

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-501751

(P2013-501751A)

(43) 公表日 平成25年1月17日(2013.1.17)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)	
<b>C O 7 D 417/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 417/04	C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00		4 C O 7 6
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 9/20</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20		
<b>A 6 1 K 31/427</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/427		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁)				
(21) 出願番号	特願2012-524227 (P2012-524227)		(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成22年8月11日 (2010.8.11)			ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成24年4月9日 (2012.4.9)			スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/061679			3 5
(87) 国際公開番号	W02011/018474		(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成23年2月17日 (2011.2.17)			弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/274, 051		(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成21年8月12日 (2009.8.12)			弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)		(74) 代理人	100104282
				弁理士 鈴木 康仁
			(72) 発明者	タークル, ジーワン
				スイス国, バーゼル シーエイチー400
				2, ポストファッチ, ノバルティス ファ
				ーマ アーゲー
			最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 経口用固体製剤および結晶形態のアポトーシスタンパク質インヒビター

## (57) 【要約】

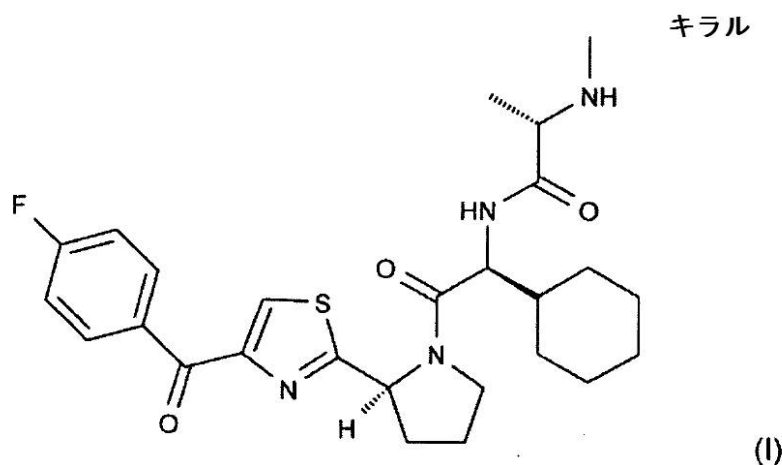
本開示は、結晶形態の (S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、その塩および水和物に関する。本開示は、(S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物（水和物を含む）の経口用固体製剤ならびにそれを用いた治療方法にも関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 6】



化合物 (I)

10

によって示される結晶性半水和物形態  $H_A$  の (S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド。

20

## 【請求項 2】

周囲温度において  $8.3 \pm 0.2$ 、 $9.5 \pm 0.2$ 、 $13.5 \pm 0.2$ 、 $17.3 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、および  $18.9 \pm 0.2$  からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶性半水和物形態  $H_A$  の化合物 (I)。

## 【請求項 3】

周囲温度において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶性半水和物形態  $H_A$  の化合物 (I)。

30

## 【請求項 4】

実質的に図 2 に示されるものと一致する示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムを特徴とする結晶性半水和物形態  $H_A$  の化合物 (I)。

## 【請求項 5】

実質的に図 2 に示されるものと一致する熱重量分析 (TGA) 図を特徴とする結晶性半水和物形態  $H_A$  の化合物 (I)。

## 【請求項 6】

周囲温度において  $5.3 \pm 0.2$ 、 $6.7 \pm 0.2$ 、 $9.1 \pm 0.2$ 、 $13.4 \pm 0.2$ 、 $13.6 \pm 0.2$ 、 $15.0 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.2 \pm 0.2$ 、 $18.7 \pm 0.2$ 、 $18.9 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 、 $21.3 \pm 0.2$ 、 $21.8 \pm 0.2$ 、 $23.0 \pm 0.2$ 、 $23.5 \pm 0.2$ 、 $24.6 \pm 0.2$ 、および  $27.6 \pm 0.2$  からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態 A の化合物 (I)。

40

## 【請求項 7】

周囲温度において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態 A の化合物 (I)。

## 【請求項 8】

実質的に図 3 に示されるものと一致する示差走査熱量測定 (DSC) サーマグラムを特徴とする結晶形態 A の化合物 (I)。

50

## 【請求項 9】

実質的に図 3 に示されるものと一致する熱重量分析 ( T G A ) 図を特徴とする結晶形態 A の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 10】

3 . 8 ± 0 . 2 、 7 . 7 ± 0 . 2 、 13 . 8 ± 0 . 2 、 14 . 6 ± 0 . 2 、 15 . 4 ± 0 . 2 、 17 . 6 ± 0 . 2 、 19 . 1 ± 0 . 2 、 19 . 2 ± 0 . 2 、 19 . 4 ± 0 . 2 、 20 . 0 ± 0 . 2 、 20 . 7 ± 0 . 2 、 20 . 9 ± 0 . 2 、 および 22 . 8 ± 0 . 2 からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態 B の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 11】

周囲温度において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態 B の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 12】

実質的に図 4 に示されるものと一致する示差走査熱量測定 ( D S C ) サーマグラムを特徴とする結晶形態 B の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 13】

実質的に図 4 に示されるものと一致する熱重量分析 ( T G A ) 図を特徴とする結晶形態 B の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 14】

周囲温度において 5 . 8 ± 0 . 2 、 7 . 7 ± 0 . 2 、 9 . 9 ± 0 . 2 、 13 . 0 ± 0 . 2 、 14 . 3 ± 0 . 2 、 15 . 5 ± 0 . 2 、 17 . 5 ± 0 . 2 、 19 . 4 ± 0 . 2 、 20 . 0 ± 0 . 2 、 22 . 9 ± 0 . 2 、 および 24 . 3 ± 0 . 2 からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態 C の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 15】

周囲温度 ( すなわち、約 20 から 25 の温度 ) において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態 C の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 16】

実質的に図 5 に示されるものと一致する示差走査熱量測定 ( D S C ) サーマグラムを特徴とする結晶形態 C の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 17】

実質的に図 5 に示されるものと一致する熱重量分析 ( T G A ) 図を特徴とする結晶形態 C の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 18】

周囲温度において 6 . 5 ± 0 . 2 、 8 . 6 ± 0 . 2 、 11 . 3 ± 0 . 2 、 11 . 9 ± 0 . 2 、 13 . 1 ± 0 . 2 、 14 . 2 ± 0 . 2 、 15 . 1 ± 0 . 2 、 17 . 4 ± 0 . 2 、 19 . 6 ± 0 . 2 、 19 . 9 ± 0 . 2 、 20 . 4 ± 0 . 2 、 21 . 7 ± 0 . 2 、 25 . 6 ± 0 . 2 、 および 31 . 7 ± 0 . 2 からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態 D の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 19】

周囲温度において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする結晶形態 D の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 20】

実質的に図 6 に示されるものと一致する示差走査熱量測定 ( D S C ) サーマグラムを特徴とする結晶形態 D の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 21】

実質的に図 6 に示されるものと一致する熱重量分析 ( T G A ) 図を特徴とする結晶形態 D の化合物 ( I ) 。

## 【請求項 22】

100 mg を超える量の活性成分 ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジ

10

20

30

40

50

ン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドまたは薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容されるその賦形剤とを含む医薬製剤。

【請求項 2 3】

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 1 2 5 m g を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 2 4】

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 2 0 0 m g を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。

10

【請求項 2 5】

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 2 5 0 m g を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 2 6】

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 3 0 0 m g を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。

20

【請求項 2 7】

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 4 0 0 m g を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 2 8】

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドが 5 0 0 m g を超える量である、請求項 2 2 に記載の製剤。

30

【請求項 2 9】

湿式造粒によって作製される、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 3 0】

乾式造粒によって作製される、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 3 1】

界面活性剤をさらに含む、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 3 2】

酸をさらに含む、請求項 2 2 に記載の製剤。

40

【請求項 3 3】

酸化防止剤をさらに含む、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 3 4】

医薬製剤は、経口用固体剤形であり、( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドまたはその塩は、約 1 0 n m から約 4 0 マイクロメートルの粒径中央値を有する小粒子の形態であってもよい、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 3 5】

崩壊剤またはスーパー崩壊剤をさらに含む、請求項 2 2 に記載の医薬製剤。

50

## 【請求項 36】

流動促進剤、滑沢剤または流動促進剤および滑沢剤の両方をさらに含む、請求項 22 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 37】

活性成分は、製剤合計の 40% を超える、請求項 22 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 38】

活性成分は、製剤合計の 50% を超える、請求項 22 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 39】

活性成分は、製剤合計の 60% を超える、請求項 22 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 40】

活性成分は、製剤合計の 70% を超える、請求項 22 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 41】

活性成分は、製剤合計の 80% を超える、請求項 22 に記載の医薬製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2009 年 8 月 12 日に提出された米国特許仮出願第 61/274,051 号の優先権利益を主張するものであり、これを明白に参照によって本明細書に完全に引用したものとする。

## 【0002】

本開示は、結晶形態の (S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、その塩および水和物に関する。本開示は、(S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物（水和物を含む）の経口用固体製剤、ならびにそれを用いた治療方法にも関する。

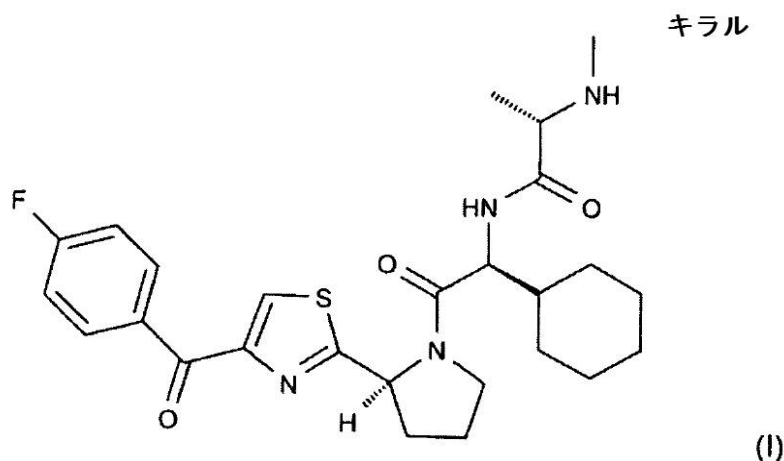
## 【背景技術】

## 【0003】

化合物 (S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドは、式 (I) :

## 【0004】

## 【化 1】



10

20

30

40

50

によって示され、これは、癌細胞のアポトーシス性の細胞死を防ぐアポトーシスタンパク質インヒビター（IAP）である。

【0005】

式（I）の化合物（「化合物（I）」）は、概しておよび／または具体的にWO05/097791およびWO08/016893に開示されており、これら両方の全体を参照によって本明細書に引用したものとする。

【発明の概要】

【0006】

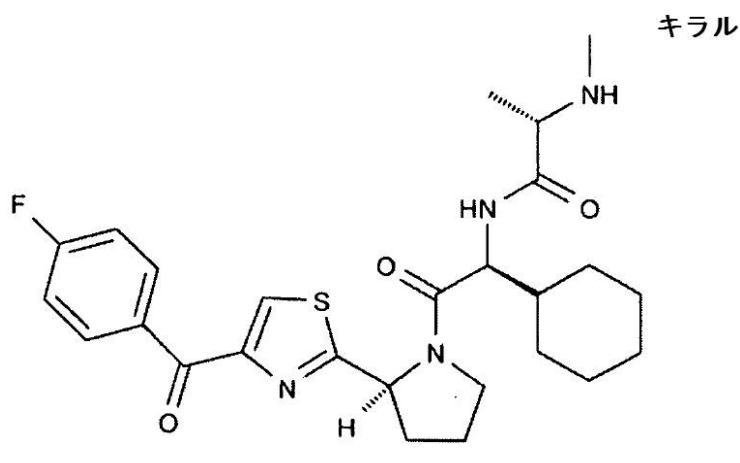
本開示は、（S）-N-（（S）-1-シクロヘキシル-2-｛（S）-2-[4-（4-フルオロ-ベンゾイル）-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル｝-2-オキソ-エチル）-2-メチルアミノ-プロピオンアミド、その（1つまたは複数の）塩および／または（1つまたは複数の）溶媒和物を含む経口用製剤を対象とする。本開示の好適な実施形態は、薬物含有量が高く、即時放出特性を有する（S）-N-（（S）-1-シクロヘキシル-2-｛（S）-2-[4-（4-フルオロ-ベンゾイル）-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル｝-2-オキソ-エチル）-2-メチルアミノ-プロピオンアミドの錠剤の製剤を対象とする。化合物（S）-N-（（S）-1-シクロヘキシル-2-｛（S）-2-[4-（4-フルオロ-ベンゾイル）-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル｝-2-オキソ-エチル）-2-メチルアミノ-プロピオンアミドは、式（I）によって示される。

10

20

【0007】

【化2】



30

【0008】

本開示は、その（1つまたは複数の）塩および／または（1つまたは複数の）溶媒和物を含む結晶形態の（S）-N-（（S）-1-シクロヘキシル-2-｛（S）-2-[4-（4-フルオロ-ベンゾイル）-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル｝-2-オキソ-エチル）-2-メチルアミノ-プロピオンアミドも提供する。第1の実施形態において、本開示は、結晶形態H<sub>A</sub>に関し、これは、半水和物遊離形態（hemihydrate free form）の式（I）の化合物である。第2、第3、第4および／または第5の実施形態において、本開示は、それぞれ結晶形態A、B、Cおよび／またはDに関し、これは、それぞれ無水物遊離形態（anhydrous free form）の式（I）の化合物である。

40

【0009】

本発明は、以下に示される添付の図面を参照して例示される。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】形態H<sub>A</sub>、A、B、CおよびDの式（I）の化合物についての粉末X線回折（XRPD）パターンを示すグラフである。

【図2】形態H<sub>A</sub>の式（I）の化合物についての示差走査熱量測定（DSC）パターンお

50

よび熱重量分析パターン (TGA) を示すグラフである。

【図3】形態Aの式(I)の化合物についての示差走査熱量測定(DSC)パターンおよび熱重量分析パターン(TGA)を示すグラフである。

【図4】形態Bの式(I)の化合物についての示差走査熱量測定(DSC)パターンおよび熱重量分析パターン(TGA)を示すグラフである。

【図5】形態Cの式(I)の化合物についての示差走査熱量測定(DSC)パターンおよび熱重量分析パターン(TGA)を示すグラフである。

【図6】形態Dの式(I)の化合物についての示差走査熱量測定(DSC)パターンおよび熱重量分析パターン(TGA)を示すグラフである。

【図7】50における初期の部分脱水による形態H<sub>A</sub>の式(I)の化合物についての水収着および脱離を示すグラフである。

10

【図8】形態Aの式(I)の化合物についての水収着および脱離を示すグラフである。

【図9】形態Bの式(I)の化合物についての水収着および脱離を示すグラフである。

【図10】形態Cの式(I)の化合物についての水収着および脱離を示すグラフである。

【図11】形態Dの式(I)の化合物についての水収着および脱離を示すグラフである。

【図12】形態H<sub>A</sub>の式(I)の化合物についての顕微鏡写真を示す図である。

【図13】形態Aの式(I)の化合物についての顕微鏡写真を示す図である。

【図14】形態Bの式(I)の化合物についての顕微鏡写真を示す図である。

【図15】形態Cの式(I)の化合物についての顕微鏡写真を示す図である。

【図16】形態Dの式(I)の化合物についての顕微鏡写真を示す図である。

20

【図17】実施例1～3に従って作製された10mg錠剤の製剤、50mg錠剤の製剤および300mg錠剤の製剤についての溶解プロファイルを示すグラフである。

【図18】実施例4に従って作製された500mg錠剤の製剤についての溶解プロファイルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド(式(I)で表わされる構造)および(1つまたは複数の)その水和物は、さまざまな形態で存在する。本開示は、少なくとも部分的に、式(I)の化合物についてH<sub>A</sub>、A、B、CおよびD結晶形態を提供する。

30

【0012】

結晶形態の化合物(I)、その塩および溶媒和物は、以下に限定されるものではないが粉末X線回折(PXR D)、シミュレーションによる粉末X線パターン(Yin, S.; Scarnge, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M.およびGougoutas, J. Z., American Pharmaceutical Review、2003年、6、2、80)、示差走査熱量測定(DSC)実験、固体C-13 NMR測定法、(W. L. EarlおよびD. L. VanderHart、J. Magn. Reson., 1982年、第48巻、35~54ページ)、ラマン分光法、赤外分光法、水分収着等温線(VTI-可変温度等温線(variable temperature isotherms))および加熱ステージ技術(hot stage technique)などのいくつかの方法によって特徴づけることができる。

40

【0013】

各形態は、固定された分析温度における特定の形態の単結晶の単位胞測定に基づく単結晶X線回折を使用して特徴づけおよび識別がされてもよい。単位胞の詳細な説明については、Stout & Jensen、X-Ray Structure Determination: A Practical Guide、Macmillan Co., New York (1968年)、第3章で提供されており、これを参照によって本明細書に引用したものとする。あるいは、結晶格子内の空間関係における原子の固有の配置は、観察される分率原子座標(fractional atomic coordinates)に従って特徴づけられてもよい。結晶構造を特徴づけるための別の手段は、粉末X線回折分析によるものであり、この場合の回折プロファイルは、純粋な粉末材料を表わすシミュレーションされたプロファイル(共に同じ分析温度において行われる)および一連の2値として特徴づけられる対象の

50

形態についての測定値と比較される。

【0014】

X線回折パターンは、利用される測定条件に左右される測定誤差を含んで得られる場合もあることを当業者は理解するだろう。特に、X線回折パターンの強度は、利用される測定条件により変動することもあることが一般に知られている。相対強度は、実験条件によっても変動することがあり、したがって、強度の程度が正確なものとしては、考慮されるべきでないことをさらに理解されるべきである。さらに、従来のX線回折パターンについての回折角度の測定誤差は、一般に約5%以下であり、そのような程度の測定誤差が上記の回折角度に付随するものとして考慮されるべきである。したがって、本発明の結晶形は、本明細書において開示される添付の図面に示されるX線回折パターンと完全に一致するX線回折パターンをもたらし結晶形に限定されるものではないことを理解されよう。添付の図面において開示されるものと実質的に一致するX線回折パターンをもたらしあらゆる結晶形態が本発明の範囲内にある。X線回折パターンの実質的な一致を見極める能力は、当業者の範囲内である。

10

【0015】

同様に、添付の図面において開示されるものと実質的に一致する示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)および/または水分収着等温線パターンをもたらしあらゆる結晶形態が本発明の範囲内にあることを理解されよう。こうしたパターンの実質的な一致を見極める能力は、当業者の範囲内である。

20

【0016】

形態H<sub>A</sub>

形態H<sub>A</sub>は、スキームAに従って合成できる。出発物質B1およびB3は市販されている。

【0017】

形態H<sub>A</sub>は、含水量が約1.7%の結晶性半水和物である。この形態は、やや吸湿性である。その含水量は、10%相対湿度(RH)から70%RHの間において約1.7%に留まり、70%RHから95%RHにおいて約0.4%の追加の水分を吸収する。100超に加熱すると、形態H<sub>A</sub>は、水分を失い、形態Bに変わる。

【0018】

形態H<sub>A</sub>は、周囲温度(すなわち、約20 から25 の温度)において8.3±0.2、9.5±0.2、13.5±0.2、17.3±0.2、18.5±0.2、および18.9±0.2からなる群から選択される3つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

30

【0019】

形態H<sub>A</sub>は、周囲温度(すなわち、約20 から25 の温度)において8.3±0.2、9.5±0.2、13.5±0.2、17.3±0.2、18.5±0.2、および18.9±0.2からなる群から選択される4つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0020】

形態H<sub>A</sub>は、周囲温度(すなわち、約20 から25 の温度)において8.3±0.2、9.5±0.2、13.5±0.2、17.3±0.2、18.5±0.2、および18.9±0.2からなる群から選択される5つ以上の2値を含む粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

40

【0021】

形態H<sub>A</sub>は、周囲温度(すなわち、約20 から25 の温度)において実質的に図1に示される粉末X線回折パターンと一致する粉末X線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0022】

形態H<sub>A</sub>は、実質的に図2に示されるものと一致する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムによって特徴づけることができる。

50



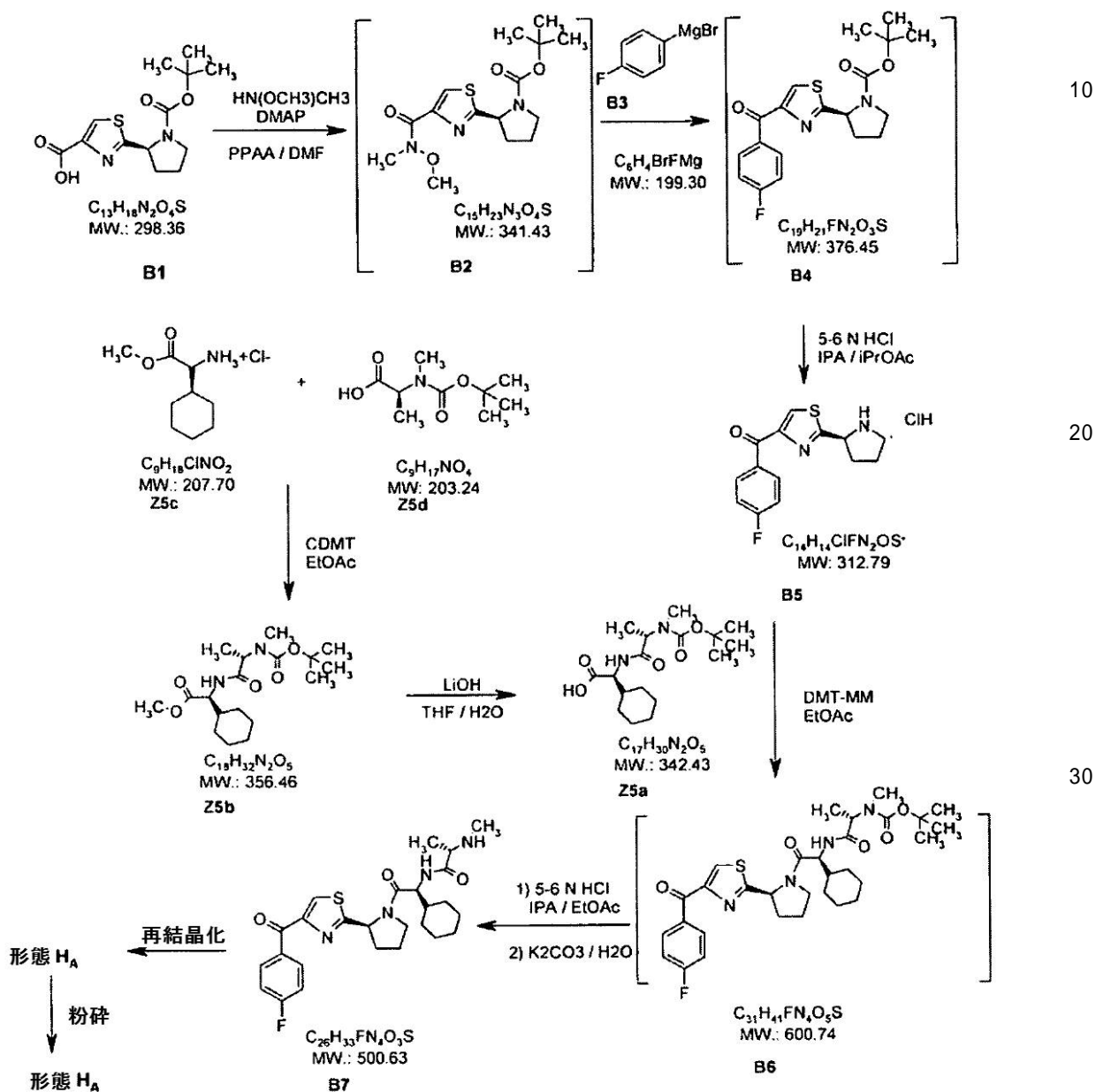
## 【 0 0 2 3 】

形態  $H_A$  は、実質的に図 2 に示されるものと一致する熱重量分析 (TGA) 図によって特徴づけることができる。

## 【 0 0 2 4 】

## 【 化 3 】

## スキーム A



## 【 0 0 2 5 】

## 形態 A

形態 A は、さまざまな有機溶媒、例えば、アセトン、アセトニトリル、エタノールなどの中で半水和物形態  $H_A$  を平衡化することによって得ることができる。

## 【 0 0 2 6 】

形態 A は、無水の結晶質である。これは、やや吸湿性である。25、95% RH 以下における最大水分吸収率は約 0.8% である。示差走査熱量測定 (DSC) によって形態 A の融解が始まるのは約 149 であり、約 155 にまでさらに加熱すると、続いて再結晶化が起こり形態 B になる。形態 A が小さな針状物の凝集体からなることを顕微鏡写真が示している。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 7 】

形態 A は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $5.3 \pm 0.2$ 、 $6.7 \pm 0.2$ 、 $9.1 \pm 0.2$ 、 $13.4 \pm 0.2$ 、 $13.6 \pm 0.2$ 、 $15.0 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.2 \pm 0.2$ 、 $18.7 \pm 0.2$ 、 $18.9 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 、 $21.3 \pm 0.2$ 、 $21.8 \pm 0.2$ 、 $23.0 \pm 0.2$ 、 $23.5 \pm 0.2$ 、 $24.6 \pm 0.2$ 、および  $27.6 \pm 0.2$  からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

## 【 0 0 2 8 】

形態 A は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $5.3 \pm 0.2$ 、 $6.7 \pm 0.2$ 、 $9.1 \pm 0.2$ 、 $13.4 \pm 0.2$ 、 $13.6 \pm 0.2$ 、 $15.0 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.2 \pm 0.2$ 、 $18.7 \pm 0.2$ 、 $18.9 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 、 $21.3 \pm 0.2$ 、 $21.8 \pm 0.2$ 、 $23.0 \pm 0.2$ 、 $23.5 \pm 0.2$ 、 $24.6 \pm 0.2$ 、および  $27.6 \pm 0.2$  からなる群から選択される 4 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

10

## 【 0 0 2 9 】

形態 A は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $5.3 \pm 0.2$ 、 $6.7 \pm 0.2$ 、 $9.1 \pm 0.2$ 、 $13.4 \pm 0.2$ 、 $13.6 \pm 0.2$ 、 $15.0 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.2 \pm 0.2$ 、 $18.7 \pm 0.2$ 、 $18.9 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 、 $21.3 \pm 0.2$ 、 $21.8 \pm 0.2$ 、 $23.0 \pm 0.2$ 、 $23.5 \pm 0.2$ 、 $24.6 \pm 0.2$ 、および  $27.6 \pm 0.2$  からなる群から選択される 5 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

20

## 【 0 0 3 0 】

形態 A は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $5.3 \pm 0.2$ 、 $6.7 \pm 0.2$ 、 $9.1 \pm 0.2$ 、 $13.4 \pm 0.2$ 、 $13.6 \pm 0.2$ 、 $15.0 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.2 \pm 0.2$ 、 $18.7 \pm 0.2$ 、 $18.9 \pm 0.2$ 、 $20.2 \pm 0.2$ 、 $21.3 \pm 0.2$ 、 $21.8 \pm 0.2$ 、 $23.0 \pm 0.2$ 、 $23.5 \pm 0.2$ 、 $24.6 \pm 0.2$ 、および  $27.6 \pm 0.2$  からなる群から選択される 6 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

30

## 【 0 0 3 1 】

形態 A は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

## 【 0 0 3 2 】

形態 A は、実質的に図 3 に示されるものと一致する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって特徴づけることができる。

## 【 0 0 3 3 】

形態 A は、実質的に図 3 に示されるものと一致する熱重量分析（TGA）図によって特徴づけることができる。

40

## 【 0 0 3 4 】

形態 B

形態 B は、水分を完全に除去する期間にわたって半水和物形態  $H_A$  を 100 超で加熱することによって、50 においてヘプタン中で半水和物形態  $H_A$  を平衡化することによって、またはメチルイソブチルケトンから冷却結晶化させることによって得ることができる。

## 【 0 0 3 5 】

形態 B は、無水の結晶質である。これは、やや吸湿性である。25、95% RH 以下における最大水分吸収率は約 0.5% である。DSC によって形態 B の融解が始まるのは

50

約 153 である。形態 B は、長い棒状物からなる。

【0036】

形態 B は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $3.8 \pm 0.2$ 、 $7.7 \pm 0.2$ 、 $13.8 \pm 0.2$ 、 $14.6 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $17.6 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $19.4 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $20.9 \pm 0.2$ 、および  $22.8 \pm 0.2$  からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0037】

形態 B は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $3.8 \pm 0.2$ 、 $7.7 \pm 0.2$ 、 $13.8 \pm 0.2$ 、 $14.6 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $17.6 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $19.4 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $20.9 \pm 0.2$ 、および  $22.8 \pm 0.2$  からなる群から選択される 4 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0038】

形態 B は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $3.8 \pm 0.2$ 、 $7.7 \pm 0.2$ 、 $13.8 \pm 0.2$ 、 $14.6 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $17.6 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $19.4 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $20.9 \pm 0.2$ 、および  $22.8 \pm 0.2$  からなる群から選択される 5 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0039】

形態 B は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $3.8 \pm 0.2$ 、 $7.7 \pm 0.2$ 、 $13.8 \pm 0.2$ 、 $14.6 \pm 0.2$ 、 $15.4 \pm 0.2$ 、 $17.6 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $19.4 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $20.9 \pm 0.2$ 、および  $22.8 \pm 0.2$  からなる群から選択される 6 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0040】

形態 B は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0041】

形態 B は、実質的に図 4 に示されるものと一致する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって特徴づけることができる。

【0042】

形態 B は、実質的に図 4 に示されるものと一致する熱重量分析（TGA）図によって特徴づけることができる。

【0043】

形態 C

形態 C は、アセトニトリルから冷却結晶化させ、次に、ろ過した後に溶媒を乾燥させることによって得ることができる。

【0044】

形態 C は、無水の結晶質である。これは、非吸湿性である。25、95% RH 以下における最大水分吸収率は、0.2% 未満である。DSC によって形態 C の融解が始まるのは約 150 であり、約 155 にまでさらに加熱すると、続いて再結晶化が起こり形態 B になる。形態 C は、長い棒状物からなる。

【0045】

形態 C は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $5.8 \pm 0.2$ 、 $7.7 \pm 0.2$ 、 $9.9 \pm 0.2$ 、 $13.0 \pm 0.2$ 、 $14.3 \pm 0.2$ 、 $15.5 \pm 0.2$ 、 $17.5 \pm 0.2$ 、 $19.4 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $22.9 \pm 0.2$ 、および  $24.3 \pm 0.2$  からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0046】

10

20

30

40

50

形態 C は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $5.8 \pm 0.2$ 、 $7.7 \pm 0.2$ 、 $9.9 \pm 0.2$ 、 $13.0 \pm 0.2$ 、 $14.3 \pm 0.2$ 、 $15.5 \pm 0.2$ 、 $17.5 \pm 0.2$ 、 $19.4 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $22.9 \pm 0.2$ 、および  $24.3 \pm 0.2$  からなる群から選択される 4 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0047】

形態 C は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $5.8 \pm 0.2$ 、 $7.7 \pm 0.2$ 、 $9.9 \pm 0.2$ 、 $13.0 \pm 0.2$ 、 $14.3 \pm 0.2$ 、 $15.5 \pm 0.2$ 、 $17.5 \pm 0.2$ 、 $19.4 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $22.9 \pm 0.2$ 、および  $24.3 \pm 0.2$  からなる群から選択される 5 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

10

【0048】

形態 C は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $5.8 \pm 0.2$ 、 $7.7 \pm 0.2$ 、 $9.9 \pm 0.2$ 、 $13.0 \pm 0.2$ 、 $14.3 \pm 0.2$ 、 $15.5 \pm 0.2$ 、 $17.5 \pm 0.2$ 、 $19.4 \pm 0.2$ 、 $20.0 \pm 0.2$ 、 $22.9 \pm 0.2$ 、および  $24.3 \pm 0.2$  からなる群から選択される 6 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0049】

形態 C は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

20

【0050】

形態 C は、実質的に図 5 に示されるものと一致する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって特徴づけることができる。

【0051】

形態 C は、実質的に図 5 に示されるものと一致する熱重量分析（TGA）図によって特徴づけることができる。

【0052】

形態 D

形態 D は、アセトンから冷却結晶化させ、次に、ろ過した後に溶媒を乾燥させることによって得ることができる。

30

【0053】

形態 D は、無水の結晶質である。これは、やや吸湿性である。25、95%RH 以下における最大水分吸収率は、0.5%未満である。DSC によって形態 D の融解が始まるのは約 144 であり、約 155 にまでさらに加熱すると、続いて再結晶化が起こり形態 B になる。形態 D は、細い棒状物の束からなる。

【0054】

形態 D は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $6.5 \pm 0.2$ 、 $8.6 \pm 0.2$ 、 $11.3 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $13.1 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $15.1 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $19.6 \pm 0.2$ 、 $19.9 \pm 0.2$ 、 $20.4 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $31.7 \pm 0.2$  からなる群から選択される 3 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

40

【0055】

形態 D は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $6.5 \pm 0.2$ 、 $8.6 \pm 0.2$ 、 $11.3 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $13.1 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $15.1 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $19.6 \pm 0.2$ 、 $19.9 \pm 0.2$ 、 $20.4 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $31.7 \pm 0.2$  からなる群から選択される 4 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0056】

50

形態 D は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $6.5 \pm 0.2$ 、 $8.6 \pm 0.2$ 、 $11.3 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $13.1 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $15.1 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $19.6 \pm 0.2$ 、 $19.9 \pm 0.2$ 、 $20.4 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $31.7 \pm 0.2$  からなる群から選択される 5 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0057】

形態 D は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において  $6.5 \pm 0.2$ 、 $8.6 \pm 0.2$ 、 $11.3 \pm 0.2$ 、 $11.9 \pm 0.2$ 、 $13.1 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $15.1 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $19.6 \pm 0.2$ 、 $19.9 \pm 0.2$ 、 $20.4 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $31.7 \pm 0.2$  からなる群から選択される 6 つ以上の 2 値を含む粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

10

【0058】

形態 D は、周囲温度（すなわち、約 20 から 25 の温度）において実質的に図 1 に示されるものと一致する粉末 X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0059】

形態 D は、実質的に図 6 に示されるものと一致する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムによって特徴づけることができる。

20

【0060】

形態 D は、実質的に図 6 に示されるものと一致する熱重量分析（TGA）図によって特徴づけることができる。

【0061】

式（I）の化合物の製剤

（S）-N-（（S）-1-シクロヘキシル-2-｛（S）-2-[4-（4-フルオロ-ベンゾイル）-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル｝-2-オキソ-エチル）-2-メチルアミノ-プロピオンアミドは、かさ密度が低く、流動能力が乏しい。経口用製剤、特に、高有効成分含量、すなわち、原薬（S）-N-（（S）-1-シクロヘキシル-2-｛（S）-2-[4-（4-フルオロ-ベンゾイル）-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル｝-2-オキソ-エチル）-2-メチルアミノ-プロピオンアミド（化合物（I））の重量が 100 mg を上回る経口用製剤を開発するのは困難である。一般に、高有効成分含量の原薬の量は、約 100 mg、125 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg または 600 mg である。

30

【0062】

（S）-N-（（S）-1-シクロヘキシル-2-｛（S）-2-[4-（4-フルオロ-ベンゾイル）-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル｝-2-オキソ-エチル）-2-メチルアミノ-プロピオンアミド、その（1 つまたは複数の）塩および溶媒和物（水和物を含む）の量は、各経口用剤形において 5 ~ 600 mg で変動する。一実施形態において、これは 10 ~ 100 mg である。別の実施形態において、これは 100 から 600 mg である。さらに別の実施形態において、これは 200 ~ 600 mg である。さらに別の実施形態において、これは 250 ~ 500 mg である。具体的に、その量は、10、20、50、100、125、150、200、250、300、400、500 および 600 mg であってもよい。

40

【0063】

10 mg および最大 50 mg を含む低用量についての製造プロセスは、賦形剤および原薬を計量することからなる。これに続いて、原薬を微結晶性セルロース、マンニトール、リン酸二カルシウム、噴霧乾燥されたラクトース、ポリビニルピロリドン（pyrrolidone）XL、デンプン、コロイド状の二酸化シリコンおよびステアリン酸マグネシウムなどの賦形剤、好ましくは、リン酸二カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン（pyrrolidone）XL およびコロイド状の二酸化シリコンと混

50

合して前混合物 (pre-blended) を得る。前混合物は、ステアリン酸マグネシウムにより滑らかにされ、圧縮されてフィルムコーティングされたコアを得る。薬物含有量は、7 % から最大 36 % に変動した。ただし、およそ 10 % からおよそ 18 % が好適である。

【0064】

250 mg 以上、好ましくは 300 mg 以上、400 mg 以上、500 mg 以上などのさらに多くの原薬を含有する錠剤についての製造プロセスは、賦形剤および原薬を計量することから開始する。すべての賦形剤および原薬が計量されると、原薬が微結晶性セルロース、特に Avicel PH101 と高剪断混合機中で乾式混合される。混合される材料は、好ましくは水溶液中の PVP-K30 により湿らされる。この湿塊が練られて粒状体を得る。この粒状体は、好ましくは流動床乾燥機内で乾燥され、続いて選別される。スクリーン粒状体は、滑らかにされて最終混合物を得る。この最終混合物は、圧縮されてフィルムコーティングされたコアを得る。

10

【0065】

小粒子および非小粒子の形態の (S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドは、結晶質または非晶質の形態、および水和物形態またはそれらの混合物として存在することができる。塩の形態の (S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドとしては、HCl、トス酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、マレイン酸および  $H_2SO_4$  の塩が挙げられる。

20

【0066】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示の (S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドの、毒性のない酸またはアルカリ土類金属の塩を指す。こうした塩は、(S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドの最後の単離および精製の過程においてその場で (in situ)、または塩基または酸官能基をそれぞれ適切な有機もしくは無機酸または塩基と別々に反応させることによって調製することができる。代表的な塩としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、胆汁酸塩 (bile salt)、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2 - ナプタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩 (pectinate)、過硫酸塩、3 - フェニルプロイオネート、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩。また、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物ならびにヨウ化物などのアルキルハロゲン化物；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルの硫酸塩などのジアルキル硫酸塩、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物ならびにヨウ化物などの長鎖のハロゲン化物、ベンジルおよびフェネチルの臭化物などのアラルキルハロゲン化物ならびにその他のものなどの薬剤と塩基性窒素含有基が四級化されてもよい。これにより、水もしくは油溶性または分散性の生成物が得られる。

30

40

【0067】

薬学的に許容される酸付加塩を形成するために利用できる酸の例としては、塩酸、硫酸

50

およびリン酸などの無機酸ならびにシュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。塩基性付加塩は、(S)-N-( (S)-1-シクロヘキシル-2-{ (S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドの最後の単離および精製の過程においてその場で、あるいは別々にカルボン酸部分を薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩などの適切な塩基と、またはアンモニアまたは一級、二級もしくは三級有機アミンと反応させることによって調製することができる。薬学的に許容される塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムの塩および同種のものなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属ベースのカチオンならびに；以下に限定されるものではないがアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンおよび同種のものなど、毒性のないアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンのカチオンが挙げられるが、それらに限定されるものではない。塩基付加塩を形成するのに有用な他の代表的な有機アミンとしては、ジエチルアアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンおよび同種のもものが挙げられる。

10

**【0068】**

本開示による製剤は、医薬製剤、特に経口投与用の医薬製剤に通常使用される薬学的に許容される賦形剤を含有してもよい。

20

**【0069】**

本開示による一実施形態において、製剤は、経口投与用固体製剤の形態であってもよく、これは、(S)-N-( (S)-1-シクロヘキシル-2-{ (S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドまたはその塩を、任意で1つまたは複数の追加の賦形剤とともに含む。追加の賦形剤の例としては、崩壊剤もしくはスーパー崩壊剤、フィラー、流動促進剤または滑沢剤が挙げられる。(S)-N-( (S)-1-シクロヘキシル-2-{ (S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドは、小粒子の形態であってもよい。

30

**【0070】**

任意に、本開示の製剤は、界面活性剤を含んでもよい。本開示に適した界面活性剤としては、ビタミンE、TPGS、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキル硫酸型のアニオン性界面活性剤、例えば、n-ドデシル硫酸、n-テトラデシル硫酸、n-ヘキサデシル硫酸もしくはn-オクタデシル硫酸のナトリウム、カリウムもしくはマグネシウム、アルキルエーテル硫酸型のアニオン性界面活性剤、例えば、n-ドデシルオキシエチル硫酸、n-テトラデシルオキシエチル硫酸、n-ヘキサデシルオキシエチル硫酸もしくはn-オクタデシルオキシエチル硫酸のナトリウム、カリウムもしくはマグネシウム、またはアルカンスルホン酸型のアニオン性界面活性剤、例えば、n-ドデカンスルホン酸、n-テトラデカンスルホン酸、n-ヘキサデカンスルホン酸もしくはn-オクタデカンスルホン酸のナトリウム、カリウムもしくはマグネシウム、あるいはポリヒドロキシアルコール脂肪酸エステル型の非イオン性の界面活性剤、例えば、モノラウリン酸、モノオレイン酸、モノステアリン酸もしくはモノパルミチン酸ソルビタン、トリステアリン酸もしくはトリオレイン酸ソルビタン、ポリヒドロキシアルコール脂肪酸エステルのポリオキシエチレン付加物、例えば、モノラウリン酸、モノオレイン酸、モノステアリン酸、モノパルミチン酸、トリステアリン酸もしくはトリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチル、ステアリン酸ポリエチレングリコール400、ステアリン酸ポリエチレングリコール2000、特にPLURONICS(BWC)またはSYNPERONIC(ICI)型のエチレンオキシド/プロピレンオキシドブロックポリマーが挙げられる。

40

50

## 【0071】

ビタミンE TP GS ( d - トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸エステル)は普通は、室温においてろう状の物質であり、処理するのが難しいが、凍結し、その後、粉碎することによって微粒子の形態にすることができ、これによりビタミンE TP GSを直接混合することができる。直接混合する処理は、ビタミンE TP GSなどの賦形剤および活性成分、この場合は(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - {(S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドの乾式処理を含むものである。乾式処理とは、賦形剤が乾燥状態で処理され、融解しておらず、さらに、固溶体または固体分散体を形成しないことを意味する。ビタミンE TP GSは、凍結および粉碎することによって直接混合することができ、処理がより容易に行え、組成物中に最大で約20%、約25%、または約35%、または約40%、または50%未満(w/w)の量で存在することができる。乾式処理されたビタミンE TP GSは、本開示では動力付き(powered)または微粒子の形態で存在する。

10

## 【0072】

本開示のための界面活性剤は、製剤中に組成物の約0.5%から約95%、約1%から約85%および約5%から約75%(w/w)として存在することができる。さらに、界面活性剤を約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%および約45%含む組成物が想定される。

20

## 【0073】

任意に、本開示の製剤は、酸を含んでもよい。本開示とともに用いる酸としては、コハク酸、酒石酸、クエン酸、酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、フタル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナプタレンスルホン酸、カンファースルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、酪酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、ソルビン酸、グリコール酸、グルコニック酸、フマル酸、粘液酸、グルコン酸、安息香酸、シュウ酸、フェニル酢酸、サリシクリック酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、吉草酸またはアスコルビン酸などの有機酸、およびメタクリル酸コポリマー、EUDRAGIT E PO、EUDRAGIT L100-55、EUDRAGIT L-30D-55、EUDRAGIT FS 30D、EUDRAGIT NE 30D、EUDRAGIT L100、EUDRAGIT S100などのポリマー酸、ポリアミノ酸(例えば、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸およびそれらの組合せ)、ポリ核酸、ポリアクリル酸、ポリガラクトン酸、およびポリ硫酸ビニルまたはポリマーのポリグルタミン酸もしくはポリアスパラギン酸などのアニオン性アミノ酸を含めて、任意の薬学的に許容される酸が挙げられる。本開示を説明する目的のために、有機酸はポリマー酸を含むと理解される。酸は、塩酸、リン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸、ボロン酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸またはスルホン酸などの無機酸も含むことができる。酸は、バッファーとして存在してもよい。

30

## 【0074】

本開示のための酸は、製剤中に組成物の約2%から約80%、約2%から約60%および約5%から約40%(w/w)として存在することができる。さらに、酸を約10%、約20%、約25%、約35%、約40%および約45%含む組成物が想定される。

40

## 【0075】

任意に、本開示の製剤は、酸化防止剤を含んでもよい。酸化防止剤の非限定例としては、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸二ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、チオグリセロール、チオソルビトール、チオカルバミド、チオ硫酸ナトリウム、チオ酢酸、システイン、メチオニン、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、パルミチン酸アスコルビル、ヒドロキノン、没食子酸プロピル、ノルジヒドロゲアイアレチン酸、ビタミンE(アルファ - トコフェロール)およびレシチンが挙げられる。好適な酸化防止剤は、微粉化没食子酸プロピル、微

50



粉化 B H A、微粉化 B H T、ビタミン E、アスコルビン酸、チオ硫酸ナトリウムおよびシステインである。酸化防止剤の濃度は、1～3% (w/w) である。

【0076】

本開示とともに用いる崩壊剤としては、デンプン、アルギン酸またはアンバーライト樹脂などの従来の崩壊剤を挙げることができ、クロスボビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよび大豆多糖類などのスーパー崩壊剤も含まれる。「スーパー崩壊剤」という用語は、当該分野において周知の用語であり、デンプンと比較してより低濃度、一般に2から4% w/w で有効な崩壊剤を意味する。

【0077】

本開示とともに用いる流動促進剤としては、コロイド状の二酸化ケイ素（ヒュームドシリカ）およびタルクなどの二酸化ケイ素が挙げられる。

【0078】

一実施形態において、本開示の製剤は、湿式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物（I）および賦形剤を含む。

【0079】

【表1】

構成成分		割合(%)
内側の顆粒 (Internal granular)	化合物(I)	40-60
	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 101)	15.0-37.4
	結合剤 (例えば、ポリビニルピロリドン(K30).001)	3.0-10.0
追加の顆粒	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102)	0.0-22.4
	崩壊剤 (例えば、クロスボビドン.001)	2.0-8.0
	流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001)	0.5-1.0
	滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001)	0.5-1.5

【0080】

別の実施形態において、本開示の製剤は、湿式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物（I）および賦形剤を含む。

【0081】

【表 2】

構成成分		割合(%)
内側の顆粒 (Internal granular)	化合物(I)	50-70
	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 101/105)	10.00-27.23
	結合剤 (例えば、ポリビニルピロリドン(K30).001)	3.0-10.0
追加の顆粒	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102)	0.00-17.23
	崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001)	2.0-8.0
	流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001)	0.5-1.0
	滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001)	0.5-1.5

10

## 【0082】

別の実施形態において、本開示の製剤は、湿式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物(I)および賦形剤を含む。

20

## 【0083】

【表 3】

構成成分		割合(%)
内側の顆粒 (Internal granular)	化合物(I)	60-80
	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 101/105)	10.0-23.43
	結合剤 (例えば、ポリビニルピロリドン(K30).001)	3.0-10.0
追加の顆粒	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102)	0.0-13.43
	崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001)	2.0-8.0
	流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001)	0.50-1.0
	滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001)	0.5-1.5

30

40

## 【0084】

フィラー：Avicel pH 101、102、105、201などを含むMCC；Celous（登録商標）；ラクトース、マンニトール、デキストロース、デンプンなどの糖類；またはリン酸水素ニカルシウム、リン酸三カルシウム、硫酸カルシウムなどの他の無機フィラーを使用することができる。

## 【0085】

各種溶媒が湿式造粒プロセスに使用できる。溶媒の非限定例としては、水、アルコール（例えば、エチルアルコール、イソプロパノール）またはそれらの混合物、特に、水と（1つまたは複数の）アルコールの混合物が挙げられる。

## 【0086】

50

一実施形態において、本開示の製剤は、乾式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物（Ⅰ）および賦形剤を含む。

【 0 0 8 7 】

【 表 4 】

構成成分		割合(%)
内側の顆粒 (Internal granular)	化合物(Ⅰ)	40-60
	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 101)	15.0-37.4
	崩壊剤 (例えば、クロスポビドン)	1.0-5.0
追加の顆粒	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102)	0.0-22.4
	崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001)	2.0-5.0
	流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001)	0.5-1.0
	滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001)	0.5-1.5

10

20

【 0 0 8 8 】

別の実施形態において、本開示の製剤は、乾式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物（Ⅰ）および賦形剤を含む。

【 0 0 8 9 】

【 表 5 】

構成成分		割合(%)
内側の顆粒 (Internal granular)	化合物(Ⅰ)	50-70
	フィラー/結合剤 (例えば、Avicel pH 101/105)	10.00-27.23
	崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001)	1.0-5.0
追加の顆粒	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102)	0.0-17.23
	崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001)	2.0-5.0
	流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001)	0.5-1.0
	滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001)	0.5-1.5

30

40

【 0 0 9 0 】

別の実施形態において、本開示の製剤は、乾式造粒プロセスによって作製され、以下の範囲で化合物（Ⅰ）および賦形剤を含む。

【 0 0 9 1 】

【表 6】

構成成分		割合(%)
内側の顆粒 (Internal granular)	化合物(I)	60-80
	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 101/105)	10.0-23.43
	崩壊剤 (例えば、クロスポビドン)	1.0-5.0
追加の顆粒	結合剤/フィラー (例えば、Avicel pH 102)	0.0-13.43
	崩壊剤 (例えば、クロスポビドン.001)	2.0-5.0
	流動促進剤 (例えば、Aerosil 200 PH.001)	0.5-1.0
	滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム PH.001)	0.5-1.5

10

## 【0092】

20

フィラー：Avicel pH 101、102、105、201などのMCC；Celous（登録商標）；ラクトース、マンニトール、デキストロース、デンプンなどの糖類；またはリン酸水素二カルシウム、リン酸三カルシウム、硫酸カルシウムなどの他の無機フィラーを使用できる。

## 【0093】

本開示の製剤を作製するために、以下に限定されるものではないが形態HA、A、B、CおよびD、もしくはそれらの混合物を含む任意の結晶形態の化合物（I）、その塩または溶媒和物（水和物を含む）が使用できる。化合物（I）は、製剤製造プロセス中において形態が変化しても、しなくてもよい。

## 【0094】

30

本開示とともに用いることができる滑沢剤の例は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ステアリン酸カルシウム、タルク、硬化植物油、グリセリルベヘネト、フマル酸ステアリルナトリウム、PEG 4000 / 6000、ラウリル硫酸ナトリウム、イソロイシン、安息香酸ナトリウムまたはヒュームドシリカである。

## 【0095】

本開示とともに以下のフィラーが使用できる：微結晶性セルロース（MCC）、例えば、AVICELタイプ（FMC Corp.）、このタイプの例として、Avicel PH 101、102、105、RC581もしくはRC591、EMCOCELタイプ（Mendell Corp.）またはELCEMAタイプ（Degussa）、ケイ化MCC（Prosolv-JRS pharma）などの共沈MCC、ラクトースとKolliidon 30およびKolliidon CLからなるLudipress（BASF）などの同時処理されたもの；糖類、糖アルコール、デンプンまたはデンプン誘導体などの炭水化物、例えば、スクロース、ラクトース、デキストロース、サッカロース、グルコース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、米デンプン、小麦デンプンもしくはアミロペクチン、リン酸三カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、酸化マグネシウムあるいは三ケイ酸マグネシウム。

40

## 【0096】

本開示とともに用いることができる適切な結合剤としては、ゼラチン、トラガカント、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、セルロースエーテル、例えば

50

、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースポリエチレングリコールまたはエチレンオキシドホモポリマー、特におよそ $2.0 \times 10^3$ から $1.0 \times 10^5$ の重合度および約 $1.0 \times 10^5$ から $5.0 \times 10^6$ の概算分子量を有し、例えば、名称POLYOX (Union Carbide) として知られている賦形剤、特におよそ1000の平均分子量およびおよそ500から2500の重合度を有するポリビニルピロリドンまたはポビドン、ならびにさらに寒天またはゼラチンも挙げられる。

【0097】

フィルムコーティングに使用できる適切なポリマーとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートエチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール系のもの、ポリ酢酸ビニル系のものまたはアクリル酸系のもの、例えば、Eudragit EPO、Eudragit RLおよびRS30、Eudragit L30D (Evonik) が可能である。

10

【0098】

本開示の製剤は、直接混合、直接圧縮、造粒、溶媒造粒 (solvent granulation)、湿式造粒、流動層造粒、(加熱) 溶融造粒、乾式造粒、ローラー圧縮、スラッグ打錠 (slugging)、凍結乾燥打錠 (freeze dried tableting)、湿式または乾式粒状化 (wet or dry aggregation)、ならびに押出球形化 (extrusion and spheronization) などの一般的な処理を用いて製造することができる。

【0099】

20

一実施形態において、本開示は、硬ゼラチンカプセル剤または弾性のある軟カプセル剤などのカプセル剤として製剤化される。あるいは、本開示は、錠剤または丸剤の形態である。こうした経口用固体製剤では、(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - {(S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドの量は、1 ~ 900 mg、2.5 ~ 600 mg、2.5 ~ 300 mg または 2.5 ~ 100 mg の範囲で存在してもよく、10 mg、50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg および 600 mg などの好適な例が含まれる。

【0100】

本開示の経口用固体製剤は、アポトーシスタンパク質の阻害に関連する疾患を治療するために投与できる。アポトーシスタンパク質は、癌細胞のアポトーシス性の細胞死を防ぐ。

30

【0101】

本開示の製剤において、(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - {(S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドの正確な投与レジメンは、患者の状態および要件を考慮して当業者が決定することができる。例えば、本開示は、毎日、1日おき、または週1回の投与が考えられる。

【0102】

以下の実施例において本発明がさらに記載される。以下の非限定的実施例は、本発明を例示するものであり、添付の特許請求の範囲を限定するものと解釈されてはならない。

40

【実施例1】

【0103】

下の表1は、10 mg の (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - {(S) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドを含む錠剤を示す。

【0104】

## 【表 7】

表1: 10mgのフィルムコーティングされた錠剤(FTC)の組成

構成成分	単位あたりの コア組成物 [%]	単位あたりの コア組成物 [mg/単位]	機能
(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2- {(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)- チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1- イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチル アミノ-プロピオンアミド*	3.57	10.177	活性成分
リン酸二カルシウム	42.11	120.0	フィラー
微結晶性セルロース	49.54	141.193	フィラー/結合剤
ポリビニルピロリドン XL	2.28	6.5	崩壊剤
Aerosil 200	1.0	2.85	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	1.5	4.28	滑沢剤
コアの重量		285	
Opadry プレミックスホワイト		10	フィルム形成剤
精製水 <sup>1</sup>	十分量	十分量	溶媒
製剤の重量		295	

\* (S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドは、1.77%の化学量的な水を含む半水和物である。(無水物ベースで純度98.23%)

<sup>1</sup> コーティング時に除去される

## 【0105】

平均溶解プロファイルが図17に示される。

## 【0106】

微結晶性セルロース、マンニトール、リン酸二カルシウムおよび噴霧乾燥されたラクトースなどの直接圧縮可能な賦形剤を、(ポリビニルピロリドン (pyrrolidone) XL、デンプンなどの) 崩壊剤、滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウム) および流動促進剤 (コロイド状の二酸化シリコン) と組み合わせて使用した 10 mg 錠剤の製造に直接圧縮法が利用される。薬物含有量は、7%から最大36%まで変化する。

## 【0107】

マンニトールを含む製剤では高い排出力が認められる。この問題は、マンニトールをリン酸二カルシウムまたはラクトースに代えること、および薬物含有量を減らすことによって解決される。場合によって、通常潤滑が不十分で流動が悪いことに関連する付着および圧縮力の大きな変化が認められる。これは、薬物含有量を減らすことによって解決できる。

## 【実施例 2】

## 【0108】

下の表2は、50 mg の (S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドを含む錠剤を示す

。

【 0 1 0 9 】

【 表 8 】

表2: 50mgのフィルムコーティングされた錠剤(FTC)の組成

構成成分	単位あたりの コア組成物 [%]	単位あたりの コア組成物 [mg/単位]	機能
(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2- {(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)- チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1- イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチル アミノ-プロピオンアミド *	17.854	50.885	活性成分
リン酸二カルシウム	35.087	100.0	フィラー
微結晶性セルロース	42.265	120.455	フィラー/結合剤
ポリビニルピロリドン XL	2.281	6.50	崩壊剤
Aerosil 200	1.004	2.86	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	1.509	4.30	滑沢剤
コアの重量		285	
Opadry プレミックスホワイト		10	フィルム形成剤
精製水 <sup>1</sup>	十分量	十分量	溶媒
製剤の重量		295	

\* (S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドは、1.77%の化学量的な水を含む半水和物である。(無水物ベースで純度98.23%)

<sup>1</sup> コーティング時に除去される

【 0 1 1 0 】

微結晶性セルロース、マンニトール、リン酸二カルシウムおよび噴霧乾燥されたラクトースなどの直接圧縮可能な賦形剤を、(ポリビニルピロリドン (pyrrolidone) XL、デンプンなどの) 崩壊剤、滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウム) および流動促進剤 (コロイド状の二酸化シリコン) と組み合わせて使用した 50 mg 錠剤の製造に直接圧縮法が利用される。薬物含有量は、7% から最大 36% まで変化する。

【 0 1 1 1 】

マンニトールを含む製剤では高い排出力が認められる。この問題は、マンニトールをリン酸二カルシウムまたはラクトースに代えること、および薬物含有量を減らすことによって解決される。場合によって、通常潤滑が不十分で流動が悪いことに関連する付着および圧縮力の大きな変化が認められる。これは、薬物含有量を減らすことによって解決できる。

【 0 1 1 2 】

平均溶解プロファイルが図 17 に示される。

【 実施例 3 】

【 0 1 1 3 】

表 3 は、300 mg の (S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2

10

20

30

40

50

- [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドを含む錠剤を示す。

【 0 1 1 4 】

【 表 9 】

表3: 300mgのフィルムコーティングされた錠剤(FTC)の組成

構成成分	単位あたりの コア組成物 [%]	単位あたりの コア組成物 [mg/単位]	機能
(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2- {(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイ ル)-チアゾール-2-イル]-ピロリ ジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)- 2-メチルアミノ-プロピオンア ミド *	50.87	305.2	活性成分
Avicel PH101	36.55	219.3	フィラー/結合剤
ポリビニルピロリドンK30 PH	5.50	33.00	結合剤
精製水 <sup>1</sup>	十分量	十分量	造粒溶媒
ポリビニルポリピロリドン XL	5.00	30.00	崩壊剤
Aerosil 200	0.58	3.500	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	1.50	9.000	滑沢剤
コアの重量		600	
Opadry プレミックスホワイト		19	フィルム形成剤
精製水 <sup>2</sup>	十分量	十分量	溶媒
製剤の重量		619	

\* (S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドは、1.77%の化学量的な水を含有する半水和物である。(無水物ベースで純度98.23%)

<sup>1</sup> コーティング時に除去される

【 0 1 1 5 】

平均溶解プロファイルが図 1 7 に示される。

【 0 1 1 6 】

10 および 50 mg 製剤の開発の経験に基づいて、さらに高い含有量 (strength) (例えば、250 mg) を開発するために、ローラー圧縮プロセスをシミュレートすることによって単一の打錠機でいくつかの圧縮シミュレーション試験を行う。加工可能性を評価するために、フィラーとして微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、リン酸ニカルシウムおよびマンニトールならびに結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース、Kolli-don VA 64 などの賦形剤を組み合わせ使用していくつかの試験を行う。薬物含有量が約 30 % でも、流動が悪い、付着、圧縮が不十分というようないくつかの問題が認め



られる。こうした問題は、賦形剤の質的または量的な変動によっては解決できなかった。より大きな表面積（よって、より大きな接着領域）を有する粉碎された原薬は、粉碎すると加工可能な粒子を示すより堅固な圧縮体／粒状体をもたらすことになるであろうが、大幅な改善は見られない。こうした圧縮シミュレーション結果は予想外である。錠剤のサイズが大幅に増加されることになり、特に、臨床試験において複数の錠剤の摂取が計画される場合に被験者にとって不都合であろうことから、薬物含有量を30%未満に低下させる試みはなされなかった。

【0117】

製造の技術的課題は、首尾良く解決され、湿式造粒および／または乾式造粒プロセスを使用することによって、さらに高薬物含有量（40% w/w超、50% w/w超、60% w/w超、70% w/w超または80% w/w超）が得られる。湿式造粒法では、従来の賦形剤および造粒溶媒を特に選択および調節することにより高薬物含有量（例えば、50% w/w）で高有効成分含量が可能である。

10

【実施例4】

【0118】

下の表4は、500mgの(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、フィルムコーティングされてもよいだろう。

20

【0119】

## 【表 10】

表4 500mg錠剤の組成

構成成分	単位あたりの コア組成物 [%]	単位あたりの コア組成物 [mg/単位]	機能
(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2- {(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイ ル)-チアゾール-2-イル]-ピロリ ジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)- 2-メチルアミノ-プロピオンア ミド *	50.89	508.9	活性成分
Avicel PH101	36.53	365.27	フィラー/結合剤
ポリビニルピロリドン K30 PH	5.50	55.0	結合剤
精製水 <sup>1</sup>	十分量	十分量	造粒溶媒
ポリビニルポリピロリドン XL	5.00	50.0	崩壊剤
Aerosil 200	0.58	5.83	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	1.50	15.0	滑沢剤
コアの重量		1000	

\* (S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドは、1.77%の化学量的な水を含む半水和物である。(無水物ベースで純度98.23%)

<sup>1</sup> コーティング時に除去される

## 【0120】

平均溶解プロファイルが図18に示される。

## 【実施例5】

## 【0121】

下の表5は、300mgの(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキームBに示される湿式造粒によって作製される。

## 【0122】

10

20

30

40

## 【表 1 1】

表5

構成成分		割合*(%)	錠剤あたりの量 (mg)
内側の顆粒 (Internal granular)	化合物(I)	50.0	300.0
	Avicel pH 101	27.4	164.4
	ポリビニルピロリドン (K30).001	5.50	33.0
追加の顆粒**	Avicel pH 102	10.0	60.0
	クロスポビドン.001	5.50	33.0
	Aerosil 200 PH.001	0.60	3.60
	ステアリン酸マグネシ ウム PH.001	1.00	6.00
Opadry 18296ホワイト.001		任意	任意
合計		100.0	600.0

\* 注: コーティングされていない錠剤の割合

\*\* 重量は固有の顆粒の収率に従って調節された

\*\*\* 合計の錠剤重量=600mg

10

20

## 【実施例 6】

## 【0 1 2 3】

下の表 6 は、4 0 0 m g の ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキーム B に示される湿式造粒によって作製される。

## 【0 1 2 4】

30

## 【表 1 2】

表6

構成成分		割合* (%)	錠剤あたりの量 (mg)
内側の顆粒 (Internal granular)	化合物(I)	61.54	400.0
	Avicel pH 101/105	17.23	112.0
	ポリビニルピロリドン (K30).001	5.08	33.02
追加の顆粒**	Avicel pH 102	10.00	65.0
	クロスポビドン.001	4.62	30.03
	Aerosil 200 PH.001	0.53	3.45
	ステアリン酸マグネシウム PH.001	1.00	6.50
Opadry 18296ホワイト.001		任意	任意
合計		100.0	650.0

\* 注: コーティングされていない錠剤の割合

\*\* 重量は固有の顆粒の収率に従って調節された

\*\*\* 合計の錠剤重量=650 mg

## 【実施例 7】

## 【0 1 2 5】

下の表 7 は、5 0 0 m g の ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキーム B に示される湿式造粒によって作製される。

## 【0 1 2 6】

10

20

30

【表 1 3】

表7

構成成分		割合*(%)	錠剤あたりの量 (mg)
内側の顆粒 (Internal granular)	化合物(I)	66.67	500.0
	Avicel pH 101/105	14.97	112.3
	ポリビニルピロリドン (K30).001	4.40	33.0
追加の顆粒**	Avicel pH 102	8.46	63.45
	クロスポビドン.001	4.0	30.0
	Aerosil 200 PH.001	0.50	3.75
	ステアリン酸マグネシ ウム PH.001	1.00	7.50
Opadry 18296ホワイト.001		任意	任意
合計		100.0	750.0

\* 注: コーティングされていない錠剤の割合

\*\* 重量は固有の顆粒の収率に従って調節される

\*\*\* 合計の錠剤重量=750 mg

10

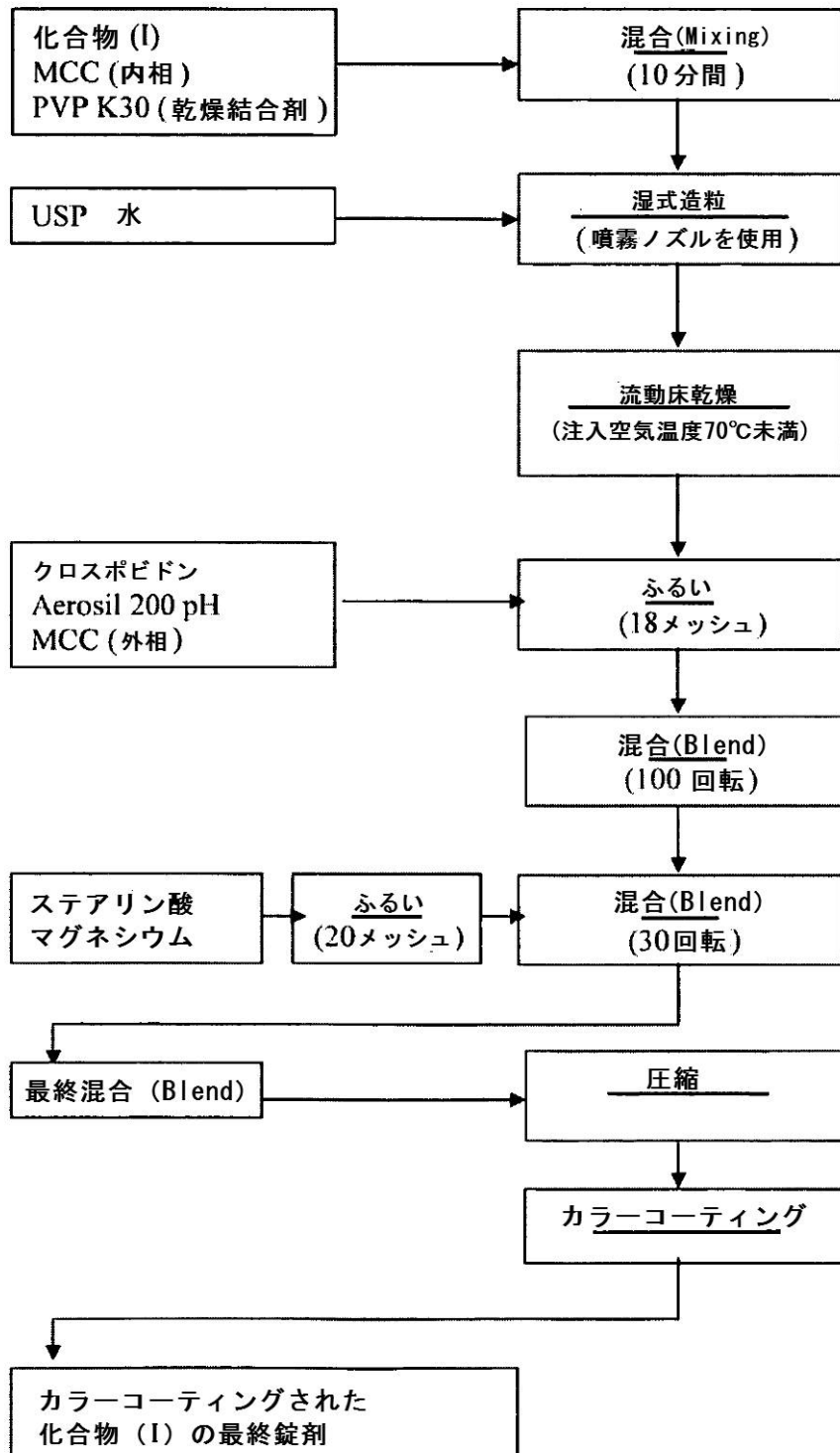
20

【 0 1 2 7 】

## 【化 4】

スキーム B

湿式造粒, 300mg, 400mg, 及び500mg 錠剤の製造



## 【実施例 8】

## 【0128】

下の表 8 は、300mg の (S) - N - ( (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキーム C に示

10

20

30

40

50

される乾式造粒によって作製される。

【 0 1 2 9 】

【 表 1 4 】

表8

構成成分		割合*(%)	錠剤あたりの量 (mg)
内側の顆粒*** (Internal granular)	化合物(I)	50.0	300.0
	Avicel pH 101	33.2	199.2
	クロスポビドン	2.2	13.2
追加の顆粒**	Avicel pH 102	10.0	60.0
	クロスポビドン.001	3.0	18.0
	Aerosil 200 PH.001	0.60	3.60
	ステアリン酸マグネシウム PH.001	1.00	6.00
Opadry 18296ホワイト.001		任意	任意
合計		100.0	600.0

\* 注: コーティングされていない錠剤の割合

\*\* 重量は固有の顆粒の収率に従って調節された

\*\*\* 付着の問題がある場合、固有の造粒段階において、ステアリン酸マグネシウム、PRUVなどの滑沢剤が添加される

10

20

【 実施例 9 】

【 0 1 3 0 】

下の表 9 は、4 0 0 m g の ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { ( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル ) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキーム C に示される乾式造粒によって作製される。

30

【 0 1 3 1 】

## 【表 15】

表9

構成成分		割合* (%)	錠剤あたりの量 (mg)
内側の顆粒 *** (Internal granular)	化合物(I)	61.54	400.0
	Avicel pH 101/105	21.66	140.8
	クロスボビドン.001	2.2	14.3
追加の顆粒**	Avicel pH 102	10.00	65.0
	クロスボビドン.001	3.0	19.5
	Aerosil 200 PH.001	0.60	3.90
	ステアリン酸マグネシウム PH.001	1.00	6.50
Opadry 18296ホワイト.001		任意	任意
合計		100.0	650.0

\* 注: コーティングされていない錠剤の割合

\*\* 重量は固有の顆粒の収率に従って調節された

\*\*\* 付着の問題がある場合、固有の造粒段階において、ステアリン酸マグネシウム、PRUVなどの滑沢剤が添加される

## 【実施例 10】

## 【0132】

下の表10は、500mgの(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミドを含む錠剤を示す。錠剤は、任意にフィルムコーティングされてもよいだろう。錠剤は、スキームCに示される乾式造粒によって作製される。

## 【0133】

10

20

30



## 【表 1 6】

表10

構成成分		割合 <sup>*</sup> (%)	錠剤あたりの量 (mg)
内側の顆粒 (Internal granular)	化合物(I)	66.67	500.0
	Avicel pH 101/105	18.07	135.5
	クロスポビドン	2.2	16.5
追加の顆粒 <sup>**</sup>	Avicel pH 102	8.46	63.5
	クロスポビドン.001	3.0	22.5
	Aerosil 200 PH.001	0.6	4.50
	ステアリン酸マグネシ ウム PH.001	1.00	7.50
Opadry 18296ホワイト.001		任意	任意
合計		100.0	750.0

<sup>\*</sup> 注: コーティングされていない錠剤の割合

<sup>\*\*</sup> 重量は固有の顆粒の収率に従って調節された

<sup>\*\*\*</sup> 付着の問題がある場合、固有の造粒段階において、ステアリン酸マグネシウム、PRUVなどの滑沢剤が添加される

10

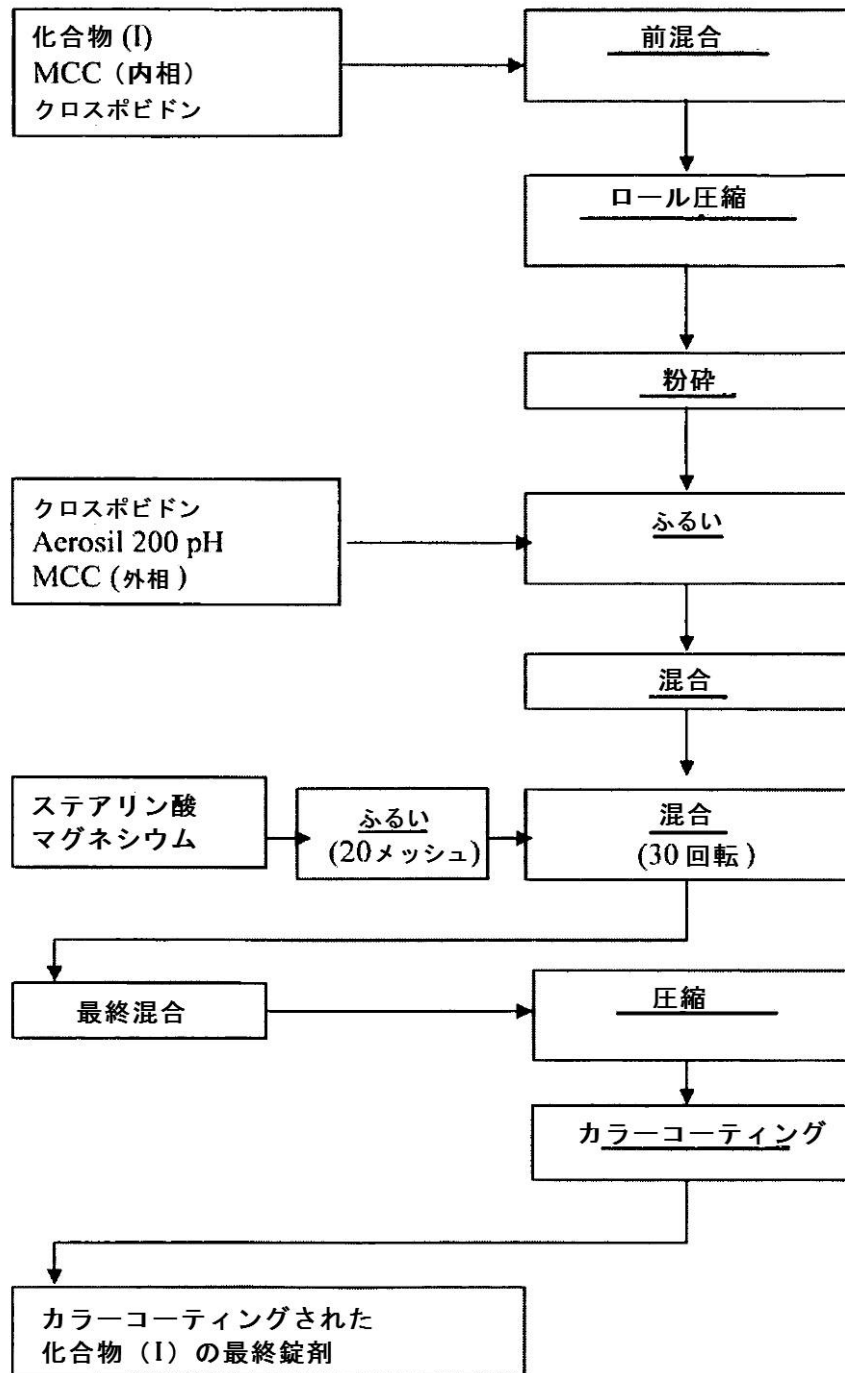
20

## 【 0 1 3 4 】

## 【化 5】

スキーム C

乾式造粒, 300mg, 400mg, 及び 500mg 錠剤の製造



## 【実施例 11】

## 【0135】

化合物 (I) および形態 H<sub>A</sub> の化合物 (I) は、一般スキーム A に従って作製され、以下に詳述するとおりである。さまざまな化合物の表記は、スキーム A において見い出せる。

## 【0136】

B 2 から B 4

2.7 g の 2 - (S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - ピロリジン - 2 - イル) -

10

20

30

40

50

チアゾール - 4 - カルボン酸 (B 1)、9.7 g の N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩および 15.7 g の N, N - ジメチルホルムアミドを 1 - L の Argonaut 反応器に入れる。懸濁液を  $24 \pm 3$  において 20 分間加温して均質の溶液を得る。内容物を 15 分かけて  $20 \pm 3$  に冷やし、その後、35 g のトリエチルアミンを  $20 \pm 3$  において 15 分かけて容器に加えて淡褐色の懸濁液を得る。69 g の 1 - プロピルリン酸環式無水物 / 酢酸エチル溶液 (50 重量%) を  $20 \pm 3$  において 30 分かけて容器に加える。スラリーを  $20 \pm 3$  で 30 分間攪拌する。工程内管理 (Process Steering Control) # 1 に合格したら、200 g の水を  $20 \pm 3$  において 20 分かけて容器にゆっくりと加えて均質の溶液を得る。360 g のトルエンを容器に加え、この混合物を  $20 \pm 3$  において 15 分間攪拌する。下部水層およびくず層を捨てる。1 g 重炭酸ナトリウムの 100 g 水の溶液で上部有機層を洗浄する。下部水層を捨てる。総量 200 g の水で上部有機層を 2 回洗浄する。 $60 \pm 3$  ( $10 \text{ mbar}$ ) においてトルエン抽出物を濃縮して粘性のある油 (約 36 g) にする。 $60 \pm 3$  ( $10 \text{ mbar}$ ) において総量 66 g のトルエンで残留物を 2 回洗い流して、黄褐色の粘性のある油として 33.5 g の (S) - 2 - [4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - チアゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸の tert - ブチルエステル (B 2) を得る。90 g のトルエンを容器に加える。 $60 \pm 5$  ( $10 \text{ mbar}$ ) においてその内容物からトルエン (約 11.5 g) を蒸留して 112 g の B 2 / トルエン溶液 (約 25 重量%) を得る。PSC # 2 および含水量 (KF、 $\text{H}_2\text{O} < 0.1\%$ ) が合格したら、その後の B 4 調製のために B 2 / トルエン溶液 (約 25 重量%) を集める。

10

20

## 【0137】

B 2 から B 4

酢酸溶液の調製：

窒素により不活性化された 500 mL の丸底のものに 156.9 g の水および 39.2 g の氷酢酸を入れる。この溶液を 5 分間攪拌し、必要とされるまで保管する。

## 【0138】

B 2 の B 3 との反応：

窒素パージ、冷浴、上部攪拌および内部温度プローブを備えた 0.5 L の 4 口フラスコに予め生成された 109.8 g の B 2 の 329.3 g トルエンの溶液を入れる。この溶液を  $-10 \pm 5$  に冷やす。386 g の B 3 溶液 (1.0 M THF 溶液) を 2.0 時間かけて加えて  $-10 \pm 5$  に維持する。フラスコの内容物を  $-10 \pm 5$  において 1.0 時間攪拌する。119.6 g の 20 重量% 酢酸水溶液を 0.5 時間かけて入れる。次に、176 g の 20 重量% 酢酸水溶液を 1.5 時間かけて入れて  $-10 \pm 5$  に維持する。200 g の水を 0.5 時間かけて入れて  $-10 \pm 5$  の間の温度に維持する。この相を 1 時間攪拌する。このバッチを 0.5 時間かけて  $25 \pm 3$  に加温する。攪拌を止め、相を分離させる。下部水層を除去する。200 g の水を入れる。この相を 5 分間攪拌する。攪拌を止め、相を分離させる。下部水層を除去する。200 g の水を入れる。この相を 5 分間攪拌する。攪拌を止め、相を分離させる。下部水層を除去する。全体積が 500 mL になるように有機層を濃縮する。435 g の酢酸イソプロピルを加える。全体積が 500 mL になるように有機層を濃縮する。435 g の酢酸イソプロピルを加える。全体積が 500 mL になるように有機層を濃縮する。得られた溶液を直接に以下の段階に使用する。

30

40

## 【0139】

B 4 から B 5

窒素により不活性化され、攪拌子および氷浴を備えた 0.5 L の丸底フラスコに 192.0 g のイソプロパノールを入れる。このバッチを  $10 \pm 3$  に冷やし、減圧によって 48.4 g の HCl ガス (シリンダー重量の差によって計量される) を入れる。 $10 \pm 3$  においてこの溶液を 15 分間攪拌し、このバッチを  $20 \pm 3$  に加温する。陰圧の場合は窒素により、大気圧より大きい場合は捕集管に溶液を出す。

## 【0140】

B 5 の生成

50

窒素パージ、冷浴、上部攪拌および内部温度プローブを備えた別の 0.5 L の 4 口フラスコに予め生成された 55.0 g の B 4 の 231.0 g トルエンおよび酢酸イソプロピルの溶液を入れ、内部温度を  $27 \pm 3$  にまで上げる。予め生成された 168 g の 5.5 M HCl イソプロパノール溶液を 10 分間かけて加えて  $27 \pm 3$  に維持する。フラスコの内容物を  $27 \pm 3$  において 5.5 時間攪拌する。反応混合物を  $20 \pm 5$  に冷やし、100 ~ 120 mbar (ジャケット温度 35 ~ 45) において全体積が 250 mL になるように混合物を濃縮する。217.0 g の酢酸イソプロピルを加える。全体積が 250 mL になるように有機層を濃縮する (100 ~ 120 mbar、ジャケット温度 35 ~ 45)。217.0 g の酢酸イソプロピルを加える。得られた固体をろ過し、130.0 g の酢酸イソプロピルで洗浄する。この固体を  $80 \pm 3$  の乾燥機に 8 時間入れて 40.1 g の B 5 を得る。

#### 【0141】

B 5 から B 6

2 L の Argonaut 反応器にトルエンおよび iPrOAc (合計の 8.67 重量%) を含有する 67.98 g (200 mmol) の B 5、水 5.01% を含有する 75.70 g の Z5a (210 mmol)、60.9 g の DMT-MM (220 mmol)、および 700 mL (631.4 g) の酢酸エチルを入れる。この懸濁液を攪拌し、 $-1 \pm 3$  に冷やし、温度を  $-1 \pm 3$  に維持しながら 50.6 g (0.5 mol) の N-メチルモルホリンを 40 分かけてゆっくりと加える。 $-1 \pm 3$  において 30 分間攪拌し、保持し、その後、 $19 \pm 3$  に加温し、3.5 時間この温度において保持する (hold)。工程内管理用にサンプルを採る。PSC に合格したら、300 g の水および 300 mL (270.6 g) の酢酸エチルを、温度を  $20 \pm 3$  に維持しながらゆっくりと加える。 $20 \pm 3$  において 30 分間攪拌し、その後、2 層に分離させる。この有機相中に B 6 があるためこの上層をとっておく。この有機層を 250 mL (260 g) の 1 N NaOH 溶液で洗浄する。下層 (水層) を分ける。250 mL (254.6 g) の 2 N HCl 溶液を上層に加え、15 分間攪拌する。下層を分ける。250 mL (286.6 g) の鹼水を加える。上層におよび 15 分間攪拌する。下層を分け、フラスコに 200 mL 残るように 30、735 mm の減圧下で有機層を蒸発させる。300 mL (270.6 g) の酢酸エチルを加え、フラスコに残る残留物が 400 ~ 500 mL になるように 30、735 mm の減圧下で有機層を蒸発させる。これは、次の段階で直接使用される。

#### 【0142】

B 6 から B 7 (化合物 (I))

2 L の Argonaut 反応器に 120 g (20 mmol) 粗製 B 6 の 360.8 g (400 mL) 酢酸エチルの溶液を入れる。この溶液を  $45 \pm 3$  に加熱し、温度を  $45 \pm 3$  に維持しながら 109.1 g (120 mL) の HCl (5 ~ 6 N) のイソプロピルアルコール溶液を 30 分かけてゆっくりと加える。 $45 \pm 3$  において 2 時間攪拌し、保持する。工程内管理用にサンプルを採る。PSC に合格したら、反応混合物を  $18 \pm 3$  に冷やす。この溶液を、82.9 g 炭酸カリウムの 500 g 水の溶液の入った 2 L の Argonaut 反応器に温度を  $5 \pm 3$  に維持しながらゆっくりと加える。 $5 \pm 3$  において 30 分間攪拌し、451 g (500 mL) の酢酸エチルを加える。この溶液を  $20 \pm 3$  に加温し、この温度で 1 時間保持する。2 層に分離させる。有機相中に B 7 があるためこの上層をとっておく。有機層を 286.6 g (250 mL) の鹼水で洗浄する。下層 (水層) を分ける。上部有機層を 500 mL になるように 30 の減圧下で濃縮する。温度を  $30 \pm 3$  に維持しながら 1368 g (2 L) のヘプタンをゆっくりと加える。この懸濁液を  $18 \pm 3$  に冷やし、 $18 \pm 3$  で 1 時間保持する。固体をろ過し、136 g (200 mL) の octastat を含有するヘプタンで洗浄する。この固体を 45 の乾燥機内で 16 時間乾燥して 80% の収率で 80 g の B 7 を得る。

#### 【0143】

B 7 から形態 H<sub>A</sub> の化合物 (I)

2 L の Argonaut 反応器に 78.0 g の B 7 および 616.2 g (780 mL)

のエタノール（200ブルーフ）を入れる。この溶液を $30 \pm 3$  に加熱し、100 gの水を加える。この溶液をろ過し、その後、温度を $30 \pm 3$  に維持しながら1750 gの水を40分かけてゆっくりと加える。この懸濁液を $18 \pm 3$  に冷やし、この温度で2時間保持する。固体をろ過し、この固体を60 mLの20%エタノール水溶液で洗浄する。この固体を45、25 mbarの乾燥機内で16時間乾燥し、90%の収率で72 gの形態 $H_A$ の化合物（I）を得る。

【実施例12】

【0144】

周囲温度における平衡（Equalibration）

多くの異なる溶媒とともに選別が行われる。実施例11で生成される形態 $H_A$ の化合物（I）約50～60 mgを周囲温度において少なくとも24時間、1 mLの各溶媒で平衡化する。固体が溶解する場合、スラリーが得られるまで、さらに形態 $H_A$ の化合物（I）を加える。この平衡化したスラリーをろ過し、固体を10分間開放空気中で乾燥する。形態Aは、以下に詳述するとおり特定の溶媒を使用して生成する。

10

【0145】

【表17】

溶媒	XRDP	注釈
アセトン	+	形態A
アセトニトリル	+	形態A
無水エタノール	+	形態A
酢酸エチル	+	形態A
メタノール	+	形態A
メチルイソブチルケトン	+	形態A

20

意味

「+」：変化が検出された

【実施例13】

【0146】

30

50における平衡

多くの異なる溶媒とともに選別を行う。実施例11で生成される形態 $H_A$ の化合物（I）約50～60 mgを50において少なくとも24時間、1 mLの各溶媒で平衡化する。固体が溶解する場合、スラリーが得られるまで、さらに形態 $H_A$ の化合物（I）を加える。この平衡化したスラリーをろ過し、固体を10分間開放空気中で乾燥する。形態AおよびBは、以下に詳述するとおり特定の溶媒を使用して生成する。

【0147】

【表 18】

溶媒	XRDP	DSC および/または TGA	注釈
アセトン	+		形態 A
アセトニトリル	+		形態 A
無水エタノール	+		形態 A
酢酸エチル	+		形態 A
ヘプタン	+		形態 B
プロパン-2-オール	+		形態 A
メタノール	+		形態 A
メチルイソブチルケトン	+		形態 A
酢酸イソプロピル	+		形態 A
メチル tert-ブチルエーテル	+	別のサンプルについて 1373-118-6_eq_MtBE: 147.45°C 150.8(外部、ピーク頂点) 154.2°C / 0.24%	形態 A

10

20

意味

「+」： 変化が検出された

## 【実施例 14】

## 【0148】

周囲温度における蒸発による結晶化

実施例 12 の平衡化したスラリーをろ過し、ろ過された透明な溶液を周囲温度にそのまま置いて溶媒を蒸発させる。形態 A を酢酸エチルにより生成する。

## 【実施例 15】

## 【0149】

高温の飽和溶液からの結晶化

60 において濃縮された ( $> 50 \text{ mg/mL}$ ) または飽和した溶液をろ過し、その後、4 まで冷やす。沈殿物をろ過し、空気乾燥し、調べる。形態 B、C または D を以下に詳述するとおりの特定の溶媒により生成する。

## 【0150】

30

【表 19】

溶媒	XRDP	DSC および/または TGA	注釈
アセトン	+	空気乾燥後: 127.7°C(概数) 154.4°C / 0.04%	溶媒和物、65°Cで減圧乾燥すると D に変わる
アセトニトリル	+	149.5°C 151.6°C(外部、ピーク頂点) 154.2°C / 0.05%	形態 C
酢酸エチル	+	141.9°C 147.5°C(外部、ピーク頂点) 153.0°C / 0.8%	溶媒和物、65°Cで減圧乾燥すると D に変わる
メチルイソブチルケトン	+	153.8°C / 0.2%	形態 B

意味

「+」： 変化が検出された

## 【実施例 16】

## 【0151】

貧溶媒を添加することによる沈殿

さまざまな溶媒の組合せを試験する。溶解度が高い媒体に形態 H<sub>A</sub> の化合物 (I) を溶解し、化合物 (I) が極めて不溶性の溶媒を加える。それぞれの沈殿物をろ過し、その固体を開放空气中で 10 分間乾燥する。形態 A または D を以下に詳述するとおりの特定の溶媒の組合せにより生成する。

## 【0152】

## 【表 20】

溶媒	非溶媒 (溶媒に対する 体積比)	XRDP	DSC および/または TGA	注釈
アセトン	ヘプタン(7)	+	143.0°C 148.8°C(外部、ピーク頂点) 153.7°C / 0.3%	形態 A
酢酸エチル	ヘプタン(3)	+	139.6°C 146.6°C(外部、ピーク頂点) 154.7°C / 0.07%	形態 A
テトラヒドロフラン	ヘプタン(3)	+	144.2°C 146.9°C(外部、ピーク頂点) 154.2°C / 0.5%	溶媒和物、65°Cで減圧乾燥すると形態 D に変わる

意味

「+」： 変化が検出された

## 【実施例 17】

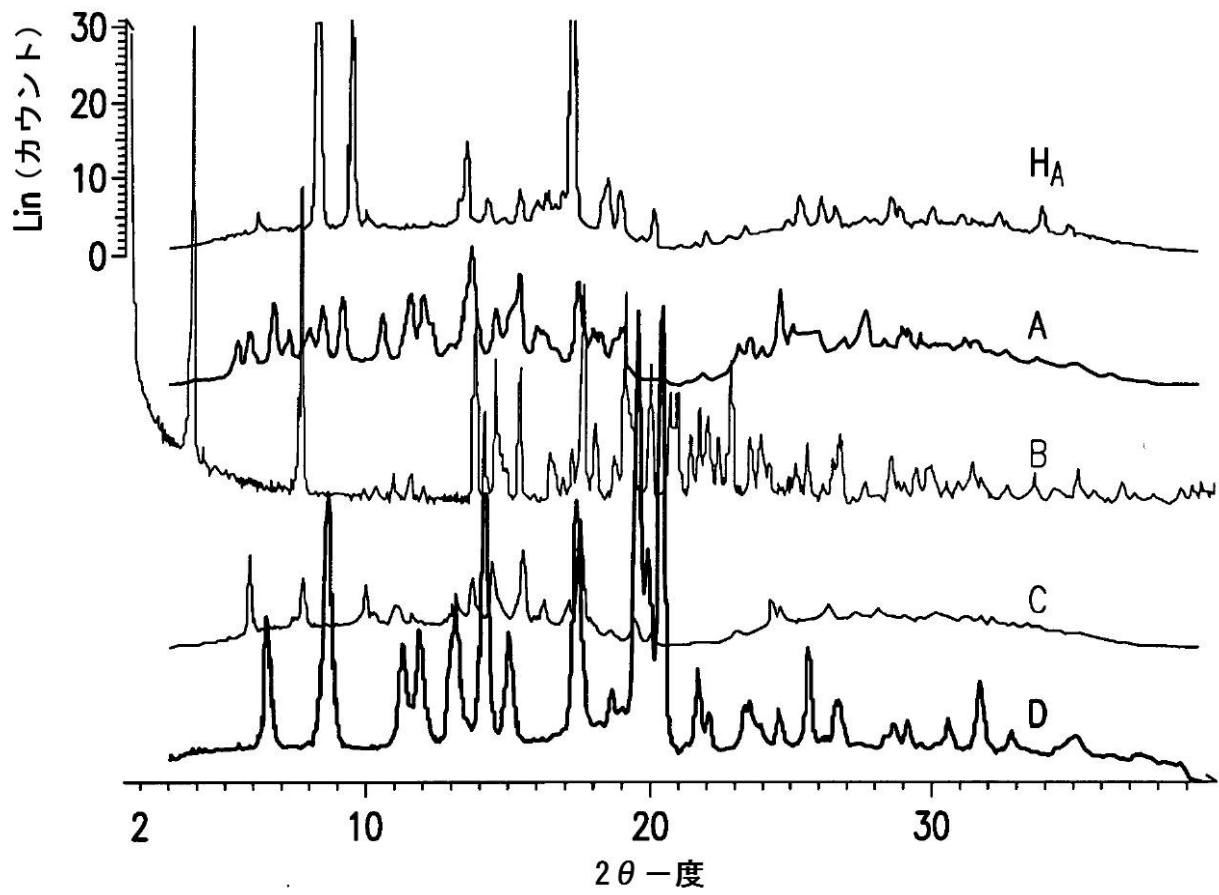
## 【 0 1 5 3 】

実施例 1 1 ~ 1 6 において得られる結晶形態 H A、A、B、C および D を以下のさまざまな標準的な方法により分析する：X P R D、D S C、T G A、顕微鏡法。水収着および脱離も調査する。その結果を図 1 ~ 1 6 に示す。

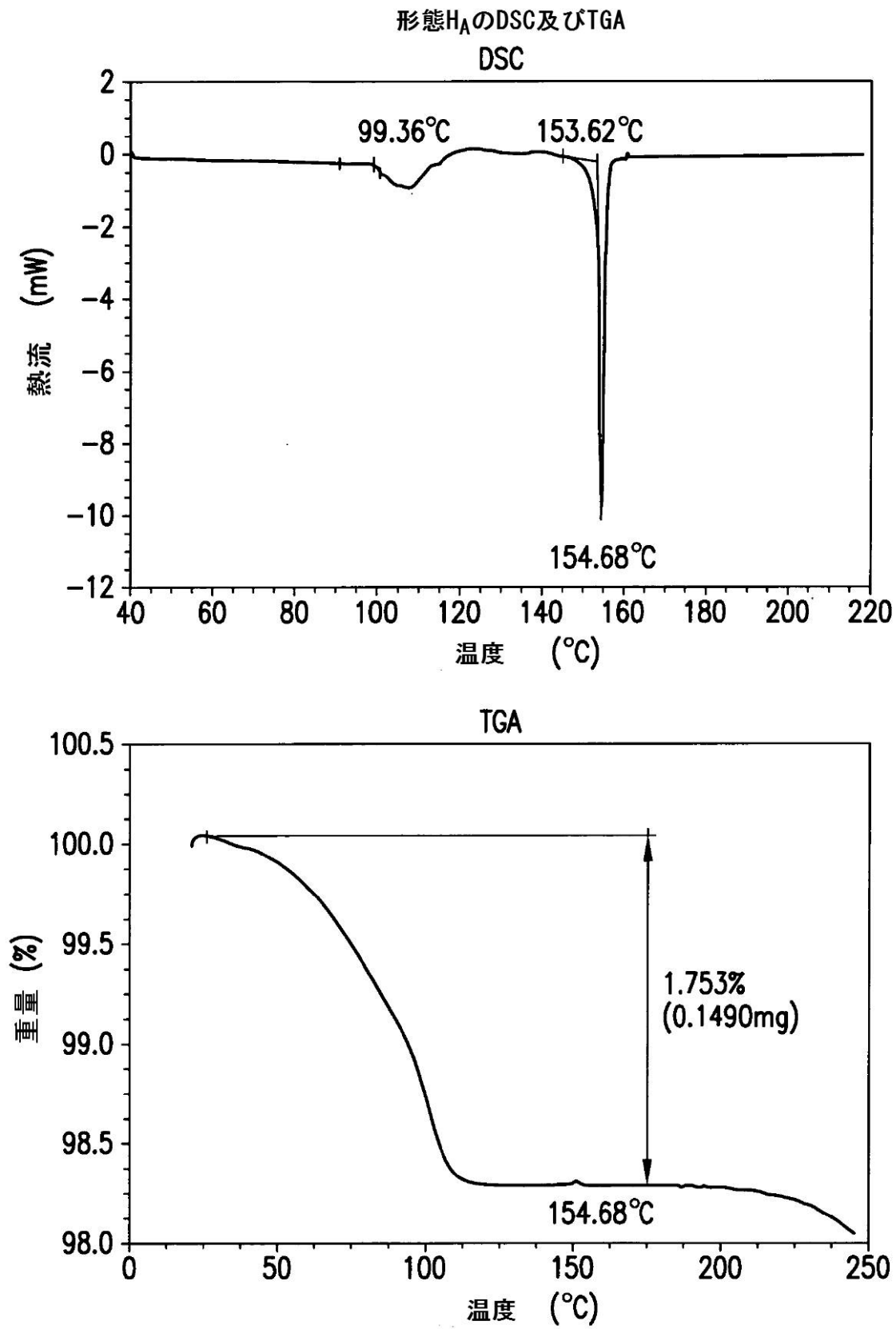


【図 1】

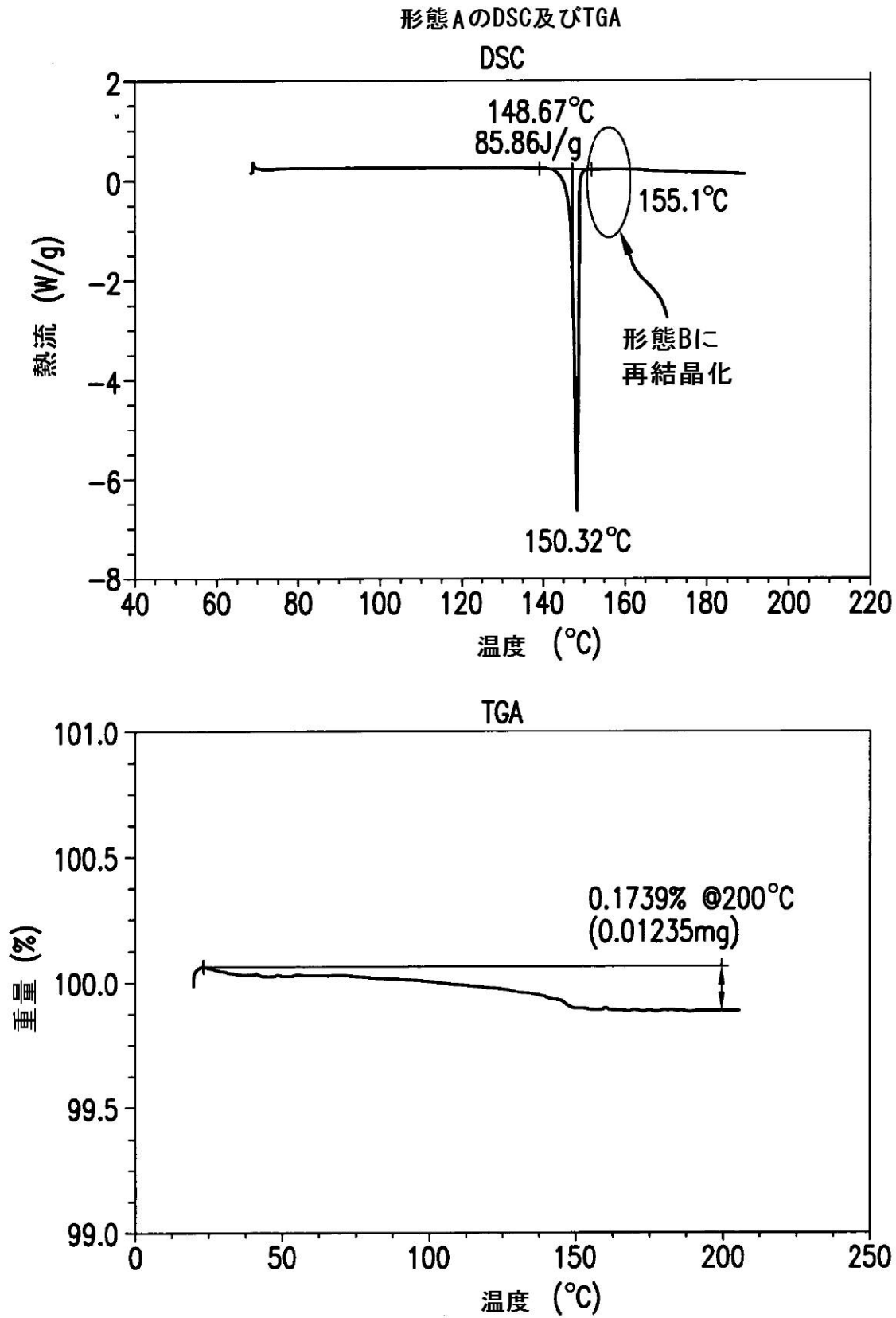
## XRPD



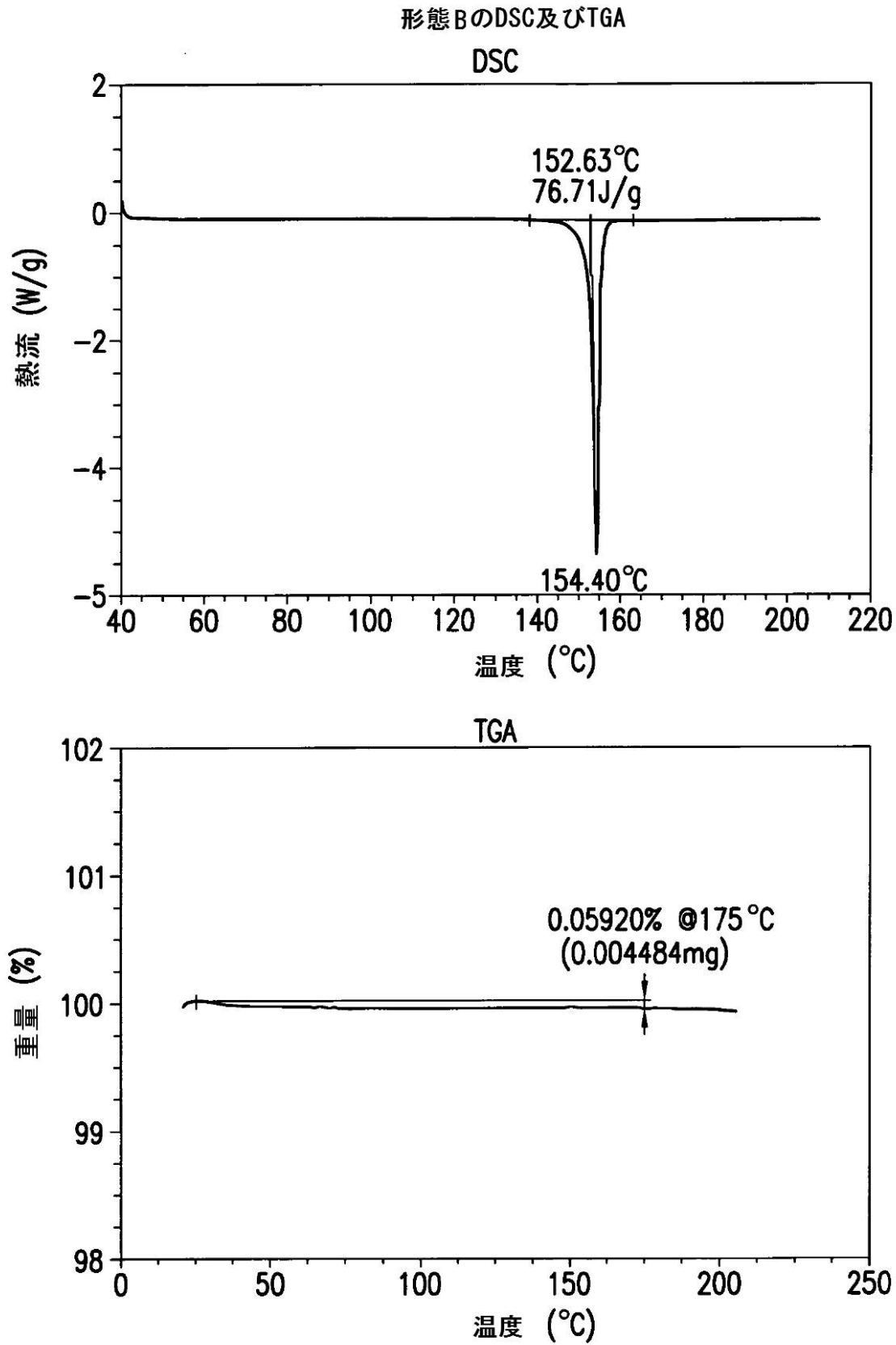
【 図 2 】



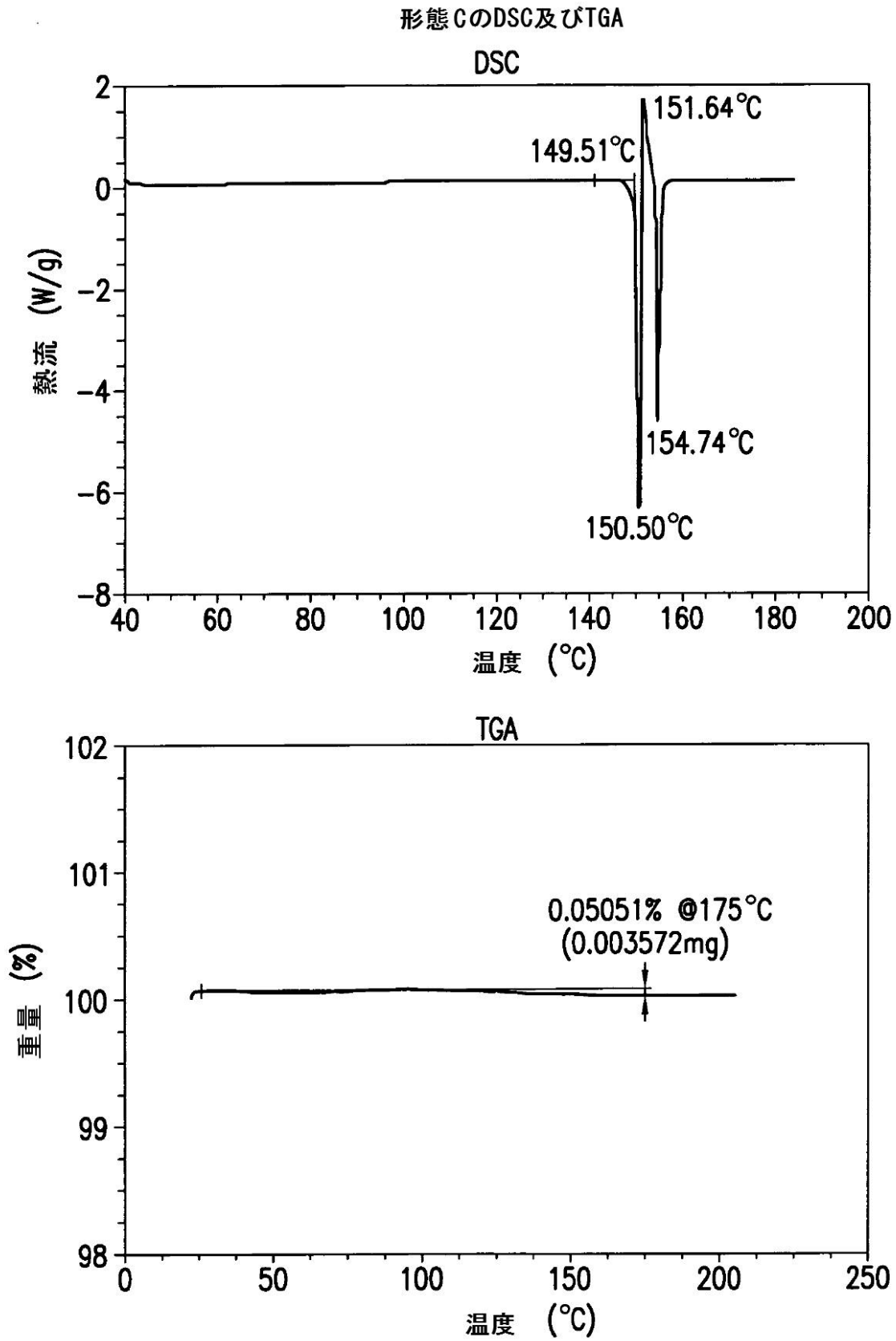
【 図 3 】



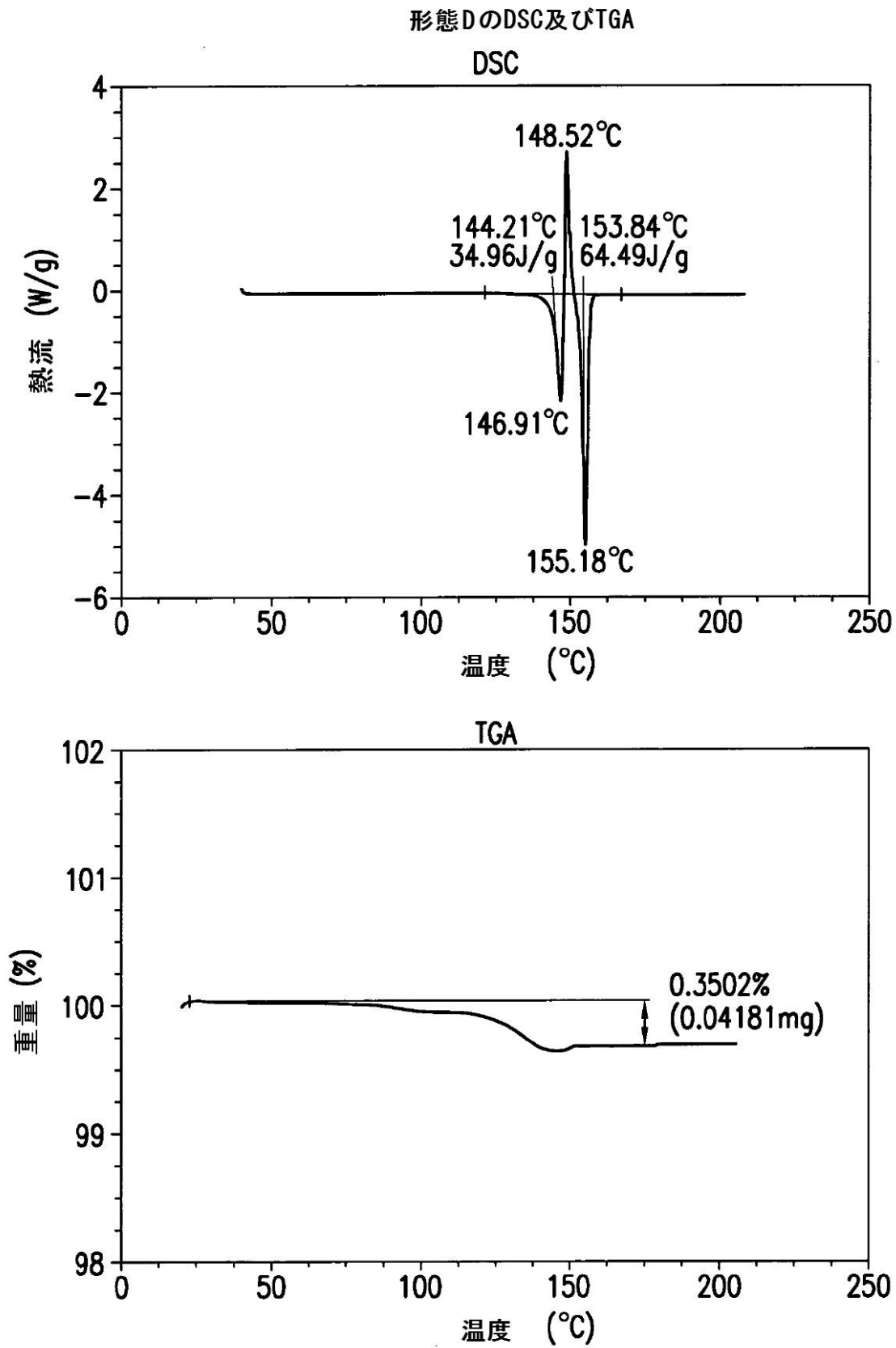
【 図 4 】



【図 5】

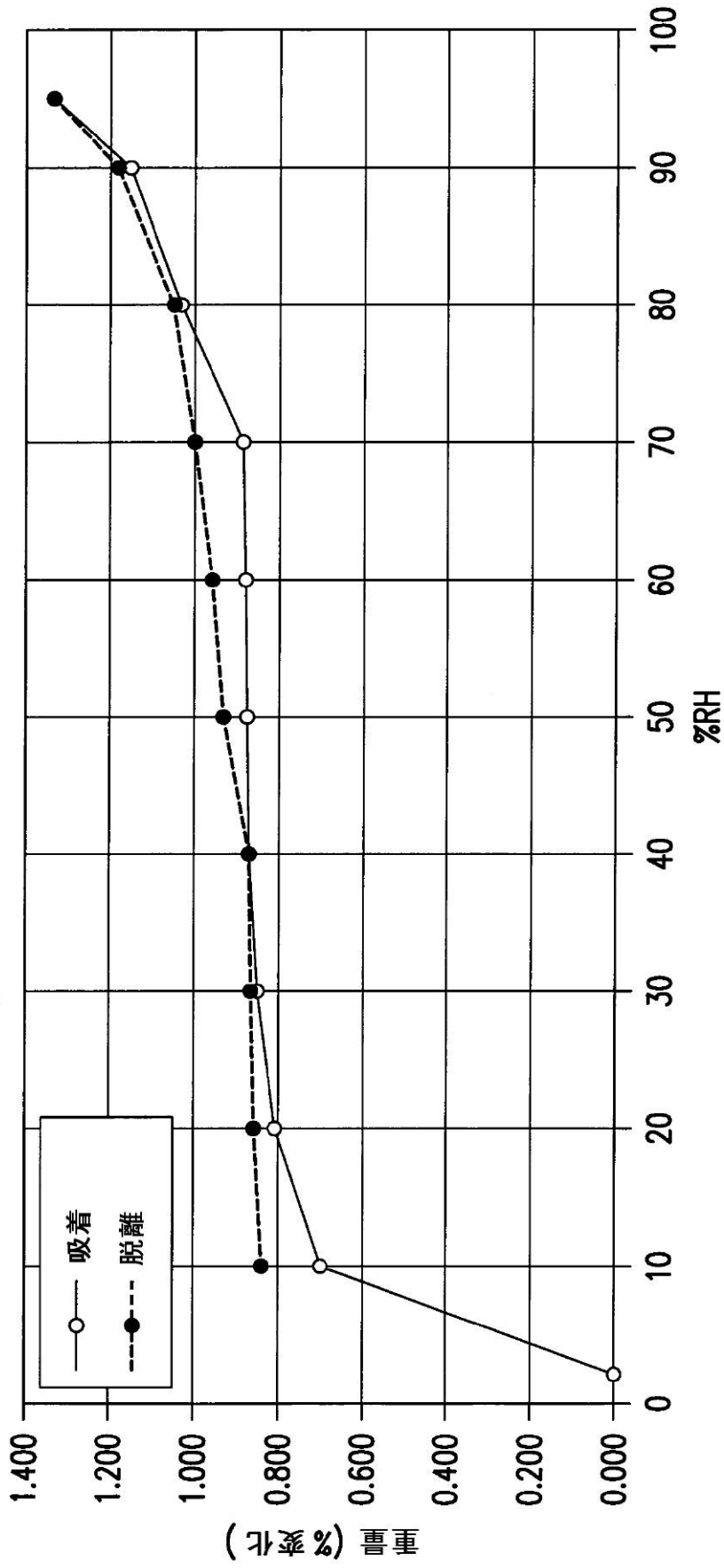


【 図 6 】

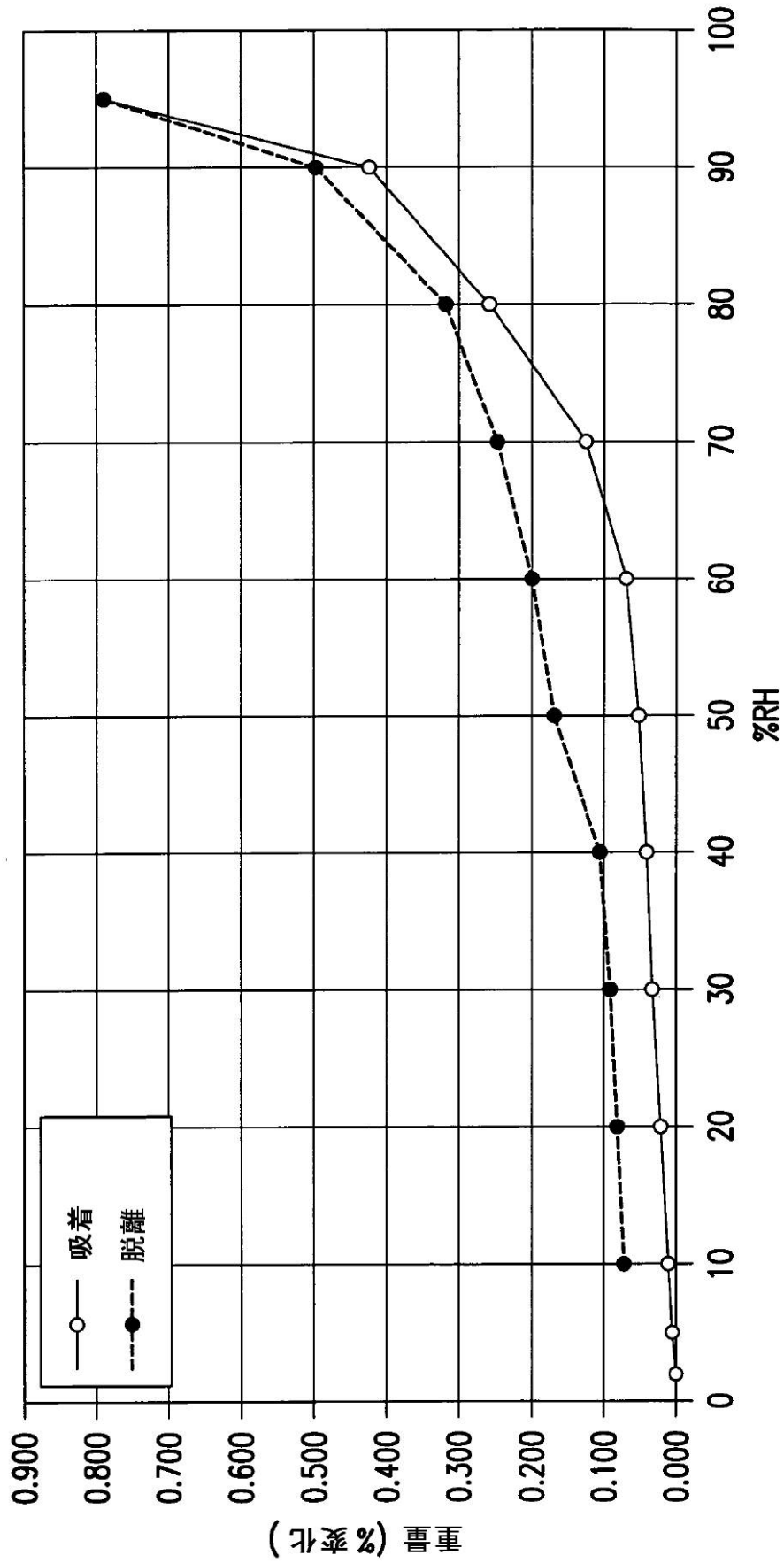


【図 7】

50℃における初期の部分脱水による形態H<sub>A</sub>の水収着及び脱離  
吸着／脱離等温線（初めに50℃において乾燥）



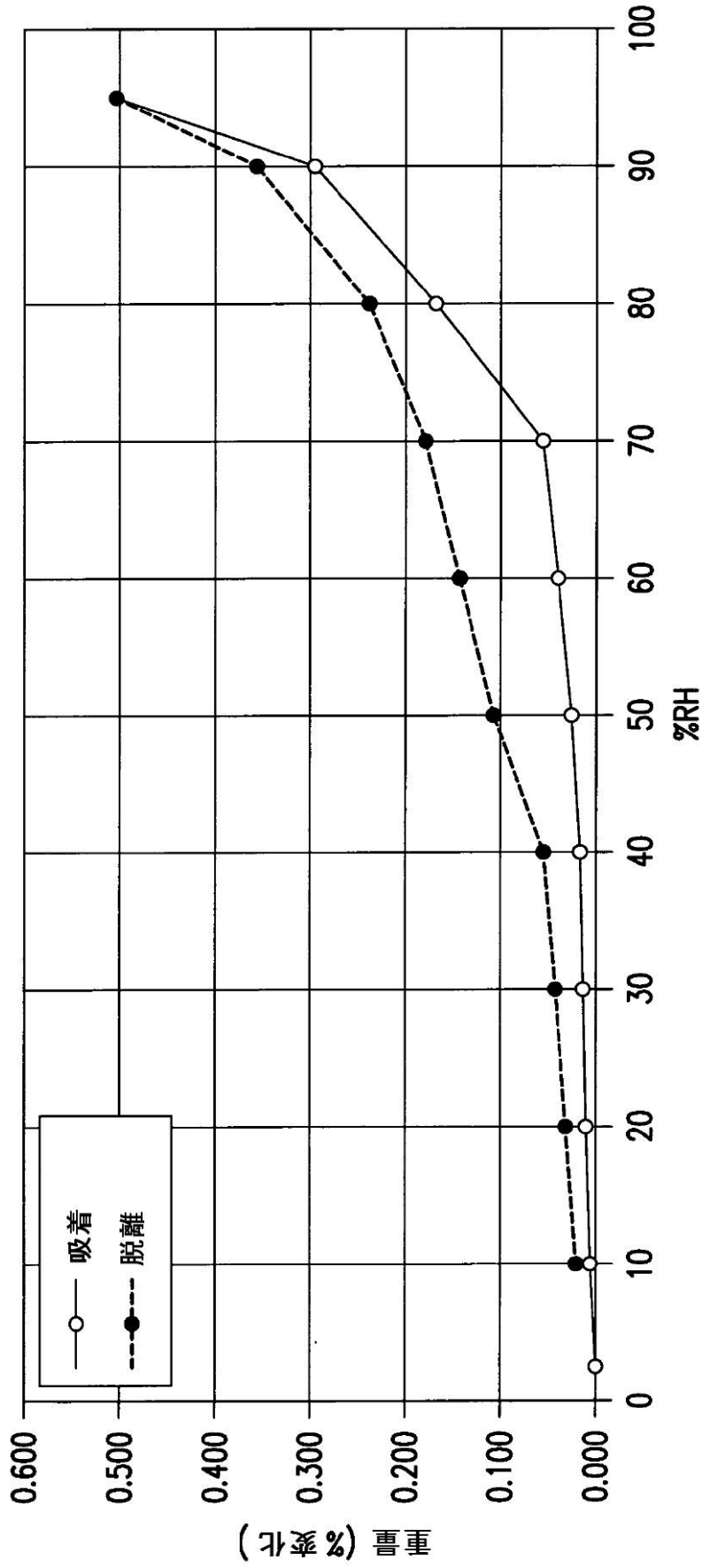
【図 8】

形態Aの水収着及び脱離  
吸着／脱離等温線



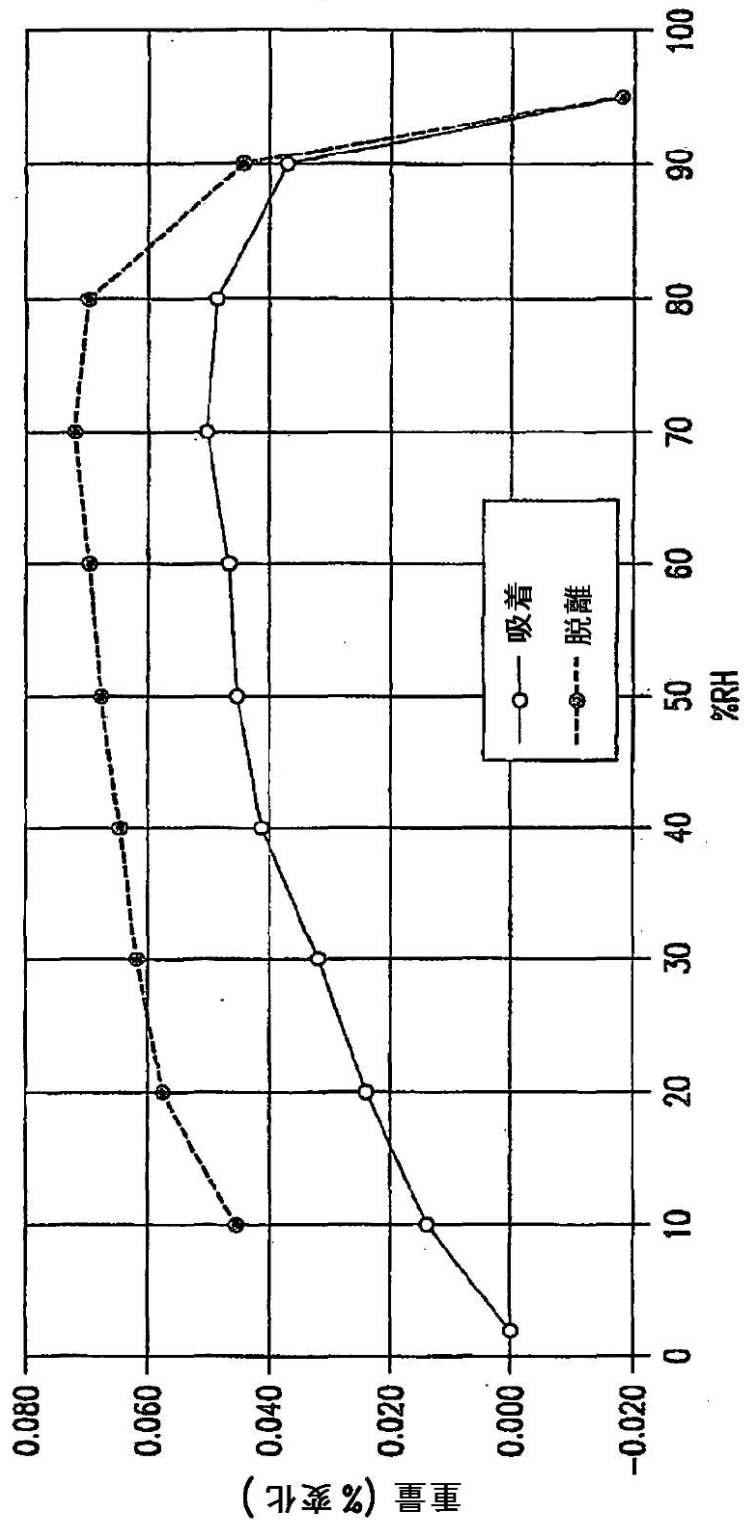
【図 9】

形態Bの水収着及び脱離  
吸着／脱離等温線



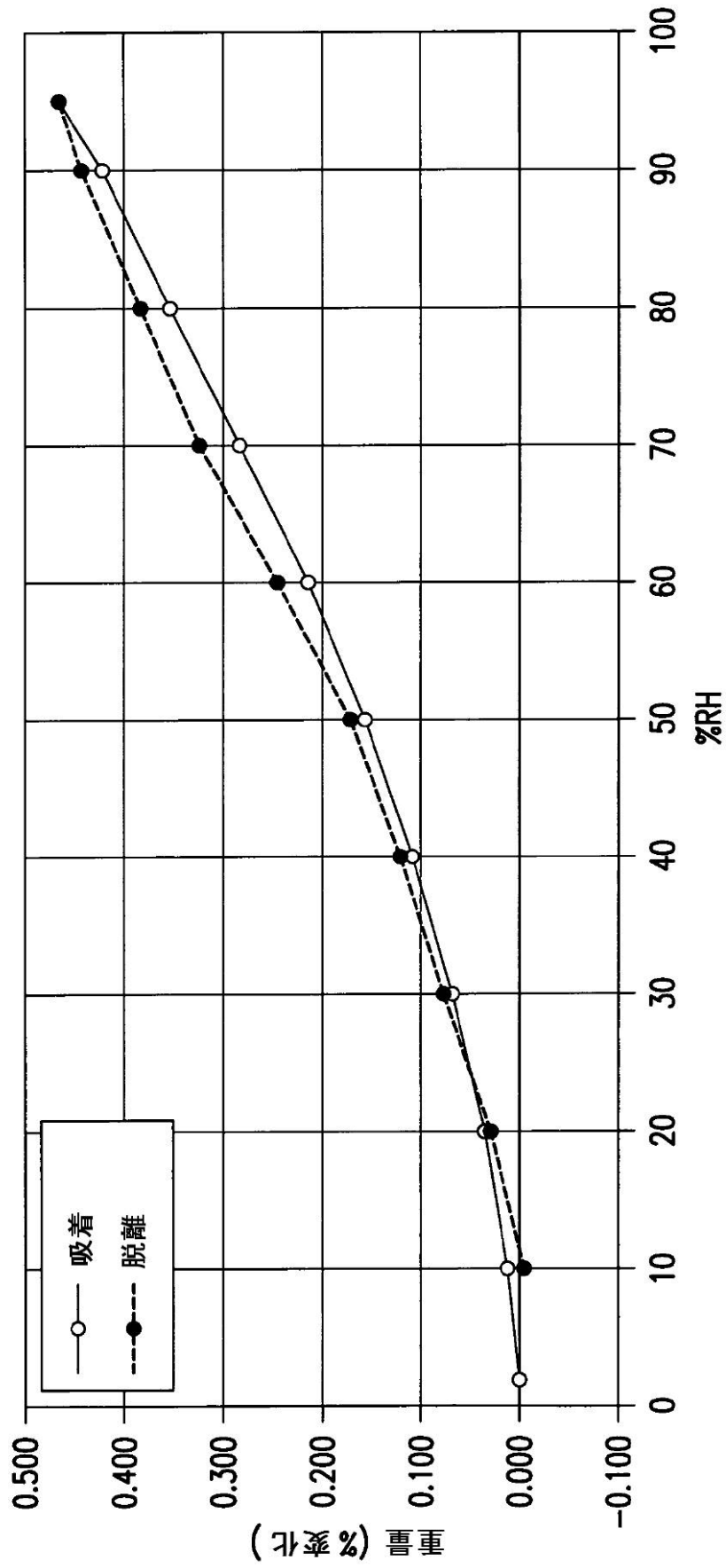
【図 10】

形態Cの水収着及び脱離  
吸着／脱離等温線 MeCNからの冷却

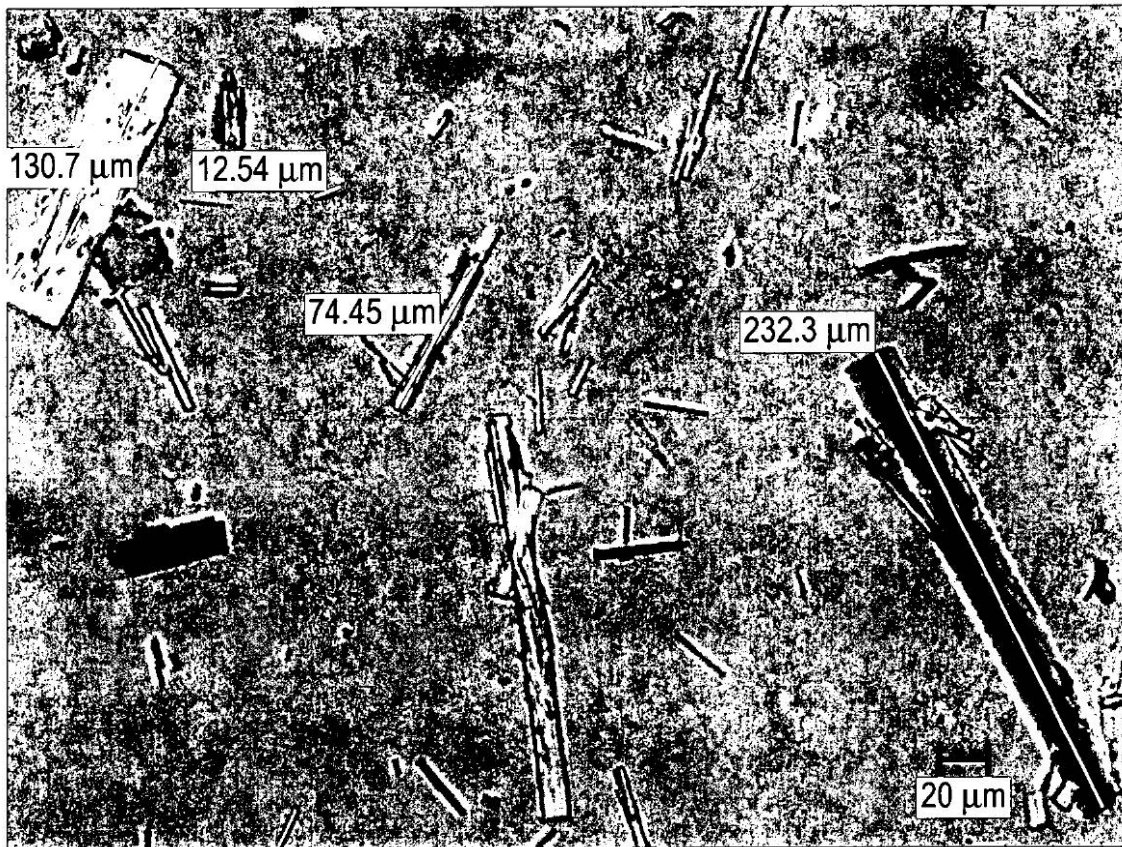


【図 1 1】

形態 D の水収着及び脱離  
吸着／脱離等温線

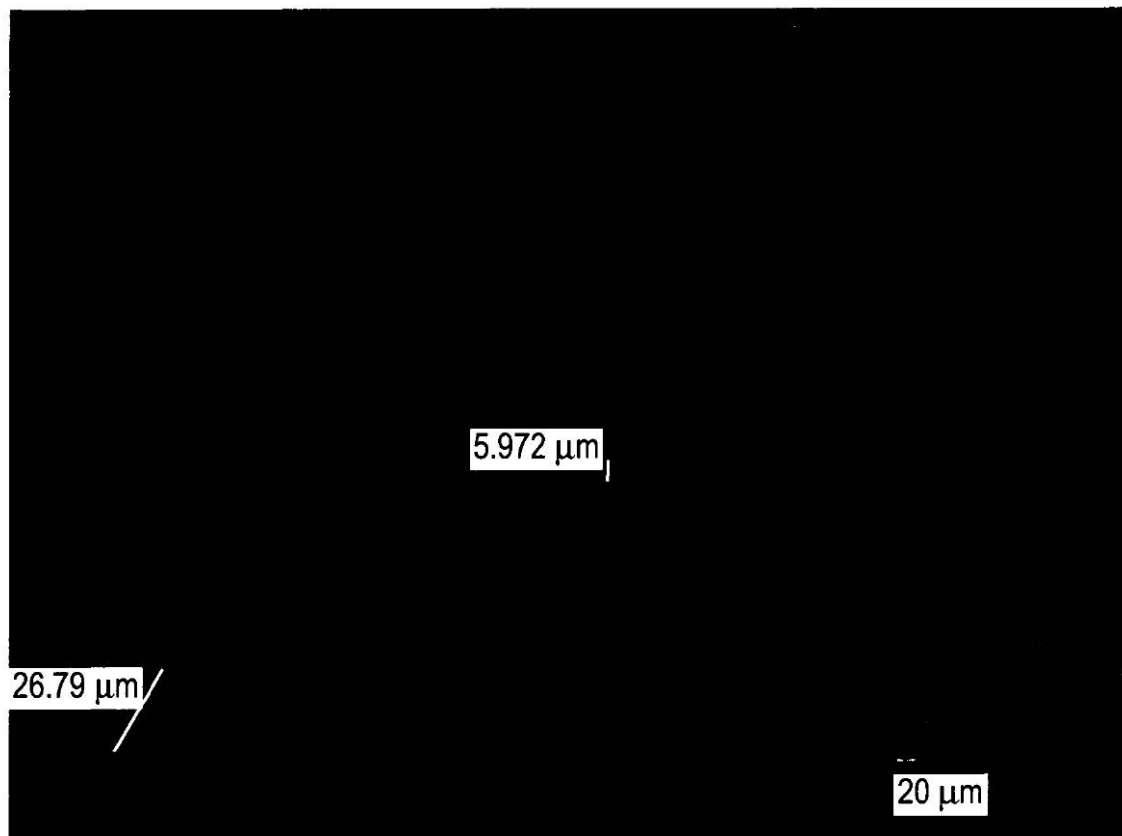


【図 1 2】

形態  $H_A$  の顕微鏡写真

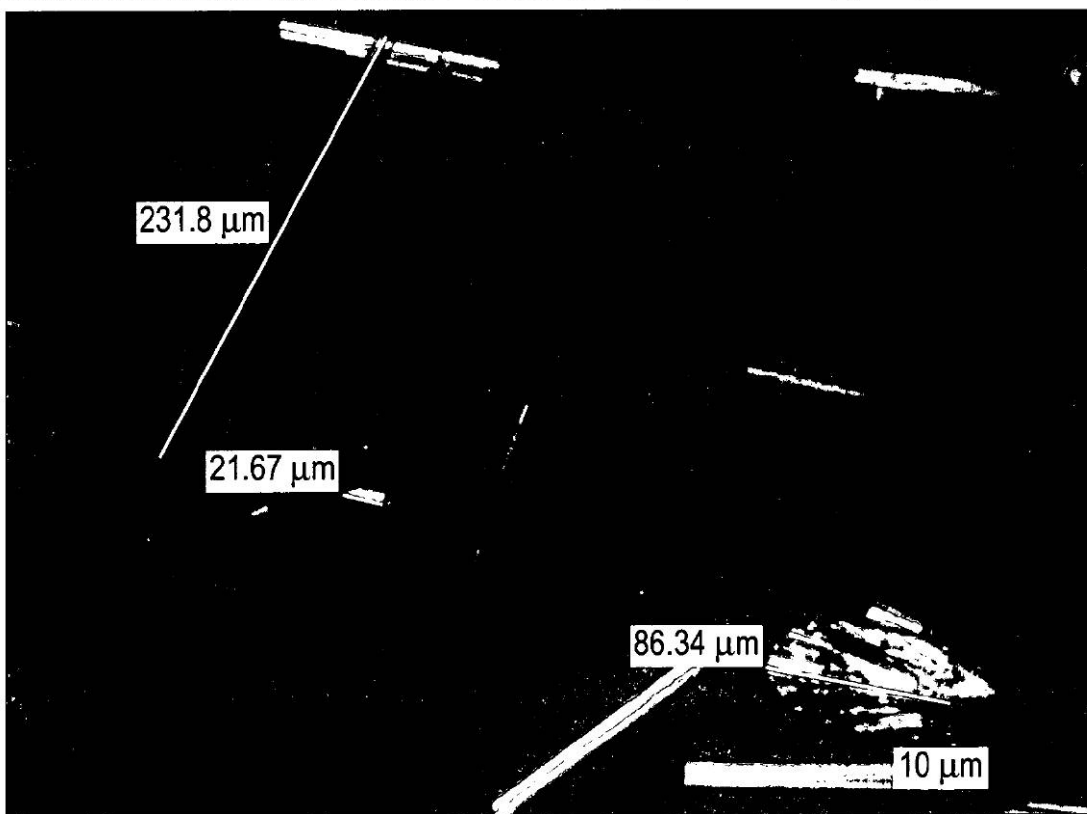
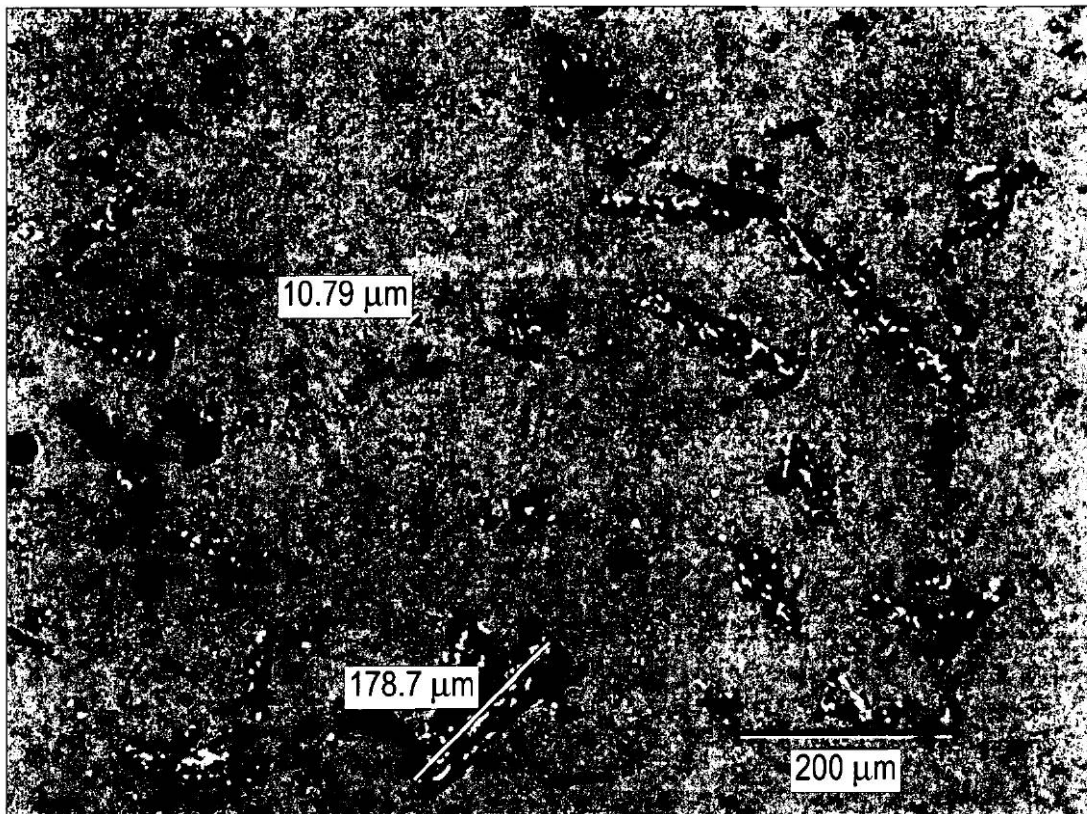
【図 1 3】

形態 A の顕微鏡写真



【図 1 4】

形態 B の顕微鏡写真



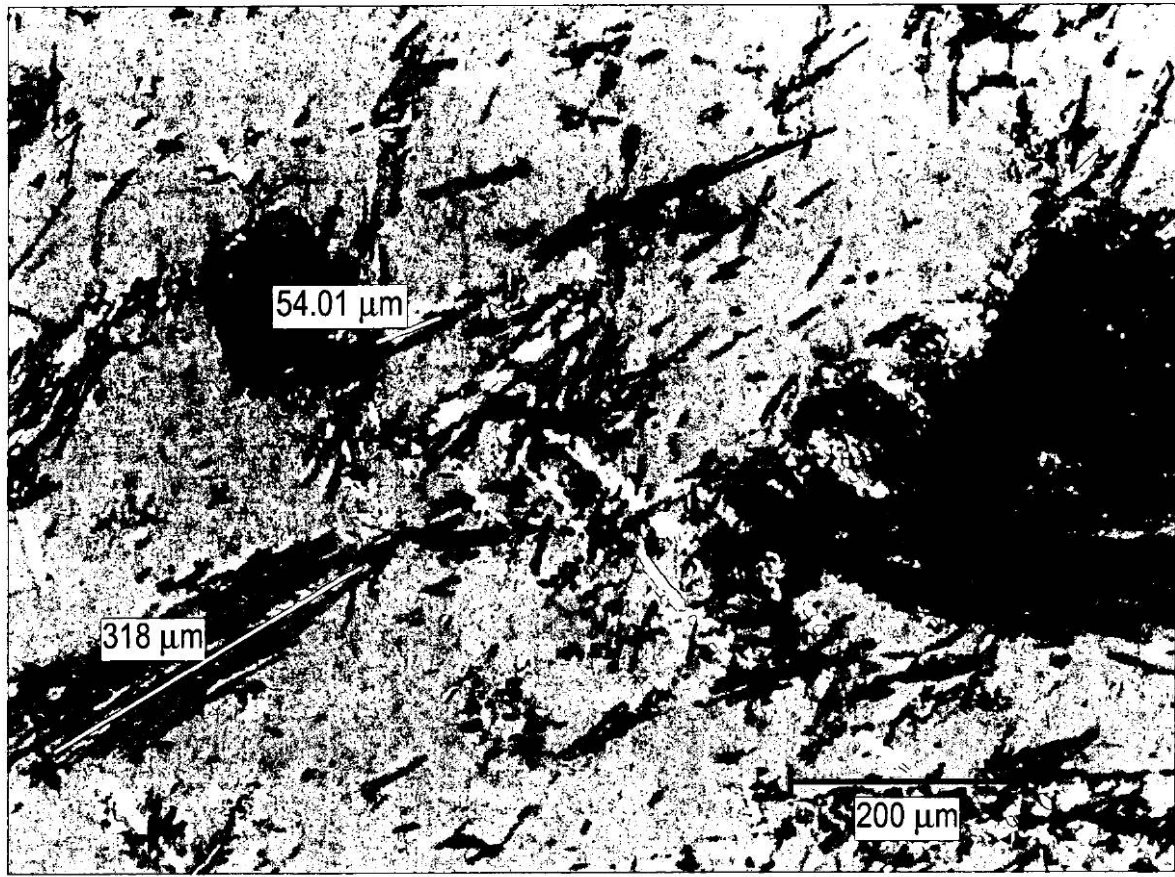
【 図 1 5 】

形態Cの顕微鏡写真

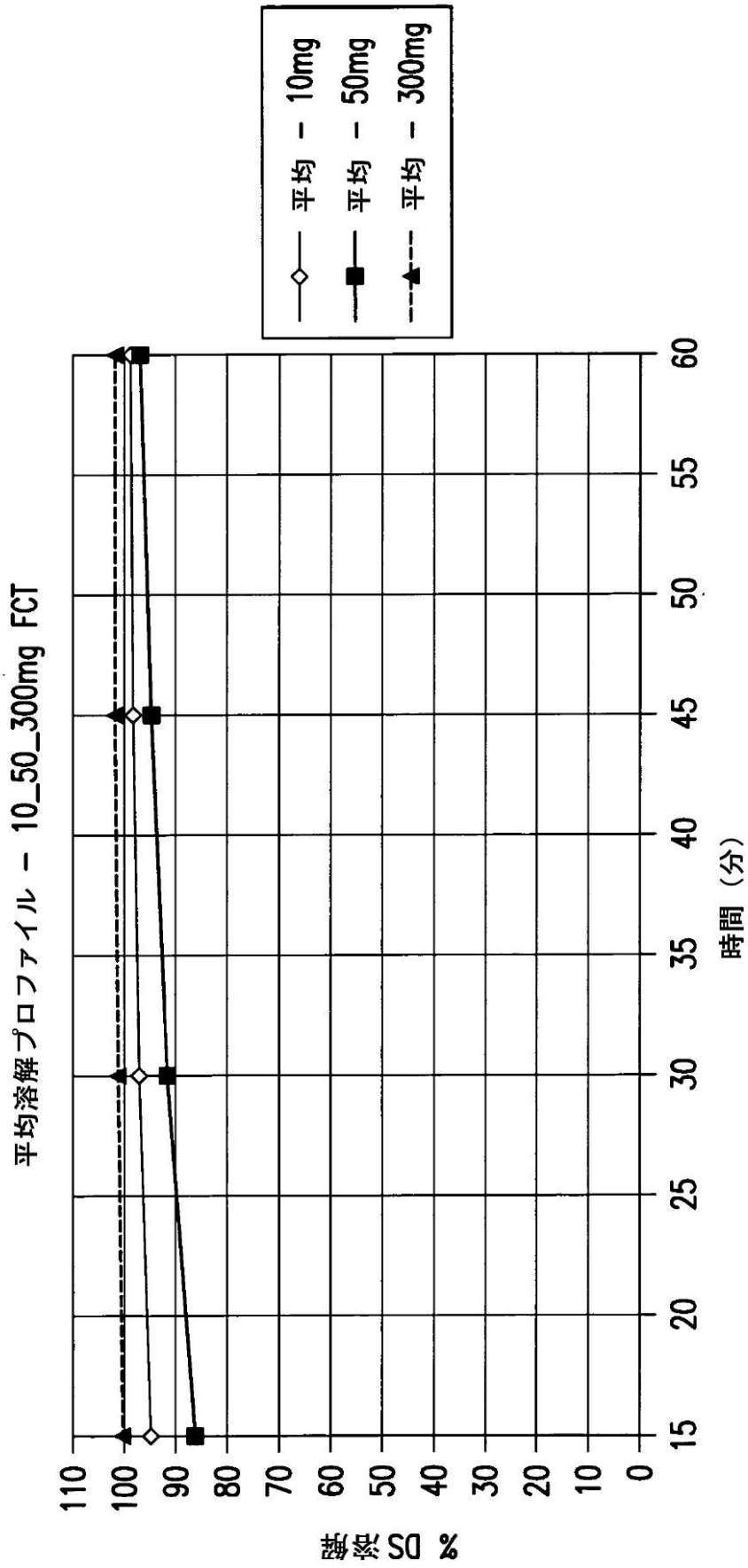


【図 16】

形態 D の顕微鏡写真

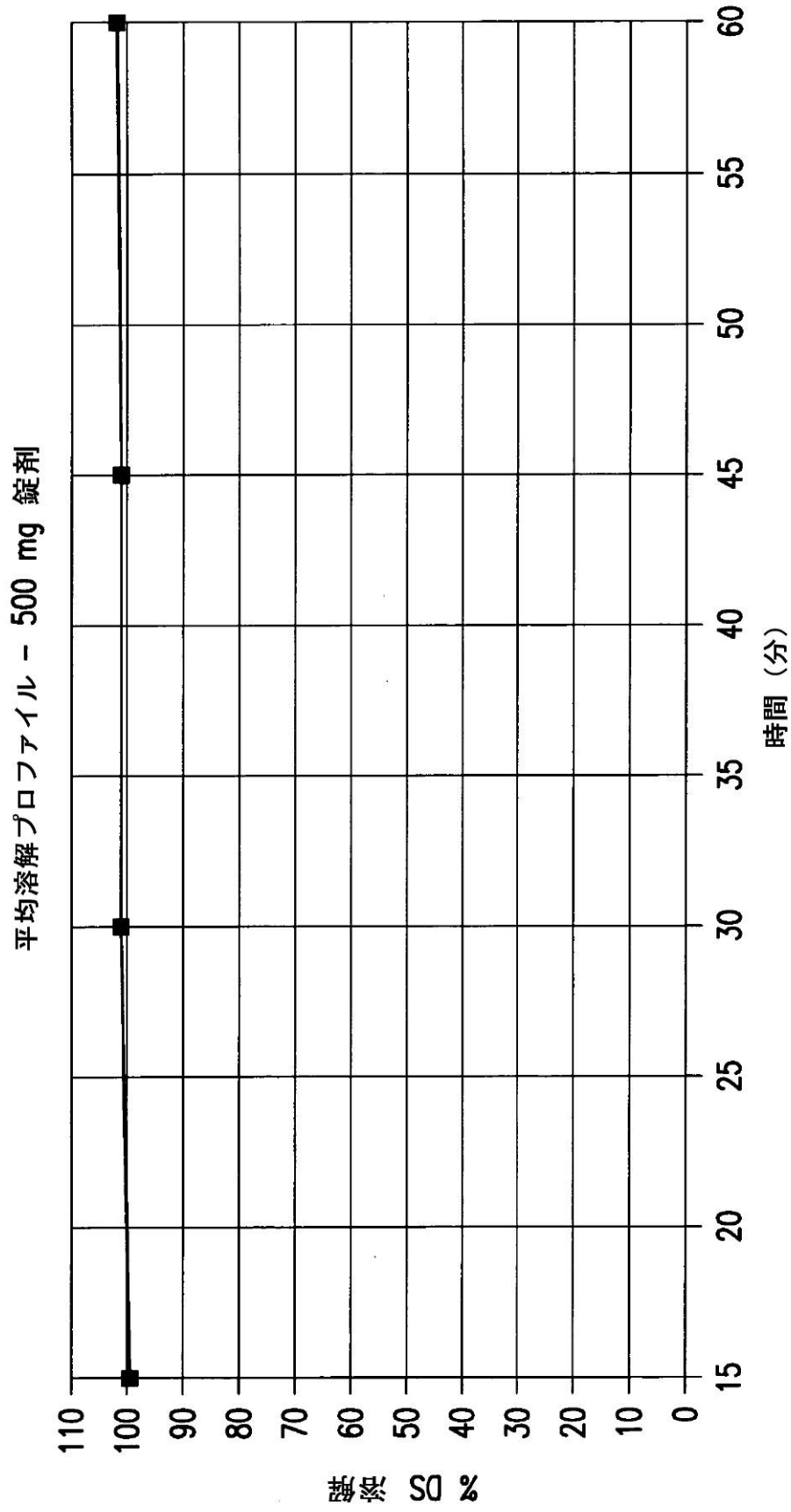


【図 17】





【図 18】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/061679

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/04 A61K9/20 A61K9/28 A61K31/427  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS 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 2008/016893 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; CHAREST MARK G [US]; CHEN) 7 February 2008 (2008-02-07) cited in the application	22-41
Y	examples 1,34-36	1-21
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/3-540-69178-2 5, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, the whole document	1-21

☐ 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2011

Date of mailing of the international search report

01/02/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Matés Valdivielso, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2010/061679**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2010/ 061679

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-21

Crystalline forms HA, A, B, C and D of  
(S)-N-((S)-1-cyclohexyl-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-thiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide.

---

2. claims: 22-41

Pharmaceutical formulations comprising  
(S)-N-((S)-1-cyclohexyl-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-thiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide in an amount higher than 100mg.

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/061679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008016893	A1	07-02-2008	
		AR 062159 A1	22-10-2008
		AU 2007281230 A1	07-02-2008
		CA 2658525 A1	07-02-2008
		CL 22342007 A1	13-06-2008
		CN 101511860 A	19-08-2009
		EA 200900227 A1	28-08-2009
		EP 2051990 A1	29-04-2009
		JP 2009545613 T	24-12-2009
		KR 20090038479 A	20-04-2009
		PA 8740901 A1	23-04-2009
		PE 09512008 A1	11-09-2008
		SM AP200900013 A	11-05-2009
		SV 2009003160 A	13-04-2010
		ZA 200900371 A	27-01-2010
-----			

## フロントページの続き

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

(72)発明者 ヤン, ドン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07936-1080, イースト ハノーバー, ワン ヘルス プラザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション

(72)発明者 フォン, リリー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07936-1080, イースト ハノーバー, ビルディング 436, ワン ヘルス プラザ, ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC62 DD03 EE01

4C076 AA36 BB01 CC27 DD26 DD29 DD41C EE16A EE31A FF05 FF06  
FF09 FF68

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA07 GA10 GA15 GA16 MA02 MA03  
MA05 MA35 MA52 NA10 ZB21 ZB26