

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年12月5日(05.12.2024)



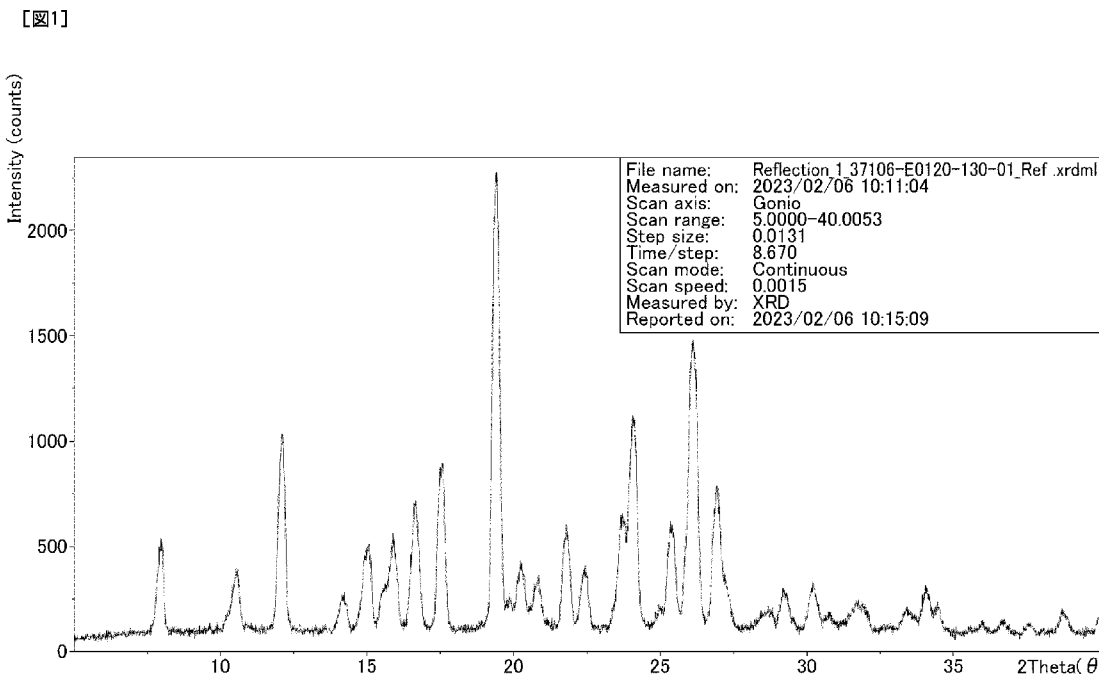
(10) 国際公開番号

WO 2024/248083 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 487/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/019849
- (22) 国際出願日: 2024年5月30日(30.05.2024)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2023-090561 2023年5月31日(31.05.2023) JP
- (71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社
(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/
JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町
1-2-7 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 宇野 貴夫(UNO, Takao); 〒3002611 茨
城県つくば市大久保3 大鵬薬品工業株式会
社内 Ibaraki (JP). 武田 大典(TAKEDA, Daisuke);
〒3670241 埼玉県児玉郡神川町大字元原2 0 0
- 2 2 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 弁理士法人三枝国際特許事務所
(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府
大阪市中央区道修町1-7-1 北浜
コニシビル Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,

(54) Title: CRYSTAL OF QUINOLINE-SUBSTITUTED COMPOUND

(54) 発明の名称: キノリン置換化合物の結晶



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a crystal of a compound having EGFR inhibition ability or a salt thereof, said crystal being excellent in the characteristic of stability (heat, purity) and/or low hygroscopicity. One aspect of the present invention provides a crystal form of (S)-N-(4-amino-6-methyl-5-(quinolin-3-yl)-8,9-dihydro-pyrimido[5,4-b]indolizin-8-yl)acrylamide that has a peak at a prescribed angle as the diffraction angle ($2\theta \pm 0.2^\circ$) in a powder X-ray diffraction spectrum.

WO 2024/248083 A1

KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約：E G F R阻害能を有する化合物又はその塩の結晶であって、安定性（熱、純度）及び／又は低吸湿性の一以上の特性において良好な結晶を提供することを課題とする。本発明の一態様によれば、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が所定の角度にピークを有する（S）-N-（4-アミノ-6-メチル-5-（キノリン-3-イル）-8,9-ジヒドロピリミド [5,4-b] インドリジン-8-イル）アクリルアミドの結晶形態が提供される。

明 細 書

発明の名称：キノリン置換化合物の結晶

技術分野

[0001] 本発明は、キノリン置換化合物の結晶及びその結晶化方法等に関する。

背景技術

[0002] EGF R（上皮成長因子受容体（E p i d e r m a l G r o w t h F a c t o r R e c e p t o r））は受容体型チロシンキナーゼであり、正常組織においてはリガンドである上皮成長因子（E p i d e r m a l G r o w t h F a c t o r ; E G F）と結合して生理機能を発揮し、上皮組織において増殖やアポトーシス阻害等に寄与している（非特許文献1）。

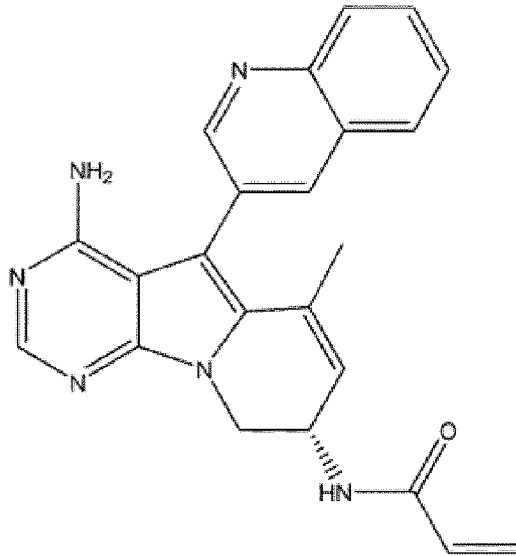
[0003] EGF Rは癌遺伝子の一つでもあり、EGF R遺伝子の増幅やタンパク質の高発現や変異が様々な癌種、例えば頭頸部癌、乳癌、大腸癌、食道癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、脳腫瘍等で知られている（非特許文献2）。日本及び欧米各国では、人口10万人あたり約170人から360人が毎年癌で死亡しており死因の上位を占めている（非特許文献3）。中でも肺癌による死亡者数は世界全体では年間約140万人にも達しており、非小細胞肺癌は肺癌の80%以上を占めるため有効な治療法の開発が望まれている（非特許文献4）。

[0004] EGF R阻害活性を有する抗腫瘍剤として、特許文献1には、下記式（1）で示される化合物が記載されている。

[0005]

[化1]

式 (1)



[0006] このキノリン置換化合物は、(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド(以下、本明細書において、(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドを「化合物(1)」ともいう)である。

[0007] 一般的に、医薬品の有効成分として化合物が使用される際には、品質を安定に保持するために化合物の化学的及び物理的な安定性が必要である。このため得られた化合物は安定結晶形であることが望ましいが、結晶には、同一分子であっても結晶中の分子配列が異なる結晶多形が存在する場合がある。結晶形が異なれば粉末X線回折測定(XRD測定)で得られるピークが異なることが知られており、さらに、それぞれの結晶形で溶解性、安定性、吸湿性等の物性が異なることが知られている。医薬品開発においては品質、製造等の観点から最適な結晶を見出すことが求められている。

[0008] 特許文献1には、(S)-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-4,8-ジアミン及び(S)-6-メチレン-5-(キノリン-3-イル)-6,7,8,9-

テトラヒドロピリミド [5, 4-b] インドリジン-4, 8-ジアミン混合物のアセトニトリル及び水の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン及びアクリル酸クロリドのアセトニトリル溶液を加え、攪拌し、反応後に水、飽和重曹、及び酢酸エチルを用いて抽出、その後乾燥及び精製をすることにより、化合物(1)が得られることが記載されている。しかしながら、当該方法により得られた化合物(1)がどのような結晶形であるかについての記載はない。さらに化合物(1)又はその塩がどのような結晶形を形成し得るか、そしてその結晶形がどのような物性を有するかについて何ら具体的に開示されていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開WO2015/025936号パンフレット

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Nature Rev. Cancer, vol. 6, pp803-811 (2006)

非特許文献2：J. Clin. Oncol., vol. 19, 32s-40s (2001)

非特許文献3：総務省 統計局ホームページ/統計データ/世界の統計 「世界の統計2022」第14章 国民生活・社会保障 14-1 死因別死亡率

非特許文献4：Lung Cancer, vol. 69, pp1-12 (2010)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 医薬品の有効活性成分として化合物が使用されるとき、品質を安定に保持するため、及び/又は保管管理を容易にするために、化合物の安定な結晶形とすることが望ましい。さらに、化合物の結晶形が低吸湿性等を有している

ことが好ましい。しかしながら、特定の化合物又はその塩が結晶を形成するか、そしてどのような結晶形が安定性等の物性に優れるかについては予測が困難である。

[0012] 上記のような状況から、EGFR阻害能を有する化合物又はその塩の結晶であって、熱安定性、保存安定性、及び／又は低吸湿性等の一以上の特性において良好な結晶が求められている。本開示は、熱安定性、保存安定性、及び／又は低吸湿性等の一以上の特性を有する化合物（1）を提供することを目的とする。本開示はまた、医薬品又は医薬品原薬として有用な化合物（1）の結晶を提供することを目的とする。さらに本開示は、化合物（1）の結晶の製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、鋭意研究を行ったところ、熱安定性、保存安定性、及び／又は低吸湿性の特性において良好な性質を有する、化合物（1）のフリー体の結晶形を得た。

[0014] すなわち、本発明は例えば、次の[1]～[16]を提供する。

[1]

CuK α 特性X線により測定される粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が、 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1° から選択される3つ以上にピークを有する、(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドのI型結晶。

[2]

CuK α 特性X線により測定される粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が、 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1° から選択される5つ以上にピークを有する、(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4

−b] インドリジン−8−イル) アクリルアミドのI型結晶。

[3]

CuK α 特性X線により測定される粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角(2 θ ±0.2°)が、8.0°、10.6°、12.2°、15.1°、16.6°、17.6°、19.4°、21.7°、及び26.1°から選択される7つ以上にピークを有する、(S)−N−(4−アミノ−6−メチル−5−(キノリン−3−イル)−8,9−ジヒドロピリミド [5, 4−b] インドリジン−8−イル) アクリルアミドのI型結晶。

[4]

図1に示されるCuK α 特性X線により測定される粉末X線回折スペクトルと実質的に同一の粉末X線回折スペクトルを有する、(S)−N−(4−アミノ−6−メチル−5−(キノリン−3−イル)−8,9−ジヒドロピリミド [5, 4−b] インドリジン−8−イル) アクリルアミドのI型結晶。

[5]

示差熱−熱重量同時測定により決定した吸熱ピーク(ピークトップ値)が244°C付近である、[1]〜[4]のいずれかに記載の結晶。

[6]

結晶純度が50重量%以上(好ましくは75重量%以上、より好ましくは80重量%以上、さらに好ましくは95重量%以上)である、[1]〜[5]のいずれかに記載の結晶。

[7]

化学純度が90%以上(好ましくは95%以上、より好ましくは97%以上、さらに好ましくは98%以上)である、[1]〜[6]のいずれかに記載の結晶。

[8]

[1]〜[7]のいずれかに記載の結晶を含有する、医薬組成物。

[9]

[1]〜[7]のいずれかに記載の結晶及び薬学的に許容される担体を含

む、医薬組成物。

[10]

[1] ~ [7] のいずれかに記載の結晶を含有する、抗腫瘍剤。

[11]

(S) -N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドを、低級アルコール、非プロトン性極性溶媒、及び水からなる群より選択される少なくとも1種を含む溶媒中(1種の溶媒中、又は2種以上の混合溶媒中)で攪拌する工程を含む、[1] ~ [7] のいずれかに記載の、

(S) -N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドのI型結晶の製造方法。

[12]

(S) -N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドを、低級アルコールと水の混合溶媒、又は非プロトン性極性溶媒と水の混合溶媒中で溶解結晶化する工程を含む、[1] ~ [7] のいずれかに記載の、(S) -N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドのI型結晶の製造方法。

[13]

(S) -N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドを、エタノールと水の混合溶媒(エタノール:水=4:1~0.25:1であり、好ましくは3:1~0.25:1であり、より好ましくは2:1~0.25:1であり、さらに好ましくは1.5:1~0.5:1であり、さらにより好ましくは1:1~0.5:1であり、特に好ましくは0.67:1~0.5:1であり、最も好ましくは0.5:1である)、又はア

セトニトリルと水の混合溶媒（アセトニトリル：水＝3：1～0.15：1であり、好ましくは1.5：1～0.15：1であり、より好ましくは1：1～0.15：1であり、さらに好ましくは0.67：1～0.33：1であり、さらにより好ましくは0.5：1～0.33：1であり、特に好ましくは0.5：1である）中で溶解結晶化する工程を含む、[12]に記載の、(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドのI型結晶の製造方法。

[14]

(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドの化学純度が90%以上（好ましくは95%以上であり、より好ましくは97%以上であり、さらに好ましくは98%以上であり、さらにより好ましくは99%以上）である、[12]または[13]に記載の、(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドのI型結晶の製造方法。

[15]

腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、[1]～[7]のいずれかに記載の結晶の有効量を経口投与することを含む方法。

[16]

経口投与用の抗腫瘍剤を製造するための、[1]～[7]のいずれかに記載の結晶の使用。

発明の効果

[0015] 本発明の一態様によれば、EGFR阻害能を有する化合物又はその塩の結晶であって、熱安定性、保存安定性及び／又は低吸湿性等の特性において良好な結晶が提供される。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]実施例1で得られた化合物(1)のI型結晶の粉末X線回折スペクトルを示す(縦軸は強度(counts)、横軸は回折角(2θ)を表す)。

[図2]実施例1で得られた化合物(1)のI型結晶の示差熱-熱重量同時測定(TG-DTA)の結果を示す(左縦軸はTG曲線における重量(%)、右縦軸はDTA曲線における熱流束(μV)、横軸は温度($^{\circ}C$)を表す)。

[図3]実施例2で得られた化合物(1)のI型結晶の粉末X線回折スペクトルを示す(縦軸は強度(counts)、横軸は回折角(2θ)を表す)。

[図4]比較例1で得られた化合物(1)の溶媒和結晶b型の粉末X線回折スペクトルを示す(縦軸は強度(counts)、横軸は回折角(2θ)を表す)。

[図5]比較例1で得られた化合物(1)の溶媒和結晶b型の示差熱-熱重量同時測定(TG-DTA)の結果を示す(左縦軸はTG曲線における重量(%)、右縦軸はDTA曲線における熱流束(μV)、横軸は温度($^{\circ}C$)を表す)。

[図6]参考例1で得られた化合物(1)のアモルファスの粉末X線回折スペクトルを示す(縦軸は強度(counts)、横軸は回折角(2θ)を表す)。

[図7]参考例1で得られた化合物(1)のアモルファスの示差熱-熱重量同時測定(TG-DTA)の結果を示す(左縦軸はTG曲線における重量(%)、右縦軸はDTA曲線における熱流束(μV)、横軸は温度($^{\circ}C$)を表す)。

[図8]試験例2の化合物(1)のI型結晶の動的水分吸脱着(DVS)試験の結果を示す。

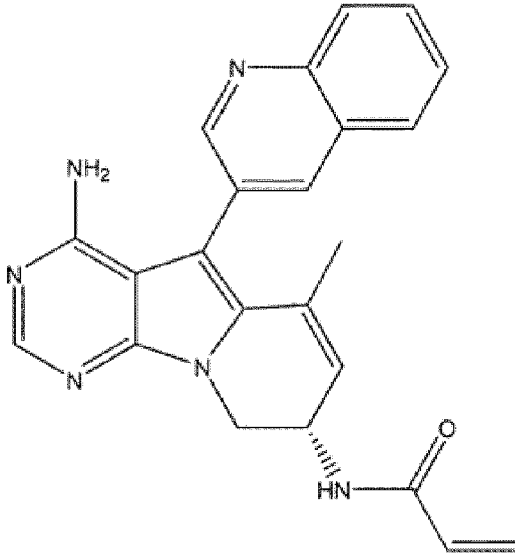
[図9]試験例2の化合物(1)の溶媒和結晶b型の動的水分吸脱着(DVS)試験の結果を示す。

[図10]試験例2の化合物(1)のアモルファスの動的水分吸脱着(DVS)試験の結果を示す。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明は、下記式(1)で表される(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドの結晶に関する。

[化2]



(1)

具体的には、化合物(1)の結晶(すなわち、化合物(1)のI型結晶)に関する。なお、本明細書中、I型、溶媒和結晶b型等という記載は、結晶形を区別するための便宜的な名称であり、本発明に係る結晶はこの名称で限定されるものではない。

[0018] 結晶は、原子や分子が規則的な繰り返し構造を配置している固体を示し、繰り返し構造を持たないアモルファス(非晶質体)の固体とは異なる。粉末X線回折測定(XRD測定)、示差走査熱量測定(DSC測定)、熱重量-示差熱同時測定(TG-DTA)、単結晶解析等の方法により、結晶又はアモルファスの固体を調べることができる。結晶多形は、同一分子であって結晶中の原子や分子の配列が異なるものを示し、XRD測定で得られるピークが結晶多形の間で異なることが知られている。また、それぞれの結晶多形の間で溶解性、経口吸収性及び/又は安定性等が異なることが知られている。

[0019] 本明細書中、「結晶」、「アモルファス」なる語は、通常の意味で用いられ、結晶であることは、X線回折スペクトルにより確認することができる。

[0020] なお、粉末X線回折パターンは、データの性質上、結晶の同一性を認定する際は、回折角や全体的なパターンが重要である。粉末X線回折パターンの相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件、測定機器のメンテナンス状態、及び測定サンプルの調製方法によって多少変動し得るものであるから、厳密に解されるべきではない。本明細書において、「図に示される粉末X線回折スペクトルと実質的に同一の粉末X線回折スペクトル」とは、図に示される粉末X線回折スペクトルに対してピーク位置や強度の多少の変動を考慮して当業者が同一と認識し得る粉末X線回折スペクトルを意味する。例えば、回折角（ 2θ ）の数值は、 $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲で測定誤差を有し得る。

[0021] 本明細書中で単に「化合物（1）」と記載した場合は、（S）-N-（4-アミノ-6-メチル-5-（キノリン-3-イル）-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル）アクリルアミドを意味し、「結晶」及び「アモルファス」のいずれをも含む意味で用いられる。

本明細書中で「化合物（1）の結晶」と記載した場合は、化合物（1）のフリー体の結晶を意味する。

本明細書中で結晶を構成する化合物（1）以外の分子（塩又は共結晶を構成する他の分子）が特定されていない結晶は、（S）-N-（4-アミノ-6-メチル-5-（キノリン-3-イル）-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル）アクリルアミドのフリー体の結晶を意味し、I型等の単一の結晶形に限定されるものではなく、複数のフリー体結晶を包含し得る。

[0022] 本明細書において、（S）-N-（4-アミノ-6-メチル-5-（キノリン-3-イル）-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル）アクリルアミド（化合物（1））の酸との結晶とは、塩の結晶又は酸との共結晶を示す。塩の結晶は、化合物（1）と酸の分子とがイオン結合で結合した結晶であり、共結晶は、化合物（1）と酸の分子とが非イオン性の相互作用により結合した結晶である。本発明において、化合物（1）

の酸との結晶は、塩の結晶であっても、共結晶であってもよく、その両方の意味を包含する。例えば、(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル))-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドのコハク酸との結晶であれば、(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル))-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドのコハク酸塩の結晶又は(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル))-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドのコハク酸との共結晶の意を示す。

[0023] 一般的に薬学的に許容される酸の塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、アスコルビン酸、イソアスコルビン酸、マンデル酸、フマル酸、アスパラギン酸塩、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、馬尿酸、グルタル酸塩、アジピン酸塩、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸（メシル酸）、p-トルエンスルホン酸（p-トシル酸）、グルタミン酸等の有機酸等、多数の塩が挙げられる。

[0024] 本明細書中で結晶は、水和物又は無水物のいずれであってもよい。

[0025] 化合物（1）、又はその塩のラベル体、すなわち、化合物（1）や化合物（1）の塩、1つ以上の原子を放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換した化合物も、本発明に包含される。

[0026] 結晶は、化合物（1）の結晶を含むものであればよく、単一結晶であってもそれ以外の化合物（1）の結晶を含む多形混合物であってもよい。具体的には結晶の純度が40重量%以上（すなわち40重量%以上が単一の結晶）であってもよい。結晶の純度が50重量%以上（すなわち50重量%以上が単一の結晶）であることが好ましく、結晶の純度が75重量%以上（すなわち75重量%以上が単一の結晶）であることがより好ましく、結晶の純度が90重量%以上（すなわち90重量%以上が単一の結晶）であることがより好ましく、結晶の純度が95重量%以上（すなわち95重量%以上が単一の

結晶)であることがさらに好ましく、結晶の純度が98重量%以上(すなわち98重量%以上が単一の結晶)であることがさらに好ましく、結晶の純度が99重量%以上(すなわち99重量%以上が単一の結晶)であることが特に好ましい。この純度は示差走査熱量測定(DSC測定)等の分析を行うことにより測定することができる。

[0027] 本明細書において、化学純度とは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で測定した際の純度であり、化合物(1)の化学純度と記載したときには、化合物(1)をHPLCで測定した際の純度を示す。その際に、純度測定に用いる検出器の波長は適宜設定することができる。具体的には、化合物(1)の結晶の化学純度は90%以上が好ましく、95%以上がより好ましく、97%以上がさらに好ましく、98%以上が特に好ましい。

[0028] 本明細書において、光学純度とは旋光計によって測定した際の純度のことであり、化合物(1)の光学純度と記載したときには、化合物(1)を旋光計で測定した際の純度を示す。その際に、純度測定に用いる装置の光源については適宜選択することができる。

[0029] 粉末X線回折パターンから得られる数値は、その結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件等によって多少の誤差が生じる場合がある。したがって、本明細書中、粉末X線回折パターンにおける回折角(2θ)の数値は、 $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲で測定誤差を有し得る。すなわち、本明細書において、「回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)」と表記した場合、回折角(2θ)の数値に $\pm 0.2^\circ$ の測定誤差が許容されることを意味する。例えば、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)で「 8.0° 」と記載されている場合、 $8.0^\circ \pm 0.2^\circ$ の回折角まで許容されることを意味し、「 $7.8^\circ \sim 8.2^\circ$ 」の回折角を包含する。また、当該値は、Bragg formula ($2d \sin \theta = n\lambda$)で求めることができ、測定する波長によって変化する。すなわち上記式に測定波長を代入することにより、別の測定波長における回折角度に変換することも可能である。たとえば、CuK α の特性X線である 1.54 \AA の波長 λ で回折角(2θ)の数値がそれぞれ 8.0° 、 10.6° であり、 d と n の

値が不変であれば、 0.75 \AA での回折角 (2θ) はそれぞれ 3.9° 、 5.2° である。

[0030] 本発明の結晶化方法に使用される化合物 (1) としては、例えば、特許文献 1 に記載の方法で製造したものが挙げられる。結晶化にあたっては、化合物 (1) を合成後、結晶として取り出さないままのもの、又は一旦結晶 (粗結晶) として取り出したものを使用することが可能である。

[0031] 本明細書において、「室温」は通常約 18°C から約 25°C を示す。

[0032] 本明細書において、「低級アルコール」とは、直鎖であっても、分岐鎖を有するものであってもよく、炭素数が 1~5 のアルコールを示す。例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール等が挙げられる。

[0033] 本明細書において、「ケトン系溶媒」とは、分子内にケトン構造を有する溶媒を意味する。例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

[0034] 本明細書において、「エステル系溶媒」とは、分子内にエステル構造を有する溶媒を意味する。例えば、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等が挙げられる。

[0035] 本明細書において、「飽和炭化水素系溶媒」とは、直鎖であっても分岐鎖を有するものであってもよく、飽和炭化水素からなる溶媒を意味する。例えば、ヘキサン、ヘプタン等が挙げられる。

[0036] 本明細書において、「エーテル系溶媒」とは、分子内にエーテル構造を有する溶媒を意味する。例えば、ジエチルエーテル、エチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、エチレンオキシド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゾフラン等が挙げられる。

[0037] 非プロトン性極性有機溶媒とは、イオン化するプロトンが存在しない溶媒を意味する。例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン (NMP)、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等が挙げられる。

- [0038] 示差熱-熱重量同時測定 (TG-DTA) 曲線における吸熱ピークは、1分あたりの昇温の幅、試料の化学純度等により測定温度が変化することがあり、通常±5.0℃を意味する。よって、本発明に係る結晶をTG-DTA測定した際には、吸熱ピーク (ピークトップ値) の誤差は±5.0℃を考慮する。その際に使用する「付近」という用語は±5.0℃を意味する。
- [0039] 本発明の一実施形態は、化合物(1)のI型結晶に関する。本発明者らは、化合物(1)のI型結晶が熱安定性、保存安定性、低吸湿性、再現よく取得できることという医薬品製造において有利な性質を有することを見出した。
- [0040] 本明細書において、結晶の熱安定性、及び保存安定性は、例えば、後述の試験例1に示す固体安定性試験によって評価することができる。発明の一実施形態における化合物(1)の結晶は、試験例1に記載の条件で2週間、又は4週間保存した後の化学純度の変化が、好ましくは±1.0%以下であり、より好ましくは±0.5%以下であり、さらに好ましくは±0.1%以下である。また、XRDで測定した際に結晶形の変化がなく、保存後の外観(色調)にも変化がないことである。
- [0041] 本明細書において、結晶の吸湿性は、後述の試験例2に示す動的水分吸脱着(DVS)試験によって評価することができる。発明の一実施形態における化合物(1)の結晶は、試験例2に記載の条件で評価した場合に、重量増加率が好ましくは5%未満であり、より好ましくは3%未満であり、さらに好ましくは2%未満である。
- [0042] 本発明の一実施形態は、上述した化合物(1)の結晶(すなわち、化合物(1)のI型結晶)を含む抗腫瘍剤を提供する。また、本発明の一実施形態は、腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、上述した化合物(1)の結晶(すなわち、化合物(1)のI型結晶)の有効量を投与することを含む方法を提供する。本発明の一実施形態は、抗腫瘍剤を製造するための化合物(1)の結晶(すなわち、化合物(1)のI型結晶)の使用が提供される。さらに、本発明の一実施形態は、腫瘍の治療に使用するための化合物

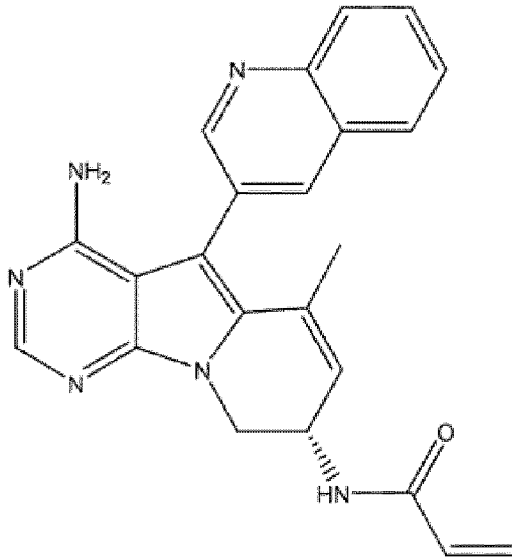
(1) の結晶（すなわち、化合物（1）のⅠ型結晶）が提供される。本発明の一実施形態は、上述した化合物（1）の結晶（すなわち、化合物（1）のⅠ型結晶）の製造方法を提供する。

[0043] 本発明の一実施形態における化合物（1）のⅠ型結晶は、化合物（1）の溶媒和結晶b型等の他の結晶と比較して、熱安定性、保存安定性、低吸湿性、取得再現性に優れる等、医薬品製造において有利な性質を有する。

[0044] (S) - N - (4 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミド (化合物 (1))

化合物（1）は、優れたEGFR阻害作用を有する化合物として特許文献1に開示された下記の構造を有する化合物である。

[化3]



本発明に用いる化合物（1）は特に限定されないが、例えば、特許文献1に記載の製造方法、及び公知の製造方法で製造したものを用いることができる。化合物（1）を用いて結晶形を製造することが可能である。

[0045] (S) - N - (4 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミド (化合物 (1)) のⅠ型結晶の製造方法

[0046] 化合物（1）のⅠ型結晶は、スラリー法、溶解結晶化法及びその他公知の

結晶製造方法により製造することができる。当該製造方法に限定されるわけではないが、スラリー法、及び溶解結晶化法を用いた化合物（１）のⅠ型結晶製造方法について以下詳述する。

[0047] スラリー法

本発明において、スラリー法とは、特許文献１に記載の製造方法、又は公知の製造方法で製造した化合物（１）を入れた容器に、溶媒を添加し、懸濁状態で、数時間から数日程度攪拌し、ろ過後、得られた結晶を乾燥させることによって、結晶を生成する方法である。

溶媒の種類、攪拌時における溶媒の温度、攪拌時間等のパラメーターを適宜調整することにより、結晶を得ることができる。

溶媒は、（S）-N-（4-アミノ-6-メチル-5-（キノリン-3-イル）-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル）アクリルアミドが上記攪拌工程において、懸濁状態を維持することができるものであれば使用することができる。例えば低級アルコール（メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等）、ケトン系溶媒（メチルエチルケトン、アセトン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等）、飽和炭化水素系溶媒（ヘキサン等）、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチル-tert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等）、非プロトン性極性溶媒（アセトニトリル、クロロホルム等）、ハロゲン化アリアル（クロロベンゼン等）、水等が挙げられる。この中でも、低級アルコール、非プロトン性極性溶媒、水等が好ましい。これらの溶媒は単独、もしくは2種以上を任意の割合で組み合わせて使用することもできる。2種以上の混合溶媒とは、例えば、メタノールと水を1：1、エタノールと水を1：1、エタノールとジイソプロピルエーテルを1：1で混合した溶媒等である。好ましくはアセトニトリルのみの溶媒、又はエタノールと水を1：1とした混合溶媒である。化合物（１）1mgに対して、溶媒量は、0.001~0.03mLを用いることができる。好ましくは0.002~0.02mLであり、より好ましくは0

、0.03～0.01 mLであり、さらにより好ましくは0.005 mLである。

溶媒の温度は、適宜調整することができるが、例えば20～60℃で行うことができる。好ましくは25～50℃であり、より好ましくは30～50℃であり、さらにより好ましくは40～50℃であり、最も好ましくは50℃である。化合物(1)の結晶を析出させるために、前述の温度で攪拌後、放冷することが好ましい。放冷させる温度は、例えば10～40℃で行うことができる。好ましくは15～30℃であり、より好ましくは室温である。

攪拌時間は、適宜調整されるが、例えば1～72時間で行うことができる。好ましくは4～60時間であり、より好ましくは8～48時間であり、さらにより好ましくは12～36時間であり、最も好ましくは24時間である。

析出した結晶は、例えば、ろ過、水又は有機溶媒による洗浄、減圧乾燥等の公知の分離精製手段によって、前記結晶の懸濁液等から単離精製することができる。洗浄に使用される有機溶媒としては、例えば、低級アルコール、アセトン、アセトニトリル等が挙げられる。

[0048] 溶解結晶化法

本発明において溶解結晶化法は、特許文献1に記載の製造方法、又は公知の製造方法で製造した化合物(1)を溶媒に溶解させ、数時間から数日程度、加温又は冷却条件下で攪拌し、ろ過後に得られた結晶を乾燥させることによって、結晶を生成する方法である。またこの方法では、必要に応じて種晶を添加することも可能である。

本方法は、溶媒の種類、攪拌時における溶媒の温度、攪拌時間等のパラメータを適宜調整することにより、結晶を得ることができる。

溶媒は、(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドが溶解し、溶液中で分解等が進まず安定な状態で存在することが可能なものであれば、特に制限されない。例えば低級アルコール(メ

タノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等)と水の混合溶媒、又は非プロトン性極性溶媒(アセトニトリル、DMF、DMA、NMP、DMSO等)と水の混合溶媒が挙げられる。これらの溶媒は、化合物(1)が溶解すれば、任意の割合で組み合わせて使用することができる。例えばメタノールと水を4:1~0.5:1の割合で用いることができる。好ましくは3:1~1:1であり、より好ましくは2:1~1:1であり、さらにより好ましくは1.5:1~1:1であり、特に好ましくは1:1である。エタノールと水を混合して使用する場合は、4:1~0.25:1の割合で用いることができる。好ましくは3:1~0.25:1であり、より好ましくは2:1~0.25:1であり、さらに好ましくは1.5:1~0.5:1であり、さらにより好ましくは1:1~0.5:1であり、特に好ましくは0.67:1~0.5:1であり、最も好ましくは0.5:1である。2-プロパノールと水を混合して使用する場合は、4:1~0.25:1の割合で用いることができる。好ましくは2:1~0.25:1であり、より好ましくは1.5:1~0.25:1であり、さらに好ましくは1:1~0.5:1であり、さらにより好ましくは0.67:1~0.5:1であり、特に好ましくは0.5:1である。1-プロパノールと水を混合して使用する場合は、2:1~0.15:1の割合で用いることができる。好ましくは1.5:1~0.15:1であり、より好ましくは1:1~0.25:1であり。さらに好ましくは0.67:1~0.33:1であり、さらにより好ましくは0.5:1~0.33:1であり、特に好ましくは0.33:1である。アセトニトリルと水を混合して使用する場合は、3:1~0.15:1の割合で用いることができる。好ましくは1.5:1~0.15:1であり、より好ましくは1:1~0.15:1であり、さらに好ましくは0.67:1~0.33:1であり、さらにより好ましくは0.5:1~0.33:1であり、特に好ましくは0.5:1である。好ましい溶媒は、エタノールと水の混合溶媒またはアセトニトリルと水の混合溶媒であり、より好ましくはエタノールと水の混合溶媒である。混合溶媒の比率は上記の通りであ

る。

化合物（１）１ｍｇに対して、溶媒量は、０．００５～０．０８０ｍＬを用いることができる。好ましくは０．０１５～０．０６０ｍＬであり、より好ましくは０．０２５～０．０４５ｍＬであり、さらにより好ましくは０．０３５ｍＬである。

化合物（１）を溶解させる際の溶媒の温度は、適宜調整することができるが、例えば２０～８０℃で行うことができる。好ましくは２０～６０℃であり、より好ましくは３０～６０℃であり、さらに好ましくは４５～６０℃であり、最も好ましくは５５℃である。また化合物（１）の結晶を析出させるために、前述の温度で攪拌後、放冷することが好ましい。放冷させる温度は、例えば１０～４０℃で行うことができる。好ましくは１５～３０℃であり、より好ましくは室温である。

攪拌時間は、適宜調整することができるが、例えば１～７２時間で行うことができる。好ましくは５～６０時間であり、より好ましくは１２～４８時間であり、さらにより好ましくは１６～２４時間であり、最も好ましくは２０時間である。

析出した結晶は、例えば、ろ過、水又は有機溶媒による洗浄、減圧乾燥等の公知の分離精製手段によって、前記結晶の懸濁液等から単離精製することができる。洗浄に使用される有機溶媒としては、例えば、低級アルコール、アセトン、アセトニトリル等が挙げられる。

溶解結晶化法にて結晶を製造する場合、上述した溶媒に目的とする結晶を種晶として添加することにより、製造することもできる。

なお、いずれの結晶製造方法においても、結晶の生成には、化合物（１）を溶媒に対して飽和又は過飽和の状態、ある程度の期間（例えば、１～７２時間、好ましくは４～６０時間、より好ましくは８～４８時間、さらに好ましくは１２～３６時間）維持する必要がある。飽和又は過飽和が維持されている期間が短時間（例えば、３０分以下、好ましくは１秒～２０分、より好ましくは３０秒～１５分）であると、結晶を生成できず、アモルファス状

態となりやすいため、好ましくない。

[0049] 溶解結晶化法により製造した化合物（１）のⅠ型結晶の結晶純度は、９０重量％以上である。好ましくは９５重量％以上であり、より好ましくは９８重量％以上であり、さらに好ましくは９９重量％以上である。

[0050] 溶解結晶化法により製造した化合物（１）のⅠ型結晶の化学純度は、９０％以上である。好ましくは９５％以上であり、より好ましくは９７％以上であり、さらに好ましくは９８％以上であり、さらにより好ましくは９９％である。

[0051] （Ｓ）－Ｎ－（４－アミノ－６－メチル－５－（キノリン－３－イル）－
８，９－ジヒドロピリミド〔５，４－ｂ〕インドリジン－８－イル）アクリ
ルアミド（化合物（１））のⅠ型結晶

本発明の一態様によれば、化合物（１）のⅠ型結晶が提供される。前記記載のスラリー法により得られた本発明の一実施形態における化合物（１）のⅠ型結晶は、図１に示される粉末Ｘ線回折スペクトル又はこれと実質的に同一の粉末Ｘ線回折スペクトルを有する。

[0052] ここで、本発明の一実施形態における化合物（１）のⅠ型結晶の粉末Ｘ線回折スペクトルにおける特徴的なピークとしては、例えば、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）で、 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1° から選択される１つ以上を挙げることができる。

[0053] 本発明の一実施形態における化合物（１）のⅠ型結晶は、粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が、 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1° から選択される２つ以上を挙げることができる。

本発明の一実施形態における化合物（１）のⅠ型結晶は、粉末Ｘ線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が、 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1° から選択される３つ以上を挙げることができる。

本発明の好ましい実施形態における化合物（１）のⅠ型結晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が、 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1° から選択される4つ以上、好ましくは5つ以上、より好ましくは6つ以上、さらに好ましくは7つ以上にピークを有する。本発明の他の実施形態において、化合物（１）のⅠ型結晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が、上記から選択される8つ又は全てにピークを有していてもよい。さらに他の実施形態において、上記以外の実施例に記載の回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）の1つ以上にさらにピークを有していてもよい。

[0054] 本発明の一実施形態における化合物（１）のⅠ型結晶は示差熱-熱重量同時測定により決定した吸熱ピーク（ピークトップ値）を $239\sim 249^\circ\text{C}$ 、言い換えると 244°C 付近に有する。他の一実施形態では、化合物（１）のⅠ型結晶は図2に示される示差熱-熱重量同時測定（TG-DTA）の曲線を有する。

[0055] 本発明の一実施形態における化合物（１）のⅠ型結晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1° から選択される1つ以上にピークを有し、かつ示差熱-熱重量同時測定により決定した吸熱ピーク（ピークトップ値）を 244°C 付近に有する。本発明の好ましい実施形態における化合物（１）のⅠ型結晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が、上記から選択される2つ以上にピークを有し、かつ示差熱-熱重量同時測定により決定した吸熱ピーク（ピークトップ値）を 244°C 付近に有する結晶である。本発明の好ましい実施形態における化合物（１）のⅠ型結晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が、上記から選択される3つ以上にピークを有し、かつ示差熱-熱重量同時測定により決定した吸熱ピーク（ピークトップ値）を 244°C 付近に有する結晶である。本発明の好

ましい実施形態における化合物（１）のⅠ型結晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が、上記から選択される４つ以上にピークを有し、かつ示差熱－熱重量同時測定により決定した吸熱ピーク（ピークトップ値）を 244°C 付近に有する結晶であり、好ましくは５つ以上にピークを有し、かつ示差熱－熱重量同時測定により決定した吸熱ピーク（ピークトップ値）を 244°C 付近に有する結晶であり、より好ましくは６つ以上にピークを有し、かつ示差熱－熱重量同時測定により決定した吸熱ピーク（ピークトップ値）を 244°C 付近に有する結晶であり、さらに好ましくは７つ以上にピークを有し、かつ示差熱－熱重量同時測定により決定した吸熱ピーク（ピークトップ値）を 244°C 付近に有する結晶である。本発明の他の実施形態において、化合物（１）のⅠ型結晶は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が、上記から選択される８つ又は全てにピークを有し、かつ示差熱－熱重量同時測定により決定した吸熱ピーク（ピークトップ値）を 244°C 付近に有していてもよい。

[0056]（活性及び用途）

本発明の一実施形態における化合物（１）の結晶は、優れたEGFR阻害活性を有し、抗腫瘍剤として有用である。また、EGFRに対する優れた選択性を有しており、他のキナーゼによる副作用が少ないという利点を有する。対象となる悪性腫瘍の種類は特に制限されないが、例えば、上皮性癌（例えば、呼吸器系癌、消化器系癌、生殖器系癌、分泌系癌等が挙げられる。）肉腫、造血器腫瘍、中枢神経系腫瘍、末梢神経腫瘍等が挙げられ、好ましくは上皮系癌であり、更に好ましくは、呼吸器系癌である。また腫瘍の発生臓器の種類も特に制限されないが、例えば、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、胆道癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、血液癌、多発性骨髄腫、皮膚癌、脳腫瘍、中皮腫等が挙げられ、好ましくは頭頸部癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、腎癌、前立腺癌、脳腫瘍であり、特に好ましくは、頭頸部癌、肺癌、脳腫

瘍であり、更に好ましくは、肺癌である。

更に、本発明の化合物又はその塩の結晶は、変異型EGFRに対する優れた阻害活性を有している。そのような変異型EGFRの例として、薬剤耐性変異型EGFRや高感受性変異型EGFRが挙げられる。そのため、本発明化合物又はその塩の結晶は、変異型EGFRを有する前述の悪性腫瘍に対しても、抗腫瘍剤として有用である。

[0057] 本発明の結晶は、腫瘍を外科的に摘出した後に再発防止のために行われる術後補助化学療法に用いるものであっても、腫瘍を外科的に摘出するために事前に行われる術前補助化学療法であってもよい。

[0058] 本明細書において、化合物の「有効量」という用語は、対象の生物学的又は医学的応答、例えば、酵素やタンパク質活性の減少もしくは阻害を引き起こし、又は症状を改善し、状態を緩和し、疾患の進行を遅くもしくは遅延させる等の、本発明の化合物の量（治療有効量）を指す。

本明細書において、「対象」という用語は、哺乳動物及び非哺乳動物を包含する。一実施形態において、対象はヒトであり、本明細書で開示される症状、状態、又は疾患のための処置を必要とすると診断されたヒトであってもよい。

[0059] 化合物（1）若しくはその塩の結晶又は共結晶を医薬として用いるにあたっては、当該結晶を粉砕するか又は粉砕することなく、治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、一般的に医薬品として利用される剤形で用いることができる。該形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、ドライシロップ剤等の経口剤、又は坐剤、吸入剤、点鼻剤、軟膏剤、貼付剤、注射剤等の非経口剤のいずれでもよい。これらの投与形態に適した医薬組成物は、薬学的に許容される担体を用いて、当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0060] 本発明の一実施形態は、上述した化合物（1）のI型結晶を含む経口投与用の抗腫瘍剤を提供する。また、本発明の一実施形態は、腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、上述した化合物（1）のI型結晶の有効

量を経口投与することを含む方法を提供する。また、本発明の一実施形態は、経口投与用の抗腫瘍剤を製造するための、上述した化合物（１）のⅠ型結晶の使用が提供される。また、本発明の一実施形態は、経口投与して腫瘍の治療に使用するための、上述した化合物（１）のⅠ型結晶が提供される。

[0061] 本発明の一実施形態は、上述した化合物（１）のⅠ型結晶を含む医薬組成物が提供される。本発明の一実施形態の医薬組成物は、上述した化合物（１）のⅠ型結晶、及び薬学的に許容される担体を含む。また、本発明の一実施形態は、医薬組成物を製造するための、上述した化合物（１）のⅠ型結晶の使用が提供される。本発明の別の実施形態は、医薬として使用するための、上述した化合物（１）のⅠ型結晶が提供される。

[0062] 薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられる。固形製剤に用いられる製剤素材として、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤等が挙げられ、液状製剤に用いられる製剤素材として、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。そしてこれら製剤素材が、製剤を製造する際に配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0063] 賦形剤としては、デンプン類、糖類、多糖類、無機化合物等が挙げられる。デンプン類の例としては、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、コメデンプン、部分 α 化デンプン等が挙げられる。糖類としては、単糖、二糖、三糖や糖アルコールが挙げられる。例えば、乳糖、白糖、トレハロース、D-マンニトール、ラフィノース、キシリトール、エリスリトール等が挙げられる。また糖類として多糖類を挙げることもできる。例えば、セルロース、デキストラン等であり、より具体的には、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。無機化合物として、ケイ酸類等が挙げられ、例えば、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポ

リビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アメ粉、ヒプロメロース等が挙げられる。

崩壊剤としては、デンプングリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン等が挙げられる。

滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。

コーティング剤としては、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ヒプロメロース、白糖等が挙げられる。

溶剤としては、水、プロピレングリコール、生理食塩液が挙げられる。

溶解補助剤としては、ポリエチレングリコール、エタノール等のアルコール、シクロデキストリン、シクロデキストリン誘導体、イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤等が挙げられ、例えば、ポリソルベート80等のソルビタン脂肪酸エステル類、シヨ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、カラギーナン、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウムが挙げられる。

等張化剤としては、塩化ナトリウム、グリセリン、塩化カリウム等が挙げられる。

pH調節剤・緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、塩酸、乳酸、リン酸、リン酸二水素ナトリウム等が挙げられる。

無痛化剤としては、プロカイン塩酸塩、リドカイン等が挙げられる。

防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、クレゾール、ベンザルコニウム塩化物等が挙げられる。

抗酸化剤としては、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、トコフェロール等が挙げられる。

着色剤としては、酸化チタン、三二酸化鉄、食用青色1号、銅クロロフィ

ル等が挙げられる。

矯味・矯臭剤としてはアスパルテーム、サッカリン、スクラロース、メントール、ミントフレーバー等が挙げられる。

安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エリソルビン酸、酸化マグネシウム、ジブチルヒドロキシルエン等が挙げられる。

[0064] 経口剤を調製する場合は、化合物(1)のI型結晶に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

注射剤を調製する場合は、化合物(1)のI型結晶にpH調節剤・緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

[0065] 各投与単位形態中に配合されるべき化合物(1)のI型結晶の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、化合物(1)のフリー体換算で、経口剤では約1~400mg、注射剤では約5~300mg、坐剤又は外用剤では約1~400mgとするのが望ましい。

[0066] また、各投与形態を有する薬剤の化合物(1)のI型結晶の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人(体重50kg)1日あたり化合物(1)のフリー体換算で、約1~1000mg、好ましくは1~400mgとすればよい。

実施例

[0067] 以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。本発明は実施例により十分に説明されているが、当業者により種々の変更及び/又は修飾が可能であろうことは理解される。したがって、そのような変更及び/又は修飾が本発明の範囲を逸脱するものでない限り、それらは本発明に包含される。

[0068] 以下の化合物の実施例において、%は特記しない限り重量パーセントを示

す。

[0069] 粉末X線回折測定

粉末X線回折は、試験物質適量を必要に応じてメノウ製乳鉢で軽く粉砕した後、次のいずれかの試験条件に従って測定した。

[0070] 装置：PANalytical製EMPYREAN（A法）

反射法（集中法）

ターゲット：Cu

X線管電流：40 mA

X線管電圧：45 kV

走査範囲： $2\theta = 5.0 \sim 40.0^\circ$

ステップ： $2\theta = 0.0131^\circ$

平均時間／ステップ：8.670 s

スキャンスピード： $0.0015^\circ / s$

発散スリット： 1°

散乱スリット：2.0 mm

受光スリット：8.0 mm

[0071] 装置：PANalytical製EMPYREAN（B法）

透過法

ターゲット：Cu

X線管電流：40 mA

X線管電圧：45 kV

走査範囲： $2\theta = 2.0 \sim 40.0^\circ$

ステップ： $2\theta = 0.0066^\circ$

平均時間／ステップ：8.670 s

スキャンスピード： $0.0008^\circ / s$

発散スリット： $1/2^\circ$

散乱スリット：2.0 mm

受光スリット：無し

[0072] データ処理を含む装置の取り扱い、各装置で指示された方法及び手順にしたがった。なお、各種スペクトルから得られる数値は、その結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件等によって多少変動する場合がある。したがって、それらの数値は厳密に解されるべきではない。

[0073] 示差熱-熱重量同時測定 (TG-DTA測定) は、試験物質 4~5 mg につき、次の試験条件に従い試験を行った。

装置 : TG/DTA7200

日立ハイテクサイエンス株式会社製

試料容器 : アルミニウム製

昇温速度 : 25~290℃まで10℃/分で昇温

雰囲気ガス : 空気 (200 mL/分)

対照物質 : 空パン

データ処理を含む装置の取り扱い、各装置で指示された方法及び手順にしたがった。

[0074] 実施例 1 (S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド (化合物(1)) の I 型結晶の製造

(スラリー法)

特許文献 1 に記載の方法により合成した (S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド (化合物(1)) (6.40 g) にアセトニトリル (32 mL) を加え、50℃で24時間攪拌した。室温まで放冷後、室温下で48時間攪拌した。攪拌終了後、得られた固体をろ取し、アセトニトリル (6.4 mL) で洗浄後、50℃で24時間減圧乾燥を行い、当該結晶 (4.14 g) を得た。

[0075] 上記方法で得られた I 型結晶の粉末 X 線回折スペクトル (A 法) を上記の手順で得、図 1 に示した。粉末 X 線回折スペクトルにおいて観察された特徴的な回折角には、以下のピークが含まれる。

特徴的な回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) : 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1°

その他のピークは下記表1のとおりであった。

[表1]

ピーク位置 [2θ]	強度 [cts]
5.4	2
8.0	420
10.6	306
12.2	872
13.6	45
14.2	189
15.1	383
15.9	444
16.6	642
17.6	743
19.4	2038
20.3	347
20.8	280
21.7	430
22.5	297
23.7	551
24.2	912
25.5	480
26.1	1308
26.9	700
28.8	116
29.3	217
30.2	239
30.7	106
31.7	162
32.0	123
33.4	132
34.1	226
34.5	144
36.0	69
36.7	74
37.6	61
38.7	116

実施例1で得られた結晶の示差熱-熱重量同時測定曲線を上記の手順で得、図2に示した。示差熱-熱重量同時測定曲線における吸熱ピーク（ピークトップ値）が 244°C 付近で観察された。

[0076] 予備試験 (S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド (化合物(1))の結晶製造条件検討

(S) - N - (4 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミド (化合物 (1)) の結晶を製造するための適切な溶媒を探索する目的で予備試験を実施した。溶媒の種類と混合比率を変化させ、結晶の析出と条件を検討した。その際の収率は計算値によってもとめた。その結果を下記表 2 に示す。なお結晶の析出は、目視により確認した。

本予備試験により溶媒の目星をつけ、後述の実施例 2 及び 3 を実施した。

[0077] [表2]

溶媒	熟成温度 (°C)	熟成時間 (h)	収率 (%)
エタノール/水=2/1	25	19	—
エタノール/水=1.5/1		19	35
エタノール/水=1/1		3	15
エタノール/水=1/1		16	52
エタノール/水=0.67/1		16	80
エタノール/水=0.5/1		2	94
1-プロパノール/水=1/1	25	16	—
1-プロパノール/水=0.67/1		16	19
1-プロパノール/水=0.5/1		16	41
1-プロパノール/水=0.33/1		16	87
2-プロパノール/水=2/1	25	16	—
2-プロパノール/水=1.5/1		16	—
2-プロパノール/水=1/1		40	21
2-プロパノール/水=0.67/1		16	62
2-プロパノール/水=0.5/1		16	87
メタノール/水=2/1	25	16	65
メタノール/水=1.5/1		16	81
メタノール/水=1/1		16	88
アセトニトリル/水=1.5/1	25	16	—
アセトニトリル/水=1/1		16	—
アセトニトリル/水=0.67/1		16	59
アセトニトリル/水=0.5/1		16	77
アセトニトリル/水=0.33/1		16	90

—: 結晶の析出が確認出来なかった。

[0078] 実施例 2 (S) - N - (4 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミド (化合物 (1)) の I 型結晶の製造

(溶解結晶化法)

特許文献 1 に記載の方法により合成した (S) - N - (4 - アミノ - 6 -

メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド(化合物(1))(1.00g)に75%エタノール水(15mL)を加え、55℃で1時間攪拌した後、不溶物を濾別し、75%エタノール水(0.6mL)で洗い込んだ。次いで、水(16.6mL)を加え、55℃で2時間攪拌した後、25℃まで冷却して20時間攪拌した。固体を濾取して36%エタノール水(10mL)で洗浄後、50℃で5時間減圧乾燥を行い、当該結晶(825mg、収率83%、化学純度99.6%)を得た。

[0079] 上記方法で得られたI型結晶の粉末X線回折スペクトル(A法)を上記の手順で得、図3に示した。粉末X線回折スペクトルにおいて観察された特徴的な回折角には、以下のピークが含まれる。

特徴的な回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$): 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1°

[0080] 実施例3 (S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド(化合物(1))のI型結晶の製造

(溶解結晶化法)

混合溶媒の溶媒比率を表のように変化(表3に記載の比率)させた以外は、実施例2に記載の方法と同様の操作により製造した。

混合溶液の比率を変化させても高化学純度(99%以上)の(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド(化合物(1))のI型結晶が製造できた。

[表3]

溶媒		冷却速度(°C/h)	熟成温度(°C)	熟成時間(h)	析出	収率(%)	化学純度(%)
エタノール/水=0.67/1	40%	13	25	17	○	73	99.73
エタノール/水=0.57/1	36%	13	25	20	○	82	99.66
エタノール/水=0.57/1	36%	8	25	17	○	78	99.70
エタノール/水=0.57/1	36%	13***	25	16	○	80	99.65
エタノール/水=0.5/1	33%	40	25	17	○	88	99.58
エタノール/水=0.5/1	33%	13	25	19	○	85	99.62
エタノール/水=0.5/1	33%	8	25	12	○	83	99.65
エタノール/水=0.5/1	33%	8	25	15	○	85	99.62
エタノール/水=0.5/1	33%	13	25	19	○	88	99.56
エタノール/水=0.5/1	33%	13	25	19	○	86	99.59
エタノール/水=0.5/1	33%	13	25	12	○	83	99.65
エタノール/水=0.5/1	33%	13***	25	15	○	84	99.59
エタノール/水=0.5/1	33%	13	25	12	○	82	99.70
エタノール/水=0.5/1	33%	13	25	17	○	79	99.69
アセトニトリル/水=0.5/1	33%	40	25	18	○	62	99.68
アセトニトリル/水=0.5/1	33%	8	25	17	○	68	99.67

*** 55°Cで1時間保ち、その後13°C/hの速度で25°Cまで冷却した。

[0081] 比較例1 (S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミド(化合物(1))の溶媒和結晶b型の製造

化合物(1)のI型結晶(1.5g)をメタノール(225mL)に溶解後、エバポレーター及び湯浴を用いて、溶媒を40°Cで減圧乾燥し、化合物(1)のアモルファス1.012gを得た。

アモルファス1gにアニソール20mLを添加し、室温で約28時間攪拌した後、減圧ろ過し、固体を回収した。これを室温で約26時間減圧乾燥することで、標記結晶856mgを得た。

[0082] 得られた結晶の粉末X線回折スペクトル(B法)を上記の手順で得、図4に示した。粉末X線回折スペクトルにおいて観察された特徴的な回折角は以下のとおりであった。

特徴的な回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$): 10.9° 、 11.8° 、 12.8° 、 15.3° 、 16.1° 、 19.6° 、及び 22.4°

得られた結晶の示差熱-熱重量同時測定曲線を上記の手順で得、図5に示

した。

[0083] 参考例 1 (S) - N - (4 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミド (化合物 (1)) のアモルファス (非晶質) の製造

化合物 (1) の I 型結晶 (500 mg) を 40℃ で酢酸エチル (80 mL) / メタノール (40 mL) に溶解後、エバポレーター及び湯浴を用いて、溶媒を 40℃ で減圧乾燥し、化合物 (1) のアモルファス 279.6 mg を得た。

[0084] 得られたアモルファスの粉末 X 線回折スペクトル (B 法) を上記の手順で得、図 6 に示した。測定した結果、特徴的な回折角は見られなかった。

得られたアモルファスの示差熱 - 熱重量同時測定曲線を上記の手順で得、図 7 に示した。

[0085] 試験例 1 固体安定性試験

実施例 1、比較例 1、及び参考例 1 で得られた化合物 (1) の I 型結晶、溶媒和結晶 b 型、アモルファスを用いて温度の影響を確認した。以下の手順で評価を実施した。また外観については、保存前後の状態を目視により確認した。

保存条件：60℃又は80℃（閉鎖系）（HIFLEX（ETAC社製高温保管機）） 保存期間：2週間、及び4週間

保存量：約100mg

保存容器：ガラス瓶

[0086] 結果を以下の表 4、及び表 5 に示す。

[表4]

60℃保存	開始時	2週間後				4週間後			
	純度	純度	変化量	結晶形	色調変化	純度	変化量	結晶形	色調変化
I型	98.84%	98.90%	0.06%	変化なし	なし	98.86%	0.02%	変化なし	なし
溶媒和結晶b型	98.76%	88.16%	-10.60%	変化なし	なし	87.21%	-11.55%	変化なし	なし
アモルファス	98.75%	98.09%	-0.66%	変化なし	なし	97.90%	-0.85%	変化なし	なし

[表5]

80°C保存	開始時		2週間後			4週間後			
	純度	純度	変化量	結晶形	色調変化	純度	変化量	結晶形	色調変化
I型	98.84%	98.89%	0.05%	変化なし	なし	98.91%	0.07%	変化なし	なし
溶媒和結晶b型	98.76%	94.57%	-14.49%	変化なし	なし	83.38%	-15.38%	変化なし	なし
アモルファス	98.75%	92.37%	-6.38%	変化なし	着色	90.85%	-7.90%	変化なし	着色

[0087] 類縁物質質量（化合物（1）以外に検出された物質の量）の変化は、以下の方法でHPLCにて分析を行った。分析用のサンプルとして、各試料を化合物（1）として約1mg秤量し、これをアセトニトリル・水混合液（3：1 v/v）10mLに溶解させ、この液を5μL正確に量り取ったものを用いた。

HPLC測定法（安定性試験）

試料溶液中の類縁物質質量をHPLC分析にて測定した。なお、データ処理を含む装置の取扱いは、各装置で指示された方法及び手順に従った。

カラム：GLサイエンス製

InertSustain C18HP（4.6×150mm、3μm）

UV検出：220nm

カラム温度：40°C

流量：1.0mL/分

サンプルクーラー：5°C

サンプル濃度：0.1mg/mL

移動相A：0.1%リン酸

移動相B：アセトニトリル

グラディエントを表6に示す。

[表6]

時間(分)	移動相A(%)	移動相B(%)
0-30	90→50	10→50
30-31	50→30	50→70
31-35	30	70
35-36	30→90	70→10
36-45	90	10

[0088] その結果、化合物（1）のI型結晶は溶媒和結晶b型、アモルファスと比べて、結晶の化学純度がほとんど変化せず、また類縁物質の増加がほとんど

認められず、さらに結晶形や色調にも変化を認めなかったことから、極めて安定な結晶であることが判明した。

[0089] 試験例2 動的水分吸脱着 (DVS) 試験

実施例1、比較例1、及び参考例1で得られた化合物(1)のI型結晶、溶媒和結晶b型、アモルファスを用いて水分吸脱着試験を行った。

水分吸脱着試験は、次の条件に従って測定した。

試料およそ10mgを専用の石英製ホルダーに充填し、以下の条件下に試料の各湿度における重量を連続的に測定し記録した。なお、データ処理を含む装置の取扱いは、各装置で指示された方法及び手順にしたがった。

装置：V T I S A + (ティー・エイ・インストルメント社製)

乾燥温度：60℃

昇温速度：5℃/min

乾燥の平衡：300分を超えない範囲で、5分間で0.01wt%減少しないことを確認

測定温度：25℃

加湿の平衡：120分を超えない範囲で、5分間で0.01wt%増加しないことを確認

相対湿度プログラム：5～95%RHまで5%RHずつ上げ、95～5%RHまで5%RHずつ下げる

これらの試験で得られた測定条件範囲における重量変化を、図8～図10に示す。

[0090] 図8～10に示すように化合物(1)のI型結晶は水分吸脱着試験において95%の相対湿度(RH)下で1.28%の重量増加であった。さらにI型結晶は、75%RHまでの湿度変化において、重量増加がほとんどなかった(0.4%未満)。化合物(1)の溶媒和結晶b型は、同条件において5%以上の重量増加が確認され、低湿度領域からほぼ直線的に重量の増加が観察された。アモルファスも50%RHの時点で2%以上の重量増加が確認され、95%RHでは10%程度の重量増加が確認された。

- [0091] 上記の結果から、化合物（１）のⅠ型結晶は、溶媒和結晶b型、アモルファスと比較して吸湿性が低く、医薬品の開発候補化合物において、安定した品質の医薬品の工業的生産の観点で優れているといえる。
- [0092] 比較例１以外に、化合物（１）の準安定形の結晶及び水和物結晶を取得し、前記実施例１に記載の方法により得られるⅠ型結晶との比較を実施した。その結果、前記実施例１に記載の方法により得られるⅠ型結晶の方が、上記準安定形の結晶及び水和物結晶よりも吸湿性、保存安定性等の観点で優れた性質を有していることが確認された（データ示さず）。
- [0093] 本発明のいくつかの実施形態を説明したが、これらの実施形態は、例として提示したものであり、発明の範囲を限定することは意図していない。これら新規な実施形態は、その他の様々な形態で実施されることが可能であり、発明の要旨を逸脱しない範囲で、種々の省略、置き換え、変更を行うことができる。これら実施形態やその変形は、発明の範囲や要旨に含まれるとともに、特許請求の範囲に記載された発明とその均等の範囲に含まれる。

請求の範囲

- [請求項1] CuK α 特性X線により測定される粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が、 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1° からなる群から選択される3つ以上にピークを有する、(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドのI型結晶。
- [請求項2] CuK α 特性X線により測定される粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が、 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1° からなる群から選択される5つ以上にピークを有する、請求項1に記載の結晶。
- [請求項3] CuK α 特性X線により測定される粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が、 8.0° 、 10.6° 、 12.2° 、 15.1° 、 16.6° 、 17.6° 、 19.4° 、 21.7° 、及び 26.1° からなる群から選択される7つ以上にピークを有する、請求項1又は2に記載の結晶。
- [請求項4] 図1に示されるCuK α 特性X線により測定される粉末X線回折スペクトルと実質的に同一の粉末X線回折スペクトルを有する(S)-N-(4-アミノ-6-メチル-5-(キノリン-3-イル)-8,9-ジヒドロピリミド[5,4-b]インドリジン-8-イル)アクリルアミドのI型結晶。
- [請求項5] 示差熱-熱重量同時測定により決定した吸熱ピークが 244°C 付近である、請求項1~4のいずれか1項に記載の結晶。
- [請求項6] 結晶純度が95重量%以上である、請求項1~5のいずれか1項に記載の結晶。
- [請求項7] 化学純度が95%以上である、請求項1~6のいずれか1項に記載

の結晶。

[請求項8]

(S) - N - (4 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミドを、低級アルコール、非プロトン性極性溶媒、及び水からなる群より選択される少なくとも1種を含む溶媒中で攪拌する工程を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の、(S) - N - (4 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミドのI型結晶の製造方法。

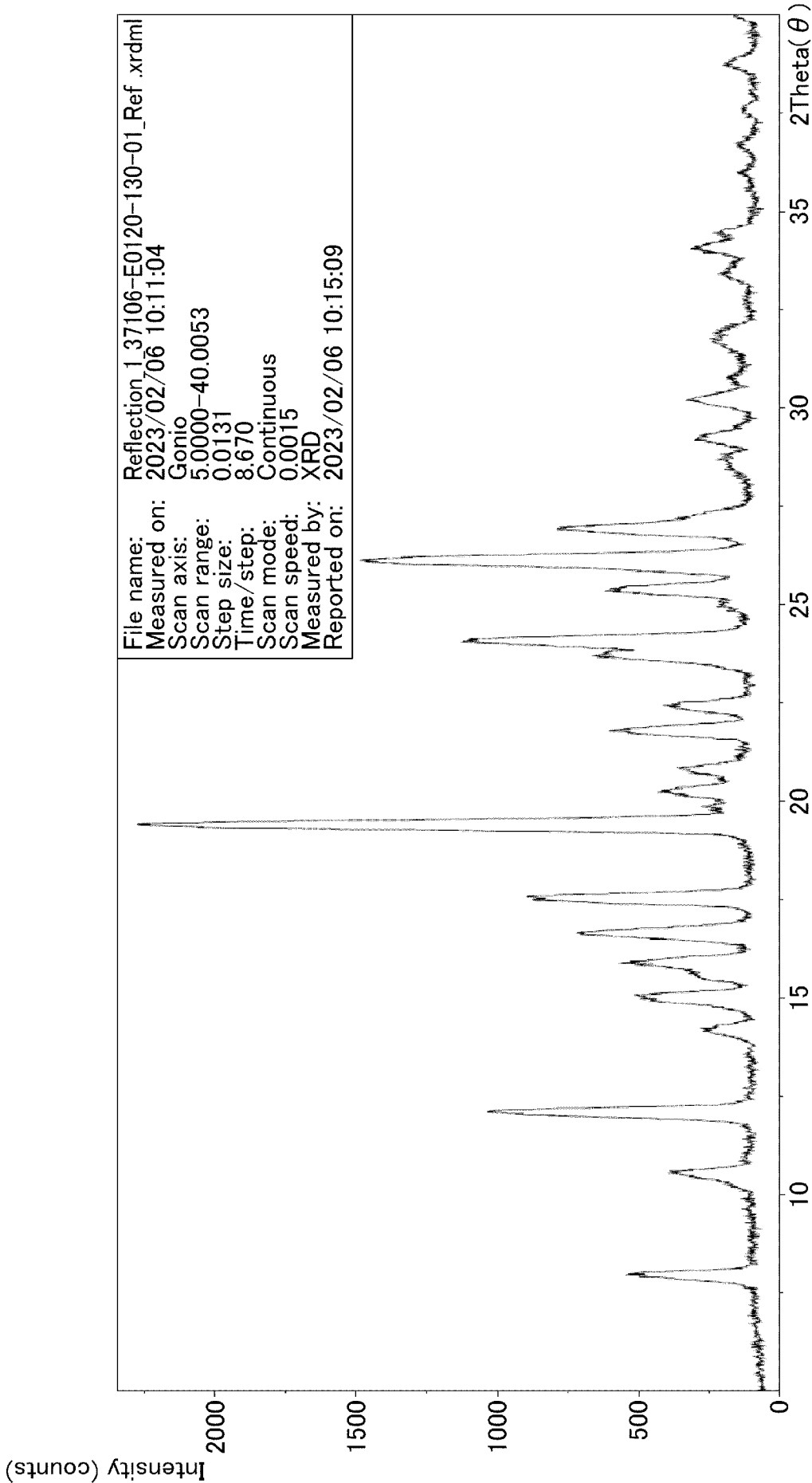
[請求項9]

(S) - N - (4 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミドを、低級アルコールと水の混合溶媒、又は非プロトン性極性溶媒と水の混合溶媒中で溶解結晶化する工程を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の、(S) - N - (4 - アミノ - 6 - メチル - 5 - (キノリン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] インドリジン - 8 - イル) アクリルアミドのI型結晶の製造方法。

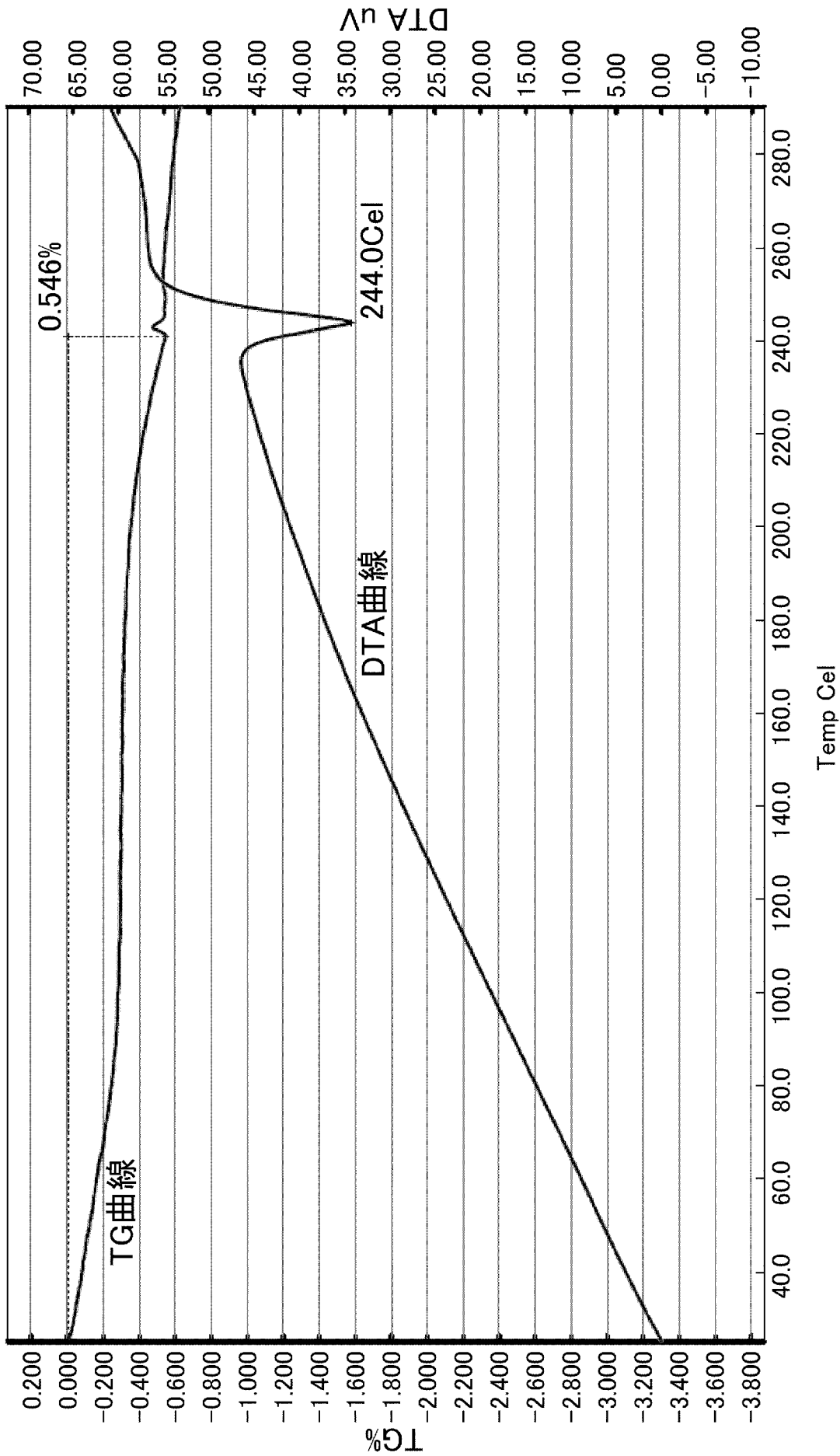
[請求項10]

請求項1～7のいずれか1項に記載の結晶を含有する、医薬組成物。

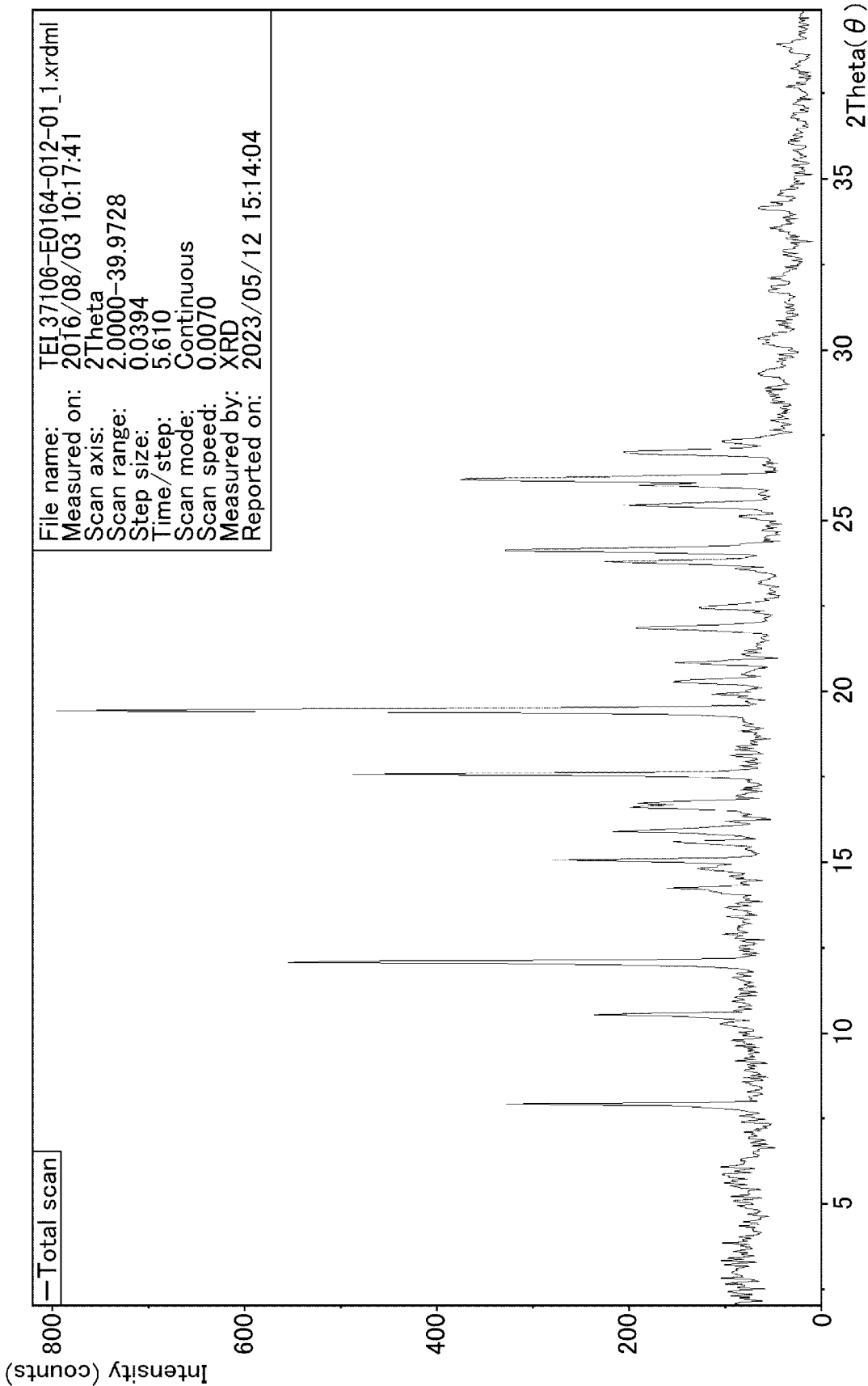
[X1]



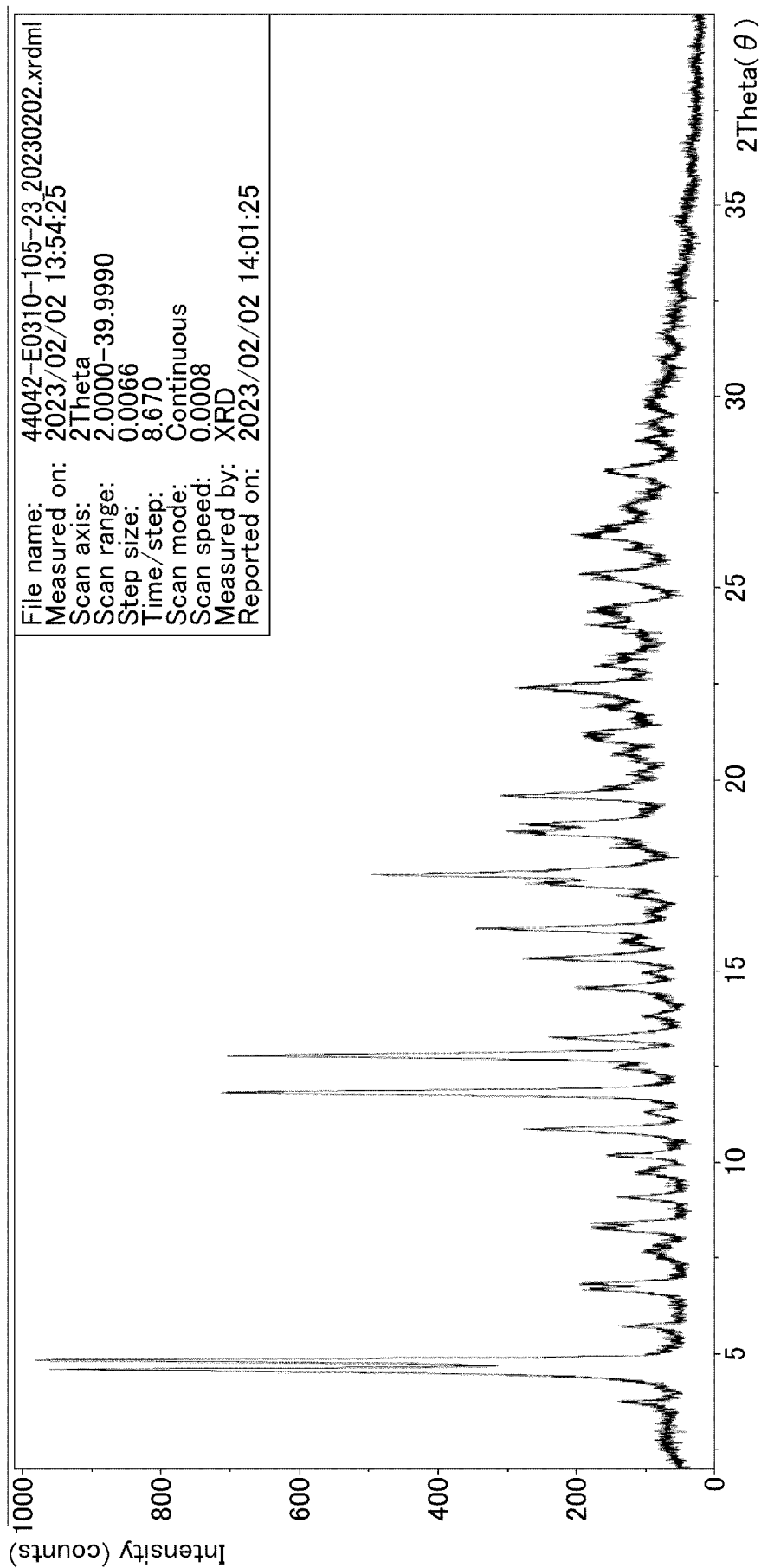
[圖2]



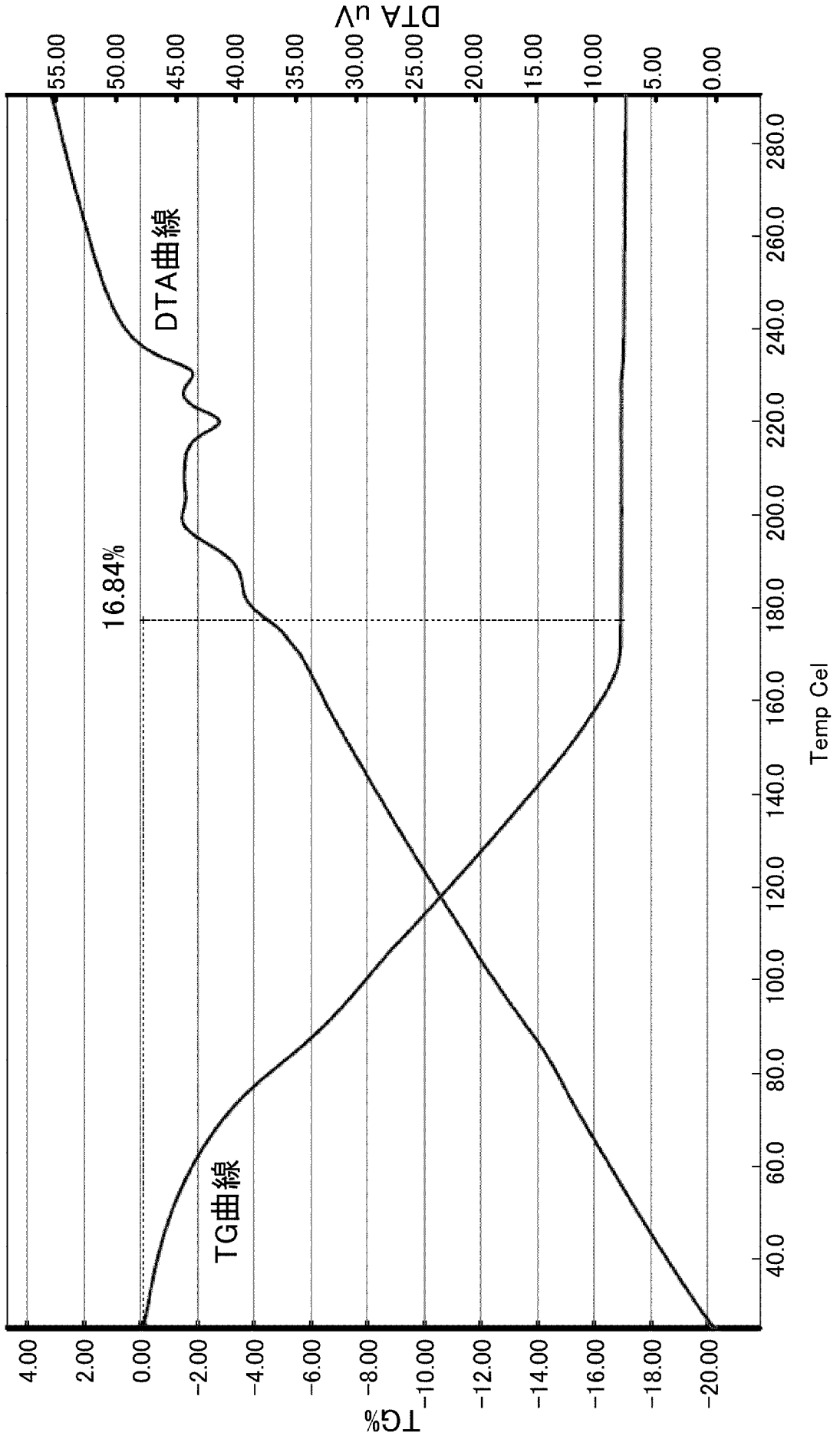
[3]



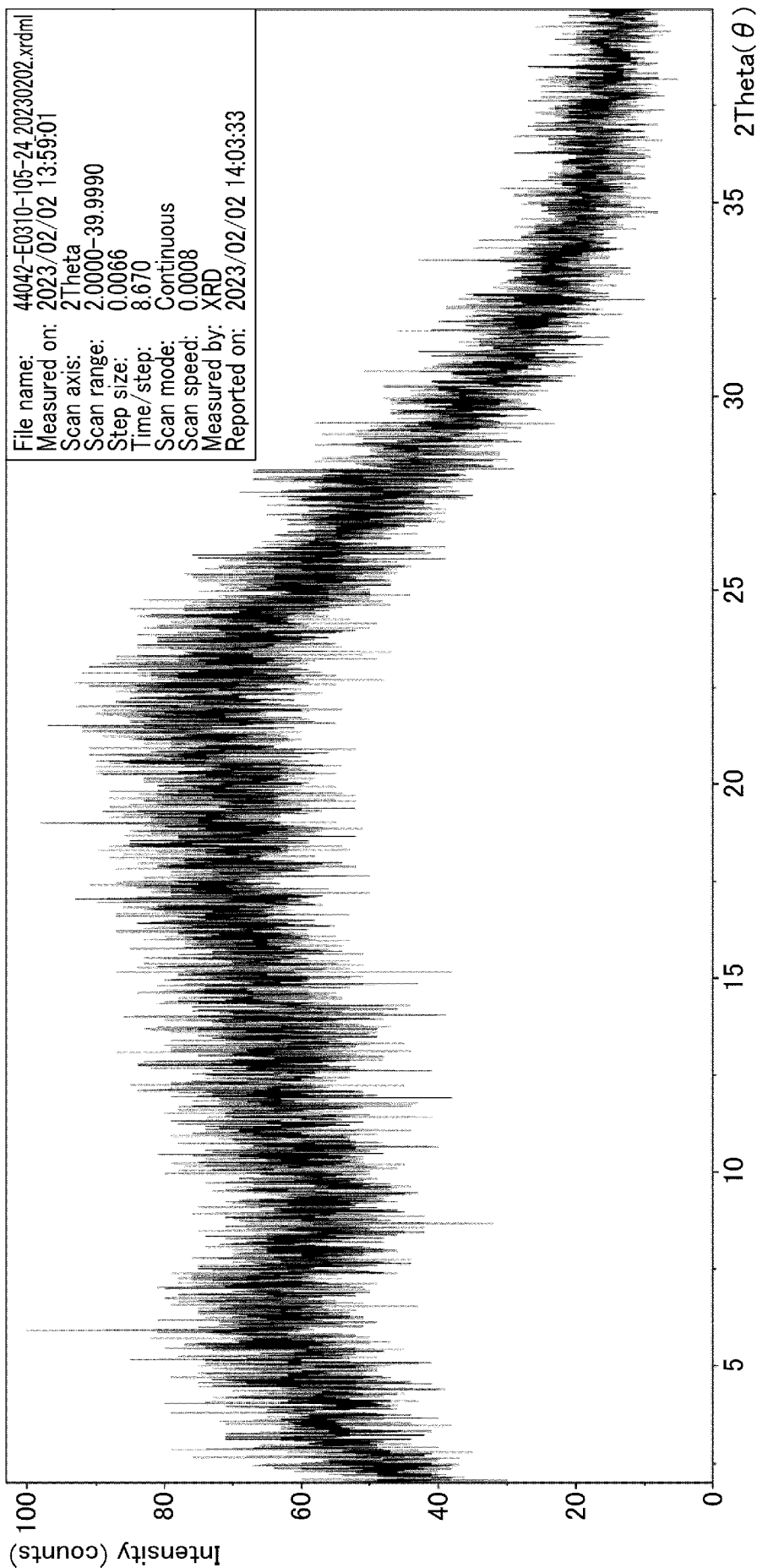
[4]



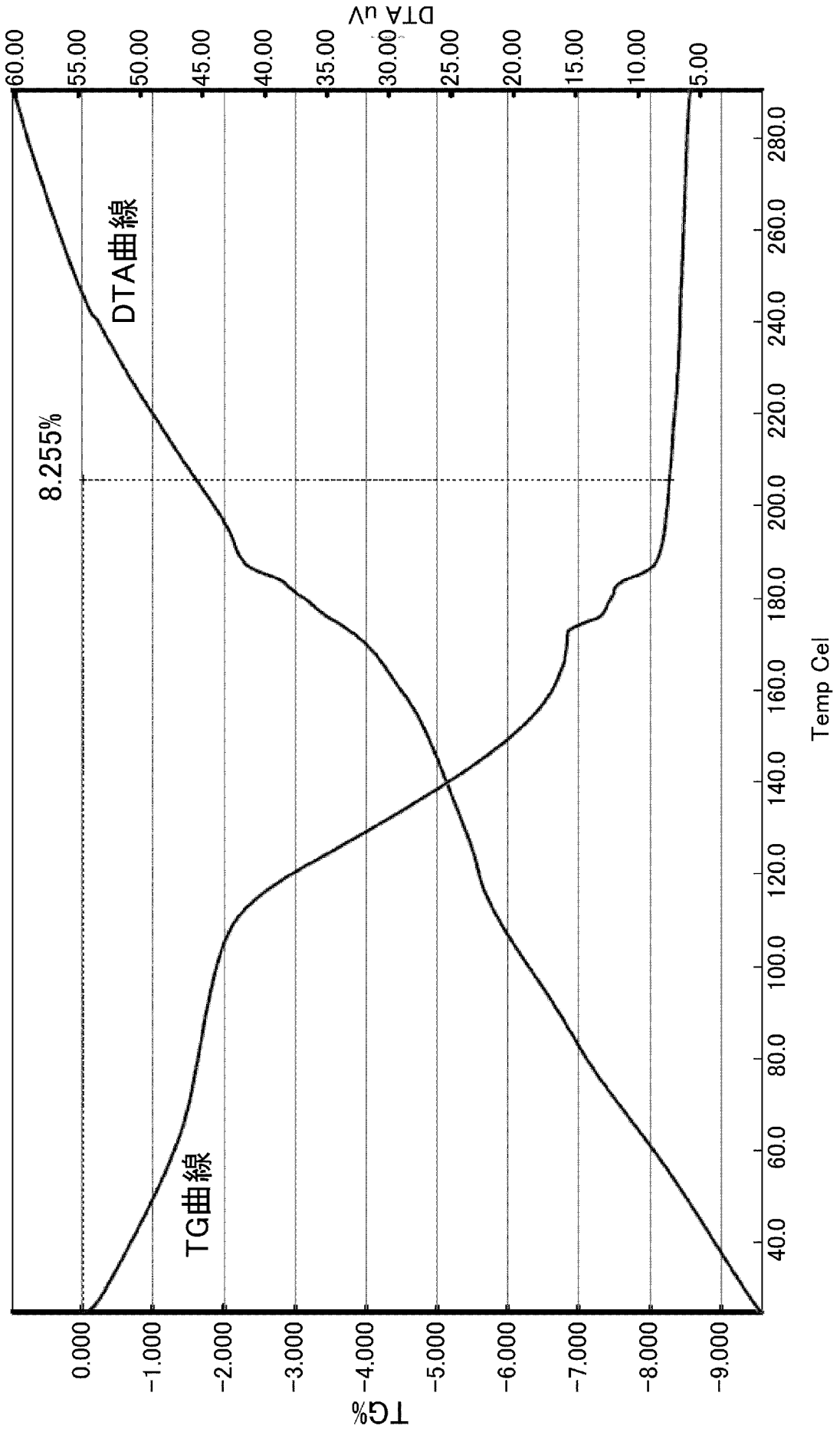
[圖5]



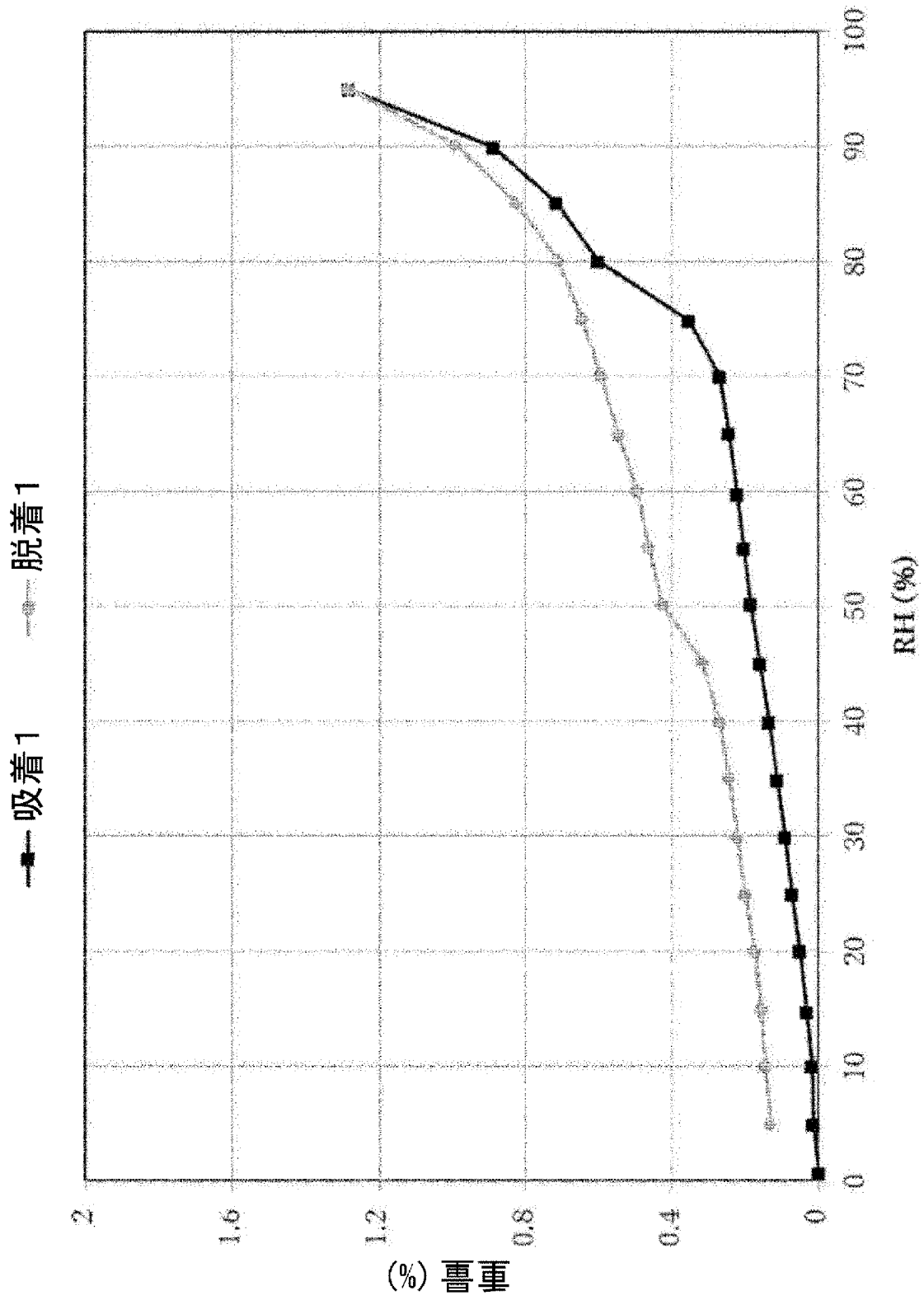
[6]



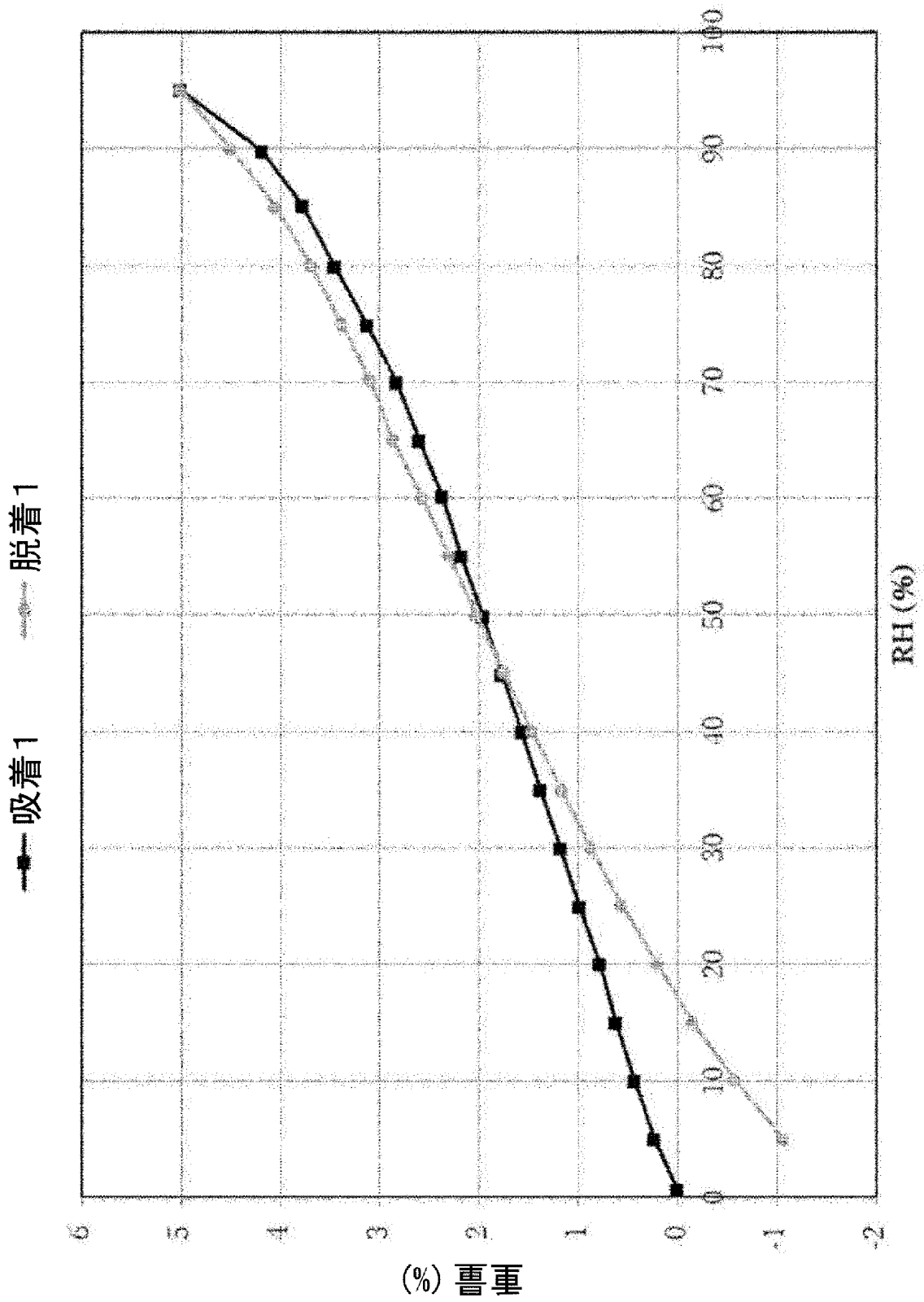
[図7]



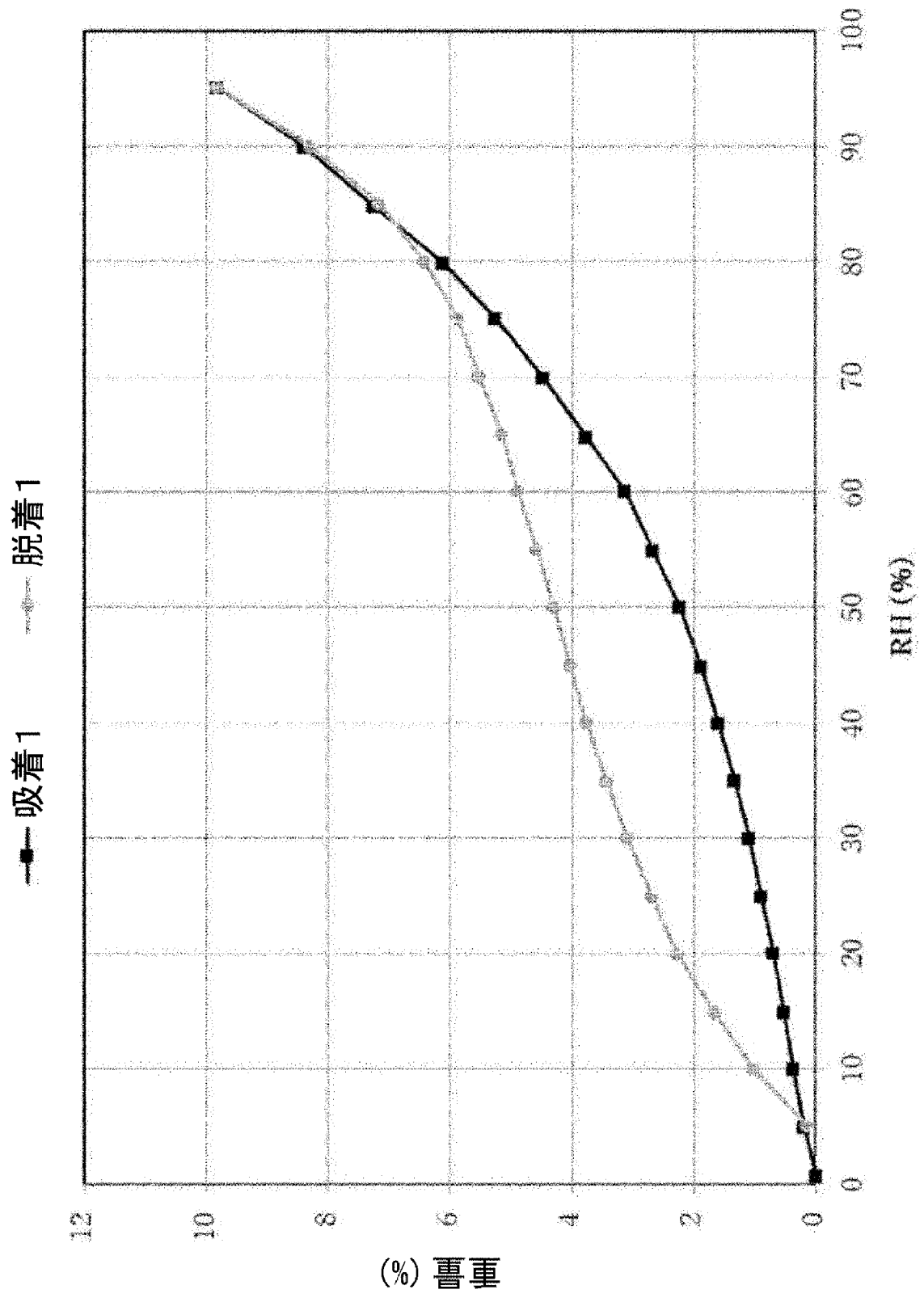
[図8]



[図9]



[図10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/019849

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/14(2006.01)i; **A61K 31/519**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i
 FI: C07D487/14; A61K31/519; A61P35/00

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)

C07D487/14; A61K31/519; A61P35/00

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/025936 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 26 February 2015 (2015-02-26) claims, example 14, paragraph [0227]	1-10
Y	ファルマシア, 2016, 52(5), pp. 387-391, (Farumashia) entire text, in particular, 2 医薬品開発における開発形態選定の現状, non-official translation (2 Current status of development form selection in drug development)	1-10
Y	芦澤 一英, 塩・結晶形の最適化と結晶化技術, Pharm Tech Japan, 2002, 18(10), pp. 81-96, entire text, 特に, 2 結晶化条件 non-official translation (ASHIZAWA, Kazuhide. Salt/crystal form optimization and crystallization technology. In particular, 2 Crystallization conditions.)	1-10
A	JP 2018-002644 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11 January 2018 (2018-01-11) claims, paragraphs [0100]-[0118], examples	1-10

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

01 August 2024

Date of mailing of the international search report

13 August 2024

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/019849

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 115707704 A (ZHONGSHAN INNOVATION NEW DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT CO., LTD.) 21 February 2023 (2023-02-21) claims, examples	1-10
A	CN 115785107 A (NANJING LEIZHENG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 14 March 2023 (2023-03-14) claims, examples	1-10
A	WO 2022/121967 A1 (PHARMABLOCK SCIENCES (NANJING), INC.) 16 June 2022 (2022-06-16) claims, examples	1-10
E, X	WO 2024/121805 A1 (ASSIA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 13 June 2024 (2024-06-13) claims, examples 2, 3, form 1, fig. 1	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2024/019849

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2015/025936	A1	26 February 2015	US 2016/0194332 A1 claims, example 14, paragraph [0230]	
				US 2017/0101414 A1	
				EP 3037424 A1	
				CA 2922077 A	
				AU 2014309788 A	
				KR 10-2016-0043114 A	
				CN 105683195 A	
				MX 2016002125 A	
				HK 1222393 A	
				RU 2016110096 A	
				SG 11201600759X A	
				BR 112016003247 A	
				TW 201542547 A	
				DK 3037424 T	
				PT 3037424 T	
				HU E034807 T	
				ES 2656712 T	
				PL 3037424 T	
				NO 3037424 T	
				RU 2019114688 A	

JP	2018-002644	A	11 January 2018	(Family: none)	

CN	115707704	A	21 February 2023	(Family: none)	

CN	115785107	A	14 March 2023	(Family: none)	

WO	2022/121967	A1	16 June 2022	(Family: none)	

WO	2024/121805	A1	13 June 2024	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 487/14(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i FI: C07D487/14; A61K31/519; A61P35/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07D487/14; A61K31/519; A61P35/00 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922 - 1996年 日本国公開実用新案公報 1971 - 2024年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2024年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2024年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2015/025936 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 26.02.2015 (2015 - 02 - 26) 請求の範囲、実施例14、段落[0227]	1-10
Y	ファルマシア, 2016, 52(5), pp. 387-391 全文、特に、2 医薬品開発における開発形態選定の現状	1-10
Y	芦澤 一英, 塩・結晶形の最適化と結晶化技術, Pharm Tech Japan, 2002, 18(10), pp. 81-96 全文、特に、2 結晶化条件	1-10
A	JP 2018-002644 A (大鵬薬品工業株式会社) 11.01.2018 (2018 - 01 - 11) 特許請求の範囲、段落[0100]-[0118]、実施例	1-10
A	CN 115707704 A (ZHONGSHAN INNOVATION NEW DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT CO., LTD.) 21.02.2023 (2023 - 02 - 21) 請求の範囲、実施例	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	01.08.2024	国際調査報告の発送日 13.08.2024
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 早乙女 智美 4P 3759 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	CN 115785107 A (NANJING LEIZHENG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 14.03.2023 (2023 - 03 - 14) 請求の範囲、実施例	1-10
A	WO 2022/121967 A1 (PHARMABLOCK SCIENCES (NANJING), INC.) 16.06.2022 (2022 - 06 - 16) 請求の範囲、実施例	1-10
E, X	WO 2024/121805 A1 (ASSIA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 13.06.2024 (2024 - 06 - 13) 請求の範囲、実施例 2, 3、Form 1、図 1	1-10

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/019849

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2015/025936 A1	26.02.2015	US 2016/0194332 A1 請求の範囲、実施例14、段落[0230]	
		US 2017/0101414 A1	
		EP 3037424 A1	
		CA 2922077 A	
		AU 2014309788 A	
		KR 10-2016-0043114 A	
		CN 105683195 A	
		MX 2016002125 A	
		HK 1222393 A	
		RU 2016110096 A	
		SG 11201600759X A	
		BR 112016003247 A	
		TW 201542547 A	
		DK 3037424 T	
		PT 3037424 T	
		HU E034807 T	
		ES 2656712 T	
		PL 3037424 T	
		NO 3037424 T	
		RU 2019114688 A	
JP 2018-002644 A	11.01.2018	(ファミリーなし)	
CN 115707704 A	21.02.2023	(ファミリーなし)	
CN 115785107 A	14.03.2023	(ファミリーなし)	
WO 2022/121967 A1	16.06.2022	(ファミリーなし)	
WO 2024/121805 A1	13.06.2024	(ファミリーなし)	