

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7591504号
(P7591504)

(45)発行日 令和6年11月28日(2024.11.28)

(24)登録日 令和6年11月20日(2024.11.20)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 1 3
A 6 1 K	31/4375(2006.01)	A 6 1 K	31/4375
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
請求項の数 24 (全68頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-542104(P2021-542104)	(73)特許権者	514164650
(86)(22)出願日	令和2年1月23日(2020.1.23)		ベイジーン リミテッド
(65)公表番号	特表2022-517675(P2022-517675 A)		英国領ケイマン諸島 グランド ケイマン
(43)公表日	令和4年3月9日(2022.3.9)		カマナ ベイ ソラリス アベニュー 9 4
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/073944		ムーラント オザネス コーポレイト サービスズ (ケイマン) リミテッド内
(87)国際公開番号	WO2020/151756	(74)代理人	110002871
(87)国際公開日	令和2年7月30日(2020.7.30)		弁理士法人坂本国際特許商標事務所
審査請求日	令和5年1月17日(2023.1.17)	(72)発明者	チャン、グオリャン
(31)優先権主張番号	PCT/CN2019/095227		中華人民共和国 ベイジン 1 0 2 2 0 6
(32)優先日	令和1年7月9日(2019.7.9)		、チャンピン、チョングアンクン ライフ
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		サイエンス パーク、サイエンス パーク
(31)優先権主張番号	PCT/CN2019/073254	(72)発明者	ロード、ナンバー 3 0
(32)優先日	平成31年1月25日(2019.1.25)		チョウ、チャンヨウ
最終頁に続く			中華人民共和国 ベイジン 1 0 2 2 0 6
		最終頁に続く	

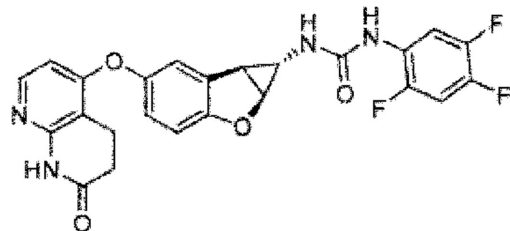
(54)【発明の名称】 B－R A Fキナーゼ二量体阻害剤の安定な固体分散体、その調製方法及び使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

化合物1及び安定化ポリマーを含む安定な非晶質固体分散体であって、
化合物1は、

【化1】



であり、
化合物1は、その固体状態において、前記安定化ポリマーによって形成されるポリマーのマトリックス中に分子的に分散されており、
前記安定化ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）である、安定な非晶質固体分散体。

【請求項2】

前記安定化ポリマーは、HPMCAS-LF、HPMCAS-MF若しくはHPMCA

S-HF又は上記の物質の2種以上の混合物である、請求項1に記載の安定な非晶質固体分散体。

【請求項3】

遊離塩基の形態の化合物1と前記ポリマーとの重量比率は、1：9～9：1の範囲にある、請求項1に記載の安定な非晶質固体分散体。

【請求項4】

10%～40%の範囲にある化合物1の薬物担持量を有する、請求項1に記載の安定な非晶質固体分散体。

【請求項5】

3：7の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MF又は2：3の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MF、1：4の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MF、1：9の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF、1：4の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF、3：7の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF、2：3の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF又は1：4の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-HFを含む、請求項1に記載の安定な非晶質固体分散体。

10

【請求項6】

3：7の重量比率で遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MFを含む、請求項5に記載の安定な非晶質固体分散体。

20

【請求項7】

2：3の重量比率で遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MFを含む、請求項5に記載の安定な非晶質固体分散体。

【請求項8】

1：9の重量比率で遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LFを含む、請求項5に記載の安定な非晶質固体分散体。

【請求項9】

1：4の重量比率で遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LFを含む、請求項5に記載の安定な非晶質固体分散体。

【請求項10】

3：7の重量比率で遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LFを含む、請求項5に記載の安定な非晶質固体分散体。

30

【請求項11】

2：3の重量比率で遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LFを含む、請求項5に記載の安定な非晶質固体分散体。

【請求項12】

110～115℃の範囲にあるガラス転移温度を有する、請求項1に記載の安定な非晶質固体分散体。

【請求項13】

経口投与用製剤に製剤化される、請求項1に記載の安定な非晶質固体分散体。

40

【請求項14】

錠剤又はカプセル剤に製剤化される、請求項1に記載の安定な非晶質固体分散体。

【請求項15】

以下の図8に示される粉末X線回折を有する、請求項1に記載の安定な非晶質固体分散体。

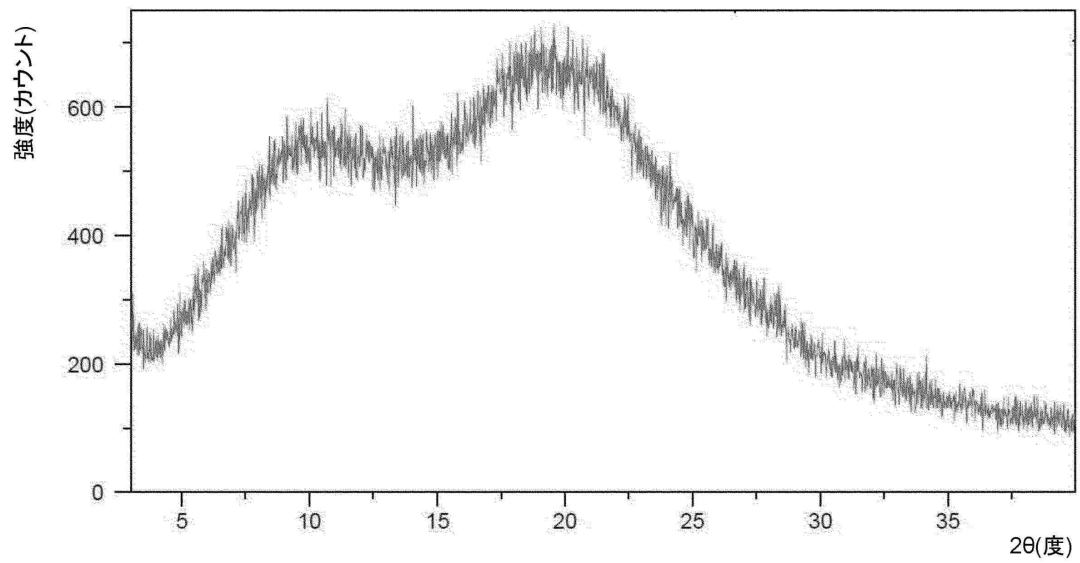


図 8

【請求項 16】

以下の図 9 に示される粉末 X 線回折を有する、請求項 1 に記載の安定な非晶質固体分散体。

10

20

30

40

50

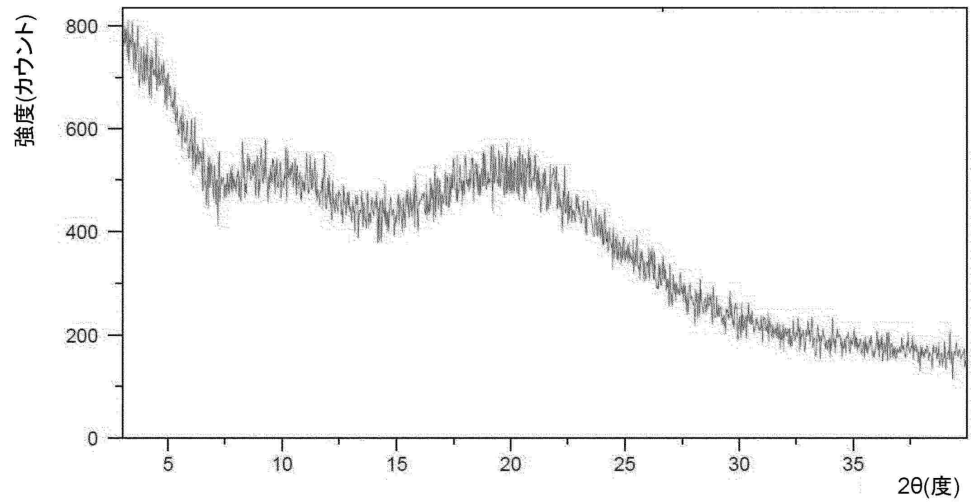


図 9

【請求項 17】

以下の図 10 に示される粉末 X 線回折を有する、請求項 1 に記載の安定な非晶質固体分散体。

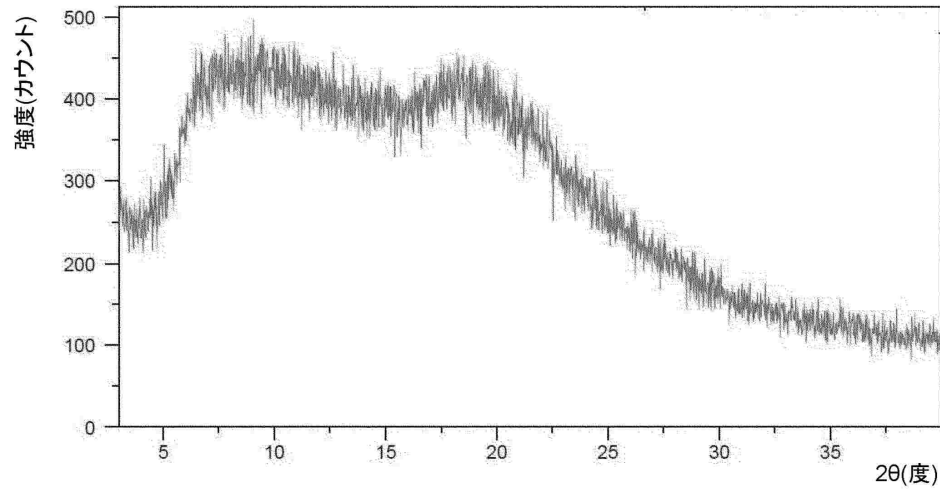


図 10

【請求項 18】

以下の図 11 に示される粉末 X 線回折を有する、請求項 1 に記載の安定な非晶質固体分散体。

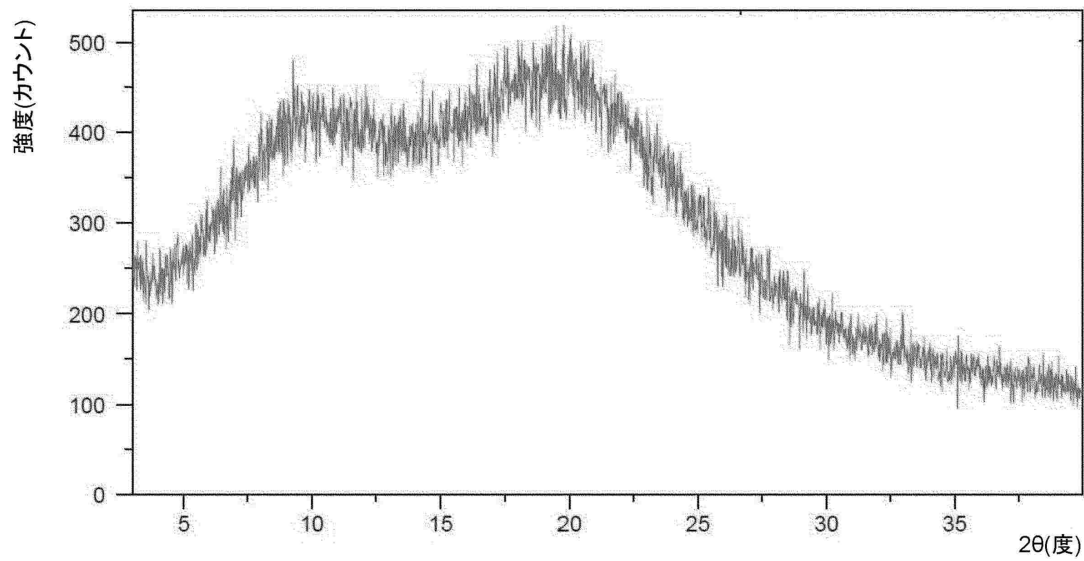


図 11

【請求項 19】

以下の図 12 に示される粉末 X 線回折を有する、請求項 1 に記載の安定な非晶質固体分散体。

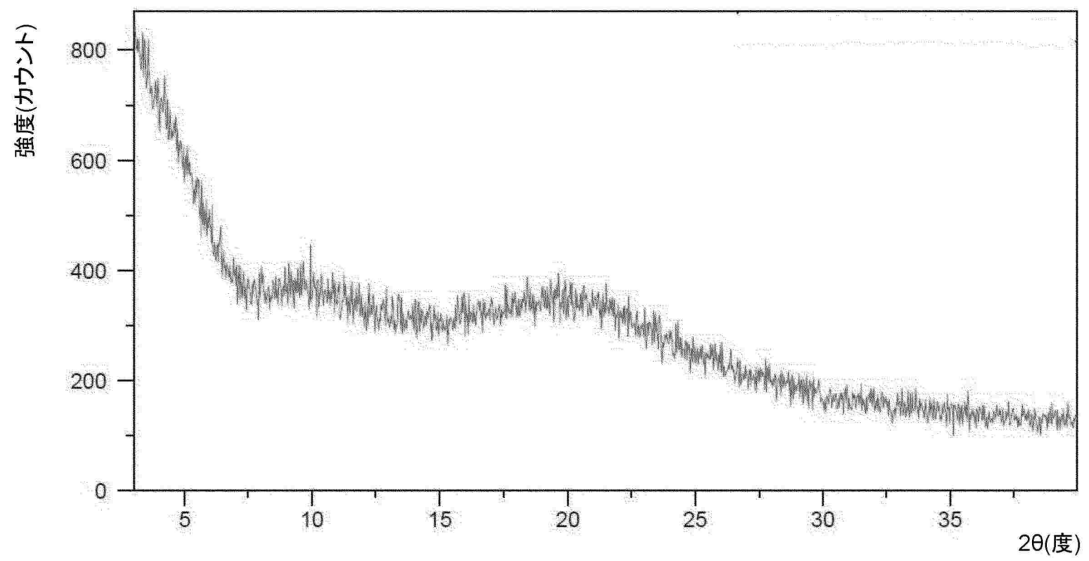


図 12

【請求項 20】

以下の図 13 に示される粉末 X 線回折を有する、請求項 1 に記載の安定な非晶質固体分散体。

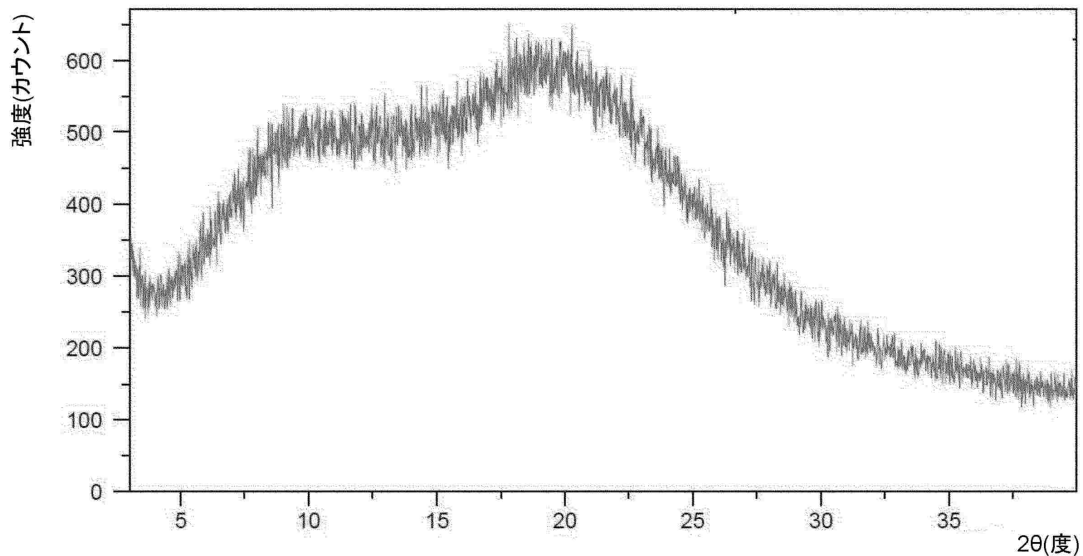


図 13

【請求項 2 1】

対象における R a f キナーゼの阻害に応じて疾患又は障害を治療又は予防するための医薬製剤であって、

前記医薬製剤は、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の非晶質固体分散体を含み、

前記非晶質固体分散体は、治療有効量の化合物 1 及び安定化ポリマーを含む医薬製剤。

【請求項 2 2】

疾患又は障害は、脳腫瘍、肺がん、腎がん、骨肉腫、肝がん、膀胱がん、胸部、頭部及び頸部がん、卵巣がん、黒色腫、皮膚がん、副腎がん、子宮頸がん、リンパ腫又は甲状腺腫瘍並びにそれらの合併症からなる群から選択されるがんである、請求項 2 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 2 3】

疾患は、脳腫瘍、肺がん、腎がん、骨肉腫、肝がん、膀胱がん、胸部、頭部及び頸部がん、卵巣がん、黒色腫、皮膚がん、副腎がん、子宮頸がん、リンパ腫又は甲状腺腫瘍並びにそれらの合併症から選択される B R A F (V 6 0 0 E 又は非 V 6 0 0 E) 又は N R A S 若しくは K R A S 変異体がんである、請求項 2 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 2 4】

化合物 1 の投与量は、1 ～ 2 0 0 m g / 日であり、及び投与頻度は、1 日に 1 ～ 3 回である、請求項 2 1 に記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本明細書では、化合物 1、すなわち B - R A F キナーゼ二量体阻害剤 1 - ((1 S , 1

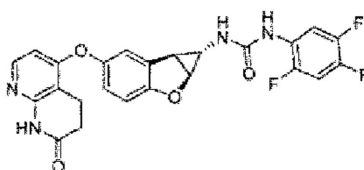
a S, 6 b S) - 5 - ((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル) オキシ) - 1 a, 6 b-ジヒドロ-1 H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-1-イル) - 3 - (2, 4, 5-トリフルオロフェニル) 尿素及び特定の安定化ポリマーを含む、物理的に安定な固体分散体、それを調製する方法及びその固体分散体の使用が開示される。本明細書では、化合物 1 の安定な結晶質形態、すなわち形態 A 及び化合物 1 のニートな非晶質形態、それを調製する方法も開示される。本明細書では、本明細書に開示される B-R A F キナーゼ二量体阻害剤を大量生産する方法も開示される。

【背景技術】

【0002】

1 - ((1 S, 1 a S, 6 b S) - 5 - ((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル) オキシ) - 1 a, 6 b-ジヒドロ-1 H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-1-イル) - 3 - (2, 4, 5-トリフルオロフェニル) 尿素 (本明細書全体にわたって化合物 1 と呼ばれる) は、第二世代の B-R A F 阻害剤として開示されている (国際公開第 2014/206343 A1 号パンフレットを参照されたい)。化合物 1 の構造を以下に示す。

【化 1】

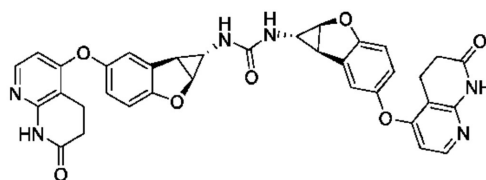


化合物 1

【0003】

国際公開第 2014/206343 A1 号パンフレットの B-R A F 阻害剤は、1 a, 6 b-ジヒドロ-1 H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-1-カルボニルアジド (中間体 I) と、置換されたアニリンとの反応により調製された。しかしながら、報告されている国際公開第 2014/206343 A1 号パンフレットの合成経路において (例えば、34 ページにおける化合物 10 及びアニリンからの式 I の化合物の調製又は特に 51 ページにおけるステップ K)、二量体の不純物、すなわち不純物-1 は、常に数パーセント〜50%もの範囲の量で生成され、一般的な再結晶プロセスで完全に除去することができなかった。

【化 2】



不純物-1

【0004】

不純物-1 の形成の主たる原因は、その反応系中に存在する水分によるものであることが見出された。反応系における水分含量を厳密に制御したとしても、不純物-1 の量が有意に多い (>>1%) ことが見出された。加えて、不純物-1 は、水及び他の一般的な再結晶溶媒への溶解性が極めて低く、そのため、再結晶の手順でそれを 0.5%未満 (良好な API 品質の最低限の要件) に制御することは、不可能である。化合物 1 と不純物-1 とは、極性が類似しているため、化合物 1 から不純物-1 を完全に除去しようとすると、カラムクロマトグラフィー手順を繰り返し使用しなければならなかった。このコスト及び労力がかかるクロマトグラフィープロセスでは、純粋な化合物 1 は、小規模 (ミリグラム

又はグラム単位)のみで製造できる。高品質を有する化合物1を大きい工業的規模で生産するための、カラムクロマトグラフィーを使用しない新規なプロセスが非常に望まれている。

【0005】

第二世代のB-R A F阻害剤として、化合物1は、セリン／トレオニンキナーゼのR A Fファミリー、特にB R A F／C R A F二量体に対する強い阻害活性を示してきた。それは、B-R A F突然変異及びK-R A S／N-R A S突然変異を含むM A P K経路における異常を伴うがんの治療のための分子標的治療剤であり、第一世代のB-R A F阻害剤、例えばベムラフェニブ及びダブラフェニブを上回る改善を示してきた。

【0006】

しかしながら、化合物1自体は、結晶質形態又はニートな非晶質形態のいずれでも、水又は0.1のH C lを含む各種の溶液及び各種のp H値を有する緩衝液への低い溶解度を示してきた。結晶質形態である化合物1は、D V S試験で証明されるように中程度の吸湿性も示し、結晶質の水和物の形態である化合物1は、80%の相対湿度で4.96%のサンプル重量増加を有する、中程度に吸湿性であることが示されている。

【0007】

加えて、予備的な薬物代謝及び薬物動態学(D M P K)の検討では、化合物1の結晶質形態の経口吸収は、比較的低く、ラットでは約20%のバイオアベイラビリティであることが示された。より良好なバイオアベイラビリティを有する化合物1の好適な塩の形態について、系統的なスクリーニングが実施された。残念ながら、安定な結晶質の塩を特定することに失敗しており、それは、おそらく化合物1の塩基性度が低いためであった。

【0008】

水溶性の低い化合物では、そのような化合物の結晶質のナノ粒子は、貯蔵時に結晶化を誘発するシードとして機能して、その結果、時間の経過と共にその結晶秩序が高まり、且つ溶解度が低下する。いくつかの水溶性の低い化合物では、その非晶質形態は、高い結晶化傾向を有し、そのため、例えば大規模生産において、小型実験でも容易に結晶化する可能性がある。

【0009】

それらの溶解度の低い医薬品化合物の所望される性質を改良するために、限定されないが、粒径の低下(微粒化)、脂質の配合、共溶媒、錯体形成、共結晶化及び固体分散体を含むいくつかの技術が開発されてきた。

【0010】

各種の技術の中でも、溶解度の低い活性な医薬品化合物が固体状態のポリマーのマトリックス中に分散されている固体分散体は、早い溶出速度並びに／又は胃及び腸の流体中への明らかな溶解度を与えるとの報告があった。例えば、A T M S e r a j u d d i n , J . P h a r m . S c i . , 88 (10) : 1058-1066 (1999) 及びM J H a b i b , P h a r m a c e u t i c a l S o l i d D i s p e r s i o n T e c h n o l o g y , T e c h n o m i c P u b l i s h i n g C o . , I n c . , 2001を参照されたい。その混合物中において、活性な医薬品化合物は、非晶質又は微結晶質形態で存在し得る。固体分散体を調製するために、共沈殿法及び噴霧乾燥法などを含む各種のプロセスが使用されてきた。各種のプロセスによって調製された固体分散体は、各種の物理化学的性質を与えるものの、文献において、所望の薬物動態学的なプロファイルを達成するうえである方法が他の方法より優ることを示す証拠は、示唆されていない。米国特許出願公開第20080293787A1号明細書を参照されたい。

【0011】

具体的には、ポリマーのマトリックス中に分散された溶解度の低い化合物を含む固体分散体の非晶質形態は、安定な非晶質製剤を与える(例えば、米国特許第6,350,786号明細書)か、又は改良された溶解度及びより良好なバイオアベイラビリティを与える(例えば、米国特許第6,548,555号明細書)ことが報告されている。

【0012】

しかしながら、固体分散体の非晶質形態の安定性に影響を与える可能性がある重要な因子が多く存在する。例えば、Navnit Shah, et. al., (International Journal of Pharmaceutics, 438 (2012), 53-60, “Development of novel microprecipitated bulk powder (MBP) technology for manufacturing stable amorphous formulations of poorly soluble drugs”) は、非晶質形態の安定化にとって重要な決定要素として以下をまとめている：

- － API の性質、例えば T_g、T_m、log P、融解熱、分子量及びイオンの性質、
- － 安定化ポリマーの性質、例えばイオンの性質、T_g、分子量、水素結合供与体／受容体及び相互作用の能力、
- － 固体分散体中への薬物の担持量、
- － プロセスの選択、例えば有機溶媒中への API 及びポリマーの溶解度、沈殿／固化の速度、相互作用の可能性、非晶質物質の物理的性質（かさ密度、多孔度及び粒径）。

【0013】

米国特許出願公開第 20080293787 A1 号明細書は、ポリマーマトリックス中に分散させた溶解度の低い薬物、すなわち (2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾル - 2 - イル) - ブチルアミド (HEP) の医薬品組成物を開示している。米国特許出願公開第 20080293787 A1 号明細書は、異なるプロセスによって調製された固体分散体が異なる性質を有し得ることを開示している。例えば、噴霧乾燥法によって調製された固体分散体は、薬物の非晶質形態を与えない。ホットメルト押出法によって調製された、API 及び HPMCA S を含む固体分散体は、共沈殿法により調製された、同一の成分を含む固体分散体と比較してより高いバイオアベイラビリティ、優れた投与量比例性及び物理的安定性を示した。実際に、API は、水性懸濁液（2% ヒドロキシプロピルセルロース）における共沈殿生成物中で結晶化を開始した。

【0014】

国際公開第 2010114928 A3 号パンフレット（欧州特許出願公開第 2955180 A1 号明細書としても公開）は、API のプロパン - 1 - スルホン酸 {3 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル - 2, 4 - ジフルオロフェニル] - アミド及び各種のポリマーを各種の比率で含む固体分散体が安定な非晶質固体分散体を形成し得ることを開示している。

【0015】

医薬品産業において、各種の製剤手段が利用可能であるにも関わらず、活性な医薬品化合物を何らかの医薬品添加物と組み合わせて、改良されたバイオアベイラビリティ及び長期にわたる安定性を示し、大量生産が可能であり、安定な非晶質製剤を形成し得るかどうかを容易に決定できないことがあり得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

より良好なバイオアベイラビリティを示し、この薬物の配合及び貯蔵時に化学的及び物理的安定性を有する、特に貧弱な水不溶性の化合物、すなわち化合物 1 の新規な形態が非常に必要とされている。さらに、安定な物理化学的性質を有し、且つ医薬品の生産に適した化合物 1（例えば、結晶質形態又は非晶質形態）の 1 つの形態に対するニーズ及び本明細書に開示される B - R A F キナーゼ二量体阻害剤を大量生産する方法に対するニーズが存在する。したがって、不純物 - 1 の含量を 0.5% 未満、さらに 0.05% 未満に制御しながら、化合物 1 を大規模に調製するために使用することが可能であり、高コストのカラムクロマトグラフィーを使用せず、製造コストを大幅に低減させる、化合物 1 を調製するための新規なプロセスが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本出願の発明者らは、水に難溶性の薬物としての化合物1及びミクロ沈殿法バルク粉体(MBP)技術によって調製された安定化ポリマーを含む非晶質固体分散体が、化合物1の結晶質形態又はニートな非晶質形態の化合物1と比較して優れた経口バイオアベイラビリティ(90%超)を示すことを見出した。本出願の非晶質固体分散体は、予想外の並外れた長期にわたる物理化学的安定性(例えば、RTにおいて最長でほぼ2年間)及び医薬品的加工性(例えば、高いTg及び良好な流動性)も有する。本出願のMBPによって調製された非晶質固体分散体の高いバイオアベイラビリティ、長期にわたる安定性及び並外れた医薬品的加工性は、MBPとしてのその非晶質固体分散体が臨床試験における製剤の生産及び大規模な商業的使用に適していることを示唆している。

10

【0018】

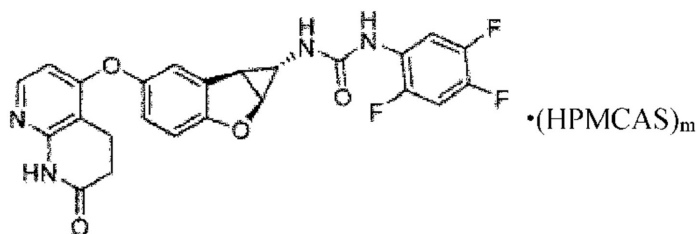
第一の態様において、本明細書では、安定な非晶質固体分散体であって、化合物1及び安定化ポリマーを含み、化合物1は、その固体状態において、安定化ポリマーによって形成されるポリマーのマトリックス中に分子的に分散されている、安定な非晶質固体分散体が開示される。

【0019】

第二の態様において、本明細書では、化合物1及びHPMCASを含む、式(I)

【化3】

20

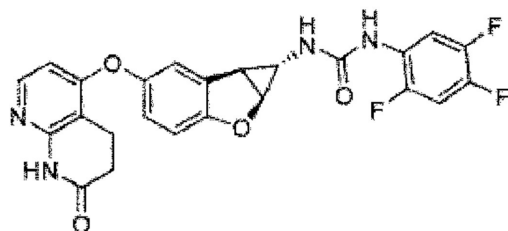


式 I

(式中、HPMCASは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートであり、化合物1は、

30

【化4】



40

であり、及びmは、複合体中の遊離塩基の形態の化合物1とHPMCASとの重量比率が約1:9~約9:1であるような数である)の複合体が開示される。

【0020】

第三の態様において、本明細書では、化合物1の結晶質形態が開示される。

【0021】

第四の態様において、本明細書では、本明細書に開示される安定な非晶質固体分散体又は複合体を調製する方法であって、化合物1及びHPMCASを共沈殿させるステップを含む方法が開示される。

【0022】

50

第五の態様において、本明細書では、化合物 1 の非晶質形態が開示される。

【0023】

第六の態様において、本明細書では、化合物 1 の非晶質形態を調製するためのプロセスが開示される。

【0024】

第七の態様において、本明細書では、本明細書に開示される B-R-A-F キナーゼ二量体阻害剤を大量生産する方法が開示される。

【0025】

第八の態様において、本明細書では、対象における疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、前記対象に化合物 1 の治療有効量を投与することを含み、化合物 1 は、本明細書に開示されるような非晶質固体分散体、又は本明細書に開示されるような複合体、又は本明細書に開示される結晶質形態、又は本明細書に開示されるニートな非晶質形態におけるものである、方法が開示される。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図 1】化合物 1 の 1 つの結晶質形態（形態 A）（イソプロパノール／水から結晶化）の XRPD パターンを示す。

【図 2】化合物 1 の別の結晶質形態（形態 A*）の XRPD パターンを示す。

【図 3】化合物 1（形態 A**）の単結晶（酢酸エチル／ヘプタンから結晶化させることにより得られた単結晶）の絶対構造を示す。

【図 4】化合物 1（形態 A**）の単結晶の結晶パッキングを示す。

【図 5】化合物 1（形態 A**）の単結晶の水素結合を示す。

【図 6】MERCUY ソフトウェアを使用して計算した、化合物 1（形態 A**）の単結晶の理論的 XRPD パターンを示す。

【図 7】化合物 1 のニートな非晶質形態（形態 B）の XRPD パターンを示す。

【図 8】化合物 1：HPMCAS-MF の 3：7 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 C）の XRPD パターンを示す。

【図 9】化合物 1：HPMCAS-MF の 2：3 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 D）の XRPD パターンを示す。

【図 10】化合物 1：HPMCAS-LF の 1：9 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 E）の XRPD パターンを示す。

【図 11】化合物 1：HPMCAS-LF の 1：4 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 F）の XRPD パターンを示す。

【図 12】化合物 1：HPMCAS-LF の 3：7 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 G）の XRPD パターンを示す。

【図 13】化合物 1：HPMCAS-LF の 2：3 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 H）の XRPD パターンを示す。

【図 14】化合物 1：HPMCAS-HF の 1：4 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 I）の XRPD パターンを示す。

【図 15】化合物 1：HPMCAS-MF の 1：4 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 J）の XRPD パターンを示す。

【図 16】化合物 1 の結晶質形態（形態 A）の ^1H NMR スペクトルを示す。

【図 17】化合物 1 の結晶質形態（形態 A）の ^{13}C -NMR スペクトルを示す。

【図 18】MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 F）（化合物 1：LF = 1：4）の ^1H NMR スペクトルを示す。

【図 19】DVS による、化合物 1 の結晶質形態（形態 A）の吸湿性（すなわち水分収着）を示す。

【図 20】DVS による、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 F）（化合物 1：HPMCAS-LF = 1：4）の吸湿性（すなわち水分収着）を示す。

【図 21】化合物 1 のニートな非晶質形態（形態 B）の ^1H NMR スペクトルを示す。

10

20

30

40

50

【図 2 2】MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 C）（化合物 1 : MF = 3 : 7）の ^1H NMR スペクトルを示す。

【図 2 3】MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 D）（化合物 1 : MF = 2 : 3）の ^1H NMR スペクトルを示す。

【図 2 4】MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 E）（化合物 1 : LF = 1 : 9）の ^1H NMR スペクトルを示す。

【図 2 5】MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 G）（化合物 1 : LF = 3 : 7）の ^1H NMR スペクトルを示す。

【図 2 6】MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 H）（化合物 1 : LF = 2 : 3）の ^1H NMR スペクトルを示す。

10

【図 2 7】MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 I）（化合物 1 : HF = 1 : 4）の ^1H NMR スペクトルを示す。

【図 2 8】MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 J）（化合物 1 : MF = 1 : 4）の ^1H NMR スペクトルを示す。

【図 2 9】化合物 1 のニートな非晶質形態（形態 B）の XRPD オーバレイを示す。

【図 3 0】化合物 1 : HPMCAS - MF の 3 : 7 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 C）の XRPD オーバレイを示す。

【図 3 1】化合物 1 : HPMCAS - MF の 2 : 3 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 D）の XRPD オーバレイを示す。

【図 3 2】化合物 1 : HPMCAS - LF の 1 : 9 の比率からの、MBP としての化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 E）の XRPD オーバレイを示す。

20

【図 3 3】形態 F の回収された沈殿物の XRPD を示す。

【発明を実施するための形態】

【0027】

第一の態様において、本明細書では、安定な非晶質固体分散体であって、化合物 1 及び安定化ポリマーを含み、化合物 1 は、その固体状態において、安定化ポリマーによって形成されるポリマーのマトリックス中に分子的に分散されている、安定な非晶質固体分散体が開示される。

【0028】

医薬製剤のための安定化ポリマー添加物として多くのポリマーが報告されてきた。米国特許出願公開第 20080293787A1 号明細書、米国特許第 6,350,786 号明細書及び米国特許第 6,548,555 号明細書を参照されたい。この目的のためのポリマーは、カチオン性ポリマー又はアニオン性ポリマーのいずれでもあり得、約 80,000D よりも高い分子量、約 50℃ 以上のガラス転移温度を有し、水に比較的不溶性であり、且つ好ましくは pH 依存性の溶解度を有する。そのようなポリマーの例としては、以下が挙げられる：ポリアクリレート（例えば、Eudragit（登録商標）、Rohm America）、キトサン、Carbopol（登録商標）（BF Goodrich）、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、ポリシアノアクリレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートテレフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセチルスクシネート、カルボキシメチルセルロース及び低置換のヒドロキシプロピルセルロース。しかしながら、API 自体の性質が、得られる固体分散体の性質に影響する可能性もある。

30

【0029】

本出願の発明者らは、本明細書に開示される化合物 1 が、Eudragit（登録商標）L100-55（メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体）（但し、これは、慣用される安定化ポリマー添加物である）中に均質に分散させることができないことを見出した。

【0030】

予想外にも、本出願の発明者らは、腸用配合又は徐放性配合のための腸のコーティング剤としての HPMCAS（ヒプロメロースアセテートスクシネート、すなわちヒドロキシ

40

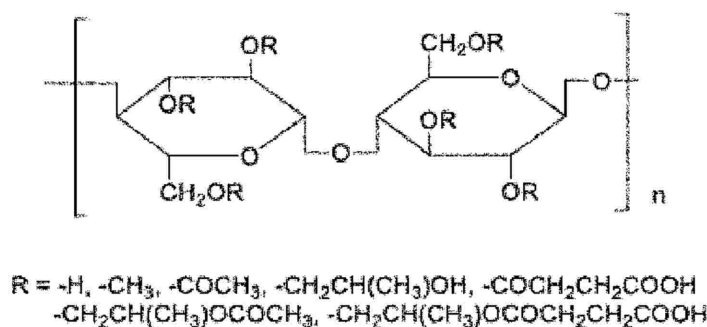
50

プロピルメチルセルロースアセテートスクシネート) が、特定のAPIである、本明細書に開示される化合物1と共沈殿して、MBPとして安定な非晶質固体分散体を形成させることが可能であり、それが高いバイオアベイラビリティ、長期にわたる安定性及び並外れた医薬品的加工性を示すことを見出した。

【0031】

HPMCASの構造を以下に示す。

【化5】



【0032】

そのポリマー中のアセチル基及びスクシノイル基の種々の含量があり、いくつかのタイプのHPMCASが存在し、それらは、異なるpHレベルで溶解する。タイプLFは、スクシノイル置換対アセチル置換の比率(S/A比率)が高い一方、タイプHFは、S/A比率が低く、タイプMFは、中間のS/A比率を有する。高いS/A比率を有するため、HPMCAS-LFは、タイプMFでは $pH \geq 6.0$ 及びタイプHFでは $pH \geq 6.8$ であるのに比べて、より低い $pH (\geq 5.5)$ で溶解する。タイプLFは、通常、5.0～9.0%のアセチル基及び14.0～18.0%のスクシノイル基を有し、タイプMFは、通常、7.0～11.0%のアセチル基及び10.0～14.0%のスクシノイル基を有し、タイプHFは、通常、10.0～14.0%のアセチル基及び4.0～8.0%のスクシノイル基を有する。

【0033】

LF、MF及びHFの定格の組成を以下の表にまとめた。

【0034】

【表1】

置換基	HPMCAS-LF	HPMCAS-MF	HPMCAS-HF
-CH ₃	20.0-24.0%	21.0-25.0%	22.0-26.0%
-CH ₂ CH(CH ₃)OH	5.0-9.0%	5.0-9.0%	6.0-10.0%
-COCH ₃	5.0-9.0%	7.0-11.0%	10.0-14.0%
-COCH ₂ CH ₂ COOH	14.0-18.0%	10.0-14.0%	4.0-8.0%

【0035】

1つの実施形態では、その安定化ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)、好ましくは高いスクシノイル置換対アセチル置換の比率(S/A比率)を有するHPMCASである。他の実施形態では、その安定化ポリマーは、HPMCAS-LF、HPMCAS-MF若しくはHPMCAS-HF又は上記の物質の2種以上の混合物のいずれか1つである。

【0036】

1つの実施形態では、遊離塩基の形態の化合物1とポリマーとの重量比率は、約1:9～約9:1、好ましくは約1:4～約2:3、好ましくは約3:7又は約1:4、より好

ましくは約 1 : 4 である。特に断らない限り、化合物 1 : HPMCAS の比率は、重量／重量 (w/w) である。

【0037】

1つの実施形態では、その安定な非晶質固体分散体は、約 10%～40%の薬物担持量を有する。好ましい実施形態では、化合物 1 とポリマーとの重量比率は、約 1 : 4 であり、そのようにして得られる分散体の薬物担持量は、約 20%である。さらにより好ましい実施形態では、その安定な非晶質固体分散体は、以下を含む：3 : 7 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-MF 又は 2 : 3 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-MF、1 : 4 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-MF、1 : 9 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF、1 : 4 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF、3 : 7 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF、2 : 3 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF 又は 1 : 4 の重量比率における遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-HF。

10

【0038】

1つの実施形態では、その安定な非晶質固体分散体は、ミクロ沈殿法バルク粉体 (MBP) 技術によって調製される。

【0039】

1つの実施形態では、その安定な非晶質固体分散体は、約 110～115℃、好ましくは約 111℃のガラス転移温度を有する。

20

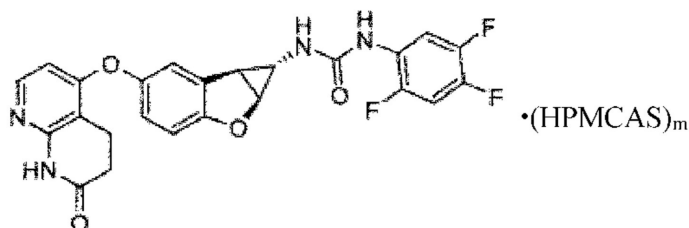
【0040】

1つの実施形態では、その安定な非晶質固体分散体は、経口投与用製剤、例えば錠剤又はカプセル剤に処方される。

【0041】

第二の態様において、本明細書では、化合物 1 及び HPMCAS を含む、式 (I)

【化 6】

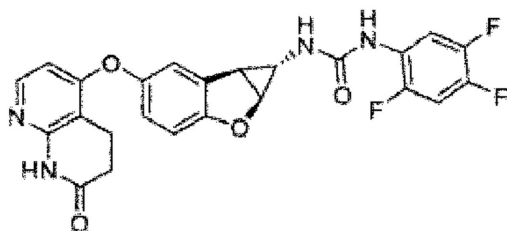


30

式 I

(式中、HPMCAS は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートであり、化合物 1 は、

【化 7】



40

であり、及び m は、複合体中の遊離塩基の形態の化合物 1 と HPMCAS との重量比率が約 1 : 9～約 9 : 1 であるような数である)

の複合体が開示される。

【0042】

50

1つの実施形態では、HPMCASは、高いスクシノイル置換対アセチル置換の比率（S/A比率）を有する。他の実施形態では、HPMCASは、HPMCAS-LF、HPMCAS-MF若しくはHPMCAS-HF又は上記の物質の2種以上の混合物である。

【0043】

1つの実施形態では、mは、その複合体中の遊離塩基の形態の化合物1とポリマーとの重量比率が好ましくは約1：4～約2：3、好ましくは約3：7又は約1：4、より好ましくは約1：4であるような数である。さらにより好ましい実施形態では、その複合体は、以下を含む：3：7の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MF又は2：3の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MF、1：4の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-MF、1：9の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF、1：4の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF、3：7の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF、2：3の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-LF又は1：4の重量比率における遊離塩基の形態の化合物1及びHPMCAS-HF。

10

【0044】

1つの実施形態では、その複合体は、非晶質形態である。

【0045】

1つの実施形態では、その複合体は、ミクロ沈殿法バルク粉体（MBP）技術によって調製される。

20

【0046】

1つの実施形態では、その複合体は、約110～115℃、好ましくは約111℃のガラス転移温度を有する。

【0047】

1つの実施形態では、その複合体は、経口投与用製剤、例えば錠剤又はカプセル剤に処方される。

【0048】

第三の態様において、本明細書では、長期にわたる安定性を示す化合物1の結晶質形態が開示される。例えば、その安定な化合物1の結晶質形態は、25℃/60%RHで最高12ヶ月貯蔵した場合でも顕著な化学的純度の変化を示さず、且つ25℃/60%RHで最高12ヶ月及び40℃/75%RHの条件で最高6ヶ月貯蔵しても、光学純度の変化を示さず、これは、その安定な結晶質形態が、APIを精製するための良好な候補物質であり、且つその非晶質固体分散体を生産するための出発物質として使用されることを示唆している。

30

【0049】

1つの実施形態では、その結晶質形態は、以下を含むXRPDパターンによって特徴付けられる形態Aである：4.7±0.2、9.4±0.2、13.6±0.2、14.0±0.2、14.9±0.2及び15.6±0.2度からなる群から独立して選択される2θ角の値を有する、少なくとも3つ、4つ、5つ又は6つの回折ピーク。好ましくは、その結晶質形態は、以下を含むXRPDパターンによって特徴付けられる形態Aである：4.7±0.2、9.4±0.2、13.6±0.2、14.0±0.2、14.9±0.2、15.6±0.2、21.2±0.2、24.3±0.2、24.7±0.2、25.1±0.2及び29.1±0.2度からなる群から独立して選択される2θ角の値を有する、少なくとも3つ、4つ、5つ又は6つの回折ピーク。より好ましくは、その結晶質形態は、以下を含むXRPDパターンによって特徴付けられる形態Aである：4.7±0.2、9.4±0.2、10.2±0.2、13.6±0.2、14.0±0.2、14.9±0.2、15.6±0.2、17.2±0.2、17.4±0.2、18.7±0.2、20.0±0.2、20.4±0.2、21.2±0.2、22.3±0.2、24.3±0.2、24.7±0.2、25.1±0.2、25.5±0.2、26.8±0.2、27.4±0.2、27.8±0.2、28.6±0.2、29.1±0.2

40

50

、 30.2 ± 0.2 、 31.8 ± 0.2 、 32.0 ± 0.2 、 33.1 ± 0.2 、 34.1 ± 0.2 及び 34.6 ± 0.2 度からなる群から独立して選択される 2θ 角の値を有する回折ピーク。

【0050】

1つの実施形態では、その結晶質形態は、図1に示されるようなXRPDパターンによって実質的に特徴付けられる形態Aである。

【0051】

他の実施形態では、その結晶質形態は、以下を含むXRPDパターンによって特徴付けられる形態A*である： 9.2 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 及び 24.9 ± 0.2 度からなる群から独立して選択される 2θ 角の値を有する、少なくとも3つ、4つ、5つ又は6つの回折ピーク。好ましくは、その結晶質形態は、以下を含むXRPDパターンによって特徴付けられる形態A*である： 9.2 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 、 26.7 ± 0.2 、 27.8 ± 0.2 、 28.7 ± 0.2 、 29.4 ± 0.2 、 30.9 ± 0.2 、 33.2 ± 0.2 、 37.9 ± 0.2 及び 38.2 ± 0.2 度からなる群から独立して選択される 2θ 角の値を有する回折ピーク。

【0052】

1つの実施形態では、形態Aは、DSCで 168.7°C の開始温度を有する。

【0053】

1つの実施形態では、形態Aは、約 $50 \sim 70 \mu\text{m}$ の範囲内、好ましくは約 $62 \mu\text{m}$ の D_{90} の粒度分布を有する。

【0054】

1つの実施形態では、形態Aは、図19に示されるようなDVSによって実質的に特徴付けられる。

【0055】

1つの実施形態では、その結晶質形態は、図2に示されるようなXRPDパターンによって実質的に特徴付けられる形態A*である。

【0056】

1つの実施形態では、その結晶質形態が形態A**であり、これは、図3～6に実質的に示されるような単結晶である。

【0057】

1つの実施形態では、その結晶質形態が単結晶、すなわち形態A**であり、図6に示されるようなXRPDパターンの実験値及び計算値によって実質的に特徴付けられる。

【0058】

1つの実施形態では、その単結晶の形態A**は、以下の格子パラメーターを有する：

$$a = 8.7232 (5) \text{ \AA}$$

$$b = 12.9311 (7) \text{ \AA}$$

$$c = 24.0303 (14) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 99.513 (2)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

【0059】

1つの実施形態では、その単結晶の形態A**は、単斜晶系の $P2_1$ の格子空間を有する。

【0060】

1つの実施形態では、化合物1は、ニートな非晶質形態であり、それは、 2θ 角の値を有する回折ピークが存在しないXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0061】

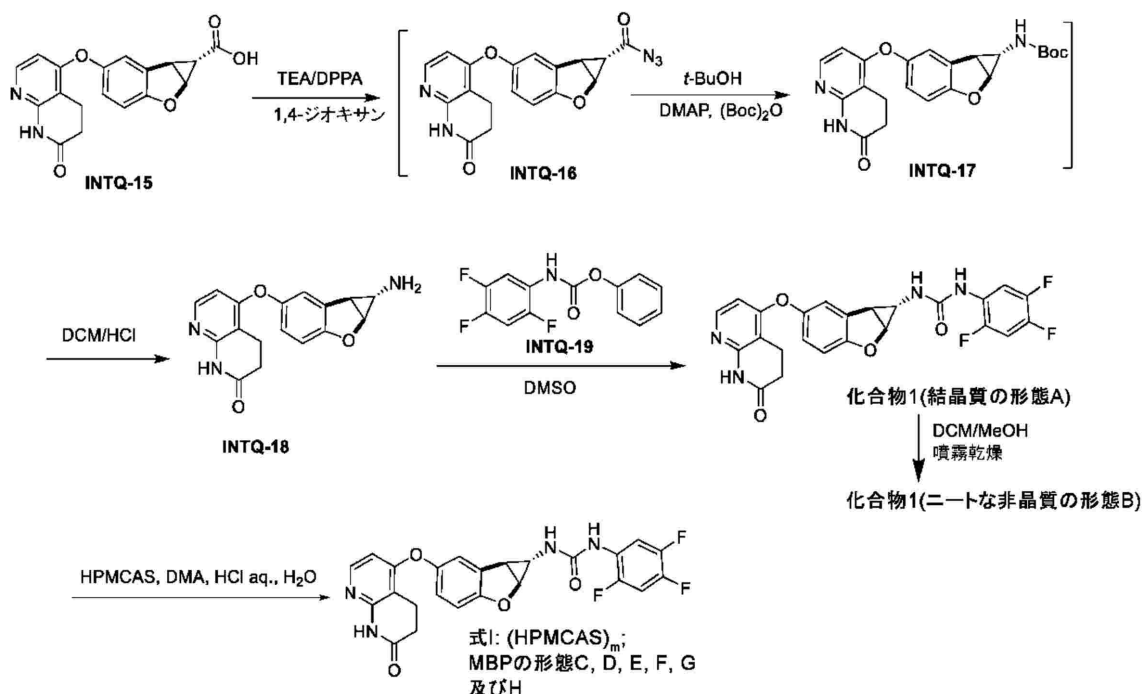
結晶質形態 A を調製する方法も開示される。結晶質形態 A を調製する方法としては、結晶化（冷却結晶化、蒸発結晶化、真空結晶化、反応及び塩析結晶化を含む）、再結晶、分別結晶などが挙げられる。1つの実施形態では、結晶質形態 A は、化合物 1 を溶媒中にスラリー化させることを含むスラリー化プロセスによって調製される。その方法は、スラリー化プロセス中の攪拌、例えば 1 ～ 4 時間又はそれよりも長い攪拌、好ましくは少なくとも 4 時間、例えば 5 時間の攪拌などを含む。その方法は、化合物 1 の沈殿物を含むスラリー物質の分離も含む。1つの実施形態では、その溶媒は、極性溶媒、例えばエーテル、カルボン酸エステル、ニトリル、ケトン、アミド、スルホン、スルホキシド又はハロゲン化炭化水素であり、より好ましくは、極性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：酢酸、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン、エタノール、酢酸エチル、ブタノール、tert-ブタノール、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、ギ酸、ヘプタン、ヘキサン、イソプロパノール、メタノール、メチルエチルケトン、1-メチル-2-ピロリドン、メシチレン、ニトロメタン、ポリエチレングリコール、プロパノール、2-プロパノン、ピリジン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、これらの混合物など。

【0062】

1つの実施形態では、本発明は、スキーム 1 に示した手順に従って調製又は精製される化合物 1 の結晶質形態（形態 A）を提供する。とりわけ、本明細書に開示される方法は、高品質及び良好な収率で化合物 1 を再現性よく商業的規模で生産するのに特に適している。

【化 8】

スキーム 1



【0063】

化合物 1 の遊離塩基は、合成プロセス中、結晶質形態 A において得られ、これは、中程度の吸湿性があり、0 から 80 % の RH で 4.96 % の水を吸収する。結晶質形態 A は、動的蒸気収着後、結晶質形態 A* に変化した。

【0064】

本発明の結晶質形態の結晶化は、少なくとも 1 種の溶媒を含む適切な溶媒系中で実施す

ることも可能であり、それに含まれるのは、溶媒の蒸発、冷却及び／又は貧溶媒（化合物 1 を溶解させにくい溶媒、非限定的に挙げれば、例えば本明細書に記載されているようなもの）の添加を実施して、その溶媒系中で過飽和に達するようにする。

【0065】

結晶化は、本発明において記述されたシード結晶の存在下又は非存在下で実施することができる。

【0066】

本発明によって提供される個々の結晶質形態は、その結晶化プロセスの特定の動力学的性質及び平衡の性質に応じた特定の条件下で進展する。したがって、当業者であれば、形成される結晶がその結晶化プロセスの速度論的及び動力学的性質の結果であることを承知するであろう。ある種の条件下（例えば、溶媒、温度、圧力及び化合物の濃度）では、特定の結晶質形態は、他の結晶質形態よりも安定である可能性がある（又は事実上各種の他の結晶質形態よりも安定である）。しかしながら、特定の結晶が比較的低い動力学的安定性を有することは、速度論的安定性に有利であり得る。速度論を別にして、追加の因子、例えば時間、不純物分布、攪拌及びシード結晶の有無なども結晶質形態に影響する可能性がある。

【0067】

第四の態様において、本明細書では、本明細書に開示される安定な非晶質固体分散体又は複合体を調製する方法であって、化合物 1 及び HPMCAS を共沈殿させるステップを含む方法が開示される。

【0068】

1つの実施形態では、化合物 1 と HPMCAS とは、同時に沈殿して、HPMCAS によって形成されるマトリックス中での化合物 1 の分子的分散体を形成する。

【0069】

1つの実施形態では、その方法は、溶媒で制御された沈殿のステップを含む。好ましい実施形態では、その方法は、ミクロ沈殿法バルク粉体（MBP）技術のステップを含む。

【0070】

1つの実施形態では、HPMCAS は、高いスクシノイル置換対アセチル置換の比率（S/A 比率）を有する。他の実施形態では、HPMCAS は、HPMCAS-LF、HPMCAS-MF 若しくは HPMCAS-HF 又は上記の物質の 2 種以上の混合物である。

【0071】

1つの実施形態では、化合物 1 は、結晶質形態又は非晶質形態である。好ましい実施形態では、化合物 1 は、本明細書に開示される形態 A である。

【0072】

1つの実施形態では、遊離塩基の形態の化合物 1 と HPMCAS との重量比率は、約 1 : 9 ~ 約 9 : 1、好ましくは約 1 : 4 ~ 約 2 : 3、好ましくは約 3 : 7 又は約 1 : 4、より好ましくは約 1 : 4 である。

【0073】

1つの実施形態では、HPMCAS は、HPMCAS-LF、又は HPMCAS-MF、又は HPMCAS-HF であり、及び遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-MF は、3 : 7 の重量比率であるか、又は遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-MF は、2 : 3 の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-MF は、1 : 4 の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF は、1 : 9 の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF は、1 : 4 の重量比率であるか、遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-LF は、3 : 7 の重量比率であるか、又は遊離塩基の形態の化合物 1 及び HPMCAS-HF は、1 : 4 の重量比率である。

【0074】

1つの実施形態では、その方法は、化合物 1 及び HPMCAS を有機溶媒中に溶解させ

10

20

30

40

50

ることを含む。好ましい実施形態では、その有機溶媒は、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、N，N－ジメチルアセトアミド（DMAc）、ジメチルスルホキシド（DM SO）又はN－メチル－2－ピロリドン（NMP）である。

【0075】

1つの実施形態では、化合物1とHPMCASとから得られる溶液は、水又は酸性水溶液中に添加され、それにより、化合物1及びHPMCASは、同時に沈殿して、本明細書に開示される固体分散体又は複合体を形成する。好ましい実施形態では、その酸性水溶液は、塩酸（HCl）水溶液である。好ましい実施形態では、水又は酸性水溶液は、任意選択的に冷却される。さらに好ましい実施形態では、水又は酸性水溶液は、任意選択的に2～8℃に冷却される。

【0076】

1つの実施形態では、得られた固形物は、MBPとしての非晶質固体分散体又は複合体を与えるために乾燥され得る。

【0077】

1つの実施形態では、得られた固形物は、任意選択的に、例えば150µm又は200µm未満のD₉₀の、製剤処方に適した粒径を有する粉体を与えるために、例えばジェット摩砕によってさらに微粉化される。

【0078】

1つの実施形態では、その固体分散体又は複合体は、非晶質形態である。

【0079】

1つの実施形態では、その固体分散体又は複合体は、約110～115℃、好ましくは約111℃のガラス転移温度を有する。

【0080】

1つの実施形態では、本明細書に開示される方法は、以下の工程を含む：

- a) 有機溶媒中に化合物1及びHPMCASを溶解させる工程、
- b) 水又は酸性水溶液中にa)の溶液を添加することにより、化合物1とHPMCASとを共沈殿させる工程、及び
- c) 得られた固形物を水及び／又は塩酸水溶液で洗浄して、有機溶媒を除去する工程。

【0081】

1つの実施形態では、本明細書に開示される非晶質固体分散体を噴霧乾燥法により調製することもできる。

【0082】

第五の態様において、本明細書では、化合物1のニートな非晶質形態が開示される。本明細書に開示される化合物1のニートな非晶質形態は、医薬製剤で使用される可能性を有し、その理由は、（1）14日間の試験期間中に結晶質形態の変化をまったく示さない、すなわち14日間で結晶質のピークを示さず、且つ（2）結晶質形態Aよりも相対的に高いバイオアベイラビリティを示すからである。

【0083】

1つの実施形態では、本明細書に開示される化合物1のニートな非晶質形態は、図7に見られるように、ピーク回折角を有さないXRPDパターンによって実質的に特徴付けられる。

【0084】

1つの実施形態では、本明細書に開示される化合物1のニートな非晶質形態は、図21に見られるような¹H-NMRパターンによって実質的に特徴付けられる。

【0085】

1つの実施形態では、本明細書に開示される化合物1のニートな非晶質形態は、約135～143℃、好ましくは約138.3℃のガラス転移温度を有する。

【0086】

1つの実施形態では、本明細書に開示される化合物1のニートな非晶質形態は、約60～約80µmの範囲内の粒度分布D₉₀、約2～約6µmの範囲内の粒度分布D₅₀、約1

10

20

30

40

50

～約 2 μm の範囲内の粒度分布 D_{10} 、好ましくは約 69.9 μm の粒度分布 D_{90} 、3.5 μm の粒度分布 D_{50} 、1.4 μm の粒度分布 D_{10} を有する。

【0087】

本明細書では、化合物 1 の二つな非晶質形態を調製する方法であって、極性溶媒中で化合物 1 の結晶質形態を噴霧乾燥させて、粉体の物質を得ることを含む方法も開示される。

【0088】

その極性溶媒は、エーテル、カルボン酸エステル、ニトリル、ケトン、アミド、スルホン、スルホキシド又はハロゲン化炭化水素を含むことが好ましい。その極性溶媒は、以下を含むことがより好ましいが、これらに限定されない：酢酸、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、エタノール、酢酸エチル、ブタノール、アンクルブタノール、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、ギ酸、ヘプタン、ヘキサン、イソプロパノール、メタノール、メチルエチルケトン、1-メチル-2-ピロリドン、メシチレン、ニトロメタン、ポリエチレングリコール、プロパノール、2-プロパノン、ピリジン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、これらの混合物など。その極性溶媒は、ハロゲン化炭化水素／アミドの混合物、例えば DCM/MeOH の混合物であることが好ましい。

【0089】

噴霧乾燥は、噴霧乾燥機によって実施することが好ましい。噴霧乾燥機の入口温度を約 50～70℃ に設定し、噴霧乾燥機の出口温度を約 25～45℃ に設定することが好ましい。噴霧乾燥機の入口温度を約 60℃ に設定し、噴霧乾燥機の出口温度を約 35℃ に設定することがより好ましい。

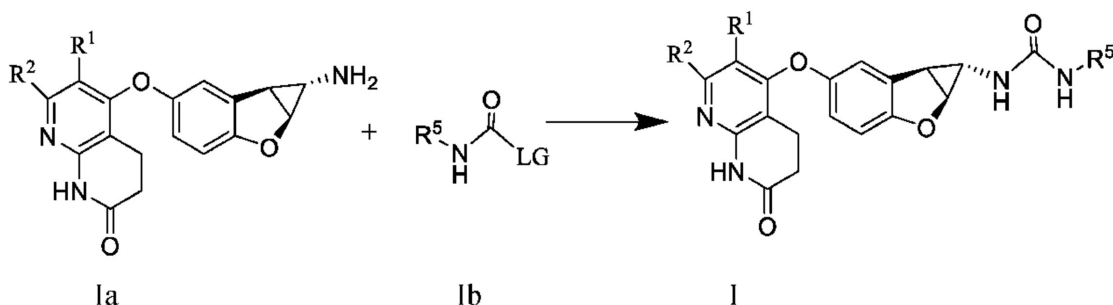
【0090】

第七の態様において、本明細書では、本明細書に開示される B-RAF キナーゼ二量体阻害剤を大量生産する方法が開示される。具体的には、本明細書に開示される方法は、本明細書に開示される B-RAF キナーゼ二量体阻害剤、特に化合物 1 を高品質、高収率、再現可能、商業的規模で調製するのに適している。本明細書に開示される方法は、高コストのカラムクロマトグラフィーを使用せず、且つ不純物-1 の含量を、本明細書に開示される条件下で 0.5% 未満、最適化された条件下でさらに 0.05% 未満に制御することによって製造コストを大幅に低減させる。

【0091】

1 つの実施形態では、その方法は、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を得るために、式 Ia のアミンと、式 Ib の保護されたカルバモイル化合物とを縮合反応にかけること

【化 9】



(式中、

R^1 及び R^2 は、同じであるか又は異なり得、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}$

$2R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^6SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 及び $-NR^6SO_2$ アリールから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール及びヘテロシクリルは、それぞれ独立して、任意選択的に 1 個、又は 2 個、又は 3 個の置換基 R^9 で置換され、

R^5 は、それぞれ独立して、任意選択的に 1 個、又は 2 個、又は 3 個の置換基 R^9 で置換されるアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択され、

LG は、脱離基であり、

R^6 、 R^7 及び R^8 は、同じであるか又は異なり得、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択されるか、又は (R^6 及び R^7) 並びに／又は (R^7 及び R^8) は、それらに結合されている原子と一緒に、任意選択的に 1 個、又は 2 個、又は 3 個の置換基 R^9 で置換されたヘテロシクリル環及びヘテロアリール環から選択される環をそれぞれ形成し、

R^9 は、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(=NR^a)NR^bR^c$ 、ニトロ、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2$ アリール、 $-NR^aSO_2NR^bR^c$ 、 $NR^aSO_2R^b$ 及び $-NR^aSO_2$ アリールから選択され、前記シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル及びハロアルキルから選択される 1 個、又は 2 個、又は 3 個の置換基で置換され、 R^a 、 R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、H、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択されるか、又は (R^a 及び R^b) 並びに／又は (R^b 及び R^c) は、それらに結合されている原子と一緒に、任意選択的にハロゲン及びアルキルで置換されたヘテロシクリル環及びヘテロアリール環から選択される環をそれぞれ形成する)

を含む。

【0092】

1 つの実施形態では、式 I a のアミンと、式 I b の保護されたカルバモイル化合物との縮合反応は、有機溶媒中で実施される。1 つの実施形態では、その縮合反応は、有機溶媒中の式 I a のアミンの溶液と、式 I b の保護されたカルバモイル化合物とで実施される。1 つの実施形態では、その縮合反応は、式 I a のアミンと、有機溶媒中の式 I b の保護されたカルバモイル化合物の溶液とで実施される。

【0093】

1 つの実施形態では、その縮合反応は、無水条件下で実施される。1 つの実施形態では、その縮合反応は、有機溶媒中の式 I a のアミンの溶液中に、式 I b の保護されたカルバモイル化合物を添加することによって実施される。

【0094】

1 つの実施形態では、その有機溶媒は、典型的には、非極性溶媒、極性プロトン性溶媒及び極性非プロトン性溶媒又はそれらの混合物からなる群から選択される。好適な極性非プロトン性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：N-メチルピロリドン、N-メチルモルホリン、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル及びジメチルスルホキシド。好適な極性プロトン性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール及び酢酸。好適な非極性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ジオキサン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン及びジエチルエーテル。

【0095】

さらなる実施形態では、その有機溶媒は、極性非プロトン性溶媒である。なおもさらな

る実施形態では、その有機溶媒は、N-メチルピロリドン、N-メチルモルホリン、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル及びジメチルスルホキシド又はそれらの2種以上の混合物である。さらなる実施形態では、その有機溶媒は、N-メチルモルホリン、ジメチルスルホキシド又はその両方の混合物である。

【0096】

1つの実施形態では、有機溶媒の量について、式I aのアミンが十分に溶解されるのであれば特段の制限はない。

【0097】

1つの実施形態では、その縮合反応は、真空中で実施される。さらなる実施形態では、その縮合反応は、約-0.10 MPa程度の低い真空中で実施される。

【0098】

1つの実施形態では、その縮合反応は、約10~50℃の温度又は約15~25℃の温度で実施される。さらなる実施形態では、その縮合反応は、約20±5℃の温度で実施される。

【0099】

1つの実施形態では、その縮合反応は、少なくとも約0.5時間、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間にわたって実施される。さらなる実施形態では、その縮合反応は、約3時間にわたって実施される。

【0100】

1つの実施形態では、その縮合反応の生成物中の不純物-1の含量は、0.5%、最良の形態で0.05%未満である（HPLCで検出）。

【0101】

1つの実施形態では、R¹及びR²は、両方とも水素である。

【0102】

1つの実施形態では、R⁵は、任意選択的に1個、又は2個、又は3個の置換基R⁹で置換されたアリールである。さらなる実施形態では、R⁵は、任意選択的に1個、又は2個、又は3個のハロゲンで置換されたフェニルである。なおさらなる実施形態では、R⁵は、2,4,5-トリフルオロフェニルである。

【0103】

1つの実施形態では、式Iの化合物は、1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)尿素又はその薬学的に許容される塩である。

【0104】

脱離基について、特別な制限は存在しないが、1つの実施形態では、LGは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又は-OR^aであり、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルは、任意選択的に、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ又はアルコキシから選択される1個又は複数の置換基で置換され、R^aは、任意選択的に、ハロゲン、ニトロ、-CN、ヒドロキシ又はアルコキシから選択される1個又は複数の置換基で置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、LGは、-OR^aであり、R^aは、任意選択的に、ハロゲン、ニトロ、-CN、ヒドロキシ又はアルコキシから選択される1個又は複数の置換基で置換されたフェニルである。なおさらなる実施形態では、LGは、非置換のフェノキシである。

【0105】

なおさらなる実施形態では、式I bの化合物は、

10

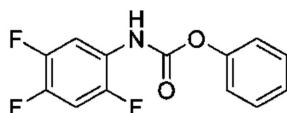
20

30

40

50

【化 10】



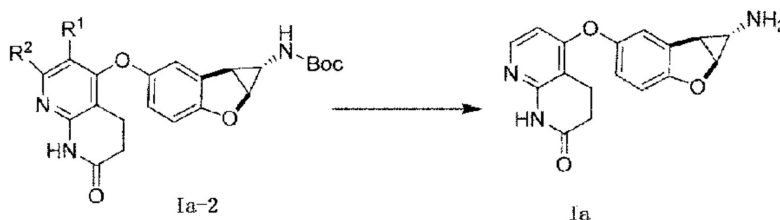
である。

【0106】

1つの実施形態では、式 Ia の化合物は、有機溶媒中において酸の存在下で式 Ia-2 の化合物を反応させること

10

【化 11】



20

によって調製される。

【0107】

さらなる実施形態では、その有機溶媒は、非極性溶媒、極性プロトン性溶媒及び極性非プロトン性溶媒又はそれらの混合物からなる群から選択される。好適な極性非プロトン性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：N-メチルピロリドン、N-メチルモルホリン、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル及びジメチルスルホキシド。好適な極性プロトン性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール及び酢酸。好適な非極性溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ジオキシシズアルカン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン及びジエチルエーテル。なおもさらなる実施形態では、その溶媒は、エタノール又はジクロロメタンである。

30

【0108】

さらなる実施形態では、その酸は、例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸、亜硫酸及び硝酸からなる群から選択される鉱酸又は例えばリンゴ酸、マレイン酸及びフマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、安息香酸、サリチル酸、ステアリン酸、アルカン酸（例えば、酢酸及び $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ （ここで、nは、0～4から選択される））からなる群から選択される有機酸である。

40

【0109】

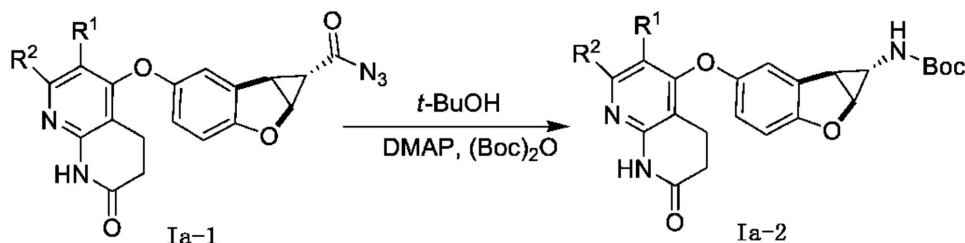
反応温度について特段の制限はないが、通常、室温で実施される。

【0110】

1つの実施形態では、式 Ia-2 の化合物は、 $(\text{Boc})_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ 中において触媒の存在下で式 Ia-1 の化合物を反応させること

50

【化 1 2】



によって調製される。

【0111】

式 Ia-1 の化合物からの式 Ia-2 の化合物の調製は、通常、約 70 ~ 100 °C、好ましくは約 85 ± 5 °C の温度で実施される。

【0112】

式 Ia-1 のアシルアジドと *tert*-ブタノールとのクルチウス転位反応時に不純物-1 も生成するが、不純物-1 の溶解度及び極性は、式 Ia-2 からのもとは大幅に異なる。したがって、不純物-1 は、反応中、シリカゲルパッドを用いて濾過することにより、容易に除去することが可能であり、それにより、不純物を含まない式 Ia の中間体アミンを得ることができる。1 つの実施形態では、不純物-1 は、式 Ia-1 のアシルアジドから式 Ia-2 の *tert*-ブチルカルバメートを形成させた後に除去され得る。また別の実施形態では、式 Ia-2 の *tert*-ブチルカルバメートから式 Ia のアミンを形成させた後に不純物-1 を除去し得、これは、コストがさらに削減でき、より好都合である。不純物-1 を除去する方法としては、慣用される方法、例えばシリカゲルパッド濾過又は珪藻土濾過及び他の適切な工業的手順が挙げられる。

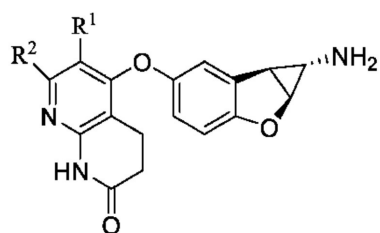
【0113】

1 つの実施形態では、その触媒が DMAP である。

【0114】

本明細書では、式 Ia

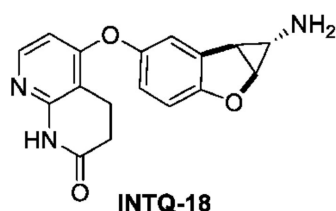
【化 1 3】



(式中、R¹ 及び R² は、先に定義されたものである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も開示される。1 つの実施形態では、式 Ia の化合物は、

【化 1 4】



又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、式 Ia の化合物は、

N[C@@H]1C(=O)Nc2cc(Oc3ccc4C5C6C(=O)Nc7ccccc7O5C6C4)ccc2n1

好適な製薬用キャリアとしては、水、各種の有機溶媒及び各種の不活性な希釈剤又は賦

形剤が挙げられる。必要に応じて、その医薬品組成物は、各種の添加物、例えば香味料、粘着剤及び医薬品添加物を含み得る。経口投与のために、錠剤及びカプセル剤は、各種の医薬品添加物、例えばクエン酸、各種の崩壊剤、例えばデンプン、アルギン酸及び幾種かのケイ酸塩並びに各種の粘着剤、例えばスクロース、ゼラチン及びアラビアゴムを含むことができる。加えて、ステアリン酸マグネシウム及びタルク充填剤も含めた滑沢剤も錠剤の製造において一般的に使用される。同様のタイプの固体成分は、軟質ゼラチンカプセル剤及び硬質ゼラチンカプセル剤を調剤するためにも使用できる。経口投与のための水性懸濁液が必要である場合、有効成分化合物を各種の甘味料又は着香剤、顔料又は色素との組合せ物と混合することも可能である。必要に応じて、各種の乳化剤を採用するか若しくは懸濁液を発生させることができるか、又は希釈剤、例えば水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン若しくはそれらを組み合わせたものを使用することができる。

10

【0125】

上述の医薬品組成物は、経口的に投与することが好ましい。

【0126】

上述の医薬品組成物は、カプセル剤又は錠剤の形態であることが好ましい。

【0127】

本明細書で使用する時、以下の用語、文言及び記号は、それらが使用される文脈が別途示す場合を除いて、一般的に以下で記す意味を有するように意図される。以下の略称及び用語は、本明細書を通して指示された意味を有する。

【0128】

「アルキル」という用語は、本明細書では、1～18個、例えば1～12個、さらに例えば1～10個、よりさらに例えば1～6個の炭素原子を含む、直鎖状及び分岐状の飽和炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキル基の例は、以下から選択することができる：メチル、エチル、1-プロピル、すなわちn-プロピル（「n-Pr」）、2-プロピル、すなわちイソプロピル（「i-Pr」）、1-ブチル、すなわちn-ブチル（「n-Bu」）、2-メチル-1-プロピル、すなわちイソブチル（「i-Bu」）、1-メチルプロピル、すなわちs-ブチル（「s-Bu」）及び1,1-ジメチルエチル、すなわちt-ブチル（「t-Bu」）。アルキル基の別な例は、以下から選択することができる：1-ペンチル（n-ペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、1-ヘキシル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ヘキシル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-ヘキシル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2,3-ジメチル-2-ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）及び3,3-ジメチル-2-ブチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）基。

20

30

40

【0129】

「アルケニル」という用語は、本明細書では、少なくとも1個のC=C二重結合並びに2～18個、例えば2～6個の炭素原子を含む、直鎖状及び分岐状の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルケニル基の例は、以下から選択することができる：エテニル、すなわちビニル（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、プロペ-1-エニル（ $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ）、プロペ-2-エニル（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、2-メチルプロペ-1-エニル、ブテ-1-エニル、ブテ-2-エニル、ブテ-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニル、2-メチルブタ-1,3-ジエニル、ヘキセ-1-エニル、ヘキセ-2-エニル、ヘキセ-3-エニル、ヘキセ-4-エニル及びヘキサ-1,3-ジエニル基。

50

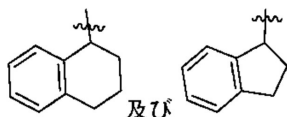
【0130】

「アルキニル」という用語は、本明細書では、少なくとも1個の $C \equiv C$ 三重結合並びに2～18個、例えば2～6個の炭素原子を含む、直鎖状及び分岐状の炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキニル基の例としては、以下が挙げられる：エチニル（ $-C \equiv CH$ ）、1-プロピニル（ $-C \equiv CCH_3$ ）、2-プロピニル（プロパルギル、 $-CH_2C \equiv CH$ ）、1-ブチニル、2-ブチニル及び3-ブチニル基。

【0131】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書では、単環式及び多環式（例えば、二環式及び三環式）の基を含む、飽和及び部分不飽和の環状炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。例えば、シクロアルキル基は、3～12個、例えば3～8個、さらに例えば3～6個、3～5個又は3～4個の炭素原子を含み得る。さらに、例えば、シクロアルキル基は、3～12個、例えば3～8個、3～6個の炭素原子を含む単環式の基から選択され得る。単環式シクロアルキル基の例としては、以下が挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル及びシクロドデシル基。二環式シクロアルキル基の例としては、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]及び[6, 6]環構造から選択される二環式環として、又はビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスシクロ[2. 2. 2]オクタン及びビスシクロ[3. 2. 2]ノナンから選択されるブリッジされた二環式の環として、配列された7～12個の環原子を有するものが挙げられる。二環式シクロアルキル基のさらなる例としては、例えば、以下のような[5, 6]及び[6, 6]環構造から選択される二環式環

【化16】



（式中、波線は、結合点を表す）

として配列されたものが挙げられる。それらの環は、飽和であり得るか、又は少なくとも1個の二重結合を有し得る（すなわち部分的に不飽和）が、完全には共役しておらず、且つ芳香族ではない（芳香族について本明細書で定義される）。

【0132】

「アリール」という用語は、本明細書では、以下から選択される基を指す：

5員及び6員の炭素環芳香族環、例えばフェニル、

二環式環構造、例えば7～12員の二環式環構造であって、少なくとも1個の環が炭素環及び芳香族から選択されるもの、例えばナフタレン、インダン及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、及び

三環式環構造、例えば10～15員の三環式環構造であって、その内の少なくとも1個の環が、炭素環及び芳香族であるもの、例えばフルオレン。

【0133】

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、本明細書では、F、Cl、Br又はIを指す。

【0134】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書では、以下から選択される基を指す：

N、O及びSから選択される、少なくとも1個のヘテロ原子、例えば1～4個又はいくつかの実施形態では1～3個のヘテロ原子を含み、環の残りの原子が炭素である、5員～7員の芳香族、単環式環、

N、O及びSから選択される、少なくとも1個のヘテロ原子、例えば1～4個、又はいくつかの実施形態では1～3個、又は他の実施形態では1個又は2個のヘテロ原子を含み、環の残りの原子が炭素であり、及び少なくとも1個の環が芳香族であり、及び少なくとも1個のヘテロ原子が芳香族環中に存在する、8員～12員の二環式環、及び

N、O及びSから選択される、少なくとも1個のヘテロ原子、例えば1～4個、又はいくつかの実施形態では1～3個、又は他の実施形態では1個又は2個のヘテロ原子を含み、環の残りの原子が炭素であり、及び少なくとも1個の環が芳香族であり、及び少なくとも1個のヘテロ原子が芳香族環中に存在する、1員～14員の三環式環。

【0135】

例えば、そのヘテロアリール基は、5員～7員のシクロアルキル環に縮合された5員～7員の複素環式芳香族環を含む。環の1個のみに少なくとも1個のヘテロ原子が含まれる、そのような縮合された二環式ヘテロアリール環構造では、その結合点は、そのヘテロアロマティック環又はそのシクロアルキル環にある。

【0136】

そのヘテロアリール基中のS原子とO原子とを合計した数が1を超える場合、それらのヘテロ原子が、互いに隣接していることはない。いくつかの実施形態では、そのヘテロアリール基中のS原子とO原子とを合計した数が2以下である。いくつかの実施形態では、その芳香族ヘテロシクリル中のS原子とO原子とを合計した数が1以下である。

【0137】

ヘテロアリール基の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない（優先順位1に割り当てた連結点から番号を割り当てた）：ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジル）、シンノリニル、ピラジニル、2,4-ピリミジニル、3,5-ピリミジニル、2,4-イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、トリアジニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、フタラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、トリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、ピロロピリジニル（例えば、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）、ピラゾロピリジニル（例えば、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル）、ベンゾキサゾリル（例えば、ベンゾ[d]オキサゾル-6-イル）、プテリジニル、プリニル、1-オキサ-2,3-ジアゾリル、1-オキサ-2,4-ジアゾリル、1-オキサ-2,5-ジアゾリル、1-オキサ-3,4-ジアゾリル、1-チア-2,3-ジアゾリル、1-チア-2,4-ジアゾリル、1-チア-2,5-ジアゾリル、1-チア-3,4-ジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、ベンゾチアゾリル（例えば、ベンゾ[d]チアゾル-6-イル）、インダゾリル（例えば、1H-インダゾル-5-イル）及び5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン。

【0138】

「複素環式」、又は「複素環」、又は「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書では、少なくとも1個のヘテロ原子、例えば1～4個のヘテロ原子、さらに例えば1～3個又はさらに例えば1個若しくは2個の、酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子に加えて、少なくとも1個の炭素原子を含む、4員～12員の単環式、二環式及び三環式、飽和及び部分不飽和の環から選択される環を指す。「複素環」という用語は、本明細書では、5員、6員及び／又は7員のシクロアルキル、炭素環芳香族又はヘテロアロマティック環と縮合された、少なくとも1個の、N、O及びSから選択されるヘテロ原子を含む5員～7員の複素環式環も指すが、但し、その複素環式環が炭素環芳香族又はヘテロアロマティック環と縮合されている場合、その連結点が複素環式環にあり、及びその複素環式環がシクロアルキルと縮合されている場合、その連結点がシクロアルキル又は複素環式環にあり得る。「複素環」という用語は、本明細書では、N、O及びSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む脂肪族のスピロ環状環も指すが、但し、その連結点は、複素環式環にある。それらの環は、飽和であり得るか、又は少なくとも1個の二重結合を有し得る（すなわち部分的に不飽和であり得る）。その複素環がオキソで置換され得る。その連結点は、その複素環式環中の炭素原子又はヘテロ原子であり得る。複素環は、本明細書で定義されたヘテロアリールではない。

10

20

30

40

50

【0139】

複素環の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない（優先順位1に割り当てた連結点から番号を割り当てた）：1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、2, 4-イミダゾリジニル、2, 3-ピラゾリジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2, 5-ピペラジニル、ピラニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2-ジチエタニル、1, 3-ジチエタニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、1, 4-オキサチアニル、1, 4-ジオキセパニル、1, 4-オキサチエパニル、1, 4-オキサアゼパニル、1, 4-ジチエパニル、1, 4-チアゼパニル及び1, 4-ジアゼパン1, 4-ジチアニル、1, 4-アザチアニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、ピリミジノニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル及びアザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル。置換された複素環としては、1個又は複数のオキソ残基で置換された環構造、例えばピペリジニルN-オキシド、モルホリニルN-オキシド、1-オキソ-1-チオモルホリニル及び1, 1-ジオキソ-1-チオモルホリニルも挙げられる。

【0140】

「約」という用語は、本明細書で使用する時、特に断らない限り、ある数字（例えば、温度、pH、容積など）が±10%以内、好ましくは±5%以内で変動する可能性があることを表す。

【0141】

以下の合成方法、具体例及び有効性試験により、本発明の各種の態様をさらに説明する。それらは、決して本発明の範囲を制限又は限定するものではない。

【実施例】

【0142】

以下の実施例は、例示を目的としており、使用される数字（例えば、量、温度など）について正確さを確保するために努力したものの、実験上の誤差及び偏差が認められるべきである。特に断らない限り、温度は、摂氏である。反応剤は、商業的供給業者、例えばSigma-Aldrich、Alfa Aesar又はTCIから購入し、特に断らない限りさらなる精製なしに使用した。

【0143】

特に断らない限り、以下で示す反応は、窒素又はアルゴンの陽圧下又は無水の溶媒中、乾燥管を用いて実施し、反応フラスコには、注射筒を介して基質及び反応剤を導入するためのゴムセプタを取り付け、及びガラス器具は、オープン乾燥及び／又は加熱乾燥させた。

【0144】

特に断らない限り、カラムクロマトグラフィーによる精製は、シリカゲルカラムを備えたBiotageシステム（メーカー：Dyax Corporation）若しくはシリカSep Pakカートリッジ（Waters）で実施するか、又はプレパックしたシリカゲルカートリッジを使用するTeledyne Isco Combiflash精製システムで実施した。

【0145】

^1H NMRスペクトル及び ^{13}C NMRは、Varian instrument上で、400 MHzで記録した。

【0146】

無色のプレート様の結晶からのX線強度データは、Bruker APEX-II CCD回折計 (Cu K α 照射、 $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) を使用し、173 (2) Kで測定した。偏光顕微鏡写真は、室温で撮影した。

【0147】

以下の実施例において、以下の略称を使用した。

A c O H	酢酸	
A C N	アセトニトリル	
A P I	有効医薬品成分	
A q	水性	
B r i n e	飽和塩化ナトリウム水溶液	10
B n	ベンジル	
B n B r	臭化ベンジル	
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン	
D M A	N, N-ジメチルアセトアミド	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D p p f	1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
D B U	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エン	
D I E A	又は D I P E A N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4-N, N-ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	20
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
E t ₂ O	又は e t h e r ジエチルエーテル	
g	グラム	
h	又は h r 時間	
H A T U	O- (7-アザベンゾトリアゾル-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
H C l	塩酸	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	30
H P M C A S	ヒプロメロースアセテートスクシネート	
I P A	又は i - P r O H 2-プロパノール、すなわちイソプロピルアルコール	
m g	ミリグラム	
m L	ミリリットル	
M m o l	ミリモル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
M i n	分	
m s	又は M S 質量スペクトル	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	40
P E	石油エーテル	
P P A	ポリリン酸	
R t	保持時間	
R t	又は r t 室温	
T B A F	フッ化テトラ-ブチルアンモニウム	
T B S C l	塩化 t e r t -ブチルジメチルシリル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
T M S C l	塩化トリメチルシリル	50

μ L マイクロリットル

X R P D X線粒子線回折

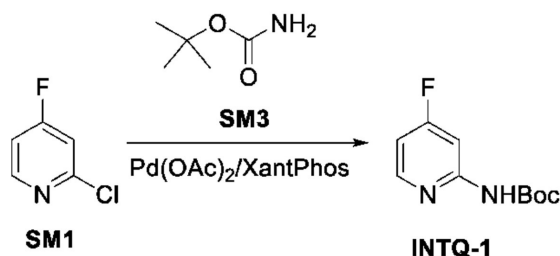
【 0 1 4 8 】

実施例 1

実施例 1 A - 化合物 1 の結晶質形態 A の調製

ステップ 1 : I N T Q - 1 の合成

【 化 1 7 】

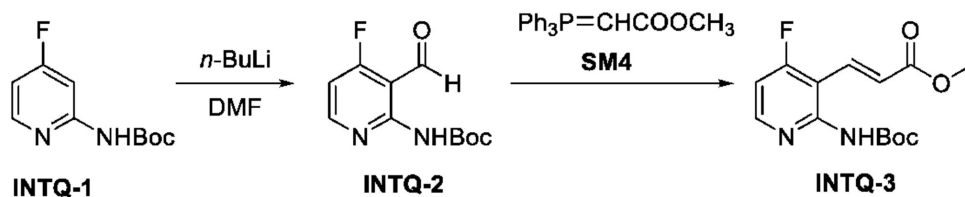


1, 4-ジオキサン (1.5 容) を 2 L の 4 口丸底フラスコに添加し、そのフラスコを真空とし、窒素を用いて 3 回フラッシュした。次いで、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 重量%、0.50 kg) 及び XantPhos (9 重量%、2.25 kg) をそのフラスコ内に添加し、そのフラスコを真空とし、窒素を用いて 3 回フラッシュした。その混合物を室温で窒素雰囲気下において 0.5 ~ 1 時間攪拌した。 NaOH (12.25 kg、1.6 当量)、 H_2O (1 容、25 L) 及び 1, 4-ジオキサン (8 容、200 L) を 20 L の反応器内に仕込んだ。その混合物を透明になるまで攪拌してから、その混合物に SM3 (26.75 kg、1.2 当量) を添加した。その触媒の溶液を窒素雰囲気下で上述の反応器に移した。次いで、その反応器内に SM1 (25.00 kg、1.0 当量) を滴下により添加した。その系を加熱して $65 \pm 5^\circ\text{C}$ とし、 $65 \pm 5^\circ\text{C}$ で少なくとも 5 時間保持した。SM1 の含量が 1.0 % 以下になるまで、HPLC を使用してその反応をモニターした。その反応混合物を冷却して $30 \pm 5^\circ\text{C}$ としてから、濾過し、そのケーキを、1, 4-ジオキサン (1.0 容) を用いて洗浄した。その濾液中に H_2O (4 容) を添加し、濃縮して 5 容とした。次いで、その残渣中に H_2O (2 容) を添加し、濃縮して 5 容とした。その残渣を冷却して室温とし、濾過した。そのケーキを、 H_2O (2 容) を用いて洗浄した。次いで、IPA (2 容) を用い、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で 3 時間かけて、その濾過ケーキをスラリー化した。その混合物を濾過し、その濾過ケーキを、IPA (0.5 容) を用いて洗浄した。その固形物をオープン中において減圧下で乾燥させた。

【 0 1 4 9 】

ステップ 2 及び 3 : I N T Q - 3 の合成

【 化 1 8 】



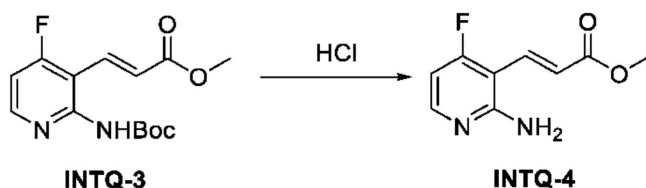
THF (25 容) 及び INTQ-1 (16.00 kg、1.0 当量) を反応器内に仕込んだ。その混合物を攪拌し、冷却して $-80 \sim -70^\circ\text{C}$ とした。次いで、その混合物中に $-80 \sim -70^\circ\text{C}$ で、 $n\text{-BuLi}$ (n -ヘキサン溶液、2.5 M、51.20 kg、2.5 当量) を滴下により添加した。 $-80 \sim -70^\circ\text{C}$ で 1 ~ 2 時間反応させてから、その反応を TLC でモニターした。次いで、その反応系中に THF (1.4 容) 中の DMF (9.92 kg、1.8 当量) の溶液を $-80 \sim -70^\circ\text{C}$ で滴下により添加した。 $-80 \sim$

−70℃で1～2時間反応させてから、その反応をTLCでモニターした。その混合物中にTHF（1.4容）中のAcOHの溶液を−80～−70℃で滴下により添加し、pH値を6～7に調節した。次いで、その反応液に−80～−70℃で、TEA（8.00kg、1.05当量）を仕込んだ。その反応混合物中に、DCM（19容）中、メチルトリフェニルホスホラニリデンアセテート（26.4kg、1.05当量）の溶液を滴下により添加した。その混合物を−80～−70℃で10時間攪拌してから、TLCによってその反応をモニターした。別の反応器内にH₂O（10.5容）及びクエン酸（32.00kg、2.1当量）を仕込んだ。その混合物を攪拌して、溶解させ、冷却して0～5℃とした。温度を冷却して−20℃とし、その溶液を上記の3Lの4口丸底フラスコ内に移した。次いで、その混合物を20℃未満で1時間攪拌し、pHの値が4～7であることを確認した。その有機層を分離し、25%NaCl（17容）を用いて洗浄した。次いで、その有機相を濃縮して5容とし、その混合物中にEtOAc（17容）を仕込み、濃縮して5容とした。その混合物中にEtOAc（17容）を仕込み、濃縮して5容とした。その溶液を以下のステップで直接使用した。

【0150】

ステップ4：INTQ-4の合成

【化19】

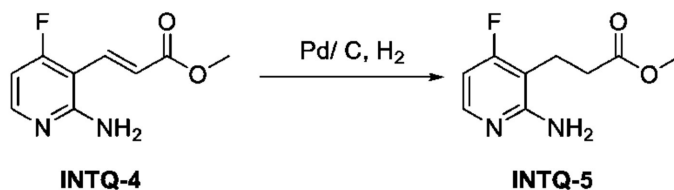


INTQ-3のEtOAc中の溶液を反応器内に仕込んだ。その溶液を攪拌し、冷却して−5～5℃とした。その混合物中にHClを−5～5℃で2時間かけて導入した。次いで、その混合物を加熱して20～30℃とした。2時間毎にHPLCを用いてその反応をモニターし、5時間反応させた後、INTQ-3の含量が0.5%未満となった。その反応混合物を濃縮して10容とし、冷却して0～5℃とした。その残渣を0～5℃で1時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾過ケーキをH₂O（15容）中に仕込んだ。その混合物を20～30℃で2時間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾過ケーキを、H₂O（3容）を用いて洗浄した。次いで、その濾液を別の反応器に移し、その混合物にNa₂CO₃を仕込んで、pHの値を8～9に調節した。次いで、その混合物を濾過し、その濾過ケーキを、H₂O（4容）を用いて洗浄した。真空オーブン中で乾燥させた後、20.73kg（収率：69.0%、純度：95.0%）のINTQ-4が得られた。

【0151】

ステップ5：INTQ-5の合成

【化20】



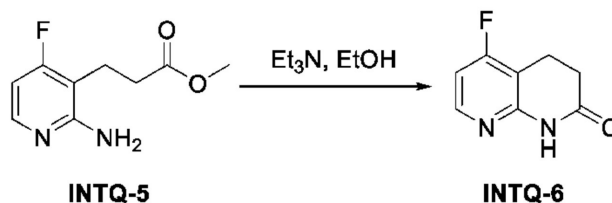
INTQ-4（10.40kg、1.0当量）、Pd/C（15重量%、1.25kg）及びTHF（11容）を反応器内に仕込んだ。その混合物を攪拌し、加熱して30～35℃とした。水素を仕込んで、圧力を10atmとした。2時間毎にHPLCを用いてその反応をモニターし、15時間反応させた後、INTQ-4の含量が0.5%未満となっ

た。その反応混合物を冷却して20～30℃とし、Celite（0.2重量）を通して濾過した。その濾過ケーキを、THF（2容）を用いて洗浄した。その濾液を濃縮して3容とし、その混合物中にEtOH（6容）を添加した。その溶液を濃縮して3容とし、その混合物中にEtOH（6容）を仕込んだ。その混合物を濃縮して3容とし、それを以下のステップで直接使用した。

【0152】

ステップ6 BGB-INTQ-6の合成

【化21】



10

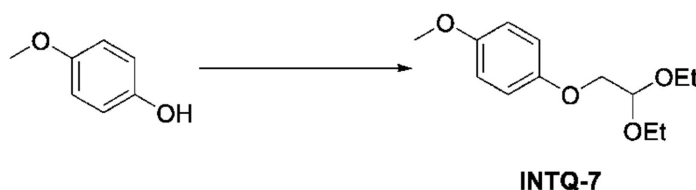
反応器内にEtOH（3容）中の（前のステップからの）INTQ-5の溶液、EtOH（7容）及びEt₃N（22重量%、2.29kg）を仕込んだ。その溶液を加熱して70～80℃とした。2時間毎にHPLCを用いてその反応をモニターし、15時間反応させた後、INTQ-5の含量が1.0%未満となった。その反応混合物を冷却して30～40℃とし、濃縮して5容とした。その混合物を冷却して-5～0℃とし、2時間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾過ケーキを、EtOH（1容）を用いて洗浄した。オーブン下45±5℃で乾燥させた後、7.58kg（収率：87.1%、純度：99.5%）のINTQ-6が得られた。

20

【0153】

ステップ7：INTQ-7の合成

【化22】



30

水酸化カリウム（49.9Kg、1.7当量）をDMSO（65L、1容）中の4-メトキシフェノール（65Kg、1.0当量）の溶液に添加した。その系を加熱して120℃とした。温度を120～140℃に維持しながら、ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール（123.8Kg、1.2当量）を滴下により添加した。HPLCでモニターして反応が完了してから、その反応混合物を冷却して20～40℃とした。その反応混合物にn-ヘプタン（2容）及び水（2容）を仕込んだ。その混合物を、Celite（0.2重量）を通して濾過し、その濾過ケーキを、n-ヘプタン（0.5容）を用いて洗浄した。その濾液を少なくとも30分間静置した。その有機層を分離し、n-ヘプタン（2容）を用いて、その水層を抽出した。その有機層を合わせ、2NのNaOH水溶液（2容）を用いて洗浄した。その有機層を、15%のNaCl水溶液（2容）を使用して2回洗浄した。その有機層を濃縮して3容とした。トルエン（3容）を添加し、それに続けて濃縮して、3容とした。そのINTQ-7のトルエン溶液を以下のステップに直接使用した。

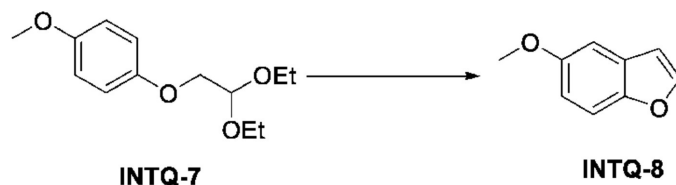
40

【0154】

ステップ8：INTQ-8の合成

50

【化 2 3】

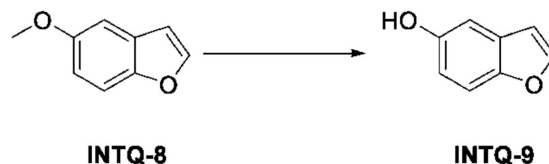


Amberlyst-15 (3.8 Kg、0.1 重量) をトルエン (760 L、20 容) に添加した。その系を N_2 保護下で加熱して $110^\circ C$ とした。トルエン中の INTQ-7 (38 Kg/バッチ、3 バッチ、1.0 当量) の溶液を滴下により添加し、その間も温度 $105 \sim 110^\circ C$ に保持した。1 時間反応させた後、その反応系を一定の圧力下において $105 \sim 110^\circ C$ で濃縮して、17 容とした。その系にトルエン (3 容) を仕込んだ。HPLC でモニターして反応が完了してから、その反応混合物を冷却して $20 \sim 40^\circ C$ とした。その混合物を、Celite (0.1 重量) を通して濾過し、その濾過ケーキを、トルエン (0.5 容) を用いて洗浄した。その濾液を、2 N の NaOH 水溶液 (2 容) を用いて洗浄した。その有機層を、20% の NaCl 水溶液 (2 容) を使用して 2 回洗浄した。その有機層を濃縮して 2 容とした。その粗生成物を $110^\circ C$ 未満で蒸留すると、INTQ-8 がオフホワイト色の固形物として得られた (43 Kg、収率 = 61.2%、純度 $\geq 98.0\%$)。

【0155】

ステップ 9: INTQ-9 の合成

【化 2 4】



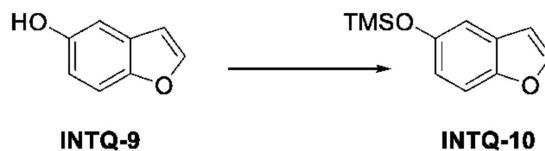
NMP (260 L、6 容) 中の INTQ-8 (43 Kg、1.0 当量) の溶液に 1-オードデカンチオール (147.0 Kg、3.5 当量) を添加した。その系を加熱して $75 \pm 5^\circ C$ とした。温度を $120^\circ C$ 未満に維持しながら、ナトリウムエトキシド (69.0 Kg、3.5 当量) を数回に分けて添加した。その反応混合物を加熱して $130 \pm 5^\circ C$ とした。HPLC のために 1 時間毎にその混合物をサンプリングすると、 $130 \pm 5^\circ C$ で 16 時間反応させた後、INTQ-8 の含量が 3.0% 以下となった。その反応混合物を冷却して $60 \pm 5^\circ C$ としてから、その混合物に 8 容の水を仕込んだ。その反応混合物を冷却して $25 \pm 5^\circ C$ としてから、その混合物に 3 容の石油エーテルを仕込んだ。その混合物を少なくとも 30 分間攪拌し、且つ少なくとも 30 分間静置すると、分離した。その有機相を一時的に保存した。6 N の HCl を用いて、その水相を $pH = 1 \sim 2$ に調節した。その水相を、それぞれ 5 容及び 3 容の酢酸エチルを用いて抽出した。その水性残渣を一時的な有機相と合わせ、次いで 4 容のエタノールと 4 容の石油エーテルとを仕込んだ。その混合物を少なくとも 30 分間攪拌し、且つ少なくとも 30 分間静置し、次いで分離させた。6 N の HCl を用いて、その水相を $pH = 1 \sim 2$ に調節した。5 容の酢酸エチルを用いてその水相を抽出した。酢酸エチルの有機相を合わせ、 $50^\circ C$ 未満で圧力下において濃縮して 3 容とした。その残渣に 5 容の n-ヘプタンを仕込み、5% の NaOH を用いて、その混合物を $pH = 9 \sim 10$ に調節した。その混合物を少なくとも 30 分間攪拌し、且つ少なくとも 30 分間静置すると、分離した。6 N の HCl を用いて、その水相を $pH = 1 \sim 2$ に調節した。その水相を、それぞれ 5 容及び 3 容の酢酸エチルを用いて抽出した。次いで、酢酸エチルの有機相を合わせ、6 容の 10% H_2O_2 及び濃 HCl (0.15 重量) を用いて洗浄した。次いで、その有機相を、6 容の 5% H_2O_2 及び濃 HCl (0.15 重量) を用

いて洗浄した。その有機層を、4容の5% Na_2SO_3 を用いて洗浄した。その有機層を、3容の食塩水を用いて3回洗浄した。その有機層を濃縮して3容とした。ジクロロメタン（5容）を添加し、明らかな画分が存在しなくなるまで濃縮を続けた。そのINTQ-9の粗生成物を以下のステップで直接使用した。

【0156】

ステップ10：INTQ-10の合成

【化25】



10

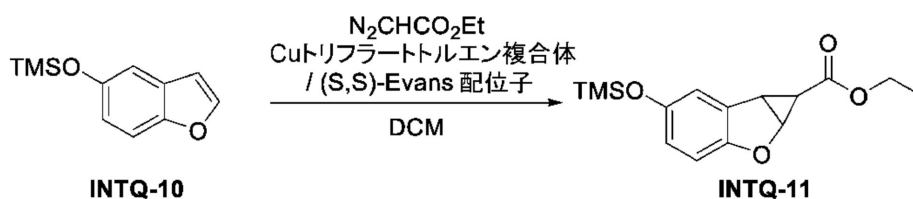
ジクロロメタン（10容）中のINTQ-9（32Kg、1.0当量）の溶液に40℃未満で Et_3N （48.2Kg、2.0当量）を添加した。その混合物を冷却して $-5 \pm 5^\circ\text{C}$ とした。温度を $-5 \pm 5^\circ\text{C}$ に維持しながら、ジクロロメタン（1容）中の TMSCl （1.3当量）を滴下により添加した。ガスクロマトグラフィーのために、1時間ごとにその混合物をサンプリングすると、 $-5 \pm 5^\circ\text{C}$ で1時間反応させた後、INTQ-9の含量が2.0%以下となった。その混合物を40℃未満で圧力下において濃縮して3容とした。その残渣に15容のn-ヘキサンを仕込み、その混合物を少なくとも30分間撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を40℃未満で、圧力下に明らかな画分が存在しなくなるまで濃縮した。その粗生成物を120℃未満で蒸留すると、INTQ-10が淡黄色の油状物として得られた（40Kg、収率=81.4%、純度 $\geq 97.5\%$ ）。

20

【0157】

ステップ11：INTQ-11の合成

【化26】



30

ジクロロメタン（5容）中のINTQ-10（20Kg/バッチ、2バッチ、1.0当量）を $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で2~3時間かけて CuI （0.1重量）と共にスラリー化した。銅（I）トリフラート（トルエンとの2：1複合体、0.11重量%）及び（S，S）-2，2-ビス（4-フェニル-2-オキサゾリン-2-イル）プロパン（0.15重量%）を N_2 雰囲気下において20~30℃で2~3時間かけてジクロロメタン（4容）中で撹拌した。ジクロロメタン中のINTQ-10の溶液を、ミクロポアフィルターを通して添加し、ジクロロメタン（10容）のジアゾ酢酸エチル（2.0当量）の溶液を20~30℃で15~25時間かけて滴下により徐々に添加した。その混合物を20~30℃で30~60分間撹拌し、その混合物を、4容の0.05Nのエデト酸ナトリウム二水和物の水溶液を用い、20~30℃で3回洗浄した。その有機部分を、3容の25% NaCl 水溶液を用いて2回洗浄した。その有機部分を真空下35℃未満で、その系が3容以下になるまで濃縮した。そのINTQ-11の粗生成物を以下のステップで直接使用した。

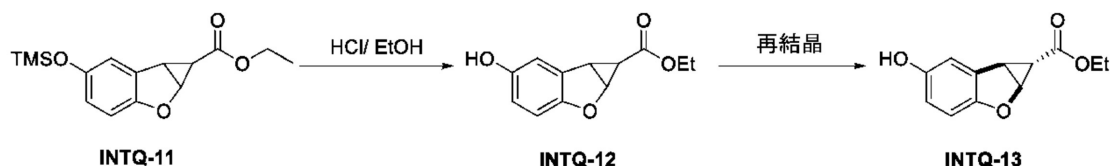
40

【0158】

ステップ12及び13：INTQ-13の合成

50

【化 27】



ステップ12：INTQ-11の粗生成物をメタノール（3容）中に溶解させ、その混合物中にEtOH（0.1容）中の38% HClを添加し、20～30℃で2～3時間撹拌した。その混合物中にEt₃Nを滴下により添加し、PH=7に調節した。その混合物を圧力下で濃縮して2容とした。酢酸エチル（2容）を仕込み、圧力下で濃縮を続けて2容とした。n-ヘプタン（2容）を仕込み、圧力下で濃縮を続けて2容とした。ジクロロメタン（2容）を仕込み、その物質を完全に溶解させた。シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液EtOAc：PE=1：5、合計約100容）によってその残渣を精製すると、INTQ-12が黄色の固形物として得られた。

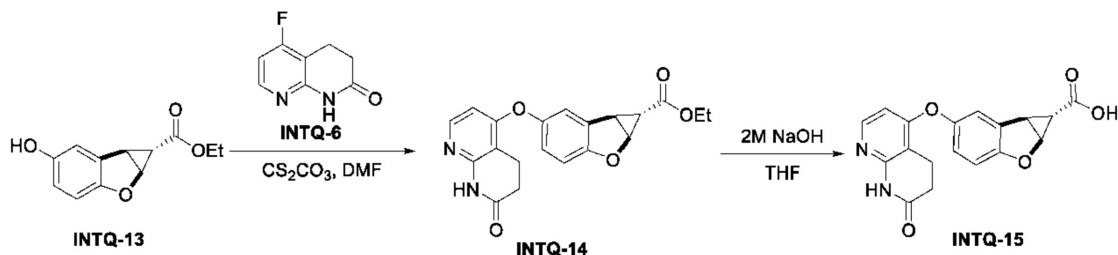
【0159】

ステップ13：EtOAc（1.5容）及びn-ヘプタン（20容）にINTQ-12を仕込み、その混合物を加熱して75～85℃とし、透明にした。その透明な溶液を75～85℃で1時間撹拌してから、徐々に冷却して15～20℃とした。その混合物を濾過し、n-ヘプタン（2容）を用いて洗浄すると、生成物が得られた。その湿潤生成物を55±5℃で少なくとも16時間かけて乾燥させると、INTQ-13が淡黄色～オフホワイト色の固形物として得られた。

【0160】

ステップ14及び15：INTQ-15の合成

【化 28】



ステップ14：INTQ-13（16Kg、1.0当量）及びINTQ-6（12.7Kg、1.05当量）をDMF（5容）に添加した。その系を加熱して55±5℃とした。炭酸セシウム（29.6Kg、1.25当量）を添加した。その反応混合物を加熱して110±5℃とした。HPLCのために1時間毎にその混合物をサンプリングすると、110±5℃で2時間反応させた後、INTQ-13の含量が0.5%以下となった。その反応混合物を冷却して30±5℃としてから、30±5℃で酢酸（5重量）を用いてpH=6に調節した。その混合物に25±5℃で水（30容）を添加した。その混合物を1～2時間撹拌し、濾過すると、湿潤生成物が得られた。水（5容）を用いて、その湿潤生成物を再スラリー化させた。その濾過ケーキを以下のステップで直接使用した。

【0161】

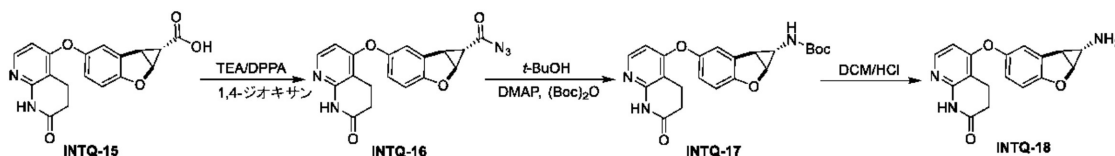
ステップ15：INTQ-14の湿潤生成物を1NのNaOH（10容）とTHF（20容）の混合物に添加した。25±5℃でその系を撹拌した。HPLCのために時間ごとにサンプリングすると、25±5℃で4時間反応させた後、INTQ-14の含量が0.5%以下となった。25±5℃で4NのHClを用いて、その系をpH=4～5に調節し、1時間撹拌した。圧力下において50℃未満でその系を濃縮して8容としてから、濾過すると、湿潤生成物が得られた。THF（10容）を用いて、その湿潤生成物を再スラリー化させた。その混合物を1～2時間撹拌し、濾過すると、湿潤生成物が得られた。その

湿潤生成物を $55 \pm 5^\circ\text{C}$ で少なくとも 30 時間かけて乾燥させると、INTQ-15 が淡褐色からオフホワイト色の固形物として得られた。

【0162】

ステップ16、及び17、及び18：INTQ-18の合成

【化29】



10

反応器を -0.08 MPa 以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで大気圧とした。その反応器に1,4-ジオキサン (10.0容)、INTQ-15 (3.6kg、1.0当量) を添加した。 50°C 未満でその混合物を濃縮して6.0~6.5容とし、その混合物を水分含量のためにサンプリングした。その反応器にEt3N (1.1当量) を仕込んだ。その混合物を加熱して $30 \pm 5^\circ\text{C}$ とし、その反応器内にDPPA (1.1当量) を滴下により添加した。HPLC分析のためにその混合物をサンプリングすると、 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ で2時間反応させた後、INTQ-15の含量が1.0%以下となった。INTQ-16の溶液が得られた。

【0163】

20

また別の反応器を -0.08 MPa 以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで、大気圧とした。その反応器にt-BuOH (20.0容)、(Boc)₂O (0.5当量) 及びDMAP (0.02当量) を仕込んだ。その混合物を加熱して $85 \pm 5^\circ\text{C}$ とし、2~3時間攪拌し、水の含量のためにその混合物をサンプリングした。その基準は、KF $\leq 0.01\%$ である。t-BuOH系の上述の反応器内に $85 \pm 5^\circ\text{C}$ で (少なくとも3時間かけて) INTQ-16の溶液を滴下により添加した。HPLC分析のためにその混合物をサンプリングすると、 $85 \pm 5^\circ\text{C}$ で2時間反応させた後、INTQ-16の含量が1.0%以下となった。次いで、その混合物を冷却して、 50°C 未満とし、 50°C 未満で濃縮して、3.0~4.0容とした。

【0164】

30

その残渣にDCM (10.0容×2) を仕込み、その混合物を 50°C 未満で濃縮して、3.0~4.0容とした。その残渣にDCM (10.0容) を仕込んだ。次いで、反応器に1重量% NaOH水溶液 (20.0容) を仕込み、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で少なくとも1時間攪拌した。Celiteを通してその混合物を濾過してから、分離させた。水 (5.0容) を用いて、その有機相を洗浄し、分離させた。25重量%の食塩水 (5.0容) を用いてその有機相をさらに洗浄し、シリカゲルを通して分離させて、いくつかの不純物を除去した。 40°C 未満でその有機相を濃縮して、6.0~7.0容とした。DCMを仕込んで、7.0容とした。次いで、その混合物を冷却して 15°C 以下とし、その反応器に 15°C 以下の温度で塩酸 (1.2容) を滴下により添加した。HPLC分析のためにその混合物をサンプリングすると、 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ で3時間反応させた後、INTQ-17の含量が4.0%以下となった。その混合物を加熱して $25 \pm 5^\circ\text{C}$ とし、その反応器に水 (3.0容) を添加した。

40

INTQ-16: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 7.95 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 6.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.42 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.56 (dd, J=5.2, 2.8Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.54 (d, J=8.0Hz, 2H), 1.51 (d, J=3.2Hz, 1H). MS: M/e 364 (M+1)⁺.

INTQ-17: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1

50

H), 7.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.96 – 6.83 (m, 2H), 6.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.39 (s, 9H). MS: M/e 410 (M+1)⁺.

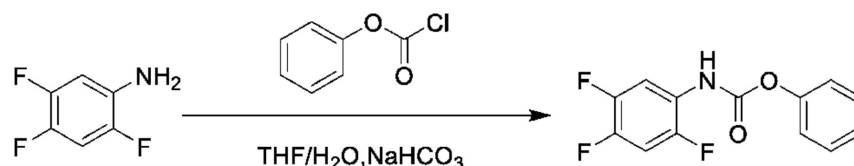
【0165】

pH調節プロセス：反応器内に4重量%のNaOH水溶液を滴下により添加して、pH値を2.7～3.1に調節した。pHが3.1よりも高ければ、塩酸(0.2容)を仕込んでから、その反応器内に4重量%のNaOH水溶液を滴下により添加して、pH値を2.7～3.1に調節した(pH試験紙精度、範囲2.7～4.7)。その混合物を分離させ、そのエマルジョン相を水相として収集した。Celiteを通してその混合物を濾過し、そのようにして得られた水相を、DCM(2.0容)を用いて1回洗浄した。反応器内に残った水相中にDCM(6.0容)及びEtOH(5.0容)を仕込んだ。その反応液に25±5℃で10.0重量%のNa₂CO₃溶液を滴下により添加して、pHの値を8～9に調節した。その混合物を10～15分間攪拌し、10～15分間静置した。その混合物を分離させ、その水相を、DCM(4.0容)を用いて2回抽出した。その有機相を合わせ、水(2.0容)を用いて洗浄し、分離させ、且つその有機相を、25重量%の食塩水(5.0容)を用いて1回洗浄した。45℃未満でその有機相を濃縮して3.0～4.0容としてから、その残分にn-ヘプタン(4.0容)を仕込んだ。45℃未満でその混合物を濃縮して3.0～4.0容としてから、その残分にn-ヘプタン(4.0容)を仕込んだ。45℃未満でその混合物を濃縮して、3.0～4.0容とした。その残分を冷却して25±5℃としてから、遠心分離にかけ、n-ヘプタン(2.0容)を用いて、その固形物を洗浄した。そのケーキを真空オープンに移し、乾燥減量(LOD)のためにその混合物をサンプリングすると、45±5℃(ボックス温度)で4時間乾燥させた後、LODは、1.0%以下であった。INTQ-18(2.25kg)の純度を報告した。その生成物は、二重のLDPEプラスチックバッグ内に封入して、2～30℃で保存した。INTQ-18: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.87 (s, 3H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 2H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 1H). MS: M/e 310 (M+1)⁺.

【0166】

ステップ19: INTQ-19の合成

【化30】



INTQ-19

反応器を-0.08MPa以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで、大気圧とした。反応器にTHF(6.0容)、H₂O(3.0容)、2,4,5-トリフルオロアニリン(1.0当量)、NaHCO₃(1.2当量)を仕込んだ。その混合物を冷却して0℃とし、0±5℃でフェニルクロロホーマートを徐々に添加した。その混合物を少なくとも2時間攪拌した。LCMSのためにその混合物をサンプリングし、2,4,5-トリフルオロアニリンを0.2%以下にした。次いで、EA(15.0容)を添加した。その有機相を、H₂O(5.0容)を用いて洗浄し、次いで5重量%HCl水溶液(5.0容

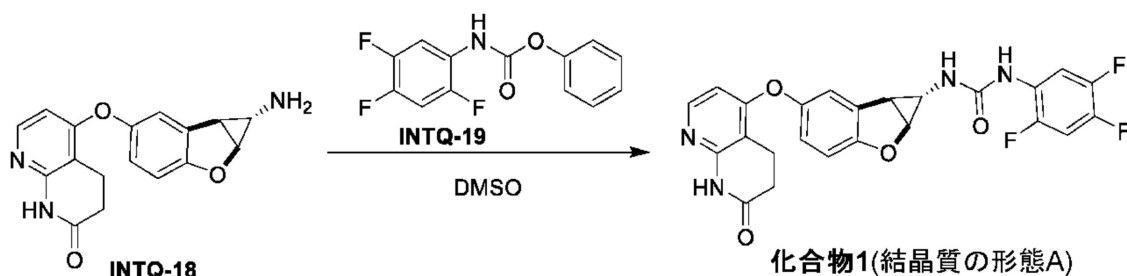
を用いて2回洗浄し、飽和NaCl（5.0容）を用いて2回洗浄した。45℃未満でその有機相を濃縮して10.0容とした。その残分にn-ヘプタン（10.0容）を仕込んだ。その混合物を濃縮して10.0容としてから、その残分にn-ヘプタン（10.0容）を仕込んだ。その混合物を濃縮して10.0容とし、遠心分離にかけ、その固形物を、n-ヘプタン（2.0容）を用いて洗浄した。LCMS分析のためにそのケーキをサンプリングし、INTQ-19の品質基準の99%より高とした。次いでそのケーキを真空オーブンに移し、LODのためにサンプリングして、35±5℃（ボックス温度）で10時間乾燥させて、LODを2.0%以下とした。INTQ-19の純度を報告した。その生成物は、二重のLDPEプラスチックバッグ内に封入して、2～30℃で保存した。

INTQ-19: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 7.82 (dt, J=12.0, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (td, J=10.8, 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.33–7.20 (m, 3H).

【0167】

ステップ20：化合物1の結晶質形態（形態A）の合成

【化31】



反応器を−0.08 MPa以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで、大気圧とした。その反応器にDMSO（9.0容）、INTQ-18（1.63 kg、1.0当量）及びN-メチルモルホリン（1.0当量）を仕込んだ。その混合物を20±5℃で少なくとも0.5時間攪拌した。その反応器に20±5℃で、INTQ-19（1.27 kg、0.9当量）を仕込んだ。HPLC分析のためにその混合物をサンプリングすると、20±5℃で3時間反応させた後、INTQ-19の含量が0.3%以下となった。その反応が完結したあと、その化合物1の混合物を、マイクロフィルターを通して、0.5%塩酸溶液中に滴下により添加し、さらにそれを、20±5℃でミクロンフィルター（30.0容）を通過させて濾過した。その混合物を少なくとも4時間攪拌し、遠心分離にかけた。その濾過ケーキを、精製水（5.0容×2）を用いて洗浄した。

【0168】

スラリー化手順：DMSO（9.0容）及び0.5%塩酸を、ミクロンフィルター（30.0容）を通して、反応器に仕込み、且つ濾過ケーキをその反応器に仕込み、その混合物を20±5℃で少なくとも4時間攪拌してから、遠心分離にかけた。その濾過ケーキを、精製水（5.0容×2）を用いて洗浄した。化合物1の品質基準である98.0%以上であるかどうかのHPLC分析のためにそのケーキをサンプリングし、化合物1が98.0%未満であったら、「スラリー化手順」を繰り返す。精製水（40.0容）及び濾過ケーキを反応器に仕込み、その混合物を20±5℃で少なくとも4時間攪拌してから、遠心分離にかけた。その濾過ケーキを、精製水（5.0容×2）を用いて洗浄した。次いで、そのケーキを45±5℃において少なくとも8時間真空下で乾燥させ、LODを3.0%以下にした。その溶媒残渣が判定基準に適合できない場合、スラリーによる残存溶媒を除去するために、精製水（40.0容）及び生成物を反応器に仕込み、その混合物を20±5℃で少なくとも4時間攪拌してから、遠心分離にかけた。その濾過ケーキを、精製水（5.0容×2）を用いて洗浄した。そのケーキを45±5℃において少なくとも8時間真空下で乾燥させ、LODを3.0%以下にした。溶媒の残渣のために、そのケーキをサン

プリングした。溶媒残渣が判定基準に適合しない場合、その「スラリーによる残存溶媒の除去」の手順を、溶媒残渣が品質基準に適合するまで繰り返す。HPLC分析のために物質をサンプリングし、化合物1の品質基準の純度(2.02kg)が98.0%以上及び不純物-1の品質基準の0.5%未満とする。HPLC分析で測定したところ、本明細書の場合不純物-1の含量が0.1%未満であった。その生成物は、乾燥剤と共に二重のLDPEバッグ内に封入して、室温で保存した。

化合物1：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23-8.07 (m, 1H), 7.96 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.25 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.98 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.93 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H) .

【0169】

実施例1での調製により得られた粉体を、X線粉体回折(XRPD)パターン法により、非晶質であるか又は結晶質であるかの特性を評価した。実施例1での調製により得られた粉体は、図1におけるXRPDパターン中の結晶質のピークで実証されているように、結晶質(本出願全体を通してときに「形態A」と呼ばれる)であると判定された。そのようにして得られ粉体は、それぞれ図16及び図17に示した¹H-NMRスペクトル及び¹³C-NMRスペクトルによっても確認された。

【0170】

化合物1の結晶質形態(形態A)のXRPDパターンは、以下の特徴的なピーク回折角を有する(ここで、「面間隔」は、図1では「d値」として示されている)。

【0171】

10

20

30

40

50

【表 2】

表1: 化合物1の結晶質の形態(形態A)のXRPDパターン

ピーク#	回折角(2θ)	面間隔	相対強度
1	4.709	18.75067	17.7
2	9.364	9.43727	95.9
3	10.189	8.6743	8.4
4	13.636	6.48883	23.4
5	14.042	6.30209	100
6	14.884	5.94706	44.6
7	15.59	5.67936	26.3
8	17.226	5.14372	11.8
9	17.417	5.08759	12.1
10	18.747	4.72958	21.3
11	19.966	4.44356	20.2
12	20.396	4.35075	22.9
13	21.176	4.1922	67.1
14	22.311	3.98139	27.9
15	24.346	3.65307	59.1
16	24.665	3.60654	51.5
17	25.071	3.54907	43.5
18	25.492	3.49136	32.1
19	26.756	3.32928	17.2
20	27.347	3.25857	19.1
21	27.77	3.20988	18.1
22	28.584	3.12038	18
23	29.081	3.06817	44.4
24	30.199	2.95703	22.2
25	31.826	2.80946	12
26	31.992	2.79533	10.3
27	33.119	2.70273	8.8
28	34.099	2.62723	11.3
29	34.61	2.58964	13.1

【0172】

形態Aの長期安定性

形態Aの長期にわたる安定性についての検討が示したところ、25℃／60％RHで最長24ヶ月まで貯蔵したとき（全不純物：T0＝1.0％、T24＝1.0％）並びに40℃／75％RHの条件で最長6ヶ月貯蔵したとき（全不純物：T0＝1.0％、T6＝1.0％）には、顕著な化学的純度の変化は起きなかった。加えて、25℃／60％RHで最長24ヶ月及び40℃／75％RH条件で最長6ヶ月貯蔵した場合でも、光学純度の変化も観察されなかった。試験サンプルのXRPDデータが示したところ、形態Aは、40℃／75％RH条件では6ヶ月安定であり、形態Aは、さらに25℃／60％RH条件でも6ヶ月安定であったが、12ヶ月で結晶質形態（ときに「形態A*」とも呼ばれる）

に変化した。

【0173】

形態A*のXRPDパターンを図2に示す。形態A*のXRPDパターンは、以下のような特徴的なピーク回折角を有する（ここで、「面間隔」は、図2では「d値」として示されている）。

【0174】

【表3】

表2: 化合物1のまた別な結晶質の形態(形態A*)のXRPDパターン

ピーク#	回折角(2 θ)	面間隔	相対強度
1	9.21	9.59050	76.3%
2	10.76	8.21514	2.4%
3	12.26	7.21638	1.3%
4	13.95	6.34232	100.0%
5	15.37	5.75948	41.0%
6	16.46	5.38091	3.2%
7	18.14	4.88565	6.1%
8	18.72	4.73555	17.7%
9	19.29	4.59811	8.6%
10	19.79	4.48301	9.9%
11	20.53	4.32170	41.1%
12	21.64	4.10256	5.7%
13	22.31	3.98220	5.8%
14	23.17	3.83593	1.8%
15	23.97	3.70913	30.0%
16	24.93	3.56837	30.0%
17	26.69	3.33777	3.9%
18	27.80	3.20666	2.7%
19	28.72	3.10596	14.7%
20	29.37	3.03820	14.9%
21	30.92	2.88941	2.2%
22	33.23	2.69417	1.9%
23	37.87	2.37384	1.1%
24	38.15	2.35726	1.1%

【0175】

安定性の検討が示したところ、形態Aは、化学的に安定であり、明瞭な分解を示すことなく12ヶ月超にわたって貯蔵することができる。

【0176】

形態Aの吸湿性も、図19に示したような動的蒸気収着(DVS)により評価した。図19が示すところ、形態Aは、中程度の吸湿性を有し、80%RHで4.96%の重量増加である。

【0177】

後の前臨床試験でも述べるように、形態Aの経口吸収は、ラットにおいて、バイオアベ

イラビリティ 21%と比較的良好でなく、その理由の一部は、形態 A の溶解度が低いことである（水 1 mL あたり 0.1 μg 未満であることが見出された）。

【0178】

前臨床試験で観察されたバイオアベイラビリティの低さを理由として、形態 A は、医薬製剤に直接使用するには限度がある。しかしながら、形態 A は、API を精製するための良好な候補物質であり、上で述べたように形態 A が長期にわたる安定性を有するため、非晶質固体分散体を生産するための出発物質として使用される（すなわち 25℃／60%RH で最長 24 ヶ月貯蔵しても化学的純度に顕著な変化を起きず、且つ 25℃／60%RH で最長 24 ヶ月及び 40℃／75%RH の条件で最長 6 ヶ月貯蔵しても、光学純度の変化がまったく観察されなかった）。上述の条件で 12 ヶ月のところで結晶質形態の変化（すなわち形態 A から形態 A* への）が観察され、その長期にわたる貯蔵（すなわち 24 ヶ月）は、後の非晶質 MBP の生産に何らの問題もなく、その理由は、いずれにしても化合物 1 が、DMA 中に溶解させた後に共沈殿を起こさせるからである。

【0179】

実施例 1 で調製した形態 A の物理化学的性質を表 3 にまとめる。

【0180】

【表 4】

表3: 形態Aの主な物理化学的性質

性質	白色~オフホワイト色の固形物
溶解度*	0.1N の HCl 及び pH1.2 の緩衝液の中への溶解度は、それぞれ、0.02mg/mL 及び 0.015mg/mL であるが、それに対して、水、pH4.5 の緩衝液、pH6.8 の緩衝液、pH7.4 の緩衝液、5%の Pluronic F68、及び n-ヘプタンの中への溶解度は、0.1μg/mL 未満である。界面活性剤、特にラウリル硫酸ナトリウム(SLS)及び臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(HTAB)が、溶解度がある程度改良することが見出され、5%の SLS 及び 5%の HTAB は、1mg/mL 及び 0.96mg/mL にまで溶解度を高めた。20%のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD と略す)は、形態 A の溶解度を、最高 0.55mg/mL まで上昇させることができる。20%のスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン(SBE-β-CD と略す)の中への溶解度は、0.55mg/mL である。DMSO 及び DMA のいずれにおいても、形態 A のサンプルは、2 時間以内に完全に溶解されたが、その濃度は、それぞれ、95.42mg/mL(DMSO)及び 371.83mg/mL(DMA)より大であった。
吸湿性	DVS の結果が示すところでは、形態 A は中程度の吸湿性を有していて、80%相対湿度でのサンプルの重量増加は、4.96%である。
熱重量分析(TGA)及び示差走査熱量測定(DSC)	TGAの結果の示すところでは、合計して2.23%の重量損失(2回の重量損失、それぞれ1.482%及び0.7509%)があり、その後で、サンプルが分解する。DSCプロットは、複数回の熱現象を示している。
	XRPD (XRPD): 化合物1の結晶形Aは、ユニークな回折ピークを有している。
粒度分布	D90 = 62.382 μm

*溶解度の測定手順:約 5mg の原薬を、4mL のサンプルバイアルの中に量り込み、次いで、1mL の水、0.1N の HCl 溶液、及び緩衝液(pH1.2、pH4.5、pH6.8、及び pH7.4)をそれぞれ添加する。それらのサンプルを、振とう機に入れ、25℃で 200rpm で振とうを維持する。2 時間後と 24 時間後に、それらのサンプルを濾過し、そして希釈して適切な濃度とする。次いで、その原薬の溶解度を、HPLC によって分析する。

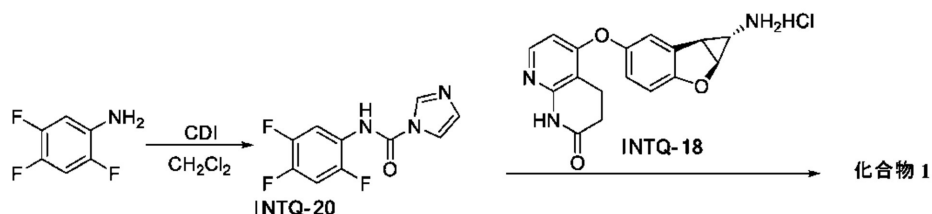
【0181】

実施例 1 B

中間体の INT Q-20 を実施例 1 A、ステップ 19 と同様の方法で合成し、次いで中

間体 INTQ-18 との縮合反応にかけて化合物 1 を得た。

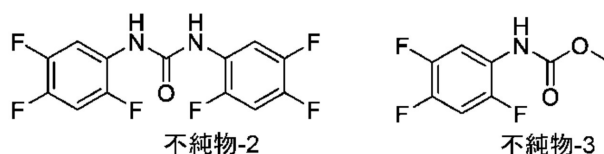
【化 3 2】



【0182】

しかしながら、 INTQ-20 は、不安定であり、 INTQ-20 を含む生成物のほとんどは、副生物の不純物-2 及び不純物-3 である（おそらく中間体の INTQ-20 を分離するための LCMS の移動相中で使用されたメタノールの反応のため）。

【化 3 3】



【0183】

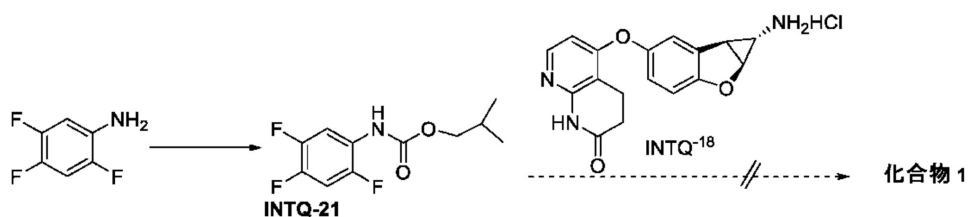
合成経路を最適化した、すなわち中間体の INTQ-20 の反応溶液及び中間体の INTQ-18 を直接ワンポット反応にかけたが、その生成物は、依然として大量の不純物-2 を含んでいた。

【0184】

実施例 1 C

中間体の INTQ-21 を実施例 1 A、ステップ 1 9 と同様の方法で合成し、次いで中間体 INTQ-18 との縮合反応にかけて化合物 1 を得た。

【化 3 4】



【0185】

しかしながら、中間体の INTQ-21 を中間体の INTQ-18 との縮合反応にかけたとき、室温で化合物 1 の生成が検出されなかった。その反応を温度 100°C で実施しても、化合物 1 は、まったく見出せなかった。

【0186】

実施例 1 D

中間体の INTQ-22 を実施例 1 A、ステップ 1 9 と同様の方法で合成し、次いで中間体 INTQ-18 との縮合反応にかけて化合物 1 を得た。

10

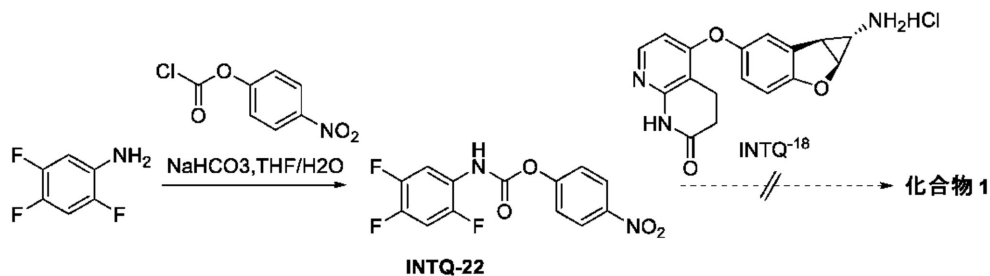
20

30

40

50

【化 3 5】



10

【0187】

しかしながら、INTQ-22は、中間体のINTQ-22の合成から良好に単離されなかった。単離された生成物は、主として不純物-2（おそらくp-ニトロフェノール基が容易に離脱され、そのため、活性なエステルと他のトリフルオロアニリン分子とから不純物-2が容易に形成されることが可能となることがその理由であろう）及びp-ニトロフェノールである。

【0188】

実施例 2

化合物 1（形態 A**）の単結晶

単結晶のX線回折構造解析法のために使用する、化合物 1 の EtOAc 溶媒和化合物の板状形状の単結晶は、EtOAc 溶媒から低速蒸発法により結晶化させた。その実験の詳細を以下で説明する。最初に、1.8 mg の化合物 1 を 3 mL のガラスバイアル内に量り込み、0.5 mL の EtOAc 溶媒を添加した。手で振り混ぜ、超音波で振とうさせて、溶解を促進させてから、その懸濁液を、PTFE 濾過膜（0.45 μm）を通して濾過し、その濾液をクリーンな 4 mL のシェルバイアル（44.6 mm × 14.65 mm）に移した。次いで、そのシェルバイアルを、その上に 1 個のピンホールを有する Pe の栓で封じ、周囲温度及び湿度において、低速蒸発させるためにヒュームフード内に置いた。6 日後、板状形状の結晶サンプル（CP ID: 810323-A4）が得られた。

20

【0189】

その板状形状の結晶の構造は、EtOAc 中で徐冷することにより成長させた単結晶から得られた一連の回折データを使用して求め、これを化合物 1 又は形態 A** の単結晶と呼ぶこととした。形態 A** の結晶データ及び構造の詳細を図 3～6 に示す。

30

【0190】

40

50

【表 5】

表4: 形態A**の単結晶データ及び構造の詳細

識別コード	810323-07-A4
実験式	C ₂₄ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ • C ₄ H ₈ O ₂
式量	570.52
温度	119.97 K
波長	Cu/Kα (λ = 1.54178 Å)
結晶系, 空間群	単斜晶系, P2 ₁
単位格子の次元	a = 8.7232(5) Å b = 12.9311(7) Å c = 24.0303(14) Å α = 90 ° β = 99.513(2) ° γ = 90 °
容積	2673.4(3) Å ³
Z, 計算法密度	4, 1.417 g/cm ³
吸収係数	0.979 mm ⁻¹
F(000)	1184.0
結晶サイズ	0.35 × 0.25 × 0.03 mm ³
データ集積のための2θ範囲	7.788 ° ~ 133.368 °
限界指標	-9 ≤ h ≤ 10 -14 ≤ k ≤ 15 -26 ≤ l ≤ 28
集合反射/独立反射	38790/8431 [R _{int} = 0.0573, R _{sigma} = 0.0439]
完全度	88.85%
微調整方法	フルマトリックス, F ² についての最小二乗法
データ/禁制/パラメーター	8431/61/741
F ² についての、当てはめ度	1.032
最終的なR指数[I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0883, wR ₂ = 0.2419
最終的なR指数[全データ]	R ₁ = 0.1064, wR ₂ = 0.2610
最大差分ピーク及びホール	0.89/-0.51 e.Å ⁻³
ブラックパラメーター	-0.03(7)
バイフォートディファレンスについてのベイズ統計	Hoofit y=-0.01(6), P2(true)=1.000, P3(true)=1.000, P3(rac-twin)=0.3E-15, P3(false)=0.5E-59, corr.coef=0.999

【0191】

図3にも見られるように、単一構造の非対称単位は、2個の独立した化合物1分子と2個のEtOAc溶媒分子とから構成され、その結晶が化合物1のEtOAc溶媒和化合物であることを示す。化合物1分子を例にとると、その単結晶構造の測定は、化合物1の絶対配置が{C15(S)、C16(S)、C17(S)}であることを立証した。その単結晶の単位格子は、図4に示されるように、4個の化合物1分子と4個のEtOAc溶媒とから構成される。単結晶構造中で可能なクラシックH結合を図5に示す。MERCUYソフトウェアを使用して計算した、化合物1の単結晶の形態（すなわち形態A**）の理論的XRPDパターンを図6に示す。

【0192】

実施例3

化合物1のニートな非晶質形態（形態B）の調製

10

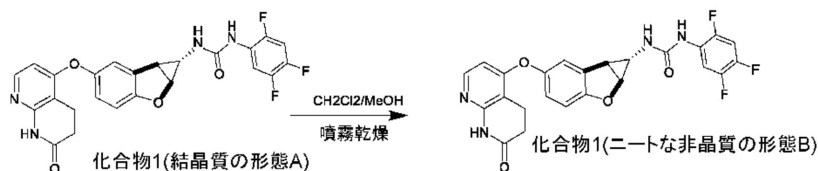
20

30

40

50

【化 3 6】



DCM/MeOH (2:1) 中の化合物 1 の形態 A の溶液を噴霧乾燥させて、白色の粉体を得た。噴霧乾燥の条件は、以下の通りであった：100 mL の混合溶媒 (DCM/MeOH = 2:1、容積比) 中の化合物 1 の形態 A (2.0 g) の溶液を噴霧乾燥機 (BUCHI-290 及び BUCHI-295) によって噴霧した。その生成物の粉体を赤外線ランプにより 50℃ で 16 時間かけて乾燥させた。1.06 g の粉体を得られた。その噴霧乾燥機 (BUCHI-290 及び BUCHI-295) の運転パラメーターは、以下の通りであった：入口温度：60℃；出口温度：35℃、アスピレーター：100%；ポンプ%：15%；ノズル洗浄剤：2。

【0193】

XRPD パターン法を用いて、そのようにして得られた粉体の構造の特性解析を行ったが、図 7 に何らのピーク回折角も認められないことから、それは、非晶質であることが確認された。化合物 1 の非晶質形態は、本出願を通して、化合物 1 のニートな非晶質形態又は形態 B と呼ばれる。形態 B についての $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図 21 に示す。形態 B は、138.3℃ のガラス転移温度を有することが測定された。そのサンプルは、白色の粉体であり、 $D_{90} = 69.9 \mu\text{m}$ 、 $D_{50} = 3.5 \mu\text{m}$ 、 $D_{10} = 1.4 \mu\text{m}$ の粒径を有した。その試験サンプルの XRPD データは、形態 B が 40℃/75% RH の条件で 14 日にわたって安定であることを示し、その理由は、図 29 に示した 14 日目のその試験サンプルの XRPD パターンデータに何らの結晶質ピークも認められなかったからである。

【0194】

化合物 1 のニートな非晶質形態は、結晶質形態（すなわち形態 A）と比較して比較的高いバイオアベイラビリティを有することが見出されたものの、形態 B の長期にわたる安定性は、不確かである。

【0195】

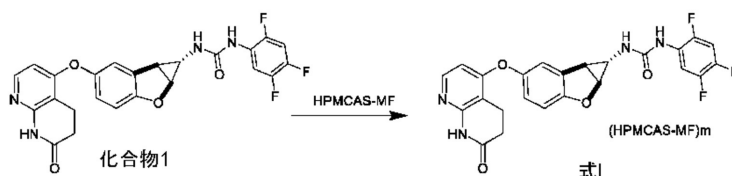
本出願の明細書を通して、HPMCAS-LF、HPMCAS-MF 及び HPMCAS-HF は、特に断らない限り、信越化学工業株式会社から市販されている。

【0196】

実施例 4

化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 C）の調製

【化 3 7】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物 1 の非晶質固体分散体を以下のように調製した：3:7 (w/w) の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物 1 の形態 A と、ヒプロメロースアセートスクシネート (HPMCAS-MF) とを DMA 又は DMF 中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、2~8℃ で冷却した酸性水溶液 (0.01 N の HCl) 中に攪拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物を HPMCAS と共に共沈殿させた。さらなる攪拌及び濾過後、そのようにして得られた固形物を、0.01 N の HCl 溶液及び水を用いて数回洗浄してから、50℃ 未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したミクロ沈殿法バルク粉体を得られた。

【0197】

そのようにして得られた粉体をXRPDパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図8には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態C又は形態Cの化合物1の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Cが112.5℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、29.0%であると測定された。その粒径は、 $D_{90}=173.3\ \mu\text{m}$ 、 $D_{50}=60\ \mu\text{m}$ 、 $D_{10}=12.3\ \mu\text{m}$ であった。形態Cについての $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図22に示す。その試験サンプルのXRPDパターンデータは、形態Cが40℃/75%RHの条件で1ヶ月にわたって安定であることを示し、その理由は、図30に示した、14日目のその試験サンプルのXRPDパターンデータに何らの結晶質ピークも認められなかったからである。

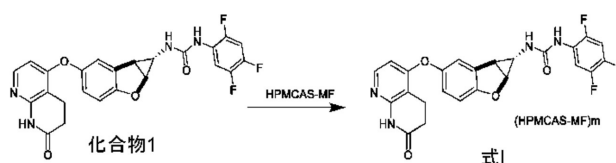
10

【0198】

実施例5

化合物1の非晶質固体分散体（形態D）の調製

【化38】



20

マイクロ沈殿法バルク粉体としての化合物1の非晶質固体分散体を以下のように調製した：2：3（w/w）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物1の形態Aと、ヒプロメロースアセテートスクシネート（HPMCAS-MF）とをDMA又はDMF中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、2～8℃で冷却した酸性水溶液（0.01NのHCl）中に攪拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をHPMCASと共に共沈殿させた。さらなる攪拌及び濾過後、その固形物を、0.01NのHCl溶液及び水を用いて数回洗浄してから、50℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したマイクロ沈殿法バルク粉体得られた。

【0199】

30

そのようにして得られた粉体をXRPDパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図9には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態D又は形態Dの化合物1の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Dが113.1℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、38.1%であると測定された。その粒径は、 $D_{90}=244.8\ \mu\text{m}$ 、 $D_{50}=81.4\ \mu\text{m}$ 、 $D_{10}=16.2\ \mu\text{m}$ であった。形態Dについての $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図23に示す。その試験サンプルのXRPDデータは、形態Dが40℃/75%RHの条件で7日にわたって安定であることを示し、その理由は、図31に示した、7日目のその試験サンプルのXRPDパターンデータに何らの結晶質ピークも認められなかったからである。

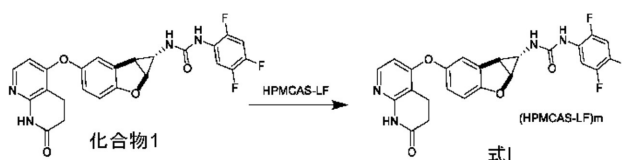
【0200】

40

実施例6

化合物1の非晶質固体分散体（形態E）の調製

【化39】



マイクロ沈殿法バルク粉体としての化合物1の非晶質固体分散体を以下のように調製した

50

： 1 : 9 (w/w) の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物 1 の形態 A と、ヒプロメロースアセテートスクシネート (HPMCAS-LF) とを DMA 又は DMF 中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、2 ~ 8 °C で冷却した酸性水溶液 (0.01 N の HCl) 中に攪拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物を HPMC AS と共に共沈殿させた。さらなる攪拌及び濾過後、その固形物を、0.01 N の HCl 溶液及び水を用いて数回洗浄してから、50 °C 未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したミクロ沈殿法バルク粉体を得られた。

【0201】

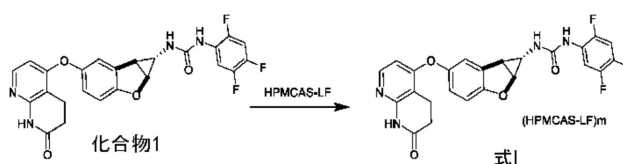
そのようにして得られた粉体を XRPD パターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図 10 には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された (形態 E 又は形態 E の化合物 1 の非晶質固体分散体と呼ばれる)。形態 E が 113.8 °C のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、9.3 % と測定された。その粒径は、 $D_{90} = 575.8 \mu\text{m}$ 、 $D_{50} = 265.9 \mu\text{m}$ 、 $D_{10} = 101.4 \mu\text{m}$ であった。形態 E についての $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図 24 に示す。その試験サンプルの XRPD データは、形態 E が 40 °C / 75 % RH の条件で 4 ヶ月にわたって安定であることを示し、その理由は、図 32 に示した、4 ヶ月のその試験サンプルの XRPD データに何らの結晶質ピークも認められなかったからである。

【0202】

実施例 7

化合物 1 の非晶質固体分散体 (形態 F) の調製

【化 40】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物 1 の非晶質固体分散体を以下のように調製した。

【0203】

反応器 1 を -0.08 MPa 以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで大気圧とした。その反応器に 0.2 μm のミクロンフィルターを介して DMAc (32.9 kg、25.0 容) 及びヒプロメロースアセテートスクシネート (HPMCAS-LF) (5.6 kg、4.0 重量) を仕込んだ。その混合物を $20 \pm 5^\circ\text{C}$ で少なくとも 2 時間攪拌して、その混合物を透明にした。次いで、その反応器に化合物 1 (1.4 kg、1.0 重量) を仕込み、 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ で少なくとも 10 時間攪拌して、その系を透明とし、これを系 A と名付けた。

【0204】

反応器 2 を -0.08 MPa 以下の真空としてから、不活性な窒素を仕込んで大気圧とした。その反応器に 0.2 μm のミクロンフィルターを介して 0.01 mol/L の塩酸を仕込み、冷却して 0 ~ 5 °C とし、系 B と名付けた。

【0205】

固化：0 ~ 5 °C で系 A を系 B に仕込んだ。その混合物を少なくとも 2 時間攪拌してから、遠心分離にかけた。その濾過ケーキを、精製水 (10.0 容) を用いて洗浄した。

【0206】

希塩酸を用いたスラリー：反応器に 0.2 μm のミクロンフィルターを介して 0.01 mol/L の塩酸 (125.0 容) を仕込んだ。上述の濾過ケーキを反応器に仕込み、 $10 \pm 10^\circ\text{C}$ で少なくとも 2 時間攪拌した。その混合物を遠心分離にかけ、その濾過ケーキを、精製水 (10.0 容) を用いて洗浄した。希塩酸を用いたスラリーをもう一度繰り返した。

【0207】

精製水を用いたスラリー：反応器に精製水（125.0容）を仕込んだ。上述の濾過ケーキを反応器に仕込み、 $10 \pm 10^\circ\text{C}$ で少なくとも2時間攪拌した。その混合物を遠心分離にかけ、その濾過ケーキを、精製水（10.0容）を用いて洗浄した。

【0208】

次いでそのケーキを $20 \pm 5^\circ\text{C}$ で少なくとも10時間、 N_2 気流を用いて乾燥させ、カールフィッシャー滴定法のためにサンプリングして、水分1.0%以下とし、また溶媒残分のためにサンプリングして、品質基準のDMAc 1090 ppm以下とした。その溶媒残分が品質基準に適合しない場合、そのケーキを再度 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 、真空下で乾燥させ、溶媒残分を品質基準に適合させる。

【0209】

乾燥させた後の物質を捕集し、HPLC分析のためのサンプリングをしたが、その判定基準は、薬物担持量（%w/w）が19%～21%であることである。MBPの粗生成物を摩砕し、60メッシュの篩を通して篩別してから、ジェット粉碎して、D90を200 μm 未満とした。その物質をXRPDパターン解析のためにサンプリングし、その粉体の非晶質特性を調べた。その生成物を二重のLDPEバッグ内に封入し、ケーブルタイで密閉し、乾燥剤と共に加熱シールをしたアルミニウムfoilバッグ内に入れて、 $2 \sim 8^\circ\text{C}$ で貯蔵した。

【0210】

その薬物担持量は、20.2%と測定された。図11には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態F又は形態Fの化合物1の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Fについての $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図18に示す。DVSによる形態Fの吸湿性（すなわち水分収着）を図20に示す。

【0211】

形態Fの長期にわたる安定性についての検討が示したところ、 $25^\circ\text{C}/60\% \text{RH}$ で最長24ヶ月貯蔵したとき（全不純物： $T_0 = 1.0\%$ 、 $T_{24} = 0.9\%$ ）並びに $40^\circ\text{C}/75\% \text{RH}$ の条件で最長6ヶ月貯蔵したとき（全不純物： $T_0 = 1.0\%$ 、 $T_6 = 1.1\%$ ）、顕著な化学的純度の変化は起きなかった。加えて、 $25^\circ\text{C}/60\% \text{RH}$ で最長24ヶ月及び $40^\circ\text{C}/75\% \text{RH}$ 条件で最長6ヶ月貯蔵した場合でも、光学純度の変化も観察されなかった。 $25^\circ\text{C}/60\% \text{RH}$ で最長24ヶ月貯蔵した場合でも、キラル純度及び多形の結果に何らの変化もなかった。形態Fの水分は、0.70%（初期及び0ヶ月目）、0.80%（1ヶ月目）、1.39%（3ヶ月目）、1.86%（6ヶ月目）、0.62%（9ヶ月目）、0.89%（12ヶ月目）、2.35%（18ヶ月目）及び0.55%（24ヶ月目）と報告されており、その水分の変動は、環境湿度の変動と一致しており、実際、24ヶ月の貯蔵期間中に実質的な変化はなかった。

【0212】

XRPDデータが示したところ、 $2 \sim 8^\circ\text{C}$ 又は $25^\circ\text{C}/60\% \text{RH}$ で24ヶ月及び $40^\circ\text{C}/75\% \text{RH}$ の条件で6ヶ月の長期にわたる貯蔵後でも、非晶質形態から結晶質形態への転化は起きていなかった。

【0213】

経口投与時のGI系における吸収環境を模倣する目的で、老化させたMBPのサンプルをpH6.8の緩衝液中で2時間攪拌し、残った沈殿物を濾過し、水を用いて洗浄し、真空中で乾燥させた。その回収された沈殿物のXRPDは、図33における非晶質形態と何らの変化も示さなかった。代わりに、ニートなHPMCAS-LFは、同じ条件下で同じ緩衝液中に完全に溶解した。形態Fのこの並外れた非晶質形態安定性にプラスした望ましい物理化学的及び機械的性質により、それは、臨床試験物質又は商業的使用の薬剤生産に高度に望ましいものとなった。

【0214】

10

20

30

40

50

【表 6】

表5: pH6.8の緩衝液中、37℃での形態Fサンプルの物理的安定性

サンプル	サンプルの重量	pH6.8の緩衝液中、37℃で2時間攪拌	沈殿物の分析
HPMCAS-LF	500 mg	200mLの緩衝液中に完全に溶解	
形態 F(2~8℃で15ヶ月貯蔵したもの;HPLCによる初期アッセイ:19.2%)	250 mg	100mLの緩衝液中に部分的に溶解。その沈殿物を、濾過し、洗浄し、真空中50℃で乾燥させた。	回収された固形物を、以下により分析した: 1)XRPD:非品質の形態 2)アッセイ:19.2%から31.1%に増大(HPLCによる)

10

【0215】

これで結論付けられたのは、形態 F の非晶質固体分散体が、化合物 1 と H P M C A S との単なる物理的混合物ではなく、表 6 にまとめたようなユニークな物理化学的性質を有することである。

【0216】

【表 7】

表6: 形態Fの主な物理化学的性質

性質	白色〜オフホワイト色の固形物
溶解度	サンプルの溶解度は、その溶液の pH に直接関連し、0.1N の HCl の中では 0.24mg/mL、そして pH4.5 の緩衝液及び pH6.8 の緩衝液いずれの中でも 5µg/mL 未満の溶解度を有している。界面活性剤、特にラウリル硫酸ナトリウム(SLS)及び臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(HTAB)は、溶解度を大幅に改良し、1%の SLS 及び 0.5%の HTAB は、溶解度を、0.45mg/mL 及び 0.31mg/mL にまで上昇させる。それと同時に、HTAB の濃度が異なれば、溶解度には異なった影響を与える。
吸湿性	80%相対湿度(RH)では、そのサンプルは、81.5%の実際の水分と約 5.425%の吸湿とを有しており、このサンプルは、中程度の吸湿性であった。
熱重量分析(TGA)及び示差走査熱量測定(DSC)	TGA 及び DSC スペクトルでは、このサンプルは、1.438%の 100℃までの重量損失を有し、そのガラス転移温度は、111.07℃であった。
結晶形	偏光顕微鏡法では、サンプルは不規則な形状を有していた。XRPD(XRPD):MBP の形態 F は、非品質の固体である。
粒度分布	D90 = 118 µm
流動性	良好
安定性	形態 F は、長期にわたる条件(25℃/60%RH)で 24 ヶ月、さらには加速条件(40℃/75%RH)では 6 ヶ月の間、非品質の形態にある。
かさ密度	0.25 g/mL
タップ密度	0.42 g/mL

20

30

40

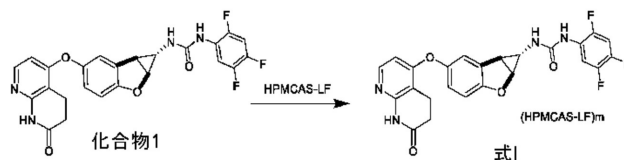
【0217】

実施例 8

化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 G）の調製

50

【化 4 1】



マイクロ沈殿法バルク粉体としての化合物 1 の非晶質固体分散体を以下のように調製した：3：7（w/w）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物 1 の形態 A と、ヒプロメロースアセートスクシネート（HPMCAS-LF）とをDMA又はDMF中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、2～8℃で冷却した酸性水溶液（0.01NのHCl）中に攪拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をHPMCASと共に共沈殿させた。さらなる攪拌及び濾過後、その固形物を、0.01NのHCl溶液及び水を用いて数回洗浄してから、50℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したマイクロ沈殿法バルク粉体を得られた。

【0218】

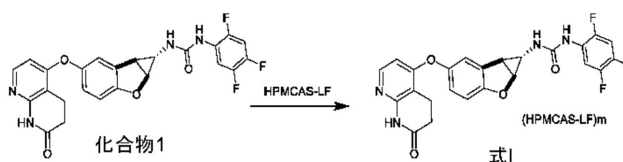
そのようにして得られた粉体をXRPDパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図12には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態G又は形態Gの化合物1の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Gが111.5℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、30.3%と測定された。その粒径は、 $D_{90}=181.6\ \mu\text{m}$ 、 $D_{50}=74.1\ \mu\text{m}$ 、 $D_{10}=16.4\ \mu\text{m}$ であった。形態Gについての $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図25に示す。

【0219】

実施例 9

化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 H）の調製

【化 4 2】



マイクロ沈殿法バルク粉体としての化合物 1 の非晶質固体分散体を以下のように調製した：2：3（w/w）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物 1 の形態 A と、ヒプロメロースアセートスクシネート（HPMCAS-LF）とをDMA又はDMF中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、2～8℃に冷却した酸性水溶液（0.01NのHCl）中に攪拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をHPMCASと共に共沈殿させた。さらなる攪拌及び濾過後、その固形物を、0.01NのHCl溶液及び水を用いて数回洗浄してから、50℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したマイクロ沈殿法バルク粉体を得られた。

【0220】

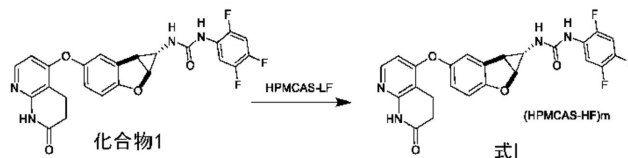
そのようにして得られた粉体をXRPDパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図13には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態G又は形態Gの化合物1の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Gが114.2℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、39.4%と測定された。その粒径は、 $D_{90}=180.4\ \mu\text{m}$ 、 $D_{50}=62.4\ \mu\text{m}$ 、 $D_{10}=13.6\ \mu\text{m}$ であった。形態Gについての $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図26に示す。

【0221】

実施例 10

化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 I）の調製

【化 4 3】



マイクロ沈殿法バルク粉体としての化合物 1 の非晶質固体分散体を以下のように調製した：1：4（w／w）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物 1 の形態 A と、ヒプロメロースアセテートスクシネート（HPMCAS-HF）とをDMA又はDMF中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、2～8℃で冷却した酸性水溶液（0.01NのHCl）中に攪拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をHPMCASと共に共沈殿させた。さらなる攪拌及び濾過後、その固形物を、0.01NのHCl溶液及び水を用いて数回洗浄してから、50℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したマイクロ沈殿法バルク粉体を得られた。

【0222】

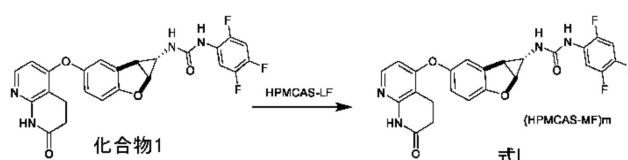
そのようにして得られた粉体をXRPDパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図14には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態I又は形態Iの化合物1の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Iが111.6℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、19.5%と測定された。その粒径は、D90=217.4μm、D50=84.4μm、D10=21μmであった。形態Iについての¹H-NMRスペクトルを図27に示す。

【0223】

実施例 1 1

化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 J）の調製

【化 4 4】



マイクロ沈殿法バルク粉体としての化合物 1 の非晶質固体分散体を以下のように調製した：1：4（w／w）の比率である、溶解度の低い薬物としての化合物 1 の形態 A と、ヒプロメロースアセテートスクシネート（HPMCAS-MF）とをDMA又はDMF中に溶解させた。そのようにして得られた溶液を、2～8℃で冷却した酸性水溶液（0.01NのHCl）中に攪拌しながら添加した。次いで、その酸性水溶液からその薬物をHPMCASと共に共沈殿させた。さらなる攪拌及び濾過後、その固形物を、0.01NのHCl溶液及び水を用いて数回洗浄してから、50℃未満で真空下に乾燥させると、製剤の生産に適したマイクロ沈殿法バルク粉体を得られた。

【0224】

そのようにして得られた粉体をXRPDパターン法によって評価して、その非晶質な特性を調べた。図15には、結晶質なピークが認められないため、その粉体は、非晶質であると決定された（形態J又は形態Jの化合物1の非晶質固体分散体と呼ばれる）。形態Jが115.3℃のガラス転移温度を有することが測定された。その薬物担持量は、18.2%と測定された。その粒径は、D90=273.1μm、D50=116.8μm、D10=32.9μmであった。形態Jについての¹H-NMRスペクトルを図28に示す。

【0225】

実施例 1 2

化合物 1 の非晶質固体分散体（形態 K）の調製

10

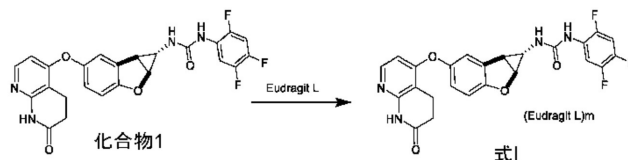
20

30

40

50

【化 4 5】



ミクロ沈殿法バルク粉体としての化合物1の非晶質固体分散体を以下のように調製した：DMA（80 mL）中において、溶解度の低い薬物としての化合物1の形態A（2.0 g）と、Eudragit（登録商標）L100-55（8.0 g）との混合物を16時間攪拌すると、クリアな溶液A（濃厚溶液）が得られた。そのようにして得られた溶液Aを5℃で、機械的攪拌されているHCl水溶液（0.01 N、800 mL）中に、滴下漏斗を使用して滴下により添加した。添加が終了すると、全部の固形物が攪拌機に付着し、溶液中に分散させることができなかった。Eudragit（登録商標）L100-55を使用した化合物1の非晶質固体分散体の調製に失敗した。

【0226】

実施例13

MBPとしての化合物1の非晶質固体分散体（形態F）の薬物動態学

単回投与及び多数回投与に従った、Sprague-Dawley系（Sprague-Dawley）ラット及びビーグル犬における、MBPとしての化合物1の非晶質固体分散体（形態F）の薬物動態学的な（PK）検討のために、完全にバリデードされたLC-MS/MS法を使用した。

【0227】

MBPとしての化合物1の非晶質固体分散体（形態F）は、ラット（18.4%～74.8%）及びイヌ（68.6%～112%）のいずれにおいても高い経口バイオアベイラビリティを有する。その排出半減期は、経口投与後、ラットにおいて1.7～3.2時間、イヌにおいて12～28時間の範囲であった。

【0228】

動力学では、ラットにおいて0.5～5 mg/kg、イヌにおいて0.2～2 mg/kgの用量にわたって直線的であった。多数回投与した後、ラットにおいて蓄積（約1.5倍）が観察された。このわずかな蓄積は、雌ラットでは統計的に有意であったが、雄ラットではそうではなかった。イヌにおいて、多数回投与した後でも蓄積は、認められなかった。

【0229】

実施例14

ラットにおける、形態A、B、C、D、E、F、G及びHの薬物動態学的比較

1. 薬物及び反応剤：

微粒化後にD90 = 62.4 μmの粒径を有する形態Aの粉体。その物質含量（純度）は、98.0%以上であった。

【0230】

微粒化後、D90 = 69.9 μm、D10 = 3.5 μm、D50 = 1.4 μmの粒径を有する形態Bの粉体。その物質含量（純度）は、98.0%以上であった。

【0231】

微粒化後にD90 < 600 μmの粒径を有する形態C、D、E、F、G及びHの粉体。その物質含量（純度）は、98.0%以上であった。

【0232】

2. 実験動物：

この検討では、雄及び雌のラットを使用した。

【0233】

3. 医薬製剤：

それぞれの物質の適切な量を秤量し、0.5%のカルボキシメチルセルロースナトリウム中に分散させた。それぞれの物質について、化合物1の所望の濃度で懸濁液を調製した。この検討において、化合物1の用量及び濃度は、すべて遊離塩基を用いて計算した。

【0234】

4. 投与及びサンプルの採取：

投与溶液は、薬剤を投与する直前にフレッシュに調剤した。実際の体重及び実際の注入量は、その都度記録した。ラットは、一晩絶食させ、投与の4時間後に摂食を許した。ラットに対して、それぞれの懸濁液を0.5~5mg/kgの用量で経口投与した。投与前及び投与後、最長36時間までの各種の時間に頭部静脈神経叢経由で血液サンプル(約1.0mL)を採取した。全血を遠心分離によって処理し、血漿のサンプルを採取して、分析までフリーザーに保存した。血漿サンプルをタンパク質沈殿により処理した。血漿サンプル中の化合物1の濃度は、バリデードされた液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分光測定(LC-MS/MS)法を用いて求めた。血漿中濃度-時間のデータは、Pharsight WinNonlinを使用した、非コンパートメントモデルを使用して解析した。それぞれの物質における C_{max} 及び濃度-時間曲線より下の面積を表7に示す。

【0235】

【表8】

表7: ラットにおける、化合物1の形態A、B、C、D、E、F、G、及びHのPKプロファイル

化合物1	形態A	形態A	形態B	形態C (化合物1: MF=3:7)	形態D (化合物1: MF=4:6)	形態E (化合物1: LF=1:9)	形態F (化合物1: LF=1:4)	形態G (化合物1: LF=3:7)	形態H (化合物1: LF=2:3)
用量(mpk)	1 (IV)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)	5 (PO)
T _{1/2} (h)	4.2	2.94	2.47	2.7	2.8				
V _{d_{ss}} (L/kg)	1.15								
CL(mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	3.15								
C _{max} (ng/mL)		832	2324	2971	2728	1895	3057	2095	2201
AUC ₀₋₁ (h·ng·mL ⁻¹)	5332	5716	13134	19135	19888	15146	16019	15843	18213
F(%)	100	21	49	72	75	57	60	59	69

【0236】

結晶質形態(形態A)と比較して、化合物1のニートな非晶質形態(形態B)は、より高い C_{max} (ng/mL)、 $AUC_{0\sim inf}$ (ng·h/mL)及びF(%)も示した。化合物1のニートな非晶質形態(形態B)の経口バイオアベイラビリティは、静脈注射の約50%であったが、形態Aの経口バイオアベイラビリティは、静脈注射の約20%であった。さらに、上述の実験が示したところ、形態C、D、E、F、G及びH、すなわちMBPとして非晶質固体分散体の固体の C_{max} (ng/mL)及び $AUC_{0\sim inf}$ (ng·h/mL)は、形態A(すなわち結晶質形態)のそのほぼ2~4倍となるほど高かった。結晶質形態と比較して、化合物1のニートな非晶質形態(形態B)は、さらに高い C_{max} (ng/mL)及び $AUC_{0\sim inf}$ (ng·h/mL)を示した。しかしながら、形態Bの C_{max} (ng/mL)及び $AUC_{0\sim inf}$ (ng·h/mL)の値は、非晶質固体分散体の固体のいずれのものよりも低かった。したがって、本出願のMBPとしての非晶質固体分散体の固体は、化合物1の結晶質形態及びニートな非晶質形態より顕著に良好な相対的バイオアベイラビリティを有する。

【0237】

実施例15

イヌにおける、形態Aと形態Fとでの薬物動態学的な比較

1. 薬物及び反応剤：

微粒化後にD90=62.4µmの粒径を有する形態Aの粉体。その物質含量(純度)

は、98.0%以上であった。

【0238】

微粒化後、 $D_{90}=69.9\mu\text{m}$ 、 $D_{10}=3.5\mu\text{m}$ 、 $D_{50}=1.4\mu\text{m}$ の粒径を有する形態Bの粉体。その物質含量（純度）は、98.0%以上であった。

【0239】

微粒化後、 $D_{90}<200\mu\text{m}$ の粒径を有する形態Fの粉体。その物質含量（純度）は、98.0%以上であった。

【0240】

2. 実験動物：

この検討では、雄及び雌のビーグル犬を使用した。

【0241】

3. 医薬製剤：

それぞれの物質の適切な量を秤量し、0.5%のカルボキシメチルセルロースナトリウム中に分散させた。それぞれの物質について、化合物1の所望の濃度で懸濁液を調製した。この検討において、化合物1の用量及び濃度は、すべて遊離塩基を用いて計算した。

【0242】

4. 投与及びサンプルの採取：

投与溶液は、薬剤を投与する直前にフレッシュに調剤した。実際の体重及び実際の注入量は、その都度記録した。イヌは、一晚絶食させ、投与の4時間後に摂食を許した。イヌに対して、それぞれの懸濁液を $0.5\sim 5\text{mg}/\text{kg}$ の用量で経口投与した。投与前及び投与後、最長36時間までの各種の時間に頭部静脈神経叢経由で血液サンプル（約1.0mL）を採取した。全血を遠心分離によって処理し、血漿のサンプルを採取して、分析までフリーザーに保存した。血漿サンプルをタンパク質沈殿により処理した。血漿サンプル中の化合物1の濃度は、バリデードされた液体クロマトグラフィー—タンデム型質量分光測定（LC—MS/MS）法を用いて求めた。血漿中濃度—時間のデータは、Pharsight WinNonlinを使用した、非コンパートメントモデルを使用して解析した。それぞれの化合物における C_{max} 及び濃度—時間曲線より下の面積を表8に示す。

【0243】

【表9】

表8: イヌにおける形態A及び形態FのPKプロファイル

化合物1	形態A	形態A	形態F(化合物1:LF=1:4)
用量(mpk)	0.5 (IV)	5 (PO)	5 (PO)
T _{1/2} (h)	11	11	13
V _{d_{ss}} (L/kg)	0.97		
CL(mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	1.22		
C _{max} (ng/mL)		1121	3738
AUC _{0-t} (h·ng·mL ⁻¹)	6874	23367	63598
F(%)	100	34	92.5

【0244】

上述の実験が示したことは、化合物1の C_{max} (ng/mL) 及び $AUC_{0\sim\infty}$ (ng·h/mL) が、化合物1の結晶質形態（形態A）と比較して、形態F（すなわちMBPとして非晶質固体分散体）で劇的に改良されたことである。したがって、形態F及びそれに相当する製剤は、結晶質形態よりも顕著に良好な相対的バイオアベイラビリティを有し、これは、臨床用途における化合物1の非晶質固体分散体の役割を示唆している。

【 0 2 4 5 】

上述の実施例及びいくつかの実施形態の記述は、請求項で定義される本発明を限定するものではなく、むしろ説明していると受け取るべきである。容易に理解できるであろうが、特許請求項に記述されている本発明から逸脱することなく、先に記述した特徴に対する多くの変形形態及び組合せが利用可能である。そのような変形形態は、すべて本発明の範囲内に含まれるとみなされる。引用したすべての参照物は、それらのすべてが参照により本明細書に組み込まれる。

【 図 面 】

【 図 1 】

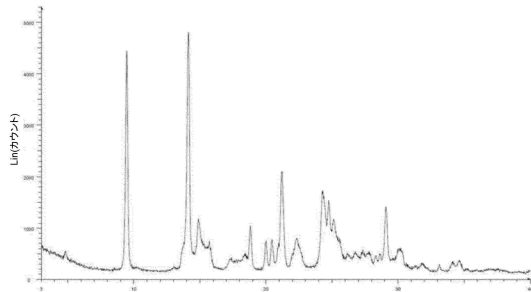


図 1

【 図 2 】

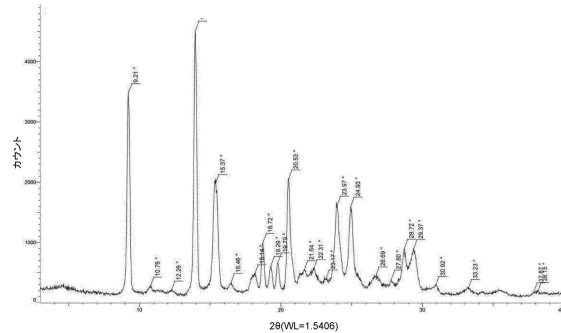
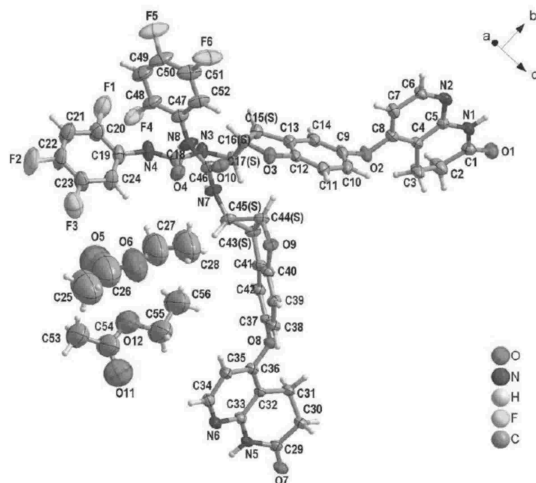
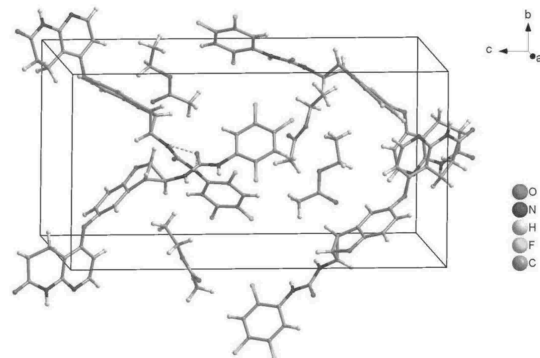


図 2

【 図 3 】



【 図 4 】



10

20

30

40

50

【図 9】

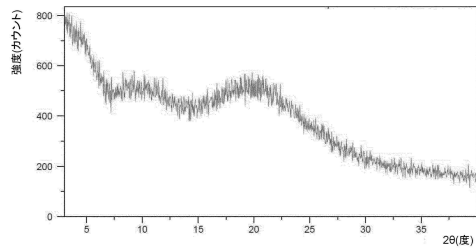


図 9

【図 10】

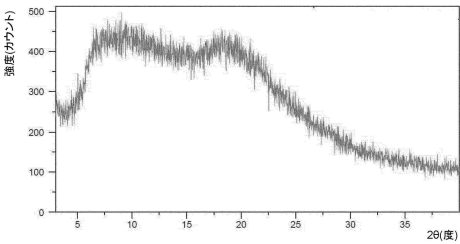


図 10

10

【図 11】

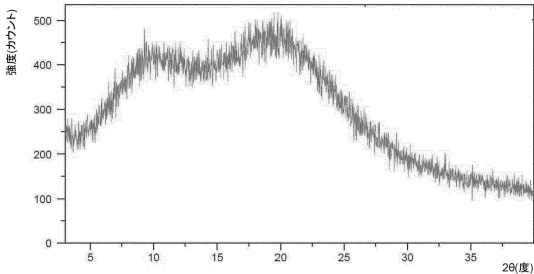


図 11

【図 12】

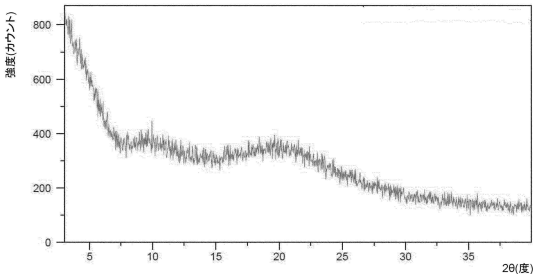


図 12

20

30

40

50

【図 1 3】

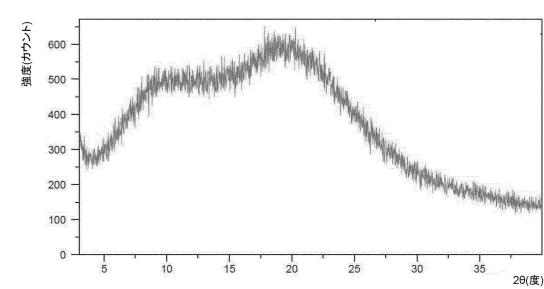


図 13

【図 1 4】

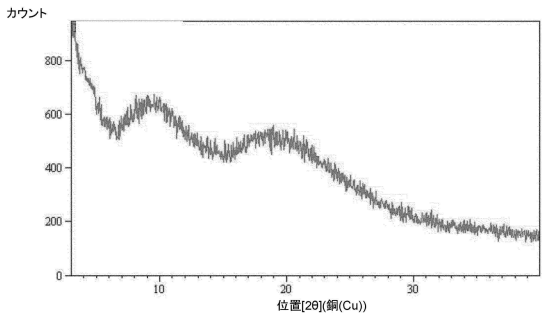


図 14

10

【図 1 5】

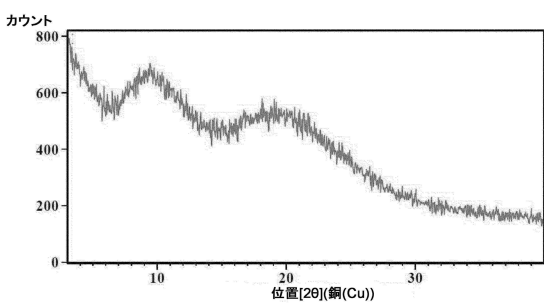
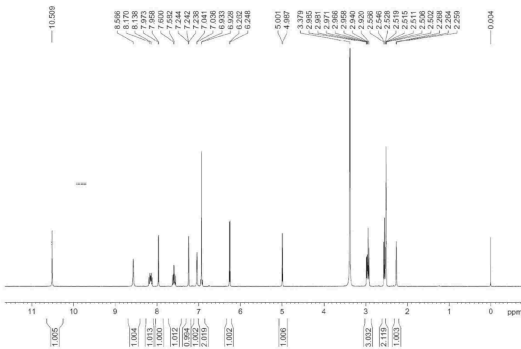
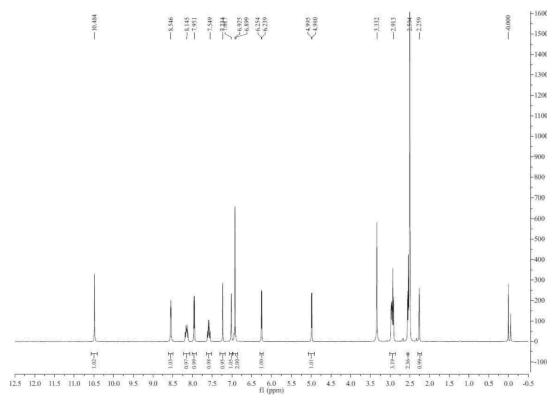


図 15

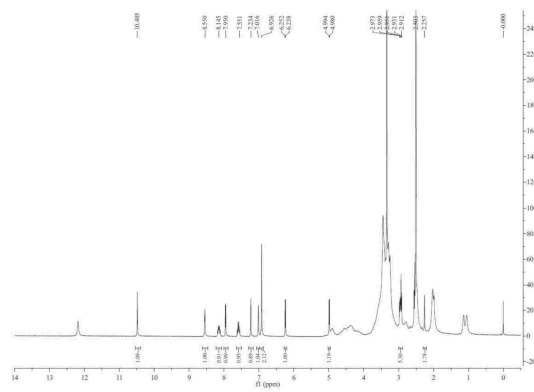
【図 1 6】



【図 2 1】

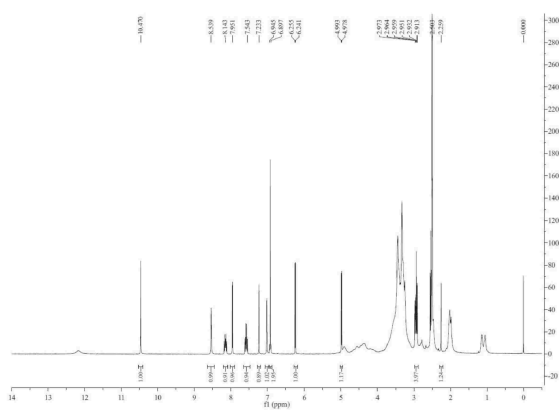


【圖 22】

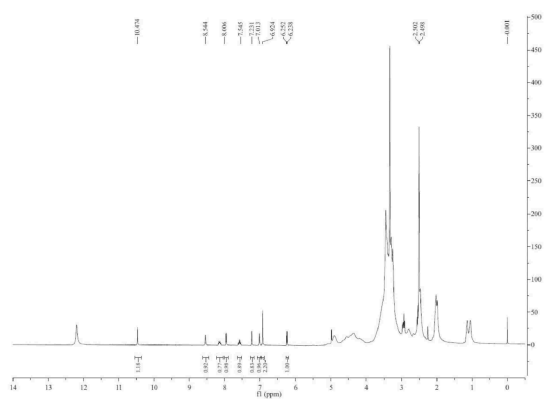


10

【図 23】



【図 24】



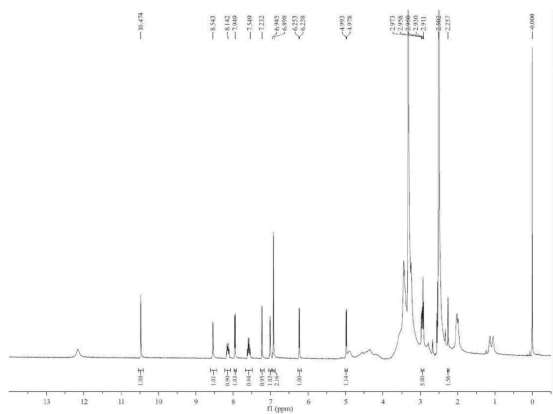
20

30

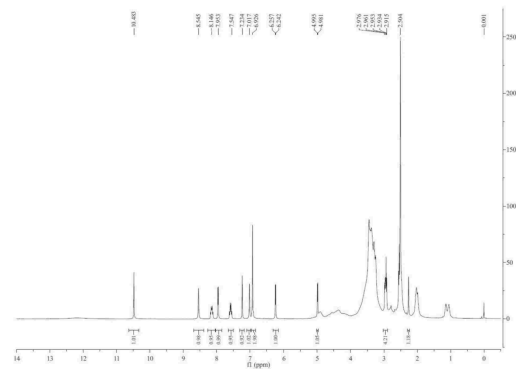
40

50

【図 2 5】

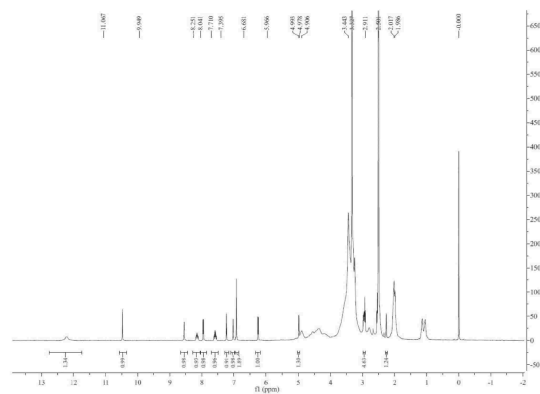


【図 2 6】

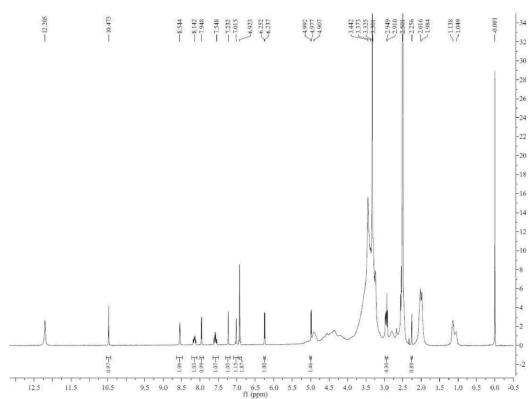


10

【図 2 7】



【図 2 8】



20

30

40

50

【図 29】

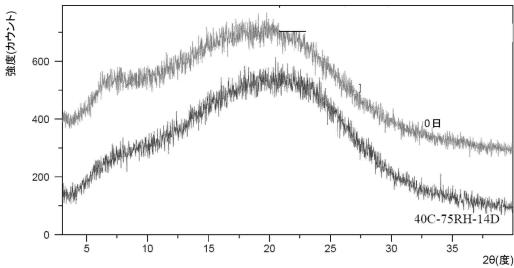


図 29

【図 30】

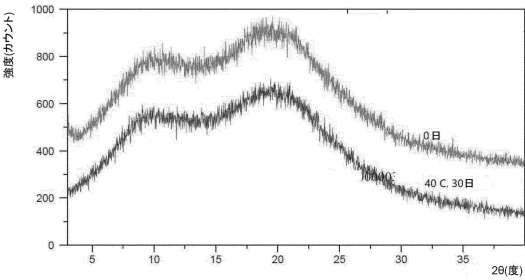


図 30

10

【図 31】

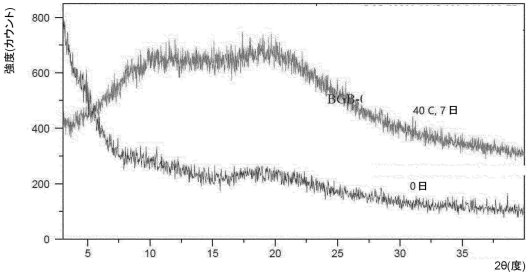


図 31

【図 32】

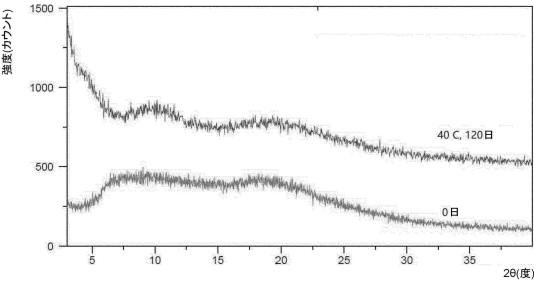


図 32

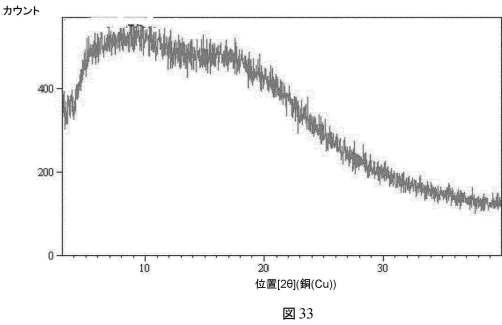
20

30

40

50

【図 33】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
、チャンピン、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナン
バー 3 0

(72)発明者 スン、ファンビン
中華人民共和国 ベイジン 1 0 2 2 0 6、チャンピン、チョングアンクン ライフ サイエンス パ
ーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 3 0

審査官 宮田 透
(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 2 3 2 6 9 (J P , A)
特表 2 0 1 6 - 5 0 5 0 2 9 (J P , A)
特表 2 0 1 2 - 5 2 2 7 9 1 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B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)