

(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2009-511449

(P2009-511449A)

(43) 公表日 平成21年3月19日 (2009.3.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 F 9/09 (2006.01)	C O 7 F 9/09 C S P K	4 C O 3 1
C 0 7 F 9/113 (2006.01)	C O 7 F 9/113	4 C O 6 4
C 0 7 F 9/38 (2006.01)	C O 7 F 9/38 B	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	4 C 2 0 6
C 0 7 D 453/04 (2006.01)	C O 7 D 453/04	4 H O 5 0
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-534019 (P2008-534019)	(71) 出願人	506000184
(86) (22) 出願日	平成18年10月5日 (2006.10.5)		イナート・ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成20年6月6日 (2008.6.6)		I N N A T E P H A R M A
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/067089		フランス、エフー 1 3 0 0 9 マルセイユ、
(87) 国際公開番号	W02007/039635		アンシアン・シュマン・ドゥ・カシス 1 2
(87) 国際公開日	平成19年4月12日 (2007.4.12)		1 番、イムーブル・グラン・プレ
(31) 優先権主張番号	60/724, 308	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成17年10月6日 (2005.10.6)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084146
			弁理士 山崎 宏
		(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行
		(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 有機塩基のリン酸化抗原塩およびその結晶化方法

(57) 【要約】

本発明は新規のリン酸化抗原塩および新規のリン酸化抗原塩の結晶相を提供し、後者は、医薬品として有用な非溶媒和多形体および溶媒和物を含む。また本発明は、新規のリン酸化抗原結晶相を含む医薬品組成物、および新規のリン酸化抗原結晶相の製造方法も提供する。疾患の治療のため、免疫賦活または免疫応答の変更に用途のためのかかる組成物の使用方法も提供される。また本発明は、リン酸化抗原結晶および高純度のリン酸化抗原組成物を得るための方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リン酸化抗原および有機塩基の反応生成物を含む塩。

【請求項 2】

結晶相を呈する請求項 1 に記載の塩。

【請求項 3】

前記結晶相が非溶媒和多形体である請求項 2 に記載の塩。

【請求項 4】

前記結晶相が溶媒和物である請求項 2 に記載の塩。

【請求項 5】

前記リン酸化抗原が幾何異性体である請求項 1 に記載の塩。

10

【請求項 6】

前記リン酸化抗原が、式 I、II、II a、III、III a、III a 1、III a 2、III a 3、A、B、III b、III b 1、III b 2、III b 3、C、III c、III c 1、III c 2、III c 3、D、E、F および G の化合物からなる群の中で選択された化合物である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 7】

前記リン酸化抗原が式 II の化合物である請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 8】

前記リン酸化抗原が式 II a の化合物である請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の塩。

20

【請求項 9】

前記リン酸化抗原が、式 III a、III b または III c の化合物である請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 10】

前記リン酸化抗原が、式 A ~ G のいずれかの化合物である請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 11】

前記リン酸化抗原が、式 (A) を有する請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 12】

前記リン酸化抗原が、式 (D) を有する請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の塩。

30

【請求項 13】

前記リン酸化抗原が、式 (E) を有する請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 14】

前記リン酸化抗原が、前記リン酸化抗原の異なる幾何異性体を実質的に含まない請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のリン酸化抗原塩。

【請求項 15】

前記有機塩基が、医薬上許容される有機塩基である請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 16】

前記有機塩基が、キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8 - ヒドロキシ - キノリン、5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリン、ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジンおよびアルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群から選択される請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の塩。

40

【請求項 17】

前記有機塩基がキナの天然アルカロイドである請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 18】

前記有機塩基が、キニーネ、シンコニジン、シンコニン、およびキニジンからなる群から選択される請求項 17 に記載の塩。

50

【請求項 19】

前記有機塩基がキノリン塩基である請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 20】

前記有機塩基が、8 - ヒドロキシ - キノリンおよび 5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリンからなる群から選択される請求項 19 に記載の塩。

【請求項 21】

前記有機塩基が、ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジンおよびアルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群から選択される医薬上許容される塩基である請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の塩。

10

【請求項 22】

前記有機塩基がキニーネである請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 23】

前記有機塩基がシンコニジンである請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 24】

前記有機塩基が 8 - ヒドロキシ - キノリンである請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 25】

前記有機塩基がベンザチンである請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 26】

前記リン酸化抗原が、BrHPP、C - HDMA PP、IPP、N - HDMA PP、H - angel y l PP、HDMA PP 塩からなる群から選択され、前記リン酸化抗原と、キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8 - ヒドロキシ - キノリン、5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリン、ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジンおよびアルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群の中で選択される有機塩基とを反応させることによって製造される請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の塩。

20

【請求項 27】

前記有機塩基がキニーネであり、前記リン酸化抗原が BrHPP である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の塩。

30

【請求項 28】

前記有機塩基がシンコニジンであり、前記リン酸化抗原が BrHPP である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 29】

前記有機塩基が 8 - ヒドロキシ - キノリンであり、前記リン酸化抗原が BrHPP である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 30】

前記有機塩基がベンザチンであり、前記リン酸化抗原が BrHPP である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の塩。

40

【請求項 31】

前記有機塩基がキニーネであり、前記リン酸化抗原が C - HDMA PP である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 32】

前記有機塩基がベンザチンであり、前記リン酸化抗原が C - HDMA PP である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 33】

前記有機塩基がキニーネであり、前記リン酸化抗原が IPP である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の塩。

【請求項 34】

50

前記リン酸化抗原の結晶相が、相(A)～(O)のピーク(2シータ角)のうちの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは全てを含むXRPDパターンを特徴とし、前記相(A)～(O)のピークが、約、

(A) 7.52、11.28、16.75、18.91および20.82、
 (B) 7.71、16.78および20.70、
 (C) 7.66、16.70および18.40、
 (D) 6.65、18.54および23.68、
 (E) 5.96、7.37、16.06および19.27、
 (F) 15.18、15.51、16.69、17.78および26.24、
 (G) 5.79、11.46および17.14、
 (H) 8.58、17.13、18.67および20.03、
 (I) 8.38、18.14、19.71および19.96、
 (J) 5.92および7.16、
 (K) 5.53、20.87および24.82、
 (L) 8.33、15.93、18.06および19.89、
 (M) 7.79、17.51、17.85および18.53、
 (N) 5.62、12.37、16.41、18.21、18.70、21.44および25.06、ならびに

10

(O) 5.80、8.68、11.36、23.32、24.11
 におけるピークからなる群の中で選択される請求項2に記載の塩。

20

【請求項35】

前記リン酸化抗原の結晶相が、相(A)～(O)のピーク(2シータ角)のうちの少なくとも1つを含むXRPDパターンを特徴とし、前記相(A)～(O)のピークが、約、

(A) 5.64、7.52、11.28、11.60、12.92、13.80、15.71、16.75、17.49、18.11、18.44、18.91、19.25、20.08、20.82、22.30、23.96、25.72、26.56および27.24、

(B) 5.82、7.71、8.22、15.55、15.93、16.45、16.78、17.60、18.07、18.68、19.47および20.70、

30

(C) 5.81、7.66、16.70および18.40、

(D) 4.64、6.65、13.89、14.24、16.93、18.54、20.50、23.68および27.90、

(E) 5.96、7.37、9.34、9.70、11.10、12.38、12.66、13.69、14.87、16.06、16.40、18.20、18.76、19.27、19.80、20.86、22.60、23.00、23.65、24.32、25.10、25.50、26.24、26.62および27.03、

(F) 5.53、10.69、13.30、13.97、15.18、15.51、15.84、16.69、17.78、18.12、20.13、20.67、22.42、23.85、24.50、25.42、25.76、26.24、26.73および28.84、

40

(G) 5.79、11.46、16.19、17.14、17.39、18.94および21.52、

(H) 8.58、9.17、10.07、10.70、14.33、14.82、16.04、16.88、17.13、18.67、20.03、20.95、22.42、23.33、25.34および25.64、

(I) 8.38、15.74、16.15、18.14、19.71、19.96、23.00、25.06および25.99、

(J) 4.98、5.92、7.16および12.61、

(K) 5.53、9.02、10.61、11.10、14.31、17.53、19.83、20.87、23.49および24.82、

50

(L) 8 . 3 3、1 3 . 5 6、1 5 . 9 3、1 6 . 7 4、1 7 . 5 4、1 8 . 0 6、1 9 . 2 3、1 9 . 8 9、2 3 . 1 8、2 4 . 9 8、2 6 . 1 4および2 8 . 2 7、

(M) 6 . 8 3、6 . 9 8、7 . 7 9、9 . 7 8、1 3 . 7 1、1 4 . 1 7、1 4 . 4 1、1 4 . 9 4、1 5 . 3 8、1 6 . 1 4、1 7 . 2 8、1 7 . 5 1、1 7 . 8 5、1 8 . 5 3、1 8 . 7 7、1 9 . 1 2、1 9 . 5 0、2 0 . 0 7、2 0 . 9 3、2 1 . 5 6、2 1 . 7 3、2 2 . 1 4、2 4 . 0 9、2 4 . 5 8、2 4 . 9 6および2 5 . 6 8、

(N) 5 . 6 2、1 0 . 2 6、1 0 . 5 4、1 1 . 2 2、1 1 . 6 3、1 2 . 3 7、1 3 . 8 3、1 4 . 8 8、1 5 . 7 2、1 6 . 4 1、1 6 . 8 9、1 7 . 1 2、1 8 . 2 1、1 8 . 7 0、1 9 . 4 1、2 0 . 6 3、2 1 . 4 4、2 1 . 8 5、2 2 . 5 0、2 3 . 3 1、2 3 . 6 4、2 4 . 1 1、2 4 . 4 8、2 5 . 0 6、2 6 . 3 9、2 7 . 1 4および2 9 . 6 2、ならびに

(O) 5 . 8 0、8 . 6 8、1 0 . 5 8、1 1 . 3 6、1 1 . 6 0、1 6 . 0 6、1 6 . 7 0、1 7 . 1 5、1 7 . 4 5、1 9 . 0 7、1 9 . 5 2、2 1 . 0 2、2 1 . 8 2、2 3 . 3 2、2 4 . 1 1、2 4 . 9 1、2 5 . 3 3および2 8 . 1 6

におけるピークからなる群の中で選択される請求項2に記載の塩。

【請求項36】

前記相が、図1A、2、3、および5～16のXRPDパターンからなる群から選択されるXRPDパターンの2シート角に関して表される少なくとも5つのピークを含むXRPDパターンを特徴とする請求項2に記載の塩。

【請求項37】

前記相が、図1A、2、3、および5～16のXRPDパターンからなる群から選択されるXRPDパターンを特徴とする請求項34に記載の塩。

【請求項38】

前記相が、(A)～(O)からなる群から選択される相の2シート角に関して表される少なくとも4つのピークを含むXRPDパターンを特徴とする請求項32または33に記載の塩。

【請求項39】

前記相が、(A)～(O)からなる群から選択される相の2シート角に関して表される少なくとも5つのピークを含むXRPDパターンを特徴とする請求項32または33に記載の塩。

【請求項40】

前記相が、(A)～(O)からなる群から選択される相の2シート角に関して表される少なくとも6つのピークを含むXRPDパターンを特徴とする請求項32または33に記載の塩。

【請求項41】

前記リン酸化抗原塩が、少なくとも95%のアニオン純度を有する請求項1～40のいずれか一項に記載の塩。

【請求項42】

前記リン酸化抗原塩が、少なくとも99%のアニオン純度を有する請求項1～40のいずれか一項に記載の塩。

【請求項43】

前記リン酸化抗原塩が、少なくとも99.5%のアニオン純度を有する請求項1～40のいずれか一項に記載の塩。

【請求項44】

前記リン酸化抗原塩が、周囲温度で少なくとも3ヶ月の期間中安定である請求項1～40のいずれか一項に記載の塩。

【請求項45】

前記リン酸化抗原塩が、周囲温度で少なくとも6ヶ月の期間中安定である請求項1～40のいずれか一項に記載の塩。

【請求項46】

10

20

30

40

50

前記リン酸化抗原塩のアニオン純度が、前記期間の間に3%未満だけ低下する請求項1～40のいずれか一項に記載の塩。

【請求項47】

前記リン酸化抗原塩が実質的に非吸湿性である請求項1～40のいずれか一項に記載の塩。

【請求項48】

前記リン酸化抗原が0～90%の相対湿度範囲にわたって3段階で分析され、各段階が次の段階に移動する前に平衡にされ、120秒につき1ポイントで、連続する5ポイントの重量変化が0.002mg(0.02%)未満のときに平衡が評価される場合に、前記リン酸化抗原塩の重量が、80%の相対湿度において5%より多くは変化しない請求項1～40のいずれか一項に記載の塩。

10

【請求項49】

前記リン酸化抗原が0～90%の相対湿度範囲にわたって3段階で分析され、各段階が次の段階に移動する前に平衡にされ、120秒につき1ポイントで、連続する5ポイントの重量変化が0.002mg(0.02%)未満のときに平衡が評価される場合に、前記リン酸化抗原塩の重量が、80%の相対湿度において1%より多くは変化しない請求項1～40のいずれか一項に記載の塩。

【請求項50】

キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8-ヒドロキシ-キノリン、5-クロロ-8-ヒドロキシ-キノリン、ベンザチン、プロカイン、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジン、アルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群の中で選択される有機塩基を反応させることによって製造される式IIIの塩であって、その形態が周囲温度で少なくとも3ヶ月の期間中安定である塩。

20

【請求項51】

キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8-ヒドロキシ-キノリン、5-クロロ-8-ヒドロキシ-キノリン、ベンザチン、プロカイン、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジン、アルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群の中で選択される有機塩基を反応させることによって製造される式A～Gの塩であって、その形態が周囲温度で少なくとも6ヶ月の期間中安定である塩。

30

【請求項52】

キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8-ヒドロキシ-キノリン、5-クロロ-8-ヒドロキシ-キノリン、ベンザチン、プロカイン、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジン、アルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群の中で選択される有機塩基を反応させることによって製造される式A～Gの塩であって、その形態が周囲温度で少なくとも3ヶ月の期間中安定である塩。

【請求項53】

キニーネ、シンコニジン、8-ヒドロキシ-キノリン、およびベンザチンからなる群の中で選択される有機塩基を反応させることによって製造されるBrHPPまたはC-HMA PPの塩であって、その形態が周囲温度で少なくとも3ヶ月の期間中安定である塩。

40

【請求項54】

キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8-ヒドロキシ-キノリン、5-クロロ-8-ヒドロキシ-キノリン、ベンザチン、プロカイン、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジン、アルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群の中で選択される有機塩基を反応させることによって製造される式A～Gの塩であって、その形態が実質的に非吸湿性である塩。

【請求項55】

50

キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8 - ヒドロキシ - キノリン、5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリン、ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジン、アルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群の中で選択される有機塩基を反応させることによって製造される式 A ~ G の塩であって、その形態が少なくとも 99.5 % の純度を有する塩。

【請求項 56】

本質的に純粋なリン酸化抗原塩であって、前記リン酸化抗原が式 I I I のいずれかの化合物の塩であるリン酸化抗原塩。

【請求項 57】

前記リン酸化抗原が純粋である請求項 56 に記載のリン酸化抗原塩。

【請求項 58】

前記リン酸化抗原が幾何異性体である請求項 56 または 57 に記載のリン酸化抗原塩。

【請求項 59】

前記リン酸化抗原が、前記リン酸化抗原の異なる幾何異性体を実質的に含まない請求項 56 ~ 58 のいずれか一項に記載のリン酸化抗原塩。

【請求項 60】

前記リン酸化抗原が B r H P P である請求項 56 ~ 59 のいずれか一項に記載のリン酸化抗原塩。

【請求項 61】

前記リン酸化抗原が C - H D M A P P である請求項 56 ~ 59 のいずれか一項に記載のリン酸化抗原塩。

【請求項 62】

前記リン酸化抗原が H D M A P P である請求項 56 ~ 59 のいずれか一項に記載のリン酸化抗原塩。

【請求項 63】

前記リン酸化抗原が、V 9 V 2 T 細胞を活性化または刺激する請求項 56 ~ 62 のいずれか一項に記載のリン酸化抗原塩。

【請求項 64】

少なくとも 10 g の請求項 1 ~ 63 のいずれか一項に記載のリン酸化抗原塩を含む組成物。

【請求項 65】

少なくとも 100 g の請求項 1 ~ 63 のいずれか一項に記載のリン酸化抗原塩を含む組成物。

【請求項 66】

少なくとも 1 k g の請求項 1 ~ 63 のいずれか一項に記載のリン酸化抗原塩を含む組成物。

【請求項 67】

有機溶媒和物をさらに含む請求項 1 ~ 60 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 68】

請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載のリン酸化抗原塩と、医薬上許容されるキャリアとを含む組成物。

【請求項 69】

崩壊剤をさらに含む請求項 68 に記載の組成物。

【請求項 70】

前記剤形が、経口的、非経口的、吸入スプレーによって、局所的、経直腸的、経鼻的、経頬的、経膈的または移植用リザーバー (i m p l a n t e d r e s e r v o i r) を介して投与され得る請求項 68 に記載の組成物。

【請求項 71】

50 μ g ~ 10 g の間のリン酸化抗原を含み、前記リン酸化抗原が、式 I、I I、I I

10

20

30

40

50

a、III、III a、III a 1、III a 2、III a 3、A、B、III b、III b 1、III b 2、III b 3、C、III c、III c 1、III c 2、III c 3、D、E、FおよびGの化合物からなる群の中で選択される化合物であり、前記組成物が単位剤形である請求項68～70のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項72】

前記単位剤形が錠剤である請求項71に記載の組成物。

【請求項73】

前記単位剤形がカプセルである請求項71に記載の組成物。

【請求項74】

前記リン酸化抗原が実質的に非吸湿性である請求項71に記載の組成物。

10

【請求項75】

医薬上許容されるキャリアと、治療上有効な量の請求項1～33に記載の化合物とを含む医薬品剤形。

【請求項76】

5mg～10gの間のリン酸化抗原を含む単位剤形組成物であって、前記リン酸化抗原が少なくとも99%のアニオン純度を有し、前記リン酸化抗原が式A～Gのいずれかの化合物である単位剤形組成物。

【請求項77】

その形態が錠剤である請求項75または76に記載の単位剤形。

【請求項78】

その形態がカプセルである請求項75または76に記載の単位剤形。

20

【請求項79】

前記リン酸化抗原が実質的に非吸湿性である請求項75または76に記載の単位剤形。

【請求項80】

結晶性リン酸化抗原を調製する方法であって、

(a) リン酸化抗原を酸性化させ、

(b) 有機塩基で塩化させ、次いで

(c) 結晶を単離し、それにより結晶性リン酸化抗原塩を得ること

を含む方法。

【請求項81】

リン酸化抗原を精製する方法であって、

(a) 請求項80に従ってリン酸化抗原を結晶化させ、次いで

(b) 前記リン酸化抗原を再結晶させて実質的に純粋なリン酸化抗原を得ること

を含む方法。

30

【請求項82】

好ましくは医薬上許容される有機塩基を添加することによって薬品を製剤化することをさらに含む請求項80または81に記載の方法。

【請求項83】

前記結晶性リン酸化抗原塩が、実質的に純粋なリン酸化抗原塩である請求項80または81に記載の方法。

40

【請求項84】

結晶性リン酸化抗原を調製する方法であって、

(a) 好ましくは溶液中の前記リン酸化抗原にカチオン樹脂を添加することにより、前記リン酸化抗原を酸性化させ、

(b) 有機塩基溶液で塩化させ、

(c) 溶媒の蒸発または蒸留を行うことにより固体を形成させ、

(d) 段階(c)の固体を最小量の適切な溶媒中に溶解させ、

(e) 貧溶媒を添加するか、あるいは

(e)' 制御された雰囲気中で溶媒をゆっくり蒸発させるか、または

(e)'' 溶液を冷却させ、

50

(f) 懸濁液を熟成サイクルにかけ、
(g) 結晶化固体を単離し、
(j) 任意で、(g) の結晶化固体を洗浄するか、あるいはスラリーにし、次いで
(k) 前記結晶化固体を乾燥させ、それにより結晶性リン酸化抗原塩を得ること
を含む方法。

【請求項 8 5】

前記結晶性リン酸化抗原塩が、リン酸化抗原の幾何異性体を含む請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記リン酸化抗原の幾何異性体が、前記リン酸化抗原の異なる幾何異性体を実質的に含まない請求項 8 4 に記載の方法。

10

【請求項 8 7】

前記段階 (a) のリン酸化抗原出発材料が、式 I、II、II a、III、III a、III a 1、III a 2、III a 3、A、B、III b、III b 1、III b 2、III b 3、C、III c、III c 1、III c 2、III c 3、D、E、F および G の化合物からなる群の中で選択される化合物である請求項 8 0 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記段階 (a) のリン酸化抗原出発材料が、式 A ~ G のいずれかの化合物である請求項 8 0 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 8 9】

前記段階 (a) のリン酸化抗原出発材料が B r H P P である請求項 8 0 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記段階 (a) のリン酸化抗原出発材料が C - H D M A P P である請求項 8 0 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記段階 (a) のリン酸化抗原出発材料が H D M A P P である請求項 8 0 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9 2】

前記有機塩基が、キナの天然アルカロイドである請求項 8 0 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記有機塩基が、キニーネ、シンコニジン、シンコニン、およびキニジンからなる群から選択される請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記有機塩基がキノリン塩基である請求項 8 0 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記有機塩基が、8 - ヒドロキシ - キノリンおよび 5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリンからなる群から選択される請求項 9 3 に記載の方法。

40

【請求項 9 6】

前記有機塩基が、ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジンおよびアルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群から選択される医薬上許容される塩基である請求項 8 0 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規のリン酸化抗原 (p h o s p h o a n t i g e n) 塩および新規のリン酸化抗原塩の結晶相を提供し、後者は、医薬品として有用な非溶媒和多形体および溶媒和

50

物を含む。本発明はまた、新規のリン酸化抗原結晶相を含む医薬組成物、および新規のリン酸化抗原結晶相の製造方法も提供する。使用を変更し、疾患、免疫賦活または免疫応答の治療用のかかる組成物の使用方法もまた提供される。本発明はまた、リン酸化抗原結晶および高純度のリン酸化抗原組成物を得るための方法も提供する。

【背景技術】

【0002】

近年、多数の関連のリン酸含有化合物が医薬品として提唱または開発されている。特定の化合物はリン酸エステルであり、あるいはより一般的には、ヌクレオチド（またはポリヌクレオチド）、ヌクレオチド類似物、例えば7-デアザ-dGTPおよび7-デアザ-dATP、またはゾレドロネート（ノバルティス（Novartis））などのビスホスホネートのごときリン酸含有化合物である。ヌクレオチドまたはヌクレオチド関連分子およびビスホスホネートはいずれも免疫調節活性を有することが見出されている。例えば、アルダラ（Aldara）（登録商標）（米国、ミネアポリスの3M）は、免疫応答調節剤として開発されている。ゾレドロネート、パミドロネートおよびその他のビスホスホネートは骨吸収を抑制し、骨粗鬆症、骨転移、多発性骨髄腫および骨の脆弱性を特徴とする他の疾患のために開発されてきたが、最近では、ガンマデルタT細胞を活性化する能力について研究された（非特許文献1）。ピロリン酸部分を含む多数のその他のリン酸含有化合物が免疫調節剤として提案されている（非特許文献2）。

【0003】

これらの化合物の多くが様々な応用研究に用いられる一方、その他はヒトの治療上の使用に開発されている。これらの化合物のいくつかの所望される1つの生物学的特性は、これらの免疫賦活活性または免疫調節活性である。多数のリン酸含有化合物は、直接的または間接的にV γ V δ T細胞を活性化または刺激する能力を有することが見出されている。例えば、イソペンテニルピロホスフェート（IPP）はV γ V δ T細胞を刺激する。ごく最近では、プロモヒドリンピロホスフェート（BrHPP）と呼ばれるリン酸化抗原が、癌の徴候のあるヒト治療用の臨床開発に入った（Phosphostim（登録商標）、フランスのイナート・ファルマ社（Innate Pharma S.A., France））。リン酸化抗原のいくつかの他の化合物は、多数の異なる治療的徴候におけるヒトの将来的な治療について研究中である（非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7、非特許文献8、非特許文献9、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献9および特許文献10）。

【0004】

しかしながら、今まで、これらの化合物が、ヒトの治療に用いられることが望ましい化合物について高純度の形態で得られるようにする方法は存在していない。ヒトの治療において使用される化合物のために望ましい高純度の形態で得られるようにする方法は存在しない。調製用液体クロマトグラフィなどの現在利用可能な方法は一般に高価で時間のかかる技術を必要とし、実質的に不純物を含まず、かつ高い安定性および非吸湿性特性を有する組成物を得ることはできない。安定性および非吸湿性は医薬品の製造における重要な基準である。医薬品の製造は通常大量のAPI（活性医薬品成分）の調製を行い、次に、バイアルに充填するまで、あるいはより一般的には使用するまで貯蔵されなければならない。高い安定性はまた、例えば錠剤またはカプセルのごとき特定の医薬上の形態に必要である。

【特許文献1】米国特許第6,660,723号明細書

【特許文献2】米国特許第5,639,653号明細書

【特許文献3】米国特許第6,624,151号明細書

【特許文献4】欧州特許第1109818B1号明細書

【特許文献5】国際公開第95/20673号パンフレット

【特許文献6】国際公開第00/12516号パンフレット

【特許文献7】国際公開第00/12519号パンフレット

10

20

30

40

50

【特許文献 8】国際公開第 03 / 050128 号パンフレット

【特許文献 9】国際公開第 02 / 083720 号パンフレット

【特許文献 10】国際公開第 03 / 009855 号パンフレット

【非特許文献 1】クンズマン (Kunzmann) ら (2000 年) Blood 96 (2) : 384 - 392 頁

【非特許文献 2】エスピノーサ (Espinosa) ら (2001 年) Microbes and Infection (3) : 645 - 654 頁

【非特許文献 3】ヒントツ (Hintz) M.、ジョマア (Jomaa) H.、FEBS Letters (2001 年) 317

【非特許文献 4】ギナー (Giner) J - L.、Tetrahedron Letters 43 (2002 年) 5457 頁 10

【非特許文献 5】アムスリンガー (Amslinger) S.、J. Org. Chem.、67 (2002 年) 4590 頁

【非特許文献 6】フォックス (Fox) D. T.、J. Org. Chem.、67 (2002 年) 5009 頁

【非特許文献 7】ウォルフ (Wolff) M.、Tetrahedron Letters 43 (2002 年) 2555 頁

【非特許文献 8】ヘクト (Hecht) S.、Tetrahedron Letters 43 (2002 年) 8929 頁

【非特許文献 9】エスピノーサ (Espinosa) ら、J. Biol. Chem.、2001 年、276 巻、21 刷、18337 - 18344 頁 20

【0005】

従って、当該技術分野では、高純度を有し、比較的非吸湿性であり、高安定性であるリン酸化抗原の組成物、特に医薬組成物と、これらを得るための利便的な製造方法とが必要とされている。

【0006】

(発明の要約)

(一般的な結晶相)

本発明は、医薬品として有用な非溶媒和多形体および溶媒和物を含む新規のリン酸化抗原塩の結晶相を提供する。本発明はまた、これらのリン酸化抗原結晶相を含む医薬組成物および製造方法も提供する。本発明はまた、高純度形態において、一般的には API としてリン酸化抗原を含む高純度のリン酸化抗原組成物 (特に医薬組成物を含む) も提供する。本発明はまた、費用対効果の高い様式で高純度のリン酸化抗原を得る新規の方法も提供する。疾患の治療または予防のためであって、最も好ましくは V 9 V 2 T 細胞の直接的または間接的な活性化のためのかかる組成物を使用する方法が提供される。好ましい具体例では、本発明は、結晶性リン酸化抗原の相を提供する。

30

【0007】

一態様では、本発明は、リン酸化抗原および有機塩基の反応生成物を含む塩を開示しており、前記塩は、

(a) リン酸化抗原の結晶相、リン酸化抗原の塩の非溶媒和多形体、および

(b) リン酸化抗原の塩の溶媒和物

40

からなる群から選択される。

【0008】

好ましくは、前記有機塩基は、(i) キニーネ、シンコニジン、シンコニン、およびキノジンを含むがこれらに限定されないキナ (quinquina) の天然アルカロイド、(ii) 8 - ヒドロキシ - キノリンおよび 5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリンを含むがこれらに限定されないキノリン塩基、または (iii) ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ならびに塩基性および極性アミノ酸、例えばリジンおよびアルギニンを含むがこれらに限定されない医薬上許容される塩基である。

【0009】

50

さらに、本発明の具体例では、種々のリン酸化抗原種および有機塩基の多数の異なる結晶相が、2シート角および相対強度に関して表される粉末X線回折パターンによって特徴付けられる（たとえ優先方位がこれらの強度を変更し得るとしても）。特に、本発明は、2シート角に関して表される粉末X線回折パターンによって特徴付けられるリン酸化抗原のキニーネ、シンコニジン、8-ヒドロキシキノリン、およびベンザチン塩を提供する。

【0010】

本発明はまた、これらのリン酸化抗原結晶相を含む医薬組成物および製造方法を提供する。疾患の治療または予防のためであって、最も好ましくは免疫細胞、例えば T 細胞、樹状細胞、B 細胞、T 細胞（例えば、CD8+またはCD4+）、NK、T 細胞、またはナチュラルキラー（NK）細胞の調節のためにかかる組成物を使用する方法を提供する。

10

【0011】

本発明の化合物は、リン酸化抗原キニーネ塩、リン酸化抗原シンコニジン塩、リン酸化抗原シンコニン塩、リン酸化抗原キニジン塩、リン酸化抗原8-ヒドロキシ-キノリン塩、リン酸化抗原5-クロロ-8-ヒドロキシ-キノリン塩、リン酸化抗原ベンザチン塩、リン酸化抗原プロカイン塩、リン酸化抗原N-メチル-D-グルカミン塩、リン酸化抗原リジン塩、リン酸化抗原アルギニン塩、リン酸化抗原ジエチルアミン塩、リン酸化抗原エチレンジアミン塩、リン酸化抗原ピペラジン塩、リン酸化抗原エタノールアミン塩、リン酸化抗原トリエタノールアミン（thiethanolamine）塩、リン酸化抗原ベタイン塩の非溶媒和多形体および溶媒和物を含む結晶相を含むが、これらだけに限定されない。

20

【0012】

本発明の医薬品剤形は、治療的または予防的に有効な量の本明細書に開示されるリン酸化抗原の可溶性結晶相を含む。

【0013】

（一般的な結晶化方法）

調製用液体クロマトグラフィのごとき現在利用可能な方法は、一般に高価かつ長時間を要する技術を必要とする。本発明の1つの目的は、利便的かつ費用対効果の高い様式で高純度のリン酸化抗原を得るための新しい方法を提供することである。本発明は、リン酸化抗原もしくはその幾何異性体、または前記のものを含む組成物を獲得、精製、単離、製造、あるいは別な方法で製造もしくは調製するための方法を開示する。また、構造的に異なるリン酸化抗原化合物を用いて実施例で示されるように、薬剤を調製または製造するため、API、中間体または製剤化された薬剤を貯蔵するため、あるいはリン酸化抗原化合物の範囲に適用できる使用（例えば、投与、個体を治療）のための方法も提供される。本方法は、一般には、

30

- （1）リン酸化抗原を酸性化させ、
- （2）有機塩基を用いて塩化させ、次いで
- （3）結晶を単離すること

を含む。

【0014】

好ましい典型的な手順がさらに以下で提供されるが、当業者がリン酸化抗原結晶相を調製するために手順を改変しうることと理解されるであろう。

40

【0015】

発明はまた、リン酸化抗原、特にリン酸化抗原塩をさらに精製する方法を提供し、前記方法は、

（a）好ましくは上記段階（1）～（3）に従って、リン酸化抗原を結晶化させ、次いで

（b）前記リン酸化抗原を再結晶させて実質的または本質的に純粋なリン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物、および/あるいは有利には実質的または本質的に不純物を含まないリン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物を得る

50

段階を含む。任意選択的に、前記方法はさらに、

(c) 好ましくは医薬上許容される有機塩基を添加することにより、薬品を製剤化する段階を含む。

【0016】

特に好ましい方法では、実施例および図22において本明細書中でさらに示されるように、広範囲のリン酸化抗原を結晶化させるために用いられ得る特定の手順は、

(a) 好ましくは溶液中でリン酸化抗原に酸性陽イオン交換樹脂を添加することにより、リン酸化抗原を酸性化させ、

(b) 有機塩基溶液を用いて塩化させ、

(c) 溶媒を蒸発(蒸留)させ - 固体(アモルファスまたは半結晶性のいずれか)の形成、

(d) 段階(c)の固体を最小量の適切な溶媒中に溶解させ、

(e) 貧溶媒を添加する(結晶化の第1段階 - 懸濁液の形成)か、あるいは

(e)' 制御された雰囲気中で溶媒をゆっくり蒸発させるか、または

(e)'' 溶液を冷却し、

(f) 懸濁液において熟成サイクルを行い(=結晶成長 - 結晶化度の改善)、

(g) (好ましくは懸濁液のろ過により)結晶化固体を単離させ、

(h) 任意で洗浄するか、またはスラリー化させ、

(i) 前記結晶化固体を乾燥させる

段階を含む。

【0017】

段階(i)に続いて、結晶化工程を1回または複数回の再結晶サイクルで何度でも所望されるだけ繰り返すことができ、この場合、前の結晶化サイクルの段階(i)で得られる固体を用いて段階(d)~(i)が繰り返される。これは、化学的純度の増大を提供し得る。任意選択的に、上記方法は段階(j)の固体の形成をさらに含むことができる。

【0018】

任意選択的に、リン酸化抗原は、記載される方法を用いて、1またはそれ以上の回数、好ましくは少なくとも2、3、4または5回の連続的な再結晶化(すなわち、最初の結晶化に加えて)を行うことにより、結晶化形態からさらに精製されうる。再結晶化は、好ましくは、前の結晶化サイクルの段階(i)において得られる固体を用いて前の段落の段階(d)~(i)を繰り返すことを含む。

【0019】

リン酸化抗原の無機塩(ナトリウム、カリウム)の結晶化の試みはほとんど成功していない。得られる化合物はほとんどすべての場合アモルファスであり、かつ高吸湿性である。対照的に、本発明者らは、驚くべきことに、リン酸化抗原の有機塩を調製するために選択された有機塩基の使用が安定な結晶相の単離を促進することを発見した。使用される有機塩基および/または使用者の選択によっては、上記の結晶化方法により得られるリン酸化抗原塩は、APIまたは薬剤の製造において中間体として用いられることができ、例えば、さらなる使用のために貯蔵されてもよい。その他の態様では、上記の結晶化方法によって得られるリン酸化抗原塩は、薬剤として、または一般的にはAPIとして薬剤中において直接用いられうる。薬剤として直接的なリン酸化抗原塩の使用のために、多数の医薬上許容される塩基のうちのいずれが用いられてもよい。任意選択的に、この方法は、医薬上許容される有機塩基を有する精製されたリン酸化抗原化合物から薬剤を製剤化するさらなる段階を含んでもよい。特に好ましい具体例では、医薬上許容される有機塩基はリン酸化抗原の結晶化において使用され、得られる結晶相が薬剤として直接用いられ、この目的のための好ましい医薬上許容される有機塩基としては、キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8-ヒドロキシ-キノリン、5-クロロ-8-ヒドロキシ-キノリン、ベンザチン、プロカイン、N-メチル-D-グルカミン、リジン、アルギニン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ペタインが挙げられるが、これらだけに限定されない。

【0020】

実施例で示されるように、本明細書に記載される方法はまた、リン酸化抗原の立体異性体、特にリン酸化抗原の幾何異性体を獲得、単離、精製または調製することに有利に用いることができる。本発明の方法を用いて、リン酸化抗原の濃縮された幾何異性体、あるいは好ましくはリン酸化抗原の実質的または本質的に純粋な幾何異性体を得ることができ、リン酸化抗原化合物のこのような実質的または本質的に純粋な幾何異性体またはそれを含む組成物も本発明の範囲内に入る。好ましくは「純粋な立体異性体」または「純粋な幾何異性体」は、各化合物の1つの立体異性体または幾何異性体を含む組成物であり、その化合物の他の立体異性体または幾何異性体を実質的に含まない、本質的に含まない、あるいは含まない。好ましくは、1つの幾何学形態を有する幾何異性体は、化合物の対称の幾何異性体を実質的に含まないであろう。典型的な純粋な幾何異性体は、約90重量%、95重量%、98重量%、99重量%または99.5重量%よりも多い化合物の1つの幾何異性体と、それぞれ約10重量%、5重量%、2重量%、1重量%または0.5重量%未満の化合物のもう1つの幾何異性体とを含む。

10

【0021】

(新規の結晶相)

本発明は、いくつかの結晶性リン酸化抗原相、特に結晶性リン酸化抗原無水和物、結晶性リン酸化抗原水和物、結晶性リン酸化抗原一水和物、結晶性リン酸化抗原二水和物、結晶性リン酸化抗原三水和物を開示する。好ましくは、前記結晶相は実質的または本質的に純粋であり、最も好ましくは単離された形態である。少なくとも2つの異なる結晶相を含む組成物、特に2つ、3つまたはそれ以上の異なる結晶相の混合物である組成物も包含される。また、前記結晶相のいずれかの溶媒和物も包含される。また、上記のものを含む医薬品製剤も包含される。

20

【0022】

本発明は、リン酸化抗原塩のいくつかの結晶相、特に結晶性リン酸化抗原キニーネ塩、リン酸化抗原シンコニジン塩、リン酸化抗原8-ヒドロキシキノリン塩およびリン酸化抗原ベンザチン塩を開示する。特に好ましいのは、式I~IIIの化合物、好ましくはキニーネ塩、シンコニジン塩、シンコニン塩、キニジン塩、8-ヒドロキシ-キノリン塩、5-クロロ-8-ヒドロキシ-キノリン塩、ベンザチン塩、プロカイン塩、N-メチル-D-グルカミン塩、リジン塩、アルギニン塩、ジエチルアミン塩、エチレンジアミン塩、ピペラジン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ベタイン塩の結晶相である。他の特定の具体例では、リン酸化抗原は、BrHPP、IPP、HDMAPP、C-HDMAPP、N-HDMAPPおよびH-anglelylPPからなる群から選択される。最も好ましくは、前記の相は、以下に記載されるように、相A~Oのうちの少なくとも1つの結晶性リン酸化抗原である。

30

【0023】

本発明の構成上、「式I~III」という表現は、以下で定義されるような式I~IIIから誘導される全ての化合物：I、II、IIa、III、IIIa、IIIa1、IIIa2、IIIa3、A、B、IIb、IIb1、IIb2、IIb3、C、IIc、IIc1、IIc2、IIc3、D、E、FおよびGを指定する。

40

【0024】

本発明のもう1つの具体例は、リン酸化抗原の結晶性溶媒和物、特に式I~IIIの化合物の塩、特にキニーネ塩の結晶性溶媒和物、シンコニジン塩の結晶性溶媒和物、8-ヒドロキシキノリン塩の結晶性溶媒和物およびベンザチン塩の結晶性溶媒和物を包含する。好ましくは、式I~IIIの前記化合物は、BrHPP、IPP、HDMAPP、C-HDMAPP、N-HDMAPPおよびH-anglelylPPからなる群から選択される。

【0025】

さらに好ましい特定の具体例では、本発明は、結晶性ビスホスホネート、ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似物、ビスホスホネート、ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似物

50

の塩または溶媒和物、特に結晶性キニーネ塩または溶媒和物、シンコニジン塩または溶媒和物、8 - ヒドロキシキノリン塩または溶媒和物およびベンザチン塩または溶媒和物を包含する。

【0026】

簡単に説明すると、本明細書において提供される一般的な方法は、上記結晶相のいずれかを調製するために用いられうる。結晶相を調製するための前記方法は、リン酸化抗原を水溶液中に溶解させ、好ましくは酸性または強酸性カチオン交換樹脂を用いて酸性化させ、有機塩基、好ましくはキニーネ、シンコニジン、8 - ヒドロキシキノリン溶媒和物またはベンザチンを添加することにより結晶相を沈殿させ、次いで、好ましくは溶媒を蒸発させることにより結晶を単離する段階と含む。この方法は、結晶を単離する前に溶液を冷却させることをさらに含んでもよい。この一般的な方法は、リン酸化抗原および構造的に関連する化合物に広く適用できる。

10

【0027】

リン酸化抗原の結晶相は、様々な化学量論、例えば0.5 : 1、1 : 1、1 : 1.5、1 : 2、1 : 3、1 : 4などのリン酸化抗原分子対水分子の比の水和物であってもよい。また、リン酸化抗原無水和物も包含される。

【0028】

本発明のさらに別の具体例は、相A ~ Oからなる群から選択されるリン酸化抗原の結晶相のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物を包含する。

20

【0029】

(高純度リン酸化抗原塩またはそれを含有する組成物)

本発明は、高純度のリン酸化抗原化合物およびそれらを得るための方法を提供する。本発明はまた、特に医薬製剤に含むがそれに限定されない薬剤として有用な組成物を提供する。好ましい具体例では、ヒトへの投与に適した剤形である。様々な化合物の典型的な用量およびリン酸化抗原類の範囲が本明細書においてさらに提供される。好ましい用量は、約0.01 mg ~ 10 gの間、より好ましくは0.1 mg ~ 10 gの間、0.1 mg ~ 1 gの間、1 mg ~ 1 gの間、10 mg ~ 1 gの間、または10 mg ~ 100 mgの間の本質的に純粋または実質的に純粋なリン酸化抗原を含む。本発明者らはまた、リン酸化抗原を高度に精製する方法を提供し、これは商業的な製造のために容易に拡大することができる。一の好ましい態様では、本発明は、少なくとも1 g、2 g、5 g、10 g、20 g、50 g、100 g、250 g、500 gまたは1 kgの高純度な、好ましくは実質的または本質的に純粋なリン酸化抗原化合物、最も好ましくは非吸湿性であるリン酸化抗原化合物を含む、本明細書中の具体例のいずれかによる組成物を提供する。好ましくは、リン酸化抗原は結晶相である。

30

【0030】

好ましい具体例では、この方法は、HPAECで測定したとき(相対的な面積パーセントで表される)に、少なくとも95%、97%、98%、99%、99.5%、99.8%または99.9%であるアニオン純度を有するリン酸化抗原を製造するために使用される。好ましくは、リン酸化抗原はまた、従来技術の方法で調製されたリン酸化抗原組成物と比較して不純物レベルの低下も示し、好ましくは、本質的または実質的に不純物を含まない。好ましくは、リン酸化抗原は結晶相である。

40

【0031】

本発明によってさらに包含されるのは、HPAECで測定したとき(相対的な面積パーセントで表される)に、少なくとも95%、97%、98%、99%、99.5%、99.8%または99.9%であるアニオン純度を有するリン酸化抗原を含む医薬品製剤である。好ましくは、リン酸化抗原は結晶相である。

【0032】

また、本発明には、リン酸化抗原および有機塩基を含む組成物も包含され、好ましくは、塩基は、(i)キニーネ、シンコニジン、シンコニン、およびキニジンを含むがそれらだけに限定されないキナの天然アルカロイド、(ii)8 - ヒドロキシ - キノリンおよび

50

5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリンを含むがそれらだけに限定されないキノリン塩基、および (i i i) ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、および塩基性と極性アミノ酸、例えばリジンおよびアルギニンを含むがそれらだけに限定されない医薬上許容される塩基からなる群から選択される。

【 0 0 3 3 】

好ましくは、前記医薬品製剤は、さらに、医薬上許容されるキャリアを含む。

【 0 0 3 4 】

本発明にさらに包含されるのは、非吸湿性リン酸化抗原組成物である。好ましい態様では、本発明は、本質的または実質的に非吸湿性であるリン酸化抗原組成物を提供し、好ましくは、前記リン酸化抗原組成物は、H P A E C で測定 (相対的な面積パーセントで表される) したときに少なくとも 9 5 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 、 9 9 . 5 % 、 9 9 . 8 % または 9 9 . 9 % のアニオン純度を有する。

10

【 0 0 3 5 】

本明細書中の具体例のいずれかの好ましい具体例では、本発明は、実質的または本質的に非吸湿性のリン酸化抗原塩あるいはそれを含有する組成物を提供する。リン酸化抗原塩およびそれを含有する組成物は、好ましくは、室温 (または周囲温度、すなわち約 2 5) および周囲雰囲気と接触した場合でも少なくとも 3 ヶ月間は安定なままであるが、B r H P P ナトリウム塩 (アモルファス化合物) は同一の貯蔵条件に対して 5 0 % の分解を受ける (実施例を参照) 。最も好ましくは、リン酸化抗原は実質的または本質的に純粋なリン酸化抗原塩である。吸湿性は任意の適する方法により測定され得、このリン酸化抗原は、この化合物が用いられる特定の方法において低吸湿性または非吸湿性の範囲内に入るかどうかで実質的に非吸湿性であるかが調べられる。例えば、動的蒸気吸着 (D V S) 、重量法または含水量法 (w a t e r c o n t e n t d o s a g e m e t h o d) (例えば、カール・フィッシャー (K a r l F i s h e r)) が用いられ得る。D V S は吸湿性を測定するためのよく知られた方法であり、D V S 手順の一例が実施例に記載される。一の実施例では、吸湿性は、様々な相対湿度で貯蔵後、化合物の平衡含水率を決定することによる、出典明示により全体を本明細書に一体化させるカラハン (C a l l a h a n) らの方法 ((1 9 8 2 年) D r u g . D e v . I n d . P h a r m . 8 (3) : 3 5 5 - 3 6 9 頁) により評価される。カラハンら (1 9 8 2 年) の分類システムを使用して、カラハンらによる少なくとも低吸湿性または非吸湿性の分類に入る化合物は、本発明のために非吸湿性であると考えることができる。

20

30

【 0 0 3 6 】

別の実施例では、吸湿性は、2 5 の温度における制御雰囲気マイクロバランスを用いる動的水分吸着重量法 (D M S G) によって測定される。サンプルは、3 % の段階で 0 ~ 9 0 % の相対湿度範囲にわたって分析される。各段階は次の段階に移動する前に平衡にされ、平衡は、1 2 0 秒につき 1 ポイントで連続する 5 ポイントの間の重量変化が 0 . 0 0 2 m g (0 . 0 2 %) 未満のときに評価される。この吸湿性の測定を用いると、本発明の非吸湿性塩は、8 0 % の相対湿度において、1 0 重量 % 未満、好ましくは 5 重量 % 未満、好ましくは 4 重量 % 未満、より好ましくは 3 重量 % 未満、より好ましくは 2 重量 % 未満、より好ましくは 1 重量 % 未満の水分吸収を示す。

40

【 0 0 3 7 】

さらに好ましい態様では、高純度のリン酸化抗原塩またはそれを含有する組成物は、貯蔵条件下で安定性の増加を示す。貯蔵の安定性に関しては、貯蔵に用いられる条件および特定の結晶形態に依存しており、本発明は、制御環境下、特に室温、好ましくは一定温度および / または一定湿度において、少なくとも 1 ヶ月、あるいはより好ましくは 2 、 3 、 6 、 9 または 1 2 ヶ月間安定であるリン酸化抗原化合物を提供する。安定性は、好ましくはアニオン純度、すなわち、好ましくは、化合物がそのアニオン純度が 3 % 、 2 % またはより好ましくは 1 % よりも多く低下しなければ一定期間にわたり安定であることを意味する。例えば、温度は、4 、 1 0 、 2 0 、 2 5 、 3 0 、 3 5 、 4 0 、 5 0

50

、 6 0 、 7 5 または 1 0 0 、 もしくはそれ以上でもよく、該温度は、一定の湿度、例えば 1 0 %、 2 0 %、 3 0 %、 4 0 %、 5 0 %、 6 0 %、 7 0 %、 8 0 % または 9 0 % のいずれかの相対湿度で用いられうる。本発明は、ほとんどの地理的領域における周囲温度以下の温度、例えば 2 0 、 2 5 、 3 0 または 3 5 までの温度でこのように長期間貯蔵することができるいくつかの結晶性リン酸化抗原塩を提供し、改善された品質、安全性の増加ならびにコストおよび物流の利点を提供する。また、安定性によってリン酸化抗原の錠剤および他の医薬品形態の開発が可能になり、それにより本発明はリン酸化抗原を含む錠剤およびカプセルを含む新規の医薬品形態を提供する。これらの具体例の好ましい態様では、かかるリン酸化抗原組成物は、結晶性リン酸化抗原キニーネ塩、リン酸化抗原シンコニジン塩、リン酸化抗原 8 - ヒドロキシキノリン塩およびリン酸化抗原ベンザチン塩である。特に好ましいのは、式 I ~ I I I の化合物の結晶相であり、好ましくはキニーネ塩、シンコニジン塩、シンコニン塩、キニジン塩、8 - ヒドロキシ - キノリン塩、5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリン塩、ベンザチン塩、プロカイン塩、n - メチル - d - グルカミン塩、リジン塩およびアルギニン塩の結晶相である。その他の特定の具体例では、リン酸化抗原は、BrHPP、IPP、HDMAPP、C - HDMAPP、N - HDMAPP および H - a n g e l y l P P からなる群から選択される。最も好ましくは、前記の相が相 A ~ O のうちの少なくとも 1 つの結晶性リン酸化抗原である。

10

【 0 0 3 8 】

特定の具体例によると、本発明は、キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8 - ヒドロキシ - キノリン、5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリン、ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジン、アルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群の中で選択される有機塩基を反応させることによって製造される式 I I I の塩を提供し、該形態は周囲温度で少なくとも 3 ヶ月の期間中安定である。

20

【 0 0 3 9 】

もう 1 つの特定の具体例によると、本発明は、キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8 - ヒドロキシ - キノリン、5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリン、ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジン、アルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群の中で選択される有機塩基を反応させることによって製造される式 A ~ G の塩を提供し、該形態は周囲温度で少なくとも 3 ヶ月、または好ましくは 6 ヶ月の期間中安定である。

30

【 0 0 4 0 】

さらに、本発明は、キニーネ、シンコニジン、シンコニン、キニジン、8 - ヒドロキシ - キノリン、5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリン、ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、リジン、アルギニン、ならびに他の塩基性および極性アミノ酸からなる群の中で選択される有機塩基を反応させることによって製造される式 A ~ G の塩を提供し、該形態は実質的に非吸湿性であるか、あるいは該形態は少なくとも 9 9 . 5 % の純度を有する。

40

【 0 0 4 1 】

別の特定の具体例によると、本発明は、キニーネ、シンコニジン、8 - ヒドロキシ - キノリン、およびベンザチンからなる群の中で選択される有機塩基を反応させることによって製造される BrHPP または C - H M A P P の塩を提供し、該形態は、周囲温度において少なくとも 3 ヶ月の期間中安定である。

【 0 0 4 2 】

別の好ましい具体例では、本発明は、従来技術の方法で使用されるものと比較して低減されたレベルの溶媒を用いてリン酸化抗原を製造するために使用される。

【 0 0 4 3 】

50

本発明のもう1つの目的は、有機塩基の使用を含むリン酸化抗原の精製方法を提供することである。好ましい態様では、本発明は、(1)リン酸化抗原、好ましくは式I~IIIに従うリン酸化抗原の酸性化、(2)有機塩基による塩化、次いで(3)結晶の単離、ならびに任意選択的に(4)リン酸化抗原の再結晶化、および/または(5)好ましくは医薬上許容される有機塩基の添加による薬品の製剤化を含む。好ましい具体例では、この方法は、少なくとも95%、97%、98%、99%、99.5%、99.8%または99.9%(HPAEC分析に基づく面積パーセント)のアニオン純度を有するか、あるいは実質的または本質的に不純物を含まないリン酸化抗原を製造するために使用される。好ましくは、高純度のリン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物は不純物、特に無機ホスフェートおよび/またはピロホスフェート不純物を、実質的または本質的に含まない。ピロホスフェート不純物は、例えば合成後に一般に少量残存するような、標的とされるピロホスフェート化合物以外のピロリン酸含有化合物である。最も好ましくは、高純度のリン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物は、3%、2.5%、2%、1.5%、1%または0.5%(HPAEC分析に基づく面積パーセント)未満の無機ホスフェートおよび/またはピロホスフェート不純物を含む。化合物のさらなる特定の例は本明細書中にさらに記載されており、例えば、本発明は、3%、2.5%、2%、1.5%、1%または0.5%(HPAEC分析に基づく面積パーセント)未満の無機ホスフェートおよび/または無機ピロホスフェートを含むリン酸化抗原組成物が得られることを示す。後者の例に関して、本発明者らは、図17aおよび17b(HPAECプロファイル)において、IPPおよびC-HDMA PPと称されるリン酸化抗原が、無機ホスフェートおよびピロホスフェートを実質的に含まずに得られうることを示す。

10

20

【0044】

(図の説明)

図1Aは、結晶相A:BrHPPキニーネ塩、結晶性(n,p)-Mix-IのXRPDパターンを示す。

【0045】

図1Bは、結晶性BrHPPキニーネ塩(n,p)-Mix-Iの熱重量分析を示す。

【0046】

図2は、結晶相B:BrHPPキニーネ塩、結晶性(n,p)-Mix-IIのXRPDパターンを示す。

30

【0047】

図3は、結晶相C:BrHPPキニーネ塩、結晶性(n,p)-Mix-IIIのXRPDパターンを示す。

【0048】

図4は、アモルファス状態の結晶性BrHPPシンコニジン塩のXRPDパターンを示す。

【0049】

図5は、結晶相D:BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n,p)-Mix-IのXRPDパターンを示す。

【0050】

図6は、結晶相E:BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n,p)-Mix-IIのXRPDパターンを示す。

40

【0051】

図7は、結晶相F:BrHPP8-ヒドロキシキノリン塩、結晶相IのXRPDパターンを示す。

【0052】

図8は、結晶相G:BrHPPベンザチン塩(Rac)-Mix-IのXRPDパターンを示す。

【0053】

図9は、結晶相N:BrHPPベンザチン塩(Rac)-Mix-IIのXRPDパタ

50

ーンを示す。

【0054】

図10は、結晶相O：BrHPPベンザチン塩(Rac)-Mix-IIIIのXRPDパターンを示す。

【0055】

図11は、C-HDMAPPの実施例5で得られた(E)幾何異性体のXRPDパターンを示す。結晶相H：(E)-C-HDMAPPキニーネ塩、結晶性(E)-相IのXRPDパターンが示される。

【0056】

図12は、C-HDMAPPの実施例5で得られた(E)幾何異性体のXRPDパターンを示す。結晶相I：(E)-C-HDMAPPキニーネ塩、結晶性(E)-相IIのXRPDパターンが示される。

【0057】

図13は、結晶相J：(E)-C-HDMAPPベンザチン塩、結晶性(E)-相IのXRPDパターンを示す。

【0058】

図14は、C-HDMAPPの実施例6で得られた(E)幾何異性体のXRPDパターンを示す。結晶相K：(E)-C-HDMAPPベンザチン塩、結晶性(E)-相IIのXRPDパターンが示される。

【0059】

図15は、結晶相L：IPPキニーネ塩、結晶相IのXRPDパターンを示す。

【0060】

図16は、結晶相M：IPPキニーネ塩、結晶相IIのXRPDパターンを示す。

【0061】

図17aは、本発明の方法に従って得られたリン酸化抗原塩(IPPキニーネ塩、結晶相III)の化学純度(アニオン純度)を決定するためのHPAECプロファイルの一例である。

【0062】

図17bは、本発明の方法に従って得られたリン酸化抗原塩(C-HDMAPPベンザチン塩、結晶性(E)-相II)の化学純度(アニオン純度)を決定するためのHPAECプロファイルの一例である。

【0063】

図18は、アモルファスBrHPPナトリウム塩のDSC/TG分析を示す。

【0064】

図19は、実施例4に従って調製された(非溶媒和)結晶相(BrHPPベンザチン塩、結晶性(Rac)-Mix-I)のDSC分析を示しており、融解-分解事象が146よりも高温で生じるだけなので、高熱安定性のプロファイルが明らかにされる。

【0065】

図20は、BrHPPナトリウム塩のDVS分析を示す。図20Aは、サンプルの質量変化および実験的なR.H.を時間に対して表し、図20Bは、BrHPPナトリウム塩のDVS分析を示す。20における吸着および脱着等温線を表す。

【0066】

図21は、BrHPPベンザチン塩(Rac)-Mix-IのDVS分析を示す。図21Aは、サンプルの質量変化および実験的なR.H.を時間に対して表し、図21Bは、BrHPPベンザチン塩(Rac)-Mix-IのDVS分析を示す。22における吸着および脱着等温線を表す。

【0067】

図22は、リン酸化抗原の結晶化方法の総括の流れ図である。

【0068】

(発明の詳細な説明)

10

20

30

40

50

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術および化学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されている意味を有する。本発明の実施では、他に指示されない限り、化学、生化学および微生物学の従来技法、ならびにそこで使用される基本的な専門用語が用いられる。所定の百分率(%)は、他に指定されない限り、重量により表される。

【0069】

「単離された」という用語は化合物または生成物を指し、すなわち、混合物中に存在する少なくとも30%、より好ましくは少なくとも50%、60%または70%、そして最も好ましくは少なくとも80%、90%、95%または98%の化合物を表す化合物を指す。

10

【0070】

リン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物は、サンプルの少なくとも98%が特定のリン酸化抗原である場合に「実質的に純粋」である。好ましくは、リン酸化抗原は、サンプルの少なくとも99%が特定のリン酸化抗原である場合に「実質的に純粋」である。

【0071】

リン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物は、サンプルの少なくとも99.5%が特定のリン酸化抗原である場合に「本質的に純粋」である。好ましくは、リン酸化抗原は、サンプルの少なくとも99.9%が特定のリン酸化抗原である場合に「本質的に純粋」である。

【0072】

リン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物は、リン酸化抗原組成物の量の1%以下の量で他の化合物が存在する場合に、別の化合物を「実質的に含まない」。

20

【0073】

リン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物は、リン酸化抗原組成物の量の0.5%以下の量で他の化合物が存在する場合に、別の化合物を「本質的に含まない」。

【0074】

リン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物は、リン酸化抗原調製物の量の0.1%以下の量で他の化合物が存在する場合に、別の化合物を「含まない」。あるいは、リン酸化抗原は、検出限界がリン酸化抗原調製物の量の約0.05%以下である最大感度の条件下で化合物がHPAECによって検出できない場合に、別の化合物を「含まない」。典型的なHPAEC法は、本明細書中の「実施例」と題された部分に記載される。

30

【0075】

「精製された」リン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物は、実質的に純粋なリン酸化抗原、本質的に純粋なリン酸化抗原、またはこれらの塩、あるいは別の化合物を実質的に含まない、本質的に含まない、または含まないリン酸化抗原またはその塩を指す。

【0076】

「部分的に精製した」リン酸化抗原またはリン酸化抗原組成物は、90%未満の純度のリン酸化抗原またはその塩を指す。

【0077】

リン酸化抗原または別の化合物の純度は、医薬品組成物中に製剤化される前のリン酸化抗原または他の化合物を指す。純度は、核磁気共鳴(NMR)、液体クロマトグラフィ/質量分析(LC/MS)または微生物学的検定法を含む任意の手段によって測定することができる。リン酸化抗原の純度を測定するための好ましい手段は、アニオン純度を測定するHPLCまたはHPAECなどの分析的な高圧液体クロマトグラフィによるものである。

40

【0078】

有機または無機塩基は、キニーネ、シンコニジン、シンコニン、およびキニジンを含むがこれらに限定されないキナの天然アルカロイドと、8-ヒドロキシ-キノリンおよび5-クロロ-8-ヒドロキシ-キノリンを含むがこれらに限定されないキノリン塩基と、ベンザチン、プロカイン、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミ

50

ン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、ならびに塩基性および極性アミノ酸を含むがこれらに限定されない医薬上許容される塩基、例えばリジンおよびアルギニンと、一般的には、酸性リン酸化抗原との反応で熱力学的に安定な結晶性（塩）相を形成し得る塩基種とを含むがこれらに限定されない。

【0079】

「有機溶媒」という用語は、1, 4 - ジオキサン（ジオキサン）、1, 2 - ジクロロエタン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコール、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエンまたはエチレンなどの炭化水素、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、tert - ブタノールまたはエチレングリコールなどのアルコール、メチルエチルケトンまたはイソブチルメチルケトンなどのケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはN - メチルピロリドンなどのアミド、およびこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

10

【0080】

本明細書において使用される場合、「医薬上許容される塩」という用語は、薬理学的に許容可能な金属カチオン、アンモニウム、アミンカチオン、または第4級アンモニウムカチオンなどの（しかしこれらに限定されない）薬理学的に許容可能なカチオンから調製される塩を指す。特に好ましい金属カチオンは、アルカリ金属、例えばリチウム、ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属、マグネシウムおよびカルシウムから誘導されるものであるが、他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛および鉄のカチオン型も本明細書の範囲内に入る。薬理学的に許容可能なアミンカチオンは、第1級、第2級、および第3級アミン、特にN - メチルグルカミン（メグルミン）、および低級アルカノールアンモニウム、ならびに医薬上許容される有機アミンの他の塩基性塩から誘導されるものである。

20

【0081】

本明細書において使用される場合、「結晶相」という用語は、明確な結晶充填を有する組成物を意味する。

【0082】

本明細書において使用される場合、「多形体」という用語は、その結晶充填が異なる同一の組成物の結晶相を意味する。

30

【0083】

本明細書において使用される場合、「溶媒和物」という用語は、溶質（例えば、リン酸化抗原または塩）および溶媒によって形成された固定または可変化学量論の結晶複合体である。同一の組成を有するいくつかの溶媒和相が存在でき、溶媒和相の多形形態を表す。

【0084】

本明細書において使用される場合、「治療上有効な量」という用語は、疾患または状態もしくはその1またはそれ以上の症候を改善するため、あるいは疾患または状態の進行を予防するため、あるいは別の治療（例えば、治療薬または他の物理的処置）の治療効果を改善するために十分な治療（例えば、治療薬）の量を指す。

40

【0085】

本明細書において使用される場合、「治療する」、「治療」および「治療すること」という用語は、1またはそれ以上の治療（例えば、1またはそれ以上の予防薬および/または治療薬）の投与に起因する、疾患もしくは状態または1またはそれ以上の症候の進行、重症度および/または持続期間の低減または改善を指す。

【0086】

本明細書において使用される場合、「予防する」、「予防すること」、および「予防」という用語は、被験者の疾患または状態、あるいは1またはそれ以上の症候の再発、発症または進行の予防を指し、前記予防は、治療（例えば、予防薬または治療薬の投与）、または併用療法（例えば、予防薬または治療薬の組み合わせの投与）に起因する。

50

【0087】

本明細書において使用される場合、「癌を治療する」は、癌の進行の予防、癌の症候の低減、および／または成長の阻害、サイズの減少、ならびに／あるいは確定した癌の破壊の誘発を含む。他の態様では、癌の発生の危険を低減するために、薬剤は、癌を発生させる危険のある被験者に投与される。

【0088】

本明細書において使用される場合、「付属的に投与される」という用語は、所望の治療または予防効果を達成するために、医薬上許容されるリン酸化抗原組成物に加えて1またはそれ以上の化合物または活性成分を、リン酸化抗原組成物の投与と同時に、あるいはリン酸化抗原組成物の投与の前、最中または後に間隔を置いて投与することを指す。

【0089】

本発明の構成上、「式I～III」という表現は、式I～IIIから誘導される全ての化合物：I、II、IIa、III、IIIa、IIIa1、IIIa2、IIIa3、A、B、II Ib、II Ib1、II Ib2、II Ib3、C、II Ic、II Ic1、II Ic2、II Ic3、D、E、FおよびGを指定する。

【0090】

(一般的な方法の説明)

結晶性リン酸化抗原を調製するために一般的に使用することができる方法は、図22に説明されており、以下のようにさらに記載される。さらに、本方法の詳細な手順は、実施例部分で提供される。それぞれの特定のリン酸化抗原用に本方法を適合させるために変更が成され得ることは認識されるであろう。変更の種類を例示する目的で、実施例では、多数の異なる典型的な有機塩基を用いて多数の異なるリン酸化抗原が結晶化される。

【0091】

(リン酸化抗原化合物の結晶化方法)

(出発材料)

本発明の方法において使用するのに適したリン酸化抗原は、以下にさらに詳細に説明される。出発材料は好ましくは十分に安定な形態で提供され、可能であれば、酸の形態、あるいはナトリウム、カリウム、リチウムまたはアンモニウムなどの一価のミネラルカチオン塩として提供され、このような一価のミネラルカチオンは樹脂上でより簡単に交換可能である。いくつかのビスホスホン酸のように化合物が酸の形態で既に利用可能である特定の場合には、酸性化(段階1)は必要とされない。

【0092】

(リン酸化抗原)

「リン酸化抗原」という用語は、リン酸部分を含む化合物を示す。いくつかの場合には、リン酸化抗原は、免疫調節活性を有し、例えば好ましくは、免疫細胞を直接または間接的に活性化または刺激することができる。好ましい非限定的な例は、免疫細胞(例えばT細胞、特にT細胞(例えば、V α 9V β 2 T細胞)、NK細胞、樹状細胞)を活性化または刺激するリン酸化抗原である。このため、例えばT細胞を活性化または刺激する特性を有するリン酸化抗原は、「T細胞活性化剤」と呼ばれる。T細胞活性化剤は、Tリンパ球に対して直接作用する場合でも、好ましくは(しかし、必ずしもそうではない)Tリンパ球のT受容体のリガンドである。その他の例としては、T α 1様受容体(TLR)のリガンド(またはリガンドとの複合体の一部、またはシグナル伝達経路に係わる)がある。T細胞活性化剤は、直接または間接的にT細胞を刺激または活性化することができ、通常後者は、T細胞の活性化を次にもたらす別の免疫細胞の刺激または活性化によって生じることが認識されるであろう。また、T細胞を活性化または刺激するリン酸化抗原と構造的に関連するが、それ自体はT細胞を活性化または刺激しないリン酸化抗原化合物(すなわち、リン酸部分を含有する)も本発明の方法で用いられるのに適する。かかる化合物の例としては、免疫調節活性を有する、または有さないヌクレオチドおよびその誘導物または類似物が挙げられる。また、T細胞を活性化または刺激するリン酸化抗原と構造的に関連するが、「T細胞阻害薬」と呼ばれるT細胞の阻害薬としての役割を果たすように適合されたリン酸部分を含有する

10

20

30

40

50

化合物も、本発明の方法で用いられるのに適する。 T細胞阻害薬の例は、米国特許第6,624,151号明細書に開示されており、出典明示により本明細書に援用される。

【0093】

T細胞活性化剤であるリン酸化抗原は、好ましくは生物活性を増大させるかあるいは T細胞の増殖を引き起こし、好ましくは T細胞の活性化を増大させ、特に T細胞からのサイトカイン分泌を増大させるかあるいは T細胞の細胞溶解活性を増大させ、 T細胞の増殖または拡大を刺激する場合もそうでない場合もある。従って、

T細胞活性化剤は、被験者の T細胞の活性を増大させるのに十分な量および条件下、好ましくは T細胞によるサイトカイン分泌を増大させるおよび/または T細胞の細胞溶解活性を増大させるのに十分な量および条件下で投与される。サイトカイン分泌および細胞溶解活性は、適切なインビトロ検定法を用いて評価することができる。

【0094】

典型的な検定法では、TNF- 感受性細胞を用いる生物検定法におけるTNF- 放出の測定について記載しているエスピノーサ(Espinoso)ら(J. Biol. Chem.、2001年、276巻、21刷、18337-18344頁)に記載される方法に従って、サイトカイン分泌を決定することができる。簡単に言うと、25単位のIL2/ウェルを加えた刺激とともに、 10^4 T細胞/ウェルを100 μ lの培地中、37 $^{\circ}$ Cで24時間インキュベートした。次に、アクチノマイシンD(2 μ g/ml)およびLiCl(40mM)を加えた培地に 3×10^4 細胞/ウェルでプレーティングした50 μ lのWEHI細胞に50 μ lの上澄みを添加し、37 $^{\circ}$ Cで20時間インキュベートした。3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド検定法を用いてTNF- 感受性細胞の生存率を測定した。ウェルあたり50 μ lの3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(シグマ(Sigma)、リン酸緩衝生理食塩水中2.5mg/ml)を添加し、37 $^{\circ}$ Cで4時間のインキュベーションの後、50 μ lの可溶性緩衝液(20%SDS、66%ジメチルホルムアミド、pH4.7)を添加し、吸光度(570nm)を測定した。次に、精製ヒトTNF- (ニュージャージー州ロッキーヒル(Rocky Hill, NJ)のペプロテック社(Protech, Inc.))を用いて得られた標準曲線からTNF- の放出レベルを計算した。活性化T細胞によって放出されたインターフェロン- γ を、サンドイッチ酵素結合免疫吸着検定法で測定した。25単位のIL2/ウェルを加えた刺激とともに、 5×10^4 T細胞/ウェルを100 μ lの培地中、37 $^{\circ}$ Cで24時間インキュベートした。次に、マウスモノクローナル抗体(カリフォルニア州カマリロ(Camarillo, CA)のバイオソース(BIOSOURCE))を用いる酵素結合免疫吸着検定法用に50 μ lの上澄みを採取した。

【0095】

細胞溶解活性のための好ましい検定法は、 ^{51}Cr 放出検定法である。典型的な検定法では、 T細胞の細胞溶解活性は、4時間の ^{51}Cr 放出検定法において、自己の正常および腫瘍標的細胞株、またはダウディ(Daudi)などの対照感受性標的細胞株およびラジ(Raji)などの対照耐性標的細胞株に対して測定される。特定の例では、 2×10^3 細胞/ウェルの量の標的細胞を用い、100 μ Ciの ^{51}Cr で60分間標識化した。エフェクター/標的(E/T)比は、30:1~3.75:1の範囲であった。特異的な溶解(百分率で表される)は、標準式[(実験的な自然放出/全自然放出) $\times 100$]を用いて計算される。

【0096】

考察されるように、本発明の方法は、通常、 T細胞活性を刺激することができる T細胞活性化剤と共に実行することができる。この刺激は、純粋な T細胞培養液中で T細胞を刺激することができる化合物を用いて以下で考察されるような T細胞に対する直接的な影響によって行うこともできるし、あるいは、この刺激は、IPPの蓄積をもたらすビスホスホネートなどの薬剤を用いる治療のごとき間接的なメカニズムによって行うこともできる。好ましくは、 T細胞活性化剤は、培養液中の T細胞クロ

ーン集団の T細胞の活性を調節することができる化合物である。好ましくは培養液中に T細胞活性化剤が 100 mM未満の濃度で存在するときに、 T細胞活性化剤は、 T細胞クローンの T細胞集団の活性をミリモル濃度で調節することができる。任意選択的に、好ましくは培養液中に T細胞活性化剤が 10 mM未満、あるいはより好ましくは 1 mM未満の濃度で存在するときに、 T細胞活性化剤は、 T細胞クローンの T細胞の活性をミリモル濃度で調節することができる。 T細胞の活性の調節は、好ましくはサイトカインの分泌、最も好ましくは本明細書中に記載される TNF- の分泌を評価することによって、任意の適切な手段で評価することができる。純粋な T細胞クローンの集団を得るための方法は、ダボドー (Davodeau) ら (1993 年) およびモロー (Moreau) ら (1986 年) に記載されており、その開示は参照によって本明細書中に援用される。好ましくは、活性化剤は、培養液中の T細胞の数の少なくとも 20%、50%またはそれ以上の増大、あるいはより好ましくは培養液中の T細胞の数の少なくとも 2 倍の増大を引き起こすことができる。

10

【0097】

一の具体例では、活性化剤は、V9V2 Tリンパ球を選択的に活性化することができる合成化学化合物であってもよい。V9V2 Tリンパ球の選択的な活性化は、化合物が特定の細胞集団に対する選択作用を有することを示し、好ましくは、V1 T細胞などの他の T細胞型よりも速い速度でまたは大きい程度まで V9V2 T細胞の活性化を増大させるか、あるいは他の T細胞型を実質的に活性化しない。かかる選択性は、インビトロの T細胞活性化検定法において評価されうる。かかる選択性は、本出願で開示されるように、好ましい化合物が V9V2 Tリンパ球の増殖または生物活性の選択的なまたは標的とされる活性化を引き起こし得ることを示唆する。

20

【0098】

(好ましいリン酸化抗原)

好ましい具体例では、リン酸化抗原は式 I の化合物であり、特に式 I ~ III に従う T細胞活性化剤であり、特に、BrHPP、CB rHPP、IPP、epoxPP、HDMAPP、C-HDMAPP、N-HDMAPP および H-angelylPP (化合物 A ~ G) からなる群から選択される T細胞活性化剤である。本発明の構成上、「式 I ~ III」という表現は、式 I ~ III から誘導される全ての化合物：I、II、IIa、III、IIIa、IIIa1、IIIa2、IIIa3、A、B、IIIb、IIIb1、IIIb2、IIIb3、C、IIIc、IIIc1、IIIc2、IIIc3、D、E、F および G を指定する。最も好ましくは、この化合物は、BrHPP、IPP、HDMAPP、C-HDMAPP、N-HDMAPP および H-angelylPP からなるリストから選択される。しかしながら、あまり効力のない T細胞活性化剤であるリン酸化抗原化合物の多くが利用可能であることが認められ、本発明に用いられてもよい。例えば、1 つの変形では、パミドロネート (独国ニュルンベルクのノバルティス (Novartis, Nuernberg, Germany)) またはゾレドロネートなどのビスホスホネート化合物が使用されてもよい。本発明で使用するためのその他の T細胞活性化剤は、国際公開第 95/20673 号パンフレットにおいて開示されるリン酸化抗原、イソペンテニルピロホスフェート (IPP) (米国特許第 5,639,653 号明細書) (2 つの上記文献の開示は、参照によって本明細書中に援用される)、ならびにアルキルアミン (例えば、エチルアミン、イソプロピルアミン (isopropylamine)、n-プロピルアミン、n-ブチルアミンおよびイソブチルアミンなど) である。イソブチルアミンおよび 3-アミノプロピルホスホン酸は、アルドリッチ (Aldrich) (イリノイ州シカゴ (Chicago, IL)) から得られる。

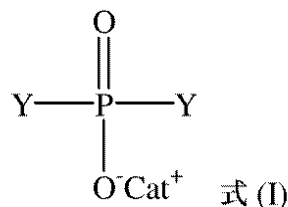
30

40

【0099】

一態様では、本発明によるリン酸化抗原は、式 (I) :

【化 1】



[式中、

Cat^+ は、1つの（またはいくつかの、同一のまたは異なる）有機またはミネラルカチオン（プロトンを含む）を表し、

Y は、 O^-Cat^+ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、またはより好ましくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基、基 - B - R、あるいはヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、核酸、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、単糖、オリゴ糖、多糖、脂肪酸、単純脂質、複合脂質、葉酸、テトラヒドロ葉酸、リン酸、イノシトール、ビタミン、補酵素、フラボノイド、アルデヒド、エポキシドおよびハロヒドリンからなる群から選択されるラジカルを表し、

B は、O、NH、CHF、 CF_2 もしくは CH_2 または $\text{R}_1 - \text{C} - \text{R}_2$ （ここで、 R_1 および R_2 は R のように定義されるが、それぞれ互いに独立して異なり得る）を表し、ならびに、

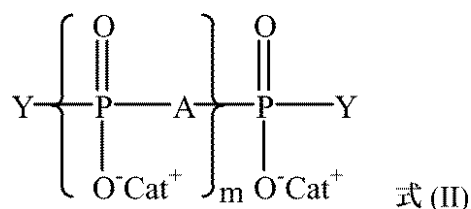
R は、任意で少なくとも1つのヘテロ原子で中断された線状、分枝状、または環式、芳香族もしくは非芳香族、飽和もしくは不飽和の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 炭化水素基であり、前記炭化水素基は、アルキル、アルキレニル、アルキニル、エポキシアルキル、アリール、複素環、アルコキシ、アシル、アルコール、カルボン酸基（ $-\text{COOH}$ ）、エステル、アミン、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）、アミド（ $-\text{CONH}_2$ ）、イミン、ニトリル、ヒドロキシル（ $-\text{OH}$ ）、アルデヒド基（ $-\text{CHO}$ ）、ハロゲン、ハロゲノアルキル、チオール（ $-\text{SH}$ ）、チオアルキル、スルホン、スルホキシド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される1つまたはいくつかの置換基により置換され得るアルキル、アルキレニル、アルキニル、好ましくはアルキルまたはアルキレンを含む。好ましくは、 R_1 および R_2 は、表1に示される R_1 および R_2 のいずれかのように定義される。]

の化合物を含む。

【0100】

もう1つの態様では、本発明によるリン酸化抗原は、式（II）：

【化 2】



[式中、

Cat^+ は、1つの（またはいくつかの、同一のまたは異なる）有機またはミネラルカチオン（プロトンを含む）を表し、

m は 1 ~ 3 の整数であり、

A は O、NH、または加水分解されることが可能な任意の基であり、

Y および B は上記の意味を有する。]

の化合物を含む。

【0101】

「独立して」という用語は、本明細書において、独立して適用される変化が適用間で独立して変化することを示す。従って、「R が炭素または窒素として独立して異なる」R -

10

20

30

40

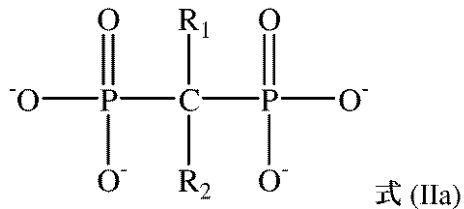
50

C - R などの化合物では、両方の R が炭素、両方の R が窒素、あるいは一方の R が炭素および他方の R が窒素であることが可能である。

【 0 1 0 2 】

さらなる具体例において、本発明および特に結晶相の製造方法は、本明細書で特に言及されるものと構造的に関連する化合物と共に使用するのに適することが認識されるであろう。好ましい具体例では、本発明は、ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似物または誘導物あるいはヌクレオチド様化合物ならびにビスホスホネート化合物も包含する。好ましい態様では、式 I I の化合物はビスホスホネート化合物であり、好ましくは式 I I a の化合物である。ビスホスホネート化合物は、好ましくは、式 (I I a) :

【 化 3 】



の構造を含む。

【 0 1 0 3 】

好ましくは、 R_1 および R_2 は、表 1 に示される R_1 および R_2 のいずれかのように定義される。

【 表 1 】

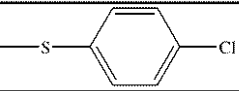
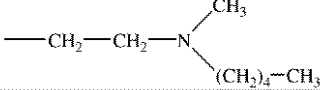
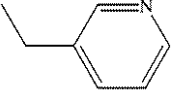
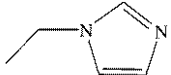
薬剤	R_1 側鎖	R_2 側鎖
エチドロネート	-OH	-CH ₃
クロドロネート	-Cl	-Cl
チルドロネート	-H	
パミドロネート	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
ネリドロネート	-OH	-(CH ₂) ₅ -NH ₂
オルパドロネート	-OH	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂
アレンドロネート	-OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
イバンドロネート	-OH	
リセドロネート	-OH	
ゾレドロネート	-OH	

表 1

【 0 1 0 4 】

好ましくは、ビスホスホネート型の化合物は、以下の化合物またはその医薬上許容される塩またはその水和物：3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロパン - 1 , 1 - ジホスホン酸 (パミドロン酸) 、例えばパミドロネート (A P D) と、3 - (N , N - ジメチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1 , 1 - ジホスホン酸、例えばジメチル - A P D と、4 - アミノ - 1 - ヒドロキシブタン - 1 , 1 - ジホスホン酸 (アレンドロン酸) 、例えばアレンドロネートと、1 - ヒドロキシ - エチデン - ビスホスホン酸、例えばエチドロネートと、1 - ヒドロキシ - 3 - (メチルペンチルアミノ) - プロピリデン - ビスホスホン酸、イバンドロン酸、例えばイバンドロネートと、6 - アミノ - 1 - ヒドロキシヘキサン - 1 , 1

- ジホスホン酸、例えばアミノ - ヘキシル - B P と、3 - (N - メチル - N - ペンチルアミノ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1 , 1 - ジホスホン酸、例えばメチル - ペンチル - A P D (= B M 2 1 . 0 9 5 5) と、1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾール - 1 イル) エタン - 1 , 1 - ジホスホン酸と、1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エタン - 1 , 1 - ジホスホン酸 (リセドロネート) 、例えばリセドロネート (N E - 1 0 2 4 4 または N E - 1 0 4 4 6 などのその N - メチルピリジニウム塩、例えば N - メチルピリジニウムヨージドを含む) と、1 - (4 - クロロフェニルチオ) メタン - 1 , 1 - ジホスホン酸 (チルドロン酸) 、例えばチルドロネートと、3 - [N - (2 - フェニルチオエチル) - N - メチルアミノ] - 1 - ヒドロキシプロパン - 1 , 1 - ジホスホン酸と、1 - ヒドロキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1 , 1 - ジホスホン酸、例えば E B 1 0 5 3 (レオ (L e o)) と、1 - (N - フェニルアミノチオカルボニル) メタン - 1 , 1 - ジホスホン酸、例えば F R 7 8 8 4 4 (フジサワ (F u j i s a w a)) と、5 - ベンゾイル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラゾール - 3 , 3 - ジホスホン酸テトラエチルエステル、例えば U - 8 1 5 8 1 (アップジョン (U p j o h n)) と、1 - ヒドロキシ - 2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 , 1 - ジホスホン酸、例えば Y M 5 2 9 と、1 , 1 - ジクロロメタン - 1 , 1 - ジホスホン酸 (クロドロネート) 、例えばクロドロネートとからなる群から選択される。好ましくは、ビスホスホネートは、T 細胞の活性化をもたらす化合物である。商品化されたビスホスホネートの例は、各分子についての R₁ および R₂ の同一性を含む上記の表 1 に示される。

【 0 1 0 5 】

ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似物または誘導物あるいはヌクレオチド様化合物はまた、本発明の方法に適合することが予想される。「ヌクレオチド」という用語は、リン酸基および交換可能な有機塩基 (置換ピリミジン (例えば、シトシン (C) 、チミン (T) またはウラシル (U)) または置換プリン (例えば、アデニン (A) またはグアニン (G)) のいずれかである) に結合した糖 (例えば、リボースまたはデオキシリボース) を含む分子を指すために使用される。ヌクレオチドはまた、C₅ - プロピン、ピリミジンおよび 7 - デアザ - 7 - 置換プリン修飾塩基などの置換プリンおよびピリミジンも含む (ワグナー (W a g n e r) R W 1 (1 9 9 6 年) N a t ; B i o t e c h n o l 1 4 : 8 4 0 - 4 頁) 。プリンおよびピリミジンは、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、およびウラシル、ならびに他の天然に存在するおよび天然に存在しない核酸塩基、置換および非置換の芳香族部分を含むが、これらだけに限定されない。「ヌクレオチド」という用語は、1 つ、2 つまたは 3 つのリン酸基を有するヌクレオチド (例えば、1 つ、2 つまたは 3 つのリン酸基を有するヌクレオシド) 、および他の有機塩基を含有するポリマーも含むものとし、例えば、d A T P 、d C T P 、d I T P 、d U T P 、d G T P 、d T T P などのデオキシリボヌクレオシドトリホスフェート、d A D P 、d C D P 、d I D P 、d U D P 、d G D P 、d T D P などのデオキシリボヌクレオシドジホスフェート d A M P 、d C M P 、d I M P 、d U M P 、d G M P 、d T M P などのデオキシリボヌクレオシドモノホスフェート、ならびに例えば [S] d A T P 、7 - デアザ - d G T P および 7 - デアザ - d A T P が含まれる。本明細書中で使用される「ヌクレオチド」という用語は、リボヌクレオシドトリホスフェート (例えば、r N T P) 、ジホスフェートおよびモノホスフェート (m o n o p h o s p a g e) およびこれらの誘導物も指す。リボヌクレオシドトリホスフェートの例には、A T P 、C T P 、G T P 、I T P および U T P が含まれるが、これらだけに限定されない。修飾塩基は、T、C、G、A および U などの DNA および RNA において通常見られる天然に存在する塩基とは化学的に異なるが、これらの天然に存在する塩基と基本的な化学構造を共有する塩基である。修飾ヌクレオシド塩基は、例えば、ヒポキサンチン、ウラシル、ジヒドロウラシル、偽ウラシル、2 - チオウラシル、4 - チオウラシル、5 - アミノウラシル、5 - (C₂ ~ C₆) - アルキルウラシル、5 - (C₂ ~ C₆) - アルケニルウラシル、5 - (C₂ ~ C₆) - アルキニルウラシル、5 - (ヒドロキシメチル) ウラシル、5 - クロロウラシル、5 - フルオロウラシル、5 - プロモウラシル、5 - ヒドロキシシトシン、5 - (C₂ ~ C₆) - アルキルシトシン、5 - (C

₂ ~ C₆) - アルケニルシトシン、5 - (C₂ ~ C₆) - アルキニルシトシン、5 - クロロシトシン、5 - フルオロシトシン、5 - プロモシトシン、(N) - 2 - ジメチルグアニン、2, 4 - ジアミノ - プリン、8 - アザプリン、置換 7 - デアザプリン、好ましくは 7 - デアザ - 7 - 置換および / または 7 - デアザ - 8 - 置換プリン、5 - ヒドロキシメチルシトシン、(N) - 4 - アルキルシトシン、例えば (N) - 4 - エチルシトシン、5 - ヒドロキシデオキシシチジン、(S) - ヒドロキシメチルデオキシシチジン、(N) - 4 - アルキルデオキシシチジン、例えば (N) - 4 - エチルデオキシシチジン、6 - チオデオキシグアニン、ならびにニトロピロール、C₅ - プロピニルピリミジンおよびジアミノプリンのデオキシリボヌクレオシド、例えば、2, 6 - ジアミノプリン、イノシン、5 - メチルシトシン、2 - アミノプリン、2 - アミノ - 6 - クロロプリン、ヒポキサンチンまたは天然ヌクレオシド塩基の他の修飾体から選択することができる。

【0106】

従って、ヌクレオシドまたはヌクレオシド類似物が少なくとも 1 つのリン酸を含む限りは、一般的には、ヌクレオシドおよびヌクレオシド類似物を本発明により使用することができる。例えば、ANA 317 (LB 80317) およびそのエステルプロドラッグ版の LB 80380 / ANA 380 は、グアニン-リン酸のリン酸ヌクレオシド類似物である。別の例は、ホスホノメトキシエチルプリンのヌクレオシド類似誘導物の MCC - 478 (LY 582563) である。MCC 0478 は、2 - アミノ - 9 - [2 - (ホスホノメトキシ)エチル] - 6 - (4 - メトキシフェニルチオ)プリンビス(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)エステルの構造を有し、野生型およびラミブジン耐性 HBV の治療において有用であった。さらにもう 1 つの例は、アデホビルジピボキシル (Adefovir Dipivoxil) である。アデホビルジピボキシルは dAMP の非環式類似物である。MCC - 478 (A) およびアデホビル (B) の化学構造は、キオコ・オノ・ニタ (Kioko Ono-Nita) ら, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002 年 8 月, 2602 - 2605 頁, 46 巻, 8 号に開示されており、化合物の化学構造および特性の開示は出典明示により本明細書中に援用される。さらにもう 1 つの例は、フマル酸テノホビルジソプロキシルである。テノホビルは、アデホビルジピボキシルと近い化学的な類似性を有する HBV ポリメラーゼおよび HIV 逆転写酵素の非環式ヌクレオチド阻害薬である。リン酸を含有するように修飾される類似物の例は、例えば、ラミブジン、エンテカビル、エムトリシタビン、エルブチタビン (Elvucitabine) および 2', 3' - ジデオキシ - 3' - フルオログアニン (FLG) を含むことができる。エンテカビルは HBV の複製を選択的に阻害するシクロペンチルグアニン類似物であり、エムトリシタビン (FTC) はフッ素化シトシン類似物 (ビリッヒ (Billich) A, *Curr Opin Investig Drugs*, 2001 年 5 月, 2 (5): 617 - 21 頁) であり、エルブチタビンは L - 立体配置のシチジン類似物であり、2', 3' - ジデオキシ - 3' - フルオログアニン (FLG) は、HIV - 1 および HBV の両方に阻害性であるデオキシグアニン類似物である。その他の例としては、L - ヌクレオシド類似物、L - デオキシチミジン (LdT; テルビブジン) および バリル - L - デオキシシチジン (val-LdC、バルトルチタビン (valtorcitabine)) があり、HBV の複製の強力な選択性の阻害薬の非常に有望な化合物である。さらなる例としては、イミダゾキノリンアミン、イミキモッド (化学名 1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 2 - (エトキシメチル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 - アミンまたは 4 - アミノ - 1 - イソブチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン、プロピリミン、イミダゾキノリンおよびイサトリビン (isatoribine)、特に、tol 様受容体 (TLR) 介在のシグナル伝達を介して少なくとも NK 細胞および / または樹状細胞を直接刺激するものが挙げられる。核酸を基とする化合物の例は、TLR 9 を介して作用する CpG オリゴヌクレオチドのごとき他の TLR 受容体を介在して作用すると考えられる。さらなる例として、ロキソリビン (loxoribine) (7 - アリル - 8 - オキソグアニン) などのグアニン類似物が挙げられる。ポーブ (Pope) ら, *Cellular Immunology*

10

20

30

40

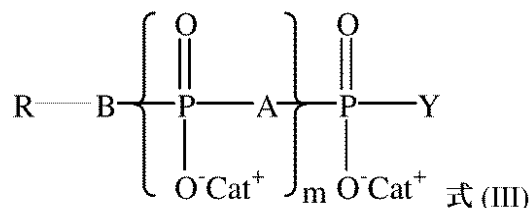
50

1995年, 162:2(333-339頁)およびポーブ(Pope)ら, Journal of Immunology 1993年, 151:6(3007-3017頁)。

【0107】

本発明による使用のための好ましいリン酸化抗原のさらなる例は、式(III)：

【化4】



10

[式中、

Cat⁺は、1つの(またはいくつかの、同一のまたは異なる)有機またはミネラルカチオン(プロトンを含む)を表し、

mは1~3の整数であり、

AはO、NH、または加水分解されることが可能な任意の基であり、

Yは、O⁻Cat⁺、C₁~C₃アルキル基、基-B-R、またはヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、核酸、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、単糖、オリゴ糖、多糖、脂肪酸、単純脂質、複合脂質、葉酸、テトラヒドロ葉酸、リン酸、イノシトール、ビタミン、補酵素、フラボノイド、アルデヒド、エポキシドおよびハロヒドリンからなる群から選択されるラジカルを表し、

20

Bは、O、NH、CHF、CF₂またはCH₂であり、ならびに

Rは、任意で少なくとも1つのヘテロ原子で中断された線状、分枝状、または環式、芳香族または非芳香族、飽和または不飽和のC₁~C₂₀炭化水素基であり、前記炭化水素基は、アルキル、アルキレニル、アルキニル、エポキシアルキル、アリール、複素環、アルコキシ、アシル、アルコール、カルボン酸基(-COOH)、エステル、アミン、アミノ基(-NH₂)、アミド(-CONH₂)、イミン、ニトリル、ヒドロキシル(-OH)、アルデヒド基(-CHO)、ハロゲン、ハロゲノアルキル、チオール(-SH)、チオアルキル、スルホン、スルホキシド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される1つまたはいくつかの置換基により置換され得るアルキル、アルキレニル、またはアルキニル、好ましくはアルキルまたはアルキレンを含む。最も好ましくは、前記リン酸化抗原化合物はT細胞活性化剤である。]

30

を含む。

【0108】

本発明による使用のために開示される式のいずれかの特定の具体例では、上記で定義されるごとき置換基は、上記で特定されるごとき置換基のうちの少なくとも1つにより置換される。

40

【0109】

好ましくは、置換基は、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルキレニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₂~C₆)エポキシアルキル、アリール、複素環、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₂~C₆)アシル、(C₁~C₆)アルコール、カルボン酸基(-COOH)、(C₂~C₆)エステル、(C₁~C₆)アミン、アミノ基(-NH₂)、アミド(-CONH₂)、(C₁~C₆)イミン、ニトリル、ヒドロキシル(-OH)、アルデヒド基(-CHO)、ハロゲン、(C₁~C₆)ハロゲノアルキル、チオール(-SH)、(C₁~C₆)チオアルキル、(C₁~C₆)スルホン、(C₁~C₆)スルホキシド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0110】

50

さらにより好ましくは、置換基は、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) エポキシアルキル、(C₂ ~ C₆) アルキレニル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₂ ~ C₆) アシル、(C₁ ~ C₆) アルコール、(C₂ ~ C₆) エステル、(C₁ ~ C₆) アミン、(C₁ ~ C₆) イミン、ヒドロキシル、アルデヒド基、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロゲノアルキル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0111】

さらにより好ましくは、置換基は、(C₃ ~ C₆) エポキシアルキル、(C₁ ~ C₃) アルコキシ、(C₂ ~ C₃) アシル、(C₁ ~ C₃) アルコール、(C₂ ~ C₃) エステル、(C₁ ~ C₃) アミン、(C₁ ~ C₃) イミン、ヒドロキシル、ハロゲン、(C₁ ~ C₃) ハロゲノアルキル、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。好ましくは、R は (C₃ ~ C₂₅) 炭化水素基であり、より好ましくは (C₅ ~ C₁₀) 炭化水素基である。

10

【0112】

本発明との関連では、「アルキル」という用語は、より具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、ヘンエイコシル、ドコシル、およびこれらのその他の異性体などの基を意味する。(C₁ ~ C₆) アルキルは、より具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびこれらのその他の異性体を意味する。(C₁ ~ C₃) アルキルは、より具体的には、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルを意味する。

20

【0113】

「アルケニル」という用語は少なくとも1つの不飽和エチレン結合を有する上記で定義したアルキル基を指し、「アルキニル」という用語は少なくとも1つの不飽和アセチレン結合を有する上記で定義したアルキル基を指す。(C₂ ~ C₆) アルキレンは、エテニル、プロペニル(1-プロペニルまたは2-プロペニル)、1-または2-メチルプロペニル、ブテニル(1-ブテニル、2-ブテニル、または3-ブテニル)、メチルブテニル、2-エチルプロペニル、ペンテニル(1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル)、ヘキセニル(1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル)、およびこれらの他の異性体を含む。(C₂ ~ C₆) アルキニルは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、または5-ヘキシニルおよびこれらの他の異性体を含む。

30

【0114】

「エポキシアルキル」という用語は、エポキシド基を有する上記で定義したアルキル基を指す。より詳しくは、(C₂ ~ C₆) エポキシアルキルは、エポキシエチル、エポキシプロピル、エポキシブチル、エポキシペンチル、エポキシヘキシル、およびこれらの他の異性体を含む。(C₂ ~ C₃) エポキシアルキルは、エポキシエチルおよびエポキシプロピルを含む。

40

【0115】

「アリール」基は、6 ~ 18 個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式芳香族炭化水素である。例としては、特に、フェニル、-ナフチル、-ナフチルまたはアントラセニル基が挙げられる。

【0116】

「複素環」基は、1またはそれ以上のヘテロ原子、好ましくは1 ~ 5 個の環内ヘテロ原子を含む5 ~ 8 個の環を含有する基である。これらは、単環式、二環式または三環式でよい。これらは芳香族でもそうでなくてもよい。好ましくは、R₅においてより具体的には、これらは芳香族複素環である。芳香族複素環の例としては、ピリジン、ピリダジン、ピ

50

リミジン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、チアジアゾールおよびトリアジン基が挙げられる。二環式の例としては、特に、キノリン、イソキノリンおよびキナゾリン基（2つの6員環）ならびにインドール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびインダゾール（6員環および5員環）が挙げられる。非芳香族複素環は、特にピペラジン、ピペリジンなどを含む。

【0117】

「アルコキシ」基は、 $-O-$ （エーテル）結合によって分子に結合された上記で定義したアルキル基に相当する。（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシおよびこれらの他の異性体を含む。（ $C_1 \sim C_3$ ）アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、およびイソプロピルオキシを含む。

10

【0118】

「アシル（Acyly）」基は、 $-CO-$ （カルボニル）基によって分子に結合された上記で定義したアルキル基に相当する。（ $C_2 \sim C_6$ ）アシルは、アセチル、プロピルアシル、ブチルアシル、ペンチルアシル、ヘキシルアシルおよびこれらの他の異性体を含む。（ $C_2 \sim C_3$ ）アシルは、アセチル、プロピルアシルおよびイソプロピルアシルを含む。

【0119】

「アルコール」基は、少なくとも1つのヒドロキシル基を含有する上記で定義したアルキル基に相当する。アルコールは、第1級、第2級または第3級であり得る。（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコールは、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノールおよびこれらの他の異性体を含む。（ $C_1 \sim C_3$ ）アルコールは、メタノール、エタノール、プロパノールおよびイソプロパノールを含む。

20

【0120】

「エステル」基は、 $-COO-$ （エステル）結合によって分子に結合された上記で定義したアルキル基に相当する。（ $C_2 \sim C_6$ ）エステルは、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル、ペンチルエステルおよびこれらの他の異性体を含む。（ $C_2 \sim C_3$ ）エステルは、メチルエステルおよびエチルエステルを含む。

【0121】

「アミン」基は、 $-N-$ （アミン）結合によって分子に結合された上記で定義したアルキル基に相当する。（ $C_1 \sim C_6$ ）アミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミンおよびこれらの他の異性体を含む。（ $C_1 \sim C_3$ ）アミンは、メチルアミン、エチルアミン、およびプロピルアミンを含む。

30

【0122】

「イミン」基は、 $(-C=N-)$ 結合を有する上記で定義したアルキル基に相当する。（ $C_1 \sim C_6$ ）イミンは、メチルイミン、エチルイミン、プロピルイミン、ブチルイミン、ペンチルイミン、ヘキシルイミンおよびこれらの他の異性体を含む。（ $C_1 \sim C_3$ ）イミンは、メチルイミン、エチルイミン、およびプロピルイミンを含む。

40

【0123】

ハロゲンは、Cl、Br、I、またはF、より好ましくはBrまたはFであり得る。

【0124】

「ハロゲノアルキル」基は、少なくとも1つのハロゲン原子を有する上記で定義したアルキル基に相当する。この基は、モノハロゲン化またはポリハロゲン化（同一のまたは異なるハロゲン原子を含有する）され得る。例えば、この基は、トリフルオロアルキル（ CF_3-R ）であり得る。（ $C_1 \sim C_6$ ）ハロゲノアルキルは、ハロゲノメチル、ハロゲノエチル、ハロゲノプロピル、ハロゲノブチル、ハロゲノペンチル、ハロゲノヘキシルおよびこれらの他の異性体を含む。（ $C_1 \sim C_3$ ）ハロゲノアルキルは、ハロゲノメチル、ハロゲノエチル、およびハロゲノプロピルを含む。

50

【0125】

「チオアルキル」基は、 $-S-$ （チオエーテル）結合によって分子に結合された上記で定義したアルキル基に相当する。 $(C_1 \sim C_6)$ チオアルキルは、チオメチル、チオエチル、チオプロピル、チオブチル、チオペンチル、チオヘキシルおよびこれらの他の異性体を含む。 $(C_1 \sim C_3)$ チオアルキルは、チオメチル、チオエチル、およびチオプロピルを含む。

【0126】

「スルホン」基は、 $-SOO-$ （スルホン）結合によって分子に結合された上記で定義したアルキル基に相当する。 $(C_1 \sim C_6)$ スルホンは、メチルスルホン、エチルスルホン、プロピルスルホン、ブチルスルホン、ペンチルスルホン、ヘキシルスルホンおよびこれらの他の異性体を含む。 $(C_1 \sim C_3)$ スルホンは、メチルスルホン、エチルスルホンおよびプロピルスルホンを含む。

10

【0127】

「スルホキシド」基は、 $-SO-$ （スルホキシド）基によって分子に結合された上記で定義したアルキル基に相当する。 $(C_1 \sim C_6)$ スルホキシドは、メチルスルホキシド、エチルスルホキシド、プロピルスルホキシド、ブチルスルホキシド、ペンチルスルホキシド、ヘキシルスルホキシドおよびこれらの他の異性体を含む。 $(C_1 \sim C_3)$ スルホキシドは、メチルスルホキシド、エチルスルホキシド、プロピルスルホキシドおよびイソプロピルスルホキシドを含む。

20

【0128】

「ヘテロ原子」は、N、S、またはOを示す。

【0129】

「ヌクレオシド」は、複素環の特定の位置、あるいはプリン（9 - 位）またはピリミジン（1 - 位）の天然の位置、あるいは類似物の同等の位置に結合されたペントースまたは変性ペントース部分で構成される化合物を指す。ヌクレオシドという用語は、アデノシン、チミン、ウリジン、シチジンおよびグアノシンを含むが、これらだけに限定されない。

【0130】

特定の具体例において、炭化水素基は、シクロペンタジエンまたはフェニルなどのシクロアルキレニル、あるいはフラン、ピロール、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラン、またはピラジンなどの複素環である。好ましくは、シクロアルキレニルまたは複素環は、シクロペンタジエン、ピロールまたはイミダゾールからなる群から選択される。特定の具体例では、シクロアルキレニルまたは複素環は、アルコールによって置換される。好ましくは、前記アルコールは $(C_1 \sim C_3)$ アルコールである。

30

【0131】

別の具体例では、炭化水素基は、1つまたはいくつかの二重結合を有するアルキレニルである。好ましくは、アルキレニル基は1つの二重結合を有する。好ましくは、アルキレニル基は $(C_3 \sim C_{10})$ アルキレニル基であり、より好ましくは $(C_4 \sim C_7)$ アルキレニル基である。好ましくは、前記アルキレニル基は少なくとも1つの官能基によって置換される。より好ましくは、官能基は、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、アルデヒド、 $(C_2 \sim C_3)$ アシル、または $(C_2 \sim C_3)$ エステルからなる群から選択される。より好ましい具体例では、炭化水素基は、基 $-CH_2OH$ によって置換されたブテニルである。任意選択的に、前記アルケニル基はアイソフォームのトランス（E）またはシス（Z）でよく、より好ましくはトランスアイソフォーム（E）である。最も好ましい具体例では、アルキレニル基は、（E）-4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルである。他の好ましい具体例では、アルキレニル基はイソペンテニル、ジメチルアリルアリルまたはヒドロキシジメチルアリルである。

40

【0132】

さらなる具体例では、炭化水素基は、アシルにより置換されたアルキル基である。より好ましくは、炭化水素基は、 $(C_1 \sim C_3)$ アシルによって置換された $(C_4 \sim C_7)$ ア

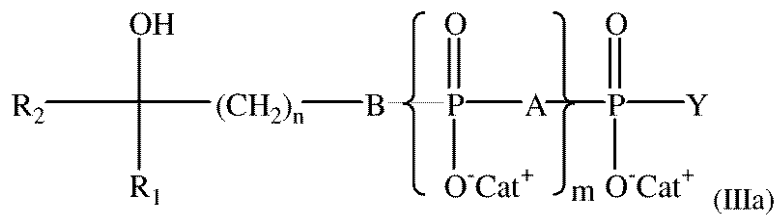
50

ルキル基である。

【 0 1 3 3 】

さらに好ましい具体例では、リン酸化抗原は式 (I I I a) :

【 化 5 】



10

[式中、

R_2 は、ハロゲン化 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$) アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$) アルコキシ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$) アルキル、ハロゲン化 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_3$) アシルまたは ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$) アルコキシ - ($\text{C}_2 \sim \text{C}_3$) アシルであり、

R_1 は、($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$) アルキル基であり、

m は、1 ~ 3 の整数であり、

n は、2 ~ 20 の整数であり、

A は、O、NH、または加水分解されることが可能な任意の基を表し、

B は、O、NH、CHF、 CF_2 または CH_2 を表し、

20

Y は、 $\text{O}^- \text{Cat}^+$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基、基 - B - R、またはヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、核酸、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、単糖、オリゴ糖、多糖、脂肪酸、単純脂質、複合脂質、葉酸、テトラヒドロ葉酸、リン酸、イノシトール、ビタミン、補酵素、フラボノイド、アルデヒド、エポキシドおよびハロヒドリンからなる群から選択されるラジカルを表し、

R は、任意選択的に少なくとも1つのヘテロ原子により中断された、線状、分枝状、または環式、芳香族または非芳香族、飽和または不飽和の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{50}$ 炭化水素基であり、前記炭化水素基は、アルキル、アルキレニル、アルキニル、エポキシアルキル、アリール、複素環、アルコキシ、アシル、アルコール、カルボン酸基 (- COOH)、エステル、アミン、アミノ基 (- NH₂)、アミド (- CONH₂)、イミン、ニトリル、ヒドロキシル (- OH)、アルデヒド基 (- CHO)、ハロゲン、ハロゲノアルキル、チオール (- SH)、チオアルキル、スルホン、スルホキシド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される1つまたはいくつかの置換基により置換され得るアルキル、アルキレニル、またはアルキニル、好ましくはアルキルまたはアルキレンを含む。最も好ましくは、前記リン酸化抗原化合物は T 細胞活性化剤であり、ならびに

30

Cat^+ は、1つの (またはいくつかの、同一のまたは異なる) 有機またはミネラルカチオン (プロトンを含む) を表す。]

を有する。

【 0 1 3 4 】

好ましくは、 R_2 は、ハロゲン化メチル (- CH₂ - X、X はハロゲン)、ハロゲン化 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_3$) アセチル、または ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$) アルコキシ - アセチルである。ハロゲン化メチルまたはアセチルは、モノ -、ジ -、またはトリ - ハロゲン化であり得る。より好ましくは、 R_2 は CH₂ - X 基であり、X はハロゲン原子を表す。好ましくは、 R_1 はメチルまたはエチル基である。より好ましくは、 R_1 はメチルである。好ましくは、A は O であり、そして B は O または CH₂ である。好ましくは、 n は 2 ~ 10、または 2 ~ 5 の整数である。より好ましい具体例では、 n は 2 である。好ましくは、 m は 1 または 2 である。より好ましくは、 m は 1 である。好ましくは、Y は、 $\text{O}^- \text{Cat}^+$ またはヌクレオシドである。より好ましくは、Y は $\text{O}^- \text{Cat}^+$ である。

40

【 0 1 3 5 】

最も好ましい具体例では、 n は 2 であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は、ハロゲン化メ

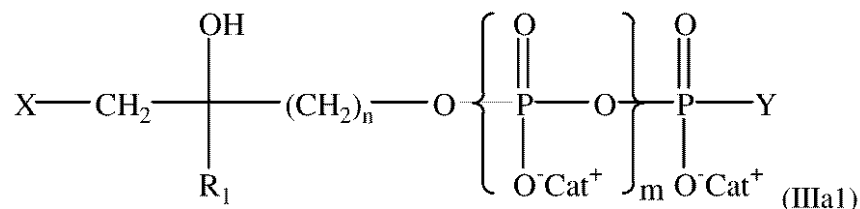
50

チル、より好ましくはモノハロゲン化メチル、さらにより好ましくは臭化メチルである。特に好ましい具体例では、 n は2であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 は臭化メチルである。最も好ましい具体例では、 R は3 - (プロモメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イルである。

【0136】

もう1つの具体例では、 R_2 は $CH_2 - X$ 基であり、 A および B は O を表す。

【化6】

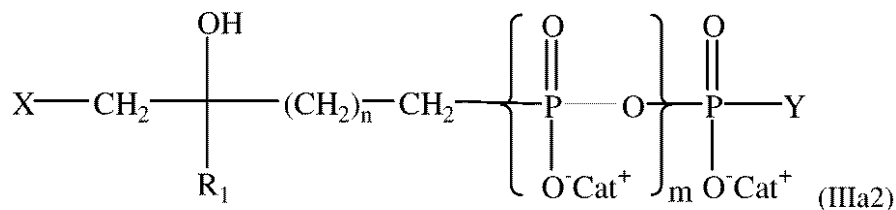


10

【0137】

もう1つの具体例では、 R_2 は $CH_2 - X$ 基であり、 A は O を表し、 B は CH_2 を表す。

【化7】



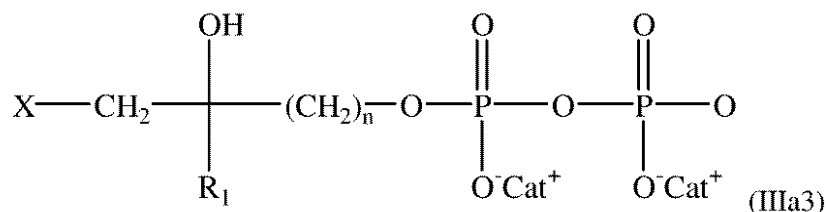
20

ここで、 R_1 、 X 、 n 、 m 、 Y および Cat^+ は上記の意味を有する。

【0138】

一の好ましい具体例では、リン酸化抗原は、式(IIIa3)：

【化8】



30

[式中、

X はハロゲン(好ましくは、 I 、 Br および Cl から選択される)であり、 R_1 はメチルまたはエチル基であり、 Cat^+ は1つの(またはいくつかの、同一のまたは異なる)有機またはミネラルカチオン(プロトンを含む)を表し、 n は2~20の整数である。好ましくは、 R_1 はメチルである。好ましくは、 n は2である。好ましくは、 X は臭化物である。]

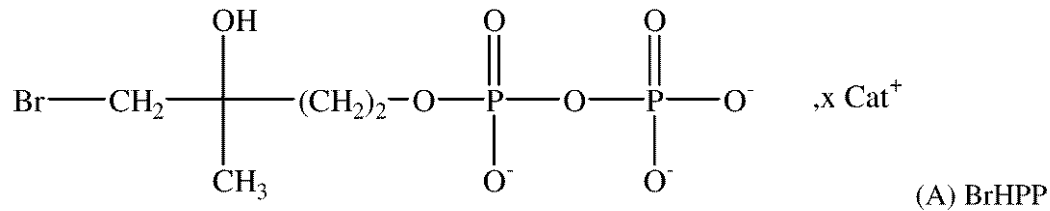
の化合物を含む。

【0139】

最も好ましい具体例では、リン酸化抗原は、式(A)：

40

【化 9】



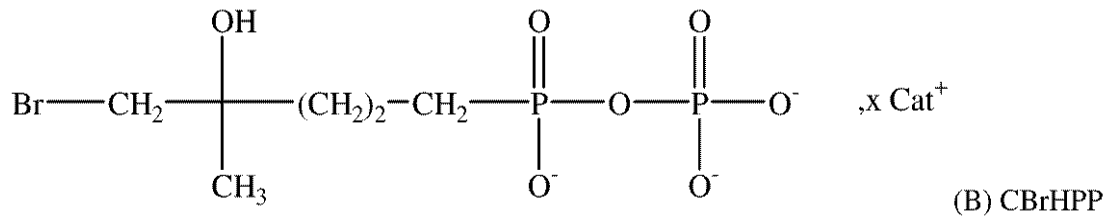
の化合物を含む。好ましくは、 $x \text{ Cat}^+$ は 1 個または 2 個の Na^+ である。

【0140】

10

別の最も好ましい具体例では、リン酸化抗原は、式 (B) :

【化 10】



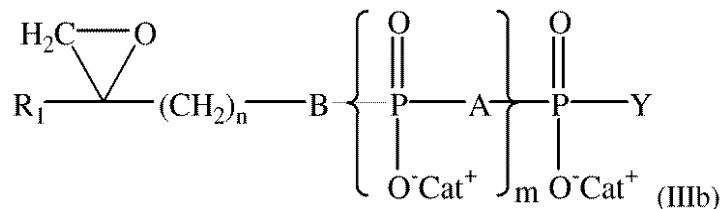
20

の化合物を含む。好ましくは、 $x \text{ Cat}^+$ は 1 個または 2 個の Na^+ である。

【0141】

さらに好ましい具体例では、リン酸化抗原は、式 (IIIb) :

【化 11】



30

[式中、

n は、2 ~ 20 の整数であり、

m は、1 ~ 3 の整数であり、

R_1 は、メチルまたはエチル基であり、

A は、 O 、 NH 、または加水分解可能な任意の基を表し、

B は、 O 、 NH 、 CHF 、 CF_2 または CH_2 を表し、

Y は、 O^-Cat^+ 、ヌクレオシド、またはラジカル - $\text{B} - \text{R}$ であり、ここで、 R は上記の意味を有し、ならびに

Cat^+ は、1 つの (またはいくつかの、同一のまたは異なる) 有機またはミネラルカチオン (プロトンを含む) を表す。]

40

を有する。

【0142】

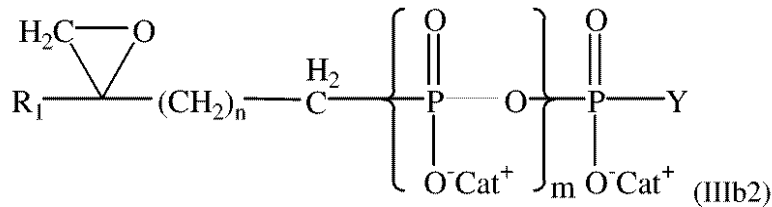
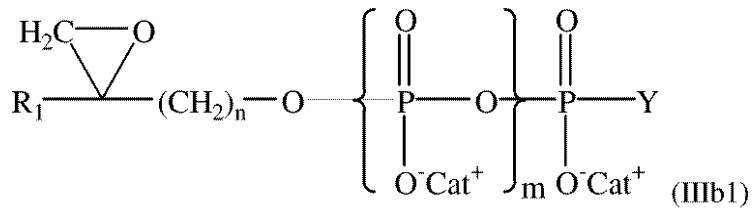
好ましくは、 n は 2 ~ 10、または 2 ~ 5 の整数である。より好ましい具体例では、 n は 2 である。好ましくは、 R_1 はメチルである。好ましくは、 Y は、 O^-Cat^+ 、またはヌクレオシドである。より好ましくは、 Y は O^-Cat^+ である。好ましくは、 B は O 、 NH または CH_2 である。より好ましくは、 B は O である。好ましくは、 A は O である。好ましくは、 m は 1 または 2 である。より好ましくは、 m は 1 である。

【0143】

例えば、リン酸化抗原は、式 (IIIb1) または (IIIb2) :

50

【化 1 2】



10

[式中、

R₁、n、m、YおよびCat⁺は上記の意味を有する。]

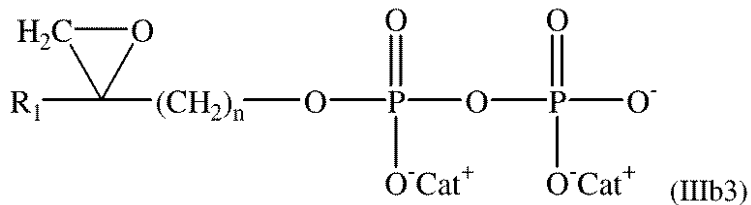
の化合物を含んでもよい。

【0144】

別の好ましい具体例では、リン酸化抗原は、式(IIIb3)：

【化 1 3】

20



[式中、

R₁はメチルまたはエチル基であり、CAT⁺は1つの(またはいくつかの、同一のまたは異なる)有機またはミネラルカチオン(プロトンを含む)を表し、nは2~20の整数

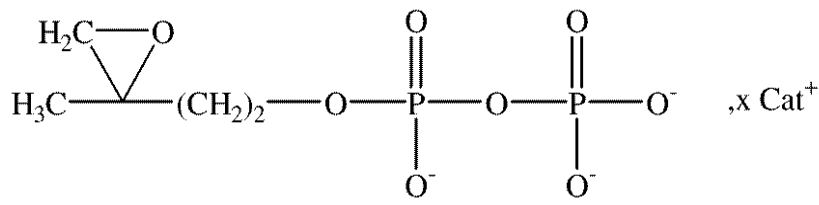
30

の化合物を含む。

【0145】

別の好ましい具体例では、リン酸化抗原は、式(C)：

【化 1 4】



(C) EpoxPP

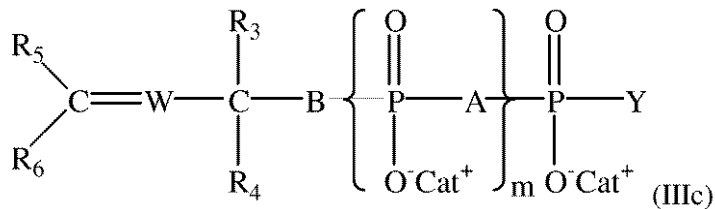
40

の化合物を含む。好ましくは、xCat⁺は、1個または2個のNa⁺である。

【0146】

さらに好ましい具体例では、リン酸化抗原は、式(IIIc)：

【化 1 5】



[式中、

10

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_7 は、互いに独立して水素原子または ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$) アルキル基を表し、

R_6 は、($\text{C}_2 \sim \text{C}_3$) アシル、アルデヒド、($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$) アルコール、または ($\text{C}_2 \sim \text{C}_3$) エステルであり、

W は、 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{N}-$ または $-\text{C}-\text{R}_7$ であり、

B は、 O 、 NH 、 CHF 、 CF_2 または CH_2 であり、

A は、 O 、 NH 、または加水分解可能な任意の基を表し、

m は、1 ~ 3 の整数であり、

Y は、 O^-Cat^+ 、ヌクレオシド、またはラジカル - $\text{B}-\text{R}$ であり、ここで R は上記の意味を有し、

20

Cat^+ は、1 つの (またはいくつかの、同一のまたは異なる) 有機またはミネラルカチオン (プロトンを含む) を表す。]

を有する。

【0147】

より好ましくは、 R_3 および R_5 はメチルであり、 R_4 は水素である。より好ましくは、 R_6 は $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_3$ または $-\text{CO}-\text{OCH}_3$ である。任意選択的に、 W と C の間の二重結合は、トランス (E) またはシス (Z) のコンホメーションである。より好ましくは、 W と C の間の二重結合は、トランス (E) のコンホメーションである。

【0148】

30

基 Y は、プロドラッグの設計を可能にし得る。そのため、 Y は、目的の特定領域で切断され得る酵素分解性の (*enzymolabile*) 基である。基 Y は標的基であってもよい。好ましい具体例では、 Y は、 O^-Cat^+ 、基 - $\text{B}-\text{R}$ 、あるいは、ヌクレオシド、単糖、エポキシドおよびハロヒドリンからなる群から選択されるラジカルである。好ましくは、 Y は酵素分解性の基である。好ましくは、 Y は、 O^-Cat^+ 、基 - $\text{B}-\text{R}$ 、またはヌクレオシドである。第一の好ましい具体例では、 Y は O^-Cat^+ である。第二の好ましい具体例では、 Y はヌクレオシドである。

【0149】

好ましい具体例では、 Cat^+ は、 H^+ 、 Na^+ 、 NH_4^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{NH}^+$ である。

40

【0150】

好ましい具体例では、 A は O または NH である。より好ましくは、 A は O である。

【0151】

好ましい具体例では、 B は O 、 NH または CH_2 である。

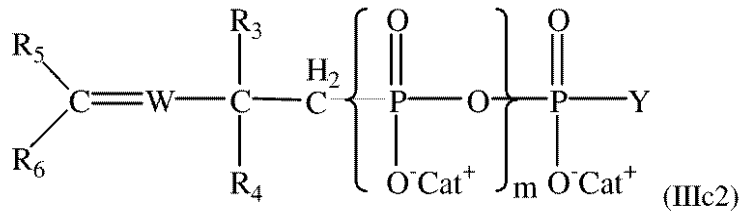
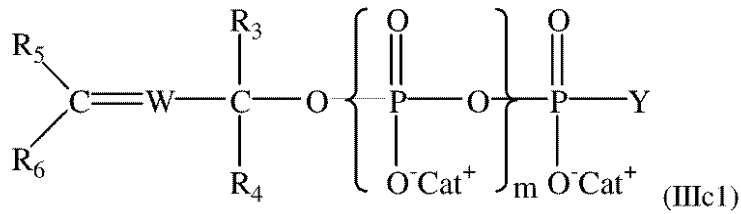
【0152】

好ましい具体例では、 m は 1 または 2 である。より好ましくは、 m は 1 である。

【0153】

もう 1 つの実施例では、リン酸化抗原は、式 (IIIc1) または (IIIc2) :

【化 1 6】



10

[式中、

R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、W、m、YおよびCat⁺は、上記の意味を有する。

]

の化合物を含む。

【0154】

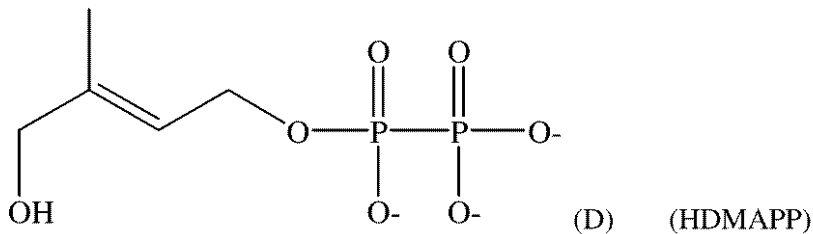
好ましい具体例では、Wは -CH- である。好ましくは、R₃ および R₄ は水素である。好ましくは、R₅ はメチルである。好ましくは、R₆ は -CH₂-OH である。

20

【0155】

別の好ましい具体例では、リン酸化抗原は、式(D)：

【化 1 7】



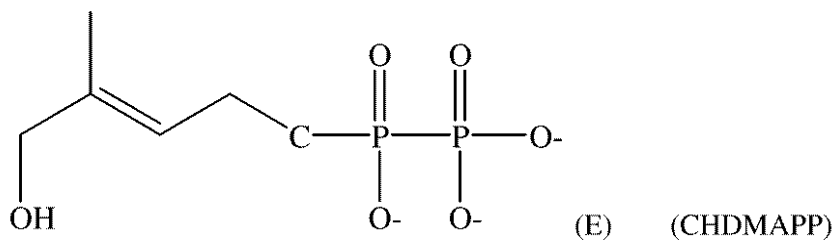
30

の化合物を含む。

【0156】

さらに別の好ましい具体例では、酸化抗原は、式(E)：

【化 1 8】



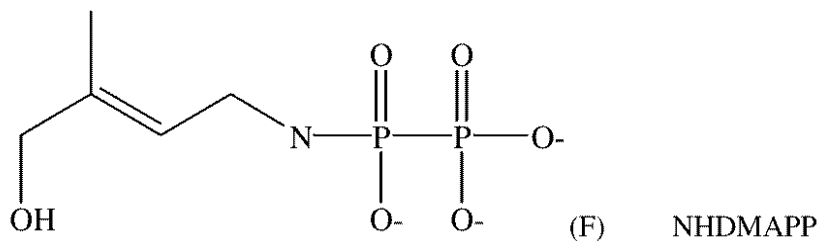
40

の化合物を含む。

【0157】

さらに別の好ましい具体例では、リン酸化抗原は、式(F)：

【化 19】



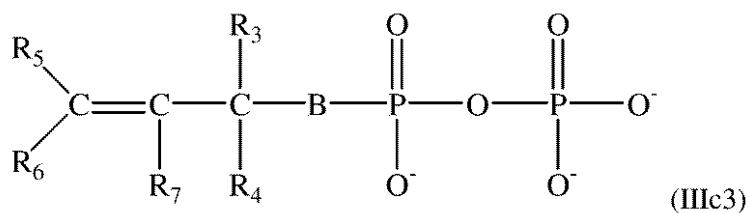
の化合物を含む。

10

【0158】

もう1つの例では、リン酸化抗原は、式 (IIIc3) :

【化 20】



20

[式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および B は上記で言及した意味を有する。]

の化合物を含む。

【0159】

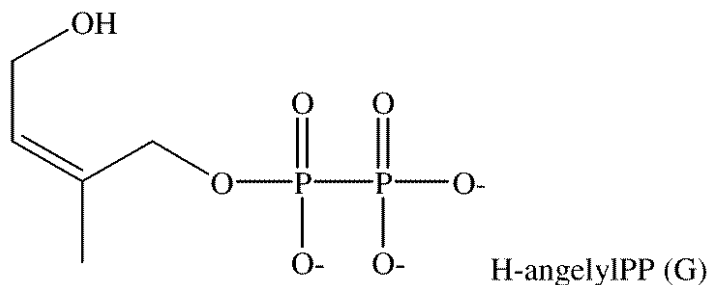
好ましくは、 R_3 および R_4 は水素である。好ましくは、 R_6 および R_7 はメチルである。好ましくは、 R_5 は $-CH_2-OH$ である。好ましくは、B は CH_2 、 NH または O である。

【0160】

好ましい具体例では、リン酸化抗原は、式：

30

【化 21】



40

の化合物を含む。

【0161】

化合物の特定の例はまた、(E) 1 - ピロホスホノブタ - 1, 3 - ジエン、(E) 1 - ピロホスホノペンタ - 1, 3 - ジエン、(E) 1 - ピロホスホノ - 4 - メチルペンタ - 1, 3 - ジエン、(E, E) 1 - ピロホスホノ - 4, 8 - ジメチルノナ - 1, 3, 7 - トリエン、(E, E, E) 1 - ピロホスホノ - 4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 1, 3, 7, 11 - テトラエン、(E, E) 1 - トリホスホノ - 4, 8 - ジメチルノナ - 1, 3, 7 - トリエン、4 - トリホスホノ - 2 - メチルブテン、
 , - ジ - [3 - メチルペンタ - 3 - エニル] - ピロホスホネート、1 - ピロホスホノ - 3 - メチルブタ - 2 - エン、
 , - ジ - [3 - メチルブタ - 2 - エニル] - トリホスホネート、
 , - ジ - [3 - メ

50

チルブタ - 2 - エニル] - ピロホスホネート、アリル - ピロホスホネート、アリル - トリホスホネート、
 , - ジ - アリル - ピロホスホネート、
 , - ジ - アリル - トリホスホネート、(E, E) 4 - [(5' - ピロホスホノ - 6' - メチル - ペンタ - 2', 4' - ジエニルオキシメチル) - フェニル] - フェニル - メタノン、(E, E) 4 - [(5' - トリホスホノ - 6' - メチル - ペンタ - 2', 4' - ジエニルオキシメチル) - フェニル] - フェニル - メタノン、(E, E, E) [4 - (9' - ピロホスホノ - 2', 6' - ジメチル - ノナ - 2', 6', 8' - トリエニルオキシメチル) - フェニル] - フェニル - メタノン、(E, E, E) [4 - (9' - ピロホスホノ - 2', 6', 8' - トリメチル - ノナ - 2', 6', 8' - トリエニルオキシメチル) - フェニル] - フェニル - メタノン、5 - ピロホスホノ - 2 - メチペンテン、5 - トリホスホノ - 2 - メチペンテン、
 , - ジ - [4 - メチルペンタ - 4 - エニル] - トリホスホネート、5 - ピロホスホノ - 2 - メチペンタ - 2 - エン、5 - トリホスホノ - 2 - メチペンタ - 2 - エン、9 - ピロホスホノ - 2, 6 - ジメチノナ - 2, 6 - ジエン、9 - トリホスホノ - 2, 6 - ジメチノナ - 2, 6 - ジエン、
 , - ジ - [4, 8 - ジメチルノナ - 2, 6 - ジエニル] - トリホスホネート、4 - ピロホスホノ - 2 - メチブテン、4 - メチル - 2 - オキサ - ペンタ - 4 - エニルオキシメチルピロホスフェート、4 - メチル - 2 - オキサ - ペンタ - 4 - エニルオキシメチルトリホスフェート、
 , - ジ - [4 - メチル - 2 - オキサ - ペンタ - 4 - エニルオキシメチル] - ピロホスフェート、および
 , - ジ - [4 - メチル - 2 - オキサ - ペンタ - 4 - エニルオキシメチル] - トリホスフェートを含む。

10

20

【0162】

他の特定の具体例では、リン酸化抗原は、3 - (ハロメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イル - ジホスフェート、3 - (ハロメチル) - 3 - ペンタノール - 1 - イル - ジホスフェート、4 - (ハロメチル) - 4 - ペンタノール - 1 - イル - ジホスフェート、4 - (ハロメチル) - 4 - ヘキサノール - 1 - イル - ジホスフェート、5 - (ハロメチル) - 5 - ヘキサノール - 1 - イル - ジホスフェート、5 - (ハロメチル) - 5 - ヘプタノール - 1 - イル - ジホスフェート、6 - (ハロメチル) - 6 - ヘプタノール - 1 - イル - ジホスフェート、6 - (ハロメチル) - 6 - オクタノール - 1 - イル - ジホスフェート、7 - (ハロメチル) - 7 - オクタノール - 1 - イル - ジホスフェート、7 - (ハロメチル) - 7 - ノナノール - 1 - イル - ジホスフェート、8 - (ハロメチル) - 8 - ノナノール - 1 - イル - ジホスフェート、8 - (ハロメチル) - 8 - デカノール - 1 - イル - ジホスフェート、
 9 - (ハロメチル) - 9 - デカノール - 1 - イル - ジホスフェート、9 - (ハロメチル) - 9 - ウンデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、10 - (ハロメチル) - 10 - ウンデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、10 - (ハロメチル) - 10 - ドデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、11 - (ハロメチル) - 11 - ドデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、11 - (ハロメチル) - 11 - トリデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、12 - (ハロメチル) - 12 - トリデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、12 - (ハロメチル) - 12 - テトラデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、13 - (ハロメチル) - 13 - テトラデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、13 - (ハロメチル) - 13 - ペンタデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、14 - (ハロメチル) - 14 - ペンタデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、14 - (ハロメチル) - 14 - ヘキサデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、15 - (ハロメチル) - 15 - ヘキサデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、15 - (ハロメチル) - 15 - ヘプタデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、16 - (ハロメチル) - 16 - ヘプタデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、16 - (ハロメチル) - 16 - オクタデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、17 - (ハロメチル) - 17 - オクタデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、17 - (ハロメチル) - 17 - ノナデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、18 - (ハロメチル) - 18 - ノナデカノール - 1 - イル - ジホスフェート、18 - (ハロメチル) - 18 - エイコサノール - 1 - イル - ジホスフェート、19 - (ハロメチル) - 19 - エイコサノール - 1 - イル - ジホスフェート、19 - (ハロメチル) - 19 - ヘンエイコサノール - 1 - イル - ジホスフェート、20 - (ハロメチル) - 20 - ヘンエイコサノール - 1 -

30

40

50

イル - ジホスフェート、20 - (ハロメチル) - 20 - ドコサノール - 1 - イル - ジホスフェート、21 - (ハロメチル) - 21 - ドコサノール - 1 - イル - ジホスフェート、および 21 - (ハロメチル) - 21 - トリコサノール - 1 - イル - ジホスフェートからなる群から選択されうる。

【0163】

より特定すると、リン酸化抗原は、3 - (プロモメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イル - ジホスフェート (BrHPP)、5 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチルピロホスホネート (CBrHPP)、3 - (ヨードメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イル - ジホスフェート (IHPP)、3 - (クロロメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イル - ジホスフェート (ClHPP)、3 - (プロモメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イル - トリホスフェート (BrHPPP)、3 - (ヨードメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イル - トリホスフェート (IHPPP)、
、
- ジ - [3 - (プロモメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イル] - トリホスフェート (diBrHTP)、および
、
- ジ - [3 - (ヨードメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イル] - トリホスフェート (diIHTP) からなる群から選択されうる。

10

【0164】

別の特定の具体例では、リン酸化抗原は、3, 4 - エポキシ - 3 - メチル - 1 - ブチル - ジホスフェート (Epo x - PP)、3, 4, - エポキシ - 3 - メチル - 1 - ブチル - トリホスフェート (Epo x - PPP)、
、
- ジ - 3, 4, - エポキシ - 3 - メチル - 1 - ブチル - トリホスフェート (ジ - Epo x - TP)、3, 4 - エポキシ - 3 - エチル - 1 - ブチル - ジホスフェート、4, 5 - エポキシ - 4 - メチル - 1 - ペンチル - ジホスフェート、4, 5 - エポキシ - 4 - エチル - 1 - ペンチル - ジホスフェート、5, 6 - エポキシ - 5 - メチル - 1 - ヘキシル - ジホスフェート、5, 6 - エポキシ - 5 - エチル - 1 - ヘキシル - ジホスフェート、6, 7 - エポキシ - 6 - メチル - 1 - ヘプチル - ジホスフェート、6, 7 - エポキシ - 6 - エチル - 1 - ヘプチル - ジホスフェート、7, 8 - エポキシ - 7 - メチル - 1 - オクチル - ジホスフェート、7, 8 - エポキシ - 7 - エチル - 1 - オクチル - ジホスフェート、8, 9 - エポキシ - 8 - メチル - 1 - ノニル - ジホスフェート、8, 9 - エポキシ - 8 - エチル - 1 - ノニル - ジホスフェート、9, 10 - エポキシ - 9 - メチル - 1 - デシル - ジホスフェート、9, 10 - エポキシ - 9 - エチル - 1 - デシル - ジホスフェート、10, 11 - エポキシ - 10 - メチル - 1 - ウンデシル - ジホスフェート、10, 11 - エポキシ - 10 - エチル - 1 - ウンデシル - ジホスフェート、11, 12 - エポキシ - 11 - メチル - 1 - ドデシル - ジホスフェート、11, 12 - エポキシ - 11 - エチル - 1 - ドデシル - ジホスフェート、12, 13 - エポキシ - 12 - メチル - 1 - トリデシル - ジホスフェート、12, 13 - エポキシ - 12 - エチル - 1 - トリデシル - ジホスフェート、13, 14 - エポキシ - 13 - メチル - 1 - テトラデシル - ジホスフェート、13, 14 - エポキシ - 13 - エチル - 1 - テトラデシル - ジホスフェート、14, 15 - エポキシ - 14 - メチル - 1 - ペンタデシル - ジホスフェート、14, 15 - エポキシ - 14 - エチル - 1 - ペンタデシル - ジホスフェート、15, 16 - エポキシ - 15 - メチル - 1 - ヘキサデシル - ジホスフェート、15, 16 - エポキシ - 15 - エチル - 1 - ヘキサデシル - ジホスフェート、16, 17 - エポキシ - 16 - メチル - 1 - ヘプタデシル - ジホスフェート、16, 17 - エポキシ - 16 - エチル - 1 - ヘプタデシル - ジホスフェート、17, 18 - エポキシ - 17 - メチル - 1 - オクタデシル - ジホスフェート、17, 18 - エポキシ - 17 - エチル - 1 - オクタデシル - ジホスフェート、18, 19 - エポキシ - 18 - メチル - 1 - ノナデシル - ジホスフェート、18, 19 - エポキシ - 18 - エチル - 1 - ノナデシル - ジホスフェート、19, 20 - エポキシ - 19 - メチル - 1 - エイコシル - ジホスフェート、19, 20 - エポキシ - 19 - エチル - 1 - エイコシル - ジホスフェート、20, 21 - エポキシ - 20 - メチル - 1 - ヘンエイコシル - ジホスフェート、20, 21 - エポキシ - 20 - エチル - 1 - ヘンエイコシル - ジホスフェート、21, 22 - エポキシ - 21 - メチル - 1 - ドコシル - ジホスフェート、および 21, 22 - エポキシ - 21 - エチル - 1 - ドコシル - ジホスフェ

20

30

40

50

ートからなる群から選択されうる。

【0165】

さらなる特定の具体例では、リン酸化抗原は、3, 4 - エポキシ - 3 - メチル - 1 - ブチル - ジホスフェート (Epo x - PP)、3, 4, - エポキシ - 3 - メチル - 1 - ブチル - トリホスフェート (Epo x - PPP)、, - ジ - 3, 4, - エポキシ - 3 - メチル - 1 - ブチル - トリホスフェート (ジ - Epo x - TP)、およびウリジン 5' - トリホスフェート - (3, 4 - エポキシメチルブチル) (Epo x - UTP) からなる群から選択されうる。

【0166】

別の好ましい具体例では、リン酸化抗原は、(E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブテニルピロホスフェート (HDMAPP) および (E) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタ - 3 - エニルピロホスホネート (CHDMAPP) からなる群から選択することができる。

10

【0167】

これらの化合物は、当該技術分野においてそれ自体が既知の様々な技術により製造されてもよく、そのいくつかは、PCT公報、国際公開第00/12516号パンフレット、国際公開第00/12519号パンフレット、国際公開第03/050128号パンフレット、国際公開第02/083720号パンフレットおよび国際公開第03/009855号パンフレットに開示されており、出典明示により本明細書中に援用される。

【0168】

20

一の好ましい具体例では、リン酸化抗原は T細胞活性化剤であり、PCT公報、国際公開第00/12516号パンフレット、国際公開第00/12519号パンフレット、国際公開第03/050128号パンフレット、国際公開第02/083720号パンフレット、国際公開第03/009855号パンフレットおよび国際公開第05/054258号パンフレットのいずれかに記載される化合物であり、その式および特定の構造ならびに合成方法の開示は、出典明示により本明細書中に援用される。別の好ましい具体例では、リン酸化抗原は T細胞活性化剤であり、HDMAPP、CHDMAPP、NHDMAPP、H - anglelyl PP、Epo x - PP、BrHPP および CBrHPP からなる群から選択される化合物である。

【0169】

30

代替的に、T細胞活性化剤としての作用をあまり有さないが、本発明の使用のためのその他の活性化剤は、国際公開第95/20673号パンフレットに開示されるリン酸化抗原、イソペンテニルピロホスフェート (IPP) (米国特許第5,639,653号) および 3 - メチルブタ - 3 - エニルピロホスホネート (C - IPP) である。いずれの参考文献も出典明示により本発明中に援用される。また、リン酸部分を含有し、T細胞阻害薬としての機能を果たす化合物も包含され、一例として、米国特許第6,624,151号B1に開示される化合物があり、出典明示により本明細書中に援用される。

【0170】

化合物およびそれらの合成に関連する上記の参考文献は各々、出典明示により本明細書中に援用される。

40

【0171】

(段階1: 酸性化 (好ましくは、カチオン性樹脂を用いる))

この最初の段階では、リン酸化抗原化合物は溶液中、好ましくは水溶液またはヒドロアルコール溶液中で提供される。酸性化のために使用することができるカチオン樹脂には、一般に、任意の強酸性カチオン樹脂、例えば、シグマ・アルドリッチ (Sigma Aldrich) などの業者から入手可能なダウエックス (Dowex) 50WX8が含まれる。

【0172】

(段階2: 有機塩基溶液による塩化)

次いで、酸性化されたリン酸化抗原組成物は、有機塩基溶液の組成物を添加することに

50

よって塩化または中和される。用いることができる適切な有機塩基は、例えば、「有機塩基」と表題した欄で挙げたものを含む。疎水性塩基の場合には、塩溶液の均一性を保証するため、この段階の前にリン酸化抗原の水溶液に対して共溶媒を添加することが必要なこともある。

【 0 1 7 3 】

医薬上許容できない塩基と許容できる塩基とを後の段階で交換することを回避することによりヒトに投与することが予定される組成物の製造方法を単純化するために、ベンザチンなどの医薬上許容される有機塩基を使用することが好ましいこともある。

【 0 1 7 4 】

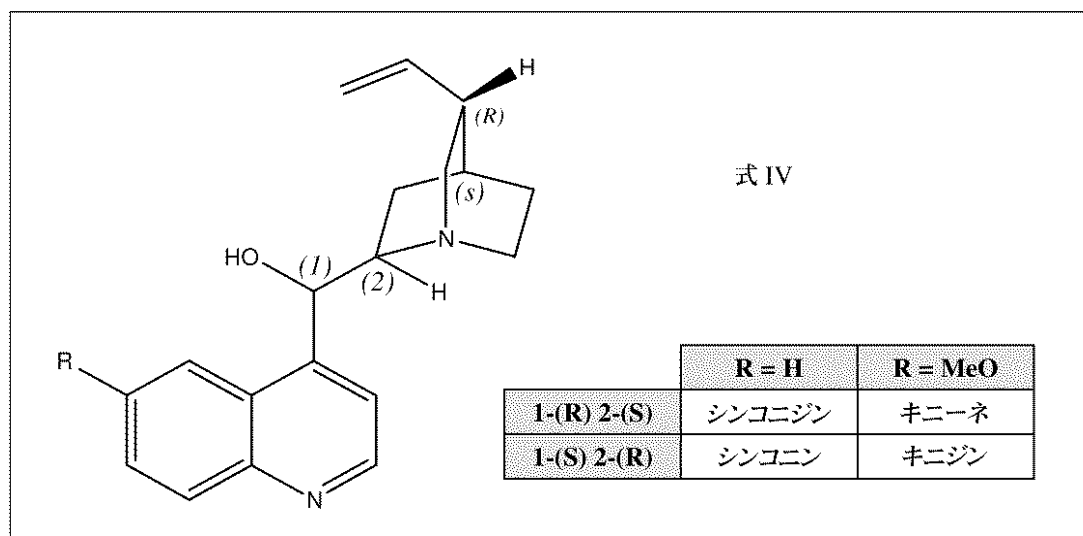
(有機塩基)

例として有機塩基のいくつかが記載されており、構造的に関連する化合物は同様の特性を有し、同様に用いることができ、かかる化合物が本発明の範囲内であることが理解されるであろう。適する有機塩基の好ましい例としては、キニーネ、シンコニジン、シンコニンおよびキニジンを含むがこれらに限定されないキナの天然アルカロイド；8 - ヒドロキシ - キノリンおよび5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリンを含むがこれらに限定されないキノリン塩基；ベンザチン、プロカイン、N - メチル - D - グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、ならびに塩基性および極性アミノ酸、例えばリジンおよびアルギニンを含むがこれらに限定されない医薬上許容される塩基が挙げられる。

【 0 1 7 5 】

キナの天然アルカロイド

【 化 2 2 】



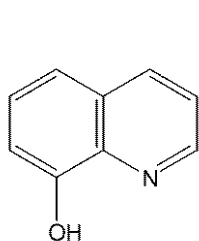
一例では、リン酸化抗原化合物を塩化するために、キナの天然アルカロイドが用いられ、好ましくは、前記塩基は、キニーネ、シンコニジン、シンコニン、およびキニジンからなる群から選択される。好ましくは、キナの天然アルカロイドは、式 I V の化合物を含む。

【 0 1 7 6 】

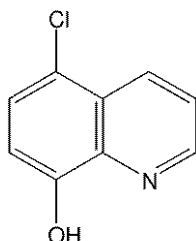
キノリン塩基

別の好ましい例では、リン酸化抗原化合物を塩化するために、キノリン塩基、好ましくは8 - ヒドロキシ - キノリンおよび5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - キノリンからなる群から選択される塩基が用いられる。

【化 2 3】



8-ヒドロキシ-キノリン



5-クロロ-8-ヒドロキシ-キノリン

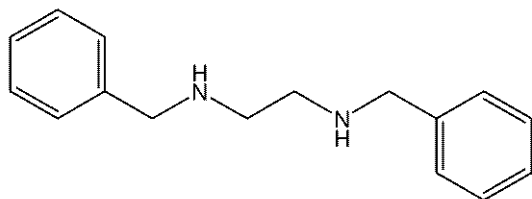
10

【0177】

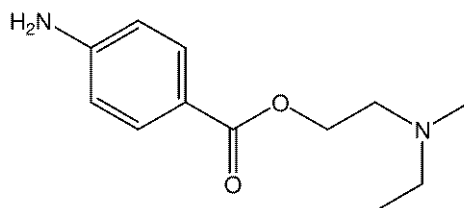
医薬上許容される塩基

別の好ましい例では、リン酸化抗原化合物を塩化するために、医薬上許容される塩基、好ましくは、ベンザチン、プロカイン、N-メチル-D-グルカミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、ピペラジン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ベタイン、ならびに塩基性および極性アミノ酸、例えばリジンおよびアルギニンからなる群から選択される塩基が用いられる。

【化 2 4】

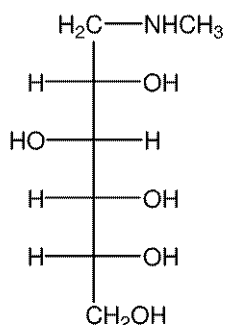


ベンザチン

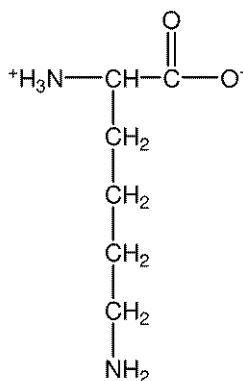


プロカイン

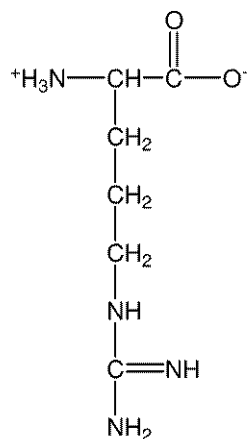
20



N-メチル-D-グルカミン



リジン



アルギニン

30

【0178】

(段階3: 溶媒の蒸発(蒸留): 固体状態の形成(アモルファスまたは半結晶性))

蒸発が好ましくは加熱を伴う真空下において一部または全部である。必要であれば、この段階は、少量の揮発性共溶媒を添加し、それにより混合物の沸点を低下させることで単純化される。蒸発が全部である場合、残渣は少量の適切な溶媒中で均質化される。適切な溶媒には、医薬上許容される溶媒、例えば、水、エタノール、イソプロパノール、メタノール、アセトン、DMSO、エチレングリコール、プロピレングリコールが含まれるがこれらだけに限定されない。蒸発が一部のみである場合、得られた濃縮溶液から結晶化が行われる。

【0179】

40

50

(段階 4 : 結晶化 : (結晶化の第 1 段階 - 懸濁液の形成))

これは、貧溶媒の添加、徐冷、溶媒の蒸発またはこれらの組み合わせを含む多くの適する方法のいずれかにより行われうる。代替的または好ましくは、溶液がゆっくりと冷却されるか、あるいは溶媒がゆっくり蒸発される。一般的には、用いられる最も好ましい方法は貧溶媒の添加であり、次に好ましい方法は、好ましい方から順に制御された雰囲気中での (i) 徐冷および (i i) 溶媒のゆっくりとした蒸発である。

【 0 1 8 0 】

段階 4 ' : スラリーの熟成

この段階は任意選択であるが、結晶化度 (結晶学的な長期秩序の質) および構造的な純度 (単相のみが存在する、例えば、付随する多形体または種々の共存する溶媒和物が存在しない) を改善するために行われることが好ましい。この段階は、段階 5 で固体を単離する前に段階 4 の懸濁液に熟成サイクルを受けさせることを必要とし、サイクルは通常高速加熱段階の後に徐冷段階を含む。

10

【 0 1 8 1 】

段階 5 : 結晶化された固体の単離

この段階は、懸濁液のろ過または遠心分離によって有利に行われる。

【 0 1 8 2 】

段階 5 ' : 任意選択の洗浄またはスラリー化

この段階は任意選択であるが、有利である。固体ケーキ中に捕捉された段階 5 の残留液は除去され、その結果、一般的には純度が改善されると共に、用いられる特定の溶媒の性質によって特定の場合 (例えば、アセトン洗浄) にはより速く乾燥され得る。

20

【 0 1 8 3 】

段階 6 : 結晶化固体の乾燥

段階 5 または 5 ' の結晶は適切な条件下で乾燥され、固相を変性させないように注意が払われる。温度および条件は固体の特性に基づいて決定されるが、周囲雰囲気における乾燥が一般的に適用可能であると予想される。

【 0 1 8 4 】

段階 7 : 再結晶

段階 7 は任意選択であるが、組成物の純度を改善するために、数回の連続サイクルで再結晶させることは非常に好ましい。段階 6 の結晶化された固体は、段階 3 の少量の適切な溶媒中で均質化され、残りの段階 (すなわち、段階 4 以降) が行われる。このことは、固相の純度および結晶化度を改善できる。再結晶は何回でも実行することができるが、好ましくは、固体の製剤化の前に少なくとも 1、2、3 または 4 サイクルの再結晶が行われることである。

30

【 0 1 8 5 】

任意選択 : 薬学的使用のための組成物の獲得

結晶化方法で使用される有機塩基が医薬上許容できない場合、あるいは何か他の理由で異なる塩基が所望される場合には、精製したリン酸化抗原塩は、医薬品の製剤化または開発のために、上記段階 (1) で記載されるように実質的にカチオン交換技術を用いて他の適切な医薬上許容される塩に変えることができる。しかしながら、ベンザチンなどの医薬上許容される塩基の塩は、薬品の製剤化において直接使用することができ、この段階は不要とされる。

40

【 0 1 8 6 】

得られた組成物は、その後、適切な方法に従ってさらに製剤化することができ、「医薬品」と題された部分においていくつかの例が提供される。

【 0 1 8 7 】

新規の結晶相

本発明の一具体例は、リン酸化抗原塩の結晶性溶媒和物、特に、リン酸化抗原キニーネ塩の結晶性溶媒和物、リン酸化抗原シンコニジン塩の結晶性溶媒和物、リン酸化抗原 8 - ヒドロキシキノリン塩の結晶性溶媒和物、およびリン酸化抗原ベンザチン塩の結晶性溶媒

50

和物を包含する。

【0188】

本発明の別の具体例は、式 I ~ I I I の化合物の結晶性塩、特に、式 I ~ I I I の化合物の結晶性キニーネ塩、シンコニジン塩、8 - ヒドロキシキノリン塩およびベンザチン塩を包含する。

【0189】

さらなる具体例では、本発明は、結晶性 Br H P P、I P P、H D M A P P、C - H D M A P P、N - H D M A P P および H - a n g e l y l P P 塩、特に、Br H P P、I P P、H D M A P P、C - H D M A P P、N - H D M A P P および H - a n g e l y l P P の結晶性キニーネ塩、シンコニジン塩、8 - ヒドロキシキノリン塩およびベンザチン塩を包含する。

10

【0190】

さらに他の具体例では、本発明は、ビスホスホネート、ヌクレオチド、ヌクレオチド類似物あるいはリン酸含有ヌクレオシドまたはヌクレオシド類似物の結晶性溶媒和物を包含する。特に好ましいのは、ビスホスホネート、ヌクレオチド、ヌクレオチド類似物あるいはリン酸含有ヌクレオシドまたはヌクレオシド類似物のキニーネ塩の結晶性溶媒和物、シンコニジン塩の結晶性溶媒和物、8 - ヒドロキシキノリン塩の結晶性溶媒和物、およびベンザチン塩の結晶性溶媒和物である。

【0191】

結晶相 A ~ O

20

さらに好ましい具体例では、本明細書において相 A ~ O と指定されるリン酸化抗原塩の一連の結晶相が開示される。X R P D パターンのピークは、2 シータ角に関して表され、前記パターンは、以下で言及される手順に従って得た。測定の変動のために、ピークは + / - 0 . 0 2 ° (2 シータ) 変化すると予想されることが理解されるであろう。2 シータ角に関連して「約」が用いられる場合、これは好ましくは + / - 0 . 0 2 という数を意味する。

【0192】

相 A : Br H P P キニーネ塩、結晶性 (n , p) - M i x - I

Br H P P の第 1 の新規の結晶相は、約 5 . 6 4、7 . 5 2、1 1 . 2 8、1 1 . 6 0、1 2 . 9 2、1 3 . 8 0、1 5 . 7 1、1 6 . 7 5、1 7 . 4 9、1 8 . 1 1、1 8 . 4 4、1 8 . 9 1、1 9 . 2 5、2 0 . 0 8、2 0 . 8 2、2 2 . 3 0、2 3 . 9 6、2 5 . 7 2、2 6 . 5 6 および 2 7 . 2 4 度 (2 シータ) における顕著なピーク (2 シータ角) を含む粉末 X 線回折 (X R P D) パターンによって特徴付けられる相 A である。好ましくは、この相は、上記ピーク (2 シータ角) のうちの少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全て、より特定のには約 7 . 5 2、1 1 . 2 8、1 6 . 7 5、1 8 . 9 1 および 2 0 . 8 2 のピークからなる群の中で選択されるピークを含む X R P D パターンによって特徴付けられる。またこの結晶相は、実質的に図 1 A に示されるような粉末 X 線回折パターンを有すると特徴付けることもできる。上記ピークまたは図 1 A 中のピークのうちの任意の 2 つ、任意の 3 つ、任意の 4 つ、任意の 5 つ、または任意の 6 つ (あるいはそれ以上) の組み合わせを用いて、Br H P P キニーネ塩、結晶性 (n , p) M i x - I を特徴付けることができる。Br H P P キニーネ塩、結晶性 (n , p) - M i x - I の調製方法は実施例 1 に示される。

30

40

【0193】

相 B : Br H P P キニーネ塩、結晶性 (n , p) - M i x - I I

Br H P P の別の結晶相は、約 5 . 8 2、7 . 7 1、8 . 2 2、1 5 . 5 5、1 5 . 9 3、1 6 . 4 5、1 6 . 7 8、1 7 . 6 0、1 8 . 0 7、1 8 . 6 8、1 9 . 4 7 および 2 0 . 7 0 度 (2 シータ) における顕著なピーク (2 シータ角) を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、この相は、上記ピーク (2 シータ角) のうちの少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全て、より特定のには約 7 . 7 1、1 6 . 7 8 および 2 0 . 7 0 のピークからなる群の中で選択されるピークを含む X R P D パターン

50

によって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図2に示されるような粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図2中のピークのうちの任意の2つ、任意の3つ、任意の4つ、任意の5つ、または任意の6つ（あるいはそれ以上）の組み合わせを用いて、BrHPPキニーネ塩、結晶性(n, p) Mix - IIを特徴付けることができる。BrHPPキニーネ塩、結晶性(n, p) - Mix - IIの調製方法は実施例1に示される。

【0194】

相C: BrHPPキニーネ塩、結晶性(n, p) - Mix - III

BrHPPの別の結晶相は、約5.81、7.66、16.70および18.40度（2シータ）における顕著なピーク（2シータ角）を含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、この相は、上記ピーク（2シータ角）のうちの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは全て、より特定のには約7.66、16.70および18.40のピークからなる群の中で選択されるピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図3に示されるような粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図3中のピークのうちの任意の2つ、任意の3つ、任意の4つ、任意の5つ、または任意の6つ（あるいはそれ以上）の組み合わせを用いて、BrHPPキニーネ塩、結晶性(n, p) Mix - IIIを特徴付けることができる。BrHPPキニーネ塩、結晶性(n, p) - Mix - IIIの調製方法は実施例1に示される。

10

20

【0195】

相D: BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n, p) - Mix - I

BrHPPの別の結晶相は、約4.64、6.65、13.89、14.24、16.93、18.54、20.50、23.68および27.90度（2シータ）における顕著なピーク（2シータ角）を含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、この相は、上記ピーク（2シータ角）のうちの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは全て、より特定のには約6.65、18.54および23.68のピークからなる群の中で選択されるピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図5に示されるような粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図5中のピークのうちの任意の2つ、任意の3つ、任意の4つ、任意の5つ、または任意の6つ（あるいはそれ以上）の組み合わせを用いて、BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n, p) - Mix - Iを特徴付けることができる。BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n, p) - Mix - Iの調製方法は実施例2に示される。

30

【0196】

相E: BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n, p) - Mix - II

BrHPPの別の結晶相は、約5.96、7.37、9.34、9.70、11.10、12.38、12.66、13.69、14.87、16.06、16.40、18.20、18.76、19.27、19.80、20.86、22.60、23.00、23.65、24.32、25.10、25.50、26.24、26.62および27.03度（2シータ）における顕著なピーク（2シータ角）を含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、この相は、上記ピーク（2シータ角）のうちの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは全て、より特定のには約5.96、7.37、16.06および19.27のピークからなる群の中で選択されるピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図6に示されるような粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図6中のピークのうちの任意の2つ、任意の3つ、任意の4つ、任意の5つ、または任意の6つ（あるいはそれ以上）の組み合わせを用いて、BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n, p) - Mix - IIを特徴付けることができる。BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n, p) - Mix - IIの調製方法は実施例2に示される。

40

【0197】

50

相 F : BrHPP8 - ヒドロキシキノリン塩、結晶相 I

BrHPPの別の結晶相は、約 5 . 53、10 . 69、13 . 30、13 . 97、15 . 18、15 . 51、15 . 84、16 . 69、17 . 78、18 . 12、20 . 13、20 . 67、22 . 42、23 . 85、24 . 50、25 . 42、25 . 76、26 . 24、26 . 73 および 28 . 84 度 (2 シータ) における顕著なピーク (2 シータ角) を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、この相は、上記ピーク (2 シータ角) のうちの少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全て、より詳しくは約 15 . 18、15 . 51、16 . 69、17 . 78 および 26 . 24 のピークからなる群の中で選択されるピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図 7 に示されるような粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図 7 中のピークのうちの任意の 2 つ、任意の 3 つ、任意の 4 つ、任意の 5 つ、または任意の 6 つ (あるいはそれ以上) の組み合わせを用いて、BrHPP8 - ヒドロキシキノリン塩、結晶相 I を特徴付けることができる。BrHPP8 - ヒドロキシキノリン塩、結晶相 I の調製方法は実施例 3 に示される。

【0198】

相 G : BrHPPベンザチン塩 (Rac) - Mix - I

BrHPPの別の結晶相は、約 5 . 79、11 . 46、16 . 19、17 . 14、17 . 39、18 . 94 および 21 . 52 度 (2 シータ) における顕著なピーク (2 シータ角) を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、この相は、上記ピーク (2 シータ角) のうちの少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全て、より詳しくは約 5 . 79、11 . 46 および 17 . 14 のピークからなる群の中で選択されるピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図 8 に示されるような粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図 8 中のピークのうちの任意の 2 つ、任意の 3 つ、任意の 4 つ、任意の 5 つ、または任意の 6 つ (あるいはそれ以上) の組み合わせを用いて、BrHPPベンザチン塩 (Rac) - Mix - I を特徴付けることができる。BrHPPベンザチン塩 (Rac) - Mix - I の調製方法は実施例 4 に示される。

【0199】

相 H : (E) - C - HDMA PP キニーネ塩、結晶性 (E) - 相 I

C - HDMA PP の結晶相も開示される。一の例では、(E) - C - HDMA PP の結晶相は、約 8 . 58、9 . 17、10 . 07、10 . 70、14 . 33、14 . 82、16 . 04、16 . 88、17 . 13、18 . 67、20 . 03、20 . 95、22 . 42、23 . 33、25 . 34 および 25 . 64 度 (2 シータ) における顕著なピーク (2 シータ角) を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、この相は、上記ピーク (2 シータ角) のうちの少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全て、より詳しくは約 8 . 58、17 . 13、18 . 67 および 20 . 03 のピークからなる群の中で選択されるピークを含む XRPD パターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図 11 に示されるような粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図 11 中のピークのうちの任意の 2 つ、任意の 3 つ、任意の 4 つ、任意の 5 つ、または任意の 6 つ (あるいはそれ以上) の組み合わせを用いて、(E) - C - HDMA PP キニーネ塩、結晶性 (E) - 相 I を特徴付けることができる。(E) - C - HDMA PP キニーネ塩、結晶性 (E) - 相 I の調製方法は実施例 5 に示される。

【0200】

相 I : (E) - C - HDMA PP キニーネ塩、結晶性 (E) - 相 I I

別の具体例は、約 8 . 38、15 . 74、16 . 15、18 . 14、19 . 71、19 . 96、23 . 00、25 . 06 および 25 . 99 度 (2 シータ) における顕著なピーク (2 シータ角) を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる (E) - C - HDMA PP の結晶相を包含する。好ましくは、この相は、上記ピーク (2 シータ角) のうちの少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全て、より詳しくは約 8 . 38、18 . 14、

19.71および19.96のピークからなる群の中で選択されるピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。もう1つの具体例では、本発明は、実質的に図12に示されるような粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図12中のピークのうちの任意の2つ、任意の3つ、任意の4つ、任意の5つ、または任意の6つ（あるいはそれ以上）の組み合わせを用いて、(E)-C-HDMA P Pキニーネ塩、結晶性(E)-相IIを特徴付けることができる。(E)-C-HDMA P Pキニーネ塩、結晶性(E)-相IIの調製方法は実施例5に示される。

【0201】

相J：(E)-C-HDMA P Pベンザチン塩、結晶性(E)-相I

別の具体例は、約4.98、5.92、7.16および12.61度(2シータ)における顕著なピーク(2シータ角)を含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる(E)-C-HDMA P Pの結晶相を包含する。好ましくは、この相は、上記ピーク(2シータ角)のうちの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは全て、より特定的には約5.92および7.16のピークからなる群の中で選択されるピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図13に示されるような粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図13中のピークのうちの任意の2つ、任意の3つ、任意の4つ、任意の5つ、または任意の6つ（あるいはそれ以上）の組み合わせを用いて、(E)-C-HDMA P Pベンザチン塩、結晶性(E)-相Iを特徴付けることができる。(E)-C-HDMA P Pベンザチン塩、結晶性(E)-相Iの調製方法は実施例6に示される。

10

20

【0202】

相K：(E)-C-HDMA P Pベンザチン塩、結晶性(E)-相II

別の具体例は、約5.53、9.02、10.61、11.10、14.31、17.53、19.83、20.87、23.49および24.82度(2シータ)における顕著なピーク(2シータ角)を含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる(E)-C-HDMA P Pの結晶相を包含する。好ましくは、この相は、上記ピーク(2シータ角)のうちの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは全て、より特定的には約5.53、20.87、および24.82のピークからなる群の中で選択されるピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図14に示されるような粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図14中のピークのうちの任意の2つ、任意の3つ、任意の4つ、任意の5つ、または任意の6つ（あるいはそれ以上）の組み合わせを用いて、(E)-C-HDMA P Pベンザチン塩、結晶性(E)-相IIを特徴付けることができる。(E)-C-HDMA P Pベンザチン塩、結晶性(E)-相IIの調製方法は実施例6に示される。

30

【0203】

相L：IPPキニーネ塩、結晶相I

IPPの結晶相も開示される。一の例では、IPPの結晶相は、約8.33、13.56、15.93、16.74、17.54、18.06、19.23、19.89、23.18、24.98、26.14および28.27度(2シータ)における顕著なピーク(2シータ角)を含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、この相は、上記ピーク(2シータ角)のうちの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは全て、より詳しくは約8.33、15.93、18.06および19.89のピークからなる群の中で選択されるピークを含むXRPDパターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図15に示されるような粉末X線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図15中のピークのうちの任意の2つ、任意の3つ、任意の4つ、任意の5つ、または任意の6つ（あるいはそれ以上）の組み合わせを用いて、IPPキニーネ塩、結晶相Iを特徴付けることができる。IPPキニーネ塩、結晶相Iの調製方法は実施例7に示される。

40

【0204】

相M：IPPキニーネ塩、結晶相II

50

別の具体例は、約 6 . 8 3、6 . 9 8、7 . 7 9、9 . 7 8、1 3 . 7 1、1 4 . 1 7、1 4 . 4 1、1 4 . 9 4、1 5 . 3 8、1 6 . 1 4、1 7 . 2 8、1 7 . 5 1、1 7 . 8 5、1 8 . 5 3、1 8 . 7 7、1 9 . 1 2、1 9 . 5 0、2 0 . 0 7、2 0 . 9 3、2 1 . 5 6、2 1 . 7 3、2 2 . 1 4、2 4 . 0 9、2 4 . 5 8、2 4 . 9 6 および 2 5 . 6 8 度 (2 シータ) における顕著なピーク (2 シータ角) を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる I P P の結晶相を包含する。好ましくは、この相は、上記ピーク (2 シータ角) のうちの少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全て、より詳しくは約 7 . 7 9、1 7 . 5 1、1 7 . 8 5 および 1 8 . 5 3 のピークからなる群の中で選択されるピークを含む X R P D パターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図 1 6 に示されるような粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図 1 6 中のピークのうちの任意の 2 つ、任意の 3 つ、任意の 4 つ、任意の 5 つ、または任意の 6 つ (あるいはそれ以上) の組み合わせを用いて、I P P キニーネ塩、結晶相 I I を特徴付けることができる。I P P キニーネ塩、結晶相 I I の調製方法は実施例 7 に示される。

10

20

30

40

50

【 0 2 0 5 】

相 N : B r H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I I

B r H P P の別の結晶相は、約 5 . 6 2、1 0 . 2 6、1 0 . 5 4、1 1 . 2 2、1 1 . 6 3、1 2 . 3 7、1 3 . 8 3、1 4 . 8 8、1 5 . 7 2、1 6 . 4 1、1 6 . 8 9、1 7 . 1 2、1 8 . 2 1、1 8 . 7 0、1 9 . 4 1、2 0 . 6 3、2 1 . 4 4、2 1 . 8 5、2 2 . 5 0、2 3 . 3 1、2 3 . 6 4、2 4 . 1 1、2 4 . 4 8、2 5 . 0 6、2 6 . 3 9、2 7 . 1 4 および 2 9 . 6 2 度 (2 シータ) における顕著なピーク (2 シータ角) を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、この相は、上記ピーク (2 シータ角) のうちの少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全て、より特定のには約 5 . 6 2、1 2 . 3 7、1 6 . 4 1、1 8 . 2 1、1 8 . 7 0、2 1 . 4 4、2 5 . 0 6 のピークからなる群の中で選択されるピークを含む X R P D パターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図 9 に示されるような粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図 9 中のピークのうちの任意の 2 つ、任意の 3 つ、任意の 4 つ、任意の 5 つ、または任意の 6 つ (あるいはそれ以上) の組み合わせを用いて、B r H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I I を特徴付けることができる。B r H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I I の調製方法は実施例 4 に示される。

【 0 2 0 6 】

相 O : B r H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I I I

B r H P P の別の結晶相は、約 5 . 8 0、8 . 6 8、1 0 . 5 8、1 1 . 3 6、1 1 . 6 0、1 6 . 0 6、1 6 . 7 0、1 7 . 1 5、1 7 . 4 5、1 9 . 0 7、1 9 . 5 2、2 1 . 0 2、2 1 . 8 2、2 3 . 3 2、2 4 . 1 1、2 4 . 9 1、2 5 . 3 3 および 2 8 . 1 6 度 (2 シータ) における顕著なピーク (2 シータ角) を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、この相は、上記ピーク (2 シータ角) のうちの少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全て、より特定のには約 5 . 8 0、8 . 6 8、1 1 . 3 6、2 3 . 3 2、2 4 . 1 1 のピークからなる群の中で選択されるピークを含む X R P D パターンによって特徴付けられる。別の具体例では、本発明は、実質的に図 1 0 に示されるような粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる結晶相を提供する。上記ピークまたは図 1 0 中のピークのうちの任意の 2 つ、任意の 3 つ、任意の 4 つ、任意の 5 つ、または任意の 6 つ (あるいはそれ以上) の組み合わせを用いて、B r H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I I I を特徴付けることができる。B r H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I I I の調製方法は実施例 4 に示される。

【 0 2 0 7 】

本明細書で提供される一般的な方法は、上記結晶相のいずれを調製するためにも使用することができる。結晶相を調製するための前記方法は、リン酸化抗原を水溶液中に溶解し、次いで塩基性溶媒和物の存在下でカチオンを交換し、それにより、塩基との塩を形成し

、結晶形態、好ましくはキニーネ塩、シンコニジン塩、8-ヒドロキシキノリン塩またはベンザチン塩を沈殿させる段階と、好ましくは溶媒を蒸発させることによって結晶を単離する段階とを含む。該プロセスは、さらに、結晶を単離する前に溶液の冷却を含んでもよい。

【0208】

リン酸化抗原の結晶相は、脱水和物、無水和物、半水和物、または二水和物であってもよく、様々な化学量論で溶媒和および/または水和される。

【0209】

本発明のさらに別の具体例は、相A～Oからなる群から選択される少なくとも1つのリン酸化抗原の結晶相を含む医薬品組成物を包含する。

10

【0210】

医薬品

本発明のさらなる具体例は、本発明によるリン酸化抗原、好ましくは高純度の安定性および/または非吸湿性のリン酸化抗原を含む医薬品組成物を提供する。好ましくは、医薬品を調製するために使用されるリン酸化抗原原薬は、結晶相A～Oのうちの1またはそれ以上あるいはこれらの混合物を含むがこれらに限定されない検出可能な量の結晶性リン酸化抗原である。「原薬」は、活性医薬品成分(API)を意味する。薬剤中のリン酸化抗原の結晶相(例えば、結晶相A～Oのいずれか1つまたはこれらの混合物を含むがこれらに限定されない)の量は、X線粉末回折(XRPD)、固体フッ素-19マジック角回転(magic-angle spinning, MAS)核磁気共鳴分光法、固体炭素-13交差分極マジック角回転(CPMAS)核磁気共鳴分光法、固体フーリエ変換赤外分光法、およびラマン分光法などの物理的方法の使用によって定量することができる。

20

【0211】

この具体例の種類では、原薬中に約5重量%～約100重量%の結晶性リン酸化抗原が存在する。この具体例の第2の種類では、原薬中に約10重量%～約100重量%の結晶性リン酸化抗原またはその混合物が存在する。この具体例の第3の種類では、原薬中に約25重量%～約100重量%の結晶性リン酸化抗原またはその混合物が存在する。この具体例の第4の種類では、原薬中に約50重量%～約100重量%の結晶性リン酸化抗原またはその混合物が存在する。この具体例の第5の種類では、原薬中に約75重量%～約100重量%の結晶性リン酸化抗原またはその混合物が存在する。この具体例の第6の種類では、実質的に全てのリン酸化抗原原薬が結晶性リン酸化抗原またはその混合物であり、すなわちリン酸化抗原は、実質的または本質的に純粋なリン酸化抗原またはその混合物である。最も好ましくは、前記リン酸化抗原は、式I～IIIの化合物またはこれらの混合物からなる群から選択される。本発明の構成において、「式I～III」という表現は、式I～IIIから誘導される全ての化合物：I、II、IIa、III、IIIa、IIIa1、IIIa2、IIIa3、A、B、IIb、IIb1、IIb2、IIb3、C、IIc、IIc1、IIc2、IIc3、D、E、FおよびGを指定する。

30

【0212】

本発明はまた、例えば癌の治療においてリン酸化抗原が必要とされるまたは有用である臨床症状の予防または治療のため、免疫調節の目的のため、感染症の治療および/または予防のため、自己免疫障害の治療のため、骨粗鬆症、変形性骨炎(「骨バジェット病」)、骨転移(高カルシウム血症を伴うまたは伴わない)、多発性骨髄腫および骨の脆弱性を特徴とする他の症状のための薬剤の製造における本発明のリン酸化抗原の使用も提供する。

40

【0213】

本発明はまた、1またはそれ以上の医薬上許容されるキャリアまたは賦形剤を伴った結晶性リン酸化抗原を含む医薬品組成物も提供する。一の具体例では、医薬品組成物は、予防的または治療上有効な量の活性医薬品成分(API)を、医薬上許容される賦形剤と混合して含み、APIは検出可能な量の本発明の結晶性リン酸化抗原を含む。第2の具体例

50

では、医薬品組成物は、予防的または治療上有効な量のAPIを、医薬上許容される賦形剤と混合して含み、APIは、約5重量%～約100重量%の本発明の結晶性リン酸化抗原を含む。この第2の具体例の1つの種類では、該組成物中のAPIは、約10重量%～約100重量%の結晶性リン酸化抗原を含む。この具体例の第2の種類では、該組成物中のAPIは、約25重量%～約100重量%の結晶性リン酸化抗原を含む。この具体例の第3の種類では、該組成物中のAPIは、約50重量%～約100重量%の結晶性リン酸化抗原を含む。この具体例の第4の種類では、該組成物中のAPIは、約75重量%～約100重量%の結晶性リン酸化抗原を含む。この具体例の第5の種類では、実質的にAPIの全てが結晶性リン酸化抗原であり、すなわちAPIは実質的または本質的に純粋なリン酸化抗原またはその混合物である。

10

【0214】

本発明による組成物は、錠剤、ピル、カプセル、粉末、顆粒、無菌溶液または懸濁液、定量エアロゾルまたは液体スプレー、ドロップ、アンプル、自動注入デバイス、あるいは坐薬などの単位剤形であるのが適切である。組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下、または直腸投与、あるいは吸入またはガス注入による投与を目的とする。本発明による組成物の製剤化は、利便的には、例えば、レミントン(Remington)の薬学(Pharmaceutical Sciences)、第18版、Mack Publishing、ペンシルベニア州イーストン(Easton, PA)(1990年)に記載されるごとき当該技術から既知の方法によって達成することができる。

20

【0215】

投与計画は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および病状、治療すべき状態の重症度、投与経路、ならびに患者腎機能および肝機能を含む様々な因子により選択される。通常の熟練した医師、獣医、または臨床医は、状態の進行を防止、阻止または抑止するために必要とされる薬物の有効量を容易に決定および処方することができる。

【0216】

免疫細胞を活性化または刺激するために使用される場合、本発明の投薬量は通常、1日に体重1kgあたり約0.01mg(mg/kg/日)～約100mg/kg/日、好ましくは0.01～10mg/kg/日、ならびに最も好ましくは0.1～5.0mg/kg/日の範囲であろう。静脈内投与においては、免疫細胞を活性化または刺激するために使用される場合、治療すべき患者への投薬量を症候的に調整するために組成物は好ましくは、約0.01ミリグラム～約5g、または約10gまでのAPIを含有する剤形において提供される。薬剤は、通常、約0.01mg～約500mgのAPI、好ましくは約1mg～約200mgのAPIを含有する。1つの説明的な例では、静脈内に、一定速度の注入中に約0.1～約100mg/kg/分の範囲の用量を投与することができる。

30

【0217】

例えば癌の治療のためのT細胞活性化剤リン酸化抗原の好ましい投薬量および投与計画は、2003年12月2日に出願された同時係属中のPCT出願第PCT/IB2003/006375号明細書において提供されている。疾患、特に感染症および癌の治療または予防のために抗原と併用してアジュバントとして使用するための投薬量および投与計画は、2005年4月25日に出願された同時係属中のPCT出願第PCT/IB2005/001485号明細書、2005年2月8日に出願された第PCT/IB2005/000509号明細書、ならびに2004年12月20日に出願された米国仮特許出願60/637,619号明細書において提供されている。気道過敏症に関連する障害を治療するための方法は、PCT/US00/26684号明細書および米国特許第6,737,398号明細書において提供されている。上記参考文献のそれぞれの開示は参照によって本明細書中に援用される。

40

【0218】

有利に、結晶性リン酸化抗原は1日に単一用量で投与されてもよいし、あるいは1日の投与量全体が1日2回、3回または4回の分割量で投与されてもよい。さらに、結晶性リン酸化抗原は、適切な鼻腔内媒体の局所使用によって鼻腔内投与形態で、あるいは当業者

50

にはよく知られた経皮皮膚パッチ形態を用いる経皮経路によって投与することもできる。経皮送達系の形で投与されるために、当然ながら、投薬量の投与は投与計画を通して断続的ではなく連続的であり得る。

【0219】

本発明の剤形の組成、形状、および型は、通常、その用途によって変化し得る。例えば、疾患または障害の急性治療で用いられる剤形は、同じ疾患または障害の慢性治療で用いられる剤形よりも多量の活性成分を含有してもよい。同様に、非経口剤形は、同じ疾患または障害を治療するために用いられる経口剤形よりも少量の活性成分を含有してもよい。

【0220】

本発明の方法では、結晶性リン酸化抗原はAPIを形成することができ、通常、意図される投与形態、すなわち、経口錠剤、カプセル、エリキシル剤、シロップなどに関して適切に選択され、従来の薬務と矛盾しない適切な医薬品希釈剤、賦形剤またはキャリア（本明細書ではひとまとめにして「キャリア」物質と呼ばれる）との混合物で投与される。

【0221】

ピーク血漿濃度

ヒトを含む宿主動物は、医薬上許容されるキャリアまたは希釈剤の存在下で患者に有効な量の活性化合物または医薬上許容されるプロドラッグまたはこれらの塩を投与することによって治療することができる。活性材料は、液体または固体の形態で任意の適切な経路によって、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、または局所的に投与することができる。

【0222】

免疫細胞、特にガンマデルタT細胞を活性化または刺激するための化合物の好ましい用量は本明細書中にさらに記載される。送達すべき薬剤組成物の有効な投薬量範囲は、送達すべきリン酸化抗原化合物の重量に基づいて計算することができる。薬剤の別の要素がそれ自体で活性を示す場合には、有効な投薬量は、他の要素の重量を用いて上記のように、あるいは当業者に既知の他の手段によって見積もることができる。理想的には、T細胞活性化剤のリン酸化抗原は、約0.01 μ M ~ 10 mM、好ましくは約1 μ M ~ 10 mM、好ましくは約10 μ M ~ 約1 mMの活性化合物のピーク血漿濃度を達成するように投与されるべきである。これは、例えば、0.1 ~ 5% 溶液の活性成分の静脈内注射によって、あるいは経口剤形として達成され得る。

【0223】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、薬物の吸収、不活性化および排泄速度、ならびに当業者間で周知な他の因子に依存し得る。また、投薬量の値は、軽減すべき状態の重症度と共に変化し得る、あるいはT細胞活性化剤の場合には所望される活性化または刺激の程度または性質とともに変化し得ることに注意すべきである。さらに、特定の被験者のために、特定の投与計画は、個々の必要性と、組成物の投与または投与の監督をする人の専門の判断とに従って時間をかけて調整されるべきであること、ならびに本明細書に示される濃度範囲が単なる例示であって、主張される組成物の範囲および実施の限定を意図しないことは理解されるべきである。活性成分は一度に投与されてもよいし、より少ない多数の用量に分割されて様々な時間間隔で投与されてもよい。

【0224】

経口剤形

経口投与に適した本発明の医薬品組成物は、錠剤（分割錠または被覆錠剤を含むが限定されない）、ピル、顆粒、ロゼンジ、カプレット、カプセル、咀嚼錠、粉末パケット、カシェ剤、トローチ、ウェハ、エアロゾルスプレー、または液体、例えば（限定されない）水性液体、非水性液体、水中油エマルジョン、または油中水エマルジョン中のシロップ、エリキシル剤、溶液または懸濁液などのような（これらに限定されない）別個の剤形として提供され得る。このような組成物は、所定の量の医薬上許容されるリン酸化抗原塩を含有し、当業者によく知られた薬学的方法によって調製され得る。一般に、レミントン（Remington）の薬学（Pharmaceutical Sciences）、第

10

20

30

40

50

18版、Mack Publishing、ペンシルベニア州イーストン（1990年）が参照される。

【0225】

本発明の典型的な経口剤形は、従来の医薬品配合技術に従って、医薬上許容されるリン酸化抗原塩と、少なくとも1つの賦形剤とを十分に混ぜ合わせることによって調製される。賦形剤は、投与が所望される組成物の形態によって様々な種類の形態をとることができる。例えば、経口液体またはエアロゾル剤形における使用に適した賦形剤は、(a)表面安定剤、(b)分散助剤、(c)結合剤、(d)充填剤、(e)潤滑剤、(f)流動化剤、(g)懸濁化剤、(h)甘味料、(i)香味料、(j)防腐剤、(k)緩衝剤、(l)湿潤剤、(m)崩壊剤、(n)発泡剤、(o)湿潤剤、(p)徐放剤、(q)吸収促進剤、(r)吸収剤、(s)可塑剤を含むが、これらだけに限定されない。

10

【0226】

投与が容易であるため、錠剤およびカプセルは、最も有効な固体経口単位剤形を表し、この場合、固体の医薬品賦形剤が使用される。望ましくは、錠剤を一般的な水溶液手法または非水溶液手法によって被覆することができる。これらの剤形は、薬学的方法のいずれかによって調製することができる。一般的には、医薬品組成物および剤形は、活性成分と、液体キャリア、微粉化した固体キャリア、または両方とを均一および十分に混合し、次に必要であれば生成物を所望の表示に成形することによって調製される。

【0227】

例えば、錠剤は、圧縮または成形によって調製することができる。圧縮錠剤は、1またはそれ以上の賦形剤と任意で混合された粉末または顆粒などの自由に流動する形態の活性成分を適切な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤に浸した粉末状化合物の混合物を適切な機械で成形することによって製造することができる。

20

【0228】

特に、本発明の経口剤形において使用することができる賦形剤の例は、結合剤、充填剤、崩壊剤および潤滑剤を含むがこれらに限定されない。

【0229】

医薬品組成物および剤形において使用するために適切な結合剤としては、トウモロコシデンプン、ポテトデンプン、または他のデンプン、ゼラチン、アカシアなどの天然および合成ガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギナート、粉末状トラガカント、グァーガム、セルロースおよびその誘導物（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、（例えば、番号2208、2906、2910）、微結晶性セルロース、ならびにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。微結晶性セルロースの適切な形態は、アビセル（AVICEL）-PH-101、アビセル-PH-103、アビセル（Avicel）PH102、アビセルPH112およびアビセルPH302、アビセルRC-581、およびアビセル-PH-105（米国ペンシルベニア州マーカスフック（Marcus Hook, PA, U.S.A）のFMCコーポレーション、米国ビスコース部門、アビセル販売（FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales）から入手可能）、ならびにこれらの混合物として販売される材料を含むが、これらに限定されない。典型的な適切な結合剤は、アビセルRC-581として販売される微結晶性セルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物である。適切な無水または低水分賦形剤または添加剤にはアビセル-PH-103およびスターチ（Starch）1500LMが含まれる。

30

40

【0230】

本明細書において開示される医薬品組成物および剤形において使用するために適切な充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、リン酸カルシ

50

ウム、微結晶性セルロース、粉末状セルロース、ラクトース、デキストレート (d e x t r a t e)、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、スクロース、マルトデキストリン、デンプン、アルファ化デンプン、ポリメタクリレート、およびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の医薬品組成物中の結合剤または充填剤は、典型的には、医薬品組成物または剤形の約 50 ~ 約 99 重量パーセントで存在する。

【 0 2 3 1 】

崩壊剤は、水性環境にさらされたときに崩壊する錠剤を提供するために本発明の組成物中で使用される。多過ぎる崩壊剤を含有する錠剤は貯蔵中に膨張、破損または崩壊し得るが、少な過ぎる崩壊剤を含有する錠剤は崩壊が生じるのに不十分であり、それにより剤形からの活性成分の放出の速度および量を変更し得る。従って、活性成分の放出を有害に変更するほど少な過ぎでも多過ぎでもない十分な量の崩壊剤を使用して、本発明の固体経口剤形を形成するべきである。使用される崩壊剤の量は製剤化の種類および投与の仕方に基づいて変化し、当業者には容易に認識できる。典型的な医薬品組成物は、約 0 . 5 ~ 約 15 重量パーセントの崩壊剤、好ましくは約 1 ~ 約 5 重量パーセントの崩壊剤を含む。本発明の医薬品組成物および剤形を形成するために使用することができる崩壊剤には、寒天、アルギン酸、グァーガム、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、メチルセルロース、クロスボビドン、ポラクリリン (p o l a c r i l i n) カリウム、ナトリウムデンプングリコレート、ポテトまたはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、クレイ、他のアルギン、他のセルロース、ガム、およびこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 2 3 2 】

本発明の医薬品組成物および剤形を形成するために使用することができる潤滑剤には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油 (例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油)、安息香酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル (e t h y l l a u r e a t e)、寒天、およびこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。さらなる潤滑剤としては、例えば、シロイド (s y l o i d) シリカゲル (アエロジル (A E R O S I L) 200、メリーランド州ボルティモア (B a l t i m o r e , M D) の W . R . グレース社 (W . R . G r a c e C o .) により製造)、合成シリカの凝固エアロゾル (テキサス州プラノ (P l a n o , T X) のデグサ社 (D e g u s s a C o .) により販売)、C A B - O - S I L (マサチューセッツ州ボストン (B o s t o n , M A) のキャボット社 (C a b o t C o .) により販売される熱分解二酸化ケイ素製品)、およびこれらの混合物がある。使用される場合、潤滑剤は、通常、それらが取り込まれる医薬品組成物または剤形の約 1 重量パーセント未満の量で使用される。

【 0 2 3 3 】

本発明はさらに、ラクトースフリーの医薬品組成物および剤形を包含し、該組成物は、もし含有するとしても、ラクトースまたは他の単糖または二糖を少ししか含有しないのが好ましい。本明細書において使用される場合、「ラクトースフリー」という用語は、もし存在するとしても、存在するラクトース量が活性成分の分解速度を実質的に増大させるのに不十分であることを意味する。

【 0 2 3 4 】

本発明のラクトースフリーの組成物は、当該技術分野においてよく知られおり、参照によって本明細書中に援用される U S P (X X I) / N F (X V I) に記載されている賦形剤を含むことができる。一般的には、ラクトースフリーの組成物は、医薬上許容されるリン酸化抗原塩 (例えば、リン酸化抗原ナトリウム)、結合剤/充填剤、および任意で潤滑剤を、医薬上の適合性および医薬上許容される量で含む。好ましいラクトースフリーの剤形は、リン酸化抗原の医薬上許容される塩、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、

およびステアリン酸マグネシウムを含む。

【0235】

本発明はさらに、水がいくつかの化合物の分解を促進し得るので、活性成分を含む無水医薬品組成物および剤形を包含する。例えば、水の添加（例えば、5%）は、製剤の有効期間または安定性などの特性を時間に関して決定するために長期間の貯蔵をシミュレートする手段として、医薬品技術分野において広く受け入れられている。例えば、ジェンス（Jens）T. カシュテンセン（Carstensen）、薬物の安定性：原理&実施（Drug Stability: Principles & Practice）、379-80（第2版、Marcel Dekker、ニューヨーク州ニューヨーク（NY, NY）、1995年）が参照される。水および熱は、いくつかの化合物の分解を促進する。従って、製剤の製造、取扱い、梱包、貯蔵、出荷および使用の間に水分および/または湿度に一般に接触されるので、製剤化に対する水の効果は非常に重要である。

10

【0236】

本発明の無水医薬品組成物および剤形は、無水または低水分含有成分と、低水分または低湿度条件とを用いて調製することができる。ラクトースと、第1級または第2級アミンを含む少なくとも1つの活性成分とを含む医薬品組成物および剤形は、製造、梱包、および/または貯蔵の間に水分および/または湿度との実質的な接触が予想される場合には、好ましくは無水である。

【0237】

無水医薬品組成物は、その無水の性質が保持されるように調製および貯蔵されるべきである。従って、無水組成物は好ましくは水への暴露を防止することが知られている原料を用いて梱包され、その結果、適切な製剤化キット（formular kit）内に包含させることができる。適切な梱包の例としては、密閉ホイル、プラスチック、乾燥剤を含むまたは含まない単位用量容器（例えば、バイアル）、プリスターバック、およびストリップバックが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0238】

制御および遅延放出剤形

医薬上許容されるリン酸化抗原塩は、制御放出または遅延放出手段によって投与することができる。制御放出医薬品は、その対応する非制御放出によって達成されるよりも薬物治療を改善するという一般的な目標を有する。

30

【0239】

理想的には、最適に設計された制御放出調製物の医学的治療における使用は、最低限の原薬を用いて、最低限の時間で状態を治療または制御することを特徴とする。制御放出製剤の利点は、1) 薬物の活性の延長と、2) 投薬頻度の低下と、3) 患者のコンプライアンスの増大と、4) より少ない総量の薬物の使用と、5) 局所的または全身的な副作用の低減と、6) 薬物の蓄積の最小化と、7) 血中レベルの変動の低下と、8) 治療の効力の改善と、9) 薬物活性の増強または損失の低下と、10) 疾患または状態の制御速度の改善とを含む。キム（Kim）、チャーンギュ（Cherngju）、制御放出剤形設計（Controlled Release Dosage Form Design）、2（Technomic Publishing、ペンシルベニア州ランカスター（Lancaster, PA）、2000年）。

40

【0240】

従来の剤形は、一般的には、急速または即時性の製剤からの薬物放出を提供する。薬物の薬理および薬物動態に依存して、従来の剤形の使用は、患者の血液および他の組織における薬物濃度の幅広い変動を導き得る。これらの変動は、投与頻度、作用の開始、効力の持続期間、治療的血中レベルの維持、毒性、副作用などの多数のパラメータに影響を与え得る。有利に、制御放出製剤は、薬物の作用の開始、作用の持続期間、治療領域内の血漿レベル、およびピーク血中レベルを制御するために使用することができる。特に、制御放出または延長放出剤形または製剤は、薬物を不十分に投与する（すなわち、最低治療レベルよりも低くなる）こと、および薬物の毒性レベルを超えることから生じ得る潜在的な悪

50

影響および安全性の懸念を最小限にしながら薬物の最大限の有効性が達成されることを保証するために使用することができる。

【0241】

ほとんどの制御放出製剤は、初めに所望の治療効果を即座に生じる量の薬物（活性成分）を放出し、徐々にそして継続的に残りの量の薬物を放出し、このレベルの治療または予防効果が長期間にわたって保持されるように設計される。体内の薬物のこの一定レベルを保持するために、薬物は、体内からの代謝および排出されている薬物の量を置換し得る速度で剤形から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、pH、イオン強度、浸透圧、温度、酵素、水、および他の生理学的条件または化合物を含むが限定されない様々な条件によって刺激することができる。

10

【0242】

様々な既知の制御放出または延長放出剤形、製剤、およびデバイスは、本発明のリン酸化抗原塩および組成物と共に使用するために適合させることができる。

【0243】

例としては、米国特許第3,845,770号明細書、米国特許第3,916,899号明細書、米国特許第3,536,809号明細書、米国特許第3,598,123号明細書、米国特許第4,008,719号明細書、米国特許第5,674,533号明細書、米国特許第5,059,595号明細書、米国特許第5,591,767号明細書、米国特許第5,120,548号明細書、米国特許第5,073,543号明細書、米国特許第5,639,476号明細書、米国特許第5,354,556号明細書、米国特許第5,733,566号明細書、および米国特許第6,365,185号明細書（これらはそれぞれ、参照によって本明細書中に援用される）に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。これらの剤形は、例えば、アルギン酸、脂肪族ポリエステル、ペントナイト、酢酸セルロース、フタレート、カルナウバロウ（carnuba wax）、キトサン、エチルセルロース、グァーガム、微結晶性ワックス、パラフィン、ポリメタクリレート、ポビドン、キサンタンガム、イエローワックス、カルボマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧系（OROSX（米国カリフォルニア州マウンテンビュー（Mountain View, CA USA）のアルザ・コーポレーション（Alza Corporation））など）、多層コーティング、微小粒子、リポソーム、またはミクロスフェア、もしくは所望の放出プロファイルを提供するために様々な割合のこれらの組み合わせを用いる1またはそれ以上の活性成分の遅延または制御放出を提供するために使用することができる。さらに、イオン交換材料は、固定化された吸着塩の形態のリン酸化抗原、そしてそれと共に薬物の効果制御された送達を調製するために使用することができる。特定のアニオン交換体の例としては、デュオライト（Duolite）A568およびデュオライトAP143（米国ペンシルベニア州スプリングハウス（Spring House, PA USA）のローム&ハース（Rohm & Haas））が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0244】

本発明の一具体例は、医薬上許容されるリン酸化抗原塩（例えば、ナトリウム、カリウム、またはリチウム塩）、またはその多形体、溶媒和物、水和物、脱水和物、無水物、またはアモルファス形態と、1またはそれ以上の医薬上許容される賦形剤または希釈剤とを含む単位剤形を包含し、医薬品組成物または剤形は制御放出のために処方される。特定の剤形は、浸透圧薬物送達系を用いる。

40

【0245】

特定のよく知られた浸透圧薬物送達系は、OROS（米国カリフォルニア州マウンテンビューのアルザ・コーポレーション）と呼ばれる。この技術は、本発明の化合物および組成物の送達に容易に適合させることができる。技術の様々な態様は、米国特許第6,375,978号明細書、米国特許第6,368,626号明細書、米国特許第6,342,249号明細書、米国特許第6,333,050号明細書、米国特許第6,287,29

50

5号明細書、米国特許第6,283,953号明細書、米国特許第6,270,787号明細書、米国特許第6,245,357号明細書、および米国特許第6,132,420号明細書に開示されており、これらはそれぞれ参照によって本明細書中に援用される。本発明の化合物および組成物を投与するために使用することができるOROSの特定の適合には、OROSプッシュ-プル、遅延プッシュ-プル、多層プッシュ-プル、およびプッシュ-スティック系が含まれるがこれらに限定されず、これらは全てよく知られている。例えば、<http://www.alza.com>が参照される。本発明の化合物および組成物の制御された経口送達のために使用することができるさらなるOROS系としては、OROS-CTおよびL-OROSが挙げられ、Delivery Times、第II巻、第II版（アルザ・コーポレーション）も参照される。

10

【0246】

従来のOROS経口剤形は、薬物粉末（例えば、リン酸化抗原塩）を硬い錠剤に圧縮し、錠剤をセルロース誘導物でコーティングして半透過性膜を形成し、次にコーティングにオリフィスを穿孔する（例えばレーザーで）ことによって製造される。キム、チャーン（Cherng）、制御放出剤形設計、231-238（Technomic Publishing、ペンシルベニア州ランカスター、2000年）。このような剤形の利点は、薬物の送達速度が生理学的または実験的な条件によって影響を受けないことである。pH依存性の溶解度を有する薬物でさえ、送達媒体のpHにかかわらず一定の速度で送達することができる。しかしながら、これらの利点は投与後の剤形内の浸透圧の増加により提供されるので、従来のOROS薬物送達系は、水溶性が低い薬物を有効に送達するために使用することができない。本発明のリン酸化抗原塩および複合体（例えば、リン酸化抗原ナトリウム）は、例えばアモルファスリン酸化抗原ナトリウム塩またはリン酸化抗原出発材料よりも水中により溶解しやすいので、患者への浸透圧ベースの送達によく適している。

20

【0247】

その結果として、本発明の特定の剤形は、空洞を画定する壁（該壁は出口オリフィスがある中に形成されているか形成可能であり、少なくとも壁の一部は半透過性である）と、出口オリフィスから離れて空洞内に位置し、壁の半透過性部分と流体で連通する膨張性層と、出口オリフィスと隣接して空洞内に位置し、膨張性層と直接的または間接的に接触関係にある、乾燥または実質的に乾燥状態の薬物層と、壁の内側表面と空洞内に位置する薬物層の少なくとも外側表面との間に介在された流動促進層とを含み、前記薬物層は、リン酸化抗原の塩、もしくはその多形体、溶媒和物、水和物、脱水和物、無水物、またはアモルファス形態を含む。米国特許第6,368,626号明細書が参照され、その全体が参照によって本明細書中に援用される。

30

【0248】

本発明のもう1つの特定の剤形は、空洞を画定する壁（該壁は出口オリフィスがある中に形成されているか形成可能であり、少なくとも壁の一部は半透過性である）と、出口オリフィスから離れて空洞内に位置し、壁の半透過性部分と流体で連通する膨張性層と、出口オリフィスと隣接して空洞内に位置し、膨張性層と直接的または間接的に接触関係にある薬物層とを含み、該薬物層は多孔性粒子内に吸収された液体の活性剤製剤を含み、多孔性粒子は、液体の活性剤製剤がほとんど浸出することなく圧縮された薬物層を形成するのに十分な圧縮力に耐えるように適合され、剤形は出口オリフィスと薬物層との間に任意でプラセボ層を有し、活性剤製剤は、リン酸化抗原の塩、あるいはその多形体、溶媒和物、水和物、脱水和物、無水物、またはアモルファス形態を含む。米国特許第6,342,249号明細書が参照され、その全体が参照によって本明細書中に援用される。

40

【0249】

非経口剤形

非経口剤形は、皮下、静脈内、筋肉内および動脈内を含むがこれらに限定されない様々な経路で患者に投与することができる。非経口剤形の投与は、典型的には、汚染物質に対する患者の自然の防御をバイパスするので、非経口剤形は好ましくは無菌であるか、あるいは患者へ投与する前に無菌化することが可能である。非経口剤形の例としては、注射の

50

準備用溶液、医薬上許容される注射用媒体中への溶解または懸濁に備えた乾燥品、注射の準備懸濁液、およびエマルジョンが挙げられるがこれらに限定されない。さらに、制御放出非経口剤形を調製することができる。

【0250】

本発明の非経口剤形を提供するために使用することができる適切な媒体は当業によく知られている。例としては、無菌水と、注射 USP 用の水と、生理食塩水と、グルコース溶液と、塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、デキストロース注射、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射、ならびに乳酸化リンゲル注射など（これらに限定されない）の水性媒体と、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールなど（これらに限定されない）の水混和性媒体と、コーン油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジルなど（これらに限定されない）の非水性媒体とが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0251】

また、本明細書で開示されるリン酸化抗原の医薬上許容される塩の溶解度を変更または修正する化合物も、従来の非経口剤形および制御放出非経口剤形を含む本発明の非経口剤形内に取り込むことができる。

【0252】

局所、経皮および粘膜剤形

本発明の局所剤形は、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、シャンプー、スプレー、エアロゾル、溶液、エマルジョン、および当業者に知られた他の形態を含むがこれらに限定されない。例えば、レミントン (Remington) の薬学 (Pharmaceutical Sciences)、第 18 版、Mack Publishing、ペンシルベニア州イーストン (1990 年)、および医薬品剤形入門 (Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)、第 4 版、Lea & Febiger、ペンシルベニア州フィラデルフィア (Philadelphia, PA) (1985 年) が参照される。噴霧できない局所剤形のために、局所用途に適合性があり、好ましくは水よりも大きい動的粘度を有するキャリアあるいは 1 またはそれ以上の賦形剤を含む粘性～半固体または固体の形態が一般的に使用される。適切な製剤は、溶液、懸濁液、エマルジョン、クリーム、軟膏、粉末、リニメント、膏薬などを含むがこれらに限定されず、所望される場合には、これらは殺菌されるか、あるいは例えば浸透圧などの種々の特性に影響を与えるための助剤（例えば、防腐剤、安定剤、湿潤剤、緩衝剤、または塩）と混合される。

20

30

【0253】

その他の適切な局所剤形としては噴霧可能なエアロゾル調製物があり、活性成分は好ましくは固体または液体不活性キャリアと併用され、加圧した揮発性物質（例えば、フレオンなどの気体推進剤）との混合物中、あるいはスクイズボトル中にパッケージ化される。保湿剤または湿潤剤も、所望される場合には医薬品組成物および剤形に添加することができる。このようなさらなる成分の例は当該技術分野においてよく知られている。例えば、レミントン (Remington) の薬学 (Pharmaceutical Sciences)、第 18 版、Mack Publishing、ペンシルベニア州イーストン (1990 年) が参照される。

40

【0254】

本発明の経皮および粘膜剤形は、点眼液、パッチ、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、坐薬、軟膏、ゲル、溶液、エマルジョン、懸濁液、または当業者に知られた他の形態を含むがこれらに限定されない。例えば、レミントン (Remington) の薬学 (Pharmaceutical Sciences)、第 18 版、Mack Publishing、ペンシルベニア州イーストン (1990 年)、および医薬品剤形入門 (Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)、第 4 版、Lea & Febiger、ペンシルベニア州フィラデルフィア (1985 年) が参照される。口腔内の粘膜組織の治療に適切な剤形は、口腔洗浄薬、経口ゲ

50

ル、または口腔パッチとして処方することができる。さらなる経皮剤形としては「蓄積型」または「マトリックス型」パッチがあり、これらは、皮膚に適用されて特定の期間着用され、所望の量の活性成分の浸透を可能にする。

【0255】

本発明の活性成分を投与するために使用することができる経皮剤形および投与方法の例としては、米国特許第4,624,665号明細書、米国特許第4,655,767号明細書、米国特許第4,687,481号明細書、米国特許第4,797,284号明細書、米国特許第4,810,499号明細書、米国特許第4,834,978号明細書、米国特許第4,877,618号明細書、米国特許第4,880,633号明細書、米国特許第4,917,895号明細書、米国特許第4,927,687号明細書、米国特許第4,956,171号明細書、米国特許第5,035,894号明細書、米国特許第5,091,186号明細書、米国特許第5,163,899号明細書、米国特許第5,232,702号明細書、米国特許第5,234,690号明細書、米国特許第5,273,755号明細書、米国特許第5,273,756号明細書、米国特許第5,308,625号明細書、米国特許第5,356,632号明細書、米国特許第5,358,715号明細書、米国特許第5,372,579号明細書、米国特許第5,421,816号明細書、米国特許第5,466,465号明細書、米国特許第5,494,680号明細書、米国特許第5,505,958号明細書、米国特許第5,554,381号明細書、米国特許第5,560,922号明細書、米国特許第5,585,111号明細書、米国特許第5,656,285号明細書、米国特許第5,667,798号明細書、米国特許第5,698,217号明細書、米国特許第5,741,511号明細書、米国特許第5,747,783号明細書、米国特許第5,770,219号明細書、米国特許第5,814,599号明細書、米国特許第5,817,332号明細書、米国特許第5,833,647号明細書、米国特許第5,879,322号明細書、および米国特許第5,906,830号明細書（これらはそれぞれ、参照によって本明細書中に援用される）に開示されるものが挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

【0256】

本発明によって包含される経皮剤形および粘膜剤形を提供するために使用することができる適切な賦形剤（例えば、キャリアおよび希釈剤）および他の材料は、医薬品技術分野において当業者にはよく知られており、所与の医薬品組成物または剤形が適用され得る特定の組織または器官に依存する。その事実を考慮して、無毒性および薬学的に許容可能である剤形を形成するために、典型的な賦形剤は、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、およびこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。

30

【0257】

治療すべき特定の組織によっては、本発明のリン酸化抗原の医薬上許容される塩による治療の前、同時、あるいは後にさらなる成分が使用されてもよい。例えば、浸透促進剤を用いることにより、組織へまたは組織を透過して活性成分を送達するのを助けることができる。適切な浸透促進剤は、アセトンと、エタノール、オレイル、テトラヒドロフリルなどの種々のアルコールと、ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシドと、ジメチルアセトアミドと、ジメチルホルムアミドと、ポリエチレングリコールと、ポリビニルピロリドンなどのピロリドンと、コリドン（Kollidon）グレード（ポビドン（Povidone）、ポリビドン（Polyvidone））と、尿素と、トゥイーン（TWEEN）80（ポリソルベート80）およびスパン（SPAN）60（モノステアリン酸ソルビタン）などの種々の水溶性または不溶性糖エステルとを含むがこれらに限定されない。

40

【0258】

また、医薬品組成物または剤形のpH、あるいは医薬品組成物または剤形が適用される組織のpHは、活性成分の送達を改善するように調整され得る。同様に、溶媒キャリアの

50

極性、そのイオン強度、または張性も送達を改善するように調整することができる。ステアレートなどの化合物を医薬品組成物または剤形に添加して、送達を改善するように活性成分の親水性または親油性を有利に変更することができる。この関連で、ステアレートは、製剤のための脂質媒体として、乳化剤または界面活性剤として、そして送達促進剤または浸透促進剤としての機能を果たすことができる。リン酸化抗原の医薬上許容される塩の異なる水和物、脱水物、溶媒和物、多形体、無水物、またはアモルファス形態を用いて、得られる組成物の特性をさらに調整することができる。

【0259】

好ましい用量

本発明の化合物は、化合物およびその特定の治療特性および兆候に応じて、様々な障害の治療において使用することができる。一例では、リン酸化抗原化合物は T 細胞の活性化または発現をもたらす、障害は、免疫障害か、あるいは、例えば癌または感染症あるいはワクチン接種において免疫刺激が所望される障害である。化合物は、自己免疫障害、アレルギーまたは喘息の治療において、および / または気道過敏症の治療のためにも有用であり得る。典型的な化合物には、ビスホスホネート化合物、BrHPP、EpoXPp、HDMAPP、C-HDMAPP、およびIPPが含まれ、その化学構造は本明細書中に記載される。

【0260】

本発明は、好ましくはヒトに投与するための剤形で、実質的または本質的に純粋な組成物および製剤を提供する。好ましい剤形は、任意で医薬品キャリアと一緒に実質的または本質的に純粋なリン酸化抗原を含む組成物を含み、リン酸化抗原は以下の量で存在する。

(1) 式 III a および III b ならびにこれらの誘導物 (III a 1、III a 2、III a 3、A、B、III b、III b 1、III b 2、III b 3、C) の組成物:

a. 約 0.1 mg/kg ~ 100 mg/kg の間、または好ましくは約 10 mg/kg ~ 約 100 mg/kg の間、好ましくは約 5 mg/kg ~ 約 60 mg/kg の間、もしくは約 10、15、20、30、40 または 50 mg/kg、あるいは

b. 約 5 mg ~ 10 g の間、または好ましくは約 200 mg ~ 約 10 g の間、好ましくは約 200 g ~ 約 1.2 g の間、あるいは約 200 mg/m² ~ 400、600、800、1000、1200、1400、1600 または 1800 mg/m² (体表面積) の間。

(2) 式 III c およびその誘導物 (III c、III c 1、III c 2、III c 3、D、E、F および G) の組成物:

a. 約 1 μg/kg ~ 約 100 mg/kg の間、または好ましくは約 10 μg/kg ~ 約 20 mg/kg の間、好ましくは約 20 μg/kg ~ 約 5 mg/kg の間、約 20 μg/kg ~ 2.5 mg/kg の間、あるいは約 0.1、0.2、0.3、0.4 または 0.5 mg/kg、あるいは

b. 約 50 μg ~ 10 g の間、または好ましくは約 100 μg ~ 約 2 g の間、好ましくは約 100 μg ~ 約 0.5 g の間、あるいは約 5 mg/m² ~ 10、50、100、200、300、500 または 1000 mg/m² (体表面積) の間。

【0261】

好ましくは、リン酸化抗原は、実質的または本質的に非吸湿性である。好ましくは、リン酸化抗原は、HPAEC で測定 (相対的な面積パーセントで表される) したときに少なくとも 95%、97%、98%、99%、99.5%、99.8% または 99.9% であるアニオン純度を有する。

【0262】

本方法はこのような組成物の大規模製造も提供し、従って、バッチ量 (例えば、少なくとも 10 g、20 g、50 g、100 g、200 g、300 g、500 g、750 g、1 kg、2 kg またはそれ以上) の実質的または本質的に純粋なリン酸化抗原組成物を含む。

【0263】

(治療方法)

本発明に従って調製されるリン酸化抗原は、任意の適切な治療的手順において使用することができる。異なるリン酸化抗原が異なる治療的有用性を有し、活性成分が分かっているまたは有効であると考えられている兆候において使用され得ることが認識されるであろう。例えば、リン酸化抗原は免疫調節（免疫賦活または阻害）活性を有し得るが、有する必要はない。

【0264】

一の態様では、本発明は、本発明の免疫賦活性リン酸化抗原分子および抗原を含むワクチンを提供する。もう1つの態様では、本発明は、サイトカイン発現、例えばインターロイキン発現、 INF （型Iインターフェロン、例えば $INF-\alpha$ 、または $INF-\gamma$ ）発現、または TNF （腫瘍壊死因子、例えば $TNF-\alpha$ ）発現を誘発するための方法を提供する。本発明のこの態様による方法は、インターロイキン、型Iの INF または TNF を発現可能な細胞と、前記インターロイキン、型Iの INF または TNF の発現を誘発するのに有効な量の本発明のリン酸化抗原とを接触させることを必要とする。一の態様では、本発明は、 T 細胞、樹状細胞、 B 細胞、 T 細胞（例えば、 $CD8+$ または $CD4+$ ）、 NK 細胞、またはナチュラルキラー（ NK ）細胞を直接または間接的に活性化するための方法を提供する。本発明のこの態様による方法は、免疫細胞、好ましくは T 細胞と、前記免疫細胞を活性化するのに十分な量の本発明のリン酸化抗原とを接触させることを必要とする。

10

【0265】

一の態様では、本発明は、感染症を治療するための方法を提供する。本発明のこの態様による方法は、感染症の発症を有しているかあるいは発症の危険のある被験者に、感染症を治療または予防するために有効な量の本発明のリン酸化抗原を投与することを必要とする。一の具体例では、被験者は、ウイルス、細菌、真菌または寄生虫感染症から選択される感染症の発症を有しているか、あるいは発症の危険がある。一の態様では、本発明は、癌の治療方法を提供する。本発明のこの態様による方法は、癌の発症を有しているかあるいは発症の危険がある被験者に、癌を治療または予防するために有効な量の本発明のリン酸化抗原を投与することを必要とする。

20

【0266】

本発明が、特に、本明細書において言及されるいずれかの疾患または目的のため、例えば、癌、感染症の治療、ワクチン接種、予防、免疫細胞の活性化または刺激などにおける使用のための薬剤を製造するための本発明のリン酸化抗原の使用も提供することは認識されるであろう。

30

【0267】

癌の治療における $BrHPP$ および $EpoPP$

$BrHPP$ の合成は、エスピノーサ（*Espinosa*）ら（*J. Biol. Chem.*、2001年、第276巻、第21版、18337-18344頁）に記載されており、その開示は参照によって本明細書中に援用される。 $EpoPP$ の合成は、欧州特許第1109818B1号明細書に記載されており、その開示は参照によって本明細書中に援用される。

40

【0268】

(1) 本発明は特に、疾患、特に腫瘍、特に固体腫瘍、より特別には上記または下記で定義される好ましい疾患の1つの治療に関し、式 $IIIa$ および $IIIb$ の化合物ならびにこれらの誘導物（ $IIIa1$ 、 $IIIa2$ 、 $IIIa3$ 、 A 、 B 、 $IIIb$ 、 $IIIb1$ 、 $IIIb2$ 、 $IIIb3$ 、 C 、特に $BrHPP(A)$ または $EpoPP(C)$ ）が、2週間から8週間までに1回、好ましくは3週間または4週間の間に1回の間隔で2回以上、式（ A ）：

$$\text{単一用量 (mg/kg)} = (0.1 \sim y) * N \quad (A)$$

に従って計算される用量でヒトに投与されることを特徴とする。式中、 N （整数または分数）は、治療と治療の間の週の数（約2～約8週間）であり、すなわち N は約2～約8で

50

あり、好ましくは約 3 ~ 4 の間である。より好ましくは、治療用量は、式 B :

$$\text{単一用量 (mg / kg)} = (5 \sim 100) * N \quad (B)$$

に従って計算され、さらにより好ましくは、式 C :

$$\text{単一用量 (mg / kg)} = (10 \sim 100) * N \quad (C)$$

に従って計算され、あるいはさらにより好ましくは式 D :

$$\text{単一用量 (mg / m}^2\text{)} = (5 \sim 60) * N \quad (D)$$

に従って計算される。ここで、式 A ~ D のそれぞれにおいて、N は約 2 ~ 約 8、または好ましくは約 3 ~ 4 であり (治療と治療の間の約 2 ~ 約 8 週および約 3 ~ 約 4 週の間に相当する)、式 I I I a および I I I b の化合物ならびにこれらの誘導物 (I I I a 1、I I I a 2、I I I a 3、A、B、I I I b、I I I b 1、I I I b 2、I I I b 3、C、特に B R H P P (A) の投与は、好ましくは、

(a) 約 3 週間 ~ 約 4 週間に 1 回、好ましくは 3 週間または 4 週間に 1 回、ヒトにおいて、約 0.1 mg / kg ~ 約 1.2 g / kg の間、好ましくは約 10 mg / kg ~ 約 1.2 g / kg の間、より好ましくは約 5 mg / kg ~ 約 100 mg / kg の間、さらにより好ましくは約 5 mg / kg ~ 60 mg / kg の間、または好ましくは約 20 mg / kg である用量で行われるか、あるいは

(b) 約 4 週間 ~ 約 8 週間に 1 回、好ましくは約 5 週間、6 週間、7 週間または 8 週間に 1 回、ヒトにおいて、約 0.1 mg / kg ~ 約 1.2 g / kg の間、好ましくは約 10 mg / kg ~ 約 1.2 g / kg の間、より好ましくは約 5 mg / kg ~ 約 100 mg / kg の間、さらにより好ましくは約 5 mg / kg ~ 60 mg / kg の間、または好ましくは約 20 mg / kg である用量で行われ、好ましくは投与は、2 ~ 120 分間、より好ましくは約 5 ~ 約 30 分間、最も好ましくは約 10 ~ 約 30 分間、例えば約 30 分間、静脈内注入によって行われる。

【0269】

(2) また本発明は、好ましくは、腫瘍疾患、最も好ましくは転移を有する腫瘍疾患の治療に関し、前記腫瘍は、胃腸、例えば結腸直腸、肺腫瘍、特に非小細胞肺癌、乳腺腫瘍、類表皮腫瘍、腎臓、尿生殖器、例えば前立腺、すい臓、脳腫瘍 (および / またはその転移)、最も好ましくは、胃腸の腫瘍、特に結腸直腸癌、より特別には胃腸癌、特に結腸直腸癌、または尿生殖器管の腫瘍、特に前立腺癌から選択され、式 I I I a および I I I b の化合物ならびにこれらの誘導物 (I I I a 1、I I I a 2、I I I a 3、A、B、I I I b、I I I b 1、I I I b 2、I I I b 3、C)、特に B R H P P (A) または E p o x P P (C) は、温血動物、特にヒトに投与される。

【0270】

(3) また本発明は、好ましくは、個体の T 細胞を刺激するためのインビボ投与計画、好ましくは腫瘍疾患、好ましくは固体腫瘍、あるいは自己免疫性障害または感染症の治療のための投与計画に関し、組成物は、式 I I I a および I I I b の化合物ならびにこれらの誘導物 (I I I a 1、I I I a 2、I I I a 3、A、B、I I I b、I I I b 1、I I I b 2、I I I b 3、C)、特に B R H P P (A) または E p o x P P (C) が、

(a) ヒトに対して、約 E C 50 値 ~ E C 100 値の間、より好ましくは E C 50 の少なくとも 110%、120%、150% または 175% である用量、

(b) ヒトに対して、約 0.1 mg / kg ~ 約 100 mg / kg の間である用量で 1 回投与されるように個体に投与される。そして所望される場合には、1 回または複数回 (好ましくは少なくとも 2 回、少なくとも 3 回、少なくとも 4 回、少なくとも 5 回、少なくとも 6 回、少なくとも 8 回または少なくとも 10 回) のさらなる用量 (それぞれ、最初の用量について上記で言及した用量範囲内である) がさらなる治療サイクルで投与され、好ましくは、各用量は、治療される個体において前回の各用量投与から T 細胞集団の基底レベルへの十分な回復を可能にする期間の後、特に前回の治療の 1 週間よりも後、2 週間よりも後、より特別には前回の治療の 2 ~ 8 週間後、最も特別には 3 ~ 4 週間後、特にその治療の 3 週間後に投与される。

【0271】

より好ましくは、(1)～(3)において、式I V～X I Vの化合物、特にB R H P PまたはE p o x P Pは、約0.1mg/kg～約1.2mg/kgの間、好ましくは約10mg/kg～約1.2mg/kgの間、より好ましくは約5mg/kg～約100mg/kgの間、さらにより好ましくは約5mg/kg～60mg/kgの間、または好ましくは約20mg/kgである用量で3週間に1回ヒトに投与される。あるいは、式I V～X I Vの化合物、特にB R H P PまたはE p o x P Pは、約0.1mg/kg～約1.2mg/kgの間、好ましくは約10mg/kg～約1.2mg/kgの間、より好ましくは約5mg/kg～約100mg/kgの間、さらにより好ましくは約5mg/kg～60mg/kgの間、または好ましくは約20mg/kgである用量で4週間に1回(4週間毎に)投与される。この用量は、好ましくは、2～120分間、より好ましくは約5～約30分間、最も好ましくは約10～約30分間、例えば約30分間、静脈内(i.v.)投与によってヒトに投与される。

10

【0272】

より好ましくは、前記治療は、疾患の進行、許容できない毒性、完全寛解の決定を過ぎて1サイクルまたは好ましくは2サイクル、あるいは何らかの理由で患者の同意の中止が起きるまで繰り返される。

【0273】

(4)また本発明は、好ましくは、腫瘍疾患、特に(i)胃腸、例えば結腸直腸、肺腫瘍、特に非小細胞肺癌、乳腺腫瘍、類表皮腫瘍、腎臓、尿生殖器、例えば前立腺、すい臓、脳腫瘍(および/またはその転移)、最も好ましくは、胃腸の腫瘍、特に結腸直腸癌、より特別には胃腸癌、特に結腸直腸癌、または尿生殖器管の腫瘍、特に前立腺癌から選択される固体腫瘍の治療のためのインビボ投与計画に関し、特に、該腫瘍は転移性であり、式I I I aおよびI I I bの化合物ならびにこれらの誘導物(I I I a 1、I I I a 2、I I I a 3、A、B、I I I b、I I I b 1、I I I b 2、I I I b 3、C)特にB R H P P(A)またはE p o x P P(C)は、最大耐容量(MTD)または非ヒト動物で試験した最高用量の80%よりも少ない、より好ましくは50%よりも少ない用量で、温血動物に1週間～8週間の間に1回投与される。

20

【0274】

癌の治療におけるH D M A P P、C H D M A P P、N H D M A P PおよびH - a n g e l y l P P

30

H D M A P Pの合成方法は、ウォルフ(W o l f f)ら、T e t r a h e d r o n L e t t e r s (2002年)43:2555およびヘクト(H e c h t)ら、T e t r a h e d r o n L e t t e r s (2002年)43:8929に記載されており、これらの開示は、H D M A P P化合物の調製方法の教示に対する参照によって本明細書中に援用される。C H D M A P Pの合成方法は、「実施例」と題された部分で言及される。N H D M A P Pの構造および合成方法は、2004年12月2日に出願されたP C T特許出願第P C T / I B 2 0 0 4 / 0 0 4 3 1 1号明細書において提供され、その開示は参照によって本明細書中に援用される。H - a n g e l y l P Pの構造および合成方法は、2006年3月21日に出願されたP C T特許出願第P C T / I B 2 0 0 6 / 0 0 1 2 0 6号明細書および実施例11において提供され、その開示は参照によって本明細書中に援用される。

40

【0275】

(1)本発明は特に、疾患、特に腫瘍、特に固体腫瘍、より特別には上記または下記で定義される好ましい疾患の1つの治療に関し、式I I I cの化合物およびその誘導物(I I I c、I I I c 1、I I I c 2、I I I c 3、D、E、FおよびG)、特にH D M A P P(D)またはC - H D M A P P(E)が、2週間から8週間までに1回、好ましくは3週間～4週間の間に1回の間隔で2回以上、式(A)

$$\text{単一用量 (mg/kg)} = (0.1 \sim y) * N \quad (A)$$

に従って計算される用量でヒトに投与されることを特徴とする。式中、N(整数または分数)は、治療と治療の間の週の数(約2～約8週間)であり、すなわちNは約2～約8で

50

あり、好ましくは約 3 ~ 4 の間である。より好ましくは、治療用量は、式 B

$$\text{単一用量 (mg / kg)} = (0.001 \sim 100) * N \quad (B)$$

に従って計算され、さらにより好ましくは、式 C

$$\text{単一用量 (mg / kg)} = (0.01 \sim 5) * N \quad (C)$$

に従って計算され、あるいはさらにより好ましくは式 D

$$\text{単一用量 (mg / m}^2\text{)} = (0.02 \sim 2.5) * N \quad (D)$$

に従って計算される。ここで、式 A ~ D のそれぞれにおいて、N は約 2 ~ 約 8、または好ましくは約 3 ~ 4 であり（治療と治療の間の約 2 ~ 約 8 週および約 3 ~ 約 4 週の間に相当する）、式 I I I c の化合物およびその誘導物（I I I c、I I I c 1、I I I c 2、I I I c 3、D、E、F および G）、特に H D M A P P (D) または C - H D M A P P (E) の投与は、好ましくは、

(a) 約 3 週間 ~ 約 4 週間に 1 回、好ましくは 3 週間または 4 週間に 1 回、ヒトにおいて、約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $100 \text{mg} / \text{kg}$ の間、好ましくは約 $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $20 \text{mg} / \text{kg}$ の間、より好ましくは約 $20 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $5 \text{mg} / \text{kg}$ の間、さらにより好ましくは約 $20 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ $2.5 \text{mg} / \text{kg}$ の間、または好ましくは約 $0.5 \text{mg} / \text{kg}$ である用量で行われるか、

(b) 約 4 週間 ~ 約 8 週間に 1 回、好ましくは約 5 週間、6 週間、7 週間または 8 週間に 1 回、ヒトにおいて、約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $100 \text{mg} / \text{kg}$ の間、好ましくは約 $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $20 \text{mg} / \text{kg}$ の間、より好ましくは約 $20 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $5 \text{mg} / \text{kg}$ の間、さらにより好ましくは約 $20 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ $2.5 \text{mg} / \text{kg}$ の間、または好ましくは約 $0.5 \text{mg} / \text{kg}$ である用量で行われ、

好ましくは、投与は、2 ~ 120 分間、より好ましくは約 5 ~ 約 30 分間、最も好ましくは約 10 ~ 約 30 分間、例えば約 30 分間、静脈内注入によって行われる。

【0276】

(2) また本発明は、好ましくは、腫瘍疾患、最も好ましくは転移を有する腫瘍疾患の治療に関し、前記腫瘍は、胃腸、例えば結腸直腸、肺腫瘍、特に非小細胞肺癌、乳腺腫瘍、類表皮腫瘍、腎臓、尿生殖器、例えば前立腺、すい臓、および脳腫瘍（および / またはその転移）、最も好ましくは胃腸の腫瘍、特に結腸直腸癌、より特別には胃腸癌、特に結腸直腸癌、または尿生殖器管の腫瘍、特に前立腺癌から選択され、前記式 I I I c の化合物およびその誘導物（I I I c、I I I c 1、I I I c 2、I I I c 3、D、E、F および G）、特に H D M A P P (D) または C - H D M A P P (E) は、温血動物、特にヒトに投与される。

【0277】

(3) また本発明は、好ましくは、個体の T 細胞を刺激するためのインビボ投与計画、好ましくは腫瘍疾患、好ましくは固体腫瘍、あるいは自己免疫性障害または感染症の治療のための投与計画に関し、式 I I I c の化合物およびその誘導物（I I I c、I I I c 1、I I I c 2、I I I c 3、D、E、F および G）、特に H D M A P P または C - H D M A P P は、

(a) ヒトに対して、約 E C 50 ~ E C 100 の間、より好ましくは E C 50 の少なくとも 110%、120%、150% または 175% である用量、

(b) ヒトに対して、約 $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $20 \text{mg} / \text{kg}$ の間の用量で 1 回投与される。そして所望される場合には、1 回または複数回（好ましくは少なくとも 2 回、少なくとも 3 回、少なくとも 4 回、少なくとも 5 回、少なくとも 6 回、少なくとも 8 回または少なくとも 10 回）さらなる用量（それぞれ、最初の用量について上記で言及した用量範囲内である）がさらなる治療サイクルで投与され、好ましくは、各用量は、治療される個体において前回の各用量投与から T 細胞集団の基底レベルへの十分な回復を可能にする期間の後、特に前回の治療の 1 週間よりも後、2 週間よりも後、より特別には前回の治療の 2 ~ 8 週間後、最も特別には 3 ~ 4 週間後、特にその治療の 3 週間後に投与される。

【0278】

10

20

30

40

50

より好ましくは、(1)～(3)において、式ⅠⅠⅠcの化合物およびその誘導物(ⅠⅠⅠc、ⅠⅠⅠc1、ⅠⅠⅠc2、ⅠⅠⅠc3、D、E、FおよびG)、特にHDMAPPまたはC-HDMAPPは、約1μg/kg～約100mg/kgの間、好ましくは約10μg/kg～約20mg/kgの間、より好ましくは約20μg/kg～約5mg/kgの間、さらにより好ましくは約20μg/kg～2.5mg/kgの間、または好ましくは約0.5mg/kg、または好ましくは約0.5mg/kgである用量で3週間に1回ヒトに投与される。あるいは、式ⅠⅠⅠcの化合物およびその誘導物(ⅠⅠⅠc、ⅠⅠⅠc1、ⅠⅠⅠc2、ⅠⅠⅠc3、D、E、FおよびG)、特にHDMAPPまたはC-HDMAPPは、約1μg/kg～約100mg/kgの間、好ましくは約10μg/kg～約20mg/kgの間、より好ましくは約20μg/kg～約5mg/kgの間、さらにより好ましくは約20μg/kg～2.5mg/kgの間、または好ましくは約0.5mg/kgである用量で4週間に1回(4週間毎に)投与される。この用量は、好ましくは、2～120分間、より好ましくは約5～約30分間、最も好ましくは約10～約30分間、例えば約30分間、静脈内(i.v.)投与によってヒトに投与される。

10

【0279】

より好ましくは、前記治療は、疾患の進行、許容できない毒性、完全寛解の決定を過ぎて1サイクルまたは好ましくは2サイクル、あるいは何らかの理由で患者の同意の中止が起きるまで繰り返される。

【0280】

(4)また本発明は、好ましくは、腫瘍疾患、特に(i)胃腸、例えば結腸直腸、肺腫瘍、特に非小細胞肺癌、乳腺腫瘍、類表皮腫瘍、腎臓、尿生殖器、例えば前立腺、すい臓、および脳腫瘍(および/またはその転移)、最も好ましくは、胃腸の腫瘍、特に結腸直腸癌、より特別には胃腸癌、特に結腸直腸癌、または尿生殖器管の腫瘍、特に前立腺癌から選択される固体腫瘍の治療のためのインビボ投与計画に関し、特に、該腫瘍は転移性であり、式ⅠⅠⅠcの化合物およびその誘導物(ⅠⅠⅠc、ⅠⅠⅠc1、ⅠⅠⅠc2、ⅠⅠⅠc3、D、E、FおよびG)、特にHDMAPPまたはC-HDMAPPは、最大耐容量(MTD)の80%よりも少ない、より好ましくは50%よりも少ない用量で、温血動物に1週間～8週間の間に1回投与される。

20

【0281】

好ましくは、前記式XV～XXIの化合物、特にHDMAPPまたはC-HDMAPPによるヒトの毎週の治療の場合、用量は、MTDの約1～約60%、好ましくは約10～約60%、例えば約5～約35%の範囲、例えばMTDの約30～約35%の範囲である。好ましくは、HDMAPPおよびC-HDMAPPについては、用量は、MTDの約5～約60%、好ましくは約10～約60%の範囲、特に約10～約45%の範囲、最も特別には約30～約45%の範囲である。特別な場合には、HDMAPPおよびC-HDMAPPについては、用量は約2～約18mg/m²の間であり得る。

30

【0282】

(5)また本発明は、好ましくは、疾患、特に胃腸、例えば結腸直腸、肺腫瘍、特に非小細胞肺癌、乳腺腫瘍、類表皮腫瘍、腎臓、尿生殖器、例えば前立腺、すい臓、および脳腫瘍(および/またはその転移)、最も好ましくは胃腸の腫瘍、特に結腸直腸癌、より特別には胃腸癌、特に結腸直腸癌、または尿生殖器管の腫瘍、特に前立腺癌から選択される固体腫瘍疾患の治療のためのインビボ投与計画に関し、特に、該腫瘍は転移性であり、式ⅠⅠⅠcの化合物およびその誘導物(ⅠⅠⅠc、ⅠⅠⅠc1、ⅠⅠⅠc2、ⅠⅠⅠc3、D、E、FおよびG)、特にHDMAPP(D)は、最大効果の半分を与える有効濃度値(EC50)と、最大効果を与える有効濃度値(EC100)との間である用量、あるいはEC50の110%～200%の間、または好ましくはEC50値の少なくとも110%、120%、130%、150%、160%、175%または200%である用量で、温血動物に1週間～8週間の間に1回投与される。

40

【0283】

本明細書中に記載されるいずれかの治療方法のさらに好ましい態様では、本方法は、サ

50

イトカイン、好ましくはIL-2をさらに投与することを含み得る。癌については、最も好ましくは、1日～10日の間を含む期間にわたってインターロイキン-2ポリペプチドが投与される。好ましくは、インターロイキン-2ポリペプチドは、1日あたり0.2～10MU(100万単位)の間、さらにより好ましくは0.2～1.5MUの間、さらに好ましくは0.2～1MUの間を含む1日の用量で投与される。サイトカイン、好ましくはインターロイキン-2ポリペプチドの1日の用量は、単回の注入または2回の注入で投与される。好ましくは、T細胞活性化剤は、治療の初めに単一用量で投与される。

【0284】

(手順)

XRPD分析の手順：

第1の手順：

X線粉末回折測定は、シータ-シータ反射モードにおいてブラッグ・ブレンターノ(Bragg Brentano)ジオメトリを有するSIEMENS D5005回折計(ブルカー・アナリティカル・エクスレイ・システムズ(Bruker analytical x-Ray Systems)、D-76187、カールスルーエ、独国(Karlsruhe, Germany))を用いて実行した。機器には、X線管(銅対陰極、40kV、30mA、K₁放射：1.540598オングストローム、K₂放射：1.544426オングストローム)、ニッケルフィルタおよびシンチレーション検出器が備えられる。段階につき4秒のカウント時間で3°～30°の角度範囲にわたって、0.04°(2シータ)の段階によって回折パターンを集めた。内部標準は使用しなかったが、外部標準として石英サンプルを分析した。サンプルの温度は室温であるか、あるいは加熱が必要とされる場合には正確に監視した。制御ソフトウェアとしてDIFFRAC PLUS Edit Jobソフトウェア(v.2.00)を使用し、Evaソフトウェア(v.9.0およびv.10.0)を用いてデータ処理を実施した。

【0285】

第2の手順：

X線粉末回折測定は、シータ-シータ反射モードにおいてブラッグ・ブレンターノ・ジオメトリを有するSIEMENS D5000Matic回折計(ブルカー・アナリティカル・エクスレイ・システムズ、D-76187、カールスルーエ、独国)を用いて実行した。機器には、X線管(銅対陰極、40kV、40mA、K₁放射：1.540598オングストローム、K₂放射：1.544426オングストローム)、ニッケルフィルタおよびシンチレーション検出器が備えられる。段階につき4秒のカウント時間で3°～30°の角度範囲にわたって、0.04°(2シータ)の段階によって回折パターンを集めた。内部標準は使用しなかったが、外部標準として石英サンプルを分析した。分析は室温で実行した。制御ソフトウェアとしてDIFFRAC PLUS Edit Jobソフトウェア(v.2.00)を使用し、Evaソフトウェア(v.9.0)を用いてデータ処理を実施した。

【0286】

DSC分析の手順：

DSC分析は、SETARAM 141示差走査熱量計(セタラム(SETARAM)、69300カリユイール、仏国(Caluire, France))を用いて実行した。パージガスは使用しなかった。対照材料は、蓋のない空のアルミニウムパンであった。開放されたアルミニウムパン内にサンプルを秤量し、次にアナライザー内に入れた。分析は、2°/分⁻¹の加熱速度を用いて、様々な温度範囲内で実施した。制御ソフトウェアとしてSETARAM ACQUISITION Moduleソフトウェア(v.1.4)を使用し、SETARAM DATA PROCESSING Moduleソフトウェア(v.1.39)を用いてデータ処理を実施した。

【0287】

TGA分析の手順：

TGA測定は、NETZSCH STA 409PC熱重量分析器(NETZSCH、

10

20

30

40

50

D - 9 5 1 0 0 ゼルプ、独国 (S e l b , G e r m a n y)) を用いて実行した。使用したパージガスは、乾燥窒素 (ガス流 = 5 0 m L / 分) であり、対照材料は蓋のない空のアルミニウムパンであった。開放されたアルミニウムパン内にサンプルを秤量し、次に熱重量分析計内に入れた。分析は、 $2^{\circ} / \text{分}^{-1}$ の加熱速度を用いて、様々な温度範囲内で実施した。獲得およびデータ処理のために P R O T E U S ソフトウェアを用いた。

【 0 2 8 8 】

T G / D S C 分析の手順 :

T G / D S C 測定は、低温炉を備えた N E T Z S C H S T A 4 4 9 C J u p i t e r 熱重量分析器 (N E T Z S C H 、 D - 9 5 1 0 0 ゼルプ、独国) を用いて実行した。使用したパージガスはヘリウム (ガス流 = 6 0 m L / 分) であり、対照材料は蓋のない空のアルミニウムパンであった。開放されたアルミニウムパン内にサンプルを秤量し、次に分析器内に入れた。分析は、 $2^{\circ} / \text{分}^{-1}$ の加熱速度を用いて、様々な温度範囲内で実施した。獲得およびデータ処理のために P R O T E U S ソフトウェアを使用した (v . 4 . 7 . 0) 。

【 0 2 8 9 】

吸湿性および水分測定の手順 :

第 1 の手順 :

自動化された水分吸着アナライザーを用いてアモルファス B r H P P の水分吸着等温線を獲得した。分析の温度は 2 0 であつた。それぞれの測定ごとに正確に、事前に風袋を考慮したパン内に約 2 5 m g のサンプルを秤量し、次にアナライザー内に入れた。

【 0 2 9 0 】

0 % R . H . (R . H . は相対湿度を表す) における安定化段階の後、2 0 % R . H . の段階によって R . H . を上昇させながら、質量変化を記録した。上限を 8 0 % R . H . に調整した。この第 2 の段階は後で、R . H . の 0 % R . H までの段階的な低下が行われる。この全体的な手順は、「フルサイクル」分析を構成する。数回の連続フルサイクルが同じサンプルに適用され得る。

【 0 2 9 1 】

第 2 の手順 :

D V S - 1 自動化水分吸着アナライザーを用いて結晶相の水分吸着等温線を獲得した (サーフェス・メジャーメンツ・システムズ (S u r f a c e M e a s u r e m e n t s S y s t e m s) 、アルパートン、ミドルセックス、英国 (A l p e r t o n , M i d d l e s e x , U n i t e d K i n g d o m)) 。対照材料は空のガラスパンであり、全体のガス流は $2 0 0 \text{ s c c m} / \text{分}^{-1}$ (標準立方センチメートル / 分) であつた。分析の温度は 2 2 であつた。それぞれの測定ごとに正確に、事前に風袋を考慮したガラスパン内に約 1 5 m g のサンプルを秤量し、次にアナライザー内に入れた。

【 0 2 9 2 】

第 1 の段階として、吸着または吸収された水を除去するために、サンプルの恒量まで乾燥窒素 (0 % R . H) を適用した (潜在的な脱水) 。次に、1 0 % R . H の段階によって R . H . を上昇させながら質量変化を記録した。サンプルの質量変化が $5 . 1 0 \cdot 10^{-4} \text{ m g} / \text{分}^{-1}$ 未満になり次第、自動化アナライザーに以下の段階を開始させた。上限を化合物の潮解よりも下に調整し、9 8 % R . H . を決して超えなかった。この第 2 の段階の後で、R . H . の 0 % R . H までの段階的な低下が行われる。この全体的な手順は、「フルサイクル」分析を構成する。数回の連続フルサイクルが同じサンプルに適用され得る。

【 0 2 9 3 】

制御およびデータ収集ソフトウェアとして D V S W i n (v 2 . 1 8) を使用し、データ処理は、D V S S t a n d a r d A n a l y s i s S u i t e (v 4 . 3) を用いて実施した。

【 0 2 9 4 】

D V S 手順において使用されるさらなるパラメータは次のとおりである :

プロトコール (P r o t o c o l e) 動的蒸気吸着 / アパレイル (A p p a r e i l)

表面測定システム

自動化水分吸着アナライザー / モデル : D V S - 1

分析方法 :

段階モード

温度 : 2 5

段階の数

段階 $dm / dt < 0, 0005$ ($mg / 分$)初期段階 $R . H . = 0 \%$ 最終段階 $R . H . = 98 \%$

ハーフサイクルまたはフルサイクル (または数回の連続フルサイクル)

 dm / dt ウィンドウ : 5

最小段階 : 2 0 分

最大段階 : 1 2 0 分

総ガス流 : 2 0 0

窒素 : 2 0 0 パール、 $H_2O < 3 ppm$ 、 $O_2 < 2 ppm$ 、 $Ref . Azote$
 $N 50 \quad B 50 * 0$

初期サンプル重量 :

ソフトウェア - データ収集およびデータ処理 :

D V S W i n v 2 . 1 8 (制御ソフトウェア)、

D V S S t a n d a r d A n a l y s i s S u i t e v 4 . 3 (分析ソフトウェア)。

10

20

30

【 0 2 9 5 】

H P A E C 分析の手順 :

リン酸エステルの化学純度 (幾何異性体の異性体純度を含む) は、導電率検出が抑制された高速アニオン交換クロマトグラフィ (H P A E C) を用いて決定される。H P A E C デバイスは、D I O N E X C h r o m e l e o n (登録商標) クロマトグラフィソフトウェアがロードされたコンピュータに接続された D I O N E X D X 6 0 0 システム (米国カリフォルニア州、サニーバール (S u n n y v a l e C A , U S A) のダイオネクス (D I O N E X) コーポレーション) を含む。D I O N E X C D 2 5 導電率検出器は、自動抑制モードまたは外部水分モードのいずれかに設定されたアニオン自己再生サプレッサ (A S R S (登録商標) - u l t r a I I - 4 m m) と共に使用される。使用される H P A E C カラムは、A G 1 1 ガードカラム ($4 \times 50 mm$) を備えた D I O N E X I o n P a c (登録商標) A S 1 1 カラム ($4 \times 250 mm$) である。この手順では、リン酸エステルは、水酸化ナトリウムまたはカリウムの段階勾配によりアニオン交換カラムから溶出される (アニオン形態で)。

【 実施例 】

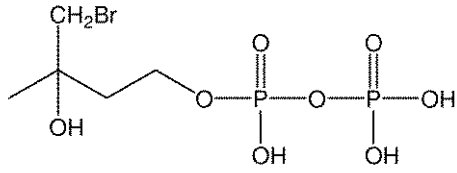
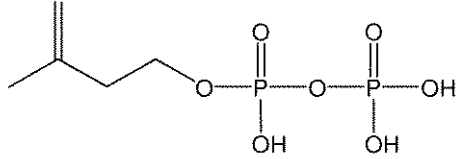
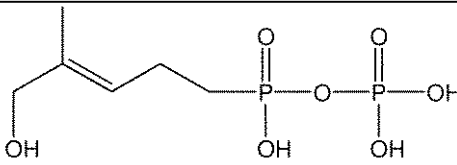
【 0 2 9 6 】

リン酸化抗原化合物

【 0 2 9 7 】

【表 2】

表 2: 実施例で引用されるリン酸化抗原の名称、化学名および構造(酸形態で)

名称	化学名	構造(酸形態)
BrHPP	3-(ブロモメチル)-3-ブタノール-1- イルピロリン酸	
IPP	3-メチル-3-ブテン-1- イルピロリン酸	
C-HDMAPP	(2E)-1-ヒドロキシ-2-メチル-2-ペ ンテニル-ピロホスホン酸	

10

20

【0298】

BrHPPの合成は、エスピノーサ(Espinoso)ら(J. Biol. Chem.、2001年、第276巻、第21版、18337-18344頁)または米国特許第6,660,723号明細書に記載されており、これらの開示は参照によって本明細書中に援用される。EpoPPPの合成は、欧州特許第1109818B1号明細書に記載されている。

【0299】

CHDMAPPの合成は、任意の適切な方法に従って実行することができる。例としては、ナカムラ(Nakamura)ら、Tetrahedron Letters n° 2、111-112頁(1973年)、ゾレティク(Zoretic)およびチャン(Zhang)、Tetrahedron Letters、第37-11巻、1751-1754頁(1996年)またはアンブライト(Umbreit)およびシャープレス(Sharpless)、JACS、99-16、5526-5527頁(1977年)(これらの開示は参照によって本明細書中に援用される)の、リン酸化またはホスホン酸化の前のE-ヒドロキシジメチルアリル型シントンの製造方法が挙げられる。次に、リン酸化またはホスホン酸化は、PCT特許公報、国際公開第03/050128号パンフレット、ブロンディノ(Brondino)ら、Journal of Fluorine Chemistry、76、193-200頁(1996年)、またはバレンティン(Valentijn)ら、Syn. Lett.、663-664頁(1991年)(これらの開示は参照によって本明細書中に援用される)に記載される方法に従って実行することができる。IPPの調製は、米国特許第5,639,653号明細書に記載されている。

30

40

【0300】

(実施例1)

3-(ブロモメチル)-3-ブタノール-1-イルニリン酸ジキニウム塩(BrHPPキニーネ塩)の調製

BrHPPキニーネ塩、結晶性(n, p)-Mix-Iの調製:

25.45g(49.7mmol、1当量)のBrHPPナトリウム塩のラセミ混合物(仏国マルセイユ(Marseille, France)のイナート・ファルマ(INNATE PHARMA)パッチINP-D004-03a、HPAEC分析に基づいて86%の純度)を室温で100mLの脱イオン水に溶解する。得られた水溶液を、1.2

50

16 当量 (553 mL) の IMAC 1100 カチオン樹脂 (H⁺ 型) を含有するカラムにロードし、次に 650 mL の脱イオン水で溶出させる。溶出後、得られた BrHPP の酸性溶液の体積は約 750 mL である。この溶液に同体積のエタノールを添加する。次に、32.26 g の無水キニーネ (99.5 mmol、2 当量、99 重量% 純度、ベルギーの ACROS (登録商標) から購入) を 300 mL のエタノールに溶解することによって予め調製したキニーネ塩基のエタノール性溶液を、BrHPP の酸性溶液に攪拌しながらゆっくり添加する (塩化段階)。40 の減圧下における蒸発によって溶媒の全量を除去し、乾燥残渣を得るためにエタノールの 200 mL 部分の添加により蒸留の連続段階を実施する。この段階で、約 56.6 g の黄色がかったフォームが得られる。結晶化を実施するために、乾燥残渣を最小量のエタノール (約 250 mL) に溶解し、周囲温度で脱イオン水を攪拌しながらゆっくり添加する。高濁度のスラリーが得られたら水の添加を停止する (約 1 L の水)。次に、ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、周囲雰囲気下で恒量まで乾燥させる。この手順によって 40.5 g の BrHPP キニーネ塩の結晶性 (n, p) - Mix - I が約 78% の収率で得られる。

【0301】

BrHPP キニーネ塩、結晶性 (n, p) - Mix - II の調製:

30 から開始して、(n, p) - Mix - I を 10 段階 (それぞれの増分の間は 45 分) で徐々に加熱する。70 において、(n, p) - Mix - II が得られる。

【0302】

BrHPP キニーネ塩、結晶性 (n, p) - Mix - III の調製:

30 から開始して、(n, p) - Mix - I を 10 増分 (それぞれの増分の間は 45 分) で徐々に加熱する。100 において、(n, p) - Mix - III が得られる。

【0303】

X 線粉末回折 (XRPD) 分析:

(n, p) - Mix - I、(n, p) - Mix - II および (n, p) - Mix - III の XRPD パターンは、図 1、図 2 および図 3 にそれぞれ示される (バックグラウンドは除去されていない)。各 XRPD パターンについて、顕著なピークの回折角 (2θ)、強度および相対強度 (最も強力な線の割合で表される) は関連の表にまとめられる。(n, p) - Mix - I の分析は第 2 の手順 (SIEMENS D5000 Matic) に従って実行したが、他の 2 つは、第 1 の手順 (SIEMENS D5005、(n, p) - Mix - II については 70、および (n, p) - Mix - III については 100) に従って実行した。

【0304】

BrHPP キニーネ塩、結晶性 (n, p) - Mix - I の組成:

周囲条件下で保存される結晶性 BrHPP キニーネ塩 (n, p) - Mix - I の化学量論は、BrHPP 1 分子、キニーネ 2 分子、および水 3 分子である。この例では、水の量は、第 1 の手順 (NETZSCH STA 409 PC 熱重量分析器) を用いて図 1 に示されるような熱重量分析によって決定される。

【0305】

数回の分析の後の平均質量損失は 5.15% であり、これは 3 モル当量の水に相当する (理論上の質量変化: $m_{th} = 5.16\%$)。55 ~ 100 の間に脱水が生じる。BrHPP 結晶性 (n, p) - Mix - III に相当する無水化合物が、周囲温度 (約 20) で 24 時間、100% 相対湿度 (RH) 下で保存される場合には、三水和物の結晶性 BrHPP キニーネ (n, p) - Mix - I が回収される。このように、この現象は可逆的である。

【0306】

(実施例 2)

3 - (プロモメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イルニリン酸、ジ - シンコニジニウム塩 (BrHPP シンコニジン塩) の調製

アモルファス状態の BrHPP シンコニジン塩の調製:

10

20

30

40

50

1.120 g (2.187 mmol、1当量)のラセミ型BrHPPナトリウム塩(仏国マルセイユのイナート・ファルマ、バッチINP-D004-03a、HPAEC分析に基づいて86%の純度)を室温で5 mLの脱イオン水に溶解する。得られた水溶液を、194ミリ当量(88 mL)のIMAC1100カチオン樹脂(H⁺型)を含有するカラムにロードし、次に90 mLの脱イオン水で溶出させる。溶出後、得られたBrHPPの酸性溶液の体積は約95 mLである。この溶液に50 mLのエタノールを添加する。次に、1.284 gのシンコニジン(4.362 mmol、2当量、98.5重量%最低純度、ベルギーのACROS(登録商標)から購入)を40 mLのエタノールに溶解することによって予め調製したシンコニジン塩基のエタノール性溶液を、BrHPPの酸性溶液に攪拌しながらゆっくり添加する(塩化段階)。得られる混合物は均一な無色の溶液である。40 の減圧下における蒸発によって溶媒の全量除去し、乾燥残渣を得るためにエタノールの50 mL部分の添加により蒸留の連続段階を実施する。この手順によって2.266 gのアモルファスBrHPPシンコニジン塩(黄色がかったフォーム)が得られる。

【0307】

BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n, p) - Mix - Iの調製:

462 mgのアモルファス状態のBrHPPシンコニジン塩を、周囲温度(約20)で攪拌しながら23.3 gの脱イオン水中に均質化する。数分後、固相は自然発症的に核形成し、徐々に白色懸濁液に至る。温度を70 に上昇させる(加熱プレートを用いて)ことによって固体の全量を溶解した。次に加熱を停止し、系をプレート上に保持して、周囲温度まで混合物の徐冷(数時間)を可能にする。この方法によって、ゆっくりとした再結晶が得られる。ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、アセトンで洗浄し、次に周囲雰囲気中で恒量まで乾燥させる。25 mgの白色のBrHPPシンコニジン塩の結晶性(n, p) - Mix - Iが約5%の収率で得られる。

【0308】

BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n, p) - Mix - IIの調製:

1.697 gのアモルファス状態のBrHPPシンコニジン塩を、周囲温度(約20)で攪拌しながら5.93 gの水/エタノール(75/25重量%)混合物中に均質化する。数分後、固相は自然発症的に核形成し、徐々に白色スラリーに至る。系を攪拌しながら24時間周囲温度に保持する。ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、次に周囲雰囲気中で恒量まで乾燥させる。この手順によってBrHPPシンコニジン塩の(n, p) - Mix - IIが得られる。

【0309】

X線粉末回折分析:

アモルファス(n, p) - Mix - Iおよび(n, p) - Mix - IIのXRPDパターンは、図4、図5および図6にそれぞれ示される(バックグラウンドは除去されていない)。(n, p) - Mix - Iおよび(n, p) - Mix - IIについて、顕著なピークの回折角(2シータ)、強度および相対強度(最も強力な線の割合で表される)は関連の表にまとめられる。これらの分析は、第1の手順(SIEMENS D5005、室温)に従って実行した。

【0310】

(実施例3)

3-(プロモメチル)-3-ブタノール-1-イルニリン酸、ジ-8-ヒドロキシキノリニウム塩(BrHPP8-ヒドロキシキノリン塩)の調製

BrHPP8-ヒドロキシキノリン塩、結晶相Iの調製:

1.034 g (2.019 mmol、1当量)のラセミ型BrHPPナトリウム塩(仏国マルセイユのイナート・ファルマ、バッチINP-D004-03a、HPAEC分析に基づいて86%の純度)を室温で5 mLの脱イオン水に溶解する。得られた水溶液を、194ミリ当量(88 mL)のIMAC1100カチオン樹脂(H⁺型)を含有するカラムにロードし、次に90 mLの脱イオン水で溶出させる。溶出後、得られたBrHPPの酸性溶液の体積は約95 mLである。この溶液に20 mLのメタノールを添加する。次に

、594 mgの8 - ヒドロキシキノリン (4 . 0 9 2 mmol、2 当量、ジエチルエーテル中での再結晶によって予め精製される) を 20 mL のメタノールに溶解することによって予め調製した 8 - ヒドロキシキノリン塩基のメタノール性溶液を、BrHPPの酸性溶液に攪拌しながらゆっくり添加する (塩化段階) 。得られる混合物は均一な黄色の溶液である。40 の減圧下における蒸発によって溶媒の全量除去し、乾燥残渣を得るためにメタノールの 50 mL 部分の添加により蒸留の連続段階を実施する。この段階で、1 . 5 3 7 g の黄色の固体が得られる。この固体を 60 で 20 mL のメタノールに溶解する (均一な黄色の溶液) 。結晶化を誘発するために、冷却勾配 (60 から 20 まで 2 時間) が適用される (28 で少量の相 I により種入れする) 。この結晶化の後に、熟成段階 (10 ° / 時の冷却速度で 30 ~ 10 の間の 24 回の温度サイクル) を行う。最後のサイクルは、18 で停止させ (冷却段階中) 、ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、周囲雰囲気中で恒量まで乾燥させる。この手順によって、411 mg の黄色い BrHPP 8 - ヒドロキシキノリン塩の結晶相 I が約 32 % の収率で得られる。

【0311】

X線粉末回折分析：

結晶相 I の XRPD パターンは、図 7 に示される (バックグラウンドは除去されていない) 。顕著なピークの回折角 (2 シータ) 、強度および相対強度 (最も強力な線の割合で表される) は関連の表にまとめられる。この分析は、第 2 の手順 (SIEMENS D5000 Matic) に従って実行した。

【0312】

(実施例 4)

3 - (プロモメチル) - 3 - ブタノール - 1 - イルニリン酸、N , N' - ジベンジルエチレンジアンモニウム塩 (BrHPP ベンザチン塩) の調製

BrHPP ベンザチン塩、結晶性 (Rac) - Mix - I の調製：

1 . 080 g (2 . 109 mmol、1 当量) のラセミ型 BrHPP ナトリウム塩 (仏国マルセイユのイナート・ファルマ、バッチ INP - D004 - 03a、HPAEC 分析に基づいて 86 % の純度) を室温で 5 mL の脱イオン水に溶解する。得られた水溶液を、194 ミリ当量 (88 mL) の IMAC 1100 カチオン樹脂 (H⁺ 型) を含有するカラムにロードし、次に 110 mL の脱イオン水で溶出させる。溶出後、得られた BrHPP の酸性溶液の体積は約 115 mL である。次に、520 mg のベンザチン (2 . 164 mmol、1 当量、97 % 純度、独国のシグマ - アルドリッチ (SIGMA - ALDRICH) (登録商標) から購入) を 20 mL のエタノールに希釈することによって予め調製したベンザチン塩基のエタノール性溶液を、BrHPP の酸性溶液に攪拌しながらゆっくり添加する (塩化段階) 。得られる混合物は無色の溶液である。40 の減圧下における蒸発によって溶媒の全量除去し、数時間乾燥室素雰囲気下で乾燥を完了させる。この段階で 1 . 383 g の白色固体が得られる。40 において乾燥残渣に 78 g の脱イオン水を攪拌しながら添加し、低粘度の白色懸濁液がもたらされる。徐冷勾配 (40 から 2 まで、t > 4 時間) は、結晶性材料の量をあまり増大させない。この懸濁液に 5 . 1 g のエタノールを添加し (最終溶媒組成物 : 94 / 6 重量 %) 、系を - 7 まで急速に冷却する (溶媒 - 固体系の結晶化) 。次に、温度を 0 まで上昇させ、スラリーを等温で 16 時間の攪拌下に保持する。ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、20 mL のアセトンで洗浄し、次に周囲雰囲気中で恒量まで乾燥させる。この手順によって、521 mg の BrHPP ベンザチン塩のラセミ型白色結晶性 (Rac) - Mix - I が約 51 % の収率で得られる。

【0313】

BrHPP ベンザチン塩、結晶性 (Rac) - Mix - II の調製 (自発性の核形成) ：

254 mg の BrHPP ベンザチン塩 (Rac) - Mix - I (0 . 435 mmol) を、2 . 374 g の酢酸 (50 %、重量 %) - 水 (50 %) 混合物 (酢酸 100 %、仏国のプロラボ、VWR インターナショナル (Prolabo, VWR International France) から購入) 中に 33 で溶解する。7 . 974 g のメタノール

を攪拌しながら添加する。次に、白色固相の自発性核形成が生じ、適度な粘度の懸濁液が徐々にもたらされる。ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、周囲雰囲気中で恒量まで乾燥させる。この手順によって、0.182 g の Br H P P ベンザチン塩の溶媒和したラセミ型白色結晶性 (R a c) - M i x - I I が 72 % の収率で得られる。

【0314】

Br H P P ベンザチン塩、結晶性 (R a c) - M i x - I I の調製 (種入れされた結晶化) :

259 mg の Br H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I (0.444 mmol) を室温で 932 mg の酢酸 (50 %、重量 %) - 水 (50 %) 混合物 (酢酸 100 %、仏国のプロラボ、VWR インターナショナルから購入) 中に溶解する。1.064 g のメタノールが攪拌しながら添加される。次に、数ミリグラムの Br H P P ベンザチン塩結晶性 (R a c) - M i x - I I : によって透明な溶液に種入れする。結晶化速度は比較的高いようである。得られた懸濁液は、攪拌しながら一晩保持される。5.289 g 以上のメタノールを添加し、懸濁液の粘度の低下を可能にし、それによりろ過を容易にする。ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、周囲雰囲気中で恒量まで乾燥させる。この手順によって、0.193 g の Br H P P ベンザチン塩の溶媒和したラセミ型白色結晶性 (R a c) - M i x - I I が 75 % の収率で得られる。

【0315】

Br H P P ベンザチン塩、結晶性 (R a c) - M i x - I I I の調製 :

249 mg の Br H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I I (0.427 mmol) を、室温で 837 mg の水中でスラリーにした。系を攪拌しながら一晩保持し、白色ペーストとして (R a c) - M i x - I I I が得られる (風解性の二水和物) 。

【0316】

X 線粉末回折分析 :

結晶性 (R a c) - M i x - I、(R a c) - M i x - I I および (R a c) - M i x - I I I の X R P D パターンは、それぞれ図 8、図 9 および図 10 に与えられる (バックグラウンドは除去されていない)。顕著なピークの回折角 (2 シータ)、強度および相対強度 (最も強力なピークの割合で表される) は関連の表にまとめられる。これらの分析は、第 2 の手順 (S I E M E N S D 5000 M a t i c) に従って実行した。

【0317】

(実施例 5)

(2 E) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - ペンテニル - ピロホスホン酸、ジキニウム塩 ((E) - C - H D M A P P キニーネ塩) の調製

(E) - C - H D M A P P キニーネ塩、結晶性 (E) - 相 I の調製 :

861 mg (2.127 mmol、1 当量) の (E) - C - H D M A P P アンモニウム塩 (バッチ N E - 014271 - A - 3 - 2 粗製 4 # 1、H P A E C 分析に基づいて 80 % 純度) を室温で 10 mL の脱イオン水に溶解する。得られた水溶液を、166 ミリ当量 (83 mL) の D O W E X 50 W X 8 - 100 カチオン樹脂 (H ⁺ 型) を含有するカラムにロードし、次に 140 mL の脱イオン水で溶出させる。溶出後、得られた (E) - C - H D M A P P の酸性溶液の体積は約 150 mL である。この溶液に 80 mL のエタノールを添加する。次に、16.5 mL の 0.278 M のキニーネ塩基 (4.587 mmol、2.2 当量、99 重量 % 純度、ベルギーの A C R O S (登録商標) から購入) のエタノール性溶液を攪拌しながら (E) - C - H D M A P P の酸性溶液にゆっくり添加する (塩化段階)。得られる混合物は、無色の溶液である。40 の減圧下における蒸発によって溶媒の全量を除去し、乾燥残渣を得るためにエタノールの 50 mL 部分の添加により蒸留の連続段階を実施する。この段階で、2.148 g の (E) - C - H D M A P P キニーネ塩 (黄色がかった固体) が得られる。45 において、17.1 g の水 / メタノール (58 / 42 重量 %) 混合物を攪拌しながら乾燥残渣に添加する。低粘度の白色懸濁液がもたらされる。温度を 20 までゆっくり低下させて白色スラリーを得る。ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、周囲雰囲気中で恒量まで乾燥させる。この手順によって、

1.015 gの白色の(E)-C-HDMAPPキニーネ塩の結晶性(E)-相Iが約53%の収率で得られる。

【0318】

(E)-C-HDMAPPキニーネ塩、結晶性(E)-相IIの調製：

(E)-相Iを50 で2時間15分加熱する。得られる固体は、(E)-相IIと呼ばれる(E)-C-HDMAPPキニーネ塩の新しい結晶相に相当する。

【0319】

X線粉末回折分析：

(E)-相Iおよび(E)-相IIのXRPDパターンは、それぞれ図11および図12に示される(バックグラウンドは除去されていない)。顕著なピークの回折角(2シータ)、強度および相対強度(最も強力な線の割合で表される)は関連の表にまとめられる。これらの分析は、第1の手順(SIEMENS D5005、室温)に従って実行した。

10

【0320】

(実施例6)

(2E)-1-ヒドロキシ-2-メチル-2-ペンテニル-ピロホスホン酸、N,N'-ジベンジルエチレンジアンモニウム塩((E)-C-HDMAPPベンザチン塩)の調製
(E)-C-HDMAPPベンザチン塩、結晶性(E)-相Iの調製：

11.141 gの1.951%(重量%)の(E)-C-HDMAPPトリアンモニウム塩(バッチNE-014271-A-3-4 Chrom1 #3、HPAEC分析に基づいて89%純度)の水溶液(0.699 mmol、1当量)を、194ミリ当量(88 mL)のIMAC1100カチオン樹脂(H⁺型)を含有するカラムにロードし、次に90 mLの脱イオン水で溶出させる。溶出後、得られた(E)-C-HDMAPPの酸性溶液の体積は約100 mLである。次に、178.5 mgのベンザチン(0.743 mmol、1.1当量、97%純度、独国のシグマ-アルドリッチ(登録商標)から購入)を20 mLのエタノールに希釈することによって予め調製したベンザチン塩基のエタノール性溶液を、(E)-C-HDMAPPの酸性溶液に攪拌しながらゆっくり添加する(塩化段階)。得られる混合物は無色の溶液である。40 の減圧下における蒸発によって溶媒の全量除去し、乾燥残渣を得るためにエタノールおよびアセトンの50 mL部分の添加により蒸留の連続段階を実施する。それにより、476 mgのアモルファス状態の(E)-C-HDMAPPベンザチン塩(白色フォームと無色のオイルの混合物)を得ることができる。少量のエタノール(20 mL未満)を攪拌しながら添加し、白色スラリーがもたらされる。この混合物を等温で2時間の攪拌下に保持し、次にガラスフィルタでろ過する。収穫物を周囲雰囲気下で恒量まで乾燥させる。この手順によって、337 mgの(E)-C-HDMAPPベンザチン塩の結晶性(E)-相Iが約71%の収率で得られる。

20

30

【0321】

(E)-C-HDMAPPベンザチン塩、結晶性(E)-相IIの調製：

1.398 gの77%(重量%)の(2E)-1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-2-メチル-2-ペンテニル-ピロホスホネートのビス-トリブチルアンモニウム塩(THP保護C-HDMAPP、バッチNE-014271-A-3-5粗製14 #1、HPAEC分析に基づいて77%純度)のオイル(1.500 mmol、1当量)を室温で5 mLの脱イオン水に希釈する。得られた水溶液を、175ミリ当量(88 mL)のDOWEX 50WX8-100カチオン樹脂(H⁺型)を含有するカラムにロードし、次に145 mLの脱イオン水で溶出させる(脱保護/酸性化段階、以下の注を参照)。溶出後、得られた(E)-C-HDMAPPの酸性溶液の体積は約150 mLである。次に、17.0 mLの0.100 Mのベンザチン塩基(1.700 mmol、1.1当量、97%純度、独国のシグマ-アルドリッチ(登録商標)から購入)のエタノール性溶液を、(E)-C-HDMAPPの酸性溶液に攪拌しながらゆっくり添加する(塩化段階)。得られる混合物は無色の溶液である。40 の減圧下における蒸発によって溶媒の全量除去し、0.926 gのアモルファス状態の(E)-C-HDMAPPベンザチン塩(黄色が

40

50

かったフォームおよびオイルの混合物)を得ることができる。この残渣を室温で攪拌しながら10.2gの水により均質化する。得られる溶液に少量の結晶性(E)-相Iを種入れする。それにより、高粘度の茶色のスラリーがもたらされる。次に温度を2まで徐々に低下させる。ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、周囲雰囲気中で恒量まで乾燥させる。この手順によって、192mgの(E)-C-HDMA P Pベンザチン塩の結晶性(E)-相IIが約26%の収率で得られる。

注: アリルアルコールのTHP保護基は酸性条件下で容易に除去することができるので、この実施例では、「ワンポット」脱保護/酸性化シーケンスが行われる。

【0322】

X線粉末回折分析:

(E)-相Iおよび(E)-相IIのXRPDパターンは、それぞれ図13および図14に示される(バックグラウンドは除去されていない)。顕著なピークの回折角(2シータ)、強度および相対強度(最も強力な線の割合で表される)は関連の表にまとめられる。これらの分析は第2の手順(SIEMENS D5000 Matic)に従って実行した。

【0323】

(実施例7)

3-メチル-3-ブテン-1-イルピロリン酸、ジキニウム塩(I P Pキニーネ塩)の調製

I P Pキニーネ塩、結晶相Iの調製:

791mg(2.535mmol、1当量)のI P Pナトリウム塩(バッチChP4、HPAEC分析に基づいて70%純度)を室温で4mLの脱イオン水に溶解する。この水溶液を、194ミリ当量(88mL)のIMAC1100カチオン樹脂(H⁺型)を含有するカラムにロードし、次に200mLの脱イオン水で溶出させる。溶出後、得られたI P Pの酸性溶液の体積は約200mLである。この溶液に100mLのエタノールを添加する。次に、1.644gのキニーネ(5.068mmol、2当量、99重量%純度、ベルギーのACROS(登録商標)から購入)を20mLのエタノールに溶解することによって予め調製したキニーネ塩基のエタノール性溶液を、I P Pの酸性溶液に攪拌しながらゆっくり添加する(塩化段階)。40の減圧下における蒸発によって溶媒の全量を除去し、エタノールを用いて1つの補足的な蒸留段階を実施する。この段階で、3.020gのI P Pキニーネ塩(無色のペースト、アモルファス状態)が得られる。結晶化を実施するために、この残渣を20mLのエタノール中で均質化し、水を攪拌しながらゆっくり添加し($V_{H_2O} = 190mL$ - 周囲温度)、低濁度の白色懸濁液がもたらされる。次に、混合物を40の減圧下で濃縮する。得られる懸濁液(V 約100mL)を攪拌せずに周囲雰囲気で一晩(16時間)保持した。これにより、白色スラリーを得ることができる。ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、周囲雰囲気中で恒量まで乾燥させる。この手順によって、1.142gのI P Pキニーネ塩の白色結晶相Iが~50%の収率で得られる。

【0324】

I P Pキニーネ塩、結晶相IIの調製:

858mgのI P Pキニーネ塩の相Iおよび10mLのアセトンを用いてスラリーを調製する。この混合物を攪拌しながら20に4日間保持する。ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、周囲雰囲気中で乾燥させる。この手順によって、I P Pキニーネ塩の相IIが得られる。

【0325】

X線粉末回折分析:

相Iおよび相IIのXRPDパターンは、それぞれ図15および図16に示される(バックグラウンドは除去されていない)。顕著なピークの回折角(2シータ)、強度および相対強度(最も強力な線の割合で表される)は関連の表にまとめられる。これらの分析は、第1の手順(SIEMENS D5005、室温)に従って実行した。

10

20

30

40

50

【 0 3 2 6 】

(実施例 8)

化学純度および立体選択性

リン酸エステルの化学純度（幾何異性体の異性体純度を含む）は、導電率検出が抑制された高速アニオン交換クロマトグラフィ（HPAEC）を用いて決定される。表 3 に示されるように、本発明に従う結晶化方法は、リン酸化抗原化合物の化学純度（アニオン純度とも呼ばれる）の増大を可能にする。表 3 は、単独の結晶化段階の後の化学純度の改善を示し、単独の段階は、例えば、出発材料として粗製または非結晶化リン酸化抗原、もしくは結晶化リン酸化抗原を使用することができ、後者の出発材料は通常前者よりも高い化学純度を有し、この段階は再結晶化と考えることもできる（以下の注（b）および（d）を参照）。幾何異性体が存在する場合（表 3 のエントリー 7、8、9 および 10）には、本発明に従う方法は、立体選択的な精製ももたらす。HPAEC プロファイルの一例は図 17 に提供される。

10

【 0 3 2 7 】

【 表 3 】

表 3: リン酸化抗原化合物の HPAEC 分析に基づく、単独の結晶化ステップの前後の化学純度

エントリー番号	精製化合物の名称	結晶化溶媒	出発材料の純度	精製化合物の純度
1 2 3	BrHPP キニーネ塩、 結晶性(n,p)-Mix-I	MeOH/H ₂ O MeOH/H ₂ O MeOH/H ₂ O	<50% ^a 87.1% ^b 94.7%	97.5% 96.4% 99.2%
4	BrHPP ベンザチン塩、 結晶性(Rac)-Mix-I	MeOH/H ₂ O	<50% ^a	95.3%
5	BrHPP ベンザチン塩、 結晶性(Rac)-Mix-II	H ₂ O/エチレンジ リコール	98.9% ^d	99.4%
6	IPP キニーネ塩、 結晶相 III	EtOH/H ₂ O	95%	99.3%
7	C-HDMAPP キニーネ塩、 結晶性(E)-相 I	MeOH/H ₂ O	80% (E/Z 比: 99.5/0.5)	95.4% (Z 異性体は 検出されず)
8		MeOH/H ₂ O	77% ^c (E/Z 比: 98/2)	94.9% (Z 異性体<0.5%)
9		MeOH/H ₂ O	87%(E) (E/Z 比:94/6)	97.1%(E) (E/Z 比:98/2)
10	C-HDMAPP ベンザチン塩、 結晶性(E)-相 II	H ₂ O	77% ^c (E/Z 比:98/2)	94.4% (Z 異性体<0.5%)

20

30

40

(a) 出発材料は、1 モル当量の遊離臭化物を含有する粗生成物（プロモーションステップ粗生成物）である

(b) 出発材料は、BrHPP キニーネ塩、結晶性（n,p）-Mix-I である

(c) 出発材料は、実施例 6 で報告されるように粗製 THP 保護 C-HDMAPP に相当する

(d) 出発材料は、BrHPP ベンザチン塩、結晶性（Rac）-Mix-I である

【 0 3 2 8 】

(実施例 9)

化学安定性の評価

本発明に従う結晶形態の化学安定性は、DSC 分析およびイオンクロマトグラフィ（H

50

P A E C) を用いて評価することができる。例としてリンおよびプロトン N M R、逆相 H P L C 分析を含む任意の他の適切な方法を使用することもできる。

【 0 3 2 9 】

図 1 8 は、B r H P P ナトリウム塩の T G / D S C 分析を示す (T G / D S C 手順を参照)。低い有意である D S C シグナルの変動および継続的な質量損失は、化学分解を受けるアモルファス材料の特徴である。この現象は周囲温度に近い温度でも生じる。

【 0 3 3 0 】

それに反して、実施例 4 に従って調製される (非溶媒和) 結晶形態 (B r H P P ベンザチン塩、結晶性 (R a c) - M i x - I) の D S C 分析 (図 1 9) は、融解 - 分解事象が 1 4 6 よりも高温でだけ生じるので、高熱安定性プロファイルを明らかにする。

10

【 0 3 3 1 】

室温 (2 0 ~ 2 5) および周囲雰囲気 (5 0 ~ 7 0 % 相対湿度) でガラス瓶に保存された B r H P P キーネ塩、結晶性 (n , p) - M i x - I のサンプルの安定性は、H P A E C 分析を用いて評価した。化合物 B r H P P は、少なくとも 5 ヶ月の期間にわたって安定であることがわかった。このサンプルのアニオン純度は、その期間の間中、9 9 . 5 % ± 0 . 2 % の値のままであった。

【 0 3 3 2 】

(実施例 1 0)

吸湿性および水分測定

第 1 の手順に従って、アモルファス B r H P P ナトリウム塩を用いて D V S 測定を実施した。サンプルの質量変化および実験的な R . H . を時間の関数で図 2 0 (a) にプロットする。吸着および脱着等温線は、図 2 0 (b) に与えられる。4 0 % R . H . から、水の吸収は高く (3 . 8 % < m < 5 5 . 3 %)、R . H . とともに連続的に増大する。高い相対湿度 (8 0 % R . H .) の場合、2 3 0 0 分後に質量の安定化は観察できなかった。この段階で、化合物は潮解性になる (すなわち、溶解するまで水蒸気分子を吸収し、その後希釈される)。アモルファス B r H P P ナトリウム塩は、低 R . H . の場合でも大気中の水分に対して非常に感受性である。

20

【 0 3 3 3 】

比較して、D V S 分析は、第 2 の手順に従って B r H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I を用いても実施した。サンプルの質量変化および実験的な R . H . は、時間の関数として図 2 1 (a) にプロットする。吸着および脱着等温線は図 2 1 (b) において報告する。0 % ~ 5 0 % R . H . の間では、質量変化は少なく (0 . 4 % よりも下の集積変化)、おそらく結晶表面の水分子の吸着に関連する。5 0 % ~ 7 0 % の範囲を含む R . H . については、可逆および再現可能な 6 . 1 % の質量変化が記録される。この観察は相 (R a c) - M i x - I (脱水和物) と (R a c) - M i x - I I I (二水和物) との間の (脱) 水和変態に関連する。ヒステリシスは、水和の閾値よりも高い脱水和物の準安定性または脱水の閾値よりも低い二水和物の準安定性も示し得る (図 2 0 (b))。高い相対湿度 (9 0 % まで) の場合、低い質量変化で示されるように圧倒的に水分吸着現象が生じる (0 . 2 % よりも下の集積変化)。

30

【 0 3 3 4 】

結晶性 B r H P P ベンザチン塩は、高い相対湿度では安定であり、潮解現象は今まで観察されていないことが分かった。この挙動は、表題の化合物の時間内の大きな化学安定性を保証し、貯蔵作業も容易にする (すなわち、乾燥雰囲気のパッケージ化は特に必要でない)。

40

【 0 3 3 5 】

(実施例 1 1)

(2 Z) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イルジホスフェート、ベンザチン塩 (H - a n g e l y l P P ベンザチン塩) の調製
H - a n g e l y l P P ベンザチン塩の調製：

4 9 8 m g (1 . 4 4 0 m m o l、1 当量) の ((2 Z) - 2 - メチル - 4 - (テトラ

50

ヒドロピラニルオキシ)ブタ-2-エン-1-イルジホスフェート、アンモニウム塩(THP保護H-anglelylPP、バッチAB030、HPAEC分析に基づいて60%純度)を室温で40mLの脱イオン水により希釈する。得られた水溶液を、126ミリ当量(60mL)のDOWEX 50WX8-200カチオン樹脂(H⁺型)を含有するカラムにロードし、次に90mLの脱イオン水で溶出させる(脱保護/酸性化段階以下の注を参照)。溶出後、得られたH-anglelylPPの酸性溶液の体積は約130mLである。次に、40.0mLの0.03Mのベンザチン塩基(1.584mmol、1.1当量、97%純度、独国のシグマ-アルドリッチ(登録商標)から購入¹⁾)のエタノール性溶液を、H-anglelylPPの酸性溶液に攪拌しながらゆっくり添加する(塩化段階)。得られる混合物は無色の溶液である。40の減圧下における蒸発によって溶媒の全量を除去し、0.721gのアモルファス状態のH-anglelylPPベンザチン塩(白色固体)を得ることができる。この残渣は、室温で2時間攪拌しながら、30mLのメタノールで均質化される。得られた懸濁液をろ過し、単離した固相(583mg)を15mLのエタノールと室温で混合した。次に、温度を10まで徐々に低下させた後、熟成段階(15°/時の冷却速度で45~10の間の10回の温度サイクル)を行う。最後のサイクルは、10で停止させ(冷却段階中)、ガラスフィルタによるろ過によって固相を捕集し、周囲雰囲気中で恒量まで乾燥させる。この手順によって、360mgの(2Z)-4-ヒドロキシ-2-メチルブタ-2-エン-1-イルジホスフェート、ベンザチン塩(H-anglelylPPベンザチン塩)が白色固体として約51%の収率で得られる(HPAEC分析に基づいて95%純度)。アリルアルコールのTHP保護基は酸性条件下で容易に除去することができるので、この実施例では、「ワンポット」脱保護/酸性化シーケンスが行われる。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0336】

【図1A】結晶相A:BrHPPキニーネ塩、結晶性(n,p)-Mix-IのXRPDパターンを示す。

【図1B】結晶性BrHPPキニーネ塩(n,p)-Mix-Iの熱重量分析を示す。

【図2】結晶相B:BrHPPキニーネ塩、結晶性(n,p)-Mix-IIのXRPDパターンを示す。

【図3】結晶相C:BrHPPキニーネ塩、結晶性(n,p)-Mix-IIIのXRPDパターンを示す。

【図4】アモルファス状態の結晶性BrHPPシンコニジン塩のXRPDパターンを示す。

【図5】結晶相D:BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n,p)-Mix-IのXRPDパターンを示す。

【図6】結晶相E:BrHPPシンコニジン塩、結晶性(n,p)-Mix-IIのXRPDパターンを示す。

【図7】結晶相F:BrHPP8-ヒドロキシキノリン塩、結晶相IのXRPDパターンを示す。

【図8】結晶相G:BrHPPベンザチン塩(Rac)-Mix-IのXRPDパターンを示す。

【図9】結晶相N:BrHPPベンザチン塩(Rac)-Mix-IIのXRPDパターンを示す。

【図10】結晶相O:BrHPPベンザチン塩(Rac)-Mix-IIIのXRPDパターンを示す。

【図11】C-HDMAPPの実施例5で得られた(E)幾何異性体のXRPDパターンを示す。結晶相H:(E)-C-HDMAPPキニーネ塩、結晶性(E)-相IのXRPDパターンが示される。

【図12】C-HDMAPPの実施例5で得られた(E)幾何異性体のXRPDパターンを示す。結晶相I:(E)-C-HDMAPPキニーネ塩、結晶性(E)-相IIのXRPDパターンを示す。

P D パターンが示される。

【図 1 3】結晶相 J : (E) - C - H D M A P P ベンザチン塩、結晶性 (E) - 相 I の X R P D パターンを示す。

【図 1 4】C - H D M A P P の実施例 6 で得られた (E) 幾何異性体の X R P D パターンを示す。結晶相 K : (E) - C - H D M A P P ベンザチン塩、結晶性 (E) - 相 I I の X R P D パターンが示される。

【図 1 5】結晶相 L : I P P キニーネ塩、結晶相 I の X R P D パターンを示す。

【図 1 6】結晶相 M : I P P キニーネ塩、結晶相 I I の X R P D パターンを示す。

【図 1 7 a】本発明の方法に従って得られたリン酸化抗原塩 (I P P キニーネ塩、結晶相 I I I) の化学純度 (アニオン純度) を決定するための H P A E C プロファイルの一例である。

10

【図 1 7 b】本発明の方法に従って得られたリン酸化抗原塩 (C - H D M A P P ベンザチン塩、結晶性 (E) - 相 I I) の化学純度 (アニオン純度) を決定するための H P A E C プロファイルの一例である。

【図 1 8】アモルファス B r H P P ナトリウム塩の D S C / T G 分析を示す。

【図 1 9】実施例 4 に従って調製された (非溶媒和) 結晶相 (B r H P P ベンザチン塩、結晶性 (R a c) - M i x - I) の D S C 分析を示しており、融解 - 分解事象が 1 4 6 よりも高温で生じるだけなので、高熱安定性のプロファイルが明らかにされる。

【図 2 0 A】B r H P P ナトリウム塩の D V S 分析を示す。サンプルの質量変化および実験的な R . H . を時間に対して表す。

20

【図 2 0 B】B r H P P ナトリウム塩の D V S 分析を示す。2 0 における吸着および脱着等温線を表す。

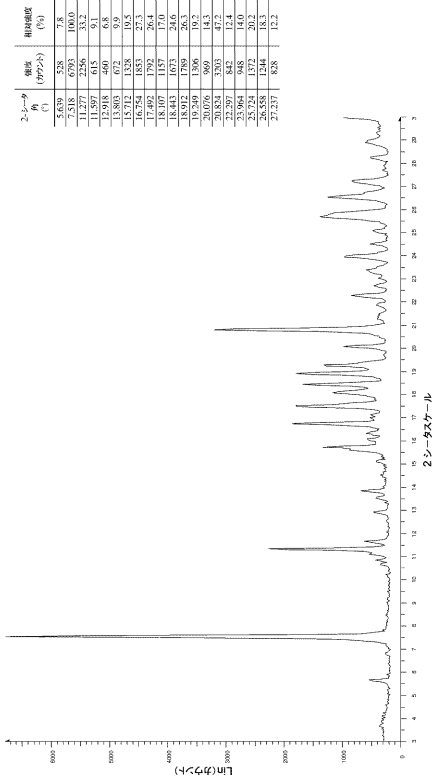
【図 2 1 A】B r H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I の D V S 分析を示す。サンプルの質量変化および実験的な R . H . を時間に対して表す。

【図 2 1 B】B r H P P ベンザチン塩 (R a c) - M i x - I の D V S 分析を示す。2 2 における吸着および脱着等温線を表す。

【図 2 2】リン酸化抗原の結晶化方法の総括の流れ図である。

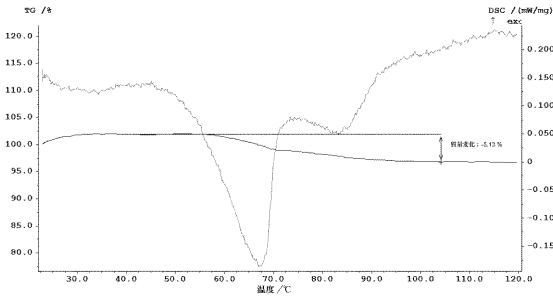
【 図 1 A 】

図 1A: 結晶性 BtHPP キニニオ塩 (n.p.)-Mix-I の XRPD 分析



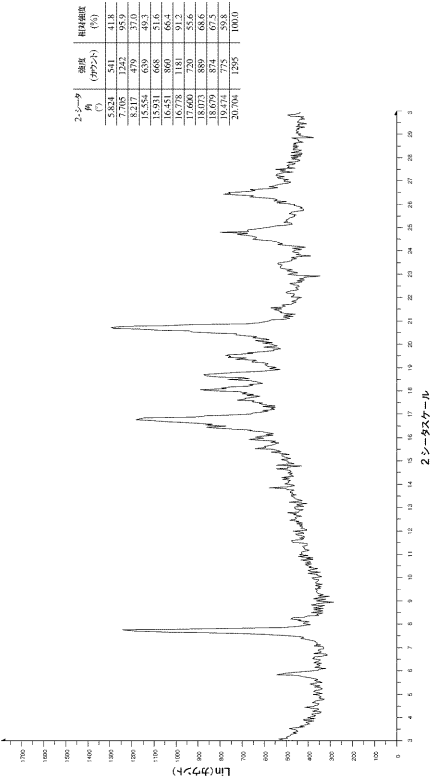
【 図 1 B 】

図 1B: 結晶性 BtHPP キニニオ塩 (n.p.)-Mix-I の熱重量分析



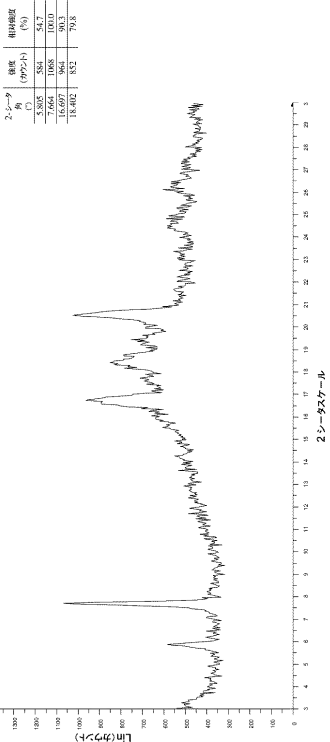
【 図 2 】

図 2: 結晶性 BtHPP キニニオ塩 (n.p.)-Mix-II の XRPD 分析



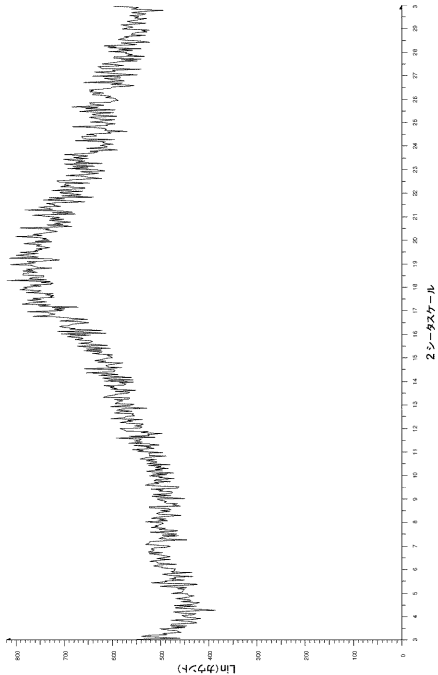
【 図 3 】

図 3: 結晶性 BtHPP キニニオ塩 (n.p.)-Mix-III の XRPD 分析



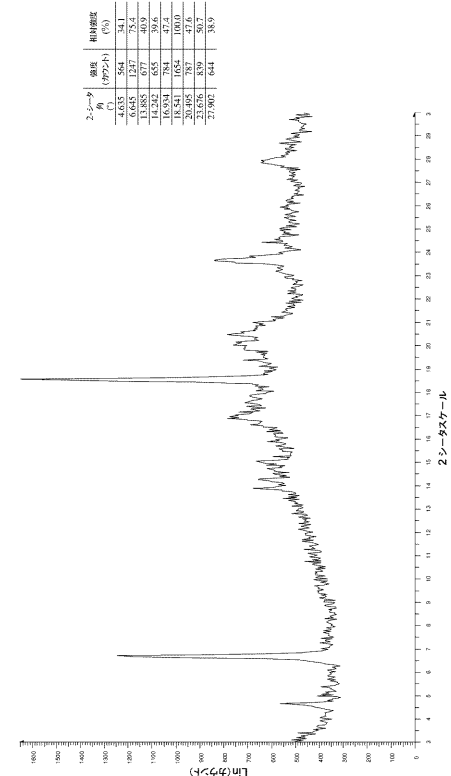
【 図 4 】

図 4: アモルファス状態の BtHPP シンゴニジン塩の XRPD 分析



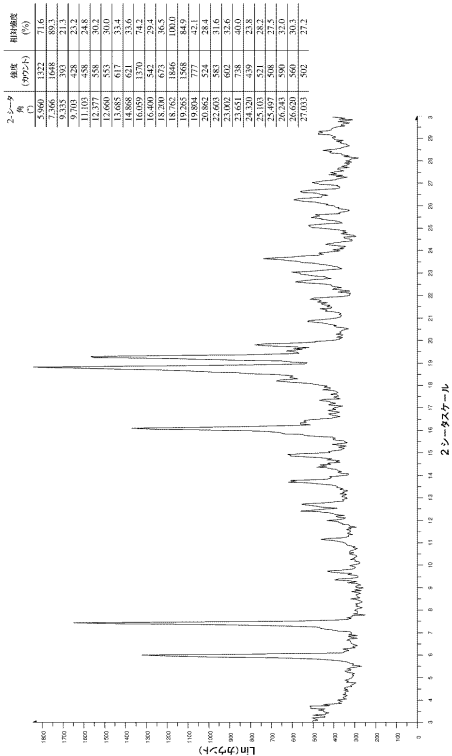
【 図 5 】

図 5: 結晶性 BtHPP シンゴニジン塩 (np)-Mix-I の XRPD 分析



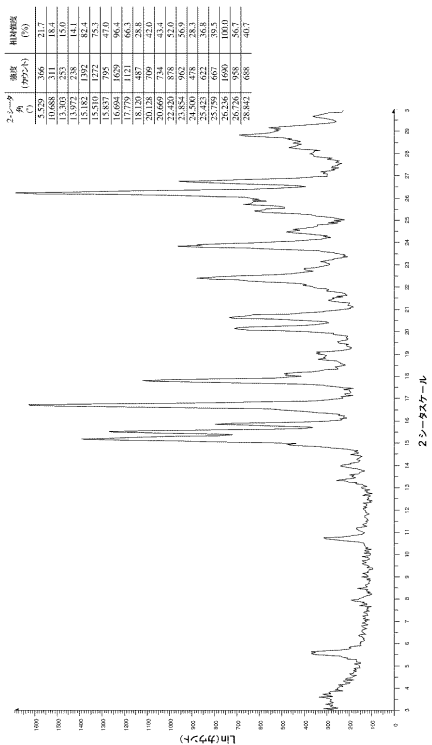
【 図 6 】

図 6: 結晶性 BtHPP シンゴニジン塩 (np)-Mix-II の XRPD 分析



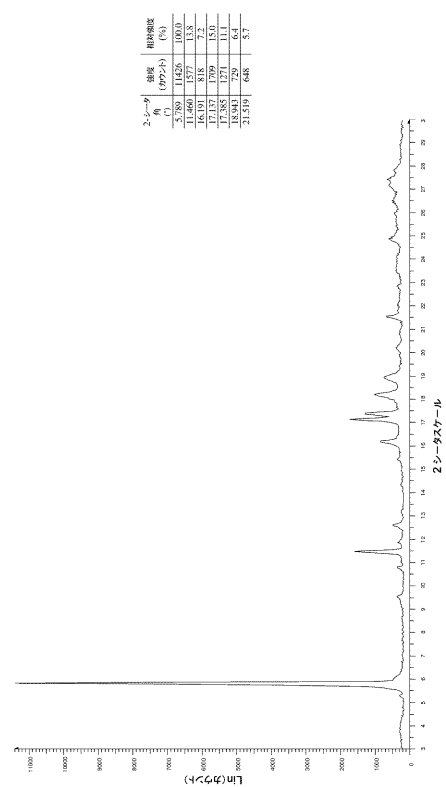
【 図 7 】

図 7: 結晶性 BtHPPs、ヒドロキシキリン塩相 I の XRPD 分析



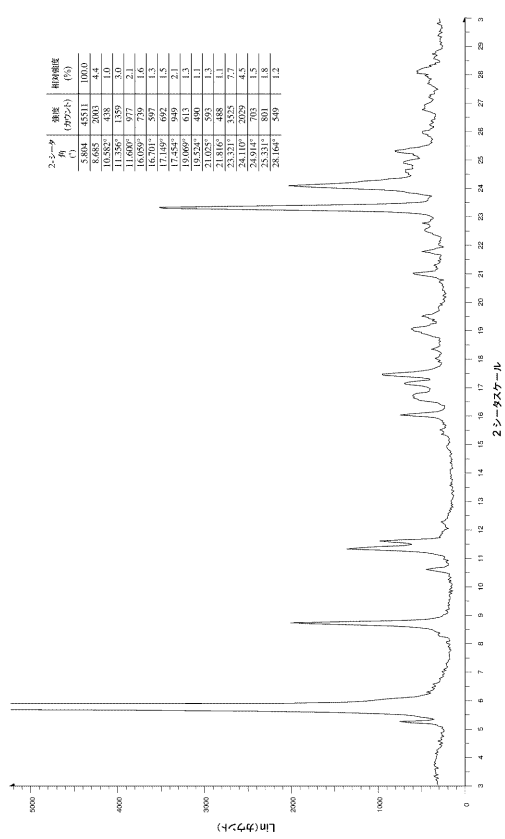
【 図 8 】

図8: 結晶性 BtHPP ベンザン塩 (Rac)-Mix-I の XRPD 分析



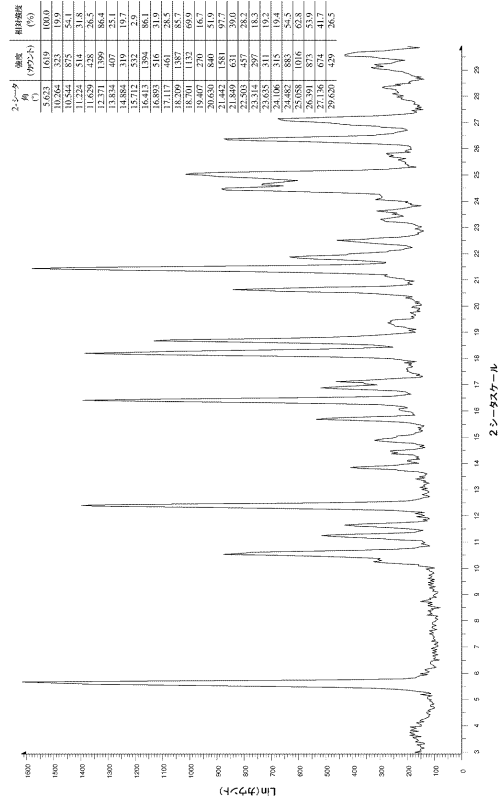
【 図 10 】

図10: 結晶性 BtHPP ベンザン塩 (Rac)-Mix-III の XRPD 分析



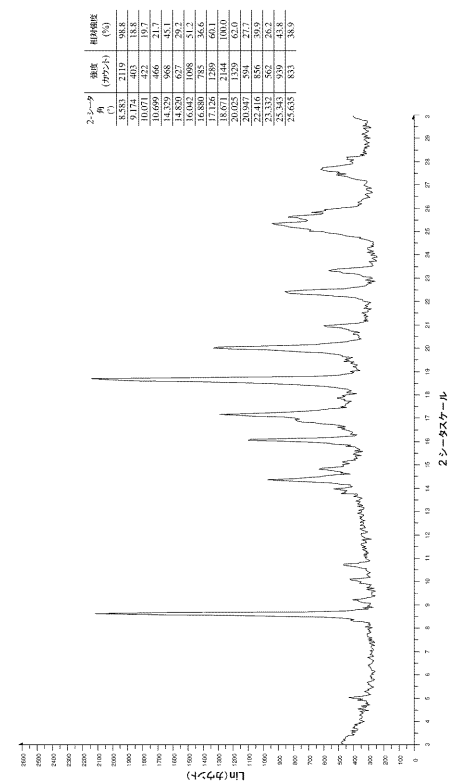
【 図 9 】

図9: 結晶性 BtHPP ベンザン塩 (Rac)-Mix-II の XRPD 分析



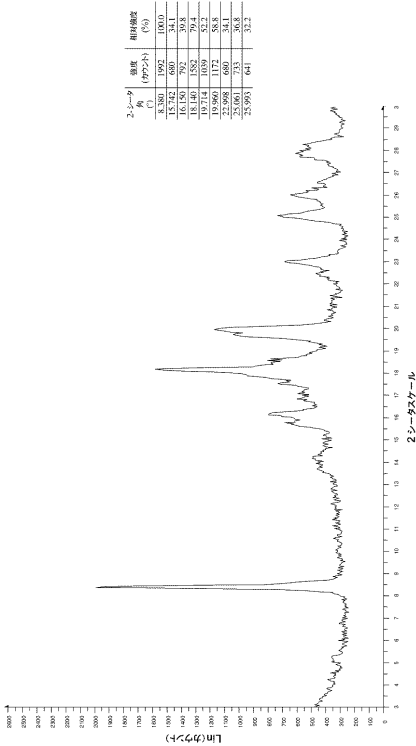
【 図 11 】

図11: 結晶性 (E)-C-HDMAPP キニーネ塩 (E)-相-I の XRPD 分析



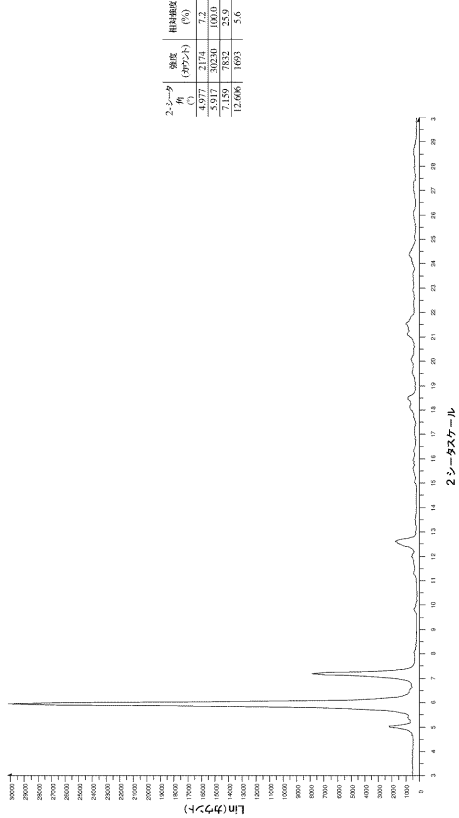
【 図 1 2 】

図12: 結晶性(E)-C-HDMAIPPキニーネ塩(E)-相IIのXRPD分析



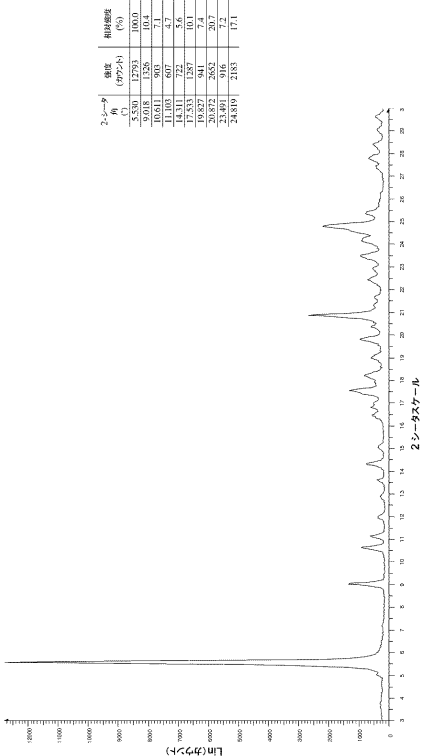
【 図 1 3 】

図13: 結晶性(E)-C-HDMAIPPベンザチン塩(E)-相IのXRPD分析



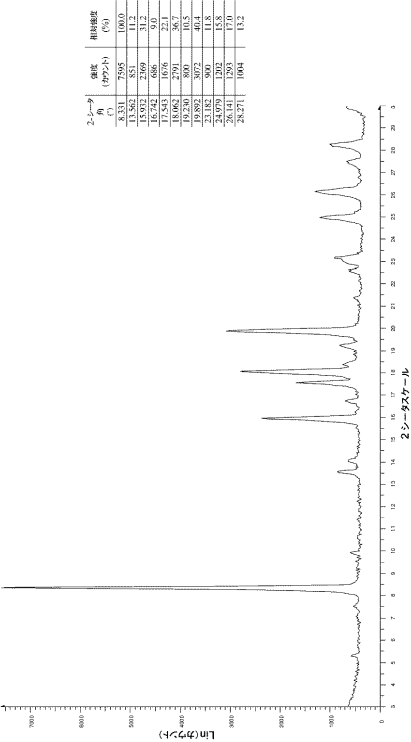
【 図 1 4 】

図14: 結晶性(E)-C-HDMAIPPベンザチン塩(E)-相IIのXRPD分析

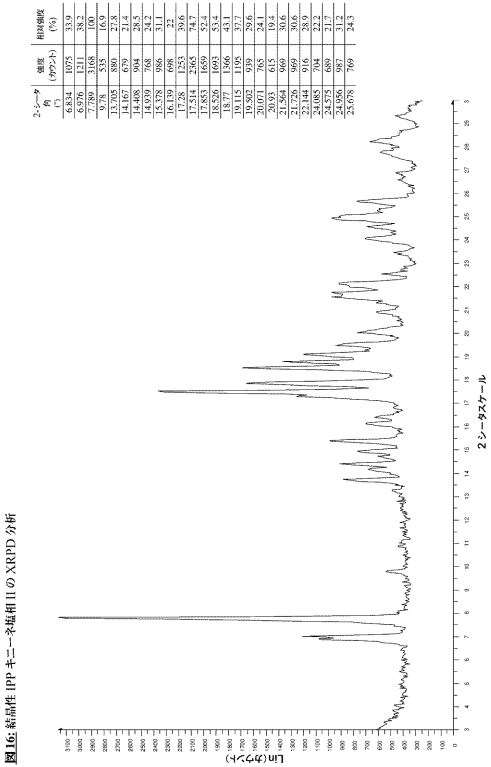


【 図 1 5 】

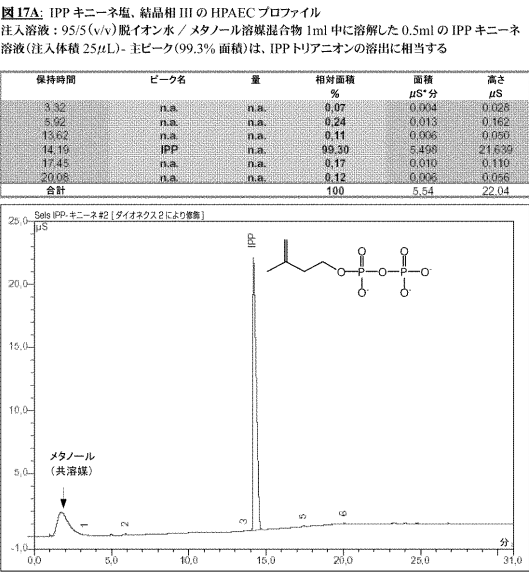
図15: 結晶性 IPP キニーネ塩相IのXRPD分析



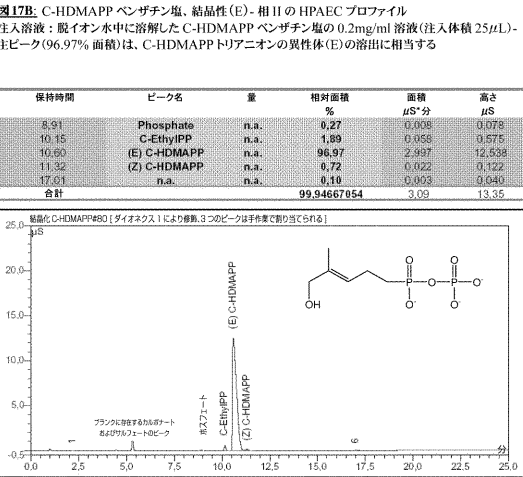
【図 1 6】



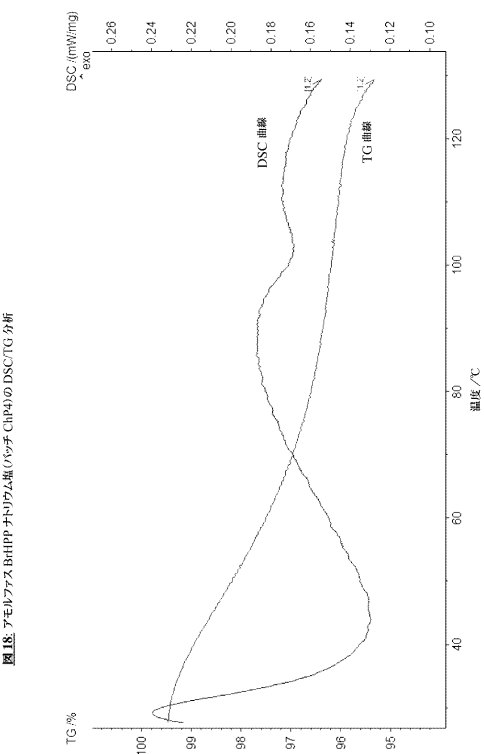
【図 1 7 a】



【図 1 7 b】

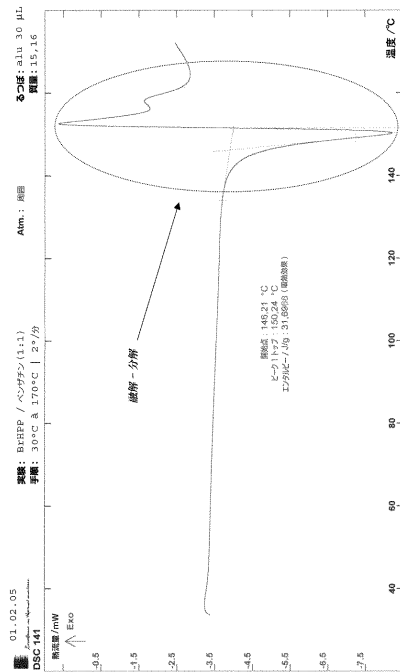


【図 1 8】



【図 19】

図 19: BrHPP ベンザチン塩 (Rac)-Mix-1 の DSC 分析:
融解・分解現象は 146.2°C (開始点) で観察される



【図 20 A】

図 20: BrHPP ナトリウム塩(2 考案)の DVS 分析

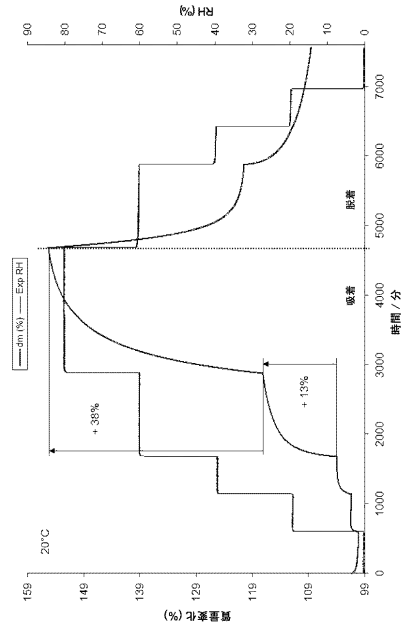


図 20A: 時間に対するサンプルの質量変化および実験的 R.H.

【図 20 B】

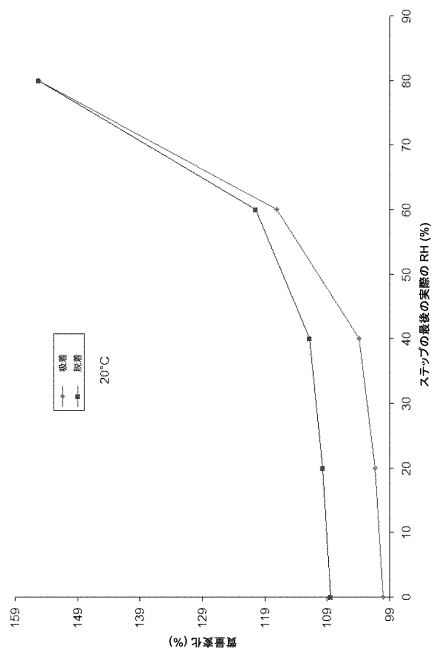


図 20B: 20°C で記録した吸着および脱着等温線

【図 21 A】

図 21: BrHPP ベンザチン塩 (Rac)-Mix-1 の DVS 分析 (22°C)

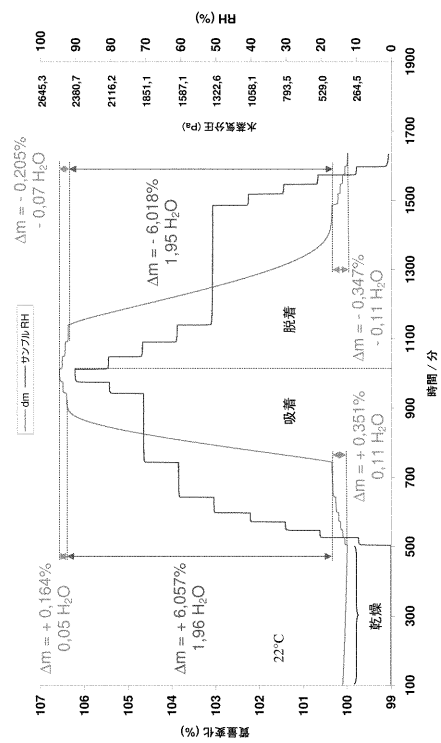


図 21A: 時間に対するサンプルの質量変化および実験的 R.H.

【図 2 1 B】

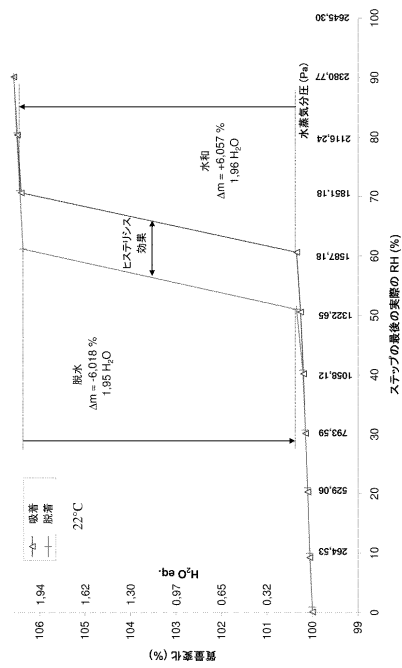
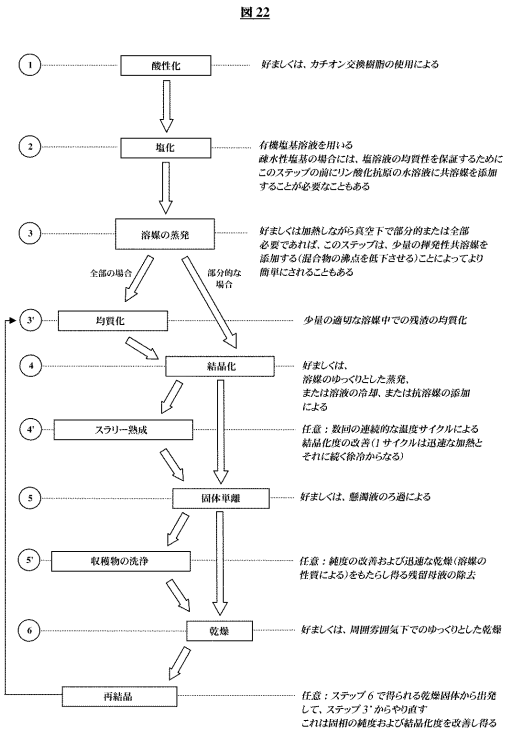


図 21B - 22°C で記録した吸着および脱着等温線

【図 2 2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/067089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/663 C07F9/09 C07F9/38

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 C07F

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/066190 A (HEXAL AS) 21 July 2005 (2005-07-21) claims 1,2	1-7, 14-16, 21, 54-59, 64-79
X	WO 03/072757 A2 (BIOTA INC) 4 September 2003 (2003-09-04) line 5 of paragraph [0129] line 5 of paragraph [0126] lines 5 and 6 of paragraph [0118] line 6 of paragraph [0147] -/-	1-7, 14, 15, 54-59, 64-79

☒ 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 documents, 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

4 April 2007

Date of mailing of the international search report

03/05/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Elliott, Adrian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/067089

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/002140 A1 (HOLICK ET AL) 3 January 2002 (2002-01-03) example 5	1-7,14, 15, 54-59, 64-79
X	US 2001/041689 A1 (PADIOUKOVA ET AL) 15 November 2001 (2001-11-15) lines 9 and 10 of paragraph [0134] line 9 of paragraph [0130]	1-7,14, 15, 54-59, 64-79
X	WO 01/21629 A (ASTRAZENECA UK LTD) 29 March 2001 (2001-03-29) the whole document	1-7,14, 15, 54-59, 64-79
X	WO 98/15563 A (CODON PHARMACEUTICALS INC) 16 April 1998 (1998-04-16) page 25, line 2 - line 4 page 27, line 29 - line 30 page 30, line 10 - line 12 page 30, line 24 - line 28 page 34, line 18 - line 20 page 42, line 13 - line 16 page 68, line 11 - line 12 page 71, line 17 - line 18 page 79, line 24 - line 25 page 79, line 34 - page 80, line 1	1-7,14, 15, 54-59, 64-79
X	US 5 624 917 A (KITANO ET AL) 29 April 1997 (1997-04-29) column 43, line 41 - line 43 column 44, line 39 - line 40 claims 23,24	1-7,14, 15, 54-59, 64-79
X	WO 95/10188 A (ZENECA LTD) 20 April 1995 (1995-04-20) compounds 10,11,24	1-7,14, 15, 54-59, 64-79
Y	US 6 660 723 B1 (BELMANT ET AL) 9 December 2003 (2003-12-09) cited in the application the whole document	1-6,9, 11,14-96

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/067089

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/050128 A (LABORATOIRE MAYOLY SPINDLER) 19 June 2003 (2003-06-19) cited in the application the whole document	1-5, 14-96
Y	WO 99/35150 A (ARIZONA STATE UNIVERSITY) 15 July 1999 (1999-07-15) cited in the application claim 9	1-96
X	WO 03/009855 A (JOMAA PHARMAKA GMBH) 6 February 2003 (2003-02-06) the whole document	1-6, 12-96
Y	WO 00/12519 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 9 March 2000 (2000-03-09) cited in the application the whole document	1-6,9, 14-96
Y	US 5 639 653 A (BLOOM ET AL) 17 June 1997 (1997-06-17) cited in the application the whole document	1-6, 14-96
Y	US 6 624 151 B1 (BELMANT ET AL) 23 September 2003 (2003-09-23) cited in the application the whole document	1-6,9, 14-96
Y	WO 95/20673 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 3 August 1995 (1995-08-03) cited in the application the whole document	1-5, 14-96
Y	WO 02/083720 A (BACHER ET AL) 24 October 2002 (2002-10-24) cited in the application the whole document	1-6,9, 14-96
X	LU H ET AL: "Synthesis of individual glutamate-containing phosphoramidothionate stereoisomers" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 42, no. 26, 25 June 2001 (2001-06-25), pages 4313-4316, XP004244827 ISSN: 0040-4039	1-5, 54-59, 64-87
Y	the whole document	80-96
Y	GB 1 395 820 A (VILLAX I) 29 May 1975 (1975-05-29) claims 3-5	1-16,21, 25-96
-/--		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/067089

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 056 812 A (HANLEY PHILLIPPS GORDON) 2 October 1962 (1962-10-02) example 7	1-16, 21, 25-96
Y	GB 1 580 899 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 10 December 1980 (1980-12-10) claim 6	1-16, 21, 25-96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/067089

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005066190	A	21-07-2005	NONE	
WO 03072757	A2	04-09-2003	AU 2003217863 A1 CA 2477741 A1 EP 1485395 A2 JP 2005525358 T	09-09-2003 04-09-2003 15-12-2004 25-08-2005
US 2002002140	A1	03-01-2002	NONE	
US 2001041689	A1	15-11-2001	US 6214812 B1	10-04-2001
WO 0121629	A	29-03-2001	AR 029393 A1 AT 242778 T AU 771628 B2 AU 7027000 A BR 0014057 A CA 2383829 A1 CN 1371383 A DE 60003323 D1 DE 60003323 T2 DK 1216253 T3 EP 1216253 A1 ES 2200921 T3 HK 1045696 A1 IL 148442 A JP 2003509517 T NO 20021269 A NZ 517552 A PT 1216253 T US 6657076 B1 ZA 200201661 A	25-06-2003 15-06-2003 01-04-2004 24-04-2001 21-05-2002 29-03-2001 25-09-2002 17-07-2003 29-04-2004 15-09-2003 26-06-2002 16-03-2004 21-11-2003 31-08-2005 11-03-2003 14-03-2002 26-09-2003 31-10-2003 02-12-2003 27-05-2003
WO 9815563	A	16-04-1998	AT 271058 T AU 4815197 A BR 9712285 A CA 2268434 A1 CN 1239964 A DE 69729877 D1 DE 69729877 T2 EP 0934325 A1 ES 2225958 T3 JP 2001501952 T KR 20000049026 A PT 934325 T	15-07-2004 05-05-1998 20-11-2001 16-04-1998 29-12-1999 19-08-2004 14-07-2005 11-08-1999 16-03-2005 13-02-2001 25-07-2000 29-10-2004
US 5624917	A	29-04-1997	NONE	
WO 9510188	A	20-04-1995	AU 690581 B2 AU 7790194 A BR 9407762 A CA 2173607 A1 CN 1134657 A CZ 9601015 A3 EP 0722268 A1 FI 961520 A HU 74893 A2 IL 111180 A JP 9506075 T	30-04-1998 04-05-1995 04-03-1997 20-04-1995 30-10-1996 17-07-1996 24-07-1996 27-05-1996 28-02-1997 22-09-1999 17-06-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/067089

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9510188	A	NO 961389 A NZ 274000 A PL 313820 A1 SK 45296 A3 TW 401276 B US 5728650 A ZA 9407814 A	03-06-1996 25-03-1998 22-07-1996 04-09-1996 11-08-2000 17-03-1998 14-08-1995
US 6660723	B1 09-12-2003	AT 218576 T AU 5426699 A CA 2341574 A1 DE 69901717 D1 DE 69901717 T2 DK 1109817 T3 EP 1109817 A1 ES 2178459 T3 FR 2782721 A1 WO 0012516 A1 JP 2002523513 T PT 1109817 T	15-06-2002 21-03-2000 09-03-2000 11-07-2002 13-02-2003 16-09-2002 27-06-2001 16-12-2002 03-03-2000 09-03-2000 30-07-2002 31-10-2002
WO 03050128	A 19-06-2003	AU 2002366577 A1 EP 1453840 A1 FR 2833266 A1 JP 2005511748 T US 2006241087 A1	23-06-2003 08-09-2004 13-06-2003 28-04-2005 26-10-2006
WO 9935150	A 15-07-1999	CA 2314238 A1 EP 1045853 A1 JP 2002500227 T US 7018987 B1	15-07-1999 25-10-2000 08-01-2002 28-03-2006
WO 03009855	A 06-02-2003	CA 2453817 A1 CN 1533279 A EP 1408984 A2 JP 2005508305 T US 2006030546 A1	06-02-2003 29-09-2004 21-04-2004 31-03-2005 09-02-2006
WO 0012519	A 09-03-2000	AT 227296 T AU 5426599 A CA 2341578 A1 DE 69903838 D1 DE 69903838 T2 DK 1109818 T3 EP 1109818 A1 ES 2187184 T3 FR 2782722 A1 JP 2002523515 T PT 1109818 T US 2006287274 A1 US 7101711 B1	15-11-2002 21-03-2000 09-03-2000 12-12-2002 10-07-2003 03-03-2003 27-06-2001 16-05-2003 03-03-2000 30-07-2002 28-02-2003 21-12-2006 05-09-2006
US 5639653	A 17-06-1997	NONE	
US 6624151	B1 23-09-2003	AT 258182 T AU 3823800 A DE 60007847 D1	15-02-2004 23-10-2000 26-02-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/067089

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DE 60007847 T2	04-11-2004
US 6624151 B1		EP 1165573 A1	02-01-2002
		WO 0059916 A1	12-10-2000
		FR 2791981 A1	13-10-2000
WO 9520673 A	03-08-1995	FR 2715660 A1	04-08-1995
WO 02083720 A	24-10-2002	CA 2443874 A1	24-10-2002
		DE 10201458 A1	17-10-2002
		EP 1377663 A2	07-01-2004
		JP 2005505248 T	24-02-2005
		US 2004176570 A1	09-09-2004
GB 1395820 A	29-05-1975	AR 193093 A1	30-03-1973
		AT 347052 B	11-12-1978
		AT 471872 A	15-04-1978
		AU 4258572 A	29-11-1973
		BE 784409 A1	05-12-1972
		CA 983019 A1	03-02-1976
		CH 578015 A5	30-07-1976
		DE 2225658 A1	14-12-1972
		DK 135379 B	18-04-1977
		ES 403399 A1	16-04-1975
		FR 2143690 A1	09-02-1973
		HK 78979 A	23-11-1979
		JP 54006553 B	29-03-1979
		NL 7207617 A	07-12-1972
		NO 138092 B	20-03-1978
		US 3773803 A	20-11-1973
		ZA 7203373 A	28-02-1973
US 3056812 A	02-10-1962	NONE	
GB 1580899 A	10-12-1980	AR 226522 A1	30-07-1982
		AT 367064 B	25-05-1982
		AT 550977 A	15-10-1981
		AT 367430 B	12-07-1982
		AU 2734177 A	01-02-1979
		CA 1091241 A1	09-12-1980
		CH 646978 A5	28-12-1984
		CH 646979 A5	28-12-1984
		CH 646980 A5	28-12-1984
		CH 647807 A5	15-02-1985
		CH 640862 A5	31-01-1984
		DE 2733658 A1	09-02-1978
		DE 2760320 C2	03-11-1988
		DK 337877 A	28-01-1978
		ES 461084 A1	01-12-1978
		ES 471822 A1	16-10-1979
		ES 479211 A1	16-12-1979
		FI 772280 A	28-01-1978
		FR 2474505 A1	31-07-1981
		GR 61140 A1	23-09-1978
		HU 182023 B	28-12-1983
		IE 45536 B1	22-09-1982
		JP 1340323 C	29-09-1986
		JP 53040720 A	13-04-1978

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/067089

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1580899 A		JP 61003799 B	04-02-1986
		NL 7708325 A	31-01-1978
		NO 772652 A	30-01-1978
		OA 5725 A	31-05-1981
		PH 14401 A	25-06-1981
		PT 66854 A	01-08-1977
		SE 7708592 A	28-01-1978
		US 4182758 A	08-01-1980

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 215/26	(2006.01)	C 0 7 D 215/26	
C 0 7 D 215/28	(2006.01)	C 0 7 D 215/28	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/137	(2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

(72)発明者 ジェラルド・コケレル

フランス、エフ - 7 6 5 2 0 ブース、リュ・ドゥ・レグリーズ 1 9 2 番

(72)発明者 エリク・オーバン

フランス、エフ - 7 6 1 3 0 モン・サン・テニャン、リュ・ドゥ・マレシャル・デュ・ラトゥル・ドゥ・タシニー 1 1 番、アパルトマン・ウ 0 4、レジダンス・プレイアード・プルミエ

F ターム(参考) 4C031 FA01 FA07

4C064 AA06 CC01 DD05 DD06 EE01 FF01 GG19 HH09

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC28 CB17 DA34 GA13 GA16 HA28

MA01 MA04 NA05 NA14 ZA96 ZA97 ZB07 ZB26 ZB27 ZB32

ZC02 ZC75

4C206 AA01 AA03 AA04 FA09 KA11 KA13 KA16 MA01 MA04 ZA96

ZA97 ZB07 ZB26 ZB32

4H050 AA01 AA02 AA03 AB28 AC90 AD15 BB14 BB15 BB16 BB31