

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7688690号  
(P7688690)

(45)発行日 令和7年6月4日(2025.6.4)

(24)登録日 令和7年5月27日(2025.5.27)

(51)国際特許分類	F I		
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	C S P	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506		
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		

請求項の数 23 (全53頁)

(21)出願番号	特願2023-503101(P2023-503101)	(73)特許権者	521364764 スーチュアン・コーロン・バイオテック ・バイオファーマシューティカル・カン パニー・リミテッド 中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュ アン, チェンドウ, ウェンジャン・ディ ストリクト, ハイ・シア・インダストリ アル・パーク, シンファ・アベニュー (セ クション 2), ナンバー・6 6 6
(86)(22)出願日	令和3年7月23日(2021.7.23)	(74)代理人	100118902 弁理士 山本 修
(65)公表番号	特表2023-535361(P2023-535361 A)	(74)代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(43)公表日	令和5年8月17日(2023.8.17)	(74)代理人	100196508 弁理士 松尾 淳一
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/108032		
(87)国際公開番号	WO2022/022398		
(87)国際公開日	令和4年2月3日(2022.2.3)		
審査請求日	令和6年7月19日(2024.7.19)		
(31)優先権主張番号	202010737039.7		
(32)優先日	令和2年7月28日(2020.7.28)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		

最終頁に続く

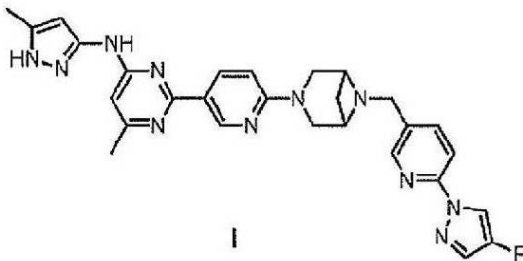
(54)【発明の名称】 ピリミジン系化合物の塩、結晶形およびその調製方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

フマル酸塩およびパラトルエンスルホン酸塩から選ばれた化合物 I :

【化1】



の塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物 I の塩であって、前記化合物 I の塩が化合物 I のフマル酸塩であり、そのうち、化合物 I とフマル酸とのモル比が 1 : 1 である、化合物 I の塩。

【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物 I の塩であって、前記塩が、化合物 I フマル酸塩結晶形 A であって、前記結晶形 A の X R P D スペクトルは、 $5.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.75 \pm 0$

、 $2^\circ$  および / または  $18.43 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークを含むことを特徴とする、化合物 I の塩。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物 I の塩であって、前記結晶形 A の XRPD パターンは、

$17.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.55 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.86 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

$10.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.09 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.87 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.25 \pm 0.2^\circ$  および / または  $19.11 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

$15.63 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.48 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.83 \pm 0.2^\circ$  および / または  $29.86 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

10

$12.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.02 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.08 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.64 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークをさらに含むことを特徴とする、化合物 I の塩。

【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の化合物 I の塩であって、前記塩が、化合物 I フマル酸塩結晶形 B であって、前記結晶形 B の XRPD パターンは、 $9.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.57 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.78 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.74 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークを含むことを特徴とする、化合物 I の塩。

20

【請求項 6】

請求項 5 に記載の化合物 I の塩であって、前記結晶形 B の XRPD パターンは、

$15.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.13 \pm 0.2^\circ$  および / または  $22.08 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

$13.62 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.29 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.81 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.58 \pm 0.2^\circ$  および / または  $26.91 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

$5.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.26 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.31 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.87 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.24 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークをさらに含むことを特徴とする、化合物 I の塩。

30

【請求項 7】

請求項 1 または 2 に記載の化合物 I の塩であって、前記塩が、化合物 I フマル酸塩結晶形 C であって、前記結晶形 C の XRPD パターンは、 $9.13 \pm 0.2^\circ$  および / または  $26.08 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークを含むことを特徴とする、化合物 I の塩。

【請求項 8】

請求項 7 の記載の化合物 I の塩であって、前記結晶形 C の XRPD パターンは、

$11.09 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.63 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.31 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.92 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

40

$10.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.27 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.78 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.39 \pm 0.2^\circ$  および / または  $17.24 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

$8.58 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.12 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.13 \pm 0.2^\circ$  の  $2^\circ$  における回折ピークをさらに含むことを特徴とする、化合物 I の塩。

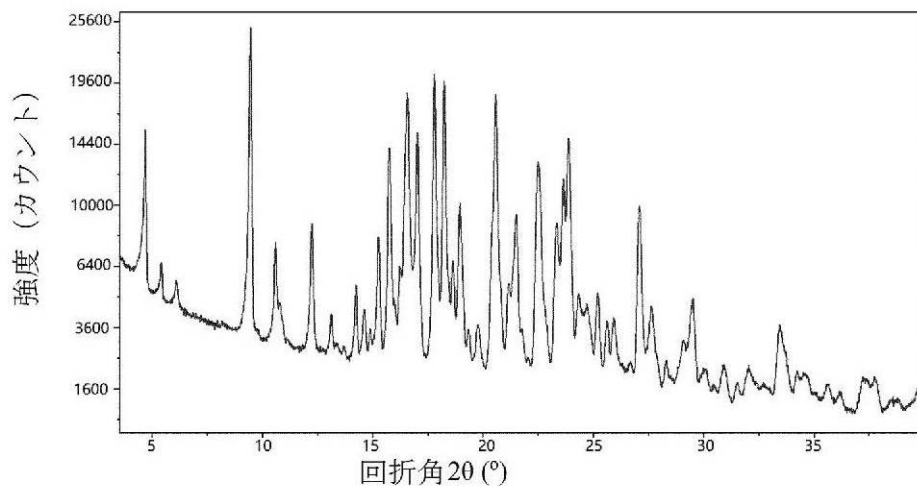
【請求項 9】

請求項 1 または 2 に記載の化合物 I の塩であって、前記塩が、

化合物 I フマル酸塩結晶形 D であって、前記結晶形 D の XRPD パターンが、図 13：

50

## 【化 2】

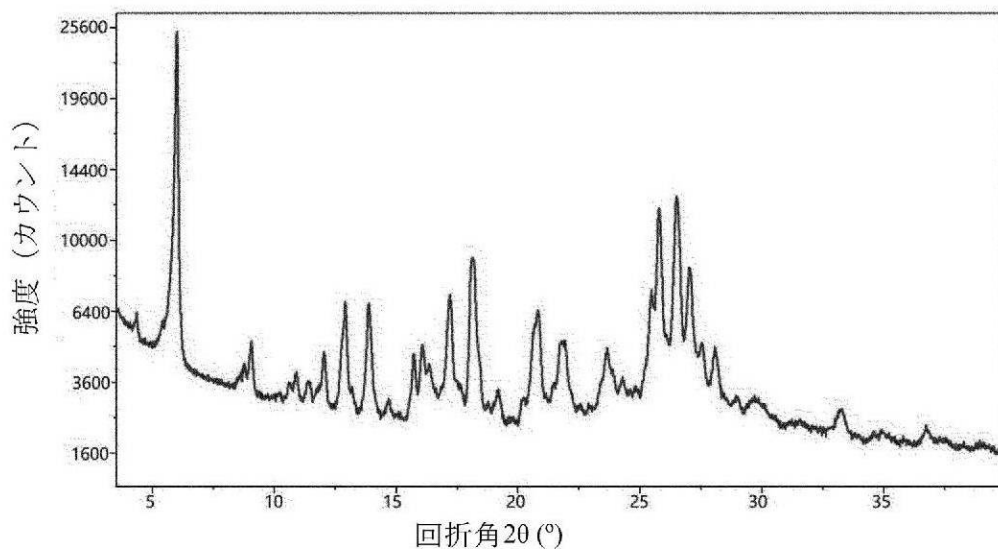


10

に示される通りであることを特徴とする、

化合物 I フマル酸塩結晶形 F であって、前記結晶形 F の XRPD パターンが、図 1 6：

## 【化 3】



20

30

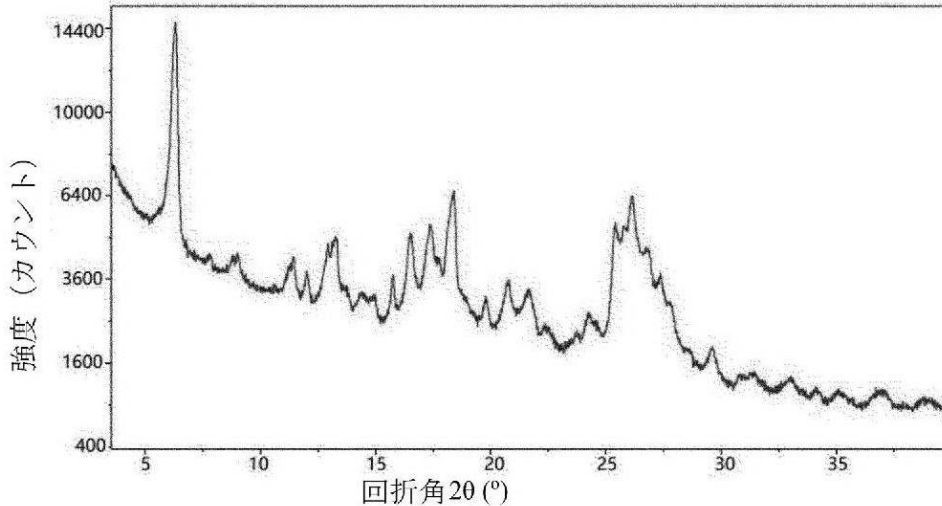
に示される通りであることを特徴とする、または、

化合物 I フマル酸塩結晶形 G であって、前記結晶形 G の XRPD パターンが、図 1 9：

40

50

## 【化 4】



10

に示される通りであることを特徴とする、

化合物 I の塩。

## 【請求項 1 0】

請求項 1 に記載の化合物 I の塩であって、前記塩が、化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A であって、前記結晶形 A の XRPD パターンは、 $4.69 \pm 0.2^\circ$  および / または  $13.87 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークを含むことを特徴とする、化合物 I の塩。

20

## 【請求項 1 1】

請求項 1 0 に記載の化合物 I の塩であって、前記結晶形 A の XRPD パターンは、

$16.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.27 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.35 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.78 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

$8.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.83 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.49 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.17 \pm 0.2^\circ$  および / または  $28.13 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

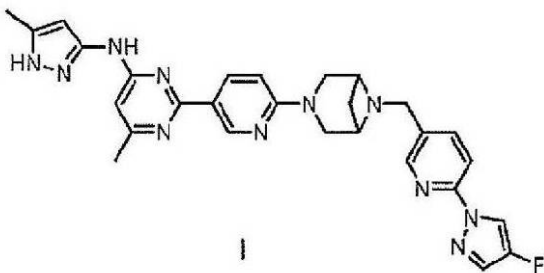
30

$10.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.77 \pm 0.2^\circ$  および / または  $20.84 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含むことを特徴とする、化合物 I の塩。

## 【請求項 1 2】

結晶形態である、化合物 I :

## 【化 5】



40

## 【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の化合物 I の結晶形態であって、結晶形が結晶形 I であって、そのうち、前記結晶形 I の XRPD パターンは、 $18.00 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.62 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.20 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークを

50

含む、化合物 I の結晶形態。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の化合物 I の結晶形 I であって、前記結晶形 I の XRPD パターンは、 $5.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.95 \pm 0.2^\circ$  および / または  $18.77 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

$14.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.36 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.71 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.86 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.67 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

$11.18 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.33 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.67 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.46 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.36 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.87 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.80 \pm 0.2^\circ$  および / または  $28.28 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含む、化合物 I の結晶形 I。

10

【請求項 15】

請求項 12 に記載の化合物 I の結晶形態であり、結晶形が結晶形 II であり、

そのうち、前記結晶形 II の XRPD パターンは、 $15.03 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.69 \pm 0.2^\circ$  および / または  $22.61 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークを含む、化合物 I の結晶形態。

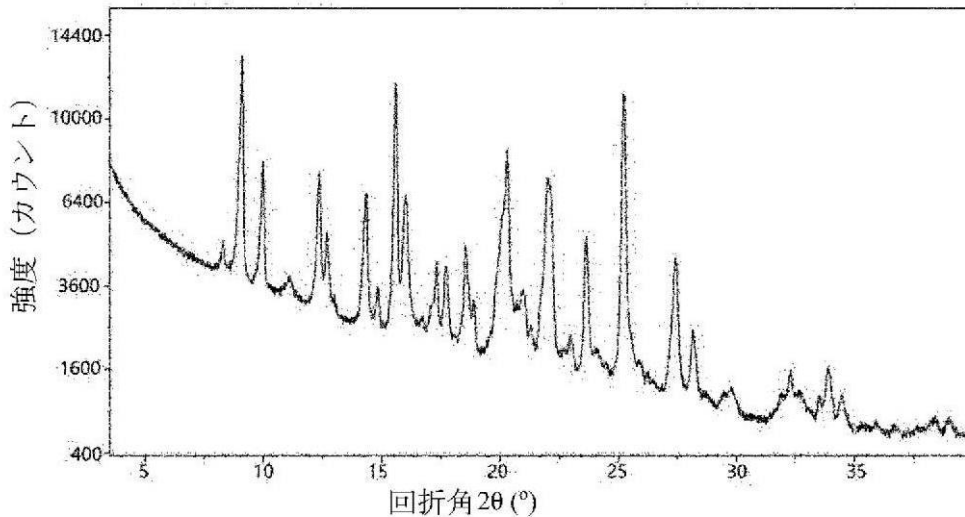
【請求項 16】

20

請求項 12 に記載の化合物 I の結晶形態であって、結晶形が、

化合物 I の結晶形 III であって、その XRPD パターンが図 25：

【化 6】



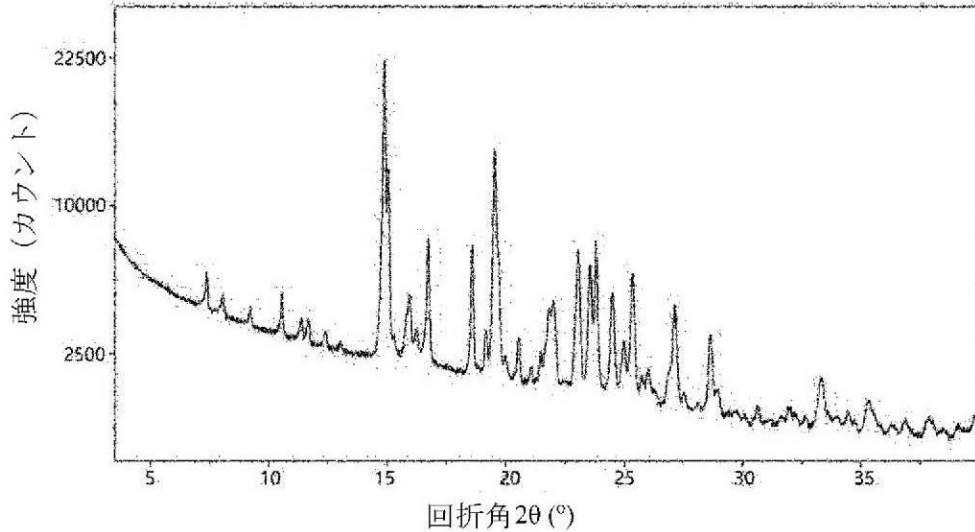
30

に示される通りである、

化合物 I の結晶形 IV であって、その XRPD パターンが図 28：

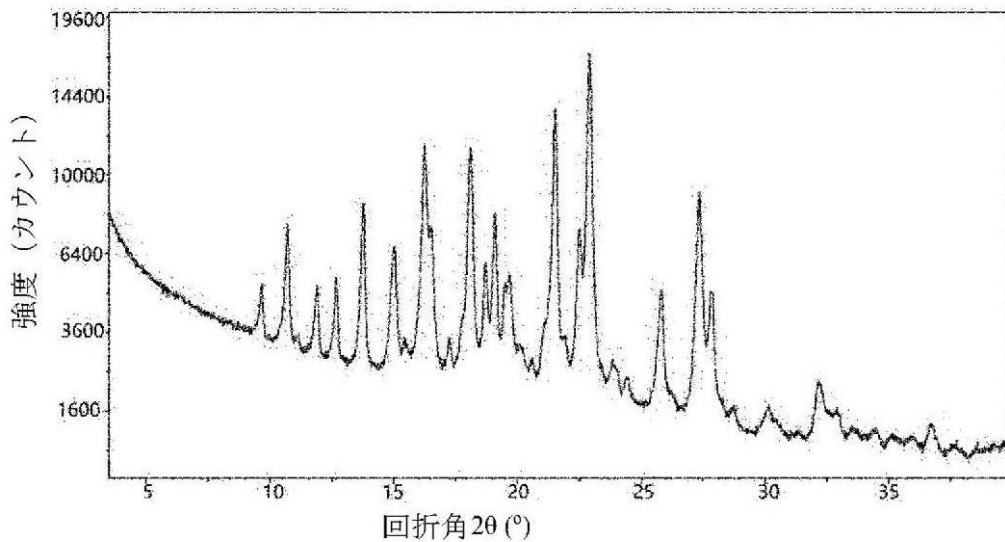
40

## 【化 7】



に示される通りである、または、  
化合物 I の結晶形 V であって、その XRPD パターンが図 3 1 :

## 【化 8】



に示される通りである、  
化合物 I の結晶形態。

## 【請求項 1 7】

請求項 1 2 に記載の化合物 I の結晶形態であり、結晶形が、結晶形 V I であり、  
そのうち、前記結晶形 V I の XRPD パターンは、 $18.04 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.63 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.24 \pm 0.2^\circ$  の 2 における  
回折ピークを含む、化合物 I の結晶形態。

## 【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の化合物 I の結晶形 V I であって、  
結晶形 V I の XRPD パターンは、 $5.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.91 \pm 0.2^\circ$  および  
/ または  $18.70 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含み、並びに / あるい  
は、

化合物 I の結晶形 V I の XRPD パターンは、 $14.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.90 \pm 0.2^\circ$  および / または  $20.37 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折  
ピークをさらに含み、並びに / あるいは、

化合物 I 結晶形 V I の X R P D パターンは、 $11.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.15 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.93 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.81 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含む、化合物 I の結晶形 V I。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物 I の塩、または、請求項 12 ~ 18 のいずれか一項に記載の結晶形態の化合物 I、および、1 種または複数種の薬学的に許容される担体を含む、薬物組成物。

【請求項 20】

R E T 活性に関連する疾患または症候を予防または治療するための薬物組成物であって、前記薬物組成物が、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物 I の塩、または、請求項 12 ~ 18 のいずれか一項に記載の結晶形態の化合物 I、またはそれらの任意の組み合わせを含み、前記 R E T 活性に関連する疾患または症候は、過敏性腸症候群、あるいは、肺癌、乳癌、頭頸部癌、直腸癌、肝臓癌、リンパ腫、甲状腺癌、大腸がん、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、脳腫瘍又は肉腫を含む癌または腫瘍である、薬物組成物。

10

【請求項 21】

請求項 20 に記載の薬物組成物であって、前記化合物 I の前記塩が、化合物 I のフマル酸塩またはパラトルエンスルホン酸塩である、薬物組成物。

【請求項 22】

請求項 20 または 21 に記載の薬物組成物であって、前記 R E T 活性に関連する疾患または症候が非小細胞肺癌、甲状腺髄様癌または乳頭甲状腺癌である、薬物組成物。

20

【請求項 23】

請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の塩または結晶形を調製するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピリミジン系化合物の塩、結晶形およびその調製方法に関する。具体的に、本発明は、様々な結晶形であり得る 2 - ( 6 - ( 6 - ( ( 6 - ( 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタン - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 6 - メチル - N - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン ( 化合物 I ) の塩、結晶形およびその調製方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、タンパク質のリン酸化反応を触媒する酵素の 1 種である。タンパク質のリン酸化は、細胞のシグナル伝達プロセスを媒介することにより、例えば細胞の生存、増殖、分化、アポトーシス、代謝などの細胞の生理活動を調節する。プロテインキナーゼの機能障害は、腫瘍、自己免疫疾患、炎症性反応、中枢神経系疾患、心血管疾患、糖尿病などを含む多くの疾患と密接に関連している。

【0003】

R E T は原癌遺伝子であり、それによってコードされる R E T タンパク質は膜貫通受容体型チロシンプロテインキナーゼであり、(リガンドを結合するための)システインに富むカルノシン様細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、およびチロシンキナーゼ活性を持つ細胞内構造ドメインという 3 つの部分で構成されている。活性化された R E T タンパク質は、R A S / R A F / E R K 経路、P I 3 K / A k t 経路および J N K 経路などを含む複数の下流シグナル経路を活性化させることができ、細胞の増殖、移動、分化を引き起こす。R E T 遺伝子の変化 ( 突然変異または融合 ) と野生型 R E T 遺伝子の異常な発現は、R E T タンパク質の異常な活性化につながり、シグナル経路を過剰に活性化し、これは発がんの主なメカニズムの 1 つである。異常に活性化された R E T タンパク質は、さまざまなシグナル伝達経路を介してさまざまな腫瘍細胞の増殖と侵入に関与し、腫瘍の発生と発達に影

40

50

響を与える。RET遺伝子の変化は下流のカスケード反応に対する作用がより顕著であり、そのうち、RET遺伝子の突然変異は、主に甲状腺髄様癌と乳頭甲状腺癌に関連し、RET遺伝子の融合は主に非小細胞肺癌と慢性骨髄性白血病に関連している。したがって、RET活性の阻害は大きな医学的価値がある(Nature Reviews Cancer、2014、14(3):173-86)。

【0004】

RET阻害剤は、(例えば腫瘍、過敏性腸症候群などの)さまざまな疾患の治療と予防に大きな可能性を備える。現在、臨床試験段階にある化合物は、5つがあり、かつ、複数の企業の化合物は、前臨床研究段階にある。ただし、RETを主な標的とする阻害剤はまだ市場に出回っていない。したがって、臨床ニーズを満たすために、高効率で低毒性の新規なRET阻害剤を開発する必要がある。

10

【0005】

また、結晶形態は、バイオアベイラビリティ、物理的および/または化学的安定性、純度および/または製造可能性など、特定の条件下での医学的および薬学的用途により適した特性を有し得るため、本分野では、RET阻害剤の様々な結晶形態の開発が期待されている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

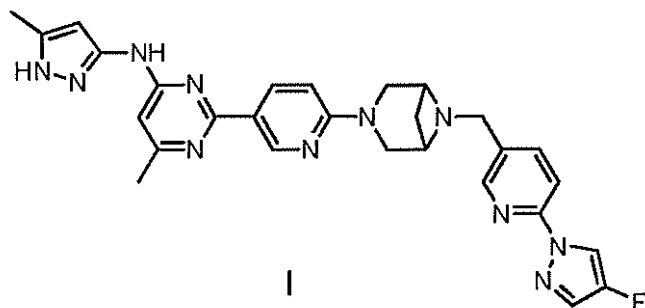
【0006】

本発明の第1の方面は、化合物Iのフマル酸塩および化合物Iのパラトルエンスルホン酸塩を含む化合物Iの塩を提供する。

20

【0007】

【化1】



30

【0008】

本発明の第1の方面に係る化合物Iの塩は、化合物Iフマル酸塩結晶形および化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形を含む様々な結晶形であり得、例えば、化合物Iフマル酸塩結晶形A、化合物Iフマル酸塩結晶形B、化合物Iフマル酸塩結晶形C、化合物Iフマル酸塩結晶形D、化合物Iフマル酸塩タイプF、化合物Iフマル酸塩タイプG、および化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形Aがある。

【0009】

本発明の第2の方面は、結晶形態またはアモルファスである化合物Iを提供し、好ましくは結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、結晶形Vまたは結晶形VIである。

40

【0010】

本発明の第3の方面は、任意の固体形態の化合物Iを無機酸または有機酸と反応させて固体を析出し、そして、析出された固体を分離かつ乾燥することを含む化合物Iの塩を調製する方法を提供する。

【0011】

本発明の第4の方面は、前述した化合物Iの塩(例えば、化合物Iフマル酸塩または化合物Iパラトルエンスルホン酸塩、特に化合物Iフマル酸塩の結晶形A、結晶形B、結晶

50

形 C、結晶形 D、結晶形 F または結晶形 G、あるいは、化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A)、または、前述した結晶形態の化合物 I (例えば、結晶形 I、結晶形 I I、結晶形 I I I、結晶形 I V、結晶形 V または結晶形 V I)、および、1 種または複数種の薬学的に許容される担体を含む薬物組成物を提供する。

#### 【0012】

本発明の第 5 の方面は、R E T 活性に関連する疾患または症候を予防または治療するための方法であって、これを必要とする個体に、治療有効量の前述した化合物 I の塩 (例えば、化合物 I フマル酸塩または化合物 I パラトルエンスルホン酸塩、特に化合物 I フマル酸塩の結晶形 A、結晶形 B、結晶形 C、結晶形 D、結晶形 F または結晶形 G、あるいは、化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A)、または、前述した結晶形態の化合物 I (例えば、結晶形 I、結晶形 I I、結晶形 I I I、結晶形 I V、結晶形 V または結晶形 V I)、または、それらの任意の組み合わせを投与することを含む R E T 活性に関連する疾患または症候を予防または治療するための方法を提供する。前記 R E T 活性に関連する疾患または症候は、過敏性腸症候群、あるいは、肺癌 (例えば非小細胞肺癌)、乳癌、頭頸部癌、直腸癌、肝臓癌、リンパ腫、甲状腺癌 (例えば甲状腺髄様癌又は乳頭甲状腺癌)、大腸がん、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、脳腫瘍又は肉腫を含む癌または腫瘍である。

10

#### 【0013】

本発明の第 6 の方面は、前述した化合物 I の塩 (例えば、化合物 I フマル酸塩または化合物 I パラトルエンスルホン酸塩、特に化合物 I フマル酸塩の結晶形 A、結晶形 B、結晶形 C、結晶形 D、結晶形 F または結晶形 G、あるいは、化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A)、または、前述した結晶形態の化合物 I (例えば、結晶形 I、結晶形 I I、結晶形 I I I、結晶形 I V、結晶形 V または結晶形 V I)、または、それらの任意の組み合わせ、あるいは、それらを含む薬物組成物の、R E T 活性に関連する疾患または症候を予防または治療する薬物の調製への使用を提供する。前記 R E T 活性に関連する疾患または症候は、過敏性腸症候群、あるいは、肺癌 (例えば非小細胞肺癌)、乳癌、頭頸部癌、直腸癌、肝臓癌、リンパ腫、甲状腺癌 (例えば甲状腺髄様癌又は乳頭甲状腺癌)、大腸がん、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、脳腫瘍又は肉腫を含む癌または腫瘍である。

20

#### 【0014】

本発明の第 7 の方面は、R E T 活性に関連する疾患または症候を予防または治療するための、前述した化合物 I の塩 (例えば、化合物 I フマル酸塩または化合物 I パラトルエンスルホン酸塩、特に化合物 I フマル酸塩の結晶形 A、結晶形 B、結晶形 C、結晶形 D、結晶形 F または結晶形 G、あるいは、化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A)、または、前述した結晶形態の化合物 I (例えば、結晶形 I、結晶形 I I、結晶形 I I I、結晶形 I V、結晶形 V または結晶形 V I)、または、それらの任意の組み合わせ、あるいは、それらを含む薬物組成物を提供する。前記 R E T 活性に関連する疾患または症候は、過敏性腸症候群、あるいは、肺癌 (例えば非小細胞肺癌)、乳癌、頭頸部癌、直腸癌、肝臓癌、リンパ腫、甲状腺癌 (例えば甲状腺髄様癌又は乳頭甲状腺癌)、大腸がん、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、脳腫瘍又は肉腫を含む癌または腫瘍である。

30

#### 【発明の効果】

#### 【0015】

本発明に係る化合物 I は、R E T に対して優れた阻害作用を有し、かつ、良好な薬物代謝ダイナミクス、安全性などの特性を有する。また、特定の溶媒および/または方法を使用して化合物 I またはその塩の結晶形態を製造する方法が見出されている。これらの結晶形態は、基本的に純粋な形態および基本的に純粋な形態の混合物を含み、1 つまたは複数の有利な特徴を示す。例えば、それらはバイオアベイラビリティおよび安定性の面の利点を提供することができ、薬物製剤における活性成分として用いることに適している。特に化合物 I およびそのフマル酸塩およびパラトルエンスルホン酸塩の複数の結晶形態は、化合物 I の調製プロセスの改善、化合物 I のバイオアベイラビリティおよび/または安定性の向上、化合物 I の溶解度の改善、化合物の吸湿性の改善および/または化合物 I を含む薬物製剤の安定性の改善およびその貯蔵寿命 ( s h e l f - l i f e ) の延長などの 1 種

40

50

または複数種の利点を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】実施例2の方法1で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形AのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図2】実施例7で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形AのXRPDパターンを示す。

【図3A】実施例7で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形Aの示差走査熱量(DSC)チャートを示す。

【図3B】実施例7で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形Aの熱重量分析(TGA)チャートを示す。

【図4】実施例3で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形BのXRPDパターンを示す。

【図5】実施例3で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形BのDSCチャートを示す。

【図6】実施例4の方法1で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形CのXRPDパターンを示す。

【図7】実施例5で調製された化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形AのXRPDパターンを示す。

【図8】実施例5で調製された化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形AのDSCチャートを示す。

【図9】実施例5で調製された化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形AのTGAチャートを示す。

【図10】実施例6で調製された化合物I結晶形IのXRPDパターンを示す。

【図11】実施例6で調製された化合物I結晶形IのDSCチャートを示す。

【図12】実施例6で調製された化合物I結晶形IのTGAチャートを示す。

【図13】実施例8で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形DのXRPDパターンを示す。

【図14】実施例8で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形DのDSCチャートを示す。

【図15】実施例8で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形DのTGAチャートを示す。

【図16】実施例9で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形FのXRPDパターンを示す。

【図17】実施例9で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形FのDSCチャートを示す。

【図18】実施例9で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形FのTGAチャートを示す。

【図19】実施例10で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形GのXRPDパターンを示す。

【図20】実施例10で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形GのDSCチャートを示す。

【図21】実施例10で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形GのTGAチャートを示す。

【図22】実施例12で調製された化合物I結晶形IIのXRPDパターンを示す。

【図23】実施例12で調製された化合物I結晶形IIのDSCチャートを示す。

【図24】実施例12で調製された化合物I結晶形IIのTGAチャートを示す。

【図25】実施例13で調製された化合物I結晶形IIIのXRPDパターンを示す。

【図26】実施例13で調製された化合物I結晶形IIIのDSCチャートを示す。

【図27】実施例13で調製された化合物I結晶形IIIのTGAチャートを示す。

【図28】実施例14で調製された化合物I結晶形IVのXRPDパターンを示す。

【図29】実施例14で調製された化合物I結晶形IVのDSCチャートを示す。

【図30】実施例14で調製された化合物I結晶形IVのTGAチャートを示す。

【図31】実施例15で調製された化合物I結晶形VのXRPDパターンを示す。

【図32】実施例15で調製された化合物I結晶形VのDSCチャートを示す。

【図33】実施例15で調製された化合物I結晶形VのTGAチャートを示す。

【図34】実施例16で調製された化合物I結晶形VIのXRPDパターンを示す。

【図35】実施例16で調製された化合物I結晶形VIのDSCチャートを示す。

【図36】実施例16で調製された化合物I結晶形VIのTGAチャートを示す。

【図37】実施例11で調製された化合物IアモルファスのXRPDパターンを示す。

【図38】実施例17で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形CのXRPDパターンを示す。

10

20

30

40

50

す。

【図39】実施例17で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形CのDSCチャートを示す。

【図40】実施例17で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形CのTGAチャートを示す。

【図41】実施例7で調製された化合物Iフマル酸塩結晶形AのDVSプロットを示す。

【図42】実施例16で調製された化合物I結晶形VIのDVSプロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、本発明についてさらに説明するが、下記の用語は、説明することを意図しており、本発明を限定するものではないことを理解されたい。

【0018】

定義

特に説明しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本願に係る当業者が一般的に理解するものと同じ意味を有する。矛盾がある場合は、本明細書の定義に準じる。ある量、濃度、または他の値またはパラメータが、範囲、好ましい範囲または好ましい数値上限、および好ましい数値下限の形式で表現される場合、1対の任意の範囲上限または好ましい数値と任意の範囲下限または好ましい数値とを組み合わせる任意の範囲を具体的に開示することに相当することが理解されるべきである。特に明記されていない限り、本明細書にリストされている数値範囲は、範囲の端点および当該範囲内のすべての整数および分数（小数）を含むことを意図している。

【0019】

「約」という用語は、数値変数と併用される場合、通常、当該変数の数値および当該変数のすべての数値が、試験誤差内（例えば、平均値に対する95%信頼区間内）または指定された数値の $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、または $\pm 2\%$ の範囲内にあることを意味する。

【0020】

「含む」という用語またはこれと同義の類似表現である「包含する」、「含有する」および「有する」などはオープン式であり、列挙されていない他の要素、ステップ、または成分を除外するものではない。「……からなる」という表現は、指定されていない要素、ステップ、または成分のいずれを除外する。「基本的に……からなる」という用語とは、指定された要素、ステップ、または成分と、保護を請求しようとする主題の基本的および新しい特徴に実質的に影響を与えない任意に存在する要素、ステップ、または成分とに限定される範囲を意味する。「含む」およびそれと類似する用語は、用語「基本的に……からなる」および用語「……からなる」をカバーすることを理解されたい。

【0021】

本明細書で使用される「任意的な」または「任意に」という用語は、その後説明されるイベントまたは状況が発生する可能性があること、または、発生しない可能性があることを意味し、当該説明は、イベントまたは状況が発生することおよび発生しないことを含む。

【0022】

特に説明しない限り、本明細書における百分率、部数などは、いずれも重量で計算される。

【0023】

本明細書で使用されるように、「結晶形」または「結晶」という用語は、アモルファス固体物質とは対照的に、明確な境界を有するピークを有する特徴的なXRPDパターンを生成する、3次元配列を示す任意の固体物質を指す。

【0024】

本明細書で使用されるように、「種結晶」という用語は、結晶化法で結晶核を形成して結晶形や立体配置と同じエナンチオマー結晶の成長を加速または促進することができる添加物を指す。

【0025】

10

20

30

40

50

本明細書で使用されるように、「X線粉末回折パターン」または「XRPDパターン」という用語は、試験で観察された回折パターンまたはこれに由来するパラメータ、データ、または値を意味する。XRPDパターンは、通常、ピーク位置（横軸）および/またはピーク強度（縦軸）によって特徴づけられる。

【0026】

本明細書で使用されるように、「回折角」または「 $2\theta$ 」という用語は、X線回折試験で設定された度数（ $^{\circ}$ ）で表されるピーク位置に基づいて、かつ通常は回折パターンにおける横軸単位を指す。入射ビームがある格子面に対して  $2\theta$  角を形成するときに反射が回折される場合、反射ビームを  $2\theta$  角で記録するように試験を設定する必要がある。ここで言及されている特定の結晶形の特定の  $2\theta$  値とは、本明細書で説明されているX線回折試験条件を使用して測定された  $2\theta$  値（度数で表される）を表すことを意図していることを理解すべきである。例えば、本明細書に説明されているように、Cu-K $\alpha$ （K $\alpha$ 1（ $^{\circ}$ ）：1.5406）単色放射が使用される。本明細書中のXRPDパターンは、好ましくは、PANalytical X'Pert3 Powder X線粉末回折分析装置で取得され、透過モードは、好ましくは、PANalytical X'Pert3 Powder X線粉末回折分析装置で取得される。

10

【0027】

本明細書で使用されるように、X線回折ピークに関する「基本的に同じ」または「基本的に $\times$ で示される」という用語とは、代表的なピーク位置および強度の変化を考慮に入れることを意味する。例えば、ピーク位置（ $2\theta$ ）がいくつかの変化を示し、通常は最大0.1度~0.2度に達し、かつ、回折を測定するために使用される機器もいくつかの変化を引き起こすことは、当業者に理解されべきである。さらに、相対ピーク強度が、機器間の差異、ならびに結晶性の程度、好ましい配向、調製されたサンプル表面、および当業者に知られている他の要因によって変化することは、当業者に理解されべきである。

20

【0028】

類似に、本明細書で使用されるように、DSCチャートおよびTGAチャートについて記載される「基本的に $\times$ で示される」も、これらの分析技術に関連して当業者に知られている変化をカバーすることが意図される。たとえば、DSCチャートにおける明確な境界を有するピークについて、通常、最大 $\pm 0.2$  の変化があり、広いピークの場合はさらに大きくなる（たとえば、最大 $\pm 1$ ）。

30

【0029】

本明細書で使用されるように、「室温」という用語は、 $20 \pm 5$  を意味する。

【0030】

本明細書で使用されるように、「予防」という用語には、病気の発症を抑制し、遅延させることが含まれ、かつ、病気を発展する前の予防だけでなく、治療後の病気の再発を防ぐことも含まれる。

【0031】

本明細書で使用されるように、「治療」という用語は、対象となる疾患または症候を逆転、軽減、または取り除くことを意味する。被験者が治療量の本発明の化合物の塩またはその結晶形の化合物または本発明の薬物組成物を受け、当該被験者の少なくとも1つの指標および症状が観察可能および/または検出可能な緩和および/または改善を示したことを示す場合、当該被験者がうまく「治療」されたことを表明する。治療には完全な治療だけでなく、完全な治療に達していないが、生物学的または医学的に関連する結果を実現したことも含まれることは理解できる。具体的には、「治療」とは、本発明の化合物の塩、その結晶形の化合物または本発明の薬物組成物が（1）疾患病理学または症候学を経験または示している動物における疾患の阻害（すなわち、病理学および/または症候学のさらなる発展の阻止）、（2）疾患病理学または症候学を経験または示している動物における疾患の改善（すなわち、病理学および/または症候学的な逆転）のうちの少なくとも1つ効果を達成することができることを意味する。

40

【0032】

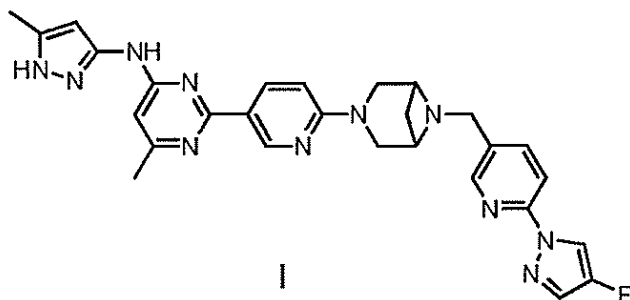
50

塩およびその結晶形態

本発明は、化合物 I の塩を提供し、そのうち、前記塩は、フマル酸塩およびパラトルエンスルホン酸塩から選ばれたものである。

【0033】

【化2】



10

いくつかの実施形態において、化合物 I の塩は、化合物 I のフマル酸塩であり、そのうち、化合物 I とフマル酸とのモル比は 1 : 1 である。

【0034】

化合物 I フマル酸塩結晶形 A

いくつかの実施形態において、化合物 I の塩は、化合物 I フマル酸塩結晶形 A であり、その XRPD パターンは、最大強度で少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つの回折角  $2\theta$  (°) を示す。

20

【0035】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 A の XRPD パターンは、約  $5.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.75 \pm 0.2^\circ$  および / または  $18.43 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークを含む。好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 A の XRPD パターンが、約  $17.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.55 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.86 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。より好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 A の XRPD パターンが、約  $10.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.09 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.87 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.25 \pm 0.2^\circ$  および / または  $19.11 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。さらに好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 A の XRPD パターンが、約  $15.63 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.48 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.83 \pm 0.2^\circ$  および / または  $29.86 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。よりさらに好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 A の XRPD パターンが、約  $12.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.02 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.08 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.64 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。

30

【0036】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 A の XRPD パターンは、基本的に図 1 に示され、かつ、好ましくは、図 1 に示される通りである。

40

【0037】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 A の XRPD パターンは、基本的に図 2 に示され、かつ好ましくは、図 2 に示される通りである。

【0038】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 A の吸熱ピークの開始温度は、約  $206.5 \pm 5$  であり、好ましくは、約  $206.5 \pm 2$  であり、好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 A の DSC チャートが基本的に図 3 A に示され、好ましくは図 3 A に示される通りである。

【0039】

50

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 A の TGA チャートは、基本的に図 3 B に示され、好ましくは図 3 B に示される通りである。

【0040】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 A は、無水物である。

【0041】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 A における化合物 I とフマル酸とのモル比は 1 : 1 である。

【0042】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 A は、下記の特徴の 2 つまたはすべてを有する。

- (a) 基本的に図 2 に示す XRPD パターン、
- (b) 基本的に図 3 A に示す DSC チャート、および、
- (c) 基本的に図 3 B に示す TGA チャート。

【0043】

化合物 I フマル酸塩結晶形 B

いくつかの実施形態において、化合物 I の塩は、化合物 I フマル酸塩結晶形 B であり、その XRPD パターンは、最大強度で少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つの回折角  $2\theta$  (°) を示す。

【0044】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 B の XRPD パターンは、約  $9.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.57 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.78 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.74 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークを含む。好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 B の XRPD パターンが、約  $15.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.13 \pm 0.2^\circ$  および / または  $22.08 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。より好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 B の XRPD パターンが、約  $13.62 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.29 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.81 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.58 \pm 0.2^\circ$  および / または  $26.91 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。さらに好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 B の XRPD パターンが、約  $5.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.26 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.31 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.87 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.24 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。

【0045】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 B の XRPD パターンは、基本的に図 4 に示され、かつ、好ましくは図 4 に示される通りである。

【0046】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 B の吸熱ピークの開始温度は、約  $202.21 \pm 5$  であり、かつ、好ましくは約  $202.21 \pm 2$  である。より好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 B の DSC チャートが、基本的に図 5 に示され、好ましくは図 5 に示される通りである。

【0047】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 B は、下記の 2 つの特性を有する。

- (a) 基本的に図 4 に示す XRPD パターン、および、
- (b) 基本的に図 5 に示す DSC チャート。

【0048】

化合物 I フマル酸塩結晶形 C

いくつかの実施形態において、化合物 I の塩は、化合物 I フマル酸塩結晶形 C であり、その XRPD パターンは、最大強度で少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つの回折角  $2\theta$  (°) を示す。

【0049】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 C の X R P D パターンは、約  $9.13 \pm 0.2^\circ$  および / または  $26.08 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークを含む。好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 C の X R P D パターンが、約  $11.09 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.63 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.31 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.92 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。より好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 C の X R P D パターンが、約  $10.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.27 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.78 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.39 \pm 0.2^\circ$  および / または  $17.24 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。さらに好ましくは、化合物 I フマル酸塩結晶形 C の X R P D パターンが、約  $8.58 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.12 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.13 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。

10

**【0050】**

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 C の X R P D パターンは、基本的に図 6 に示され、かつ好ましくは図 6 に示される通りである。

**【0051】**

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 C の X R P D パターンは、基本的に図 38 に示され、好ましくは図 38 に示される通りである。

**【0052】**

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 C の D S C チャートは、基本的に図 39 に示され、好ましくは図 39 に示される通りである。

20

**【0053】**

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 C の T G A チャートは、基本的に図 40 に示され、好ましくは図 40 に示される通りである。

**【0054】**

## 化合物 I フマル酸塩結晶形 D

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 D の X R P D パターンは、基本的に図 13 に示され、好ましくは図 13 に示される通りである。

**【0055】**

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 D の D S C チャートは、基本的に図 14 に示され、好ましくは図 14 に示される通りである。

30

**【0056】**

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 D の T G A チャートは、基本的に図 15 に示され、好ましくは図 15 に示される通りである。

**【0057】**

## 化合物 I フマル酸塩結晶形 F

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 F の X R P D パターンは、基本的に図 16 に示され、かつ好ましくは図 16 に示される通りである。

**【0058】**

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 F の D S C チャートは、基本的に図 17 に示され、好ましくは図 17 に示される通りである。

40

**【0059】**

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 F の T G A チャートは、基本的に図 18 に示され、好ましくは図 18 に示される通りである。

**【0060】**

## 化合物 I フマル酸塩結晶形 G

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 G の X R P D パターンは、基本的に図 19 に示され、かつ好ましくは図 19 に示される通りである。

**【0061】**

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩結晶形 G の D S C チャートは、基本的に図 20 に示され、好ましくは図 20 に示される通りである。

50

## 【0062】

いくつかの実施形態において、化合物Iフマル酸塩結晶形GのTGAチャートは、基本的に図21に示され、好ましくは図21に示される通りである。

## 【0063】

化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形A

いくつかの実施形態において、化合物Iの塩は、化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形Aであり、そのXRPDパターンは、最大強度で少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または少なくとも6つの回折角 $2\theta$  (°)を示す。

## 【0064】

いくつかの実施形態において、化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形AのXRPDパターンは、約 $4.69 \pm 0.2^\circ$ および/または $13.87 \pm 0.2^\circ$ の $2\theta$ における回折ピークを含む。好ましくは、化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形AのXRPDパターンが、約 $16.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.27 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.35 \pm 0.2^\circ$ および/または $25.78 \pm 0.2^\circ$ の $2\theta$ における回折ピークをさらに含む。より好ましくは、化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形AのXRPDパターンが、約 $8.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.83 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.49 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.17 \pm 0.2^\circ$ および/または $28.13 \pm 0.2^\circ$ の $2\theta$ における回折ピークをさらに含む。さらに好ましくは、化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形AのXRPDパターンが、約 $10.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.77 \pm 0.2^\circ$ および/または $20.84 \pm 0.2^\circ$ の $2\theta$ における回折ピークをさらに含む。

10

20

## 【0065】

いくつかの実施形態において、化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形AのXRPDパターンは、基本的に図7に示され、かつ好ましくは図7に示される通りである。

## 【0066】

いくつかの実施形態において、化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形Aの吸熱ピークの開始温度は、約 $43.71 \pm 5$ であり、かつ好ましくは約 $43.71 \pm 2$ である。より好ましくは、化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形AのDSCチャートが、基本的に図8に示され、好ましくは図8に示される通りである。

## 【0067】

いくつかの実施形態において、化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形AのTGAチャートは、基本的に図9に示され、好ましくは図9に示される通りである。

30

## 【0068】

いくつかの実施形態において、化合物Iパラトルエンスルホン酸塩結晶形Aは、下記の特性の2つまたはすべてを有する。

- (a) 基本的に図7に示すXRPDパターン、
- (b) 基本的に図8に示すDSCチャート、および、
- (c) 基本的に図9に示すTGAチャート。

## 【0069】

化合物I結晶形態

本発明は、結晶形態である化合物Iを提供する。

40

## 【0070】

化合物I結晶形I

いくつかの実施形態において、化合物Iは、化合物I結晶形Iであり、そのXRPDパターンが、最大強度で少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または少なくとも6つの回折角 $2\theta$  (°)を示す。

## 【0071】

いくつかの実施形態において、化合物I結晶形IのXRPDパターンは、約 $18.00 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.62 \pm 0.2^\circ$ および/または $27.20 \pm 0.2^\circ$ の $2\theta$ における回折ピークを含む。好ましくは、化合物I結晶形IのXRPDパ

50

ターンが、約  $5.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.95 \pm 0.2^\circ$  および / または  $18.77 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。より好ましくは、化合物 I 結晶形 I の XRPD パターンが、約  $14.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.36 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.71 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.86 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.67 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。さらに好ましくは、化合物 I 結晶形 I の XRPD パターンが、約  $11.18 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.33 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.67 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.46 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.36 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.87 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.80 \pm 0.2^\circ$  および / または  $28.28 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。

10

**【0072】**

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I の XRPD パターンは、基本的に図 10 に示され、かつ好ましくは図 10 に示される通りである。

**【0073】**

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I の吸熱ピークの開始温度は、約  $190.79 \pm 5$  であり、かつ好ましくは約  $190.79 \pm 2$  である。より好ましくは、化合物 I 結晶形 I の DSC チャートは、基本的に図 11 に示され、好ましくは図 11 に示される通りである。

**【0074】**

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I の TGA チャートは、基本的に図 12 に示され、好ましくは図 12 に示される通りである。

20

**【0075】**

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I は無水物である。

**【0076】**

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I は、下記の特性の 2 つまたはすべてを有する。

- (a) 基本的に図 10 に示す XRPD パターン、
- (b) 基本的に図 11 に示す DSC チャート、および、
- (c) 基本的に図 12 に示す TGA チャート。

**【0077】**

化合物 I 結晶形 II

いくつかの実施形態において、化合物 I は、化合物 I 結晶形 II であり、その XRPD パターンは、最大強度で少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つの回折角  $2\theta$  ( $^\circ$ ) を示す。

30

**【0078】**

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 II の XRPD パターンは、約  $15.03 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.69 \pm 0.2^\circ$  および / または  $22.61 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークを含む。

**【0079】**

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 II の XRPD パターンは、基本的に図 22 に示され、かつ好ましくは図 22 に示される通りである。

40

**【0080】**

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 II の吸熱ピークの開始温度は、約  $128.4 \pm 5$  であり、好ましくは約  $128.4 \pm 2$  である。より好ましくは、化合物 I 結晶形 II の DSC チャートは、基本的に図 23 に示され、好ましくは図 23 に示される通りである。

**【0081】**

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 II の TGA チャートは、基本的に図 24 に示され、好ましくは図 24 に示される通りである。

**【0082】**

50

## 化合物 I 結晶形 I I I

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I I I の X R P D パターンは、基本的に図 2 5 に示され、かつ好ましくは図 2 5 に示される通りである。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I I I の D S C チャートは、基本的に図 2 6 に示され、好ましくは図 2 6 に示される通りである。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I I I の T G A チャートは、基本的に図 2 7 に示され、好ましくは図 2 7 に示される通りである。

【 0 0 8 5 】

## 化合物 I 結晶形 I V

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I V の X R P D パターンは、基本的に図 2 8 に示され、かつ好ましくは図 2 8 に示される通りである。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I V の D S C チャートは、基本的に図 2 9 に示され、好ましくは図 2 9 に示される通りである。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 I V の T G A チャートは、基本的に図 3 0 に示され、好ましくは図 3 0 に示される通りである。

【 0 0 8 8 】

## 化合物 I 結晶形 V

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 V の X R P D パターンは、基本的に図 3 1 に示され、かつ好ましくは図 3 1 に示される通りである。

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 V の D S C チャートは、基本的に図 3 2 に示され、好ましくは図 3 2 に示される通りである。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 V の T G A チャートは、基本的に図 3 3 に示され、好ましくは図 3 3 に示される通りである。

【 0 0 9 1 】

## 化合物 I 結晶形 V I

いくつかの実施形態において、化合物 I は、化合物 I 結晶形 V I であり、その X R P D パターンは、最大強度で少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つの回折角  $2\theta$  (°) を示す。

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 V I の X R P D パターンは、約  $18.04 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.63 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.24 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークを含む。好ましくは、化合物 I 結晶形 V I の X R P D パターンが、約  $5.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.91 \pm 0.2^\circ$  および / または  $18.70 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。より好ましくは、化合物 I 結晶形 V I の X R P D パターンが、約  $14.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.90 \pm 0.2^\circ$  および / または  $20.37 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。さらに好ましくは、化合物 I 結晶形 V I の X R P D パターンが、約  $11.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.15 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.93 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.81 \pm 0.2^\circ$  の  $2\theta$  における回折ピークをさらに含む。

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 V I の X R P D パターンは、基本的に図 3 4 に示され、かつ好ましくは図 3 4 に示される通りである。

【 0 0 9 4 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 V I の吸熱ピークの開始温度は、約  $199.5 \pm 5$  であり、好ましくは約  $199.5 \pm 2$  である。より好ましくは、化合物 I 結晶形 V I の D S C チャートは、基本的に図 3 5 に示され、好ましくは図 3 5 に示される通りである。

【0095】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 V I の T G A チャートは、基本的に図 3 6 に示され、好ましくは図 3 6 に示される通りである。

【0096】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 V I は無水物である。

【0097】

結晶形の調製方法

本発明に係る化合物 I およびその塩、各結晶形の形成は、特定の溶媒または溶媒の組み合わせの選択にある程度依存し、溶媒を組み合わせる方法も結晶形の形成に影響を与える可能性がある。本発明に係る各結晶形を調製するために用いられる溶媒には、限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、N , N - ジメチルホルムアミドおよびそれらの任意の混合物が含まれる。

【0098】

不純物の存在は、化合物の 1 種の結晶形態に対して他方の結晶形態の形成を比較的助長する影響を与える可能性がある。したがって、本発明に係る化合物 I の塩（例えば、フマル酸塩）の場合、化合物 I と酸（例えば、フマル酸）との塩形成反応において、系内の不純物の存在は、形成される特定の結晶形に影響を与える。

【0099】

本発明は、化合物 I またはその塩の前述した 1 種または複数種の結晶形の調製方法を提供する。

【0100】

いくつかの実施形態において、化合物 I をフマル酸と溶媒に反応させ、そして得られた固体を分離することを含む化合物 I フマル酸塩結晶形 A を調製するための方法であって、前記溶媒がメタノール、テトラヒドロフランまたは 2 - メチルテトラヒドロフランである方法を提供する。好ましくは、前記反応は、昇温した温度（例えば、約  $40 \sim 70$  、好ましくは約  $50 \sim 60$  、例えば、約  $55$  ）で行う。

【0101】

いくつかの実施形態において、化合物 I に溶媒を加え、そしてフマル酸を添加して反応させ、そして得られた固体を分離することを含む化合物 I フマル酸塩結晶形 A を調製するための方法であって、前記溶媒がメタノール、テトラヒドロフランまたは 2 - メチルテトラヒドロフランである方法を提供する。

【0102】

いくつかの実施形態において、化合物 I をフマル酸と溶媒に反応させ、そして得られた固体を分離することを含む化合物 I フマル酸塩結晶形 B を調製するための方法であって、前記溶媒がメタノールである方法を提供する。好ましくは、前記反応は、昇温した温度（例えば、約  $40 \sim 70$  、好ましくは約  $50 \sim 60$  、例えば、約  $55$  ）で行う。

【0103】

いくつかの実施形態において、フマル酸に溶媒を加え、そして化合物 I を添加して反応させ、そして得られた固体を分離することを含む化合物 I フマル酸塩結晶形 B を調製するための方法であって、前記溶媒がメタノールである方法を提供する。

【0104】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩（フマル酸塩結晶形 A またはフマル酸塩結晶形 B ）を溶媒と混合し、そして攪拌し、かつ得られた固体を分離することを含む化合物 I フマル酸塩結晶形 C を調製するための方法であって、前記溶媒がエタノールと水の混合物である方法を提供する。好ましくは、攪拌は、結晶形 A または結晶形 B から結晶

10

20

30

40

50

形 C へ変換するのに十分な時間、例えば、1 ~ 5 日間、好ましくは 2 ~ 4 日間、例えば、3 日間 ( 7 2 h ) 続く。攪拌は、室温で行ってもよい。

【 0 1 0 5 】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩 ( 例えば、フマル酸塩結晶形 A ) を溶媒と混合し、そして攪拌し、かつ得られた固体を分離することを含む化合物 I フマル酸塩結晶形 D を調製するための方法であって、前記溶媒が N , N - ジメチルホルムアミドである方法を提供する。好ましくは、攪拌が、結晶形 A から結晶形 D へ変換するのに十分な時間、例えば、1 ~ 5 日間、好ましくは 2 ~ 4 日間、例えば、3 日間 ( 7 2 h ) 続く。攪拌は、温度 2 0 ~ 4 0 ( 例えば、2 0 、 3 0 、 4 0 ) で行ってもよい。

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩 ( 例えば、フマル酸塩結晶形 A ) を溶媒と混合し、そして貧溶媒を滴下し、かつ得られた固体を分離することを含む化合物 I フマル酸塩結晶形 F を調製するための方法であって、前記溶媒が N , N - ジメチルホルムアミドであり、貧溶媒が水である方法を提供する。

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態において、化合物 I フマル酸塩 ( 例えば、フマル酸塩結晶形 F ) を溶媒と混合し、そして攪拌し、かつ得られた固体を分離することを含む化合物 I フマル酸塩結晶形 G を調製するための方法であって、前記溶媒が n - ヘプタンである方法を提供する。好ましくは、攪拌が、結晶形 F から結晶形 G へ変換するのに十分な時間、例えば、1 ~ 5 日間、好ましくは 2 ~ 4 日間、例えば、3 日間 ( 7 2 h ) 続く。攪拌は、温度 2 0 ~ 4 0 ( 例えば、2 0 、 3 0 、 4 0 ) で行ってもよい。

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態において、化合物 I を p - トルエンスルホン酸と溶媒に反応させ、そして得られた固体を分離することを含む化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A を調製するための方法であって、前記溶媒がアセトニトリルである方法を提供する。好ましくは、前記反応は室温または昇温した温度、例えば、約 2 0 ~ 4 5 の温度で行う。

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態において、化合物 I を溶媒と混合し、そして攪拌し、かつ得られた固体を分離することを含む化合物 I 結晶形 I を調製するための方法であって、前記溶媒が酢酸エチルである方法を提供する。好ましくは、攪拌が、結晶形 I を生成するのに十分な時間、例えば、1 ~ 5 日間、好ましくは 2 ~ 4 日間、例えば、3 日間 ( 7 2 h ) 続く。攪拌は、室温で行ってもよい。

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施形態において、化合物 I 結晶形 ( 例えば、結晶形 I ) を溶媒と混合し、そして攪拌し、かつ得られた固体を分離することを含む化合物 I 結晶形 I I を調製するための方法であって、前記溶媒が N , N - ジメチルホルムアミドである方法を提供する。好ましくは、攪拌は、結晶形 I から結晶形 I I へ変換するのに十分な時間、例えば、1 ~ 5 日間、好ましくは 2 ~ 4 日間、例えば、3 日間 ( 7 2 h ) 続く。攪拌は、温度 2 0 ~ 4 0 ( 例えば、2 0 、 3 0 、 4 0 ) で行ってもよい。

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態において、化合物 I を溶媒と混合し、そして攪拌し、かつ得られた固体を分離することを含む化合物 I 結晶形 I I I を調製するための方法であって、前記溶媒が n - プロパノールである方法を提供する。好ましくは、攪拌は、結晶形 I I I を生成するのに十分な時間、例えば、1 ~ 5 日間、好ましくは 2 ~ 4 日間、例えば、3 日間 ( 7 2 h ) 続く。攪拌は、室温で行ってもよい。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態において、化合物 I を溶媒と混合し、そして攪拌し、かつ得られた固体を分離することを含む化合物 I 結晶形 I V を調製するための方法であって、前記溶媒がジクロロメタンである方法を提供する。好ましくは、攪拌は、結晶形 I V を生産するのに十分な時間、例えば、1 ~ 5 日間、好ましくは 2 ~ 4 日間、例えば、3 日間 ( 7 2 h )

10

20

30

40

50

続く。攪拌は、室温で行ってもよい。

【0113】

いくつかの実施形態において、化合物 I を溶媒と混合し、そして攪拌し、かつ得られた固体を分離することを含む化合物 I 結晶形 V を調製するための方法であって、前記溶媒がアセトニトリルである方法を提供する。好ましくは、攪拌は、結晶形 V を生産するのに十分な時間、例えば、1 ~ 5 日間、好ましくは 2 ~ 4 日間、例えば、3 日間 (72 h) 続く。攪拌は、室温で行ってもよい。

【0114】

いくつかの実施形態において、化合物 I を溶媒と混合し、そして室温で放置し、かつ、得られた固体を分離することを含む化合物 I 結晶形 VI を調製するための方法であって、前記溶媒がメタノールである方法を提供する。好ましくは、室温で結晶形 VI を生成するのに十分な時間例えば、1 h ~ 5 日間、例えば、5 h、10 h、1 日間、3 日間、5 日間放置する。

10

【0115】

以下、実施例によって本発明をさらに説明するが、その目的は、本発明をよりよく理解するための例示にすぎず、本発明の範囲を限定することを意図していない。

【0116】

結晶形態の特徴づけ

X 線粉末回折 (XRPD)、示差走査熱量測定法 (DSC)、熱重量分析法 (TGA) および核磁気共鳴 (NMR) スペクトルで、実施例で調製された各結晶形またはアモルファスに対し特徴づけを行う。

20

【0117】

特徴づけ方法

(1) XRPD

透過モードを採用して PANalytical X'Pert 3 Powder X 線粉末回折分析メーターで各結晶形の XRPD パターンを取得する。スキャンされた 2 範囲は、 $3.5^{\circ} \sim 40^{\circ}$  (CuK エミッタ、波長  $1.5206 \text{ \AA}$ ) であり、スキャン電流は 40 mA であり、スキャン電圧は 40 kV である。室温で Absolute scan を採用してステップサイズ  $0.013^{\circ}$ 、滞留時間 50 s の連続透過スキャンを実行する。

【0118】

(2) DSC

TA DSC 2500 示差走査熱量計を採用して各結晶形の DSC チャートを取得する。テスト温度範囲は  $35 \sim 250$  であり、昇温速度は  $10 / \text{min}$  である。テスト中、窒素ガスで  $50 \text{ ml} / \text{min}$  の流量でパージする。

30

【0119】

(3) TGA

METTLER TOLEDO TGA 1 を採用して各結晶形の TGA チャートを取得する。テスト温度範囲は  $35 \sim 500$  であり、昇温速度は  $10 / \text{min}$  である。テスト中に、窒素ガスで  $50 \text{ ml} / \text{min}$  の流量でパージする。

【0120】

(4) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル

$^1\text{H}$  NMR は、Bruker 超伝導核磁気共鳴分光計 (番型 AVANCE III HD 400 MHz) で取得する。

40

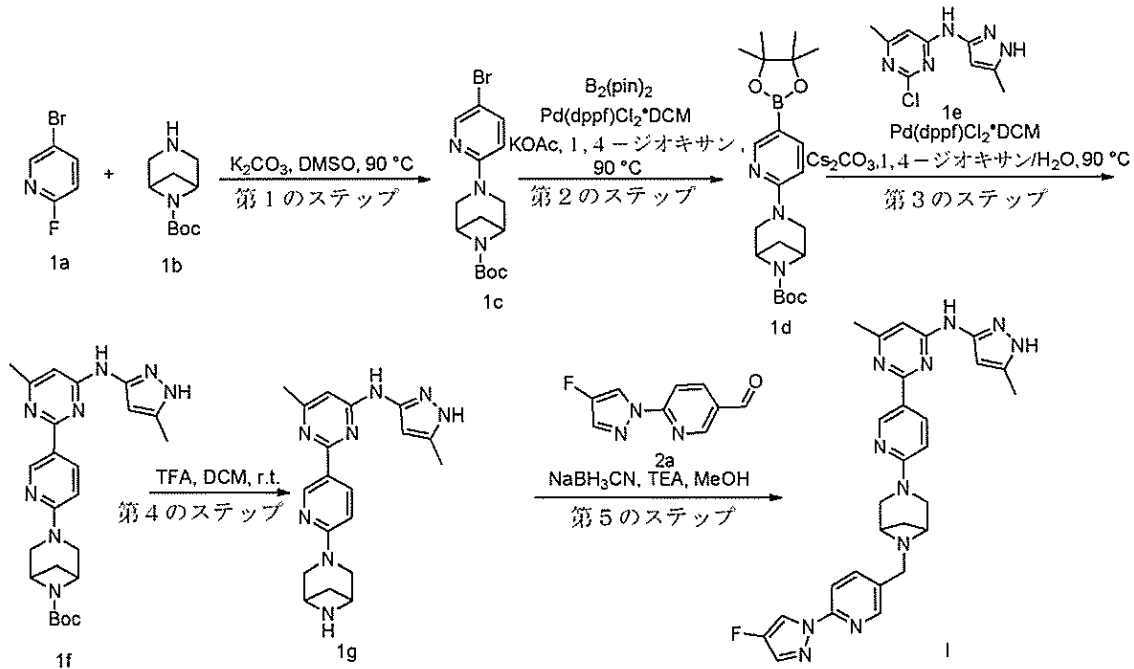
【0121】

実施例

実施例 1: 2 - (6 - (6 - ((6 - (4 - フルオロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザピシクロ [3.1.1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - メチル - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 I) の調製

50

## 【化3】



10

20

## 【0122】

第1のステップ: 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチル(化合物1c)の調製

100 mLの片口ボトルに化合物1a(1.50 g)および1b(1.77 g)を順番に加え、そして順番にDMSO(20.0 mL)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.83 g)を添加し、かつ窒素保護下で90 に加熱し、20 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を室温まで冷却し、水(100 mL)を添加して希釈し、かつEAで抽出した。有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=5:1)で分離精製して、化合物1c(2.03 g)を得た。MS m/z (ESI): 354.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0123】

第2のステップ: 3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチル(化合物1d)の調製

100 mLの片口ボトルに化合物1c(2.03 g)、B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>(4.01 g)、KOAc(1.55 g)、1,4-ジオキサン(15.0 mL)およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(644.67 mg)を順番に加え、かつ窒素保護下で90 に加熱して反応させた。反応が終了した後、反応液を室温まで冷却し、水(30 mL)を添加して希釈し、かつEAで抽出した(40 mL x 3)。有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後乾燥まで減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=15:1)で分離精製して、化合物1d(2.11 g)を得た。MS m/z (ESI): 402.3 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0124】

第3のステップ: 3-(5-(4-メチル-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチル(化合物1f)の調製

化合物1e(950 mg)を1,4-ジオキサン(50.0 mL)に溶解し、化合物1d(2.11 g)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.15 g)および水(5.0 mL)を順番に加え、そしてPd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(477.83 mg)を添加し、かつ、窒素保護下で90 に加熱して14 h 反応させた。反応が終了した後、反応液を室温まで冷却し、

50

水 ( 1 0 0 m L ) を添加して希釈し、かつ E A で抽出した ( 6 0 m L x 3 ) 。有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後乾燥まで減圧濃縮して、化合物 1 f ( 5 8 7 . 0 m g ) を得た。MS  $m/z$  ( E S I ) : 4 6 3 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【 0 1 2 5 】

第 4 のステップ : 2 - ( 6 - ( 3 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタン - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 6 - メチル - N - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン ( 化合物 1 g ) の調製

化合物 1 f ( 1 . 3 6 g ) を D C M ( 2 0 . 0 m L ) に溶解し、そして T F A ( 2 0 . 0 m L ) を添加し、かつ、窒素保護下、室温で反応させた。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、かつ P r e p - H P L C で分離精製して、化合物 1 g のトリフルオロ酢酸塩 ( 5 8 7 . 0 m g ) を得た。MS  $m/z$  ( E S I ) : 3 6 3 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

10

## 【 0 1 2 6 】

第 5 のステップ : 2 - ( 6 - ( 6 - ( ( 6 - ( 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 3 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタン - 3 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 6 - メチル - N - ( 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン ( 化合物 I ) の調製

化合物 1 g のトリフルオロ酢酸塩 ( 2 2 . 8 2 m g ) および化合物 2 a ( 2 7 . 4 7 m g ) をメタノール ( 1 . 0 m L ) に加え、そしてトリエチルアミン ( 4 . 4 5 m g ) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 1 3 . 8 6 m g ) を順番に添加し、かつ室温で 1 4 h 反応させた。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、かつ P r e p - H P L C で分離精製して、アモルファス形態の化合物 I ( 7 . 0 m g ) を得た。MS  $m/z$  ( E S I ) : 5 3 8 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

20

## 【 0 1 2 7 】

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 1 . 9 8 ( s , 1 H ) , 9 . 6 6 ( s , 1 H ) , 9 . 1 2 ( d , J = 2 . 1 6 H z , 1 H ) , 8 . 6 7 ( d d , J = 4 . 5 4 , 0 . 6 4 H z , 1 H ) , 8 . 4 3 ( d d , J = 8 . 9 4 , 2 . 2 8 H z , 1 H ) , 8 . 4 1 ( d , J = 1 . 6 8 H z , 1 H ) , 7 . 9 8 ( d d , J = 8 . 4 8 , 2 . 1 2 H z , 1 H ) , 7 . 9 2 ( d , J = 4 . 2 8 H z , 1 H ) , 7 . 8 7 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 7 8 ( d , J = 9 . 0 H z , 2 H ) , 6 . 3 1 ( b r , 1 H ) , 3 . 7 8 - 3 . 7 1 ( m , 4 H ) , 3 . 6 8 - 3 . 5 2 ( m , 4 H ) , 2 . 5 9 - 2 . 5 2 ( m , 1 H ) , 2 . 3 3 ( s , 3 H ) , 2 . 2 5 ( s , 3 H ) , 1 . 6 0 ( d , J = 8 . 3 6 H z , 1 H ) 。

30

## 【 0 1 2 8 】

実施例 2 : 化合物 I フマル酸塩結晶形 A の調製

方法 1 : 実施例 1 で調製された化合物 I ( 1 0 . 0 g ) をガラスびんに入れ、テトラヒドロフラン 2 0 0 m L を添加し、かつ 5 5 ° に昇温した。フマル酸 ( 2 . 5 9 g ) を添加し、5 5 ° 保温して反応させ、そしてろ過して化合物 I フマル酸塩結晶形 A を得た。

## 【 0 1 2 9 】

得られた化合物 I フマル酸塩結晶形 A の X R P D パターンは図 1 に示され、X R P D ピーク位置と相対ピーク強度は、表 1 にリストされた。

40

## 【 0 1 3 0 】

## 【表 1】

表 1：化合物 I フマル酸塩結晶形 A の X R P D データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
5.44	83.37	18.43	100
9.75	85.80	19.11	23.95
10.99	22.04	19.70	5.48
12.09	20.83	20.48	11.29
12.84	9.43	21.08	8.59
13.89	24.59	21.55	15.84
14.87	20.39	22.14	10.17
15.63	14.62	22.55	17.59
16.25	29.08	23.56	19.02
16.56	5.63	23.83	15.34
16.74	7.24	25.64	5.69
17.02	6.50	26.55	44.41
17.28	45.28	27.86	48.57
18.13	32.62	29.86	14.64

## 【 0 1 3 1 】

方法 2：実施例 1 で調製された化合物 I ( 1 0 . 0 g ) をガラスびんに入れ、メタノール 2 0 0 m L を添加し、かつ 5 5 に昇温した。種結晶としての化合物 I アモルファス粉を添加し、フマル酸 ( 2 . 5 9 g ) を添加し、5 5 保温して反応させ、そしてろ過して化合物 I フマル酸塩結晶形 A を得た。

## 【 0 1 3 2 】

方法 3：実施例 1 で調製された化合物 I ( 1 0 . 0 g ) をガラスびんに入れ、2 - メチルテトラヒドロフラン 2 0 0 m L を加え、かつ 5 5 に昇温した。フマル酸 ( 2 . 5 9 g ) を添加し、5 5 保温して反応させ、そしてろ過して化合物 I フマル酸塩結晶形 A を得た。

## 【 0 1 3 3 】

方法 2 および方法 3 で得られた化合物 I フマル酸塩結晶形 A の X R P D パターンは、基本的に図 1 に示される通りであった。

## 【 0 1 3 4 】

実施例 3：化合物 I フマル酸塩結晶形 B の調製

フマル酸 ( 3 . 2 4 g ) をガラスびんに入れ、メタノール 2 0 0 m L を加え、かつ 5 5 に昇温した。実施例 1 で調製された化合物 I ( 1 0 . 0 g ) をバッチで添加し、5 5 保温して反応させ、そしてろ過して化合物 I フマル酸塩結晶形 B を得た。

## 【 0 1 3 5 】

得られた化合物 I フマル酸塩結晶形 B の X R P D パターンは、図 4 に示され、X R P D ピーク位置および相対ピーク強度は、表 2 にリストされた。

## 【 0 1 3 6 】

得られた化合物 I フマル酸塩結晶形 B の D S C チャートは、図 5 に示され、サンプル吸熱ピークの開始温度は、約 2 0 2 . 2 1 ± 2 であった。

## 【 0 1 3 7 】

10

20

30

40

50

## 【表 2】

表 2：化合物 I フマル酸塩結晶形 B の XRPD データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
5.70	7.35	19.64	8.77
9.12	41.36	21.13	26.57
11.50	6.01	21.81	12.36
13.62	11.46	22.08	24.69
15.29	13.27	23.87	9.20
15.64	28.68	24.78	47.46
16.26	7.99	25.58	12.04
16.57	100	25.74	40.76
17.31	6.56	26.91	18.07
18.05	23.39	27.24	5.32

10

## 【0138】

実施例 4：化合物 I フマル酸塩結晶形 C の調製

方法 1：化合物 I フマル酸塩結晶形 A (200 mg) をガラスびんに入れ、エタノール 4 mL および水 2 mL を添加し、室温で 72 h 攪拌し、そしてろ過して化合物 I フマル酸塩結晶形 C を得た。

20

## 【0139】

得られた化合物 I フマル酸塩結晶形 C の XRPD パターンは、図 6 に示され、XRPD ピーク位置および相対ピーク強度は、表 3 にリストされた。

## 【0140】

## 【表 3】

表 3：化合物 I フマル酸塩結晶形 C の XRPD データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
8.58	5.22	17.63	30.57
9.13	100	18.08	22.74
10.05	10.18	20.21	30.36
11.09	20.52	22.31	32.77
13.27	13.56	23.12	7.20
13.78	11.43	25.13	8.42
14.39	14.19	26.08	75.92
16.84	5.47	27.92	26.10
17.24	10.25		

30

40

## 【0141】

方法 2：化合物 I フマル酸塩結晶形 B (200 mg) をガラスびんに入れ、エタノール 4 mL および水 2 mL を添加し、かつ室温で 72 h 攪拌し、そしてろ過して化合物 I フマル酸塩結晶形 C を得た。得られた化合物 I フマル酸塩結晶形 C の XRPD パターンは、基本的に図 6 にされる通りであった。

## 【0142】

50

実施例 5：化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A の調製

実施例 1 で調製された化合物 I ( 5 0 m g ) をガラスびんに入れ、アセトニトリル 2 m L および p - トルエンスルホン酸 ( 3 7 . 2 m g ) を添加し、かつ 2 0 ~ 4 5 で 4 8 h 攪拌し、そしてろ過して化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A を得た。

【 0 1 4 3 】

化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A の X R P D パターンは、図 7 に示され、X R P D ピーク位置および相対ピーク強度は、表 4 にリストされた。

【 0 1 4 4 】

化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A の D S C チャートは、図 8 に示され、サンプル吸熱ピークの開始温度は約 4 3 . 7 1 ± 2 であった。

10

【 0 1 4 5 】

化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A の T G A チャートは、図 9 に示され、当該結晶形は、無水物であった。

【 0 1 4 6 】

【表 4】

表 4：化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A の X R P D データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
4.69	100	19.27	28.69
8.25	12.47	19.98	20.75
10.65	8.47	20.84	7.13
12.23	12.01	22.08	26.63
12.77	8.52	22.49	14.48
13.87	54.84	23.35	27.75
15.60	19.16	24.30	14.76
16.98	21.80	25.17	14.76
17.83	10.16	25.78	20.58
18.23	25.54	28.13	11.45

20

30

【 0 1 4 7 】

実施例 6：化合物 I 結晶形 I の調製

実施例 1 で調製された化合物 I ( 1 . 0 g ) をガラスびんに入れ、酢酸エチル 2 0 m L を添加し、かつ室温で 7 2 h 攪拌し、そしてろ過して化合物 I 結晶形 I を得た。

【 0 1 4 8 】

化合物 I 結晶形 I の X R P D パターンは、図 1 0 に示され、X R P D ピーク位置および相対ピーク強度は、表 5 にリストされた。

【 0 1 4 9 】

化合物 I 結晶形 I の D S C チャートは、図 1 1 に示され、サンプル吸熱ピークの開始温度は、約 1 9 0 . 7 9 ± 2 であった。

40

【 0 1 5 0 】

化合物 I 結晶形 I の T G A チャートは、図 1 2 に示され、当該結晶形は無水物であった。

【 0 1 5 1 】

50

## 【表 5】

表 5 : 化合物 I 結晶形 I の XRPD データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
5.53	53.21	20.13	21.64
11.18	19.97	20.36	38.00
12.33	11.89	20.87	10.37
12.67	18.65	21.71	34.19
12.95	16.44	22.62	100
14.12	28.79	24.86	32.95
14.46	19.47	25.13	15.89
14.89	29.30	25.67	20.43
15.95	46.82	26.16	18.58
16.89	37.45	26.84	15.59
18.00	83.32	27.20	73.92
18.36	17.14	27.80	11.02
18.77	48.60	28.28	15.27
19.55	98.51		

10

20

## 【 0 1 5 2 】

実施例 7 : 化合物 I フマル酸塩結晶形 A の調製

化合物 I フマル酸塩結晶形 C ( 6 g ) を 4 5 で無水エタノールに 1 2 h 以上攪拌して化合物 I フマル酸塩結晶を得た。当該結晶は、核磁気共鳴スペクトルによって特徴づけを行い、<sup>1</sup>H NMR データは、以下の通りであった。

## 【 0 1 5 3 】

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 2 . 6 8 ( b r , 3 H ) , 9 . 6 5 ( s , 1 H ) , 9 . 1 3 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 6 6 ( d , J = 4 . 4 Hz , 1 H ) , 8 . 4 4 ( d d , J = 8 . 8 , 2 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 4 1 ( d , J = 1 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 9 7 ( d d , J = 8 . 4 , 1 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 9 1 ( d , J = 4 . 4 Hz , 1 H ) , 7 . 8 6 ( d , J = 8 . 4 Hz , 1 H ) , 6 . 8 1 ( b r , 1 H ) , 6 . 7 7 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 6 . 6 2 ( s , 2 H ) , 6 . 3 0 ( b r , 1 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 7 6 ( m , 4 H ) , 3 . 6 7 - 3 . 6 0 ( m , 4 H ) , 2 . 6 2 - 2 . 5 6 ( m , 1 H ) , 2 . 3 3 ( s , 3 H ) , 2 . 2 5 ( s , 3 H ) , 1 . 6 1 ( d , J = 8 . 4 Hz , 1 H ) .

30

得られた結晶の XRPD パターンは、図 2 に示され、XRPD ピーク位置および相対ピーク強度は、表 6 にリストされた。得られた XRPD データから分かるように、得られた結晶は、化合物 I フマル酸塩結晶形 A であった。

40

## 【 0 1 5 4 】

DSC チャートは、図 3 A に示され、サンプル吸熱ピークの開始温度は、約 2 0 6 . 5 ± 2 であった。

## 【 0 1 5 5 】

TGA チャートは、図 3 B に示され、当該結晶形は無水物であった。

## 【 0 1 5 6 】

50

## 【表 6】

表 6：化合物 I フマル酸塩結晶形 A の XRPD データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
5.46	70.94	18.42	100
9.77	58.73	19.08	31.35
11.00	17.31	19.72	6.3
12.10	14.26	20.45	19.22
12.83	8.91	21.02	12.96
13.89	31.42	21.48	23.5
14.86	19.53	22.17	6.85
15.63	18.15	22.50	23.04
16.26	23.75	23.51	25.21
16.49	4.98	23.80	17.07
16.73	10.77	25.66	3.47
17.02	9.34	26.44	65.34
17.22	57.3	27.75	62.5
18.05	37.8	29.81	20.43

10

20

## 【 0 1 5 7 】

実施例 8：化合物 I フマル酸塩結晶形 D の調製

化合物 I フマル酸塩結晶形 A (約 200 mg) を DMF (約 1 ml) に 20 または 40 で 72 h 懸濁攪拌して化合物 I フマル酸塩結晶形 D を得た。得られた結晶形 D の XRPD パターンは、図 13 に示され、XRPD ピーク位置および相対ピーク強度は、表 7 にリストされた。DSC チャートは、図 14 に示され、サンプル吸熱ピークの開始温度 (onset) は、約 159.0 ± 2 であった。TGA チャートは、図 15 に示され、180 に加熱されたときの重量減少は、約 11% であった。

30

## 【 0 1 5 8 】

40

50

## 【表 7】

表 7：化合物 I フマル酸塩結晶形 D の XRPD データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
4.66	25.17	19.72	9.52
5.40	6.53	20.54	79.5
9.43	63.87	21.12	17.1
10.56	16.79	21.4	35.25
12.21	23.45	22.41	44.55
13.0	5.21	23.30	30.65
14.2	13.7	23.59	44.94
14.5	12.03	23.83	53.09
15.21	30.76	24.26	8.56
15.70	57.92	24.69	7.28
16.19	12.13	25.16	15.11
16.5	60.99	25.57	9.02
16.97	69.99	25.87	9.42
17.74	100	27.03	41.64
18.23	89.66	27.69	5.79
18.59	21.18	29.09	5.91
18.90	36.86	29.44	15.25
19.28	8.39		

## 【 0 1 5 9 】

実施例 9：化合物 I フマル酸塩結晶形 F の調製

化合物 I フマル酸塩結晶形 A ( 4 . 0 g ) を熱い DMF ( 6 0 m l ) に溶解し、精製水 1 4 0 m l を添加した。化合物 I フマル酸塩結晶形 F の種結晶 ( 約 1 0 0 m g / m l 化合物 I フマル酸塩 5 0 0 μ l の溶液に水 1 . 5 m l を添加し、結晶形 F の種結晶を析出した ) を添加した後精製水 4 0 m l を滴下した。固体をろ過し、乾燥して化合物 I フマル酸塩結晶形 F ( 2 . 6 7 g ) を得た。得られた結晶形 F の XRPD パターンは、図 1 6 に示され、XRPD ピーク位置および相対ピーク強度は、表 8 にリストされた。DSC パターンは、図 1 7 に示されるように、4 0 ~ 1 5 0 で広い吸熱ピークを有した。TGA チャートは、図 1 8 に示され、1 0 0 に加熱されたときの重量減少は、約 1 0 % であった。

## 【 0 1 6 0 】

10

20

30

40

50

## 【表 8】

表 8 : 化合物 I フマル酸塩結晶形 F の X R P D データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
5.96	100	20.76	19.58
8.75	5.37	21.71	9.52
9.03	8.28	21.90	10.36
12.03	8.51	23.61	9.6
12.85	19.56	25.42	17.12
13.86	20.83	25.76	46.6
15.70	9.49	26.48	49.86
16.05	9.81	27.02	27.21
16.34	7.78	27.49	8.57
17.17	23.56	28.06	9.9
18.15	34.58		

10

20

## 【 0 1 6 1 】

## 実施例 10 : 化合物 I フマル酸塩結晶形 G の調製

化合物 I フマル酸塩結晶形 F (約 100 mg) を 40 °C で n - ヘプタン 1 ml に 72 h 懸濁攪拌した。固体をろ過、乾燥して化合物 I フマル酸塩結晶形 G を得た。得られた結晶形 G の X R P D パターンは、図 19 に示され、X R P D ピーク位置および相対ピーク強度は、表 9 にリストされた。D S C チャートは、図 20 に示されるように、40 ~ 140 °C で広い吸熱ピークを有した。T G A チャートは、図 21 に示され、100 °C に加熱されたときの重量減少は、約 10 % であった。

## 【 0 1 6 2 】

30

40

50

## 【表 9】

表 9：化合物 I フマル酸塩結晶形 G の X R P D データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
6.23	100	18.36	36.43
8.87	5.78	19.62	21.21
11.34	11.22	20.75	13.71
11.99	5.16	21.56	11.28
12.89	12	21.88	9.75
13.24	22.76	23.61	6.7
14.87	37.65	23.84	11.28
15.07	7.52	24.20	5.96
15.73	7.37	24.55	7.03
16.45	24.25	25.31	34.68
16.71	10.37	26.01	39.33
17.06	8.71	26.79	27.71
17.34	18.71	27.22	20.58
17.70	13.01	27.72	11.94
18.04	12.15	29.54	5.33

## 【 0 1 6 3 】

## 実施例 1 1：化合物 I アモルファスの調製

化合物 I 結晶形 I ( 3 . 3 g ) をテトラヒドロフラン ( 1 0 0 m l ) に溶解し、5 0 にロータリーエバポレーターで溶媒を速やかに除去して化合物 I アモルファスを得た。得られたアモルファスの X R P D パターンは、図 3 7 に示される通りであった。

## 【 0 1 6 4 】

## 実施例 1 2：化合物 I 結晶形 I I の調製

化合物 I 結晶形 I ( 約 1 0 0 m g ) の D M F 1 m l に 4 0 で 7 2 h 懸濁攪拌した後遠心し、固体を n - ヘプタンで洗浄した後、乾燥して化合物 I 結晶形 I I を得た。得られた結晶形 I I の X R P D パターンは、図 2 2 に示され、X R P D ピーク位置および相対ピーク強度は、表 1 0 にリストされた。D S C チャートは、図 2 3 に示される通りであった。T G A チャートは、図 2 4 に示され、1 6 0 に加熱されたときの重量減少は、1 3 . 6 % であった。

## 【 0 1 6 5 】

10

20

30

40

50

## 【表 10】

表 10 : 化合物 I 結晶形 I I の XRPD データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
6.48	8.35	20.43	15.06
9.75	17.06	20.61	85.7
10.82	18.82	21.25	33.05
12.69	22.14	21.69	34.17
15.03	58.21	22.04	16.44
15.31	20.01	22.61	100
15.50	6.18	23.60	12.84
15.78	32.56	23.93	13.32
16.25	44.53	25.65	26.94
18.54	25.2	26.48	5.59
18.90	15.9	27.70	8.54
19.27	7.49	27.96	9.56
19.39	9.14	29.76	8.93
19.62	22.81	32.17	19.91
20.18	25.76	20.43	15.06

## 【 0 1 6 6 】

実施例 13 : 化合物 I 結晶形 I I I の調製

化合物 I アモルファス (約 100 mg) を n - プロパノール 1 ml に 20 で 72 h 懸濁攪拌した後遠心し、乾燥して化合物 I 結晶形 I I I を得た。得られた結晶形 I I I の XRPD パターンは、図 25 に示され、XRPD ピーク位置および相対ピーク強度は、表 11 にリストされた。DSC チャートは、図 26 に示される通りであった。TGA チャートは、図 27 に示され、160 に加熱されたときの重量減少は、10.4% であった。

## 【 0 1 6 7 】

10

20

30

40

50

## 【表 1 1】

表 1 1 : 化合物 I 結晶形 I I I の X R P D データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
8.29	8.94	20.05	26.98
9.06	81.05	20.29	54.69
9.95	40.75	20.70	10.04
12.34	43.97	20.96	13.14
12.68	19.39	22.01	80.29
14.30	39.42	23.62	35.28
14.81	8.45	25.21	100
15.57	92.39	25.54	6.14
16.00	38.25	27.38	30.78
17.29	19.37	28.15	12.91
17.71	18.41	32.25	6.87
18.55	25.2	33.86	9.03
18.87	9.22		

10

20

## 【 0 1 6 8】

実施例 1 4 : 化合物 I 結晶形 I V の調製

化合物 I アモルファス ( 約 1 0 0 m g ) をジクロロメタン 1 m l に 2 0 で 7 2 h 懸濁攪拌した後遠心し、乾燥して化合物 I 結晶形 I V を得た。得られた結晶形 I V の X R P D パターンは、図 2 8 に示され、X R P D ピーク位置および相対ピーク強度は、表 1 2 にリストされた。D S C チャートは、図 2 9 にリストされる通りであった。T G A チャートは、図 3 0 にリストされ、2 2 0 に加熱されたときの重量減少は、約 4 % であった。

## 【 0 1 6 9】

30

40

50

## 【表 1 2】

表 1 2 : 化合物 I 結晶形 I V の X R P D データ

ピーク位置 $2\theta (^{\circ}) \pm 0.2^{\circ}$	相対ピーク強度 %	ピーク位置 $2\theta (^{\circ}) \pm 0.2^{\circ}$	相対ピーク強度 %
7.37	8.11	21.84	13.05
10.54	8.46	22.04	10.38
14.86	100	23.02	28.06
15.04	42.2	23.54	24.95
15.89	11.04	23.79	33.3
16.23	5.01	24.48	18.71
16.70	29.65	24.96	7.79
18.57	29.6	25.33	24.98
19.15	6.2	27.12	17.64
19.54	55.98	28.61	12.19
20.52	6.87	33.28	5.71
21.46	5.46		

10

20

## 【 0 1 7 0】

実施例 1 5 : 化合物 I 結晶形 V の調製

化合物 I アモルファス (約 1 0 0 m g ) をアセトニトリル 1 m l に 2 0 で 7 2 h 懸濁攪拌した後遠心し、乾燥して化合物 I 結晶形 V を得た。得られた結晶形 V の X R P D パターンは、図 3 1 に示され、X R P D ピーク位置および相対ピーク強度は、表 1 3 にリストされた。D S C チャートは、図 3 2 に示される通りであった。T G A チャートは、図 3 3 に示され、8 0 に加熱されたときの重量減少は、約 5 % であった。

## 【 0 1 7 1】

## 【表 1 3】

表 1 3 : 化合物 I 結晶形 V の X R P D データ

ピーク位置 $2\theta (^{\circ}) \pm 0.2^{\circ}$	相対ピーク強度 %	ピーク位置 $2\theta (^{\circ}) \pm 0.2^{\circ}$	相対ピーク強度 %
9.65	11.2	19.07	36.14
10.69	27.56	19.47	13.42
11.88	13.42	19.67	19.06
12.65	16.4	21.49	77.93
13.75	37.46	22.48	30.27
14.98	24.62	22.89	100
16.24	54.8	25.76	22.22
16.52	21.54	27.31	49.18
18.08	57.8	27.81	23.81
18.69	22.1	32.17	7.64

30

40

## 【 0 1 7 2】

実施例 1 6 : 化合物 I 結晶形 V I の調製

化合物 I アモルファス (約 1 0 0 m g ) を無水メタノール 1 m g に溶解し、ゆっくりと

50

揮発させて化合物 I 結晶形 V I を得た。得られた結晶形 V I の X R P D パターンは、図 3 4 に示され、X R P D ピーク位置および相対ピーク強度は、表 1 4 にリストされた。D S C チャートは、図 3 5 に示され、サンプル吸熱ピークの開始温度 ( o n s e t ) は、約 1 9 9 . 5 であつた。T G A チャートは、図 3 6 に示され、サンプルは、融解前に重量減少が基本的になし、結晶形 V I が無水結晶形であると表明された。

【 0 1 7 3 】

【表 1 4】

表 1 4 : 化合物 I 結晶形 V I の X R P D データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
5.53	22.41	20.37	36.58
11.17	9.3	20.89	9.8
12.95	10.7	22.63	83.87
14.14	20.58	23.33	5.86
14.88	26.54	24.48	9.47
15.91	43.41	25.15	13.08
16.90	29.84	26.21	17.4
17.16	7.41	26.93	12.2
17.53	11.36	27.24	37.66
18.04	28.13	27.81	10.02
18.70	8.74	36.21	6.82
19.56	100		

【 0 1 7 4 】

実施例 1 7 : 化合物 I フマル酸塩結晶形 C の調製

化合物 I フマル酸塩結晶形 A ( 6 g ) をガラスびんに入れ、エタノール 3 0 m L および水 3 0 m L を添加し、4 5 で 1 2 h 攪拌し、ろ過して化合物 I フマル酸塩結晶形 C を得た。得られた結晶形 C の X R P D パターンは、図 3 8 に示され、X R P D ピーク位置および相対ピーク強度は、表 1 5 にリストされた。D S C チャートは、図 3 9 に示される通りであつた。T G A チャートは、図 4 0 に示され、1 0 0 に加熱されたときの重量減少は、約 7 % であつた。

【 0 1 7 5 】

10

20

30

40

50

## 【表 15】

表 15 : 化合物 I フマル酸塩結晶形 C の XRPD データ

ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %	ピーク位置 2θ (°) ± 0.2°	相対ピーク強度 %
8.52	9.32	20.00	22.43
9.11	100	20.21	14.08
10.03	10.3	20.47	5.61
10.99	24.47	20.98	5.43
13.22	8.84	22.28	41.41
13.67	6.26	23.09	8.49
14.38	14.17	24.92	5.5
17.00	12.68	25.08	8.81
17.16	13.7	25.88	93.23
17.53	16.66	27.72	29.48
17.93	12.33	30.72	6.43
18.08	14.39	36.21	6.82

10

20

## 【0176】

試験例 1 : 化合物 I フマル酸塩結晶形 A の溶解度測定

化合物 I フマル酸塩結晶形 A の異なる pH での溶解度データを表 16 にリストした。

## 【0177】

## 【表 16】

表 16 : 化合物 I フマル酸塩結晶形 A の異なる pH での溶解度

緩衝液 pH	溶解度 mg/ml
1.0	≥12.2
2.0	3.5
3.0	2.5

30

## 【0178】

試験例 2 : 化合物 I フマル酸塩結晶形 A の安定性試験

化合物 I フマル酸塩結晶形 A の影響要因の条件下での安定性データを、表 17 (HPLC 純度 : 面積で規格化された純度) にリストした。

40

## 【0179】

50

## 【表 17】

表 17：化合物 I フマル酸塩結晶形 A 安定性試験

条件	時間	外観	結晶形	HPLC 純度
0 日		白い固体	結晶形 A	99.6%
高温 60°C±2°C	30 日	白い固体	結晶形 A	99.3%
高湿 25°C±2°C/92.5%RH±5%RH	30 日	白い固体	結晶形 A	99.5%

10

## 【0180】

試験結果は、化合物 I 結晶形 A が高温 / 高湿度条件下で優れた安定性を持っていることを示した。

## 【0181】

試験例 3：化合物 I フマル酸塩結晶形 A の動的水分吸着試験

設備情報：SMS (Surface Measurement Systems) Intrinsic

試験方法：温度 25、保護ガス N<sub>2</sub>、最大バランス時間 120 min、RH 範囲 0% - 90% - 0%。

20

## 【0182】

化合物 I フマル酸塩結晶形 A の DVS プロットは、図 4-1 に示され、湿度が 90% まで上昇したとき、化合物 I フマル酸塩結晶形 A は、水分約 0.7% を吸着し、湿度 90% から湿度 0% まで下げたとき、吸着された水分は、完全に脱着できた。DVS 試験の前後で結晶形は変化しなかった。

## 【0183】

試験例 4：化合物 I 結晶形 VI の動的水分吸着試験

設備情報：SMS (Surface Measurement Systems) Intrinsic

試験方法：温度 25、保護ガス N<sub>2</sub>、最大バランス時間 120 min、RH 範囲 0% - 90% - 0%。

30

## 【0184】

化合物 I 結晶形 VI の DVS プロットは、図 4-2 に示され、湿度が 90% まで上昇したとき、化合物 I フマル酸塩結晶形 VI は、水分約 0.6% を吸着し、湿度 90% から湿度 0% まで下げたとき、吸着された水分は、完全に脱着できた。DVS 試験の前後で結晶形は変化しなかった。

## 【0185】

試験例 5：RET 酵素に対する化合物 I フマル酸塩結晶形 A の阻害作用

HTRF KinEASE-TK (Cisbio) キットを採用して RET 野生型、RET 突然変異型 (RET<sup>V804M</sup>、RET<sup>V804L</sup> および RET<sup>M918T</sup>) および RET 融合型 (CCDC6-RET および KIF5B-RET) に対する化合物 I フマル酸塩結晶形 A の活性阻害作用を測定した。

40

## 【0186】

前述した異なるタイプの RET 酵素を異なる濃度の測定化合物 (9 つの濃度点) と室温で 30 min 予備インキュベートした後、基質とアデノシン三リン酸 (ATP) を添加して反応を開始した。室温で 40 min インキュベートした後 TK 抗体 - クリプテートとアビジンストレプトシン - XL665 を添加し、室温で 60 min インキュベートして検出した。異なるタイプの RET 酵素の反応条件を次の表に示した。

## 【0187】

50

【表 18】

RET 酵素タイプ	RET (nM)	ATP (μM)	TK- 基質 (μM)
RET	0.2	30	1
RET <sup>V804M</sup>	0.6	15	1
RET <sup>V804L</sup>	0.6	10	1
RET <sup>M918T</sup>	0.3	15	1
CCDC6-RET	0.3	15	1
KIF5B-RET	0.6	25	1

10

## 【0188】

溶媒群 (DMSO) を陰性対照とし、緩衝液群 (RET 酵素を含まない) をブランク対照として、異なる濃度の化合物の相対的な阻害活性百分率を次の式に従って計算した。

## 【0189】

相対的な阻害活性百分率 =  $1 - (\text{異なる濃度の化合物群} - \text{ブランク対照}) / (\text{陰性対照} - \text{ブランク対照}) * 100\%$

異なる濃度の化合物の相対的な阻害活性百分率を化合物濃度に対してプロットし、曲線を 4 パラメーターモデルに従ってフィッティングして IC<sub>50</sub> 値を次の式で計算した。

## 【0190】

## 【数 1】

$$y = \min + (\max - \min) / (1 + (x / IC_{50})^{-Hill slope})$$

20

そのうち、y は、相対的な阻害活性百分率であり、max、min は、それぞれフィッティングされた曲線の最大値、最小値であり、x は、化合物の対数濃度であり、Hill slope は、曲線の傾きである。

## 【0191】

野生型 RET 酵素、RET<sup>V804M</sup> 酵素、RET<sup>V804L</sup> 酵素、RET<sup>M918T</sup> 酵素、CCDC6-RET 酵素、KIF5B-RET 酵素に対する本願に係る化合物イフマル酸塩結晶形 A の阻害作用を、次の表に示した。

30

## 【0192】

## 【表 19】

各タイプの RET 酵素に対する化合物イフマル酸塩結晶形 A の阻害 IC<sub>50</sub> 値

RET 酵素タイプ	RET 酵素に対する阻害 IC <sub>50</sub> (nM)
RET	0.56±0.09
RET <sup>V804M</sup>	0.60±0.20
RET <sup>V804L</sup>	1.59±0.51
RET <sup>M918T</sup>	2.23±0.64
CCDC6-RET	2.48±1.00
KIF5B-RET	0.56±0.10

40

## 【0193】

前記の表のデータは、化合物イフマル酸塩結晶形 A が測定された 6 つのタイプの RET

50

キナーゼ (RET、RET<sup>V804M</sup>、RET<sup>V804L</sup>、RET<sup>M918T</sup>、CCDC6-RET および KIF5B-RET) の酵素活性に対して明らかな阻害作用を有することを示した。

## 【0194】

試験例6：マウスにおける化合物Iフマル酸塩結晶形Aの薬物動態研究

雌のBalb/cマウス(6匹)に1mg/kgの化合物Iフマル酸塩結晶Aを経口浣腸で投与した。化合物は、まず0.5%メチルセルロース溶液で溶解し、かつ超音波をかけ、化合物が完全に溶解または均一に懸濁していることを確認した。投与した後30min、1h、2h、4h、8h、12h、16h、24hで0.2mlの血液(EDTA-K<sub>2</sub>抗凝固)を静脈から採取した。採取した全血をアイスボックスに一時的に保管し、2h以内に10min遠心して血漿を分離し(4)、収集された血漿を-80の冷蔵庫で保存し、測定に用いられた。

10

## 【0195】

化合物Iの血中濃度はLC-MS/MSで検出され、線形範囲は10~10000ng/mlであった。計算された薬物動態パラメータを下の表に示した。

## 【0196】

## 【表20】

マウスにおける化合物Iフマル酸塩結晶形Aの薬物動態研究

パラメーター	単位	PO (1 mg/kg)
AUC <sub>INF</sub>	h*ng/ml	11381
AUC <sub>last</sub>	h*ng/ml	11354
C <sub>max</sub>	ng/ml	2060
V <sub>d</sub>	ml/kg	356
Cl	ml/h/kg	88
t <sub>1/2</sub>	h	2.81
T <sub>max</sub>	h	1.00

20

30

## 【0197】

上記の表のデータは、化合物Iフマル酸塩結晶形Aがマウスにおいて、優れた薬物動態特性を有することを示した。

## 【0198】

前述した具体的な実施形態は、本発明をさらに詳細に説明するものである。しかし、これは、本発明の前述した主題の範囲が列举された実施例に限定されると解釈されるべきではなく、本発明の内容に基づいて実施されるすべての技術案はすべて本発明の範囲に含まれる。

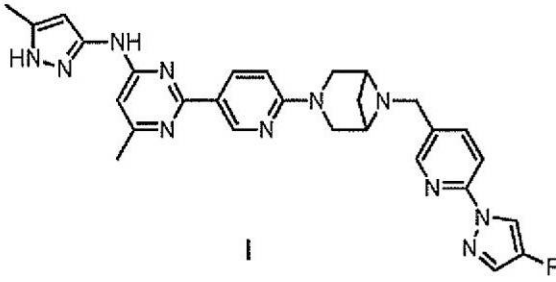
40

以下に出願時の特許請求の範囲の記載を示す。

## [請求項1]

フマル酸塩およびパラトルエンスルホン酸塩から選ばれた化合物Iの塩であって、

## 【化 1】



好ましくは、化合物 I の塩が化合物 I のフマル酸塩であり、そのうち、化合物 I とフマル酸とのモル比が 1 : 1 である、化合物 I の塩。

## [請求項 2]

化合物 I フマル酸塩結晶形 A であって、前記結晶形 A の XRPD スペクトルは、約  $5.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.75 \pm 0.2^\circ$  および / または  $18.43 \pm 0.2^\circ$  の 2 $\theta$  における回折ピークを含み、好ましくは、約  $17.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.55 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.86 \pm 0.2^\circ$  の 2 $\theta$  における回折ピークをさらに含み、より好ましくは、約  $10.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.09 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.87 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.25 \pm 0.2^\circ$  および / または  $19.11 \pm 0.2^\circ$  の 2 $\theta$  における回折ピークをさらに含み、さらに好ましくは、約  $15.63 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.48 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.83 \pm 0.2^\circ$  および / または  $29.86 \pm 0.2^\circ$  の 2 $\theta$  における回折ピークを含み、かつ、よりさらに好ましくは、約  $12.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.02 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.08 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.64 \pm 0.2^\circ$  の 2 $\theta$  における回折ピークをさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物 I の塩。

## [請求項 3]

前記結晶形 A の XRPD パターンは、基本的に図 1 または図 2 に示され、かつ好ましくは、図 1 または図 2 に示される通りであり、

好ましくは、前記結晶形 A における化合物 I とフマル酸とのモル比が 1 : 1 であることを特徴とする、請求項 2 に記載の化合物 I の塩。

## [請求項 4]

化合物 I フマル酸塩結晶形 B であって、前記結晶形 B の XRPD パターンは、約  $9.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.57 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.78 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.74 \pm 0.2^\circ$  の 2 $\theta$  における回折ピークを含み、好ましくは、約  $15.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.13 \pm 0.2^\circ$  および / または  $22.08 \pm 0.2^\circ$  の 2 $\theta$  における回折ピークをさらに含み、より好ましくは、約  $13.62 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.29 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.81 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.58 \pm 0.2^\circ$  および / または  $26.91 \pm 0.2^\circ$  の 2 $\theta$  における回折ピークをさらに含み、かつ、さらに好ましくは、約  $5.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.26 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.31 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.87 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.24 \pm 0.2^\circ$  の 2 $\theta$  における回折ピークをさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物 I の塩。

## [請求項 5]

前記結晶形 B の XRPD パターンは、基本的に図 4 に示され、かつ、好ましくは、図 4 に示される通りであることを特徴とする、請求項 4 に記載の化合物 I の塩。

## [請求項 6]

化合物 I フマル酸塩結晶形 C であって、前記結晶形 C の XRPD パターンは、約  $9.13 \pm 0.2^\circ$  および / または  $26.08 \pm 0.2^\circ$  の 2 $\theta$  における回折ピークを含み、好ましくは、約  $11.09 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.63 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $2$

0.21 ± 0.2°, 22.31 ± 0.2° および / または 27.92 ± 0.2° の 2 における回折ピークをさらに含み、より好ましくは、約 10.05 ± 0.2°, 13.27 ± 0.2°, 13.78 ± 0.2°, 14.39 ± 0.2° および / または 17.24 ± 0.2° の 2 における回折ピークをさらに含み、かつ、さらに好ましくは、約 8.58 ± 0.2°, 16.84 ± 0.2°, 23.12 ± 0.2° および / または 25.13 ± 0.2° の 2 における回折ピークをさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物 I の塩。

[請求項 7]

前記結晶形 C の XRPD パターンは、基本的に図 6 または図 38 に示され、かつ、好ましくは、図 6 または図 38 に示される通りであることを特徴とする、請求項 6 に記載の化合物 I の塩。

10

[請求項 8]

化合物 I フマル酸塩結晶形 D であって、前記結晶形 D の XRPD パターンが、基本的に図 13 に示され、かつ、好ましくは、図 13 に示される通りである化合物 I のフマル酸塩の結晶形 D、

化合物 I フマル酸塩結晶形 F であって、前記結晶形 F の XRPD パターンが、基本的に図 16 に示され、かつ、好ましくは、図 16 に示される通りである化合物 I のフマル酸塩の結晶形 F、または、

化合物 I フマル酸塩結晶形 G であって、前記結晶形 G の XRPD パターンが、基本的に図 19 に示され、かつ、好ましくは、図 19 に示される通りである化合物 I のフマル酸塩の結晶形 G、

20

であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物 I の塩。

[請求項 9]

化合物 I パラトルエンスルホン酸塩結晶形 A であって、前記結晶形 A の XRPD パターンは、約 4.69 ± 0.2° および / または 13.87 ± 0.2° の 2 における回折ピークを含み、好ましくは、約 16.98 ± 0.2°, 18.23 ± 0.2°, 19.27 ± 0.2°, 19.98 ± 0.2°, 22.08 ± 0.2°, 23.35 ± 0.2° および / または 25.78 ± 0.2° の 2 における回折ピークをさらに含み、より好ましくは、約 8.25 ± 0.2°, 12.23 ± 0.2°, 15.60 ± 0.2°, 17.83 ± 0.2°, 22.49 ± 0.2°, 24.30 ± 0.2°, 25.17 ± 0.2° および / または 28.13 ± 0.2° の 2 における回折ピークをさらに含み、かつ、さらに好ましくは、約 10.65 ± 0.2°, 12.77 ± 0.2° および / または 20.84 ± 0.2° の 2 における回折ピークをさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物 I の塩。

30

[請求項 10]

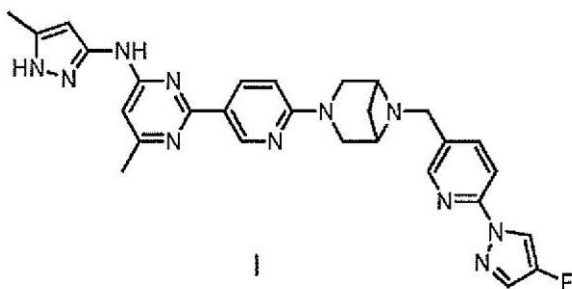
前記結晶形 A の XRPD パターンは、基本的に図 7 に示され、かつ、好ましくは、図 7 に示される通りであることを特徴とする、請求項 9 に記載の化合物 I の塩。

[請求項 11]

結晶形態であり、好ましくは結晶形 I であり、

【化 2】

40



そのうち、前記結晶形 I の XRPD パターンは、約 18.00 ± 0.2°, 19.55

50

$\pm 0.2^\circ$ 、 $22.62 \pm 0.2^\circ$  および / または  $27.20 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークを含み、好ましくは、約  $5.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.95 \pm 0.2^\circ$  および / または  $18.77 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含み、より好ましくは、約  $14.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.36 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.71 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.86 \pm 0.2^\circ$  および / または  $25.67 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含み、かつ、さらに好ましくは、約  $11.18 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.33 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.67 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.46 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.36 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.87 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.80 \pm 0.2^\circ$  および / または  $28.28 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークをさらに含む、化合物 I。

10

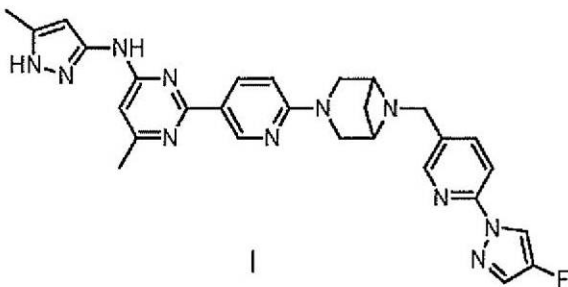
[請求項 1 2]

前記結晶形 I の XRPD パターンは、基本的に図 10 に示され、かつ、好ましくは、図 10 に示される通りであることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の化合物 I。

[請求項 1 3]

結晶形態であり、好ましくは結晶形 II であり、

【化 3】



20

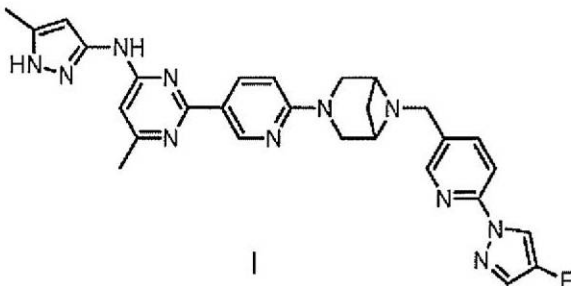
そのうち、前記結晶形 II の XRPD パターンは、約  $15.03 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.69 \pm 0.2^\circ$  および / または  $22.61 \pm 0.2^\circ$  の 2 における回折ピークを含み、

好ましくは、前記結晶形 II の XRPD パターンは、基本的に図 22 に示され、かつ、好ましくは、図 22 に示される通りである、化合物 I。

30

[請求項 1 4]

【化 4】



40

化合物 I の結晶形 III であって、その XRPD パターンが基本的に図 25 に示され、かつ、好ましくは、図 25 に示される通りである化合物 I の結晶形 III、

化合物 I の結晶形 IV であって、その XRPD パターンが基本的に図 28 に示され、かつ、好ましくは、図 28 に示される通りである化合物 I の結晶形 IV、

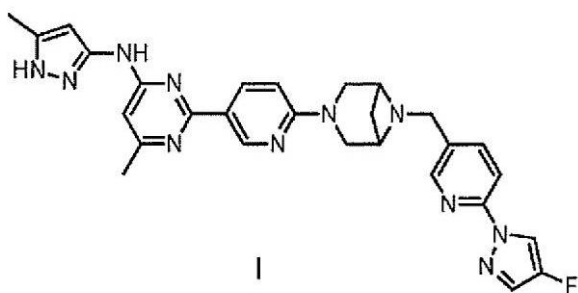
化合物 I の結晶形 V であって、その XRPD パターンが基本的に図 31 に示され、かつ、好ましくは、図 31 に示される通りである化合物 I の結晶形 V、

である、化合物 I。

[請求項 1 5]

50

結晶形態であり、好ましくは化合物I結晶形V Iであり、  
【化5】



10

そのうち、前記結晶形V IのXRPDパターンは、約 $18.04 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.63 \pm 0.2^\circ$ および/または $27.24 \pm 0.2^\circ$ の $2\theta$ における回折ピークを含み、好ましくは、化合物I結晶形V IのXRPDパターンは、約 $5.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.91 \pm 0.2^\circ$ および/または $18.70 \pm 0.2^\circ$ の $2\theta$ における回折ピークをさらに含み、より好ましくは、化合物Iの結晶形V IのXRPDパターンは、約 $14.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.90 \pm 0.2^\circ$ および/または $20.37 \pm 0.2^\circ$ の $2\theta$ における回折ピークをさらに含み、さらに好ましくは、化合物I結晶形V IのXRPDパターンは、約 $11.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.15 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.93 \pm 0.2^\circ$ および/または $27.81 \pm 0.2^\circ$ の $2\theta$ における回折ピークをさらに含む、化合物I。

20

[請求項16]

前記結晶形V IのXRPDパターンは、基本的に図34に示され、好ましくは図34に示される通りであることを特徴とする請求項15に記載の化合物I。

[請求項17]

請求項1~10のいずれか一項に記載の化合物Iの塩（例えば、化合物Iフマル酸塩またはパラトルエンスルホン酸塩、特に化合物Iフマル酸塩の結晶形A、結晶形B、結晶形C、結晶形D、結晶形Fまたは結晶形G、あるいは、パラトルエンスルホン酸塩結晶形A）、あるいは、請求項11~16のいずれか一項に記載の結晶形態の化合物I（例えば、結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、結晶形Vまたは結晶形VI）、および、1種または複数種の薬学的に許容される担体を含む、薬物組成物。

30

[請求項18]

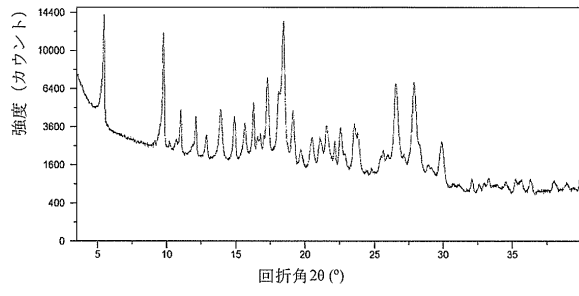
RET活性に関連する疾患または症候を予防または治療する方法であって、これを必要とする個体に、治療有効量の請求項1~10のいずれか一項に記載の化合物Iの塩（例えば、化合物Iフマル酸塩またはパラトルエンスルホン酸塩、特に化合物Iフマル酸塩の結晶形A、結晶形B、結晶形C、結晶形D、結晶形Fまたは結晶形G、あるいは、パラトルエンスルホン酸塩結晶形A）、あるいは、請求項11~16のいずれか一項に記載の結晶形態の化合物I（例えば、結晶形I、結晶形II、結晶形III、結晶形IV、結晶形Vまたは結晶形VI）、またはそれらの任意の組み合わせを投与することを含み、前記RET活性に関連する疾患または症候は、過敏性腸症候群、あるいは、肺癌（例えば非小細胞肺癌）、乳癌、頭頸部癌、直腸癌、肝臓癌、リンパ腫、甲状腺癌（例えば甲状腺髄様癌又は乳頭甲状腺癌）、大腸がん、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、脳腫瘍又は肉腫を含む癌または腫瘍である、RET活性に関連する疾患または症候を予防または治療する方法。

40

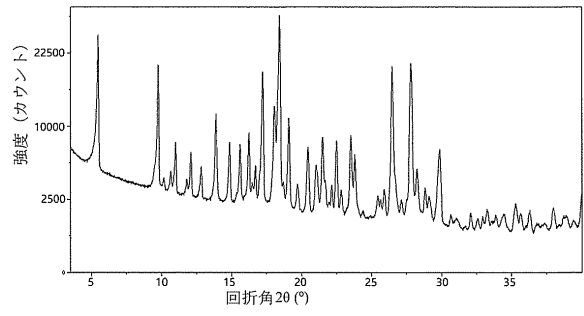
50

【図面】

【図 1】

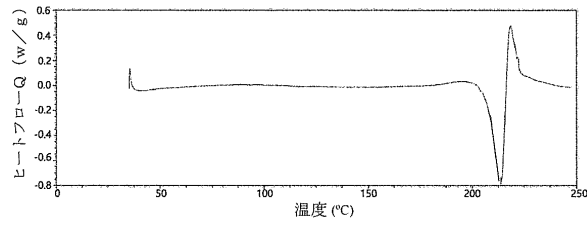


【図 2】

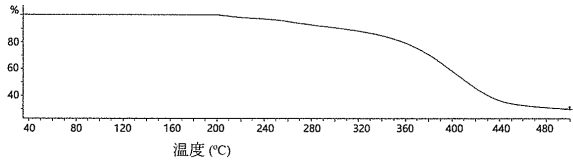


10

【図 3 A】

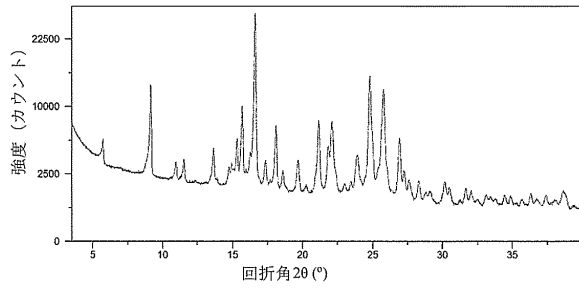


【図 3 B】

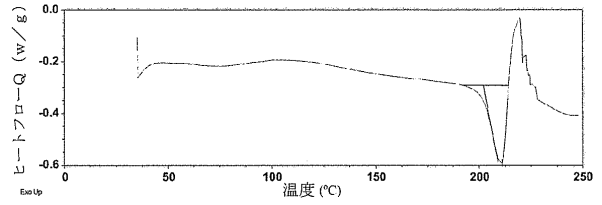


20

【図 4】



【図 5】

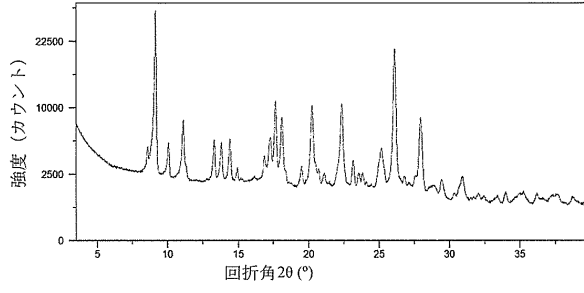


30

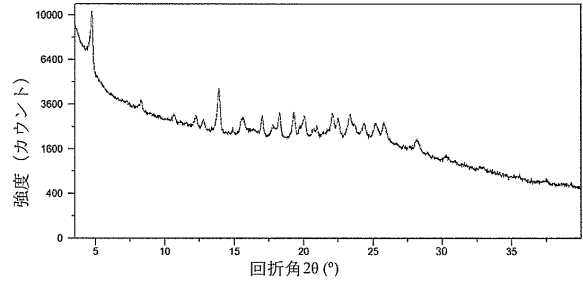
40

50

【 図 6 】

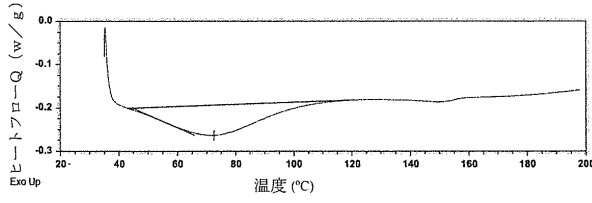


【 図 7 】

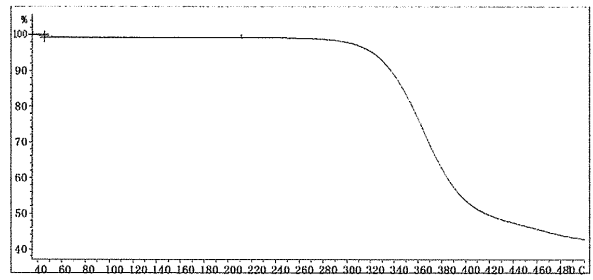


10

【 図 8 】

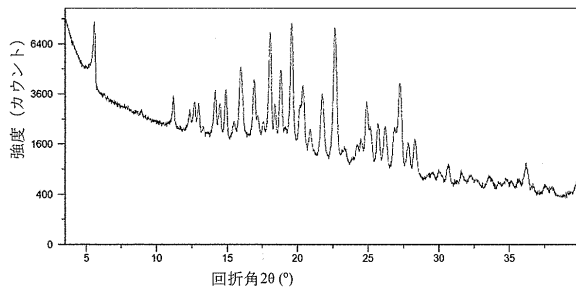


【 図 9 】

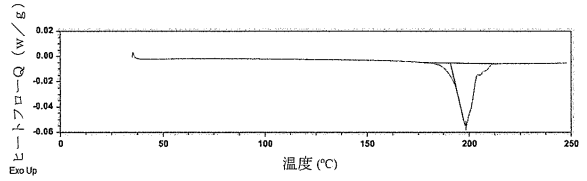


20

【 図 10 】



【 図 11 】

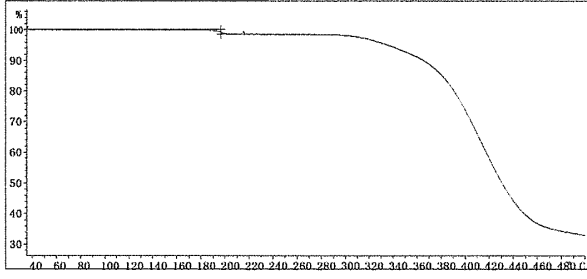


30

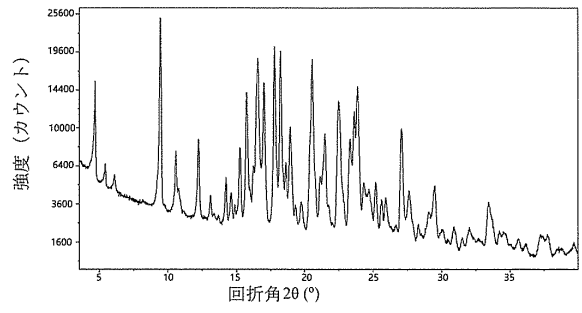
40

50

【 1 2 】

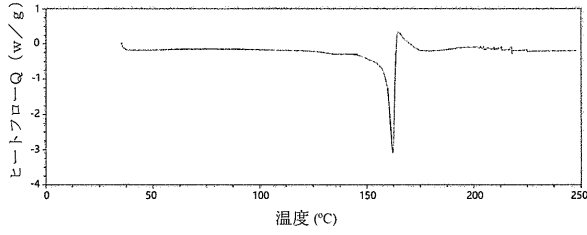


【 1 3 】

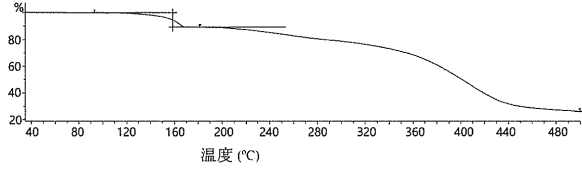


10

【 1 4 】

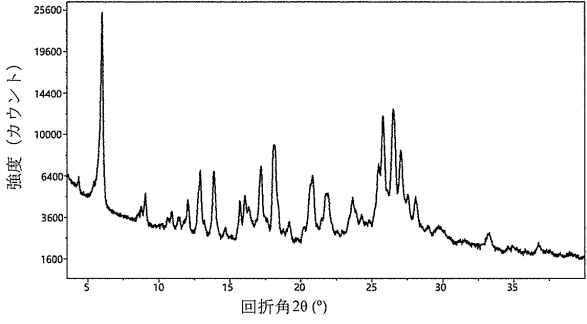


【 1 5 】

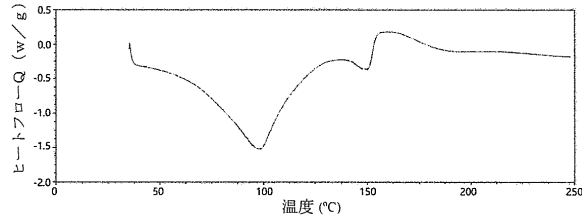


20

【 1 6 】



【 1 7 】

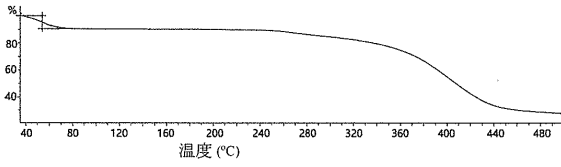


30

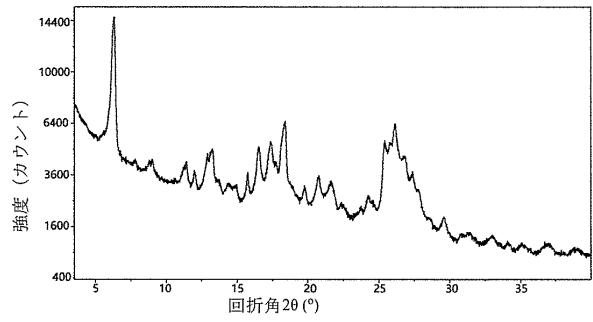
40

50

【 図 18 】

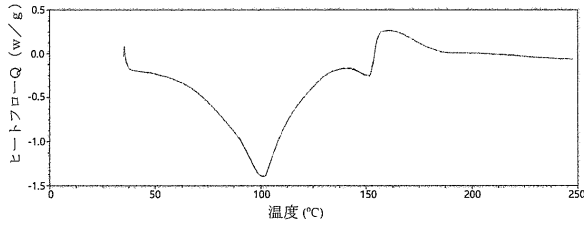


【 図 19 】

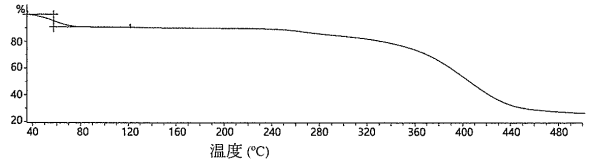


10

【 図 20 】

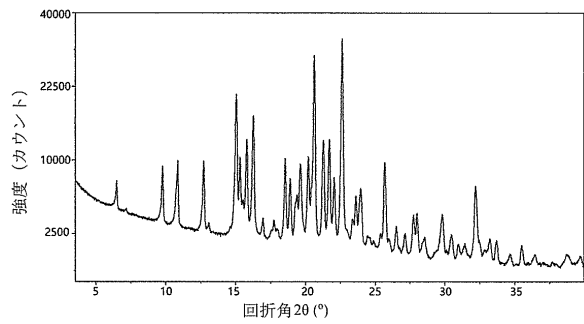


【 図 21 】

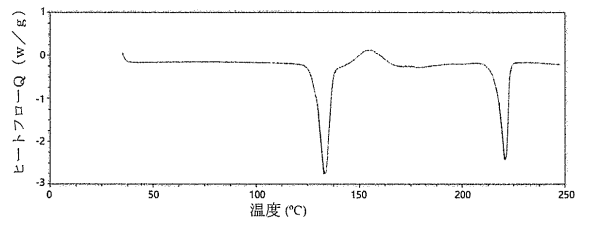


20

【 図 22 】



【 図 23 】

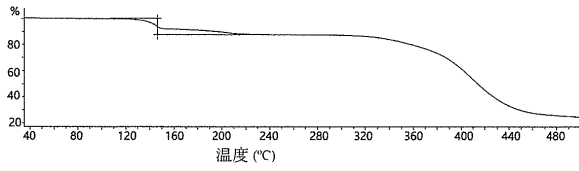


30

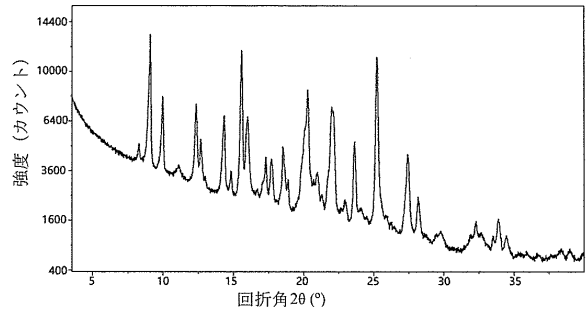
40

50

【 2 4 】

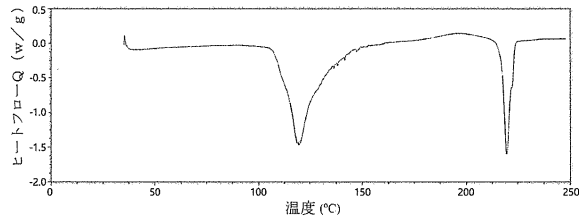


【 2 5 】

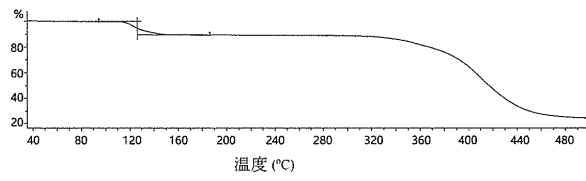


10

【 2 6 】

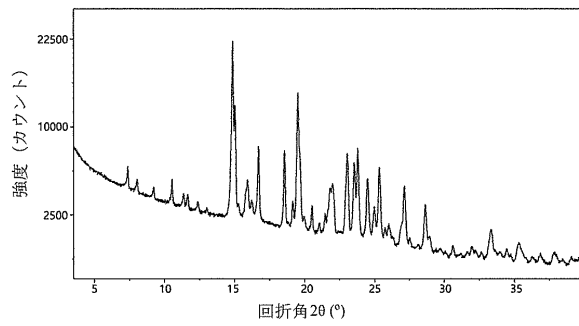


【 2 7 】

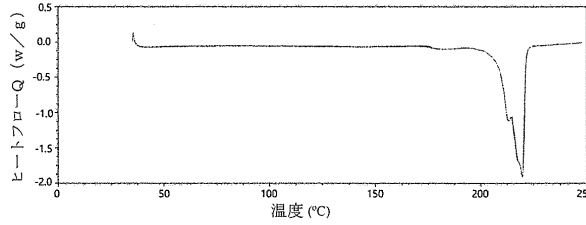


20

【 2 8 】



【 2 9 】

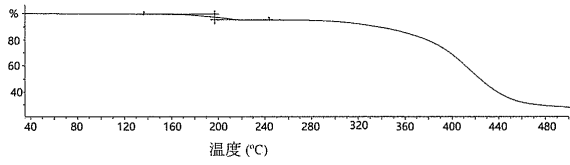


30

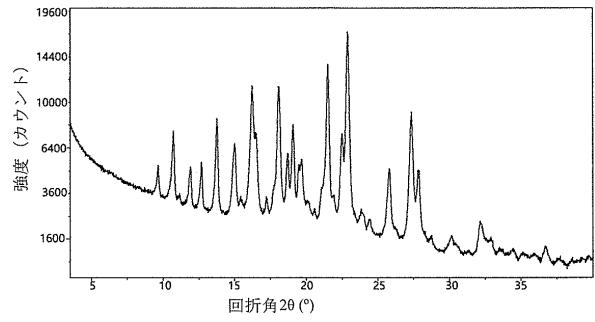
40

50

【 3 0 】

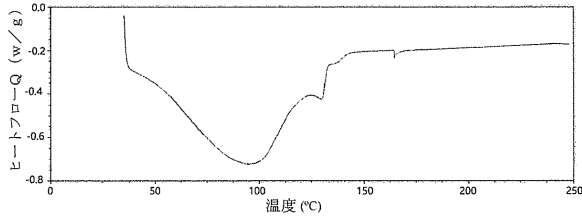


【 3 1 】

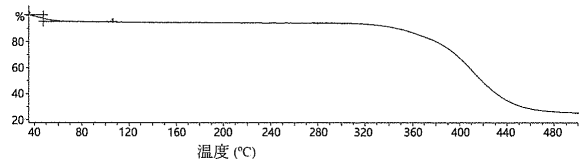


10

【 3 2 】

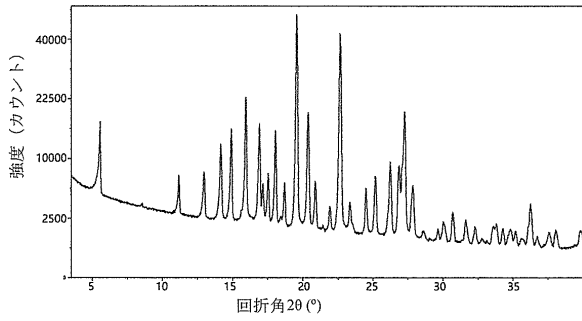


【 3 3 】

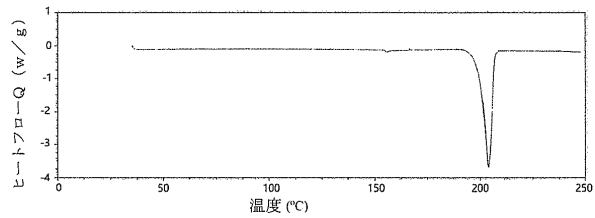


20

【 3 4 】



【 3 5 】

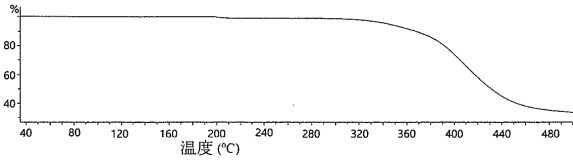


30

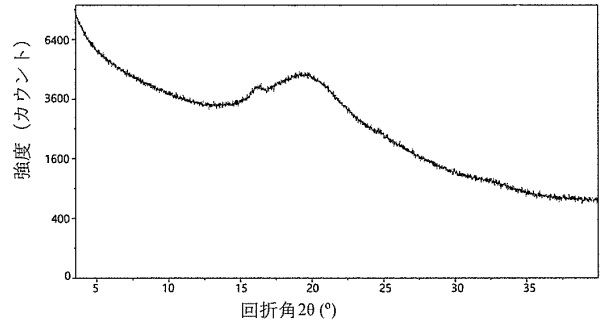
40

50

【図 36】

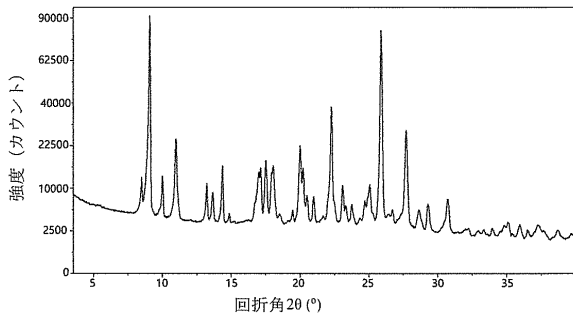


【図 37】

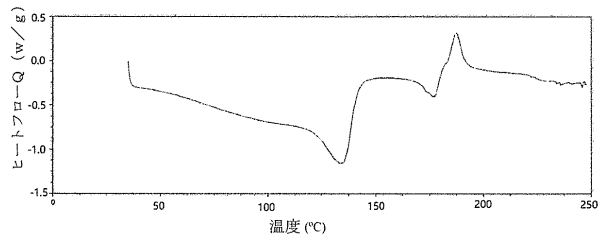


10

【図 38】

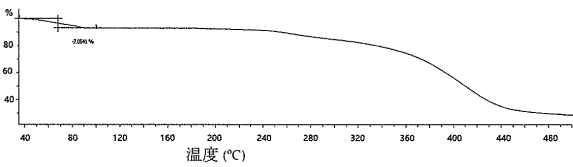


【図 39】

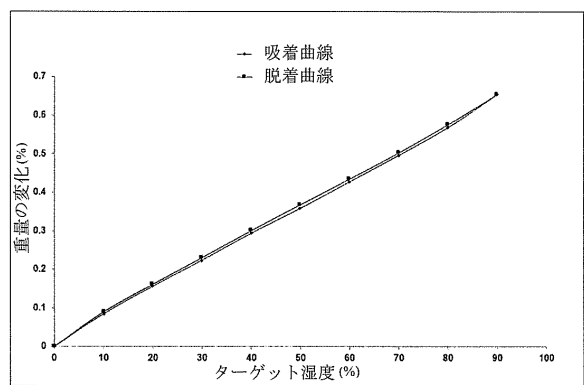


20

【図 40】



【図 41】

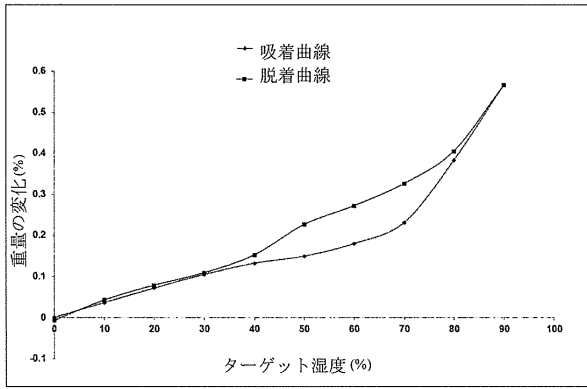


30

40

50

【図 4 2】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- (74)代理人 100129458  
弁理士 梶田 剛
- (72)発明者 ゴン, チェン  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 リー, ホンミン  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 イー, シードン  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 リー, ロン  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 ワン, ティアンミン  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 チェン, ピンユン  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 ヤン, チェンシー  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 ワン, タオ  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 ソン, ヤオヤオ  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 チョウ, ジェンフェン  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 リャン, ユーフォン  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 チェン, チョンフイ  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 ティアン, チェン  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 ソン, ホンメイ  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 シュ, トントン  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ  
・シア・インダストリアル・パーク, シンファ・アベニュー(セクション 2), ナンバー・6 6 6
- (72)発明者 ワン, ジンイー  
中華人民共和国 6 1 1 1 3 8 スーチュアン, チェンドウ, ウェンジャン・ディストリクト, ハイ

---

・シア・インダストリアル・パーク，シンファ・アベニュー（セクション 2），ナンバー・666

審査官 坂口 岳志

- (56)参考文献 中国特許出願公開第111285882(CN, A)  
国際公開第2020/168939(WO, A1)  
国際公開第2022/199503(WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D  
A61K  
A61P  
CAplus/REGISTRY(STN)