

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-546861

(P2022-546861A)

(43)公表日 令和4年11月9日(2022.11.9)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 A	4 C 0 7 1
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 P 35/00	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全36頁)	

(21)出願番号	特願2022-515704(P2022-515704)	(71)出願人	518229401
(86)(22)出願日	令和2年9月9日(2020.9.9)		ミラティ セラピューティクス, インコ
(85)翻訳文提出日	令和4年4月20日(2022.4.20)		ーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2020/049986		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2
(87)国際公開番号	WO2021/050580		1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コ
(87)国際公開日	令和3年3月18日(2021.3.18)		ート・3 5 4 5
(31)優先権主張番号	62/898,469	(74)代理人	110001173弁理士法人川口国際特許事
(32)優先日	令和1年9月10日(2019.9.10)		務所
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	レベル, フランク
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		カナダ国、エイチ・1・ワイ・3・エム・2、モントリオール、リュ・クロードージョドアン・3 1 9 4
		(72)発明者	レベル, ステファヌ・エル
			カナダ国、ジェイ・4・ビー・0・ジー・4、ケベック、ブーシャービル、リュ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 マルチチロシンキナーゼ阻害剤の結晶形、調製方法およびその使用

(57)【要約】

本発明は、N－（3－フルオロ－4－（（2－（5－（（2－メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン－2－イル）チエノ［3，2－b］ピリジン－7－イル）オキシ）フェニル）－N－（4－フルオロフェニル）シクロプロパン－1，1－ジカルボキサミド（化合物1）の結晶形、結晶形を含む薬学的組成物、結晶形を調製するための方法、およびそれらの使用方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドの結晶形。

【請求項 2】

前記結晶形が形態 D として示される、請求項 1 に記載の結晶形。

【請求項 3】

前記形態 D が、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ および $17.2 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターン（XRPD）を有する、請求項 2 に記載の結晶形。

10

【請求項 4】

前記形態 D が、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ および $21.7 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターン（XRPD）を有する、請求項 2 に記載の結晶形。

【請求項 5】

前記形態 D が、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ および $26.4 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターン（XRPD）を有する、請求項 2 に記載の結晶形。

20

【請求項 6】

前記形態 D が、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ および $26.4 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターン（XRPD）を有する、請求項 2 に記載の結晶形。

【請求項 7】

前記形態 D が、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ および $28.2 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターン（XRPD）を有する、請求項 2 に記載の結晶形。

30

【請求項 8】

前記形態 D が、 $6.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ および $28.2 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択される 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターン（XRPD）を有する、請求項 2 に記載の結晶形。

【請求項 9】

前記形態 D が、実質的に図 1 A に示されるような XRPD パターンを有する、請求項 2 に記載の結晶形。

40

【請求項 10】

前記形態 D が、示差走査熱量測定（DSC）によって約 180°C （開始約 178°C ）に最大ピークを有する吸熱を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の結晶形。

【請求項 11】

前記形態 D が、実質的に図 1 B に示されるような DSC サーモグラムを有する、請求項 2 に記載の結晶形。

【請求項 12】

前記形態 D が、実質的に図 2 A（1）または図 3 C に示されるような XRPD パターンを有する、請求項 2 に記載の結晶形。

【請求項 13】

50

治療有効量の N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ〔3, 2-b〕ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドの結晶形を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

前記結晶形が形態 D の形態である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

治療有効量の請求項 2～12 のいずれか一項に記載の結晶形を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤および／または希釈剤をさらに含む、請求項 13～15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 17】

細胞におけるマルチチロシンキナーゼ活性を阻害するための方法であって、マルチチロシンキナーゼ活性の阻害が所望される前記細胞を、治療有効量の請求項 1～12 のいずれか一項に記載の結晶形と接触させることを含む、方法。

【請求項 18】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ〔3, 2-b〕ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドの結晶形を投与することを含む、方法。

20

【請求項 19】

前記結晶形の前記治療有効量が、1 日当たり約 5～1000 mg である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記結晶形の前記治療有効量が、1 日当たり約 50～200 mg である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記がんが、非小細胞肺癌（NSCLC）を含む肺癌である、請求項 18 に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記がんが、膀胱癌である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 23】

前記がんが、腎臓癌である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 24】

前記がんが、卵巣癌である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 25】

前記がんが、胃癌である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 26】

前記がんが、肝臓癌である、請求項 18 に記載の方法。

40

【請求項 27】

前記がんが、神経膠腫である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 28】

前記がんが、乳癌である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 29】

前記がんが、肉腫である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 30】

前記肉腫が、平滑筋肉腫である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記がんが、前記がんが、マルチチロシンキナーゼ関連がんである、請求項 18 に記載

50

の方法。

【請求項 3 2】

請求項 1 に記載の結晶形を調製するための方法であって、

1) N- (3-フルオロ-4- ((2- (5- ((2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピリジン-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) オキシ) フェニル) -N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドをアセトン中に溶解し、加熱して還流し、攪拌しながら冷却して、形態 D を得ること、

2) N- (3-フルオロ-4- ((2- (5- ((2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピリジン-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) オキシ) フェニル) -N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド、形態 D を結晶シードとしてアセトン中に溶解し、加熱して還流し、攪拌しながら冷却して、形態 D を得ること、

3) N- (3-フルオロ-4- ((2- (5- ((2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピリジン-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) オキシ) フェニル) -N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドを有機溶媒中に周囲温度で粉碎し、スラリーを濾過し、有機溶媒を新たな有機溶媒と交換して形態 D を得ることであって、前記有機溶媒が、アセトン、ACN、CHCl₃、MTBE、DMF、EtOH、ニトロメタン、またはそれらの混合物から選択される、形態 D を得ること、

4) N- (3-フルオロ-4- ((2- (5- ((2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピリジン-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) オキシ) フェニル) -N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドをTHF中に溶解し、蒸発させ、EtOAc中に溶解し、沈殿させて、形態 D を得ること、および

5) N- (3-フルオロ-4- ((2- (5- ((2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピリジン-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) オキシ) フェニル) -N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドをIPA中に約40℃で粉碎し、スラリーを濾過し、前記IPAを新しいIPAと交換して、形態 D を得ること、のいずれか1つを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

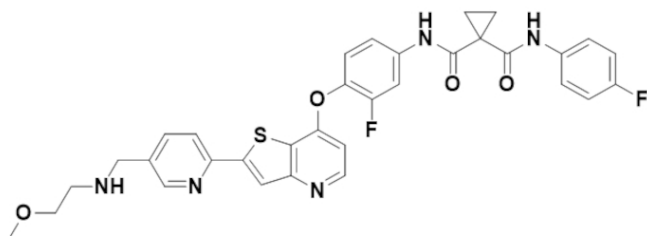
本発明は、マルチチロシンキナーゼ阻害剤の結晶形に関する。特に、本発明は、マルチチロシンキナーゼ阻害剤 N- (3-フルオロ-4- ((2- (5- ((2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピリジン-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) オキシ) フェニル) -N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドの結晶形、結晶形を含む薬学的組成物、結晶形を調製するための方法、およびそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

国際公開番号WO2009/026717Aは、複数のプロテインチロシンキナーゼの阻害活性、例えば、VEGF受容体キナーゼおよびHGF受容体キナーゼの阻害活性を有する化合物を開示した。特に、開示された N- (3-フルオロ-4- ((2- (5- ((2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピリジン-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) オキシ) フェニル) -N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (化合物1) は、マルチチロシンキナーゼ阻害剤であり、細胞増殖、生存、腫瘍進行につながるシグナル伝達経路の主要な調節因子であるRET、CBL、CHR4q12、DDR、Trkなどの密接に関連する一連のチロシンキナーゼの強力な阻害を示している。

【化 1】



化合物 1

10

【0003】

化合物 1 は、マウスの複数のヒト異種移植腫瘍モデルで腫瘍退縮を示し、現在、単剤療法として、また広範囲の固形腫瘍を治療するための併用療法として、ヒト臨床試験中である。化合物 1 は現在、進行がん患者を対象とした第 1 次臨床試験、進行性脂肪肉腫および非小細胞肺癌（NSCLC）の患者を対象とした第 2 次試験中である。

【0004】

しかしながら、アモルファスの小規模化学合成化合物 1 は WO 2009 / 026717 A の実施例 52（化合物 147）に開示されているが、化合物 1 の API を高品質かつ大量に調製するためには、通常、化合物 1 の結晶形が必要であり、それによりプロセス不純物を再結晶により一掃することができる。実際には、特定の化合物のどの結晶形が安定で再現性があり、薬物処理に適しているかを自信を持って予測することは困難である。特定の結晶性固体形態が製剤に望ましい物理的特性で生成されるかどうかを予測することはさらに困難である。

20

【0005】

前述のすべての理由から、医薬組成物の製造上の改善を提供する化合物 1 の結晶形を製造することが大いに必要とされている。本発明は、これらの必要性の 1 つまたは複数に有利に対処する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

30

【特許文献 1】国際公開第 2009 / 026717 号

【発明の概要】

【0007】

本出願は、その結晶形を提供することにより、前述の課題および必要性に対処するための発明を開示する。本発明の発明者らは、意外にも、N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド（以下、化合物 1 と呼ぶ）の結晶形の単相を得ることが非常に困難であることを発見した。本発明の発明者らは、多大な努力を払って体系的な固体形態スクリーニング研究を行った後、化合物 1、材料 A～L、および形態 C、D および H のいくつかの結晶性材料を得た。しかしながら、3 つの結晶形（形態 C、D および H）のみが相均一性で存在し、他のすべての形態は無秩序な複数相で構成されていた。最後に、本発明の発明者らは、形態 D のみが、製剤に適した優れた物理的特性を有し、高品質および良好な再現性を備えた大規模な商業規模で製造できることを見出した。

40

【0008】

本発明の第 1 の態様では、本明細書で提供されるのは、化合物 1 の結晶形である。

【0009】

一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 C、形態 D および形態 H と呼ばれる。

【0010】

一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 D と呼ばれ、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 14.3

50

$\pm 0.2^\circ$ および $17.2 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択された 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターン (XRPD) を有する。

【0011】

一実施形態では、化合物 1 の結晶形 (形態 D) は、単結晶であり得る。

【0012】

一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 C と呼ばれる。

【0013】

一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 H と呼ばれる。

【0014】

別の実施形態では、化合物 1 の結晶形は、実質的に図 1 A、図 2 A (1)、図 3 B、図 3 C または図 3 D に示されるような XRPD パターンを有する。

10

【0015】

本発明の第 2 の態様では、治療有効量の化合物 1 の結晶形、および薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物が、本方法で使用するために提供される。一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 C、形態 D および形態 H から選択される。

【0016】

本発明の第 3 の態様では、細胞におけるマルチチロシンキナーゼ活性を阻害するための方法であって、マルチチロシンキナーゼ活性の阻害が所望される細胞を、治療有効量の化合物 1 の結晶形と接触させることを含む方法が提供される。一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 C、形態 D および形態 H から選択される。

20

【0017】

本発明の第 4 の態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、化合物 1 の結晶形を投与することを含む方法が提供される。一実施形態では、がんは、マルチチロシンキナーゼに関連するがんである。一実施形態では、マルチチロシンキナーゼ関連癌は、非小細胞肺癌 (NSCLC) を含む、肺がんである。一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 C、形態 D および形態 H から選択される。

【0018】

本発明の第 5 の態様では、本明細書で提供されるのは、化合物 1 の結晶形を調製するための方法である。一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 C、形態 D および形態 H から選択される。

30

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図 1 A】実施例 2 A に従って調製された化合物 1 の結晶形 D (化合物 1 形態 D) の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示している。

【図 1 B】実施例 2 A に従って調製された化合物 1 の結晶形 D (化合物 1 形態 D) の示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルを示している。

【図 2 A - 1】図 2 A (1) は、実施例 2 B に従って調製された化合物 1 の結晶形 D (化合物 1 形態 D、単結晶) のシミュレートされた粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示し、図 2 A (2) は実施例 2 B に従って調製された化合物 1 の結晶形 D (化合物 1 形態 D) のシミュレートされた (単結晶) のオーバーレイされたスペクトル、実験的な XRPD パターンを示している。

40

【図 2 A - 2】図 2 A (1) は、実施例 2 B に従って調製された化合物 1 の結晶形 D (化合物 1 形態 D、単結晶) のシミュレートされた粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示し、図 2 A (2) は実施例 2 B に従って調製された化合物 1 の結晶形 D (化合物 1 形態 D) のシミュレートされた (単結晶) のオーバーレイされたスペクトル、実験的な XRPD パターンを示している。

【図 2 B】実施例 2 B に従って調製された化合物 1 の結晶形 D (化合物 1 形態 D、単結晶) の結晶構造を示している。

【図 2 C】実施例 2 B に従って調製された化合物 1 の結晶形 D (化合物 1 形態 D、単結晶

50

）の結晶パッキングを示している。

【図 3 A】実施例 3 の化合物 1（化合物 1 形態 C、D および H）の結晶形態 C、D および H の粉末 X 線回折（XRPD）パターンを示している。

【図 3 B】実施例 3 の化合物 1 の結晶形 C（化合物 1 形態 C）の粉末 X 線回折（XRPD）パターンの索引付けソリューションを示している。

【図 3 C】実施例 3 の化合物 1 の結晶形 D（化合物 1 形態 D）の粉末 X 線回折（XRPD）パターンの索引付けソリューションを示している。

【図 3 D】実施例 3 の化合物 1 の結晶形 H（化合物 1 形態 H）の粉末 X 線回折（XRPD）パターンの索引付けソリューションを示している。

【図 3 E】実施例 3 の化合物 1（化合物 1 の材料 A から L）の材料 A から L の粉末 X 線回折（XRPD）パターン。

10

【図 3 F】実施例 3 のアセトン中で生成された化合物 1 の結晶形 D（化合物 1 形態 D）の TGA および DSC サーマグラムを示している。試料を約 40 °C で約 2.5 時間真空乾燥した。

【図 3 G】実施例 3 の化合物 1 の結晶性材料 B（材料 O を含む）、O および A の粉末 X 線回折（XRPD）パターンを示している。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明は、化合物 1 の結晶形に関する。特に、本発明は、化合物 1 の形態 C、形態 D または形態 H から選択される結晶形、結晶形を含む医薬組成物、結晶形を調製するための方法およびその使用方法に関する。

20

【0021】

一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 C、形態 D および形態 H と呼ばれる。

【0022】

一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 D と呼ばれ、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ および $17.2 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択された 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターン（XRPD）を有する。

【0023】

一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 D と呼ばれ、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ および $21.7 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択された 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターン（XRPD）を有する。

30

【0024】

一実施形態では、化合物 1 の結晶形は、形態 D と呼ばれ、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ および $26.4 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択された 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターン（XRPD）を有する。

【0025】

別の実施形態では、形態 D は、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ および $26.4 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択された 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。

40

【0026】

別の実施形態では、形態 D は、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ および $28.2 \pm 0.2^\circ$ からなる群から独立して選択された 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。

【0027】

別の実施形態では、形態 D は、 $6.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$

50

． 2° 、 $23.3 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.7 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.4 \pm 0.2^{\circ}$ および $28.2 \pm 0.2^{\circ}$ からなる群から独立して選択された 2θ 角度値を有する回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する。

【0028】

別の実施形態では、形態 D は、実質的に図 1 A に示されるような XRPD パターンを有する。

【0029】

別の実施形態では、形態 D は、約 $57^{\circ}\text{C} \sim 62^{\circ}\text{C}$ （開始約 $20^{\circ}\text{C} \sim 22^{\circ}\text{C}$ ）に最大ピークを有する広く小さな吸熱と、それに続く示差走査熱量測定（DSC）による約 180°C （開始約 178°C ）にピーク最大を有する鋭い吸熱を有することを特徴とする。別の実施形態では、形態 D は、実質的に図 1 B に示されるような DSC サーモグラムを有する。

10

【0030】

一実施形態では、化合物 1 の形態 D は単結晶であり得、これは、結晶構造データを表 1 B に要約している。図 2 B に示すように、化合物 1 形態 D の単結晶構造は、P-1 空間群と三斜晶系に属している。末端長アルキル鎖は大きな楕円体を持っていることがわかり、無秩序な原子による移動性が高いことを示している。また、結晶パッキングのアルキル鎖の周りにいくつかのチャンネルがある、図 2 C を参照されたい。

【0031】

表 1 B 化合物 1 形態 D（単結晶）の結晶データと構造の精密化

20

【表 1-1】

実験式	$\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$
式量	629.67
温度/K	179.99 (10)
結晶系	三斜晶
空間群	P-1
a/Å	9.4563 (5)
b/Å	12.3432 (5)
c/Å	14.4775 (6)
$\alpha/^{\circ}$	67.575 (4)
$\beta/^{\circ}$	83.080 (4)
$\gamma/^{\circ}$	80.099 (4)
ボリューム/Å ³	1535.98 (13)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1.361
μ/mm^{-1}	0.164
F (000)	656.0

30

40

50

【表 1 - 2】

結晶サイズ/mm ³	0.22×0.16×0.12
放射線	MoK α ($\lambda=0.71073$)
データ収集のための2 θ 範囲/°	5.184~54.958
インデックス範囲	-11 $\leq h \leq 12$ 、-15 $\leq k \leq 16$ 、-18 $\leq l \leq 18$
収集された反射	19644
独立した反射	7025 [R _{インデ} =0.0232、 R _{シグマ} =0.0321]
データ/制約/パラメータ	7025/312/442
F ² の適合度	1.036
最終的なRインデックス [I >= 2 σ (I)]	R ₁ =0.0587、wR ₂ =0.1494
最終的なRインデックス [すべてのデータ]	R ₁ =0.0780、wR ₂ =0.1599
最大の差分。ピーク/ホール/e $\text{\AA}^{-3}$	0.96/-0.45

10

【0032】

別の実施形態では、形態Dは、実質的に図2A(1)に示されるようなXRPDパターンを有する。

20

【0033】

一実施形態では、形態Dは、実質的に図3Cに示されるようなXRPDパターンを有する。別の実施形態では、形態Dは、実質的に図3Fに示されるようなDSCおよび/またはTGAを有する。

【0034】

一実施形態では、化合物1の結晶形は、形態Cと呼ばれる。別の実施形態では、形態Cは、実質的に図3Bに示されるようなXRPDパターンを有する。

【0035】

一実施形態では、化合物1の結晶形は、形態Hと呼ばれる。別の実施形態では、形態Hは、実質的に図3Dに示されるようなXRPDパターンを有する。

30

【0036】

一実施形態では、本発明の結晶形は、少なくとも40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%精製された結晶形である。

【0037】

本発明の第2の態様では、治療有効量の化合物1の結晶形および薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物が、本方法で使用するために提供される。一実施形態では、化合物1の結晶形は、形態C、形態D、および形態Hから選択される。別の実施形態では、化合物1の結晶形は、形態Dである。

【0038】

化合物1の結晶形は、当該技術分野において周知の任意の方法により製剤化され得、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、または直腸内を含むがこれらに限定されない任意の経路により投与するために調製され得る。ある特定の実施形態では、化合物1の結晶形は、病院で静脈内投与される。一実施形態では、投与は、経口経路によるものであり得る。

40

【0039】

担体の特徴は、投与経路に依存するであろう。本明細書で 사용되는場合、「薬学的に許容される」という用語は、細胞、細胞培養、組織、または生物などの生体系に適合可能であり、活性成分(複数可)の生物活性の有効性に干渉しない非毒性物質を指す。したがって、組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定剤、可溶化剤、お

50

よび当該技術分野で周知の他の材料を含み得る。薬学的に許容される製剤の調製は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990に記載されている。

【0040】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、95%の結晶形の化合物1を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも95%の化合物1の結晶形を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも90%の化合物1の結晶形を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも80%の化合物1の結晶形を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも70%の化合物1の結晶形を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも60%の化合物1の結晶形を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも50%の化合物1の結晶形を含む。

10

【0041】

化合物1の結晶形を含む薬学的組成物は、本明細書に記載の使用方法で使用され得る。

【0042】

本発明の第3の態様では、細胞におけるマルチチロシンキナーゼ活性を阻害するための方法であって、マルチチロシンキナーゼ活性の阻害が所望される細胞を、治療有効量の化合物1の結晶形と接触させることを含む方法が提供される。一実施形態では、化合物1の結晶形は、形態C、形態D、および形態Hから選択される。別の実施形態では、化合物1の結晶形は、形態Dである。

20

【0043】

本発明の第4の態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、化合物1の結晶形を投与することを含む方法が提供される。

【0044】

本明細書で提供される組成物および方法は、多種多様ながんの処置に使用され得る。特定の種類のがんの例には、乳癌、非小細胞肺癌（NSCLC）を含む肺癌、結腸癌、直腸癌、膀胱（尿路上皮）癌、前立腺癌、白血病、腎臓（腎）癌、神経膠腫、平滑筋肉腫を含む肉腫、肝臓（肝細胞）癌、卵巣癌および胃癌が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0045】

一実施形態では、がんは、マルチチロシンキナーゼ関連がんである。

【0046】

一実施形態では、マルチチロシンキナーゼ関連がんは、NSCLC、脂肪肉腫、尿路上皮癌、および口腔癌である。ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌である。

【0047】

活性化化合物は、治療される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく治療上有効量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体または希釈剤中に含まれる。一実施形態では、全ての上記条件について、活性化化合物の用量は、1日当たり約0.6~1800mgの範囲、例えば、1日当たり5~1000mg、さらなる例としては、1日当たり、レシピエントの50~200mgの範囲である。一実施形態では、活性化化合物は、150mgの用量で、好ましくは経口的に、好ましくは連続的な21日サイクルで投与される。典型的な局所投与量は、好適な担体中の0.01~3重量/重量%の範囲である。薬学的に許容される誘導体の有効投与量範囲は、送達される親化合物の重量を基準にして計算され得る。誘導体がそれ自体で活性を示す場合は、有効投与量は、誘導体の重量を使用して上記のように推定され得、または当業者に公知の他の手段で推定され得る。

40

【0048】

本明細書に記載の方法のうちのいくつかの実施形態では、本発明の組成物または方法で治療する前に、患者は、化学療法、標的抗癌剤、放射線療法、および手術のうちの1つ以上で治療され、および任意に、その前治療は失敗している、ならびに／または患者に手術

50

が施され、および任意に、その手術が失敗している、ならびに／または患者がプラチナベースの化学療法剤で治療されており、および任意に、患者がプラチナベースの化学療法剤での治療に反応しないと以前に判定されている、ならびに／または患者がキナーゼ阻害剤で治療されており、および任意に、キナーゼ阻害剤による前治療が失敗している、ならびに／または患者が1つ以上の他の治療薬（複数可）で治療されている。

【0049】

一実施形態では、マルチチロシンキナーゼ阻害剤は、1日1回経口投与される。一実施形態では、化合物1の結晶形は、1日2回経口投与される。一実施形態では、化合物1の結晶形は、1日1回経口投与される。一実施形態では、化合物1の結晶形は、形態C、形態D、形態Hから選択される。別の実施形態では、化合物1の結晶形は、形態Dである。

10

【0050】

当業者は、好適な既知の一般に許容される細胞および／または動物モデルを使用するインビボ試験およびインビトロ試験の両方により、組み合わせの試験化合物または組み合わせの所与の障害を治療または予防する能力を予測することを理解するであろう。

【0051】

当業者は、健康な患者および／または所与の障害に罹患している患者におけるファースト・イン・ヒューマン試験、用量範囲探索試験および有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床分野および医療分野で周知の方法に従って完了され得ることをさらに理解するであろう。

【0052】

20

本発明の第5の態様において、本明細書で提供されるのは、N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド（化合物1）の結晶形Dを調製するための方法であり、以下の手順のいずれか1つを含む：

1) N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドをアセトン中に溶解し、加熱して還流し、攪拌しながら冷却して、形態Dを得る、

2) N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド、形態Dを種結晶としてアセトン中に溶解し、加熱して還流し、攪拌しながら冷却して、形態Dを得る、

30

3) N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドを有機溶媒中に周囲温度で粉碎し、スラリーを濾過し、有機溶媒を新鮮な有機溶媒と交換して形態Dを得るが、ここで有機溶媒はアセトン、ACN、CHCl₃、MTBE、DMF、EtOH、ニトロメタン、またはそれらの混合物から選択される、

40

4) N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドをTHF中に溶解し、蒸発させ、EtOAcに溶解し、沈殿させて、形態Dを得る、

5) N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドをIPA中に約40℃で粉碎し、スラリーを濾過し、IPAを新しいIPAと交換して形態Dを得る。

【0053】

50

一実施形態では、N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドの結晶形Dの調製方法は、以下の手順のいずれか1つを含む：

1) N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド、形態Dを種結晶としてアセトン中に溶解し、加熱して還流し、攪拌しながら冷却して、形態Dを得、1～2時間加熱還流、内部温度20±5℃に少なくとも24時間冷却し、濾過し、濾過ケーキをアセトンで洗浄し、45℃で真空下で乾燥させ、形態Dを得る、

2) N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドを有機溶媒中に周囲温度で粉碎し、約24時間後にスラリーを濾過し、有機溶媒を新鮮な有機溶媒と交換して形態Dを得るが、ここで有機溶媒はアセトン、ACN、CHCl₃、MTBE、DMF、EtOH、ニトロメタン、またはそれらの混合物から選択される、

3) N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドをTHF中に溶解し、蒸発させ、EtOAcに溶解し、攪拌し、沈殿させて、形態Dを得る、

4) N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドをIPA中に約40℃で粉碎し、約24時間後にスラリーを濾過し、IPAを新しいIPAと交換して形態Dを得る。

【0054】

別の実施形態において、有機溶媒は、CHCl₃/MTBE(50/50、v/v)およびDMF/ACN(30/70、v/v)から選択される。別の実施形態では、得られたスラリーを最大約2.5週間粉碎した。

【0055】

定義

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において参照される全ての特許、特許出願、および刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0056】

本明細書で使用される場合、「化合物1」は、N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドを指す。

【0057】

本明細書で使用される場合、「化合物1の結晶形」は、N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドの結晶形を指す。

【0058】

固有の結晶性XRPDパターンを示す材料には、他の文字タイプが化合物にまだ関係していない場合、デフォルトの指定として連続したローマ字のアルファベット文字が割り当てられる。この指定は、XRPDパターンのインデックス付けによって得られる相純度が決定されるまで、「材料」という用語に暫定的に関連付けられ、プロトン核磁気共鳴分光

10

20

30

40

50

法（ ^1H NMR）によって得られる化学的同一性が決定される。特性データが単相で構成される固有の結晶形と一致する場合、材料はさらに同じ文字指定の「形態」として指定される（つまり、材料Cは形態Cになる）。本発明において、化合物の「形態」のXRPDパターンは、首尾よく索引付けすることができる。ただし、「材料」のXRPDパターンは索引付けできず、「材料」は、ある程度無秩序である結晶性材料、または混合物である。

【0059】

本明細書で使用される場合、「形態C」または「結晶形態C」という用語は、単独で使用される場合、N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシフェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドの結晶形態Cを指す。また、「形態D」または「結晶形態D」という用語は、「形態C」または「結晶形態C」と同様の意味を持つ。

10

【0060】

本明細書で使用される場合、「マルチチロシンキナーゼ関連疾患または障害」は、RET, CBL, CHR4q12, DDRおよび／またはTrkにおいて発がん性変異に関連するか、またはそれにより媒介される疾患または障害を指す。

【0061】

本明細書で使用される場合、「対象」、「個体」、または「患者」という用語は互換的に使用され、任意の動物を指し、マウス、ラット、その他のげっ歯動物、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、牛、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒトなどの哺乳動物が含まれる。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療および／または予防される疾患または障害の少なくとも1つの症状を経験および／または呈している。いくつかの実施形態では、対象は、マルチチロシンキナーゼ関連癌を有すると疑われている。

20

【0062】

本明細書で使用される場合、化合物1の結晶形の「治療有効量」とは、症状を緩和する、または症状を何らかの方法で減らす、または病態（condition）の進行を停止するかもしれない、または食べ止める、またはマルチチロシンキナーゼの活性を負に調節するかもしれない、または阻害するのに十分な量である。このような量は、一回用量として投与され得るか、または投与計画に従って投与され得、それにより、この量は効果的である。

30

【0063】

本明細書で使用される場合、治療は、病態（condition）、障害、または疾患の症状または病態（pathology）を緩和するかあるいは有利に変化させる任意の様式を指す。治療はまた、本明細書の組成物の任意の薬学的使用を包含する。

【0064】

本明細書で使用される場合、特定の薬学的組成物の投与による特定の障害の症状の緩和は、永久的であっても一時的であっても、持続性であっても一過性であっても、組成物の投与に起因し得るかまたはその投与に関連し得る、何らかの軽減を指す。

【0065】

本明細書で使用される場合、数値的に定義されたパラメータ（例えば、本明細書に詳述される化合物1の結晶形またはそれらの薬学的に許容される塩の用量、または本明細書に記載の治療時間の長さ）を修正するために使用される場合の「約」という用語は、パラメータが、そのパラメータに記載されている数値よりも10%も上下に変動する可能性があることを意味する。例えば、約5 mg/kgの用量は、4.5 mg/kg～5.5 mg/kgの間で変動し得る。パラメータのリストの初めに使用される「約」は、各パラメータを修正することを意味する。例えば、約0.5 mg、0.75 mg、または1.0 mgは、約0.5 mg、約0.75 mg、または約1.0 mgを意味する。同様に、約5%以上、10%以上、15%以上、20%以上、および25%以上は、約5%以上、約10%以上、約15%以上、約20%以上、または約25%以上を意味する。

40

50

【0066】

本明細書で使用される場合、XRPDピーク位置に関して使用される場合の「約」という用語は、機器の較正、本発明の結晶形を調製するために使用される方法、結晶形の年代、および分析に使用された機器のタイプに依存する固有のピークの変動性を意味する。XRPD分析に使用された機器の変動性は約 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ であった。

【0067】

本明細書で使用される場合、DSC吸熱ピーク開始に関して使用される場合の「約」という用語は、機器の較正、本発明の試料を調製するために使用される方法、および分析で使用される機器のタイプに依存する固有のピークの変動性を意味する。DSC分析に使用された機器の変動は約 $\pm 2^\circ\text{C}$ であった。

10

【0068】

一般的な方法

特に断りのない限り、例示された実施例では、以下に概説される一般的な方法が使用された。

【0069】

I. 結晶化技術

本発明の結晶形態は、適切な溶媒からの結晶化または再結晶化または昇華を含む、当業者に周知の様々な方法を使用して調製することができる。水混和性または水非混和性溶媒の蒸発、過飽和溶媒混合物への結晶播種、溶媒混合物の温度の低下または溶媒混合物の凍結乾燥を含む結晶化または再結晶化のために、例示された実施例の技術を含む多種多様な技術を使用することができる。

20

【0070】

本発明では、結晶化は、種結晶の有無にかかわらず行うことができる。種結晶は、所望の結晶形態の任意の以前のバッチに由来し得る。種結晶の添加は、本発明における結晶形態の調製に影響を及ぼさない可能性がある。

【0071】

等温線の完了後に試料を回収し、XRPDで再分析した。

【0072】

【表2】

略語および頭字語

30

カテゴリー	略語	フルネーム／説明
分析技術	DSC	示差走査熱量測定
	DVS	動的蒸気収着
	NMR	核磁気共鳴
	PLM	偏光顕微鏡
	TGA	熱重量分析
	XRPD	粉末X線回折
	VT-XRPD	可変温度粉末X線回折
溶媒	ACN	アセトニトリル
	CHCl ₃	クロロホルム
	DMF	ジメチルホルムアミド
	DMSO	ジメチルスルホキシド
	EtOAc	酢酸エチル
	EtOH	エタノール
	IPA	イソプロピルアルコール
	MEK	メチルエチルケトン
	MeOH	メタノール
	MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
その他	THF	テトラヒドロフラン
	RT	室温
	v/v	パーセント体積比

40

【0073】

50

以下の実施例は、本発明のある特定の実施形態をさらに例示することを意図するものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0074】

実施例 1

N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド（化合物 1）の調製

【0075】

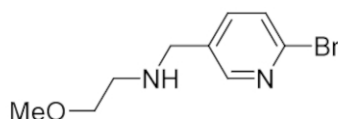
この実施例は、N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド（化合物 1）の調製を示す。

10

【0076】

ステップ 1：N-（（6-ブロモピリジン-3-イル）メチル）-2-メトキシエタン-1-アミン（化合物 1 A）

【化 2】



20

化合物 1 A

【0077】

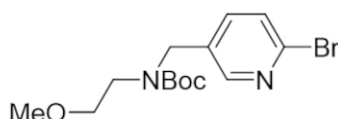
ジクロロメタン（DCM）（12 vol）中に2-メトキシエチルアミン（3.0当量）を攪拌した溶液にモレキュラーシーブ（0.3 w/w）を加え、窒素雰囲気下にて、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。反応マスの含水量を、含水量の限界が0.5% w/wに達するまで、カルフィッシャー分析によってモニターした。水分含有量の限界に達したら、反応マスを $5 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却し、6-ブロモニコチナルデヒド（1.0当量）を $5 \pm 5^\circ\text{C}$ で上記の反応マスに30分間かけてロットごとに加えた。反応マスを $5 \pm 5^\circ\text{C}$ で 30 ± 5 分間攪拌し、酢酸（1.05当量）を $5 \pm 5^\circ\text{C}$ で滴下して加えた。添加の完了後、マスをゆっくりと $25 \pm 5^\circ\text{C}$ に温め、8時間攪拌して、化合物 1 Aを得た。イミン形成をHPLCでモニターした。

30

【0078】

ステップ 2：tert-ブチル（（6-ブロモピリジン-3-イル）メチル）（2-メトキシエチル）カルバメート（化合物 1 B）

【化 3】



40

化合物 1 B

【0079】

THF（5.0 vol）中の荷電化合物 1 A（1.0当量）を加え、反応マスを窒素雰囲気下、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した。反応マスを約 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ の温度に冷却した。二炭酸ジ-tert-ブチル（1.2当量）を窒素雰囲気下で $10 \pm 5^\circ\text{C}$ で反応マスに加え、反応マスの温度を $25 \pm 5^\circ\text{C}$ に上げ、反応マスを約2時間上昇させた。反応の進行をHPLCでモニターした。IPCの完了後、2 M aq NaOH（3.1 vol）中のタウリン（1.5当量）の調製溶液を充填し、 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ で16時間～18時間攪拌した。反応

50

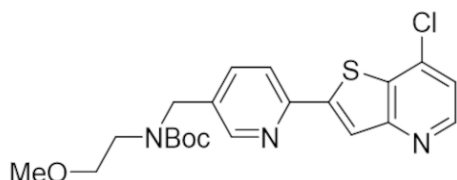
マスを 1 M N a O H 水溶液 (3 . 7 v o l) でさらに希釈し、層を分離した。水層を D C M (2 × 4 . 7 v o l) で抽出し、抽出物を有機層と組み合わせた。組み合わせた有機層を 1 M N a O H 水溶液 (3 . 9 4 v o l) 、その後、水 (2 × 4 . 4 v o l) で洗浄し、硫酸ナトリウム (2 . 0 w / w) で乾燥させた。濾液を蒸留物が観察されなくなるまで 4 0 ° C 未満の減圧下で濃縮した。テトラヒドロフラン (T H F) を順次添加し (1 × 4 v o l および 1 × 6 v o l) 、留出物が観察されなくなるまで 4 0 ° C 未満の減圧下で濃縮して、化合物 1 B を淡黄色のシロップ液として得た。

【 0 0 8 0 】

ステップ 3 : t e r t - ブチル ((6 - (7 - クロロチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) (2 - メトキシエチル) カルバメート (化合物 1 C)

10

【化 4】



化合物 1 C

【 0 0 8 1 】

20

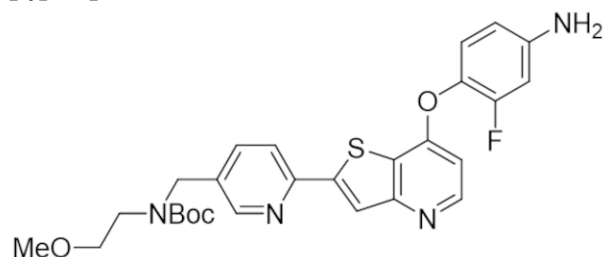
テトラヒドロフラン (7 v o l) 中に 7 - クロロチエノ [3 , 2 - b] ピリジン (1 . 0 5 当量) を攪拌した溶液に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2 . 5 M) を $-15 \pm 10^{\circ}\text{C}$ で滴下し、窒素雰囲気下、同じ温度で 9 0 分攪拌した。塩化亜鉛 (1 . 0 5 当量) を $-15 \pm 10^{\circ}\text{C}$ で反応マスに加えた。反応マスをゆっくりと $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ に温め、窒素雰囲気下で 4 5 分間攪拌して、化合物 1 C を得た。反応の進行を H P L C でモニターした。

【 0 0 8 2 】

ステップ 4 : t e r t - ブチル ((6 - (7 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) (2 - メトキシエチル) カルバメート (化合物 1 D)

【化 5】

30



化合物 1 D

【 0 0 8 3 】

40

$25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ の D M S O (3 . 9 v o l) 中の 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンズエナミニウムクロリド (1 . 2 当量) を窒素雰囲気下で投入し、 $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で透明な溶液が観察されるまで反応マスを攪拌した。t - B u O K を $25 \pm 10^{\circ}\text{C}$ の窒素雰囲気下でロットごとに添加した。反応マス温度を $45 \pm 5^{\circ}\text{C}$ に上げ、窒素雰囲気下で 3 0 分間維持した。化合物 1 C を $45 \pm 5^{\circ}\text{C}$ の窒素雰囲気下でロットごとに充填し、 $45 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で 1 0 分間攪拌した。反応混合物を $100 \pm 5^{\circ}\text{C}$ に加熱し、2 時間攪拌した。反応質量を H P L C によってモニターした。

【 0 0 8 4 】

反応完了後、反応マスを $10 \pm 5^{\circ}\text{C}$ に冷却し、 $10 \pm 5^{\circ}\text{C}$ の冷水 (2 0 v o l) でクエンチした。質量温度を $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ に上げ、7 ~ 8 時間攪拌した。得られた化合物 1 D 粗生

50

成物を濾過により収集し、2 volの水で洗浄した。粗化合物1 D材料を水（10 vol）に取り、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で最大20分間攪拌した。反応マスを $45 \pm 5^\circ\text{C}$ に加熱し、 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ で2～3時間攪拌し、濾過し、真空乾燥した。

【0085】

粗化合物1 Dを $25 \pm 5^\circ\text{C}$ でMTBE（5 vol）に取り、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で約20分間攪拌した。反応マス温度を $45 \pm 5^\circ\text{C}$ に上げ、 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ で3～4時間攪拌し、次に $20 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却した。反応マスを $20 \pm 5^\circ\text{C}$ で約20分間攪拌し、濾過し、続いて水（0.5 vol）床洗浄し、真空乾燥した。

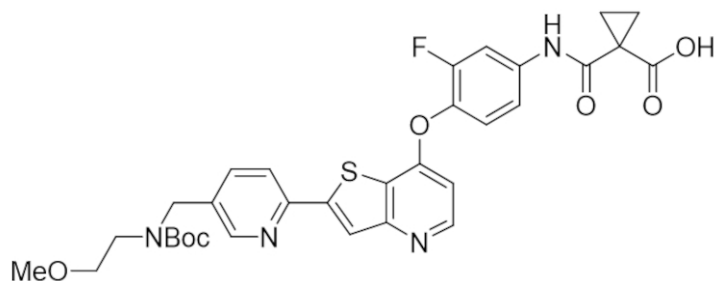
【0086】

粗物質を $25 \pm 5^\circ\text{C}$ でアセトン（10 vol）に溶解し、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で約2時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、アセトンで洗浄した（2.5 vol）。濾液を $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で水（15 vol）でゆっくりと希釈した。反応マスを $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で2～3時間攪拌し、濾過し、水（2 vol）で床洗浄し、真空乾燥して、化合物1 Dを褐色の固体として得た。

【0087】

ステップ5：1-（（4-（（2-（5-（（tert-ブトキシカルボニル）（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）カルバモイル）シクロプロパン-1-カルボン酸（化合物1 E）

【化6】



化合物1 E

【0088】

テトラヒドロフラン（7 vol）中の化合物1 D（1.0当量）の溶液に、水（8 vol）中の炭酸カリウム水溶液（1.0当量）を加えた。溶液を $5 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却し、約60分間攪拌した。攪拌しながら、トリエチルアミン（2.0当量）をテトラヒドロフラン（8 vol）中の1, 1-シクロプロパンジカルボン酸（2.0当量）の溶液に $5 \pm 5^\circ\text{C}$ で別々に加え、続いて塩化チオニル（2.0当量）を加え、約60分間攪拌した。酸塩化物のマスを $5 \pm 5^\circ\text{C}$ で化合物1 D溶液にゆっくりと加えた。温度を $25 \pm 5^\circ\text{C}$ に上げ、3.0時間攪拌した。反応をHPLC分析でモニターした。

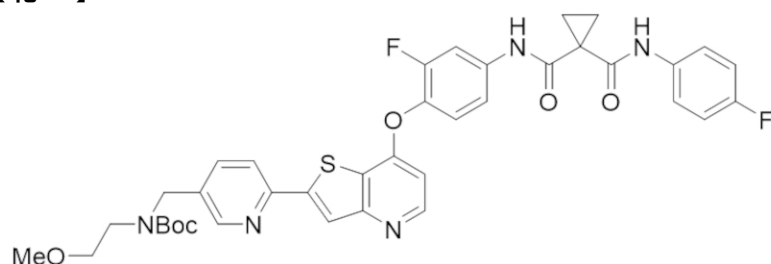
【0089】

反応完了後、マスを酢酸エチル（5.8 vol）、水（5.1 vol）、10%（w/w）塩酸水溶液（0.8 vol）および25%（w/w）塩化ナトリウム水溶液（2 vol）で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル（2×5 vol）で抽出した。合わせた有機層を0.5 M重炭酸ナトリウム水溶液（7.5 vol）で洗浄した。有機層をDarcos活性炭（0.5 w/w）および硫酸ナトリウム（0.3 w/w）で $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で1.0時間処理した。有機層をセライトで濾過し、テトラヒドロフラン（5.0 vol）で洗浄した。濾液を 50°C 未満で約3 volまで真空下で濃縮し、 50°C 未満で約3.0 volまで真空下で酢酸エチル（2×5 vol）と共蒸留した。有機層を $15 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却し、約60分間攪拌し、濾過し、そして固体を酢酸エチル（2.0 vol）で洗浄した。水分含有量が1%未満になるまで、材料を $40 \pm 5^\circ\text{C}$ で真空下で乾燥させて、化合物1 Eを褐色の固体として得た。

【0090】

ステップ6：tert-ブチル（（6-（7-（2-フルオロ-4-（1-（（4-フルオロフェニル）カルバモイル）シクロプロパン-1-カルボキシアミド）フェノキシ）チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル）ピリジン-3-イル）メチル）（2-メトキシエチル）カルバメート（化合物1F）

【化7】



10

化合物1F

【0091】

テトラヒドロフラン（10 vol）中の化合物1E（1.0当量）の懸濁液にピリジン（1.1当量）を加え、 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却した。塩化チオニル（2.0当量）を加え、約60分間攪拌した。得られた酸塩化物の形成を、試料をメタノールでクエンチした後、HPLC分析によって確認した。これとは別に、炭酸カリウム水溶液（2.5当量）（7.0 volの水）をテトラヒドロフラン（10 vol）中の4-フルオロアニリン（3.5当量）の溶液に加え、 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却し、約60分間攪拌した。 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ の酸塩化物マスの温度を約 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ の温度に上げ、3分間攪拌した。反応をHPLC分析によってモニターした。

20

【0092】

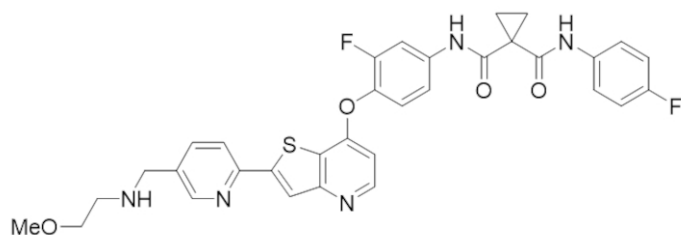
反応終了後、溶液を酢酸エチル（25 vol）で希釈し、有機層を分離し、1M水酸化ナトリウム水溶液（7.5 vol）、1M塩酸水溶液（7.5 vol）および25%（w/w）塩化ナトリウム水溶液（7.5 vol）で洗浄した。有機層を乾燥させ、硫酸ナトリウムで濾過した。濾液を 50°C 未満の真空下で約3 volに濃縮し、 50°C 未満の真空下で約3.0 volまで酢酸エチル（3 x 5 vol）と共蒸留した。酢酸エチル（5 vol）およびMTBE（10 vol）を入れ、 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ に加熱し、30~60分間攪拌した。混合物を $15 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却し、約30分間攪拌し、濾過し、そして固体を酢酸エチル（2.0 vol）で洗浄した。MGB3含有量をHPLC分析によって分析した。水分含有量が約3.0%に達するまで、材料を $40 \pm 5^\circ\text{C}$ で真空下で乾燥させて、化合物1Fを褐色の固体として得た。

30

【0093】

ステップ7：N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド（化合物1）

【化8】



40

化合物1

【0094】

50

氷酢酸（3.5 vol）中の化合物1 Fの混合物に濃塩酸（0.5 vol）を加え、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で1.0時間攪拌した。反応をHPLC分析でモニターした。

【0095】

反応完了後、マスを水（11 vol）に加え、 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した。10%（w/w）重炭酸ナトリウム水溶液を使用してpHを 3.0 ± 0.5 に調整し、 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ で約3.0時間攪拌した。マスを濾過し、水（ $4 \times 5.0 \text{ vol}$ ）で洗浄し、洗浄のたびに濾液のpHを確認した。水分含有量が約10%になるまで、材料を $50 \pm 5^\circ\text{C}$ で真空下で乾燥させた。

【0096】

粗化合物1を酢酸エチル（30 vol）に取り、 $70 \pm 10^\circ\text{C}$ に加熱し、1.0時間攪拌し、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却し、濾過し、そして酢酸エチル（2 vol）で洗浄した。材料を $45 \pm 5^\circ\text{C}$ で6.0時間真空下で乾燥させた。

【0097】

粗化合物1を、研磨濾過したテトラヒドロフラン（30 vol）および前洗浄したアンバーリストA-21イオン交換樹脂に取り、溶液が透明になるまで $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で攪拌した。透明な溶液を得た後、樹脂を濾過し、研磨濾過したテトラヒドロフラン（15 vol）で洗浄した。濾液を 50°C 未満の真空下で約50%濃縮し、研磨濾過したIPA（ $3 \times 15.0 \text{ vol}$ ）と共蒸留し、 50°C 未満の真空下で最大50%まで濃縮した。電荷研磨濾過されたIPA（15 vol）を加え、溶液を 50°C 未満の真空下で約20 volに濃縮した。反応マスを $80 \pm 5^\circ\text{C}$ に加熱し、60分間攪拌し、そして $25 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却した。得られた反応マスを $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で約20時間攪拌した。反応マスを $0 \pm 5^\circ\text{C}$ に冷却し、4～5時間攪拌し、濾過し、そして研磨濾過したIPA（2 vol）で洗浄した。水分含有量が約2%になるまで、材料を $45 \pm 5^\circ\text{C}$ で真空下で乾燥させて、所望の生成物である化合物1を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 10.40（s, 1H），10.01（s, 1H），8.59–8.55（m, 1H），8.53（d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H），8.32（s, 1H），8.23（d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H），7.96–7.86（m, 2H），7.70–7.60（m, 2H），7.56–7.43（m, 2H），7.20–7.11（m, 2H），6.66（d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H），3.78（s, 2H），3.41（t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H），3.25（s, 3H），2.66（t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H），1.48（s, 4H）ppm。MS： M/e 630（ $M+1$ ） $^+$ 。

【0098】

実施例2

N-（3-フルオロ-4-（（2-（5-（（2-メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン-2-イル）チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル）オキシ）フェニル）-N-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドの結晶形Dの調製

【0099】

実施例2A：化合物1の結晶形Dの調製

50 Lの反応器に対して、7.15 Kgの化合物1、種結晶として40 gの形態D、および21 Lのアセトン（ $\geq 99\%$ ）を加えた。混合物を1～2時間加熱し還流（約 56°C ）させた。混合物を $20 \pm 5^\circ\text{C}$ の内部温度で少なくとも24時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを7 Lのアセトンで洗浄した。ウェットケーキを 45°C の真空下で乾燥させ、5.33 kgの所望の形態Dの化合物1を得た。

【0100】

粉末X線回折（XRPD）

XRPDパターンを、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計を使用して、auOptixの長いファインフォーカスソースを使用して生成されたCu放射線の入射ビームを使用して収集した。楕円形に傾斜した多層ミラーを使用して、Cu K α X線を試験片を通過させ検出器に集束させた。分析の前に、シリコン試験片（NI

S T S R M 6 4 0 e) を分析し、

S i I しピークの観測位置が、N I S T 認定の位置と一致していることを確認した。各試料の試験片を 3 μ m の厚さのフィルムの間に挟み、透過ジオメトリで分析した。ビームストップ、短い自動散乱エクステンション、および自動散乱ナイフエッジを使用して、空気によって生成される背景を最小化させた。インシデントオード用のソラースリット回折 b e a u 1 s を使用して、軸方向の発散による広がりを最小限に抑えた。回折パターンを試験片から 2 4 0 mm の位置に配置された走査位置感知検出器 (X ' C e l e r a t o r) およびデータコレクターソフトウェア v. 2. 2 b を使用して収集した。パターンマッチ v 2. 3. 6 を使用して X R P D パターンを作成した。

【0101】

粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを使用して、得られた化合物 1 の特性を調べ、化合物 1 が化合物 1 の結晶形 D (化合物 1 形態 D) であることを示した。図 1 A を参照されたい。得られた X R P D パターンは、図 3 C に示したものと実質的に同じである。

【0102】

示差走査熱量測定 (D S C)

D S C を、メトラー・トレド D S C 3 + 示差走査熱量計を使用して実施した。温度校正を、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ、および亜鉛を使用して実行した。T A W N の感度は 1 1. 9 であった。試料をアルミニウム製の D S C パンに入れ、蓋をして、重量を正確に記録した。試料パンとして構成された秤量されたアルミニウムパンをセルの参照側に置いた。試料分析の前に、鍋の蓋に穴を開けた。サーモグラムの方法名は、開始温度と終了温度、および加熱速度の略語であり、たとえば、- 3 0 - 2 5 0 - 1 0 は、「周囲温度から 2 5 0 $^{\circ}$ C まで、1 0 $^{\circ}$ C / 分で」を意味する。窒素流量は 5 0. 0 mL / 分であった。この機器は、大気圧と同じであるため、U S P が要求するガス圧力値を提供しない。

【0103】

ピーク最大が約 5 7 $^{\circ}$ C ~ 6 2 $^{\circ}$ C (開始約 2 0 $^{\circ}$ C ~ 2 2 $^{\circ}$ C) の広い小さな吸熱と、それに続くピーク最大が約 1 8 0 $^{\circ}$ C (開始約 1 7 8 $^{\circ}$ C) の鋭い吸熱観察された。これらのイベントは、それぞれ揮発性物質と溶融物の損失が原因である可能性がある (図 1 B を参照)。

【0104】

別の実施形態では、形態 D は以下のように調製された。指定材料 O を 6 0 0 μ L のアセトンに懸濁した。最初の溶解が観察され、続いて再沈殿が観察された。実験の目的は、X R P D データをスラリー化し、分離し、収集するのに十分な固形物を含む懸濁液を取得することであったため、懸濁物質の量は測定しなかった。形態 D のアセトンへの溶解度に基づくと、実験規模の非常に大まかな見積もりは約 8 0 ~ 1 0 0 mg である。懸濁液を周囲温度で約 2. 5 週間攪拌し、その後、濾過を伴う遠心分離によって固体を単離した。X R P D データは形態 D と一致しているように見えた。次に、試料を真空オーブン内で約 4 0 $^{\circ}$ C で約 2. 5 時間乾燥させた。最終固形物の X R P D パターンは形態 D と一致していた。

【0105】

実施例 2 B : 化合物 1 形態 D の調製

4 2 7. 0 mg の化合物 1 を 5 mL の T H F に溶解して、透明な茶色の溶液を得た。得られた溶液を濾過し、濾液を窒素流下で蒸発させた。粘着性のある固体が得られ、これを室温で約 5 分間真空乾燥したが、それでも粘着性のある茶色の固体が得られた。それを 0. 2 mL の E t O A c に溶解し、超音波処理して溶解させた。反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、固体が沈降した。得られた固体に 0. 4 mL の E t O A c を加え、室温で 2 1 時間 4 0 分間攪拌して、懸濁液を得た。遠心分離により固体を母液から分離し、次に得られた固体を 0. 6 mL の E t O A c に再懸濁し、室温で 2 日間攪拌した。固体を遠心分離により単離して、所望の形態 D の化合物 1 を得た。

【0106】

粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを使用して、得られた化合物 1 を特徴付け、これは、化合物 1 が化合物 1 の結晶形 D (化合物 1 形態 D) であることを示した。

10

20

30

40

50

【0107】

実施例2C：化合物1形態Dの調製

化合物1の単結晶X線回折データを、MoK α 放射線 ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) を使用して、Rigaku XtaLAB PRO 007HF (Mo) 回折計で180 Kで収集した。データ削減と経験的吸収補正を、CrysAlisProプログラムを使用して実行した。この構造は、SHELXTプログラムを使用した双対空間アルゴリズムによって解決された。すべての非水素原子は、差分フーリエマップから直接見つけることができる。フレームワークの水素原子は幾何学的に配置され、ライディングモデルを使用して親原子に拘束された。フルマトリックス手法を使用してF2の偏差の二乗の合計を最小化することにより、SHELXLプログラムを使用して最終的な構造の改良を行った。

10

【0108】

化合物1形態D（単結晶）の調製

化合物1の形態Dをアセトン／ACN（1／2）の混合物に溶解し、化合物1の濃度は約7 mg／mLであった。単結晶であるブロック単結晶が得られた。

【0109】

XRPDパターンを使用して、得られた化合物1形態Dの単結晶を特徴付けた。図2Aを参照されたい。結晶構造データを表1Bにまとめている。洗練された単結晶構造を図2Bに示す。化合物1形態Dの単結晶構造は、P-1空間群および三斜晶系に属する。末端長アルキル鎖は大きな楕円体を持っていることがわかり、無秩序な原子による移動性が高いことを示している。

20

【0110】

単結晶構造から計算された理論上のXRPDと実験的なXRPDは本質的に類似している（図2A）。配向の優先度、乱れ、および試験された温度のために、いくつかの小さなピークが存在しないかシフトしている（単結晶データの場合は180 K、実験データの場合は293 K）。

【0111】

表1B 結晶データと構造の改良化合物1形態D（単結晶）

30

40

50

【表 3 - 1】

実験式	$C_{33}H_{29}F_2N_5O_4S$
式量	629.67
温度/K	179.99 (10)
結晶系	三斜晶
空間群	P-1
a/Å	9.4563 (5)
b/Å	12.3432 (5)
c/Å	14.4775 (6)
$\alpha/^\circ$	67.575 (4)
$\beta/^\circ$	83.080 (4)
$\gamma/^\circ$	80.099 (4)
ボリ ューム/Å ³	1535.98 (13)
Z	2
ρ_{calc}/cm^3	1.361
μ/mm^{-1}	0.164
F (000)	656.0
結晶サイズ/mm ³	0.22×0.16×0.12
放射線	MoK α ($\lambda=0.71073$)
データ収集のための 2 θ 範囲/°	5.184~54.958
インデックス範囲	-11 ≤ h ≤ 12、-15 ≤ k ≤ 16、 -18 ≤ l ≤ 18
収集された反射	19644
独立した反射	7025 [R _{インデ} =0.0232、 R _{シグマ} =0.0321]
データ/制約/パラメータ	7025/312/442

10

20

【表 3 - 2】

F ² の適合度	1.036
最終的なRインデックス [I ≥ 2 σ (I)]	R ₁ =0.0587、wR ₂ =0.1494
最終的なRインデックス [すべてのデータ]	R ₁ =0.0780、wR ₂ =0.1599
最大の差分。ピーク/ホール/e Å ⁻³	0.96/-0.45

30

【0112】

実施例 3

N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (化合物1) の固体スクリーン

40

【0113】

化合物1の個体スクリーンを実施した。個体は、十分な量で分離された場合、粉末X線回折(XRPD)パターンによって特徴づけられた。XRPDパターンをそれぞれと比較した。さらに、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)、動的蒸気収着(DVS)などの他のスペクトルまたは方法を使用して、得られた固体を特性評価または調査した。

50

【0114】

粉末X線回折 (XRPD)

パターンマッチバージョン2.3.6および3.0.4を使用して、XRPDパターンオーバーレイを作成した。「Image by PatternMatch v3.0.4」というラベルの付いた図は、検証されていないバージョンのソフトウェアを使用して生成されたものであるため、非cGMP表現と見なされる。

【0115】

伝送モードXRPD

XRPDパターンを、PANalytical X'Pert PROMPD回折計を使用して、Optixの長いファインフォーカスソースを使用して生成されたCu放射線の入射ビームを使用して収集した。楕円形に傾斜した多層ミラーを使用して、CuK α X線放射を試料を通して検出器に集束させた。分析の前に、シリコン試験片 (NIST SRM 640d) を分析し、Si (111) ピークの観測位置がNIST認定位置と一致していることを確認した。試料の試験片を3 μ mの厚さのフィルムの間に挟み、透過ジオメトリで分析した。ビームストップ、短い飛散防止エクステンション、および飛散防止ナイフエッジを使用して、空気によって生成される背景を最小化させた。インシデント用のソラースリットおよび回折ビームを使用して、軸方向の発散による広がりを最小限に抑えた。回折パターンは、試料から240mmの位置にある走査位置感知検出器 (X' Celerator) およびデータコレクターソフトウェアv2.2bを使用して収集した。

【0116】

リフレクションモードXRPD

VT-XRPDパターンは、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計を使用して、長いファインフォーカスソースとニッケルフィルタを使用して生成されたCuK α 放射線の入射ビームを使用して収集した。回折計は、対称的なBragg-Brentanoジオメトリを使用して構成された。データは、Data Collectorソフトウェアv2.2bを使用して収集および分析した。分析の前に、シリコン試験片 (NIST SRM 640d) を分析し、Si (111) ピークの観測位置がNIST認定位置と一致していることを確認した。試料の試験片は、ニッケルでコーティングされた銅のウェルに詰め込まれた。散乱防止スリット (SS) を使用して、空気によって生成されるバックグラウンドを最小限に抑えた。インシデント用のソラースリットおよび回折ビームを使用して、軸方向の発散による広がりを最小限に抑えた。回折パターンは、試料から240mmの位置にある走査位置感知検出器 (X' Celerator) とデータコレクターソフトウェアv2.2bを使用して収集した。

【0117】

可変温度XRPD

アントンパール温湿度チャンバー (THC) を使用して、温度の関数としてその場反射モードXRPDパターンを収集した。試験片の温度を、試験片ホルダーの真下に配置されたペルチェ熱電デバイスで変更され、試験片ホルダーに配置された白金-100抵抗センサーで監視した。熱電デバイスは、データコレクターと接続されたAnton Paar TC50によって電力供給および制御された。

【0118】

偏光顕微鏡 (PLM)

試料を、一次赤色補償器を備えたライカMZ12.5実体顕微鏡を使用して観察した。試料を表示するために、通常0.8~10倍の範囲のさまざまな対物レンズを交差偏光で使用した。選択された試料を鉱油で観察した。選択した試料を、SPOT Insightカラーデジタルカメラを備えたLeica DM LP顕微鏡を使用して分析した。各試料をスライドガラス上に置き、カバーガラスを試料の上に置き、ミネラルオイルを一滴加えて試料を毛細管現象で覆った。各試料を、交差偏光子と一次赤色補償器を使用して、倍率20x0.40NAおよび40x0.74NAを使用して観察した。画像はSPOTソフトウェア (v. 4.5.9) を使用してキャプチャした。粒子サイズの基準として、

ミクロンバーを各画像に挿入した。

【0119】

示差走査熱量測定 (DSC)

DSC分析を、TA Instruments 2920およびQ2000示差走査熱量計を使用して実施した。温度校正は、NIST追跡可能なインジウム金属を使用して実施した。試料をアルミニウム製のDSCパンに入れ、蓋をして、重量を正確に記録した。試料パンとして構成された、秤量されたアルミニウムパン、TOCまたはTOCHSMP（それぞれ、手動ピンホールパンでTzero圧着またはTzeroハーメチックシール）をセルの参照側に配置した。サーモグラムのメソッドコードは、開始温度と終了温度、および加熱速度の略語であり、たとえば、-30-250-10は、「-30℃～250℃、10℃/分」を意味する。

10

【0120】

熱重量分析 (TGA)

TG分析を、TA Instruments 2950熱重量分析装置を使用して実行した。温度校正を、ニッケルとAlumel（商標）を使用して実行した。各試料をアルミパンに入れ、TG炉に挿入した。炉を窒素パージ下で加熱した。サーモグラムのメソッドコードは、開始温度と終了温度、および加熱速度の略語であり、たとえば、25-350-10は、「25℃～350℃、10℃/分」を意味する。

【0121】

動的蒸気収着 (DVS)

自動蒸気収着 (VS) データを、VTISGA-100蒸気収着アナライザーで収集した。校正標準としてNaClとPVPを使用した。分析前に試料を乾燥させなかった。収着および脱着のデータを、窒素パージ下で10%RH刻みで5%～95%RHの範囲で収集した。分析に使用された平衡基準は、5分間で0.0100%未満の重量変化であり、最大平衡時間は3時間であった。試料の初期水分含有量のデータは修正されていない。

20

【0122】

インデックス作成

計算研究、すなわち索引付けと構造の改良を、「SSCI非cGMP活動の手順」の下で実行した。許容されるピーク位置と観測されたピークの間的一致は、一貫したユニットセルの決定を示す。インデックス作成を、X'Pert High Score Plus 2.2a (2.2.1)と独自のSSCIソフトウェアを使用して実行した。この作業の範囲内で暫定的なインデックスソリューションを確認するための分子パッキングの試みは実行しなかった。

30

【0123】

実施例3A：材料A、材料B（材料Oを含む）、化合物1の材料Oの調製

材料A、BのXRPDパターン（観察された化合物1の材料Oと材料Oを含む）を図3Gに示す。

【0124】

実施例3B：化合物1の安定した形態のスクリーニング

実施例3Aで得られた化合物1の材料B（材料Oを含む）を、潜在的な水和物を標的とするために、高い水分活性を有する溶媒系を含む様々な溶媒中で粉碎した。実験を主に周囲温度で行った。十分な溶解性を達成するために、選択された実験を約40℃で実施した。化合物1の不純物プロファイルを変更するために、約24時間後に大部分のスラリーをろ過し、溶媒を新しい溶媒に交換した（必要に応じて比率を調整した）。得られたスラリーを、最大2.5週間粉碎した。安定した形態スクリーンの条件と結果を表2Aにまとめている。

40

【0125】

表2A 化合物1の安定した形態スクリーン

50

【表 4 - 1】

溶媒、条件 (a) (v/v)	観察	X R P D 結果
アセトン、室温 (b)	未知の形態、凝集体、いくつかの消滅を伴う複屈折	形態 D
アセトン、室温	未知の形態、凝集体、消滅を伴う複屈折なし	形態 D
CHC 1 3 / M T B E (5 0 / 5 0)、室温	未知の形態、凝集体、いくつかの消滅を伴う複屈折	形態 D
ジオキサン、室温	未知の形態、凝集体、消滅を伴う複屈折なし	形態 C
DMF / A C N (3 0 / 7 0)、室温 (b)	未知の形態、凝集体、いくつかの消滅を伴う複屈折	形態 D
E t O A c、室温 (b)	未知の形態、凝集体、消滅を伴う複屈折なし	形態 C
E t O H、室温	未知の形態、凝集体、消滅を伴う複屈折なし	形態 D
I P A、約 4 0 ° C (c)	未知の形態、凝集体、いくつかの消滅を伴う複屈折	形態 D
M E K / ヘプタン (8 0 / 2 0)、室温 (b)	未知の形態、凝集体、いくつかの消滅を伴う複屈折	形態 C
M e O H / C H C 1 3 (9 0 / 1 0)、室温 (b)	未知の形態、凝集体、いくつかの消滅を伴う複屈折	形態 H
M e O H / T H F (8 0 / 2 0)、室温 (b)	未知の形態、凝集体、消滅を伴う複屈折なし	形態 H
ニトロメタン、室温	未知の形態、凝集体、消滅を伴う複屈折なし	形態 D
トルエン / T H F (6 0 / 4 0)、室温 (b)	未知の形態、凝集体、いくつかの消滅を伴う複屈折	形態 C
アセトン / 水 (8 0 / 2 0)、室温 (b)	未知の形態、凝集体、いくつかの消滅を伴う複屈折	材料 F + G

10

20

30

【表 4 - 2】

ジオキサン / 水 (8 0 / 2 0)、室温	溶解、透明	—
DMF / 水 (7 0 / 3 0)、室温 (b)	未知の形態、凝集体、いくつかの消滅を伴う複屈折	材料 G、おそらく F を含む
T H F / 水 (4 0 / 6 0)、室温 (b)	未知の形態、凝集体、消滅を伴う複屈折なし	材料 F + G
水、約 4 0 ° C	未知の形態、凝集体、消滅を伴う複屈折なし	材料 F + J

40

(a) 特に明記しない限り、粉碎は溶媒を交換して約 2 . 5 週間行われた。

(b) 溶媒添加時に溶解が観察され、続いて沈殿した。

(c) 溶媒を交換せずに、粉碎を約 2 週間行った。

(d) 溶解度を、母液を使用して重量分析で決定した。

(e) 試料は、フィルム、オイル、またはガラスとして表示される。

【 0 1 2 6】

例 3 C : 化合物 1 の多形スクリーン (溶液法)

化合物 1 の実施例 3 A で得られた材料 B (材料 O を含む) を、蒸発、蒸気拡散、周囲温

50

度または周囲温度以下への冷却、スラリー、ならびに準安定形態の形成を目的とした溶媒／反溶媒沈殿などの様々な溶液結晶化技術にかけた。非水溶媒と水分活性の高い溶媒システムの両方を使用した。多形スクリーン（溶液実験）の条件と結果を表 2 B にまとめている。

【 0 1 2 7 】

表 2 B 化合物 1 の多形スクリーン（溶液法）

【表 5 - 1】

溶媒系 (v/v)	条件 (a)	観察	XRPD 結果
アセトン	ゆっくりと蒸発する	未知の形態、いくつかの消滅を伴う複屈折	材料 K、材料 G と同様、無秩序
アセトン/MT BE	蒸気拡散の試み	固形物なし	—
ACN	55℃から室温、次に-25℃から-10℃までゆっくりと冷却する。	小さな針、凝集体、消滅を伴う複屈折	材料 L、無秩序
CHCl ₃	ゆっくりと蒸発	膜	—
CHCl ₃ /IPA	溶媒／貧溶媒の沈殿の試み（固体なし）。-25℃から-10℃まで冷却。	透明	—
	溶媒／貧溶媒の沈殿の試み（固体なし）。-25℃から-10℃まで冷却。	膜	—
ジオキサン	55℃か室温までの高速冷却	透明	形態 C + D
ジオキサン／ヘ プタン (63/37)	ヘプタンを加え、2～8℃に冷却。	透明	
ジオキサン／ヘ プタン (38/62)	ヘプタンを追加（オイルアウトしてから沈殿）混合物を室温で4時間攪拌した。	未知の形態、不透明な骨材、いくつかの消滅を伴う複屈折	

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

E t O A c	7 0℃から室温、次に- 2 5℃から- 1 0℃への徐冷を試みる。	透明、固形物なし	—
E t O H	5 5℃から室温、次に- 2 5℃から- 1 0℃までゆっくりと冷却。	非常に小さい、おそらく針、凝集体、消滅を伴う複屈折	材料 J
I P A	7 0℃から室温、次に- 2 5℃から- 1 0℃までゆっくりと冷却。	ロゼット様、いくつかの消滅を伴う複屈折	材料 E + G、無秩序
M E K	5 5℃から室温、次に- 2 5℃から- 1 0℃までゆっくりと冷却。	透明	—
M E K / ヘプタン (3 3 / 6 7)	M E K 中に溶解した材料 B の透明な溶液 (材料 O を含む) ヘプタンを追加 (沈殿物をオイルアウト)。混合物を室温で 4 時間攪拌した。	未知の形態、不透明な骨材、一部の B E	形態 D
M e O H / C H ₂ C l ₃ (5 0 / 5 0)	高速蒸発	未知の形態、おそらく針状、凝集体、消滅を伴う複屈折	材料 J
ニトロメタン	7 0℃から室温までゆっくりと冷却し、次に- 2 5℃から- 1 0℃まで冷却。	ロゼット、消滅を伴う複屈折	形態 D (シフト)
T H F / M T B E	蒸気拡散試み (オイルアウト)。M T B E を添加。混合物を室温で 4 時間攪拌。	未知の形態、不透明な骨材、いくつかの消滅を伴う複屈折	形態 C
アセトン / 水	溶媒 / 貧溶媒の沈殿	未知の形態、凝集体、いくつかの消滅を伴う複屈折	材料 F
A C N / 水 (5 7 / 4 3)	7 0℃から室温 (最初に形成されたオイルが溶解) にゆっくりと冷却し、次に 2 ~ 8℃に冷却。	小さな針、凝集体、消滅を伴う複屈折	材料 F
A C N / 水 (3 3 / 6 7)	7 0℃から R T (オイルアウト) までゆっくりと冷却。2 0 分から超音波処理。室温で 2 週間スラリー化。	未知の形態、凝集体、消滅を伴う複屈折なし	材料 F + G
ジオキサン / 水 (2 0 / 8 0)	7 0℃から室温、次に 2 ~ 8℃までゆっくりと冷却 (多少のオイルアウト)。	不十分な固形物	—

10

20

30

(a) 溶媒比、温度、実験期間は概算である。

40

【 0 1 2 8 】

材料 J を、選択された水性および非水性の両方の条件下で製造した。材料 J は結晶性である。約 4 0℃での短期間の真空乾燥により、別の材料 (材料 M と指定) が存在した。

【 0 1 2 9 】

実施例 3 C : 化合物 1 結晶形の乾燥実験

限られた非溶媒ベースの実験は、安定し形態スクリーン中に生成された材料で実施され、高温での短期間の真空乾燥が含まれていた。乾燥実験の条件と結果を表 2 C にまとめている。

表 2 C 非溶媒ベースの実験

50

【表 6】

出発材料	条件	X R P D 結果
形態 C	真空オープン乾燥、約 40℃、 2.5 時間	形態 C
形態 D	真空オープン乾燥、約 40℃、 2.5 時間	形態 D
形態 H	真空オープン乾燥、約 40℃、 2.5 時間	形態 H
材料 J	真空オープン乾燥、約 40℃、 2.5 時間	材料 J + M

10

【0130】

実施例 3D：化合物 1 の固体形態の粉末 X 線回折 (X R P D) パターン

実施例 3A～3E で得られた、固有の X R P D パターンを有するいくつかの材料が製造された。固有の材料は、形態 C、D、H、および材料 A、B、E、F、G、J、K、L、N、および O として指定した。形態の X R P D パターンを図 3A に示す。観察された他の材料のパターンを図 3B に示す。

【0131】

さらに、形態 C (ジオキサン由来)、形態 D、および形態 H の X R P D パターンの指数付けが成功したことは、形態 C、D、および H が単結晶相で構成されていることを示している。個別に、図 3B、図 3C、および図 3D を参照されたい。また、アセトン中に生成された形態 D の TGA および DSC サーモグラムを図 3F に示す。

20

【0132】

材料 A～L の X R P D パターンは指数付けできず、これは材料 A～L が、ある程度の無秩序または混合物を伴う結晶性材料であることを示している。図 3E を参照されたい。ここで、材料 E はイソプロピルアルコールで行われた単一の実験で観察され、試料は冷却によって生成され、おそらく材料 G と呼ばれる別の材料を含んでおり、材料 F は、中程度および高い水分活性で、多くの場合、材料 G と呼ばれる別の材料との混合物として生成されており、材料 F との混合物として観察された材料 G は、より高い水活性を持つ溶媒システムでのみ生成され、材料 K は、材料 G と同様の X R P D パターンを有する。

30

【0133】

例 2E：スラリー相互変換実験

スクリーニング中に生成された選択された材料間の関係を調査するために、限定されたスラリー相互変換実験を実施した。実験は、2つの異なる溶媒系で周囲温度で目的の固体のシードをスラリー化することによって実行された。スラリーの前にすべての材料を真空乾燥した (約 40℃、約 2.5 時間)。試験した材料の十分な溶解度を達成するために、溶媒条件を選択した。非水性条件と水分活性の高い溶媒システムの両方を利用した。結果を表 2D にまとめている。

【0134】

形態 C、D、および H のスラリーを酢酸エチルで実施したが、結果は決定的ではなかった。実験により、形態 C と形態 D の混合物が得られ、形態 H はこれらの条件下で熱力学的に最も安定性が低いことが示されたものの、C と D の相対的な安定性は不明なままである。混合物の X R P D ピーク強度の比較は、形態 C が過剰である可能性を示唆している。ただし、これは形態 H が形態 C に選択的に移行することによって引き起こされた可能性がある。したがって、形態 C と形態 D の相対的な安定性は分かっていない。テトラヒドロフラン／水 (40／60) 中の材料 F、G、および J のシードのスラリーから、材料 F を得た。

40

表 2D スラリー相互変換実験

50

【表 7】

出発材料 (a)	溶媒系 (b)	XRPD結果
形態C＋形態D＋形態H	E t O A c	形態C＋D
材料F／G混合物 材料J／M混合物	T H F／水 (4 0／6 0)	材料F

(a) スラリーは、真空乾燥した出発物質（約 4 0 °C、約 2 . 5 時間）を用いて約 4 2 時間行った。

(b) 固体をスラリーで飽和させた溶媒中で約 3 時間攪拌し、溶媒を酢酸エチル溶液に置き換えた。

【0 1 3 5】

例 2 H：形態Dの予備的な物理的安定性評価

形態Dの予備的な物理的安定性評価を実行した。データは表 2 E に要約している。

【0 1 3 6】

実験では、形態Dは、約 4 3 % および約 7 5 % の R H 応力と、約 4 0 ° C での短期間の真空乾燥にさらされても変化しないことを示した。応力がかかった材料の X R P D パターンは、未処理の試料と比較して有意なピークシフトを示していない。高水分活性スラリーから得られた形態Dの X R P D パターンは、未処理の材料のパターンと一致している。しかし、おそらく水和のために、選択されたピークの小さなシフトが観察された。

表 2 E 形態Dの予備的な安定性評価

【表 8】

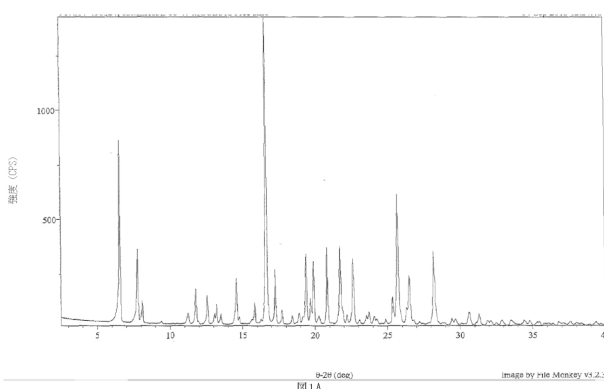
条件 (a)	XRPD結果
約 4 3 % R H / R T	形態Dと一致、ピークの有意なシフトなし
約 7 5 % R H / R T	形態Dと一致、ピークの有意なシフトなし
アセトン／水 (4 0 / 6 0)、 スラリー、R T	形態Dと一致、わずかなピークシフトあり
E t O H / 水 (4 0 / 6 0)、 スラリー、R T	形態Dと一致、わずかなピークシフトあり
水、スラリー、R T	形態Dと一致、わずかなピークシフトあり

【0 1 3 7】

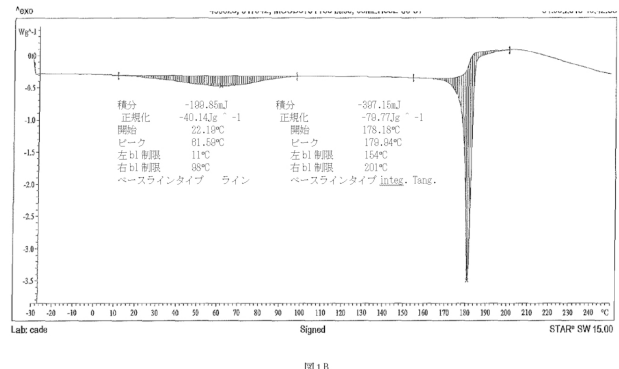
本発明をその特定の実施形態と関連付けて説明してきたが、その実施形態はさらに修正が可能であり、本出願は、一般的に、本発明の原理に従った本発明の任意の変形、使用、または改変を包含することが意図され、本発明が属する技術内の既知のまたは日常的な実施の範囲に入り、上記に示されるおよび以下の添付の請求項の範囲に入る本質的な特徴に適用され得る本開示からの乖離を含むものと理解されよう。

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



10

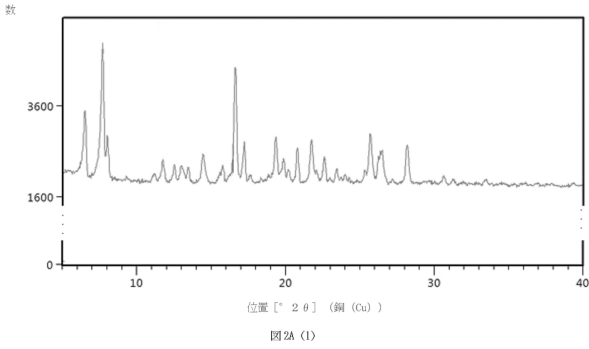
20

30

40

50

【図 2 A - 1】



【図 2 A - 2】

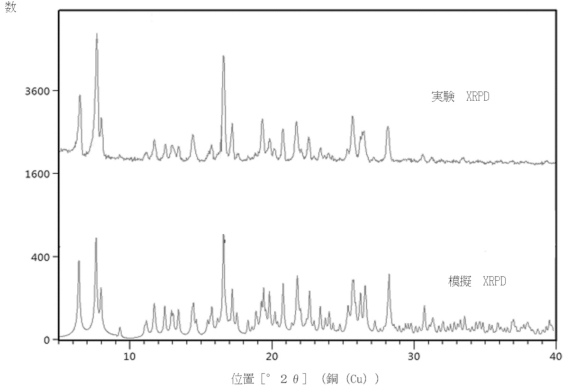


図 2A (2)

【図 2 B】

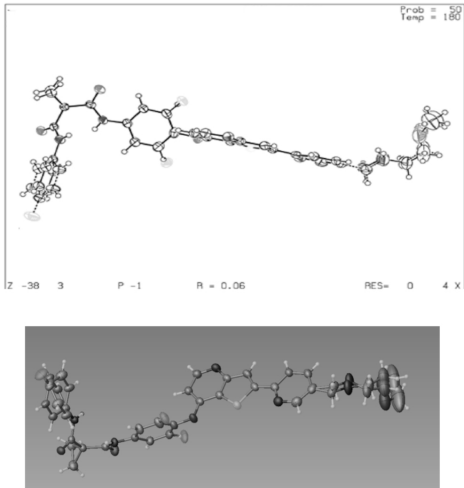


図 2B

【図 2 C】

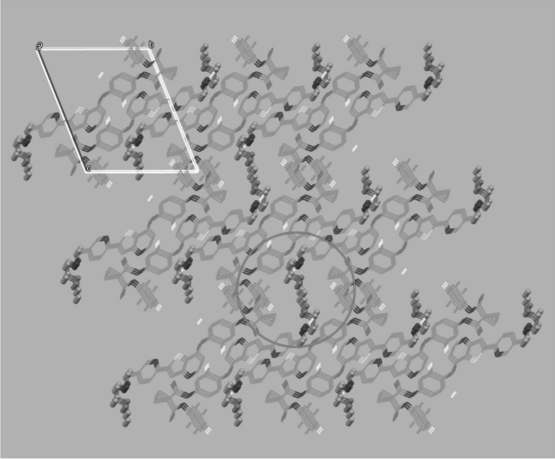


図 2C

10

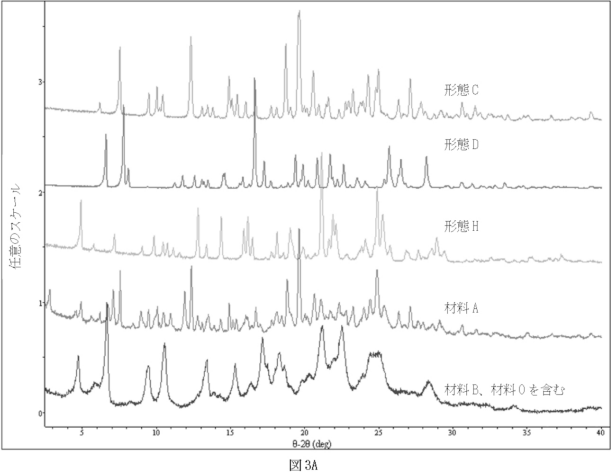
20

30

40

50

【図 3 A】



【図 3 B】

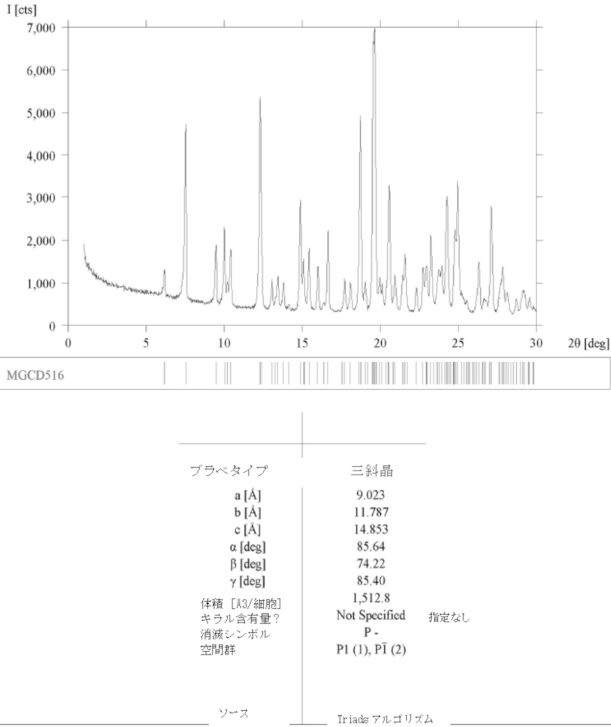


図 3B

【図 3 C】

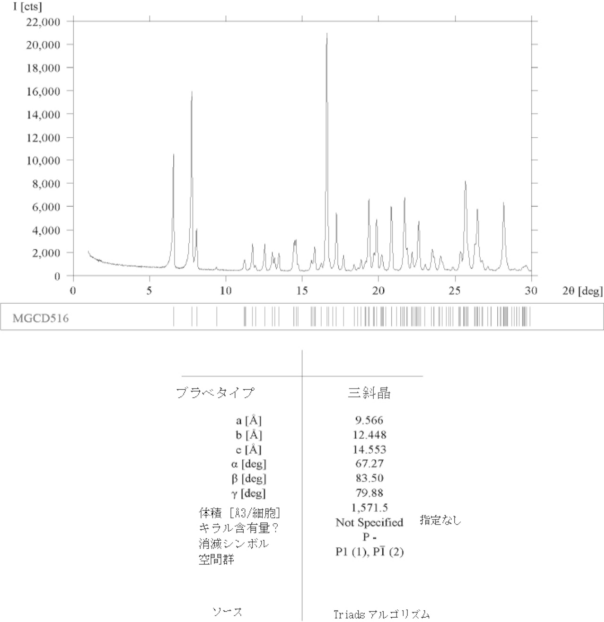


図 3C

【図 3 D】

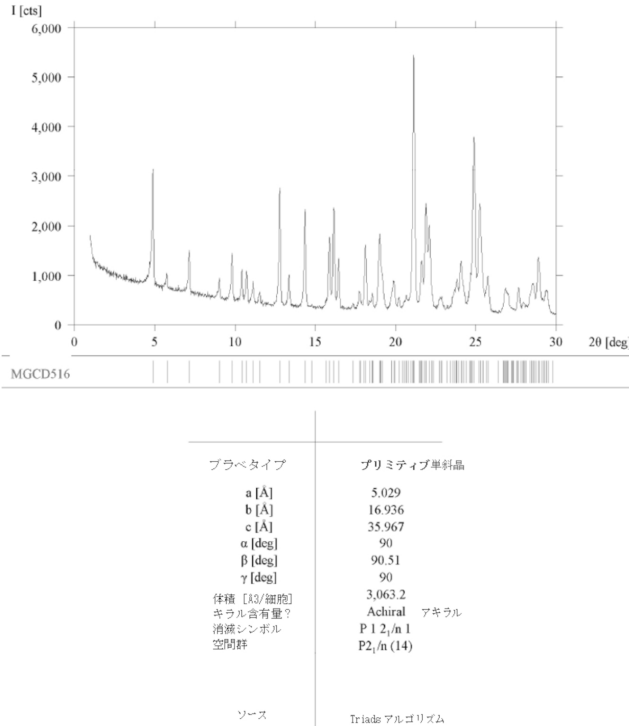


図 3D

10

20

30

40

50

【図 3 E】

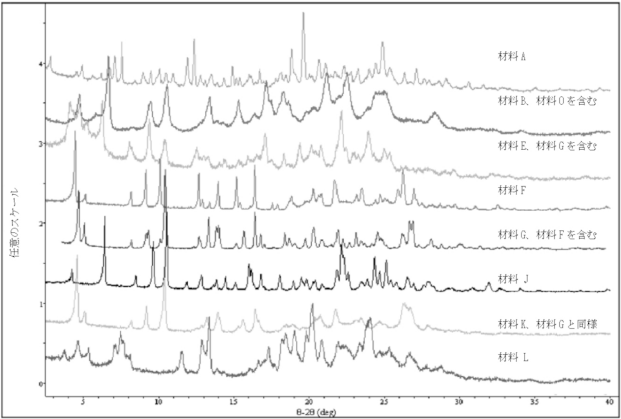


図 3E

【図 3 F】

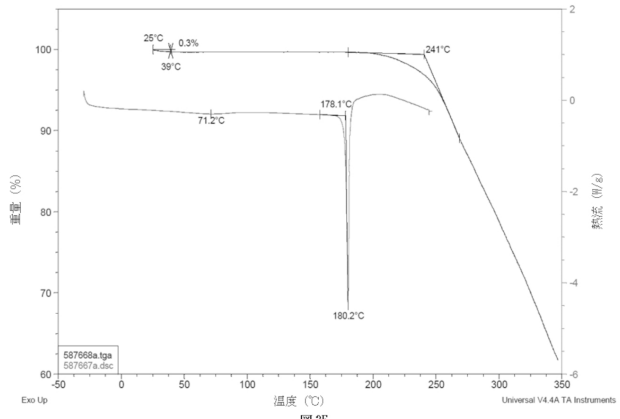


図 3F

【図 3 G】

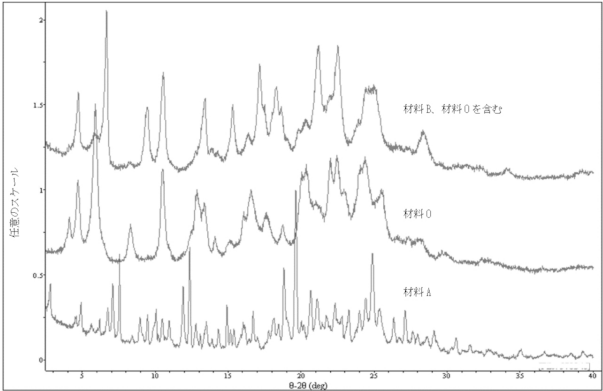


図 3G

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/49986

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/4365; A61K 31/4436; A61K 31/444 (2020.01)

CPC - A61P 35/00; C07D 495/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — A	WO 2009/026717 A1 (METHYLGENE INC) 5 March 2009 (05.03.2009), entire document, especially: pg 25, ln 28-34; pg 114, ln 1-5, Example 52, formula 147; pg 164, ln 1-5; pg 185, ln 27-32.	1,13 2-12,14-15
A	US 2012/0095234 A1 (RAEPPEL et al.) 19 April 2012 (19.04.2012), entire document, especially: pg 63, scheme, formula 18.	2-12,14-15
A	PubChem-CID-137796909, Create Date: 21 April 2019 (21.04.2019), pg 2, Fig.	2-12,14-15
A	WO 2017/029362 A1 (SANDOZ AG) 23 February 2017 (23.02.2017), entire document.	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"D" document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 January 2021

Date of mailing of the international search report

04 FEB 2021

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/49986

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 16
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--see attached extra sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-15

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US 20/49986

-BOX III - LACK OF UNITY-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-15, directed to a crystalline form of N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide.

Group II: Claims 17-31, directed to a method for inhibiting multi-tyrosine kinase activity in a cell, comprising contacting the cell in which inhibition of multi-tyrosine kinase activity is desired with a therapeutically effective amount of a crystalline form

Group III: Claim 32, directed to a process for the preparation of the crystalline form, comprising any one of the following procedures: 1) dissolving N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide in acetone, heating to reflux, cooling with stirring, to obtain Form D; 2) dissolving N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide, Form D as crystal seed in acetone, heating to reflux, cooling with stirring, to obtain Form D; 3) triturating N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide in an organic solvent at ambient temperature, filtering the slurries, replacing the organic solvent with fresh organic solvent, to obtain Form D, wherein the organic solvent is selected from acetone, ACN, CHCl₃, MTBE, DMF, EtOH, Nitromethane, or a mixture thereof; 4) dissolving N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide in THF, evaporating, dissolving in EtOAc, precipitating, to obtain Form D; and, 5) triturating N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide in IPA at -40 degrees C, filtering the slurries, replacing the IPA with fresh IPA, to obtain Form D.

The inventions listed as Groups I, II, and III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Group II requires a method for inhibiting multi-tyrosine kinase activity in a cell, which is not required by Group I or Group III.

Group III requires a process for the preparation of the crystalline form of N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide, which is not required by Group I or Group II.

Shared Common Features

The only feature shared by Groups I, II, and III that would otherwise unify the groups is the compound N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 2012/0095234 A1 to Raepfel et al. (hereinafter 'RAEPPLE').

Raepfel teaches the compound N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-methoxyethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide (pg 63, scheme, formula 18).

As the technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups. Groups I, II, and III therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Note reg item 4: Claim 16 is unsearchable because it is a dependent claim and is not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

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

・フランソワーズ・イ・マリオ・５－５４３

F ターム (参考) 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD15 EE13 FF06 GG05 HH05 JJ01
 JJ05 KK30 LL01
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB26 GA15 MA01 MA04 NA03 ZB26
 ZC20