

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5727598号  
(P5727598)

(45) 発行日 平成27年6月3日(2015.6.3)

(24) 登録日 平成27年4月10日(2015.4.10)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C07D 495/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 495/04 1 O 5 A
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	C O 7 D 495/04 C S P
<b>A61P 35/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00
<b>A61K 31/4365 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/02
	A 6 1 K 31/4365

請求項の数 14 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2013-514332 (P2013-514332)	(73) 特許権者	391008788
(86) (22) 出願日	平成23年6月8日(2011.6.8)		アボット・ラボラトリーズ
(65) 公表番号	特表2013-528221 (P2013-528221A)		ABBOTT LABORATORIES
(43) 公表日	平成25年7月8日(2013.7.8)		アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/039591		パーク アボット パーク ロード 100
(87) 国際公開番号	W02011/156464	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開日	平成23年12月15日(2011.12.15)		特許業務法人川口国際特許事務所
審査請求日	平成26年2月26日(2014.2.26)	(72) 発明者	ホフマン, ダグ・エイチ
(31) 優先権主張番号	61/353,038		アメリカ合衆国、イリノイ・60048、
(32) 優先日	平成22年6月9日(2010.6.9)		リバティビル、フオーエバー・アベニュー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		・1519

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤の結晶形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩化合物。

【請求項2】

固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩化合物であって、結晶形が I 型であり、粉末 X 線回折ピークにより少なくともそれぞれの位置 : 1 1 . 8 0、1 4 . 5 9、1 5 . 9 5、2 1 . 3 8、2 6 . 1 2 ° 2、± 0 . 2 ° 2 で特徴付けられる化合物。

10

【請求項3】

固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩化合物であって、結晶形が I 型であり、粉末 X 線回折ピークにより少なくともそれぞれの位置 : 7 . 5 6、7 . 9 6、1 1 . 8 0、1 2 . 4 2、1 3 . 4 4、1 4 . 5 9、1 5 . 6 6、1 5 . 9 5、1 6 . 6 9、2 1 . 3 8、2 2 . 4 0、2 2 . 8 2、2 3 . 9 8、2 4 . 5 0、2 4 . 9 9、2 6 . 1 2 ° 2、± 0 . 2 ° 2 で特徴付けられる化合物。

【請求項4】

20

結晶形が一水和物である、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物および 1 つ以上の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 6】

固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩を調製する方法であって、結晶形が請求項 2 から 4 のいずれかに記載の I 型であり、

a ) ( i ) N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素、水、アセトン、およびクエン酸を含む混合物を提供する段階 ; および

b ) N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩結晶 I 型を混合物に存在させる段階を含む、前記方法。

【請求項 7】

固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩を単離する段階をさらに含み、結晶形が I 型である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素水素クエン酸塩化合物。

【請求項 9】

固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素水素クエン酸塩化合物であって、結晶形が II 型であり、粉末 X 線回折ピークにより少なくともそれぞれの位置 : 8 . 6 5、1 5 . 1 8、2 4 . 4 7、2 8 . 0 2 ° 2、± 0 . 2 ° 2 で特徴付けられる化合物。

【請求項 10】

固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素水素クエン酸塩化合物であって、結晶形が II 型であり、粉末 X 線回折ピークにより少なくともそれぞれの位置 : 5 . 7 1、6 . 3 0、7 . 2 7、8 . 6 5、9 . 8 0、1 3 . 0 6、1 4 . 3 1、1 5 . 1 8、1 5 . 9 2、1 6 . 6 8、1 7 . 7 1、2 0 . 1 7、2 1 . 9 8、2 3 . 3 0、2 4 . 4 7、2 6 . 1 1、2 8 . 0 2 ° 2、± 0 . 2 ° 2 で特徴付けられる化合物。

【請求項 11】

結晶形が水和物である、請求項 8 から 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 12】

請求項 8 から 11 のいずれかに記載の化合物および 1 つ以上の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 13】

固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素水素クエン酸塩を調製する方法であって、結晶形が請求項 9 から 11 のいずれかに記載の II 型であり、

10

20

30

40

50

a) (i) N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素、水、テトラヒドロフラン、およびクエン酸を含む混合物を提供する段階；および

b) N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素水素クエン酸塩結晶 I I 型を混合物に存在させる段階を含む前記方法。

【請求項 1 4】

固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素水素クエン酸塩を単離する段階をさらに含み、結晶形が I I 型である、請求項 1 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素のクエン酸塩の結晶形、該結晶形の調製法、この医薬製剤、およびがんの治療法に関する。

【背景技術】

【0002】

有糸分裂は、重複ゲノムの完全なコピーが微小管紡錘体装置により 2 つの娘細胞へと分離する過程である。オーロラ - キナーゼは、ゲノム安定性に必要な重要分裂調節因子であり、ヒト腫瘍で過剰発現することが見出されている。従って、治療技術において、オーロラ - キナーゼを阻害する化合物、該阻害剤を含む組成物およびオーロラ - キナーゼが調節されないまたは過剰発現する疾病の治療技術のニーズがある。

【0003】

タンパク質の可逆的リン酸化は真核細胞のシグナル伝達を媒介する主要な生化学的機序の 1 つである。この反応は、標的タンパク質で ATP の g - リン酸基をヒドロキシル基に転移するタンパク質キナーゼにより触媒される。このような 5 1 8 の酵素はヒトゲノムに存在し、この内から 9 0 はチロシンヒドロキシル基のリン酸化を選択的に触媒する。細胞質チロシンキナーゼは細胞内に存在する一方、受容体チロシンキナーゼ ( R T K ) は細胞外および細胞内の両ドメインを保有し、膜貫通細胞表面受容体として機能する。このように、R T K は環境シグナルに対する細胞応答を媒介し、増殖、移動および生存を含む広範囲の細胞過程を促進する。

【0004】

R T K シグナル伝達経路は通常高度に調節されているが、これらの過剰活性化はがん細胞の増殖、生存および転移を促進することが示されている。調節異常の R T K シグナル伝達は、遺伝子過剰発現または突然変異を通して発生し、様々なヒトのがんの進行と関連している。

【0005】

V E G F 受容体 ( V E G F R ) ファミリーは、3 つの R T K、K D R ( キナーゼ挿入ドメインを含む受容体 ; V E G F R 2 )、F L T 1 ( F m s 様チロシンキナーゼ ; V E G F R 1 )、および F L T 4 ( V E G F R 3 ) から成る。これらの受容体は、種々の親和性をもつ V E G F 受容体と結合するホモ二量体糖タンパク質のファミリーである血管内皮増殖因子 ( V E G F - A、- B、- C、- D、- E および胎盤増殖因子 ( P l G F ) ) の生物学的機能を媒介する。

【0006】

K D R は、V E G F - A の細胞分裂促進、血管形成および透過性亢進効果の主要なメデ

10

20

30

40

50

ィエーターであり、以下 V E G F と呼ぶ。多数の異なる細胞型が V E G F を産生できるが、この生物活性は、K D R の内皮細胞選択的発現により大部分が血管系に限定される。当然ながら、V E G F / K D R 軸は血管新生の主要メディエーターであり、新しい血管が既存血管から形成される手段である。

【 0 0 0 7 】

F L T 1 は、V E G F、V E G F - B および胎盤増殖因子と結合する。F L T 1 は、内皮細胞に加えて、平滑筋細胞、単球および造血幹細胞の表面に発現する。F L T 1 シグナル伝達の活性化は、骨髄由来の内皮前駆細胞の動員をもたらし、該細胞は腫瘍に補充され、新血管の形成に寄与する。

【 0 0 0 8 】

F L T 4 は V E G F - C および V E G F - D のシグナル伝達を媒介し、これらは腫瘍関連リンパ管の形成（リンパ管形成）を媒介する。リンパ管は、がん細胞が転移中に固形腫瘍から広がる経路の 1 つである。

【 0 0 0 9 】

P D G F 受容体（P D G F R）ファミリーは、5 つの R T K ' s、P D G F R - a および - b、C S F 1 R、K I T ならびに F L T 3 から成る。

【 0 0 1 0 】

C S F - 1 R は、レトロウイルスがん遺伝子 v - f m s の細胞相同体によりコードされ、マクロファージ発生の主要な調節遺伝子である。マクロファージは、腫瘍間質の頻出要素であり、腫瘍の増殖および転移に都合の良い様式で細胞外基質を変えることが示された。

【 0 0 1 1 】

K I T は造血前駆細胞、肥満細胞、生殖細胞により、および腸のペースメーカー細胞（カハール介在細胞）により発現する。これは、2 つの一般的機構により、即ちこのリガンドである幹細胞因子（S C F）による自己分泌刺激、およびリガンド非依存性キナーゼ活性をもたらず突然変異を通して、腫瘍進行に寄与する。

【 0 0 1 2 】

F L T 3 は通常造血幹細胞に発現し、この F L T 3 リガンド（F L）との相互作用は幹細胞の生存、増殖および分化を刺激する。様々な白血病細胞での過剰発現に加えて、F L T 3 は高い頻度で血液悪性腫瘍で変異し、急性骨髄白血病（A M L）患者の約 3 分の 1 は活性化突然変異を抱える。

【 0 0 1 3 】

従って、異常なまたは不適切な細胞増殖、分化、または代謝を調節および調整するため、チロシンキナーゼの活性を調節することによるシグナル伝達および細胞増殖を特異的に阻害する有効な小化合物の同定が望ましい。特に、浮腫、腹水、浸出、滲出、および高分子滲出および基質沈着ならびに関連疾患を引き起こす血管新生過程または血管透過性増大の形成に必須なチロシンキナーゼの機能を特異的に阻害する方法および化合物の同定が有益であろう。

【 0 0 1 4 】

タンパク質キナーゼ、例えばオーロラ - キナーゼおよびキナーゼの V E G F R および P D G F R ファミリーを阻害する化合物が同定され、N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素を含む。これらの化合物、および該化合物を製造する方法は、参照により本明細書に全体として組み込まれる米国特許出願第 1 2 / 6 3 2 1 8 3 号（以下「該 1 8 3 出願」）に開示されている。

【 0 0 1 5 】

現在、N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素のクエン酸塩が結晶形に変換できることが見出されており、これはがん治療の活性な医薬成分として有利に使用できる。このため、これらの結晶形は医薬製

10

20

30

40

50

剤に変換される。

【0016】

結晶形は、互いに関連する分子の位置が三次元格子構造に従って構築される形態である。多形体は同一化合物の異なる結晶形であり、固体状態での該分子の異なる配置に起因する。多形体はこれらの物理特性において互いに異なるが、化学組成はそうではない。

【0017】

多形は適切な医薬剤形の開発において特に関心が集まっている。特定の多形体は、優れた安定性および保存性を示し、医薬製品の有効期間を向上させる。その上、特定の多形体は、より容易に高純度で大量製造される。

【0018】

重要なことには、活性な医薬成分の多形体は異なる水溶解度および溶出速度を有し、これが同一化合物の多形体間で生体利用率の潜在的な差異による治療結果をもたらす得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【特許文献1】米国特許出願第12/632183号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

本発明は、1つ以上の下記特徴：医薬剤形に製剤できること、医薬剤形の適切な有効期間、および/または医薬剤形で効果的に投与できることにおいて有利な特性を有するN-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-y]}チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素のクエン酸塩の結晶形を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0021】

一実施形態において、本発明は、固体結晶形のN-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]}チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素二水素クエン酸塩を提供する。

【0022】

一実施形態において、本発明は、固体結晶形のN-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]}チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素水素クエン酸塩を提供する。

【0023】

さらなる実施形態において、本発明は、本明細書で特性化され二水素クエン酸塩I型と指定されるN-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]}チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素二水素クエン酸塩の結晶多形体を提供する。

【0024】

さらなる実施形態において、本発明は一水和物形を含めて、二水素クエン酸塩I型の水和物形を提供する。

【0025】

さらなる実施形態において、本発明は、本明細書で特性化され水素クエン酸塩II型と指定されるN-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]}チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素水素クエン酸塩の結晶多形体を提供する。

【0026】

さらなる実施形態において、本発明は一水和物形を含めて、水素クエン酸塩II型の水

10

20

30

40

50

和物形を提供する。

【0027】

さらにN - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素二水素クエン酸塩I型および1つ以上の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0028】

さらにN - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素水素クエン酸塩II型および1つ以上の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

10

【0029】

さらに、N - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素二水素クエン酸塩I型の調製方法であって、N - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素、水、アセトン、およびクエン酸を含む混合物を提供する段階、ならびにN - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素二水素クエン酸塩I型を該混合物に存在させる段階を含む方法を提供する。

20

【0030】

さらに、N - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素水素クエン酸塩II型の調製方法であって、N - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素、水、テトラヒドロフラン、およびクエン酸を含む混合物を提供する段階、ならびにN - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素水素クエン酸塩II型を該混合物に存在させる段階を含む方法を提供する。

30

【0031】

さらなる実施形態において、本発明は、哺乳動物のがんを治療する方法であって、治療有効量のN - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素的クエン酸塩を固体結晶形で該疾患の被験体に投与する段階を含む方法を提供し、該結晶形はI型もしくはII型であり、または(b)固体結晶形のN - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素的クエン酸塩を含む医薬組成物であり、該結晶形は、I型またはII型であり、1つ以上の医薬として許容される賦形剤が含まれる。このようながんの例には、骨髄異形成症候群、急性骨髄白血病、結腸直腸がん、非小細胞肺癌ん、および卵巣がんが含まれる。

40

【0032】

さらに、哺乳動物のがんを治療する方法であって、固体結晶形のN - (4 - {4 - アミノ - 7 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル]チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 3 - イル}フェニル) - N' - (3 - フルオロフェニル)尿素二水素クエン酸塩(結晶形はI型である。)を医薬として許容される溶媒または溶媒混合物に溶解する段階、および得られる溶液を治療有効量で該疾患被験体に投与する段階を含む方法が提供される。

【0033】

50

さらに、哺乳動物のがんを治療する方法であって、固体結晶形のN-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素二水素クエン酸塩(結晶形はI型である。)を医薬として許容される溶媒または溶媒混合物に溶解する段階、および得られる溶液を治療有効量で該疾患被験体に投与する段階を含む方法が提供される。

【0034】

さらに、哺乳動物のがんを治療する方法であって、固体結晶形のN-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素水素クエン酸塩(結晶形はII型である。)を医薬として許容されるポリマー担体に分散する段階、および得られる固体分散物を治療有効量で該疾患被験体に投与する段階を含む方法が提供される。

10

【0035】

さらに、哺乳動物のがんを治療する方法であって、固体結晶形のN-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素水素クエン酸塩(結晶形はII型である。)を医薬として許容される溶媒または溶媒混合物に溶解する段階、および得られる溶液を治療有効量で該疾患被験体に投与する段階を含む方法が提供される。

20

【0036】

上記で提供される実施形態の、より詳細な態様を含む本発明のさらなる実施形態は、以下の詳細な説明で見出され、または該説明から明白であろう。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】結晶多形体I型N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素二水素クエン酸塩のPXRDスキャンである。

【図2】結晶多形体II型N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素水素クエン酸塩のPXRDスキャンである。

30

【発明を実施するための形態】

【0038】

本発明は、N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素のクエン酸塩の結晶形を包含する。N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素の遊離塩基は、実例として、上掲米国特許出願第12/632183号の実施例1に記載されるように調製され、この全開示が参照により本明細書に組み込まれる。「遊離塩基」という用語は、N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素親化合物をこの任意の塩とは異なるものとして言及するために便宜上本明細書で用いられる。

40

【0039】

当業者は、N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素に言及する場合に、「一水和物」という用語がN-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素1

50

分子につき 1 水分子存在することを意味することも理解するであろう。

【 0 0 4 0 】

一実施形態において、本発明は、固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩を包含する。

【 0 0 4 1 】

一実施形態において、本発明は、少なくとも下記位置 : 1 1 . 8 0、1 4 . 5 9、1 5 . 9 5、2 1 . 3 8、2 6 . 1 2 ° 2、± 0 . 2 ° 2 の任意の 1 つ以上の粉末 X 線回折ピークにより特徴付けられ、本明細書で I 型として定義される N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩の結晶形を包含する。

【 0 0 4 2 】

本発明の他の態様は、少なくとも下記位置 : 1 1 . 8 0、1 4 . 5 9、1 5 . 9 5、2 1 . 3 8、2 6 . 1 2 ° 2、± 0 . 2 ° 2 のそれぞれで粉末 X 線回折ピークにより特徴付けられる N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩 I 型の結晶形を包含する。

【 0 0 4 3 】

本発明の他の態様は、少なくとも下記位置 : 7 . 5 6、7 . 9 6、1 1 . 8 0、1 2 . 4 2、1 3 . 4 4、1 4 . 5 9、1 5 . 6 6、1 5 . 9 5、1 6 . 6 9、2 1 . 3 8、2 2 . 4 0、2 2 . 8 2、2 3 . 9 8、2 4 . 5 0、2 4 . 9 9、2 6 . 1 2 ° 2、± 0 . 2 ° 2 のそれぞれで粉末 X 線回折ピークにより特徴付けられる N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩 I 型の結晶形を包含する。

【 0 0 4 4 】

他の実施形態において、本発明は I 型を一水和物の形態で包含する。

【 0 0 4 5 】

他の実施形態において、本発明は、N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩を固体結晶形で調製する方法を提供し、該結晶形は I 型である。該方法は、a ) ( i ) N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素、水、アセトン、およびクエン酸を含む混合物を提供する段階 ; b ) N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩結晶 I 型を該混合物に存在させる段階を含む。該方法は、さらに固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩を単離する段階を含むことができ、該結晶形は I 型である。

【 0 0 4 6 】

本発明はさらに N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩 I 型および 1 つ以上の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物を含む。

【 0 0 4 7 】

一実施形態において、本発明は、固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - (

10

20

30

40

50

2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - N' - ( 3 - フルオロフェニル) 尿素水素クエン酸塩を包含する。

【 0 0 4 8 】

他の実施形態において、本発明は、固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - N' - ( 3 - フルオロフェニル) 尿素水素クエン酸塩化合物を包含し、該結晶形は、I I 型であり、少なくとも粉末 X 線回折ピークにより下記位置：8 . 6 5、1 5 . 1 8、2 4 . 4 7、2 8 . 0 2 ° 2、± 0 . 2 ° 2 の任意の 1 つ以上で特徴付けられる。

10

【 0 0 4 9 】

本発明の他の態様は、少なくとも粉末 X 線回折ピークにより下記位置：8 . 6 5、1 5 . 1 8、2 4 . 4 7、2 8 . 0 2 ° 2、± 0 . 2 ° 2 のそれぞれで特徴付けられる N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - N' - ( 3 - フルオロフェニル) 尿素水素クエン酸塩 I I 型の結晶形を包含する。

【 0 0 5 0 】

本発明の他の態様は、少なくとも粉末 X 線回折ピークにより下記位置：5 . 7 1、6 . 3 0、7 . 2 7、8 . 6 5、9 . 8 0、1 3 . 0 6、1 4 . 3 1、1 5 . 1 8、1 5 . 9 2、1 6 . 6 8、1 7 . 7 1、2 0 . 1 7、2 1 . 9 8、2 3 . 3 0、2 4 . 4 7、2 6 . 1 1、2 8 . 0 2 ° 2、± 0 . 2 ° 2 のそれぞれで特徴付けられる N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - N' - ( 3 - フルオロフェニル) 尿素水素クエン酸塩 I I 型の結晶形を包含する。

20

【 0 0 5 1 】

他の実施形態において、本発明は、固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - N' - ( 3 - フルオロフェニル) 尿素水素クエン酸塩を調製する方法を提供し、該結晶形は I I 型である。該方法は、a ) ( i ) N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - N' - ( 3 - フルオロフェニル) 尿素、水、テトラヒドロフラン、およびクエン酸を含む混合物を提供する段階、ならびに b ) N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - N' - ( 3 - フルオロフェニル) 尿素水素クエン酸塩 I I 型結晶を該混合物に存在させる段階を含む。該方法はさらに固体結晶形の N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - N' - ( 3 - フルオロフェニル) 尿素水素クエン酸塩を単離する段階を含むことができ、該結晶形は I I 型である。

30

【 0 0 5 2 】

本発明はさらに N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - N' - ( 3 - フルオロフェニル) 尿素水素クエン酸塩 I I 型および 1 つ以上の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物を含む。

40

【 0 0 5 3 】

N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - N' - ( 3 - フルオロフェニル) 尿素的クエン酸塩の結晶形、例えば I 型または I I 型は、これを必要とする被験体への任意の投与経路 ( 経口を含む。 ) に適する医薬組成物調製用の A P I として有用であり得る。他の投与経路は、非経口、舌下腺、口腔、鼻腔内、肺、局所、経皮、皮内、

50

眼、耳、直腸、膺、胃内、頭蓋内、滑液のうち内および関節内の経路を含むがこれらに限定されない。

【0054】

N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素のクエン酸塩、例えば I 型または II 型を溶液形態で、例えば経口または非経口投与用の液剤で提供することが望ましい場合、N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素のクエン酸塩は、無論、該製剤に結晶形で存在せず、実際に、結晶の存在は該製剤において一般に望ましくない。しかしながら、本発明のまたは N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩または水素クエン酸塩結晶は、それでもなお、該製剤の調製方法において API として重要であり得る。

10

【0055】

望ましい製剤が、非晶形のまたは N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩または水素クエン酸塩を含むもの、例えば固体分散製剤である場合でも、N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩または水素クエン酸塩結晶は該製剤の調製法において API として依然有用であり得る。

20

【0056】

API として、または N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素またはクエン酸水素の結晶形、例えば I 型または II 型は、非晶形に勝る利点を有する。例えば、大半の規制当局により要求される API の高純度の精製はより効果的であり、従って API が結晶である場合、非晶形とは対照的に費用がかからない。物理的および化学的安定性、ひいては API 固体の有効期間も通常非晶形より結晶が優れている。取扱いの容易さは、油性または粘着性の傾向がある非晶形より改良されている。乾燥は、結晶物質の場合、より直接的であり、より容易に制御され、該結晶物質は非晶物質の場合より明確に定義された乾燥または脱溶媒和温度を有し、該非晶物質は有機溶媒に高い親和性を有し、明確に定義された乾燥温度を有さない。結晶 API を使用する下流処理により、プロセス制御を強化できる。これらの利点は事例であり、限定されない。

30

【0057】

N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素は、本発明の医薬組成物において、該組成物がこれを必要とする被験体に適切な投薬計画に従って投与される場合に治療効果のあり得る量で存在する。典型的には、単位用量（単回で投与される量）は、適切な頻度で、例えば 1 日 2 回から週 1 回で投与でき、当の化合物に応じて、約 10 から約 1,000 mg である。投与頻度が 1 日 1 回（毎日）である場合、単位用量および日用量は同じである。実例として、単位用量は典型的には約 25 から約 1,000 mg、より典型的には約 50 から約 500 mg、例えば約 50、約 100、約 150、約 200、約 250、約 300、約 350、約 400、約 450 または約 500 mg である。

40

【0058】

賦形剤は、例えば封入材料および添加剤、例えば吸収促進剤、抗酸化剤、結合剤、緩衝剤、担体、被覆剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、増量剤、充填剤、香味剤、流動促進剤、保湿剤、潤滑剤、香料、保存剤、推進剤、放出剤、滅菌剤、甘味料、可溶化剤、湿

50

潤剤、これらの混合物などを含むがこれらに限定されない。

【 0 0 5 9 】

固体剤形で経口投与される N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 I I 型の結晶を含む製剤または該結晶を用いて製造される製剤を調製するための賦形剤は、例えば寒天、アルギン酸、水酸化アルミニウム、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾアート、1, 3 - ブチレングリコール、カルボマー、ヒマシ油、セルロース、セルロースアセテート、ココアバター、コポビドン、コーンスターチ、トウモロコシ油、綿実油、クロスビドン、ジグリセリド、エタノール、エチルセルロース、エチルラウレート、エチルオレエート、脂肪酸エステル、ゼラチン、胚芽油、グルコース、グリセロール、落花生油、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、イソプロパノール、等張食塩水、ラクトース、水酸化マグネシウム、マグネシウムステアレート、麦芽、マンニトール、モノグリセリド、オリーブ油、ポビドン、ピーナッツ油、リン酸カリウム塩、ジャガイモデンプン、ポビドン、プロピレングリコール、リンガー溶液、サフラワー油、ごま油、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、リン酸ナトリウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビトールナトリウム、ステアシルフマル酸ナトリウム、大豆油、ステアリン酸、ステアシルフマレート、スクロース、界面活性剤、タルク、トラガカンカ、テトラヒドロフルフリルアルコール、トリグリセリド、ビタミン E およびこの誘導體、これらの混合物などを含む。

10

20

【 0 0 6 0 】

液体剤形で眼または経口で投与される N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 I I 型を含む組成物またはこれを用いて製造される組成物を調製するための賦形剤は、例えば 1, 3 - ブチレングリコール、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、エタノール、ソルビタンの脂肪酸エステル、胚芽油、落花生油、グリセロール、イソプロパノール、オリーブ油、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ごま油、水、これらの混合物などを含む。

【 0 0 6 1 】

浸透投与される N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 I I 型を含む組成物またはこれを用いて製造される組成物を調製するための賦形剤は、例えばクロロフルオロハイドロカーボン、エタノール、水、これらの混合物などを含む。

30

【 0 0 6 2 】

非経口投与される N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 I I 型を含む組成物またはこれを用いて製造される組成物を調製するための賦形剤は、例えば 1, 3 - ブタンジオール、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、デキストロース、胚芽油、落花生油、リポソーム、オレイン酸、オリーブ油、ピーナッツ油、リンガー溶液、サフラワー油、ごま油、大豆油、U . S . P . 、または等張塩化ナトリウム溶液、水、これらの混合物などを含む。

40

【 0 0 6 3 】

経直腸的または経膣的に投与される N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 I I 型を含む組成物またはこれを用いて製造される組成物を調製するための賦形剤は、ココアバター、ポリエチレングリコール、ワックス、これらの混合物などを含むが

50

これらに限定されない。

【0064】

該組成物は通常薬物の治療効果のある日用量を提供する量で投与される。「日用量」という用語は本明細書で、投与頻度にかかわらず、1日当たりに投与される薬物の量を意味する。例えば、被験体が150mgの単位用量を1日2回受ける場合、日用量は300mgである。「日用量」という用語の使用は、特定の投薬量が必ず1日1回投与されることを意味しないと解釈される。しかしながら、投薬頻度が1日1回（毎日）である特定の実施形態において、日用量および単位用量はこの実施形態では同一である。

【0065】

治療効果のある用量を構成するものは、個々の化合物、被験体（被験体の種および体重を含む。）、治療される疾患（例えば、特定の種類のがん）、疾患の段階および/または重症度、化合物が単剤療法で投与されるかまたは1もしくはこれ以上の他の薬物（例えば、がん治療用の他の化学治療剤）と併用投与されるかにかかわらず、個々の被験体の化合物耐性、および他の因子により決まる。従って、日用量は広い限度で変化し、例えば約10から約1,000mgである。特定の状況ではより多いまたは少ない日用量が適切であり得る。本明細書で「治療効果のある」用量の記載は必ずしも該用量が単回投与される場合のみに薬物が治療効果のあることを要しないと解釈され、典型的には治療効力は、適切な投与の頻度および持続時間を含む投薬計画に従って反復投与される組成物により決まる。選択される日用量は、がん治療の観点から効果をもたらすのに十分である一方、許容できないまたは耐え難い程度に有害な副作用を引き起こすのに十分であるべきではないことが断然好ましい。適切な治療効果のある用量は、過度の実験なしに、本明細書の開示および本明細書で引用される技術に基づいて、例えば上記の因子を考慮して、通常の医師により選択できる。医師は、有害な副作用の危険性を減らすために、例えばがん患者を比較的低い日用量の治療過程で開始し、日または週の期間にわたって該用量を増量してもよい。

【0066】

実例として、N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の適切な用量は一般に約10から約1,000mg/日、より典型的には約50から約500mg/日または約200から約400mg/日、例えば約50、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450または約500mg/日であり、3から10日、または約4から8日、または約7日の平均投与間隔で投与される。

【0067】

本発明のN - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩I型または水素クエン酸塩II型の結晶を含む組成物（またはAPIとして用いて調製される。）は、単剤療法または併用療法（例えば他の化学療法もしくは電離放射線と）での使用に適している。

【0068】

N - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩I型または水素クエン酸塩II型の結晶を含む組成物（またはAPIとして用いて調製される。）は、1つ以上の治療剤との併用治療において投与でき、該治療剤はアルキル化剤、血管新生阻害剤、抗体、代謝拮抗剤、抗有糸分裂剤、抗増殖剤、抗ウイルス剤、オーロラ - キナーゼ阻害剤、他のアポトーシス促進剤（例えばBcl-xL、Bcl-wおよびBfl-1阻害剤）、死受容体経路の活性剤、Bcr-Ab1キナーゼ阻害剤、BiTE（二重特異性T細胞エンゲージャー（engager））抗体、抗体 - 薬物複合体、生物学的応答修飾因子、サイクリン依存キナーゼ（CDK）阻害剤、細胞周期阻害剤、シクロオキシゲナ - ゼ - 2（COX-2）阻害剤、二重（dual）可変ドメイン結合タンパク質（DVD）、ヒト上皮増殖因子受容体2（Erbb2また

10

20

30

40

50

はHER/2neu)受容体阻害剤、増殖因子阻害剤、熱ショックタンパク質(HSP)-90阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、ホルモン治療剤、免疫剤、アポトーシスタンパク質の阻害剤(IAP)、挿入抗生物質、キナーゼ阻害剤、キネシン阻害剤、JAK2阻害剤、ラパマイシンの哺乳動物標的(mTOR)阻害剤、マイクロRNA、マイトジェン活性化細胞外シグナル調節キナーゼ(MEK)阻害剤、多価結合タンパク質、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、ポリ-ADP(アデノシンジホスフェート)-リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤、白金化学療法薬、ボロ様キナーゼ(Plk)阻害剤、ホスホイノシチド-3キナーゼ(PI3K)阻害剤、プロテアソーム阻害剤、プリン類似体、ピリミジン類似体、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、レチノイド、デルトイド、植物性アルカロイド、低分子阻害性リボ核酸(sirNA)、トポイソメラーゼ阻害剤、ユビキチンリガーゼ阻害剤などを含むがこれらに限定されない。

10

## 【0069】

BiTE抗体は、T細胞およびがん細胞を同時に結合することによりT細胞にがん細胞を攻撃するよう指示する二重特異性抗体である。T細胞は次いで標的がん細胞を攻撃する。BiTE抗体の例には、アデカツムマブ(Micromet MT201)、プリナツモマブ(Micromet MT103)などを含むがこれらに限定されない。理論に制約されることなく、T細胞が標的がん細胞のアポトーシスを引き起こす機構の1つは、細胞傷害性顆粒成分のエキソサイトーシスによるものであり、該成分はパーフォリンおよびグランザイムBを含む。この点で、Bcl-2はパーフォリンおよびグランザイムBの両方によりアポトーシスの誘導を弱めることが示されている。これらのデータは、Bcl-2の阻害が、がん細胞を標的にする場合、T細胞により引き起こされる細胞傷害効果を増強し得ることを示唆する(Sutton et al. (1997) J. Immunol. 158:5783-5790)。

20

## 【0070】

SirNAは内因性RNA塩基または化学修飾ヌクレオチドを有する分子である。該修飾は細胞活性を消滅させるのではなく、むしろ安定性を増大させおよび/または細胞能力を増大させる。化学修飾の例としては、ホスホロチオエート基、2'-デオキシヌクレオチド、2'-OCH<sub>3</sub>含有リボヌクレオチド、2'-F-リボヌクレオチド、2'-メトキシエチルリボヌクレオチド、これらの組み合わせなどが挙げられる。sirNAは、様々な長さ(例えば、10-200bps)および構造(例えば、ヘアピン、一本鎖/二本鎖、バルジ、切れ目/ギャップ、ミスマッチ)を有し、活性な遺伝子サイレンシングをもたらすように細胞でプロセシングされる。二本鎖sirNA(dsRNA)は各鎖に同数のヌクレオチド(平滑末端)または非対称末端(突出)を有し得る。1-2ヌクレオチドの突出は、センスおよび/またはアンチセンス鎖に存在し、ならびに所定鎖の5'-および/または3'-末端に存在し得る。例えば、Mcl-1を標的とするsirNAは、様々な腫瘍細胞株でABT-263またはABT-737の活性を増強することが示されている(Tse et al. (2008) Cancer Res. 68:3421-3428およびこの参照文献)。

30

## 【0071】

多価結合タンパク質は2つ以上の抗原結合部位を含む結合タンパク質である。多価結合タンパク質は3つ以上の抗原結合部位を有するように操作され、一般に天然に存在する抗体ではない。「多特異的結合タンパク質」という用語は、2つ以上の関連するまたは関連しない標的と結合できる結合タンパク質を意味する。二重可変ドメイン(DVD)結合タンパク質は、4価または2つ以上の抗原結合部位を含む多価の結合タンパク質である。このようなDVDは単一特異的(即ち、1つの抗原に結合できる。)または多特異的(即ち、2つ以上の抗原に結合できる。)であり得る。2つの重鎖DVDポリペプチドおよび2つの軽鎖DVDポリペプチドを含むDVD結合タンパク質は、DVD Ig'sと呼ばれる。DVD Igの各半分は、重鎖DVDポリペプチド、軽鎖DVDポリペプチド、および2つの抗原結合部位を含む。それぞれの結合部位は重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインを含み、1抗原結合部位につき抗原結合に關与する合計6つのCDRをもつ。

40

50

## 【0072】

アルキル化剤は、アルトレタミン、AMD - 473、AP - 5280、アパジコン、ベンダムスチン、プロスタリシン、ブスルファン、カルボクオン、カルムスチン (BCNU)、クロラムブシル、クロレタジン (商標) (ラロムスチン、VNP 40101M)、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、グルホスファミド、イホスファミド、KW - 2170、ロムスチン (CCNU)、マホスファミド、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ニムスチン、ナイトロジェンマスタードN - 酸化物、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、トロホスファミドなどを含む。

## 【0073】

血管新生阻害剤は、上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤、内皮特異的受容体チロシンキナーゼ (Tie - 2) 阻害剤、インスリン増殖因子 - 2 受容体 (IGFR - 2) 阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ - 2 (MMP - 2) 阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ - 9 (MMP - 9) 阻害剤、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) 阻害剤、トロンボスポンジン類似体、血管内皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (VEGFR) 阻害剤などを含む。

## 【0074】

代謝拮抗剤は、Alimta (商標) (ペメトレキセド二ナトリウム、LY231514, MT A)、5 - アザシチジン、Xeloda (商標) (カペシタビン)、カルモフル、Leustat (商標) (クラドリピン)、クロファラビン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、シトシンアラビノシド、デシタピン、デフェロキサミン、ドキシフルリジン、エフロルニチン、EICAR (5 - エチニル - 1 - D - リボフラノシルイミダゾール - 4 - カルボキサミド)、エノシタピン、エテニルシチジン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル (5 - FU) 単独またはロイコボリンと併用して、Gemzar (商標) (ゲムシタビン)、ヒドロキシ尿素、Alkeran (商標) (メルファラン)、メルカプトプリン、6 - メルカプトプリンリボシド、メトトレキサート、ミコフェノール酸、ネララビン、ノラトレキシド、オクホスファート、ペリトレキソール (pelitrexol)、ペントスタチン、ラルチトレキセド、リバピリン、S - 1、トリアピン、トリメトレキサート、TS - 1、チアゾプリン、テガフル、ビダラビン、UFTなどを含む。

## 【0075】

抗ウイルス剤は、リトナビル、ヒドロキシクロロキンなどを含む。

## 【0076】

オーロラキナーゼ阻害剤は、ABT - 348、AZD - 1152、MLN - 8054、VX - 680、オーロラA特異的キナーゼ阻害剤、オーロラB特異的キナーゼ阻害剤、パン - オーロラ - キナーゼ阻害剤などを含む。

## 【0077】

ABT - 263または本明細書式Iの化合物以外のBcl - 2ファミリータンパク質阻害剤は、AT - 101 ( (- ) ゴシポール)、Genasense (商標) Bcl - 2を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド (G3139またはオブリメルセン)、IPI - 194、IPI - 565、N - (4 - (4 - (4' - クロロ (1, 1' - ビフェニル) - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゾイル) - 4 - ( ( (1R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (フェニルスルファニル) メチル) プロピル) アミノ) - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド) (ABT - 737)、GX - 070 (オバトクラックス) などを含む。

## 【0078】

Bcr - Ablキナーゼ阻害剤は、ダサチニブ (BMS - 354825)、Gleevec (商標) (イマチニブ) などを含む。

## 【0079】

CDK阻害剤は、AZD - 5438、BMI - 1040、BMS - 387032、CV

10

20

30

40

50

T - 2584、フラボピリドール、GPC - 286199、MCS - 5A、PD0332991、PHA - 690509、セリシクリブ (seliciclib) (CYC - 202またはR - ロスコビチン)、ZK - 304709などを含む。

【0080】

COX - 2阻害剤は、ABT - 963、Arcoxia (商標) (エトリコキシブ)、Bextra (商標) (バルデコキシブ)、BMS - 347070、Celebrex (商標) (セレコキシブ)、COX - 189 (ルミラコキシブ)、CT - 3、Deramaxx (商標) (デラコキシブ (deracoxib))、JTE - 522、4 - メチル - 2 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 1 - (4 - スルファモイルフェニル) - 1H - ピロール、MK - 663 (エトリコキシブ)、NS - 398、パレコキシブ、RS - 57067、SC - 58125、SD - 8381、SVT - 2016、S - 2474、T - 614、Vioxx (商標) (ロフェコキシブ) などを含む。

10

【0081】

EGFR阻害剤は、ABX - EGF、抗EGFR免疫リポソーム、EGF - ワクチン、EMD - 7200、Erbix (商標) (セツキシマブ)、HR3、IgA抗体、Iressa (商標) (ゲフィチニブ)、Tarceva (商標) (エルロチニブまたはOSI - 774)、TP - 38、EGFR融合タンパク質、Tykerb (商標) (ラパチニブ) などを含む。

【0082】

ErbB2受容体阻害剤は、CP - 724714、CI - 1033 (カネルチニブ)、Herceptin (商標) (トラスツズマブ)、Tykerb (商標) (ラパチニブ)、Omnitarg (商標) (2C4、ペルツズマブ (petuzumab))、TAK - 165、GW - 572016 (ロナファミブ (ionafamib))、GW - 282974、EKB - 569、PI - 166、dHER2 (HER2ワクチン)、APC - 8024 (HER2ワクチン)、抗HER/2neu二重特異性抗体、B7. her2 IgG3、AS HER2三官能性二重特異性抗体、mAB AR - 209、mAB 2B - 1などを含む。

20

【0083】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、デブシペプチド、LAQ - 824、MS - 275、トラポキシン、サブエロイルアミリドヒドロキサミン酸 (SAHA)、TSA、バルプロ酸などを含む。

30

【0084】

HSP - 90阻害剤は、17AAG、CNF - 101、CNF - 1010、CNF - 2024、17 - DMAG、ゲルダナマイシン、IPI - 504、KOS - 953、Mycograb (商標) (HSP - 90に対するヒト組換え抗体)、nab - 17AAG、NCS - 683664、PU24FC1、PU - 3、ラディシコール、SNX - 2112、STA - 9090、VER - 49009などを含む。

【0085】

アポトーシスタンパク質の阻害剤は、HGS - 1029、GDC - 0145、GDC - 0152、LCL - 161、LBW - 242などを含む。

40

【0086】

抗体 - 薬物複合体は、抗 - CD22 - MC - MMAF、抗 - CD22 - MC - MMAE、抗 - CD22 - MCC - DM1、CR - 011 - vcMMAE、PSMA - ADC、MED1 - 547、SGN - 19A、SGN - 35、SGN - 75などを含む。

【0087】

死受容体経路の活性化因子は、TRAILおよびTRAILまたは死受容体 (例えば、DR4およびDR5) を標的とする抗体または他の剤、例えばアポマブ (apomab)、コナツムマブ (conatumumab)、ETR2 - ST01、GDC0145 (lexatumumab)、HGS - 1029、LBY - 135、PRO - 1762、トラスツズマブなどを含む。

50

## 【0088】

キネシン阻害剤は、Eg5阻害剤、例えばAZD-4877およびARRY-520、CENPE阻害剤、例えばGSK-923295Aなどを含む。

## 【0089】

JAK2阻害剤は、CEP-701(レスタウルチニブ)、XL019、INCB-018424などを含む。

## 【0090】

MEK阻害剤は、ARRY-142886、ARRY-438162、PD-325901、PD-98059などを含む。

## 【0091】

mTOR阻害剤は、AP-23573、CCI-779、エベロリムス、RAD-001、ラパマイシン、テムシロリムス、PI-103、PP242、PP30およびトリン(Torin)1を含むATP-競合TORC1/TORC2阻害剤などを含む。

## 【0092】

非ステロイド抗炎症薬は、Amigesic(商標)(サルサレート)、Dolobid(商標)(ジフルニサル(diflunisal))、Motrin(商標)(イブプロフェン)、Orudis(商標)(ケトプロフェン)、Relafen(商標)(ナブメトン(nabumetone))、Feldene(商標)(ピロキシカム)、イブプロフェンクリーム、Aleve(商標)およびNaprosyn(商標)(ナプロキセン)、Voltaren(商標)(ジクロフェナク)、Indocin(商標)(インドメタシン)、Clinoril(商標)(スリンダク)、Tolectin(商標)(トルメチン)、Lodine(商標)(エトドラク)、Toradol(商標)(ケトロラク)、Daypro(商標)(オキサプロジン)などを含む。

## 【0093】

PDGFR阻害剤は、CP-673451、CP-868596などを含む。

## 【0094】

白金化学療法薬は、シスプラチン、Eloxatin(商標)(オキサリプラチン)、エプタプラチン(eptaplatin)、ロバプラチン、ネダプラチン、Paraplatin(商標)(カルボプラチン)、ピコプラチン(picoplatin)、サトラプラチンなどを含む。

## 【0095】

ポロ様キナーゼ阻害剤はBI-2536などを含む。

## 【0096】

ホスホイノシチド-3キナーゼ阻害剤は、ウォルトマンニン、LY-294002、XL-147、CAL-120、ONC-21、AEZS-127、ETP-45658、PX-866、GDC-0941、BGT226、BEZ235、XL765などを含む。

## 【0097】

トロンボスポンジン類似体は、ABT-510、ABT-567、ABT-898、TSP-1などを含む。

## 【0098】

VEGFR阻害剤は、Avastin(商標)(ベバシズマブ)、ABT-869、AEE-788、Angiozyme(商標)(血管新生を阻害するリボザイム(Ribozyme Pharmaceuticals(Boulder, CO)およびChiron(Emeryville, CA))、アキシチニブ(AG-13736)、AZD-2171、CP-547632、IM-862、Macugen(商標)(ペガプタニブ)、Nexavar(商標)(ソラフェニブ、BAY43-9006)、パゾパニブ(GW-786034)、パタラニブ(PTK-787またはZK-222584)、Sutent(商標)(スニチニブまたはSU-11248)、VEGFトラップ、Zactima(商標)(バンデタニブまたはZD-6474)などを含む。

10

20

30

40

50

## 【0099】

抗生物質は、挿入抗生物質、例えばアクラルピシン、アクチノマイシンD、アムルピシン、アナマイシン、Adriamycin (商標) (ドキシソルピシン)、Blenoxane (商標) (ブレオマイシン)、ダウノルピシン、Caelyx (商標) および Myocet (商標) (リポソームドキシソルピシン)、エルサミトルシン、エピルピシン、グラルピシン (glarubicin)、イダルピシン (idarubicin)、マイトマイシンC、ネモルピシン (nemorubicin)、ネオカルジノスタチン、ペプロマイシン、ピラルピシン、レベッカマイシン、スチマラマー、ストレプトゾシン、Valstar (商標) (バルルピシン)、ジノスタチンなどを含む。

## 【0100】

10

トポイソメラーゼ阻害剤は、アクラルピシン、9 - アミノカンプトテシン、アモナファイド、アムサクリン、ベカテカリン (becatecarin)、ベロテカン、BN - 80915、Camptosar (商標) (塩酸イリノテカン)、カンプトテシン、Cardioxane (商標) (デクスラゾキサン)、ジフロモテカン (diflomotecan)、エドテカリン、Ellence (商標) および Pharmorubicin (商標) (エピルピシン)、エトポシド、エキサテカン、10 - ヒドロキシカンプトテシン、ジャイマテカン、ラルトテカン、ミトキサソ、オラセシン (orathecin)、ピラルピシン、ピキサントロン、ルピテカン、ソブゾキサン、SN - 38、タフルポシド (tafluposide)、トボテカンなどを含む。

## 【0101】

20

抗体は、Avastin (商標) (ベパシズマブ)、CD40に特異的な抗体、chTNT - 1/B、デノスマブ、Erbix (商標) (セツキシマブ)、Humax - CD4 (商標) (ザノリムマブ)、IGF1R - に特異的な抗体、リンツズマブ (linteruzumab)、Panorex (商標) (エドレコロマブ)、Rencarex (商標) (WX G250)、Rituxan (商標) (リツキシマブ)、チシリムマブ、トラスツズマブ、CD20抗体I型およびII型などを含む。

## 【0102】

ホルモン治療剤は、Arimidex (商標) (アナストロゾール)、Aromasin (商標) (エキセメスタン)、アルゾキシフェン、Casodex (商標) (ピカルタミド)、Cetrotide (商標) (セトロレリックス)、デガレリクス、デスロレリン、Desopan (商標) (トリロスタン)、デキサメタゾン、Drogenil (商標) (フルタミド)、Evista (商標) (ラロキシフェン)、Afema (商標) (ファドロゾール)、Fareston (商標) (トレミフェン)、Faslodex (商標) (フルベストラント)、Femara (商標) (レトロゾール)、ホルメスタン、グルココルチコイド、Hectorol (商標) (ドキシカルシフェロール)、Renagel (商標) (セベラマーカーボネート)、ラソフォキシフェン、ロイプロリドアセテート、Megacse (商標) (メゲストロール)、Mifeprex (商標) (ミフェプリストン)、Nilandron (商標) (ニルタミド)、Nolvadex (商標) (クエン酸タモキシフェン) を含むタモキシフェン、Plenaxis (商標) (アバレリクス)、ブレドニゾン、Propecia (商標) (フィナステリド)、リロスタン (rilostane)、Suprefact (商標) (ブセレリン)、Trelstar (商標) (トリプトレリン (triptorelin)) を含む黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH)、Vantas (商標) (ヒストレリンインプラント)、Modrastane (商標) (トリロスタン)、Zoladex (商標) (ゴセレリン) を含むヒストレリンなどを含む。

30

40

## 【0103】

デルトイドおよびレチノイドには、セオカルシトール (EB1089またはCB1093)、レキサカルシトール (lexacalcitol) (KH1060)、フェンレチニド、Panretin (商標) (アリトレチノイン)、Atragen (商標) (リポソームトレチノイン)、Targretin (商標) (ベキサロテン)、LGD - 155

50

0を含むトレチノインなどを含む。

【0104】

PARP阻害剤は、ABT-888、オラパリブ(olaparib)、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231などを含む。

【0105】

植物アルカロイドは、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ピノレルピンなどを含む。

【0106】

プロテアソーム阻害薬は、Velcade(商標)(ボルテゾミブ)、MG132、NPI-0052、PR-171などを含む。

【0107】

免疫剤の例にはインターフェロンおよび他の免疫強化剤を含む。インターフェロンにはインターフェロン、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、インターフェロン、インターフェロン-1a、Actimmune(商標)(インターフェロン-1b)、インターフェロン-n1、これらの組み合わせなどを含む。他の剤は、

フェロン(Alfaferone)(IFN-)、BAM-002(酸化グルタチオン)、Beromun(商標)(タソネルミン)、Bexxar(商標)(トシツモマブ)、Campath(商標)(アレムツズマブ)、CTLA4(細胞傷害性リンパ球抗原4)、ダカルバジン(decarbazine)、デニロイキン、エブラツズマブ、Granocyte(商標)(レノグラスチム)、レンチナン、白血球インターフェロン、イミキモド、MDX-010(抗-CTLA-4)、メラノーマワクチン、ミツモマブ、モルグラモスチム、Mylotarg(商標)(ゲムツズマブオゾガマイシン)、Neupogen(商標)(フィルグラスチム)、Oncovac-CL、Ovarex(商標)(オレゴボマブ)、ペムツモマブ(Y-muHMF1)、Provence(商標)(シプロイセル(sipuleucel)-T)、サルガラモスチム、シゾフィラン、テセロイキン、Theracys(商標)(BCG即ちカルメット-ゲラン桿菌)、ウベニメクス、Virulizin(商標)(免疫治療剤、Lorus Pharmaceuticals)、Z-100(丸山ワクチンまたはSSM)、WF-10(テトラクロロデカオキシドまたはTCDO)、Proleukin(商標)(アルデスロイキン)、Zadaxin(商標)(サイマルファシン)、Zenapax(商標)(ダクリズマブ)、Zevalin(商標)(90Y-イブリツモマブ・チウキセタン)などを含む。

【0108】

生物学的応答修飾物質は、生存生物の防御機構または生物学的応答、例えば組織細胞の生存、増殖もしくは分化などを改変し、これらが抗腫瘍活性を有するように指示する剤であり、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、PF-3512676(CpG-8954)、ウベニメクスなどを含む。

【0109】

ピリミジン類似体は、シタラピン(シトシンアラビノシド、araCまたはアラビノシドC)、ドキシフルリジン、Fludara(商標)(フルダラビン)、5-FU(5-フルオロウラシル)、フロクスウリジン、Gemzar(商標)(ゲムシタピン)、Tomudex(商標)(ラルチトレキセド)、トリアセチルウリジン、Troxatyl(商標)(トロキサシタピン)などを含む。

【0110】

プリン類似体は、Lanvis(商標)(チオグアニン)およびPurinethol(商標)(メルカプトプリン)などを含む。

【0111】

抗有糸分裂剤は、バタプリン、エポチロンD(KOS-862)、N-(2-(4-ヒドロキシフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、イクサベピロン(BMS247550)、パクリタキセル、Taxotere(商

10

20

30

40

50

標) (ドセタキセル)、ラロタキセル ( P N U 1 0 0 9 4 0 、 R P R - 1 0 9 8 8 1 、 または X R P - 9 8 8 1 ) 、 パツピロン、ピンプルニン、Z K - E P O ( 合成エポチロン ) などを含む。

【 0 1 1 2 】

ユビキチンリガーゼ阻害剤は、MDM2阻害剤、例えばヌトリン ( n u t l i n ) 、 N E D D 8 阻害剤、例えば M L N 4 9 2 4 などを含む。

【 0 1 1 3 】

N - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 I I 型の結晶形を含む組成物 ( または A P I として使用して調製される。 ) は、放射線治療の効能を増強する放射線増感剤としても使用できる。放射線治療の例には、外照射放射線治療 ( X B R T ) 、遠隔療法、近接照射療法、密封線源放射線治療、非密封線源放射線治療などを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【 0 1 1 4 】

加えてまたは代わりに、N - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 I I 型の結晶形を含む組成物 ( または A P I として使用して調製される。 ) は、A b r a x a n e ( 商標 ) ( A B I - 0 0 7 ) 、 A B T - 1 0 0 ( ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 ) 、 A d v e x i n ( 商標 ) ( A d 5 C M V - p 5 3 ワクチンまたはコンツスゲネラデノヴェック ( c o n t u s u g e n e l a d e n o v e c ) ) 、 A l t o c o r ( 商標 ) または M e v a c o r ( 商標 ) ( ロバスタチン ) 、 A m p l i g e n ( 商標 ) ( ポリ ( I ) - ポリ ( C 1 2 U ) 、 合成 RNA ) 、 A p t o s y n ( 商標 ) ( エクシスリンド ) 、 A r e d i a ( 商標 ) ( パミドロロン酸 ) 、 アルグラビン ( a r g l a b i n ) 、 L - アスパラギナーゼ、アタメスタン ( 1 - メチル - 3 , 1 7 - ジオン - アンドロスタ - 1 , 4 - ジエン ) 、 A v a g e ( 商標 ) ( タザロテン ) 、 A V E - 8 0 6 2 ( コンブレタスタチン誘導体 ) 、 B E C 2 ( ミツモマブ ) 、 カケクチンまたはカケキシ ( c a c h e x i n ) ( 腫瘍壊死因子 ) 、 C a n v a x i n ( 商標 ) ( メラノーマワクチン ) 、 C e a V a c ( 商標 ) ( がんワクチン ) 、 C e l e u k ( 商標 ) ( セルモロイキン ) 、 C e p l e n e ( 商標 ) ( ヒスタミン・二塩酸塩 ) を含むヒスタミン、 C e r v a r i x ( 商標 ) ( A S 0 4 アジュバント吸着ヒトパピローマウイルス ( H P V ) ワクチン ) 、 C H O P ( C y t o x a n ( 商標 ) ( シクロホスファミド ) + A d r i a m y c i n ( 商標 ) ( ドキソルビシン ) + O n c o v i n ( 商標 ) ( ピンクリスチン ) + プレドニゾン ) 、 コンブレタスタチン A 4 P 、 C y p a t ( 商標 ) ( シプロテロン ( c y p r o t e r o n e ) ) 、 D A B ( 3 8 9 ) E G F ( H i s - A l a リンカーを介してヒト上皮増殖因子と融合したジフテリア毒素の触媒および転位ドメイン ) 、 ダカルバジン、ダクチノマイシン、 D i m e r i c i n e ( 商標 ) ( T 4 N 5 リボソームローション ) 、 5 , 6 - ジメチルキサンテノン - 4 - 酢酸 ( D M X A A ) 、 ディスコデルモライド、 D X - 8 9 5 1 f ( エキサテカンメシラート ) 、 エニルウラシル ( エチニルウラシル ) 、 E v i z o n ( 商標 ) ( 乳酸スクワラミン ) を含むスクワラミン、エンザスタウリン、 E P O - 9 0 6 エポチロン B ) 、 G a r d a s i l ( 商標 ) ( 四価ヒトパピローマウイルス ( 6 , 1 1 , 1 6 , 1 8 型 ) 組換えワクチン ) 、 G a s t r i m m u n e ( 商標 ) 、 G e n a s e n s e ( 商標 ) ( オブリメルセン ) 、 G M K ( ガングリオシド共役ワクチン ) 、 G V A X ( 商標 ) ( 前立腺がんワクチン ) 、 ハロフジノン、ヒステレリン、ヒドロキシカルバミド、イバンドロン酸、 I G N - 1 0 1 、 I L - 1 3 - P E 3 8 、 I L - 1 3 - P E 3 8 Q Q R ( シントレデキン・ベストトックス ) 、 I L - 1 3 - シュードモナス・エキソトキシン、インターフェロン - 、 インターフェロン - 、 J u n o v a n ( 商標 ) または M e p a c t ( 商標 ) ( ミファミルチド ) 、 ロナファルニブ、 5 , 1 0 - メチレンテトラヒドロ葉酸塩、ミルテフォシン ( ヘキサデシルホスホコリン ) 、 N e o v a s t a t ( 商標 ) ( A E - 9 4 1 ) 、 N e u t r e x i

20

30

40

50

n (商標) (グルクロン酸トリメトレキセート)、Nipent (商標) (ペントスタチン)、Onconase (商標) (ランビルナーゼ、リボヌクレアーゼ酵素)、OncoPhage (商標) (ピテスペン、メラノーマワクチン治療剤)、OncoVAX (商標) (IL-2 ワクチン)、Orathecin (商標) (ルピテカン)、Osidem (商標) (抗体系細胞薬)、Ovarex (商標) MA b (マウスモノクローナル抗体)、パクリタキセル・アルブミン安定化ナノ粒子、パクリタキセル、Pandimex (商標) (20(S)-プロトパナキサジオール (aPPD) および 20(S)-プロトパナキサトリオール (aPPT) を含む朝鮮人参由来のアグリコンサポニン)、パニツムマブ、Panvac (商標) - VF (治験薬がんワクチン)、ペグアスパラガーゼ、ペグインターフェロン (PEGインターフェロンA)、フェノキシジオール、プロカルバジン、レビマスタット、Removab (商標) (カツマキソマブ)、Revlimid (商標) (レナリドマイド)、RSR13 (エファプロキシラル)、Somatuline (商標) LA (ランレオチド)、Soriatane (商標) (アシトレチン)、スタウロスポリン (ストレプトマイセス・スタウロスポレス (Streptomyces staurospores))、タラボスタット (PT100)、Targretin (商標) (ベキサロテン)、Taxoprexin (商標) (ドコサヘキサエン酸 (DHA) + パクリタキセル)、Telcyta (商標) (カンホスファミド (canfosfamide)、TLK-286)、Temodar (商標) (テモゾロマイド)、テスマリフェン (tesmilifene)、テトランドリン、サリドマイド、Theratope (商標) (STN-KLH ワクチン)、Thymitaq (ノラトレキシド二塩酸塩)、TNFerade (商標) (アデノベクター：腫瘍壊死因子 - の遺伝子を含む DNA 担体)、Tracleer (商標) または Zavesca (商標) (ボセンタン)、TransMID-107R (商標) (KSB-311、ジフテリア毒素)、トレチノイン (レチン-A)、Trisenox (商標) (三酸化ヒ素)、Ukrain (商標) (クサノオウ植物由来のアルカロイドの誘導体)、Virulizin (商標)、Vitaxin (商標) (抗 v3 抗体)、Xcytrin (商標) (モテクサフィン・ガドリニウム)、Xinlay (商標) (アトラセンタン)、Xyotax (商標) (パクリタキセル・ポリグルメックス)、Yondelis (商標) (トラベクテジン)、ZD-6126 (N-アセチルコルヒノール-O-ホスフェート)、Zinecard (商標) (デクスラゾキサソ)、ゾレドロン酸、ゾルピシンなどから選択される1つ以上の抗腫瘍剤または化学治療剤との併用療法で投与できる。

10

20

30

【0115】

N - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 II 型の結晶形 (または API として使用して調製される。) を含む組成物は、がんを治療するために、治療有効量を必要とする被験体に投与される。

【0116】

例としては、哺乳動物の聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病 (単球性、骨髄芽球性、腺がん、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単核細胞および前骨髄球)、急性 T 細胞白血病、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、脳腫瘍、乳がん、気管支がん、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛がん、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性 (顆粒球) 白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺がん、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常 (dysproliferative) 変化 (異形成および化生)、胎児性がん、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮がん、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣がん、神経膠腫、重鎖病、血管芽細胞腫、肝がん、肝細胞がん、ホルモン不応前立腺がん、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫 (ホジキンおよび非ホジキン)、膀胱、乳、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および

40

50

過剰増殖性疾患、T細胞またはB細胞起源のリンパ性悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、髄様がん、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、非小細胞肺癌、欠突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺がん、乳頭がん、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、皮脂腺がん、精上皮腫、皮膚がん、小細胞肺癌、固形腫瘍（がんおよび肉腫）、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮がん、滑膜腫、汗腺がん、甲状腺がん、ヴァルデンストレーム・マクログロブリン血症、精巣がん、子宮がんおよびウィルムス腫瘍が挙げられるがこれらに限定されない。

【0117】

より具体的な実施形態において、N - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 II 型の結晶を含む組成物（または API として用いて調製される。）は、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、および卵巣がんを治療するために、治療有効量を必要とする被験体に投与される。

10

【0118】

本発明のさらなる実施形態において、哺乳動物のがんを治療する方法であって、N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 II 型を医薬として許容される溶媒または溶媒混合物に溶解する段階、および得られる溶液の治療有効量を該疾患を患う被験体に投与する段階を含む方法を提供する。

20

【0119】

本発明のさらなる実施形態において、哺乳動物のがんを治療する方法であって、N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の二水素クエン酸塩 I 型または水素クエン酸塩 II 型を医薬として許容されるポリマー担体に分散させる段階、および得られる固体分散物の治療有効量を該疾患を患う被験体に投与する段階を含む方法を提供する。

30

【実施例】

【0120】

下記の実施例は、単に事例であり、決してこの開示を限定するものではない。

【0121】

PXR D データは湾曲位置検知検出器 ( curved position sensitive detector ) および平行ビーム光学を備えた G 3 0 0 0 回折計 ( Inel Corp. , Artenay , フランス ) を用いて収集した。該回折計は銅陽極管 ( 1 . 5 kW 高精度焦点 ) を用いて 4 0 k V および 3 0 m A で操作した。入射ビームゲルマニウムモノクロメーターは単色照射を提供した。該回折計は、減衰直接ビームを用いて 1 度の間隔 ( one - degree intervals ) で調整した。調整はケイ素粉末線位置参照基準 ( N I S T 6 4 0 c ) を用いて確認した。機器は Symphonix ソフトウェア ( Inel Corp. , Artenay , フランス ) を用いてコンピュータ制御し、データは Jade ソフトウェアを用いて分析した ( 6 . 5 版、Materials Data , Inc. , Livermore , CA ) 。試料はアルミニウム試料ホルダー上に載せ、スライドガラスで水平にした。

40

【0122】

[ 実施例 1 ]

N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素二水素クエン酸塩 I 型の調製

N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4

50

-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素の遊離塩基固体(399.87mg)は、20mLのアセトン：水混合物(75：25 v：v)に添加し、70 で30分攪拌加熱した。試料は依然懸濁液であった。クエン酸(1.2mL、1M)水溶液を70 で攪拌を継続しながら添加した。約1時間後に、試料はほぼ完全に溶解した。試料は徐々に周辺温度まで一晩冷却した。懸濁液は0.22ミクロンPTFEシリンジフィルターを通して濾過した。濾液は真空にすることにより蒸発冷却した。非晶質物質は乳白色の懸濁液を形成しながら沈殿し、数分後に「ゴム状」物質(粘着性塊)に変化した。試料は約30分間超音波処理し、この際に結晶化が生じた。結晶固体は真空濾過により回収した。

【0123】

[実施例2]

N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素二水素クエン酸塩I型の調製

N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素の遊離塩基固体(398.06mg)は、20mLのアセトン：水混合物(75：25 v：v)に添加し、70 で30分攪拌加熱した。試料は依然懸濁液であった。クエン酸(1.2mL、1M)水溶液を70 で攪拌を継続しながら添加した。クエン酸溶液の添加後、わずかに多い固体が溶解するのが観察された。クエン酸の添加12分以内に懸濁液が形成した。該懸濁液は70 で約1時間攪拌した。固体は真空濾過により単離した。

【0124】

【表1】

表1. PXRD ピーク一覧表: N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素二水素クエン酸塩I型

ピーク位置(°2θ)
7.560
7.959
11.797
12.421
13.435
14.587
15.657
15.953
16.686
21.381
22.396
22.815
23.983
24.504
24.993
26.122

【0125】

[実施例3]

N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素水素クエン酸塩 II 型の調製

N - ( 4 - { 4 - アミノ - 7 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル } フェニル ) - N ' - ( 3 - フルオロフェニル ) 尿素の遊離塩基固体 ( 1 0 2 . 6 5 m g ) は、5 m L の T H F / 水混合物 ( 8 0 / 2 0 v / v ) に 7 0 で溶解した。クエン酸 ( 2 1 . 9 4 m g ) は該溶液に添加し、続いてヘプタン ( 7 . 5 m L ) を徐々に添加した。ヘプタン層に形成された少量の沈殿物の出現が認められた。沈殿物は、T H F / 水層内入れたとき溶解した。溶液は周辺温度まで冷却した。結晶固体は数日後に周辺温度で形成した。固体は真空濾過により回収した。

10

【 0 1 2 6 】

【表 2】

表 2. PXRD ピーク一覧表: N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル}フェニル)-N'-(3-フルオロフェニル)尿素水素クエン酸塩 II 型

ピーク位置(°2θ)
5.71
6.30
7.27
8.65
9.80
13.06
14.31
15.18
15.92
16.68
17.71
20.17
21.98
23.30
24.47
26.11
28.08

20

30

【 0 1 2 7 】

関連出願の相互参照

本出願は、2010年6月9日に出願した、米国仮出願第61/353038号の優先権を主張し、その内容は参照により全体として本願に組み込まれる。

40

【 図 1 】

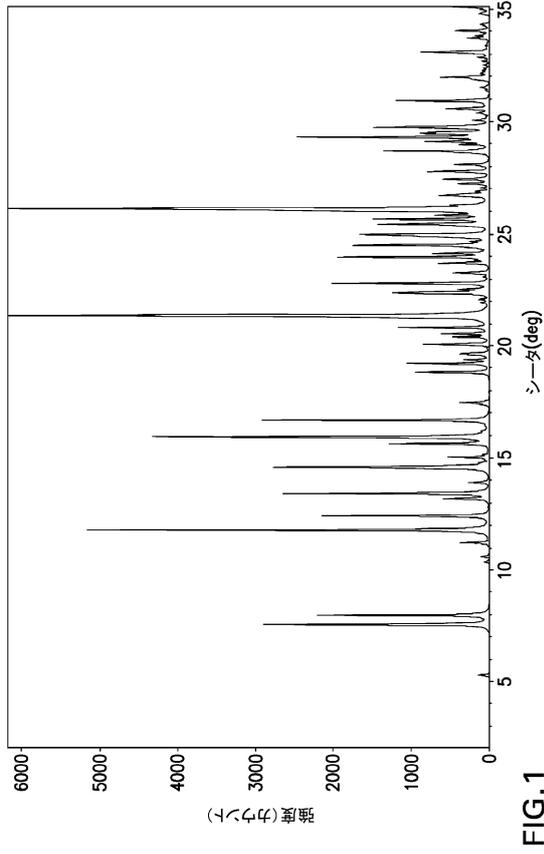


FIG.1

【 図 2 】

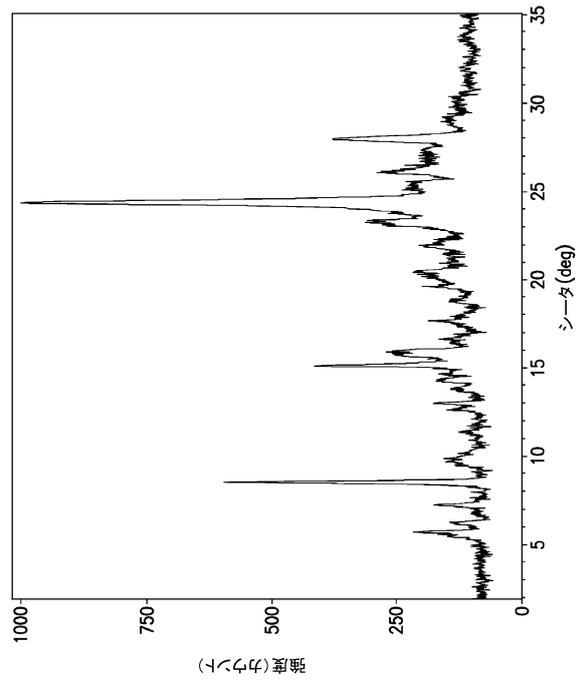


FIG.2

---

フロントページの続き

(72)発明者 ミラー, ジョナサン

アメリカ合衆国、イリノイ・60046、リンデンハースト、ミード・ドライブ・1228

(72)発明者 ジヤン, ジェフ・ジー・ゼット

アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バーノン・ヒルズ、ノース・メイドストーン・ドライブ  
・1372

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2009/109035(WO, A1)

国際公開第2007/067781(WO, A1)

国際公開第2005/075483(WO, A1)

国際公開第2005/010009(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 495/00

A61K 31/00

CAplus/REGISTRY(STN)