(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-535380
(P2024-535380A)
(43)公表日　令和6年9月30日(2024.9.30)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 491/056 (2006.01)		C07D	491/056	CSP　4C086
A61K 31/519 (2006.01)		A61K	31/519	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00　111	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	25/00	

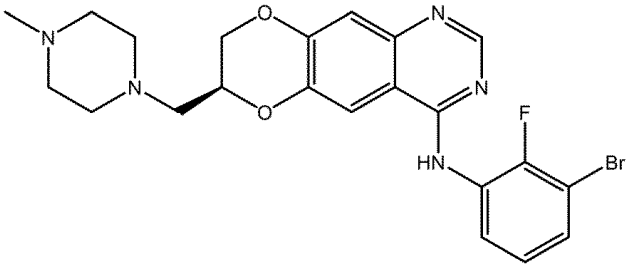
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全52頁）

(21)出願番号　特願2024-518581(P2024-518581)
(86)(22)出願日　令和4年9月23日(2022.9.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月21日(2024.5.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/044475
(87)国際公開番号　WO2023/049312
(87)国際公開日　令和5年3月30日(2023.3.30)
(31)優先権主張番号　63/247,774
(32)優先日　令和3年9月23日(2021.9.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

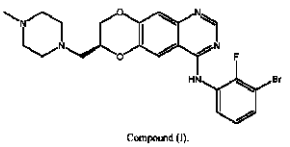
(71)出願人　523104535
エラスカ・インコーポレイテッド
Ｅｒａｓｃａ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、メリーフィールド・ロウ３１１５、スウィート３００
(71)出願人　524110470
ブラッター，フリッツ
ＢＬＡＴＴＥＲ，Ｆｒｉｔｚ
スイス４３０３カイザーアウークシュト、レーマーパーク２、ソルビアス・アクチェンゲゼルシャフト内
(71)出願人　524110481
マイアー，アクセル ライナー
ＭＡＩＥＲ，Ａｘｅｌ Ｒａｉｎｅｒ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＥＧＦＲ阻害剤の多形形態

(57)【要約】
（Ｓ）－Ｎ－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－７，８－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｇ］キナゾリン－４－アミンの多形形態が、本明細書に開示される。
【化１】



化合物（Ｉ）



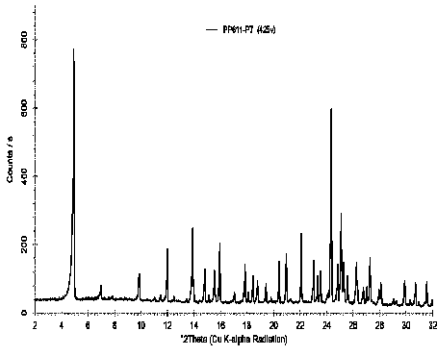
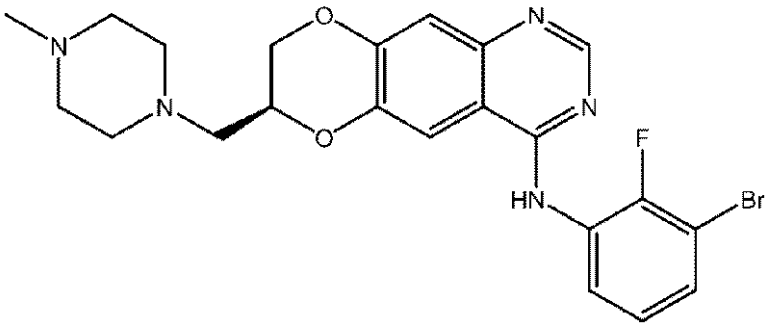


FIG. 1

【選択図】　図１

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の構造を有する、遊離塩基である化合物（Ｉ）の多形であって、
【化１】



化合物（Ｉ）

前記多形は、
（１）約４．９±０．２、約１３．９±０．２、約２２．１±０．２、及び約２５．１±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する形態Ａ、
（２）約４．８±０．２、約９．８±０．２、約１３．８±０．２、約１４．７±０．２、約１７．７±０．２、約２０．２±０．２、約２４．１±０．２、約２４．６±０．２、及び約２５．１±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する形態Ｂ、
（３）約４．９±０．２、約２２．９±０．２、約２３．２±０．２、約２３．７±０．２、及び約２４．３±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する形態Ｃ、または
（４）約１５．６±０．２、約１６．９±０．２、約１９．１±０．２、約１９．５±０．２、約２２．５±０．２、及び約２６．０±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する形態Ｄ、である、前記多形。
【請求項２】
前記多形が、形態Ａであり、形態Ａが、約４．９±０．２、約１２．０±０．２、約１３．９±０．２、約１４．８±０．２、約１５．５±０．２、約１５．９±０．２、約１７．８±０．２、約２０．４±０．２、約２１．０±０．２、約２２．１±０．２、約２３．０±０．２、約２３．６±０．２、約２４．３±０．２、約２４．８±０．２、約２５．１±０．２、約２６．３±０．２、及び約２７．３±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する、請求項１に記載の多形。
【請求項３】
前記多形が、形態Ｃであり、形態Ｃが、約４．９±０．２、約９．８±０．２、約１２．１±０．２、約１４．４±０．２、１４．７±０．２、約２０．２±０．２、約２３．２±０．２、約２３．７±０．２、約２４．３±０．２、約２４．６±０．２、及び約２６．１±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する、請求項１に記載の多形。
【請求項４】
前記多形が、形態Ｄであり、形態Ｄが、約１５．２±０．２、約１５．６±０．２、約１６．９±０．２、約１９．１±０．２、約１９．５±０．２、約２２．５±０．２、及び約２６．０±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する、請求項１に記載の多形。
【請求項５】
前記多形が、形態Ｄであり、形態Ｄが、約１０．２±０．２、約１３．５±０．２、約

１５．２±０．２、約１５．６±０．２、約１５．９±０．２、約１６．９±０．２、１９．１±０．２、約１９．５±０．２、約２２．５±０．２、約２３．３±０．２、約２４．３±０．２、約２４．７±０．２、約２４．９±０．２、約２６．０±０．２、約２７．９±０．２、及び約２９．６±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する、請求項１に記載の多形。

【請求項６】

前記多形が、約１５３℃の融点を有する形態Ｄである、請求項１に記載の多形。

【請求項７】

請求項１または２に記載の化合物（Ｉ）の形態Ａ多形を形成する方法であって、

（ａ）イソプロピルアルコール：水（１：１）中の非晶質化合物（Ｉ）を結晶化し、前記結晶化された非晶質化合物（Ｉ）を平衡化すること、

（ｂ）アセトニトリル：水（９：１）中で形態Ｄを懸濁平衡化すること、または

（ｃ）水飽和ＴＢＭＥ中で非晶質化合物（Ｉ）を懸濁平衡化すること、のうちの１つを含む、前記方法。

【請求項８】

請求項１に記載の化合物（Ｉ）の形態Ｂ多形を形成する方法であって、

（ａ）水：エタノール（２：１）中で非晶質化合物（Ｉ）を懸濁平衡化すること、または

（ｂ）水中で形態Ｄを懸濁平衡化すること、のうちの１つを含む、前記方法。

【請求項９】

請求項１または３に記載の化合物（Ｉ）の形態Ｃ多形を形成する方法であって、５．５：２のアセトニトリル：水の溶液から化合物（Ｉ）を再結晶化させ、続いて５℃で平衡化することを含む、前記方法。

【請求項１０】

請求項１または４～６のいずれか１項に記載の化合物（Ｉ）の形態Ｄ多形を形成する方法であって、非水溶媒系中で非晶質化合物（Ｉ）を結晶化し、スラリー化、播種、平衡化、懸濁平衡化、またはそれらの組み合わせを介して非晶質化合物（Ｉ）を形態Ｄに変換することを含む、前記方法。

【請求項１１】

（ａ）酢酸エチル中でスラリー化すること、

（ｂ）酢酸エチル中で形態Ｄを播種すること、

（ｃ）アセトニトリル中でスラリー化すること、

（ｄ）酢酸イソプロピル：シクロヘキサン（１：２）中で懸濁平衡化すること、

（ｅ）メチルエチルケトン（ＭＥＫ）：ジイソプロピルエーテル中で懸濁平衡化すること、

（ｆ）メチルエチルケトン（ＭＥＫ）：ｐ－キシレン（１：２）中で懸濁平衡化し、溶媒を部分的蒸発させること、

（ｇ）メチルＴＨＦ：メチルシクロヘキサン（１：２）中で平衡化すること、

（ｈ）酢酸イソプロピル：ヘプタン（２：３）中で平衡化すること、

（ｉ）酢酸イソプロピル：ヘプタン（１：１）中で平衡化すること、

（ｊ）酢酸ｎ－ブチル：ヘプタン（５：２）中で懸濁平衡化すること、

（ｋ）形態Ｄを播種してＴＢＭＥ中で懸濁平衡化すること、

（ｌ）ヘプタン：ＭＩＢＫ（４：１）中で懸濁平衡化すること、

（ｍ）メタノール：メチルシクロヘキサン（１：４）中で懸濁平衡化すること、

（ｎ）トリメチルアミン中で懸濁平衡化すること、または

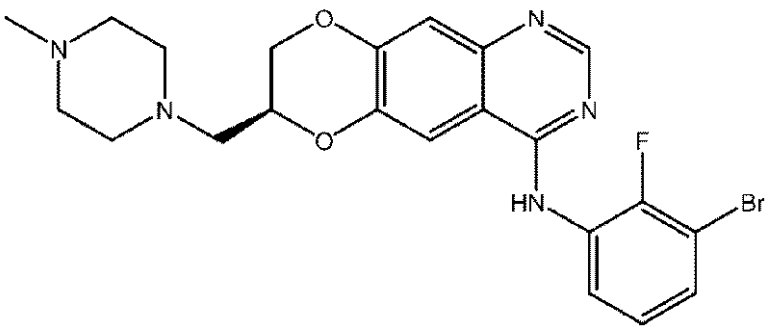
（ｏ）ジイソプロピルエーテル中で懸濁平衡化すること、のうちの１つを含む、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

請求項１または４～６のいずれか１項に記載の化合物（Ｉ）の形態Ｄ多形を形成する方法であって、

（ａ）アセトン：ヘプタン（１：３）、
（ｂ）酢酸ｎ－ブチル、または
（ｃ）メタノール：ジイソプロピルエーテル（１：１２）、のうちの１つの中で化合物（Ｉ）の溶液を蒸発させることを含む、前記方法。

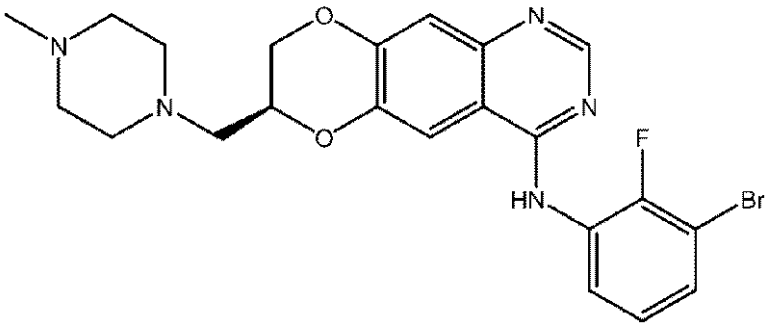
【請求項１３】
化合物（Ｉ）を精製する方法であって、
【化２】



化合物（Ｉ）

多形形態Ａの結晶を調製することと、前記多形形態Ａの結晶を単離することと、を含む、前記方法。

【請求項１４】
化合物（Ｉ）を精製する方法であって、
【化３】

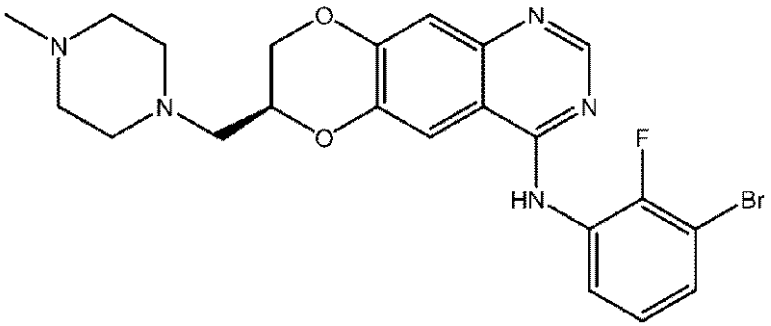


化合物（Ｉ）

多形形態Ｂの結晶を調製することと、前記多形形態Ｂの結晶を単離することと、を含む、前記方法。

【請求項１５】
化合物（Ｉ）を精製する方法であって、

【化４】



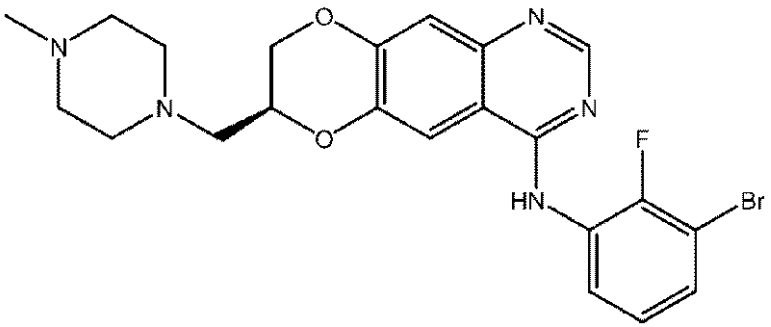
化合物（Ｉ）

多形形態Ｃの結晶を調製することと、前記多形形態Ｃの結晶を単離することと、を含む、前記方法。

【請求項１６】

化合物（Ｉ）を精製する方法であって、

【化５】



化合物（Ｉ）

多形形態Ｄの結晶を調製することと、前記多形形態Ｄの結晶を単離することと、を含む、前記方法。

【請求項１７】

請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物（Ｉ）の多形形態と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項１８】

がんを有する対象を治療する方法であって、前記対象に、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物（Ｉ）の多形形態Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤの１つ以上を投与することを含む、前記方法。

【請求項１９】

前記がんが、異常なＥＧＦＲ発現を特徴とする、請求項１８に記載の方法。

【請求項２０】

前記がんが、脳腫瘍である、請求項１８または１９に記載の方法。

【請求項２１】

がんを有する対象を治療するための医薬品の製造における、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物（Ｉ）の多形形態Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤの１つ以上の使用。

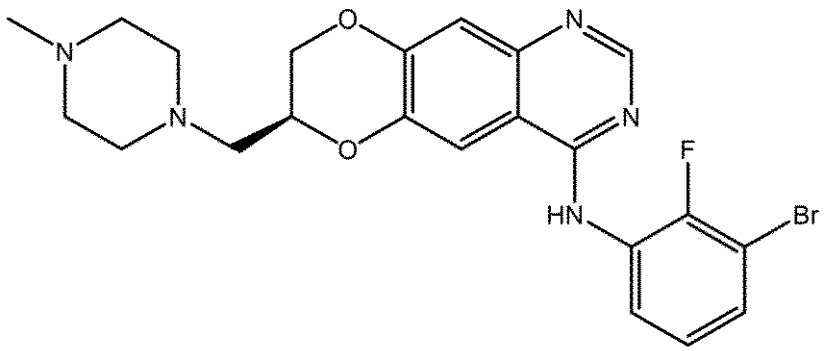
【請求項２２】

前記がんが、異常なＥＧＦＲ発現を特徴とする、請求項２１に記載の使用。

【請求項２３】

前記がんが、脳腫瘍である、請求項２１または２２に記載の使用。

【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
膠芽腫（多形性膠芽腫、ＧＢＭ）は、成人の原発性悪性脳腫瘍の大部分を占める。上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）遺伝子の増幅及び変異は、ＧＢＭで見られる特徴的な遺伝的異常である（Ｓｕｇａｗａ，ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８７：８６０２－８６０６、Ｅｋｓｔｒａｎｄ，ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８９：４３０９－４３１３）。ＥＧＦＲまたはその変異型の構成的活性型であるＡＥＧＦＲを標的とする、チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）、モノクローナル抗体、ワクチン、及びＲＮＡベースの薬剤を含む様々な可能性のある治療法が、現在、ＧＢＭの治療のために開発中または臨床試験中である。しかしながら、これまでのところ、臨床におけるそれらの有効性は、初期薬物耐性及び獲得薬物耐性の両方によって制限されている（Ｔａｙｌｏｒ，ｅｔ ａｌ（２０１２）Ｃｕｒｒ．Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ．１２：１９７－２０９）。主な制限は、エルロチニブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、及びアファチニブなどの現在の治療法の脳浸透性が低いことである（Ｒａｚｉｅｒ，ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｎｅｕｒｏ－Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １２：９５－１０３、Ｒｅａｒｄｏｎ，ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ｎｅｕｒｏ－Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １７：４３０－４３９、Ｔｈｉｅｓｓｅｎ，ｅｔ ａｌ．（２０１０）Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．６５：３５３－３６１）。
【０００２】
国際公開第ＷＯ２０２０／１９０７６５号は、（Ｓ）－Ｎ－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－７，８－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｇ］キナゾリン－４－アミン（「化合物（Ｉ）」）：
【化１】



化合物（Ｉ）

を開示しており、それが良好なＥＧＦＲ阻害活性と脳浸透能力との両方を示したことを開示している。しかしながら、この開示において多形形態は特定されていなかった。
【０００３】
活性医薬成分（ＡＰＩ）の薬物開発中、ＡＰＩまたはその塩の物理的形態は、製剤中の薬物候補の物理的特性に影響を与え得る。多くの活性医薬成分は、２つ以上の多形形態で存在し得る。さらに、好ましい形態としては、遊離塩基、遊離酸、または薬学的に許容される塩として存在し得る。したがって、製造のための薬学的に許容される塩の形態、ならびに遊離塩基または遊離酸の形態の特定は、薬物候補の開発における重要な一歩を表す。
【０００４】
好ましい固体形態を決定または特定する際に、その好ましい固体形態は、しばしば、予測不可能な物理的特性を有するものである。特定の固体形態（結晶性、半固体）が、調製の容易さ、安定性などのために好ましい場合がある。他方では、より高い溶解性及び／または優れた薬物動態のために、異なる結晶性固体が好ましい場合がある。したがって、有

効成分の薬学的に許容される塩は、高い溶解度または高い溶解度を提供し得る一方で、臨床薬学的製剤を達成するためには、結晶性固体などの特定の薬剤形態の開発が必要となり得る。

【発明の概要】

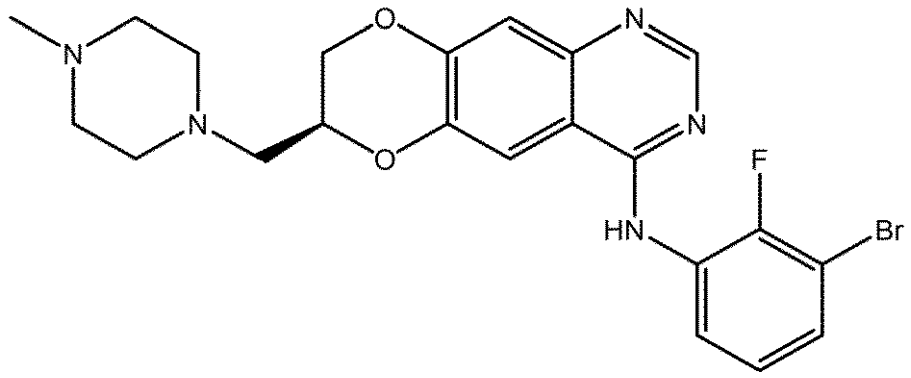
【０００５】

本出願は、（Ｓ）－Ｎ－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－７，８－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｇ］キナゾリン－４－アミンの多形を対象とする。

【０００６】

一態様では、本明細書の実施形態は、化合物（Ｉ）の多形形態に関する：

【化２】



化合物（Ｉ）。

【０００７】

一実施形態では、化合物（Ｉ）の多形形態は、形態Ａであり、約４．９±０．２、約１３．９±０．２、約２２．１±０．２、及び約２５．１±０．２度の２θの値で表される特徴的なピークを有するＸ線粉末回折パターンを有する。

【０００８】

一実施形態では、化合物（Ｉ）の多形形態は、形態Ｂであり、約４．８±０．２、約９．８±０．２、約１３．８±０．２、約１４．７±０．２、約１７．７±０．２、約２０．２±０．２、約２４．１±０．２、約２４．６±０．２、及び約２５．１±０．２度の２θの値で表される特徴的なピークを有するＸ線粉末回折パターンを有する。

【０００９】

一実施形態では、化合物（Ｉ）の多形形態は、形態Ｃであり、約４．９±０．２、約２２．９±０．２、約２３．２±０．２、約２３．７±０．２、及び約２４．３±０．２度の２θの値で表される特徴的なピークを有するＸ線粉末回折パターンを有する。

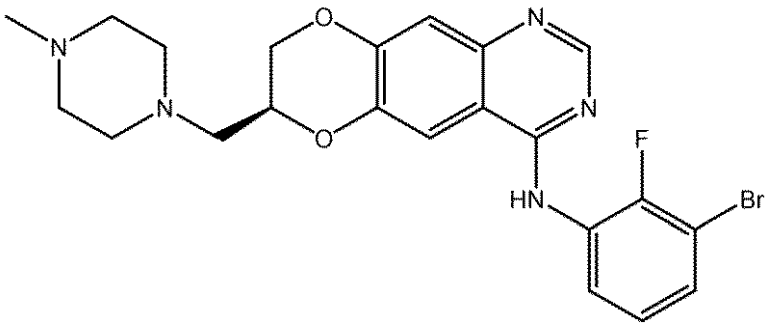
【００１０】

一実施形態では、化合物（Ｉ）の多形形態は、形態Ｄであり、約１５．６±０．２、約１６．９±０．２、約１９．１±０．２、約１９．５±０．２、約２２．５±０．２、及び約２６．０±０．２度の２θの値で表される特徴的なピークを有するＸ線粉末回折パターンを有する。

【００１１】

一態様では、本明細書の実施形態は、化合物（Ｉ）を精製する方法であって、

【化３】



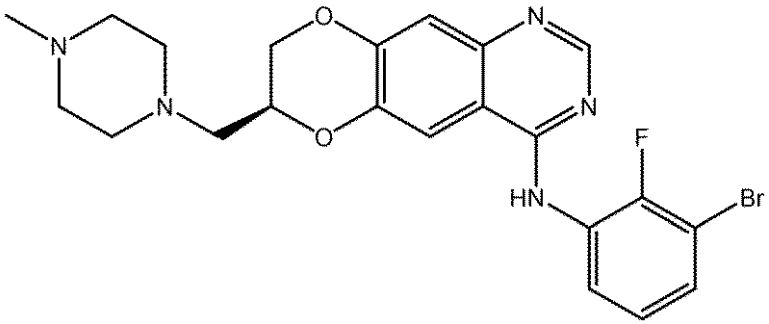
化合物（Ｉ）

多形形態Ａの結晶を調製することと、多形形態Ａの結晶を単離することと、を含む、方法に関する。

【００１２】

一態様では、本明細書の実施形態は、化合物（Ｉ）を精製する方法であって、

【化４】



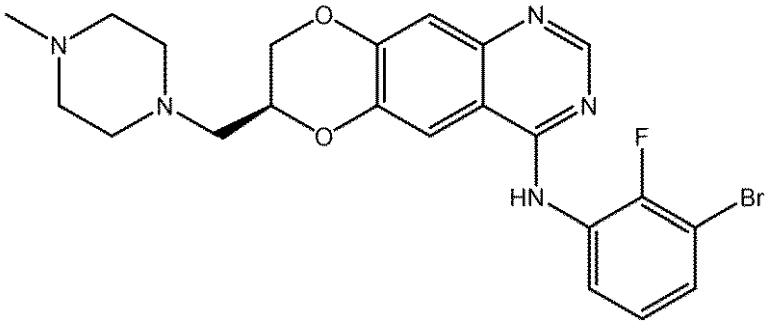
化合物（Ｉ）

多形形態Ｂの結晶を調製することと、多形形態Ｂの結晶を単離することと、を含む、方法に関する。

【００１３】

一態様では、本明細書の実施形態は、化合物（Ｉ）を精製する方法であって、

【化５】



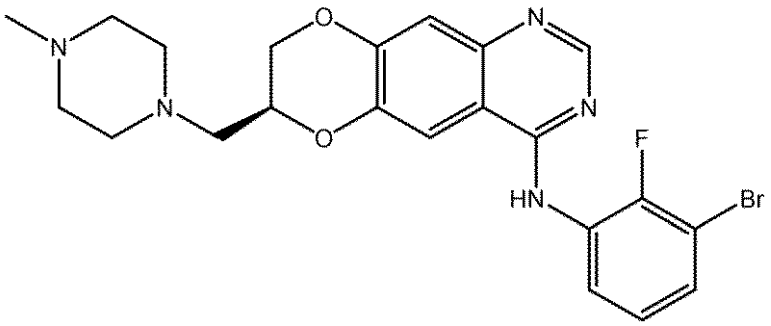
化合物（Ｉ）

多形形態Ｃの結晶を調製することと、多形形態Ｃの結晶を単離することと、を含む、方法に関する。

【００１４】

一態様では、本明細書の実施形態は、化合物（Ｉ）を精製する方法であって、

【化６】



化合物（Ｉ）

多形形態Ｄの結晶を調製することと、多形形態Ｄの結晶を単離することと、を含む、方法に関する。

【００１５】

一態様では、本明細書の実施形態は、多形形態の化合物（Ｉ）と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的組成物に関する。

【００１６】

一態様では、本明細書の実施形態は、がんを有する対象を治療する方法であって、対象に、化合物（Ｉ）の多形形態Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤの１つ以上を投与することを含む、方法に関する。

【００１７】

一態様では、本明細書の実施形態は、がんを有する対象を治療するための医薬品の製造における、化合物（Ｉ）の多形形態Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤの１つ以上の使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【００１８】

【図１】化合物（Ｉ）の結晶形態Ａの粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）スペクトルを示す。

【図２Ａ】化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂの粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）スペクトルを示す。

【図２Ｂ】化合物（Ｉ）の結晶形態Ｂの粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）スペクトルを示す。

【図３】化合物（Ｉ）の結晶形態Ｃの粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）スペクトルを示す。

【図４Ａ】化合物（Ｉ）の結晶形態Ｄの粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）スペクトルを示す。

【図４Ｂ】化合物（Ｉ）の結晶形態Ｄのフーリエ変換ラマンスペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【００１９】

本出願は、（Ｓ）－Ｎ－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－７，８－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｇ］キナゾリン－４－アミンの多形を対象とする。

【００２０】

本開示は、本開示の一部を形成する添付の図面及び実施例に関連して解釈される以下の詳細な説明を参照することによって、より容易に理解され得る。開示される実施形態は、本明細書で説明される及び／または示される特定のデバイス、方法、アプリケーション、条件、またはパラメータに限定されず、本明細書で使用される用語は、単に例として特定の実施形態を説明することを目的とし、開示された実施形態を限定することを意図しないことが理解される。また、添付の特許請求の範囲を含む本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、複数を含み、特定の数値への言及は、文脈が明らかに別途指示しない限り、少なくともその特定の値を含む。

【００２１】

「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「有する（ｈａｖｉｎ

ｇ）」、「有する（ｈａｓ）」、「できる（ｃａｎ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎ）」という用語及びそれらの活用形は、本明細書で使用される場合、指定された成分／ステップの存在を必要とし、他の成分／ステップの存在を許容にする、オープンエンドな移行句、用語、または語であることを意図する。しかしながら、かかる説明はまた、列挙された化合物「からなる」及び「から本質的になる」として組成物またはプロセスをも説明するものと解釈されるべきであり、これは、任意の薬学的担体と共に、指名された化合物のみの存在を許容にし、他の化合物を除外するものである。

【００２２】

定義

本明細書で使用される場合、特に反証のない限り、以下の用語及び語句は、以下に示される意味を有する。

【００２３】

本明細書で使用される「多形」という用語は、化合物の結晶形態を指す。「多形（ｐｏｌｙｍｏｒｐｈ）」及び「結晶形態（ｃｒｙｓｔａｌ　ｆｏｒｍ）」または「形態（Ｆｏｒｍ）」の後にアルファベット識別子が続く用語は、同義に使用される。かかる結晶形態は、とりわけ、Ｘ線回折パターンによって識別され得る。

【００２４】

本明細書で使用される場合、「平衡化」は、化合物の多形を形成するための条件に関して使用される場合、熱力学的平衡をもたらす物理的プロセスを指す。

【００２５】

本明細書で使用される場合、「懸濁平衡化」は、化合物の多形を形成するための条件に関して使用される場合、典型的には液体中に固体粒子／材料が分散された懸濁液中で熱力学的平衡をもたらす物理的プロセスを指す。

【００２６】

本明細書で使用されるとき、「スラリー化」は、化合物の多形を形成するための条件に関して使用されるとき、好適な撹拌装置で懸濁液を撹拌することによって、典型的には液体中に固体粒子／材料が分散された懸濁液中で熱力学的平衡をもたらす物理的プロセスを指す。

【００２７】

本明細書で使用される場合、「播種」は、少量の既存の結晶形態を使用して、目的の化合物の溶液または懸濁液からのその形態のより多くの結晶化を支援するプロセスを指す。

【００２８】

別途示されない限り、すべてのキラル（エナンチオマー及びジアステレオマー）及びラセミ形態は、開示される実施形態の範囲内である。Ｃ＝Ｃ二重結合、Ｃ＝Ｎ二重結合及び環系などの多くの幾何異性体もまた、化合物中に存在することができ、かかる安定した異性体はすべて、本開示において企図される。本開示の化合物のシス及びトランス（またはＥ及びＺ－）幾何異性体が記載されており、異性体の混合物として、または分離された異性体形態として単離され得る。

【００２９】

「立体異性体」という用語は、空間におけるそれらの原子の配置が異なる同一の構成の異性体を指す。エナンチオマー及びジアステレオマーは、立体異性体の例である。「エナンチオマー」という用語は、互いに鏡像であり、重ね合わせができない一対の分子種のうちの１つを指す。「ジアステレオマー」という用語は、鏡像ではない立体異性体を指す。

【００３０】

記号「Ｒ」及び「Ｓ」は、キラル炭素原子の周りの置換基の構成を表す。異性体記述子「Ｒ」及び「Ｓ」は、本明細書に記載されるように、コア分子に対する原子配置を示すために使用され、文献（ＩＵＰＡＣ勧告１９９６，Ｐｕｒｅ　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，６８：２１９３－２２２２（１９９６））で定義されるように使用されることが意図される。

【００３１】

本開示の化合物、遊離形態、及びその塩は、水素原子が分子の他の部分に転置され、その結果、分子の原子間の化学結合が再配列される、複数の互変異性形態で存在し得る。存在し得る限り、すべての互変異性形態は、開示された実施形態内に含まれることを理解されたい。

【００３２】

本明細書に開示されるすべての範囲は、列挙されるエンドポイントを含み、独立して組み合わせ可能である（例えば、「１００ｍｇ～２００ｍｇ」の範囲は、エンドポイント、１００ｍｇ及び２００ｍｇ、ならびにすべての中間値を含む）。本明細書に開示される範囲のエンドポイント及び任意の値は、その範囲または値に限定されず、それらは、これらの範囲及び／または値を近似する値を含むのに十分な幅を有する。

【００３３】

用語「ＡＰＩ」は活性医薬成分を指す。本明細書で使用される場合、ＡＰＩは、「化合物（Ｉ）」または（Ｓ）－Ｎ－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－７－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－７，８－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｇ］キナゾリン－４－アミンを指す。

【００３４】

本明細書で使用される場合、「物理的に安定な」という用語は、特定の遊離塩基または塩形態が、特定の期間、例えば、１日、２日、３日、１週間、２週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、６ヶ月、１２ヶ月、１８ヶ月、２４ヶ月以上の特定の条件、例えば、室温の周囲湿度または４０℃／７５％の相対湿度に供された場合、１つ以上の異なる物理的形態（例えば、ＸＲＰＤ、ＤＳＣなどによって測定される異なる固体形態）に変化しないことを意味する。いくつかの実施形態では、化合物の形態の２５％未満が、特定の条件に供された場合、１つ以上の異なる物理的形態に変化する。いくつかの実施形態では、特定の化合物の形態の約２０％未満、約１５％未満、約１０％未満、約５％未満、約３％未満、約１％未満、約０．５％未満が、特定の条件に供された場合、その特定の化合物の１つ以上の異なる物理的形態に変化する。いくつかの実施形態では、化合物の特定の形態の検出可能な量は、化合物の１つ以上の異なる物理的形態に変化しない。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「化学的に安定な」という用語は、特定の化合物の化学構造が、特定の期間、例えば、１日、２日、３日、１週間、２週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、６ヶ月、１２ヶ月、１８ヶ月、２４ヶ月以上、特定の条件、例えば、室温の周囲湿度、または４０℃／７５％の相対湿度に供されたときに、別の化合物に変化（例えば、分解）しないことを意味する。いくつかの実施形態では、特定の化合物の形態の２５％未満が、特定の条件に供された場合、１つ以上の他の化合物に変化する。いくつかの実施形態では、特定の化合物の形態の約２０％未満、約１５％未満、約１０％未満、約５％未満、約３％未満、約１％未満、約０．５％未満が、特定の条件に供された場合、１つ以上の他の化合物に変化する。いくつかの実施形態では、特定の化合物の形態の検出可能な量は、その特定の化合物の１つ以上の異なる物理的形態に変化しない。

【００３６】

先行する「約」を使用することによって値が近似値として表される場合、特定の値が別の実施形態を形成することが理解されよう。本明細書で使用される場合、「約Ｘ」（Ｘは数値である）は、好ましくは、列挙された値の±１０％を指す。例えば、「約８」という語句は、７．２～８．８の値を指し、別の例として、「約８％」という語句は、７．２％～８．８％の値を指す。存在する場合、すべての範囲は、包括的かつ組み合わせ可能である。

【００３７】

「固体形態」は、化合物の多形形態を指す。固体形態は、結晶性固体または非晶質固体として存在し得る。

【００３８】

「塩酸塩」は、プロトンが化合物の最も塩基性の部位、例えば、窒素原子にイオン的に

結合し、塩化物が対アニオンである構造を指す。

【００３９】

描画された構造とその構造に与えられた名前との間に矛盾がある場合、描画された構造が優先される。加えて、構造または構造の一部の立体化学が、例えば、太線または破線で示されない場合、構造または構造の一部は、それのすべての立体異性体を包含すると解釈されるべきである。しかしながら、ある場合には、２つ以上のキラル中心が存在する場合、構造及び名称は、相対立体化学を記述するのに役立つ単一のエナンチオマーとして表され得る。有機合成の当業者であれば、化合物がそれらを調製するために使用される方法から単一のエナンチオマーとして調製されるかどうかが分かる。

【００４０】

本説明では、「互変異性体」または「互変異性形態」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能である異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られる）は、ケトエノール及びイミン－エナミン異性化などのプロトンの移動を介した相互変換を含む。価互変異性体には、結合電子の一部の再編成による相互変換が含まれる。

【００４１】

用語「治療する（ｔｒｅａｔ）」、「治療すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」、及び「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」は、疾患または疾患に関連する症状の改善または根絶を指す。実施形態では、かかる用語は、かかる疾患を有する患者への１つ以上の予防剤または治療剤の投与に起因する疾患の広がりまたは悪化を最小限に抑えることを指す。本開示の文脈では、用語「治療する」、「治療すること」、及び「治療」はまた、

（ｉ）具体的には、疾患または状態が哺乳動物で発生するのを、かかる哺乳動物がその状態にかかりやすいが、まだ疾患または状態を有すると診断されていない場合に、予防すること、

（ｉｉ）疾患または状態を阻害すること、すなわち、その発症を阻止すること、

（ｉｉｉ）疾患または状態を緩和すること、すなわち、その疾患または状態の退行を引き起こすこと、または

（ｉｖ）疾患または状態に起因する症状を緩和すること、すなわち、基礎となる疾患または状態に対処することなく、疼痛を緩和すること、を指す。本明細書で使用される場合、「疾患」及び「状態」という用語は、交換可能に使用され得るか、または特定の疾病もしくは状態が、既知の原因となる物質を有しない可能性があり（したがって病因がまだ解決されていない）、したがってまだ疾患として認識されていないが、臨床医によって多少の特定の症状の組が特定されている、望ましくない状態または症候群としてのみ認識されている点で異なり得る。

【００４２】

「有効量」という用語は、疾患の治療または予防において、または疾患に関連付けられた症状を遅延または最小限に抑えるのに十分な、化合物または他の有効成分の量を指す。さらに、化合物に対する治療有効量は、疾患の治療または予防における治療的利益を提供する治療剤の、単独での、または他の療法と組み合わせての、量を意味する。化合物と関連して使用される場合、この用語は、全体的な治療を改善するか、疾患の症状もしくは原因を軽減もしくは回避するか、または治療有効性もしくは別の治療剤との相乗効果を増強する量を包含し得る。

【００４３】

「患者」または「対象」は、ヒト、ウシ、ウマ、ヒツジ、子羊、ブタ、ニワトリ、七面鳥、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギまたはモルモットなどの動物を含む。動物は、非霊長類及び霊長類（例えば、サル及びヒト）などの哺乳動物であり得る。一実施形態では、患者はヒト乳児、小児、青年、または成人などのヒトである。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、開示される実施形態内の有用な化合物の塩を、その目的とする機能を果たし得るように担持するか、ま

たは輸送することに関与する、薬学的に許容される材料、組成物、または担体、例えば、液体もしくは固体充填剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒、またはカプセル封入材料を意味する。各担体は、開示された実施形態内の有用な塩を含めて、製剤の他の成分とも適合性であり、対象に有害ではないという意味で、「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体としての役目を果たし得る物質のいくつかの例としては、乳糖、ブドウ糖、及びショ糖などの糖類；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどのその誘導体、粉末化トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、ココアバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油などの油、プロピレングリコールなどのグリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなどのポリオール、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル、寒天、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、界面活性剤、アルギン酸、発熱性物質除去水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、ならびに薬学的製剤に用いられる他の非毒性の適合性材料が挙げられる。

【００４５】

適切な製剤は、選択した投与経路に依る。本明細書に記載の薬学的組成物のための好適な賦形剤に関するさらなる詳細は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｖｏｌｕｍｅ Ｉ ａｎｄ Ｖｏｌｕｍｅ ＩＩ，Ｔｗｅｎｔｙ－Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｏｙｄ Ｖ．Ａｌｌｅｎ，Ｊｒ．，ｅｄｉｔｏｒ（Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ：Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，２０１２）；Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｆｏｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ａｓｈｏｋ Ｋａｔｄａｒｅ ａｎｄ Ｍａｈｅｓｈ Ｖ．Ｃｈａｕｂａｌ，ｅｄｉｔｏｒｓ（Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬ：ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，２００６）、及びＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ Ｅｄ．（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ １９９９）に見出され、かかる開示のために参照により本明細書に組み込まれる。

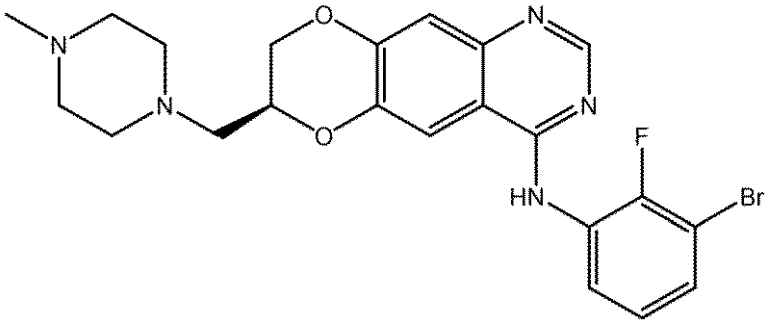
【００４６】

本明細書で使用される場合、薬学的組成物は、本明細書に記載されるような化合物（Ｉ）の結晶性固体多形と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び／または賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。薬学的組成物は、化合物の、生物への投与を容易にする。

【００４７】

実施形態では、以下の構造を有する、遊離塩基である化合物（Ｉ）の多形が提供され、

【化７】



化合物（Ｉ）

多形は、

（１）約４．９±０．２、約１３．９±０．２、約２２．１±０．２、及び約２５．１±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する形態Ａであって、実施形態では、前述のピークのうちの２つ、３つまたは４つを特徴とする、形態Ａであるか、
（２）約４．８±０．２、約９．８±０．２、約１３．８±０．２、約１４．７±０．２、約１７．７±０．２、約２０．２±０．２、約２４．１±０．２、約２４．６±０．２、及び約２５．１±０．２度の２θの値で特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する形態Ｂであって、実施形態では、上記のピークのうちの２、３、４、５つ、最大ですべてを特徴とする、形態Ｂであるか、
（３）約４．９±０．２、約２２．９±０．２、約２３．２±０．２、約２３．７±０．２、及び約２４．３±０．２度の２θの値で特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する形態Ｃであって、実施形態では、前述のピークのうちの２、３、４、または５つを特徴とする、形態Ｃであるか、あるいは、
（４）約１５．６±０．２、約１６．９±０．２、約１９．１±０．２、約１９．５±０．２、約２２．５±０．２、及び約２６．０±０．２度の２θの値で特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する形態Ｄであって、実施形態では、上記のピークのうちの２、３、４、５つ、最大ですべてを特徴とする、形態Ｂである。

【００４８】

実施形態では、多形は、形態Ａであり、形態Ａは、約４．９±０．２、約１２．０±０．２、約１３．９±０．２、約１４．８±０．２、約１５．５±０．２、約１５．９±０．２、約１７．８±０．２、約２０．４±０．２、約２１．０±０．２、約２２．１±０．２、約２３．０±０．２、約２３．６±０．２、約２４．３±０．２、約２４．８±０．２、約２５．１±０．２、約２６．３±０．２、及び約２７．３±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する。

【００４９】

実施形態では、多形は、形態Ｃであり、形態Ｃは、約４．９±０．２、約９．８±０．２、約１２．１±０．２、約１４．４±０．２、約１４．７±０．２、約２０．２±０．２、約２３．２±０．２、約２３．７±０．２、約２４．３±０．２、約２４．６±０．２、及び約２６．１±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する。

【００５０】

実施形態では、多形は、形態Ｄであり、形態Ｄは、約１５．２±０．２、約１５．６±０．２、約１６．９±０．２、約１９．１±０．２、約１９．５±０．２、約２２．５±０．２、及び約２６．０±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する。

【００５１】

実施形態では、多形は、形態Ｄであり、形態Ｄは、約１０．２±０．２、約１３．５±０．２、約１５．２±０．２、約１５．６±０．２、約１５．９±０．２、約１６．９±０．２、１９．１±０．２、約１９．５±０．２、約２２．５±０．２、約２３．３±０．２、約２４．３±０．２、約２４．７±０．２、約２４．９±０．２、約２６．０±０．２、約２７．９±０．２、及び約２９．６±０．２度の２θの値を特徴とする特徴的なピークを有するＸ線回折パターンを有する。

【００５２】

実施形態では、多形は、約１５３℃の融点を有する形態Ｄである。

【００５３】

実施形態では、多形は、図１に示されるような形態Ａであり、表４に示されるピークリストを有する。実施形態では、多形は、図２ａに示されるような形態Ｂであり、表５に示されるピークリストを有する。実施形態では、多形は、図３に示されるような形態Ｃであり、表６に示されるピークリストを有する。実施形態では、多形は、図４ａに示されるような形態Ｄであり、表８に示されるピークリストを有する。

【００５４】
実施形態では、化合物（Ｉ）の多形を形成する方法が提供され、本方法は、平衡化、懸濁平衡化、スラリー化、播種、蒸発、またはそれらの組み合わせによって非晶形化合物（Ｉ）を多形形態に変換することを含む。実施形態では、形態Ａ、形態Ｂ、または形態Ｃは、水の存在下で非晶質化合物（Ｉ）から形成される。実施形態では、形態Ｄは、非水溶媒系中の非晶質化合物（Ｉ）から形成される。
【００５５】
実施形態では、以下のうちの１つを含む、化合物（Ｉ）の形態Ａ多形を形成する方法が提供される：
（ａ）イソプロピルアルコール：水（１：１）中の非晶質化合物（Ｉ）を結晶化し、結晶化された非晶質化合物（Ｉ）を平衡化すること、
（ｂ）形態Ｄをアセトニトリル：水（９：１）中で懸濁平衡化すること、または
（ｃ）水飽和ＴＢＭＥ中で非晶質化合物（Ｉ）を懸濁平衡化すること。
【００５６】
実施形態では、以下のうちの１つを含む、化合物（Ｉ）の形態Ｂ多形を形成する方法が提供される：
（ａ）非晶質化合物（Ｉ）を水：エタノール（２：１）中で懸濁平衡化すること、または
（ｂ）形態Ｄを水中で懸濁平衡化すること。
【００５７】
実施形態では、アセトニトリル：水　５．５：２の溶液から化合物（Ｉ）を再結晶させ、続いて５℃で平衡化することを含む、化合物（Ｉ）の形態Ｃ多形の形成方法が提供される。
【００５８】
実施形態では、非水溶媒系で非晶質化合物（Ｉ）を結晶化し、スラリー化、播種、平衡化、懸濁平衡化、またはそれらの組み合わせを介して非晶質化合物（Ｉ）を形態Ｄに変換することを含む、化合物（Ｉ）の形態Ｄ多形を形成する方法が提供される。実施形態では、かかる方法は、以下のうちの１つを採用する：
（ａ）酢酸エチル中でスラリー化すること、
（ｂ）酢酸エチル中で形態Ｄを播種すること、
（ｃ）アセトニトリル中でスラリー化すること、
（ｄ）酢酸イソプロピル：シクロヘキサン（１：２）中で懸濁平衡化すること、
（ｅ）メチルエチルケトン（ＭＥＫ）：ジイソプロピルエーテル中で懸濁平衡化すること、
（ｆ）メチルエチルケトン（ＭＥＫ）：ｐ－キシレン（１：２）中で懸濁平衡化し、溶媒を部分的蒸発させること、
（ｇ）メチルＴＨＦ：メチルシクロヘキサン（１：２）中で平衡化すること、
（ｈ）酢酸イソプロピル：ヘプタン（２：３）中で平衡化すること、
（ｉ）酢酸イソプロピル：ヘプタン（１：１）中で平衡化すること、
（ｊ）酢酸ｎ－ブチル：ヘプタン（５：２）中で懸濁平衡化すること、
（ｋ）形態Ｄを播種してＴＢＭＥ中で懸濁平衡化すること、
（ｌ）ヘプタン：ＭＩＢＫ（４：１）中で懸濁平衡化すること、
（ｍ）メタノール：メチルシクロヘキサン（１：４）中で懸濁平衡化すること、
（ｎ）トリメチルアミン中で懸濁平衡化すること、または
（ｏ）ジイソプロピルエーテル中で懸濁平衡化すること。
【００５９】
実施形態では、化合物（Ｉ）の形態Ｄ多形を形成する方法であって、以下のうちの１つの中の化合物（Ｉ）の溶液を蒸発させることを含む方法が提供される：
（ａ）アセトン：ヘプタン（１：３）、
（ｂ）酢酸ｎ－ブチル、または

（ｃ）メタノール：ジイソプロピルエーテル（１：１２）。

【００６０】

実施形態では、化合物（Ｉ）の多形を形成するための上記各方法は、温度、撹拌／混合条件、冷却速度、処理時間、濃度、及びｐＨから選択される１つ以上の条件を制御または採用することができる。

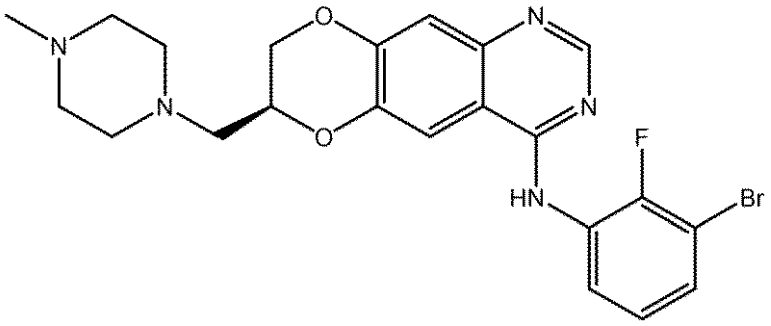
【００６１】

実施形態では、各多形形態Ａ、Ｂ、Ｃ、及びＤ、ならびに化合物（Ｉ）の非晶形形態は、上記の条件を、特定の所望の多形形態を調製する際に記載される条件に変化させることによって相互に変換することができる。いくつかのかかる実施形態では、相互変換は、非晶質形態によって進行することができる。例えば、実施形態では、形態Ａは、形態Ａから非晶質形態への変換、次いで非晶質形態から形態Ｄへの変換を介して形態Ｄに変換され得る。すなわち、以下の実施例に示されるように、形態Ａの乾燥は、化合物（Ｉ）の非晶質形態へのリフォームの時点まで実施され得、続いて形態Ｄを調製する条件が続く。同様に、形態Ｂは、非晶質形態に変換され、そこから形態Ｄに変換され得る。同様に、形態Ｃは、非晶質形態に変換され、そこから形態Ｄに変換され得る。さらに以下に示されるように、形態Ａ、Ｂ、及びＣを使用して高結晶性固体を生成できることは、化合物（Ｉ）の精製に役立ち得る。したがって、本明細書に以下に記載される精製方法は、多形形態及びそれらの非晶質形態の容易な相互変換を利用することができる。いくつかの実施形態では、形態Ａ、Ｂ、及びＣの各々は、形態Ｄを調製するために使用される条件下で平衡化を介して形態Ｄに直接変換することができる。したがって、かかる相互変換は、非晶質形態を通過する必要はない。

【００６２】

実施例において以下の本明細書に開示するように、化合物（Ｉ）の多形形態は、高い結晶性を有する。したがって、多形形態は、化合物（Ｉ）の精製を補助するのに特に好適である。実施形態では、化合物（Ｉ）を精製する方法は、本明細書に開示される方法のいずれかによる化合物（Ｉ）の多形を調製することと、多形の結晶を単離することとを含む。実施形態では、化合物（Ｉ）を精製する方法であって、

【化８】



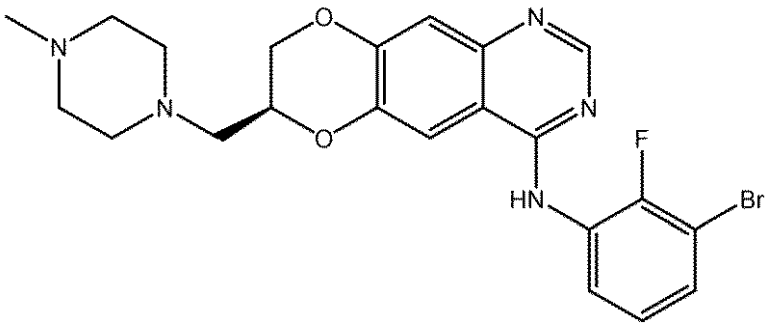
化合物（Ｉ）

多形形態Ａの結晶を調製することと、多形形態Ａの結晶を単離することと、を含む、方法が提供される。

【００６３】

実施形態では、化合物（Ｉ）を精製する方法であって、

【化９】



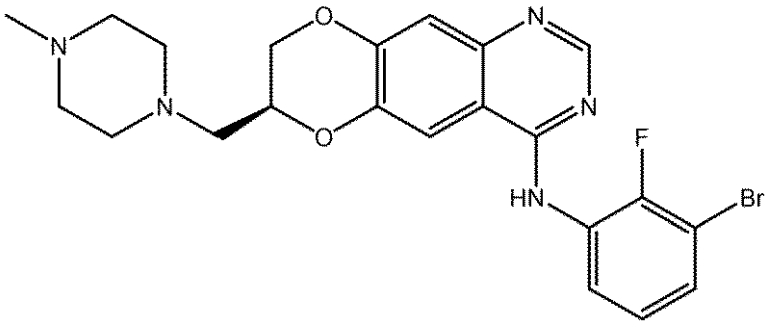
化合物（Ｉ）

多形形態Ｂの結晶を調製することと、多形形態Ｂの結晶を単離することと、を含む、方法が提供される。

【００６４】

実施形態では、化合物（Ｉ）を精製する方法であって、

【化１０】



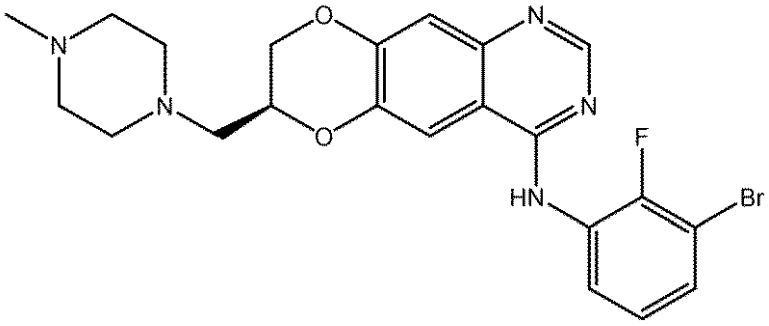
化合物（Ｉ）

多形形態Ｃの結晶を調製することと、多形形態Ｃの結晶を単離することと、を含む、方法が提供される。

【００６５】

実施形態では、化合物（Ｉ）を精製する方法であって、

【化１１】



化合物（Ｉ）

多形形態Ｄの結晶を調製することと、多形形態Ｄの結晶を単離することと、を含む、方法が提供される。

【００６６】

実施形態では、本明細書に開示される化合物（Ｉ）の多形形態と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物が提供される。

【００６７】

本開示の薬学的組成物及び方法は、それを必要とする個体を治療するために利用され得る。実施形態では、個体は、ヒトなどの哺乳動物、または非ヒト哺乳動物である。ヒトなどの動物に投与する場合、組成物または化合物は、例えば、化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物として、好ましくは投与される。薬学的に許容される担体としては、当技術分野で周知であり、例えば、水もしくは生理学的緩衝食塩水などの水溶液、またはグリコール、グリセロール、オリーブ油などの油、または注射可能な有機エステルなどの、他の溶媒もしくはビヒクルが挙げられる。好ましい実施形態では、かかる薬学的組成物がヒト投与、特に侵襲的投与経路（すなわち、上皮性関門を通る輸送または拡散を回避する注射または移植などの経路）用である場合、水溶液は、発熱物質を含まず、または実質的に発熱物質を含まない。賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出をもたらすために、または１つ以上の細胞、組織または器官を選択的に標的とするために、選択することができる。薬学的組成物は、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、顆粒、再構成のための凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐剤、注射などの剤形形態であり得る。組成物は、経皮送達システム、例えば皮膚パッチに存在させることもできる。組成物は、ローション、クリーム、または軟膏などの局所投与に好適な溶液中に存在させることもできる。

【００６８】

薬学的に許容される担体は、例えば、化合物の安定化、溶解度の増加、または化合物の吸収の増加に作用する、生理学的に許容される薬剤を含有することができる。かかる生理学的に許容される薬剤としては、例えば、グルコース、スクロースまたはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸またはグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパク質または他の安定剤または賦形剤が挙げられる。生理学的に許容される薬剤を含む薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。調製物または薬学的組成物は、自己乳化性薬物送達システムまたは自己微細乳化性薬物送達システムであり得る。薬学的組成物（調製物）は、リポソームまたは他のポリマーマトリックスであってもよく、これらは例えば化合物を組み込むことができる。例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームは、比較的簡単に作製及び投与される、毒性がなく、生理学的に許容され、代謝可能な担体である。

【００６９】

「薬学的に許容される」という語句は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または合理的な利益／リスク比に見合った他の問題もしくは複雑な事柄を伴わずに、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適な化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指すものとして本明細書で用いられる。

【００７０】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という語句は、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害ではないという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料の例としては、（１）糖、例えばラクトース、グルコース及びショ糖；（２）デンプン、例えばコーンスターチ及びジャガイモ澱粉；（３）セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；（４）粉末化トラガカント；（５）モルト；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）賦形剤、例えばカカオバター及び座薬ワックス；（９）油脂、例えばピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油；（１０）グリコール、例えばプロピレングリコール；（１１）ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；（１２）エステル、例えばオレイン酸エチル及びエチル・ラウリン酸エステル；（１３）寒天；（１４）緩衝

剤、例えば水酸化マグネシウム及び酸化アルミニウム三水和物；（１５）アルギン酸；（１６）発熱性物質除去水；（１７）等張食塩水；（１８）リンガー液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；ならびに、（２１）薬学的製剤において用いられる他の非中毒性の適合する物質、が挙げられる。

【００７１】

薬学的組成物（調製物）は、例えば、経口（例えば、水性または非水性の溶液または懸濁液のような水薬、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、ボーラス、粉末、顆粒、舌に適用するためのペースト）、口腔粘膜を介した吸収（例えば、舌下）、皮下、経皮（例えば、皮膚に適用されるパッチとして）、及び局所（例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏、またはスプレーとして）を含む、多くの投与経路のいずれかによって対象に投与することができる。化合物は、吸入用に製剤化されてもよい。実施形態では、化合物は、単に滅菌水に溶解または懸濁され得る。適切な投与経路及びそれに好適な組成物の詳細は、例えば、米国特許第６，１１０，９７３号、同第５，７６３，４９３号、同第５，７３１，０００号、同第５，５４１，２３１号、同第５，４２７，７９８号、同第５，３５８，９７０号、同第４，１７２，８９６号、ならびにそこに引用されている特許に見出すことができる。

【００７２】

製剤は、単位剤形で都合良く提供されてもよく、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製されてもよい。単回剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、治療されている宿主、特定の投与様式に応じて変化する。単回剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、概して、治療効果を生じる化合物の量になる。概して、１００パーセントのうち、この量は、有効成分の約１パーセント～約９９パーセント、好ましくは約５パーセント～約７０パーセント、最も好ましくは約１０パーセント～約３０パーセントの範囲である。

【００７３】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、化合物などの活性化合物を担体及び任意選択的に１つ以上の副成分と会合させるステップを含む。概して、製剤は、本開示の化合物を、液体担体、または微粉化した固体担体、またはその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて製品を成形することによって調製される。

【００７４】

経口投与に好適な本明細書に開示の多形化合物の製剤は、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、サシェ、丸剤、錠剤、ロゼンジ（フレーバーベース、通常、スクロース及びアカシアもしくはトラガカントを使用する）、凍結乾燥物、粉末、顆粒の形態で、または水性もしくは非水性液体の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液体乳剤として、またはエリキシル剤のしくはシロップとして、またはトローチ剤（ｐａｓｔｉｌｌｅ）（不活性基剤、例えば、ゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアカシアを使用する）として、及び／または口腔洗浄剤などとしてのものであってもよく、各々が有効成分として所定量の本開示の化合物を含有する。組成物または化合物は、ボーラス、舐剤またはペーストとして投与することもできる。

【００７５】

経口投与用の固体剤形（カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒など）を調製するには、有効成分を、１つ以上の薬学的に許容される収入源、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、及び／または以下のいずれかと混合される：（１）充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール及び／またはケイ酸；例えば（２）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖及び／またはアカシア；（３）湿潤剤、例えばグリセリン；（４）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカ澱粉、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウム；（５）溶液緩和剤、例えばパラフィン；（６）吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物；（７）湿潤剤、例えばセチルアルコール及びグリセロールモノ

ステアレート；（８）吸収剤、例えばカオリン及びベントナイト粘土；（９）潤滑油、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール、ドデシル硫酸ナトリウム及びそれらの混合物；（５０）錯化剤、例えば、改質された、及び改質されていないシクロデキストリン；ならびに、（１１）着色剤。カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、錠剤及び丸薬の場合、薬学的組成物は緩衝剤も含み得る。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟及び硬充填ゼラチンカプセルの充填剤としても用いられ得る。

【００７６】

錠剤は、任意選択的に１つ以上の副成分と共に圧縮または成形することにより、作製することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することにより作製することができる。

【００７７】

錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、丸薬及び顆粒などの薬学的組成物の他の固体剤形は、任意選択的に刻み目を付けるかまたは腸溶性コーティング及び薬学的製剤の分野で知られている他のコーティングなどのコーティング及びシェルで調製することができる。それらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供するための様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム及び／またはミクロスフェアを使用して、その中の有効成分の徐放または制御放出を提供するように製剤化することもできる。それらは、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過により、または使用直前に滅菌水もしくはいくらかの他の滅菌注射媒体により溶解され得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことにより、滅菌され得る。これらの組成物はまた、任意選択的に不透明剤（ｏｐａｃｉｆｉｎｇ ａｇｅｎｔ）を含有していてもよく、任意選択的に遅延様式で、胃腸管の特定の部分でのみ、または優先的に有効成分を放出する組成物であってもよい。使用され得る包埋組成物の例には、ポリマー物質及びワックスが含まれる。有効成分は、適切な場合、上記の賦形剤の１つ以上を含むマイクロカプセル化形態であってもよい。

【００７８】

経口投与に有用な液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルジョン、再構成用の凍結乾燥物、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルが挙げられる。有効成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、シクロデキストリン及びその誘導体、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物のような、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有し得る。

【００７９】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味料、香味料、着色料、芳香剤及び保存剤などのアジュバントも含むことができる。

【００８０】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント、及びそれらの混合物などの懸濁化剤を含んでもよい。

【００８１】

局所または経皮投与用の剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、

ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が挙げられる。活性化合物は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされる可能性のある保存剤、緩衝剤、または噴射剤と混合することができる。

【００８２】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、活性化合物に加えて、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有してもよい。

【００８３】

粉末及びスプレーは、活性化合物に加えて、乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素などの通常の噴射剤、及びブタン及びプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を追加で含むことができる。

【００８４】

経皮パッチは、身体への本開示の化合物の制御送達を提供する追加の利点を有する。かかる剤形は、適切な媒体に活性化合物を溶解または分散させることにより作製され得る。吸収増強剤もまた、皮膚を横切る化合物の流動を増加させるために使用され得る。かかる流れの速度は、速度を制御する膜を提供することか、化合物をポリマーマトリックスまたはゲルに分散させることのいずれかにより制御され得る。

【００８５】

本明細書で使用される「非経口投与」及び「非経口で投与される」という語句には、通常、注射による腸内及び局所投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮膚内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び脳内の注射及び注入が含まれるが、これらに限定されない。非経口投与に好適な薬学的組成物は、１つ以上の薬学的に許容される滅菌等張性水性または非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、または使用直前に滅菌注射用溶液または分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて、１つ以上の活性化合物を含み、これらは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を対象レシピエントの血液と等張性にする溶質、または懸濁化剤または増粘剤を含み得る。

【００８６】

薬学的組成物に用いることができる好適な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルなどが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液の場合は必要な粒径の維持によって、また界面活性剤の使用によって維持され得る。

【００８７】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などのアジュバントを含んでもよい。微生物の活動の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの包含によって確実となり得る。糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物に含めることも望ましい場合がある。加えて、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含めることにより、注射可能な薬剤形態の長期吸収がもたらされ得る。

【００８８】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、難水溶性である結晶性または非晶質の液体懸濁液を使用することにより達成され得る。その場合、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、次に、その溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによっても達成される。

【００８９】
注射可能なデポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で対象化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより作製される。ポリマーに対する薬物の比率、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度は制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリアンシリドが挙げられる）。デポー注射可能製剤は、生体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を捕捉することによっても調製される。
【００９０】
本発明の方法で使用するために、活性化合物は、そのままで、または例えば、０．１～９９．５％（より好ましくは０．５～９０％）の有効成分を薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する薬学的組成物として与えられ得る。
【００９１】
導入方法は、再充填可能または生分解性のデバイスによって提供されてもよい。タンパク質性（ｐｒｏｔｅｉｎａｃｅｏｕｓ）バイオ医薬品を含む薬物の制御送達のために、近年、様々な徐放性高分子デバイスが開発されており、インビボで試験されている。生分解性ポリマーと非分解性ポリマーの両方を含む様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）を使用して、特定の標的部位で化合物を徐放するためのインプラントを形成することができる。
【００９２】
薬学的組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、患者に対し毒性を有さずに、特定の患者、組成物、及び投与様式に対する所望の治療応答を達成するのに有効である、有効成分の量を得るように変化させ得る。
【００９３】
選択される投与量レベルは、用いられる特定の化合物または化合物、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性を含む様々な要因、投与経路、投与時間、用いられている特定の化合物（複数可）の特定の排泄速度、治療期間、用いられる特定の化合物（複数可）と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び／または材料、年齢、性別、体重、状態、治療されている患者の健康全般及び以前の病歴、ならびに医療分野で周知の同様の要因に依存する。
【００９４】
当技術分野の通常の技能を有する医師または獣医は、必要な薬学的組成物の治療有効量を容易に決定及び処方することができる。
【００９５】
例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルで薬学的組成物または化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」とは、所望の治療効果を引き出すのに十分な化合物の濃度を意味する。概して、化合物の有効量は、対象の体重、性別、年齢、及び病歴に応じて変わると理解されている。有効量に影響する他の要因としては、患者の状態の重症度、治療されている障害、化合物の安定性、及び必要に応じて化合物と共に投与されている別のタイプの治療薬が挙げられるが、これらに限定されない。薬剤の複数回投与により、より大きい総用量を送達することができる。有効性及び投与量を決定する方法は、当業者に知られている（Ｉｓｓｅｌｂａｅｈｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９６）Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ １３ ｅｄ．，１８１４－１８８２、参照により本願明細書に組み込まれる）。
【００９６】
概して、本組成物及び方法で使用される活性化合物の好適な１日用量は、治療効果を生み出すのに有効な最低用量である化合物の量である。かかる有効用量は、概して上述の要因に依存する。
【００９７】
必要に応じて、活性化合物の有効な１日用量は、１日を通して適切な間隔で別々に投与

される１、２、３、４、５、６回以上の分割用量（ｓｕｂ－ｄｏｓｅ）として、任意選択的に単位剤形で投与されてもよい。本開示の実施形態では、活性化合物は、１日２回または３回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化合物は１日１回投与される。

【００９８】

この治療を受ける患者は、霊長類、特にヒト、及びウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ネコ、イヌなどの他の哺乳動物、家禽、及びペット全般を含む、治療を必要としている動物である。

【００９９】

実施形態では、本明細書に開示される化合物は、単独で、または別のタイプの治療剤と併用して投与され得る。

【０１００】

実施形態では、がんを有する対象を治療する方法であって、本明細書に開示される化合物（Ｉ）の多形形態Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤの１つ以上を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかのかかる実施形態では、がんは異常なＥＧＦＲ発現を特徴とする。いくつかのかかる実施形態では、がんは、脳腫瘍である。

【０１０１】

実施形態では、がんを有する対象を治療するための医薬品の製造における、本明細書に開示の化合物（Ｉ）の多形形態Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤの１つ以上の使用が提供される。いくつかのかかる実施形態では、がんは、異常なＥＧＦＲ発現を特徴とする。いくつかのかかる実施形態では、がんは、脳腫瘍である。

【０１０２】

実施形態では、異常なＥＧＦＲ発現に関連するがんを有する対象を治療する方法であって、対象に、本明細書に開示されるように、化合物（Ｉ）の多形形態Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤの１つ以上を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、がんは、脳腫瘍である。

【０１０３】

実施形態では、異常なＥＧＦＲ発現に関連するがんを有する対象を治療するための医薬品の製造における、化合物（Ｉ）の多形形態Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤの１つ以上の使用が提供される。実施形態では、がんは、脳腫瘍である。

【０１０４】

ある特定の態様では、本開示は、対象に、ある量の多形形態の化合物（Ｉ）、形態Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはそれらの組み合わせを投与することを含む、ＥＧＦＲまたはＡＥＧＦＲを阻害する方法を提供する。

【０１０５】

ある特定の態様では、本開示は、がんの治療を必要とする対象に、本明細書に開示される量の化合物（Ｉ）の多形を投与することを含む、がんの治療方法を提供する。実施形態では、がんは、膀胱がん、骨腫瘍、脳腫瘍、乳がん、心臓がん、子宮頸がん、結腸がん、結腸直腸がん、食道がん、線維肉腫、胃がん、胃腸がん、頭脊椎頸部がん、カポジ肉腫、腎臓がん、白血病、肝臓がん、リンパ腫、黒色腫、多発性骨髄腫、膵臓がん、陰茎がん、精巣胚細胞がん、胸腺腫がん、胸腺がん、肺がん、卵巣がん、または前立腺がんである。実施形態では、がんは、神経膠腫、星細胞腫、または神経膠芽細胞腫である。実施形態では、がんは、膠芽細胞腫である。実施形態では、がんは、多形性膠芽細胞腫である。実施形態では、方法は、がん細胞の増殖を減少させる。

【０１０６】

ある特定の態様において、本開示は、対象においてがんを治療する方法を提供し、この方法は、対象に、グルコース代謝阻害剤及び追加の薬剤を投与することを含み、グルコース代謝阻害剤は、本開示の化合物（Ｉ）の多形またはその薬学的に許容される塩であり、追加の薬剤は、細胞質ｐ５３安定剤である。実施形態では、がんは、膀胱がん、骨腫瘍、脳腫瘍、乳がん、心臓がん、子宮頸がん、結腸がん、結腸直腸がん、食道がん、線維肉腫、胃がん、胃腸がん、頭脊椎頸部がん、カポジ肉腫、腎臓がん、白血病、肝臓がん、リン

パ腫、黒色腫、多発性骨髄腫、膵臓がん、陰茎がん、精巣胚細胞がん、胸腺腫がん、胸腺がん、肺がん、卵巣がん、または前立腺がんである。実施形態では、がんは、神経膠腫、星細胞腫、または神経膠芽細胞腫である。実施形態では、がんは、膠芽細胞腫である。実施形態では、がんは、多形性膠芽細胞腫である。実施形態では、方法は、がん細胞の増殖を減少させる。実施形態では、がんは、再発性または難治性である。他の実施形態では、がんは、治療ナイーブである。

【０１０７】

実施形態では、対象は、以下を含む方法によって、グルコース代謝阻害剤に感受性であると決定されている：

ａ．対象由来の第１の血液試料を得ることと、

ｂ．対象をケトジェニックダイエットに置くことと、

ｃ．ケトジェニックダイエットに一定期間置かれた後の対象から第２の血液試料を取得することと、

ｄ．第１及び第２の血液試料中のグルコースレベルを測定することと、

ｅ．第２の血液試料中のグルコースレベルを第１の血液試料中のグルコースレベルと比較することと、

ｆ．第２の血液試料中のグルコースレベルが、第１の血液試料中のグルコースレベルと比較して低下した場合に、対象が感受性であると決定すること。

【０１０８】

実施形態では、第２の血液試料と対照血液試料との間のグルコースレベルの低下は、約０．１５ｍＭ以上である。実施形態では、第２の血液試料と対照血液試料との間のグルコースレベルの低下は、約０．２０ｍＭ以上である。実施形態では、第２の血液試料と対照血液試料との間のグルコースレベルの低下は、０．１５ｍＭ～２．０ｍＭの範囲内である。実施形態では、第２の血液試料と対照血液試料との間のグルコースレベルの低下は、０．２５ｍＭ～１．０ｍＭの範囲内である。

【０１０９】

実施形態では、細胞質ｐ５３安定剤は、ＭＤＭ２阻害剤である。実施形態では、ＭＤＭ２阻害剤は、ナトリンである。実施形態では、ＭＤＭ２阻害剤は、ナトリン－３またはイダサヌトリンである。実施形態では、対象は、５０ｍｇ～１６００ｍｇのイダサヌトリンを投与される。実施形態では、対象は、１００ｍｇのイダサヌトリンを投与される。実施形態では、対象は、１５０ｍｇのイダサヌトリンを投与される。実施形態では、対象は、３００ｍｇのイダサヌトリンを投与される。実施形態では、対象は、４００ｍｇのイダサヌトリンを投与される。

【０１１０】

実施形態では、対象は、６００ｍｇのイダサヌトリンを投与される。実施形態では、対象は、１６００ｇのイダサヌトリンを投与される。他の実施形態では、ＭＤＭ２阻害剤は、ＲＯ５０４５３３７、ＲＯ５５０３７８Ｌ　Ｒ０６８３９９２１、ＳＡＲ４０５８３８、ＤＳ－３０３２、ＤＳ－３０３２ｂ、またはＡＭＧ－２３２である。

【０１１１】

実施形態では、細胞質ｐ５３安定剤は、ＢＣＬ－２阻害剤である。実施形態では、ＢＣＬ－２阻害剤は、アンチセンスオリゴデオキシヌレオチドＧ３１３９、ｍＲＮＡアンタゴニストＳＰＣ２９９６、ベネトエラックス（ＡＢＴ－１９９）、ＧＤＣ－０１９９、オバトクラックス、パエリタキセル、ナビトクラックス（ＡＢＴ－２６３）、ＡＢＴ－７３７、ＮＵ－０１２９、Ｓ０５５７４６、またはＡＰＧ－１２５２である。

【０１１２】

実施形態では、細胞質ｐ５３安定剤は、Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤である。実施形態では、Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤は、ＷＥＨＩ５３９、ＡＢＴ－２６３、ＡＢＴ－１９９、ＡＢＴ－７３７、ｓａｂｕｔｏｃｌａｘ、ＡＴＩ０１、ＴＷ－３７、ＡＰＧ－１２５２、またはガンボグ酸である。

【０１１３】

実施形態では、グルコース代謝阻害剤及び細胞質ｐ５３安定剤は、同じ組成物で投与される。他の実施形態では、グルコース代謝阻害剤及び細胞質ｐ５３安定剤は、別個の組成物で投与される。

【０１１４】

実施形態では、方法は、追加の療法の投与をさらに含む。

【０１１５】

神経膠腫のタイプ及びステージ

原発性悪性脳腫瘍は、脳または脊椎で始まる腫瘍であり、集合的に神経膠腫として知られている。神経膠腫は、特定のタイプのがんではないが、神経膠細胞に由来する腫瘍を説明するために使用される用語である。原発性悪性脳腫瘍の例としては、星状細胞腫、毛球性星状細胞腫、多形性キサントアストロサイトーマ、びまん性星状細胞腫、未分化星状細胞腫、ＧＢＭ、神経膠腫、乏突起神経膠腫、上衣腫が挙げられる。ＷＨＯの脳腫瘍の分類によれば、星細胞腫は、基礎となる病理によって決定される４つのグレードに分類されている。神経膠腫を分類するために使用される特徴としては、有糸分裂、細胞性または核異型、ならびに擬似パリサード特徴を有する血管増殖及び壊死が挙げられる。悪性（または高悪性度）神経膠腫には、未分化神経膠腫（ＷＨＯグレードＩＩＩ）及び多形神経膠芽腫（ＧＢＭ、ＷＨＯグレードＩＶ）が含まれる。これらは、最も予後が悪い最も攻撃的な脳腫瘍である。

【０１１６】

ＧＢＭは、最も一般的で、複雑で、治療抵抗性があり、最も致命的なタイプの脳腫瘍であり、すべての脳腫瘍の４５％を占め、毎年約１１，０００人の男性、女性、及び子供が診断を受けている。ＧＢＭ（グレード４星状細胞腫及び多形性膠芽腫としても知られる）は、悪性（がん性）原発性脳腫瘍の最も一般的なタイプである。

【０１１７】

それらは、いくつかの理由で非常に攻撃的である。まず、神経膠芽腫細胞は、豊富な血液供給を刺激する物質を分泌するため、急速に増殖する。それらはまた、正常細胞と並行して腫瘍の顕微鏡的な触手を送ることによって、侵入し、正常な脳に長距離浸潤する能力を有する。２タイプの神経膠芽腫が知られている。原発性ＧＢＭは最も一般的な形態であり、急速に成長し、しばしば早期に症状を引き起こす。

【０１１８】

続発性神経膠芽腫はそれほど一般的ではなく、すべてのＧＢＭの約１０パーセントを占める。それらは、低悪性度のびまん性星状細胞腫または未分化星状細胞腫から進行し、より若い患者に見られることが多い。続発性のＧＢＭは、前頭葉に優先的に位置し、より良い予後をもたらす。

【０１１９】

ＧＢＭは、通常、腫瘍の外科的切除、放射線及び化学療法を含む複合マルチモーダル治療計画によって治療される。第一に、手術中にできるだけ多くの腫瘍が除去される。脳内の腫瘍の位置によって、安全に除去され得る量が決定されることが多い。手術後、放射線療法及び化学療法により、残りの腫瘍細胞の増殖が遅延される。経口化学療法薬であるテモゾロミドは、最も頻繁に６週間使用され、その後は月に１回使用される。別の薬物、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）として知られる）もまた、治療中に使用される。この薬剤は、腫瘍の血液供給をリクルートする能力を攻撃し、しばしば腫瘍の成長を遅らせ、または停止させる。

【０１２０】

新規の治験療法も使用され、これらには、標準療法に治療を追加すること、または標準療法の一部をより良く機能する可能性のある異なる治療に置き換えることが含まれ得る。これらの治療のいくつかとして、ワクチン免疫療法などの免疫療法、または腫瘍が存在する脳の領域への低用量の電気パルス、及びＮＵ－０１２９などの球状核酸（ＳＮＡ）を含むナノ療法が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の方法は、前述の療法のうちの１つ以上と組み合わせて使用される。

【０１２１】
本明細書で考察される方法及び組成物の実施形態はまた、肺がん、非ＣＮＳがん、ＣＮＳがん、及び脳転移、軟膜転移、脈絡膜転移、脊髄転移などのＣＮＳ転移を含むがこれらに限定されない、他のタイプのがんに適用可能であることも企図される。
【０１２２】
細胞質ｐ５３安定剤
本発明者らは、例えば、ＣＮＳ透過性小分子などの薬理学的ｐ５３安定化が、患者由来の原発性ＧＢＭモデルにおけるＥＧＦＲ駆動グルコース取り込みの阻害と相乗的に致命的であることを実証した。本発明者らは、ｐ５３の非転写機能が、代謝応答因子における内在性アポトーシスを刺激する上で重要な役割を有することができることを初めて実証した。したがって、本明細書に記載の治療方法は、細胞質ｐ５３安定剤（複数可）を、グルコース代謝阻害剤と組み合わせて投与することを含む。細胞質ｐ５３安定剤及びグルコース代謝阻害剤は、同じまたは異なる組成物で、共投与または連続投与することができる。いくつかの実施形態では、単一のｐ５３安定剤が使用され、他の実施形態では、１つ以上のｐ５３安定剤が使用されることが企図される。例えば、（ＢＣＬ－２及び$BCL-X_L$に結合する）ＡＢＴ７３７とのナトリンの組み合わせは、相乗的に、ミトコンドリアレベルでのプロアポトーシス及び抗アポトーシスタンパク質のバランスを標的とし、それによって細胞死を促進することが報告されている。（Ｈｏｅ　ｅｔ　ａｌ．２０１４．Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ．Ｖｏｌ．１３．ｐｐ．２１７）。本明細書で意図されるように、細胞質ｐ５３安定剤は、ｐ５３を直接的または間接的に薬理学的に安定化または活性化することができる任意の低分子、抗体、ペプチド、タンパク質、核酸またはその誘導体である。細胞質ｐ５３の安定化は、アポトーシスのためにがん細胞などの細胞をプライミングすることをもたらす。
【０１２３】
ＭＤＭ２アンタゴニスト
細胞内のｐ５３のタンパク質レベルは、その負の調節因子であるＥ３ユビキチンタンパク質リガーゼＭＤＭ２によって厳密に制御され、低く保たれている。本開示の方法または組成物の実施形態では、細胞質ｐ５３安定剤は、ＭＤＭ２アンタゴニスト／阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＭＤＭ２アンタゴニストは、ナトリンである。さらなる実施形態では、ナトリンは、ナトリン－３またはイダサヌトリンである。他の実施形態では、ＭＤＭ２アンタゴニストは、ＲＯ５０４５３３７（ＲＧ７１１２としても知られる）、ＲＯ５５０３７８１、Ｒ０６８３９９２１、ＳＡＲ４０５８３８（ＭＩ－７７３としても知られる）、ＤＳ－３０３２、ＤＳ－３０３２ｂ、またはＡＭＧ－２３２、または任意の他のＭＤＭ２阻害剤である。
【０１２４】
ＭＤＭ－２に結合することが知られている本発明の方法の範囲内の他の化合物としては、Ｒｏ－２４４３、ＭＩ－２１９、ＭＩ－７１３、ＭＩ－８８８、ＤＳ－３０３２ｂ、ベンゾジアゼピンジオン（例えば、ＴＤＰ５２１２５２）、スルホンアミド（例えば、ＮＳＣ２７９２８７）、エフロメノトリアゾロピリミジン、モルホリノン及びピペリジノン（ＡＭ－８５５３）、テルフェニル、カルコン、ピラゾール、イミダゾール－インドール、イソインドリノン、ピロリジノン（例えば、ＰＸＮ８２２）、プライアキソン、ピペリジン、天然由来のプレニルアテッドキサントン、ＳＡＨ－８（ステープルペプチド）ｓＭＴｉｄｅ－０２、ｓＭＴｉｄｅ－０２ａ（ステープルペプチド）、ＡＴＳＰ－７０４１（ステープルペプチド）、スピロリゴマー（ａ－ヘリキシミックミック）が挙げられる。ＭＤＭ２のタンパク質折り畳みを引き起こすことが知られている他の化合物としては、ＰＲＩＭＡ－１ＭＥＴ（ＡＰＲ－２４６としても知られる）Ａｐｒｅａ１０２－１０５、ＰＫ０８３、ＰＫ５Ｉ７４、ＰＫ５１９６、ＰＫ７０８８、ベンゾチアゾール、スチクト酸、及びＮＳＣ３１９７２６が挙げられる。
【０１２５】
ＢＣＬ－２阻害剤

本発明の方法または組成物のさらなる実施形態では、細胞質ｐ５３安定剤は、ＢＣＬ－２阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＢＣＬ－２阻害剤は、例えば、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドＧ３１３９、ｍＲＮＡアンタゴニストＳＰＣ２９９６、ベネトクラクス（ＡＢＴ－１９９）、ＧＤＣ－０１９９、オバトクラクス、パクリタキセル、ナビトクラックス（ＡＢＴ－２６３）、ＡＢＴ－７３７、ＮＩＴ－０１２９、Ｓ０５５７４６、ＡＰＧ－１２５２または任意の他のＢＣＬ－２阻害剤である。

【０１２６】

Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤

本発明の方法または組成物のさらなる実施形態では、細胞質ｐ５３安定剤は、Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤である。いくつかの実施形態では、Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤は、例えば、ＷＥＨＩ５３９、ＡＢＴ－２６３、ＡＢＴ－１９９、ＡＢＴ－７３７、サブトクラックス、ＡＴＩ０１、ＴＷ－３７、ＡＰＧ－１２５２、ガンボギン酸または任意の他のＢｃｌ－ｘＬ阻害剤である。

【０１２７】

評価方法：グルコース取り込み試験

本開示の方法及び組成物の実施形態では、ＧＢＭまたはがんを有する対象は、「代謝レスポンダー」または「代謝非レスポンダー」（すなわち、グルコース代謝阻害剤に感受性）のいずれかであると分類される。実施形態では、対象の分類は、グルコース代謝阻害剤及び細胞質ｐ５３安定剤を含む治療を対象に投与する前である。したがって、本開示は、がんを評価し、対象を分類し、治療に対する対象の感受性を決定するための方法であって、グルコース代謝、解糖またはグルコース取り込みの分析を伴う方法を提供する。対象を代謝レスポンダーとして分類する方法を実施例１に詳細に記載する。糖解及びグルコース取り込みを監視する技術は、参照により本明細書に組み込まれる、Ｔ．ＴｅＳｌａａ ａｎｄ Ｍ．Ａ．Ｔｅｉｔｅｌｌ．２０１４．Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌｕｍｅ ５４２，ｐｐ．９２－１１４に提供されている。

【０１２８】

糖解は、２つの分子のＡＴＰの同時生成と共に、１つの分子のグルコースを２つの分子のピルビン酸に細胞内生化学的に変換することである。ピルビン酸は、ＮＡＤＨ及び$FADH_2$を産生するためのミトコンドリア内のトリカルボン酸（ＴＣＡ）サイクルへの入口を含むいくつかの潜在的な運命を有する代謝中間体である。代替的に、ピルビン酸は、ＮＡＤＨからのNAD^+の同時再生を伴う乳酸デヒドロゲナーゼによって、細胞質中の乳酸に変換され得る。糖解によるフラックスの増加は、例えば、ＡＴＰの形態の追加のエネルギー、ならびにヌクレオチド、脂質、及びタンパク質生合成のためのグルコース由来代謝中間体を提供することによって、がん細胞の増殖を支持する。Ｗａｒｂｕｒｇ（Ｏｎｃｏｌｏｇｉａ．１９５６；９（２）：７５－８３）は、酸素が利用可能なときに主に呼吸する非悪性細胞とは対照的に、増殖する腫瘍天井が酸素の存在下でのグルコースから乳酸への変換である好気性糖解を増強することを最初に観察した。

【０１２９】

Ｗａｒｂｕｒｇ効果と呼ばれるこのミトコンドリアバイパスは、がん細胞、活性化リンパ球、及び多能性幹細胞を含む急速に増殖する細胞で発生する。Ｗａｒｂｕｒｇ効果は、^{18}Ｆ－デオキシグルコースなどのフッ素化グルコース類似体の細胞取り込みの増加を識別するためにポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）スキャンを使用する臨床診断試験のために利用されている。

【０１３０】

したがって、糖解は、治療及び診断方法の標的を表す。本発明の方法の文脈において、悪性細胞によるグルコース取り込み及び乳酸排出の測定は、グルコース異化及び／またはグルコース代謝阻害剤に対する感受性の変化を検出するのに有用であり得る。かかる変化を検出することは、ＧＢＭの治療方法、無効な治療のリスクを低減する方法、腫瘍生存の可能性を低減する方法にとって重要である。本開示の目的のために、^{18}Ｆ－デオキシグルコースＰＥＴが役に立つ。実施形態では、ｐ５３活性化に対する感受性を予測するため

の迅速な非侵襲的機能的バイオマーカーとしてのバイオマーカーである。この非侵襲的解析は、薬物動態／薬力学的評価が非常に困難で非実用的である悪性脳腫瘍に対して特に有益であり得る。場合によっては、ＭＲＩ融合を伴う遅延撮像プロトコル（４１）及びパラメトリック応答マップ（ＰＲＭ）は、腫瘍^{18}Ｆ－ＦＤＧ取り込みの変化を定量化するのに有用であり得る（４２）。

【０１３１】

ある特定の態様では、方法は、グルコース取り込み及び乳酸産生の測定に関することができる。培養中の細胞については、グルコースの取り込みと乳酸の排出を測定することによって糖分解フラックスを定量化することができる。細胞へのグルコース取り込みは、グルコーストランスポーター（Ｇｌｕｔｌ－Ｇｌｕｔ４）を介して行われるが、乳酸排出は、細胞膜におけるモノカルボキシレートトランスポーター（ＭＣＴ１－ＭＣＴ４）を介して行われる。

【０１３２】

細胞外グルコース及び乳酸

グルコース取り込み及び乳酸排出を検出する方法としては、例えば、細胞外グルコースまたは乳酸キット、細胞外バイオアナライザー、ＥＣＡＲ測定、［３ＨＪ－２－ＤＧまたは［１４ＣＪ－２－ＤＧ取り込み^{18}ＦＤＧ取り込みまたは２－ＮＢＤＧ取り込みが挙げられる。市販のキット及び器具は、細胞培養培地内のグルコース及び乳酸レベルを定量化するために利用可能である。キットによる検出方法は、通常、比色法または蛍光法であり、分光光度計などの標準的な実験室の機器と互換性がある。バイオプロファイルアナライザ（Ｎｏｖａ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌなど）または生化学アナライザ（例えば、ＹＳＩ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓなど）は、細胞培養培地中のグルコース及び乳酸の両方のレベルを測定することができる。ＧｌｕｃＣｅｌｌ（Ｃｅｓｃｏ　ＢｉｏＰｒｏｄｕｅｔｓ）は、細胞培地中のグルコースレベルのみを測定することができる。各市販の方法は異なる検出プロトコルを有するが、分析のための培地の回収は同じである。

【０１３３】

細胞外酸性化速度

解糖はまた、単位時間当たりの主にピルビン酸からの変換後の乳酸の排出からの、周囲培地の細胞外酸性化速度（ＥＣＡＲ）の測定によって決定することができる。シーホースエクストラセルフラックス（ＸＦ）分析器（Ｓｅａｈｏｒｓｅ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）は、同じ細胞において（酸素消費によって）同時に解糖及び酸化リン酸化を測定するためのツールである。

【０１３４】

グルコース類似体取り込み

開示の方法のある特定の実施形態は、グルコース類似体の使用を含む。当業者によく知られているように、細胞によるグルコース取り込み速度を決定するために、グルコースの標識された同位体を細胞培養培地に添加し、次いで所与の期間後に細胞内で測定することができる。これらの試験のためのグルコース類似体の例示的なタイプとしては、限定されないが、２－デオキシ－Ｄ－［１，２－３Ｈ］－グルコース、２－デオキシ－Ｄ－［１－１４Ｃ］－グルコース、または２－デオキシ－２－^{18}Ｆ－フルオロ－Ｄ－グルコース（^{18}ＦＤＧ）などの放射性グルコース類似体、または２－［Ｎ－（７－ニトロベンツ－２－オキサ－１，３－ジアキソール－４－イル）アミノ］－２－デオキシグルコース（２－ＮＢＤＧ）などの蛍光グルコース類似体が挙げられる。放射性グルコース類似体取り込みの測定には、シンチレーションカウンターが必要であるが、２－ＮＢＤＧ取り込みは通常、フローサイトメトリーまたは蛍光顕微鏡によって測定される。いくつかの実施形態では、グルコース取り込みは、放射性標識グルコース２－デオキシ－２－［フッ素－１８］－フルオロ－Ｄ－グルコース（^{18}Ｆ－ＦＤＧ）の取り込みによって測定される。さらなる実施形態では、^{18}Ｆ－ＦＤＧの検出は、ポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）によって行われる。いくつかの実施形態では、生検は、ＧＢＭ腫瘍から採取される。^{18}Ｆ－ＦＤＧを測定する例の詳細な説明は、以下の例で提供する。

【０１３５】
ある特定の態様では、方法は、腫瘍試料などの生体試料のグルコース取り込みを対照と比較することに関することができる。倍数の増加または減少は、少なくとも、または最大で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００以上、またはそれらの中で導出可能な任意の範囲であり得る。代替的に、試料と参照との間の発現の差異は、少なくともまたは最大で２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００％の差異、またはそれらの中で導出可能な任意の範囲などのパーセントの減少または増加として表され得る。

【０１３６】
相対発現レベルを表現する他の方式は、０．００１、０．００２、０．００３、０．００４、０．００５、０．００６、０．００７、０．００８、０．００９、０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２．０、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、３．０、３．１、３．２、３．３、３．４、３．５、３．６、３．７、３．８、３．９、４．０、４．１、４．２、４．３、４．４、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９、５．０、５．１、５．２、５．３、５．４、５．５、５．６、５．７、５．８、５．９、６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、８．０、８．１、８．２、８．３、８．４、８．５、８．６、８．７、８．８、８．９、９．０、９．１、９．２、９．３、９．４、９．５、９．６、９．７、９．８、９．９、１０．０、またはその中で導出可能な任意の範囲などの、正規化されたまたは相対的な数値を用いるものである。いくつかの実施形態では、レベルは、対照と比較して得られる。

【０１３７】
重み付けされた投票プログラムなどのアルゴリズムを使用して、バイオマーカーレベルの評価を容易にすることができる。加えて、誤った評価のリスクを低減するために、他の臨床的証拠をバイオマーカーベースの試験と組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、他の細胞遺伝学的評価が考慮され得る。

【実施例】

【０１３８】
本明細書に記載の実施例及び実施形態は例示のみを目的としており、いくつかの実施形態では、様々な修正または変更が、添付の特許請求の範囲の開示及び範囲内に含まれるべきである。

【０１３９】
以下の略語は、以下の実施例で使用される：

【表１】

略語	正式名称
DCM	ジクロロメタン
DSC	示差走査熱量測定
DVS	動的蒸気吸着
MeOH	メタノール
PRC	沈殿実験
PXRD	粉末Ｘ線回折
r.h.	相対湿度
r.t.	室温(22~25℃)
SLE	スラリー実験/懸濁液平衡
TBME	ターシャリー-ブチルメチルエーテル
temp.	温度
TG	熱重力法
TG-FTIR	フーリエ変換赤外線分光法と組み合わせた熱重力法
THF	テトラヒドロフラン
VDi	蒸気入拡散実験
VDo	蒸気放出拡散実験

【０１４０】

ＰＸＲＤのピークリスト：ｖｓ＝非常に強い、ｓ＝強い、ｍ＝中程度、ｗ＝弱い、ｖｗ＝非常に弱い強度。

【０１４１】

ＤＳＣ：ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ２０００機器（蓋にピンホールを有する試料パン、加熱速度１０Ｋ／分）を用いて示差走査熱量測定を実施した。融点は、ピーク最大値として理解される。化合物（Ｉ）は約１．２％の水を含有し、そのうちのいくつかは１００℃を超えて放出されることが見出されたため、試料をＤＳＣ試料パンで乾燥させた。これは、ピンホールでパンを１００℃まで加熱し、試料をこの温度で１０分間保持することによって行った。次に、乾燥した試料で第２のスキャンを実施し、吸熱シグナルが水の蒸発に起因する可能性があるため、第１のスキャンは無視した。

【０１４２】

動的蒸気吸着：ＤＶＳ測定は、ＰｒｏＵｍｉｄ（旧「Ｐｒｏｊｅｋｔ　Ｍｅｓｓｔｅｃｈｎｉｋ」）、Ａｕｇｕｓｔ－Ｎａｇｅｌ－Ｓｔｒ２３，８９０７９Ｕｌｍ（ドイツ）製のＳＰＳ１１－１００ｎ「Ｓｏｒｐｔｉｏｎｓ　Ｐｒｕｆｓｙｓｔｅｍ」を用いて行った。約５～２０ｍｇの試料をアルミニウム試料パンに入れた。１時間当たり５％の湿度変化率を使用した。適用された測定プログラムを、図（青色トレース）に視覚化する。有効含水量を示すプレゼンテーションを修正する。

【０１４３】

事前に定義された湿度プログラムを開始する前に、試料をマイクロバランスの上にある

アルミニウムまたは白金ホルダーに置き、５０％ＲＨで平衡化させた。測定プログラムを、レポートの図に視覚化する。

【０１４４】

吸湿性の分類：吸湿性は、初期質量に対する８５％ＲＨでの質量利得に基づいて、以下のように分類した：潮解性（液体を形成するために十分に吸着された水）、非常に吸湿性（１５％以上の質量増加）、吸湿性（質量増加＜１５％が≧２％）、わずかに吸湿性（質量増加＜２％が≧０．２％）、または非吸湿性（質量増加＜０．２％）。

【０１４５】

顕微鏡検査：Ｌｅｉｔｚ　Ｏｒｔｈｏｐｌａｎ偏光顕微鏡パート＃１３０８８０で光学顕微鏡検査を行い、概して１０×１０の倍率を適用した。

【０１４６】

Ｈ－ＮＭＲ：Ｂｒｕｋｅｒ　ＤＰＸ３００分光計、３００．１３ＭＨｚのプロトン周波数、３０°励起パルス、１秒のリサイクル遅延、１６回のスキャンの蓄積、溶媒としての重水素化ＤＭＳＯ、参照に使用される溶媒ピーク、ＴＭＳスケールに報告された化学シフト。

【０１４７】

粉末Ｘ線回折：粉末Ｘ線回折を、Ｃｕ－$K_{\alpha 1}$放射線で動作するＭｙｔｈｅｎ１Ｋ検出器を備えたＳｔｏｅ　Ｓｔａｄｉ　Ｐ回折計を用いて実行した。本機器での測定は、４０ｋＶの管電圧と４０ｍＡの管電力で伝送することにより実施した。湾曲したＧｅモノクロメータは、Ｃｕ－$K_{\alpha 1}$放射線での試験を可能にする。以下のパラメータを設定した：０．０２°２θステップサイズ、１２秒ステップ時間、１．５～５０．５°２θスキャン範囲、及び１°２θ検出器ステップ（ステップスキャンの検出器モード）。典型的な試料調製のために、約１０ｍｇの試料を２つの酢酸箔の間に配置し、Ｓｔｏｅ透過試料ホルダーに取り付けた。測定中に試料を回転させた。すべての試料調製及び測定は、周囲空気雰囲気中で行った。

【０１４８】

ラマン分光法：ＦＴ－Ｒａｍａｎスペクトルは、１０６４ｎｍで動作する近赤外線Ｎｄ：ＹＡＧレーザー及び液体窒素冷却ゲルマニウム検出器を用いて、Ｂｒｕｋｅｒ　ＭｕｌｔｉＲＡＭＦＴ－Ｒａｍａｎシステムで記録した。２cm^{-1}の分解能を有する６４回のスキャンを、３５００～－５０cm^{-1}の範囲で蓄積したが、フィルタカットオフ効果のために１００cm^{-1}を超えるデータのみを評価する。見かけのレーザー出力は、典型的には１００または３００ｍＷである。

【０１４９】

溶解度：おおよその溶解度は、約１０ｍｇの化合物への溶媒の増分添加によって決定した。物質が合計１０ｍｌの溶媒を添加することによって溶解しなかった場合、溶解度は、１ｍｇ／ｍｌ未満と示される。この方法に固有の実験誤差により、溶解度値は、大まかな推定値とみなされることが意図され、結晶化実験の設計にのみ使用されることが意図される。

【０１５０】

ＴＧ－ＦＴＩＲ：Ｂｒｕｋｅｒ　ＦＴＩＲ分光計ベクター２２（ピンホール、N_2雰囲気、加熱速度１０Ｋ／分を有する試料パン）に結合されたＮｅｔｚｓｃｈ　Ｔｈｅｒｍｏ－ＭｉｃｒｏｂａｌａｎｃｅＴＧ２０９を用いて、熱重量測定を実施した。

【０１５１】

ＨＰＬＣ：ＨＰＬＣは、ＵＶ検出を有するＡｇｉｌｅｎｔ１１００シリーズ機器及びＷａｔｅｒｓ　ＸＴｅｒｒａ　ＭＳＣ１８、１００×４．６ｍｍ、５ｕｍ、（ＦＫ－ＣＣ０１Ｈ）カラムを用いて、以下のパラメータを使用して実施した：

【表２】

移動相	
移動相 A	水+0.1%TFA
移動相 B	アセトニトリル
流速	1.00 ml/分
ラン時間	25.00 分
注入体積	10.00 µl
カラムオーブン	25.0℃
オートサンプラー温度	25.0℃
検出器波長	252 nm
希釈液	メタノール
圧力	77 bar
ポストラン	4.9 分

【表３】

勾配条件		
時間(分)	A (%)	B (%)
0.00	95.0	5.0
20.0	5.0	95.0
20.1	95.0	5.0

【０１５２】
実施例１
非晶質化合物（Ｉ）。
国際公開第２０２０／１９０７６５号に記載の合成及び精製によって得られた化合物（Ｉ）の試料を、様々な技術によって特徴付け、非晶質であると決定した。光学顕微鏡画像は、ガラスのような粒子を示し、粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンは、鋭い反射を示さなかった。ＦＴ－ＩＲ分光法と結合した熱重量測定は、試料が約１．４％の水を含有することを示した。水の一部は、非晶質粒子の空隙空間に閉じ込められているように見え、その沸点を超えて放出された。試料は、約２００℃を超える温度で分解した。示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムは、約０．４４Ｊ／ｇ／℃のΔＣｐを有する約６４℃でのガラス転移を示した。動的蒸気吸着（ＤＶＳ）は、化合物（Ｉ）が、ＴＧ－ＦＴＩＲ測定中とほぼ同じ量の水、すなわち約１．５％に達した一方で、サイクル中に高ｒ．ｈ．の終端で約１５％の水分含有量を失ったことを示した。したがって、非晶質形態は吸湿性とみなされた。試験終了時の含水率は約６．４％で、開始時よりも有意に高かった。ＤＶＳ後に回収された試料の粉末Ｘ線回折は、ＤＶＳ実験中に試料が変化していないことを明らかにした。
【０１５３】
非晶質化合物（Ｉ）について、室温でおおよその溶解度を決定した。これらの値は、少量の溶媒を少量の固体に添加することによって得られ、短時間の撹拌または振とうによって溶解を達成した。これらの値は近似値であり、必ずしも熱力学的溶解度値に対応しているわけではない。溶媒混合物の比は、体積比に対応する。
【０１５４】

最初に、試験を非晶質形態の化合物（Ｉ）で行い、後に、安定した結晶形態Ｄ（以下の実施例７）が発見された後で、いくつかの試験を結晶形態で繰り返した。非晶質化合物（Ｉ）は、酢酸、ケトン、アルコール、エステル、及びジクロロメタン、ならびにそれらの混合物などの最も一般的な有機溶媒に非常に可溶性である。抗溶媒は、水、ヘプタン、及びＴＢＭＥである。結晶形態Ｄの溶解度は、アセトニトリル及び酢酸エチル中の非晶質形態よりも実質的に低いことが見出された。入手可能なデータ及びさらなる実験に基づくと、シクロヘキサン及びメチルシクロヘキサンもまた、抗溶媒として使用することができる。結晶形態Ｄ及び非晶質形態の化合物（Ｉ）の様々な溶媒中のおおよその溶解度データを表１にまとめる。

【表４】

表１.

溶剤(複数可)	おおよその溶解度(mg/ml)	
	結晶形態 D	非晶質形態
酢酸/水(1/3)		S > 130
アセトン		S > 100
アセトン/ヘプタン 1/3	S~7	
アセトン/水(1/1)		S > 120
アセトニトリル	5 < S < 10	S > 130
アセトニトリル/水(1/1)		S > 110
アニソール		S > 160
ジクロロメタン		S > 100
エタノール		S > 100
エタノール/n-ヘプタン(1/1)		S > 130
エタノール/n-ヘプタン(1/3)	S > 107	S > 130
エタノール/水(1/1)		S > 100
酢酸エチル		S > 100
酢酸エチル/n-ヘプタン(1/3)	S~3	
n-ヘプタン		S <1
イソブチルアルコール	S > 136	
酢酸イソプロピル	90 < S < 180	S~100
MEK		S > 100
メタノール		S > 100
メタノール/TBME(1/2)		S > 140
プロパノール、1-メトキシ-2-	S > 200	
プロパノール、2-		S > 100
プロパノール、2-/ヘプタン 1/1	S > 20	
TBME		S~2
THF		S > 130
THF/n-ヘプタン(1/1)		S~2
水	S < 1	S < 1

【０１５５】

実施例２

懸濁平衡化実験

所与の溶媒系において熱力学的に安定した形態（多形または溶媒和物）を得るために、懸濁平衡化実験を実施した。化合物（Ｉ）を適切な量の指定された溶媒または溶媒混合物に懸濁した。非晶質及び結晶形態Ｄの両方を出発物質として使用した。非水系では、結晶形態Ｄは非晶質形態から生成され、形態Ｄが出発物質であるとき、新しい形態は生成されなかった。水系では、形態Ａまたは形態Ｂを生成した。表２は、非晶質形態及び形態Ｄによる懸濁平衡実験の要約を提供する。

【表５】

表２

実験	条件	結果
1	水-エタノール 2:1 中での非晶質化合物(I)の懸濁平衡化、室温	形態 B
2	酢酸 n-ブチル-ヘプタン 5:2 中での非晶質及び形態 D の混合物の懸濁平衡化、室温	形態 D
3	水中での形態 D の懸濁平衡化、室温	形態 B
4	TBME 中での非晶質及び結晶形 D の懸濁平衡、室温で 5 日間	形態 D
5	ヘプタン-MIBK4:1 中の非晶質/ガラス質材料の懸濁平衡化、室温で 3 日間	形態 D
6	実験 S278-FD-P20 の繰り返し;純水中での形態 D の懸濁平衡化、室温	形態 B
7	メタノール-メチル-シクロヘキサン 1:4 中での形態 D の懸濁平衡化、室温で 2 日間	形態 D
8	アセトニトリル-水 9:1 中での形態 D の懸濁平衡化、室温で 2 日間、次いで濾過	形態 A
9	トリエチルアミン中での化合物(I)(非晶質形態)の懸濁平衡化、1 週間	形態 D
10	ジイソプロピルエーテル中での非晶質化合物(I)の懸濁平衡化、室温	形態 D

【０１５６】

実施例３

蒸発実験

ある溶液実験における結晶化が失敗したときには、蒸発実験を実施した。ある場合には、新しい（反）溶媒を添加し、懸濁液平衡実験を行ったときに結晶化が達成された。これらの蒸発実験のうちのいくつかの結果を表３に要約する。

【表６】

表３

実験	条件	結果
1	アセトン-ヘプタン 1:3 中の化合物(I)の溶液からの蒸発	形態 D
2	60℃での窒素流下での酢酸 n-ブチル中の溶液からの蒸発	形態 D
3	50℃での窒素流下でのメタノール-ジイソプロピルエーテル中の溶液からの蒸発	形態 D
4	窒素下の 50℃のエタノール中の溶液からの蒸発	非晶質残渣
5	1-メトキシ-2-プロパノール-ヘプタン 1:2 中での形態 D の溶液の結晶化を試みた。結晶化を達成することができなかったため、溶媒を周囲条件下で蒸発させた。	ガラス状残渣
6	イソブチルアルコール-TBME1:4 中での形態 D の溶液の結晶化を試みた。結晶化を達成することができなかったため、溶媒を周囲条件下で蒸発させた。	ガラス状残渣

【０１５７】

実施例４

結晶形態Ａ

化合物（Ｉ）の第１の結晶形態を形態Ａとして指定し、イソプロパノール－水混合物中の非晶質形態の懸濁平衡実験から得た。形態Ａを、ＰＸＲＤ、ＴＧ－ＦＴＩＲ、Ｈ－ＮＭＲ及びＤＶＳによって特徴付けた。形態Ａの高結晶性試料は、典型的には大量の溶媒を含有し、乾燥が結晶性の著しい損失をもたらすことが判明した。試料をＩＣＨ　Ｑ３Ｃ限界未満の残留溶媒レベルまで乾燥させると、完全に非晶質の物質につながる可能性があると考えられる。

【０１５８】

形態ＡのＰＸＲＤパターンを、図１に描画する。この試料を乾燥する前にＰＸＲＤによって試験し、未乾燥の試料が本質的に非常に結晶性であることに留意すべきである。ＰＸＲＤパターンは、強く鋭い反射を示す。あまり乾燥していない結晶形態Ａ試料のＴＧ－ＦＴＩＲは、水及びイソプロパノールに起因する３６．６％の大きい質量損失を示した。大きい質量損失を考慮すると、乾燥が不十分であると結論付けられたため、試料を約２３時間、周囲温度で真空下でさらに乾燥した結果、新しいＴＧ－ＦＴＩＲが記録された。新しいＴＧ－ＦＴＩＲは、約１．７５％の質量損失を示し、それは依然としていくらかの水及びイソプロパノールを含有した。Ｈ－ＮＭＲ分光法では、約１％に相当する約０．１当量のイソプロパノールも示され、ＴＧ－ＦＴＩＲの結果と良好に一致している。しかしながら、乾燥した試料のＰＸＲＤ測定は、最も強烈なピークがほとんど見えない本質的に非晶質の材料を示した。以下の表４は、化合物（Ｉ）の結晶形態Ａのピークリストを示す。

【表７－１】

表４

角度(°2θ)	d値[Å]	強度	%表示
4.9	18.0	vs	100
6.9	12.7	w	10
7.8	11.4	w	6
9.8	9.0	w	15
11.0	8.0	w	6
11.4	7.7	w	7
12.0	7.4	m	24
12.5	7.1	w	6
13.4	6.6	w	5
13.9	6.4	s	32
14.8	5.98	m	17
15.1	5.86	w	7
15.5	5.70	m	16
15.9	5.57	m	26
17.0	5.20	w	7
17.8	4.97	m	18
18.1	4.90	w	8
18.4	4.81	w	14
18.8	4.73	w	12
19.4	4.57	w	11
19.8	4.48	w	6
20.4	4.35	m	20
21.0	4.24	m	22
21.3	4.18	w	5
22.1	4.02	s	30
23.0	3.86	m	19
23.3	3.81	w	14
23.6	3.77	m	16
24.3	3.65	vs	77
24.8	3.59	m	19
25.1	3.54	s	38
25.6	3.48	w	14
26.3	3.39	m	19
26.8	3.33	w	10
27.3	3.27	m	21

【表７－２】

28.0	3.18	w	8
29.2	3.06	vw	4
29.9	2.99	w	12
30.3	2.95	w	5
30.7	2.91	w	11

【０１５９】
形態Ａは、水飽和ＴＢＭＥ中での懸濁平衡によって確実に製造することができる。ＴＧ－ＦＴＩＲは、形態Ａを７５％ｒ．ｈ．で乾燥器に保持した後に実施し、得られた質量損失は、水及びいくつかのＴＢＭＥに起因する８．９％であった。この試料を、動的な水蒸気吸着によってさらに調べたところ、化合物（Ｉ）は、サイクル中に、５０％ｒ．ｈ．を上回るときにわずかな量の水を取り込んだ一方で、５０％ｒ．ｈ．を下回るときに約８％の水を失うことが示された。０％ｒ．ｈ．と２０％ｒ．ｈ．の間に小さなステップが観察された。水は、０％ｒ．ｈ．での第１のＤＶＳサイクル中に完全に除去されず、これは、ＤＶＳ試験の完了後に、形態Ａが、ＤＶＳ後試料のＰＸＲＤによって実証されたように保持された理由であり得る。

【０１６０】
水分は相対湿度の全範囲にわたって変化し、すなわち、０％～９５％までは、化合物（Ｉ）（１０％）当たり３つの水におおよそ対応するが、しかしながら、水和物の安定性が低いことを考えると、この場合、固定化学量論比は割り当てられなかった。

【０１６１】
実施例５
結晶形態Ｂ
新しい結晶形態を、エタノール中の化合物（Ｉ）の溶液から得た。粉末Ｘ線回折は、固体形態が形態Ａとわずかに異なることを示し、形態Ｂとして示した。形態Ｂを、ＰＸＲＤ、ＴＧ－ＦＴＩＲ、ＤＶＳ、及びＨ－ＮＭＲによって特徴付けた。形態Ｂは、溶媒系としてのメタノール－水、及び純水中での懸濁平衡実験によっても得られた。

【０１６２】
形態ＢのＰＸＲＤパターンを図２ａに示し、ピークリストを以下の表５に示す。形態Ａと同様に、形態ＢをＰＸＲＤによって試験し、次に乾燥物が本質的に非常に結晶性であることが示された。ＰＸＲＤパターンは、強く鋭い反射を示す。さらに乾燥することなく、形態ＢについてＴＧ－ＦＴＩＲを実行したところ、サーモグラムは、水に起因する３６．５％の大きい質量損失を示したが、アルコールは検出されなかった。大きい質量損失を考慮すると、乾燥が不十分であると結論付けられ、試料を周囲温度でさらに１０分間真空乾燥させ、新しいＴＧ－ＦＴＩＲを記録した。新しいＴＧ－ＦＴＩＲサーモグラムは、約４．６％の含水量を示した。乾燥した試料のＰＸＲＤ測定は、結晶性の劇的な損失を示し、さらに乾燥すると、完全に非晶質の材料につながる。

【表８】

表５

角度(°2θ)	d値[Å]	強度	%表示
4.8	18.2	vs	100
6.9	12.8	w	9
9.8	9.1	m	15
10.9	8.1	w	6
11.9	7.4	w	12
13.8	6.4	m	22
14.7	6.0	m	19
15.4	5.73	w	14
16.9	5.23	w	7
17.7	5.02	m	17
18.3	4.84	w	10
19.6	4.53	w	7
20.2	4.39	m	17
20.8	4.27	w	13
21.9	4.05	w	14
23.2	3.82	w	10
23.5	3.78	w	11
24.1	3.70	m	19
24.6	3.62	m	20
25.1	3.55	m	15
25.5	3.48	w	9
26.0	3.42	w	13
26.5	3.36	w	10
27.0	3.30	w	8
27.8	3.20	w	9
29.6	3.02	w	9
30.0	2.98	w	6

【０１６３】

形態Ｂを動的蒸気吸着（ＤＶＳ）によって試験した。湿潤試料を使用したとき、５０％ｒ．ｈ．、すなわち、ＤＶＳ試験の開始時に、大きい初期質量損失があった。ＤＶＳは、試料が５０％ｒ．ｈ．になると、形態Ｂが５０％ｒ．ｈ．を超えるときにわずかな量の水を取り込むことを示した。サイクル中の総水分変化は、約１３％であった。ＤＶＳ試験終了時に、試料を試料パンから回収し、ＴＧ－ＦＴＩＲ及びＰＸＲＤによって試験した。ＤＶＳ後のＰＸＲＤパターンは、結晶性が失われたことを示した。ＴＧ－ＦＴＩＲサーモグラムは、含水量が約６．４％であることを示した。ラマンスペクトルも得て、これを図２ｂに示す。

【０１６４】

実施例６

結晶形態Ｃ

アセトニトリル－水５．５：２中の溶液からの再結晶、続いて５℃での平衡化により、新しい形態である形態Ｃを得た。形態Ｃを、ＰＸＲＤ、ＴＧ－ＦＴＩＲ、Ｈ－ＮＭＲ、及

びＤＶＳによって特徴付けた。

【０１６５】

形態ＣのＰＸＲＤパターンを図３に示し、選択リストを以下の表６に示す。形態Ａ及びＢと同様に、形態Ｃは、乾燥する前にＰＸＲＤによって試験し、その結果、それが本質的に非常に結晶性であることが示された。ＰＸＲＤパターンは、強く鋭い反射を示す。ＴＧ－ＦＴＩＲをさらに乾燥することなく実施したところ、サーモグラムは、水に起因する４８％の大きい質量損失を示した。大きい質量損失を考慮すると、乾燥が不十分であると結論付けられたが、ここでは、それ以上の乾燥実験は実行しなかった。

【表９－１】

表６

角度(°2θ)	d値[Å]	強度	%表示
4.9	18.1	vs	100
6.9	12.7	w	9
9.8	9.0	m	16
11.0	8.0	w	7
11.5	7.7	w	7
11.9	7.4	w	9
12.1	7.3	m	16
13.0	6.8	w	11
13.2	6.7	w	8
13.7	6.5	w	13
13.9	6.4	w	8
14.1	6.3	w	9
14.4	6.1	m	16
14.7	6.0	m	21
14.9	5.94	w	11
15.5	5.72	w	8
15.8	5.61	w	12
16.2	5.48	w	11
16.7	5.30	w	7
17.0	5.21	w	11
17.4	5.08	w	10
17.8	4.98	w	13
18.1	4.91	w	7
18.5	4.78	w	8
19.0	4.66	w	7
19.4	4.57	w	10
19.6	4.53	w	10
20.2	4.39	m	19
20.5	4.32	w	11
21.0	4.24	w	8
21.3	4.16	w	10
21.8	4.07	w	10
22.1	4.03	w	9
22.5	3.94	w	11
22.9	3.89	s	36
23.2	3.83	m	22

【表９－２】

23.7	3.76	m	30
24.0	3.70	w	13
24.3	3.66	m	27
24.6	3.61	m	21
24.9	3.57	w	10
25.1	3.54	w	10
25.4	3.51	w	10
25.7	3.46	w	12
26.1	3.42	m	18
26.4	3.38	w	13
26.6	3.35	w	8
26.9	3.31	w	8
27.1	3.29	w	9
27.3	3.26	w	10
27.6	3.23	w	7
28.1	3.17	w	9
28.5	3.13	w	7
28.9	3.08	w	8
29.2	3.05	w	9

【０１６６】

形態ＣのＤＶＳ結果は、形態Ａ及びＢの結果と同様であった。湿潤試料を使用した場合、５０％ｒ．ｈ．、すなわち、ＤＶＳ試験の開始時に、大きい初期質量損失があった。動的水蒸気吸着は、試料を軽く乾燥させたとき（すなわち、５０％ｒ．ｈ．で乾燥させたとき）、５０％ｒ．ｈ．を超えるとわずかな量の水を取り込んだことを示した。総水分量変化は、サイクル中に約１４％であり、終了時の水分量は約５．９％であったが、完全に乾燥した材料は、０％ｒ．ｈ．で（すなわち、５時間窒素下で）達成されなかった。ＤＶＳ試験終了時に、試料を試料パンから回収し、ＴＧ－ＦＴＩＲ及びＰＸＲＤによって試験した。ＤＶＳ後のＰＸＲＤは、結晶性がほぼ完全に失われたことを示した。ＴＧ－ＦＴＩＲサーモグラムは、約５．９％の含水量を示した。

【０１６７】

実施例７

結晶形態Ｄ

バッチで実施された多形試験中、非晶質の試料が頻繁に得られた。発見された結晶形態Ａ、Ｂ、及びＣは、不十分な物理的形態の安定性を示した。塩スケールアップ実験中、新しいバッチから開始するとき、遊離塩基の新しい結晶形態が発見された。おおよその溶解度データに基づいて、非晶質化合物（Ｉ）は、酢酸エチル中で高い溶解度を有した。メタンスルホン酸を添加することによって酢酸エチル中の遊離塩基の溶液からメシル酸塩を得ることを試みると、酸を添加する前に懸濁液が形成された。懸濁液から単離された固体生成物は結晶性であり、新しいＰＸＲＤパターンを示した。遊離塩基のこの新しい結晶形態を形態Ｄとして指定し、ＨＰＬＣ、ＦＴ－ラマン、ＴＧ－ＦＴＩＲ、ＤＳＣ、ＤＶＳによる化学純度、及び純水及び様々な緩衝液中の溶解性によってさらに特徴付けた。形態Ｄは、非溶媒和形態であり、無水溶媒及び溶媒混合物で最も好ましく生成される。また溶解性試験を、可能なプロセス溶媒混合物中で実施した。

【０１６８】

形態Ｄは、概して、表７に列挙される溶液からの結晶化実験から得られた。これらの実験は、多くの場合、相平衡化と組み合わせた。すなわち、得られた懸濁液を直ちに濾過しなかった。安定した形態を見出すことが重要であると考えられたため、懸濁液を数日間撹拌した。

【表１０】

表７

実験	条件	結果
1	酢酸エチルからの非晶質試料を室温(r.t.)で結晶化させ、次いで２日間スラリー化した。	形態 D
2	室温で播種後の酢酸エチルからの非晶質試料の結晶化。	形態 D
3	アセトニトリルからの非晶質試料の室温での結晶化、次いで２日間のスラリー化。	形態 D
4	イソプロパノール-ヘプタン 1:2 からの非晶質試料の結晶化を試みた。	固体生成物なし。
5	酢酸イソプロピル-シクロヘキサン 1:2 からの非晶質試料の結晶化、続いて室温での懸濁液中での４日間の平衡化。	形態 D
6	MEK-ジイソプロピルエーテルからの非晶質試料の結晶化、続いて室温での４日間の懸濁平衡化。	形態 D
7	酢酸エチルと組み合わせた水で飽和した TBME 中の懸濁液による非晶質試料の結晶化を試み、50℃に数時間加熱した。	固体生成物なし。
8	溶媒の部分的蒸発及び２週間にわたる懸濁平衡と組み合わせた、MEK-p-キシレン 1:2 からの非晶質試料の結晶化。	形態 D
9	DCM-ヘプタン 1:3 からの非晶質試料の結晶化、続いて５日間の平衡化。	形態 D
10	酢酸エチルからの非晶質試料の室温での結晶化、次いで６日間スラリー化した。	形態 D
11	メチル THF-メチルシクロヘキサン 1:2 からの非晶質試料の結晶化、続いて室温での４日間の平衡化。	形態 D
12	酢酸イソプロピル-ヘプタン 2:3 からの非晶質試料の結晶化、続いて２日間の平衡化。	形態 D
13	イソプロパノール-水 1:1 からの非晶質試料の結晶化、続いて５日間の平衡化。	形態 A
14	酢酸イソプロピル-ヘプタン 1:1 からの非晶質試料の結晶化、続いて５日間の平衡化。	形態 D

【０１６９】

化合物（Ｉ）（遊離塩基）形態Ｄの粉末Ｘ線回折パターンを図４ａに示し、ピークのリストを以下の表８に示す。

【表１１】

表８

角度(° 2θ)	d値[Å]	強度	%表示
6.7	13.3	w	13
9.7	9.1	w	12
10.2	8.7	m	26
10.4	8.5	w	12
13.5	6.6	m	17
13.7	6.4	w	11
14.1	6.3	w	10
14.7	6.02	w	11
15.2	5.81	s	58
15.6	5.66	vs	73
15.9	5.56	m	16
16.1	5.49	w	13
16.9	5.23	vs	81
18.5	4.80	w	10
19.1	4.65	vs	99
19.5	4.54	vs	99
19.8	4.47	w	12
20.1	4.41	w	11
20.4	4.35	w	8
20.9	4.26	w	8
21.4	4.16	w	12
21.6	4.11	w	12
22.5	3.95	vs	100
23.3	3.81	m	21
24.3	3.66	m	20
24.7	3.60	m	21
24.9	3.57	m	28
25.2	3.53	w	12
26.0	3.43	vs	84
26.4	3.38	w	12
27.2	3.28	w	11
27.6	3.22	w	14
27.9	3.20	m	17
28.1	3.17	w	7
28.4	3.14	w	7
28.8	3.10	w	8
29.6	3.02	m	16
29.9	2.99	w	9

【０１７０】

新しい形態Ｄの純度をジェネリック標準ＨＰＬＣ法によって試験した。純度は、９９．４％であることが見出された（非晶質出発物質の９８．１％に対して）。形態Ｄのフーリエ変換（ＦＴ）－ラマンスペクトルを図４ｂに示す。

【０１７１】

形態ＤについてＴＧ－ＦＴＩＲサーモグラムを記録したところ、試料を周囲温度の空気中で短時間乾燥した後に試験したにもかかわらず、残留酢酸エチルの約０．３％しか示さなかったため、溶媒を含まない形態であることが示された。ＤＳＣは、１５３℃におけるピーク最大値及び約６９Ｊ／ｇのエンタルピーシグナルを有するかなり鋭い融解吸熱を明

らかにした。

【０１７２】

溶解性試験は、形態Ｄの可能性のあるプロセス溶媒混合物中で実施した。結果を、以下の表９に示す。

【表１２】

表９

溶媒混合物	25℃での溶解度
イソプロパノール-水 1:1	20.3 mg/ml
イソプロパノール-水 1:3	1.2 mg/ml
酢酸エチル-ヘプタン 1:1	23.1 mg/ml
酢酸エチル-ヘプタン 1:3	6.3 mg/ml

【０１７３】

ＤＶＳは形態Ｄで実施した。９５％の相対湿度で、形態Ｄは最大０．８％の水を取り、湿度が０％ｒ．ｈのときにスキャンしたとき、試料はすべての水を失った。

【０１７４】

化合物Ｉの非晶質及び形態Ｄの水溶性を試験した。結果を以下の表１０に示す。

【表１３】

表１０

形態	平衡化時間	pH	溶解度
非晶質	1 時間	9.16	0.046 mg/ml
非晶質	24 時間	9.27	0.049 mg/ml
形態 D	24 時間	8.49	0.066 mg/ml

【０１７５】

ｐＨ依存性溶解度試験を、０．１ＭのＨＣｌ、クエン酸緩衝液、及び公称ｐＨ値が６．８及び７．４のＵＳＰリン酸緩衝液中で実施した。平衡相中にすべての化合物が溶解したため、ｐＨ値が５未満での溶解度試験は失敗した。おおよその試験では、５５ｍｇの化合物が１．０ｍｌの０．１Ｍ　ＨＣｌに容易に溶解することが示された。結果を、以下の表１１に要約する。

【表１４】

表１１

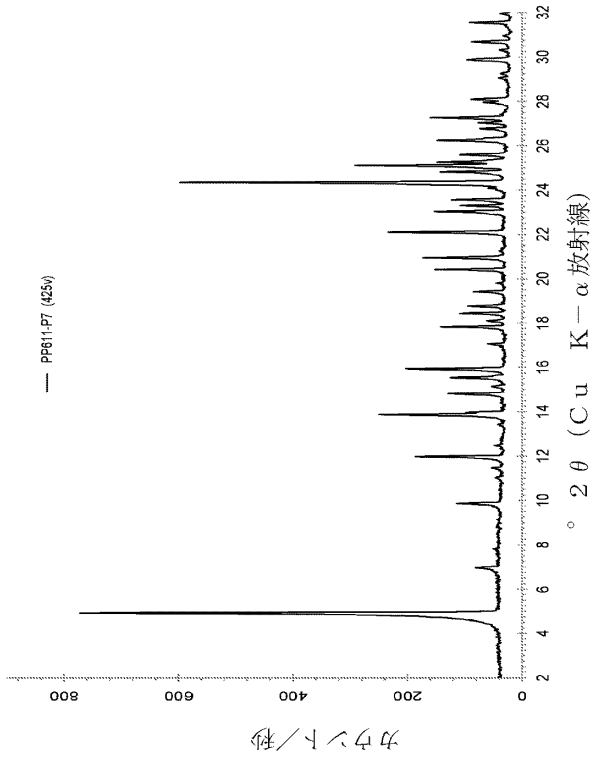
形態	有効 pH	溶解度
非晶質	6.25	9.63 mg/ml
非晶質	6.95	0.316 mg/ml
非晶質	7.50	0.094 mg/ml
形態 D	5.28	13.1 mg/ml
形態 D	6.11	6.6 mg/ml
形態 D	6.97	0.21 mg/ml
形態 D	7.47	0.084 mg/ml

【０１７６】

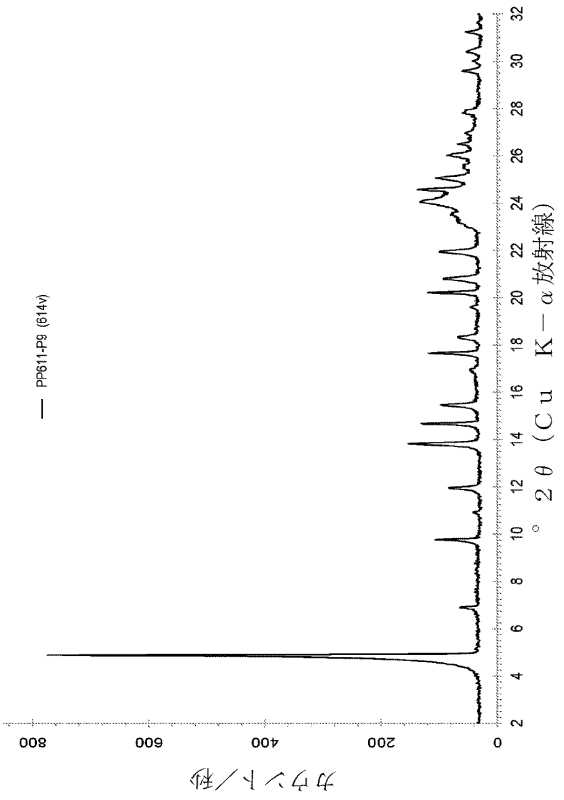
本明細書で言及されているすべての文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

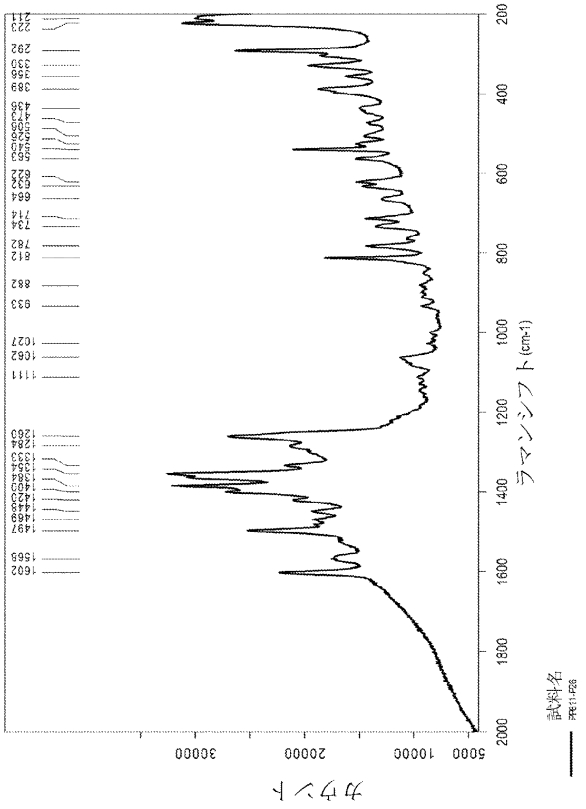
【図１】



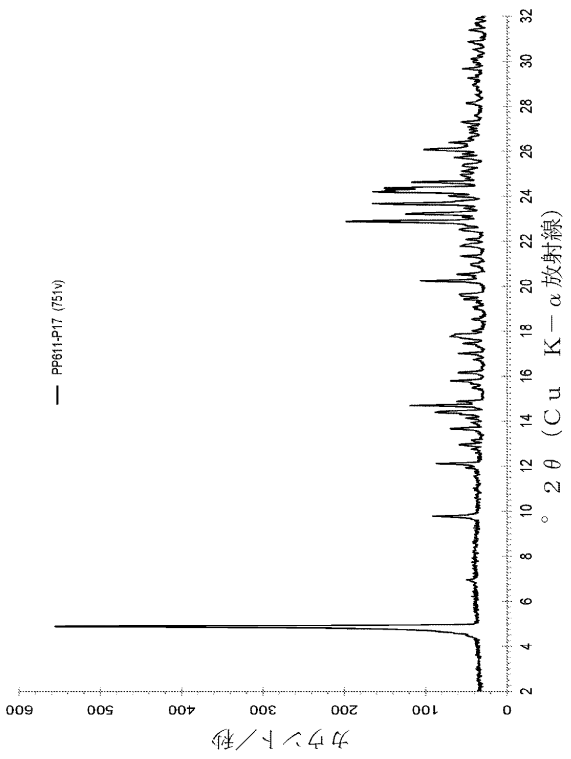
【図２Ａ】



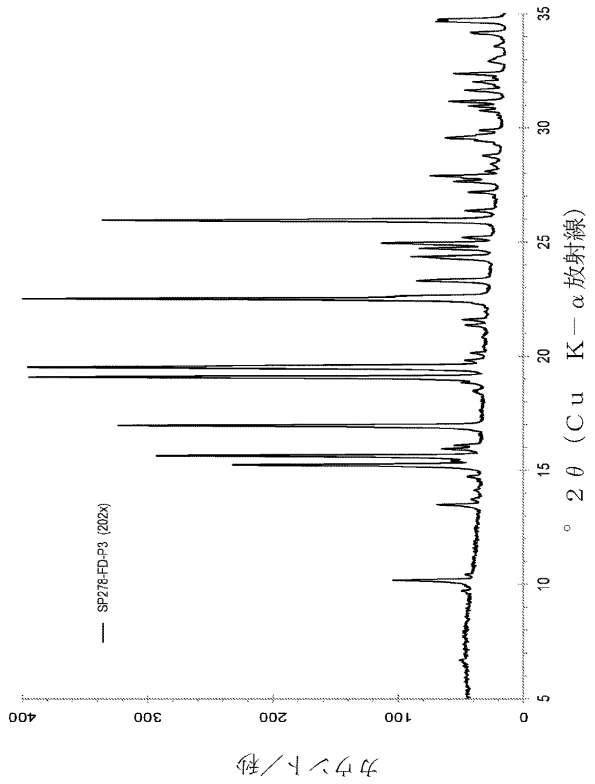
【図２Ｂ】



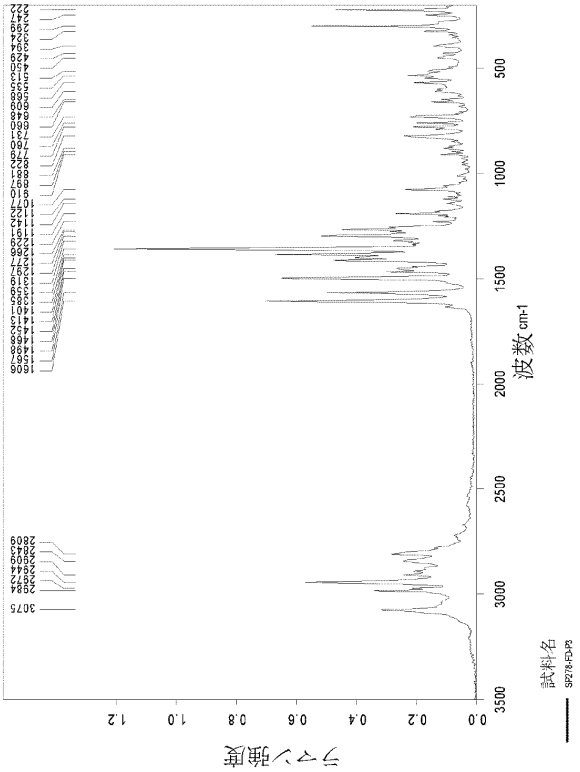
【図３】



【図４Ａ】



【図４Ｂ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/044475

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 491/056(2006.01)i; **A61K 31/519**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i

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 491/056(2006.01); A61K 31/47(2006.01); A61K 31/517(2006.01); A61K 31/5377(2006.01); A61P 25/00(2006.01); C07D 215/14(2006.01); C07D 239/94(2006.01); C07D 317/48(2006.01); C07D 475/04(2006.01)

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

Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

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

eKOMPASS(KIPO internal), STN(registry, caplus), google & Keywords: epidermal growth factor receptor(EGFR), (S)-N-(3-bromo-2-fluorophenyl)-7-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-4-amine, polymorph, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
DX	WO 2020-190765 A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 24 September 2020 (2020-09-24) abstract; claims 52-57; pages 45, 52-55, 149	1-6,13-17,21,22
DY		7-12
Y	US 8344139 B2 (MOSER, R. et al.) 01 January 2013 (2013-01-01) examples A1, B1; columns 9-11, 13	7-12
A	WO 2004-072040 A1 (CIBA SPECIALTY CHEMICALS HOLDING INC.) 26 August 2004 (2004-08-26) the whole document	1-17,21,22
A	WO 2016-100347 A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 23 June 2016 (2016-06-23) the whole document	1-17,21,22

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 January 2023	**19 January 2023**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon** **35208, Republic of Korea** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer **HEO, Joo Hyung** Telephone No. **+82-42-481-5373**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/044475

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019-067543 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 04 April 2019 (2019-04-04) the whole document	1-17,21,22

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/044475

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **18-20**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 18-20 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☑ Claims Nos.: **20, 23**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/044475

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020-190765 A2	24 September 2020	AU 2020-241703 A1	14 October 2021
		CA 3133688 A1	24 September 2020
		CL 2021002409 A1	17 June 2022
		CN 113811528 A	17 December 2021
		CO 2021013496 A2	17 January 2022
		CR 20210498 A	11 January 2022
		EP 3938354 A2	19 January 2022
		EP 3938354 A4	28 December 2022
		IL 286350 A	31 October 2021
		JP 2022-526266 A	24 May 2022
		KR 10-2021-0151820 A	14 December 2021
		SG 11202109662 A	28 October 2021
		US 11377451 B2	05 July 2022
		US 2022-0064177 A1	03 March 2022
		WO 2020-190765 A3	26 November 2020
US 8344139 B2	01 January 2013	AU 2004-311544 A1	21 July 2005
		AU 2012-200512 A1	23 February 2012
		AU 2012-200512 B2	29 October 2015
		AU 2012-200512 C1	30 April 2020
		CA 2545968 A1	21 July 2005
		CA 2545968 C	09 March 2010
		CA 2678124 A1	21 July 2005
		CA 2678124 C	07 October 2014
		CA 2678125 A1	21 July 2005
		CA 2678125 C	14 October 2014
		CA 2678165 A1	21 July 2005
		CA 2678165 C	05 November 2013
		CN 1894251 A	10 January 2007
		CN 1894251 B	29 June 2011
		EP 1687308 A2	09 August 2006
		EP 1687308 B1	12 June 2019
		ES 2755334 T3	22 April 2020
		HK 1103294 A1	14 December 2007
		JP 2007-536210 A	13 December 2007
		JP 2011-162568 A	25 August 2011
		RU 2006121341 A	10 January 2008
		RU 2434870 C2	27 November 2011
		US 2006-0035900 A1	16 February 2006
		US 2010-0099685 A1	22 April 2010
		US 2010-0240667 A1	23 September 2010
		US 7727987 B2	01 June 2010
		US 8318745 B2	27 November 2012
		WO 2005-065018 A2	21 July 2005
		WO 2005-065018 A3	20 October 2005
WO 2004-072040 A1	26 August 2004	AU 2004-212160 A1	26 August 2004
		AU 2004-212160 B2	14 May 2009
		CA 2513837 A1	26 August 2004
		CA 2785954 A1	26 August 2004
		CN 100374422 C	12 March 2008
		CN 101219992 A	16 July 2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/044475

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		CN	101219992	B	31 August 2011
		CN	102285916	A	21 December 2011
		CN	102285916	B	25 February 2015
		CN	1747934	A	15 March 2006
		DE	202004021379	U1	21 February 2008
		EP	1592668	A1	09 November 2005
		EP	2500339	A1	19 September 2012
		EP	3299359	A1	28 March 2018
		JP	2006-518354	A	10 August 2006
		JP	2011-201915	A	13 October 2011
		JP	2013-177466	A	09 September 2013
		JP	2014-024848	A	06 February 2014
		JP	2014-055185	A	27 March 2014
		JP	2014-062115	A	10 April 2014
		JP	2014-198743	A	23 October 2014
		JP	2014-205723	A	30 October 2014
		JP	2015-172086	A	01 October 2015
		JP	2016-222737	A	28 December 2016
		JP	2018-044009	A	22 March 2018
		JP	2019-031574	A	28 February 2019
		JP	2020-169196	A	15 October 2020
		JP	5192147	B2	08 May 2013
		JP	5366163	B2	11 December 2013
		JP	5445713	B2	19 March 2014
		JP	5500305	B2	21 May 2014
		JP	5702494	B2	15 April 2015
		PL	376557	A1	09 January 2006
		TW	200420541	A	16 October 2004
		TW	201213311	A	01 April 2012
		TW	201345893	A	16 November 2013
		TW	201514149	A	16 April 2015
		TW	I485135	B	21 May 2015
		US	2006-0142582	A1	29 June 2006
		US	2009-0182008	A1	16 July 2009
		US	2012-0101126	A1	26 April 2012
		US	2013-0053413	A1	28 February 2013
		US	2014-0005402	A1	02 January 2014
		US	2014-0364614	A1	11 December 2014
		US	2016-0024010	A1	28 January 2016
		US	2017-0022163	A1	26 January 2017
		US	2018-0029987	A1	01 February 2018
		US	2018-0346425	A1	06 December 2018
		US	2019-0256469	A1	22 August 2019
		US	2020-0148644	A1	14 May 2020
		US	2021-0002227	A1	07 January 2021
		US	2022-0169614	A1	02 June 2022
		US	8557993	B2	15 October 2013
		US	8853405	B2	07 October 2014
WO 2016-100347 A2	23 June 2016	AU	2015-362670	A1	29 June 2017
		AU	2015-362670	B2	24 January 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/044475

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2019-202604 A1	02 May 2019
		AU 2019-202604 B2	24 September 2020
		CA 2969974 A1	23 June 2016
		CA 2969974 C	04 August 2020
		CA 3081443 A1	23 June 2016
		CN 107531665 A	02 January 2018
		CN 107531665 B	30 March 2021
		CN 113354617 A	07 September 2021
		EP 3233085 A2	25 October 2017
		EP 3233085 A4	13 June 2018
		EP 3233085 B1	07 September 2022
		HK 1248520 A1	19 October 2018
		JP 2017-537959 A	21 December 2017
		JP 2019-206549 A	05 December 2019
		JP 2021-088580 A	10 June 2021
		JP 6559785 B2	14 August 2019
		KR 10-2017-0095328 A	22 August 2017
		KR 10-2020-0091954 A	31 July 2020
		KR 10-2139496 B1	30 July 2020
		NZ 732511 A	30 November 2018
		US 10206924 B2	19 February 2019
		US 10842791 B2	24 November 2020
		US 2017-0360788 A1	21 December 2017
		US 2019-0167686 A1	06 June 2019
		US 2021-0023085 A1	28 January 2021
		WO 2016-100347 A3	18 August 2016
WO 2019-067543 A1	04 April 2019	AU 2018-341454 A1	04 April 2019
		CA 3081548 A1	04 April 2019
		CN 111868039 A	30 October 2020
		EP 3687981 A1	05 August 2020
		EP 3687981 A4	31 March 2021
		JP 2020-536855 A	17 December 2020
		KR 10-2020-0078495 A	01 July 2020
		US 2020-0290978 A1	17 September 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,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,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,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

スイス４３０３カイザーアウークシュト、レーマーパーク２、ソルビアス・アクチェンゲゼルシャフト内

(71)出願人　524110492
トゥフィッリ，ニコリーノ
ＴＵＦＩＬＬＩ，　Ｎｉｃｏｌｉｎｏ
スイス４３０３カイザーアウークシュト、レーマーパーク２、ソルビアス・アクチェンゲゼルシャフト内

(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人

(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康

(72)発明者　ヴェルニエ，ジャン－ミシェル
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、メリーフィールド・ロウ３１１５、スウィート３００、エラスカ・インコーポレイテッド内

(72)発明者　ブラッター，フリッツ
スイス４３０３カイザーアウークシュト、レーマーパーク２、ソルビアス・アクチェンゲゼルシャフト内

(72)発明者　マイアー，アクセル ライナー
スイス４３０３カイザーアウークシュト、レーマーパーク２、ソルビアス・アクチェンゲゼルシャフト内

(72)発明者　トゥフィッリ，ニコリーノ
スイス４３０３カイザーアウークシュト、レーマーパーク２、ソルビアス・アクチェンゲゼルシャフト内

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA03 AA04 CB22 GA15 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZB26
ZC41