

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6943844号
(P6943844)

(45) 発行日 令和3年10月6日 (2021. 10. 6)

(24) 登録日 令和3年9月13日 (2021. 9. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

C O 7 D 221/04 (2006. 01)

C O 7 D 221/04

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 19 (全 122 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-512592 (P2018-512592)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月9日 (2016. 9. 9)
 (65) 公表番号 特表2018-532713 (P2018-532713A)
 (43) 公表日 平成30年11月8日 (2018. 11. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/050925
 (87) 国際公開番号 W02017/044730
 (87) 国際公開日 平成29年3月16日 (2017. 3. 16)
 審査請求日 令和1年9月3日 (2019. 9. 3)
 (31) 優先権主張番号 62/216, 045
 (32) 優先日 平成27年9月9日 (2015. 9. 9)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/244, 933
 (32) 優先日 平成27年10月22日 (2015. 10. 22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 505193450
 インサイト・コーポレイション
 INCYTE CORPORATION
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウ
 イルミントン、オーガスティン・カット
 オフ1801番
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康
 (72) 発明者 ジョンジアン・ジア
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウ
 イルミントン、オーガスティン・カット
 オフ1801番、インサイト・コーポレイ
 ション

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P I Mキナーゼ阻害剤の塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

N- { (7 R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メ
 チルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ
 [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピリ
 ジン - 2 - カルボキサミドリン酸塩を調製する方法であって、N- { (7 R) - 4 - [(3
 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル]
 - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル }
 - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド二
 塩酸塩 (化合物1の二塩酸塩) を炭酸ナトリウムと合わせることによってN- { (7 R)
 - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル]
 - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル }
 - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボ
 キサミド (化合物1の遊離塩基) を調製すること、次いで、前記N- { (7 R) - 4 - [(3
 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル]
 - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル }
 - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド
 (化合物1の遊離塩基) をリン酸と合わせることによってN- { (7 R) - 4 - [(3 R,
 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7
 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6

10

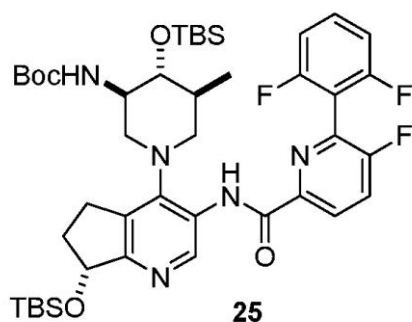
20

－（２，６－ジフルオロフェニル）－５－フルオロピリジン－２－カルボキサミドリン酸塩を調製することを含む、方法。

【請求項２】

{（３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}－１－[(７Ｒ)－７－{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}－３－（{[6－（２，６－ジフルオロフェニル）－５－フルオロピリジン－２－イル]カルボニル}アミノ）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ[b]ピリジン－４－イル}－５－メチルピペリジン－３－イル}カルバミン酸tert-ブチル（２５）：

【化１】

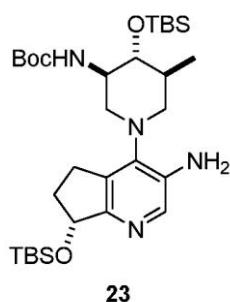


を塩化水素と反応させることによって前記N－{（７Ｒ）－４－[(３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ)－３－アミノ－４－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－イル]－７－ヒドロキシ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ[b]ピリジン－３－イル}－６－（２，６－ジフルオロフェニル）－５－フルオロピリジン－２－カルボキサミド二塩酸塩（化合物１の二塩酸塩）を調製することをさらに含む、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

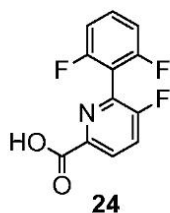
（（３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－１－（３－アミノ－７－{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ[b]ピリジン－４－イル）－４－{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}－５－メチルピペリジン－３－イル）カルバミン酸tert-ブチル（２３）：

【化２】



を６－（２，６－ジフルオロフェニル）－５－フルオロピリジン－２－カルボン酸（２４）：

【化３】



とカップリングすることによって前記{（３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}－１－[(７Ｒ)－７－{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}－３－（{[6－（２，６－ジフルオロフェニル）－５－フルオロピリジン－２－イル]カルボニル}アミノ）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ[b]ピリジン－４－イル}－５－メチルピペリジン－３－イル}カルバミン酸tert-ブチル（２５）：

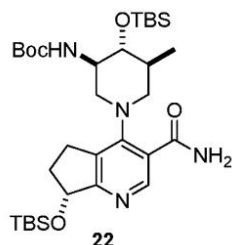
ル) シリル] オキシ} - 3 - ({ [6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] カルボニル} アミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル} カルバミン酸 *tert* - ブチル (2 5) を調製することをさらに含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

水酸化ナトリウムの存在下で ((3 R, 4 R, 5 S) - 1 - ((7 R) - 3 - (アミノカルボニル) - 7 - { [*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - { [*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (2 2) :

10

【化 4】



をテトラ - N - ブチルアンモニウムブロミド (T B A B) と混合することによって前記 ((3 R, 4 R, 5 S) - 1 - (3 - アミノ - 7 - { [*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - { [*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (2 3) を調製することをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

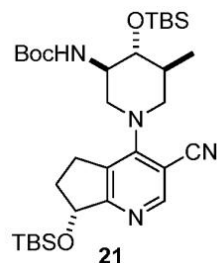
前記混合が、1, 3 - ジブromo - 5, 5 - ジメチルヒダントインの存在下で実施される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

[(3 R, 4 R, 5 S) - 4 - { [*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 1 - ((7 R) - 7 - { [*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 3 - シアノ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 *tert* - ブチル (2 1) :

30

【化 5】



をアセトアルドキシムと反応させることによって前記 ((3 R, 4 R, 5 S) - 1 - ((7 R) - 3 - (アミノカルボニル) - 7 - { [*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - { [*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (2 2) を調製することをさらに含む、請求項 4 に記載の方法。

40

【請求項 7】

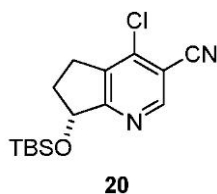
前記アセトアルドキシムと反応させることが、ジクロロメタンによって錯化された [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (P d (d p p f)₂ C l₂) の存在下で実施される、請求項 6 に記載の方法。

50

【請求項 8】

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (D I E A) の存在下で (7 R) - 7 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボニトリル (20) :

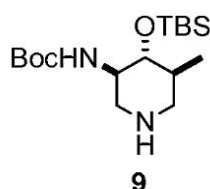
【化 6】



10

を ((3 R, 4 R, 5 S) - 4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (9) :

【化 7】



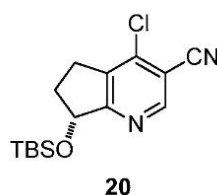
20

またはその塩酸塩と反応させることによって前記 [(3 R, 4 R, 5 S) - 4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 1 - ((7 R) - 7 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 3 - シアノ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (21) を調製することをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

(R) - 7 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボニトリル (20) :

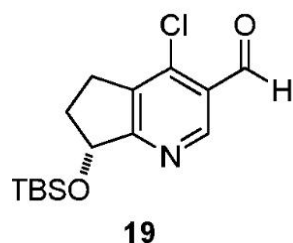
【化 8】



30

を調製する方法であって、 (R) - 7 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルバルデヒド (19) :

【化 9】



40

をアンモニア及びヨウ素と反応させることを含む、方法。

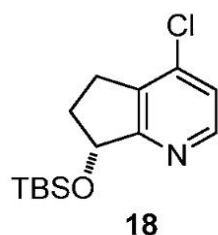
【請求項 10】

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンの存在下で (R) - 7 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピ

50

リジン (18) :

【化10】

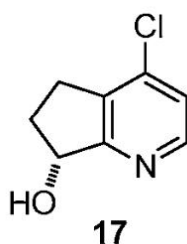


をn-ブチルリチウムと合わせ、続いてN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) を添加することによって前記 (R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-カルバルデヒド (19) を調製することをさらに含む、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

(R)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (17) :

【化11】

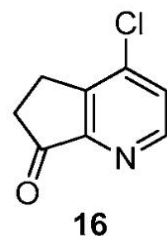


をtert-ブチルジメチルシリルクロリド及び1H-イミダゾールと反応させることによって前記 (R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (18) を調製することをさらに含む、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

RuCl (p-シメン) [(R,R)-Ts-DPEN] 及びトリエチルアミン (TEA) の存在下で4-クロロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7(6H)-オン (16) :

【化12】



をギ酸と反応させることによって前記 (R)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (17) を調製することをさらに含む、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (15) :

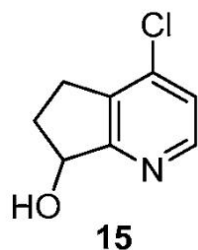
10

20

30

40

【化 1 3】



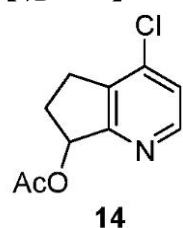
をピリジン-三酸化硫黄と反応させることによって前記 4-クロロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7 (6H)-オン (16) を調製することをさらに含む、請求項 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 4】

4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (14) :

【化 1 4】



20

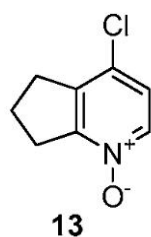
[式中、A c はアセチルである]

を炭酸カリウムと反応させることによって前記 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (15) を調製することをさらに含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (13) :

【化 1 5】



30

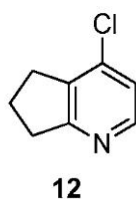
を無水酢酸と反応させることによって前記 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (14) を調製することをさらに含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

40

4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (12) :

【化 1 6】



を過酸化水素尿素及びメチルトリオキシレニウム (V I I) と反応させることによって前記 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (1

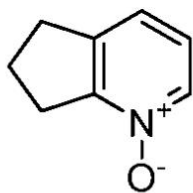
50

3) を調製することをさらに含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (1 1) :

【化 1 7】



11

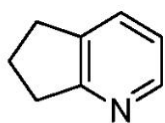
10

を塩化ホスホリルと反応させることによって前記 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (1 2) を調製することをさらに含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (1 0) :

【化 1 8】



10

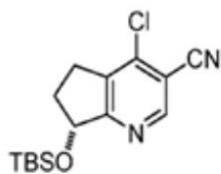
20

を過酸化水素尿素及びメチルトリオキシレニウム (V I I) と反応させることによって前記 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (1 1) を調製することをさらに含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

下記:

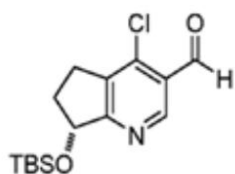
【化 1 9】



20

;

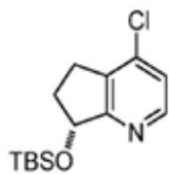
30



19

;及び

40



18

[式中、TBSは、tert-ブチル (ジメチル) シリルである]
から選択される中間体化合物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、調製の方法及び調製における中間体を含めた、P i mキナーゼ阻害剤N－{（7 R）－4－〔（3 R，4 R，5 S）－3－アミノ－4－ヒドロキシ－5－メチルピペリジン－1－イル〕－7－ヒドロキシ－6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ〔b〕ピリジン－3－イル}－6－（2，6－ジフルオロフェニル）－5－フルオロピリジン－2－カルボキサミドの塩形態に関し、該化合物は、P i mキナーゼ関連疾患、例えばがんの処置において有用である。

【背景技術】

10

【0002】

P i mキナーゼの過剰発現は、広範な血液及び固形がんにおいて検出される。種々のファミリーメンバーの過剰発現は、多発性骨髄腫、AML、膵臓及び肝細胞がんにおいて注目されてきた。Claudio et al., Blood 2002, 100, 2175－86; Amson et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 8857－61; Mizuki et al., Blood, 2003, 101, 3164－73; Li et al., Canc. Res., 2006, 66, 6741－7; Fujii et al., Int. J. Canc., 2005, 114, 209－18。P i m1過剰発現は、マントル細胞リンパ腫、食道及び頭頸部がんにおける予後不良に関連する。Hsi et al., Leuk. Lymph., 2008, 49, 2081－90; Liu et al., J. Surg. Oncol., 2010, 102, 683－88; Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629－36。P i m2過剰発現は、DLBCL患者のサブセットにおける悪性の臨床過程に関連している。Gomez－Abad et al., Blood, 2011, 118, 5517－27。Mycが過剰発現している場合に過剰発現が見られることが多く、P i mキナーゼは、常套的な化学療法剤及び放射線に対する耐性を運ぶ可能性がある。Chen et al., Blood, 2009, 114, 4150－57; Isaac et al., Drug Resis. Updates, 2011, 14, 203－11; Hsu et al., Cancer Lett., 2012, 319, 214; Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629－36。そのため、これらのデータは、P i mキナーゼの阻害が、がん患者において治療効果を付与するのに有用であることを示している。

20

30

【0003】

P i mキナーゼ阻害剤は、例えば、米国特許公開公報第2014／0200216号、同第2014／0200227号、及び同第2015／0057265号に記載されている。特に、P i m阻害化合物N－{4－〔（3 R，4 R，5 S）－3－アミノ－4－ヒドロキシ－5－メチルピペリジン－1－イル〕－7－ヒドロキシ－6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ〔b〕ピリジン－3－イル}－6－（2，6－ジフルオロフェニル）－5－フルオロピリジン－2－カルボキサミド（7 R及び7 Sジアステレオマーの両方を含む）は、米国特許公開公報第2014／0200227号に記載されている。したがって、P i m阻害分子の新規の形態は、例えば、安全な、有効な、高品質な薬物製品の製造を容易にすることに関係する好適な特性を有する薬学的に有用な製剤及び剤形を調製することを助けるために必要とされる。本明細書に記載されている本発明は、この目的を対象としている。

40

【発明の概要】

【0004】

本発明は、N－{（7 R）－4－〔（3 R，4 R，5 S）－3－アミノ－4－ヒドロキシ－5－メチルピペリジン－1－イル〕－7－ヒドロキシ－6，7－ジヒドロ－5 H－シクロペンタ〔b〕ピリジン－3－イル}－6－（2，6－ジフルオロフェニル）－5－フルオロピリジン－2－カルボキサミドの塩を対象としている。

50

【0005】

本発明は、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのリン酸塩をさらに対象としている。

【0006】

本発明は、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのリン酸塩の結晶形態をさらに対象としている。

10

【0007】

本発明は、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドの二塩酸塩をさらに対象としている。

【0008】

本発明は、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドの一塩酸塩をさらに対象としている。

20

【0009】

本発明は、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのマレイン酸塩、アジピン酸塩、臭化水素酸塩、(R) - (-) - マンデル酸塩、サリチル酸塩、安息香酸塩、ピログルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、(1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸塩、フマル酸塩、硫酸塩、L-酒石酸塩、及びD-酒石酸塩をさらに対象としている。

【0010】

本発明は、本明細書に記載されている塩の結晶形態をさらに対象としている。

30

【0011】

本発明は、本明細書に記載されている塩または結晶形態と、少なくとも1の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物をさらに対象としている。

【0012】

本発明は、本明細書に記載されている塩及び結晶形態を使用する治療法をさらに対象としている。

【0013】

本発明は、本明細書に記載されている塩及び結晶形態を調製するためのプロセスをさらに対象としている。

【0014】

本発明は、本明細書に記載されている塩及び結晶形態の調製において有用な中間体をさらに対象としている。

40

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】化合物1のリン酸塩形態IのXRPDパターンを示す。

【図2】化合物1のリン酸塩形態IのDSCサーモグラムを示す。

【図3】化合物1のリン酸塩形態IのTGAサーモグラムを示す。

【図4】化合物1の二塩酸塩の固体形態のXRPDパターンを示す。

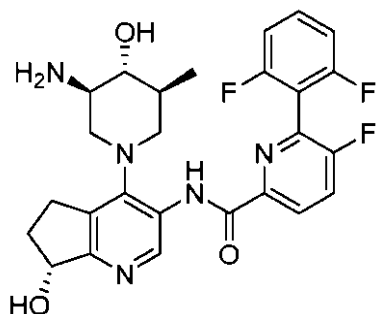
【図5】化合物1の二塩酸塩の固体形態のDSCサーモグラムを示す。

【図6】化合物1の二塩酸塩の固体形態のTGAサーモグラムを示す。

50

- 【図 7】化合物 1 のリン酸塩形態 I I の X R P D パターンを示す。
- 【図 8】化合物 1 のリン酸塩形態 I I の D S C サーモグラムを示す。
- 【図 9】化合物 1 のリン酸塩形態 I I の T G A サーモグラムを示す。
- 【図 10】化合物 1 のリン酸塩形態 I I I の X R P D パターンを示す。
- 【図 11】化合物 1 のリン酸塩形態 I I I の D S C サーモグラムを示す。
- 【図 12】化合物 1 のリン酸塩形態 I I I の T G A サーモグラムを示す。
- 【図 13】化合物 1 のリン酸塩形態 I V の X R P D パターンを示す。
- 【図 14】化合物 1 のリン酸塩形態 I V の D S C サーモグラムを示す。
- 【図 15】化合物 1 のリン酸塩形態 I V の T G A サーモグラムを示す。
- 【図 16】化合物 1 のリン酸塩形態 V の X R P D パターンを示す。 10
- 【図 17】化合物 1 のリン酸塩形態 V の D S C サーモグラムを示す。
- 【図 18】化合物 1 のリン酸塩形態 V の T G A サーモグラムを示す。
- 【図 19】化合物 1 のリン酸塩形態 V I の X R P D パターンを示す。
- 【図 20】化合物 1 のリン酸塩形態 V I の D S C サーモグラムを示す。
- 【図 21】化合物 1 のリン酸塩形態 V I の T G A サーモグラムを示す。
- 【図 22】化合物 1 の一塩酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 23】化合物 1 の一塩酸塩の固体形態の D S C サーモグラムを示す。
- 【図 24】化合物 1 のマレイン酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 25】化合物 1 のマレイン酸塩の固体形態の D S C サーモグラムを示す。
- 【図 26】化合物 1 のマレイン酸塩の固体形態の T G A サーモグラムを示す。 20
- 【図 27】化合物 1 のアジピン酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 28】化合物 1 のアジピン酸塩の固体形態の D S C サーモグラムを示す。
- 【図 29】化合物 1 のアジピン酸塩の固体形態の T G A サーモグラムを示す。
- 【図 30】化合物 1 の臭化水素酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 31】化合物 1 の臭化水素酸塩の固体形態の D S C サーモグラムを示す。
- 【図 32】化合物 1 の臭化水素酸塩の固体形態の T G A サーモグラムを示す。
- 【図 33】化合物 1 の R - (-) - マンデル酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 34】化合物 1 の R - (-) - マンデル酸塩の固体形態の D S C サーモグラムを示す。
- 。
- 【図 35】化合物 1 の R - (-) - マンデル酸塩の固体形態の T G A サーモグラムを示す 30
- 。
- 【図 36】化合物 1 のサリチル酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 37】化合物 1 のサリチル酸塩の固体形態の D S C サーモグラムを示す。
- 【図 38】化合物 1 の安息香酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 39】化合物 1 のベンゼンスルホン酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 40】化合物 1 の L - ピログルタミン酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 41】化合物 1 のメタンスルホン酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 42】化合物 1 の (1 S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 43】化合物 1 のフマル酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。 40
- 【図 44】化合物 1 の硫酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 45】化合物 1 の L - 酒石酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【図 46】化合物 1 の D - 酒石酸塩の固体形態の X R P D パターンを示す。
- 【発明を実施するための形態】
- 【0016】
- 本発明は、とりわけ、N - { (7 R) - 4 - [(3 R , 4 R , 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル} - 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 1) の塩を対象とし、その構造を以下に示す。 50

【化 1】



化合物 1

10

【0017】

化合物 1 及びその塩は、例えば、1 以上の P i m キナーゼ（例えば、P i m 1、P i m 2、及び／または P i m 3）が上方調節されている疾患の処置において有用な P i m キナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、本明細書において提供されている化合物 1 の塩は、固体形態である。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書において提供されている塩を含む固体形態に関する。いくつかの実施形態において、固体形態は結晶性である。

【0018】

20

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物 1 のリン酸塩、例えば、一リン酸塩形態である。化合物 1 の一リン酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 のリン酸塩」、「化合物 1 のリン酸」、「または「化合物 1 のホスフェート」と称される。該塩の代替名称は、N - { (R) - 4 - [(3 R , 4 R , 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミドホスフェートである。

【0019】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物 1 の塩酸塩、例えば、二塩酸塩形態である。化合物 1 の二塩酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 の二塩酸塩 (d i h y d r o c h l o r i c a c i d s a l t)」、「化合物 1 の二塩酸」、「または「化合物 1 の二塩酸塩 (d i h y d r o c h l o r i d e) 」と称される。該塩の代替名称は、N - { (R) - 4 - [(3 R , 4 R , 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド二塩酸塩である。

30

【0020】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の塩酸塩は、化合物 1 の一塩酸塩である。化合物 1 の一塩酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 の一塩酸塩 (m o n o h y d r o c h l o r i c a c i d s a l t)」、「化合物 1 の一塩酸」、「または「化合物 1 の一塩酸塩 (m o n o h y d r o c h l o r i d e) 」と称される。該塩の代替名称は、N - { (R) - 4 - [(3 R , 4 R , 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド一塩酸塩である。

40

【0021】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物 1 のマレイン (シス - ブテン - 2) 酸塩である。化合物 1 のマレイン酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 のマレイン酸塩」、「化合物 1 のマレイン酸」、「または「化合物 1 のマレエート」と称される。該塩の代替名称は、N - { (R) - 4 - [(3 R , 4 R , 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキ

50

シー 5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミドマレエートである。

【0022】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物 1 のアジピン酸塩である。化合物 1 のアジピン酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 のアジピン酸塩」、「化合物 1 のアジピン酸」、または「化合物 1 のアジペート」と称される。該塩の代替名称は、N-{(R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミドアジペートである。

10

【0023】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物 1 の臭化水素酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の臭化水素酸塩は、二臭化水素酸塩形態である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の臭化水素酸塩は、一臭化水素酸塩形態である。化合物 1 の臭化水素酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 の臭化水素酸塩 (hydrobromic acid salt)」、「化合物 1 の臭化水素酸」、または「化合物 1 の臭化水素酸塩 (hydrobromide)」と称される。該塩の代替名称は、N-{(R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミド臭化水素酸塩である。

20

【0024】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物 1 の (R)-(-)-マンデル酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の (R)-(-)-マンデル酸塩は、モノ-(R)-(-)-マンデル酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の (R)-(-)-マンデル酸塩は、ジ-(R)-(-)-マンデル酸塩である。化合物 1 の (R)-(-)-マンデル酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 のマンデル酸塩」、「化合物 1 のマンデル酸」、または「化合物 1 のマンデレート」と称される。該塩の代替名称は、N-{(R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミドマンデレートである。

30

【0025】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物 1 のサリチル酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物 1 のサリチル酸塩は、モノ-サリチル酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物 1 のサリチル酸塩は、ジ-サリチル酸塩である。化合物 1 のサリチル酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 のサリチル酸塩」、「化合物 1 のサリチル酸」、または「化合物 1 のサリチレート」と称される。該塩の代替名称は、N-{(R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミドサリチレートである。

40

【0026】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物 1 の安息香酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の安息香酸塩は、モノ-安息香酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の安息香酸塩は、ジ-安息香酸塩である。化合物 1 の安息香酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 の安息香酸塩」、「化合物 1 の安息香酸」、または「化合物 1 のベンゾエート」と称される。該塩の代替名称は、N-{(R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル

50

] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミドベンゾエートである。

【0027】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物1のベンゼンスルホン酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物1のベンゼンスルホン酸塩は、モノーベンゼンスルホン酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物1のベンゼンスルホン酸塩は、ジベンゼンスルホン酸塩である。化合物1のベンゼンスルホン酸塩形態は、本明細書において、「化合物1のベンゼンスルホン酸塩」、「化合物1のベンゼンスルホン酸」、または「化合物1のベシレート」と称される。該塩の代替名称は、N - { (R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミドベシレートである。

10

【0028】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物1のL-ピログルタミン酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物1のL-ピログルタミン酸塩は、モノーL-ピログルタミン酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物1のL-ピログルタミン酸塩は、ジL-ピログルタミン酸塩である。化合物1のL-ピログルタミン酸塩形態は、本明細書において、「化合物1のL-ピログルタミン酸塩」、「化合物1のL-ピログルタミン酸」、または「化合物1のL-ピログルタメート」と称される。該塩の代替名称は、N - { (R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミドL-ピログルタメートである。

20

【0029】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物1のメタンスルホン酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物1のメタンスルホン酸塩は、モノーメタンスルホン酸塩形態である。いくつかの実施形態において、化合物1のメタンスルホン酸塩は、ジメタンスルホン酸塩形態である。化合物1のメタンスルホン酸塩形態は、本明細書において、「化合物1のメタンスルホン酸塩」、「化合物1のメタンスルホン酸」、または「化合物1のメシレート」と称される。該塩の代替名称は、N - { (R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミドメシレートである。

30

【0030】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物1の(1 S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物1の(1 S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩は、モノー(1 S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物1の(1 S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩は、(1 S) - (+) - 10 - ジーカンファースルホン酸塩である。化合物1の(1 S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩形態は、本明細書において、「化合物1の(1 S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩」、「化合物1の(1 S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸」、または「化合物1のカムシレート」と称される。該塩の代替名称は、N - { (R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミドカムシレートである。

40

【0031】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物1のフマル(トランス-ブテン二

50

）酸塩である。化合物 1 のフマル酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 のフマル酸塩」、「化合物 1 のフマル酸」、または「化合物 1 のフマレート」と称される。該塩の代替名称は、N- { (R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミドフマレートである。

【0032】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物 1 の硫酸塩である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の硫酸塩は、一硫酸塩形態である。化合物 1 の硫酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 の硫酸塩」、「化合物 1 の硫酸」、または「化合物 1 のサルフェート」と称される。該塩の代替名称は、N- { (R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミドサルフェートである。

10

【0033】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、化合物 1 の酒石酸塩、例えば、L-酒石酸塩形態である。化合物 1 の L-酒石酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 の L-酒石酸塩」、「化合物 1 の L-酒石酸」、または「化合物 1 の L-タートレート」と称される。該塩の代替名称は、N- { (R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド L-タートレートである。

20

【0034】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の酒石酸塩は、化合物 1 の D-酒石酸塩である。化合物 1 の D-酒石酸塩形態は、本明細書において、「化合物 1 の D-酒石酸塩」、「化合物 1 の D-酒石酸」、または「化合物 1 の D-タートレート」と称される。該塩の代替名称は、N- { (R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド D-タートレートである。

30

【0035】

本発明の塩は、1 以上の固体形態として単離され得る。本明細書において使用されているとき、句「固体形態」は、無定形状または結晶状態（「結晶形態」もしくは「結晶性固体」）のいずれかでの本発明の塩を指し、そのため、結晶状態での本発明の塩は、結晶格子内に溶媒または水を任意選択的に含み、例えば、溶媒和または水和結晶形態を形成していてよい。用語「水和」は、本明細書において使用されているとき、結晶格子に水分子を含む結晶形態を指すことが意図される。例としての「水和」結晶形態として、半水和物、一水和物、二水和物などが挙げられる。他の水和形態、例えばチャンネル水和物などもまた、該用語の意味の範囲内に含まれる。

【0036】

本発明の塩の異なる結晶形態は、X線粉末回折（XRPD）、示差走査熱量測定（DSC）、及び／または熱重量分析（TGA）によって特性決定される。反射（ピーク）の X線粉末回折（XRPD）パターンは、典型的には、特定の結晶形態の指紋と考えられている。XRPDピークの相対強度は、とりわけ、サンプル調製技術、結晶サイズ分布、使用される種々のフィルタ、サンプル取り付け手順、及び用いられる特定の機器に応じて広範囲に変動し得ることが周知されている。いくつかの場合において、機器の種類またはセッティング（例えば、Ni フィルタが使用されているか否か）に応じて、新しいピークが観察される場合があり、または既存のピークが消失する場合がある。本明細書において使用されているとき、用語「ピーク」または「特性ピーク」は、最大ピーク高さ／強度の少なくとも約 3 % の相対高さ／強度を有する反射を指す。また、機器のばらつき及び他の要因は

40

50

、 2θ 値に影響し得る。そのため、ピーク割り当て、例えば、本明細書において報告されているものは、 $\pm 0.2^\circ$ (2θ) だけ変動し得、用語「実質的に」または「約」は、本明細書において XRPD の文脈で使用されているとき、上記の変動を指すことが意図される。

【0037】

同様に、DSC、TGA、または他の熱的実験に関連する温度読み取り値は、機器、特定の設定、サンプル調製などに応じて約 $\pm 3^\circ\text{C}$ 変動し得る。したがって、「実質的に」図のいずれかに示されているような DSC サーモグラムを有する、本明細書において報告されている結晶形態は、かかる変動に対応していると理解される。

【0038】

本明細書に開示されている塩及び化合物は、これらの中に存在する原子の全ての同位体を含み得る。同位体として、同じ原子番号であるが異なる質量数を有するものが挙げられる。例えば、水素の同位体として、三重水素及び重水素が挙げられる。本発明の塩及び化合物はまた、中間体または最終化合物において存在する原子の全ての同位体も含み得る。同位体として、同じ原子番号であるが異なる質量数を有するものが挙げられる。例えば、水素の同位体として、三重水素及び重水素が挙げられる。本発明の化合物の 1 以上の構成原子は、天然または非天然存在度において原子の同位体によって置き換えられまたは置換され得る。いくつかの実施形態において、化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含む。例えば、本開示の化合物における 1 つ以上の水素原子は、重水素によって置き換えられまたは置換され得る。いくつかの実施形態において、化合物は、2 以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態において、化合物は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 つの重水素原子を含む。同位体を有機化合物に含ませるための合成方法は、当該分野において公知である。

【0039】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物またはその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」は、化合物または塩が、これが形成されまたは検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本発明の化合物が富化された組成物を含み得る。実質的な分離は、重量基準で少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 97%、または少なくとも約 99% の本発明の化合物または塩を含有する組成物を含み得る。

【0040】

句「薬学的に許容可能な」は、合理的なベネフィット／リスク比に釣り合っ、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、健全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適であるこれらの化合物、材料、組成物及び／または剤形を指すのに本明細書において用いられる。

【0041】

本明細書において使用されているとき、用語「融点」は、例えば、DSC 実験において観察される吸熱事象 (endothermic event) または吸熱事象 (endothermal event) を指す。吸熱事象は、DSC 実験におけるように、サンプルがその周囲から例えば熱の形態でエネルギーを吸収するプロセスまたは反応である。発熱事象は、サンプルがエネルギーを放出するプロセスまたは反応である。熱の吸収及び放出のプロセスは、DSC によって検出され得る。いくつかの実施形態において、用語「融点」は、特定の DSC サーモグラムにおいて明らかにされる主な吸熱事象を記載するのに使用される。

【0042】

用語「室温」は、本明細書において使用されているとき、当該分野において理解されており、反応が実施される部屋のおおよその温度、例えば、約 20°C ～ 約 30°C の温度である温度、例えば、反応温度を概して指す。

【0043】

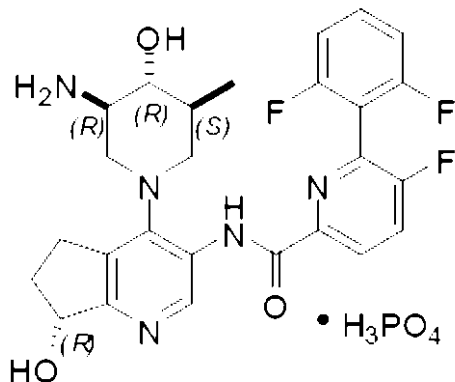
用語「高温」は、本明細書において使用されているとき、当該分野において理解されており、室温を超える、例えば、30℃を超える温度、例えば、反応温度を概して指す。

【0044】

リン酸塩

本発明は、とりわけ、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのリン酸塩、例えば、以下に示す塩を対象とする。

【化2】



化合物1のリン酸塩

【0045】

化合物1のリン酸塩は、無定形固体として、結晶性固体として、またはこれらの混合物として調製され得る。いくつかの実施形態において、結晶性固体は、実施例において以下に記載されている形態Iを有する。いくつかの実施形態において、形態Iを有する結晶性固体は、2θで約4.6度に特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Iを有する結晶性固体は、2θで約4.6または約9.4度に少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Iを有する結晶性固体は、2θで約4.6、約9.4、または約13.1度に少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Iの結晶性固体は、約4.6、約9.4、約13.1、約16.2、約17.4、約17.9、約18.8、約19.4、約21.1、約23.0、及び約24.8度から選択される2θにおいて2つ以上の特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Iの結晶性固体は、約4.6、約9.4、約13.1、約16.2、約17.4、約17.9、約18.8、約19.4、約21.1、約23.0、約24.8、及び約25.2度から選択される2θにおいて3つ以上の特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Iの結晶性固体は、約4.6、約9.4、約13.1、約16.2、約17.4、約17.9、約18.8、約19.4、約21.1、約23.0、約24.8、約25.2度から選択される2θにおいて4つ以上の特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Iの結晶性固体は、実質的に図1に表示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、形態Iの結晶性固体は、約250℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、形態Iの結晶性固体は、約198℃または約250℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、形態Iの結晶性固体は、実質的に図2に表示されているようなDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、形態Iの結晶性固体は、実質的に図3に表示されているようなTGAサーモグラムを有する。

【0046】

リン酸塩の利点は、高い結晶性、高い融点、安定な結晶形態（例えば、形態Ⅰ）、及び非吸湿性を含み、これらの各々が、薬剤化合物の精製、再現性、スケールアップ、製造、及び製剤化を容易にする。

【0047】

いくつかの実施形態において、化合物Ⅰのリン酸塩は、形態ⅠⅠを有する結晶性固体である。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.7、約9.4、約18.8、約21.7、約24.8、及び約33.3度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.7、約9.4、約18.8、約21.7、約24.8、及び約33.3度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.7、約9.4、約18.8、約21.7、約24.8、及び約33.3度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.7、約9.4、約18.8度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.7、約9.4、約18.8度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠを有する結晶性固体は、図7に表示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠを有する結晶性固体は、約249℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠを有する結晶性固体は、約249℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠを有する結晶性固体は、実質的に図8に表示されているようなDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠを有する結晶性固体は、実質的に図9に表示されているようなTGAサーモグラムを有する。

【0048】

いくつかの実施形態において、化合物Ⅰのリン酸塩は、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体である。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.6、約9.4、約13.3、約16.3、約18.9、約19.2、約21.2、約22.5、約23.1、約24.9、及び約26.7度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.6、約9.4、約13.3、約16.3、約18.9、約19.2、約21.2、約22.5、約23.1、約24.9、及び約26.7度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.6、約9.4、約13.3、約16.3、約18.9、約19.2、約21.2、約22.5、約23.1、約24.9、及び約26.7度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.6、約18.9、約19.2、約22.5、及び約23.1度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.6、約18.9、約19.2、約22.5、及び約23.1度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、約4.6、約18.9、約19.2、約22.5、及び約23.1度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、図10に表示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、約250℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、約250℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、実質的に図11に表示されているようなDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、形態ⅠⅠⅠを有する結晶性固体は、実質的に図12に表示されているようなTGAサー

モグラムを有する。

【0049】

いくつかの実施形態において、化合物1のリン酸塩は、形態IVを有する結晶性固体である。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、約4.1、約13.3、約16.4、約17.7、約18.6、約19.8、約21.4、及び約23.3度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、約4.1、約13.3、約16.4、約17.7、約18.6、約19.8、約21.4、及び約23.3度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、約4.1、約13.3、約16.4、約17.7、約18.6、約19.8、約21.4、及び約23.3度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、約4.1、約13.3、約16.4、約18.6、約19.8、及び約21.4度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、約4.1、約13.3、約16.4、約18.6、約19.8、及び約21.4度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、約4.1、約13.3、約16.4、約18.6、約19.8、及び約21.4度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、図13に表示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、約245℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、約245℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、実質的に図14に表示されているようなDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、形態IVを有する結晶性固体は、実質的に図15に表示されているようなTGAサーモグラムを有する。

【0050】

いくつかの実施形態において、化合物1のリン酸塩は、形態Vを有する結晶性固体である。いくつかの実施形態において、形態Vを有する結晶性固体は、約7.3、約10.9、約16.4、約18.5、約19.8、約22.6、及び約26.1度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Vを有する結晶性固体は、約7.3、約10.9、約16.4、約18.5、約19.8、約22.6、及び約26.1度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Vを有する結晶性固体は、約7.3、約10.9、約16.4、約18.5、約19.8、約22.6、及び約26.1度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Vを有する結晶性固体は、約7.3、約10.9、約16.4、約18.5、及び約19.8度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Vを有する結晶性固体は、約7.3、約10.9、約16.4、約18.5、及び約19.8度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Vを有する結晶性固体は、約7.3、約10.9、約16.4、約18.5、及び約19.8度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態Vを有する結晶性固体は、図16に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、形態Vを有する結晶性固体は、約95℃または約245℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、形態Vを有する結晶性固体は、実質的に図17に表示されているようなDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、形態Vを有する結晶性固体は、実質的に図18に表示されているようなTGAサーモグラムを有する。

。

10

20

30

40

50

【0051】

いくつかの実施形態において、化合物1のリン酸塩は、形態VIを有する結晶性固体である。いくつかの実施形態において、形態VIを有する結晶性固体は、約6.5、約8.3、約10.7、約13.2、約17.3、及び約19.1度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態VIを有する結晶性固体は、約6.5、約8.3、約10.7、約13.2、約17.3、及び約19.1度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態VIを有する結晶性固体は、約6.5、約8.3、約10.7、約13.2、約17.3、及び約19.1度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態VIを有する結晶性固体は、約6.5、約8.3、及び約10.7度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態VIを有する結晶性固体は、約6.5、約8.3、及び約10.7度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、形態VIを有する結晶性固体は、図19に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、形態VIを有する結晶性固体は、約86℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、形態VIを有する結晶性固体は、約86℃または約221℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、形態VIを有する結晶性固体は、実質的に図20に表示されているようなDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、形態VIを有する結晶性固体は、実質的に図21に表示されているようなTGAサーモグラムを有する。

10

20

【0052】

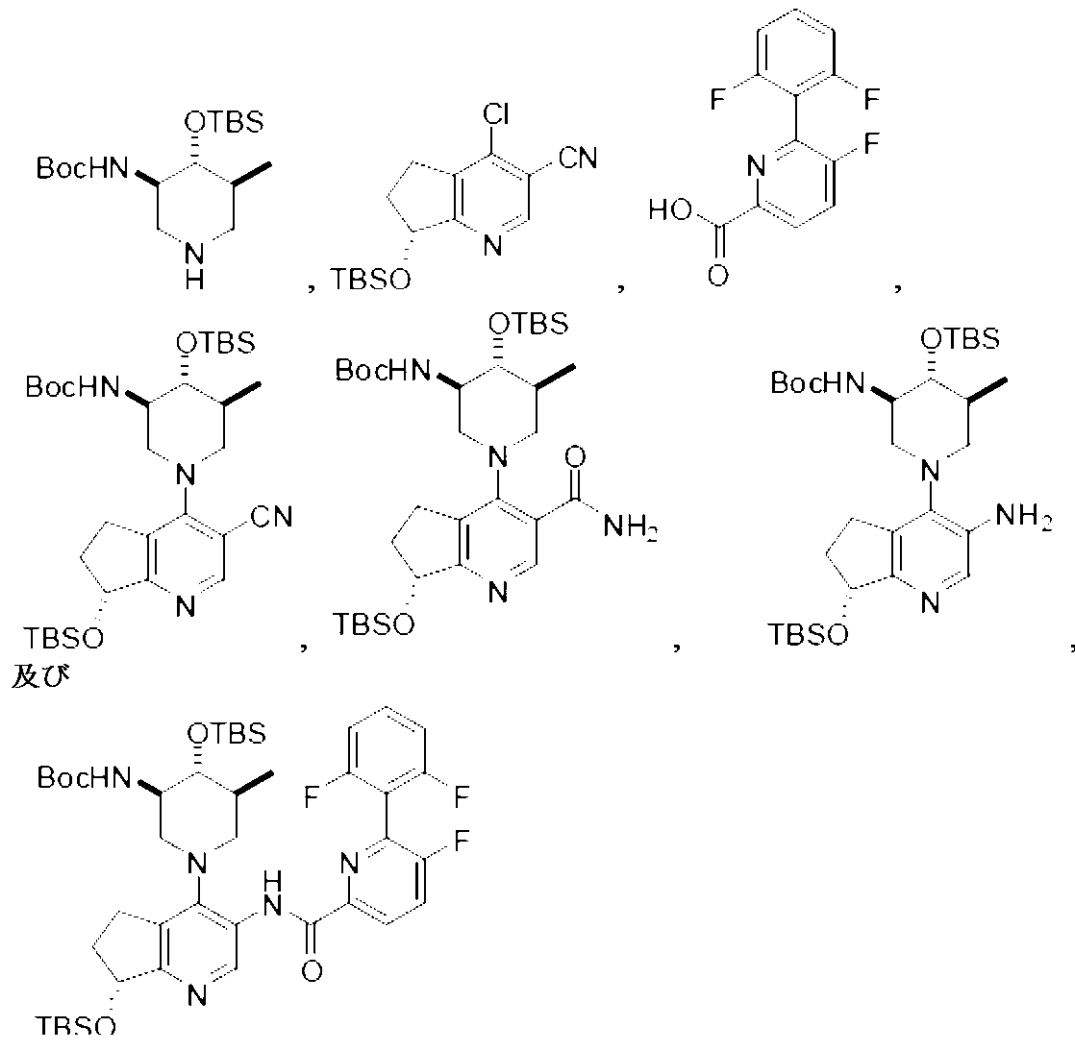
ある実施形態において、本発明は、結晶性固体形態Iと、無定形、形態II、形態III、形態IV、及び形態Vから選択される1以上の固体形態との混合物を提供する。いくつかの実施形態において、結晶性固体形態Iの混合物は、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約98%、または約99%超の形態Iを有する。

【0053】

ある実施形態において、結晶性固体形態Iは、高純度で調製される。純度値は、形態Iであるサンプルの量の百分率を示す。純度値は、例えば、HPLC/UV法によって決定され得る。いくつかの実施形態において、形態Iは、約90%超、約95%超、約97%超、約98%超、または約99%超の純度を有する。いくつかの実施形態において、形態Iは、不純物、例えば、有機不純物、無機不純物、及び/または残存溶媒を実質的に含まない。有機不純物の例として、例えば、出発物質及びプロセス中間体、例えば

30

【化 3】

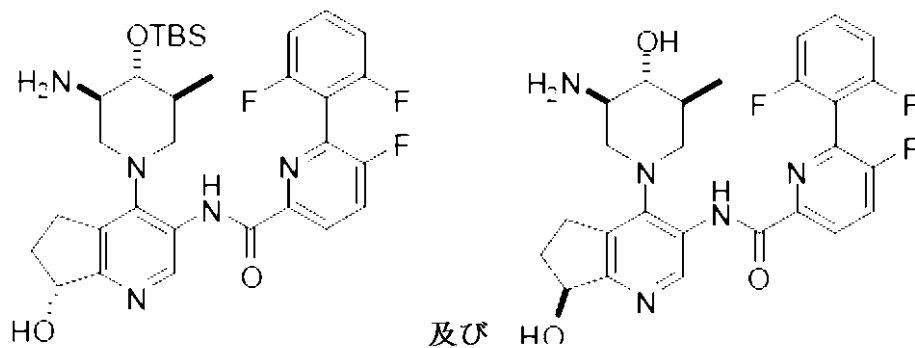


が挙げられる。

【0054】

有機不純物の例として、例えば、プロセス不純物、例えば

【化 4】



が挙げられる。

【0055】

無機不純物の例として、例えば、重金属、パラジウム、及びルテニウムが挙げられる。残存溶媒の例として、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、N，N-ジメチルホルムアミド、1，4-ジオキサン、n-ヘプタン、メタノール、及び2-プロパノールが挙げられる。

【0056】

塩酸塩

本発明は、化合物1の二塩酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、二塩酸塩の固体形態は、図4に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、二塩酸塩の固体形態は、約213℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、二塩酸塩の固体形態は、約213℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、二塩酸塩の固体形態は、実質的に図5に表示されているようなDSCサーモグラムによって特性決定される。いくつかの実施形態において、二塩酸塩の固体形態は、実質的に図6に表示されているようなTGAサーモグラムによって特性決定される。

10

【0057】

いくつかの実施形態において、化合物1の二塩酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物1の二塩酸塩の結晶性固体は、約8.3、約18.9、及び約25.0度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の二塩酸塩の結晶性固体は、約8.3、約18.9、及び約25.0度から選択される2θにおいて2つ以上の特徴的なXRPDピークを有する。

【0058】

本発明は、化合物1の一塩酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、一塩酸塩の固体形態は、図22に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、一塩酸塩の固体形態は、約209℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、一塩酸塩の固体形態は、約209℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、一塩酸塩の固体形態は、実質的に図23に表示されているようなDSCサーモグラムによって特性決定される。

20

【0059】

いくつかの実施形態において、化合物1の一塩酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物1の一塩酸塩の結晶性固体は、約7.8、約8.8、約12.6、約14.5、約17.4、約23.8、及び約25.2度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の一塩酸塩の結晶性固体は、約7.8、約8.8、約12.6、約14.5、約17.4、約23.8、及び約25.2度から選択される2θにおいて2つ以上の特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の一塩酸塩の結晶性固体は、約7.8、約8.8、約12.6、約14.5、約17.4、約23.8、及び約25.2度から選択される2θにおいて3つ以上の特徴的なXRPDピークを有する。

30

【0060】

マレイン酸塩

本発明は、化合物1のマレイン酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、マレイン酸塩の固体は、図24に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、マレイン酸塩の固体は、約202℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、マレイン酸塩の固体は、約202℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、マレイン酸塩の固体は、実質的に図25に表示されているようなDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、マレイン酸塩は、実質的に図26に表示されているようなTGAサーモグラムを有する。

40

【0061】

いくつかの実施形態において、化合物1のマレイン酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物1のマレイン酸塩の結晶性固体は、約9.0、約9.5、約11.2、約14.8、約15.9、約18.5、約19.5、約19.9、約21.3、約22.9、約24.8、約25.8、約27.6、及び約30.9度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のマレイン酸塩の結晶性固体は、約9.0、約9.5、約11.2、

50

約 14.8、約 15.9、約 18.5、約 19.5、約 19.9、約 21.3、約 22.9、約 24.8、約 25.8、約 27.6、及び約 30.9 度から選択される 2θ において少なくとも 2 つの特徴的な XRPD ピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 のマレイン酸塩の結晶性固体は、約 9.0、約 9.5、約 11.2、約 14.8、約 15.9、約 18.5、約 19.5、約 19.9、約 21.3、約 22.9、約 24.8、約 25.8、約 27.6、及び約 30.9 度から選択される 2θ において少なくとも 3 つの特徴的な XRPD ピークを有する。

【0062】

アジピン酸塩

本発明は、化合物 1 のアジピン酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、アジピン酸塩の固体形態は、図 27 に示されているような XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態において、アジピン酸塩の固体形態は、約 182℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、アジピン酸塩の固体形態は、約 150℃または約 182℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、アジピン酸塩の固体形態は、実質的に図 28 に表示されているような DSC サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、アジピン酸塩は、実質的に図 29 に表示されているような TGA サーモグラムを有する。

10

【0063】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のアジピン酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物 1 のアジピン酸塩の結晶性固体は、約 9.3、約 15.0、約 16.2、約 17.6、約 18.7、約 20.0、約 22.1、約 22.7、約 24.3、約 24.9、約 27.1、及び約 28.7 度から選択される 2θ において少なくとも 1 つの特徴的な XRPD ピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 のアジピン酸塩の結晶性固体は、約 9.3、約 15.0、約 16.2、約 17.6、約 18.7、約 20.0、約 22.1、約 22.7、約 24.3、約 24.9、約 27.1、及び約 28.7 度から選択される 2θ において少なくとも 2 つの特徴的な XRPD ピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 のアジピン酸塩の結晶性固体は、約 9.3、約 15.0、約 16.2、約 17.6、約 18.7、約 20.0、約 22.1、約 22.7、約 24.3、約 24.9、約 27.1、及び約 28.7 度から選択される 2θ において少なくとも 3 つの特徴的な XRPD ピークを有する。

20

30

【0064】

臭化水素酸塩

本発明は、化合物 1 の臭化水素酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、臭化水素酸塩の固体形態は、図 30 に示されているような XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態において、臭化水素酸塩の固体形態は、約 247℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、臭化水素酸塩の固体形態は、実質的に図 31 に表示されているような DSC サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、臭化水素酸塩の固体形態は、実質的に図 32 に表示されているような TGA サーモグラムを有する。

【0065】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の臭化水素酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の臭化水素酸塩の結晶性固体は、約 6.5、約 9.5、約 12.9、約 16.6、約 17.9、約 19.5、約 21.7、約 22.5、約 23.7、約 24.3、約 26.5、約 27.5、及び約 28.3 度から選択される 2θ において少なくとも 1 つの特徴的な XRPD ピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の臭化水素酸塩の結晶性固体は、約 6.5、約 9.5、約 12.9、約 16.6、約 17.9、約 19.5、約 21.7、約 22.5、約 23.7、約 24.3、約 26.5、約 27.5、及び約 28.3 度から選択される 2θ において少なくとも 2 つの特徴的な XRPD ピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の臭化水素酸塩の結晶性固体は、約 6.5、約 9.5、約 12.9、約 16.6、約 17.9、約 19.5、約 21.7、約 22.5、約 23.7、約 24.3、約 26.5、約 27.5、及び約 28.3 度から選択される 2θ において少なくとも 3 つの特徴的な XRPD ピークを有する。

40

50

8. 3度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。

【0066】

(R)－(－)－マンデル酸塩

本発明は、化合物1の(R)－(－)－マンデル酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、(R)－(－)－マンデル酸塩の固体形態は、図33に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、(R)－(－)－マンデル酸塩の固体形態は、約224℃の融点を有する。いくつかの実施形態において、(R)－(－)－マンデル酸塩の固体形態は、約223℃または約225℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、(R)－(－)－マンデル酸塩の固体形態は、実質的に図34に表示されているようなDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、(R)－(－)－マンデル酸塩の固体形態は、実質的に図35に表示されているようなTGAサーモグラムを有する。

10

【0067】

いくつかの実施形態において、化合物1の(R)－(－)－マンデル酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物1の(R)－(－)－マンデル酸塩の結晶性固体は、約11.2、約13.8、約18.6、約20.6、約22.5、及び約24.1度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の(R)－(－)－マンデル酸塩の結晶性固体は、約11.2、約13.8、約18.6、約20.6、約22.5、及び約24.1度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の(R)－(－)－マンデル酸塩の結晶性固体は、約11.2、約13.8、約18.6、約20.6、約22.5、及び約24.1度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。

20

【0068】

サリチル酸塩

いくつかの実施形態において、化合物1の塩は、サリチル酸塩である。いくつかの実施形態において、サリチル酸塩の固体形態は、図36に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、サリチル酸塩の固体形態は、約180℃または約208℃において吸熱事象を有する。いくつかの実施形態において、サリチル酸塩の固体形態は、実質的に図37に表示されているようなDSCサーモグラムを有する。

30

【0069】

いくつかの実施形態において、化合物1のサリチル酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物1のサリチル酸塩の結晶性固体は、約21.2及び約23.5度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のサリチル酸塩の結晶性固体は、約11.8、約16.7、約18.7、約21.2、約21.9、約23.0、約23.5、及び約24.1度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のサリチル酸塩の結晶性固体は、約11.8、約16.7、約18.7、約21.2、約21.9、約23.0、約23.5、及び約24.1度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のサリチル酸塩の結晶性固体は、約11.8、約16.7、約18.7、約21.2、約21.9、約23.0、約23.5、及び約24.1度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。

40

【0070】

他の塩

本発明は、化合物1の安息香酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、安息香酸塩の固体形態は、図38に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の安息香酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物1の安息香酸塩の結晶性固体は、約11.6、約14.9、約16.

50

9、約18.8、約21.5、約23.2、約23.7、及び約24.9度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の安息香酸塩の結晶性固体は、約11.6、約14.9、約16.9、約18.8、約21.5、約23.2、約23.7、及び約24.9度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の安息香酸塩の結晶性固体は、約11.6、約14.9、約16.9、約18.8、約21.5、約23.2、約23.7、及び約24.9度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。

【0071】

本発明は、化合物1のベンゼンスルホン酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、ベンゼンスルホン酸塩の固体形態は、図39に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のベンゼンスルホン酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物1のベンゼンスルホン酸塩の結晶性固体は、約6.6、約9.1、約12.9、約13.3、約14.5、約18.0、約23.5、及び約23.9度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のベンゼンスルホン酸塩の結晶性固体は、約6.6、約9.1、約12.9、約13.3、約14.5、約18.0、約23.5、及び約23.9度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のベンゼンスルホン酸塩の結晶性固体は、約6.6、約9.1、約12.9、約13.3、約14.5、約18.0、約23.5、及び約23.9度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。

【0072】

本発明は、化合物1のL-ピログルタミン酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、L-ピログルタミン酸塩の固体形態は、図40に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のL-ピログルタミン酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物1のL-ピログルタミン酸塩の結晶性固体は、約4.4、約10.7、約11.5、約18.0、約20.7、約21.2、及び約22.9度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のL-ピログルタミン酸塩の結晶性固体は、約4.4、約10.7、約11.5、約18.0、約20.7、約21.2、及び約22.9度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のL-ピログルタミン酸塩の結晶性固体は、約4.4、約10.7、約11.5、約18.0、約20.7、約21.2、及び約22.9度から選択される2θにおいて少なくとも3つの特徴的なXRPDピークを有する。

【0073】

本発明は、化合物1のメタンスルホン酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、メタンスルホン酸塩の固体形態は、図41に示されているようなXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のメタンスルホン酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物1のメタンスルホン酸塩の結晶性固体は、約13.5、約14.7、約16.7、約18.6、約19.3、約20.0、約20.7、約22.4、約25.7、約26.8、約27.2、及び約28.1度から選択される2θにおいて少なくとも1つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のメタンスルホン酸塩の結晶性固体は、約13.5、約14.7、約16.7、約18.6、約19.3、約20.0、約20.7、約22.4、約25.7、約26.8、約27.2、及び約28.1度から選択される2θにおいて少なくとも2つの特徴的なXRPDピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のメタンスルホン酸塩の結晶性固体は、約13.5、約14.7、約16.7、約18.6、約19.3、約20.0、約20.7、約22.4、約25.7、約26.8、約27.2、

及び約 28.1 度から選択される 2θ において少なくとも 3 つの特徴的な XRPD ピークを有する。

【0074】

本発明は、化合物 1 の (1S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、(1S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩の固体形態は、図 42 に示されているような XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の (1S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の (1S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩の結晶性固体は、約 7.1、約 10.9、約 13.6、約 16.1、約 17.7、約 18.8、約 19.9、及び約 23.2 度から選択される 2θ において少なくとも 1 つの特徴的な XRPD ピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の (1S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩の結晶性固体は、約 7.1、約 10.9、約 13.6、約 16.1、約 17.7、約 18.8、約 19.9、及び約 23.2 度から選択される 2θ において少なくとも 2 つの特徴的な XRPD ピークを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の (1S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸塩の結晶性固体は、約 7.1、約 10.9、約 13.6、約 16.1、約 17.7、約 18.8、約 19.9、及び約 23.2 度から選択される 2θ において少なくとも 3 つの特徴的な XRPD ピークを有する。

10

【0075】

本発明は、フマル酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、フマル酸塩の固体形態は、図 43 に示されているような XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態において、フマル酸塩は、無定形である。

20

【0076】

本発明は、化合物 1 の硫酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、硫酸塩の固体形態は、図 44 に示されているような XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態において、硫酸塩は、無定形である。

【0077】

本発明は、化合物 1 の L - 酒石酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、L - 酒石酸塩は、無定形である。L - 酒石酸塩の固体形態は、図 45 に示されている XRPD パターンを有する。

30

【0078】

本発明は、化合物 1 の D - 酒石酸塩をさらに提供する。いくつかの実施形態において、D - 酒石酸塩は、無定形である。L - 酒石酸塩の固体形態は、図 46 に示されている XRPD パターンを有する。

【0079】

リン酸塩の合成調製

概して、本発明のリン酸塩は、N - { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド (本明細書において「化合物 1」または「化合物 1 の遊離塩基」と称される) をリン酸と合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、リン酸は、化合物 1 の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物 1 の遊離塩基とリン酸とを合わせることは、溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、溶媒は、水、メタノール、2 - プロパノール、またはこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、合わせることは、高温、例えば、約 40 ~ 約 80、約 50 ~ 約 70、または約 55 ~ 約 65 °C などで実施され得る。いくつかの実施形態において、合わせることから得られる化合物 1 のリン酸塩生成物は、実質的に結晶性である。いくつかの実施形態において、結晶性生成物は、形態 I、II、III、IV、V、及び VI の 1 以上を含む。いくつかの実施形態において、結晶性生成物は、形態 I を含む。いくつかの実施形態において、結晶性生成

40

50

物は、形態 I を実質的に含む。いくつかの実施形態において、リン酸を化合物 1 と合わせることから得られる化合物 1 のリン酸塩生成物は、実質的に無定形であり、または無定形固体を含有する。

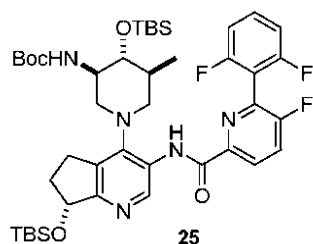
【0080】

ホスフェート塩に対する前駆体の、化合物 1 の遊離塩基は、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド二塩酸塩 (本明細書において「化合物 1 の二塩酸塩 (dihydrochloric acid salt)」または「化合物 1 の二塩酸塩 (dihydrochloride)」と称される) を炭酸ナトリウムと合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、炭酸ナトリウムは、化合物 1 の二塩酸塩に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物 1 の二塩酸と炭酸ナトリウムとを合わせることは、溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、溶媒は、水、塩化メチレン、またはこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、合わせることは、室温または高温で実施される。例示的な反応温度として、約 20 ~ 約 40、約 20 ~ 約 30、及び約 23 ~ 約 27 °C が挙げられる。

【0081】

化合物 1 の二塩酸塩は、{ (3R, 4R, 5S) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 1 - [(7R) - 7 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 3 - ({ [6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-イル] カルボニル } アミノ) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] - 5-メチルピペリジン-3-イル } カルバミン酸 tert-ブチル (25) :

【化 5】

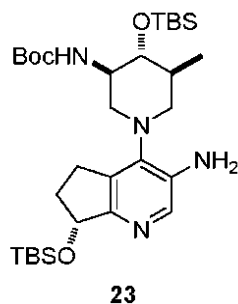


を塩化水素と反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、塩化水素は、(25) に対してモル過剰で、例えば、約 2 と約 30 との間、約 5 及び約 25 との間、約 10 及び約 20 との間、または約 1.5 当量で与えられる。いくつかの実施形態において、塩化水素と反応することは、溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、溶媒は、1, 4-ジオキサン、メタノール、またはこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、塩化水素と反応することは、室温で実施される。

【0082】

中間体 (25) は、((3R, 4R, 5S) - 1 - (3-アミノ-7 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 5-メチルピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル :

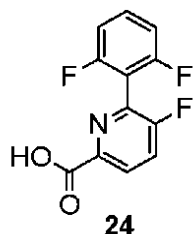
【化 6】



を 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸 :

10

【化 7】



とカップリングすることによって調製され得る。

【 0 0 8 3 】

20

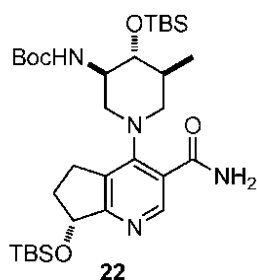
いくつかの実施形態において、(2 4) は、(2 3) に関して僅かにモル過剰 (例えば、約 1 . 1 ~ 約 1 . 5 当量、または約 1 . 2 当量) で与えられる。いくつかの実施形態において、カップリングすることは、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I E A) 及び N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U) の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、D I E A は、(2 3) に対してモル過剰で与えられる (例えば、約 3 ~ 6 当量、または約 5 当量)。いくつかの実施形態において、H A T U は、(2 3) に対してモル過剰で与えられる (例えば、約 1 . 5 ~ 3 . 5 当量、または約 2 . 4 当量)。さらなる実施形態において、カップリングは、溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、溶媒は、ジメチルホルムアミド (D M F) を含む。いくつかの実施形態において、カップリングは、約 1 0 ~ 約 4 0、または約 1 5 ~ 約 3 0 ° C で実施される。

30

【 0 0 8 4 】

中間体 (2 3) は、((3 R , 4 R , 5 S) - 1 - ((7 R) - 3 - (アミノカルボニル) - 7 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル :

【化 8】



40

をテトラ - N - ブチルアンモニウムブロミド (T B A B) と、水酸化ナトリウムの存在下で混合することによって調製され得る。いくつかの実施形態において、T B A B は、(2 2) に対して約 1 当量の量で与えられる。いくつかの実施形態において、水酸化ナトリウムは、(2 2) に対してモル過剰で (例えば、約 1 . 1 ~ 約 7 当量、または約 2 ~ 約 4 当量、または約 4 . 5 当量) 与えられる。いくつかの実施形態において、混合することは、

50

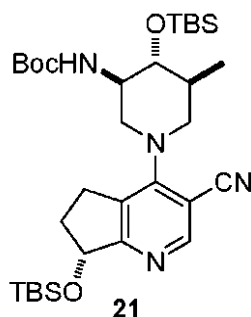
1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントインの存在下で実施される。いくつかの実施形態において、与えられる1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントインの量は、(22)に対して1当量未満(例えば、約0.1~約0.9当量、または約0.3~約0.8当量、または約0.7当量)である。いくつかの実施形態において、混合することは、溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、溶媒は、テトラヒドロフラン(THF)を含む。いくつかの実施形態において、混合することは、室温未満の温度、例えば、約0~約20、約0~約15、または約5~約10℃で実施される。

【0085】

中間体(22)は、[(3R, 4R, 5S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(7R)-7-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル:

10

【化9】



20

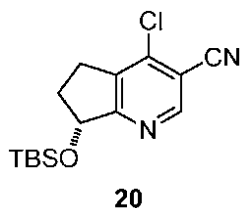
をアセトアルドキシムと反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、アセトアルドキシムと反応させることは、パラジウム触媒、例えば、ジクロロメタンによって錯体化された[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(Pd(dppf)₂Cl₂)の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、アセトアルドキシムは、モル過剰で(例えば、約2~約20当量、約5~約15当量、または約10当量)与えられる。いくつかの実施形態において、合計量のアセトアルドキシムが、反応混合物に分割して送達される。いくつかの実施形態において、アセトアルドキシムと反応させることは、溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、溶媒は、水、エタノール、またはこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、反応させることは、高温(例えば、約50~約150、約70~約100、または約90℃)で実施される。

30

【0086】

中間体(21)は、(7R)-7-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル:

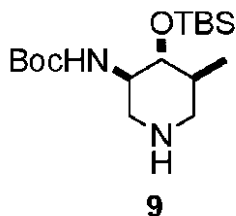
【化10】



40

を((3R, 4R, 5S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(9)またはその塩酸塩(9HCl):

【化 1 1】



と、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（D I E A）の存在下で反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、中間体（9）は、（20）に対して僅かにモル過剰（例えば、1．05当量）で与えられる。いくつかの実施形態において、D I E Aは、（20）に対してモル過剰で（例えば、約2～約6当量、または約4当量）で与えられる。いくつかの実施形態において、（20）を（9）と反応させることは、溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、溶媒は、ジメチルスルホキシドを含む。いくつかの実施形態において、反応させることは、室温または高温で（例えば、約30～約150で、または約100℃で）実施される。

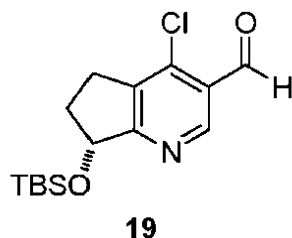
10

【0087】

中間体（R）－7－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）－4－クロロ－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン－3－カルボニトリル（20）は、（R）－7－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）－4－クロロ－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン－3－カルバルデヒド（19）：

20

【化 1 2】



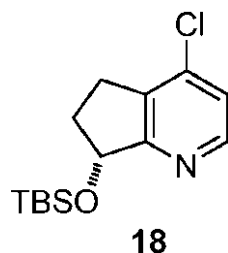
をアンモニア及びヨウ素と反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、反応させることは、溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、溶媒は、水、THF、またはこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、反応させることは、室温未満、例えば約10及び22℃の間の温度で実施される。いくつかの実施形態において、アンモニア及びヨウ素は、モル過剰で与えられる。

30

【0088】

中間体（R）－7－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）－4－クロロ－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン－3－カルバルデヒド（19）は、（R）－7－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）－4－クロロ－6，7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[b]ピリジン（18）：

【化 1 3】



をn－ブチルリチウムと、2，2，6，6－テトラメチルピペリジンの存在下で合わせ、続いて、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）を添加することによって調製され得る。いくつかの実施形態において、合わせることは、室温未満、例えば、－100～－10

40

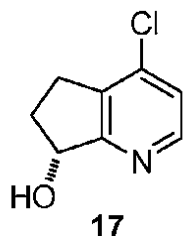
50

℃などで実施される。いくつかの実施形態において、合わせることは、溶媒中で実施される。いくつかの実施形態において、溶媒は、THF、ヘキサン、またはこれらの混合物を含む。

【0089】

中間体 (R) - 7 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン (18) は、(R) - 4 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール (17) :

【化14】



10

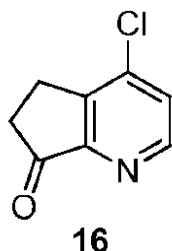
をtert-ブチルジメチルシリルクロリド及び1H-イミダゾールと反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、反応させることは、室温未満の温度で、例えば、約-15~15または約-15~0℃で実施される。いくつかの実施形態において、反応させることは、溶媒、例えば塩化メチレンまたは他の有機溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、tert-ブチルジメチルシリルクロリドは、(17)に対して約1当量の量で与えられる。いくつかの実施形態において、1H-イミダゾールは、(17)に対してモル過剰で与えられる。

20

【0090】

中間体 (R) - 4 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール (17) は、4 - クロロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 (6H) - オン (16) :

【化15】



30

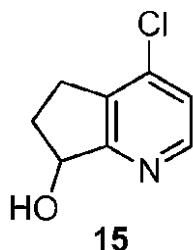
をギ酸と、RuCl(p-シメン) [(R, R) - Ts-DPEN] 及びトリエチルアミン (TEA) の存在下で反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、反応させることは、溶媒、例えば塩化メチレンまたは他の有機溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、反応させることは、室温未満の温度で実施される。いくつかの実施形態において、RuCl(p-シメン) [(R, R) - Ts-DPEN] は、触媒量で与えられる。いくつかの実施形態において、TEAは、(16)に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、ギ酸は、(16)に対してモル過剰で与えられる。

40

【0091】

中間体 4 - クロロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 (6H) - オン (16) は、4 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール (15) :

【化 16】



をピリジン-三酸化硫黄と、N, N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、(15) 及び N, N-ジイソ
 プロピルエチルアミンは、ピリジン-三酸化硫黄の添加の前に合わされる。いくつかの実
 施形態において、反応させることは、溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態に
 おいて、溶媒は、塩化メチレンまたは他の有機溶媒を含む。いくつかの実施形態において
 、反応は、室温未満、例えば、約 0℃で実施される。いくつかの実施形態において、N,
 N-ジイソプロピルエチルアミンは、(15) に対してモル過剰で与えられる。いくつか
 の実施形態において、ピリジン-三酸化硫黄は、(15) に対してモル過剰で与えられる
 。

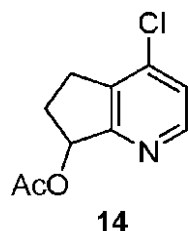
10

【0092】

中間体 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (15) は、4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-
 イルアセテート (14) :

20

【化 17】



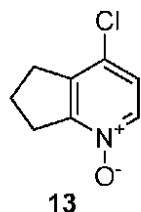
式中、Ac はアセチルである；を炭酸カリウムと反応させることによって調製され得る。
 いくつかの実施形態において、反応させることは、溶媒、例えばメタノール、水、他の極
 性溶媒、またはこれらの混合物の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、反
 応させることは、室温未満、例えば、約 0℃で実施される。いくつかの実施形態において
 、炭酸カリウムは、(14) に対してモル過剰で与えられる。

30

【0093】

中間体 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イル
 アセテート (14) は、4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリ
 ジン 1-オキシド (13) :

【化 18】



40

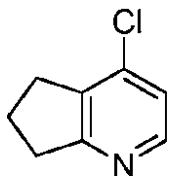
を無水酢酸と反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、反応
 させることは、有機溶媒の存在下で実施され、ここで、有機溶媒は、トルエンまたは他の
 非極性溶媒を含む。いくつかの実施形態において、反応させることは、高温、例えば、約
 50～約 150、または約 70～約 90、または約 80～約 85℃で実施される。いくつ
 かの実施形態において、無水酢酸は、(13) に対してモル過剰で与えられる。

50

【0094】

中間体 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (13) は、4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (12) :

【化19】



12

10

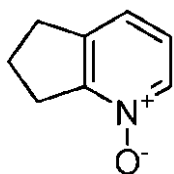
を過酸化水素尿素 (UHP) と、触媒の存在下で反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、触媒は、遷移金属触媒、例えばメチルトリオキソレニウム (rhodium) (VII) である。いくつかの実施形態において、触媒は、触媒量で与えられる (例えば、(12) に対して < 0.1 当量)。いくつかの実施形態において、反応させることは、溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、溶媒は、メタノールまたは他の極性溶媒を含む。いくつかの実施形態において、反応させることは、室温で実施される。いくつかの実施形態において、UHP は、(12) に対して約 1 ~ 約 2 当量の量、または約 1.5 当量の量で与えられる。

20

【0095】

中間体 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (12) は、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (11) :

【化20】



11

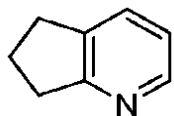
30

を塩化ホスホリルと反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、塩化ホスホリルは、(11) に対して約 2 ~ 4 当量、または約 3 当量の量で与えられる。いくつかの実施形態において、反応させることは、有機溶媒の存在下で実施され、ここで、有機溶媒は、例えば、トルエンを含む。いくつかの実施形態において、反応させることは、高温、例えば約 50 ~ 約 100、または約 70 ~ 約 90、または約 80 ~ 約 85 °C で実施される。

【0096】

中間体 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (11) は、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (10) :

【化21】



10

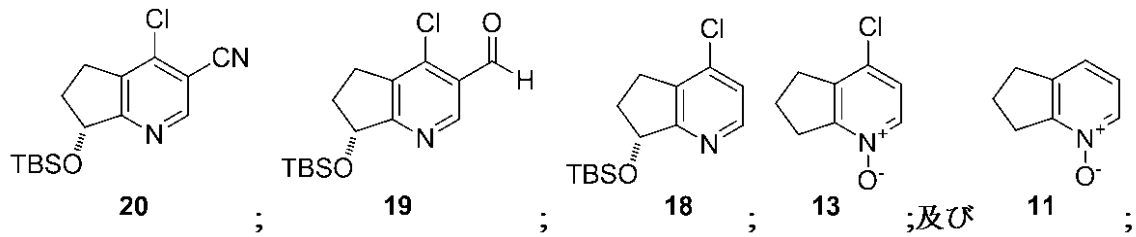
40

を過酸化水素尿素と、UHP 触媒の存在下で反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、触媒は、遷移金属触媒、例えばメチルトリオキソレニウム (VI) である。いくつかの実施形態において、触媒は、触媒量で与えられる (例えば、(10) に対して < 0.1 当量)。いくつかの実施形態において、反応させることは、

50

約室温で実施される。いくつかの実施形態において、UHPは、(10)に対して約2～4当量または約3当量で与えられる。いくつかの実施形態において、反応させることは、溶媒、例えば、メタノールまたは他の極性有機溶媒を含む溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、本発明は、以下から選択される中間体化合物に関する：

【化22】



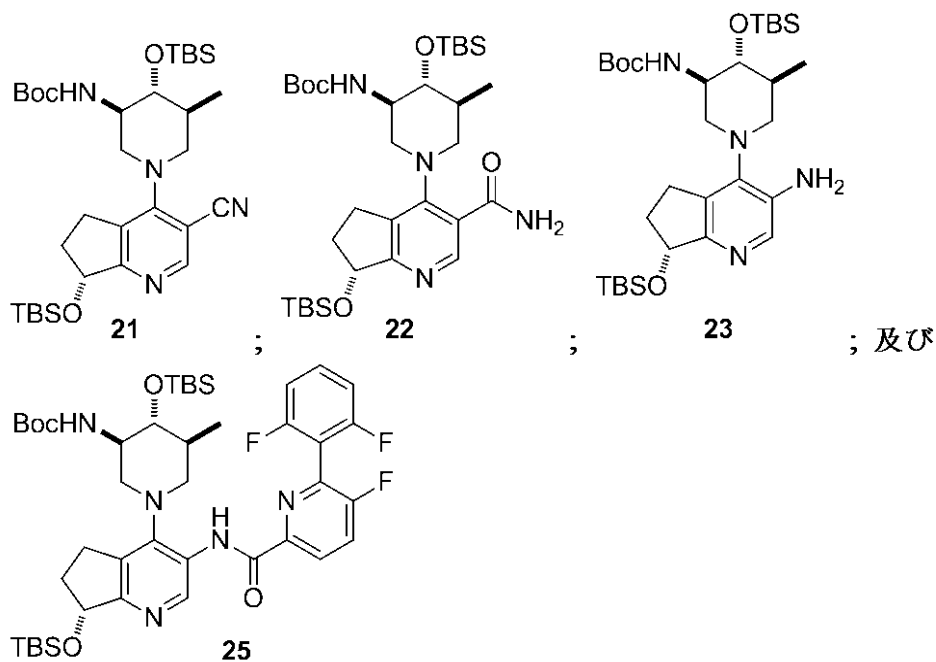
10

式中、TBSは、tert-ブチル（ジメチル）シリルである。

【0097】

いくつかの実施形態において、本発明は、以下から選択される中間体化合物に関する：

【化23】



20

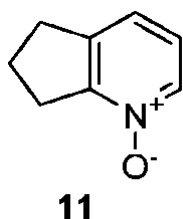
30

式中、TBSは、tert-ブチル（ジメチル）シリルであり、Bocは、tert-ブチルオキシカルボニルである。

【0098】

いくつかの実施形態において、中間体化合物は、

【化24】



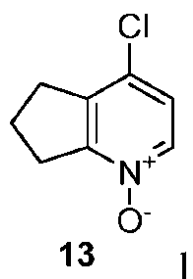
である。

【0099】

40

50

いくつかの実施形態において、中間体化合物は、
【化 2 5】

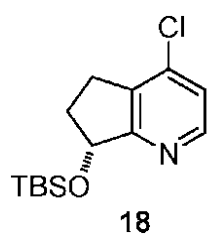


10

である。

【0 1 0 0】

いくつかの実施形態において、中間体化合物は、
【化 2 6】

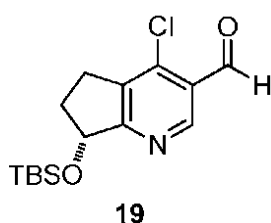


20

であり、式中、TBSは、tert-ブチル（ジメチル）シリルである。

【0 1 0 1】

いくつかの実施形態において、中間体化合物は、
【化 2 7】

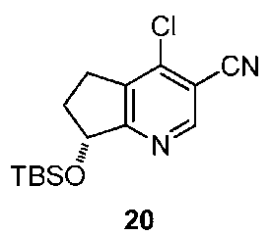


30

であり、式中、TBSは、tert-ブチル（ジメチル）シリルである。

【0 1 0 2】

いくつかの実施形態において、中間体化合物は、
【化 2 8】



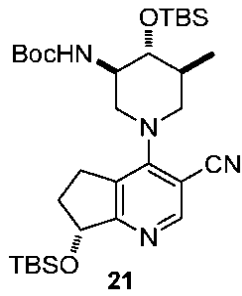
40

であり、式中、TBSは、tert-ブチル（ジメチル）シリルである。

【0 1 0 3】

いくつかの実施形態において、中間体化合物は、

【化 2 9】

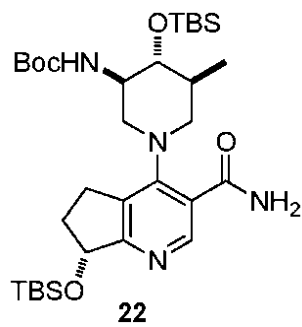


であり、式中、TBSは、tert-ブチル（ジメチル）シリルであり、Bocは、tert-ブチルオキシカルボニルである。 10

【0104】

いくつかの実施形態において、中間体化合物は、

【化 3 0】

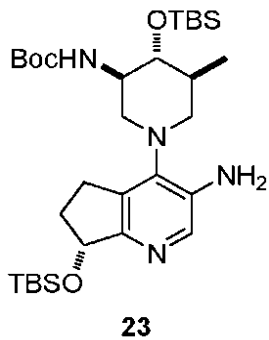


であり、式中、TBSは、tert-ブチル（ジメチル）シリルであり、Bocは、tert-ブチルオキシカルボニルである。 20

【0105】

いくつかの実施形態において、中間体化合物は、

【化 3 1】

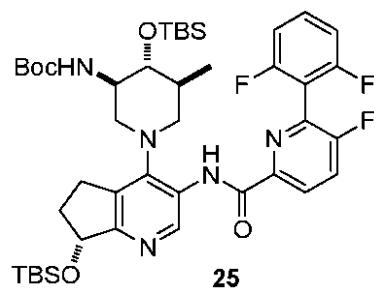


であり、式中、TBSは、tert-ブチル（ジメチル）シリルであり、Bocは、tert-ブチルオキシカルボニルである。 30

【0106】

いくつかの実施形態において、中間体化合物は、

【化 3 2】



50

であり、式中、TBSは、tert-ブチル（ジメチル）シリルであり、Bocは、tert-ブチルオキシカルボニルである。

【0107】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物1のリン酸塩を調製する方法であって：

化合物10を過酸化水素尿素及びメチルトリオキソレニウム(VII)と反応させて化合物11を形成することと；

化合物11を塩化ホスホリルと反応させて化合物12を形成することと；

化合物12を過酸化水素尿素及びメチルトリオキソレニウム(rhenium)(VII)と反応させて化合物13を形成することと；

化合物13を無水酢酸と反応させて化合物14を形成することと；

化合物14を炭酸カリウムと反応させて化合物15を形成することと；

化合物15をピリジン-三酸化硫黄と、N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で反応させて、化合物16を形成することと；

化合物16をギ酸と、RuCl(p-simen) [(R,R)-Ts-DPEN] 及びトリエチルアミン(TEA)の存在下で反応させて、化合物17を形成することと；

化合物17をtert-ブチルジメチルシリルクロリド及び1H-イミダゾールと反応させて化合物18を形成することと；

化合物18をn-ブチルリチウムと、2,2,6,6-テトラメチルピペリジンの存在下で合わせ、続いて、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)を添加して、化合物19を形成することと；

化合物19をアンモニア及びヨウ素と反応させて化合物20を形成することと；

化合物20を化合物9またはその塩酸塩と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)の存在下で反応させて、化合物21を形成することと；

化合物21をアセトアルドキシムと反応させて化合物22を形成することと；

化合物22をテトラ-N-ブチルアンモニウムブロミド(TBAB)と、水酸化ナトリウムの存在下で混合して、化合物23を形成することと；

化合物23を化合物24とカップリングして化合物25を形成することと；

化合物25を塩化水素と反応させて化合物1の二塩酸塩を形成することと；

化合物1の二塩酸塩を炭酸ナトリウムと合わせて化合物1の遊離塩基を形成することと；

化合物1の遊離塩基をリン酸と合わせて化合物1のリン酸塩を形成することとを含む、上記方法を提供する。

【0108】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物1のリン酸塩を調製する方法であって：

化合物19をアンモニア及びヨウ素と反応させて化合物20を形成することと；

化合物20を化合物9またはその塩酸塩と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)の存在下で反応させて、化合物21を形成することと；

化合物21をアセトアルドキシムと反応させて化合物22を形成することと；

化合物22をテトラ-N-ブチルアンモニウムブロミド(TBAB)と、水酸化ナトリウムの存在下で混合して、化合物23を形成することと；

化合物23を化合物24とカップリングして化合物25を形成することと；

化合物25を塩化水素と反応させて化合物1の二塩酸塩を形成することと；

化合物1の二塩酸塩を炭酸ナトリウムと合わせて化合物1の遊離塩基を形成することと；

化合物1の遊離塩基をリン酸と合わせて化合物1のリン酸塩を形成することとを含む、上記方法を提供する。

【0109】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物20を調製する方法であって：

化合物10を過酸化水素尿素及びメチルトリオキソレニウム(VII)と反応させて化合物11を形成することと；

化合物 1 1 を塩化ホスホリルと反応させて化合物 1 2 を形成することと；
化合物 1 2 を過酸化水素尿素及びメチルトリオキシレミウム (rhemi um) (V I I)
) と反応させて化合物 1 3 を形成することと；
化合物 1 3 を無水酢酸と反応させて化合物 1 4 を形成することと；
化合物 1 4 を炭酸カリウムと反応させて化合物 1 5 を形成することと；
化合物 1 5 をピリジン-三酸化硫黄と、N, N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で
反応させて、化合物 1 6 を形成することと；
化合物 1 6 をギ酸と、RuCl (p-シメン) [(R, R)-Ts-DPEN] 及びトリ
エチルアミン (TEA) の存在下で反応させて、化合物 1 7 を形成することと；
化合物 1 7 をtert-ブチルジメチルシリルクロリド及び1H-イミダゾールと反応さ
せて化合物 1 8 を形成することと；
化合物 1 8 をn-ブチルリチウムと、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンの存在下
で合わせ、続いて、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) を添加して、化合物 1 9 を
形成することと；
化合物 1 9 をアンモニア及びヨウ素と反応させて化合物 2 0 を形成することと
を含む、上記方法を提供する。

10

【0110】

本明細書において使用されているとき、用語「反応させること」は、当該分野において
知られているように使用され、分子レベルでの相互作用が化学または物理変換を達成させ
るような方法で化学試薬を引き合わせることを概して指す。いくつかの実施形態において
、反応させることは、少なくとも2の試薬が関与している。いくつかの実施形態において
、合成プロセスの反応ステップは、試薬に加えて1以上の物質、例えば溶媒及び／または
触媒が関与してよい。本明細書に記載されているプロセスの反応ステップは、同定され
た生成物を調製するのに好適な時間及び条件で行われ得る。化学反応の試薬についての
用語「合わせること」及び「混合すること」は、本明細書における用語「反応させること
」と互換的に使用される。用語「カップリングすること」もまた、「反応させること」と
互換性があるとされ得るが、2の有機フラグメントの連結を含む反応ステップと関連して
使用されてよい。

20

【0111】

本明細書に記載されているプロセスは、当該分野において知られている任意の好適な方
法によってモニタリングされ得る。例えば、生成物形成は、分光手段、例えば、核磁気共
鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外線分光法、分光光度法（例えば、UV-可
視）、もしくは質量分析法；またはクロマトグラフィ、例えば高速液体クロマトグラフィ
(HPLC) もしくは薄層クロマトグラフィによってモニタリングされ得る。反応によっ
て得られる化合物は、当該分野において知られている任意の好適な方法によって精製され
得る。例えば、好適な吸着剤（例えば、シリカゲル、アルミナなど）上でのクロマトグラ
フィ（中圧）、HPLC、もしくは分取薄層クロマトグラフィ；蒸留；昇華、粉碎、または
再結晶。化合物の純度は、概して、物理的方法、例えば融点を測定すること（固体の場合）、
NMRスペクトルを得ること、またはHPLC分離を実施することによって決定され
る。融点が低下するとき、NMRスペクトルにおいて望ましくないシグナルが減少する
とき、またはHPLCトレースにおいて異質なピークが除去されるとき、化合物は精製され
たと言えることができる。いくつかの実施形態において、化合物は、実質的に精製されて
いる。

30

40

【0112】

化合物の調製は、種々の化学基の保護及び脱保護が関与し得る。保護及び脱保護の必要
性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学
は、全体が参照により本明細書に組み込まれる、例えば、Wuts and Green
e, Greene's Protective Groups in Organic
Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons: New
York, 2006に見出され得る。

50

【0113】

本明細書に記載されているプロセスの反応は、当業者によって容易に決定され得る適切な温度で実施され得る。反応温度は、例えば、存在する場合には試薬及び溶媒の融点及び沸点；反応の熱力学（例えば、激しく発熱性の反応は、低温で実施される必要がある場合がある）；ならびに反応の速度論（例えば、高い活性化エネルギー障壁は高温を必要とする場合がある）；に依る。「高温」は、室温（約22℃）を超える温度を指す。

【0114】

本明細書に記載されているプロセスの反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒において実施され得る。好適な溶媒は、反応が実施される温度、すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度において出発物質（反応体）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1の溶媒または1を超える溶媒の混合物中で実施され得る。反応ステップに応じて、この特定の反応ステップに好適な溶媒（複数可）が選択され得る。適切な溶媒として、水、アルカン（例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなど、またはこれらの混合物）、芳香族溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなど）、エーテル（例えば、ジアルキルエーテル、メチルtertブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサンなど）、エステル（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチルなど）、ハロゲン化炭化水素溶媒（例えば、ジクロロメタン（DCM）、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトン、アセトニトリル（ACN）、ヘキサメチルホスホラミド（HMPA）及びN-メチルピロリドン（NMP）が挙げられる。かかる溶媒は、湿潤形態または無水形態のいずれで使用されてもよい。

【0115】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該分野において知られている多くの方法のいずれかによって実施され得る。例示的方法として、光学的に活性な塩形成性有機酸である「キラル分割酸」を使用した分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に好適な分割酸は、例えば、光学的に活性な酸、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸または種々の光学的に活性なカンファースルホン酸のD及びL体である。ラセミ混合物の分割はまた、光学的に活性な分割酸（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）が充填されたカラムにおける溶離によっても実施され得る。好適な溶離溶媒組成物は、当業者によって決定され得る。

【0116】

ホスフェート塩の結晶形態I～VIの調製

形態Iは、例えば、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩を含む溶液から固体形態を沈殿させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶液は、2-プロパノールを含む溶媒を含む。他の実施形態において、溶液は、アセトニトリル及び／またはエタノールを含む溶媒を含む。沈殿させることは、任意の好適な温度で、例えば、約室温または高温で実施され得る。沈殿させることは、例えば、蒸発、逆溶媒の添加、または冷却によって溶液を濃縮する任意の手段によって実施され得る。

【0117】

形態IIは、例えば、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩の、ジメチルホルムアミド（DMF）を含む溶媒の溶液から固体形態を沈殿させることによって調製され得る。沈殿させることは、例えば、蒸発、逆溶媒の添加、または冷却によって溶液を濃縮する任意の手段

によって実施され得る。いくつかの実施形態において、沈殿させることは、空気下、約室温（例えば、約 25℃）での蒸発によって実施される。

【0118】

形態 III は、 $N - \{ (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3 - \text{アミノ} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{メチルピペリジン} - 1 - \text{イル}] - 7 - \text{ヒドロキシ} - 6, 7 - \text{ジヒドロ} - 5H - \text{シクロペンタ} [b] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} \} - 6 - (2, 6 - \text{ジフルオロフェニル}) - 5 - \text{フルオロピリジン} - 2 - \text{カルボキサミドリン酸塩}$ の、ジメチルホルムアミド (DMF) を含む溶媒の溶液から固体形態を沈殿させることによって調製され得、ここで、沈殿させることは、高温で、例えば、約 30℃～約 70℃で、約 40℃～約 60℃で、または約 50℃で実施され得る。

10

【0119】

形態 IV は、 $N - \{ (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3 - \text{アミノ} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{メチルピペリジン} - 1 - \text{イル}] - 7 - \text{ヒドロキシ} - 6, 7 - \text{ジヒドロ} - 5H - \text{シクロペンタ} [b] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} \} - 6 - (2, 6 - \text{ジフルオロフェニル}) - 5 - \text{フルオロピリジン} - 2 - \text{カルボキサミドリン酸塩}$ の水溶液から固体形態を沈殿させることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、沈殿させることは、高温で、例えば、約 30℃と約 70℃との間、約 40℃と約 60℃との間、または約 45℃と約 55℃との間において空気下での蒸発によって実施される。

【0120】

形態 V は、 $N - \{ (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3 - \text{アミノ} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{メチルピペリジン} - 1 - \text{イル}] - 7 - \text{ヒドロキシ} - 6, 7 - \text{ジヒドロ} - 5H - \text{シクロペンタ} [b] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} \} - 6 - (2, 6 - \text{ジフルオロフェニル}) - 5 - \text{フルオロピリジン} - 2 - \text{カルボキサミドリン酸塩}$ の水溶液から、該溶液を冷却することによって、固体形態を沈殿させることにより調製され得る。いくつかの実施形態において、水溶液は、冷却の前に、約 30～約 40℃、または約 35℃である。いくつかの実施形態において、溶液は、約 4～5℃まで冷却される。いくつかの実施形態において、冷却は、クエンチ冷却によって実施される。

20

【0121】

形態 VI は、 $N - \{ (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3 - \text{アミノ} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{メチルピペリジン} - 1 - \text{イル}] - 7 - \text{ヒドロキシ} - 6, 7 - \text{ジヒドロ} - 5H - \text{シクロペンタ} [b] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} \} - 6 - (2, 6 - \text{ジフルオロフェニル}) - 5 - \text{フルオロピリジン} - 2 - \text{カルボキサミドリン酸塩}$ の水中スラリーを濾過して濾液を得、次いで濾液を冷却する（例えば、約 10℃未満まで、または約 4～5℃まで）ことによって調製され得る。

30

【0122】

他の塩形態の合成調製

二塩酸塩は、例えば、 $N - \{ (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3 - \text{アミノ} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{メチルピペリジン} - 1 - \text{イル}] - 7 - \text{ヒドロキシ} - 6, 7 - \text{ジヒドロ} - 5H - \text{シクロペンタ} [b] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} \} - 6 - (2, 6 - \text{ジフルオロフェニル}) - 5 - \text{フルオロピリジン} - 2 - \text{カルボキサミド}$ （化合物 1 の遊離塩基）を塩酸と合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、合わせることは、溶媒、例えば、2-プロパノール及び／または酢酸 2-プロピルを含む溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態において、塩酸は、化合物 1 の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物 1 の遊離塩基対塩酸のモル比は、約 1：2～約 1：2.5 である。いくつかの実施形態において、化合物 1 の遊離塩基対塩酸の比は、約 1：2.34 である。

40

【0123】

一塩酸塩は、例えば、 $N - \{ (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3 - \text{アミノ} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{メチルピペリジン} - 1 - \text{イル}] - 7 - \text{ヒドロキシ} - 6, 7 - \text{ジヒドロ} - 5H - \text{シクロペンタ} [b] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} \} - 6 - (2, 6 - \text{ジフルオロフェニル}) - 5 - \text{フルオロピリジン} - 2 - \text{カルボキサミド}$ （化合物 1 の遊離塩基）を塩酸と合わせる

50

)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド(化合物1の遊離塩基)を塩酸と合わせる
ことによって調製され得る。いくつかの実施形態において、合わせることは、溶媒、例
えば2-プロパノール及び/または酢酸2-プロピルを含む溶媒の存在下で実施される。
いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対塩酸のモル比は、約1:1~約1:
1.5である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対塩酸のモル比は、約
1:1.12である。

【0124】

マレイン酸塩は、例えば、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ
-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒ
ドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェ
ニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド(化合物1の遊離塩基)をマレイン
酸と合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、合わせることは
、溶媒、例えば2-プロパノールを含む溶媒の存在下で実施される。いくつかの実施形態
において、化合物1の遊離塩基対マレイン酸のモル比は、約1:1~約1:1.5である
。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対マレイン酸のモル比は、約1:1
.21である。いくつかの実施形態において、方法は、種結晶を添加して沈殿を誘発する
ことを含む。

【0125】

アジピン酸塩は、例えば、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ
-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒ
ドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェ
ニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド(化合物1の遊離塩基)をアジピン
酸と合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、合わせることは
、溶媒、例えば2-プロパノール及び/またはヘプタンを含む溶媒の存在下で実施される
。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対アジピン酸のモル比は、約1:2
~約1:3である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対アジピン酸のモ
ル比は、約1:2.49である。

【0126】

臭化水素酸塩は、例えば、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ
-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒ
ドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェ
ニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド(化合物1の遊離塩基)を臭化水素
酸と合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、合わせることは
、溶媒、例えば2-プロパノール及び/または水を含む溶媒の存在下で実施される。いく
つつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対臭化水素酸のモル比は、合わせている間
、約1:2~約1:3である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対臭化
水素酸のモル比は、約1:2.4である。いくつかの実施形態において、臭化水素酸塩は
、二臭化水素酸塩である。さらなる実施形態において、臭化水素酸塩は、一臭化水素酸塩
である。

【0127】

マンデル酸塩は、例えば、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ
-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒ
ドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェ
ニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド(化合物1の遊離塩基)を(R)-
(-)-マンデル酸と合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において
、合わせることは、溶媒、例えば、2-プロパノールを含む溶媒の存在下で実施される。
いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対(R)-(-)-マンデル酸のモル
比は、合わせている間、約1:1~約1:1.5である。いくつかの実施形態において、
化合物1の遊離塩基対(R)-(-)-マンデル酸のモル比は、約1:1.06である。

【0128】

サリチル酸塩は、例えば、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物1の遊離塩基) をサリチル酸と、任意選択的に溶媒の存在下で合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、酸は、化合物1の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対サリチル酸のモル比は、約1:1~約1:1.5または約1:1~約1:1.2である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対サリチル酸のモル比は、約1:1.16である。いくつかの実施形態において、合わせることは、約室温で実施される。

10

【0129】

安息香酸塩は、例えば、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物1の遊離塩基) を安息香酸と、任意選択的に溶媒の存在下で合わせるによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、酸は、化合物1の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対安息香酸のモル比は、約1:1~約1:1.5または約1:1~約1:1.2である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対安息香酸のモル比は、約1:1.16である。いくつかの実施形態において、合わせることは、約室温で実施される。

20

【0130】

ベンゼンスルホン酸塩は、例えば、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物1の遊離塩基) をベンゼンスルホン酸と、任意選択的に溶媒の存在下で合わせるによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、酸は、化合物1の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対ベンゼンスルホン酸のモル比は、約1:1~約1:1.5または約1:1~約1:1.2である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対ベンゼンスルホン酸のモル比は、約1:1.1である。いくつかの実施形態において、合わせることは、約室温で実施される。

30

【0131】

L-ピログルタミン酸塩は、例えば、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物1の遊離塩基) をL-ピログルタミン酸と、任意選択的に溶媒の存在下で合わせるによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコール及びヘプタンを含む。いくつかの実施形態において、酸は、化合物1の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対L-ピログルタミン酸のモル比は、約1:1~約1:1.5または約1:1~約1:1.2である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対L-ピログルタミン酸のモル比は、約1:1.12である。いくつかの実施形態において、合わせることは、約室温で実施される。

40

【0132】

メタンスルホン酸塩は、例えば、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-

50

アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物1の遊離塩基) をメタンスルホン酸と、任意選択的に溶媒の存在下で合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコール及びエタノールを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコール、エタノール、及びヘプタンを含む。いくつかの実施形態において、酸は、化合物1の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対メタンスルホン酸のモル比は、約1:1~約1:1.5または約1:1~約1:1.2である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対メタンスルホン酸のモル比は、約1:1.1である。いくつかの実施形態において、合わせることは、約室温で実施される。

10

【0133】

(1S)-(+) -10-カンファースルホン酸塩は、例えば、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物1の遊離塩基) を (1S)-(+) -10-カンファースルホン酸と、任意選択的に溶媒の存在下で合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコール及びヘプタンを含む。いくつかの実施形態において、酸は、化合物1の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対 (1S)-(+) -10-カンファースルホン酸のモル比は、約1:1~約1:1.5または約1:1~約1:1.2である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対 (1S)-(+) -10-カンファースルホン酸のモル比は、約1:1.1である。いくつかの実施形態において、合わせることは、約室温で実施される。

20

【0134】

フマル酸塩は、例えば、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物1の遊離塩基) をフマル酸と、任意選択的に溶媒の存在下で合わせるによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコール及びヘプタンを含む。いくつかの実施形態において、酸は、化合物1の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対フマル酸のモル比は、約1:1.16である。いくつかの実施形態において、合わせることは、約室温で実施される。

30

【0135】

硫酸塩は、例えば、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物1の遊離塩基) を硫酸と、任意選択的に溶媒の存在下で合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、酸は、化合物1の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対硫酸のモル比は、約1:1~約1:1.5または約1:1~約1:1.2である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対硫酸のモル比は、約1:1.1である。いくつかの実施形態において、合わせることは、約室温で実施される。

40

【0136】

L-酒石酸塩は、例えば、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ

50

ー4ーヒドロキシー5ーメチルピペリジンー1ーイル]ー7ーヒドロキシー6, 7ージヒドロー5Hーシクロペンタ [b] ピリジンー3ーイル}ー6ー(2, 6ージフルオロフェニル)ー5ーフルオロピリジンー2ーカルボキサミド(化合物1の遊離塩基)をLー酒石酸と、任意選択的に溶媒の存在下で合わせることによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコール及びヘプタンを含む。いくつかの実施形態において、酸は、化合物1の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対Lー酒石酸のモル比は、約1:1~約1:1.5または約1:1~約1:1.2である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対Lー酒石酸のモル比は、約1:1.16である。いくつかの実施形態において、合わせることは、約室温で実施される。

10

【0137】

Dー酒石酸塩は、例えば、Nー{(7R)ー4ー[(3R, 4R, 5S)ー3ーアミノー4ーヒドロキシー5ーメチルピペリジンー1ーイル]ー7ーヒドロキシー6, 7ージヒドロー5Hーシクロペンタ [b] ピリジンー3ーイル}ー6ー(2, 6ージフルオロフェニル)ー5ーフルオロピリジンー2ーカルボキサミド(化合物1の遊離塩基)をDー酒石酸と、任意選択的に溶媒の存在下で合わせるによって調製され得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコールを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロピルアルコール及びヘプタンを含む。いくつかの実施形態において、酸は、化合物1の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対Dー酒石酸のモル比は、約1:1~約1:1.5または約1:1~約1:1.2である。いくつかの実施形態において、化合物1の遊離塩基対Dー酒石酸のモル比は、約1:1.16である。いくつかの実施形態において、合わせることは、約室温で実施される。

20

【0138】

使用の方法

本明細書に記載されている化合物1及び塩は、Pimキナーゼファミリーの1以上のメンバーの活性を阻害することができ、そのため、Pimキナーゼの活性に関連する疾患及び障害を処置する際に有用である。例えば、化合物1及びその塩は、Pim1、Pim2及びPim3の1以上を阻害することができる。そのため、本開示は、個体(例えば、患者)においてPimキナーゼ関連疾患または障害を処置することにおいて、該処置を必要とする個体に治療有効量または用量の化合物1のリン酸塩、またはその実施形態のいずれか、またはその医薬組成物を投与することによって処置する方法を提供する。本開示はまた、Pimキナーゼ関連疾患または障害を処置する際の使用のための、化合物1のリン酸塩、またはその実施形態のいずれか、またはその医薬組成物も提供する。また、Pimキナーゼ関連疾患または障害を処置するための薬剤の製造における、化合物1のリン酸塩、またはその実施形態のいずれか、またはその医薬組成物の使用も提供する。

30

【0139】

Pimキナーゼ関連疾患は、過剰発現及び/または異常な活性度レベルを含めた、Pimキナーゼの発現または活性度に直接または間接的に関係する任意の疾患、障害または状態を含み得る。異常な活性度レベルは、正常な、健常な組織または細胞における活性度レベルを、病変細胞における活性度レベルと比較することによって決定され得る。Pimキナーゼ関連疾患はまた、Pimキナーゼ活性度を調節することによって防止、改善、阻害または治癒され得る任意の疾患、障害または状態も含み得る。いくつかの実施形態において、疾患は、1以上のPim1、Pim2及びPim3の異常な活性度または発現(例えば、過剰発現)を特徴とする。いくつかの実施形態において、疾患は、変異Pim1、Pim2またはPim3を特徴とする。Pimキナーゼ関連疾患はまた、1以上のPimキナーゼの発現または活性度を調節することが有益である任意の疾患、障害または状態も含み得る。

40

【0140】

50

本発明によって処置され得る P i mキナーゼ関連疾患として、特に、P i mキナーゼが上方調節される、またはがん遺伝子、例えばM y cもしくはB C L 2が活性化されるがんを含めたがんが挙げられる。P i mキナーゼ関連疾患として、固形腫瘍、例えば、前立腺がん、結腸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮がん、腎臓がん、肝臓がん、膵臓がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、甲状腺がん、膠芽細胞腫、肉腫、膀胱がんなどが挙げられる。P i mキナーゼ関連疾患として、血液がん、例えば、リンパ腫、白血病、例えば急性リンパ芽球性白血病（A L L）、急性骨髄性白血病（A M L）、慢性リンパ球性白血病（C L L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発非ホジキンリンパ腫、不応性非ホジキンリンパ腫及び反復性濾胞性非ホジキンリンパ腫を含む）、ホジキンリンパ腫ならびに多発性骨髄腫も挙げられる。

10

【0141】

本発明によって処置され得る P i mキナーゼ関連疾患として、骨髄増殖性障害、例えば真性赤血球増加症（P V）、本態性血小板血症（E T）、慢性骨髄性白血病（C M L）なども挙げられる。骨髄増殖性障害は、骨髄線維症、例えば原発性骨髄線維症（P M F）、真性赤血球増加症／本態性血小板血症後の骨髄線維症（P o s t - P V / E T M F）、本態性血小板血症後の骨髄線維症（P o s t - E T M F）または真性赤血球増加症後の骨髄線維症（P o s t - P V M F）であり得る。

【0142】

本発明によって処置され得る P i mキナーゼ関連疾患として、免疫障害、例えば自己免疫疾患も挙げられる。免疫障害として、多発性硬化症、関節リウマチ、アレルギー、食物アレルギー、ぜんそく、紅斑性狼瘡、炎症性腸疾患及び潰瘍性結腸炎が挙げられる。

20

【0143】

本発明によって処置され得る P i mキナーゼ関連疾患として、アテローム性動脈硬化症も挙げられる。

【0144】

本発明の塩は、血管形成及び腫瘍転移を含めた、P i mキナーゼが関与する疾患プロセスを阻害するために使用することもできる。

【0145】

P i mキナーゼがJ A K / S T A T経路によって制御されるという事実に起因して、本発明の塩は、J A K / S T A Tシグナル伝達を調節することが有益である疾患を処置するのに有用である。そのため、処置され得る他の疾患として、クローン病、過敏性腸症候群、膵炎、憩室炎、グレーブス病、若年性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、重力筋無力症、血管炎、自己免疫性甲状腺炎、皮膚炎、乾癬、強皮症、全身性硬化症、白斑、移植片対宿主病、シェーグレン症候群、糸球体腎炎、および糖尿病（I型）が挙げられる。

30

【0146】

互換的に使用されている用語「個体」または「患者」は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、その他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、及び最も好ましくはヒトを含むあらゆる動物を指す。

40

【0147】

句「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師、またはその他の臨床医によって求められている、組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて生物学的または薬物応答を誘発する活性化合物または医薬品の量を指す。

【0148】

用語「処置すること」または「処置」は、（1）疾患を阻害すること；例えば、疾患、状態または障害の病状または症状を経験しているまたは示している個体において疾患、状態または障害を阻害すること（すなわち、病状及び／または症状のさらなる発達を抑止すること）；ならびに（2）疾患を改善すること；例えば、疾患、状態または障害の病状または症状を経験しているまたは示している個体において疾患、状態または障害を改善

50

すること（すなわち、病状及び／または症状を回復させること）、例えば疾患の重篤度を低減させること；の1以上を指す。

【0149】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、疾患を発達させる危険性を防止または低減する；例えば、疾患、状態または障害に罹患しやすい場合があるが疾患の病状または症状を未だ経験していないまたは示していない個体において疾患、状態または障害を発達させる危険性を防止または低減するのに有用である場合がある。

【0150】

併用療法

がん細胞の成長及び生存は、複数のシグナル伝達経路に影響され得る。そのため、かかる状態を処置するために、活性度を調節するキナーゼにおいて異なる優先度を示す異なるキナーゼ阻害剤を組み合わせることが有用である。1を超えるシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に關与する1を超える生体分子）を標的化することで、薬物耐性が細胞集団にて生じる尤度を低減させ、かつ／または処置の毒性を低減させ得る。

【0151】

したがって、本発明のP i m阻害剤は、複数のシグナル伝達経路に影響される疾患、例えば、がんの処置のための1以上の他のキナーゼ阻害剤と併用され得る。例えば、組み合わせとして、がんの処置のための以下のキナーゼの1以上の阻害剤を挙げることができる：A k t 1、A k t 2、A k t 3、T G F-β R、P K A、P K G、P K C、C a M-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、M E K K、E R K、M A P K、m T O R、E G F R、H E R 2、H E R 3、H E R 4、I N S-R、I G F-1 R、I R-R、P D G F α R、P D G F β R、C S F 1 R、K I T、F L K-I I、K D R/F L K-1、F L K-4、f l t-1、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、c-M e t、R o n、S e a、T R K A、T R K B、T R K C、F L T 3、V E G F R/F l t 2、F l t 4、E p h A 1、E p h A 2、E p h A 3、E p h B 2、E p h B 4、T i e 2、S r c、F y n、L c k、F g r、B t k、F a k、S Y K、F R K、J A K、A B L、A L K及びB-R a f。疾患、例えばがんの処置のための、本明細書において提供されているP i m阻害剤と組み合わせられ得る阻害剤の非限定例として、F G F R阻害剤（F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3もしくはF G F R 4）、J A K阻害剤（J A K 1及び／もしくはJ A K 2、例えば、ルキシロチニブ、バリシチニブもしくはI N C B 3 9 1 1 0）、I D O阻害剤（例えば、エパカドスタット及びN L G 9 1 9）、T D O阻害剤、P I 3 K-δ阻害剤、P I 3 K-γ阻害剤、C S F 1 R阻害剤、T A M受容体チロシンキナーゼ（T y r o-3、A x 1、及びM e r）、血管形成阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤ならびにアデノシン受容体アンタゴニストまたはこれらの組み合わせが挙げられる。加えて、本発明のP i m阻害剤は、P I K 3/A k t/m T O Rシグナル伝達経路に関連するキナーゼ、例えば、P I 3 K、A k t（A k t 1、A k t 2及びA k t 3を含む）ならびにm T O Rキナーゼの阻害剤と組み合わせられ得る。

【0152】

いくつかの実施形態において、本発明のP i m阻害剤は、J A K 1及び／またはJ A K 2（例えば、ルキシロチニブ、バリシチニブ、モメロチニブ、フィルゴチニブ、パクリチニブ、I N C B 0 3 9 1 1 0、I N C B 0 5 2 7 9 3、I N C B 0 5 4 7 0 7、C Y T 3 8 7、A B T 4 9 4、A Z D 1 4 8 0、X L 0 1 9、C E P-3 3 7 7 9、A Z 9 6 0、T G 1 0 1 2 0 9、及びガンドチニブ）に選択性の阻害剤と組み合わせられ得る。いくつかの実施形態において、本発明のP i m阻害剤は、J A K 1（例えば、I N C B 0 3 9 1 1 0、I N C B 0 5 2 7 9 3、I N C B 0 5 4 7 0 7、及びA B T 4 9 4）に選択性の阻害剤、例えば、W O 2 0 1 0/1 3 5 6 5 0、W O 2 0 1 1/0 2 8 6 8 5、W O 2 0 1 1/1 1 2 6 6 2、W O 2 0 1 2/0 6 8 4 5 0、W O 2 0 1 2/0 6 8 4 4 0、W O 2 0 1 2/1 7 7 6 0 6、W O 2 0 1 3/0 3 6 6 1 1、W O 2 0 1 3/0 2 6 0 2 5、W O 2 0 1 4/1 3 8 1 6 8、W O 2 0 1 3/1 7 3 7 2 0、W O 2 0 1 5/0 2 1 1 5 3、W O 2 0 1 4/0 7 1 0 3 1、W O 2 0 1 4/1 0 6 7 0 6、W O 2 0 1 5/1 3 1 0 3

10

20

30

40

50

1、WO2015/168246、及びWO2015/184305に開示されているものと組み合わせられ得る。いくつかの実施形態において、本発明のP i m阻害剤は、J A K 2（例えば、パクリチニブ、A Z D 1 4 8 0、X L 0 1 9、C E P-33779、A Z 9 6 0、T G 1 0 1 2 0 9、及びガンドチニブ）に選択性の阻害剤と組み合わせられ得る。

【0153】

いくつかの実施形態において、本発明のP i m阻害剤は、P I 3 K δ に選択性の阻害剤（例えば、イデラリシブ、I N C B 0 4 0 0 9 3、I N C B 0 5 0 4 6 5、及びT G R 1 2 0 2）、例えば、WO2011/0008487、WO2011/075643、WO2011/075630、WO2011/163195、WO2011/130342、WO2012/087881、WO2012/125629、WO2012/135009、WO2013/033569、WO2013/151930、WO2014/134426、WO2015/191677、及びWO2015/157257に開示されているものと組み合わせられ得る。

【0154】

本発明のP i m阻害剤は、さらに、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的化療法、アジュバント療法、免疫療法、または手術によってがんを処置する他の方法と併用され得る。免疫療法の例として、サリドマイドまたはJ A K 1 / 2 阻害剤などを含めた、サイトカイン処置（例えば、インターフェロン、G M - C S F、G - C S F、I L - 2）、C R S - 2 0 7 免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、養子T細胞移入、腫瘍溶解性ウイルス療法及び免疫調節小分子が挙げられる。例えば、本発明の塩は、1以上の抗がん薬、例えば、化学療法と組み合わせて投与され得る。例示的な化学療法として：アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾムビ（b o r t e z o m b i）、ボルテゾミブ、静脈内ブスルファン、経口ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラン、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロン α 2a、イリノテカン、トシル酸ラパチニブ、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオネート、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット及びゾレドロネートのいずれかが挙げられる。

【0155】

いくつかの実施形態において、本発明のP i m阻害剤は、シタラビンと組み合わせられ得る。

【0156】

他の抗がん剤（複数可）として、抗体療法、例えばトラスツズマブ（Herceptin）、副刺激分子に対する抗体、例えばCTLA-4、4-1BB、PD-1及びPD-L1、またはサイトカイン（IL-10、TGF- β など）に対する抗体が挙げられる。本明細書において提示されているPim阻害剤は、さらに、1以上のチェックポイント阻害剤（例えば、免疫チェックポイント分子の阻害剤）と併用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤として、免疫チェックポイント分子、例えばCD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK（例えば、JAK1及び／またはJAK2）、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、アルギナーゼ、CD137（4-1BBとしても知られている）、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1ならびにPD-L2に対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR及びCD137から選択される刺激チェックポイント分子である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、及びVISTAから選択される阻害チェックポイント分子である。いくつかの実施形態において、本明細書において提供されている化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤及びTGFR β 阻害剤から選択される1以上の剤と併用され得る。

10

20

【0157】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤として、免疫チェックポイント分子、例えばJAK1及び／またはJAK2に対する阻害剤が挙げられる。

【0158】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤として、免疫チェックポイント分子、例えばCD96に対する阻害剤が挙げられる。

【0159】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

【0160】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ（MK-3475としても知られている）、ピディリズマブ、SHR-1210、またはAMP-224である。いくつかの実施形態において、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムブロリズマブである。いくつかの実施形態において、抗PD1抗体は、ペムブロリズマブである。

30

【0161】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MED14736、MPDL3280A（RG7446としても知られている）、またはMSB0010718Cである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280AまたはMED14736である。

40

【0162】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態において、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブである。

【0163】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害

50

剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態において、抗LAG3抗体は、BMS-986016またはLAG525である。

【0164】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、GITRの阻害剤、例えば、抗GITR抗体である。いくつかの実施形態において、抗GITR抗体は、TRX518またはMK-4166である。いくつかの実施形態において、抗GITR抗体は、INCAGN01876である。

【0165】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、OX40の阻害剤、例えば、抗OX40抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、抗OX40抗体は、MED10562である。いくつかの実施形態において、OX40L融合タンパク質は、MED16383である。いくつかの実施形態において、抗OX40抗体は、INCAGN01949である。

【0166】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例えば、抗TIM3抗体である。

【0167】

いくつかの実施形態において、本発明のPim阻害剤は、TIGIT阻害剤と組み合わせられ得る。

【0168】

本発明のPim阻害剤は、BET阻害剤（例えば、INCB054329、OTX015、及びCPI-0610）、LSD1阻害剤（例えば、GSK2979552及びINCB059872）、HDAC阻害剤（例えば、パノビノスタット、ボリノスタット、及びエンチノスタット）、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、アザシチジン及びデシタビン）、ならびに他のエピジェネティック調節剤を含めた1以上の他の抗がん剤と併用され得る。

【0169】

いくつかの実施形態において、本発明のPim阻害剤は、BET阻害剤と組み合わせられ得る。いくつかの実施形態において、本発明のPim阻害剤は、LSD1阻害剤と組み合わせられ得る。いくつかの実施形態において、本発明のPim阻害剤は、HDAC阻害剤と組み合わせられ得る。いくつかの実施形態において、本発明のPim阻害剤は、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤と組み合わせられ得る。

【0170】

本発明のPim阻害剤は、疾患、例えばがんの処置のための1以上の剤と併用され得る。いくつかの実施形態において、該剤は、アルキル化剤、プロテオソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例として、シクロホスファミド（CY）、メルファラン（MEL）、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態において、プロテオソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、デキサメタゾン（DEX）である。いくつかの実施形態において、免疫調節剤は、レナリドミド（LEN）またはボマリドミド（POM）である。

【0171】

1以上の抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、または治療抗体もまた、本発明の塩と組み合わせられ得る。

【0172】

1を超える医薬品が患者に投与されるとき、これらは、（例えば、2を超える剤では）同時に、逐次的に、または合わせて投与され得る。

【0173】

製剤、剤形及び投与

本発明の塩は、医薬組成物の形態で投与され得る。そのため、本開示は、本発明の塩、

10

20

30

40

50

またはその実施形態のいずれかと、少なくとも1の薬学的に許容可能な担体とを含む組成物を提供する。これらの組成物は、医薬分野において周知の方法で調製され得、局所または全身のいずれの処置が示唆されるか、及び処置される領域に応じて種々の経路によって投与され得る。投与は、局所(経皮、表皮、眼、ならびに、鼻腔内、腔内及び直腸送達を含めた粘膜を含む)、肺(例えば、ネブライザによるものを含む、粉末もしくはエアロゾルの吸入または吹送; 気管内もしくは鼻腔内)、経口または非経口であってよい。非経口投与として、静脈内、動脈内、皮下、腹膜内、筋肉内、または、注射もしくは点滴; または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボーラス用量の形態であり得、または例えば、連続灌流ポンプによるものであってよい。局所投与のための医薬組成物および製剤として、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐剤、スプレー、液体及び粉末を挙げることができる。従来の医薬担体、水性、粉末または油性基材、増粘剤などが必要であるまたは望ましい場合がある。

10

【0174】

本発明はまた、活性成分として、本発明の塩を、1以上の薬学的に許容可能な担体(賦形剤)と組み合わせて含有する医薬組成物も含む。いくつかの実施形態において、組成物は、局所投与に好適である。本発明の組成物の作製において、活性成分は、典型的には、賦形剤と混合されているか、賦形剤によって希釈されているか、またはかかる担体内に、例えば、カプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態で封入されている。賦形剤は、希釈剤として機能するとき、活性成分に対してビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体、液体材料であり得る。そのため、組成物は、錠剤、丸薬、粉末、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ、エアロゾル(固体として、または液体媒体中で)、例えば最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、無菌注射溶液ならびに無菌パッケージ化粉末の形態であり得る。

20

【0175】

製剤を調製する際、活性化合物は、他の成分と合わせる前に適切な粒径を与えるようにミリングされ得る。活性化合物は、実質的に不溶性であるとき、200メッシュ未満の粒径にミリングされ得る。活性化合物が実質的に水溶性であるとき、粒径は、製剤中で実質的に均一な分布を与えるようにミリングすることによって、例えば、約40メッシュに調整され得る。

30

【0176】

本発明の塩は、錠剤形成にかつ他の製剤タイプに適切な粒径を得るように、公知のミリング手順、例えば湿式ミリングを使用してミリングされてよい。本発明の化合物の微細に分割された(ナノ粒子状)調製物は、当該分野において知られているプロセスによって調製され得、例えば、WO 2002/000196を参照されたい。

【0177】

好適な賦形剤のいくつかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ及びメチルセルロースが挙げられる。製剤は：潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉍物油；湿潤剤；乳化及び懸濁剤；保存剤、例えばメチルー及びプロピルヒドロキシベンゾエート；ならびに甘味剤及び香味剤；を付加的に含み得る。本発明の組成物は、当該分野において知られている手順を用いることによって患者への投与後に活性成分の急速、持続または遅延放出を与えるように製剤化され得る。

40

【0178】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ケイ化微結晶性セルロース(SMCC)及び本明細書に記載されている少なくとも1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む。いくつかの実施形態において、ケイ化微結晶性セルロースは、約98%の微結晶性セルロース及び約2%の二酸化ケイ素(w/w)を含む。

50

【0179】

いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも本明細書に記載されている塩と少なくとも1の薬学的に許容可能な担体とを含む持続放出組成物である。いくつかの実施形態において、組成物は、本明細書に記載されている塩と、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリエチレンオキシドから選択される少なくとも1の成分とを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、本明細書に記載されている少なくとも1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物及びヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、本明細書に記載されている少なくとも塩と、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物及びポリエチレンオキシドとを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ステアリン酸マグネシウムまたは二酸化ケイ素をさらに含む。いくつかの実施形態において、微結晶性セルロースは、Avicel PH102（商標）である。いくつかの実施形態において、ラクトース一水和物は、Fast-flow 316（商標）である。いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208K4M（例えば、Methocel K4 M Premier（商標））及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース2208K100LV（例えば、Methocel K00LV（商標））である。いくつかの実施形態において、ポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシドWSR1105（例えば、Polyoxy WSR1105（商標））である。

10

【0180】

いくつかの実施形態において、組成物を製造するのに湿式造粒プロセスが使用される。いくつかの実施形態において、組成物を製造するのに乾式造粒プロセスが使用される。

20

【0181】

組成物は、単位剤形で製剤化され得、各投薬量が、約5～約1,000mg（1g）、より通常では約100mg～約500mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態において、各投薬量が、約10mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態において、各投薬量が、約50mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態において、各投薬量が、約25mgの活性成分を含有する。用語「単位剤形」は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単一投薬量として好適な物理的に別々の単位を指し、各単位は、好適な医薬品賦形剤と関連して、所望の治療効果を生じるように算出される所定量の活性材料を含有している。固体経口剤形として、例えば、錠剤、カプセル、及び丸薬が挙げられる。

30

【0182】

医薬組成物を製剤化するのに使用される成分は、高純度を有しており、また、潜在的に有害な汚染物を実質的に含まない（例えば、少なくとも米国食品（National Food）グレード、一般には少なくとも分析グレード、及びより典型的には少なくとも医薬品グレード）。特にヒトの消費について、組成物は、米国食品医薬品局の適用規制において定義されている優良製造規範標準に基づいて好ましくは製造または製剤化される。例えば、好適な製剤は、無菌かつ／もしくは実質的に等張性であってよく、さらに／または米国食品医薬品局の全ての優良製造規範法規を全面的に遵守していてもよい。

【0183】

活性化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効であってよく、治療有効量で概して投与される。しかし、実際投与される化合物の量は、通常、処置される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重及び応答、患者の症状の重篤度を含む関係する状況に従って医師によって決定されることが理解されよう。

40

【0184】

本発明の化合物の治療投薬量は、例えば、処置がなされる特定の使用、化合物の投与の方法、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断に従って変動し得る。医薬組成物中の本発明の化合物の割合または濃度は、投薬量、化学的特徴（例えば、疎水性）、及び投与経路を含めた多くの因子に応じて変動し得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与用の約0.1～約10%w/vの化合物を含有する水性生理緩衝液中で提供され得る。い

50

くつかの典型的な用量範囲は、1日あたり体重の約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $1\text{g}/\text{kg}$ である。いくつかの実施形態において、用量範囲は、1日あたり体重の約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $100\text{mg}/\text{kg}$ である。投薬量は、疾患または障害の進行のタイプ及び程度、特定の患者の健康状態全般、選択される化合物の相対的生物学的効率、賦形剤の製剤化、ならびにその投与経路のような可変のものに依る可能性がある。有効な用量は、インビトロまたは動物モデル試験システムからの用量反応曲線から推定され得る。

【0185】

例えば錠剤、カプセル、丸薬、または他の経口剤形用の固体組成物を調製するために、主要な活性成分が医薬品賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成する。これらの予備製剤組成物を均質であると称するとき、活性成分は、典型的には、組成物が等しく有効な単位剤形、例えば錠剤、丸薬及びカプセルに容易に細分され得るように組成物全体にわたって均一に分散される。この固体の予備製剤は、次いで、例えば、約 0.1 ～約 1000mg の本発明の活性成分を含有する上記のタイプの単位剤形に細分される。

10

【0186】

本発明の錠剤または丸薬は、コーティングされ得るか、または他の場合には、持効性の利点を付与する剤形を与えるように配合され得る。例えば、錠剤または丸薬は、内側の投薬成分及び外側の投薬成分を含むことができ、後者が前者を包む形態である。2の成分は、胃での崩壊に耐えかつ内側成分が十二指腸において無傷で通過することまたは放出が遅延されることを可能にする働きをする腸溶性の層により分離され得る。かかる腸溶性の層またはコーティングには種々の材料が使用され得、かかる材料は、多くのポリマー酸ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような材料との混合物を含んでいる。

20

【0187】

本発明の化合物及び組成物が経口でのまたは注射による投与用に組み込まれ得る液体形態として、水溶液、好適に風味付けられたシロップ、水性または油性懸濁液、及び、食用油、例えば綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油によって風味付けられたエマルジョン、ならびにエリキシル及び同様の医薬品ビヒクルが挙げられる。

【0188】

吸入または吹送用組成物として、薬学的に許容可能な水性もしくは有機溶媒、またはその混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末が挙げられる。液体または固体組成物は、上記のような好適な薬学的に許容可能な賦形剤を含有してよい。いくつかの実施形態において、組成物は、局所または全身効果のために経口または経鼻呼吸器経路によって投与される。組成物は、不活性ガスを使用して噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸い込まれてよく、または噴霧デバイスは、フェイスマスク、テント、もしくは間欠的陽圧呼吸器に取り付けられ得る。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、製剤を適切な方法で送達するデバイスから経口または経鼻投与され得る。

30

【0189】

局所製剤は、1以上の従来の担体を含有することができる。いくつかの実施形態において、軟膏は、水と、例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色Vaseline（登録商標）（ワセリン）などから選択される1以上の疎水性担体とを含有し得る。クリームの担体組成物は、グリセロールならびに1以上の他の成分、例えば、グリセリンモノステアレート、PEG-グリセリンモノステアレート及びセチルステアerylアルコールと組み合わせた水をベースとすることができる。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を、好適には、他の成分、例えば、グリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどと併用して製剤化され得る。いくつかの実施形態において、局所製剤は、少なくとも約 0.1 、少なくとも約 0.25 、少なくとも約 0.5 、少なくとも約 1 、少なくとも約 2 、または少なくとも約 5 重量%の本発明の化合物を含有する。局所製剤は、選択された症状、例えば、乾癬または他の皮膚状態の処置のための指示に任意選択的に関連する例えば 100g のチューブに好適にはパッケージングされ得

40

50

る。

【0190】

患者に投与される化合物または組成物の量は、何が投与されているか、投与の目的、例えば、予防または治療、患者の状態、投与方法などに応じて変動する。治療用途において、組成物は、疾患及びその合併症の症状を治癒するまたは少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で、疾患に既に罹患している患者に投与され得る。有効用量は、処置されている疾患の状態、ならびに、例えば、患者の疾患の重篤度、年齢、体重及び全身状態などの因子に応じて主治医の判断によって左右される。

【0191】

患者に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌され得、または滅菌濾過されてよい。水溶液は、使用のためにそのままパッケージングされていても、凍結乾燥されていてもよく、凍結乾燥された調製物は、投与の前に、無菌の水性担体と合わされる。化合物調製物のpHは、典型的には、3と11との間、より好ましくは5～9、最も好ましくは7～8である。ある一定の上記の賦形剤、担体または安定剤の使用は、薬学的塩の形成を結果として生じることが理解される。

【0192】

本発明の化合物の治療投薬量は、例えば、処置がなされる特定の使用、化合物の投与の方法、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断に従って変動し得る。医薬組成物中の本発明の化合物の割合または濃度は、投薬量、化学的特徴（例えば、疎水性）、及び投与経路を含めた多くの因子に応じて変動し得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与用の約0.1～約10%w/vの化合物を含有する水性生理緩衝液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日あたり体重の約1μg/kg～約1g/kgである。いくつかの実施形態において、用量範囲は、1日あたり体重の約0.01mg/kg～約100mg/kgである。投薬量は、疾患または障害の進行のタイプ及び程度、特定の患者の健康状態全般、選択される化合物の相対的生物学的効率、賦形剤の製剤化、ならびにその投与経路のような可変のものに依る可能性がある。有効な用量は、インビトロまたは動物モデル試験システムからの用量反応曲線から推定され得る。

【0193】

明確のために別個の実施形態の文脈において記載されている、本発明のある一定の特徴はまた、（実施形態は、あたかも多様な従属形式で書かれているかのように、組み合わせることが意図されるが）単一の実施形態において組み合わせられて提供されてもよいことが認識される。反対に、明確のために単一の実施形態の文脈において記載されている本発明の種々の特徴もまた、別個にまたは任意の好適なサブ組み合わせにおいて提供されてもよい。

【0194】

本発明を具体的な実施例によってより詳細に記載する。以下の実施例は、説明目的で付与されており、本発明を限定することは何ら意図されていない。当業者は、同じ結果を本質的に生じさせるように変化または変更され得る種々の非必須パラメータを容易に認識する。

【実施例】

【0195】

実施例1

N-[(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル]-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩の不斉合成

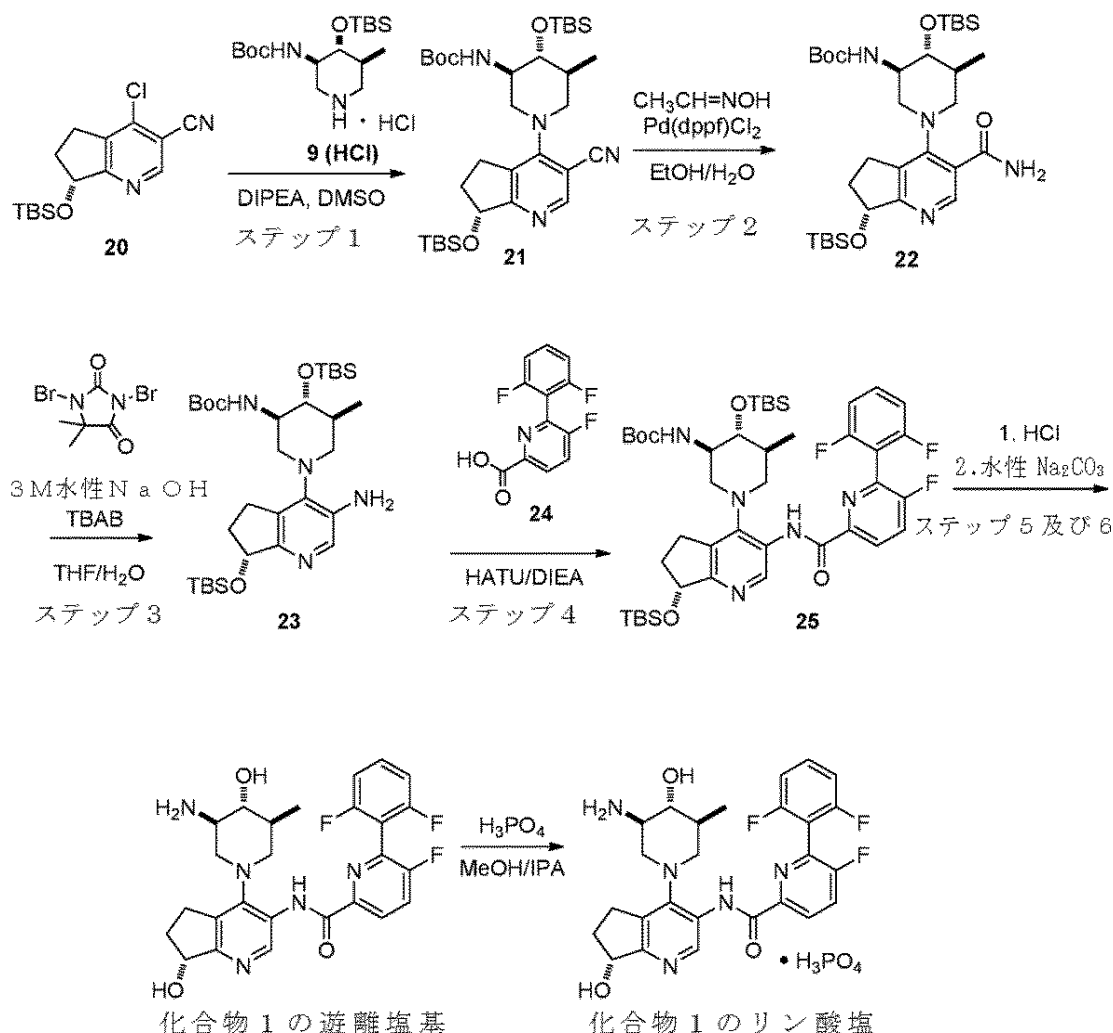
10

20

30

40

【化 3 3】



ステップ 1. [(3R, 4R, 5S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-((7R)-7-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル)-5-メチルペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(21)の合成

1 L の RBF 中の (7R)-7-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル(20) (実施例 5 を参照されたい、54.0 g、173 mmol) (HPLC により 99.2% の純度) の無水ジメチルスルホキシド (DMSO、162 mL) 攪拌溶液に、[(3R, 4R, 5S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル塩酸塩(9 (HCl)) (米国特許出願公開第 2014/0200227 号、段落 [0769] を参照されたい、70.0 g、182.0 mmol、1.05 当量) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA、121 mL、694 mmol、4 当量) を室温で添加した。得られた反応混合物を 100 °C (油浴) で 6 時間加熱した。LCMS 及び HPLC が、反応が完了したことを示したら (≥ 98.5% の転化率)、反応混合物を水浴で室温まで冷却し、水 (400 mL) で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル (TBME) で 2 回 (700 及び 400 mL) 抽出した。有機層を塩水 (500 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過して乾燥剤を除去し、真空濃縮した。残渣を濾過クロマトグラフィによって精製し (330 g のシリカゲルカラム; 5% の EtOAc/ヘキサンで 4 分かけて、続いて 25% の EtOAc/ヘキサンで 6 分かけて溶離し、所望の生成物、[(3R, 4R, 5S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-((7R)-7-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シ

10

20

30

40

50

クロペンタ [b] ピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (21) (100.6 g、HPLCにより98.1%の純度、92%の収率) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 6.9, 5.2 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 1H), 3.23 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.74 (dt, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 2.32 (td, *J* = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 1.82 (ddd, *J* = 13.3, 8.1, 4.3 Hz, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.06 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) *m/z* 617.4 (C₃₂H₅₇N₄O₄Si₂, (M+H)⁺)。 10

【0196】

ステップ2. ((3*R*, 4*R*, 5*S*)-1-((7*R*)-3-(アミノカルボニル)-7-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6, 7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル)-4-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (22) の合成 20

2 LのRBF中の[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-((7*R*)-7-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (21) (65.0 g、105 mmol)のエタノール(195 mL)攪拌溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (ジクロロメタンによって錯化されたPd(dppf)₂Cl₂ (1:1); 1.721 g、2.107 mmol、0.02当量)、アセトアルドキシム(32.8 mL、527 mmol、5.0当量)、及び水(65 mL)を室温で添加した。得られた反応混合物を脱気し、N₂で3回再充填した後に加熱して6時間還流した(油浴; およそ90℃の温度)。追加量のアセトアルドキシム(32.8 mL、527 mmol、5.0当量)を添加した。反応混合物を次いで加熱して別途16時間還流した(油浴; およそ90℃の温度)。LCMS及びHPLCが、反応が完了したことを示したら(≥96.5%の転化率)、熱い反応混合物を水(390 mL)で処理した後、室温まで徐々に冷却した。得られたスラリーを室温でさらに30分間攪拌した後、濾過によって収集した。湿潤ケーキを水(3×100 mL)で洗浄した後、アセトニトリル及び水の混合物(400 mL; アセトニトリル対水: 体積で1対3)中で再スラリー化した。固体を濾過によって収集し、水(3×100 mL)で洗浄し、室内真空下で室温において一晩乾燥して、所望の生成物、((3*R*, 4*R*, 5*S*)-1-((7*R*)-3-(アミノカルボニル)-7-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6, 7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル)-4-{[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (22) を淡褐色粉末として得て、これをさらに精製することなく後の反応において直接使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 6.8, 4.7 Hz, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 1H), 3.23 – 3.07 (m, 3H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 2H), 2.35 (dt, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 13.1, 6.6 30 40 50

H z, 1 H), 1.72 – 1.56 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.84 (s, 9 H), 0.14 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); LCMS (EI) m/z 635.4 (C₃₂H₅₉N₄O₅Si₂, (M+H)⁺).

【0197】

ステップ3. ((3R, 4R, 5S) – 1 – (3-アミノ-7- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} – 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) – 4 – { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} – 5-メチルピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (23) の合成

0℃で、2 Lの3口RBF中の ((3R, 4R, 5S) – 1 – ((7R) – 3 – (アミノカルボニル) – 7 – { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} – 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) – 4 – { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} – 5-メチルピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (22) (66.9 g、105 mmol) のテトラヒドロフラン (THF、470.0 mL) 攪拌溶液に、テトラ-N-ブチルアンモニウムブロミド (34.30 g、105.4 mmol、1.0 当量) と、3.0 M水酸化ナトリウムの水 (158.0 mL、474.1 mmol、4.5 当量) 溶液とを添加した。1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (21.52 g、73.75 mmol、0.7 当量) を次いで44分かけて分けて添加して、反応温度を5~10℃に制御した。得られた暗褐色溶液を5~10℃でさらに20分間攪拌した。LCMSが、反応が完了したことを示したら、反応混合物をMTBE (100 mL) で希釈し、Na₂S₂O₃ (300 mL) 及び水 (200 mL) の10%水溶液でクエンチした。2相を分離し、水相をMTBE (2×600 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (500 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過して乾燥剤を除去し、真空濃縮して、粗生成物を褐色の泡状固体 (63.7 g) として得た。粗生成物を濾過クロマトグラフィによって精製し (330 gのシリカゲルカラム; 20%のEtOAc/ヘキサンで6分間、続いて45%のEtOAc/ヘキサンで8分間溶解し、続いてヘプタン (180 mL) から再結晶して、所望の生成物、((3R, 4R, 5S) – 1 – (3-アミノ-7- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} – 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) – 4 – { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} – 5-メチルピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (23) (2ステップで46.2 g、HPLCにより100.0%の純度、72%の収率) をオフホワイト固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1 H), 6.61 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 4.88 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 3.52 (td, J = 9.8, 4.6 Hz, 1 H), 3.14 (t, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.04 – 2.84 (m, 3 H), 2.85 – 2.68 (m, 2 H), 2.48 – 2.42 (m, 1 H), 2.23 (dq, J = 13.2, 6.9 Hz, 1 H), 1.79 (dq, J = 12.6, 4.4 Hz, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.85 (s, 18 H), 0.10 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), –0.00 (s, 3 H); LCMS (EI) m/z 607.4 (C₃₁H₅₉N₄O₄Si₂, (M+H)⁺).

【0198】

ステップ4. { (3R, 4R, 5S) – 4 – { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} – 1 – [(7R) – 7 – { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} – 3 – ({ [6 – (2, 6-ジフルオロフェニル) – 5-フルオロピリジン-2-イル] カルボニル} アミノ) – 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] – 5-メチルピペリジン-3-イル} カルバミン酸 tert-ブチル (25) の合成

((3R, 4R, 5S) - 1 - (3-アミノ-7- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) - 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5-メチルピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (23) (100.0 g、164.8 mmol) 及び 6- (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボン酸 (24) (米国特許出願公開第 2014/0200227 号、段落 [0625] を参照されたい、50.05 g、197.7 mmol、1.2 当量) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (DMF、320.0 mL) 攪拌溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA、137.8 mL、790.8 mmol、4.8 当量) を室温で添加した。室温で 10 分間攪拌した後、反応混合物を N, N, N', N'-テトラメチルーO- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU、150.3 g、395.4 mmol、2.4 当量) で分けて処理し、温度を 15~30℃で制御した。反応混合物を次いで室温で 30 分間攪拌した。LCMS 及び HPLC が、反応が完了したことを示したら、反応混合物を攪拌しながら水 (1300 mL) 中に濾過した。得られたスラリーを室温でさらに 30 分間攪拌した。固体を濾過によって収集し、50% のアセトニトリル及び水の混合物 (50 体積%; 2×200 mL) で洗浄した。湿潤固体を次いでアセトニトリル (420 mL) で処理し、得られたスラリーを、透明な溶液が生成するまで 70℃で加熱した。水 (320 mL) を 70℃で溶液にゆっくりと添加し、得られた混合物を室温まで徐々に冷却し、室温で 30 分間攪拌した。固体を濾過によって収集し、アセトニトリル及び水の混合物 (50 体積%; 320 mL) で洗浄し、真空オーブンにおいて 50℃で一晩乾燥して、所望の生成物、{ (3R, 4R, 5S) - 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 1 - [(7R) - 7- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 3- ({ [6- (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-イル] カルボニル} アミノ) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] - 5-メチルピペリジン-3-イル} カルバミン酸 tert-ブチル (25) (131.8 g、HPLC により 99.7% の純度、95% の収率) を白色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 6.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 10.8 Hz, 4H), 2.82 (dt, J = 15.8, 8.1 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 0H), 1.32 (s, 9H), 0.87 (s, 11H), 0.84 (s, 9H), 0.71 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.14 (s, 4H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 4H), 0.01 (s, 3H); LCMS (EI) m/z 842.4 (C₄₃H₆₃F₃N₅O₅Si₂, (M+H)⁺).

【0199】

ステップ 5. N- { (7R) - 4- [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} - 6- (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド二塩酸 (化合物 1 の二塩酸塩) の合成

4.0M 塩化水素の 1, 4-ジオキササン (13.9 L、55600 mmol、15.0 当量) 溶液を、{ (3R, 4R, 5S) - 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 1 - [(7R) - 7- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 3- ({ [6- (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-イル]

カルボニル} アミノ) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル] - 5-メチルピペリジン-3-イル} カルバミン酸 tert-ブチル (25) (3121.0 g, 3706.0 mmol) のメタノール (19.5 L) スラリーに室温で添加した。内部温度は、1, 4-ジオキサン中の HCL 溶液の添加の間に 17.3℃ から 36.8℃ まで上昇した。得られた淡黄色溶液を室温で 22 時間攪拌し、固体 (2 HCL 塩) が 2 時間以内に溶液から沈殿し始めた。LCMS 及び HPLC が、反応が完了したことを示したら、固体を濾過によって収集し、ヘプタン (5 L) で洗浄し、フィルタにおいて真空下で一晩乾燥し、所望の生成物、N- {(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド二塩酸塩 (化合物 1 の二塩酸塩) (2150.0 g, HPLC により 99.1% の純度、98% の収率) を白色粉末として生じた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.36 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 15.1, 8.5, 6.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.77 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 1.95 (dq, J = 14.9, 7.7, 7.2 Hz, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 1H), 0.70 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS (EI) m/z 514.2 (C₂₆H₂₇F₃N₅O₃, (M+H)⁺).

【0200】

ステップ 6. N- {(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物 1 の遊離塩基) の合成

200 L のガラス反応器を、オーバーヘッド攪拌、冷却器、温度計、添加漏斗、及び窒素入口と共に組み立てて、装置を窒素でパージした。炭酸ナトリウム (18, 264 g) 及び飲料水 (86.2 L) を反応器に投入し、溶液が得られるまで約 50 分間攪拌した。塩化メチレン (107.8 L) を反応器に投入した。N- {(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド二塩酸塩 (化合物 1 の二塩酸塩) (4300 g) を、温度を約 27℃ で維持しながら、約 27 分かけて反応器に投入し、反応混合物を、透明な溶液が得られるまで約 23℃ で約 22 時間攪拌した。相を分離し、水相を塩化メチレン (26.9 L) で抽出した。合わせた有機相を飲料水 (洗浄あたり 26.9 L) で 2 回洗浄し、約 54℃ において減圧下で濃縮して、所望の生成物、N- {(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物 1 の遊離塩基、3838 g) を淡黄色固体として得て、これをさらに精製することなく後の反応において直接使用した。LCMS (EI) m/z 514.2 (C₂₆H₂₇F₃N₅O₃, (M+H)⁺).

【0201】

ステップ 7. N- {(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-

フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸（化合物1のリン酸塩）の合成

100 Lのガラス反応器を、オーバーヘッド攪拌、冷却器、温度計、添加漏斗、及び窒素入口と共に組み立てて、装置を窒素でパージした。別個に、リン酸溶液を、85%の H_3PO_4 (980 g)の水溶液及び2-プロパノール (IPA、5.7 L)を室温で十分に混合することによって調製した。リン酸溶液を、インラインフィルタを通して研磨濾過した。別個に、メタノール (19.0 L)、USP精製水 (1.9 L)、及び2-プロパノールを、インラインフィルタを通して研磨濾過した。濾過したメタノール (19.0 L)、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物1の遊離塩基) (3800 g)、濾過したUSP精製水 (1.9 L)、及び濾過した2-プロパノール (15.2 L)を反応器に逐次的に投入した。反応混合物を約56℃に加熱した。濾過したリン酸溶液 (5.8 L)を、温度を約59℃に維持しながら、約45分かけて反応器に投入した。温度を約62℃に維持しながら、容器を濯ぎ、濾過した2-プロパノール (5.8 L)との反応混合物とした。濾過した2-プロパノール (15.2 L)を、温度を約58℃に維持しながら投入し、反応混合物を約57℃で約1.5時間攪拌した。反応混合物を約26℃に冷却し、約17℃で約3.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、フィルタケーキを、濾過した2-プロパノール (22.8 L)及び濾過したヘプタン (インラインフィルタを通して22.8 Lのヘプタンを研磨濾過することによって別個に調製した)によって逐次的に洗浄した。生成物をフィルタにおいて乾燥し、次いで減圧下で20~54℃において乾燥して、所望の生成物、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル } - 6 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩 (化合物1のリン酸塩) (3952 g、HPLCにより>99.0%の純度、87.3%の収率)を白色からオフホワイトの白色結晶性固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 15.2, 8.4, 6.7$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.82 (dd, $J = 6.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 3H), 2.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.59 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 1H), 1.58 - 1.39 (m, 1H), 0.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.1, 160.5, 159.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 249.4, 6.6$ Hz), 159.0 (d, $J_{\text{CF}} = 261.8$ Hz), 146.0 (d, $J_{\text{CF}} = 4.2$), 144.6, 136.1 ($J_{\text{CF}} = 18.6$), 140.8, 132.8 (t, $J_{\text{CF}} = 10.6$ Hz), 130.6, 128.5, 126.2 (d, $J_{\text{CF}} = 20.5$), 125.4 (d, $J_{\text{CF}} = 6.4$), 112.4 (d, $J_{\text{CF}} = 20.8$ Hz), 110.7 (td, $J_{\text{CF}} = 19.5, 3.6$ Hz), 74.9, 72.8, 55.7, 54.0, 52.4, 37.7, 33.1, 26.9, 14.4 ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -117.26 (m, 1F), -113.77 (m, 2F) ppm; LCMS (EI) m/z 514.2 ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$, (M+H) $^+$).

【0202】

化合物1のリン酸塩における炭素、水素、及び窒素についての微量定量元素分析の結果

10

20

30

40

50

は、提案された経験式 ($C_{26}H_{29}F_3N_5O_7P$) と一致している。分析計算値： $C_{26}H_{29}F_3N_5O_7P$ ：C, 51.07；H, 4.78；N, 11.45。実測値：C, 51.16；H, 4.70；N, 11.56。

【0203】

実施例 2

化合物 1 のリン酸塩形態 I の X 線粉末回折 (XRPD)

結晶性 N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミドリン酸塩、(実施例 1 を参照されたい、ステップ 7) の形態 I を XRPD によって特性決定した。X 線粉末回折 (XRPD) を Rigaku MiniFlex X 線粉末回折計 (XRPD) から得た。XRPD についての一般的な実験手順は以下であった：(1) K_{β} フィルタによる $1.054056 \text{ \AA}$ の銅からの X 線放射；(2) 30KV、15mA での X 線出力；及び (3) サンプル粉末を、ゼロバックグラウンドのサンプルホルダにおいて分散させた。XRPD についての一般的な測定条件は以下であった：開始角度：3 度；停止角度：45 度；サンプリング：0.02 度；及び走査速度：2 度/分。XRPD パターンを図 1 に示し、XRPD データを表 1 に与える。

【表 1】

表 1. XRPDデータ：形態 I

2θ (°)	高さ	H%
4.6	1078	100
8.7	52	4.8
9.4	377	35
12.5	160	14.8
13.1	926	85.9
14.0	62	5.8
16.2	937	86.9
17.4	534	49.6
17.9	717	66.5
18.8	708	65.7
19.4	616	57.1
20.3	199	18.5
21.1	960	89.1
22.3	294	27.3
23.0	700	65
24.8	746	69.3
25.2	315	29.2
25.8	109	10.1
26.4	364	33.8
27.6	165	15.3
28.9	84	7.8
29.4	92	8.6
30.2	136	12.6
30.7	77	7.2
33.3	99	9.2
34.1	165	15.3
34.9	168	15.5
35.5	199	18.5
36.0	56	5.2
37.0	49	4.5
37.6	64	5.9
38.2	246	22.8
38.6	80	7.4
39.8	67	6.3
40.1	64	5.9
40.9	66	6.2
41.7	119	11
42.1	84	7.8
43.7	82	7.6
43.9	43	4

【0204】

実施例 3

化合物 1 のリン酸塩（形態 I）の示差走査熱量測定（DSC）

結晶性固体、N- { (7R) - 4 - [(3R, 4R, 5S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩 (実施例1、ステップ7を参照されたい) をDSCによって特性決定した。DSCを、オートサンブラを有するTA Instruments Differential Scanning Calorimetry, Model Q200から得た。DSC機器の条件は以下の通りであった: 10℃/分で30℃から350℃; Tzeroアルミニウムサンプルパン及び蓋; ならびに50mL/分での窒素ガス流。DSCサーモグラムを図2に示す。DSCサーモグラムにより、247.1℃のピーク温度を有する238.8℃の開始温度での主な吸熱事象 (溶融/分解であるとされている)、及び198.4℃にピーク温度を有する193.1℃の開始温度での小さな吸熱事象が明らかになった。それぞれが主な吸熱ピークが249.7~254.7℃の範囲内で生じるサーモグラムを有する、形態Iの複数のロットをDSCによって特性決定した。

10

【0205】

実施例4

化合物1のリン酸塩 (形態I) の熱重量分析 (TGA)

結晶性固体、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩 (実施例1、ステップ7を参照されたい) をTGAによって特性決定した。TGAをTA Instrument Thermogravimetric Analyzer, Model Q500から得た。TGAの一般的な実験条件は以下であった: 20℃/分で20℃から600℃までの傾斜; 窒素パージ、40mL/分でのガス流、続いて残りのパージ流; 60mL/分でのサンプルパージ流; 白金サンプルパン。TGAサーモグラムを図3に示す。200℃において約2%の重量減少が観察され、水分及び残存溶媒の減少と関連するとされた。形態Iの種々の合成ロットのカルフィッシャー分析を行い、各実験により、1.40~1.50%の範囲内の含水率が、形態Iが、水和物、例えば、半水和物であってよいことを示唆していることが明らかになった。

20

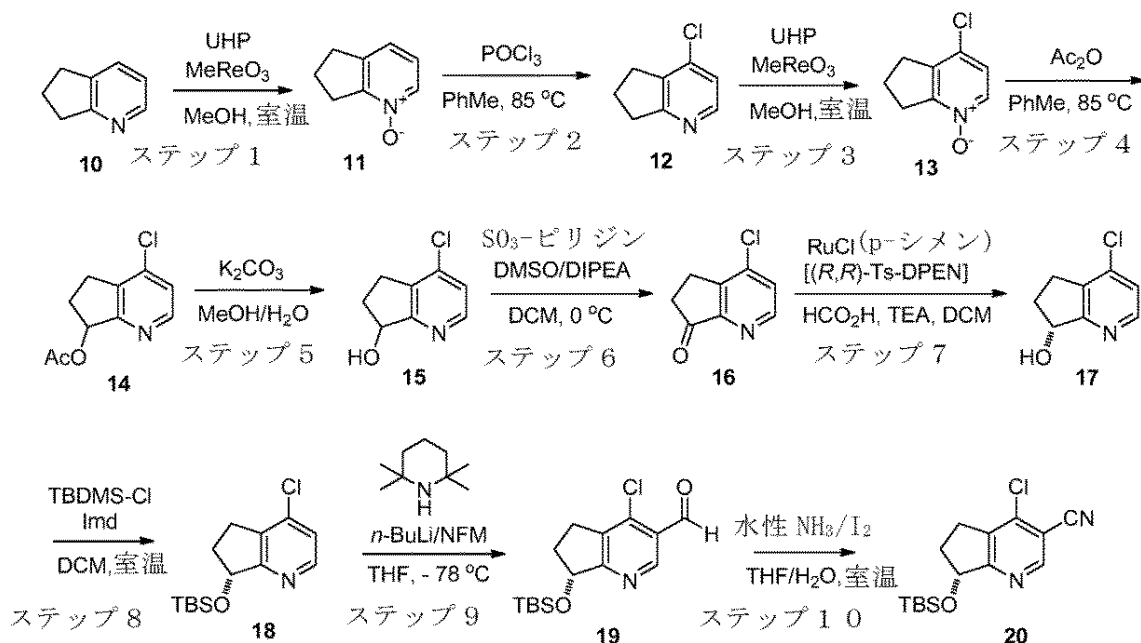
【0206】

実施例5

(7R)-7-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ}-4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル (20) の不斉合成

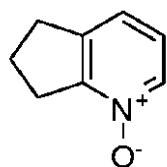
30

【化 3 4】



ステップ 1. 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (11)

【化 3 5】

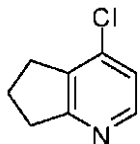


6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (10) (10.0 g、83.9 mmol) のメタノール (50 mL) 混合物に過酸化水素尿素付加物 (UHP、2.4 g、25.0 mmol、3.0 当量) 及びメチルトリオキソレニウム (VII) (80 mg、0.3 mmol、0.0036 当量) を室温で添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮して、メタノールを除去した。さらなる留出物が観察されなくなった後、塩化メチレン (100 mL) を添加し、濃縮を継続した。得られた残渣を塩化メチレン (100 mL) で処理し、室温で 10 分間攪拌した。固体を濾過し、塩化メチレンで 3 回 (3 × 50 mL) 抽出した。合わせた濾液を無水硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) 及び硫酸水素ナトリウム (NaHSO₃) によって乾燥した後、シリカゲルパッド (SiO₂) を通して濾過した。パッドを CH₂CH₂ 中 10% の MeOH (100 mL) で 3 回濯いだ。合わせた濾液を濃縮して、所望の生成物、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (11、11.5 g、99% の収率) をオフホワイト固体として得て、さらに精製することなく後の反応において使用した。11 について: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.08 (m, 2 H), 3.15 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.00 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.16 (m, 2 H) ppm; LCM S (EI) m/z 136 (C₈H₉NO, (M+H)⁺)。

【0207】

ステップ 2. 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (12)

【化 3 6】

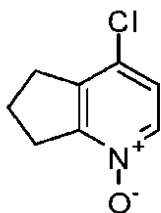


6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (11、12.0 g、84.3 mmol) を塩化ホスホリル (POCl_3 、24 mL、250 mmol、3.0 当量) 及びトルエン (48 mL) に 80~85℃ (内部温度) で 1 部あたり約 0.2 g ずつ 2 時間かけてゆっくりと添加した。添加終了後、反応混合物を 80~85℃ (内部温度) で 3 時間攪拌し続けた。過剰量の POCl_3 及びトルエンを減圧下 60℃ において除去した。得られた残渣を次いで水 (50 g) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (Na_2CO_3 、50 mL) の冷却混合物に注いだ。混合物の pH を、25% の水酸化ナトリウム水溶液 (NaOH 、約 30 mL) を使用して 8 に調整した。混合物を次いで塩化メチレン (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、シリカゲル (SiO_2 、36 g) 及びチャコール (シリカゲルの上部に 6 g) のパッドを通して濾過した。パッドを、所望の生成物がシリカゲルパッドから出てこなくなるまで酢酸エチル (4×100 mL) で濯いだ。合わせた濾液を次いで減圧下で濃縮し、粗製の所望の生成物 (12、10.93 g) を得た。粗製 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (12、10.7 g、69.6 mmol) の THF (50 mL) 混合物に 3-クロロ安息香酸 (11 g、73 mmol) を室温で添加した。混合物を、次いで、3-クロロ安息香酸が溶解されるまで室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗製塩を固体として生成し、これをヘキサン (32 mL) で処理した。得られた懸濁液を室温で 10 分間攪拌した。固体を濾過によって収集し、ヘキサン (2×32 mL) で洗浄した。さらなる固体を濾液から収集した。合わせた湿潤固体 (約 18 g) を塩化メチレン (100 mL) に溶解し、飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2×20 mL) で処理した。水層を塩化メチレン (50 mL) で逆抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、精製された所望の生成物、4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (12、7.1 g) を暗色油として得た。12 について：
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.12 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) m/z 154/156 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}$, (M+H) $^+$)。

【0208】

ステップ 3. 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (13)

【化 3 7】



4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (12、100.0 g、618.4 mmol) のメタノール (500 mL) 混合物に過酸化水素尿素付加物 (UHP、1.5 当量、87.3 g、928 mmol、1.5 当量) 及びメチルトリオキシソレニウム (VII) (925 mg、3.71 mmol、0.006 当量) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してメタノールを除去した。塩化メチレン (500 mL) を添加し、濃縮を継続した。得られた残渣を

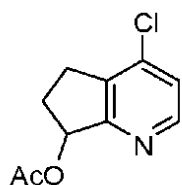
塩化メチレン（500 mL）で処理し、得られた混合物を30分間攪拌した。固体を濾過し、塩化メチレンで抽出した（4×500 mL）。合わせた濾液を無水硫酸ナトリウム（ Na_2SO_4 ）及び硫酸水素ナトリウム（ NaHSO_3 ）で乾燥した。混合物を次いでシリカゲル（ SiO_2 、180 g）及び活性炭（10 g）のパッドを通して濾過した。パッドを CH_2CH_2 中10%の MeOH （500 mL）で3回濯いだ。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、所望の生成物、4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン1-オキシド（13、104 g）をオフホワイト固体として得た。13について： ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.04（d, $J = 6.0$ Hz, 1H）, 7.34（d, $J = 6.0$ Hz, 1H）, 2.98（m, 4H）, 2.08（m, 2H）ppm；LCMS（EI） m/z 170/172（ $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ ）。

10

【0209】

ステップ4. 4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルアセテート（14）

【化38】



20

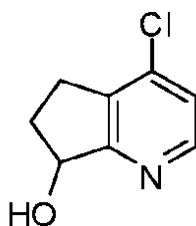
4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン1-オキシド（13）（65.0 g、340 mmol）を、無水酢酸（ Ac_2O 、98 mL、1000 mmol）及びトルエン（325 mL）の混合物に80～85℃で1時間かけて分けて（1部あたり6 g）添加した。添加が完了した後、得られた混合物を80～85℃で3時間攪拌した。反応完了がLCMS及び／またはHPLCによって示されたら、反応混合物を減圧下で濃縮して無水酢酸及びトルエンを除去した。得られた粗製の所望の生成物、4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルアセテート（14）をさらに精製することなく後の反応において直接使用した。14について： ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.38（d, $J = 6.0$ Hz, 1H）, 7.21（d, $J = 6.0$ Hz, 1H）, 6.14（m, 1H）, 3.08（m, 1H）, 2.93（m, 1H）, 2.64（m, 1H）, 2.10（s, 3H）, 2.07（m, 1H）ppm；LCMS（EI） m/z 212/214（ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$, $(\text{M}+\text{H})^+$ ）。

30

【0210】

ステップ5. 4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール（15）

【化39】



40

4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルアセテート（14、73 g、340 mmol、最終ステップから挿入される）の MeOH （130 mL）及び水（130 mL）中の混合物に炭酸カリウム（ K_2CO_3 、130 g、920 mmol）を0℃で添加した。得られた混合物を室温まで徐々に加温し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を次いで減圧下で濃縮してメタノールを除去した。沈殿した固体を

50

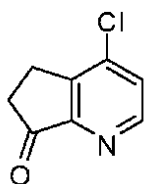
濾過によって収集し、水（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥して粗生成物（15）の第1部を得た。水層をDCM（ $3 \times 300 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物（15）の第2部を得た。2つの部から暗褐色油として得られた粗製の所望の生成物、4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール（15、2ステップで61.9 g、93%の収率）を、さらに精製することなく後の反応において直接使用した。15について： $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.34（d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H）, 7.18（d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H）, 5.26（t, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H）, 3.08（m, 1H）, 2.86（m, 1H）, 2.60（m, 1H）, 2.09（m, 1H）ppm；LCMS（EI） m/z 170/172（ $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ ）。

10

【0211】

ステップ6. 4-クロロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン（16）

【化40】



20

4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール（15、110.3 g、650.32 mmol）の塩化メチレン（800 mL）溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン（339.5 g、2627.0 mmol）を室温で添加した。混合物を 0°C に冷却した後、ジメチルスルホキシド（DMSO、800 g）中のピリジン-三酸化硫黄（1:1）（200.0 g、1256.6 mmol）を35分かけて滴下し、得られた混合物を 0°C で1時間攪拌した。反応の進行をHPLCによってモニタリングし、出発物質15の約30%が残存した。追加量のピリジン-三酸化硫黄（1:1）（138 g、866.8 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（79.8 g、617 mmol）を添加し、反応混合物を氷浴下で別途2時間攪拌した。水（1000 mL）を反応混合物に添加し、得られた混合物を減圧下で濃縮して塩化メチレンを除去した。得られた残渣を飽和水性 NaHCO_3 （2000 mL）中に注意深く注ぎ入れた。固体を濾過によって収集し、水（ $2 \times 200 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥して、粗製の所望の生成物（16）の第1部を得た。水性濾液を塩化メチレン（ $2 \times 200 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製の所望の生成物（16）の第2部を得た。合わせた粗製の所望の生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（ SiO_2 、0~50%の酢酸エチル/ヘキサンで溶離）によって精製して、所望の生成物、4-クロロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン（16、87 g、80%の収率）を、黄色から褐色の油として得て、これを真空中で放置して固化した。16について： $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.68（d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H）, 7.48（d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H）, 3.18（m, 2H）, 2.81（m, 2H）ppm；LCMS（EI） m/z 168/170（ $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ ）。

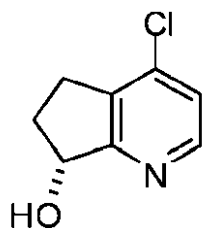
30

40

【0212】

ステップ7. (R)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール（17）

【化 4 1】

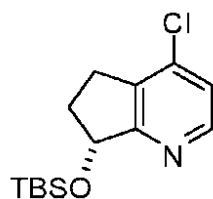


4-クロロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7 (6H) -オン (16、138.0 g、823.4 mmol) 及びトリエチルアミン (TEA、573.8 mL、4117 mmol) の塩化メチレン (1100 mL) 溶液に RuCl (p-シメン) [(R, R)-Ts-DPEN] (1.31 g、2.06 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を脱気し、5~10℃に冷却し、窒素下5~10℃で攪拌した。ギ酸 (155.3 mL、4117 mmol) を次いで反応混合物に7~14℃でゆっくりと添加した (内部温度)。添加後、反応混合物を室温に徐々に加温し、室温で22時間攪拌した。LC/MS及びHPLCが、反応が完了したことを示したら、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) 水溶液 (1000 mL) 及び水 (1500 mL) でクエンチした。2層を分離し、水層を塩化メチレン (3×500 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製の所望の生成物、(R)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (17、100%の収率と仮定) を黄色から褐色の油として得て、これをさらに精製することなく後の反応において直接使用した。17について：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.10 (m, 1H) ppm; LCMS (EI) m/z 170/172 (C₈H₈ClNO, (M+H)⁺)。 10

【0213】

ステップ8. (R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (18)

【化 4 2】

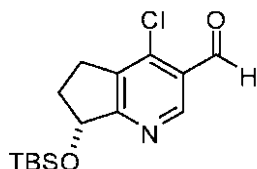


(R)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (17、172.25 g、1015.6 mmol) の無水塩化メチレン (2500 mL) 攪拌溶液に tert-ブチルジメチルシリルクロリド (172.25 g、1015.6 mmol) 及び1H-イミダゾール (101.3 g、1472 mmol) を0~5℃で添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。LC/MS及びHPLCが、反応が完了したことを示したら、反応混合物を水 (1000 mL) でクエンチした。2層を分離し、水層を塩化メチレン (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製の所望の生成物 (18) を得た。シリカゲルクロマトグラフィ (SiO₂、ヘキサン中0~10%の酢酸エチルで溶離) での粗生成物の精製により、所望の生成物、(R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (18、2ステップで253.0 g、87.8%の収率) を黄色から褐色の油として得た。18について：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 50

2.05 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 284/286 ($C_{14}H_{22}ClNO Si$, (M+H)⁺).

【0214】

ステップ9. (R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルバルデヒド (19)
【化43】



10

-24℃~-50℃で、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン (63.0 g、446 mmol) の無水テトラヒドロフラン (THF、680 mL) 攪拌溶液に2.5 Mのn-ブチルリチウムのヘキサン (180 mL、450 mmol) 溶液を添加した。得られた混合物を>-32℃まで加温し、-32℃~0℃で30分間攪拌し、次いで-78℃ (外部浴) に冷却した。無水テトラヒドロフラン (380 mL) 中の(R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタ[b]ピリジン (18.106.0 g、373 mmol) を-74℃~-76℃ (内部
温度) で上記冷却混合物に滴下した。得られた暗褐色溶液を-74℃ (内部温度) で90
分間攪拌した後、無水N,N-ジメチルホルムアミド (DMF、130 g、1129 mm
ol) を添加し、内部温度を、添加の間、-76℃~-70℃で維持した。得られた反応
混合物を-74℃~-72℃で2時間攪拌し続けた後、1N HCl水溶液 (500 mL)
及び水 (500 mL) でクエンチした。2相を分離し、水相をMTBE (2×250 mL)
で抽出した。合わせた有機相を塩水 (2×250 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、
粗生成物 (19) を得た。シリカゲルクロマトグラフィ (SiO₂、ヘキサン中0~8
%の酢酸エチルで溶離) での粗生成物の精製により、所望の生成物、(R)-7-(tert-
ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタ[b]ピリジン-3-カルバルデヒド (19、110.7 g、94%の収率) を黄色
から褐色の油として得た。19について：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
δ 10.4 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 312/314 ($C_{15}H_{22}ClNO_2 Si$, (M+H)⁺).

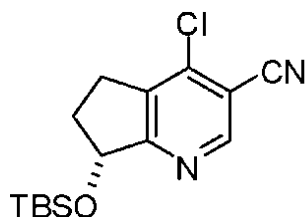
20

30

【0215】

ステップ10. (R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (20)
【化44】

40



室温で、(R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルバルデヒド (19、91.3 g、292 mmol) のテトラヒドロフラン (THF、700 mL) 攪拌溶液に、14.8 Mのアンモニアの水 (350 mL、5950 mmol) 溶液及びヨウ素 (I₂、80

50

． 0 g、315 mmol) を氷-水浴下で添加した (内部温度を 16 °C ~ 22 °C に制御した)。得られた反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、10 % の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (200 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (2500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物、(R)-7-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-chloro-6,7-dihydro-5H-siklopenta [b] piridin-3-carbonitril (20, 89.9 g, 98 % の収率) を黄色から褐色の油として与えた。20 について: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 309/311 ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OSi}$, (M+H)⁺)。

【0216】

実施例 6

化合物 1 のリン酸塩形態 I の安定性研究

化合物 1 のリン酸塩形態 I を種々の異なる環境条件に供して安定性を評価した。結果を以下の表 2 に示す。データから分かるように、形態 I は、熱及び水分の存在下でも高い安定性を有する。210 °C における加熱のみが、別の固体形態に転換する可能性があることを示したが、この転換は、40 °C / 75 % RH への 4 日間の曝露下で可逆性であった。

【表 2】

表 2

条件	結晶形態 (XRPD)
0.5% のメチルセルロースの水中懸濁液	形態 I
40 °C / 75 % RH で 1 週間	形態 I
50 °C で 1 日間真空乾燥	形態 I
100 °C で 1 日間真空乾燥	形態 I
210 °C で 20 分間真空乾燥	形態 I でない
210 °C で真空乾燥後、40 °C / 75 % RH で 4 週間	形態 I

【0217】

実施例 8

化合物 1 のリン酸塩形態 I の調製

手順 A - イソプロパノール:

化合物 1 (25.68 mg, 0.05 mmol) のイソプロパノール (0.5 mL) 溶液に、0.056 mL の、リン酸 (0.12 mmol, 1.12 当量) のイソプロパノール 0.1 M 溶液を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。得られた沈殿を濾過によって収集し、フィルタケーキを空気乾燥して形態 I を生成した。

【0218】

手順 B - アセトニトリル:

化合物 1 (50.35 mg, 0.216 mmol, 1 当量) を 0.1 mL のアセトニトリルと合わせ、混合物を 2 分間攪拌して透明な溶液を得た。得られた溶液に、0.108 mL の、リン酸 (0.108 mmol, 1.1 当量) のイソプロパノール 1 M 溶液を添加し、粘性スラリーを得た。反応混合物を 78 °C に加熱し、2 時間攪拌し (注: スラリー)、この時間の後に反応混合物を室温まで冷却し、一晩攪拌した。得られた沈殿を濾過によって収集し、フィルタケーキを乾燥して形態 I を得た。

【0219】

カールフィッシャー滴定は、アセトニトリルからの化合物 1 の塩が、約 1.419 % の水を含有したことを示した。

【0220】

手順C－エタノール：

化合物1（50.30mg、0.216mmol、1当量）を1.2mLのエタノールと合わせ、混合物を攪拌して透明な溶液を得た。得られた溶液に、0.108mLの、リン酸（0.108mmol、1.1当量）のイソプロパノール1M溶液を添加して、スラリーを得た。得られた反応混合物を79℃に加熱し、2時間攪拌し、この時間の後、反応混合物を81～83℃で2時間攪拌した（注：スラリー）。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。得られた沈殿を濾過によって分離し、フィルタケーキを乾燥して形態Iを得た（55mg、91.8%）。

【0221】

手順D－メタノール：

化合物1（50mg、0.216mmol、1当量）を0.5mLのメタノールと合わせ、透明な溶液を得た。得られた溶液に、0.95mLの、リン酸（0.95mmol、1.25当量）のイソプロパノール1M溶液を添加し、粘性スラリーを得た。メタノール（0.5mL）を添加し、混合物を1時間攪拌し、この時間の後、反応混合物を78℃に加熱し、該温度で2時間攪拌した（注：スラリー）。得られた沈殿を濾過によって収集し、フィルタケーキを乾燥して形態Iを得た（42.6mg、91.7%）。

【0222】

化合物1の遊離塩基とリン酸との間の化学量論比を元素分析によって1：1と決定した。元素分析：計算値：C₂₆H₂₉F₃N₅O₇P：C，51.07；H，4.78；N，11.45；P，5.07。実測値：C，49.23；H，4.57；N，10.85；P，5.28。

【0223】

実施例9

25℃及び50℃における相平衡条件下での化合物1のリン酸塩形態Iの安定性研究。

相平衡研究を、相の同定のための主たる結晶形態の情報を与えるように設計した。化合物1のリン酸塩（形態I）を、代表的な溶媒群において、IKA（登録商標）ETS-D5温度コントローラ及びIKA（登録商標）RCTベシック安全制御によって制御された、25±1℃（クロロホルム、DMF、1，4-ジオキサン、メタノール及びメタノール／20%の水、2-メトキシエタノール及び2-メトキシエタノール／20%の水、MIBK、THF及びTHF／20%の水、アセトン、n-BuOH及びn-BuOH／20%の水、EtOH及びEtOH／20%の水、酢酸イソブチル、1-プロパノール及び1-プロパノール／20%の水、イソプロパノール、水、及びMEK）で、ならびに50±1℃（クロロホルム、DMF、1，4-ジオキサン、メタノール及びメタノール／20%の水、2-メトキシエタノール及び2-メトキシエタノール／20%の水、MIBK、THF及びTHF／20%の水、アセトン、n-BuOH及びn-BuOH／20%の水、EtOH及びEtOH／20%の水、EtOAc、ギ酸エチル、1-プロパノール及び1-プロパノール／20%の水、イソプロパノール、IPA／MeOH／水（1.73／0.79／0.08）、IPA／水（3／2）、水）で平衡化した。

【0224】

3mLの溶媒または溶媒混合物（各温度についてリストから選択される）に濁った溶液が得られるまで化合物1のホスフェート（形態I）を添加し、次いで、約30mgの化合物1のホスフェート（形態I）を濁った溶液に添加した。混合物をそれぞれ25±1℃または50±1℃で2～3日間攪拌した。固体を濾過し、XRPDによって分析した。材料は、試験した全ての溶媒及び溶媒混合物において25±1℃及び50±1℃における相平衡で形態Iであったが、これは出発物質の化合物1のホスフェート（形態I）と同じである。

【0225】

実施例10

化合物1のリン酸塩形態IIの調製及び特性決定。

化合物 1 のホスフェート形態 I（実施例 1 において調製、20 mL）の DMF 中の飽和溶液を $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で攪拌することなく空気下で蒸発させて固体を得て、これを XRPD、DSC 及び TGA によって形態 II として特性決定した。

【0226】

XRPD データを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。XRPD パターンを図 7 に示し、XRPD データを表 3 に与える。

【表 3】

表 3. XRPD データ：形態 II

$2\theta (^\circ)$	高さ	H%
4.7	2194	100
9.4	970	44.2
13.1	82	3.7
14.1	188	8.6
16.2	83	3.8
18.8	2026	92.4
19.2	171	7.8
21.2	446	20.3
22.3	107	4.9
23.0	123	5.6
24.8	305	13.9
26.4	99	4.5
26.7	139	6.3
27.6	113	5.1
28.4	83	3.8
29.0	29	1.3
29.4	40	1.8
30.2	184	8.4
33.3	322	14.7
34.1	135	6.2
34.9	264	12
38.2	136	6.2
38.8	48	2.2
39.8	85	3.9
43.3	166	7.6

10

20

30

【0227】

DSC データを取得するための実験パラメータは実施例 3 において記載されている通りである。DSC サーモグラムを図 8 に示し、該 DSC サーモグラムは、約 249°C において吸熱事象が示している。

40

【0228】

TGA データを取得するための実験パラメータは実施例 4 において記載されている通りである。TGA サーモグラムを図 9 に示す。

【0229】

実施例 11

化合物 1 のリン酸塩形態 III の調製及び特性決定。

化合物 1 のホスフェート（形態 I）の DMF 中の 20 mL の飽和溶液を、 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ で攪拌することなく空気下で蒸発させて固体を得て、これを XRPD、DSC 及び TGA に

50

よって形態ⅠⅠⅠとして特性決定した。

【0230】

XRPDデータを取得するための実験パラメータは、実施例2に記載されている通りである。XRPDパターンを図10に示し、XRPDデータを表4に与える。

【表4】

表4. XRPDデータ：形態ⅠⅠⅠ

2θ(°)	高さ	H%
4.6	425	85.1
7.1	50	9.9
9.4	129	25.9
13.3	166	33.3
15.7	89	17.8
16.3	173	34.7
18.9	500	100
19.2	289	57.9
21.2	290	58
22.5	220	44.1
23.1	216	43.2
24.3	88	17.7
24.9	142	28.4
25.6	65	13.1
26.7	165	33.1
27.7	89	17.7
29.1	61	12.1
30.4	62	12.4
33.4	41	8.2
34.2	66	13.2
35.0	72	14.3
38.3	46	9.3
38.8	57	11.5
43.4	43	8.7

10

20

30

【0231】

DSCデータを取得するための実験パラメータは実施例3において記載されている通りである。DSCサーモグラムを図11に示し、該DSCサーモグラムは、約250℃において吸熱事象を示している。

【0232】

TGAデータを取得するための実験パラメータは実施例4において記載されている通りである。TGAサーモグラムを図12に示す。

40

【0233】

実施例12

化合物1のリン酸塩形態ⅠⅤの調製及び特性決定。

化合物1のホスフェート形態Ⅰの水中の20mLの飽和溶液を、50±1℃で攪拌することなく空気下で蒸発させて固体を得て、これをXRPD、DSC及びTGAによって形態ⅠⅤとして特性決定した。

【0234】

XRPDデータを取得するための実験パラメータは、実施例2に記載されている通りで

50

ある。XRPDパターンを図13に示し、XRPDデータを表5に与える。

【表5】

表5. XRPDデータ：形態IV

2 θ (°)	高さ	H%
4.1	81	62.1
4.9	52	39.9
6.9	45	34.7
7.4	63	48.3
8.0	37	28.6
11.0	44	34
12.8	38	29
13.3	96	73.9
16.4	130	100
17.7	78	59.4
18.1	88	67.1
18.6	102	77.8
19.0	55	42
19.8	118	90.1
20.6	42	32.3
21.4	114	87
22.6	46	35.5
23.3	81	62
25.0	61	46.8
26.7	46	35.5
35.7	26	20.2
38.4	27	20.3

10

20

30

【0235】

DSCデータを取得するための実験パラメータは実施例3において記載されている通りである。DSCサーモグラムを図14に示し、該DSCサーモグラムは、約245℃において吸熱事象を示している。

【0236】

TGAデータを取得するための実験パラメータは実施例4において記載されている通りである。TGAサーモグラムを図15に示す。

【0237】

実施例13

化合物1のリン酸塩形態Vの調製及び特性決定。

40

35℃で調製した、化合物1のホスフェートの水中の100mLの飽和溶液を4～5℃にクエンチ冷却し、該温度で1時間保持して薄いスラリーを得て、これを濾過して1時間空気乾燥した。固体を化合物1のホスフェート形態Vとし、XRPD、DSC及びTGAによって特性決定した。

【0238】

XRPDデータを取得するための実験パラメータは、実施例2に記載されている通りである。XRPDパターンを図16に示し、XRPDデータを表6に与える。

【表 6】

表 6. XRPDデータ：形態V

2 θ (°)	高さ	H%
4.2	50	8.5
5.5	53	9
7.3	301	51.4
9.3	75	12.8
10.2	46	7.8
10.9	316	53.9
11.9	50	8.5
12.7	72	12.4
13.1	148	25.2
14.7	84	14.4
16.4	479	81.8
17.5	159	27.2
18.1	232	39.6
18.5	586	100
19.8	531	90.6
20.6	88	15
21.2	102	17.3
22.6	244	41.6
23.1	91	15.5
23.8	81	13.9
24.7	120	20.6
26.1	252	43.1
26.7	161	27.5
30.5	116	19.7
30.8	61	10.5
31.8	69	11.8
35.1	86	14.6
35.5	65	11.2
37.3	104	17.7
37.7	65	11.1
39.7	53	9.1
44.2	51	8.7

10

20

30

【0239】

40

DSCデータを取得するための実験パラメータは実施例3において記載されている通りである。DSCサーモグラムを図17に示す。

【0240】

TGAデータを取得するための実験パラメータは実施例4において記載されている通りである。TGAサーモグラムを図18に示す。

【0241】

実施例14

化合物1のリン酸塩形態VIの調製及び特性決定。

150mLの水に化合物1のホスフェートを添加してスラリーを得て、これを2時間攪拌して懸濁液を得た。懸濁液を濾過し、濾液を4～5℃に冷却し、4～5℃で3日間保持

50

した。懸濁液を濾過して結晶固体を単離し、これをXRPD、DSC及びTGAによって形態VIとして特性決定した。

【0242】

XRPDデータを取得するための実験パラメータは、実施例2に記載されている通りである。XRPDパターンを図19に示し、XRPDデータを表7に与える。

【表7】

表7. XRPDデータ：形態VI

2θ(°)	高さ	H%
3.7	133	21.2
4.1	222	35.4
6.5	629	100
8.3	437	69.5
10.7	216	34.4
13.2	230	36.6
14.6	171	27.3
16.1	61	9.7
17.3	263	41.8
18.3	59	9.4
19.1	444	70.7
20.1	171	27.2
20.8	77	12.2
21.5	130	20.7
21.8	74	11.7
22.8	59	9.4
24.1	85	13.5
25.1	114	18.1
26.6	108	17.2
27.1	74	11.7
27.8	83	13.2
30.8	93	14.8
34.5	47	7.5
36.2	80	12.7
38.5	60	9.5
40.2	54	8.7
40.8	49	7.8
44.6	45	7.2

10

20

30

40

【0243】

DSCデータを取得するための実験パラメータは実施例3において記載されている通りである。DSCサーモグラムを図20に示す。

【0244】

TGAデータを取得するための実験パラメータは実施例4において記載されている通りである。TGAサーモグラムを図21に示す。

【0245】

実施例15

逆溶媒添加を使用した化合物1のホスフェートの多形の研究

化合物1のホスフェートの飽和溶液を、化合物1のホスフェート（形態I）をDMF、

50

MeOH、MeOH／20％の水及びDMSOにそれぞれ添加することによって調製した。逆溶媒を添加して沈殿を誘発させた。MTBE、IPAc、EtOAc、MeCN、MIBK、MEK及びトルエンを逆溶媒として選択した。逆溶媒添加においていずれの粒子状固体も生成しなかった実験をさらには研究しなかった。

【0246】

非溶媒添加においては（表8を参照されたい）、形態IをMeOH／IPAc、MeOH／EtOAc、MeOH／MEK、水性MeOH／MTBE、DMSO／MeCN、DMSO／IPAc、及びDMSO／MEKから同定した。形態IIを、MeOH／MeCN、水性MeOH／MeCN、及び水性MeOH／IPAcから同定した。無定形は、MeOH／TBME及びMeOH／MIBKから見られた。

10

【0247】

無定形の化合物1のホスフェートのXRPDパターンを図23に示す。

【表8】

表8

溶媒(mL)	逆溶媒(mL)	固体状態の形態
DMF(2mL)	IPAc(8mL)	非適用
DMF(2mL)	MTBE(8mL)	非適用
MeOH(2mL)	MTBE(8mL)	無定形
MeOH(2mL)	IPAc(8mL)	形態I
MeOH(2mL)	EtOAc(8mL)	形態I
MeOH(2mL)	CH ₂ Cl ₂ (8mL)	透明な溶液
MeOH(2mL)	MeCN(8mL)	形態II
MeOH(2mL)	MIBK(8mL)	無定形
MeOH(2mL)	MEK(8mL)	形態I
MeOH/20%の水(2mL)	MeCN(8mL)	形態II
MeOH/20%の水(2mL)	MTBE(8mL)	形態I
MeOH/20%の水(2mL)	IPAc(8mL)	形態II
DMSO(0.5mL)	MeCN(5mL)	形態I
DMSO(0.5mL)	IPAc(5mL)	形態I
DMSO(0.5mL)	MEK(5.5mL)	形態I
DMSO(0.5mL)	アセトン(8mL)	非適用
DMSO(0.5mL)	トルエン(6mL)	非適用

20

30

【0248】

実施例16

逆添加を使用した化合物1のホスフェートの多形の研究

化合物1のホスフェートの飽和溶液を、表9に列挙したDMF、MeOH、MeOH／20％の水及びDMSOにおいて調製し、より大きな体積の混和性逆溶媒（すなわちMTBE、IPAc、EtOAc、MeCN）に添加した。逆溶媒への添加の際にいずれの粒子状固体も生成しなかった実験をさらには研究しなかった。形態IIをMeOH／MeCN、水性MeOH／MeCN、及び水性MeOH／IPAcから同定したことを除いて、形態Iをほとんどの溶媒から同定した。無定形固体をMeOH／MTBE、MeOH／EtOAc及びMeOH／MIBKから同定した。

40

【表 9】

表 9

溶媒(mL)	逆溶媒(mL)	固体状態の形態
DMF(2mL)	IPAc(8mL)	非適用
DMF(2mL)	MTBE(8mL)	非適用
MeOH(2mL)	MTBE(8mL)	無定形
MeOH(2mL)	IPAc(8mL)	形態I
MeOH(2mL)	EtOAc(8mL)	無定形
MeOH(2mL)	CH ₂ Cl ₂ (8mL)	非適用
MeOH(2mL)	MeCN(8mL)	形態II
MeOH(2mL)	MIBK(8mL)	無定形
MeOH(2mL)	MEK(8mL)	形態I
MeOH/20%の水(2mL)	MeCN(8mL)	形態II
MeOH/20%の水(2mL)	MTBE(8mL)	形態I
MeOH/20%の水(2mL)	IPAc(8mL)	形態II
DMSO(0.5mL)	IPAc(5mL)	Iについて
DMSO(0.5mL)	MeCN(5mL)	形態I
DMSO(0.5mL)	MEK(5.5mL)	形態I
DMSO(0.5mL)	アセトン(8mL)	非適用
DMSO(0.5mL)	トルエン(6mL)	非適用

10

20

【0249】

実施例 17

クエンチ冷却を使用した化合物 1 のホスフェートの研究

35℃で調製した化合物 1 のホスフェートの飽和溶液を約−20℃〜−25℃までクエンチ冷却し、より高いエネルギーの結晶形態の沈殿を誘発した。代表的な溶媒を、25℃及び50℃で測定した溶解度データ（実施例 7 を参照されたい）に基づいて選択した。研究した溶媒及び実験から得られた結晶形態を表 10 に示す。形態 I を水性 THF 及び水性 EtOH から同定した。形態 V 及び形態 VI を水から同定した。

30

【表 10】

表 10

溶媒(mL)	固体状態の形態
DMF	透明な溶液
MeOH	透明な溶液
MeOH/20%の水	透明な溶液
2-メトキシエタノール	透明な溶液
2-メトキシエタノール/20%の水	透明な溶液
THF/20%の水	形態I
EtOH/20%の水	形態I
1-PrOH/20%の水	透明な溶液
2-PrOH/20%の水	透明な溶液
水(4〜5℃に冷却)	形態V
水(4〜5℃に冷却)	形態VI

40

【0250】

実施例 18

50

加熱及び冷却サイクルを使用した化合物 1 のホスフェートの多形の研究

この実験を、安定な結晶形態を探すように設計した。飽和溶液を 50℃で調製し、全ての溶媒について透明な溶液が得られるようにプログラミングされた循環浴を使用することによってゆっくりと浴において冷却した。透明な溶液に約 10mg の化合物 1 のホスフェート形態 I を添加してスラリーを得た。得られたスラリーを次いで 50℃において 2 時間にわたって加熱し、次いで 5℃まで 2 時間かけて冷却した。このプロセスを 3 日間繰り返し、固体をさらなる分析用に濾過した。結果を表 11 に表す。形態 I を全てのサンプルについて同定した。

【表 11】

表 11

溶媒(mL)	固体状態の形態
DMF	形態I
メタノール	形態I
メタノール/20%の水	形態I
2-メトキシエタノール	形態I
2-メトキシエタノール/20%の水	形態I
THF/20%の水	形態I
n-BuOH/10%の水	形態I
EtOH/20%の水	形態I
n-プロパノール/20%の水	形態I
IPA/30%の水	形態I
水	形態I

10

20

【0251】

実施例 19

蒸発を使用した化合物 1 のホスフェートの多形の研究

蒸発の研究を実施して、無制御の沈殿の間の主たる結晶形態を同定した。いずれの粒子状固体も結果として生じない（すなわち透明な薄膜及び油）実験をさらには研究しなかった（非適用）。XRPDを使用して、IKA（登録商標）ETS-D5 温度コントローラ及び IKA（登録商標）RCT ベーシック安全制御によって制御された $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 及び $50 \pm 1^\circ\text{C}$ において蒸発サンプルの結晶形態の固体状態のモルフォロジーを特性決定した。

30

【0252】

結果を表 12 ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) 及び表 13 ($50 \pm 1^\circ\text{C}$) に表す。 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ における蒸発（表 12）は、多形態 III（DMF）を結果として生じた。 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ における蒸発（表 13）は、形態 III（DMF）及び形態 IV（水）を含めた 2 つの多形態を結果として生じた。

【表 1 2】

表 1 2. 蒸発 : $25 \pm 1^\circ\text{C}$

溶媒(mL)	固体状態の形態
MeCN	非適用
クロロホルム	非適用
ジクロロメタン	非適用
DMF	形態II
1,4-ジオキサン/5%水	非適用
1,4-ジオキサン	非適用
メタノール	非適用
メタノール/20%水	形態I
2-メトキシエタノール	形態I
MIBK	非適用
トルエン	非適用
ヘキサン	非適用
THF	非適用
アセトン	非適用
n-BuOH	非適用
MTBE	非適用
DMSO	形態I
EtOH	非適用
EtOAc	非適用
ギ酸エチル	非適用
ヘプタン	非適用
酢酸イソブチル	非適用
IPAc	非適用
1-プロパノール	非適用
IPA	非適用
水	非適用
MEK	非適用

10

20

30

【表 1 3】

表 1 3. 蒸発 : $50 \pm 1^\circ\text{C}$

溶媒(mL)	固体状態の形態
MeCN	非適用
クロロホルム	非適用
DMF	形態III
1,4-ジオキサン	非適用
メタノール	形態I
MeOH/20%の水	形態I
2-メトキシエタノール	形態I
MIBK	非適用
トルエン	非適用
ヘキサン	非適用
THF	非適用
アセトン	非適用
n-BuOH	非適用
MTBE	非適用
DMSO	形態I
EtOH	非適用
EtOAc	非適用
ギ酸エチル	非適用
ヘプタン	非適用
酢酸イソブチル	非適用
IPAc	非適用
1-プロパノール	非適用
IPA	非適用
水	形態IV
MEK	非適用

10

20

30

【0 2 5 3】

実施例 2 0

I P A / M e O H / 水 / D M S O 中の化合物 1 のホスフェート結晶性固体の競合安定性研究

化合物 1 のホスフェート固体形態の変換を評価するために、競合スラリー実験を以下のように実施した：表 1 4 に列挙されている溶媒中の化合物 1 のホスフェート形態 I の飽和溶液（1. 5 mL）に形態 I（6 mg）を添加し、続いて攪拌して、濁った溶液を得て、次いで形態 I I ～形態 V I の各々 6 mg を混合物に添加した。スラリーを室温で 2 日間攪拌し、X R P D によって分析した。表 1 4 に示す結果は、化合物 1 のホスフェート形態 I が、I P A / メタノール / 水 / D M S O 混合物のいずれかにおいて最も安定な形態であると思われることを明らかにした。

40

【表 1 4】

表 1 4

溶媒(mL)	固体状態の形態
IPA/MeOH/水/DMSO(61.8/28.2/2.9/7.1)	形態I
IPA/MeOH/水/DMSO(56.6/28.3/3.0/12.1)	形態I

50

【0254】

実施例22

化合物1のホスフェート結晶性固形のカールフischer滴定

化合物1のホスフェート多形態I～VIのカールフischer滴定の結果を表15に表す。

【表15】

表15

固体状態の形態	水 (%)	注
形態I	1.5	乾燥したGMP
形態II	1.4	バイアルに密封したサンプル
形態III	1.4	バイアルに密封したサンプル
形態IV	3.0	バイアルに密封したサンプル
形態V	2.4	バイアルに密封したサンプル
形態VI	15.9	ほぼ新しいサンプル

10

【0255】

化合物1のホスフェート形態I～VIのカールフischer分析を行った。各実験により、1.40～15.9%の範囲内の含水率が、形態I～VIの各々が水和している場合があることを示唆していることが明らかになった。

20

【0256】

実施例23

化合物1の二塩酸塩の調製及び特性決定

化合物1(55.2mg、0.107mmol)を0.7mLのイソプロピルアルコール(IPA)と合わせ、2分間攪拌して透明な溶液を得た。塩酸溶液(0.25mL、0.25mmol、2.34当量；IPA中3.7M HClからIPA/IPAc中1M HCl)を添加しスラリーを得て、これを50℃で加熱して15分間攪拌した。得られた混合物を室温に冷却し、一晚攪拌し、濾過し、真空下で乾燥して(6時間)最終生成物を得た(61.8mg、98%)。

【0257】

30

化合物1と塩酸との間の化学量論比を元素分析によって1:2と決定した。¹H NMRは、塩が7.8%のイソプロパノールを含有したことを示し、カールフischer滴定は、約0.586%の含水率を示した。元素分析：計算値：C₂₉H₃₅Cl₂F₃N₅O₄：C, 53.67；H, 5.35；N, 10.80；Cl, 10.95。実測値：C, 53.26；H, 5.21；N, 10.57；Cl, 10.83。

【0258】

化合物1の二塩酸塩をXRPD、DSC及びTGAによって特性決定した。XRPDデータを取得するための実験パラメータは、実施例2に記載されている通りである。XRPDパターンを図4に示す。DSCデータを取得するための実験パラメータは実施例3において記載されている通りである。DSCサーモグラムを図5に示す。DSCサーモグラムにより、約213℃における主な吸熱ピークを明らかになった。TGAデータを取得するための実験パラメータは実施例4において記載されている通りである。TGAサーモグラムを図6に示す。

40

【0259】

XRPDデータを表17に与える。

【表 16】

表 17

2 θ (°)	高さ	H%
3.8	176	19.5
8.3	376	41.8
11.2	152	16.9
12.4	231	25.7
13.9	79	8.8
15.6	218	24.2
16.6	129	14.3
18.9	632	70.3
20.0	103	11.4
22.1	186	20.6
23.1	194	21.5
23.9	108	12.1
25.0	899	100
26.2	95	10.6
27.2	167	18.6
28.4	197	21.9
30.0	228	25.3
31.8	150	16.7
33.6	163	18.2
35.2	184	20.5
37.3	150	16.7
39.6	69	7.6
41.9	148	16.5
43.3	63	7

10

20

30

【0260】

実施例 24

化合物 1 の一塩酸塩の調製及び特性決定

化合物 1 の遊離塩基（実施例 1、ステップ 6 を参照されたい；0.05 mmol、25.68 mg）のイソプロパノール（0.5 mL、0.1 M）溶液に 0.056 mL の塩酸（0.056 mmol、1.12 当量、IPA/IPAc 中の 1.0 M 溶液を IPAc（酢酸イソプロピル）中の 3.7 M HCl から調製した）を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。得られた沈殿を濾過によって除去し、フィルタケーキを MTBE で洗浄し、固体を真空下で一晩乾燥して表題塩を得た。

40

【0261】

化合物 1 の一塩酸塩を XRPD 及び DSC によって特性決定した。XRPD パターンを図 22 に与える。DSC データを取得するための実験パラメータは実施例 3 において記載されている通りである。DSC サーモグラムを図 23 に示す。

【0262】

XRPD データを表 18 に与える。

【表 17】

表 18

2θ(°)	高さ	H%
3.5	102	27.3
4.0	105	28
7.8	126	33.6
8.8	134	35.7
11.9	57	15.3
12.6	121	32.2
14.5	138	36.8
15.0	47	12.5
15.9	70	18.8
16.6	44	11.6
17.4	113	30.2
19.7	74	19.8
20.4	59	15.8
20.6	54	14.4
22.3	74	19.9
23.8	186	49.6
24.6	84	22.3
25.2	375	100
26.3	80	21.4
26.5	82	21.8
27.4	38	10.2
28.8	90	24
29.2	72	19.2
31.1	75	19.9
31.5	44	11.7
31.7	42	11.3
34.5	69	18.3
37.6	46	12.4
40.9	43	11.4
41.3	32	8.6
41.8	34	8.9

10

20

30

【0263】

実施例 25

40

化合物 1 のマレイン酸塩の調製及び特性決定

1. 0 mL の体積のイソプロパノールを化合物 1 の遊離塩基 (50.30 mg、0.216 mmol、1 当量) に添加した。得られた混合物を攪拌して透明な溶液を得た。マレイン酸 (14.2 mg、0.122 mmol、1.21 当量) をこの溶液に添加し、得られた反応混合物を攪拌して透明な溶液を得た。攪拌を 1 時間継続した。この溶液に、IPA／ヘプタンからの 1 mg の結晶 (種) を添加し、得られた混合物を攪拌してスラリーを得た。スラリーを 3 時間連続して攪拌した。沈殿を濾過によって除去し、フィルタケーキを MTBE で洗浄し、真空下で一晩乾燥して表題塩を得た (56.8 mg、89.2%)

。

【0264】

50

化合物 1 の遊離塩基とマレイン酸との間の塩の化学量論比を、 ^1H NMR によって 1 : 1 と決定した。化合物 1 のマレエートの結晶化度を、XRPD、DSC、及び TGA によって確認した。

【0265】

XRPD データを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。XRPD パターンを図 24 に示す。DSC データを取得するための実験パラメータは実施例 3 において記載されている通りである。DSC サーモグラムを図 25 に示す。TGA データを取得するための実験パラメータは実施例 4 において記載されている通りである。TGA サーモグラムを図 26 に示す。

【0266】

XRPD データを表 19 に与える。

【表 18】

表 19

2θ(°)	高さ	H%
5.2	108	3.9
9.0	762	27.4
9.5	851	30.6
10.4	504	18.1
11.2	1255	45.1
12.8	204	7.3
14.8	632	22.7
15.9	748	26.9
17.0	323	11.6
17.8	460	16.5
18.5	2781	100
19.5	687	24.7
19.9	1036	37.2
20.9	1007	36.2
21.3	1421	51.1
22.9	2122	76.3
23.6	538	19.3
24.4	575	20.7
24.8	1904	68.5
25.8	1638	58.9
27.6	1166	41.9
29.2	492	17.7
30.9	1025	36.9
32.5	268	9.7
33.4	97	3.5
34.2	429	15.4
35.6	252	9
36.0	152	5.5
36.7	200	7.2
37.6	115	4.2
38.2	61	2.2
38.6	77	2.8
39.9	123	4.4
40.7	220	7.9
41.6	251	9
42.3	471	16.9
43.2	328	11.8
43.6	161	5.8

10

20

30

40

【0267】

実施例 26

化合物 1 のアジピン酸塩の調製及び特性決定

0.6 mL の体積のイソプロパノールを化合物 1 の遊離塩基 (37.8 mg、0.21 50

6 mmol、1 当量) に添加し、得られた混合物を 1 分間攪拌して、透明な溶液を得た。アジピン酸 (26.8 mg、0.183 mmol、2.49 当量) を該溶液に添加し、得られたスラリーを室温で 5 分間攪拌した。反応混合物を 50 °C に加熱し、該温度で 15 分間攪拌した (注: 透明な溶液)。反応混合物を室温まで冷却し、3 時間攪拌した。ヘプタン (0.2 mL) を添加し、反応混合物を攪拌してスラリーを得て、これを一晩連続して攪拌した。沈殿を濾過によって除去し、フィルタケーキを MTBE で洗浄し、収集し、真空下で一晩乾燥して、表題塩を得た (36.5 mg、84.5 % の収率)。

【0268】

化合物 1 の遊離塩基とアジピン酸との間の塩の化学量論比を ^1H NMR によって 1 : 1 と決定した。化合物 1 のアジペートの結晶化度を、XRPD、DSC、及び TGA によって確認した。XRPD データを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。XRPD パターンを図 27 に示す。DSC データを取得するための実験パラメータは実施例 3 において記載されている通りである。DSC サーモグラムを図 28 に示す。TGA データを取得するための実験パラメータは実施例 4 において記載されている通りである。TGA サーモグラムを図 29 に示す。

【0269】

XRPD データを表 20 に与える。

【表 19】

表 20

2 θ (°)	高さ	H%
3.8	169	10
9.0	443	26.3
9.3	1025	60.8
10.1	235	14
12.0	267	15.8
12.5	62	3.7
13.3	110	6.5
15.0	754	44.7
16.2	464	27.5
17.6	368	21.8
18.7	792	46.9
20.0	1687	100
21.2	147	8.7
22.1	708	42
22.7	415	24.6
24.3	1154	68.4
24.9	766	45.4
26.9	254	15.1
27.1	425	25.2
28.7	337	20
30.2	75	4.5
31.7	124	7.3
33.7	140	8.3
35.0	95	5.6
35.6	58	3.4
36.3	71	4.2
36.7	77	4.6
38.2	119	7
40.5	62	3.7
41.8	168	9.9
43.2	100	5.9

10

20

30

【0270】

実施例 27

40

化合物 1 の臭化水素酸塩の調製及び特性決定

化合物 1 の遊離塩基 (0.05 mmol、25.68 mg) のイソプロパノール (0.5 mL) 中の 0.1 M 溶液に 0.12 mL の臭化水素酸 (0.12 mmol、2.4 当量、イソプロパノール／水中 1.0 M 溶液) を添加した。得られた混合物を一晩攪拌し、スラリーを得た。沈殿を濾過によって除去し、フィルタケーキを MTBE で洗浄し、真空下で一晩乾燥して所望の生成物を得た。

【0271】

XRPD データを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。XRPD パターンを図 30 に示す。DSC データを取得するための実験パラメータは実施例 3 において記載されている通りである。DSC サーモグラムを図 31 に示す。T

50

G Aデータを取得するための実験パラメータは実施例 4 において記載されている通りである。T G Aサーモグラムを図 3 2 に示す。

【 0 2 7 2 】

X R P D データを表 2 1 に与える。

【表 2 0】

表 2 1

2 θ (°)	高さ	H%
3.8	171	55.4
4.2	142	46.2
6.5	99	32.3
9.5	93	30.3
10.1	41	13.2
10.9	47	15.1
12.9	189	61.3
13.2	102	33.2
13.9	64	20.6
15.6	69	22.4
16.6	263	85.3
17.9	143	46.6
18.9	48	15.6
19.5	201	65.2
19.9	77	24.9
21.7	101	33
22.5	308	100
23.0	111	35.9
23.7	179	58.2
24.3	188	61
26.5	256	83.1
27.5	239	77.5
28.3	135	43.8
30.6	48	15.5
32.5	49	15.9
33.6	77	25.1
33.9	86	27.8
35.3	50	16.3

10

20

30

【 0 2 7 3 】

実施例 2 8

化合物 1 のマンデル酸塩の調製及び特性決定

化合物 1 の遊離塩基 (0. 0 5 mmol、2 5. 6 8 mg) の I P A (0. 5 mL) 中の 0. 1 M 溶液にマンデル酸 (8. 1 mg、0. 0 5 3 mmol、1. 0 6 当量) を添加した。混合物を一晩攪拌した。スラリーを濾過し、M T B E で洗浄して化合物 1 のマンデレート塩を得て、これを X R P D、D S C 及び T G A によって分析した。

【 0 2 7 4 】

X R P D データを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。X R P D パターンを図 3 3 に示す。D S C データを取得するための実験パラメータは実施例 3 において記載されている通りである。D S C サーモグラムを図 3 4 に示す。T

40

50

G A データを取得するための実験パラメータは実施例 4 において記載されている通りである。T G A サーモグラムを図 3 5 に示す。

【 0 2 7 5 】

X R P D データを表 2 2 に与える。

【表 2 1】

表 2 2

2 θ (°)	高さ	H%
4.0	190	9.7
4.8	54	2.7
8.7	89	4.5
11.2	753	38.3
12.0	286	14.5
13.8	207	10.6
14.9	359	18.3
15.7	142	7.2
16.7	206	10.5
17.3	222	11.3
18.6	788	40.1
20.2	107	5.4
20.6	379	19.3
22.5	537	27.3
24.1	1965	100
25.3	338	17.2
26.6	221	11.3
27.9	118	6
28.6	162	8.2
29.4	124	6.3
30.2	60	3
31.0	138	7
31.5	59	3
32.7	91	4.6
33.5	110	5.6
35.7	125	6.4
37.5	103	5.2
38.6	129	6.6
39.3	126	6.4
40.9	112	5.7
42.3	85	4.4
44.0	113	5.7

10

20

30

40

【 0 2 7 6 】

実施例 2 9

化合物 1 のサリチル酸塩

化合物 1 の遊離塩基 (0 . 0 5 m m o l 、 2 5 . 6 8 m g) のイソプロピルアルコール (I P A) (0 . 5 m L) 中の 0 . 1 M 溶液にサリチル酸 (0 . 0 5 8 m m o l 、 8 . 0 1 m g 、 1 . 1 6 当量) を添加した。得られた反応混合物を一晩攪拌し、スラリーを形成した。沈殿を濾過によって除去し、フィルタケーキをメチル t e r t - ブチルエーテル (

50

M T B E) で洗淨して、化合物 1 のサリチル酸塩を得て、これを X R P D 及び D S C によって特性決定した。

【 0 2 7 7 】

X R P D データを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。X R P D パターンを図 3 6 に示す。D S C データを取得するための実験パラメータは実施例 3 において記載されている通りである。D S C サーモグラムを図 3 7 に示す。

【 0 2 7 8 】

X R P D データを表 2 3 に与える。

【表 2 2】

表 2 3

2 θ (°)	高さ	H%
8.7	58	2.7
9.7	77	3.5
10.9	234	10.7
11.3	406	18.7
11.8	609	28
13.2	80	3.7
13.6	48	2.2
14.5	163	7.5
14.8	366	16.8
15.6	231	10.6
16.7	288	13.2
18.3	143	6.6
18.7	422	19.4
19.9	161	7.4
20.6	58	2.7
21.2	735	33.8
21.9	1536	70.6
23.0	1123	51.6
23.4	2176	100
24.1	716	32.9
25.1	501	23
25.8	93	4.3
26.3	410	18.8
27.1	57	2.6
27.7	151	6.9
28.1	142	6.5
29.4	243	11.1
29.9	63	2.9
31.3	131	6
32.9	110	5
35.7	84	3.9
36.5	120	5.5
36.8	231	10.6
37.9	170	7.8
39.4	57	2.6
42.0	185	8.5
42.6	139	6.4
44.0	66	3
44.4	62	2.9

10

20

30

40

【0 2 7 9】

実施例 3 0

化合物 1 の安息香酸塩

化合物 1 の遊離塩基 (0.05 mmol、25.68 mg) のイソプロピルアルコール

50

(IPA) (0.5 mL) 中の 0.1 M 溶液に安息香酸 (7.05 mg、0.0577 mmol、1.16 当量) を添加した。得られた反応混合物を一晩攪拌してスラリーを形成した。沈殿を濾過によって除去し、フィルタケーキをメチル tert -ブチルエーテル (MTBE) で洗浄して、化合物 1 の安息香酸塩を得て、これを XRPD によって分析した。

【0280】

XRPD データを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。XRPD パターンを図 38 に示す。

【0281】

XRPD データを表 24 に与える。

10

【表 23】

表 24

2θ (°)	高さ	H%
4.9	156	15.9
8.7	83	8.5
9.8	180	18.3
10.7	129	13.1
11.6	566	57.8
13.1	74	7.5
14.9	225	22.9
15.9	66	6.7
16.9	389	39.7
18.8	346	35.4
21.5	692	70.7
23.2	862	88
23.7	980	100
24.9	566	57.8
26.2	243	24.9
27.2	168	17.2
27.5	139	14.1
29.2	78	8
31.2	113	11.5
32.7	145	14.8
35.3	128	13.1
36.4	62	6.3
37.3	120	12.3
38.3	85	8.7
39.9	130	13.3
42.5	187	19

20

30

40

【0282】

実施例 31

化合物 1 のベンゼンスルホン酸塩

化合物 1 の遊離塩基 (0.05 mmol、25.68 mg) のイソプロピルアルコール (IPA) (0.5 mL) 中の 0.1 M 溶液にベンゼンスルホン酸 (0.11 mL、イソプロピルアルコール中 0.5 M、0.055 mmol、1.1 当量) を添加した。得られた反応混合物を一晩攪拌し、スラリーを得た。沈殿を濾過によって除去し、化合物 1 のベ

50

シレート塩を得て、これをXRPDによって特性決定した。

【0283】

XRPDデータを取得するための実験パラメータは、実施例2に記載されている通りである。XRPDパターンを図39に示す。

【0284】

XRPDデータを表25データに与える。

【表24】

表25

2θ(°)	高さ	H%
3.9	156	20
6.6	406	52.1
9.1	188	24.1
12.0	109	14
12.9	306	39.2
13.3	267	34.3
14.5	237	30.4
15.7	56	7.1
16.2	162	20.7
18.0	780	100
19.2	197	25.2
19.8	109	14
20.5	94	12
21.2	125	16.1
21.8	182	23.3
23.5	356	45.7
23.9	522	66.9
25.2	56	7.1
26.1	79	10.1
28.4	89	11.4
29.7	148	18.9
31.6	65	8.4
32.9	46	5.8
35.9	45	5.7
36.4	69	8.8
39.8	47	6
42.8	71	9.1
43.7	52	6.6

10

20

30

40

【0285】

実施例32

化合物1のL-ピログルタミン酸塩

化合物1の遊離塩基(0.05mmol、25.68mg)のイソプロピルアルコール(IPA)(0.5mL)中の0.1M溶液にL-ピログルタミン酸(7.25mg、0.056mmol、1.12当量)を添加した。得られた反応混合物を5時間攪拌し、この時間の後、ヘプタン(0.3mL)を添加した。反応混合物を一晩連続的に攪拌してスラリーを形成した。沈殿を濾過によって除去し、フィルタケーキをメチルtertブチルエーテル(MTBE)で洗浄して、化合物1のL-ピログルタミン酸塩を得て、これを

50

X R P Dによって特性決定した。

【 0 2 8 6 】

X R P Dデータを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。X R P Dパターンを図 4 0 に示す。

【 0 2 8 7 】

X R P Dデータを表 2 6 に与える。

【表 2 5】

表 2 6

2 θ (°)	高さ	H%
4.4	344	32.7
8.3	49	4.6
9.2	86	8.2
10.7	343	32.6
11.5	1052	100
12.5	74	7.1
13.5	176	16.7
15.0	102	9.7
15.4	202	19.2
16.1	100	9.5
17.5	73	6.9
18.0	365	34.7
19.0	145	13.8
19.8	72	6.8
20.7	576	54.7
21.2	706	67.1
22.9	539	51.2
23.7	66	6.3
24.5	139	13.2
25.2	98	9.3
26.4	124	11.8
29.2	158	15
32.4	85	8.1
33.0	47	4.4
34.0	49	4.6
41.3	51	4.9
41.9	46	4.4

【 0 2 8 8 】

実施例 3 3

化合物 1 のメタンスルホン酸塩

化合物 1 の遊離塩基 (0.05 mmol、25.68 mg) のイソプロピルアルコール (IPA) (0.5 mL) 中の 0.1 M 溶液にメタンスルホン酸 (0.055 mmol、1.1 当量、0.055 mL、EtOH 中 1.0 M 溶液) を添加した。得られた反応混合物を 5 時間攪拌し、この時間の後、ヘプタン (0.3 mL) を反応混合物に添加した。反応混合物を 24 時間連続的に攪拌してスラリーを得た。沈殿を濾過によって除去して化合物 1 のメシレート塩を得て、これを X R P Dによって分析した。

【 0 2 8 9 】

X R P D データを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。X R P D パターンを図 4 1 に示す。

【 0 2 9 0 】

X R P D データを表 2 7 データに与える。

【表 2 6 - 1 】

表 2 7

2 θ (°)	高さ	H%
3.6	143	18.6
6.4	60	7.8
9.6	55	7.1
10.4	44	5.7
12.7	222	28.9
13.5	650	84.6
14.7	528	68.7
15.1	135	17.6
16.7	598	77.8
18.6	425	55.3
19.3	697	90.7
20.0	697	90.8
20.7	434	56.5
21.6	81	10.6
22.1	214	27.9
22.4	146	19
23.0	295	38.5
24.1	447	58.2
24.4	768	100
24.8	234	30.4
25.7	354	46.1
26.8	434	56.5
27.2	715	93.1
28.1	364	47.3
29.4	240	31.3
30.1	236	30.7
31.5	138	17.9
32.1	140	18.2
34.1	236	30.8
35.0	94	12.2
35.4	71	9.2
36.2	120	15.6
37.4	196	25.5
38.0	73	9.5
38.8	183	23.8
39.8	90	11.7

10

20

30

40

【表 2 6 - 2】

40.1	61	8
40.4	59	7.7
41.0	76	9.9
41.4	54	7
41.9	70	9.1
42.1	49	6.4
42.9	67	8.7
43.4	108	14

10

【0 2 9 1】

実施例 3 4

化合物 1 の (1 S) - (+) - 1 0 - カンファースルホン酸塩

化合物 1 の遊離塩基 (0. 0 5 mmol、2 5. 6 8 mg) のイソプロピルアルコール (I P A) (0. 5 mL) 中の 0. 1 M 溶液に (1 S) - (+) - 1 0 - カンファースルホン酸 (0. 0 5 5 mmol、1. 1 当量、0. 1 1 mL、I P A 中 0. 5 M 溶液) (C A S 登録番号 3 1 4 4 - 1 6 - 9 ; A l d r i c h カタログ番号 C 2 1 0 7 - 5 0 0 G) を添加した。得られた反応混合物を 5 時間攪拌し、この時間の後、ヘプタン (0. 3 mL) を反応混合物に添加した。反応混合物を一晩連続的に攪拌してスラリーを得た。沈殿を濾過によって除去して化合物 1 のカムシレート塩を得て、これを X R P D によって分析した。

20

【0 2 9 2】

X R P D データを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。X R P D パターンを図 4 2 に示す。

【0 2 9 3】

X R P D データを表 2 8 に与える。

【表 2 7】

表 2 8

2 θ (°)	高さ	H%
3.7	140	25.9
6.6	232	43
7.1	539	100
10.9	249	46.1
13.6	249	46.2
16.1	292	54.1
17.7	372	69
18.8	188	34.8
19.9	500	92.7
21.3	70	12.9
23.2	321	59.6
25.6	90	16.7
28.4	124	22.9
29.6	62	11.5
31.7	60	11.1
35.1	99	18.4
43.5	64	11.8

30

40

50

【0294】

実施例35

化合物1のフマル酸塩

化合物1の遊離塩基（0.05mmol、25.68mg）のイソプロピルアルコール（IPA）（0.5mL）中の0.1M溶液にマレイン酸（6.69mg、0.058mmol、1.16当量）を添加した。反応混合物を5時間攪拌し、この時間の後、ヘプタン（0.3mL）を反応混合物に添加した。反応混合物を一晩連続的に攪拌してスラリーを得た。沈殿を濾過によって除去して化合物1のフマレート塩を得て、これをXRPDによって分析した。

【0295】

10

化合物1のフマル酸塩をXRPDによって特性決定した。XRPDデータを取得するための実験パラメータは、実施例2に記載されている通りである。XRPDパターンを図43に示す。

【0296】

XRPDデータを表29に与える。

【表28】

表29

2 θ (°)	高さ	H%
3.8	397	77.6
5.2	120	23.4
7.3	511	100
10.4	89	17.4
11.6	74	14.5
13.2	145	28.4
16.2	68	13.3
17.1	126	24.6
20.8	239	46.7
24.3	216	42.2
25.6	81	15.9
27.8	78	15.3
31.1	71	13.9
41.9	52	10.1

20

30

【0297】

実施例36

化合物1の硫酸塩

化合物1の遊離塩基（0.05mmol、25.68mg）のIPA（0.5mL）中の0.1M溶液に硫酸（0.055mmol、1.1当量、0.055mL、IPA中1.0M溶液）を添加した。反応混合物を一晩攪拌してスラリーを得た。沈殿を濾過によって除去して化合物1のサルフェート塩を得て、これをXRPDによって特性決定した。

40

【0298】

化合物1の硫酸塩をXRPDによって特性決定した。XRPDデータを取得するための実験パラメータは、実施例2に記載されている通りである。XRPDパターンを図44に示す。

【0299】

XRPDデータを表30に与える。

【表 29】

表 30

2 θ (°)	高さ	H%
3.6	185	100
6.3	169	91.8
8.7	89	48.3
10.8	54	29.1
12.8	51	27.6
13.7	57	31.1
15.4	132	71.7
19.0	152	82.1
20.2	114	62
21.2	85	46
21.6	114	61.9
23.1	76	40.9
24.0	62	33.4
24.8	68	36.6
25.4	59	31.8
27.1	110	59.6
27.2	111	60.4

10

20

【0300】

実施例 37

化合物 1 の L-酒石酸塩

化合物 1 の遊離塩基 (0.05 mmol、25.68 mg) のイソプロピルアルコール (IPA) (0.5 mL) 中の 0.1 M 溶液に L-酒石酸 (8.71 mg、0.058 mmol、1.16 当量) を添加した。反応混合物を 5 時間攪拌し、この時間の後、ヘプタン (0.3 mL) を反応混合物に添加した。反応混合物を一晩連続して攪拌してスラリーを得た。沈殿を濾過によって除去して化合物 1 の L-タートレート塩を得て、これを XRPD によって分析した。

30

【0301】

化合物 1 の L-酒石酸塩を無定形固体として得た。XRPD データを取得するための実験パラメータは、実施例 2 に記載されている通りである。XRPD パターンを図 45 に示す。

【0302】

実施例 38

化合物 1 の D-酒石酸塩

化合物 1 の遊離塩基 (0.05 mmol、25.68 mg) の IPA (0.5 mL) 中の 0.1 M 溶液に D-酒石酸 (8.64 mg、0.058 mmol、1.16 当量) を添加した。反応混合物を 5 時間攪拌し、この時間の後、ヘプタン (0.3 mL) を反応混合物に添加した。反応混合物を一晩連続的に攪拌してスラリーを得た。沈殿を濾過によって除去して化合物 1 の D-タートレート塩を得て、これを XRPD によって分析した。

40

【0303】

化合物 1 の D-酒石酸塩を無定形固体として得た (XRPD パターンを図 46 に示す)。

【0304】

実施例 A

Pim 酵素アッセイ

50

P i m-1 及び P i m-3 キナーゼアッセイ-20 μ L の反応を、0.05 μ M のビオチン標識 B A D ペプチド基質 (A n a S p e c 6 2 2 6 9)、1mM A T P、及び 2.5 pM (P i m-1、I n v i t r o g e n P V 3 5 0 3) または 1.25 pM (P i m-3、M i l l i p o r e 1 4-7 3 8) の酵素を含有する、アッセイ緩衝剤 (50 mM T r i s、pH 7.5、0.01%の T w e e n-2 0、5mM M g C l₂、0.01%の B S A、5mM D T T) 中 0.8 μ L の化合物/DMSO が点在している白色 384 ウェルポリスチレンプレートにおいて 25℃で 1 時間行うことができる。反応を、666 倍希釈した P h o s p h o-B a d (S e r 1 1 2) 抗体 (C e l l S i g n a l i n g 9 2 9 1)、及び P r o t e i n-A アクセプタービーズ (P e r k i n E l m e r 6 7 6 0 1 3 7) と併せてのストレプトアビジンドナービーズ (P e r k i n E l m e r 6 7 6 0 0 0 2) を各々 15 μ g/mL で補充した 10 μ L の停止緩衝剤 (150 mM T r i s、pH=7.5、150mM N a C l、75mM E D T A、0.01%の T w e e n-2 0、0.3%の B S A) の添加によって停止する。ビーズによる停止緩衝剤の補充、及び停止反応を、明るさを減少させて行う。停止反応の前に、ビーズを含む停止緩衝剤を暗所において室温で 1 時間プレインキュベートする。反応を停止した後、プレートを暗所において室温で 1 時間インキュベートした後、P H E R A s t a r F S プレートリーダー (B M G L a b t e c h) において明るさを減少させて読み取る。

10

【0305】

P i m-2 キナーゼアッセイ-20 μ L の反応を、0.05 μ M のフルオレセイン標識 C R E B t i d e ペプチド基質 (I n v i t r o g e n P V 3 5 0 8)、1mM A T P、及び 1nM の酵素 (I n v i t r o g e n P V 3 6 4 9) を含有する、アッセイ緩衝剤 (50mM T r i s、pH 7.5、0.01%の T w e e n-2 0、5mM M g C l₂、0.01%の B S A、5mM D T T) 中 0.8 μ L の化合物/DMSO が点在している白色 384 ウェルポリスチレンプレートにおいて 25℃で 2 時間行うことができる。反応を、10 μ L の T R-F R E T 希釈緩衝剤 (I n v i t r o g e n P V 3 5 7 4)、30mM E D T A 及び 1.5nM の L a n t h a S c r e e n T b-C R E B p S e r 1 3 3 抗体 (I n v i t r o g e n P V 3 5 6 6) の添加によって停止する。室温で 30 分のインキュベーション後、プレートを P H E R A s t a r F S プレートリーダー (B M G L a b t e c h) において読み取る。

20

【0306】

上記に開示されているアッセイ条件下で P I M キナーゼ活性度について試験したとき 2 μ M 以下の I C₅₀ を有する本発明の化合物または塩は、活性であるとされる。化合物 1 をこのアッセイに従って試験し、I C₅₀ < 100 nM を有することが分かった。化合物 1 のホスフェート塩及び化合物 1 の二塩酸塩をこのアッセイに従って試験した。データを表 16 において以下に与える。

30

【0307】

上記のインビトロアッセイを 1mM A T P で行っているが、化合物を、K_m 条件を利用した P I M 標的に対する効能及びインビトロ活性度について評価することもでき、ここでは、A T P の濃度を K_m 値に設定し、アッセイは、P I M 阻害活性度に対してより感受性である。

40

【0308】**実施例 B****P i m 細胞及び全血アッセイ****P i m 細胞増殖アッセイ**

K M S 1 2 B M 及び M O L M 1 6 細胞を D S M Z (G e r m a n y) から購入し、供給者の推奨に従って維持した。試験化合物の抗増殖活性度を測定するために、細胞を、試験化合物 (複数可) と共にまたはこれを用いずに、96-ウェル超低結合プレート (C o r n i n g) 内のそれぞれの培地 (2×10³ 細胞/200 μ L/ウェル) に置いた。3~4 日後、P B S (10 μ L) 中の [3H]-チミジン (1 μ Ci/ウェル) (P e r k i n E l m e r) を次いでさらに 12 時間にわたって細胞培養物に添加した後、混入した放

50

射能をGF/Bフィルタ (Packard Bioscience) を通しての水による濾過によって分離し、TopCount (Packard Bioscience) による液体シンチレーション計数によって測定した。

【0309】

Pim pBADシグナル伝達アッセイ

細胞中のpBADのレベルに対する試験化合物の効果を測定するために、KMS12BM細胞 (DSMZ, Germany) を、5 μ Lの濃度範囲の試験化合物 (複数可) の存在または非存在下で、96ウェルのv底ポリプロピレンプレート (Greiner) 中に、RPMI及び10%のFBS (4×10^5 細胞/ウェル/100 μ L) によってプレティングした。37℃及び5%のCO₂において2.5時間後、細胞を、PMSF、HALT、及びプロテアーゼ阻害剤 (Thermo, EMD Calbiochem) を含有する100 μ Lの細胞抽出緩衝剤 (Cell Signaling Technology) に溶解した。細胞溶解物中のpBADタンパク質を、ヒトpBAD S112 ELISAキット (Cell Signaling Technology) によって定量した。IC₅₀の決定を、GraphPad Prism5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度のlogに対してパーセント阻害の曲線を適合させることによって実施した。

10

【0310】

ヒト全血の存在下での細胞中のpBADのレベルに対する試験化合物の効果を測定するために、ヒトヘパリン化全血 (Biological Specialty Corp, Colmar PA) を得、350 μ L/ウェルを20 μ Lの濃度範囲の試験化合物 (複数可) の存在または非存在下で96ウェルの2mLのブロックプレート (Costar 3961) に添加した。25 μ LのRPMI及び10%のFBS (GIBCO) 中のKMS12BM細胞 (1×10^6) またはMOLM-16細胞 (5×10^5) (DSMZ, Germany) を各ウェルに添加した。37℃及び5%のCO₂において2.5時間後、赤血球を赤血球溶解緩衝剤 (Qiagen) によって溶解し、残りの細胞を1200RPMで遠心分離した。得られたペレットを、HALT、PMSF、及びプロテアーゼ阻害剤 (Thermo, Calbiochem, Sigma) を含有する100 μ Lの細胞抽出緩衝剤 (Cell Signaling Technology) によって溶解した。細胞溶解物中のpBADタンパク質のレベルを次いで市販のヒトpBAD S112 ELISAキット (Cell Signaling Technology) において定量した。IC₅₀の決定を、GraphPad Prism5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度のlogに対してパーセント阻害の曲線を適合させることによって実施した。

20

30

【0311】

実施例C

アッセイデータ

化合物1のリン酸塩及び化合物1の二塩酸塩の両方を実施例A及びBの上記のアッセイにおいて試験した。データを表30において以下に示す。

【表 3 0】

表 3 0

アッセイタイプ(実施例番号、細胞タイプ)		IC ₅₀ (nM) 化合物1 二HCl塩	IC ₅₀ (nM) 化合物1 H ₃ PO ₄ 塩
PIM1酵素(実施例A)		<35	<35
PIM2酵素(実施例A)		<35	<35
PIM3酵素(実施例A)		<35	<35
腫瘍細胞増殖(実施例B、KMS12 BM細胞)		<100	<100
腫瘍細胞増殖(実施例B、MOLM 16細胞)		<35	<35
pBAD KMS12BM細胞(実施例B)		<35	<35
pBAD全血(実施例B、KMS12BM細胞)		<200	<200
pBAD全血(実施例B、MOLM16細胞)		<100	<100

10

20

【 0 3 1 2 】

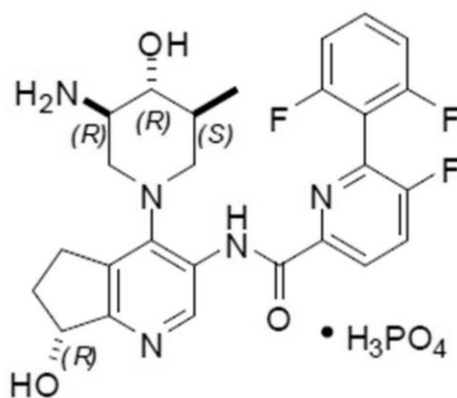
本発明の種々の変更は、本明細書に記載されているものに加えて、上記の記載から当業者に明らかである。かかる変更もまた、添付の特許請求の範囲内にあることが意図される。本願に列挙されている全ての特許、特許出願及び公開公報を限定することなく含めた各参照文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

また、本願は、下記の態様も包含する。

[態様 1]

式：

【化 4 5】



30

40

を有する塩。

[態様 2]

結晶性である、態様 1 に記載の塩の固体形態。

[態様 3]

水和されている、態様 2 に記載の固体形態。

[態様 4]

半水和物である、態様 3 に記載の固体形態。

[態様 5]

形態 I を有する、態様 2 に記載の固体形態。

[態様 6]

50

約 4. 6、約 9. 4、約 13. 1、約 16. 2、約 17. 4、約 17. 9、約 18. 8、約 19. 4、約 21. 1、約 23. 0、約 24. 8、及び約 25. 2 度から選択される 2 θ において 3 つ以上の特徴的な X R P D ピークを有する、態様 5 に記載の固体形態。

[態様 7]

実質的に図 1 に表示されているような X R P D パターンを有する、態様 5 に記載の固体形態。

[態様 8]

約 250 °C の融点を有する、態様 5 に記載の固体形態。

[態様 9]

実質的に図 2 に表示されているような D S C サーモグラムを有する、態様 5 に記載の固体形態。

[態様 10]

実質的に図 3 に表示されているような T G A サーモグラムを有する、態様 5 に記載の固体形態。

[態様 11]

形態 I I を有する、態様 2 に記載の固体形態。

[態様 12]

約 4. 7、約 9. 4、約 18. 8、約 21. 7、約 24. 8、及び約 33. 3 度から選択される 2 θ において少なくとも 3 つの特徴的な X R P D ピークを有する、態様 11 に記載の固体形態。

[態様 13]

実質的に図 7 に表示されているような X R P D パターンを有する、態様 11 に記載の固体形態。

[態様 14]

形態 I I I を有する、態様 2 に記載の固体形態。

[態様 15]

約 4. 6、約 9. 4、約 13. 3、約 16. 3、約 18. 9、約 19. 2、約 21. 2、約 22. 5、約 23. 1、約 24. 9、及び約 26. 7 度から選択される 2 θ において少なくとも 3 つの特徴的な X R P D ピークを有する、態様 14 に記載の固体形態。

[態様 16]

実質的に図 10 に表示されているような X R P D パターンを有する、態様 14 に記載の固体形態。

[態様 17]

形態 I V を有する、態様 2 に記載の固体形態。

[態様 18]

約 4. 1、約 13. 3、約 16. 4、約 17. 7、約 18. 6、約 19. 8、約 21. 4、及び約 23. 3 度から選択される 2 θ において少なくとも 3 つの特徴的な X R P D ピークを有する、態様 17 に記載の固体形態。

[態様 19]

実質的に図 13 に表示されているような X R P D パターンを有する、態様 17 に記載の固体形態。

[態様 20]

形態 V を有する、態様 2 に記載の固体形態。

[態様 21]

約 7. 3、約 10. 9、約 16. 4、約 18. 5、約 19. 8、約 22. 6、及び約 26. 1 度から選択される 2 θ において少なくとも 3 つの特徴的な X R P D ピークを有する、態様 20 に記載の固体形態。

[態様 22]

実質的に図 16 に示されているような X R P D パターンを有する、態様 20 に記載の固体形態。

10

20

30

40

50

[態様 23]

形態 VI を有する、態様 2 に記載の固体形態。

[態様 24]

約 6.5、約 8.3、約 10.7、約 13.2、約 17.3、及び約 19.1 度から選択される 2θ において少なくとも 3 つの特徴的な XRPD ピークを有する、態様 23 に記載の固体形態。

[態様 25]

実質的に図 19 に示されているような XRPD パターンを有する、態様 23 に記載の固体形態。

[態様 26]

N-[(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル]-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドの塩酸塩である塩。

[態様 27]

二塩酸塩である、態様 26 に記載の塩。

[態様 28]

態様 27 に記載の塩の固体形態。

[態様 29]

結晶性である、態様 28 に記載の固体形態。

[態様 30]

実質的に図 4 に示されているような XRPD パターンを有する、態様 29 に記載の固体形態。

[態様 31]

約 213℃ の融点を有する、態様 29 に記載の固体形態。

[態様 32]

一塩酸塩である、態様 26 に記載の塩。

[態様 33]

態様 32 に記載の塩の固体形態。

[態様 34]

結晶性である、態様 33 に記載の固体形態。

[態様 35]

実質的に図 22 に示されているような XRPD パターンを有する、態様 34 に記載の固体形態。

[態様 36]

約 209℃ の融点を有する、態様 34 に記載の固体形態。

[態様 37]

N-[(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル]-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのマレイン酸塩である塩。

[態様 38]

N-[(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル]-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのアジピン酸塩である塩。

[態様 39]

N-[(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル]-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリ

10

20

30

40

50

ジン-2-カルボキサミドの臭化水素酸塩である塩。

[態様40]

$N-\{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル\}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドの(R)-(-)-マンデル酸塩である塩。$

[態様41]

$N-\{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル\}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのサリチル酸塩である塩。$

[態様42]

$N-\{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル\}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドの安息香酸塩である塩。$

[態様43]

$N-\{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル\}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのベンゼンスルホン酸塩である塩。$

[態様44]

$N-\{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル\}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのL-ピログルタミン酸塩である塩。$

[態様45]

$N-\{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル\}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのメタンスルホン酸塩である塩。$

[態様46]

$N-\{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル\}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドの(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸塩である塩。$

[態様47]

$N-\{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル\}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのフマル酸塩である塩。$

[態様48]

$N-\{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル\}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドの硫酸塩である塩。$

[態様49]

$N-\{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ$

10

20

30

40

50

[b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのL-酒石酸塩である塩。

[態様50]

N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ

[b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドのD-酒石酸塩である塩。

[態様51]

態様1～50のいずれか一つに記載の塩または固体形態と、少なくとも1の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

[態様52]

態様51に記載の医薬組成物を含む固体経口剤形。

[態様53]

P i mキナーゼを態様1～50のいずれか一つに記載の塩または固体形態と接触させることを含む、P i mキナーゼを阻害する方法。

[態様54]

前記P i mがP i m1キナーゼである、態様53に記載の方法。

[態様55]

前記P i mがP i m2キナーゼである、態様53に記載の方法。

[態様56]

前記P i mがP i m3キナーゼである、態様53に記載の方法。

[態様57]

がんを処置する方法であって、これを必要とする患者に、治療有効量の、態様1～50のいずれか一つに記載の塩または固体形態を投与することを含む、前記方法。

[態様58]

P i mキナーゼ（例えば、P i m1、P i m2及びP i m3の少なくとも1）の活性度が、前記がんにおいて上方調節される、態様53に記載の方法。

[態様59]

前記がんが、前立腺がん、結腸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮がん、腎臓がん、肝臓がん、膵臓がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、甲状腺がん、
膠芽細胞腫、肉腫、膀胱がん、リンパ腫、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、
マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫である、態様58に記載の方法。

[態様60]

骨髄増殖性障害を処置する方法であって、これを必要とする患者に、治療有効量の、態様1～50のいずれか一つに記載の塩または固体形態を投与することを含む、前記方法。

[態様61]

免疫障害を処置する方法であって、これを必要とする患者に、治療有効量の、態様1～50のいずれか一つに記載の塩または固体形態を投与することを含む、前記方法。

[態様62]

前記免疫障害が自己免疫疾患である、態様61に記載の方法。

[態様63]

アテローム性動脈硬化症を処置する方法であって、これを必要とする患者に、治療有効量の、態様1～50のいずれか一つに記載の塩または固体形態を投与することを含む、前記方法。

[態様64]

血管形成または腫瘍転移を低減する方法であって、これを必要とする患者に、治療有効量の、態様1～50のいずれか一つに記載の塩または固体形態を投与することを含む、前記方法。

10

20

30

40

50

[態様 65]

N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩を調製する方法であって：N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド(化合物1の遊離塩基)をリン酸と合わせることを含む、前記方法。

[態様 66]

前記合わせることを、メタノール及び2-プロパノールの存在下で実施される、態様65に記載の方法。

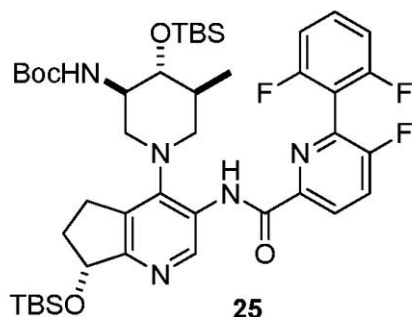
[態様 67]

前記N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド(化合物1の遊離塩基)を、N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド二塩酸塩(化合物1の二塩酸塩)を、炭酸ナトリウムと合わせることによって調製することをさらに含む、態様65に記載の方法。

[態様 68]

前記N-{(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド二塩酸塩(化合物1の二塩酸塩)を、{(3R, 4R, 5S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-[(7R)-7-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン-4-イル]-5-メチルピペリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチル(25)：

【化46】



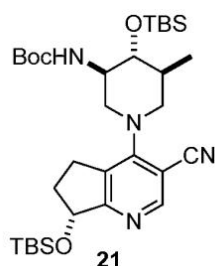
を塩化水素と反応させることによって調製することをさらに含む、態様67に記載の方法。

[態様 69]

前記{(3R, 4R, 5S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-[(7R)-7-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン-4-イル]-5-メチルピペリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチル(25)を、(3R,

タ [b] ピリジン-4-イル) -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -5-メチルピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (22) を、 [(3R, 4R, 5S) -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1- ((7R) -7- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (21) :

【化50】



をアセトアルドキシムと反応させることによって調製することをさらに含む、態様70に記載の方法。

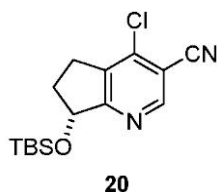
〔態様73〕

前記アセトアルドキシムと反応させることが、 [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (ジクロロメタンによって錯化された Pd (dppf)₂Cl₂ の存在下で実施される、態様72に記載の方法。

〔態様74〕

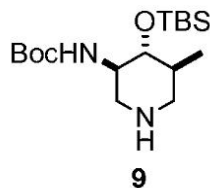
前記 [(3R, 4R, 5S) -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1- ((7R) -7- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (21) を、 (7R) -7- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル (20) :

【化51】



を ((3R, 4R, 5S) -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -5-メチルピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (9)、またはその塩酸塩:

【化52】



と、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) の存在下で反応させることによって調製することをさらに含む、態様72に記載の方法。

〔態様75〕

以下から選択される中間体化合物であって:

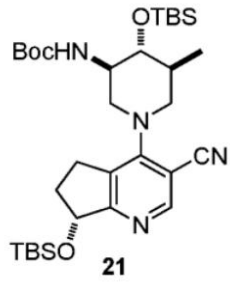
10

20

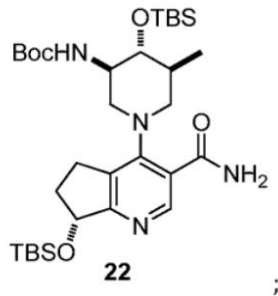
30

40

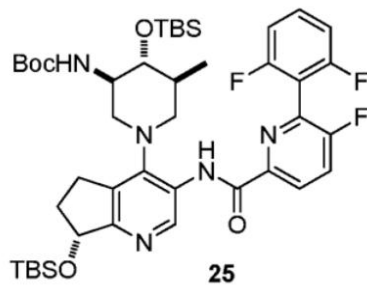
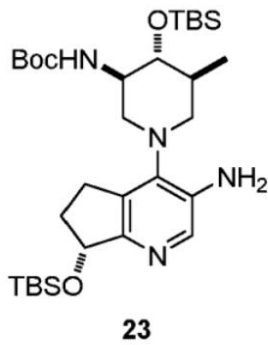
【化 5 3】



10



20



30

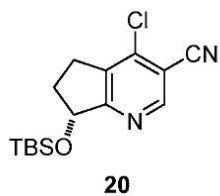
T B S が、t e r t -ブチル（ジメチル）シリルであり、B o c が、t e r t -ブチルオキシカルボニルである、前記中間体化合物。

〔態様 7 6〕

(R) - 7 - (t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボニトリル (2 0) :

40

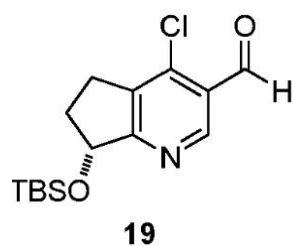
【化 5 4】



を調製する方法であって、(R) - 7 - (t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルバルデヒド

50

(19) :
【化55】



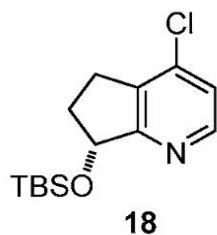
をアンモニア及びヨウ素と反応させることを含む、前記方法。

10

〔態様77〕

前記(R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルバルデヒド(19)を、(R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(18)：

【化56】



20

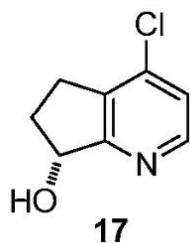
をn-ブチルリチウムと、2,2,6,6-テトラメチルピペリジンの存在下で合わせ、続いてN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)を添加することによって調製することをさらに含む、態様76に記載の方法。

〔態様78〕

前記(R)-7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(18)を、(R)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(17)：

30

【化57】



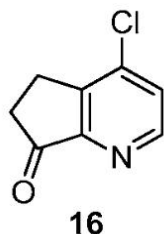
をtert-ブチルジメチルシリルクロリド及び1H-イミダゾールと反応させることによって調製することをさらに含む、態様77に記載の方法。

40

〔態様79〕

前記(R)-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(17)を、4-クロロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン(16)：

【化 5 8】



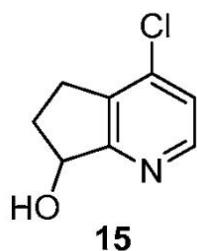
をギ酸と、RuCl (p-シメン) [(R, R)-Ts-DPEN] 及びトリエチルアミン (TEA) の存在下で反応させることによって調製することをさらに含む、態様 7 8 に記載の方法。

10

[態様 8 0]

前記 4-クロロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7 (6H) -オン (1 6) を、4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (1 5) :

【化 5 9】



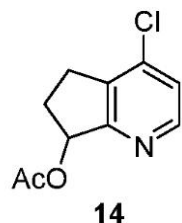
20

をピリジン-三酸化硫黄と、N, N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で反応させることによって調製することをさらに含む、態様 7 9 に記載の方法。

[態様 8 1]

前記 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (1 5) を、4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (1 4) :

【化 6 0】



30

式中、Ac はアセチルである；

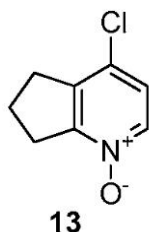
を炭酸カリウムと反応させることによって調製することをさらに含む、態様 8 0 に記載の方法。

[態様 8 2]

前記 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (1 4) が、4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-1-オキシド (1 3) :

40

【化 6 1】



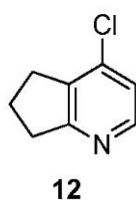
を無水酢酸と反応させることによって調製することをさらに含む、態様 8 1 に記載の方法。

10

〔態様 8 3〕

前記 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (1 3) を、4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (1 2) :

【化 6 2】



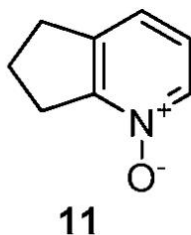
20

を過酸化水素尿素及びメチルトリオキシレニウム (r h e m i u m) (V I I) と反応させることによって調製することをさらに含む、態様 8 2 に記載の方法。

〔態様 8 4〕

前記 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (1 2) を、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (1 1) :

【化 6 3】



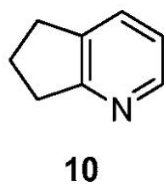
30

を塩化ホスホリルと反応させることによって調製することをさらに含む、態様 8 3 に記載の方法。

〔態様 8 5〕

前記 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (1 1) を、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (1 0) :

【化 6 4】



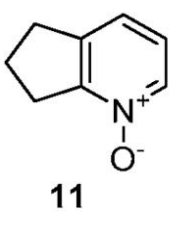
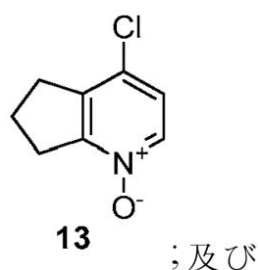
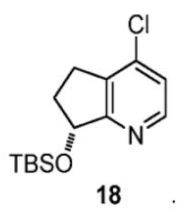
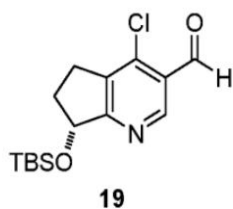
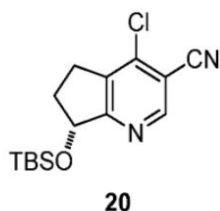
40

を過酸化水素尿素及びメチルトリオキシレニウム (V I I) と反応させることによって調製することをさらに含む、態様 8 4 に記載の方法。

〔態様 8 6〕

以下から選択される中間体化合物であって：

【化 6 5】



式中、TBSが、tert-ブチル（ジメチル）シリルである、前記中間体化合物。

〔態様 8 7〕

態様 2 ～ 10 のいずれか一つに記載の固体形態を調製する方法であって、N- { (7 R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - イル } - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミドリリン酸塩を含む溶液から前記固体形態を沈殿させることを含む、前記方法。

〔態様 8 8〕

前記溶液が、2 - プロパノールを含む溶媒を含む、態様 8 7 に記載の方法。

〔態様 8 9〕

前記溶液が、アセトニトリル、エタノール、または両方を含む溶媒を含む、態様 8 7 に記載の方法。

〔態様 9 0〕

態様 11 ～ 13 のいずれか一つに記載の固体形態を調製する方法であって、N- { (7 R) - 4 - [(3 R, 4 R, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩のジメチルホルムアミド (DMF) を含む溶媒の溶液から、前記固体形態を沈殿させることを含む、前記方法。

[態様 9 1]

前記沈殿させることが、約室温で実施される、態様 9 0 に記載の方法。

[態様 9 2]

態様 1 4 ~ 1 6 のいずれか一つに記載の固体形態を調製する方法であって、N- {(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩の、ジメチルホルムアミド (DMF) を含む溶媒の溶液から前記固体形態を沈殿させることを含む、前記沈殿させることが、高温で実施される、前記方法。

10

[態様 9 3]

態様 1 7 ~ 1 9 のいずれか一つに記載の固体形態を調製する方法であって、N- {(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩の水溶液から前記固体形態を沈殿させることを含む、前記方法。

20

[態様 9 4]

前記沈殿させることが、高温で実施される、態様 9 3 に記載の方法。

[態様 9 5]

態様 2 0 ~ 2 2 のいずれか一つに記載の固体形態を調製する方法であって、N- {(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩の水溶液から、前記溶液を冷却することによって、前記固体形態を沈殿させることを含む、前記方法。

[態様 9 6]

前記溶液が、約 3 0 ~ 約 4 0 °C の温度から約 4 ~ 5 °C の温度まで冷却される、態様 9 5 に記載の方法。

30

[態様 9 7]

態様 2 3 ~ 2 5 のいずれか一つに記載の固体形態を調製する方法であって、N- {(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミドリン酸塩の水溶液中をスラリーを濾過して濾液を得、次いで前記濾液を冷却することを含む、前記方法。

[態様 9 8]

態様 2 6、2 7、及び 3 2 のいずれか一つに記載の固体形態を調製する方法であって、N- {(7R)-4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (化合物 1 の遊離塩基) を塩酸と合わせることを含む、前記方法。

40

[態様 9 9]

前記塩酸が、前記化合物 1 の遊離塩基に対してモル過剰で与えられる、態様 9 8 に記載の方法。

[態様 1 0 0]

化合物 1 の遊離塩基対塩酸のモル比が、約 1 : 2 ~ 約 1 : 2. 5 である、態様 9 8 に記

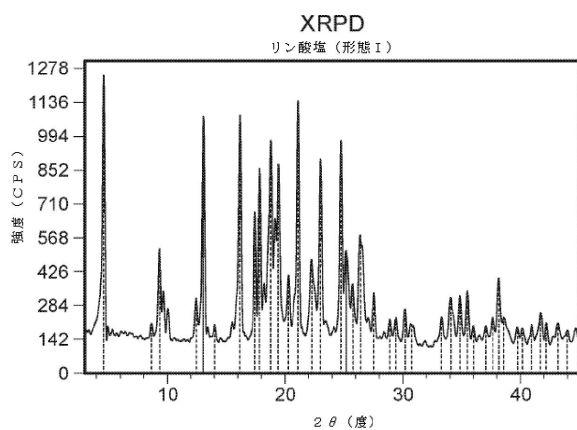
50

載の方法。

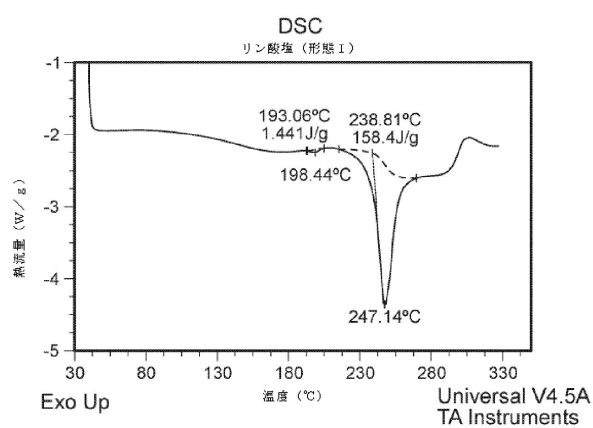
〔態様 1 0 1〕

前記化合物 1 の遊離塩基対塩酸の比が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 1.5 である、態様 9 8 に記載の方法。

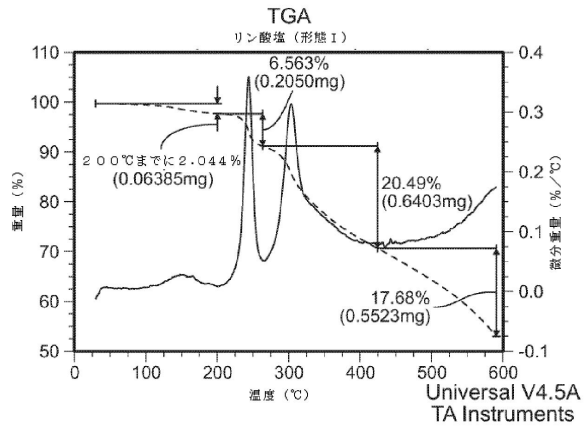
【図 1】



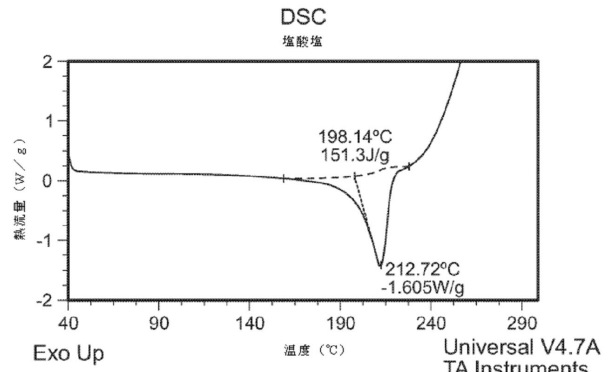
【図 2】



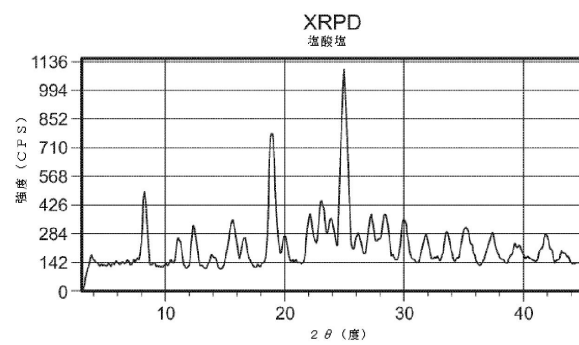
【図 3】



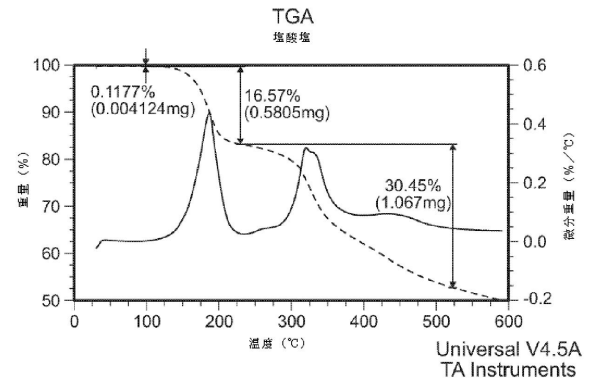
【図 5】



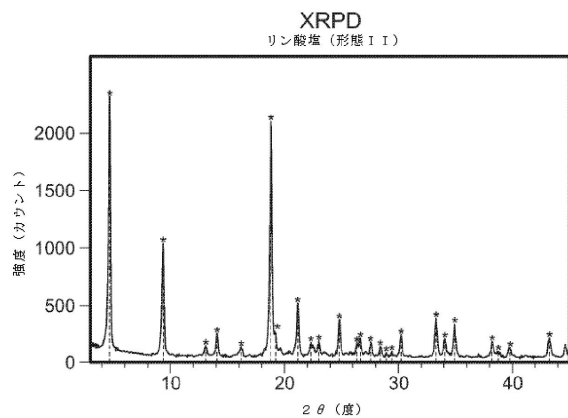
【図 4】



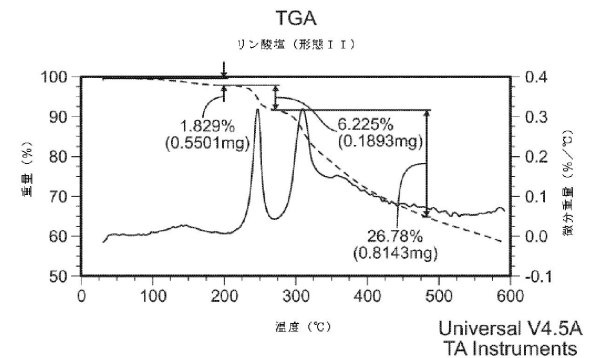
【図 6】



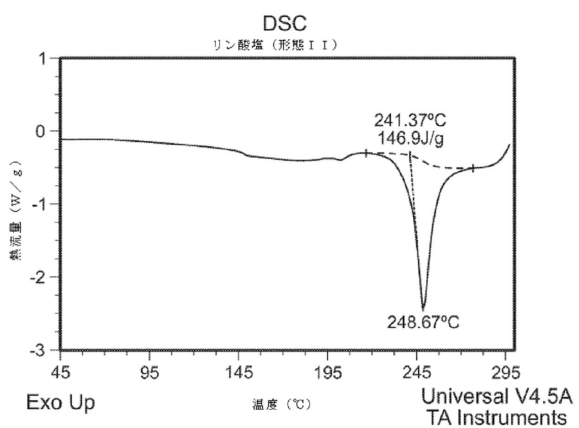
【図 7】



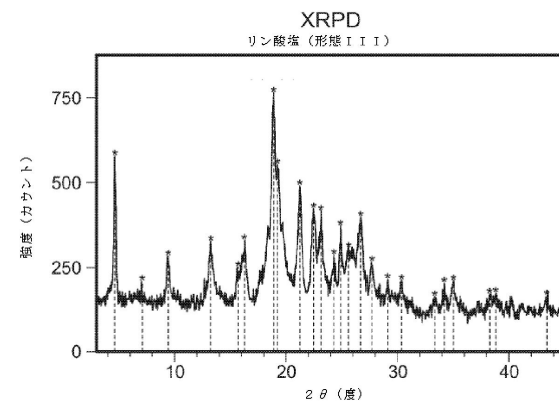
【図 9】



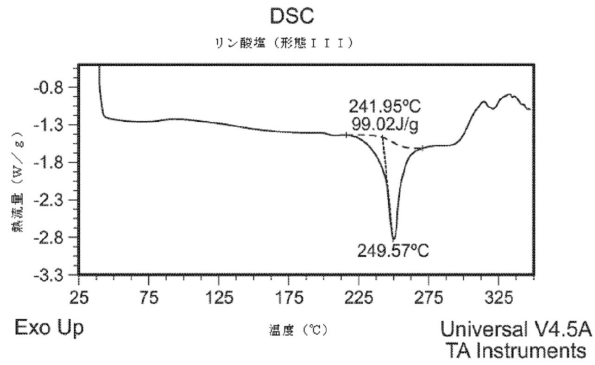
【図 8】



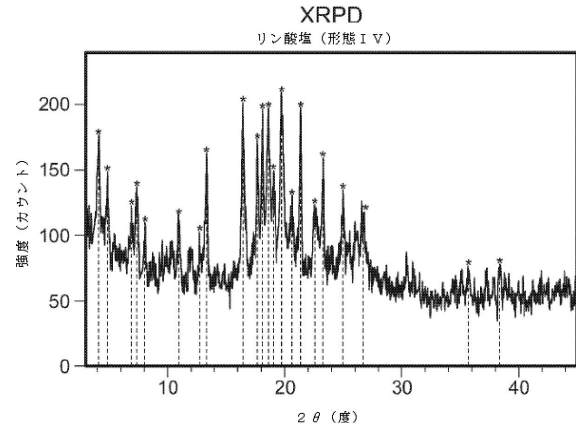
【図 10】



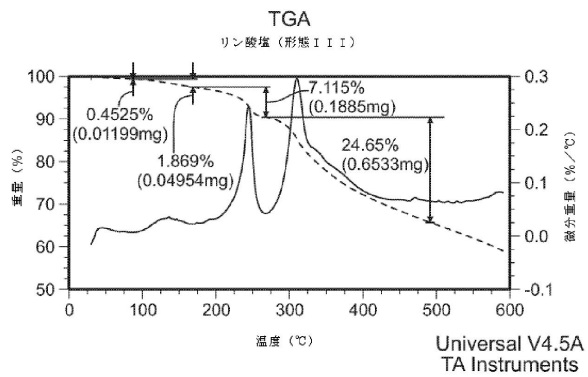
【図 1 1】



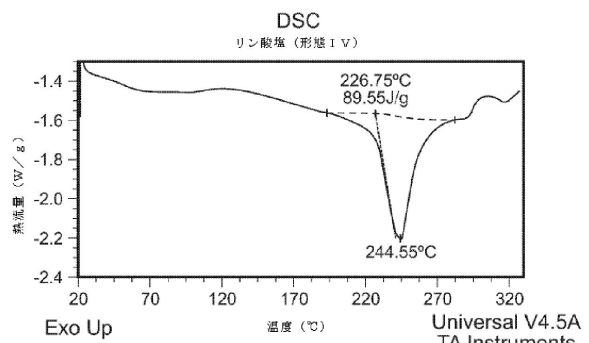
【図 1 3】



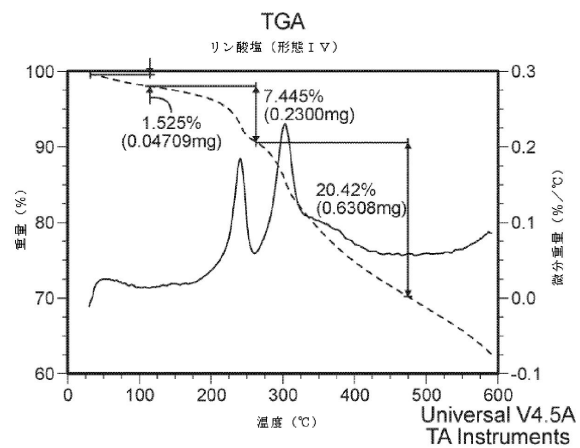
【図 1 2】



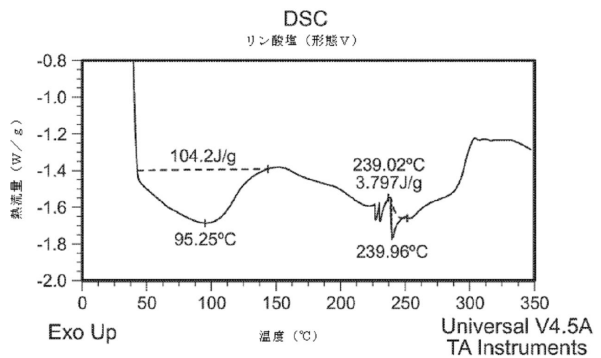
【図 1 4】



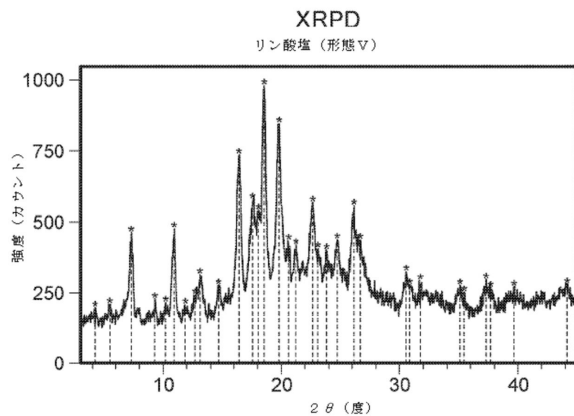
【図 1 5】



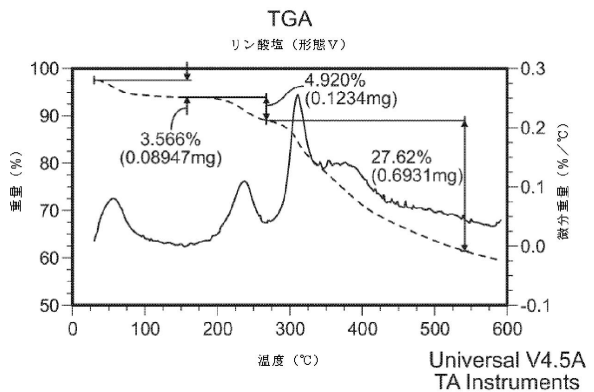
【図 1 7】



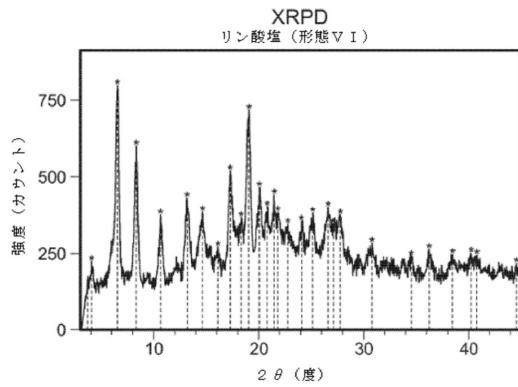
【図 1 6】



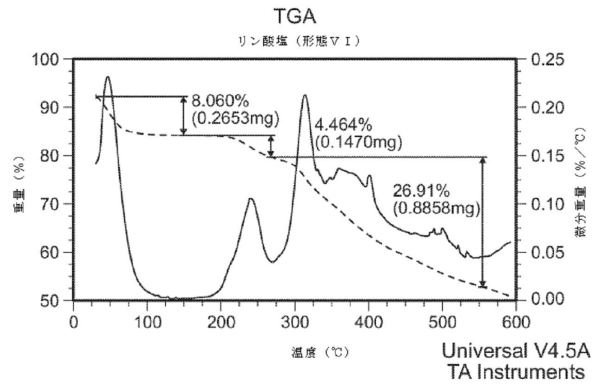
【図 1 8】



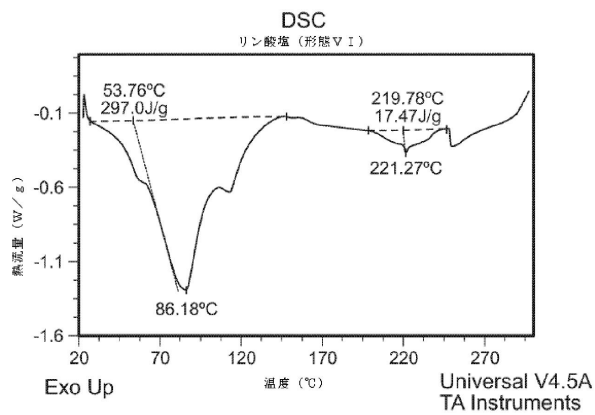
【図 19】



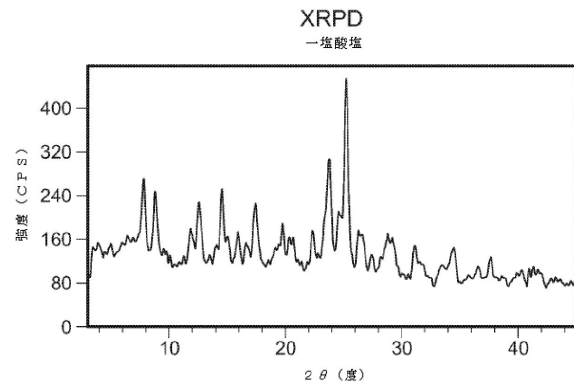
【図 21】



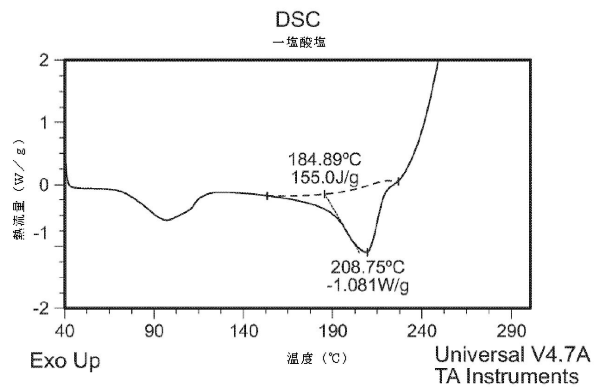
【図 20】



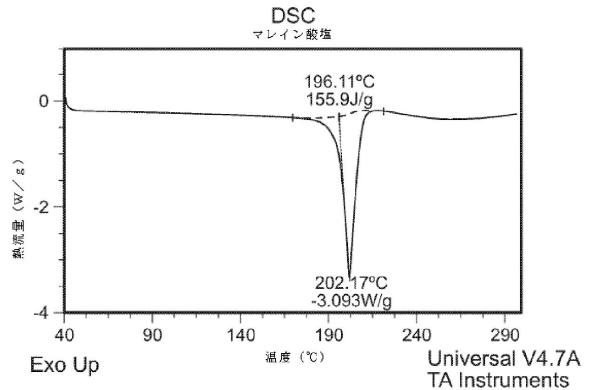
【図 22】



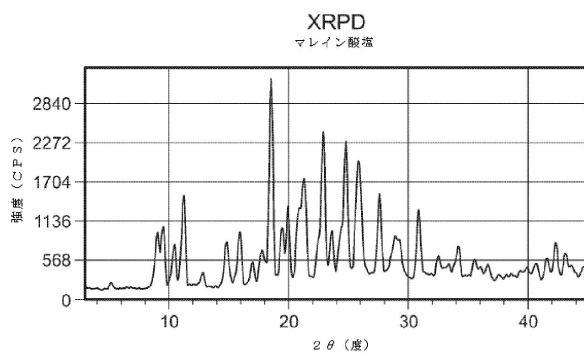
【図 23】



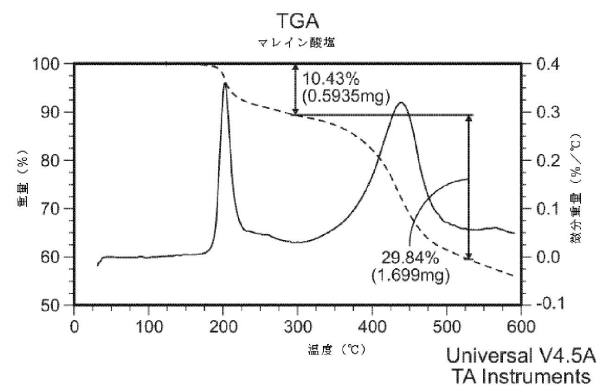
【図 25】



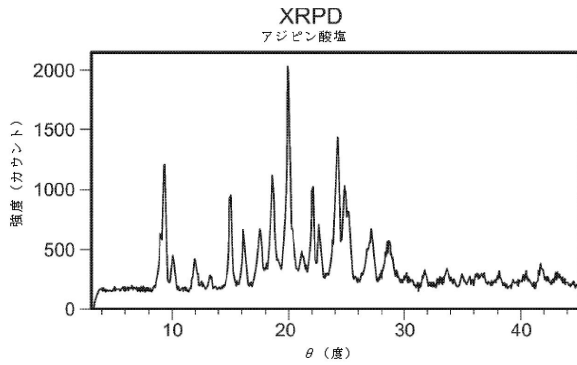
【図 24】



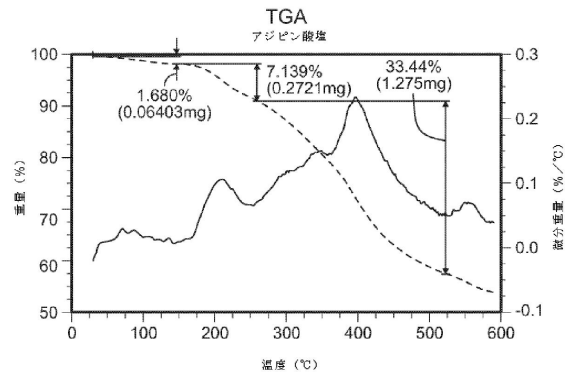
【図 26】



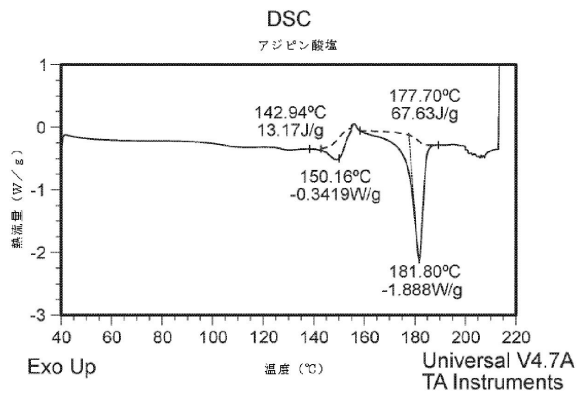
【図 27】



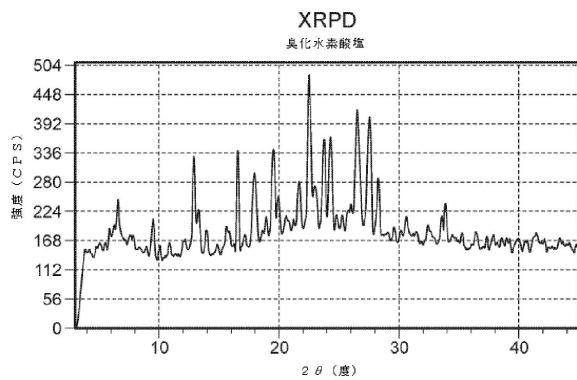
【図 29】



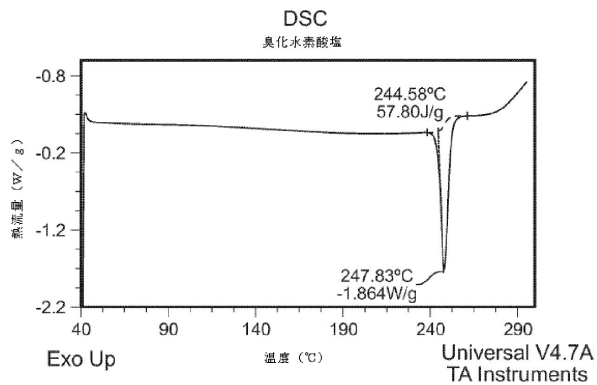
【図 28】



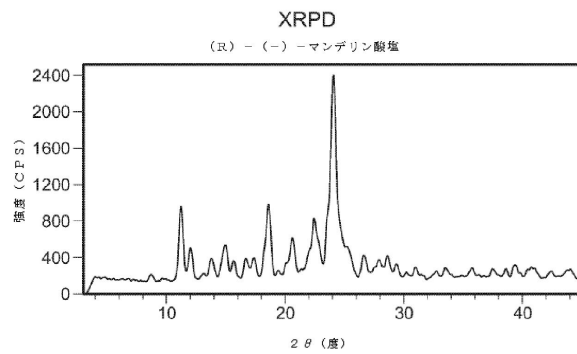
【図 30】



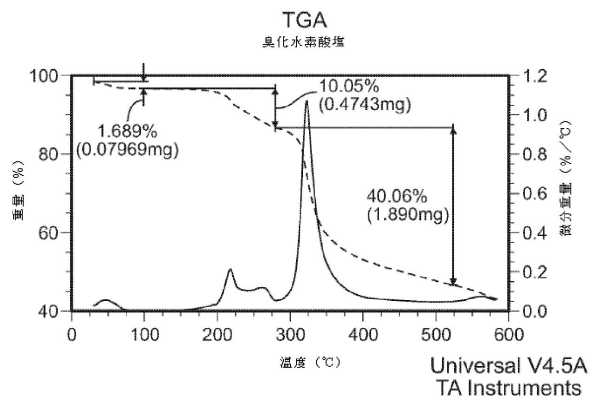
【図 31】



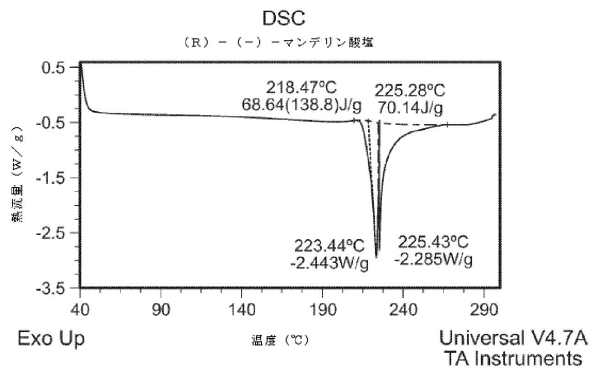
【図 33】



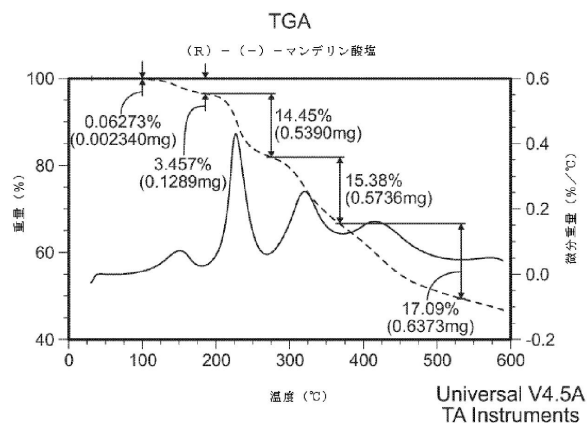
【図 32】



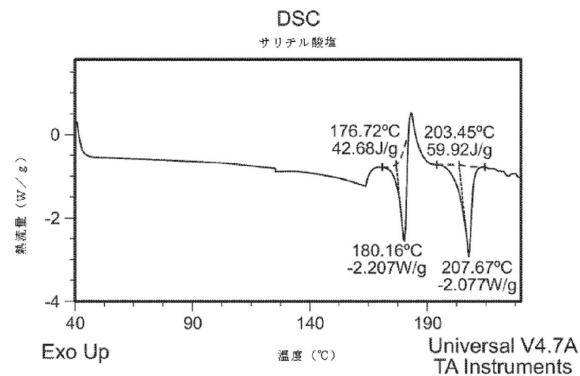
【図 34】



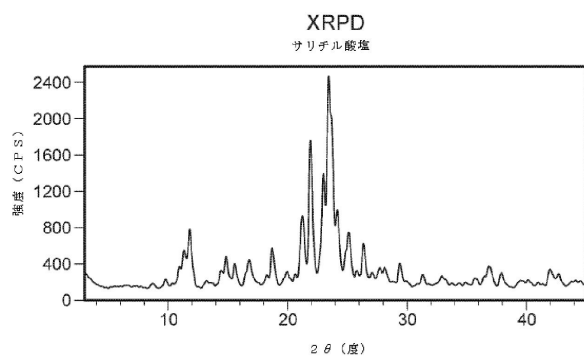
【図 3 5】



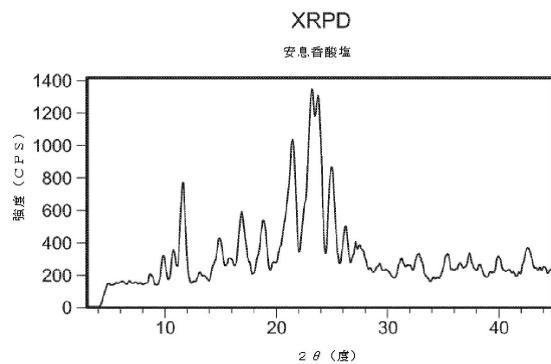
【図 3 7】



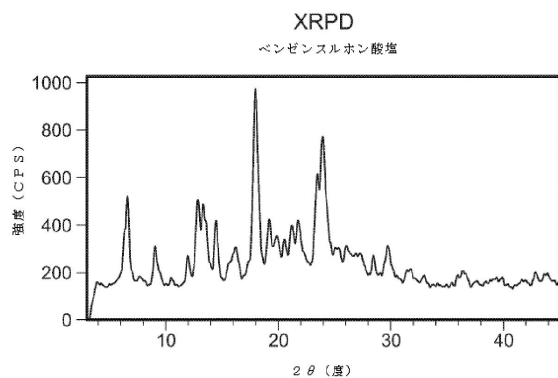
【図 3 6】



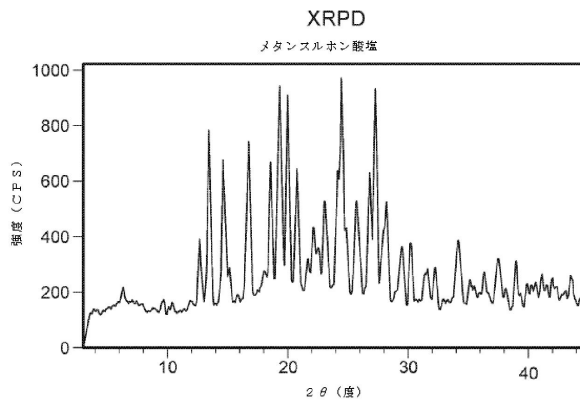
【図 3 8】



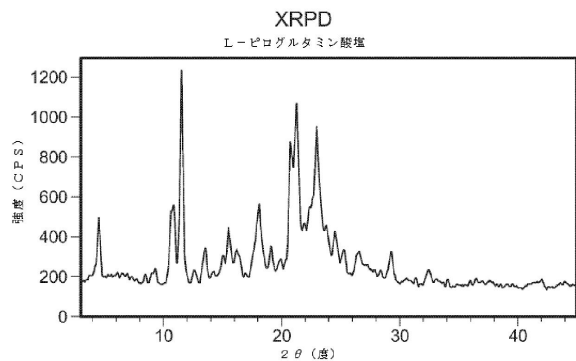
【図 3 9】



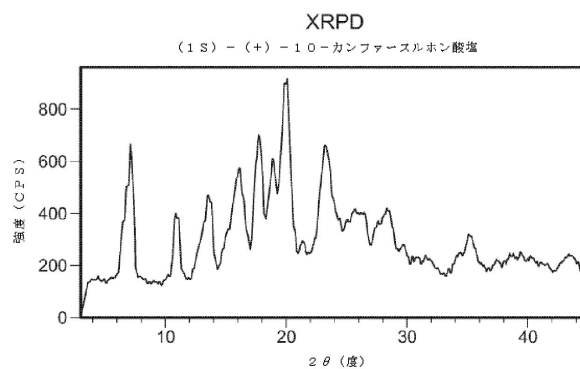
【図 4 1】



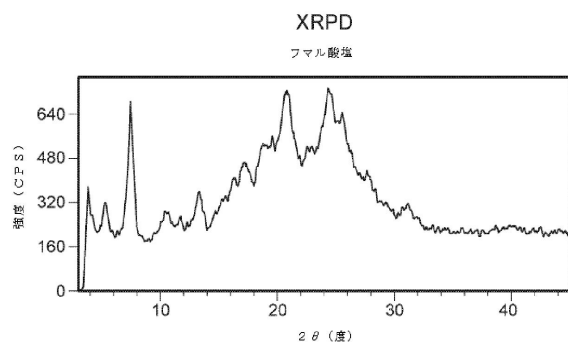
【図 4 0】



【図 4 2】



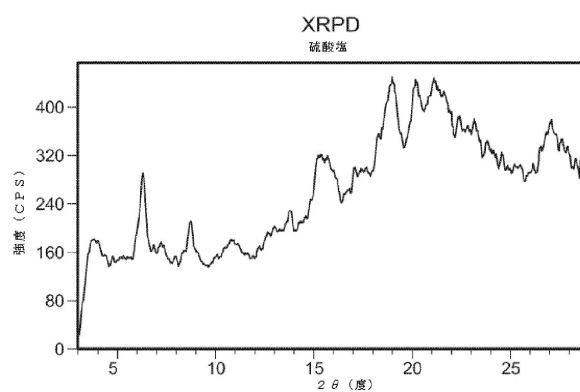
【図 4 3】



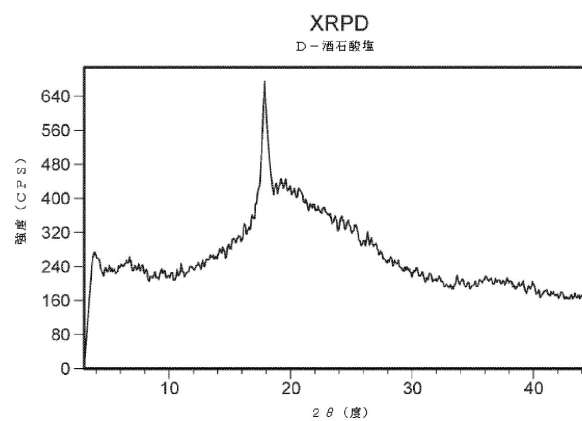
【図 4 5】



【図 4 4】



【図 4 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	

前置審査

- (72)発明者 ツァオ・ガンフォン
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション
- (72)発明者 リン・チーヤン
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション
- (72)発明者 ヨンチュン・パン
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション
- (72)発明者 レイ・チャオ
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション
- (72)発明者 バカー・シャリーフ
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション
- (72)発明者 チョンション・エリック・シー
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション
- (72)発明者 マイケル・シア
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション
- (72)発明者 チャンシェン・ジェン
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション
- (72)発明者 ジアチェン・チョウ
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション
- (72)発明者 リー・チュン
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション

審査官 佐溝 茂良

- (56)参考文献 国際公開第2014/113388 (WO, A1)
特表2012-524085 (JP, A)
特表2014-527959 (JP, A)
米国特許出願公開第2011/0130418 (US, A1)
BERGE, Stephen M. et al., Pharmaceutical Salts, Journal of Pharmaceutical Sciences, 19

77年, vol.66, no.1, pp.1-19

小寫隆史, 医薬品開発における結晶性選択の効率化を目指して, 薬剤学, 2008年09月01日, Vol. 68, No.5, p.344-349

平山令明編, 有機化合物結晶作製ハンドブックー原理とノウハウー, 丸善株式会社, 2008年07月25日, p.57-84

浅原 照三, 溶剤ハンドブック, 株式会社 講談社, 1985年, pp.47-51

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)