

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6940039号
(P6940039)

(45) 発行日 令和3年9月22日 (2021.9.22)

(24) 登録日 令和3年9月6日 (2021.9.6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/22 (2006.01)

C O 7 D 487/22 C S P

C O 7 D 487/14 (2006.01)

C O 7 D 487/14

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 9 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-510352 (P2018-510352)
 (86) (22) 出願日 平成28年8月22日 (2016.8.22)
 (65) 公表番号 特表2018-528199 (P2018-528199A)
 (43) 公表日 平成30年9月27日 (2018.9.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2016/096200
 (87) 国際公開番号 W02017/032289
 (87) 国際公開日 平成29年3月2日 (2017.3.2)
 審査請求日 令和1年8月15日 (2019.8.15)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2015/088003
 (32) 優先日 平成27年8月25日 (2015.8.25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

前置審査

(73) 特許権者 514164650
 ベイジーン リミテッド
 英国領ケイマン諸島 グランド ケイマン
 カマナ ベイ ソラリス アベニュー
 94 ムーラント オザネス コーポレイ
 ト サービス (ケイマン) リミテッ
 ド内
 (74) 代理人 100144048
 弁理士 坂本 智弘
 (72) 発明者 ワン、ヘシャン
 中華人民共和国 ベイジン 102206
 、チャンピン ディストリクト、チョン
 グアン-クン ライフ サイエンス パー
 ク、サイエンス パーク ロード、ナンバ
 ー 30

最終頁に続く

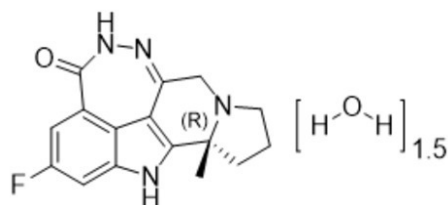
(54) 【発明の名称】 PARP阻害剤の製造方法、結晶型、及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I I に示される (R) - 2 - フルオロ - 10 a - メチル - 7, 8, 9, 10, 10 a, 11 - ヘキサヒドロ - 5, 6, 7 a, 11 - テトラアザシクロヘプタ [d e f] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5 H) - オン セスキ水和物の結晶であって、

【化1】



式III

前記結晶が、 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7 \pm 0.2^\circ$

$^{\circ}$ 、 $23.4 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.8 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.3 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.7 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.3 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.7 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.4 \pm 0.2^{\circ}$ 及び $27.4 \pm 0.2^{\circ}$ からなる群から独立して選択される 4、5、6、7、8、9 又はそれ以上の 2 値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、C 型結晶である、結晶。

【請求項 2】

以下の工程を含む、請求項 1 に記載の (R) - 2 - フルオロ - 10a - メチル - 7, 8, 9, 10, 10a, 11 - ヘキサヒドロ - 5, 6, 7a, 11 - テトラアザシクロヘプタ [def] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5H) - オン セスキ水和物の C 型結晶を調製する方法：

i . アルカリの存在下、適当な溶媒中で (R) - 2 - フルオロ - 10a - メチル - 7, 8, 9, 10, 10a, 11 - ヘキサヒドロ - 5, 6, 7a, 11 - テトラアザシクロヘプタ [def] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5H) - オンの遊離塩基を分割剤と反応させて (R) - 2 - フルオロ - 10a - メチル - 7, 8, 9, 10, 10a, 11 - ヘキサヒドロ - 5, 6, 7a, 11 - テトラアザシクロヘプタ [def] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5H) - オンの粗製物 2 を得る工程、及び

ii . 混合溶媒中で一定時間及び一定温度で粗製物 2 を再結晶させて (R) - 2 - フルオロ - 10a - メチル - 7, 8, 9, 10, 10a, 11 - ヘキサヒドロ - 5, 6, 7a, 11 - テトラアザシクロヘプタ [def] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5H) - オン セスキ水和物の C 型結晶を得る工程であって、前記混合溶媒が i - PrOH / H₂O である工程。

【請求項 3】

以下の手順のいずれか 1 つを含む、請求項 1 に記載の (R) - 2 - フルオロ - 10a - メチル - 7, 8, 9, 10, 10a, 11 - ヘキサヒドロ - 5, 6, 7a, 11 - テトラアザシクロヘプタ [def] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5H) - オン セスキ水和物の C 型結晶を調製する方法：

(a) (R) - 2 - フルオロ - 10a - メチル - 7, 8, 9, 10, 10a, 11 - ヘキサヒドロ - 5, 6, 7a, 11 - テトラアザシクロヘプタ [def] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5H) - オンの遊離塩基又は水和物を、溶媒又は溶媒混合物に溶解させて溶液又は懸濁液を生成させ、目的の結晶型の (R) - 2 - フルオロ - 10a - メチル - 7, 8, 9, 10, 10a, 11 - ヘキサヒドロ - 5, 6, 7a, 11 - テトラアザシクロヘプタ [def] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5H) - オン セスキ水和物を沈殿させる手順；及び

(b) (R) - 2 - フルオロ - 10a - メチル - 7, 8, 9, 10, 10a, 11 - ヘキサヒドロ - 5, 6, 7a, 11 - テトラアザシクロヘプタ [def] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5H) - オン 水和物を、溶媒又は溶媒混合物に溶解又は懸濁させ、反溶媒を用いて目的の結晶型の (R) - 2 - フルオロ - 10a - メチル - 7, 8, 9, 10, 10a, 11 - ヘキサヒドロ - 5, 6, 7a, 11 - テトラアザシクロヘプタ [def] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5H) - オン セスキ水和物を沈殿させる手順であり、

前記溶媒又は溶媒混合物が i - PrOH / H₂O である方法。

【請求項 4】

手順 (a) 又は (b) が、加熱、非溶解不純物の濾別、溶媒の蒸留、反溶媒又は反溶媒混合物の添加、結晶の種の添加、沈殿誘導剤の添加、冷却、沈殿、結晶生成物を回収するための濾過から独立して選択される 1 以上の手順をさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

遊離塩基が、単離され精製された遊離塩基、単離されたが未精製の遊離塩基、又は遊離塩基を含有する反応粗製物である手順 (a) を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

治療上有効な量の請求項 1 に記載の結晶及び薬学上許容される担体を含有する医薬組成

10

20

30

40

50

物。

【請求項 7】

患者の疾患若しくは病気を治療又は予防するための請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

疾患又は病気が、脳腫瘍、小細胞肺癌を含む肺癌、腎臓癌、骨癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、頭頸部癌、卵巣癌、メラノーマ、皮膚癌、副腎癌、子宮頸癌、リンパ腫、又は甲状腺腫瘍及びこれらの合併症からなる群から選択される癌である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

疾患が、BRCA1 及び BRCA2 変異の乳癌、卵巣癌及びこれらの合併症からなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PARP1/2 阻害剤、すなわち(R)-2-フルオロ-10a-メチル-7,8,9,10,10a,11-ヘキサヒドロ-5,6,7a,11-テトラアザシクロヘプタ[def]シクロペンタ[a]フルオレン-4(5H)-オン(以下、化合物 A と称する)の調製方法、化合物 A 又はその水和物若しくは溶媒和物の結晶型(結晶多形)、特に化合物 A セスキ水和物の結晶型 C、結晶型の調製方法、及びその使用に関する。

【背景技術】

20

【0002】

癌の特徴と原動力の 1 つは遺伝的不安定性である [Hanahan D and Weinberg R A, Hall marks of cancer: the next generation. Cell, 2011. 144(5): p. 646-74]。特に、家族性癌において、相同組換え(HR)の主要な役割を担う乳癌感受性の BRCA1 及び BRCA2 腫瘍抑制遺伝子の変異は、乳癌又は卵巣癌の発症リスクの増大と関連している [Li X and Heyer W D, Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. Cell Res, 2008. 18(1): p. 99-113]。この患者集団で、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤が最近注目されている。PARP ファミリーのメンバー PARP1 及び PARP2 は、DNA 複製、転写調節及び DNA 損傷修復において重要な役割を果たす [Rouleau M, Patel A, Hendzel M J, et al., PARP inhibition: PARP 1 and beyond. Nat Rev Cancer, 2010. 10(4): p. 293-301]。2005 年に、2 つの画期的な Nature 論文が、単独で投与された PARP 阻害剤が、既存の DNA 修復欠損、特に BRCA1/2 遺伝子変異を有する癌細胞を死滅させることができることを示した [Bryant H E, Schultz N, Thomas H D, et al., Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature, 2005. 434(7035): p. 913-7; Farmer H, McCabe N, Lord C J, et al., Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature, 2005. 434(7035): p. 917-21]。

30

【0003】

PARP 阻害及び BRCA 変異は、前臨床モデルにおいて合成致死的であり、患者を治療するためのエレガントで標的化され毒性が最小限である方法を示唆している。

40

【0004】

ここ数年、PARP 阻害剤の臨床試験が指数関数的に増加している。これらの臨床試験は、PARP 阻害剤を単剤で又は他の DNA 損傷剤と組み合わせて使用して遺伝性の腫瘍を治療することから始まり、現在、多くの異なる種類の散発性の腫瘍の治療に移行している。オラパリブ(AZD2281, KU0059436, アストラゼネカ/KUDOS)が BRCA 欠損の乳癌、卵巣癌及び前立腺癌の患者で活性であることが見出され、PARP 阻害剤に対する最初の興奮が起こった [Fong P C, Boss D S, Yap T A, et al., Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med, 2009. 361(2): p. 123-34]。これらの特定の患者には有害事象(AE)は最小限であり、BR

50

C AキャリアにおけるA Eの頻度は、非キャリアにおけるものに比べて増加しなかった。続く卵巢癌患者及び乳癌患者のコンセプト実証 (proof of concept) 第I I相試験で、B R C A変異癌患者のこの群におけるオラパリブの応答及び低い副作用プロファイルが確認された [Audeh M W, Carmichael J, Penson R T, et al., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet, 2010. 376(9737): p. 245-51 ; Tutt A, Robson M, Garber J E, et al., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet, 2010. 376(9737): p. 235-44]。

【 0 0 0 5 】

10

興味深いことに、P A R P阻害剤に対するB R C A 1 / 2変異を有する卵巢癌患者の応答は、以前の白金治療に対する感受性と関連していた [Fong P C, Yap T A, Boss D S, et al., Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. J Clin Oncol, 2010. 28(15): p. 2512-9]。白金感受性と同様の相関が、B R C A変異を伴わない高悪性度漿液性卵巢癌患者においても見られた [Gelmon K A, Tischkowitz M, Mackay H, et al., Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol, 2011. 12(9): p. 852-61]。もう1つの第I I相臨床試験で、維持療法としてのオラパリブが白金感受性のある再発性高悪性度漿液性卵巢癌患者に有益であることが示された [Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al., Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med, 2012. 366(15): p. 1382-92]。これらのデータに基づいて、オラパリブの乳癌患者及び卵巢癌患者における第I I I相臨床試験が開始された。

20

【 0 0 0 6 】

最近の第I I相試験で、第一選択療法後に進行している再発性及び転移性胃癌患者においてパクリタキセルと組み合わせて投与された場合、オラパリブは良好な臨床的活性を示した [Bang Y-J, Im S-A, Lee K-W, et al., Olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer: A randomized, double-blind phase II study. J Clin Oncol, 2013. 31(suppl; abstr 4013)]。適格の患者を、毛細血管拡張性失調症変異 (A T M) 状態によって層別化した。パクリタキセル/オラパリブの組み合わせは、パクリタキセル単剤と比較して、患者の全生存期間 (O S) を、特に低A T Mサブグループで延長した。A T Mはセリン/スレオニンプロテインキナーゼであり、D N A損傷誘発シグナル伝達と、電離放射線等のD N A損傷剤に応答する細胞周期チェックポイントの開始とに重要な役割を果たす [Stracker T H, Roig I, Knobel P A, et al., The AT M signaling network in development and disease. Front Genet, 2013. 4: p. 37]。

30

【 0 0 0 7 】

2014年12月19日、米国食品医薬品局 (F D A) は、オラパリブカプセル (Lynparza, アストラゼネカ製薬会社) を、3つ以上の先行する化学療法で治療された、有害な又は有害と疑われた生殖細胞系B R C A変異 (g B R C A m: F D A承認試験で確認された) の進行性卵巢癌患者の治療のための単剤療法として承認した。この承認と同時に、F D Aは、B R C A 1及びB R C A 2遺伝子の変異体の定性的検出及び分類のためのBRAC Analysis CDx (ミリアド・ジェネティクス) を承認した。

40

【 0 0 0 8 】

ベリパリブ (ABT-888, アボット・ラボラトリーズ)、ルカパリブ (AG014669, クロビス)、ニラパリブ (MK-4827, テサロ)、BMN-673 (バイオマリン)、CEP-9722 (セファロン)、E7016 (エーザイ) を含む、いくつかの他のP A R P阻害剤について臨床試験がなされている。これらの全てのP A R P阻害剤は、その効力、選択性及びD N A捕捉活性が異なる。P A R P阻害剤複合体によるD N A捕捉が、細胞内で細胞傷害性をP A R P阻害剤が誘導する主要メカニズムの1つであることを、最近の報告が示唆している [Murai J,

50

Huang S Y, Das B B, et al., Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. Cancer Res, 2012. 72(21): p. 5588-99]。ベリパリブは強力な P A R P 1 / 2 阻害剤であるが、B R C A 変異細胞内では D N A 捕捉活性と細胞傷害性が弱い。その臨床開発のほとんどは、化学療法との組み合わせに焦点を当てている。最近、第 I I 相試験で、標準腫瘍免疫賦活化学療法にベリパリブとカルボプラチンの組み合わせを追加することで、トリプルネガティブ乳癌女性の臨床成績が改善されることが示された [Rugo H, Olopade O, DeMichele A, et al., Veliparib/carboplatin plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: First efficacy results from the I-SPY 2 TRIAL. 2013. Abstract S5-02]。ルカパリブ、ニラパリブ及び BMN-673 の単剤療法によって、B R C A 変異癌患者で良好な臨床活性が示された [Shapiro G, Kristeleit R, Middleton M, et al., Pharmacokinetics of orally administered rucaparib in patients with advanced solid tumors. Mol Cancer Ther, 2013. 12(11 Suppl):Abstract nr A218 ; Michie C O, Sandhu S K, Schelman W R, et al., Final results of the phase I trial of niraparib (MK4827), a poly(ADP)ribose polymerase (PARP) inhibitor incorporating proof of concept biomarker studies and expansion cohorts involving BRCA1/2 mutation carriers, sporadic ovarian, and castration resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol, 2013. 31(suppl; abstr 2513) ; Bono J S D, Mina L A, Gonzalez M, et al., First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. J Clin Oncol, 2013. 31(suppl; abstr 2580)]。

10

【 0 0 0 9 】

20

これらの P A R P 阻害剤の第 I I I 相試験が、現在、B R C A 変異又は白金感受性疾患を有する乳癌及び / 又は卵巣癌の患者で進行中である。

【 0 0 1 0 】

(R) - 2 - フルオロ - 1 0 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 , 6 , 7 a , 1 1 - テトラアザシクロヘプタ [d e f] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5 H) - オン (又は化合物 A) は、高選択的な P A R P 1 / 2 阻害剤である。化合物 A は、細胞内 P A R P 活性を強力に阻害し、B R C A 1 / 2 変異又は他の H R 欠損を伴う細胞株の増殖を特異的に阻害する。化合物 A は、B R C A 1 変異乳癌異種移植片モデルにおいてオラパリブよりもはるかに低い用量で腫瘍の退縮を著しく誘導する。化合物 A は、優れた D M P K 特性及びかなりの脳浸透を有する。

30

【 0 0 1 1 】

前臨床生化学である細胞ベースの研究及び動物の研究で生成されたデータによって、B R C A 遺伝子変異又は相同組換え欠陥を有する腫瘍の阻害において化合物 A がかなりの患者の利益を提供し得ることが示唆される。化合物 A は良好な脳浸透を有し、神経膠芽細胞腫等のより多くの適応症で活性を示すかもしれない。これらの独特な特性は、臨床研究において化合物 A のさらなる評価を保証する。

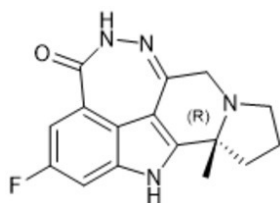
【 0 0 1 2 】

遊離塩基、すなわち (R) - 2 - フルオロ - 1 0 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 , 6 , 7 a , 1 1 - テトラアザシクロヘプタ [d e f] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5 H) - オン (又は、化合物 A) は、高選択的で強力な P A R P 1 / 2 阻害剤として開示されている (参照 , W O 2 0 1 3 / 0 9 7 2 2 5 A 1 , 参照により本明細書に組み込まれる) 。

40

【 0 0 1 3 】

【化 1】



化合物A

【 0 0 1 4 】

化合物 A は、4 級キラル中心を有する多環縮合複合分子である。化合物 A の遊離塩基は、最初に「キラルプール」法で得られた。しかし、この方法は、中間体及び最終生成物の精製のために複数のクロマトグラフィーカラムが必要であったため、非常に非効率的でスケールアップが困難であった。さらに、このようにして調製された化合物 A は、製造プロセス中に部分的なラセミ化が起こるため、光学純度が不満足である。ただし、部分的なラセミ化の根本的な理由は不明のままである。従って、製剤開発のための再現性及び良好な品質を有する化合物 A（特にその結晶型）の大規模での調製に適した方法が大いに必要とされている。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 5 】

本出願の開示は、前述の課題及び必要性に対処するものである。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 6 】

第 1 の側面において、本出願は、中間体及び最終生成物の精製のための複数のクロマトグラフィーカラムの使用を回避し、従ってコスト効率が高く商業的利益がある、化合物 A の遊離塩基を調製する大規模な方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

第 2 の側面において、本出願は、医薬製剤に適した優れた物理的性質を有し、高品質で良好な再現性で大規模な商業規模で製造できる化合物 A 又はその水和物若しくは溶媒和物の結晶型を提供する。

30

【 0 0 1 8 】

本発明者らは、予想外で驚くべきことに、化合物 A の遊離塩基が水和物及び / 又は溶媒和物、特にセスキ水和物を結晶形態で形成することができることを発見した。特に、驚くべきことに、化合物 A の遊離塩基の水和物 / 溶媒和物が、本明細書で結晶型 A、B、C、C^{*}、C^{**}、D、E、F、G、H、I、J、K 及び L と称する、多数の結晶型（結晶多形）で存在しうることを見出した。化合物 A の遊離塩基及びその水和物 / 溶媒和物の結晶型、具体的には結晶型 C は、スクリーニングされた他の溶媒和物と比べて、優れた化学的安定性、特に長期化学的 / 物理的安定性等の優れた特性を有しており、製剤及び臨床適用のための適切な A P I 候補となる。結晶型 C（すなわち、化合物 A セスキ水和物）は水への溶解度が低い（約 0.04 mg / mL）。水へのこの低い溶解度によって、水 / アルコール溶液中で A P I の再結晶及びスラリーを行うことができるため、A P I の大規模な製造方法が単純化される。かなり驚くべきことに、模擬胃液（S G F）等の低 pH 水性媒体中におけるその溶解度（例えば約 4.5 mg / mL、pH = 1.2）のために、胃で迅速に溶解されることが可能であり、動物及びヒトで良好な薬物吸収が達成され得る。水中での低い溶解性及び高い結晶安定性によって、化合物 A セスキ水和物の結晶型 C は医薬品製造における湿式造粒及びコーティングのプロセスに特に適することにもなる。

40

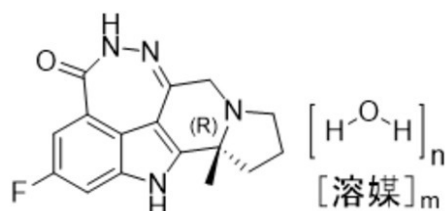
【 0 0 1 9 】

従って、1 つの側面において、本発明は化合物 A の水和物 / 溶媒和物である式 I の化合物を提供する。

【 0 0 2 0 】

50

【化 2】



式I

〔式中、nは約0.0～約2.0の数である。〕

10

mは約0.0～約20.0の数である。

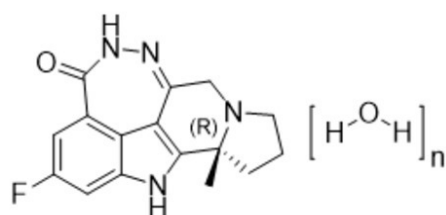
溶媒はイソプロパノール、エタノール、メタノール、アセトン、THF、1,4-ジオキサン、酢酸、アセトニトリル、水、又はこれらの組み合わせである。〕

【0021】

他の実施態様において、本発明は化合物Aの水和物である式IIの化合物を提供する。

【0022】

【化 3】



式II

〔式中、nは約0.0～約2.0の数である。〕

20

【0023】

他の好ましい実施態様において、式IIの化合物は結晶形態である。

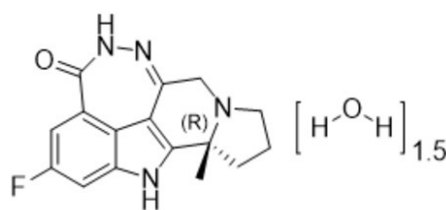
【0024】

他の好ましい実施態様において、nは約1.5であり、化合物は式IIIの(R)-2-フルオロ-10a-メチル-7,8,9,10,10a,11-ヘキサヒドロ-5,6,7a,11-テトラアザシクロヘプタ[def]シクロペンタ[a]フルオレン-4(5H)-オンのセスキ水和物結晶である。

30

【0025】

【化 4】



式III

40

【0026】

他の実施態様において、式IIの化合物は、 $6.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 及び $30.0 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される3、4、5、6、7、8、9又はそれ以上の2値を有する回折ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶型Aである。

【0027】

50

他の実施態様において、式ⅠⅠの化合物は、 $6.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.2^\circ$ 及び $25.8 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される3、4、5、6、7又はそれ以上の2値を有する回折ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶型Bである。

【0028】

他の実施態様において、式ⅠⅠの化合物は、 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $2 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $27.4 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される3、4、5、6、7、8、9又はそれ以上の2値を有する回折ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶型Cである。

【0029】

他の実施態様において、式ⅠⅠの化合物は、 $6.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.6 \pm 0.2^\circ$ 及び $27.7 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される3、4、5、6、7、8、9又はそれ以上の2値を有する回折ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶型C^{*}である。

【0030】

他の実施態様において、式ⅠⅠの化合物は、 $5.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.9 \pm 0.2^\circ$ 及び $26.7 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される3、4、5、6、7、8、9又はそれ以上の2値を有する回折ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶型Dである。

【0031】

他の実施態様において、式ⅠⅠの化合物は、 $6.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $30.9 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される3、4、5、6、7、8、9又はそれ以上の2値を有する回折ピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶型Eである。

【0032】

他の実施態様において、式ⅠⅠの化合物は、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.3 \pm 0.2^\circ$ 、7

10

20

30

40

50

、 $7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.2^\circ$ 及び $27.3 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 3、4、5、6、7、8、9 又はそれ以上の 2 値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶型 F である。

【0033】

他の実施態様において、式 I I の化合物は、 $6.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5 \pm 0.2^\circ$ 及び $25.4 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 3、4、5 又はそれ以上の 2 値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる、結晶型 G である。

10

【0034】

他の実施態様において、式 I I の化合物は、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $34.7 \pm 0.2^\circ$ 及び $34.8 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 3、4、5、6、7、8、9 又はそれ以上の 2 値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶型 H である。

20

【0035】

他の実施態様において、式 I I の化合物は、 $9.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.9 \pm 0.2^\circ$ 及び $29.4 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 3、4、5、6、7、8、9 又はそれ以上の 2 値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶型 I である。

【0036】

他の実施態様において、式 I I の化合物は、 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 及び $25.8 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 3、4、5、6、7、8、9 又はそれ以上の 2 値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶型 J である。

30

【0037】

他の実施態様において、式 I I の化合物は、 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $32.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $34.1 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 3、4、5、6、7 又はそれ以上の 2 値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶型 K である。

40

【0038】

他の実施態様において、式 I I の化合物は、 $6.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.2^\circ$ 及び $27.6 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 3、4 又はそれ以上の 2 値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶型 L である。

【0039】

他の実施態様において、式 I I の化合物は、図 5、6、7 A、7 B、8、9、10、11、12、13、14、15 及び 16 からなる群から選択される粉末 X 線回折パターンによって実質的に特徴付けられる結晶型である。

50

【 0 0 4 0 】

他の側面において、本発明は、以下の工程のいずれか1つを含む、式ⅠⅠⅠの化合物Aのセスキ水和物の結晶型を調製する方法。

(a) (R) - 2 - フルオロ - 1 0 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 , 6 , 7 a , 1 1 - テトラアザシクロヘプタ [d e f] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5 H) - オンの遊離塩基を、溶媒又は溶媒混合物に溶解させて溶液又は懸濁液を生成させ、(R) - 2 - フルオロ - 1 0 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 , 6 , 7 a , 1 1 - テトラアザシクロヘプタ [d e f] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5 H) - オンのセスキ水和物の目的の結晶型を沈殿させる工程；

10

(b) (R) - 2 - フルオロ - 1 0 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 , 6 , 7 a , 1 1 - テトラアザシクロヘプタ [d e f] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5 H) - オンのセスキ水和物を、溶媒又は溶媒混合物に溶解又は懸濁させ、(R) - 2 - フルオロ - 1 0 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 , 6 , 7 a , 1 1 - テトラアザシクロヘプタ [d e f] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5 H) - オンの溶媒和物 / 水和物の目的の結晶型を沈殿させる工程；

(c) (R) - 2 - フルオロ - 1 0 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 , 6 , 7 a , 1 1 - テトラアザシクロヘプタ [d e f] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5 H) - オンの水和物 / 溶媒和物の結晶を長期間、保存して、目的の結晶型を得る工程；

20

(d) (R) - 2 - フルオロ - 1 0 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 , 6 , 7 a , 1 1 - テトラアザシクロヘプタ [d e f] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5 H) - オンの水和物 / 溶媒和物の結晶を高温で加熱し、水和物を冷却することで目的の結晶型を得る工程；及び

(e) (R) - 2 - フルオロ - 1 0 a - メチル - 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 0 a , 1 1 - ヘキサヒドロ - 5 , 6 , 7 a , 1 1 - テトラアザシクロヘプタ [d e f] シクロペンタ [a] フルオレン - 4 (5 H) - オンの水和物 / 溶媒和物の結晶を溶媒の蒸気に曝露して、目的の結晶型を得る工程。

【 0 0 4 1 】

この側面の1つの実施態様において、必要に応じて、工程(a)の前に、アルカリの存在下、適当な溶媒(例えば、イソプロピルアルコール等のアルコール)中で化合物Aの遊離塩基を分割剤(例えば、(+)-ジ-p-メチルベンゾイル-D-酒石酸等のキラルな酸)と反応させる。

30

【 0 0 4 2 】

この側面の1つの実施態様において、工程(a)又は(b)は、加熱、非溶解不純物の濾別、溶媒の蒸留、反溶媒又は反溶媒混合物の添加、結晶の種の添加、沈殿誘導剤の添加、冷却、沈殿、結晶生成物を回収するための濾過から独立して選択される1以上の工程をさらに含む。

【 0 0 4 3 】

この側面の1つの実施態様において、工程(a)又は(b)における溶媒又は溶媒混合物は、水、低級アルキルアルコール、ケトン、エーテル、エステル、低級脂肪族カルボン酸、低級脂肪族ニトリル、ハロゲン化されていてもよい芳香族溶媒、及びこれらの混合物からなる群から選択される。

40

【 0 0 4 4 】

この側面の1つの実施態様において、工程(a)又は(b)における溶媒は、イソプロパノール、エタノール、メタノール、アセトン、THF、1,4-ジオキサン、酢酸、アセトニトリル、水、又はこれらの混合物である。

【 0 0 4 5 】

この側面の1つの実施態様において、工程(a)における溶媒は、水と、イソプロパノール、エタノール、メタノール、アセトン、THF、1,4-ジオキサン、酢酸又はアセ

50

トニトリルのいずれか１つとの混合物である。この側面のさらなる実施態様において、工程（a）における溶媒は、水とイソプロパノールの混合物である。

【 0 0 4 6 】

この側面の他の実施態様において、工程（a）における遊離塩基は、単離され精製された遊離塩基、単離されたが未精製の遊離塩基、又は遊離塩基を含有する反応粗製物である。

【 0 0 4 7 】

この側面の他の実施態様において、工程（c）における長期間は、少なくとも３日間、少なくとも１週間、又は少なくとも２週間である。

【 0 0 4 8 】

この側面の他の実施態様において、工程（d）における高温は、少なくとも４０、少なくとも６０、少なくとも８０、又は少なくとも１００であるが、セスキ水和物の分解温度より低い。

【 0 0 4 9 】

この側面の他の実施態様において、工程（e）における蒸気は酢酸の蒸気である。

【 0 0 5 0 】

この側面の他の実施態様において、方法は、

１）工程（a）又は（b）が溶媒としてイソプロパノール - 水（ $v/v = 20/40$ ）を用いて結晶型 C * * を生成させること；

２）工程（a）又は（b）が溶媒として M T B E を用いて結晶型 B を生成させること；

３）工程（a）又は（b）が溶媒として $i - PrOH/H_2O$ を用いて結晶型 C 又は C * を生成させること；

４）工程（c）が H O A c の中にトルエンを添加して結晶型 D を生成させること；

５）工程（d）が結晶型 A を D M A の蒸気と相互作用させて結晶型 E を生成させること；

６）工程（e）が結晶型 A を酢酸の蒸気と相互作用させて結晶型 F を生成させること；

７）工程（d）が結晶型 A を D V S 中で脱着 / 収着させて結晶型 G を生成させること；

８）工程（d）が結晶型 E を 8 0 に加熱して結晶型 H を生成させること；

９）工程（d）が結晶型 E を 1 5 0 に加熱して結晶型 I を生成させること；

１０）工程（d）が結晶型 A を 1 5 0 に加熱して結晶型 J を生成させること；

１１）工程（e）が結晶型 A を M e O H の蒸気と相互作用させて結晶型 K を生成させること；及び

１２）工程（d）が結晶型 K を 1 5 0 に加熱して結晶型 L を生成させること、から選択される。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施態様において、本発明は、還流温度より低い温度で、例えば約 8 0 で化合物 A を $i - PrOH$ と H_2O との混合溶媒中で混合すること；又は還流温度より低い温度で、例えば約 7 0 で化合物 A を $i - PrOH$ と H_2O との混合溶媒中で混合すること；又は還流温度より低い温度で、例えば約 5 0 で化合物 A を $i - PrOH$ と H_2O との混合溶媒中で混合することを含む、結晶型 C（すなわち、化合物 A セスキ水和物）を調製する方法を提供する。ここで、 $i - PrOH$ と H_2O との混合溶媒中、 $i - PrOH$ の量は $i - PrOH$ と水の全体積の 4 0 体積 % より大きく、好ましくは 6 0 体積 % より大きく、より好ましくは 9 0 体積 % より大きい。いくつかの好ましい実施態様において、上記の混合溶媒は $i - PrOH$ で置き換えられる。他の実施態様において、方法はさらに、室温まで冷却した後、得られた混合物に結晶の種を添加し、次いで混合物を一定時間、例えば 1 2 時間、2 4 時間、2 日間、3 日間、4 日間、1 週間又は 2 週間、放置することを含む。

【 0 0 5 2 】

本発明の他の目的は、式 I、式 I I 及び式 I I I の化合物（化合物 A セスキ水和物 - 結晶型 C）を調製するための大規模に実現可能な合成方法を提供することである。

【 0 0 5 3 】

他の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の実施態様のいずれかの式Ⅰ、式ⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠの化合物、及び薬学上許容される担体を含有する医薬組成物を提供する。

【0054】

1つの実施態様において、医薬組成物は経口投与に適している。

【0055】

他の実施態様において、医薬組成物は錠剤又はカプセル剤の形態である。

【0056】

他の実施態様において、錠剤又はカプセル剤の単位投与量は1～160mgである。

【0057】

他の実施態様において、医薬組成物中の化合物の重量百分率は1～99%である。

10

【0058】

他の側面において、本発明は、治療上有効な量の本明細書に記載の実施態様のいずれかの式Ⅰ、式ⅠⅠ若しくは式ⅠⅠⅠの化合物、又は式Ⅰ、式ⅠⅠ若しくは式ⅠⅠⅠの化合物を含有する医薬組成物を、患者に投与することを含む、患者の疾患若しくは病気を治療又は予防する方法を提供する。

【0059】

1つの実施態様において、疾患又は病気は、脳腫瘍、小細胞肺癌を含む肺癌、腎臓癌、骨癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、頭頸部癌、卵巣癌、メラノーマ、皮膚癌、副腎癌、子宮頸癌、リンパ腫、又は甲状腺腫瘍及びこれらの合併症からなる群から選択される癌である。

【0060】

20

他の実施態様において、疾患が、BRCA1及びBRCA2変異の乳癌、卵巣癌及びこれらの合併症からなる群から選択される。

【0061】

他の実施態様において、化合物の投与量は5～320mg/日であり、投与頻度は1～3回/日である。

【0062】

他の実施態様において、化合物の投与量は5～240mg/日であり、投与頻度は1～3回/日である。

【0063】

他の実施態様において、化合物の投与量は10～200mg/日であり、投与頻度は2回/日である。

30

【0064】

他の実施態様において、化合物は、結晶型A、B、C、C*、C**、D、E、F、G、H、I、J、K及びLからなる群から選択される結晶型の(R)-2-フルオロ-10a-メチル-7,8,9,10,10a,11-ヘキサヒドロ-5,6,7a,11-テトラアザシクロヘプタ[def]シクロペンタ[a]フルオレン-4(5H)-オンの遊離塩基又はその溶媒和物若しくは水和物である。

【0065】

他の実施態様において、本発明は、BRCA1/2変異活性又は他のHR欠損に関連する疾患又は病気の治療のための医薬の製造における、本明細書に記載の実施態様のいずれかの式Ⅰ、式ⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠの化合物の使用を提供する。

40

【0066】

好ましい実施態様において、疾患は癌である。

【0067】

本発明のこれらの側面及び他の側面は、以下の図面、詳細な説明及び請求の範囲を考慮して、より良く理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】化合物Aの絶対構造を示す。

【図2】化合物Aセスキ水和物の結晶型C**の単結晶の単位格子を示す。

50

【図 3】化合物 A セスキ水和物の結晶型 C^{*} の単結晶の水素結合を示す。

【図 4】化合物 A セスキ水和物の結晶型 C^{*} の単結晶のシミュレーションされた X R P D パターン及び実験による X R P D パターンを示す。

【図 5】化合物 A の結晶型 A (イソプロパノール / 水からの再結晶で得られた) の X 線回折パターンを示す。

【図 6】化合物 A の結晶型 B の X 線回折パターンを示す。

【図 7 A】実施例 1 で大規模にイソプロパノール / 水からの再結晶で調製された、化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の X 線回折パターンを示す。

【図 7 B】実施例 5 で実験室規模で調製された、化合物 A セスキ水和物の結晶型 C^{*} の X 線回折パターンを示す。

10

【図 8】化合物 A の結晶型 D の X 線回折パターンを示す。

【図 9】化合物 A の結晶型 E の X 線回折パターンを示す。

【図 10】化合物 A の結晶型 F の X 線回折パターンを示す。

【図 11】化合物 A の結晶型 G の X 線回折パターンを示す。

【図 12】化合物 A の結晶型 H の X 線回折パターンを示す。

【図 13】化合物 A の結晶型 I の X 線回折パターンを示す。

【図 14】化合物 A の結晶型 J の X 線回折パターンを示す。

【図 15】化合物 A の結晶型 K の X 線回折パターンを示す。

【図 16】化合物 A の結晶型 L の X 線回折パターンを示す。

【図 17】化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の ¹ H - N M R スペクトルを示す。

20

【図 18】化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の ¹³ C - N M R スペクトルを示す。

【図 19】化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の D V S スペクトルを示す。

【図 20】化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の T G A スペクトルを示す。

【図 21】化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の D S C スペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0069】

1 つの側面において、本発明は、化合物 A セスキ水和物の結晶型 C^{*} の単結晶を提供する。I P A / 水から室温で蒸気拡散によって成長した単結晶から集めた回折データのセットを用いて、化合物 A セスキ水和物の結晶型 C^{*} の構造が単結晶であることを決定した。結晶データ及び構造緻密化を表 1 に示す。

30

【0070】

【表 1】

表1 化合物Aセスキ水和物の結晶型C*の単結晶データ及び構造緻密化

識別コード	CP1818	-
化学式	C ₃₂ H ₃₆ N ₈ O ₅ F ₂	-
式量	650.69	-
温度	293(2)	-
波長	1.54178Å	-
結晶系, 空間群	単斜晶系	P2 ₁
単位格子の寸法	a = 7.1501(2) Å	α = 90.00°
	b = 25.8668(6) Å	β = 101.8840(10)°
	c = 17.1815(4) Å	γ = 90.00°
体積	3109.61(13)Å ³	-
Z値, 計算された密度	4	1.390 mg/mm ³
吸収係数	0.875mm ⁻¹	-
F(000)	1368.0	-
結晶サイズ	0.22×0.15×0.14mm ³	-
θ測定範囲	2.63~64.9°	-
限定された指数	-7 ≤ h ≤ 8	-
	-27 ≤ k ≤ 30	-
	-19 ≤ l ≤ 20	-
収集された反射/独特 (Reflection collected / unique)	14364 / 7379 [R(int) = 0.0376]	-
完全性	87.1%	-
緻密化方法	F2における 完全行列最小二乗法	-
データ/制限/パラメーター (Data / restraints / parameters)	7379 / 4 / 863	-
F2におけるグッドネスオブフィット (Goodness-of-fit on F2)	1.062	-
最終R指数 [I > 2σ(I)]	R1=0.0660	wR ₂ = 0.1802
絶対構造のフラック変数	0.03(12)	-
最大回折ピーク及びホール	1.16 及び -0.47eÅ ⁻³	-

【0071】

I P A / 水から室温で蒸気拡散によって成長した単結晶から集めた回折データのセットを用いて、化合物Aセスキ水和物の結晶型C*の構造を首尾よく決定した。結晶データ及び詳細な構造を表1に示す。化合物Aの絶対構造を図1に示す。その結果、セスキ水和物の単結晶が得られたことが示された。C4(R)の立体配置が決定された。化合物Aセスキ水和物の結晶型C*の単結晶の単位格子を図2に示す。化合物Aセスキ水和物の結晶型C*の単結晶の水素結合を図3に示す。ジグザグの鎖が水素結合N11--H11...N5、N7--H7...O4、及びN15--H15...O2を介して形成されている。これらのジグザグ鎖は、(N2--H2...O6、O6--H6A...N9、O9-H9A...N1とN6--H6...O9)及び(O8--H8B...O5、N10--H10...O7、N14--H14...O8、O5--H5B...O1、O7--H7A...N8、O7--H7B...O5、O8--H8A...O3

と O 1 0 -- H 1 0 B ... O 3) の間の水素結合で結合され、三次元構造を形成する。単結晶構造から計算された理論上の X R P D パターンと実験的な X R P D パターンとは、非常によく似ており、それらは図 4 に示される。

【 0 0 7 2 】

他の実施態様において、本発明は、化合物 A の結晶型 A を提供する。図 5 に示すように、結晶型 A の X 線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図 5 では「d 値」として示される。

【 0 0 7 3 】

【表 2】

表2 化合物Aの結晶型AのX線回折パターン

ピーク	回折角(2θ)	間隔	相対強度
1	6.359372	13.89889	54.67
2	8.592671	10.29083	81.24
3	8.670472	10.19866	100.00
4	9.929488	8.90817	28.96
5	10.381550	8.52126	18.33
6	11.042290	8.01281	28.75
7	11.115210	7.96041	34.55
8	12.609790	7.02005	22.56
9	12.838980	6.89525	18.79
10	14.744730	6.00806	14.19
11	17.988780	4.93123	10.67
12	18.140240	4.89039	11.11
13	20.155290	4.40579	10.82
14	21.451250	4.14246	11.12
15	22.269250	3.99211	19.66
16	24.645850	3.61228	10.46
17	25.766010	3.45772	12.87
18	29.988540	2.97978	13.80

【 0 0 7 4 】

他の実施態様において、本発明は、化合物 A の結晶型 B を提供する。図 6 に示すように、結晶型 B の X 線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図 6 では「d 値」として示される。

【 0 0 7 5 】

10

20

30

【表 3】

表3 化合物Aの結晶型BのX線回折パターン

ピーク	回折角(2 θ)	間隔	相対強度
1	6.330541	13.96213	32.91
2	8.699873	10.16426	100.00
3	11.156260	7.93120	16.31
4	12.659450	6.99263	13.62
5	14.509300	6.10501	21.95
6	14.791890	5.98900	19.27
7	15.201870	5.82840	23.03
8	18.058410	4.91237	15.82
9	23.928100	3.71898	14.21
10	25.307050	3.51938	21.93
11	25.864130	3.44483	31.04

10

【0076】

他の実施態様において、本発明は、実施例1に記載の方法で大規模で調製される化合物A（セスキ水和物）の結晶型Cを提供する。図7Aに示すように、結晶型CのX線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図7では「d値」として示される。

20

【0077】

【表 4】

表4 化合物Aセスキ水和物の結晶型CのX線回折パターン

ピーク	回折角(2θ)	間隔	相対強度
1	5.311572	16.63811	1.74
2	6.324076	13.97639	26.02
3	6.542414	13.51044	2.57
4	6.879973	12.84830	3.34
5	8.676094	10.19207	100.00
6	10.577890	8.36353	4.12
7	11.120210	7.95683	24.78
8	11.574990	7.64521	9.48
9	12.609210	7.02038	18.70
10	13.112850	6.75185	0.56
11	13.719490	6.45463	1.08
12	14.416950	6.14390	1.84
13	14.755390	6.00374	9.51
14	15.126870	5.85713	2.77
15	15.874480	5.58293	3.04
16	16.239320	5.45831	6.38
17	17.346580	5.11231	8.40
18	17.971700	4.93587	6.78
19	18.713690	4.74181	1.09
20	18.931530	4.68774	1.21
21	19.405650	4.57426	0.83
22	20.186990	4.39895	8.72
23	20.633840	4.30468	2.89
24	21.025170	4.22544	5.37
25	21.205290	4.18995	2.85
26	21.480150	4.13695	5.72
27	22.299940	3.98669	10.32
28	22.714940	3.91478	0.65
29	23.444130	3.79465	4.94
30	23.815610	3.73629	0.37
31	24.266090	3.66794	0.50
32	24.656650	3.61072	6.52
33	25.316810	3.51804	1.60
34	25.734190	3.46193	2.25
35	26.108150	3.41318	1.95
36	26.374610	3.37930	5.52
37	27.390320	3.25625	1.99

【0078】

さらに他の実施態様において、本発明は、実施例 5 に記載の方法で実験室レベルの規模で調製される化合物 A (セスキ水和物) の結晶型 C^{*} を提供する。図 7 B に示すように、

10

20

30

40

50

結晶型 C^{*} の X 線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図 7 では「d 値」として示される。

【 0 0 7 9 】

【表 4 a】

表 4^{*} 化合物 A セスキ水和物の結晶型 C^{*} の X 線回折パターン

ピーク	回折角 (2θ)	間隔	相対強度
1	6.100802	14.48738	17.25
2	6.285063	14.06305	100.00
3	6.880020	12.84822	9.77
4	8.516424	10.38279	36.51
5	11.132140	7.94834	15.13
6	11.630460	7.60887	19.60
7	13.218540	6.69810	14.93
8	14.514800	6.10271	41.64
9	15.216960	5.82265	94.45
10	16.343840	5.42364	99.88
11	18.086680	4.90476	55.30
12	20.278680	4.37926	52.30
13	22.468730	3.95712	18.78
14	24.832200	3.58559	20.66
15	26.060310	3.41934	22.92
16	26.570800	3.35479	13.74
17	27.679950	3.22283	75.52

【 0 0 8 0 】

化合物 A セスキ水和物の結晶型 C は、約 50 μm の平均粒子径 (D₉₀) を有するかなり安定な結晶型である。結晶型 C は、臨床に使用するための医薬品に容易に製剤化することができる。化合物 A セスキ水和物の結晶型 C と化合物 A セスキ水和物の結晶型 C^{*} は、実質的に同一位置のピークを有するが、図 7 A 及び 7 B に示すように、その相対強度は異なっている。

【 0 0 8 1 】

他の実施態様において、本発明は、化合物 A の結晶型 D を提供する。図 8 に示すように、結晶型 D の X 線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図 8 では「d 値」として示される。

【 0 0 8 2 】

10

20

30

【表 5】

表5 化合物Aの結晶型DのX線回折パターン

ピーク	回折角(2 θ)	間隔	相対強度
1	5.698822	15.50835	100.00
2	6.372973	13.86926	23.70
3	6.763580	13.06914	37.84
4	9.321335	9.48795	23.16
5	9.812119	9.01446	13.28
6	10.276560	8.60807	35.66
7	11.536360	7.67073	25.75
8	12.455850	7.10647	74.42
9	12.910680	6.85712	71.73
10	13.376630	6.61929	18.56
11	13.895960	6.37306	24.00
12	17.837810	4.97262	51.71
13	18.330370	4.84010	11.08
14	18.793570	4.72184	66.01
15	18.902030	4.69498	46.41
16	23.679050	3.75753	44.14
17	25.039630	3.55636	25.98
18	25.691290	3.46761	62.03
19	25.929530	3.43629	35.59
20	26.721510	3.33621	55.20

【0083】

他の実施態様において、本発明は、化合物Aの結晶型Eを提供する。図9に示すように、結晶型EのX線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図9では「d値」として示される。

【0084】

10

20

30

【表 6】

表6 化合物Aの結晶型EのX線回折パターン

ピーク	回折角(2 θ)	間隔	相対強度
1	6.241343	14.16147	40.68
2	8.596938	10.28573	100.00
3	9.504722	9.30530	83.73
4	11.031640	8.02052	23.83
5	11.497400	7.69663	11.59
6	12.001170	7.37466	39.12
7	12.535330	7.06158	19.06
8	13.441520	6.58748	12.63
9	13.834690	6.40114	17.59
10	14.368380	6.16456	20.24
11	14.660220	6.04250	23.57
12	15.056200	5.88446	25.60
13	15.298870	5.79166	30.55
14	16.168720	5.48199	10.83
15	16.928060	5.23775	15.64
16	17.909930	4.95276	15.64
17	18.332760	4.83947	12.66
18	18.985490	4.67454	81.75
19	19.542210	4.54261	19.74
20	20.065340	4.42534	18.43
21	21.355580	4.16080	16.02
22	22.197250	4.00490	12.02
23	22.882840	3.88644	44.57
24	23.329540	3.81303	16.10
25	24.167640	3.68266	22.03
26	24.594340	3.61973	13.66
27	25.104500	3.54731	24.04
28	25.653540	3.47263	28.60
29	26.311740	3.38723	12.57
30	26.960840	3.30714	47.05
31	27.372450	3.25834	24.13
32	30.900990	2.89385	13.58

【 0 0 8 5 】

他の実施態様において、本発明は、化合物 A の結晶型 F を提供する。図 1 0 に示すように、結晶型 F の X 線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図 1 0 では「d 値」として示される。

【 0 0 8 6 】

【表 7】

表7 化合物Aの結晶型FのX線回折パターン

ピーク	回折角(2θ)	間隔	相対強度
1	5.164817	17.11054	18.62
2	6.265009	14.10802	100.00
3	7.718327	11.45452	25.32
4	9.677702	9.13936	44.33
5	10.383570	8.51960	22.57
6	11.790820	7.50575	32.97
7	13.723440	6.45278	25.29
8	15.584450	5.68617	14.07
9	17.549580	5.05363	18.14
10	18.043220	4.91647	20.24
11	19.455350	4.56269	18.01
12	20.219940	4.39185	11.79
13	21.698520	4.09581	11.54
14	23.088810	3.85223	9.97
15	24.663300	3.60976	16.93
16	25.328640	3.51643	20.84
17	27.266460	3.27076	19.09

10

20

【0087】

他の実施態様において、本発明は、化合物Aの結晶型Gを提供する。図11に示すように、結晶型GのX線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図11では「d値」として示される。

【0088】

【表 8】

表8 化合物Aの結晶型GのX線回折パターン

ピーク	回折角(2θ)	間隔	相対強度
1	6.267537	14.10234	100.00
2	8.582008	10.30359	86.00
3	9.618750	9.19524	44.68
4	10.275970	8.60857	24.39
5	11.017290	8.03093	18.64
6	12.610230	7.01981	32.77
7	17.527530	5.05994	10.07
8	25.417370	3.50435	12.46

30

40

【0089】

他の実施態様において、本発明は、化合物Aの結晶型Hを提供する。図12に示すように、結晶型HのX線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図12では「d値」として示される。

【0090】

【表 9】

表9 化合物Aの結晶型HのX線回折パターン

ピーク	回折角(2 θ)	間隔	相対強度
1	9.512062	9.29813	98.78
2	12.004320	7.37274	26.49
3	13.541340	6.53915	20.04
4	15.365480	5.76670	95.81
5	16.968260	5.22543	10.51
6	19.012000	4.66808	100.00
7	22.960770	3.87342	28.45
8	24.196220	3.67838	12.53
9	27.019090	3.30014	15.33
10	27.407580	3.25424	14.82
11	30.987400	2.88597	54.55
12	34.747080	2.57970	37.66
13	34.847130	2.57892	18.31

【0091】

他の実施態様において、本発明は、化合物Aの結晶型Iを提供する。図13に示すように、結晶型IのX線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図13では「d値」として示される。

【0092】

【表 10】

表10 化合物Aの結晶型IのX線回折パターン

ピーク	回折角(2 θ)	間隔	相対強度
1	9.781318	9.04277	11.42
2	9.999168	8.84624	29.97
3	11.122150	7.95545	23.42
4	11.733710	7.54215	25.61
5	12.875280	6.87589	34.34
6	13.300160	6.65718	23.76
7	13.910390	6.36648	60.31
8	14.407420	6.14795	9.87
9	17.068630	5.19493	34.10
10	17.386020	5.10081	16.04
11	17.617300	5.03436	19.72
12	17.867220	4.96450	14.63
13	18.357910	4.83290	24.29
14	18.523090	4.79017	13.03
15	19.436470	4.56708	10.08
16	20.783590	4.27400	49.24
17	21.932050	4.05272	12.18
18	23.735310	3.74875	100.00
19	26.370620	3.37980	23.75
20	26.910000	3.31327	14.41
21	29.375560	3.04055	13.59

【0093】

他の実施態様において、本発明は、化合物Aの結晶型Jを提供する。図14に示すように、結晶型JのX線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図14では「d値」として示される。

【0094】

【表 1 1】

表11 化合物Aの結晶型JのX線回折パターン

ピーク	回折角(2θ)	間隔	相対強度
1	6.373412	13.86831	100.00
2	8.683933	10.18288	16.83
3	9.870480	8.96129	81.21
4	10.319060	8.57272	40.38
5	11.745780	7.53443	10.78
6	12.798320	6.91706	46.90
7	13.897120	6.37253	11.41
8	18.084060	4.90546	22.40
9	19.296010	4.60001	14.07
10	22.983790	3.86960	15.54
11	23.764680	3.74418	20.79
12	25.777610	3.45619	18.26

10

【0095】

他の実施態様において、本発明は、化合物Aの結晶型Kを提供する。図15に示すように、結晶型KのX線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図15では「d値」として示される。

20

【0096】

【表 1 2】

表12 化合物Aの結晶型KのX線回折パターン

ピーク	回折角(2θ)	間隔	相対強度
1	6.366743	13.88282	100.00
2	10.801500	8.19088	2.32
3	12.610210	7.01982	1.71
4	12.776830	6.92865	1.31
5	19.240180	4.61323	6.52
6	25.187350	3.53583	1.06
7	25.764490	3.45792	3.92
8	32.368130	2.76595	1.14
9	34.142730	2.62614	1.17

30

【0097】

他の実施態様において、本発明は、化合物Aの結晶型Lを提供する。図16に示すように、結晶型LのX線粉末回折スペクトルは、典型的には以下のピーク回折角を有する。なお、「間隔」は図16では「d値」として示される。

40

【0098】

【表 13】

表13 化合物Aの結晶型LのX線回折パターン

ピーク	回折角(2θ)	間隔	相対強度
1	6.782871	13.03202	100.00
2	17.785330	4.98718	11.49
3	20.563890	4.31916	3.06
4	23.424800	3.79773	10.86
5	27.554460	3.23722	5.78

10

【0099】

上記の結晶型A、B、C、C^{*}、D、F、G、H、I、J、K及びLについては、主なピーク（すなわち、最も特徴的、顕著、独特及び／又は再現可能なピーク）のみがまとめられている。追加のピークが一般的な方法による回折スペクトルから得られうる。上記の主なピークは誤差（与えられた最後の小数位の±2、又は記載された値の±0.2）の範囲内で再現することができる。

【0100】

TGAにおける重量減少（重量％）に基づいて、化合物Aの結晶型A、B、C、C^{*}、D、F、G、H、I、J、K及びLは、無水物、水和物及び溶媒和物と推測される。

【0101】

20

【表 14】

表14 結晶型の特徴のサマリー

結晶型	TGAでの重量減少(重量%)	推定形態
結晶型A	4.7	水和物
結晶型B	6.0	溶媒和物/水和物
結晶型C	8.6	水和物
結晶型C [*]	8.9	水和物
結晶型D	34.5	溶媒和物/水和物
結晶型E	38.3	溶媒和物/水和物
結晶型F	34.5	溶媒和物/水和物
結晶型G	6.5	水和物
結晶型H	24.8	溶媒和物/水和物
結晶型I	1.8	無水和物
結晶型J	1.1	無水和物
結晶型K	12.8	溶媒和物/水和物
結晶型L	1.8	無水和物

30

40

【0102】

いずれのサンプルも、分解前に融解吸熱は観察されなかった。

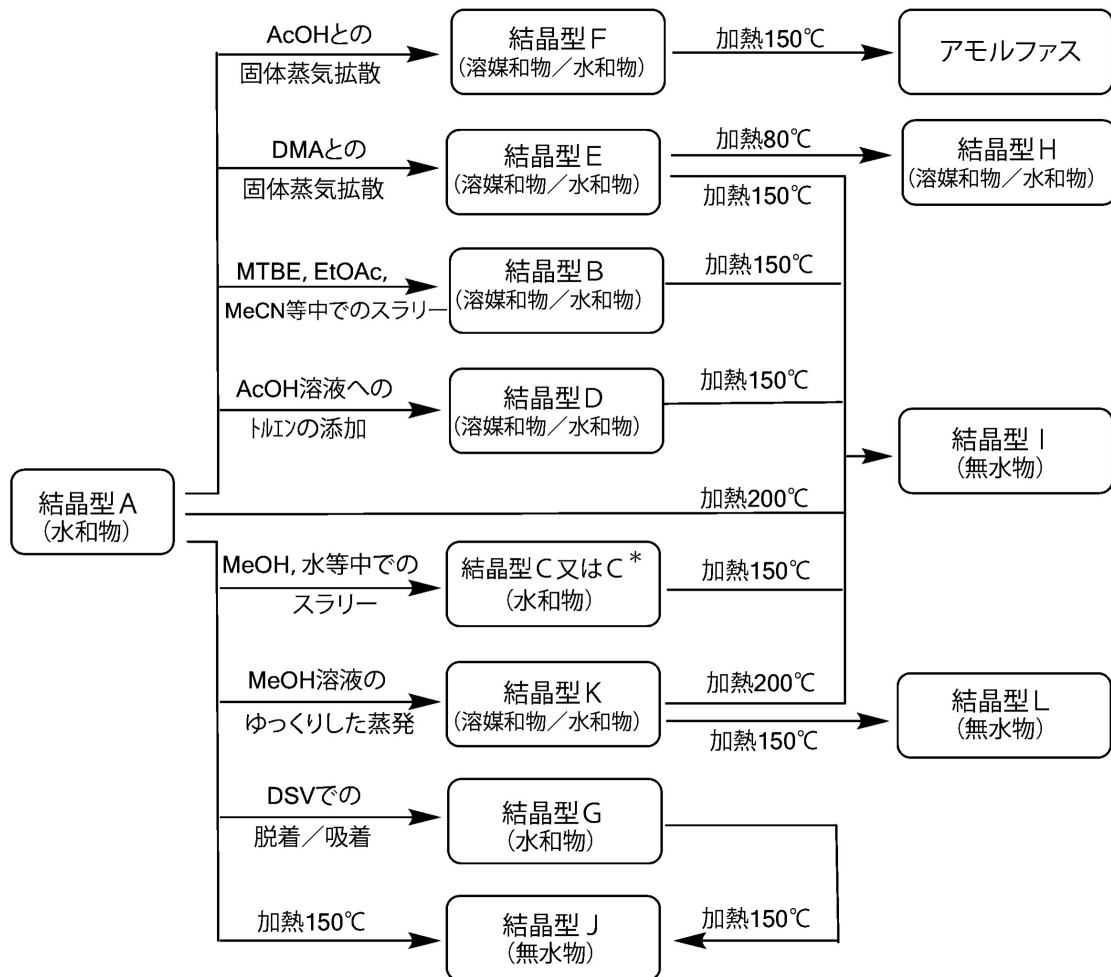
【0103】

結晶型A、B、C、C^{*}、D、F、G、H、I、J、K及びLの相互変換を表15に示す（結晶型Aを多形スクリーニング研究の出発物質として使用した）。

【0104】

【表 15】

表 15 結晶型 A、B、C、C*、D、F、G、H、I、J、K 及び L の相互変換



【0105】

4つの水和物（結晶型 A、C、C* 及び G）のうち、結晶型 C は、API として化合物 A の製造過程で最も実用的で安定な結晶型であることが見出されている。非常に高温で水和物又は水和物／溶媒和物を加熱すると、水又は溶媒が失われ、無水物が生成する。しかし、この高温での加熱は様々な結晶型の相互変換を研究するために用いており、化合物 A の製造には実用的ではないかもしれない。

【0106】

他の側面において、本発明は、実質的に純粋な化合物 A の結晶型 A、B、C、C*、C**、C***、D、F、G、H、I、J、K 及び L を提供する。すなわち、各々の結晶型は、化合物 A の特定の 1 つの実質的に純粋な結晶型であり、化合物 A の他の結晶型を実質的に含まない。1 つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば 97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5% 又はそれ以上の純度の結晶型 A を提供する。1 つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば 97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5% 又はそれ以上の純度の結晶型 B を提供する。1 つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば 97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5% 又はそれ以上の純度の結晶型 C を提供する。1 つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば 97.0%、97.5%、98.0%、9

8.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%又はそれ以上の純度の結晶型Dを提供する。1つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%又はそれ以上の純度の結晶型Fを提供する。1つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%又はそれ以上の純度の結晶型Gを提供する。1つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%又はそれ以上の純度の結晶型Hを提供する。1つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%又はそれ以上の純度の結晶型Iを提供する。1つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%又はそれ以上の純度の結晶型Jを提供する。1つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%又はそれ以上の純度の結晶型Kを提供する。1つの実施態様において、本発明は、十分な純度、例えば97.0%、97.5%、98.0%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%又はそれ以上の純度の結晶型Lを提供する。

10

20

【0107】

他の側面において、本発明は、式I、式II及び式IIIの化合物を調製する方法を提供する。

【0108】

1つの実施態様として、本発明は、スキーム1に示される手順に従って調製又は精製される化合物Aセスキ水和物の結晶型Cを提供する。本明細書に開示される新規な合成方法及び結晶化/再結晶化プロセスは、先に報告されたプロセスに関連する多くの問題、例えば(+) - ジ - p - メチルベンゾイル - D - 酒石酸等のキラル酸とのジアステレオマー塩の形成及び再結晶を介した化合物Aの遊離塩基の光学純度の改善を解決し、既存の方法よりも多くの有利な点を提供する。とりわけ、本明細書に記載された方法は、高品質で良好な収率で化合物Aセスキ水和物を再現性よく、商業規模で製造するために特に適している。

30

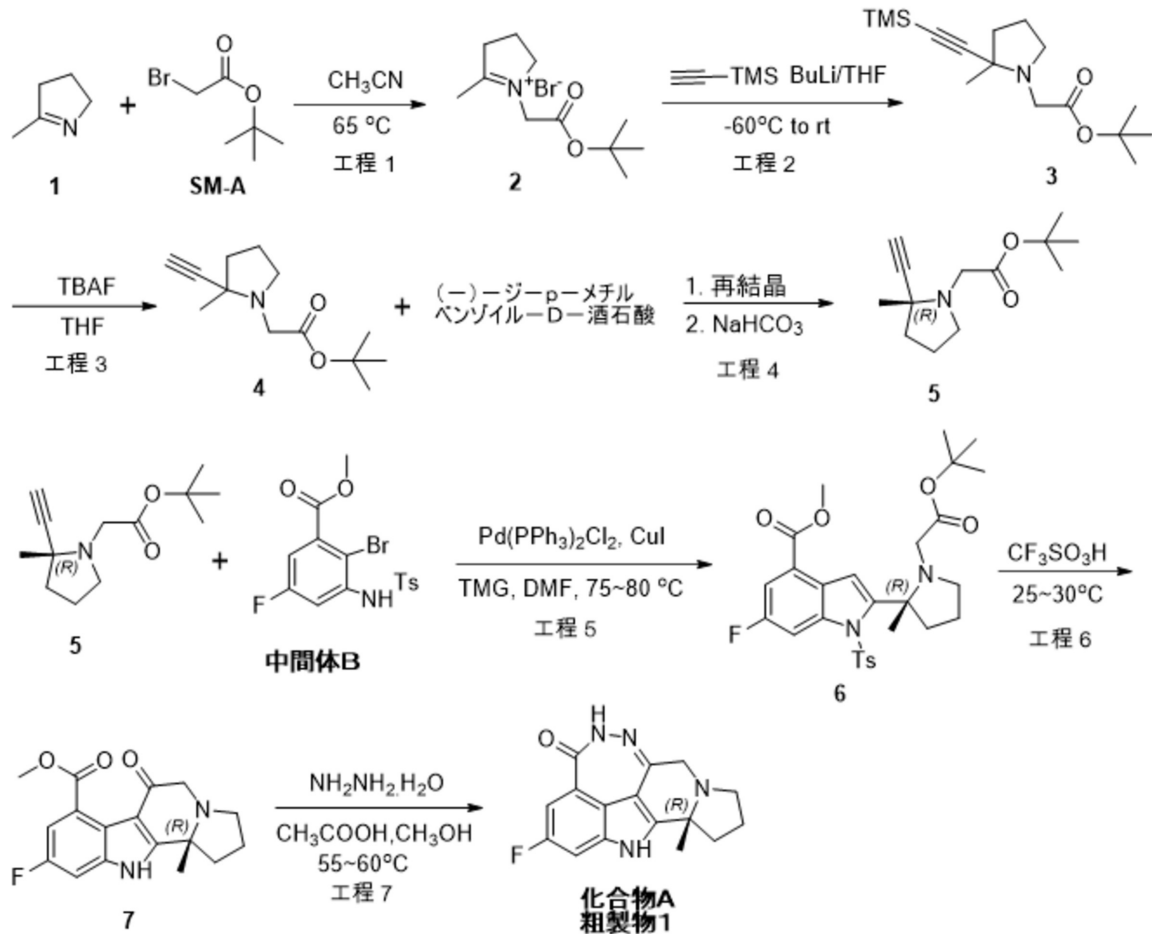
【0109】

スキーム1：化合物Aの大規模合成プロセス

【0110】

40

【化5】

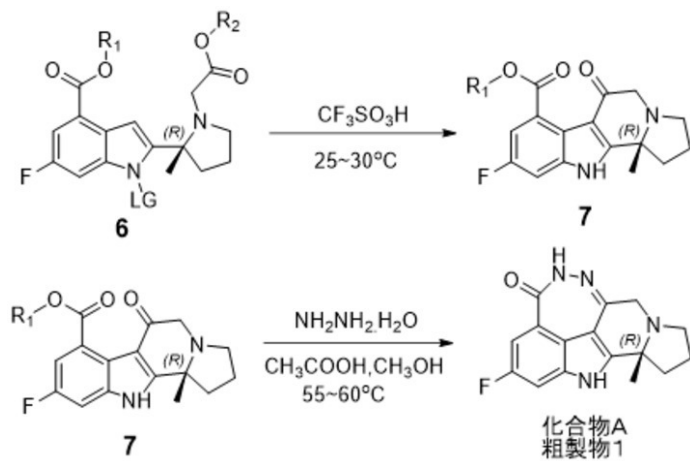


【0111】

スキーム 1 に示されるように、本出願は、以下の工程を含む、化合物 A の遊離塩基を調製するための大規模プロセスを提供する。

【0112】

【化6】



〔式中、 R_1 及び R_2 は、独立して C_{1-6} アルキル又はハロ C_{1-6} アルキルから選択される。〕

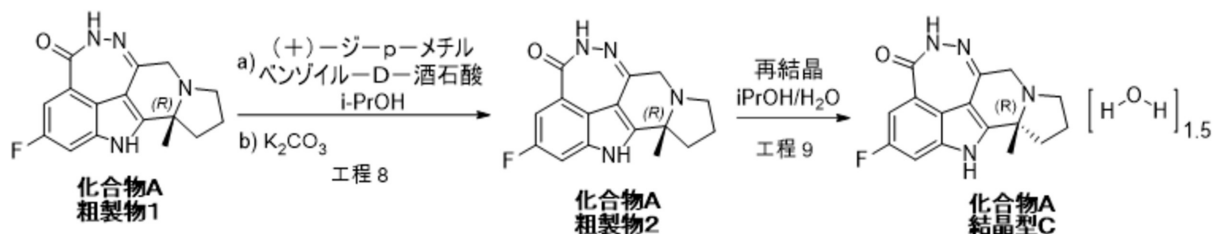
LG は、Ts 等の脱離基である。〕

【0113】

スキーム 2：化合物 A セスキ水和物（結晶型 C）の合成プロセス

【0114】

【化 7】



【0115】

スキーム 2 に示されるように、本出願は、以下の工程を含む、化合物 A セスキ水和物の結晶型を調製する大規模プロセスを提供する。

- i . アルカリの存在下、適当な溶媒（例えば、イソプロピルアルコール等のアルコール）中で化合物 A の遊離塩基を分割剤（例えば、（+）-ジ-*p*-メチルベンゾイル-D-酒石酸等のキラルな酸）と反応させて化合物 A の粗製物 2 を得る工程、及び
- ii . i - P r O H 及び水等の混合溶媒中で一定時間及び一定温度で化合物 A の粗製物 2 を再結晶させて化合物 A の結晶型を得る工程。

【0116】

化合物 A の結晶型は、以下の一般的な方法によって調製することができる。化合物 A セスキ水和物の結晶型 C を完全に溶解するまで溶媒と共に加熱する。濾過、冷却、結晶化、濾過及び乾燥の後、対応する異なる結晶型が得られる。下記の実施例 3 に、化合物 A の結晶型 A を調製する結晶化プロセスの例が記載されている。上記の結晶化は、単一の溶媒、有機溶媒の混合物、又は水と有機溶媒の混合物で行うことができる。結晶化に適した有機溶媒は、低級アルキルアルコール、ケトン、エーテル、エステル、ハロゲン化炭化水素、アルカン、ハロゲン化ベンゼン、脂肪族ニトリル及び他の芳香族溶媒から選択することができるが、これらに限定されない。好ましい溶媒として、例えば、イソプロパノール、酢酸エチル、水、N , N - ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル及びこれらの混合物が含まれる。

【0117】

本明細書における用語「低級アルキルアルコール」として、直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_8$ 、好ましくは $C_1 \sim C_6$ 、より好ましくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルアルコールが含まれる。特定の例として、メタノール、エタノール、イソプロパノール及びブタノールが含まれるが、これらに限定されない。

【0118】

本明細書で用いられる「約」という用語は、他に示されない限り、数（例えば、温度、pH、体積等）が $\pm 10\%$ 以内、好ましくは $\pm 5\%$ 以内で変化し得ることを示す。

【0119】

本明細書における溶媒和物は、溶媒和によって形成される化合物として、例えば溶媒分子と溶質の分子又はイオンとの組み合わせとして定義される。既知の溶媒分子には、水、アルコール及び他の極性有機溶媒が含まれる。アルコールには、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール及び *t*-ブタノールが含まれる。アルコールには、ポリアルキレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール）等の重合アルコールも含まれる。好ましい溶媒は、典型的には水である。水との溶媒和によって形成される溶媒和物は、時には水和物と呼ばれる。

【0120】

本発明の結晶型の結晶化は、少なくとも 1 つの溶媒を含む適切な溶媒系中で、溶媒の蒸発、冷却及び/又は反溶媒（化合物 A セスキ水和物を溶解することができない溶媒；本明細書に記載されているものを含むがこれに限定されない）の添加によって、溶媒系中で過飽和を達成することで行うこともできる。

【0121】

10

20

30

40

50

結晶化は、本発明に記載の種結晶を用いて、又は用いずに行うことができる。

【0122】

本明細書に開示される個々の結晶型は、結晶化プロセスの特別な熱力学的及び平衡的特性に依存する特定の条件下で発現された。従って、当業者は、形成された結晶が結晶化プロセスの動力学的及び熱力学的特性の結果であることを知るであろう。特定の条件（例えば、溶媒、温度、圧力及び化合物の濃度）の下では、特定の結晶型は、他の結晶型よりも安定であり、又は実際には他のいずれの結晶型よりも安定である。しかし、比較的低い熱力学的安定性を有する特定の結晶は、有利な動力学的安定性を有することがある。時間、不純物の分布、攪拌、種結晶の有無などの動力学以外の他の要因も、結晶型に影響を及ぼし得る。

10

【0123】

他の側面において、本発明は、有効量の化合物A、特に化合物Aセスキ水和物、さらに上記の結晶型A、B、C、C^{*}、C^{**}、D、E、F、G、H、I、J、K及びLのいずれかと、薬学上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。活性化合物は、医薬組成物の1～99重量%、好ましくは1～70重量%、より好ましくは1～50重量%、最も好ましくは5～40重量%である。

【0124】

医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤等の形態で経口的に、又は無菌溶液、懸濁液若しくは乳剤等の形態の持続放出注射で、又はペースト、クリーム若しくは軟膏等の局所治療形態で、又は坐剤等の直腸形態で投与することができる。医薬組成物は、正確な投薬用途に適した単位投薬形態であってもよい。また、医薬組成物は、他の活性成分を含んでもよい。

20

【0125】

好適な医薬担体として、水、種々の有機溶媒及び種々の不活性希釈剤又は充填剤が含まれる。必要であれば、医薬組成物は、様々な添加物、例えば、スパイス、接着剤及び賦形剤を含むこともよい。経口投与のためには、錠剤及びカプセル剤は、クエン酸等の様々な賦形剤、デンプン、アルギン酸及びいくつかのケイ酸塩等の様々な崩壊剤、並びにスクロース、ゼラチン及びアラビアゴム等の様々な接着剤を含むことができる。さらに、ステアリン酸マグネシウムを含む潤滑剤及びタルク充填剤は、錠剤の製造に一般的に使用されている。同じ種類の固体成分は、軟質及び硬質ゼラチンカプセルを製剤するために使用することもできる。水性懸濁液を経口投与のために必要とされる場合、活性化合物は、様々な甘味料又は着香剤、顔料又は染料の組み合わせと混合することができる。必要に応じて、種々の乳化剤を使用することができ、又は懸濁液を生成することができる。水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン又はこれらの組み合わせ等の希釈剤を用いることができる。

30

【0126】

上記の医薬組成物は、好ましくは経口で投与される。

【0127】

上記の医薬組成物は、好ましくはカプセル剤又は錠剤の形態である。

【0128】

他の側面において、本発明は、PARP1及びPARP2の阻害に応答性がある癌の治療に有用である医薬の製造における、本発明の化合物（すなわち、化合物Aセスキ水和物及び上記の結晶型A、B、C、C^{*}、C^{**}、D、E、F、G、H、I、J、K及びLのいずれか）の使用を提供する。

40

【0129】

1つの実施態様において、本発明は、ほ乳類の脾臓炎、腎臓疾患、癌、血管新生又は血管新生関連疾患の治療又は予防に有用である医薬の製造における、本発明の化合物（すなわち、化合物Aセスキ水和物及び上記の結晶型A、B、C、C^{*}、C^{**}、D、E、F、G、H、I、J、K及びLのいずれか）の使用を提供する。

【0130】

50

本発明の化合物 A セスキ水和物及び他の遊離塩基の結晶型 A、B、C、C^{*}、C^{**}、D、E、F、G、H、I、J、K 及び L は、腫瘍血管新生、慢性炎症性疾患、例えば関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、皮膚疾患、例えば乾癬及び強皮症、糖尿病誘発性皮膚疾患、糖尿病性網膜症、早期網膜症、加齢性変性症、血管腫、神経膠腫、カポジ内部腫瘍 (Kaposi internal tumor)、卵巣癌、乳癌、小細胞肺癌を含む肺癌、脾臓癌、リンパ腫、前立腺癌、結腸癌及び皮膚癌及びこれらの合併症から選択されるが、これらに限定されない疾患を治療又は予防するために用いられる。本明細書に記載される哺乳動物の中で、ヒトが好ましい。

【0131】

上記の治療方法で治療される疾患は、好ましくは、BRCA1 及び BRCA2 変異乳癌、卵巣癌及びそれらの合併症等の BRCA1 及び BRCA2 変異腫瘍から選択される。

10

【0132】

上記の方法は、任意の化学療法 (例えば、TMZ 及びドセタキセル)、生物学的療法、又は放射線療法と組み合わせて適用することができる。

【0133】

投与における活性成分又は化合物の投与量は、治療される患者の個々の必要性、投与経路、疾患又は病気の重症度、投与スケジュール、並びに指定された医師の評価及び判断によって決定される。しかし、活性化化合物に基づいて、有効投薬量の好ましい範囲は、1 回又は別々の用量で、約 0.01 ~ 320 mg / kg 体重 / 日、より好ましくは 0.1 ~ 10 mg / kg 体重 / 日とすることができる。

20

【0134】

本発明の他の側面は、臨床適用のための化合物 A の結晶型を提供することである。特に、本発明は、癌患者のための以下の治療選択肢を有する化合物 A の結晶型を用いる臨床的治療に関する。結晶型 A、B、C、C^{*}、C^{**}、D、E、F、G、H、I、J、K 及び L からなる群から選択される化合物 A の結晶型の投与量は 1 ~ 320 mg / 日であり、投与頻度は 1 ~ 3 回 / 日とすることができ、好ましい投与量は 5 ~ 240 mg / 日であり、投与頻度は 1 ~ 3 回 / 日であり、より好ましい投与量は 10 ~ 200 mg / 日であり、投与頻度は 2 回 / 日である。

【0135】

以下の合成方法、特定の実施例及び有効性の試験は、本発明の特定の側面をさらに説明する。しかし、それらは決して本発明の範囲を限定又は制限してはならない。

30

【実施例】

【0136】

以下の実施例は例示的なものであり、使用される数値 (例えば、量、温度等) に関する正確性を保証する努力がなされているが、いくつかの実験誤差及び偏差は、当業者の知識の範囲内で考慮されるべきである。他に指示がない限り、温度は摂氏である。試薬は、Sigma-Aldrich、Alfa Aesar 又は TCI 等の市販供給元から購入し、特に断らない限り、さらなる精製を行わずに使用した。

【0137】

他に指示がない限り、以下に示す反応は、窒素若しくはアルゴンの陽圧下、又は無水溶媒中の乾燥管を用いて実施した。反応フラスコには、シリンジを介して基質及び試薬を導入するためのゴム隔膜を取り付けた。ガラス製品はオープン乾燥及び / 又は加熱乾燥した。

40

【0138】

¹H - NMR スペクトル及び ¹³C - NMR スペクトルは、400 MHz で動作する Varian の機器で記録した。

【0139】

無色板状結晶からの X 線強度データは、173 (2) K で、Bruker APEX-II CCD 回折計 (CuK 放射線、 $\lambda = 1.54178$) を用いて測定した。偏光顕微鏡写真は、室温で測定した。

50

【 0 1 4 0 】

TGAは、TA Instruments Q500 TGAを用いて行った。温度は、ニッケルを用いて校正し、重量はTA供給標準重量を使用して、シュウ酸カルシウム 1 水和物の脱水及び分解に対して検証した。

【 0 1 4 1 】

DSCは、TA instruments Q2000 DSCを用いて、パージガスとしてN₂を使用し、皿を圧着して25 から所望の温度まで10 /分の昇温速度で昇温して測定した。

【 0 1 4 2 】

以下の実施例では、以下の略語を用いることがある。

A c O H	酢酸	10
A C N	アセトニトリル	
A q	水性	
ブライン	飽和塩化ナトリウム水溶液	
B n	ベンジル	
B n B r	ベンジルブロマイド	
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
D p p f	1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
D B U	1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン	
D I E A 又は D I P E A	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	20
D M A P	4 - N, N - ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
E t ₂ O 又は エーテル	ジエチルエーテル	
g	グラム	
h 又は h r	時間	
H A T U	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' -	
テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート		30
H C l	塩酸	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
I P A	2 - プロパノール	
i - P r O H	イソプロピルアルコール	
m g	ミリグラム	
m L	ミリリットル	
m m o l	ミリモル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	40
m s 又は M S	質量スペクトル	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	
P E	石油エーテル	
P P A	ポリリン酸	
R t	保持時間	
R t 又は r t	室温	
T B A F	テトラブチルアンモニウムフルオリド	
T B S C l	t e r t - ブチルジメチルシリルクロライド	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	50

T L C 薄層クロマトグラフィー
T M S C 1 トリメチルシリルクロライド
μ L マイクロリットル

【 0 1 4 3 】

実施例 1

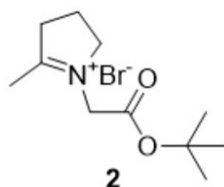
化合物 A の遊離塩基及び化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の大規模な調製

【 0 1 4 4 】

工程 1 : 化合物 2 の合成

【 0 1 4 5 】

【化 8】



【 0 1 4 6 】

ブromo酢酸 t - ブチル (5 1 . 7 k g) を無水アセトニトリル (7 2 k g) に溶解させた。温度を 6 5 ~ 7 5 に上げ、次いでメチルピロリン (2 2 k g) を添加した。反応が完了した後、反応混合物を濃縮し、T H F を添加して濃縮することによって残留アセトニトリルを除去した。G C がアセトニトリルの完全な除去を示した後、さらに T H F を加えて攪拌した。得られた固体を濾過し、回収した。4 4 . 1 k g のオフホワイト色の固体の化合物 2 を得た。

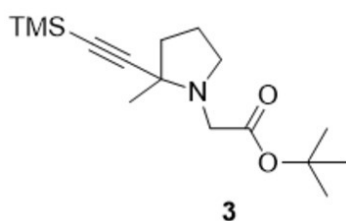
¹ H - N M R (400MHz , DMSO-d₆) 4.91 (s , 2H) , 4.15 (m , 2H) , 3.29 (m , 2H) , 2.46 (s , 3H) , 2.14 (m , 2H) , 1.46 (s , 9H) ppm

【 0 1 4 7 】

工程 2 : 化合物 3 の合成

【 0 1 4 8 】

【化 9】



【 0 1 4 9 】

トリメチルシリルアセチレン (1 2 . 4 k g) の冷 (- 6 0) T H F 溶液に n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (4 3 . 4 k g) を添加した。n - ブチルリチウム溶液の添加が完了した後、得られた混合物をさらに 1 ~ 2 時間攪拌し、溶液のすべてを - 6 0 に冷却した化合物 2 (3 1 k g) の T H F 中の懸濁液に移した。移送が完了した後、得られた混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、石油で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して 2 5 . 1 k g の化合物 3 を得た。

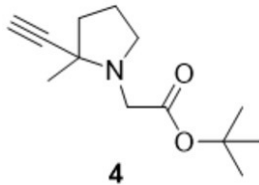
¹ H - N M R (400MHz , DMSO-d₆) 3.34 (d , J=16.0Hz , 1H) , 3.15 (m , 1H) , 2.78 (d , J=16.0Hz , 1H) , 2.27 (m , 1H) , 1.93 (m , 1H) , 1.68 (m , 3H) , 1.41 (s , 9H) , 1.24 (s , 3H) , 0.13 (s , 9H) ppm

【 0 1 5 0 】

工程 3 : 化合物 4 の合成

【 0 1 5 1 】

【化 1 0】



【 0 1 5 2】

70.1 kg の化合物 3 の冷 (0 ~ 5) THF 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (13.3 kg) の THF 溶液を添加した。脱シリル化が完了した後、反応を水でクエンチし、石油 (290 kg) で抽出し、有機層を濃縮し、シリカゲルのパッドに通した。濾液を濃縮して 48 kg の化合物 4 を得た。

10

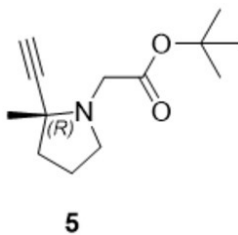
¹H - NMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.36 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.82 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (s, 3H) ppm

【 0 1 5 3】

工程 4 : 化合物 5 の合成

【 0 1 5 4】

【化 1 1】



20

【 0 1 5 5】

化合物 4 (48 kg) の THF 溶液を 50 ~ 60 に加温した。上記溶液に (-) - ジ - p - メチルベンゾイル - L - 酒石酸 (69.6 kg) の THF 溶液を添加した。得られた混合物を 50 ~ 60 で 1 ~ 2 時間攪拌し、次いで徐々に 0 ~ 10 に冷却した。得られた塩の固体を濾過し、メチル tert - ブチルエーテルに再懸濁し、50 ~ 60 で 1 時間加熱した。混合物を徐々に 0 ~ 5 に冷却した。得られた固体を濾過して 13.1 kg のオフホワイト色の固体を得た。固体を水酸化ナトリウム水溶液で処理し、石油で抽出し、濃縮して 13.1 kg の化合物 5 (ee 96 %) を得た。

30

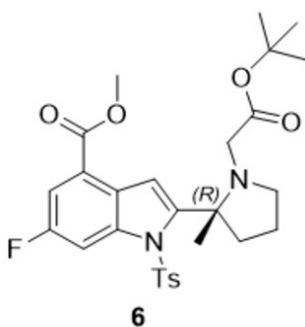
¹H - NMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.36 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.82 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (s, 3H) ppm

【 0 1 5 6】

工程 5 : 化合物 6 の合成

【 0 1 5 7】

【化 1 2】



50

【 0 1 5 8 】

中間体 B (1 4 k g)、ビス(トリフェニル)パラジウムジクロリド (0 . 7 k g)、CuI (0 . 4 2 k g) 及びテトラメチルグアニジン (1 1 . 5 k g) を DMF (4 8 . 1 k g) に溶解した。得られた溶液を攪拌し、脱気し、次いで窒素下で加熱した。DMF (1 6 k g) 中の化合物 5 (9 . 2 4 k g) の溶液を滴下した。カップリング後、有機層を濃縮し、残渣を水 (1 4 5 k g) 及びメチル t - ブチルエーテル (1 0 4 k g) と共に攪拌し、混合物すべてをセライトのパッドに通し、分液した。有機層を、水 (1 6 5 k g) 及びブライン (1 0 0 k g) 中のチオ尿素 (1 4 k g) の溶液で洗浄し、濃縮した。残渣を n - ヘプタン (1 2 0 k g) 及び酢酸エチル (2 8 k g) の混合物に溶解した。この溶液を木炭 (1 . 4 k g) と混合し、40 ~ 50 で 1 ~ 2 時間加熱し、シリカゲルのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮して、化合物 6 の固体 (1 4 . 8 9 k g) 及び濾液 (1 3 k g のヘプタン溶液、1 . 2 4 k g の化合物 6 を含む) を得た。

10

¹H - NMR (400MHz、DMSO-d₆) 7.85 (d , J=9.6Hz , 1H) , 7.55 (m , 3H) , 7.32 (m , 2H) , 3.87 (s , 3H) , 3.37 (d , J=16.0Hz , 1H) , 3.22 (m , 1H) , 2.94 (d , J=16.0Hz , 1H) , 2.60 (m , 1H) , 2.48 (m , 1H) , 2.29 (s , 3H) , 2.26 (m , 1H) , 1.82 (m , 2H) , 1.49 (s , 3H) , 1.43 (s , 9H) ppm

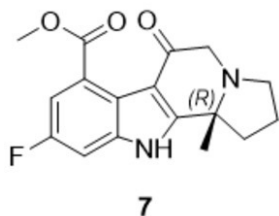
【 0 1 5 9 】

工程 6 : 化合物 7 の合成

【 0 1 6 0 】

【 化 1 3 】

20



【 0 1 6 1 】

内温を 25 未満に維持しながら、化合物 6 の上記ヘプタン溶液を低温のトリフルオロメタンスルホン酸 (6 6 . 1 k g) に添加した。次いで、固体の化合物 6 (1 4 . 8 7 k g) をバッチ式で添加した。化合物 6 の添加が完了した後、反応混合物を 25 ~ 30 に加温し、反応が完了するまで攪拌した。混合物のすべてを、水 (2 4 0 k g) 中の酢酸ナトリウム (1 2 3 . 5 k g) の溶液に注いだ。固体の炭酸カリウム (4 6 . 1 k g) を加えて溶液の pH を 7 ~ 8 に調整した。混合物をジクロロメタン (5 0 9 k g) で抽出し、濃縮した。残渣を n - ヘプタン (4 1 k g) と共に混合し、再び濃縮して沈殿物を得、これを濾過し、n - ヘプタン (8 k g) で洗浄し、乾燥させた。8 . 7 8 k g の化合物 7 を得た。

30

¹H - NMR (400MHz、DMSO-d₆) 12.30 (s , 1H) , 7.35 (dd , J=9.2 , 1.6Hz , 1H) , 7.08 (dd , J=9.2 , 1.6Hz , 1H) , 3.79 (s , 1H) , 3.68 (d , J=17.2Hz , 1H) , 3.21 (d , J=17.2Hz , 1H) , 3.06 (m , 1H) , 2.68 (m , 1H) , 1.96 (m , 1H) , 1.74 (m , 1H) , 1.49 (s , 3H) ppm

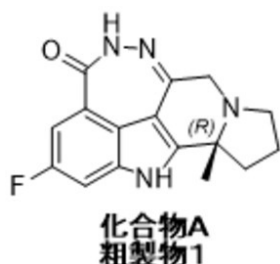
40

【 0 1 6 2 】

工程 7 : 化合物 A 粗製物 1 の合成

【 0 1 6 3 】

【化 1 4】



【0 1 6 4】

化合物 7 (8 . 7 6 k g) をメタノール (6 9 k g) に溶解し、内部を 2 5 未満に冷却した。内温を 2 5 未満に維持しながら、酢酸 (9 . 3 k g) 及びヒドラジン水和物 (7 . 4 k g , 8 5 %) を添加した。脱気し、窒素で再充填し (3 回繰り返した) 、反応混合物を 5 5 ~ 6 0 で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水 (2 9 k g) と共に混合した。有機層を濃縮し、水 (4 0 k g) 中の炭酸カリウム (1 2 . 5 k g) を添加した。得られた固体を濾過し、水 (1 8 . 3 k g) で洗浄した。固体を水 (1 1 0 k g) でスラリー化し、遠心分離し、乾燥し、エタノール (9 . 4 k g) でスラリー化し、遠心分離し、濾過し、エタノールで洗浄し、真空乾燥して化合物 A 粗製物 1 (7 . 9 1 k g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz , DMSO- d_6) 12.0 (s , 1H) , 10.2 (s , 1H) , 7.31 (dd , 1H , $J=9.6$, 2.0Hz) , 7.19 (dd , 1H , $J=9.6$, 2.0Hz) , 3.77 (d , 1H , $J=16.4\text{Hz}$) , 3.34 (d , 1H , $J=16.4\text{Hz}$) , 2.97-3.02 (m , 1H) , 2.54-2.58 (m , 1H) , 2.35-2.40 (m , 1H) , 1.90-1.94 (m , 1H) , 1.73-1.75 (m , 1H) , 1.47 (s , 3H) , 1.43-1.45 (m , 1H) ppm

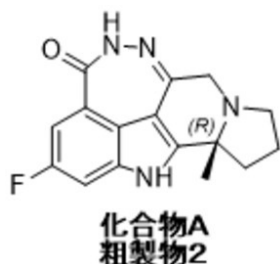
MS (ESI) m/e [$M+1$] $^+$ 299

【0 1 6 5】

工程 8 : 化合物 A 粗製物 2 の合成

【0 1 6 6】

【化 1 5】



【0 1 6 7】

窒素保護下で、化合物 A (粗製物 1) (7 . 8 8 k g) をイソプロパノール (4 2 2 k g) と共に撹拌し、固形物が完全に消失するまで 7 0 ~ 8 0 で 1 ~ 2 時間加熱した。イソプロパノール (8 4 . 4 k g) 中の (+) - ジ - p - メチルベンゾイル - D - 酒石酸 (1 0 . 2 5 k g) の溶液を添加した。混合物を 1 4 ~ 1 6 時間撹拌し、濾過し、イソプロパノール (1 6 k g) で洗浄し、乾燥させた。得られた塩を水 (1 1 8 k g) 中の炭酸カリウム (6 . 1 5 k g) の撹拌した溶液に加えた。沈殿物を遠心分離し、濾過し、水 (1 8 k g) で洗浄した。固体を水 (1 1 0 k g) でスラリー化し、遠心分離し、乾燥させた。固体を THF (7 5 k g) に溶解し、活性炭 (0 . 8 k g) を添加した。混合物を脱気し、窒素で再保護し、撹拌し、4 0 ~ 4 5 で 1 ~ 2 時間加熱し、冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮して固体を得、これをさらにエタノール (6 . 5 k g) でスラリー化し、濾過して、5 . 6 k g の化合物 A 粗製物 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz , DMSO- d_6) 12.0 (s , 1H) , 10.2 (s , 1H) , 7.31 (dd , 1H , $J=9.6$, 2.0Hz) , 7.19 (dd , 1H , $J=9.6$, 2.0Hz) , 3.77 (d , 1H , $J=16.4\text{Hz}$) , 3.34 (d , 1H , $J=16.4\text{Hz}$) , 2.97-3.02 (m , 1H) , 2.54-2.58 (m , 1H) , 2.35-2.40 (m , 1H) , 1.90-1.94 (m , 1H) , 1.73-1.75 (m , 1H) , 1.47 (s , 3H) , 1.43-1.45 (m , 1H) ppm

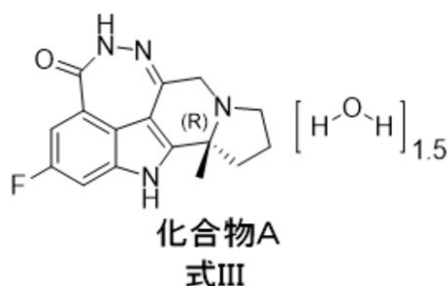
M S (E S I) m/e [M + 1] ⁺ 299

【 0 1 6 8 】

工程 9 : 化合物 A セスキ水和物の合成

【 0 1 6 9 】

【 化 1 6 】



10

【 0 1 7 0 】

化合物 A 粗製物 2 (5 . 3 k g) をイソプロパノール (4 1 . 6 k g) 及び水 (1 5 . 9 k g) の溶液と混合した。混合物を脱気し、窒素下で再保護し、次いで 6 0 に加熱し、固体が完全に溶解するまで 2 ~ 4 時間撹拌した。温度を 7 0 ~ 8 0 に上げ、水 (1 4 3 k g) を添加した。得られた混合物を内温 7 0 ~ 8 0 に加熱し、次いで加熱を停止し、穏やかに 1 6 時間撹拌した。析出物を濾過し、水 (1 9 k g) で洗浄し、水 (2 1 k g) で 2 時間スラリー化した。得られた固体を濾過し、水 (2 0 k g) で洗浄した。濾過した固体を 4 5 未満の温度で 2 4 ~ 3 6 時間乾燥させた。D₉₀ = 5 1 . 5 1 μ m、D₅₀ = 1 8 . 6 2 μ m、D₁₀ = 7 . 6 3 μ m のサイズの化合物 A セスキ水和物 (4 . 2 2 k g) を得た。この P S D の範囲は、製剤開発にほぼ理想的である。

20

【 0 1 7 1 】

粉末 X 線回折パターン法を用いて、結晶型 C の構造を特徴付けした (参照 , 図 7 A) 。化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の ¹ H - N M R スペクトルを図 1 7 に示す。化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の ¹³ C - N M R スペクトルを図 1 8 に示す。化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の D V S スペクトルを図 1 9 に示す。化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の T G A スペクトルを図 2 0 に示す。ここで、0 . 5 水分子が 5 0 で失われ、他の 1 . 0 水分子が 1 0 0 で失われ、結晶型中の水のモル数が 1 . 5 であることが確かめられた。化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の D S C スペクトルを図 2 1 に示す。

30

【 0 1 7 2 】

化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の定量的元素分析を表 1 6 に示す。C、H と N の測定値と計算値の絶対差は 0 . 3 % 未満であり、その分子式 C₁₆ H₁₅ F N₄ O · 1 . 5 H₂ O に一致する。分析はデュプリケイトで行った。

【 0 1 7 3 】

【 表 1 6 】

表16 化合物Aセスキ水和物の結晶型Cの定量的元素分析

分析	計算値(%)	測定値(%)	絶対差(%)
C	59.07	59.05	0.02
H	5.58	5.59	0.01
N	17.22	17.48	0.26

40

【 0 1 7 4 】

化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の製造に使用される全ての溶媒の残留レベルを臨床バッチ (03035-20131201) で試験した。I C H 標準を十分に下回って制御されていた。

【 0 1 7 5 】

【表 17】

表17 残留溶媒

残留溶媒	許容される基準	残留レベル
イソプロパノール	5000 ppm以下	194 ppm
n-ヘプタン	5000 ppm以下	ND
ジクロロメタン	600 ppm以下	ND
メチルtert-ブチルエーテル	5000 ppm以下	ND
メタノール	3000 ppm以下	37 ppm
エタノール	5000 ppm以下	28 ppm
酢酸エチル	5000 ppm以下	ND
N, N-ジメチルホルムアミド	880 ppm以下	ND
テトラヒドロフラン	720 ppm以下	3 ppm

10

【0176】

化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の含水量は 8.6% (KF 法) であることが分かり、この数値はその分子式 $C_{16}H_{15}FN_4O \cdot 1.5H_2O$ の水分含量の理論値 (図 20 の TGA 図に示されるように 8.3%) と一致する。

20

【0177】

化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の水溶性は非常に低い (約 0.04 mg/mL) が、胃液 (SGF) への溶解度はかなり高い (約 4.5 mg/mL)。この劇的な溶解度の差があるため、化合物 A セスキ水和物の結晶型 C は医薬物質 (API) の良好な形態である。化合物 A の API の再結晶及びスラリーは、API 製造のための好ましい溶媒系である水-アルコール溶液中で容易に実施することができる。SGF 中の高い溶解度によって、化合物 A セスキ水和物は、胃で迅速に溶解され吸収される。

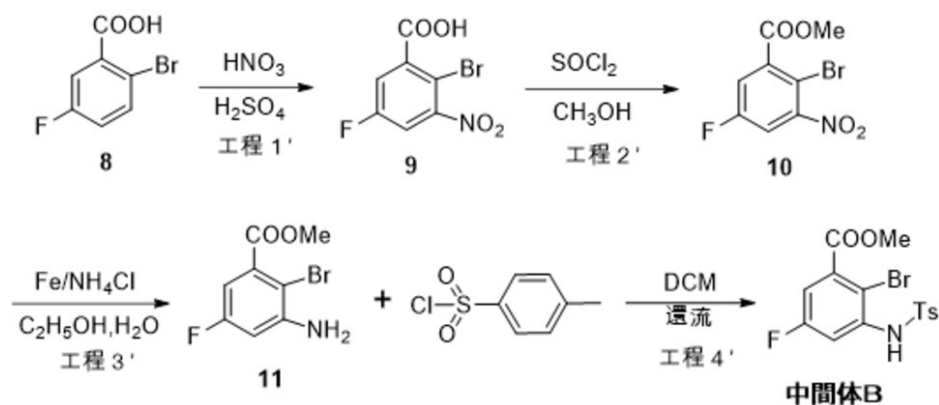
【0178】

スキーム 3: 中間体 B の調製

【0179】

30

【化 17】



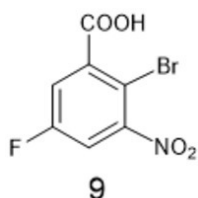
40

【0180】

工程 1': 化合物 9 の合成

【0181】

【化 18】



【0182】

市販の化合物 8 (50 kg) を濃硫酸 (349.5 kg) に溶解し、攪拌した。内温を 35 ~ 43 に制御しながら、濃硝酸 (95% , 24.9 kg) と濃硫酸 (50.0 kg) の混合物を添加した。反応混合物を氷水に注いだ。得られた懸濁液を遠心分離し、固体を回収し、水 (245 kg) でスラリー化し、遠心分離し、空気流を用いて 45 で乾燥させて、48.5 kg の化合物 9 を得た。

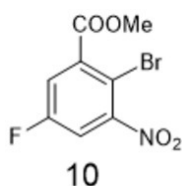
10

【0183】

工程 2' : 化合物 10 の合成

【0184】

【化 19】



20

【0185】

化合物 9 (48.5 kg) をメタノール (121.5 kg) に溶解し、塩化チオニル (49.5 kg) を加えた。エステル化が完了した後、反応混合物を 0 ~ 5 に 2 ~ 12 時間冷却した。沈殿物を遠心分離し、濾過し、メタノールで洗浄し、水でスラリー化し、遠心分離し、再度濾過し、乾燥させて、26.4 kg の化合物 10 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz , DMSO- d_6) 8.31 (dd , $J=8.0$, 2.8Hz , 1H) , 7.98 (dd , $J=8.0$, 2.8Hz , 1H) , 3.91 (s , 3H) ppm

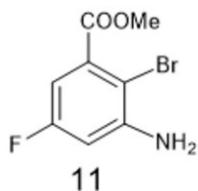
【0186】

30

工程 3' : 化合物 11 の合成

【0187】

【化 20】



【0188】

40

化合物 10 をエタノール (106 kg) と水 (132 kg) の混合物に溶解させた。塩化アンモニウム (26.4 kg) を加え、次に鉄粉末 (26.4 kg) をバッチ式に添加した。混合物を 75 ~ 85 で 3 時間攪拌し、室温に冷却し、酢酸エチル (236 kg) で抽出した。有機層を NaHCO₃ 水溶液 (230 kg) で洗浄し、次いで硫酸塩水溶液で洗浄し、濃縮して、24 kg の化合物 11 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz , DMSO- d_6) 6.73 (dd , $J=8.0$, 2.8Hz , 1H) , 6.63 (dd , $J=8.0$, 2.8Hz , 1H) , 5.92 (s , 2H) , 3.82 (s , 3H) ppm

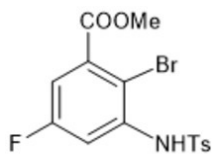
【0189】

工程 4' : 中間体 B の合成

【0190】

50

【化 2 1】



中間体B

【0 1 9 1】

化合物 1 1 (2 4 . 6 k g) を塩化メチレン (2 4 0 k g) とピリジン (2 4 . 3 k g) の混合物に溶解させ、3 0 分間撹拌した。トルエンスルホニルクロライド (1 8 . 5 k g) を添加した。混合物を撹拌し、3 8 ~ 4 5 °C で 2 0 ~ 2 2 時間加熱した。水 (1 8 7 k g) を添加し、撹拌し、分液した。有機層を濃塩酸 (4 9 k g) 及び水 (4 9 k g) で洗浄し、濃縮し、石油を添加した。形成された大量の沈殿物を、濾過し、乾燥させて、粗中間体 B を得た。粗生成物をトルエン (3 2 k g) に溶解し、すべての沈殿物が完全に溶解するまで 6 0 ~ 6 5 °C で加熱した。溶液を 2 0 分間撹拌し、5 ~ 1 5 °C に冷却し、静置した。懸濁液を遠心分離し、分離した。得られた固体をトルエン (2 4 . 6 k g) と石油 (3 7 k g) の混合物でスラリー化し、濾過し、石油で洗浄し、乾燥させて、中間体 B を良好な品質で得た。

¹ H - N M R (6 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 10.27 (s , 1 H) , 7.69 (m , 2 H) , 7.45 (m , 3 H) , 7.18 (dd , J=9.6 , 3.2 Hz , 1 H) ppm

【0 1 9 2】

化合物 A セスキ水和物の結晶型 C の長期安定性試験によって、2 5 °C / 6 0 % R H で 1 2 ヶ月まで保存した場合 (アッセイ w / w : T 0 = 9 9 . 1 % 及び T 1 2 = 9 9 . 0 %) に、及び 4 0 °C / 7 5 % R H 条件で 1 2 ヶ月まで保存した場合 (アッセイ w / w : T 0 = 9 9 . 0 % 及び T 1 2 = 9 8 . 9 %) に顕著な化学的純度の変化が生じないことが示された。加えて、2 5 °C / 6 0 % R H で 1 2 ヶ月まで、4 0 °C / 7 5 % R H で 1 2 ヶ月まで保存した場合、結晶型及び光学純度の変化は観察されなかった。

【0 1 9 3】

溶解度試験によって、化合物 A セスキ水和物の結晶型 C は水にほとんど溶けなかった (0 . 0 4 m g / m L) が、S G F (胃液) に非常によく溶解し、溶解度は 4 . 5 m g / m L であった。

【0 1 9 4】

化合物 A セスキ水和物の結晶型 C はわずかに吸湿性であることが判明した。

【0 1 9 5】

実施例 2

化合物 A の単結晶型 C * * の調製

【0 1 9 6】

単結晶成長スクリーニングを、溶媒、温度及び再結晶法を変化させることで、9 4 の異なる条件下で行った。そのスクリーニングから、室温での I P A / 水からの蒸気拡散によって構造決定に適した単結晶が得られた。化合物 A の結晶構造は、単結晶から集められた一組の回折データを用いて首尾よく決定された。

【0 1 9 7】

実施例 3

化合物 A の結晶型 A の調製

【0 1 9 8】

i - P r O H / H ₂ O 溶液中で化合物 A の遊離塩基を再結晶することで、化合物 A の結晶型 A を得た。

【0 1 9 9】

実施例 1 と同様の手順で、すなわち i - P r O H / H ₂ O から再結晶化する一方、真空中で乾燥して部分的に脱水が起こることで、結晶型 A を製造した。

【0200】

〔手順〕化合物A (23 g, 77.2 mmol) を i - PrOH / H₂O (240 ml / 360 ml) の溶媒に懸濁し、加熱還流 (約 86) し、すべての固体が溶解するまで還流下で約 3.0 時間攪拌した。混合物を攪拌しながら 65 まで徐々に冷却 (約 1 / 分) し、結晶の種を加えた (約 20 mg, 99.1% ee)。室温まで冷却を続け、室温で静置した (約 16 時間)。混合物を濾過し、水 (80 mL × 2) で洗浄した。固体を 40 で 2 時間真空乾燥して、結晶性結晶として表題の生成物 (18 g) を得た。粉末 X 線回折パターン法を用いて、結晶型 A の構造を特徴付けた (参照, 図 5)。その結果、結晶型 A は水和物であることが示された。TGA の結果、下記の表 14 に示すように、150 までに 4.7 重量%の重量減少が示された。DSC の結果は、285.0 (開始温度) に融解吸熱を示した。

10

【0201】

実施例 4化合物 A の結晶型 B の調製

【0202】

室温の MTBE 中の化合物 A の遊離塩基の結晶型 A のスラリーから、化合物 A の遊離塩基の結晶型 B のサンプルを得た。

【0203】

〔手順〕15.1 mg の結晶型 A の固体を 1.5 mL のバイアルに秤量し、0.3 mL の MTBE をバイアルに加えて懸濁液を得た。混合物を室温で 800 rpm の速度で 2 日間磁気的に攪拌して結晶型 B を得た。粉末 X 線回折パターン法を用いて、結晶型 B の構造を特徴付けた (参照, 図 6)。TGA の結果は、150 までに 6.0 重量%の重量減少を示した。DSC の結果は、283.5 (開始温度) で分解する前に、3 つのオーバーラップした吸熱を示した。

20

【0204】

実施例 5化合物 A セスキ水和物の結晶型 C^{*} の製造のための代替的手順

【0205】

実験室規模で 2 - メチルテトラヒドロフラン溶液と水との間の蒸気拡散によって、結晶型 C^{*} を得た。実施例 1 で大規模で調製された結晶型 C と区別するために、実施例 5 の実験室規模で調製された結晶型を結晶型 C^{*} と称する (結晶型 C^{*} は時には実験室規模の結晶型 C と称される。また、結晶型 C は、大規模の結晶型 C と称されることもある)。

30

【0206】

18.9 mg の結晶型 A の固体を 3 mL のガラスバイアルに秤量し、0.4 mL の 2 - メチルテトラヒドロフランを加えて透明な溶液を得た。3 mL のバイアルを、3 mL の水を入れた 20 mL のガラスバイアルに密封した。この系を室温で 2 日間保持し、蒸気を溶液と相互作用させて結晶型 C^{*} を得た。粉末 X 線回折パターン法を使用して、結晶型の構造を特徴付けた。これは図 7 B と一致する。この実験室規模の TGA 結果は、150 までに 8.9 重量%の重量減少を示した。DSC の結果は、281.9 で分解する前に、2 つの吸熱と 1 つの発熱を示した。

40

【0207】

実施例 6化合物 A の結晶型 D の調製

【0208】

化合物 A の結晶型 A の酢酸溶液に反溶媒のトルエンを添加することによって、化合物 A の結晶型 D のサンプルを得た。

【0209】

〔手順〕16.3 mg の結晶型 A の固体を 20 mL のガラスバイアルに秤量した。0.2 mL の酢酸をバイアルに加えて透明な溶液を得た。室温で攪拌した後、濁りが観察された。2 mL のトルエンを段階的に溶液に添加して、より多くの沈殿を誘発させ、結晶型 D を

50

得た。粉末X線回折パターン法を使用して、結晶型Dの構造を特徴づけた(参照, 図8)。TGAの結果は、160℃までに34.5重量%の重量減少を示した。DSCの結果は、269.5℃で分解する前に3つのオーバーラップした吸熱を示した。

【0210】

実施例7

化合物Aの結晶型Eの調製

【0211】

化合物Aの遊離塩基の結晶型Aの固体とDMA蒸気との間の蒸気拡散によって、化合物Aの結晶型Eのサンプルを調製した。

【0212】

[手順] 12. 2mgの結晶型Aの固体を3mLのガラスバイアル中に秤量した。3mLのバイアルを、2mLのDMAを含む20mLガラスバイアルに密封した。この系を室温で7日間保持し、蒸気を固体と相互作用させて結晶型Eを得た。粉末X線回折パターン法を使用して、結晶型Eの構造を特徴付けた(参照, 図9)。TGAの結果は、150℃までに38.3重量%(結晶水分子を含む)の重量減少を示した。DSCの結果は、277.1℃(開始温度)で分解する前に2つの吸熱を示した。

【0213】

実施例8

化合物Aの結晶型Fの調製

【0214】

化合物Aの遊離塩基の結晶型Aの固体と酢酸蒸気との間の蒸気拡散によって、化合物Aの結晶型Fのサンプルを調製した。

【0215】

[手順] 11. 0mgの結晶型Aの固体を3mLのガラスバイアル中に秤量した。3mLのバイアルを、2mLの酢酸を含む20mLガラスバイアルに密封した。この系を室温で7日間保持し、蒸気を固体と相互作用させて結晶型Fを得た。粉末X線回折パターン法を使用して、結晶型Fの構造を特徴付けた(参照, 図10)。TGAの結果は、160℃までに34.5重量%の重量減少を示した。DSCの結果は、分解する前に4つのオーバーラップした吸熱を示した。

【0216】

実施例9

化合物Aの結晶型Gの調製

【0217】

25℃におけるDVS(動的蒸気収着)試験の間、化合物Aの結晶型Aの湿度誘起相転移によって、化合物Aの結晶型Gを調製した。粉末X線回折パターン法を使用して、結晶型Gの構造を特徴付けた(参照, 図11)。TGAの結果は、150℃までに6.5重量%の二段階の重量減少を示した。DSCの結果は、284.9℃(開始温度)で分解する前に3つのオーバーラップした吸熱を示した。

【0218】

実施例10

化合物Aの結晶型Hの調製

【0219】

化合物Aの結晶型Eを80℃に加熱し、窒素保護下で室温に冷却することで、化合物Aの結晶型Hのサンプルを調製した。粉末X線回折パターン法を使用して、結晶型Hの構造を特徴付けた(参照, 図12)。TGAの結果は、150℃までに24.8重量%の二段階の重量減少を示した。DSCの結果は、277.9℃(開始温度)で分解する前に2つのオーバーラップした吸熱を示した。

【0220】

実施例11

化合物Aの結晶型Iの調製

【 0 2 2 1 】

化合物 A の結晶型 E を 1 5 0 に加熱し、窒素保護下で室温に冷却することで、化合物 A の結晶型 I のサンプルを得た。粉末 X 線回折パターン法をを使用して、結晶型 I の構造を特徴付けた（参照，図 1 3）。TGA の結果は、1 5 0 までに 1 . 8 重量 % の重量減少を示した。DSC の結果は、2 7 7 . 0 （開始温度）で分解発熱を示した。

【 0 2 2 2 】

実施例 1 2化合物 A の結晶型 J の調製

【 0 2 2 3 】

化合物 A の結晶型 A を 1 5 0 に加熱し、窒素保護下で室温に冷却することで、化合物 A の結晶型 J のサンプルを得た。粉末 X 線回折パターン法をを使用して、結晶型 J の構造を特徴付けた（参照，図 1 4）。TGA の結果は、1 5 0 までに 1 . 1 重量 % の重量減少を示した。DSC の結果は、2 8 5 . 1 （開始温度）で分解発熱を示した。

10

【 0 2 2 4 】

実施例 1 3化合物 A の結晶型 K の調製

【 0 2 2 5 】

化合物 A の結晶型 A の MeOH 溶液を室温でゆっくりと蒸発させることで、化合物 A の結晶型 K のサンプルを得た。

【 0 2 2 6 】

20

[手順] 1 8 . 3 m g の結晶型 A の固体を 3 m L のガラスバイアルに秤量し、1 . 8 m L の MeOH をバイアルに加えて透明な溶液を得た。この溶液を室温で蒸発させて沈殿を誘発して結晶型 K を得た。粉末 X 線回折パターン法をを使用して、結晶型 K の構造を特徴付けた（参照，図 1 5）。TGA の結果は、1 5 0 までに 1 2 . 8 重量 % の重量減少を示した。DSC の結果は、2 8 4 . 2 （開始温度）で分解する前に吸熱及び発熱を示した。

【 0 2 2 7 】

実施例 1 4化合物 A の結晶型 L の調製

【 0 2 2 8 】

30

化合物 A の結晶型 K を 1 5 0 に加熱し、窒素保護下で室温に冷却することで、化合物 A の結晶型 L のサンプルを得た。粉末 X 線回折パターン法をを使用して、結晶型 L の構造を特徴付けた（参照，図 1 6）。TGA の結果は、1 5 0 までに 1 . 8 重量 % の重量減少を示した。DSC の結果は、2 8 1 . 7 （開始温度）で分解する前に吸熱を示した。

【 0 2 2 9 】

有効性の試験試験 1 : 化合物 A セスキ水和物（試験した結晶型 C）によるポリ ADP リボシル化（PAR 化）酵素の阻害及び選択性

【 0 2 3 0 】

PARP 1、PARP 2、TNKS 1 及び TNKS 2 のポリ ADP リボシル化（PAR 化）活性の阻害における化合物 A セスキ水和物の生化学的効力を、市販の PARP 1 / 2 化学発光アッセイキット（BPS Bioscience Inc.）を用いて測定した。バキュロウイルス感染 Sf9 細胞から GST 標識酵素を発現させ、精製した（酵素構築物については表 1 8 参照）。PARP 1 及び PARP 2 の酵素はアッセイキット由来であり、TNKS 1 及び TNKS 2 の酵素は実験室で製造した。製造者の指示に従ってアッセイを行った。簡潔には、H2A 及び H2B タンパク質をプレートの表面上に固定化し、次いで化合物の連続希釈物及び標的酵素と共に 0 . 5 時間インキュベートした。次に、ピオチン化 NAD 及び DNA（TNKS 1 又は TNKS 2 には DNA は必要ではない）をウェルに添加して反応を開始させた。ストレプトアビジン - HRP 及び HRP 基質を添加した後、ピオチン化 PAR 化産物を化学発光によって測定した。Graphpad Prism ソフトウェアを用いて用量応答 % 阻

40

50

害データを4パラメータロジスティックモデルに適合させて、化合物Aセスキ水和物の IC_{50} を得た。

【0231】

表18は、PARP1、PARP2、TNKS1及びTNKS2の酵素に対する化合物Aセスキ水和物の IC_{50} を要約する。表18に示すように、化合物Aセスキ水和物は、PARP1及びPARP2の触媒活性をそれぞれ1.3及び0.92 nMの IC_{50} で、強力に阻害する。PARP1又はPARP2よりもTNKS1及びTNKS2のほうが、化合物Aセスキ水和物の阻害は100倍以上弱い。

【0232】

【表18】

10

表18 生化学アッセイにおける化合物Aセスキ水和物によるPARPの阻害

酵素	化合物Aセスキ水和物の IC_{50}
全長のPARP1	1.3 ± 0.058 nM (n=3)
PARP2(aa 2-583)	0.92 nM
TNKS1(aa 1021-1327)	0.23 μ M
TNKS2(aa 667-1166)	0.14 μ M

n:測定数;記載がない場合はn=1

20

【0233】

試験2：細胞内標的阻害

【0234】

HeLa細胞は国立生物科学研究所(北京)から贈与され、ウシ胎児血清(10% FBS)、100単位/mLのペニシリン及び0.1 mg/mLのストレプトマイシンを補充したDMEM中で維持され、37℃のインキュベーター中で95%湿度及び5% CO_2 で保たれた。過酸化水素(H_2O_2)とインキュベートすると、細胞内PARP活性が誘導され、内因性PARレベルが上昇した。アッセイは以下のように行った。

【0235】

透明底部及び黒色壁を有する96ウェルプレートに、細胞を5000細胞/ウェル(100 μ L)の密度でプレーティングした。プレートを37℃、5% CO_2 雰囲気下で4時間インキュベートし、次いで特定濃度の試験化合物(典型的には0.01 nM~10 μ M)と共にインキュベートした。翌日、PBS中の H_2O_2 溶液(最終濃度200 μ M)を加え、プレートを37℃で5分間保った。次いで、プレート反転によって培地を静かに除去し、細胞を、20分間-20℃の氷冷MeOHで固定した。定着液を除去し、PBSで繰り返し洗浄した後、検出緩衝液(50 μ L/ウェル, PBS, Tween(0.1%)及びBSA(1 mg/mL)を含む)、一次PARmAb(Alexis ALX-804-220, 1:2000)、二次抗マウスAlexa Fluor 488抗体(Molecular Probes A11029, 1:2000)、及び核色素DAPI(Molecular Probes D3571, 150 nM)を添加し、暗所で4℃で一晩インキュベートした。溶液を除去し、PBSで繰り返し洗浄した後、PARポリマーレベルをArrayScan VTI(ThermoFisher)で推定した。増加するPARP阻害剤濃度の存在下での残留酵素活性に基づいて、パーセント阻害を測定した。XLfitソフトウェアを用いて用量依存性データを4パラメータロジスティックモデルに適合させて、 IC_{50} を得た。

30

40

【0236】

これらの条件下で、化合物Aセスキ水和物の結晶型Cは、0.24 nMの IC_{50} で細胞内PAR形成を阻害し、それぞれ2.66 nM及び0.47 nMの細胞PAR形成 IC_{50} であるベリパリブ及びオラパリブよりも強力であった。

【0237】

【表 19】

表19 過酸化水素で前処理されたHeLa細胞における細胞PAR形成の阻害

	PAR化アッセイのIC ₅₀ (nM)
オラパリブ	0.47 ± 0.13 (n=10)
ベリパリブ	2.66 ± 0.66 (n=10)
化合物Aセスキ水和物	0.24 ± 0.10 (n=10)

【0238】

10

試験3：癌細胞の殺傷の合成致死性

【0239】

B R C A 遺伝子変異体又は他の相同組換え欠損ではないMDA-MB-231細胞を、胎児ウシ血清（10% FBS）、100単位/mlのペニシリン及び0.1mg/mlのストレプトマイシンを補充したDMEM中で維持した。B R C A 1欠損細胞株MDA-MB-436を、10% FBS、100単位/mlのペニシリン及び0.1mg/mlのストレプトマイシンを補充したRPMI-1640中で維持した。2つの細胞株の両方を37℃のインキュベーター内で95%湿度及び5%CO₂に保った。

【0240】

96ウェルプレートの1ウェルあたり播種した腫瘍細胞の数を、各細胞株について最適化して、7日間の処置期間にわたって対数増殖を確実にした。細胞を16時間付着させた後、特異的濃度の試験化合物で処理した。化合物への7日間の暴露の後、化合物の増殖阻害活性をCellTiter-Glo発光細胞生存アッセイ（Promega）を用いて測定した。PHERAstar FSリーダー（BMG Labtech）を用いて、発光シグナルを測定した。細胞生存率を、模擬処置対照と比較して表した。XLfitソフトウェアを用いて用量依存性データを4パラメータロジスティックモデルに適合させて、増殖阻害のEC₅₀値を計算した。

20

【0241】

これらの条件下で、B R C A 遺伝子が野生型であるMDA-MB-231は、約9µMのEC₅₀で化合物Aに対して比較的耐性であった。対照的に、B R C A 1欠損である腫瘍細胞株（MDA-MB-436）は、化合物Aに非常に感受性があった。化合物Aは、試験した腫瘍細胞において、ベリパリブよりも強力であり、オラパリブと同様であることが示された。

30

【0242】

【表20】

表20 BRCA1又はBRCA2変異を有する癌細胞の選択的殺傷

細胞株	オラパリブ	ベリパリブ	化合物A
MDA-MB-231	~5000	>10000	~9000
MDA-MB-436 (BRCA1欠損)	21±7	820±300	41±15

40

【0243】

試験5：化合物Aセスキ水和物の結晶型Cのインビボ薬理

【0244】

皮下ヒトMDA-MB-436（B R C A 1変異体）乳癌を担持するBALB/Cヌードマウスにおいて、PARPに対する化合物Aのインビボ薬力学活性（PD）を評価した。さらに、この異種移植モデルにおいて、血漿及び腫瘍組織における化合物A濃度（PK，薬物動態）とPAR化（PD，薬力学）に対するその効果との関係を調べた。化合物Aの経口投与は、マウスにおけるMDA-MB-436乳癌異種移植片におけるPAR化の時間依存性及び用量依存性阻害をもたらした。腫瘍組織におけるPAR化の阻害は、化合物Aの腫瘍薬物濃度と良好に相関する。PAR化の強力な阻害が、0.34mg/kg以上の化合物Aの単回経

50

口投与の4時間後に観察された。5.45 mg/kgの化合物Aは、MDA-MB-436腫瘍組織において強力で持続的なPAR化阻害を誘導した。0.17~10.9 mg/kgの化合物Aの単回経口投与後4時間で、MDA-MB-436異種移植片におけるPARレベルの用量依存的阻害が誘導された。5.45 mg/kgの化合物Aで、急速で強力なPARレベルが誘導された。PAR化阻害は、処置後0.5時間で98%であった。この阻害は、最初の12時間を通して高レベル(>80%)のままであったが、24時間後に53%に戻った。これらのデータは、マウス異種移植モデルの有効性研究における1日2回投与を支持する。用量滴定及び時間経過研究の両方から、少なくとも80%のPAR化阻害を達成するためには、腫瘍組織中の化合物A濃度が0.5 µmol/kg以上である必要があることが示唆された。

10

【0245】

化合物AとDNAアルキル化剤であるテモゾロミド(TMZ)の併用効果を評価するために、H209 SCLC異種移植モデルで化合物Aのインビボ有効性が探索された。TMZ単剤はこのモデルではかなり有効であった。1サイクルの処置で、すべての動物に腫瘍が生じなかった。しかし、第2サイクル中に、迅速に耐性が生じた。化合物A及びTMZの組み合わせは、さらなる毒性なしに耐性を有意に遅延させた。複数のサイクルの後、腫瘍は組み合わせ治療に対して感受性を維持していた。化合物AがTMZ耐性を克服することができるかどうかを調べるために、H209腫瘍をインビボでTMZの複数のサイクルで処理することで、TMZ耐性(TR)H209腫瘍を生成した。誘導されたH209-TR株は、この異種移植マウスモデルにおいて、化合物AとTMZとの組み合わせに対して感受性を維持していた。化合物Aは顕著な脳浸透を有する。それによって、脳腫瘍又は脳転移を有する腫瘍を治療する際にTMZと組み合わせることが魅力的になる。確立された頭蓋内H209異種移植片を有するマウスを用いて、脳におけるSCLCに対する化合物A及びTMZの組み合わせの活性をさらに調べた。この頭蓋内モデルにおいて、化合物Aの添加は、TMZ単剤と比較して動物の生存期間を有意に延長した。

20

【0246】

試験6：化合物Aセスキ水和物(結晶型C)の毒物学

【0247】

化合物Aの非臨床毒性プロファイルは、ラット及びイヌの両方における、28日間までの単回及び反復投与試験で特徴付けられた。副作用には体重減少又は体重増加と食物消費、WBC、NEUT、LYMP、RBC、HGB、HCT及びAPTTの減少、PLTの増加が含まれた。骨髄は主要な標的臓器であると考えられ、組織病理学的変化の重症度は最小から顕著までの範囲であった。毒性は用量依存性であり、全身曝露と相関し、28日間の回復期の後に可逆性であった。化合物Aは、 $IC_{50} = 25.97 \mu M$ でHERG電流に明らかな影響を示さなかった。Amesアッセイでは変異原性は認められなかった。要約すると、入手可能な毒物学的データは、後期の及び進行した癌患者についての第I相試験における化合物Aの臨床開発を支持するのに十分である。毒性は、臨床的に監視及び管理することができた。

30

【0248】

試験7：化合物Aセスキ水和物の結晶型Cの薬物動態

【0249】

薬物動態試験に用いた種は、ラット及びイヌであった。両方の種で、化合物Aは優れた経口生物学的利用能(>40%)を有していた。経口投与後、排泄半減期はラットで3.1~5.0時間の範囲であり、イヌで1.5~2.5時間の範囲であった。クリアランスは、ラット(8.67~15.2 mL/分/kg)及びイヌ(18.3~18.5 mL/分/kg)の両方で中等度であった。ラット及びイヌの定常状態の分布容積は、それぞれ2.4 L/kg及び1.9 L/kgであった。両方の種で複数の経口投与後の化合物Aの蓄積はなかった。

40

【0250】

試験8：化合物Aセスキ水和物の結晶型CのADME

50

【0251】

化合物Aの血漿タンパク質結合（PPB）は、ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの血漿でそれぞれ95.7%、88.9%、79.0%、84.9%及び85.0%であった。ラットの経口投与後、化合物Aは検査したすべての臓器で検出された。薬物濃度は投与後0.25～1時間で最大に達し、投与後24時間でピーク濃度の10%未満に減少した。

【0252】

化合物Aはヒト、イヌ、ラット及びマウスの肝臓ミクロソームでゆっくりと代謝されたが、サルの肝ミクロソームでは迅速に代謝され、合計5種の代謝産物（M1、M2、M3、M4及びM5）が同定された。経口投与後のラットの糞便、血漿、尿及び胆汁中には、6種の代謝物M1、M2、M3、M5、M6及びM7が観察された。化合物Aは、主に糞便中に排泄された。糞便中の化合物Aの累積排泄量は経口投与後15～20%（48時間まで）であった。化合物Aの1%未満がラットの尿及び胆汁中に排泄された。

10

【0253】

CYP3Aは、化合物Aの代謝の原因となる主要なCYPアイソフォームであるが、CYP2C8は、化合物Aの代謝にあまり寄与しなかった。化合物AはCYP2C9（ $IC_{50} = 6.48 \mu M$ ）の中等度の阻害剤であるが、他のCYPアイソザイムの IC_{50} はすべて $10 \mu M$ より大きかった。化合物Aは、ヒトCYP1A2、CYP2B6及びCYP3Aの誘導物質ではない。

【0254】

20

試験9：臨床試験

【0255】

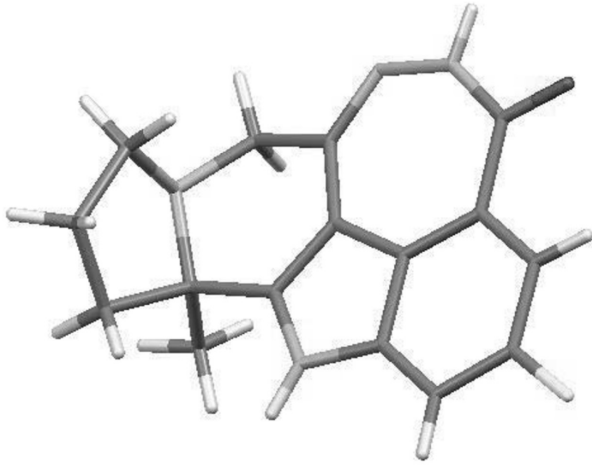
化合物Aセスキ水和物の結晶型Cを用いて調製されたカプセルを用いて、2.5、5、10、20、40、80及び120mgの1日2回で投与された25人の被験者について第I相臨床安全性試験を完了した。その結果、2.5～120mgの1日2回投与は安全であり、耐容性が良好であることが示された。化合物Aの治療で、BRCA1/2変異卵巣癌患者において部分的又は完全な応答が得られた。これらの予備的データによって、化合物Aセスキ水和物（結晶型C）がBRCA1/2変異体又はHR欠損癌の治療に有効であることが実証された。

【0256】

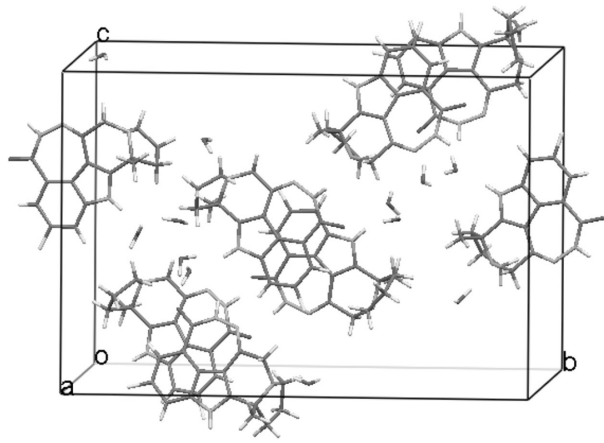
30

特定の実施態様の前述の実施例及び説明は、特許請求の範囲に記載された本発明を限定するものではなく、例示として捉えられるべきである。容易に理解されるように、特許請求の範囲に記載された本発明から逸脱することなく、上述した特徴の多くの改変及び組み合わせを利用することができる。このような全ての改変は、本発明の範囲内に含まれることが意図されている。引用された全ての参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

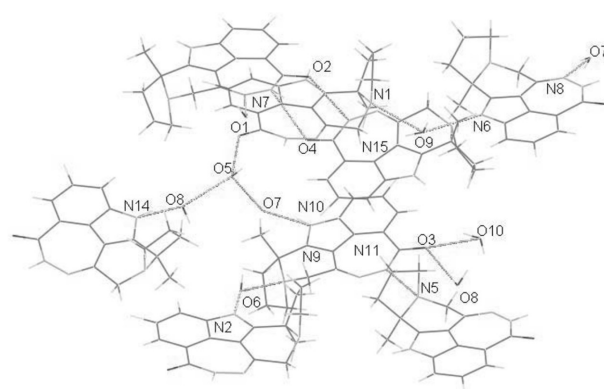
【図 1】



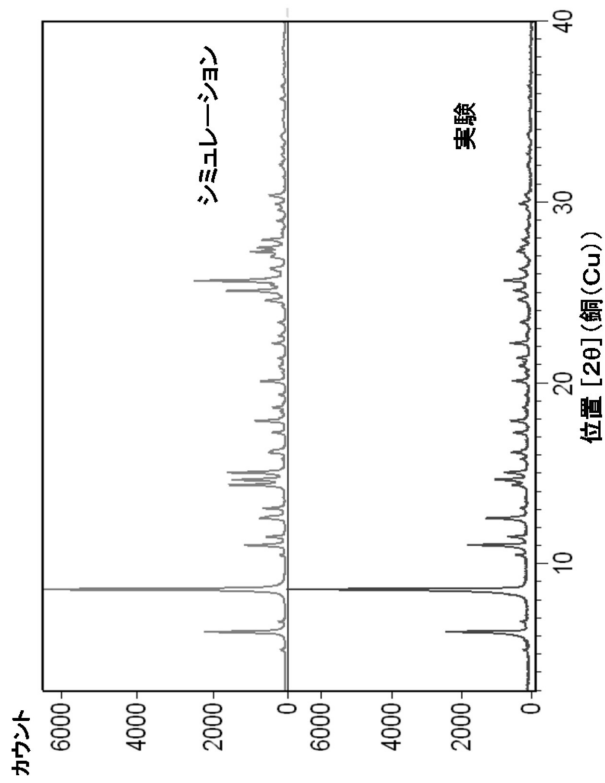
【図 2】



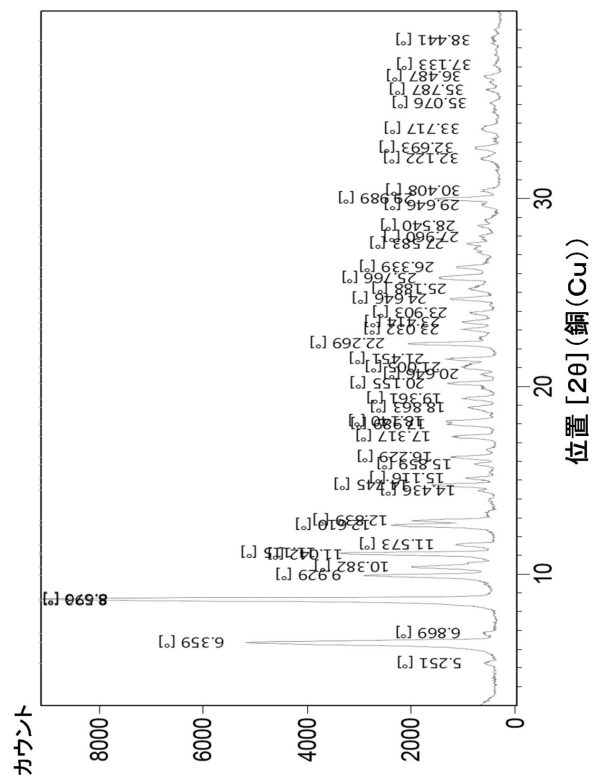
【図 3】



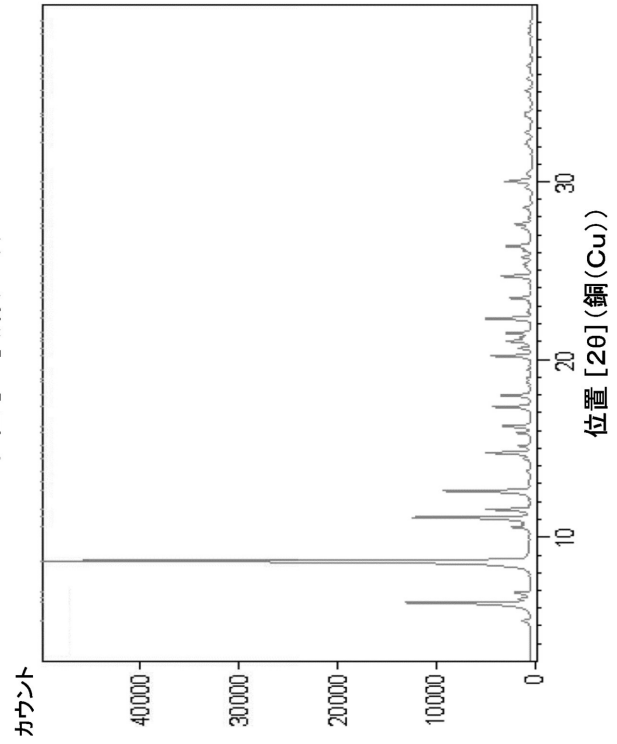
【図 4】



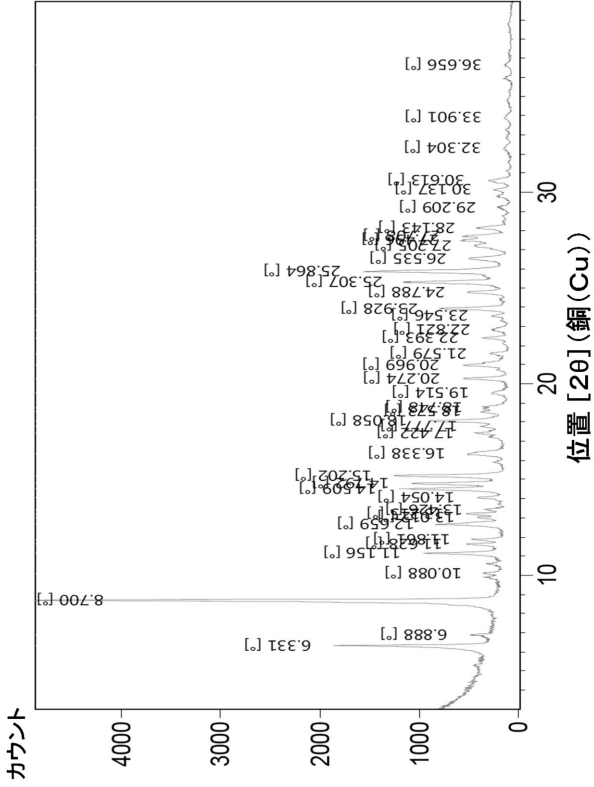
【図 5】



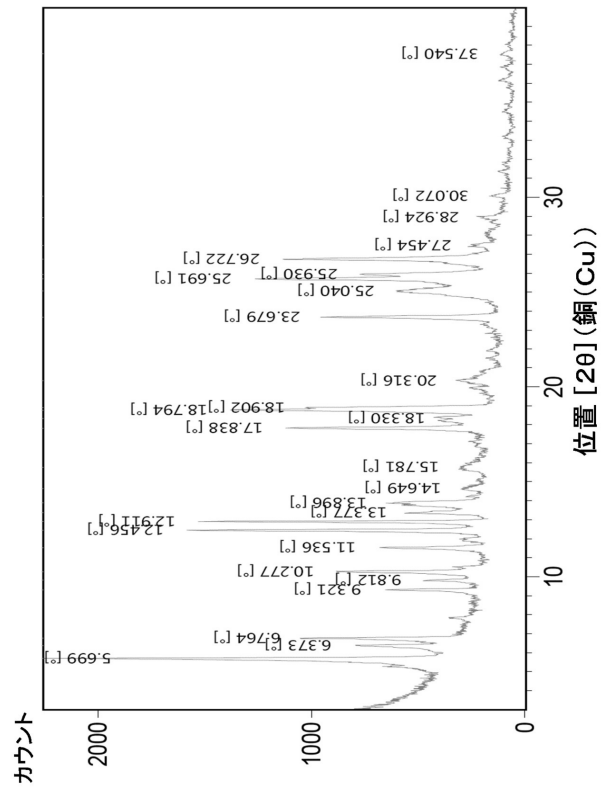
【図 7 A】



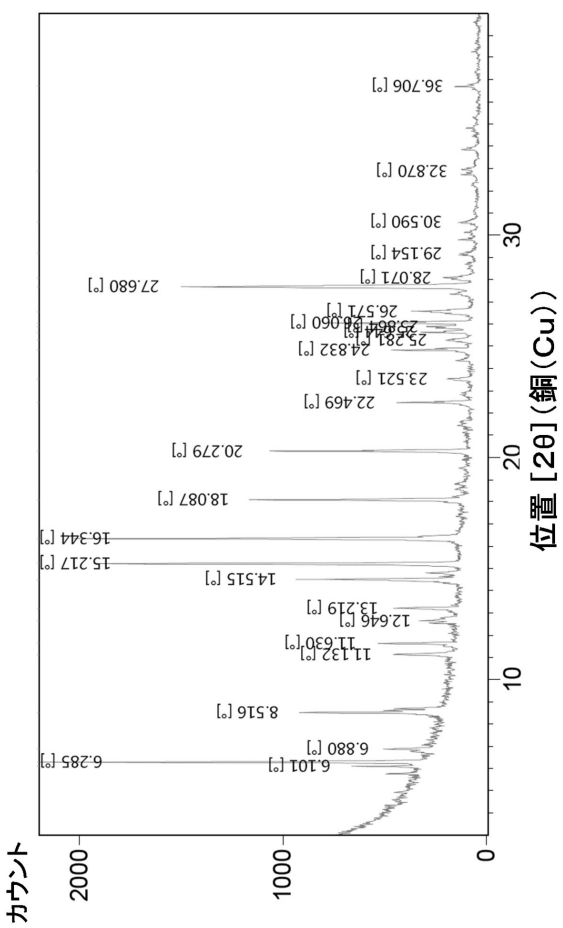
【図 9】



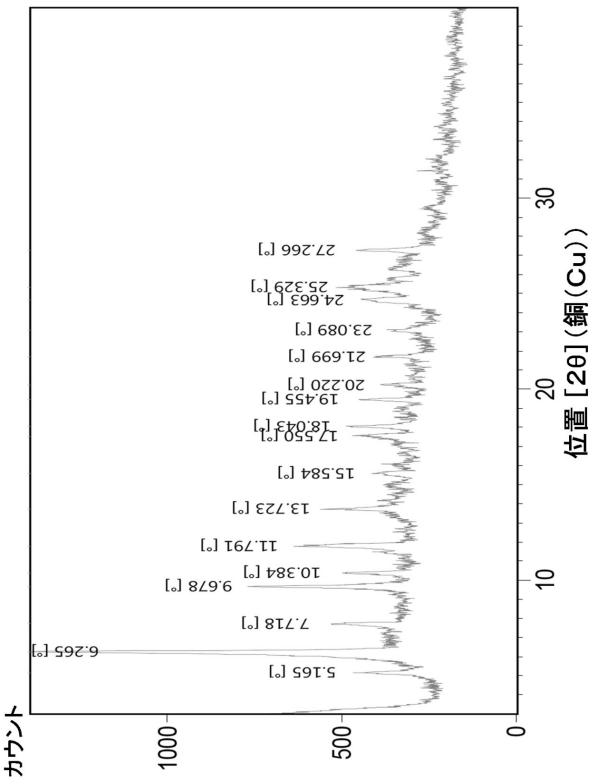
【図 8】



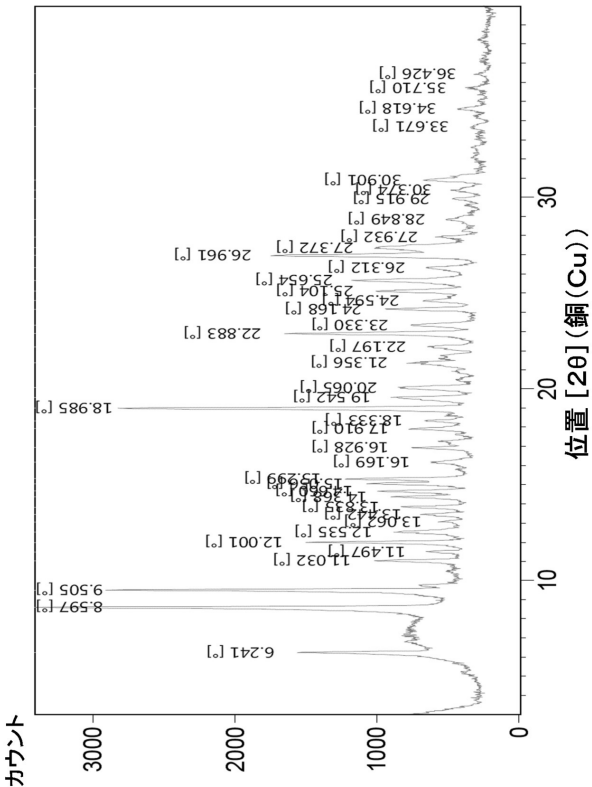
【図 7 B】



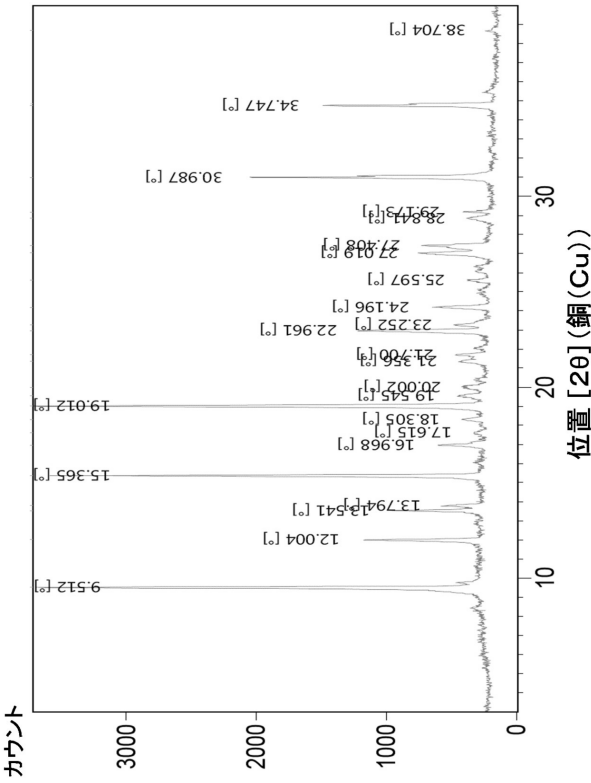
【図 10】



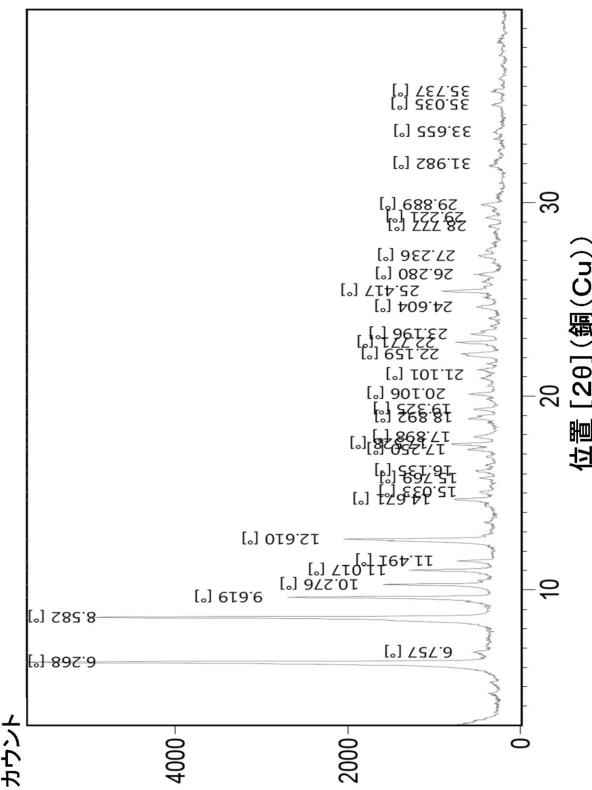
【図 6】



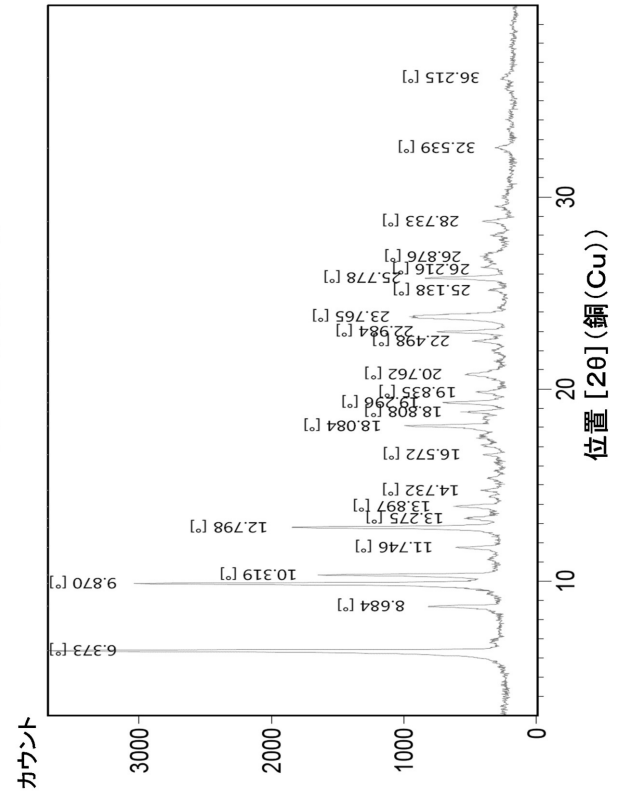
【図 12】



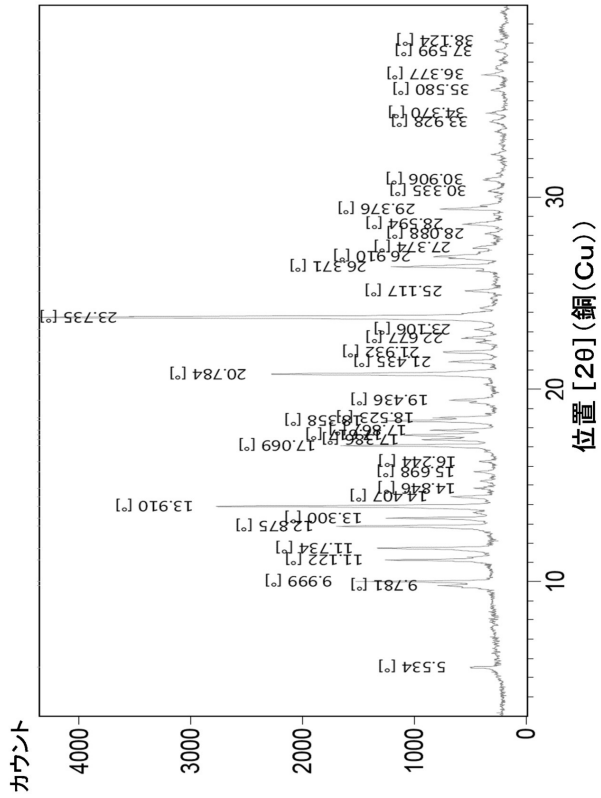
【図 11】



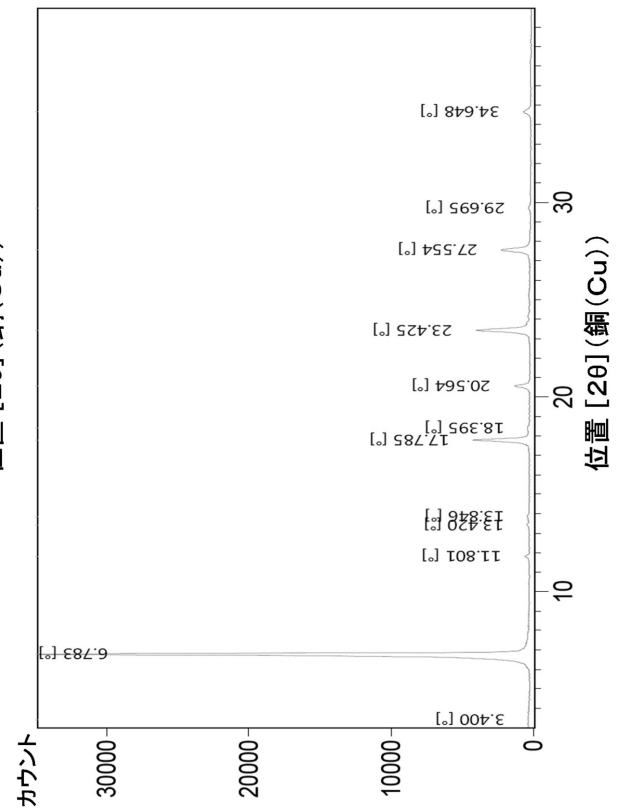
【図 14】



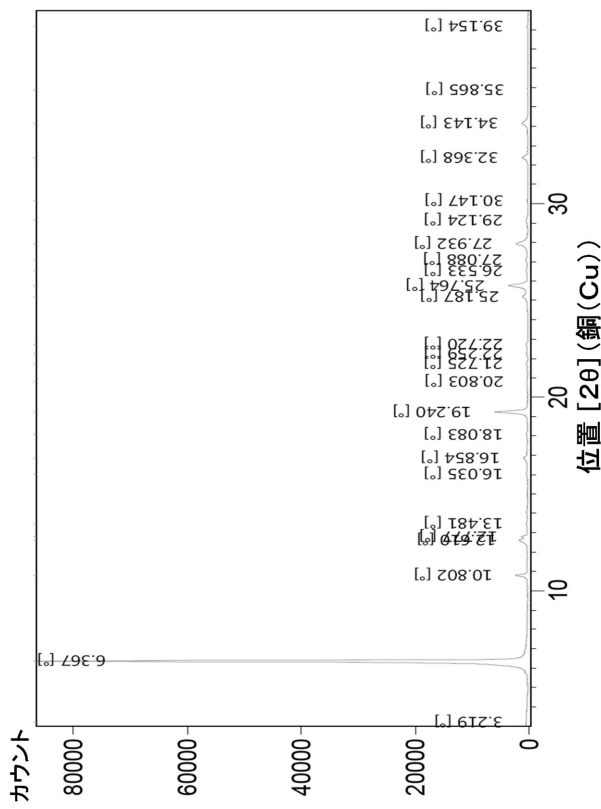
【図 13】



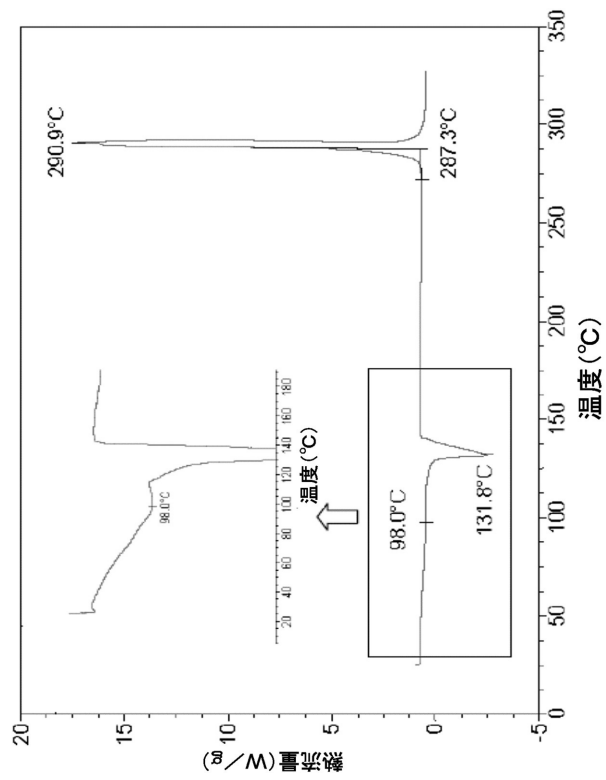
【図 19】



【図 15】



【図 2 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14

- (72)発明者 チョウ、チャンヨウ
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 08540、 プリンストン、カッセルベリー ウェイ
4
- (72)発明者 レン、ボ
中華人民共和國 ベイジン 102206、チャンピン ディストリクト、チョン - グアン - クン
ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 30
- (72)発明者 クァン、シャングジャオ
中華人民共和國 ベイジン 102206、チャンピン ディストリクト、チョン - グアン - クン
ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 30

審査官 小森 潔

- (56)参考文献 特表2015-503526(JP, A)
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
月 日, Vol.66, No.6, p.435-439
真野高司, 創薬の探索段階における薬剤学的研究の意義と実践, 日本薬理学雑誌, 2009年03月01
日, 第133巻, 第3号, 第149-153頁
PHARM TECH JAPAN, 2002年 月 日, Vol.18, No.10, pp.1629-1644
高田則幸, 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択, PHARM STAGE, Vol.6, No.10, 200
7年01月15日, p.20-25
大島寛, 結晶多形・擬多形の析出挙動と制御, PHARM STAGE, 2007年01月15日, Vol.6, No.10, p
.48-53

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY(STN)