

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-519049

(P2008-519049A)

(43) 公表日 平成20年6月5日(2008.6.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 6 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2007-540099 (P2007-540099)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成17年11月4日 (2005.11.4)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月26日 (2007.6.26)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/040145		BRISTOL-MYERS SQUIB
(87) 国際公開番号	W02006/052810		B COMPANY
(87) 国際公開日	平成18年5月18日 (2006.5.18)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101
(31) 優先権主張番号	60/624, 937		54 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成16年11月4日 (2004.11.4)		345
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	60/632, 122		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成16年12月1日 (2004.12.1)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鮫島 睦
(31) 優先権主張番号	60/649, 722	(74) 代理人	100126778
(32) 優先日	平成17年2月3日 (2005.2.3)		弁理士 品川 永敏
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 増殖性疾患の治療のためのSRCキナーゼインヒビターおよびBCR-ABLインヒビターの組み合わせ医薬

(57) 【要約】

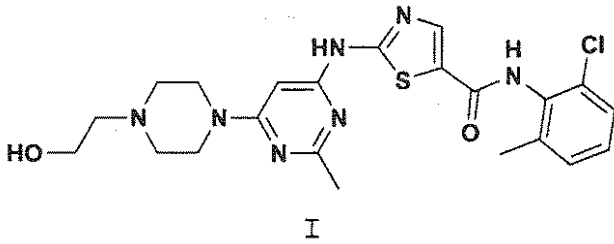
癌および/または白血病の治療に有益な組み合わせ医薬および方法が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌および/または白血病の治療方法であって、(1)式(I)：

【化 1】



10

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは結晶形、並びに、2) N - [5 - [4 - (4 - メチルピペラジノメチル) ベンゾイルアミド] - 2 - メチルフェニル } - 4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジンアミン、またはその医薬的に許容される塩の治療上の有効量を、治療が必要な哺乳類種に投与することを特徴とする方法。

【請求項 2】

癌および/または白血病が、慢性骨髄性白血病 (C M L)、急性リンパ性白血病 (A L L)、および消化管間質腫瘍 (G I S T)、および急性骨髄性白血病 (A M L) から選択される、請求項 1 の方法。

20

【請求項 3】

N - [5 - [4 - (4 - メチルピペラジノメチル) ベンゾイルアミド] - 2 - メチルフェニル } - 4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジンアミンがメシル酸塩である、請求項 1 の方法。

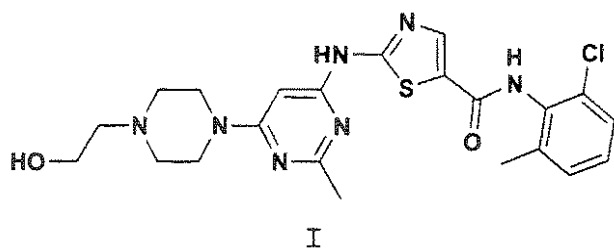
【請求項 4】

難治性癌の治療のための、請求項 1 による方法。

【請求項 5】

(1) 式 (I) ；

【化 2】



30

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは結晶形、並びに、2) N - [5 - [4 - (4 - メチルピペラジノメチル) ベンゾイルアミド] - 2 - メチルフェニル } - 4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジンアミン、またはその医薬的に許容される塩の治療上の有効量、および医薬的に許容される担体を含む医薬的組成物。

40

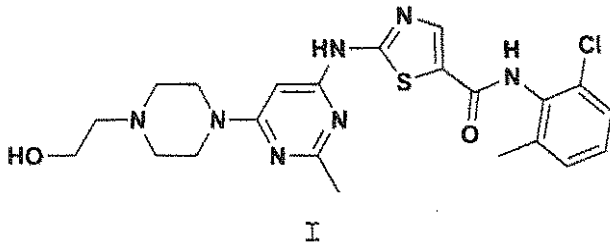
【請求項 6】

N - [5 - [4 - (4 - メチルピペラジノメチル) ベンゾイルアミド] - 2 - メチルフェニル } - 4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジンアミンがメシル酸塩である、請求項 5 の方法。

【請求項 7】

(1) 式 (I) ；

【化3】



の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは結晶形、並びに、2) N - [5 - [4 - (4 - メチルピペラジノメチル) ベンゾイルアミド] - 2 - メチルフェニル } - 4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジンアミン、またはその医薬的に許容される塩の治療上の有効量を含む組み合わせ医薬。 10

【請求項8】

N - [5 - [4 - (4 - メチルピペラジノメチル) ベンゾイルアミド] - 2 - メチルフェニル } - 4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジンアミンがメシル酸塩である、請求項7の組み合わせ医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、腫瘍学および改良された化学療法分野に関する。 20

【背景技術】

【0002】

本明細書で言及された各文献および公開特許公報の開示は、その全体が本明細書の引例に含まれている。

【0003】

国立癌研究所は、米国のみにおいて3人に1人が生涯の間に癌で倒れると推定している。さらに、癌になった人々のおよそ50%から60%が最終的にその疾患で死ぬ。本疾患の広範囲の発生によって、悪性腫瘍の治療のために改良された抗癌療法が必要であることが強調される。 30

【0004】

現在、多種多様な癌が確認されているため、体内の癌を破壊するために多数の抗癌剤が開発されてきた。これらの化合物は、正常で健康な細胞には影響を与えないようにしながら、悪性細胞を破壊、またはその増殖を阻害するという目的で、癌の患者に投与される。抗癌剤は、その作用機序に基づいて分類されている。

【0005】

本発明は、BCR - ABLキナーゼインヒビターと組み合わせたSrcキナーゼインヒビターを対象とする。

【0006】

ヒトゲノム計画の完了が近づくとともに、ヒトゲノムが100近い数のタンパクチロシンキナーゼ (PTK) (Robinson et al., 2000) をコードすることが推定され、それは2つの主要なサブタイプ：受容体型および非受容体型PTKに分割される。多くのPTKは、種々の重要なシグナル伝達経路においてキーとなる酵素であり、細胞の増殖、移動、および分化のような細胞過程の制御において重要な機能を有する。過剰発現され、変異され、または活性化されたPTKは異常なシグナル伝達を引き起こし、癌、炎症性疾患、および糖尿病のような多数の疾患の病因に関係があるとされてきた (Hunter, 1997)。実際、歴史的には、PTKはヒトの癌の大部分の型に関与していることが分かっている癌遺伝子の原型のクラスを構成する。したがって、PTKは癌の治療のための魅力的な創薬ターゲットである。いくつかのPTKインヒビター、例えばHER - 2 / neu受容体を標的とするハーセプチン (登録商標)、EGF受容体を標的とするターセバ (登録商標) および 40 50

イレッサ（登録商標）、並びにBCR - ABLおよびKITを標的とするSTI - 571についての治療効果の最近の臨床的実証によって、癌の治療のための標的PTKの妥当性についての重要な概念実証が提供される。現在、多数の増加しつつあるPTK標的薬剤は臨床評価段階にある。

【0007】

式(I)の化合物(BMS - 354825)は、いくつかの選択された関連のある発癌性のPTK：すなわち、BCR - ABL、c - SRC、c - KIT、PDGF受容体、およびEPH受容体の強力なインヒビターである。これらの各タンパク質キナーゼは、ヒトの悪性腫瘍の多形に密接に関係づけられてきた。

【0008】

BCR - ABLは、9番染色体および12番染色体の長腕における相互の転座変異の結果として造られた融合遺伝子であり、それはBCR - ABLタンパク質をコードし、このタンパク質は、慢性骨髄性白血病(CML)の全患者の90%以上、および急性リンパ性白血病(ALL)の成人患者の15 - 30%において存在する構成性活性化細胞質チロシンキナーゼである。癌がこのキメラタンパク質の能力を引き出すのに、BCR - ABLの活性が必要であることが、多数の研究によって示されてきた。最近の臨床上の成功およびイマチニブSTI - 571のFDAの承認とともに、BCR - ABLの阻害がCMLの治療において効果的であることが証明されてきており、それがこの疾患のための治療法の選択肢を劇的に変化させてきた。現在、CML患者は大まかに3つのサブグループに分類される：[1]イマチニブ(式IIの化合物)に応答する初期(慢性期)の患者、[2]イマチニブ不耐性または耐性(先天性または後天性)の慢性期の患者、[3]加速された急性転化期の患者。これらの各集団について、かなりのまだ対処されていない医療上のニーズが残されている。

【0009】

いくつかのグループは、CML患者のかなりの割合において、特にこれに限らないが進行期においてイマチニブ耐性の出現を指摘してきた。現在では、イマチニブ耐性の患者のおよそ30%において、BCR - ABL融合遺伝子のABLキナーゼドメインにおける変異が明らかにされている。細胞遺伝学的完全寛解(CCR)における応答性「イマチニブ感受性」患者においてさえ、大部分の患者において残存するBCR - ABL + 白血病性前駆細胞の痕跡がまだ残っており、残存する疾患はめったに除去されない(Muller, M.C., Gattermann, N., Lahaye, T., Deininger, M.W.N., Berndt, A., Fruehauf, S., Neubauer, A., Fischer, T., Hossfeld, D.K., Schneller, F., Krause, S.W., Nerl, C., Saye r, H.G., Ottmann, O.G., Waller, C., Aulitzky, W., Coutre, P.L., Freund, M., Merx, K., Paschka, P., Konig, H., Kreil, S., Berger, U., Gschaidmeier, H., Hehlmann, R. & Hochhaus, A. (2003). Dynamics of BCR-ABL mRNA expression in first-line the rapy of chronic myelogenous leukemia patients with imatinib or interferon /ara-C . Leukemia, 17, 2392-2400)。

【0010】

さらに、進行性疾患(急性転化)の患者は、イマチニブへの感受性がさらに低く、発症時の応答は6週間より少ない一時的な持続であった(Druker et al., 2001)。イマチニブへの臨床上的難治性によって、薬物耐性の多重機構の進行、並びにBCR - ABL遺伝子変異/過剰発現(Shah et al., 2002)およびSRCキナーゼファミリーの選択されたメンバーの活性化(Donato et al., 2003)が関係づけられてきた。したがって、CML、特に進行性疾患のためのより効果的な治療法の選択肢について、緊急の医療上のニーズが明らかに存在する。

【0011】

(発明の概要)

本発明は、癌および/または白血病の治療方法を提供し、それは：

(1)少なくとも一つのBCR - ABLインヒビター、並びに

(2)式(I)：

10

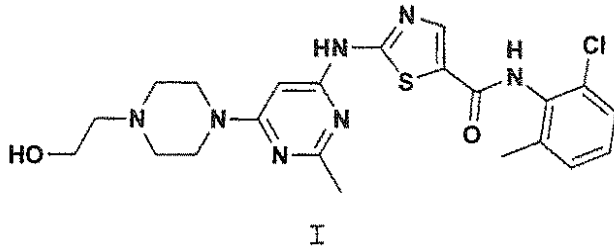
20

30

40

50

【化 1】



の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは結晶形の治療上の有効量を、治療が
 必要な哺乳類種に投与することを特徴とする。 10

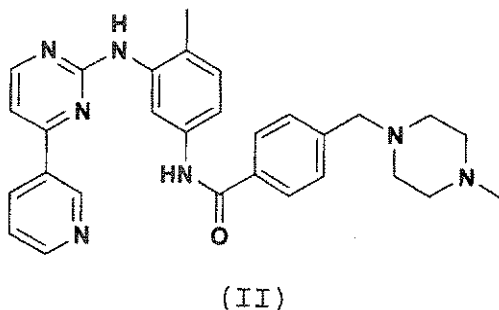
【0012】

式 I の化合物は、' N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - [[6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - メチル - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボキサミド、および / またはその医薬的に許容される塩もしくは結晶形によって表される。

【0013】

BCR - ABL インヒビターは、N - [5 - [4 - (4 - メチルピペラジノメチル) ベンゾイルアミド] - 2 - メチルフェニル } - 4 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジンアミン、式 (II) : 20

【化 2】



の化合物によって表され、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - (4 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド、STI 571、イマチニブ、または商品名でグリーベック (Gleevec) (登録商標) (メシル酸イマチニブ) としてもまた知られる。 30

【0014】

本発明は、癌および / または白血病の治療のための医薬組成物をさらに提供し、それには式 I の化合物および式 II の化合物、並びに医薬的に許容される担体が含まれる。

【0015】

本発明は、癌および / または白血病の治療のための組み合わせをさらに提供し、それには式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは結晶形の治療上の有効量、並びに式 II の化合物、またはその医薬的に許容される塩の有効量が含まれる。 40

【0016】

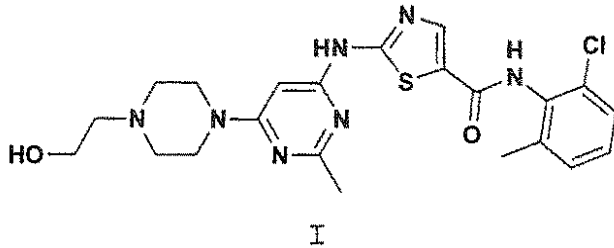
本発明の別の態様において、式 (II) の化合物は、式 I の化合物の投与と同時または前または後に投与される。

【0017】

(発明の詳細な説明)

本発明によれば、癌および / または白血病の治療方法が提供され、該方法は、(1) 式 (I) :

【化3】



の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは結晶形、並びに、2) 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - (4 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド (式 (I I) の化合物)、またはその医薬的に許容される塩の治療上の有効量を、治療が必要な哺乳類種に投与することを特徴とする。

【0018】

別の態様において、本発明は、癌および/または白血病の治療方法を対象とし、その中で癌および/または白血病は、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性リンパ性白血病 (ALL)、および消化管間質腫瘍 (GIST)、および急性骨髄性白血病 (AML) から選択される。

【0019】

別の態様において、本発明は、癌および/または白血病の治療方法を対象とし、その中で4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - (4 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド (式 (I I) の化合物) はメシル酸塩である。

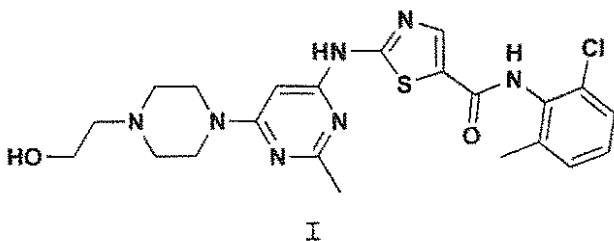
【0020】

別の態様において、本発明は、癌および/または白血病の治療方法を対象とし、難治性癌の治療のための方法である。難治性癌の例は、他の治療剤に耐性があり、または耐性を持つようになっており、あるいは他の治療剤への不耐性のため他の治療剤によって効果的に治療されない癌である。

【0021】

別の態様において、本発明は、医薬組成物を対象とし、それは (1) 式 (I) :

【化4】



の化合物、またはその医薬的に許容される塩、もしくは結晶形、並びに、2) 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - (4 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド (式 (I I) の化合物)、またはその医薬的に許容される塩の治療上の有効量、および医薬的に許容される担体を含む。

【0022】

別の態様において、本発明は、医薬組成物を対象とし、その中で4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - (4 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド (式 (I I) の化合物) はメシル酸塩である。

【0023】

別の態様において、本発明は、(1) 式 (I) :

10

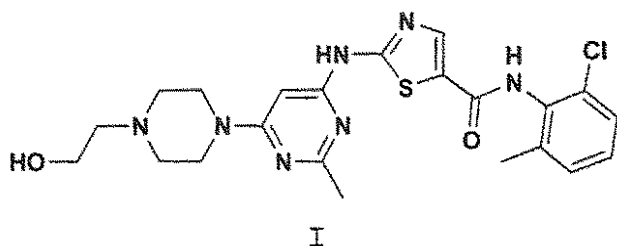
20

30

40

50

【化5】



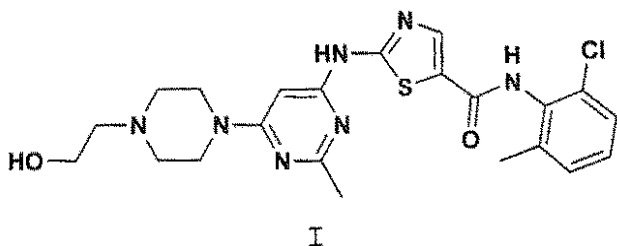
の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは結晶形、並びに、2) 4 - (4 - メチ
ルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - (4 - ピリジン - 3 - イルピ
リミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド (式 (I I) の化合物) またはその
医薬的に許容される塩の治療上の有効量を含む組み合わせを対象とする。

10

【0024】

別の態様において、本発明は、癌および/または白血病の治療用薬物の製造における、
(1) 式 (I) :

【化6】



20

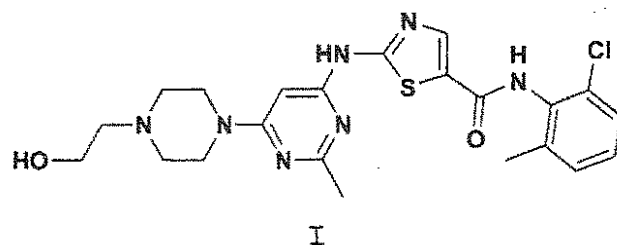
の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは結晶形、並びに、2) 4 - (4 - メチ
ルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - (4 - ピリジン - 3 - イルピ
リミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド (式 (I I) の化合物) またはその
医薬的に許容される塩の使用を対象とする。

【0025】

別の態様において、本発明は、治療において同時に、別々に、または連続して使用する
ための組み合わせた製剤として、(1) 式 (I) :

30

【化7】



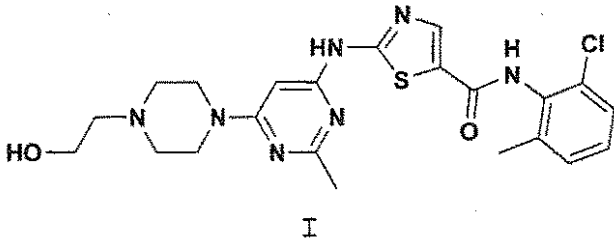
の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは結晶形、並びに、2) 4 - (4 - メチ
ルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - (4 - ピリジン - 3 - イルピ
リミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド (式 (I I) の化合物) またはその
医薬的に許容される塩を含む製剤を対象とする。

40

【0026】

別の態様において、本発明は、癌および/または白血病の治療用薬物の製造における、
(1) 式 (I) :

【化 8】



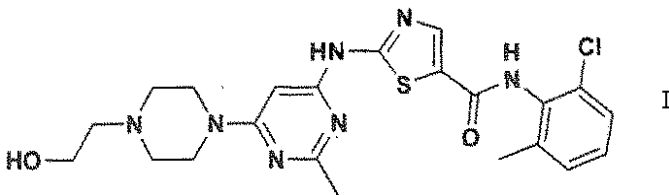
の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは結晶形の使用を対象とし、その中で患者はまた、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミド(式(I I)の化合物)またはその医薬的に許容される塩での治療も受けている。

10

【0027】

別の態様において、本発明は、癌および/または白血病の治療用薬物の製造における、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミド(式(I I)の化合物)またはその医薬的に許容される塩の使用を対象とし、その中で患者はまた、式(I)

【化 9】



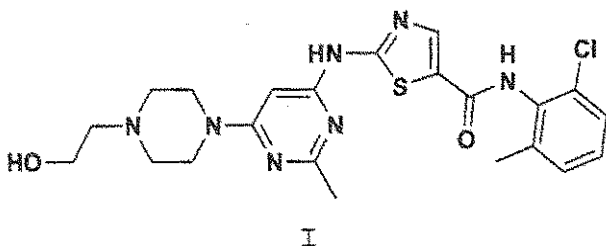
20

の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは結晶形での治療も受けている。

【0028】

別の態様において、本発明は、癌および/または白血病の治療用薬物の製造における、式(I)：

【化 10】



30

の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは結晶形の使用を対象とし、その中で患者は、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミド(式(I I)の化合物)またはその医薬的に許容される塩で前処置を施されている。

40

【0029】

別の態様において、本発明は組み合わせ医薬を対象とし、その中で4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ベンズアミド(式(I I)の化合物)はメシル酸塩である。

【0030】

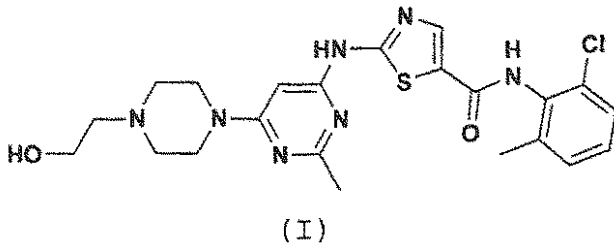
したがって、本発明の態様において、本発明の化学療法にはBCR-ABLインヒビターと組み合わせた式IのSrcキナーゼインヒビターの投与が含まれる。

【0031】

50

本発明の方法において使用するSrcキナーゼインヒビターは、式I：

【化11】



の化合物である。

10

【0032】

式Iまたは式IIの化合物は、ある場合には塩を形成しうるが、これもまた本発明の範囲内である。本明細書の式Iまたは式IIの化合物の引用には、特に断りがなければ、その塩への引用が含まれると理解される。用語「塩」とは、本明細書で用いられるように、無機および/または有機酸および塩基で形成される酸性塩および/または塩基性塩をいう。双性イオン(分子内塩)は、本明細書で用いられるように用語「塩」の中に含まれる(例えば、R置換基にカルボキシル基のような酸の部分が含まれる場合に形成されうる)。本明細書にはまた、アルキルアンモニウム塩のような四級アンモニウム塩も含まれる。他の塩も、例えば製造の間用いられうる単離段階または精製段階において有用であるが、医薬的に許容される(すなわち、無毒で、生理的に許容される)塩は有用である。式Iの化合物の塩は、例えば塩が沈殿するような溶媒中または後に凍結乾燥する水性溶媒中で化合物Iを酸または塩基のある量、例えば当量に反応させることによって、形成されうる。

20

【0033】

酸付加塩の例には、酢酸塩(酢酸またはトリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸で形成されるもの)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩(camphorsulfonates)、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンズルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩(glucoheptanoates)、グリセロリン酸塩、ヘミスルファート(hemisulfates)、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンズルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンズルホン酸塩、2-ナフタレンズルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩(pectinates)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば硫酸で形成されるもの)、スルホン酸塩(例えば本明細書で言及されるもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンズルホン酸塩、ウンデカン酸塩などが含まれる。

30

【0034】

塩基性塩(例えば、R置換基にカルボキシル基のような酸性部分が含まれる場合に形成される)の例には、アンモニウム塩;ナトリウム、リチウム、およびカリウム塩のようなアルカリ金属塩;カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩;ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン(hydrabamines)、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミンのような有機塩基(例えば、有機アミン)との塩;およびアルギニン、リシンのようなアミノ酸との塩などが含まれる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド(例えば、塩化、臭化、およびヨウ化物のメチル、エチル、プロピル、およびブチル)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸化物のジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル)、長鎖ハライド(例えば、塩化、臭化、およびヨウ化物のデシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリル)、アラルキルハライド(例えば、臭化物のベンジルおよびフェネチル)などのような試薬で四級化されうる。

40

【0035】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物はまた、本明細書で意図される。用語「

50

プロドラッグ」とは、本明細書で用いられるように、患者への投与において、代謝過程または化学過程によって化学的変換を受けて式 I の化合物、あるいはその塩および / または溶媒和物を生ずる化合物をいう。式 I の化合物の溶媒和物は水和物でありうる。

【 0 0 3 6 】

本発明の組み合わせには、結晶形、例えば式 I の化合物の水和物、溶媒和物、および多形体が含まれると意図される。したがって、本発明の方法、医薬組成物、および組み合わせには、以下に記載される式 I の化合物の結晶形が含まれると意図される。

【 0 0 3 7 】

「治療上の有効量」には、本明細書に記載される疾患を治療するのに有効な、本発明の化合物のみの量、または特許請求される化合物の組み合わせの量、または他の活性成分に組み合わせた本発明の化合物の量が含まれると意図される。

10

【 0 0 3 8 】

「相乗的な、治療上の有効量」とは、相乗的な組み合わせによって提供される治療上の有効量である。

【 0 0 3 9 】

本発明の組み合わせ（医薬）は、白血病および感受性固形腫瘍の治療に有用な相乗効果を提供しうる。本発明の別の態様において、白血病および固形腫瘍を含む癌の相乗的な治療のための方法が提供される。有利なことに、本発明の相乗的な方法によって、哺乳類宿主における腫瘍の進行が減少し、腫瘍量が減少し、または腫瘍縮小が生じる。

20

【 0 0 4 0 】

本発明の化合物の組み合わせは、癌、例えば、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ性白血病（ALL）、および消化管間質腫瘍（GIST）、急性骨髄性白血病（AML）、並びに、例えばSRC、BCR-ABL、およびc-KITのようなタンパク質チロシンキナーゼと関連することが知られている他の癌の治療に有益である。本発明の化合物の組み合わせはまた、BCR-ABLおよびc-KIT、例えばグリーベック（Gleevec）（登録商標）（STI-571）およびAMN-107を標的とする化学療法薬に感受性があり、耐性がある癌の治療にも有益である。

【 0 0 4 1 】

大部分の式 I および式 II の化合物を安全で効果的に投与する方法は、当業者に公知である。

30

【 0 0 4 2 】

本発明の式（I）および式（II）の化合物の組み合わせを含む癌および / または白血病の治療方法は、残存するBCR-ABL + 白血病性前駆細胞および式（II）の化合物のみによる治療後の残存する疾患の痕跡が残っている場合の患者の治療に有益である。また、本発明の式（I）および式（II）の化合物の組み合わせは、残存するBCR-ABL + 白血病性前駆細胞の痕跡が残っており、残存する疾患が式（II）の化合物によって（式（II）の化合物によって治療されない変異によって）治療への耐性を示す場合の患者の治療に有益である。さらに、式（I）および式（II）の化合物の組み合わせは、該患者が式（II）の化合物のみによる治療に耐性がある場合の白血病の治療に有益である。

40

【 0 0 4 3 】

式 II の化合物の安全で効果的な投与方法は、当業者に公知である。例えば、メシル酸イマチニブの投与は、「Physicians' Desk Reference」（PDR）に記載されており；その開示は本明細書に引用される。

【 0 0 4 4 】

本発明の方法に使用する式 I の化合物は： ' N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - [[6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - メチル - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 5 - チアゾールカルボキサミド；並びにその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、および結晶形である。

【 0 0 4 5 】

50

式 I の化合物は、2000年10月26日に公開された P C T 国際公開番号 WO 00/6277 8 に記載される手順によって製造されうるが、それは本明細書に引用される。式 I の化合物はそれに記載されるように、または本明細書に引用される WO2004/085388 に記載されるように投与されうる。式 I の化合物の結晶形の製造は以下に記載され、2005年2月4日に出版された米国出願番号 11/015,208 に記載され、それは本明細書に引用される。

【0046】

B C R - A B L インヒビター、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - (4 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド (式 (I I) の化合物) の製造は WO9903854 に記載され、それに記載されるように投与されうる。それはまた、商標グリベック T M (Glivec T M) またはグリーベック (Gleevec) (登録商標) の下で市販されるようにも投与されうる。

10

【0047】

本発明はまた、癌および/または白血病の治療に有益な医薬組成物も含み、それは本発明の組み合わせ (医薬) の治療上の有効量の投与を特徴とし、医薬的に許容される担体または希釈剤の有無を問わない。本発明の医薬組成物には、式 I の化合物、化合物 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - (4 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ベンズアミド (式 (I I) の化合物) 、および医薬的に許容される担体が含まれる。本発明の組成物には、一つまたはそれ以上の医薬的に許容される添加成分、例えば、ミョウバン、安定剤、抗菌剤、緩衝剤、着色料、香料、添加剤などがさらに含まれうる。本発明の組成物は、経口的または非経口的に、例えば静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、直腸、および局所の投与経路で投与されうる。

20

【0048】

経口使用のため、本発明の組成物は、例えば、錠剤またはカプセル、粉末、分散顆粒、またはサシェット (cachets) の形態で、あるいは水溶液または懸濁液として投与されうる。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体には、乳糖、コーンスターチ、炭酸マグネシウム、タルク、および糖が含まれ、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤が一般に添加される。カプセル型の経口投与のために、有益な担体には、乳糖、コーンスターチ、炭酸マグネシウム、タルク、および糖が含まれる。水懸濁液が経口投与に使用される場合、乳化剤および/または懸濁剤が一般に添加される。

【0049】

また、甘味料および/または香料が経口組成物に添加されうる。筋肉内、腹腔内、皮下、および静脈内の使用のため、活性成分の無菌溶液が通常用いられ、溶液の p H は適当に調整および緩衝化されるべきである。静脈内の使用のため、溶質の総濃度は製剤を等張にするために調節されるべきである。

30

【0050】

本発明に従って坐薬を製造するために、低溶融ワックス (low melting wax) 、例えば脂肪酸グリセリドまたはカカオバターの混合物が最初に溶融され、活性成分はワックス中に、例えば攪拌によって均一に分散される。溶融した均一な混合物は、次いで便利なサイズの鋳型の中に注がれ、冷却させて、それにより凝固させる。

【0051】

液体製剤には、溶液、懸濁液、および乳濁液が含まれる。このような製剤の例は、非経口注射のための水または水 / プロピレングリコール溶液である。液体製剤にはまた、鼻腔内投与のための溶液も含まれる。

40

【0052】

吸入に適したエアゾール製剤には、溶液および粉末状固体が含まれうるが、それは医薬的に許容される担体、例えば不活性圧縮ガスと組み合わせてもよい。

【0053】

経口または非経口投与のため、使用の直前に液体製剤へと変換することが意図された固形製剤もまた含まれる。このような液体形態には、溶液、懸濁液、および乳濁液が含まれる。

50

【0054】

本明細書に記載される組成物はまた、経皮的にも運搬されうる。経皮的な組成物はクリーム、ローション、エアゾール、および/または乳濁液の形態をとり、本目的のために当該技術分野で通常であるマトリックス型またはリザーバー型の経皮貼布に含まれうる。

【0055】

本発明の組み合わせ（医薬）はまた、治療を受けている症状に対するその特定の有用性のために選択される他の周知の治療法と共に用いられうる。

【0056】

本発明の組み合わせの化合物の有効量は、当業者によって決定されうるが、成人に対し1日あたり約0.1から100mg/キログラム（活性化合物/体重）の例示的な服用量が含まれ、好ましくは1-50mg/キログラム（活性化合物/体重）の用量であり、それは単一用量、または1日あたり1回から4回のように個々の分割用量の形で投与されうる。いずれの特定の患者に対しても、特定の服用量および服用の頻度は変化しうるし、それは様々な要因に依存することが理解され、その要因には、用いられる特定の化合物の活性、その化合物の代謝的安定性および作用時間、生物種、年齢、体重、全般の健康状態、患者の性および食事、投与の方法および時間、排泄速度、混合薬、並びに特定の症状の重症度が含まれる。治療の対象には、動物で、最も好ましいのはヒトのような哺乳類種、および犬、猫などの家畜、タンパク質チロシンキナーゼ関連障害の患者が含まれる。

10

【0057】

静脈内に投与する場合、本発明の組み合わせの化合物は、好ましくは本発明の製剤を用いて投与される。

20

【0058】

上記で議論されるように、本発明の組み合わせの化合物は、経口、静脈内、または両方で投与されうる。特に、本発明の方法には、1日1回を2日から10日間、3日から9日ごとに、4日から8日ごとに、および5日ごとのような投与プロトコルが含まれる。ある態様において、休薬サイクルとして、3日から5週間、4日から4週間、5日から3週間、および1週間から2週間の期間がある。別の態様において、本発明の組み合わせの化合物は、経口、静脈内、または両方で、休薬サイクル1週間から3週間の期間と共に、1日1回を3日間投与されうる。さらに別の態様において、本発明の組み合わせの化合物は、経口、静脈内、または両方で、休薬サイクル1週間から3週間の期間と共に、1日1回を5日間投与されうる。

30

【0059】

ある態様において、本発明の組み合わせの化合物を投与するための治療周期は、5日間続けて1日1回であり、治療周期の間の期間は2日から10日、または1週間である。ある態様において、本発明の化合物の組み合わせは、5日間続けて1日1回投与され、その後休薬が2日続く。

【0060】

本発明の組み合わせの化合物はまた、経口、静脈内、または両方で、1週間から10週間毎、2週間から8週間毎、3週間から6週間毎、および3週間毎に一度投与されうる。

【0061】

式Iおよび式IIの化合物の組み合わせは、固定用量として製剤化されうる。もう一つの方法として、活性成分は別々に投与されうる。本発明の別の態様において、式IIの化合物は式Iの化合物の投与に続いて、または同時に投与される。

40

【0062】

本発明の別の態様において、式Iの化合物は、15-200mgの用量を1日2回、または30-100mgを1日2回投与されうる。ある態様において、式Iの化合物は70mgを1日2回投与されうる。別の態様において、式Iの化合物は、50-300mgの用量を1日1回、または100-200mgを1日1回投与されうる。もう一つの方法として、式Iの化合物は、75-150mgの用量を1日2回、または140-250mgを1日1回投与されうる。もう一つの方法として、式Iの化合物は、50、60、70、

50

80、90、100、110、120、130、または140mgを1日2回、あるいはその間の用量で投与されうる。もう一つの方法として、式Iの化合物は、100、120、140、160、180、200、220、または240mgを1日1回、あるいはその間の用量で投与されうる。式Iの化合物は、連続的に、または別のスケジュールで、例えば5日投与して、2日投与しない、または上記に記載されるいくつかの他のスケジュールで投与されうる。

【0063】

用いられる実際の用量は、患者の要求および治療される症状の重症度に様々に依存しうる。特定の状況についての適当な用量の決定は、当該技術分野の範囲内である。一般に、化合物の最適用量よりも少ない、より小さな用量で治療が開始される。その後は、該状況下で最適な効果に到達するまで、用量は少量ずつ増加される。便宜上、毎日の総用量は分割され、必要に応じてその日の間、何回かに分けて投与されうる。間欠治療法（例えば、3週間中1週間または4週間中3週間）もまた用いられうる。

10

【0064】

本発明の方法または組成物を用いる場合、臨床における腫瘍増殖または転移の調節に用いられる他の薬剤、例えば制吐薬もまた、必要に応じて投与されうる。

【0065】

本発明には、癌および/または白血病の治療方法が含まれ、その中で式Iの化合物および式IIの化合物は、同時に、または連続して投与される。したがって、式IIの化合物および式Iの化合物を含む医薬製剤は、ある特定の治療のためにその組み合わせを投与するのに有利でありうるが、式IIの化合物の事前投与は別の治療に有利でありうる。式Iの化合物および式Iの化合物の本組み合わせは、癌（例えば癌性の腫瘍）の他の治療方法、（例えば、これらに限らないが、放射線療法および手術）と共に用いられうることもまた理解される。細胞分裂阻害剤または休眠剤(quiescent agent)がもしあれば、それはいずれの、またはすべての他の治療法と連続して、または同時に投与されうるものがさらに理解される。投与経路が式Iの化合物と式IIの化合物の間で変化しうるものがさらに理解される。

20

【0066】

本発明の組み合わせ（医薬）はまた、治療を受けている症状に対するその特定の有用性のために選択される他の周知の治療剤と共に投与されうる。本発明の組み合わせ（医薬）は、複数の組み合わせの製剤が不適當である場合に、もう一つの方法として公知の医薬的に許容される薬剤と共に連続して用いられうる。

30

【0067】

化学療法薬は、当該技術分野で周知の治療プロトコルに従って投与されうる。化学療法薬の投与は、治療されている疾患および化学療法薬の公知の効果に依存して変化しうることは、当業者に明らかである。また、当業者である臨床医の知識に従って、治療プロトコル（例えば、投与量および投与時間）は、患者に投与される治療薬（すなわち、抗悪性腫瘍薬または放射線照射）の観測結果の態様において、並びに投与される治療薬に対する疾患の観測された応答の態様において、変化しうる。

【0068】

本発明の方法において、式Iの化合物は、式IIの化合物と同時または連続して投与される。したがって、式IIの化合物および式Iの化合物が、同時または実質的に同時に投与されることは必要ではない。同時または実質的に同時に投与することの利点は、当業者である臨床医が決定できる十分な範囲内にある。

40

【0069】

また、一般に、式Iの化合物、および式IIの化合物は、同一の医薬組成物で投与される必要はなく、異なる物理化学的特性のために、異なる経路によって投与されなければならない場合がある。例えば、式Iの化合物は経口的に投与されてその良好な血中濃度を発生および維持しうるが、式IIの化合物は静脈内に投与されうる。投与の方法の決定、および可能であれば同一の医薬組成物での投与の可否は、当業者である臨床医の知識の十分

50

な範囲内にある。最初の投与は当該技術分野において公知の確立されたプロトコルに従ってなされ、次いで、観測結果に基づいて、投与量、投与方法、および投与時間は当業者である臨床医によって修正されうる。

【0070】

式 I の化合物および式 I I の化合物の特定の選択は、主治医の診断および該患者の症状の判断および適当な治療プロトコルに依存する。

【0071】

もし式 I の化合物および式 I I の化合物が同時または実質的に同時に投与されないなら、その時は式 I の化合物、および式 I I の化合物の投与の最初の順番は変化させてもよい。したがって、例えば、式 I の化合物が最初に投与されて、その後式 I I の化合物が投与されてもよく；または式 I I の化合物が最初に投与されて、その後式 I の化合物が投与されてもよい。この交互の投与は単一の治療プロトコルの間繰り返されうる。投与の順番の決定、および治療プロトコルの間の各治療薬の投与の繰り返しの数は、治療されている疾患および患者の症状の評価後、当業者である医師の知識の十分な範囲内にある。

10

【0072】

このように、経験および知識に従って、担当医は、治療が進むにつれ個々の患者のニーズに従って、治療の構成要素（治療薬 - - すなわち、式 I の化合物、式 I I の化合物）の投与について各プロトコルを修正しうる。

【0073】

担当臨床医は、投与される用量で治療が有効かどうかの判断において、患者の全般的な健康状態、並びに疾患関連症状の軽減、腫瘍の成長の阻害、腫瘍の実際的な縮小、または転移の阻害のようなより明確な兆候を考慮する。腫瘍のサイズは、放射線学的研究、例えば、CAT または MRI スキャンのような標準的な方法によって測定され、連続的な測定は、腫瘍の成長が妨げられ、または後退までもされてきたかどうかを判断するのに用いられうる。痛みのような疾患関連症状の軽減、および症状全体の改善もまた、治療の有効性の判断を助けるのに用いられうる。

20

【0074】

式 (I) および式 (I I) の化合物の上記の組み合わせは、これまでこのような薬剤への耐性を発達させてきた白血病を効果的に治療するのに有益である。また、本発明者は、臨床医により少ない用量の抗癌剤を適当な投与計画で投与させ、それによって好ましくない副作用を減少させるが、効き目を維持する癌の治療方法を開発してきた。

30

【0075】

式 I の化合物の結晶形の製造は以下に記載される。本発明によって、式 I の化合物の結晶形の上記に記載されるような組み合わせが含まれることが意図される。

【0076】

分析法

固体核磁気共鳴 (S S N M R)

すべての固体 C - 1 3 N M R 測定を、ブルカー D S X - 4 0 0、4 0 0 M H z N M R 分光計で行った。およそ 1 2 k H z で測定中に試料を高速回転させて (magic-angle spinning) (M A S)、高出力プロトンデカップリングおよび T P P M パルスシーケンスおよび傾斜振幅交差分極 (ramp amplitude cross-polarization) (R A M P - C P) を用いて、高分解能スペクトルが得られた (A.E. Bennett et al, J. Chem. Phys., 1995, 103, 695 1)、(G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, J. Magn. Reson. A, . 1994, 110, 219-227)。サンプルのおよそ 7 0 m g を、キャニスターデザインジルコニアローター (canister-design zirconia rotor) に詰め込み、各実験に用いた。化学シフト () は、3 8 . 5 6 p p m にセットされた高周波共鳴で、外部基準のアダマンタンを基準とした (W.L. Earl and D.L. VanderHart, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54)。

40

【0077】

粉末 X 線回折

X 線回折パターンが、用いられる測定条件に依存する測定誤差とともに得られうること

50

は、当業者に認識されている。特に、X線回折パターンにおける強度が、用いられる測定条件に依存して変動しうることが、一般に知られている。相対的な強度もまた、実験条件に依存して変化しうることがさらに理解されるべきであり、したがって、強度の正確な順番は考慮されるべきではない。また、通常のX線回折パターンについての回折角の測定誤差は、典型的には約5%またはそれ以下であり、このような測定誤差の程度は、前述の回折角に付属するものとして考慮されるべきである。その結果、本発明の結晶形は、本明細書で開示される添付図面に図示されるX線回折パターンと完全に同一なX線回折パターンを提供する結晶形に限らないことは理解されるべきである。添付図面に開示されるものと実質的に同一なX線回折パターンを提供するいずれの結晶形も、本発明の範囲内に入る。X線回折パターンの実質的同一性を確かめる能力は、当業者の範囲内にある。

10

【0078】

化合物(I)の結晶形についての粉末X線回折データは、ブルカー-GADDS (BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA) (General Area Detector Diffraction System) マニュアルカイプラットフォームゴニオメーター (manual chi platform goniometer) を用いて得られた。粉末サンプルを、直径1mmまたはそれ以下の薄肉ガラスキャピラリーの中に置き；キャピラリーをデータ収集の間回転した。サンプル-検出器間距離は17cmであった。放射線はCuK α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) であった。データを、少なくとも300秒のサンプル照射時間で $2\theta < 35^\circ$ について収集した。

20

【0079】

単結晶X線

単結晶データを、ブルカー-ノニウス (BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA) カッパーCCD2000システムでCuK α 照射 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) を用いて収集し、ローレンツ偏光因子についてのみ収集した。測定された強度データの索引付けおよび加工は、集積プログラムスイート (Collect program suite) (Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hoofdt, Nonius B.V., 1998) において、HKL2000ソフトウェアパッケージ (Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997) in Macromolecular Crystallography, eds. Carter, W.C. Jr & Sweet, R.M. (Academic, NY), Vol. 276, pp.307-326) で実行した。

30

【0080】

構造は、直接的な方法によって解析し、マイナー部分の改良を施したSDP (SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius、ボヘミア NY 11716、SDPソフトウェアにおける散乱因子、例えば f' および f'' は、「結晶学のための国際表」、Kynoch Press, Birmingham, England, 1974; Vol IV, Tables 2.2A and 2.3.1 から採用) ソフトウェアパッケージまたは結晶学パッケージ、MAXUS (maxusソリューションおよび精密化ソフトウェアスイート (refinement software suite): S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maxus: 回折データからの結晶構造の解析および精密化のためのコンピュータプログラム) を用いて、観測された反射に基づいて精密化した。

40

【0081】

導かれた原子パラメータ (座標および温度因子) は、完全行列最小二乗法を通して精密化した。精密化において最小化された関数は、 $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ であった。Rは $\sum (|F_o| - |F_c|) / \sum |F_o|$ として定義し、一方 $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ であり、ここでwは観測強度における誤差に基づく適当な重み付け関数である。ディファレンスマップは、精密化の全段階で調査した。水素原子は等方性温度因子で理想的な位置に導入したが、水素パラメータは変えなかった。

【0082】

導かれた原子パラメータ (座標および温度因子) は、完全行列最小二乗法を通して精密化した。精密化において最小化された関数は、 $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ であった。

50

R は $\frac{|F_o| - |F_c|}{|F_o|}$ として定義し、一方 $R_w = \left[\frac{|F_o| - |F_c|}{|F_o|} \right]^2 / \frac{|F_o|}{w}$ であり、ここで w は観測強度における誤差に基づく適当な重み付け関数である。ディファレンスマップは、精密化の全段階で調査した。水素原子は等方性温度因子で理想的な位置に導入したが、水素パラメータは変えなかった。

【0083】

示差走査熱量測定

結晶形を試験するために用いられる DSC 装置は、ティー・エイ・インスツルメント（登録商標）Q1000 モデルであった。DSC セル/サンプル室を、100 mL/分の超高純度窒素ガスでパージした。その装置を高純度インジウムでキャリブレーションした。本方法で測定されたサンプル温度の精度は約 ± 1 であり、融解熱は約 $\pm 5\%$ の相対誤差の範囲内で測定しうる。サンプルをオープンアルミニウム DSC 皿 (open aluminum DSC pan) の中に置き、空の対照皿 (reference pan) に対して測定した。サンプル粉末の少なくとも 2 mg を皿の底の中へ置き、軽くたたいて皿とよく接触させた。サンプルの重量を正確に測定し、100 分の 1 ミリグラムまで記録した。装置を 25 から 350 の間の温度範囲で 10 /分 で加熱するようにプログラムした。

10

【0084】

熱流量をサンプル重量によって標準化し、測定されたサンプル温度に対してプロットした。データをワット/グラム (「W/g」) の単位で報告した。プロットを、下方を向いている吸熱ピークで行った。吸熱融解ピーク (endothermic melt peak) を、本分析における外挿された開始温度、ピーク温度、および融解熱のために評価した。

20

【0085】

熱重量分析 (TGA)

結晶形を試験するために用いられる TGA 装置は、ティー・エイ・インスツルメント（登録商標）Q500 モデルであった。少なくとも 10 ミリグラムのサンプルを、25 から約 350 の間の温度範囲で 10 /分 の加熱速度で分析した。

【0086】

実施例 1

N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - (6 - (4 - (3 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) チアゾール - 5 - カルボキサミド (I) の一水和物結晶の製造

30

一水和物結晶形を得るための結晶化手順の例が本明細書に示される：

48 g の式 (I) の化合物を入れる。およそ 1056 mL (22 mL/g) のエチルアルコール、または他の適当なアルコールを入れる。およそ 144 mL の水を入れる。およそ 75 まで加熱することによって懸濁液を溶解する。適宜、式 (I) の化合物溶液を、75 で予熱した光沢フィルターを通して移すことによって、容器の中へ入れる。溶解反応器 (dissolution reactor) および移送ラインを 43 mL のエタノールおよび 5 mL の水の混合物ですすぐ。容器の内容物を 75 - 80 まで熱し、75 - 80 に維持して完全な溶解に達する。バッチの温度が 75 - 80 の間に維持されるような速度でおよそ 384 mL の水を入れる。75 まで冷却し、適宜、一水和物の種晶を入れる。種晶は一水和物を得るために不可欠ではないが、それによって結晶化がより上手にコントロールされる。70 まで冷却し、約 1 時間 70 に維持する。70 から 5 まで 2 時間かけて冷却し、少なくとも 2 時間 0 から 5 の間に温度を維持する。結晶スラリーをろ過する。ろ過ケーキを 96 mL のエタノールおよび 96 mL の水の混合物で洗浄する。該物質を 50 以下で、減圧下、含水量が 3.4 から 4.1 % (KF で測定) になるまで乾燥し、41 g (85 M%) を得る。

40

【0087】

もう一つの方法として、一水和物は以下によって得られうる：

1) 化合物 I の酢酸塩の水溶液に一水和物の種晶を加え、80 で加熱してバルクー一水和物を得た。

50

2) 化合物 I の酢酸塩の水溶液に一水和物の種晶を加えた。室温で数日経つと、バルク一水和物が形成されていた。

3) 化合物 I の水懸濁液に一水和物の種晶を加え、70 で4時間加熱してバルク一水和物を得た。種晶を加えない場合、化合物 I の水スラリーは室温で82日後も変化していなかった。

4) NMP または DMA のような溶媒中、化合物 I の溶液を、その溶液が濁るまで水で処理し、数時間75 - 85 に保った。一水和物を冷却およびろ過後に単離した。

5) エタノール、ブタノール、および水中の化合物 I の溶液を加熱した。一水和物の種晶を熱した溶液に加え、次いで冷却した。一水和物は冷却およびろ過して単離した。

【0088】

式 (I) の化合物の一水和物は、図 1 に示される XRPD または表 1 に示されるピークの代表サンプリングによって表されうことは当業者に認識される。

【0089】

式 (I) の化合物の一水和物の XRPD からとられる代表ピークは表 1 に示される。
表 1 .

2-θ	d (Å)	高さ
17.994	4.9257	915
18.440	4.8075	338
19.153	4.6301	644
19.599	4.5258	361
21.252	4.1774	148
24.462	3.6359	250
25.901	3.4371	133
28.052	3.1782	153

【0090】

XRPD はまた、以下の数値からなる群から選択される 2 値を含む以下のリストによっても特徴化される：4.6 ± 0.2、11.2 ± 0.2、13.8 ± 0.2、15.2 ± 0.2、17.9 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.6 ± 0.2、23.2 ± 0.2、23.6 ± 0.2。XRPD はまた、以下の数値からなる群から選択される 2 値のリストによっても特徴化される：18.0 ± 0.2、18.4 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.6 ± 0.2、21.2 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.9 ± 0.2、および 28.0 ± 0.2。

【0091】

単結晶 X 線データは室温で得られた (+25)。その分子構造は、式 (I) の化合物の一水和物型として確認された。

【0092】

10

20

30

	$a (\text{\AA}) = 13.8632 (7)$ $b (\text{\AA}) = 9.3307 (3)$ $c (\text{\AA}) = 38.390 (2)$ $V (\text{\AA}^3) = 4965.9 (4)$ $Z' = 1$ $V_m = 621$
空間群	P b c a
分子/単位格子	8
密度 (計算値) (g/cm^3)	1.354

10

上表の単位格子パラメータは、25 での X 線解析から、式 (I) の化合物の一水和物について得られ、ここで、 $Z' =$ 非対称ユニットあたりの薬物分子の数である。 $V_m = V$ (単位格子) / (格子あたりの Z 薬物分子)。

【0093】

単結晶 X 線データもまた、-50 で得られた。式 (I) の化合物の一水和物型は、その化合物が約 -50 の温度での、下表：

格子定数	$a (\text{\AA}) = 13.862 (1)$ $b (\text{\AA}) = 9.286 (1)$ $c (\text{\AA}) = 38.143 (2)$ 体積 = $4910 (1) \text{\AA}^3$
空間群	P b c a
分子/単位格子	8
密度 (計算値) (g/cm^3)	1.369

20

におおよそ等しい単位格子パラメータによって特徴化される。

30

【0094】

シミュレーションされた XRPD は、室温で精密化された原子パラメータから計算された。

【0095】

式 (I) の化合物の一水和物は、図 2 において示される DSC によって表される。DSC は、およそ 95 から 130 の間の幅が広いピークによって特徴化される。このピークは、幅が広くて変化しやすく、TGA グラフにおいて見られるように、水一分子の水和がなくなることに対応する。DSC はまた、およそ 287 で特徴的なピークを有し、それは式 (I) の化合物の脱水和型の融解に対応する。

【0096】

40

式 (I) の化合物の一水和物についての TGA は、DSC とともに図 2 に示される。TGA は 50 から 175 で 3.48% の重量減少を示す。その重量減少は、式 (I) の化合物から水一分子の水和がなくなることに対応する。

【0097】

一水和物はまた、アルコール溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、*i*-プロパノール、ブタノール、ペンタノール、および水からの結晶化によっても製造されうる。

【0098】

実施例 2

N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - (6 - (4 - (3 - ヒドロキシエチル)

50

ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ)チアゾール - 5 - カルボキサミド (I) の n - ブタノール溶媒和物結晶の製造

式 (I) の化合物のブタノール溶媒和物結晶は、化合物 (I) を、およそ 1 g / 25 mL (溶媒) の濃度で、還流 (116 - 118) した 1 - ブタノール中に溶かすことによって製造される。冷却して、ブタノール溶媒和物が溶液から結晶化する。ろ過し、ブタノールで洗浄し、乾燥する。

【0099】

下表：

	$a (\text{\AA}) = 22.8102 (6)$ $b (\text{\AA}) = 8.4691 (3)$ $c (\text{\AA}) = 15.1436 (5)$ $\beta = 95.794 (2)$ $V (\text{\AA}^3) = 2910.5 (2)$ $Z' = 1$ $V_m = 728$
空間群	$P2_1/a$
分子/単位格子	4
密度 (計算値) (g/cm^3)	1.283

10

20

の単位格子パラメータは、ブタノール溶媒和物結晶についての X 線解析から得られ、これは室温で得られ、ここで、 Z' = 非対称ユニットあたりの薬物分子の数である。 $V_m = V$ (単位格子) / (格子あたりの Z 薬物分子)。

【0100】

式 (I) の化合物のブタノール溶媒和物は、図 3 に示される XRPD、またはピークの代表サンプリングによって表されうことは当業者に認識される。ブタノール溶媒和物結晶についての代表ピークは、以下の 2 値である： 5.9 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 、および 24.6 ± 0.2 。

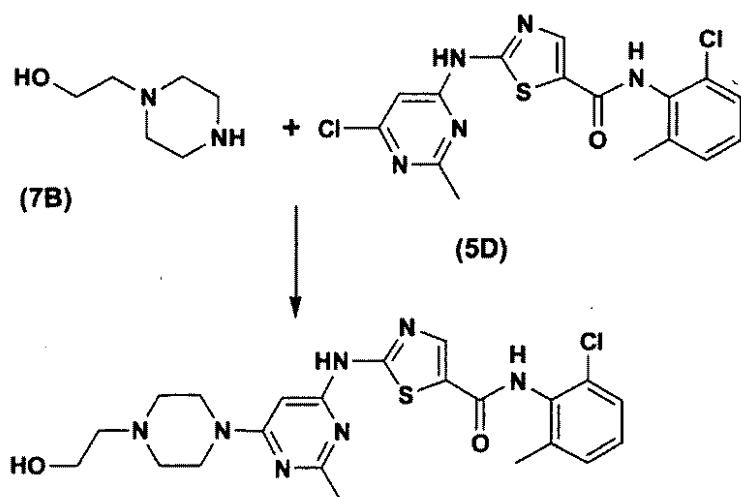
30

【0101】

実施例 3

N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - (6 - (4 - (3 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ)チアゾール - 5 - カルボキサミド (I) のエタノール溶媒和物結晶の製造

【化 12】



40

50

100 mL 丸底フラスコに、4.00 g (10.1 mmol) の化合物 5 D (面積百分率 2.3% の化合物 5 C 含有)、6.60 g (50.7 mmol) の化合物 7 B、80 mL の n-ブタノール、および 2.61 g (20.2 mmol) の DIPEA を入れた。生じたスラリーを 120 °C まで加熱し、4.5 時間 120 °C で維持し、それによって HPLC 分析は、化合物 I V に対し相対面積百分率 0.19% の残存する化合物 5 D を示した。均一な混合物を 20 °C に冷却し、終夜攪拌して放置した。生じた結晶をろ過した。ウェットケーキを n-ブタノールの 10 mL で二度洗浄し、白色結晶性生成物を得た。HPLC 分析によって、この物質が面積百分率 99.7% の化合物 I V および面積百分率 0.3% の化合物 5 C を含んでいることが示された。

【0102】

生じたウェットケーキを、100 mL 反応器に戻し、56 mL (12 mL/g) の無水エタノール(200 proof ethanol)を入れた。80 °C で、追加の 25 mL のエタノールを加えた。この混合物に 10 mL の水を加え、その結果、すばやく溶解した。熱を除去し、75-77 °C で結晶化が観察された。結晶スラリーをさらに 20 °C まで冷却し、ろ過した。ウェットケーキを 10 mL のエタノール：水(1:1)で一度洗浄し、10 mL の n-ヘプタンで一度洗浄した。ウェットケーキは KF で 1.0% の水および LOD で 8.10% の揮発性物質を含んでいた。該物質を 60 °C / 30 mmHg で 17 時間乾燥し、KF でわずかに 0.19% の水を含み、HPLC で面積百分率 99.87% である 3.55 g (70 M%) の物質を得た。しかしながら、¹H NMR スペクトルによって、エタノール溶媒和物が形成されていたことが示された。

【0103】

下表：

	a (Å) = 22.076 (1) b (Å) = 8.9612 (2) c (Å) = 16.8764 (3) β = 114.783 (1) V (Å ³) = 3031.1 (1) Z' = 1 V_m = 758
空間群	$P2_1/a$
分子/単位格子	4
密度(計算値) (g/cm ³)	1.271

の単位格子パラメータは、エタノール溶媒和物結晶(ジエタノール付加物、E2-1)についての X 線解析から得られ、これは -40 °C で得られ、ここで、 Z' = 非対称ユニットあたりの薬物分子の数である。 $V_m = V$ (単位格子) / (格子あたりの Z 薬物分子)。

【0104】

式(I)の化合物のエタノール溶媒和物(E2-1)は、図4に示される XRPD、またはピークの代表サンプリングによって表されうことは当業者に認識される。エタノール溶媒和物結晶についての代表ピークは、以下の 2θ 値である：5.8 ± 0.2、11.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、17.2 ± 0.2、19.5 ± 0.2、24.1 ± 0.2、25.3 ± 0.2、および 26.2 ± 0.2。

【0105】

また、エタノール付加物(ジエタノール付加物)を形成する過程の間、もう一つのエタノール溶媒和物(1/2エタノール付加物、T1E2-1)の形成が観察されていた。現在まで、この付加的なエタノール溶媒和物は、厳密には最初のジエタノール付加物型 E2-1 の部分的に脱溶媒和した生成物として知られ、E2-1 の結晶化の間にのみ、時折観

10

20

30

40

50

察されていた。

【 0 1 0 6 】

下表：

	a (Å) = 22.03 (2) b (Å) = 9.20 (1) c (Å) = 12.31 (1) β = 93.49 (6) V (Å ³) = 2491 (4) Z' = 1 V_m = 623
空間群	$P2_1/a$
分子／単位格子	4
密度 (計算値) (g/cm ³)	1.363

10

の単位格子パラメータは、1/2エタノール溶媒和物結晶 T1E2-1 についての X 線解析から得られ、これは -10 で得られ、ここで、 Z' = 非対称ユニットあたりの薬物分子の数である。 $V_m = V$ (単位格子) / (格子あたりの Z 薬物分子)。

20

【 0 1 0 7 】

式 (I) の化合物のエタノール溶媒和物 (T1E2-1) は、図 7 に示される XRPD、またはピークの代表サンプリングによって表されうことは当業者に認識される。エタノール溶媒和物結晶についての代表ピークは、以下の 2 値である：7.20 ± 0.2、12.01 ± 0.2、12.81 ± 0.2、18.06 ± 0.2、19.30 ± 0.2、および 25.24 ± 0.2。

【 0 1 0 8 】

実施例 4

N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - (6 - (4 - (3 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ)チアゾール - 5 - カルボキサミド (I) (無溶媒型 N - 6) の結晶の製造

30

化合物 5D (175.45 g、0.445 mol) およびヒドロキシエチルピペラジン (289.67 g、2.225 mol) の NMP (1168 mL) 混合液に、DIPEA (155 mL、0.89 mol) を加えた。

該懸濁液を 110 (溶液が得られる温度) で 25 分間加熱し、次いで約 90 まで冷却した。生じた熱い溶液を、熱水 (80) (8010 mL) の中へ液滴で加え、約 80 に温度を保った。生じた懸濁液を 15 分 80 で攪拌し、次いで室温までゆっくり冷却した。固形物を減圧ろ過によって収集し、水 (2 x 1600 mL) で洗浄し、55 - 60 で減圧乾燥して、192.45 g (収率 88.7%) の N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - (6 - (4 - (3 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ)チアゾール - 5 - カルボキサミドを得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.24 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (t, 2H, J=6), 2.49 (t, 4H, J=6.3), 3.51 (m, 4H), 3.54 (q, 2H, J=6), 4.46 (t, 1H, J=5.3), 6.05 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, J=7.6), 7.28 (dd, 1H, J=7.6, 1.7), 7.41 (dd, 1H, J=7.6, 1.7), 8.23 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 11.48. KF:0.84; DSC: 285.25 (onset), 286.28 (max).

【 0 1 0 9 】

下表：

	a (Å) = 22.957 (1) b (Å) = 8.5830 (5) c (Å) = 13.803 (3) β = 112.039 (6) V (Å ³) = 2521.0 (5) Z' = 1 Vm = 630
空間群	P 2 ₁ /a
分子/単位格子	4
密度 (計算値) (g/cm ³)	1.286

10

の単位格子パラメータは、無溶媒結晶性化合物 I V についての X 線解析から得られ、これは 23 で得られ、ここで、Z' = 非対称ユニットあたりの薬物分子の数である。Vm = V (単位格子) / (格子あたりの Z 薬物分子)。

【0110】

式 (I) の化合物の結晶形は、図 5 に示される XRPD、またはピークの代表サンプリングによって表されうことは当業者に認識される。無溶媒結晶形 (N-6) についての代表ピークは、以下の 2 値である：6.8 ± 0.2、11.1 ± 0.2、12.3 ± 0.2、13.2 ± 0.2、13.7 ± 0.2、16.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、24.3 ± 0.2、および 24.8 ± 0.2。

20

【0111】

実施例 5

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-(6-(4-(3-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-カルボキサミド (I) (無溶媒型 T1H1-7) の結晶の製造

表題の無溶媒型は、式 (I) の化合物の一水和物型を脱水温度以上で加熱することによって製造されう。

30

【0112】

下表：

	a (Å) = 13.4916 b (Å) = 9.3992 (2) c (Å) = 38.817 (1) V (Å ³) = 4922.4 (3) Z' = 1 Vm = 615
空間群	P b c a
密度 (計算値) (g/cm ³)	1.317

40

の単位格子パラメータは、無溶媒結晶性 (T1H1-7) 化合物 I V についての X 線解析から得られ、これは 25 で得られ、ここで、Z' = 非対称ユニットあたりの薬物分子の数である。Vm = V (単位格子) / (格子あたりの Z 薬物分子)。

【0113】

式 (I) の化合物の無溶媒結晶形 (T1H1-7) は、図 6 に示される XRPD、またはピークの代表サンプリングによって表されうことは当業者に認識される。無溶媒結晶

50

形 (T 1 H 1 - 7) についての代表ピークは、以下の 2 値である： 8 . 0 ± 0 . 2、 9 . 7 ± 0 . 2、 1 1 . 2 ± 0 . 2、 1 3 . 3 ± 0 . 2、 1 7 . 5 ± 0 . 2、 1 8 . 9 ± 0 . 2、 2 1 . 0 ± 0 . 2、 2 2 . 0 ± 0 . 2。

【図面の簡単な説明】

【 0 1 1 4 】

本発明は、以下に記載される添付の図面を引用することによって説明される。

【図 1】図 1 は、式 (I) の化合物の一水和物結晶についての、シミュレーションされた (下) (室温で生成される原子座標から計算された) および実験の (上) p X R D パターンを示す。

【図 2】図 2 は、式 (I) の化合物の一水和物の結晶形の D S C および T G A を示す。

【図 3】図 3 は、式 (I) の化合物のブタノール溶媒和物結晶についての、シミュレーションされた (下) (室温で精密化される原子パラメータから) および実験の (上) p X R D パターンを示す。

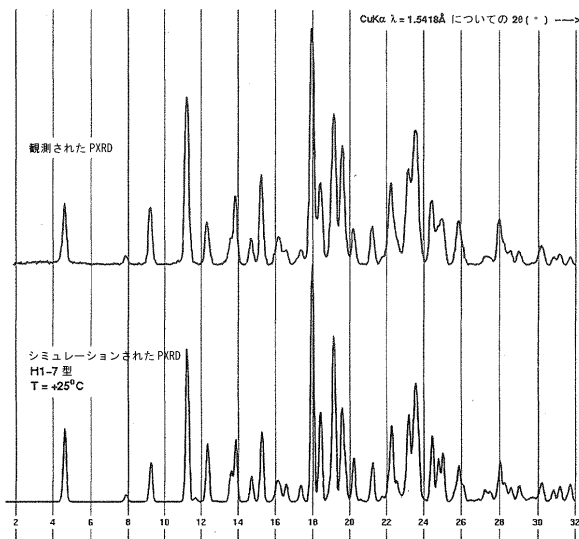
【図 4】図 4 は、式 (I) の化合物のエタノール溶媒和物結晶についての、シミュレーションされた (下) (- 4 0 で精密化される原子パラメータから) および実験の (上) p X R D パターンを示す。

【図 5】図 5 は、式 (I) の化合物の無溶媒結晶形 (N - 6) についての、シミュレーションされた (下) (室温で精密化される原子パラメータから) および実験の (上) p X R D パターンを示す。

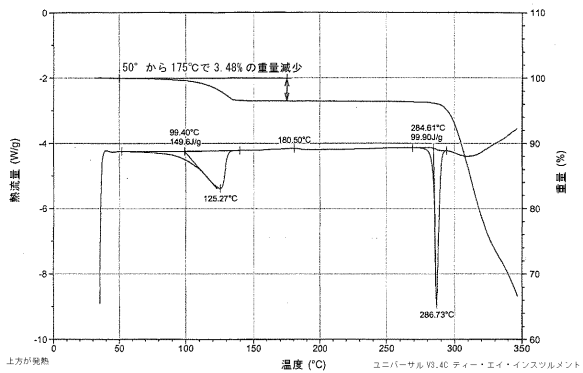
【図 6】図 6 は、式 (I) の化合物の無溶媒結晶形 (T 1 H 1 - 7) についての、シミュレーションされた (下) (室温で精密化される原子パラメータから) および実験の (上) p X R D パターンを示す。

【図 7】図 7 は、式 (I) の化合物のエタノール付加物型 (T 1 E 2 - 1) についての、シミュレーションされた (下) (室温で精密化される原子パラメータから) および実験の (上) p X R D パターンを示す。

【図 1】



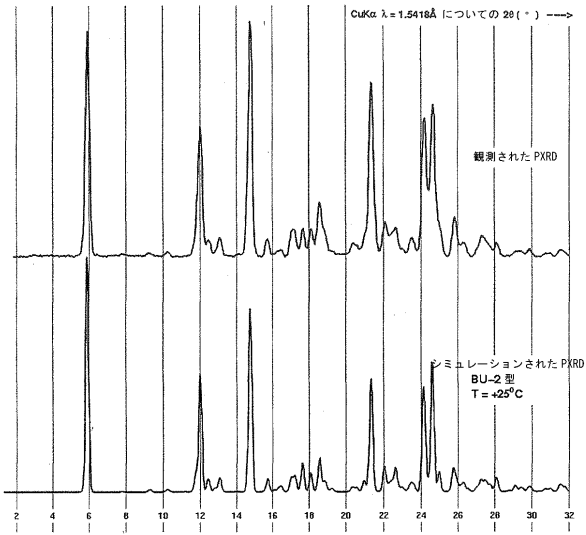
【図 2】



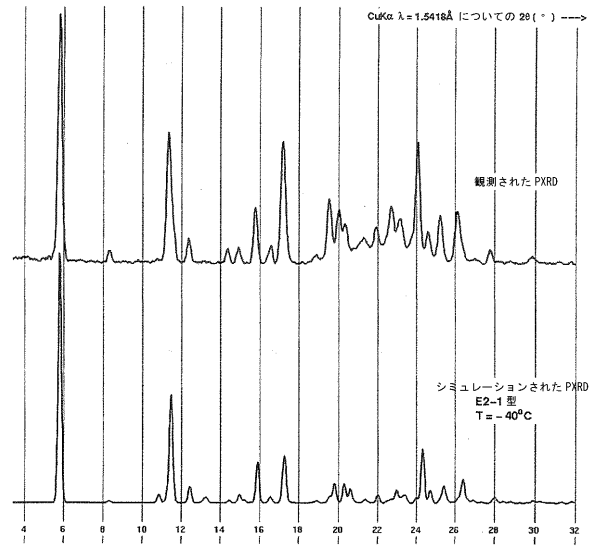
10

20

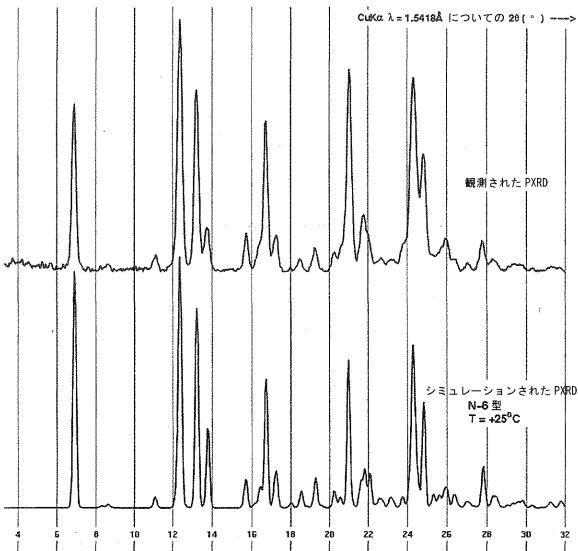
【 図 3 】



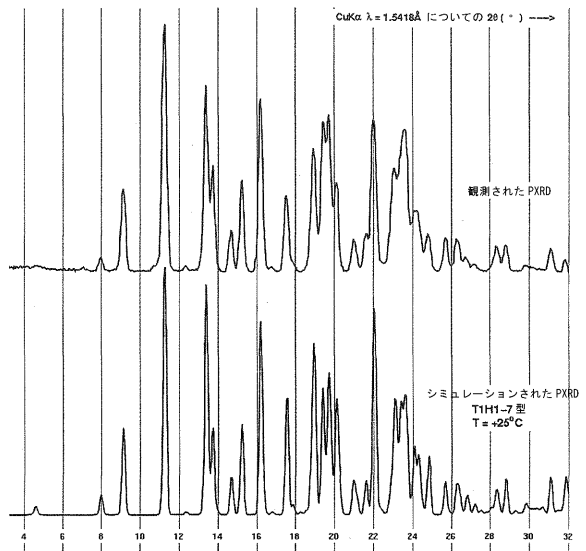
【 図 4 】



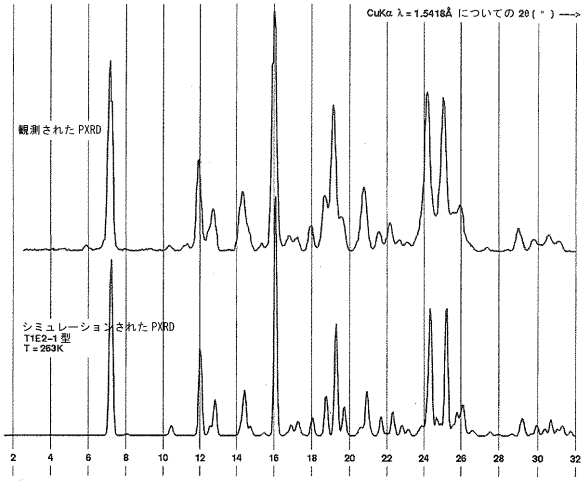
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/40145	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07D 417/14(2006.01);A61K 31/496(2006.01) USPC: 544/224,242,295;514/247,252.12,252.14,252.19 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 544/224,242,295;514/247,252.12,252.14,252.19 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST, STN CAS ONLINE			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	US 6,596,746 B1 (DAS et al) 22 July 2003 (22.07.2003).	1-8	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents:			
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 14 July 2006 (14.07.2006)		Date of mailing of the international search report 18 DEC 2006	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer <i>Gottfried M. M. Shereem</i> Gottfried M. M. Shereem, Ph.D. Telephone No. (571) 272-1600	

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/703,628

(32)優先日 平成17年7月29日(2005.7.29)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 リー・フランシス・ワイ

アメリカ合衆国19067ペンシルベニア州ヤードリー、ラング・コート363番

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC62 DD31 EE01

4C086 AA01 BC82 GA07 GA10 GA12 GA14 MA01 MA04 NA14 ZB26

ZB27