

(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2013-536231

(P2013-536231A)

(43) 公表日 平成25年9月19日 (2013.9.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-526057 (P2013-526057)	(71) 出願人	598032106
(86) (22) 出願日	平成23年8月22日 (2011.8.22)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成25年4月8日 (2013.4.8)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/048565		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(87) 国際公開番号	W02012/027247		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(87) 国際公開日	平成24年3月1日 (2012.3.1)		139-4242, ケンブリッジ, ウ
(31) 優先権主張番号	61/375, 976		ェーバリー ストリート 130
(32) 優先日	平成22年8月23日 (2010.8.23)		130 Waverly Street,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		Cambridge, Massachu
(31) 優先権主張番号	61/506, 220		setts 02139-4242, U
(32) 優先日	平成23年7月11日 (2011.7.11)		. S. A.
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稔
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 (R) - 1 - (2, 2-ジフルオロベンゾ [D] [1, 3] ジオキソール-5-イル) - N - (1 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 6-フルオロ-2 - (1-ヒドロキシ-2-メチルプロ

(57) 【要約】

本発明は、化合物 1、(R) - 1 - (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) - N - (1 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 6-フルオロ-2 - (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) - 1H-インドール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド、および充填剤、希釈剤、崩壊剤、界面活性剤、流動促進剤および滑沢剤から選択される少なくとも 1 種の添加剤を含む医薬組成物であって、嚢胞性線維症のような C F T R 仲介疾患を処置するための、それを必要とする患者に経口投与するのに好適な組成物を提供する。化合物 1 の医薬組成物を患者に投与することを含む、それを必要とする患者の処置法もまた開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a . 化合物 1 ;
- b . 充填剤 ;
- c . 希釈剤 ;
- d . 崩壊剤 ;
- e . 滑沢剤 ; および
- f . 流動促進剤を含む、経口投与用錠剤。

【請求項 2】

化合物 1 が、化合物 1 アモルファス形態である、請求項 1 に記載の錠剤。

10

【請求項 3】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 1 m g ないし約 2 5 0 m g の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項 1 または 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 1 0 m g ないし約 2 5 0 m g の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 5】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 2 5 m g ないし約 2 5 0 m g の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 6】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 5 0 m g ないし約 2 5 0 m g の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の錠剤。

20

【請求項 7】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 1 0 m g の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 8】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 5 0 m g の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 9】

化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態が、約 1 0 0 m g の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の錠剤。

30

【請求項 10】

錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量が、錠剤重量の約 1 重量 % ないし約 8 0 重量 % の範囲である、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 11】

錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量が、錠剤重量の約 1 0 重量 % ないし約 5 0 重量 % の範囲である、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 12】

錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量が、錠剤重量の約 2 0 重量 % ないし約 3 0 重量 % の範囲である、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の錠剤。

40

【請求項 13】

錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量が、錠剤重量の約 4 重量 % である、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 14】

錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量が、錠剤重量の約 2 5 重量 % である、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 15】

充填剤が、セルロース、修飾セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテート、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、スクロース、ラクトース、コ

50

ーndenブun、ジャガイモdenブun、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項 1 ないし 14 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 16】

充填剤が微結晶セルロース(MCC)であり、錠剤の重量に対して約10重量%ないし約90重量%の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 15 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 17】

希釈剤が、ラクトース水和物、マンニトール、ソルビトール、セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、糖またはそれらの何れかの組み合わせから選択される、請求項 1 ないし 16 のいずれか一項に記載の錠剤。

10

【請求項 18】

希釈剤がラクトース水和物であり、錠剤の重量に対して約10重量%ないし約90重量%の範囲の量で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 17 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 19】

崩壊剤が、寒天・寒天、アルギン、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クレ- (clay)、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、ポラクリリンカリウム、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項 1 ないし 18 のいずれか一項に記載の錠剤。

20

【請求項 20】

崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、錠剤の重量に対して6重量%またはそれ以下の濃度で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 19 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 21】

滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ロイシン、ベヘン酸グリセリル、硬化植物油、ナトリウムステアリルフマラ-ト、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項 1 ないし 20 のいずれか一項に記載の錠剤。

30

【請求項 22】

滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、錠剤の重量に対して2重量%未満の濃度で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 21 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 23】

流動促進剤が、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、コーンデンプン、またはそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 ないし 22 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 24】

流動促進剤がコロイド状二酸化ケイ素であり、錠剤の重量に対して3重量%またはそれ以下の濃度で錠剤中に存在する、請求項 1 ないし 23 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 25】

錠剤が着色剤をさらに含む、請求項 1 ないし 24 のいずれか一項に記載の錠剤。

40

【請求項 26】

複数の顆粒を含む医薬組成物であって、

- a. 組成物重量に対して約4重量%ないし約50重量%の範囲の量の化合物 1 アモルファス形態；
- b. 組成物重量に対して約10重量%ないし約45重量%の範囲の量の充填剤；
- c. 組成物重量に対して約10重量%ないし約45重量%の範囲の量の希釈剤；
- d. 組成物重量に対して約1重量%ないし約5重量%の範囲の量の崩壊剤；
- e. 組成物重量に対して約0.3重量%ないし約3重量%の範囲の量の滑沢剤；および
- f. 組成物重量に対して約0.3重量%ないし約3重量%の範囲の量の流動促進剤を含む、組成物。

50

【請求項 27】

化合物 1 が化合物 1 アモルファス形態であり、噴霧乾燥した分散剤である、請求項 1 ないし 26 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 28】

噴霧乾燥した分散剤がポリマーを含む、請求項 26 に記載の錠剤。

【請求項 29】

ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) である、請求項 28 に記載の錠剤。

【請求項 30】

ポリマーが、20 重量%ないし 70 重量%の量で存在する、請求項 28 または 29 に記載の錠剤。

10

【請求項 31】

ポリマーが、30 重量%ないし 60 重量%の量で存在する、請求項 28 ないし 30 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 32】

ポリマーが、約 49.5 重量%の量で存在する、請求項 28 ないし 31 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 33】

界面活性剤をさらに含む、請求項 27 ないし 32 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 34】

界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである、請求項 33 に記載の錠剤。

20

【請求項 35】

界面活性剤が、錠剤の重量に対して 0.1 重量%ないし 5 重量%の量で錠剤中に存在する、請求項 33 または 34 に記載の錠剤。

【請求項 36】

界面活性剤が、約 0.5 重量%の量で存在する、請求項 33 ないし 35 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 37】

下記処方錠剤：

【表 1】

30

成分	機能	最終混合物組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物 1 / 49.5% HPMCAS-HG / 0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた分散剤(SDD)として作用	50.00	200.0 SDD (100.00化合物 1)
微結晶セルロース	充填剤	22.63	90.5
ラクトース一水和物	希釈剤	22.63	90.5
クロカスメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	12.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.00	4.0
	粒内含有量	99.5	
粒外混合物			
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.25	1.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
	粒外含有量	0.5	
	全量	100.00	400.0

40

【請求項 38】

50

下記処方錠剤：

【表 2】

成分	機能	最終混合物組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた分散剤(SDD)として作用	50.00	100.0 SDD (50.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	22.62	45.20
ラクトース一水和物	希釈剤	22.63	45.30
クロカスメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	6.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.00	2.0
	粒内含有量	99.5	
粒外混合物			
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.25	0.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
	粒外含有量	0.5	
	全量	100.00	400.0

10

20

【請求項 39】

下記処方錠剤：

【表 3】

成分	機能	最終混合物組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた分散剤(SDD)として作用	9.53	20.00 SDD (10.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	43.24	90.80
ラクトース一水和物	希釈剤	43.24	90.80
クロカスメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	6.30
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.50	1.05
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.50	1.05
	全量	100.00	210.0

30

【請求項 40】

錠剤の投与方法であって、

- a. 約 1 ないし 200 mg の化合物 1 アモルファス形態；
- b. 充填剤；
- c. 希釈剤；
- d. 崩壊剤；
- e. 界面活性剤；
- f. 流動促進剤；および
- g. 滑沢剤

40

を含む錠剤を、患者に少なくとも 1 日 1 回経口投与することを含む、方法。

【請求項 41】

50

錠剤が、約 10 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

錠剤が、約 50 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 43】

錠剤が、約 100 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 40 に記載の方法

。

【請求項 44】

錠剤の投与方法であって、

- a . 約 1 ないし 200 mg の化合物 1 アモルファス形態；
- b . 充填剤；
- c . 希釈剤；
- d . 崩壊剤；
- e . 界面活性剤；
- f . 流動促進剤；および
- g . 滑沢剤

10

を含む錠剤を、患者に 1 日 2 回経口投与することを含む、方法。

【請求項 45】

錠剤が、約 10 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

錠剤が、約 50 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 44 に記載の方法。

20

【請求項 47】

錠剤が、約 100 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 44 に記載の方法

。

【請求項 48】

錠剤の投与方法であって、以下：

- a . 約 1 ないし 200 mg の化合物 1 アモルファス形態；
- b . 充填剤；
- c . 希釈剤；
- d . 崩壊剤；
- e . 界面活性剤；
- f . 流動促進剤；および
- g . 滑沢剤

30

を含む錠剤を、患者に 12 時間毎に 1 回経口投与することを含む、方法。

【請求項 49】

錠剤が、約 10 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

錠剤が、約 50 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 51】

錠剤が、約 100 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む、請求項 48 に記載の方法

。

40

【請求項 52】

請求項 1 から 39 のいずれか一項記載の錠剤または医薬組成物を対象に投与することを含む、該対象における疾患の処置法または重症度の軽減法であって、該疾患が、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性 COPD、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵機能不全、先天性両側精管欠損症（CBAVD）に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝固 - 繊維素溶解欠乏症、プロテイン C 欠乏症、1 型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング欠損症、家族性高コレステロール血症、1 型カイロミクロン血症、無リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症、I 細胞病 / 偽性ハーラー症候群、ムコ多糖沈着症、サンドホフ / テイ・サックス、クリグラー・ナジャ - II 型、多腺性内分泌障害 /

50

高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシス C D G 1 型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、A C T 欠損症、尿崩症 (D I)、骨端軟骨性 D I、腎性 D I (neprogenic D I)、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルバッハー病、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経障害、ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調症 I 型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubal pallidoluisian)、筋緊張性ジストロフィー、海綿状脳症、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (プリオンタンパク質プロセシング欠損による)、ファブリー病、シュトロイスラー・シャインカー症候群、C O P D、ドライアイ、シェーグレン症候群、骨粗鬆症、骨減少症、ゴーラム症候群、塩素チャネル病、先天性筋強直症 (トムソン型およびベッカー型)、パーター症候群 I I I 型、デント病、驚愕過剰症、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、原発性線毛ジスキネジア (P C D)、線毛の構造および / または機能の遺伝性障害、内臓逆位を伴う P C D (カルタゲナー症候群としても公知)、内臓逆位を伴わない P C D、または毛様体無形成から選択される、方法。

10

【請求項 5 3】

疾患が、嚢胞性線維症、気腫、ドライアイ疾患、C O P D または骨粗鬆症である、請求項 5 2 に記載の方法。

20

【請求項 5 4】

疾患が嚢胞性線維症である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 5】

該対象が、F 5 0 8 変異を有する嚢胞性線維症膜貫通受容体 (C F T R) を有する、請求項 5 2 ないし 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

該対象が、R 1 1 7 H 変異を有する嚢胞性線維症膜貫通受容体 (C F T R) を有する、請求項 5 2 ないし 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

該対象が、G 5 5 1 D 変異を有する嚢胞性線維症膜貫通受容体 (C F T R) を有する、請求項 5 2 ないし 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 5 8】

付加的治療剤を投与することを含む、請求項 5 2 ないし 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

付加的治療剤が、粘液溶解薬、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染剤、抗炎症剤、化合物 1 以外の C F T R モジュレーター、または栄養剤である、請求項 5 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の参考文献

40

本出願は、2 0 1 0 年 8 月 2 3 日出願の、米国特許出願番号第 6 1 / 3 7 5 , 9 7 6 号および 2 0 1 1 年 7 月 1 1 日出願の、米国特許出願番号第 6 1 / 5 0 6 , 2 2 0 号に対して優先権の利益を主張し、それらの内容全体を引用により本明細書中に包含させる。

【0 0 0 2】

発明の技術分野

本発明は、(R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (化合物 1) を含む医薬組成物、かかる組成物の製造方法および該化合物を含む医薬組成物の投与方法に関する。

50

【背景技術】

【0003】

発明の背景

C F T R は、吸収性および分泌性上皮細胞を含む種々の細胞型で発現される c A M P / A T P 伝達型陰イオンチャンネルであり、そこで膜を通過する陰イオンの流速、ならびに他のイオンチャンネルおよびタンパク質の活性が調節される。上皮細胞では、C F T R の正常な機能が気道および消化組織を含む全身への電解質輸送の維持にとって非常に重要である。C F T R は、各々 6 個の貫膜ヘリックスを含む貫膜ドメインおよびヌクレオチド結合ドメインの縦列反復からなるタンパク質をコード化する約 1 4 8 0 個のアミノ酸により構成される。2 つの貫膜ドメインは、チャンネル活性および細胞輸送機構を調節する多重リン酸化部位を有する大きな極性調節性 (R) - ドメインにより結合されている。

10

【0004】

C F T R をコード化する遺伝子は既に同定および配列決定されている (Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347:382 - 386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347:358 - 362, Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245:1066 - 1073 を参照)。この遺伝子での欠損が、C F T R において突然変異を誘発し、高頻度で起こる、ヒトにとっては致命的遺伝疾患である、嚢胞性線維症 (C F) を誘発する。嚢胞性線維症は、合衆国では幼児 2 5 0 0 人に約 1 人の割合で発生する。一般的合衆国母集団内では、その悪影響が見受けられない形で、1 0 0 0 万人ぐらいまでの人々が単一コピーの欠損遺伝子をもつ。対照的に、2 コピーの C F 関連遺伝子をもつ個体は、慢性肺疾患を含め、衰弱をもたらす致命的な C F の影響を被っている。

20

【0005】

嚢胞性線維症の患者では、気道上皮で内因的に発現される C F T R での突然変異により、イオンおよび体液輸送において不均衡を誘発する頂端側 (apical) の陰イオン分泌の減少が誘導される。その陰イオン輸送の減少は、肺における粘液蓄積の増大およびそれに付随する微生物感染の一因となり、最終的に C F 患者の死を招くことになる。気道疾患に加えて、C F 患者は、胃腸の問題および膵臓機能不全を有するのが典型的であり、未処置で放置した場合、死亡することになる。さらに、嚢胞性線維症の男性の大多数は生殖能力が無く、嚢胞性線維症の女性では生殖能力が低下している。2 コピーの C F 関連遺伝子の深刻な影響とは対照的に、単一コピーの C F 関連遺伝子をもつ個体は、コレラおよび下痢による脱水症に対して高い耐性を呈することから、母集団内における比較的高頻度の C F 遺伝子が説明されると考えられる。

30

【0006】

C F 染色体の C F T R 遺伝子の配列解析により、病因となる様々な突然変異が明らかにされている (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366 - 369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; and Kerem, B - S. et al. (1989) Science 245:1073 - 1080; Kerem, B - S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447 - 8451)。現在までのところ、科学および医学の文献で報告されるように、C F 遺伝子では 1 0 0 0 を越える病因となる突然変異が同定されている。最も優勢な突然変異は、C F T R アミノ酸配列の 5 0 8 位でのフェニルアラニンの欠失であり、一般的には F 5 0 8 - C F T R と称される。この突然変異は、嚢胞性線維症の症例の約 7 0 % で起こり、重篤な疾患と関連している。他の変異としては、R 1 1 7 H および G 5 5 1 D が挙げられる。

40

【0007】

F 5 0 8 - C F T R における残基 5 0 8 の欠失により、形成されつつあるタンパク質の正確な折りたたみが妨げられる。この結果、突然変異タンパク質が E R を出て、原形質膜へ輸送されることが不可能となる。結果として、膜に存在するチャンネルの数は、野生型 C F T R を発現する細胞で観察されるものより遥かに少なくなる。損なわれた輸送機構に加えて、突然変異はチャンネル開閉にも欠陥をもたらす。まとめて考えると、膜におけるチャンネル数の減少および欠陥のある開閉により、上皮を超える陰イオン輸送は低下し、イオンおよび体液輸送の欠陥を招くことになる (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4:

50

2709 - 2727)。しかしながら、本発明は、膜における減少した数の F 5 0 8 - C F T R が、野生型 C F T R より少ないが、機能的であることを示している (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526 - 528; Denning et al., supra; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347 - 50)。F 5 0 8 - C F T R に加えて、輸送機構、合成および / またはチャンネル開閉に欠陥をもたらす C F T R における他の病因突然変異を上方または下方制御することにより、陰イオン分泌が改変され、病気の進行および / または重症度も緩和され得る。

【 0 0 0 8 】

C F T R は陰イオンに加えて種々の分子を輸送するが、この役割 (陰イオンの輸送) が、上皮を通過してイオンおよび水を輸送する重要な機構における一要素を表すことは明らかである。他の要素には、上皮 Na^+ チャンネル、E N a C、 $\text{Na}^+ / 2 \text{Cl}^- / \text{K}^+$ 共輸送体、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ポンプおよび基底側膜 K^+ チャンネルがあり、これらは細胞への塩化物の取込に参与している。

10

【 0 0 0 9 】

これらの要素が共に作用して、細胞内におけるそれらの選択的発現および局在化により上皮を通過して方向性をもつ輸送を達成する。塩化物吸収は、頂端側膜に存在する E N a C および C F T R の協調活性および細胞の基底膜側表面で発現される $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ポンプおよび Cl^- チャンネルにより行われる。管腔側からの塩化物の二次性能動輸送により、細胞内塩化物の蓄積が促され、次いで Cl^- チャンネルにより受動的に細胞から離されることにより、ベクトル輸送となり得る。 $\text{Na}^+ / 2 \text{Cl}^- / \text{K}^+$ 共輸送体、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ポンプおよび基底膜側表面での基底膜 K^+ チャンネルおよび管腔側での C F T R の配置を調和させることにより、管腔側で C F T R を介した塩化物の分泌を促す。水はそれ自体能動輸送されないと思われるため、上皮を通るその流れは、ナトリウムイオンおよび塩化物イオンの大きな流れにより生じた小さな経上皮浸透圧勾配に左右される。

20

【 0 0 1 0 】

上記で検討した通り、F 5 0 8 - C F T R における残基 5 0 8 の欠失により、形成されつつあるタンパク質の正確な折りたたみが阻まれ、その結果、この突然変異タンパク質が E R を出て、原形質膜へ輸送されることが不可能になると考えられている。結果として、原形質膜に存在する成熟タンパク質の量は不十分となり、上皮組織内での塩化物輸送は著しく低下する。事実、小胞体 (E R) 機構による A B C 輸送体の欠陥 E R プロセッシングというこの細胞現象は、C F 疾患だけでなく、広範囲の他の孤発性および遺伝性疾患の根底にある基礎要因であることが示されている。E R 機構が機能不全に陥り得る 2 つの過程は、分解に至るタンパク質の E R 輸送体へのカップリングの喪失によるか、またはこれらの欠陥 / ミスフォールディングタンパク質の E R 蓄積によるものである [Aridor M, et al., Nature Med., 5(7), pp 745 - 751 (1999); Shastry, B.S., et al., Neurochem. International, 43, pp 1 - 7 (2003); Rutishauser, J., et al., Swiss Med Wkly, 132, pp 211 - 222 (2002); Morello, JP et al., TIPS, 21, pp. 466 - 469 (2000); Bross P., et al., Human Mut., 14, pp. 186 - 198 (1999)]。

30

【 0 0 1 1 】

(R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドは、国際 P C T 出願 WO 2 0 1 0 0 5 3 4 7 1 および WO 2 0 1 0 0 5 4 1 3 8 (これらの出願の内容全体は、引用により本明細書中に包含させる) に C F T R 活性のモジュレーターであって、嚢胞性線維症のような C F T R 介在疾患の処置に有用であることが記載されている。形態 A およびアモルファス形態の、(R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドが、2 0 1 0 年 3 月

40

50

25日出願の米国特許出願番号第61/317,376号、2010年4月1日出願の米国特許出願番号第61/319,953号、2010年4月7日出願の米国特許出願番号第61/321,561号および2010年4月7日出願の米国特許出願番号第61/321,636号に記載されており、これらの内容全体は、引用により本明細書中に包含させる。しかしながら、容易に製造され、治療剤としての使用に好適な化合物1を含む医薬組成物が必要とされている。

【発明の概要】

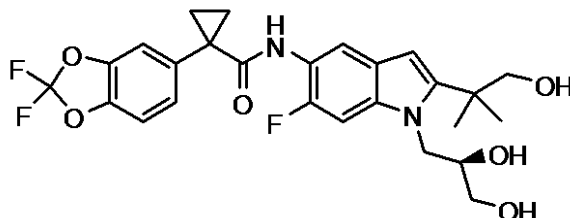
【0012】

発明の概要

本発明は、以下の構造

10

【化1】



1

20

を有する(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(化合物1)を含む医薬組成物、医薬製剤および固体投与量形態に関する。

【0013】

一面において、本発明は、a)化合物1；b)充填剤；c)希釈剤；d)崩壊剤；e)滑沢剤；ならびにf)流動促進剤、を含む経口投与用錠剤を提供する。

【0014】

30

ある態様において、化合物1は、実質的にアモルファス形態である(化合物1 アモルファス形態)。他の態様において、化合物1は、実質的に結晶固体形態である。一態様において、化合物1は、実質的に結晶形態A(化合物1形態A)である。他の態様において、化合物1は、固体(すなわち、アモルファスおよび結晶)形態の混合物である。

【0015】

一態様において、化合物1または化合物1 アモルファス形態は、約1mgないし約250mgの範囲の量で錠剤中に存在する。一態様において、化合物1または化合物1 アモルファス形態は、約10mgないし約250mgの範囲の量で錠剤中に存在する。一態様において、化合物1または化合物1 アモルファス形態は、約25mgないし約250mgの範囲の量で錠剤中に存在する。一態様において、化合物1または化合物1 アモルファス形態は、約50mgないし約200mgの量で錠剤中に存在する。一態様において、化合物1または化合物1 アモルファス形態は、約10mgの量で錠剤中に存在する。一態様において、化合物1または化合物1 アモルファス形態は、約50mgの量で錠剤中に存在する。一態様において、化合物1または化合物1 アモルファス形態は、約100mgの量で錠剤中に存在する。

40

【0016】

一態様において、錠剤中の、化合物1または化合物1 アモルファス形態の量は、錠剤重量の約1重量%ないし約80重量%の範囲である。一態様において、錠剤中の、化合物1または化合物1 アモルファス形態の量は、錠剤重量の約4重量%ないし約50重量%の範囲である。一態様において、錠剤中の、化合物1または化合物1 アモルファス形態

50

の量は、錠剤重量の約 10 重量%ないし約 50 重量%の範囲である。一態様において、錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量は、錠剤重量の約 20 重量%ないし約 30 重量%の範囲である。一態様において、錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量は、錠剤重量の約 5 重量%である。一態様において、錠剤中の、化合物 1 または化合物 1 アモルファス形態の量は、錠剤重量の約 25 重量%である。

【0017】

一態様において、充填剤は、セルロース、修飾セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセテート、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、スクロース、ラクトース、コーンデンプン、ジャガイモデンプン、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。一態様において、充填剤は、微結晶セルロース(MCC)であり、錠剤の重量に対して約 10 重量%ないし約 90 重量%の範囲の量で錠剤中に存在する。一態様において、充填剤は、微結晶セルロース(MCC)であり、錠剤の重量に対して約 10 重量%ないし約 45 重量%の範囲の量で錠剤中に存在する。

10

【0018】

一態様において、希釈剤は、ラクトース一水和物、マンニトール、ソルビトール、セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、糖、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。一態様において、希釈剤は、ラクトース一水和物であり、錠剤の重量に対して約 10 重量%ないし約 90 重量%の範囲の量で錠剤中に存在する。一態様において、希釈剤は、ラクトース一水和物であり、錠剤の重量に対して約 10 重量%ないし約 45 重量%の範囲の量で錠剤中に存在する。

20

【0019】

一態様において、崩壊剤は、寒天 - 寒天、アルギン、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クレイ(clay)、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、ポラクリリンカリウム、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。一態様において、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムであり、錠剤の重量に対して 6 重量%またはそれ以下の濃度で錠剤中に存在する。

30

【0020】

一態様において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ロイシン、ベヘン酸グリセリル、硬化植物油、ナトリウムステアリルフマラート、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。一態様において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムであり、錠剤の重量に対して 2 重量%未満の濃度で存在する。

【0021】

一態様において、流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、コーンデンプン、またはそれらの組み合わせから選択される。一態様において、流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素であり、錠剤の重量に対して 3 重量%またはそれ以下の濃度で存在する。

40

【0022】

一態様において、錠剤はさらに着色剤を含む。

【0023】

一面において、本発明は、複数の顆粒を含む錠剤であって、a) 組成物重量に対して約 10 重量%ないし約 50 重量%の範囲の量の化合物 1 アモルファス形態; b) 組成物重量に対して約 10 重量%ないし約 30 重量%の範囲の量の充填剤; c) 組成物重量に対して約 10 重量%ないし約 30 重量%の範囲の量の希釈剤; d) 組成物重量に対して約 1 重量%ないし約 5 重量%の範囲の量の崩壊剤; e) 組成物重量に対して約 0.3 重量%ないし約 3 重量%の範囲の量の滑沢剤; および f) 組成物重量に対して約 0.3 重量%ないし約 3 重量%の範囲の量の流動促進剤を含む錠剤組成物を特徴とする。

50

【 0 0 2 4 】

一態様において、化合物 1 は、化合物 1 アモルファス形態であり、噴霧乾燥させた分散剤である。一態様において、噴霧乾燥させた分散剤は、ポリマーを含む。一態様において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。一態様において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）である。

【 0 0 2 5 】

一態様において、ポリマーは、20重量%ないし70重量%の量で存在する。一態様において、ポリマーは、30重量%ないし60重量%の量で存在する。一態様において、ポリマーは、約49.5重量%の量で存在する。

10

【 0 0 2 6 】

一態様において、錠剤はさらに界面活性剤を含む。一態様において、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである。一態様において、界面活性剤は、0.1重量%ないし5重量%の量で存在する。一態様において、界面活性剤は、約0.5重量%の量で存在する。

【 0 0 2 7 】

他の面において、本発明は、表 1 に記載の処方の錠剤を特徴とする：

【表 1】

表 1

成分	機能	最終混合物組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物 1 / 49.5% HPMCAS-HG / 0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた分散剤(SSD)として作用	50.00	200.0 SSD (100.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	22.63	90.5
ラクトース一水和物	希釈剤	22.63	90.5
クロカスメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	12.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.00	4.0
	粒内含有量	99.5	
粒外混合物			
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.25	1.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
	粒外含有量	0.5	
	全量	100.00	400.0

20

30

【 0 0 2 8 】

他の面において、本発明は、表 2 に記載の処方の錠剤を特徴とする：

40

【表 2】

表 2

成分	機能	最終混合物組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物1 / 49.5% HPMCAS-HG / 0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた 分散剤(SSD) として作用	50.00	100.0 SDD (50.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	22.62	45.20
ラクトース一水和物	希釈剤	22.63	45.30
クロカスメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	6.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	1.00	2.0
	粒内含有量	99.5	
粒外混合物			
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.25	0.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
	粒外含有量	0.5	
	全量	100.00	400.0

10

20

【0029】

他の面において、本発明は、表 3 に記載の処方錠剤を特徴とする：

【表 3】

表 3

成分	機能	最終混合物組成 %w/w	錠剤(mg/錠)
50% 化合物1 / 49.5% HPMCAS-HG / 0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥させた 分散剤(SSD) として作用	9.53	20.00 SDD (10.00化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	43.24	90.80
ラクトース一水和物	希釈剤	43.24	90.80
クロカスメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	6.30
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.50	1.05
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.50	1.05
	全量	100.00	210.0

30

40

【0030】

他の面において、本発明は、化合物 1、ならびに 1 種以上の薬学的に許容される添加剤、例えば充填剤、崩壊剤、界面活性剤、希釈剤、流動促進剤および滑沢剤およびそれらの任意の組み合わせを含む錠剤形態の医薬組成物であって、該錠剤が、約 30 分間に少なくとも約 50% が溶解する溶解性を有する、医薬組成物を提供する。別の態様において、溶解速度は、約 30 分間に少なくとも約 75% である。別の態様において、溶解速度は、約 30 分間に少なくとも約 90% である。

【0031】

他の面において、本発明は、化合物 1、ならびに 1 種以上の薬学的に許容される添加剤、例えば、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、希釈剤、流動促進剤および滑沢剤を含む粉末混

50

合物または顆粒を含む錠剤形態の医薬組成物であって、該錠剤が少なくとも約 5 k P (k P = キロポンド ; 1 k P = ~ 9 . 8 N) の硬度を有する、医薬組成物を提供する。別の態様において、該錠剤は、400 回転後に 1 . 0 % 未満の脆砕性を有する。

【0032】

他の面において、本発明は、付加的治療剤をさらに含む本明細書に記載の医薬組成物を提供する。一態様において、該付加的治療剤は、粘液溶解薬、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染剤、抗炎症剤、化合物 1 以外の C F T R モジュレーター、または栄養剤である。いくつかの態様において、該付加的治療剤は、N - (5 - ヒドロキシ - 2 , 4 - ジ - t e r t - プチル - フェニル) - 4 - オキソ - 1 H - キノリン - 3 - カルボキサミドである。

【0033】

一面において、本発明は、錠剤の投与方法であって、a) 約 2 . 5 ないし 200 mg の化合物 1 アモルファス形態 ; b) 充填剤 ; c) 希釈剤 ; d) 崩壊剤 ; e) 界面活性剤 ; f) 流動促進剤 ; および g) 滑沢剤を含む錠剤を、患者に少なくとも 1 日 1 回経口投与することを含む方法の特徴とする。一態様において、該錠剤は、約 2 . 5 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 5 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 10 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 25 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 50 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 100 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 150 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 200 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。

【0034】

一面において、本発明は、錠剤の投与方法であって、a) 約 2 . 5 ないし 200 mg の化合物 1 アモルファス形態 ; b) 充填剤 ; c) 希釈剤 ; d) 崩壊剤 ; e) 界面活性剤 ; f) 流動促進剤 ; および g) 滑沢剤を含む錠剤を、患者に 1 日 2 回経口投与することを含む方法の特徴とする。一態様において、該錠剤は、約 2 . 5 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 5 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 10 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 25 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 50 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 100 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 150 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 200 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。

【0035】

一面において、本発明は、錠剤の投与方法であって、a) 約 2 . 5 ないし 200 mg の化合物 1 アモルファス形態 ; b) 充填剤 ; c) 希釈剤 ; d) 崩壊剤 ; e) 界面活性剤 ; f) 流動促進剤 ; および g) 滑沢剤を含む錠剤を、患者に 12 時間毎に 1 回経口投与することを含む方法の特徴とする。一態様において、該錠剤は、約 2 . 5 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 5 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 10 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 25 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 50 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 100 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。一態様において、該錠剤は、約 200 mg の化合物 1 アモルファス形態を含む。

【0036】

一面において、本発明は、本発明の錠剤を対象に投与することを含む、該対象における疾患の処置法または重症度の軽減法であって、該疾患が、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性 C O P D、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、脾炎、脾機能不全、先天性両側精管欠損症 (C B A V D) に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性脾炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (A B P A)、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝

10

20

30

40

50

固・繊維素溶解欠乏症、プロテインC欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質プロセッシング欠損症、家族性高コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無リポタンパク質血症、リソソーム蓄積症、I細胞病/偽性ハーラー症候群、ムコ多糖沈着症、サンドホフ/テイ・サックス、クリグラー・ナジャ-I型、多腺性内分泌障害/高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカノーシスCDG1型、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、骨端軟骨性DI、腎性DI(nerogenic DI)、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェーウス・メルバッハー病、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経障害、ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調症I型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(dentatorubal pallidoluysian)、筋緊張性ジストロフィー、海綿状脳症、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオンタンパク質プロセッシング欠損による)、ファブリー病、シュトロイスラー・シャインカー症候群、COPD、ドライアイ、シェーグレン症候群、骨粗鬆症、骨減少症、ゴースム症候群、塩素チャンネル病、先天性筋強直症(トムソン型およびベッカー型)、パーター症候群III型、デント病、驚愕過剰症、癲癇、驚愕過剰症、リソソーム蓄積症、アンジェルマン症候群、原発性線毛ジスキネジア(PCD)、線毛の構造および/または機能の遺伝性障害、内臓逆位を伴うPCD(カルタゲナー症候群としても公知)、内臓逆位を伴わないPCD、または毛様体無形成から選択される方法の特徴とする。

10

20

30

40

50

【0037】

一態様において、該疾患は、嚢胞性線維症、気腫、ドライアイ疾患、COPDまたは骨粗鬆症である。

【0038】

一態様において、該対象は、F508変異を有する嚢胞性線維症膜貫通受容体(CFTR)を有する。一態様において、該対象は、R117H変異を有する嚢胞性線維症膜貫通受容体(CFTR)を有する。一態様において、該対象は、G551D変異を有する嚢胞性線維症膜貫通受容体(CFTR)を有する。

【0039】

一態様において、該方法は、付加的治療剤を投与することを含む。一態様において、該付加的治療剤は、粘液溶解薬、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染剤、抗炎症剤、化合物1以外のCFTRモジュレーター、または栄養剤である。いくつかの態様において、該付加的治療剤は、N-(5-ヒドロキシ-2,4-ジ-tert-ブチル-フェニル)-4-オキソ-1H-キノリン-3-カルボキサミドである。

【図面の簡単な説明】

【0040】

図面の簡単な説明

【図1】図1は、噴霧乾燥法により製造された化合物1 アモルファス形態のX線粉末回折パターンを示す。

【図2】図2は、噴霧乾燥法により製造された化合物1 アモルファス形態の変調示差走査熱量測定(MDSC)トレースを示す。

【図3】図3は、化合物1 アモルファス形態の固体状態¹³C NMRスペクトル(15.0 kHzスピニング)を示す。

【図4】図4は、化合物1 アモルファス形態の固体状態¹⁹F NMRスペクトル(12.5 kHzスピニング)を示す。

【図5】図5は、回転蒸発法により製造された化合物1 アモルファス形態のX線粉末回折パターンを示す。

【図6】図6は、回転蒸発法により製造された化合物1 アモルファス形態の変調示差走査熱量測定(MDSC)トレースを示す。

【図7】図7は、溶媒としてDCMを用いてスラリー法(2週間)により製造された化合物1 形態Aの実際のX線粉末回折パターンを示す。

【図 8】図 8 は、化合物 1 形態 A の単結晶構造から計算される X 線回折パターンを示す。

【図 9】図 9 は、化合物 1 形態 A の示差走査熱量測定 (DSC) トレースを示す。

【図 10】図 10 は、高速蒸発法によりアセトニトリルから製造された化合物 1 形態 A の実際の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 11】図 11 は、EtOAc およびヘプタンを用いる貧溶媒法 (anti solvent method) により製造された化合物 1 形態 A の実際の X 線粉末回折パターンを示す。

【図 12】図 12 は、単晶 X 線解析に基づく、化合物 1 形態 A の配座を示す。

【図 13】図 13 は、化合物 1 形態 A の固体状態 ^{13}C NMR スペクトル (15.0 kHz スピニング) を示す。

10

【図 14】図 14 は、化合物 1 形態 A の固体状態 ^{19}F NMR スペクトル (12.5 kHz スピニング) を示す。

【発明を実施するための形態】

【0041】

発明の詳細な説明

定義

本明細書で用いる用語“CFTR”は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子または制御活性を有するその変異体を意味し、F508 CFTR および G551D CFTR が含まれるが、これらに限定されない (例えば、CFTR 変異体について、<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>を参照のこと)。

20

【0042】

本明細書で用いる用語“アモルファス”は、規則性のない分子配置より構成され、区別可能な結晶格子を有しない固体形態を意味する。

【0043】

本明細書で用いる用語“結晶”は、構造単位が、固定された幾何パターンまたは格子状に配置されている化合物または組成物を意味し、結晶固体は、厳密な長距離秩序を有する。結晶構造を構成する構造単位は、原子、分子またはイオンであり得る。結晶固体は、明確な融点を示す。

【0044】

本明細書で用いる用語“修飾”は、例えば活性の、測定可能な量の増加または減少を意味する。

30

【0045】

本明細書で用いる用語“化学的に安定な”は、化合物 1 の固体形態が、特定の条件、例えば、40 / 75 % 相対湿度に、特定の時間、例えば、1 日、2 日、3 日、1 週間、2 週間、またはそれ以上さらされたとき、1 種またはそれ以上の異なる化合物に分解しないことを意味する。いくつかの態様において、化合物 1 の固体形態の 25 % 未満が分解し、いくつかの態様において、化合物 1 の固体形態の約 20 % 未満、約 15 % 未満、約 10 % 未満、約 5 % 未満、約 3 % 未満、約 1 % 未満、約 0.5 % 未満が、記載の条件下で分解する。いくつかの態様において、化合物 1 の固体形態の検出可能な量の分解はない。

【0046】

40

本明細書で用いる用語“物理的に安定な”は、化合物 1 の固体形態が、特定の時間、例えば 1 日、2 日、3 日、1 週間、2 週間、またはそれ以上の間、特定の条件下、例えば、40 / 75 % 相対湿度にさらされたとき、化合物 1 の 1 種以上の異なる物理的形態 (例えば、XRPD、DSC などにより測定される、異なる固体形態) に変化しないことを意味する。いくつかの態様において、化合物 1 の固体形態の 25 % 未満が、特定の条件下にさらされたとき、化合物 1 の 1 種以上の異なる物理的形態に変化する。いくつかの態様において、化合物 1 の固体形態の約 20 % 未満、約 15 % 未満、約 10 % 未満、約 5 % 未満、約 3 % 未満、約 1 % 未満、約 0.5 % 未満が、特定の条件下にさらされたとき、化合物 1 の 1 種以上の異なる物理的形態に変化する。いくつかの態様において、化合物 1 の固体形態の検出不可能な量が、化合物 1 の 1 種以上の物理的に異なる固体形態に変化する。

50

【 0 0 4 7 】

化合物 1 の特定の固体形態（例えば、本明細書に記載のアモルファス形態または結晶形態）に言及するとき、用語“実質的に遊離形の”（“形態 X の実質的に遊離形の”なる用語中の）は、20%（重量）未満の指定された形態（複数可）または共形態(co - form)（複数可）（例えば、化合物 1 の結晶形態またはアモルファス形態）が存在し、より好ましくは、10%（重量）未満の指定された形態（複数可）が存在し、より好ましくは、5%（重量）未満の指定された形態（複数可）が存在し、最も好ましくは、1%（重量）未満の指定された形態（複数可）が存在することを意味する。

【 0 0 4 8 】

本明細書で用いる用語“分散体”は、第一の物質である分散相が、第二の物質（連続相またはビヒクル）中に不連続単位で分散している分散系を意味する。分散相のサイズは、著しく変化し得る（例えば、ナノメートルないし数ミクロンサイズのコロイド状粒子、）。一般的に、分散相は、固体、液体、気体であり得る。固体分散体のとき、分散相および連続相が両方とも固体である。医薬適用において、固体分散体は、アモルファスポリマー（連続相）中の結晶性薬物（分散相）を含むか、あるいは、アモルファスポリマー（連続相）中のアモルファス薬物（分散相）を含み得る。いくつかの態様において、アモルファス固体分散体は、分散層を構成するポリマーを含み、薬物は連続層を構成する。いくつかの態様において、分散相は、アモルファス化合物 1 または実質的にアモルファスな化合物 1 を含む。

10

【 0 0 4 9 】

本明細書で用いる用語“固体アモルファス分散体”は、一般的に、2 種またはそれ以上の成分の固体分散体を意味し、通常、薬物およびポリマーであるが、界面活性剤または他の医薬添加剤のような他の成分を含み得て、化合物 1 がアモルファス形態または実質的にアモルファス形態（例えば、結晶化合物 1 の実質的に遊離形態）であるとき、アモルファス薬物の物理的安定性および / または溶解および / または溶解性は、他の成分により増強される。

20

【 0 0 5 0 】

略語“MTBE”および“DCM”は、それぞれ、メチル t - ブチルエーテルおよびジクロロメタンを表す。

【 0 0 5 1 】

略語“XRPD”は、X 線粉末回折を表す。

30

【 0 0 5 2 】

略語“DSC”は、示差走査熱量測定を表す。

【 0 0 5 3 】

略語“TGA”は、熱重量分析を表す。

【 0 0 5 4 】

本明細書で用いる用語“活性な医薬品成分”または“API”は、生物学的に活性な化合物を意味する。API の例としては、(R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール - 5 - イル) - N - (1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル)シクロプロパンカルボキサミド（化合物 1）が挙げられる。

40

【 0 0 5 5 】

(R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール - 5 - イル) - N - (1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル)シクロプロパンカルボキサミド（化合物 1）を意味するために本明細書で用いられるとき、用語“固体形態”、“複数の固体形態”および関連用語は、液体または気体状態がほとんど存在しない化合物 1 を含む、固体形態、例えば、アモルファス粉末または結晶などを意味する。

【 0 0 5 6 】

本明細書で用いる用語“実質的にアモルファス形態”は、その分子の位置がほとんど又

50

は全く規則的秩序を有しない固体物質を意味する。例えば、実質的にアモルファスな物質は、約 15 %未満の結晶性（例えば、約 10 %未満の結晶性または約 5 %未満の結晶性）を有する。用語“実質的にアモルファス形態の”には、結晶性を有しない（0 %）物質を意味する記述語“アモルファス形態”が含まれることも特記される。

【0057】

本明細書で用いる用語“実質的に結晶形態”（本明細書中、実質的に結晶形態の化合物 1 形態 A のような）は、その分子の位置に関し、優先的に広範囲の規則性を有する固体物質を意味する。例えば、実質的に結晶形態の物質は、約 85 %以上の結晶性（例えば、約 90 %以上の結晶性または約 95 %以上の結晶性）を有する。用語“実質的に結晶形態の”には、100 %結晶性を有する物質を意味する記述語“結晶形態”が含まれることも特記される。

10

【0058】

物質、成分、製品または形態を記載する際に用いるとき、本明細書で用いる用語“結晶形態”および関連用語は、物質、成分または製品が、X線結晶回折により決定される通り実質的に結晶形態であることを意味する（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2003); The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843 - 1844 (1995)を参照のこと）。

【0059】

本明細書で用いる用語“組成物”は、一般的に、2種以上の成分、通常1種以上の薬剤（例えば、1種の薬剤（例えば、化合物 1 アモルファス形態））および1種以上の薬学的添加剤の組成物を意味する。

20

【0060】

本明細書で用いる用語“固体投与量形態”は、一般的に、経口投与に用いるとき、カプセル、錠剤、丸剤、粉剤および顆粒剤を含む医薬組成物を意味する。かかる固体投与量形態において、活性化合物は、少なくとも1個の不活性な薬学的に許容される添加剤または担体と混合される。

【0061】

本明細書で用いる“添加剤”には、医薬組成物中での機能性および非機能性成分が含まれる。

【0062】

本明細書で用いる“崩壊剤”は、医薬組成物を水和し、錠剤の分散を補助する添加剤を意味する。本明細書で用いる“希釈剤”または“充填剤”は、医薬組成物にかさ高さ(bulkiness)を付加する添加剤を意味する。

30

【0063】

本明細書で用いる“界面活性剤”は、医薬組成物に増大した溶解性および/または湿潤性(wetability)を付与する添加剤を意味する。

【0064】

本明細書で用いる“結合剤”は、医薬組成物に増大した凝集性または抗張力（例えば、硬度）を供する添加剤を意味する。

【0065】

本明細書で用いる“流動促進剤”は、医薬組成物に増大した流動特性を供する添加剤を意味する。

40

【0066】

本明細書で用いる“着色剤”は、医薬組成物に所望の色を供する添加剤を意味する。着色剤の例には、FD & C Blue # 1 アルミニウムレーキ、FD & C Blue # 2、他のFD & C Blue色素、二酸化チタン、酸化銅および/またはそれらの組合せのような市販されている色素が含まれる。一態様において、本発明により提供される医薬組成物は、紫色である。

【0067】

本明細書で用いる“滑沢剤”は、錠剤に圧縮される医薬組成物に添加される添加剤を意

50

味する。滑沢剤は、顆粒を錠剤に圧縮し、錠剤形態の医薬組成物を打抜プレスから取り出すことを目的とする。

【 0 0 6 8 】

本明細書で用いる“立方センチメートル”および“cc”は、容積単位を示すために互換的に用いられる。1 cc = 1 mLである。

【 0 0 6 9 】

本明細書で用いる“キロポンド”および“kP”は、互換的に用いられ、尺度を意味し、kP = 約 9 . 8 ニュートンである。

【 0 0 7 0 】

本明細書で用いる“脆砕性”は、外圧に対して変化せず、その形態を保持する錠剤の性質を意味する。脆砕性は、式(1)で示される数式を用いて定量化され得る：

10

【数1】

$$\%friability = 100 \times \frac{(W_0 - W_f)}{W_0} \quad (1)$$

式中、 W_0 は、錠剤の元の重量であり、 W_f は、脆砕性の試験装置(friabilator)に通した後の錠剤の最終重量である。脆砕性を、実験錠剤を100または400回転させる標準的USP試験装置を用いて測定する。本発明のいくつかの錠剤は、5 . 0 %未満の脆砕性を有する。別の態様において、該脆砕性は2 . 0 %未満である。別の態様において、目標となる脆砕性は、400回転後に1 . 0 %未満である。

20

【 0 0 7 1 】

本明細書で用いる“平均粒径”は、レーザー光散乱法、画像分析または篩分析等の技術を用いて測定される平均粒径である。一態様において、本発明で供される医薬組成物を製造するために使用される顆粒は、1 . 0 mm未満の平均粒径を有する。

【 0 0 7 2 】

本明細書で用いる“バルク密度”は、粒子が占める総容積で割った材料の粒子質量である。総容積は、粒子体積、粒子間の空隙容量および内部細孔容積を含む。バルク密度は、材料固有の性質ではなく、材料が処理される方法によって変化し得る。一態様において、本発明で供される医薬組成物を製造するために使用される顆粒は、約 0 . 5 - 0 . 7 g / ccのバルク密度を有する。

30

【 0 0 7 3 】

本発明の薬剤化合物の有効量または“治療的有效量”は、疾患状態、対象の年齢および体重ならびに対象における所望の応答を引き出すための本発明の化合物の能力のような因子によって変化し得る。投与量レジメンは、な治療応答を供するために調節され得る。有効量はまた、本発明の化合物の毒性または有害な作用(例えば、副作用)が、治療的に有益な効果を上回らない量である。

【 0 0 7 4 】

40

本明細書で用いる用語、化合物の“治療的有效量”および“有効量”は、他に特記されない限り、疾患または障害の処置または対処において治療的利点を提供するか、または疾患または障害と関係する1種以上の症状を遅延または縮小するのに十分な量を意味する。化合物の“治療的有效量”および“有効量”は、疾患または障害の処置または対処において治療的利点を提供する、単独の、または1種以上の他の薬剤と組み合わせた治療剤の量を意味する。用語“治療的有效量”および“有効量”は、治療全体を改善するか、疾患または障害の症状または原因を軽減または回避するか、または別の治療剤の治療的硬化を増強する量を包含し得る。

【 0 0 7 5 】

語句“実質的に純粋な化合物 1 アモルファス形態”中で用いる“実質的に純粋な”は

50

、約 90 % 以上の純度であることを意味する。別の態様において、“実質的に純粋な”は、約 95 % 以上の純度であることを意味する。別の態様において、“実質的に純粋な”は、約 98 % 以上の純度であることを意味する。別の態様において、“実質的に純粋な”は、約 99 % 以上の純度であることを意味する。

【0076】

化合物 1（例えば、化合物 1 アモルファス形態または化合物 1 形態 A）に関して、用語“約”および“およそ”が、用量、量または組成物もしくは投与量形態の成分の重量%と関連して用いられるとき、それは、特定の用量、量または重量%から得られるものと同等の薬理学的効果を提供すると当業者に認識される、用量、量または重量%を意味する。具体的には、用語“約”または“およそ”は、当業者により決定される通り、特定の値について許容される誤差を意味し、その値がどのように測定されるか、または決定されるかにある程度左右される。ある態様において、用語“約”または“およそ”は、1、2、3 または 4 標準偏差以内を意味する。ある態様において、用語“約”または“およそ”は、所定の値または範囲の 30 %、25 %、20 %、15 %、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、1 %、0.5 %、0.1 % または 0.05 % 以内を意味する。

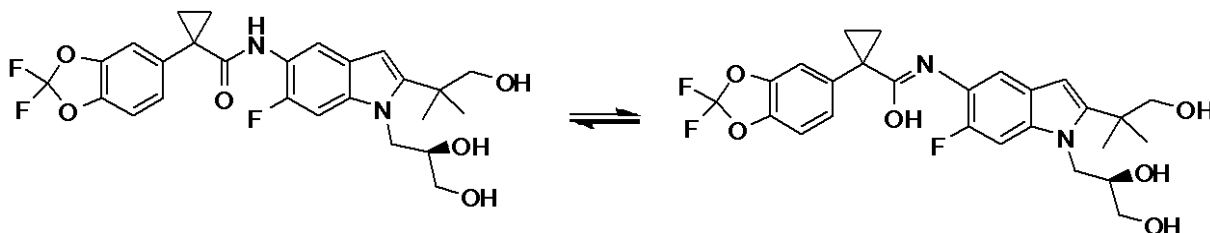
10

20

【0077】

他に特記されない限り、本明細書に記載される構造にはまた、全ての異性体構造（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または立体）異性体）；例えば、各不斉中心に対する R および S 体の立体異性体、(Z) および (E) 二重結合異性体、ならびに (Z) および (E) 立体異性体が包含されることが意図される。故に、単一の立体化学異性体ならびに本発明の化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または立体）異性体混合物は、本発明の範囲内である。化合物 1 の全ての互変異性体形態は、本明細書中に包含される。例えば、化合物 1 は、互変異性体として存在してよく、その両方が本明細書中に包含される。

【化 2】



30

【0078】

さらに、他に特記しない限り、本明細書に記載される構造はまた、1 個以上の同位元素に富む原子の存在のみが異なる化合物を含むことを意味する。例えば、1 個以上の水素原子の重水素もしくはトリチウムによる置換、または 1 個以上の炭素原子の ^{13}C - もしくは ^{14}C - 富化炭素による置換を有する化合物 1 は本発明の範囲内である。かかる化合物は、例えば分析ツール、生物学的アッセイにおけるプローブ、または改善された治療プロフィールを有する化合物として有用である。

40

【0079】

医薬組成物

本発明は、化合物 1 アモルファス形態または化合物 1 形態 A を含む錠剤のような医薬組成物、製剤および固体投与量形態を提供する。いくつかの態様において、化合物 1 は結晶形態 I（化合物 1 形態 I）である。この面のいくつかの態様において、医薬組成物中に存在する化合物 1 の量は、2.5 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg または 200 mg である。この面のいくつかの態様において、医薬組成物中に存在する化合物 1 の重量/重量相対的割合は、10 ないし 55 % である。これらのおよび他の態様において、化合物 1 は、実質的に純粋な化合物 1 アモルファス形態として存在する。“実質的に純粋な”とは、90 % 純度以上；好まし

50

くは、95%純度以上；より好ましくは、99.5%純度以上である（すなわち、化合物1の結晶形態が混入していない）ことを意味する。

【0080】

故に、一面において、本発明は、

- a. 化合物1 アモルファス形態；
- b. 充填剤；
- c. 崩壊剤；
- d. 希釈剤；
- e. 滑沢剤；および
- g. 流動促進剤

10

を含む、医薬組成物を提供する。

【0081】

この面の一態様において、医薬組成物は2.5mgの化合物1 アモルファス形態を含む。この面の一態様において、医薬組成物は、5mgの化合物1 アモルファス形態を含む。この面の一態様において、医薬組成物は、10mgの化合物1 アモルファス形態を含む。この面の一態様において、医薬組成物は、25mgの化合物1 アモルファス形態を含む。この面の別の態様において、医薬組成物は、50mgの化合物1 アモルファス形態を含む。この面の別の態様において、医薬組成物は、100mgの化合物1 アモルファス形態を含む。この面の別の態様において、医薬組成物は、125mgの化合物1 アモルファス形態を含む。この面の別の態様において、医薬組成物は、150mgの化合物1 アモルファス形態を含む。この面の別の態様において、医薬組成物は、200mgの化合物1 アモルファス形態を含む。

20

【0082】

いくつかの態様において、医薬組成物は化合物1 アモルファス形態を含み、ここで、化合物1 アモルファス形態は、組成物重量に対して少なくとも4重量%（例えば、少なくとも5重量%、少なくとも10重量%、少なくとも20重量%、少なくとも30重量%、少なくとも40重量%、少なくとも50重量%、または少なくとも60重量%）の量で存在する。

【0083】

いくつかの態様において、医薬組成物は、化合物1 アモルファス形態、充填剤、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤および滑沢剤を含む。この態様において、組成物は、組成物重量に対して約4重量%ないし約50重量%（例えば、約10 - 45重量%）の化合物1 アモルファス形態、より典型的には、組成物重量に対して20重量%ないし約40重量%（例えば、約25 - 30重量%）の化合物1 アモルファス形態を含む。

30

【0084】

いくつかの態様において、医薬組成物は、化合物1 アモルファス形態、充填剤、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤および滑沢剤を含む。この態様において、組成物は、組成物重量に対して約4重量%ないし約50重量%（例えば、約10 - 45重量%）の化合物1 アモルファス形態、より典型的には、組成物重量に対して20重量%ないし約40重量%（例えば、約25 - 30重量%）の化合物1 アモルファス形態を含む。

40

【0085】

組成物中の化合物1 アモルファス形態の濃度は、所望の量の化合物1 アモルファス形態および医薬組成物の所望の溶解プロファイルを得るために必要な医薬組成物の量の様々な因子に左右される。

【0086】

別の態様において、医薬組成物は化合物1を含み、その固体形態中の化合物1は、（例えば、英国のMalvern Instrumentsから市販されているマルバ - ン マスタ - サイザ - を用いて）光散乱により測定された0.1ミクロンないし10ミクロンの平均粒子径を有する。別の態様において、化合物1の粒子サイズは1ミクロンないし5ミクロンである。別の態様において、化合物1は、D50が2.0ミクロンの粒子サイズを有する。

50

【 0 0 8 7 】

上記の通り、化合物 1 アモルファス形態に加えて、本発明のいくつかの態様において、経口投与される医薬組成物はまた、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、希釈剤、流動促進剤、滑沢剤、着色剤、または芳香剤およびそれらの任意の組み合わせのような 1 種以上の添加剤を含む。

【 0 0 8 8 】

本発明に好適な充填剤は、医薬組成物の成分に適合可能であり、すなわちそれらは、医薬組成物の溶解性、硬度、化学的安定性、物理的安定性または生物学的活性を実質的に低減させることがない。充填剤の例としては、セルロース、修飾セルロース（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース）、セルロースアセテート、微結晶セルロース、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、デンプン類（例えば、コーンデンプン、ジャガイモデンプン）、糖類（例えば、ソルビトール、ラクトース、スクロースなど）、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

10

【 0 0 8 9 】

故に、一態様において、医薬組成物は、組成物の重量に対して少なくとも 5 重量%（例えば、少なくとも約 20 重量%、少なくとも約 30 重量%、または少なくとも約 40 重量%）の量の少なくとも 1 つの充填剤を含む。例えば、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 10 重量%ないし約 60 重量%（例えば、約 10 重量%ないし約 55 重量%、約 15 重量%ないし約 30 重量%、または約 20 重量%ないし約 25 重量%）の充填剤を含む。別の例では、医薬組成物は、組成物の重量に対して少なくとも約 20 重量%（例えば、少なくとも 20 重量%）の微結晶セルロース、例えば MCC Avicel PH102 を含む。

20

【 0 0 9 0 】

本発明に好適な崩壊剤は、医薬組成物の分散性を向上させ、且つ医薬組成物の成分と適合し、すなわち、崩壊剤は、医薬組成物の化学的安定性、物理的安定性、硬度または生物学的活性を実質的に低減させない。崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムまたはそれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 0 9 1 】

故に、一態様において、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 10 重量%以下（例えば、約 7 重量%以下、約 6 重量%以下、または約 5 重量%以下）の量の崩壊剤を含む。例えば、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 1 重量%ないし約 10 重量%（例えば、約 1.5 重量%ないし約 7.5 重量%または約 2.5 重量%ないし約 6 重量%）の崩壊剤を含む。ある例では、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 0.1%ないし約 10 重量%（例えば、約 0.5 重量%ないし約 7.5 重量%または約 1.5 重量%ないし約 6 重量%）の崩壊剤を含む。さらなる他の例では、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 0.5%ないし約 10 重量%（例えば、約 1.5 重量%ないし約 7.5 重量%または約 2.5 重量%ないし約 6 重量%）の崩壊剤を含む。

30

【 0 0 9 2 】

本発明に好適な界面活性剤は、医薬組成物の湿潤性を向上させ、且つ医薬組成物の成分に適合可能であり、すなわち、界面活性剤は、医薬組成物の化学的安定性、物理的安定性、硬度、または生物学的活性を実質的に低減させない。界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ナトリウムステアリルフマレート（SSF）、ポリオキシエチレン 20 ソルビタンモノオレアート（例えば、Tween（商標））、またはそれらの任意の組み合わせなどが挙げられる。

40

【 0 0 9 3 】

故に、一態様において、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 10 重量%以下（例えば、約 5 重量%以下、約 2 重量%以下、約 1 重量%以下、約 0.8 重量%以下、または約 0.6 重量%以下）の界面活性剤を含む。例えば、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 10 重量%ないし約 0.1 重量%（例えば、約 5 重量%ないし約 0.2 重量%または約 2 重量%ないし約 0.3 重量%）の界面活性剤を含む。さらに別の例では、医薬組成物は

50

、組成物の重量に対して約 10 重量%ないし約 0.1 重量%（例えば、約 5 重量%ないし約 0.2 重量%または約 2 重量%ないし約 0.3 重量%）のラウリル硫酸ナトリウムを含む。

【0094】

本発明に好適な希釈剤は、所望のサイズの錠剤を製造するために製剤に必要とされるかさ高さを付加し得て、一般的に、医薬組成物の成分に適合可能であり、すなわち、希釈剤は、医薬組成物の溶解性、硬度、化学的安定性、物理的安定性または生物学的活性を実質的に低減させない。希釈剤の例としては、糖類、例えば粉砂糖、圧縮糖（compressible sugar）、デキストレート（dextrate）、デキストリン、デキストロース、ラクトース、ラクトース一水和物、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび修飾セルロース、例えば、粉末化セルロース、タルク、リン酸カルシウム、デンプンまたはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

10

【0095】

故に、一態様において、医薬組成物は、組成物の重量に対して 40 重量%以下（例えば、35 重量%以下、30 重量%以下、25 重量%以下、20 重量%以下、15 重量%以下、または 10 重量%以下）の希釈剤を含む。例えば、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 40 重量%ないし約 1 重量%（例えば、約 35 重量%ないし約 5 重量%または約 30 重量%ないし約 7 重量%、約 25 重量%ないし約 15 重量%）の希釈剤を含む。別の例において、医薬組成物は、組成物の重量に対して 40 重量%以下（例えば、35 重量%以下または 25 重量%以下）のラクトース一水和物を含む。さらに別の例において、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 35 重量%ないし約 1 重量%（例えば、約 30 重量%ないし約 5 重量%または約 25 重量%ないし約 10 重量%）のラクトース一水和物を含む。

20

【0096】

本発明に好適な流動促進剤は、医薬組成物の流動性を向上させ、且つ医薬組成物の成分に適合可能であり、すなわち、流動促進剤は、医薬組成物の溶解度、硬度、化学的安定性、物理的安定性、または生物学的活性を実質的に低減させない。流動促進剤の例には、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0097】

故に、一態様において、医薬組成物は、組成物の重量に対して 2 重量%以下（例えば、1.75 重量%、1.25 重量%以下、または 1.00 重量%以下）の量の流動促進剤を含む。例えば、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 2 重量%ないし約 0.05 重量%（例えば、約 1.5 重量%ないし約 0.07 重量%または約 1.0 重量%ないし約 0.09 重量%）の流動促進剤を含む。別の例では、医薬組成物は、組成物の重量に対して 2 重量%以下（例えば、1.75 重量%、1.25 重量%以下、または 1.00 重量%以下）のコロイド状二酸化ケイ素を含む。さらに別の例では、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 2 重量%ないし約 0.05 重量%（例えば、約 1.5 重量%ないし約 0.07 重量%または約 1.0 重量%ないし約 0.09 重量%）のコロイド状二酸化ケイ素を含む。

30

【0098】

いくつかの態様において、医薬組成物は、表面（例えば、混合用ボウルの表面、圧縮加工型および/またはパンチ）への顆粒ビーズ混合物の接着を阻止し得る滑沢剤を含み得る、経口固体医薬投与量形態を含み得る。滑沢剤はまた、顆粒内の粒子間摩擦を低減し、圧縮および打抜プレスからの圧縮された医薬組成物の取り出しを改善し得る。滑沢剤はまた、医薬組成物の成分に適合可能であり、すなわち、滑沢剤は、医薬組成物の溶解性、硬度または生物学的活性を実質的に低減させない。滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ロイシン、ベヘン酸グリセリル、硬化植物油またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。一態様において、医薬組成物は、組成物の重量に対して 5 重量%以下（例えば、4.75 重量%、4.0 重量%以下、または 3.00 重量%以下、または 2.0 重量%以下）の量の滑沢剤を含む。例えば、医薬組成物は、組成物の重量に対して約 5 重量%ないし約 0.10 重量%（例えば、約 4.5 重量%ないし約

40

50

0.5重量%または約3重量%ないし約0.5重量%)の滑沢剤を含む。別の例において、医薬組成物は、組成物の重量に対して5重量%以下(例えば、4.0重量%以下、3.0重量%以下、または2.0重量%以下、または1.0重量%以下)のステアリン酸マグネシウムを含む。さらに別の例において、医薬組成物は、組成物の重量に対して約5重量%ないし約0.10重量%(例えば、約4.5重量%ないし約0.15重量%または約3.0重量%ないし約0.50重量%)のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0099】

本発明の医薬組成物は、組成物の視覚的好感度、味、および/または香気を向上させるために1種以上の着色剤、香味剤および/または香料を含んでよい。好適な着色剤、香味剤または香料は、医薬組成物の成分に適合可能であり、すなわち、それらは、医薬組成物の溶解度、化学的安定性、物理的安定性、硬度、または生物学的活性を実質的に低減させない。一態様において、医薬組成物は、着色剤、香味剤および/または香料を含む。一態様において、本発明により供される医薬組成物は紫色である。

10

【0100】

いくつかの態様において、医薬組成物は錠剤を含むか、または錠剤に製剤されてよく、該錠剤は、着色剤でコーティングされ、好適なインクを使用してロゴ、他の画像、および/またはテキストでラベルを付されてもよい。さらに他の態様において、医薬組成物は錠剤を含むか、または錠剤に製剤されてよく、該錠剤は着色剤でコーティングされ、ワックス加工され、好適なインクを使用してロゴ、他の画像、および/またはテキストでラベルを付されてもよい。好適な着色剤およびインクは、医薬組成物の成分に適合可能であり、すなわち、着色剤は、医薬組成物の溶解度、化学的安定性、物理的安定性、硬度、または生物学的活性を実質的に低減させない。好適な着色剤およびインクは、任意の色であってよく、水ベースであるか溶媒ベースである。一態様において、医薬組成物から製剤した錠剤を着色剤でコーティングし、次いで、好適なインクを使用してロゴ、他の画像、および/またはテキストでラベルを付する。例えば、本明細書中に記載の医薬組成物を含む錠剤を、約3重量%(例えば、約6重量%未満または約4重量%未満)の着色剤を含むフィルムコーティングでコーティングすることができる。着色した錠剤を、好適なインクを使用して、錠剤中の活性成分の含量を表示したロゴおよびテキストでラベルを付することができる。別の例では、本明細書に記載の医薬組成物を含む錠剤を、約3重量%(例えば、約6重量%未満または約4重量%未満)の着色剤を含むフィルムコーティングでコーティングすることができる。

20

30

【0101】

別の態様において、医薬組成物から製剤した錠剤を、着色剤でコーティングし、ワックス処理し、次いで、好適なインクを使用してロゴ、他の画像、および/またはテキストでラベルを付する。例えば、本明細書に記載の医薬組成物を含む錠剤を、約3重量%(例えば、約6重量%未満または約4重量%未満)の着色剤を含むフィルムコーティングでコーティングすることができる。着色した錠剤を、出発錠剤コア重量の約0.01% w/wに秤量したカルナウバ蠟粉末でワックス処理することができる。ワックス処理した錠剤を、好適なインクを使用して錠剤中の活性成分の強度を表示したロゴおよびテキストでラベルを付することができる。別の例では、本明細書に記載の医薬組成物を含む錠剤を、約3重量%(例えば、約6重量%未満または約4重量%未満)の着色剤を含むフィルムコーティングでコーティングすることができる。着色した錠剤を、出発錠剤コア重量の約0.01% w/wに秤量したカルナウバ蠟粉末でワックス処理することができる。ワックス処理した錠剤を、黒色インク(例えば、オパコード(登録商標)S-1-17823、溶媒ベースのインク、Colorcon, Inc. of West Point, PA. より市販されている)のような医薬グレードのインクを使用して錠剤中の活性成分の強度を表示したロゴおよびテキストでラベルを付することができる。

40

【0102】

一例の医薬組成物は、組成物の重量に対して約4重量%ないし約70重量%(例えば、約10重量%ないし約60重量%、約15重量%ないし約50重量%、約25重量%ない

50

し約 50 重量%、約 20 重量%ないし約 70 重量%、約 30 重量%ないし約 70 重量%、約 40 重量%ないし約 70 重量%、または約 50 重量%ないし約 70 重量%)の化合物 1

アモルファス形態を含む。上記の組成物はまた、1 種以上の薬学的に許容される添加剤、例えば約 20 重量%ないし約 50 重量%の充填剤；約 1 重量%ないし約 5 重量%の崩壊剤；約 2 重量%ないし約 0.25 重量%の界面活性剤；約 1 重量%ないし約 30 重量%の希釈剤；約 2 重量%ないし約 0.05 重量%の流動促進剤；および、約 5 重量%ないし約 0.1 重量%の滑沢剤を含み得る。または、該医薬組成物は、組成物の重量に対して約 15 重量%ないし約 70 重量%（例えば、約 20 重量%ないし約 60 重量%、約 25 重量%ないし約 55 重量%、または約 30 重量%ないし約 50 重量%）の化合物 1 アモルファス形態；ならびに、1 種以上の添加剤、例えば、約 20 重量%ないし約 50 重量%の充填剤；約 1 重量%ないし約 5 重量%の崩壊剤；約 2 重量%ないし約 0.25 重量%の界面活性剤；約 1 重量%ないし約 30 重量%の希釈剤；約 2 重量%ないし約 0.05 重量%の流動促進剤；および、約 5 重量%ないし約 0.1 重量%の滑沢剤を含む組成物を包含する。

【0103】

別の例の医薬組成物は、組成物の重量に対して約 4 重量%ないし約 70 重量%（例えば、約 10 重量%ないし約 60 重量%、約 15 重量%ないし約 50 重量%、約 25 重量%ないし約 50 重量%、約 20 重量%ないし約 70 重量%、約 30 重量%ないし約 70 重量%、約 40 重量%ないし約 70 重量%、または約 50 重量%ないし約 70 重量%）の化合物 1 アモルファス形態、ならびに 1 種以上の添加剤、例えば、約 20 重量%ないし約 50 重量%の充填剤；約 1 重量%ないし約 5 重量%の崩壊剤；約 2 重量%ないし約 0.25 重量%の界面活性剤；約 1 重量%ないし約 30 重量%の希釈剤；約 2 重量%ないし約 0.05 重量%の流動促進剤；および、約 2 重量%ないし約 0.1 重量%の滑沢剤を含む。

【0104】

一態様において、本発明は、

- a. 組成物の重量に対して約 25 重量%の化合物 1 アモルファス形態；
 - b. 組成物の重量に対して約 22.5 重量%の微結晶セルロース；
 - c. 組成物の重量に対して約 22.5 重量%のラクトース一水和物；
 - d. 組成物の重量に対して約 3 重量%のナトリウムクロスカルメロースナトリウム；
 - e. 組成物の重量に対して約 0.25 重量%のラウリル硫酸ナトリウム；
 - f. 組成物の重量に対して約 0.5 重量%のステアリン酸マグネシウム；および
 - g. 組成物の重量に対して約 1.25 重量%のコロイド状シリカ
- を含む、乾式混合または粒状医薬組成物である。

【0105】

一態様において、本発明は、

- a. 組成物の重量に対して約 25 重量%の化合物 1 アモルファス形態；
- b. 組成物の重量に対して約 22.5 重量%の微結晶セルロース；
- c. 組成物の重量に対して約 22.5 重量%のラクトース一水和物；
- d. 組成物の重量に対して約 3 重量%のナトリウムクロスカルメロースナトリウム；
- e. 組成物の重量に対して約 0.25 重量%のラウリル硫酸ナトリウム；
- f. 組成物の重量に対して約 0.5 重量%のステアリン酸マグネシウム；
- g. 組成物の重量に対して約 1.25 重量%のコロイド状シリカ；および
- h. 約 25 重量%のポリマー

を含む、乾式混合または粒状医薬組成物である。

【0106】

一態様において、本発明は、

- a. 組成物の重量に対して約 5 重量%の化合物 1 アモルファス形態；
- b. 組成物の重量に対して約 42.9 重量%の微結晶セルロース；
- c. 組成物の重量に対して約 42.9 重量%のラクトース一水和物；
- d. 組成物の重量に対して約 3 重量%のナトリウムクロスカルメロースナトリウム；
- e. 組成物の重量に対して約 0.5 重量%のステアリン酸マグネシウム；

g . 組成物の重量に対して約 1 . 2 5 重量 % のコロイド状シリカ ; および
h . 約 5 重量 % のポリマー

を含む、乾式混合または粒状医薬組成物である。

【 0 1 0 7 】

別の態様において、ポリマーは H P M C A S である。

【 0 1 0 8 】

本発明の医薬組成物は、錠剤形態、カプセル形態、パウチ形態、ロゼンジ形態または経口投与に好適な他の形態に処理され得る。故に、いくつかの態様において、医薬組成物は錠剤形態である。

【 0 1 0 9 】

さらに別の本発明の経口医薬組成物において、初期硬度が $5 - 21 \text{ Kp} \pm 20\%$ の錠剤形の医薬組成物は、組成物の重量に対して約 2 5 重量 % の化合物 1 アモルファス形態 ; 組成物の重量に対して約 2 2 . 5 重量 % の微結晶性セルロース ; 組成物の重量に対して約 2 2 . 5 重量 % のラクトース水和物 ; 組成物の重量に対して約 3 重量 % のナトリウムクロスカルメロスナトリウム ; 組成物の重量に対して約 0 . 2 5 重量 % のラウリル硫酸ナトリウム ; 組成物の重量に対して約 0 . 5 重量 % のステアリン酸マグネシウム ; および、組成物の重量に対して約 1 . 2 5 重量 % のコロイド状シリカを含む。錠剤形の医薬組成物中の化合物 1 アモルファス形態の量は、1 錠剤当たり、約 2 5 m g ないし約 2 0 0 m g 、例えば 5 0 m g 、 7 5 m g 、 1 0 0 m g 、 1 5 0 m g または 2 0 0 m g の範囲である。

【 0 1 1 0 】

ある態様において、錠剤形の医薬組成物は、約 1 0 m g の化合物 1 アモルファス形態を含む。ある態様において、錠剤形の医薬組成物は、約 5 0 g の化合物 1 アモルファス形態を含む。ある態様において、錠剤形の医薬組成物は、約 1 0 0 g の化合物 1 アモルファス形態を含む。

【 0 1 1 1 】

本発明の別の面は、化合物 1 アモルファス形態および他の添加剤 (例えば、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、流動促進剤、着色剤、滑沢剤、またはそれらの任意の組み合わせ) (それぞれ、上記および下記の実施例に記載の通りである) を含む錠剤またはカプセル剤からなる医薬製剤であって、該錠剤は、約 3 0 分間に、少なくとも約 5 0 % (例えば、少なくとも約 6 0 % 、少なくとも約 7 0 % 、少なくとも約 8 0 % 、少なくとも約 9 0 % 、または少なくとも約 9 9 %) が溶解する溶解性を有する、医薬製剤を提供する。一例において、医薬組成物は、2 5 m g ないし 2 0 0 m g 、例えば 2 5 m g 、 5 0 m g 、 7 5 m g 、 1 0 0 m g 、 1 5 0 m g または 2 0 0 m g の範囲の量の化合物 1 アモルファス形態、ならびに 1 種以上の添加剤 (例えば、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、流動促進剤、着色剤、滑沢剤またはそれらの任意の組み合わせ) (それぞれ、上記および下記の実施例に記載の通りである) を含む錠剤からなり、該錠剤は、約 3 0 分間に、約 5 0 % ないし約 1 0 0 % (例えば、約 5 5 % ないし約 9 5 % または約 6 0 % ないし約 9 0 %) が溶解する溶解性を有する。

【 0 1 1 2 】

一態様において、錠剤は、少なくとも約 1 0 m g (例えば、少なくとも約 2 5 m g 、少なくとも約 3 0 m g 、少なくとも約 4 0 m g 、または少なくとも約 5 0 m g) の化合物 1 アモルファス形態 ; ならびに、充填剤、希釈剤、崩壊剤、界面活性剤、流動促進剤および滑沢剤から選択される 1 種以上の添加剤を含む組成物を含む。別の態様において、錠剤は、少なくとも約 1 0 m g (例えば、少なくとも約 2 5 m g 、少なくとも約 3 0 m g 、少なくとも約 4 0 m g 、少なくとも約 5 0 m g 、少なくとも約 1 0 0 m g 、または少なくとも 1 5 0 m g) の化合物 1 アモルファス形態ならびに充填剤、希釈剤、崩壊剤、界面活性剤、流動促進剤および滑沢剤から選択される 1 種以上の添加剤を含む組成物を含む。

【 0 1 1 3 】

溶解を、約 3 7 の温度で約 5 0 - 7 5 r p m で撹拌しながら、5 0 m M の一リン酸カリウムを用いて p H 6 . 8 で緩衝した 9 0 0 m L の D I 水に溶解した 0 . 1 % C T A B

10

20

30

40

50

の溶解媒質を用いる標準的USPタイプII装置で測定することができる。単一の実験錠剤を、該装置の各試験容器中で試験する。溶解はまた、約37の温度で約65rpmで搅拌しながら、900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)に溶解した0.7%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を用いる標準的USPタイプII装置で測定することもできる。単一の実験錠剤を、該装置の各試験容器中で試験する。溶解はまた、約37の温度で約65rpmで搅拌しながら、900mLの50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)に溶解した0.5%ラウリル硫酸ナトリウムの溶解媒質を用いて標準的なUSPタイプII装置を使用して測定することもできる。単一の実験錠剤を、該装置の各試験容器中で試験する。

【0114】

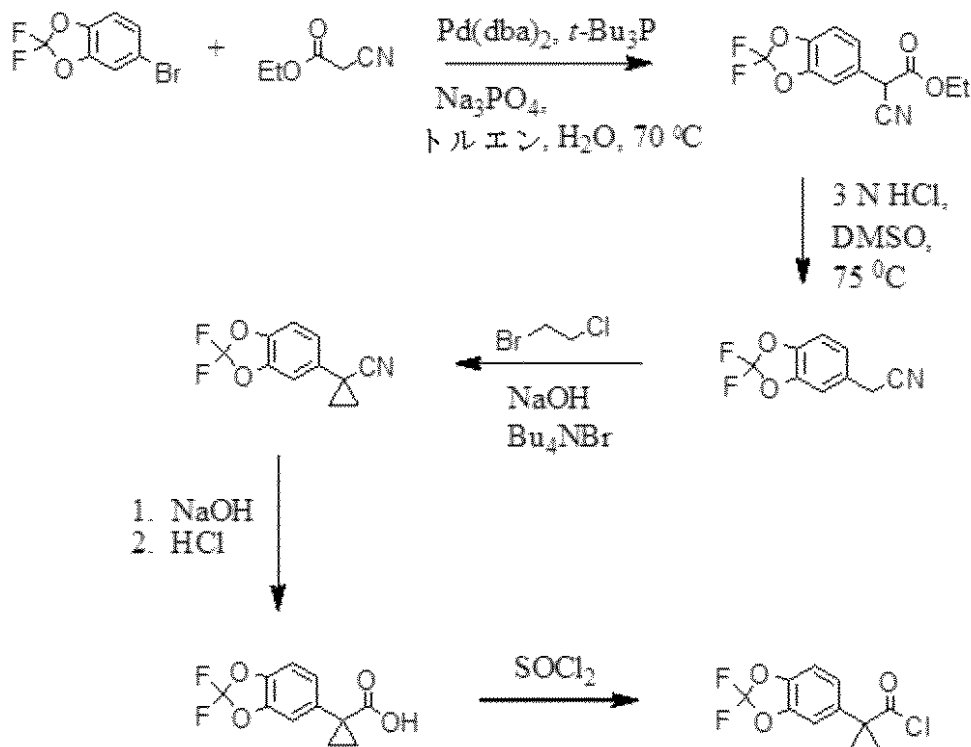
10

化合物1 アモルファス形態および化合物1形態Aの製造方法

化合物1は、出発化合物として用いられ、一態様において、スキーム1-4に従い、酸塩化物部分とアミン部分をカップリングさせて製造することができる。

スキーム1. 塩化物部分の合成

【化3】



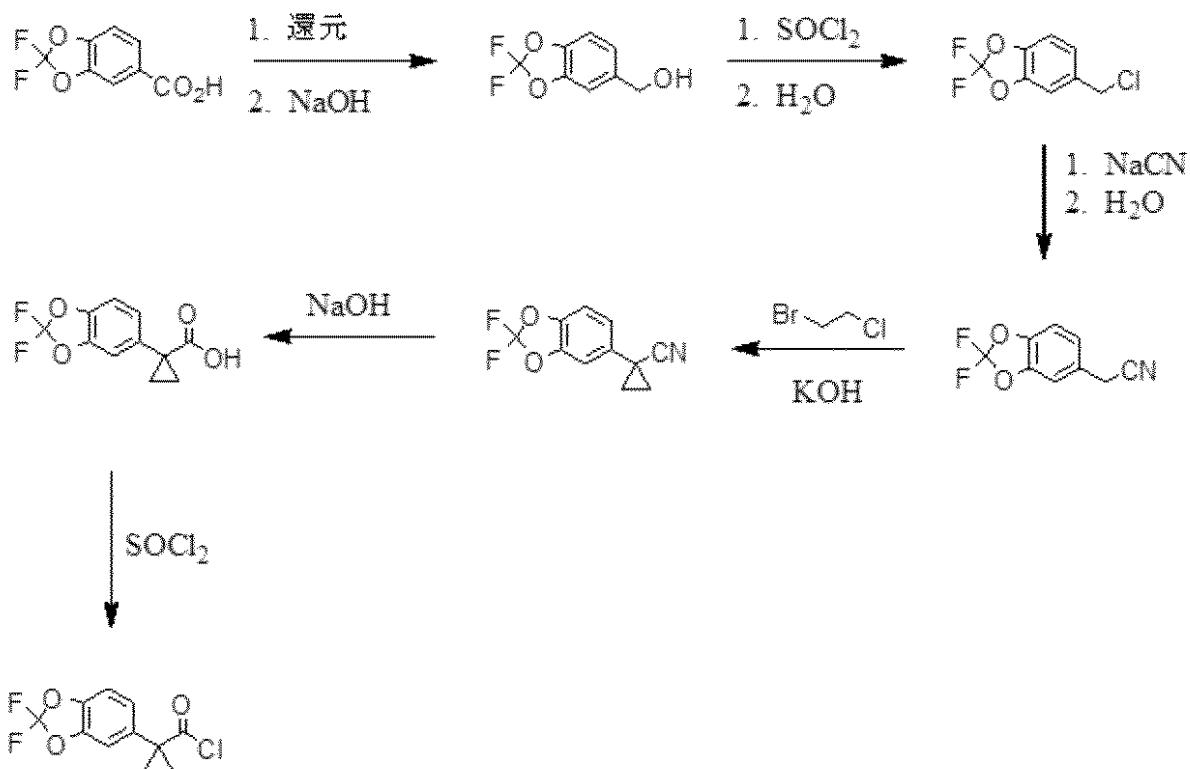
20

30

【0115】

スキーム2. 塩化物部分の合成 - 別の合成

【化4】



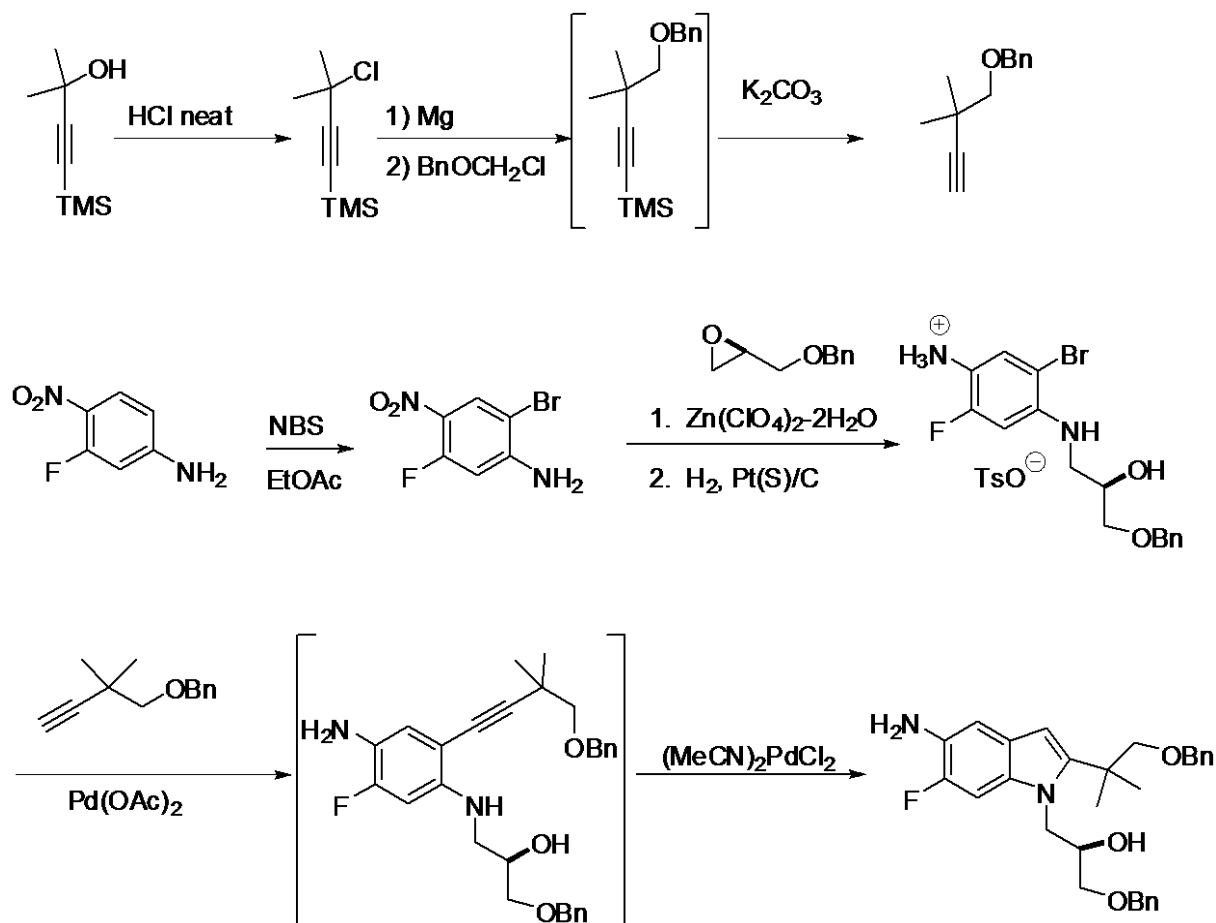
10

20

【0116】

スキーム3．アミン部分の合成

【化5】



30

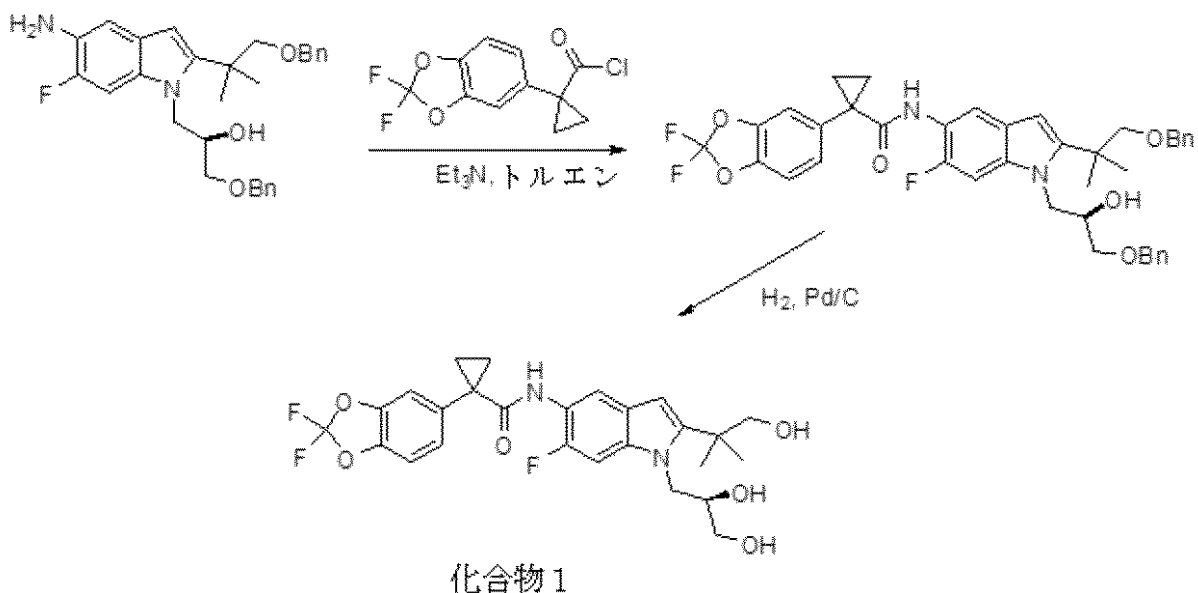
40

【0117】

50

スキーム 4 . 化合物 1 の形成

【化 6】



10

【0118】

化合物 1 アモルファス形態の製造方法

20

化合物 1、あるいは化合物 1 の結晶形態から出発して、化合物 1 アモルファス形態を、回転蒸発法または噴霧乾燥法により製造することができる。

【0119】

化合物 1 をメタノールのような適当な溶媒に溶解し、メタノールを回転蒸発により除去して、泡状生成物である化合物 1 アモルファス形態を得る。いくつかの態様において、温水浴を、蒸発を早めるために用いる。

【0120】

化合物 1 アモルファス形態はまた、化合物 1 から噴霧乾燥法を用いて製造され得る。噴霧乾燥は、液体供給物を乾燥した粒子形態に変換する工程である。所望により、流動床乾燥または真空乾燥のような二次的乾燥工程を、残留溶媒を薬学的に許容されるまで減少させるために使用できる。典型的に、噴霧乾燥は、例えば高度に分散した液体懸濁液または溶液、および、液滴の蒸発および乾燥を生ずるのに十分量の熱空気を接触させることを含む。噴霧乾燥すべき製剤は、選択した噴霧乾燥装置を使用して霧化し得る全ての溶液、粗製懸濁液、スラリー、コロイド状分散体、またはペーストであり得る。標準法において、本製剤は、溶媒を蒸発させ、所望の生成物をコレクター(例えば、サイクロン)へ輸送する暖かい濾過空気の流れの中に噴霧される。次いで、消費された空気を溶媒と共に廃棄するか、あるいは消費された空気を、溶媒を捕捉しリサイクルする可能性を高めるために凝集器(コンデンサー)に送る。市販されているタイプの装置を本噴霧乾燥の実行に使用できる。例えば、市販の噴霧乾燥機はBuchi Ltd. およびNiroにより製造されている(例えば、Niroにより製造されているPSDラインの噴霧乾燥機)(US 2004/0105820 ; US 2003/0144257 参照)。

30

40

【0121】

噴霧乾燥は、典型的に約 3 重量% から約 30 重量%、例えば約 4 重量% から約 20 重量%、好ましくは少なくとも約 10 重量% の固体負荷量(すなわち、薬剤 + 添加剤)を用いる。一般に、固体負荷量の上限は、得られる溶液の粘性(例えば、ポンプ輸送できる能力)、得られる溶液および溶液中の成分の溶解度により決定される。一般に、溶液の粘性は、得られる粉末生成物の粒子サイズを決定し得る。

【0122】

噴霧乾燥の技術および方法は、Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D.W. Green & J.O. Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984); およ

50

びMarshall “Atomization and Spray - Drying” 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954)に見ることができる。一般に、本噴霧乾燥は、約60 から約200、例えば、約95 から約185、約110 から約182、約96 から約180、例えば、約145 の入口温度で行う。本噴霧乾燥は、一般に約30 から約90、例えば約40 から約80、約45 から約80、例えば、約75 の出口温度で行う。噴霧化流速は、一般的に、約4 kg/hないし約12 kg/h、例えば、約4.3 kg/hないし約10.5 kg/h、例えば、約6 kg/hまたは約10.5 kg/hである。供給流速は、一般的に、約3 kg/hないし約10 kg/h、例えば、約3.5 kg/hないし約9.0 kg/h、例えば、約8 kg/hまたは約7.1 kg/hである。噴霧化率は、一般的に、約0.3ないし1.7、例えば約0.5ないし1.5、例えば約0.8または約1.5である。

10

【0123】

溶媒の除去は、トレイ乾燥、流動床乾燥(例えば、およそ室温から約100)、真空乾燥、マイクロ波乾燥、回転ドラム乾燥または双円錐形真空乾燥(例えば、およそ室温から約200)のような連続した乾燥段階を必要とし得る。

【0124】

一態様において、固体分散体は、流動床乾燥される。

【0125】

ある工程において、溶媒は、揮発性溶媒、例えば約100 未満の沸点を有する溶媒を含む。いくつかの態様において、溶媒は、溶媒の混合物、例えば揮発性溶媒の混合物または揮発性および不揮発性溶媒の混合物を含む。溶媒の混合物が使用されるとき、該混合物は、1種以上の不揮発性溶媒を含み得、例えば、不揮発性溶媒が、混合物中に、約15%未満、例えば約12%未満、約10%未満、約8%未満、約5%未満、約3%未満、または約2%未満存在する。

20

【0126】

好ましい溶媒は、化合物1が、少なくとも約10 mg/ml(例えば、少なくとも約15 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、30 mg/ml、35 mg/ml、40 mg/ml、45 mg/ml、50 mg/ml、またはそれ以上)の溶解性を有する溶媒である。より好ましい溶媒には、化合物1が、少なくとも約20 mg/mlの溶解性を有するものが挙げられる。

30

【0127】

試され得る溶媒の例としては、アセトン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジオキサン、酢酸エチル、エチルエーテル、氷酢酸(HAc)、メチルエチルケトン(MEK)、N-メチル-2-ピロリジノン(NMP)、メチル tert-ブチルエーテル(MTBE)、テトラヒドロフラン(THF)、ペンタン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸イソプロピル、およびトルエンが挙げられる。共溶媒の例としては、アセトン/DMSO、アセトン/DMF、アセトン/水、MEK/水、THF/水、ジオキサン/水が挙げられる。2溶媒系において、溶媒は、約0.1%ないし約99.9%存在し得る。いくつかの好ましい態様において、水は、アセトンとの共溶媒であり、ここで、水は約0.1%ないし約15%、例えば約9%ないし約11%、例えば約10%存在する。いくつかの好ましい態様において、水は、MEKとの共溶媒であり、ここで、水は、約0.1%ないし約15%、例えば約9%ないし約11%、例えば約10%存在する。いくつかの態様において、溶媒溶液は、3種の溶媒を含む。例えば、アセトンおよび水は、DMA、DMF、DMI、DMSO、またはHAcのような第3の溶媒と混合され得る。アモルファス化合物1が固体アモルファス分散体の1成分である例において、好ましい溶媒は、化合物1とポリマーの両方を溶解する。好適な溶媒としては、上記の溶媒、例えば、MEK、アセトン、水、メタノール、およびそれらの混合物が挙げられる。

40

50

【0128】

粒子サイズおよび乾燥温度範囲 h あ、最適な固体分散体を製造するために改変され得る。当業者には明らかなとおり、小さい粒子サイズは、改善された溶媒除去をもたらし得る。しかしながら、本発明者らは、より小さい粒子サイズが、ある条件下で、錠剤化のような下流の工程に最適な固体分散体を提供しない綿毛状の粒子 (fluffy particle) をもたらし得ることを見いだした。より高い温度では、化合物 1 の結晶化または化学的分解が起こり得る。より低い温度では、十分量の溶媒が除去され得ない。本明細書で供する方法は、最適粒子サイズおよび最適乾燥温度を提供する。

【0129】

一般的に、粒子サイズは、 D_{10} (μm) が約 5 未満、例えば約 4.5 未満、約 4.0 未満、または約 3.5 未満であり、 D_{50} (μm) が一般に約 17 未満、例えば約 16 未満、約 15 未満、約 14 未満、約 13 未満であり、および D_{90} (μm) が一般に約 175 未満、例えば約 170 未満、約 170 未満、約 150 未満、約 125 未満、約 100 未満、約 90 未満、約 80 未満、約 70 未満、約 60 未満、または約 50 未満となるものである。一般に噴霧乾燥粒子のバルク密度は、約 $0.08 g/cc$ ~ 約 $0.20 g/cc$ 、例えば約 0.10 ~ 約 $0.15 g/cc$ 、例えば約 $0.11 g/cc$ または約 $0.14 g/cc$ である。一般に噴霧乾燥粒子のタップ密度は、10 タップについては、約 $0.08 g/cc$ ~ 約 $0.20 g/cc$ 、例えば約 0.10 ~ 約 $0.15 g/cc$ 、例えば約 $0.11 g/cc$ または約 $0.14 g/cc$ の範囲であり、500 タップについては、 $0.10 g/cc$ ~ 約 $0.25 g/cc$ 、例えば約 0.11 ~ 約 $0.21 g/cc$ 、例えば約 $0.15 g/cc$ 、約 $0.19 g/cc$ 、または約 $0.21 g/cc$ であり、1250 タップについては、約 $0.15 g/cc$ ~ 約 $0.27 g/cc$ 、例えば約 0.18 ~ 約 $0.24 g/cc$ 、例えば約 $0.18 g/cc$ 、約 $0.19 g/cc$ 、約 $0.20 g/cc$ 、または約 $0.24 g/cc$ であり、2500 タップについては、 $0.15 g/cc$ ~ 約 $0.27 g/cc$ 、例えば約 0.18 ~ 約 $0.24 g/cc$ 、例えば約 $0.18 g/cc$ 、約 $0.21 g/cc$ 、約 $0.23 g/cc$ 、または約 $0.24 g/cc$ である。

【0130】

ポリマー

化合物 1 アモルファス形態およびポリマー (または固体担体) を含む固体分散体もまた本発明に包含される。例えば、化合物 1 は、固体アモルファス分散体の一成分としてアモルファス化合物として存在する。固体アモルファス分散体は、一般的に、化合物 1 およびポリマーを含む。ポリマーの例としては、HPMC または HPMCAS のようなセルロースポリマー、および PVP/VA のようなピロリドン含有ポリマーがある。いくつかの態様において、固体アモルファス分散体は、1 種以上のさらなる添加剤、例えば界面活性剤を含む。

【0131】

一態様において、ポリマーは水性媒質に溶解可能である。ポリマーの溶解度は、 pH 非依存的または pH 依存的であり得る。後者は 1 種以上の腸溶ポリマーを含む。用語「腸溶ポリマー」は、胃の強い酸性環境に対して小腸の弱い酸性環境で優先的に溶解得るポリマー、例えば酸性水性媒質には不溶性であるが、 pH が 5 ~ 6 より高くなると可溶性になるポリマーをいう。好適なポリマーは、化学的および生物学的に不活性であるべきである。固体分散体の物理的安定性を改良するためには、ポリマーは、可能な限り高いガラス転移温度 (T_g) を有するべきである。例えば、好ましいポリマーは、薬物 (すなわち、化合物 1) のガラス転移温度と少なくとも同等またはそれを超えるガラス転移温度を有する。他の好ましいポリマーは、薬物 (すなわち、化合物 1) の約 10 ないし約 15 以内であるガラス転移温度を有する。ポリマーの好適なガラス転移温度の例には、少なくとも約 90、少なくとも約 95、少なくとも約 100、少なくとも約 105、少なくとも約 110、少なくとも約 115、少なくとも約 120、少なくとも約 125、少なくとも約 130、少なくとも約 135、少なくとも約 140、少なくとも約 145、少なくとも約 150、少なくとも約 155、少なくとも約 160、少なくと

も約 165、少なくとも約 170、または少なくとも約 175 がある（乾燥条件下で測定）。理論に縛られることを意図しないが、根本的な機序は、 T_g の高いポリマーの方が一般的に、室温での分子移動度も低くなることであり、これがアモルファス固体分散体の物理的安定性を安定させる上での決定的因子であり得ると考えられている。

【0132】

さらに、ポリマーの吸湿性は、低い、例えば約 10%未満であるべきである。本願において比較を目的とした場合、ポリマーまたは組成物の吸湿性は、約 60%相対湿度を特徴としている。いくつかの好ましい態様において、ポリマーは、約 10%未満の吸水性、例えば約 9%未満、約 8%未満、約 7%未満、約 6%未満、約 5%未満、約 4%未満、約 3%未満、または約 2%未満の吸水性を有する。吸湿性はまた、固体分散体の物理的安定性にも影響を及ぼし得る。一般的に、ポリマーに吸着される水分は、ポリマーおよび得られた固体分散体の T_g を大きく低下させ得ることから、上記の固体分散体の物理的安定性についてもさらに低下させる。

10

【0133】

一態様において、ポリマーは、1種以上の水溶性ポリマー（複数も可）または部分水溶性ポリマー（複数も可）である。水溶性または部分水溶性ポリマーには、セルロース誘導体（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC））またはエチルセルロース；ポリビニルピロリドン（PVP）；ポリエチレングリコール（PEG）；ポリビニルアルコール（PVA）；アクリレート、例えばポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標）E）；シクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン）およびコポリマーおよびその誘導体、例えば PVP-V A（ポリビニルピロリドン-酢酸ビニル）があるが、これらに限定はされない。

20

【0134】

いくつかの態様において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、例えば HPMC E50、HPMC E15 または HPMC 60SH50 である。

【0135】

本明細書に記載の通り、ポリマーは pH 依存的腸溶ポリマーであり得る。かかる pH 依存的腸溶ポリマーには、セルロース誘導体（例えば、酢酸フタル酸セルロース（CAP））、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、カルボキシメチルセルロース（CMC）またはその塩（例えば、ナトリウム塩、例えば（CMC-Na））；セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート（HPCAP）、ヒドロキシプロピルメチル-セルロースアセテートフタレート（HPMCAP）、およびメチルセルロースアセテートフタレート（MCAP）、またはポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標）S）があるが、これらに限定はされない。いくつかの態様において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）である。いくつかの態様において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート H G グレイド（HPMCAS-HG）である。

30

【0136】

さらに別の態様において、ポリマーは、ポリビニルピロリドンコポリマー、例えばビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー（PVP/V A）である。

40

【0137】

化合物 1 がポリマー、例えば HPMC、HPMCAS または PVP/V A ポリマーと固体分散体を形成する態様において、固体分散体の全重量に対するポリマーの量は、約 0.1 重量% ~ 99 重量% の範囲である。他に特記されない限り、分散体内における上記の薬物、ポリマーおよび他の添加剤の割合については重量%で示す。ポリマーの量は、典型的には少なくとも約 20%、好ましくは少なくとも約 30%、例えば少なくとも約 35%、少なくとも約 40%、少なくとも約 45%、または約 50%（例えば、49.5%）である。この量は、典型的には約 99%またはそれ未満、好ましくは約 80%またはそれ未満

50

、例えば約 75 % またはそれ未満、約 70 % またはそれ未満、約 65 % またはそれ未満、約 60 % またはそれ未満、または約 55 % またはそれ未満である。一態様において、ポリマーは、分散体の全重量の約 50 % 以下（さらに具体的には、約 40 % ~ 50 % の範囲、例えば約 49 %、約 49.5 %、または約 50 %）の量で存在する。HPMC および HPMCAS は、ShinEtsu 製の種々のグレードの製品で入手可能であり、例えば、HPMCAS は、AS-LF、AS-MF、AS-HF、AS-LG、AS-MG、AS-HG を含む種々の種類の製品で入手可能である。これらの等級は、各々アセテートおよびサクシネートの置換パーセントにより変化する。

【0138】

いくつかの態様において、化合物 1 およびポリマーは、ほぼ等量で存在し、例えばポリマーと薬物は、各々分散体の重量 % の約半分を構成する。例えば、ポリマーは、約 49.5 % で存在し、薬剤は約 50 % 存在する。

10

【0139】

いくつかの態様において、化合物 1 およびポリマーは合して、噴霧乾燥前に、非固体分散体の全固体含量の 1 w / w % ないし 20 w / w % 存在する。いくつかの態様において、化合物 1 およびポリマーは、合して、噴霧乾燥前に、非固体分散体の全固体含量の 5 w / w % ないし 15 w / w % 存在する。いくつかの態様において、化合物 1 およびポリマーは、合して、噴霧乾燥前に、非固体分散体の全固体含量の約 11 w / w % 存在する。

【0140】

いくつかの態様において、分散体は、さらに他の少量成分、例えば界面活性剤（例えば、SLS）を含む。いくつかの態様において、界面活性剤は、分散体の約 10 % 未満、例えば約 9 % 未満、約 8 % 未満、約 7 % 未満、約 6 % 未満、約 5 % 未満、約 4 % 未満、約 3 % 未満、約 2 % 未満、約 1 %、または約 0.5 % の割合で存在する。

20

【0141】

ポリマーを含む態様では、ポリマーは、固体分散体の安定化に有効な量で存在するべきである。安定化には、化合物 1 の結晶化の阻止または防止が含まれる。かかる安定化は、化合物 1 がアモルファス形態から結晶形態へ変換するのを阻止する。例えば、ポリマーは、化合物 1 の少なくとも一部分（例えば、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 % またはまたはそれ以上）がアモルファス形態から結晶形態へ変換するのを防止する。安定化は、例えば、固体分散体のガラス転移温度を測定するか、アモルファス材料の緩和速度を測定するか、または化合物 1 の溶解度または生物学的利用能を測定することにより測定され得る。

30

【0142】

化合物 1 と組み合わせて使用するのに好適なポリマー、例えば固体分散体、例えばアモルファス固体分散体を形成させるのに好適ポリマーは、以下の特性の一つまたはそれ以上を有するべきである：

【0143】

ポリマーのガラス転移温度は、化合物 1 のガラス転移温度より約 10 ~ 15 程度低い温度とするべきである。好ましくは、ポリマーのガラス転移温度は、化合物 1 のガラス転移温度より高く、一般には薬剤製品の所望の貯蔵温度より少なくとも 50 高い。例えば、少なくとも約 100、少なくとも約 105、少なくとも約 110、少なくとも約 120、少なくとも約 130、少なくとも約 140、少なくとも約 150、少なくとも約 160、またはそれより高温である。

40

【0144】

ポリマーは、相対的に非吸湿性であるべきである。例えば、ポリマーは、標準条件下での貯蔵時には、約 10 % 未満、例えば約 9 % 未満、約 8 % 未満、約 7 % 未満、約 6 % 未満、または約 5 % 未満、約 4 % 未満、または約 3 % 未満の水分吸収であるべきである。好ましくは、ポリマーは、標準条件下での貯蔵時には、吸着水分を実質的に含まない。

【0145】

50

ポリマーは、化合物 1 の溶解度と比較して噴霧乾燥処理に好適な溶媒において同等または改善された溶解度を示すべきである。好ましい態様では、ポリマーは、化合物 1 の場合と同じ溶媒または溶媒系の 1 種以上に溶解し得る。ポリマーは、少なくとも 1 種の非ヒドロキシ含有溶媒、例えば塩化メチレン、アセトンまたはそれらの組合せに可溶性であるのが好ましい。

【0146】

ポリマーは、例えば固体分散体または液体懸濁液中で化合物 1 と組み合わせたとき、ポリマーの非存在下における化合物 1 の溶解度と比べて、またはレファレンスポリマーと組み合わせた場合の化合物 1 の溶解度と比べて、生理学的に関連性のある水性媒質中における化合物 1 の溶解度を増加させるべきである。例えば、ポリマーは、固体アモルファス分散体または液体懸濁液から結晶性化合物 1 に変換するアモルファス化合物 1 の量を減少させることによりアモルファス化合物 1 の溶解度を増加させ得る。

10

【0147】

ポリマーはアモルファス物質の緩和速度を減少させるべきである。

ポリマーは、化合物 1 の物理的および/または化学的安定性を高めるべきである。

ポリマーは、化合物 1 の製造可能性を改善するべきである。

ポリマーは、化合物 1 の取扱い、投与または貯蔵特性の一つまたはそれ以上を改善するべきである。

ポリマーは、他の医薬成分、例えば添加剤と不利な形で相互作用するべきではない。

【0148】

候補ポリマー（または他の成分）の適合性は、アモルファス組成物を形成させるために、本明細書記載の噴霧乾燥法（または他の方法）を用いて試験され得る。候補組成物は、安定性、結晶形成に対する抵抗性、または他の特性に関して比較され、レファレンス調製物、例えばニ - トのアモルファス化合物 1 または結晶性化合物 1 の調製物と比較され得る。例えば、候補組成物を試験することにより、それが溶媒中での結晶化開始までの時間を阻止するかどうか、または制御条件下における所定の時点での変換割合を、レファレンス調製物と比べて少なくとも 50 %、75 %、100 % または 110 % 抑制するか否かを決定し得るか、または候補組成物を試験することにより、それが結晶性化合物 1 と比べて改善された生物学的利用能または溶解度を有するか否かを決定し得る。

20

【0149】

界面活性剤

固体分散体または他の組成物は、界面活性剤を含み得る。界面活性剤または界面活性剤混合物は、一般に固体分散体と水性媒質間の界面張力を減少させる。適当な界面活性剤または界面活性剤混合物はまた、固体分散体からの化合物 1 の水溶性および生物学的利用能を向上させ得る。本発明に関して使用される界面活性剤には、ソルビタン脂肪酸エステル類（例えば、Spans（登録商標））、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類（例えば、Tweens（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（SDBS）ジオクチルナトリウムスルホサクシネート（ドキュセ - ト）、ジオキシコ - ル酸ナトリウム塩（DOSS）、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリスステアレート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド（HTAB）、N - ラウロイルサルコシンナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、Gelucire 44 / 14、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ビタミン E d - アルファトコフェリルポリエチレングリコール 1000 サクシネート（TPGS）、レシチン、MW 677 - 692、グルタン酸ナトリウム水和物、ラブラソール、PEG 8 カプリル / カプリン酸グリセリド、トランスクトール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ソルトール HS - 15、ポリエチレングリコール / ヒドロキシステアレート、タウロコ - ル酸、ブルロニック F 68、ブルロニック F 108、およびブルロニック F 127（または他のいずれかのポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンコポリマー類（Pluronic、登録商標）または飽和ポリグリコール化グリセリド（Gelucirs、登録商標））があるが、これらに限定されない。

30

40

50

本発明に関して使用され得る上記界面活性剤の具体例には、Span 65、Span 25、Tween 20、Capryol 90、Pluronic F108、ラウリル硫酸ナトリウム (SLS)、ビタミン ETPGS、プルロニックおよびコポリマーがあるが、これらに限定されない。SLS が一般的には好ましい。

【0150】

固体分散体の全重量に対する界面活性剤 (例えば、SLS) の量は、0.1 ~ 15% の間であり得る。好ましくは、それは、約 0.5 ~ 約 10%、さらに好ましくは約 0.5 ~ 約 5%、例えば約 0.5 ~ 4%、約 0.5 ~ 3%、約 0.5 ~ 2%、約 0.5 ~ 1% または約 0.5% である。

【0151】

ある態様において、固体分散体の全重量に対する界面活性剤の量は、少なくとも約 0.1、好ましくは約 0.5% である。これらの態様において、界面活性剤は、約 15% まで、好ましくは約 12% まで、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2% または約 1% の量で存在する。界面活性剤が約 0.5 重量% の量で存在する態様が好ましい。

【0152】

候補界面活性剤 (または他の成分) は、ポリマーの試験について記載した内容と同様にして本発明での使用に関する適合性について試験され得る。

【0153】

化合物 1 形態 A の製造方法

一態様において、化合物 1 形態 A は、有効な時間の間、適当な溶媒中で化合物 1 をスラリー化することにより製造される。別の態様において、適当な溶媒は、酢酸エチル、ジクロロメタン、MTBE、酢酸イソプロピル、種々の比の水/エタノール溶液、種々の比の水/アセトニトリル溶液、種々の比の水/メタノール溶液、または種々の比の水/イソプロピルアルコール溶液である。例えば、種々の比の水/エタノール溶液としては、水/エタノール 1:9 (vol/vol)、水/エタノール 1:1 (vol/vol)、および水/エタノール 9:1 (vol/vol) が挙げられる。種々の比の水/アセトニトリル溶液としては、水/アセトニトリル 1:9 (vol/vol)、水/アセトニトリル 1:1 (vol/vol)、および水/アセトニトリル 9:1 (vol/vol) が挙げられる。種々の比の水/メタノール溶液としては、水/メタノール 1:9 (vol/vol)、水/メタノール 1:1 (vol/vol)、および水/メタノール 9:1 (vol/vol) が挙げられる。種々の比の水/イソプロピルアルコール溶液としては、水/イソプロピルアルコール 1:9 (vol/vol)、水/イソプロピルアルコール 1:1 (vol/vol)、および水/イソプロピルアルコール 9:1 (vol/vol) が挙げられる。

【0154】

一般的に、約 40 mg の化合物 1 は、有効な時間の間、室温で、約 1.5 ml の適当な溶媒中 (標的濃度、26.7 mg/ml) でスラリー化される。いくつかの態様において、有効な時間は、約 24 時間ないし約 2 週間である。いくつかの態様において、有効な時間は、約 24 時間ないし約 1 週間である。いくつかの態様において、有効な時間は、約 24 時間ないし約 72 時間である。その後、固体が収集される。

【0155】

別の態様において、化合物 1 形態 A は、適当な溶媒中に化合物 1 を溶解し、次いで溶媒を蒸発させることにより製造される。一態様において、適当な溶媒は、化合物 1 が 20 mg/ml 以上の溶解度を有するものである。例えば、これらの溶媒としては、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトンなどが挙げられる。

【0156】

一般的に、化合物 1 は、適当な溶媒中に溶解され、濾過され、その後、ゆっくり蒸発されるか、または迅速に蒸発される。ゆっくりした蒸発の一例は、化合物 1 溶液を含むバイアルのような容器を、1 つ穴を開けたパラフィンフィルムで覆う。迅速な蒸発の一例は、

化合物 1 溶液を含みバイアルのような容器を封をせずに放置する。その後に固体を集める。

【 0 1 5 7 】

別の面において、本発明は、第一溶媒に化合物 1 を溶解し、化合物 1 がそれに低溶解性（溶解度 $< 1 \text{ mg/ml}$ ）の第二溶液を添加することを含む、化合物 1 形態 A の製造方法の特徴とする。例えば、第一溶媒は、化合物 1 がそれへの溶解度 20 mg/ml 以上である、例えば酢酸エチル、エタノール、イソプロピルアルコール、またはアセトンのような溶媒であり得る。第二溶媒は、例えば、ヘプタンまたは水であり得る。

【 0 1 5 8 】

一般的に、化合物 1 は第一溶媒に溶解され、濾過されて、種晶を取り除かれる。第二溶媒は、拡販しながらゆっくり添加される。固体が沈殿し、濾過により集められる。

10

【 0 1 5 9 】

医薬組成物の製造方法

本発明の投与量単位形態は、混合物または組成物、例えば、粉末または顆粒を、圧力下で圧縮または加圧して、安定な三次元形（例えば、錠剤）を形成することにより製造され得る。本明細書で用いる“錠剤”には、コーティングされるか、またはコーティングされない、全ての形態およびサイズの圧縮された医薬投与量単位形態が包含される。

【 0 1 6 0 】

本明細書で用いる語句“投与量単位形態”は、処置される患者に好適な薬剤の物理的に独立した単位を意味する。一般的に、圧縮された混合物は、圧縮前の混合物の密度よりも高い密度を有する。本発明の投与量単位形態は、凹面および/または凸面、角を丸めた又は丸めない、および円形から直線的な形状を含む、ほとんど全ての形態を有し得る。いくつかの態様において、本発明の圧縮された投与量形態は、平らな面を有する円形の錠剤を含む。本発明の固形医薬投与量形態は、圧縮固体医薬投与量形態を形成する分野の当業者に公知の何れかの圧縮および加圧法により製造され得る。特定の態様において、本発明で提供する製剤は、例えば、関連するテキストブックに記載の通り、製剤分野の当業者に公知の常套方法を用いて製造され得る。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms And Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); Gibson, Pharmaceutical Preformulation And Formulation, CRC Press (2001)（これらの文献は、引用によりその内容を本明細書中に包含させる）を参照のこと。

20

30

【 0 1 6 1 】

造粒および圧縮

いくつかの態様において、活性剤である化合物 1 アモルファス形態および包含される薬学的に許容される添加剤（例えば、充填剤、希釈剤、崩壊剤、界面活性剤、流動促進剤、滑沢剤またはそれらの何れかの組み合わせ）を含む粉末を含む固体形態は、乾燥造粒処理され得る。乾燥造粒処理は、粉末を、さらなる処理に好適なサイズを有する、より大きな粒子に凝集させる。乾燥造粒は、質量の変動または含量の均一性の要求に適合する錠剤を製造することが可能であるために、混合物の流動性を改善し得る。

40

【 0 1 6 2 】

本明細書に記載の製剤は、1 回以上の混合および乾燥造粒工程を用いて製造され得る。混合および造粒工程の順序および回数は、重要ではない。しかしながら、添加剤の少なくとも 1 つおよび化合物 1 は、錠剤への圧縮前に、乾燥造粒または湿式高せん断造粒処理され得る。錠剤圧縮の前に共に製造された化合物 1 アモルファス形態および添加剤の乾燥造粒は、驚くことに、本発明の組成物の成分どうしの近接した物理的接触を提供する、単純で、安価かつ効率的な方法であり、良好な安定特性を有する錠剤製剤をもたらすと考えられる。乾燥造粒は、機械的処理により行われ得て、それは、湿式造粒処理とは対照的に、液体物質を使用することなく（水溶液、有機溶質ベースの溶液またはそれらの混合物の

50

形態のいずれも使用することなく)混合物にエネルギーを転移し、また本発明での実行が予定されている。一般的に機械的処理には、ローラー圧縮により供される圧縮のような圧縮力が必要とされる。乾燥造粒の別法の例としては、スラッシングが挙げられる。

【0163】

いくつかの態様において、ローラー圧縮は、1個以上の物質の高度に強化された機械的圧縮を含む造粒処理である。いくつかの態様において、粉末の混合物を含む医薬組成物は、圧縮され、すなわち2つの反回転ローラーの間でローラー圧縮されて固体シートを作製し、その後、篩いで砕いて粒子状物質を形成する。この粒子状物質において、成分間の近接した機械的接触が得られ得る。ローラー圧縮装置の例としては、Gerteis Maschinen社とProcessengineering AGのMinipactor(登録商標)、Gerteis 3W - Polygranが挙げられる。

10

【0164】

いくつかの態様において、本発明の錠剤圧縮は、液体物質を使用することなく(水溶液、有機溶質ベースの溶液、またはそれらの混合物のいずれも使用せず)行われ得て、すなわち、乾燥造粒処理である。典型的な態様において、得られるコアまたは錠剤は、1ないし15kP;例えば、1.5ないし12.5kP、好ましくは2ないし10kPの範囲の圧縮強度を有する。

【0165】

製造方法の簡単な説明

いくつかの態様において、本明細書に記載の式に当てはめて各成分の重さを測定する。次に、全ての顆粒内成分を篩にかけ、よく混合する。該成分を、好適な滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムを添加して潤滑し得る。次工程は、粉末混合物の圧縮/スラッシングおよび成分の篩い分けを含み得る。次に、圧縮されるか、またはスラッシングされた混合物を、顆粒に粉碎し、所望のサイズを得るために篩い分けする。次に、顆粒を、例えばステアリン酸マグネシウムを添加して潤滑し得る。次いで、本発明の顆粒状組成物を、好適な穿孔機で本発明の種々の医薬製剤に圧縮し得る。要すれば、錠剤を、フィルム、着色剤または他のコーティングで被覆し得る。

20

【0166】

本発明の別の面は、化合物1アモルファス形態および充填剤、希釈剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤から選択される1種以上の添加剤を含む組成物の混合物を提供し、約30分間に少なくとも約50%の溶解性を有する錠剤に該組成物を圧縮することを含む、医薬組成物の製造方法を提供する。

30

【0167】

別の態様において、湿式造粒処理は、粉末および液体成分の混合物から本発明の医薬製剤を得るために行われる。例えば、化合物1アモルファス形態および充填剤、希釈剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤から選択される1種以上の添加剤を含む組成物の混合物を含む医薬組成物を、本明細書に記載の式に当てはめて重さを測定する。次に、全ての顆粒内成分を篩い分けし、水または界面活性剤を含む水または結合剤を含む水または界面活性剤と結合剤を含む水を用いて、高せん断または低せん断造粒機中で混合して、粉末混合物を造粒する。水以外の液体もまた、粉末混合物を造粒するために界面活性剤および/または結合剤の有無で使用可能である。次に、要すれば、好適な粉碎機を用いて湿式顆粒を粉碎することができる。次に、要すれば、好適な方法で成分を乾燥させることにより水を混合物から除去することができる。次に、要すれば、乾燥させた顆粒を、要されるサイズに粉碎することが可能である。次に、顆粒外添加剤(例えば、充填剤、希釈剤および崩壊剤)を、混合により添加し得る。次に、大きさを設定された顆粒を、ステアリン酸マグネシウムおよび崩壊剤、例えばクロスカルメロースナトリウムを添加してさらに潤滑し得る。次に、本発明の顆粒状組成物を、十分な時間の間ふるい分けして、正確なサイズを得て、次いで、本発明に従い、好適な穿孔機で種々の医薬製剤に圧縮され得る。要すれば、錠剤を、フィルム、着色剤または他のコーティングで被覆し得る。

40

【0168】

50

この例示的混合物の各成分は上記および下記の実施例の通りである。さらに、混合物は、任意の添加物、例えば上記および下記の実施例に記載の通りの１種以上の着色剤、１種以上の香味剤、および／または１種以上の香料を含み得る。いくつかの態様において、混合物中のこれらの各成分（および任意の選択的添加物）の相対濃度（例えば、重量％）もまた、上記および下記の実施例に記載されている。混合物を構成する成分を、連続的または添加物の任意の組み合わせで提供することができ、成分または成分の組み合わせを、任意の順序で提供することができる。一態様において、滑沢剤は、混合物に添加される最後の成分である

【０１６９】

別の態様において、混合物は、化合物１ アモルファス形態の組成物、および添加剤；流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤、および充填剤の何れか１種以上を含み、これらの各成分を、粉末形態で提供する（例えば、光散乱で測定した $250\text{ }\mu\text{m}$ 以下（例えば、 $150\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $50\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $45\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下、または $35\text{ }\mu\text{m}$ 以下）の平均粒径を有する粒子として提供する）。例えば、混合物は、化合物１ アモルファス形態の組成物、希釈剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤および充填剤を含み、これらの各成分を、粉末形態で提供する（例えば、光散乱で測定した $250\text{ }\mu\text{m}$ 以下（例えば、 $150\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $50\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $45\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下、または $35\text{ }\mu\text{m}$ 以下）の平均粒径を有する粒子として提供する）。別の例において、混合物は、化合物１ アモルファス形態の組成物、希釈剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤および充填剤を含み、これらの各成分を、粉末形態で提供する（例えば、光散乱で測定した $250\text{ }\mu\text{m}$ 以下（例えば、 $150\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $50\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $45\text{ }\mu\text{m}$ 以下、 $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下、または $35\text{ }\mu\text{m}$ 以下）の平均粒径を有する粒子として提供する）。

【０１７０】

別の態様において、混合物は、化合物１ アモルファス形態の組成物、ならびに流動促進剤、希釈剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤および充填剤の任意の組み合わせを含み、これらの各成分は実質的に水を含まない。各成分は、成分の重量に対して５重量％未満（例えば、２重量％未満、１重量％未満、０．７５重量％未満、０．５重量％未満、または０．２５重量％未満）の水を含む。例えば、混合物は、化合物１ アモルファス形態の組成物、希釈剤、流動促進剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤および充填剤を含み、これらの各成分は実質的に水を含まない。いくつかの態様において、各成分は、成分の重量に対して５重量％未満（例えば、２重量％未満、１重量％未満、０．７５重量％未満、０．５重量％未満、または０．２５重量％未満）の水を含む。

【０１７１】

別の態様において、混合物の錠剤への圧縮は、型（例えば、鋳型）に混合物を充填し、混合物を加圧することによって行われる。打抜プレスまたは他の同様の装置を使用してこれを行うことができる。いくつかの態様において、化合物１ アモルファス形態および添加剤の混合は、顆粒形態への最初の処理であり得る。次いで、該顆粒を篩い分けし、製剤分野で公知の方法に従い錠剤に圧縮するか、または製剤化する。型中の混合物の加圧を、各加圧中に同一の圧力を使用するか、または加圧中に異なる圧力を使用して繰り返し得ることも特記される。別の例において、粉末成分または顆粒の混合物を、十分に加圧する打抜プレスを使用して圧縮して、約３０分間で約５０％以上（例えば、約３０分間で約５５％以上または約３０分間で約６０％以上）が溶解する溶解性を有する錠剤を形成する。例えば、混合物を、打抜プレスを使用して圧縮して、錠剤硬度が少なくとも約５Ｋｐ（少なくとも約５．５Ｋｐ、少なくとも約６Ｋｐ、少なくとも約７Ｋｐ、少なくとも約１０Ｋｐ、または少なくとも１５Ｋｐ）の錠剤を製造する。いくつかの例において、混合物を圧縮して、約５Ｋｐないし２０Ｋｐの錠剤硬度を得る。

【０１７２】

いくつかの態様において、本明細書に記載の医薬組成物を含む錠剤は、錠剤の重量に対して約３．０重量％の着色剤を含むフィルムコーティングで被覆され得る。ある例におい

10

20

30

40

50

て、錠剤を被覆するために用いる着色剤の懸濁液または溶液は、着色剤の懸濁液または溶液の重量に対して約 20 % w / w の固体を含む。さらなる例において、被覆した錠剤を、ロゴ、他の画像またはテキストでラベリングすることができる。

【 0 1 7 3 】

別の態様において、医薬組成物の製造方法は、固体形態の混合物、例えば、化合物 1 アモルファス形態、ならびに流動促進剤、希釈剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤および充填剤から選択される 1 種以上の添加剤を含む混合物を提供し、混合物が実質的に均一になるまで該混合物を混合し、混合物を顆粒形態に圧縮することを含む。次いで、化合物 1 アモルファス形態を含む顆粒状組成物を、上記または下記の実施例に記載の通りに錠剤に圧縮するか、またはカプセルに製剤し得る。あるいは、医薬組成物の製造方法は、化合物 1 アモルファス形態、ならびに 1 種以上の添加剤、例えば、流動促進剤、希釈剤、界面活性剤、滑沢剤、崩壊剤および充填剤を含む混合物を提供し、混合物が実質的に均一になるまで該混合物を混合し、混合物を上記または下記の実施例に記載の通りに乾燥顆粒状組成物を用いて圧縮造粒機を用いて顆粒形態に圧縮する (compressing / compacting) か、あるいは別法として、上記または下記の実施例に記載の通りに高せん断湿式造粒圧縮処理機を用いて顆粒に圧縮することを含む。医薬製剤、例えば、本明細書に記載の錠剤は、本明細書に記載の選択された添加剤に加えて化合物 1 アモルファス形態を挿入して製造される顆粒を用いて製造され得る。

10

【 0 1 7 4 】

いくつかの態様において、手作業による混合、ミキサー、ブレンダー、またはそれらの何れかの組み合わせ等を使用する攪拌、混合または振とう等によって混合物を混合する。成分または成分の組み合わせを連続的に添加するとき、混合は、連続的な添加中、成分の添加を通して継続的に、成分または成分の組み合わせの全ての添加後、またはそれらの任意の組み合わせにて行われ得る。混合物が実質的に均一な組成物になるまで混合物を混合する。

20

【 0 1 7 5 】

一態様において、本発明の医薬組成物は、以下のフローチャートに従い製造され得る：

【表 4】

粒内混合
1) 化合物 1 と流動促進剤を合わせ、20 メッシュのふるいにかける
2) シェーカー・ミキサー中で 10 分間混合する
3) 崩壊剤、充填剤および希釈剤を添加し、シェーカー・ミキサー中でさらに 15 分間混合する
4) 上記混合物をコーンミルに通す
5) 混合物の 2 - 3 倍の量の滑沢剤を 20 メッシュのふるいにかける
6) 4 分間混合する

30

【表 5】

乾燥造粒
1) 上記の混合物を約 0.5 ないし 1.0 の固体画分にスラグ打錠する。重量、かさ高さを測定し、製造処理中に決定された材料の正確な密度を用いることにより、固体画分を計測する

40

【 0 1 7 6 】

【表 6】

ミル
1) 該スラグをすり鉢とすりこぎを用いておよそ 1/4 インチ辺に軽く砕く 2) 壊れたスラグをミルに通す

【 0 1 7 7 】

【表 7】

粒外混合
1) 混合物の 2－3 倍の量の粒外流動促進剤を 20 メッシュ(#20USMesh)のふるいにかける 2) 予め混合した粒外流動促進剤をメイン混合物に添加する 3) シェーカー・ミキサー中で 15 分間混合する 4) 混合物の 2－3 倍量の滑沢剤を 20 メッシュのふるいにかける 5) シェーカー・ミキサーで 4 分間混合する

10

【表 8】

圧縮
1) 重力供給錠剤プレスを備える特定の装置を用いて、目的硬度まで錠剤を圧縮する

20

【 0 1 7 8 】

別の態様において、本発明の医薬組成物は、以下のフローチャートに従い製造され得る：

【表 9】

粒内混合
1) 化合物 1 アモルファス形態をコロイド状二酸化ケイ素と合わせ、20 メッシュのふるいにかける 2) シェーカー・ミキサー中で 10 分間混合する 3) クロカスメロースナトリウム、微結晶セルロース、およびラクトース水和物を添加し、混合物をシェーカー・ミキサー中でさらに 15 分混合する 4) 上記の混合物をコーンミルに通す 5) 混合物の 2－3 倍量のステアリン酸マグネシウムを 20 メッシュのふるいにかける 6) 4 分間混合する

30

【 0 1 7 9 】

【表 10】

乾燥造粒
1) 上記混合物を約 0.5 ないし 1.0 の固体画分にスラグ打錠する。重量、かさ高さを測定し、製造処理中に決定された材料の正確な密度を用いることにより、固体画分を計測する。

40

【 0 1 8 0 】

50

【表 1 1】

ミル
1) 該スラグをすり鉢とすりこぎを用いておよそ 1/4 インチ辺に軽く砕く 2) 壊れたスラグをミルに通す

【表 1 2】

粒外混合
1) 混合物の 2-3 倍の量の粒外コロイド状二酸化ケイ素を 20 メッシュ(#20USMesh) のふるいにかける 2) 予め混合した粒外流動促進剤をメイン混合物に添加する 3) シェーカー・ミキサー中で 15 分間混合する 4) 混合物の 2-3 倍量のステアリン酸マグネシウムを 20 メッシュのふるいにかける 5) シェーカー・ミキサーで 4 分間混合する

10

【0 1 8 1】

20

【表 1 3】

圧縮
1) 重力供給錠剤プレスを備える特定の装置を用いて、目的硬度まで錠剤を圧縮する

【0 1 8 2】

別の態様において、本発明の医薬組成物は、以下のフローチャートに従い製造され得る：

【表 1 4】

乾燥混合
1) 化合物 1 アモルファス形態を 20 メッシュのふるいにかける 2) 微結晶セルロース、ラクトース水和物、クロカスメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムをそれぞれ 30 メッシュのふるいにかける 3) 必要量のコロイド状二酸化ケイ素を計量し、ふるいにかけたラクトースと予め混合し、ステンレススチール製の 30 メッシュの標準的な篩いに共にかける 4) 成分をブレンダーに添加し、以下の順に混合する： a. 約 1/3 量の微結晶セルロースをブレンダーに添加し、該ブレンダーを 48 回転させて、シェルの内部表面をコーティングする。この方法は、SDD がブレンダー内壁から剥がれるのを防ぐ。 b. 化合物 1 アモルファス形態を該ブレンダーに入れ、微結晶セルロースで濯ぐために容器を維持し、積極的な容器壁の損失を防ぐ。 c. 残量の微結晶セルロースで化合物 1 アモルファス形態容器を濯ぎ、ブレンダーに添加する。 d. ブレンダーを密封し、全 360 回転の混合を行う。 e. ラクトース水和物およびコロイド状二酸化ケイ素の混合物と、クロカスメロースナトリウムをブレンダーに加え、360 回転で混合する。 f. ふるいにかけたステアリン酸マグネシウムをブレンダーに添加し、96 回転で混合する。

30

40

50

【 0 1 8 3 】

【 表 1 5 】

圧縮

1) 重力供給錠剤プレスを用いる特定の装置を用いて、目的硬度まで錠剤を圧縮する

【 0 1 8 4 】

別の態様において、化合物 1 アモルファス形態は、混合物の 50 重量 % がポリマーおよび界面活性剤と混合され、用いる流動促進剤としてのコロイド状二酸化ケイ素は Cabot M5P であり、用いる崩壊剤としてのクロカスメロースナトリウムは AcDisol であり、用いる充填剤としての微結晶セルロースは Avicel PH101 であり、用いる希釈剤としてのラクトース水和物は、Foremost 310 である。別の態様において、化合物 1 アモルファス形態ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) であり、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである。別の態様において、化合物 1 アモルファス形態ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) である。別の態様において、化合物 1 アモルファス形態ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート - ハイグレ - ド (HPMCAS - HG) である。

10

【 0 1 8 5 】

種々の態様において、第 2 の治療剤は、単一形態または単回用量形態、例えば錠剤またはカプセル剤を形成するために化合物 1 と共に製剤され得る。

20

【 0 1 8 6 】

活性物質が投与量形態から放出される速度を測定するために、上記の通りに製造される投与量形態は、United States Pharmacopoeia 29, United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, Md., 2005 (“USP”) にて Test 711 “溶解” の記載に従い、インビトロの溶解評価を受け得る。活性物質の含量および不純物レベルは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) のような技術によって簡便に測定される。

【 0 1 8 7 】

いくつかの態様において、本発明は、高密度ポリエチレン (HDPE)、低密度ポリエチレン (LDPE) および / またはポリプロピレンおよび / またはガラス製の容器および密閉材、グラシン紙ホイル、アルミニウム製の袋、およびアルミニウムまたは高密度ポリ塩化ビニル (PVC) からなるブリスタ - またはストリップのような包装材の使用を含み、要すれば、乾燥剤、ポリエチレン (PE)、ポリビニリデン二塩化物 (PVC)、PVC / PE / PVC などを含み得る。これらの包装材は、医薬分野で通常用いられる化学的または物理的滅菌技術を用いて包装およびその内容物を好適に滅菌後、種々の医薬組成物および製剤を滅菌状態で貯蔵するために用いられ得る。

30

【 0 1 8 8 】

医薬組成物の投与方法

一面において、本発明の医薬組成物は、1 日 1 回または約 24 時間毎に患者に投与され得る。あるいは、本発明の医薬組成物は、1 日 2 回または約 12 時間毎に患者に投与され得る。これらの医薬組成物は、約 2.5 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、125 mg、150 mg または 200 mg の化合物 1 アモルファス形態 1 を含む経口用製剤として投与される。この面において、医薬組成物は、化合物 1 アモルファス形態に加えて、充填剤；希釈剤；崩壊剤；界面活性剤；流動促進剤；および滑沢剤を含む。

40

【 0 1 8 9 】

本発明の化合物および薬学的に許容される組成物および製剤を併用療法で使用可能であること、すなわち、化合物 1 アモルファス形態およびその薬学的に許容される組成物を 1 種以上の他の所望の治療または医学的手順と同時に、その前に、または後に投与するこ

50

とが可能であることも認識され得る。組み合わせレジメンで使用するための治療（治療または手順）の特定の組み合わせは、所望の治療および／または手順の適合性ならびに達成されるべき所望の治療効果を考慮に入れ得る。用いられる治療法が同一の障害に所望の効果を達成することができる（例えば、本発明の化合物を同一の障害の処置のために用いられる別の薬剤と同時に投与することができる）こと、または治療法によって異なる効果（例えば、任意の有害作用の制御）が達成され得ることも認識され得る。本明細書で用いる、特定の疾患、例えばC F T R 仲介疾患、または状態を処置または予防するために通常投与される付加的治療剤は、“処置される疾患または状態に好適である”として公知である。

【0190】

一態様において、付加的治療剤は、粘液溶解剤、気管支拡張薬、抗生物質、抗感染剤、抗炎症薬、本発明の化合物1以外のC F T R モジュレーター、または栄養剤から選択される。

【0191】

一態様において、付加的治療剤は抗生物質である。本明細書中で有用な抗生物質の例としては、トブラマイシン吸入用粉末（T I P）を含むトブラマイシン、アジスロマイシン、アズトレオナムのエアゾール化形態を含むアズトレオナム、アミカシン（そのリボソーム製剤が含まれる）、シプロフロキサシン（吸入投与に好適なその製剤が含まれる）、レボフロキサシン（そのエアロゾル製剤が含まれる）、および2種の抗生物質の組み合わせ（例えば、ホスホマイシンおよびトブラマイシン）が挙げられる。

【0192】

別の態様において、付加的薬剤は、粘液溶解薬である。本明細書中で有用な粘液溶解薬の例としては、P u l m o z y m e（登録商標）が挙げられる。

【0193】

別の態様において、付加的薬剤は、気管支拡張薬である。気管支拡張薬の例としては、アルブテロール、硫酸メタプロテレノール(metaprotenerol)、酢酸ビルブテロール、サルメテロール、または硫酸テトラプリンが挙げられる。

【0194】

別の態様において、付加的薬剤は、肺気道表面の液体の回復に有効である。かかる薬剤は、細胞内外への塩の移動を改善して肺気道内の粘液をより水和させ、それにより、粘液をより容易に除去する。かかる薬剤の例としては、高張食塩水、デヌホソール四ナトリウム（[[(3 S , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシオキソラン - 2 - イル] メトキシ - ヒドロキシホスホリル] [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキソラン - 2 - イル] メトキシ - ヒドロキシホスホリル] オキシ - ヒドロキシホスホリル] リン酸水素）、またはブロンキトール（マンニトールの吸入用製剤）が挙げられる。

【0195】

別の態様において、付加的薬剤は抗炎症剤である。すなわち、該薬剤は、肺での炎症を低減し得る。本明細書中で有用なかかる薬剤の例としては、イブプロフェン、ドコサヘキサエン酸（D H A）、シルデナフィル、吸入用グルタチオン、ピオグリタゾン、ヒドロキシクロロキンまたはシンバスタチン（simvastatin）が挙げられる。

【0196】

別の態様において、付加的薬剤は、化合物1以外のC F T R モジュレーターである。すなわち、該薬剤は、C F T R 活性を調節する効果を有する。かかる薬剤の例としては、アタルレン（「P T C 1 2 4（登録商標）」；3 - [5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] 安息香酸）、シナプルチド、ランコブチド、デベレスタット（ヒト組換え好中球エラストーゼ阻害剤）、およびコビプロストン（7 - { (2 R , 4 a R , 5 R , 7 a R) - 2 - [(3 S) - 1 , 1 - ジフルオロ - 3 - メチルペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 6 - オキソオクタヒドロシクロペンタ [b] ピラン - 5 - イル

10

20

30

40

50

｝ヘプタン酸)が挙げられる。

【0197】

別の態様において、付加的薬剤は栄養剤である。栄養剤の例としては、パンクレリパーゼ(膵酵素置換薬)(パンクレアーゼ(登録商標)、パンクレアカーブ(登録商標)、ウルトラゼ(登録商標)、またはクレオン(登録商標)が含まれる)、リプロトマーゼ(登録商標)(以前はトリジテク(登録商標))、アクアデクス(登録商標)、またはグルタチオン吸入剤が挙げられる。一態様において、さらなる栄養剤はパンクレリパーゼである。

【0198】

別の態様において、付加的薬剤は、ゲンタマイシン、クルクミン、シクロホスファミド、4-フェニル酪酸、ミグルスタット、フェロジピン、ニモジピン、フロキシニンB、ゲニステイン、アピゲニン、cAMP/cGMP調節剤、例えばロリブラム、シルデナフィル、ミルリノン、タダラフィル、アムリノン、イソプロテレノール、アルブテロールおよびサルメテロール(almeterol)、デオキシスベルグアリン、HSP90阻害剤、HSP70阻害剤、プロテオソーム阻害剤、例えばエボキシミシ、ラクタシスチン等から選択される化合物である。

【0199】

他の態様において、付加的薬剤は、WO2004028480号、WO2004110352号、WO2005094374号、WO2005120497号、またはWO2006101740号に記載の化合物である。別の態様において、付加的薬剤は、CFTR調節活性を示すベンゾ[c]キノリニウム誘導体またはCFTR調節活性を示すベンゾピラン誘導体である。別の態様において、付加的薬剤は、米国特許第7,202,262号、米国特許第6,992,096号、US20060148864号、US20060148863号、US20060035943号、US20050164973号、WO2006110483号、WO2006044456号、WO2006044682号、WO2006044505号、WO2006044503号、WO2006044502号、またはWO2004091502号に記載の化合物である。別の態様において、付加的薬剤は、WO2004080972号、WO2004111014号、WO2005035514号、WO2005049018号、WO2006099256号、WO2006127588号またはWO2007044560号に記載の化合物である。別の態様において、付加的薬剤は、N-(5-ヒドロキシ-2,4-ジ-tert-ブチル-フェニル)-4-オキソ-1H-キノリン-3-カルボキサミドである。

【0200】

一態様において、100mgの化合物1を、それを必要とする対象に投与し、次いで150mgのN-(5-ヒドロキシ-2,4-ジ-tert-ブチル-フェニル)-4-オキソ-1H-キノリン-3-カルボキサミド(化合物2)を共投与することができる。別の態様において、100mgの化合物1を、それを必要とする対象に投与し、次いで250mgの化合物2を共投与することができる。これらの態様において、投与量は、本発明の1個以上の錠剤の投与により達成され得る。化合物2は、化合物2および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与され得る。投与期間は、疾患の改善が達成されるか、対象の担当医が指示するまで継続され得て、例えば投与期間は、1週間未満、1週間、2週間、3週間または1ヶ月もしくはそれ以上であり得る。共投与期間に先だて、化合物1のみの投与期間が先行し得る。例えば、100mgの化合物1の2週間投与後に、150mgまたは250mgの化合物2のさらに1週間の共投与が行われ得る。

【0201】

一態様において、100mgの化合物1を、それを必要とする対象に1日1回投与し、次いで150mgの化合物2を1日1回共投与し得る。別の態様において、100mgの化合物1を、それを必要とする対象に1日1回投与し、次いで、250mgの化合物2を1日1回共投与し得る。これらの態様において、投与量は、本発明の1個以上の錠剤の投与により達成され得る。化合物2は、化合物2および薬学的に許容される担体を含む医薬

10

20

30

40

50

組成物として投与され得る。投与期間は、疾患の改善が達成されるか、対象の担当医が指示するまで継続され得て、例えば投与期間は、1週間未満、1週間、2週間、3週間または1ヶ月もしくはそれ以上であり得る。共投与期間に先だって、化合物1のみの投与期間が先行し得る。例えば、100mgの化合物1の2週間投与後に、150mgまたは250mgの化合物2のさらに1週間の共投与が行われ得る。

【0202】

一態様において、100mgの化合物1を、それを必要とする対象に1日1回投与し、次いで150mgの化合物2を12時間毎に共投与し得る。別の態様において、100mgの化合物1を、それを必要とする対象に1日1回投与し、次いで、250mgの化合物2を12時間毎に共投与し得る。これらの態様において、投与量は、本発明の1個以上の錠剤の投与により達成され得る。化合物2は、化合物2および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与され得る。投与期間は、疾患の改善が達成されるか、対象の担当医が指示するまで継続され得て、例えば投与期間は、1週間未満、1週間、2週間、3週間または1ヶ月もしくはそれ以上であり得る。共投与期間に先だって、化合物1のみの投与期間が先行し得る。例えば、100mgの化合物1の2週間投与後に、150mgまたは250mgの化合物2のさらに1週間の共投与が行われ得る。

10

【0203】

これらの併用投与は、嚢胞性線維症を含む本明細書に記載の疾患の処置に有用である。これらの併用投与はまた、本明細書に記載のキットに有用である。

20

【0204】

本発明の組成物中に存在する付加的治療剤の量は、治療剤を唯一の活性剤として含む組成物で通常投与され得る量以上の量ではない。好ましくは、本明細書に記載の組成物中の付加的治療剤の量は、治療剤を唯一の治療的活性剤として含む組成物中に通常存在する量の約50%ないし100%の範囲であり得る。

【0205】

医薬組成物の治療的使用

ある態様において、化合物1 アモルファス形態および任意に付加的薬剤を含む薬学的に許容される組成物は、呼吸器および非呼吸器上皮細胞の頂端膜での残留CFTR活性を示す患者における嚢胞性線維症の処置または重症度の改善に有用である。上皮表面での残留CFTR活性の存在は、当技術分野で公知の方法、例えば標準的な電気生理的、生化学的または組織化学的技術を用いて容易に検出可能である。かかる方法は、インピボまたはエスクピボ電気生理的技術、汗または唾液のCl⁻濃度の測定、または細胞表面密度をモニターするエクスピボ生化学的もしくは組織化学的技術を用いてCFTR活性を確認する。かかる方法を用いて、残留CFTR活性は、最も多くみられる変異 F508のホモ接合またはヘテロ接合、ならびにG551D変異またはR117H変異のような他の変異を有する患者を含む、種々の異なる変異のヘテロ接合またはホモ接合の患者にて容易に検出され得る。

30

【0206】

一態様において、本明細書に記載の、化合物1 アモルファス形態、またはその薬学的に許容される組成物は、残留CFTR活性を示す任意の遺伝子型、例えば、クラスIII変異（調節またはチャネル開閉の障害）、クラスIV変異（変化した伝導度）、またはクラスV変異（減少した合成）を有する患者における嚢胞性線維症の処置または重症度の改善に有用である（Lee R. Choo - Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521 - 529, 2000）。残留CFTR活性を示す他の遺伝子型の患者には、これらのクラスの1つのヘテロ接合またはクラスI変異、クラスII変異、または分類されていない変異を含む何れかの他の変異クラスとのヘテロ接合を有する患者が含まれる。

40

【0207】

一態様において、本明細書に記載の、化合物1 アモルファス形態またはその薬学的に

50

許容される組成物は、ある臨床像、例えば、上皮の頂端膜における残留CFTR活性量と典型的に相関する中度から軽度の臨床像内の患者において、嚢胞性線維症の処置または重症度の軽減に有用である。かかる臨床像としては、脾機能不全を示す患者、または特発性脾炎および先天性両側精管欠損症、または軽度の肺疾患と診断された患者が含まれる。

【0208】

正確な必要量は、対象の種、年齢および全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与方法などに応じて、対象ごとに異なり得る。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、単位投与量形態で製剤される。本明細書で用いる表現“単位投与量形態”は、治療すべき患者のための適切な薬剤の物理的に分離した単位を意味する。しかしながら、本発明の化合物および組成物の1日の総使用量は、正しい医学的

10

【実施例】

【0209】

実施例

方法および材料

変調型示差走査熱量測定(MDSC)および示差走査熱量測定(DSC)

変調型示差走査熱量測定(MDSC)を、化合物のアモルファス形態および噴霧乾燥分散体のガラス転移温度を試験するために使用した。示差走査熱量測定(DSC)を、結晶性物質の融点を決定し、異なる多形体を区別するために用いた。データをTA DSC Q2000示差走査熱量計(TA Instruments, New Castle, DE)を用いて集めた。該装置をインジウムで温度測定した。約1 - 5 mgの試料を秤量して密封アルミニウムパンに入れ、1個のピンホールがあるリッドを用いてセットした。MDSCに関して、サンプルを、60秒毎の+/-1で調節する2/分の加熱速度で-20ないし220でスキャンした。DSCに関して、サンプルを、10/分の加熱速度で、25ないし220の温度でス

20

30

【0210】

XRPD(X線粉末回折)

X線粉末回折を、現在までに製造されたロット単位の物理的形態を特徴付け、同定された異なる多形体を特徴づけるために使用した。化合物のXRPDデータをPANalytical X'pert Pro Powder X線回折計(Almelo, the Netherlands)で集めた。XRPDパターンを銅の放射線(1.54060 Å)を用いて室温で記録した。X線を、45 kV、40 mAのCu線で、ニッケル K 抑制フィルターを備える密封管を用いて発生させた。入射ビーム角は、試料および回折ビーム側での光量を一定にするために可変的な発散スリットから構成された；スキャンモードで測定した2.12度2の有効長で、高速線形固体状態検出器を用いた。粉末試料をゼロバックグラウンドのシリコンホルダーのくぼんだ領域に詰め、回転をより良好な統計値を達成するために行った。対称型スキャンを、0.017度間隔の4 - 40度2および15.5秒のスキャン間隔時間で測定した。データ収集ソフトウェアは、X'pert Data Collector(version 2.2e)である。データ分析ソフトウェアは、X'pert Data Viewer(version 1.2d)またはX'pert Highscore(version: 2.2c)のいずれかである。

40

【0211】

熱重量分析(TGA)

10

20

30

40

50

TGAを、特徴づけられたロット中の残留溶媒の存在を調べ、試料の分解が起こる温度を確認するために用いた。TGAデータを、TA Q500 Thermogravimetric Analyzer (TA Instruments, New Castle, DE) で集めた。約 2 - 5 mg の重量の試料を、10 / 分の加熱速度で 25 ないし 300 でスキャンした。データを Thermal Advantage Q Series (商標) ソフトウェア (version 2.5.0.255) で集め、Universal Analysis ソフトウェア (version 4.4A, build 4.4.0.5) (TA Instruments, New Castle, DE) で分析した。

【0212】

化合物 1 形態 A 単一結晶構造の決定

回折データは、密封管 Cu K 源および Apex II CCD 検出器を備える Bruker Apex II 回折計を用いて得られた。SHELX プログラム (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112 - 122) を用いて構造が解析され、精緻化された。強度統計値および消滅則 (systematic absence) に基づき、構造は、C2 空間群で解析され精緻化された。絶対配置を、異常回折を用いて決定した。フラックパラメーターを、モデルが正しいエナンチオマー [(R)] を表すことを示す 0.00 (18) に精緻化した。

【0213】

固体状態 NMR

固体状態 NMR を、Bruker - Biospin 4 mm HFX プローブを備える Bruker - Biospin 400 MHz 広口径分光計で行った。試料を ZrO₂ ロータに入れ、回転速度 12.5 kHz で Magic Angle Spinning (MAS) 状態で回転させた。プロトン緩和時間を、最初に、¹³C 交差分極 (CP) MAS 装置の適切な待ち時間 (recycle delay) を設定するために、¹H MAS T₁ 飽和回復装置を用いて測定した。炭素 CP MAS 装置の CP 接触時間は、2 m に設定された。線形ランプ (50 % ないし 100 %) による CP プロトンパルスを用いた。Hartmann - Hahn マッチを、外部参照サンプル (グリシン) で最適化した。フッ素 MAS スペクトルをプロトンカップリング法で記録した。TPPM 15 脱カップリング配列を、¹³C および ¹⁹F の両方の捕捉のために約 100 kHz の電界強度と共に用いた。

【0214】

反応試薬および化合物

Vitride (登録商標) (ナトリウムビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムハイドライド [または、NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂]、トルエン中、65 重量 % 溶液) を Aldrich Chemicals から購入した。3 - フルオロ - 4 - ニトロアニリンを Capot Chemicals から購入した。5 - プロモ - 2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソールを Alfa Aesar から購入した。2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボン酸を Saltigo (Lanxess Corporation の系列会社) から購入した。

【0215】

本明細書中のいずれかの場所で、化合物の名称が、化合物の構造を正しく記載していないとき、構造がその名前よりも優先され、該化合物を意味する。

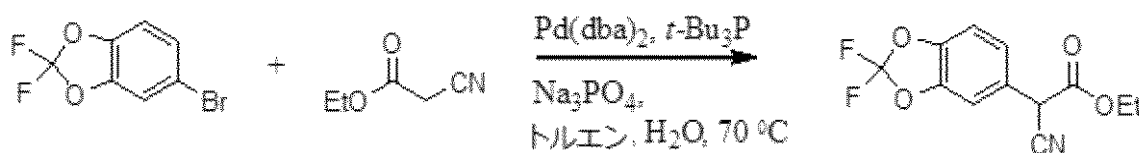
【0216】

化合物 1 の合成

酸塩化物部分

(2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - 酢酸エチル - アセトニトリルの合成

【化 7】



反応器に窒素を入れ、900 mL のトルエンを入れた。溶媒を 16 時間以上の窒素パ -

ジにより脱気した。次いで、該反応器に Na_3PO_4 (155.7 g、949.5 mmol) を入れ、その後、ピス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (7.28 g、12.66 mmol) を入れた。ヘキサン中、10重量%のtert-ブチルホスフィン溶液 (51.23 g、25.32 mmol) を、窒素パージした添加管を用いて、23で10分かけて入れた。混合物を50分間攪拌し、その間に、5-ブロモ-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール (75 g、316.5 mmol) を1分かけて添加した。さらに50分間攪拌後、混合物にシアノ酢酸エチル (71.6 g、633.0 mmol) を5分かけて添加し、次いで水 (4.5 mL) を一度に添加した。混合物を40分以上70まで加熱し、反応物の生成物への変換割合をHPLCで1-2時間毎に分析した。変換の完了が観察された後 (典型的に、5-8時間後に100%変換)、混合物を20-25まで冷却し、セライトパッドを通して濾過した。セライトパッドをトルエンで濯ぎ (2 X 450 mL)、合わせた有機層を、60-65で、減圧下、300 mLまで濃縮した。濃縮物を225 mLのDMSOに添加し、真空下、70-80で、溶媒の能動的蒸発が終わるまで濃縮した。溶液を、20-25まで冷却し、工程2の製造のためにDMSOを用いて900 mLまで希釈した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.16-7.10 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

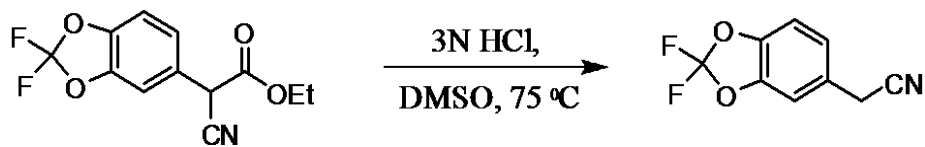
10

【0217】

(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-アセトニトリルの合成

20

【化8】



上記の(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-酢酸エチル-アセトニトリルのDMSO溶液を、3N HCl (617.3 mL、1.85 mol) に20分かけて添加し、その間、内部温度を<40に維持した。次いで、混合物を1時間かけて75まで加熱し、変換割合をHPLCで1-2時間毎に分析した。>99%の変換が観察されたとき (典型的に、5-6時間後)、反応物を20-25まで冷却し、抽出中の完全な相分離を可能にする十分な時間で、MTBEで抽出した (2 X 525 mL)。合わせた有機抽出物を5% NaClで洗浄した (2 X 375 mL)。次いで、溶液を、冷却した受容フラスコを備える1.5-2.5トール真空に適当な装置に移した。溶液を、<60で、真空下で濃縮して溶媒を除去した。次いで、(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-アセトニトリルを、得られた油状物から125-130 (オープン温度) および1.5-2.0トールで蒸留した。(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-アセトニトリルを、5-ブロモ-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソールから66%収率 (2工程) で、かつ91.5% AUCのHPLC純度 (95%のw/wアッセイに相当) で透明油状物として単離した。

30

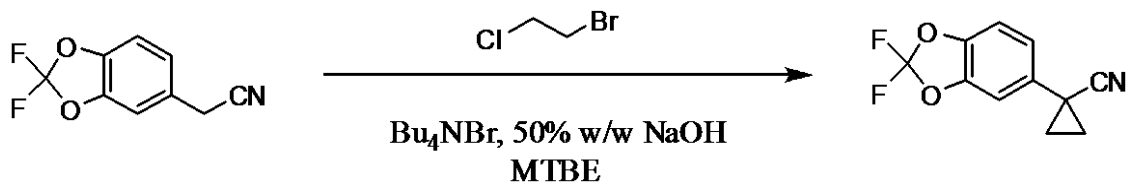
40

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 7.44 (br s, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H).

【0218】

(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 9】



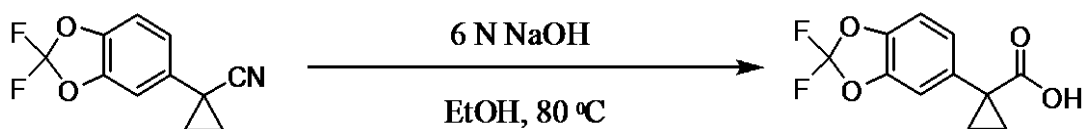
50重量% NaOHのストック溶液を、16時間以上、窒素バジにより脱気した。適当量のMTBEを同様に数時間脱気した。窒素でバジした反応器に、脱気したMTBE (143 mL)を入れ、次いで、(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-アセトニトリル(40.95 g、207.7 mmol)およびテトラブチルアンモニウムブロマイド(2.25 g、10.38 mmol)を添加した。混合物の容量を記録し、混合物を30分間、窒素ガスで脱気した。混合物を脱気する前の元の容量に戻すために、十分に脱気したMTBEを添加した。23.0 で攪拌中の混合物に、脱気した50重量% NaOH (143 mL)を10分かけて添加し、次いで、1-プロモ-2-クロロエタン(44.7 g、311.6 mmol)を30分かけて添加した。反応を、変換割合をHPLCで1時間毎に分析した。サンプリング前に、攪拌を停止し、層を分離させた。頂部の有機層を分析のためにサンプリングした。>99%の変換割合が観察されたとき(典型的に、2.5-3時間後)、反応混合物を10 まで冷却し、水(461 mL)を温度が<25 に維持されるような速度で添加した。温度を20-25 に合わせ、層を分離させた(注：十分な時間は、完全な相分離を可能にするべきである)。水層をMTBE (123 mL)で抽出し、合わせた有機層を1N HCl (163 mL)および5% NaCl (163 mL)で洗浄した。(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボニトリルのMTBE溶液を、真空下、40-50 で、164 mLまで濃縮した。溶液にエタノール(256 mL)を添加し、再び、真空下、50-60 で、164 mLまで濃縮した。エタノール(256 mL)を添加し、混合物を、真空下、50-60 で、164 mLまで濃縮した。得られた混合物を20-25 まで冷却し、次工程のためにエタノールで266 mLまで希釈した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).

【0219】

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボン酸の合成

【化10】



上記工程からの(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボニトリルのエタノール溶液に、20分かけて6N NaOH (277 mL)を添加し、45分かけて、77-78 の内部温度まで加熱した。反応の進行を16時間後、HPLCでモニタした。注：(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボニトリルおよび(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-シクロプロパンカルボニトリルの部分的加水分解から生じた一級アミドの両方の消費がモニタされる。>99%の変換割合が観察されたとき(典型的に、16時間後に100%変換)、反応混合物を25 まで冷却し、エタノール(41 mL)およびDCM (164 mL)を添加した。溶液を10 まで冷却し、6N HCl (290 mL)を温度が<25 に維持されるような速度で添加した。20-25 まで温めたのち、層を分離させた。下部の有機層を集め、上部の水層を再びDCM

(164 mL)で抽出した。注：水層は、高濃度の無機塩のために、抽出の前後で多少濁った。有機層を合わせ、真空下で164 mLまで濃縮した。トルエン(328 mL)を添加し、混合物を、70 - 75 で、164 mLまで濃縮した。混合物を45 まで冷却し、MTBE(364 mL)を添加し、60 で20分間攪拌した。溶液を25 まで冷却し、光沢剤を濾去し、残留無機塩を除去した。MTBE(123 mL)を用いて反応器および集めた固体を濯いだ。合わせた有機層を、次工程の製造における綺麗な反応器に移した。

【0220】

1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - シクロプロパンカルボン酸の分離

【化11】



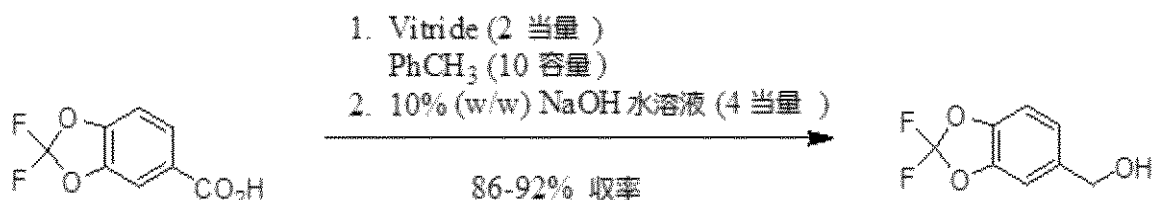
上記工程からの1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - シクロプロパンカルボン酸の溶液を、真空下で164 mLまで濃縮し、トルエン(328 mL)を添加し、70 - 75 で164 mLまで濃縮した。次いで、混合物を100 - 105 まで加熱し、均一な溶液を得た。その温度で30分間攪拌後、溶液を2時間かけて5 まで冷却し、3時間5 に維持した。次いで、混合物を濾過し、反応器および集めた固体を冷1 : 1 トルエン / n - ヘプタン(2 x 123 mL)溶液で洗浄した。生成物を真空下、55 で17時間乾燥させて、1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - シクロプロパンカルボン酸をオフホワイト色結晶固体として得た。1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - シクロプロパンカルボン酸を、(2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - アセトニトリルから79%収率で、かつ99.0% AUCのHPLC純度で単離した(単離を含む3工程)。ESI - MS m/z 計算値242.04、実測値 241.58 (M+1)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) 12.40 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).

【0221】

酸塩化物部分の別の合成

(2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - メタノールの合成

【化12】



市販されている2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボン酸(1.0 当量)を、トルエン(10 容量)中でスラリー化した。Vitride(登録商標)(2 当量)を、滴下ポートにより温度が15 - 25 に維持される速度で添加した。添加の最後に、温度を2時間40 まで加熱した。次いで、10% (w/w) NaOH 水溶液(4.0 当量)を滴下ポートにより温度を40 - 50 に維持しながら注意深く添加した。さらに30分攪拌後、層を40 で分離させた。有機層を20 まで冷却し、水で洗浄し(2 x 1.5 容量)、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、粗(2, 2 - ジ

10

20

30

40

50

フルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - メタノールを得て、それを次工程に直接用いた。

【 0 2 2 2 】

5 - クロロメチル - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソールの合成

【化 1 3】



10

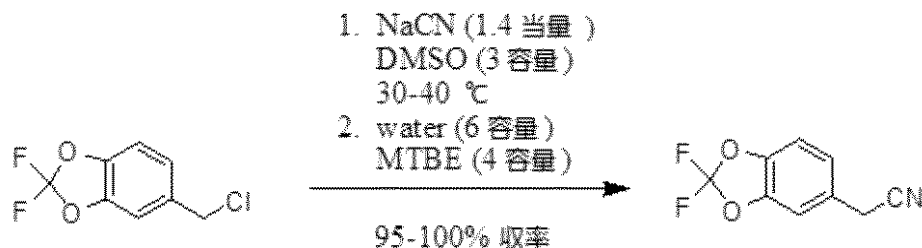
(2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - メタノール (1 . 0 当量) を M T B E (5 容量) に溶解した。触媒量の D M A P (1 m o l %) および SOCl_2 (1 . 2 当量) を滴下ロートにより添加した。 SOCl_2 を、反応器内の温度が 1 5 - 2 5 に維持されるような速度で添加した。温度を 1 時間 3 0 まで上昇させて、次いで 2 0 まで冷却し、その後、水 (4 容量) を、温度を 3 0 未満に維持しながら滴下ロートにより添加した。さらに 3 0 分攪拌後、層を分離させた。有機層を攪拌し、1 0 % (w / v) NaOH 水溶液 (4 . 4 容量) を添加した。1 5 ないし 2 0 分攪拌後、層を分離させた。次いで、有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮して、粗 5 - クロロメチル - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソールを得て、それを次工程に直接用いた。

20

【 0 2 2 3 】

(2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - アセトニトリルの合成

【化 1 4】



30

5 - クロロメチル - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール (1 当量) の D M S O 溶液 (1 . 2 5 容量) を、 NaCN (1 . 4 当量) の D M S O 中のスラリー (3 容量) に、温度を 3 0 - 4 0 に維持しながら添加した。混合物を 1 時間攪拌し、次いで水 (6 容量) を添加し、その後 M T B E (4 容量) を添加した。3 0 分攪拌後、層を分離させた。水層を M T B E (1 . 8 容量) で抽出した。合わせた有機層を水 (1 . 8 容量) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮して、粗 (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - アセトニトリル (9 5 %) を得て、それを次工程に直接用いた。

40

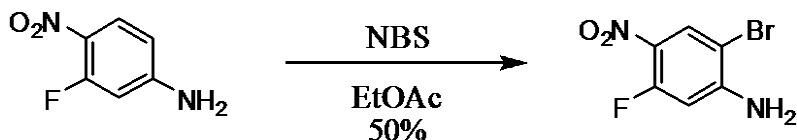
その後の工程は上記の酸部分の合成に記載の方法と同じである。

【 0 2 2 4 】

アミン部分

2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - ニトロアニリンの合成

【化 1 5】



フラスコに 3 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン (1 . 0 当量) を添加し、次いで酢酸エチル (1 0 容量) を添加し、撹拌して全ての固体を溶解させた。N - ブロモスクシンイミド (1 . 0 当量) を、内部温度が 2 2 に維持されるように少しずつ添加した。反応の最後に、反応混合物を真空下でロータリーエバポレーターにより濃縮した。残渣を蒸留水 (5 容量) 中でスラリー化し、スクシンイミドを溶解させ除去した (スクシンイミドもまた、水での後処理により除去され得る) 。水を捨て、固体を 2 - プロパノール (5 容量) 中で一晩スラリー化した。得られたスラリーを濾過し、湿式ケーキを 2 - プロパノールで洗浄し、真空オーブン下、5 0 で一晩、N₂ 気流処理しながら、一定重量が達成されるまで乾燥させた。黄色がかった褐色固体を単離した (5 0 % 収率、9 7 . 5 % A U C) 。他の不純物は、ブロモ - 位置異性体 (1 . 4 % A U C) およびジブロモ付加物 (1 . 1 % A U C) であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.19 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.06 (br . s, 2 H), 6.64 (d, 1 H, J = 14.3 Hz) .

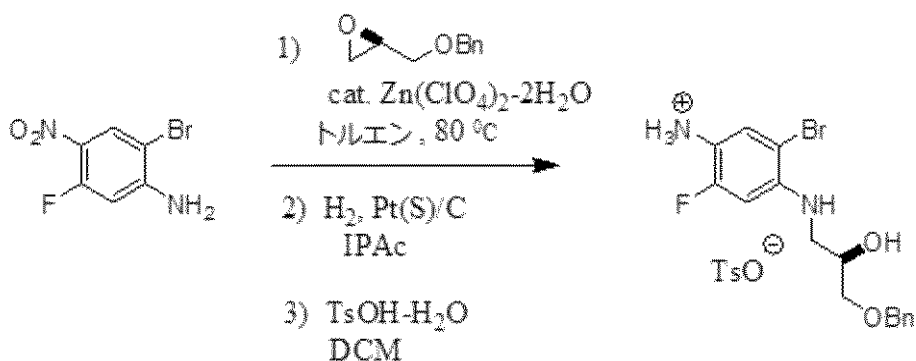
10

【 0 2 2 5】

ベンジルグリコール化 - 4 - アンモニウム - 2 - ブロモ - 5 - フルオロアニリントシル酸塩の合成

20

【化 1 6】



30

N₂ 下で完全に乾燥させたフラスコに以下のものを添加した：活性化粉末 4 A モレキュラ - シ - ブ (2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - ニトロアニリンに基づく 5 0 重量 %) 、 2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - ニトロアニリン (1 . 0 当量) 、 過塩素酸亜鉛二水和物 (2 0 m o l %) 、 およびトルエン (8 容量) 。混合物を室温で N M T 3 0 分間撹拌した。最後に、(R) - ベンジルグリシジルエーテル (2 . 0 当量) のトルエン溶液 (2 容量) を一定流量で添加した。反応を 8 0 まで加熱し (内部温度) 、約 7 時間または 2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - ニトロアニリンが < 5 % A U C となるまで撹拌した。

40

【 0 2 2 6】

反応物を室温まで冷却し、セライト (5 0 重量 %) を添加し、次いで酢酸エチル (1 0 容量) を添加する。得られた混合物を濾過してセライトを除去し、篩いにかけ、酢酸エチル (2 容量) で洗浄した。濾液を塩化アンモニウム溶液 (4 容量、2 0 % w / v) で洗浄した。有機層を重炭酸ナトリウム溶液 (4 容量 x 2 . 5 % w / v) で洗浄した。有機層を真空下でロータリーエバポレーターにより濃縮した。得られたスラリーを酢酸イソプロピル (1 0 容量) に溶解し、この溶液を B u c h i 水素化装置に移した。

【 0 2 2 7】

該水素化装置に 5 w t % P t (S) / C (1 . 5 m o l %) を入れ、混合物を N₂ 下で 3 0 で撹拌した (内部温度) 。反応物を N₂ でフラッシュし、次いで水素でフラッシュ

50

ユした。水素化装置の圧力を 1 パールに合わせ、混合物を素早く攪拌した ($> 1200 \text{ rpm}$)。反応の最後に、触媒をセライトパッドにより濾過除去し、ジクロロメタン (10 容量) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残留酢酸イソプロピルをジクロロメタン (2 容量) で除去し、ロータリーエバポレーターで乾燥濃縮させた。

【0228】

得られた残渣をジクロロメタン (10 容量) に溶解した。p - トルエンスルホン酸一水和物 (1.2 当量) を添加し、一晚攪拌した。生成物を濾過し、ジクロロメタン (2 容量) で洗浄し、真空乾燥させた。湿式ケーキを乾燥トレイに移し、真空オープン中に入れ、 N_2 気流下、45 で、一定重量が達成されるまで乾燥させた。ベンジルグリコール化 - 4 - アンモニウム - 2 - ブロモ - 5 - フルオロアニリントシル酸塩をオフホワイト色固体として単離した。

10

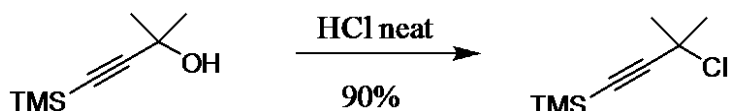
【0229】

キラル純度は、 $> 97\% \text{ ee}$ であると決定された。

【0230】

(3 - クロロ - 3 - メチルブト - 1 - イニル) トリメチルシランの合成

【化17】



20

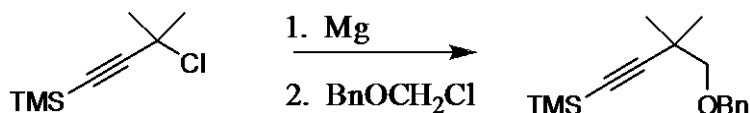
プロパルギルアルコール (1.0 当量) を容器に入れた。塩酸水溶液 (37%、3.75 容量) を添加し、攪拌を開始した。固体アルコールの溶解中、穏やかな吸熱反応 (5 - 6) が観察された。得られた混合物を一晚 (16 時間) 攪拌し、ゆっくり暗赤色になった。30 L のジャケット付き容器に水 (5 容量) を入れ、次いで 10 に冷却した。反応混合物を、混合物の内部温度を 25 以下に維持しながら、減圧により吸引でゆっくり水中に入れた。ヘキサン (3 容量) を添加し、得られた混合物を 0.5 時間攪拌した。層を分離させ、水層 ($\text{pH} < 1$) を除去した。有機層をロータリーエバポレーターを用いて真空下で濃縮させ、最終的に生成物を赤色油状物として得た。

【0231】

30

(4 - (ベンジルオキシ) - 3,3 - ジメチルブト - 1 - イニル) トリメチルシランの合成

【化18】



方法 A

この方法に記載の全ての当量および容量は、250 g の反応をベースにしている。粉末状マグネシウム (magnesium turning) (69.5 g、2.86 mol、2.0 当量) を、3 L の 4 口反応器に入れ、窒素下で 0.5 時間、マグネシウムスタ - ラ - を用いて攪拌した。反応器を氷水浴に浸した。塩化プロパルギル (250 g、1.43 mol、1.0 当量) の THF 溶液 (1.8 L、7.2 容量) を、攪拌しながら、最初の発熱反応 (~ 10) が観察されるまで反応器にゆっくり添加した。グリニャール試薬形成を、 ^1H - NMR 分光法を用いて IPC により確認した。発熱反応が止まると、バッチ温度を < 15 に維持しながら残りの溶液をゆっくり添加した。添加に ~ 3.5 時間を要した。得られた暗緑色混合物を 2 L の密封ボトルに静かに注いだ。

40

【0232】

この方法に記載の全ての当量および容量は、500 g の反応をベースにしている。

50

Lの反応器にベンジルククロメチルエーテル（95%、375g、2.31mol、0.8当量）のTHF溶液（1.5L、3容量）を入れた。反応器を氷水浴中で冷却した。上記の通りに製造した2個のグリニャール試薬バッチを合わせ、次いで、滴下ロートにより、バッチ温度を25以下に維持しながら、ベンジルククロメチルエーテル溶液にゆっくり添加した。添加に1.5時間を要した。反応混合物を一晚（16時間）撹拌した。

【0233】

この方法に記載の全ての当量および容量は、1kgの反応をベースにしている。15%塩化アンモニウム溶液を、30Lのジャケット付き容器（8.5kgの水中、1.5kg、10容量）中で製造した。溶液を5に冷却した。上記の通りに製造した2個のグリニャール反応混合物を合わせ、次いでヘッダ-管により塩化アンモニウム溶液に入れた。このクエンチで発熱反応が観察され、これを、内部温度を25以下に維持するような速度で行った。添加が完了すると、容器のジャケット温度を25に設定した。ヘキサン（8L、8容量）を添加し、混合物を0.5時間撹拌した。層の分離後、水層（pH9）を排出除去した。残りの有機層を水（2L、2容量）で洗浄した。有機層を、22Lのロータリーエバポレーターを用いて真空下で濃縮させ、粗生成物を橙色油状物として得た。

10

【0234】

方法B

粉末状マグネシウム（106g、4.35mol、1.0当量）を22Lの反応器に入れ、次いで、THF（760mL、1容量）中に懸濁させた。容器をバッチ温度が2になるように氷水浴中で冷却した。塩化プロパルギル（760g、4.35mol、1.0当量）のTHF溶液（4.5L、6容量）を該反応器にゆっくり添加した。100mLを添加後、添加をやめ、混合物を13の発熱反応が観察され、グリニャール試薬形成の開始が示されるまで撹拌した。発熱反応が止まると、別の500mLの塩化プロパルギル溶液を、バッチ温度を<20以下に維持しながらゆっくり添加した。グリニャール試薬形成を、¹H-NMR分光法を用いてIPCにより確認した。バッチ温度を<20に維持しながら残りの塩化プロパルギル溶液をゆっくり添加した。添加に~1.5時間を要した。得られた暗緑色溶液を0.5時間撹拌した。2Lの密封ボトルに静かに注いだ。グリニャール試薬形成を、¹H-NMR分光法を用いてIPCにより確認した。そのままのベンジルククロメチルエーテルを滴下ロートにより該反応器に入れ、次いでバッチ温度を25以下に維持しながら滴下した。添加に1.0時間要した。反応混合物を一晚撹拌した。水溶液の後処理および濃縮を方法Aと同様の方法および相対量の物質を用いて行い、橙色油状物として生成物を得た。

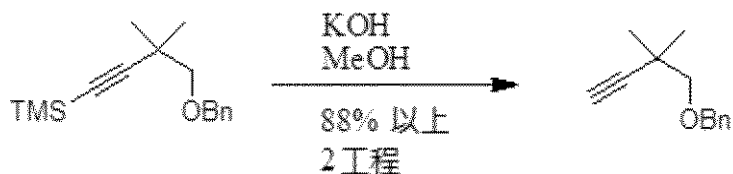
20

30

【0235】

4-ベンジルオキシ-3,3-ジメチルブト-1-インの合成

【化19】



40

30Lのジャケット付き容器にメタノール（6容量）を入れ、次いで5まで冷却した。水酸化カリウム（85%、1.3当量）を反応器に添加した。15-20の発熱反応、水酸化カリウムの溶解として観察された。ジャケットの温度を25に設定した。4-ベンジルオキシ-3,3-ジメチル-1-トリメチルシリルブト-1-イン（1.0当量）のメタノール溶液（2容量）を添加し、得られた混合物をHPLCによる測定される反応の完了まで撹拌した。25での典型的な反応時間は3-4時間であった。反応混合物を水（8容量）で希釈し、次いで0.5時間撹拌した。ヘキサン（6容量）を添加し、得られた混合物を0.5時間撹拌した。層を分離させ、次いで水層（pH10-11）を排

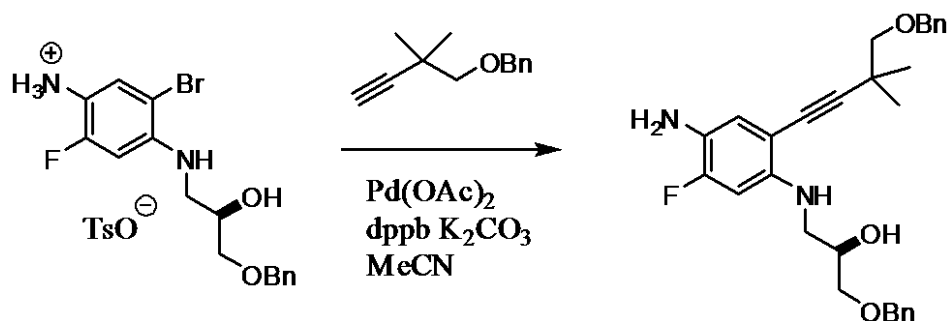
50

出除去した。有機層をKOH(85%、0.4当量)の水溶液(8容量)で洗浄し、次いで水(8容量)で洗浄した。次いで、有機層をロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、表題化合物を黄色-橙色油状物として得た。この化合物の典型的な純度は、主に存在している単一の不純物を含み、80%の範囲内である。¹H NMR(400 MHz, C₆D₆) 7.28(d, 2H, J=7.4 Hz), 7.18(t, 2H, J=7.2 Hz), 7.10(d, 1H, J=7.2 Hz), 4.35(s, 2H), 3.24(s, 2H), 1.91(s, 1H), 1.25(s, 6H)。

【0236】

N-ベンジルグリコール化-5-アミノ-2-(2-ベンジルオキシ-1,1-ジメチルエチル)-6-フルオロインドールの合成

【化20】



10

20

方法 A

ベンジルグリコール化4-アミノ-2-(4-ベンジルオキシ-3,3-ジメチルブト-1-イニル)-5-フルオロアニリンの合成

ベンジルグリコール化4-アンモニウム-2-ブromo-5-フルオロアニリン トシル酸塩を、透明な有機層が達成されるまで、EtOAc(5容量)および飽和NaHCO₃溶液(5容量)中で固体を撹拌することにより、遊離塩基とした。得られた層を分け、有機層を飽和NaHCO₃溶液(5容量)で洗浄し、次いで塩水で洗浄し、真空下で濃縮して、ベンジルグリコール化4-アンモニウム-2-ブromo-5-フルオロアニリン トシル酸塩を油状物として得た。

30

【0237】

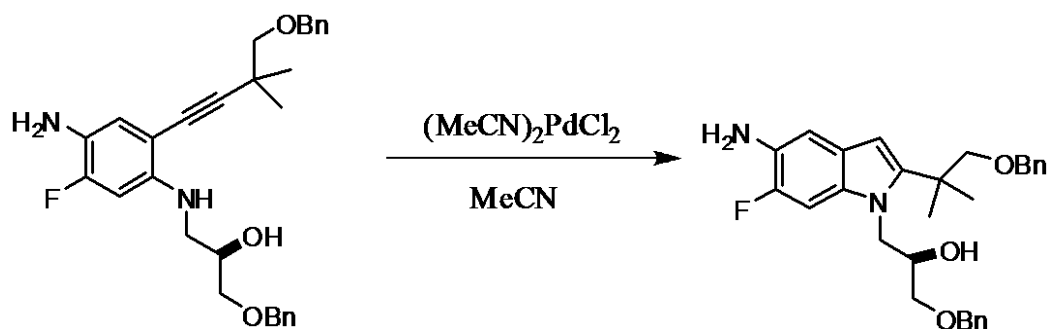
次いで、フラスコにベンジルグリコール化4-アンモニウム-2-ブromo-5-フルオロアニリン トシル酸塩(遊離塩基、1.0当量)、Pd(OAc)₂(4.0mol%)、dppb(6.0mol%)および粉末K₂CO₃(3.0当量)を入れ、アセトニトリル(6容量)と共に室温で撹拌した。得られた反応混合物を、N₂気流中でバブリングしながら約30分間脱気した。次いで、アセトニトリル(2容量)に溶解した4-ベンジルオキシ-3,3-ジメチルブト-1-イン(1.1当量)を、高速ガス流中に添加し、80℃まで加熱し、4-アンモニウム-2-ブromo-5-フルオロアニリン トシル酸塩の消費の完了が達成されるまで撹拌した。反応スラリーを室温まで冷却し、セライトパッドを通して濾過し、アセトニトリル(2容量)で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、残渣をEtOAc(6容量)に再溶解した。有機層をNH₄Cl溶液(20%w/v、4容量)および塩水(6容量)で2回洗浄した。得られた有機層を濃縮して褐色油状物を得て、次反応工程に用いた。

40

【0238】

N-ベンジルグリコール化-5-アミノ-2-(2-ベンジルオキシ-1,1-ジメチルエチル)-6-フルオロインドールの合成

【化 2 1】



10

ベンジルグリコール化 4 - アミノ - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 , 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) - 5 - フルオロアニリンの粗油状物をアセトニトリル (6 容量) に溶解し、 $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ (15 mol %) を室温で添加した。得られた混合物を、 N_2 気流を用いて約 30 分間脱気した。次いで、反応混合物を、80 で N_2 雰囲気下、一晚攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトパッドを通して濾過し、ケーキをアセトニトリル (1 容量) で洗浄した。得られた濾液を真空下で濃縮し、EtOAc (5 容量) に再溶解した。Deloxane - II THP (N - ベンジルグリコール化 - 5 - アミノ - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - フルオロインドールの理論的収率に基づき 5 重量 %) を添加し、室温で一晩攪拌した。次いで、混合物をシリカパッド (奥行き 2 . 5 インチ、直径 6 インチのフィルター) を通して濾過し、EtOAc (4 容量) で洗浄した。濾液を濃縮して暗褐色残渣を得て、それを次反応工程に用いた。

20

【 0 2 3 9 】

粗 N - ベンジルグリコール化 - 5 - アミノ - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - フルオロインドールの再精製

粗 N - ベンジルグリコール化 - 5 - アミノ - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - フルオロインドールをジクロロメタン (~ 1 . 5 容量) に溶解し、初めシリカパッドを 30 % EtOAc / ヘプタンを用いて通して濾過し、不純物を除去した。次いで、シリカパッドを、薄い色が濾液中に観察されるまで、50 % EtOAc / ヘプタンで洗浄して、N - ベンジルグリコール化 - 5 - アミノ - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - フルオロインドールを単離した。この濾液を真空下で濃縮して、褐色油状物を得て、それを室温で静置して結晶化させた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.38 - 7.34 (m, 4 H), 7.32 - 7.23 (m, 6 H), 7.21 (d, 1 H, $J = 12.8$ Hz), 6.77 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 6.06 (s, 1 H), 5.13 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz), 4.54 (s, 2 H), 4.46 (br. s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.33 (d, 1 H, $J = 12.4$ Hz), 4.09 - 4.04 (m, 2 H), 3.63 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz), 3.56 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz), 3.49 (dd, 1 H, $J = 9.8, 4.4$ Hz), 3.43 (dd, 1 H, $J = 9.8, 5.7$ Hz), 1.40 (s, 6 H) .

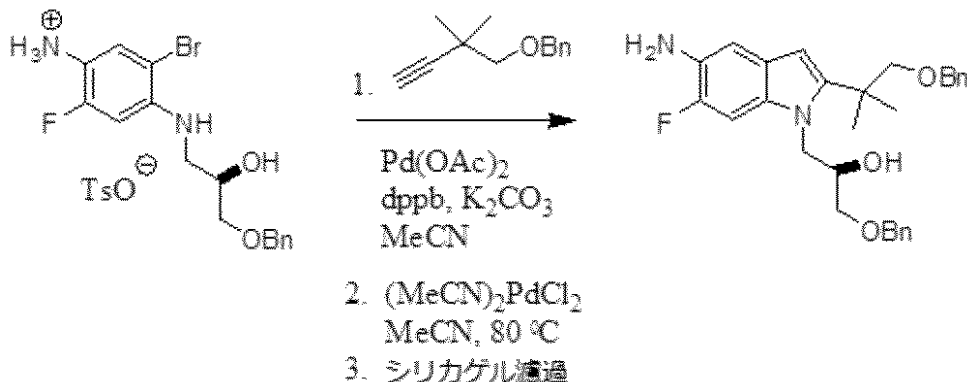
30

【 0 2 4 0 】

N - ベンジルグリコール化 - 5 - アミノ - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - フルオロインドールの合成

40

【化 2 2】



10

方法 B

酢酸パラジウム (33 g、0.04 当量)、dppb (94 g、0.06 当量) および炭酸カリウム (1.5 kg、3.0 当量) を、反応器に入れた。遊離塩基形の油状ベンジルグリコール化 4 - アンモニウム - 2 - ブロモ - 5 - フルオロアニリン (1.5 kg、1.0 当量) をアセトニトリル (8.2 L、4.1 容量) 中に溶解し、次いで反応器に添加した。混合物を NLT の窒素ガスで 1 時間バ - ジした。4 - ベンジルオキシ - 3, 3 - ジメチルブト - 1 - イン (70%、1.1 kg、1.05 当量) のアセトニトリル溶液を混合物に添加し、次いで、それを NLT の窒素ガスで 1 時間バ - ジした。混合物を 80 °C まで加熱し、次いで一晩撹拌した。HPLC による IPC を行い、反応の完了を 16 時間後に決定した。混合物を環境温度まで冷却し、次いでセライトパッド (228 g) を通して濾過した。反応器およびセライトパッドをアセトニトリル (2 x 2 L、2 容量) で洗浄した。合わせた層を 22 L のロータリーエバポレーターを用いて 8 L の溶媒が集まるまで濃縮し、7 L (3.5 容量) のアセトニトリル中に粗生成物が残った。

20

【0241】

ビス - アセトニトリルジクロロパラジウム (144 g、0.15 当量) を反応器に入れた。粗溶液を反応器に戻し、ロータリーエバポレーターのバルブをアセトニトリルで洗浄した (4 L、2 容量)。合わせた溶液を NLT の窒素ガスで 1 時間バ - ジした。反応混合物を 80 °C まで NLT で 16 時間加熱した。反応工程の制御において、HPLC により出発物質の完全な消費が示された。反応混合物をセライト (300 g) を通して濾過した。反応器および濾過ケーキをアセトニトリル (3 L、1.5 容量) で洗浄した。合わせた濾液を回転蒸発により濃縮して油状物を得た。該油状物を酢酸エチル (8.8 L、4.4 容量) に溶解した。溶液を 20% 塩化アンモニウム (5 L、2.5 容量) で洗浄し、次いで 5% 塩水 (5 L、2.5 容量) で洗浄した。シリカゲル (3.5 kg、1.8 重量当量) を有機層に添加し、それを一晩撹拌した。Dexaloxan THP II 金属スカベンジャ - (358 g) およびヘプタン (17.6 L) を添加し、得られた混合物を NLT で 3 時間撹拌した。混合物を焼結ガラス管を通して濾過した。濾過ケーキを 30% 酢酸エチルのヘプタン溶液 (25 L) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、N - ベンジルグリコール化 - 5 - アミノ - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 6 - フルオロインドールを褐色ペーストとして得た (1.4 kg)。

30

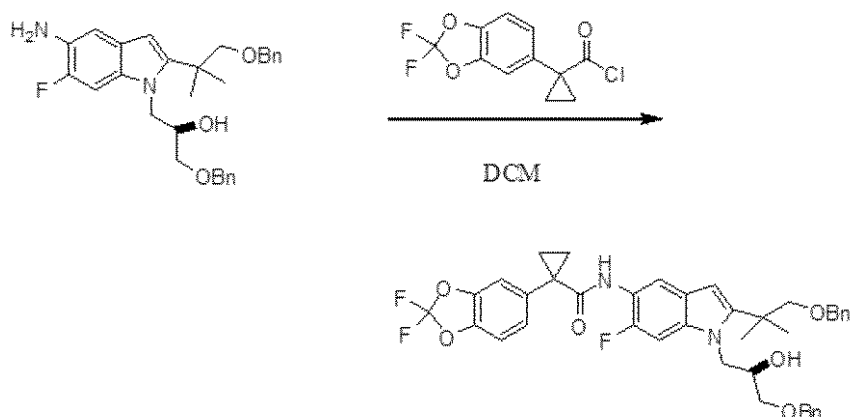
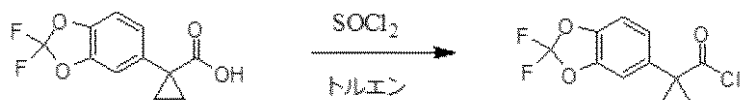
40

【0242】

化合物 1 の合成

ベンジル保護した化合物 1 の合成

【化 2 3】



10

【 0 2 4 3】

1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - シクロプロパンカルボン酸 (1 . 3 当量) を、トルエン (2 . 5 容量、 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - シクロプロパンカルボン酸に基づき) 中でスラリー化し、混合物を 6 0 まで加熱した。SOCl₂ (1 . 7 当量) を滴下ロートにより添加した。得られた混合物を 2 時間撹拌した。トルエンおよび過剰量の SOCl₂ をロータリーエバポレーターを用いて蒸発させて除去した。さらなるトルエン (2 . 5 容量、 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - シクロプロパンカルボン酸に基づき) を添加し、再び蒸発させた。粗酸塩化物をジクロロメタン (2 容量) 中に溶解し、温度を 0 - 3 (内部温度) に維持しながら、N - ベンジルグリコール化 - 5 - アミノ - 2 - (2 - ベンジルオキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 6 - フルオロインドール (1 . 0 当量) およびトリエチルアミン (2 . 0 当量) のジクロロメタン (7 容量) 中の混合物を滴下ロートにより添加した。得られた混合物を 0 で 4 時間撹拌し、次いで室温で一晩温めた。蒸留水 (5 容量) を反応混合物に添加し、NLT で 3 0 分間撹拌し、層を分離させた。有機層を 2 0 重量 % K₂CO₃ (4 容量 × 2) で洗浄し、次いで塩水 (4 容量) で洗浄し、濃縮して粗ベンジル保護した化合物 1 を濃褐色油状物として得て、それをさらにシリカパッド濾過を用いて精製した。

20

30

【 0 2 4 4】

シリカゲルパッド濾過：粗ベンジル保護した化合物 1 を、活性炭素 Darco - G (1 0 wt %、ベンジル保護した化合物 1 の理論的収率に基づく) の存在下、酢酸エチル (3 容量) 中に溶解し、室温で一晩撹拌した。この混合物に、ヘプタン (3 容量) を添加し、シリカゲルパッド (2 × 粗ベンジル保護した化合物 1 の重量) を通して濾過した。該シリカパッドを酢酸エチル / ヘプタン (1 : 1、6 容量) で洗浄するか、または濾液に色がなくなるまで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、ベンジル保護した化合物 1 を粘性の赤色がかかった褐色油状物として得て、それを次工程に直接用いた。

40

【 0 2 4 5】

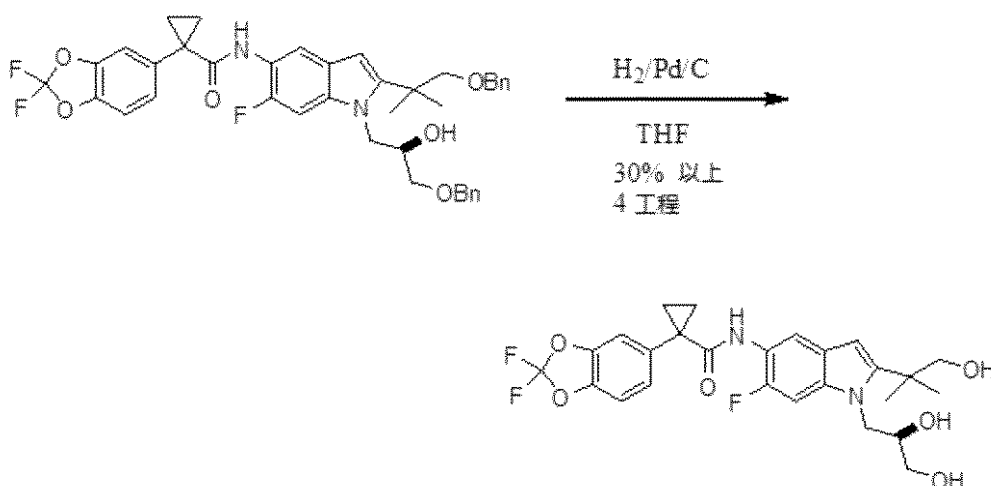
再精製：ベンジル保護した化合物 1 を、ジクロロメタン (1 容量、ベンジル保護した化合物 1 の理論的収率に基づく) 中に再溶解し、シリカゲルパッド (2 × 粗ベンジル保護した化合物 1 の重量) 上に充填した。シリカパッドをジクロロメタン (2 容量、ベンジル保護した化合物 1 の理論的収率に基づく) で洗浄し、濾液を捨てた。シリカパッドを 3 0 % 酢酸エチル / ヘプタン (5 容量) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、ベンジル保護した化合物 1 を粘性の赤色がかかった橙色油状物として得て、それを次工程に直接用いた。

50

【0246】

化合物1の合成

【化24】



10

方法 A

20 Lのオートクレーブを窒素ガスで3回フラッシュし、次いでパラジウム炭素を加えた（Evonik E 101 NN/W、5% Pd、60%湿度、200 g、0.075 mol、0.04当量）。次いで、該オートクレーブを窒素で3回フラッシュした。粗ベンジル保護した化合物1（1.3 kg、~1.9 mol）のTHF溶液（8 L、6容量）を、吸引により該オートクレーブに添加した。容器を密封し、次いで窒素ガスで3回フラッシュした。穏やかに撹拌しながら、容器を水素ガスで3回フラッシュし、窒素で希釈することにより大気を排気した。オートクレーブは、3パールの水素で加圧して、撹拌速度を800 rpmまで増して行った。迅速な水素の取り込みが観察された（溶解）。取り込みがおさまると、容器を50℃まで加熱した。

20

【0247】

安全を目的として、サーモスタットを実験日毎に最後に取り外した。容器を4パールの水素で加圧して、次いで水素タンクから取り出した。

30

【0248】

反応の丸2日後、さらにPd/C（60 g、0.023 mol、0.01当量）を混合物に添加した。これを窒素ガスで3回フラッシュし、次いで固体添加口から触媒を添加した。反応の再開を上記の通りに行った。丸4日後、反応を、HPLCにより、出発物質の消失のみでなく、モノ-ベンジル化中間体に対応するピークの消失によって完了とみなした。

【0249】

反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。容器および濾過ケーキをTHF（2 L、1.5容量）で洗浄した。次いで、セライトパッドを水でぬらし、ケーキを適当に廃棄した。合わせた濾液およびTHF洗浄液をロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物を黒色油状物（1 kg）として得た。

40

【0250】

以下の精製における当量および容量は、1 kgの粗物質に基づく。粗黒色油状物を、1:1酢酸エチル-ヘプタンに溶解した。混合物をフリット漏斗中のシリカゲルパッド（1.5 kg、1.5重量当量）に添加し、それを1:1酢酸エチル-ヘプタンで飽和させた。シリカパッドを、最初に1:1酢酸エチル-ヘプタン（6 L、6容量）でフラッシュし、次いで純粋な酢酸エチル（14 L、14容量）でフラッシュした。溶離剤を4画分に集め、HPLCにより分析した。

【0251】

50

以下の精製における当量および容量は、0.6 kg の粗物質に基づく。画分 3 を回転蒸発により濃縮し、褐色泡状物 (600 g) を得て、その後 MTBE (1.8 L、3 容量) に再溶解させた。暗褐色溶液を環境温度で一晩攪拌し、その間に結晶化が生じた。ヘプタン (55 mL、0.1 容量) を添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物を Buchner 漏斗を用いて濾過し、濾過ケーキを 3 : 1 MTBE - ヘプタン (900 mL、1.5 容量) で洗浄した。濾過ケーキを 1 時間、空気乾燥させて、次いで環境温度で 16 時間、真空乾燥させて、最後に 253 g の化合物 1 をオフホワイト色固体として得た。

【0252】

以下の精製における当量および容量は、1.4 kg の粗物質に基づく。上記のシリカゲル濾過物の画分 2 および 3、ならびに上記の反応からの物質を合わせ、濃縮して 1.4 kg の黒色油状物に濃縮した。混合物を上記のシリカゲル濾過 (1.5 kg のシリカゲル、3.5 L、2.3 容量の 1 : 1 酢酸エチル - ヘプタン、次いで 9 L、6 容量の純粋な酢酸エチルで溶出) により再濾過し、それを濃縮して黄褐色泡状固体 (390 g) を得た。

10

【0253】

以下の精製における当量および容量は、390 g の粗物質に基づく。黄褐色固体は MTBE に不溶性であるため、メタノール (1.2 L、3 容量) に溶解させた。ロングパス蒸留ヘッドを備える 4 L のモ - トン反応器を用いて、混合物を蒸留して 2 容量に減量した。MTBE (1.2 L、3 容量) を添加し、混合物を蒸留して 2 容量に減量した。さらに 2 回目の MTBE (1.6 L、4 容量) を添加し、混合物を蒸留して 2 容量に減量した。さらに 3 回目の MTBE (1.2 L、3 容量) を添加し、混合物を 3 容量に減量した。GC による蒸留物の分析は、~ 6 % メタノールの構成を明らかにした。サーモスタットを 48 (MTBE - メタノール共沸混合物の沸点である 52 以下) に設定した。混合物を 2 時間以上 20 に冷却し、その間に、比較的迅速に結晶化が起こった。混合物を 2 時間攪拌後、ヘプタン (20 mL、0.05 容量) を添加し、混合を一晩攪拌した (16 時間)。混合物をブフナー漏斗を用いて濾過し、濾過ケーキを 3 : 1 の MTBE - ヘプタン (800 mL、2 容量) を用いて洗浄した。濾過ケーキは 1 時間空気乾燥させ、真空乾燥を環境温度で 1 時間行い、オフホワイト色固体として 130 g の化合物 1 を得た。

20

【0254】

方法 B

ベンジル保護した化合物 1 を THF (3 容量) に溶解し、次いで乾燥させて残留溶媒を全て除去した。ベンジル保護された化合物 1 を THF (4 容量) に再び溶解させ、5 重量 % Pd / C (2.5 mol %、60 % 湿度、Degussa E5 E101 NN / W) を含む水素化装置に添加した。反応の内部温度を 50 に合わせ、N₂ (x 5) でフラッシュし、次いで水素 (x 3) でフラッシュした。該水素化装置の圧力を 3 バールの水素に合わせ、混合物を素早く攪拌した (> 1100 rpm)。反応の最後に、触媒をセライトパッドを通して濾過し、THF (1 容量) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、褐色泡状残渣を得た。得られた残渣を MTBE (5 容量) および 0.5 N HCl 溶液 (2 容量) に溶解し、蒸留水 (1 容量) を添加した。混合物を NLT で 30 分間攪拌し、得られた層を分離させた。有機層を 10 wt % K₂CO₃ 溶液 (2 容量 x 2) で洗浄し、次いで塩水で洗浄した。有機層をシリカゲル (25 重量 %)、Deloxan - THP II (5 wt %、75 % 湿度) および Na₂SO₄ を含むフラスコに添加し、一晩攪拌した。得られた混合物をセライトパッドを通して濾過し、10 % THF / MTBE (3 容量) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、粗化合物 1 を淡黄褐色泡状物として得た。

30

40

【0255】

母液からの化合物 1 の回収 : オプション A

シリカゲルパッド濾過 : 母液を真空下で濃縮して褐色泡状物を得て、ジクロロメタン (2 容量) に溶解し、シリカパッド (3 x 粗化合物 1 の重量) を通して濾過した。該シリカパッドを酢酸エチル / ヘプタン (1 : 1、13 容量) で洗浄し、濾液を捨てた。シリカパッドを 10 % THF / 酢酸エチル (10 容量) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮して化合物 1 を淡黄褐色泡状物として得た。上記の結晶化方法を、残りの化合物 1 を単離するために

50

行った。

【0256】

母液からの化合物1の回収：オプションB。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー：シリカゲルクロマトグラフィー（50%酢酸エチル/ヘキサンないし100%酢酸エチル）の後、所望の化合物を淡黄褐色泡状物として単離した。上記の結晶化方法を、残りの化合物1を単離するために行った。

【0257】

化合物1のさらなる再結晶

固体化合物1（1.35kg）をIPA（5.4L、4容量）に懸濁し、次いで82まで加熱した。溶解の完了後（視覚的に）、ヘプタン（540mL、0.4容量）をゆっくり添加した。混合物を58まで冷却した。次いで、混合物を51までゆっくり冷却し、その間に結晶化が起こった。熱源を切り、再結晶混合物を自然に一晩かけて冷ました。混合物をbenchtop Buchner濾過器を用いて濾過し、濾過ケーキをIPA（2.7L、2容量）で洗浄した。濾過ケーキを大気流下、濾過器内で8時間乾燥させ、次いで真空下、45-50で一晩オープン乾燥させて、1.02kgの再結晶化合物1を得た。

10

【0258】

化合物1はまた、米国特許出願US20090131492（引用によりその開示内容を本明細書中に包含させる）に記載のいくつかの合成法の1つによっても製造され得る。

20

【0259】

以下の表4は、化合物1の分析データを示す。

【表16】

表4.

化合物 番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1	521.5	1.69	¹ H NMR (400.0 MHz, CD ₃ CN) δ 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J=12.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.32 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.89 (dd, J=6.0, 11.5 Hz, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 3H), 3.42 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=6.2, 7.2 Hz, 1H), 3.04 (t, J=5.8 Hz, 1H), 1.59 (dd, J=3.8, 6.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) and 1.18 (dd, J=3.7, 6.8 Hz, 2H) ppm.

30

【0260】

化合物1 アモルファス形態の合成

40

スプレー乾燥法

9.95gのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート H G グレド（HPMCAS-HG）を、50mgのラウリル硫酸ナトリウム（SLS）と共に500mlビーカー中に計量した。MeOH（200ml）を該固体と共に混合した。材料を4時間攪拌した。最大の溶解を確実にするために、2時間の攪拌後、溶液を5分間ソニケーションし、次いで攪拌を残り2時間継続した。HPMCASの極めて細かい懸濁液が溶液中に残った。しかしながら、視覚的観察では、粘性部分が、容器の壁または容器を傾けた後の底に残された部分として観察されなかったことが決定された。

【0261】

化合物1（10g）を500mlのビーカーに注ぎ、系を攪拌し続けた。溶液を以下の

50

パラメーターを用いてスプレー乾燥させた：

【表 17】

製剤： 化合物1形態A／HPMCAS／SLS
(50／49.5／0.5)

Buchi Mini スプレー乾燥

T 内部 (設定点) 145℃

T 外部 (開始) 75℃

T 外部 (終了) 55℃

窒素圧 75 p s i

吸引 100%

ポンプ 35%

ロータメータ 40mm

フィルター圧力 65m b a r

コンデンサー温度 -3℃

実行時間 1時間

10

【0262】

およそ 16 g の化合物 1 アモルファス形態 (80% 収率) を回収した。化合物 1 アモルファス形態を、XRPD (図 1) および DSC (図 2) により確認した。

20

【0263】

化合物 1 アモルファス形態の固体状態 ^{13}C NMR スペクトルを図 3 に示す。表 5 は、関連するピークの化学シフトを提供する。

【表 18】

表 5.

化合物 1 アモルファス形態 ^{13}C 化学シフト		
ピーク番号	F1 [p p m]	強度
1	171.6	26.33
2	147.9	41.9
3	144.0	100
4	135.8	70.41
5	127.3	38.04
6	123.8	62.66
7	119.8	42.09
8	111.2	68.11
9	102.4	37.01
10	97.5	37.47
11	70.0	65.02
12	64.7	37.94
13	48.3	38.16
14	39.1	80.54
15	31.1	92.01
16	25.1	58.68
17	16.5	78.97

30

40

【0264】

化合物 1 アモルファス形態の固体状態 ^{19}F NMR スペクトルを図 4 に示す。アス

50

タリスクを付したピークは、スピニングサイドバンドを示す。表 6 は、関連するピークの化学シフトを提供する。

【表 19】

表 6.

化合物 1 アモルファス形態 ^{19}F 化学シフト		
ピーク番号	F 1 [p p m]	強度
1	-46.1	100
2	-53.1	94.9
3	-139.4	76.05

10

【0265】

回転蒸発法

化合物 1 (およそ 10 g) を、180 ml の MeOH に溶解し、50 の浴中で回転蒸発させて泡状物にした。XRPD (図 5) および DSC (図 6) が、化合物 1 のアモルファス形態について確認された。

【0266】

化合物 1 形態 A の合成

スラリー法

EtOAc、MTBE、酢酸イソプロピルまたは DCM に対して、約 40 mg の化合物 1 を、1 - 2 ml の上記の溶媒のいずれか 1 種を含むバイアルに添加した。スラリーを室温で 24 時間、2 週間の間攪拌し、化合物 1 形態 A を、懸濁液を遠心することにより集めた (フィルターを備える)。図 7 は、溶媒として DCM を用いてこの方法により得られた化合物 1 形態 A の実際の XRPD パターンを記載する。表 7 は図 7 のピークを列記する。

20

【表 20】

表 7.

ピーク ランク	2 θ 角 [度]	相対強度 [%]
1	19.5	100.0
2	21.7	88.2
3	17.1	85.1
4	20.4	80.9
5	18.8	51.0
6	24.7	40.8
7	10.0	40.7
8	5.0	39.0
9	24.2	35.4
10	18.5	35.0
11	18.0	29.0
12	20.9	27.0
13	14.8	19.9
14	14.1	19.2
15	12.4	18.2
16	8.4	14.1

30

40

【0267】

化合物 1 形態 A の単結晶構造から計算される X 線回折パターンを図 8 に示す。表 8 は、図 8 の計算したピークを列記する。

50

【表 2 1】

表 8.

ピーク ランク	2 θ 角 [度]	相対強度 [%]
1	19.4	100.0
2	21.6	81.9
3	17.1	71.4
4	5.0	56.1
5	20.3	49.6
6	18.8	43.4
7	24.7	36.6
8	18.4	33.9
9	10.0	31.2
10	24.2	24.0
11	14.0	20.7
12	20.9	19.9
13	8.4	18.4
14	14.7	18.2
15	18.0	16.0
16	12.4	14.9

10

20

【0268】

化合物 1 形態 A の D S C トレースを図 9 に示す。化合物 1 形態 A の融点は約 172 - 178 である。

E t O H / 水溶液に対して、約 40 m g の化合物 1 を 3 個の別個のバイアルに添加した。第一のバイアルに、1.35 m l の E t O H および 0.15 m l の水を添加した。第二のバイアルに、0.75 m l の E t O H および 0.75 m l の水を添加した。第三のバイアルに、0.15 m l の E t O H および 1.35 m l の水を添加した。3 個全てのバイアルを室温で 24 時間攪拌した。その後、各懸濁液を個別に遠心して（フィルターを備える）化合物 1 形態 A を集めた。

30

【0269】

イソプロピルアルコール / 水溶液に対して、約 40 m g の化合物 1 を 3 個の別個のバイアルに添加した。第一のバイアルに、1.35 m l のイソプロピルアルコールおよび 0.15 m l の水を添加した。第二のバイアルに、0.75 m l のイソプロピルアルコールおよび 0.75 m l の水を添加した。第三のバイアルに、0.15 m l のイソプロピルアルコールおよび 1.35 m l の水を添加した。3 個全てのバイアルを室温で 24 時間攪拌した。その後、各懸濁液を個別に遠心して（フィルターを備える）化合物 1 形態 A を集めた。

【0270】

メタノール / 水溶液に対して、約 40 m g の化合物 1 をバイアルに添加した。0.5 m l のメタノールおよび 1 m l の水を添加し、懸濁液を室温で 24 時間攪拌した。懸濁液を遠心して（フィルターを備える）化合物 1 形態 A を集めた。

40

【0271】

アセトニトリルに対して、約 50 m g の化合物 1 を、2.0 m l のアセトニトリルを含むバイアルに添加した。懸濁液を室温で 24 時間攪拌し、化合物 1 形態 A を遠心により集めた（フィルターを備える）。

【0272】

アセトニトリル / 水溶液に対して、約 50 m g の化合物 1 を 2.5 m l のアセトニトリルに溶解して、ソニケーション後に透明な溶液を得た。溶液を濾過し、1 m l をバイアルに吸引した。2.25 m l の水を添加し、濁った懸濁液を得た。懸濁液を室温で 24 時間

50

攪拌し、化合物 1 形態 A を遠心により集めた（フィルターを備える）。

【0273】

低速蒸発法

約 55 mg の化合物 1 を 0.5 ml のアセトンに溶解し、ソニケーション後に透明な溶液を得た。該溶液を濾過し、0.2 ml をバイアルに吸引した。バイアルをパラフィンフィルムで密封し、それに 1 個の穴を開けて、静置した。再結晶した化合物 1 形態 A を濾過により集めた。

【0274】

高速蒸発法

イソプロピルアルコールに対して、約 43 mg の化合物 1 を 2.1 ml のイソプロピルアルコールに溶解し、ソニケーション後に透明な溶液を得た。溶液をバイアルに濾過し、封をせずに静置した。再結晶した化合物 1 形態 A を濾過により集めた。

10

【0275】

メタノールに対して、約 58 mg の化合物 1 を 0.5 ml のメタノールに溶解し、ソニケーション後に透明な溶液を得た。溶液を濾過し、0.2 ml を封をしていないバイアルに吸引し、静置した。再結晶した化合物 1 形態 A を濾過により集めた。

【0276】

アセトニトリルに対して、約 51 mg の化合物 1 を 2.5 ml のアセトニトリルに溶解し、ソニケーション後に透明な溶液を得た。溶液を濾過し、半量の溶液を封をしていないバイアルに吸引し、静置した。再結晶した化合物 1 形態 A を濾過により集めた。図 10 は、この方法により製造した化合物 1 形態 A の XRPD パターンを示す。

20

【0277】

貧溶媒法 (Anti-solvent Method)

EtOAc / ヘプタンに対して、約 30 mg の化合物 1 を 1.5 ml の EtOAc に溶解し、ソニケーション後に透明な溶液を得た。溶液を濾過し、2.0 ml のヘプタンを該濾過した溶液に添加し、その間、ゆっくり攪拌した。溶液をさらに 10 分攪拌し、静置した。再結晶した化合物 1 形態 A を濾過により集めた。図 11 は、この方法により製造した化合物 1 形態 A の XRPD パターンを示す。

【0278】

イソプロピルアルコール / 水に対して、約 21 mg の化合物 1 を 1.0 ml のイソプロピルアルコールに溶解して、ソニケーション後に透明な溶液を得た。溶液を濾過し、0.8 ml の溶液を得た。1.8 ml の水を添加し、その間、ゆっくり攪拌した。さらに 0.2 ml の水を添加して濁った懸濁液を得た。攪拌を 5 分間停止し、透明な溶液を得た。溶液をさらに 2 分間攪拌し、静置した。再結晶した化合物 1 形態 A を濾過により集めた。

30

【0279】

エタノール / 水に対して、約 40 mg の化合物 1 を 1.0 ml のエタノールに溶解し、ソニケーション後に透明な溶液を得た。溶液を濾過し、1.0 ml の水を添加した。溶液を 1 日、室温で攪拌した。再結晶した化合物 1 形態 A を濾過により集めた。

【0280】

アセトン / 水に対して、約 55 mg の化合物 1 を 0.5 ml のアセトンに溶解して、ソニケーション後に透明な溶液を得た。溶液を濾過し、0.2 ml をバイアルに吸引した。1.5 ml の水を添加し、次いでさらに 0.5 ml の水を添加して濁った懸濁液を得た。懸濁液を 1 日、室温で攪拌した。化合物 1 形態 A を濾過により集めた。

40

【0281】

以下の表 9 は、化合物 1 形態 A を形成するための種々の方法をまとめたものである。

【表 2 2】

表 9.

ビヒクル	再結晶法	残った固体の結果
ACN	高速蒸発法	形態 A
メタノール	高速蒸発法	形態 A
エタノール	N/A	N/A
IPA	高速蒸発法	形態 A
アセトン	低速蒸発法	形態 A
EtOAc	スラリー法	形態 A
DCM	スラリー法	形態 A
MTBE	スラリー法	形態 A
酢酸イソプロピル	スラリー法	形態 A
水/エタノール 1 : 9	N/A	N/A
水/エタノール 1 : 1	スラリー法	形態 A
水/エタノール 9 : 1	スラリー法	形態 A
水/ACN 9 : 4	スラリー法	形態 A
水/メタノール 2 : 1	スラリー法	形態 A
水/IPA 1 : 9	N/A	N/A
水/IPA 9 : 1	スラリー法	形態 A
水/IPA 7 : 3	スラリー法	形態 A
メタノール/水 4 : 3	スラリー法	形態 A
EtOAc/ヘプタン 3 : 4	貧溶媒法	形態 A
IPA/水 2 : 5	貧溶媒法	形態 A
エタノール/水 1 : 1	貧溶媒法	形態 A
アセトン/水 1 : 10	貧溶媒法	形態 A
エタノール/水 5 : 6	貧溶媒法	N/A
トルエン	N/A	N/A
MEK	N/A	N/A
水	N/A	N/A

10

20

30

【0282】

結晶構造について、結晶格子サイズおよびパッキングを含むさらに詳細なデータを提供する単結晶データを化合物 1 形態 A について得た。

【0283】

結晶製造法

化合物 1 形態 A の結晶を、メタノールの濃縮溶液 (10 mg/ml) より低速蒸発法により得た。0.20 × 0.05 × 0.05 mm の格子寸法を有する化合物 1 形態 A の無色結晶を選択し、鉱油を用いて洗浄し、MicroMount 上にマウントし、Bruker APEX II 回折計の中心に置いた。逆格子空間で分けられた 40 フレームの 3 個のバッチを、配向マトリックスおよび最初の単位格子パラメーターを得るために得た。最後の単位格子パラメーターは完全なデータセットに基づいて得られ、精緻化された。

40

【0284】

実験

逆格子空間の回折データセットを、各々のフレームについて 30 秒の露出で 0.5° ステップを用いた 0.83 の分解度で得た。データを、室温 [295 (2) K] で集めた。強度の統合および細胞パラメーターの改善を、APEX II ソフトウェアを用いて達成した。データ収集後の結晶の観察では、分解の徴候は示されなかった。

【表 2 3】

表 10. 化合物 1 形態 A の結晶データ

$C_{26}H_{27}F_3N_2O_6$	$F(000) = 1088$
$M_r = 520.50$	$D_x = 1.397 \text{ Mg m}^{-3}$
単斜晶系、C 2	Cu K α 放射、 $\gamma = 1.54178 \text{ \AA}$
ホールシンボル：C 2 y	3945 反射器からの細胞パラメーター
$a = 21.0952(16) \text{ \AA}$	$\theta = 2.5^\circ$
$b = 6.6287(5) \text{ \AA}$	$\mu = 0.97 \text{ mm}^{-1}$
$c = 17.7917(15) \text{ \AA}$	$T = 295 \text{ K}$
$\beta = 95.867(6)^\circ$	Prism
$V = 2474.8(3) \text{ \AA}^3$	$0.20 \times 0.05 \times 0.05 \text{ mm}$
$Z = 4$	

10

【0285】

形状：全ての esds (2 個の l, s, 面の上反角の esd を除く) を、完全な共分散マトリックスを使用して推定した。格子 esds を、距離、角度およびねじれ角度の esds の評価において、個々に考慮した；格子パラメーターの esds 間の相関関係は、それらが結晶の左右対称性によって定義されるときのみ用いる。格子 esds のおよその (等方性) 処理が、l, s, 面を含む esds を推定するために用いられる。

20

【表 2 4】

表 11. 化合物 1 形態 A 結晶のデータ収集パラメーター

APEX II	
回折計	$R_{int} = 0.027$
放射源：高精度焦点密封管	$\theta_{max} = 67.8^\circ$ 、 $\theta_{min} = 2.5^\circ$
グラフィット	$h = -25 \rightarrow 24$
8766 観測反射数	$k = -7 \rightarrow 7$
3945 独立な反射数	$l = -19 \rightarrow 16$
3510 $I > 2\sigma(I)$ の反射	

30

【0286】

データ収集：Apex II；格子精緻化：Apex II；データ整理：Apex II；構造を解析するために用いたプログラム (等)：SHELXS97 (Sheldrick、1990)；構造を精緻化するために用いたプログラム (等)：SHELXL97 (Sheldrick、1997)；分子グラフィックス：Mercury；発表のための素材を作成するために用いたソフトウェア：publCIF。

【表 2 5】

表 1 2. 化合物 1 形態 A 結晶の精緻化パラメーター	
F ² による精密化	水素部位：隣接部位から推測
最小二乗マトリックス：完全	独立および拘束精緻化の混合により処理された H 原子
$R [F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.043$	$w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.0821P)^2 + 0.2233P]$ (式中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$)
$wR(F^2) = 0.119$	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
$S = 1.05$	$\Delta_{\max} = 0.14 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$
3945 反射	$\Delta_{\min} = -0.13 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$
443 パラメーター	消光補正：SHELXL、 $F_c^* = k F_c [1 + 0.001 x F_c^{2.3} / \sin(2\theta)]^{-1/4}$
1 拘束	吸光係数：0.00016 (15)
0 制約	絶対構造：Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876–881
第一原子の部位：構造—不変の直説法	F l a c k パラメーター：0.00 (18)
第二原子の部位：異なるフーリエ図	

10

20

【0287】

精緻化：全ての反射に対する F² の精密化。計量した R 因子 wR および適合度 S は、F² に基づき、通常の R 因子 R は、ネガティブ F² について F を 0 に設定した F に基づく。F² > 2 (F²) の閾値表現が、R 因子 (gt) などを計算するためにのみ用いられ、精密化のための反射の選択には関連しない。F² に基づく R 因子は、F に基づく R 因子よりも統計的約 2 倍に大きく、全てのデータに基づく R 因子はさらに大きい。

【0288】

単結晶 X 線分析に基づく化合物 1 形態 A の立体構造図を図 1 2 に示す。該結晶構造は、分子のパッキング密度を明らかにする。化合物 1 形態 A は、以下の単位格子密度を有する単斜晶系、C 2 空間群である：a = 21.0952 (16)、b = 6.6287 (5)、c = 17.7917 (15)、 $\beta = 95.867 (6)^\circ$ 、 $\gamma = 90^\circ$ 。

30

【0289】

化合物 1 形態 A の固体状態 ¹³C NMR スペクトルを、図 1 3 に示す。表 1 3 は関連のあるピークの化学シフトを供する。

【表 2 6】

表 1 3.

	化合物 1 形態 A ^{13}C	化学シフト
ピーク番号	F 1 [p p m]	強度
1	1 7 5. 3	2. 9
2	1 5 5. 4	0. 5 4
3	1 5 3. 3	0. 8 1
4	1 4 4. 3	3. 3 5
5	1 4 3. 7	4. 1 6
6	1 4 3. 0	4. 2 4
7	1 3 9. 0	2. 8 6
8	1 3 5. 8	5. 1 9
9	1 2 8. 2	5. 3 9
1 0	1 2 3. 3	5. 6 8
1 1	1 2 0. 0	4. 5 5
1 2	1 1 5. 8	2. 6 6
1 3	1 1 4. 9	4. 2
1 4	1 1 1. 3	5. 1 7
1 5	1 0 2. 8	5. 9 3
1 6	7 3. 8	1 0
1 7	6 9. 8	7. 0 6
1 8	6 4. 5	8. 2 9
1 9	5 1. 6	4. 9 6
2 0	3 9. 1	9. 8 3
2 1	3 0. 5	7. 9 7
2 2	2 6. 8	6. 9 4
2 3	2 4. 4	9. 1 9
2 4	1 6. 3	5. 5 8
2 5	1 5. 8	6. 3 3

10

20

30

【0 2 9 0】

化合物 1 形態 A の固体状態 ^{19}F NMR スペクトルを図 1 4 に示す。アスタリスクを付したピークは、スピニングサイドバンドを示す。表 1 4 は、関連するピークの化学シフトを提供する。

【表 2 7】

表 1 4.

	化合物 1 形態 A ^{19}F	化学シフト
ピーク番号	F 1 [p p m]	強度
1	- 4 5. 9	9. 4 8
2	- 5 1. 4	7. 4 8
3	- 5 3. 3	4. 9 2
4	- 1 2 6. 5	1 1. 4 4
5	- 1 2 8. 4	1 2. 5

40

【0 2 9 1】

化合物 1 を含む経口医薬製剤の例

錠剤を、表 1 5 - 1 7 に列記した成分および量で製造する。

50

【表 2 8】

表 1 5.

成分	機能	最終混合組成 % w / w	錠剤 (mg / 錠)
50%化合物1 / 49.5% HPMCAS-HG / 0.5% SLS	噴霧乾燥分散 体として作用 (SSD)	50.00	200.0 SSD(100.0 0 化合物1)
微結晶セルロース (Avicel PH101)	充填剤	22.63	90.5
ラクトース一水和物 (Foremost 310)	希釈剤	22.63	90.5
クロカスメロースナトリウム (AcDiSol)	崩壊剤	3.00	12.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
コロイド状二酸化ケイ素 (Cabot M5P)	流動促進剤	1.00	4.0
	粒内含有量	99.5	
粒外混合物			
コロイド状二酸化ケイ素 (Cabot M5P)	流動促進剤	0.25	1.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	1.0
	粒外含有量	0.5	
	計	100.00	400.0

10

20

【表 29】

表 16.

成分	機能	最終混合組成 %w/w	錠剤 (mg/錠)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5% SLS	噴霧乾燥分散体 として作用 (SSD)	50.00	100.0 SDD (50.00 化合物1)
微結晶セルロース (Avicel PH101)	充填剤	22.63	45.25
ラクトース一水和物 (Foremost 310)	希釈剤	22.63	45.25
クロカスメロースナトリウム (AcDiSol)	崩壊剤	3.00	6.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
コロイド状二酸化ケイ素 (Cabot M5P)	流動促進剤	1.00	2.0
	粒内含有量	99.5	
粒外混合物			
コロイド状二酸化ケイ素 (Cabot M5P)	流動促進剤	0.25	0.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.25	0.5
	粒外含有量	0.5	
	計	100.00	200.0

10

20

【表 30】

表 17.

成分	機能	最終混合組成 %w/w	錠剤 (mg/錠)
50%化合物1/49.5% HPMCAS-HG/0.5% ラウリル硫酸ナトリウム	噴霧乾燥分散体 として作用 (SSD)	9.53	20.00 SDD (10.00 化合物1)
微結晶セルロース	充填剤	43.24	90.80
ラクトース一水和物	希釈剤	43.24	90.80
クロカスメロースナトリウム	崩壊剤	3.00	6.30
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.50	1.05
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.50	1.05
	計	100.00	210.0

30

40

【0292】

ローラー圧縮ローラー圧縮顆粒組成物からの錠剤形態

装置 / 処理装置

【表 3 1】

装置	説明／記述
B a l a n c e (s) (m g ないし k g スケール)	粉末および個々の錠剤を計量するため
スクリーニングおよび混合装置 1. 2 L の T u r b u l a T 2 F シェーカー・ミキサー 2. Quadro Comill 197 3. ハンドスクリーン：20 メッシュ(#20 USMesh)	砕塊(delump)／混合／滑化。 乾式造粒および打錠のための混合物を製造
乾式造粒装置 1. 打錠機械：重力送り機構 ½ インチ径、丸型、平面ツーリングを備える K o r s c h X L 1 0 0 ロータリー打錠機	0.72-0.77 固体画分を含むスラグを製造
ミル 1. すり鉢／すりこぎ 2. Q u a d r o c o - m i l l (U 5 / 1 9 3) 3. F i t z p a t r i c k (F i t z m i l l L 1 A)	粒子サイズの低減
錠剤圧縮 1. 打錠機：重力送り機構および 0.2839" x 0.5879" 修正楕円形ツーリングを備える K o r s c h X L 1 0 0 ロータリー打錠機	シングルツーリングプレス 錠剤製造
決定のための他の付属機器 1. 硬度計 2. 重量選別機 3. 摩損度 4. D e d u s t e r 5. 金属 C h e c k e r	

10

20

30

【0293】

スクリーニング／計量

固体噴霧乾燥分散体としての化合物 1 アモルファス形態および C a b o t M 5 P を合わせ、20 メッシュを通して篩いにかけて、2 L T u r b u l a T 2 F シェーカー・ミキサー中で 10 分間、32 RPM で混合した。

【0294】

粒内混合

AcDiSol、Avicel PH101、および Foremost 310 を添加し、さらに 15 分間混合した。次いで、混合物を Quadro Comill 197 (メッシュ：0.032" R；インペラー：1607；RPM：1000 RPM) を通した。ステアリン酸マグネシウムを、上記の混合物の量(量)を手で 20 メッシュに通して 2-3 回ふるいにかけた。得られた混合物を T u r b u l a m i x e r 中で 4 分間、32 RPM で混合した。

【0295】

ローラー圧縮

K o r s c h X L 1 0 0 ロータリー打錠機 (重力送り機構 1/2 インチ径、丸型、平面ツ-リング) 中の上記混合物を、約 0.72-0.77 固体画分までスラグ化す

40

50

る。固体画分を計量し、かさ高さを測定し、工程中に決定された正確な密度を用いて算出する。ロータリー式打錠機スラグ化工程のために、圧縮力はダイの容れ目量およびスラグの最終重量によって変化し得る。スラグをすり鉢とすりこぎで軽く壊しておよそ1/4インチ片とする。壊れたスラグをQuadro Comill 197 (篩い目: 0.079 mm; インペラー: 1607; RPM: 1000)に通す。

【0296】

粒外混合

粒外顆粒 Cabot M5Pを、上記の混合物の量(量)を手で20メッシュに通して2-3回ふるいにかけた。この粒外顆粒 Cabot M5P予混合物を主混合物に添加し、2LのTurbula T2F シェーカー・ミキサー 中で、15分間、32RPMで混合する。粒該顆粒ステアリン酸マグネシウムを、上記の混合物の量(量)を手で20メッシュに通して2-3回ふるいにかけた。この粒該顆粒ステアリン酸マグネシウム予混合物を主混合物に添加し、Turbular mixer中で、4分間、32RPMで混合する。

10

【0297】

圧縮

錠剤は、重力送り機構および0.289 mm x 0.5879 mmの修正楕円形ツ-リングを備えるKorsch XL 100を用いて14.5 ± 3.5 kPaの目的硬度に圧縮される。

【0298】

フィルムコーティング

錠剤は、例えば、O'Hara Labcoatのようなパンコーティング器を用いてフィルムコーティングされ得る。

20

【0299】

プリント

フィルムコートした錠剤は、例えば、Hartnett Delta printerで錠剤表面の一方または両方にモノグラムをプリントされ得る。

【0300】

用量投与スケジュール

他の面において、本発明は、有効量の本発明で提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、対象におけるCFTR仲介疾患の処置法に関する。別の態様において、医薬組成物は、対象に2週間毎に1回投与される。別の態様において、医薬組成物は、対象に1週間に1回投与される。別の態様において、医薬組成物は、対象に3日毎に1回投与される。別の態様において、医薬組成物は、対象に1日1回投与される。一態様において、医薬組成物が表1、2または3の錠剤であるとき、1日1回投与される。

30

【0301】

アッセイ

化合物の F508 - CFTR 矯正 (correction) 特性を検出および測定するためのアッセイ

化合物の F508 - CFTR 調節特性をアッセイするための光学的膜電位方法

【0302】

40

光学的膜電位アッセイは、蛍光変化の測定装置、例えば電位差/イオンプローブリーダー (VIPR) (Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431 - 439を参照のこと)と組み合わせて、GonzalezおよびTsienにより記載される膜電位感受性FRETセンサーを利用する (Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272 - 80、およびGonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269 - 77を参照のこと)。

【0303】

50

これらの電位感受性アッセイは、膜 - 可溶性の電位 - 感受性色素である DiSBAC_2 (3) と、蛍光リン脂質である CC2-DMP E (それは、原形質膜の外側に結合して、 FRET 供与体として作用する。) の間の、蛍光共鳴エネルギー - 転移 (FRET) における変化に基づく。膜電位 (V_m) の変化は、負電荷の DiSBAC_2 (3) が原形質膜を通過して再分布するのを誘発し、それによって CC2-DMP E からのエネルギー - 伝達量が変わる。蛍光放射の変化を、 VIPR (登録商標) II を用いて測定することができ、それは、96 - または 384 - ウェルマイクロタイタープレートにおいて細胞ベースのスクリーニングを行うよう設計された、統合した液体処理システム (handler) および蛍光検出器である。

【0304】

1. 矯正化合物の同定

F508-CFTR と関係する輸送障害を矯正する小分子を同定するため、単一付加 (single-addition) HTS アッセイフォーマットを開発した。細胞を、試験化合物の存在または不存在 (ネガティブコントロール) 下、37 で 16 時間、血清不含有培地中でインキュベートした。ポジティブコントロールとして、384 ウェルプレートに播いた細胞を、27 で 16 時間インキュベートし、“温度 - 矯正” F508-CFTR とした。その後、細胞をクレブスリンゲル溶液で 3 回濯ぎ、電位感受性色素を充填した。 F508-CFTR を活性化するため、 $10 \mu\text{M}$ フォルスコリンおよび CFTR 増強剤、ゲニステイン ($20 \mu\text{M}$) を、各ウェルに Cl^- 不含有媒体と共に添加した。 Cl^- 不含有媒体の添加は、 F508-CFTR 活性化に回答して Cl^- 排出を促進し、その結果の膜脱分極を、電位感受性色素を用いて光学的に測定した。

【0305】

2. 増強化合物の同定

F508-CFTR の増強剤を同定するため、二重付加 (double-addition) HTS アッセイフォーマットを開発した。最初の添加中、試験化合物を含むか、または含まない Cl^- 不含有媒体を各ウェルに添加した。22 秒後、 $2 - 10 \mu\text{M}$ フォルスコリンを含む Cl^- 不含有媒体の 2 回目の添加を、 F508-CFTR を活性化するために添加した。両方の添加後の細胞外 Cl^- 濃度は 28 mM であって、それは、 F508-CFTR 活性化に回答して Cl^- 排出を促進し、結果としての膜脱分極を、 FRET ベースの電位感受性色素を用いて光学的に測定した。

【0306】

3. 溶液

浴溶液 # 1 : NaCl 160 mM 、 KCl 4.5 mM 、 CaCl_2 2 mM 、 MgCl_2 1 mM 、 HEPES 10 mM 、 NaOH で $\text{pH} 7.4$ 。

塩化物不含有浴溶液 : 浴溶液 # 1 中塩化物塩を、グルコン酸塩に置き換える。

CC2-DMP E : DMSO 中、 10 mM ストック溶液として製造し、 -20 で貯蔵した。

DiSBAC_2 (3) : DMSO 中、 10 mM ストック溶液として製造し、 -20 で貯蔵した。

【0307】

4. 細胞培養

F508-CFTR を安定に発現する NIH3T3 マウス線維芽細胞を、膜電位の光学的測定に用いた。細胞を、 175 cm^2 培養フラスコ中、 2 mM グルタミン、 10% ウシ胎仔血清、 $1 \times \text{NEAA}$ 、 $- \text{ME}$ 、 $1 \times \text{pen/strep}$ 、および 25 mM HEPES を添加したダルベッコの改変イーグルス媒体中で、37 にて $5\% \text{ CO}_2$ 下で、 90% 湿度にて維持した。全ての光学アッセイに関して、細胞を、384 ウェルのマトリゲル - コートしたプレート中、30,000 / ウェルで播種し、37 で 2 時間培養し、その後、増強剤アッセイのために 27 で 24 時間培養した。矯正アッセイに関して、細胞を 16 - 24 時間、化合物を含有または不含有下、27 または 37 で培養した。

【0308】

化合物の F 5 0 8 - C F T R 調節特性をアッセイするための電気生理的アッセイ

1. ユッシングチャンパーアッセイ

ユッシングチャンパー実験を、F 5 0 8 - C F T R を発現する極性化上皮細胞で行い、光学的アッセイで同定した F 5 0 8 - C F T R モジュレーターをさらに特徴付けた。Costar Snapwell 細胞培養インサート上に増殖した F R T F 5 0 8 - C F T R 上皮細胞を、ユッシングチャンパー (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) にマウントし、単層を、電圧固定 (Voltage-clamp) システム (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA および Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) を用いて継続的に短絡回路電流を測定した。経上皮電気抵抗を、2 mV パルスを用いて測定した。これらの条件下、F R T 上皮細胞は、 $4 \text{ K} / \text{cm}^2$ またはそれ以上の抵抗性を示した。溶液を 2 7 に維持し、空気をバブリングさせた。電極オフセット電位および流体抵抗を、無細胞インサートを使用して矯正した。これらの条件下、電流は、頂端膜において発現される F 5 0 8 - C F T R を介した Cl^- の流動を反映する。M P 1 0 0 A - C E インターフェースおよび A c q K n o w l e d g e ソフトウェア (v 3 . 2 . 6 ; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA) を使用して、 I_{SC} をデジタル方式で得た。

10

【0309】

2. 矯正化合物の同定

典型的なプロトコルは、基底側から頂端膜の Cl^- 濃度勾配を利用した。この勾配を設定するため、通常のリングル溶液を基底側膜に用い、一方、頂端 NaCl を、等モルのグルコン酸ナトリウムに置き換え (NaOH を用いて $\text{pH} 7.4$ に滴定)、上皮を横切る大きな Cl^- 濃度勾配を得た。全ての実験を、無傷の単層で行った。F 5 0 8 - C F T R を完全に活性化するため、頂端側に、フォルスコリン ($10 \mu\text{M}$)、P D E 阻害剤、I B M X ($100 \mu\text{M}$) を添加し、次いで C F T R 増強剤、ゲニステイン ($50 \mu\text{M}$) を添加した。

20

【0310】

他の細胞タイプにおける観察として、F 5 0 8 - C F T R を安定に発現する F R T 細胞の低温でのインキュベートは、細胞膜での C F T R の機能的密度を増大する。矯正化合物の活性を決定するため、細胞を $10 \mu\text{M}$ の試験化合物と共に 2 4 時間 3 7 にてインキュベートし、その後、3 回洗浄して、記録した。化合物処理した細胞における c A M P - およびゲニステイン - 仲介 I_{SC} を、2 7 および 3 7 での対照に対して標準化し、活性 % として現した。細胞と矯正化合物のブレインキュベーションは、3 7 対照と比較して、c A M P - およびゲニステイン - 仲介 I_{SC} を顕著に増大させた。

30

【0311】

3. 増強化合物の同定

典型的なプロトコルは、基底側から頂端膜の Cl^- 濃度勾配を利用した。この勾配を設定するため、通常のリングル溶液を基底側膜に用い、ナスタチン ($360 \mu\text{g} / \text{ml}$) で透過性にし、一方、頂端側 NaCl を等モルの (NaOH で $\text{pH} 7.4$ に滴定された) グルコン酸ナトリウムで置き換え、上皮を横切る大きな Cl^- 濃度勾配を得た。すべての実験をナスタチン透過処理の 30 分後に行った。フォルスコリン ($10 \mu\text{M}$) および全ての試験化合物を、細胞培養インサートの両側に添加した。推定上の F 5 0 8 - C F T R 増強剤の有効性を、公知の増強剤ゲニステインのそれと比較した。

40

【0312】

4. 溶液

側底溶液 (mM) : NaCl (135)、 CaCl_2 (1.2)、 MgCl_2 (1.2)、 K_2HPO_4 (2.4)、 KH_2PO_4 (0.6)、N - 2 - ヒドロキシエチルピペラジン - N' - 2 - エタンスルホン酸 (H E P E S) (10)、およびデキストロース (10)。NaOH を使用して溶液を $\text{pH} 7.4$ に滴定した。

頂端溶液 (mM) : 側底溶液と同じ。ただし、 NaCl をグルコン酸 Na (135) で置き換えた。

【0313】

50

5. 細胞培養

F508-CFTRを発現するFisherラット上皮(FRT)細胞(FRT^{F508-CFTR})を、本発明者らの光学的アッセイから特定された推定F508-CFTRモジュレーターのユッシングチャンパー実験に用いた。細胞をCostar Snapwell細胞培養インサート上で培養し、5%ウシ胎仔血清、100U/mlペニシリンおよび100μg/mlストレプトマイシンを添加したCoonの改変Ham F-12培地中で37℃および5%CO₂で5日間培養した。化合物の増強物質活性を特徴付けるのに使用する前に、細胞を27℃で16~48時間インキュベートし、F508-CFTRを矯正した。矯正化合物の活性を決定するために、細胞を、27℃または37℃で化合物の有無下、24時間インキュベートした。

10

【0314】

6. 全細胞(Whole-cell)記録

F508-CFTRを安定に発現する、温度および試験化合物で矯正されたNIH3T3細胞における巨視的F508-CFTR電流(I_{F508})を、穿孔パッチホールセル記録を使用してモニターした。簡単には、I_{F508}の電位固定記録を、Axopatch 200Bパッチクランプ増幅器(Axon Instruments Inc.、Foster City、CA)を用いて室温で実施した。全ての記録をサンプリング周波数10kHzで取得し、1kHzの低域フィルターにかけた。ピペットは、細胞内液で満たすと5~6MΩの抵抗を有した。これらの記録条件下で、室温でのCl⁻の計算逆転電位(E_{Cl})は-28mVであった。すべての記録は、シール抵抗>20GΩおよび直列抵抗<15MΩであった。パルス発生、データ取得および分析を、Clampex 8に接続されたDigidata 1320 A/Dインターフェースを備えたPC装置(Axon Instruments Inc.)を使用して行った。浴は、食塩水<250μlを含み、重力駆動の灌流システムを使用して速度2ml/分で連続的に洗い流した。

20

【0315】

7. 矯正化合物の同定

細胞膜中の機能的F508-CFTRの密度を増加させる矯正化合物の活性を求めるために、本発明者らは、上記の穿孔パッチ記録技術を用いて、矯正化合物で24時間処理した後の電流密度を測定した。F508-CFTRを十分に活性化するために、10μMフォルスコリンおよび20μMゲニステインを細胞に添加した。本発明者らの記録条件下では、27℃で24時間インキュベートした後の電流密度は、37℃で24時間インキュベートした後に観察された電流密度より高かった。これらの結果は、細胞膜中のF508-CFTRの密度に対する低温インキュベーションの公知の効果と一致する。CFTR電流密度に対する矯正化合物の効果を決めるために、細胞を10μM試験化合物と共に37℃で24時間インキュベートし、電流密度を27℃および37℃の対照と比較した(%活性)。記録前に、細胞を細胞外記録培地で3回洗浄して、残留試験化合物を除去した。10μM矯正化合物と共にプレインキュベートすると、cAMPおよびゲニステインに依存性した電流が37℃の対照に比べてかなり増加した。

30

【0316】

8. 増強物質化合物の特定

F508-CFTRを安定に発現するNIH3T3細胞において巨視的F508-CFTR Cl⁻電流(I_{F508})を増加させるF508-CFTR増強剤の能力もまた、穿孔パッチ記録技術を用いて調べた。光学的アッセイから特定された増強剤は、光学的アッセイにおいて認められた類似の作用強度および効力でI_{F508}の用量依存的増加を惹起した。試験したすべての細胞において、増強剤の適用前および適用中の逆転電位は、約-30mVであった。約-30mVは、計算したE_{Cl}(-28mV)である。

40

【0317】

9. 溶液

細胞内液(mM)：アスパラギン酸Cs(90)、CsCl(50)、MgCl₂(1

50

)、H E P E S (1 0) および $240 \mu\text{g} / \text{ml}$ アンホテリシン B (C s O H を用いて p H 7 . 3 5 に調節した)。

細胞外液 (m M) : N - メチル - D - グルタミン (N M D G) - C l (1 5 0)、M g C l ₂ (2)、C a C l ₂ (2)、H E P E S (1 0) (H C l を用いて p H 7 . 3 5 に調節した)。

【 0 3 1 8 】

1 0 . 細胞培養

F 5 0 8 - C F T R を安定に発現する N I H 3 T 3 マウス線維芽細胞を全細胞記録に用いる。細胞を、 175 cm^2 培養フラスコ中の 2 m M グルタミン、1 0 % ウシ胎仔血清、 $1 \times \text{NEAA}$ 、 $- \text{ME}$ 、 $1 \times \text{pen / strep}$ および 2 5 m M H E P E S を補充したダルベッコの改変イーグル培地中で 3 7 、5 % C O ₂ および湿度 9 0 % で維持する。全細胞記録の場合、2 , 5 0 0 ~ 5 , 0 0 0 細胞をポリ - L - リジンでコートしたカバーガラス上に播き、2 7 で 2 4 ~ 4 8 時間培養した後、増強剤の活性を試験するのに使用した。さらに、矯正化合物の有無下、3 7 でインキュベートして、矯正化合物の活性を測定した。

10

【 0 3 1 9 】

1 1 . 単一チャネル記録

N I H 3 T 3 細胞中で安定に発現された温度 - 矯正 F 5 0 8 - C F T R の単一チャネル活性および増強剤化合物の活性を、切り出したインサイドアウト膜パッチを用いて観察した。簡単には、単一チャネル活性の電位固定記録を、A x o p a t c h 2 0 0 B パッチクランプ増幅器 (A x o n I n s t r u m e n t s I n c .) を用いて室温で行った。すべての記録をサンプリング周波数 1 0 k H z で取得し、4 0 0 H z の低域フィルターにかけた。パッチピペットは、C o r n i n g K o v a r S e a l i n g # 7 0 5 2 ガラス (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) から作製され、細胞外液で満たしたときに 5 ~ 8 M の抵抗を有した。切り出し後に 1 m M M g - A T P および 7 5 n M c A M P 依存性タンパク質キナ - ゼ触媒サブユニット (P K A ; Promega Corp. Madison, WI) を添加することによって F 5 0 8 - C F T R を活性化した。チャネル活性が安定化された後、重力駆動微小灌流システムを使用してパッチを洗い流した。流入液をパッチに隣接して置き、1 ~ 2 秒以内に溶液を完全に交換した。急速な洗い流し中に F 5 0 8 - C F T R 活性を維持するために、非特異的ホスファターゼ阻害剤 F - (1 0 m M N a F) を浴溶液に添加した。これらの記録条件下で、チャネル活性は、パッチ記録の期間 (最高 6 0 分間) を通して一定のままであった。細胞内液から細胞外液に移動する陽電荷 (反対方向に移動する陰イオン) によって生成される電流を正電流として示す。ピペット電位 (V _p) を 8 0 m V で維持した。

20

30

【 0 3 2 0 】

2 個以下の活性チャネルを含む膜パッチからチャネル活性を分析した。最高同時開口数によって、実験過程中的活性チャネル数を決定した。単一チャネルの電流振幅を測定するために、1 2 0 秒の F 5 0 8 - C F T R 活性から記録されたデータを 1 0 0 H z で「オフライン」でフィルターし、次いでそれを使用して、B i o - P a t c h A n a l y s i s ソフトウェア (Bio - Logic Comp. France) を用いてマルチガウシアン関数に当てはめられた全点振幅 (all - point amplitude) ヒストグラムを構築した。合計の微小電流および開口率 (P _o) を、1 2 0 秒のチャネル活性から決定した。P _o を、B i o - P a t c h ソフトウェアを使用して、または関係式 P _o = I / i (N) { 式中、I = 平均電流、i = 単一チャネル電流振幅、および N = パッチ中の活性チャネル数である。 } から決定した。

40

【 0 3 2 1 】

1 2 . 溶液

細胞外液 (m M) : N M D G (1 5 0)、アスパラギン酸 (1 5 0)、C a C l ₂ (5)、M g C l ₂ (2) および H E P E S (1 0) (T r i s 塩基を用いて p H 7 . 3 5 に調節した)。

50

細胞内液 (mM) : NMDG - Cl (150)、MgCl₂ (2)、EGTA (5)、TES (10) および Tris 塩基 (14) (HCl を用いて pH 7.35 に調節した)。

【0322】

13. 細胞培養

F508 - CFTR を安定に発現する NIH3T3 マウス線維芽細胞を、切り出された膜のパッチクランプ記録に使用する。175 cm² 培養フラスコ中の 2 mM グルタミン、10% ウシ胎児血清、1×NEAA、-ME、1×pen/strep および 25 mM HEPES を補充したダルベッコの改変イーグル培地中で 37、5% CO₂ および湿度 90% で該細胞を維持する。単一チャネル記録の場合、2,500 ~ 5,000 細胞をポリ-L-リシンでコートしたカバーガラス上に播き、使用前に 27 で 24 ~ 48 時間培養した。

10

【0323】

上記の方法を用いて、化合物 1 の活性、すなわち EC50 を測定し、表 18 に示した。

【表 32】

表 18

IC50/EC50 ビン: +++ <= 2.0 < ++ <= 5.0 < +		
%活性 ビン: + <= 25.0 < ++ <= 100.0 < +++		
化合物番号	EC50 ビン	最大効力 ビン
1	+++	+++

20

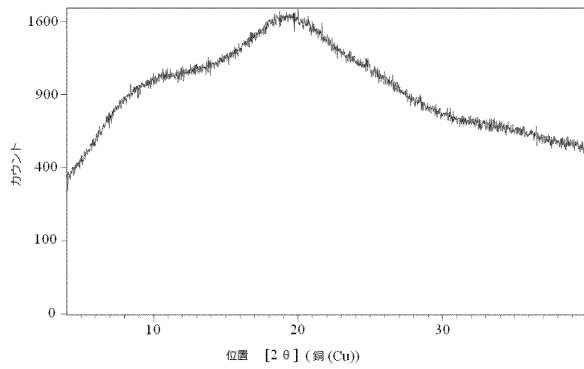
【0324】

他の態様

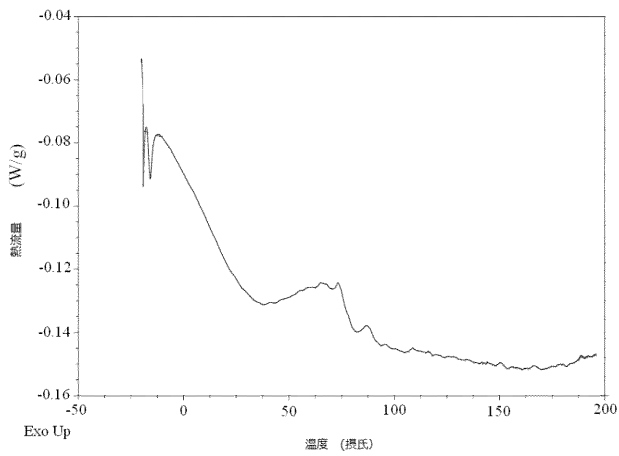
本明細書中で言及される全ての文献および特許文献は、個々の文献または特許文献がそれぞれ、具体的におよび個別に引用により本明細書中に包含されることを意図されるのと同程度まで、引用により本明細書中に包含される。引用により本明細書中に包含される特許文献または文献のいずれかにおける用語の意味が、本明細書で用いる用語の意味と矛盾するとき、本明細書における用語の意味は、制限されることが意図されるべきである。さらに、上記の詳細な説明は、本発明の単なる例示的態様を開示および記載している。当業者は、種々の変更、修飾および改変が、添付の特許請求の範囲に記載の本発明の精神および範囲から逸脱しないで行われ得ることを、かかる開示および添付の図面および特許請求の範囲から容易に認識し得る。

30

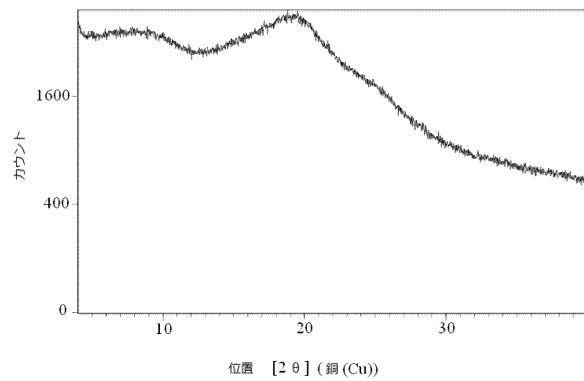
【図 1】



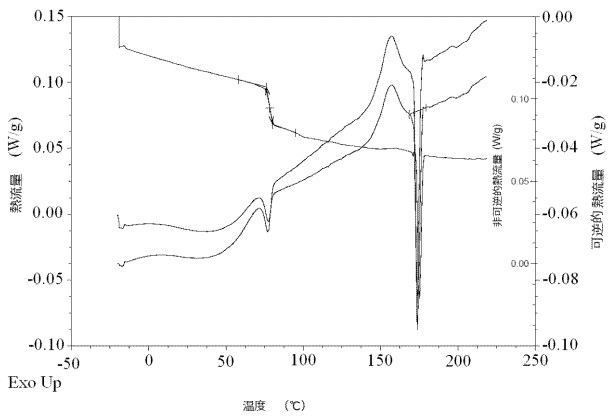
【図 2】



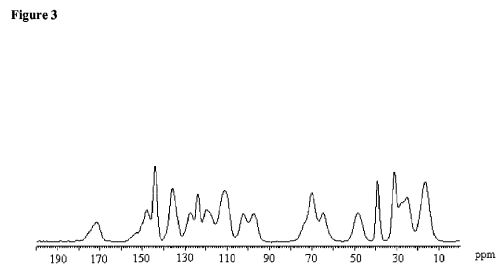
【図 5】



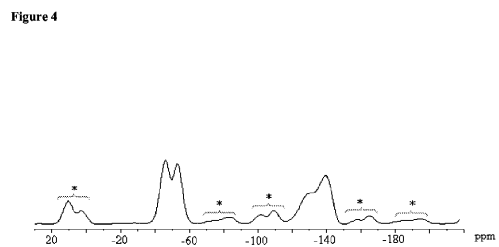
【図 6】



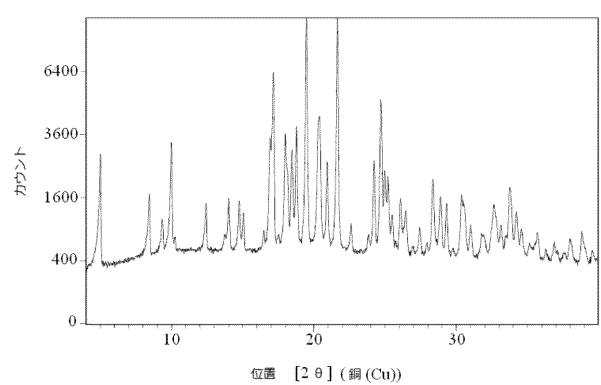
【図 3】



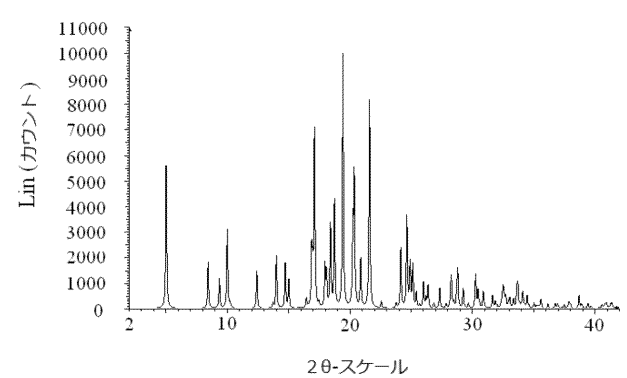
【図 4】



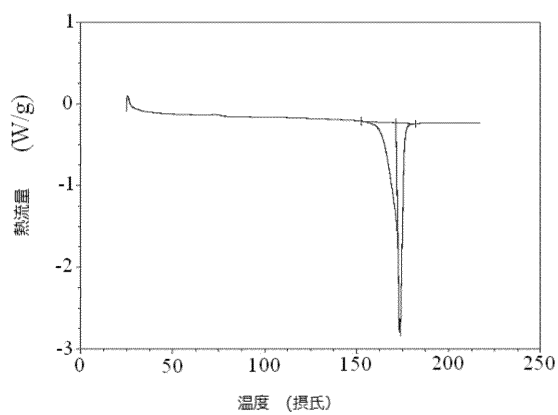
【図 7】



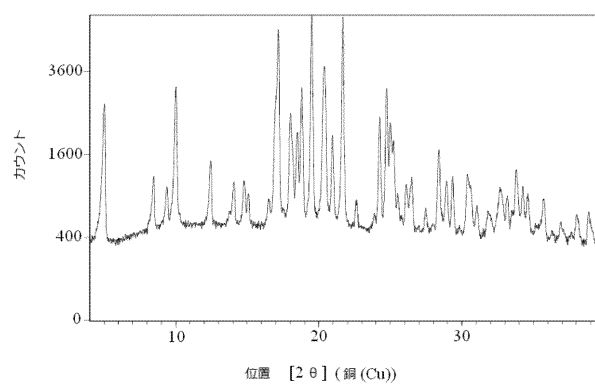
【図 8】



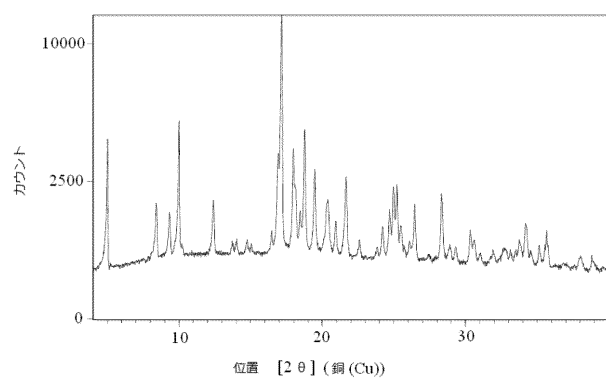
【図 9】



【図 1 1】

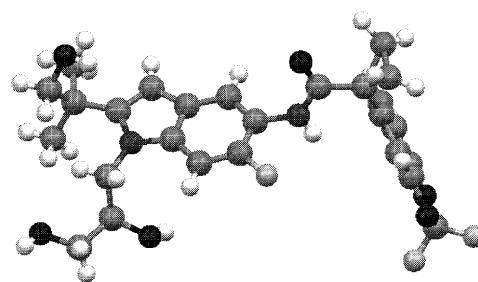


【図 1 0】



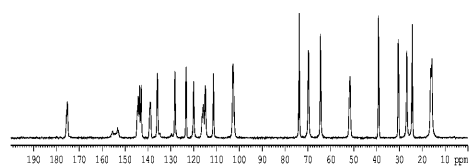
【図 1 2】

Figure 12



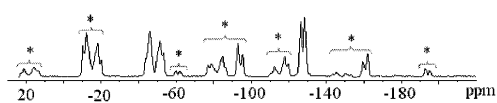
【図 1 3】

Figure 13



【図 1 4】

Figure 14



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/048565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/404
ADD.

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)

A61K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/053471 A1 (VERTEX PHARMA [US]; RUAH SARA HADIDA S [US]; GROOTENHUIS PETER D J [US] 14 May 2010 (2010-05-14) cited in the application paragraphs [0131], [0137] - [0139], [0259] claims 3, 15-16, 19 -----	1-59
A	WO 2007/079139 A2 (VERTEX PHARMA [US]; HURTER PATRICIA [US] VERTEX PHARMA [US]; HURTER PA) 12 July 2007 (2007-07-12) paragraph [0195] claims 1-5 -----	1-59
A	WO 2010/037066 A2 (VERTEX PHARMA [US]; YOUNG CHRISTOPHER [US]) 1 April 2010 (2010-04-01) the whole document ----- - / - -	1-59

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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*E* earlier document but published on or after the international
filing date*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)*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or
other means*P* document published prior to the international filing date but
later than the priority date claimed*T* 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*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*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 docu-
ments, such combination being obvious to a person skilled
in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2012

Date of mailing of the international search report

20/03/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hedegaard, Anette

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/048565

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2011/133951 A1 (VERTEX PHARMA [US]; VAN GOOR FREDRICK F [US]; ALARGOVA ROSSITZA GUEORG) 27 October 2011 (2011-10-27) paragraphs [0019], [0711] claims 7,8 -----	1-59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/048565

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010053471 A1	14-05-2010	AU 2008363828 A1 CA 2742821 A1 CN 102272127 A EP 2365972 A1 KR 20110082188 A WO 2010053471 A1	14-05-2010 14-05-2010 07-12-2011 21-09-2011 18-07-2011 14-05-2010
WO 2007079139 A2	12-07-2007	AU 2006332726 A1 BR P10620960 A2 CA 2635581 A1 CN 101384172 A EP 1993360 A2 JP 2009522278 A US 2011064811 A1 WO 2007079139 A2	12-07-2007 29-11-2011 12-07-2007 11-03-2009 26-11-2008 11-06-2009 17-03-2011 12-07-2007
WO 2010037066 A2	01-04-2010	AR 073709 A1 AU 2009296271 A1 CA 2736545 A1 CN 102164587 A EP 2349223 A2 KR 20110063578 A WO 2010037066 A2	24-11-2010 01-04-2010 01-04-2010 24-08-2011 03-08-2011 10-06-2011 01-04-2010
WO 2011133951 A1	27-10-2011	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/44	(2006.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/10
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 K	45/06	(2006.01)	A 6 1 K	45/06
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00

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

(74)代理人 100101454

弁理士 山田 卓二

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ロシツァ・グエオルギエヴァ・アラルゴバ
アメリカ合衆国 0 2 1 3 5 マサチューセッツ州ブライトン、ニュートン・ストリート 1 4 8 番、ア
パートメント 4

(72)発明者 クレイグ・アントニー・ダンバー
アメリカ合衆国 0 2 4 9 4 マサチューセッツ州ニードム、シャーリー・ロード 2 4 番

(72)発明者 イリーナ・ニコラエブナ・カディヤラ
アメリカ合衆国 0 2 4 5 7 マサチューセッツ州ニュートン、ハーゲン・ロード 4 0 番

F ターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC01 CC09 CC10 CC15 CC16 CC17 CC21 DD25
DD26 DD27 DD29 DD38 DD41 DD46 DD51 DD67 EE16 EE31
EE32 EE38 EE53 FF04 FF06 FF09
4C084 AA19 MA35 MA52 NA05 NA14 ZA021 ZA022 ZA061 ZA062 ZA151
ZA152 ZA161 ZA162 ZA331 ZA332 ZA511 ZA512 ZA591 ZA592 ZA661
ZA662 ZA721 ZA722 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA941 ZA942 ZA961
ZA962 ZA971 ZA972 ZC021 ZC022 ZC331 ZC332 ZC351 ZC352
4C086 AA01 AA02 BC13 GA01 GA02 GA07 MA35 MA52 NA05 NA14
ZA02 ZA06 ZA15 ZA16 ZA33 ZA51 ZA59 ZA66 ZA72 ZA75
ZA81 ZA94 ZA96 ZA97 ZC02 ZC33 ZC35

(54)【発明の名称】(R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [D] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミドを含む医薬組成物およびその投与