

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-509818
(P2025-509818A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)		C 0 7 D 403/14	C S P 4 C 0 7 6	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)		A 6 1 K 31/53	4 C 0 8 4	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506	4 C 0 8 5	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全53頁) 最終頁に続く		
(21)出願番号	特願2024-555324(P2024-555324)	(71)出願人	504344509	
(86)(22)出願日	令和5年3月20日(2023.3.20)		アレイ バイオファーマ インコーポレイ	
(85)翻訳文提出日	令和6年11月1日(2024.11.1)		テッド	
(86)国際出願番号	PCT/IB2023/052709		アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド、	
(87)国際公開番号	WO2023/180898		ボールダー、 ウォールナット ストリー	
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)		ト 3 2 0 0	
(31)優先権主張番号	63/323,005	(74)代理人	100133927	
(32)優先日	令和4年3月23日(2022.3.23)		弁理士 四本 能尚	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100174447	
			弁理士 龍田 美幸	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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	(74)代理人	100185960	
	最終頁に続く		弁理士 池田 理愛	
		(72)発明者	ケイティ キートン ブラウン	
			アメリカ合衆国 8 0 5 0 3 コロラド州	
			ニウオット スプリング・クリーク・サ	
			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 S H P 2 阻害剤の結晶性塩形態

(57)【要約】

本発明は、(S)－1'－(6－((2－アミノ－3－クロロピリジン－4－イル)チオ)－1,2,4－トリアジン－3－イル)－1,3－ジヒドロスピロ[インデン－2,4'－ピペリジン]－1－アミンモノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態に関する。本発明はまた、この結晶性形態を含む医薬組成物、ならびに哺乳動物におけるがんなどの異常細胞増殖の治療のためにこの結晶性形態およびこのような組成物を使用する方法に関する。

【図1】

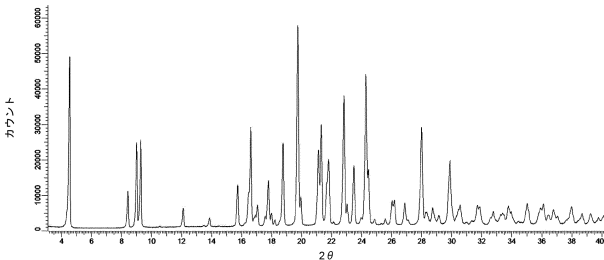


図 1

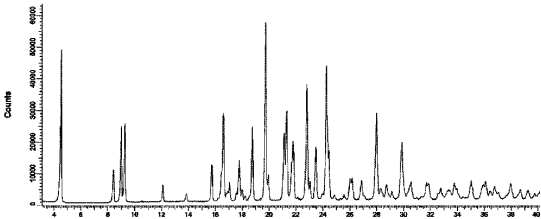


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンモノコハク酸塩の結晶性無水形態。

【請求項 2】

以下の (1) 19.7 、 24.3 、 9.3 、および $16.6 \pm 0.2^\circ$ の 2θ 値にピークを含む粉末 X 線回折パターン、(2) 1041 および $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数値を含むラマンスペクトル、または (3) $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ の共鳴値を含む ^{13}C 固体 NMR スペクトルのうちの 1 つにより特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶性形態。

10

【請求項 3】

以下の (1) 19.7 、 24.3 、 9.3 、および $16.6 \pm 0.2^\circ$ の 2θ 値にピークを含む粉末 X 線回折パターン、(2) 1041 および $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数値を含むラマンスペクトル、または (3) $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ の共鳴値を含む ^{13}C 固体 NMR スペクトルのうちの 2 つにより特徴付けられる、請求項 1 または 2 に記載の結晶性形態。

【請求項 4】

(1) 19.7 、 24.3 、 9.3 、および $16.6 \pm 0.2^\circ$ の 2θ 値にピークを含む粉末 X 線回折パターン、(2) 1041 および $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数値を含むラマンスペクトル、ならびに (3) $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ の共鳴値を含む ^{13}C 固体 NMR スペクトルにより特徴付けられる、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

20

【請求項 5】

19.7 、 24.3 、 9.3 、および $16.6 \pm 0.2^\circ$ の 2θ 値にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 6】

$9.0 \pm 0.2^\circ$ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 7】

$28.0 \pm 0.2^\circ$ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

30

【請求項 8】

$18.8 \pm 0.2^\circ$ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 9】

$15.7 \pm 0.2^\circ$ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 10】

$12.1 \pm 0.2^\circ$ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

40

【請求項 11】

1041 および $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数 (cm^{-1}) 値を含むラマンスペクトルを有する、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 12】

1026 および $1555 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数 (cm^{-1}) 値を含むラマンスペクトルを有する、請求項 11 に記載の結晶性形態。

【請求項 13】

$179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ の共鳴 (ppm) 値を含む ^{13}C 固体 NMR スペクトルを有する、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

50

【請求項 14】

46.4 ppm ± 0.2 ppm の共鳴 (ppm) 値を含む ^{13}C 固体 NMR スペクトルを有する、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 15】

38.0 ppm ± 0.2 ppm の共鳴 (ppm) 値を含む ^{13}C 固体 NMR スペクトルを有する、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 16】

141.7 ppm ± 0.2 ppm の共鳴 (ppm) 値を含む ^{13}C 固体 NMR スペクトルを有する、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 17】

27.1 ppm ± 0.2 ppm の共鳴 (ppm) 値を含む ^{13}C 固体 NMR スペクトルを有する、請求項 13 から 16 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 18】

実質上純粋であり、別の形態を含まない、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 19】

請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の (S)-1'- (6- ((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル) チオ) -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) -1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミンモノコハク酸塩の結晶性無水形態、および少なくとも 1 種の薬学的に許容できる賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

医薬品として使用するための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 21】

請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の (S)-1'- (6- ((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル) チオ) -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) -1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミンモノコハク酸塩の結晶性無水形態の治療有効量を、哺乳動物に投与するステップを含む、哺乳動物における異常細胞増殖を治療する方法。

【請求項 22】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

異常細胞増殖を治療する方法に使用するための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の (S)-1'- (6- ((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル) チオ) -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) -1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミンモノコハク酸塩の結晶性無水形態。

【請求項 24】

医薬品の製造のための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の (S)-1'- (6- ((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル) チオ) -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) -1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミンモノコハク酸塩の結晶性無水形態の使用。

【請求項 25】

異常細胞増殖を治療する医薬品の製造のための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の (S)-1'- (6- ((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル) チオ) -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) -1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミンモノコハク酸塩の結晶性無水形態の使用。

【請求項 26】

前記異常細胞増殖が、がんである、請求項 21、22、23、または 24 のいずれか一項に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 27】

前記がんが、黒色腫、若年性骨髄単球性白血病、神経芽細胞腫、フィラデルフィア染色

10

20

30

40

50

体陽性慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄増殖性腫瘍（真性赤血球増加症、本態性血小板血症、および原発性骨髄線維症など）、乳がん、肺がん、肝臓がん、結腸直腸がん、食道がん、胃がん、頭頸部扁平上皮癌、神経膠芽腫、未分化大細胞リンパ腫、甲状腺癌、ならびにスピッツ様新生物からなる群から選択される、請求項 26 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 28】

前記がんが、非小細胞肺がん、結腸がん、食道がん、直腸がん、若年性骨髄単球性白血病、乳がん、黒色腫、および脾臓がんからなる群から選択される、請求項 26 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 29】

前記がんが、ALK 陽性 NSCLC、ROS1 陽性 NSCLC、BRAF V600E 変異結腸直腸がん、RAS 変異固形腫瘍、NF1 変異固形腫瘍、および BRAF クラス 3 変異固形腫瘍からなる群から選択される、請求項 26 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 30】

前記がんが、ALK 陽性 NSCLC である、請求項 29 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 31】

治療される前記がんが、ロルラチニブの前治療および白金ベース化学療法の前治療を伴う、請求項 30 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 32】

治療される前記がんが、ロルラチニブの前治療を伴い、白金ベース化学療法の前治療を伴わない、請求項 30 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 33】

治療される前記がんが、ロルラチニブの前治療を伴わない、請求項 30 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 34】

前記がんが、BRAF V600E 変異結腸直腸がんである、請求項 29 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 35】

治療される前記がんが、BRAF 阻害剤＋上皮成長因子受容体阻害剤治療に耐性を示す、請求項 34 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 36】

治療される前記がんが、難治性 BRAFi＋EGFRi 治療である、請求項 34 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 37】

治療される前記がんが、BRAF i＋EGFR i の前治療を伴わない、請求項 34 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 38】

前記がんが、RAS 変異固形腫瘍である、請求項 29 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 39】

治療される前記がんが、以前に標準治療を受けたことがある、請求項 38 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 40】

前記がんが、NF1 変異固形腫瘍である、請求項 29 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 41】

治療される前記がんが、以前に標準治療を受けたことがある、請求項 40 に記載の方法、化合物、または使用。

10

20

30

40

50

【請求項 4 2】

前記がんが、B R A F クラス 3 変異固形腫瘍である、請求項 2 9 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 4 3】

前記 B R A F クラス 3 変異が、ヒト B R A F における以下のアミノ酸置換：D 2 8 7 H ; P 3 6 7 R ; V 4 5 9 L ; G 4 6 6 V ; G 4 6 6 E ; G 4 6 6 A ; S 4 6 7 L ; G 4 6 9 E ; N 5 8 1 S ; N 5 8 1 I ; D 5 9 4 N ; D 5 9 4 G ; D 5 9 4 A ; D 5 9 4 H ; F 5 9 5 L ; G 5 9 6 D ; G 5 9 6 R ; および A 7 6 2 E のうちの 1 種または複数種から選択される、請求項 4 2 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 4 4】

治療される前記がんが、以前に標準治療を受けたことがある、請求項 4 2 または 4 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 4 5】

前記がんが、K R A S 変異がんである、請求項 2 6 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 4 6】

前記がんが、K R A S G 1 2 A 変異、K R A S G 1 2 C 変異、K R A S G 1 2 D 変異、K R A S G 1 2 F 変異、K R A S G 1 2 I 変異、K R A S G 1 2 L 変異、K R A S G 1 2 R 変異、K R A S G 1 2 S 変異、K R A S G 1 2 V 変異、および K R A S G 1 2 Y 変異から選択される、請求項 4 5 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 4 7】

請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物が、追加の治療用化合物と組み合わせて使用される、請求項 2 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 4 8】

前記追加の治療用化合物が、ロルラチニブ、ビニメチニブ、セツキシマブ、およびエンコラフェニブからなる群から選択される、請求項 4 7 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 4 9】

前記追加の治療用化合物が、ロルラチニブである、請求項 4 8 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 5 0】

前記追加の治療用化合物が、ビニメチニブである、請求項 4 8 に記載の方法、化合物、または使用。

【請求項 5 1】

前記追加の治療用化合物が、セツキシマブおよびエンコラフェニブである、請求項 4 8 に記載の方法、化合物、または使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1-アミン)の結晶性塩、その結晶性塩を含む医薬組成物、および哺乳動物、特にヒトにおけるがんなどの異常細胞増殖の治療でその結晶性塩を使用する方法に関する。ある結晶性塩は、(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1-アミン)モノコハク酸塩(「形態 1」)の結晶性無水形態、コハク酸塩形態 1 を含む医薬組成物、ならびに哺乳動物、特にヒトにおけるがんなどの異常細胞増殖の治療でコハク酸塩形態 1 およびそのような組成物を使用する方法である。

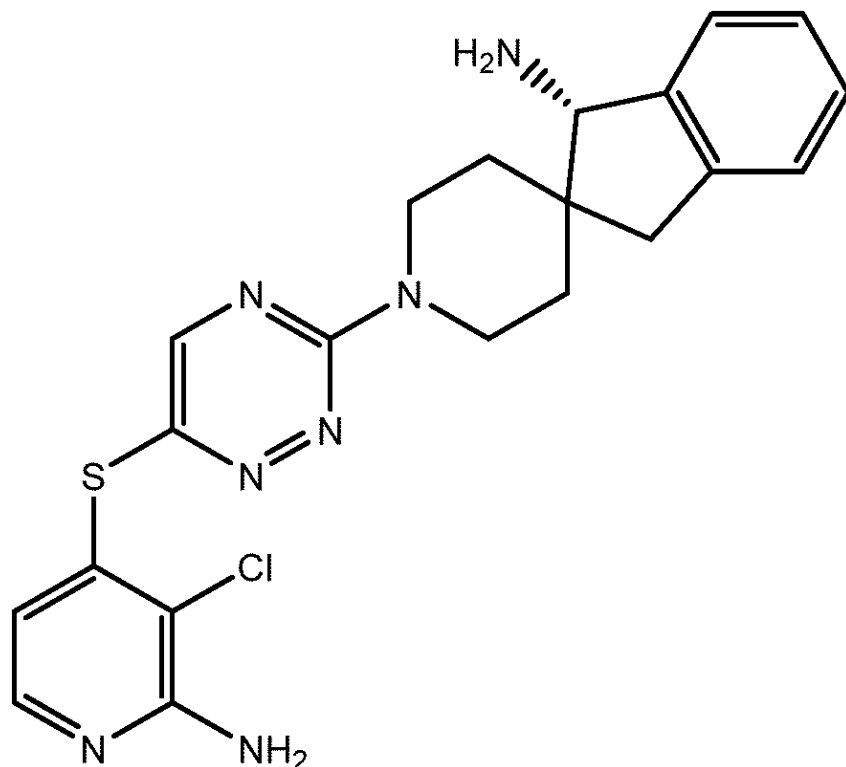
【背景技術】

【 0 0 0 2 】

化合物 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンは、式 (I) を有する S H P 2 阻害剤である。

【 0 0 0 3 】

【化 1】



(I)

(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンの調製は、国際特許公開 W O 2 0 2 0 / 2 0 1 9 9 1 (2020 年 10 月 8 日公開の国際出願番号 P C T / I B 2 0 2 0 / 0 5 3 0 1 9、実施例 1 も参照) に開示されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 4 】

(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミン遊離塩基形態 1 の半水和物結晶性形態の調製は、米国仮特許出願第 6 3 / 1 6 9, 3 4 0 号に開示されている (実施例 2 も参照)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

したがって、高結晶性、高純度、安定性、および溶解性などの望ましい性質を有する (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンの改良された形態が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

本発明は、その一部として、(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン)の結晶性塩形態を提供する。塩形態は、異常細胞増殖の治療に有用となる可能性がある。また、塩形態を単独でまたは追加の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。本発明はまた、その一部として、そのような化合物を調製する方法、および前述のものを使用する方法を提供する。本概要は、詳細な説明においてさらに後述する、簡易的な形式での概念の選択を紹介するために提供する。本概要は、特許請求する主題の重要な特徴または本質的な特徴を特定することを意図するものではなく、また、特許請求する主題の範囲を決定する際の補助として単独で使用するものを意図するものでもない。以下に説明する実施形態の各々は、それが組み合わされる実施形態と矛盾しないように、本明細書に説明する他のいずれかの実施形態と組み合わせることができる。

10

【0007】

本発明の一実施形態は、その一部として、(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン)モノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態を提供する。コハク酸塩形態1化合物は、異常細胞増殖の治療に有用となる可能性がある。また、コハク酸塩形態1を単独でまたは追加の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。本発明はまた、その一部として、そのような化合物を調製する方法、および前述のものを使用する方法を提供する。

20

【0008】

本発明の一実施形態によれば、(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン)モノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態を提供する。コハク酸塩形態1は、粉末X線回折(「PXRD」)(2 θ)、ラマンスペクトル(cm^{-1})、および/または ^{13}C 固体核磁気共鳴(「NMR」)(ppm)によって特徴付けることができる。

【0009】

本発明の別の一実施形態によれば、(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン)モノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態を含む医薬組成物を提供する。

30

【0010】

本発明の別の一実施形態によれば、医薬品として使用するための(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン)モノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態を提供する。

【0011】

本発明の別の一実施形態によれば、(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン)モノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態の有効量を投与するステップを含む、異常細胞増殖を治療する方法を提供する。

40

【0012】

本発明の別の一実施形態によれば、異常細胞増殖を治療する方法に使用するための(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン)モノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態を提供する。

【0013】

本発明の別の一実施形態によれば、医薬品の製造のための(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル

50

) - 1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミンモノコハク酸塩形態 1 の結晶性無水形態の使用を提供する。

【0014】

以下、本発明の諸実施形態について、実施形態 1 (E1) から説明する。

【0015】

前述の一般的な説明も以下の詳細な説明も、例示的かつ説明的なものに過ぎず、特許請求の範囲に記載した本発明を制限するものではないことを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図 1】 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミンモノコハク酸塩形態 1 の結晶性無水形態の P X R D パターンを示す図である。

10

【図 2】 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミンモノコハク酸塩形態 1 の結晶性無水形態の ^{13}C ss NMR スペクトルを示す図である。

【図 3】 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミンモノコハク酸塩形態 1 の結晶性無水形態のラマンスペクトルを示す図である。

20

【図 4】 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミンリン酸塩の結晶性形態の P X R D パターン (パターン 1) を示す図である。

【図 5】 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミンリン酸塩の結晶性形態の P X R D パターン (パターン 2) を示す図である。

【図 6】 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミンフマル酸塩の結晶性形態の P X R D パターンを示す図である。

30

【図 7】 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミン酒石酸塩の結晶性形態の P X R D パターンを示す図である。

【図 8】 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミン塩酸塩の結晶性形態の P X R D パターンを示す図である。

【発明を実施するための形態】

40

【0017】

本発明は、以下の本発明の実施形態の詳細な説明および本明細書に含まれる実施例を参照することによって、より容易に理解され得る。本発明は、当然のことながら変化し得る特定の製造合成方法に限定されないことを理解されたい。また、本明細書で使用する専門用語は、特定の実施形態を説明するためだけのものであり、限定することを意図するものではないことを理解されたい。

【0018】

(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミンモノコハク酸塩形態 1 の結晶性無水形態を見出した。図 1 は、コハ

50

ク酸塩形態 1 の P X R D パターンを示す。図 2 は、コハク酸塩形態 1 の ^{13}C s s N M R スペクトルを示す。図 3 は、コハク酸塩形態 1 のラマンスペクトルを示す。本明細書に記載し特許請求するように、本発明の化合物に関して、ピーク位置 ($^{\circ} 2 \theta$)、波数値 (cm^{-1})、および共鳴値 (p p m) は、本質的に同じであるべきである。本明細書で使用する場合、用語「本質的に同じ」は、特定の方法に特有なばらつきが考慮されていることを意味する。例えば、X 線回折ピーク位置に関して、用語「本質的に同じ」は、ピーク位置および強度における特有なばらつきが考慮されていることを意味する。当業者なら、ピーク位置 (2θ) が、典型的には $\pm 0.2^{\circ}$ 程度のばらつきを示すことを認識するであろう。さらに、当業者なら、相対ピーク強度が、装置間ばらつき、ならびに結晶化度、好ましい配向、調製した試料表面、および当業者に周知の他の要因に起因するばらつきを示し、単に定性的な尺度と見なすべきであることを認識するであろう。波数値に関しては、当業者なら、波数値がある程度のばらつき、典型的には $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 程度のばらつきを示すことを認識するであろう。共鳴値に関しては、当業者なら、共鳴値がある程度のばらつき、典型的には $\pm 0.2 \text{ p p m}$ 程度のばらつきを示すことを認識するであろう。

10

【0019】

E 1 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンモノコハク酸塩の結晶性無水形態。

【0020】

E 2 (1) $19.7, 24.3, 9.3$ 、および $16.6 \pm 0.2^{\circ} 2 \theta$ の 2θ 値にピークを含む粉末 X 線回折パターン、(2) 1041 および $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数 (cm^{-1}) 値を含むラマンスペクトル、または (3) $179.0 \text{ p p m} \pm 0.2 \text{ p p m}$ の共鳴 (p p m) 値を含む ^{13}C 固体 N M R スペクトルにより特徴付けられる、E 1 に記載の化合物。

20

【0021】

E 3 (1) $19.7, 24.3, 9.3$ 、および $16.6 \pm 0.2^{\circ} 2 \theta$ の 2θ 値にピークを含む粉末 X 線回折パターン、(2) 1041 および $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数値を含むラマンスペクトル、または (3) $179.0 \text{ p p m} \pm 0.2 \text{ p p m}$ の共鳴値を含む ^{13}C 固体 N M R スペクトルのうちの 2 つにより特徴付けられる、E 1 または E 2 に記載の化合物。

30

【0022】

E 4 (1) $19.7, 24.3, 9.3$ 、および $16.6 \pm 0.2^{\circ} 2 \theta$ の 2θ 値にピークを含む粉末 X 線回折パターン、(2) 1041 および $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の波数値を含むラマンスペクトル、ならびに (3) $179.0 \text{ p p m} \pm 0.2 \text{ p p m}$ の共鳴値を含む ^{13}C 固体 N M R スペクトルにより特徴付けられる、実施形態 E 1 から E 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0023】

E 5 $19.7, 24.3, 9.3$ 、および $16.6 \pm 0.2^{\circ} 2 \theta$ の 2θ 値にピークを含む粉末 X 線回折パターンを有する、実施形態 E 1 から E 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0024】

E 6 $9.0 \pm 0.2^{\circ} 2 \theta$ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、実施形態 E 6 に記載の化合物。

【0025】

E 7 $28.0 \pm 0.2^{\circ} 2 \theta$ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、実施形態 E 5 から E 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0026】

E 8 $18.8 \pm 0.2^{\circ} 2 \theta$ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、実施形態 E 5 から E 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0027】

50

E 9 15.7 ± 0.2 ° 2θ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、実施形態 E 5 から E 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0028】

E 10 12.1 ± 0.2 ° 2θ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、実施形態 E 5 から E 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0029】

E 11 4.5、8.4、13.9、16.5、17.1、17.6、17.8、18.0、19.9、21.1、21.3、21.7、21.8、22.8、23.0、23.5、24.0、24.4、25.6、26.0、26.2、26.9、28.3、28.7、29.1、29.9、30.5、31.7、31.8、32.8、33.4、33.8、35.0、35.9、36.1、36.4、36.8、37.1、38.0、38.7、および 39.3 ± 0.2 ° 2θ の 2θ 値にピークをさらに含む粉末 X 線回折パターンを有する、実施形態 E 5 から E 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0030】

E 12 図 1 と本質的に同じ PXRD を有する、実施形態 E 5 から E 11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0031】

E 13 1041 および 1217 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹ の波数 (cm⁻¹) 値を含むラマンスペクトルを有する、実施形態 E 1 から E 12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0032】

E 14 1026 および 1555 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹ の波数 (cm⁻¹) 値をさらに含むラマンスペクトルを有する、実施形態 E 13 に記載の化合物。

20

【0033】

E 15 図 2 と本質的に同じラマンスペクトルを有する、実施形態 E 13 から E 14 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0034】

E 16 179.0 ppm ± 0.2 ppm の共鳴 (ppm) 値を含む ¹³C 固体 NMR スペクトルを有する、実施形態 E 1 から E 15 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0035】

E 17 46.4 ppm ± 0.2 ppm の共鳴 (ppm) 値をさらに含む ¹³C 固体 NMR スペクトルを有する、実施形態 E 1 から E 16 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0036】

E 18 38.0 ppm ± 0.2 ppm の共鳴 (ppm) 値をさらに含む ¹³C 固体 NMR スペクトルを有する、実施形態 E 1 から E 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0037】

E 19 141.7 ppm ± 0.2 ppm の共鳴 (ppm) 値をさらに含む ¹³C 固体 NMR スペクトルを有する、実施形態 E 1 から E 18 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0038】

E 20 27.1 ppm ± 0.2 ppm の共鳴 (ppm) 値をさらに含む ¹³C 固体 NMR スペクトルを有する、実施形態 E 16 から E 19 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0039】

E 21 図 3 と本質的に同じ ¹³C 固体 NMR スペクトルを有する、実施形態 E 16 から E 20 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0040】

E 22 実質上純粋であり、他の形態を含まない、実施形態 E 1 から E 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0041】

E 23 コハク酸塩形態 1 が 95 % 超の実質上純粋である、実施形態 E 1 から E 22 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0042】

50

E 2 4 コハク酸塩形態 1 が 9 7 % 超の実質上純粋である、実施形態 E 1 から E 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 0 4 3 】

E 2 5 コハク酸塩形態 1 が 9 9 % 超の実質上純粋である、実施形態 E 1 から E 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 0 4 4 】

また、コハク酸塩形態 1 を含む医薬組成物も本発明によって企図される。典型的な製剤または組成物は、本明細書に記載の化合物および担体または賦形剤を混合することによって調製される。適切な担体および賦形剤は、当業者に周知であり、例えば、Ansel, Howard C. ら、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. ら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; および Rowe, Raymond C.、Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 において詳細に記載されており、これらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【 0 0 4 5 】

E 2 6 実施形態 E 1 から E 2 5 のいずれか 1 つに記載の化合物および少なくとも 1 種の薬学的に許容できる賦形剤を含む、医薬組成物。

20

【 0 0 4 6 】

本発明の組成物は、様々な形態とすることができる。これらには、例えば、液体溶液（例えば、注射可能および注入可能な溶液）、分散液または懸濁液、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末、リポソーム、および坐剤など、液体、半固体、および固体の剤形が含まれる。形態は、意図される投与様式および治療用途によって異なる。

【 0 0 4 7 】

典型的な組成物は、一般に抗体によるヒトの受動免疫に使用される組成物と同様の組成物など、注射可能または注入可能な溶液の形態である。投与の様式は、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。別の一実施形態では、化合物は、静脈内注入または注射によって投与される。さらに別の一実施形態では、化合物は、筋肉内または皮下注射によって投与される。

30

【 0 0 4 8 】

固体剤形の経口投与は、例えば、所定量の少なくとも 1 種の本発明の化合物をそれぞれが含有する別個の単位、例えば、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、丸剤、カシェ剤、ロゼンジ、または錠剤などで提供することができる。別の一実施形態では、経口投与は、粉末または顆粒の形態でもよい。別の一実施形態では、経口剤形は、例えばロゼンジなどの舌下である。このような固体剤形では、本発明の化合物は、1 種または複数種のアジュバントと組み合わせられるのが普通である。このようなカプセル剤または錠剤は、制御放出配合物を含んでもよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよく、または腸溶コーティングとともに製剤化してもよい。

40

【 0 0 4 9 】

医薬分野で既知の他の賦形剤および投与様式も使用することができる。本発明の医薬組成物は、効果的な製剤化および投与手順などの周知の薬学技術のいずれかによって調製することができる。効果的な製剤化および投与手順に関する上記の考察は、当技術分野で周知であり、標準的な教本に記載されている。薬物の製剤化は、例えば、Ansel（前述）および Gennaro（前述）で説明されている。

【 0 0 5 0 】

本発明はまた、医薬品として使用するための (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3

50

ークロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態を企図している。

【0051】

E27 医薬品として使用するための、実施形態E1からE26のいずれか1つに記載の化合物。

【0052】

本発明はまた、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる(S)-1'-(6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態を投与することを含む治療方法を企図している。特に、治療方法は、それを必要とする対象に対するものである。ほとんどの実施形態において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。

10

【0053】

E28 実施形態E1からE26のいずれか1つに記載の化合物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、異常細胞増殖を治療する方法。

【0054】

E29 実施形態E1からE26のいずれか1つに記載の化合物の治療有効量を、哺乳動物に投与するステップを含む、哺乳動物における異常細胞増殖を治療する方法。

【0055】

20

E30 哺乳動物がヒトである、実施形態E29に記載の方法。

【0056】

E31 異常細胞増殖ががんである、実施形態E28からE30のいずれか1つに記載の方法。

【0057】

本発明はまた、異常細胞増殖の治療で使用するための(S)-1'-(6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態を企図している。

【0058】

30

E32 異常細胞増殖の治療で使用するための、実施形態E1からE26のいずれか1つに記載の化合物。

【0059】

E33 哺乳動物における異常細胞増殖の治療で使用するための、実施形態E1からE26のいずれか1つに記載の化合物。

【0060】

E34 ヒトにおける異常細胞増殖の治療で使用するための、実施形態E1からE26のいずれか1つに記載の化合物。

【0061】

E35 異常細胞増殖ががんである、実施形態E32からE34のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0062】

本発明はまた、医薬品の製造のための(S)-1'-(6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態の使用を企図している。

【0063】

E36 医薬品の製造のための、実施形態E1からE26のいずれか1つに記載の化合物の使用。

【0064】

50

E 3 7 異常細胞増殖を治療する医薬品の製造のための、実施形態 E 1 から E 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【0065】

E 3 8 哺乳動物における異常細胞増殖を治療する医薬品の製造のための、実施形態 E 1 から E 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【0066】

E 3 9 ヒトにおける異常細胞増殖を治療する医薬品の製造のための、実施形態 E 1 から E 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【0067】

E 4 0 異常細胞増殖ががんである、実施形態 E 3 6 から E 3 9 のいずれか 1 つに記載の使用。

10

【0068】

本明細書で提供する方法の頻繁な実施形態において、異常細胞増殖はがんである。「がん」は、本明細書で使用する場合、典型的には異常なまたは無秩序な細胞増殖を特徴とする、哺乳動物における生理学的状態を意味する。がんには、それを形成する細胞のタイプから名付けられた固形腫瘍、血液、骨髄、またはリンパ系のがんが含まれる。固形腫瘍の例としては、肉腫および癌腫がある。血液のがんには、白血病、リンパ腫、および骨髄腫があるが、これらだけに限らない。また、がんには、身体内の特定の部位で発生する原発性がん、発生した場所から身体内の他の部分に広がった転移性がん、寛解後に元の原発性がんから再発したもの、および以前のがんが後のがんとは異なるタイプの既往歴を有する人における新たな原発性がんである第二原発性がんが含まれる。

20

【0069】

提供する方法は、以下の効果：（１）がん細胞の増殖の阻害、（２）がん細胞の侵襲性の阻害、（３）がん細胞のアポトーシスの誘導、（４）がん細胞の転移の阻害、または（５）血管新生の阻害のうちの１種または複数種をもたらす。

【0070】

（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1, 2, 4-トリアジン-3-イル）-1, 3-ジヒドロスピロ[インデン-2, 4'-ペリリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態 1 の結晶性無水形態によって実現される治療は、以下のいずれかを参照して定義される：部分奏効（PR）、完全奏効（CR）、全奏効（OR）、無増悪生存期間（PFS）、無病生存期間（DFS）、および全生存期間（OS）。PFS は、「腫瘍進行までの時間」とも呼ばれ、治療中および治療後のがんが増殖しない時間の長さを示し、患者が CR または PR を経験した期間、ならびに患者が安定疾患（SD）を経験した期間を含む。DFS は、治療中および治療後、患者が無病の状態を維持する時間の長さを指す。OS は、未処置（naive）または未治療の対象または患者と比較した場合の平均余命の延長を指す。いくつかの実施形態では、本発明の併用に対する奏効は、固形腫瘍における奏効評価基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST））1.1 奏効基準を使用して評価される PR、CR、PFS、DFS、OR、または OS のいずれかである。

30

40

【0071】

E 4 1 がんが、黒色腫、若年性骨髄単球性白血病（juvenile myelomonocytic leukemia）、神経芽細胞腫、フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄増殖性腫瘍（真性赤血球増加症、本態性血小板血症、および原発性骨髄線維症など）、乳がん、肺がん、肝臓がん、結腸直腸がん、食道がん、胃がん、頭頸部扁平上皮癌、神経膠芽腫、未分化大細胞リンパ腫、甲状腺癌、ならびにスピッツ様新生物からなる群から選択される、実施形態 E 3 1、E 3 5、または E 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法、化合物、または使用。

【0072】

50

E 4 2 がんが黒色腫である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0073】

E 4 3 がんが若年性骨髄単球性白血病である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0074】

E 4 4 がんが神経芽細胞腫である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0075】

E 4 5 がんがフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0076】

E 4 6 がんがフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0077】

E 4 7 がんが急性骨髄性白血病である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0078】

E 4 8 がんが骨髄増殖性腫瘍（真性赤血球増加症、本態性血小板血症、および原発性骨髄線維症など）である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0079】

E 4 9 がんが真性赤血球増加症である、実施形態 E 4 8 に記載の方法、化合物、または使用。

【0080】

E 5 0 がんが本態性血小板血症である、実施形態 E 4 8 に記載の方法、化合物、または使用。

【0081】

E 5 1 がんが一次骨髄線維症である、実施形態 E 4 8 に記載の方法、化合物、または使用。

【0082】

E 5 2 がんが乳がんである、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0083】

E 5 3 がんが肺がんである、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0084】

E 5 4 がんが肝臓がんである、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0085】

E 5 5 がんが結腸直腸がんである、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0086】

E 5 6 がんが食道がんである、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0087】

E 5 7 がんが胃がんである、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0088】

E 5 8 がんが頭頸部扁平上皮がんである、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0089】

E 5 9 がんが神経膠芽腫である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0090】

E 6 0 がんが未分化大細胞リンパ腫である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0091】

E 6 1 がんが甲状腺癌である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0092】

10

20

30

40

50

E 6 2 がんがスピッツ様新生物である、実施形態 E 4 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0093】

E 6 3 がんが、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、結腸がん、食道がん、直腸がん、若年性骨髄単球性白血病（「JMML」）、乳がん、黒色腫、および膵臓がんからなる群から選択される、実施形態 E 3 1、E 3 5、または E 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法、化合物、または使用。

【0094】

E 6 4 がんが NSCLC である、実施形態 E 6 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0095】

E 6 5 がんが結腸がんである、実施形態 E 6 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0096】

E 6 6 がんが食道がんである、実施形態 E 6 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0097】

E 6 7 がんが直腸がんである、実施形態 E 6 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0098】

E 6 8 がんが JMML である、実施形態 E 6 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0099】

E 6 9 がんが乳がんである、実施形態 E 6 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0100】

E 7 0 がんが黒色腫である、実施形態 E 6 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0101】

E 7 1 がんが膵臓がんである、実施形態 E 6 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0102】

E 7 2 がんが、ALK 陽性 NSCLC、ROS1 陽性 NSCLC、BRAF V600E 変異結腸直腸がん、RAS 変異固形腫瘍、NF1 変異固形腫瘍、および BRAF クラス 3 変異固形腫瘍からなる群から選択される、実施形態 E 3 1、E 3 5、または E 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法、化合物、または使用。

【0103】

E 7 3 がんが ALK 陽性 NSCLC である、実施形態 E 7 2 に記載の方法、化合物、または使用。

【0104】

E 7 4 治療されるがんが、ロルラチニブの前治療および白金ベース化学療法の前治療を伴う、実施形態 E 7 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0105】

E 7 5 治療されるがんが、ロルラチニブの前治療を伴い、白金ベース化学療法の前治療を伴わない、実施形態 E 7 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0106】

E 7 6 治療されるがんが、ロルラチニブの前治療を伴わない、実施形態 E 7 3 に記載の方法、化合物、または使用。

【0107】

E 7 7 がんが ROS1 陽性 NSCLC である、実施形態 E 7 2 に記載の方法、化合物、または使用。

【0108】

E 7 8 がんが BRAF V600E 変異結腸直腸がんである、実施形態 E 7 2 に記載の方法、化合物、または使用。

【0109】

E 7 9 治療されるがんが、BRAF 阻害剤（「BRAFi」）+ 上皮成長因子受容体阻害剤（「EGFRi」）治療に耐性を示す、実施形態 E 7 8 に記載の方法、化合物、または使用。

10

20

30

40

50

【0110】

E80 治療されるがんが、難治性BRAF i + EGFR i 治療である、実施形態E78に記載の方法、化合物、または使用。

【0111】

E81 治療されるがんが、BRAF i + EGFR i の前治療を伴わない、実施形態E78に記載の方法、化合物、または使用。

【0112】

E82 がんがRAS変異固形腫瘍である、実施形態E72に記載の方法、化合物、または使用。

【0113】

E83 治療されるがんが、以前に標準治療を受けたことがある、実施形態E81に記載の方法、化合物、または使用。

【0114】

E84 がんがNF1変異固形腫瘍である、実施形態E72に記載の方法、化合物、または使用。

【0115】

E85 治療されるがんが、以前に標準治療を受けたことがある、実施形態E84に記載の方法、化合物、または使用。

【0116】

E86 がんがBRAFクラス3変異固形腫瘍である、実施形態E72に記載の方法、化合物、または使用。

【0117】

E87 BRAFクラス3変異が、ヒトBRAFにおける以下のアミノ酸置換：D287H；P367R；V459L；G466V；G466E；G466A；S467L；G469E；N581S；N581I；D594N；D594G；D594A；D594H；F595L；G596D；G596R；およびA762Eのうちの1種または複数種から選択される、実施形態E86に記載の方法、化合物、または使用。

【0118】

E88 治療されるがんが、以前に標準治療を受けたことがある、実施形態E86またはE87に記載の方法、化合物、または使用。

【0119】

E89 がんがKRAS変異がんである、実施形態E31、E35、またはE40のいずれか1つに記載の方法、化合物、または使用。

【0120】

E90 がんが、KRAS^{G12A}変異、KRAS^{G12C}変異、KRAS^{G12D}変異、KRAS^{G12F}変異、KRAS^{G12L}変異、KRAS^{G12L}変異、KRAS^{G12R}変異、KRAS^{G12S}変異、KRAS^{G12V}変異、およびKRAS^{G12Y}変異から選択される、実施形態E89に記載の方法、化合物、または使用。

【0121】

本発明はまた、(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態が、追加の治療用化合物と組み合わせて使用されることを企図している。

【0122】

2種以上の化合物を「組み合わせて」投与することは、化合物のすべてが対象の治療に影響を及ぼすのに十分な時間内で接近して投与されることを意味する。2種以上の化合物は、同時または順次に、同じまたは異なる投与経路を介して、同じまたは異なる投与スケジュールで、治療計画に応じて特定の時間制限を設けてまたは設けずに投与することができる。さらに、同時投与は、投与前に化合物を混合することによって、または化合物を同じ時点で、しかし別の剤形として同じもしくは異なる投与部位に投与することによって実

10

20

30

40

50

施することができる。「組み合わせ」の例としては、「並行投与」、「共投与」、「同時投与 (simultaneous administration)」、「逐次投与」、および「同時に投与 (administered simultaneously)」が挙げられるが、これらだけに限らない。

【0123】

(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンモノコハク酸塩形態 1 の結晶性無水形態および 1 種または複数種の他の治療剤は、活性成分の固定または非固定組み合わせとして投与することができる。用語「固定組み合わせ」は、(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンモノコハク酸塩形態 1 の結晶性無水形態および 1 種または複数種の治療剤が両方とも、単一の組成物または投与量で対象に同時に投与されることを意味する。用語「非固定組み合わせ」は、(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンモノコハク酸塩形態 1 の結晶性無水形態および 1 種または複数種の治療剤が、それらを必要とする対象に同時に、または可変の時間制限を介在させて異なる時間に投与され得るように、別の組成物または投与量として製剤化され、そのような投与により、対象の身体に有効レベルの 2 種以上の化合物が提供される。

【0124】

E 9 1 実施形態 E 1 から E 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物が、追加の治療用化合物と組み合わせて使用される、実施形態 E 2 7 から E 9 0 のいずれか 1 つに記載の方法、化合物、または使用。

【0125】

E 9 2 追加の治療用化合物が、ロルラチニブ、ビニメチニブ、セツキシマブ、およびエンコラフェニブからなる群から選択される、実施形態 E 9 1 に記載の方法、化合物、または使用。

【0126】

E 9 3 追加の治療用化合物が、ロルラチニブである、実施形態 E 9 1 または E 9 2 に記載の方法、化合物、または使用。

【0127】

E 9 4 追加の治療用化合物が、ビニメチニブである、実施形態 E 9 1 または E 9 2 に記載の方法、化合物、または使用。

【0128】

E 9 5 追加の治療用化合物が、セツキシマブおよびエンコラフェニブである、実施形態 E 9 1 または E 9 2 に記載の方法、化合物、または使用。

【0129】

E 9 6 追加の治療用化合物が、セツキシマブである、実施形態 E 9 1 または E 9 2 に記載の方法、化合物、または使用。

【0130】

E 9 7 追加の治療用化合物が、エンコラフェニブである、実施形態 E 9 1 または E 9 2 に記載の方法、化合物、または使用。

【0131】

定義

本明細書で使用する場合、単数形「1つの (a, an)」および「その (the)」は、別段の指示がない限り、複数の言及を含む。例えば、「1 個の (a)」置換基には、1 個または複数個の置換基が含まれる。

【0132】

用語「約 (about)」は、当業者が考慮する場合、平均値の許容される標準誤差内

10

20

30

40

50

に入る値を有することを意味する。

【0133】

用語「結晶性」は、本明細書で使用する場合、分子または外表面（external face plane）の配置が規則的に繰り返されていることを意味する。結晶性形態は、熱力学的安定性、物理的パラメータ、X線構造、および調製方法に対して異なる場合がある。

【0134】

本明細書に記載する本発明は、本明細書に具体的に開示していない任意の要素がない状態でも適切に実施することができる。したがって、例えば、本明細書の各例において、用語「含む（comprising）」、「から本質的になる（consisting essentially of）」、および「からなる（consisting of）」のどれもを他の2つの用語のいずれかに置き換えることができる。

【0135】

用語「実質上純粋な」は、特定の結晶性形態が、化合物の他の任意の物理的形態を重量で10%未満、好ましくは5%未満、好ましくは3%未満、好ましくは1%未満含むことを意味する。

【0136】

「医薬組成物」は、本明細書で使用する場合、活性成分として本明細書に記載する実施形態のいずれかによる（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1,2,4-トリアジン-3-イル）-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態、および少なくとも1種の薬学的に許容できる賦形剤を意味する。

【0137】

「薬学的に許容できる担体」は、本明細書で使用する場合、生物に有意な刺激をもたらさず、投与化合物の生物学的活性および特性を妨げない担体または希釈剤を意味する。

【0138】

本明細書では、用語「賦形剤」は、（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1,2,4-トリアジン-3-イル）-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態以外の任意の成分を表すために使用される。賦形剤の選択は、投与様式、溶解性および安定性に対する賦形剤の影響、ならびに剤形の性質などの要因に大きく依存する。賦形剤には、生理学的に適合するあらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張化剤および吸収遅延剤、担体、希釈剤などが挙げられる。賦形剤の例としては、水、生理食塩水、リン酸緩衝溶液、デキストロース、グリセロール、エタノールなどの1種または複数種、ならびにそれらの組み合わせが挙げられ、組成物中に等張化剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールもしくはソルビトールなどの多価アルコールを含んでもよい。賦形剤の例としては、様々な有機溶媒（水和物および溶媒和物など）も挙げられる。医薬組成物は、所望により、香味料、バインダー／結合剤、潤滑剤、崩壊剤、甘味剤または香味剤、着色料または染料などの追加の賦形剤を含有してもよい。例えば、経口投与では、クエン酸などの様々な賦形剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸、およびある種の複合ケイ酸塩などの様々な崩壊剤とともに、およびスクロース、ゼラチン、およびアカシアなどの結合剤とともに使用することができる。賦形剤の例としては、限定するものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖および様々なデンプンタイプ、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、ならびにポリエチレングリコールが挙げられる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの潤滑剤が、錠剤化のために有用であることが多い。同様のタイプの固体組成物は、軟および硬充填ゼラチンカプセルにも使用され得る。したがって、賦形剤の非限定的な例として、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールも挙げられる。経口投与のために水性懸濁液またはエリキシルが望ましい場合、その中の活性化化合物は、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはそれらの組み合わ

10

20

30

40

50

せなどの追加の賦形剤とともに、様々な甘味剤または香味剤、着色料または染料、および所望により乳化剤または懸濁化剤と組み合わせることができる。

【0139】

賦形剤の例としては、化合物の保存期間または有効性を高める、湿潤剤などの薬学的に許容できる物質、または湿潤剤もしくは乳化剤、防腐剤、もしくは緩衝剤などの少量の補助物質も挙げられる。

【0140】

本明細書で使用する場合、薬物、化合物、または医薬組成物の「有効投与量」または「有効量」は、疾患、その合併症、および疾患の発症中に現れる中間病理学的表現型の生化学的、組織学的、および／または行動学的症状を含む、任意の1つまたは複数の有益なまたは所望の影響を及ぼすのに十分な量である。治療的使用の場合、「治療有効量」は、治療される障害の症状の1種または複数種をある程度軽減する、投与される化合物の量を指す。がんの治療に関して、治療有効量は、以下の効果を有する量を指す：（1）腫瘍サイズを縮小する、（2）腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度遅くする、好ましくは停止させる）、（3）腫瘍増殖もしくは腫瘍侵襲性のある程度阻害する（すなわち、ある程度遅くする、好ましくは停止させる）、（4）がんに関連する1種もしくは複数種の兆候もしくは症状をある程度軽減する（もしくは、好ましくは、除去する）、（5）疾患の治療に必要な他の薬物の用量を減少させる、および／または（6）他の薬物の効果を増強する、および／または（7）患者の疾患の進行を遅らせる。

【0141】

「哺乳動物」は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載する疾患を有する、または発症のリスクのある温血動物を意味し、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスター、およびヒトを含む霊長類が含まれるが、これらだけに限らない。

【0142】

「対象」は、本明細書で使用する場合、ヒトまたは動物の対象を意味する。ある種の実施形態において、対象は哺乳動物である。ある好ましい諸実施形態では、対象はヒトである。

【0143】

「治療する」または「治療すること」は、本明細書で使用する場合、（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1, 2, 4-トリアジン-3-イル）-1, 3-ジヒドロスピロ[インデン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態を、少なくとも1つの肯定的な治療効果を達成するために、治療すべき状態を有する対象に投与することを意味する。例えば、がんを治療することは、（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1, 2, 4-トリアジン-3-イル）-1, 3-ジヒドロスピロ[インデン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の結晶性無水形態を、少なくとも1つの肯定的な治療効果、例えば、がん細胞数の減少、腫瘍サイズの縮小、末梢臓器へのがん細胞浸潤の速度低下、または腫瘍転移もしくは腫瘍増殖の速度低下、こうした用語が適用される障害もしくは状態、またはこうした障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状の逆転、緩和、進行阻害、もしくは予防などを達成するために、がんを有するまたはがんと診断された対象に投与することを意味する。用語「治療」は、本明細書で使用する場合、別段の指示がない限り、直前で定義した「治療すること」と同様に治療する行為を意味する。用語「治療すること」はまた、対象のアジュバントおよびネオアジュバント治療を含む。

【実施例】

【0144】

以下に提供する実施例および調製は、本発明の特定の態様および実施形態をさらに説明し、例示するものである。本発明の範囲は、以下の実施例の範囲によって限定されないことを理解されたい。本明細書に記載の化合物および中間体は、ChemDraw Professional、バージョン19.0.0.22（Perkin Elmer In

10

20

30

40

50

formatics, Inc.、マサチューセッツ州、ウォルサム) により提供される命名規則を使用して命名した。

【0145】

(実施例1)

非晶性 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミン遊離塩基

(R) - N - ((S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - yl) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (20 mg、0.037 mmol) をジオキサン (1 mL) で希釈し、続いて、HCl (92 μ L、0.37 mmol) を添加した。30分間攪拌した後、反応物をジクロロメタン (「DCM」) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。混合物を10分間攪拌した後、層を分離し、DCMをMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。この材料を、20%メタノール/酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルで精製して、非晶性 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミン遊離塩基 (15 mg、0.034 mmol、収率93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.2-7.35 (m, 4H), 6.15 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 4.92 (br, 2H), 4.78 (br, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.14 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 15.6), 1.3-1.91 (m, 7H); m/z (esi/APCI) M⁺1 = 440.1.

10

20

【0146】

(実施例2)

結晶性 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミン遊離塩基半水和物 (形態1)

(S) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンニ塩酸塩 (3.89 Kg) および3, 6 - ジブプロモ - 1, 2, 4 - トリアジン (3.71 Kg) を、1, 4 - ジオキサン (34.3 Kg) 中でトリエチルアミン (6.45 Kg) と20~30℃で反応させて、(S) - 1' - (6 - ブロモ - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンを *in situ* で得た。(S) - 1' - (6 - ブロモ - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンを、1, 4 - ジオキサン (2.05 Kg) 中でナトリウム2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - チオラート (3.08 Kg) およびトリエチルアミン (6.45 Kg) と20~30℃で反応させ、混合物を約12.5時間70~75℃に加熱して、(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンを得た。混合物を約15~30℃に冷却した。Celite (登録商標) (1.95 Kg) を反応物に15~30℃で添加し、約1時間攪拌し、スラリーをろ過し、1, 4 - ジオキサンですすいだ。1, 4 - ジオキサンをテトラヒドロフランに置き換える溶媒交換を行った。粗 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンを、溶離液としてジクロロメタン、メタノール、エタノール、n - ヘキサン、およびトリエチルアミンの混合物を使用するシリカゲル (イソプロピルアルコールで前処理) のクロマトグラフィにより精製した。クロマトグラフィ後、15~30℃において生成物 (1.57 Kg) をメタノール (24.0 Kg) および水 (1.6 Kg) と合わせた。混合物を40℃に加熱し、約22~25 Lの混合物が残るまで減圧した。追加のメタノール (24.0 Kg) および水 (1.6 Kg) を15~30℃で添加した。

30

40

50

混合物を40℃に加熱し、約22～25Lの混合物が残るまで減圧した。追加の水(15.70Kg)を15～30℃で添加した。混合物を15～25℃で12時間攪拌して、結晶化を誘導した。生成物をろ過により回収し、ろ液をメタノール(3.7Kg)と水(1.6Kg)の混合液ですすいで、精製済みの結晶性(S)-1'-(6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン遊離塩基半水和物(形態1)(1.39Kg)を得た。

【0147】

粉末X線回折分析は、銅(Cu)放射線源を装備したBruker AXS D8 Endeavor回折計を使用して行った。発散スリットは、15mm連続照射に設定した。検出器PSD開口を2.99度に設定して、回折された放射線をPSD-Lynx Eye検出器で検出した。X線管電圧およびアンペア数は、それぞれ40kVおよび40mAに設定した。データは、 θ - θ ゴニオメータにおいて、ステップサイズ0.00998度およびステップ時間1.0秒を使用して、Cu波長($\text{Cu K}\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$)で3.0から40.0度 2θ まで収集した。散乱防止スクリーンは、3.0mmの固定距離に設定した。収集中、試料は15/分で回転させた。試料をケイ素低バックグラウンド試料ホルダーに配置することで準備し、収集中、回転させた。Bruker DIFFRACT PLUSソフトウェアを使用してデータを収集し、EVA diffract plusソフトウェアで分析した。ピーク検索の前に、PXRDデータファイルの処理は行わなかった。EVAソフトウェアのピーク検索アルゴリズムを使用し、閾値1で選択されたピークを使用して、予備的なピーク割当てを行った。確実性を確かなものにするために、調整は手作業で行い、自動割当ての出力を目視で確認し、ピーク位置をピーク最大値に調整した。一般に、相対強度が3%以上であるピークを選択した。典型的には、分解されなかった、またはノイズと一致したピークは選択しなかった。PXRDからのピーク位置に関連する典型的な誤差は、USPに最大 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ と記載されている(USP-941)。

【0148】

実施例2の化合物、遊離塩基半水和物形態1($2\theta^\circ$)に関するPXRDピークリストおよび相対強度データを以下の表1に示す。

【0149】

10

20

30

40

50

【表 1】

表1

角度(2 θ) $\pm 0.2^\circ 2\theta$	相対 強度(%)	角度(2 θ) $\pm 0.2^\circ 2\theta$	相対 強度(%)
5.4	6.8	26.8	13.9
10.9	60.1	27.1	51.2
12.1	5.2	27.3	50.9
13.5	3.4	27.8	11.6
14.0	40.2	28.2	71.3
15.4	54.9	29.3	16.6
15.5	44.5	29.5	41.5
16.0	61.8	30.0	5.6
16.4	23.1	31.5	12.6
17.2	49.8	31.9	3.9
17.7	16.5	32.2	9.9
19.0	19.1	33.2	12.1
19.3	45.5	33.3	10.0
19.6	41.2	33.9	4.5
19.7	41.5	34.1	5.7
20.5	39.6	34.7	7.4
21.8	33.4	35.2	11.7
22.2	15.0	35.4	12.6
22.5	100.0	36.1	5.9
23.5	5.5	36.9	3.3
24.3	18.4	37.2	5.0
25.1	68.5	37.5	3.2
25.4	5.3	38.0	5.6
25.7	12.5	38.6	3.5
26.0	7.2	39.0	4.5

10

20

30

40

【0 1 5 0】

実施例 2 の化合物、遊離塩基半水和物形態 1 ($2\theta^\circ$) に関する特徴的な P X R D ピークリストおよび相対強度データを以下の表 2 に示す。

【0 1 5 1】

【表 2】

表 2

角度(2θ) ±0.2°2θ	相対強度(%)
10.9	60.1
16.0	61.8
14.0	40.2
15.4	54.9
15.5	44.5
25.1	68.5
20.5	39.6
29.5	41.5

10

20

【0152】

固体NMR（「ssNMR」）分析は、Bruker-BioSpin Avance I II 500MHz（¹H周波数）NMR分光計に配置した交差分極マジック角回転（「CPMAS」）プローブで行った。材料を4mmのZrO₂ローターに充填した。14.0kHzのマジック角回転速度を使用した。スペクトルは、周囲温度（温度非制御）で収集した。

30

【0153】

¹³C ssNMRスペクトルは、プロトンデカップリングCPMAS実験を使用して収集した。スペクトルの取得中、80～100kHzの位相変調プロトンデカップリング磁場を適用した。交差分極接触時間を2ミリ秒に、リサイクル遅延を11.4秒に設定した。スキャン数は、適当なシグナル対ノイズ比が得られるように調整した。¹³C化学シフトスケールは、¹³C CPMAS実験を使用して、外標準の結晶アダマントンを基準とし、そのアップフィールド共鳴を29.5ppmに設定した。

【0154】

自動ピークピッキングは、Bruker-BioSpin TopSpinバージョン3.6ソフトウェアを使用して行った。一般に、相対強度5%の閾値を予備的なピーク選択に使用した。自動ピークピッキングの出力は、確実性を確かなものにするために目視で確認し、必要に応じて手作業で調整した。本明細書では特定の固体NMRピーク値を報告しているが、機器、試料、および試料調製の違いのために、これらのピーク値には幅がある。ピーク位置のばらつきはつきものであるため、固体NMRの技術分野では、これは一般的な慣行である。¹³C化学シフトのX軸値の典型的なばらつきは、結晶性固体では、プラスまたはマイナス0.2ppm程度である。本明細書で報告する固体NMRのピーク高さは、相対強度である。固体NMRの強度は、CPMAS実験パラメータの実際の設定および試料の熱履歴に応じて変化する可能性がある。

40

【0155】

結晶性（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）

50

－１，２，４－トリアジン－３－イル）－１，３－ジヒドロスピロ〔インデン－２，４’－ピペリジン〕－１－アミン遊離塩基半水和物（形態１）では、５個の特徴的なピーク：４４．４、４７．７、１４９．２、３６．６、および 26.9 ± 0.2 ppm の ^{13}C 化学シフトを特定した。これらの特徴的なピークを選択したのは、強度が高く、ピーク形状が狭く、固体形態に特有であり、薬物製品のスペクトルでは隠されにくい可能性が高いという理由からである。

【０１５６】

実施例２の遊離塩基半水和物形態１の ^{13}C ss NMR スペクトル（ppm）を以下の表３に示す。

【０１５７】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3

¹³ C 化学シフト (ppm)±0.2ppm	相対強度 (%)
26.9	51
33.8	39
35.0	59
36.6	37
39.0	82
39.4	67
40.2	67
41.3	38
43.4	81
44.4	74
47.7	63
66.0	49
68.9	38
109.0	93
124.5	100
127.0	41
127.9	70
128.9	51
129.8	43
139.7	88
140.9	48
145.1	57
145.4	79
146.5	39
149.2	49
154.5	48
155.9	64
158.9	38

【0158】

ラマンスペクトルは、FT-IRベンチに取り付けたThermo Scientific iS50 FT-ラマン付属品を使用して収集した。FT-ラマン構成にはCaF₂ビームスプリッタを利用する。分光計は、1064nmのダイオードレーザーおよび室温InGaAs検出器を装備している。データ取得の前に、ポリスチレンを使用して機器性能および校正検証を行った。試料は、ガラス製NMR管内において、錠剤として、またはデータ収集中は静止状態に保たれる適切な試料ホルダーで分析した。スペクトルは、0.1~0.5Wのレーザー出力および512回の同時加算スキャンを使用して収集した。収集範囲は、3700~100cm⁻¹であった。APIスペクトルを、2cm⁻¹分解

能を使用して記録し、すべてのスペクトルにH a p p - G e n z e l アポダイゼーションを利用した。複数のスペクトルを記録しており、報告するスペクトルは2つのスポットを代表するものである。

【0159】

ピークピッキングの前に、強度スケールを1に正規化した。ピークは、T h e r m o N i c o l e t O m n i c 9 . 7 . 4 6 ソフトウェアを使用して、手作業で同定した。ピーク位置は、ピーク最大値でピッキングし、したがって、ピークは、両側に傾斜がある場合のみ同定し、ピーク上のショルダーは含めなかった。ニートの遊離塩基半水和物形態1では、ピークピッキング中、絶対閾値0.006、感度75を利用した。ピーク位置は、標準的技法(0.5は切り上げ、0.4は切り下げ)を使用して、小数点以下を四捨五入して整数にした。正規化したピーク強度が(1~0.75)、(0.74~0.30)、(0.29~0)の間にあるピークを、それぞれ強、中、および弱として分類した。

10

【0160】

遊離塩基半水和物形態1の特徴的なピークを、強度ならびにピーク位置に基づいて選択した。遊離塩基半水和物形態1の独自性を確認するために、遊離塩基半水和物形態1との比較をプラセボおよび活性ブレンド(6および15%DL)の場合で行った。

【0161】

実施例2の化合物、遊離塩基半水和物形態1に関するF T - ラマンスペクトルピークリストおよび正規化した強度データ(cm^{-1})を以下の表4に示す。

20

【0162】

30

40

50

【表 4－1】

表 4

ピーク 位置 (cm ⁻¹) ±0.2cm ⁻¹	正規化 強度	分類	ピーク 位置 (cm ⁻¹) ±0.2cm ⁻¹	正規化 強度	分類
210	0.33	m	1231	0.38	m
227	0.40	m	1260	0.37	m
246	0.25	w	1267	0.32	m
281	0.45	m	1286	0.15	w
320	0.26	w	1305	0.14	w
377	0.14	w	1322	0.32	m
402	0.25	w	1362	0.23	w
421	0.13	w	1379	0.10	w
432	0.13	w	1431	0.24	w
448	0.13	w	1435	0.24	w
486	0.32	m	1462	0.58	m
495	0.28	w	1529	1.00	s
512	0.19	w	1573	0.21	w
543	0.13	w	1587	0.23	w
555	0.21	w	1609	0.26	w
607	0.69	m	1904	0.02	w
649	0.22	w	2166	0.04	w
654	0.20	w	2379	0.02	w
719	0.27	w	2517	0.02	w
727	0.16	w	2701	0.02	w
747	0.15	w	2749	0.03	w
780	0.52	m	2843	0.26	w
803	0.29	w	2859	0.28	w
868	0.04	w	2881	0.19	w
896	0.06	w	2900	0.23	w
919	0.16	w	2925	0.45	m
931	0.19	w	2986	0.11	w
948	0.09	w	3016	0.41	m
967	0.13	w	3045	0.35	m
1022	0.62	m	3077	0.28	w

【 0 1 6 3 】

10

20

30

40

【表 4 - 2】

1051	0.52	m	3172	0.08	w
1084	0.36	m	3280	0.14	w
1109	0.18	w	3296	0.12	w
1134	0.75	s	3334	0.09	w
1156	0.43	m	3456	0.01	w
1202	0.23	w	3512	0.02	w
1210	0.30	m			

10

【0164】

実施例 2 の化合物、遊離塩基半水和物形態 1 に関する特徴的な F T - ラマンピークリストおよび正規化した強度データ (cm^{-1}) を以下の表 5 に示す。

【0165】

【表 5】

表 5

20

ピーク位置 (cm^{-1})	正規化 強度	分類
607	0.69	m
1462	0.58	m
1051	0.52	m
1573	0.21	w

30

【0166】

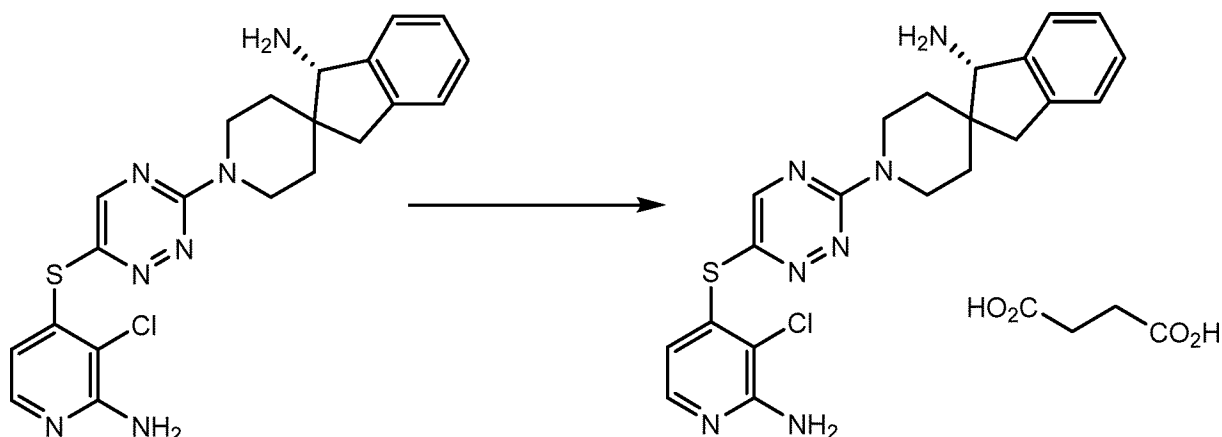
(実施例 3)

【0167】

40

50

【化 2】



結晶性無水（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1,2,4-トリアジン-3-イル）-1,3-ジヒドロスピロ〔インデン-2,4'-ピペリジン〕-1-アミンモノコハク酸塩形態1

結晶性（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1,2,4-トリアジン-3-イル）-1,3-ジヒドロスピロ〔インデン-2,4'-ピペリジン〕-1-アミン遊離塩基半水和物（形態1）（実施例2；8.99Kg）を、約55～65℃でMeOH（500L）に懸濁させた。MeOH（17.8Kg）に溶解したコハク酸（2.52Kg）を懸濁液に添加した。溶液を約55～65℃で約2～10時間攪拌し、溶液中に固体を出現させた。溶液を約40～50℃に冷却した。メチルtert-ブチルエーテル（「MTBE」、33.3Kg）を約40～50℃で滴下添加した。添加後、混合物を約2～15℃に冷却し、約2～15℃でさらに2時間攪拌した。スラリーを約2～15℃で約25～90分間湿式粉碎した。スラリーをろ過し、MTBE（40Kg）で洗浄し、乾燥させて、結晶性無水（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1,2,4-トリアジン-3-イル）-1,3-ジヒドロスピロ〔インデン-2,4'-ピペリジン〕-1-アミンモノコハク酸塩形態1（9.4Kg、収率81%、純度99.6%）を得た。

【0168】

粉末X線回折分析は、銅（Cu）放射線源を装備したBruker AXS D8 Endeavor回折計を使用して行った。発散スリットは、15mm連続照射に設定した。検出器PSD開口を2.99度に設定して、回折された放射線をPSD-Lynx Eye検出器で検出した。X線管電圧およびアンペア数は、それぞれ40kVおよび40mAに設定した。データは、 θ - θ ゴニオメータにおいて、ステップサイズ0.00998度およびステップ時間1.0秒を使用して、Cu波長（ $\text{Cu K}\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$ ）で3.0から40.0度 2θ まで収集した。散乱防止スクリーンは、3.0mmの固定距離に設定した。収集中、試料は15/分で回転させた。試料をケイ素低バックグラウンド試料ホルダーに配置することで準備し、収集中、回転させた。Bruker DIFFRAC Plusソフトウェアを使用してデータを収集し、EVA diffract plusソフトウェアで分析した。ピーク検索の前に、PXRDデータファイルの処理は行わなかった。EVAソフトウェアのピーク検索アルゴリズムを使用し、閾値1で選択されたピークを使用して、予備的なピーク割当てを行った。確実性を確かなものにするために、調整は手作業で行い、自動割当ての出力を目視で確認し、ピーク位置をピーク最大値に調整した。一般に、相対強度が3%以上であるピークを選択した。典型的には、分解されなかった、またはノイズと一致したピークは選択しなかった。PXRDからのピーク位置に関連する典型的な誤差は、USPに最大 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ と記載されている（USP-941）。

【0169】

実施例 3、形態 1 の無水コハク酸塩の P X R D パターンを図 1 に示す。実施例 3 の化合物、形態 1 の無水コハク酸塩（ $2\theta^\circ$ ）に関する P X R D ピークリストおよび相対強度データを以下の表 6 に示す。

【 0 1 7 0 】

【 表 6 】

表6

角度($2\theta^\circ$) $\pm 0.2^\circ 2\theta$	相対強度 (%)	角度($2\theta^\circ$) $\pm 0.2^\circ 2\theta$	相対強度 (%)
4.5	85.5	24.4	27.4
8.4	18.3	25.6	3.0
9.0	42.3	26.0	12.1
9.3	44.1	26.2	12.1
12.1	9.3	26.9	10.7
13.9	4.2	28.0	48.4
15.7	20.6	28.3	5.7
16.5	16.9	28.7	7.6
16.6	49.4	29.1	4.1
17.1	10.4	29.9	31.7
17.6	4.8	30.5	9.0
17.8	22.3	31.7	9.2
18.0	6.2	31.8	8.3
18.8	41.2	32.8	6.3
19.7	100.0	33.4	5.3
19.9	14.1	33.8	8.9
21.1	37.5	35.0	10.2
21.3	50.3	35.9	7.6
21.7	21.4	36.1	9.5
21.8	32.6	36.4	4.2
22.8	64.5	36.8	7.0
23.0	10.3	37.1	3.7
23.5	29.4	38.0	8.5
24.0	3.4	38.7	4.9
24.3	75.0	39.3	4.7

【 0 1 7 1 】

実施例 3 の化合物、形態 1 の無水コハク酸塩（ $2\theta^\circ$ ）に関する特徴的な P X R D ピークリストおよび相対強度データを以下の表 7 に示す。

【 0 1 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7

角度(2θ°)	相対強度(%)
19.7	100.0
24.3	75.0
9.3	44.1
16.6	49.4
9.0	42.3
28.0	48.4
18.8	41.2
15.7	20.6
12.1	9.3

【0173】

固体NMR（ssNMR）分析は、Bruker-BioSpin Avance I I I 500MHz（1H周波数）NMR分光計に配置したCPMASプロープで行った。材料を4mmのZrO₂ローターに充填した。14.0kHzのマジック角回転速度を使用した。スペクトルは、周囲温度（温度非制御）で収集した。

【0174】

¹³C ssNMRスペクトルは、プロトンデカップリング交差分極マジック角回転法（CPMAS）実験を使用して収集した。スペクトルの取得中、80～100kHzの位相変調プロトンデカップリング磁場を適用した。交差分極接触時間を2ミリ秒に設定し、リサイクル遅延を11.4秒（（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1,2,4-トリアジン-3-イル）-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン遊離塩基（形態1）の半水和物結晶性形態）または10.5秒（結晶性無水（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1,2,4-トリアジン-3-イル）-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1）に設定した。スキャン数は、適当なシグナル対ノイズ比が得られるように調整した。¹³C化学シフトスケールは、¹³C CPMAS実験を使用して、外標準の結晶アダマントンを基準とし、そのアップフィールド共鳴を29.5ppmに設定した。

【0175】

自動ピークピッキングは、Bruker-BioSpin TopSpinバージョン3.6ソフトウェアを使用して行った。一般に、相対強度5%の閾値を予備的なピーク選択に使用した。自動ピークピッキングの出力は、確実性を確かなものにするために目視で確認し、必要に応じて手作業で調整した。本明細書では特定の固体NMRピーク値を報告しているが、機器、試料、および試料調製の違いのために、これらのピーク値には幅がある。ピーク位置のばらつきはつきものであるため、固体NMRの技術分野では、これは一般的な慣行である。¹³C化学シフトのX軸値の典型的なばらつきは、結晶性固体では、

プラスまたはマイナス0.2 ppm程度である。本明細書で報告する固体NMRのピーク高さは、相対強度である。固体NMRの強度は、CPMAS実験パラメータの実際の設定および試料の熱履歴に応じて変化する可能性がある。

【0176】

実施例3、形態1の無水コハク酸塩の ^{13}C ss NMRスペクトルを図2に示す。ハッシュマークを付けたピークは、回転サイドバンドである。実施例3の化合物、形態1の無水コハク酸塩に関するss NMRピークリストおよび相対強度データを以下の表8に示す。

【0177】

【表8】

10

表8

^{13}C 化学シフト (ppm)	相対強度 (%)	^{13}C 化学シフト (ppm)	相対強度 (%)
27.1	52	127.5	55
32.7	49	128.7	61
33.3	63	139.7	49
34.7	54	141.7	54
38.0	62	146.5	36
40.5	91	148.0	42
46.4	66	155.1	37
63.2	45	156.6	32
114.8	32	158.7	31
124.5	37	179.0	100
126.5	49		

20

30

【0178】

実施例3の化合物、形態1の無水コハク酸塩に関する特徴的なss NMRピークリストデータを以下の表9に示す。

【0179】

40

50

【表 9】

表 9

¹³ C 化学シフト (ppm)	優先順位
179.0	1
46.4	2
38.0	3
141.7	4
27.1	5

10

【0180】

ラマンスペクトルは、FT-IRベンチに取り付けたThermo Scientific iS50 FT-ラマン付属品を使用して収集した。FT-ラマン構成にはCaF₂ビームスプリッタを利用する。分光計は、1064 nmのダイオードレーザーおよび室温InGaAs検出器を装備している。データ取得の前に、ポリスチレンを使用して機器性能および較正検証を行った。試料は、ガラス製NMR管内において、錠剤として、またはデータ収集中は静止状態に保たれる適切な試料ホルダーで分析した。スペクトルは、0.1～0.5 Wのレーザー出力および512回の同時加算スキャンを使用して収集した。収集範囲は、3700～100 cm⁻¹であった。APIスペクトルを、2 cm⁻¹分解能を使用して記録し、すべてのスペクトルにHapp-Genzelアポダイゼーションを利用した。複数のスペクトルを記録しており、報告するスペクトルは2つのスポットを代表するものである。

20

30

【0181】

ピークピッキングの前に、強度スケールを1に正規化した。ピークは、Thermo Nicolet Omnic 9.7.46ソフトウェアを使用して、手作業で同定した。ピーク位置は、ピーク最大値でピッキングし、したがって、ピークは、両側に傾斜がある場合のみ同定し、ピーク上のショルダーは含めなかった。ニートの結晶性無水(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1では、ピークピッキング中、絶対閾値0.06、感度75を利用した。ピーク位置は、標準的技法(0.5は切り上げ、0.4は切り下げ)を使用して、小数点以下を四捨五入して整数にした。正規化したピーク強度が(1～0.75)、(0.74～0.30)、(0.29～0)の間にあるピークを、それぞれ強、中、および弱として分類した。相対ピーク強度値もこの報告書に示した。

40

【0182】

結晶性無水(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の特徴的なピークを、強度ならびにピーク位置に基づいて選択した。結晶性無水(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の独自性を確認するために、結晶性無水(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロ

50

ロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1との比較をプラセボおよび活性ブレンド(6および15%DL)の場合で行った。

【0183】

実施例3、形態1の無水コハク酸塩の全ラマンスペクトルを図3に示す。実施例3、形態1の無水コハク酸塩の全ラマンピークリストを以下の表10に示す。

【0184】

【表10】

表 10

ピーク 位置 (cm ⁻¹)	正規化強度	分類	ピーク 位置 (cm ⁻¹)	正規化強度	分類
213	0.57	m	1217	0.64	m
229	0.38	m	1230	0.50	m
242	0.34	m	1256	0.41	m
268	0.36	m	1270	0.50	m
284	0.58	m	1297	0.20	w
315	0.36	m	1305	0.23	w
323	0.33	m	1316	0.25	w
374	0.20	w	1334	0.55	m
411	0.38	m	1353	0.22	w
448	0.18	w	1374	0.53	m
478	0.37	m	1385	0.21	w
494	0.37	m	1421	0.22	w
500	0.43	m	1436	0.57	m
521	0.30	w	1448	0.22	w
552	0.13	w	1468	0.80	s
600	0.37	m	1493	0.12	w
615	0.55	m	1530	0.83	s
621	0.54	m	1555	0.54	m
642	0.23	w	1589	0.41	m
652	0.34	m	1607	0.21	w
664	0.14	w	1690	0.12	w
717	0.33	m	1938	0.05	w
726	0.43	m	2158	0.06	w
752	0.17	w	2204	0.05	w
762	0.34	m	2373	0.06	w
782	0.68	m	2459	0.06	w
800	0.74	m	2529	0.07	w
817	0.16	w	2667	0.07	w
847	0.12	w	2739	0.08	w
873	0.10	w	2848	0.31	m
903	0.21	w	2902	0.75	s
916	0.29	w	2920	0.72	m
930	0.40	m	2943	1.00	s
941	0.26	w	2964	0.41	m
965	0.16	w	2986	0.18	w
1026	0.83	s	3018	0.45	m
1041	0.90	s	3047	0.49	m
1080	0.48	m	3059	0.58	m
1106	0.34	m	3079	0.53	m
1143	0.59	m	3175	0.06	w
1157	0.34	m	3299	0.04	w
1169	0.63	m	3460	0.03	w
1189	0.25	w	3513	0.02	w
1208	0.46	m			

w=弱、ピーク強度>0.30; m=中、ピーク強度 0.31~0.74; s=強、ピーク強度<0.74

【0185】

実施例3の化合物、形態1の無水コハク酸塩に関する特徴的なラマンピークリストデー

タを以下の表 1 1 に示す。

【 0 1 8 6 】

【 表 1 1 】

表 11

ピーク位置 (cm ⁻¹)	正規化 強度	分類
1041	0.90	s
1217	0.64	m
1555	0.54	m
1026	0.83	s

10

【 0 1 8 7 】

(実施例 4)

結晶性 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンリン酸塩 (パターン 1)

20

(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミン遊離塩基 (200 mg) を、20 mL 容のガラス製シンチレーションバイアル中に秤量した。90%エタノール / 10%水 (5 mL ; % v / v) をシンチレーションバイアルに添加して、スラリーを形成させた。リン酸 (65.2 μL ; 2.1 当量) をスラリーにニートで添加した。次いで、スラリーを 18 時間揺動しながら、周囲温度と 40 °C の間で温度サイクル (4 時間サイクル) を行った。副次試料を遠心ろ過によって単離した。XPRD 分析は、リン酸塩パターン 1 を示した。残りのスラリーを、Whatmann グレード 1 ろ紙が入っているブフナー漏斗を使用して単離した。次いで、単離した固体を、真空下 40 °C で約 24 時間乾燥させた。

30

【 0 1 8 8 】

(実施例 5)

結晶性 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンリン酸塩 (パターン 2)

(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミン遊離塩基 (200 mg) を、20 mL 容のガラス製シンチレーションバイアル中に秤量した。90%エタノール / 10%水 (5 mL ; % v / v) をシンチレーションバイアルに添加して、スラリーを形成させた。リン酸 (32.6 μL ; 1.05 当量) をスラリーにニートで添加した。次いで、スラリーを 18 時間揺動しながら、周囲温度と 40 °C の間で温度サイクル (4 時間サイクル) を行った。溶媒をロータリーエバポレータを使用して除去した。90%メチルエチルケトン / 10%水 (% v / v) を乾燥固体に添加して、スラリーを形成させた。材料を、Whatmann グレード 1 ろ紙が入っているブフナー漏斗を使用して単離した。単離した固体を、真空下 40 °C で約 24 時間乾燥させた。この手順により、パターン 1 およびパターン 2 のリン酸塩の混合物が生成される。

40

【 0 1 8 9 】

(実施例 6)

結晶性 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) -

50

1, 2, 4-トリアジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミンフマル酸塩

(S)-1'-(6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン遊離塩基 (200 mg) を、20 mL 容のガラス製シンチレーションバイアル中に秤量した。アセトン (5 mL) をシンチレーションバイアルに添加して、スラリーを形成させた。フマル酸 (55.96 mg; 1.05 当量) をスラリーにニートで添加した。次いで、スラリーを18時間揺動しながら、周囲温度と40℃の間で温度サイクル (4時間サイクル) を行った。単離には遠心ろ過を使用した。

【0190】

10

(実施例7)

結晶性 (S)-1'-(6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン酒石酸塩

(S)-1'-(6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン遊離塩基 (200 mg) を、20 mL 容のガラス製シンチレーションバイアル中に秤量した。90%エタノール/10%水 (5 mL; % v/v) をシンチレーションバイアルに添加して、スラリーを形成させた。L-酒石酸 (Tartaric acid) (72.36 mg; 1.05 当量) をスラリーにニートで添加した。次いで、スラリーを18時間揺動しながら、周囲温度と40℃の間で温度サイクル (4時間サイクル) を行った。単離には遠心ろ過を使用した。

20

【0191】

(実施例8)

結晶性 (S)-1'-(6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩

(S)-1'-(6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン遊離塩基 (40 mg) を、HPLC用バイアル中に秤量した。90%2-プロパノール/10%水 (1 mL; % v/v) をバイアルに添加して、スラリーを形成させた。塩酸 (16.0 µL; 2.1 当量) をスラリーにニートで添加した。次いで、スラリーを96時間揺動しながら、周囲温度と40℃の間で温度サイクル (4時間サイクル) を行った。単離には遠心ろ過を使用した。

30

【0192】

(実施例9)

(S)-1'-(6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミンの塩形態間の比較分析

溶解度

40

溶解度 (表12および13) は、3 mg の化合物 (実施例2または3) を各々500 µL の適切な緩衝液 (pH 2 の HCl、pH 4 の酢酸塩、および pH 6 のリン酸塩) に添加することによって決定した。緩衝液の添加後、試料をボルテックスした。試料を、Envirogenie サーモミキサーにおいて40℃で8時間、15℃で5時間、および25℃で12時間回転させた。サーモミキシングサイクルの後、スラリーを遠心ろ過で単離し、単離した母液をHPLCで分析した。

【0193】

HPLC方法 (表12および13): Agilent 1290 UPLC装置を、Waters XSelect HSS T3カラム (100 Å, 4.6 × 150 mm, 5 µm) とともに使用した。カラム温度は20℃、UV波長は254 nm、注入量は10 µ

50

L、流速は1.0 mL／分に設定した。pH 4.8に調整した10 mMの酢酸アンモニウムを移動相Aとして使用し、アセトニトリルを移動相Bとして使用した。勾配法は、0分では15%移動相B、17分では95%移動相B－22分まで保持、22.1分では15%移動相B－28分まで保持が達成されるように設定した。

【0194】

溶解度（表14）は、20 mgの塩（実施例3～8）を3個のHPLC用バイアルに添加することによって決定し、各バイアルには、1 mLの適切な緩衝系（pH 1.2のHCl、pH 4.5の酢酸ナトリウム、またはpH 6.8のリン酸塩）とともにマグネティックスターラーバーを加えた。試料を37℃で18時間揺動した。24時間後、スラリーを遠心ろ過で単離し、単離した母液をHPLCで分析した。

10

【0195】

HPLC方法（表14）：Dionex Ultimate 3000 HPLC装置を、Waters XSelect HSS T3カラム（100 Å、4.6×150 mm、5 µm）とともに使用した。カラム温度は20℃、UV波長は254 nm、注入量は10 µL、流速は1.0 mL／分に設定した。pH 4.8に調整した10 mMの酢酸アンモニウムを移動相Aとして使用し、アセトニトリルを移動相Bとして使用した。勾配法は、0分では15%移動相B、17分では95%移動相B－22分まで保持、22.1分では15%移動相B－28分まで保持が達成されるように設定した。

【0196】

結晶性

20

偏光顕微鏡法（「PLM」）（表12）は、Leitz Orthoplan光学顕微鏡を用いて行った。試料を、ガラス製カバープレートを用意した平坦なガラス基板上の油浸オイル（タイプA）に分散させた。530 nmの波長板を用いた交差偏光下で、試料を観察した。

【0197】

粉末X線回折（「PXRD」）（表12）分析は、Cu放射線源を装備したBruker AXS D8 Endeavor回折計を使用して行った。発散スリットは、10 mm連続照射に設定した。検出器PSD開口を2.99度に設定して、回折された放射線をPSD-Lynx Eye検出器で検出した。X線管電圧およびアンペア数は、それぞれ40 kVおよび40 mAに設定した。データは、 θ － θ ゴニオメータにおいて、ステップサイズ0.02度およびステップ時間0.3秒を使用して、Cu波長で3.0から40.0度2 θ まで収集した。散乱防止スクリーンは、1.5 mmの固定距離に設定した。収集中、試料は15／分で回転させた。試料をケイ素低バックグラウンド試料ホルダーに配置することで準備し、収集中、回転させた。Bruker DIFFRAC Plusソフトウェアを使用してデータを収集し、EVA diffract plusソフトウェアで分析した。小さなくぼみのある試料ホルダーを使用した。

30

【0198】

PLM（表13）は、顕微鏡用スライドに1 mg未満のAPI材料を添加し、高粘度の油浸オイルを1滴使用し、カバーガラスを被せて実施した。次いで、スライドを、Olympus BX53偏光顕微鏡において530 nm波長板を用いた交差偏光下で観察した。内蔵型Olympusカメラで試料画像を収集し、写真はOlympus Stream Softwareを使用して撮影した。

40

【0199】

PXRD（表13）：計測パラメータ：Cu放射線源が装備されているRigaku MiniFlex 6G回折計を使用した。回折された放射線は、D／tex Ultra 2検出器によって検出した。X線管電圧およびアンペア数は、それぞれ40 kVおよび15 mAに設定した。データは、MiniFlexゴニオメータにおいて、ステップサイズ0.01°およびステップ速度3.00°／分を使用して、Cu波長で3.0から45.0°2 θ まで収集した。入射スリットボックスは1.25°に設定し、長手制限スリットは10 mmに設定した。収集中、試料は10 RPMで回転させた。データは、Riga

50

kuソフトウェアSmartLab Studio IIを使用して分析した。試料調製：試料をケイ素低バックグラウンド試料ホルダー（2mm×0.5mmウェル）に配置することで準備した。測定前に、試料が水平であることを確認し、充填した。上記の装置パラメータを使用して、試料を分析した。

【0200】

PLM（表14）：結晶性の存在は、交差偏光レンズおよびMoticカメラを装備したOlympus BX50顕微鏡を使用して測定した。画像は、Motic Images Plus 2.0を使用して捕捉した。すべての画像は、20倍の対物レンズを使用して記録した。

【0201】

PXRD（表14）分析は、PIXcel検出器（128チャンネル）を備えたPANalytical X'pert proにおいて、試料を3～35°2θの間でスキャンして実施した。材料を穏やかに粉碎して凝集物をばらばらにし、試料を支持するためのKaptonまたはMylarポリマーフィルムを備えたマルチウェルプレートに載せた。次いで、マルチウェルプレートを回折計に配置し、40kV/50mA発生器設定を使用して伝送モード（ステップサイズ0.0130°2θ、ステップ時間18.87秒）で動作させ、Cu K放射線（α1 λ=1.54060 Å；α2=1.54443 Å；β=1.39225 Å；α1：α2比=0.5）を使用して分析した。データは、HighScore Plus 4.7デスクトップアプリケーション（PANalytical、2017）を使用して可視化され、画像が生成された。

【0202】

安定性

試料調製（表12）：結晶性（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1,2,4-トリアジン-3-イル）-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ペリジン]-1-アミン遊離塩基半水和物（形態1）の対照：化合物（15.46mg）を、50mL容の琥珀色メスフラスコ中に秤量した。そのフラスコにメタノール（約35mL）を添加し、断続的に回し振りながら4分間超音波処理し、室温に平衡化し、メタノールで一定量にし、フラスコを繰り返し反転させながらよく混合した。結晶性（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1,2,4-トリアジン-3-イル）-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ペリジン]-1-アミン遊離塩基半水和物（形態1）の70℃/5%相対湿度（「RH」）/1週間：化合物（14.83mg）を、50mL容の琥珀色メスフラスコ中に秤量した。そのフラスコにメタノール（約35mL）を添加し、断続的に回し振りながら4分間超音波処理し、室温に平衡化し、メタノールで一定量にし、フラスコを繰り返し反転させながらよく混合した。結晶性（S）-1'-（6-（（2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル）チオ）-1,2,4-トリアジン-3-イル）-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ペリジン]-1-アミン遊離塩基半水和物（形態1）の70℃/75%RH/1週間：化合物（14.99mg）を、50mL容の琥珀色メスフラスコ中に秤量した。そのフラスコにメタノール（約35mL）を添加し、断続的に回し振りながら4分間超音波処理し、室温に平衡化し、メタノールで一定量にし、フラスコを繰り返し反転させながらよく混合した。

【0203】

化学的安定性（HPLC）（表12）：Waters Acquity H-Class装置を、Waters XSelect HSS T3カラム（100Å、4.6×150mm、5μm）とともに使用した。カラム温度は20℃、UV波長は254nm、注入量は10μL、流速は1.0mL/分に設定した。pH4.8に調整した10mMの酢酸アンモニウムを移動相Aとして使用し、アセトニトリルを移動相Bとして使用した。勾配法は、0分では15%移動相B、17分では95%移動相B-22分まで保持、15%移動相が達成されるように設定した。

【0204】

10

20

30

40

50

物理的安定性 (P X R D) (表 1 2) : 粉末 X 線回折分析は、C u 放射線源を装備した B r u k e r A X S D 8 E n d e a v o r 回折計を使用して行った。発散スリットは、1 0 m m 連続照射に設定した。検出器 P S D 開口を 2 . 9 9 度 に 設 定 し て 、 回 折 さ れ た 放 射 線 を P S D - L y n x E y e 検出器で検出した。X 線管電圧およびアンペア数は、それぞれ 4 0 k V および 4 0 m A に設定した。データは、 $\theta - \theta$ ゴニオメータにおいて、ステップサイズ 0 . 0 2 度 および ステップ時間 0 . 3 秒 を使用して、C u 波長で 3 . 0 から 4 0 . 0 度 2θ まで収集した。散乱防止スクリーンは、1 . 5 m m の固定距離に設定した。収集中、試料は 1 5 / 分 で 回 転 さ せ た 。 試 料 を ケ イ 素 低 バ ッ ク グ ラ ウ ン ド 試 料 ホ ル ダ ー に 配 置 す る こ と で 準 備 し 、 収 集 中 、 回 転 さ せ た 。 B r u k e r D I F F R A C P l u s ソフトウェアを使用してデータを収集し、E V A d i f f r a c t p l u s ソフトウェアで分析した。小さなくぼみのある試料ホルダーを使用した。

10

【0205】

光安定性 (表 1 2) : 試料調製 : 対照 - 試料約 1 g を秤量ボトルに移し、ガラスカバーで覆った。試料を光から保護するためにアルミホイルで包み、光安定性チャンバー内に置いた。光安定性試料 : 試料約 1 g を秤量ボトルに移し、次いで、光安定性チャンバー内に置いた。保存条件 : 光安定性試料は、以下の I C H 光安定性オプション 2 : I S O 1 0 9 7 7 (1 9 9 3) に規定されたものと同様の出力を生成するように設計された冷白色蛍光ランプ、3 2 0 n m ~ 4 0 0 n m のスペクトル分布を有し、最大エネルギー放出が 3 5 0 n m ~ 3 7 0 n m の間にある近紫外蛍光ランプに準拠して保管されており、U V のかなりの部分が 3 2 0 ~ 3 6 0 n m と 3 6 0 ~ 4 0 0 n m の両方の帯域にあるべきである。光安定性試料および暗所対照試料を、 $5000 \pm 500 \text{ Lx}$ (近紫外線エネルギー $0.84 \text{ W/m}^2 \pm 10\%$) の光強度を提供する照明装置に曝露し、12日間照射した (試料には、全体照明が 120 万ルクス時間以上、統合近紫外エネルギーが 200 ワット時 / 平方メートル以上になるように光を曝露した)。

20

【0206】

光安定性 (H P L C) (表 1 2) : A g i l e n t 1100 H P L C を、W a t e r s X S e l e c t H S S T 3 カラム (100 Å、 $4.6 \times 150 \text{ mm}$ 、 $5 \mu \text{m}$) とともに使用した。カラム温度は 20°C 、U V 波長は 254 nm、注入量は $10 \mu \text{L}$ 、流速は 1.0 mL/分 に設定した。p H 4 . 8 に調整した 10 mM の酢酸アンモニウムを移動相 A として使用し、アセトニトリルを移動相 B として使用した。勾配法は、0 分では 1 5 % 移動相 B、17 分では 9 5 % 移動相 B - 22 分まで保持、1 5 % 移動相が達成されるように設定した。

30

【0207】

試料調製 (表 1 3) :

$70^\circ \text{C} / 75\% \text{ RH}$ 試料 : 約 20 mg の結晶性無水 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンモノコハク酸塩形態 1 を、 $70^\circ \text{C} / 75\% \text{ RH}$ チャンバー内の蓋なし (open) 琥珀色バイアル中に置いた。

40

$70^\circ \text{C} / 5\% \text{ RH}$ 試料 : 約 20 mg の結晶性無水 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンモノコハク酸塩形態 1 を、湿度が制御されていない 70°C のチャンバー内の、蓋をテープ留めした琥珀色バイアル中に置いた。

対照試料 : 約 20 mg の結晶性無水 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンモノコハク酸塩形態 1 を、冷蔵庫内の、蓋をした琥珀色バイアル中に置いた。

各々のコハク酸塩形態 1 試料は、材料 1 mg を琥珀色バイアルに移し、 MeOH 3 mL を添加し、ボルテックス混合して溶解させることによって、約 0.3 mg/mL で調製し

50

た。

【0208】

化学的安定性 (HPLC) (表13): Waters Acquity UPLC I-Class 装置を、Waters XSelect HSS T3 カラム (100 Å、4.6×150 mm、5 μm) とともに使用した。カラム温度は 20 °C、UV 波長は 254 nm、注入量は 10 μL、流速は 1.0 mL/分に設定した。pH 4.8 に調整した酢酸アンモニウム (10 mM) を移動相 A として使用し、アセトニトリルを移動相 B として使用した。勾配法は、0 分では 15 % 移動相 B、17 分では 95 % 移動相 B ; 22 分まで保持、15 % 移動相が達成されるように設定した。

【0209】

物理的安定性 (PXRD) (表13): Cu 放射線源が装備されている Rigaku MiniFlex 6 G 回折計を使用した。回折された放射線は、D/tex Ultra 2 検出器によって検出した。X 線管電圧およびアンペア数は、それぞれ 40 kV および 15 mA に設定した。データは、MiniFlex ゴニオメータにおいて、ステップ幅 0.02 ° およびステップ速度 2.00 °/分を使用して、Cu 波長で 3.0 から 45.0 ° 2θ まで収集した。入射スリットボックスは 1.25 ° に設定し、長手制限スリットは 10 mm に設定した。収集中、試料は 10 RPM で回転させた。データは、Rigaku ソフトウェア SmartLab Studio II を使用して分析した。

【0210】

試料をケイ素低バックグラウンド試料ホルダー (0.2 インデントプレート) に配置することで準備した。測定前に、試料が水平であることを確認し、充填した。試料は、試料ホルダーに入れる前に (乳鉢および乳棒、または他の任意の手段によっても) 粉碎しなかった。

【0211】

光安定性 (表13): 結晶性無水 (S)-1'- (6- ((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル) チオ) -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) -1, 3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミンモノコハク酸塩形態 1-光分解対照 (ホイル包装): 1.716 mg を 5 mL 容のメスフラスコ中に秤量し、メタノール約 3 mL をそのフラスコに添加し、断続的に回し振りながら 3 分間超音波処理し、室温に平衡化し、メタノールで一定量にし、フラスコを繰り返し反転させながらよく混合した。

【0212】

2X ICH 光分解: 1.569 mg を 5 mL 容のメスフラスコ中に秤量し、メタノール約 3 mL をそのフラスコに添加し、断続的に回し振りながら 3 分間超音波処理し、室温に平衡化し、メタノールで一定量にし、フラスコを繰り返し反転させながらよく混合した。

【0213】

化学的安定性 (HPLC) (表13): Waters Acquity H-Class 装置を、Waters XSelect HSS T3 カラム (100 Å、4.6×150 mm、5 μm) とともに使用した。カラム温度は 20 °C、UV 波長は 254 nm、注入量は 10 μL、流速は 1.0 mL/分に設定した。pH 4.8 に調整した酢酸アンモニウム (10 mM) を移動相 A として使用し、アセトニトリルを移動相 B として使用した。勾配法は、0 分では 15 % 移動相 B、17 分では 95 % 移動相 B ; 22 分まで保持、15 % 移動相が達成されるように設定した。

【0214】

物理的 (PXRD) (表13): 粉末 X 線回折分析は、Cu 放射線源を装備した Bruker AXS D8 Endeavor 回折計を使用して行った。発散スリットは、10 mm 連続照射に設定した。検出器 PSD 開口を 2.99 度に設定して、回折された放射線を PSD-Lynx Eye 検出器で検出した。X 線管電圧およびアンペア数は、それぞれ 40 kV および 40 mA に設定した。データは、θ-θ ゴニオメータにおいて、ステップサイズ 0.02 度およびステップ時間 0.3 秒を使用して、Cu 波長で 3.0 から 4

10

20

30

40

50

0.0度2θまで収集した。散乱防止スクリーンは、1.5mmの固定距離に設定した。収集中、試料は15/分で回転させた。試料をケイ素低バックグラウンド試料ホルダーに配置することで準備し、収集中、回転させた。Bruker DIFFRAC Plus ソフトウェアを使用してデータを収集し、EVA diffract plus ソフトウェアで分析した。

【0215】

熱重量分析（「TGA」）（表12）：熱重量分析は、Discovery TGA（TA instruments）熱重量分析装置を使用して実施した。試料約10mgをアルミニウムパン中に秤量し、窒素パージ下（試料室および天秤の両方において10mL/分）、加熱速度10℃/分で周囲温度から300℃まで加熱した。

10

【0216】

示差走査熱量測定（「DSC」）（表12）：DSC測定は、冷蔵冷却用付属品を装備したDiscovery DSC（TA instruments）を使用して行った。すべての実験は、標準/Tzeroアルミニウムパンで行った。セル定数はインジウムを使用して決定し、温度較正は標準物としてインジウムおよびスズを使用して行った。すべての測定は、連続乾燥窒素パージ（50mL/分）下で行った。固体試料約1～5mgをTzeroアルミニウムパン中に秤量し、非気密で密封し、10℃/分の昇温速度で0℃から250℃まで加熱した。実験データは、市販のソフトウェア（TA Universal Analysis 2000/Triosソフトウェア、TA Instruments）を使用して解析した。

20

【0217】

動的蒸気収着（「DVS」）（表12）：微量天秤は、100mgの基準分銅を使用して較正した。相対湿度センサは、5.0、11.3、32.8、52.8、75.3、および84.3%RH（25℃）で飽和食塩水を使用して、ならびに80%RH（25℃）でポリビニルピロリドンを使用して較正した。粉末試料8～10mgを白金製試料パン中に置いた。この方法では乾燥工程はない。試料の重量変化が5分間0.001wt%未満になったとき、または最大平衡時間が60分に達した後に次に移行するという基準を使用して、最初に、RHを30%RHに維持し、次いで、10%RHに低下させ、次いで、3%RHに低下させた。その後、RHを10%刻みで90%まで徐々に上昇させ、続いて、RHを10%刻みで最終の10%RHまで低下させた。ここでも、試料の重量変化が5分間0.001wt%未満になったとき、または最大平衡時間が120分になったときに平衡に達したと仮定した。

30

【0218】

DVS（表13）：水の収着および脱着は、DVS-Resolutionで分析した。微量天秤は、毎月100mgの基準分銅で較正する。API約5mgを半透明の試料パンに加え、DVS-ResolutionのチャンバーA内に置いた。相対湿度は、0%で1時間保持し、10%刻みで90%まで上昇させ、次いで、10%刻みでもとの0%まで低下させた。ステップは、dm/dtの変化が最低30分は0.001%未満であることが観察されたとき、または最大ステップ時間が120分に達したときに完了したと見なした。

40

【0219】

TGA/DSC（表13）：熱分析には、同時DSC/TGA装置を使用した。API約3.2mgをアルミニウム製Tzero DSCパンに入れ、オートサンプラーで装置に装填した。試料は、分析前に装置内で35℃に平衡化され、10℃/分の上昇速度で400℃まで昇温した。社内供給による乾燥窒素ガスを使用した。

【0220】

TGA/DSC（表14）：材料約5～10mgを、事前に風袋引きした蓋なしアルミニウムパンに加え、TA Instruments Discovery SDT 650 Auto-Simultaneous DSCに装填し、室温に保持した。次いで、試料を10℃/分の速度で20℃（周囲温度）から400℃まで加熱し、その間の試料重

50

量の変化を熱流応答（DSC）とともに記録した。試料パージガスとして窒素を200 cm³/分の流速で使用した。

【0221】

DSC（表14）：材料約1～5 mgをアルミニウム製DSCパン中に秤量し、アルミニウム製の蓋で非気密で密封した。次いで、試料パンを、RC90冷却器を装備したTA Instruments Discovery DSC 2500示差走査熱量計に装填した。試料および標準を10℃/分のスキャン速度で310℃に加熱し、得られた熱流応答を監視した。すべて10℃/分で、試料を20℃に再冷却し、その後、205℃に再加熱した。パージガスとして窒素を50 cm³/分の流速で使用した。

【0222】

DVS（表14）：試料約10～20 mgをメッシュ状蒸気収着天秤皿に置き、Surface Measurement SystemsのDVS Intrinsic動蒸気収着天秤に装填した。25℃において、試料に10%刻みで相対湿度（RH）40から90%まで上昇させるプロファイルを施し、安定した重量（dm/dtが0.004%、最小ステップ長さが30分、最大ステップ長さが500分）が達成されるまで、試料を各ステップで維持した。収着サイクルの完了後、同じ手順を使用して試料をRH0%まで乾燥させ、次いで、2回目の収着サイクルでRH40%に戻した。2サイクル行った。収着／脱着サイクル中の重量変化をプロットして、試料の吸湿性を決定できるようにした。次いで、保持している固体についてXRPD分析を行った。試料約10～20 mgをメッシュ状蒸気収着天秤皿に置き、Surface Measurement SystemのDVS Advantage動蒸気収着天秤に装填した。25℃において、試料に10%刻みで相対湿度（RH）40から90%まで上昇させるプロファイルを施し、安定した重量（dm/dtが0.004%、最小ステップ長さが30分、最大ステップ長さが500分）が達成されるまで、試料を各ステップで維持した。収着サイクルの完了後、同じ手順を使用して試料をRH0%まで乾燥させ、次いで、2回目の収着サイクルでRH40%に戻した。2サイクル行った。収着／脱着サイクル中の重量変化をプロットして、試料の吸湿性を決定できるようにした。次いで、保持している固体についてXRPD分析を行った。

【0223】

NMR（表14）：NMR実験は、プロトン用の500.12 MHzで動作する、DCHクリオプローブを装備したBruker AVIIID分光計で行った。実験は、重水素化ジメチルスルホキシド（（CD₃）₂SO）およびメタノール（CD₃OD）中で行い、各試料は、約10 mMの濃度に調製した。

【0224】

表12は、実施例2の結晶性遊離塩基半水和物形態1の特性を示す。表13は、実施例3の結晶性モノコハク酸塩形態1の特性を示す。

【0225】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 12

結晶性遊離塩基半水和物形態 1(実施例 2)				
溶解度	濃度(μg/mL)	最終 pH	純度%	最終 XRD
pH 3	2044.85	4.51	98.34	遊離塩基形態 1
pH 4	301.79	5.12	90.87	遊離塩基形態 1
pH 5	58.53	6.06	82.5	遊離塩基形態 1
pH 6	32.25	6.95	89.75	遊離塩基形態 1
pH 7	10.05	8.19	91.26	遊離塩基形態 1
pH 8	0.56	9.13	36.92	固体不足
pH 9	0.26	10.2	16.42	固体不足
pH 10	0.45	3.94	32.48	固体不足
水	0.24	9.19	15.04	8°に追加ピーク
結晶性				
結晶性 XRD/PLM	高結晶性			
粉碎評価	形態または結晶性に変化なし			
安定性				
化学的安定性 (70°C/75% RH)		純度 0.09%低下		
化学的安定性 (70°C/5% RH)		純度 0.25%低下		
物理的安定性 (70°C/75% RH)		変化なし		
物理的安定性 (70°C/75% RH)		変化なし		
光安定性 (2xICH)		2 つの光分解:RRT 1.16~0.36%、RRT 1.62~0.32%		
熱分析および吸湿性				
融解開始(°C)		約 147		
脱水開始(°C)		約 72		
分解開始(°C)		約 240		
重量減少		150°Cまでに約 2.4%		
吸湿性		25°Cでは非吸湿性であり、90%相対湿度への曝露後では約 0.3%未満の重量増加を示す		

【 0 2 2 6】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 13

結晶性モノコハク酸塩形態 1(実施例 3)				
溶解度	濃度(μg/mL)	最終 pH	純度%	最終 XRD
pH 3	4215.04	4.5	97.76	コハク酸塩形態 1
pH 4	6398.51	4.16	99.29	固体不足
pH 5	4439.44	5.08	99.11	コハク酸塩形態 1
pH 6	597.17	5.37	97.34	遊離塩基形態 1
pH 7	17.11	6.81	90.52	固体不足
pH 8	2.66	7.78	64.4	遊離塩基形態 1
pH 9	0.18	9.01	13.1	遊離塩基形態 1
pH 10	0.17	9.82	10.16	遊離塩基形態 1
水	8177.63	5.01	98.66	コハク酸塩形態 1
結晶性				
結晶性 XRD/PLM	高結晶性			
粉砕評価	結晶性の低下			
安定性				
化学的安定性 (70°C/75% RH)		純度 0.19%低下		
化学的安定性 (70°C/5% RH)		純度 0.13%低下		
物理的安定性 (70°C/75% RH)		変化なし		
物理的安定性 (70°C/75% RH)		変化なし		
光安定性 (2xICH)		純度 0.53%低下		
熱分析および吸湿性				
融解開始(°C)		約 194		
脱水開始(°C)		N/A		
分解開始(°C)		約 180		
重量減少		2%		
吸湿性		0.9%の重量増加、吸湿性なし		

【0 2 2 7】

表 1 4 は、（S）－1’－（6－（（2－アミノ－3－クロロピリジン－4－イル）チ
オ）－1，2，4－トリアジン－3－イル）－1，3－ジヒドロスピロ〔インデン－2，
4’－ピペリジン〕－1－アミンの塩の比較データを示す。

【0 2 2 8】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 14

特性評価		コハク酸塩 (実施例 3)	リン酸塩 (実施例 4)	リン酸塩 (実施例 5)
PXRD		高結晶性	貧結晶性	高結晶性
TGA/DSC		197.3℃で融解/分解	100℃で融解/分解	174℃で融解/分解
PLM		複屈折 ロッド状	複屈折 明瞭な形態 なし	複屈折 ロッド状
NMR		モノコハク酸塩	モノリン酸塩	モノリン酸塩
溶解度	pH1.2 の HCl (mg/mL)	> 20	> 20	> 20
	pH4.5 の酢酸ナトリウム	0.2	0.3	0.4
	Ph6.8 のリン酸塩 (mg/mL)	1.3	9.3	1.9
DVS		最大 70%RH で わずかに吸湿性 0.7wt%*を示す。 70%RH 超で水和の 可能性あり	吸湿性あり、6.3%*	吸湿性あり、7.6%*
特性評価		フマル酸 (実施例 6)	酒石酸 (実施例 7)	HCl (実施例 8)
PXRD		高結晶性	高結晶性	貧結晶性
TGA/DSC		225.7℃で融解/分解	187℃で融解/分解	分析用固体の不足
PLM		複屈折 複数の形態 が混合	複屈折 プレート状	報告なし
NMR		モノフマル酸塩	モノ酒石酸塩	ブロード化および シフトを観測
溶解度	pH1.2 の HCl (mg/mL)	> 20	> 20	分析用固体の不足
	pH4.5 の酢酸ナトリウム	0.2	0.4	分析用固体の不足
	Ph6.8 のリン酸塩 (mg/mL)	0.4	1.2	分析用固体の不足
DVS		吸湿性あり、2.1%*	吸湿性あり、5.8%	分析用固体の不足

*DVS 後の PXRD 分析では多形態の変化は示されなかった

【0 2 2 9】

(実施例 1 0)

結晶性無水 (S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンモノコハク酸塩形態 1 の医薬製剤

(S) - 1' - (6 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミンモノコハク酸塩形態 1 を製剤化して、10 mg、25 mg (10 mg および 25 mg の錠剤には一般的なブレンド 50 mg / g を使用)、ならびに 100 mg の即時放出型錠剤を作製する。表 1 5 および 1 6 に示す製剤は、微結晶性セルロースおよび無水第二リン酸カルシウム (希釈剤)、クロスポビドン (崩壊剤)、ならびにステア

リルフマル酸ナトリウム（潤滑剤）で構成される。（S）－1'－（6－（（2－アミノ－3－クロロピリジン－4－イル）チオ）－1，2，4－トリアジン－3－イル）－1，3－ジヒドロスピロ［インデン－2，4'－ピペリジン］－1－アミンモノコハク酸塩形態 1 の錠剤コアは、乾式造粒製造法を使用して製造する。

【0230】

活性物 50 mg / g の一般的なブレンドを使用して製造した 10 mg および 25 mg 錠剤の錠剤組成を表 15 に示し、100 mg 錠剤の錠剤組成を表 16 に示す。

【0231】

【表 15】

表 15

				錠剤強度	
成分	組成%	規格の引用	機能	10 mg	25 mg
				単位製剤 (mg/錠剤)	
				錠剤コアの組成	
コハク酸塩形態 1 ¹	6.34	Pfizer	活性成分	12.674	31.686
微結晶性セルロース ²	59.11	NF/Ph Eur/JP	希釈剤	118.226	295.564
第二リン酸カルシウム	29.55	NF/Ph Eur/JP	希釈剤	59.100	147.750
クロスポビドン	3.00	NF/Ph Eur/JP	崩壊剤	6.000	15.000
ステアリルフマル酸ナトリウム（非ウシ）	2.00	NF/Ph Eur/JP	潤滑剤	4.000	10.000
錠剤コア重量	100.00			200.000	500.000

¹ 理論力価 0.789 に基づく。量は、実際の実薬の力価に従って調整してよい。

² 一定の錠剤重量を確保するために、微結晶性セルロースの量を原薬の力価のわずかな変化に合わせて調整してよい。

NF=国民医薬品集; Ph Eur=欧州薬局方; JP=日本薬局方

【0232】

10

20

30

40

50

【表 16】

表 16

				錠剤強度
成分	組成%	規格の引用	機能	100 mg
				単位製剤 (mg/錠剤)
				錠剤コアの組成
コハク酸塩 形態 ¹	14.92	Pfizer	活性成分	126.743
微結晶性 セルロース ²	53.38	NF/Ph Eur/JP	希釈剤	453.807
第二リン酸カル シウム	26.70	NF/Ph Eur/JP	希釈剤	226.950
クロスポビドン	3.00	NF/Ph Eur/JP	崩壊剤	25.500
ステアシルフマ ル酸ナトリウム (非ウシ)	2.00	NF/Ph Eur/JP	潤滑剤	17.000
錠剤コア 重量	100.00			850.000

10

20

30

40

50

¹ 理論力価 0.789 に基づく。量は、実際の実験の力価に従って調整してよい。

² 一定の錠剤重量を確保するために、微結晶性セルロースの量を原薬の力価のわずかな変化に合わせて調整してよい。

【0233】

(S)-1'-((6-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンモノコハク酸塩形態1の即時放出型10、25、および100mg錠剤コアは、固体の経口即時放出型錠剤のバッチ乾式造粒法用に設計および開発されたプラットフォームを使用して製造する。

【0234】

最初に、希釈剤（微結晶性セルロースを2つに分けたうちの一方）および崩壊剤をブレンドし、続いて、活性成分を添加し、ブレンドする。残りの微結晶性セルロース（2つに分けたうちの残りの方）および活性ブレンド（前のステップ）は、凝集物を解凝集させるために共ミルにかける。その後、粉碎後の均一性を高めるためにブレンドを行う。フマル酸ステアシルナトリウムによる潤滑を施して、均一なブレンドを調製する。このブレンドを乾式造粒し（ローラー圧縮またはスラギングを使用）、得られたスラッグを粉碎する（インラインミルまたは共ミルを使用）。粉碎した顆粒をブレンドして、均一に分布した顆粒粒子を得る。顆粒の潤滑を行って、均一に潤滑された顆粒を得る。最後に、均一なブレンドを、錠剤コアを圧縮するための錠剤プレス機に搬送する。

【0235】

本明細書で引用したすべての刊行物および特許出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

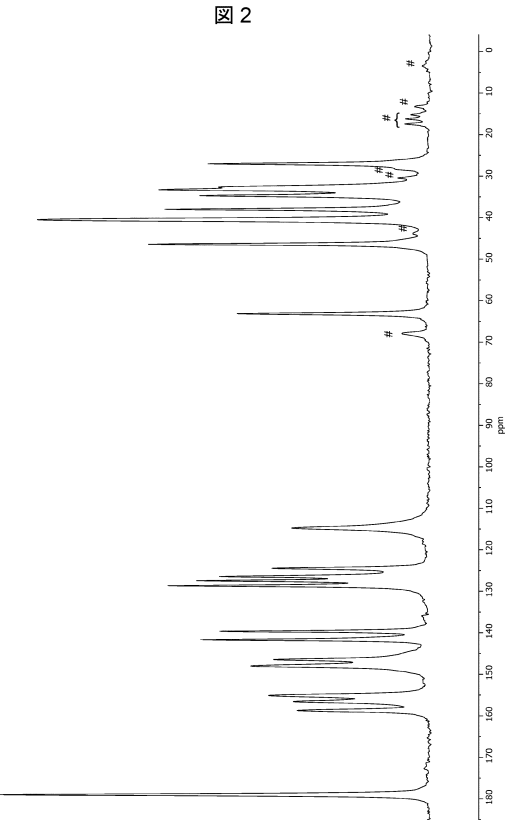
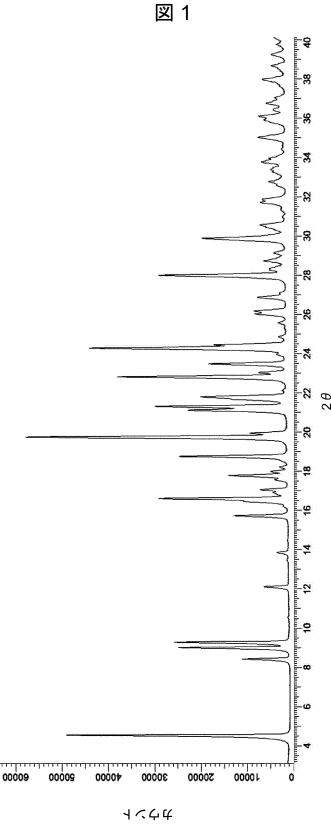
【 0 2 3 6 】

本明細書で引用したすべての刊行物および特許出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。当業者なら、添付の特許請求の範囲の趣旨または範囲から逸脱することなく、いくつかの変更および修正を行うことができることは明らかであろう。

【図面】

【図 1】

【図 2】



10

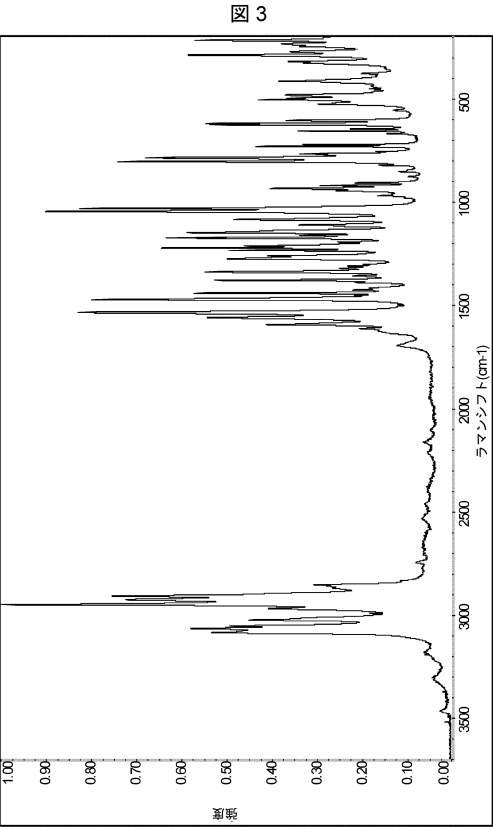
20

30

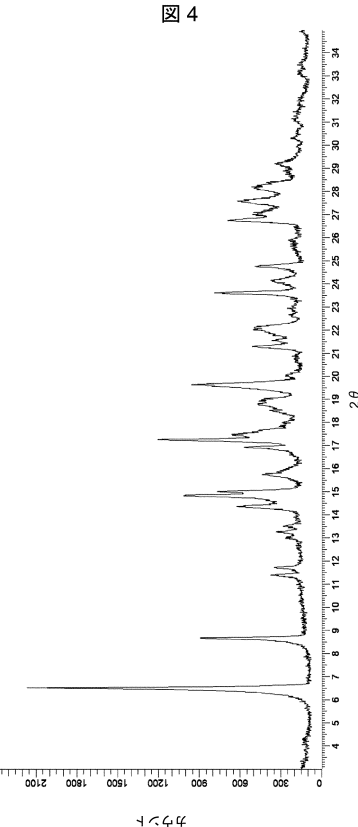
40

50

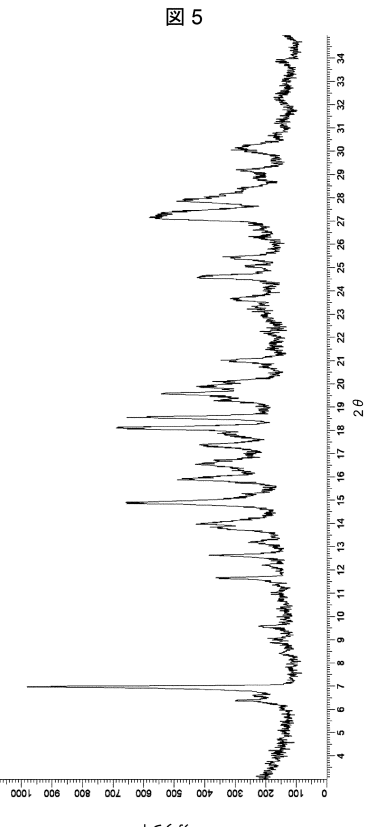
【図 3】



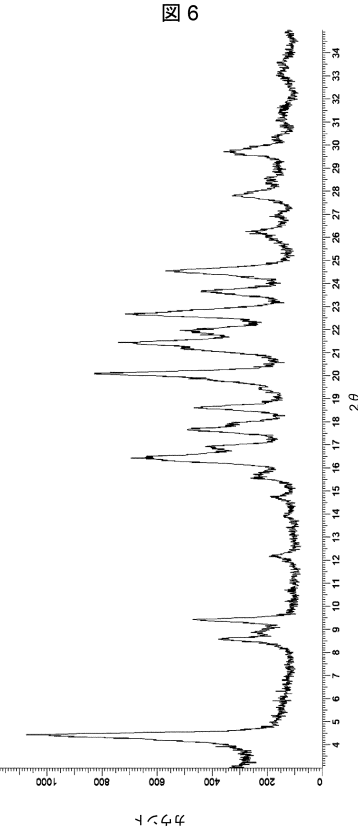
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

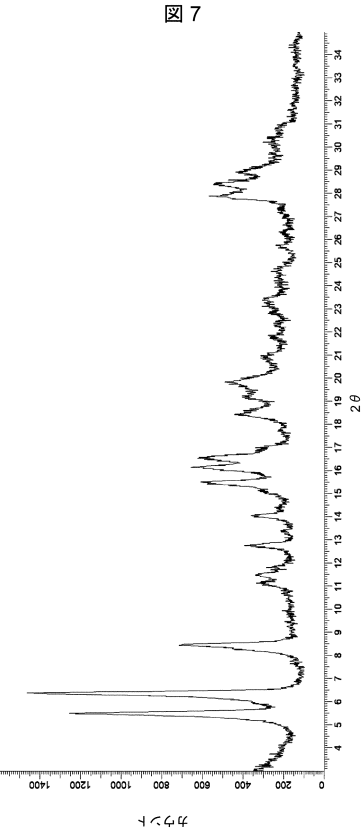
20

30

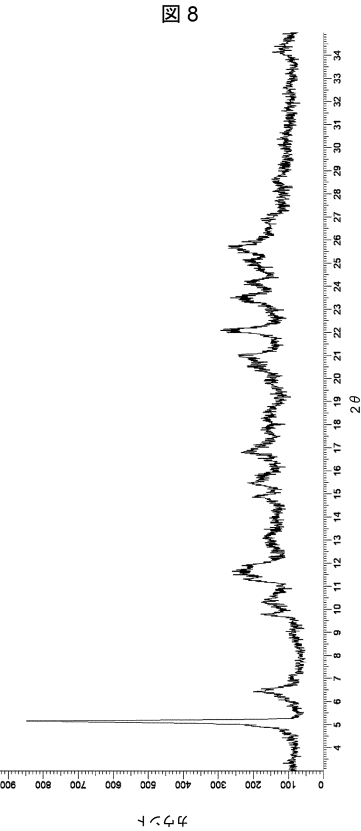
40

50

【図 7】



【図 8】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/052709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P35/00 C07D401/14 A61K31/53 C07C55/10 ADD.		
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) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/201991 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]) 8 October 2020 (2020-10-08) cited in the application page 106 - page 107; example 6 page 6, paragraph [0031] -----	1-51
☐ 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 "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 16 May 2023		Date of mailing of the international search report 06/06/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bedel, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/052709

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020201991 A1	08-10-2020	AU 2020251841 A1	07-10-2021
		CA 3135555 A1	08-10-2020
		CL 2021002542 A1	24-06-2022
		CN 113874363 A	31-12-2021
		CO 2021013030 A2	20-10-2021
		CR 20210501 A	02-11-2021
		CU 20210080 A7	11-05-2022
		DO P2021000206 A	21-11-2021
		EC SP21072994 A	18-11-2021
		EP 3947367 A1	09-02-2022
		IL 286462 A	31-10-2021
		JP 2022527796 A	06-06-2022
		KR 20210146389 A	03-12-2021
		MA 55511 A	09-02-2022
		PE 20220141 A1	27-01-2022
		SG 11202110502P A	28-10-2021
		TW 202102490 A	16-01-2021
		US 2020317665 A1	08-10-2020
		US 2022251083 A1	11-08-2022
		UY 38628 A	30-10-2020
		WO 2020201991 A1	08-10-2020
		ZA 202108443 B	26-04-2023

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	5/24	(2006.01)	A 6 1 P	5/24	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 1
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 7 1
A 6 1 K	31/439	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	31/439	
			A 6 1 K	31/4184	
			A 6 1 K	39/395	P

,MC,ME,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,NE,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,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,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
ークル 7 2 2 1

(72)発明者 コナー ジェームズ カウドリー

アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3 2 0 0 アレイ
バイオフィーマ インコーポレイテッド内

(72)発明者 アーロン キース グッドウィン

アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3 2 0 0 アレイ
バイオフィーマ インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4C076 AA36 BB01 CC27 DD26 DD45C EE16B EE31 FF06 FF33 FF36
FF63 GG12

4C084 AA19 MA02 NA05 NA06 ZA021 ZA311 ZA511 ZA591 ZA661 ZA751
ZA811 ZA891 ZB261 ZB271 ZC201 ZC511 ZC611 ZC751

4C085 AA14 BB22 EE03 GG01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC42 BC64 CB22 GA07 GA08 GA14
GA15 GA16 MA02 MA05 NA02 NA03 NA14 ZA02 ZA31 ZA51 ZA59
ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZB26 ZB27 ZC20 ZC51 ZC61 ZC75