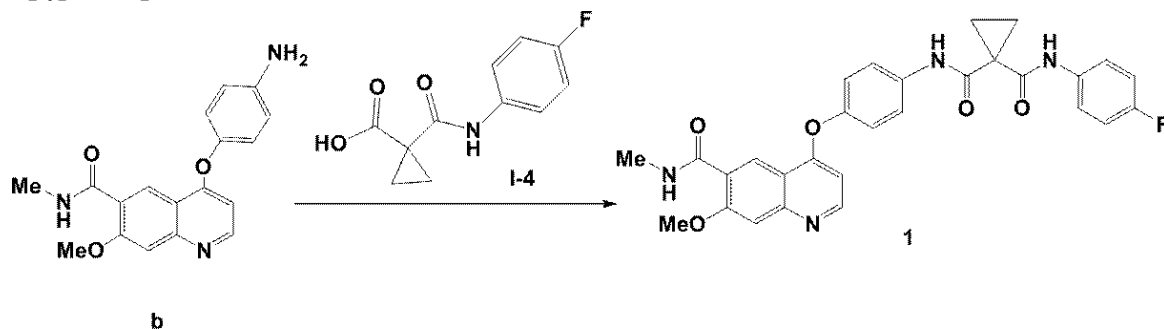
## 【化 9 5】



40

50

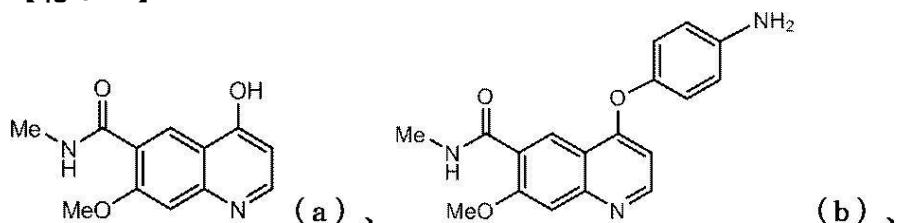
(b) 化合物 b を化合物 I-4 と反応させて化合物 1 を得ること  
【化 9 6】



10

及び

(c) 任意選択で化合物 1 をフマル酸と反応させることを含み、  
混入物または分解物は、4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、  
【化 9 7】



20

またはこれらの混合物を含む。

【0199】

いくつかの実施形態において、酸はフマル酸であり、医薬的に許容される塩は化合物 1 ヘミフマレートである。

【0200】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の遊離塩基または化合物 1 ヘミフマレートは、200 ppm 以下、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、2.5 ppm 以下、または 1 ppm 以下の不純物、混入物、または分解物と混合される。

30

【0201】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の遊離塩基または化合物 1 ヘミフマレートは、200 ppm 以下、100 ppm 以下、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、2.5 ppm 以下、または 1 ppm 以下の 4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物 a 及び b、またはこれらの混合物を含む不純物、混入物、または分解物と混合される。

【0202】

いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその塩は、75 ppm 以下、50 ppm 以下、25 ppm 以下、20 ppm 以下、15 ppm 以下、13 ppm 以下、10 ppm 以下、5 ppm 以下、または 2.5 ppm 以下、または 1 ppm 以下の 4-アミノフェノール、4-フルオロアニリン、化合物 a、化合物 b、またはこれらの混合物と混合される。

40

【0203】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の遊離塩基は、15 ppm 以下の 4-アミノフェノールと混合される。

【0204】

いくつかの実施形態において、化合物 1 ヘミフマレートは、15 ppm 以下の 4-アミ

50

ノフェノールと混合される。

【0205】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、3 ppm以下の4-アミノフェノールと混合される。

【0206】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、3 ppm以下の4-アミノフェノールと混合される。

【0207】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、15 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0208】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、15 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0209】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、5 ppm以下、3 ppm以下、2 ppm以下、または1 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0210】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、5 ppm以下、3 ppm以下、2 ppm以下、または1 ppm以下の4-フルオロアニリンと混合される。

【0211】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、15 ppm以下の化合物aと混合される。

【0212】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、15 ppm以下の化合物aと混合される。

【0213】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、5 ppm以下、4 ppm以下、または3 ppm以下の化合物aと混合される。

【0214】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、5 ppm以下、4 ppm以下、または3 ppm以下の化合物aと混合される。

【0215】

いくつかの実施形態において、化合物1または化合物1ヘミフマレートは、75 ppm以下、50 ppm以下、15 ppm以下、または10 ppm以下の化合物bと混合される。

【0216】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、75 ppm以下の化合物bと混合される。

【0217】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、75 ppm以下の化合物bと混合される。

【0218】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、50 ppm以下の化合物bと混合される。

【0219】

いくつかの実施形態において、化合物1ヘミフマレートは、50 ppm以下の化合物bと混合される。

【0220】

いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基は、15 ppm以下の化合物bと混合される。

【0221】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、化合物 1 ヘミフマレートは、15 ppm以下の化合物 b と混合される。

【0222】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の遊離塩基は、7 ppm以下の化合物 b と混合される。

【0223】

いくつかの実施形態において、化合物 1 ヘミフマレートは、7 ppm以下の化合物 b と混合される。

【0224】

いくつかの実施形態において、ステップ (a) は、ナトリウム *tert*-ブトキシドまたはナトリウム *tert*-ペントキシド及び DMA の存在下、約 40℃～約 90℃の範囲の温度で行われる。

10

【0225】

いくつかの実施形態において、ステップ (a) は、ナトリウム *tert*-ブトキシドまたはナトリウム *tert*-ペントキシド及び DMA の存在下、約 60℃～約 90℃の範囲の温度で行われる。

【0226】

1つの実施形態において、ステップ (a) は 50～60℃の温度で実施される。

【0227】

1つの実施形態において、ステップ (a) は 75～80℃の温度で実施される。

20

【0228】

1つの実施形態において、ステップ (a) は 80～90℃の温度で実施される。

【0229】

1つの実施形態において、化合物 b は、反応混合物に水を加え、固体生成物を単離することにより単離される。

【0230】

いくつかの実施形態において、化合物 b は以下のステップ：

反応物を室温に冷却すること、

反応物に水を投入して固体を得ること、

固体を濾過すること、

30

固体を水及び DMA で洗浄すること、ならびに

固体を約 40～60℃の温度で乾燥すること

により、単離される。

【0231】

いくつかの実施形態において、ステップ (b) は、化合物 E-4 を塩素化剤と反応させて、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-シクロプロパンカルボニルクロリド (g) を得ることを含む。1つの実施形態において、反応は 15℃以下の温度で実施される。さらなる実施形態において、反応は 5～15℃の温度で実施される。さらなる実施形態において、反応は約 10～15℃の温度で実施される。さらなる実施形態において、反応は約 10～15℃の温度で 2～3 時間実施される。さらなる実施形態において、反応は室温で 2～4 時間実施される。酸クロリド (g) の生成は室温で行うと迅速になり、およそ 15 分後に完了することが発見された。ただし、室温ではバッチ間の不整合が観察され、他のバッチより高いレベルの不純物を含むバッチも認められた。さらに、反応を 10～15℃で進行することにより、不要な副生成物の生成が回避されることが発見された。10～15℃では反応は遅くなり、概して完了に 2～3 時間かかるものの、不純物レベルを制御及び最小化することができ、とりわけ最終生成物中の 4-フルオロアニリンのレベルは顕著に低減された。

40

【0232】

別の実施形態において、塩素化剤との反応は、触媒量のジメチルホルムアミドの存在下で実施される。

50

## 【0233】

1つの実施形態において、ステップ（b）は、有機溶媒の存在下で実施される。さらなる実施形態において、有機溶媒はテトラヒドロフランである。

## 【0234】

いくつかの実施形態において、ステップ（b）は、化合物bを化合物I-4と約10℃～約30℃の範囲の温度で反応させることをさらに含む。いくつかの実施形態において、温度は約20℃～約25℃の範囲である。いくつかの実施形態において、温度は約10℃～約15℃の範囲である。

## 【0235】

1つの実施形態において、化合物bと化合物gとの接触は、第1の溶媒に溶解した化合物gの溶液を、第2の溶媒に溶解した化合物bの溶液に加えて反応混合物を作出することにより行われる。

10

## 【0236】

1つの実施形態において、第1の溶媒は有機溶媒である。さらなる実施形態において、第1の溶媒は極性非プロトン溶媒である。さらなる実施形態において、第1の溶媒はテトラヒドロフランである。

## 【0237】

1つの実施形態において、第2の溶媒は、およそ2：1の重量比のテトラヒドロフラン：水である。

## 【0238】

1つの実施形態において、第1の溶媒に溶解した化合物gを、第2の溶媒に溶解した化合物bの溶液におよそ30分～およそ1時間の期間をかけて加える。別の実施形態において、第1の溶媒に溶解した化合物gを、第2の溶媒に溶解した化合物bの溶液に30分以上の期間をかけて加える。

20

## 【0239】

1つの実施形態において、化合物gと化合物bとの反応混合物の温度は、およそ20～27℃で維持される。1つの実施形態において、反応混合物はおよそ25～27℃で維持される。1つの実施形態において、反応混合物はおよそ27℃未満で維持される。別の実施形態において、反応温度はおよそ20～25℃で維持される。別の実施形態において、反応温度はおよそ10～15℃で維持される。

30

## 【0240】

別の実施形態において、化合物gと化合物bとの反応混合物を35～40℃に加熱し、静置して有機相及び水相に分離する。

## 【0241】

別の実施形態において、反応混合物を35～45℃に加熱し、静置して有機相及び水相に分離する。

## 【0242】

1つの実施形態において、この方法は、水相を廃棄することと、有機相を45～50℃に加熱することと、次いで有機相を45～50℃で濾過することとをさらに含む。

## 【0243】

1つの実施形態において、この方法は、水相を廃棄することと、有機相を55～60℃に加熱することと、次いで有機相を55～60℃で濾過することとをさらに含む。

40

## 【0244】

1つの実施形態において、この方法は、水相を廃棄することと、有機相を55～60℃に加熱することとをさらに含む。

## 【0245】

1つの実施形態において、この方法は、水相を廃棄することと、有機相を35～45℃に加熱することとをさらに含む。

## 【0246】

別の実施形態において、この方法は、有機相を20～25℃に冷却することと、有機相

50

に水を加えて第2の混合物を作出することとをさらに含み、加えられる水の体積は、有機相の体積のおよそ1.5～およそ2.5倍である。

【0247】

別の実施形態において、この方法は、50～55℃の温度を維持しながら、有機相に水を加えて第2の混合物を作出することとをさらに含む。

【0248】

別の実施形態において、この方法は、55～60℃の温度を維持しながら、有機相に水を加えて第2の混合物を作出することとをさらに含む。

【0249】

別の実施形態において、この方法は、35～45℃の温度を維持しながら、有機相に水を加えて第2の混合物を作出することとをさらに含む。

10

【0250】

1つの実施形態において、水は、少なくとも1時間の期間をかけて有機相に加えられる。別の実施形態において、水は、およそ4～4.5時間の期間をかけて有機相に加えられる。

【0251】

1つの実施形態において、第2の混合物は少なくとも12時間攪拌され、化合物1は固体であり、これは濾過などにより収集される。別の実施形態において、第2の混合物は少なくとも2時間攪拌され、生成物が濾過などにより収集される。1つの実施形態において、第2の混合物は、35～45℃の温度で少なくとも2時間攪拌され、粗生成物が濾過などにより収集される。

20

【0252】

1つの実施形態において、粗生成物は、研磨濾過及び再結晶により精製される。

【0253】

いくつかの実施形態において、化合物1は以下のステップ：

水を1時間以上かけて加えること、

反応混合物を約15～25℃で2時間以上攪拌して固体を得ること、

固体を濾過すること、

固体を水及びテトラヒドロフランで洗浄すること、ならびに

固体を乾燥すること

により、精製される。

30

【0254】

いくつかの実施形態において、化合物1は以下のステップ：

約55～60℃で相分離した後の反応混合物の有機相に水を加えて、第2の混合物を得ること、

第2の混合物を化合物1でシーディングすること、

シーディングされた第2の混合物に水を少なくとも1時間かけて加えて、スラリーを得ること、

スラリーを約20～25℃に冷却し、スラリーをエイジングすること、

スラリーを濾過して固体を得ること、

固体をTHF及び水で洗浄して化合物1を得ること

により、精製される。

40

【0255】

いくつかの実施形態において、ステップ(c)は、化合物1をエタノール及び水中でフマル酸と反応させて、化合物1ヘミフマレートを生成することを含む。

【0256】

1つの実施形態において、ステップ(c)は、溶媒の存在下で実施される。さらなる実施形態において、溶媒は、水、アルコール溶媒、THF、DMF、MEK、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、及びMTBE、またはこれらの任意の組合せから選択される。さらなる実施形態において、溶媒は、アルコール溶媒中の水の混合物である。

50

## 【0257】

1つの実施形態において、アルコール溶媒は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、及びオクタノールから選択される。

## 【0258】

さらなる実施形態において、溶媒は水のエタノール中20%溶液である。

## 【0259】

さらなる実施形態において、溶媒は水のエタノール中5%溶液である。

## 【0260】

1つの実施形態において、反応に使用する水のエタノール中20%溶液の体積は、化合物1の重量の約2～3倍である。別の実施形態において、反応に使用するエタノール中の水の20%溶液の体積(mL)は、化合物1の重量(グラム)の約3倍である。

10

## 【0261】

1つの実施形態において、使用されるフマル酸の量は、化合物1に対し約0.5～1.0化学量論的当量である。別の実施形態において、使用されるフマル酸の量は、化合物1に対し約0.75～1.0化学量論的当量である。別の実施形態において、使用されるフマル酸の量は、化合物1に対し約0.8～0.82化学量論的当量である。

## 【0262】

1つの実施形態において、化合物1とフマル酸との反応は、水のエタノール中20%溶液に45～50℃で溶解したフマル酸の混合物を化合物1に加えて反応混合物を作出することにより、行われる。

20

## 【0263】

1つの実施形態において、フマル酸の溶解に使用する水のエタノール中20%溶液の体積(mL)は、化合物1の重量(グラム)の約2～3倍である。別の実施形態において、フマル酸の溶解に使用する水のエタノール中20%溶液の体積は、化合物1の重量の約2.2～2.8倍である。別の実施形態において、フマル酸の溶解に使用する水のエタノール中20%溶液の体積は、化合物1の重量の約2.4～2.6倍である。

## 【0264】

1つの実施形態において、ステップ(c)は、反応混合物を還流温度に加熱することと、攪拌することとをさらに含む。別の実施形態において、還流反応混合物は4～6時間攪拌される。

30

1つの実施形態において、ステップ(c)は、反応混合物を冷却することと、固体生成物を溶媒から分離することとをさらに含む。

## 【実施例】

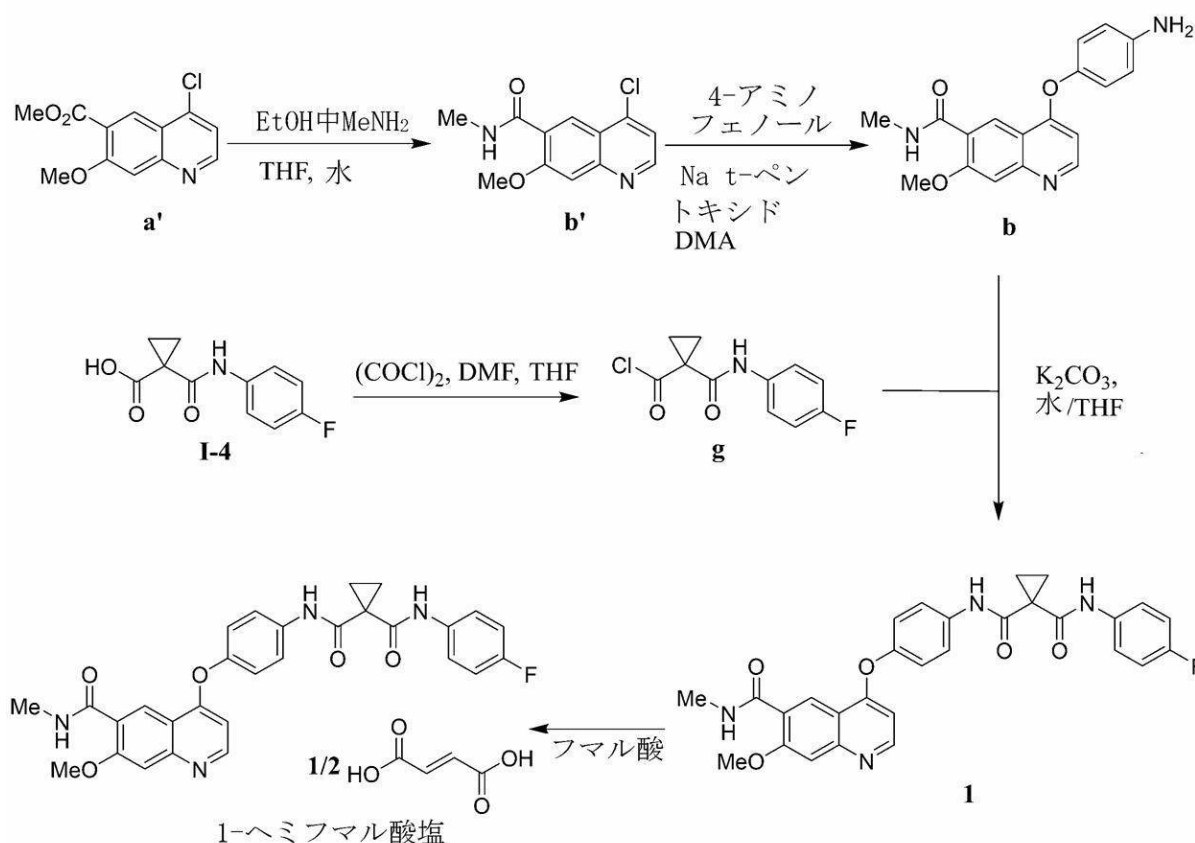
## 【0265】

化合物1ヘミフマレートの調製実施例1

40

50

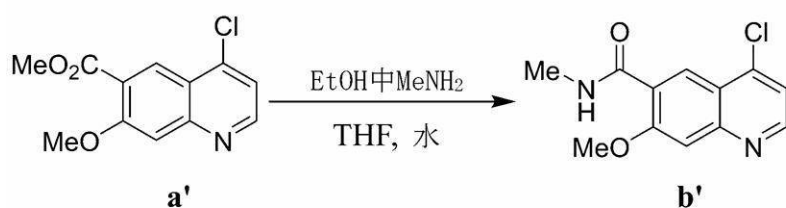
## 【化 9 8】



## 【 0 2 6 6】

## 4-クロロ-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミドの合成

## 【化 9 9】

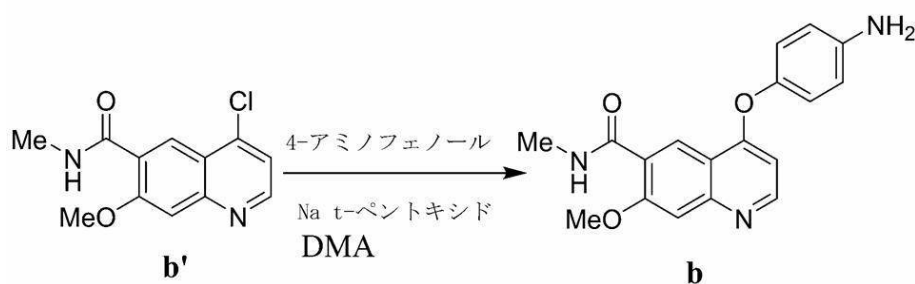


メチル 4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシレート a' (2 g、8 mmol) の THF (20 mL) 中懸濁液に、EtOH 中メチルアミン (33% w/w、8 M、20 mL、160 mmol) 及び H<sub>2</sub>O (10 mL) を加えた。得られた混合物を室温で攪拌した。混合物は約 10 分で透明な溶液となり、反応中も透明な溶液のまま保たれた。LCMS 及び HPLC による立証において出発材料が完全に消費されるまで攪拌を継続した。これは約 3 時間かかった。次いで混合物を濃縮し、残渣を 20 mL の水中でスラリー化し、フィルター漏斗を用いて濾過した。いくつかの EtOAc を使用して、材料をフラスコからフィルター漏斗に移した。生成物を乾燥して、4-クロロ-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミドを白色の固体として得た (収率 1.8 g、90%、HPLC 純度 > 97%)。

## 【 0 2 6 7】

## 4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミドの合成

## 【化 1 0 0】



10

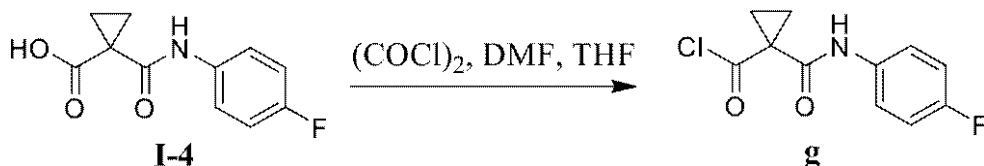
温度計、窒素入口、及びマグネチックスターラーを備えた 5 L の三口丸底フラスコに、4-クロロ-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド (**b'**; 300 g; 1 当量)、4-アミノフェノール (195.9 g; 1.5 当量)、及び DMA (1500 mL) を投入した。得られた溶液を室温で攪拌し、無水 THF (313 mL) に溶解したナトリウム t-ペントキシド (184.52 g; 1.4 当量) の溶液を、5 分の期間をかけて攪拌しながら加えた。次いで反応混合物を 75~80℃ に加熱し、さらに 2~6 時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水 (3 L) を投入し、少なくともさらに 1 時間攪拌した。生成物を濾過し、600 mL の 1:1 の DMA/水で 2 回洗浄し、次いで 1200 mL の水で 1 回洗浄した。生成物を結晶皿に移し、40~45℃ の真空オーブンで最低 18 時間乾燥して、薄褐色で光沢のある固体を得た (370~377 g; 96~97%)。

20

## 【0 2 6 8】

1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボニルクロリドの合成 (方法 1)

## 【化 1 0 1】



30

温度計、窒素入口、及びマグネチックスターラーを備えた 250 mL の三口丸底フラスコに、1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (**I-4**; 19.11 g; 1.3 当量)、75 mL の無水 THF、及び 0.25 mL の DMF (触媒) を投入した。全ての固体が溶解するまで混合物を攪拌し、5~10℃ に冷却し、オキサリルクロリド (7.13 mL; 1.28 当量) を投入した。得られた混合物を 10~15℃ で 2~3 時間エイジングし、IPC (インプロセスコントロール) により反応の完了を確認した。反応が完了したら、得られた生成物混合物をさらに精製せずに次のステップに使用した。

40

1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボニルクロリドの合成 (方法 2)

## 【0 2 6 9】

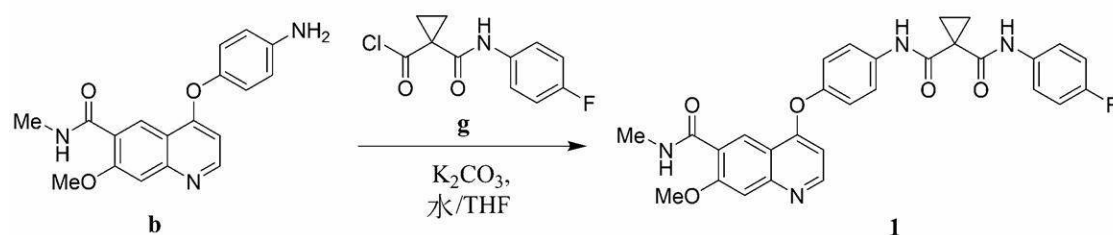
温度計、窒素入口、及びマグネチックスターラーを備えた 250 mL の三口丸底フラスコに、1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (**I-4**; 19.11 g; 1.3 当量)、75 mL の無水 THF、及び 0.25 mL の DMF (触媒) を投入した。全ての固体が溶解するまで混合物を攪拌し、5~15℃ に冷却し、次いでオキサリルクロリド (7.13 mL; 1.28 当量) を投入した。得られた混合物を室温に温め、次いで 2~4 時間攪拌した。得られた生成物をさらに精製せずに次のステップに使用した。

## 【0 2 7 0】

50

N-（4-フルオロフェニル）-N-（4-（（7-メトキシ-6-（メチルカルバモイル）キノリン-4-イル）オキシ）フェニル）シクロプロパン-1，1-ジカルボキサミド（1）の合成（方法1）

【化102】



10

温度計、窒素導入口、及びマグネチックスターラーを備えた500mLの三口丸底フラスコに、4-（4-アミノフェノキシ）-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド（b、21.3g；1.0当量）、210mLの無水THF、ならびに炭酸カリウム（27.32g；3当量）及び100mLの水から構成された溶液を投入した。加えたK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を追加の6.4mLの水ですすいだ。激しくかき混ぜながら、この反応混合物に、前実施例からの化合物gを含む反応混合物を、20～25℃の内部温度を維持しながら30分以上の期間をかけて移した。移行装置を32mLの無水THFで洗浄した。反応混合物を周囲温度で0.5～1時間かき混ぜた。得られた混合物を35～40℃に温め、相を分離させた。下方の水層を廃棄し、上方の有機相を55～60℃に温め、次いで研磨濾過し、21mLのTHFで洗浄した。濾過した有機相を、温度計、窒素入口、及び機械的攪拌を備えた1Lの三口丸底フラスコに移し、55～60℃の水を投入した。得られた溶液を化合物1でシーディングし、得られたシーディングベッドに、水を貧溶媒として50～55℃の温度を維持しながら4～4.5時間かけて加えた。得られたスラリーを20～25℃に冷却し、2時間以上エイジングした。生成物を濾過し、水／THFで洗浄し、乾燥した。

20

【0271】

N-（4-フルオロフェニル）-N-（4-（（7-メトキシ-6-（メチルカルバモイル）キノリン-4-イル）オキシ）フェニル）シクロプロパン-1，1-ジカルボキサミド（1）の合成（方法2）

30

温度計、窒素導入口、及びマグネチックスターラーを備えた500mLの三口丸底フラスコに、4-（4-アミノフェノキシ）-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド（b、21.3g；1.0当量）、210mLの無水THF、ならびに炭酸カリウム（27.32g；3当量）及び100mLの水から構成された溶液を投入した。加えたK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を追加の6.4mLの水ですすいだ。激しくかき混ぜながら、この反応混合物に、前実施例からの化合物gを含む反応混合物を、27℃未満の内部温度を維持しながら0.5～1時間の期間をかけて移した。移行装置を32mLの無水THFで洗浄した。反応混合物を周囲温度で0.5～1時間かき混ぜた。得られた混合物を35～40℃に温め、相を分離させた。下方の水層を廃棄し、上方の有機相を45～50℃に温め、次いで濾紙により濾過し、21mLのTHFですすいだ。濾過した有機相を、温度計、窒素入口、及び機械的攪拌を備えた1Lの三口丸底フラスコに移し、694mLの濾過水を最低1時間かけて投入した。得られた混合物を20～25℃で最低12時間攪拌し、次いで生成物を濾過し、42mLの2：1の水：THF混合物で2回洗浄した。次いで生成物を濾紙上で室温で、または40～45℃の真空オーブン内で乾燥して、白色～ベージュ色の固体を得た（31.36g；90％）。

40

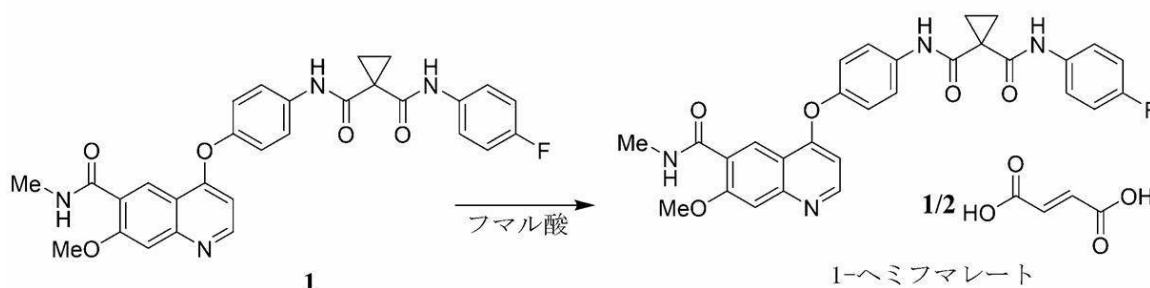
【0272】

N-（4-フルオロフェニル）-N-（4-（（7-メトキシ-6-（メチルカルバモイル）キノリン-4-イル）オキシ）フェニル）シクロプロパン-1，1-ジカルボキサミド（1）の合成（方法3）

50

## ドー１／２フマル酸（１ヘミフマレート）の合成（方法１）

【化１０３】



10

温度計、窒素導入口、及びマグネチックスターラーを備えた2000mLの三口丸底フラスコに、フマル酸（80g；0.82当量）及び1.2Lの水のエタノール中20%溶液を投入した。混合物を45～50℃に加熱し、全ての固体が溶解するまで攪拌した。温度計、窒素導入口、及び機械的攪拌器を備えた別の3Lの三口丸底フラスコに、N-（4-フルオロフェニル）-N-（4-（（7-メトキシ-6-（メチルカルバモイル）キノリン-4-イル）オキシ）フェニル）シクロプロパン-1，1-ジカルボキサミド（1、500g；1.0当量）を投入した。フマル酸溶液を濾紙により40～45℃で清澄化し、化合物1が入ったフラスコに40～45℃で移した。2000mLの丸底フラスコを、水のエタノール中20%溶液300mLで45～50℃ですすいだ。得られた混合物を加熱還流し（75～80℃）、4～6時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、生成物を濾過し、フィルターケーキを300mLの水のエタノール中20%溶液で2回洗浄した。次いで生成物を濾紙上で室温で、または40～45℃の真空オーブン内で乾燥して、白色～ベージュ色の固体を得た（472～474g；97%）。

20

【0273】

N-（4-フルオロフェニル）-N-（4-（（7-メトキシ-6-（メチルカルバモイル）キノリン-4-イル）オキシ）フェニル）シクロプロパン-1，1-ジカルボキサミドドー１／２フマル酸（２ヘミフマレート）の合成（方法１）

フマル酸（2.68g、1当量）及びEtOH／アセトン1：1（48mL）を2-piece EasyMax（登録商標）（EM）（Mettler，Toledo，OH，USA）反応容器に加え、50℃の反応温度に加熱して全ての材料を溶解した。隣接するEMポット内で、化合物1（12.0g、1当量）が入った1-piece EMの容器をジャケット温度50℃に設定した。フマル酸溶液を化合物1が入った容器に移した。シードを投入し（2%シード、0.244g）、容器を加熱還流した（約65℃）。1時間後、0.5mLのスラリーを濾過し、EtOH（6×1.5mL）で洗浄し、HPLCにより分析してフマル酸含量を定量した（結果は約10%となるはずである）。次いでスラリーを1時間かけて25℃に冷却し、さらに1時間攪拌した。固体を濾過し、1：1のEtOH／アセトン（2×3V）で洗浄し、真空下25℃で週末にわたり乾燥した。<sup>1</sup>H NMR 700 MHz（DMSO-d<sub>6</sub>） δ 1.473（s，4H），δ 4.009（s，3H），δ 2.839（d，3H），δ 2.840（d，3H），δ 6.450（d，1H），δ 6.632（s，2H），δ 6.635（s，2H），δ 7.137（m，2H），δ 7.244（d，2H），δ 7.494（s，1H），δ 7.642（m，2H），δ 7.776（d，2H），δ 8.361（q，1H），δ 8.618（s，1H），δ 8.615（s，1H），δ 8.638（d，1H），δ 10.070（s，1H），δ 10.216（s，1H），δ 13.164（s，1H）。<sup>19</sup>F NMR 700 MHz（DMSO-d<sub>6</sub>；-63.72ppmの基準トリフルオロトルエン） δ -121.460。<sup>13</sup>C NMR 700 MHz（DMSO-d<sub>6</sub>） δ 15.46，δ 26.47，δ

30

40

50

31.60,  $\delta$  56.15,  $\delta$  102.91,  $\delta$  107.83,  $\delta$  114.55,  $\delta$  115.05 (d),  $\delta$  121.15,  $\delta$  122.23,  $\delta$  122.43 (d),  $\delta$  124.35,  $\delta$  125.24,  $\delta$  134.03,  $\delta$  135.22 (d),  $\delta$  136.73,  $\delta$  149.08,  $\delta$  151.46,  $\delta$  153.18,  $\delta$  157.94,  $\delta$  158.30 (d),  $\delta$  161.76,  $\delta$  164.89,  $\delta$  168.16, and  $\delta$  168.16.  
 $^{15}\text{N}$  NMR 700 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  106.25 ( $^{15}\text{N}$ ),  $\delta$  127.79 ( $^{15}\text{N}$ ),  $\delta$  128.86 ( $^{15}\text{N}$ ),  $\delta$  166.04,  $\delta$  289.56 ( $^{15}\text{N}$ ).

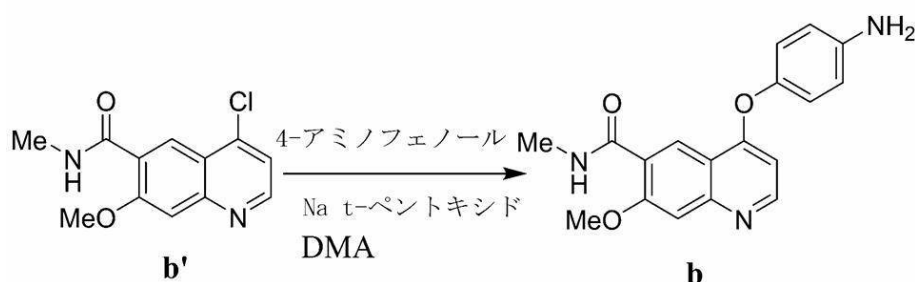
【0274】

10

化合物1ヘミフマレートの調製実施例2

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミドの合成

【化104】



20

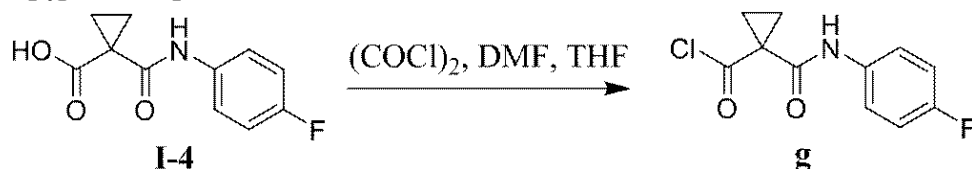
反応器にDMA (7.05 kg)、4-アミノフェノール (0.98 kg)、及び4-クロロ-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド (b'; 1.5 kg) を投入した。室温でかき混ぜながら、バッチに35% wtのナトリウムt-ペントキシド (2.635 kg) を投入した。反応混合物を75~80℃に1時間加熱し、40~45℃に冷却した。40~45℃で、反応混合物に水 (15 kg) を投入した。バッチを20~25℃に調整し、1時間かき混ぜた。生成物の化合物bを濾過し、DMA:水 (2.8:3 kg) の混合物で洗浄し、次に水 (6 kg) で洗浄した。生成物をフィルター上で6時間乾燥した (シャットダウンポイント)。この手順により、1.785 kgの化合物bを得た (収率92%)。

30

【0275】

1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボニルクロリドの合成

【化105】



40

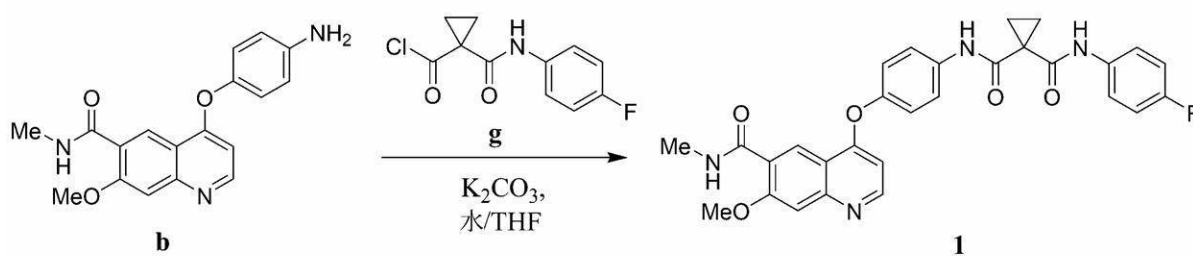
第1の反応器にカルボン酸I-4 (1.6 kg)、DMF (0.02 kg)、及びTHF (4.6 kg) を投入した。酸を溶解し、溶液を5~10℃に冷却した。この溶液にオキサリルクロリド (0.898 kg) を、温度を20℃未満に保ちながら1.5時間かけて加えた。次いで混合物を20~25℃に温め、3時間かき混ぜ続けた。

【0276】

N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル)オキシ)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (1) の合成

50

## 【化 1 0 6】



10

(i) 第2の反応器に化合物b (1.759 kg) 及びTHF (15.9 kg) を投入した。この混合物に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.29 kg) の水 (8.4 L) 中溶液を加え、水 (0.5 kg) ですすいだ。第1の反応器の内容物を第2の反応器に、第2の反応器内の温度を20～25℃で保ちながら40分かけて移し、第1の反応器をTHF (2.4 kg) ですすいだ。混合物を20～25℃で1時間かき混ぜた。第2の反応器内の混合物を35～40℃に温め、相を分離し、下方の水相を廃棄した。

## 【0 2 7 7】

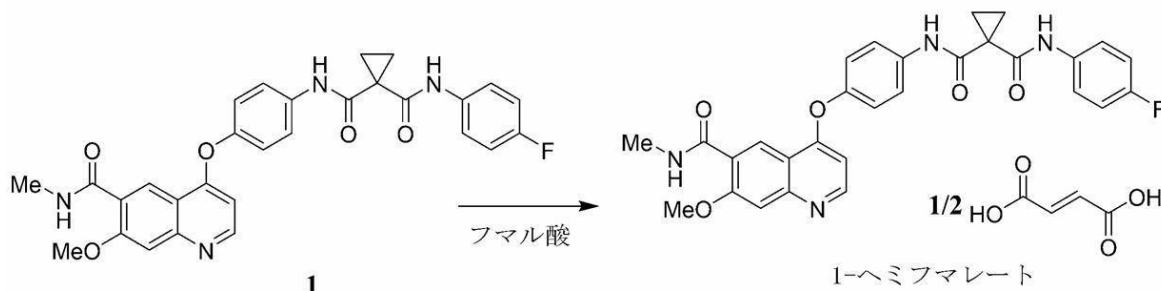
(ii) 有機相を55～60℃に温めて混合物中の固体を溶解した。バッチを清澄化し、第1の反応器に移し、THF (1.6 kg) ですすいだ。第1の反応器に水 (58 kg) を1時間かけて投入した。次いでバッチを20～25℃で14時間かき混ぜた。生成物を濾過し、THF：水 (2：4.7 kg) の混合物で洗浄し、フィルター上で合計約70時間乾燥した。この手順により、3.243 kgの化合物1を収率97.5%で得た。

20

## 【0 2 7 8】

N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル)オキシ)フェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド-1/2フマル酸 (1ヘミフマレート) の合成

## 【化 1 0 7】



30

第3の反応器にフマル酸 (0.58 kg)、EtOH (4.9 kg)、及び水 (1.5 kg) を投入した。バッチを45～50℃に加熱して固体を溶解した。第4の反応器に遊離塩基化合物1 (3.23 kg) を投入し、ジャケット温度をおよそ50℃に調整した。第3の反応器の内容物を第4の反応器に投入し、水：EtOH (0.4：1.2 kg) の混合物ですすいだ。得られた混合物を75～80℃に加熱し、4時間かき混ぜた。反応物を45～50℃に冷却し、分析用に試料採取した。混合物をさらに20～25℃に冷却し、1時間かき混ぜた。生成物を濾過し、水：EtOH (0.8：2.4 kg) で洗浄した。生成物をフィルター上で48時間乾燥した。この手順により、2.649 kgの化合物1ヘミフマレートを得た (収率74%)。

40

## 【0 2 7 9】

化合物1ヘミフマレートの調製実施例3

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミドの合成

50

この手順は、調製実施例 2 に記載のように行った。

【0280】

N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル)オキシ)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(1)の合成

この手順は、化合物 g の合成において反応温度を 20~25℃ではなく約 10~15℃で制御したことを除き、調製実施例 2 と同様であった。化合物 1 の合成のステップ(i)における反応温度は、35~40℃に温める前に約 10~15℃で制御した。この手順により、2.571 kg の遊離塩基化合物 1 を得た(残留 THF の存在に関し補正した場合、収率 94%)。

10

【0281】

N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル)オキシ)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド-1/2 フマル酸(1ヘミフマレート)の合成

この手順は、2.571 kg の遊離塩基化合物 1 を用いて、調製実施例 2 に記載のように行った。この手順により、2.304 kg の化合物 1 ヘミフマレートを得た(収率 88%)。

【0282】

化合物 1 ヘミフマレートの調製実施例 4

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミドの合成

20

この手順は、調製実施例 2 に記載のように行った。

【0283】

N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル)オキシ)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(1)の合成

この手順のステップ(i)は、化合物 g の合成において反応温度を 20~25℃ではなく約 10~15℃で制御したことを除き、1.5 kg の化合物 b を用いた調製実施例 2 のステップ(i)と同様であった。化合物 1 の合成のステップ(i)における反応温度は、35~40℃に温める前に約 10~15℃で制御した。

30

【0284】

ステップ(ii)において、有機相を 55~60℃に温め、水(9.7 kg)を 0.5 時間かけて投入した。この混合物を水(0.1 kg)中の固体化合物 1(10 g)でシーディングし、1 時間 20 分の間かき混ぜた。追加の水(26.7 kg)を 4 時間かけて導入した。バッチを 3 時間かけて 20~25℃に冷却し、2.5 時間かき混ぜた。得られた生成物を濾過し、THF(2.9 kg)と水(2.6 kg)との混合物で洗浄し、フィルター上で 80 時間乾燥した。この手順により、2.054 kg の遊離塩基化合物 1 を得た(収率 84%)。

【0285】

N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル)オキシ)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド-1/2 フマル酸(1ヘミフマレート)の合成

40

この手順は、1.1794 kg の遊離塩基化合物 1 を用いて、調製実施例 2 に記載のように行った。エタノール中 5% 水を塩形成に使用した。この手順により、1.806 kg の化合物 1 ヘミフマレートを得た(収率 92.4%)。

【0286】

分析実施例:

本明細書で開示する化合物(化合物 1 を含む)、及び不純物、混入物、または分解物を、以下の方法を含む(ただし限定されない)分析手順により分析した。

【0287】

50

高速液体クロマトグラフィー（UPLC）によるアッセイ及び純度

【0288】

化合物1ヘミフマレートのFTIR試料を、およそ6～7mgの試料を約200mgの臭化カリウムと混合し、試料セルホルダーに入れることにより調製した。スペクトルを650～3800 $\text{cm}^{-1}$ の範囲にわたり記録した。化合物1ヘミフマレートの同一性は、試料のFTIRスペクトルが参照標準物質のスペクトルと一致する場合に裏付けられた。

【0289】

化合物1ヘミフマレートのアッセイ、及び不純物レベルの重量パーセントまたは面積パーセントによる定量を勾配逆相UPLC法（移動相A：15%アセトニトリル／85%酢酸アンモニウムバッファー、pH8.0、移動相B：80%アセトニトリル／20%酢酸アンモニウムバッファー、pH8.0）を用いて定量した。UV検出を245nmで行った。シングルポイント外部参照標準物質を用いて重量パーセントアッセイ（遊離塩基及び塩に基づく%w/w）を定量した。面積パーセント純度を総面積の正規化により定量した。

10

【0290】

LC-MSによる不純物

【0291】

勾配逆相HPLC法とQDa質量分析（MS）検出との組合せにより、不純物または混入物を定量した。不純物のレベルを外部参照標準物質に対し算出する。

【0292】

HPLCによる4-アミノフェノール

【0293】

イオン交換／逆相混合モードHPLC法及び192nmでのUV検出を用いて、化合物1ヘミフマレート中の4-アミノフェノールの量を定量した。移動相Aを30%アセトニトリル／70%水及び0.3%リン酸とし、移動相Bを100%アセトニトリル中2%リン酸とした。4-アミノフェノールのレベルを、外部標準物質濃度の3つのレベル（5、10、15ppm）の平均応答係数に対し算出する。

20

【0294】

下記の表2は、化合物1ヘミフマレートのバッチ分析である。表2は、化合物gの合成において反応温度を20～25℃から約10～15℃に下げることにより、化合物1ヘミフマレート中の4-アミノフェノール及び4-フルオロアニリンのレベルが顕著に低減されたことを示している。化合物1の合成ステップ（ii）で化合物1をシーディングし水をゆっくりと加えることにより、最終生成物中の4-フルオロアニリンのレベルはさらに低減され、最小量の不純物を含む化合物1ヘミフマレートが得られた。

30

40

50

【表 2】

表 2. 化合物 1 ヘミフマレート の バッチ 分析

| 不純物 (p p m) | バッチ<br>1 <sup>1</sup> | バッチ<br>2 <sup>2</sup> | バッチ<br>3 <sup>3</sup> | バッチ<br>4 <sup>3</sup> | バッチ<br>5 <sup>3</sup> | バッチ<br>6 <sup>3</sup> | バッチ<br>7 <sup>3</sup> | バツ<br>チ<br>8 <sup>3</sup> | バツ<br>チ<br>9 <sup>3</sup> | バッチ<br>10 <sup>3</sup> |
|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| 4-アミノフェノール  | <3                    | ND                    | ND                    | ND                    | ND                    | ND                    | ND                    | ND                        | ND                        | ND                     |
| 4-フルオロアニリン  | 5                     | 3                     | <1                    | <1                    | 2                     | <1                    | <1                    | <2                        | <2                        | <2                     |
| 化合物 a       | NP                    | NP                    | <3                    | 3                     | <3                    | <3                    | <3                    | <3                        | <3                        | <3                     |
| 化合物 b       | NP                    | NP                    | 68                    | 39                    | 36                    | 31                    | 16                    | 36                        | 31                        | 16                     |

<sup>1</sup>バッチ 1 は、調製実施例 2 に記載の方法（化合物 g の合成において 20 ～ 25℃ の反応温度を伴う）を用いて行った。

<sup>2</sup>バッチ 2 は、調製実施例 3 に記載の方法（化合物 g の合成において 10 ～ 15℃ の反応温度を伴う）を用いて行った。

<sup>3</sup>バッチ 3 ～ 10 は、実施例 1 または実施例 4 に記載のまたはそれに類似する方法（化合物 g の合成において 10 ～ 15℃ の反応温度、化合物 1 の合成においてシーディングステップを伴う）を用いて行った。

ND：検出されず

NP：実施せず

【0295】

他の実施形態

以上の開示内容について、明快性及び理解の目的において、説明及び例によってある程度詳細に記載した。本発明について、様々な具体的かつ好ましい実施形態及び技法を参照しながら説明してきた。ただし、本発明の趣旨及び範囲にとどまりながら多くの変形形態及び改変が行われ得ることを理解されたい。当業者には、添付の特許請求の範囲内で変更及び改変が実施され得ることが明らかであろう。そのため、上記の説明は例示を意図したものであり、限定を意図していないことを理解されたい。

【0296】

そのため、本発明の範囲は、上記の説明を参照して決定されるのではなく、以下の添付の特許請求の範囲を、このような特許請求の範囲が権利を有する等価物の全範囲とともに参照して決定されるものとする。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
**PCT/US2022/048770**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                         |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. C07D215/48 A61K31/47<br>ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                         |                                                                         |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                         |                                                                         |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                         |                                                                         |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br><b>C07D</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                         |                                                                         |
| 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)<br><b>EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         |                                                                         |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                         |                                                                         |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                      | Relevant to claim No.                                                   |
| <b>X</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>WO 2020/123800 A1 (EXELIXIS INC [US])</b><br><b>18 June 2020 (2020-06-18)</b><br><b>cited in the application</b><br><b>claims 92-100, 130-137; examples</b><br>----- | <b>1-23</b>                                                             |
| <b>X</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>WO 2020/247019 A1 (EXELIXIS INC [US])</b><br><b>10 December 2020 (2020-12-10)</b><br><b>claims 1-144; examples</b><br>-----                                          | <b>1-23</b>                                                             |
| <b>X</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>WO 2019/148044 A1 (EXELIXIS INC [US])</b><br><b>1 August 2019 (2019-08-01)</b><br><b>cited in the application</b><br><b>example 4; compound 8</b><br>-----           | <b>1-23</b>                                                             |
| <b>X,P</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>WO 2022/098828 A1 (EXELIXIS INC [US])</b><br><b>12 May 2022 (2022-05-12)</b><br><b>paragraphs [0334] - [0340]; claims 23, 24</b><br>-----<br>-/--                    | <b>1-23</b>                                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                         |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                         |                                                                         |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>12 January 2023</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                         | Date of mailing of the international search report<br><b>23/01/2023</b> |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                         | Authorized officer<br><b>Stroeter, Thomas</b>                           |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2022/048770

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                      |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                   | Relevant to claim No. |
| X,P                                                  | WO 2021/222673 A1 (EXELIXIS INC [US])<br>4 November 2021 (2021-11-04)<br>examples 4A, 4B, 5<br>----- | 1-23                  |

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/048770

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2020123800 A1                          | 18-06-2020          | AU 2019395419 A1           | 01-07-2021          |
|                                           |                     | BR 112021011333 A2         | 31-08-2021          |
|                                           |                     | CA 3122840 A1              | 18-06-2020          |
|                                           |                     | CL 2021001537 A1           | 04-02-2022          |
|                                           |                     | CN 113329790 A             | 31-08-2021          |
|                                           |                     | CO 2021007613 A2           | 21-06-2021          |
|                                           |                     | CR 20210375 A              | 18-08-2021          |
|                                           |                     | EP 3894012 A1              | 20-10-2021          |
|                                           |                     | IL 283860 A                | 29-07-2021          |
|                                           |                     | JP 2022512399 A            | 03-02-2022          |
|                                           |                     | KR 20210102381 A           | 19-08-2021          |
|                                           |                     | MA 54458 A                 | 20-10-2021          |
|                                           |                     | PE 20211757 A1             | 07-09-2021          |
|                                           |                     | PH 12021551356 A1          | 06-12-2021          |
|                                           |                     | SG 11202105949R A          | 29-07-2021          |
|                                           |                     | TW 202039440 A             | 01-11-2020          |
|                                           |                     | WO 2020123800 A1           | 18-06-2020          |
| WO 2020247019 A1                          | 10-12-2020          | AU 2019449809 A1           | 16-12-2021          |
|                                           |                     | BR 112021024300 A2         | 11-01-2022          |
|                                           |                     | CA 3139148 A1              | 10-12-2020          |
|                                           |                     | CL 2021003205 A1           | 30-09-2022          |
|                                           |                     | CN 113939503 A             | 14-01-2022          |
|                                           |                     | CO 2021017343 A2           | 17-01-2022          |
|                                           |                     | CR 20210616 A              | 22-03-2022          |
|                                           |                     | DO P2021000236 A           | 18-04-2022          |
|                                           |                     | EP 3976587 A1              | 06-04-2022          |
|                                           |                     | IL 288484 A                | 01-01-2022          |
|                                           |                     | JP 2022535072 A            | 04-08-2022          |
|                                           |                     | KR 20220016117 A           | 08-02-2022          |
|                                           |                     | MA 56001 A                 | 06-04-2022          |
|                                           |                     | PE 20220962 A1             | 10-06-2022          |
|                                           |                     | SG 11202111978V A          | 29-11-2021          |
|                                           |                     | WO 2020247019 A1           | 10-12-2020          |
| WO 2019148044 A1                          | 01-08-2019          | AU 2019212801 A1           | 20-08-2020          |
|                                           |                     | BR 112020015201 A2         | 29-12-2020          |
|                                           |                     | CA 3088200 A1              | 01-08-2019          |
|                                           |                     | CL 2020001931 A1           | 11-12-2020          |
|                                           |                     | CN 111757735 A             | 09-10-2020          |
|                                           |                     | CO 2020010465 A2           | 30-10-2020          |
|                                           |                     | CR 20200358 A              | 22-02-2021          |
|                                           |                     | EP 3743070 A1              | 02-12-2020          |
|                                           |                     | IL 276032 A                | 31-08-2020          |
|                                           |                     | JP 2021511360 A            | 06-05-2021          |
|                                           |                     | KR 20200115582 A           | 07-10-2020          |
|                                           |                     | MA 51673 A                 | 02-12-2020          |
|                                           |                     | PE 20211203 A1             | 05-07-2021          |
|                                           |                     | PH 12020551208 A1          | 17-05-2021          |
|                                           |                     | SG 11202006921P A          | 28-08-2020          |
|                                           |                     | US 2021040076 A1           | 11-02-2021          |
|                                           |                     | WO 2019148044 A1           | 01-08-2019          |
| WO 2022098828 A1                          | 12-05-2022          | TW 202227061 A             | 16-07-2022          |
|                                           |                     | WO 2022098828 A1           | 12-05-2022          |
| WO 2021222673 A1                          | 04-11-2021          | AU 2021263474 A1           | 17-11-2022          |
|                                           |                     | BR 112022021712 A2         | 06-12-2022          |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2022/048770

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
|                                           |                     | CA 3176042 A1              | 04-11-2021          |
|                                           |                     | CN 115461328 A             | 09-12-2022          |
|                                           |                     | CO 2022015205 A2           | 31-10-2022          |
|                                           |                     | IL 297684 A                | 01-12-2022          |
|                                           |                     | TW 202208335 A             | 01-03-2022          |
|                                           |                     | WO 2021222673 A1           | 04-11-2021          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

フロントページの続き

| (51)国際特許分類              | F I           | テーマコード (参考) |
|-------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 0 1       |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01) | A 6 1 P 11/00 |             |
| A 6 1 P 15/00 (2006.01) | A 6 1 P 15/00 |             |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 |             |
| A 6 1 P 13/08 (2006.01) | A 6 1 P 13/08 |             |

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,N  
E,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,  
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I  
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,  
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,  
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 シャー, ハリド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 9, ハーフ ムーン ベイ, イーグル トレース ドラ  
イブ 2 8 1
- (72)発明者 デモリン, フレネル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 8 1 5, ロング ビーチ, ノース ラリアット サークル 7 0 2
- (72)発明者 シャキヤ, サーガル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サンディエゴ, ドーマウス ロード 1 2 1 8 0
- (72)発明者 ワン, ヨン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, ビスケーン アベニュー 4 6 5
- (72)発明者 シュー, ウェイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 2 6, ダンビル, グラスゴー サークル 3 2 7
- F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 GA14 MA01 MA04 MA35 MA37 MA52  
NA07 ZA02 ZA31 ZA59 ZA66 ZA81 ZB26 ZC20