

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7550646号

(P7550646)

(45)発行日 令和6年9月13日(2024.9.13)

(24)登録日 令和6年9月5日(2024.9.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/84 (2006.01)

C 0 7 D 239/84

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

請求項の数 8 (全69頁)

(21)出願番号 特願2020-542546(P2020-542546)

(86)(22)出願日 平成31年2月7日(2019.2.7)

(65)公表番号 特表2021-512893(P2021-512893
A)

(43)公表日 令和3年5月20日(2021.5.20)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/017117

(87)国際公開番号 WO2019/157225

(87)国際公開日 令和1年8月15日(2019.8.15)

審査請求日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(31)優先権主張番号 62/628,194

(32)優先日 平成30年2月8日(2018.2.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 520290356

ニューファーマ、インク。

アメリカ合衆国 9 4 4 0 1 カリフォル

ニア州 サンマテオ イースト サード ア

ヴェニュー 3

(74)代理人 110003797

弁理士法人清原国際特許事務所

(72)発明者 チャン、シャンピン

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォル

ニア州 フォスターシティ マイラ・スト

リート 1 1 4

審査官 早乙女 智美

最終頁に続く

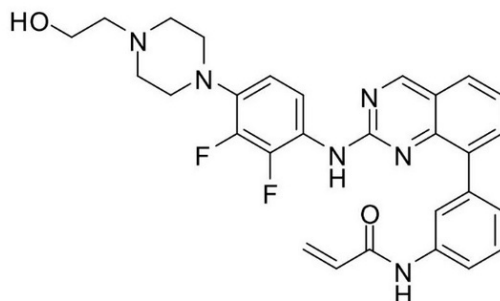
(54)【発明の名称】 特定の化学物質、組成物、および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物の結晶形態を含む組成物であって、

【化1】



式 I.

ここで、前記結晶形態は、

(i) 21.4 ± 0.2 度 2 シータ、 18.3 ± 0.2 度 2 シータ、および 22.7 ± 0.2 度 2 シータでピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる多形形態 I からなる、組成物。

【請求項2】

前記結晶形態は式Ⅰの化合物の多形形態Ⅰであり、ここで、多形形態Ⅰは、
160～180℃の範囲の吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）サーモグラム、
173℃の融点、
棒状結晶、
棒状および柱状の結晶、
または、それらの組み合わせ

によってさらに特徴付けられる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

薬学的に許容可能な担体および請求項1または2に記載の組成物を含む医薬組成物。

【請求項4】

被験体における癌の処置の際に使用される、請求項1または2に記載の組成物、または請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記癌は、非小細胞肺癌、大腸癌、甲状腺癌、または卵巣癌である、請求項4に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項6】

処置は、追加の抗癌剤および／または細胞毒性剤を投与することをさらに含む、請求項4または請求項5に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項7】

被験体におけるEGFRによって媒介される病気を処置する際に使用される、請求項1または2に記載の組成物、または請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記被験体は、EGFR del E746-A750、EGFR del E747-E749/A750P、EGFR del E747-S752/P753S、EGFR del E747-T751/Sins/A750P、EGFR del S752-I759、EGFR G719S、EGFR G719C、EGFR L861Q、EGFR L858R、EGFR T790M、およびEGFR L858R/T790Mからなる群から選択されるEGFR突然変異を有する、請求項7に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2018年2月8日に出願された米国仮特許出願62/628,194号の利益を主張するものであり、それは全体として参照により組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼとして同定される少なくとも400の酵素が存在する。これらの酵素は、標的タンパク質基板のリン酸化を触媒する。リン酸化は、一般に、ATPからタンパク質基板へのリン酸基の転移反応である。リン酸塩が転移する標的基板の特定の構造は、チロシン、セリン、あるいはトレオニン残基である。これらのアミノ酸残基がリン酸転移のための標的構造であるため、これらのプロテインキナーゼ酵素は、チロシンキナーゼあるいはセリン／トレオニンキナーゼと一般的に呼ばれる。

【0003】

チロシン、セリン、およびトレオニンの残基での、リン酸化反応、および、相殺的ホスファターゼ反応は、多様な細胞内シグナルに対する反応（典型的には細胞レセプターによって媒介される）、細胞機能の調節、ならびに細胞プロセスの活性化あるいは非活性化の基礎となる無数の細胞のプロセスに関与する。プロテインキナーゼのカスケードは、細胞内シグナル伝達にしばしば関与し、これらの細胞プロセスの実現に必要である。これらのプロセスでの遍在性のために、プロテインキナーゼは、原形質膜の不可欠な部分としてまたは細胞質酵素として、あるいは、核内に局在して、しばしば酵素複合体の成分として見

10

20

30

40

50

いだされ得る。多くの例では、これらのプロテインキナーゼは、細胞プロセスが細胞内において、どこで、およびいつ生じるかを決定する、酵素と構造タンパク質の複合体の必須要素である。

【0004】

したがって、異常あるいは不適切な細胞増殖、分化、または代謝を制御および調節するためには、チロシンおよびセリン／トレオニンキナーゼの活性を調節することにより、特異的にシグナル伝達と細胞増殖を阻害する有効な小さな化合物を同定することが望ましい。特に、癌につながるプロセスに不可欠なキナーゼの機能を特異的に阻害する化合物を同定することは有益である。

【0005】

そのような化合物は、しばしば、溶液中で溶解された時のそれらの活性について最初に評価されるが、多形 (polymorphism) などの固体状態の特性も重要である。キナーゼ阻害剤などの原薬の多形は、融点、全溶解度、溶解速度、光学的特性と機械的特性、蒸気圧、および密度を含む様々な物性を有し得る。これらの特性は、原薬および医薬品を処理あるいは製造する能力に対する直接的な影響を有し得る。これらの特性の差は、薬剤の様々な多形の様々な薬物動態プロファイルにつながる可能性があり、および、つながることが多い。したがって、多形は、多くの場合、様々なメーカーの「同一」の規制調査下において重要な因子である。例えば、多形は、ワルファリンナトリウム、ファモチジン、およびラニチジンなどの多くの数百万ドル、さらには数十億ドルの薬剤でも評価されている。多形は、キナーゼ阻害剤などの医薬品の品質、安全性、および／または有効性に影響を与える場合がある。したがって、キナーゼ阻害剤の多形体の必要性が依然として残る。本開示は、この必要性に対処し、関連する利点も提供する。

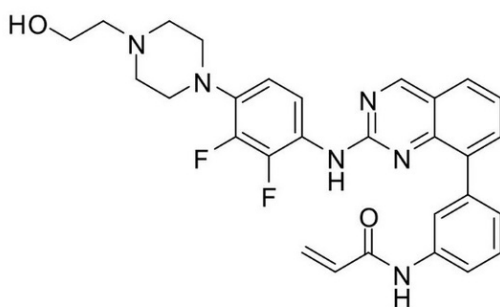
【発明の概要】

【0006】

一態様では、本開示は、式 I の化合物の結晶形態を含む組成物を提供する：

【0007】

【化1】



式 I.

【0008】

いくつかの実施形態において、組成物は、式 I の化合物の結晶形態を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、結晶形態の著しい分解あるいは変化なしに、約 40 °C、75 % の相対湿度で、約 30 日以上の間保存することができる。いくつかの実施形態において、組成物は、結晶形態の著しい分解あるいは変化なしに、約 60 °C で、約 30 日以上の間保存することができる。

【0009】

いくつかの実施形態において、結晶形態は、式 I の化合物の多形形態 (polymorph Form) I である。いくつかの実施形態において、多形形態 I は、21.4 ± 0.2 度 2 シータ、18.3 ± 0.2 度 2 シータ、および 22.7 ± 0.2 度 2 シータでピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において

、X線粉末回折パターンは、 13.5 ± 0.2 度2シータ、 17.2 ± 0.2 度2シータ、および 5.0 ± 0.2 度2シータから選択される少なくとも1つのピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 25.8 ± 0.2 度2シータおよび 23.6 ± 0.2 度2シータから選択される少なくとも1つのピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 21.4 ± 0.2 度2シータ、 18.3 ± 0.2 度2シータ、 22.7 ± 0.2 度2シータ、 13.5 ± 0.2 度2シータ、 17.2 ± 0.2 度2シータ、 5.0 ± 0.2 度2シータ、 25.8 ± 0.2 度2シータ、および 23.6 ± 0.2 度2シータでピークを含む。

【0010】

いくつかの実施形態において、多形形態Iは、約 $160 \sim 180^\circ\text{C}$ の範囲の吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、多形形態Iは約 173°C の融点を有する。

10

【0011】

いくつかの実施形態において、組成物中の約90重量%、95重量%、あるいは99重量%を超える式Iの化合物が、多形形態Iである。いくつかの実施形態において、多形形態Iは、(i)棒状結晶あるいは(ii)棒状および柱状結晶を含む。いくつかの実施形態において、多形形態Iは、乾燥し、非溶媒和で、非水和で、および／または非吸湿性である。

【0012】

いくつかの実施形態において、結晶形態は、式Iの化合物の多形形態IIである。いくつかの実施形態において、多形形態IIは、 7.5 ± 0.2 度2シータ、 19.5 ± 0.2 度2シータ、および 23.5 ± 0.2 度2シータでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、多形形態IIは、約 $120 \sim 150^\circ\text{C}$ および約 $175 \sim 200^\circ\text{C}$ の範囲の吸熱、例えば、約 124°C および約 183°C の吸熱を含むDSCサーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、DSCサーモグラムは、約 $150 \sim 160^\circ\text{C}$ 、例えば、約 153°C での発熱を含む。

20

【0013】

いくつかの実施形態において、結晶形態は、式Iの化合物の多形形態IIIである。いくつかの実施形態において、多形形態IIIは、 6.5 ± 0.2 度2シータでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 19.6 ± 0.2 度2シータ、 22.4 ± 0.2 度2シータ、 13.0 ± 0.2 度2シータ、および 20.3 ± 0.2 度2シータから選択される少なくとも1つのピークをさらに含むいくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 14.0 ± 0.2 度2シータ、 26.2 ± 0.2 度2シータ、 16.6 ± 0.2 度2シータ、および 23.3 ± 0.2 度2シータから選択される少なくとも1つのピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 6.5 ± 0.2 度2シータ、 19.6 ± 0.2 度2シータ、 22.4 ± 0.2 度2シータ、 13.0 ± 0.2 度2シータ、 20.3 ± 0.2 度2シータ、 14.0 ± 0.2 度2シータ、 26.2 ± 0.2 度2シータ、 16.6 ± 0.2 度2シータ、および 23.3 ± 0.2 度2シータでピークを含む。

30

40

【0014】

いくつかの実施形態において、多形形態IIIは、約 $116 \sim 136^\circ\text{C}$ および約 $184 \sim 194^\circ\text{C}$ の範囲の吸熱、例えば、約 120°C および約 188°C での吸熱を含むDSCサーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、多形形態IIIは、約 188°C の融点を有する。

【0015】

いくつかの実施形態において、組成物中の約90%、95%、あるいは99%を超える式Iの化合物は、多形形態IIIである。いくつかの実施形態において、多形形態IIIは乾燥しているか、あるいは、多形形態IIIは非溶媒和であるか、または、多形形態IIIは溶媒和される。

50

【0016】

いくつかの実施形態において、結晶形態は、式Ⅰの化合物の多形態ⅠⅤである。いくつかの実施形態において、多形態ⅠⅤは、 24.5 ± 0.2 度2シートおよび 20.7 ± 0.2 度2シートでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 19.6 ± 0.2 度2シート、 18.0 ± 0.2 度2シート、 23.2 ± 0.2 度2シート、 7.4 ± 0.2 度2シート、 8.0 ± 0.2 度2シート、 16.1 ± 0.2 度2シート、および 17.8 ± 0.2 度2シートから選択される少なくとも1つのピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 24.5 ± 0.2 度2シート、 20.7 ± 0.2 度2シート、 19.6 ± 0.2 度2シート、 18.0 ± 0.2 度2シート、 23.2 ± 0.2 度2シート、 7.4 ± 0.2 度2シート、 8.0 ± 0.2 度2シート、 16.1 ± 0.2 度2シート、および 17.8 ± 0.2 度2シートでピークを含む。

10

【0017】

いくつかの実施形態において、多形態ⅠⅤは、約 $115 \sim 135^\circ\text{C}$ 、約 $168 \sim 178^\circ\text{C}$ および約 $184 \sim 194^\circ\text{C}$ の範囲の吸熱、例えば、約 119°C 、約 170°C 、および約 187°C での吸熱を含むDSCサーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、DSCサーモグラムは、約 $137 \sim 147^\circ\text{C}$ での、例えば、約 140°C での発熱をさらに含む。

【0018】

いくつかの実施形態において、組成物中の約90%、95%、あるいは99%を超える式Ⅰの化合物は、多形態ⅠⅤである。いくつかの実施形態において、多形態ⅠⅤは乾燥しているか、あるいは、多形態ⅠⅤは溶媒和される。

20

【0019】

いくつかの実施形態において、結晶形態は、式Ⅰの化合物の多形態Ⅴである。いくつかの実施形態において、多形態Ⅴは、 5.7 ± 0.2 度2シート、 21.6 ± 0.2 度2シート、および 14.6 ± 0.2 度2シートでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 19.5 ± 0.2 度2シート、 20.0 ± 0.2 度2シート、 25.1 ± 0.2 度2シート、 7.2 ± 0.2 度2シート、 21.4 ± 0.2 度2シート、および 12.2 ± 0.2 度2シートから選択される少なくとも1つのピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 5.7 ± 0.2 度2シート、 21.6 ± 0.2 度2シート、 14.6 ± 0.2 度2シート、 19.5 ± 0.2 度2シート、 20.0 ± 0.2 度2シート、 25.1 ± 0.2 度2シート、 7.2 ± 0.2 度2シート、 21.4 ± 0.2 度2シート、および 12.2 ± 0.2 度2シートでピークを含む。

30

【0020】

いくつかの実施形態において、多形態Ⅴは、約 $152 \sim 162^\circ\text{C}$ および約 $183 \sim 193^\circ\text{C}$ の範囲の吸熱、例えば、約 156°C および約 187°C での吸熱を含むDSCサーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、DSCサーモグラムは、約 159°C での発熱をさらに含む。

【0021】

いくつかの実施形態において、組成物中の約90%、95%、あるいは99%を超える式Ⅰの化合物は、多形態Ⅴである。いくつかの実施形態において、多形態Ⅴは乾燥しているか、あるいは、多形態Ⅴは溶媒和される。

40

【0022】

いくつかの実施形態において、結晶形態は式Ⅰの化合物の多形態ⅤⅠである。いくつかの実施形態において、多形態ⅤⅠは、 6.6 ± 0.2 度2シートでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 20.5 ± 0.2 度2シート、 22.6 ± 0.2 度2シート、および 14.1 ± 0.2 度2シートから選択される少なくとも1つのピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、 26.0 ± 0.2 度2シート、 $19.7 \pm$

50

0.2度2シータ、12.4±0.2度2シータ、17.6±0.2度2シータ、および23.3±0.2度2シータから選択される少なくとも1つのピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、6.6±0.2度2シータ、20.5±0.2度2シータ、22.6±0.2度2シータ、14.1±0.2度2シータ、26.0±0.2度2シータ、19.7±0.2度2シータ、12.4±0.2度2シータ、17.6±0.2度2シータ、および23.3±0.2度2シータでピークを含む。

【0023】

いくつかの実施形態において、多形態VIは、約120～140℃および約185～195℃の範囲の吸熱、例えば、約123℃および約188℃の吸熱を含むDSCサーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、多形態VIは、約188℃の融点を有する。

【0024】

いくつかの実施形態において、組成物中の約90%、95%、あるいは99%を超える式Iの化合物は、多形態VIである。いくつかの実施形態において、多形態VIは乾燥しているか、あるいは、多形態VIは非溶媒和であるか、または、多形態VIは溶媒和される。

【0025】

いくつかの実施形態において、結晶形態は式Iの化合物の多形態VIIである。いくつかの実施形態において、多形態VIIは、20.7±0.2度2シータでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、22.7±0.2度2シータ、6.7±0.2度2シータ、7.4±0.2度2シータ、および14.1±0.2度2シータから選択される少なくとも1つのピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、15.7±0.2度2シータ、26.1±0.2度2シータ、19.7±0.2度2シータ、および12.5±0.2度2シータから選択される少なくとも1つのピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、X線粉末回折パターンは、20.7±0.2度2シータ、22.7±0.2度2シータ、6.7±0.2度2シータ、7.4±0.2度2シータ、14.1±0.2度2シータ、15.7±0.2度2シータ、26.1±0.2度2シータ、19.7±0.2度2シータ、および12.5±0.2度2シータでピークを含む。

【0026】

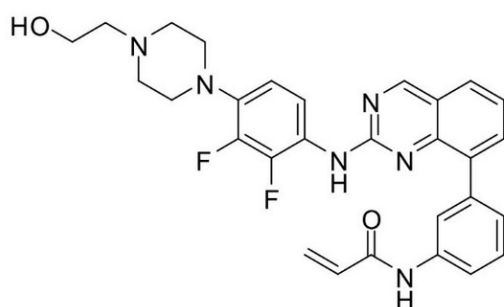
いくつかの実施形態において、多形態VIIは、約182～192℃の範囲の吸熱、例えば、約187℃の吸熱を含むDSCサーモグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、DSCサーモグラムは、約110～135℃、例えば、約114℃での吸熱を含む。

【0027】

他の態様では、その開示は、式Iの化合物の1つ以上の結晶形態を含む組成物を提供し：

【0028】

【化2】



式I

ここで、1つ以上の結晶形態は以下からなる群から選択される：(i) 21.4 ± 0.2 度2シート、 18.3 ± 0.2 度2シート、および 22.7 ± 0.2 度2シートでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶形態；(ii) 7.5 ± 0.2 度2シート、 19.5 ± 0.2 度2シート、および 23.5 ± 0.2 度2シートでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶形態；(iii) 6.5 ± 0.2 度2シート、 19.6 ± 0.2 度2シート、 22.4 ± 0.2 度2シート、 13.0 ± 0.2 度2シート、および 20.3 ± 0.2 度2シートでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶形態；(iv) 24.5 ± 0.2 度2シート、 20.7 ± 0.2 度2シート、 19.6 ± 0.2 度2シート、 18.0 ± 0.2 度2シート、 23.2 ± 0.2 度2シート、 7.4 ± 0.2 度2シート、および 8.0 ± 0.2 度2シートでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶形態；(v) 5.7 ± 0.2 度2シート、 21.6 ± 0.2 度2シート、 14.6 ± 0.2 度2シートでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶形態；(vi) 6.6 ± 0.2 度2シート、 20.5 ± 0.2 度2シート、 22.6 ± 0.2 度2シート、および 14.1 ± 0.2 度2シートでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶形態；ならびに、(vii) 20.7 ± 0.2 度2シート、 22.7 ± 0.2 度2シート、 6.7 ± 0.2 度2シート、 7.4 ± 0.2 度2シート、および 14.1 ± 0.2 度2シートでピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶形態。

【0029】

他の態様では、本開示は、薬学的に許容可能な担体および本明細書に開示される組成物を含む医薬組成物を提供する。

【0030】

他の態様では、本開示は、治療上有効な量の本明細書に開示される組成物を被験体に投与する工程を含む、それを必要とする被験体の癌を処置する方法を提供する。

【0031】

他の態様では、本開示は、治療上有効な量の本明細書に開示される組成物を被験体に投与する工程を含む、被験体のEGFRによって媒介される病気を処置する方法を提供する。

【0032】

他の態様では、本開示は、被験体の病気を処置する方法を提供し、上記方法は、(a) 被験体から単離された生体サンプルにおけるEGFR突然変異の有無を決定する工程と；(b) EGFR突然変異または二重突然変異が被験体に存在すると決定される場合、治療上有効な量の本明細書に開示される組成物を被験体に投与する工程と、を含む。いくつかの実施形態において、EGFR突然変異は、コドン790、*del E746-A750*、*del E747-E749/A750P*、*del E747-S752/P753S*、*del E747-T751/Sins/A750P*、*del S752-I759*、G719S、G719C、L861Q、L858R、T790M、あるいはL858R/T790Mにおける突然変異である。いくつかの実施形態において、EGFR突然変異の有無を決定する工程は、(i) 生体サンプルからのEGFR核酸を増幅し、増幅した核酸を配列決定すること、あるいは(ii) 変異体EGFRポリペプチドへの結合剤を使用して、生体サンプル中の変異体EGFRポリペプチドを検出することを含む。

【0033】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法によって処置される病気は癌である。いくつかの実施形態において、癌は、大腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、軟骨腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原生癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、白

10

20

30

40

50

血病、急性リンパ性白血病および急性骨髄性白血病（骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、ならびに赤白血病）；慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ性白血病）；および、真性多血症、リンパ腫（ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、あるいは重鎖病である。いくつかの実施形態において、癌は、非小細胞肺癌、大腸癌、甲状腺癌、あるいは卵巣癌である。

【0034】

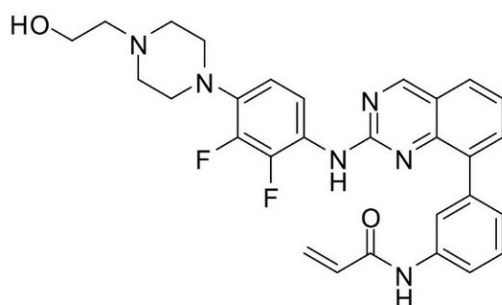
いくつかの実施形態において、本明細書に開示される処置方法は、抗癌剤および／または細胞毒性剤を被験体に投与する工程をさらに含む。

【0035】

他の態様では、本開示は、式 I の化合物の結晶形態を調製する方法を提供し：

【0036】

【化3】



式 I

ここで、上記方法は：（i）混合物を得るために、第1の溶媒において式 I の化合物を溶解する工程と；（ii）式 I の化合物の結晶形態を得るために、混合物を水晶化する工程と、を含む。いくつかの実施形態において、第1の溶媒は、酢酸エチル、DCM、エチルアルコール、あるいはイソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、式 I の化合物を溶解する工程は、約50～90℃の温度、例えば、約55～65℃あるいは約75～85℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、上記方法は、結晶化する工程の前に、第2の溶媒を混合物に加える工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、第2の溶媒は、アルカン、例えば、ヘプタンである。いくつかの実施形態において、混合物を水晶化する工程は、約75～85℃の温度に混合物を加熱し、この温度で混合物を約30分～2時間、例えば、約1時間維持する工程を含む。いくつかの実施形態において、水晶化する工程は、加熱した混合物を約50～60℃の温度に冷却し、この温度で混合物を約1～3時間、例えば、約2時間維持する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、加熱とそれに続く冷却は、少なくとも2回繰り返される。いくつかの実施形態において、混合物は、約20～30℃にさらに冷却され、この温度で約1～4時間、例えば、約3時間維持される。

【0037】

いくつかの実施形態において、上記方法は、乾燥剤、脱色剤、および／または、シリカ金属捕捉剤で混合物を処理する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、乾燥剤は無水Na₂SO₄であり、および／または脱色剤は活性炭である。

【0038】

いくつかの実施形態において、上記方法は、乾燥剤、脱色剤、および／または、シリカ金属捕捉剤で処理された混合物を濾過し、ならびに濾液を濃縮する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、濃縮は、約20～30℃の温度で、真空下で実施される。いくつかの実施形態において、上記方法は、他の溶媒、例えば、DCMにおいて濃縮された生成物を溶解する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、混合物は、約20

～30℃にさらに冷却される。

【0039】

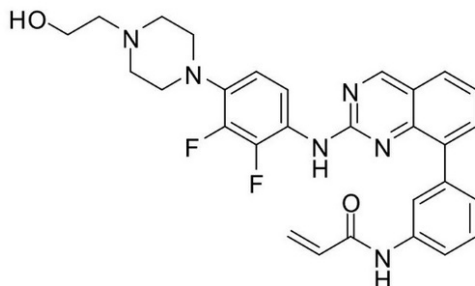
いくつかの実施形態では、上記方法は、結晶化後に混合物をろ過する工程、および／または、得られた結晶形態を乾燥させる工程をさらに含む。

【0040】

他の態様では、本開示は、式Iの化合物の第2の結晶形態を作る方法を提供し：

【0041】

【化4】



式I

ここで、上記方法は、式Iの化合物の第1の結晶形態を約70～90℃の温度で乾燥させる工程を含む。いくつかの実施形態において、第1の形態は形態IIIであり、第2の形態は形態Vである。いくつかの実施形態において、第1の形態は形態VIであり、第2の形態は形態VIIIである。

【0042】

引用による組み込み

本明細書で言及されるすべての出版物、特許、および、特許出願は、各々の出版物、特許、または、特許出願が、特異的にかつ個別に参照することによって組み込まれると意図されるのと同じ程度まで、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0043】

本発明の新規な特徴は、とりわけ添付の特許請求の範囲で説明される。本発明の特徴および利点の理解は、本発明の原理が用いられる実施形態を説明する以下の詳細な説明と、以下の添付図面とを引用することによって得ることができる。

【0044】

【図1】式Iの化合物の多形形態IのX線粉末回折（XRPD）を示す。

【図2】式Iの化合物の多形形態Iの例示的な示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【図3】式Iの化合物の多形形態Iのマイクロ写真を示す。

【図4】式Iの化合物の多形形態IのDVSの等温吸着および脱着の曲線を示す。

【図5】式Iの化合物の多形形態IIのXRPDを示す。

【図6】式Iの化合物の多形形態IIの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【図7】式Iの化合物の多形形態IIIのXRPDを示す。

【図8】式Iの化合物の多形形態IIIの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【図9】式Iの化合物の多形形態IVのXRPDを示す。

【図10】式Iの化合物の多形形態IVの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【図11】式Iの化合物の多形形態VのXRPDを示す。

【図12】式Iの化合物の多形形態Vの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【図13】式Iの化合物の多形形態VIのXRPDを示す。

【図14】式Iの化合物の多形形態VIの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【図15】式Iの化合物の多形形態VIIIのXRPDを示す。

【図 16】式 I の化合物の多形形態 V I I I の例示的な D S C サーモグラムを示す。

【発明を実施するための形態】

【0045】

本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され、記載されてきたが、こうした実施形態がほんの一例として提供されているに過ぎないということは当業者にとって明白である。当業者であれば、多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく思いつくだろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用され得ることを理解されたい。添付の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法、および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

10

【0046】

I. 定義

本書中で使用されるように、以下の言葉および句は、それらが使用される文脈が他に指し示す範囲を除いて、下に述べられるような意味を持つように一般的に意図される。

【0047】

本明細書で使用されるように、「活性薬剤」は生物学的活性を有する化学物質を示すために使用される。ある実施形態では、「活性薬剤」は、医薬的有用性 (pharmaceutical utility) を有する化合物である。例えば、活性薬剤は抗癌治療用であり得る。

【0048】

本明細書で使用されるように、「調節」とは、化学物質の非存在下での活性と比較した、本明細書に記載されるような化学物質の存在に対する直接あるいは間接反応としての活性の変化を指す。変化は、活性の増大あるいは活性の減少であり得、ならびに、標的と化合物の直接の相互作用に起因するか、あるいは標的の活性に影響する 1 つ以上の他の因子と化合物の相互作用に起因する可能性がある。例えば、化学物質の存在は、例えば、標的に直接結合することにより、別の因子に標的活性を (直接あるいは間接的に) 増大あるいは減少させることにより、または細胞または生物中に存在する標的の量を (直接あるいは間接的に) 増大あるいは減少させることにより、標的活性を増大あるいは減少させることができる。

20

【0049】

本明細書で使用されるように、「治療上有効な量」の本明細書に記載される化学物質は、ヒトまたはヒト以外の被験体に投与された時に、症状を寛解するか、疾患の進行を遅くするか、あるいは疾患を予防するなどの治療効果をもたらすのに有効な量を指す。

30

【0050】

「処置すること (Treating)」あるいは「処置 (treatment)」は、投与を必要とする哺乳動物の被験者、特に、ヒト被験者に、少なくとも式 I の少なくとも 1 つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を投与することを包含し、ならびに、(i) 癌などの病気の臨床症状の進行を抑止すること、(ii) 癌などの病気の臨床症状の退行を引き起こすこと、および／または (iii) 癌などの病気の発症を防ぐための予防的治療を含む。

40

【0051】

本明細書で使用されるように、「薬学的に許容可能な」成分は、妥当なベネフィット・リスク比に見合う過度の有害な副作用 (毒性、炎症、ならびにアレルギー応答など) のない、ヒトおよび／または動物での使用に適している成分である。

【0052】

「薬学的に許容可能な塩」としては、限定されないが、無機酸を有する塩、例えば、塩酸塩、炭酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、ニリン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、硝酸塩など；ならびに、有機酸を有する塩、例えば、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、Tris (ヒドロキシメチルアミノメタン)、p-トル

50

エンシルホン酸塩、プリオピオネート (prioionate)、2-ヒドロキシエチルスルフォナート、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、および酢酸塩などのアルカン酸塩、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (ここで、 n は0-4である) などが挙げられる。他の塩は、硫酸塩、メタスルフォナート、臭化物、トリフルオロアセタート (trifluoroacetate)、ピクリン酸塩、収着質、ベンジラート、サリチル酸塩 (salicylate)、硝酸塩、フタル酸塩、あるいはモルホリンを含む。薬学的に許容可能なカチオンとしては、限定されないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、およびアンモニウムが挙げられる。

【0053】

加えて、本明細書に記載される化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸性塩の溶液を塩基性化することにより得ることができる。反対に、生成物が遊離塩基である場合、添加塩、特に、薬学的に許容可能な添加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、適切な有機溶媒において遊離塩基を溶解し、および、その溶液を酸で処理することにより、生成することができる。当業者は、無毒な薬学的に許容可能な添加塩を調製するために使用することができる様々な合成方法を認識するだろう。

【0054】

本明細書で使用されるように、「被験体」とは、処置、観察、あるいは実験の対照となっている、またはなるだろう哺乳動物を指す。本明細書に記載される方法は、ヒトの治療および獣医学的な適用の両方に有用であり得る。いくつかの実施形態では、被験体はヒトである。

【0055】

用語「哺乳動物」とは、その標準的な意味を有するように意図され、例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ヒツジ、およびウシを包含する。

【0056】

本明細書に記載される「プロドラッグ」とは、被験体に投与される時、例えば、プロドラッグの代謝プロセスの際に、式Iの化合物になる任意の化合物を含む。同様に、「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能な塩の「プロドラッグ」を含む。プロドラッグの例は、式Iの化合物中に、カルボン酸基などの官能基の誘導体を含む。カルボン酸基の例示的なプロドラッグとしては、限定されないが、カルボン酸エステル、例えば、アルキルエステル、ヒドロキシアルキルエステル、アリーラルアルキルエステル (arylaalkylesters)、およびアリーラルオキシアルキルエステルが挙げられる。他の例示的なプロドラッグは、低級アルキルエステル、例えば、エチルエステル、アシルオキシアルキルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチル (POM)、グリコシ、およびアスコルビン酸誘導体を含む。他の例示的なプロドラッグは、カルボン酸のアミドを含む。プロドラッグの議論は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、および Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985で提供される。

【0057】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は、様々な濃縮されたアイソトープの形態で、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、および/または ^{14}C の内容物に濃縮されて、使用され得る。1つの特定の実施形態では、化合物は少なくとも1つの位置で重水素化される。こうした重水素化形態は、米国特許第5,846,514号および第6,334,997号に記載される手順によって作ることが可能である。米国特許第5,846,514号および第6,334,997号に記載されるように、重水素化は有効性を改善することができ、ならびに薬剤の作用持続期間を増大することができる。

【0058】

重水素置換化合物は、以下に記載されるような様々な方法を使用して合成され得る：Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6 (10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45 (21), 6601-21; および、Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1-2), 9-32。

10

【0059】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物の相互作用によって形成される。用語「化合物」とは、化合物の溶媒和物を含むように意図される。同様に、「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能な塩の溶媒和物を含む。適切な溶媒和物は、一水塩および半水和物を含む水和物などの薬学的に容認可能な溶媒和物である。1つ以上の結晶化溶媒で作られた溶媒和物も含まれる。

【0060】

20

「結晶形態 (Crystalline form)」、「多形体 (polymorph)」、および「形態 (Form)」および「形態 (form)」は、本明細書で交換可能に使用されてもよく、特定の結晶形態あるいは非晶質形態について言及されない限り、例えば、多形体、偽多形体、塩、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、立体配座多形体、および非晶質形態、ならびに、それらの混合物を含む、化合物の結晶形態と非晶質形態をすべて含むことを意味する。本開示の化合物は、例えば、化合物の多形体、偽多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、立体配座多形体、および非晶質形態、ならびにこれらの混合物を含む、こうした化合物の結晶形態と非晶質形態とを含む。

【0061】

30

本明細書に記載される化合物の薬学的に許容可能な形態は、薬学的に許容可能な塩、キレート、非共有結合複合体 (non-covalent complexes)、プロドラッグ、およびそれらの混合物を含む。

【0062】

「キレート」は、2つの（あるいはそれより多くの）点での金属イオンへの化合物の配位によって形成される。用語「化合物」は、化合物のキレートを含むように意図される。同様に、「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能な塩のキレートを含む。

【0063】

「非共有結合複合体」は、化合物と別の分子の相互作用によって形成され、ここで、共有結合は化合物と分子の間では形成されない。例えば、複合体形成が、ファンデルワールス相互作用、水素結合、および静電相互作用（イオン結合とも呼ばれる）によって生じる場合がある。そのような非共有結合複合体は、用語「化合物」に含まれている。同様に、薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な塩の「非共有結合複合体」を含む。

40

【0064】

分子量などの物理的特性、あるいは化学式などの化学的特性についての範囲が本明細書で使用される場合、範囲の全ての組み合わせならびにサブ組み合わせおよびその中の特定の実施形態が含まれることが意図される。

【0065】

数または数の範囲について言及する際の使用「約」は、言及される数または数の範囲が、実験的な可変性の範囲内の（または統計的実験誤差内の）概算であることを意味し、故

50

に、数または数の範囲は、例えば、明示された数または数の範囲の1%－15%の間で変動することがある。

【0066】

本明細書で使用されるように、「有意な」とは、スチューデントのt検定 ($p < 0.05$) などの統計的有意性の標準パラメトリック検定において、統計的に有意な任意の検出可能な変化を指す。

【0067】

本明細書で使用されるように、「癌」とは、癌腫および肉腫を含む、哺乳動物で見られる癌あるいは新生物または悪性腫瘍の全ての種類を指す。癌の例は、脳、乳房、頸部、結腸、頭頸部、腎臓、肺、非小細胞性肺癌、黒色腫、中皮腫、卵巣、肉腫、胃、子宮、および髄芽腫の癌である。

【0068】

本明細書で使用されるように、用語EGFRは、上皮増殖因子受容体 (EGFR)、ErbBファミリーの受容体チロシンキナーゼを指すために使用される。用語「EGFR」、「Her1」、「ErbB1」などは、遺伝子あるいは遺伝子のタンパク質生成物を指すために交換可能に使用される。

【0069】

II. 結晶化合物および製造方法

本発明の方法に従って作られた多形体は、当該技術分野による任意の方法論によって特徴付けられ得る。例えば、本発明の方法に従って作られた多形体は、X線粉末回折 (XRPD)、示差走査熱量測定 (DSC)、熱重量分析 (TGA)、ホットステージ顕微鏡検査 (hot-stage microscopy)、および／または分光法 (例えば、Raman、固体核磁気共鳴 (ssNMR)、および赤外線 (IR)) によって特徴付けられ得る。

【0070】

XRPD：本発明による多形体はXRPDによって特徴付けられてもよい。XRPDピークの相対強度は、粒子径、サンプル調製技術、サンプルマウント手順 (sample mounting procedure)、および使用される特定の機器によって変動し得る。さらに、機器バリエーションおよび他の因子は、 $2-\theta$ 値に影響を及ぼす可能性がある。したがって、XRPDピーク指定 (peak assignments) は、例えば、プラスあるいはマイナス約0.2度変動する可能性がある。

【0071】

DSC：本発明による多形体は、図2および4などに示されるような、その特徴的なDSCトレースによって同定することもできる。DSCについては、観察された温度が、温度変化の速度、ならびにサンプル調製技術および使用される特定の機器に依存することは既知である。したがって、DSCサーモグラムに関連する本明細書で報告される値は、例えば、プラスあるいはマイナス約4°C変動する可能性がある。

【0072】

TGA：本発明の多形体はさらに、非晶質材料あるいは別の多形の温度特性とは異なる温度特性を生じさせることがある。温度特性は、いくつかの多形と他のものを区別するために使用することができる熱重量分析 (TGA) によって、実験室で測定することができる。一態様では、多形体は熱重量分析によって特徴付けられ得る。

【0073】

本発明の多形体は、医薬製剤の生成に有用であり、結晶と半結晶形態を生成するための結晶化プロセス、あるいは非晶形態を得るための固化プロセスによって得ることができる。様々な実施形態において、反応混合物において所望の化合物 (例えば、式Iの化合物) を生成し、反応混合物から所望の多形体を単離することにより、あるいは溶媒において原料化合物を随意に熱で溶解し、その後、冷却 (能動冷却を含む) により生成物を結晶化／凝固化することにより、および／または、貧溶媒を一定期間加えることにより、結晶化が実行される。結晶化または凝固化の後に、乾燥は、最終多形において所望の含水率が

10

20

30

40

50

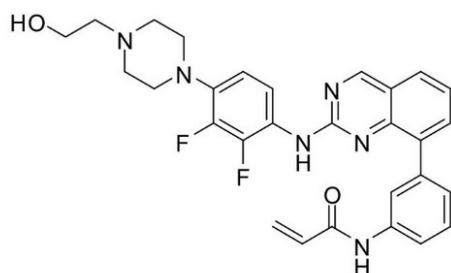
到達されるまで管理条件下で実施される。

【0074】

一態様では、本発明は、式 I の化合物の 1 つ以上の多形体を作る方法を提供する：

【0075】

【化 5】



式 I.

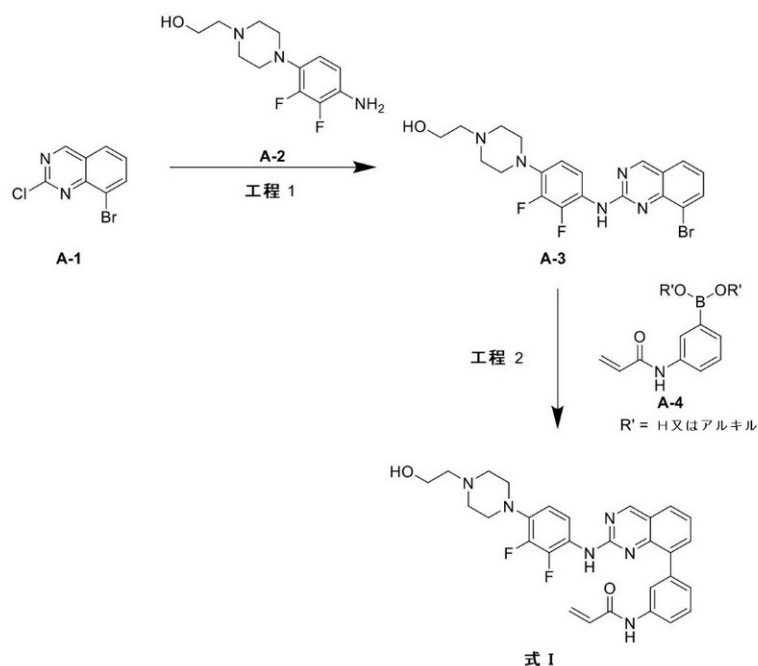
【0076】

様々な実施形態において、式 I の化合物はスキーム A および／または B の方法に従って作られる。本明細書で使用される材料は、市販されているか、あるいは一般に当技術分野において既知の合成法によって調製される。これらのスキームは、リストされる化合物に限定されず、またはいかなる特定の置換基によっても限定されず、例示目的で使用される。様々な工程がスキーム A および／または B に記載および描写されるが、いくつかの例では、それらの工程は、スキーム A および／または B に示される順序とは異なる順序で実施されてもよい。これらの合成反応スキームに対して様々な変更がなされてもよく、それらは本出願に含有される本開示を参照した当業者に示唆される。番号付けは、必ずしも請求項あるいは他の表の番号付けに対応しない。

【0077】

【化 6】

スキーム A



【0078】

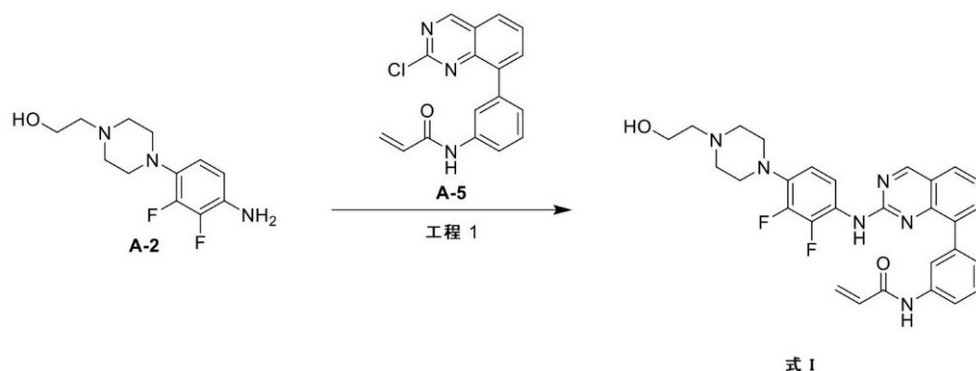
【 0 0 7 9 】

10

【 0 0 8 0 】

【化 7】

20



【 0 0 8 1 】

30

【 0 0 8 2 】

【 0 0 8 3 】

40

【 0 0 8 4 】

50

の純度、93%の化学的純度、94%の化学的純度、95%の化学的純度、96%の化学的純度、97%の化学的純度、98%の化学的純度、99%の化学的純度、約98%の化学的純度、あるいは約100%の化学的純度で単離されてもよい。

【0085】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される結晶形態は、約98%未満、約97%未満、約96%未満、約95%未満、約94%未満、約93%未満、約92%未満、約91%未満、約90%未満、約89%未満、約88%未満、約87%未満、約86%未満、約85%未満、約84%未満、約83%未満、約82%未満、約81%未満、約80%未満、約78%未満、約76%未満、約74%未満、約72%未満、あるいは約70%未満の化学的純度で式Iの化合物を結晶化することにより得られる。いくつかの実施形態において、結晶形態は、約70%～約99%、80%～約96%、約85%～約96%、約90%～約96%、約80%～98%、約85%～約98%、約90%～約98%、約92%～約98%、約94%～98%、あるいは約96%～約98%の範囲の化学的純度で式Iの化合物を結晶化することにより得られる。

【0086】

様々な実施形態において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、室温で安定している。いくつかの例において、様々な多形体は、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、室温で長期間保存することができる。いくつかの例において、様々な多形体は、室温で、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、様々な多形体は、室温で、最大約120日の期間保存することができる、いくつかの例において、様々な多形体は、室温で、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例において、様々な多形体は、室温で、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

【0087】

様々な実施形態において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、室温より高い温度および／または高い相対湿度（RH）で安定している。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、約75%のRHで、約40°Cで長期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、40°Cおよび約75%のRHで、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形式I-VIおよび形態VII）は、40°Cおよび約75%のRHで、最大約120日の期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、40°Cおよび約75%のRHで、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、

14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、40°Cおよび約75%のRHで、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

10

【0088】

いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、約60°Cで長期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、60°Cで、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、60°Cで、最大約120日の期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、60°Cで、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、60°Cで、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

20

30

【0089】

いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態（例えば、式Iの化合物の形態I-VIおよび形態VII）は、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、約70°C、80°C、90°C、あるいは100°Cで、長期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態は、約70°C、80°C、90°C、あるいは100°Cで、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態は、約70°C、80°C、90°C、あるいは100°Cで、最大約120日の期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態は、約70°C、80°C、90°C、あるいは100°C、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-

40

50

90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例において、本明細書に開示される様々な多形形態は、約70°C、80°C、90°C、あるいは100°Cで、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

10

【0090】

式Iの化合物の多形形態I：

図1は、式Iの化合物の多形形態IのXRPDを示す。

【0091】

図2は、式Iの化合物の多形形態Iの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【0092】

図3は、式Iの化合物の多形形態Iのマイクロ写真を示す。

【0093】

図4は、式Iの化合物の多形形態IのDVSの等温吸着および脱着の曲線を示す。

20

【0094】

一実施形態では、所望の多形体は式Iの化合物の形態Iであり、および単離する工程は、単一溶媒系からの粗反応生成物の再結晶化を含む。様々な実施形態において、所望の多形体は式Iの化合物の形態Iであり、単離する工程は、複数溶媒系として集散的に理解される二元、三元、あるいはそれより大きな溶媒系の粗製生成物の再結晶化を含む。様々な実施形態において、所望の多形体は式Iの化合物の形態Iであり、単離する工程は、単一溶媒系または複数溶媒系からの結晶化を含み、ここで、上記結晶化は、周囲温度より高い温度で、単一溶媒系または複数溶媒系において式Iの化合物を溶解することを含む。いくつかの例において、単一溶媒系または複数溶媒系における式Iの化合物の溶解は、約40-90°C、45-90°C、50-90°C、55-90°C、60-90°C、65-90°C、70-90°C、75-90°C、40-85°C、45-85°C、50-85°C、55-85°C、60-85°C、65-85°C、70-85°C、75-85°C、80-85°C、40-80°C、45-80°C、50-80°C、55-80°C、60-80°C、65-80°C、70-80°C、75-80°C、40-75°C、45-75°C、50-75°C、55-75°C、60-75°C、65-75°C、70-75°C、40-70°C、45-70°C、50-70°C、55-70°C、60-70°C、65-70°C、40-65°C、45-65°C、50-65°C、55-65°C、60-65°C、40-60°C、45-60°C、50-60°C、55-60°C、40-55°C、45-55°C、50-55°C、40-50°C、あるいは45-50°Cの温度で実施される。いくつかの例において、再結晶化溶媒は酢酸エチルを含み、溶媒における式Iの化合物の溶解は、約55-65°Cの温度で実施される。任意の適切な量の溶媒は、式Iの化合物を溶解するために使用することができる。いくつかの実施形態において、化合物を溶解するために使用される溶媒（例えば、酢酸エチル）の量は、式Iの化合物の1グラム当たり約300-100mLである。例えば、いくつかの実施形態では、式Iの化合物を溶解するために使用される溶媒の量は、式Iの化合物の1グラム当たり100mLである。いくつかの例において、再結晶化溶媒は酢酸エチルを含み、溶媒系における式Iの化合物の溶解は、約55-65°Cの温度で実施され、溶解に使用される溶媒の量は、約100mL/gの式Iの化合物である。

30

40

【0095】

様々な実施形態において、結晶化は、式Iの溶解した化合物を含有する溶液のろ過をさ

50

らに含む。ろ過は、任意の適切な手段によって、例えば、シリカゲルパッドを介して、実施され得る。シリカゲルパッドは、再結晶化溶媒で1回あるいは複数回（例えば、1回、2回、3回またはそれ以上）、さらに洗浄され得る。ろ過から得られた濾液は、任意に濃縮され得る。いくつかの実施形態において、濃縮は、約10–60℃の温度で、例えば、約10–50℃、10–40℃、10–30℃、10–20℃、20–60℃、20–50℃、20–40℃、20–30℃、30–60℃、30–50℃、30–40℃、30–60℃、30–50℃、30–40℃、20–30℃、および10–20℃の温度で、真空下で実施される。いくつかの実施形態において、濃縮は、約30–40℃の温度で、真空下で実施される。濃縮後の濾液中の式Iの濃度は、1リットルの溶媒当たり、10–30グラム、例えば、約10g/L、12g/L、14g/L、16g/L、18g/L、20g/L、22g/L、24g/L、26g/L、28g/L、あるいは30g/mLの式Iの化合物であり得る。いくつかの実施形態において、溶媒は酢酸エチルであり、ろ過および濃縮後の式Iの化合物の濃度は約12.5g/Lである。

【0096】

様々な実施形態において、結晶化は、式Iの溶解した化合物を含有する溶液を、例えば、約40–100℃、40–90℃、40–80℃、40–70℃、40–60℃、40–50℃、50–100℃、50–90℃、50–80℃、50–70℃、50–60℃、60–100℃、60–90℃、60–80℃、60–70℃、70–100℃、70–90℃、70–80℃、80–100℃、あるいは80–90℃の温度に積極的に加熱することをさらに含む。いくつかの実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、約75–85℃の温度に加熱される。様々な実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間またはそれ以上の期間にわたって、加熱された温度で維持される。

【0097】

様々な実施形態において、結晶化は、式Iの溶解した化合物を含有する加熱された溶液を、例えば、約10–70℃、10–60℃、10–50℃、10–40℃、10–30℃、10–20℃、20–70℃、20–60℃、20–50℃、20–40℃、20–30℃、30–70℃、30–60℃、30–50℃、30–40℃、40–70℃、40–60℃、40–50℃、50–70℃、50–60℃、あるいは60–70℃の温度に積極的に冷却することをさらに含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、式Iの溶解した化合物を含有する加熱された溶液を、約50–60℃の温度に積極的に冷却することをさらに含む。様々な実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間またはそれ以上の期間にわたって、この低温でさらに維持される。いくつかの実施形態において、結晶化は、式Iの溶解した化合物を含有する加熱された溶液を約50–60℃の温度に積極的に冷却し、および、この温度で溶液を約2時間維持することをさらに含む。

【0098】

様々な実施形態において、積極的な加熱とそれに続く積極的な冷却は、複数回、例えば、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、あるいは少なくとも10回繰り返される。いくつかの実施形態において、積極的な加熱とそれに続く積極的な冷却は、2回

、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、あるいは10回繰り返される。いくつかの実施形態において、加熱とそれに続く冷却は2回繰り返される。

【0099】

様々な実施形態において、積極的な加熱および／または積極的な冷却の後に得られた式Iの化合物の溶液は、約0-40℃、0-30℃、0-20℃、0-10℃、10-40℃、10-30℃、10-20℃、20-40℃、20-30℃、20-10℃、あるいは30℃-40℃の温度にさらに冷却される。いくつかの実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、約20-30℃の温度に冷却される。様々な実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間またはそれ以上の期間にわたって、この低温で維持される。いくつかの実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、約20-30℃の温度に冷却され、この温度で約3時間維持される。

10

【0100】

様々な実施形態において、結晶化は、式Iの化合物の得られた結晶を含有する溶液を濾過することをさらに含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、得られた結晶を、溶媒によって、例えば、再結晶化溶媒によって1回以上洗浄することを随意に含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、得られた結晶を、例えば、約30-40℃の温度で、真空下で乾燥させることを随意に含む。

20

【0101】

いくつかの実施形態において、多形形態Iは微粉化されない。いくつかの実施形態において、非微粉化多形形態Iの大半の粒子、例えば、多形形態I中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%を超える粒子は、直径約5μm、直径約10μm、直径約15μm、直径約20μm、直径約25μm、直径約30μm、直径約35μm、直径約40μm、直径約45μm、直径約50μm、直径約55μm、直径約60μm、直径約65μm、直径約70μm、直径約75μm、直径約80μm、直径約85μm、直径約95μm、直径約100μm、直径約110μm、直径約120μm、直径約130μm、直径約140μm、直径約150μm、直径約160μm、直径約170μm、直径約180μm、直径約190μm、直径約200μm、直径約210μm、直径約220μm、直径約230μm、直径約240μm、直径約250μm、直径約260μm、直径約270μm、直径約280μm、直径約290μm、あるいは直径約300μmより小さい。いくつかの例では、非微粉化形態Iの60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、約100μm未満の直径を有する。

30

【0102】

いくつかの実施形態において、上記形態Iは微粉化される。いくつかの実施形態において、微粉化多形形態Iの大半の粒子、例えば、多形形態I中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%を超える粒子は、直径約5μm、直径約10μm、直径約15μm、直径約20μm、直径約25μm、直径約30μm、直径約35μm、直径約40μm、直径約45μm、直径約50μm、直径約55μm、直径約60μm、直径約65μm、直径約70μm、直径約75μm、直径約80μm、直径約85μm、直径約95μm、直径約100μm、直径約110μm、直径約120μm、直径約130μm、直径約140μm、直径約150μm、直径約160μm、直径約170μm、直径約180μm、直径約190μm、直径約200μm、直径約210μm、直径約220μm、直径約230μm、直径約240μm、直径約250μm、直径約260μm、直径約270μm、直径約280μm、直径約290μm、あるいは直径約300μmより小さい。いくつかの例では、微粉化形態I中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、約5μm未満の直径を有する。いくつかの例では、微粉化形態I中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、10μm未満の直径を有する。いく

40

50

つかの例では、微粉化形態Ⅰ中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、20 μm未満の直径を有する。

【0103】

いくつかの実施形態において、多形形態Ⅰの化学的純度は、60%、70%、80%、90%、95%、あるいは99%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態Ⅰの化学的純度は、約90%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態Ⅰの化学的純度は、約95%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態Ⅰの化学的純度は、約99%を超える。多形形態Ⅰの化学的純度は、任意の利用可能な分析技術、例えば、HPLC解析によって測定され得る。

【0104】

様々な実施形態において、多形形態Ⅰは乾燥している。様々な実施形態において、多形形態Ⅰは非溶媒和である。様々な実施形態において、多形形態Ⅰは非水和である。

【0105】

様々な実施形態において、多形形態Ⅰは非吸湿性である。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、70–90%のRHで、0.01–10%の重量が増加する。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、80%のRHで、0.01–10%の重量、例えば、0.01–0.1%、0.01–1%、0.1–2%、0.01–3%、0.01–4%、0.01–5%、0.1–1%、0.1–2%、0.1–3%、0.1–4%、0.1–5%、1–2%、1–3%、1–4%、1–5%、2–3%、2–4%、2–5%、3–4%、3–5%、あるいは4–5%の重量が増加する。

【0106】

様々な実施形態において、多形形態Ⅰは、DSCトレースにおける、約160–180 °C、162–180 °C、164–180 °C、166–180 °C、168–180 °C、170–180 °C、172–180 °C、174–180 °C、160–178 °C、162–178 °C、164–178 °C、166–178 °C、168–178 °C、170–178 °C、172–178 °C、174–178 °C、160–176 °C、162–176 °C、164–176 °C、166–176 °C、168–176 °C、170–176 °C、172–176 °C、174–176 °C、160–174 °C、162–174 °C、164–174 °C、166–174 °C、168–174 °C、170–174 °C、172–174 °C、160–172 °C、162–172 °C、164–172 °C、166–172 °C、168–172 °C、170–172 °C、160–170 °C、162–170 °C、164–170 °C、166–170 °C、168–170 °C、160–168 °C、162–168 °C、164–168 °C、166–168 °C、160–166 °C、162–166 °C、164–166 °C、160–164 °C、162–164 °C、160–162 °Cでの吸熱によって特徴付けられる。様々な実施形態において、多形形態Ⅰは、DSCトレースにおける約165–175 °C、例えば、約165 °C、166 °C、167 °C、168 °C、169 °C、170 °C、171 °C、172 °C、173 °C、174 °C、あるいは175 °Cでの吸熱によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、多形形態Ⅰの融点は約173 °Cである。

【0107】

様々な実施形態において、多形形態Ⅰは、約200 °C、約250 °C、約300 °C、約350 °C、約400 °C、約450 °C、約500 °C、約550 °C、あるいは600 °Cより高い温度で分解する。いくつかの例において、多形形態Ⅰは約250 °Cより高い温度で分解する。

【0108】

様々な実施形態において、多形形態Ⅰは室温で安定している。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、室温で長期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、室温で、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例にお

10

20

30

40

50

いて、多形形態Ⅰは、室温で、最大約120日の期間保存することができる、いくつかの例において、多形形態Ⅰは、室温で、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、室温で、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

【0109】

様々な実施形態において、多形形態Ⅰは、室温より高い温度および／または高いRHで安定している。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、約40℃で、約75%のRHで、長期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、約40℃および約75%のRHで、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、約40℃および約75%のRHで、最大約120日の期間保存することができる、いくつかの例では、多形形態Ⅰは、40℃および約75%のRHで、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例では、多形形態Ⅰは、40℃で、約75%のRHで、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

【0110】

いくつかの例において、多形形態Ⅰは、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、60℃で、長期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、60℃で、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、60℃で、最大約120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Ⅰは、60℃で、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。

0日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Iは、60°Cで、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

【0111】

いくつかの例において、多形形態Iは、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、100°Cで、長期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Iは、100°Cで、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Iは、100°Cで、最大約120日の期間保存することができる、いくつかの例において、多形形態Iは、100°Cで、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態Iは、100°Cで、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

【0112】

式Iの化合物の多形形態II

図5は、多形形態IIのX線粉末回折(XRPD)を示す。

【0113】

図6は、形態IIの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【0114】

一実施形態では、所望の多形体は式Iの化合物の形態IIであり、および単離する工程は、単一溶媒系からの粗反応生成物の再結晶化を含む。様々な実施形態において、所望の多形体は式Iの化合物の形態IIであり、単離する工程は、複数溶媒系として集合的に理解される二元、三元、あるいはそれより大きな溶媒系の粗製生成物の再結晶化を含む。様々な実施形態において、所望の多形体は式Iの化合物の形態IIであり、単離する工程は、単一溶媒系または複数溶媒系からの結晶化を含み、ここで、上記結晶化は、周囲温度より高い温度で、単一溶媒系または複数溶媒系において式Iの化合物を溶解することを含む。

【0115】

いくつかの実施形態において、多形形態IIの化学的純度は、60%、70%、80%、90%、95%、あるいは99%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態IIの化学的純度は、約90%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態IIの化学的純度は、約95%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態IIの化学的純度は、約99%を超える。多形形態IIの化学的純度は、任意の利用可能な分析技術、例えば、HPLC解析によって測定され得る。

【0116】

様々な実施形態において、多形形態IIは、DSCトレースにおける、約120-150°Cの範囲、例えば、約120-145°C、120-140°C、120-135°C、120-130°C、125-145°C、125-140°C、125-135°C、125-130°C、130-150°C、130-145°C、130-140°C、130-135°C、135-150°C、135-145°C、135-140°C、140-150°C、140-145°C、あるいは145-150°Cでの吸熱に

よって特徴付けられる。いくつかの例において、多形形態ⅠⅠは、DSCトレースにおける約124°Cでの吸熱によって特徴付けられる。

【0117】

様々な実施形態において、多形形態ⅠⅠは、DSCトレースにおける、約175-200°Cの範囲、例えば、約175-195°C、175-190°C、175-185°C、175-180°C、180-200°C、180-195°C、180-180°C、180-185°C、185-200°C、185-195°C、185-190°C、190-195°C、あるいは195-200°Cでの吸熱をさらに特徴とする。いくつかの例において、多形形態ⅠⅠは、DSCトレースにおける約183°Cで吸熱をさらに特徴とする。

10

【0118】

式Ⅰの化合物の多形形態ⅠⅠⅠ

図7は、多形形態ⅠⅠⅠのXRPDを示す。

【0119】

図8は、形態ⅠⅠⅠの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【0120】

様々な実施形態において、所望の形態は式Ⅰの化合物の形態ⅠⅠⅠであり、および単離する工程は、単一溶媒系からの粗反応生成物の再結晶化を含む。様々な実施形態において、所望の多形体は式Ⅰの化合物の形態ⅠⅠⅠであり、単離する工程は、二元、三元、あるいはそれより大きな溶媒系からの粗製生成物の再結晶化を含み、ここで、二元、三元、あるいはそれより大きな溶媒系は、複数溶媒系として集散的に理解される。様々な実施形態において、所望の多形体は形態ⅠⅠⅠであり、単離する工程は、単一溶媒系または複数溶媒系からの結晶化を含み、ここで、上記結晶化は、周囲温度より高い温度で、単一または複数溶媒系において式Ⅰの化合物を溶解することを含む。いくつかの例において、単一溶媒系または複数溶媒系における式Ⅰの化合物の溶解は、約40-90°C、50-90°C、60-90°C、70-90°C、80-90°C、40-80°C、50-80°C、60-80°C、70-80°C、40-70°C、50-70°C、60-70°C、40-60°C、50-60°C、あるいは40-50°Cの温度で実施される。いくつかの例において、単一溶媒系または複数溶媒系における式Ⅰの化合物の溶解は、約75-85°Cの温度で実施される。いくつかの例において、再結晶化溶媒は、アルコール、例えば、エタノールを含み、上記溶媒における式Ⅰの化合物の溶解は、約75-85°Cの温度で実施される。様々な実施形態において、再結晶化方法は、第2の溶媒の添加をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の溶媒はアルカンである。いくつかの例において、第2の溶媒は、ヘプタン、例えば、ヘプタンあるいはn-ヘプタンである。いくつかの実施形態において、n-ヘプタンは、75-85°Cの温度でn-ヘプタン中の式Ⅰの溶液に滴下で加えられる。

20

30

【0121】

様々な実施形態において、結晶化は、式Ⅰの溶解した化合物を含有する溶液を、例えば、約40-100°C、40-90°C、40-80°C、40-70°C、40-60°C、40-50°C、50-100°C、50-90°C、50-80°C、50-70°C、50-60°C、60-100°C、60-90°C、60-80°C、60-70°C、70-100°C、70-90°C、70-80°C、80-100°C、あるいは80-90°Cの温度に積極的に加熱することをさらに含む。いくつかの実施形態において、式Ⅰの溶解した化合物を含有する溶液は、約75-85°Cの温度に加熱される。様々な実施形態において、式Ⅰの溶解した化合物を含有する溶液は、加熱された温度（周囲より上）で、一定期間、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間またはそれ以上さらに維持される。いくつかの実施形態において、式Ⅰの溶解した化合物を含有

40

50

する溶液は、加熱温度で約1時間維持される。

【0122】

様々な実施形態において、結晶化は、式Iの溶解した化合物を含有する溶液を、例えば、約40-70℃、50-70℃、60-70℃、50-70℃、50-60℃、あるいは60-70℃の温度に積極的に冷却することをさらに含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、エタノールおよびn-ヘプタン中に式Iの溶解した化合物を含有する溶液を、約50-60℃の温度に積極的に冷却することを含む。様々な実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、一定期間、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間またはそれ以上の期間にわたって、この低温で維持される。いくつかの例において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、この低温で約2時間維持される。

10

【0123】

様々な実施形態において、積極的な加熱とそれに続く積極的な冷却は、1回より多くの回数、例えば、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、少なくとも10回繰り返される。いくつかの実施形態において、積極的な加熱とそれに続く積極的な冷却は、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、あるいは10回繰り返される。いくつかの実施形態において、加熱とそれに続く冷却は2回繰り返される。

20

【0124】

様々な実施形態において、積極的な加熱および／または積極的な冷却の後に得られた式Iの化合物の溶液は、約0-40℃、0-30℃、0-20℃、0-10℃、10-40℃、10-30℃、10-20℃、20-40℃、20-30℃、20-10℃、あるいは30℃-40℃の温度にさらに冷却される。いくつかの実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、約20-30℃の温度に冷却される。様々な実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、一定期間、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間またはそれ以上の期間にわたって、この低温で維持される。いくつかの実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、約20-30℃の温度に冷却され、この温度で約3時間維持される。

30

【0125】

様々な実施形態において、結晶化は、式Iの化合物の得られた結晶を含有する溶液を濾過することをさらに含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、得られた結晶を、溶媒によって、例えば、再結晶化溶媒によって1回以上洗浄することを随意に含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、得られた結晶を、例えば、約30-40℃の温度で、真空下で、乾燥させることを随意に含む。

40

【0126】

いくつかの実施形態において、上記形態IIIは微粉化されない。いくつかの実施形態において、非微粉化多形態IIIの大半の粒子、例えば、多形態III中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%を超える粒子は、直径約5μm、直径約10μm、直径約15μm、直径約20μm、直径約25μm、直径約30μm、直径約35μm、直径約40μm、直径約45μm、直径約50μm、直径約55μm、直径約60μm、直径約65μm、直径約70μm、直径約75μm、直径約80μm、直径約85μm、直径約95μm、直径約100μm、直径約110μm、直径約120μm、直径約130μm、直径約140μm、直径約150μm、直径約160μm、直径約170μm、直径約180μm、直径約190μm、直径約200μm、直径約210μm、直径

50

約220 μm、直径約230 μm、直径約240 μm、直径約250 μm、直径約260 μm、直径約270 μm、直径約280 μm、直径約290 μm、あるいは直径約300 μmより小さい。いくつかの例では、非微粉化形態ⅠⅠⅠの60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、約100 μm未満の直径を有する。

【0127】

いくつかの実施形態において、上記形態ⅠⅠⅠは微粉化される。いくつかの実施形態において、微粉化多形形態ⅠⅠⅠの大半の粒子、例えば、多形形態ⅠⅠⅠ中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%を超える粒子は、直径約5 μm、直径約10 μm、直径約15 μm、直径約20 μm、直径約25 μm、直径約30 μm、直径約35 μm、直径約40 μm、直径約45 μm、直径約50 μm、直径約55 μm、直径約60 μm、直径約65 μm、直径約70 μm、直径約75 μm、直径約80 μm、直径約85 μm、直径約95 μm、直径約100 μm、直径約110 μm、直径約120 μm、直径約130 μm、直径約140 μm、直径約150 μm、直径約160 μm、直径約170 μm、直径約180 μm、直径約190 μm、直径約200 μm、直径約210 μm、直径約220 μm、直径約230 μm、直径約240 μm、直径約250 μm、直径約260 μm、直径約270 μm、直径約280 μm、直径約290 μm、あるいは直径約300 μmより小さい。いくつかの例では、微粉化形態ⅠⅠⅠ中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、約5 μm未満の直径を有する。いくつかの例では、微粉化形態ⅠⅠⅠ中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、約10 μm未満の直径を有する。いくつかの例では、微粉化形態ⅠⅠⅠ中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、約20 μm未満の直径を有する。

【0128】

いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠの化学的純度は、60%、70%、80%、90%、95%、あるいは99%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠの化学的純度は、約90%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠの化学的純度は、約95%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠの化学的純度は、約99%を超える。多形形態ⅠⅠⅠの化学的純度は、任意の利用可能な分析技術、例えば、HPLC解析によって測定され得る。

【0129】

様々な実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠは乾燥している。様々な実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠは非溶媒和である。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠは溶媒和される。

【0130】

様々な実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠは、DSCトレースにおける、約180-200 °Cでの、例えば、約180-198 °C、180-196 °C、180-194 °C、180-192 °C、180-190 °C、180-188 °C、180-186 °C、180-184 °C、180-182 °C、182-198 °C、182-196 °C、182-194 °C、182-192 °C、182-190 °C、182-188 °C、182-186 °C、182-184 °C、184-198 °C、184-196 °C、184-194 °C、184-192 °C、184-190 °C、184-188 °C、184-186 °C、186-198 °C、186-196 °C、186-194 °C、186-192 °C、186-190 °C、186-188 °C、188-198 °C、188-196 °C、188-194 °C、188-192 °C、188-190 °C、188-198 °C、190-198 °C、190-196 °C、190-194 °C、190-192 °C、192-198 °C、192-196 °C、192-194 °C、194-198 °C、194-196 °C、あるいは196-198 °Cでの吸熱によって特徴付けられる。様々な実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠは、DSCトレースにおける、約187-191 °Cでの吸熱によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅠⅠのDSCサーモグラムは、約116-136 °Cでの、例えば、約116-118 °C、116-120 °C、116-122 °C、116-124 °C

、 $116-126^{\circ}\text{C}$ 、 $116-128^{\circ}\text{C}$ 、 $116-130^{\circ}\text{C}$ 、 $116-132^{\circ}\text{C}$ 、 $116^{\circ}\text{C}-134^{\circ}\text{C}$ 、 $116^{\circ}\text{C}-136^{\circ}\text{C}$ 、 $118^{\circ}\text{C}-120^{\circ}\text{C}$ 、 $118^{\circ}\text{C}-122^{\circ}\text{C}$ 、 $118^{\circ}\text{C}-124^{\circ}\text{C}$ 、 $118^{\circ}\text{C}-126^{\circ}\text{C}$ 、 $118^{\circ}\text{C}-128^{\circ}\text{C}$ 、 $118^{\circ}\text{C}-130^{\circ}\text{C}$ 、 $118^{\circ}\text{C}-132^{\circ}\text{C}$ 、 $118^{\circ}\text{C}-134^{\circ}\text{C}$ 、 $118^{\circ}\text{C}-136^{\circ}\text{C}$ 、 $120^{\circ}\text{C}-122^{\circ}\text{C}$ 、 $120^{\circ}\text{C}-124^{\circ}\text{C}$ 、 $120^{\circ}\text{C}-126^{\circ}\text{C}$ 、 $120^{\circ}\text{C}-128^{\circ}\text{C}$ 、 $120^{\circ}\text{C}-130^{\circ}\text{C}$ 、 $120^{\circ}\text{C}-132^{\circ}\text{C}$ 、 $120^{\circ}\text{C}-134^{\circ}\text{C}$ 、 $120^{\circ}\text{C}-136^{\circ}\text{C}$ 、 $122^{\circ}\text{C}-124^{\circ}\text{C}$ 、 $122^{\circ}\text{C}-126^{\circ}\text{C}$ 、 $122^{\circ}\text{C}-128^{\circ}\text{C}$ 、 $122^{\circ}\text{C}-130^{\circ}\text{C}$ 、 $122^{\circ}\text{C}-132^{\circ}\text{C}$ 、 $122^{\circ}\text{C}-134^{\circ}\text{C}$ 、 $122^{\circ}\text{C}-136^{\circ}\text{C}$ 、 $124^{\circ}\text{C}-126^{\circ}\text{C}$ 、 $124^{\circ}\text{C}-128^{\circ}\text{C}$ 、 $124^{\circ}\text{C}-130^{\circ}\text{C}$ 、 $124^{\circ}\text{C}-132^{\circ}\text{C}$ 、 $124^{\circ}\text{C}-134^{\circ}\text{C}$ 、 $124^{\circ}\text{C}-136^{\circ}\text{C}$ 、 $126^{\circ}\text{C}-128^{\circ}\text{C}$ 、 $126^{\circ}\text{C}-130^{\circ}\text{C}$ 、 $126^{\circ}\text{C}-132^{\circ}\text{C}$ 、 $126^{\circ}\text{C}-134^{\circ}\text{C}$ 、 $126^{\circ}\text{C}-136^{\circ}\text{C}$ 、 $128^{\circ}\text{C}-130^{\circ}\text{C}$ 、 $128^{\circ}\text{C}-132^{\circ}\text{C}$ 、 $128^{\circ}\text{C}-134^{\circ}\text{C}$ 、 $128^{\circ}\text{C}-136^{\circ}\text{C}$ 、 $130^{\circ}\text{C}-132^{\circ}\text{C}$ 、 $130^{\circ}\text{C}-134^{\circ}\text{C}$ 、 $130^{\circ}\text{C}-136^{\circ}\text{C}$ 、 $132^{\circ}\text{C}-134^{\circ}\text{C}$ 、 $132^{\circ}\text{C}-136^{\circ}\text{C}$ 、あるいは $134^{\circ}\text{C}-136^{\circ}\text{C}$ で、溶媒に対応する吸熱を含む。いくつかの実施形態において、多形態ⅡⅡⅡのDSCサーモグラムは、約 120°C で、溶媒に対応する吸熱をさらに含む。いくつかの実施形態において、溶媒はエタノールである。

【0131】

いくつかの実施形態において、多形態ⅡⅡⅡの融点は、約 $185-191^{\circ}\text{C}$ 、例えば、約 185°C 、 186°C 、 187°C 、 188°C 、 189°C 、 190°C 、 191°C である。いくつかの実施形態において、多形態ⅡⅡⅡの融点は約 188°C である。

【0132】

式Ⅰの化合物の多形態ⅡⅤ

図9は、式Ⅰの化合物の多形態ⅡⅤのXRPDを示す。

【0133】

図10は、式Ⅰの化合物の形態ⅡⅤの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【0134】

一実施形態では、所望の多形体は式Ⅰの化合物の形態ⅡⅤであり、および単離する工程は、単一溶媒系からの粗反応生成物の再結晶化を含む。様々な実施形態において、所望の多形体は式Ⅰの化合物の形態ⅡⅤであり、単離する工程は、複数溶媒系として集合的に理解される二元、三元、あるいはそれより大きな溶媒系の粗製生成物の再結晶化を含む。様々な実施形態において、所望の多形体は式Ⅰの化合物の形態ⅡⅤであり、単離する工程は、単一溶媒系または複数溶媒系からの結晶化を含み、ここで、上記結晶化は、周囲温度より高い温度で、単一溶媒系または複数溶媒系において式Ⅰの化合物を溶解することを含む。いくつかの例において、単一溶媒系または複数溶媒系における式Ⅰの化合物の溶解は、約 $40-90^{\circ}\text{C}$ 、 $45-90^{\circ}\text{C}$ 、 $50-90^{\circ}\text{C}$ 、 $55-90^{\circ}\text{C}$ 、 $60-90^{\circ}\text{C}$ 、 $65-90^{\circ}\text{C}$ 、 $70-90^{\circ}\text{C}$ 、 $75-90^{\circ}\text{C}$ 、 $40-85^{\circ}\text{C}$ 、 $45-85^{\circ}\text{C}$ 、 $50-85^{\circ}\text{C}$ 、 $55-85^{\circ}\text{C}$ 、 $60-85^{\circ}\text{C}$ 、 $65-85^{\circ}\text{C}$ 、 $70-85^{\circ}\text{C}$ 、 $75-85^{\circ}\text{C}$ 、 $80-85^{\circ}\text{C}$ 、 $40-80^{\circ}\text{C}$ 、 $45-80^{\circ}\text{C}$ 、 $50-80^{\circ}\text{C}$ 、 $55-80^{\circ}\text{C}$ 、 $60-80^{\circ}\text{C}$ 、 $65-80^{\circ}\text{C}$ 、 $70-80^{\circ}\text{C}$ 、 $75-80^{\circ}\text{C}$ 、 $40-75^{\circ}\text{C}$ 、 $45-75^{\circ}\text{C}$ 、 $50-75^{\circ}\text{C}$ 、 $55-75^{\circ}\text{C}$ 、 $60-75^{\circ}\text{C}$ 、 $65-75^{\circ}\text{C}$ 、 $70-75^{\circ}\text{C}$ 、 $40-70^{\circ}\text{C}$ 、 $45-70^{\circ}\text{C}$ 、 $50-70^{\circ}\text{C}$ 、 $55-70^{\circ}\text{C}$ 、 $60-70^{\circ}\text{C}$ 、 $65-70^{\circ}\text{C}$ 、 $40-65^{\circ}\text{C}$ 、 $45-65^{\circ}\text{C}$ 、 $50-65^{\circ}\text{C}$ 、 $55-65^{\circ}\text{C}$ 、 $60-65^{\circ}\text{C}$ 、 $40-60^{\circ}\text{C}$ 、 $45-60^{\circ}\text{C}$ 、 $50-60^{\circ}\text{C}$ 、 $55-60^{\circ}\text{C}$ 、 $40-55^{\circ}\text{C}$ 、 $45-55^{\circ}\text{C}$ 、 $50-55^{\circ}\text{C}$ 、 $40-50^{\circ}\text{C}$ 、あるいは $45-50^{\circ}\text{C}$ の温度で実施される。いくつかの例において、再結晶化溶媒は酢酸エチルであり、溶媒系における式Ⅰの化合物の溶解は、約 $75-85^{\circ}\text{C}$ の温度で実施される。任意の適切な量の溶媒は、式Ⅰの化合物を溶解するために使

用することができる。いくつかの実施形態において、化合物を溶解するために使用される溶媒の量は、式Ⅰの化合物の1グラム当たり約100-10mL、例えば、式Ⅰの化合物の1グラム当たり約50-30mLである。いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物を溶解するために使用される溶媒の量は、式Ⅰの化合物の1グラム当たり約40mLである。いくつかの例において、再結晶化溶媒は酢酸エチルであり、溶媒系における式Ⅰの化合物の溶解は、約75-85°Cの温度で実施され、溶解に使用される溶媒の量は、約40mL/gの式Ⅰの化合物である。

【0135】

いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物の結果として生じる溶液は、乾燥剤（例えば、無水 Na_2SO_4 ）、吸着剤（例えば、活性炭）、および／またはシリカ金属捕捉剤で処理される。いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物の溶液は、無水 Na_2SO_4 、活性炭、および／またはシリカ金属捕捉剤で処理され、約15分-5時間、例えば、約15分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、あるいは約5時間攪拌される様々な実施形態において、結果として生じる混合物は濾過され、溶媒、例えば、酢酸エチルで洗浄される。いくつかの実施形態において、ろ過および洗浄は高温で、例えば、約40-90°C、例えば、約75-85°Cで実施される。様々な実施形態において、濾液は濃縮される。いくつかの実施形態において、濃縮は、約10-60°Cの温度で、例えば、約10-50°C、10-40°C、10-30°C、10-20°C、20-60°C、20-50°C、20-40°C、20-30°C、30-60°C、30-50°C、30-40°C、30-60°C、30-50°C、30-40°C、20-30°C、および10-20°Cの温度で、真空下で実施される。いくつかの実施形態において、濃縮は、約30-40°Cの温度で、真空下で実施される。

【0136】

様々な実施形態において、式Ⅰの化合物の濃縮された混合物は、異なる溶媒においてさらに溶解される。いくつかの実施形態において、この溶媒は、有機溶剤、例えば、ハロアルカン（例えば、クロロメタン、ジクロロメタン（DCM）、クロロホルム、あるいはテトラクロロメタン）である。いくつかの実施形態において、この溶媒はDCMである。式Ⅰの化合物を溶解するために使用される溶媒の量は、式Ⅰの化合物の1グラム当たり約100mL-1mL、例えば、約100-10g/mL、100-20g/mL、100-30g/mL、100-40g/mL、100-50g/mL、100-60g/mL、100-70g/mL、100-80g/mL、100-90g/mL、90-1g/mL、90-10g/mL、90-20g/mL、90-30g/mL、90-40g/mL、90-50g/mL、90-60g/mL、90-70g/mL、90-80g/mL、80-1g/mL、80-10g/mL、80-20g/mL、80-30g/mL、80-40g/mL、80-50g/mL、80-60g/mL、80-70g/mL、70-1g/mL、70-10g/mL、70-20g/mL、70-30g/mL、70-40g/mL、70-50g/mL、70-60g/mL、60-1g/mL、60-10g/mL、60-20g/mL、60-30g/mL、60-40g/mL、60-50g/mL、50-1g/mL、50-10g/mL、50-20g/mL、50-30g/mL、50-40g/mL、40-1g/mL、40-10g/mL、40-20g/mL、40-30g/mL、30-1g/mL、30-10g/mL、30-20g/mL、20-1g/mL、あるいは20-10g/mLである。いくつかの実施形態において、濃縮された式Ⅰを溶解するために使用される溶媒の量は、約10mL/gである。

【0137】

様々な実施形態において、再結晶化方法は、第2の溶媒の添加をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は有機アルカンである。いくつかの例において、第2の溶媒は、ヘプタン、例えば、n-ヘプタンである。いくつかの実施形態において、n-ヘプタンは、25-55°Cの温度で、例えば、約30-55°C、35-55°C、40-55°C、45-55°C、50-55°C、25-50°C、30-50°C、35-5

0 ° C、40-50 ° C、45-50 ° C、25-45 ° C、30-45 ° C、35-45 ° C、40-45 ° C、25-40 ° C、30-40 ° C、35-40 ° C、25-35 ° C、30-35 ° C、あるいは25-30 ° Cの温度で、DCM中の式Iの溶液に滴下で加えられる。様々な実施形態において、第1の溶媒（例えば、DCM）の量対第2の溶剤（例えば、n-ヘプタン）の量の比率は、約5：1～約1：5、例えば、約5：1、4.5：1、4：1、3.5：1、3：1、2.5：1、2：1、1.5：1、1：1、1：1.5、1：2、1：2.5、1：3、1：3.5、1：4、1：4.5、あるいは約1：5である。いくつかの実施形態において、n-ヘプタンは、約35-45 ° Cの温度で、DCM中の式Iの溶液に加えられ、DCMの量対n-ヘプタンの量の比率は、約2：1である。

10

【0138】

様々な実施形態において、DCM／n-ヘプタン中の式Iの化合物の溶液は、約0-40 ° C、0-30 ° C、0-20 ° C、0-10 ° C、10-40 ° C、10-30 ° C、10-20 ° C、20-40 ° C、20-30 ° C、20-10 ° C、あるいは30 ° C-40 ° Cの温度にさらに冷却される。いくつかの実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、約20-30 ° Cの温度に冷却される。様々な実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、一定期間、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、あるいは約24時間またはそれ以上の期間にわたって、この低温で維持される。

20

【0139】

様々な実施形態において、結晶化は、式Iの化合物の得られた結晶を含有する溶液を濾過することをさらに含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、得られた結晶を溶媒によって、例えば、再結晶化溶媒（例えば、DCM／n-ヘプタン）によって、1回以上洗浄することを随意に含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、得られた結晶を、例えば、約30-40 ° Cの温度で、真空下で乾燥させることを随意に含む。

【0140】

いくつかの実施形態において、多形形態VIの化学的純度は、60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.6%、あるいは99.9%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態VIの化学的純度は、約90%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態VIの化学的純度は、約95%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態VIの化学的純度は、約99%を超える。多形形態VIの化学的純度は、任意の利用可能な分析技術、例えば、HPLC解析によって測定され得る。

30

【0141】

様々な実施形態において、多形形態IVは、DSCトレースにおける、約116-146 ° Cでの、例えば、約116-144 ° C、116-142 ° C、116-140 ° C、116-138 ° C、116-136 ° C、115-135 ° C、116-134 ° C、116-132 ° C、116-130 ° C、116-128 ° C、126-144 ° C、126-142 ° C、126-140 ° C、126-138 ° C、126-136 ° C、126-134 ° C、126-132 ° C、126-130 ° C、126-128 ° C、128-146 ° C、128-144 ° C、128-142 ° C、128-140 ° C、128-138 ° C、128-136 ° C、128-134 ° C、128-132 ° C、128-130 ° C、130-146 ° C、130-144 ° C、130-142 ° C、130-140 ° C、130-138 ° C、130-136 ° C、130-134 ° C、130-132 ° C、132-146 ° C、132-144 ° C、132-142 ° C、132-140 ° C、132-138 ° C、132-136 ° C、132-134 ° C、134-146 ° C、134-144 ° C、134-142 ° C、134-140 ° C、134-138 ° C、134-136 ° C、136-146 ° C、136-144 ° C、136-142 ° C、136-140 ° C、136-138 ° C、138-146 ° C、

40

50

138-144 °C、138-142 °C、138-140 °C、140-146 °C、140-144 °C、140-142 °C、142-146 °C、あるいは142-144 °Cでの吸熱によって特徴付けられる。様々な実施形態において、多形形態ⅠⅤのDSCサーモグラムは、DSCトレースにおける、約163-183 °Cでの、例えば、約163-181 °C、163-179 °C、163-177 °C、163-175 °C、163-173 °C、163-171 °C、163-169 °C、163-167 °C、163-165 °C、165-183 °C、165-181 °C、165-179 °C、165-177 °C、165-175 °C、165-173 °C、165-171 °C、165-169 °C、165-167 °C、167-183 °C、167-181 °C、167-179 °C、167-177 °C、167-175 °C、167-173 °C、167-171 °C、167-169 °C、168-178 °C、169-183 °C、169-181 °C、169-179 °C、169-177 °C、169-175 °C、169-173 °C、169-171 °C、171-183 °C、171-181 °C、171-179 °C、171-177 °C、171-175 °C、171-173 °C、173-183 °C、173-181 °C、173-179 °C、173-177 °C、173-175 °C、175-183 °C、175-181 °C、175-179 °C、175-177 °C、177-183 °C、177-181 °C、177-179 °C、179-183 °C、179-181 °C、あるいは181-183 °Cでの吸熱をさらに含む。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅤのDSCサーモグラムは、約179-199 °Cでの、例えば、約179-197 °C、179-195 °C、179-193 °C、179-191 °C、179-189 °C、179-187 °C、179-185 °C、179-183 °C、179 °C-181 °C、181-199 °C、181-197 °C、181 °C、181-193 °C、181-191 °C、181-189 °C、181-187 °C、181-185 °C、181-183 °C、183-193 °C、183-191 °C、183-189 °C、183-187 °C、183-185 °C、184-194 °C、185-193 °C、185-191 °C、185-189 °C、185-187 °C、187-193 °C、187-191 °C、187-189 °C、189-193 °C、189-191 °C、あるいは191-193 °Cでの吸熱をさらに含む。いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅤのDSCサーモグラムは、約118-120 °C、および169-171 °C、ならびに186-188 °Cでの吸熱を含む。

【0142】

いくつかの実施形態において、多形形態ⅠⅤのDSCサーモグラムは、約132-152 °Cでの、例えば、約132-150 °C、132-148 °C、132-146 °C、132-144 °C、132-142 °C、132-140 °C、132-138 °C、132-136 °C、132-134 °C、134-152 °C、134-150 °C、134-148 °C、134-146 °C、134-144 °C、134-142 °C、134-140 °C、134-138 °C、134-136 °C、136-150 °C、136-148 °C、136-146 °C、136-144 °C、136-142 °C、136-140 °C、136-138 °C、138-150 °C、138-148 °C、138-146 °C、138-144 °C、138-142 °C、138-140 °C、140-150 °C、140-148 °C、140-146 °C、140-144 °C、140-142 °C、142-150 °C、142-148 °C、142-146 °C、142-144 °C、144-150 °C、144-148 °C、144-146 °C、146-150 °C、146-148 °C、あるいは148-150 °Cでの発熱をさらに含む。

【0143】

式Ⅰの化合物の多形形態Ⅴ

図11は、式Ⅰの化合物の多形形態ⅤのXRPDを示す。

【0144】

図12は、式Iの化合物の形態Vの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【0145】

一実施形態では、所望の多形体は式Iの化合物の形態Vであり、単離する工程は、式Iの化合物の多形態IIIを乾燥させることを含む。いくつかの実施形態において、乾燥は、周囲温度より高い温度で、例えば、オープン内で実施される。いくつかの実施形態において、乾燥は、約100°C、約95°C、約90°C、約85°C、約80°C、約75°C、約70°C、約65°C、約60°C、約55°C、約50°C、約45°C、あるいは約40°Cの温度で実施される。様々な実施形態において、乾燥は、約1時間～約5日の期間、例えば、約1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、14時間、16時間、18時間、20時間、22時間、24時間、1.5日、2日、2.5日、3日、3.5日、4日、4.5日、あるいは約5日間実施される。

10

【0146】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物の形態IIIを、約80°Cの温度で、オープン内で、40～72時間の期間、例えば、約2日間乾燥させ、果として生じる生成物は式Iの化合物の多形態Vである。

【0147】

いくつかの実施形態において、多形態Vの化学的純度は、60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.6%、あるいは99.9%を超える。いくつかの実施形態において、多形態Vの化学的純度は、約90%を超える。いくつかの実施形態において、多形態Vの化学的純度は、約95%を超える。いくつかの実施形態において、多形態Vの化学的純度は、約99%を超える。多形態Vの化学的純度は、任意の利用可能な分析技術、例えば、HPLC解析によって測定され得る。

20

【0148】

様々な実施形態において、式Iの化合物の多形態Vは乾燥している。様々な実施形態において、式Iの化合物の多形態Vは非溶媒和である。様々な実施形態において、式Iの化合物の多形態Vは非水和である。様々な実施形態において、式Iの化合物の多形態Vは非吸湿性である。

【0149】

様々な実施形態において、式Iの化合物の多形態Vは、DSCトレースにおける、約149～169°Cでの、例えば、約149～167°C、149～165°C、149～163°C、149～161°C、149～159°C、149～157°C、149～155°C、149～153°C、149～151°C、151～169°C、151～167°C、151～165°C、151～163°C、151～161°C、151～159°C、151～157°C、151～155°C、151～153°C、152～162°C、153～169°C、153～167°C、153～165°C、153～163°C、153～161°C、153～159°C、153～157°C、153～155°C、155～169°C、155～167°C、155～165°C、155～163°C、155～161°C、155～159°C、155～157°C、157～169°C、157～167°C、157～165°C、157～163°C、157～161°C、157～159°C、159～169°C、159～167°C、159～165°C、159～163°C、159～161°C、161～169°C、161～167°C、161～165°C、161～163°C、163～169°C、163～167°C、163～165°C、165～169°C、165～167°C、あるいは167～169°Cでの吸熱によって特徴付けられる。様々な実施形態において、多形態VのDSCサーモグラムは、DSCトレースにおける、約180～200°Cでの、例えば、約180～198°C、180～196°C、180～194°C、180～192°C、180～190°C、180～188°C、180～186°C、180～184°C、180～182°C、182～200°C、182～198°C、182～196°C、182～194°C、182～192°C、182～190°C、182～188°C、182～186°C、182～184°C、183～193°C、184～2

30

40

50

00 °C、184-198 °C、184-196 °C、184-194 °C、184-192 °C、184-190 °C、184-188 °C、184-186 °C、186-200 °C、186-198 °C、186-196 °C、186-194 °C、186-192 °C、186-190 °C、186-188 °C、188-200 °C、188-198 °C、188-196 °C、188-194 °C、188-192 °C、188-190 °C、190-200 °C、190-198 °C、190-196 °C、190-194 °C、190-192 °C、192-200 °C、192-198 °C、192-196 °C、192-194 °C、194-200 °C、194-198 °C、194-196 °C、196-200 °C、196-198 °C、あるいは198-200 °Cでの吸熱をさらに含む。

【0150】

いくつかの実施形態において、多形態VのDSCサーモグラムは、約151-171 °Cでの、例えば、約151-169 °C、151-167 °C、151-165 °C、151-163 °C、151-161 °C、151-159 °C、151-157 °C、151-155 °C、151-153 °C、153-171 °C、153-169 °C、153-167 °C、153-165 °C、153-163 °C、153-161 °C、153-159 °C、153-157 °C、153-155 °C、155-171 °C、155-169 °C、155-167 °C、155-165 °C、155-163 °C、155-161 °C、155-159 °C、155-157 °C、157-171 °C、157-169 °C、157-167 °C、157-165 °C、157-163 °C、157-161 °C、157-159 °C、159-171 °C、159-169 °C、159-167 °C、159-165 °C、159-163 °C、159-161 °C、161-171 °C、161-169 °C、161-167 °C、161-165 °C、161-163 °C、163-171 °C、163-169 °C、163-167 °C、163-165 °C、165-171 °C、165-169 °C、165-167 °C、167-171 °C、167-169 °C、あるいは169-171 °Cでの発熱をさらに含む。

【0151】

式Iの化合物の多形態VI

図13は、式Iの化合物の多形態VIのXRPDを示す。

【0152】

図14は、式Iの化合物の多形態VIの例示的なDSCサーモグラムを示す。

【0153】

様々な実施形態において、所望の多形体は式Iの化合物の形態VIであり、および単離する工程は、単一溶媒系からの粗反応生成物の再結晶化を含む。様々な実施形態において、所望の多形体は式Iの化合物の形態VIであり、単離する工程は、二元、三元、あるいはそれより大きな溶媒系からの粗製生成物の再結晶化を含み、ここで、二元、三元、あるいはそれより大きな溶媒系は、複数溶媒系として集合的に理解される。様々な実施形態において、所望の多形体は式Iの化合物の形態VIであり、単離する工程は、単一溶媒系または複数溶媒系からの結晶化を含み、ここで、上記結晶化は、周囲温度より高い温度で、単一または複数溶媒系において式Iの化合物を溶解することを含む。いくつかの例において、単一溶媒系または複数溶媒系における式Iの化合物の溶解は、約40-90 °C、50-90 °C、60-90 °C、70-90 °C、80-90 °C、40-80 °C、50-80 °C、60-80 °C、70-80 °C、40-70 °C、50-70 °C、60-70 °C、40-60 °C、50-60 °C、あるいは40-50 °Cの温度で実施される。いくつかの例において、単一溶媒系または複数溶媒系における式Iの化合物の溶解は、約75-85 °Cの温度で実施される。いくつかの例において、再結晶化溶媒は、有機アルコール、例えば、イソプロパノールであり、式Iの化合物の溶解は、約75-85 °Cの温度で実施される。様々な実施形態において、再結晶化方法は、式Iの溶媒への第2の溶媒の添加をさらに含む。いくつかの実施形態において、第2の溶媒は、有機アル

カン、例えば、ヘプタンおよびn-ヘプタンである。いくつかの実施形態において、第2の溶剤はn-ヘプタンであり、それは、75-85℃の温度でイソプロパノール中の式Iの溶液に滴下で加えられる。

【0154】

様々な実施形態において、結晶化プロセスは、結果として生じる混合物を、約35-75℃の温度、例えば、約35-70℃、40-70℃、45-70℃、50-70℃、55-70℃、60-70℃、65-70℃、35-65℃、40-65℃、45-65℃、50-65℃、55-65℃、60-65℃、35-60℃、40-60℃、45-60℃、50-60℃、55-60℃、35-55℃、40-55℃、45-55℃、50-55℃、35-50℃、40-50℃、45-50℃、35-45℃、40-45℃、あるいは35-40℃の温度に冷却することをさらに含む。様々な実施形態において、上記混合物は、この温度で、約1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、14時間、16時間、18時間、20時間、22時間、24時間、26時間、28時間、30時間、あるいは32時間維持される。

10

【0155】

様々な実施形態において、結晶化は、式Iの溶解した化合物を含有する溶液を、例えば、約40-100℃、40-90℃、40-80℃、40-70℃、40-60℃、40-50℃、50-100℃、50-90℃、50-80℃、50-70℃、50-60℃、60-100℃、60-90℃、60-80℃、60-70℃、70-100℃、70-90℃、70-80℃、80-100℃、あるいは80-90℃の温度に積極的に加熱することをさらに含む。いくつかの実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、約75-85℃の温度に加熱される。様々な実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、加熱された温度（周囲より上）で、一定期間、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間またはそれ以上さらに維持される。いくつかの実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、加熱温度で約30分間維持される。

20

30

【0156】

様々な実施形態において、結晶化は、式Iの溶解した化合物を含有する溶液を、例えば、約40-70℃、50-70℃、60-70℃、50-70℃、50-60℃、あるいは60-70℃の温度に積極的に冷却することをさらに含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、式Iの溶解した化合物を含有する溶液を、約45-55℃の温度に積極的に冷却することを含む。様々な実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、一定期間、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間またはそれ以上の期間にわたって、この低温で維持される。いくつかの例において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、この低温で約30分間維持される。

40

【0157】

様々な実施形態において、積極的な加熱および／または積極的な冷却の後に得られた式Iの化合物の溶液は、約0-40℃、0-30℃、0-20℃、0-10℃、10-40℃、10-30℃、10-20℃、20-40℃、20-30℃、20-10℃、あるいは30℃-40℃の温度にさらに冷却される。いくつかの実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、約20-30℃の温度に冷却される。様々な実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、一定期間、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約

50

7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間またはそれ以上の期間にわたって、この低温で維持される。いくつかの実施形態において、式Iの溶解した化合物を含有する溶液は、約20-30℃の温度に冷却され、この温度で約3時間維持される。

【0158】

様々な実施形態において、結晶化は、式Iの化合物の得られた結晶を含有する溶液を濾過することをさらに含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、得られた結晶を、溶媒によって、例えば、再結晶化溶媒（イソプロパノール／n-ヘプタン）によって1回以上洗浄することを随意に含む。いくつかの実施形態において、結晶化は、得られた結晶を、例えば、約50-100℃、例えば、約75-80℃の温度で、真空下で、乾燥させることを随意に含む。様々な実施形態において、乾燥は、約30分～2日の期間にわたって、例えば、約30分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、あるいは約24時間実施される。

【0159】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形態VIは非微粉化されない。いくつかの実施形態において、非微粉化多形態VIの大半の粒子、例えば、多形態VI中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%を超える粒子は、直径約5μm、直径約10μm、直径約15μm、直径約20μm、直径25μm、直径約30μm、直径約35μm、直径約40μm、直径約45μm、直径約50μm、直径約55μm、直径約60μm、直径約65μm、直径約70μm、直径約75μm、直径約80μm、直径約85μm、直径約95μm、直径約100μm、直径約110μm、直径約120μm、直径約130μm、直径約140μm、直径約150μm、直径約160μm、直径約170μm、直径約180μm、直径約190μm、直径約200μm、直径約210μm、直径約220μm、直径約230μm、直径約240μm、直径約250μm、直径約260μm、直径約270μm、直径約280μm、直径約290μm、あるいは直径約300μmより小さい。いくつかの例では、非微粉化形態VIの60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、約100μm未満の直径を有する。

【0160】

いくつかの実施形態において、上記形態VIは微粉化される。いくつかの実施形態において、微粉化多形態VIの大半の粒子、例えば、多形態VI中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%を超える粒子は、直径約5μm、直径約10μm、直径約15μm、直径約20μm、直径25μm、直径約30μm、直径約35μm、直径約40μm、直径約45μm、直径約50μm、直径約55μm、直径約60μm、直径約65μm、直径約70μm、直径約75μm、直径約80μm、直径約85μm、直径約95μm、直径約100μm、直径約110μm、直径約120μm、直径約130μm、直径約140μm、直径約150μm、直径約160μm、直径約170μm、直径約180μm、直径約190μm、直径約200μm、直径約210μm、直径約220μm、直径約230μm、直径約240μm、直径約250μm、直径約260μm、直径約270μm、直径約280μm、直径約290μm、あるいは直径約300μmより小さい。いくつかの例では、微粉化形態VI中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、約5μm未満の直径を有する。いくつかの例では、微粉化形態VI中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、約10μm未満の直径を有する。いくつかの例では、微粉化形態VI中の60%、70%、80%、90%、あるいは95%の粒子は、約20μm未満の直径を有する。

【0161】

いくつかの実施形態において、多形態VIの化学的純度は、60%、70%、80%、90%、95%、あるいは99%を超える。いくつかの実施形態において、多形態V

Iの化学的純度は、約90%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態VIの化学的純度は、約95%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態VIの化学的純度は、約99%を超える。多形形態VIの化学的純度は、任意の利用可能な分析技術、例えば、HPLC解析によって測定され得る。

【0162】

様々な実施形態において、式Iの化合物の多形形態VIは乾燥している。様々な実施形態において、式Iの化合物の多形形態VIは非溶媒和である。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形形態VIは溶媒和される。

【0163】

様々な実施形態において、式Iの化合物の多形形態VIは、DSCトレースにおける、約120-147°Cでの、例えば、約120-145°C、120-143°C、120-141°C、120-140°C、120-139°C、120-135°C、120-133°C、120-131°C、120-129°C、127-145°C、127-143°C、127-141°C、127-139°C、127-135°C、127-133°C、127-131°C、127-129°C、129-147°C、129-145°C、129-143°C、129-141°C、129-139°C、129-135°C、129-133°C、129-131°C、131-147°C、131-145°C、131-143°C、131-141°C、131-139°C、131-135°C、131-133°C、133-147°C、133-145°C、133-143°C、133-141°C、133-139°C、133-135°C、135-147°C、135-145°C、135-143°C、135-141°C、135-139°C、135-137°C、137-147°C、137-145°C、137-143°C、137-141°C、137-139°C、139-147°C、139-145°C、139-143°C、139-141°C、141-147°C、141-145°C、141-143°C、143-147°C、143-145°C、あるいは145-147°Cでの吸熱によって特徴付けられる。様々な実施形態において、式Iの化合物の多形形態VIは、DSCトレースにおける、約179-199°Cでの、例えば、約179-197°C、179-195°C、179-193°C、179-191°C、179-189°C、179-187°C、179-185°C、179-183°C、179°C-181°C、181-197°C、181-195°C、181-193°C、181-191°C、181-189°C、181-187°C、181-185°C、181-183°C、183-197°C、183-195°C、183-193°C、183-191°C、183-189°C、183-187°C、183-185°C、185-197°C、185-195°C、185-193°C、185-191°C、185-189°C、185-187°C、187-197°C、187-195°C、187-193°C、187-191°C、187-189°C、189-197°C、189-195°C、189-193°C、189-191°C、191-197°C、191-195°C、191-193°C、193-197°C、°C、193-195°C、あるいは195-197°Cでの吸熱によって特徴付けられる。

【0164】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形形態VIの融点は、約185-191°C、例えば、約185°C、186°C、187°C、188°C、189°C、190°C、191°Cである。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形形態VIの融点は、約188°Cである。

【0165】

様々な実施形態において、式Iの化合物の多形形態VIは室温で安定している。いくつかの例において、多形形態VIは、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、室温で長期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態VIは、室温で、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態VIは、室温で、最大約120日の期間保存するこ

10

20

30

40

50

とができる。いくつかの例において、多形形態ⅤⅠは、室温で、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態ⅤⅠは、室温で、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

【0166】

様々な実施形態において、式Ⅰの化合物の多形形態ⅤⅠは、室温より高い温度および／または高いRHで安定している。いくつかの例において、多形形態ⅤⅠは、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、約40℃で、約75%のRHで、長期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態ⅤⅠは、約40℃および約75%のRHで、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態ⅤⅠは、約40℃および約75%のRHで、最大約120日の期間保存することができる、いくつかの例では、多形形態ⅤⅠは、40℃および約75%のRHで、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例では、多形形態ⅤⅠは、40℃で、約75%のRHで、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

【0167】

いくつかの例において、式Ⅰの化合物の多形形態ⅤⅠは、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、60℃で、長期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態ⅤⅠは、60℃で、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態ⅤⅠは、60℃で、最大約120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態ⅤⅠは、60℃で、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90

日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例において、多形形態VIは、60°Cで、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

【0168】

いくつかの例において、式Iの化合物の多形形態VIは、著しい化学分解あるいは結晶形態の変化なしに、100°Cで、長期間保存することができる。いくつかの例において、式Iの化合物の多形形態VIは、100°Cで、少なくとも約10日、30日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。いくつかの例において、式Iの化合物の多形形態VIは、100°Cで、最大約120日の期間保存することができる。いくつかの例では、式Iの化合物の多形形態VIは、100°Cで、10-14日、10-18日、10-22日、10-26日、10-30日、10-40日、10-50日、10-60日、10-90日、10-120日、14-18日、14-22日、14-26日、14-30日、14-40日、14-50日、14-60日、14-90日、14-120日、18-22日、18-26日、18-30日、18-40日、18-50日、18-60日、18-90日、18-120日、22-26日、22-30日、22-40日、22-50日、22-60日、22-90日、22-120日、26-30日、26-40日、26-50日、26-60日、26-90日、26-120日、30-40日、30-50日、30-60日、30-90日、30-120日、40-50日、40-60日、40-90日、40-120日、50-60日、50-90日、50-120日、60-90日、60-120日、あるいは90-120日の期間保存することができる。いくつかの例において、式Iの化合物の多形形態VIは、100°Cで、少なくとも10日、14日、18日、22日、26日、30日、40日、50日、60日、90日、あるいは120日の期間保存することができる。

【0169】

式Iの化合物の多形形態VII

一実施形態では、所望の多形体は式Iの化合物の形態VIIであり、単離する工程は、式Iの化合物の多形形態VIを乾燥させることを含む。いくつかの実施形態において、乾燥は、周囲温度より高い温度で、オープン内で実施される。いくつかの実施形態において、乾燥は、約100°C、約95°C、約90°C、約85°C、約80°C、約75°C、約70°C、約65°C、約60°C、約55°C、約50°C、約45°C、あるいは約40°Cの温度で実施される。様々な実施形態において、乾燥は、約1時間~約5日の期間、例えば、約1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、14時間、16時間、18時間、20時間、22時間、24時間、1.5日、2日、2.5日、3日、3.5日、4日、4.5日、あるいは約5日間実施される。

【0170】

いくつかの実施形態において、形態VIを、約80°Cの温度で、オープン内で、約2日の期間にわたって乾燥させ、結果として生じる生成物は多形形態VIIである。

【0171】

いくつかの実施形態において、多形形態VIIの化学的純度は、60%、70%、80%、90%、95%、あるいは99%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態VIIの化学的純度は、約90%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態VIIの化学的純度は、約95%を超える。いくつかの実施形態において、多形形態VIIの化学的純度は、約99%を超える。多形形態VIIの化学的純度は、任意の利用可能な分析技術、例えば、HPLC解析によって測定され得る。

【0172】

様々な実施形態において、多形形態VIIは乾燥している。様々な実施形態において、多形形態VIIは非溶媒和である。いくつかの実施形態において、多形形態VIIは溶媒和される。

【0173】

様々な実施形態において、多形形態VIIIIは、約179-199°Cでの、例えば、約179-197°C、179-195°C、179-193°C、179-191°C、179-189°C、179-187°C、179-185°C、179-183°C、179-181°C、181-199°C、181-197°C、181-195°C、181-193°C、181-191°C、181-189°C、181-187°C、181-185°C、181-183°C、182-192°C、183-199°C、183-197°C、183-195°C、183-193°C、183-191°C、183-189°C、183-187°C、183-185°C、185-199°C、185-197°C、185-195°C、185-193°C、185-191°C、185-189°C、185-187°C、187-199°C、187-197°C、187-195°C、187-193°C、187-191°C、187-189°C、189-199°C、189-197°C、189-195°C、189-193°C、189-191°C、191-199°C、191-197°C、191-195°C、191-193°C、193-199°C、193-197°C、193-195°C、195-199°C、195-197°C、あるいは195-199°Cでの吸熱によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、多形形態VIIIIは、約187°Cでの吸熱によって特徴付けられる。

【0174】

いくつかの実施形態において、DSCサーモグラムは、約114°Cでの吸熱をさらに含む。いくつかの実施形態において、DSCサーモグラムは、約110-135°Cでの、例えば、約110-133、110-123、110-121、110-119、110-117、110-115、110-113、113-135、113-133、113-131、113-129、113-127、112-125、113-123、113-121、113-119、113-117、113-115、115-135、115-133、115-131、115-129、115-127、115-125、115-123、115-121、115-119、115-117、117-135、117-133、117-131、117-129、117-127、117-125、117-123、117-121、117-119、119-135、119-133、119-131、119-129、119-127、119-125、119-123、119-121、121-135、121-133、121-131、121-129、121-127、121-125、121-123、123-135、123-133、123-131、123-129、123-127、123-125、125-135、125-133、125-131、125-129、125-127、127-135、127-133、127-131、127-129、129-135、129-133、129-131、131-135、131-133、あるいは133-135°Cでの吸熱をさらに含む。いくつかの実施形態において、DSCサーモグラムは、約114°Cでの吸熱をさらに含む。

【0175】

III. 処置方法

いくつかの実施形態において、式Iの化合物の様々な多形体は、限定されないが、AbI、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3alpha、Gsk3beta、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKKβ、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mn

k1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes、およびZap70、ならびにそれらの任意の変異バージョンを含む、キナーゼに結合する。例えば、式Iの化合物の多形体は、EGFR、HER2、HER4、KDR、ALK、ARK5、BLK、BTK、FMS、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、FAK、およびSNARKからなる群から選択されるキナーゼに結合する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、EGFR del E746-A750、EGFR del E747-E749/A750P、EGFR del E747-S752/P753S、EGFR del E747-T751/Sins/A750P、EGFR del S752-I759、EGFR G719S、EGFR G719C、EGFR L861Q、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR L858R/T790MなどのEGFR突然変異体からなる群から選択されるキナーゼに結合する。例えば、式Iの化合物の多形体は、EGFR L858R、EGFR T790MあるいはEGFR L858R/T790M突然変異体であるキナーゼに結合する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、限定されないが、インビトロのアッセイで測定されるような50 μ M、25 μ M、10 μ M、5 μ M、または1 μ M未満であるKdを有する、Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3alpha、Gsk3beta、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes、およびZap70、ならびにそれらの任意の変異バージョンを含む、キナーゼに結合する。例えば、式Iの化合物の多形体は、インビトロのアッセイで測定されるような50 μ M、25 μ M、10 μ M、5 μ M、あるいは1 μ M未満であるKdを有する、EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750、あるいはEGFR L858R/T790M突然変異体、Her2、Her4、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Btk、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、KDR、Src、およびRet、ならびにそれらの任意の変異バージョンからなる群から選択されるキナーゼに結合する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、インビトロのアッセイで測定されるような50 μ M、25 μ M、10 μ M、5 μ M、あるいは1 μ M未満であるKdを有する、Btk、KDR、EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、あるいはEGFR L858R/T790M突然変異体からなる群から選択されるキナーゼに結合する。例えば、式Iの化合物の多形体は、インビトロのアッセイで測定されるような50 μ M、25 μ M、10 μ M、5 μ M、あるいは1 μ M未満であるKdを有する、EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750、EGFR L858R/T790M突然変異体であるキナーゼに結合する。

【0176】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、限定されないが、Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FG

10

20

30

40

50

FR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3alpha、Gsk3beta、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKKβ、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKCα、PKCβ、PKCシータ、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes、およびZap70、ならびにそれらの任意の変異バージョンを含む、キナーゼを阻害する。例えば、式Iの化合物の多形体は、EGFR、Btk、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Lck、Lyn、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、KDR、SrcおよびRet、ならびにそれらの任意の変異バージョンからなる群から選択されるキナーゼを阻害する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、EGFR、EGFR L858R、EGFR del E746-A750、EGFR T790M、あるいはEGFR L858R/T790M突然変異体からなる群から選択されるキナーゼを阻害する。

例えば、式Iの化合物の多形体は、EGFRあるいはEGFR L858R/T790M突然変異体であるキナーゼを阻害する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、限定されないが、インビトロのキナーゼアッセイで確認されるような10μM、5μM、2μM、1μM、500nM、200nM、100nM以下のインビトロのアッセイ中のIC₅₀を有する、Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3alpha、Gsk3beta、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKKβ、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKCα、PKCβ、PKCθ、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes、およびZap70、ならびにそれらの任意の変異バージョンを含む、キナーゼを阻害する。例えば、式Iの化合物の多形体は、インビトロのキナーゼアッセイで確認されるような10μM、5μM、2μM、1μM、500nM、200nM、100nM以下のインビトロのアッセイ中のIC₅₀を有する、EGFR、HER2、HER3、HER4、KDR、ALK、ARK5、BLK、BTK、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FMS、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、FAK、およびSNARK、SrcおよびRet、ならびにそれらの任意の変異バージョンからなる群から選択されるキナーゼを阻害する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、インビトロのキナーゼアッセイで確認されるような10μM、5μM、2μM、1μM、500nM、200nM、100nM以下のインビトロのアッセイ中のIC₅₀を有する、EGFR、EGFR L858R、EGFR del E746-A750、EGFR T790MあるいはEGFR L858R/T790M突然変異体からなる群から選択されるキナーゼを阻害する。例えば、式Iの化合物の多形体は、インビトロのキナーゼアッセイで確認される、10μM、5μM、2μM、1μM、500nM、200nM、100nM以下のインビトロのアッセイ中のIC₅₀を有する、EGFRあるいはEGFR L858R/T790M突然変異体であるキナーゼを阻害する。

【0177】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、インビトロのキナーゼアッセ

10

20

30

40

50

イで確認されるような1 μ M、500 nM、200 nM、100 nM、50 nM、25 nM以下のインビトロのアッセイ中のIC₅₀を有する、EGFR、EGFR L858R、EGFR T790MあるいはEGFR L858R/T790Mからなる群から選択される1つ以上のキナーゼの活性を阻害する。

【0178】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物の多形体は、Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3alpha、Gsk3beta、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKCシータ、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes、およびZap70、ならびにそれらの任意の変異バージョンからなる群から選択される1つ以上のキナーゼの活性を選択的に阻害する。例えば、式Iの化合物の多形体は、EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750あるいはEGFR L858R/T790M、HER2、HER3、HER4、KDR、ALK、AR
K5、BLK、BTK、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FMS、ITK、JAK
1、JAK2、JAK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、FAKおよびSN
ARK、SrcならびにRetからなる群から選択される1つ以上のキナーゼの活性を選択的に阻害する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、EGFR、E
GFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750ある
いはEGFR L858R/T790M突然変異体からなる群から選択される1つ以上の
キナーゼの活性を選択的に阻害する。

【0179】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、ABL1、AKT1 (PKB α)、AURKB (オーロラB)、BLK、BTK、CDK1/サイクリンB、CHEK1 (CHK1)、CSF1R (FMS)、CSNK1G2 (CK1 γ 2)、EGFR (ErbB1)、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGR、FLT3、FRAP1 (mTOR)、FYN、IGF1R、IKBKB (IKK β)、INSR、JAK1、JAK2、JAK3、KDR、KIT、LCK、LYN A、MAP2K1 (MEK1)、MAP4K5 (KHS1)、MAPK1 (ERK2)、MAPK14 (p38 α)、MAPKAPK2、MET (cMet)、PDGFRB (PDGFR β)、PIK3CA/PIK3R1 (p110 α /p85 α) PRKCB2 (PKC β II)、PTK2B (FAK2)、PTK6 (Brk)、RAF1 (cRAF) Y340D Y341D、RET、RPS6KB1 (p70S6K)、SRC、SRMS (Srm)、およびYES1からなる群から選択される1つ以上のキナーゼに対して、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750、あるいはEGFR L858R/T790M突然変異体の活性を選択的に阻害する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の多形体は、IC₅₀を有する、EGFR L858R、EGFR T790M EGFR d
el E746-A750、あるいはEGFR L858R/T790Mからなる群から選
択される1つ以上のキナーゼの活性を選択的に阻害し、上記IC₅₀は、ABL1、AK
T1 (PKB α)、AURKB (オーロラB)、BLK、BTK、CDK1/サイクリン
B、CHEK1 (CHK1)、CSNK1G2 (CK1 γ 2)、EGFR (ErbB1)
、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGR、FLT3、FRAP1 (mTOR)、
FYN、IGF1R、IKBKB (IKK β)、INSR、JAK1、JAK2、JAK

3、KDR、KIT、LCK、LYN A、MAP2K1 (MEK1)、MAP4K5 (KHS1)、MAPK1 (ERK2)、MAPK14 (p38α)、MAPKAPK2、MET (cMet)、PDGFRB (PDGFRβ)、PIK3CA/PIK3R1 (p110α/p85α) PRKCB2 (PKCβII)、PTK2B (FAK2)、PTK6 (Brk)、RAF1 (cRAF) Y340D Y341D、RET、RPS6KB1 (p70S6K)、SRC、SRMS (Srm)、およびYES1からなる群から選択されるキナーゼのIC₅₀の1/2、1/3、1/4、1/5、1/7、1/10、1/15、1/20、1/25、1/30、1/40、1/50、1/100、1/150、1/200、1/300、1/400、1/500、1/1000、1/2000以下である。

10

【0180】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物の1つ以上の多形体は、細胞増殖を阻害することができる。例えば、いくつかの実施形態では、式Iの化合物の1つ以上の多形体は、腫瘍細胞あるいは腫瘍細胞株の増殖を阻害する。例えば、そのような細胞株は、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750、あるいはEGFR L858R/T790M突然変異体であるキナーゼを発現する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物の1つ以上の多形体は、インビトロでの、あるいは異種移植片マウスモデルなどのインビボのモデルでの、A549、A431、HCC827あるいはH1975細胞増殖を阻害する。いくつかの実施形態において、インビトロで培養されたHCC827あるいはH1975細胞増殖は、式Iの化合物の1つ以上の多形体により、100 μM、75 μM、50 μM、25 μM、15 μM、10 μM、5 μM、3 μM、2 μM、1 μM未満のIC₅₀で阻害され得る。

20

【0181】

IV. 組成物および製剤

本開示は、本発明の1つ以上の多形体を含む、医薬組成物を含む組成物を提供する。

【0182】

様々な実施形態において、形態Iなどの所望の多形体対組成物中の他のすべての多形体の比率は、約1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1 w/w、あるいはそれ以上である。

【0183】

様々な実施形態において、所望の多形体I対他のすべての多形体の比率は、約1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1 w/w、あるいはそれ以上である。

30

【0184】

様々な実施形態において、所望の多形体III対他のすべての多形体の比率は、約1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1 w/w、あるいはそれ以上である。

【0185】

様々な実施形態において、所望の多形体IV対他のすべての多形体の比率は、約1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1 w/w、あるいはそれ以上である。

40

【0186】

様々な実施形態において、所望の多形体V対他のすべての多形体の比率は、約1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1 w/w、あるいはそれ以上である。

【0187】

様々な実施形態において、所望の多形体VI対他のすべての多形体の比率は、約1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1 w/w、あるいはそれ以上である。

【0188】

50

様々な実施形態において、所望の多形形態ⅤⅠⅠ対他のすべての多形体の比率は、約 1 : 1、2 : 1、3 : 1、4 : 1、5 : 1、6 : 1、7 : 1、8 : 1、9 : 1 w/w、あるいはそれ以上である。

【0189】

様々な実施形態において、所望の多形形態ⅤⅠⅠⅠ対他のすべての多形体の比率は、約 1 : 1、2 : 1、3 : 1、4 : 1、5 : 1、6 : 1、7 : 1、8 : 1、9 : 1 w/w、あるいはそれ以上である。

【0190】

いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体は、医薬組成物へと製剤化される。特定の実施形態では、医薬組成物は、薬学的に使用され得る製剤への活性化化合物／多形体の処理を促進する、賦形剤および助剤を含む1つ以上の生理学的に許容可能な担体を使用する従来の方法で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。薬学的に許容可能なあらゆる技術、担体、および、賦形剤は、本明細書に記載の医薬組成物を製剤するのに適したものとして使用される。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980、および、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

【0191】

本明細書に提供されるものは、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体、および薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、あるいは担体を含む医薬組成物である。ある実施形態では、式Ⅰの化合物の1つ以上多形体は、併用療法のように、1つ以上の多形体が他の有効成分と混合される医薬組成物として投与される。本明細書に含まれるものは、以下の併用療法セクションで、および本開示全体で説明される、活性分子 (actives) の全ての組み合わせである。具体的な実施形態において、医薬組成物は、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体を有する。

【0192】

医薬組成物は、本明細書で使用されるように、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘安定剤、および／または賦形剤などの他の化学成分を含む、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体の混合物を指す。特定の実施形態では、医薬組成物は、有機体への多形体の投与を容易にする。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される処置方法あるいは使用を実施する際に、治療上有効な量の式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体は、処置される疾患または疾病を有する哺乳動物に、医薬組成物として投与される。具体的な実施形態では、哺乳動物はヒトである。特定の実施形態では、治療上有効な量は、疾患の重症度、被験体の年齢および相対的な健康状態、ならびに他の要因に応じて変わる。本明細書に記載される式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体は、混合物の成分として単独で、あるいは1つ以上の治療剤と組み合わせて使用される。

【0193】

一実施形態では、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体は水溶液中で製剤化される。特定の実施形態において、上記水溶液は、ほんの一例であるが、生理的に適合する緩衝液、例えば、ハックス溶液、リンガー溶液、または、生理的食塩水から選択される。他の実施形態において、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体は、粘膜投与のために製剤化される。特定の実施形態において、経粘膜製剤は、通過すべきバリアに適切な浸透剤を含む。本明細書に

記載される1つ以上の多形体が他の非経口注入のために製剤化されるさらに他の実施形態では、適切な製剤は、水溶性または非水溶性の溶液を含む。特定の実施形態において、そのような溶液は、生理学的に適合する緩衝液および／または賦形剤を含む。

【0194】

別の実施形態では、本明細書に記載される多形体は、経口投与のために製剤化される。式Iの化合物の多形体は、多形体を、例えば、薬学的に許容可能な担体あるいは賦形剤と組み合わせることにより製剤化される。様々な実施形態において、本明細書に記載される多形体は、ほんの一例として、錠剤、粉剤、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、懸濁剤などを含む、経口剤形で製剤化される。

【0195】

具体的な実施形態において、経口使用の医薬調製物は、1以上の固体の賦形剤を、本明細書に記載される1以上の多形体と混合することによって、結果として得られた混合物を随意に粉碎することによって、および、錠剤または糖衣錠コア (dragee cores) を得るために、必要に応じて、適切な助剤を添加した後に、顆粒の混合物を処理することによって、得られる。適切な賦形剤は、特に、ラクトーゼ、ショ糖、マンニトール、または、ソルビトールを含む砂糖などの充填剤、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの、セルロース調剤、または、ポリビニルピロリドン (PVP またはポビドン) あるいはリン酸カルシウムなどの他のものを含む。具体的な実施形態において、崩壊剤が随意に加えられる。崩壊剤は、ほんの一例ではあるが、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸あるいはそれらの塩、例えば、アルギン酸ナトリウムを含む。

【0196】

一実施形態では、糖衣錠コアおよび錠剤などの剤形は、1以上の適切なコーティングを備える。具体的な実施形態において、濃縮した糖液は、剤形をコーティングするために使用される。糖液は、ほんの一例ではあるが、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または、二酸化チタン、ラッカー溶液、および、適切な有機溶媒、または、混合溶媒などのさらなる成分を任意に含む。染料および／または色素も、同定目的のため、コーティングに任意に加えられる。さらに、染料および／または色素は、随意に、活性化合物の投与量の異なる組み合わせを特徴付けるために利用される。

【0197】

特定の実施形態において、治療上有効な量の本明細書に記載される少なくとも1つの多形体は、他の経口剤形へと製剤化される。経口剤形は、ゼラチン製の押し出しカプセル剤と、ゼラチン製の密封されたソフトカプセル剤、および、グリセロールやソルビトールなどの可塑剤を含む。具体的な実施形態において、押し出しカプセル剤は、1以上の注入剤と混合された有効成分を含む。注入剤は、ほんの一例として、ラクトース、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに、随意に安定剤を含む。他の実施形態では、ソフトカプセルは、適切な液体中に溶解または懸濁される1以上の活性化合物を含有している。適切な液体は、ほんの一例として、1以上の脂肪油、流動パラフィン、または、液体ポリエチレングリコールを含む。加えて、安定剤が随意に加えられる。

【0198】

他の実施形態において、治療上有効な量の本明細書に記載される少なくとも1つの多形体は、口腔投与または舌下投与のために製剤化される。口腔投与または舌下投与に適した製剤は、ほんの一例として、錠剤、ロゼンジ剤、または、ゲル剤を含む。さらに他の実施形態において、本明細書に記載される多形体は、ボーラス注入または持続注入に適した製剤を含む、非経口注入のために製剤化される。具体的な実施形態において、注入のための製剤は、単位剤形で (例えば、アンプルで)、あるいは複数回用量容器で提供される。保

10

20

30

40

50

存剤が注入製剤に随意に加えられる。さらに他の実施形態では、式Ⅰの化合物の多形体の医薬組成物は、油性または水性のビヒクル中の滅菌した懸濁液、溶液あるいはエマルジョンとしての注射剤に適した形態で製剤化される。非経口注入製剤は、懸濁剤、安定剤、および／または、分散剤などの処方剤（*formulatory agent*）を随意に含む。具体的な実施形態において、非経口投与のための医薬製剤は、水溶性形態の活性な多形体の水溶液を含む。さらなる実施形態において、活性な多形体の懸濁剤は、適切な油性注入懸濁剤として調製される。本明細書に記載される医薬組成物に使用される適切な親油性の溶媒またはビヒクルは、ほんの一例として、胡麻油などの脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、あるいはリポソームを含む。特定の具体的な実施形態では、水性注射懸濁液は、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソ

10

【0199】

さらに別の実施形態では、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体は、局所的に投与される。本明細書に記載される1以上の多形体は、溶液、懸濁剤、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック、バーム、クリーム、あるいは軟膏といった様々な局所投与可能な組成物に製剤化される。そのような医薬組成物は、可溶化剤、安定剤、等張増強剤、緩衝剤、および、保存剤を任意に含む。

20

【0200】

さらに他の実施形態では、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体は、経皮投与のために製剤化される。具体的な実施形態において、経皮製剤は、経皮送達装置および経皮送達パッチを利用し、ならびに、ポリマーまたは粘着剤中で溶解および／または分散される親油性エマルジョンまたは緩衝水溶液であってもよい。様々な実施形態において、このようなパッチは、医薬品の連続送達、パルス送達、または、オンデマンド送達に合わせて構築される。さらなる実施形態において、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体の経皮送達は、イオン泳動性パッチなどの手段により達成される。ある実施形態では、経皮的パッチは、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体の制御された送達を提供する。具体的な実施形態では、吸収速度は、律速膜を使用することによって、またはポリマーマトリックスあるいはゲル内に化合物を捕捉することによって遅らされる。代替的な実施形態では、吸収促進剤は、吸収を増加させるために使用される。吸収促進剤または担体は、皮膚を介する通過を補助する、薬学的に許容可能な吸収性溶媒を含む。例えば、一実施形態において、経皮装置は、裏当て部材（*backing member*）と、担体を有する化合物を含むリザーバー、随意に、長時間にわたって、制御された所定の速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための律速用バリア、および、皮膚に装置を固定する手段とを備える、包帯の形態である。

30

【0201】

他の実施形態では、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体は、吸入による投与のために製剤化される。吸入による投与に適した様々な形態は、エアロゾル、ミスト、または粉末を含むが、これら限定されない。式Ⅰの化合物の多形体の医薬組成物は、適切な推進剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガス）を使用して、加圧包装またはネブライザーからエアロゾルスプレー形態で都合よく送達される。特定の実施形態において、加圧されたエアロゾルの用量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定される。ある実施形態において、吸入器または注入器で使用するための、ほんの一例として、ゼラチンなどからなるカプセル剤および薬包は、化合物の粉末混合、およびラクトースまたはでん粉などの適切な粉末基剤を含んで製剤化される。

40

【0202】

さらなる他の実施形態において、式Ⅰの化合物の1つ以上の多形体は、ポリビニルピロ

50

リドン、PEGなどの合成ポリマーだけでなく、ココアバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐薬用基剤を含む、浣腸剤、直腸用ゲル剤、直腸用気泡剤、直腸用エアロゾル、坐薬、ゼリー状坐薬、または保持用浣腸剤などの直腸用組成物で処方される。組成物の坐薬形態において、限定されないが、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスは、随意にココアバターと組み合わせられて最初に融解する。

【0203】

特定の実施形態では、医薬組成物は、薬学的に使用され得る製剤への活性多形体の処理を容易にする賦形剤および助剤を含む、1つ以上の生理学的に許容可能な担体を使用する従来の方法で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。あらゆる薬学的に許容可能な技術、担体、および賦形剤が、適したものとして使用される。式Iの化合物の1つ以上の多形体を含む医薬組成物は、従来の方法で、例えば、ほんの一例として、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉碎、乳化、封入、包括、または圧迫プロセスによって製造される。

10

【0204】

医薬組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤を含み、および本明細書に記載される式Iの化合物の少なくとも1つの多形体を活性成分として含む。有効成分は、遊離酸形態もしくは遊離塩基形態、または薬学的に許容可能な塩の形態である。本明細書に記載される化合物のすべての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態の他に、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態も包含する。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。さらに、医薬組成物は、他の薬剤または医薬品、担体、保存剤、安定化剤、湿潤剤、または乳化剤などのアジュバント、溶液プロモーター、浸透圧を制御するための塩、緩衝液、および／または他の治療上有益な物質を随意に含む。

20

【0205】

本明細書に記載される式Iの化合物の1つ以上の多形体を含む組成物の調製のための方法は、固形物、半固形物または液体を形成するために、1以上の不活性な、薬学的に許容可能な賦形剤または担体を用いて、上記多形体を調剤する工程を含む。固形組成物は、粉剤、錠剤、分散性顆粒、カプセル剤、カシェ剤、および坐薬を含むが、これらに限定されない。液体組成物は、本明細書に開示されるように、化合物が溶解される溶液、化合物を含むエマルジョン、または化合物を含むリポソーム、ミセル、またはナノ粒子を含有する溶液を含む。半固形組成物は、ゲル剤、懸濁剤、およびクリームを含むが、これらに限定されない。本明細書中に記載される医薬組成物の形態は、液体溶液または懸濁液、使用前に液体に溶解もしくは懸濁するのに適した固形形態、またはエマルジョンを含む。これらの組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤などの微量の非毒性補助物質も随意に含む。

30

【0206】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物の少なくとも1つの多形体を含む医薬組成物は、薬剤が溶液、懸濁液、またはその両方に存在する液体の形態を取る。一般的に、組成物が溶液または懸濁液として投与されると、薬剤の第一の部分は溶液中に存在し、薬剤の第二の部分は液体マトリックス中の懸濁液中に粒子形態で存在する。いくつかの実施形態において、液体組成物はゲル製剤を含む。他の実施形態において、液体組成物は水性である。

40

【0207】

ある実施形態では、有用な水性懸濁液は、懸濁化剤として1以上のポリマーを含有している。有用なポリマーは、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性ポリマー、および、架橋カルボキシル含有ポリマーなどの非水溶性ポリマーを含む。本明細書に記載される特定の医薬組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウムおよびデキストランから選択される、粘膜付着性ポリマーを含む。

50

【0208】

有用な医薬組成物はまた、随意に、式Ⅰの化合物の多形体の溶解を助ける可溶化剤を含む。「可溶化剤」という用語は、一般的に、薬剤のミセル溶液または真性溶液をもたらす薬剤を含む。特定の許容可能な非イオン性界面活性剤、例えば、ポリソルベート80は、可溶化剤として、眼科的に許容可能なグリコール、ポリグリコール、例えば、ポリエチレングリコール400、およびグリコールエーテルとして有用である。

【0209】

さらに、有用な医薬組成物は、随意に、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、および塩酸などの酸；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、およびトリスヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基；ならびに、クエン酸塩／デキストロース、重炭酸ナトリウム、および塩化アンモニウムなどの緩衝剤を含む、pH調節剤または緩衝剤をさらに含む。このような酸、塩基、および緩衝液は、組成物のpHを許容可能な範囲で維持するのに必要な量で含まれる。

【0210】

さらに、有用な組成物はまた、随意に、組成物の重量モル浸透圧濃度を許容可能な範囲にするのに必要とされる量の1以上の塩を含む。こうした塩は、ナトリウム、カリウム、またはアンモニウムのカチオン、ならびに塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、炭酸水素塩、硫酸塩、チオ硫酸塩、または重亜硫酸塩のアニオンを含み、適切な塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、および、硫酸アンモニウムを含む。

【0211】

他の有用な医薬組成物は、微生物の活性を阻害する1以上の保存剤を随意に含む。適切な保存剤は、メルフェン (merfen) およびチオメルサルなどの水銀含有物質；安定した二酸化塩素；ならびに、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、および塩化セチルピリジウムなどの四級アンモニウム化合物を含む。

【0212】

さらなる他の有用な医薬組成物は、物理的安定性を増幅するために、または他の目的のために、1以上の界面活性剤を含む。適切な非イオン性界面活性剤は、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、例えば、ポリオキシエチレン(60)水素化ヒマシ油；ならびに、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40を含む。

【0213】

さらなる他の有用な医薬組成物は、必要に応じて化学安定性を増幅させる1以上の抗酸化剤を含む。適切な抗酸化剤は、ほんの一例として、アスコルビン酸および二亜硫酸ナトリウムを含む。

【0214】

ある実施形態では、水性懸濁液組成物は、単回投与の再密閉できない容器に包装される。代替的に、複数回投与の再密閉可能な容器が使用され、その場合、典型的に、組成物に保存剤が含まれる。

【0215】

代替的な実施形態において、疎水性の医薬化合物のための他の送達系が利用される。リポソームおよびエマルジョンは、本明細書における有用な送達ビヒクルまたは担体の例である。ある実施形態において、N-メチルピロリドンなどの有機溶媒も利用される。さらなる実施形態において、本明細書に記載される多形体は、治療薬剤を含む固形の疎水性ポリマーの半透性マトリックスなどの持続放出系を用いて送達される。様々な持続放出物質が本明細書において有用である。いくつかの実施形態では、徐放性カプセルは、数週間～最大100日にわたって、多形体を放出する。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質の安定化のための追加の戦略が利用される。

【0216】

ある実施形態では、本明細書に記載される製剤は、1以上の抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物、および／または他の一般的な安定化剤を含む。そのような安定化剤の例としては、限定されないが、(a) 約0.5%～約2% w/vのグリセロール、(b) 約0.1%～約1% w/vのメチオニン、(c) 約0.1%～約2% w/vのモノチオグリセロール、(d) 約1mM～約10mMのEDTA、(e) 約0.01%～約2% w/vのアスコルビン酸、(f) 0.003%～約0.02% w/vのポリソルベート80、(g) 0.001%～約0.05% w/vのポリソルベート20、(h) アルギニン、(i) ヘパリン、(j) 硫酸デキストラン、(k) シクロデキストリン、(l) ペントサンポリサルフェートおよび他のヘパリノイド、(m) マグネシウムおよび亜鉛などの二価カチオン；または(n) これらの組み合わせが挙げられる。

10

【0217】

V. 投与経路

適切な投与経路としては、限定されないが、経口投与、静脈内投与、直腸投与、エアロゾル投与、非経口投与、経眼投与、経肺投与、経粘膜投与、経皮投与、腔内投与、経耳投与、経鼻投与、および、局所投与が挙げられる。加えて、ほんの一例として、非経口送達は、くも膜下腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ内、および、鼻腔内の注入だけでなく、筋肉内、皮下、静脈内、髄内の注入も含む。

【0218】

ある実施形態において、本明細書に記載される多形体は、しばしばデポ製剤または持続放出製剤として、例えば、器官への直接的な多形体の注射を介して、全身的ではなく局所的な様式で投与される。特定の実施形態において、長期間作用型製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内に）または筋肉内注射により投与される。さらに、他の実施形態において、薬は標的とする薬送達系において、例えば、臓器特異的抗体 (organ-specific antibody) でコーティングされたリポソームで送達される。このような実施形態において、リポソームは、臓器を標的とし、臓器によって選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態において、本明細書に記載されるような多形体は、急速放出製剤の形態、拡張放出製剤の形態、あるいは、中間放出製剤の形態で提供される。さらに他の実施形態において、本明細書に記載される多形体は、局所的に投与される。

20

【0219】

VI. キット／製品

本明細書に記載される治療用途で使用するために、キットおよび製品も提供される。いくつかの実施形態では、そのようなキットは、バイアル、チューブなどの1つ以上の容器を受け入れるように区画されている、担体、パッケージ、または容器を含み、その容器の各々は、本明細書に記載される方法で使用される個別の要素の1つを含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、注射器、および試験管を含む。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成される。

30

【0220】

本明細書で提供される製品は包装材料を含む。医薬品の包装に使用される包装材料は、例えば、米国特許第5,323,907号、第5,052,558号、および第5,033,252号で見られるものを含む。医薬包装材料の例としては、限定されないが、ブリスターパック、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、瓶、および選択された製剤と意図された投与ならびに処置の様式に適切な任意の包装材料が挙げられる。例えば、容器は、随意に組成物中に、あるいは、本明細書で開示される別の薬剤と組み合わせられて、本明細書に記載される1つ以上の多形体を含む。容器は、無菌のアクセスポートを随意に有する（例えば、容器は、静脈注射用溶液バッグまたは皮下注射針によって貫通可能な栓を有するバイアルである）。このようなキットは、本明細書中に記載される方法におけるその使用に関する、識別用の記載またはラベル、あるいは説明書を有する化合物を随意に含む。

40

【0221】

例えば、キットは、典型的に、1つ以上の追加の容器を含み、その各々は、本明細書に

50

記載される化合物の使用のための商用およびユーザーの観点から望ましい様々な材料（随意に、高濃度の試薬、および／またはデバイスなど）の1つ以上を有している。こうした材料の非限定的な例としては、限定されないが、緩衝液、賦形剤、フィルター、針、注射器；担体、包装、容器、バイアルおよび／または、内容物および／または使用の説明書を列挙したチューブラベルが挙げられる。説明書のセットも通常、含まれている。ラベルは、随意に、容器上にあるか、容器に関連付けられている。例えば、ラベルは、ラベルを形成する文字、数字または他の記号が、容器自体に付けられるか、成型されるか、またはエッチングされるときに容器上にあり、ラベルは、容器をさらに保持するレセプタクルまたは担体内に存在するときに容器に関連付けられる（例えば、添付文書として）。さらに、ラベルは、内容物が特定の治療用途に使用されることを示すために使用される。加えて、ラベルは、本明細書に記載される方法などにおける、内容物の使用のための指示を示す。ある実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供される化合物を含む1つ以上の単位剤形を含むパックまたはディスペンサー装置中に提供される。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属ホイルまたはプラスチックホイルを含む。あるいは、パックまたはディスペンサー装置は、投与のための説明書が付随する。あるいは、パックまたはディスペンサー装置は、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定された形態で容器に関連付けられる通知が伴い、その通知は、ヒトまたは動物用の投与のための薬物の形態の政府機関による承認を反映している。このような通知書は、例えば、処方薬に関して米国食品医薬品局により承認されたラベル、あるいは承認された製品添付文書である。いくつかの実施形態では、適合性のある製薬担体中で製剤化された、本明細書で提供される多形体を含有する組成物も調製され、適切な容器に入れられ、および示される疾病の処置のためにラベル付けされる。

【0222】

VII. 使用方法

本明細書に記載される多形体は、処置において、あるいは様々な病気の処置のための薬剤の調製において有用である。例えば、式Iの化合物の多形体は、プロテインキナーゼの阻害剤として有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される多形体は、1つ以上のキナーゼの阻害剤である。例えば、式Iの化合物の多形体は、EGFRの阻害剤、およびEGFR del E746-A750、EGFR del E747-E749/A750P、EGFR del E747-S752/P753S、EGFR del E747-T751/Sins/A750P、EGFR del S752-I759、EGFR G719S、EGFR G719C、EGFR L861Q、EGFR L858R、EGFR T790MあるいはEGFR L858R/T790M突然変異体を含む、そのようなキナーゼの突然変異体の阻害剤である。したがって、任意の特定の理論によって縛られることなく、式Iの化合物の多形体は、特に、疾患、疾病、あるいは病気の重症度を処置するか、あるいは和らげるために有用であり、ここで、EGFRなどの1つ以上のキナーゼの活性化が、疾患、疾病、あるいは病気に関係づけられる。EGFRキナーゼの活性化が、特定の疾患、疾病、あるいは障害に関係づけられる場合、疾患、疾病、あるいは病気は、「EGFR媒介疾患」あるいは病徴と呼ばれることもある。したがって、他の態様では、本発明は、EGFRおよび／または他のキナーゼの活性化が疾患状態に関係づけられる疾患、疾病、あるいは病気の重症度を処置するか、あるいは和らげるための方法を提供する。

【0223】

キナーゼの阻害は、インビトロで、インビボで、あるいは細胞株で分析することができる。インビトロのアッセイは、活性化されたキナーゼのリン酸化活性あるいはATPアーゼ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイを含む。代替的なインビトロのアッセイは、阻害剤がキナーゼに結合する能力を定量化する。阻害剤の結合は、結合前に、阻害剤を放射標識し、阻害剤、複合体を単離し、結合した放射標識の量を決定することにより、測定することができる。あるいは、阻害剤の結合は、新規な阻害剤が既知の放射リガンドに結合されるキナーゼでインキュベートされる競争実験を実行することにより、決定すること

ができる。1ミクロのモルの濃度で、本発明の1つ以上の多形体は、EGFR、EGFR L858R、EGFR del E746-A750、EGFR T790MあるいはEGFR L858R/T790Mを含むキナーゼの少なくとも約50%、60%、70%、および80%、90%、あるいはさらに高い阻害を示す。

【0224】

本明細書に記載される式Iの化合物の多形体は、薬学的に許容可能な形態で製剤化する前に、典型的に、標準的なクロマトグラフィー法によって実質的に純粋な形態で調製することができる。

【0225】

本明細書に記載される式Iの化合物の多形体は、様々な癌の処置で使用され得る。本明細書に記載される化学物質、組成物、および方法によって、予防および／または処置され得る癌としては、限定されないが、ヒト肉腫および細胞腫、例えば、細胞腫、例えば、大腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、軟骨腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原生癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、白血病、例えば、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、および赤白血病）；慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ性白血病）；および、真性多血症、リンパ腫（ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ならびに重鎖病が挙げられる。

【0226】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される式Iの化合物の多形体は、以下の癌の処置に使用される：

- i. 食道、胃、小腸、大腸（結腸直腸を含む）、肝臓&肝内胆管、胆嚢&他の胆汁、膵臓、および他の消化器を含むが、これらに限定されない消化器系；
- ii. 喉頭、肺&気管支、および他の呼吸器を含むが、これらに限定されない呼吸器系；
- iii. 皮膚；
- iv. 甲状腺；
- v. 乳房；
- vi. 子宮頸部、卵巣、および前立腺を含むが、これらに限定されない生殖系；
- vii. 膀胱および腎臓ならびに腎盂を含むが、これらに限定されない泌尿器系；ならびに、
- viii. 舌、口、咽頭、および他の口腔を含むが、これらに限定されない口腔&咽頭。

【0227】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される式Iの化合物の多形体は、大腸癌、肝臓癌、肺癌、黒色腫、甲状腺癌、乳癌、卵巣癌、および口腔癌の処置に使用される。

【0228】

式Iの化合物の多形体は、処置されている疾病に対するそれらの特定の有用性のために選択される他の公知な治療剤と組み合わせて使用されてもよい。例えば、式Iの化合物の多形体は、少なくとも1つの追加の抗癌剤および／または細胞毒性剤と組み合わせて有用であり得る。さらに、式Iの化合物の多形体は、細胞表面成長因子レセプターを、細胞増殖を開始する核シグナルに連結する、シグナル伝達経路の一部の他の阻害剤と組み合わせても有用であり得る。

【0229】

本明細書に記載される化学物質と組み合わせて使用することができる既知の抗癌剤および／または細胞毒性剤は、以下のものを含む：

(i) 例えば、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブチル、ブスルファン、テモゾロミドおよびニトロソ尿素）などの、腫瘍内科学で使用されるような抗増殖剤／抗悪性腫瘍剤およびそれらの組み合わせ；代謝拮抗剤（例えば、ゲムシタビンおよび抗葉酸剤、例えば、5-フルオロウラシルとテガフルのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキセート、サイトシンアラビノサイド、およびヒドロキシ尿素）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリマイシン、ブレオマイシン、ドキシソルビシン、ダウノマイシン、エビルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのようなアントラサイクリン）；有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンのようなビンカルカロイド、ならびにタキソールおよびタキソテルのようなタキソイド、ならびにポロキナーゼの阻害剤）；ならびに、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドとテニポシドのようなエピボドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシン）；

10

(ii) 抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン（iodoxyfene））、抗アンドロゲン（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニストあるいはLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害薬（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール（vorazole）およびエキセメスタンとして）、フィナステリドなどの5 α -還元酵素の阻害剤などの、細胞分裂阻害剤；

20

(iii) 抗侵襲剤 [例えば、4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリンのようなc-Srcキナーゼファミリー阻害剤（AZD0530；国際特許出願WO 01/94341、N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキサミド（ダサチニブ、BMS-354825；J. Med. Chem., 2004, 47, 66586661）、およびボスチニブ（SKL-606）、ならびにマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤あるいはヘパナーゼに対する抗体]；

30

(iv) 成長因子機能の阻害剤：例えば、そのような阻害剤は、成長因子抗体と成長因子受容体抗体（例えば、抗erbB2の抗体トラスタズマブ〔ハーセプチン（商標）〕、抗EGFR抗体パニツムマブ、抗erbB1の抗体セツキシマブ〔アービタックス、C225〕ならびに、Stem et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp 11-29により開示される任意の成長因子または成長因子受容体の抗体）を含む；そのような阻害剤はさらに、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、上皮成長因子ファミリーの阻害剤（例えば、EGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミン（ゲフィチニブ、ZD1839）、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン（エルロチニブ、OSI-774）および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルフォリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミン（CI 1033）、ラパチニブなどのerbB2チロシンキナーゼ阻害剤）を含む；肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；インスリン成長因子ファミリーの阻害剤；イマチニブおよび／またはニロチニブ（AMN107）などの血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤；セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤などのRas/Rafシグナル伝達阻害剤、例えば、ソラフェニブ（BAY 43-9006）、ティピファニブ（RI15777）、およびロナファルニブ（SCH66336））、MEKおよび／ま

40

50

たはA K Tキナーゼによる細胞シグナル伝達の阻害剤、c - k i t阻害剤、a b lキナーゼ阻害剤、P 1 3キナーゼ阻害剤、P l t 3キナーゼ阻害剤、C S F - I Rキナーゼ阻害剤、I G F受容体（インシュリン様増殖因子）キナーゼ阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、A Z D 1 1 5 2、P H 7 3 9 3 5 8、V X - 6 8 0、M L N 8 0 5 4、R 7 6 3、M P 2 3 5、M P 5 2 9、V X - 5 2 8およびA X 3 9 4 5 9）、ならびにC D K 2および／またはC D K 4阻害剤などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤；

（v）血管内皮細胞増殖因子の効果を阻害するものなどの血管新生抑制薬剤、〔例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ（アバスチン（商標））および、例えば、V E G F受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、バンデタニブ（Z D 6 4 7 4）、バタラニブ（P T K 7 8 7）、スニチニブ（S U 1 l 2 4 8）、アキシチニブ（A G - 0 1 3 7 3 6）、パゾパニブ（G W 7 8 6 0 3 4）および4・{4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ}-6-メトキシ-7-（3ピロリジン-1-イルプロポキシ）キナゾリン（A Z D 2 l 7 l；W O 0 0 / 4 7 2 1 2内の実施例240）、国際特許出願W O 9 7 / 2 2 5 9 6、W O 9 7 / 3 0 0 3 5、W O 9 7 / 3 2 8 5 6およびW O 9 8 / 1 3 3 5 4に開示されたものなどの化合物、および他の機構（例えば、リノミド（l i n o m i d e）、インテグリンαvβ3機能の阻害剤およびアンギオスタチン）によって作用する化合物；

（v i）コンブレタスタチン（C o m b r e t a s t a t i n）A 4、および国際特許出願W O 9 9 / 0 2 1 6 6、W O 0 0 / 4 0 5 2 9、W O 0 0 / 4 1 6 6 9、W O 0 1 / 9 2 2 2 4、W O 0 2 / 0 4 4 3 4とW O 0 2 / 0 8 2 1 3に開示された化合物などの血管損傷剤（v a s c u l a r d a m a g i n g a g e n t s）；

（v i i）エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えば、ジボテンタン（z i b o t e n t a n）（Z D 4 0 5 4）、あるいはアトラセンタン；

（v i i i）アンチセンス療法、例えば、上に表記された標的に向けられるもの、例えば、I S I S 2 5 0 3、抗r a sアンチセンス；

（i x）例えば、異常なp 5 3あるいは異常なB R C A lまたはB R C A 2などの異常な遺伝子を置き換えるためのアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼあるいは細菌ニトロレダクターゼ酵素（b a c t e r i a l n i t r o r e d u c t a s e e n z y m e）を使用するものなどのG D E P T（遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療）アプローチ、および、多剤耐性遺伝子治療（m u l t i - d r u g r e s i s t a n c e g e n e t h e r a p）などの化学療法あるいは放射線療法に対する被験体の耐性を増大させるアプローチを含む、遺伝子治療アプローチ；ならびに、

（x）例えば、インターロイキン2、インターロイキン4あるいは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインでのトランスフェクションなどの、被験体の腫瘍細胞の免疫原性を増大させるためのエクスピボおよびインピボのアプローチ、T細胞エネルギーを減少させるためのアプローチ、サイトカインでトランスフェクトされた樹状細胞などのトランスフェクトされた免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインでトランスフェクトされた腫瘍細胞株を使用するアプローチ、および、抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含む、免疫療法アプローチ。

【0230】

ある実施形態では、式Iの化合物の1つ以上の多形体は、パクリタキセル、ボルテゾミブ、ダカルバジン、ゲムシタビン、トラスツズマブ、ベバシズマブ、カペシタビン、ドセタキセル、エルロチニブ、アロマターゼ阻害薬、例えば、A R O M A S I N（商標）（エキセメスタン）、およびエストロゲン受容体阻害剤、例えば、F A S L O D E X（商標）（フルベストラント）から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて投与される。

【0231】

式Iの化合物の多形体がヒト被験者に投与される場合、毎日の投与量は、処方医師によって通常決定され、投与量は、一般的に、個々の被験体の年齢、体重、および応答、ならびに被験者の症状の重症度に応じて変わる。

【0232】

1つの例示的な適用では、式Iの化合物の少なくとも1つの多形体の適切な量が、癌、例えば、乳癌のための処置を受けている哺乳動物に投与される。投与は、典型的に、1日当たり体重の約0.01mg/kgから約100mg/kgの間の量（単一用量または分割用量で投与される）、例えば、1日当たり体重の少なくとも約0.1mg/kgの量で行われる。特定の治療上の投与量は、例えば、約0.01mg～約1000mg（例えば、約1mg～約1000mgを含む）の式Iの化合物の多形体を含み得る。調製の単位用量での式Iの化合物の少なくとも1つの多形体の量は、特定用途に応じて、約0.1mg～1000mg、例えば、約1mg～300mg、例えば、10mg～200mgで変化し得るか、あるいは調節され得る。投与される量は、使用される少なくとも1つの化学物質の特定のIC₅₀値、ならびに、健康、体重、および年齢などの因子を考慮した主治医の判断に応じて変動する。式Iの化合物の少なくとも1つの多形体が、唯一の有効成分ではない組合せの用途では、より少ない量の少なくとも1つの多形体を投与しても、治療効果あるいは予防効果を有することが可能である。

10

【0233】

いくつかの実施形態において、医薬製剤は単位剤形である。このような形態において、調製物は、式Iの化合物の少なくとも1つの多形体の適正量、例えば、所望の目的を達成するための有効な量を含む単位用量へと細分化される。

【0234】

使用される実際の投与量は、被験体の要件および処置されている疾病の重症度に応じて変動することがある。特定の状況のための適切な投与量の決定は、当該技術分野内にある。通常、処置は、式Iの化合物の少なくとも1つの多形体の適量未満である、より少ない投与量で開始される。その後、投与量を、その状況下で最適な効果が得られるまで、少量ずつ増やす。便宜上、必要に応じて、毎日の総投与量は、一日の間で部分的に分けられて投与されてもよい。

20

【0235】

式Iの化合物の少なくとも1つの多形体、ならびに該当する場合は他の化学療法剤および／または放射線治療の投与の量および頻度は、被験体の状態と大きさ、ならびに処置されている病気の重症度などの因子を考慮して、主治医（医師）の判断に従って調節される。

【0236】

化学療法剤および／または放射線治療は、当技術分野において公知な治療用プロトコルに従って投与することができる。化学療法剤および／または放射線治療の投与が、処置されている疾患、ならびにその疾患に対する化学療法剤および／または放射線治療の既知の効果に応じて変動し得ることは当業者には明白である。さらに、熟練した臨床医の知識に従って、治療用プロトコル（例えば、投与量および投与時間）は、被験体に対する、投与された治療剤（つまり抗悪性腫瘍剤あるいは放射線）の観察された効果を考慮して、および投与された治療剤に対するその病気の観察された応答を考慮して、変えることができる。

30

【0237】

さらに、一般に、式Iの化合物の少なくとも1つの多形体は、化学療法剤と同じ医薬組成物で投与される必要がなく、様々な物理的および化学的特性のために、異なる経路によって投与され得る。例えば、多形体／組成物は、その良好な血中濃度を生成し維持するために経口で投与され得るが、化学療法剤は静脈内に投与され得る。可能であれば、同じ医薬組成物において、投与の方法および投与の妥当性の決定は、熟練した臨床医の知識の範囲内に十分ある。初回投与は、当該技術分野で既知の実証されたプロトコルに従って行うことができ、その後、観察された効果に基づいて、投与量、投与方法および投与時間は、熟練した臨床医によって変更することができる。

40

【0238】

多形体（ならびに適切な場合、適切な化学療法剤および／または放射線）の具体的な選択は、主治医の診断、および主治医による被験体の疾病の判断および適切な処置プロトコルに依存する。

【0239】

50

式Ⅰの化合物の１つ以上多形体（ならびに適切な場合、化学療法剤および／または放射線）は、増殖性疾患の性質、被験体の状態、１つ以上の多形体／組成物と共に（つまり、単一の処置プロトコル内で）投与される化学療法剤および／または放射線の実際の選択に応じて、同時に（例えば、同時に、本質的に同時に、あるいは同じ処置プロトコル内で）あるいは順次に、投与され得る。

【０２４０】

組み合わせの用途および使用では、式Ⅰの１つ以上の多形体ならびに化学療法剤および／または放射線は、同時にあるいは本質的に同時に投与される必要はなく、式Ⅰの１つ以上の多形体ならびに化学療法剤および／または放射線の投与の最初の順序は重要でない場合がある。したがって、式Ⅰの少なくとも１つの多形体が最初に投与され、その後、化学療法剤および／または放射線が投与されてもよい；あるいは、化学療法剤および／または放射線が最初に投与され、その後、式Ⅰの少なくとも１つの多形体が投与されてもよい。この代替投与は、単一の処置プロトコル中に繰り返され得る。投与の順序と、処置プロトコル中の各治療剤の投与の繰り返しの数の決定は十分に、処置されている疾患および被験体の状態の評価後の熟練した医師の知識内である。例えば、化学療法剤および／または放射線を最初に投与し、その後、式Ⅰの少なくとも１つの多形体を投与して処置を継続し、有利であると判断された場合、処置プロトコルが完了するまで化学療法剤および／または放射線を投与することができる。

10

【０２４１】

したがって、経験および知識に従って、開業医は、処置が進むにつれ、個々の被験体のニーズに応じて、処置のための化学物質／組成物の投与のための各プロトコルを変更することができる。

20

【０２４２】

主治医は、投与された投与量で処置が有効か否かを判断する際に、被験体の一般的なウェルビーイング、ならびに、疾患関連症状の軽減、腫瘍成長の阻害、腫瘍の実際の縮小、あるいは転移の抑制などのより明確な兆候を考慮する。腫瘍の大きさは、標準分析法、例えば、放射線学的試験、例えば、ＣＡＴまたはＭＲＩ走査によって測定することができ、および、連続測定を使用して、腫瘍の成長が遅延したか、あるいは逆転したか否かを判断することができる。疼痛などの疾患関連症状の軽減、および全体的な疾病の改善も、処置の有効性を判断するのに役立つために使用することができる。

30

【実施例】

【０２４３】

以下の実施例は、本発明を使用する様式をより十分に記載するのに役立つ。これらの実施例は説明の目的のために提示され、本発明の真の範囲を限定するのに役立つものではない。

【０２４４】

本明細書に記載される方法の手順を実施する際に、もちろん、特定の緩衝液、培地、試薬、細胞、培養条件などへの言及は、限定するようには意図されるものではなく、当業者が、その議論が提示される特定の文脈において興味または価値があると認識するすべての関連する材料を含むべきものであることを理解されたい。例えば、１つの緩衝系あるいは培地を別のものに置き換えても、同一ではないにしても同様の結果を達成することがしばしば可能である。当業者は、過度な実験なしに、本明細書に開示される方法および手順を使用する際に、それらの目的に最適に役立つような置換を行うことができるように、そのような系および方法についての十分な知識を有する。

40

【０２４５】

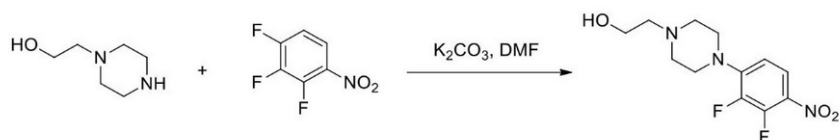
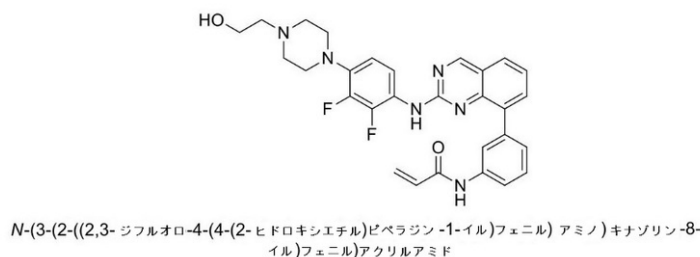
基本手順

実施例１：式Ⅰ（Ｎ－（３－（２－（（２，３－ジフルオロ－４－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）キナゾリン－８－イル）フェニル）アクリルアミドの化合物の調製

【０２４６】

50

【化 8】

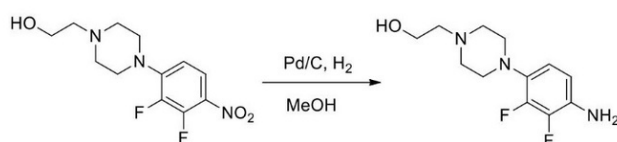


【 0 2 4 7】

DMF (20 mL) 中の 1, 2, 3-トリフルオロ-4-ニトロベンゼン (2.5 g、14 mmol、1.0 当量) の溶液に、0 °C で、K₂CO₃ (3.8 g、28 mmol、2.0 当量) を加え、その後、2-(ピペラジン-1-イル)エタノール (1.8 g、14 mmol、1.0 当量) を加え、その混合物を室温で夜通し攪拌した。その混合物を氷水 (200 mL) に注ぎ、濾過し、真空内で乾燥させることで、2-(4-(2, 3-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノール (2.7 g、67.5%) を得た。

【 0 2 4 8】

【化 9】

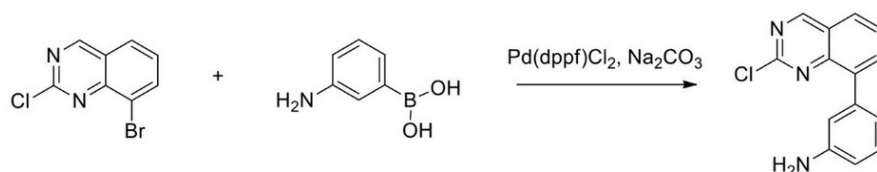


【 0 2 4 9】

MeOH (30 mL) 中の 2-(4-(2, 3-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノール (2.7 g、9.0 mmol) の溶液に、Pd/C (270 mg) を加え、結果として生じる混合物を室温で夜通し攪拌した。Pd/C をろ過により除去し、濾液を濃縮して、オフホワイト固体として 2-(4-(4-アミノ-2, 3-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノール (2.39 g、99% の収率) を得た。

【 0 2 5 0】

【化 10】



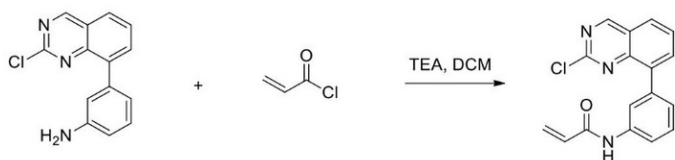
【 0 2 5 1】

ジオキサン/H₂O (200 mL / 20 mL) 中の 8-ブロモ-2-クロロキナゾリン

(15.4 g、63.6 mmol、1当量) および (3-アミノフェニル) ボロン酸 (8.7 g、63.6 mmol、1当量) の溶液に、N₂下で、Na₂CO₃ (13.5 g、127.2 mmol、2当量) を加え、その後、Pd(dppf)Cl₂ (2.6 g、3.2 mmol、0.05当量) を加え、その混合物を80°Cで12時間攪拌した。その溶液を室温に冷却し、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (PE/EA=3:2、v/v) により精製することで、黄色の固体として3-(2-クロロキナゾリン-8-イル) アニリン (8.7 g、53.7%の収率) を得た。

【0252】

【化11】

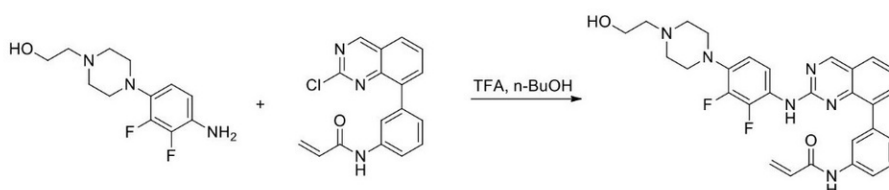


【0253】

氷浴で冷却されたDCM (200 mL) 中の3-(2-クロロキナゾリン-8-イル) アニリン (8.7 g、34 mmol、1当量) の溶液に、滴下で、TEA (9.5 mL、68 mmol、2当量) を加え、その後、塩化アクリロイル (4.1 mL、51 mmol、1.5当量) を加えた。結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌し、その後、ブラインで洗浄し、無水物N₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (PE/EA=1:1、v:v) により精製することで、黄色の固体としてN-(3-(2-クロロキナゾリン-8-イル)フェニル)アクリルアミド (6.6 g、65%の収率) を得た。

【0254】

【化12】



【0255】

n-BuOH (5 mL) 中の2-(4-(4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノール (83 mg、0.32 mmol、1当量) およびN-(3-(2-クロロキナゾリン-8-イル)フェニル)アクリルアミド (100 mg、0.32 mmol、1当量) の懸濁液に、TFA (68 mg、0.64 mmol、2当量) を加え、結果として生じる混合物を、90°Cで夜通し攪拌した。その混合物を濃縮し、DCM (20 mL) で希釈し、Na₂CO₃溶液 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/30、v:v) により精製することで、黄色の固体としてN-(3-(2-(2,3-ジフルオロ-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)キナゾリン-8-イル)フェニル)アクリルアミド (16.3 mg、9.5%の収率) を得た。LRMS (M+H⁺) m/z calculated 531.2, found 531.2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9.21 (s, 1 H), 7.19–8.01 (m, 10 H), 8.90 (s, 1 H), 6.41–6.49 (m, 3 H), 5.86 (m, 1 H), 3.98–4.01 (m, 3 H), 3.70–3.76 (m, 3 H), 3.40–3.49 (m, 2 H), 3.37–3.39 (m, 4 H), 3.18 (m, 2 H).

【0256】

実施例2．式Iの混合物の形態Iの調製

式Iの粗製化合物（～30g、重量ベースアッセイの75%）を、窒素下で、55～65℃で酢酸エチル（3L）において溶解した。結果として生じる溶液を、シリカゲルパッドを介して濾過し、55～65℃で、酢酸エチル（3L×2）で洗浄した。濾液を30～40℃で真空により～2.4Lに濃縮した。混合物を最大75～85℃に加熱し、約1時間維持した。その後、50～60℃に冷却して、約2時間維持した。加熱－冷却操作を再び繰り返し、混合物を20～30℃に冷却し、3時間攪拌した。結果として生じる混合物を濾過し、酢酸エチル（60mL×2）で洗浄した。ウェットケーキを30～40℃で真空により乾燥させ、約16gの式Iの化合物の精製された形態Iを得た。

10

【0257】

実施例3．式Iの化合物の形態IIIの調製

式Iの化合物（2g）を窒素下で、75～85℃でEtOH（40mL）において溶解した。n-ヘプタン（40mL）を75～85℃で反応物に滴下で加えた。混合物を75～85℃で1時間攪拌した。その後、50～60℃に冷却し、約2時間維持した。加熱－冷却操作を再び繰り返し、混合物を20～30℃に冷却し続け、3時間攪拌した。結果として生じる混合物を濾過し、EtOH／n-ヘプタン（1／1、5mL×2）で洗浄した。ウェットケーキを30～40℃で真空により乾燥させて、式Iの化合物の精製された形態III（1.7g）を得た。

20

実施例4．式Iの化合物の形態IVの調製

粗製化合物（15g）を、窒素下で、75～85℃で酢酸エチル（600mL）において溶解し、無水Na₂SO₄、活性炭、シリカ金属捕捉剤で1時間処理した。結果として生じる混合物を、中性Al₂O₃によって濾過し、75～85℃で、酢酸エチル（300mL×2）で洗浄した。濾液を30～40℃で、真空下で濃縮し、DCM（150mL）と交換した。n-ヘプタン（75mL）を、35～45℃でこのDCM溶液に加え、その後、混合物を20～30℃にゆっくり冷却した。結果として生じる混合物を濾過し、DCM／n-ヘプタン（2／1、10mL×3）で洗浄した。ウェットケーキを35～40℃で真空により乾燥させて、式Iの化合物の精製された形態IV（9.6g）を得た。

【0258】

30

実施例5．式Iの化合物の形態Vの調製

式Iの化合物の多形形態IIIを、80℃で、オープン内で2日間乾燥させ、多形形態Vを得た。

【0259】

実施例6．式Iの化合物の形態VIの調製

式Iの化合物（1g）を、窒素下で、75～85℃でIPA（20mL）において溶解した。n-ヘプタン（20mL）を75～85℃で反応物に滴下で加えた。混合物を45～55℃で16時間攪拌した。その後、最大75～85℃に加熱して、約0.5時間維持した。その後、0.5時間かけて45～55℃に冷却し、混合物を20～30℃に冷却し続け、3時間攪拌した。濾過し、IPA／n-ヘプタン（1／1、3mL×2）で洗浄した式Iの化合物の精製された形態VIを得た。ウェットケーキを75～80℃で真空により2時間乾燥させた。

40

【0260】

実施例7．式Iの化合物の形態VIIの調製

式Iの化合物の多形形態VIを、80℃で、オープン内で2日間乾燥させて、多形形態VIIを得た。

【0261】

実施例8．X線粉末回折（XRD）

X線粉末回折（XRD）パターンをBruker D8 Advanceで得た。40kVおよび40mAで最小動作するCuKソース（＝1.54056オングストローム）は

50

、4～40度の2シート間で各サンプルを走査する。ステップサイズは0.05℃であり、走査速度は1工程当たり0.5秒である。

【0262】

実施例9：熱重量分析（TGA）

熱重量分析を、TA Instrument TGAユニット（モデルTGA 500）で実行した。サンプルを、60mL／分（サンプルパージ）および40mL／分（バランスパージ）の窒素パージで、10℃／分で、周囲温度から300℃までプラチナパン内で加熱した。TGA温度を、ニッケル標準、MP=354.4℃で校正した。重量校正を、メーカー提供の標準を用いて実施し、クエン酸ナトリウム二水和物脱溶媒和に対して検証した。

10

【0263】

実施例10：示差走査熱量測定法（DSC）

示差走査熱量測定分析を、TA Instrument DSCユニット（モデルDSC 1000あるいは2000）で実行した。サンプルを50mL／分の窒素パージで、10℃／分で周囲温度から300℃まで非気密性アルミニウムパン内で加熱した。インジウム標準、開始時156–158℃、25–29J／gのエントルピーで、DSC温度を校正した。

【0264】

実施例11：吸湿性（DVS）

吸湿性プロファイルを、以下の条件で、DVSモイスチャーバランスフローシステム（Model Advantage）を使用して、25℃で生成した：およそ5～10mgのサンプルサイズ、25℃で60分間の乾燥、0%～95%のRHの吸着範囲、95%～0%のRHの脱着範囲、および5%の工程間隔。平衡基準は、最大120分間、5分で<0.01%の重量変化であった。

20

【0265】

実施例12：顕微鏡検査法

粒子の形状、サイズ、ならびに結晶化度を示す画像をキャプチャするために、2.5X、10X、および20Xの対物レンズを装備したライカDMLP偏光顕微鏡、およびデジタルカメラを使用して、顕微鏡検査法を実施した。交差極を使用して、液浸油中で分散したサンプルの複屈折および晶癖を示した。

30

【0266】

実施例13：HPLC

以下の機器および／または条件を使用してHPLCを実施した。

【0267】

40

50

【表 1】

機器	Agilent 1200 HPLC システム			
カラム	Agilent Zora SB-C8, 4.6*75 mm, 3.5 μm			
移動相 A	水中の 0.1% TFA			
移動相 B	アセトントリル中の 0.1% TFA			
希釈液	EtOH/水(1:1)			
流速	1.0 ml/分			
カラムの温度	30 °C			
波長	268 nm			
注入量	10 μl			
取得時間	22 分			
ポスト時間	5 分			
勾配	時間 (分)	流速 (mL/分)	A (%)	B (%)
	0	1.0	90	10
	3	1.0	65	35
	10	1.0	60	40
	13	1.0	40	60
	17	1.0	15	85
	20	1.0	15	85
	22	1.0	90	10

【0268】

実施例 14：式 I の化合物の形態 I および形態 V I の競争試験

式 I の化合物の 2 つの多形形態である形態 I および形態 V I を、様々な溶媒において 1 : 1 の比率で懸濁し、室温で一定期間平衡化した。残留固形物の形態を 7 日目に確認した。依然として混合形態である場合には、室温または 40 °C で平衡化し続けた。溶媒は、EtOAc、iPoAc、アセトン、MEK、EtOH、IPA、IPE、MTBE、ヘキサンおよびヘプタンであった。サンプル調製を表 1 に要約する。

【0269】

【表 2】

表 1. 式 I の化合物の多形形態 I と V I の間の競争試験

No.	溶媒	形態 I	形態 VI
1	酢酸エチル (EtOAc)	29.2mg	28.0mg
2	酢酸イソプロピル (iPoAc)	25.3mg	27.4mg
3	アセトン	25.8mg	26.1mg
4	MEK	26.3mg	27.0mg
5	EtOH	24.7mg	26.2mg
6	IPA	24.6mg	25.1mg
7	イソプロピルエーテ ル (IPE)	26.9mg	26.6mg
8	MTBE	27.2mg	27.3mg
9	ヘキサン	24.9mg	25.7mg
10	ヘプタン	29.3mg	27.6mg

【 0 2 7 0 】

XRPDプロファイルを実験の始めと終わりで取得し、既知の形態のXRPDパターンと比較した。XRPDの結果に従って、形態Iを、7日間の懸濁液平衡化によりアセトン、MEKにおいて、14日間の懸濁液平衡化によりEA、iPoAcにおいて、および、21日間の懸濁液平衡化によりMTBEにおいて観察した。形態VIを、7日間の懸濁液平衡化によりIPAにおいて観察した。形態IIIおよび形態VIの混晶を、7日間の懸濁液平衡化によりEtOHにおいて観察した。21日間の平衡化後に、IPE、ヘキサンおよびヘプタンにおいて形態変換が観察されず、サンプルは形態Iおよび形態VIの混合のままであった。詳細な情報が表2に表記される。

【 0 2 7 1 】

【表 3】

表 2. 式 I の化合物の多形態 I と V I の間の競争試験

No.	溶媒	7 日目で結果を確認	1 4 日目で結果を確認	2 1 日目で結果を確認
1	酢酸エチル (EtOAc)	混合、4 0 °C で平衡化し続ける	形態 I	NA
2	酢酸イソプロピル (iPoAc)	混合、4 0 °C で平衡化し続ける	形態 I	NA
3	アセトン	形態 I	NA	NA
4	MEK	形態 I	NA	NA
5	EtOH	形態 III および 形態 VI	NA	NA
6	IPA	形態 VI	NA	NA
7	イソプロピルエーテル (IPE)	室温で平衡化し続ける	混合、4 0 °C で平衡化し続ける	混合
8	MTBE	室温で平衡化し続ける	混合、4 0 °C で平衡化し続ける	形態 I
9	ヘキサン	室温で平衡化し続ける	混合、4 0 °C で平衡化し続ける	混合
10	ヘプタン	室温で平衡化し続ける	混合、4 0 °C で平衡化し続ける	混合

NA = 行われず

【0 2 7 2】

実施例 1 5 : 形態 V I の安定性試験

式 I の化合物の形態 V I を予備加速安定性試験に使用した。サンプルを、様々なストレス条件（4 0 °C / 7 5 % の RH および 6 0 °C）に 2 週間さらした。標準対照を - 2 0 °C に置いた。サンプルおよび対応する標準対照に対して、0 日目、第 1 週目、ならびに第 2 週目にそれぞれ、X R P D、D S C、および H P L C 分析を行った。サンプル調製の情報が表 3 に表記される。湿度のない条件下に置かれたサンプルは、キャップでしっかりと閉じられた。湿度条件下に置かれたサンプルは、ピンホールがあるアルミ箔で覆われていただけであった。H P L C 工程を、実施例 1 4 に記載されるように実行した。

【0 2 7 3】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 3. 多形態 I および V I の競争試験の結果

サンプル	条件	サンプル No.	7 日目の重量(mg)	14 日目の重量 (mg)
形態 VI	-20°C	1	-	3.028
		2	-	3.117
		3	-	3.082
		4	-	3.374
	40°C/75%RH	1	3.333	3.074
		2	3.316	3.360
		3 (XRD,DSC)	38.5	36.1
	60°C	1	2.847	3.297
		2	2.919	2.801
		3 (XRD,DSC)	42.7	35.7

10

【 0 2 7 4 】

HPLC、XRPDおよびDSCにより試験された安定性の結果が、表 4 に示される。著しい分解と水晶の変換は検出されず、式 I の化合物の形態 V I は、保存期間中に安定しているように見えた。

20

【 0 2 7 5 】

【表 5】

表 4: 式 I の化合物の形態 V I の固体安定性データ

サンプルタイプ	ピーク面積	ピーク面積%	アッセイ %	平均アッセイ (%)	全不純物 ^b (%)
標準	5003	99.2	N/A	N/A	0.85
	5610	99.2	N/A	N/A	0.80
-20 °C	4980	99.0	92.15	92.21	0.95
	5460	99.0	92.28		0.98
40 °C-75RH-7 日	5369	99.1	91.85	91.67	0.95
	5321	99.0	91.50		0.98
40 °C-75RH-14 日	4966	99.0	92.13	91.79	0.99
	5389	99.0	91.45		0.96
60 °C-7 日	4574	98.9	91.61	92.68	1.10
	4800	99.0	93.76		1.04
60 °C-14 日	5309	99.0	91.82	91.80	1.01
	4508	99.1	91.77		0.94

^b: 全不純物はピーク面積正規化法に基づいて計算された。

30

40

【 0 2 7 6 】

実施例 16：式 I の化合物の形態 I の安定性試験

形態 I（非微粉化および微粉化の両方）を、予備加速安定性試験に使用した。サンプル

50

を、様々なストレス条件（40 °C / 75 %のRHおよび60 °C）に2週間さらした。標準対照を-20 °Cに置いた。サンプルおよび対応する標準対照に対して、0日目、第1週目ならびに第2週目にそれぞれ、XRPD、DSCおよびHPLC分析を行った。サンプル調製の情報が表5に表記される。湿度のない条件下に置かれたサンプルは、キャップでしっかりと閉じられた。湿度条件下に置かれたサンプルは、ピンホールがあるアルミ箔で覆われていただけであった。HPLC工程を、実施例14に記載されるように実行した。

【0277】

【表6】

表5. 式Iの化合物の形態Iの加速安定性サンプル調製

サンプル	条件	サンプル No.	7 日(mg)	14 日(mg)
非微粉化形態 I	RT	1	2.992	-
		2	2.914	-
	40°C/75%RH	1	2.649	2.848
		2	2.707	3.065
		3 (XRD)	~25	~25
	60°C	1	3.035	2.698
		2	2.728	2.798
		3 (XRD)	~25	~25
微粉化形態 I	RT	1	3.181	-
		2	2.841	-
	40°C/75%RH	1	3.163	3.186
		2	2.908	2.928
		3 (XRD)	~25	~25
	60°C	1	2.861	3.220
		2	3.146	3.22
		3 (XRD)	~25	~25

【0278】

HPLC、XRPDおよびDSCにより試験された安定性の結果が、表6および表7に示される。著しい分解および水晶の変換が検出されず、式Iの化合物の形態I（非微粉化および微粉化）は、保存期間中に安定しているように見えた。

【0279】

【表 7】

表 6. 式 I の化合物の非微粉化形態 I の固体安定性データ

サンプルタイプ	ピーク面積	ピーク面積%	RRT 1.09	アッセイ %	平均アッセイ (%)	全不純物 (%) ^b	全不純物の平均 (%)
標準	10435	99.16	0.162	100	100	0.84	
RT	9087	99.18	0.027	98.98	99.08	0.82	0.84
	8868	99.14	0.027	99.18		0.86	
40 °C-75RH-7 日	7988	99.12	0.027	98.28	98.44	0.88	0.88
	8189	99.12	0.032	98.59		0.88	
40 °C-75RH-14 日	8584	99.14	0.026	98.24	97.88	0.86	0.86
	9172	99.14	0.027	97.53		0.86	
60 °C -7 日	8939	99.15	0.030	95.99	97.38	0.85	0.85
	8268	99.15	0.028	98.78		0.85	
60 °C-14 日	8144	99.17	0.028	98.38	98.81	0.83	0.85
	8520	99.14	0.028	99.25		0.86	

【 0 2 8 0 】

【表 8】

表 7. 式 I の化合物の微粉化形態 I の固体安定性データ

サンプルタイプ	ピーク面積	ピーク面積%	RRT 1.09	アッセイ %	平均アッセイ (%)	全不純物 (%) ^b	全不純物の平均 (%)
標準	10435	99.16	0.162	100	100	0.84	
RT	9637	99.14	0.029	98.74	98.55	0.86	0.84
	8574	99.18	0.024	98.36		0.82	
40 °C-75RH-7 日	9478	99.14	0.029	97.67	97.48	0.86	0.86
	8681	99.14	0.024	97.30		0.86	
40 °C-75RH-14 日	9404	99.11	0.028	96.20	97.10	0.89	0.88
	8804	99.12	0.028	98.00		0.88	
60 °C-7 日	8643	99.15	0.022	98.46	97.90	0.85	0.85
	9397	99.15	0.028	97.35		0.85	
60 °C-14 日	9733	99.12	0.027	98.52	98.37	0.88	0.87
	9704	99.13	0.028	98.23		0.87	

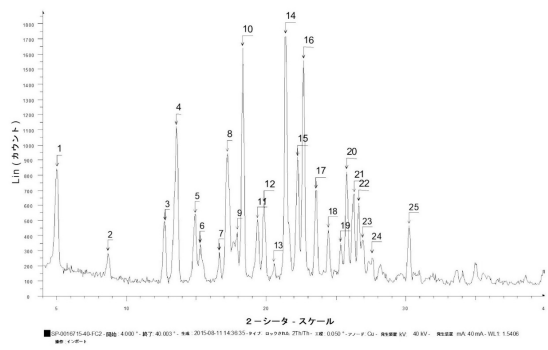
【 0 2 8 1 】

いくつかの実施形態が示され、記載されてきたが、発明の精神と範囲から逸脱することなく、様々な修正および置換がなされてもよい。例えば、請求項解釈の目的のために、以

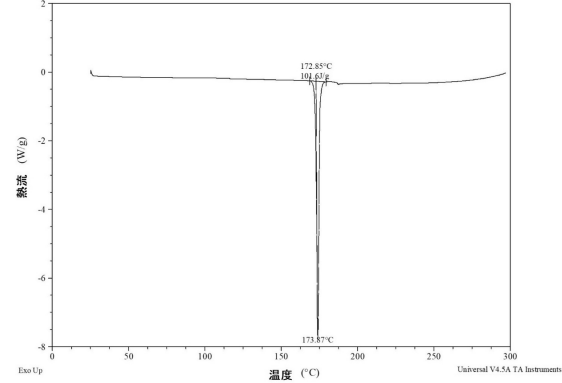
下に記載される請求項がその文字通りの言語よりも狭い意味で解釈されることは意図されておらず、したがって、明細書の例示的な実施形態が請求項に読み込まれることは意図されない。したがって、本発明は、例示として説明されており、特許請求の範囲を限定するものではないことを理解されたい。

【図面】

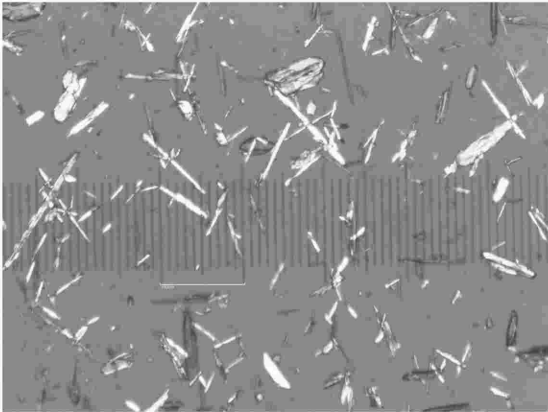
【図 1】



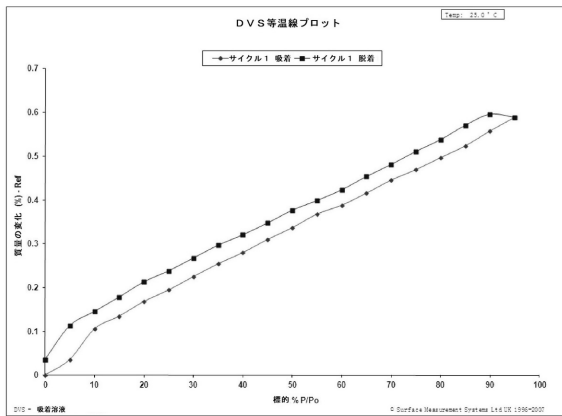
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

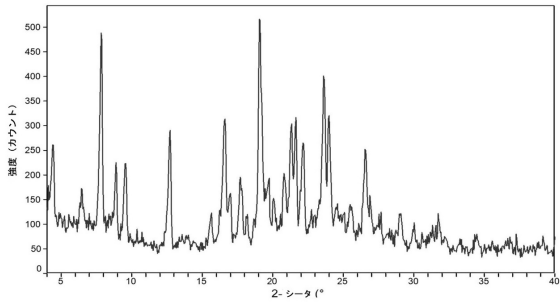
20

30

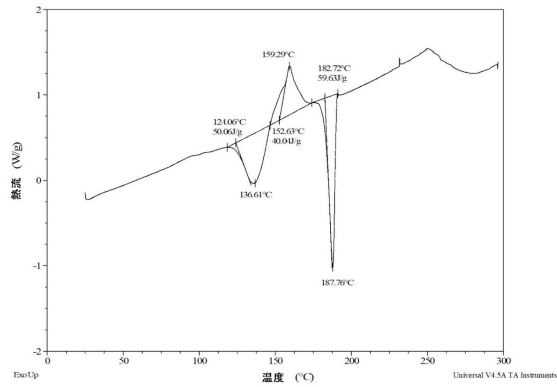
40

50

【図 5】

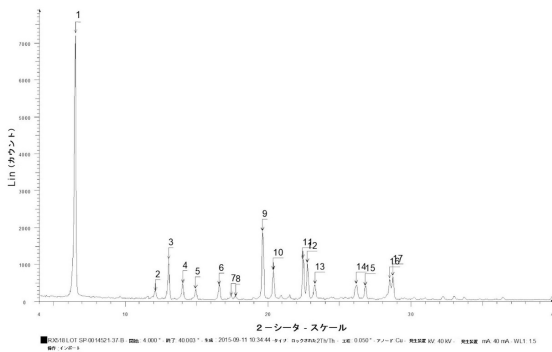


【図 6】

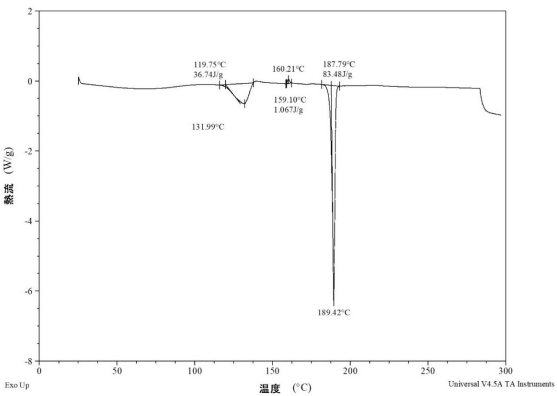


10

【図 7】



【図 8】



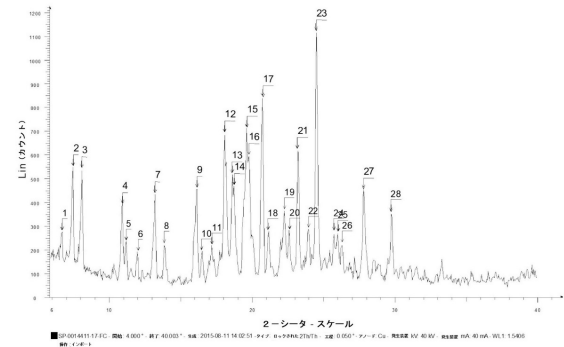
20

30

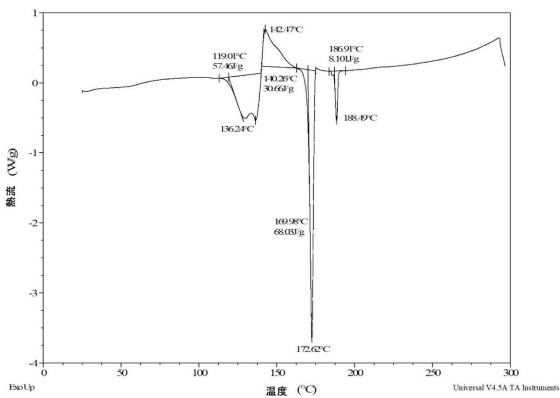
40

50

【図 9】

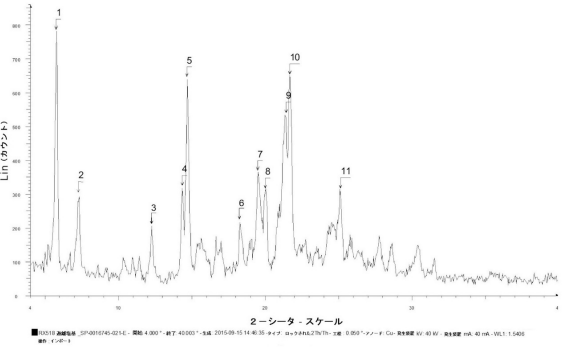


【図 10】

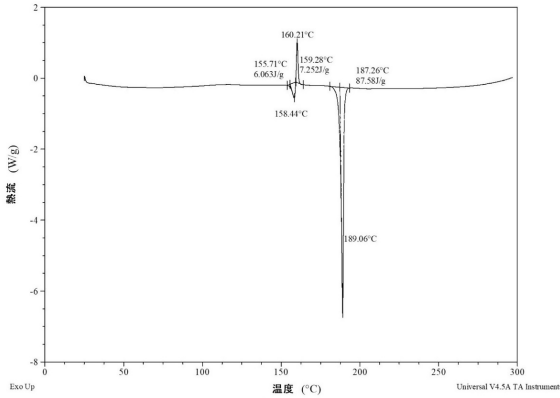


10

【図 11】



【図 12】



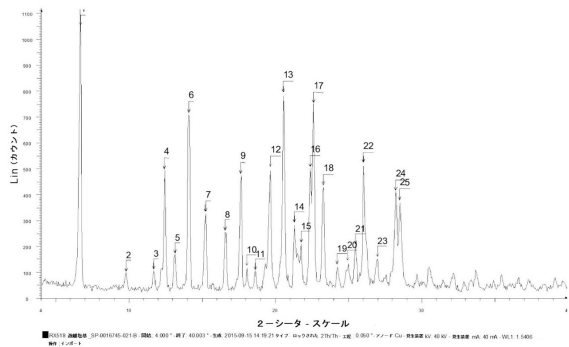
20

30

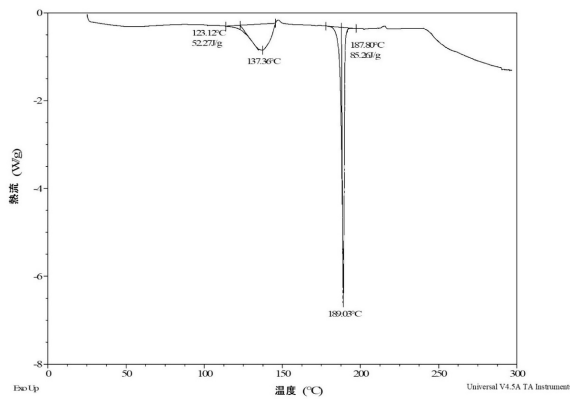
40

50

【図 1 3】

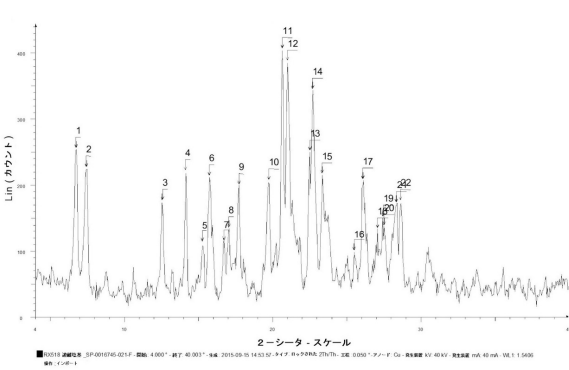


【図 1 4】

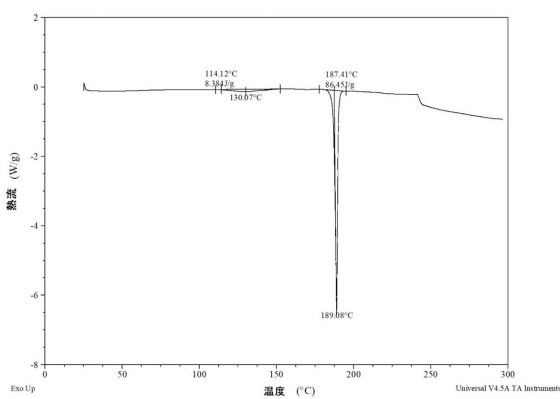


10

【図 1 5】



【図 1 6】



20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 特表 2016-530274 (JP, A)
国際公開第 2017/107986 (WO, A1)
STAHLY, P., 医薬品の塩選択, 結晶多形のスクリーニングの重要性について, 薬剤学, 2006年, Vol.66, No.6, p.435-439
PHARM TECH JAPAN, 2002年, Vol.18, No.10, pp.81-96
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
Caplus/REGISTRY (STN)