

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6944462号
(P6944462)

(45) 発行日 令和3年10月6日 (2021. 10. 6)

(24) 登録日 令和3年9月14日 (2021. 9. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 495/04 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/519 (2006. 01)
 A 6 1 P 1/16 (2006. 01)
 A 6 1 P 17/02 (2006. 01)
 A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 Z
 C O 7 D 495/04 C S P
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 17/02

請求項の数 8 (全 164 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-545600 (P2018-545600)
 (86) (22) 出願日 平成29年3月1日 (2017. 3. 1)
 (65) 公表番号 特表2019-507160 (P2019-507160A)
 (43) 公表日 平成31年3月14日 (2019. 3. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/020271
 (87) 国際公開番号 W02017/151816
 (87) 国際公開日 平成29年9月8日 (2017. 9. 8)
 審査請求日 令和2年2月4日 (2020. 2. 4)
 (31) 優先権主張番号 62/302, 755
 (32) 優先日 平成28年3月2日 (2016. 3. 2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/303, 237
 (32) 優先日 平成28年3月3日 (2016. 3. 3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 515310711
 ギリアド アポロ, エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサ
 イド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74) 代理人 230113332
 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

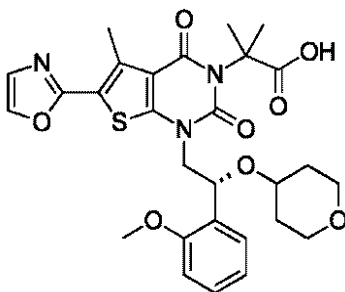
(54) 【発明の名称】 チェノピリミジンジオン A C C 阻害剤の固体形態およびその生成のための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 1 の結晶:

【化 7 1】



化合物 1

(化合物 1 の形態 I) であって、回折計で、1. 54 Å の波長の Cu - K α 放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク: 9. 3、15. 0、および 19. 8 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ を含む X 線粉末回折図によって特徴付けられる、結晶。

【請求項 2】

前記回折図が、16. 0、24. 0、25. 8、および 27. 3 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ において、1 つまたはそれより多くのさらなるピークを含む、請求項 1 に記載の結晶。

【請求項 3】

189℃～193℃の間に吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項1に記載の結晶。

【請求項4】

治療有効量の、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物1の結晶、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたは希釈剤を含有する、薬学的組成物。

【請求項5】

ACCにより媒介される障害を処置するための組成物であって、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物1の結晶、あるいは請求項4に記載の薬学的組成物を含有する、組成物。

【請求項6】

前記ACCにより媒介される障害は、非アルコール性脂肪肝疾患である、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記非アルコール性脂肪肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎である、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記ACCにより媒介される障害は、尋常性ざ瘡である、請求項5に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、米国特許法第119条第(e)項の下で、米国仮出願第62／302，755号（2016年3月2日出願）および米国仮出願第62／303，237号（2016年3月3日出願）に対する利益を主張する。これらの両方は、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

肥満症は、並はずれて大規模な集団の健康的難局である。肥満症の健康負荷は、成人一人当たり失われた、質を調節された寿命により測定して、喫煙の健康負荷をしのぎ、最も重大な予防可能な死因になっている。米国において、約34%の成人が肥満症を罹患し、1999年の31%から、および1960年～1980年の約15%から増大している。肥満症は、死亡率を、全ての原因から、男性と女性との両方について、全ての年代において、そして全ての人種および民族の集団において、増大させる。肥満症はまた、社会的非難および差別をもたらし、これは、生活の質を劇的に低下させる。肥満症から生じる慢性疾患は、米国の経済に、体重関連医療費において毎年1500億ドルより多くを支出させる。さらに、肥満集団の約半分、および一般集団の25%が、代謝症候群（腹部肥満症に関連する状態）、高血圧症、増大した血漿中トリグリセリド、低下したHDLコレステロール、およびインスリン抵抗性（2型糖尿病（T2DM）の危険性を増大させる）、脳卒中および灌頂心臓疾患を有する。（Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9:267, 2005）。

【0003】

食事療法および運動は、現在の薬物療法と合わせて使用される場合でさえも、長期間の健康上の利点のために必要とされる持続可能な体重減少を与えない。現在、ほんの数種の抗肥満症薬が、米国において認可されている。脂肪吸収阻害剤であるオルリスタット（orlistat）（Xenical（登録商標））、5-HT_{2C}アンタゴニストであるロルカセリン（lorcaserin）（Belviq（登録商標））、および併用療法のフェンテルミン／トピラマート（Qsymia（登録商標））。不運なことに、乏しい効力および魅力のない胃腸での副作用は、オルリスタットの使用を制限する。外科手術は、有効であり得るが、極度に高いボディマス指数（BMI）を有する患者に限られ、そし

10

20

30

40

50

て外科手術の低いスループットは、この死亡の影響を1年間あたり約200kの患者に制限する。臨床開発中の肥満症薬物の大部分は、CNSの中樞作用を通してのカロリー摂取量を減少させるように設計される（例えば、食欲抑制薬および満腹剤）。しかし、FDAは、中程度の効力および観察された／潜在的な副作用プロファイルに起因して、CNS作用剤に対して不利な考え方をとっている。

【0004】

肥満症の継続的な増大している問題、およびそれを処置するための安全かつ効果的な薬物が現在欠如していることは、この状態およびその基礎にある原因を処置するための新規薬物に対する圧倒的な必要性を強調する。

別の進行中の問題は、広範な真菌性病原体に対して活性を有する抗真菌薬物を欠くことである。しばしば、与えられる抗真菌薬物は、1つの真菌種に対する活性を有するが、密接に関連する種（例えば、*Candida albicans*、*Candida krusei*、および*Candida parapsilosis*）であってさえも、他の種に対する活性を欠く。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9:267, 2005

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

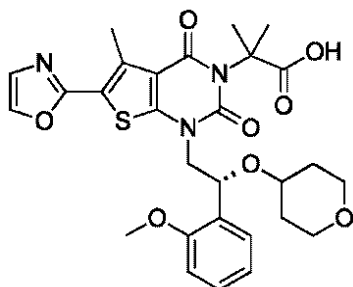
【0006】

本発明は、例えば、以下を提供する：

（項目1）

化合物1の結晶形態：

【化70】



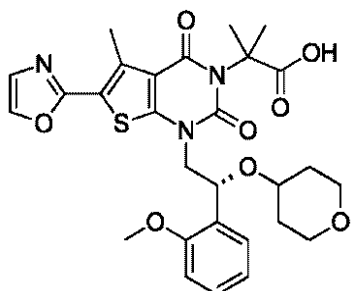
化合物 1

またはその塩、共結晶、水和物、もしくは溶媒和物。

（項目2）

化合物1の結晶形態：

【化71】



化合物 1

（化合物1の形態I）であって、回折計で、1.54 Åの波長のCu-Kα放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク：9.3、15.0、および19.8° 2θ ± 0.5

2 ° 2 θ を含む X 線粉末回折図によって特徴付けられる、結晶形態。

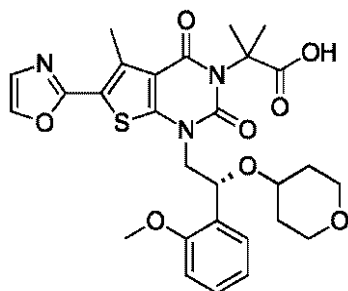
(項目 3)

前記回折図が、16.0、24.0、25.8、および 27.3 ° 2 θ ± 0.2 ° 2 θ において、1 つまたはそれより多くのさらなるピークを含む、項目 2 に記載の結晶形態。

(項目 4)

化合物 1 の結晶形態：

【化 7 2】



化合物 1

10

であって、該結晶形態が、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9.2、約 15.8、約 19.6、約 24.0、約 25.6、約 28.6、および約 8.7 ° 2 θ から選択される 1 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする、結晶形態。

20

(項目 5)

約 18.9 °C ~ 約 19.3 °C の間に吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 2 に記載の結晶形態。

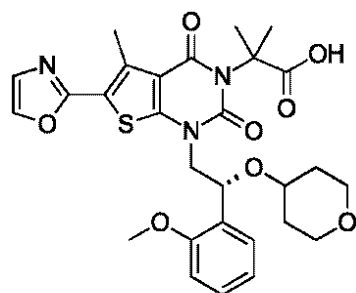
(項目 6)

前記結晶形態が、少なくとも約 85 % の形態 I である、項目 2 に記載の結晶形態。

(項目 7)

化合物 1 の結晶形態：

【化 7 3】



化合物 1

30

またはその薬学的に受容可能な塩もしくは共結晶であって：

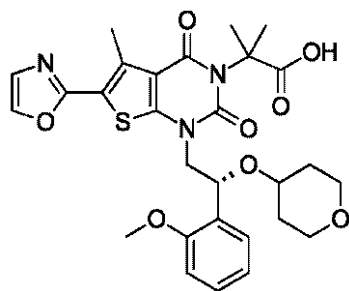
化合物 1 の形態 I I I、化合物 1 の形態 I V、化合物 1 の形態 V、化合物 1 の形態 V I、化合物 1 の形態 V I I、化合物 1 の形態 V I I I、化合物 1 ナトリウムの形態 I、化合物 1 ナトリウムの形態 I I、化合物 1 カルシウムの形態 I、化合物 1 マグネシウムの形態 I、化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I、および化合物 1 ピペラジンの形態 I から選択される、結晶形態。

40

(項目 8)

非晶質化合物 1：

【化 7 4】



化合物 1

10

。

(項目 9)

前記形態が、結晶性化合物 1 を実質的に含まない、項目 8 に記載の非晶質化合物 1。

(項目 10)

治療有効量の、項目 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物 1 の結晶形態、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたは希釈剤を含有する、薬学的組成物。

(項目 11)

治療有効量の、項目 9 または 10 のいずれかに記載の非晶質化合物 1、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、または希釈剤を含有する、薬学的組成物。

(項目 12)

A C C により媒介される障害を処置する方法であって、該処置を必要とする患者に、項目 1～7 のいずれか 1 項に記載の結晶形態、項目 8 または 9 のいずれかに記載の非晶質化合物、あるいは項目 10 または 11 のいずれかに記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 13)

前記 A C C により媒介される障害は、非アルコール性脂肪肝疾患である、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記非アルコール性脂肪肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎である、項目 13 に記載の方法。

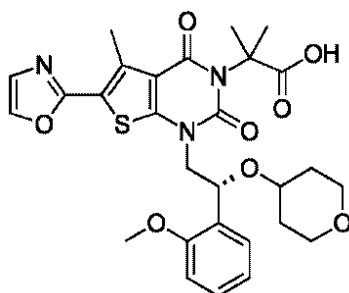
(項目 15)

前記 A C C により媒介される障害は、尋常性ざ瘡である、項目 12 に記載の方法。

(項目 16)

化合物 1 :

【化 7 5】



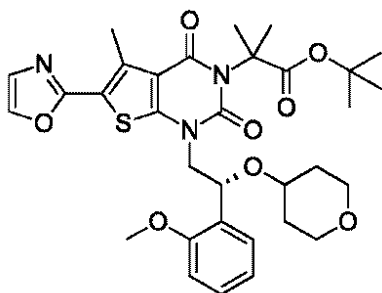
化合物 1

40

またはその塩もしくは共結晶を調製するためのプロセスであって、

化合物 G-4-a :

【化 7 6】

**G-4-a**

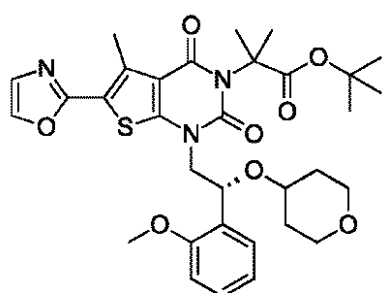
10

を酸と接触させる工程を包含する、プロセス。

(項目 1 7)

化合物 G - 4 - a :

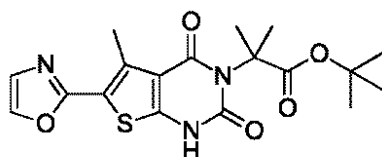
【化 7 7】

**G-4-a**

20

を調製するためのプロセスであって、化合物 G - 9 - a :

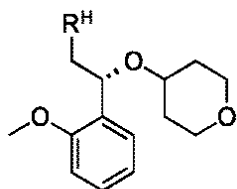
【化 7 8】

**G-9-a**

30

を化合物 H - 1 :

【化 7 9】

**H-1**

40

と接触させる工程を包含し、ここで R^H はハロゲンである、プロセス。

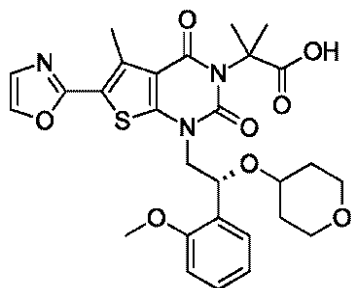
(項目 1 8)

R^H はブromoである、項目 1 7 に記載のプロセス。

(項目 1 9)

化合物 1 :

【化 8 0】

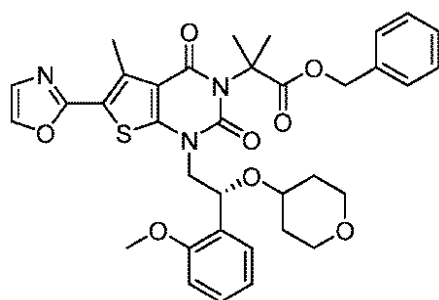


化合物 1

10

を調製するためのプロセスであって、化合物 G-4-b :

【化 8 1】



G-4-b

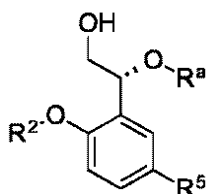
20

を水素源およびパラジウム触媒と接触させる工程を包含する、プロセス。

(項目 2 0)

エナンチオマー富化された式 (R) - G-5 の化合物 :

【化 8 2】



(R)-G-5

30

を調製するためのプロセスであって、式 (R) - G-5 において、R^a は、窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員環、ならびに C₁～₆ 脂肪族から選択される、必要に応じて置換された基であり ;

R² は、水素、または必要に応じて置換された C₁～₆ 脂肪族であり ; そして

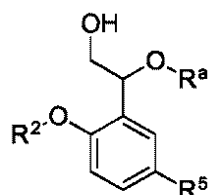
R⁵ は、水素またはハロゲンであり ;

該プロセスは :

c) 式 rac-G-5 のラセミ化合物

40

【化 8 3】

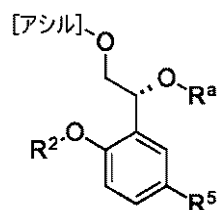


rac-G-5

をリパーゼ酵素および [アシル] ドナーと接触させる工程であって、これによって、式 (R) - G-8 の化合物 :

50

【化 8 4】



(R)-G-8

を形成し、ここで [アシル] は $C_1 \sim C_7$ アシル基である、工程；ならびに

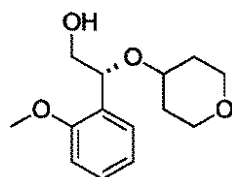
b) 該 [アシル] 基を除去する工程であって；

これによって、該エナンチオマー富化された式 (R) - G - 5 の化合物を調製する、工程を包含する、プロセス。

(項目 2 1)

前記式 (R) - G - 5 の化合物は、(R) - G - 5 - a：

【化 8 5】



(R)-G-5-a

である、項目 2 0 に記載のプロセス。

(項目 2 2)

前記 [アシル] ドナーは、必要に応じて置換された 4 員～7 員ラクトンまたは 4 員～7 員の必要に応じて置換された環状無水物；あるいは式 $R^x C(O)OR^y$ の化合物であり、ここで R^x は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；そして R^y は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族または必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アシルである、項目 2 0 または 2 1 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項目 2 3)

[アシル] は C_4 アシル基である、項目 2 0 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

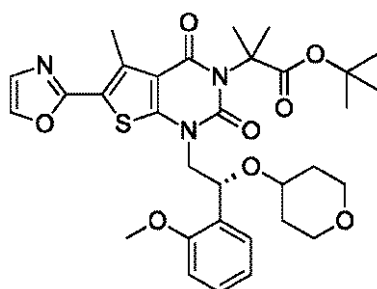
(項目 2 4)

前記リパーゼ酵素は、*Candida antarctica* リパーゼ B である、項目 2 0 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項目 2 5)

式：

【化 8 6】



の化合物。

(項目 2 6)

式：

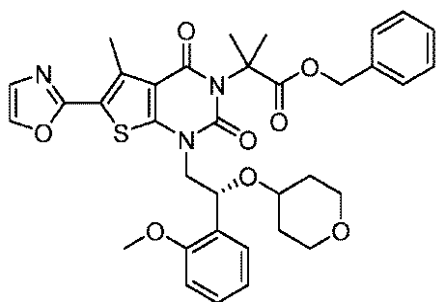
10

20

30

40

【化 8 7】



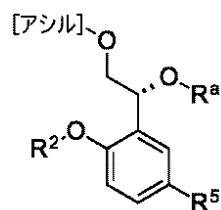
の化合物。

10

(項目 2 7)

式 (R) - G - 8 の化合物：

【化 8 8】



(R)-G-8

20

であって、式 (R) - G - 8 において、

[アシル] は $R^x C(O)-$ であり、ここで R^x は、必要に応じて置換された $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族であり；

R^a は、窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員環、ならびに $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族から選択される、必要に応じて置換された基であり；

R^2 は、水素、または必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり；そして

R^5 は、水素またはハロゲンである、

化合物。

(項目 2 8)

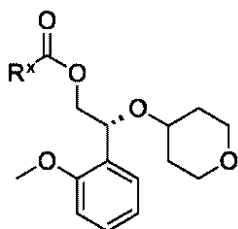
30

R^x は、必要に応じて置換された $C_{3 \sim 4}$ 脂肪族である、項目 2 7 に記載の化合物。

(項目 2 9)

前記化合物は、式 (R) - I - 1：

【化 8 9】



(R)-I-1

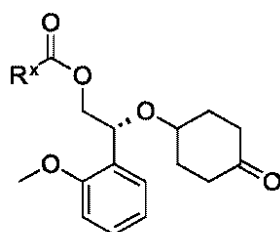
40

の化合物である、項目 2 7 または 2 8 に記載の化合物。

(項目 3 0)

前記化合物は、式 (R) - I - 2：

【化 9 0】

**(R)-I-2**

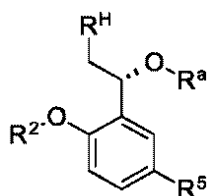
の化合物である、項目 27 に記載の化合物。

10

(項目 3 1)

式 (R) - G - 1 の化合物：

【化 9 1】

**(R)-G-1**

20

であって、式 (R) - G - 1 において、

R^H は脱離基であり；

R^a は、窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員環、ならびに $C_{1\sim6}$ 脂肪族から選択される、必要に応じて置換された基であり；

R^2 は、水素、または必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；そして

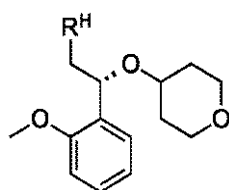
R^5 は、水素またはハロゲンである、
化合物。

(項目 3 2)

前記化合物は、式 H - 1：

【化 9 2】

30

**H-1**

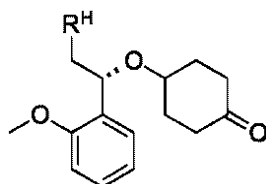
の化合物である、項目 3 1 に記載の化合物。

(項目 3 3)

前記化合物は、式 H - 2：

40

【化 9 3】

**H-2**

の化合物である、項目 3 1 に記載の化合物。

(項目 3 4)

50

R^Hは、ハロゲンまたはスルホネートである、項目31～33のいずれか1項に記載の化合物。

(項目35)

R^Hはブromoである、項目31～33のいずれか1項に記載の化合物。

(項目36)

R^Hはメシレートである、項目31～33のいずれか1項に記載の化合物。

(項目37)

[アシル]はスクシニルである、項目20または21のいずれか1項に記載のプロセス。

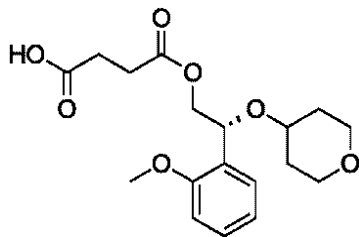
(項目38)

前記[アシル]ドナーは無水コハク酸である、項目20～22のいずれか1項に記載のプロセス。

(項目39)

前記化合物は、式：

【化94】



10

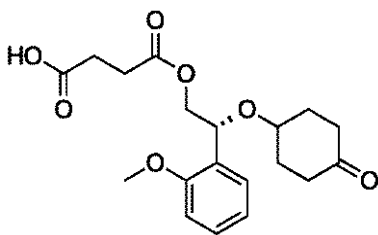
20

の化合物またはその塩である、項目27に記載の化合物。

(項目40)

前記化合物は、式：

【化95】



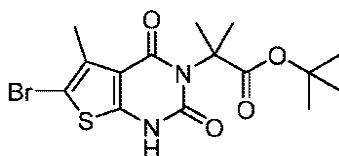
30

の化合物またはその塩である、項目27に記載の化合物。

(項目41)

化合物G-9-aを調製する工程は、化合物G-2-a：

【化96】



40

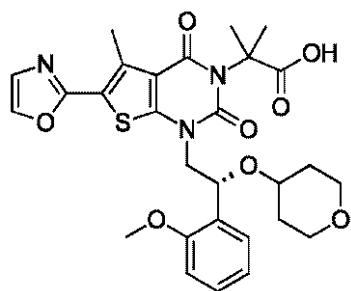
G-2-a

を、オキサゾールと、化合物G-9-aを形成するために十分な条件下で接触させることを包含する、項目17～18のいずれか1項に記載のプロセス。

(項目42)

化合物1：

【化 9 7】



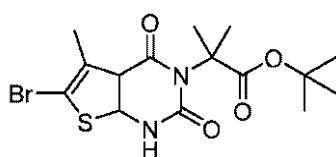
化合物 1

10

またはその塩もしくは共結晶を調製するためのプロセスであって：

(a) 化合物 G-2-a：

【化 9 8】

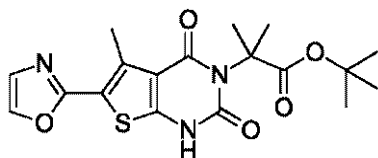


G-2-a

20

を、オキサゾールと、化合物 G-9-a：

【化 9 9】

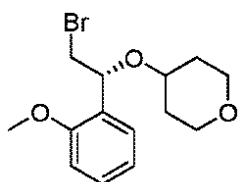


G-9-a

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(b) 化合物 G-9-a を、化合物 (R)-G-1-a：

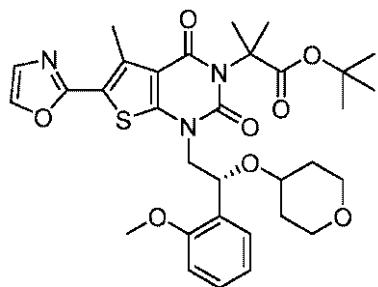
【化 1 0 0】



(R)-G-1-a

と、化合物 G-4-a：

【化 1 0 1】



G-4-a

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

40

50

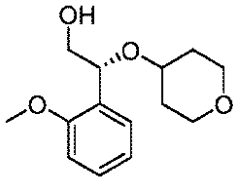
(c) 化合物 G-4-a を、化合物 1 を形成するために十分な条件下で加水分解する工程
を包含する、プロセス。

(項目 4 3)

化合物 (R) - G - 1 - a を調製する工程は：

(d) 化合物 (R) - G - 5 - a またはその酸素陰イオン：

【化 1 0 2】

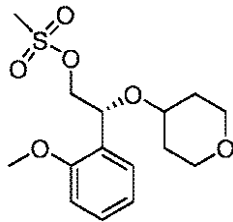


(R)-G-5-a

10

を、スルホニル化試薬と、化合物 (R) - G - 6 - a：

【化 1 0 3】



(R)-G-6-a

20

を形成するために十分な条件下で接触させること、

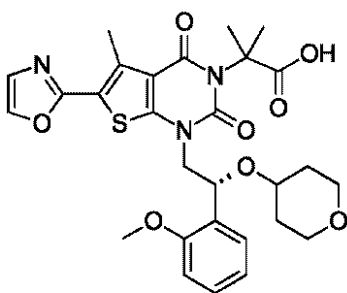
(e) 化合物 (R) - G - 6 - a を、臭化物塩と、化合物 (R) - G - 1 - a を形成するために十分な条件下で接触させること

を包含する、項目 4 2 に記載のプロセス。

(項目 4 4)

化合物 1：

【化 1 0 4】



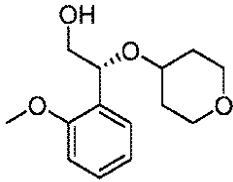
化合物 1

40

またはその塩もしくは共結晶を調製するプロセスであって：

(a) 化合物 (R) - G - 5 - a またはその酸素陰イオン：

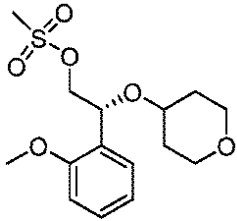
【化 1 0 5】

**(R)-G-5-a**

を、スルホニル化試薬と、化合物 (R) - G - 6 - a :

【化 1 0 6】

10

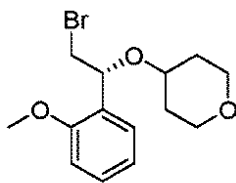
**(R)-G-6-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(b) 化合物 (R) - G - 6 - a を、臭化物塩と、化合物 (R) - G - 1 - a :

20

【化 1 0 7】

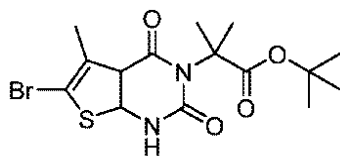
**(R)-G-1-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(c) 化合物 G - 2 - a :

30

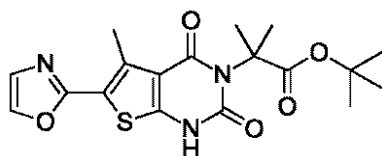
【化 1 0 8】

**G-2-a**

を、オキサゾールと、化合物 G - 9 - a :

【化 1 0 9】

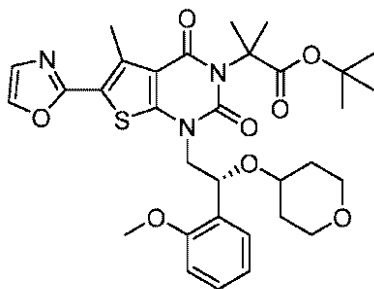
40

**G-9-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(d) 化合物 G - 9 - a を、化合物 (R) - G - 1 - a と、化合物 G - 4 - a :

【化 1 1 0】

**G-4-a**

10

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

および (e) 化合物 G-4-a を、化合物 1 を形成するために十分な条件下で加水分解する工程

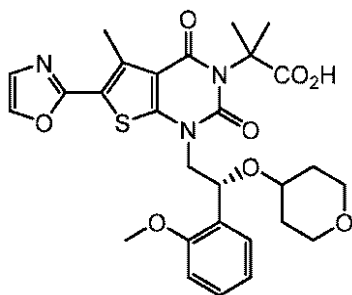
を包含する、プロセス。

要旨

本明細書中で化合物 1 と指定される、化合物 (R)-2-(1-(2-(2-メトキシフェニル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-6-(オキサゾール-2-イル)-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-2-メチルプロパン酸は、式：

【化 1】

20



化合物 1

30

を有する。

【0007】

本開示は、化合物 1 の種々の結晶形態、化合物 1 およびその種々の形態を作製するためのプロセス、ならびにこのような形態を使用する方法に関する。

【0008】

化合物 1 はまた、本明細書中で「化合物 1 の形態 I」、「化合物 1 の形態 II」、「化合物 1 の形態 III」、「化合物 1 の形態 IV」、「化合物 1 の形態 V」、「化合物 1 の形態 VI」、「化合物 1 の形態 VII」、「化合物 1 の形態 VIII」、および「非晶質化合物 1」とさらに記載される形態を提供する。

【0009】

40

化合物 1 のさらなる結晶形態が、本明細書中にさらに記載される。

【0010】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶形態は、化合物 1 の塩、共結晶、溶媒和物、または水和物を包含し得る。

【0011】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の結晶形態は、化合物 1 の塩を包含し得る。いくつかの実施形態において、化合物 1 は、本明細書中で「化合物 1 ナトリウムの形態 I」、「化合物 1 ナトリウムの形態 II」、「化合物 1 カルシウムの形態 I」、「化合物 1 マグネシウムの形態 I」、「化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I」、および「化合物 1 ピペラジンの形態 I」とさらに記載される形態を提供する。

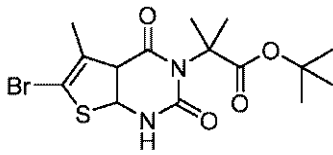
50

【0012】

いくつかの実施形態は、化合物 1、またはその塩もしくは共結晶を調製するプロセスを提供し、このプロセスは：

(a) 化合物 G-2-a：

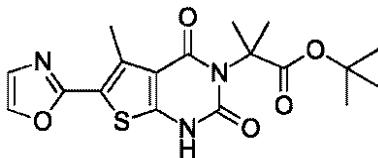
【化 2】

**G-2-a**

10

を、オキサゾールと、化合物 G-9-a：

【化 3】

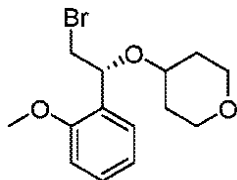
**G-9-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

20

(b) 化合物 G-9-a を、化合物 (R)-G-1-a：

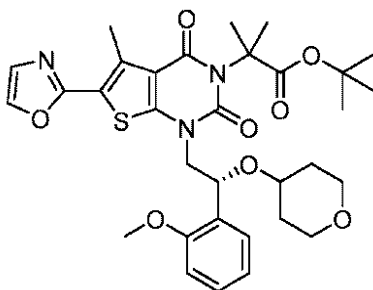
【化 4】

**(R)-G-1-a**

と、化合物 G-4-a：

30

【化 5】

**G-4-a**

40

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、および

(c) 化合物 G-4-a を、化合物 1 を形成するために十分な条件下で加水分解する工程

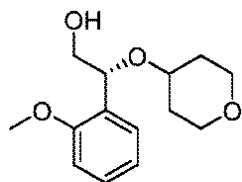
を包含する。

【0013】

いくつかの実施形態は、化合物 1、またはその塩もしくは共結晶を調製するプロセスを提供し、このプロセスは：

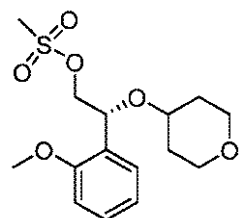
(a) 化合物 (R)-G-5-a またはその酸素陰イオン：

【化 6】

**(R)-G-5-a**

を、スルホニル化試薬と、化合物 (R) - G - 6 - a :

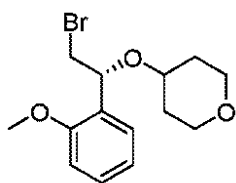
【化 7】

**(R)-G-6-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(b) 化合物 (R) - G - 6 - a を、臭化物塩と、化合物 (R) - G - 1 - a :

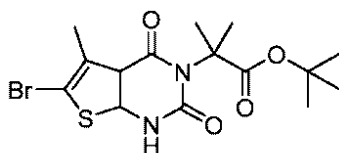
【化 8】

**(R)-G-1-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

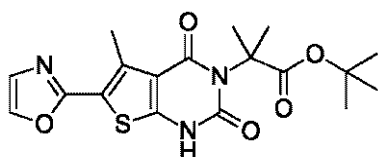
(c) 化合物 G - 2 - a :

【化 9】

**G-2-a**

を、オキサゾールと、化合物 G - 9 - a :

【化 10】

**G-9-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(d) 化合物 G - 9 - a を、化合物 (R) - G - 1 - a と、化合物 G - 4 - a :

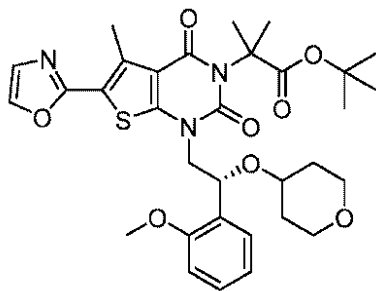
10

20

30

40

【化 1 1】

**G-4-a**

10

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、および

(e) 化合物 G-4-a を、化合物 1 を形成するために十分な条件下で加水分解する工程

を包含する。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図 1 A】図 1 A は、化合物 1 の形態 I の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを図示する。

【0015】

【図 1 B】図 1 B は、化合物 1 の形態 I の別の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを図示する。

20

【0016】

【図 2】図 2 は、化合物 1 の形態 I の楕円体図を図示する。

【0017】

【図 3 A】図 3 A は、化合物 1 の形態 I の示差走査熱量分析計 (DSC) 曲線を図示する。

【0018】

【図 3 B】図 3 B は、化合物 1 の形態 I の別の示差走査熱量分析計 (DSC) 曲線を図示する。

【0019】

30

【図 4 A】図 4 A は、化合物 1 の形態 I の熱重量分析 (TGA) を図示する。

【0020】

【図 4 B】図 4 B は、化合物 1 の形態 I の別の熱重量分析 (TGA) を図示する。

【0021】

【図 5】図 5 は、化合物 1 の形態 I I の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0022】

【図 6】図 6 は、化合物 1 の形態 I I I の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0023】

【図 7 A】図 7 A は、化合物 1 の形態 I V の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0024】

40

【図 7 B】図 7 B は、化合物 1 の形態 I V の別の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0025】

【図 8】図 8 は、化合物 1 の形態 I V の示差走査熱量分析計 (DSC) 曲線を図示する。

【0026】

【図 9】図 9 は、化合物 1 の形態 I V の熱重量分析 (TGA) を図示する。

【0027】

【図 10】図 10 は、化合物 1 の形態 V の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0028】

【図 11 A】図 11 A は、化合物 1 の形態 V I の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0029】

50

【図 1 1 B】図 1 1 B は、化合物 1 の形態 V I の別の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0 0 3 0】

【図 1 2】図 1 2 は、化合物 1 の形態 V I の示差走査熱量分析計（D S C）曲線を図示する。

【0 0 3 1】

【図 1 3】図 1 3 は、化合物 1 の形態 V I の熱重量分析（T G A）を図示する。

【0 0 3 2】

【図 1 4】図 1 4 は、化合物 1 の形態 V I I の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0 0 3 3】

【図 1 5 A】図 1 5 A は、化合物 1 の形態 V I I I の X 線粉末回折パターンを図示する。

10

【0 0 3 4】

【図 1 5 B】図 1 5 B は、化合物 1 の形態 V I I I の別の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0 0 3 5】

【図 1 6】図 1 6 は、化合物 1 の形態 V I I I の示差走査熱量分析計（D S C）曲線を図示する。

【0 0 3 6】

【図 1 7】図 1 7 は、化合物 1 の形態 V I I I の熱重量分析（T G A）を図示する。

【0 0 3 7】

【図 1 8】図 1 8 は、非晶質化合物 1 の X 線粉末回折パターンを図示する。

20

【0 0 3 8】

【図 1 9】図 1 9 は、化合物 1 ナトリウムの形態 I の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0 0 3 9】

【図 2 0】図 2 0 は、化合物 1 ナトリウムの形態 I の示差走査熱量分析計（D S C）曲線を図示する。

【0 0 4 0】

【図 2 1】図 2 1 は、化合物 1 ナトリウムの形態 I の熱重量分析（T G A）を図示する。

【0 0 4 1】

【図 2 2】図 2 2 は、化合物 1 ナトリウムの形態 I I の X 線粉末回折パターンを図示する。

30

【0 0 4 2】

【図 2 3】図 2 3 は、化合物 1 ナトリウムの形態 I I の示差走査熱量分析計（D S C）曲線を図示する。

【0 0 4 3】

【図 2 4】図 2 4 は、化合物 1 ナトリウムの形態 I I の熱重量分析（T G A）を図示する。

【0 0 4 4】

【図 2 5】図 2 5 は、化合物 1 カルシウムの形態 I の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0 0 4 5】

【図 2 6】図 2 6 は、化合物 1 カルシウムの形態 I の示差走査熱量分析計（D S C）曲線を図示する。

40

【0 0 4 6】

【図 2 7】図 2 7 は、化合物 1 カルシウムの形態 I の熱重量分析（T G A）を図示する。

【0 0 4 7】

【図 2 8】図 2 8 は、化合物 1 マグネシウムの形態 I の X 線粉末回折パターンを図示する。

【0 0 4 8】

【図 2 9】図 2 9 は、化合物 1 マグネシウムの形態 I の示差走査熱量分析計（D S C）曲線を図示する。

【0 0 4 9】

50

【図 30】図 30 は、化合物 1 マグネシウム の形態 I の熱重量分析 (TGA) を図示する。

【 0 0 5 0 】

【図 3 1】図 3 1 は、化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I の X 線粉末回折パターンを示す。

【 0 0 5 1 】

【図 3 2】図 3 2 は、化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I の示差走査熱量分析計（DSC）曲線を図示する。

【 0 0 5 2 】

【図 3 3】図 3 3 は、化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I の熱重量分析（TGA）を示す。

【 0 0 5 3 】

【図 3 4】 図 3 4 は、化合物 1 ピペラジンの形態 I の X 線粉末回折パターンを図示する。

【 0 0 5 4 】

【図 3 5】図 3 5 は、化合物 1 ピペラジンの形態 I の示差走査熱量分析計（DSC）曲線を図示する。

【 0 0 5 5 】

【図 3 6】 図 3 6 は、化合物 1 ピペラジンの形態 I の熱重量分析（TGA）を図示する。

【 0 0 5 6 】

【図 3 7】 図 3 7 は、化合物 1 の形態 I I の示差走査熱量分析計（D S C）曲線を図示する。

【 0 0 5 7 】

【図 3 8】図 3 8 は、化合物 1 の形態 I I I の示差走査熱量分析計（D S C）曲線を図示する。

【 0 0 5 8 】

【図 3 9】 図 3 9 は、化合物 1 の形態 V の示差走査熱量分析計（DSC）曲線を図示する。

【 0 0 5 9 】

【図 40】 図 40 は、化合物 1 の形態 V I I の示差走査熱量分析計（D S C）曲線を図示する。

【発明を実施するための形態】

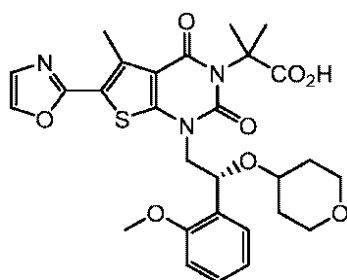
【 0 0 6 0 】

特定の実施形態の詳細な説明

1. 一般說明

米国特許出願公開第 2013/0123231 A1 号（2013 年 5 月 16 日公開、その全体が本明細書中に参考として援用される）は、アセチル CoA カルボキシラーゼ 1 および 2 を結合して阻害する、特定のチエノピリミジン化合物を開示する。このような化合物としては、化合物 1：

【化 1 2】



化合物 1

が挙げられる。

【 0 0 6 1 】

化合物 1 (すなわち、(R)-2-(1-(2-(2-メトキシフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-6-(オキサゾール-2-イル)-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-2-メチルプロパン酸)は、化合物番号 I-181 と指定されており、そして化合物 1 の合成は、米国特許出願公開第 2013/0123231 号の実施例 76 に詳細に記載されている。

【0062】

化合物 1 は、種々のアッセイおよび治療モデル (ACC1 および/または ACC2 の阻害、脂肪酸合成の阻害、ならびに脂肪酸酸化の刺激を実証するものが挙げられる) において、活性である。改善された水への溶解度、安定性、および製剤化の容易さなどの特徴を付与する、化合物 1 の固体形態を提供することが望ましい。

10

【0063】

化合物 1 およびそのアナログを生成するための新規合成方法、ならびにこのような化合物の合成における新規中間体もまた、開示される。このような方法および中間体は、技術水準と比較して、高い収率、好ましい物理化学的特性、および毒性の試薬または溶媒の減少した使用に起因して、大規模での生成に耐えられる。

2. 化合物 1 の固体形態

【0064】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物 1 の固体形態、またはその塩、共結晶、溶媒和物、もしくは水和物を提供する。いくつかの実施形態において、この化合物 1 の固体形態は、塩または共結晶である。いくつかの実施形態において、この塩または共結晶は、その薬学的に受容可能な塩または共結晶である。いくつかの実施形態において、本発明は、化合物 1 の固体形態、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、化合物 1 の固体形態、またはその薬学的に受容可能な共結晶を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、不純物を実質的に含まない、化合物 1 の固体形態、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。本明細書中で使用される場合、用語「不純物を実質的に含まない」とは、その化合物が、有意な量の外来物質を含まないことを意味する。このような外来物質は、残留溶媒、または化合物 1 の調製および/もしくは単離から生じ得る他の任意の不純物を含み得る。特定の実施形態において、少なくとも約 95 重量%の化合物 1 が存在する。本発明のさらに他の実施形態において、少なくとも約 99 重量%の化合物 1 が存在する。特定の実施形態において、少なくとも約 95 重量%の化合物 1 が、その塩または共結晶として存在する。本発明のさらに他の実施形態において、少なくとも約 99 重量%の化合物 1 が、その塩または共結晶として存在する。

20

30

【0065】

1 つの実施形態によれば、化合物 1 は、少なくとも約 97.0 重量パーセント、97.5 重量パーセント、98.0 重量パーセント、98.5 重量パーセント、99.0 重量パーセント、99.5 重量パーセント、または 99.8 重量パーセントの量で存在し、ここでこれらの百分率は、組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物 1 は、HPLC クロマトグラムの総面積に対して、約 3.0 面積パーセント HPLC 以下の総有機不純物、そして特定の実施形態においては、約 1.5 面積パーセント HPLC 以下の総有機不純物を含む。他の実施形態において、化合物 1 は、HPLC クロマトグラムの総面積に対して、約 1.0 % 面積パーセント HPLC 以下の任意の単一不純物、そして特定の実施形態においては、約 0.5 面積パーセント HPLC 以下の任意の単一不純物を含む。

40

【0066】

いくつかの実施形態において、化合物 1 は、約 90.0 ~ 99.95 パーセントのエナンチオマー過剰率 (e. e.) で存在する。いくつかの実施形態において、化合物 1 は、少なくとも約 90.0 パーセント、91.0 パーセント、92.0 パーセント、93.0 パーセント、94.0 パーセント、95.0 パーセント、96.0 パーセント、97.0 パーセント、97.5 パーセント、98.0 パーセント、98.5 パーセント、99.0

50

パーセント、99.5パーセント、99.7パーセント、99.8パーセント、99.9パーセント、または99.95パーセントのエナンチオマー過剰率(e.e.)で存在する。いくつかの実施形態において、化合物1は、光学的に純粋であり、そしてその(S)-エナンチオマーを実質的に含まない。

【0067】

いくつかの実施形態において、化合物1は、遊離酸として存在する。いくつかの実施形態において、化合物1は、塩として存在する。いくつかの実施形態において、化合物1は、薬学的に受容可能な塩として存在する。いくつかの実施形態において、化合物1は、共結晶として存在する。

【0068】

いくつかの実施形態において、化合物1は、化合物1の塩または共結晶の非晶質形態である。

【0069】

いくつかの実施形態において、化合物1は、化合物1の塩または共結晶の結晶形態である。いくつかの実施形態において、化合物1の塩または共結晶の結晶形態は、化合物1ナトリウムの形態I、化合物1ナトリウムの形態II、化合物1カルシウムの形態I、化合物1マグネシウムの形態I、化合物1ジエタノールアミンの形態I、または化合物1ピペラジンの形態Iである。

【0070】

化合物1について図示される構造は、化合物1の全ての互変異性形態を包含することもまた意図される。さらに、本明細書中に図示される構造は、1つまたはそれより多くの同位体富化された原子の存在のみが異なる化合物を包含することもまた、意図される。例えば、ジウテリウムもしくはトリチウムによる水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C が富化された炭素による炭素の置き換え以外には、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0071】

化合物1は、種々の固体形態で存在し得ることが見出された。このような形態としては、多形、溶媒和物、水和物、および非晶質が挙げられる。全てのこのような形態は、本発明によって想定される。特定の実施形態において、本発明は、多形、溶媒和物、水和物、および非晶質の化合物1から選択される、1つまたはそれより多くの固体形態の混合物としての、化合物1を提供する。

【0072】

いくつかの実施形態において、化合物1は、非晶質固体である。図18は、非晶質化合物1のX線粉末回折パターンを図示する。特定の実施形態において、本発明は、結晶性化合物1を実質的に含まない非晶質固体としての、化合物1を提供する。本明細書中で使用される場合、用語「結晶性化合物1を実質的に含まない」とは、その化合物が、有意な量の結晶性化合物1を含まないことを意味する。特定の実施形態において、少なくとも約95重量%の非晶質化合物1が存在する。本発明のさらに他の実施形態において、少なくとも約99重量%の非晶質化合物1が存在する。

【0073】

本明細書中で使用される場合、用語「多形」とは、化合物が結晶化し得る様々な結晶構造のうちのいずれかをいう。本明細書中で使用される場合、用語「溶媒和物」とは、化学量論的または非化学量論的のいずれかの量の溶媒が結晶構造に取り込まれた、結晶形態をいう。同様に、用語「水和物」とは特に、化学量論的または非化学量論的のいずれかの量の水が結晶構造に取り込まれた、結晶形態をいう。

【0074】

特定の実施形態において、化合物1は、結晶性固体である。いくつかの実施形態において、化合物1は、非晶質化合物1を実質的に含まない結晶性固体である。本明細書中で使用される場合、用語「非晶質化合物1を実質的に含まない」とは、その化合物が、有意な量の非晶質化合物1を含まないことを意味する。特定の実施形態において、少なくとも約

10

20

30

40

50

95重量%の結晶性化合物1が存在する。本発明のさらに他の実施形態において、少なくとも約99重量%の結晶性化合物1が存在する。

【0075】

いくつかの実施形態において、化合物1は、いかなる水も他の溶媒も実質的に含まない。いくつかの実施形態において、化合物1は、ニートな結晶形態であり、従って、その結晶構造に組み込まれたいかなる水も他の溶媒も有さない。少なくとも1つのはっきりしたニートな（すなわち、無水物、非溶媒和物）結晶形態で存在し得ることが見出された。化合物1のこのようなニートな結晶形態としては、形態I、形態V I I、および形態V I I Iが挙げられ、これらの各々は、本明細書中に詳細に記載されている。

【0076】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物1の溶媒和結晶形態を提供する。化合物1のこのような溶媒和結晶形態としては、形態I I（DMF溶媒和物）、形態I I I（DMSO溶媒和物）、形態I V（メタノール溶媒和物）、形態V（NMP溶媒和物）、および形態V I（トルエン溶媒和物）が挙げられる。

【0077】

いくつかの実施形態において、本発明は、形態I、形態I I、形態I I I、形態I V、形態V、形態V I、形態V I I、または形態V I I Iと称される任意のものから選択される、化合物1の結晶形態を提供する。化合物1の形態I～V I I Iの各々を調製するための方法は、本明細書中に記載されている。

【0078】

いくつかの実施形態において、本発明は、形態Iと称される、化合物1の多形形態を提供する。

【0079】

いくつかの実施形態において、本発明は、図1Aに図示されるものと実質的に類似の粉末X線回折パターンを有する、化合物1の形態Iを提供する。

【0080】

本明細書中で使用される場合、用語「約」とは、 $^{\circ}2\theta$ 値に関して使用される場合、例示に記載されているサンプル調製およびデータ収集条件下で得られた、記載される値 $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ をいう。いくつかの実施形態において、用語「約」とは、 $^{\circ}2\theta$ 値に関して使用される場合、記載される値 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ をいう。当業者は、特定のXRPD獲得パラメーターにおける変化は、XRPDパターンおよび得られる $^{\circ}2\theta$ の具体的な値に影響を与えることを理解する。

【0081】

いくつかの実施形態において、化合物1の形態Iは、その粉末X線回折パターンにおいて、下記の表1から選択される1つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

10

20

30

【表 1】

表 1: 化合物 1 の形態 I の XRPD ピーク

位置 (°2θ)	高さ (cts)	相対強度 (%)
8.73	1552	6.83
9.23	22736	100
12.13	1828	8.04
12.28	1818	8.00
12.51	609	2.68
13.74	1245	5.48
14.74	2776	12.21
14.89	3143	13.82
15.83	1881	8.27
15.92	1400	6.16
17.19	2164	9.52
17.87	1294	5.69
18.32	1466	6.45
18.44	1556	6.84
19.11	1171	5.15
19.29	621	2.74
19.60	2289	10.07
19.91	359	1.58
20.74	561	2.47
21.04	528	2.32
22.49	919	4.04
23.85	964	4.24
23.96	1534	6.75
25.58	1762	7.75
27.00	541	2.38
27.29	957	4.21
28.17	454	2.00
28.58	512	2.26
28.92	339	1.49
35.54	242	1.06
38.91	131	0.58

10

20

30

40

【0 0 8 2】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I は、その粉末 X 線回折パターンにおい

50

10

20

30

40

50

の形態 I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 2、約 15. 8、約 19. 6、約 24. 0、約 25. 6、約 28. 6、および約 8. 7 ° 2 θ におけるものから選択される 4 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 2、約 15. 8、約 19. 6、約 24. 0、約 25. 6、約 28. 6、および約 8. 7 ° 2 θ におけるものから選択される 5 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 2、約 15. 8、約 19. 6、約 24. 0、約 25. 6、約 28. 6、および約 8. 7 ° 2 θ におけるものから選択される 6 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I は、以下のピーク：約 9. 2、約 15. 8、約 19. 6、約 24. 0、約 25. 6、約 28. 6、および約 8. 7 ° 2 θ を含む X 線回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0085】

いくつかの実施形態において、形態 I は、回折計で、1. 54 Å の波長の Cu-K α 放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク：9. 3、15. 0、および 19. 8 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ を含む X 線粉末回折図によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、この回折図は、16. 0、24. 0、25. 8、および 27. 3 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ において、さらなるピークを含む。化合物 1 の形態 I はまた、図 1 A に実質的に示されるようなその X 線回折パターンによって特徴付けられる。化合物 1 の形態 I はまた、図 1 B に実質的に示されるようなその X 線回折パターンによって特徴付けられる。

20

【0086】

化合物 1 の形態 I はまた、単結晶分析によって特徴付けられた。そのデータは表 2 に要約されており、そしてその楕円体図は、図 2 に示されている。

【表 2 - 1】

表 2. 結晶データおよびデータ収集パラメーター

実験式	$C_{28}H_{31}N_3O_8S$	
式量 (g mol ⁻¹)	569.62	
温度 (K)	293(2)	
波長 (Å)	1.54184	
結晶系	斜方晶系	10
空間群	C2221	
単位胞パラメーター		
$a = 14.77743(18) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$	
$b = 14.62619(16) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$	
$c = 51.7778(8) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$	
単位胞体積 (Å ³)	11191.1(3)	
セル式単位, Z	16	20
計算密度 (g cm ⁻³)	1.352	
吸収係数 (mm ⁻¹)	1.495	
F(000)	4800	
結晶サイズ (mm ³)	0.19 × 0.13 × 0.06	
セル測定のために使用した反射	15725	
セル測定のための θ 範囲	3.5010°-77.2150°	
集めた反射の合計	29754	30
指数範囲	$-18 \leq h \leq 18; -14 \leq k \leq 18; -63 \leq l \leq 58$	
データ収集のための θ 範囲	$\theta_{\min} = 3.414^\circ, \theta_{\max} = 77.642^\circ$	
$\theta_{\max}$ に対する完全性	98.2%	
$\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ に対する完全性	99.7%	
吸収収集	多重走査	
透過係数範囲	0.918~1.000	40
精密化方法	Fsqdに対する完全行列最小二乗法	
独立反射	11199 [$R_{\text{int}} = 0.0330, R_{\sigma} = 0.0361$]	
反射 [$I > 2\sigma(I)$]	9830	
反射 / 制限 / パラメーター	11199 / 0 / 737	

【表 2 - 2】

$F2$ についてのGoodness-of-fit	$S = 1.05$
最終残差 [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0.0446, R_w = 0.1187$
最終残差 [全ての反射]	$R = 0.0516, R_w = 0.1250$
最大の回折ピークおよびホール ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0.405, -0.297
最大/平均シフト/標準不確定性	0.001 / 0.000
絶対構造決定	Flack パラメーター: -0.007(8)
	Hooft パラメーター: -0.011(7)
	Friedel 被覆: 88.7%

10

【0087】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I は、約 189℃～約 193℃の間の吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 1 の形態 I はまた、図 3 A に実質的に示されるようなその DSC 曲線によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I はまた、図 3 B に実質的に示されるようなその DSC 曲線によって特徴付けられる。

20

【0088】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I は、図 4 A に実質的に示されるような熱重量分析 (TGA) 曲線によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I は、図 4 B に実質的に示されるような熱重量分析 (TGA) 曲線によって特徴付けられる。

【0089】

いくつかの実施形態において、少なくとも約 95 重量%の化合物 1 の形態 I が存在する。いくつかの実施形態において、少なくとも約 99 重量%の化合物 1 の形態 I が存在する。

【0090】

いくつかの実施形態において、この結晶形態は、少なくとも約 85%の形態 I である。いくつかの実施形態において、この結晶形態は、少なくとも約 90%の形態 I である。いくつかの実施形態において、この結晶形態は、少なくとも約 95%の形態 I である。いくつかの実施形態において、この結晶形態は、少なくとも約 99%の形態 I である。いくつかの実施形態において、この結晶形態は、少なくとも約 99.5%の形態 I である。いくつかの実施形態において、この結晶形態は、少なくとも約 99.9%の形態 I である。いくつかの実施形態において、この結晶形態は、少なくとも約 99.99%の形態 I である。

30

【0091】

いくつかの実施形態は、形態 I の化合物 1 を含有する薬学的組成物を提供する。1つの実施形態において、この薬学的組成物は、化合物 1 を含有し、ここで化合物 1 のうちの少なくとも約 85%は、形態 I である。1つの実施形態において、この薬学的組成物は、化合物 1 を含有し、ここで化合物 1 のうちの少なくとも約 90%は、形態 I である。1つの実施形態において、この薬学的組成物は、化合物 1 を含有し、ここで化合物 1 のうちの少なくとも約 95%は、形態 I である。1つの実施形態において、この薬学的組成物は、化合物 1 を含有し、ここで化合物 1 のうちの少なくとも約 99%は、形態 I である。1つの実施形態において、この薬学的組成物は、化合物 1 を含有し、ここで化合物 1 のうちの少なくとも約 99.5%は、形態 I である。1つの実施形態において、この薬学的組成物は、化合物 1 を含有し、ここで化合物 1 のうちの少なくとも約 99.9%は、形態 I である。1つの実施形態において、この薬学的組成物は、化合物 1 を含有し、ここで化合物 1 の

40

50

うちの少なくとも約 99.99% は、形態 I である。

【0092】

いくつかの実施形態において、本発明は、形態 I I と称される、化合物 1 の溶媒和結晶形態を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、図 5 に図示されるものと実質的に類似の粉末 X 線回折パターンを有する、化合物 1 の形態 I I を提供する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、下記の表 3 から選択される 1 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

【表 3】

表 3. 化合物 1 の形態 II の XRPD ピーク

位置 (°2θ)	高さ (cts)	相対強度 (%)
7.56	124.9	57.7
8.09	137.8	63.7
9.18	77.0	35.6
11.34	34.6	16.0
11.74	75.6	35.0
12.21	51.9	24.0
12.80	35.1	16.2
14.37	31.6	14.6
15.38	96.4	44.6
15.80	28.8	13.3
17.01	50.8	23.5
17.56	30.2	14.0
18.30	20.3	9.4
19.56	216.3	100.0
20.67	28.6	13.2
21.00	50.3	23.2
22.77	128.2	59.3
23.00	44.7	20.7
23.29	73.6	34.0
25.62	159.8	73.9
26.23	14.2	6.6
27.05	30.4	14.0
28.92	31.5	14.6

【0093】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 3 から選択される 2 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 3 から選択される 3 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて

10

20

30

40

50

、表3から選択される4つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、その粉末X線回折パターンにおいて、表3から選択される5つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、そのX線回折パターンにおいて、表3におけるピークの全てを有することを特徴とする。

【0094】

いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、その粉末X線回折パターンにおいて、約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56、および約23.00°2θにおけるものから選択される1つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、その粉末X線回折パターンにおいて、約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56、および約23.00°2θにおけるものから選択される2つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、その粉末X線回折パターンにおいて、約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56、および約23.00°2θにおけるものから選択される3つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、その粉末X線回折パターンにおいて、約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56、および約23.00°2θにおけるものから選択される4つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、その粉末X線回折パターンにおいて、約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56、および約23.00°2θにおけるものから選択される5つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、その粉末X線回折パターンにおいて、約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56、および約23.00°2θにおけるものから選択される6つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、その粉末X線回折パターンにおいて、約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56、および約23.00°2θにおけるものから選択される7つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、その粉末X線回折パターンにおいて、約7.56、約8.09、約11.34、約11.74、約14.37、約15.38、約17.56、および約23.00°2θにおけるものから選択される8つ全てのピークを有することを特徴とする。

【0095】

いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIは、その粉末X線回折パターンにおいて、約12.2、約12.8、約17.0、約19.6、約21.0、および約22.8°2θにおけるものから選択される1つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

【0096】

いくつかの実施形態において、本発明は、形態IIIと称される、化合物1の溶媒和結晶形態を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、図6に図示されるものと実質的に類似の粉末X線回折パターンを有する、化合物1の形態IIIを提供する。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIIは、その粉末X線回折パターンにおいて、下記の表4から選択される1つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

【表 4】

表 4. 化合物 1 の形態 III の XRPD ピーク

位置 (°2θ)	高さ (cts)	相対強度 (%)
6.27	38.8	27.5
7.95	51.2	20.5
8.10	67.3	26.9
8.50	153.5	61.4
9.16	21.4	8.6
12.18	250.2	100.0
15.76	114.7	45.8
15.88	227.1	90.8
17.89	18.7	7.5
18.02	38.7	15.5
21.61	61.2	24.5
23.27	42.9	17.1
23.78	39.1	15.6
24.14	41.3	16.5
26.00	33.3	13.3
26.21	28.0	11.2

10

20

【0097】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 III は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 4 から選択される 2 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 III は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 4 から選択される 3 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 III は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 4 から選択される 4 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 III は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 4 から選択される 5 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 III は、その X 線回折パターンにおいて、表 4 におけるピークの全てを有することを特徴とする。

30

【0098】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 III は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 6.27、約 18.02、約 21.61、および約 24.14° 2θ におけるものから選択される 1 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 III は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 6.27、約 18.02、約 21.61、および約 24.14° 2θ におけるものから選択される 2 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 III は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 6.27、約 18.02、約 21.61、および約 24.14° 2θ におけるものから選択される 3 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 III は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 6.27、約 1

40

50

8.02、約21.61、および約24.14°2θにおけるものから選択される4つ全てのピークを有することを特徴とする。

【0099】

いくつかの実施形態において、化合物1の形態IIIは、その粉末X線回折パターンにおいて、約6.3、約8.5、約12.2、約15.9、および約21.6°2θにおけるものから選択される1つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

【0100】

いくつかの実施形態において、本発明は、形態IVと称される、化合物1の溶媒和結晶形態を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、図7Aに図示されるものと実質的に類似の粉末X線回折パターンを有する、化合物1の形態IVを提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、図7Bに図示されるものと実質的に類似の粉末X線回折パターンを有する、化合物1の形態IVを提供する。いくつかの実施形態において、化合物1の形態IVは、その粉末X線回折パターンにおいて、下記の表5に列挙されるものから選択される1つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

【表 5】

表 5. 化合物 1 の形態 IV の XRPD ピーク

位置 (°2θ)	高さ (cts)	相対強度 (%)
8.60	18.2	4.2
8.73	19.6	4.5
9.73	147.8	34.0
9.88	435.1	100
10.56	183.9	42.3
10.70	127.6	29.3
11.86	107.8	24.8
11.97	58.2	13.4
13.50	139.5	32.1
14.54	126.5	29.1
15.80	29.7	6.8
16.46	19.2	4.4
16.62	41.5	9.5
17.74	46.1	10.6
19.30	120.7	27.7
20.36	253.3	58.2
21.30	24.6	5.7
21.94	385.6	88.6
23.90	30.7	7.1
25.61	55.5	12.8
26.72	405.3	93.2
28.28	41.3	9.5
29.02	43.2	9.9

10

20

30

【0 1 0 1】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 5 から選択される 2 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 5 から選択される 3 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 5 から選択される 4 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 5 から選択される 5 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その X 線回折パターンにおいて、表 5 におけるピークの全てを有することを特徴とする。

40

【0 1 0 2】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにお

50

いて、約 9. 73、約 9. 88、約 10. 56、約 10. 70、約 11. 86、約 11. 97、約 14. 54、約 16. 62、約 21. 30、約 21. 94、および約 26. 72 ° 2θ におけるものから選択される 1 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 73、約 9. 88、約 10. 56、約 10. 70、約 11. 86、約 11. 97、約 14. 54、約 16. 62、約 21. 30、約 21. 94、および約 26. 72 ° 2θ におけるものから選択される 2 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 73、約 9. 88、約 10. 56、約 10. 70、約 11. 86、約 11. 97、約 14. 54、約 16. 62、約 21. 30、約 21. 94、および約 26. 72 ° 2θ におけるものから選択される 3 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 73、約 9. 88、約 10. 56、約 10. 70、約 11. 86、約 11. 97、約 14. 54、約 16. 62、約 21. 30、約 21. 94、および約 26. 72 ° 2θ におけるものから選択される 4 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 73、約 9. 88、約 10. 56、約 10. 70、約 11. 86、約 11. 97、約 14. 54、約 16. 62、約 21. 30、約 21. 94、および約 26. 72 ° 2θ におけるものから選択される 5 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 73、約 9. 88、約 10. 56、約 10. 70、約 11. 86、約 11. 97、約 14. 54、約 16. 62、約 21. 30、約 21. 94、および約 26. 72 ° 2θ におけるものから選択される 6 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 73、約 9. 88、約 10. 56、約 10. 70、約 11. 86、約 11. 97、約 14. 54、約 16. 62、約 21. 30、約 21. 94、および約 26. 72 ° 2θ におけるものから選択される 7 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 73、約 9. 88、約 10. 56、約 10. 70、約 11. 86、約 11. 97、約 14. 54、約 16. 62、約 21. 30、約 21. 94、および約 26. 72 ° 2θ におけるものから選択される 9 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 73、約 9. 88、約 10. 56、約 10. 70、約 11. 86、約 11. 97、約 14. 54、約 16. 62、約 21. 30、約 21. 94、および約 26. 72 ° 2θ におけるものから選択される 10 またはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 73、約 9. 88、約 10. 56、約 10. 70、約 11. 86、約 11. 97、約 14. 54、約 16. 62、約 21. 30、約 21. 94、および約 26. 72 ° 2θ におけるものから選択される 11 全てのピークを有することを特徴とする。

【0103】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 9. 9、約 10. 6、約 11. 9、約 14. 5、約 16. 6、約 21. 9、および約 26. 7 ° 2θ におけるものから選択される 1 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

【0104】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、回折計で、1. 54 Å の波長の Cu-Kα 放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク：9. 9、10. 7、19. 5、22. 0、および 26. 8 ° 2θ ± 0. 2 ° 2θ を含む X 線粉末回折図によって特徴付けられる。この回折図は、8. 7、12. 0、および 14. 7 ° 2θ ± 0. 2 ° 2θ

10

20

30

40

50

において、さらなるピークを含む。化合物 1 の形態 I V はまた、図 7 A に実質的に示されるようなその X 線回折パターンによって特徴付けられる。化合物 1 の形態 I V はまた、図 7 B に実質的に示されるようなその X 線回折パターンによって特徴付けられる。

【0105】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、85 および 190 および 202 °C における吸熱、ならびに 146 °C における発熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 1 の形態 I V はまた、図 8 に実質的に示されるようなその DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0106】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 I V は、図 9 に実質的に示されるような熱重量分析 (TGA) 曲線によって特徴付けられる。

10

【0107】

いくつかの実施形態において、本発明は、形態 V と称される、化合物 1 の溶媒和結晶形態を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、図 10 に図示されるものと実質的に類似の粉末 X 線回折パターンを有する、化合物 1 の形態 V を提供する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、下記の表 6 から選択される 1 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

【表 6】

表 6. 化合物 1 の形態 V の XRPD ピーク

位置 (°2θ)	高さ (cts)	相対強度 (%)
5.85	16.3	9
8.03	98.6	52
8.23	70.0	37
11.02	47.7	25
11.15	24.2	13
12.69	104.3	55
13.34	85.9	45
13.50	77.2	41
15.68	22.3	12
16.23	75.1	40
16.28	37.2	20
16.51	92.8	49
17.32	14.6	8
17.87	24.0	13
18.93	26.0	14
20.29	47.2	25
20.69	69.6	37
22.66	189.4	100
23.47	45.9	24
24.56	27.3	14
25.40	33.4	18
26.08	40.3	21

【0108】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 6 から選択される 2 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 6 から選択される 3 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 6 から選択される 4 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 6 から選択される 5 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V は、その X 線回折パターンにおいて、表 6 におけるピークの全てを有することを特徴とする。

【0109】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 5.85、約 8.23、約 11.02、約 11.15、約 12.69、約 13.34、約 13.50、約 15.68、約 16.23、約 16.28、約 16.51、約 17.32、約 17.87、約 18.93、約 20.29、約 20.69、約 22.66、約 23.47、約 24.56、約 25.40、約 26.08 のピークを有することを特徴とする。

50

選択される１２またはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物１の形態Ⅴは、その粉末Ｘ線回折パターンにおいて、約５．８５、約８．２３、約１１．０２、約１１．１５、約１２．６９、約１３．３４、約１６．２３、約１６．２８、約１７．３２、約１８．９３、約２３．４７、約２４．５６、および約２５．４０°２θにおけるものから選択される１３全てのピークを有することを特徴とする。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、化合物１の形態Ⅴは、その粉末Ｘ線回折パターンにおいて、約８．０、約１１．０、約１２．７、約１３．３、約１６．３、約１７．９、約２０．３、約２２．６、約２３．５、および約２４．６°２θにおけるものから選択される１つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

10

【０１１１】

いくつかの実施形態において、本発明は、形態ⅤⅠと称される、化合物１の溶媒和結晶形態を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、図１１Ａに図示されるものと実質的に類似の粉末Ｘ線回折パターンを有する、化合物１の形態ⅤⅠを提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、図１１Ｂに図示されるものと実質的に類似の粉末Ｘ線回折パターンを有する、化合物１の形態ⅤⅠを提供する。いくつかの実施形態において、化合物１の形態ⅤⅠは、その粉末Ｘ線回折パターンにおいて、下記の表７におけるものから選択されるピークを有することを特徴とする。

【表７】

20

表 7. 化合物 1 の形態 ⅤⅠの XRPD ピーク

位置 (°2θ)	高さ (cts)	相対強度 (%)
10.19	142.1	100

【０１１２】

いくつかの実施形態において、化合物１の形態ⅤⅠは、その粉末Ｘ線回折パターンにおいて、約１０．１９°２θにおけるピークを有することを特徴とする。

30

【０１１３】

いくつかの実施形態において、形態ⅤⅠは、回折計で、１．５４Åの波長のCu-Kα放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク：１８．０、２３．４、および２５．３°２θ±０．２°２θを含むＸ線粉末回折図によって特徴付けられる。この回折図は、１０．５、１４．２、１５．１、および１８．８°２θ±０．２°２θにおいて、さらなるピークを含む。化合物１の形態ⅤⅠはまた、図１１Ａに実質的に示されるようなそのＸ線回折パターンによって特徴付けられる。化合物１の形態ⅤⅠはまた、図１１Ｂに実質的に示されるようなそのＸ線回折パターンによって特徴付けられる。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、化合物１の形態ⅤⅠは、１３１℃、１９３℃、および２０５℃における吸熱を含む示差走査熱量測定（ＤＳＣ）曲線によって特徴付けられる。化合物１の形態ⅤⅠはまた、図１２に実質的に示されるようなそのＤＳＣ曲線によって特徴付けられる。

40

【０１１５】

いくつかの実施形態において、化合物１の形態ⅤⅠは、図１３に実質的に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）曲線によって特徴付けられる。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、本発明は、形態ⅤⅠⅠと称される、化合物１の多形態を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、図１４に図示されるものと実質的に類似の粉末Ｘ線回折パターンを有する、化合物１の形態ⅤⅠⅠを提供する。いくつかの

50

実施形態において、化合物 1 の形態 V I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、下記の表 8 から選択される 1 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

【表 8】

表 8. 化合物 1 の形態 VII の XRPD ピーク

位置 (°2θ)	高さ (cts)	相対強度 (%)
8.94	175.4	46
9.16	381.3	100
13.73	126.6	33.19
14.74	38.9	10.19
17.05	37.7	9.9
17.90	35.0	9.17
18.22	24.2	6.35
18.38	82.5	21.64
19.47	64.5	16.92
19.51	39.6	10.37
22.37	43.3	11.36
23.85	35.8	9.39
23.94	24.2	6.36
25.53	37.8	9.9
25.96	137.4	36.03
27.17	38.5	10.1
27.76	38.5	10.1

10

20

30

【0 1 1 7】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 8 から選択される 2 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 8 から選択される 3 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 8 から選択される 4 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 8 から選択される 5 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I は、その X 線回折パターンにおいて、表 8 におけるピークの全てを有することを特徴とする。

40

【0 1 1 8】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 8.94、約 17.90、および約 27.76 ° 2 θ におけるものから選択される 1 つまたはそれより多くのピークを、約 9.16、約 13.73、約 14.74、約 17.05、約 18.22、約 18.38、約 19.47、約 19.51、約 22.37、約 23.85、約 23.94、約 25.53、約 25.96、および約 27.17 ° 2 θ から選択される 1 つまたはそれより多くのピークを有することに加えて有することを特

50

徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態V I Iは、その粉末X線回折パターンにおいて、約8.94、約17.90、および約27.76° 2θにおけるものから選択される2つまたはそれより多くのピークを、約9.16、約13.73、約14.74、約17.05、約18.22、約18.38、約19.47、約19.51、約22.37、約23.85、約23.94、約25.53、約25.96、および約27.17° 2θから選択される1つまたはそれより多くのピークを有することに加えて有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態V I Iは、その粉末X線回折パターンにおいて、約8.94、約17.90、および約27.76° 2θにおけるものから選択される1つまたはそれより多くのピークを、約25.96° 2θにおけるピークを有することに加えて有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態V I Iは、その粉末X線回折パターンにおいて、約8.94、および約27.76° 2θにおけるものから選択される1つまたはそれより多くのピークを、約25.96° 2θにおけるピークを有することに加えて有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物1の形態V I Iは、その粉末X線回折パターンにおいて、約8.94、約27.76、および約25.96° 2θにおけるものから選択される3つ全てのピークを有することを特徴とする。

10

【0119】

いくつかの実施形態において、化合物1の形態V I Iは、その粉末X線回折パターンにおいて、約9.2、約13.7、約14.7、約17.1、約18.4、約19.5、約22.4、約23.9、約25.5、および約26.0° 2θにおけるものから選択される1つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

20

【0120】

いくつかの実施形態において、本発明は、形態V I I Iと称される、化合物1の多形態を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、図15Aに図示されるものと実質的に類似の粉末X線回折パターンを有する、化合物1の形態V I I Iを提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、図15Bに図示されるものと実質的に類似の粉末X線回折パターンを有する、化合物1の形態V I I Iを提供する。いくつかの実施形態において、化合物1の形態V I I Iは、その粉末X線回折パターンにおいて、下記の表9から選択される1つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

【表 9】

表 9. 化合物 1 の形態 VIII の XRPD ピーク

位置 (°2θ)	高さ (cts)	相対強度 (%)
5.50	18.8	24.4
8.95	28.2	36.6
10.31	42.4	54.9
12.90	16.6	21.5
15.82	77.2	100.0
17.84	27.3	35.4
18.77	36.3	47.0
20.40	54.0	70.0
22.23	25.3	32.8
22.71	43.4	56.2
25.83	32.6	42.2
27.73	22.5	29.2

10

20

【0 1 2 1】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 9 から選択される 2 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 9 から選択される 3 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 9 から選択される 4 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、表 9 から選択される 5 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I I は、その X 線回折パターンにおいて、表 9 におけるピークの全てを有することを特徴とする。

30

【0 1 2 2】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 5. 50、約 10. 31、約 18. 77、約 22. 23、および約 25. 83 ° 2 θ におけるものから選択される 1 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 5. 50、約 10. 31、約 18. 77、約 22. 23、および約 25. 83 ° 2 θ におけるものから選択される 2 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 5. 50、約 10. 31、約 18. 77、約 22. 23、および約 25. 83 ° 2 θ におけるものから選択される 3 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 5. 50、約 10. 31、約 18. 77、約 22. 23、および約 25. 83 ° 2 θ におけるものから選択される 4 つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 1 の形態 V I I I は、その粉末 X 線回折パターンにおいて、約 5. 50、約 10. 31、約 18. 77、約 22. 23、および約 25. 83 ° 2 θ におけるものから選択される 4 つ全てのピーク

40

50

クを有することを特徴とする。

【0123】

いくつかの実施形態において、化合物1の形態V I I Iは、その粉末X線回折パターンにおいて、約5.5、約10.3、約15.8、約18.8、約20.4、約22.7、および約25.8° 2θにおけるものから選択される1つまたはそれより多くのピークを有することを特徴とする。

【0124】

いくつかの実施形態において、形態V I I Iは、回折計で、1.54 Åの波長のCu-Kα放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク：16.0、20.5、および22.8° 2θ±0.2° 2θを含むX線粉末回折図によって特徴付けられる。この回折図は、9.1、10.5、18.8、および25.8° 2θ±0.2° 2θにおいて、さらなるピークを含む。化合物1の形態V I I Iはまた、図15Aに実質的に示されるようなそのX線回折パターンによって特徴付けられる。化合物1の形態V I I Iはまた、図15Bに実質的に示されるようなそのX線回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0125】

いくつかの実施形態において、化合物1の形態V I I Iは、205℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物1の形態V I I Iはまた、図16に実質的に示されるようなそのDSC曲線によって特徴付けられる。

【0126】

いくつかの実施形態において、化合物1の形態V I I Iは、図17に実質的に示されるような熱重量分析(TGA)曲線によって特徴付けられる。

20

【0127】

本明細書中のいくつかの実施形態は、化合物1のナトリウム塩または共結晶の結晶形態を提供し、これは、化合物1ナトリウムの形態Iと称される。いくつかの実施形態において、化合物1ナトリウムの形態Iは、回折計で、1.54 Åの波長のCu-Kα放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク：7.5、8.2、20.4、および20.9° 2θ±0.2° 2θを含むX線粉末回折図によって特徴付けられる。この回折図は、14.8、17.5、24.0、および27.7° 2θ±0.2° 2θにおいて、さらなるピークを含む。化合物1ナトリウムの形態Iはまた、図19に実質的に示されるような、その完全X線回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0128】

いくつかの実施形態において、化合物1ナトリウムの形態Iは、約37℃における吸熱および約283℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物1ナトリウムの形態Iはまた、図20に実質的に示されるようなそのDSC曲線によって特徴付けられる。

【0129】

いくつかの実施形態において、化合物1ナトリウムの形態Iは、図21に実質的に示されるような熱重量分析(TGA)曲線によって特徴付けられる。

【0130】

本明細書中のいくつかの実施形態は、化合物1のナトリウム塩または共結晶の結晶形態を提供し、これは、化合物1ナトリウムの形態I Iと称される。いくつかの実施形態において、化合物1ナトリウムの形態I Iは、回折計で、1.54 Åの波長のCu-Kα放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク：4.8、6.7、15.6、および24.2° 2θ±0.2° 2θを含むX線粉末回折図によって特徴付けられる。この回折図は、17.9、29.2、32.5、および38.0° 2θ±0.2° 2θにおいて、さらなるピークを含む。化合物1ナトリウムの形態I Iはまた、図22に実質的に示されるような、その完全X線回折パターンによって特徴付けられる。

40

【0131】

いくつかの実施形態において、化合物1ナトリウムの形態I Iは、約19℃における吸熱、約78℃における吸熱、および約136℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(D

50

S C) 曲線によって特徴付けられる。化合物 1 ナトリウムの形態 I I はまた、図 2 3 に実質的に示されるようなその D S C 曲線によって特徴付けられる。

【0132】

いくつかの実施形態において、化合物 1 ナトリウムの形態 I I は、図 2 4 に実質的に示されるような熱重量分析 (T G A) 曲線によって特徴付けられる。

【0133】

本明細書中のいくつかの実施形態は、化合物 1 のカルシウム塩または共結晶の結晶形態を提供し、これは、化合物 1 カルシウムの形態 I と称される。いくつかの実施形態において、化合物 1 カルシウムの形態 I は、回折計で、 $1.54 \text{ \AA}$ の波長の C u - K α 放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク： 10.1 、 14.3 、および $20.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末回折図によって特徴付けられる。この回折図は、 3.6 、 7.8 、 21.6 、 27.3 、 $28.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ において、さらなるピークを含む。化合物 1 カルシウムの形態 I はまた、図 2 5 に実質的に示されるような、その完全 X 線回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0134】

いくつかの実施形態において、化合物 1 カルシウムの形態 I は、約 17°C における吸熱、約 72°C における吸熱、約 180°C における吸熱、および約 202°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線によって特徴付けられる。化合物 1 カルシウムの形態 I はまた、図 2 6 に実質的に示されるようなその D S C 曲線によって特徴付けられる。

【0135】

20

いくつかの実施形態において、化合物 1 カルシウムの形態 I は、図 2 7 に実質的に示されるような熱重量分析 (T G A) 曲線によって特徴付けられる。

【0136】

本明細書中のいくつかの実施形態は、化合物 1 のマグネシウム塩または共結晶の結晶形態を提供し、これは、化合物 1 マグネシウムの形態 I と称される。いくつかの実施形態において、化合物 1 マグネシウムの形態 I は、回折計で、 $1.54 \text{ \AA}$ の波長の C u - K α 放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク： 8.2 、 16.9 、 19.1 、および $21.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末回折図によって特徴付けられる。この回折図は、 15.8 、 24.1 、 26.1 、および $27.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ において、さらなるピークを含む。化合物 1 マグネシウムの形態 I はまた、図 2 8 に実質的に示されるような、その完全 X 線回折パターンによって特徴付けられる。

30

【0137】

いくつかの実施形態において、化合物 1 マグネシウムの形態 I は、約 53°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線によって特徴付けられる。化合物 1 マグネシウムの形態 I はまた、図 2 9 に実質的に示されるようなその D S C 曲線によって特徴付けられる。

【0138】

いくつかの実施形態において、化合物 1 マグネシウムの形態 I は、図 3 0 に実質的に示されるような熱重量分析 (T G A) 曲線によって特徴付けられる。

【0139】

40

本明細書中のいくつかの実施形態は、化合物 1 のジエタノールアミン塩または共結晶の結晶形態を提供し、これは、化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I と称される。いくつかの実施形態において、化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I は、回折計で、 $1.54 \text{ \AA}$ の波長の C u - K α 放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク： 5.1 、 8.0 、 17.0 、 $25.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末回折図によって特徴付けられる。この回折図は、 13.4 、 16.4 、 20.4 、および $22.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ において、さらなるピークを含む。化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I はまた、図 3 1 に実質的に示されるような、その完全 X 線回折パターンによって特徴付けられる。

【0140】

いくつかの実施形態において、化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I は、約 118°C に

50

における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる。化合物1 ジエタノールアミンの形態Iはまた、図32に実質的に示されるようなそのDSC曲線によって特徴付けられる。

【0141】

いくつかの実施形態において、化合物1 ジエタノールアミンの形態Iは、図33に実質的に示されるような熱重量分析（TGA）曲線によって特徴付けられる。

【0142】

本明細書中のいくつかの実施形態は、化合物1のピペラジン塩または共結晶の結晶形態を提供し、これは、化合物1ピペラジンの形態Iと称される。いくつかの実施形態において、化合物1ピペラジンの形態Iは、回折計で、1.54 Åの波長のCu-Kα放射線を使用して決定される場合に、以下のピーク：5.6、8.0、10.5、および15.9° 2θ ± 0.2° 2θを含むX線粉末回折図によって特徴付けられる。この回折図は、13.3、17.9、22.1、および24.3° 2θ ± 0.2° 2θにおいて、さらなるピークを含む。化合物1ピペラジンの形態Iはまた、図34に実質的に示されるような、その完全X線回折パターンによって特徴付けられる。

【0143】

いくつかの実施形態において、化合物1ピペラジンの形態Iは、約27℃における吸熱および約139℃における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる。化合物1ピペラジンの形態Iはまた、図35に実質的に示されるようなそのDSC曲線によって特徴付けられる。

【0144】

いくつかの実施形態において、化合物1ピペラジンの形態Iは、図36に実質的に示されるような熱重量分析（TGA）曲線によって特徴付けられる。

3. 化合物および定義

【0145】

本発明の化合物は、上に一般的に記載された化合物を含み、そして本明細書中に開示されるクラス、サブクラス、および種によってさらに説明される。本明細書中で使用される場合、以下の定義が、他に示されない限り適用される。本発明の目的で、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版に従って同定される。さらに、有機化学の一般原理は、「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、ならびに「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者: Smith, M. B. および March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、その全内容は、本明細書中に参考として援用される。

【0146】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」とは、本明細書中で使用される場合、直鎖（すなわち、非分枝）または分枝鎖の、置換または非置換の、完全飽和であるかまたは1個もしくはそれより多くの不飽和単位を含む炭化水素鎖、または完全飽和であるかまたは1個もしくはそれより多くの不飽和単位を含むが、芳香族ではない単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素（本明細書中で「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも称される）であって、分子の残部への1つの結合点を有するものを意味する。他に特定されない限り、脂肪族基は、1個～6個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1個～5個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は、1個～4個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1個～3個の脂肪族炭素原子を含み、そしてなお他の実施形態において、脂肪族基は、1個～2個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、「脂環式」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）とは、完全飽和であるかまたは1個もしくはそれより多くの不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残部への1つの結合点を有する、単環式C

$C_3 \sim C_6$ 炭化水素をいう。適切な脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖の、飽和または不飽和の、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびこれらのハイブリッド（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0147】

用語「低級アルキル」とは、 $C_1 \sim 4$ の直鎖または分枝鎖のアルキル基をいう。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

【0148】

用語「低級ハロアルキル」とは、1個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されている、 $C_1 \sim 4$ の直鎖または分枝鎖のアルキル基をいう。

10

【0149】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の第四級化形態；あるいは複素環式環の置換可能な窒素（例えば、N（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリル）においてのような）、NH（ピロリジニル）においてのような）または NR^+ （N-置換ピロリジニルにおいてのような）を含めて）のうちの1つまたはそれより多くを意味する。

【0150】

用語「不飽和」とは、本明細書中で使用される場合、1個またはそれより多くの不飽和単位を有する部分を意味する。

20

【0151】

本明細書中で使用される場合、用語「二価の $C_1 \sim 8$ （もしくは $C_1 \sim 6$ ）の飽和または不飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖」とは、本明細書中で定義されるような、直鎖または分枝鎖の、二価のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、およびアルキニレン鎖をいう。

【0152】

用語「アルキレン」とは、二価のアルキル基をいう。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、ここでnは、正の整数、好ましくは、1～6、1～4、1～3、1～2、または2～3である。置換アルキレン鎖は、1個またはそれより多くのメチレン水素が置換基で置き換えられている、ポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

30

【0153】

用語「アルケニレン」とは、二価のアルケニル基をいう。置換アルケニレン鎖は、少なくとも1個の二重結合を含み、1個またはそれより多くの水素原子が置換基で置き換えられている、ポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

【0154】

「アルコキシ」とは、基「アルキル-O-」をいう。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、および1，2-ジメチルブトキシが挙げられる。

40

【0155】

用語「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0156】

用語「環」とは、本明細書中で定義されるようなシクロアルキル基または複素環式環を意味する。

【0157】

単独でか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリーロキシアルキル」においてのようにより大きい部分の一部として使用される、用語「アリール」とは、合計5個～14個の環員を有し、その系内の少なくとも1個の環が芳香族であり、そして

50

その系内の各環が3個～7個の環員を含む、単環式または二環式の環系をいう。用語「アリーール」は、用語「アリーール環」交換可能に使用され得る。

【0158】

単独でか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリーールオキシアルキル」においてのようにより大きい部分の一部として使用される、用語「アリーール」とは、合計5個～10個の環員を有し、その系内の少なくとも1個の環が芳香族であり、そしてその系内の各環が3個～7個の環員を含む、単環式および二環式の環系をいう。用語「アリーール」は、用語「アリーール環」交換可能に使用され得る。本発明の特定の実施形態において、「アリーール」とは、芳香環系をいい、これには、フェニル、ピフェニル、ナフチル、およびアントラシルなどが挙げられるが、これらに限定されず、これらは、1個またはそれより多くの置換基を有してもよい。用語「用語」が本明細書中で使用される場合、またその範囲に含まれるものは、芳香環が1個またはそれより多くの非芳香環に縮合している基（例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなど）である。

10

【0159】

用語「アラルキル」とは、アリーールーアルキレンをいい、ここでアリーールおよびアルキレンは、本明細書中で定義されるとおりである。

【0160】

用語「アラルコキシ」とは、アリーールーアルコキシをいい、ここでアリーールおよびアルコキシは、本明細書中で定義されるとおりである。

20

【0161】

用語「アリーールオキシアルキル」とは、アリーールーオーアルキレンをいい、ここでアリーールおよびアルキレンは、本明細書中で定義されるとおりである。

【0162】

単独でかまたはより大きい部分（例えば、「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアラルコキシ」）の一部として使用される、用語「ヘテロアリーール」および「ヘテロアラー」とは、5個～10個の環原子、好ましくは5個、6個、または9個の環原子を有し；環状配置で共有された6個、10個、または14個のπ電子を有し；そして炭素原子に加えて1個～5個のヘテロ原子を有する基をいう。ヘテロアリーール基としては、限定されないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルが挙げられる。用語「ヘテロアリーール」および「ヘテロアラー」はまた、本明細書中で使用される場合、複素芳香族環が1個またはそれより多くのアリーール環、脂環式環、または複素環式環に縮合しており、そのラジカルまたは結合点はその複素芳香族環上にある、基を包含する。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジニ-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリーール基は、単環式であっても二環式であってもよい。用語「ヘテロアリーール」は、用語「ヘテロアリーール環」、「ヘテロアリーール基」または「複素芳香族」と交換可能に使用され得、これらの用語の任意のものは、必要に応じて置換されている環を含む。用語「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリーールによって置換されたアルキル基をいい、ここでアルキル部分およびヘテロアリーール部分は独立して、必要に応じて置換されている。

30

40

【0163】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、および「複素環式環」は、交換可能に使用され、そして安定な5員～7員の単環

50

式、または7員～10員の二環式の、複素環式部分であって、飽和または部分不飽和のいずれかであり、そして炭素原子に加えて、1個またはそれより多く、好ましくは1個～4個の、上で定義されたようなヘテロ原子を有するものをいう。複素環の環原子に関して使用される場合、用語「窒素」は、置換された窒素を包含する。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和の環において、この窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおいてのように)であっても、NH(ピロリジニルにおいてのように)であっても、⁺NR(N置換ピロリジニルにおいてのように)であってもよい。

【0164】

複素環式環は、その親基に、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子において結合し得、そしてこれらの環原子の任意のものは、必要に応じて置換され得る。このようは飽和または部分不飽和の複素環式ラジカルの例としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが挙げられる。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」、および「複素環式ラジカル」は、本明細書中で交換可能に使用され、そしてまた、ヘテロシクリル環が1個またはそれより多くのアリール環、ヘテロアリール環、または脂環式環に縮合している基(例えば、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニル)を包含し、ここでそのラジカルまたは結合点は、そのヘテロシクリル環上にある。ヘテロシクリル基は、単環式であっても二環式であってもよい。用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリルにより置換されたアルキル基をいい、ここでこのアルキル部分およびヘテロシクリル部分は独立して、必要に応じて置換されている。

【0165】

本明細書中で使用される場合、用語「部分不飽和」とは、少なくとも1個の二重結合または三重結合を含む環部分をいう。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図されるが、本明細書中で定義されるようなアリール部分またはヘテロアリール部分を包含することは意図されない。

【0166】

本明細書中に記載されるように、本発明の化合物は、「必要に応じて置換された」部分を含み得る。一般に、用語「置換された」とは、用語「必要に応じて」が先行しようと先行するまいと、指定される部分の1個またはそれより多くの水素が適切な置換基で置き換えられていることを意味する。他に示されない限り、「必要に応じて置換された」基は、適切な置換基をその基の各置換可能な部分に有し得、そして任意の所定の構造中の1個より多くの位置が、特定の群から選択される1個より多くの置換基で置換され得る場合、その置換基は、それぞれの位置において同じであっても異なってもいづれでもよい。本発明により想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物、または化学的に可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。用語「安定な」とは、本明細書中で使用される場合、それらの生成、検出、ならびに特定の実施形態において、本明細書中に開示される目的のうちの1つまたはそれより多くのためのそれらの回収、精製、および使用を可能にする条件に供される場合に、実質的に変化しない化合物をいう。

【0167】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0 \sim 4} R^{\circ}$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} OR^{\circ}$ ； $-O(CH_2)_{0 \sim 4} R^{\circ}$ 、 $-O-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)OR^{\circ}$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} CH(OR^{\circ})_2$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} SR^{\circ}$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} Ph$ 、(これは、 R° で置換され得る)； $-(CH_2)_{0 \sim 4} O(CH_2)_{0 \sim 1} Ph$ (これは、 R° で置換され得る)； $-CH=CHPh$ 、(これは、 R° で置換され得る)； $-(CH_2)_{0 \sim 4} O(CH_2)_0$

$\sim_1$ -ピリジル (これは、 R° で置換され得る) ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{N} (R^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{N} (R^\circ) \text{C} (\text{O}) R^\circ$; $-\text{N} (R^\circ) \text{C} (\text{S}) R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{N} (R^\circ) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^\circ_2$; $-\text{N} (R^\circ) \text{C} (\text{S}) \text{N} R^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{N} (R^\circ) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^\circ$; $-\text{N} (R^\circ) \text{N} (R^\circ) \text{C} (\text{O}) R^\circ$; $-\text{N} (R^\circ) \text{N} (R^\circ) \text{C} (\text{O}) \text{NR}^\circ_2$; $-\text{N} (R^\circ) \text{N} (R^\circ) \text{C} (\text{O}) \text{O} R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{C} (\text{O}) R^\circ$; $-\text{C} (\text{S}) R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{C} (\text{O}) \text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{C} (\text{O}) \text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{C} (\text{O}) \text{OSi} R^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{OC} (\text{O}) R^\circ$; $-\text{OC} (\text{O}) (\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{SR}^\circ -$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{SC} (\text{O}) R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{C} (\text{O}) \text{NR}^\circ_2$; $-\text{C} (\text{S}) \text{NR}^\circ_2$; $-\text{C} (\text{S}) \text{SR}^\circ$; $-\text{SC} (\text{S}) \text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{OC} (\text{O}) \text{NR}^\circ_2$; $-\text{C} (\text{O}) \text{N} (\text{OR}^\circ) R^\circ$; $-\text{C} (\text{O}) \text{C} (\text{O}) R^\circ$; $-\text{C} (\text{O}) \text{CH}_2 \text{C} (\text{O}) R^\circ$; $-\text{C} (\text{NOR}^\circ) R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{S} (\text{O})_2 R^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{S} (\text{O})_2 \text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{OS} (\text{O})_2 R^\circ$; $-\text{S} (\text{O})_2 \text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{S} (\text{O}) R^\circ$; $-\text{N} (R^\circ) \text{S} (\text{O})_2 \text{NR}^\circ_2$; $-\text{N} (R^\circ) \text{S} (\text{O})_2 R^\circ$; $-\text{N} (\text{OR}^\circ) R^\circ$; $-\text{C} (\text{NH}) \text{NR}^\circ_2$; $-\text{P} (\text{O})_2 R^\circ$; $-\text{P} (\text{O}) R^\circ_2$; $-\text{OP} (\text{O}) R^\circ_2$; $-\text{OP} (\text{O}) (\text{OR}^\circ)_2$; $\text{Si} R^\circ_3$; $-(\text{C}_{1 \sim 4} \text{の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン}) \text{O}-\text{N} (R^\circ)_2$; または $-(\text{C}_{1 \sim 4} \text{の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン}) \text{C} (\text{O}) \text{O}-\text{N} (R^\circ)_2$ であり、ここで各 R° は、以下で定義されるように置換され得、そして独立して、水素、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2 \text{Ph}$ 、 $-\text{O} (\text{CH}_2)_{0 \sim 1} \text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2 -$ (5員～6員のヘテロアリール環)、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記定義にかかわらず、 R° の2個の独立した存在は、それらの間にある原子 (単数または複数) と一緒になって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する、3員～12員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式環または二環式環を形成し、これは、以下で定義されるように置換され得る。

【0168】

R° (R° の2個の独立した存在がこれらの間の原子と一緒にすることにより形成された環) 上の適切な一価置換基は独立して、ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} R^\bullet$ 、 $-(\text{ハロ} R^\bullet)$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{CH} (\text{OR}^\bullet)_2$ 、 $-\text{O} (\text{ハロ} R^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{C} (\text{O}) R^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{C} (\text{O}) \text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{C} (\text{O}) \text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2} \text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{Si} R^\bullet_3$ 、 $-\text{OSi} R^\bullet_3$ 、 $-\text{C} (\text{O}) \text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1 \sim 4} \text{の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン}) \text{C} (\text{O}) \text{OR}^\bullet$ 、または $-\text{SSR}^\bullet$ であり、ここで各 $R^\bullet$ は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、 $\text{C}_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2 \text{Ph}$ 、 $-\text{O} (\text{CH}_2)_{0 \sim 1} \text{Ph}$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。 R° の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、 $=\text{O}$ および $=\text{S}$ が挙げられる。

【0169】

「必要に応じて置換された」基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、以下のものが挙げられる： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC} (\text{O}) R^*$ 、 $=\text{NNHC} (\text{O}) \text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS} (\text{O})_2 R^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O} (\text{C} (R^*_2))_{2 \sim 3} \text{O}-$ 、または $-\text{S} (\text{C} (R^*_2))_{2 \sim 3} \text{S}-$ 。ここで R^* の各独立した存在は、水素、以下で定義されるように置換され得る $\text{C}_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する非置換の5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。「必要に応じて置換された」基のビシナルの置換可能な炭素に結合する適切な二価置換基としては、 $-\text{O} (\text{C} R^*_2)_2 \sim$

$_3$ O-が挙げられ、ここで R^* の各独立した存在は、水素、以下で定義されるように置換され得る $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する非置換の5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。

【0170】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基としては、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、または $-NO_2$ が挙げられ、ここで各 $R^\bullet$ は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

10

【0171】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な窒素上の適切な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が挙げられ；ここで各 R^+ は独立して、水素、以下で定義されるように置換され得る $C_1 \sim 6$ 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する非置換5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記定義にかかわらず、 R^+ の2個の独立した存在は、これらの間の原子（単数または複数）と一緒に、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する、非置換の3員～12員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式環または二環式環を形成する。

20

【0172】

R^+ の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、または $-NO_2$ であり、ここで各 $R^\bullet$ は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

30

【0173】

用語「共結晶」とは、イオン化または非イオン化合物1（あるいは本明細書中に開示される他の任意の化合物）と、1つまたはそれより多くの非イオン化共結晶形成物質（例えば、薬学的に受容可能な塩）との、非共有結合相互作用により連結された分子複合体をいう。

【0174】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、およびアレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するために適切であり、そして合理的な利益／危険比に釣り合う、塩をいう。薬学的に受容可能な塩は、当該分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、薬学的に受容可能な塩を、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において詳細に記載しており、同様に、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 第2版Revised Edition, P. H. Heinrich StahlおよびCamille G. Wermuth編者, Wiley, 2011年4月が記載しており、これらの各々は、本明細書中に参考として援用される。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、適切な無機酸、無機塩基、有機酸、および有機塩基から誘導される塩が挙げられる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩

40

50

の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸）または有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸）と形成されたか、あるいはイオン交換などの当該分野において使用される他の方法を使用することによって形成された、アミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサナ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、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、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが挙げられる。

10

【0175】

適切な塩基から誘導される塩としては、金属イオン（アルミニウム、亜鉛、アルカリ金属、アルカリ土類金属が挙げられる）塩、アンモニウム塩および N^+ （ $C_{1\sim4}$ アルキル）₄塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩は、適切である場合、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、および第一級、第二級または第三級のアミン陽イオンから誘導されるものが挙げられ、天然アミノ酸または天然には存在しないアミノ酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアミンまたはアンモニウムベースの塩としては、アルギニン、ベタイン、ヒドラバミン、コリン、ジエチルアミン、リジン、ベンザチン、2-（ジエチルアミノ）-エタノール、エタノールアミン、1-（2-ヒドロキシエチル）-ピロリジン、ジエタノールアミン、アンモニア、ジメチルアミノエタノール（*deanol*）、N-メチル-グルカミン、トロメタミン、トリエタノールアミン、4-（2-ヒドロキシエチル）-モルホリン、1H-イミダゾール、エチレンジアミン、ピペラジン、プロカイン、およびベネタミン（*benethamine*）から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0176】

他に記載されない限り、本明細書中に図示される構造はまた、その構造の全ての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または配座））形態、例えば、各不斉中心についてのR配置およびS配置、ZおよびEの二重結合異性体、ならびにZおよびEの配座異性体を包含することを意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または配座）混合物は、本発明の範囲内である。他に記載されない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形態は、本発明の範囲内である。さらに、他に記載されない限り、本明細書中に図示される構造はまた、1またはそれより多くの同位体が富化された原子の存在のみが異なる化合物を包含することを意味する。例えば、水素がジュウテリウムもしくはトリチウムにより置き換えられた本発明の構造、または炭素が ^{13}C または ^{14}C を富化された炭素で置き換えられた本発明を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、本発明に従う分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療剤として、有用である。

40

【0177】

用語「反応条件」は、化学反応が進行する物理的および／または環境的条件をいうことが意図される。用語「～ために十分な条件下」または「～ために十分な反応条件下」は、所望の化学反応が進行し得る反応条件をいうことを意図される。反応条件の例としては、以下のもののうちの1つまたはそれより多くが挙げられるが、これらに限定されない：反

50

応温度、溶媒、pH、圧力、反応時間、反応物質のモル比、塩基または酸、あるいは触媒の存在、放射線、濃度など。反応条件は、それらの条件が使用される特定の化学反応に因んで、例えば、カップリング条件、水素化条件、アシル化条件、還元条件などと命名され得る。大部分の反応のための反応条件は、当業者に一般的に公知であるか、または文献から容易に得られ得る。本明細書中に提供される化学変換を行うために十分な例示的な反応条件は、全体にわたって、特に下記の実施例において、見出され得る。反応条件は、特定の反応中に列挙されるものに加えて、試薬を含み得ることもまた想定される。

4. 本発明の化合物を提供するための一般方法

【0178】

本発明のプロセスは、本明細書中に開示される方法、ならびに本明細書中の開示および当該分野において周知である方法を考慮すれば明らかであるその慣用的な改変物を使用して、行われ得る。従来の周知の合成方法が、本明細書中の教示に加えて使用され得る。本明細書中に記載される代表的な化合物（例えば、化合物1、または本明細書中に開示される他の式もしくは化合物（すなわち、I、G-1、G-1-a、G-2、G-2-a、G-2-b、G-3、G-3-b、G-4、G-4-a、G-4-b、G-5、G-5-a、G-6、G-6-a、G-7、G-7-a、G-8、G-8-a、G-8-b、G-9、G-9-a、G-10、G-11、G-12、G-13、G-13-aなど）によって記載される構造を有する化合物）の合成は、以下の実施例に記載されるように達成され得る。利用可能である場合、試薬は、例えばSigma Aldrichまたは他の化学物質供給業者から、市販で購入され得る。

【0179】

本開示による化合物の代表的な実施形態は、以下に記載される一般反応スキームを使用して合成され得る。これらの一般スキームは、出発物質を、類似の構造を有する他の物質で置き換えることにより変更されて、対応して異なる生成物をもたらす得ることが、本明細書中の記載を考慮すれば明らかである。合成の説明に従って、出発物質がどのように変化して対応する生成物を提供し得るかの多数の例が提供される。置換基が規定されている所望の生成物を考慮して、必要とされる出発物質は一般に、調査によって決定され得る。出発物質は代表的に、市販の供給業者から得られるか、または公開された方法を使用して合成される。本開示の実施形態である化合物を合成するために、合成されるべき化合物の構造の調査は、各置換基の正体を提供する。最終生成物の正体は一般に、本明細書中の実施例を考慮しての単純なプロセスの調査によって、必要とされる出発物質の正体を明らかにする。

【0180】

本開示の化合物は、容易に入手可能である出発物質から、例えば、以下の一般方法および手順を使用して、調製され得る。代表的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他のプロセスおよび精製条件もまた、他に記載されない限り、使用され得ることが理解される。最適な反応条件は、使用される具体的な反応物質または溶媒とともに変わり得るが、このような条件は、当業者によって、慣用的な最適化手順によって決定され得る。

【0181】

さらに、当業者に明らかであるように、従来の保護基が必要に応じて、特定の官能基が望ましくない反応を受けることを防止し得る。種々の官能基のために適切な保護基、ならびに特定の官能基を保護および脱保護するために適切な条件は、当該分野において公知である。例えば、多数の保護基が、T. W. Greene and G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley, New York、およびそこに引用される参考文献に記載されている。

【0182】

さらに、本開示の化合物は、1つまたはそれより多くのキラル中心を含み得る。従って、所望であれば、このような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナ

ンチオマーもしくはジアステレオマーとして、または立体異性体富化された混合物として、調製または単離され得る。全てのこのような立体異性体（および富化された混合物）は、そうではないことが示されない限り、本開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または富化された混合物）は、例えば、当該分野において周知である光学活性出発物質または立体選択的試薬を使用して、調製され得る。あるいは、このような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、およびキラル分割剤などを使用して、分離され得る。

【0183】

以下の反応のための出発物質は、一般的に公知である化合物であるか、または公知の手順もしくはその明らかな改変物によって調製され得る。例えば、これらの出発物質の多くは、市販の供給業者（例えば、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-ChemceまたはSigma (St. Louis, Missouri, USA)）から入手可能である。他のものは、標準的な参考書（例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1～15巻 (John Wiley, and Sons, 1991)、Rodde's Chemistry of Carbon Compounds, 第1～5巻および補遺 (Elsevier Science Publishers, 1989)、organic Reactions, 第1～40巻 (John Wiley, and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 第5版, 2001)、およびLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)）に記載される手順またはその明らかな改変物によって、調製され得る。

【0184】

用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」とは、それに関連して記載される反応の条件下で不活性である溶媒をいう（例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、2-メチルテトラヒドロフラン（「MeTHF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（またはジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、2-プロパノール、およびピリジンなどが挙げられる）。逆のことが特定されない限り、本開示の反応において使用される溶媒は、不活性有機溶媒であり、そしてこれらの反応は、不活性ガス（好ましくは窒素）下で実施される。

【0185】

例示的スキームの各々において、反応生成物を互いから、および／または出発物質から、分離することが有利であり得る。各工程または一連の工程の所望の生成物は、当該分野において一般的である技術によって、所望の程度の均一性まで分離および／または精製（本明細書中以下で、分離）される。代表的に、このような分離には、多相抽出、溶媒もしくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、またはクロマトグラフィーが関与する。クロマトグラフィーには、例えば、逆相および順相；サイズ排除；イオン交換；高圧、中圧および低圧の液体クロマトグラフィーの方法および装置；小規模分析用；擬似移動床（SMB）および分取用の薄層または厚層クロマトグラフィー、ならびに小規模の薄層およびフラッシュクロマトグラフィーの技術が挙げられる、任意の数の方法が関与し得る。

【0186】

別のクラスの分離方法には、混合物を、所望の生成物、未反応出発物質、または反応副生成物などを結合するように、または他の方法で分離可能にするように、選択された試薬で処理することが関与する。このような試薬としては、吸着剤または吸収剤、例えば、活性炭、モレキュラーシーブ、またはイオン交換媒体などが挙げられる。あるいは、これらの試薬は、塩基性物質の場合には酸、酸性物質の場合には塩基、結合試薬（例えば、抗体、結合タンパク質、選択的キレート剤（例えば、クラウンエーテル））、または液／液イ

オン交換試薬 (LIX) などであり得る。

【0187】

分離の適切な方法の選択は、関与する物質の性質に依存する。例えば、蒸留および昇華においては沸点および分子量、クロマトグラフィーにおいては極性官能基の存在または非存在、ならびに多相抽出においては酸性媒体および塩基性媒体中での物質の安定性などである。当業者は、所望の分離を最も達成しやすい技術を適用する。

【0188】

立体異性体を実質的に含まない、単一の立体異性体 (例えば、エナンチオマー) は、ラセミ混合物を、光学的に活性な分割剤を使用してジアステレオマーを形成するなどの方法を使用して、分割することにより得られ得る (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962), E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113, 3) 283-302)。本開示のキラル化合物のラセミ混合物は、(1) キラル化合物とのイオン性ジアステレオマー塩の形成、および分別晶出または他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬とのジアステレオマー化合物の形成、これらのジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、ならびに (3) 実質的に純粋または富化された立体異性体の、キラル条件下での直接の分離が挙げられる、任意の適切な方法によって、分離および単離され得る。

【0189】

方法 (1) の下で、ジアステレオマー塩は、エナンチオマー的に純粋なキラル塩基 (例えば、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニン、および α -メチル- β -フェニルエチルアミン (アンフェタミン) など) と、酸性官能基を有する非対称化合物 (例えば、カルボン酸およびスルホン酸) との反応によって、形成され得る。これらのジアステレオマー塩は、分別晶出またはイオンクロマトグラフィーによる分離に誘導され得る。アミノ化合物の光学異性体の分離のために、キラルカルボン酸またはスルホン酸 (例えば、ショウノウスルホン酸、酒石酸、マンデル酸、または乳酸) の添加が、ジアステレオマー塩の形成をもたらす得る。

【0190】

あるいは、方法 (2) によって、分割されるべき基質は、キラル化合物の一方のエナンチオマーと反応させられて、ジアステレオマー対を形成する (Eliel, E. および Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322)。ジアステレオマー化合物は、非対称化合物を、エナンチオマー的に純粋なキラル誘導体化試薬 (例えば、メントール誘導体) と反応させることにより形成され得、その後、これらのジアステレオマーの分離および加水分解を行って、遊離のエナンチオマー富化された基質を与える。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物のキラルエステル (例えば、メントールエステル (例えば、塩基の存在下で (-) クロロギ酸メントール)、または Mosher エステル、酢酸 α -メトキシ- α - (トリフルオロメチル) フェニル (Jacob I I. (1982) J. Org. Chem. 47: 4165)) を作製すること、およびその NMR スペクトルを、2つのアトロプ異性体ジアステレオマーの存在について分析することを包含する。アトロプ異性体化合物の適切なジアステレオマーは、アトロプ異性体のナフチル-イソキノリンの分離のための方法 (Hoye, T., WO 96/15111) に従って、順相または逆相クロマトグラフィーによって、分離および単離され得る。方法 (3) によって、2つのエナンチオマーのラセミ混合物は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーによって分離され得る (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough 編者, Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513: 375-378)。富化または精製されたエナンチオマーは、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を区別するために使用される方法 (例えば、旋光および円偏光二色性) によって、区別され得る。

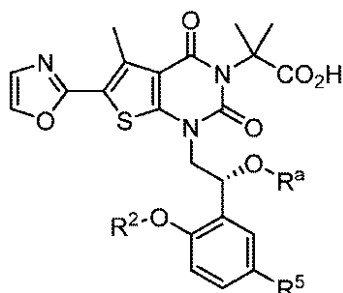
【0191】

いくつかの実施形態において、式 I の本発明の化合物（化合物 1 が挙げられるがこれに限定されない）は一般に、2013/0123231 A1 に記載される方法に従って調製され得、その全体は、本明細書中に参考として援用される。

【0192】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I の化合物：

【化 13】



I

またはその薬学的に受容可能な塩もしくは農業的に受容可能な塩の生成のための合成方法および合成中間体を提供し、式 I において：

R^a は、窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員環、ならびに C_{1-6} 脂肪族から選択される、必要に応じて置換された基であり；

R^2 は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族であり；そして

R^5 は、水素またはハロゲンである。

【0193】

上で一般的に定義されたように、 R^a は、3 員～7 員環および C_{1-6} 脂肪族から選択される、必要に応じて置換された基である。いくつかの実施形態において、 R^a は、必要に応じて置換された 3 員～7 員環である。いくつかの実施形態において、 R^a は、必要に応じて置換された 6 員単環式環である。いくつかの実施形態において、 R^a は、必要に応じて置換された 6 員単環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、 R^a はテトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態において、 R^a はテトラヒドロピラン-4-イルである。いくつかの実施形態において、 R^a は、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。いくつかの実施形態において、 R^a は、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル基である。

【0194】

上で一般的に定義されたように、 R^2 は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^2 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 はメチルである。

【0195】

上で一般的に定義されたように、 R^5 は、水素またはハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^5 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^5 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^5 はフルオロである。

【0196】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、スキーム 1 に図示される方法に従って調製され、ここで R^a 、 R^e 、 R^2 、 R^5 の各々は、単独でと組み合わせての両方で、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて定義されるとおりである。

スキーム 1。式 I の化合物の合成。

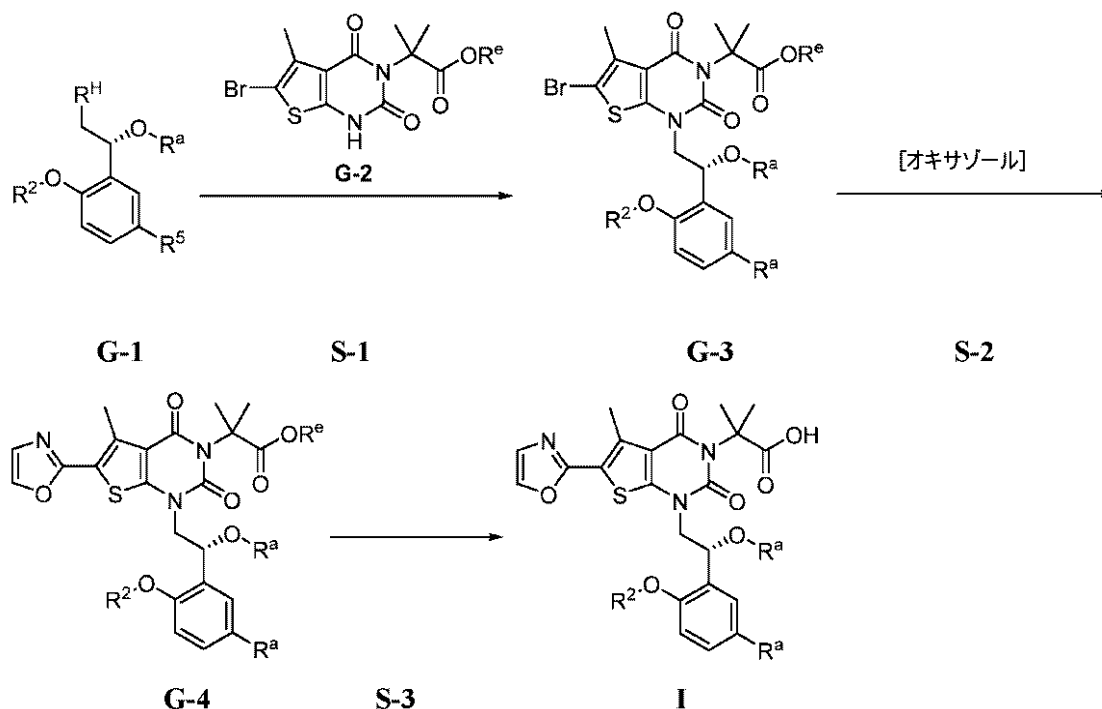
10

20

30

40

【化 1 4】



10

【0197】

本明細書中で使用される場合、 R^H は脱離基である。いくつかの実施形態において、 R^H は、ハロゲンまたはスルホネートである。いくつかの実施形態において、 R^H はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^H はクロロである。いくつかの実施形態において、 R^H はブロモである。いくつかの実施形態において、 R^H はヨードである。いくつかの実施形態において、 R^H はスルホネートである。いくつかの実施形態において、 R^H は、メシレート、トリフレート、ベンゼンスルホネート、トシレート、プロシレート、またはノシレートである。

【0198】

本明細書中で使用される場合、 R^e はカルボキシル保護基である。いくつかの実施形態において、 R^e は、 $-Si(R^P)_3$ 、または必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；ここで各 R^P は独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族またはフェニルである。いくつかの実施形態において、 R^e は $-Si(R^P)_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^e は、必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^e は、必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^e は t -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R^e はベンジルである。いくつかの実施形態において、 R^e はベンズヒドリルである。いくつかの実施形態において、 R^e はトリチルである。

30

【0199】

いくつかの実施形態において、工程S-1は、中間体G-2を中間体G-1によりアルキル化し、これによって中間体G-3を形成することを包含する。当業者は、種々の脱離基 R^H が、G-2のアルキル化を行うために適切であることを理解する。いくつかの実施形態において、このアルキル化は、塩基によって媒介される。いくつかの実施形態において、この塩基はアルコキシド塩基である。いくつかの実施形態において、この塩基は、アルカリ金属アルコキシドである。いくつかの実施形態において、この塩基はカリウム t -ブトキシドである。いくつかの実施形態において、この塩基はナトリウム t -ブトキシドである。いくつかの実施形態において、この塩基はカリウム t -アミルオキシドである。いくつかの実施形態において、この塩基はカーボネート塩基である。いくつかの実施形態において、このカーボネート塩基はアルカリ金属カーボネートである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである

40

50

。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、または重炭酸セシウムである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは炭酸カリウムである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは、炭酸カリウムまたは重炭酸カリウムである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは炭酸セシウムである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは、炭酸セシウムまたは重炭酸セシウムである。いくつかの実施形態において、工程S-1は、極性溶媒中で進行する。いくつかの実施形態において、この極性溶媒は極性非プロトン性溶媒である。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒はN-メチルピロリドン（NMP）である。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒はジメチルホルムアミド（DMF）である。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒はジメチルアセトアミド（DMA）である。いくつかの実施形態において、結晶性の中間体G-3は、結晶化によって精製される。

10

【0200】

いくつかの実施形態において、工程S-2は、中間体G-3をオキサゾールシントン（オキサゾール）とカップリングさせ、これによって中間体G-4を形成することを包含する。いくつかの実施形態において、このカップリングは、金属触媒カップリングである。いくつかの実施形態において、この金属触媒カップリングはNegishiカップリングである。当業者は、Negishiカップリングが、有機ハロゲン化物またはスルホネート化合物と、有機亜鉛化合物との、遷移金属触媒クロスカップリングであることを理解する。いくつかの実施形態において、このオキサゾールシントンはオキサゾールジンケートである。いくつかの実施形態において、このオキサゾールジンケートは、2-リチオ-オキサゾールと亜鉛塩との間での金属交換によって形成される。いくつかの実施形態において、この亜鉛塩は $ZnCl_2$ である。いくつかの実施形態において、この2-リチオ-オキサゾールは、オキサゾールをn-ブチルリチウムで処理することによって形成される。いくつかの実施形態において、この2-リチオ-オキサゾールは、 $-40^{\circ}C$ 未満の温度で形成される。いくつかの実施形態において、この2-リチオ-オキサゾールは、約 $-40^{\circ}C$ 未満の温度で形成される。いくつかの実施形態において、この2-リチオ-オキサゾールは、 $-60^{\circ}C$ 未満の温度で形成される。いくつかの実施形態において、この2-リチオ-オキサゾールは、約 $-60^{\circ}C$ 未満の温度で形成される。いくつかの実施形態において、この金属触媒はパラジウム触媒である。いくつかの実施形態において、このパラジウム触媒は $Pd(PPh_3)_4$ である。いくつかの実施形態において、結晶性の中間体G-4は、結晶化によって精製される。

20

30

【0201】

いくつかの実施形態において、このオキサゾールは、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、 $TMPZnCl-LiCl$ 、 $TMPMgCl-LiCl$ 、およびイソプロピルマグネシウムクロリド／塩化リチウム（ここでTMPとは2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンをいう）から選択される金属化剤で処理される。いくつかの実施形態において、この金属化剤はイソプロピルマグネシウムクロリドである。いくつかの実施形態において、このオキサゾールは、イソプロピルマグネシウムクロリド（THF中2M）で処理される。いくつかの実施形態において、このオキサゾールは、金属化剤で、約 $-20^{\circ}C$ ～約 $-10^{\circ}C$ で処理される。いくつかの実施形態において、このオキサゾールは、金属化剤で、約 $-15^{\circ}C$ で処理される。いくつかの実施形態において、この溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、またはこれらの混合物である。いくつかの実施形態において、この溶媒は、テトラヒドロフランおよび2-メチルテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態において、この反応は、 $ZnCl_2$ を添加してオキサゾールジンケートを形成することをさらに包含する。いくつかの実施形態において、この反応は、 $ZnCl_2$ を2-メチルテトラヒドロフラン中の溶液として添加することをさらに包含する。いくつかの実施形態において、このNegishiカップリングにおいて使用される触媒は、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $tBuXPhos-Pd$ プレ触媒、 $XPhos-Pd$ プレ触媒、 $RuPhos-Pd$ プレ触媒、および $Pd-PEP$

40

50

P S I-I P e n t (ジクロロ [1, 3-ビス (2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (I I)) から選択されるパラジウム触媒である。このようなプレ触媒は、例えば、B r u n e a u ら, A C S C a t a l . , 2015, 5 (2), p p . 1386-1396に記載されている。いくつかの実施形態において、この触媒は $Pd(PPh_3)_4$ である。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、 $ZnCl_2$ の添加後に、約 $50^\circ C$ より高温まで加熱される。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、約 $65^\circ C$ まで加熱される。

【0202】

いくつかの実施形態において、工程 S-3 は、エステル中間体 G-4 を脱保護して、式 I の化合物を提供することを包含する。R^e がベンジルまたはベンズヒドリルであるいくつかの実施形態において、この脱保護は、水素源を使用する、接触水素化である。いくつかの実施形態において、この触媒はパラジウム触媒である。いくつかの実施形態において、このパラジウム触媒は炭素担持パラジウムである。いくつかの実施形態において、この水素源は H_2 である。いくつかの実施形態において、残留水素触媒は、パラジウム捕捉剤によって除去される。いくつかの実施形態において、このパラジウム捕捉剤はチオールである。いくつかの実施形態において、このチオールは S i l i a M e t S チオールである。いくつかの実施形態において、この脱保護は加水分解反応である。いくつかの実施形態において、この加水分解は酸加水分解である。いくつかの実施形態において、この酸は強いプロトン性酸である。いくつかの実施形態において、この酸は硫酸である。いくつかの実施形態において、この酸は、硫酸、テトラフルオロホウ酸、メタンスルホン酸、硝酸、または塩酸である。いくつかの実施形態において、この反応は共溶媒中で起こり、ここでこの共溶媒はアルコールである。いくつかの実施形態において、この共溶媒は、2-プロパノール、t-ブタノール、t-アミルアルコール、またはエタノールである。いくつかの実施形態において、この共溶媒は、2-プロパノール、t-ブタノール、t-アミルアルコール、エタノール、またはアセトニトリルである。

【0203】

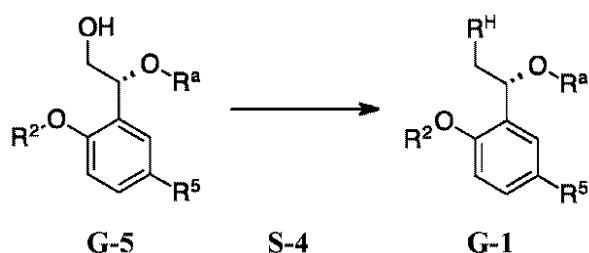
いくつかの実施形態において、この加水分解反応の温度は、 $5^\circ C \sim 10^\circ C$ の間に維持される。いくつかの実施形態において、この加水分解反応の温度は、約 $0^\circ C \sim 20^\circ C$ の間である。いくつかの実施形態において、この加水分解反応の温度は、約 $2^\circ C \sim 8^\circ C$ の間である。いくつかの実施形態において、この加水分解反応の温度は、約 $2^\circ C \sim 10^\circ C$ の間に維持される。いくつかの実施形態において、その生成物は、結晶化によって精製される。いくつかの実施形態において、その生成物は、アルコール溶液から結晶化される。いくつかの実施形態において、このアルコール溶液は、エタノールと水との混合物である。いくつかの実施形態において、その生成物は、アセトニトリルと水との混合物から結晶化される。

【0204】

いくつかの実施形態において、式 G-1 の中間体は、スキーム 2 に図示される方法に従って調製され、ここで R^a、R^H、R²、R⁵ の各々は、単独でと組み合わせての両方で、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて定義されるとおりである。

スキーム 2。式 G-1 の中間体の合成

【化15】



【0205】

いくつかの実施形態において、工程 S-4 は、中間体 G-5 のヒドロキシル基を脱離基

R^H に変換することを包含する。いくつかの実施形態において、中間体G-5は、アルコールまたはその酸素陰イオンである。 R^H がスルホネート基であるいくつかの実施形態において、G-5は、スルホニル化試薬で処理される。いくつかの実施形態において、このスルホネート基は、メシレート、トリフレート、ベンゼンスルホネート、トシレート、プロシレート、またはノシレートである。いくつかの実施形態において、このスルホニル化試薬はハロゲン化スルホニルである。いくつかの実施形態において、このスルホニル化試薬は塩化スルホニルである。いくつかの実施形態において、この塩化スルホニルはメタンスルホニルクロリドである。

【0206】

R^H がハロゲンであるいくつかの実施形態において、そのヒドロキシル基は、ハロゲン化試薬によって直接ハロゲンに変換される。いくつかの実施形態において、このハロゲン化試薬は臭素化試薬である。

【0207】

R^H がハロゲンであるいくつかの実施形態において、そのヒドロキシル基は、最初に第一の脱離基に変換され、次いでこの第一の脱離基がハロゲンにさらに変換される。いくつかの実施形態において、この第一の脱離基はスルホネートである。いくつかの実施形態において、このスルホネートは、メシレート、トリフレート、ベンゼンスルホネート、トシレート、プロシレート、またはノシレートである。いくつかの実施形態において、このスルホネートはメタンスルホネートである。いくつかの実施形態において、このメタンスルホニレートは、G-5をメタンスルホニルクロリドで処理することによって、形成される。いくつかの実施形態において、このスルホネートは、塩基の存在下で形成される。いくつかの実施形態において、この塩基はアミン塩基である。いくつかの実施形態において、このアミン塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン（Hunig塩基）、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、またはジメチルアミノピリジン（DMAp）である。いくつかの実施形態において、このアミン塩基はトリメチルアミンである。いくつかの実施形態において、このアミン塩基はトリエチルアミンである。いくつかの実施形態において、この溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、またはジクロロメタンである。いくつかの実施形態において、この溶媒は2-メチルテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態において、この反応は、プロモーターをさらに含む。いくつかの実施形態において、このプロモーターは、NaIまたはテトラブチルアンモニウムヨードである。いくつかの実施形態において、この反応は、約20℃～約30℃で起こる。いくつかの実施形態において、この反応は、約22℃で起こる。

【0208】

いくつかの実施形態において、この第一の脱離基は、ハロゲン化物での置換によって、ハロゲンにさらに変換される。いくつかの実施形態において、このハロゲン化物は臭化物である。いくつかの実施形態において、ハロゲンの供給源は金属ハロゲン化物である。いくつかの実施形態において、臭化物の供給源は金属臭化物である。いくつかの実施形態において、この金属臭化物はアルカリ金属臭化物である。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属臭化物はLiBrである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属臭化物はNaBrである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属臭化物はKBrである。いくつかの実施形態において、この置換は、プロモーターをさらに含む。いくつかの実施形態において、このプロモーターは相間移動触媒である。このプロモーターとしては、テトラメチルアンモニウムブロミドまたはテトラブチルアンモニウムブロミドが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、この置換は、極性溶媒中で起こる。いくつかの実施形態において、この極性溶媒は極性非プロトン性溶媒である。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒はN-メチルピロリドン（NMP）である。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒はジメチルホルムアミド（DMF）である。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒はジメチルアセトアミド（DMAc）である。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒は酢酸エチル（EtO

10

20

30

40

50

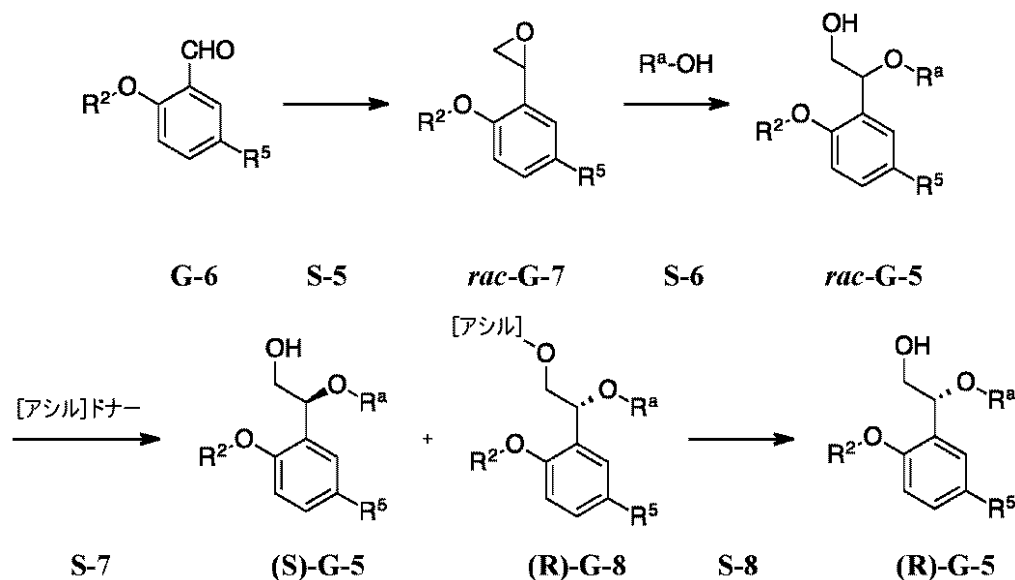
A c) である。いくつかの実施形態において、この反応は、約 50℃～約 60℃で起こる。いくつかの実施形態において、この反応は、約 55℃で起こる。いくつかの実施形態において、脱離基形成工程 S-4 およびアルキル化工程 S-1 は、中間体 G-1 の単離なしで、一緒に行われる。

【0209】

いくつかの実施形態において、式 G-5 の中間体は、スキーム 3 に図示される方法に従って調製され、ここで R^a、R²、R⁵ の各々は、単独でと組み合わせての両方で、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて定義されるとおりである。

スキーム 3. 式 G-5 の中間体の合成

【化16】



【0210】

いくつかの実施形態において、工程 S-5 は、アルデヒド G-6 をエポキシ化し、これによって式 *rac*-G-7 のエポキシドを形成することを包含する。いくつかの実施形態において、このエポキシ化は Corey-Chaykovsky エポキシ化である。当業者は、Corey-Chaykovsky エポキシ化とは、カルボニル化合物をその対応するエポキシドに変換するための、硫黄イリドの使用であることを理解する。いくつかの実施形態において、この硫黄イリドは、トリメチルスルホニウム塩またはトリメチルスルホキシニウム塩から形成される。いくつかの実施形態において、この硫黄イリドは、トリメチルスルホキシニウムヨードから形成される。いくつかの実施形態において、この硫黄イリドは、トリメチルスルホキシニウムメシレートから形成される。

【0211】

いくつかの実施形態において、工程 S-6 は、中間体 *rac*-G-7 を、式 R^a-OH のアルコール（ここで R^a は本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて定義されるとおりである）によりエポキシド開環し、これによって中間体 *rac*-G-5 を形成することを包含する。いくつかの実施形態において、このエポキシド開環は、酸により触媒される。いくつかの実施形態において、この酸はルイス酸である。いくつかの実施形態において、このルイス酸は、金属ハロゲン化物または金属スルホン酸塩である。いくつかの実施形態において、このルイス酸は鉄塩である。いくつかの実施形態において、このルイス酸は FeCl₃ である。いくつかの実施形態において、工程 S-6 は、さらなる溶媒なしで行われる。いくつかの実施形態において、このルイス酸は BF₃·Et₂O である。いくつかの実施形態において、工程 S-6 の溶媒はトルエンである。いくつかの実施形態において、この酸は、HBF₄·OEt₂、HBF₄-水、またはショウノウスルホン酸である。いくつかの実施形態において、工程 S-6 の溶媒はジクロロメタンである。

【0212】

いくつかの実施形態において、工程 S-7 は、中間体 G-5 の (R)-異性体を [アシ

ル] ドナーで選択的にアシル化し、これによって、中間体 (R) - G - 8 および残留 (S) - G - 5 を生成することを包含する。いくつかの実施形態において、この [アシル] ドナーは、式 $R^x C(O)OR^y$ のものであり、ここで R^x は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；そして R^y は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族または必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アシルである。いくつかの実施形態において、この [アシル] ドナーは、 C_4 - アシル基を提供する。いくつかの実施形態において、この [アシル] ドナーは、必要に応じて置換された 4 員～7 員ラクトン、または必要に応じて置換された 4 員～7 員環状無水物である。いくつかの実施形態において、この [アシル] ドナーは、必要に応じて置換された 4 員～7 員環状無水物である。いくつかの実施形態において、この [アシル] ドナーは酢酸ビニルであり、そして [アシル] はアセチルである。いくつかの実施形態において、この [アシル] ドナーは酪酸ビニルであり、そして [アシル] はブチリルである。いくつかの実施形態において、この [アシル] ドナーは無水コハク酸であり、そして [アシル] はスクシニルである。

10

【0213】

いくつかの実施形態において、このアシル化は速度論的分割である。いくつかの実施形態において、この速度論的分割は、リパーゼ酵素によって達成される。いくつかの実施形態において、このリパーゼ酵素は *Candida antarctica* リパーゼ B (CAL-B) である。いくつかの実施形態において、このリパーゼ酵素は Novozyme 435 である。いくつかの実施形態において、このアシル化反応は、THF 溶媒中で行われる。いくつかの実施形態において、このアシル化反応は、トルエン溶媒中で行われる。いくつかの実施形態において、このアシル化反応は、THF とトルエンとの混合物中で行われる。いくつかの実施形態において、[アシル] がスクシニルである場合、未反応の中間体 G - 5 は、水性塩基性条件下でコハク酸陰イオンを形成し、そして未反応の中性アルコール種を有機溶媒中に抽出することによって、(R) - G - 8 から分離される。

20

【0214】

いくつかの実施形態において、工程 S - 8 は、エナンチオマー富化された中間体 (R) - G - 8 を加水分解し、これによって (R) - G - 5 を形成することを包含する。いくつかの実施形態において、この加水分解は水性加水分解である。いくつかの実施形態において、この水性加水分解はアルカリ加水分解である。いくつかの実施形態において、この水性加水分解は、水酸化物によって媒介される。いくつかの実施形態において、この水性加水分解は、水酸化ナトリウムによって媒介される。いくつかの実施形態において、工程 S - 7 および S - 8 は、中間体 (R) - G - 8 の単離なしで行われる。

30

【0215】

いくつかの実施形態において、生成する (R) - G - 8 は、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、または 99.5% より高いエナンチオマー過剰率を有する。

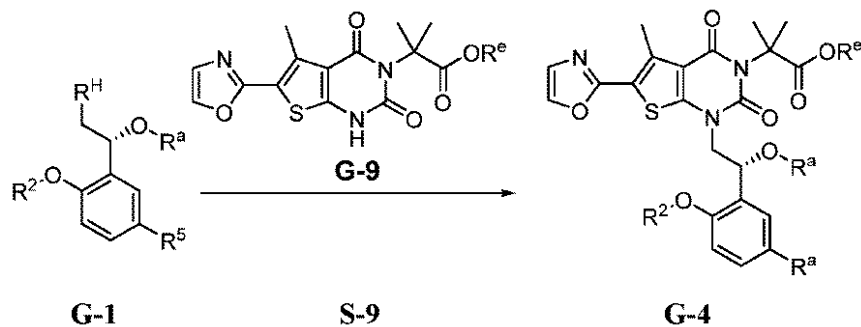
【0216】

いくつかの実施形態において、式 G - 4 の化合物は、スキーム 4 に図示される方法に従って調製され、ここで R^a 、 R^e 、 R^H 、 R^2 、 R^5 の各々は、単独でと組み合わせての両方で、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて定義されるとおりである。

40

スキーム 4。式 G - 4 の中間体の代替の合成

【化 17】



10

【0217】

いくつかの実施形態において、工程 S-9 は、中間体 G-9 をハロゲン化アルキル G-1 によりアルキル化し、これによって中間体 G-4 を形成することを包含する。いくつかの実施形態において、このアルキル化は、塩基によって媒介される。いくつかの実施形態において、この塩基はアルコキシド塩基である。いくつかの実施形態において、この塩基はアルカリ金属アルコキシドである。いくつかの実施形態において、この塩基はカリウム *tert*-ブトキシドである。いくつかの実施形態において、この塩基はナトリウム *tert*-ブトキシドである。いくつかの実施形態において、この塩基はカリウム *tert*-アミルオキシドである。いくつかの実施形態において、この塩基はカーボネート塩基である。いくつかの実施形態において、このカーボネート塩基はアルカリ金属カーボネートである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸セシウム、リン酸三カリウム、またはリン酸二カリウムである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは炭酸カリウムである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは重炭酸カリウムである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属カーボネートは重炭酸セシウムである。いくつかの実施形態において、工程 S-9 は、極性溶媒中で進行する。いくつかの実施形態において、この極性溶媒は極性非プロトン性溶媒である。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒は *N*-メチルピロリドン (NMP) である。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒はジメチルホルムアミド (DMF) である。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒はジメチルアセトアミド (DMA) である。いくつかの実施形態において、この反応は、約 90℃～約 100℃の温度で起こる。いくつかの実施形態において、この反応は、約 100℃～約 140℃の温度で起こる。いくつかの実施形態において、この反応は、約 115℃の温度で起こる。

20

30

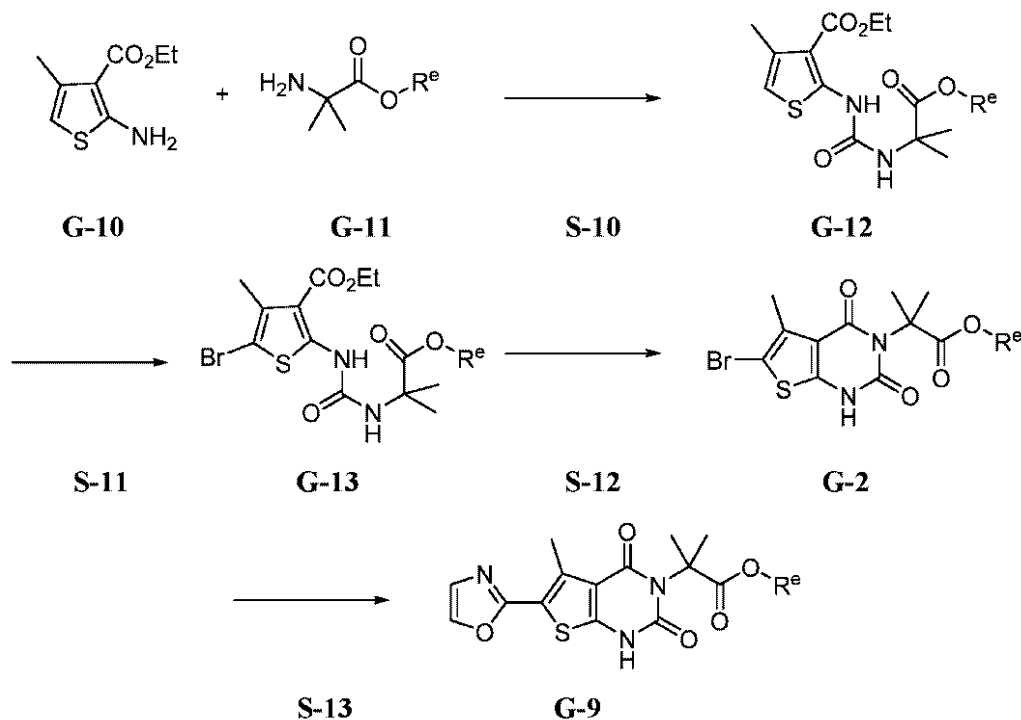
【0218】

いくつかの実施形態において、式 G-2 および G-9 の化合物は、スキーム 5 に図示される方法に従って調製され、ここで R^e は、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて定義されるとおりである。

スキーム 5. 式 G-2 および G-9 の中間体の合成

40

【化 1 8】



10

20

【0 2 1 9】

いくつかの実施形態において、工程 S-10 は、中間体 G-10（またはその塩）と G-11（またはその塩）との間で尿素を形成し、これによって式 G-12 の中間体を形成することを包含する。いくつかの実施形態において、この尿素形成は、カルボニル源を使用して進行する。いくつかの実施形態において、このカルボニル源はカルボニルジイミダゾール（CDI）である。いくつかの実施形態において、このカルボニル源はトリホスゲンである。いくつかの実施形態において、式 G-11 の中間体は、その塩酸塩として使用される。いくつかの実施形態において、さらなる塩基が使用される。いくつかの実施形態において、この塩基はアミン塩基である。いくつかの実施形態において、このアミン塩基はトリエチルアミンである。

30

【0 2 2 0】

いくつかの実施形態において、工程 S-11 は、式 G-12 の中間体を臭素化し、これによって式 G-13 の中間体を形成することを包含する。いくつかの実施形態において、この臭素化試薬は N-ブロモスクシンイミドである。いくつかの実施形態において、この臭素化は、極性非プロトン性溶媒中で行われる。いくつかの実施形態この極性非プロトン性溶媒はジメチルホルムアミド（DMF）である。

【0 2 2 1】

いくつかの実施形態において、工程 S-12 は、式 G-13 の中間体を分子内化環化し、これによって式 G-2 の中間体を形成することを包含する。いくつかの実施形態において、この分子内化環化は、強塩基によって行われる。いくつかの実施形態において、この強塩基はアルカリ金属アルコキシドである。いくつかの実施形態において、このアルカリ金属アルコキシドはカリウム t-ブトキシドである。いくつかの実施形態において、この分子内化環化は、エーテル溶媒中で行われる。いくつかの実施形態において、このエーテル溶媒は 1, 4-ジオキサンである。

40

【0 2 2 2】

いくつかの実施形態において、工程 S-13 は、中間体 G-2 をオキサゾールシントン（オキサゾールまたはオキサゾールメタレート）とカップリングさせ、これによって中間体 G-9 を形成することを包含する。いくつかの実施形態において、このカップリングは、金属触媒カップリングである。いくつかの実施形態において、この金属触媒カップリングは Negishi カップリングである。当業者は、Negishi カップリングが、有

50

機ハロゲン化物またはスルホネート化合物と、有機亜鉛化合物との、遷移金属触媒クロスカップリングであることを理解する。いくつかの実施形態において、このオキサゾールシントンはオキサゾールジンケートである。いくつかの実施形態において、このオキサゾールジンケートは、2-リチオ-オキサゾールと亜鉛塩との間の金属交換によって形成される。いくつかの実施形態において、この亜鉛塩は $ZnCl_2$ である。いくつかの実施形態において、この2-リチオ-オキサゾールは、オキサゾールをn-ブチルリチウムで処理することによって形成される。いくつかの実施形態において、この2-リチオ-オキサゾールは、 $-40^{\circ}C$ 未満の温度で形成される。いくつかの実施形態において、この2-リチオ-オキサゾールは、 $-60^{\circ}C$ 未満の温度で形成される。いくつかの実施形態において、この遷移金属触媒はパラジウム触媒である。いくつかの実施形態において、このパラジウム触媒は $Pd(PPh_3)_4$ である。いくつかの実施形態において、結晶性の中間体G-4は、結晶化によって精製される。

10

【0223】

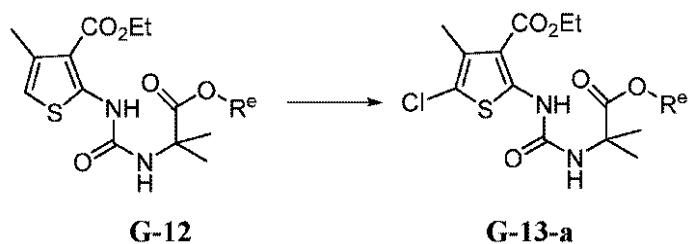
いくつかの実施形態において、このオキサゾールは、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、 $TMPZnCl-LiCl$ 、 $TMPMgCl-LiCl$ 、およびイソプロピルマグネシウムクロリド/塩化リチウム（ここでTMPとは2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンをいう）から選択される金属化剤で処理される。いくつかの実施形態において、この金属化剤はイソプロピルマグネシウムクロリドである。いくつかの実施形態において、このオキサゾールは、イソプロピルマグネシウムクロリド（THF中2M）で処理される。いくつかの実施形態において、このオキサゾールは、金属化剤で、約 $-20^{\circ}C$ 〜約 $-10^{\circ}C$ で処理される。いくつかの実施形態において、このオキサゾールは、金属化剤で、約 $-15^{\circ}C$ で処理される。いくつかの実施形態において、この溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、またはこれらの混合物である。いくつかの実施形態において、この溶媒は、テトラヒドロフランおよび2-メチルテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態において、この反応は、 $ZnCl_2$ を添加してオキサゾールジンケートを形成することをさらに包含する。いくつかの実施形態において、この反応は、 $ZnCl_2$ を2-メチルテトラヒドロフラン中の溶液として添加することをさらに包含する。いくつかの実施形態において、このNegishiカップリングにおいて使用される触媒は、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $tBuXPhos-Pd$ プレ触媒、 $XPhos-Pd$ プレ触媒、 $RuPhos-Pd$ プレ触媒、および $Pd-PEPPSI-IPent$ （ジクロロ[1, 3-ビス(2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]（3-クロロピリジル）パラジウム（II））から選択されるパラジウム触媒である。このようなプレ触媒は、例えば、Bruneauら、ACS Catal., 2015, 5(2), pp. 1386-1396に記載されている。いくつかの実施形態において、この触媒は $Pd(PPh_3)_4$ である。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、 $ZnCl_2$ の添加後に、約 $50^{\circ}C$ より高温まで加熱される。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、約 $65^{\circ}C$ まで加熱される。

20

30

スキーム6。中間体G-13-aの合成

【化19】



40

【0224】

いくつかの実施形態において、工程S-11は、式G-12の中間体を塩素化し、これによって式G-13-aの中間体を形成することを包含する。いくつかの実施形態において、この塩素化試薬はN-クロロスクシンイミドである。いくつかの実施形態において、

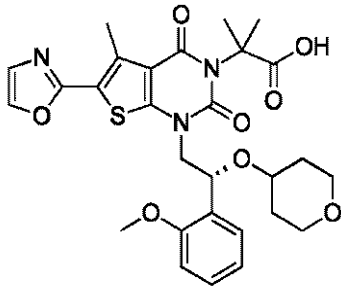
50

G-13-aは、上記のように、工程S-12においてG-13の代わりに使用されて、G-2のクロロアナログを形成し得、これが、工程S-13においてG-2の代わりに使用され得る。

【0225】

いくつかの実施形態は、化合物1：

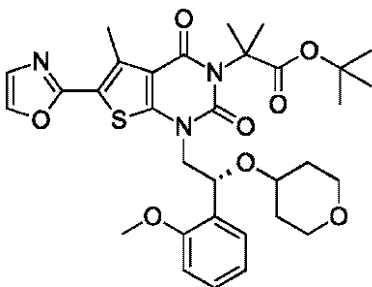
【化20】



化合物 1

を調製するためのプロセスを提供し、このプロセスは、化合物G-4-a：

【化21】



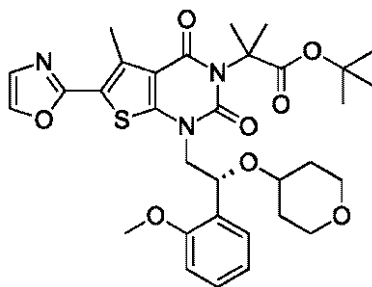
G-4-a

を酸と接触させる工程を包含する。

【0226】

いくつかの実施形態は、化合物G-4-a：

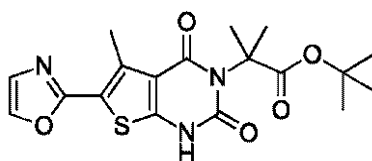
【化22】



G-4-a

を調製するためのプロセスを提供し、このプロセスは、化合物G-9-a：

【化23】



G-9-a

を式H-1：

10

20

30

40

COc1ccc(cc1[C@H](CO)O[C@H]2CCOCC2)C

の化合物と接触させる工程を包含し、ここで R^H はハロゲンである。

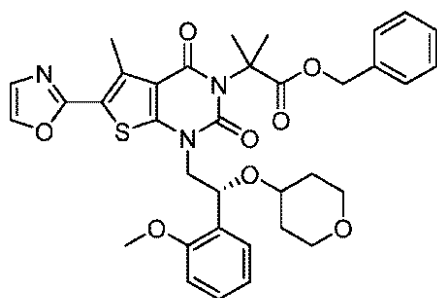
10

いくつかの実施形態は、化合物 1 :

CC1=C(C2=CC(=C(C=C2)OC)COC1C3=CC(=C(C=C3)S=C4C(=C(C=C4)N5C(=O)N(C(C)(C)C(=O)O)C5=O)C6=CC=CN=C6)C)C

20

【化 2 6】



30

いくつかの実施形態は、エナンチオマー富化された式 (R) - G - 5 の化合物：

Oc1cc()cc(CO[C@H]1O*)c2ccccc2

40

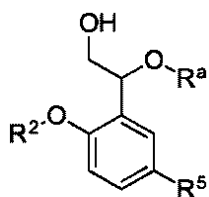
R² は、水素、または必要に応じて置換されたC₁ ~ C₆ 脂肪族であり；そして

50

R^5 は、水素またはハロゲンであり；
このプロセスは：

a) 式 $rac-G-5$ のラセミ化合物：

【化 28】

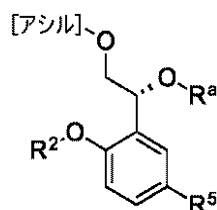


rac-G-5

10

をリパーゼ酵素および [アシル] ドナーと接触させる工程であって、これによって、式 (R) - G - 8 の化合物：

【化 29】



(R)-G-8

20

であって、式 (R) - G - 8 において [アシル] は $C_1 \sim C_7$ アシル基である、化合物を形成する、工程；および

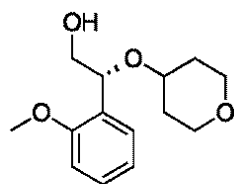
b) この [アシル] 基を除去する工程；

を包含し、これによって、エナンチオマー富化された式 (R) - G - 5 の化合物を調製する。

【0230】

いくつかの実施形態において、式 (R) - G - 5 の化合物は：

【化 30】



(R)-G-5

30

である。

【0231】

いくつかの実施形態において、この [アシル] ドナーは、必要に応じて置換された 4 員 ~ 7 員ラクトンまたは 4 員 ~ 7 員の必要に応じて置換された環状無水物；あるいは式 $R^x C(O)OR^y$ の化合物であり、ここで R^x は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；そして R^y は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族または必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アシルである。

40

【0232】

いくつかの実施形態において、この [アシル] は C_4 アシル基である。

【0233】

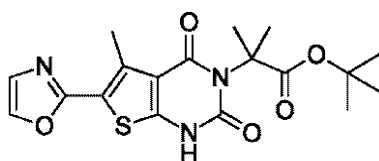
いくつかの実施形態において、このリパーゼ酵素は *Candida antarctica* リパーゼ B である。

【0234】

50

いくつかの実施形態は、化合物 G-9-a :

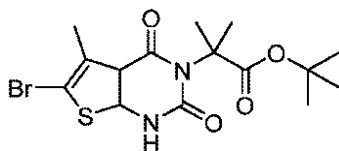
【化 3 1】



G-9-a

を調製するプロセス、化合物 G-2-a :

【化 3 2】



G-2-a

を、オキサゾールと、化合物 G-9-a を形成するために十分な条件下で接触させる工程を提供する。

【0 2 3 5】

いくつかの実施形態において、これらの反応条件は溶媒を含み、ここでこの溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、またはその混合物である。いくつかの実施形態において、この溶媒は、テトラヒドロフランおよび2-メチルテトラヒドロフランである。

【0 2 3 6】

いくつかの実施形態において、これらの反応条件は、金属化剤を含む。いくつかの実施形態において、この金属化剤は、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、 TMPZnCl-LiCl 、 TMPMgCl-LiCl 、およびイソプロピルマグネシウムクロリド／塩化リチウムから選択される（ここで TMP とは、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンをいう）。いくつかの実施形態において、この金属化剤はイソプロピルマグネシウムクロリドである。いくつかの実施形態において、これらの反応条件は、オキサゾールと金属化剤とを、約 -20°C ~ -10°C 、または約 -15°C で接触させることを含む。

【0 2 3 7】

いくつかの実施形態において、これらの反応条件は、 ZnCl_2 を添加することを含む。いくつかの実施形態において、この触媒は、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 tBuXPhos Pd プレ触媒、 XPhos Pd プレ触媒、 RuPhos Pd プレ触媒、および Pd-PEPPSI-IPent (ジクロロ [1, 3-ビス (2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II)) から選択されるパラジウム触媒である。いくつかの実施形態において、この触媒は $\text{Pd(PPh}_3)_4$ である。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、 ZnCl_2 の添加後、約 50°C より高温まで加熱される。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、 ZnCl_2 の添加後、約 60°C ~ 70°C まで加熱される。

【0 2 3 8】

いくつかの実施形態は、化合物 (R)-G-1-a :

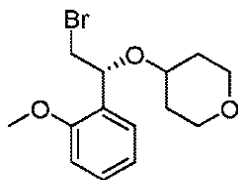
10

20

30

40

【化 3 3】

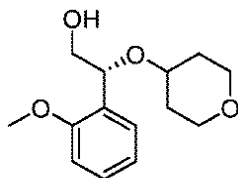
**(R)-G-1-a**

を調製するプロセスを提供し、このプロセスは：

(a) 化合物 (R) - G - 5 - a またはその酸素陰イオン：

10

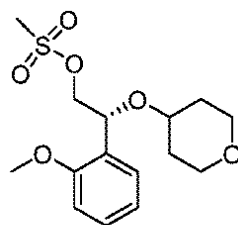
【化 3 4】

**(R)-G-5-a**

を、スルホニル化試薬と、化合物 (R) - G - 6 - a：

【化 3 5】

20

**(R)-G-6-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(b) 化合物 (R) - G - 6 - a を、臭化物塩と、化合物 (R) - G - 1 - a を形成するために十分な条件下で接触させる工程を包含する。

30

【0 2 3 9】

いくつかの実施形態において、このスルホニル化試薬はメタンスルホニルクロリドである。

【0 2 4 0】

いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、塩基を含む。いくつかの実施形態において、この塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン (Hunig 塩基、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ - 7 - エン、ピリジン、またはジメチルアミノピリジン (DMA P) である。いくつかの実施形態において、この塩基はトリエチルアミンである。いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、2 - メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、およびジクロロメタンから選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この溶媒は 2 - メチルテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、プロモーターを含む。いくつかの実施形態において、このプロモーターは、Na I またはテトラブチルアンモニウムヨウ化物である。いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、約 20 °C ~ 約 30 °C の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、約 22 °C の温度を含む。

40

【0 2 4 1】

いくつかの実施形態において、この臭化物塩は、Li Br、Na Br、または K Br で

50

ある。いくつかの実施形態において、この臭化物塩は LiBr である。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はアンモニウム塩である。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はテトラブチルアンモニウムブロミドである。

【0242】

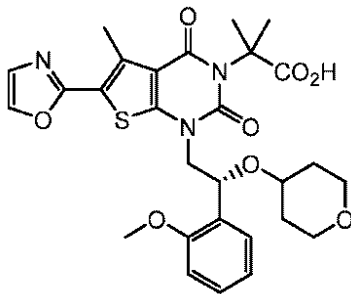
いくつかの実施形態において、工程 (b) の反応条件は、 N -メチルピロリドン (NMP)、ジメチルホルムアミド (DMF)、およびジメチルアセトアミド (DMAc) から選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この溶媒は NMP である。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、工程 (b) の反応条件は、約 50°C ~ 約 60°C の温度を含む。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、工程 (b) の反応条件は、約 55°C の温度を含む。

10

【0243】

いくつかの実施形態は、化合物 1 :

【化36】



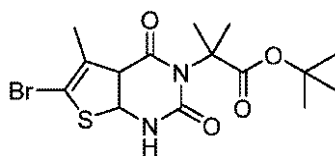
化合物 1

20

またはその塩もしくは共結晶を調製するプロセスを提供し、このプロセスは：

(a) 化合物 G-2-a :

【化37】

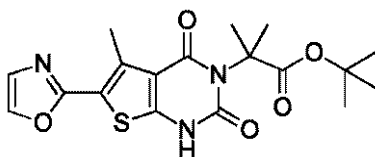


G-2-a

30

を、オキサゾールと、化合物 G-9-a :

【化38】



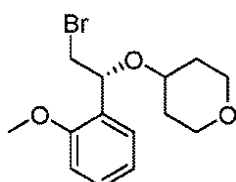
G-9-a

40

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(b) 化合物 G-9-a を、化合物 (R)-G-1-a :

【化39】

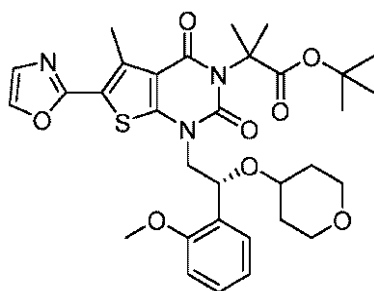


(R)-G-1-a

50

と、化合物 G-4-a :

【化 4 0】



G-4-a

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

および (c) 化合物 G-4-a を、化合物 1 を形成するために十分な条件下で加水分解する工程を包含する。

【0 2 4 4】

いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、溶媒を含み、ここでこの溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、またはその混合物である。いくつかの実施形態において、この溶媒は、テトラヒドロフランおよび2-メチルテトラヒドロフランである。

【0 2 4 5】

いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、金属化剤を含む。いくつかの実施形態において、この金属化剤は、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、 TMPZnCl-LiCl 、 TMPMgCl-LiCl 、およびイソプロピルマグネシウムクロリド/塩化リチウムから選択される（ここでTMPとは、2, 2, 6, 6, -テトラメチルピペリジンをいう）。いくつかの実施形態において、この金属化剤はイソプロピルマグネシウムクロリドである。いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、オキサゾールと金属化剤とを、約 -20°C ~ -10°C 、または約 -15°C で接触させることを含む。

【0 2 4 6】

いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、 ZnCl_2 を添加することを含む。いくつかの実施形態において、この触媒は、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 tBuXPhos-Pd プレ触媒、 XPhos-Pd プレ触媒、 RuPhos-Pd プレ触媒、および Pd-PEPPSI-IPent から選択されるパラジウム触媒である。いくつかの実施形態において、この触媒は $\text{Pd(PPh}_3)_4$ である。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、 ZnCl_2 の添加後、約 50°C より高温まで加熱される。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、 ZnCl_2 の添加後、約 60°C ~ 約 70°C まで加熱される。

【0 2 4 7】

いくつかの実施形態において、工程 (b) の反応条件は、塩基を含む。いくつかの実施形態において、この塩基は炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸セシウム、リン酸三カリウム、またはリン酸二カリウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、または重炭酸セシウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は炭酸カリウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は、炭酸カリウムまたは重炭酸カリウムである。

【0 2 4 8】

いくつかの実施形態において、工程 (b) の反応条件は、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルホルムアミド (DMF)、およびジメチルアセトアミド (DMA) から選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この溶媒はNMPである。

【0249】

いくつかの実施形態において、工程（b）の反応条件は、約100℃～約140℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（b）の反応条件は、約115℃の温度を含む。

【0250】

いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、酸を含む。いくつかの実施形態において、この酸は、硫酸、テトラフルオロホウ酸、メタンスルホン酸、硝酸、または塩酸である。いくつかの実施形態において、この酸は硫酸である。いくつかの実施形態において、この酸は塩酸である。

【0251】

10

いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、共溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この共溶媒はアルコールである。いくつかの実施形態において、この共溶媒は、2-プロパノール、t-ブタノール、t-アミルアルコール、エタノール、またはアセトニトリルである。

【0252】

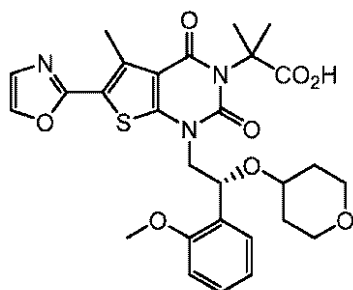
いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、約5℃および10℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、約0℃と約20℃との間の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、約2℃と約8℃との間を含む。

【0253】

20

いくつかの実施形態は、化合物1：

【化41】



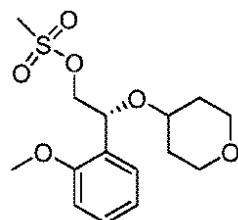
30

化合物 1

またはその塩もしくは共結晶を調製するプロセスを提供し、このプロセスは：

（a）化合物（R）-G-6-a：

【化42】

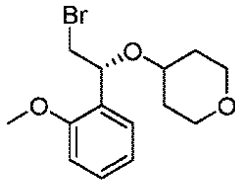


40

(R)-G-6-a

を臭化物塩と、化合物（R）-G-1-a：

【化 4 3】

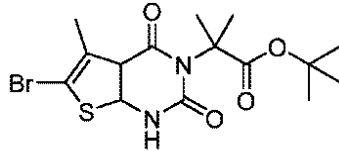
**(R)-G-1-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(b) 化合物 G-2-a :

10

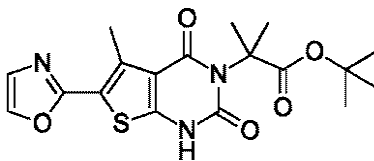
【化 4 4】

**G-2-a**

を、オキサゾールと、化合物 G-9-a :

【化 4 5】

20

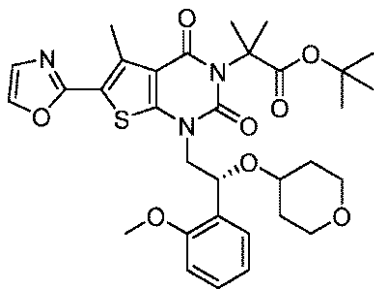
**G-9-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(c) 化合物 G-9-a を、化合物 (R)-G-1-a と、化合物 G-4-a :

【化 4 6】

30

**G-4-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

および (d) 化合物 G-4-a を、化合物 1 を形成するために十分な条件下で加水分解する工程

40

を包含する。

【0 2 5 4】

いくつかの実施形態において、この臭化物塩は、LiBr、NaBr、またはKBrである。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はLiBrである。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はアンモニウム塩である。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はテトラブチルアンモニウムブロミドである。

【0 2 5 5】

いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルホルムアミド (DMF)、およびジメチルアセトアミド (DMAc) から選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この溶媒はNMPである。いくつ

50

かの実施形態において、いくつかの実施形態において、工程（a）の反応条件は、約50℃～約60℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、工程（a）の反応条件は、約55℃の温度を含む。

【0256】

いくつかの実施形態において、この臭化物塩はLiBr、NaBr、またはKBrである。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はLiBrである。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はアンモニウム塩である。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はテトラブチルアンモニウムブロミドである。

【0257】

いくつかの実施形態において、工程（b）の反応条件は、溶媒を含み、ここでこの溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、またはその混合物である。いくつかの実施形態において、この溶媒は、テトラヒドロフランおよび2-メチルテトラヒドロフランである。

【0258】

いくつかの実施形態において、工程（b）の反応条件は、金属化剤を含む。いくつかの実施形態において、この金属化剤は、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、TMPZnCl-LiCl、TMPMgCl-LiCl、およびイソプロピルマグネシウムクロリド／塩化リチウムから選択される（ここでTMPとは、2, 2, 6, 6, -テトラメチルピペリジンをいう）。いくつかの実施形態において、この金属化剤はイソプロピルマグネシウムクロリドである。いくつかの実施形態において、工程（b）の反応条件は、オキサゾールと金属化剤とを、約-20℃～-10℃、または約-15℃で接触させることを含む。

【0259】

いくつかの実施形態において、工程（b）の反応条件は、ZnCl₂を添加することを含む。いくつかの実施形態において、この触媒は、Pd(PPh₃)₄、tBuXPhos Pdプレ触媒、XPhos Pdプレ触媒、RuPhos Pdプレ触媒、およびPd-PEPPSI-IPentから選択されるパラジウム触媒である。いくつかの実施形態において、この触媒はPd(PPh₃)₄である。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、ZnCl₂の添加後、約50℃より高温まで加熱される。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、ZnCl₂の添加後、約60℃～約70℃まで加熱される。

【0260】

いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、塩基を含む。いくつかの実施形態において、この塩基は炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸セシウム、リン酸三カリウム、またはリン酸二カリウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸セシウム、リン酸三カリウム、またはリン酸二カリウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、または重炭酸セシウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は炭酸カリウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は、炭酸カリウムまたは重炭酸カリウムである。

【0261】

いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルホルムアミド（DMF）、およびジメチルアセトアミド（DMA）から選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この溶媒はNMPである。

【0262】

いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、約90℃～約100℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、約100℃～約140℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、約115℃の温度を含む。

【0263】

いくつかの実施形態において、工程（d）の反応条件は、酸を含む。いくつかの実施形態において、この酸は、硫酸、テトラフルオロホウ酸、メタンスルホン酸、硝酸、または塩酸である。いくつかの実施形態において、この酸は硫酸である。いくつかの実施形態において、この酸は塩酸である。

【0264】

いくつかの実施形態において、工程（d）の反応条件は、共溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この共溶媒はアルコールである。いくつかの実施形態において、この共溶媒は、2-プロパノール、t-ブタノール、t-アミルアルコール、エタノール、またはアセトニトリルである。

10

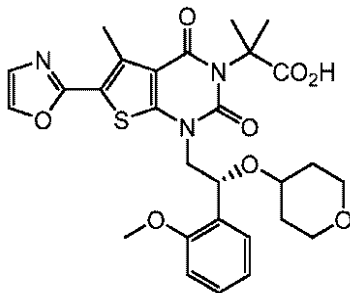
【0265】

いくつかの実施形態において、工程（d）の反応条件は、約5℃および10℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（d）の反応条件は、約0℃と約20℃との間の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（e）の反応条件は、約2℃と約8℃との間を含む。

【0266】

いくつかの実施形態は、化合物1：

【化47】



化合物 1

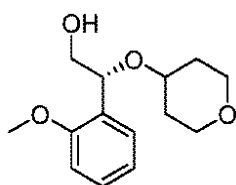
20

またはその塩もしくは共結晶を調製するプロセスを提供し、このプロセスは：

（a）化合物（R）-G-5-aまたはその酸素陰イオン：

30

【化48】

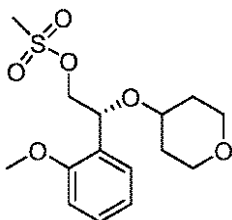


(R)-G-5-a

を、スルホニル化試薬と、化合物（R）-G-6-a：

【化49】

40



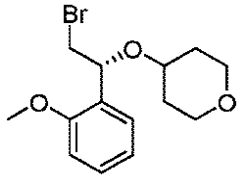
(R)-G-6-a

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

（b）化合物（R）-G-6-aを、臭化物塩と、化合物（R）-G-1-a：

50

【化 5 0】

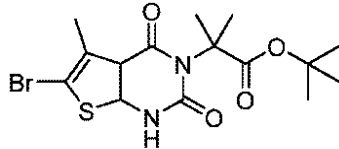
**(R)-G-1-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(c) 化合物 G-2-a :

10

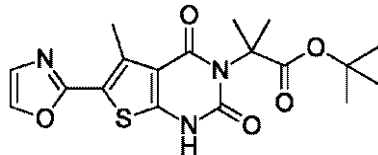
【化 5 1】

**G-2-a**

を、オキサゾールと、化合物 G-9-a :

【化 5 2】

20

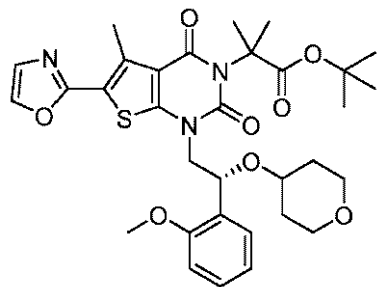
**G-9-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

(d) 化合物 G-9-a を、化合物 (R)-G-1-a と、化合物 G-4-a :

【化 5 3】

30

**G-4-a**

を形成するために十分な条件下で接触させる工程、

および (e) 化合物 G-4-a を、化合物 1 を形成するために十分な条件下で加水分解する工程

40

を包含する。

【0 2 6 7】

いくつかの実施形態において、このスルホニル化試薬はメタンスルホニルクロリドである。

【0 2 6 8】

いくつかの実施形態において、工程 (a) の反応条件は、塩基を含む。いくつかの実施形態において、この塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン (Hunig 塩基)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン、ピリジン、またはジメチルアミノピリジン (DMA P) である。いくつかの実施形態において、この塩基

50

はトリエチルアミンである。いくつかの実施形態において、工程（a）の反応条件は、2-メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、およびジクロロメタンから選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この溶媒は2-メチルテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態において、工程（a）の反応条件は、プロモーターを含む。いくつかの実施形態において、このプロモーターは、NaIまたはテトラブチルアンモニウムヨードである。いくつかの実施形態において、工程（a）の反応条件は、約20℃～約30℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（a）の反応条件は、約22℃の温度を含む。

【0269】

いくつかの実施形態において、この臭化物塩は、LiBr、NaBr、またはKBrである。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はLiBrである。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はアンモニウム塩である。いくつかの実施形態において、この臭化物塩はテトラブチルアンモニウムブロミドである。

10

【0270】

いくつかの実施形態において、工程（b）の反応条件は、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルホルムアミド（DMF）、およびジメチルアセトアミド（DMAc）から選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この溶媒はNMPである。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、工程（b）の反応条件は、約50℃～約60℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、工程（b）の反応条件は、約55℃の温度を含む。

20

【0271】

いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、溶媒を含み、ここでこの溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、またはその混合物である。いくつかの実施形態において、この溶媒は、テトラヒドロフランおよび2-メチルテトラヒドロフランである。

【0272】

いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、金属化剤を含む。いくつかの実施形態において、この金属化剤は、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、TMPZnCl-LiCl、TMPMgCl-LiCl、およびイソプロピルマグネシウムクロリド／塩化リチウムから選択される（ここでTMPとは、2, 2, 6, 6, -テトラメチルピペリジンをいう）。いくつかの実施形態において、この金属化剤はイソプロピルマグネシウムクロリドである。いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、オキサゾールと金属化剤とを、約-20℃～-10℃、または約-15℃で接触させることを含む。

30

【0273】

いくつかの実施形態において、工程（c）の反応条件は、ZnCl₂を添加することを含む。いくつかの実施形態において、この触媒は、Pd(PPh₃)₄、tBuXPhos-Pdプレ触媒、XPhos-Pdプレ触媒、RuPhos-Pdプレ触媒、およびPd-PEPPSI-IPentから選択されるパラジウム触媒である。いくつかの実施形態において、この触媒はPd(PPh₃)₄である。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、ZnCl₂の添加後、約50℃より高温まで加熱される。いくつかの実施形態において、この反応混合物は、ZnCl₂の添加後、約60℃～約70℃まで加熱される。

40

【0274】

いくつかの実施形態において、工程（d）の反応条件は、塩基を含む。いくつかの実施形態において、この塩基は炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸セシウム、リン酸三カリウム、またはリン酸二カリウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸セシウム、リン酸三カリウム、またはリン酸二カリウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は、炭酸ナトリウム

50

、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸セシウム、または重炭酸セシウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は炭酸カリウムである。いくつかの実施形態において、この塩基は、炭酸カリウムまたは重炭酸カリウムである。

【0275】

いくつかの実施形態において、工程（d）の反応条件は、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルホルムアミド（DMF）、およびジメチルアセトアミド（DMA）から選択される溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この溶媒はNMPである。

【0276】

いくつかの実施形態において、工程（d）の反応条件は、約90℃～約100℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（d）の反応条件は、約100℃～約140℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（d）の反応条件は、約115℃の温度を含む。

10

【0277】

いくつかの実施形態において、工程（e）の反応条件は、酸を含む。いくつかの実施形態において、この酸は、硫酸、テトラフルオロホウ酸、メタンスルホン酸、硝酸、または塩酸である。いくつかの実施形態において、この酸は硫酸である。いくつかの実施形態において、この酸は塩酸である。

【0278】

いくつかの実施形態において、工程（e）の反応条件は、共溶媒を含む。いくつかの実施形態において、この共溶媒はアルコールである。いくつかの実施形態において、この共溶媒は、2-プロパノール、t-ブタノール、t-アミルアルコール、エタノール、またはアセトニトリルである。

20

【0279】

いくつかの実施形態において、工程（e）の反応条件は、約5℃および10℃の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（e）の反応条件は、約0℃と約20℃との間の温度を含む。いくつかの実施形態において、工程（e）の反応条件は、約2℃と約8℃との間を含む。

5. 中間体化合物

【0280】

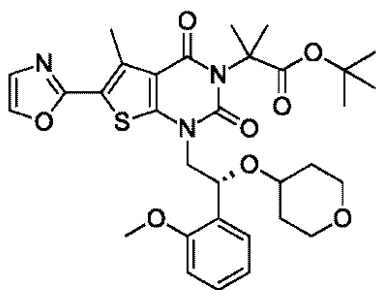
いくつかの実施形態は、本明細書中で、化合物1の合成のために有用な中間体、またはこのような中間体を作製する方法を提供する。

30

【0281】

いくつかの実施形態は、式G-4-a：

【化54】



G-4-a

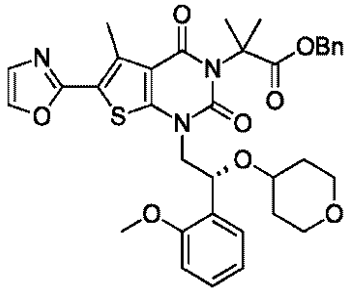
の化合物を提供する。

40

【0282】

いくつかの実施形態は、式G-4-b：

【化 5 5】

**G-4-b**

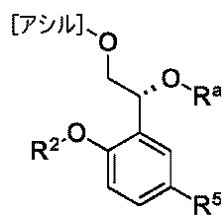
10

の化合物を提供する。

【0 2 8 3】

いくつかの実施形態は、式 (R) - G - 8 :

【化 5 6】

**(R)-G-8**

20

の化合物を提供し、式 (R) - G - 8 において：

[アシル] は $R^x C(O)-$ であり、ここで R^x は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

R^a は、窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員環、ならびに $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される、必要に応じて置換された基であり；

R^2 は、水素、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；そして

R^5 は、水素またはハロゲンである。

【0 2 8 4】

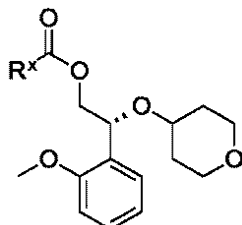
30

いくつかの実施形態において、 R^x は、必要に応じて置換された $C_3 \sim 4$ 脂肪族である。

【0 2 8 5】

いくつかの実施形態は、式 (R) - I - 1 :

【化 5 7】

**(R)-I-1**

40

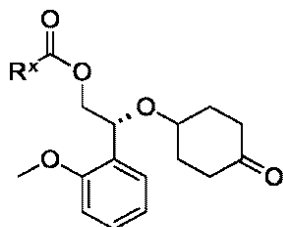
の化合物を提供する。

式 (R) - I - 1 において、 R^x は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。

【0 2 8 6】

いくつかの実施形態は、式 (R) - I - 2 :

【化 5 8】

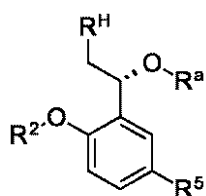
**(R)-I-2**

の化合物を提供し、式 (R) - I - 2 において、 R^x は、必要に応じて置換された $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族である。 10

【0 2 8 7】

いくつかの実施形態は、式 (R) - G - 1 :

【化 5 9】

**(R)-G-1**

20

の化合物を提供し、式 (R) - G - 1 において :

R^H は脱離基であり ;

R^a は、窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 個 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 員 ~ 7 員環、ならびに $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族から選択される、必要に応じて置換された基であり ;

R^2 は、水素、または必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり ; そして

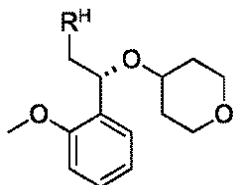
R^5 は、水素またはハロゲンである。

【0 2 8 8】

いくつかの実施形態は、式 H - 1 :

【化 6 0】

30

**H-1**

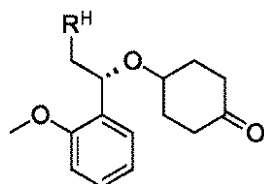
の化合物を提供し、式 H - 1 において、 R^H は脱離基である。

【0 2 8 9】

いくつかの実施形態は、式 H - 2 :

40

【化 6 1】

**H-2**

の化合物を提供し、式 H - 2 において、 R^H は脱離基である。

【0 2 9 0】

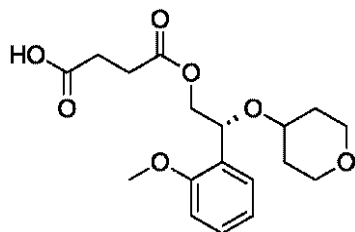
50

いくつかの実施形態において、 R^H は、ハロゲンまたはスルホネートである。いくつかの実施形態において、 R^H はブromoである。いくつかの実施形態において、 R^H はメシレートである。いくつかの実施形態において、[アシル] はスクシニルである。いくつかの実施形態において、[アシル] ドナーは無水コハク酸である。

【0291】

いくつかの実施形態は、式：

【化62】



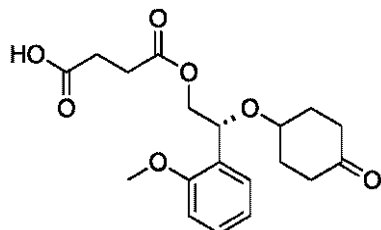
10

の化合物、またはその塩を提供する。

【0292】

いくつかの実施形態は、式：

【化63】



20

の化合物、またはその塩を提供する。

6. 使用、処方および投与および薬学的に受容可能な組成物

【0293】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、もしくはエステルの塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する組成物を提供する。いくつかの実施形態は、本明細書中に記載されるような化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは共結晶、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する組成物を提供する。

30

【0294】

いくつかの実施形態は、本明細書中に記載されるような化合物1の結晶形態を含有する組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプル中または患者において、ACCを測定可能に阻害するために有効な量である。特定の実施形態において、本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプル中または患者において、ACCを測定可能に阻害するために有効な量である。特定の実施形態において、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者への投与のために処方される。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、患者への経口投与のために処方される。

40

【0295】

用語「化合物」とは、本明細書中で使用される場合、式IのACC阻害剤（化合物1が挙げられるがこれに限定されない）またはその固体形態を意味する。いくつかの実施形態において、用語「化合物」とは、本明細書中で使用される場合、式IのACC阻害剤（化合物1が挙げられるがこれに限定されない）、またはその塩もしくは固体形態を意味する。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物1またはその薬学的に受容可能な塩である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物1の遊離酸である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物1の固体形態である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物1の結晶形態である。いくつかの実施形態において、

50

この化合物は、化合物 1 の形態 I、形態 I I、形態 I I I、形態 I V、形態 V、形態 V I、形態 V I I、または形態 V I I I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の遊離酸の多形である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の形態 I、形態 V I I、または形態 V I I I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の遊離酸の擬似多形である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の形態 I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の形態 I I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の形態 I V である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の形態 V である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の形態 V I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の形態 V I I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の形態 V I I I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の溶媒和物である。いくつかの実施形態において、この化合物は、非晶質化合物 1 である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 の塩または共結晶である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 ナトリウムの形態 I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 ナトリウムの形態 I I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 カルシウムの形態 I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 マグネシウムの形態 I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I である。いくつかの実施形態において、この化合物は、化合物 1 ピペラジンの形態 I である。

10

20

【0296】

用語「患者」とは、本明細書中で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒトを意味する。

【0297】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、または希釈剤」とは、それが一緒に処方される化合物の薬理活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の組成物において使用され得る薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたは希釈剤としては、接着防止剤、結合剤、コーティング、着色剤、崩壊剤、矯味矯臭剤、グライダント、滑沢剤、防腐剤、吸着剤、およびビヒクルが挙げられるが、これらに限定されない。キャリア、アジュバント、および希釈剤の例としては、イオン交換物質、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、ホスフェート）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸のグリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素蓋ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蠟、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックコポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0298】

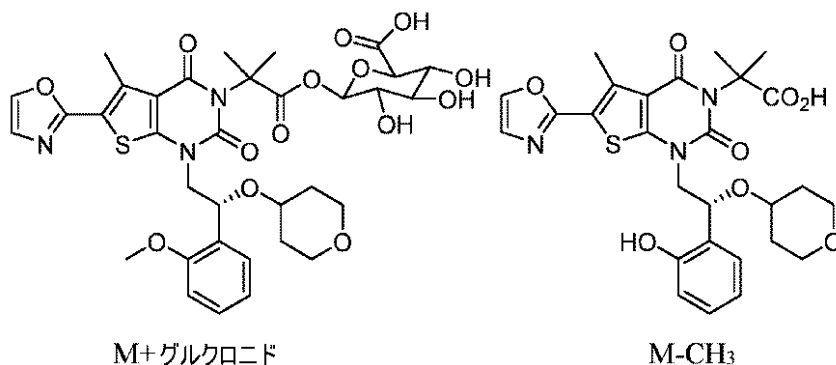
「薬学的に受容可能な誘導体」とは、レシipientに投与されると、直接または間接的のいずれかで、本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物もしくは残渣を与えることができる、本発明の化合物の非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体を意味する。

40

【0299】

本明細書中で使用される場合、用語「その阻害活性代謝産物または残渣」とは、その代謝産物または残渣が、ACCの阻害剤でもあることを意味する。いくつかの実施形態において、その阻害活性代謝産物または残渣は、以下のもの：

【化 6 4】



10

から選択される。

【0300】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物1の代謝産物を提供し、ここでこの代謝産物は、M+グルクロニド結合体である。このM+グルクロニド結合体は、ACC1において、5 nMのIC₅₀を有する。いくつかの実施形態において、本発明は、化合物1の代謝産物を提供し、ここでこの代謝産物は、M-CH₃脱メチル代謝産物である。化合物1のM-CH₃代謝産物は、ACC1において、22 nMのIC₅₀を有する。いくつかの実施形態において、化合物1の提供される代謝産物は、単離される。

【0301】

20

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、直腸的に、経鼻的に、頬的に、腔的に、または移植されたレザバを介して、投与され得る。用語「非経口」は、本明細書中で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、滑液包内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病変内、および頭蓋内の、注射技術または注入技術を包含する。好ましくは、これらの組成物は、経口投与、腹腔内投与、または静脈内投与される。本発明の組成物の滅菌注射可能形態は、水性または油性の懸濁物であり得る。これらの懸濁物は、当該分野において公知である技術に従って、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、処方され得る。滅菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口で受容可能な希釈剤または溶媒中の、滅菌注射可能な溶液または懸濁物（例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒のうちでもとりわけ、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌固定油が、溶媒または懸濁媒として従来使用されている。

30

【0302】

この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドが挙げられる、任意のブランドの固定油が使用され得る。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはヒマシ油の、特にそれらのポリオキシエチレン化バージョン）と同様に、注射可能物質の調製において有用である。これらの油溶液または油懸濁物はまた、長鎖アルコールの希釈剤または分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、または薬学的に受容可能な剤形（エマルジョンおよび懸濁剤が挙げられる）の処方において一般的に使用される類似の分散剤）を含有し得る。他の一般的に使用される界面活性剤（例えば、Tweens、Spansおよび薬学的に受容可能な固体、液体または他の剤形の製造において一般的に使用される他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤）もまた、処方の目的で使用され得る。

40

【0303】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、任意の経口で受容可能な剤形（カプセル剤、錠剤、水性懸濁物または溶液が挙げられるが、これらに限定されない）で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、代表的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁物が経口使用のために必要とされる場

50

合、その活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と合わせられる。所望であれば、特定の甘味剤、矯味矯臭剤または着色剤もまた、添加され得る。

【0304】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるような化合物1の形態を含有する薬学的に受容可能な組成物は、カプセル剤として投与される。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるような化合物1の形態を含有する薬学的に受容可能な組成物は、錠剤として投与される。

【0305】

あるいは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、この剤を、室温では固体であるが直腸温度では液体であることにより、直腸内で融解して薬物を放出する、適切な非刺激性賦形剤と混合することによって、調製され得る。このような物質としては、カカオ脂、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

10

【0306】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、処置の標的が局所適用により容易にアクセス可能な領域または器官を含む場合（眼、皮膚、または下方腸管の疾患が挙げられる）に特に、局所投与され得る。適切な局所処方物は、これらの領域または器官の各々について、容易に調製される。

【0307】

下方腸管のための局所適用は、直腸坐剤処方物（上記を参照のこと）または適切な浣腸処方物で行われ得る。局所経皮パッチもまた使用され得る。

20

【0308】

局所適用のために、提供される薬学的に受容可能な組成物は、1種またはそれより多くのキャリアに懸濁または分散した活性成分を含有する、適切な軟膏剤に処方され得る。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、鉱油、流動石油、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蝋および水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、提供される薬学的に受容可能な組成物は、1種またはそれより多くの薬学的に受容可能なキャリアに懸濁または溶解した活性成分を含有する、適切なローションまたはクリームに処方され得る。適切なキャリアとしては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステル蝋、セテアールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0309】

眼用途のために、提供される薬学的に受容可能な組成物は、等張性のpHを調整された滅菌生理食塩水中の微細化懸濁物として、または好ましくは、等張性のpHを調整された滅菌生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコニウムクロリドなどの防腐剤ありまたはなしのいずれかで、処方され得る。あるいは、眼用途のために、薬学的に受容可能な組成物は、ワセリンなどの軟膏剤中に処方され得る。

【0310】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、製薬処方の分野において周知である技術に従って調製され、そして生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、ならびに／あるいは他の従来の可溶化剤または分散剤を使用して、調製され得る。

40

【0311】

最も好ましくは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与のために処方される。このような処方物は、食物を伴って投与されても伴わずに投与されてもよい。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物を伴わずに投与される。他の実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物を伴って投与される。

50

【0312】

単回剤形で処方物を製造するためにキャリア物質と合わせられ得る本発明の化合物の量は、処置される宿主、具体的な投与様式に依存して変わる。好ましくは、提供される組成物は、 0.01 mg/kg 体重/日～ 100 mg/kg 体重/日の投薬量の阻害剤が、これらの組成物を受ける患者に投与され得るように処方されるべきである。

【0313】

任意の特定の患者についての具体的な投薬量および処置計画は、種々の要因（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与の時間、排出の速度、薬物の組み合わせ、ならびに処置する医師の判断および処置される特定の疾患の重篤度が挙げられる）に依存することもまた理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量はまた、その組成物中の特定の化合物に依存する。

10

【0314】

いくつかの実施形態において、化合物1の結晶形態は、1日あたり約2ミリグラム～約500ミリグラム、1日あたり約2ミリグラム～約400ミリグラム、1日あたり約2ミリグラム～約300ミリグラム、1日あたり約2ミリグラム～約200ミリグラム、または1日あたり約2ミリグラム～約100ミリグラムの用量で投与される。いくつかの実施形態において、化合物1の結晶形態は、1日あたり約5ミリグラム、1日あたり約6ミリグラム、1日あたり約7ミリグラム、1日あたり約8ミリグラム、1日あたり約9ミリグラム、1日あたり約10ミリグラム、1日あたり約11ミリグラム、1日あたり約12ミリグラム、1日あたり約13ミリグラム、1日あたり約14ミリグラム、1日あたり約15ミリグラム、1日あたり約16ミリグラム、1日あたり約17ミリグラム、1日あたり約18ミリグラム、1日あたり約19ミリグラム、1日あたり約20ミリグラム、1日あたり約21ミリグラム、1日あたり約22ミリグラム、1日あたり約23ミリグラム、1日あたり約24ミリグラム、または1日あたり約25ミリグラムの用量で投与される。

20

【0315】

いくつかの実施形態において、化合物1の結晶形態は、1日あたり約5ミリグラムより多い、1日あたり約10ミリグラムより多い、1日あたり約15ミリグラムより多い、1日あたり約20ミリグラムより多い、1日あたり約25ミリグラムより多い、1日あたり約30ミリグラムより多い、1日あたり約35ミリグラムより多い、1日あたり約40ミリグラムより多い、1日あたり約45ミリグラムより多い、または1日あたり約50ミリグラムより多い用量で投与される。いくつかの実施形態において、化合物1の結晶形態は、1日あたり約300ミリグラム未満、1日あたり約275ミリグラム未満、1日あたり約250ミリグラム未満、1日あたり約225ミリグラム未満、1日あたり約200ミリグラム未満、1日あたり約175ミリグラム未満、1日あたり約150ミリグラム未満、1日あたり約125ミリグラム未満、1日あたり約100ミリグラム未満の用量で投与される。

30

【0316】

いくつかの実施形態において、化合物1の結晶形態は、1日あたり約5ミリグラム、1日あたり約20ミリグラム、1日あたり約30ミリグラム、1日あたり約50ミリグラム、1日あたり約80ミリグラム、1日あたり約100ミリグラム、1日あたり約150ミリグラム、1日あたり約200ミリグラム、1日あたり約500ミリグラム、1日あたり約800ミリグラム、または1日あたり約1000ミリグラムの用量で投与される。

40

【0317】

いくつかの実施形態において、化合物1の結晶形態は、2日あたり約10ミリグラム、2日あたり約25ミリグラム、2日あたり約50ミリグラム、または2日あたり約100ミリグラムの用量で投与される。

薬学的使用

【0318】

本明細書中で使用される場合、用語「処置 (treatment)」、「処置する (treat)」、「および「処置する (treating)」とは、本明細書中に記載される

50

ような、疾患または障害、あるいはその1つまたはそれより多くの症状の、逆転、軽減、発症の遅延、または進行の阻害をいう。いくつかの実施形態において、処置は、1つまたはそれより多くの症状が発症した後に施され得る。他の実施形態において、処置は、症状の非存在下で施され得る。例えば、処置は、症状の発症前に、感受性の個体に施され得る（例えば、症状の病歴を考慮して、そして／または遺伝因子もしくは他の感受性因子を考慮して）。処置はまた、症状が消散した後に、例えば、その症状の再発を予防するかまたは遅延させるために、続けられ得る。

【0319】

用語「治療有効量」とは、上で定義されたような処置を必要とする患者（特にヒト）に、1またはそれより多くの用量で投与される場合に、このような処置を行うために十分な、本明細書中に記載されるような化合物の量をいう。治療有効量は、患者、処置される疾患、患者の体重および／または年齢、疾患の重篤度、あるいは投与様式に依存して、資格のある処方者または介護者によって決定されるように、変わる。

【0320】

アセチル-CoAカルボキシラーゼ（ACC）は、アセチル-CoAのATP依存性カルボキシル化を触媒してマロニル-CoAを形成する。この反応は、2つの半反応、すなわち、ピオチンカルボキシラーゼ（BC）反応およびカルボキシルトランスフェラーゼ（CT）反応で進行し、脂肪酸（FA）生合成において最初に行われる工程であり、そしてこの経路の律速反応である。FA生合成における基質としての役割に加えて、ACCにより触媒される反応の産物であるマロニル-CoAはまた、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI（CPT-I）（ミトコンドリアFA酸化において最初に行われる工程を触媒する酵素）のアロステリック阻害によるミトコンドリアFA取り込みを制御する際に、重要な調節の役割を果たす。従って、マロニル-CoAは、哺乳動物における食事の変化および変化した栄養要求（例えば、運動中）に応答しての、FAの産生および利用の制御のために重要な代謝シグナルであり、従って、肝臓および骨格筋における炭水化物の利用と脂肪の利用との間の切り替えを制御する際に、重要な役割を果たす（Harwood, 2005）。

【0321】

哺乳動物において、ACCは、2つの組織特異的アイソザイム（脂質生成組織（肝臓、脂肪）に存在するACC1、および酸化組織（肝臓、心臓、骨格筋）に存在するACC2）として存在する。ACC1とACC2とは、別々の遺伝子によりコードされ、異なる細胞分布を示し、そしてACC2のN末端における伸長を除いて全体で75%のアミノ酸配列同一性を共有する。この伸長は、ACC2をミトコンドリア膜に方向付ける。この標的化配列を書くACC1は、細胞質に局在する。脂肪酸を合成する能力が制限されている心臓および骨格筋において、ACC2により形成されるマロニル-CoAは、FA酸化を調節するように機能する。肝臓において、ACC1の作用を介して細胞質中で形成されるマロニル-CoAは、FAの合成および伸長のために利用され、トリグリセリド形成およびVLDL産生をもたらす。一方で、ACC2によりミトコンドリア表面で形成されるマロニル-CoAは、FA酸化を調節するように働く（TongおよびHarwood, J. Cellular Biochem. 99:1476, 2006）。マロニル-CoAのこの分類は、合成の近接（Abu-Elheigara, PNAS (USA) 102:12011, 2005）と、マロニル-CoAデカルボキシラーゼの迅速な作用（Chengら, J. Med. Chem. 49:1517, 2006）との組み合わせからもたらされる。

【0322】

ACC1とACC2との酵素活性の同時の阻害は、脂質生成組織（例えば、肝臓および脂肪）におけるデノボFA産生を阻害する能力を与え、一方で同時に、酸化組織（例えば、肝臓および骨格筋）におけるFA酸化を刺激し、従って、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、および代謝症候群に関連する多数の心臓血管危険因子に協奏様式で好ましく影響を与える、魅力的な様式を与える。

【0323】

数個の証拠が、ACC活性の直接阻害の、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、および代謝症候群を処置するための重要な治療標的としての概念を強く支持する。

【0324】

Abu-Elheigaら(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:10207-10212, 2003)は、ACC2ノックアウトマウスが、減少した骨格筋および心筋のマロニル-CoA、増加した筋肉FA酸化、減少した肝臓脂肪、減少した全体の体脂肪、上昇した骨格筋脱共役タンパク質-3(UCP3)(これは、増大したエネルギー消費を示す)、減少した体重、減少した血症中遊離FA、減少した血漿中グルコース、および減少した組織グリコゲンを示し、そして食事により誘導される糖尿病および肥満症から保護されることを実証した。

10

【0325】

Savageら(J. Clin. Invest. 116:817, 2006)は、ACC1およびACC2アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用して、単離されたラット肝実質細胞および高脂肪食事を与えられたラットにおけるFA酸化の刺激、ならびに肝臓トリグリセリドの低下、インスリン感受性の改善、肝臓グルコース産生の減少、および高脂肪食事を与えられたラットにおけるUCP1 mRNAの増大を実証した。これらの影響は、ACC1とACC2との両方の発現が抑制された場合のほうが、ACC1またはACC2の発現が単独で抑制された場合よりも大きかった。

20

【0326】

Harwoodら(J. Biol. Chem. 278:37099, 2003)は、ラット、マウス、サルおよびヒトから単離された、アイソザイム非選択的ACC阻害剤であるCP-640186(これは、ピルビン酸カルボキシラーゼまたはプロピオニル-CoAカルボキシラーゼのいずれも阻害することなく、ACC1とACC2とを等しく阻害する(IC₅₀ = 約60 nM))が、Hep-G2細胞において、コレステロール合成に影響を与えることなく、FA合成、トリグリセリド合成および分泌を減少させ、そしてapoA1分泌に影響を与えることなくapoB分泌を減少させることを実証した。CP-640186はまた、C2C12細胞およびラット筋肉スライスにおいて、FA酸化を刺激し、そしてHep-G2細胞において、CPT-I活性を増大させた。実験動物において、CP-640186は、脂質生成組織と酸化組織との両方において、非絶食状態と絶食状態との両方で、マロニル-CoA濃度を急激に低下させ、肝臓および脂肪組織のFA合成を減少させ、そして全体の身体FA酸化を増大させた。3週間にわたりCP-640186で処理された、スクロースを与えられたラットにおいて、CP-640186は、肝臓、筋肉および脂肪のトリグリセリドを時間および用量依存的に減少させ、やせ型のボディマスを減少させない選択的脂肪減少に起因して体重を減少させ、レプチンレベルを低下させ、血症グルコースレベルを変化させない高スクロース食事により生じる高インスリン血症を減少させ、そしてインスリン感受性を改善した。

30

【0327】

Sahaら(Diabetes 55:A288, 2006)は、インスリン抵抗性ラット筋肉組織における、CP-640186による、化合物投与の30分以内のインスリン感受性の刺激を実証し、そしてFurlerらによる研究(Diabetes 55:A333, 2006)は、二重トレーサー分析を使用して、ラットのCP-640186での急性(46分)処理が、グルコースクリアランスを減少させることなく、FAクリアランスを刺激したことを示した。

40

【0328】

ACCは、脂肪酸合成における律速酵素であり、そしてその産物であるマロニル-CoAは、脂肪酸酸化の重要なレギュレーターとして働く。従って、ACC阻害剤は、デノボ脂質合成を減少させ、かつ既存の脂肪の酸化を促進する。脂質代謝に対するこの二重の効果は、ACC阻害剤が、既存の脂肪を減少させる際に、他の機構よりも実質的により効果的である可能性を生じさせる。さらに、ACC阻害剤は、多剤併用療法に必要なく、全身お

50

よび組織特異的な脂肪質量減少の結果として、インスリン感受性、血症および組織のトリグリセリド、ならびに絶食時の血症グルコースに影響を与える。

【0329】

肥満症および他の代謝障害の処置のためには、ACC阻害剤は、末梢区画において、肝臓および筋肉に接近する必要があるのみである。腫瘍学的適応症については、腫瘍への貫入もまた必要とされる。しかし、CNSの回避は、CNSレセプターを標的とする後期肥満症プログラムに付随する副作用の多くに取り組む。ACC阻害剤はまた、既存の代謝疾患剤より優れた安全プロファイルを有すると期待される。例えば、ACC阻害剤は、インスリン模倣物、インスリン分泌促進薬、およびインスリン分解阻害剤において頻繁に見られるように、生命を脅かす低血糖の発生を早めることは、ありそうにない、また、ACC阻害剤は、全身の脂肪質量を減少させるので、ACC阻害剤は、作用機構の一部として全身の脂肪質量を増大させるグリタゾン類より優れている。

10

【0330】

有意な体重損失を引き起こし、他の代謝終点を改善する、末梢に作用する剤は、新規肥満症剤の認可のためのU. S. F D Aの要件に十分に適合する。しかし、肥満症に対する認可が5〜7年間困難であり続ける場合、ACC阻害剤は、家族性混合型高脂質血症および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に対して認可され得る。現在、市販のACC阻害剤は存在しないので、アイソザイム非選択的ACC阻害剤は、ACC酵素によって媒介される他の障害に加えて、肥満症および代謝症候群を処置するためのファーストインクラス治療を提示する。

20

【0331】

ACCの阻害剤として、または肥満症もしくは代謝症候群の処置としての、提供される化合物の活性は、インビトロまたはインビボでアッセイされ得る。本発明の化合物の効力のインビボ評価は、肥満症または代謝症候群の動物モデル（例えば、齧歯類モデルまたは霊長類モデル）を使用して行われ得る。細胞ベースのアッセイは、例えば、ACCを発現する組織から単離された細胞系統を使用して、実施され得る。さらに、生化学アッセイまたは代謝ベースのアッセイ（例えば、精製タンパク質を使用する転写アッセイ）、ノーザンブロット、R T - P C Rなどが実施され得る。インビトロアッセイとしては、細胞形態、タンパク質発現、および／または細胞傷害性、酵素阻害活性、ならびに／あるいは本発明の化合物での細胞の処理の後の機能的結果を決定するアッセイが挙げられる。交互のインビトロアッセイは、この阻害剤が、細胞内のタンパク質分子または核酸分子に結合する能力を定量する。阻害剤の結合は、この阻害剤を結合前に放射標識し、阻害剤／標的分子複合体を単離し、そして結合した放射標識の量を決定することによって、測定され得る。あるいは、阻害剤の結合は、新規阻害剤が、既知の阻害剤と結合した精製タンパク質または核酸と一緒にインキュベートされる、競合実験を行うことによって決定され得る。本発明においてACCの阻害剤として利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に記載されている。上記アッセイは例示であり、本発明の範囲を限定することは意図されない。

30

【0332】

熟練した実施者は、同じ結果を与える等価なアッセイを開発するために、従来のアッセイに対して改変がなされ得ることを理解し得る。

40

【0333】

提供される化合物またはその組成物は、本発明の方法によれば、代謝障害もしくは代謝状態、がん、細菌感染、真菌感染、寄生生物感染（例えば、マラリア）、自己免疫障害、神経変性障害もしくは神経学的障害、精神分裂病、骨関連障害、肝疾患、または心疾患を処置するため、またはその重篤度を減少させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。

【0334】

いくつかの実施形態において、提供される化合物またはその組成物は、本発明の方法によれば、ACCに関連する疾患を処置するため、またはその重篤度を減少させるために有

50

効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る (Tongら, 「Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery」Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784-1803)。

【0335】

いくつかの実施形態において、提供される化合物またはその組成物は、本発明の方法によれば、代謝障害、代謝疾患、または代謝状態を処置するため、またはその重篤度を減少させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。いくつかの実施形態において、この代謝障害は、肥満症、代謝症候群、糖尿病または糖尿病関連障害 (1型糖尿病 (インスリン依存性糖尿病、IDDM) および2型糖尿病 (インスリン非依存性糖尿病、NIDDM) が挙げられる)、グルコース寛容減損、インスリン抵抗性、高血糖症、糖尿病合併症 (アテローム性動脈硬化症、冠状心臓疾患、脳卒中、末梢脈管疾患、腎症、高血圧症、ニューロパシーおよび腎症が挙げられるが、これらに限定されない) ; 肥満症共存症 (代謝症候群、脂質異常症、高血圧症、インスリン抵抗性、糖尿病 (1型糖尿病および2型糖尿病が挙げられる)、冠状動脈疾患、および心不全が挙げられるが、これらに限定されない) である。いくつかの実施形態において、この代謝障害、代謝疾患または代謝状態は、非アルコール性脂肪肝疾患または肝インスリン抵抗性である。いくつかの実施形態において、この代謝障害は非アルコール性脂肪性肝炎である。

併用療法

【0336】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書中に記載される代謝障害、代謝疾患、または代謝状態を処置する方法を提供し、この方法は、本発明の化合物を、1種またはそれより多くの薬剤と組み合わせて投与する工程を包含する。本発明の化合物と組み合わせて使用され得る適切な薬剤としては、抗肥満症剤 (食欲抑制剤が挙げられる)、抗糖尿病剤、抗高血糖症剤、脂質低下剤、および抗高血圧症剤が挙げられる。

【0337】

提供される化合物またはその組成物と組み合わせて使用され得る適切な脂質低下剤としては、胆汁酸封鎖剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、アシル補酵素A-コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤、CETP阻害剤、スクワレンシンターゼ阻害剤、PPAR- α アゴニスト、FXRレセプターモジュレーター、LXRレセプターモジュレーター、リポタンパク質合成阻害剤、レニン-アンギオテンシン系阻害剤、PPAR- δ 部分アゴニスト、胆汁酸再吸収阻害剤、PPAR- γ アゴニスト、トリグリセリド合成阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送阻害剤、転写モジュレーター、スクワレンエポキシダーゼ阻害剤、低密度リポタンパク質レセプター誘発因子、血小板凝集阻害剤、5-LOまたはFLAP阻害剤、ナイアシン、およびナイアシン結合クロムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0338】

提供される化合物またはその組成物と組み合わせて使用され得る適切な抗高血圧剤としては、利尿薬、 β -アドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、血管拡張薬、アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニスト、 α/β アドレナリン遮断薬、 $\alpha 1$ 遮断薬、 $\alpha 2$ アゴニスト、アルドステロン阻害剤、鉱質コルチコイドレセプター阻害剤、レニン阻害剤、アンギオポエチン2結合剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0339】

提供される化合物またはその組成物と組み合わせて使用され得る適切な抗糖尿病剤としては、他のアセチル-CoAカルボキシラーゼ (ACC) 阻害剤、DGAT-1阻害剤、AZD7687、LCQ908、DGAT-2阻害剤、モノアシルグリセロールO-アシ

ルトランスフェラーゼ阻害剤、PDE-10阻害剤、AMPKアクチベーター、スルホニ
 ル尿素（例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ダイヤビニーズ、グリベンクラ
 ミド、グリピジド、グリブリド、ブリミピリド（blimipiride）、グリクラジ
 ド、グリベンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、トルブタミド）、メグリチ
 ニド、 α -アミラーゼ阻害剤（例えば、テンダミスタト、テンダミスタト、AL-368
 8）、 α -グルコシドヒドロラーゼ阻害剤（例えば、アカルボース）、 α -グルコシダー
 ゼ阻害剤（例えば、アジポシン（adiposine）、カミグリボース（camigli
 borse）、エミグリタート、ミグリトール、ボグリボース、パラジマイシン-Q（p
 radimicin-Q）、サルボスタチン（sarbostatin））、PPAR- γ アゴニスト（例えば、バラグリタゾン（balaglitazone）、シグリタゾン
 10、ダルグリタゾン（darglitazone）、エングリタゾン（englitazone）、イサグリタゾン（isaglitazone）、ピオグリタゾン、ロシグリタゾ
 ン（rosiglitazone）、トログリタゾン）、PPAR- α/γ アゴニスト（
 例えば、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP
 -297、L-796449、LR-90、MK-0767、SB-219994）、ピ
 グアナイド（例えば、メトホルミン、ブホルミン）、GLP-1モジュレーター（エキセ
 ンジン-3（exendin-3）、エキセンジン-4）、リラグルチド、アルビグルチ
 ド（albiglutide）、エキセナチド（Byetta）、タスポグルチド（ta
 spoglutide）、リキシセナチド（lixisenatide）、グラグルチド
 20、（dulaglutide）、セマグルチド（semaglutide）、N, N-99
 24、TTP-054、PTP-1B阻害剤（トロズスケミン（trodusquem
 ine）、ヒルチオサル（hyrtiosal）抽出物）、SIRT-1阻害剤（例えば
 、レスベラトロール（resveratrol）、GSK2245840、GSK184
 072）、DPP-IV阻害剤（例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン（vild
 agliptin）、アログリプチン（alogliptin）、ヅトグリプチン（du
 togliptin）、リナグリプチン（linagliptin）、サキサグリプチン
 （saxagliptin））、インスリン分泌促進薬、脂肪酸酸化阻害剤、A2アンタ
 ゴニスト、JNK阻害剤、グルコキナーゼアクチベーター（例えば、TTP-399、T
 TP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、T
 AK-329、AZD5658、GKM-001）、インスリン、インスリン模倣物、グリ
 コゲンホスホリラーゼ阻害剤（例えば、GSK1362885）、VPAC2レセプター
 アゴニスト、SGLT2阻害剤（ダパグリフロジン（dapagliflozin）、
 カナグリフロジン（canagliflozin）、BI-10733、トホグリフロジ
 ン（tofogliflozin）、ASP-1941、THR1474、TS-071
 30、ISIS388626、LX4211）、グルカゴンレセプターモジュレーター、GPR
 119モジュレーター（例えば、MBX-2982、GSK1292263、APD5
 97、PSN821）、FGF21誘導体、TGR5（GPBAR1）レセプターアゴニ
 スト（例えば、INT777）、GPR40アゴニスト（例えば、TAK-875）、G
 PR120アゴニスト、ニコチン酸レセプター（HM74A）アクチベーター、SGLT
 1阻害剤（例えば、GSK1614235）、カルニチンパルミトイルトランスフェラー
 40、ゼ酵素阻害剤、フルクトース1, 6-ジホスファターゼ阻害剤、アルドースレダクターゼ
 阻害剤、鉍質コルチコイドレセプター阻害剤、TORC2阻害剤、CCR2阻害剤、CCR
 5阻害剤、PKC（例えば、PKC- α 、PKC- β 、PKC- γ ）阻害剤、脂肪酸シ
 ンテターゼ阻害剤、セリンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害剤、GPR81モジュ
 レーター、GPR39モジュレーター、GPR43モジュレーター、GPR41モジュレ
 ーター、GPR105モジュレーター、Kv1.3阻害剤、レチノール結合タンパク質4阻
 害剤、糖質コルチコイドレセプターモジュレーター、ソマトスタチンレセプター（例
 えば、SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR5）阻害剤、PDHK2阻害剤、PD
 HK4阻害剤、MAP4K4阻害剤、IL1- β モジュレーター、およびRXR- α モジ
 ュレーターが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0340】

適切な抗肥満症剤としては、 $11-\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1阻害剤、ステアロイル-CoAデサチュラーゼ (SCD-1) 阻害剤、MCR-4アゴニスト、CKK-Aアゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤 (例えば、シブトラミン)、交感神経様作用剤、 β -3-アドレナリン作用性レセプターアゴニスト、ドパミンレセプターアゴニスト (例えば、プロモクリプチン)、メラノサイト刺激ホルモンおよびそのアナログ、 $5-HT_2C$ アゴニスト (例えば、ロルカセリン/Belviq)、メラニン濃縮ホルモンアンタゴニスト、レプチン、レプチンアナログ、レプチンアゴニスト、ガラニン (galanin) アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤 (例えば、テトラヒドロリプスタチン (tetrahydrolipstatin) /オルリスタット)、食欲抑制剤 (例えば、ボンベシンアゴニスト)、NPYアンタゴニスト (例えば、ベルネプリット (velnereperit))、 PYY_{3-36} (およびそのアナログ)、BRS3モジュレーター、オピオイドレセプター混合アンタゴニスト、サイロミメティック剤 (thyromimetic agent)、デヒドロエピアンドロステロン、糖質コルチコイドのアゴニストまたはアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、網様体神経栄養因子 (例えば、アキソキン (Axokine))、ヒトアグーチ関連タンパク質 (AGRP) 阻害剤、H3のアンタゴニストまたは逆アゴニスト、ニューロメジンUアゴニスト、MTP/ApoB阻害剤 (例えば、腸選択的MTP阻害剤 (例えば、ジルトタピド (dirilotapide)、JTT130、ウシスタピド (Usistapide)、SLX4090))、MetAp2阻害剤 (例えば、ZGN-433)、グルカゴンレセプター、GIPレセプター、およびGLP1レセプターのうちの2つまたはそれより多くにおいて混合調節活性を有する剤 (例えば、MAR-701、ZP2929)、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、オピオイドアンタゴニスト (例えば、ナルトレキソン)、CB1レセプターのアンタゴニストまたは逆アゴニスト、グレリンのアゴニストまたはアンタゴニスト、オキシントモジュリン (oxyntomodulin) およびそのアナログ、モノアミン取り込み阻害剤 (例えば、テソフェンシン (tesofensine))、ならびに併用剤 (例えば、ブプロプリオン (bupropion) とゾニサミド (Empatic)、プラムシンチド (pramlintide) とメトレレプチン (metrelleptin)、ブプロプリオンとナルトレキソン (Contrave)、フェンテルミンとトピラマート (Qsymia)) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0341】

いくつかの実施形態において、提供される化合物またはその組成物と組み合わせて使用される抗肥満症剤は、腸選択的MTP阻害剤 (例えば、ジルトタピド、ミトラタピド (mitratapide)、イムプリタピド (implitapide)、R56918)、CKK-Aアゴニスト、 $5-HT_2C$ アゴニスト (例えば、ロルカセリン/Belviq)、MCR4アゴニスト、リパーゼ阻害剤 (例えば、セチリスタト (Cetilistat)、 PYY_{3-36} (そのアナログおよびPEG化アナログが挙げられる)、オピオイドアンタゴニスト (例えば、ナルトレキソン)、オレオイルエストロン、オビネピチド (obinepittide)、プラムシンチド、テソフェンシン、レプチン、プロモクリプチン、オルリスタット、AOD-9604、およびシブトラミンから選択される。

【0342】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、LKB1またはKras関連疾患を処置するため、またはその重篤度を減少させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。いくつかの実施形態において、このLKB1またはKras関連疾患は、肝細胞癌、LKB1変異体がん、LKB1ヘテロ接合性の損失 (LOH) 駆動がん、Kras変異体がん、ポイツージェーグーズ症候群 (PJS)、カウデン病 (CD)、および結節硬化症 (tuberculous sclerosis (TS)) から選択される (Makowskiら, 「Role of LKB1 in Lung Cancer Development」 British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688)。いくつかの

実施形態において、このLKB1またはKras関連疾患は、Kras陽性／LKB1欠損肺腫瘍である。

【0343】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、がんを処置するため、またはその重篤度を減少させるため、あるいはがん細胞の増殖を阻害するため、またはがん細胞のアポトーシスを誘導するために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る(Wangら、「Acetyl-CoA Carboxylase- α Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis」Biochem Biophys Res Commun. (2009) 385 (3), 302-306; Chajesら、「Acetyl-CoA Carboxylase α Is Essential to Breast Cancer Cell Survival」Cancer Res. (2006) 66, 5287-5294; Beckersら、「Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells」Cancer Res. (2007) 8180-8187; Brusselmansら、「RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase- α Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells」Cancer Res. (2005) 65, 6719-6725; Brunetら、「BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrome of Breast Cancer」Molecular Carcinogenesis (2008) 47, 157-163; Cairnsら、「Regulation of Cancer Cell Metabolism」(2011) 11, 85-95; Chiaradonnaら、「From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets」Biotechnology Advances (2012) 30, 30-51)。

【0344】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、黒色腫を処置するため、またはその重篤度を減少させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。いくつかの実施形態において、この黒色腫は、活性化MAPK経路を有するものである(Pettiら、「AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway」Melanoma Research (2012) 22, 341-350)。

【0345】

提供される化合物は、トリプルネガティブ乳がんにおいて、特定の有用性を見出す。なぜなら、腫瘍サプレッサタンパク質であるBRCA1は、ACCの不活性形態に結合して安定化させるので、デノボ脂質合成を調節するからである。この腫瘍サプレッサタンパク質の欠失または変異は、ACCの不活性形態の結合および安定化の損失をもたらし、ACCにより駆動されるデノボ脂質生成、がん細胞増殖のための増大した能力をもたらす。Brunetら、「BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer」Mol. Carcinog. (2008) 47 (2), 157-163を参照のこと。

【0346】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、脂肪肉腫を処置するため、またはその重篤度を減少させるために有効な、任意の量お

10

20

30

40

50

よび任意の投与経路を使用して、投与され得る。脂肪肉腫は、成長のためにデノボ長鎖脂肪酸合成に依存することが示されており、そしてソラフェンAによるACCの阻害は、脂質生成および腫瘍細胞増殖を阻害した(Olsenら, 「Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma」International J. of Oncology (2010) 36, 1309-1314)。

【0347】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、肝疾患を処置するかまたはその重篤度を低下させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。いくつかの実施形態において、この肝疾患は、アルコール性脂肪肝疾患(FLD)、家族性混合型高脂血症、肝炎(A型肝炎、B型肝炎、およびC型肝炎が挙げられる)、肝細胞癌、非アルコール性脂肪肝疾患(NFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝臓がん、肝臓線維症、肝臓の炎症、胆管癌、血管肉腫(angiosarcoma)、血管肉腫(hemangiosarcoma)、ならびに進行性家族性肝内胆汁うっ滞から選択される。いくつかの実施形態において、この肝疾患は非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis)である。いくつかの実施形態において、この肝疾患は肝細胞癌である。

10

【0348】

本明細書中に提供されるいくつかの実施形態は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の、本明細書中に記載されるような化合物1の結晶形態または本明細書中に記載されるような組成物を投与する工程を包含する。

20

【0349】

本明細書中に提供されるいくつかの実施形態は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の処置の処置における、本明細書中に記載されるような化合物1の結晶形態または本明細書中に記載されるような組成物の使用を提供する。

【0350】

本明細書中に提供されるいくつかの実施形態は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の、化合物1の形態Iまたは化合物1の形態Iを含有する組成物を投与する工程を包含する。

30

【0351】

本明細書中に提供されるいくつかの実施形態は、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の処置の処置における、化合物1の形態Iまたは化合物1の形態Iを含有する組成物の使用を提供する。

【0352】

本明細書中に提供されるいくつかの実施形態は、肝細胞癌(HCC)を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の、本明細書中に記載されるような化合物1の結晶形態または本明細書中に記載されるような組成物を投与する工程を包含する。本明細書中に提供されるいくつかの実施形態は、HCCの処置における、本明細書中に記載されるような化合物1の結晶形態または本明細書中に記載されるような組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、化合物1の結晶形態は、補助的療法として投与される。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物1の結晶形態または組成物は、治療的外科手術、局所アブレーション、または肝臓移植の後に投与される。

40

【0353】

本明細書中に提供されるいくつかの実施形態は、肝細胞癌(HCC)を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の、化合物1の形態Iまたは化合物1の形態Iを含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0354】

いくつかの実施形態において、肝細胞癌(HCC)を処置する方法は、治療有効量の、

50

本明細書中に記載されるような化合物1の結晶形態または本明細書中に記載されるような組成物を、外科的切除術、肝臓移植、高周波アブレーション、経皮的エタノール注射、経動脈塞栓形成、放射線、または化学療法と併用して投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、肝細胞癌（HCC）を処置する方法は、治療有効量の、化合物1の形態Iまたは化合物1の形態Iを含有する組成物を、外科的切除術、肝臓移植（liver transplantation）、高周波アブレーション、経皮的エタノール注射、経動脈塞栓形成、放射線、または化学療法と併用して投与する工程を包含する。

【0355】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、肝細胞癌の処置のために、ソラフェニブと併用して投与され得る。

10

【0356】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、細菌感染を処置するため、またはその重篤度を減少させるため、あるいは細菌の増殖を阻害するために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。いくつかの実施形態において、この細菌感染は尋常性ざ瘡である。

【0357】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、真菌感染を処置するため、またはその重篤度を減少させるため、あるいは真菌細胞の成長を阻害するために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る（Shenら、「A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product」Molecular Cell (2004) 16, 881-891)。

20

【0358】

いくつかの実施形態において、提供される化合物は、1つまたはそれより多くの種の真菌を、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満のMICで阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、*C. albicans*、*C. krusei*、および*C. parapsilosis*のうちの少なくとも1つを、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、*C. albicans*、*C. krusei*、および*C. parapsilosis*のうちの少なくとも1つを、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、*C. albicans*、*C. krusei*、および*C. parapsilosis*のうちの少なくとも2つを、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、*C. albicans*、*C. krusei*、および*C. parapsilosis*のうちの少なくとも2つを、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、*C. albicans*、*C. krusei*、および*C. parapsilosis*の各々を、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、*C. albicans*、*C. krusei*、および*C. parapsilosis*の各々を、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で阻害する。

30

40

【0359】

いくつかの実施形態において、提供される化合物は、*Botrytis cinerea*、*Collectotrichum graminicola*、*Diplodia maydis*、*Fusarium moniliiforme*、*Fusarium virguliforme*、*Phytophthora capsici*、*Rhizoctonia solani*、および*Septoria*のうちの少なくとも1つを、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。いくつかの実施形態において、提供される化合物は、*Botrytis cinerea*、*Collectotrichum graminicola*、*Diplodia maydis*、*Fusarium moniliiforme*

50

、*Fusarium virguliforme*、*Phytophthora capsici*、*Rhizoctonia solani*、および*Septoria*のうちの少なくとも1つを、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、*Botrytis cinerea*、*Collectotrichum graminicola*、*Diplodia maydis*、*Fusarium moniliforme*、*Fusarium virguliforme*、*Phytophthora capsici*、*Rhizoctonia solani*、および*Septoria*のうちの少なくとも2つを、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、*Botrytis cinerea*、*Collectotrichum graminicola*、*Diplodia maydis*、*Fusarium moniliforme*、*Fusarium virguliforme*、*Phytophthora capsici*、*Rhizoctonia solani*、および*Septoria*のうちの少なくとも2つを、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、*Botrytis cinerea*、*Collectotrichum graminicola*、*Diplodia maydis*、*Fusarium moniliforme*、*Fusarium virguliforme*、*Phytophthora capsici*、*Rhizoctonia solani*、および*Septoria*のうちの少なくとも3つを、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、*Botrytis cinerea*、*Collectotrichum graminicola*、*Diplodia maydis*、*Fusarium moniliforme*、*Fusarium virguliforme*、*Phytophthora capsici*、*Rhizoctonia solani*、および*Septoria*のうちの少なくとも3つを、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれ未満の濃度で阻害する。

【0360】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、細菌感染を処置するため、またはその重篤度を減少させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る (Tong, L. ら. *J. Cell. Biochem.* (2006) 99, 1476–1488)。

【0361】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、ウイルス感染を処置するため、またはその重篤度を減少させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る (Munger ら. *Nat. Biotechnol.* (2008) 26, 1179–1186)。いくつかの実施形態において、このウイルス感染は、C型肝炎である。いくつかの実施形態において、このウイルス感染は、B型肝炎である。いくつかの実施形態において、このウイルス感染は、A型肝炎である。

【0362】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、神経学的疾患を処置するため、またはその重篤度を減少させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る (Henderson ら. *Neurotherapeutics* (2008) 5, 470–480; Constantini ら. *Neurosci.* (2008) 9 補遺2: S16; Baranano ら. *Curr. Treat. Opin. Neurol.* (2008) 10, 410–419)。

【0363】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、寄生生物感染を処置するため、またはその重篤度を減少させるため、あるいは寄生生物の成長を阻害するために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る (例えば、マラリアおよびトキソプラズマ: Gornicki ら. 「Apicopl

10

20

30

40

50

ast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites」International Journal of Parasitology (2003) 33, 885-896; Zutherら, 「Growth of Toxoplasma gondii is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase」PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392)。

【0364】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、心疾患を処置するため、またはその重篤度を減少させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。いくつかの実施形態において、この心疾患は、心肥大である。いくつかの実施形態において、この心疾患は、ACC阻害を介して増大した脂肪酸酸化からもたらされる心臓保護機構によって、処置されるかまたはその重篤度が低下させられる (Kolwiczら, 「Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy」Circ. Res. (2012) ; DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128)。

【0365】

特定の実施形態において、提供される化合物または組成物は、本発明の方法によれば、除草剤として使用され得る。いくつかの実施形態において、本発明は、植物の成長または生存性を阻害する方法を提供し、この方法は、植物を本発明の化合物で処理する工程を包含する。本発明のいくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、ACCを阻害することによって、植物の成長または生存性を阻害するために使用され得る。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、提供される化合物または組成物を使用して、植物における脂肪酸産生を阻害するか、または脂肪酸酸化を増大させる工程を包含する。

【0366】

必要とされる正確な量は、被験体ごとに、その被験体の種、年齢および性別、感染の重篤度、特定の剤、その投与方法などに依存して変化する。本発明の提供される化合物または組成物は、好ましくは、投与を容易にしかつ投薬量を均一にするために、単位剤形に配合される。本明細書で使用する「単位剤形」という表現は、治療がなされる患者に適した薬剤の、物理的に切り離された単位をいう。しかし、本発明の提供される化合物および組成物の1日当たりの総使用量は、正しい医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることになることが理解される。任意の特定の患者または生物に特異的な有効用量レベルは、治療される障害および障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康、性別、および食事；用いられる特定の化合物の投与時間、投与経路、および排出速度；治療の持続期間；用いられる特定の化合物と組み合わせまたは同時に使用される薬物；および医療分野で周知の同様の要因を含めた様々な要因に依存する。

【0367】

本発明の、薬学的に許容される組成物は、ヒトおよびその他の動物に、治療がなされる感染の重症度に応じて経口的に、経直腸的に、非経口的に、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤、またはドロップ剤などによる）、経頬的に、または経口スプレー剤もしくは経鼻スプレー剤などとして投与することができる。ある実施形態では、本発明の提供される化合物は、所望の治療効果を得るために、1日に1回または複数回、1日当たりの被験体体重に対して約0.01mg/kgから約50mg/kg、好ましくは約1mg/kgから約25mg/kgの投薬レベルで経口的にまたは非経口的に投与され得る。

【0368】

経口投与用の液体剤形には、限定するものではないが薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。活性化化合物に加え、液体剤形は、例えば水またはその他の溶媒などの当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、可溶化剤、および乳化剤であって、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。不活性希釈剤の他、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、および懸濁化剤などのアジュバントと、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤も含むことができる。

10

【0369】

注射製剤、例えば滅菌注射用の水性または油性の懸濁剤は、適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用する公知の技術により配合され得る。滅菌注射製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液、懸濁液、または乳濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いることができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液、U. S. P.、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来通り用いられる。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含めた任意のブランド不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射物質の調製に使用される。

20

【0370】

注射製剤は、使用前に、例えば細菌保持フィルターを通した濾過によって、または滅菌水もしくはその他の滅菌注射媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0371】

提供される化合物の効果を長続きさせるために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶質または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって実現され得る。したがって化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、この溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の遅延吸収は、油ビヒクルへの化合物の溶解または懸濁によって実現される。注射デポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなど、生分解性ポリマー内で化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。化合物とポリマーとの比、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。その他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が含まれる。デポ注射製剤は、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン内に化合物を捕捉することによっても調製される。

30

【0372】

直腸投与または膣投与のための組成物は、好ましくは本発明の化合物と、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって直腸または膣腔内で溶解し活性化化合物を放出するココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤蠟などの、適切な非刺激性賦形剤またはキャリアとを混合することによって調製できる坐薬である。

40

【0373】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化化合物を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な薬学的に許容される賦形剤またはキャリア、および／またはa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グ

50

リセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、およびi) 滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの滑沢剤と混合する。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。

【0374】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用した軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤として用いてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬品配合の技術分野で周知のその他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延する様式で、腸管のある部分のみまたは優先的にその部分に（1種または複数の）活性成分を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質および蠟が含まれる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いてもよい。

【0375】

提供される化合物は、上述の1種または複数の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態にすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬品配合の分野で周知のその他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形では、活性化化合物を、スクロースやラクトース、デンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混合してもよい。そのような剤形は、通常の実施の場合と同様に、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば錠剤成形滑沢剤およびステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースなどその他の錠剤成形助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延する様式で、腸管のある部分のみまたは優先的にその部分に（1種または複数の）活性成分を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質および蠟が含まれる。

【0376】

本発明の化合物の局所投与用剤形または経皮投与用剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、またはパッチ剤が含まれる。活性化化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容されるキャリアおよび任意の必要とされる防腐剤または緩衝剤と、必要に応じて混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬も、本発明の範囲内にあると考えられる。さらに本発明は、身体に対して制御された化合物送達を行うことができるというさらなる利点を有する、経皮パッチの使用を企図するものである。そのような剤形は、適切な媒体に化合物を溶解しまたは分散させることによって作製され得る。吸収増強剤もまた、皮膚を横断する化合物の流れを増大させるために使用することができる。その速度は、速度制御膜を設けることによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって、制御することができる。

【0377】

1つの実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおいてACCを阻害する方法に関し、この方法は、この生物学的サンプルを、提供される化合物、またはその化合物を含有する組成物と接触させる工程を包含する。

【0378】

特定の実施形態において、本発明は、生物学的サンプルにおいて脂肪酸レベルを調節する方法に関し、この方法は、この生物学的サンプルを、提供される化合物、またはその化合物を含有する組成物と接触させる工程を包含する。

【0379】

用語「生物学的サンプル」としては、本明細書中で使用される場合、限定されないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、もしくは他の体液またはその抽出物が挙げられる。

【0380】

生物学的サンプルにおける酵素の阻害は、当業者に公知である種々の目的で有用である。このような目的の例としては、生物学的アッセイ、遺伝子発現研究、および生物学的標的の同定が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0381】

本発明の別の実施形態は、患者においてACCを阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、提供される化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0382】

別の実施形態によれば、本発明は、患者において、脂肪酸産生を阻害するか、脂肪酸酸化に刺激を与えるか、またはその両方の方法に関し、この方法は、この患者に、提供される化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。特定の実施形態によれば、本発明は、患者において、脂肪酸産生を阻害するか、脂肪酸酸化に刺激を与えるか、またはその両方により、肥満症の減少、または代謝症候群の症状の軽減をもたらす方法に関し、この方法は、この患者に、提供される化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。他の実施形態において、本発明は、ACCにより媒介される障害の処置を必要とする患者において、ACCにより媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、この患者に、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含する。このような障害は、本明細書中に詳細に記載される。

20

【0383】

いくつかの実施形態において、提供される化合物またはその組成物は、肥満症または別の代謝障害を処置する方法において使用され得る。特定の実施形態において、提供される化合物またはその組成物は、哺乳動物において、肥満症または他の代謝障害を処置するために使用され得る。特定の実施形態において、この哺乳動物は、ヒト患者である。特定の実施形態において、提供される化合物またはその組成物は、ヒト患者において肥満症または他の代謝障害を処置するために使用され得る。

30

【0384】

いくつかの実施形態において、本発明は、肥満症または別の代謝障害を処置する方法を提供し、この方法は、提供される化合物またはその組成物を、肥満症または別の代謝障害を有する患者に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、肥満症または別の代謝障害を処置する方法は、提供される化合物またはその組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、この哺乳動物はヒトである。いくつかの実施形態において、この代謝障害は、脂質異常症または高脂質血症である。いくつかの実施形態において、この肥満症は、プラダー・ヴィリ症候群、バルデー・ビードル症候群、コーエン症候群またはMOMO症候群の症状である。いくつかの実施形態において、この肥満症は、別の薬剤の投与の副作用であり、この別の薬剤としては、インスリン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、抗精神病薬、抗うつ薬、ステロイド、抗痙攣薬（フェニトインおよびバルプロエートが挙げられる）、ピゾチフェン、またはホルモン性避妊薬が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0385】

特定の実施形態において、本発明は、がんまたは別の増殖性障害を処置する方法を提供し、この方法は、提供される化合物またはその組成物を、がんまたは別の増殖性障害を有

50

する患者に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、がんまたは別の増殖性障害を処置する方法は、提供される化合物またはその組成物を哺乳動物に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、この哺乳動物はヒトである。

【0386】

本明細書中で使用される場合、用語「がんの阻害」および「がん細胞増殖の阻害」とは、がん細胞の増殖、分裂、変異または生存性の阻害または速度の減少、および／あるいはがん細胞の死を、個別にかまたは他のがん細胞との凝集物において、細胞傷害性、栄養枯渇、またはアポトーシスの誘導によって引き起こすことをいう。

【0387】

本明細書中に記載される、提供される化合物またはその組成物により増殖が阻害され、そして本明細書中に記載される方法が有用であるがん性細胞を含む組織の例としては、乳房、前立腺、脳、血液、骨髄、肝臓、脾臓、皮膚、腎臓、結腸、卵巣、肺、精巣、陰茎、甲状腺、副甲状腺、下垂体、胸腺、網膜、ブドウ膜、結膜、脾臓、頭部、頸部、気管、胆嚢、直腸、唾液腺、副腎、咽喉、食道、リンパ節、汗腺、皮脂腺、筋肉、心臓、および胃が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0388】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される、提供される化合物またはその組成物によって処置されるがんは、黒色腫、脂肪肉腫、肺がん、乳がん、前立腺がん、白血病、腎臓がん、食道がん、脳がん、リンパ腫または結腸がんである。特定の実施形態において、このがんは、原発性滲出性リンパ腫（PEL）である。特定の好ましい実施形態において、本明細書中に記載される、提供される化合物またはその組成物によって処置されるべきがんは、活性化されたMAPK経路を有するがんである。いくつかの実施形態において、活性化されたMAPK経路を有するがんは、黒色腫である。特定の好ましい実施形態において、本明細書中に記載される、提供される化合物またはその組成物によって処置されるがんは、BRCA1変異に関連するがんである。特に好ましい実施形態において、本明細書中に記載される、提供される化合物またはその組成物によって処置されるがんは、トリプルネガティブ乳がんである。

20

【0389】

特定の実施形態において、本明細書中に記載される、提供される化合物またはその組成物によって処置され得る疾患は、神経学的障害である。いくつかの実施形態において、この神経学的障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、癲癇、虚血、加齢性記憶障害、中等度認知障害、フリートライヒ運動失調、GLUT1欠損癲癇、妖精症、ラブソン・メンデンホール症候群、冠状動脈バイパス移植片痴呆、麻酔により誘導される記憶喪失、筋萎縮性側索硬化症、神経膠腫またはハンティングトン病である。

30

【0390】

特定の実施形態において、提供される化合物またはその組成物によって処置され得る疾患は、感染性疾患である。いくつかの実施形態において、この感染性疾患は、ウイルス感染である。いくつかの実施形態において、このウイルス感染は、サイトメガロウイルス感染またはインフルエンザ感染である。いくつかの実施形態において、この感染性疾患は、真菌感染である。いくつかの実施形態において、この感染性疾患は、細菌感染である。

40

【0391】

処置されるべき特定の状態、または疾患に依存して、さらなる治療剤（これらは通常、その状態を処置するために投与される）が、提供される化合物またはその組成物と組み合わせて投与され得る。本明細書中で使用される場合、特定の疾患、または状態を処置するために通常投与される、さらなる治療剤は、「処置される疾患、または状態のために適切である」として公知である。

【0392】

特定の実施形態において、提供される化合物またはその組成物は、真菌感染症のための、1つまたはそれより多くのさらなる抗真菌（抗真菌症）剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる抗真菌（抗真菌症

50

）剤は、ポリエン抗真菌薬（アンホテリシンB（デオキシコール酸アンホテリシンB、アンホテリシンB脂質複合体、またはリポソームアンホテリシンBとして）、カンジシジン、フィリピン、ハマイシン、ナタマイシン、ナイスタチン、およびリモシジン（rimocidin）が挙げられるが、これらに限定されない）、アゾール抗真菌薬（アバファンギン（abafungin）、アルバコナゾール（albaconazole）、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、エフィナコナゾール、エポキシコナゾール（epoxiconazole）、フェンチコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ルリコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、ポサコナゾール、プロピコナゾール（propiconazole）、ラブコナゾール（ravuconazole）、セルタコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、およびポリコナゾールが挙げられるが、これらに限定されない）、アリルアミン（アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、およびテルビナフィンが挙げられるが、これらに限定されない）、エキノカンジン（echinocandins）（アニデュラファンギン、カスポファンギン、およびミカファンギンが挙げられるが、これらに限定されない）、安息香酸、シクロピロクス、フルシトシン、グリセオフルビン、ハロプロジン、トルナフテート、ウンデシレン酸、ならびにクリスタルバイオレットから選択される。

10

【0393】

特定の実施形態において、提供される化合物またはその組成物は、別のACCの阻害剤または抗肥満症剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、提供される化合物またはその組成物は、1種またはそれより多くの他の治療剤と組み合わせて投与される。このような治療剤としては、オルリスタット（Xenical）、CNS刺激因子、Qsymia、またはBelviquなどの剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0394】

特定の実施形態において、提供される化合物またはその組成物は、別の抗がん剤、細胞毒性剤、または化学療法剤と組み合わせて、その必要がある患者に投与される。

【0395】

特定の実施形態において、提供される化合物またはその組成物と組み合わせて使用される抗がん剤または化学療法剤としては、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、イマチニブ、ニロチニブ（nilotinib）、ゲフィチニブ、スニチニブ（sunitinib）、カルフィルゾミブ（carfilzomib）、サリノスポラミドA（salinosporamide A）、レチン酸、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、チオグアニン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、エトポシド、テニポシド、タフルポシド（tafluposide）、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、アクチノマイシン、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン（valrubicin）、イダルビシン、エピルビシン、プリカマイシン、マイトマイシン、ミトザントロン、メルファラン、ブスルファン、カペシタビン、ペメトレキセド（pemetrexed）、エポチロン（epothilone）、13-シス-レチン酸、2-CdA、2-クロロデオキシアデノシン、5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、5-FU、6-メルカプトプリン、6-MP、6-TG、6-チオグアニン、アブラキサン（Abraxane）、Accutane（登録商標）、アクチノマイシン-D、アドリアマイシン（登録商標）、Adrucil（登録商標）、Afinitor（登録商標）、Aglylin（登録商標）、Ala-Cort（登録商標）、アルデスロイキン（Aldesleukin）、アテムツズマブ（Alemtezumab）、ALIMTA、アリトレチノイン（Alitretinoin）、Alkaban-AQ（登録商標）、アルケラン（登録商標）、オールトランスレチン酸、 α インターフェロン、アルトレタミン（Altretamine）、アメトプテリン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アナ

30

40

50

グレリド、Anandron（登録商標）、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、
 Ara-C、Aranesp（登録商標）、アレディア（登録商標）、アリミデックス（
 登録商標）、アロマシン（登録商標）、Arranon（登録商標）、三酸化ヒ素、Ar
 zerraTM、アスパラギナーゼ、ATRA、Avastin（登録商標）、アザシチ
 ジン、BCG、BCNU、ベンダムスチン、ベバシツマブ（Bevacizumab）、
 ベキサロテン（Bexarotene）、BEXXAR（登録商標）、ビカルタミド、B
 iCNU、Blenoxane（登録商標）、ブレオマイシン、ボルテゾミブ（Bort
 ezomib）、ブスルファン、ブスルフェクス（登録商標）、C225、ロイコボリン
 カルシウム、Campath（登録商標）、Camptosar（登録商標）、カンプト
 テシン-11、カペシタビン、CaracTM、カルボプラチン、カルムスチン、カルム
 スチンウエハ、カソデックス（登録商標）、CC-5013、CCI-779、CCNU
 、CDDP、CeeNU、Cerubidine（登録商標）、セツキシマブ（Cetu
 ximab）、クロラムブシル、シトロボラム因子、クラドリピン、コルチゾン、コスメ
 ゲン（登録商標）、CPT-11、Cytadren（登録商標）、Cytosar-U
 （登録商標）、サイトキサン（登録商標）、ダカルバジン、ダコゲン（Dacogen）
 、ダクチノマイシン、ダルベポイエチン α （Darbepoetin Alfa）、ダサ
 チニブ、ダウノマイシン、塩酸ダウノルビシン、ダウノルビシンリボソーム、Dauno
 Xome（登録商標）、デカドロネ、デシタビン（Decitabine）、Delta
 -Cortef（登録商標）、Deltasone（登録商標）、デニロイキン（Den
 ileukin）、ジフチトクス（Diftitox）、DepoCytTM、デキサメ
 タゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸ナトリウムデキサメタゾン、デキサゾン（Dexa
 sone）、デキシラゾキサン（Dexrazoxane）、DHAD、DIC、ジオデ
 クス（Diodex）、ドセタキセル、Doxil（登録商標）、ドキシソルビシン、ドキ
 ソルビシンリボソーム、DroxiaTM、DTIC、DTIC-Dome（登録商標）
 、Duralone（登録商標）、Efudex（登録商標）、EligardTM、E
 llenceTM、EloxatinTM、Elspar（登録商標）、Emcyt（登
 録商標）、エピルビシン、エポエチンアルファ、エルビツクス（Erbitux）、エル
 ロチニブ（Erlotinib）、Erwinia菌由来のL-アスパラギナーゼ、エス
 トラムチン、エチオール（Ethylol）、Etopophos（登録商標）、エトポシ
 ド、リン酸エトポシド、Eullexin（登録商標）、エベロリムス、エビスタ（登録商
 標）、エキセメスタン、フェアストン（登録商標）、Faslodex（登録商標）、フ
 ェマラ（登録商標）、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラ（登録商標）、
 フルダラビン、Fluoroplex（登録商標）、フルオロウラシル、フルオロウラシ
 ル（クリーム）、フルオキシメステロン、フルタミド、フォルリン酸、FUDR（登録商標）
 、フルベストラント（Fulvestrant）、G-CSF、ゲフィチニブ、ゲムシ
 タビン、ベムツズマブ、オゾガマイシン（ozogamicin）、ジェムザールグリベ
 ックTM、Gliadel（登録商標）ウエハ、GM-CSF、ゴセレリン、顆粒球-コ
 ロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、Halotestin（登録
 商標）、ハーセプチン（登録商標）、ヘキサドロール（Hexadrol）、Hexal
 en（登録商標）、ヘキサメチルメラミン、HMM、ハイカムチン（登録商標）、ハイド
 レア（登録商標）、Hydrocort Acetate（登録商標）、ヒドロコルチゾ
 ン、リン酸ナトリウムヒドロコルチゾン、コハク酸ナトリウムヒドロコルチゾン、リン酸
 ヒドロコルトン（Hydrocortone Phosphate）、ヒドロキシ尿素、
 イブリツモマブ（Ibritumomab）、イブリツモマブ、チウキセタン（Tiux
 etan）、イダマイシン（登録商標）、Idarubicin Ifex（登録商標）
 、IFN- α 、イホスファミド、IL-11、IL-2、メシル酸イマチニブ、イミダゾ
 ールカルボキサミド、インターフェロン α 、インターフェロン α -2b（PEG結合体）
 、インターロイキン-2、インターロイキン-11、Intron A（登録商標）（イ
 ンターフェロン α -2b）、イレッサ（登録商標）、イリノテカン、イソトレチノイン、
 イキサベピロン（Ixabepilone）、IxempraTM、Kidrolase

10

20

30

40

50

(登録商標)、Lanacort (登録商標)、ラパチニブ (Lapatinib)、L-
 アスパラギナーゼ、LCR、レナリドミド (Lenalidomide)、レトロゾー
 ル、ロイコボリン、リューケラン (Leukeran)、LeukineTM、ロイプロ
 リド、リューロクリスチン、ロイスタチンTM、リポソームAra-C、液体Pred (登録商標)、ロムスチン、L-PAM、L-サルコリシン、Lupron (登録商標)、
 Lupron Depot (登録商標)、Matulane (登録商標)、マキシデクス
 (Maxidex)、メクロレタミン、塩酸メクロレタミン、Medralone (登録
 商標)、メドロール (登録商標)、Megace (登録商標)、メゲストロール、酢酸メ
 ゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、MesnexTM、メトトレ
 キサート、メトトレキサートナトリウム、メチルプレドニゾロン、Meticorten
 (登録商標)、マイトマイシン、マイトマイシン-C、ミトザントロン、M-Predn
 isol (登録商標)、MTC、MTX、Mustargen (登録商標)、ムスチン、
 Mutamycin (登録商標)、Myleran (登録商標)、MylocelTM、
 マイロターゲット (登録商標)、ナベルピン (登録商標)、ネララビン (Nelarabine)
 (登録商標)、Neosar (登録商標)、NeulastaTM、Neumega (登録商標)
 、Neupogen (登録商標)、Nexavar (登録商標)、Nilandron (登録商標)、
 ニロチニブ、ニルタミド、Nipent (登録商標)、ナイトロジェンマス
 タード、Novaldex (登録商標)、ノバントロン (登録商標)、Nplate、オ
 クトレオチド、酢酸オクトレオチド、オフアツムマブ (Ofatumumab)、Onc
 ospar (登録商標)、オンコビン (登録商標)、Ontak (登録商標)、Onxal
 lTM、オプレルベキン (Oprelvekin)、Orapred (登録商標)、Or
 asone (登録商標)、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク
 質結合、パミドロネート (Pamidronate)、パニツムマブ (Panitumumab)、Panretin (登録商標)、Paraplatin (登録商標)、パゾパ
 ニブ、Pediapred (登録商標)、PEGインターフェロン、ペガスパルガセ (P
 egaspargase)、ペグフィルグラスチム、ペグーイントロンTM、ペグーL-
 アスパラギナーゼ、ペメトトレキセド、ペントスタチン、フェニルアラニンマスタード、P
 latinol (登録商標)、Platinol-AQ (登録商標)、プレドニゾロン、
 プレドニゾン、Prelone (登録商標)、プロカルバジン、PROCRIT (登録商
 標)、プロカルバジン (登録商標)、カルムスチンインプラントを伴うプロリフェプロス
 パン20 (Prolifeprosopan 20)、Purinethol (登録商標)
 、ラロキシフェン、Revlimid (登録商標)、リウマトレックス (登録商標)、リ
 ツキサン (登録商標)、リタキシマブ、ロフェロン-A (登録商標) (インターフェロン
 α-2a)、ロミプロスチム (Romiplostim)、Rubex (登録商標)、塩
 酸ルピドマイシン、サンドスタチン (登録商標)、サンドスタチンLAR (登録商標)、
 サルグラモスチン、ソル・コーテフ (登録商標)、ソル・メドロール (登録商標)、ソラ
 フェニブ、SPRYCELTM、STI-571、ストレプトゾシン、SU11248、
 スニチニブ、Sutent (登録商標)、タモキシフェン、Tarceva (登録商標)
 、Targretin (登録商標)、Tasigna (登録商標)、タキソール (登録商
 標)、タキソテル (登録商標)、テモダール (登録商標)、テモゾロミド、テムシロリ
 ムス、テニポシド、TESPA、サリドマイド、Thalomid (登録商標)、The
 raCys (登録商標)、チオグアニン、Thioguanine Tabloid (登録
 商標)、チオホスファミド、Thioplex (登録商標)、チオテパ、TICE (登
 録商標)、Toposar (登録商標)、トポテカン、トレミフェン、Torisel (登録
 商標)、トシツモマブ (Tositumomab)、トラスツズマブ、Treanda
 (登録商標)、トレチノイン、TrexallTM、トリセノックス (登録商標)、T
 SPA、TYKERB (登録商標)、VCR、VectibixTM、Velban (登録
 商標)、ベルケード (登録商標)、VePesid (登録商標)、ベサノイド (登録商
 標)、ViadurTM、Vidaza (登録商標)、ビンブラスチン、硫酸ビンブラス
 チン、Vincasar Pfs (登録商標)、ビンクリスチン、ビノレルビン、酒石酸

10

20

30

40

50

ビノレルビン、VLB、VM-26、ボリノスタット、ボトリエント (Votrient)、VP-16、Vumon (登録商標)、ゼローダ (登録商標)、Zanosar (登録商標)、ZevalinTM、Zinecard (登録商標)、Zoladex (登録商標)、ゾレドロン酸、ゾリンザ (Zolinzä)、ゾメタ (登録商標)、あるいは上記のものの任意のものの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0396】

特定の実施形態において、提供される化合物または組成物は、メトホルミン、フェンホルミン、またはブホルミンから選択されるビグアナイドと一緒に、その必要がある患者に投与され得る。特定の実施形態において、提供される化合物とビグアナイドとの組み合わせを投与される患者は、がん、肥満症、肝疾患、糖尿病または上記のものの2つもしくはそれより多くを罹患している。

10

【0397】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、単独でか、または尋常性ざ瘡の処置のための1つもしくはそれより多くのさらなる治療剤と一緒に、投与され得る。いくつかの実施形態において、この尋常性ざ瘡の処置のための1つまたはそれより多くのさらなる治療剤は、局所抗ざ瘡剤 (例えば、レチノイド、局所抗生物質、過酸化ベンゾイル)、または合成抗ざ瘡剤 (例えば、ホルモン療法、経口抗生物質、イソトレチノイン) から選択される。いくつかの実施形態において、このホルモン療法は、経口避妊薬またはアンドロゲン遮断薬である。いくつかの実施形態において、この経口抗生物質は、

20

【0398】

いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、単独でか、または脂漏症の処置のための1つもしくはそれより多くのさらなる治療剤と一緒に、投与され得る。いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、単独でか、または脂漏性皮膚炎の処置のための1つもしくはそれより多くのさらなる治療剤と一緒に、投与され得る。いくつかの実施形態において、提供される化合物または組成物は、単独でか、または脂漏性角化症の処置のための1つもしくはそれより多くのさらなる治療剤と一緒に、投与され得る。

30

【0399】

特定の実施形態において、2種またはそれより多くの治療剤の組み合わせが、提供される化合物と一緒に投与され得る。特定の実施形態において、3種またはそれより多くの治療剤の組み合わせが、提供される化合物と一緒に投与され得る。

【0400】

本発明の化合物がまた組み合わせられ得る剤の他の例としては、限定されないが、ビタミンおよび栄養補助食品、がんワクチン、好中球減少症のための治療剤 (例えば、G-CSF、フィルグラスチム、レノグラスチム)、血小板減少症のための治療 (例えば、輸血、エリスロポイエチン)、PI3キナーゼ (PI3K) 阻害剤、MEK阻害剤、AMPKアクチベーター、PCSK9阻害剤、SREBP部位1プロテアーゼ阻害剤、HMG CoA-レダクターゼ阻害剤、制吐薬 (例えば、5-HT₃レセプターアンタゴニスト、ドパミンアンタゴニスト、NK1レセプターアンタゴニスト、ヒスタミンレセプターアンタゴニスト、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、または抗コリン作用性物質)、アルツハイマー病の処置 (例えば、Aricept (登録商標) およびExelon (登録商標)) ; パーキンソン病の処置 (例えば、L-DOPA/カルビドパ、エンタカポン (entacapone)、ロピニロール (ropinirole)、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジル (trihexephendyl)、およびアマンタジン) ; 多発性硬化症 (MS) を処置するための剤 (例えば、βインターフェロン (例えば、Avonex (登録商標) およびRebif (登録商標))、Copaxone (登録商標)、ならびにミトザントロン) ; 喘息の処置 (例えば、アルブテロー

40

50

ルおよびシングレア（登録商標））；精神分裂病を処置するための剤（例えば、ジプレキサ（zyprexa）、リスベルダル（risperdal）、セロケル（seroquel）、およびハロペリドール）；抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン）；免疫調節剤および免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン症候群剤）；心臓血管疾患のための剤（例えば、 β -遮断薬、ACE阻害剤、利尿薬、ニトレート、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチン、フィブレート、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸封鎖剤、およびナイアシン）；肝疾患を処置するための剤（例えば、コルチコステロイド、コレスチラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤）；血液障害を処置するための剤（例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、成長因子および増殖因子）；免疫欠損障害を処置するための剤（例えば、 γ グロブリン）；ならびに抗糖尿病剤（例えば、ビグアナイド（メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン）、チアゾリジンジオン（ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン）、スルホニル尿素（トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロパミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド）、メグリチニド（レパグリニド（repaglinide）、ナテグリニド）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（ミグリトール、アカルボース）、インクレチン模倣物（エキセナチド、リラグルチド、タスポグルチド）、胃抑制性ペプチドアナログ、DPP-4阻害剤（ビルダグリプチン、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン）、アミリンアナログ（プラムシンチド）、ならびにインスリンおよびインスリンアナログ）が挙げられる。

【0401】

特定の実施形態において、提供される化合物またはその薬学的に受容可能な組成物は、アンチセンス剤、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、またはsiRNA治療剤と組み合わせて投与される。

【0402】

いくつかの実施形態において、本発明は、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）を処置するか、安定化させるか、またはその重篤度もしくは進行を低下させる方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物を、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与する工程を包含する。特定の実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤は独立して、アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、カスパーゼ阻害剤、カテプシンB阻害剤、CCR2ケモカインアンタゴニスト、CCR5ケモカインアンタゴニスト、塩化物チャネル刺激剤、コレステロール可溶化剤、ジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ1（DGAT1）阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV（DPPIV）阻害剤、ファルネソイドX受容体（FXR）アゴニスト、FXR/TGR5二重アゴニスト、ガレクチン-3阻害剤、グルカゴン様ペプチド1（GLP1）アゴニスト、グルタチオン前駆体、C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼ阻害剤、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11 β -HSD1）阻害剤、IL-1 β アンタゴニスト、IL-6アンタゴニスト、IL-10アゴニスト、IL-17アンタゴニスト、回腸ナトリウム胆汁酸共役輸送体阻害剤、レプチンアナログ、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、LPL遺伝子刺激剤、リシルオキシダーゼホモログ2（LOXL2）阻害剤、PDE3阻害剤、PDE4阻害剤、ホスホリパーゼC（PLC）阻害剤、PPAR α アゴニスト、PPAR γ アゴニスト、PPAR δ アゴニスト、Rho関連プロテインキナーゼ2（ROCK2）阻害剤、ナトリウムグルコーストランスポーター-2（SGLT2）阻害剤、ステアロイルCoAデサチュラーゼ-1阻害剤、甲状腺ホルモンレセプター β アゴニスト、腫瘍壊死因子 α （TNF α

）リガンド阻害剤、トランスグルタミナーゼ阻害剤、トランスグルタミナーゼ阻害剤前駆体、PTP1b阻害剤、およびASK1阻害剤からなる群より選択される。

【0403】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニストである。

【0404】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤である。いくつかの実施形態において、このACE阻害剤はエナラプリルである。

10

【0405】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、カスパーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、このカスパーゼ阻害剤はエムリカサン（emricasan）である。

【0406】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、カテプシンB阻害剤である。いくつかの実施形態において、このカテプシンB阻害剤は、混合カテプシンB/C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、この混合カテプシンB/C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼ阻害剤は、VBY-376である。

20

【0407】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、CCR2ケモカインアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、このさらなる治療剤は、混合CCR2/CCR5ケモカインアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、この混合CCR2/CCR5ケモカインアンタゴニストはセニクリビロク（cenicriviroc）である。

30

【0408】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、CCR5ケモカインアンタゴニストである。

【0409】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、塩化物チャネル刺激剤である。いくつかの実施形態において、この塩化物チャネル刺激剤はコビプロストン（cobiprostone）である。

40

【0410】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、コレステロール可溶化剤である。

【0411】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、ジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ1（DGAT1）阻害剤である。いくつかの実施形態において、このDGAT1阻害剤

50

はLCQ908である。

【0412】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) 阻害剤である。いくつかの実施形態において、このDPP IV阻害剤はリナグリプチンである。

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、ファルネソイドX受容体 (FXR) アゴニストである。いくつかの実施形態において、このFXRアゴニストはINT-747 (オベチコール酸) である。いくつかの実施形態において、このFXRアゴニストはPX-102である。

10

【0413】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、FXR/TGR5二重アゴニストである。いくつかの実施形態において、このFXR/TGR5二重アゴニストはINT-767である。

【0414】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、ガレクチン-3阻害剤である。いくつかの実施形態において、このガレクチン-3阻害剤はGR-MD-02である。

20

【0415】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、グルカゴン様ペプチド1 (GLP1) アゴニストである。いくつかの実施形態において、このGLP1アゴニストはリラグルチドである。いくつかの実施形態において、このGLP1アゴニストはエキセナチドである。

【0416】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、グルタチオン前駆体である。

30

【0417】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、このC型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼ阻害剤は、混合カテプシンB/C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、この混合カテプシンB/C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼ阻害剤は、VBY-376である。

40

【0418】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、HMG CoAレダクターゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、このHMG CoAレダクターゼ阻害剤はスタチンである。いくつかの実施形態において、このHMG CoAレダクターゼ阻害剤はアトルバスタチンである。

【0419】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成

50

物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 β -HSD1)阻害剤である。いくつかの実施形態において、この11 β -HSD1阻害剤はRO5093151である。

【0420】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、IL-1 β アンタゴニストである。

【0421】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、IL-6アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、このIL-6アンタゴニストは、混合IL-6/IL-1 β /TNF α リガンド阻害剤である。いくつかの実施形態において、この混合IL-6/IL-1 β /TNF α リガンド阻害剤は、BLX-1002である。

【0422】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、IL-10アゴニストである。いくつかの実施形態において、このIL-10アゴニストはpeg-イロデカキン(peg-ilodecakin)である。

【0423】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、IL-17アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、このIL-17アンタゴニストはKD-025である。

【0424】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、回腸ナトリウム胆汁酸共役輸送体阻害剤である。いくつかの実施形態において、この回腸ナトリウム胆汁酸共役輸送体阻害剤は、SHP-626である。

【0425】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、レプチンアナログである。いくつかの実施形態において、このレプチンアナログはメトレプチンである。

【0426】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、5-リポキシゲナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、この5-リポキシゲナーゼ阻害剤は、混合5-リポキシゲナーゼ/PDE3/PDE4/PLC阻害剤である。いくつかの実施形態において、この混合5-リポキシゲナーゼ/PDE3/PDE4/PLC阻害剤はタイペルカスト(tipelucast)である。

【0427】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、LPL遺伝子刺激剤である。いくつかの実施形態において、このLPL遺伝子刺激剤はアリポジーンチパルボベック(alipogene

10

20

30

40

50

t i p a r v o v e c) である。

【0428】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、リシルオキシダーゼホモログ2 (LOXL2) 阻害剤である。いくつかの実施形態において、このLOXL2阻害剤は、抗LOXL2抗体である。いくつかの実施形態において、この抗LOXL2抗体はGS-6624である。

【0429】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、PDE3阻害剤である。いくつかの実施形態において、このPDE3阻害剤は、混合5-リボキシゲナーゼ/PDE3/PDE4/PLC阻害剤である。いくつかの実施形態において、この混合5-リボキシゲナーゼ/PDE3/PDE4/PLC阻害剤はタイペルカストである。

10

【0430】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、PDE4阻害剤である。いくつかの実施形態において、このPDE4阻害剤はASP-9831である。いくつかの実施形態において、このPDE4阻害剤は、混合5-リボキシゲナーゼ/PDE3/PDE4/PLC阻害剤である。いくつかの実施形態において、この混合5-リボキシゲナーゼ/PDE3/PDE4/PLC阻害剤はタイペルカストである。

20

【0431】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、ホスホリパーゼC (PLC) 阻害剤である。いくつかの実施形態において、このPLC阻害剤は、混合5-リボキシゲナーゼ/PDE3/PDE4/PLC阻害剤である。いくつかの実施形態において、この混合5-リボキシゲナーゼ/PDE3/PDE4/PLC阻害剤はタイペルカストである。

【0432】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、PPAR α アゴニストである。いくつかの実施形態において、このPPAR α アゴニストは、混合PPAR α / δ アゴニストである。いくつかの実施形態において、この混合PPAR α / δ アゴニストは、GFT505である。

30

【0433】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、PPAR γ アゴニストである。いくつかの実施形態において、このPPAR γ アゴニストはピオグリタゾンである。

40

【0434】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、PPAR δ アゴニストである。

【0435】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、Rho関連プロテインキナーゼ2 (ROCK2) 阻害剤である。いくつかの実施形態において、このROCK2阻害剤はKD-025である。

50

【0436】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、ナトリウムグルコーストランスポーター2 (SGLT2) 阻害剤である。いくつかの実施形態において、このSGLT2阻害剤はレモグリフロジンエタボン酸エステル (remogliflozin etabonate) である。

【0437】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、ステアロイルCoAデサチュラーゼ1阻害剤である。いくつかの実施形態において、このステアロイルCoAデサチュラーゼ1阻害剤はアラムコール (aramchol) である。いくつかの実施形態において、このステアロイルCoAデサチュラーゼ1阻害剤はCVT-12805である。

10

【0438】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、甲状腺ホルモンレセプターβアゴニストである。いくつかの実施形態において、この甲状腺ホルモンレセプターβアゴニストはMGL-3196である。

20

【0439】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、腫瘍壊死因子α (TNFα) リガンド阻害剤である。

【0440】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、トランスグルタミナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、このトランスグルタミナーゼ阻害剤前駆体はメルカプタミンである。

30

【0441】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、トランスグルタミナーゼ阻害剤前駆体である。

【0442】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、PTP1b阻害剤である。いくつかの実施形態において、このPTP1b阻害剤は、A119505、A220435、A321842、CPT633、ISIS-404173、JTT-551、MX-7014、MX-7091、MX-7102、NNC-521246、OTX-001、OTX-002、またはTTP814である。

40

【0443】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤と併用して投与され、ここでこのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、ASK1阻害剤である。いくつかの実施形態において、このASK1阻害剤はGS-4977 (セロンセルチブ (selonsertib) としても公知) である。

【0444】

いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤は独立し

50

て、アセチルサリチル酸、アリポジーンチパルボベック、アラムコール、アトルバスタチン、BLX-1002、セニクリビロク、コビプロストン、コレセベラム (colesevelam)、エムリカサン、エナラプリル、GFT-505、GR-MD-02、ヒドロクロロチアジド、イコサペントエチルエステル (エチル エイコサペンタン酸)、IMM-124E、KD-025、リナグリプチン、リラグルチド、メルカプタミン、MGL-3196、オベチコール酸、オレソキシム (olesoxime)、peg-イロデカキン、ピオグリタゾン、PX-102、レモグリフロジンエタボン酸エステル、SHP-626、ソリスロマイシン (solithromycin)、タイペルカスト、TRX-318、ウルソデオキシコール酸、およびVBY-376から選択される。

【0445】

いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、アセチルサリチル酸である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、アリポジーンチパルボベックである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、アラムコールである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、アトルバスタチンである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、BLX-1002である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、セニクリビロクである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、コビプロストンである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、コレセベラムである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、エムリカサンである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、エナラプリルである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、GFT-505である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、GR-MD-02である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、ヒドロクロロチアジドである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、イコサペントエチルエステル (エチル エイコサペンタン酸) である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、IMM-124Eである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、KD-025である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、リナグリプチンである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、リラグルチドである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、メルカプタミンである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、MGL-3196である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、オベチコール酸である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、オレソキシムである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、peg-イロデカキンである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、ピオグリタゾンである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、PX-102である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、レモグリフロジンエタボン酸エステルである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、SHP-626である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、ソリスロマイシンである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、タ

10

20

30

40

50

イペルカストである。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、TRX-318である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、ウルソデオキシコール酸である。いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの1つは、およびVBY-376である。

【0446】

いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、抗糖尿病剤である。いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、アデノシンA₁レセプターアゴニスト（例えば、アデノシン、CCPA、CVT-3619、GR-190718）、アデノシンA₂レセプターアンタゴニスト（イストラデフィリン（istradefylline）、SCH-58261）、アルドースレダクターゼ阻害剤、α-アミラーゼ阻害剤（例えば、テンダミスタト、トレアスタチン（treastatin）、AL-3688）、α-グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース、カミグリボース、ジボシン（diposine）、エミグリタート、ミグリトール、パラジマイシン-Q、サルボスタチン、ボグリボース）、アミリンアナログ（例えば、AC164209およびプラムシンチド）、AMPKアクチベーター、β3-アドレナリン作用性アゴニスト（例えば、アミベグロン（amibegron）、AZ-40140、CL-316, 243、KRP-204、L-742, 791、L-796, 568、LY-368, 842、LY-377, 604、ミラベグロン（mirabegron）、Ro 40-2148、ソラベグロン（solabegron）、SWR-0342SA）、β-ケトアシル-アシルキャリアタンパク質シンターゼ阻害剤、ビッグアニド（例えば、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミン）、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害剤、DGAT-2阻害剤、DPP-4阻害剤（例えば、アログリプチン、アナグリプチン（anagliptin）、ツトグリプチン、ゲミグリプチン（gemigliptin）、リナグリプチン、オマリグリプチン（omarigliptin）、サキサグリプチン、シタグリプチン、テネリグリプチン（teneligliptin）、テレラグリプチン（trelagliptin）、およびビルダグリプチン）、ERN1阻害剤、脂肪酸酸化阻害剤、脂肪酸シンターゼ（FAS）阻害剤、FGF21誘導体、フルクトース1, 6-ジホスファターゼ阻害剤、GLP1アゴニスト（例えば、アルビグルチド、グラグルチド、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、タスポグルチド）、グルカゴンレセプターモジュレーター、混合グルカゴンレセプター/GLP-1アゴニスト（例えば、MAR-701、ZP2929）、グルコキナーゼ阻害剤（例えば、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658、およびGKM-001）、グリコゲンホスホリラーゼ阻害剤（例えば、GSK1362885）、GSK-3阻害剤、GPR119アゴニスト（例えば、MBX-2982、GSK1292263、APD597、PSN821）、GPBAR1（TGR5）アゴニスト（例えば、INT-777、XL-475）、GPR39モジュレーター、GPR40アゴニスト（例えば、TAK-875）、GPR41モジュレーター、GPR43モジュレーター、GPR81モジュレーター、GPR120アゴニスト、HSL阻害剤、IκB阻害剤、IL1-βモジュレーター、インスリンまたはインスリンアナログ（これらの経口、吸入または注射可能な製剤が挙げられるが、これらに限定されない）、インスリン様増殖因子（IGF-1）またはそのアナログ、インスリン分泌促進薬、JNK阻害剤（例えば、CC-359）、κオピオイドレセプターモジュレーター、LY3084077、Kv1.3阻害剤（例えば、ChTX、クロファジミン（clofazmine）、WIN-173173）、MAP4K4阻害剤、MC₁またはMC₄アゴニスト（例えば、アフアメラノチド（afamelanotide）、BMS-470539、ブレメラノチド（bremelanotide）、メラノタンII（Melanotan II）、PF-00446687、PL-6983、セトメラノチド（setmelanotide）、およびTHIQ）、メグリチニド（例えば、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド）、鉍質コルチコイドレセプター阻

10

20

30

40

50

害剤、モノアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ阻害剤、NF- κ B阻害剤、ニコチン酸レセプター（HM74A）アクチベーター、PDE-10阻害剤、PDHK2阻害剤、PDHK4阻害剤、PKC（PKC- α 、PKC- β 、およびPKC- γ が挙げられる）阻害剤、PPAR α/γ 二重アゴニスト、PTP1b阻害剤（例えば、トロズスケミン）、レチノール結合タンパク質4阻害剤、セリンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害剤、SGLT1阻害剤（例えば、GSK1614235）、SIRT-1阻害剤（例えば、レスベラトロール、GSK2245840、GSK184072）、ソマトスタチンレセプター阻害剤、スルホニル尿素（例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ダイヤビニズ、グリベンクラミド、グリピジド、グリブリド、ブリミピリド、グリクラジド、グリペンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、トルブタミド）、チアゾリジンジオン（例えば、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、ロベグリタゾン（lobeglitazone）、MSDC-0602、ネットグリタゾン（netoglitazone）、ピオグリタゾン、リボグリタゾン（rivoglitazone）、ロシグリタゾン、およびトログリタゾン）、TORC2阻害剤、ウロテンシンII（urotensin II）レセプターアゴニスト、バソプレッシンアゴニスト（例えば、DDAVP、WAY-141608）あるいはVPAC2レセプターアゴニストである。

【0447】

いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、抗肥満症剤である。いくつかの実施形態において、この抗肥満症剤は、apoB-MTP阻害剤（例えば、ジルロタピド、JTT130、SLX4090、ウシスタピド）、 β 3-アドレナリン作用性アゴニスト（例えば、アミベグロン、AZ-40140、CL-316,243、KRP-204、L-742,791、L-796,568、LY-368,842、LY-377,604、ミラベグロン、Ro-40-2148、ソラベグロン、SWR-0342SA）、ボンベシンレセプターアゴニスト、BRS3モジュレーター、CB1レセプターアンタゴニストまたは逆アゴニスト、CCK_Aアゴニスト、毛状体神経栄養因子（CNTF）またはそのアナログ（例えば、アキソキン、NT-501）、ContraveTM（ブプロプリオン／ナルトレキソン）、ドパミンレセプターアゴニスト（例えば、プロモクリプチン）、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11 β -HSD1）阻害剤、EmpaticTM（プラムシンチド／メトレプレチン）、5-HT_{2C}アゴニスト（例えば、ロルカセリン）、ガラニンアンタゴニスト、グレリンアゴニストまたはアンタゴニスト、GLP1アゴニスト（例えば、アルビグルチド、グラグルチド、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、タスポグルチド）、混合グルカゴンレセプター／GLP-1アゴニスト（例えば、MAR-701、ZP2929）、H3アンタゴニストまたは逆アゴニスト、ヒトアグーチ関連タンパク質（AGRP）阻害剤、レプチンまたはそのアナログ（例えば、メトレプレチン）、リパーゼ阻害剤（例えば、テトラヒドロリプスタチン）、MC₁またはMC₄アゴニスト（例えば、アフメラノチド、BMS-470539、ブレメラノチド、メラノタンII、PF-00446687、PL-6983、セメラノチド、およびTHIQ）、メラノサイト刺激ホルモンまたはそのアナログ、MetAp2阻害剤（例えば、ZGN-433）、モノアミン再取り込み阻害剤（例えば、ブプロプリオン、シブトラミン、フェンテルミン、テソフェンシン）、ニューロメジンUレセプターアゴニスト、NPYアンタゴニスト（例えば、ベルネプリット）、オピオイドレセプターアンタゴニスト（例えば、ナルトレキソン）、オレキシンレセプターアンタゴニスト（例えば、アルモレキサント（almorexant）、レンボレキサント（lemborexant）、SB-334,867、SB-408,124、SB-649,868、スボレキサント（suvorexant））、オキシントモジュリンまたはそのアナログ、PYYまたはそのアナログ（例えば、PYY_{1~36}、PYY_{3~36}）、QsymiaTM（フェンテルミン／トピラマート）、RXR- α モジュレーター、ステアロイル-CoAデサチュラーゼ（SCD-1）阻害剤、あるいは交感神経様作用剤である。

10

20

30

40

50

【0448】

いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、脂質低下剤である。いくつかの実施形態において、この脂質低下剤は、アシル補酵素Aコレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤、胆汁酸再吸収阻害剤、コレステロールエステル輸送タンパク質（CEETP）阻害剤、5-LOX阻害剤（例えば、BAY X 1005）、FLAP阻害剤（例えば、AM-679）、HMG CoAシントラーゼ阻害剤、リポタンパク質合成阻害剤、低密度リポタンパク質レセプター誘発因子、LXRレセプターモジュレーター、ミクロソームトリグリセリド輸送阻害剤、ナイアシン、血小板凝集阻害剤、レニン-アンギオテンシン系阻害剤、スクワレンエポキシダーゼ阻害剤、スクワレンシントラーゼ阻害剤、またはトリグリセリド合成阻害剤である。

10

【0449】

いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、代謝障害を処置するための剤である。いくつかの実施形態において、この代謝障害を処置するための剤は、ABC輸送体アクチベーター、ACT-434964（Actelion）、ANG-5阻害剤、アンギオテンシンIIアンタゴニスト（例えば、MC4262）、CCX-872、DUR-928（Durect）、ESP41091、F-652（Generon）、FGF21アゴニスト（例えば、BMS-986036）、ホメピゾール（fomepizole）（Raptor）、FXRアゴニスト、FXR/TGR5二重アゴニスト（例えば、INT-767）、グレリンアンタゴニスト（例えば、TZP-301）、グルコシルセラミドシントラーゼ阻害剤、GPR17モジュレーター、GPR119アゴニスト、IG-MD-014（Indigene）、IMM-124E（Immuron）、リソソーム経路モジュレーター（例えば、CAT5000）、メラニン濃縮ホルモンレセプター1アンタゴニスト（例えば、KI-1361-17）、MCL1阻害剤（例えば、CMPX-1023）、mTORC1阻害剤、NAC（例えば、SLC13A5）阻害剤、NHE3阻害剤（例えば、RDX-011、テナパノール（tenapanor））、NP003（Neuraltus）、PBI-4050（ProMetic）、プロテオスタシス（proteostasis）レギュレーター（例えば、PTI-130、PTI-428、PTI-C1811）、PS248288（Pharmacopeia/Merck）、PX-102（Phenex）、RG7410、RG7652、ROCK阻害剤、SBC-104（Synageva BioPharma）、SPX-100（Spherix）、ステアロイルCoAデサチュラーゼ阻害剤（例えば、CVT-12805）、TRC150094（Torrent）、またはZYH7（Zydus Cadila）である。

20

30

【0450】

いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、脂肪症を処置するための剤である。いくつかの実施形態において、この脂肪症を処置するための剤は、アディポネクチンアナログ（例えば、PX 811013）、アラムコール（Galmed）、ASK1阻害剤（例えば、GS-4977、GS-4997）、AZD4076（AstraZeneca）、胆汁酸封鎖剤（例えば、オベチコール酸）、BL-1060（Galmed）、BMS986171（Bristol-Myers Squibb）、CCR5/CCR2アンタゴニスト（例えば、セニクリビロク）、カンナビジオール、CER-209（Cerenis）、システアミンアナログ（例えば、RP-103、RP-104）、DS102（DS Biopharma）、EGS21（Enzo）、エラフィブラノール（elafibranor）（Genfit）、エムリカサン（Idun）、エチル エイコサペンタン酸（Mochida）、FXRアゴニスト、GPBAR1アゴニスト（例えば、RDX009）、GR-MD-02（Galectin Therapeutics）、ロイシン/シルデナフィル/メトホルミン（NuSirt）、LCQ908（Novartis）、LJN452（Novartis）、LOXL2阻害剤（例えば、シムツズマブ（simtuzumab））

40

50

、MAT-8800 (Matinas)、MB-10866 (Metabasis)、mir-103/107 阻害剤 (例えば、RG-125)、MK-4074 (Merck & Co.)、ナルメフェン (Taiwan J)、ニボカサン (nivocasan) (Gilead)、NGM-282 (NGM Biopharmaceuticals)、 ω -3 カルボン酸またはこれらの混合物 (例えば、EpanovaTM)、PX-102 (Phenex)、PX-104 (Phenex)、レモグリフロジンエタボン酸エステル (Kissei)、サログリタザル (saroglitazar) (Zydus-Cadila)、SAR-548304 (sanofi-aventis)、タイペルカスト (Kyorin)、ウルソデオキシコール酸、VK2809 (Viking)、または XL335 (Exelixis) である。

10

【0451】

いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、炎症を処置するための剤である。いくつかの実施形態において、この炎症を処置するための剤は、T_H17 細胞の分化または活性化を減少させる。いくつかの実施形態において、この炎症を処置するための剤は、カスパーゼ阻害剤 (例えば、エムリカサン)、TGF- β 阻害剤、IL-1 β 阻害剤、IL-6 阻害剤、IL-17 阻害剤、IL-17a 阻害剤、IL-17F 阻害剤、IL-21 阻害剤、IL-23 阻害剤 (例えば、グセルクマブ (guselkumab))、IMM-124E、ROR γ t 阻害剤 (例えば、JTE-151)、ROR α 阻害剤、ソリスロマイシン (Cempra)、または血管接着タンパク質-1 (vascular adhesion protein-1) 阻害剤 (例えば、PXS-4728A) である。

20

【0452】

いくつかの実施形態において、この1つまたはそれより多くのさらなる治療剤のうちの少なくとも1つは、線維症を処置するための剤である。いくつかの実施形態において、この線維症を処置するための剤は、セニクリピロク (Tobira/Takeda)、CNX-014/023/024/025 (Connexios)、エンドセリンアンタゴニスト (例えば、A192621、アンブリセンタン (ambri-sentan)、アトラセンタン (atracentan)、ボセンタン、BQ-123、BQ-788、マシテンタン、シタキセンタン (sitaxentan)、テゾセンタン (tezosentan)、ジボテンタン (zibotentan))、エタネルセプト、エビタール (evitar) (AdeTherapeutics)、線維芽細胞増殖因子阻害剤、ガレクチン-3 阻害剤、イマチニブ、IVA337 (Inventiva)、N-アセチルシステイン、ニンテダニブ (nintedanib)、ビルフェニドン、RG6069 (Roche)、SP20102 (Sarfez)、タイペルカスト (Kyorin)、または XOMA 089 (Xoma) である。

30

【0453】

いくつかの実施形態において、この非アルコール性脂肪肝疾患は脂肪症である。いくつかの実施形態において、この非アルコール性脂肪肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である。いくつかの実施形態において、この非アルコール性脂肪肝疾患は、NASH によって引き起こされる肝臓線維症である。いくつかの実施形態において、この非アルコール性脂肪肝疾患は、NASH によって引き起こされる肝臓の肝硬変である。いくつかの実施形態において、この非アルコール性脂肪肝疾患は、NASH によって引き起こされる肝細胞癌 (HCC) である。

40

【0454】

これらのさらなる剤は、提供される化合物またはその組成物とは別に、複数投薬計画の一部として投与され得る。あるいは、これらの剤は、提供される化合物と単一の組成物に混合された、単一の剤形の一部であり得る。複数投薬計画の一部として投与される場合、これらの2種の活性剤は、同時にか、順番にか、または互いからある期間以内 (通常、互いから5時間以内) に与えられ得る。

【0455】

50

本明細書中で使用される場合、用語「組み合わせ」、「併用」、「組み合わせて」、および関連する用語は、本発明に従う、複数の治療剤の同時または順番の投与をいう。例えば、提供される化合物は、別の単位剤形中ではまたは単一の単位剤形中で一緒に、別の治療剤と同時にまたは順番に投与され得る。従って、本発明は、提供される化合物、さらなる治療剤、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、単一の剤形を提供する。

【0456】

単一の剤形を製造するためにキャリア材料と組み合わせられ得る、提供される化合物とさらなる治療剤との両方の（上記のようなさらなる治療剤を含有する組成物中での）量は、処置される宿主、および特定の投与形態に依存して変わる。好ましくは、本発明の組成物は、 $0.01 \text{ mg/kg 体重/日} \sim 100 \text{ mg/kg 体重/日}$ の投薬量の提供される化合物が投与され得るように、処方されるべきである。

10

【0457】

さらなる治療剤を含有する組成物において、そのさらなる治療剤および提供される化合物は、相乗作用し得る。従って、このような組成物中のさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法において必要とされる量より少ない。このような組成物において、 $0.01 \mu\text{g/kg 体重/日} \sim 100 \mu\text{g/kg 体重/日}$ の投薬量のさらなる治療剤が投与され得る。

【0458】

提供される化合物を含有する組成物に存在するさらなる治療剤の量は、唯一の活性剤としてその治療剤を含む組成物で通常投与される量以下になる。好ましくは、提供される組成物中のさらなる治療剤の量は、唯一の治療上活性な剤としてその剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%から100%に及ぶ。

20

【実施例】

【0459】

例示

以下の実施例に記載されるように、特定の例示的实施形態において、化合物および固体形態は、前述の一般手順に従って調製される。本発明の化合物の合成を記載するが、以下の方法および当業者に公知である他の方法が、全ての化合物、ならびに本明細書中に記載されるようなこれらの化合物の各々のサブクラスおよび種に適用され得ることが、理解される。

30

実験手順：

【0460】

本明細書中で使用される場合、「V」=体積、「 v/w 」=体積/重量比、「 v/v 」=体積/体積比、そして「 w/w 」=重量/重量比である。

実施例1。非晶質化合物1の生成

【0461】

1グラムの化合物1（US 2013/0123231 A1に記載される方法に従って調製した）を、10 mLのジクロロメタンに完全に溶解させた。このジクロロメタン溶液を減圧下で40℃で急速にエバポレートして、図18に図示されるXRPDパターンを有する非晶質化合物1を得た。

40

実施例2。化合物1の形態Iの生成

【0462】

50ミリグラムの非晶質化合物1（実施例1の方法に従って調製した）をアセトン中でスラリー化し、そして40℃から25℃で4時間のサイクルを72時間の温度サイクリングに供した。化合物1の固体形態Iを濾過により集めた。形態Iは、化合物1のニートな多形であることが決定された。形態Iは、pH 5.5およびそれ未満において、乏しい水溶性（ $< 10 \mu\text{g/mL}$ ）を有することが決定され、pH 7.4におけるlog D値は1.06であった。

【0463】

50

化合物 1 の形態 I の D S C 曲線 (図 3 A および図 3 B) は、融解に寄与する、約 189 ~ 193 °C に開始を有する吸熱転移を示す。化合物 1 の形態 I の T G A 曲線は、約 150 °C まで有意な減量を示さない。このことは、非溶媒和相を示す。化合物 1 の形態 I の吸湿曲線はまた、形態 I がわずかに吸湿性であることを示し、およそ 0.45 % の重量増加を約 95 % の R H で示す。D V S 実験後のサンプルの X R P D 分析は、この物質が荷電形態を有さなかったことを示す。

【0464】

形態 I の単結晶を、試みの塩形成実験から得た。0.5 mL のメチルエチルケトン (M E K) を 40.5 ミリigram の化合物 1 に添加して、懸濁物を形成した。別のバイアル内で、10.2 ミリigram の L - プロリンを 0.1 mL の H₂O に溶解させ、そしてこの溶

10

【0465】

適切な単結晶を選択し、そして単結晶 X 線回折法により分析した。およそ 0.19 × 0.13 × 0.06 mm³ の寸法を有する無色板状結晶を、ナイロンループに無作為な配向で載せた。予備試験およびデータ収集を、銅アノード微小焦点密封 X 線管 (C u K α λ = 1.54184 Å) および D e c t r i s P i l a t u s 3 R 200 K ハイブリッドピクセルアレイ検出器を備え付けた R i g a k u S u p e r N o v a 回折計で実施した。セル定数およびデータ収集のための配向行列を、15725 の反射の、3.5010° < θ < 77.2150° の範囲の設定角度を使用して、最小二乗精密化から得た。空間群を、プログラム C R Y S A L I S P R O によって、C 2 2 2 1 (国際表番号 20) であると決定した。これらのデータを、室温で、155.284° の最大回折角 (2θ) まで集めた。

20

【0466】

形態 I の結晶系は斜方晶系であり、そしてその空間群は C 2 2 2 1 であることが分かった。セルパラメーターおよび計算体積は、以下のとおりである: a = 14.77743 (18) Å、b = 14.62619 (16) Å、c = 51.7778 (8) Å、α = 90°、β = 90°、γ = 90°、V = 11191.1 (3) Å³。その分子量は 569.62 g m o l⁻¹ であり、Z = 16 であり、その結果、計算密度は 1.352 g c m⁻³ である。このデータについての標準不確定性は、結晶学的括弧書きで記載され、例えば、0.123 (4) は 0.123 ± 0.004 に等価である。0.0446 (4.46%) の当てはめ残差 (f i t r e s i d u a l) R により示されるように、得られた構造の質は高い。2 ~ 6 % の範囲内の R 因子は、最も確実に決定された構造であると見積もられる。

30

【0467】

形態 I は、化合物 1 の最も安定な形態であると考えられる。

実施例 3。化合物 1 の形態 I I の生成

【0468】

100 ミリigram の非晶質化合物 1 (実施例 1 の方法に従って調製した) をジメチルホルムアミド (D M F) 中でスラリー化し、そして 40 °C から 25 °C で 4 時間のサイクルを 72 時間の温度サイクリングに供した。化合物 1 の固体形態 I I を濾過により集めた。D S C 曲線は、およそ 74 °C の第一の吸熱を示し、そして第二の吸熱は、180 °C より高温で観察された (図 37)。

40

実施例 4。化合物 1 の形態 I I I の生成

【0469】

100 ミリigram の非晶質化合物 1 (実施例 1 の方法に従って調製した) をジメチルスルホキシド (D M S O) 中でスラリー化し、そして 40 °C から 25 °C で 4 時間のサイクルを 72 時間の温度サイクリングに供した。化合物 1 の固体形態 I I I を濾過により集めた

50

。形態ⅠⅠⅠの熱重量分析は、大きい一定した減量を示した。このことは、形態ⅠⅠⅠが化合物1のDMSO溶媒和物であり得ることを示唆する。溶媒損失より高温で、さらなる熱事象は観察されなかった（図38）。

実施例5。化合物1の形態ⅠⅤの生成

【0470】

500ミリigramの非晶質化合物1（実施例1の方法に従って調製した）をメタノール中でスラリー化し、そして40℃から25℃で4時間のサイクルを48時間の温度サイクリングに供した。化合物1の固体形態ⅠⅤを濾過により集めた。形態ⅠⅤのDSC曲線は、85℃、約190℃、および約202℃に開始を有する吸熱転移、ならびに146℃の発熱を含む。

10

【0471】

熱重量分析は、4.2%または4.7%の減量、および対応する82～92℃の間の吸熱を示した。このことは、形態ⅠⅤが化合物1のメタノール溶媒和物であることを示す。このサンプルを120℃までさらに加熱すると、XRPD分析は、このサンプルが形態Ⅰに変換したことを確認した。

実施例6。化合物1の形態Ⅴの生成

【0472】

100ミリigramの非晶質化合物1（実施例1の方法に従って調製した）をN-メチル-2-ピロリドン（NMP）中でスラリー化し、そして40℃から25℃で4時間のサイクルを72時間の温度サイクリングに供した。化合物1の固体形態Ⅴを濾過により集めた。形態Ⅴの熱重量分析は、13.5%の大きい一定した減量を示した。このことは、形態Ⅴが化合物1のNMP溶媒和物であり得ることを示唆する。溶媒損失より高温で、さらなる熱事象は観察されなかった（図39）。

20

実施例7。化合物1の形態ⅤⅠの生成

【0473】

100ミリigramの非晶質化合物1（実施例1の方法に従って調製した）をトルエンに溶解させ、そして-18℃での急冷またはトルエンのエバポレーートのいずれかを行った。両方の場合において、化合物1の固体形態ⅤⅠを濾過により集めた。XRPD分析は、化合物1のはっきりしたトルエン溶媒和物を示した。

実施例8。化合物1の形態ⅤⅠⅠの生成

30

【0474】

100ミリigramの化合物1の形態ⅠⅤ（実施例5の方法に従って調製した）をオープン内で80℃まで加熱した。形態ⅤⅠⅠは、メタノール溶媒和物形態ⅠⅤを乾燥させることによって生成された、形態ⅠⅤの脱溶媒和形態であることを確認した。XRPD分析は、形態ⅤⅠⅠが形態Ⅰと類似の回折パターンを有するものの、これらが異なる結晶形態であることを確認する多数の異なるピークが、これらの2つの形態の間に存在することを示した。示差走査熱量測定（DSC）結果（図40）は、熱重量分析と一致した。第一の吸熱事象の開始は133.7℃で観察され（141.4℃でピーク）、発熱のピークは151.6℃で観察された。主要な鋭い吸熱が、192.3℃に開始を有して観察された（195.0℃でピーク）。207.0℃にピークを有する、より小さい吸熱が、より高温で融解する結晶形態の形成を示すようであった。形態ⅤⅠⅠの動的蒸気収着（DVS）分析は、この物質が中程度に吸湿性であることを示し（90%RHで>4%の水取り込み）、そしてDVS後分析は、形態の変化を示さなかった。40～70%RHの間の取り込みは、潜在的に、水和物形成を示し得る（形態ⅠⅩとの名称を仮に割り当てた）。カールーフィッシャー分析は、0.503%の含水量を示した。これは、DVS分析中に測定された周囲湿度の観察と一致する。NMRおよびIRデータは、存在する化合物1の構造の一体性を確認した。形態ⅤⅠⅠの水溶性は、0.109mg/mLであると決定された。XRPD分析は、水への長時間の曝露が、形態ⅤⅠⅠの形態Ⅰへの変換をもたらすことを確認した。しかし、形態ⅤⅠⅠは、40℃および75%のRHで7日間の貯蔵後に、化学的および物理的に安定であることが決定された。形態の変化は観察されず、そしてその純度は

40

50

、 99.85%であると決定された。

実施例 9。化合物 1 の形態 V I I I の生成

【0475】

100 ミリグラムの化合物 1 の無水形態 V I I を 195℃まで加熱した。形態 V I I の D S C 分析と一致して、得られた固体の X R P D 分析は、化合物 1 の形態 V I I I が生成されたことを示した。NMR スペクトルは、化合物 1 のものと一致することが見出され、そして形態 V I I I の H P L C 分析は、99.4%の純度を示した。形態 V I I I をまた、50 グラムの化合物 1 の無水形態 I を、約 170～約 193℃の複数の加熱ゾーンおよび 30 r p m s のスクリー速度を利用して、L e i s t r i z 二軸押出機に通すことによって、調製した。

10

【0476】

形態 V I I I の D S C 分析は、形態 V I I I の融点に対応する、204.7℃に開始を有する同じ鋭いピーク（208.1℃でピーク）を示した。形態 I のさらなる D S C 分析は、形態 I の融解サンプルを冷却し、その後、2 回目に加熱する事象が、204.7℃に開始を有する吸熱（208.1℃でピーク）をもたらしたことを示す。このことは、形態 V I I I がこの方法で加熱されると、形態 I から直接生成されることを示す。

【0477】

図 16 に示される D S C 曲線は、形態 V I I I が、約 205℃に開始を有する吸熱を含むことを示す。

実施例 10。形態 I と形態 V I I との競合的スラリー化

20

【0478】

アセトン、アセトニトリル：水（10%）、エタノール、および酢酸エチル中での、形態 I と形態 V I I との競合的スラリー化は、周囲温度と 60℃との両方で、X R P D および D S C により確認されるように、形態 I への変換をもたらした。

実施例 11。形態 I と形態 V I I I との競合的スラリー化

【0479】

アセトン、アセトニトリル：水（10%）、エタノール、および酢酸エチル中での、形態 I と形態 V I I I との競合的スラリー化は、周囲温度と 60℃との両方で、X R P D および D S C により確認されるように、形態 I への変換をもたらした。

実施例 12。形態 I と形態 V I I I との競合的スラリー化

30

【0480】

6：4 のエタノール：水の溶液中での、室温で約 2 週間の、1：1 の比の形態 I と形態 V I I I との競合的スラリー化は、X R P D により確認されるように、形態 I への変換をもたらした。

【0481】

競合的スラリー化分析の結果は、形態 I が、22～60℃の間で、熱力学的により安定な形態であることを示した。形態 V I I I は潜在的に、高温でより安定な形態であり得る。

実施例 13。化合物 1 ナトリウムの形態 I の生成

【0482】

40

ナトリウムの形態 I（水和物）を、以下のように調製した。3.48 g の化合物 1 の無水形態 I を、0.27 g の N a O H および 40 m L の水を入れたビーカーに入れた。このサンプルを、溶液が透明になるまで加熱および攪拌した。次に、この溶液をバイアル内に濾過し、そして真空遠心機に入れた。得られた固体を酢酸エチル中にスラリー化し、次いでアセトンで洗浄し、濾過し、そして乾燥させた。化合物 1 ナトリウムの形態 I の X R P D パターンを図 19 に示す。D S C 曲線を図 20 に示す。これは、37℃および 283℃に開始を有する複数の吸熱転移を示す。T G A 曲線を図 21 に示す。これは、減量（4.1% R T で 175℃まで）を示す。これを、T G A－質量分析（T G A－M S）に基づいて、水と同定した。250℃より高温の減量は、分解に起因する。動的蒸気収着曲線は、この形態が、25℃で約 32 重量%の水を 95% R H（相対湿度）まで吸収することを示

50

す。この物質は、実験後に潮解したことが見出された。

実施例 14. 化合物 1 ナトリウムの形態 I I の生成

【0483】

化合物 1 ナトリウムの形態 I I (易変水和物) を、以下のように調製した。4.0 g の化合物 1 の無水形態 I を、0.4 g の NaOH および約 40 mL の水を入れたビーカーに入れた。このサンプルを、溶液が透明になるまで加熱および攪拌した。次に、この溶液をバイアル内に濾過し、そして真空遠心機に入れた。真空遠心機から得られた固体をアセトニトリル中 10 % の水で洗浄し、次いでこの固体を乾燥させ、次いで酢酸エチル中にスラリー化した。このサンプルを約 1 時間超音波処理し、次いで室温で静置した。この固体をアセトン中にスラリー化し、そして一部分を濾過して固体を得た。化合物 1 ナトリウムの形態 I I の XRPD パターンを図 22 に示す。DSC 曲線を図 23 に示す。これは、約 19 °C、約 78 °C および約 136 °C に開始を有する複数の吸熱転移を示す。TGA 曲線を図 24 に示す。これは、溶媒和物を示す減量 (約 2.4 % RT ~ 約 150 °C) を示す。これは、TGA-MS に基づいて、水と同定された。1092 mg の化合物 1 の形態 I を、76 mg の NaOH および 10 mL の水を入れたバイアルに入れたときに、化合物 1 ナトリウムの形態 I I の第二のサンプルを調製した。サンプルを超音波処理したが、固体が依然として残っていた。さらに 45 mg の NaOH を、さらに 10 mL と一緒に添加すると、この溶液は透明になった。次いで、サンプルを週末にわたってエバポレートしながら遠心分離して、乾燥固体を得た。次いで、これらの固体を EtOAc 中におよそ 10 日間スラリー化した。得られた固体は、化合物 1 ナトリウムの形態 I I と同じ XRPD パターンを有し、そして約 10.4 % の減量のみを約 175 °C まで有することが見出された。このことは、この形態が、約 4 ~ 10 モルのいずれかの水を有し得ることを示し得る。約 250 °C より高温での減量は、分解に起因する。動的蒸気収着曲線は、この形態が、約 25 °C において、約 35 重量 % の水を約 95 % RH まで吸収することを示す。この物質は、実験後に潮解したことが見出された。

10

20

実施例 15. 化合物 1 カルシウムの形態 I の生成

【0484】

化合物 1 カルシウムの形態 I (水和物) を、以下のように調製した。4.47 g の化合物 1 の無水形態 I を、0.4 g の KOH および約 25 mL の水を入れたビーカーに入れた。このサンプルを、溶液が透明になるまで加熱および攪拌した。次に、0.5 g の塩化カルシウムを添加し、そしてこのサンプルを室温まで冷却し、そして数時間攪拌した。次いで、このサンプルを濾過し、そしてアセトニトリル中約 20 % の水中にスラリー化して、曇った溶液を得た。このサンプルを約 1 時間超音波処理して、スラリーを得た。次いで、このサンプルを濾過し、そして 5 psi の窒素ボックス内で乾燥させた。化合物 1 カルシウムの形態 I の XRPD パターンを図 25 に示す。DSC 曲線を図 26 に示す。これは、約 17 °C、約 72 °C、約 180 °C および約 202 °C に開始を有する複数の吸熱転移を示す。TGA 曲線を図 27 に示す。これは、減量 (約 6.0 % RT ~ 約 200 °C) を示す。これは、TGA-MS に基づいて、水と同定された。約 250 °C より高温での減量は、分解に起因する。動的蒸気収着曲線は、この形態が、約 25 °C で、約 9 重量 % の水を約 95 % RH まで吸収することを示す。DVS 実験後のサンプルの XRPD 分析は、この物質が荷電形態を有さなかったことを示す。

30

40

実施例 16. 化合物 1 マグネシウムの形態 I の生成

【0485】

化合物 1 マグネシウムの形態 I (水和物) を、以下のように調製した。987.6 ミリグラムの化合物 1 の無水形態 I を、156 ミリグラムの KOH および約 10 mL の水を入れたバイアルに入れた。このサンプルを、この溶液が透明になるまで超音波処理および加熱した。次に、130 ミリグラムの酢酸マグネシウム四水和物を添加し、そしてこのサンプルを室温で約 3 日間攪拌し、次いで単離した。化合物 1 マグネシウムの形態 I の XRPD パターンを図 28 に示す。DSC 曲線を図 29 に示す。これは、約 53 °C に開始を有する単一の吸熱を示す。TGA 曲線を図 30 に示す。これは減量 (約 13.8 % RT ~ 約 1

50

50℃)を示し、これは、TGA-MSに基づいて、水と同定された。約250℃より高温での減量は、分解に起因する。動的蒸気収着曲線は、この形態が、約25℃で、約8重量%の水を約95%RHまで吸収することを示す。DVS実験後のサンプルのXRPD分析は、この物質が荷電形態を有さなかったことを示す。

実施例17。化合物1ジエタノールアミンの形態Iの生成

【0486】

化合物1ジエタノールアミンの形態I(水和物)を、以下のように調製した。106.9ミリグラムの化合物1の無水形態Iを約3mLのアセトンに溶解させた。20μLのジエタノールアミンを添加し、そしてこのサンプルを約2時間超音波処理した。次いで、さらに約40μLのジエタノールアミンを添加し、そしてこのサンプルを室温でさらにスラリー化し、次いで単離した。化合物1ジエタノールアミンの形態IのXRPDパターンを図31に示す。DSC曲線を図32に示す。これは、約118℃に開始を有する吸熱転移を示す。TGA曲線を図33に示す。これは減量(約2.7%RT~約150℃)を示し、これは、TGA-MSに基づいて、水と同定された。約250℃より高温での減量は、分解に起因する。動的蒸気収着曲線は、この形態が、約25℃で、約14重量%の水を約95%RHまで吸収することを示す。DVS実験後のサンプルのXRPD分析は、この物質が荷電形態を有さなかったことを示す。

10

実施例18。化合物1ピペラジンの形態Iの生成

【0487】

化合物1ピペラジンの形態I(水和物)を、以下のように得た：化合物1の無水形態Iを遠心管に入れ、そして1モル比のピペラジンもまた添加した。次に、30μLのMeOHをこの粉末に添加し、そしてこのサンプルを約30分間超音波処理した。次いで、このサンプルチューブを開き、そして窒素ボックス内で乾燥させた。化合物1ピペラジンの形態IのXRPDパターンを図34に示す。DSC曲線を図35に示す。これは、約27℃および約139℃に開始を有する複数の吸熱転移を示す。TGA曲線を図36に示す。これは減量(約7.3%RT~約100℃)を示し、これは、TGA-MSに基づいて、水と同定された。約250℃より高温での減量は、分解に起因する。動的蒸気収着曲線は、この形態が、約25℃で、約1.5重量%の水を約95%RHまで吸収することを示す。DVS実験後のサンプルのXRPD分析は、この物質が荷電形態を有さなかったことを示す。

20

30

実施例19。X線粉末回折(XRPD)分析方法A

【0488】

化合物1の非晶質および形態II、III、IV、V、VI、VII、およびVIIIのXRPD分析を、Siemens D5000回折計で、サンプルを3~30°2θの間で走査して、実施した。物質をガラス円板上に軽く押し付け、サンプルホルダに挿入した。次いで、このサンプルを反射モードで運転する回折計に装填し、そして以下の実験条件を使用して、分析を行った。

【表 9 A】

生データ源	Siemens-binary V2 (.RAW)
開始位置 (°2θ)	3.0000
終了位置 (°2θ)	30.0000
ステップサイズ (°2θ)	0.0200
走査ステップ時間 (秒)	1
走査タイプ	連続的
スリットタイプ	固定
発散スリットサイズ (mm)	2.0000
受信スリットサイズ (mm)	2.0000
検出器スリットサイズ (mm)	0.2000
測定温度 (°C)	20.00
アノード材料	Cu
K-α1 (Å)	1.54060
K-α2 (Å)	1.54443
K-β (Å)	1.39225
K-A2 / K-A1 比	0.50000 (表示)
発電機設定	40 mA, 40 kV
集束円直径 (mm)	401.00
回折ビームモノクロメーター	グラファイト
スピン	なし

10

20

実施例 20。X線粉末回折 (XRPD) 分析方法 B

30

【0489】

化合物 1 の形態 I の XRPD 分析を、PANalytical Cubix Pro 回折計で実施した。化合物 1 のサンプルがこの器具の高さゼロと同じ高さになるように、このサンプルをサンプルホルダに入れた。以下のパラメーターを使用して、化合物 1 の形態 I の XRPD パターンを獲得した。

【表 9 B】

開始位置 (°2θ)	3.0100
終了位置 (°2θ)	45.0100
入力ステップサイズ (°2θ)	0.03
実際のステップサイズ (°2θ)	0.02
ステップあたりの時間 (秒)	10.1600
有効長 (°2θ)	2.54
走査モード	連続的
電圧 (kV)	45
電流 (mA)	40
アノード	Cu
ASS 一次スリット	固定された 1°
発散スリット (Prog.)	自動 - 5 mm
ソーラースリット (RS)	0.02 ラジアン
散乱スリット (PASS)	自動 - 5 mm
スピナー	2

10

20

実施例 21。X線粉末回折 (XRPD) 分析方法 C

【0490】

化合物 1 ナトリウムの形態 I、化合物 1 ナトリウムの形態 II、化合物 1 カルシウムの形態 I、化合物 1 マグネシウムの形態 I、化合物 1 ジエタノールアミンの形態 I、または化合物 1 ピペラジンの形態 I の X線粉末回折 (XRPD) 分析を、回折計 (PANalytical XPERT-PRO, PANalytical B. V., Almelo, Netherlands) で、銅放射線 (Cu K α , $\lambda = 1.541874$) を使用して行った。サンプルを、ゼロバックグラウンドサンプルプレート上に均一に広げた。発電機を、45 kV の電圧および 40 mA の電流で作動させた。スリットは、ソーラー 0.02 rad、散乱除去 (antiscatter) 1.0°、および発散であった。走査を 2 から 40° 2 θ まで、0.0167 のステップサイズで実施した。データ分析を、X'Pert Data Viewer V1.2d (PANalytical B. V., Almelo, Netherlands) を使用して実施した。

30

実施例 22。熱重量／示差熱分析 (TG/DTA)

【0491】

実施例 3～6 および 8 に議論されるような各分析のために、5 ミリigram の物質を開口アルミニウム皿内に秤量し、そして同時 TG/DT 分析器に装填し、そして室温で保持した。次いで、このサンプルを 10°C/min の率で、25°C から 300°C まで加熱し、この間に、サンプル重量の変化を、あらゆる示差熱事象 (DTA) と一緒に記録した。窒素をパージガスとして、100 cm³/min の流量で使用した。

40

【0492】

実施例 2、5、7、9、および 13～18 について、TGA を使用して、1～10 ミリigram の物質をアルミニウム秤量皿 (TA Instruments, New Castle, DE) 上に装填し、そしてこのサンプルを 350°C またはこれより高温まで、10°C/min の率で加熱することによって、サンプルの減量を温度の関数として評価した。サンプル皿を 60 mL/min の窒素パージ下に、そして参照皿を 40 mL/min の窒素パージ下に置いた。データ分析を、Universal Analysis 2000

50

V e r s i o n 4.7 A (T A I n s t r u m e n t s, N e w C a s t l e, D E) を使用して完了させた。

実施例 23。示差走査熱量測定法 (D S C)

【0493】

実施例 8～11 に議論されるような各分析のために、5 ミリigram の物質をアルミニウム D S C 皿内に秤量し、そして穿孔アルミニウム蓋で非気密シールした。次いで、このサンプル皿を S e i k o D S C 6 2 0 0 (冷却器を備える) に装填し、そして 25℃ まで冷却して保持した。一旦、安定した熱流応答が得られたら、サンプルおよび参照をおよそ 280℃ (または T G / D T A により観察される分解温度) まで、10℃ / m i n の走査速度で加熱し、そしてその結果の熱流応答を記録した。

10

【0494】

2、5、7、9、および 13～18 について、1～5 ミリigram の物質をクリンプした T z e r o 標準アルミニウム皿に装填し、そしてこのサンプルを 10℃ / m i n で 20 から 300℃ またはそれより高温まで加熱することによって、D S C を実行した。サンプル皿および参照皿を、50 m L / m i n の窒素パージ下に置いた。データ分析を、U n i v e r s a l A n a l y s i s 2000 V e r s i o n 4.7 A (T A I n s t r u m e n t s, N e w C a s t l e, D E) を使用して完了させた。

実施例 24。カーラーフィッシャークーロン滴定 (K F)

【0495】

化合物サンプルを分析する前に、メタノールのみを含有するブランクサンプルを、M e t t l e r T o l e d o C 3 0 C o m p a c t T i t r a t o r を使用して分析して、ブランク含水量を決定した。およそ 10～15 ミリigram の固体物質をバイアル内に正確に秤量した。次いで、この物質をメタノールに溶解させ、そして添加した量を記録した。次いで、得られたものを、器具の滴定セルに手動で導入した。含水量を百分率として計算し、そしてその値を記録した。

20

実施例 25。赤外分光器 (I R)

【0496】

赤外分光法を、B r u k e r A L P H A P 分光器で実施した。十分な物質をこの分光器のプレートの中央に置き、そしてそのスペクトルを、以下のパラメーターを使用して得た。

30

【表 9 C】

解像度 (cm ⁻¹)	4
バックグラウンド走査時間 (走査数)	16
サンプル走査時間 (走査数)	16
データ収集範囲 (cm ⁻¹)	4000～400
結果スペクトル	透過率
ソフトウェア	OPUS v.6

40

実施例 26。動的蒸気収着 (D V S)

【0497】

実施例 8 に議論されるような D V S 分析のために、およそ 10 ミリigram のサンプルをメッシュ蒸気収着天秤皿に入れ、そして D V S - 1 動的蒸気収着天秤 (S u r f a c e M e a s u r e m e n t S y s t e m s) に装填した。このサンプルを 10% の増分で 0 から 90% までの相対湿度 (R H) の傾斜プロフィールに供した。安定した重量が達成されるまで (99.5% のステップ完了)、サンプルを各ステップで維持した。収着サイクル化含量した後に、このサンプルを逆の手順を使用して、R H を 0% まで低下させることによって乾燥させた。収着 / 脱着サイクル中の重量変化をプロットした。

【0498】

50

実施例 2、5、7、9、および 13～18 について、吸湿性を、動的蒸気収着 (DVS, TA Q5000 SA, TA Instruments, New Castle, DE、または DVS, DVS Intrinsic, Surface Measurement Systems, London, UK) を使用して研究した。サンプル (2～20 mg) をアルミニウム DVS 皿に入れ、そして二皿天秤 (twin pan balance) のサンプル側に装填した。水の収着および脱着を、25℃での相対湿度 (RH) の関数として研究した。10%の RH 増分で、相対湿度は、5% RH から 95% RH まで上昇し、次いで低下して 5% まで戻った。各相対湿度の増分は、重量変化の%が 30 分間で 0.002% 未満にならない限り、180 分間の平衡時間を有した。データ分析を、TA DVS の実行については Universal Analysis 2000 Version 4.7A (TA Instruments, New Castle, DE) を使用して、そして SMS DVS の実行については Microsoft Excel を使用して、実施した。

10

実施例 27。高速液体クロマトグラフィー-紫外吸収検出 (HPLC-UV)。

【0499】

純度および濃度の分析を、以下の方法を使用して行った：

【表 9D】

器具	Agilent 1100	
カラム	Waters XBridge C18 3.5 μ 150 × 3 mm	
カラム温度 (°C)	40	
オートサンプラー温度 (°C)	20	
UV 波長 (nm)	315	
注入体積 (μ L)	5	
流量 (mL/min)	0.8	
移動相 A	水中 0.05% の TFA	
移動相 B	アセトニトリル中 0.05 の TFA	
勾配プログラム	時間 (min)	溶媒 B (%)
	0.0	25
	25.0	75
	30.0	95
	35.0	95
	35.1	25
	40.0	25

20

30

実施例 28。pKa 測定

40

【0500】

pKa 分析を、UV メトリック法を使用して実施した。サンプルを三連滴定 (pH 12.1 から pH 2 まで) で、32～20 μ M の濃度で、メタノール-水共溶媒条件下 (メタノール濃度を 53 から 30% (v/v) まで変化させた) で滴定した。pKa を、分光学的データを使用して、各滴定からの結果の Yasuda-Shedlovsky 外挿によって決定した。

実施例 29。Log P および Log D の決定

【0501】

Log P 分析を、電位差測定 (pH メトリック) 法を使用して実施した。サンプルを種々の比のオクタノール/水で、pH 範囲を 1.9 から 12.0 まで網羅する 2 回の滴定で

50

、1.0～0.6 mMの濃度で滴定した。オクタノールの存在下での水の pK_a のシフトを使用して、中性種および陰イオン性種の $\log P$ を決定した。この情報から、所定の pH における $\log D$ が決定され得るように、親油性プロフィールを構築した。

実施例30。薬学的組成物

【0502】

以下の成分を含有する、化合物1の形態Iを含有する薬学的組成物を調製した。

【表9E】

成分	品質規格	カプセル強度		
		10 mg	50 mg	200 mg
化合物1 (形態I)	自家製	17.00 g	110.0 g	640.0 g
Gelucire® 50/13 (ステアロイルマクロゴル-32グリセリド; 界面活性剤)	USP/NF, Ph. Eur.	153.00 g	198.0 g	288.0 g
Fast Flo® 316 (ラクトース水和物; 充填剤)	NF	556.75 g	632.5 g	440.0 g
Ac-Di-Sol® SD-711 (クロスカルメロースナトリウム; 崩壊剤)	NF, Ph. Eur., JP	38.25 g	49.5 g	72.0 g
理論バッチサイズ (g)		765.00 g	990.0 g	1440.0 g
理論バッチサイズ (カプセルの数)		1700	2200	3200

【0503】

薬学的組成物を、以下のように調製した。

実施例31。微粒化

【0504】

結晶性化合物1 (形態I) を、2インチ垂直ループジェットミルに連続的に供給した。圧縮空気供給は高純度窒素であり、その入口圧力は少なくとも110 p. s. i. であった。プッシャーノズル圧力とグラインダーノズル圧力との両方を、粉碎プロセス中80 p. s. i. で維持した。供給速度を振動供給機によって、設備設定点3で制御した。およそ800グラムの物質を、およそ5時間にわたって、この方法で生成した。次いで、この物質を1つの容器に集めて混合し、その後、ホットメルト造粒に10ミリグラム、50ミリグラム、および200ミリグラムの有効性成分含量 (dosage strength) で組み込んだ。

実施例32。ホットメルト高剪断造粒、粉碎、およびブレンド

【0505】

造粒物を、ジャケット付きの4Lのボウル内で、Vector GMX Lab-Micro High Shear 造粒機で調製した。このボウルに、60℃の水でジャケットを付けた。ラクトース水和物のおよそ半分、クロスカルメロースナトリウム、および微粒化した化合物1薬物物質を、このボウルに添加した。次いで、残りのラクトースを使用して、化合物1薬物物質移動容器を乾式洗浄し、その後、このボウルに添加した。次いで、この乾燥した固体成分を、このブレンドが55℃に達するまで混合した。一旦、この温度に達したら、Gelucire 50/13を融解させ、そしてGelucire 50/13が融解するにつれて生成物温度の低下が起こるまで、この造粒物を混合し続けた。この生成物温度が55℃に回復するまで、この造粒物を混合し続けて、Gelucire 50/13の完全な融解および混合を確実にした。次いで、この造粒した生成物を室温まで放冷した。この冷却した造粒物を、1905 μmの篩および円形インペラを備え付けたQuadro Comil 197 Sを使用して粉碎した。

実施例33。カプセル調製

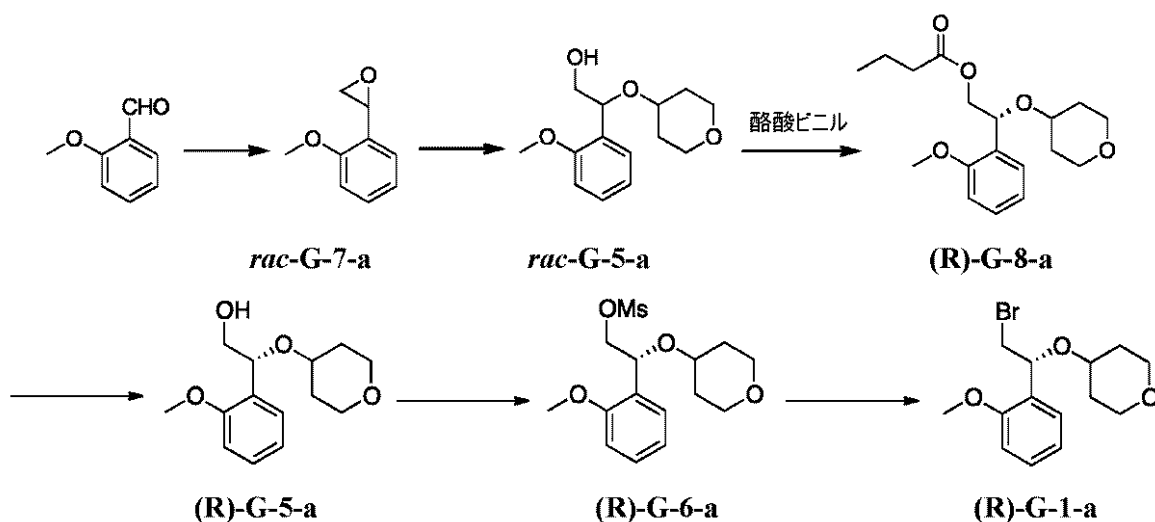
【0506】

実施例22で調製した粉末を、Profil装置を使用して、サイズ0の白色不透明ゲル化カプセルに封入し、次いでこれらのダストを除去した。最終カプセル薬物製品は、450mgの充填重量を有し、このうちの90ミリグラムはGelucire 50/13であり、22.5ミリグラムはクロスカルメロースナトリウムであり、そして残りの重量は、ラクトース水和物および微粒化した化合物1薬物物質からなった。ラクトース水和物および化合物1の各々の量は、有効性成分含量に依存し、これらの合わせた重量は、合計450ミリグラムの充填重量を達成するために、337.5に等しい。100%重量選別を実施し、そして最終製品を白色不透明HDPEビンに詰め、次いでこれらを誘導シールした。

10

実施例34。中間体(R)-G-1-aの合成

【化65】



20

工程1。rac-G-7-aの合成

【0507】

1000Lの反応器に、330kgのDMSOを入れ、そしてカリウムt-ブトキシド(30kg, 1.22当量)を10~25℃で添加した。トリメチルスルホニウムヨード(58kg, 1.2当量)を数回に分けて18~25℃で添加し、そしてこの混合物をこの温度範囲で2時間攪拌した。2-メトキシベンズアルデヒド(30.15kg, 1.0当量)を数回に分けて、この反応器の温度を18~25℃の間に維持しながら添加した。この混合物を18~25℃の間の温度で、HPLCにより2-メトキシベンズアルデヒドが0.5%未満存在することが決定されるまで(代表的に1~2時間)攪拌し、このときに、300kgの水を添加して、その温度を25℃未満に維持しながらこの反応をクエンチした。この反応混合物をヘプタン(3杯の204kg)で抽出し、そしてこのヘプタン抽出物を合わせ、水(3杯の300kg)、次いでブライン(300kg)で洗浄した。その有機層を40~45℃で減圧下で濃縮して、rac-G-7-a(18.55kg, 単離収率56%, HPLC純度220nmで96.6%, NMRにより94重量%)を油状物として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

30

40

代替の工程1：rac-G-7-aの合成

【0508】

2-メトキシベンズアルデヒド(1当量)に、トリメチルスルホニウムメチルスルフェート(1.08当量)を添加し、その後、ジクロロメタン(約75.5mL)を添加し、そして得られた混合物を攪拌した。この混合物に、約50重量%の水性NaOHを少しずつ添加し、そして約28℃~約22℃の温度範囲で約2.5時間攪拌した。さらなる水を添加し、そしてこの混合物を約17℃の温度まで冷却した。ジクロロメタンをこの混合物に添加し、そして攪拌した。この混合物を分離し、そしてその有機層を減圧下で濃縮して、rac-G-7-aを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.25 (m, 1H

50

), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 1H)。

工程2。rac-G-5-aの合成

【0509】

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (16.3 kg, 4.0当量) を50 Lの反応器に入れ、その後、FeCl₃ (225 g, 0.035当量) を入れた。中間体 rac-G-7-a (6.0 kg, 1.0当量) を、その温度を-10~10℃の間に維持しながら滴下により添加した。この反応物を0~10℃の間で、出発エポキシドがHPLCにより0.5%未満存在することが示されるまで (代表的に0.5~1時間) 攪拌した。一旦、この反応が完了したと判断されたら、この反応混合物をトルエン (240 L) で希釈し、そしてこのトルエン溶液を水 (3杯の24 kg)、次いでブライン (12 kg) で抽出した。その有機層を減圧下で40~45℃の間で濃縮して、rac-G-5-a (19.64 kg, 収率47%) を油状物として得た。

代替の工程2: rac-G-5-aの合成

【0510】

トルエンを反応器に入れ、その後、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (4当量)、BF₃·Et₂O (0.005 v/w) を入れる。中間体 rac-G-7-a (1.0当量) を、その温度を0~10℃の間に維持しながら滴下により添加する。この反応物を0~10℃の間の温度で約1時間攪拌する。この溶液をトルエン (約8 v/w) と約15~25℃で合わせ、そして水で約3回洗浄する。その水層を合わせ、MTBEで洗浄し、そしてそのMTBE層を水で約2回洗浄する。次いで、その有機層を合わせ、そして減圧下で濃縮する。得られた残渣にTHFを添加し、そしてこの混合物を減圧下で濃縮して、rac-G-5-aをストック溶液として得る。

工程3。(R)-G-5-aの合成

【0511】

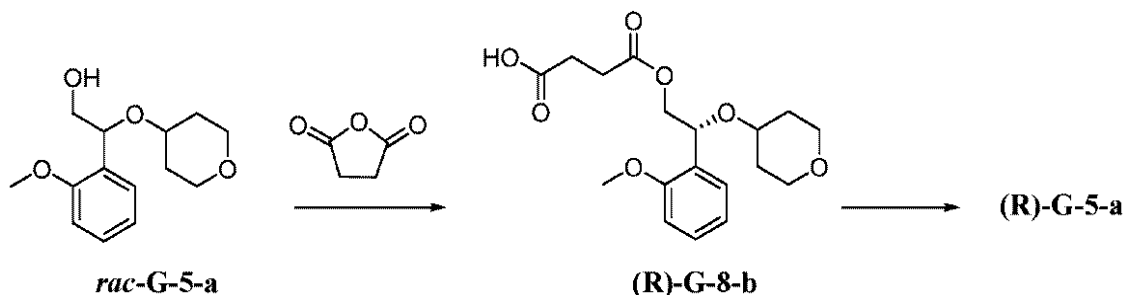
50 Lのガラス製反応器に、トルエン (5.0 v/w) を入れ、その後、rac-G-5-a (6.2 kg, 1.0当量) を一度に入れた。この溶液を、この混合物が透明な溶液になるまで40℃まで温め、次いで25℃まで冷却した。酪酸ビニル (0.5当量) を上記溶液に一度に添加し、そしてこの混合物を、透明な溶液が得られるまで、25~30℃の間の温度で0.5時間攪拌した。CAL-Bリパーゼ (1.5% w/w) をこの反応器に一度に添加し、そしてこの混合物を、IPCが、(S)-G-5-a/(R)-G-5-aの比が96:3.5であること、および(R)-G-8-aのe.e. 97.9%であることを示す、この反応が完了したとみなされるまで (代表的に4時間) 22~26℃で攪拌した。CAL-Bを濾別し、そしてそのフィルターケーキをTHF (11.6 L) で洗浄した。その濾液を、同じ規模の別のバッチの濾液と合わせ、そして合わせた濾液を減圧下で35~40℃で、13 Lの残渣が残るまで濃縮した。石油エーテル (5.0 v/w) を添加し、そしてこの混合物を30分間攪拌した。沈殿した(S)-G-5-aを濾過し、そしてそのフィルターケーキを石油エーテル (2.0 v/w) で洗浄した。その濾液を減圧下で、40~45℃の間の温度で濃縮して、粗製油状物を得た。トルエン (3.0 v/w) を50 Lのガラス製反応器に添加し、その後、先の工程から得られた油状物を添加した。無水コハク酸 (0.25当量) およびジメチルアミノピリジン (DMAP, 0.02当量) を添加し、そしてこの混合物を70~80℃の間まで加熱し、そして残留する(S)-G-5-aの量がHPLCにより0.5%以下になるまで、定期的にサンプル採取しながら2時間攪拌した。次いで、この混合物を10~20℃の間まで冷却し、そして飽和水性重炭酸ナトリウム (2杯の1.0 v/w) で洗浄した。その有機層のHPLC分析は、存在する(S)-G-5-aの量が0.1%未満であることを示した。その有機溶媒を濃縮して油状物 (9.9 kg, 収率53.6%, 純度89%, 97% e.e.) を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。100 Lの反応器にメタノール (40 L) を添加し、その後、先の工程から得られた油状物を添加し、その後、水 (30 kg

、3.0 w/w) を添加した。水酸化ナトリウム (1.23 kg) 数回に分けて、この間、その温度を 10～25℃の間に維持した。HPLC 分析が、酪酸エステルが完全に消費されたことを示すまで、この反応物をこの温度で攪拌した。3N の水性 HCl で pH を 7 に調整し、そしてこの混合物を減圧で 40～45℃の間で、30 体積が残るまで濃縮した。この混合物を濾過し、そしてそのフィルターケーキを集めて、粗製の (R)-G-5-a (9.0 kg, 純度 96%, 96.8% e. e.) を得た。酢酸エチル (4.3 L) および石油エーテル (26 L) を反応器に入れ、その後、先の工程から得られた粗生成物を入れた。この混合物を 10～25℃の間の温度で 1 時間攪拌し、次いで濾過した。集めた固体を、40～45℃の間の減圧オープン内で乾燥させて、純粋な (R)-G-5-a (5.2 kg, この工程についての収率 70%, 純度 99%, 96% e. e.) をオフホワイトの固体として得た。

10

代替の工程 3: (R)-G-5-a の代替の合成

【化 66】



20

【0512】

50 L のガラス製反応器に THF (29 L) を入れ、その後、rac-G-5-a (5.8 kg, 1.0 当量) を一度に入れた。無水コハク酸 (2.3 kg, 1.0 当量) を上記溶液に一度に添加し、そしてこの混合物を透明な溶液が得られるまで 25～30℃の間の温度で 0.5 時間攪拌した。CAL-B リパーゼ (406 g, 7% w/w) をこの反応器に一度に添加し、そしてこの混合物を 25～30℃で、この反応が完了したとみなされるまで (G-5-a 対 (R)-G-8-b の比が IPC によって 51:49 であることが示されたとき (代表的に 24 時間) 攪拌した。CAL-B を濾別し、そしてそのフィルターケーキを THF (11.6 L) で洗浄した。その濾液を合わせ、そして減圧下で 35～40℃で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (58 L) で 15～25℃で希釈し、そしてこの酢酸エチルを飽和重炭酸ナトリウム (4 杯の 23 L) で 15～25℃で洗浄した。この酢酸エチル層からのサンプルを HPLC により分析し、これは、(R)-G-8-b 対 G-5-a の比が 1:99 以下であることを示した。その水層を合わせ、そして酢酸エチル (3 杯の 29 L) で洗浄した。この水層からのサンプルを HPLC により分析し、これは、(R)-G-8-b 対 G-5-a の比が 99.5:0.5 より大きいことを示した。この水層に水酸化ナトリウム (5.8 kg) を数回に分けて、15～25℃の間の温度で添加した。この反応物をこの温度で 0.5～1 時間、HPLC 分析が (R)-G-8-b 対 (R)-G-5-a の比が 1:99 以下であることを示すまで、攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてそのフィルターケーキを水 (5.8 L) で洗浄した。そのフィルターケーキを 40～45℃で一定重量になるまで乾燥させ、2.4 kg の粗製の (R)-G-5-a を、純度 96% および 98.9% e. e で得た。複数バッチからの粗製物質を、以下のように再結晶によって精製した。酢酸エチル (72 L, 6 体積) を含む 100 L の反応器に、粗製の (R)-G-5-a (12 kg) を入れ、そしてこの混合物を 30～35℃まで温め、そして 1 時間攪拌した。この溶液を濾過して不溶固体を除去し、そしてその濾液を減圧下で 40～45℃、およそ 2 体積の溶媒が残るまで濃縮した。この溶液にヘプタン (120 L, 10 体積) を添加し、そしてこの混合物を加熱還流させて、透明な溶液を得た。この溶液を 8 時間かけて次第に 15～20℃の間の温度まで冷却し、そしてこの温度で 12 時間攪拌した。生じた固体を濾過により集め、そしてそのフィルターケーキを酢酸エチル/ヘプタンの溶液 (1:5, 12 L) で 1 回洗浄した。そのケーキを集め

30

40

50

、そして40～45℃で一定重量になるまで乾燥させ、10.2kgの(R)-G-5-a (HPLCにより純度99.2%, 99.8% e. e.) をオフホワイトの固体として得た。

【0513】

(R)-G-5-aの合成もまた、上記方法と同様に、Novozyme 435をCAL-Bリパーゼの代わりに用いて実施した。

工程4。(R)-G-6-aの合成

【0514】

100Lのガラス製反応器に、窒素下で、ジクロロメタン(58L)を入れ、その後、(R)-G-5-a(5794g, 1.0当量)およびトリエチルアミン(4.8L)を入れ、そしてこの反応混合物を0～10℃の間まで冷却した。メタンスルホニルクロリド(3160g)を35分間かけて、反応温度を25℃以下に維持しながら入れた。次いで、この混合物を20～30℃の間で18時間攪拌し、このときに、残っている(R)-G-5-aの量は、1%以下であることが決定された。精製水(58L)を添加し、そしてこの混合物を200Lのガラス製反応器に移し、そして少なくとも1時間攪拌した。その相を分離し、そしてその有機層を100Lの反応器に移し、そして2NのHCl(29L)、次いで10%の水性重炭酸ナトリウム(29L)で洗浄し、そしてその有機層を減圧下で70℃で、29Lの体積まで濃縮した。イソプロパノール(58L)を添加し、そしてこの混合物を減圧下で70℃で29Lの体積まで濃縮した。イソプロパノール(58L)を再度添加し、そしてこの混合物を28Lの最終体積まで濃縮した。精製水(29L)を添加し、そしてこの混合物を攪拌しながら50～60℃の間まで、完全な溶解が観察されるまで加熱した。次いで、この混合物を0～10℃の間まで冷却し、そして少なくとも14時間攪拌した。生じた固体を濾過により集め、精製水(12L)で洗浄し、そして25℃の真空オープン内で少なくとも12時間乾燥させた。単離した中間体(R)-G-6-a(6962g)をさらに精製せずに次の工程で使用した。

代替の工程4。(R)-G-6-aの合成

【0515】

2-メチルテトラヒドロフラン(1300mL)を、(R)-G-5-a(200g, 1.0当量)を入れた反応器に入れその後、トリメチルアミン(120g, 1.5当量)を入れた。この内容物を5℃(2～8℃)まで冷却し、そしてメタンスルホニルクロリド(109g, 1.2当量)を、この反応内容物を約25℃以下に維持しながら入れた。2-メチルテトラヒドロフラン(120mL)を使用してメタンスルホニルクロリドをすすぎ出し、そしてこの反応物を約22℃まで温め、そしてこの反応が完了するまで攪拌した。次いで、水(1600mL)を、その内部温度が約40℃未満であるようにゆっくりと添加し、そしてこの溶液を約30分間攪拌した。攪拌を止め、そしてこの溶液を沈降させた。下の水層を除去し、そしてその有機層をHCl水溶液(664gの水中約160gの濃HCl)で約22℃で洗浄した。再度攪拌を止め、そしてこの溶液を沈降させた。下の水層を除去し、そしてその有機層を今度は重炭酸ナトリウム水溶液(776gの水中約72gのNaHCO₃)で約22℃で洗浄した。再度攪拌を止め、そしてこの溶液を沈降させた。下の水層を除去し、そしてその有機層を今度は水(800mL, 約4.0v/w(R)-G-5-a)で洗浄した。再度攪拌を止め、そしてこの溶液を沈降させた。下の水層を除去した。その有機層を減圧下で約3Vのポット体積まで蒸留した。2-プロパノール(1200mL, 約6.0v/w(R)-G-5-a)を添加し、そしてこの反応物を約6Vのポット体積まで2回蒸留した。次いで、水(1000mL, 約5.0v/w(R)-G-5-a)を添加し、そしてこの溶液を約55℃～約65℃の間まで温めた。次いで、この溶液を約22℃(19～25℃)まで冷却し、そして(R)-G-6-aシード(この方法に従って、または本明細書中に記載されるような先の代替の経路から、作製した)(0.6g, 約0.003w/w(R)-G-6-a)を添加し、そしてこの溶液を約5℃まで冷却し、そして濾過した。そのフィルターケーキを水(約400mL, 2.0v/w(R)-G-6-a)で洗浄し、そして乾燥させて、(R)-G-6-aを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 8.0, 10.8$ Hz), 4.01 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (dq, $J = 9.8, 2.2$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.66 (m, 2H)。

工程 5。(R) - G - 1 - a の合成

【0516】

100 L の反応器に、窒素下で N-メチルピロリジノン (NMP, 14 L) を入れ、そしてこの反応器を 0 ~ 10 °C まで冷却した。臭化リチウム (9189 g) を 3 回に分けて 1 時間かけてこの反応器に添加して、各添加後に、その温度を 0 ~ 10 °C の間に戻した。この混合物を 55 ~ 65 °C の間まで加熱した。(R) - G - 6 - a (6962 g) を NMP (14 L) 中に 72 L の反応器内で合わせ、そして 30 ~ 40 °C で完全に溶解するまで攪拌した。この溶液を、臭化リチウム溶液を入れた 100 L の反応器に移し、そしてこの混合物を 50 ~ 60 °C で 18 時間、HPLC による分析のためのサンプルを毎時間採取しながら、残っている (R) - G - 6 - a の量が 1 % 以下になるまで、攪拌した。この 100 L の反応器の内容物を 15 ~ 25 °C まで冷却し、そして 200 L のガラス製反応器に、精製水 (70 L) および酢酸エチル (70 L) と一緒に移し、そしてこの混合物を少なくとも 15 分間攪拌し、次いで、その相を分離した。その水相を酢酸エチル (35 L) で、攪拌しながら少なくとも 15 分間抽出した。合わせた有機相を 2 杯のブライン (35 L ずつ) および 2 杯の精製水 (35 L ずつ) で洗浄し、次いで減圧下で 40 ~ 50 °C で濃縮乾固させて、(R) - G - 1 - a (6691 g, 収率 92 %) を油状物として得た。

(R) - G - 1 - a の代替の合成

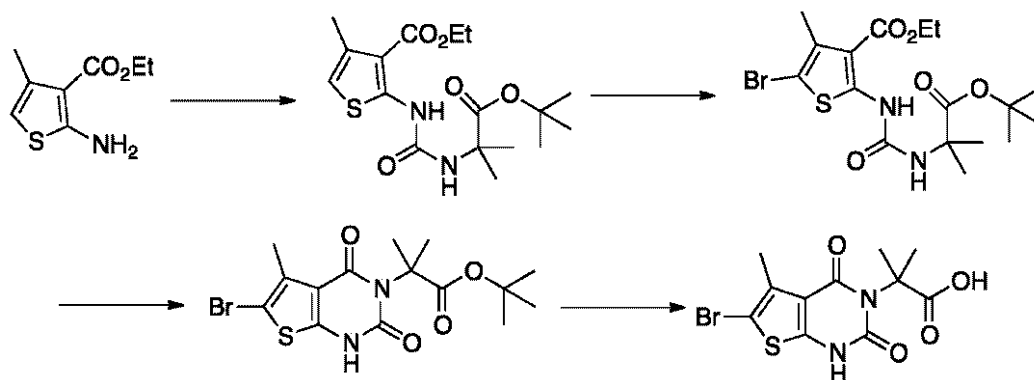
【0517】

1-メチル-2-ピロリジノン (NMP) (148 g, 約 2.4 v/w を反応器に入れ、攪拌し、そして約 5 °C に調節した。次いで、臭化リチウム (26.4 g, 約 0.44 w/w (R) - G - 6 - a, 1.67 当量) をこの反応器にバッチとして添加し、そして約 30 分間攪拌した。一旦、その温度が約 5 °C に達したら、臭化リチウムの次の投入 (26.4 g, 約 0.44 w/w (R) - G - 6 - a, 1.67 当量) を行った。一旦、この反応物を再度約 5 °C まで冷却したら、臭化リチウムの 3 回目の最後の投入 (26.4 g, 約 0.44 w/w (R) - G - 6 - a, 1.67 当量) を行った。さらなる NMP (37.1 g, 約 0.6 v/w (R) - G - 6 - a) を添加し、そしてその温度を約 55 °C に調節した。別の反応器に (R) - G - 6 - a (60.0 g, 約 1.0 当量) を入れ、その後、NMP (80.3 g, 約 2.3 v/w (R) - G - 6 - a) を入れ、次いで、これを全ての固体が溶解するまで攪拌しながら約 30 °C ~ 約 38 °C まで加熱した。(R) - G - 6 - a の NMP 溶液をこの約 55 °C の NMP 臭化リチウムスラリーに入れた。この (R) - G - 6 - a 溶液を NMP (43.3 g, 約 0.7 v/w (R) - G - 6 - a) ですすぎ入れ、次いで約 55 °C で攪拌した。一旦完了したら、そのポット温度を約 22 °C に調節し、そして水 (300.1 g, 約 5 v/w (R) - G - 6 - a) を、ポット温度が約 30 °C 以下のままであるようにゆっくりと入れて、この反応をクエンチした。酢酸エチル (271.0 g, 約 5 v/w (R) - G - 6 - a) を入れ、そしてこの溶液を攪拌した。その層を分離させ、そしてその水層を除去し、そして取っておいた。この水層に酢酸エチル (271.1 g, 約 5 v/w (R) - G - 6 - a) を入れ、そしてこの溶液を攪拌した。次いで、その層を分離させ、そしてその水層を廃棄した。その酢酸エチルの有機層を合わせ、そしてブラインを添加し [(水, 291.0 g, 4 約 85 v/w (R) - G - 6 - a)、(塩化ナトリウム, 29.1 g, 約 0.485 w/w (R) - G - 6 - a)]、その温度を約 22 °C に調節し、そしてこの混合物を攪拌した。次いで、その層を分離した。その有機層を水 (300.0 g, 約 5 v/w (R) - G - 6 - a) で洗浄し、そしてこの混合物を攪拌した。その水層を廃棄し、そして別の最後の水 (300.0 g, 約 5 v/w (R) - G - 6 - a) での洗浄を実施した。その有機層を、約 45 °C の最高ジャケット温度で、約 3

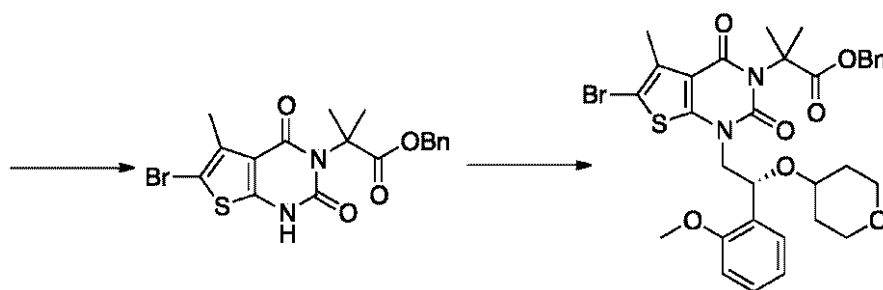
V（ポット体積）まで蒸留した。一旦約 3 V になったら、アセトニトリル（A C N）（376.0 g，約 8 v/w（R）-G-6-a）をこの反応器に入れ、そして内容物を、約 45℃の最高ジャケット温度で蒸留して約 3 V（ポット体積）に減らした。次いで、NMP（185.0 g，約 5.5 v/w（R）-G-6-a）を添加し、そしてその内容物を、約 90℃の最高ジャケット温度で蒸留して約 3.3 V（ポット体積）にした。一旦、蒸留が完了したら、（R）-G-1-a の NMP ストック溶液が達成された。

実施例 35。化合物 1 の合成一経路 A

【化 67】



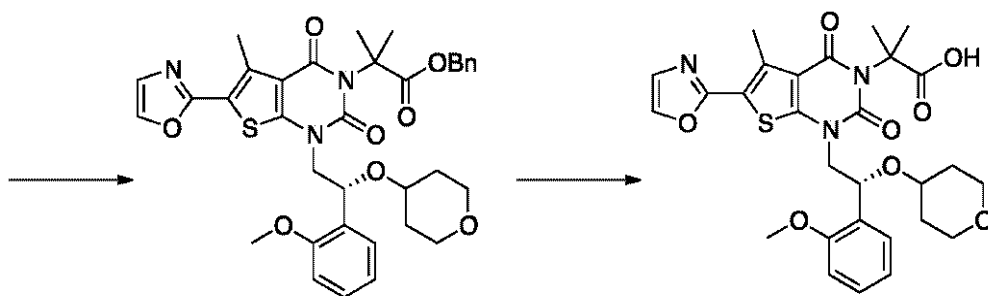
G-2-a



G-2-b

G-3-b

【化 68】



G-4-b

化合物 1

工程 1。4-メチル-2-[3-(1-メチル-1-tert-ブトキシカルボニルエチル)ウレイド]-3-テン酸エチルの合成

【0518】

300 L の反応器に、窒素下で、ジクロロメタン（136.47 L）を添加し、その後、2-アミノ-4-メチルチオフエン-3-カルボン酸エチル（12.91 kg，1.0 当量）を 15～25℃で添加した。カルボニルジイミダゾール（12.66 kg，1.1 当量）を添加し、この間、その温度を 15～25℃の間に維持した。この混合物を、サンプルを採取し、そしてメタノールでクエンチし、そして IPC により分析して、出発物質が 2.0% またはそれ未満で存在することが決定されるまで（代表的に 12 時間）、この温度で撹拌した。一旦、この基準に適合したら、トリメチルアミン（7.80 kg，1.

10

20

30

40

50

1 当量) を 25℃未満の温度で滴下により添加した。2-アミノ-2-メチルプロピオン酸 *tert*-ブチル塩酸塩 (14.98 kg, 1.1 当量) を、その温度を 25℃未満に維持しながら数回に分けて添加した。この反応物を、サンプルを採取し、そしてメタノールでクエンチし、そして IPC により分析して、中間体のイソシアネートが 3.0% またはそれ未満で存在することが決定されるまで、15~25℃の間の温度で 5 時間撹拌した。一旦、この基準に適合したら、精製水 (52.52 L) をこの反応器に入れ、そしてこの混合物を 30 分間撹拌し、次いで 15 分間静置した。その相を分離させ、そしてその有機層を集め、そして水 (2 杯の 52.50 L) で洗浄した。その有機層を、4 体積以下の溶媒が残るまで、40℃未満の温度で減圧下で濃縮した。MTBE (39.27 L, 3 体積) をこの反応器に入れ、そしてこの混合物を減圧下で、40℃未満の温度で、4 体積以下の溶媒が残るまで再度濃縮した。再度、MTBE (39.27 L, 3 体積) をこの反応器に入れ、そしてこの混合物を減圧下で、40℃未満の温度で、4 体積以下の溶媒が残るまで再度濃縮した。石油エーテル (40.00 L, 3 体積) をこの反応器に入れ、そしてこの混合物を 15~25℃の間で 5 時間撹拌した。この混合物を遠心分離し、濾過し、そして得られたケーキを石油エーテル (13.11 L, 1 体積) で洗浄し、次いで 35~45℃の真空オープン内で 6 時間乾燥させ、23.38 kg の所望の生成物 (収率 90.5%, 収率 98.0%) をオフホワイトの固体として得た。

10

【0519】

いくつかの実施形態において、ヘプタンを石油エーテルの代わりに使用する。

工程 2。5-ブロモ-4-メチル-2-[3-(1-メチル-1-*tert*-ブトキシカルボニルエチル)ウレイド]-3-テン酸エチルの合成

20

【0520】

500 L の反応器に、窒素下で DMF (279.47 L) を入れ、その後、4-メチル-2-[3-(1-メチル-1-*tert*-ブトキシカルボニルエチル)ウレイド]-3-テン酸エチル (23.38 kg, 1.0 当量) を入れた。この混合物を -10~0℃まで冷却し、そして N-ブロモスクシンイミド (11.22 kg, 1.0 当量) を、その温度を 0℃未満に維持しながらバッチとして添加した。この混合物を、半時間毎にサンプリングおよび IPC によるアッセイを行って、2.0% 以下の出発物質が残るまで、この温度で 1 時間撹拌した。この基準によって、一旦、この反応が完了したとみなされたら、この混合物を精製水 (1000 L, 42 体積) にゆっくりと注ぎ、そして 2 時間撹拌した。この混合物を遠心分離し、濾過し、そして集めた固体を水 (48.00 L, 2 体積) で洗浄し、次いで真空オープン内で 35~45℃で 12 時間乾燥させた。その生成物 (26.20 kg, 収率 92.39%, 純度 98.8%) をオフホワイトの固体として単離した。この生成物は、カールフィッシャー滴定によれば、0.07% 未満の含水量を有した。

30

【0521】

いくつかの実施形態において、約 15 体積の精製水を、42 体積の代わりに使用し得る。

工程 3。2-(2-ブロモ-3-メチル-4,6-ジオキソ-1-チア-5,7-ジアザ-5,7-ジヒドロインデン-5-イル)-2-メチルプロピオン酸 *tert*-ブチル (G-2-a) の合成

40

【0522】

1000 L の反応器に、窒素下で 1,4-ジオキサン (393 L, 30 体積, カールフィッシャーにより 0.03% の水) を入れ、その後、5-ブロモ-4-メチル-2-[3-(1-メチル-1-*tert*-ブトキシカルボニルエチル)ウレイド]-3-テン酸エチル (13.09 kg, 1.0 当量) を入れた。カリウム *tert*-ブトキシド (16.27 kg, 5.0 当量) をバッチとして添加した。この混合物を 40~50℃の間まで加熱し、そして 30 分毎にサンプリングおよび HPLC によるアッセイを行って、出発物質の含有量が 2.0% 以下であると決定されるまで、この温度でおよそ 1 時間撹拌した。一旦、この反応が完了したと決定されたら、この混合物を 20~30℃の間まで冷却し、次いで 0~10℃の間まで冷却しておいた塩化アンモニウム (327.50 kg) の水 (1

50

310.00kg, 100体積)中の溶液に注いだ。このクエンチした混合物を0~10℃の間の温度で2時間攪拌し、このとき、その沈殿物を遠心分離および濾過により集めた。得られた固体を水(52.00L, 4体積)で洗浄し、次いで、35~45℃で保持した真空オープン内で12時間乾燥させ、このとき、カールフィッシャー分析は、その含水量が1.0%未満であることを示した。その固体物質を集め、その量が8.89kgの生成物(収率75.68%, 純度97.1%)をオフホワイトの固体として得た。

G-2-aへの代替のプロセス

【0523】

5-ブロモ-4-メチル-2-[3-(1-メチル-1-tert-ブトキシカルボニルエチル)ウレイド]-3-テン酸エチル(0.65kg, 1.0当量)に、1,4-ジオキサン(20.3kg, 30v/w)を加えた。次いで、得られたスラリーをKFにより分析し、そしてKFが約0.1%~約0.4%の間になるように、水を添加する。次いで、カリウムtert-ブトキシド(0.85kg, 5.0当量)を添加し、そして1,4-ジオキサン(0.52kg, 0.8w/w)を添加して、ホッパーを洗い出した。この混合物を、完了とみなされるまで約47℃まで加熱し、次いで約10℃~約20℃の間まで冷却した。この時点で、酢酸(0.44kg, 5当量)を、その温度がこの範囲内にあるようにゆっくりと添加する。水(1.95kg, 3v/wt)を添加し、そしてその水層を切り捨てる。そのポット温度を約40℃未満に維持しながら、次いでこの反応物を約11Vまで濃縮し、次いで水(12.8kg, 19.7w/w)を35℃で3時間かけて添加する。この単離混合物を2時間かけて15℃まで冷却する。さらなる攪拌後(>1時間)、このクエンチした混合物を濾過した。得られたケーキを1,4-ジオキサン/脱塩水(1/2(w/w)(2,62w/w))で洗浄し、その後、脱塩水(0,5w/w)で洗浄した。この湿った生成物を減圧下で、35℃~45℃で乾燥させる。

工程4. 2-(2-ブロモ-3-メチル-4,6-ジオキソ-1-チア-5,7-ジアザ-5,7-ジヒドロインデン-5-イル)-2-メチルプロピオン酸の合成

【0524】

300Lの反応器に、窒素下でジクロロメタン(176.70L, 10体積)を入れ、その後、中間体G-2-a(17.74kg, 1.0当量)を入れた。トリフルオロ酢酸(32.4L, 2体積)を15~25℃の間の温度で滴下により添加し、そしてこの反応物をこの温度で、IPCによる分析のために定期的にサンプル採取して、残っている出発物質の量が2.0%以下になるまで、3時間攪拌した。次いで、この混合物を0~10℃の間まで冷却し、そして水(182.41L, 10体積)を、その温度を0~10℃の間に維持しながら滴下により添加した。この反応混合物をこの温度で2時間攪拌し、次いで、形成した固体を遠心分離および濾過により集めた。この固体をジクロロメタン(2.3体積)および水(5体積)で洗浄し、次いで、35~45℃で保持した真空オープン内で12時間乾燥させ、このとき、カールフィッシャー分析は、その含水量が0.5%未満であることを示した。その固体物質を集め、その量が13.2kgの生成物(収率86.7%, 純度98.1%)をオフホワイトの固体として得た。

工程5. 2-(2-ブロモ-3-メチル-4,6-ジオキソ-1-チア-5,7-ジアザ-5,7-ジヒドロインデン-5-イル)-2-メチルプロピオン酸ベンジル(G-2-b)の合成

【0525】

300Lの反応器に、窒素下でジクロロメタン(116.7L, 10体積)を入れ、その後、2-(2-ブロモ-3-メチル-4,6-ジオキソ-1-チア-5,7-ジアザ-5,7-ジヒドロインデン-5-イル)-2-メチルプロピオン酸(11.50kg, 1.0当量)を入れた。カルボニルジイミダゾール(CDI, 6.51kg, 1.2当量)をバッチとしてこの反応器に、この混合物の温度を25℃未満に維持しながら添加した。この反応混合物を、IPCによる分析のために1時間毎にサンプリングし、メタノールでクエンチし、残っている出発物質の量が3.0%以下であることが決定されるまで、20~30℃の間の温度で3時間攪拌した。次いで、ベンジルアルコール(4.64kg, 1

． 3 当量）をこの反応器に、その温度を 25℃未満に維持しながらゆっくりと入れた。この混合物を、IPC による分析のために 1 時間ごとにサンプリングし、メタノールでクエンチして、中間体の量が 2.0%以下になるまで、この温度で 2 時間攪拌した。水（3 体積）をこの混合物に添加し、これを 30 分間攪拌し、このときに、相を分離させ、そしてその有機相を集め、最初に 1%の HCl（3 体積）で、次に 2%の重炭酸ナトリウム（3 体積）、そして最後に水（3 体積）で洗浄した。その有機相を、残りの残渣が 4 体積以下になるまで、減圧下で 50℃未満の温度で濃縮した。MTBE（4 体積）をこの反応器に添加し、そしてこの混合物を、残りの残渣が 4 体積以下になるまで、減圧下で 50℃未満で再度濃縮した。MTBE（4 体積）を再度この反応器に添加し、そしてこの混合物を、残りの残渣が 4 体積以下になるまで、減圧下で濃縮した。1 体積の MTBE をこの反応器に添加し、そしてこの混合物を 5～15℃の間の温度で 5 時間にわたり攪拌した。形成された固体を遠心分離し、そして濾過により集めた。300 L の反応器に、精製水（86.25 L, 7.5 体積）およびアセトニトリル（28.75 L, 2.5 体積）を入れ、その後、先の工程で単離した固体を入れた。この混合物を 15～25℃の間の温度で 2～3 時間攪拌し、次いで遠心分離し、そして得られた固体を濾過により集めた。その固体を減圧下で、35～45℃の間の温度で 12 時間乾燥させた。この粗生成物（9.83 kg, 収率 67.8%, 純度 97.7%）をオフホワイトの固体として単離した。この生成物と、別の実行で生成されたもの（1.55 kg）とを、アセトニトリル（20 L）と精製水（60 L）との混合物中で、200 L のドラム内で 25℃で 16 時間攪拌することによって、一緒に精製した。その固体を遠心分離し、濾過により集め、そして 35～45℃の真空オーブン内で 12 時間乾燥させた。G-2-b の合計の全体の収量は、オフホワイトの固体として、11.18 kg（収率 67.2%, 純度 98.9%）であった。

工程 6. 2- {7- [(R)-2-(o-メトキシフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)エチル]-2-ブromo-3-メチル-4, 6-ジオキソ-1-チア-5, 7-ジアザ-5, 7-ジヒドロインデン-5-イル}-2-メチルプロピオン酸ベンジル (G-3-b) の合成

【0526】

炭酸セシウム（3369 g）を真空オーブン内で 50～60℃で 60 時間乾燥させた。100 L のガラス製反応器に、窒素下で、この乾燥させた炭酸セシウム（3340 g）を一度に、9.2 L の NMP と一緒に添加した。72 L のガラス製反応器に、NMP（15 L）、(R)-G-1-a（3179 g）、および G-2-b（3054 g）を入れ、そしてこの混合物を、完全な溶解が観察されるまで攪拌した。この 72 L の反応器内の溶液を、さらなる NMP（6.1 L）を使用してこの 72 L の反応器の残留内容物を 100 L の反応器内にすすぎながら、100 L の反応器に移した。次いで、この 100 L の反応器内の混合物を 100℃まで加熱し、そしてこの温度で少なくとも 60 時間攪拌し、その後、残っている G-2-b の量は、HPLC によれば 10.6%であった。その温度を 45～55℃の間まで低下させ、そして精製水（23 L）を添加し、そしてその混合物全体を 200 L のガラス製反応器に移した。さらなる精製水（10 L）およびメチル tert-ブチルエーテル（MTBE, 31 L）を添加し、そしてこの混合物を 15 分間攪拌した。その相を分離し、そしてその有機相を精製水（31 L）で洗浄した。その水相を反応器に戻し、そして MTBE（31 L）で洗浄し、そして 15 分間攪拌した。合わせた有機層をブライン（2 杯の 15 L）で洗浄し、そして 100 L の反応器に移した。その有機混合物を減圧下で 70℃で 15 L の体積まで濃縮した。エタノール（31 L）を添加し、そしてこの混合物を減圧下で 70℃で 21 L の体積まで濃縮し、そしてエタノールの添加および濃縮をさらに 1 回繰り返した。この混合物を 70～80℃の間まで加熱し、そして完全な溶解が観察されるまで攪拌した。その温度を 4 時間かけて 45～55℃の間まで低下させ、そしてこの温度で 5 時間保持した。次いで、その温度を少なくとも 3 時間かけて 15～25℃の間まで低下させ、そしてこの温度で 3 時間保持した。形成した固体を減圧濾過し、そしてエタノール（6.1 L）ですすいだ。得られた固体を 35～45℃の間の真空オーブン内で 28 時間乾燥させて、G-3-b（2993 g, 収率 64%）を得た。

工程 7。G-4-b の合成

【0527】

72 L のガラス製反応器に、窒素下で、攪拌しながら、THF (37 L) およびオキサ
ゾール (918 g) を入れ、そしてその温度を $-80 \sim -60^{\circ}\text{C}$ の間まで低下させた。ヘ
キサン中 2.5 モル濃度の *n*-ブチルリチウム (3.98 kg, 室温で貯蔵) を、この反
応物の温度を -60°C 未満に維持しながらこの反応器に添加した。この混合物をこの温度
で 90 分間攪拌した。塩化亜鉛 (II) (5059 g) を、この混合物の温度を -60°C
未満に維持しながら 8 回に分けて添加し、そしてこの混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、
その後、冷却浴を外すことによって、 $10 \sim 20^{\circ}\text{C}$ まで温めた。この 72 L の反応器の内
容物を、窒素下で 100 L のガラス製反応器に移し、THF (4145 mL) を使用して
この 72 L の反応器内の残留物をこの 100 L の反応器にすすぎ入れた。この混合物を攪
拌し、そしてその温度を $10 \sim 20^{\circ}\text{C}$ の間に調節した。中間体 G-4-b (4192 g,
1.0 当量) をこの反応器に添加し、その後、Pd (PPh₃)₄ (357 g) を添加し、
そしてその温度を $55 \sim 65^{\circ}\text{C}$ の間に調節し、そしてこの混合物をこの温度で 12 時間
攪拌し、このときに、残っている G-4-b の量を HPLC により決定すると、0.07
% 以下であった。その温度を $15 \sim 25^{\circ}\text{C}$ の間まで低下させ、そしてこの混合物を 200
L の反応器に、メチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE, 41 L) および精製水 (2
1 L) と一緒に移した。この混合物を 18 分間攪拌し、そしてその相を分離させた。その
有機相を MTBE (41 L) および飽和塩化アンモニウム (41 L) と一緒に攪拌し、そ
の相を分離し、そしてその有機相を飽和塩化アンモニウム (21 L) で再度洗浄し、その
後、2 N の HCl (21 L) で洗浄し、そして精製水で 2 回 (21 L ずつ) 洗浄した。そ
の有機層を 100 L の反応器に移し、そして減圧下で 70°C で 41 L の体積まで濃縮した
。この混合物を $15 \sim 25^{\circ}\text{C}$ の間まで冷却し、そして 75 L の反応器に移し、そして活性
炭 (Darco G 60, 829 g) で処理し、そして少なくとも 15 時間攪拌した。
この反応器を MTBE (21 L) ですすぎながら、この混合物を MTBE (13 L) にス
ラリー化させた珪藻土 (Celite, 2520 g) で濾過した。その濾液を減圧下で
 70°C で 29 L の体積まで濃縮し、次いでエタノール (41 L) で 2 倍に希釈し、そして 2
9 L の体積まで濃縮した。その温度を 79°C まで上昇させ、このときに、完全な溶解が観
察された。次いで、その温度を 5 時間かけて $45 \sim 55^{\circ}\text{C}$ の間まで低下させ、そしてこの
温度で 9 時間保持した。その温度を少なくとも 3 時間かけて $15 \sim 25^{\circ}\text{C}$ の間まで低下さ
せ、そして形成した固体を濾過により集め、2 杯のエタノール (4150 mL ずつ) を使
用して、この反応器の内容物をフィルター内にすすぎ、そしてそのフィルターケーキを洗
浄した。集めた固体を 45°C の真空オーブン内で 18 時間乾燥させ、粗製の G-4-b (
3463 g) を得た。この粗生成物を、エタノール (28 L) および精製水 (7 L) を入
れた 100 L の反応器に入れ、そしてこの混合物を攪拌しながら 70°C まで加熱し、この
ときに、完全な溶解が観察された。この混合物を 4.5 時間かけて 45°C まで冷却し、そ
してこの温度で 6 時間保持した。次いで、この混合物を 5 時間かけて 20°C まで冷却し、
そしてこの温度で 3 時間保持し、そして形成された固体を濾過により集め、この反応器の
内容物をフィルター内に、エタノール (2770 mL) および精製水 (693 mL) で洗
い入れた。精製した固体を 45°C の真空オーブン内で 20 時間乾燥させて、精製した G-
4-b (4116 g, 収率 75%) を得た。

工程 8。G-4-b からの化合物 1 の合成

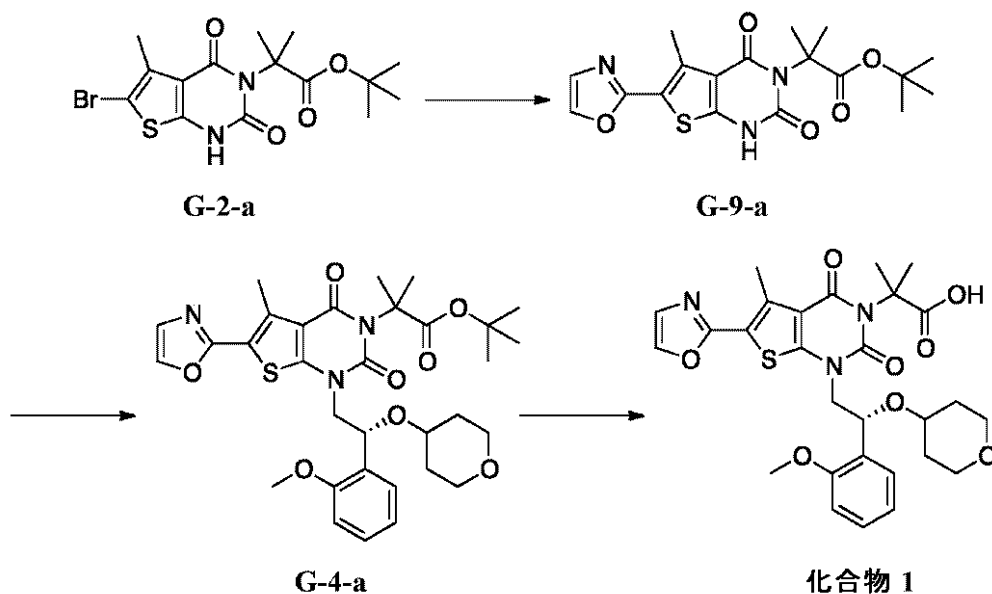
【0528】

20 L のオートクレーブに、THF (15 L) および G-4-b (1503 g, 1.0
当量) を入れた。10% の炭素担持パラジウム (76 g, 乾燥基準) を添加し、そしてこ
のオートクレーブを 3 回パージし、その都度 15 p. s. i. の窒素を再充填し、次いで
5 回パージし、その都度 19 p. s. i. の水素を再充填した。この混合物を 19 p. s.
i. の水素下で 7 時間攪拌し、そしてこのオートクレーブをパージして窒素を再充填し
た。この混合物を THF (6 L) にスラリー化させた珪藻土 (Celite, 1247 g)
で濾過し、そしてこのオートクレーブをさらに 3.8 L の THF ですすいでフィルター

に入れた。2回目のバッチを同じ方法で、1538 gのG-4-bを使用して進め、そして両バッチからの濾液を合わせ、そして100 Lのガラス製反応器に移した。S i ー チ オール (S i l i c y c l e, 757 g) をこの反応器に添加し、そしてその温度を35~45℃の間に調節し、そしてこの温度で15時間攪拌した。次いで、その温度を15~25℃の間に調節し、そしてこの混合物を8 LのTHFにスラリー化した珪藻土 (C e l l i t e, 1091 g) で濾過した。この反応物をこのフィルターに、さらなるTHF (15 L) を用いて洗い入れた。合わせた濾液を減圧下で35~40℃の間の温度で濃縮乾固させた。MTBE (30 L) を添加してその残渣を溶解させ、その後、精製水 (30 L) を添加し、そしてこの混合物を2 Nの水性水酸化ナトリウム (2.8 L) でpH13に調整し、そして15分間攪拌した。その層を分離し、そしてその水相を2 NのHCl (3.5 L) でpH1に調整した。その水性混合物を2杯のジクロロメタン (30 Lずつ) で抽出し、そして合わせた有機抽出物を精製水 (3.8 L) で洗浄した。その有機層を35~40℃の間で減圧下で濃縮して、粗製の化合物1 (3614 g) を得た。この粗生成物をアセトニトリル (18 L) と合わせ、そして完全な溶解が観察されるまで攪拌しながら75~85℃まで加熱した。精製水 (18 L) を添加し、そしてこの混合物を75~85℃まで再度加熱した。次いで、その温度を1時間かけて15~25℃まで低下させた。形成した固体を濾過により集め、そしてそのフィルターケーキをアセトニトリル (3614 g) および精製水 (3614 g) で洗浄した。集めた固体を35℃の真空オーブン内で21時間乾燥させて、中間純度の化合物1 (2220 g) を得た。この物質をエタノール (15.5 L) および精製水 (6.7 L) に懸濁させ、そして完全な溶解が観察されるまで攪拌しながら76℃まで加熱した。その温度を4時間かけて50℃まで低下させ、そしてこの温度でさらに3時間保持した。その温度を3時間かけて20℃まで低下させ、次いでこの温度でさらに6時間保持した。形成された固体を濾過により集め、そしてそのフィルターケーキをエタノール (2664 mL) および精製水 (1.8 L) で洗浄した。その固体を45℃の真空オーブン内で26時間乾燥させて、1895 g (収率71%) の純粋な化合物1を得た。

実施例36。化合物1の合成一経路B

【化69】



工程1。2-メチル-2-[3-メチル-2-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-4, 6-ジオキソ-1-チア-5, 7-ジアザ-5, 7-ジヒドロインデン-5-イル]プロピオン酸 tert-ブチル (G-9-a) の合成
【0529】

ガラス製反応器に、窒素下で、THF (10体積, カールフィッシャーにより0.01%の水)、およびオキサゾール (380.6 g, 4.0当量, カールフィッシャーによ

り0.05%の水)を入れた。この混合物を $-70\sim-80^{\circ}\text{C}$ の間まで冷却し、そしてn-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M, 2.65L, 4.8当量)を、その温度が $-70\sim-80^{\circ}\text{C}$ の間に維持されるように添加し、そしてこの混合物をこの温度でさらに1時間攪拌した。塩化亜鉛(II)(1500g, 8.0当量)を、その温度が $-70\sim-80^{\circ}\text{C}$ の間に維持されるように、バッチとして添加した。次いで、この混合物を $15\sim25^{\circ}\text{C}$ の間まで温め、そしてこの混合物をこの温度でさらに2時間攪拌した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (79.5g, 0.05当量)およびG-2-a(556.5g, 1.0当量)を添加し、そしてこの混合物を 60°C まで加熱し、そしてこの温度で27時間攪拌した。一旦、5.0%未満のG-2-aが残っていることがHPLCにより決定されたら、この反応物を $30\sim40^{\circ}\text{C}$ の間まで冷却し、そして濾過した。そのフィルターケーキをTHF(2体積)で洗浄し、そして合わせた濾液を合わせ、そして減圧下で濃縮した。飽和水性塩化アンモニウム(10体積)およびメタノール(10体積)をその残渣に添加し、そしてこの混合物を1時間攪拌し、次いで濾過した。そのフィルターケーキをメタノール(5体積)および精製水(1体積)でスラリー化し、そして2時間攪拌した。その固体を濾過により集め、そして $35\sim45^{\circ}\text{C}$ の真空オープン内で一定重量になるまで乾燥させた。乾燥させた固体を1NのHCl(15~20体積)に24時間スラリー化させ、そしてその固体を再度濾過により集め、そしてそのフィルターケーキを、その濾液のpHがpH7に達するまで、精製水で洗浄した。集めた固体を $35\sim45^{\circ}\text{C}$ の真空オープン内で一定重量になるまで乾燥させた。乾燥させた固体をアセトニトリル(8体積)に 80°C で30分間スラリー化させ、次いでこの混合物を $20\sim30^{\circ}\text{C}$ の間まで冷却し、そして3時間攪拌した。生じた固体を濾過により集め、そしてアセトニトリル(2体積)で洗浄し、次いで $35\sim45^{\circ}\text{C}$ の真空オープン内で一定重量になるまで乾燥させて、純粋なG-9-aを得た。

G-9-aの代替の合成2

【0530】

反応器に、THF(482mL, 6.9v/w G-2-a)とオキサゾール(36.08g, 0.51w/w G-2-a, 3当量)とを合わせた。この内容物を約 -20°C まで冷却し、そしてTHF中2Mのイソプロピルマグネシウムクロリド(304.8g, 4.4w/w G-2-a, 3.6当量)を、この反応内容物を約 -10°C 以下に維持しながら滴下により入れた。一旦、この添加が完了したら、この反応器を再度約 -15°C まで冷却し、そしてTHF(35.1g, 0.5w/w G-2-a)を使用して、このグリニャール溶液をすすぎ入れた。この溶液を約 -20°C まで冷却し、そして塩化亜鉛(141.8g, 2w/w G-2-a, 6当量)を少しずつ入れ、この間、この反応内容物を約 -10°C 以下に維持した。一旦、この添加が完了したら、この反応内容物を約1時間かけて約 22°C まで温めた。この反応物にG-2-a(70.0g)を入れ、そしてTHF(35.4g, 0.5w/w G-2-a)を使用して、この物質をこの反応器にすすぎ入れた。この反応器の内容物を約 60°C に調節し、そしてパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(10.05g, 0.14w/w G-2-a, 0.05当量)のTHF(142mL, 2v/w G-2-a)中のスラリーを入れた。このスラリーをTHF(39.4mL, 0.5v/w G-2-a)ですすぎ入れ、そしてこの内容物を約6時間で約 65°C まで上昇させた。この反応器の内容物を約 20°C に調節し、そして酢酸(38.8g, 0.55w/w G-2-a, 3.7当量)の2-メチルテトラヒドロフラン(662mL, 9.5v/w G-2-a)中の溶液を、約3時間以上かけて入れた。次いで、この反応内容物を減圧下で約14Vまで濃縮し、その後、濾過した。この反応器に水(525mL, 7.5v/w G-2-a)を入れ、次いでこれをフィルターに入れ、そしてそのフィルターケーキをスラリー化するために使用した。このスラリーを濾過し、そして得られたケーキを連続して水で洗浄して、塩を除去した。次いで、その固体をフィルターから除去し、そして反応器内でアセトニトリル(1046mL, 15v/w G-2-a)と合わせた。この反応器の内容物を約2時間加熱還流させ、次いで約4時間かけて約 0°C まで冷却し、そして約 0°C で保持した。このスラリーを濾過した。そのフィルターケーキを2杯のアセトニトリル($2\times 143\text{mL}$, 2v/w G-2-a)で洗浄し

、次いで乾燥させて、G-9-aを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

【0531】

いくつかの実施形態において、パラジウム触媒を乾燥固体として、反応混合物に直接添加し得るように、上記プロセスを実施し得る。

G-9-aの代替の合成3

【0532】

反応器に、THF (395 mL, 7.9 v/w G-2-a) とオキサゾール (25.6 g, 0.51 w/w G-2-a, 3当量) とを合わせた。この内容物を約-20℃まで冷却し、そしてTHF中2Mのイソプロピルマグネシウムクロリド (191.4 g, 3.9 w/w G-2-a, 3.2当量) を、この反応内容物を約-10℃以下に維持しながら滴下により入れた。一旦、この添加が完了したら、この反応器を再度約-15℃まで冷却し、そして塩化亜鉛 (102.0 g, 2 w/w G-2-a, 6当量) の2-メチルテトラヒドロフラン (349 mL, 7 v/w) 中の予め作製した溶液を、この反応内容物を約-10℃以下に維持しながら入れた。一旦、この添加が完了したら、THF (22.07 g, 0.45 w/w G-2-a) を入れ、そしてこの反応内容物を約1時間かけて約22℃まで温めた。この反応物にG-2-a (50.05 g) を入れ、そしてTHF (22.1 g, 0.45 w/w G-2-a) を使用して、この物質をこの反応器にすすぎ入れた。この反応器の内容物を約45℃に調節し、そしてパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (10.05 g, 0.14 w/w G-2-a, 0.05当量) を入れた。この反応器の内容物を約6時間で約65℃まで加熱した。この反応器の内容物を約20℃に調節し、そしてこの反応混合物を濾過し、THF (2×113 mL, 2.26 v/w G-2-a) で2回すすぎ入れた。この濾液に、反応器内で、酢酸 (27.6 g, 0.55 w/w G-2-a, 3.7当量) を約3時間以上かけて入れた。その内容物を22℃で約8時間熟成させ、その後、約6体積まで濃縮した。この反応器に、メタノール (249 mL, 5 v/w G-2-a) を約3時間以上かけて入れた。次いで、この反応器の内容物を20℃で約12時間熟成させ、その後、約6時間かけて約-15℃まで冷却し、そして約-15℃で保持した。このスラリーを濾過した。そのフィルターケーキを2杯のメタノール (2×101 mL, 2 v/w G-2-a)、1杯のアセトニトリル (100 mL, 2 v/w G-2-a) で洗浄し、次いで乾燥させて、G-9-aを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

G-9-aの代替の合成4

【0533】

反応器に、THF (80.5 mL, 8 v/w G-2-a)、オキサゾール (5.18 g, 0.51 w/w G-2-a, 3当量) および塩化リチウム (3.80 g, 0.38 w/w G-2-a, 3.6当量) を入れた。この内容物を約-20℃まで冷却し、そしてTHF中2Mのイソプロピルマグネシウムクロリド (43.1 g, 4.31 w/w G-2-a, 3.6当量) を、この反応内容物を約-10℃以下に維持しながら滴下により入れた。一旦、この添加が完了したら、この反応器を再度約-20℃まで冷却し、そして1.9 mol/Lの塩化亜鉛 (78 mL, 7.8 w/w G-2-a, 6当量) を、この反応内容物を約-10℃以下に維持しながら入れた。一旦、この添加が完了したら、この反応内容物を約30分間かけて約22℃まで温め、そして約45分間熟成させた。この反応物にG-2-a (9.94 g) を入れ、そしてこの反応器の内容物を約45℃に調節した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.39 g, 0.14 w/w G-2-a, 0.05当量) およびTHF (9.67 mL, 1 v/w G-2-a) を入れた。この内容物を約12時間で約65℃に調節した。この反応器の内容物を約20℃に調節し、そして酢酸 (5.52 g, 0.55 w/w G-2-a, 3.7当量) の2-メチルテトラヒドロフラン (17.5 mL, 1.7 v/w G-2-a) 中

の溶液を約3時間以上かけて入れ、そして熟成させた。次いで、この反応内容物を減圧下で約14Vまで濃縮した。このスラリーを約1時間で約45℃まで温め、約2時間かけて約20℃まで冷却し、約20℃で熟成させ、そして約4時間かけて約0℃まで冷却し、そして熟成させた。このスラリーを約0℃で濾過し、そしてそのフィルターケーキを反応器に戻した。次いで、水(149.92 mL, 15 v/w G-2-a)を入れ、そしてこのスラリーを約20℃で約1時間熟成させ、その後濾過した。そのフィルターケーキを水で2回洗浄し、その後、減圧下で約40℃で乾燥させた。この乾燥固体を反応器にアセトニトリル(149 mL, 15 v/w G-2-a)と一緒に入れ、そして約2時間加熱還流させ(約77~80℃)、次いで約4時間かけて0℃まで冷却し、そして約1時間熟成させ、その後濾過した。そのフィルターケーキをアセトニトリルで2回洗浄し、その後、減圧下で約40℃で乾燥させて、G-9-aを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

10

G-9-aの代替の合成5

【0534】

オキサゾール(1.76 g, 0.51 w/w G-2-a, 2当量)およびTHF(12.5 mL, 2.5 v/w G-2-a)を反応器に入れ、そしてその内容物を約0℃まで冷却した。TMPZnCl・LiCl(33 mL, 6.6 v/w G-2-a, 2.4当量)を、その内部温度が約5℃未満であるように入れた。別の反応器内で、G-2-a(5.03 g)およびTHF(40.0 mL, 8 v/w G-2-a)を反応器に入れ、そして約0℃まで冷却した。TMPZnCl・LiCl(16 mL, 3.2 v/w G-2-a, 1.2当量)を、その内部温度が約5℃未満であるように入れた。この溶液を約0℃で約1時間熟成させ、その後、約20℃まで温め、そしてこの温度で熟成させた。G-2-aの溶液をオキサゾール溶液に移した。ZnCl₂(6.80 g, 1.36 w/w G-2-a, 4当量)をこの反応混合物に入れ、そしてその内容物を還流温度(約65~70℃)に調節した。次いで、t-BuXPhos Pd G3プレ触媒(0.40 g, 0.08 w/w G-2-a, 0.04当量)を、THF(10.0 mL, 2 mL/g)中のスラリーとして添加した。この反応混合物を還流温度で約60分間攪拌した。この反応混合物を約20℃まで冷却し、そして減圧下で約10Vのポット体積まで蒸留した。この濃縮した反応混合物をHCl水溶液(125 mL, 1NのHCl, 25 v/w G-2-a)中にゆっくりとクエンチし、そして約17時間攪拌した。このスラリーを濾過し、そしてそのケーキを、水(洗浄ごとに約50 mL, 5 v/w G-2-a)で3回洗浄することによって中和した。そのフィルターケーキを減圧下で約40℃で乾燥させた。この乾燥固体をアセトニトリル(75.0 mL, 15 v/w G-2-a)と一緒に反応器に入れ、そして約90分間加熱還流(約77~80℃)させ、次いで約4時間かけて約20℃まで冷却し、そして約17時間熟成させ、その後濾過した。そのフィルターケーキをアセトニトリル(洗浄ごとに約10 mL, 2 v/w G-2-a)で2回洗浄し、その後、減圧下で約40℃で乾燥させて、G-9-aを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

20

30

40

G-9-aの代替の合成6

【0535】

オキサゾール(3.38 g, 0.51 w/w G-2-a, 3当量)を、THF(40.0 mL, 6 v/w G-2-a)を入れた反応器に入れ、そしてその内容物を約-15℃まで冷却した。TMPMgCl・LiClの新たに調製した溶液(68 mL, 10.5 w/w G-2-a, 0.85 mol/L, 3.6当量)を、その内部温度が約-10℃未満であるように入れた。その温度を約-20℃に調節し、そしてZnCl₂の2-メチルテトラヒドロフラン中の新たに調製した溶液(51 mL, 7.8 v/w G-2-a, 1.9 mol/L, 6.0当量)を、その内部温度が約-10℃未満であるように入れた。この反応混合物を約30分間かけて約20℃まで温め、そして熟成させた。G-2-a

50

a (6.47 g) を入れ、そしてこの反応混合物を約 45℃ まで温めた。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ーパラジウム(0) (0.92 g, 0.14 w/w G-2-a, 0.05 当量) を入れ、そして THF (6.3 mL, 1 v/w G-2-a) ですすぎ入れた。その温度を約 65℃ に調節し、そして約 20 時間攪拌した。次いで、その温度を約 20℃ に調節し、そして酢酸 (3.56 g, 0.55 w/w G-2-a, 3.7 当量) の 2-メチルテトラヒドロフラン (11.0 mL, 1.7 v/w G-2-a) 中の新たに調製した溶液を約 3 時間かけて添加した。このスラリーをさらに約 4 時間熟成させ、その後、減圧下で約 14 V のポット体積まで蒸留した。このスラリーを約 1 時間で約 45℃ まで温め、約 2 時間かけて約 20℃ まで冷却し、約 20℃ で約 6 時間熟成させ、そして約 4 時間かけて約 0℃ まで冷却し、そして約 8 時間熟成させた。このスラリーを約 0℃ で濾過し、そしてそのフィルターケーキを反応器に戻した。次いで、水 (97.5 g, 15 v/w G-2-a) を入れ、そしてこのスラリーを約 20℃ で約 4 時間熟成させ、その後濾過した。そのフィルターケーキを水 (洗浄ごとに約 13 mL, 2 v/w G-2-a) で 2 回洗浄し、その後乾燥させて、G-9-a を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

10

工程 2. 2- {7- [(R)-2-(o-メトキシフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)エチル]-3-メチル-2-(1,3-オキサゾール-2-イル)-4,6-ジオキソ-1-チア-5,7-ジアザ-5,7-ジヒドロインデン-5-イル}-2-メチルプロピオン酸 tert-ブチル (G-4-a) の合成

20

【0536】

ガラス製反応器に、窒素下で、G-9-a (150.0 g, 1.0 当量) および NMP (3 体積) を入れ、その後、G-1-a (1.10 当量) および炭酸カリウム (1.05 当量) を入れた。この混合物を 130℃ まで加熱し、そしてこの温度で 16 時間攪拌した。一旦、4.6% 未満の G-9-a が残っていることが HPLC により決定されたら、この反応物を 25~35℃ の間まで冷却し、そして精製水を添加し (20 体積)、そして 2 時間攪拌した。形成された固体を濾過により集め、そしてそのフィルターケーキを精製水 (5 体積) で洗浄し、次いで減圧下で室温で乾燥させた。この粗生成物をメタノール (8 体積) 中でスラリー化し、そしてこの混合物を加熱還流させ、次いで 15~25℃ の間まで冷却した。形成された固体を濾過により集めて、精製された G-4-a (170.7 g, 収率 71.2%) をオフホワイトの固体として得た。

30

G-4-a の代替の合成

【0537】

(R)-G-6-a ストック溶液 (上で議論された (R)-G-1-a の代替の合成に従って調製されるような) のストック溶液 (89.34 g の溶液, 21.67% (R)-G-1-a 重量%, 1.2 当量) を、G-9-a (20.00 g, 1.0 当量) を入れた反応器に入れ、その後、NMP (3.0 g, 0.15 v/w G-9-a) でのすすぎ出しおよび炭酸カリウム (7.4 g, 0.37 w/w G-9-a, 1.05 当量) の添加を行った。この内容物を約 115℃ まで加熱し、そしてこの反応が完了したとみなされるまで最低約 22 時間攪拌した。この内容物を約 30℃ まで冷却し、次いで飲料水 (200.0 g, 10 v/w G-9-a) にゆっくりと添加した。次いで、ジクロロメタン (211.6 g, 8 v/w G-9-a) を添加し、そしてこの溶液を約 22℃ で約 30 分間攪拌した。攪拌を止め、そしてこの溶液を沈降させた。下の有機層を集め、そして上の水層をジクロロメタン (211.6 g, 8 v/w G-9-a) で約 22℃ で約 30 分間抽出した。再度攪拌を止め、そしてこの溶液を沈降させた。上の水層を除去し、そして下の有機層を別の有機層と合わせた。合わせた有機層を減圧下で、約 3 V~約 4 V の間のポット体積まで蒸留した。メタノール (130.0 g, 8 v/w G-9-a) を添加し、そしてこの溶液を蒸留して、約 3 V~約 4 V の間のポット体積まで減らした。メタノール (79.6 g, 5 v/w G-9-a) を添加し、そしてこのスラリーを約 2 時間加熱還流 (約 63~69℃) させた。次いで、このスラリーを約 0℃ まで冷却し、そして濾過し

40

50

た。そのフィルターケーキをメタノール（31.60 g, 2 v/w G-9-a）で約0℃で洗浄し、そして乾燥させて、G-4-aを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 4.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.37 (m, 1H)。

工程3。化合物1の合成

【0538】

ガラス製反応器に、窒素下で、9Mのaq. H₂SO₄（5体積）およびイソプロピルアルコール（5体積）を入れ、そしてこの混合物を5～10℃の間まで冷却した。G-4-a（150.0 g, 1.0当量）を、この混合物の温度が5～10℃の間に維持されるように添加し、そしてこの反応物をこの温度で20時間攪拌した。一旦、0.3%以下の出発G-4-aが残っていることがHPLCによって決定されたら、この混合物を精製水（20体積）に滴下により注ぎ、そして1時間攪拌した。形成された固体を濾過により集め、そしてそのフィルターケーキを精製水（5体積）で洗浄した。このケーキを精製水（10体積）に再懸濁させ、そしてそのpHを、水性水酸化ナトリウム（20% w/w）で8～9に調整した。この水溶液を酢酸エチル（3杯の5体積）で抽出し、そしてその水層を4MのHClでpH4～5まで酸性にした。この水溶液を酢酸エチル（3杯の10体積）で抽出し、そして合わせた有機抽出物を濾過し、そして減圧下で濃縮乾固させた。その残渣を70～80℃でエタノール/水（7:3, 10体積）に溶解させ、そして得られた溶液を4時間かけて50℃まで冷却し、そしてこの温度で一晩保持した。次いで、この溶液を3時間かけて20℃まで冷却し、そしてこの温度で少なくとも3時間保持した。生じた固体を濾過により集め、そしてそのフィルターケーキをエタノール/水（7:3, 2体積）で洗浄し、次いで減圧下で一定重量になるまで乾燥させて、精製された化合物1（110.0 g, 収率80.5%, HPLC、NMRにより純度>99%）を得た。

化合物1の代替の合成

【0539】

硫酸溶液を、濃硫酸（47 g, 4.7 w/w G-4-a）を水（12 g, 1.2 v/w G-4-a）に加え、その後、水（15 g, 1.5 v/w G-4-a）ですすぎられることによって、調製した。2-プロパノール（37 g, 4.7 v/w G-4-a）を、約9℃の硫酸溶液を入れた反応器に、この反応内容物を約40℃以下に維持しながらゆっくりと入れ、そしてこの溶液を約5℃まで冷却した。G-4-a（10 g, 1.0当量）をこの溶液に入れ、その後、2-プロパノールですすぎ出した（2 g, 0.25 v/w G-4-a）。この内容物を約7℃まで冷却し、そして最低約21時間攪拌した。その内容物をゆっくりと水に加え、そしてこのスラリーを約30分間攪拌した。このスラリーを濾過し、そしてそのフィルターケーキを洗浄し、そして減圧下で約4時間乾燥させた。この粗製湿潤ケーキを反応器に戻し、その後、酢酸エチル（40 g, 4.4 v/w G-4-a）および水（100 g, 10 v/w G-4-a）を添加した。このスラリーを約20重量%の水酸化ナトリウム溶液で約22℃で約8～9のpHに調整し、次いで約22℃で約30分間攪拌した。この溶液を沈降させた。上の有機層を集め、そして下の水層を酢酸エチル（40 g, 4.4 v/w G-4-a）で、約22℃で約30分間洗浄した。この溶液を沈降させ、そして上の有機層を除去した。次いで、2-メチルテトラヒドロフラン（86 g, 10 v/w G-4-a）を添加し、約4NのHCl溶液で約22℃で約4～5のpHに調整した。この溶液を約22℃で約30分間攪拌し、次いで沈降させた。下の水層を2-メチルテトラヒドロフラン（52 g, 6 v/w G-4-a）で約22℃で約30分間抽出した。この溶液を沈降させた後に、下の水層を除去した。その有機層を合わせ、そして減圧下（約45℃以下のジャケット）で約4Vのボット体積まで蒸留し

た。エタノール（55.4 g, 7 v/w G-4-a）を添加し、そしてこの反応物を蒸留した（2回繰り返した）。エタノールを再度追加し（23.7 g, 3 v/w G-4-a）、その後、水（30 g, 3 v/w G-4-a）を追加した。この反応物を約75℃まで加熱し、次いで約4時間かけて約50℃まで、次いで約0℃まで約5時間かけて冷却した。次いで、この反応を熟成させ、そして濾過し、そしてそのケーキを、予冷したエタノール（9.5 g, 1.2 v/w G-4-a）と水（6 g, 0.6 v/w G-4-a）との混合物で洗浄する。得られたフィルターケーキを洗浄し、乾燥させて、化合物1を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 5.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.04 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H)。

10

実施例37。酵素分割スクリーニング

【0540】

様々なリパーゼ酵素を、以下の手順に従って、形態rac-G-5のラセミアルコールの速度論的分割におけるその有効性についてアッセイした。試験基質rac-G-5-aを1当量のアシルドナー（酢酸ビニル）とともに、トルエンまたはMTBEのいずれかに溶解させた。5～10ミリグラムの被験リパーゼを加え、キラルHPLCによる分析のために定期的にサンプル採取しながら、混合物を3～10時間攪拌した。以下の表10は、酵素分割スクリーニングの結果を報告する。NDは、「未決定」を意味する。

20

【表10】

表 10. 酵素分割スクリーニングの結果

酵素	% 残存する 基質 (28h)	% 形成された 生成物 (アセテート; 28h)	選択性 (%AUC, 220 nm)			
			R-アセテート	S-アセテート	R-アルコール	S-アルコール
リパーゼ OF	59.9	40.1	16.55	21.43	26.27	32.75
アシラーゼ (Amano)	> 95 %	< 5%	ND	ND	ND	ND
リパーゼ PS30	> 95 %	< 5%	ND	ND	ND	ND
CAL-B	21.4	78.6	48.87	30.25	0	20.26
リパーゼ PPL	> 95 %	< 5%	ND	ND	ND	ND
CAL-A	40.4	59.6	37.92	13.96	4.13	28.85
リパーゼ Mucor Meihei	58.9	41.1	9.74	30.51	40.92	18.18

30

実施例38。酵素分割基質スクリーニング

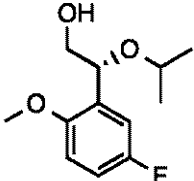
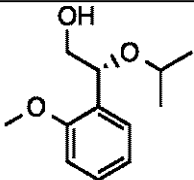
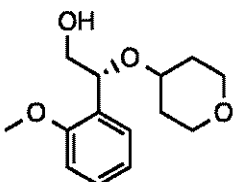
【0541】

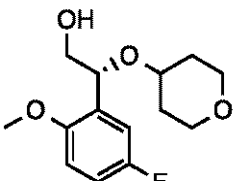
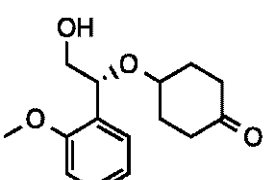
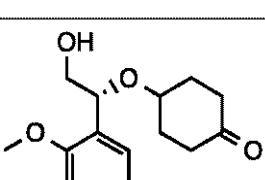
転換の範囲を示すために、実施例37の酵素分割および加水分解をまた、広範囲の形態rac-G-5のアルコール基質に対して行った。以下の表11は、基質スクリーニングの結果を報告する。

40

【表 1 1 - 1】

表 11. 基質スクリーニングの結果

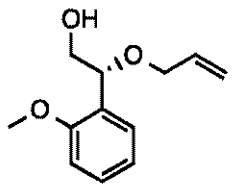
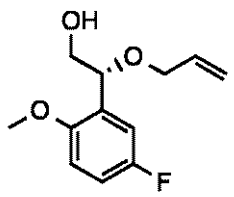
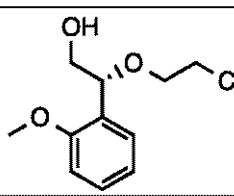
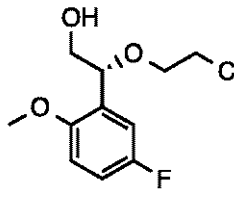
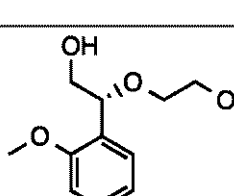
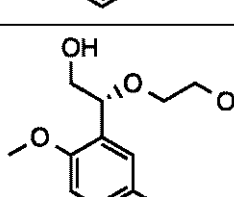
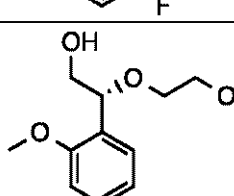
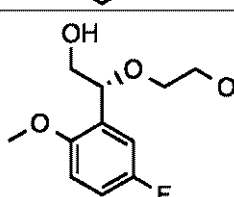
アシル基 加水分解後の アルコール構造	アルコールの % e.e.
	95-100
	95-100
	95-100

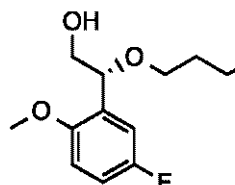
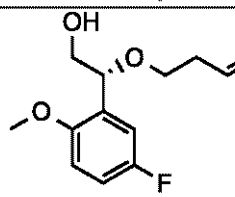
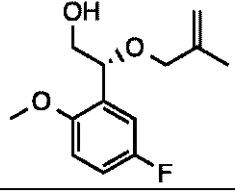
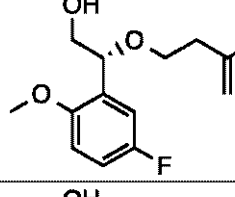
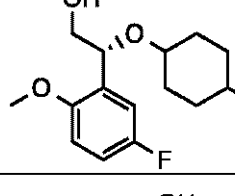
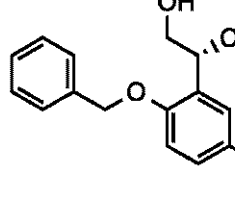
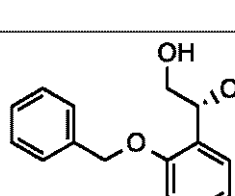
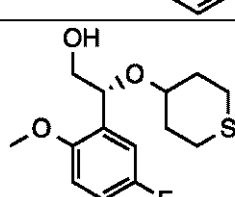
	95-100
	95-100
	95-100

10

20

【表 1 1 - 2】

	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100

	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100

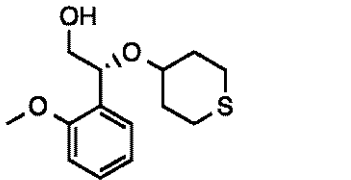
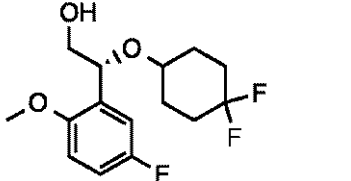
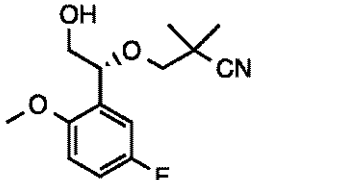
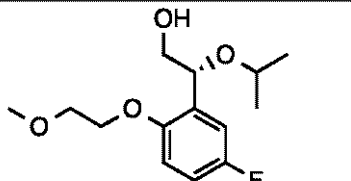
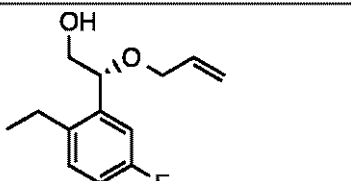
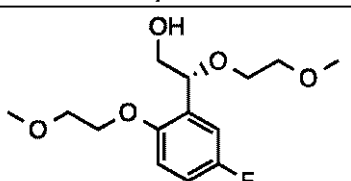
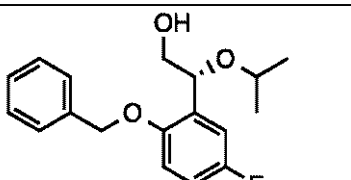
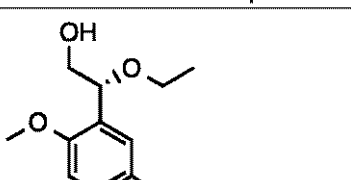
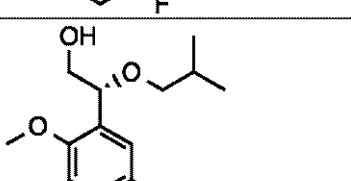
10

20

30

40

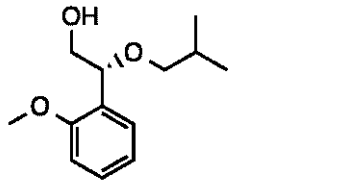
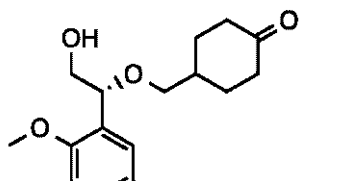
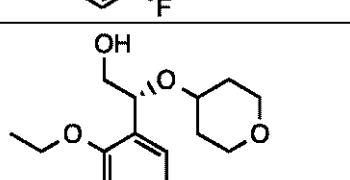
【表 1 1 - 3】

	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100
	95-100

実施例 39。化合物 1 の研究

【0542】

化合物 1 の形態 I を、3 つの研究：研究 A、研究 B および研究 C で評価した。

	95-100
	95-100
	95-100

10

20

30

40

50

【0543】

研究Aは、絶食状態における30、80、200、500、800および1000mg、そして、高脂肪食後（摂食状態）の200mgの安全性と忍容性を、8人の健康な被験体（各群、6人は実薬対照そして2人がプラセボ対照）のコホートに対して評価した。

【0544】

研究B（8人の被験体（6人が実薬そして2人がプラセボ）の五つの（5）コホート）は、50mgを1日2回（BID）（1日100mg）、100mgを1日1回（QD）（1日100mg）、100mgをBID（1日200mg）、200mg QD（1日200mg）、または、150mg QD（1日150mg）、あるいは、マッチングさせたプラセボ、を評価した。被験体は連続9日間にわたって、化合物1またはプラセボの複数の経口用量を受け、10日目の朝に化合物1またはプラセボの1回の経口用量を受けた。用量は、食後約30分で投与した。

10

【0545】

研究Cは、プラセボと比較した、分別の新規脂質生成（DNL）に対する20、50または200mgの化合物1の1回の経口用量の効果を評価した（10人の被験体の3コホート）。DNLは、 $[^1\ ^3\text{C}]$ アセテートと質量同位体分布分析（MIDA）を用い、経口フルクトースに応答した超低密度リポタンパク質（VLDL）におけるパルミテートの新規合成の出現を測定（10時間にわたり30分間隔）することによって評価した。2回の投薬期間は、 $[^1\ ^3\text{C}]$ アセテートと研究薬の洗い流しのために最低5日間隔を空けた。

20

研究A

【0546】

表12は、研究Aの絶食条件下でのPKパラメーター（平均）をまとめる。報告される要素は、約2%まで変動し得る。

【0547】

摂食条件 対 絶食条件下での200mgの化合物1後の血漿化合物1のAUC_tおよびAUC_∞の比較は、80%～125%の基準区間の外側の下限値を有する90%信頼区間を生じ、幾何平均比（GMR）は、全血漿化合物1曝露が、摂食条件下で、絶食条件下と比較して約9%～14%低いだけである（これは、臨床上関連のある差ではない可能性がある）ことを示した。摂食条件 対 絶食条件下での200mgの化合物1後の血漿化合物1のC_{max}の比較は、最大血漿化合物1曝露が、絶食条件と比較して、摂食下で約68%下回ることを示した。血漿化合物1濃度 対 時間プロファイルは、絶食条件と比較して、摂食下で観察される最初の定量可能な濃度の遅延と、吸収／分布相の延長を示した。しかしながら、平均t_{1/2}、CL/FおよびV_Z/Fの値、そして、メジアンt_{max}値は、摂食条件下および絶食条件下での200mgの化合物投与後に同等であった。

30

【表 1 2】

表 12. 健康なボランティアに対する経口化合物 1 単回用量後の平均(SD)薬物動態パラメーター

PK パラメーター	30 mg (n=6)	80 mg (n=6)	200 mg (n=6)	500 mg (n=6)	800 mg (n=6)	1000 mg (n=6)
$t_{1/2}$	4.5 ± 1.6	7 ± 2.8	12 ± 1.4	10.2 ± 2.1	8.2 ± 3.3	9.5 ± 2.6
t_{max} (hr) ^a	1.3 (0.23, 2.0)	1.8 (1.5, 2.0)	1.9 (1.0, 4.0)	1.9 (1.0, 3.0)	2.1 (1.0, 3.0)	2.4 (1.0, 4.0)
C_{max} (ng/mL)	80 ± 66	101 ± 48	416 ± 22	1112 ± 1149	2571 ± 1875	8375 ± 3207
AUC_{0-12} (h*ng/mL)	NC ^b	395 ± 198	1005 ± 545	1244 ± 547	NC ^b	NC ^b
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	176 ± 104	363 ± 215	1209 ± 536	2931 ± 2438	6424 ± 3184	17419 ± 8403
AUC_{∞} (h*ng/mL)	179 ± 115	402 ± 225	1254 ± 616	2963 ± 2458	6464 ± 3186	17509 ± 8413
% 代謝物/親 の比	8.0%	6.6%	8.4%	5.9%	9.7%	5.6%

^a 平均 (最低, 最高)^b NC - 計算せず

研究 B

【0 5 4 8】

表 1 3 は、1 0 日後の研究 B の P K パラメーターをまとめる。報告される要素は、約 2 % まで変動し得る。

【0 5 4 9】

化合物 1 の最大曝露 (C_{max}) は概して、1 日目から 1 0 日目まで増加し、そして、全身曝露 (AUC_t) は、1 日目と比較して 1 0 日目に約 1. 5 ~ 3. 0 倍増加した。平均 $t_{1/2}$ は、用量またはレジメンとは無関係に、各研究日で 2 倍の範囲内であり、最高用量 (2 0 0 m g Q D) を除き、1 日目に対して 1 0 日目に平均半減期がより長い傾向を示した。

10

20

30

【表 13】

表 13. 化合物 1 の複数用量後の薬物動態パラメーター

PK パラメーター	50 mg BID (n=6)		100 mg QD (n=6)		100 mg BID (n=6)		150 mg QD (n=6)		200 mg QD (n=6)	
	1 日目	10 日目	1 日目	10 日目	1 日目	10 日目	1 日目	10 日目	1 日目	10 日目
$t_{1/2}$	3.5 ± 1.6	10.3 ± 6.7	4.3 ± 0.7	7.9 ± 4.5	5.6 ^a	6.8 ± 1.6	3.9 ± 1.1	6.6 ± 2.8	5.9 ± 3.6	5.9 ± 1
$t_{max}(hr)^{b,c}$	2.4 (1.5,3)	4.5 (2.8)	3.3, (1.6)	4.5 (2.12)	5.2 (3.8)	5.2 (2.6)	3.3 (1.3)	6.5 (1.12)	4.7 (2.6)	3.7 (1.5,6)
C_{max} (ng/mL) ^d	41 ± 14	49 ± 15	65 ± 32	54 ± 22	61.6 ± 15	121 ± 56	94 ± 40	111 ± 52	152 ± 68	198 ± 87
AUC_{0-12} (h*ng/mL)	143 ± 29	ND ^e	234 ± 86	285 ± 115	345 ± 78	ND ^e	489 ± 218	637 ± 246	707 ± 191	1224 ± 362
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	143 ± 29	403 ± 104	268 ± 96	400 ± 181	345 ± 77	1122 ± 362	572 ± 247	933 ± 424	868 ± 220	2051 ± 819
AUC_{∞} (h*ng/mL)	178 ± 41	ND ^e	278 ± 110	ND ^e	671 ^a	ND ^e	587 ± 254	ND ^e	979 ± 286	ND ^e
% 代謝物/親の比	6.4%	7.2%	4.2%	7.3%	6.3%	5.0%	8.3%	6.2%	6.4%	5.2%

^a 値が1人の被験体について入手可能であり、それゆえ、STD は計算せず^b T_{max} D10 - 定常状態^c 平均 (最低, 最高)^d C_{max} D10 - 定常状態^e ND - 実施せず

研究 C

【0550】

研究 C では、平均化合物 1 血漿 PK パラメーターを以下のとおりまとめる：20 mg の用量において、 $t_{max}(hr)^a = 1.8(1, 3)$ 、 $C_{max}(ng/mL) = 15.5 \pm 11.5$ 、 $AUC_t(hr \cdot mg/mL) = 40.0 \pm 16.0$ 、%代謝物/親の比 = 4.3%；50 mg の用量において、 $t_{max}(hr)^a = 1.30(0.99, 2)$ 、 $C_{max}(ng/mL) = 36.5 \pm 17.0$ 、 $AUC_t(hr \cdot mg/mL) = 98.8 \pm 41.3$ 、%代謝物/親の比 = 11%；200 mg の用量において、 $t_{max}(hr)^a = 2.0(1.3)$ 、 $C_{max}(ng/mL) = 222 \pm 196$ 、 $AUC_t(hr \cdot mg/mL) = 518. \pm 295$ 、%代謝物/親の比 = 5.0%。^a は平均 (最低, 最高) を示す。報告される要素は、約 2% まで変動し得る。

実施例 40. 正常および損なわれた肝機能を有する被験体における化合物 1 の研究

【0551】

この研究は、正常および損なわれた肝機能を有する被験体において化合物 1 の形態 I を評価し、そして、正常および損なわれた肝機能を有する被験体において化合物 1 単回用量の安全性および忍容性を評価する。

【0552】

コホートは以下のとおりである：コホート 1 (軽度の肝障害) は、約 20 人の被験体 (各群評価可能な 8 人について各群 10 人 (軽度の障害およびマッチさせた対照)) を含む；コホート 2 (中等度の肝障害) は、約 20 人の被験体 (各群評価可能な 8 人について各群 10 人 (中等度の障害およびマッチさせた対照)) を含む；そして、コホート 3 (重度の肝障害) は、約 20 人の被験体 (各群評価可能な 8 人について各群 10 人 (重度の障害およびマッチさせた対照)) を含む。

【0553】

適格な被験体には、軽度に損なわれた、中等度に損なわれた、重度に損なわれた、そし

10

20

30

40

50

て、正常な肝機能を有する、年齢18歳から70歳までの男性および非妊娠／非授乳中の女性被験体を含める。被験体は現在非喫煙者（過去14日以内にタバコも、ニコチン含有もしくはTHC含有製品も使用がない）である。対照群の各被験体は、肝障害群の被験体と、年齢（ ± 10 歳）、性別、人種およびボディマスインデックス（ $18 \leq BMI \leq 36 \text{ kg/m}^2$ ）についてマッチさせる。正常な肝機能を有する被験体は、コホートをまたぐマッチさせた対照として機能し得るが、1コHORT内の1人の肝障害被験体に対しては、1人のマッチさせた対照としてのみ機能し得る。コHORT1および2は、並行して投薬し得るが、コHORT3（重度の肝障害）についての投薬は、以前のコHORTにおける肝障害患者からの安全性および予備的なPKデータ（利用可能な場合）の再検討後に進める。コHORT1および2からの安全性およびPKデータの累積的な再検討に基づき、コHORT3は、研究者およびスポンサーの自由裁量で開始しても良いし、開始しなくても良い。正常な肝機能を有する被験体における投薬は、マッチさせた肝障害を有する被験体が1日目のPK評価をすべて完了した後（例えば、投薬後96時間）に開始する。

【0554】

適格な被験体は、様々な程度の肝障害を示し得、そして、健康な対照とマッチさせる。肝障害を有する被験体は、米国FDAおよび国際ガイダンス文書（U. S. 保健福祉省 食品医薬品局 医薬品評価・研究センター（CDER）；生物製剤評価・研究センター（CBER）2003）によって推奨されるとおり、肝障害に関するCPT分類体系に基づいて類別する。Child-Pugh-Turcotte（CPT）体系において、被験体を、高ビリルビン血症、低アルブミン血症、凝固時間に関するINRの延長、腹水および肝性脳症の存在および重症度を評価する累積スコアに基づいて、クラスA、BまたはC（CPTクラスA、BまたはC）に割り当てる。肝障害の分類は、以下のとおり割り当てる：（1）軽度：クラスA、5～6のCPTスコア；（2）中等度：クラスB、7～9のCPTスコア；および（3）重度：クラスC、10～15のCPTスコア。

【0555】

また、肝障害を有する被験体と健康なマッチさせた対照を登録し得る。対照群は、正常な肝機能を有するマッチさせた健康な被験体から構成され得る。

組み入れ基準

【0556】

さらなる組み入れ基準を使用し得る、例えば：

- ・肝臓の機能不全は別として、研究者の意見では、被験体は、病歴、健康診断、バイタルサインそしてスクリーニングの実験室評価に基づき、研究に参加するために十分に健康でなければならない

- ・研究薬投与（1日目）前の3ヵ月（または90日）以内に、臨床的に有意な変化のない、長期的（6ヵ月超）の安定した肝障害の診断を有し得る

- ・スクリーニング時の以下の実験室パラメーターの全てを満たし得る：

- ・アラニンアミノトランスフェラーゼ（以前は、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）（ALT）値 $\leq 10 \times$ 正常値上限（ULN）

- ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） $\leq 10 \times$ ULN

- ・好中球絶対数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$

- ・血小板 $\geq 25,000/\text{mm}^3$

- ・ヘモグロビン $\geq 8 \text{ g/dL}$

- ・ α -フェトプロテイン $\leq 50 \text{ ng/mL}$

- ・軽度の肝障害を有する被験体は、スクリーニング時にChild-Pugh-Turcotte尺度で5～6のスコアを有さなければならない。被験体のスコアが研究の過程で変化する場合、スクリーニング時のスコアが分類に使用される

- ・中等度の肝障害を有する被験体は、スクリーニング時にChild-Pugh-Turcotte尺度で7～9のスコアを有さなければならない。被験体のスコアが研究の過程で変化する場合、スクリーニング時のスコアが分類に使用される

- ・重度の肝障害を有する被験体は、スクリーニング時にChild-Pugh-Turc

o t t e 尺度で10～15のスコアを有さなければならない。被験体のスコアが研究の過程で変化する場合、スクリーニング時のスコアが分類に使用される

・薬物治療を要する肝障害と関連しない併存疾患を伴う、肝障害を有する被験体は、スクリーニング前の少なくとも4週（または5半減期のどちらか長い方）にわたり、用量を変化させることなく薬物治療を受けなければならない。この時間枠中の投薬量のあらゆる変更が、スポンサーによって再考および承認されるべきである。

投薬と投与

【0557】

1日目に、被験体は、20mgの化合物1（2×10mgカプセル）の単回経口用量を経口的に受容する。正常な肝機能を有する被験体における投薬は、マッチさせた肝障害を有する被験体が1日目のPK評価をすべて完了した後（例えば、投薬後96時間）に開始する。コホート1および2は、並行して投薬し得るが、コホート3（重度の肝障害）についての投薬は、以前のコホートにおける肝障害患者からの安全性および予備的なPKデータ（利用可能な場合）の再検討後に進める。コホート1および2からの安全性およびPKデータの累積的な再検討に基づき、コホート3は、研究者およびスポンサーの自由裁量で開始しても良いし、開始しなくても良い。薬物動態評価および他の評価（上述のとおり）を実施し得る。

10

【0558】

実施例41。NA SHを有する被験体における化合物1の試験

【0559】

この研究は、NA SHを有する被験体において化合物1の形態Iの安全性、忍容性および有効性を評価する。参加適格となるためには、被験体は、それぞれ、磁気共鳴画像法—プロトン密度（Protein Density）脂肪分画（MRI—PDF F）および磁気共鳴エラストグラフィ（MRE）で評価した脂肪肝および増加した肝硬度、あるいは、NA SHおよび非硬変性線維症と一致した過去の肝生検、を有し得る。腹水、肝性脳症または静脈瘤出血を含む非代償性の肝疾患を有するあらゆる被験体が不適格となり得る。

20

【0560】

研究の組み入れ基準を満たす被験体は、以下で論じるとおり、3つの異なる処置群A、BおよびCのうちの1つに2：2：1の比で無作為に割り当てる。無作為化は、病歴によって決定される真性糖尿病の有無、真性糖尿病の徴候のための薬物治療の使用によって、または、以前に診断されていない場合には、スクリーニング時の実験室値に基づいて（すなわち、ヘモグロビンA1c $\geq$ 6.5%または空腹時血漿グルコース $\geq$ 126mg/dL）層化し得る。研究薬は、ベースライン／1日目の来診から合計12週にわたって投与する。

30

【0561】

5ミリグラムの化合物1もしくはプラセボ、または10ミリグラムの化合物1もしくはプラセボを、1日1回、食事有または無しで投与し得る。研究薬の投薬および投与は、処置群の無作為化に基づき、以下のとおりに行い得る：

- ・処置群A：化合物1 5mgを1日1回経口投与；
- ・処置群B：化合物1 20mgを1日1回経口投与；
- ・処置群C：プラセボを1日1回経口投与。

40

【0562】

研究の間、被験体を、0週、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週、23週もしくは24週で、以下によって評価し得る：

・QoL質問票（Short Form（36）健康調査（SF-36）、労働生産性および活動障害（World Productivity and Activity Impairment（WPAI））ならびに慢性肝疾患質問票（Chronic Liver Disease questionnaire（CLDQ））。注記：QoL質問票は、実施されるあらゆる研究手順の前でかつ、被験体が医療提供者に会う前に完了さ

50

れることが推奨される。

- ・症状に合った (Symptom driven) 身体検査
- ・バイタルサイン、腹囲および体重を記録する
- ・化学、血液学、凝固パネル、脂質プロファイル、ヘモグロビンA1c、バイオマーカー、またはゲノム検査（被験体が任意のゲノム研究への参加に同意した場合のみ）のための血液試料を取得する
- ・標準12誘導ECGを実施する
- ・FibroScan（登録商標）を実施する（利用可能な場合）
- ・妊娠可能な女性のみに関する尿妊娠検査またはバイオマーカーのための尿サンプルを採取する
- ・バイオマーカーのための大便サンプルを採取する（指示についてはStudy Reference Binderを参照）
- ・研究薬を配り、適切な投薬および投与に関する指示を被験体に提供する；被験体は、現場で研究薬のベースライン／1日目の用量を摂取する
- ・MREデータを採取する
- ・MRI-PDFデータを採取する
- ・以前の来診以降に被験体が摂取したすべての併用薬物治療を記録する
- ・任意の重篤な有害事象、そして、スクリーニング来診以降に生じたすべての有害事象を記録する。

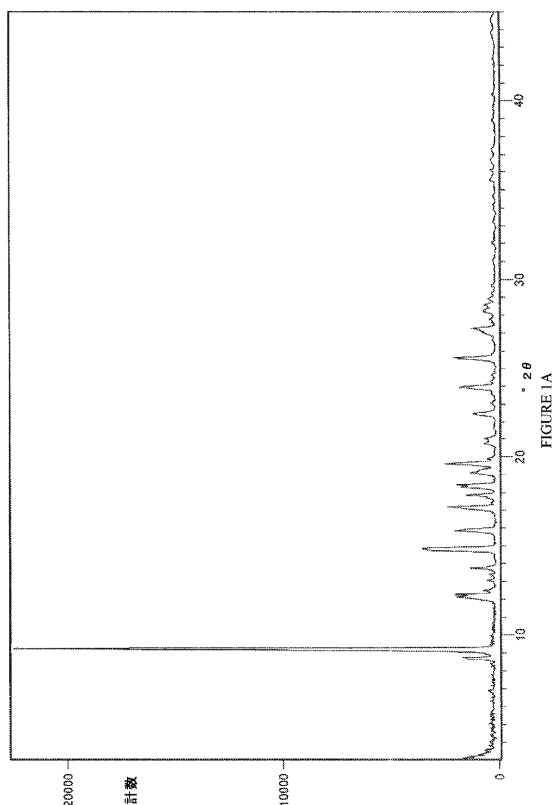
10

【0563】

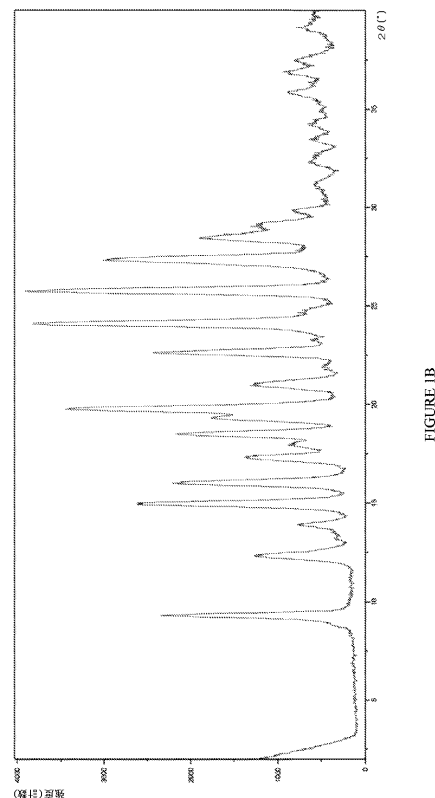
20

本発明の多数の実施形態を記載したが、本発明者の基本的な実施例は、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するように変更され得ることが、明らかである。従って、本発明の範囲は、例として与えられた具体的な実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されることが理解される。

【図1A】



【図1B】



【図 2】

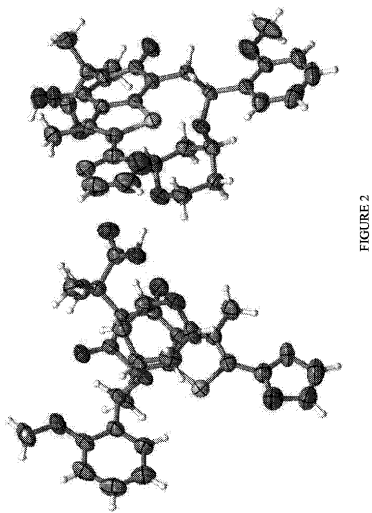


FIGURE 2

【図 3 A】

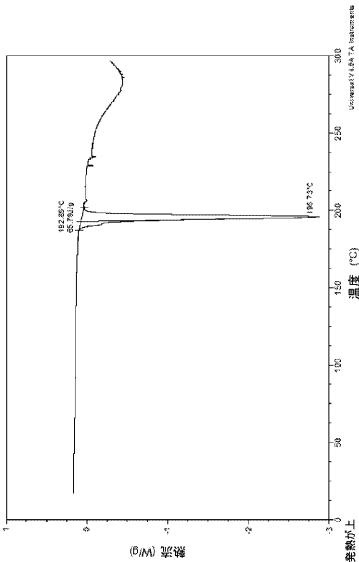


FIGURE 3A

【図 3 B】

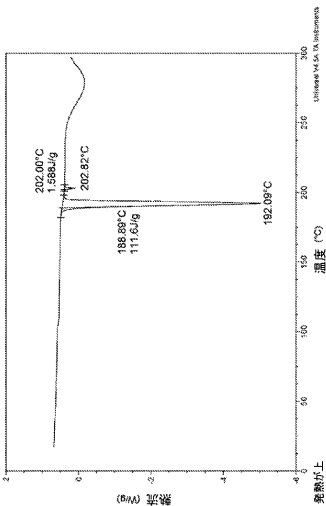


FIGURE 3B

【図 4 A】

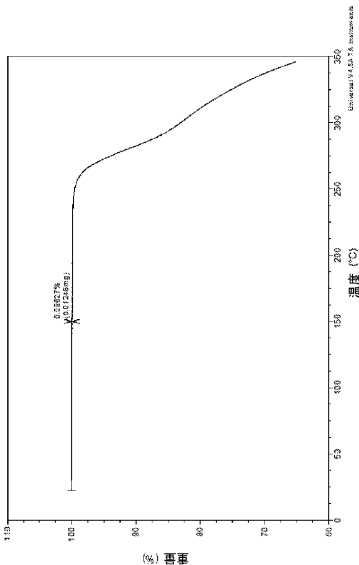


FIGURE 4A

【図 4 B】

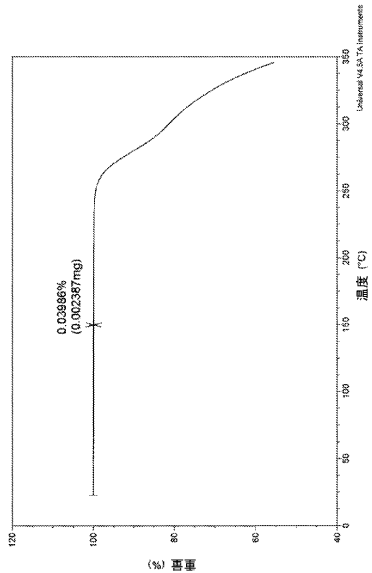


FIGURE 4B

【図 5】

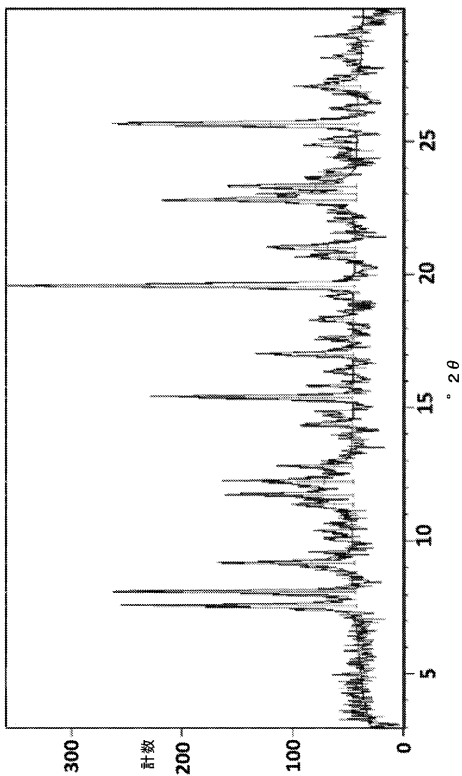


FIGURE 5

【図 6】

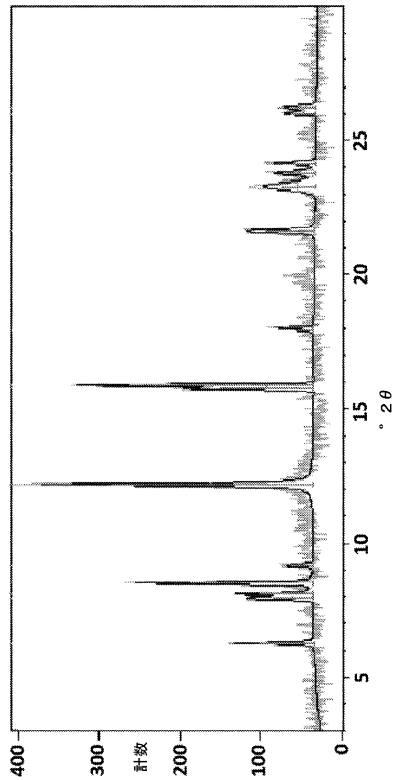


FIGURE 6

【図 7 A】

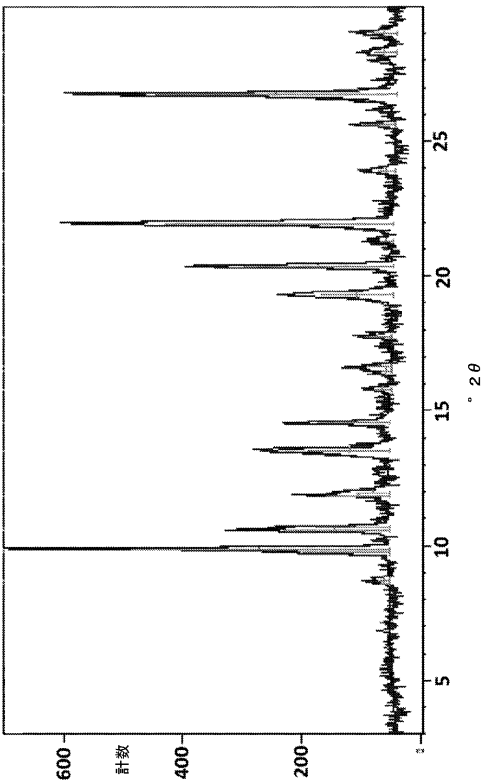


FIGURE 7A

【図 7 B】

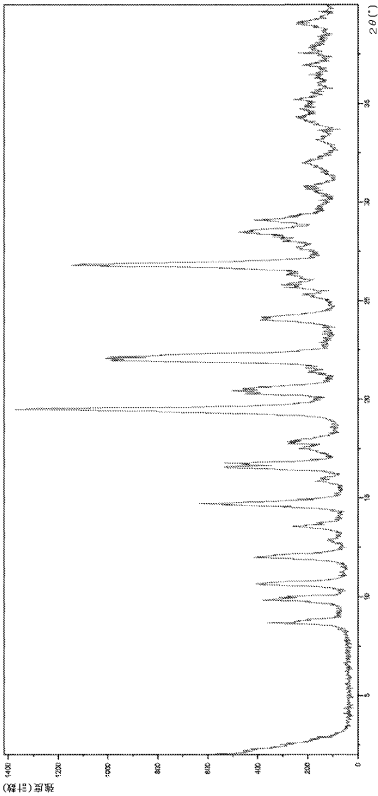


FIGURE 7B

【図 8】

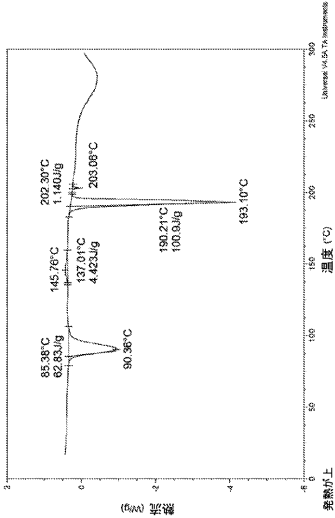


FIGURE 8

【図 9】

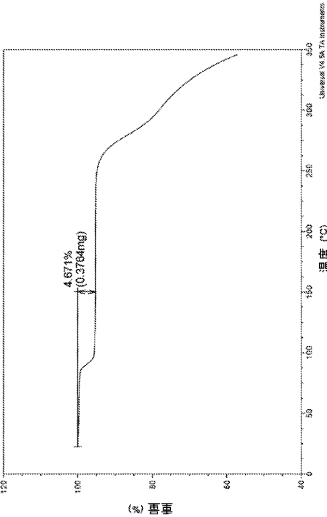


FIGURE 9

【図 10】

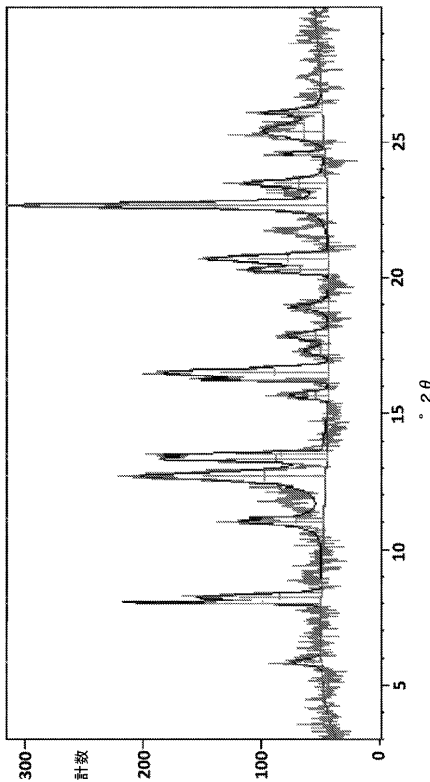


FIGURE 10

【図 1 1 A】

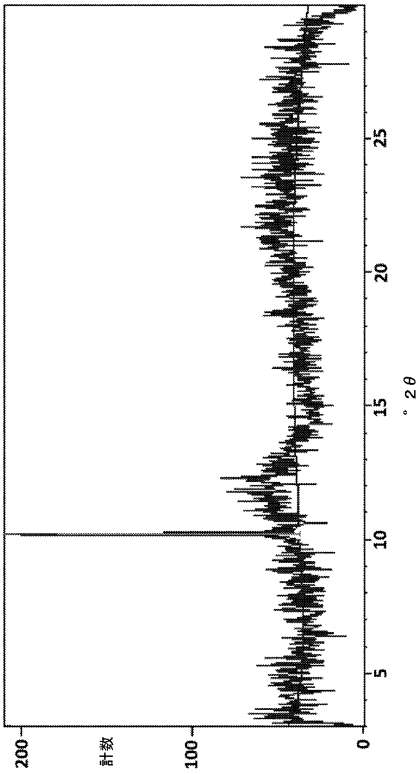


FIGURE 11A

【図 1 1 B】

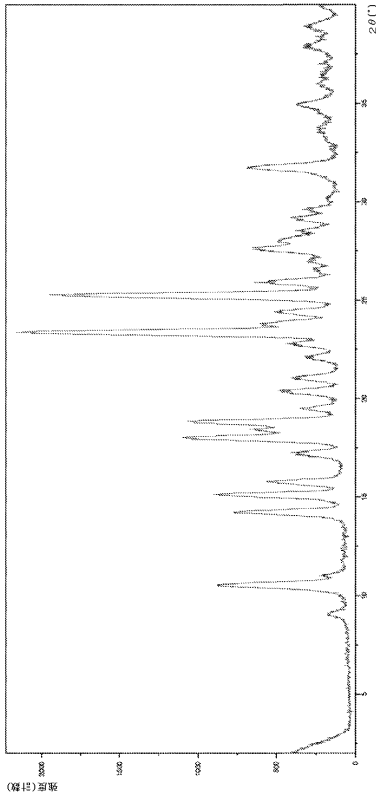


FIGURE 11B

【図 1 2】

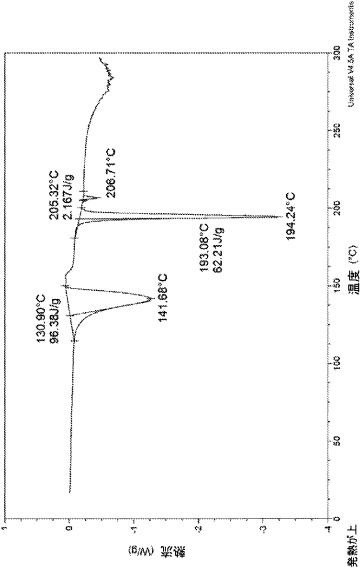


FIGURE 12

【図 1 3】

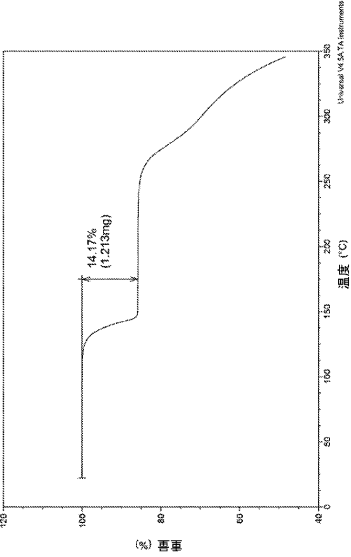
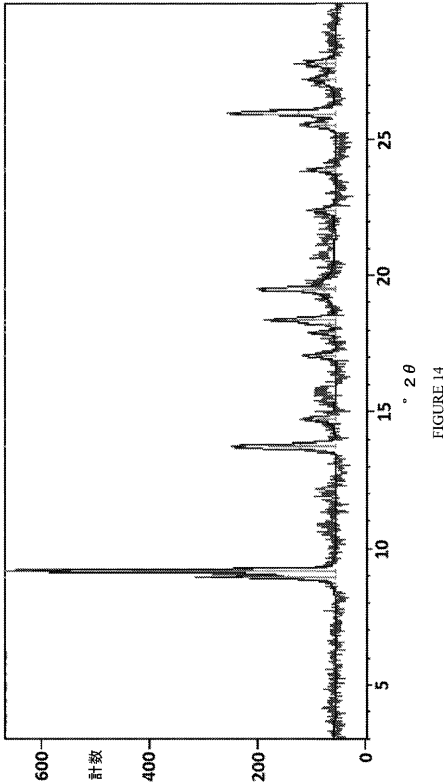
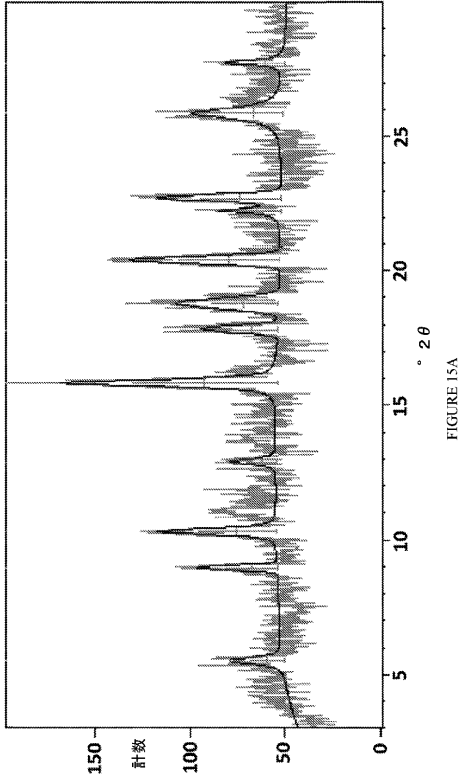


FIGURE 13

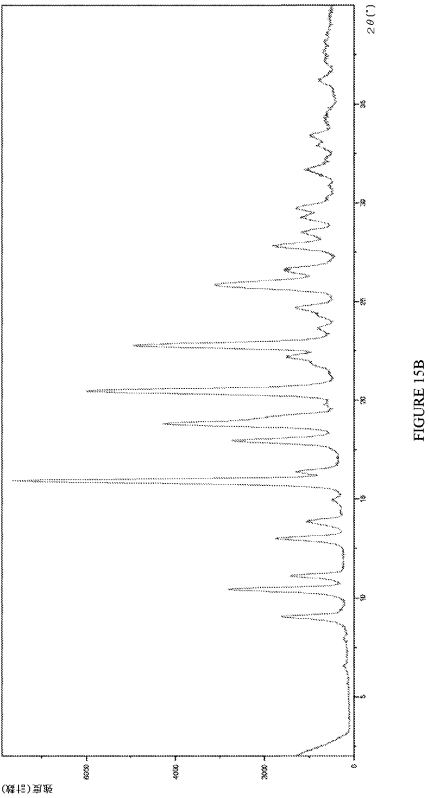
【図 1 4】



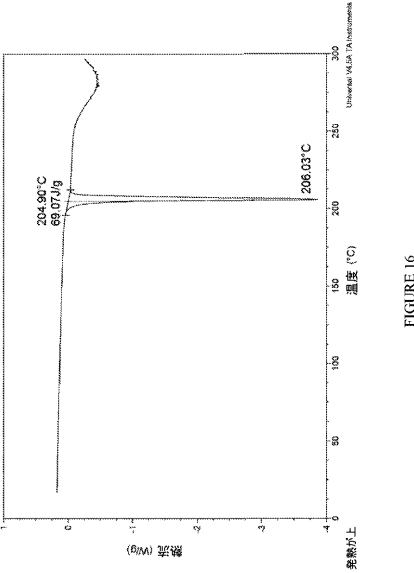
【図 1 5 A】



【図 1 5 B】



【図 1 6】



【図 17】

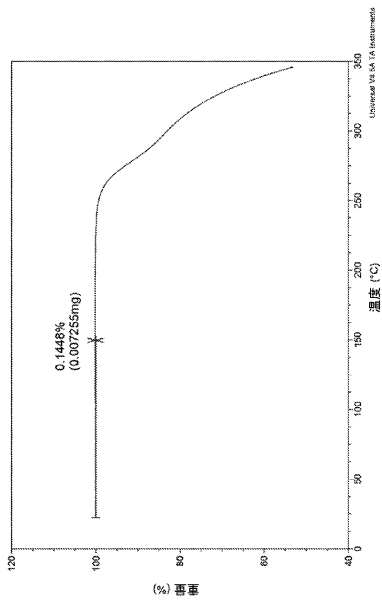


FIGURE 17

【図 18】

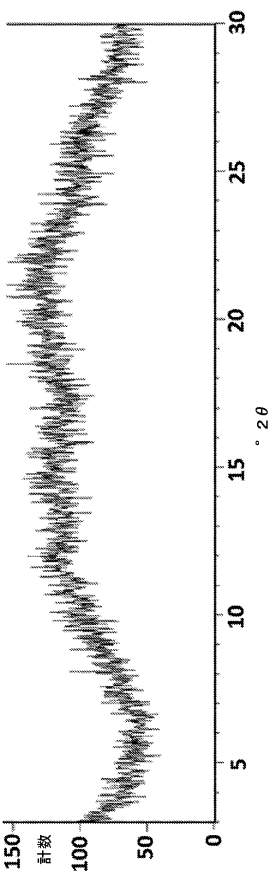


FIGURE 18

【図 19】

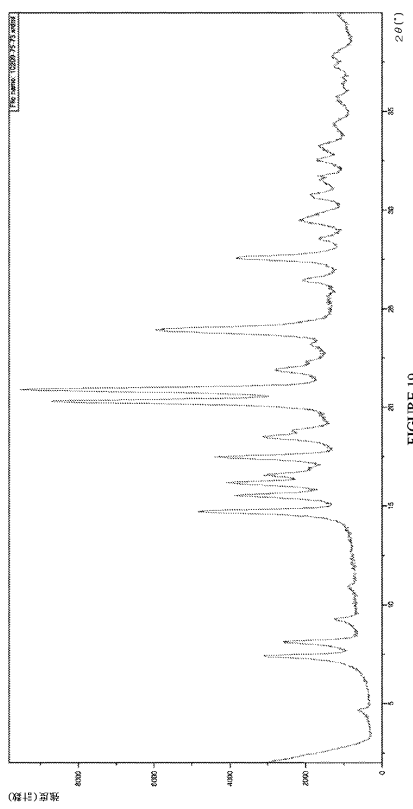


FIGURE 19

【図 20】

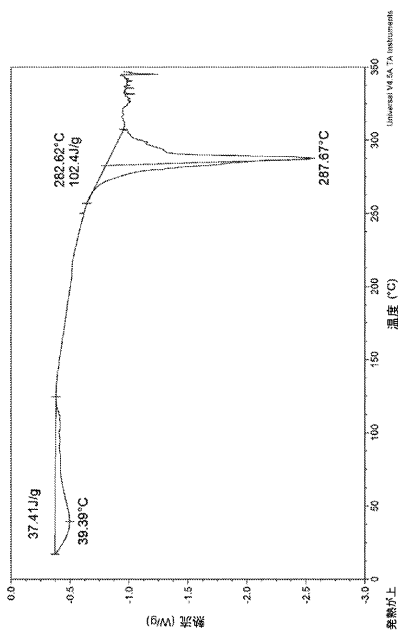
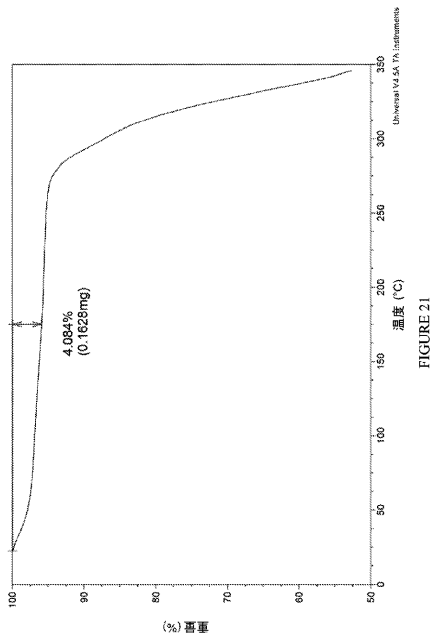
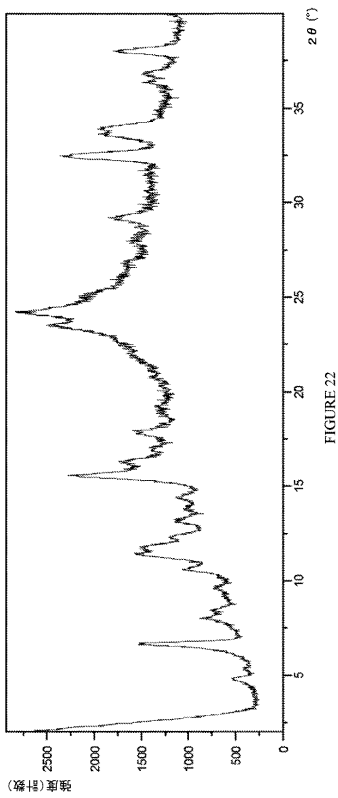


FIGURE 20

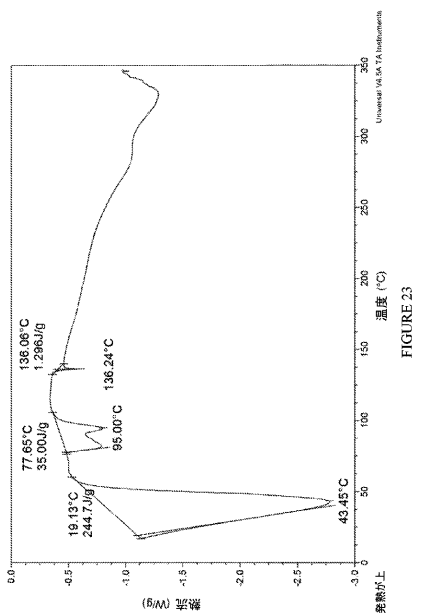
【図 2 1】



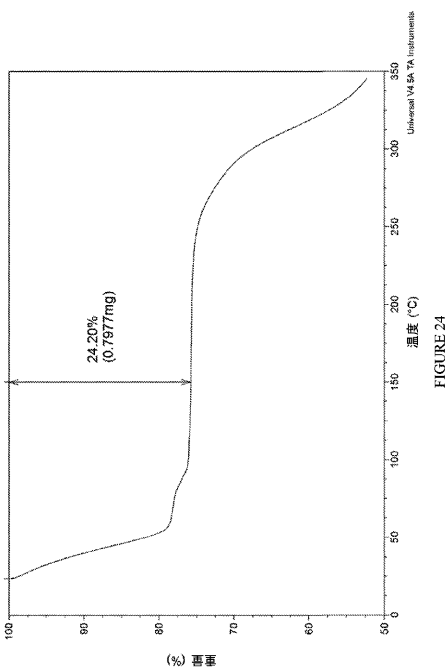
【図 2 2】



【図 2 3】



【図 2 4】



【図 25】

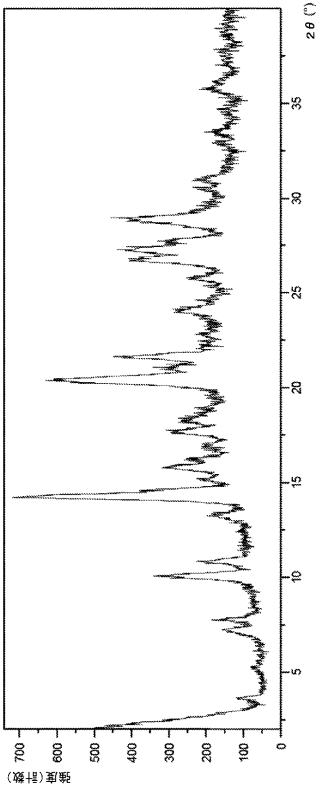


FIGURE 25

【図 26】

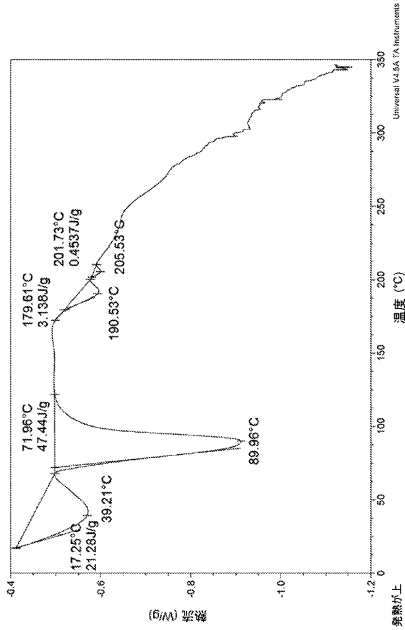


FIGURE 26

【図 27】

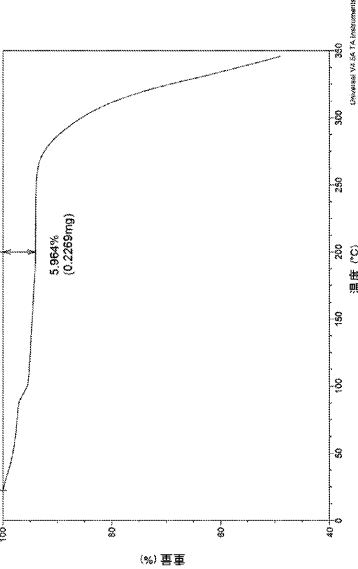


FIGURE 27

【図 28】

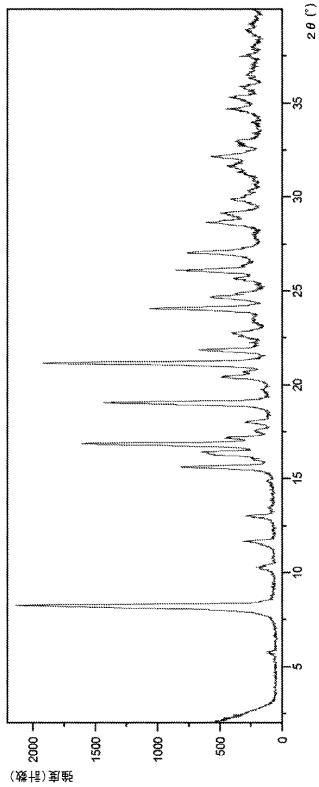


FIGURE 28

【図 29】

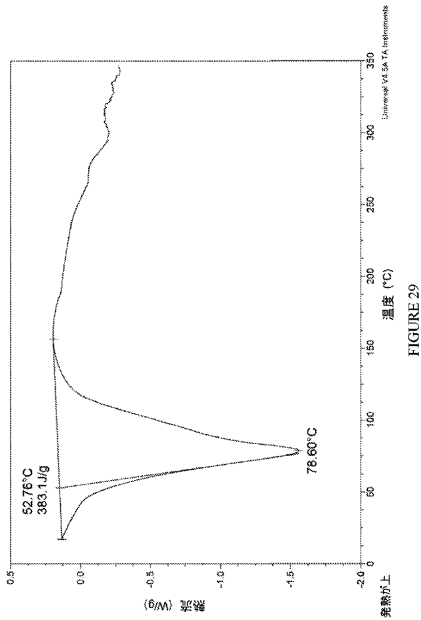


FIGURE 29

【図 30】

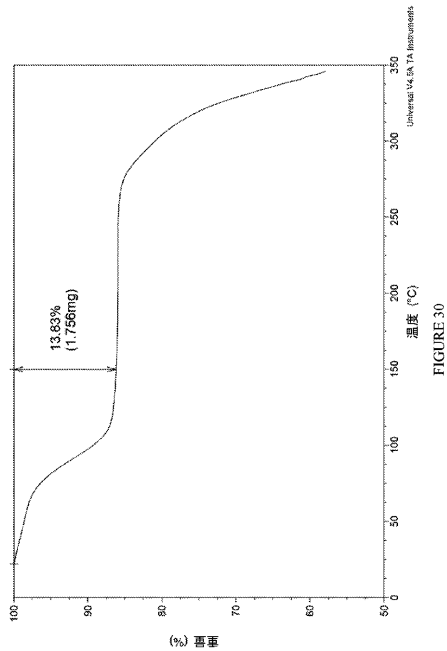


FIGURE 30

【図 31】

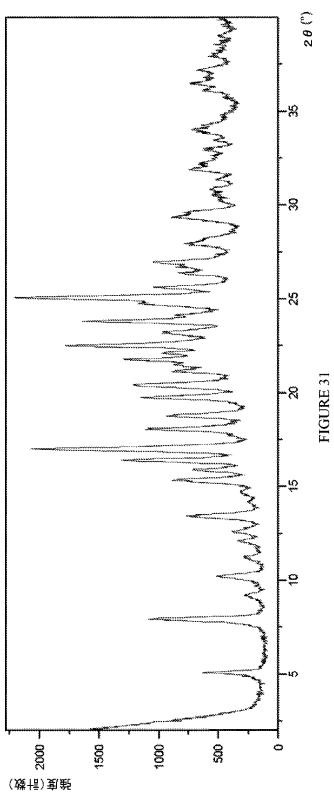


FIGURE 31

【図 32】

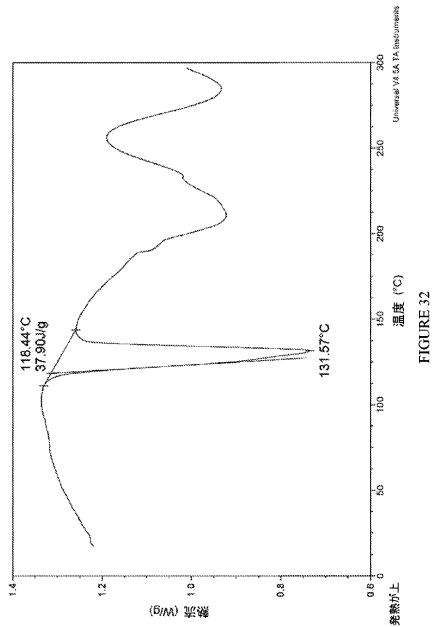


FIGURE 32

【図 3 3】

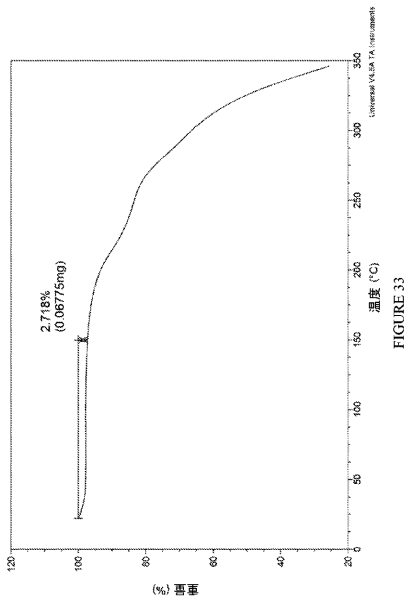


FIGURE 33

【図 3 4】

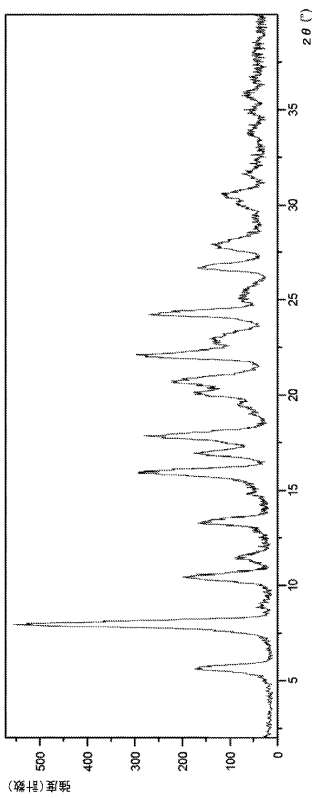


FIGURE 34

【図 3 5】

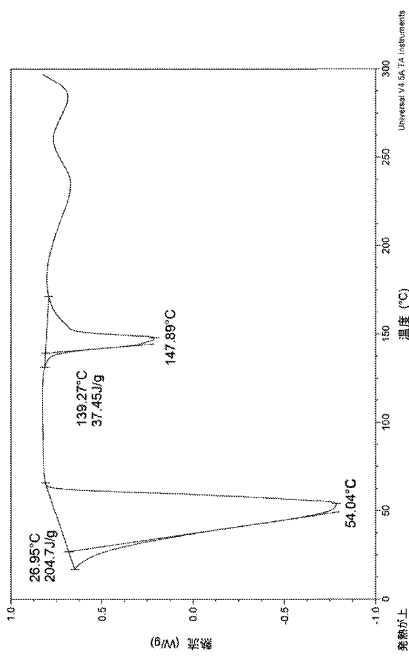


FIGURE 35

【図 3 6】

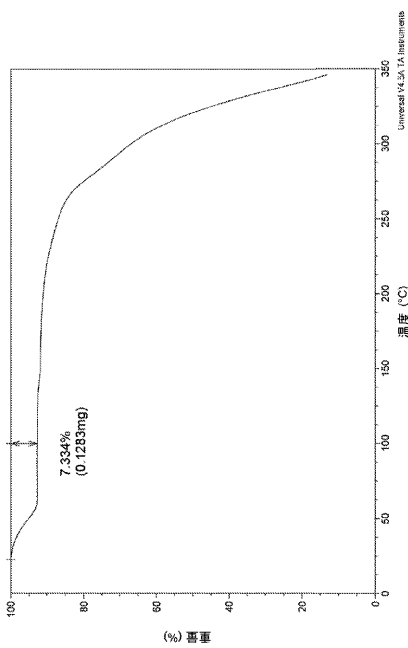


FIGURE 36

【図 37】

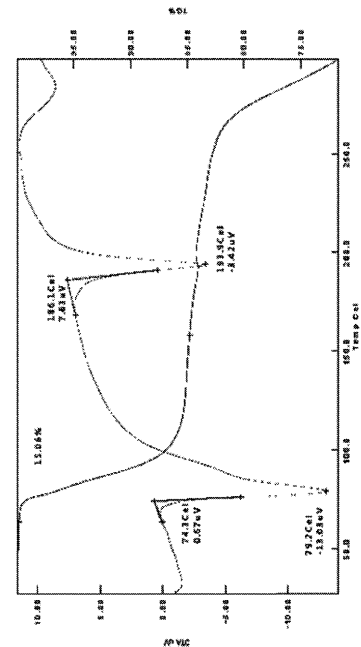


FIGURE 37

【図 38】

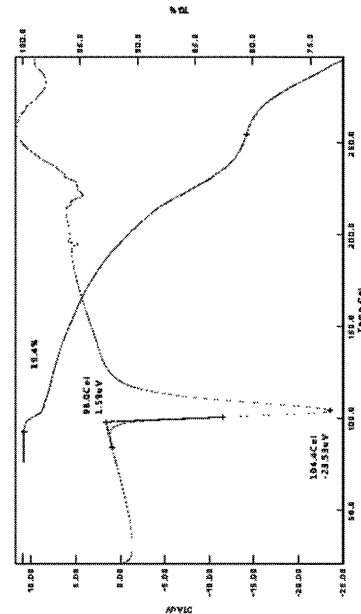


FIGURE 38

【図 39】

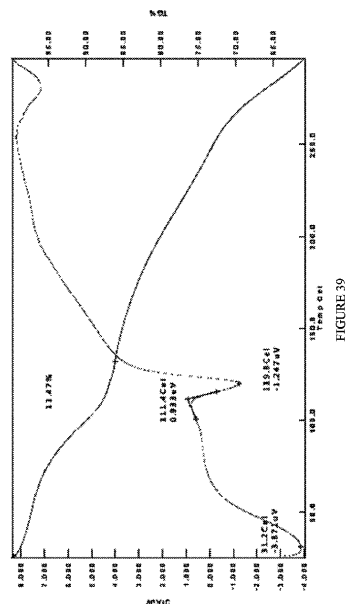


FIGURE 39

【図 40】

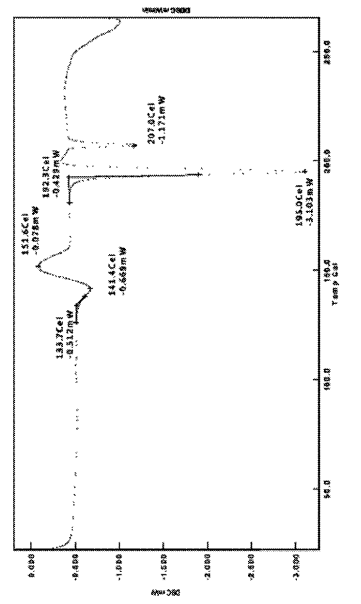


FIGURE 40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 アレクサンダー, ケイティ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 アメディオ, ジョン シー. ジュニア
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 カリムシズ, セルチュク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 ガイアー, マイケル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 ハリマン, ジェラルディン シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 フー, シジュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 ローソン, ジョン ピー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 モリソン, ヘンリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 サボーリン, カイル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 スコット, マーク イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 ヴァルギース, ヴィマル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 ヴァリア, クナル アルヴィンド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 ワン, シャオティアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付
- (72)発明者 ヤン, シャオウェイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアド アポロ, エルエルシー 気付

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2014-533281 (JP, A)
国際公開第2017/091602 (WO, A1)
国際公開第2017/091600 (WO, A1)
国際公開第2017/075056 (WO, A1)
国際公開第2015/007451 (WO, A1)
調剤学－基礎と応用－, 株式会社南山堂, 1977年09月20日, p.142-145
新製剤学, 株式会社南山堂, 1984年04月25日, p.102-103, 232-233
新・薬剤学総論 (改訂第3版), 株式会社南江堂, 1987年04月10日, p.111
実験化学講座 (続) 2 分離と精製, 丸善株式会社, 1967年01月25日, p.159-178, 186-187
大嶋寛, 結晶多形・擬多形の析出挙動と制御, PHARM STAGE, 2007年01月15日, Vol.6, No.10, p.48-53
高田則幸, 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択, PHARM STAGE, Vol.6, No.10, 2007年01月15日, p.20-25
山野光久, 医薬品のプロセス研究における結晶多形現象への取り組み, 有機合成化学協会誌, 2007年09月01日, Vol.65, No.9, p.907(69)-913(75)
芦澤一英 他, 医薬品の多形現象と晶析の科学, 日本, 丸善プラネット株式会社, 2002年09月20日, p.3-16, 273-278
第十六改正 日本薬局方, 2011年, pp.64-68, 2070
Rana, Sujoy; Bag, Sukdev; Patra, Tuhin; Maiti, Debabrata, "Catalytic Electrophilic Halogenations and Haloalkoxylations by Non-Heme Iron Halides", Advanced Synthesis & Catalysis, 2014年, Vol.356(11-12), p.2453-2458
RN:1778957-82-6, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2015年06月12日, 検索日: 26 NOV 2020

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 495/04
A61K 31/519
A61P 1/16
A61P 17/02
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)