

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-522037

(P2015-522037A)

(43) 公表日 平成27年8月3日 (2015. 8. 3)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006. 01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/437 (2006. 01)	C 0 7 D 471/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)		

(21) 出願番号 特願2015-520651 (P2015-520651)
 (86) (22) 出願日 平成25年7月2日 (2013. 7. 2)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年2月18日 (2015. 2. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/049082
 (87) 国際公開番号 W02014/008270
 (87) 国際公開日 平成26年1月9日 (2014. 1. 9)
 (31) 優先権主張番号 61/667, 769
 (32) 優先日 平成24年7月3日 (2012. 7. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

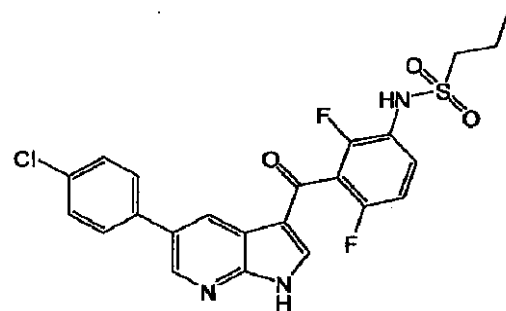
(71) 出願人 509292939
 ラシオファルム ゲーエムベーハー
 ドイツ連邦共和国 89079 ウルム、
 グラフ - アルコ - シュトラーセ
 3
 (74) 代理人 100107766
 弁理士 伊東 忠重
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦
 (74) 代理人 100091214
 弁理士 大貫 進介
 (72) 発明者 レーマン, フランク
 ドイツ連邦共和国 89079 ウルム
 ベルトホルトシュトラーセ 38/2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベムラフェニブコリン塩の固体形態

(57) 【要約】

本発明は、ベムラフェニブコリン塩、それらの固相形態、それらの調製のためのプロセスおよびそれらの処方物に関する。本発明はまた、ベムラフェニブまたは他のベムラフェニブ塩、およびそれらの固相形態を調製するための、ベムラフェニブコリン塩の固相形態の使用に関する。ベムラフェニブは、以下の化学構造を有する：



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ベムラフェニブコリン塩。

【請求項 2】

ベムラフェニブおよびコリンのモル比が、約 1 : 1 である、請求項 1 に記載のベムラフェニブコリン塩。

【請求項 3】

固体形態である、請求項 1 または 2 に記載のベムラフェニブコリン塩。

【請求項 4】

結晶形態である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩。

10

【請求項 5】

形態 C 1 と指定され、以下：

7 . 9、12 . 4、13 . 8、19 . 2 および 20 . 6 度 2 - シータ ± 0 . 2 度 2 - シータにおけるピークを有する、粉末 X R D パターン；図 8 に示されるとおりの粉末 X R D パターン；該特徴的ピーク、および - 13 . 2、- 30 . 1、- 33 . 2、- 93 . 3 および - 95 . 9 p p m ± 0 . 1 p p m それぞれの 149 . 5 p p m ± 0 . 2 p p m におけるピーク間の化学シフト差を有する、固相 ^{13}C N M R スペクトル；実質的に図 16 に示されるとおりの固相 ^{13}C N M R スペクトル；ならびにこれらのデータの組み合わせ、

の 1 つまたは 2 つ以上により特徴づけられる、請求項 4 に記載のベムラフェニブコリン塩の結晶形態。

20

【請求項 6】

13 . 0、14 . 1、16 . 0、16 . 3 および 16 . 6 度 2 - シータ ± 0 . 2 度 2 - シータ：から選択される、いずれか 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つのさらなる粉末 X R D ピークによりさらに特徴づけられる、請求項 5 に記載の結晶形態。

【請求項 7】

実質的に図 9 に示されるとおりの D S C サーマグラムにより特徴づけられる、請求項 5 または 6 に記載の結晶形態。

【請求項 8】

前記結晶形態が、無水形態である、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶形態。

30

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩、および少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬処方物。

【請求項 11】

医薬組成物または処方物の製造における、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩の使用。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩、または請求項 9 に記載の医薬組成物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせることを含む、請求項 10 に記載の医薬処方物を調製するためのプロセス。

40

【請求項 13】

医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩、請求項 9 に記載の医薬組成物、または請求項 10 に記載の医薬処方物。

【請求項 14】

癌を患っている対象の処置に使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩、請求項 9 に記載の医薬組成物、または請求項 10 に記載の医薬処方物。

【請求項 15】

50

治療的有効量の、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩、請求項 9 に記載の医薬組成物、または請求項 10 に記載の医薬処方物を投与することを含む、癌を患っている対象を処置する方法。

【請求項 16】

ベムラフェニブ、他のベムラフェニブ塩；それらの固相形態；およびそれらの医薬処方物の調製のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩の使用。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩を調製すること、およびそれをベムラフェニブに変換すること、を含む、ベムラフェニブを調製するためのプロセス。

10

【請求項 18】

前記変換が、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のベムラフェニブコリン塩を酸性化することを含むプロセスにより成し遂げられて、ベムラフェニブを得る、請求項 17 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

20

本出願は、2012年7月3日に提出された米国仮特許出願第61/667,769号の利益を主張し、その全内容は、参照により本明細書中に組み込まれる。

【0002】

発明の分野

本発明は、ベムラフェニブコリンおよびエシレート塩、それらの固相形態、それらの調製のためのプロセスならびにそれらの処方物に関する。

本発明はまた、ベムラフェニブの固相形態、それらの調製のためのプロセス、それらの処方物および前記固相形態のベムラフェニブ塩への変換に関する。

【背景技術】

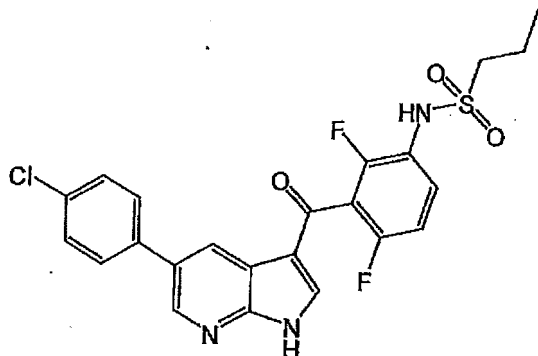
【0003】

30

本発明の背景

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミドであるベムラフェニブは、以下の化学構造：

【化 1】



10

を有する。

【0004】

20

ベムラフェニブは、BRAFキナーゼ阻害剤であり、これは、商品名ZELBORAF（登録商標）で、BRAF V600E変異による転移性黒色腫の患者の処置のために販売されている。ベムラフェニブ錠剤は、240mgのベムラフェニブを、ベムラフェニブおよびヒプロメロースアセテートスクシネート（HPMCAS）の共沈物として含有する。

【0005】

米国特許第7,863,288号明細書には、ベムラフェニブが開示されている。国際公開第2010/114928号には、ベムラフェニブの結晶形IおよびII；そのメシレート、トシレート、マレエート、オキサレート、ジクロロアセテート塩、ならびにベムラフェニブおよびイオン性ポリマーを含む固体分散体であって、ベムラフェニブおよび前記イオン性ポリマーの比が（重量で）約1：9～約5：5であり、好ましくは、約3：7である固体分散体が開示されている。国際公開第2010/129570号には、ベムラフェニブの非晶性複合体ならびにそのL-アルギニンおよびL-リシン塩が記載されている。国際公開第2011/057974号には、ベムラフェニブの固体分散体が記載され、ベムラフェニブのアモルファス形態が、結晶形態と比較して、水中での溶解性を改善したが、不安定であることが記載されている。国際公開第2012/161776号には、塩酸塩を含む、ベムラフェニブの付加的固体形態および塩が開示されている。

30

【0006】

医薬品有効成分の異なる塩および（溶媒和形態を含む）固相形態は、異なる特性を有し得る。異なる塩ならびに固相形態および溶媒和物の前記特性のかかる変形により、例えば、より良好な加工または特質の取り扱いを促進すること、溶解プロファイルを改善することあるいは安定性（多形的および化学的安定性）および保管寿命を改善することなどにより、処方物を改善するための基礎原料（basis）が提供され得る。異なる塩および固相形態の前記特性のこれらの変形によりまた、例えば、それらがバイオアベイラビリティを改善するのに役立つ場合には、最終投薬形態についての改善が提供され得る。医薬品有効成分の異なる塩および固相形態および溶媒和物はまた、多形的または結晶形態の変形を生じさせ、これは、今度は、改善された製品を提供するために、固体医薬品有効成分の前記特性および特質の変形を使用するための付加的な機会を提供し得る。

40

【0007】

分子および分子複合体によっては、異なる結晶形態の発現である多形の特性を有する。

50

ベムラフェニブなどの単一化合物は、明確な結晶構造および例えば、融点、熱的挙動（例えば、熱重量測定分析「TGA」または示差走査熱量法「DSC」などにより測定されるもの）、粉末X線回折（PXRD）パターン、赤外吸収フィンガープリント（fingerprint）、ラマン吸収フィンガープリント、および固相（ ^{13}C -）NMRスペクトルなどの物性を有する多形の変形を生じ得る。これらの手法の1つまたは2つ以上を使用して、化合物の異なる多形相（polymorphic form）を区別してもよい。

【0008】

医薬品の新規な塩および多形相および溶媒和物を見出すことにより、例えば、取扱いの容易さ、加工の容易さ、貯蔵安定性、および精製の容易さなどの所望の加工特性を有する材料、または他の塩もしくは多形相への変換を促進する所望の中間体結晶形態としての材料を提供することができる。薬学的に有用な化合物の新規な塩、多形相および溶媒和物によりまた、医薬品の性能特質（performance characteristics）（溶解性プロファイル、バイオアベイラビリティなど）を改善する機会を提供することができる。例えば、異なる晶相、より良好な加工または取扱い特質を与え得るより高い結晶性または多形安定性、改善された溶解性プロファイルあるいは改善された貯蔵寿命などの異なる特性を有する製品を提供することなどにより、処方する研究者（formulation scientist）が有する、処方の最適化に利用可能な材料のレパートリーを大きくする。少なくともこれらの理由のために、（溶媒和形態を含む）ベムラフェニブのさらなる塩および固相形態の必要性がある。

10

【先行技術文献】

20

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】米国特許第7,863,288号明細書

【特許文献2】国際公開第2010/114928号

【特許文献3】国際公開第2010/129570号

【特許文献4】国際公開第2011/057974号

【特許文献5】国際公開第2012/161776号

【発明の概要】

【0010】

本発明の要約

30

本発明は、ベムラフェニブ塩、特にベムラフェニブエシレートおよびベムラフェニブコリン、ならびにその固相形態；およびこれらの化合物を調製するためのプロセスを提供する。本発明はまた、ベムラフェニブまたは他のベムラフェニブ塩、およびそれらの固相形態を調製するための、ベムラフェニブの固相形態のおよびベムラフェニブ塩の使用を提供する。

本発明は、ベムラフェニブエシレートおよびコリン塩を、それらの固相形態を、ベムラフェニブエシレートおよびコリン塩の前記固相形態の少なくとも1種または組み合わせを含む、医薬組成物および処方物を、ならびにそれらの調製のためのプロセスを提供する。

【0011】

本発明はまた、ベムラフェニブエシレートおよびコリン塩ならびにそれらの固相形態；ならびに医薬組成物および処方物を調製するためのベムラフェニブの固相形態の使用、を提供する。本発明はさらに、本発明のベムラフェニブの前記固相形態またはベムラフェニブエシレートおよびコリン塩ならびにその固相形態のいずれか1種、または混合物を含む、医薬組成物を提供する。前記医薬組成物は、さらに、少なくとも1種の薬学的に許容可能な賦形剤を含んでもよく、これにより、医薬処方物が得られる。

40

【0012】

本発明はさらに、本発明の前記塩または固相形態のいずれか1種、または混合物および少なくとも1種の薬学的に許容可能な賦形剤を組み合わせることを含む、ベムラフェニブおよびベムラフェニブ塩の処方物を調製するためのプロセスを提供する。

【0013】

50

ベムラフェニブの前記固相形態；本明細書において定義されるベムラフェニブエシレート、またはコリン塩およびそれらの固相形態ならびにベムラフェニブの医薬組成物および処方物のいずれも、特に癌の処置のための医薬として使用することができる。

【0014】

本発明はまた、本発明のベムラフェニブの前記固相形態；ベムラフェニブエシレート、またはベムラフェニブコリンおよびそれらのその固相形態、の少なくとも1種または組み合わせ、ならびに任意に少なくとも1種の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物の治療的有効量を、それを必要とする患者に投与することにより、癌患者を処置する方法を提供する。本発明はまた、本発明のベムラフェニブの前記固相形態；ベムラフェニブエシレート、またはベムラフェニブコリンおよびその固相形態、の少なくとも1種または組

10

【0015】

本発明はまた、癌を処置するための医薬の製造のための、本発明の前記ベムラフェニブ塩およびそれらの固相形態、あるいは上記医薬組成物および処方物の少なくとも1種の使用を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、結晶性ベムラフェニブ形態T-1についての、粉末X線回折パターン（「粉末XRD」または「PXRD」）を示す。

20

【図2】図2は、結晶性ベムラフェニブ形態T-1についての、示差走査熱量法（「DSC」）サーモグラムを示す。

【図3】図3は、結晶性ベムラフェニブ形態T-1についての、 ^1H -NMRスペクトルを示す。

【図4】図4は、ベムラフェニブエシレート塩についての、 ^1H -NMRスペクトルを示す。

【図5】図5は、結晶性ベムラフェニブエシレート形態E1についての、粉末X線回折パターンを示す。

【図6】図6は、結晶性ベムラフェニブエシレート形態E1についての、示差走査熱量法（「DSC」）サーモグラムを示す。

30

【図7】図7は、ベムラフェニブコリン塩についての、 ^1H -NMRスペクトルを示す。

【図8】図8は、結晶性ベムラフェニブコリン形態C1についての、粉末X線回折パターンを示す。

【図9】図9は、結晶性ベムラフェニブコリン形態C1についての、示差走査熱量法（「DSC」）サーモグラムを示す。

【図10】図10は、ベムラフェニブのLC-MS分析を示す。

【図11】図11は、N-メチルベムラフェニブ（「化合物2」）についての、 ^1H -NMRスペクトルを示す。

【図12】図12は、N-メチルベムラフェニブ（「化合物2」）についての、 ^{13}C -NMRスペクトルを示す。

40

【図13】図13は、N-メチルベムラフェニブ（「化合物2」）についての、IRスペクトルを示す。

【図14】図14は、ベムラフェニブについての、HPLCクロマトグラムを示す。

【図15】図15は、N-メチルベムラフェニブ（「化合物2」）についての、HPLCクロマトグラムを示す。

【図16】図16は、結晶性ベムラフェニブコリン形態C1についての、固相 ^{13}C -NMRスペクトルを示す。

【0017】

本発明の詳細な説明

50

本発明は、例えば、前記エシレートおよびコリン塩などのベムラフェニブ塩に、これらの塩の固相形態に、それらの調製のためのプロセスに、ならびにこれらの塩の少なくとも1種または組み合わせを含む医薬組成物および処方物に関する。本発明はまた、ベムラフェニブの固相形態に、それらの調製のためのプロセスに、これらの固相形態の少なくとも1種または組み合わせを含む医薬組成物および処方物に関する。本発明はまた、前記ベムラフェニブ塩およびその固相形態のベムラフェニブまたは他のベムラフェニブ塩への変換に関する。

【0018】

国際公開第2010/114928号および国際公開第2010/129570号に従い、ベムラフェニブが、極度な低溶解性を有し、これにより、処方を困難にし、乏しいバイオアベイラビリティをもたらす得ることが観測された。

10

アモルファスベムラフェニブは、溶解性を改善し得るが、安定的ではない。

【0019】

国際公開第2010/129570号はまた、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩などの他の塩基付加塩は、単離し難く、吸湿性を有することを記載している。さらに、それらの塩はまた、大量の残留溶媒を含むことが見出された。かかる塩の、安定で、溶媒を含まず、強固な結晶形態(robust crystalline form)を開発する試みは、成功しなかった。国際公開第2010/129570号に記載された、前記ベムラフェニブアルギニンおよびリシン複合体は、非晶性複合体であることが記載されている。しかしながら、それらのPXRDパターンは、ある程度の結晶性を示す。

20

【0020】

後者と一致して、ベムラフェニブ遊離塩基の酸付加塩または塩基付加塩への変換は、多くの場合に可能ではなく、むしろ、前記遊離塩基の沈殿をもたらすか、または前記遊離塩基および個々の酸または塩基の非晶性複合体が得られることが見出された。例えば、ベムラフェニブの種々のアミン塩への変換を成し遂げることはできないことが観測された。

【0021】

本発明は、とりわけ、ベムラフェニブコリン塩を、特に高い結晶状態与え、これは、無水形態であり得る。前記高い結晶性ベムラフェニブコリンは、溶解性を改善し、高い化学的および結晶上の純度を有し、これにより、薬学的に許容可能な塩として好適となる。前記結晶性ベムラフェニブコリンを直接使用して、アモルファス形態の前記有効成分を含む固体分散体処方物を必要とすることなく、高い溶解性処方物を調製することができる。後者は、より非経済的で前記有効成分の潜在的な再結晶を必要とし(burdened)、部分的再結晶としてであっても、固体分散体の質の管理をより厳しいものにし、これは、前記製薬原料の溶解特性に実質的な影響を有し得、よって、臨床効果を管理しなければならない。

30

【0022】

本発明の前記塩および固相形態は：化学的純度、流動性、溶解性、形態学または晶相、例えば、貯蔵安定性、脱水に対する安定性、および多形変換に対する安定性などの安定性、低吸湿性、ならびに残留溶媒の低含有量、の少なくとも1つから選択される有利な特性を有し得る。

40

特に、本発明の塩を、とりわけ、精製して純ベムラフェニブを提供することができる中間体として使用することができる。

【0023】

本明細書においては、実質的に図「に描かれるとおりの」画像データにより特徴づけられるものとして、結晶形態に言及し得る。かかるデータには、例えば、粉末X線ディフракトグラム(diffractogram)および固相NMRスペクトルが含まれる。当該技術分野において周知のとおり、前記画像データは、必ずしも数値またはピーク位置単独を参照して記載することができない、個々の固相形態(いわゆる「フィンガープリント」)をさらに定義するための追加の技術情報を、潜在的に提供する。いずれにしても、当業者は、データのかかる画像表現が、わずかに変形され得ること、例えば、当業者には周知である、機

50

器応答の変形およびサンプル濃度および純度の変形などのファクターにより、ピーク相対強度およびピーク位置においてわずかに変形され得ることを理解するであろう。

【0024】

それでもなお、当業者は、本明細書における前記図面中の前記画像データを、未知の結晶形態について生じた画像データと容易に比較することが可能であり、2セットの画像データが、同一の結晶形態または2つの異なる結晶形態を特徴づけているものか否かを確認するであろう。図面「に描かれるとおりの」画像データにより特徴づけられるものとして、本明細書において言及されるベムラフェニブの結晶形態は、このように、当業者には周知のとおり、前記図面と比較したかかろわずかな変形を有する前記画像データで特徴づけられる、前記ベムラフェニブ塩のあらゆる結晶形態を含むものと理解されるであろう。

10

【0025】

本明細書においては、実質的にあらゆる他の結晶（または多形）形態を含まないものとして、結晶形態（または多形）に言及してもよい。この意味で本明細書において使用されたとおり、表現「実質的にあらゆる他の形態を含まない」とは、前記結晶形態が、例えば、PXRDにより測定されたとおりの、20%以下の、10%以下の、5%以下の、2%以下の、または1%以下のあらゆる他の形態の対象化合物を含むことを意味するものと理解されるであろう。よって、実質的にあらゆる他の多形相を含まないものとして、本明細書において記載されるベムラフェニブまたはその塩の多形は、80% (w/w) より多い、90% (w/w) より多い、95% (w/w) より多い、98% (w/w) より多い、または99% (w/w) より多い、前記個々の対象多形相を含むと理解されるであろう。したがって、本発明の態様によっては、前記記載されたベムラフェニブまたはその塩の多形は、1%~20% (w/w) の、5%~20% (w/w) の、または5%~10% (w/w) の、前記化合物の1種または2種以上の他の結晶形態を含有し得る。

20

【0026】

本明細書において使用されたとおり、特に明記しない限り、本明細書において報告するPXRDピークは、好ましくは、CuK_α放射線、 $\lambda = 1.5418$ を使用して測定される。

例えば、反応混合物などの物体を、しばしば「RT」と略される「室温」の、または「室温」にしたものとして、本明細書において特徴づけてもよい。これは、前記物体の温度が、前記物体が位置する、例えば、室内またはドラフトなどの空間の温度に近いが、または同一であることを意味する。

30

【0027】

本明細書において使用されたとおり、表現「室温」とは、約20 ~ 約30 または約22 ~ 約27、または約25の温度を指す。

通常、室温は、約20 ~ 約25の範囲である。

プロセスまたはステップは、本明細書において「一晚」行われるものを指す。これは、そのプロセスまたはステップが積極的に観測されない(not be actively observed)ことがある場合には、例えば、プロセスまたはステップなどについての、夜間の時間にわたる時間間隔を指す。本明細書において使用されたとおり、前記用語「一晚」は、約8時間~約20時間の、または約10時間~約18時間の期間を指す。前記期間はまた、約15時間~約20時間を、典型的には、約16時間~約20時間を指す。

40

【0028】

本明細書において使用されたとおり、表現「湿潤結晶形態(wet crystalline form)」は、残留溶媒を除去するために、いかなる従来の手法も使用して乾燥されなかった(was not dried using any conventional techniques to remove residual solvent)多形を指す。かかる従来の手法の例は、これに限定されないが、蒸発、真空乾燥、炉乾燥、窒素流通下での乾燥などであり得る。

【0029】

本明細書において使用されたとおり、表現「乾燥結晶形態(dry crystalline form)」は、残留溶媒を除去するために、従来のあらゆる手法を使用して乾燥した多形を指す。

50

かかる従来の手法の例は、これに限定されないが、蒸発、真空乾燥、炉乾燥、窒素流通下での乾燥などであり得る。

【0030】

本明細書において使用されるとおり、および特に明記しない限り、例えば、ベムラフェニブコリン形態C1などの結晶性ベムラフェニブまたはベムラフェニブ塩に関する用語「無水」は、前記結晶内に規定の化学両論量で、いかなる結晶水（または他の溶媒）も含まない結晶性ベムラフェニブに関する。さらに、「無水」形態は、TGAによりまたはNMRにより測定される、2%（w/w）を超えない水または有機溶媒のいずれかを含む。

【0031】

本明細書において使用されるとおり、および特に明記しない限り、用語「溶媒和物」は、前記結晶構造中に溶媒を組み込む結晶形態を指す。前記溶媒が水である場合には、前記溶媒和物はしばしば、「水和物」と称される。溶媒和物中の前記溶媒は、化学両論量のまたは非化学両論量のいずれかで存在してもよい。

10

【0032】

例えば、反応または結晶化などの化学プロセスにおいて用いられる溶媒の量は、本明細書においては、多くの「体積」または「vol」または「V」（a number of “volumes” or “vol” or “V”）と称され得る。例えば、材料が、10体積（または10volまたは10V）の溶媒中で懸濁されるものと称され得る。この意味において、この表現は、懸濁される前記材料のグラム毎に前記溶媒のミリリットルを意味し、これにより、10体積の溶媒中で5グラムの材料を懸濁させることは、前記溶媒を、懸濁される前記材料のグラム毎に10ミリリットルの溶媒の量で使用すると、またはこの例では50mLの前記溶媒を使用すると理解されるであろう。別の意味において、用語「v/v」を使用して、液体混合物の体積に基づき、前記混合物に添加される溶媒の体積の数を示してもよい。例えば、MTBE（1.5 v/v）を100mLの反応混合物に添加することは、150mLのMTBEが添加されたことを示すであろう。

20

【0033】

本明細書において使用されるとおり、結晶性ベムラフェニブに関する用語「非吸湿性」は、例えば、TGAにより決定される、前記結晶性ベムラフェニブによる、0.2%（w/w）未満の水の吸収を指す。水は、例えば、大気水であり得る。

【0034】

本明細書において使用されるとおり、本発明のベムラフェニブまたはベムラフェニブ塩またはそれらの固相形態を参照する、用語「単離された（isolated）」は、それが生成された前記反応混合物から物理的に分離された、ベムラフェニブ塩またはそれらの固相形態に対応する。

30

本明細書において使用されるとおり、用語「減圧」は、約10mbar～約50mbarの圧力を指す。

【0035】

本明細書において使用されるとおり、および特に明記しない限り、結晶性ベムラフェニブまたはベムラフェニブ塩に関する、用語「熱力学的安定性」は、例えば、加熱、溶融または溶解などの特定の条件下での、前記結晶の多形変換（polymorphic conversion）への前記結晶の抵抗性を指す。態様によっては、前記用語は、結晶性ベムラフェニブまたはベムラフェニブ塩形態の、ベムラフェニブまたはベムラフェニブ塩のあらゆる他の固相形態への、20%、10%、5%、1%、または0.5%（w/w）より小さい変換を指す。態様によっては、前記変換は、1%～20%、1%～10%または1%～5%（w/w）である。

40

本発明はまた、ベムラフェニブテトラヒドロフラン（「THF」）溶媒和物を包含する。

【0036】

本発明はまた、指定された（designated）形態T-1である、ベムラフェニブの結晶形態を包含する。形態T-1を、以下：7.6、9.9、13.0、15.9および20.

50

5 度 2 - シータ ± 0.2 度 2 - シータにおけるピークを有する、粉末 XRD パターン；実質的に図 1 に示されるとおりの粉末 XRD パターン；およびこれらのデータのあらゆる組み合わせ、の 1 つまたは 2 つ以上により特徴づけることができる。

【0037】

代替的に、形態 T - 1 を、7.6、9.9、13.0、15.9 および 20.5 度 2 - シータ ± 0.2 度 2 - シータにおけるピークを有する、ならびにまた 8.4、11.6、18.8、24.8、25.3 および 38.7 度 2 - シータ ± 0.2 度 2 - シータから選択される、いずれか 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つまたは 6 つのピークを有する、粉末 XRD パターンにより特徴づけることができる。

【0038】

形態 T - 1 を、実質的に図 2 に示すとおり、DSC サーマグラムによりさらに特徴づけることができる。

上記形態 T - 1 は、THF 溶媒和物であり得る。前記 T - 1 溶媒和物は、 ^1H -NMR により測定されるとおり、1 モル当量のベムラフェニブ毎に、約 0.25 ~ 約 0.50 モル当量の THF の THF 含有量を有することができる。形態 T - 1 の前記 ^1H -NMR を、図 3 に示す。

【0039】

形態 T - 1 を、上記に挙げた前記データのあらゆる可能な組み合わせにより定義することができる。

ベムラフェニブの上記固相形態を使用して、ベムラフェニブ塩およびそれらの固相形態を調製することができる。ベムラフェニブの上記固相形態をまた使用して、医薬組成物および処方物を調製することができる。

【0040】

本発明はさらに、ベムラフェニブエシレート塩を提供する。

前記ベムラフェニブエシレート塩を、実質的に図 4 に示すとおり、 ^1H -NMR スペクトルにより特徴づけることができる。前記ベムラフェニブエシレート塩は、固体で、好ましくは結晶性固体であり得る。

【0041】

本発明はまた、形態 E 1 と指定される、ベムラフェニブエシレートの結晶形態を提供する。形態 E 1 を、以下：7.0、13.9、17.3、18.5、18.8 および 19.1 度 2 - シータ ± 0.2 度 2 - シータにおけるピークを有する、粉末 XRD パターン；実質的に図 5 に示されるとおりの粉末 XRD パターン；およびこれらのデータのあらゆる組み合わせ、の 1 つまたは 2 つ以上により特徴づけることができる。

【0042】

代替的に、形態 E 1 を、7.0、13.9、17.3、18.5、18.8 および 19.1 度 2 - シータ ± 0.2 度 2 - シータにおけるピークを有する、ならびにまた 14.5、21.1、22.4、25.8 および 27.1 度 2 - シータ ± 0.2 度 2 - シータから選択される、いずれか 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つのピークを有する、粉末 XRD パターンにより特徴づけることができる。

【0043】

形態 E 1 を、実質的に図 6 に示すとおり、DSC サーマグラムによりさらに特徴づけることができる。

上記形態 E 1 は、無水物形態であり得る。

形態 T - 1 を、上記に挙げた前記データのあらゆる可能な組み合わせにより定義することができる。

【0044】

本発明はまた、ベムラフェニブコリン塩を提供する。

前記ベムラフェニブコリン塩を、実質的に図 7 に示すとおり、 ^1H -NMR スペクトルにより特徴づけることができる。前記ベムラフェニブコリン塩は、固体で、好ましくは結晶性固体であり得る。

10

20

30

40

50

【0045】

本発明はまた、形態C1と指定される、ベムラフェニブコリンの結晶形態を提供する。形態C1を、以下：7.9、12.4、13.8、19.2および20.6度 2 - シータ $\pm$ 0.2度 2 - シータにおけるピークを有する、粉末XRDパターン；実質的に図8に示されるとおりの粉末XRDパターン；136.3、119.4、116.3、56.2および53.6 ppm、 $\pm$ 0.2 ppmにおいて特徴的ピークを有する、固相 ^{13}C NMRスペクトル；該特徴的ピーク、および-13.2、-30.1、-33.2、-93.3および-95.9 ppm $\pm$ 0.1 ppmそれぞれの149.5 ppm $\pm$ 0.2 ppmのピーク間の化学シフト差を有する、固相 ^{13}C NMRスペクトル；実質的に図16に示されるとおりの固相 ^{13}C NMRスペクトル；ならびにこれらのデータのあらゆる組み合わせ、の1つまたは2つ以上により特徴づけることができる。

10

【0046】

典型的には、0 ~ 200 ppmの前記化学シフト領域における最低化学シフトを示すシグナルは、13.7 $\pm$ 1 ppmにおけるものである。

代替的に、形態C1を、7.9、12.4、13.8、19.2および20.6度 2 - シータ $\pm$ 0.2度 2 - シータにおけるピークを有する、ならびにまた13.0、14.1、16.0、16.3および16.6度 2 - シータ $\pm$ 0.2度 2 - シータから選択される、いずれか1つ、2つ、3つ、4つまたは5つのピークを有する、粉末XRDパターンにより特徴づけることができる。

【0047】

形態C1を、実質的に図9に示すとおり、DSCサーモグラムによりさらに特徴づけることができる。

20

上記形態C1は、無水物形態であり得る。

【0048】

ベムラフェニブコリンの結晶形態C1を、各上記特質単独でおよび/または全ての可能な組み合わせにより、例えば、7.9、12.4、13.8、19.2および20.6度 2 - シータ $\pm$ 0.2度 2 - シータにおけるピークを有するX線粉末回折パターンならびに図8に描かれるとおりのX線粉末回折パターン、または図9に描かれるとおりの前記ピークを示すDSCサーモグラムなどにより、特徴づけてもよい。

【0049】

それらを、どの他の固相形態と比較するかに応じて、前記ベムラフェニブおよびベムラフェニブ塩および結晶形態は：化学的または多形的純度、流動性、溶解度、溶解速度、バイオアベイラビリティ、形態学または晶相、例えば、多形変換に関する化学的安定性および熱的および機械的安定性などの安定性、貯蔵安定性、脱水、低吸湿性、および残留溶媒の低含有量に対する安定性、ならびに例えば、圧縮率などの有利な加工および取扱い特質またはバルク密度、の少なくとも1つから選択される有利な特性を有し得る。

30

【0050】

特に、前記ベムラフェニブコリン塩は、特に結晶形態C1は、非吸湿性であり、高い化学的純度を有する。さらに、ベムラフェニブと比較して、例えば、改善された水溶解性などの良好な水溶解特性を示す。さらに結晶形態C1は、少なくとも7か月間、周囲条件（すなわち、室温および大気湿度）での貯蔵の際にも安定であり、また少なくとも2週間、45 および75 %相対湿度（RH）で安定である。さらに、例えば、前記結晶形態C1などのベムラフェニブコリンを使用して、経口処方物を調製することができ、すなわち、ベムラフェニブのコリンに対する比が、約1 : 1である、比較的小さい錠剤またはカプセルサイズを有する錠剤またはカプセルを調製することができ、これは、高い薬物負荷を有する医薬組成物を調製するのに極めて有利である。

40

例えば、ベムラフェニブおよびポリマーの共沈物などの溶解性を増加させる代替的方法により、ポリマーのAPIに対するより高い比をもたらし得、これは前記錠剤またはカプセルサイズを増加させる。

【0051】

50

ベムラフェニブの上記塩および固相形態を使用して、ベムラフェニブまたは他のベムラフェニブ塩；それらの固相形態；ならびにそれらの医薬組成物および医薬処方物、を調製することができる。ベムラフェニブの上記塩およびそれらの固相形態は、とりわけ、高い純度を有するベムラフェニブを調製するのに極めて有用であることが見出された。

【0052】

本発明は、例えば、本発明の前記塩および固相形態のいずれか1種を調製すること；ならびに、該塩を塩基性化することまたは酸性化することにより、ベムラフェニブを得ること、によりベムラフェニブを調製するためのプロセスを提供する。前記プロセスはさらに、前記得られたベムラフェニブを、ベムラフェニブの他のあらゆる塩に、またはそれらの固相形態に変換することを含むことができる。前記変換は、例えば、前記得られたベムラフェニブを適切な酸または塩基と反応させて、対応する酸付加塩または塩基付加塩を得ることを含み得る。代替的に、前記変換は、塩交換 (salt switching) により、すなわち、ベムラフェニブ酸付加塩を、第1ベムラフェニブ酸付加塩の酸の pK_a より小さい pK_a を有する酸と反応させることにより、または、ベムラフェニブ塩基付加塩を、第1ベムラフェニブ塩基付加塩の塩基の pK_a より大きい pK_a を有する塩基と反応させることにより、なされ得る。

【0053】

ベムラフェニブの上記固相形態ならびにベムラフェニブ塩およびそれらの固相形態を使用して、医薬組成物および医薬処方物を調製することができる。本発明は、本発明の前記塩および固相形態のいずれか1種または混合物と少なくとも1種の薬学的に許容可能な賦形剤とを組み合わせることを含む、ベムラフェニブおよびベムラフェニブ塩の処方物を調製するためのプロセスを提供する。

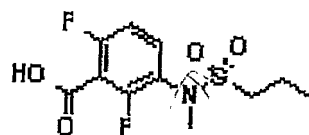
【0054】

本発明はさらに、1) 上記のとおり、ベムラフェニブの前記固相形態；ベムラフェニブ塩またはそれらの固相形態のいずれか1種または組み合わせ、ならびに医薬処方物の場合には少なくとも1種の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物および処方物；2) ベムラフェニブの上記固相形態；ベムラフェニブ塩またはそれらの固相形態のいずれか1種または組み合わせの、医薬組成物の製造における使用；3) 癌を処置する方法；ならびに4) 特に癌を処置するための医薬としての使用のための、上記のとおり、ベムラフェニブの固相形態の、ベムラフェニブ塩の、またはそれらの固相形態の1種または組み合わせ、を包含する。前記医薬組成物をまた使用して、医薬を調製することができる。本発明はまた、医薬としての使用のための上記のとおり、の結晶形態を提供する。

【0055】

本発明はさらに、本明細書において化合物1：

【化2】



化合物1

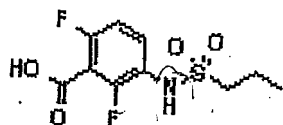
として言及される、化合物 2, 6 - ジフルオロ - 3 - [メチル - (プロパン - 1 - スル

ホニル) - アミノ] - 安息香酸を記載する。

【0056】

化合物1は、本明細書において化合物1a：

【化3】



10

化合物1a;

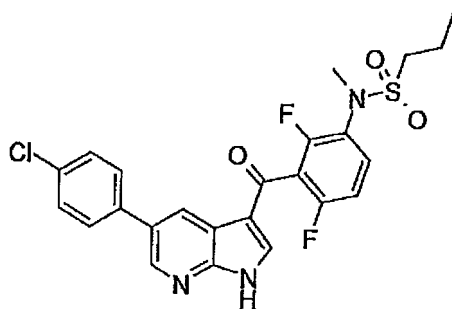
として言及される、前記ベムラフェニブ中間体 2, 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - 安息香酸の不純物であり得、さらに、合成が進行するにつれて反応し得、これにより、最終ベムラフェニブ生成物を汚染する。

【0057】

20

本発明はまた、本明細書においてN - メチルベムラフェニブまたは化合物2：

【化4】



30

化合物2

として言及される、化合物 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - メチル - アミドを記載する。

40

【0058】

化合物2は、分子量503 ($[M+H]^+ = m/z \quad 504$)を有する(図10に表される、LC-MS分析により決定されたもの)。

化合物2を、例えば、 1H -NMR、 ^{13}C -NMRおよびIRなどの好適な分析方法により特徴づけることができる。

^1H NMR (400 MHz, ACETONE- d_6) δ ppm 1.03 (t, $J=7.43$ Hz) 1.84 (m, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 7.23 (m, 1 H) 7.40 (m, $J=6.26, 6.26$ Hz) 7.55 (d, $J=8.60$ Hz; 2 H) 7.72 (m, 1 H) 7.79 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 8.70 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 11.88 (s, 1 H).

化合物 2 の ^1H NMR スペクトルを、図 11 に示す。

【 0 0 5 9 】

10

^{13}C NMR (100 MHz, ACETONE- d_6) δ ppm 12.3, 16.9, 37.7, 52.2, 63.3, 112.2, 112.4, 116.7, 117.8, 127.7, 128.0, 129.0, 129.1, 130.4, 131.1, 132.8, 132.9, 133.2, 137.5, 137.7, 144.3, 149.2, 157.1, 157.4, 159.6, 177.2, 180.4, 204.1.

化合物 2 の ^{13}C NMR スペクトルを、図 12 に示す。

IR (ATR) [cm^{-1}]: 3095, 2981, 2840, 1617, 1592, 1474, 1416, 1332, 1255, 1162, 1138, 1097, 1014, 953, 912, 862, 821, 791, 652.

20

化合物 2 の IR スペクトルを、図 13 に示す。

化合物 2 を、上記データのあらゆる組み合わせにより、特徴づけることができる。

【 0 0 6 0 】

上記化合物 1 および化合物 2 を、例えば、指示標識 (reference marker) としておよび参照基準 (reference standard) として使用して、ベムラフェニブの純度を分析し、およびベムラフェニブのサンプル中のそれらの不純物の量を定量することができる。さらなる態様において、本発明は、上記化合物 1 および / または 2 を使用することにより、ベムラフェニブの前記不純物プロファイルを試験するためのまたは決定するための分析方法を対象とする。

30

【 0 0 6 1 】

特定の好ましい態様を参照して本発明を説明してきたので、他の態様は本明細書の検討から当業者には明らかになるであろう。本発明を、前記組成物の調製および本発明の使用の方法を詳細に記載した、以下の例を参照して、さらに例示する。材料および方法の両方への多くの改変は、本発明の範囲から逸脱せずに実行し得ることが、当業者には明らかであろう。

【 0 0 6 2 】

40

核磁気共鳴 (NMR) スペクトル法:

機器: Varian Mercury 400 Plus NMR スペクトル計, Oxford AS, 400 MHz

前記サンプルを DMSO- d_6 中に溶解した。

【 0 0 6 3 】

粉末 X 線回折パターン (「PXRD」) 法:

前記サンプルを、D8 Advance X 線粉末回折計 (Bruker - AXS, カールスルーエ, ドイツ) で分析した。前記サンプルをシリコン試料ホルダー上で層状にした (layered)。前記サンプルホルダーを、測定中、20 rpm でその表面に平行な平面で回転させた。前記測定 of のさらなる条件を、以下にまとめる。生データをプログラム EVA

50

(B r u k e r - A X S , ドイツ) で分析した。
【 0 0 6 4 】

【表 1】

	標準測定
放射線	C u K _α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)
電源	38 k V / 40 m A
検出器	V a n t e c
検出スリット	可変
発散スリット	v 6
散乱防止スリット (antiscattering slit)	v 6
2 θ 範囲 / °	$2 \leq 2 \theta \leq 55$
ステップサイズ / °	0.017

10

20

【 0 0 6 5 】

示差走査熱量 (「 D S C 」) 法 :

30

結晶性ベムラフェニブ形態 T - 1 :

機器 : M e t t l e r T o l e d o ガス流制御器 T S 0 8 0 0 G C 1 に連結された
、 M e t t l e r T o l e d o D S C 8 2 2 E (M e t t l e r - T o l e d o
G m b H , ギーセン , ドイツ)

アルミニウムるつぼ : 40 μ L

蓋 : 有孔

温度範囲 : 30 ~ 350

加熱速度 : 10 / 分

窒素フラッシュ (nitrogen flush) : 50 m L / 分

ソフトウェア : S T A R e バージョン . 8 . 1 0

40

解析 (interpretation) : 吸熱式 (endothermic modus)

【 0 0 6 6 】

結晶性ベムラフェニブエシレート形態 E 1 および結晶性ベムラフェニブコリン形態 C 1 :

機器 : V a r i a n M e r c u r y 400 P l u s N M R スペクトル計 , O
x f o r d A S , 400 M H z

機器 : M e t t l e r T o l e d o ガス流制御器 T S 0 8 0 0 G C 1 に連結された
、 M e t t l e r T o l e d o D S C 8 2 2 E (M e t t l e r - T o l e d o
G m b H , ギーセン , ドイツ)

アルミニウムるつぼ : 40 μ L

蓋 : 有孔

50

温度範囲：30 ～ 300

加熱速度：10 / 分

窒素フラッシュ：50 mL / 分

ソフトウェア：STAR e パージョン . 8 . 10

解析：吸熱式

【0067】

HPCL / UV 法：

方法 A：

機器：Agilent 1200

注入体積：2 μ l

溶媒 A：アセトニトリル

溶媒 B：0.2% ギ酸 + 0.1% HFBA pH . 2 . 21

流量：0.7 mL / 分

温度：40

カラム：Phenomenex Kinetex C18 100A, 150 * 4 .
6 mm, 2.6 μ m

時間 [分]	溶媒 B [%]
0.00	40
8.00	15
20.00	15
20.00	40

【0068】

LC - MS 法：

機器：Esquire HCT (Bruker Daltonics) に連結した A
gilent 1200

クロマトグラフィー条件：

機器：Agilent 1200

注入体積：2 μ l

溶媒 A：アセトニトリル

溶媒 B：0.2% ギ酸 + 0.1% HFBA pH . 2 . 21

流量：0.7 mL / 分

温度：40

カラム：Phenomenex Kinetex C18 100A, 150 * 4 .
6 mm, 2.6 μ m

【0069】

表 1：

10

20

30

【表 2】

時間 [分]	溶媒 B [%]
0. 0 0	4 0
8. 0 0	1 5
2 0. 0 0	1 5
2 0. 0 0	4 0

10

【 0 0 7 0 】

吸湿法：

蒸気収着実験を、機器 S P S x - 1 μ (P r o j e k t M e s s t e c h n i k , ウルム , ドイツ) 中で、2 5 の温度で、以下に示す湿度サイクルで行った。

20

表 2 : 湿度サイクル条件。

【表 3】

サイクル数	湿度条件 (% R H)		ステップ数	時間 (h)
	出発値	終了値		
1	4 0	0	4	—
2	5	9 5	9	—
3	9 0	0	9	—
4	5	3 5	3	—

30

【 0 0 7 1 】

水飽和溶解度 (aqueous saturation solubility)

40

ベムラフェニブコリン形態 C 1 の溶解度を、R T で、平行合成用の磁気攪拌子を使用し、1 5 0 r p m で決定した。約 3 m g の前記塩を、リン酸緩衝液 p H 6 . 8 (U S P) + 1 % ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド (H T A B) 中で懸濁させた。前記サンプルを 1 5 秒間攪拌し、P T F E フィルタ 0 . 2 μ でろ過し、H P L C で分析した。水飽和溶解度についての結果を、表 3 に示す。

【 0 0 7 2 】

表 3 : ベムラフェニブコリンの水飽和溶解度

【表 4】

塩	バッチ番号	リン酸緩衝液 pH 6.8 +1% HTAB		リン酸緩衝液 pH 6.5 +2% TPGS、 5分間反応 (5 min Reax)	
		溶解度 (mg/mL)	分類 (USP)	溶解度 (mg/mL)	分類 (USP)
ベムラフェニブ	FL890	0.007	---	0.013	---
ベムラフェニブコリン結晶性C1	FL940	0.752	--	1.292	-

10

20

【0073】

例

前記出発ベムラフェニブ（ベムラフェニブ遊離塩基とも称される）を、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、米国特許第7,863,288号明細書の例3に開示されたプロセスなどにより調製することができる。

30

例1：結晶性ベムラフェニブ形態T-1

ベムラフェニブ遊離塩基（200mg）を、5mL テトラヒドロフラン中に、室温で溶解した。蒸留水（10mL）を滴加する一方で、室温で撹拌した（500rpm）。撹拌を2h継続し、得られた懸濁液を、室温でさらに22h放置した。得られた沈殿物をろ過により単離し、減圧（20mbar）下で、40℃で乾燥し、わずかな黄色粉末として、前記ベムラフェニブTHF溶媒和物を得た。

【0074】

例2：結晶性ベムラフェニブ形態T-1の調製

ベムラフェニブ遊離塩基（200mg）を、5mL テトラヒドロフラン中に、室温で溶解した。tert-ブチルメチルエーテル（10mL）を滴加する一方で、室温で撹拌した（500rpm）。撹拌を2h継続し、得られた懸濁液を、室温でさらに22h放置した。得られた沈殿物をろ過により単離し、減圧（20mbar）下で、40℃で乾燥し、わずかな黄色粉末として、前記ベムラフェニブTHF溶媒和物を得た。

40

【0075】

例3：結晶性ベムラフェニブ形態T-1の調製

ベムラフェニブ遊離塩基（200mg）を、5mL テトラヒドロフラン中に、室温で溶解した。n-ヘキサン（10mL）を滴加する一方で、室温で撹拌した（500rpm）。撹拌を2h継続し、得られた懸濁液を、室温でさらに22h放置した。得られた沈殿物をろ過により単離し、減圧（20mbar）下で、40℃で乾燥し、わずかな黄色粉末

50

として、前記ベムラフェニブTHF溶媒和物を得た。

【0076】

例4：結晶性ベムラフェニブエシレート形態E1の調製

ベムラフェニブ遊離塩基(0.5g)を、10mL アセトン中に、30～35℃で懸濁させた。エタンスルホン酸(0.11g)を30～35℃で添加して、前記混合物を30分以内に0～5℃まで冷却した。得られた沈殿物をろ過により単離し、アセトン(2mL)で洗浄した。前記生成物を、減圧(20mbar)下で、室温で乾燥し、白色粉末として、0.57gのベムラフェニブエシレートを得た。

【0077】

例5：結晶性ベムラフェニブコリン形態C1の調製

ベムラフェニブ(500mg、1.0mmol)を、5mL アセトン中に、35℃で懸濁させた。メタノール中のコリンヒドロキシド(45%、270mg、1.0mmol)の溶液を添加し、得られた混合物を、35℃で5分間撹拌した。次いで、得られた透明溶液を、30分かけて5℃まで冷却し、一晚室温で、開放バイアル(opened vial)中で撹拌した。油状残渣が得られ、2mL エタノールを添加した。前記混合物を、透明溶液が得られるまで超音波処理した(超音波エネルギーで処理した)。2滴のn-ヘキサンを添加して、前記混合物を、冷蔵庫で9日間冷却した。得られた沈殿物をろ過して、エタノールで洗浄し、標準圧下で、室温で乾燥して、白色固体として、200mg(33%)のベムラフェニブコリンを得た。(純度：HPLCにより、98.4%)

【0078】

例6：結晶性ベムラフェニブコリン形態C1の調製

ベムラフェニブ塩基(1.5g、3.1mmol)および15mL アセトン(T=30～35℃)の、撹拌された懸濁液に、0.9mL(3.1mmol) コリン(メタノール中45%)を添加した。得られた溶液を5分間、35℃で撹拌し、次いで5℃まで冷却し、この温度で30分間撹拌し、次いで、RTまで放置して加温した。開放バイアル中での一晚の撹拌の間に、前記溶媒は蒸発した。前記油状残渣に、5mL エタノールを添加した。前記混合物を、透明溶液が得られるまで、超音波浴中に置いた。前記溶液を、冷蔵庫中に3日間保管した後、沈殿物が生成し、これをろ別し、2mL エタノールで洗浄し、RT O/Nで乾燥した(dried at RT O/N)。0.54g(収率：29.7%)ベムラフェニブコリン塩を高純度で(HPLC/UV：99.4エリア%)単離した。

XRPDおよびDSC分析により、前記固相は、形態C1のものに対応することを確認した。

【0079】

例7：結晶性ベムラフェニブコリン形態C1の調製

1.5g ベムラフェニブ塩基および15mL アセトン(T=30～35℃)の、撹拌された懸濁液に、0.9mL コリン(メタノール中45%)を添加した。得られた溶液を5分間、35℃で撹拌し、次いでRTまで冷却し、3つの同一部分に分割した。3つの全ての部分を、RTで、開放バイアル中でO/N撹拌した(stirred O/N)。前記油状残渣に、1.5mLの溶媒を添加した(バイアル1：イソプロパノール、バイアル2：酢酸エチルおよびバイアル3：tert.ブチルメチルエーテル)。透明溶液が得られるまで、超音波浴中で処理した後、前記バイアルを、冷蔵庫中に6日間保管し、沈殿物をろ別し、沈殿に使用した、1.5mLの同一溶媒で洗浄し、RTでO/N乾燥した。

XRPD分析により、3つの全てのサンプルの前記固相は、形態C1のものに対応することを確認した。

【0080】

例8：結晶性ベムラフェニブコリン形態C1の調製

5g ベムラフェニブ塩基および50mL アセトン(T=30～35℃)の、撹拌された懸濁液に、3.0mL コリン(メタノール中45%)を添加した。得られた溶液を5分間、35℃で撹拌し、次いでRTまで冷却した。前記溶媒の蒸発後、固体が得られた

10

20

30

40

50

。15 ml イソプロパノールを添加して、前記懸濁液を超音波浴中に置き（懸濁液であり、溶液は生成しなかった）、次いで、冷蔵庫中に1日間保管した。沈殿物をろ別し、5 ml イソプロパノールで洗浄して、RT O/Nで乾燥した。2.7 g（収率：80.5%）。

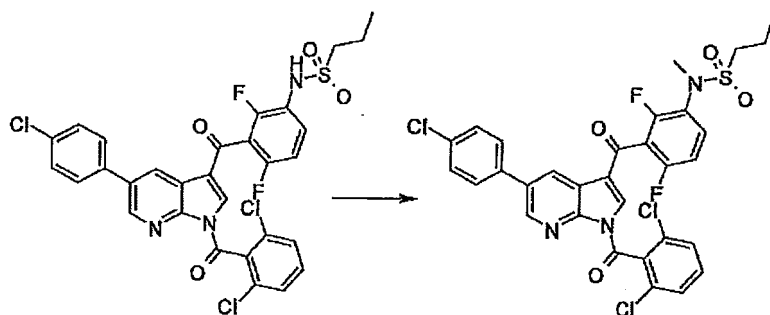
XRPDおよびDSC分析により、前記固相は、形態C1のものに対応することを確認した。

【0081】

例9：プロパン-1-スルホン酸{3-[5-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル}-メチル-アミド、(N-メチルベムラフェニブ、「化合物2」)の調製

ステップ1：プロパン-1-スルホン酸{3-[5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル}-メチル-アミド

【化5】



【0082】

プロパンスルホン酸{3-[5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル}-アミド(0.5 g、0.8 mmol)を、1 ml ジメチルホルムアミド中に溶解した。0.1 g 炭酸ナトリウムを、室温で攪拌しながら添加した。ヨウ化メチル(70 μl、0.16 g、1.1 mmol)を、激しく攪拌しながら、室温で、シリンジにより滴加した。前記反応混合物を、室温で一晩攪拌した。水を、前記攪拌された懸濁液に添加し、前記混合物を、1時間攪拌した。前記反応混合物を、酢酸エチルで2回(2×20 ml)抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。前記有機層を乾燥した後、前記溶媒を、減圧下で、46℃で蒸発させた。茶色がかった残留粗生成物を精製せずに、さらなる合成に使用した。

収量：0.50 g (0.74 mmol)；理論収量の98%。

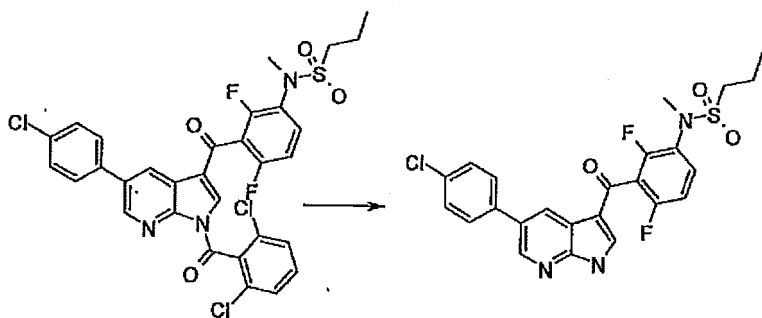
純度 93.59% (254.4 nmにおけるもの) (方法A)

LC-MS：保持時間：12.002分；m/z：676.4

【0083】

ステップ2：N-メチルベムラフェニブ(化合物2)

【化 6】



10

【0084】

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 6 - ジクロロ - ベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - メチル - アミド (0 . 5 g 、 0 . 7 mmol) を、1 ml DMF および 0 . 8 ml メタノール中に、RT で溶解した。メタノール中の 15 % アンモニアを添加し、前記混合物を、50 ~ 55 °C まで攪拌しながら 18 h 加熱した。前記透明溶液を、減圧下で、43 °C で濃縮した。混合物に添加したメタノール (20 ml) を、減圧下で、43 °C で再度蒸発させた。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ ; 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン 2 / 1) にかけた。前記生成物を、わずかに茶色がかった固体として得た。

20

【0085】

収量 : 0 . 21 g 、 (0 . 42 mmol) 1 理論収量の 56 % 。

30

純度 96 . 89 % (254 . 4 nm におけるもの) (方法 A)

LC - MS : 保持時間 6 . 165 分 ; m / z : 504 . 3

^1H NMR (400 MHz, ACETONE- d_6) δ ppm 1.03 (t, $J=7.43$ Hz) 1.84 (m, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 7.23 (m, 1 H) 7.40 (m, $J=6.26, 6.26$ Hz) 7.55 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.72 (m, 1 H) 7.79 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 8.70 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 11.88 (s, 1 H).

40

化合物 2 の ^1H NMR スペクトルを、図 11 に示す。

【0086】

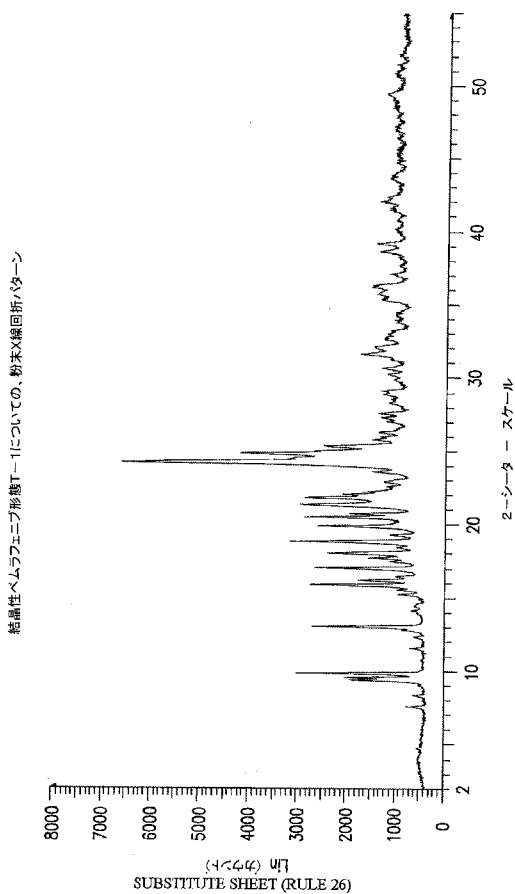
^{13}C NMR (100 MHz, ACETONE- d_6) δ ppm 12.3, 16.9, 37.7, 52.2, 63.3, 112.2, 112.4, 116.7, 117.8, 127.7, 128.0, 129.0, 129.1, 130.4, 131.1, 132.8, 132.9, 133.2, 137.5, 137.7, 144.3, 149.2, 157.1, 157.4, 159.6, 177.2, 180.4, 204.1.

化合物 2 の ^{13}C NMR スペクトルを、図 12 に示す。

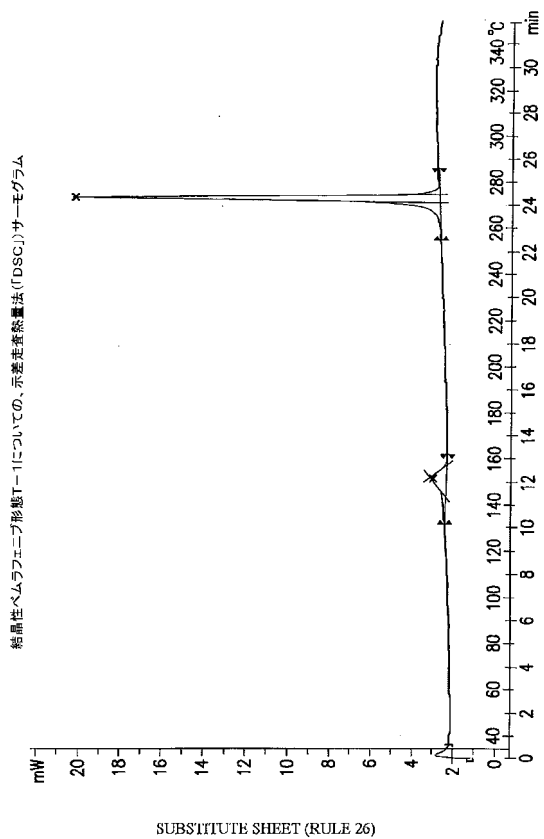
IR (ATR) [cm^{-1}]: 3095, 2981, 2840, 1617, 1592, 1474, 1416, 1332, 1255, 1162, 1138, 1097, 1014, 953, 912, 862, 821, 791, 652,

化合物 2 の IR スペクトルを、図 1 3 に示す。

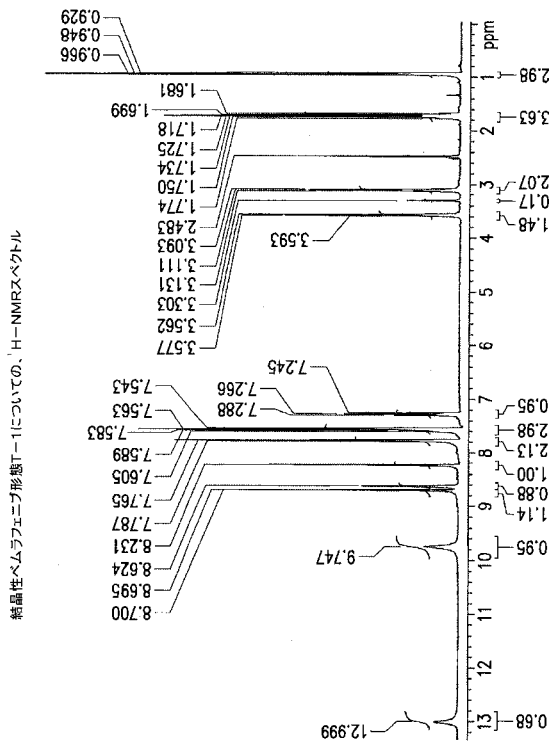
【 図 1 】



【 図 2 】

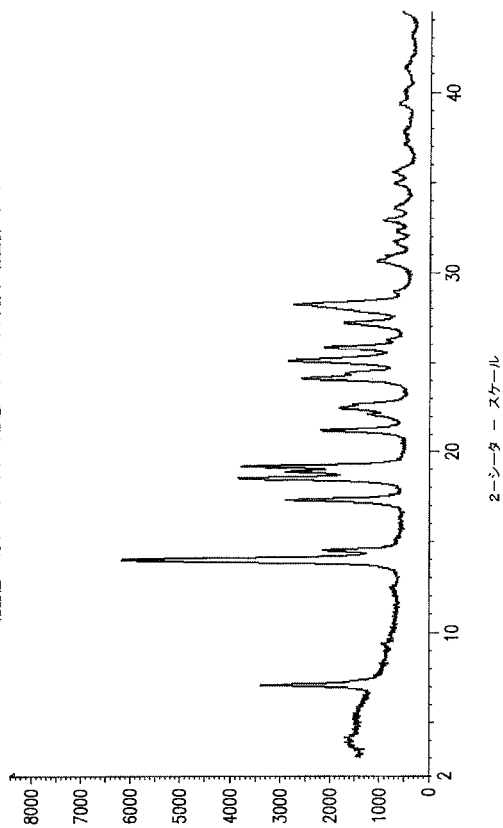


【 3 図 】



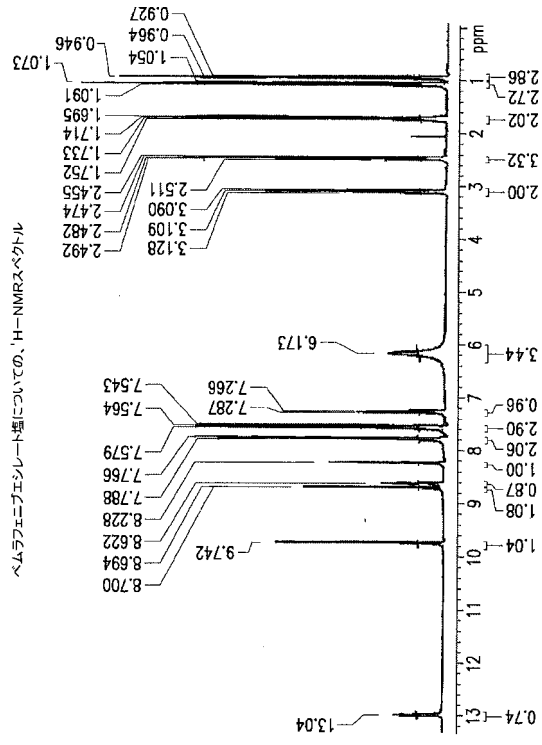
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【 5 図 】



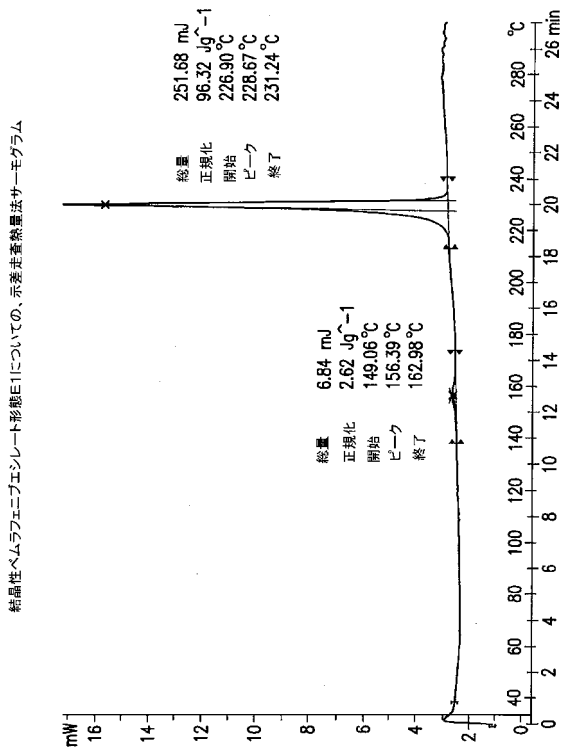
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【 4 図 】



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

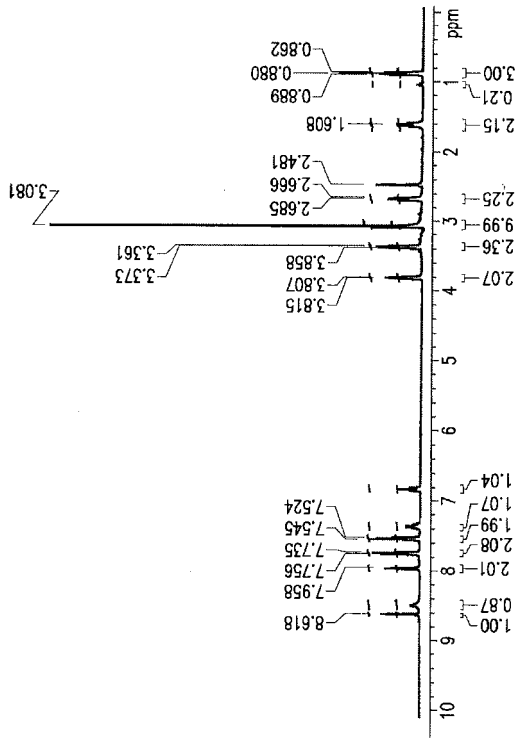
【 9 図 】



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【 図 7 】

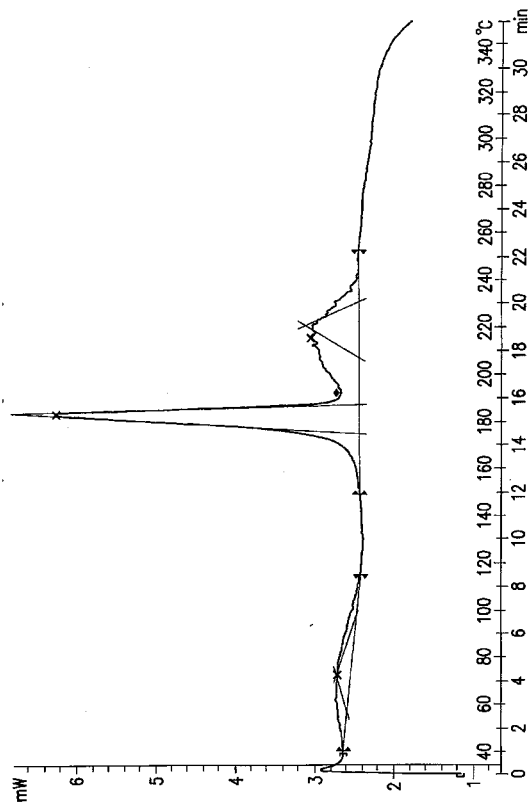
ベムラフェニコリン塩についての、¹H-NMRスペクトル



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【 図 9 】

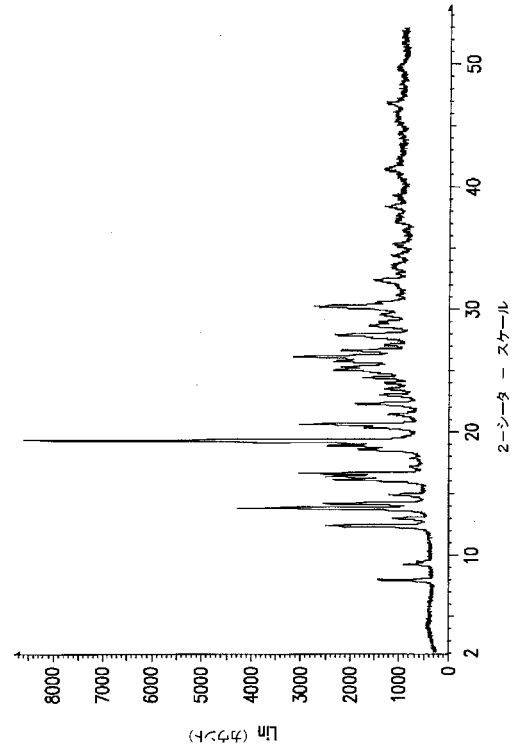
結晶性ベムラフェニコリン形態C1についての、示差示熱分析法サーモグラム



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【 図 8 】

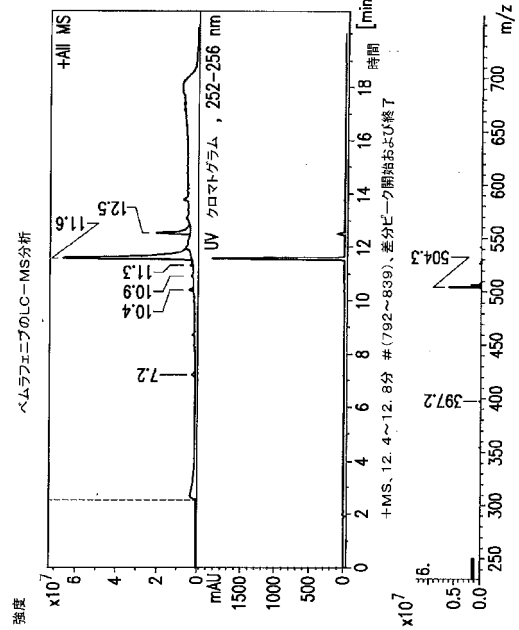
結晶性ベムラフェニコリン形態C1についての、粉末X線回折パターン



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【 図 10 】

ベムラフェニコリンのLC-MS分析



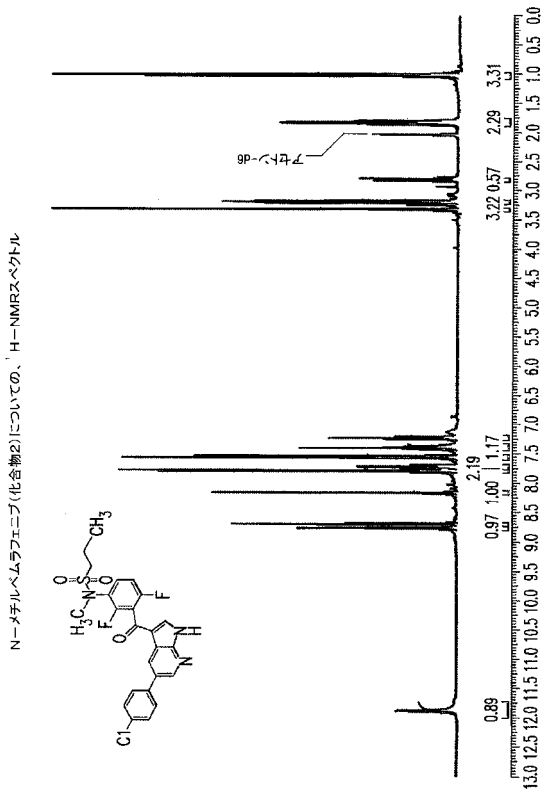
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

最上部:全イオン電流(TIC); Rt=11.6分=ベムラフェニコリン、Rt=12.5分=未知の不純物

中間部:UV-吸光度

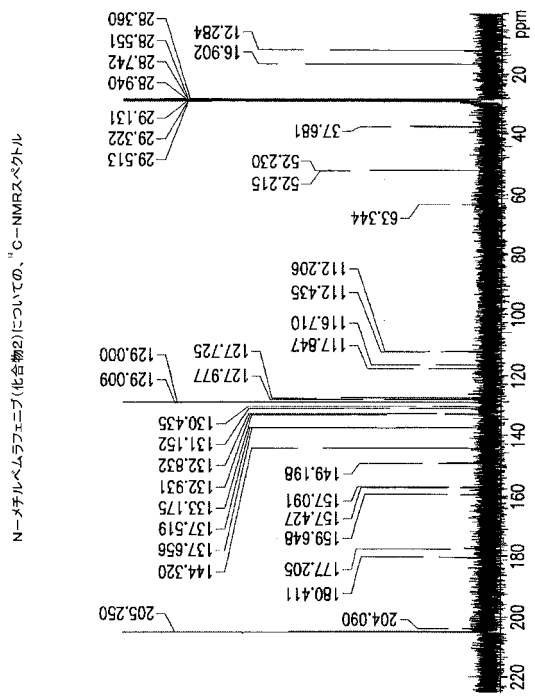
最下部:LC-MSによる前記不純物検出の質量スペクトル

【 図 1 1 】



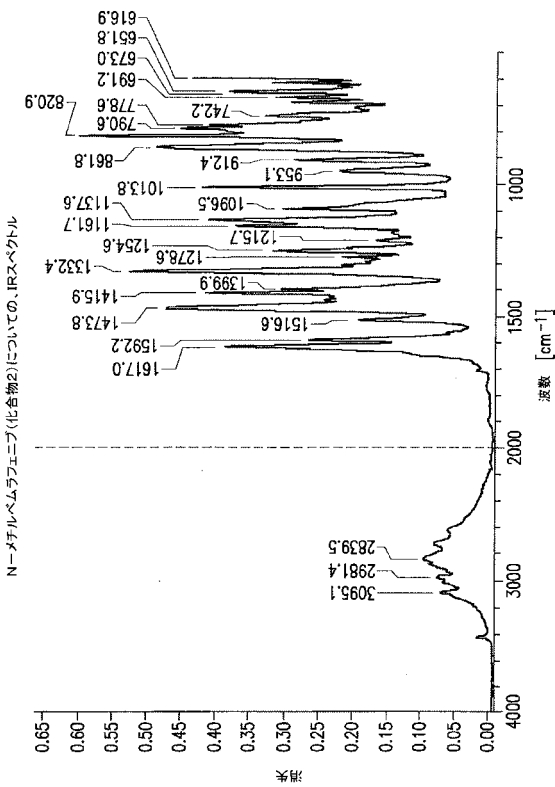
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【 図 1 2 】



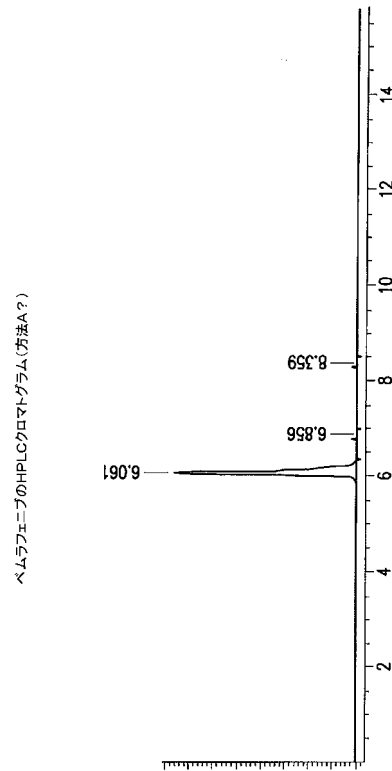
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【 図 1 3 】



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

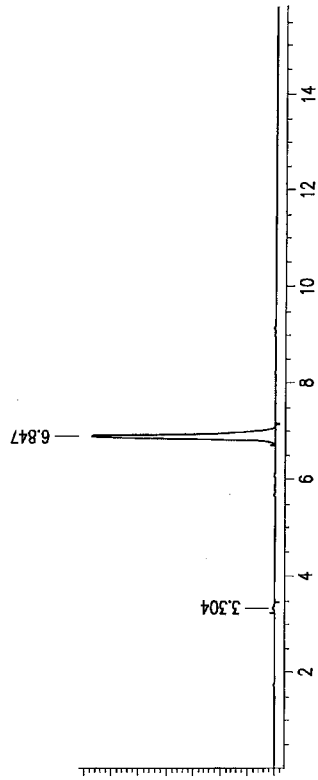
【 図 1 4 】



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

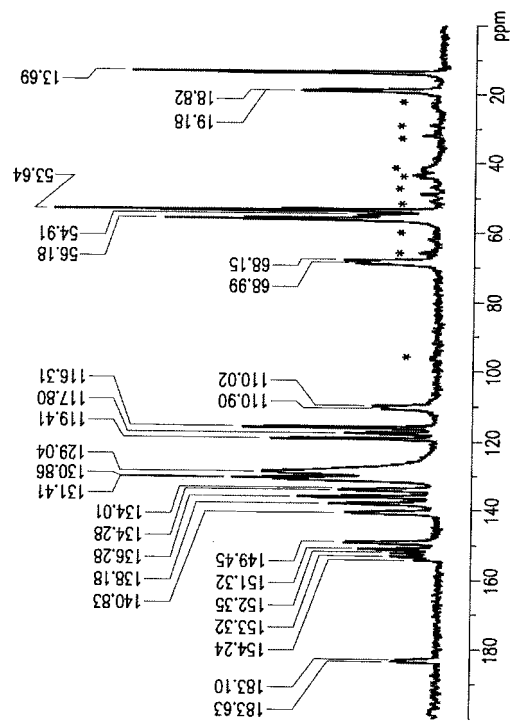
【図 15】

N-メチルペラムフェニブ(化合物2)のHPLC



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【図 16】

結晶性ペラムフェニブコリン形態C11についての、固相¹³C-NMRスペクトル

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/049082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 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, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/114928 A2 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; PLEXXIKON INC [US]; DESAI DIPEN [US]; DIODONE) 7 October 2010 (2010-10-07) cited in the application paragraph [0121]	1-18
Y	WO 2010/129570 A1 (PLEXXIKON INC [US]; VISOR GARY CONARD [US]; IBRAHIM PRABHA N [US]; SPE) 11 November 2010 (2010-11-11) cited in the application paragraph [0191]; examples 25,27	1-18
A,P	WO 2012/161776 A1 (PLEXXIKON INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DIODONE RALPH [DE]; FAHNRI) 29 November 2012 (2012-11-29) cited in the application claims	1-18
☐ 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		Date of mailing of the international search report
4 September 2013		10/09/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schuemacher, Anne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/049082

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010114928	A2	07-10-2010	AR 078033 A1 12-10-2011
			AU 2010232670 A1 25-08-2011
			AU 2010318049 A1 19-04-2012
			CA 2738573 A1 07-10-2010
			CA 2778693 A1 19-05-2011
			CN 102361870 A 22-02-2012
			CN 102596953 A 18-07-2012
			CO 6410296 A2 30-03-2012
			CR 20110420 A 04-01-2012
			DO P2011000291 A 15-03-2012
			EA 201190098 A1 30-01-2013
			EP 2414356 A2 08-02-2012
			EP 2499138 A1 19-09-2012
			JP 2012522791 A 27-09-2012
			JP 2013510813 A 28-03-2013
			KR 20120006006 A 17-01-2012
			KR 20120101439 A 13-09-2012
			MA 33028 B1 01-02-2012
			PE 08762012 A1 05-08-2012
			SG 173178 A1 29-09-2011
			SV 2011004004 A 04-01-2012
			TW 201040179 A 16-11-2010
			US 2010310659 A1 09-12-2010
			US 2011112136 A1 12-05-2011
			UY 32540 A 29-10-2010
			WO 2010114928 A2 07-10-2010
			WO 2011057974 A1 19-05-2011
WO 2010129570	A1	11-11-2010	AR 076749 A1 06-07-2011
			AU 2010246005 A1 01-12-2011
			CA 2759997 A1 11-11-2010
			CN 102459262 A 16-05-2012
			CR 20110562 A 09-02-2012
			EC SP11011437 A 30-12-2011
			EP 2427433 A1 14-03-2012
			EP 2427462 A1 14-03-2012
			JP 2012526127 A 25-10-2012
			JP 2012526128 A 25-10-2012
			MA 34042 B1 05-03-2013
			PE 05182012 A1 24-05-2012
			RU 2011149485 A 20-06-2013
			SG 175810 A1 29-12-2011
			TW 201041888 A 01-12-2010
			US 2010286142 A1 11-11-2010
			US 2012122860 A1 17-05-2012
			US 2012245174 A1 27-09-2012
			WO 2010129567 A1 11-11-2010
			WO 2010129570 A1 11-11-2010
WO 2012161776	A1	29-11-2012	AU 2012259422 A1 11-04-2013
			TW 201309694 A 01-03-2013
			WO 2012161776 A1 29-11-2012

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 アルブレヒト, ウォルフガング

ドイツ連邦共和国 8 9 0 7 5 ウルム アルフレート - メンドラ - ヴェーク 2 5 / 1

(72)発明者 グセール, リチャード

ドイツ連邦共和国 8 9 3 5 9 ケツ シュテルネンヴェーク 6

(72)発明者 セリ, ローランド

ドイツ連邦共和国 8 9 0 7 7 ウルム マギルスホーフ 5 1

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH03 JJ01 KK06 LL01 PP03

QQ09

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA14 GA15 MA01 MA04 NA11 ZB26

ZC20