(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6804516号
(P6804516)
(45)発行日　令和2年12月23日(2020.12.23)　(24)登録日　令和2年12月4日(2020.12.4)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 235/30	(2006.01)	C07D	235/30	B
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121
A61P 35/02	(2006.01)	A61P	43/00	111
A61K 31/4184	(2006.01)	A61P	35/02	

請求項の数 10　(全 23 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-504187(P2018-504187)
(86)(22)出願日　平成28年7月22日(2016.7.22)
(65)公表番号　特表2018-521095(P2018-521095A)
(43)公表日　平成30年8月2日(2018.8.2)
(86)国際出願番号　PCT/EP2016/067477
(87)国際公開番号　WO2017/016992
(87)国際公開日　平成29年2月2日(2017.2.2)
審査請求日　令和1年6月21日(2019.6.21)
(31)優先権主張番号　15178419.6
(32)優先日　平成27年7月27日(2015.7.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　500431380
ドイチェス　クレープスフォルシュングス ツェントルム　シュティフトゥング　デス エッフェントリッヒェン　レヒツ
ドイツ・６９１２０・ハイデルベルク・イム・ノイエンハイマー・フェルト・２８０
(74)代理人　100108453
弁理士　村山　靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広　信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部　達彦
(72)発明者　ハイコ・シルマー
ドイツ・４２６５５・ゾーリンゲン・ディングスハウザー・シュトラーセ・５１アー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】変異イソクエン酸デヒドロゲナーゼＩＤＨ１　Ｒ１３２Ｈの阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（2E）－ブタ－2－エン二酸－3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（１：４）。
【請求項２】
以下の2θ角におけるX線ディフラクトグラムにおける極大によって特徴づけられる結晶形態である、請求項1に記載の付加物：5．4、6．8、10．2、10．3、10．8、11．1、16．8、21．6。
【請求項３】
以下の波数(単位はcm^{-1})におけるラマンスペクトルにおける極大によって特徴づけられる結晶形態である、請求項1に記載の付加物：
3088、3047、2934、2910、2874、2771、2717、1658、1632、1615、1521、1463、1451、1420、1338、1306、1294、1277、1245、1198、1184、1167、1155、1127、1109、1077、1049、1018、979、961、943、922、908、877、866、839、817、789、767、714、700、685、646、631、613、568、517、503、450、438、416、388、358、339、330、102。
【請求項４】
3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸および（2E）－ブタ－2－エン二酸をイソプロパノールに導入するステップであって、1mo

lの3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸について、0．3～0．8molの（2E）－ブタ－2－エン二酸が使用されるステップと、

混合物を攪拌しながら沸点まで加熱して清澄な溶液を得るステップと、

好ましくは前記溶液を濃縮することによって、（2E）－ブタ－2－エン二酸－3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（1：4）を晶析させるステップと、

を含む、請求項1、2または3のいずれか一項に記載の付加物を調製する方法。

【請求項５】

疾患の治療および／または予防のための請求項1、2または3のいずれか一項に記載の付加物。

【請求項６】

腫瘍の治療および／または予防のための方法における使用のための請求項1、2または3のいずれか一項に記載の付加物。

【請求項７】

請求項1、2または3のいずれか一項に記載の付加物を含む医薬。

【請求項８】

1つ以上のさらなる有効成分を含む請求項7に記載の医薬。

【請求項９】

1つ以上の不活性な、非毒性の、医薬上許容される補助剤を含む請求項7または8のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項１０】

腫瘍の治療のための請求項7、8または9のいずれか一項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、（2E）－ブタ－2－エン二酸－3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（1：4）付加物、この付加物を調製する方法、この付加物を含む医薬組成物およびまた、疾患の治療のための医薬を調製するためのこの付加物の使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

イントロダクション

3－（2－アニリノ－1－シクロヘキシル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸は、公開明細書国際公開第2015／121210号パンフレット（A1）に、変異イソクエン酸デヒドロゲナーゼIDH1 R132Hの阻害剤として開示されている。

【０００３】

IDH1 R132Hは、クエン酸回路、脂質代謝、ヒストンメチル化およびDNAメチル化等の修復プロセス等の様々な細胞プロセスに関与している（Prensner、J．R．およびChinnaiyan、A．M．：Metabolism unhinged：IDH mutations in cancer、Nature Medicine 2011、17、291－293）。IDH1変異の阻害は、腫瘍の治療における有望な治療法である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００４】

【特許文献１】国際公開第2015／121210号パンフレット

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Prensner、J．R．およびChinnaiyan、A．M．：Metabolism unhinged：I

DH mutations in cancer、Nature Medicine 2011、17、291－293

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

従来技術に基づき、目的は、ヒトおよび／または動物体の疾患の治療、特に腫瘍の治療のために使用され得る、変異イソクエン酸デヒドロゲナーゼIDH1 R132Hの高度に強力な阻害剤を提供することからなるものであった。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本発明は、以下にて付加物または本発明による付加物とも称する、（2E）－ブタ－2－エン二酸－3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（1：4）に関する。

【０００８】

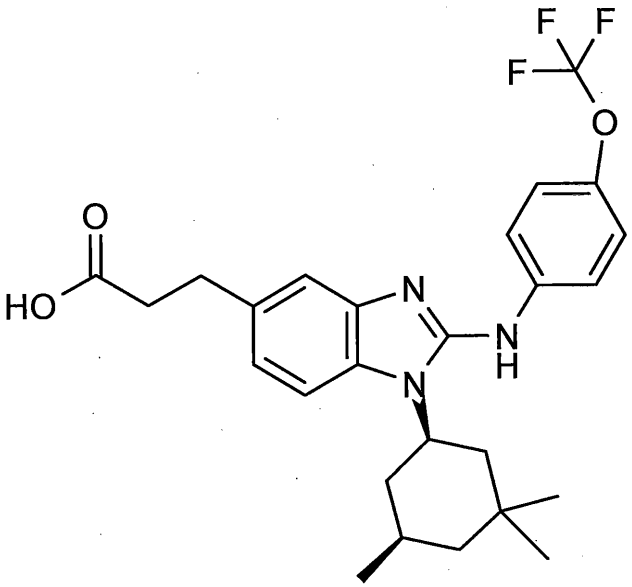
これは、4分子の3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸に対して1分子のフマル酸を含む付加物の形態をとる。

【０００９】

個々の成分の構造式を以下に示す：

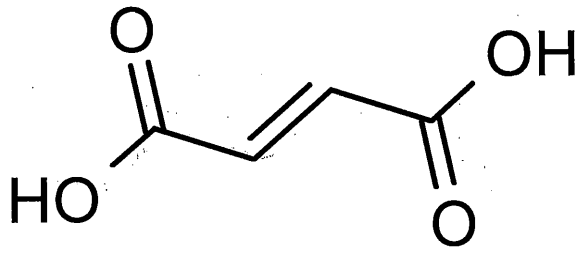
3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸

【化１】



（2E）－ブタ－2－エン二酸（フマル酸）

【化２】



【００１０】
驚くべきことに、この付加物は、遊離の3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸と比較してより高いバイオアベイラビリティを有することが判明した。

【００１１】
一方、X線結晶学による研究により、この付加物は塩であること、即ち、それは、フマル酸から3－（2－アニリノ－1－シクロヘキシル－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸へのプロトンの移動に起因することを示すことができた。

【００１２】
付加物は、好ましくは結晶形態にて存在する。

【００１３】
本発明はまた、以下の2θ角におけるX線ディフラクトグラムにおける極大によって特徴づけられる、（2E）－ブタ－2－エン二酸－3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（1：4）の結晶形態にも関する：5．4、6．8、10．2、10．3、10．8、11．1、16．8、21．6。

【００１４】
本発明はまた、以下の波数（値はcm^{-1}単位におけるものである）におけるラマンスペクトルにおける極大によって特徴づけられる、（2E）－ブタ－2－エン二酸－3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（1：4）の結晶形態にも関する：3088、3047、2934、2910、2874、2771、2717、1658、1632、1615、1521、1463、1451、1420、1338、1306、1294、1277、1245、1198、1184、1167、1155、1127、1109、1077、1049、1018、979、961、943、922、908、877、866、839、817、789、767、714、700、685、646、631、613、568、517、503、450、438、416、388、358、339、330、102。

【００１５】
本発明による付加物は、3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸を（付加物の成分のモル比に基づいて）過剰の（2E）－ブタ－2－エン二酸とともにイソプロパノールに溶解させることによって調製することができる。1部の3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸に対して0．3～0．8部の（2E）－ブタ－2－エン二酸のモル比が好ましく、1部の3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸に対して0．5部の（2E）－ブタ－2－エン二酸を用いることが特に好ましい。

【００１６】

イソプロパノールを留去すると、付加物が晶出し、単離することができる。

【００１７】

本発明はさらに、本発明による付加物を調製する方法を提供する。

【００１８】

方法は、

3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸および（2E）－ブタ－2－エン二酸をイソプロパノールに導入するステップであって、1molの3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸について、0．3～0．8molの（2E）－ブタ－2－エン二酸が使用されるステップと、

混合物を攪拌しながら沸点まで加熱して清澄な溶液を得るステップと、

（2E）－ブタ－2－エン二酸－3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（1：4）を、好ましくは溶液を濃縮することによって、晶析させるステップと、

を含む。

【００１９】

3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸は、4－（1－シクロペンチル－1H－ベンゾ［d］イミダゾール－2－イルアミノ）－N－ヒドロキシベンズアミドについて国際公開第2010／151441号パンフレットに開示されている方法と同様にして調製することができる。また、改良された方法をさらに以下に記載する。

【００２０】

フマル酸は市販されている。

【００２１】

本発明による付加物は、同位体バリアントの形態で存在することができる。本発明はそれゆえ、本発明による付加物の1つ以上の同位体バリアント、特に、重水素－含有付加物を含む。

【００２２】

「同位体バリアント」という用語は、かかる物質が構成される1つ以上の同位体の非天然部分を有する物質として定義される。

【００２３】

「非天然部分」という表現は、その天然の頻度よりも高いかかる同位体の部分を意味すると理解される。この文脈で使用される同位体の天然の頻度は、“Isotopic Compositions of the Elements 1997”、Pure Appl. Chem.、70（1）、217－235、1998において見出すことができる。

【００２４】

かかる同位体の例は、^{2}H（重水素）、^{3}H（トリチウム）、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}Iおよび^{131}I等の、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の安定な放射性同位体である。

【００２５】

本発明による付加物は、予測できない有用な範囲の薬理学的および薬物動態学的活性を示す。

【００２６】

それはそれゆえ、ヒトおよび動物における疾患の治療および／または予防のための医薬としての使用に好適である。

【００２７】

本発明による付加物のIDH1 R132H阻害剤としての薬理学的効力は、存在する3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸の効果によって説明することができる。

【００２８】

本発明はさらに、障害の治療および／または予防のための、特に腫瘍の治療のための、本発明による付加物の使用を提供する。

【００２９】

本発明はさらに、腫瘍の治療および／または予防のための方法における使用のための本発明による付加物を提供する。

【００３０】

本発明はさらに、障害の治療および／または予防のための、特に腫瘍の治療のための、医薬の生産のための本発明による付加物の使用を提供する。

【００３１】

本発明はさらに、医薬上有効量の本発明による付加物を使用する、障害の治療および／または予防のための、特に腫瘍の治療のための方法を提供する。

【００３２】

本発明によって治療することができる固形腫瘍は、例えば、乳房、呼吸器、脳、生殖器、消化管、尿生殖路、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺、骨、および結合組織の腫瘍ならびにこれら腫瘍の転移である。

【００３３】

治療することができる血液系腫瘍は、例えば、
多発性骨髄腫、
リンパ腫、または
白血病
である。

【００３４】

治療することができる乳房腫瘍は、例えば：
陽性ホルモン受容体状態を伴う乳癌
陰性ホルモン受容体状態を伴う乳癌
Her－2陽性乳癌
ホルモン受容体およびHer－2陰性乳癌
BRCA－関連乳癌
炎症性乳癌
である。

【００３５】

治療することができる呼吸器の腫瘍は、例えば、
例えば、扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌等の非小細胞気管支癌、および
小細胞気管支癌
である。

【００３６】

治療することができる脳の腫瘍は、例えば、
神経膠腫、
神経膠芽腫、
星状細胞腫、
髄膜腫、および
髄芽腫
である。

【００３７】

治療することができる男性生殖器の腫瘍は、例えば：

前立腺癌、
悪性精巣上体腫瘍
悪性精巣腫瘍、および
陰茎癌
である。
【００３８】
治療することができる女性生殖器の腫瘍は、例えば：
子宮内膜癌
子宮頸癌
卵巣癌
膣癌
外陰癌
である。
【００３９】
治療することができる消化管の腫瘍は、例えば：
結腸直腸癌
肛門癌
胃癌
膵癌
食道癌
胆嚢癌
小腸の癌
唾液腺癌
神経内分泌腫瘍
消化管間質腫瘍
である。
【００４０】
治療することができる尿生殖路の腫瘍は、例えば：
膀胱癌
腎細胞癌
腎盂および下部尿路の癌
である。
【００４１】
治療することができる眼の腫瘍は、例えば：
網膜芽細胞腫
眼球内黒色腫
である。
【００４２】
治療することができる肝臓の腫瘍は、例えば：
肝細胞癌
胆管細胞癌
である。
【００４３】
治療することができる皮膚の腫瘍は、例えば：
悪性黒色腫
基礎細胞癌
棘細胞腫
カポジ肉腫
メルケル細胞癌
である。

【００４４】
治療することができる頭頸部の腫瘍は、例えば：
喉頭癌
咽頭および口腔の癌
中心線構造の癌（例えば、NMC、C. A. French、Annu. Rev. Pathol. 2012、7：247－265）
である。
【００４５】
治療することができる肉腫は、例えば：
軟部組織肉腫
骨肉腫
である。
【００４６】
治療することができるリンパ腫は、例えば：
非ホジキンリンパ腫
ホジキンリンパ腫
皮膚リンパ腫
中枢神経系のリンパ腫
AIDS－関連リンパ腫
である。
【００４７】
治療することができる白血病は、例えば：
急性骨髄性白血病
慢性骨髄性白血病
急性リンパ性白血病
慢性リンパ性白血病
ヘアリー細胞白血病
である。
【００４８】
本発明による付加物は、全身的および局所的に作用することができる。この目的のために、それは好適な様式にて、例えば、経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、頬側、直腸、皮膚、経皮、結膜もしくは耳経路によって、またはインプラントもしくはステントとして投与することができる。
【００４９】
本発明による付加物は、これらの投与経路に好適な投与形態にて投与することができる。
【００５０】
経口投与のために好適な投与形態は、従来技術に従って機能するものであり、本発明による付加物を迅速に改変様式において放出できるものであり、例えば、錠剤（非被覆、または例えば、本発明による付加物の放出を制御する胃液－耐性または遅延溶解または不溶性コーティングによる被覆錠剤）、口腔において迅速に崩壊する錠剤またはフィルム／オブラート、フィルム／凍結乾燥物、カプセル（例えば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒剤、植込錠、散剤、乳剤、懸濁剤または噴霧剤である。
【００５１】
非経口投与は、吸収工程を避けて（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内経路によって）または吸収を含めて（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内経路によって）達成することができる。非経口投与に好適な投与形態には、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥物または無菌散剤の形態における注射および注入用調製物が含まれる。
【００５２】
その他の投与経路に好適な投与形態は、例えば、吸入用医薬形態（粉末吸入剤、ネブラ

イザーを含む）、点鼻薬もしくは噴霧剤；舌、舌下もしくは頬側投与用錠剤、フィルム／オブラートもしくはカプセル、坐剤、耳もしくは眼用調製物、膣カプセル、水性懸濁剤（ローション剤、振盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチ）、乳剤、ペースト剤、フォーム剤、粉剤、インプラントまたはステントである。

【００５３】

本発明による付加物は、上記の投与形態に変換することができる。これは、不活性な、非毒性の、医薬上好適な補助剤と混合することによって、それ自体公知の様式によって達成することができる。これらの補助剤には、担体（例えば、結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液状ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤もしくは湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、オレイン酸ポリオキシソルビタン）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸）、着色剤（例えば、無機色素、例えば、酸化鉄）および香料および／または匂い中和剤が含まれる。

【００５４】

本発明はさらに、典型的には、1つ以上の不活性な、非毒性の、医薬上好適な補助剤とともに、本発明による付加物を含む医薬および上記目的のためのその使用を提供する。

【００５５】

本発明による付加物は、1個または複数の有効成分を、医薬製剤において通例の補助剤とともに所望の投与形態へと変換することによって、それ自体公知の様式で医薬調製物を与えるよう処方される。

【００５６】

使用される補助剤は、例えば、担体物質、賦形剤、崩壊剤、結合剤、湿潤剤、流動促進剤、吸収剤および吸着剤、希釈剤、共溶媒、乳化剤、味中和剤、着色剤、保存料、安定剤、湿潤剤、浸透圧改変用塩または緩衝剤であり得る。Remington’s Pharmaceutical Science、15th ed. Mack Publishing Company、East Pennsylvania（1980）を参照すべきである。

【００５７】

医薬製剤は、

固体形態において、例えば、錠剤、糖衣錠、丸剤、坐剤、カプセル、経皮システムとして、または

半固体形態において、例えば、軟膏、クリーム、ゲル、坐剤、乳剤として、または液体形態において、例えば、チンキ、懸濁剤もしくは乳剤として

存在することができる。

【００５８】

本発明の文脈における補助剤は、例えば、塩、サッカライド（モノ－、ジ－、トリ－、オリゴ－および／またはポリサッカライド）、タンパク質、アミノ酸、ペプチド、脂肪、ワックス、油、炭化水素およびそれらの誘導体であり得、補助剤は天然起源であり得、または合成もしくは部分合成手段によって得られるものであり得る。

【００５９】

経口または経口的投与のために有用な形態は、特に、錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、散剤、顆粒剤、トローチ、懸濁剤または乳剤である。

【００６０】

非経口投与のために有用な形態は、特に、懸濁剤または乳剤である。

【００６１】

本発明による付加物は、単独で使用することができ、または、必要である場合、1つ以上のその他の薬理学的に活性な物質と組み合わせて使用することができるが、ただし、この組合せが、望ましくなく受け入れられない副作用を導かない場合に限る。本発明はそれゆえさらに、特に上記障害の予防および治療のための、本発明による付加物および1つ以上のさらなる有効成分を含む医薬を提供する。

【００６２】
例えば、本発明による付加物は、腫瘍障害の治療に使用される既知の抗－過剰増殖、細胞増殖抑制性または細胞毒性物質と組み合わせることができるが、それはまた、同時に支持的または構成的性質を有する物質と組み合わせることもでき、血管新生において陽性効果を示す化合物と組み合わせることができる。
【００６３】
組合せのために有用な好適な薬理学的に活性の物質には、網羅的な列挙ではないが、例えば、以下が含まれる：
131I－chTNT、アバレリックス、アビラテロン、アクラルビシン、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムルビシン、アムサクリン、アナストロゾール、アルグラビン、亜ヒ酸、アスパラギナーゼ、アキシチニブ、アザシチジン、バシリキシマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ビスアントレン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブレンツキシマブ、ブセレリン、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ－s－リンゴ酸塩、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルモフール、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セジラニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、クロファラビン、コパンリシブ、クリサンタスパーゼ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダブラフェニブ、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デスロレリン、デキスラゾキサン塩酸塩、塩化ジブロスピジウム、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドキソルビシン＋エストロン、エクリズマブ、エドレコロマブ、酢酸エリプチニウム、エルトロンボパグ、エンドスタチン、エノシタビン、エンザルタミド、エピルビシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エプタプラチン、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フィルグラスチム、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、ホルメスタン、ホテムスチン、フルベストラント、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グルカルピダーゼ、グルトキシム、ゴセレリン、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、I－125シーズ、イバンドロン酸、イブリツモマブチウキセタン、イブルチニブ、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、イピリムマブ、イリノテカン、イクサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、レナリドミド、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、リュープロレリン、ロイコボリン、レバミソール、リスリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレブリン酸メチル、メチルテストステロン、ミファムルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ネララビン、ニロチニブ、ニルタミド、ニモツズマブ、ニムスチン、ニトラクリン、オビヌツズマブ、オファツムマブ、オマセタキシン・メペサクシネート、オメプラゾール、オプレルベキン、オキサリプラチン、オゾガマイシン、p53遺伝子療法、パクリタキセル、パリフェルミン、パラジウム－103シーズ、パロノセトロン塩酸塩、パミドロン酸、パミドロン酸二ナトリウム、パニツムマブ、パゾパニブ、ペグアスパルガーゼ、PEG－エポエチンベータ（メトキシPEG－エポエチンベータ）、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンアルファ－2b、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、パーホスファミド、ペルツズマブ、ピシバニール、ピラルビシン、プレリキサホル、プリカマイシン、ポリグルサム、リン酸ポリエストラジオール、ポリサッカリドK、ポマリドミド、ポマチニブ（pomatinib）、

ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、プレドニムスチン、プレドニゾン、プロカルバジン、キナゴリド、塩化ラジウム－223、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラムシルマブ、ラスブリカーゼ、ラニムスチン、ラゾキサン、レファメチニブ、レゴラフェニブ、リセドロン酸、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、ロニシクリブ、ルキソリチニブ、サルグラモスチム、シプロイセルT、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリシジダゾールナトリウム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タルク、タミバロテン、タモキシフェン、タソネルミン、テセロイキン、テガフール、テガフール＋ギメラシル＋オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、チオグアニン、トシリズマブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、ヨウ素131トシツモマブ、トラメチニブ、トラベクテジン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリプトレリン、トロホスファミド、トリプトファン、ウベニメクス、バルルビシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビスモデギブ、ボリノスタット、ボロゾール、イットリウム－90ガラスミクロスフェア、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロン酸、ゾルビシン。

【００６４】

一般に、以下の目標が、本発明による付加物とその他の細胞増殖抑制的または細胞毒性的に活性な剤との組合せによって追及することができる：

個々の有効成分による治療と比較して、腫瘍増殖の遅延、その大きさの低減またはさらにその完全な排除における改良された有効性；

単剤療法の場合におけるよりも低用量において使用される化学療法薬の使用可能性；

個々の投与と比較して副作用がより少ない、より耐用性の治療法の可能性；

より広範な腫瘍障害の治療の可能性；

治療法に対する応答のより高い割合の達成；

現在の標準治療法と比較してより長い患者の生存時間。

【００６５】

さらに、本発明による付加物はまた、放射線療法および／または外科的処置と組み合わせて使用することもできる。

【図面の簡単な説明】

【００６６】

【図１ａ】溶液の形態における化合物Aの経口投与後の（製剤A1、図1a）、有効成分である3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（有効成分API）の血漿濃度を示す。

【図１ｂ】懸濁液の形態における化合物Aの経口投与後の（製剤A2、図1b）、有効成分である3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（有効成分API）の血漿濃度を示す。

【図１ｃ】懸濁液の形態における化合物Bの経口投与後の（製剤B、図1c）、有効成分である3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（有効成分API）の血漿濃度を示す。

【図２】実施例4による方法において得た、結晶形態における本発明による付加物のX線粉末ディフラクトグラムを示す。

【図３】実施例4による方法において得た、結晶形態における本発明による付加物のラマンスペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【００６７】

実験セクション

実施例

実施例1

メチル3－（3－ニトロ－4－｛［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］アミノ｝フェニル）プロパノアートの調製

3．0Lのアセトニトリル中の溶液としての402g（1．77mol）のメチル3－（4－フルオロ－3－ニトロフェニル）プロパノアートに367g（2．66mol）の炭酸カリウムをはじめに投入し、300g（2．12mol）の（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキサンアミンを添加した。混合物を還流させながら100℃のジャケット温度で12時間攪拌した。20℃まで冷却した後、3．6Lの水を混合物に添加した。相分離を進めるために、1．0Lの飽和塩化ナトリウム溶液を添加した。下方の水相を除いた。有機相を減圧下（約50mbar）で50℃のジャケット温度で濃縮し、油状残渣を得た。

収量：640．5g（理論値の104％）の高度に粘稠性の橙色油。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝0．75－0．87（m，2H），0．89（d，3H），0．93（s，3H），1．02（s，3H），1．10（t，1H），1．34－1．39（m，1H），1．68－1．83（m，2H），1．99－2．02（m，1H），2．58－2．62（m，2H），2．75－2．79（m，2H），3．57（s，3H），3．73－3．82（m，1H），7．07（d，1H），7．44（dd，1H），7．79（br．d．，1H），7．89（d，1H）．

【００６８】

実施例2

メチル3－（3－アミノ－4－｛［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］アミノ｝フェニル）プロパノアートジヒドロクロリドジオキサン溶媒和物の調製

3．2Lのテトラヒドロフラン中の溶液としての640．5g（1．77mol）のメチル3－（3－ニトロ－4－｛［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］アミノ｝フェニル）プロパノアート（実施例1からの粗生成物）に、32gのパラジウム触媒（5重量％；0．05当量、32g、88．5mmol）を水素化反応器中にてはじめに投入し、混合物を水素雰囲気下（1．5bar正圧）で25℃の温度で10時間攪拌した。反応混合物を加圧フィルター（Seitz K300フィルタープレート）で濾別し、濾液を減圧下（約50mbar）で50℃のジャケット温度で濃縮し、油状残渣を得た。残渣を1．3Lのジオキサンに溶解し、これに560mLのジオキサン中の4N HCl（4．4mol HCl）を20℃の内部温度で20分間かけて添加した。この過程において、生成物が晶出する。これを2時間攪拌し、濾別し、それぞれ500mLのMTBEで2回洗浄した。湿った生成物を乾燥キャビネット中で40℃の温度で4時間真空下で乾燥した。

収量：785g（メチル3－（4－フルオロ－3－ニトロフェニル）プロパノアートの使用に基づいて理論値の91％）の淡黄色固体。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝0．72－0．84（m，1H），0．85－1．05（m，10H），1．19－1．28（m，1H），1．31－1．35（m，1H），1．59－1．71（m，2H），1．90－1．97（m，1H），2．56－2．62（m，2H），2．72－2．78（m，2H）3．51－3．54（m，1H），3．55（s，3H），3．57（s，8H，dioxane），6．28－6．37（br．m．，5H），6，69（br．d．，1H），6．70（s，1H），7．01（br．d．，1H）．

【００６９】

実施例3

3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸の調製

500g（1．043mol）のメチル3－（3－アミノ－4－｛［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］アミノ｝フェニル）プロパノアートジヒドロクロリドジオキサン溶媒和物の3．0LのTHF中の懸濁液に、296．5g（2．29mol）のN，N－ジイソプロピルエチルアミンを20℃の温度で添加し、混合物を30分間攪拌した。252g（1．15mol）の4－（トリフルオロメトキシ）フェニルイソチオシアナートを添加し、温度を50℃に1時間維持した。その後、300g（1．56mol）のEDCIを添加し、混合物を80℃のジャケット温度で還流させながら4時間攪拌した。混合物を20℃まで冷却し、1．5Lの20％クエン酸水溶液を添加し、混

合物を30分間攪拌し、1．5LのMTBEを添加し、混合物をさらに15分間攪拌した。下方の水相を除いた。有機相を、それぞれ1．5Lの4．8％炭酸水素ナトリウム水溶液で2回抽出した。有機相を減圧下（約50mbar）で50℃のジャケット温度で濃縮して油状残渣を得て、これに次いで3LのTHFおよび2Lの3．7％水酸化ナトリウム溶液（1．56mol）を添加し、混合物を50℃の温度で3時間攪拌した。20℃まで冷却した後、混合物をpHが4になるよう10％塩酸水溶液で調整し、500mLの飽和塩化ナトリウム溶液を添加し、水相を除いた。有機相を80℃のジャケット温度で濃縮して油状残渣を得て、これに次いで4Lのイソプロパノールを添加し、約2．5Lを100℃のジャケット温度で留去した。900mLの水を同時に20分間かけて80℃の内部温度で添加した。この過程において、生成物が熱い混合物から晶出した。20℃まで冷却した後、生成物を濾別し、500mLのイソプロパノールおよび500mLの水で連続して洗浄した。湿った生成物を乾燥キャビネット中で60℃の温度で16時間真空下で乾燥した。

収量：398g（理論値の77％）の白色結晶性固体（融点：248℃）。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝0．93（s，3H），0．96（s，3H），1．03（s，3H），1．04－1．12（m，1H），1．35－1．44（m，2H），1．70－1．92（m，3H），2．03（t，1H），2．43－2．60（m，2H），2．85（t，2H），4．63（t，1H），6．90（d，1H），7．24（s，1H），7．32（d，2H），7．42（d，1H），7．79（d，2H），8．98（br．s．，1H），12．06（br．s．，1H）．

【００７０】

実施例4

（2E）－ブタ－2－エン二酸－3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（1：4）付加物の調製

296g（603mmol）の3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸および35g（301．5mmol）のフマル酸に、4．5Lのイソプロパノールを添加し、混合物を還流温度で攪拌しながら加熱した。80℃に温度制御した溶液を、濾過し、次いで3．25Lのイソプロパノールを留去し、その間に生成物が晶出した。20℃まで冷却した後、生成物を濾別し、500mLのイソプロパノールで洗浄した。湿った生成物を乾燥キャビネット中で60℃の温度で16時間真空下で乾燥した。

収量：280g（理論値の89％）の白色結晶性固体（融点：235℃）。

^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－d_6）：δ［ppm］＝0．93（s，3H），0．96（s，3H），1．03（s，3H），1．04－1．12（m，1H），1．35－1．44（m，2H），1．70－1．92（m，3H），2．03（t，1H），2．43－2．60（m，2H），2．85（t，2H），4．63（t，1H），6，62（s，2H；fumaric acid），6．90（d，1H），7．24（s，1H），7．32（d，2H），7．42（d，1H），7．79（d，2H），8．98（br．s．，1H），12．1－12，6（br．m．，1H＋fumaric acid）．

【００７１】

経口バイオアベイラビリティ

化合物Aは、実施例3による方法において得た、結晶形態における、純粋な3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸である。

【００７２】

化合物Bは、実施例4による方法において得た、結晶形態における、本発明による付加物、（2E）－ブタ－2－エン二酸－3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸である。

【００７３】

相対的バイオアベイラビリティをウィスターラットにおける研究によって決定した。

【００７４】

化合物Aを溶液の形態においてまず経口的に投与した。この目的のために、有効成分を8

0％の平均分子量400のポリエチレングリコール（PEG400）および20％の水の混合物に溶解した。有効成分溶液は、相対的バイオアベイラビリティの決定のための基準点である（製剤A1）。

【００７５】

化合物Aをまた、チロース懸濁液の形態においても経口的に投与した（製剤A2）。

【００７６】

化合物Bを同様にチロース懸濁液の形態において経口的に投与した（製剤B）。

【００７７】

チロース（Tylose（登録商標）MH 300（Sigma））は、メチルヒドロキシエチルセルロースエーテルであり、水分貯留、結合、増粘、フィルム形成およびコロイド的性質を達成するために、水溶性非イオン性ポリマーとして材料において用いられる。

【００７８】

0．5％水性チロース懸濁液（w／v）を調製するために、チロースを攪拌し、約12時間純水中で膨潤させると、粘稠性の混合物が形成された。化合物Aおよび化合物Bをそれぞれ粘稠性の混合物に砕き入れると、対応するチロース懸濁剤が形成された（製剤A2および製剤B）。

【００７９】

図1a、図1bおよび図1cは、溶液の形態における化合物Aの経口投与後の（製剤A1、図1a）、懸濁液の形態における化合物Aの経口投与後の（製剤A2、図1b）および懸濁液の形態における化合物Bの経口投与後の（製剤B、図1c）、有効成分である3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸（有効成分API）の血漿濃度を示す。

【００８０】

製剤A1について、5mL／kg体重を投与した。これは、10mg／kgの有効成分APIの量に対応していた。

【００８１】

製剤A2について、5mL／kg体重を投与した。これは、10mg／kgの有効成分APIの量に対応していた。

【００８２】

製剤Bについて、2mL／kg体重を投与した。これは、10．6mg／kgの有効成分APIの量に対応していた。

【００８３】

血漿濃度は、留置している静脈カテーテルを介して各場合において約0．4mLの血液を採取することによって決定した。血漿を得るために血液サンプルを遠心分離した（約5分間）。血漿サンプルを、有効成分3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸に関してLC／MS／MSによって分析した。

【００８４】

純粋な3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸は、F_{Rel}実験において25％のバイオアベイラビリティを示した。

【００８５】

フマル酸との4：1付加物について、110％のバイオアベイラビリティがF_{Rel}実験において決定された。

【００８６】

それゆえ、本発明による付加物は、純粋な3－（2－｛［4－（トリフルオロメトキシ）フェニル］アミノ｝－1－［（1R，5R）－3，3，5－トリメチルシクロヘキシル］－1H－ベンゾイミダゾール－5－イル）プロパン酸よりも明らかにより高いバイオアベイラビリティを示す。

【００８７】
X線粉末ディフラクトグラム
図2は、実施例4による方法において得た、結晶形態における本発明による付加物のX線粉末ディフラクトグラムを示す。
【００８８】
自動STOE粉末回折計を、ゲルマニウム単色化CuKα_1照射を用いて伝送モードにて用いた。銅陽極を備えたX線管を40kVおよび40mAで作動した。2θスキャンを、2°≦2θ≦40°（ステップサイズ0．5°）の間で記録した。ソフトウェアSTOE WinX^{pow}をデータの評価に用いた。
【００８９】
2θ値の極大を表1に列挙する。
【００９０】

【表１Ａ】

表1:XRPD反射表

バンド極大[2θ]
5.4
6.8
7.4
8.7
8.9
10.2
10.3
10.8
11.1
11.6
12.4
12.7
13.5
14.0
14.3
14.6
14.9
15.3
15.5
15.9
16.2
16.8
17.0
17.3
17.6
17.9
18.6
18.7
19.2
19.4
19.7
20.0
20.4
20.9
21.1
21.3
21.6
22.3
22.8
22.9

【表１Ｂ】

23.0
23.6
24.2
24.4
24.9
25.0
25.4
26.0
26.5
26.9
27.1
27.4
27.7
28.0
28.2
28.8
29.4
29.6
31.0
31.6
32.5
33.1
33.7
34.0
34.5
34.7
35.0
36.1
36.5
36.9
37.7

【００９１】

図3は、実施例4による方法において得た、結晶形態における本発明による付加物のラマンスペクトルを示す。バンド極大の位置を表2に列挙する。

【００９２】

【表２Ａ】

表2:ラマンスペクトルバンド表

ラマンバンド[cm^{-1}]
3088
3047
2934
2910
2874
2771
2717
1658
1632
1615
1521
1463
1451
1420
1338
1306
1294
1277
1245
1198
1184
1167
1155
1127
1109
1077
1049
1018
979
961
943
922
908
877
866
839
817
789
767
714
700

【表２Ｂ】

685
646
631
613
568
517
503
450
438
416
388
358
339
330
102

【００９３】

生化学的アッセイにおけるIDH1 R132Hの阻害

IDH1 R132Hは、アルファ－ケトグルタル酸（α－KG）の（2R）－2－ヒドロキシグルタル酸（2－HG）へのNADPH依存性還元を触媒する。NADPH消費を発光により決定する。

【００９４】

生化学的反応を、384－ウェルタイタープレート中で32℃で各場合において41μLの反応体積において以下のバッファー条件下で実施した：50mM Tris pH 7．5、100mM NaCl、20mM $MgCl_2$、0．05％BSA、0．01％Brij、1μM NADPH、および250μMα－KG。IDH1 R132H酵素を、1．5nMの終濃度で使用した。被験化合物を0．002～10μMの濃度範囲にてアッセイした。DMSO終濃度は2．4％であった。

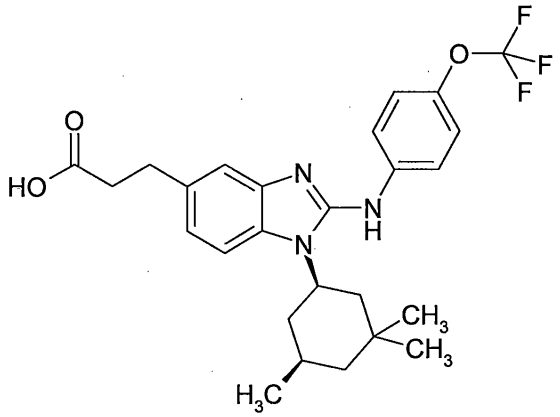
【００９５】

反応を30分間インキュベートし、その後、40μLの検出混合物（0．75μg／mlルシフェラーゼ、0．02U／mlオキシドレダクターゼ、4μg／mL FMN、2μL／mlデカナール／エタノール、50mM Tris pH 7．5、0．5％グリセロール、0．01％Tween 20（登録商標）、0．05％BSA）を添加した。発光を、発光リーダー（10秒間の測定時間、1秒間の積分期間、30％感度）を用いて決定した。発光の低下は、mIDH1の活性に比例する。IC_{50}値を、阻害剤濃度に対する相対的発光のプロットからの内挿により決定した。結果を表3に要約する。

【００９６】

【表３】

表3:生化学的IDH1 R132HアッセイにおけるIC_{50}

被験化合物	IDH1 R132H IC_{50}[μM]
3-(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[(1R,5R)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)プロパン酸 	0.02

【００９７】

細胞アッセイにおけるIDH1 R132Hの阻害

（2R）－2－ヒドロキシグルタル酸（2HG）の濃度を、変異イソクエン酸デヒドロゲナーゼタンパク質の過剰発現を示す細胞株の培地において決定した。mIDHは、アルファ－ケトグルタル酸の2－HGへのNADPH依存性還元を触媒する。細胞（LN229 R132H、Mohrenzら、Apoptosis（2013）18：1416－1425）を、10％FCSを含有するDMEM中で培養した。細胞をトリプシンを用いて得て、96－ウェルタイタープレートに入れた。細胞を一晩37℃で5％CO_2中でインキュベートした。翌日に、被験化合物を細胞に添加した。DMSOの終濃度は0．1％であり、DMSO対照を用いた。タイタープレートを次いで、24時間インキュベーターに入れた。

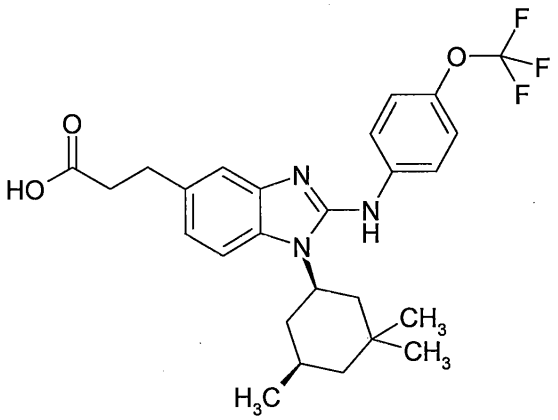
【００９８】

2－HGを、Balssら（Acta Neuropathol（2012）124：883－891）によって公表されている方法を用いて測定した。$HClO_4$を各ウェルに添加し、タイタープレートを遠心分離した。アリコートを取り出し、ヒドロキシグルタル酸デヒドロゲナーゼ（HGDH）、ジアホラーゼ、NAD＋およびレサズリンとともにインキュベートした。レサズリンのレゾルフィンへの変換をEx 540nm Em 600nmにて蛍光分光法によって決定した。蛍光シグナルの上昇は、2－HGの形成に比例する。IC_{50}値を、阻害剤濃度に対する相対的蛍光のプロットからの内挿により決定した。結果を表4に要約する。

【００９９】

【表４】

表4:細胞IDH1 R132HアッセイにおけるIC_{50}

被験化合物	IDH1 R132H IC_{50}[μM]
3-(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-[(1R,5R)-3,3,5-トリメチルシクロヘキシル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)プロパン酸 	0.08

【図１ａ】

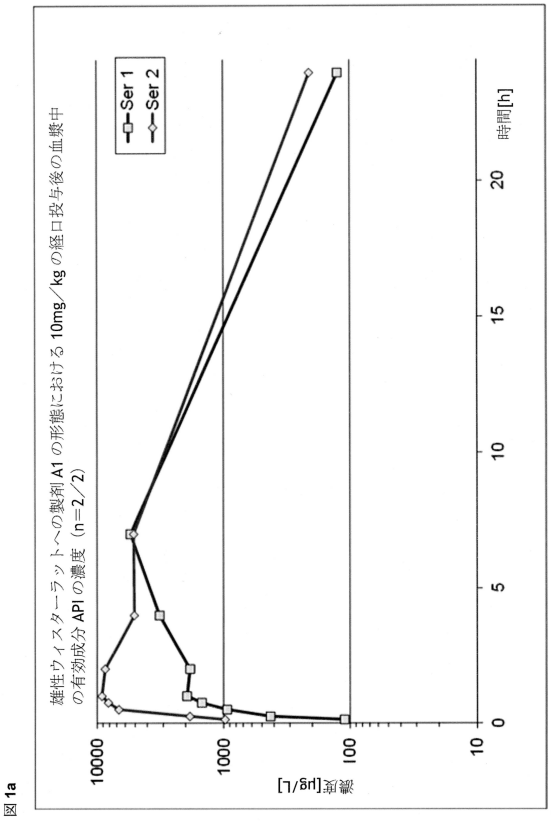


図 1a

【図１ｂ】

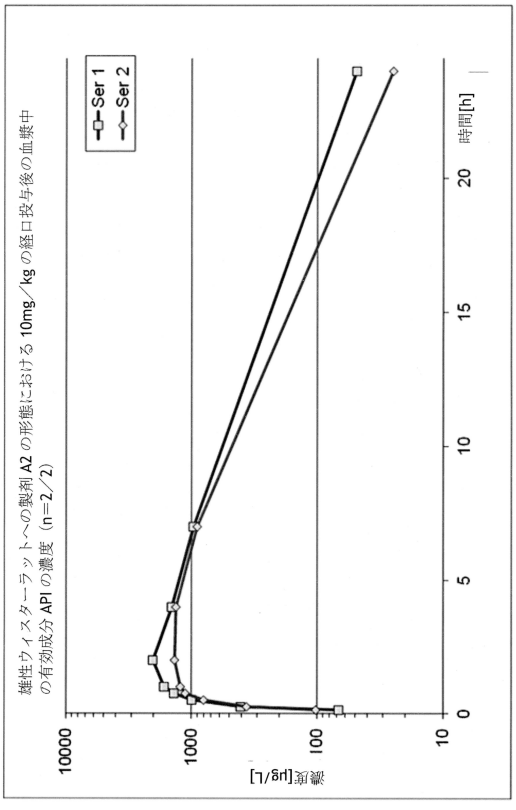


図 1b

【図１ｃ】

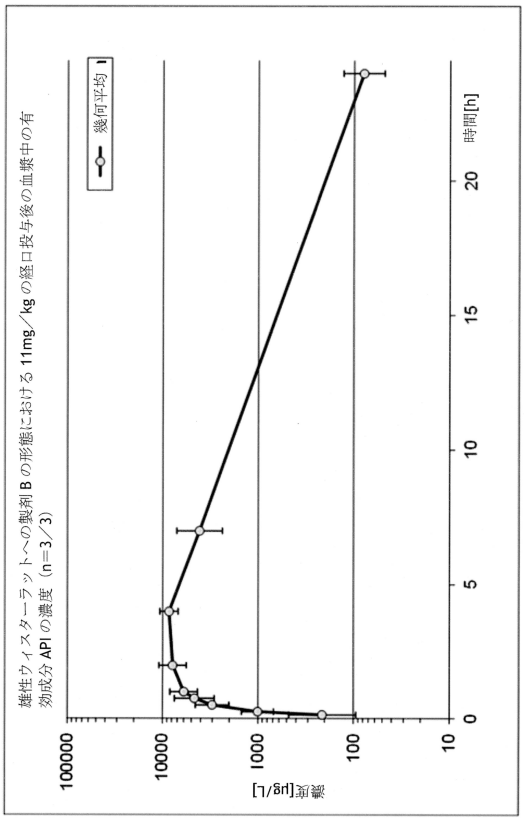


図1c

【図２】

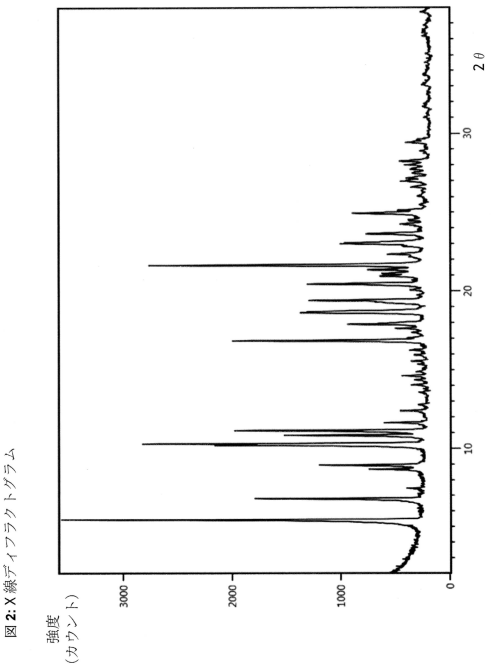


図2: X線ディフラクトグラム

【図３】

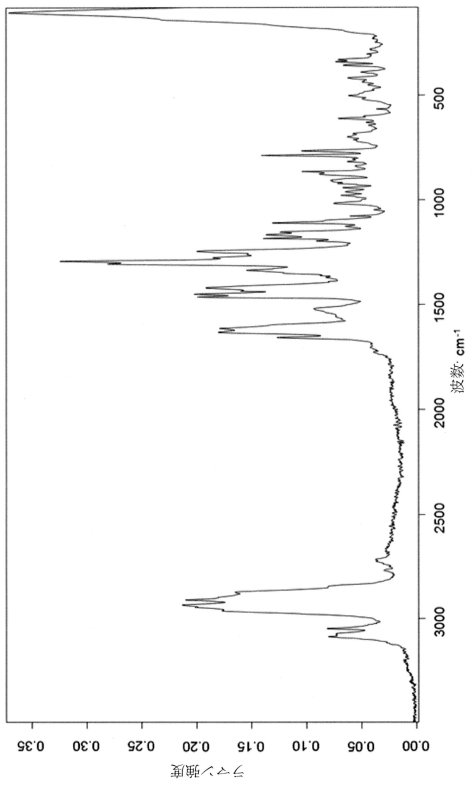


図3: ラマンスペクトル

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I

Ａ６１Ｋ 45/00 (2006.01) Ａ６１Ｋ 31/4184

Ａ６１Ｋ 45/00

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表２０１４－５１１３３６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１４－５２８９５１（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１０／１５１４４１（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）