

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年7月12日(2022.7.12)

【国際公開番号】WO2020/010058

【公表番号】特表2021-529805(P2021-529805A)

【公表日】令和3年11月4日(2021.11.4)

【出願番号】特願2021-500178(P2021-500178)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 9 / 2 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 3 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 3 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

10

【 F I 】

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 C S P

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

A 6 1 K 9 / 2 0

A 6 1 K 4 7 / 3 8

A 6 1 K 4 7 / 1 0

A 6 1 K 4 7 / 3 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 P 3 5 / 0 0

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年7月4日(2022.7.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

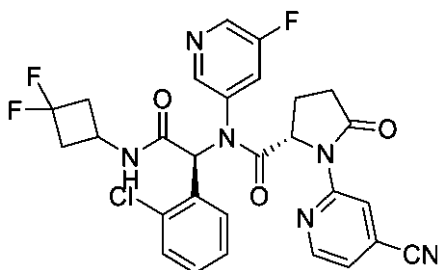
【請求項1】

式(I)の化合物

【化9】

30

40



(I).

(イボシデニブ)のメチルイソブチルケトン(MIBK)溶媒和物の固体形態であって、
 $5.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $6.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $6.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $7.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $9.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $9.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $11.$

50

$2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $11.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $11.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $12.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $15.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $15.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $15.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $20.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $20.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $22.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $24.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $25.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $26.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $27.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $27.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $28.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $29.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $29.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $30.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $30.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $31.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $32.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $33.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $34.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $34.5 \pm 0.2^\circ 2$ および $34.8 \pm 0.2^\circ 2$ から選択される1つまたは2つまたは3つまたは4つまたは5つのピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、固体形態（形態E）。

10

【請求項2】

前記固体が、 $6.3 \pm 0.2^\circ 2$ のピークと、以下のピーク： $11.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $12.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、および $21.0 \pm 0.2^\circ 2$ のうちの1つ以上と、を含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、請求項1に記載の固体形態E。

20

【請求項3】

前記固体が、以下：

 (a) 図20に示される粉末X線回折パターンと実質的に対応する粉末X線回折パターン；

 (b) 図21に示されるTGAおよびDSCプロファイルと実質的に対応するTGAおよびDSCプロファイル；

 (c) 図22に示される ^1H NMRパターンと実質的に対応する ^1H NMRパターンのうちの2つ以上によって特徴付けられる、請求項1に記載の固体形態E。

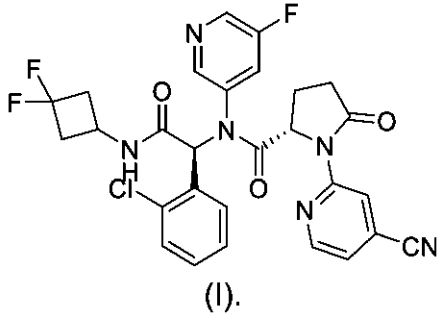
30

【請求項4】

$9.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $10.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $10.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $11.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $12.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $13.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $13.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $14.5.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $20.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $20.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $21.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $22.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $24.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $24.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $25.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $26.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $26.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $27.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $27.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $27.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $29.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $29.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $30.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $31.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $31.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $33.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $33.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $33.8 \pm 0.2^\circ 2$ および $34.6 \pm 0.2^\circ 2$ から選択される1つまたは2つまたは3つまたは4つまたは5つまたは6つまたは7つまたは8つまたは9つのピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、式(I)の化合物

40

【化 1 1】



10

(イボシデニブ)の無水固体形態(形態M)。

【請求項5】

前記固体が、 $11.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ 2$ および $21.4 \pm 0.2^\circ 2$ から選択される1つまたは2つまたは3つまたは4つまたは5つのピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、請求項4に記載の固体形態M。

【請求項6】

前記固体が、以下：

(a) 形態Mについて図1に示される粉末X線回折パターンと実質的に対応する粉末X線回折パターン；

(b) 図9に示されるTGA/DTAプロファイルと実質的に対応するTGA/DTAプロファイル；

(c) 図10に示されるDSCプロファイルと実質的に対応するDSCプロファイルのうちの一つ以上によって特徴付けられる、請求項4に記載の固体形態M。

20

【請求項7】

$8.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $13.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $15.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ 2$ および $27.3 \pm 0.2^\circ 2$

から選択される1つまたは2つまたは3つまたは4つまたは5つのピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられるイボシデニブの固体形態(形態L)を作製するためのプロセスであって、前記プロセスは、無水、水和、または溶媒和形態であるイボシデニブの一つ以上の準安定形態を作製することと、そのようなイボシデニブの一つ以上の準安定形態を、形態Lに変換することを可能にすることと、を含み、

30

前記準安定形態が、

(a) 図12に示されるXRPDパターンと実質的に対応する粉末X線回折パターン、ならびに図13に示されるDSCおよびTGAプロファイルに実質的に対応するDSCおよびTGAプロファイルによって特徴付けられる、イボシデニブの固体形態(形態A)；

(b) $3.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $7.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $8.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $9.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $11.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $13.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $21.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $23.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $25.4 \pm 0.2^\circ 2$ および $27.6 \pm 0.2^\circ 2$ から選択される1つまたは2つまたは3つまたは4つまたは5つのピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、イボシデニブの固体形態(形態C)；

(c) $7.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $8.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $10.2 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $10.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $11.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $12.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $13.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $14.6 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $16.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $20.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $23.4 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $24.6 \pm 0.2^\circ 2$

40

50

2.2 、 25.2 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 26.6 ± 0.2 、 28.1 ± 0.2 および 28.8 ± 0.2 から選択される1つまたは2つまたは3つまたは4つまたは5つのピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、イボシデニブの固体形態（形態D）；

(d) 6.3 ± 0.2 のピークと、以下のピーク 11.6 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、および 21.0 ± 0.2 のうちの1つ以上とを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、メチルイソブチルケトン（MIBK）溶媒和物としてのイボシデニブの固体形態（形態E）；

(e) 6.5 ± 0.2 、 7.2 ± 0.2 、 9.1 ± 0.2 、 11.7 ± 0.2 、 12.8 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 26.3 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 、 29.0 ± 0.2 、 30.5 ± 0.2 、 31.6 ± 0.2 、 32.2 ± 0.2 、 34.0 ± 0.2 、 34.9 ± 0.2 、 35.3 ± 0.2 、 36.1 ± 0.2 および 38.3 ± 0.2 から選択される1つまたは2つまたは3つまたは4つまたは5つのピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、イボシデニブの固体形態（形態F）；

(f) 図25に示されるXRPDパターンと実質的に対応する粉末X線回折パターン、ならびに図26に示されるDSCおよびTGAプロファイルと実質的に対応するDSCおよびTGAプロファイルによって特徴付けられる、イボシデニブの固体形態（形態G）；

(g) 図27に示されるXRPDパターンと実質的に対応する粉末X線回折パターン、ならびに図28に示されるDSCおよびTGAプロファイルと実質的に対応するDSCおよびTGAプロファイルによって特徴付けられる、イボシデニブの固体形態（形態H）；

(h) 図29に示されるXRPDパターンと実質的に対応する粉末X線回折パターン、ならびに図30に示されるDSCおよびTGAプロファイルと実質的に対応するDSCおよびTGAプロファイルによって特徴付けられる、イボシデニブの固体形態（形態I）；

(i) 6.4 ± 0.2 、 8.2 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 、 27.1 ± 0.2 、 29.6 ± 0.2 および 35.5 ± 0.2 から選択される1つまたは2つまたは3つまたは4つまたは5つのピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、イボシデニブの固体形態（形態J）；

(j) 11.4 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 および 21.4 ± 0.2 から選択される1つまたは2つまたは3つまたは4つまたは5つのピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、イボシデニブの無水固体形態（形態M）；ならびに

(k) 8.6 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 および 22.9 ± 0.2 から選択される1つまたは2つまたは3つまたは4つまたは5つのピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、イボシデニブの固体形態（形態N）から選択される、プロセス。

【請求項8】

前記1つ以上の準安定形態が、C、D、E、F、H、J、M、またはNから選択される、請求項7に記載のプロセス。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

前記準安定形態が、形態 C である、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 10】

前記準安定形態が、形態 D である、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 11】

前記準安定形態が、形態 E である、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 12】

前記準安定形態が、形態 F である、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 13】

前記準安定形態が、形態 H である、請求項 7 に記載のプロセス。

10

【請求項 14】

前記準安定形態が、形態 J である、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 15】

前記準安定形態が、形態 M である、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 16】

前記準安定形態が、形態 N である、請求項 7 に記載のプロセス。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【0047】

1つ以上の態様および実施形態は、具体的に記載されていないが、異なる実施形態に組み込まれ得る。すなわち、すべての態様および実施形態は、任意の方法または組み合わせで組み合わせることができる。

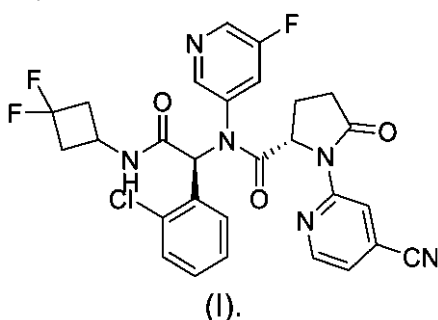
特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

式 (I) の化合物の固体形態 E、

【化 9】

30



またはその水和物もしくは溶媒和物。

(項目 2)

40

前記形態 E が、溶媒和形態である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

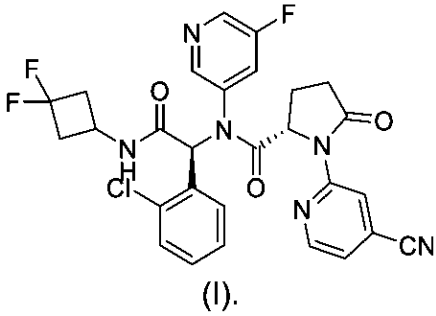
前記化合物が、形態 E の酢酸イソプロピル溶媒和物である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

式 (I) の化合物の固体形態 G、

50

【化 1 0】



10

またはその水和物もしくは溶媒和物。

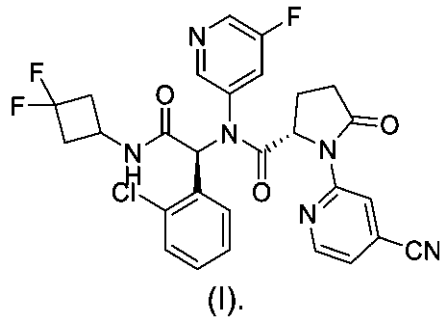
(項目 5)

前記形態 G が、溶媒和形態または水和形態である、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

式 (I) の化合物の固体形態 M、

【化 1 1】



20

またはその水和物もしくは溶媒和物。

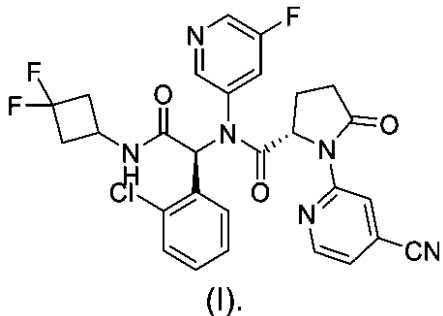
(項目 7)

前記形態 M が、無水である、項目 7 に記載の化合物。

(項目 8)

式 (I) の化合物の固体形態 N、

【化 1 2】



40

またはその水和物もしくは溶媒和物。

(項目 9)

前記形態 N が、無水である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 1 0)

項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物を含む、医薬組成物。

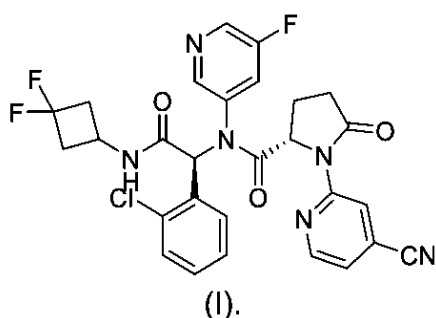
(項目 1 1)

A、C、D、E、F、G、H、I、J、K、M、または N から選択される、式 I の化合

50

物の固体形態、

【化 1 3】



10

またはその水和物もしくは溶媒和物。

(項目 1 2)

前記形態が、部分的に結晶性である、項目 1 1 に記載の固体形態。

(項目 1 3)

形態 A から選択される、項目 1 2 に記載の固体形態。

(項目 1 4)

形態 I から選択される、項目 1 2 に記載の固体形態。

(項目 1 5)

形態 K から選択される、項目 1 2 に記載の固体形態。

(項目 1 6)

形態 A から選択される、項目 1 1 に記載の固体形態、またはその水和物もしくは溶媒和物。

(項目 1 7)

形態 I から選択される、項目 1 1 に記載の固体形態、またはその水和物もしくは溶媒和物。

(項目 1 8)

形態 K から選択される、項目 1 1 に記載の固体形態、またはその水和物もしくは溶媒和物。

(項目 1 9)

前記形態が、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または99.9%結晶性の形態 B を含む、項目 1 1 に記載の固体形態。

(項目 2 0)

前記形態が、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または99.9%結晶性の形態 L を含む、項目 1 1 に記載の固体形態。

(項目 2 1)

イボシデニブの形態 L を作製するためのプロセスであって、無水、水和、または溶媒和形態であるイボシデニブの 1 つ以上の準安定形態を作製することと、そのようなイボシデニブの 1 つ以上の準安定形態を、形態 L に変換することを可能にすることと、を含む、プロセス。

(項目 2 2)

前記 1 つ以上の準安定形態が、各々が個別に無水、水和、もしくは溶媒和形態である C、D、E、F、H、J、M、または N から選択される、項目 2 1 に記載のプロセス。

(項目 2 3)

各々が個別に無水、水和、または溶媒和形態である形態 L、形態 B、形態 A、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、形態 J、形態 K、形態 M、および形

20

30

40

50

態 N のうちの 2 つ以上の混合物でイボシデニブを含む、医薬組成物。

(項目 2 4)

0.15% (HPLC による面積%) 以下の、

2 - ((2 S) - 2 - ((1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) イソニコチンアミド、

(S) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - N - (ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(S) - N - ((R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(R) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、および

(R) - N - ((R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

から選択される化合物をさらに含む、項目 2 3 に記載の医薬組成物。

(項目 2 5)

形態 A、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、形態 J、形態 K、形態 M、および形態 N のうちの少なくとも 1 つと、約 10% 以下の形態 B と、を含む、項目 2 3 に記載の医薬組成物。

(項目 2 6)

形態 A、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、形態 J、形態 K、形態 M、および形態 N のうちの少なくとも 1 つと、約 10% 以下の形態 L と、を含む、項目 2 3 に記載の医薬組成物。

(項目 2 7)

前記式 I の化合物の非晶質形態をさらに含む、項目 2 3 に記載の医薬組成物。

(項目 2 8)

前記混合物が、形態 L と、各々が個別に無水、水和、または溶媒和形態である形態 B、形態 A、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、形態 J、形態 K、形態 M、および形態 N のうちの 1 つ以上と、を含む、項目 2 3 に記載の医薬組成物。

(項目 2 9)

各々が個別に無水、水和、もしくは溶媒和形態である前記形態 B、形態 A、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、形態 J、形態 K、形態 M、または形態 N が、形態 L に変換する、項目 2 8 に記載の医薬組成物。

(項目 3 0)

実質的に非晶質の製剤中間体を含み、かつ各々が個別に無水、水和、もしくは溶媒和形態である形態 A、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、形態 J、形態 K、形態 M、または形態 N のうちのいずれか 1 つ以上をさらに含む、固体剤形。

(項目 3 1)

実質的に非晶質形態であるイボシデニブを含み、かつ各々が個別に無水、水和、もしくは溶媒和形態である結晶形態 L、形態 B、形態 A、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、形態 J、形態 K、形態 M、または形態 N のうちのいずれか 1 つ以上、および 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、固体剤形。

(項目 3 2)

0.15% (HPLC による面積%) 以下の、

2 - ((2 S) - 2 - ((1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロ

10

20

30

40

50

シクロブチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)カルバモイル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル)イソニコチンアミド、

(S) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - N - (ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(S) - N - ((R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

(R) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

10

および

(R) - N - ((R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミドから選択される化合物をさらに含む、項目 3 1 に記載の固体剤形。

(項目 3 3)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (H P M C P)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C A S)、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C)、エチルセルロース、またはセルロースアセテートフタレート；ポリビニルピロリドン (P V P)；ポリエチレングリコール (P E G)；ポリビニルアルコール (P V A)、ポリビニルアセテートフタレート (P V A P)；アクリレート、ポリビニルピロリドン - 酢酸ビニル (P V P - V A)、ポリビニルカプロラクタム - ポリビニル、および酢酸 - ポリエチレングリコールコポリマー、メチルアクリル酸 / メタクリル酸コポリマー；ソルプラス；コポビドン；ならびにそれらの混合物から選択されるポリマーをさらに含む、項目 3 1 に記載の固体剤形。

20

(項目 3 4)

前記ポリマーが、H P M C、H P M C P、H P M C A S、P V A P、およびコポビドンから選択される、項目 3 3 に記載の固体剤形。

30

(項目 3 5)

形態 L 製剤を含む医薬組成物であって、前記形態 L 製剤が、各々が個別に無水、水和、もしくは溶媒和形態である形態 B、形態 A、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、形態 J、形態 K、形態 M、または形態 N のうちのいずれか 1 つ以上によって作製される、医薬組成物。

(項目 3 6)

前記形態 L 製剤が、形態 L と、各々が個別に無水、水和、もしくは溶媒和形態である形態 B、形態 A、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、形態 J、形態 K、形態 M、または形態 N のうちの 1 つ以上と、を含有する、項目 3 5 に記載の医薬組成物。

40

(項目 3 7)

式 (I) の化合物の、各々が個別に無水、水和、もしくは溶媒和形態である形態 E、G、M、または N のうちの 1 つから選択される化合物であって、

2 - クロロ - 4 - シアノピリジン、
(S) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
2 - (2 - クロロフェニル) - N - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 2 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) アミノ) アセトアミド、
(S) - 5 - (((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) アミノ) - 4 - ((4 - シアノピリジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - オキソペンタン酸、
(S) - 4 - (ビス (4 - シアノピリジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - オキソペンタン酸、
(S) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((5 - ((4 - シアノピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 6 - イル) (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アセトアミド、
(2 S) - N - ((1 S) - 2 - ((2 - クロロ - 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
(S) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - ((S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
(S) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - ((S) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
(S) - N - ((S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド
—
3 - ((2 S) - 1 - (4 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) - N - (1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 5 - フルオロピリジン 1 - オキシド、
4 - カルバモイル - 2 - ((2 S) - 2 - ((1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) ピリジン 1 - オキシド、および
(S) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - ((S) - 1 - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 2 - オキソインドリン - 3 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミドのうち1つ以上、またはそれらの塩、水和物、もしくは溶媒和物を含有する、医薬組成物。
(項目 4 3)
イボシデニブおよび1つ以上の医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物であって、前記組成物が、2 p p m以下の、ベンズアルデヒド、塩化ベンジル、2 - クロロベンジルクロリド、1 - クロロ - 2 - (クロロメチル) ベンゼン、1 - クロロ - 2 - (ジクロロメチル) ベンゼン、フェノール、およびベンゼンのうち1つ以上を含有する、医薬組成物。

10

20

30

40

50

(項目 4 4)

イボシデニブおよび 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物であって、前記組成物が、10 ppm 以下のパラジウムを含有する、医薬組成物。

(項目 4 5)

イボシデニブおよび 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物であって、前記組成物が、300 ppm 以下のモリブデンを含有する、医薬組成物。

(項目 4 6)

イボシデニブおよび 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物であって、前記組成物が、

- 5000 ppm 以下の酢酸イソプロピル、
- 600 ppm 以下の n - ヘプタン、
- 600 ppm 以下のジクロロメタン、または
- 2 ppm 以下のベンゼンを含有する、医薬組成物。

10

(項目 4 7)

治療において使用するためのイボシデニブ組成物の適合性を試験するための方法であって、前記組成物が、合計で 2 % 未満のプロセス汚染物質、重金属不純物、および残留溶媒を含む、方法。

(項目 4 8)

前記プロセス汚染物質が、

2 - ((2 S) - 2 - ((1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) イソニコチンアミド、(S) - N (- (S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - N - (ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、(S) - N - ((R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、(R) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、および (R) - N - ((R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミドのうちの一つ以上である、項目 4 7 に記載の方法。

20

30

(項目 4 9)

前記残留溶媒が、ベンズアルデヒド、塩化ベンジル、2 - クロロベンジルクロリド、1 - クロロ - 2 - (クロロメチル) ベンゼン、1 - クロロ - 2 - (ジクロロメチル) ベンゼン、フェノール、またはベンゼンのうちの一つ以上である、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記重金属不純物が、パラジウムおよびモリブデンのうちの一つ以上である、項目 4 7 に記載の方法。

40

【 手続補正 3 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 5 5

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 0 5 5 】

「形態 B」または「イボシデニブ形態 B」は、互換的に使用され、以下の実施例の項の実施例 3 で合成された、および以下に記載されるような結晶形態を記載し、かつ図 1、4 お

50

よび5に示すデータにより表される。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0092

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0092】

本明細書に開示されるイボシデニブの多形体の一部は、相互変換可能である。例えば、無水物形態Lは、70 で、最大で25%のiPrOAcを含有する酢酸イソプロピル(iPrOAc)：ヘプタン混合物で処理することにより、無水物形態Nに変換することができる。

10

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0098

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0098】

別の実施形態では、形態Lは、図2に示す示差走査熱量測定プロファイル(DSC)によって特性評価することができる。DSCグラフは、熱流を試料からの温度の関数としてプロットし、温度速度変化は、約10 /分である。プロファイルは、約140.1 の開始温度を有し、約149.9 での溶融を有する、吸熱転移によって特性評価する。

20

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

別の実施形態では、形態Lは、図3に示す熱重量分析(TGA)によって特性評価することができる。TGAプロファイルは、温度の関数として試料の重量の減少パーセントをグラフ化し、温度速度変化は、約10 /分である。重量減少は、温度が約29.0 から125.0 に変化するにつれて、試料の重量の約0.44%の減少を表す。

30

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0106】

別の実施形態では、形態Bは、図4に示す示差走査熱量測定プロファイル(DSC)によって特性評価することができる。DSCグラフは、熱流を試料からの温度の関数としてプロットし、温度速度変化は、約10 /分である。プロファイルは、約62.7 の開始温度を有し、約72.5 での溶融を有する吸熱転移、および約145.6 の開始温度を有し、約153.6 での溶融を有する吸熱転移によって特性評価する。

40

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

別の実施形態では、形態Bは、図5に示す熱重量分析(TGA)によって特性評価することができる。TGAプロファイルは、温度の関数として試料の重量の減少パーセントをグ

50

ラフ化し、温度速度変化は、約 10 /分である。重量減少は、温度が約 29.3 から 170.3 に変化するにつれて、試料の重量の約 0.57%の減少を表す。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0114

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0114】

スラリーおよび乾燥材料の両方は、PLM分析により複屈折性を示し、針様の形態であった。乾燥材料のTG分析は、形態Nの無水形態と一致して、本質的に重量減少を示さなかった(図6参照)。図6に示すように、DTAは、おそらく材料の溶融に起因して、開始約212.0で吸熱事象(約215.8でピーク)を示した。

10

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0115】

15時間後に除去し、真空下で約2時間乾燥させた小試料のDSC分析は、図7に示すように、おそらく材料の溶融に起因して、開始約212.7で吸熱事象(約214.8でピーク、エンタルピー53.0mJ/mg)を示した。図7に示すように、バルク乾燥材料のDSC分析は、おそらく材料の溶融に起因して、開始約212.6で吸熱事象(約215.4でピーク、エンタルピー52.7mJ/mg)を示した。

20

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0116】

濾液(濾過時間1分未満、80mm径ブフナー漏斗、単離した母液101mL)についてHPLC分析を行い、母液純度91.4%を得た。単離収率は、4.66g、93%であった。単離した固体の純度は、HPLC分析により99.9%であることが判明した。図8を参照されたい。

30

【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0122

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0122】

乾燥材料のTG分析は、パターン5の無水形態と一致して、本質的に重量減少を示さなかった。(図9参照。)図9に見られるように、DTAは、おそらく材料の溶融に起因して、開始時約160.4で広範な吸熱事象(約172.4でピーク)を示した。

40

【手続補正 13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0123

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0123】

13時間後に除去し、真空下で約1.5時間乾燥させた小試料のDSC分析は、おそらく材料の溶融に起因して、開始約161.7で吸熱事象(約170.0でピーク、エン

50

タルピー -32.0 mJ/mg) を示した。図 1_0 に示す、バルク乾燥材料の DSC 分析は、おそらく材料の溶融に起因して、開始約 161.5 で吸熱事象 (約 170.5 でピーク、エンタルピー -33.9 mJ/mg) を示した。

【手続補正 14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0124】

濾液 (濾過時間 1 分未満、80 mm 径ブフナー漏斗、単離した母液 110 mL) について HPLC 分析を行い、母液純度 91.8% を得た。単離収率は、 4.63 g 、 92% であった。単離した固体の純度は、HPLC 分析により 99.9% であることが判明した。

(図 1_1 参照。)

【手続補正 15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0128

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0128】

形態 A

図 1_2 に示す XRPD パターンにより証明されるように部分的に結晶性であったイボシデニブの試料から、結晶形態は遊離塩基形態 A と命名された。DSC および TGA データを図 1_3 に示す。DSC 曲線は、 30.8 (開始) で吸熱ピークを示す。図 1_3 に示す TGA データでは、約 150.0 未満で約 1.6% の重量減少を観察した。

【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0135

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0135】

形態 C の特性評価

図 1_4 に示すイボシデニブ遊離塩基形態 C の試料の XRPD パターンは、それが結晶形態であることを示している。イボシデニブ遊離塩基形態 C の DSC および TGA オーバーレイを図 1_5 に示す。TGA データは、 192.2 の前に約 8.3 重量% の重量減少を示す。残留溶媒の蒸発に起因して、DSC 曲線において、 52.7 、 99.3 、および 133.7 (開始) で 3 つの吸熱ピークを観察した。H¹ NMR スペクトル (図 1_6) は、IPA が遊離塩基形態 C に含有される主溶媒であることを示している。NMR 結果は、IPA 含量が 8.0% であることを示し、これは、TGA 曲線における 8.3 重量% の重量減少と一致する。結果は、遊離塩基形態 C が IPA 溶媒和物であることを示唆している。

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 3 : イボシデニブの形態 C の XRPD ピーク

正 [°2θ]	高さ [cts]	半値全幅 左 [°2θ]	d 間隔 [Å]	相対強度 [%]
3.8	46.300740	0.401472	23.46889	11.71
7.3	241.140300	0.133824	12.13444	60.99
8.0	395.400100	0.050184	11.02412	100.00
9.3	113.455600	0.100368	9.51782	28.69
11.3	374.029900	0.083640	7.81079	94.60
11.9	219.648500	0.066912	7.45421	55.55
12.2	104.524200	0.100368	7.27595	26.44
13.5	86.832810	0.200736	6.56156	21.96
15.8	182.680700	0.100368	5.61815	46.20
17.7	101.392400	0.267648	5.02136	25.64
18.6	117.819400	0.535296	4.76330	29.80
20.7	156.030500	0.200736	4.28895	39.46
21.6	217.857800	0.100368	4.10828	55.10
22.5	151.701700	0.133824	3.95953	38.37
23.1	150.989000	0.401472	3.85292	38.19
25.4	121.780700	0.200736	3.50233	30.80
27.6	172.247100	0.133824	3.23157	43.56

10

20

ピークは、X'Pert HighScore Plus (バージョン 3.0) において、以下のパラメータ：最小有意性=2.0、最小先端幅=0.01度²シータ、最大先端幅=1.00度²シータ、ピークベース幅=2.00度²シータ、方法=最小二次導関数を用いて検索した。

30

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0136

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0136】

形態 D

40

図 17 に示すイボシデニブ遊離塩基形態 D の試料の XRPD パターンは、それがイボシデニブ遊離塩基形態 A のものとは異なる結晶形態であることを示している。形態 D の DSC および TGA オーバーレイを図 18 に示す。TGA データは、127.3 の前に約 8.1 重量%の重量減少を示す。残留溶媒の蒸発に起因して、DSC 曲線において、90.6 で吸熱を観察した。図 19 に示される ¹H NMR 結果は、アセトニトリル (ACN) のメチルの ¹H ピークが 2.08 ppm であり、(2S)-N-{(1S)-1-(2-クロロフェニル)-2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]-2-オキソエチル}-1-(4-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミドの ¹H NMR ピークが 8.57 ~ 7.48 ppm であることを示している。面積比によれば、(2S)-N-{(1S)-1

50

- (2 - クロロフェニル) - 2 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミドおよび A C N のモル当量は、約 1 : 1 . 2 であり、これは T G A 曲線の重量減少と一致し、遊離塩基形態 D が、アセトニトリル溶媒和物、より具体的にはモノ - A C N 溶媒和物であることを示している。

【表 1 4】

表 1 4 : イボシデニブの形態 D の XRPD ピーク

正 [°2θ]	高さ [cts]	半値全幅 左 [°2θ]	d 間隔 [Å]	相対強度 [%]	
7.3	548.365400	0.083640	12.18129	61.38	10
8.4	893.350500	0.066912	10.54354	100.00	
10.2	393.378200	0.083640	8.65353	44.03	
10.3	274.857400	0.050184	8.55365	30.77	
11.1	384.949100	0.100368	7.93789	43.09	
12.7	101.483700	0.100368	6.95793	11.36	
13.4	253.768000	0.066912	6.60043	28.41	
14.6	221.405200	0.066912	6.04679	24.78	20
16.3	184.781600	0.133824	5.42473	20.68	
17.0	203.753100	0.050184	5.22714	22.81	
17.9	157.137500	0.267648	4.96587	17.59	
19.4	427.650200	0.100368	4.57537	47.87	
20.4	133.373700	0.133824	4.34441	14.93	
21.3	127.376300	0.133824	4.17020	14.26	
21.8	181.819900	0.133824	4.08091	20.35	
23.4	116.862800	0.200736	3.79696	13.08	30
24.6	137.311200	0.100368	3.61604	15.37	
25.2	469.609200	0.150552	3.53474	52.57	
25.6	168.041400	0.133824	3.48081	18.81	
26.1	109.545600	0.133824	3.41465	12.26	
26.6	85.400340	0.200736	3.34803	9.56	
28.1	51.930940	0.401472	3.17849	5.81	
28.8	40.294450	0.200736	3.10021	4.51	40

ピークは、X' Pert HighScore Plus (バージョン 3. 0) において、以下のパラメータ：最小有意性= 2. 0、最小先端幅= 0. 0 1 度 2 シータ、最大先端幅= 1. 0 0 度 2 シータ、ピークベース幅= 2. 0 0 度 2 シータ、方法= 最小二次導関数を用いて検索した。

【手続補正 1 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0137】

形態 E

図 2_0 に示すイボシデニブ遊離塩基形態 E の試料の X R P D パターンは、それが形態 A のものとは異なる結晶形態であることを示している。イボシデニブ遊離塩基形態 E の D S C および T G A オーバーレイを図 2_1 に示す。T G A データは、145.0 の前に約 9.5 重量%の重量減少を示す。残留溶媒の蒸発に起因して、D S C 曲線において、93.1 で吸熱を観察した。T G A および D S C の結果は、遊離塩基形態 E が溶媒和物であることを示唆している。図 2_2 に示される ^1H N M R 結果は、0.92 ppm でのメチルイソブチルケトン (M I B K) 由来のイソブチルの 2 つのメチルを表す ^1H N M R ピーク、および 8.73 ppm でのイボシデニブを表す 1 つのピークを示す。面積比によれば、(2S) - N - { (1S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [(3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド および M I B K のモル当量は、約 1 : 0.7 であり、これは T G A の重量減少と一致し、遊離塩基形態 E が、M I B K 溶媒和物であることを示唆している。

10

【手続補正 19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0139

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【0139】

形態 F

図 2_3 に示すイボシデニブ遊離塩基形態 F の試料の X R P D パターンは、それが形態 A のものとは異なる結晶形態であることを示している。イボシデニブ遊離塩基形態 F の D S C および T G A オーバーレイを図 2_4 に示す。T G A データは、152.8 の前に約 11.5 重量%の重量減少を示す。D S C 曲線において、105.6 で吸熱を観察した。T G A および D S C の結果は、遊離塩基形態 F が溶媒和物または水和物である可能性が高いことを示唆している。

30

40

50

【表 1 6 - 1】

表 1 6 : イボシデニブの形態 F の XRPD ピーク

正 [°2θ]	高さ [cts]	半値全幅 左 [°2θ]	d 間隔 [Å]	相対強度 [%]	
6.5	1086.979000	0.117096	13.68154	52.77	
7.2	1151.151000	0.100368	12.31814	55.88	
9.1	244.587100	0.066912	9.72595	11.87	
11.7	664.987100	0.133824	7.58351	32.28	
12.8	650.677100	0.133824	6.89427	31.59	10
13.3	1130.126000	0.133824	6.63824	54.86	
13.7	284.674700	0.133824	6.45331	13.82	
14.4	381.854100	0.150552	6.14904	18.54	
15.2	287.244300	0.133824	5.84115	13.94	
16.1	1772.357000	0.117096	5.50364	86.04	
17.4	1200.352000	0.167280	5.09533	58.27	
18.2	241.634000	0.133824	4.86657	11.73	
18.8	2059.915000	0.133824	4.70864	100.00	
19.5	819.051400	0.133824	4.55089	39.76	20
20.0	870.585800	0.133824	4.44427	42.26	
20.6	1626.584000	0.117096	4.31448	78.96	
21.6	818.280300	0.133824	4.10662	39.72	
22.6	660.516600	0.133824	3.93602	32.07	
23.3	471.948900	0.100368	3.81792	22.91	
23.8	320.357400	0.133824	3.74633	15.55	
24.3	392.720700	0.133824	3.65617	19.06	
25.4	897.012000	0.117096	3.50659	43.55	30
26.3	407.102800	0.117096	3.38897	19.76	
26.8	687.800600	0.133824	3.32176	33.39	
28.0	263.638700	0.167280	3.18905	12.80	
28.4	249.314700	0.100368	3.14472	12.10	
29.0	237.219700	0.133824	3.08287	11.52	
30.5	168.470800	0.167280	2.92873	8.18	
31.6	153.652800	0.133824	2.83369	7.46	
32.2	155.988900	0.167280	2.78108	7.57	40

【表 1 6 - 2】

正 [°2θ]	高さ [cts]	半値全幅 左 [°2θ]	d 間隔 [Å]	相対強度 [%]
34.0	220.356200	0.200736	2.63550	10.70
34.9	93.962200	0.200736	2.57241	4.56
35.3	136.162100	0.200736	2.54045	6.61
36.1	135.162000	0.167280	2.48978	6.56
38.3	120.879200	0.100368	2.34932	5.87

10

ピークは、X' Pert HighScore Plus (バージョン 3.0) において、以下のパラメータ：最小有意性=2.0、最小先端幅=0.01度²シータ、最大先端幅=1.00度²シータ、ピークベース幅=2.00度²シータ、方法=最小二次導関数を用いて検索した。

【手続補正 2 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 0

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【0 1 4 0】

形態 G

図 2 5 に示すイボシデニブ遊離塩基形態 G の試料の XRPD パターンは、それが形態 A のものとは異なる結晶形態であることを示している。イボシデニブ遊離塩基形態 G の DSC および TGA オーバーレイを図 2 6 に示す。TGA データは、147.9 の前に約 5.1 重量%の重量減少を示す。DSC 曲線において、42.5、113.5、および 135.5 (開始) で 3 つの吸熱ピークを観察した。TGA および DSC の結果は、遊離塩基形態 G が溶媒和物または水和物である可能性が高いことを示唆している。

【手続補正 2 1】

30

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 1】

形態 H

図 2 7 に示すイボシデニブ遊離塩基形態 H の試料の XRPD パターンは、それが形態 A のものとは異なる結晶形態であることを示している。イボシデニブ遊離塩基形態 H の DSC および TGA オーバーレイを図 2 8 に示す。TGA データは、171.4 の前に約 3.7 重量%の重量減少を示す。DSC 曲線において、69.0 および 153.7 (開始) で 2 つの吸熱ピークを観察した。TGA および DSC の結果は、遊離塩基形態 H が溶媒和物または水和物である可能性が高いことを示唆している。

40

【手続補正 2 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 2】

形態 I

図 2 9 に示すイボシデニブ遊離塩基形態 I の XRPD パターンは、それが部分的に結晶性

50

の形態であることを示している。イボシデニブ遊離塩基形態 I の D S C および T G A オーバーレイを図 3 0 に示す。T G A データは、2 0 0 . 6 の前に約 1 . 1 重量%の重量減少を示し、これはおそらく残留溶媒の存在に起因するものである。D S C 曲線において、6 3 . 9 および 1 3 3 . 8 (開始) で 2 つの吸熱ピークを観察した。H¹ N M R スペクトル (図 3 1) は、E t O H が遊離塩基形態 I に含有される主溶媒であることを示している。1 . 0 p p m でのピークは、E t O H からのメチル基を表し、7 . 5 p p m でのピークは、(2 S) - N - { (1 S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミドからである。面積比によれば、(2 S) - N - { (1 S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミドおよび E t O H のモル当量は、1 : 0 . 3 4 である。

10

【手続補正 2 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 5】

20

形態 J

図 3 2 に示すイボシデニブ遊離塩基形態 J の X R P D パターンは、それが遊離塩基形態 A とは異なる結晶形態であることを示している。イボシデニブ遊離塩基形態 J の D S C および T G A オーバーレイを図 3 3 に示す。T G A データは、1 3 2 . 0 の前に約 1 5 . 3 重量%の重量減少を示し、これはおそらく残留溶媒の存在に起因するものである。遊離塩基形態 J が溶媒和物または水和物であることを示す D S C 曲線において、7 9 . 7 (開始) で吸熱を観察した。

30

40

50

【表 17】

表 17：イボシデニブの形態 J の XRPD ピーク

正 [°2θ]	高さ [cts]	半値全幅	左 [°2θ]	d 間隔 [Å]	相対強度 [%]
6.4	35.574370	0.802944		13.82161	7.21
8.2	181.636100	0.133824		10.76889	36.81
9.4	176.789900	0.100368		9.36099	35.83
10.3	123.932900	0.100368		8.60983	25.12
11.9	172.761300	0.100368		7.44210	35.01
13.2	79.875150	0.200736		6.72240	16.19
16.1	286.665700	0.100368		5.49963	58.10
16.8	137.992300	0.133824		5.29035	27.97
17.6	493.415200	0.083640		5.04965	100.00
18.6	114.006700	0.200736		4.76137	23.11
19.7	219.114300	0.200736		4.51583	44.41
21.4	219.063600	0.117096		4.15665	44.40
22.5	277.427700	0.200736		3.95958	56.23
23.2	192.926300	0.133824		3.82946	39.10
25.0	218.797700	0.133824		3.56786	44.34
26.0	115.162400	0.267648		3.42523	23.34
27.1	64.280120	0.200736		3.29216	13.03
29.6	38.778450	0.334560		3.01888	7.86
35.5	21.745430	0.401472		2.52854	4.41

10

20

30

ピークは、X' Pert HighScore Plus (バージョン 3.0) において、以下のパラメータ：最小有意性=2.0、最小先端幅=0.01度2シータ、最大先端幅=1.00度2シータ、ピークベース幅=2.00度2シータ、方法=最小二次導関数を用いて検索した。

【手続補正 24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0146

【補正方法】変更

【補正の内容】

40

【0146】

形態 K

イボシデニブ遊離塩基形態 K の XRPD パターンを図 34 に示し、それが部分的に結晶性の形態であることを示す。

【手続補正 25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0148

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0148】

50

イボシデニブの形態の相互変換

イボシデニブの多形体は、ある特定の条件下で相互変換することができる。例えば、図 3 5 は、本明細書に記載される形態 L、形態 M、および形態 N の D S C 曲線のオーバーレイを示す。

【手続補正 2 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 0】

室温でメタノール中で懸濁および回転させた形態 L は、図 3 6 に示すように形態 B に変換する。形態 M および形態 N はまた、メタノール中でスラリー化した場合、形態 B も生成する。形態 M および形態 N の可溶性は、S D I 噴霧溶液（約 7 0 m g / m L）中の A G - 1 2 0 の濃度をはるかに上回る約 1 1 0 m g / m L である。

【手続補正 2 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 9】

上述のように配合された錠剤の溶解プロファイルを図 3 7 に示す。表 1 9 は、p H 6 . 8 の溶液を含有し、かつ媒体 A と称される 0 . 6 % S D S を含有する 1 2 個の個々の容器内での、形態 L イボシデニブを用いてスパイクした錠剤 2 5 0 m g の溶解を記載する。表 2 0 は、形態 B を用いてスパイクした錠剤の類似の治験結果を列記する。

【表 1 9】

表 1 9 : 多形形態 L 原薬を使用して製造したイボシデニブ錠剤 250mg の溶解プロファイル
[pH6.8+0.6%SDS]

容器	%溶解					
	10分	20分	30分	45分	60分	90分
1	24	57	80	92	97	100
2	13	45	69	86	94	100
3	26	69	86	95	98	100
4	28	67	84	93	96	97
5	20	55	80	93	98	101
6	24	60	81	93	97	100
7	19	54	78	92	97	99
8	23	60	82	94	99	101
9	22	60	83	95	99	101
10	22	57	81	94	98	101
11	24	63	83	94	98	100
12	19	54	79	93	98	101
平均値	22	58	80	93	97	100
%相対標準偏差	17.5	10.8	5.3	2.4	1.4	1.1

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 2 0 : 多形態 B 原薬を使用して製造したイボシデニブ錠剤 250mg の溶解プロファイル
[pH6.8+0.6%SDS]

容器	%溶解					
	10分	20分	30分	45分	60分	90分
1	15	49	72	84	90	98
2	16	43	67	85	91	100
3	17	49	73	86	92	99
4	25	63	78	86	90	94
5	21	52	73	85	90	96
6	24	57	75	86	91	96
7	25	59	77	88	93	97
8	20	52	75	88	93	98
9	22	61	78	88	92	97
10	17	46	70	86	92	99
11	25	61	78	87	92	97
12	17	46	71	85	91	98
平均値	20	53	74	86	91	97
%相対標準偏差	18.3	12.9	4.8	1.5	1.1	1.5

10

20

30

40

50