

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-37588

(P2020-37588A)

(43) 公開日 令和2年3月12日(2020.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	4 C O 8 4
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 6
A61P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

審査請求 有 請求項の数 35 O L 外国語出願 (全 53 頁)

(21) 出願番号	特願2019-208032 (P2019-208032)	(71) 出願人	514125307
(22) 出願日	令和1年11月18日 (2019.11.18)		キャリセラ バイオサイエンス、イ
(62) 分割の表示	特願2017-506401 (P2017-506401)		ンコーポレイテッド
	の分割		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
原出願日	平成27年8月7日 (2015.8.7)		80, サウス サンフランシスコ, オ
(31) 優先権主張番号	62/034, 547		イスター ポイント ブールバード 34
(32) 優先日	平成26年8月7日 (2014.8.7)		3, スイート 200
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
(特許庁注：以下のものは登録商標)		(74) 代理人	100113413
1. TWEEN			弁理士 森下 夏樹
2. プルロニック		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルタミナーゼ阻害剤の結晶形態

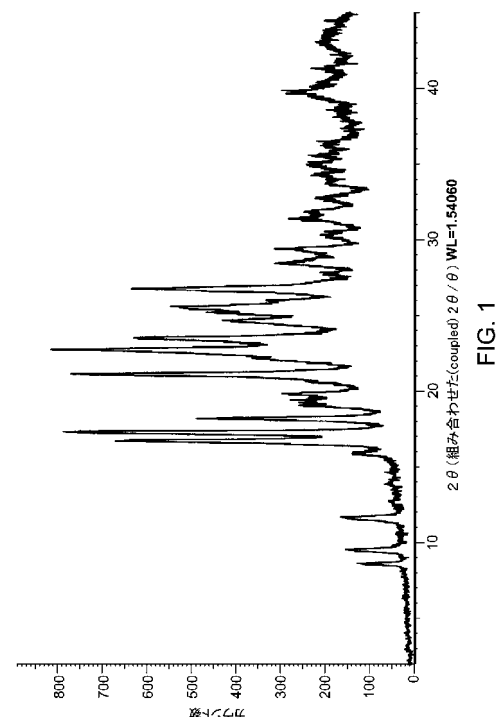
(57) 【要約】

【課題】式(I)の構造を有する化合物の結晶塩、これらの調製のための方法、および結晶塩を含む、関係する薬学的組成物を提供し、また、がん、または免疫疾患もしくは神経疾患を処置または予防する方法を提供すること

【解決手段】

本発明は、式(I)の構造を有する化合物の結晶塩、これらの調製のための方法、および結晶塩を含む、関係する薬学的組成物に関する。本発明は、がん、または免疫疾患もしくは神経疾患を処置するかまたは予防する方法であって、本発明の結晶塩を投与することを含む方法にさらに関する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書または図面に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2014年8月7日に出願された米国仮特許出願第62/034,547号への優先権を主張し、この米国仮特許出願の内容は、本明細書中に参考として援用される。 10

【背景技術】

【0002】

背景

グルタミンは、代謝性および非代謝性メカニズムを介してがん細胞の細胞生存、成長および増殖を支持する。活発に増殖する細胞において、グルタミンの代謝は、細胞に対するビルディングブロックおよびエネルギーの主要な供給源である。がん細胞が成長している培地からグルタミンが離脱すると、細胞は多くの場合成長を停止するか、または死亡する。がん細胞において、細胞により摂取されるグルタミンの大半は、酵素グルタミナーゼの作用を介してグルタメートに変換される。したがって、グルタミナーゼを介するグルタミンのグルタメートへの変換は、グルタミン代謝に対する制御ポイントである。 20

【0003】

腹水症の腫瘍細胞が、酸素の存在下で高いグルコース消費率および乳酸分泌率を示したというWarburgの観察以来、研究者は、がん細胞が代謝経路をどのように利用して活発な増殖を継続することができるか探求してきた。いくつかの報告では、細胞の複製に必要な巨大分子の合成を、グルタミン代謝がどのように支持するかを実証した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

したがって、グルタミナーゼは、活発に増殖する細胞を特徴とする疾患、例えばがんなどの処置の潜在的治療ターゲットとするように理論化されてきた。良好な薬学的特性を有する適切なグルタミナーゼ阻害剤がないことは、臨床使用のためのグルタミナーゼ阻害剤を開発することを困難にさせている。したがって、特異的であり、インビボでの使用に対して製剤化が可能であるグルタミナーゼ阻害剤の創出は、新規のクラスの治療剤をもたらすことができる。具体的には、必要とされるのは、グルタミナーゼ阻害剤を調製および製剤化するための改善された組成物および方法である。 30

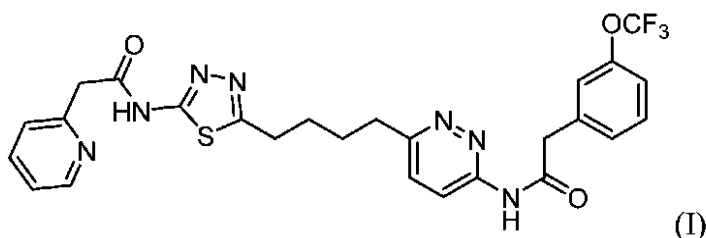
【課題を解決するための手段】

【0005】

発明の要旨

本発明の一態様は、式(I)の構造を有する化合物の結晶化合物または結晶塩に関する。 40

【化1】



【0006】

本発明の別の態様は、式 (I) の結晶化合物および結晶塩を調製するための方法に関する。

【 0 0 0 7 】

特定の実施形態では、本発明は、ヒト患者における使用に対して適切な薬学的調製物であって、式 (I) の化合物の結晶化合物または結晶塩と、 1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的調製物を提供する。特定の実施形態では、薬学的調製物は、本明細書中に記載されている状態または疾患の処置または予防における使用のためであってよい。特定の実施形態では、薬学的調製物は、ヒト患者における静脈内使用に対して適切であるように十分に低いパイロジェン活性を有する。

【 0 0 0 8 】

本発明は、本明細書中に記載されているがん、免疫疾患または神経疾患を処置または予防する方法であって、本発明の結晶化合物または結晶塩を投与することを含む方法をさらに提供する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 9 】

【図 1】図 1 は、C B - 8 3 9 H C l、形態 I の X 線回折 (X R D) パターンである。

【 0 0 1 0 】

【図 2】図 2 は、C B - 8 3 9 H C l、形態 I I の X R D パターンである。

【 0 0 1 1 】

【図 3】図 3 は、C B - 8 3 9 T s O H の X R D パターンである。

【 0 0 1 2 】

【図 4】図 4 は、C B - 8 3 9 M s O H の X R D パターンである。

【 0 0 1 3 】

【図 5】図 5 は、C B - 8 3 9 H B r の X R D パターンである。

【 0 0 1 4 】

【図 6】図 6 は、C B - 8 3 9、遊離塩基、形態 B の X R D パターンである。

【 0 0 1 5 】

【図 7】図 7 は、C B - 8 3 9、遊離塩基、形態 A の X R D パターンである。

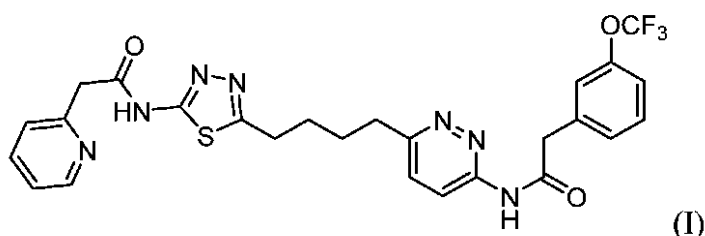
【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 6 】

発明の詳細な説明

特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の構造を有する結晶化合物、または式 (I) の構造を有する化合物の結晶塩を提供する。

【化 2】



【 0 0 1 7 】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物の結晶化合物または結晶塩と、 1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的調製物を提供する。特定の実施形態では、薬学的調製物は、本明細書中に記載されている状態または疾患の処置または予防における使用のためであってよい。特定の実施形態では、薬学的調製物は、ヒト患者における静脈内使用に対して適切であるように十分に低いパイロジェン活性を有する。

【 0 0 1 8 】

特定の実施形態では、本発明は、がんまたは免疫疾患もしくは神経疾患を処置または予

防する方法であって、式 (I) の化合物の結晶化合物または結晶塩を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 1 9 】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の構造を有する化合物の結晶塩を調製するための方法であって、 a) 第 1 の有機溶媒中の式 (I) の化合物の遊離塩基スラリーを準備するステップと、 b) 式 (I) の化合物の塩を含む混合物を形成するのに十分な条件下で、遊離塩基スラリーを、酸および必要に応じて第 2 の有機溶媒を含む試薬溶液と接触させるステップと、 c) 式 (I) の化合物の塩を含む混合物から式 (I) の化合物の塩を結晶化するステップとを含む方法に関する。

【 0 0 2 0 】

本明細書中に記載されている任意の結晶化合物またはその結晶塩は、本明細書で開示されている任意の疾患または状態の処置のための医薬の製造において使用することができる。

【 0 0 2 1 】

特定の実施形態では、結晶塩は、塩酸塩、トルエンスルホン酸塩、硝酸塩、メタンスルホン酸塩、または臭化水素酸塩である。特定の実施形態では、結晶塩は塩酸塩である。

【 0 0 2 2 】

特定の実施形態では、本発明の塩を合わせて 1 つより多くの結晶形成ができる。例示的実施形態では、化合物の結晶塩酸塩は、以下に詳細に記載されている「形態 I 」および「形態 I I 」として存在する式 (I) の構造を有する。

【 0 0 2 3 】

特定の実施形態では、結晶塩の多形は、粉末 X 線回折 (X R D) により特徴付けられる。は、度で測定される回折角度を表す。特定の実施形態では、X R D で使用する回折計は、回折角度 $\times 2$ として回折角度を測定する。したがって、特定の実施形態では、本明細書中に記載されている回折パターンは、角度 2 に対して測定された X 線強度を指す。

【 0 0 2 4 】

特定の実施形態では、結晶 H C l 塩の形態 I は、2 値 1 6 . 7 0 ; 1 7 . 2 6 ; 2 1 . 0 9 ; および 2 2 . 6 9 を有する。さらなる実施形態では、形態 I は、2 値 1 6 . 7 0 ; 1 7 . 2 6 ; 1 8 . 1 8 ; 2 1 . 0 9 ; 2 2 . 6 9 ; 2 3 . 4 6 ; 2 5 . 2 2 ; 2 5 . 4 9 ; および 2 6 . 7 2 を有する。またさらなる実施形態では、形態 I は、2 値 9 . 5 3 ; 1 1 . 6 3 ; 1 6 . 7 0 ; 1 7 . 2 6 ; 1 8 . 1 8 ; 1 9 . 1 0 ; 1 9 . 8 0 ; 2 1 . 0 9 ; 2 2 . 1 6 ; 2 2 . 6 9 ; 2 3 . 4 6 ; 2 4 . 6 3 ; 2 5 . 2 2 ; 2 5 . 4 9 ; 2 5 . 9 1 ; 2 6 . 7 2 ; 2 8 . 4 5 ; 2 9 . 3 8 ; 3 1 . 3 9 ; 3 1 . 8 2 ; および 3 4 . 9 1 を有する。またさらなる実施形態では、形態 I は、2 値 8 . 6 2 ; 9 . 5 3 ; 1 1 . 6 3 ; 1 5 . 8 9 ; 1 6 . 7 0 ; 1 7 . 2 6 ; 1 8 . 1 8 ; 1 9 . 1 0 ; 1 9 . 8 0 ; 2 1 . 0 9 ; 2 2 . 1 6 ; 2 2 . 6 9 ; 2 3 . 4 6 ; 2 4 . 6 3 ; 2 5 . 2 2 ; 2 5 . 4 9 ; 2 5 . 9 1 ; 2 6 . 7 2 ; 2 8 . 4 5 ; 2 9 . 3 8 ; 3 1 . 3 9 ; 3 1 . 8 2 ; 3 2 . 7 6 ; 3 3 . 6 1 ; 3 3 . 7 4 ; 3 4 . 2 7 ; 3 4 . 9 1 ; 3 5 . 5 3 ; 3 9 . 3 6 ; および 3 9 . 7 3 を有する。

【 0 0 2 5 】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物の結晶 H C l 塩の形態 I は、図 1 に実質的に示されているような X R D パターンを有する。

【 0 0 2 6 】

特定の実施形態では、結晶 H C l の形態 I I は、2 値 8 . 3 4 ; 1 8 . 8 3 ; および 2 1 . 1 0 を有する。さらなる実施形態では、形態 I I は、2 値 6 . 2 6 ; 8 . 3 4 ; 1 5 . 8 2 ; 1 8 . 8 3 ; 2 1 . 1 0 ; 2 3 . 4 2 ; 2 4 . 1 0 ; 2 4 . 4 5 ; 2 5 . 2 5 ; および 2 5 . 7 4 を有する。またさらなる実施形態では、形態 I I は、2 値 6 . 2 6 ; 8 . 3 4 ; 1 1 . 0 2 ; 1 2 . 5 8 ; 1 4 . 8 0 ; 1 5 . 6 1 ; 1 5 . 8 2 ; 1 7 . 5 8 ; 1 8 . 2 0 ; 1 8 . 8 3 ; 1 9 . 8 1 ; 2 0 . 0 0 ; 2 1 . 1 0 ; 2 2 . 5 8 ; 2 3 . 4 2 ; 2 4 . 1 0 ; 2 4 . 4 5 ; 2 5 . 2 5 ; 2 5 . 7 4 ; 2 6 . 3 6 ; 2 7 . 8 3

10

20

30

40

50

; 28.70; 29.84; 30.46; 31.81; および 32.38 を有する。またさらなる実施形態では、形態 II は、2 値 3.10; 6.26; 8.34; 9.04; 9.96; 11.02; 12.58; 13.47; 14.80; 15.61; 15.82; 16.15; 17.58; 18.20; 18.83; 19.81; 20.00; 21.10; 22.02; 22.58; 23.42; 24.10; 24.45; 25.25; 25.74; 26.36; 27.22; 27.83; 28.70; 29.84; 30.46; 31.81; 32.38; 33.23; 35.68; 36.57; 37.40; 39.36; および 41.79 を有する。

【0027】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物の結晶 HCl 塩の形態 II は、図 2 に実質的に示されているような XRD パターンを有する。

10

【0028】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物の塩は二塩酸塩である。特定のこのような実施形態では、塩は非晶質である。

【0029】

特定の実施形態では、本発明の遊離塩基を合わせて 1 つより多くの結晶形成ができる。例示的实施形態では、式 (I) の構造を有する化合物の結晶性遊離塩基は、以下に詳細に記載されているような「形態 A」、「形態 B」、またはこれらの混合物のいずれかとして存在する。

20

【0030】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の遊離塩基結晶化合物に関する。特定の実施形態では、結晶性遊離塩基の形態 B は、2 値 18.39; 19.10; 21.37; 24.65 を有する。さらなる実施形態では、結晶性遊離塩基の形態 B は、2 値 7.92; 18.39; 19.10; 20.12; 21.37; 24.10; 24.65; 25.14 を有する。またさらなる実施形態では、結晶性遊離塩基の形態 B は、2 値 7.32; 7.92; 11.98; 15.54; 15.87; 18.06; 18.39; 19.10; 20.06; 20.12; 21.37; 22.41; 22.74; 24.10; 24.65; 25.14; 25.78; 27.32 を有する。さらなる実施形態では、結晶性遊離塩基の形態 B は、2 値 3.64; 7.32; 7.92; 8.53; 9.30; 9.38; 11.02; 11.98; 14.70; 15.54; 15.87; 16.50; 16.59; 18.06; 18.39; 19.10; 20.06; 20.12; 20.61; 21.37; 21.89; 22.41; 22.74; 23.72; 24.10; 24.65; 25.14; 25.78; 26.49; 27.32; 27.55; 28.26; 29.88; 31.20; 31.80; 31.52; 32.80; 34.30; 35.20; 36.41; 38.53; 40.08; 40.94; および 43.86 を有する。他の実施形態では、結晶性遊離塩基の形態 B は、図 6 に実質的に示されているような XRD パターンを有する。

30

【0031】

特定の実施形態では、結晶性遊離塩基の形態 A は、2 値 7.57; 18.50; 18.69 を有する。特定の実施形態では、結晶性遊離塩基の形態 A は、2 値 7.57; 9.67; 11.00; 12.93; 15.20; 18.50; 18.69; 23.33; 24.87 を有する。特定の実施形態では、結晶性遊離塩基の形態 A は、2 値 5.47; 7.57; 9.67; 11.00; 12.93; 14.14; 15.20; 17.74; 18.50; 18.69; 19.40; 20.54; 21.13; 23.33; 24.37; 24.87; 25.52 を有する。さらなる実施形態では、結晶性遊離塩基の形態 A は、2 値 5.47; 6.01; 7.57; 9.20; 9.67; 10.15; 11.00; 12.93; 14.14; 15.20; 15.81; 16.56; 17.74; 18.50; 18.69; 19.40; 19.94; 20.54; 20.59; 21.13; 22.00; 22.60; 23.33; 23.98; 24.37; 24.87; 25.52; 26.27; 26.62; 27.79; 29.59; 30.64; 33.30; 3

40

50

5.01; 37.93; 38.72を有する。他の実施形態では、結晶性遊離塩基の形態Aは、図7に実質的に示されているようなXRDパターンを有する。

【0032】

特定の実施形態では、式(I)の結晶化合物は、溶媒和されていない(例えば、結晶格子は、溶媒分子を含まない)。特定の代替の実施形態では、式(I)の結晶化合物は溶媒和されている。

【0033】

特定の実施形態では、本発明の結晶塩化合物は、例えば、親化合物中のC(O)-NH部分が、アミドの水素原子を、加水分解されて、またはさもなければ切断されて、C(O)-NH部分を回復することができる基に置き換えるように誘導体化される、式(I)の化合物のプロドラッグの塩であってよい。特定のこのような実施形態では、プロドラッグは代謝されて、インビボで活性のある親化合物となる。

10

【0034】

特定の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物の結晶化合物または結晶塩と、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物に関する。特定の実施形態では、薬学的組成物は、錠剤、カプセル剤、および懸濁剤から選択される。

【0035】

「実質的に純粋である」という用語は、本明細書で使用する場合、90%超純粋である結晶性多形を指し、これは、結晶塩の対応する非晶質化合物または代替の多形を含めた、任意の他の化合物を10%未満含有することを意味する。好ましくは、結晶性多形は、95%超純粋であるか、またはさらに98%超純粋である。

20

【0036】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で、本発明の治療活性剤(例えば、式Iの化合物)へと変換される化合物を包含することを意図する。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、生理学的条件下で加水分解されることで所望の分子を曝露する、1つまたは複数の選択された部分を含める方法である。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性により変換される。

【0037】

結晶塩を作製する方法

特定の実施形態では、本発明は、式(I)の構造を有する化合物の結晶塩の調製のための方法であって、a)第1の有機溶媒中の式(I)の化合物の遊離塩基混合物を準備するステップと、b)式(I)の化合物の塩を含む混合物を形成するのに十分な条件下で、遊離塩基混合物を、酸および必要に応じて第2の有機溶媒を含む試薬溶液と接触させるステップと、c)式(I)の化合物の塩を含む混合物から式(I)の化合物の塩を結晶化するステップとを含む方法に関する。

30

【0038】

特定の実施形態では、ステップb)において形成される式(I)の化合物の塩を含む混合物は溶液である。特定の実施形態では、ステップb)において形成される混合物はスラリーまたは懸濁剤である。

【0039】

特定の実施形態では、式(I)の化合物の塩を含む混合物は溶液であり、混合物から塩を結晶化するステップは、式(I)の化合物の塩を溶液から沈殿させるために溶液を過飽和させるステップを含む。

40

【0040】

特定の実施形態では、式(I)の化合物の塩を含む混合物を過飽和させるステップは、例えば、ヘプタン、ヘキサン、エタノールなどの貧溶媒、もしくは有機溶媒と混和性のある別の極性もしくは非極性液体をゆっくりと添加するステップ、溶液を冷却させるステップ(溶液に種晶を添加して、または添加せずに)、溶液の容量を減少させるステップ、またはこれらの任意の組合せを含む。特定の実施形態では、式(I)の化合物の塩を含む混合物を過飽和させるステップは、貧溶媒を添加するステップ、溶液を周辺温度またはそれ

50

未満へと冷却するステップ、および例えば、溶液から溶媒を蒸発させることにより溶液の容量を減少させるステップを含む。特定の実施形態では、溶液を冷却させるステップは、受動的（例えば、溶液を周辺温度で静置させる）または能動的（例えば、氷浴または冷凍庫内で溶液を冷却する）であってよい。

【0041】

特定の実施形態では、調製方法は、例えば、結晶を濾過することにより、結晶から流体をデカントすることにより、または任意の他の適切な分離技術により塩結晶を単離するステップをさらに含む。さらなる実施形態では、調製方法は、結晶を洗浄するステップをさらに含む。

【0042】

特定の実施形態では、調製方法は、結晶化を誘発させるステップをさらに含む。本方法は、例えば、減圧下で結晶を乾燥させるステップを含むこともできる。特定の実施形態では、沈殿または結晶化を誘発させるステップは二次核形成を含み、この場合、核形成は、種結晶または環境との相互作用（結晶器の壁、攪拌インペラ、超音波処理など）の存在下で起きる。

【0043】

特定の実施形態では、第1の有機溶媒中の式(I)の化合物の遊離塩基混合物はスラリーである。特定の実施形態では、第1の有機溶媒中の式(I)の化合物の遊離塩基混合物は溶液である。

【0044】

特定の実施形態では、第1の有機溶媒および第2の有機溶媒（存在する場合）は、アセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、エタノール、酢酸エチル、ヘプタン、ヘキサン、酢酸イソプロピル、メタノール、メチルエチルケトン、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、テトラヒドロフラン、トルエン、2-プロパノール、1-ブタノール、水、またはこれらの任意の組合せを含む。特定の好ましい実施形態では、有機溶媒はエタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、またはアセトニトリルである。実例の実施形態では、第1の有機溶媒および第2の有機溶媒は、それぞれ独立して、エタノールまたはアセトニトリルを含む。別の実例の実施形態では、第1の有機溶媒および第2の有機溶媒は、それぞれ独立して、ジメチルスルホキシドまたはエタノールを含む。別の実例の実施形態では、第1の有機溶媒および第2の有機溶媒は、それぞれ独立して、N-メチル-2-ピロリドンまたはエタノールを含む。

【0045】

特定の実施形態では、第1の有機溶媒と、存在する場合第2の有機溶媒は、同じである。代替の実施形態では、第1の有機溶媒と、存在する場合第2の有機溶媒は、異なる。

【0046】

特定の実施形態では、結晶を洗浄するステップは、貧溶媒、アセトニトリル、エタノール、ヘプタン、ヘキサン、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、水、またはこれらの組合せから選択される液体で洗浄するステップを含む。本明細書で使用する場合、「貧溶媒」とは、塩結晶が不溶性である、最小限の溶解性を有する、または部分的に溶解性である溶媒を意味する。実際には、塩結晶が溶解されている溶液への貧溶媒の添加は、溶液中の塩結晶の溶解性を減少させ、これによって、塩の沈殿を刺激する。特定の実施形態では、結晶は、貧溶媒と有機溶媒の組合せで洗浄される。特定の実施形態では、貧溶媒は水であり、他の実施形態ではアルカン溶媒、例えば、ヘキサンもしくはペンタンなどであり、または芳香族炭化水素溶媒、例えば、ベンゼン、トルエン、もしくはキシレンなどである。特定の実施形態では、貧溶媒はエタノールである。

【0047】

特定の実施形態では、結晶を洗浄するステップは、式(I)の結晶化合物を、上に記載されている溶媒または1種もしくは複数種の溶媒の混合物で洗浄するステップを含む。特定の実施形態では、溶媒または溶媒の混合物は洗浄前に冷却する。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 8 】

特定の実施形態では、酸は、塩酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硝酸、または臭化水素酸である。本方法の特定の実施形態では、遊離塩基スラリーおよび試薬溶液が互いに接触している反応容器内で、試薬溶液の酸は、遊離塩基スラリー中の式 (I) の化合物のモル量の約 1 . 0 ~ 約 1 . 5 倍のモル比で存在する。

【 0 0 4 9 】

酵素阻害剤の使用

グルタミンは、窒素、炭素、およびエネルギーの担体として重要な役割を果たす。グルタミンは肝臓のウレア合成のために、腎臓のアムونيا産生のために、糖新生のために、および多くの細胞用の呼吸の燃料として使用されている。グルタミンのグルタメートへの変換は、ミトコンドリア酵素、グルタミナーゼ (「 G L S 」) により開始される。2つの主要な形態の酵素、KタイプおよびLタイプが存在し、これらは、グルタミンに対するこれらのK_m値およびグルタメートに対する応答により区別され、このK_m値、すなわちミカエリス定数は、最大速度の半分に到達するのに必要とされる基質濃度である。「肝臓タイプ」またはG L S 2としても公知のLタイプは、グルタミンに対して高いK_mを有し、グルタメート耐性がある。「腎臓タイプ」またはG L S 1としても公知のKタイプは、グルタミンに対して低いK_mを有し、グルタメートにより阻害される。グルタミナーゼ (g l u t m a i n a s e) Cまたは「G A C」と呼ばれる代替のスプライス形態のG L S 1が最近特定され、G L S 1と同様の活性特徴を有する。特定の実施形態では、化合物は、G L S 1、G L S 2およびG A Cを選択的に阻害することができる。好ましい実施形態では、化合物はG L S 1およびG A Cを選択的に阻害する。

【 0 0 5 0 】

タンパク質合成の基本的ビルディングブロックとして機能するのに加えて、アミノ酸は、細胞を成長および分割させるのに必要な多くのプロセスに貢献することが示されており、これは、特にがん細胞に当てはまる。がんのほぼすべての定義が、調節不全増殖への言及を含む。がんにおけるグルタミン代謝についての多くの研究は、多くの腫瘍がグルタミンの旺盛な消費者であることを示している。

【 0 0 5 1 】

特定の実施形態では、本発明は、本明細書中に記載されている式 (I) の化合物の結晶化合物または結晶塩を利用してがんまたは免疫疾患もしくは神経疾患を処置または予防するための方法である。

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用する場合、障害または状態を「予防する」治療剤は、統計サンプルにおいて、未処置の対照試料と比べて、処置した試料の障害もしくは状態の出現もしくは頻度を減少させるか、または未処置の対照試料と比べて、障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症を遅らせるか、もしくは重症度を減少させる化合物を指す。したがって、がんの予防は、例えば、予防的処置を受けている患者の集団において、検出可能ながん性増殖の数を、未処置の対照集団と比べて減少させること、および/または処置した集団における検出可能ながん性増殖の出現を、未処置の対照集団と対比して、例えば、統計的におよび/または臨床上有意な量遅らせることを含む。感染の予防は、例えば、処置した集団における感染の診断数を、未処置の対照集団と対比して減少させること、および/または処置した集団における感染の症状の発症を、未処置の対照集団と対比して遅らせることを含む。疼痛の予防は、未処置の対照集団と対比して、例えば、処置した集団中の被験体が経験する痛覚の大きさを減少させる、または代わりに遅らせることを含む。

【 0 0 5 3 】

「処置する」という用語は、予防的および/または治療的処置を含む。「予防的または治療的」処置という用語は、当技術分野において認められており、1種または複数種の対象組成物の宿主への投与を含む。望ましくない状態 (例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態) の臨床的兆候より前に投与される場合、処置は予防的 (すなわち、望ましくない状態の発生から宿主を保護する) であるのに対して、望ましくない状態の兆候

後に投与される場合、処置は治療的（すなわち、現存する望ましくない状態またはその副作用を減退、回復、または安定化させることを意図する）である。

【0054】

特定の実施形態では、がんは、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん（gastric cancer）、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん（lip and oral cavity cancer）、肝がん、上皮内小葉癌（LCIS）、肺がん、リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、NUT遺伝子を含む正中管癌、口のがん（mouth cancer）、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん（oral cancer）、口腔がん（oral cavity cancer）、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂がん、尿管がん、移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮がん、転移性（metastatic）、胃がん（stomach cancer）、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん（throat cancer）、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、小児期の原発不明の希ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ならびにウィルムス腫瘍の1種または変異形であってよい。

【0055】

場合によっては、発がん変異はグルタミン代謝を促進する。発がん性K-Rasを発現している細胞は、グルタミン利用の増加を示す。特定の実施形態では、がん細胞は変異したK-Ras遺伝子を有する。特定の実施形態では、がんは、膀胱、骨髄、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚または甲状腺の組織に関連する。c-Myc遺伝子は、多くのがんにおいて変化することが公知である。Mycタンパク質の発現の増加は、グルタミナーゼの発現の増加と相関し、グルタミン代謝の上方調節をもたらす。特定の実施形態では、がん細胞は、発がん性c-Myc遺伝子を有するか、またはMycタンパク質の発現を上昇させた。一部の実施形態では、がんは、膀胱、骨、腸、乳房、中枢神経系（例えば、脳）、結腸、胃の系（例えば、胃および腸など）、肝臓、肺、卵巣、前立腺、筋肉、および皮膚の組織に関連する。

【0056】

最も一般的なタイプの腎細胞癌（RCC）、明細胞タイプ（ccRCC）は、von Hippel-Lindau（VHL）遺伝子変異に密接に関連している。VHL欠損細胞系は、グルコースから脂肪酸を作製する能力の損失によりグルタミン所要量の増加を示している（Metalloら、Nature、2013年）。このグルタミンに対する依存性により、細胞は、グルタミナーゼ阻害剤の影響を受けやすくなる（Gameiroら、Cell Metab.、2013年）。本発明の特定の実施形態は、VHL欠損癌の処置のための、本明細書中に記載されている化合物の使用に関する。特定の実施形態では、がんはRCCである。特定の実施形態では、がんはccRCCである。

【0057】

グルタミナーゼ阻害は、フマル酸ヒドラターゼ（FH）、コハク酸デヒドロゲナーゼ（SDH）、またはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ（IDH）を含めたTCAサイクル酵素の変異または欠失を有する特定の稀ながんに有効であり得る。グルタメートは、これらの変異または欠失が起こるTCAサイクル上流に流れ込む。公開された研究は、グルタミン代謝はフマレートおよびスクシネートの合成に重要であることを示している。FHおよびSDHに加えて、グルタミンは、酵素イソクエン酸デヒドロゲナーゼにおける変異を宿す腫瘍を有する患者に蓄積する腫瘍形成の別の駆動体である、2-ヒドロキシグルタル酸（hydroxyglutamate）の産生に寄与しているという証拠が存在する。したがって、グルタミナーゼの阻害剤は、上流出物質の利用の可能性を限定することによって、これらの変異または欠失の効果を遮断することができる。FHにおける稀な変異は、遺伝性平滑筋腫症および腎細胞がん（HLRCC）の発生につながることもあり、患者には、皮膚、子宮または腎臓の腫瘍が発生する可能性がある。いくつかの消化管間質腫瘍（GIST）は、SDHの発現の欠如から生じ、多くの場合遺伝性である。他のSDH機能喪失変異は、傍神経節腫として公知の、稀な頭頸部がん、および褐色細胞腫として公知の、稀な副腎がんまたは副腎外のがんおよび稀なサブセット明細胞RCCを宿す患者に見出される。脳のがんの一形態であるグリア細胞腫、稀な骨がんである軟骨肉腫、稀な胆管腫瘍である胆管癌、AML、ハイリスクの骨髄形成異常（myelodysplasia）/骨髄増殖性障害、血液障害の一群を有する一部の患者は、IDH1またはIDH2駆動体変異を有する。本発明の特定の実施形態では、本明細書中に記載されている化合物は、FH、SDHまたはIDH（1および2）変異で特定される疾患の処置のために使用することができる。特定の実施形態では、疾患は、遺伝性平滑筋腫症または腎細胞がん（HLRCC）である。特定の実施形態では、疾患は、GIST、傍神経節腫、褐色細胞腫、または明細胞RCCである。特定の実施形態では、疾患は、グリア細胞腫、軟骨肉腫、胆管癌、AML、または骨髄形成異常/骨髄増殖性障害である。

【0058】

多くのがん細胞は、生存のため外部グルタミンに依存しているが、腫瘍細胞サブタイプの中のグルタミン依存性の程度により、ある細胞集団がグルタミンの減少の影響をより受けやすくなることもある。例として、乳がんの遺伝子発現分析が、5つの内因性サブタイプを特定した（ルミナルA、ルミナルB、基底、HER2+、および正常様）。グルタミン欠乏は、細胞成長および生存能力に影響を及ぼすが、基底様細胞は、外部グルタミンの減少に対してより感受性があるように見える。これは、グルタミンが基底様乳がん細胞系において極めて重要なエネルギー供給源であるという概念を支持し、グルタミナーゼ酵素の阻害が基底様細胞から構成される乳がんの処置に有利であることを示唆している。トリプルネガティブ乳がん（TNBC）は、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体およびヒト上皮細胞成長因子受容体2の発現の欠如を特徴とする。このトリプルネガティブ乳がんは、他の乳がんサブタイプと比べて、化学療法後の再発する率がより高く、予後がより悪い。興味深いことに、TNBC細胞と基底様乳がん細胞との間の代謝プロファイリングにおいて有意な類似点が存在するように見える（未公開データ）。したがって、本発明の特定の実施形態は、TNBCおよび基底細胞型乳がんの処置のための本明細書中に記載されている化合物の使用に関する。

【0059】

10

20

30

40

50

筋肉量の大幅な損失であるカヘキシーは、がん患者の不十分な全身状態および高い死亡率に関連することが多い。この過程の背後にある理論は、腫瘍は、食餌で通常供給されるグルタミンより多くのグルタミンを必要とするので、腫瘍へ十分な栄養を供給するために、グルタミンの主要供給源である筋肉が分解し始めることである。したがって、グルタミナーゼの阻害は、筋肉の分解の必要性を減少させることができる。本発明の特定の実施形態は、カヘキシーを予防、阻害または減少させるための本発明の化合物の使用に関する。

【0060】

最も一般的なニューロトランスミッターは、グルタミナーゼを介したグルタミンの酵素的変換から誘導されるグルタメートである。高レベルのグルタメートは、神経毒であることが示されている。神経細胞への外傷性侵襲に続いて、ニューロトランスミッター、特にグルタメートの放出の上昇が起こる。したがって、グルタミナーゼの阻害は、虚血侵襲、例えば、脳卒中などの後の処置の手段として仮定されてきた (Newcomb, PCT WO 99/09825)。ハンチントン病は、進行性の、致命的な神経学的状態である。ハンチントン病の遺伝子マウスモデルにおいて、疾患の初期所見は、調節不全のグルタメート放出に相関することが観察された。HIV関連認知症では、HIV感染したマクロファージは、上方調節されたグルタミナーゼ活性および増加したグルタメート放出を示し、神経損傷をもたらす。同様に、別の神経疾患では、レット症候群における活性化したミクログリアは、グルタメートを放出して、神経損傷を引き起こす。過剰のグルタメートの放出はグルタミナーゼの上方調節に関連している。グルタミナーゼレベルが減少するように育てられたマウスにおいて、精神刺激薬物、例えば、アンフェタミンなどに対する感受性が劇的に減少し、したがって、これはグルタミナーゼ阻害は統合失調症の処置に有利であり得ることを示唆している。双極性障害は、躁病およびうつ病の反復性のエピソードを特徴とする深刻な病気である。この疾患は、気分安定剤、例えば、リチウムおよびバルプロエートなどで処置するが、しかし、これらの薬物の慢性的な使用は、グルタミン酸受容体の存在量を増加するようであり、これによって、時間の経過と共に薬物の有効性が低減することにつながる可能性もある。したがって、代替の処置は、グルタミナーゼを阻害することによってグルタメートの量を減少させることであってもよい。これは、気分安定剤と併せて行っても、併せて行わなくてもよい。N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) の部分的アンタゴニストであるメマンチンは、アルツハイマー病の処置において認可された治療剤である。現在、血管性認知症およびパーキンソン病を処置する手段としてメマンチンを検討しながら、研究が行われている。メマンチンは、NMDAグルタミン酸受容体も部分的に遮断することが示されているので、グルタミナーゼを阻害してグルタメートレベルを低減させることにより、アルツハイマー病、血管性認知症およびパーキンソン病も処置することができると推測することが不合理であることはない。アルツハイマー病、双極性障害、HIV関連認知症、ハンチントン病、虚血侵襲、パーキンソン病、統合失調症、脳卒中、外傷性侵襲および血管性認知症は、グルタメートレベルの増加に関連する神経疾患のほんの数例である。したがって、本明細書中に記載されている化合物でグルタミナーゼを阻害することによって、神経疾患を減少させるかまたは予防することができる。したがって、特定の実施形態では、本化合物は、神経疾患の処置または予防のために使用することができる。

【0061】

Tリンパ球の活性化は、細胞成長、増殖、およびサイトカイン産生を誘発し、これによって、細胞に対してエネルギーおよび生合成の要求を訴える。グルタミンは、ヌクレオチド合成のためのアミン基ドナーとして機能し、グルタミン代謝の第1構成成分であるグルタメートは、アミノ酸およびグルタチオン合成における直接的役割を果たし、ならびにエネルギー産生のためのクレブス回路に入ることができる。マイトジェン誘発性T細胞増殖およびサイトカイン産生は、高レベルのグルタミン代謝を必要とし、したがってグルタミナーゼを阻害することによって、免疫モジュレーションの手段として機能することができる。多発性硬化症では、炎症性の自己免疫性疾患、活性化したミクログリアは、上方調節

されたグルタミナーゼ、および増加したレベルの細胞外グルタメートの放出を示す。グルタミンレベルは、敗血症、傷害、火傷、手術および持久運動により低下する。これらの状況により、この個体は免疫抑制のリスクが高くなる。実際に、一般的に、グルタミナーゼ遺伝子発現および酵素活性の両方がT細胞の活動中に増加する。骨髄移植後にグルタミンを与えられた患者には、より低いレベルの感染症および移植片対宿主病の減少をもたらした。T細胞の増殖および活性化は、多くの免疫疾患、例えば、炎症性腸疾患、クローン病、敗血症、乾癬、関節炎など（関節リウマチを含む）、多発性硬化症、移植片対宿主病、感染症、ループスおよび糖尿病に関連している。本発明の特定の実施形態では、本明細書中に記載されている化合物を、免疫疾患を処置または予防するために使用することができる。

10

【0062】

肝性脳症（HE）は、肝疾患または門脈大循環シャントを有する患者における一連の一時的および可逆性神経機能障害および精神機能障害を表す。HEは、単一の臨床単位ではなく、可逆性、代謝性の脳疾患、脳萎縮、脳水腫、またはこれらの因子の組合せを反映し得るが、主に腸に由来するアンモニアの蓄積が、病態生理において鍵となる役割を果たしているというのが現在の仮定である。小腸、腎臓および筋肉合成におけるグルタミンの脱アミノ化がすべてアンモニア産生に貢献する。肝細胞のクリアランスまたは門脈大循環シャントにより引き起こされる肝臓クリアランスの減損が、アンモニアの蓄積を増加させる。アンモニア毒性は、グルタミンシンテターゼを介して脳内のアストロサイトに影響を及ぼし、グルタミンシンテターゼは、アンモニアを代謝することによって、グルタミンの増加を生じる。グルタミンは、次に、水をアストロサイトへと誘引し、ミトコンドリアの腫脹および酸化機能障害をもたらす。結果として生じる脳浮腫は、HEにおいて見られる神経機能障害の一因であると考えられる。本発明の特定の実施形態では、本明細書中に記載されている化合物は、HEを処置または予防するために使用することができる。

20

【0063】

後根神経節における一次感覚ニューロンは、炎症に続いてこれらのグルタミナーゼ酵素活性を上げることが示されている。結果として生じるグルタメート産生の増加が、疼痛として特定される中央および周辺部の両方の感作の一因であると考えられている。本発明のある態様は、疼痛の処置または減退のための、本明細書中の本発明の化合物の使用である。特定の実施形態では、疼痛は、神経障害性疼痛、化学療法により誘発される疼痛または炎症性疼痛であってよい。

30

【0064】

高血糖レベル、高いインスリンレベル、およびインスリン抵抗性は、真性糖尿病を発症するリスク因子である。同様に、高血圧は、循環器疾患を発症するリスク因子である。大規模なヒトコホート研究からの最近の報告において、これら4つのリスク因子は、血流中のグルタミン対グルタメートの比率に逆相関していた。さらに、血漿のグルタミン対グルタメートの比率は、12年間にわたり真性糖尿病の最終的発生率と逆相関していた。動物モデルの実験は、これらの知見と一致した。グルタミンの豊富な食餌を給餌したマウスは、6時間の絶食後の耐糖能試験においてより低い血糖レベルを示し、マウスへのグルタミンの腹腔内注射は、マウスの血圧を急速に低減させた。したがって、グルタミンレベルの増加およびグルタメートレベルの低減を引き起こすグルタミナーゼ阻害剤が、真性糖尿病および循環器疾患の発生率を低減させるのは妥当であると思われる。特に、肝臓および小腸は、糖尿病の動物におけるグルタミン利用の主要な部位であり、ストレプトゾトシンで誘発させた糖尿病のラットのこれらの器官において、グルタミナーゼ活性は正常レベルより高い（Watfordら、Biochem J、1984年；Mithieuxら、Am J Physiol Endocrinol Metab、2004年）。本発明の特定の実施形態では、本明細書中に記載されている化合物を、糖尿病を処置するために使用することができる。本発明の他の実施形態では、本発明の化合物を、高血圧を減少させるために使用することができる。

40

【0065】

50

特定の実施形態では、がんまたは免疫疾患もしくは神経疾患を処置または予防する方法は、本明細書中に記載されている式 (I) の化合物の結晶化合物または塩を、化学療法剤と共投与することを含み得る。一実施形態では、がん、免疫疾患および神経疾患を処置または予防する方法は、本発明の化合物を化学療法剤と共投与することを含み得る。本発明の化合物と共投与することができる化学療法剤として以下が挙げられる：アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、カルメット・ゲラン桿菌 (*Bacillus Calmette - Guerin*) ワクチン (bcg)、ピカルタミド、プレオマイシン、プセレリン、プスルファン、カンプトテシン (campothecin)、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキシソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペリホシン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、チオグアニン、チオテバ、二塩化チタノセン、トポテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、またはビノレルビン。

【0066】

多くの併用療法が、がんの処置のために開発されてきた。特定の実施形態では、本発明の化合物は、併用療法と共投与することができる。本発明の化合物と共投与することができる併用療法の例が、表 1 に挙げられている。

【0067】

10

20

30

【表 1 - 1】

表1:がんを処置するための例示的併用療法。

名称	治療剤
ABV	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
ABVD	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
AC(乳房)	ドキソルビシン、シクロホスファミド
AC(肉腫)	ドキソルビシン、シスプラチン
AC(ニューロブラストーマ)	シクロホスファミド、ドキソルビシン
ACE	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
ACe	シクロホスファミド、ドキソルビシン
AD	ドキソルビシン、ダカルバジン
AP	ドキソルビシン、シスプラチン
ARAC-DNR	シタラビン、ダウノルビシン
B-CAVe	ブレオマイシン、ロムスチン、ドキソルビシン、ビンブラスチン
BCVPP	カルムスチン、シクロホスファミド、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
BEACOPP	ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、フィルグラスチム
BEP	ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン
BIP	ブレオマイシン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
BOMP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
CA	シタラビン、アスパラギナーゼ
CABO	シスプラチン、メトトレキセート、ブレオマイシン、ビンクリスチン
CAF	シクロホスファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル
CAL-G	シクロホスファミド、ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、アスパラギナーゼ
CAMP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、メトトレキセート、プロカルバジン
CAP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン
CaT	カルボプラチン、パクリタキセル
CAV	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン
CAVEADD	CAVおよびエトポシド
CA-VP16	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
CC	シクロホスファミド、カルボプラチン
CDDP/VP-16	シスプラチン、エトポシド
CEF	シクロホスファミド、エピルビシン、フルオロウラシル
CEPP(B)	ブレオマイシンと共にか、またはブレオマイシンなしで、シクロホスファミド、エトポシド、プレドニゾン
CEV	シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン
CF	シスプラチン、フルオロウラシル、またはカルボプラチンフルオロウラシル
CHAP	シクロホスファミド、またはシクロホスファミド、アルトレタミン、ドキソルビシン、シスプラチン
ChIVPP	クロラムブシル、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CHOP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
CHOP-BLEO	ブレオマイシンをCHOPに加える。
CISCA	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン
CLD-BOMP	ブレオマイシン、シスプラチン、ビンクリスチン、マイトマイシン
CMF	メトトレキセート、フルオロウラシル、シクロホスファミド
CMFP	シクロホスファミド、メトトレキセート、フルオロウラシル、プレドニゾン

10

20

30

40

【表 1 - 2】

CMFVP	シクロホスファミド、メトトレキセート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン	
CMV	シスプラチン、メトトレキセート、ビンブラスチン	
CNF	シクロホスファミド、ミトキサントロン、フルオロウラシル	
CNOP	シクロホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、プレドニゾン	
COB	シスプラチン、ビンクリスチン、プレオマイシン	
CODE	シスプラチン、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、エトポシド	
COMLA	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキセート、ロイコボリン、シタラビン	10
COMP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキセート、プレドニゾン	
クーパーレジメン (Cooper Regimen)	シクロホスファミド、メトトレキセート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン	
COP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン	
COPE	シクロホスファミド、ビンクリスチン、シスプラチン、エトポシド	
COPP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン	
CP(慢性リンパ球性白血病)	クロラムブシル、プレドニゾン	
CP(卵巣がん)	シクロホスファミド、シスプラチン	
CT	シスプラチン、パクリタキセル	
CVD	シスプラチン、ビンブラスチン、ダカルバジン	20
CVI	カルボプラチン、エトポシド、イホスファミド、メスナ	
CVP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン (Prednisome)	
CVPP	ロムスチン、プロカルバジン、プレドニゾン	
CYVADIC	シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、ダカルバジン	
DA	ダウノルビシン、シタラビン	
DAT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン	
DAV	ダウノルビシン、シタラビン、エトポシド	
DCT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン	
DHAP	シスプラチン、シタラビン、デキサメタゾン	
DI	ドキシソルビシン、イホスファミド	30
DTIC/タモキシフェン	ダカルバジン、タモキシフェン	
DVP	ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン	
EAP	エトポシド、ドキシソルビシン、シスプラチン	
EC	エトポシド、カルボプラチン	
EFP	エトポシド (Etoposie)、フルオロウラシル、シスプラチン	
ELF	エトポシド、ロイコボリン、フルオロウラシル	
EMA86	ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン	
EP	エトポシド、シスプラチン	
EVA	エトポシド、ビンブラスチン	
FAC	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、シクロホスファミド	40
FAM	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、マイトマイシン	
FAMTX	メトトレキセート、ロイコボリン、ドキシソルビシン	
FAP	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、シスプラチン	
F-CL	フルオロウラシル、ロイコボリン	
FEC	フルオロウラシル、シクロホスファミド、エピルビシン	
FED	フルオロウラシル、エトポシド、シスプラチン	
FL	フルタミド、ロイプロリド	
FZ	フルタミド、酢酸ゴセレリンインプラント	

【表 1 - 3】

HDMTX	メトトレキセート、ロイコボリン	
Hexa-CAF	アルトレタミン、シクロホスファミド、メトトレキセート、フルオロウラシル	
ICE-T	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、パクリタキセル、メスナ	
IDMTX/6-MP	メトトレキセート、メルカプトプリン、ロイコボリン	
IE	イホスファミド、エトポシド(Etoposie)、メスナ	
IfoVP	イホスファミド、エトポシド、メスナ	
IPA	イホスファミド、シスプラチン、ドキソルビシン	
M-2	ビンクリスチン、カルムスチン、シクロホスファミド、プレドニゾン、メルファラン	10
MAC-III	メトトレキセート、ロイコボリン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド	
MACC	メトトレキセート、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ロムスチン	
MACOP-B	メトトレキセート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ブレオマイシン、プレドニゾン	
MAID	メスナ、ドキソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン	
m-BACOD	ブレオマイシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン、メトトレキセート、ロイコボリン	
MBC	メトトレキセート、ブレオマイシン、シスプラチン	
MC	ミトキサントロン、シタラビン	20
MF	メトトレキセート、フルオロウラシル、ロイコボリン	
MICE	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、メスナ	
MINE	メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド	
mini-BEAM	カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン	
MOBP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン	
MOP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン	
MOPP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン	
MOPP/ABV	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン	
MP(多発性骨髄腫)	メルファラン、プレドニゾン	
MP(前立腺がん)	ミトキサントロン、プレドニゾン	30
MTX/6-MO	メトトレキセート、メルカプトプリン	
MTX/6-MP/VP	メトトレキセート、メルカプトプリン、ビンクリスチン、プレドニゾン	
MTX-CDDPAdr	メトトレキセート、ロイコボリン、シスプラチン、ドキソルビシン	
MV(乳がん)	マイトマイシン、ビンブラスチン	
MV(急性骨髄性白血病)	ミトキサントロン、エトポシド	
M-VACメトトレキセート	ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン	
MVPマイトマイシン	ビンブラスチン、シスプラチン	
MVPP	メクロレタミン、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン	
NFL	ミトキサントロン、フルオロウラシル、ロイコボリン	
NOVP	ミトキサントロン、ビンブラスチン、ビンクリスチン	40
OPA	ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン	
OPPA	プロカルバジンをOPAに加える。	
PAC	シスプラチン、ドキソルビシン	
PAC-I	シスプラチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド	
PA-CI	シスプラチン、ドキソルビシン	
PC	パクリタキセル、カルボプラチン、またはパクリタキセル、シスプラチン	
PCV	ロムスチン、プロカルバジン、ビンクリスチン	
PE	パクリタキセル、エストラムスチン	

【表 1 - 4】

PFL	シスプラチン、フルオロウラシル、ロイコボリン	
POC	プレドニゾン、ビンクリスチン、ロムスチン	
ProMACE	プレドニゾン、メトトレキセート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド	
ProMACE/cytaBOM	プレドニゾン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、メトトレキセート、ロイコボリン、コトリモキサゾール	
PRoMACE/MOPP	プレドニゾン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、メトトレキセート、ロイコボリン	10
Pt/VM	シスプラチン、テニポシド	
PVA	プレドニゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ	
PVB	シスプラチン、ビンブラスチン、ブレオマイシン	
PVDA	プレドニゾン、ビンクリスチン、ダウノルビシン、アスパラギナーゼ	
SMF	ストレプトゾシン、マイトマイシン、フルオロウラシル	
TAD	メクロレタミン、ドキソルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、エトポシド、プレドニゾン	
TCF	パクリタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル	
TIP	パクリタキセル、イホスファミド、メスナ、シスプラチン	
TTT	メトトレキセート、シタラビン、ヒドロコルチゾン	20
Topo/CTX	シクロホスファミド、トポテカン、メスナ	
VAB-6	シクロホスファミド、ダクチノマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、ブレオマイシン	
VAC	ビンクリスチン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド	
VACAdr	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ダクチノマイシン、ビンクリスチン	
VAD	ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン	
VATH	ビンブラスチン、ドキソルビシン、チオテパ、フルオキシメステロン (Flouxymesterone)	
VBAP	ビンクリスチン、カルムスチン、ドキソルビシン、プレドニゾン	30
VBCMP	ビンクリスチン、カルムスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン	
VC	ビノレルビン、シスプラチン	
VCAP	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン	
VD	ビノレルビン、ドキソルビシン	
VeIP	ビンブラスチン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ	
VIP	エトポシド、シスプラチン、イホスファミド、メスナ	
VM	マイトマイシン、ビンブラスチン	
VMCP	ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン	
VP	エトポシド、シスプラチン	
V-TAD	エトポシド、チオグアニン、ダウノルビシン、シタラビン	40
5 + 2	シタラビン、ダウノルビシン、ミトキサントロン	
7 + 3	シタラビンと、ダウノルビシンまたはイダルビシンまたはミトキサントロン	
“エイトインワン” (“8 in 1”)	メチルプレドニゾン、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、シスプラチン、シタラビン、ダカルバジン	

【0068】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、免疫調節剤と共投与することができる。併用療法で本発明の化合物と共に投与することができる免疫調節剤の例として、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、インターフェロン、イミキモド、IL-2、IL-7、IL

10

20

30

40

50

- 12、様々なケモカイン、合成シトシンリン酸グアノシン (CpG)、オリゴデオキシヌクレオチド、グルカン、および合成小分子、例えば、アプレミラスト、CC-122、CC-11006、CC-10015、レナリドミド、ボマリドミド、およびサリドマイドなどが挙げられる。特定の実施形態では、免疫調節剤は、サリドマイド類似体、例えば、WO1999/46258、WO2008/033567、WO2010/093434、WO2010/093605、WO2011/100380、およびWO2012/097116において開示されたものなどである。

【0069】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、酵素阻害剤（例えば、キナーゼ阻害剤など）、有糸分裂阻害剤、DNA-変性剤、およびシチジン類似体から選択される抗がん剤と共投与することができる。併用療法において発明の化合物と共に投与することができる抗がん剤の例として、微小管集合阻害剤、AKT阻害剤、mTOR阻害剤、MEK阻害剤、RTK阻害剤、ATM阻害剤、ATR阻害剤、PI3K阻害剤、EGFR阻害剤、B-Raf阻害剤、C-kit阻害剤、DNA架橋剤、DNA挿入剤、およびシチジン類似体が挙げられる。特定の実施形態では、抗がん剤は、ビンクリスチン、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、MK2206、エベロリムス、トラメチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、BEZ235、パクリタキセル、ドセタキセル、エルロチニブ、セルメチニブ、シロリムス、トラメチニブ、テムシロリムス、パゾパニブ、またはGSK1120212である。

【0070】

がん細胞の増殖は、脂質合成を必要とする。通常、脂質合成のために使用されるアセチル-CoAは、解糖に由来するピルビン酸のミトコンドリアプールから形成される。しかし、例えば、低酸素状況下（通常腫瘍環境内で見出される低酸素状況など）では、ミトコンドリア内でのピルビン酸のアセチル-CoAへの変換は下方調節される。最近の研究で、このような低酸素状況下では、細胞は、代わりに大部分が、アルファ-ケトグルタル酸の還元性カルボキシル化を伴う経路の使用へと切り替わることによって、脂質合成のためのアセチル-CoAを作製することが明らかになった。この経路の第1ステップは、グルタミナーゼ酵素を介して、グルタミンをグルタメートに変換することを伴う。続いて、グルタメートは、アルファ-ケトグルタル酸へと変換され、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ酵素により媒介される還元性カルボキシル化ステップにおいて、生成したアルファ-ケトグルタル酸がイソクエン酸に変換される。この還元性カルボキシル化経路への切り替えは、糖分解によるピルビン酸のアセチル-CoAへの変換に関与する酵素を誘導するための減損ミトコンドリアまたは減損信号のいずれかを含有するいくつかの腎臓癌細胞系においても生じる。同様の切り替えは、ミトコンドリア呼吸鎖阻害剤、例えば、メトホルミン、ロテノン、およびアンチマイシンなどに曝露された細胞においても生じる。したがって、本発明の一部の実施形態では、発明者らは、ミトコンドリア呼吸鎖阻害剤とグルタミナーゼ阻害剤の組合せを使用することによって、脂質合成のためのグルタミナーゼ依存性経路へのがん細胞の依存性を同時に増加させ、その一方でまさにこれらの経路を阻害することを提案する。

【0071】

腫瘍細胞内での解糖に対する依存性の増加は、恐らく低酸素の腫瘍環境がミトコンドリア呼吸を妨げるからである。さらに、グルコースの枯渇は、MYCがん遺伝子により転換した細胞におけるアポトーシスを誘導する。これらの知見は、解糖を阻害することは、がん細胞増殖の予防において治療的価値を有することを示唆している。現在多くの糖分解阻害剤が記録されている。しかし、Zhaoら（2012年）により指摘されたように、「利用可能な糖分解阻害剤は、一般的に極めて強力ではなく、高用量が必要とされ、これによって、高レベルの全身毒性が引き起こされる可能性がある」。がん細胞は典型的には、正常細胞より高いレベルのグルコースおよびグルタミンの両方を使用するので、これら代謝物のそれぞれの利用を妨げることにより、恐らく相乗効果が生じる。したがって、本発明の一部の実施形態では、発明者らは、糖分解経路阻害剤およびグルタミナーゼ阻害剤の

組合せの使用を提案する。このような糖分解阻害剤として、2 - デオキシグルコース、ロニダミン、3 - プロモピルベート、イマチニブ、オキシチアミン、ラバマイシン、およびこれらの薬理学的同等物が挙げられる。ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼにより活性化した経路を経て、D N A アルキル化剤により誘導された D N A 損傷を介して N A D + を枯渇させることにより、解糖を間接的に阻害することができる。したがって、本発明の特定の実施形態では、発明者らは、D N A アルキル化剤とグルタミナーゼ阻害剤の組合せの使用を提案する。がん細胞は、糖分解経路と共にペントースホスフェート経路を使用することによって、グルコースから誘導された代謝中間体を作り出す。したがって、本発明の別の実施形態では、発明者らは、グルタミナーゼ阻害剤と、ペントースホスフェート阻害剤、例えば、6 - アミノニコチンアミドなどとの組合せの使用を提案する。

10

【 0 0 7 2 】

特定の実施形態では、本発明の結晶化合物または塩は、がん処置の非化学的方法と共投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、放射線治療と共投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、手術と、温熱切除 (t h e r m o a b l a t i o n) と、集束超音波治療と、凍結治療と、またはこれらの任意の組合せと共投与することができる。

【 0 0 7 3 】

特定の実施形態では、本発明の異なる化合物を、1 種または複数種の他の本発明の化合物と共投与することができる。さらに、このような組合せは、他の治療剤 (例えば、がん、免疫疾患または神経疾患の処置に対して適切な他の剤など (例えば、上で特定された剤など)) と共投与することができる。

20

【 0 0 7 4 】

特定の実施形態では、本発明は、a) 本発明の結晶化合物または塩の、1 種または複数種の単一剤形と、b) 上述されている化学療法剤の、1 種または複数種の単一剤形と、c) 本発明の結晶化合物または塩および化学療法剤の投与についての指示とを含むキットを提供する。

【 0 0 7 5 】

本発明は、

a) 本発明の結晶化合物または塩を含む薬学的製剤 (例えば、1 種または複数種の単一剤形) と、
b) 例えば、上で考察した状態のいずれかを処置または予防するための、薬学的製剤の投与のための指示と
を含むキットを提供する。

30

【 0 0 7 6 】

特定の実施形態では、キットは、本発明の結晶化合物または塩を含む薬学的製剤の、上述されている化学療法剤との共投与のための指示をさらに含む。特定の実施形態では、キットは、上述されている化学療法剤を含む、第 2 の薬学的製剤 (例えば、1 種または複数種の単一剤形として) をさらに含む。

【 0 0 7 7 】

薬学的組成物

40

特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物の結晶化合物または塩と、1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物に関する。

【 0 0 7 8 】

例示的な薬学的に許容される賦形剤は、本明細書で提示され、例えば結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、可溶化剤、懸濁助剤、乳化剤、コーティング剤、シクロデキストリン、および / または緩衝剤を含む。投与量は患者の症状、年齢および体重、処置または予防すべき障害の性質および重症度、薬物の投与経路および形態に応じて変わり、一般的に 0 . 0 1 ~ 3 0 0 0 m g の化合物の 1 日投与量が成人ヒト患者に対して推奨されており、これを単回用量または分割用量で投与することができる。担体物質と組み合わせ、単一剤形をもたらすことができる活性成分の量は、一般的に治療効果をもたらす化合物の量である

50

。

【0079】

所与の患者における処置の効力という点から最も有効な結果を生成する組成物の投与および/または量の正確な時間は、特定の化合物の活性、薬物動態、およびバイオアベイラビリティ、患者の生理学的状態（年齢、性別、疾患のタイプおよびステージ、全身の健康状態、薬物の所与の投与量およびタイプに対する応答性を含む）、投与経路などに依存する。しかし、上記ガイドラインは、処置を微調整する、例えば、投与の最適な時間および/または量を判定するための根拠として使用することができるが、被験体をモニタリングし、投与量および/またはタイミングを調節することからなる規定通りの実験以上のものは要求されない。

10

【0080】

特定の実施形態では、組成物が投与される個体は、哺乳動物、例えばヒトなど、または非ヒト哺乳動物である。動物、例えばヒトなどに投与された場合、組成物または化合物は、好ましくは、例えば、本発明の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物として投与される。薬学的に許容される担体は、当技術分野で周知であり、例えば、水溶液、例えば、水もしくは緩衝生理食塩水など、または他の溶媒もしくはビヒクル、例えば、グリコール、グリセロール、油、例えば、オリーブ油など、または注射用の有機エステルが挙げられる。好ましい実施形態では、このような薬学的組成物がヒトへの投与、特に侵襲経路の投与のためである場合（すなわち、例えば、上皮バリアを介した輸送または拡散を回避する注射またはインプランテーションなどの経路）、水溶液はパイロジェンを含まない、またはパイロジェンを実質的に含まない。賦形剤は、例えば、剤の遅延放出を実行するように、または1つもしくは複数の細胞、組織または器官を選択的にターゲットとするよう選択することができる。薬学的組成物は、単位剤形、例えば、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、顆粒剤、再構成用に凍結乾燥されたもの、散剤、液剤、シロップ剤、坐剤、または注射などであり得る。組成物はまた、経皮的送達システム、例えば、皮膚パッチ中に存在することもできる。組成物はまた、例えば、眼用粘膜炎投与を介した点眼などの局所投与に対して適切な溶液中に存在することもできる。

20

【0081】

薬学的に許容される担体は、化合物、例えば、本発明の化合物などを、例えば、安定化させるか、溶解度を増加させるか、または吸収を増加させるように作用する、生理学的に許容される剤を含有することができる。このような生理学的に許容される剤として、例えば、炭水化物、例えば、グルコース、スクロースまたはデキストランなど、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸またはグルタチオンなど、キレート剤、低分子量タンパク質または他の安定剤もしくは賦形剤などが挙げられる。生理学的に許容される剤を含めた、薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。調製物または薬学的組成物は、自己乳化型薬物送達システムまたは自己マイクロ乳化型薬物送達システムであってよい。薬学的組成物（調製物）はまた、リボソームであっても他のポリマーマトリクスであってよく、これらの中に、例えば、本発明の化合物を組み込むことができる。リボソーム、例えば、リン脂質または他の脂質を含むリボソームなどは、作製および投与が比較的簡単な、非毒性の、生理学的に許容される、代謝可能な担体である。

30

40

【0082】

「薬学的に許容される」という句は、本明細書中で採用されることによって、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性も、刺激も、アレルギー応答も、他の問題も、合併症もなしに、妥当な損益比に見合って、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適切である化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。

【0083】

「薬学的に許容される担体」という句は、本明細書で使用する場合、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などを意味する。各担体は、製剤の他の成分と相容性であり、患

50

者に対し有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料の一部の例として、以下が挙げられる：（１）糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロースなど；（２）デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど；（３）セルロース、およびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど；（４）粉末状トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックスなど；（９）油、例えば、ピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油など；（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコールなど；（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなど；（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど；（１３）寒天；（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェンを含まない水；（１７）等張生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；ならびに（２１）薬学的製剤に採用される他の無毒性の相容性物質。特定の実施形態では、本発明の薬学的組成物はパイロジェニックではない、すなわち、患者に投与された時点で有意な温度上昇を誘発しない。

10

【００８４】

「薬学的に許容される塩」という用語は、化合物の相対的に無毒性の無機酸付加塩および有機酸付加塩を指す。これらの塩は、化合物の最終単離および精製中にインサイチュで調製するか、または精製した化合物をその遊離塩基形態で、適切な有機酸もしくは無機酸と別々に反応させ、このようにして形成された塩を単離することによって、調製することができる。代表的な塩として、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリルスルホン酸塩、およびアミノ酸塩などが挙げられる。結晶塩の調製は、以下の実施例に詳述されている（例えば、Bergeら（１９７７年）「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci.、６６巻：１～１９頁を参照されたい）。

20

【００８５】

他の場合には、本発明の方法において有用な化合物は、１つまたは複数の酸性官能基を含有し得るので、薬学的に許容される塩基と共に薬学的に許容される塩を形成することが可能である。「薬学的に許容される塩」という用語は、これらの場合、化合物の相対的に無毒性の無機塩基および有機塩基付加塩を指す。これらの塩は同様に、化合物の最終単離および精製中にインサイチュで、または精製した化合物をその遊離酸形態で、適切な塩基と、例えば、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または炭酸水素塩と、アンモニアと、または薬学的に許容される有機の第一級、第二級、もしくは第三級アミンなどと別々に反応させることによって調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩として、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、およびアルミニウム塩などが挙げられる。塩基付加塩の形成に対して有用な代表的な有機アミンとして、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる（例えば、上述のBergeらを参照されたい）。

30

40

【００８６】

薬学的組成物（調製物）は、例えば、経口的に（例えば、水性または非水性の液剤または懸濁剤などの中の飲薬、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、ポーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤）；口腔粘膜を通しての吸収（例えば、舌下）；肛門で、直腸でまたは経腔的に（例えば、ペッサリー、クリーム剤または発泡体などとして）；非経口的に（筋肉内、静脈内、皮下または髄腔内を含む、例えば、滅菌の液剤または懸濁剤として）；経鼻；腹腔内；皮下；経皮的に

50

(例えば、皮膚に適用されるパッチとして) ; および局所的に(例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤もしくはスプレー剤、または点眼剤として)などを含めた、いくつかの投与経路のうちのいずれかにより被験体に投与することができる。化合物はまた、吸入用に製剤化され得る。特定の実施形態では、化合物は単に滅菌水中に溶解または懸濁させるだけでよい。適切な投与経路およびそれに適する組成物の詳細は、例えば、米国特許第6,110,973号、同第5,763,493号、同第5,731,000号、同第5,541,231号、同第5,427,798号、同第5,358,970号および同第4,172,896号、ならびにこれらの中に引用された特許の中に見出すことができる。

【0087】

製剤は、便利よく、単位剤形で与えられてよく、薬学の技術分野で周知の任意の方法により調製されてよい。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、処置を受けている宿主、特定の投与モードに応じて異なる。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、一般的に治療効果を生じる化合物の量である。一般的に、この量は、100パーセントのうち、約1パーセント~約99パーセントの活性成分、好ましくは約5パーセント~約70パーセントの活性成分、最も好ましくは約10パーセント~約30パーセントの活性成分の範囲におよぶ。

【0088】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、活性化合物、例えば、本発明の化合物などを、担体および、必要に応じて、1つまたは複数の副成分と会合させるステップを含む。一般的に、製剤は、本発明の化合物を、液体担体もしくは微細に分割された固体担体、またはこれらの両方と均一かつ密に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することにより調製される。

【0089】

経口投与に対して適切な本発明の製剤は、カプセル剤(スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む)、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤(香味づけたベース、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを使用)、凍結乾燥されたもの、散剤、顆粒剤、または水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型の液体乳剤として、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、またはパステル剤として(不活性ベース、例えば、ゼラチンおよびグリセリンなど、またはスクロースおよびアカシアを使用)および/または洗口剤としての形態などであってよく、これらのそれぞれが活性成分として本発明の化合物の既定量を含有する。組成物または化合物はまた、ポーラス、舐剤またはペースト剤として投与されてもよい。

【0090】

経口投与のための固体剤形(カプセル剤(スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む)、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、および顆粒剤など)を調製するために、活性成分は、1種もしくは複数の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウム、および/または以下のうちのいずれかと混合する:(1) 充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸など;(2) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシアなど;(3) 保湿剤、例えば、グリセロールなど;(4) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなど;(5) 溶解遅延剤、例えば、パラフィンなど;(6) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物など;(7) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど;(8) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土など;(9) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物など;(10) 錯化剤、例えば、修飾および未修飾のシクロデキストリンなど;ならびに(11) 着色剤。カプセル剤(スプリンクルカプセル剤およびゼラチン

10

20

30

40

50

カプセル剤を含む)、錠剤および丸剤の場合、薬学的組成物はまた緩衝剤を含んでもよい。同様のタイプの固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として採用することができる。

【0091】

錠剤は、必要に応じて1つまたは複数の副成分と一緒に、圧縮または成型により作製することができる。圧縮錠は、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、表面活性剤または分散剤を使用して調製することができる。成型錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な機器の中で成型することによって作製することができる。

10

【0092】

薬学的組成物の錠剤および他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤(スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む)、丸剤および顆粒剤などは、必要に応じて刻みを入れるか、またはコーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび医薬品製剤化技術において周知の他のコーティングなどを用いて調製してもよい。これらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供するために異なる割合でヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、リポソームおよび/またはマイクロスフェアを使用して、その中の活性成分の持続性放出または制御性放出を提供するために製剤化されていてもよい。これらは、例えば、細菌保留フィルターを通す濾過により、または使用直前に滅菌水、もしくはある他の滅菌注射用媒体に溶解させることができる滅菌された固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌されていてもよい。これらの組成物はまた、乳化剤を必要に応じて含有してもよく、活性成分(単数または複数)を、消化管の特定の部分のみにおいて、またはこの部分において優先的に、必要に応じて、遅延型方式で放出する組成物であってよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切な場合、上に記載された賦形剤の1種または複数種を用いて、マイクロカプセル化した形態にすることができる。

20

【0093】

経口投与に対して有用な液体剤形として、薬学的に許容される乳剤、再構成用に凍結乾燥されたもの、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、シクロデキストリンおよびその誘導体、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなど、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。

30

【0094】

不活性希釈剤の他に、本発明の組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤および懸濁化剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなど、または甘味剤、香味剤、着色剤、香料、保存剤、または抗酸化剤を含むことができる。

40

【0095】

懸濁剤は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。

【0096】

直腸、膣、または尿道への投与のための薬学的組成物の製剤は坐剤として与えられても

50

よく、この坐剤は、1種または複数種の活性化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチレートなどを含み、1種または複数種の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができ、これは、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または腔腔において融解して、活性化合物を放出する。

【0097】

口への投与のための薬学的組成物の製剤は、洗口剤、または経口スプレー剤、または経口軟膏剤として与えられてもよい。

【0098】

代わりにまたは追加的に、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤ、または他の腔内デバイスを介した送達用に製剤化することができる。このようなデバイスを介した送達は、特に膀胱、尿道、尿管、直腸、または腸への送達に対して有用であり得る。

10

【0099】

経腔投与に対して適切な製剤はまた、当技術分野で適当であることが公知であるような担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡体またはスプレー製剤を含む。

【0100】

局所的または経皮的投与のための剤形は、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチおよび吸入剤を含む。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要であり得る任意の保存剤、緩衝剤、または噴霧剤と混合することができる。

20

【0101】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物性および植物性の油脂、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物などを含有してもよい。

【0102】

散剤およびスプレー剤は、活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などを含有することができる。スプレー剤は、慣習的噴霧剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素などおよび揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンなどをさらに含有することができる。

30

【0103】

本明細書中に記載されている化合物は、代わりにエアゾール剤で投与することもできる。これは、組成物を含有する水性エアゾール剤、リポソーム調製物、または固体粒子を調製することによって達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴霧剤）懸濁剤を使用することができる。音波ネブライザーは、化合物の分解をもたらす可能性のある剪断への剤の曝露を最小限に抑えるので、好ましい。

【0104】

通常、水性エアゾール剤は、剤の水溶液または懸濁剤を、従来の薬学的に許容される担体および安定剤と一緒に製剤化することによって作製される。担体および安定剤は、特定の組成物の要件と共に変動するが、通常非イオン性界面活性剤（Tween、プルロニック、ソルビタンエステル、レシチン、クレモフォール）、薬学的に許容される共溶媒（例えば、ポリエチレングリコール）、無害タンパク質（例えば、血清アルブミン）、オレイン酸、アミノ酸（例えば、グリシン）、緩衝剤、塩、糖、または糖アルコールを含む。エアゾール剤は一般的に等張液から調製される。

40

【0105】

経皮的パッチにより、本発明の化合物の制御送達を身体に提供するという利点が加わった。このような剤形は、活性化合物を適正な媒体中に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収増強剤を使用することによって、皮膚を横断する化合物のフ

50

ラックスを増加させることもできる。このようなフラックスの速度は、速度制御膜を提供すること、または化合物をポリマーマトリクスまたはゲル内で分散させることのいずれかによって制御することができる。

【0106】

眼用製剤、眼軟膏剤、散剤、および液剤などもまた本発明の範囲内にあると想定されている。例示的眼用製剤は、米国特許公開第2005/0080056号、同第2005/0059744号、同第2005/0031697号および同第2005/004074号ならびに米国特許第6,583,124号（これらの内容は、本明細書に参考として援用される）に記載されている。所望する場合、液体眼用製剤は、涙液、房水または硝子体液と同様の特性を有するか、またはこのような流体と相容性である。好ましい投与経路は、局部への投与（例えば、局所的投与、例えば点眼剤など、またはインプラントを介した投与）である。

10

【0107】

「非経口投与」および「非経口的に投与された」という句は、本明細書で使用する場合、経腸および局所的投与以外の投与モード、通常は注射によるものを意味し、制限なしで、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内および胸骨内注射および注入が挙げられる。非経口投与に対して適切な薬学的組成物は、1種または複数種の活性化合物を、1種または複数種の薬学的に許容される滅菌の、等張の、水性もしくは非水性の液剤、分散液、懸濁剤もしくは乳剤、または使用直前に滅菌注射液剤もしくは分散液に再構成することができる滅菌散剤と組み合わせて含み、それらは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、対象とするレシピエントの血液と製剤とを等張性にする溶質、または懸濁化剤もしくは粘稠化剤を含有することができる。

20

【0108】

「全身投与」、「全身的に投与される」、「末梢性投与」および「末梢的に投与される」という句は、本明細書で使用する場合、リガンド、薬物、または他の物質を、それが患者の系に入り、したがって代謝および他の同様のプロセスに供されるように、中枢神経系に直接投与以外で投与すること（例えば、皮下投与）を意味する。

【0109】

本発明の薬学的組成物に採用され得る適切な水性および非水性の担体の例として、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールなど）、および適切なこれらの混合物、植物油、例えば、オリーブ油など、および注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルなどが挙げられる。適正な流動度は、例えば、コーティング材料、例えば、レシチンなどを使用することによって、分散液の場合、必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって、維持することができる。

30

【0110】

これらの組成物はまた、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤なども含有することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールソルビン酸などの包含により確実にすることができる。等張剤、例えば、糖および塩化ナトリウムなどを組成物中に含めることもまた望ましい。加えて、注射用医薬品形態の長期吸収は、吸収を遅らせる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの包含により引き起こすことができる。

40

【0111】

場合によっては、薬物の効果を長引かせるために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性の乏しい、結晶質材料または非晶質材料の液体懸濁剤を使用することによって遂行されてもよい。よって、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、さらに速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。代わりに、非経口的に投与された薬物の形態の遅延型吸収は、油ビヒクル中に薬物を溶解また

50

は懸濁させることによって遂行される。

【0112】

注射用のデポー形態は、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド - ポリグリコリドなど）中で対象化合物のマイクロカプセル化マトリクスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比率、および採用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、体組織と相容性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン内に薬物を封入することによって調製される。

【0113】

剤の調製物は、経口で、非経口で、局所的に、または直腸に与えられてもよい。これらは、当然、各投与経路に対して適切な形態で与えられる。例えば、これらは、錠剤またはカプセル剤形態で、注射、吸入、点眼剤、軟膏剤、坐剤、注入により、局所的にローション剤または軟膏剤で、および坐剤で直腸に投与される。経口投与が好ましい。

【0114】

本発明の方法における使用に対して、活性化合物それ自体が与えられてもよく、または、例えば、0.1 ~ 99.5%（より好ましくは、0.5 ~ 90%）の活性成分を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する薬学的組成物として与えられてもよい。

【0115】

導入の方法はまた、再充填可能なデバイスまたは生分解性のデバイスにより提供することもできる。近年では、タンパク質性生物製剤を含めた薬物の制御送達のために、様々な持続放出ポリマーデバイスが開発され、インビボで試験されてきた。生分解性ポリマーと非分解性ポリマーの両方を含めた、様々な生体適合性ポリマー（ハイドロゲルを含む）を使用することによって、ある特定のターゲット部位での化合物の持続性放出のためのインプラントを形成することができる。

【0116】

これらの化合物は、経口的、経鼻（例えば、スプレー剤による投与のように）、直腸、腔内、非経口的、大槽内、および局所的（散剤、軟膏剤またはドロップ剤による投与のように）（口腔内頬側および舌下を含む）を含めた、任意の適切な投与経路による治療のため、ヒトおよび他の動物に投与され得る。

【0117】

選択された投与経路に関わらず、適切な水和形態で 사용할ことができる化合物、および/または本発明の薬学的組成物は、当業者に公知の従来の方法により薬学的に許容される剤形へと製剤化される。

【0118】

薬学的組成物中の活性成分の実際の投与量レベルを変化させることによって、ある特定の患者に対して有毒であることなく、上記特定の患者、組成物、および投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得ることができる。

【0119】

選択された投与量レベルは、採用された特定の化合物もしくは化合物の組合せ、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、採用されている特定の化合物（単数または複数）の排出速度、処置の継続時間、採用された特定の化合物（単数または複数）と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および/または物質、処置を受けている患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康状態および以前の病歴、ならびに医学的技術分野において周知の同種の因子を含めた様々な因子に依存する。一般的に、本発明の組成物は、非経口投与に対して、他の物質の中でも、約0.1 ~ 10% w/vの本明細書で開示の化合物を含有する水溶液で提供することができる。典型的な用量範囲は、1日当たり約0.01 ~ 約50 mg / 体重 (kg) が、1回の単回用量または2 ~ 4回の分割用量で付与される。各分割用量は、同じまたは異なる本発明の化合物を含有してもよい。

【0120】

当業者である医師または獣医は、必要とされる薬学的組成物の治療有効量を容易に判定および処方することができる。例えば、医師または獣医であれば、薬学的組成物または化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルから開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。対象となる処置方法に関する化合物の「治療有効量」は、所望の投与量レジメンの一部として（哺乳動物、好ましくはヒトに）投与された場合、処置されるべき疾患もしくは状態に対する、または美容目的のための臨床的に許容される標準に従い、例えば、任意の医学的な処置に適用可能な妥当なベネフィット／リスク比で、症状を緩和する、状態を回復させる、または疾患状態の発症を遅らせる、調製物中の化合物（単数または複数）の量を指す。化合物の有効量は、被験体の体重、性別、年齢、および病歴に従い変わることが一般的に理解されている。有効量に影響を与える他の因子として、これらに限定されないが、患者の状態の重症度、処置を受けている障害、化合物の安定性、および、所望する場合、本発明の化合物と共に投与されている別のタイプの治療剤を挙げることができる。より多い総用量を、上記剤の複数回投与により送達することができる。効力および投与量を判定する方法は、当業者に公知である（本明細書に参考として援用される、Isselbacherら（1996年）Harrison's Principles of Internal Medicine、13版、1814～1882頁）。

10

【0121】

一般的に、本発明の組成物および方法において使用される活性化合物の適切な1日量は、治療効果を生じるのに有効な最も低い用量である、化合物の量となる。このような有効用量は、一般的には、上に記載されている因子に依存する。

20

【0122】

所望する場合、活性化合物の有効な1日量は、必要に応じて単位剤形で、1日を通して適当な間隔で別々に投与される1、2、3、4、5、もしくは6個または6個超の分割用量として投与されてもよい。本発明の特定の実施形態では、活性化合物は、1日2回または3回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化合物は、1日1回投与される。

【0123】

この処置を受ける患者は、霊長類、特にヒト、および他の哺乳動物、例えば、ウマ、ウシ、ブタおよびヒツジなど；ならびに家禽類およびペット全般を含めた、処置を必要とする任意の動物である。

30

【0124】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、単独で使用してもよいし、別のタイプの治療剤と共投与してもよい。本明細書で使用する場合、「共投与」という句は、以前に投与された治療用化合物が体内で依然として有効である間に第2の化合物が投与されるような（例えば、この2種の化合物は患者の体内で同時に有効であり、それは、2種の化合物の相乗効果を含み得る）、2種もしくは2種超の異なる治療用化合物の投与の任意の形態を指す。例えば、異なる治療用化合物は、同じ製剤または別個の製剤のいずれかで、同時にまたは逐次的にのいずれかで投与することができる。特定の実施形態では、異なる治療用化合物は、互いに1時間以内、12時間以内、24時間以内、36時間以内、48時間以内、72時間以内、または1週間以内に投与することができる。したがって、このような処置を受ける個体は、異なる治療用化合物の併用効果から恩恵を受けることができる。

40

【0125】

本発明は、本発明の組成物および方法における、本発明の化合物の薬学的に許容される塩の使用を含む。特定の実施形態では、本発明の想定される塩として、これらに限定されないが、アルキルアンモニウム、ジアルキルアンモニウム、トリアルキルアンモニウムまたはテトラアルキルアンモニウムの塩が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の想定される塩として、これらに限定されないが、L-アルギニン、ベネタミン（benenthamine）、ベンザチン、ペタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-（ジエチルアミノ）エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リ

50

チウム、L - リシン、マグネシウム、4 - (2 - ヒドロキシエチル) モルホリン、ピペラジン、カリウム、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、および亜鉛塩が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の想定される塩として、これらに限定されないが、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属の塩が挙げられる。

【0126】

薬学的に許容される酸付加塩は、例えば、水、メタノール、エタノール、およびジメチルホルムアミドなどとの様々な溶媒和物として存在することもできる。このような溶媒和物の混合物もまた調製することができる。このような溶媒和物の供給源は、結晶化の溶媒由来のもの、調製もしくは結晶化の溶媒に特有のもの、またはこのような溶媒に偶発的なものであってよい。

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなど、ならびに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および香料、保存剤ならびに抗酸化剤もまた組成物中に存在することができる。

【0127】

薬学的に許容される抗酸化剤の例として、以下が挙げられる：(1) 水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムなど；(2) 油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、およびアルファ - トコフェロールなど；および(3) 金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、およびリン酸など。

【0128】

本発明はここで一般的に記載されているが、本発明の特定の態様および実施形態の単なる例証目的として含まれているもので、本発明を限定することを意図しない以下の実施例を参照することによりさらに容易に理解されることになる。

【実施例】

【0129】

材料および方法

X線回折

大部分の粉末X線回折パターンは、Optix長ファインフォーカスソースを使用して生成したCu照射の入射ビームを使用して、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計で収集した。楕円状傾斜多層膜鏡を使用して、検体を介しておよび検出器上へとCu K α X線の焦点を合わせた。分析前、ケイ素検体(NIST SRM 640d)を分析して、Si 111ピークの観察された位置が、NISTで認証された位置と一致することを検証した。試料の検体を3 μ m厚のフィルムの間に挟み、透過幾何学で分析した。ビーム停止、短い抗散乱拡大、および抗散乱ナイフの縁を使用して、大気によって生成されたバックグラウンドを最小化した。入射および回折ビーム用のソーラースリットを使用して、軸発散からの広がりを最小化した。回折パターンを、検体から240 mmに位置する走査型位置敏感型検出器(X'Celerator)およびData Collectorソフトウェアv. 2.2bを使用して収集した。

【0130】

1つのXRPDパターンは、ロングファインフォーカスソースおよびニッケルフィルターを使用して生成したCu K α 照射の入射ビームを使用して、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計で収集した。回折計は、対称的なBragg-Brentano形状を使用して構成した。分析前、ケイ素検体(NIST SRM 640d)を分析して、Si 111ピークの観察された位置がNISTで認証された位置と一致することを検証した。ケイ素ゼロ - バックグラウンド基材上の中心に置かれた薄い、円形層として試料の検体を調製した。抗散乱スリット(SS)を使用して、大気によって生成されたバックグラウンドを最小化した。入射および回折ビーム用のソーラースリットを使

用して、軸発散からの広がりを最小化した。回折パターンを、試料から 240 mm に位置する走査型位置敏感型検出器 (X' C e l e r a t o r) および Data C o l l e c t o r ソフトウェア v. 2. 2 b を使用して収集した。

【0131】

示差走査熱量測定

T A I n s t r u m e n t s Q 2 0 0 0 示差走査熱量計を使用して D S C を実施した。N I S T - トレーサブルインジウム金属を使用して温度較正を実施した。試料を、蓋をしたアルミニウム D S C 皿に配置し、重量を正確に記録した。試料皿として構成された計量済アルミニウム皿をセルの基準側に配置した。使用した皿は、サーモグラムのコメントフィールドには「T₀C」と略記されている T z e r o 圧着パンであった。試料を、10 / 分で - 30 から 250 へ加熱した (サーモグラムの方法フィールドには「(- 30) - 250 - 10」と略記)。

10

【0132】

熱重量分析

T A I n s t r u m e n t s 2 0 5 0 熱重量分析計を使用して T G 分析を実施した。温度較正は、ニッケルおよび A l u m e l (商標) を使用して実施した。試料を白金皿内に配置し、T G 炉に挿入した。窒素パージ下で炉を加熱した。試料を、10 / 分で、25 から 300 へ加熱した (サーモグラムの方法フィールドには「00 - 300 - 10」と略記)。

20

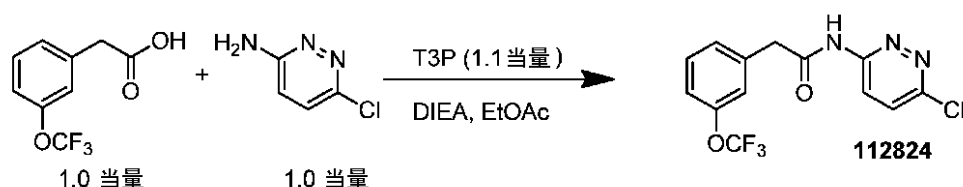
【0133】

(実施例 1)

化合物 C B - 839 に対する合成プロトコル

注記：化合物 670 は代わりに C B - 839 と呼ぶ

【化 3】



30

【0134】

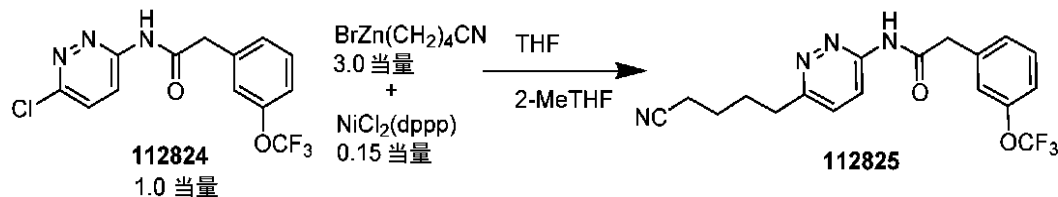
3 リットルの反応容器に、2 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)酢酸 (93 . 34 g、0 . 43 モル、1 . 0 当量)、6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (55 . 51 g、0 . 43 モル、1 . 0 当量)、酢酸エチル (1 . 42 L、酸に対して 15 v o l .)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (60 . 92 g、0 . 47 モル、1 . 1 当量) を入れ、次いで攪拌棒および温度プローブを取り付けた。反応容器の内容物をアルゴン (g) 雰囲気下に置き、15 分間攪拌し、この時点で混合物は、反応容器底に固体で濁っていた。温度を 20 . 3 から 28 . 1 に増加させながら、圧力平衡添加漏斗を介して 40 分間にわたり、攪拌混合物にプロピルホスホン酸無水物 (T3P; 酢酸エチル中 50 % の溶液 (300 mL)、0 . 47 mmol、1 . 1 当量) を加えた。添加過程の最中に、混合物の色は赤色 / オレンジ色になり、濁りが排除された。典型的な作動時間 4 ~ 6 時間で、反応を T L C でモニターした (6 : 4 ヘキサン / 酢酸エチル)。反応が完了したとみなされたら、水 (1 . 5 L) を加え、混合物を追加の 15 分間攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。有機層を水で洗浄し (1 . 5 L)、層を分離し、有機層を 10 % 塩化ナトリウム溶液 (500 mL) で洗浄した。層を分離し、有機層を丸底フラスコに移し、揮発物を減圧下で除去して、オフホワイトの、黄色の固体を得た。フラスコに、ヘキサン (500 mL) を加え、内容物を 15 分間激しく攪拌し、次いで濾過した。固体を再びヘキサン (500 mL) で洗浄し、一定の重量まで空気乾燥することによって、N - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド (112824) を得た：121 . 1 g、(85 %) の収量。¹H NMR (300

40

50

MHz, DMSO- d_6) 11.63 (s, 1H), 8.38(d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.88(d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.52 - 7.27(m, 4H), 3.90(s, 2H).

【化 4】



10

【 0 1 3 5】

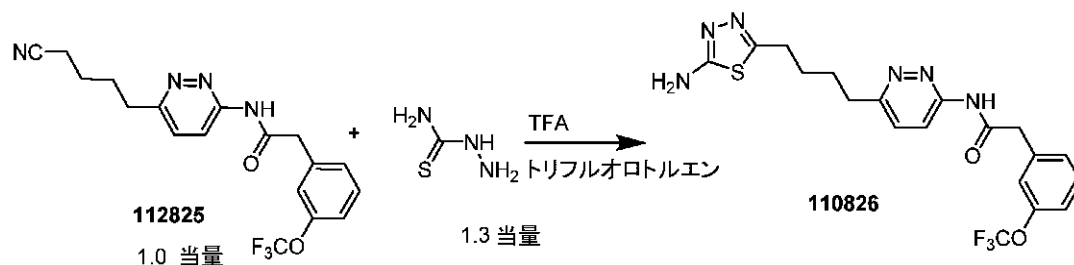
5 リットル反応容器に、4 - シアノブチル亜鉛プロミド (2 L、THF 中 0.5 M、1000 mmol、112824 に対して 3.0 当量)、続いてジクロロ (1,3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン) ニッケル (27.10 g、0.05 mol、0.15 当量)、2 - メチルトetraヒドロフラン (400 mL、112824 に対して 3.6 vol.) を入れ、次いで攪拌棒および温度プローブを取り付けた。反応容器の内容物をアルゴン雰囲気下に置き、温度を 24.8 から 32.9 へ増加させながら、圧力平衡添加漏斗を介して 45 分間にわたり、112824 の 2 - メチルトetraヒドロフラン溶液 (110.56 g、0.33 mol、1.0 当量、900 mL) を加えた。(25 分間休憩を T = 15 分間で入れ、400 mL を加えて、混合物を 32.6 から 28.8 へ冷却させた)。典型的作動時間 4 ~ 6 時間で、反応を TLC でモニターした (1:1 ヘキサン / 酢酸エチル)。反応が完了したとみなされたら、0.5 M HCl (1.5 L) を加え、1 時間攪拌し、この時点で相の分離が目視可能であり、低相が透明で青色となっていた。混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。有機層をエチレンジアミン四酢酸飽和水溶液 2 × (1 L)、水 1 × (1 L)、10% 塩化ナトリウム溶液 1 × (500 mL) で洗浄し、有機層を分離させ、3 L 丸底フラスコに移し、揮発物を減圧下で除去することによって、重い、深紅色の油状物を得た。油状物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、減圧下で揮発物を除去した (さらに 2 回繰り返す)。次いで、油状物をヘキサン (300 mL) と混合し、揮発物を減圧下で除去すると、黄土色の、ろう状の固体が生じた。次いで、固体をヘキサン (500 mL) と共に攪拌し、濾過し、一定の重量まで空気乾燥することによって、

N - (6 - (4 - シアノブチル) ピリダジン - 3 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセトアミド (112825) を得た: 105.7 g、(84%) の収量。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.41 (s, 1H), 8.28(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.65(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.52 - 7.27(m, 4H), 3.89(s, 2H), 2.92(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.56(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 2H).

20

30

【化 5】



40

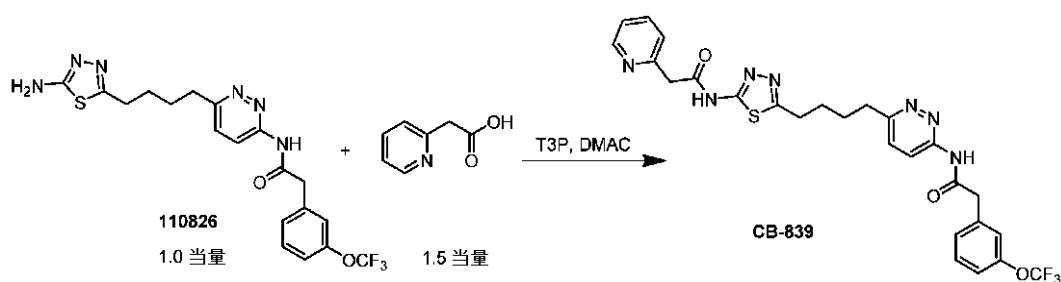
【 0 1 3 6】

3000 mL 3 口丸底フラスコ内で 112825 (92.3 g、0.24 mol、1.0 当量) をトリフルオロトルエン (923 mL、112825 に対して 10.0 vol.) に溶解した。チオセミカルバジド (26.7 g、0.29 mol、1.2 当量) を反応液に入れた。トリフルオロ酢酸 (369 mL、4 vol.) を攪拌しながら反応容器にゆっくりと加えた。オーブントップ還流冷却器付の 65 の浴内で反応物スラリーを加熱した。

50

反応は通常、進行して5時間後に完了する(LC/MSで判定)。反応液を4000 mL エルレンマイヤーフラスコに移し、0 の浴内で冷却した。2.5 N水酸化ナトリウム(水性)(1800 mL、約20 vol.)でpHを約pH8に調節した。pHが中性になるにつれて沈殿が起こった。スラリーを30分間攪拌させた後、pHを再確認した。pHは、必要に応じて、さらなる2.5 N水酸化ナトリウム(水性)または1 M HClを用いて、pH = 6.5 ~ 8.5の範囲となるように再調節した。沈殿物を、プフナー漏斗を介して濾過し、酢酸エチル(2 x 185 mL、2 vol.)で2回すすいだ。濾過した材料を高真空下で一定の重量まで乾燥させることによって、N-(6-(4-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ブチル)ピリダジン-3-イル)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド(110826)を得た; 94.2 g、(87%)の収量。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.33 (s, 1H), 8.21(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.58(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.26(m, 4H), 6.99(s, 2H), 3.88(s, 2H), 2.87(m, 4H), 1.71 (m, 4H).

【化6】



【0137】

250 mL 3つ口丸底フラスコ内で、N,N-ジメチルアセトアミド(44 mL、110826に対して8.0 vol.)中の110826(5.5 g、12.3 mmol、1.0当量)の溶液に、2-ピリジル酢酸(2.56 g、14.8 mmol、1.2当量)を加えた。プロピルホスホン酸無水物(酢酸エチル中50%の溶液(11.0 g)、17.3 mmol、1.41当量)を25 mL 添加用漏斗に入れ、5 mL/分の速度で反応液に滴下添加した。添加中、内部温度は20.1 から26.1 に増加した。反応は通常、進行して4時間後に完了する(LC/MSで判定)。次いで、反応液を0 浴内で冷却し、メチルエチルケトン(50 mL)で希釈した。攪拌反応液に、H₂O(50 mL)を加えた。2.5 N水酸化ナトリウム(水性)(28 mL)で、pHを約pH6に調節した。黄色の沈殿物を吸引濾過で回収し、イソプロピルアルコールおよび水(1:1、50 mL)ですすいだ。次いで、空気乾燥した固体を100 mL 丸底フラスコに移し、イソプロピルアルコールおよび水(9:1、50 mL)中でスラリー化した。スラリーを内部温度65.1 まで8時間加熱し、16時間かけて周辺温度に冷却した。オフホワイト色の沈殿物を吸引濾過で収集し、1 x イソプロピルアルコール(10 mL)ですすいだ。高真空下で残余分を一定の重量まで乾燥させることによって、2-(ピリジン-2-イル)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-イル)ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド(CB-839)を得た; 5.27 g (76%)の収量。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.78-7.76 (t, 1H), 7.58-7.26 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

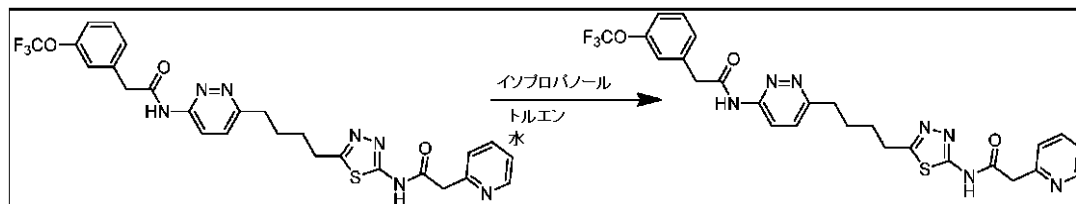
【0138】

CB-839 結晶性遊離塩基、形態BのXRDパターンが図6に示されている。CB-839 遊離塩基、形態Bは、2 値 3.64; 7.32; 7.92; 8.53; 9.30; 9.38; 11.02; 11.98; 14.70; 15.54; 15.87; 16.50; 16.59; 18.06; 18.39; 19.10; 20.06; 20.12; 20.61; 21.37; 21.89; 22.41; 22.74; 23.72; 24.10

; 24.65; 25.14; 25.78; 26.49; 27.32; 27.55; 28.26; 29.88; 31.20; 31.80; 31.52; 32.80; 34.30; 35.20; 36.41; 38.53; 40.08; 40.94; および 43.86 を有する。

CB-839 結晶性遊離塩基、形態 A を以下の通り調製した：

【化 7】



10

【0139】

磁気攪拌棒、半球状加熱マントルおよび内部温度プローブを備えた 150 mL 3 口丸底フラスコ内で、イソプロパノール：トルエン：水（36.8 mL：24.6 mL：3.2 mL、32 容量）の混合物中に CB-839 遊離塩基、形態 B（2.02 g、3.53 mmol）を懸濁させた。薄黄色のスラリーを内部温度 70℃ まで 90 分間かけて加熱した。加熱マントルを除去して、黄色の溶液を周辺温度に冷却させた。反応物スラリーを 18 時間攪拌し、次いで、吸引濾過で収集した。70℃ オープン内でフィルターケーキを一定の重量まで真空下で乾燥させることによって、結晶性 2-（ピリジン-2-イル）-N-（5-（4-（6-（2-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド）ピリダジン-3-イル）ブチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）アセトアミド（CB-839）、遊離塩基、形態 A を得た；1.60 g（79%）の収量。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） 12.65（s, 1H），11.29（s, 1H），8.50-8.48（m, 1H），8.20-8.17（d, J = 9.11 Hz, 1H），7.77-7.75（t, 1H），7.57-7.54（m, 1H），7.47-7.40（m, 1H），7.40-7.35（m, 3H），7.26-7.24（m, 2H），4.00（s, 2H），3.85（s, 2H），3.01（bs, 2H），2.89（bs, 2H），1.73（bs, 4H）。

20

【0140】

CB-839 結晶性遊離塩基、形態 A の XRD パターンが図 7 に示されている。CB-839 遊離塩基、形態 A は、2θ 値 5.47; 6.01; 7.57; 9.20; 9.67; 10.15; 11.00; 12.93; 14.14; 15.20; 15.81; 16.56; 17.74; 18.50; 18.69; 19.40; 19.94; 20.54; 20.59; 21.13; 22.00; 22.60; 23.33; 23.98; 24.37; 24.87; 25.52; 26.27; 26.62; 27.79; 29.59; 30.64; 33.30; 35.01; 37.93; および 38.72 を有する。

30

【0141】

DSC データは、結晶性無水 CB-839、形態 A は、約 189℃ で融解することを実証した。

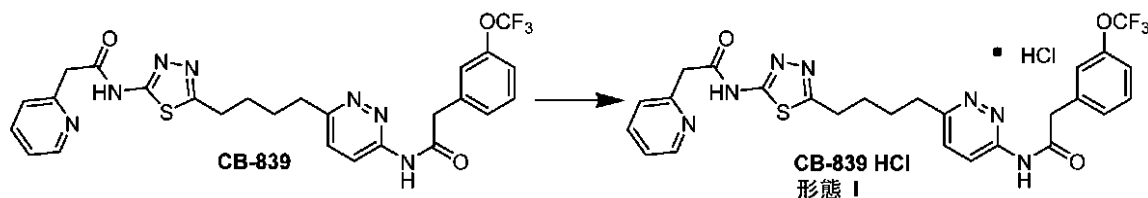
40

【0142】

（実施例 2）

化合物 CB-839 の塩の調製物

【化 8】



50

2 - (ピリジン - 2 - イル) - N - (5 - (4 - (6 - (2 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン - 3 - イル)ブチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)アセトアミド塩酸塩、形態 I (CB - 839 HCl、形態 I)。内部温度プローブ、50 mL 添加用漏斗および磁気攪拌を備えた 250 mL 3 口丸底フラスコ内で、化合物 670、または CB - 839 遊離塩基 (4.57 g、8.00 mmol) を無水エタノール (69 mL) 中でスラリー化した。半球状繊維マントルをセットして、スラリーを内部温度 70 °C まで加熱し、この所望の温度で 90 分間保持した。密閉した 50 mL 丸底フラスコ内で無水エタノール (23 mL) を塩化アセチル (0.682 mL、9.59 mmol) と共に 5 分間攪拌し、次いで添加用漏斗に入れた。エタノール性 HCl を 15 mL / 分の速度で加えた。この添加中、反応物の内部温度は 60.3 °C に降下した。スラリーを溶液に入れると、5 分間透明になり、この時点で沈殿物が目視可能となった。生成したスラリーを、湿性の氷浴を用いて 5 分間で 15 °C に冷却した。浴を除去し、スラリーを周辺温度で 4 時間攪拌した。オフホワイト色の固体を吸引濾過で収集し、残余分を、75 °C の真空オープン内で一晚乾燥させることによって、2 - (ピリジン - 2 - イル) - N - (5 - (4 - (6 - (2 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン - 3 - イル)ブチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)アセトアミド塩酸塩である形態 I (CB - 839 HCl、3.98 g) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.80 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.31 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.75 (d, J=7.93 Hz, 1H), 7.68 (t, J=6.32 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.19 Hz, 1H), 7.47 (t, J=8.09 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.90 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.73 (s, 4H).

10

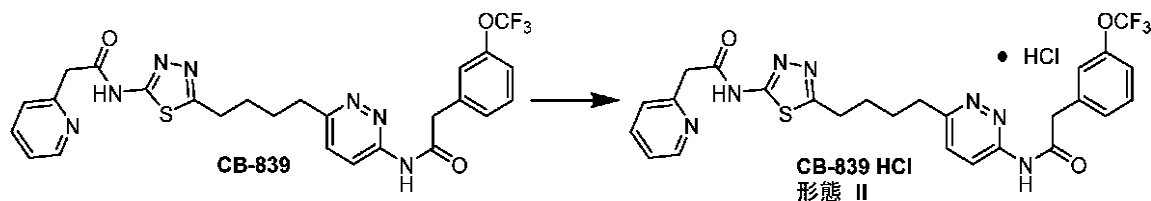
20

【0143】

XRD パターンが図 1 に示されている。CB - 839 HCl、形態 I は、2 θ 値 8.62; 9.53; 11.63; 15.89; 16.70; 17.26; 18.18; 19.10; 19.80; 21.09; 22.16; 22.69; 23.46; 24.63; 25.22; 25.49; 25.91; 26.72; 28.45; 29.38; 31.39; 31.82; 32.76; 33.61; 33.74; 34.27; 34.91; 35.53; 39.36; および 39.73 を有する。

30

【化 9】



【0144】

2 - (ピリジン - 2 - イル) - N - (5 - (4 - (6 - (2 - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン - 3 - イル)ブチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)アセトアミド塩酸塩である形態 II (CB - 839 HCl、形態 II)。内部温度プローブ、1000 mL 添加用漏斗および機械的攪拌を備えた 500 mL 3 口丸底フラスコ内で、化合物 670、または CB - 839 遊離塩基 (129.5 g、227 mmol) を無水エタノール (2590 mL) 中でスラリー化した。半球状繊維マントルをセットして、スラリーを内部温度 60 °C まで加熱し、60 分間この所望の温度で保持した。密閉した 1000 mL 丸底フラスコ内で、無水エタノール (648 mL) を塩化アセチル (23.1 g、295 mmol) と共に 10 分間攪拌し、次いで添加用漏斗に入れた。エタノール性 HCl を 34 mL / 分の速度で加えた。添加用漏斗を無水エタノール (130 mL) ですすいだ。生成したスラリーを、15 時間かけて 19 °C まで冷却させた。オフホワイト色の固体を吸引濾過で収集し、75 °C の真空オープン内で残余分を一晚乾燥させることによって、2 - (ピリジン - 2 - イル) - N - (5 - (4 - (6 -

40

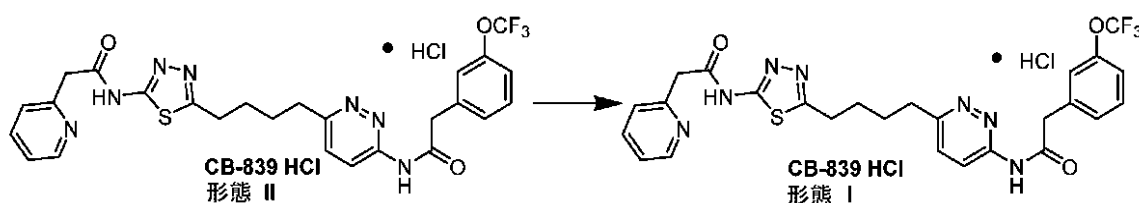
50

12.76 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.67 (d, J=4.56 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.16 Hz, 1H), 8.12 (t, J=7.33 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.59 (d, J=9.19 Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.84 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.90 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.73 (s, 4H).

10

10

20



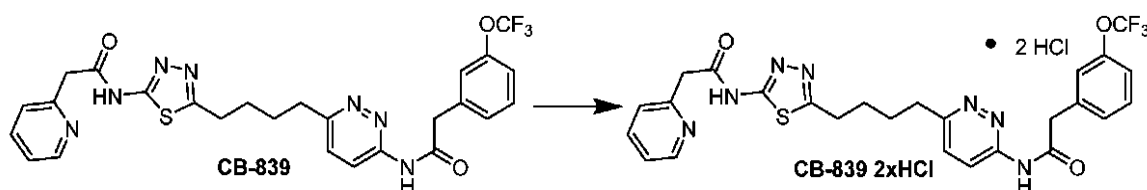
30

30

40

40

50



50

2 - (ピリジン - 2 - イル) - N - (5 - (4 - (6 - (2 - (3 - (トリフルオロメ
トキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン - 3 - イル)ブチル) - 1, 3, 4 - チア
ジアゾール - 2 - イル)アセトアミド二塩酸塩 (C_B - 839 2 x HCl)。内部温度

プローブ、25 mL 添加用漏斗および磁気攪拌棒を備えた100 mL 3つ口丸底フラスコ内で、化合物670、またはCB-839遊離塩基(1.05 g、1.84 mmol)を無水エタノール(21 mL)中でスラリー化した。半球状繊維マントルをセットして、スラリーを内部温度65℃まで加熱し、この所望の温度で60分間保持した。密閉した25 mL 丸底フラスコ内で、無水エタノール(5.3 mL)を塩化アセチル(640 μL、9.19 mmol)と共に5分間攪拌し、次いで添加用漏斗に入れた。エタノール性HClを2分間かけて加え、反応混合物を黄色の溶液に溶解し、この時点で加熱マントルを除去した。20分後、沈殿が内部温度38℃で観察された。反応物を18時間かけて19℃にさらに冷却した。わずかに黄色の固体を吸引濾過で収集し、60℃の真空オープン内で残余分を一晩乾燥させることによって、2-(ピリジン-2-イル)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-イル)ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド二塩酸塩(CB-839 2 x HCl、754 mg)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.05 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 8.87 (d, J=4.74 Hz, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.38 (d, J=9.22 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.99 Hz, 1H), 7.90 (t, J=6.72 Hz, 2H), 7.78 (d, J=9.22 Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.09 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.50 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.89 (m, 4H), 1.77 (s, 4H).

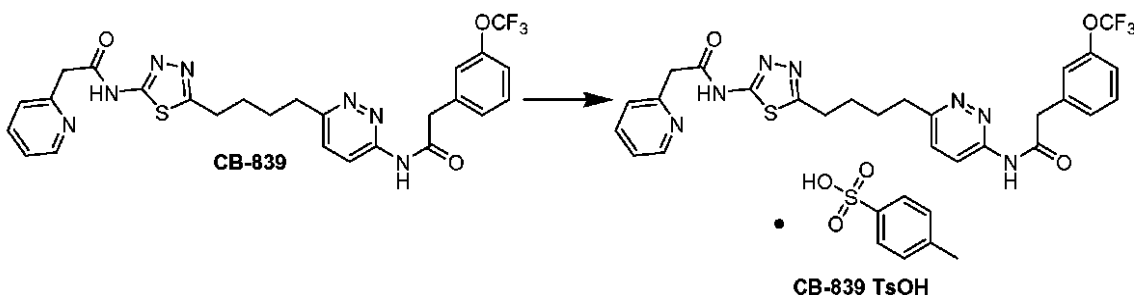
10

【0149】

CB-839 2 x HCl 塩は非晶質である。

20

【化12】



【0150】

30

2-(ピリジン-2-イル)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-イル)ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド 4-メチルベンゼンスルホネート(CB-839 TsOH)。

【0151】

40

内部温度プローブ、50 mL 添加用漏斗および磁気攪拌棒を備えた500 mL 3つ口丸底フラスコ内で、化合物670、またはCB-839遊離塩基(8.20 g、14.3 mmol)を無水エタノール(205 mL)中でスラリー化した。半球状繊維マントルをセットして、スラリーを内部温度65℃まで加熱し、この所望の温度で120分間保持した。密閉した50 mL 丸底フラスコ内で、無水エタノール(41 mL)をp-トルエンスルホン酸(3.27 g、17.2 mmol)と共に10分間攪拌し、次いで添加用漏斗に入れた。エタノール性のp-トルエンスルホン酸を14 mL/分の速度で加えた。スラリーは短時間で溶液となり、4時間かけて19℃に冷却させた。白色の固体を吸引濾過で収集し、残余分を60℃の真空オープン内で一晩乾燥させることによって、2-(ピリジン-2-イル)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-イル)ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド 4-メチルベンゼンスルホネート(CB-839 TsOH、4.44 g)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.77 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.70 (t, J=4.65 Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.16 Hz, 1H), 8.15 (t, J=7.40 Hz, 1H), 7.65 (d, J=18.70 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.

50

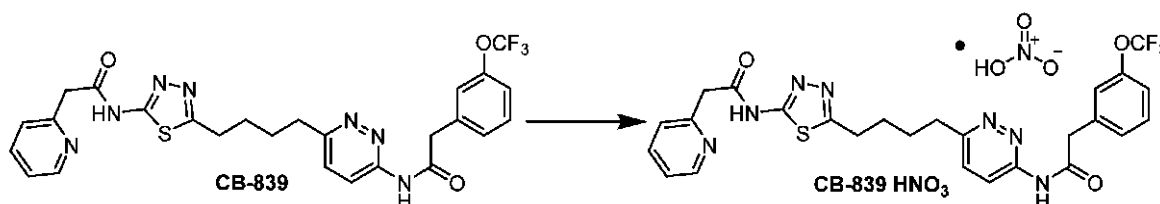
36 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.38 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.87 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.74 (s, 4H).

【0152】

CB-839 TsOHのXRDパターンが図3に示されている。CB-839 TsOHは、2値5.66; 6.84; 7.97; 11.34; 11.55; 12.04; 13.78; 14.42; 15.44; 15.99; 16.58; 17.09; 18.10; 18.66; 19.69; 20.23; 21.11; 22.03; 22.16; 22.50; 22.84; 23.48; 24.05; 25.59; 25.89; 27.80; 29.35; 30.46; 31.10; 33.82; 35.65; 36.67; 38.93; 39.99; 42.65; および43.68を有する。

10

【化13】



【0153】

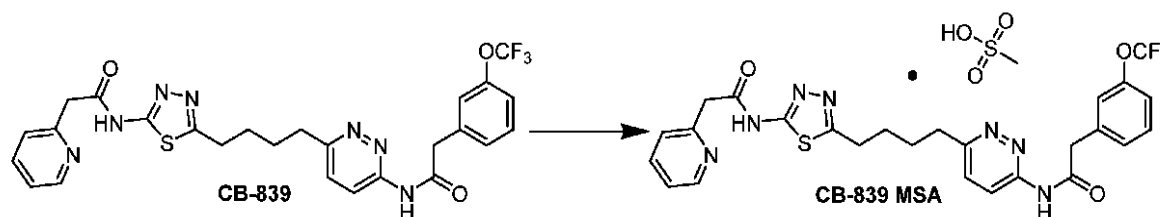
20

2-(ピリジン-2-イル)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-イル)ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミドナイトレート(CB-839 HNO₃)。内部温度プローブおよび磁気攪拌棒を備えた25 mL 3つ口丸底フラスコ内で、化合物570、またはCB-839遊離塩基(498 mg、0.87 mmol)をテトラヒドロフラン(2 mL)およびアセトニトリル(3.5 mL)中でスラリー化した。半球状繊維マントルをセットして、スラリーを内部温度60℃まで加熱し、この所望の温度で60分間保持した。バイアル内で、アセトニトリル(200 μL)を硝酸(100 μL、1.13 mmol)と共に5分間攪拌し、次いでスラリーに加えた。生成した溶液を6時間かけて19℃に冷却させた。黄褐色の固体を吸引濾過で収集し、残余分を60℃の真空オープン内で一晩乾燥させることによって、2-(ピリジン-2-イル)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-イル)ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミドナイトレート(CB-839 HNO₃、150 mg)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.85 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.16 Hz, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.78 (d, J=7.93 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J=9.37 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.917 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.17 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.76 (s, 4H)。

30

【化14】

40



【0154】

2-(ピリジン-2-イル)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-イル)ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミドメタンスルホネート(CB-839 MSA)。内

50

部温度プローブおよび磁気攪拌棒を備えた50 mL 3つ口丸底フラスコ内で、化合物670、またはCB-839遊離塩基(1.55 g、2.71 mmol)を無水エタノール(23 mL)中でスラリー化した。半球状繊維マントルをセットして、スラリーを内部温度65℃まで加熱し、この所望の温度で30分間保持した。次いで、メタンスルホン酸(2.71 mmol、180 μ L)を反応物スラリーに加えた。スラリーは短時間で溶液になり、5時間かけて19℃に冷却させた。オフホワイト色の固体を吸引濾過で収集し、残余分を60℃の真空オープン内で一晩乾燥させることによって、2-(ピリジン-2-イル)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-イル)ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミドメタンスルホネート(CB-839 MSA、960 mg)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.87 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.79 (t, J=5.40 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.68 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.64 (d, J=9.10 Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.08 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.47 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.76 (s, 4H).

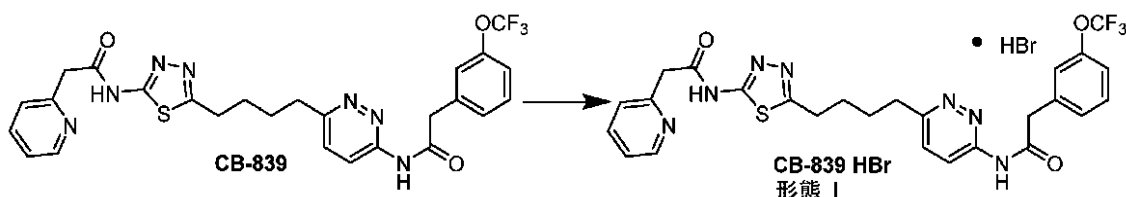
10

【0155】

CB-839 MSAのXRDパターンが図4に示されている。CB-839 MSAは、2 θ 値5.86; 7.00; 8.00; 9.37; 10.04; 11.13; 11.76; 13.20; 14.82; 14.42; 15.30; 15.98; 16.50; 17.26; 17.98; 18.88; 19.55; 19.96; 20.25; 21.08; 21.53; 22.07; 22.17; 22.50; 23.09; 23.12; 23.80; 24.05; 24.66; 25.22; 25.73; 26.02; 26.66; 27.13; 27.58; 29.16; 29.53; 30.35; 31.07; 31.87; 32.98; 33.87; 34.34; 36.76; 37.48; 39.35; 40.05; 40.10; および41.77を有する。

20

【化15】



30

【0156】

2-(ピリジン-2-イル)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-イル)ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド臭化水素酸塩(CB-839 HBr)。

【0157】

内部温度プローブおよび磁気攪拌を備えた50 mL 3つ口丸底フラスコ内で、化合物670、またはCB-839遊離塩基(1.07 g、1.87 mmol)を無水エタノール(27 mL)中でスラリー化した。半球状繊維マントルをセットして、スラリーを内部温度65℃まで加熱し、この所望の温度で60分間保持した。20 mL シンチレーションバイアル内で、無水エタノール(5 mL)を臭化アセチル(0.166 mL、2.25 mmol)と共に5分間攪拌し、次いで、2分間かけて反応物スラリーに入れた。スラリーが希薄になり、色がわずかに黒ずんだ。スラリーを周辺温度に冷却し、6.5時間攪拌した。オフホワイト色の固体を吸引濾過で収集し、残余分を50℃の真空オープン内で一晩乾燥させることによって、2-(ピリジン-2-イル)-N-(5-(4-(6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド)ピリダジン-3-イル)ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド臭化水素酸塩である形態I(CB-839 HBr、1.02 g)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.80 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.47 Hz, 1H), 8.21 (d, J

40

50

= 8.76 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.86 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.89 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 4.21(s, 2H), 3.84(s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.72 (s, 4H).

【0158】

XRDパターンが図5に示されている。CB-839 HBrは、2値5.08; 6.58; 10.20; 10.83; 12.52; 12.89; 15.19; 15.98; 16.32; 17.28; 18.60; 19.36; 19.96; 20.54; 21.13; 21.76; 22.34; 22.92; 24.44; 25.77; 25.84; 26.43; 26.49; および30.27を有する。

10

【0159】

(実施例3)

化合物アッセイ

化合物670を、インビトロ生化学的アッセイと細胞増殖アッセイの両方でアッセイした。アッセイの実験プロトコルおよび結果は、米国特許第8,604,016号、または代わりに米国特許出願公報第2014/0050699A1号に見出される。

【0160】

参考としての援用

本明細書中に記述されているすべての刊行物および特許は、それぞれ個々の刊行物または特許が具体的および個々に、参考として援用されていると示されているかのように、これらの全体が参考として本明細書に援用される。矛盾する場合、本明細書中のあらゆる定義を含めて、本出願が優先されるものとする。

20

【0161】

同等物

本発明の具体的な実施形態が論じられているが、上記明細書は例証となるものであり、限定するものではない。本発明の多くの変形が、本明細書および以下の特許請求の範囲を再検討した際に当業者には明らかとなろう。同等物の全範囲と共に特許請求の範囲を参照し、そしてこのような変形と共に明細書を参照して、本発明の全範囲が判定されるべきである。

【0162】

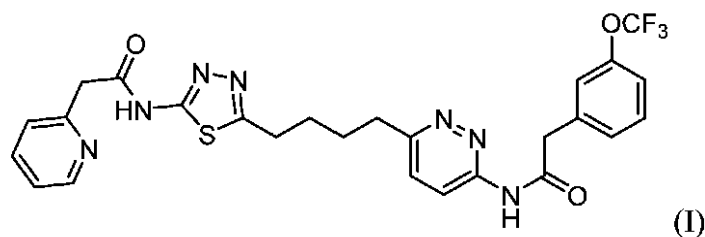
30

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

(項1)

式(I)

【化16】



40

の構造を有する化合物の結晶塩。

(項2)

前記塩が、塩酸塩、トルエンスルホン酸塩、硝酸塩、メタンスルホン酸塩または臭化水素酸塩である、上記項1に記載の結晶塩。

(項3)

前記塩が、塩酸塩である、上記項2に記載の結晶塩。

(項4)

2値16.70; 17.26; 21.09; 22.69を有する、上記項3に記載の

50

結晶塩。

(項 5)

2 値 16.70 ; 17.26 ; 18.18 ; 21.09 ; 22.69 ; 23.46 ; 25.22 ; 25.49 ; 26.72 を有する、上記項 4 に記載の結晶塩。

(項 6)

2 値 9.53 ; 11.63 ; 16.70 ; 17.26 ; 18.18 ; 19.10 ; 19.80 ; 21.09 ; 22.16 ; 22.69 ; 23.46 ; 24.63 ; 25.22 ; 25.49 ; 25.91 ; 26.72 ; 28.45 ; 29.38 ; 31.39 ; 31.82 ; 34.91 を有する、上記項 5 に記載の結晶塩。

(項 7)

2 値 8.62 ; 9.53 ; 11.63 ; 15.89 ; 16.70 ; 17.26 ; 18.18 ; 19.10 ; 19.80 ; 21.09 ; 22.16 ; 22.69 ; 23.46 ; 24.63 ; 25.22 ; 25.49 ; 25.91 ; 26.72 ; 28.45 ; 29.38 ; 31.39 ; 31.82 ; 32.76 ; 33.61 ; 33.74 ; 34.27 ; 34.91 ; 35.53 ; 39.36 ; 39.73 を有する、上記項 6 に記載の結晶塩。

(項 8)

図 1 に実質的に示されている XRD パターンを有する、上記項 7 に記載の結晶塩。

(項 9)

2 値 8.34 ; 18.83 ; 21.10 を有する、上記項 3 に記載の結晶塩。

(項 10)

2 値 6.26 ; 8.34 ; 15.82 ; 18.83 ; 21.10 ; 23.42 ; 24.10 ; 24.45 ; 25.25 ; 25.74 を有する、上記項 9 に記載の結晶塩。

(項 11)

2 値 6.26 ; 8.34 ; 11.02 ; 12.58 ; 14.80 ; 15.61 ; 15.82 ; 17.58 ; 18.20 ; 18.83 ; 19.81 ; 20.00 ; 21.10 ; 22.58 ; 23.42 ; 24.10 ; 24.45 ; 25.25 ; 25.74 ; 26.36 ; 27.83 ; 28.70 ; 29.84 ; 30.46 ; 31.81 ; 32.38 を有する、上記項 10 に記載の結晶塩。

(項 12)

2 値 3.10 ; 6.26 ; 8.34 ; 9.04 ; 9.96 ; 11.02 ; 12.58 ; 13.47 ; 14.80 ; 15.61 ; 15.82 ; 16.15 ; 17.58 ; 18.20 ; 18.83 ; 19.81 ; 20.00 ; 21.10 ; 22.02 ; 22.58 ; 23.42 ; 24.10 ; 24.45 ; 25.25 ; 25.74 ; 26.36 ; 27.22 ; 27.83 ; 28.70 ; 29.84 ; 30.46 ; 31.81 ; 32.38 ; 33.23 ; 35.68 ; 36.57 ; 37.40 ; 39.36 ; 41.79 を有する、上記項 11 に記載の結晶塩。

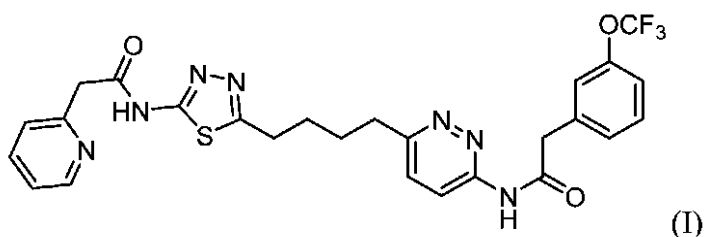
(項 13)

図 2 に実質的に示されている XRD パターンを有する、上記項 12 に記載の結晶塩。

(項 14)

式 (I)

【化 17】



の構造を有する化合物の塩であって、

10

20

30

40

50

前記塩は、二塩酸塩である、塩。

(項 15)

上記項 1 から 14 のいずれか一項に記載の塩と、1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

(項 16)

上記項 1 から 14 のいずれか一項に記載の塩または上記項 15 に記載の薬学的組成物を投与することを含む、がんまたは免疫疾患もしくは神経疾患を処置または予防する方法。

(項 17)

前記がんは、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌 (DCIS)、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍 (GIST)、胚細胞腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん、肝がん、上皮内小葉癌 (LCIS)、肺がん、リンパ腫、AIDS 関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、NUT 遺伝子を含む正中管癌、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん、口腔がん、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系 (CNS) リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂がん、尿管がん、移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮がん、転移性 (metastatic)、胃がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T 細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、小児期の原発不明の稀ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍を含む、上記項 16 に記載の方法。

(項 18)

1 種または複数種の化学療法剤を共投与することをさらに含む、上記項 16 または上記項 17 に記載の方法。

(項 19)

前記 1 種または複数種の化学療法剤が、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、カルメット-ゲラン桿菌ワクチン (bcg)、ピカルタミド、プレオマイシン、ボルテゾミブ、プセレリン、プスルファン、カンプトテシン (camptothecin)、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウ

10

20

30

40

50

ノルピシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキシソルピシン、エピルピシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトボシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペリホシン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、チオグアニン、チオテバ、二塩化チタノセン、トボテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、MK 2206、トラメチニブ、BEZ 235、エルロチニブ、セルメチニブ、シロリムス、トラメチニブ、パゾパニブ、または GSK 1120212 を含む、上記項 18 に記載の方法。

(項 20)

がん処置の 1 種または複数種の非化学的方法を投与することをさらに含む、上記項 16 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項 21)

前記 1 種または複数種の非化学的方法が放射線治療を含む、上記項 20 に記載の方法。

(項 22)

前記 1 種または複数種の非化学的方法が、手術、温熱切除、集束超音波治療、凍結治療、または前述の任意の組合せを含む、上記項 20 に記載の方法。

(項 23)

1 種または複数種の免疫調節剤を共投与することをさらに含む、上記項 16 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

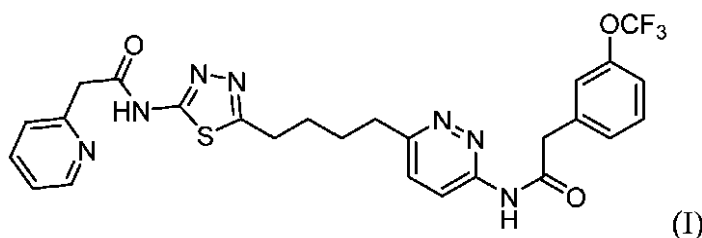
(項 24)

前記免疫調節剤が、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、インターフェロン、イミキモド、IL-2、IL-7、IL-12、ケモカイン、合成シトシンリン酸グアノシン (CpG) オリゴデオキシヌクレオチド、グルカン、アプレミラスト、CC-122、CC-11006、CC-10015、レナリドミド、ボマリドミド、およびサリドマイド、またはサリドマイド類似体である、上記項 23 に記載の方法。

(項 25)

式 (I)

【化 18】



の構造を有する化合物の結晶塩を調製するための方法であって、

a) 第 1 の有機溶媒中の式 (I) の化合物の遊離塩基混合物を準備するステップと、

b) 前記遊離塩基混合物を、前記式 (I) の化合物の塩を含む混合物を形成するのに十分な条件下で、試薬溶液と接触させるステップであって、前記試薬溶液が、酸、および必要に応じて第 2 の有機溶媒を含む、ステップと、

c) 前記式 (I) の化合物の塩を含む前記混合物から前記式 (I) の化合物の前記塩を結晶化するステップと

を含む、方法。

(項 26)

前記結晶塩が、塩酸塩、トルエンスルホン酸塩、硝酸塩、メタンスルホン酸塩、または臭化水素酸塩である、上記項 25 に記載の方法。

(項 27)

前記第 1 の有機溶媒と、存在する場合前記第 2 の有機溶媒が、同じである、上記項 25 に記載の方法。

(項 28)

前記第 1 の有機溶媒と、存在する場合前記第 2 の有機溶媒が、異なる、上記項 25 に記載の方法。

(項 29)

前記第 1 の有機溶媒および前記第 2 の有機溶媒が、それぞれ独立して、エタノールおよび / またはアセトニトリルを含む、上記項 25 から 28 のいずれか一項に記載の方法。

(項 30)

前記酸が、塩酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硝酸、または臭化水素酸である、上記項 25 から 29 のいずれか一項に記載の方法。

(項 31)

ステップ b) の前記酸が、前記遊離塩基混合物中の前記式 (I) の化合物のモル量の約 1.0 ~ 約 1.5 倍であるモル量で前記試薬溶液中に存在する、上記項 25 から 30 のいずれか一項に記載の方法。

(項 32)

前記式 (I) の化合物の塩を含む前記混合物が溶液であり、前記混合物から前記式 (I) の化合物の前記塩を結晶化させる前記ステップが、前記式 (I) の化合物の前記塩を溶液から沈殿させるために前記溶液を過飽和させるステップを含む、上記項 25 から 31 のいずれか一項に記載の方法。

(項 33)

前記溶液を過飽和させる前記ステップが、貧溶媒をゆっくりと添加するステップ、前記溶液を冷却させるステップ、前記溶液の容量を減少させるステップ、またはこれらの任意の組合せを含む、上記項 32 に記載の方法。

(項 34)

前記溶液を過飽和させる前記ステップが、前記溶液を周辺温度またはそれ未満に冷却するステップを含む、上記項 32 に記載の方法。

(項 35)

前記結晶塩を単離するステップをさらに含む、上記項 25 から 34 のいずれか一項に記載の方法。

(項 36)

前記結晶塩を単離するステップが、前記混合物から前記結晶化塩を濾過するステップを含む、上記項 35 に記載の方法。

(項 37)

前記結晶塩を減圧下で乾燥させるステップをさらに含む、上記項 35 または上記項 36 に記載の方法。

(項 38)

前記結晶塩が、上記項 1 から 19 のいずれか一項に記載の結晶塩である、上記項 25 から 37 のいずれか一項に記載の方法。

(項 39)

式 (I)

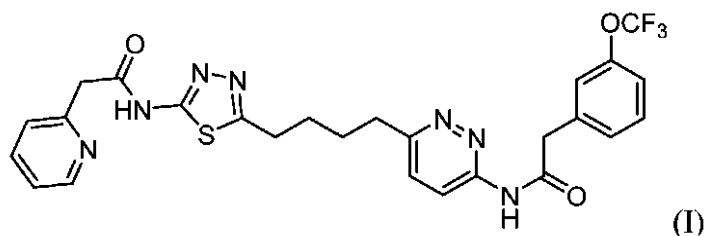
10

20

30

40

【化 19】



の構造を有する結晶化合物。

(項 40)

2 値 18.39 ; 19.10 ; 21.37 ; 24.65 を有する、上記項 39 に記載の結晶化合物。

(項 41)

2 値 7.92 ; 18.39 ; 19.10 ; 20.12 ; 21.37 ; 24.10 ; 24.65 ; 25.14 を有する、上記項 40 に記載の結晶化合物。

(項 42)

2 値 7.32 ; 7.92 ; 11.98 ; 15.54 ; 15.87 ; 18.06 ; 18.39 ; 19.10 ; 20.06 ; 20.12 ; 21.37 ; 22.41 ; 22.74 ; 24.10 ; 24.65 ; 25.14 ; 25.78 ; 27.32 を有する、上記項 41 に記載の結晶化合物。

(項 43)

2 値 3.64 ; 7.32 ; 7.92 ; 8.53 ; 9.30 ; 9.38 ; 11.02 ; 11.98 ; 14.70 ; 15.54 ; 15.87 ; 16.50 ; 16.59 ; 18.06 ; 18.39 ; 19.10 ; 20.06 ; 20.12 ; 20.61 ; 21.37 ; 21.89 ; 22.41 ; 22.74 ; 23.72 ; 24.10 ; 24.65 ; 25.14 ; 25.78 ; 26.49 ; 27.32 ; 27.55 ; 28.26 ; 29.88 ; 31.20 ; 31.80 ; 31.52 ; 32.80 ; 34.30 ; 35.20 ; 36.41 ; 38.53 ; 40.08 ; 40.94 ; および 43.86 を有する、上記項 42 に記載の結晶化合物。

(項 44)

図 6 に実質的に示されている XRD パターンを有する、上記項 43 に記載の結晶化合物。

(項 45)

2 値 7.57 ; 18.50 ; 18.69 を有する、上記項 39 に記載の結晶化合物。

(項 46)

2 値 7.57 ; 9.67 ; 11.00 ; 12.93 ; 15.20 ; 18.50 ; 18.69 ; 23.33 ; 24.87 を有する、上記項 45 に記載の結晶化合物。

(項 47)

2 値 5.47 ; 7.57 ; 9.67 ; 11.00 ; 12.93 ; 14.14 ; 15.20 ; 17.74 ; 18.50 ; 18.69 ; 19.40 ; 20.54 ; 21.13 ; 23.33 ; 24.37 ; 24.87 ; 25.52 を有する、上記項 46 に記載の結晶化合物。

(項 48)

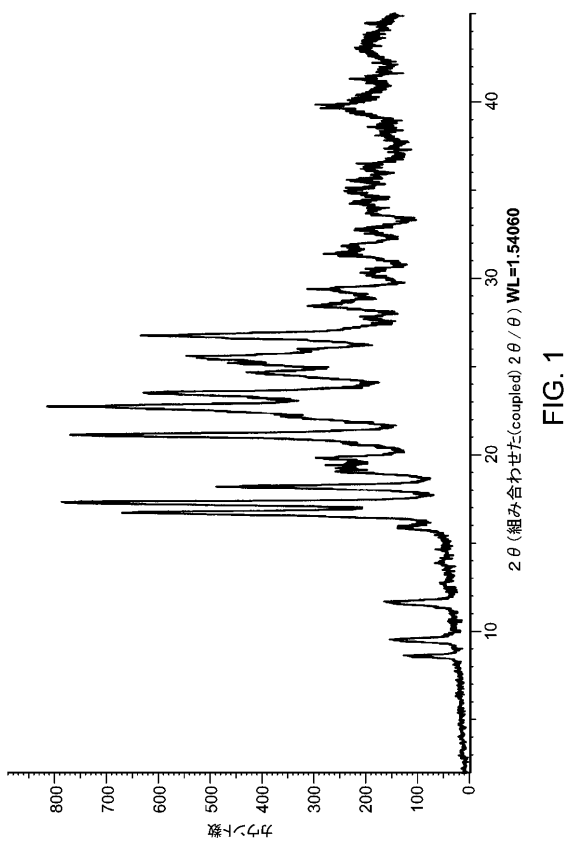
2 値 5.47 ; 6.01 ; 7.57 ; 9.20 ; 9.67 ; 10.15 ; 11.00 ; 12.93 ; 14.14 ; 15.20 ; 15.81 ; 16.56 ; 17.74 ; 18.50 ; 18.69 ; 19.40 ; 19.94 ; 20.54 ; 20.59 ; 21.13 ; 22.00 ; 22.60 ; 23.33 ; 23.98 ; 24.37 ; 24.87 ; 25.52 ; 26.27 ; 26.62 ; 27.79 ; 29.59 ; 30.64 ; 33.30 ; 35.01 ; 37.93 ; 38.72 を有する、上記項 47 に記載の結晶化合物。

(項 4 9)

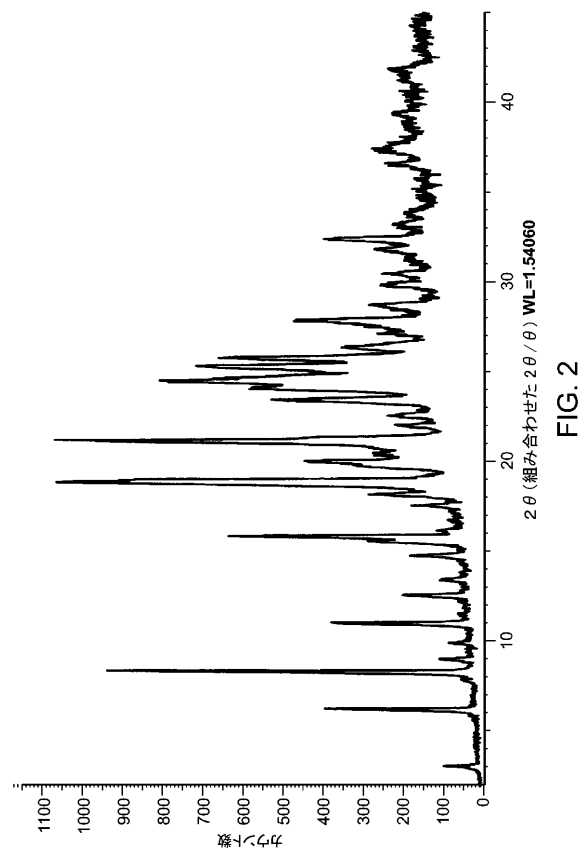
図 7 に実質的に示されている X R D パターンを有する、上記項 4 8 に記載の結晶化合物

°

【 図 1 】



【 図 2 】



【図 3】

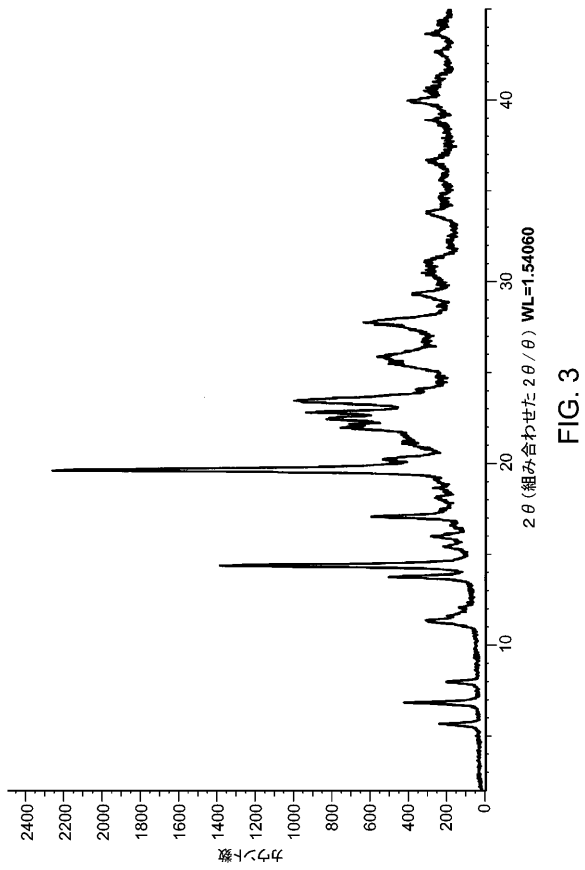


FIG. 3

【図 4】

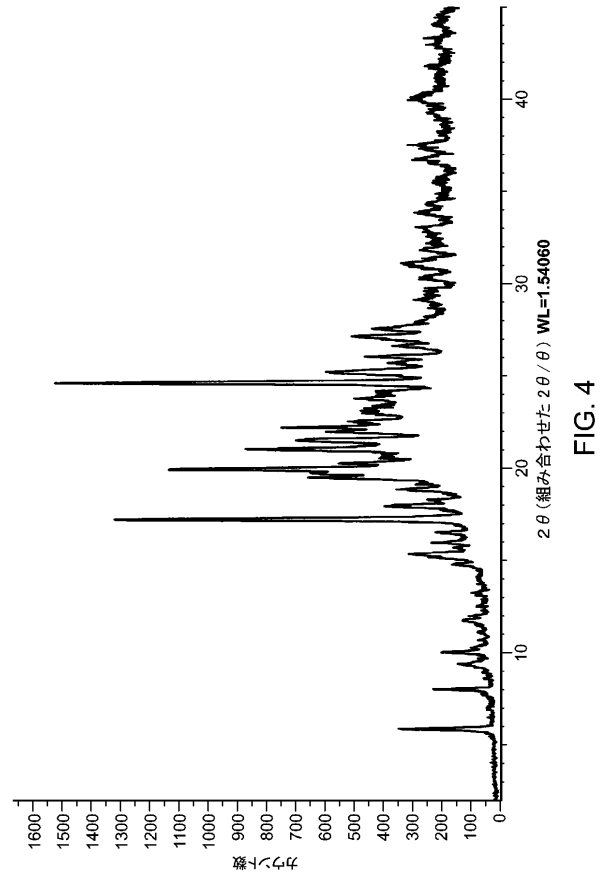


FIG. 4

【図 5】

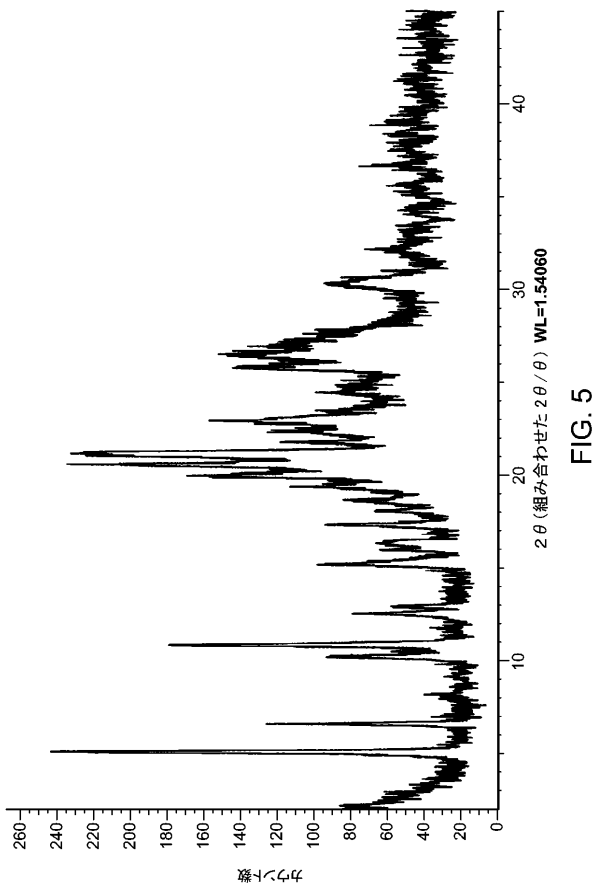


FIG. 5

【図 6】

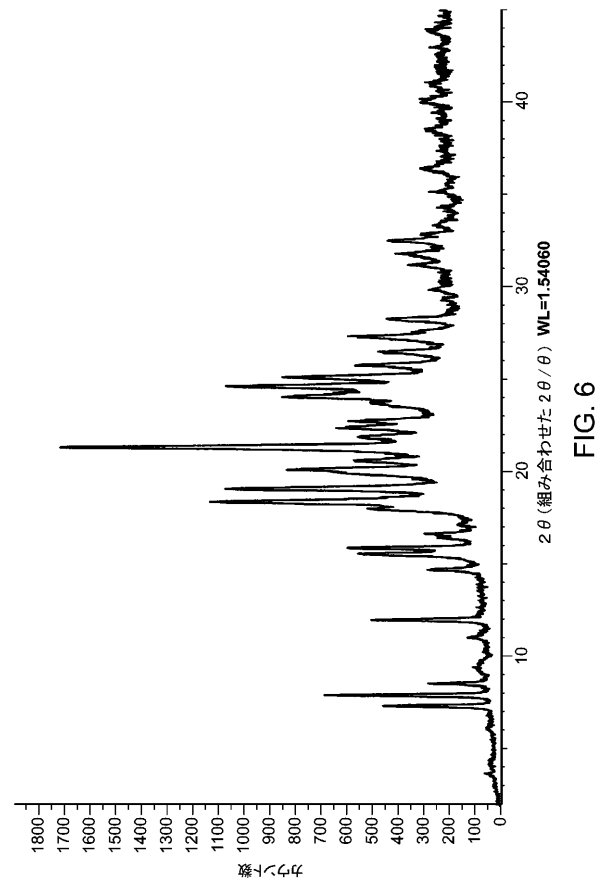
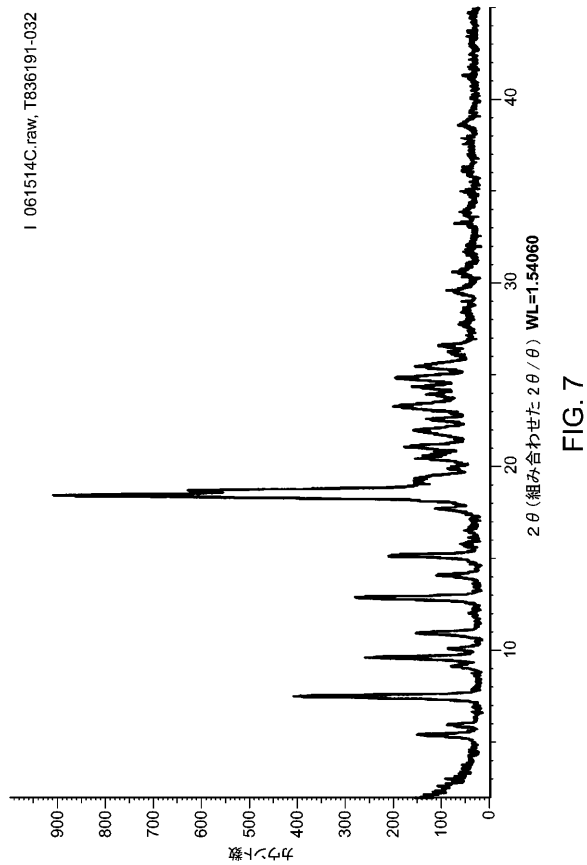


FIG. 6

【図 7】



【手続補正書】

【提出日】令和1年12月18日(2019.12.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

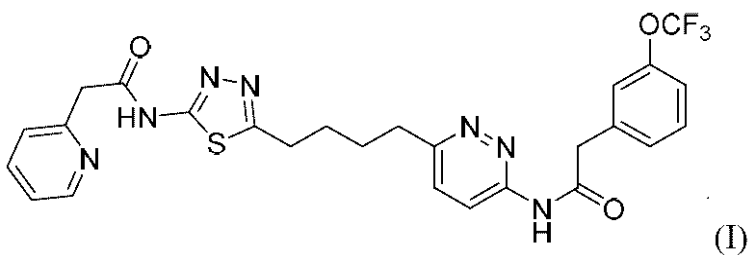
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



の構造を有する化合物の結晶塩であって、

ここで、前記塩が、臭化水素酸塩である、結晶塩。

【請求項 2】

2 値 5.08 ; 6.58 ; 10.83 ; 20.54 ; および 21.13 を有する、請求項 1 に記載の結晶塩。

【請求項 3】

2 値 5 . 0 8 ; 6 . 5 8 ; 1 0 . 2 0 ; 1 0 . 8 3 ; 1 9 . 9 6 ; 2 0 . 5 4 ; 2 1 . 1 3 ; 2 2 . 9 2 ; 2 5 . 8 4 ; および 2 6 . 4 9 を有する、請求項 2 に記載の結晶塩。

【請求項 4】

2 値 5 . 0 8 ; 6 . 5 8 ; 1 0 . 2 0 ; 1 0 . 8 3 ; 1 2 . 5 2 ; 1 5 . 1 9 ; 1 7 . 2 8 ; 1 9 . 9 6 ; 2 0 . 5 4 ; 2 1 . 1 3 ; 2 1 . 7 6 ; 2 2 . 3 4 ; 2 2 . 9 2 ; 2 5 . 7 7 ; 2 5 . 8 4 ; 2 6 . 4 3 ; および 2 6 . 4 9 を有する、請求項 3 に記載の結晶塩。

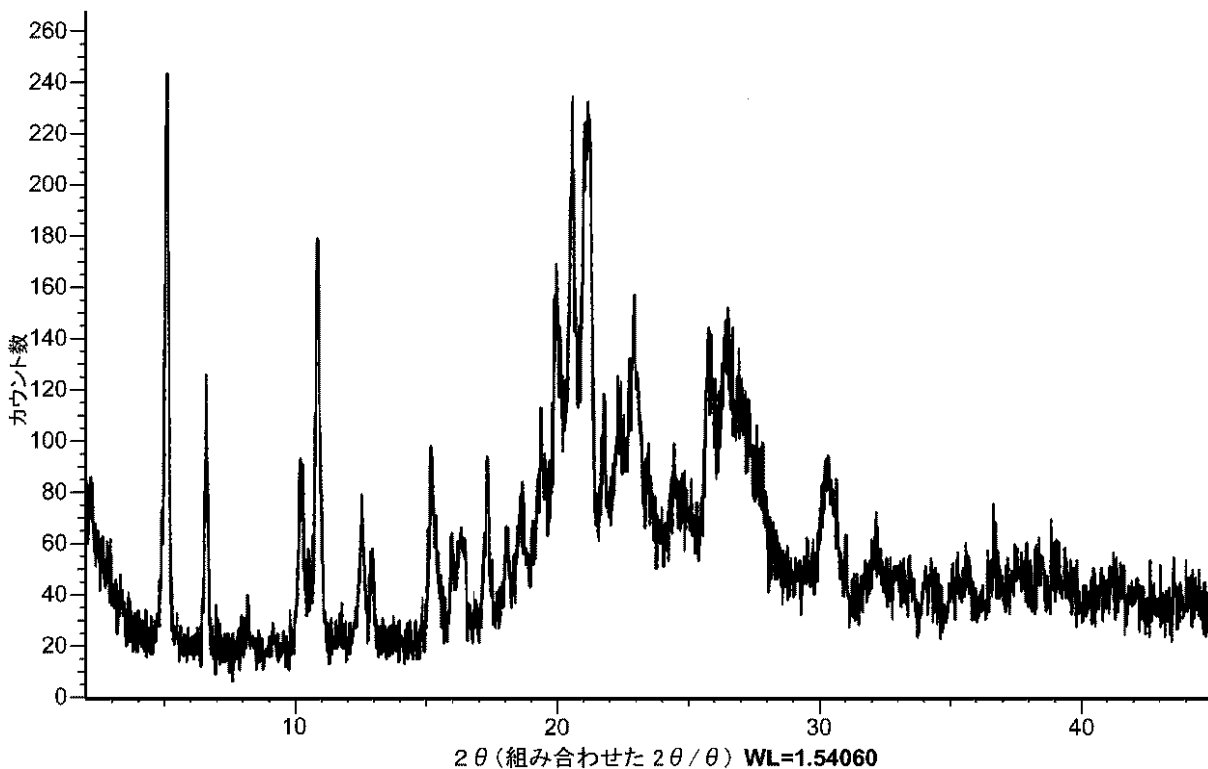
【請求項 5】

2 値 5 . 0 8 ; 6 . 5 8 ; 1 0 . 2 0 ; 1 0 . 8 3 ; 1 2 . 5 2 ; 1 2 . 8 9 ; 1 5 . 1 9 ; 1 5 . 9 8 ; 1 6 . 3 2 ; 1 7 . 2 8 ; 1 8 . 6 0 ; 1 9 . 3 6 ; 1 9 . 9 6 ; 2 0 . 5 4 ; 2 1 . 1 3 ; 2 1 . 7 6 ; 2 2 . 3 4 ; 2 2 . 9 2 ; 2 4 . 4 4 ; 2 5 . 7 7 ; 2 5 . 8 4 ; 2 6 . 4 3 ; 2 6 . 4 9 ; および 3 0 . 2 7 を有する、請求項 4 に記載の結晶塩。

【請求項 6】

以下：

【化 2】



に実質的に示されている X R D パターンを有する、請求項 5 に記載の結晶塩。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の結晶塩と、1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 8】

がんまたは免疫疾患または神経疾患を処置または予防するための医薬の製造における、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の結晶塩または請求項 7 に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項 9】

前記がんは、急性リンパ芽球性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫瘍 / ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経

系非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん、肝がん、上皮内小葉癌（LCIS）、肺がん、リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、NUT遺伝子を含む正中管癌、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん、口腔がん、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂がん、尿管がん、移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮がん、転移性（metastatic）、胃がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、小児期の原発不明の稀ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍を含む、請求項7に記載の使用。

【請求項10】

前記がんは、肺がんである、請求項9に記載の使用。

【請求項11】

前記がんは、乳がんである、請求項9に記載の使用。

【請求項12】

前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項9に記載の使用。

【請求項13】

前記がんは、腎細胞がんである、請求項9に記載の使用。

【請求項14】

前記医薬は、1種または複数種の化学療法剤との共投与のためのものである、請求項8から13のいずれか一項に記載の使用。

【請求項15】

前記医薬は、1種または複数種の免疫調節剤との共投与のためのものである、請求項8から13のいずれか一項に記載の使用。

【請求項16】

がんまたは免疫疾患または神経疾患の処置または予防における使用のための組成物であって、請求項1から6のいずれか一項に記載の結晶塩または請求項7に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

【請求項17】

前記がんは、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん

、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん、肝がん、上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）、肺がん、リンパ腫、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、ＮＵＴ遺伝子を含む正中管癌、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、骨髄腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん、口腔がん、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂がん、尿管がん、移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮がん、転移性（ｍｅｔａｓｔａｔｉｃ）、胃がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、Ｔ細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、小児期の原発不明の稀ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍を含む、請求項１６に記載の組成物。

【請求項１８】

前記がんは、肺がんである、請求項１７に記載の組成物。

【請求項１９】

前記がんは、乳がんである、請求項１７に記載の組成物。

【請求項２０】

前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項１７に記載の組成物。

【請求項２１】

前記がんは、腎細胞がんである、請求項１７に記載の組成物。

【請求項２２】

前記医薬は、１種または複数種の化学療法剤との共投与のためのものである、請求項１６から２１のいずれか一項に記載の組成物。

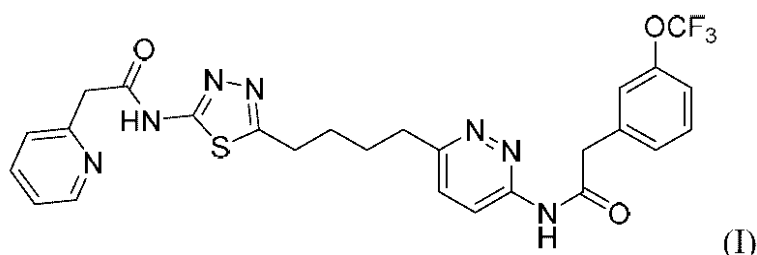
【請求項２３】

前記医薬は、１種または複数種の免疫調節剤との共投与のためのものである、請求項１６から２１のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２４】

式（Ｉ）：

【化 3】



(I)

の構造を有する化合物の結晶塩を調製するための方法であって、

- a) 第 1 の有機溶媒中の式 (I) の化合物の遊離塩基混合物を準備するステップと、
 b) 前記遊離塩基混合物を、前記式 (I) の化合物の塩を含む混合物を形成するのに十分な条件下で、試薬溶液と接触させるステップであって、前記試薬溶液が、酸、および必要に応じて第 2 の有機溶媒を含む、ステップと、
 c) 前記式 (I) の化合物の塩を含む前記混合物から前記式 (I) の化合物の前記塩を結晶化するステップと
 を含み、

ここで、前記結晶塩が、臭化水素酸塩である、
 方法。

【請求項 25】

前記第 1 の有機溶媒と、存在する場合前記第 2 の有機溶媒が、同じである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記第 1 の有機溶媒と、存在する場合前記第 2 の有機溶媒が、異なる、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

前記第 1 の有機溶媒および前記第 2 の有機溶媒が、それぞれ独立して、エタノールおよび/またはアセトニトリルを含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 28】

前記酸が、臭化水素酸である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 29】

ステップ b) の前記酸が、前記遊離塩基混合物中の前記式 (I) の化合物のモル量の 1 . 0 ~ 1 . 5 倍であるモル量で前記試薬溶液中に存在する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 30】

前記式 (I) の化合物の塩を含む前記混合物が溶液であり、前記混合物から前記式 (I) の化合物の前記塩を結晶化する前記ステップが、前記式 (I) の化合物の前記塩を溶液から沈殿させるために前記溶液を過飽和させるステップを含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 31】

前記溶液を過飽和させる前記ステップが、貧溶媒をゆっくりと添加するステップ、前記溶液を冷却させるステップ、前記溶液の容量を減少させるステップ、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記結晶塩を単離するステップをさらに含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 33】

前記結晶塩を単離するステップが、前記混合物から前記結晶化塩を濾過するステップを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記結晶塩を減圧下で乾燥させるステップをさらに含む、請求項 32 または 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記結晶塩が、請求項 1 に記載の結晶塩である、請求項 2 4 に記載の方法。

フロントページの続き

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ティモシー エフ． スタントン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 4 , デーリー シティ , アルタ ビスタ ウェイ
2 4

(72)発明者 ジェイムズ ジェイ． スプリンガー

アメリカ合衆国 ミシガン 4 9 4 5 3 , ソーガタック , バイユー トレイル 6 1 9 1

(72)発明者 ジャクリーン エヌ． ウィリアムズ

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 0 2 1 , イースト ポイント , ロクサーナ 2 4 6 3 6

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB09 CC67 DD12 EE01

4C084 AA19 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BC85 GA07 GA08 GA10 GA13 GA15 MA01

MA04 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC75

【外国語明細書】
2020037588000001.pdf