

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-511029

(P2022-511029A)

(43)公表日 令和4年1月28日(2022.1.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 F	9/6558(2006.01)	C 0 7 F	9/6558	C S P	4 C 0 7 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 H 0 5 0
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全137頁) 最終頁に続く

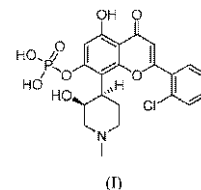
(21)出願番号	特願2021-531721(P2021-531721)	(71)出願人	510055334
(86)(22)出願日	令和1年12月4日(2019.12.4)		スミトモ ダイニッポン ファーマ オン
(85)翻訳文提出日	令和3年8月2日(2021.8.2)		コロジー, インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2019/064549		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(87)国際公開番号	WO2020/117988		1 3 9, ケンブリッジ, メモリアル
(87)国際公開日	令和2年6月11日(2020.6.11)		ドライブ 6 4 0
(31)優先権主張番号	62/775,303	(74)代理人	100078282
(32)優先日	平成30年12月4日(2018.12.4)		弁理士 山本 秀策
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100118371
			弁理士 ▲駒▼谷 剛志
		(74)代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74)代理人	100181641
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 がんの処置のための薬剤としての使用のためのCDK9インヒビターおよびその多形

(57)【要約】

その互変異性体および双性イオン形態を含む、以下の構造(I)を有する化合物の結晶形態および／または多形が提供される。

前記多形の調製および使用に関連する方法、ならびに前記多形を含む薬学的組成物も提供される。式(I)を有する化合物またはその塩、互変異性体もしくは双性イオン形態を調製するための方法も提供される。本発明の実施形態は、一般的には、治療剤または予防剤として使用するための、例えばがん(例えば、血液がん)およびその他の症状の処置のための、CDK(例えば、CDK9)インヒビターおよびその多形、ならびにこれらを含む薬学的組成物を対象とする。

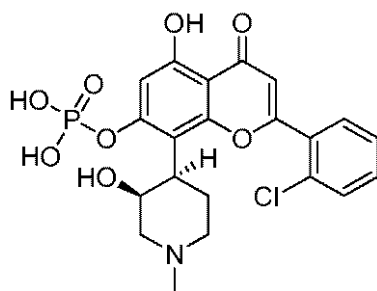


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造 (I) :

【化 3 6】



(I)

10

を有する化合物の結晶形態またはその互変異性体もしくは双性イオン形態。

【請求項 2】

形態 B を含む、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 3】

形態 B から本質的になる、請求項 1 に記載の結晶形態。

20

【請求項 4】

前記結晶形態が実質的に純粋である、請求項 1、2 または 3 に記載の結晶形態。

【請求項 5】

4.8 ± 0.2 °、10.8 ± 0.2 °、13.7 ± 0.2 °、14.9 ± 0.2 °、20.0 ± 0.2 ° および 24.6 ± 0.2 ° からなる群から選択される 2 θ 角に少なくとも 3 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 6】

4.8 ± 0.2 °、10.8 ± 0.2 °、13.7 ± 0.2 °、14.9 ± 0.2 °、20.0 ± 0.2 ° および 24.6 ± 0.2 ° からなる群から選択される 2 θ 角に少なくとも 4 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 5 に記載の結晶形態。

30

【請求項 7】

4.8 ± 0.2 °、10.8 ± 0.2 °、13.7 ± 0.2 °、14.9 ± 0.2 °、20.0 ± 0.2 ° および 24.6 ± 0.2 ° からなる群から選択される 2 θ 角に少なくとも 5 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 6 に記載の結晶形態。

【請求項 8】

以下の 2 θ 角：10.8 ± 0.2 °、14.9 ± 0.2 ° および 20.0 ± 0.2 ° にピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 9】

以下の 2 θ 角：4.8 ± 0.2 °、10.8 ± 0.2 °、14.9 ± 0.2 ° および 20.0 ± 0.2 ° にピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 8 に記載の結晶形態。

40

【請求項 10】

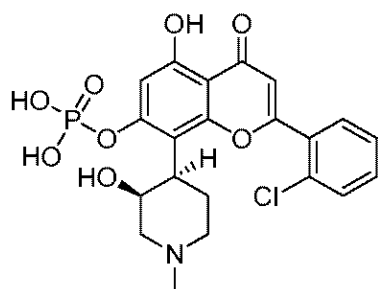
以下の 2 θ 角：4.8 ± 0.2 °、10.8 ± 0.2 °、13.7 ± 0.2 °、14.9 ± 0.2 ° および 20.0 ± 0.2 ° にピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 9 に記載の結晶形態。

【請求項 11】

図 1 に図示される X 線粉末回折パターンに実質的に一致する X 線粉末回折パターンを有する、以下の構造 (I) :

50

【化 3 7】



(I)

10

を有する化合物の結晶形態またはその互変異性体もしくは双性イオン形態。

【請求項 1 2】

約 264℃に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムを特徴とする、請求項 1～11のいずれか一項に記載の結晶形態。

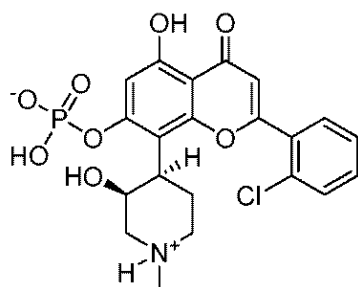
【請求項 1 3】

図 8 に図示される示差走査熱量測定サーモグラムと実質的に一致する示差走査熱量測定サーモグラムを特徴とする、請求項 1～12のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 4】

前記結晶形態が、構造 (II) :

【化 3 8】



(II)

30

を有する化合物の結晶形態である、請求項 1～13のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 5】

請求項 1～14のいずれか一項に記載の結晶形態と薬学的に許容され得る担体または賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 1 6】

経口投与用に製剤化された、請求項 15に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 7】

カプセルの形態の、請求項 15または16に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 8】

錠剤の形態の、請求項 15または16に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 1 9】

1またはそれより多くのさらなる治療剤をさらに含む、請求項 15～18のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 0】

急速放出製剤の形態で提供される、請求項 15～19のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 1】

薬学的に許容され得る担体または賦形剤が無水ラクトースまたはトウモロコシデンプンである、請求項 15～20のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

50

【請求項 22】

流動促進剤をさらに含む、請求項 15～21 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記流動促進剤がコロイド状二酸化ケイ素である、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

滑沢剤をさらに含む、請求項 15～23 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 24 に記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

崩壊剤をさらに含む、請求項 15～25 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 27】

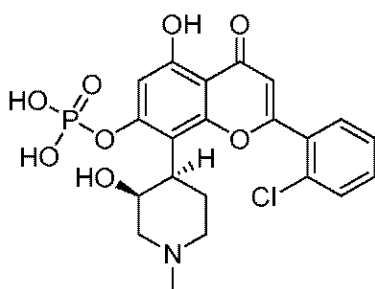
前記崩壊剤が、部分的にアルファ化されたデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルメロースカルシウムである、請求項 26 に記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

薬学的組成物であって、

約 0.5 重量パーセント～約 11.25 重量パーセントの、以下の構造 (I)：

【化 39】



20

(I)

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態と；

約 8.5 重量パーセント～約 99.5 重量パーセントの薬学的に許容され得る担体または賦形剤と；

30

を含む、薬学的組成物。

【請求項 29】

約 0.5 重量パーセント～約 1 重量パーセントの、構造 (I) を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を含む、請求項 28 に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

約 1 mg の、構造 (I) を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を含む、請求項 29 に記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

約 10.5 重量パーセント～約 11.25 重量パーセントの、構造 (I) を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を含む、請求項 28 に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 32】

約 16 mg の、構造 (I) を有する化合物、またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を含む、請求項 31 に記載の薬学的組成物。

【請求項 33】

約 9.5 重量パーセント～約 99.5 重量パーセントの薬学的に許容され得る担体または賦形剤を含む、請求項 28～30 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 34】

約 8.5 重量パーセント～約 90 重量パーセントの薬学的に許容され得る担体または賦形剤

50

を含む、請求項 28～32 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 35】

薬学的に許容され得る担体または賦形剤が無水ラクトースまたはトウモロコシデンプンである、請求項 28～34 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

流動促進剤をさらに含む、請求項 28～35 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 37】

約 1 重量パーセントの前記流動促進剤を含む、請求項 36 に記載の薬学的組成物。

【請求項 38】

前記流動促進剤がコロイド状二酸化ケイ素である、請求項 36 または 37 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 39】

滑沢剤をさらに含む、請求項 28～38 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 40】

約 1 % の前記滑沢剤を含む、請求項 39 に記載の薬学的組成物。

【請求項 41】

前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 40 に記載の薬学的組成物。

【請求項 42】

崩壊剤をさらに含む、請求項 28～41 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 43】

前記崩壊剤が、部分的にアルファ化されたデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルメロースカルシウムである、請求項 42 に記載の薬学的組成物。

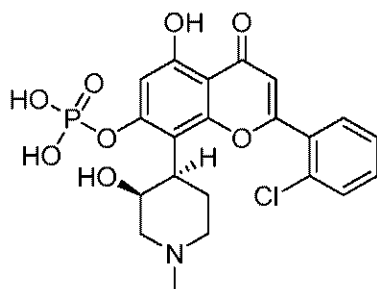
20

【請求項 44】

薬学的組成物であって、

約 0.6 重量パーセントの、以下の構造 (I) :

【化 40】



30

(I)

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態と；

約 97.4 重量パーセントの無水ラクトースと；

40

約 1 重量パーセントのコロイド状二酸化ケイ素と；

約 1 重量パーセントのステアリン酸マグネシウムと

を含む、薬学的組成物。

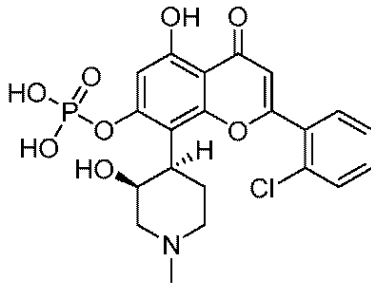
【請求項 45】

薬学的組成物であって、

約 11 重量パーセントの、以下の構造 (I) :

50

【化 4 1】



(I)

10

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態と；

約 8 7 重量パーセントの無水ラクトースと；

約 1 重量パーセントのコロイド状二酸化ケイ素と；

約 1 重量パーセントのステアリン酸マグネシウムとを含む、薬学的組成物。

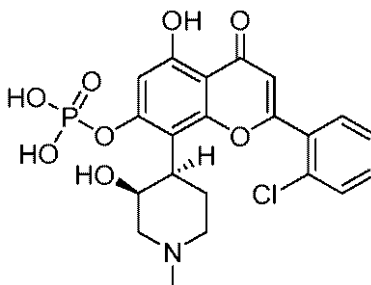
【請求項 4 6】

薬学的組成物であって、

約 0 . 6 重量パーセントの、以下の構造 (I) ；

20

【化 4 2】



(I)

30

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態と；

約 9 8 重量パーセント～約 9 9 . 5 重量パーセントのトウモロコシデンプンと

を含む、薬学的組成物。

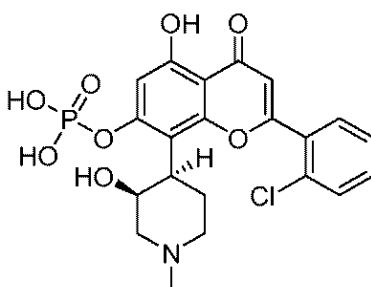
【請求項 4 7】

薬学的組成物であって、

約 1 1 重量パーセントの、以下の構造 (I) ；

40

【化 4 3】



(I)

50

を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態と；

約 8 重量パーセントのトウモロコシデンブンを
含む、薬学的組成物。

【請求項 4 8】

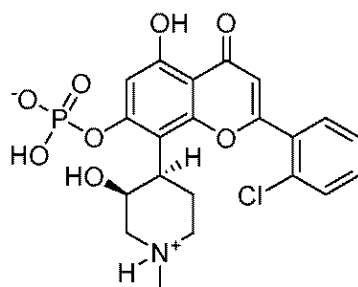
約 1 重量パーセントのステアリン酸マグネシウムをさらに含む、請求項 4 6 または 4 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 9】

構造 (I) を有する前記化合物の双性イオン形態、以下の構造 (II)：

【化 4 4】

10



(II)

20

を有する双性イオン形態を含む、請求項 2 8 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 0】

形態 B を含む、請求項 4 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 1】

請求項 1 5 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を含む単位用量形態。

【請求項 5 2】

サイクリン依存性キナーゼ (CDK) の過剰発現に関連する疾患を処置することを必要とする哺乳動物においてサイクリン依存性キナーゼ (CDK) の過剰発現に関連する疾患を処置するための方法であって、治療有効量の請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 1 5 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の薬学的組成物または請求項 5 1 に記載の単位用量形態を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

30

【請求項 5 3】

前記疾患ががんである、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記がんが血液がんである、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記血液がんが、急性骨髄性白血病 (AML)、濾胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、多発性骨髄腫 (MM) および非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項 5 4 に記載の方法。

40

【請求項 5 6】

前記血液がんが骨髄異形成症候群 (MDS) である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記がんが固形腫瘍を含む、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記がんが膀胱がんである、請求項 5 3 または 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記がんが肺がんである、請求項 5 3 または 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

50

前記がんが肝臓がんである、請求項 5 3 または 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記がんが前立腺がんである、請求項 5 3 または 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記がんが肉腫である、請求項 5 3 または 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記がんが腎細胞癌である、請求項 5 3 または 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記がんが c - M y c 変化型である、請求項 5 3 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記がんがリンパ腫である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記リンパ腫がバーキットリンパ腫である、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記リンパ腫が B 細胞リンパ腫または T 細胞リンパ腫である、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記がんが、子宮頸がん、結腸がん、卵巣がん、乳がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、胃がんまたは子宮がんである、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記がんが原発性がんである、請求項 5 3 ～ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記がんが転移性がんである、請求項 5 3 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

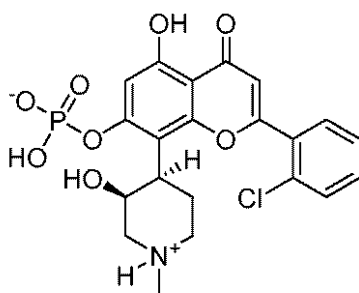
【請求項 7 1】

前記結晶形態、前記薬学的組成物または前記単位用量形態が経口投与される、請求項 5 2 ～ 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

以下の構造 (I I) :

【化 4 5】



(II)

を有する化合物の結晶形態 B を調製するための方法であって、前記方法が、
以下の構造 (I) :

10

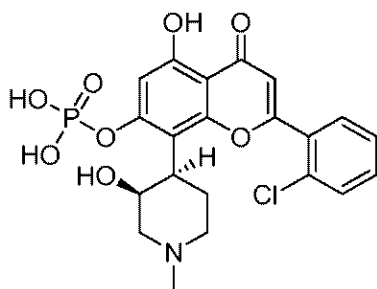
20

30

40

50

【化 4 6】



(I)

10

を有する非晶質化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を溶媒中で酸と接触させ、それにより、構造（II）を有する化合物の結晶形態 B を調製することを含む、方法。

【請求項 7 3】

前記酸が、約 5 未満である少なくとも 1 つの pK_a 値を有する、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記酸が、約 1 より大きい pK_a 値を有する、請求項 7 2 または 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記酸が有機酸である、請求項 7 2、7 3 または 7 4 に記載の方法。

20

【請求項 7 6】

前記酸が、マレイン酸、酢酸、クエン酸またはプロピオン酸から選択される、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記酸がマレイン酸である、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記溶媒が、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ブタノール、メチルエチルケトン、アセトン、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルもしくは水または前述のいずれかの組み合わせである、請求項 7 2～7 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7 9】

前記溶媒が有機溶媒である、請求項 7 2～7 8 のいずれか一項に記載の方法。

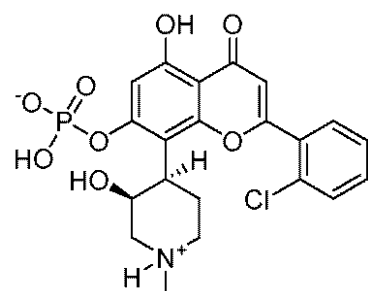
【請求項 8 0】

前記溶媒がテトラヒドロフランを含む、請求項 7 2～7 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 1】

以下の構造（II）：

【化 4 7】



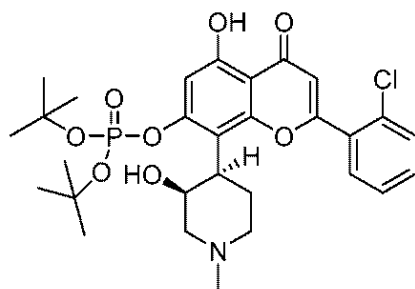
(II)

40

を有する化合物の結晶形態 B を調製するための方法であって、前記方法が、以下の構造（V）：

50

【化 4 8】



(V)

10

を有する化合物またはその互変異性体、塩もしくは双性イオン形態を溶媒中で酸と接触させ、それにより、構造 (I I) を有する化合物の結晶形態 B を調製することを含む、方法。

【請求項 8 2】

前記酸が、約 5 未満である少なくとも 1 つの pK_a 値を有する、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記酸が、約 1 より大きい pK_a 値を有する、請求項 8 1 または 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記酸が有機酸である、請求項 8 1、8 2 または 8 3 に記載の方法。

20

【請求項 8 5】

前記酸がマレイン酸である、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記溶媒が、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ブタノール、メチルエチルケトン、アセトン、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチルもしくは水または前述のいずれかの組み合わせである、請求項 8 1～8 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記溶媒が有機溶媒である、請求項 8 1～8 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記溶媒がメタノールとアセトンの混合物である、請求項 8 1～8 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8 9】

酸対構造 (V) を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態のモル比が約 0.4 : 1～約 1.1 : 1 である、請求項 8 1～8 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 0】

酸対構造 (V) を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態のモル比が約 0.5 : 1 である、請求項 8 9 に記載の方法。

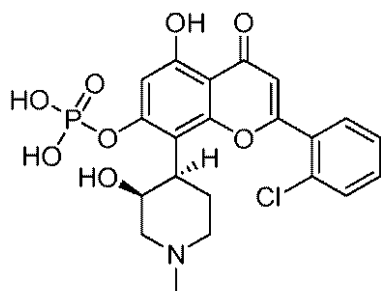
【請求項 9 1】

以下の構造 (I) :

40

50

【化 4 9】



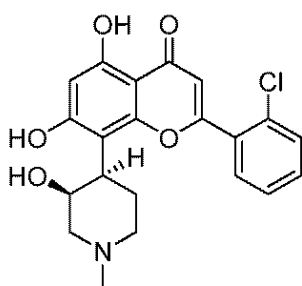
(I)

10

を有する化合物またはその塩、互変異性体もしくは双性イオン形態を調製するための方法であって、前記方法が、

(a) 以下の構造 (I V) :

【化 5 0】

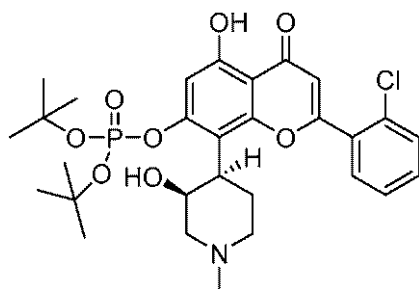


(IV)

20

を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、アミン塩基の存在下でジ-tert-ブチルハロホスホナートと接触させ、それにより、以下の構造 (V) :

【化 5 1】



(V)

30

を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を形成させることと ;

(b) 構造 (V) を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を酸と接触させ、それにより、構造 (I) を有する化合物またはその塩、互変異性体もしくは双性イオン形態を調製することと ;

を含む、方法。

40

【請求項 9 2】

前記アミン塩基が有機アミン塩基である、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記有機アミン塩基がジイソプロピルエチルアミンである、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記ジ-tert-ブチルハロホスホナートを調製するために、ジ-tert-ブチルハロホスホナートを四ハロゲン化炭素と接触させることをさらに含む、請求項 9 1、9 2 または

50

９３に記載の方法。

【請求項９５】

前記ジ-tert-ブチルハロホスホナートが、ジ-tert-ブチルホスホナートを四ハロゲン化炭素と接触させることによって、構造（ⅠⅤ）を有する化合物を用いてインサイチュで調製される、請求項９４に記載の方法。

【請求項９６】

前記酸が、塩酸もしくは酢酸またはこれらの組み合わせである、請求項９１～９５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９７】

工程（ｂ）で形成される前記化合物が、構造（Ⅰ）を有する化合物の塩である、請求項９１～９６のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項９８】

工程（ｂ）で形成された構造（Ⅰ）を有する化合物の前記塩を塩基と接触させ、それによって構造（Ⅰ）を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を形成することをさらに含む、請求項９７に記載の方法。

【請求項９９】

前記塩基が重炭酸アンモニウムである、請求項９８に記載の方法。

【請求項１００】

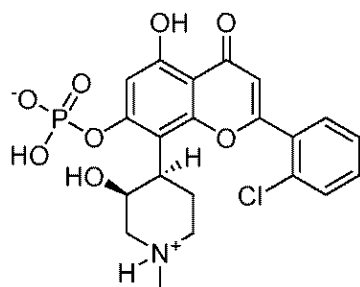
前記酸がマレイン酸である、請求項９１～９５のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項１０１】

工程（ｂ）で形成された前記化合物が、構造（ⅠⅠ）：

【化５２】



(II)

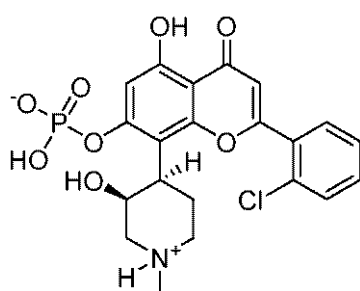
30

を有する化合物である、請求項９１～１００のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０２】

以下の構造（ⅠⅠ）：

【化５３】



(II)

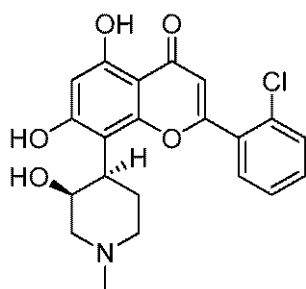
40

を有する化合物の結晶形態Ｂを調製するための方法であって、前記方法が、

（ａ）以下の構造（ⅠⅤ）：

50

【化 5 4】

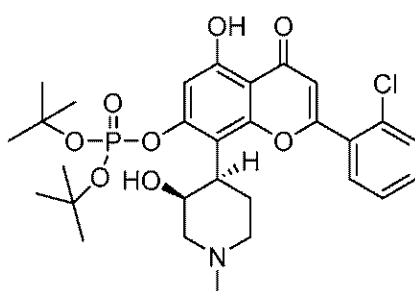


(IV)

10

を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、アミン塩基の存在下でジ-tert-ブチルハロホスホナートと接触させ、それにより、以下の構造 (V) :

【化 5 5】



(V)

20

を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を形成させることと ;

(b) 構造 (V) を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、有機溶媒中で約 5 未満である少なくとも 1 つの pK_a 値と約 1 より大きい pK_a 値とを有する酸と、有機溶媒中で接触させ、それにより、構造 (II) を有する化合物の結晶形態 B を調製することと

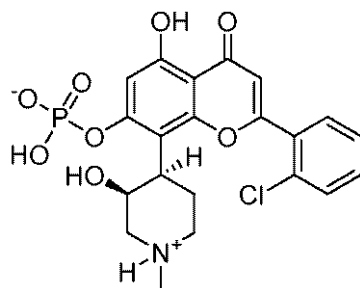
を含む、方法。

30

【請求項 103】

以下の構造 (II) :

【化 5 6】



(II)

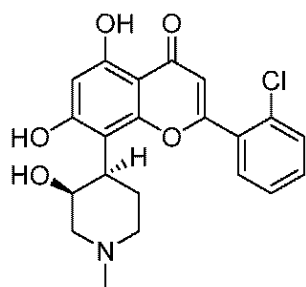
40

を有する化合物の結晶形態 B を調製するための方法であって、前記方法が、

(a) 以下の構造 (IV) :

50

【化 5 7】

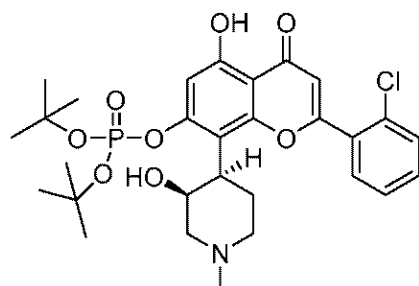


(IV)

10

を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、アミン塩基の存在下でジ-tert-ブチルハロホスホナートと接触させ、これにより、以下の構造 (V) :

【化 5 8】



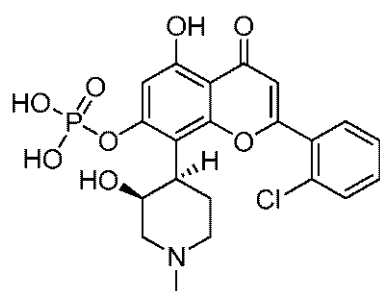
(V)

20

を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を形成させることと ;

(b) 構造 (V) を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、約 1 未満の pK_a 値を有する酸と接触させ、それにより、以下の構造 (I) :

【化 5 9】



(I)

30

を有する化合物の塩を形成させることと ;

(c) 構造 (I) を有する化合物の前記塩を塩基と接触させ、それにより、構造 (I) を有する非晶質化合物を形成させることと ;

40

(d) 構造 (I) を有する前記非晶質化合物を、約 5 未満である少なくとも 1 つの pK_a 値および約 1 より大きい pK_a 値を有する酸と、有機溶媒中で接触させ、それによって、構造 (II) を有する前記化合物の結晶形態 B を調製することとを含む、方法。

【請求項 104】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の結晶形態とさらなる治療剤とを含む組み合わせ。

【請求項 105】

薬学的に許容され得る担体または賦形剤をさらに含む、請求項 104 に記載の組み合わせ。

50

【請求項 106】

前記哺乳動物にさらなる治療剤を投与することをさらに含む、請求項 52～71 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2018年12月4日に出願された米国仮出願第62／775,303号の利益を主張する。上記出願の全教示は、参考として本明細書に援用される。

【背景技術】

10

【0002】

アルボシジブ（フラボピリドール）は、CDK9、1、2、4および7に対する選択性を有する強力なサイクリン依存性キナーゼ（CDK）インヒビターである。国際公開第2016／187316号に開示されている、2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-（（3S,4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル）-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル二水素ホスファートは、アルボシジブの経口的に生物利用可能なプロドラッグである。

【0003】

CDKの過剰発現と関連する疾患を処置するための薬学的組成物および方法における使用に適した2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-（（3S,4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル）-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル二水素ホスファートの結晶形態および／または多形が必要とされている。CDKの過剰発現と関連する疾患を処置するための薬学的組成物および方法において使用するための2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-（（3S,4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル）-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル二水素ホスファートの製造を可能にする、2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-（（3S,4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル）-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル二水素ホスファートを調製するための方法がさらに必要とされている。

20

【発明の概要】

30

【課題を解決するための手段】

【0004】

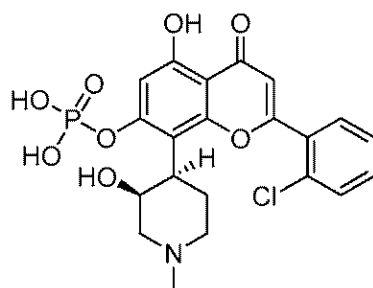
本発明の実施形態は、一般的には、治療剤または予防剤として使用するための、例えばがん（例えば、血液がん）およびその他の症状の処置のための、CDK（例えば、CDK9）インヒビターおよびその多形、ならびにこれらを含む薬学的組成物を対象とする。

【0005】

いくつかの実施形態は、構造（I）：

【化1】

40



(I)

を有する化合物の結晶形態またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供する。

【0006】

50

より具体的には、本開示の態様は、構造（Ⅰ）を有する化合物の多形、またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を対象とする。例えば、いくつかの実施形態において、多形は、下記のDスペース（Å）：

「D」スペーシングの観点で表された、 18.3 ± 0.09 、 8.1 ± 0.06 、 6.4 ± 0.08 、 5.9 ± 0.06 、 4.4 ± 0.05

を含むX線粉末回折パターンを有する。

【0007】

別の実施形態は、構造（Ⅰ）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が $a = 6.46(1) \text{ Å}$ 、 $b = 9.07(2) \text{ Å}$ 、 $c = 18.25(4) \text{ Å}$ 、 $\beta = 95.457(2)^\circ$ および $1066.11(4) \text{ Å}^3$ の体積という格子パラメータを有する単斜晶系空間群 $P2_1$ を有する結晶化形態である、構造（Ⅰ）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を与える。

10

【0008】

一実施形態は、図1に図示されているものと実質的に一致するX線粉末回折パターンを有する、構造（Ⅰ）の化合物の結晶形態またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供する。

【0009】

さらに別の実施形態は、構造（Ⅰ）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が本明細書に記載されている形態Bである、構造（Ⅰ）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供する。

20

【0010】

さらに別の実施形態は、構造（Ⅰ）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が、（a）構造（Ⅰ）の非晶質化合物を格子形成試薬と接触させることと；（b）工程（a）の生成物を約 $0.05\% \text{ v/v}$ 未満の含水量を有する溶媒で処理し、溶媒を除去し、それにより多形を形成させることとを含む方法によって形成される、構造（Ⅰ）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を与える。

【0011】

一実施形態は、構造（Ⅰ）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が、少なくとも 99.5% の当初純度と、 60% の相対湿度で約 $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ にて約12時間～最長約7日間保存された後に少なくとも 99.5% のその後の純度とを有する、構造（Ⅰ）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供する。

30

【0012】

一実施形態は、示差走査熱量測定によって決定された場合に約 $256^\circ\text{C} \sim 268^\circ\text{C}$ に吸熱ピーク値を有する構造（Ⅰ）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供する。

【0013】

構造（Ⅰ）を有する化合物（例えば、構造（Ⅰ）を有する化合物の多形または結晶形態）、またはその互変異性体もしくは双性イオン形態と薬学的に許容され得る担体または賦形剤とを含む薬学的組成物も、様々な他の実施形態において提供される。一実施形態は、約 0.5 重量パーセント～約 11.25 重量パーセントの、以下の構造（Ⅰ）を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態と；約 85 重量パーセント～約 99.5 重量パーセントの薬学的に許容され得る担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。一実施形態は、約 0.6 重量パーセントの、構造（Ⅰ）を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態と；約 97.4 重量パーセントの無水ラクトースと；約 1 重量パーセントのコロイド状二酸化ケイ素と；約 1 重量パーセントのステアリン酸マグネシウムとを含む、薬学的組成物を提供する。別の実施形態は、約 11 重量パーセントの、構造（Ⅰ）を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態と；約 87 重量パーセントの無水ラクトースと；約 1 重量パーセントのコロイド状二酸化ケイ素と；

40

50

約 1 重量パーセントのステアリン酸マグネシウムとを含む、薬学的組成物を提供する。さらに別の実施形態は、約 0.6 重量パーセントの、構造 (I) を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態と；約 98 重量パーセント～約 99.5 重量パーセントのトウモロコシデンプンとを含む薬学的組成物を提供する。別の実施形態は、約 11 重量パーセントの、構造 (I) の化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態と；約 88 重量パーセントのトウモロコシデンプンとを含む薬学的組成物を提供する。

【0014】

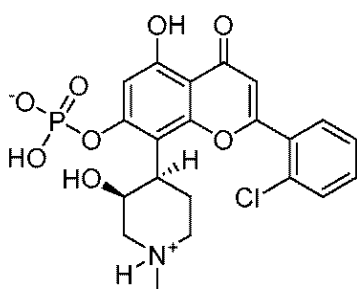
他の実施形態は、例えば、治療有効量の、構造 (I) を有する化合物の結晶形態もしくは多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を哺乳動物に投与することによって、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) の過剰発現と関連する疾患、例えばがん（例えば、血液がん）の処置を必要とする哺乳動物において、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) の過剰発現と関連する疾患、例えばがん（例えば、血液がん）を処置するための方法などの方法を提供する。

10

【0015】

他の実施形態において、本開示は、構造 (I) の化合物の多形または結晶形態を調製するための方法を提供する。一実施形態は、構造 (II)：

【化 2】



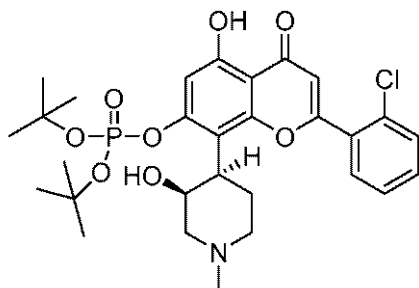
20

(II)

を有する化合物の結晶形態 B を調製するための方法であって、前記方法が、構造 (I) を有する非晶質化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を溶媒中で酸と接触させ、それにより、構造 (II) を有する化合物の結晶形態 B を調製することを含む、方法を提供する。別の実施形態は、構造 (II) を有する化合物の結晶形態 B を調製するための方法であって、前記方法が、構造 (V)：

30

【化 3】



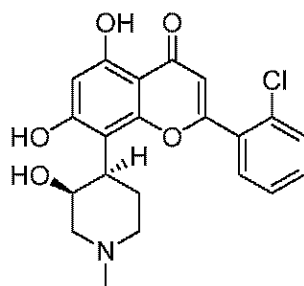
40

(V)

を有する化合物またはその互変異性体、塩もしくは双性イオン形態を溶媒中で酸と接触させ、それにより、構造 (II) を有する化合物の結晶形態 B を調製することを含む、方法を提供する。さらに別の実施形態は、構造 (II) を有する化合物の結晶形態 B を調製するための方法であって、前記方法が、以下の構造 (IV)：

50

【化 4】



(IV)

10

を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、アミン塩基の存在下でジ-tert-ブチルハロホスホナート（例えば、ジ-tert-ブチルクロロホスホナート、ジ-tert-ブチルプロモホスホナート）と接触させ、これにより、構造（V）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を形成させることと；構造（V）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、約1より大きい pK_a 値を有する酸（例えば、約5未満である少なくとも1つの pK_a 値と約1を超える pK_a 値とを有する酸）と有機溶媒中で接触させ、それにより、構造（II）を有する化合物の結晶形態Bを調製することを含む、方法を提供する。別の実施形態は、構造（II）を有する化合物の結晶形態Bを調製するための方法であって、前記方法が、構造（IV）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、アミン塩基の存在下でジ-tert-ブチルハロホスホナート（例えば、ジ-tert-ブチルクロロホスホナート、ジ-tert-ブチルプロモホスホナート）と接触させ、これにより、構造（V）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を形成させることと；構造（V）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、約1未満の pK_a 値を有する酸と接触させ、それにより、構造（I）を有する化合物の塩を形成させることと；構造（I）を有する化合物の前記塩を塩基と接触させ、それにより、構造（I）を有する非晶質化合物を形成させることと；構造（I）を有する化合物の非晶質形態を、約1より大きな pK_a 値を有する酸（例えば、約5未満である少なくとも1つの pK_a 値と約1より大きい pK_a 値とを有する酸）と、有機溶媒中で接触させ、それによって、構造（II）を有する前記化合物の結晶形態Bを調製することを含む、方法である。

20

30

【0016】

本開示は、構造（I）を有する化合物またはその塩、互変異性体もしくは双性イオン形態を調製するための方法も提供する。この方法は、構造（IV）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、アミン塩基の存在下で、ジ-tert-ブチルハロホスホナート（例えば、ジ-tert-ブチルクロロホスホナート、ジ-tert-ブチルプロモホスホナート）と接触させ、それにより、構造（V）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を形成させることと、構造（V）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を酸と接触させ、それにより、構造（I）を有する化合物またはその塩、互変異性体もしくは双性イオン形態を調製することを含む。

40

【0017】

本開示のこれらおよび他の態様は、以下の詳細な説明を参照すると明らかになる。

【0018】

図面の簡単な説明

図面では、同一の参照番号は類似の要素を示す。図中の要素のサイズおよび相対的位置は、必ずしも原寸に比例して描写しておらず、これらの要素のうちのいくつかは、図面の視認性を改善するために拡大し、配置している。さらに、描写した要素の特定の形状は、特定の要素の実際の形状に関する任意の情報を伝達することを意図しておらず、専ら図面の認識を容易にするために選択している。

【図面の簡単な説明】

50

【0019】

【図1】図1は、多形形態Bに対するXRPD分析から得られたX線ディフラクトグラムを示す。

【0020】

【図2】図2は、構造(I)の非晶質形態(すなわち、形態A)に対するTG-FTIRサーモグラムおよびDSCスペクトルの形態の安定性プロファイルを示す。

【0021】

【図3】図3は、格子形成試薬の比較、および多形形態Bに対するXRPDによって決定されたディフラクトグラムパターンの類似性を示す。

【0022】

【図4】図4は、多形形態Bに対して得られた単結晶構造のOak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (ORTEP) 図を示す。

【0023】

【図5】図5は、多形形態Cの3つの試料のXRPD分析からのディフラクトグラムを示す。

【0024】

【図6】図6A～6Bは、乾燥前(図6A)および乾燥後(図6B)の多形形態CのTG-FTIRサーモグラムを示す。

【0025】

【図7】図7は、形態A(非晶質)、形態B(多形)および形態Cに対して得られた¹H NMRスペクトルの比較を示す。

【0026】

【図8】図8は、多形形態Bに対して温度の関数としてプロットされた熱流の示差走査熱量測定出力を示す。

【0027】

【図9A】図9Aは、放出された薬物の百分率対時間のグラフであり、実施例13に記載されている賦形剤適合性研究においてAPIおよび充填剤の様々な製剤から放出されたAPIの量を示す。

【0028】

【図9B】図9Bは、放出された薬物の百分率対時間のグラフであり、実施例13に記載されている賦形剤適合性研究においてAPIおよび滑沢剤の様々な製剤から放出されたAPIの量を示す。

【0029】

【図9C】図9Cは、放出された薬物の百分率対時間のグラフであり、実施例13に記載されている賦形剤適合性研究においてAPIおよび崩壊剤の様々な製剤から放出されたAPIの量を示す。

【0030】

【図9D】図9Dは、放出された薬物の百分率対時間のグラフであり、実施例13に記載されている賦形剤適合性研究においてAPIおよび流動促進剤/他の賦形剤の様々な製剤から放出されたAPIの量を示す。

【0031】

【図10A】図10Aは、溶解(%)対時間のグラフであり、5℃で保存された実施例14の製剤番号401-01から放出された構造(I)の化合物の量を示す。

【0032】

【図10B】図10Bは、溶解(%)対時間のグラフであり、25℃および60%相対湿度(RH)で保存された実施例14の製剤番号401-01から放出された構造(I)の化合物の量を示す。

【0033】

【図10C】図10Cは、溶解(%)対時間のグラフであり、40℃および75% RHで保存された実施例14の製剤番号401-01から放出された構造(I)の化合物の量

10

20

30

40

50

を示す。

【0034】

【図10D】図10Dは、溶解（％）対時間のグラフであり、5℃で保存された実施例14の製剤番号401-02から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

【0035】

【図10E】図10Eは、溶解（％）対時間のグラフであり、25℃および60％RHで保存された実施例14の製剤番号401-02から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

【0036】

【図10F】図10Fは、溶解（％）対時間のグラフであり、40℃および75％RHで保存された実施例14の製剤番号401-02から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

10

【0037】

【図10G】図10Gは、溶解（％）対時間のグラフであり、5℃で保存された実施例14の製剤番号401-03から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

【0038】

【図10H】図10Hは、溶解（％）対時間のグラフであり、25℃および60％RHで保存された実施例14の製剤番号401-03から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

【0039】

【図10I】図10Iは、溶解（％）対時間のグラフであり、40℃および75％RHで保存された実施例14の製剤番号401-03から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

20

【0040】

【図10J】図10Jは、溶解（％）対時間のグラフであり、5℃で保存された実施例14の製剤番号401-04から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

【0041】

【図10K】図10Kは、溶解（％）対時間のグラフであり、25℃および60％RHで保存された実施例14の製剤番号401-04から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

30

【0042】

【図10L】図10Lは、溶解（％）対時間のグラフであり、40℃および75％RHで保存された実施例14の製剤番号401-04から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

【0043】

【図10M】図10Mは、溶解（％）対時間のグラフであり、5℃で保存された実施例14の製剤番号401-05から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

【0044】

【図10N】図10Nは、溶解（％）対時間のグラフであり、25℃および60％RHで保存された実施例14の製剤番号401-05から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

40

【0045】

【図10O】図10Oは、溶解（％）対時間のグラフであり、40℃および75％RHで保存された実施例14の製剤番号401-05から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

【0046】

【図10P】図10Pは、溶解（％）対時間のグラフであり、5℃で保存された実施例14の製剤番号401-06から放出された構造（I）の化合物の量を示す。

【0047】

【図10Q】図10Qは、溶解（％）対時間のグラフであり、25℃および60％RH

50

で保存された実施例 14 の製剤番号 401-06 から放出された構造 (I) の化合物の量を示す。

【0048】

【図 10R】図 10R は、溶解 (%) 対時間のグラフであり、40℃および 75% RH で保存された実施例 14 の製剤番号 401-06 から放出された構造 (I) の化合物の量を示す。

【0049】

【図 10S】図 10S は、溶解 (%) 対時間のグラフであり、5℃で保存された実施例 14 の製剤番号 401-08 から放出された構造 (I) の化合物の量を示す。

【0050】

【図 10T】図 10T は、溶解 (%) 対時間のグラフであり、25℃および 60% RH で保存された実施例 14 の製剤番号 401-08 から放出された構造 (I) の化合物の量を示す。

【0051】

【図 10U】図 10U は、溶解 (%) 対時間のグラフであり、40℃および 75% RH で保存された実施例 14 の製剤番号 401-08 から放出された構造 (I) の化合物の量を示す。

【0052】

【図 10V】図 10V は、溶解 (%) 対時間のグラフであり、5℃で保存された実施例 14 の製剤番号 401-09 から放出された構造 (I) の化合物の量を示す。

【0053】

【図 10W】図 10W は、溶解 (%) 対時間のグラフであり、25℃および 60% RH で保存された実施例 14 の製剤番号 401-09 から放出された構造 (I) の化合物の量を示す。

【0054】

【図 10X】図 10X は、溶解 (%) 対時間のグラフであり、40℃および 75% RH で保存された実施例 14 の製剤番号 401-09 から放出された構造 (I) の化合物の量を示す。

【0055】

【図 11A】図 11A は、血漿アルボシジブ濃度 (ng/mL) 対時間のグラフであり、製剤番号 401-01 を含有する 1mg 強度のカプセルを毎日経口で 1 日 1 回投薬した後の、1 日目でのコホート 1 中の患者の血漿中のアルボシジブの濃度を示す。

【0056】

【図 11B】図 11B は、血漿アルボシジブ濃度 (ng/mL) 対時間のグラフであり、製剤番号 401-01 を含有する 1mg 強度のカプセルを毎日経口で 1 日 1 回投薬した後の、14 日目でのコホート 1 中の患者の血漿中のアルボシジブの濃度を示す。

【0057】

【図 11C】図 11C は、血漿アルボシジブ濃度 (ng/mL) 対時間のグラフであり、製剤番号 401-01 を含有する 1mg 強度のカプセルを毎日経口で 1 日 2 回投薬した後の、1 日目でのコホート 2 中の患者の血漿中のアルボシジブの濃度を示す。

【0058】

【図 11D】図 11D は、血漿アルボシジブ濃度 (ng/mL) 対時間のグラフであり、製剤番号 401-01 を含有する 1mg 強度のカプセルを毎日経口で 1 日 2 回投薬した後の、14 日目でのコホート 2 中の患者の血漿中のアルボシジブの濃度を示す。

【0059】

【図 11E】図 11E は、血漿アルボシジブ濃度 (ng/mL) 対時間のグラフであり、製剤番号 401-01 を含有する 1mg 強度のカプセルを毎日経口で 1 日 2 回投薬した後の、1 日目でのコホート 5 中の患者の血漿中のアルボシジブの濃度を示す。

【0060】

【図 11F】図 11F は、血漿アルボシジブ濃度 (ng/mL) 対時間のグラフであり、

10

20

30

40

50

製剤番号 401-01 を含有する 1 mg 強度のカプセルを毎日経口で 1 日 2 回投薬した後の、14 日目でのコホート 5 中の患者の血漿中のアルボシジブの濃度を示す。

【0061】

【図 11G】図 11G は、アルボシジブ (ng/mL) 対コホートのグラフであり、製剤番号 401-01 を含有する 1 mg 強度のカプセルを毎日 1 日 1 回経口投薬した後の、1 日目および 14 日目でのアルボシジブの平均 C_{max} を示す。

【0062】

【図 11H】図 11H は、アルボシジブ (ng*時間/mL) 対コホートのグラフであり、製剤番号 401-01 を含有する 1 mg 強度のカプセルを毎日 1 日 2 回経口投与した後の、1 日目 (AUC₀₋₈) および 14 日目 (AUC₀₋₈ および AUC₀₋₂₄) でのアルボシジブの曲線下面積 (AUC) を示す。

【0063】

【図 11I】図 11I は、アルボシジブの平均濃度 (nM) 対時間のグラフであり、24 時間にわたるコホート 5 患者の血漿中のアルボシジブの平均濃度を示す。

【0064】

【図 12】図 12 は、グラフであり、コホート 5 を通じた実施例 15 に記載されている研究で完了したサイクルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0065】

詳細な説明

以下の説明において、本開示の種々の実施形態の十分な理解をもたらすために特定の具体的な詳細な説明を示す。しかしながら、当業者には、本開示がこれらの詳細な説明なしに実施され得ることが理解される。

【0066】

文脈からそうでないことが必要とされない限り、本明細書および特許請求の範囲全体を通して、文言「含む (comprise)」およびその語尾変化形、例えば、「含む (comprises)」および「含んでいる (comprising)」は、非限定で包含的な意味（すなわち、「含むが、それらに限定されない (including, but not limited to)」）と解釈されたい。

【0067】

本明細書全体を通して、「一実施形態 (one embodiment)」または「一実施形態 (an embodiment)」に対する言及は、該実施形態に関して記載した特定の特性、構造または特徴が本発明の少なくとも一つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体における種々の箇所での語句「一実施形態において (in one embodiment)」または「一実施形態において (in an embodiment)」の出現は、必ずしもすべてが同じ実施形態に言及している訳ではない。さらに、具体的な特性、構造または特徴は、1 つまたは 1 つより多くの実施形態において任意の好適な手法で組み合わせられ得る。

【0068】

別段の定義がなければ、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が明確に反対の意味を指示しなければ、複数表記を含む。

【0069】

本明細書で使用される「結晶性」は、構成部分間で固定された距離を有する原子、イオンまたは分子の反復する三次元パターンによって形成された均質な固体を指す。単位格子は、このパターン中の最も単純な反復単位である。理想的な結晶の性質は均質であるが、完全な結晶は、たとえ存在したとしてもまれにしか存在しない。本明細書で使用される場合、「結晶性」は、結晶欠陥、例えば、本明細書に記載されている結晶形態を操作する（例えば、調製する、精製する）ことによって一般的に形成される結晶欠陥を含む結晶形態を

10

20

30

40

50

包含する。当業者は、そのような欠陥の存在にもかかわらず、化合物の試料が結晶性であるかどうかを決定することができる。

【0070】

本明細書で使用される「多形」は、結晶格子中でのその分子の異なる配置によって特徴付けられる化合物の結晶形態を指す。多形は、X線粉末回折（XRPD）、示差走査熱量測定（DSC）および熱重量分析などの分析方法によって特徴付けることができる。

【0071】

本明細書に記載の結晶形態および／または多形は、実質的に純粋であり得る。本明細書で使用される場合、さらなる限定なしに使用される「実質的に純粋な」とは、示された化合物が、化合物の重量に基づいて、90重量パーセントを超える、例えば90、91、92、93、94、95、96、97、98または99重量パーセントを超える純度を有し、約100重量パーセントに等しい純度も含むことを意味する。残りの材料は、化合物の他の形態、ならびに／またはその調製から生じる反応不純物および／もしくは加工不純物（例えば、アルボシジブ）を含む。純度は、本技術分野で公知の技術を用いて、例えば、本明細書に記載されているHPLCアッセイを用いて評価することができる。「実質的に純粋な」は、「構造（I）を有する化合物の他の物理的形態、またはその互変異性体もしくは双性イオン形態に関して実質的に純粋な」または「アルボシジブに関して実質的に純粋な」のように限定されることもできる。このように限定される場合、「実質的に純粋な」とは、示された化合物が、10%未満、好ましくは5%未満、より好ましくは3%未満、最も好ましくは1重量%未満の示された不純物（例えば、化合物；アルボシジブの示された結晶形態の任意の他の物理的形態）を含有することを意味する。

10

20

【0072】

本明細書で使用される場合、「アルボシジブ」という用語は、2-（2-クロロフェニル）-5,7-ジヒドロキシ-8-[(3S,4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]クロメン-4-オン、またはその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）（例えば、2-（2-クロロフェニル）-5,7-ジヒドロキシ-8-[(3S,4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]クロメン-4-オン塩酸塩）を意味する。

【0073】

それぞれXRPDパターンまたはディフラクトグラムまたはDSCサーモグラムを示す本明細書中の1またはそれより多くの図と「実質的に一致する」XRPDパターンまたはDSCサーモグラムとは、本明細書中に記載された1またはそれより多くの図のパターンまたはディフラクトグラムまたはサーモグラムを与えた、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態の試料と同一の、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態の単結晶形態に相当すると当業者によって考えられ得るXRPDパターンまたはDSCサーモグラムである。したがって、実質的に一致するXRPDパターンまたはDSCサーモグラムは、図の1つのXRPDパターンまたはDSCサーモグラムと同一であり得、または、より可能性が高いが、図の1つまたはそれより多くと幾分異なり得る。例えば、図の1つまたはそれより多くと幾分異なるXRPDパターンは、本明細書に提示された回折パターンの線の各々を必ずしも示さないことがあり得、そして／または線の外観もしくは強度のわずかな変化もしくは線の位置のシフトを示すことがあり得る。これらの差は、典型的には、データの取得に關与する条件の差またはデータを取得するために使用される試料の純度の差から生じる。当業者は、結晶性化合物の試料のXRPDパターンまたはDSCサーモグラムと、本明細書に開示された対応するXRPDパターンまたはDSCサーモグラムとの比較によって、結晶性化合物の試料が本明細書に開示された形態と同一の形態であるか、または異なる形態であるかどうかを決定することができる。

30

40

【0074】

本明細書で提供される結晶形態は、示差走査熱量測定（DSC）および／または熱重量分析（TGA）に基づいて同定することもできる。DSCは、試料の温度を増大させるため

50

に必要とされる熱量の差が温度の関数として測定される熱分析技術である。DSCは、試料の相転移などの物理的変換を検出するために使用することができる。例えば、DSCは、試料が結晶化、溶融またはガラス転移を経る温度を検出するために使用することができる。図または実施例におけるDSC温度を除いて、本明細書で指定されたDSCに関連する任意の温度は、指定された値 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ またはそれ未満を意味することを理解されたい。例えば、ある実施形態または請求項が 264°C に吸熱ピークを指定する場合、これは $264^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ またはそれ未満、すなわち $259^{\circ}\text{C} \sim 269^{\circ}\text{C}$ の温度を意味すると理解されるべきである。好ましい実施形態において、DSCは、指定された値 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ またはそれ未満、より好ましい実施形態において $\pm 2^{\circ}\text{C}$ またはそれ未満である。

【0075】

「格子形成試薬」または「塩形成剤」は、結晶性または多形性固体の形成を促進するために別の化合物と組み合わせて使用される化学物質を指す。例えば、いくつかの実施形態において、格子形成試薬は、構造(I)の化合物の多形形態Bの形成を容易にする。格子形成試薬としては、酸、塩基、糖、ペプチドなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、格子形成試薬は酸（例えば、約5未満である、例えば約4の少なくとも1つの pK_a 値を有する酸）である。例えば、格子形成試薬は、有機酸（例えば、マレイン酸、酢酸、フマル酸、酒石酸）であり得る。いくつかの実施形態において、酸はジプロトン酸である。

10

【0076】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、以下に定義されるように、疾患処置を含む意図された用途を達成するのに十分な本明細書に記載の化合物（例えば、構造(I)の化合物の多形形態B）の量を指す。治療有効量は、意図される処置用途（インビボ）、または処置されている対象および疾患症状、例えば対象の体重および年齢、疾患症状の重症度、投与の様式などに応じて変わり得、当業者によって容易に決定され得る。本用語は、標的細胞中での特定の応答、例えば血小板接着および／または細胞遊走の低下を誘導する用量に対しても適用される。具体的な用量は、選択された具体的な化合物、従うべき投薬レジメン、他の化合物と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、投与される組織、および運搬される物理的送達系に応じて変わる。

20

【0077】

本明細書で使用される場合、「処置」または「処置する」は、治療的利益および／または予防的利益を含む疾患、障害または医学的症状に関して有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを指す。治療的利益とは、処置されている基礎障害の根絶または改善を意味する。また、治療的利益は、対象が基礎障害になお罹患していることがあり得るが、対象において改善が観察されるように、基礎障害に関連する生理学的症候の1またはそれより多くが根絶または改善されることによって達成される。特定の実施形態において、予防的利益のために、組成物は、特定の疾患を発症するリスクがある対象に、またはこの疾患の診断がなされていないことがあり得るとしても、疾患の生理学的症候の1またはそれより多くを報告する対象に投与される。

30

【0078】

「治療効果」は、本用語が本明細書で使用される場合、上記の治療的利益および／または予防的利益を包含する。予防効果は、疾患もしくは症状の出現を遅延もしくは排除すること、疾患もしくは症状の症候の発症を遅延もしくは排除すること、疾患もしくは症状の進行を遅延させ、停止させ、もしくは逆転させること、またはこれらの任意の組み合わせを含む。

40

【0079】

本明細書で使用される「同時投与」、「と組み合わせて投与される」という用語およびそれらの文法上の等価物は、本明細書に記載されている疾患、障害または症状を処置するための、ヒトを含む動物などの対象への2またはそれより多くの薬剤の投与を包含する。いくつかの実施形態において、2またはそれより多くの薬剤の投与は、薬剤および／またはそれらの代謝産物がいずれも対象中に同時に存在するような投与である。同時投与には、

50

別個の組成物での同時投与、別個の組成物での異なる時点での投与、または2もしくはそれより多くの薬剤がその中に存在する組成物での投与が含まれる。

【0080】

「抗がん剤」、「抗腫瘍剤」または「化学療法剤」は、新生物症状の処置において有用な任意の薬剤を指す。1つのクラスの抗がん剤は、化学療法剤を含む。「化学療法」は、静脈内、経口、筋肉内、腹腔内、膀胱内、皮下、経皮、頬側、もしくは吸入を含む様々な方法によって、または坐剤の形態で、がん患者に1またはそれより多くの化学療法薬および／またはその他の薬剤を投与することを意味する。

【0081】

「対象」は、動物、例えば哺乳動物、例えばヒトを指す。本明細書に記載されている方法は、ヒト治療および獣医学用途の両方において有用であり得る。いくつかの実施形態において、対象は哺乳動物であり、いくつかの実施形態において、対象はヒトである。

【0082】

「哺乳動物」は、ヒトならびに飼育動物（実験動物および家庭用ペット（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）など）と非飼育動物（野生生物など）の両方を包含する。いくつかの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0083】

「放射線療法」は、医師に知られている日常的な方法および組成物を使用して、アルファ粒子放出放射性核種（例えば、アクチニウムおよびトリウム放射性核種）、低線エネルギー付与（LET）放射線放出体（すなわち、ベータ放出体）、転換電子放出体（例えば、ストロンチウム-89およびサマリウム-153-EDTMPなどの放射線放出体、またはX線、ガンマ線および中性子を含むがこれらに限定されない高エネルギー放射線に対象を曝露することを意味する。

【0084】

「インビボ」という用語は、対象の体内で起こる事象を指す。

【0085】

本明細書に開示される本発明の実施形態は、異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられた1またはそれより多くの原子を有することによって同位体標識されている、構造（I）の化合物の結晶形態および／もしくは多形、またはそれらの互変異性体もしくは双性イオン形態（すなわち、構造（I）の化合物の結晶形態および／もしくは多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態の「同位体形態」）を包含することも意図される。開示した結晶形態および／もしくは多形、またはそれらの互変異性体もしくは双性イオン形態に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 2H 、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 13N 、 15N 、 15O 、 17O 、 18O 、 31P 、 32P 、 35S 、 18F 、 36Cl 、 123I 、および 125I が挙げられる。これらの放射性標識化合物は、例えば、作用部位または作用様式または薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性を特性評価することにより該化合物の有効性を決定するかまたは測定することを補助するのに有用であり得る。構造（I）の化合物の特定の同位体標識結晶形態および／もしくは多形、またはそれらの互変異性体もしくは双性イオン形態、例えば、放射性同位体が組み込まれたものは、薬物および／または基質の組織分布試験に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち 3H 、および炭素-14、すなわち 14C は、組み込みの容易性および容易な検出手段に鑑みると、この目的に対して特に有用である。

【0086】

より重い同位体（例えば、重水素（すなわち 2H ））での置換により、代謝安定性が大きくなることに起因する特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増大または必要投薬量の低減がもたらされ得、したがって一部の状況では好ましいことである。

【0087】

陽電子放出同位体、例えば、 11C 、 18F 、 15O および 13N での置換は、基質受容体占有を調べるための陽電子放出断層撮影（PET）試験に有用であり得る。構造（I）

10

20

30

40

50

の化合物の同位体標識結晶形態および／もしくは多形、またはそれらの互変異性体もしくは双性イオン形態は、一般的に、当業者に公知の慣用的手法によって、または先に使用した非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いる、以下に示す実施例に記載のプロセスと類似のプロセスによって調製され得る。

【0088】

本明細書では、示された式の置換基および／または変数の組み合わせは、このような寄与が安定な化合物をもたらす場合にのみ許容されることが理解される。「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離および有効な治療剤への製剤化を乗り切るのに十分に頑強である化合物を示すことを意味するものとする。

10

【0089】

「有効量」または「治療有効量」は、哺乳動物（好ましくは、ヒト）に投与されると、該哺乳動物（好ましくは、ヒト）において、以下に定義されるような、がんの処置が行われるのに十分な本開示の化合物の量を指す。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、該化合物、状態およびその重症度、投与手法、処置される哺乳動物の年齢に応じて異なるが、当業者は、自身の知識と本開示を考慮して常套的に決定され得る。

【0090】

「薬学的に許容され得る担体または賦形剤」としては、限定されないが、任意の補助剤、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素／着色剤、フレーバー向上剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張化剤（*isotonic agent*）、溶媒、または乳化剤などであって、米国食品医薬品局によってヒトまたは飼育動物における使用に対して許容され得ると承認されたものが挙げられる。

20

【0091】

「薬学的に許容され得る塩」には酸付加塩と塩基付加塩の両方が包含される。

【0092】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および特徴を保持しており、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではなく、無機酸、例えば限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、および有機酸、例えば限定されないが、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、カンフル-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などと形成される塩を指す。

30

40

【0093】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的有効性および特徴を保持しており、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではない塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することによって調製される。無機塩基から誘導される塩としては、限定されないが、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などが挙げられる。好ましい無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩である。有機塩基から誘導される塩としては、限定されないが、第一級、第二級および第三級のアミン、置換アミン（例えば、天然に存在す

50

る置換アミン)、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂の塩、例えば、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

10

【0094】

「互変異性体」は、分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトンシフトを指す。したがって、実施形態は、開示された化合物、結晶形態および多形の互変異性体を含む。

【0095】

「双性イオン形態」は、少なくとも1つの官能基が正の電荷を有し、少なくとも1つの官能基が負の電荷を有し、分子全体の正味の電荷が0である化合物の形態を指す。例えば、構造(I)を有する化合物のリン酸基($-PO_3H_2$)はアニオン型(例えば、 $-PO_3H^-$)で存在し得、構造(II)を有する化合物の窒素原子はプロトン化された(カチオン)型で存在し得る。構造(III)を有する化合物は、例えば、構造(I)を有する化合物の双性イオン形態である。実施形態は、開示される化合物、結晶形態および多形の双性イオンを含む。

20

【0096】

本明細書で使用される化学命名プロトコルおよび構造図は、ACD/Name Version 9.07ソフトウェアプログラムおよび/またはChemDraw Ultra Version 11.0.1ソフトウェア命名プログラム(CambridgeSoft)を使用した、I.U.P.A.C命名法の修正形態である。本明細書で使用される複雑な化学名の場合、置換基は、典型的には、それが結合する基の前に命名される。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル骨格を含む。以下に記載されている場合を除き、原子価をすべて満たすために十分な水素原子に結合されていると仮定されるいくつかの炭素原子上のすべての結合を除いて、すべての結合は本明細書中の化学構造図において特定されている。

30

構造(I)の化合物の結晶および多形形態

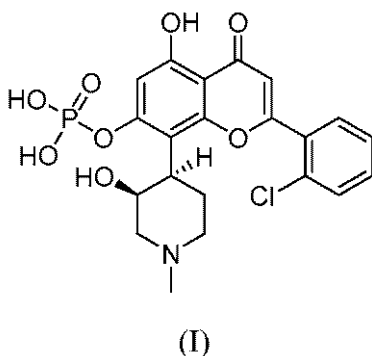
【0097】

構造(I)を有する化合物、またはその互変異性体もしくは双性イオン形態は、様々な結晶および/または多形形態で存在し得ることが見出された。

【0098】

したがって、一実施形態は、以下の構造(I)：

【化5】



40

を有する化合物の結晶形態またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供する。いくつかの実施形態において、結晶形態は形態Bを含む。いくつかの実施形態において、結

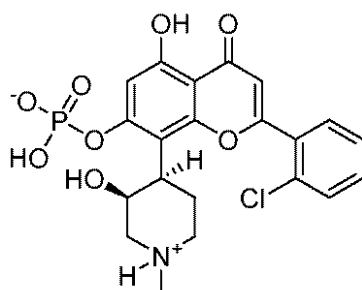
50

晶形態は形態 B から本質的になる。いくつかの実施形態において、結晶形態は形態 B になる。いくつかの実施形態において、結晶形態（例えば、形態 B）は実質的に純粋である（例えば、構造（I）を有する化合物の他の物理的形態、またはその互変異性体もしくは双性イオン形態に関して；不純物に関して；アルボシジブに関して）。いくつかの実施形態において、結晶形態は、構造（II）を有する化合物の結晶形態である。

【0099】

形態 B は、構造（II）：

【化6】



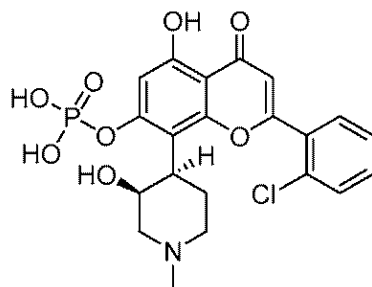
(II)

を有し、いくつかの実施形態において、 $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ および $24.6 \pm 0.2^\circ$ からなる群から選択される 2θ 角に少なくとも3つのピーク（例えば、3つのピーク、少なくとも4つのピーク、4つのピーク、少なくとも5つのピーク、5つのピーク、6つのピーク）を含むX線粉末回折（XRPD）パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、形態 B は、以下の 2θ 角： $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ および $20.0 \pm 0.2^\circ$ にピークを含むXRPDパターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、形態 B は、以下の 2θ 角： $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ および $20.0 \pm 0.2^\circ$ にピークを含むXRPDパターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、形態 B は、以下の 2θ 角： $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ および $20.0 \pm 0.2^\circ$ にピークを含むXRPDパターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、形態 B は、図1に示されるXRPDパターンと実質的に一致するXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、形態 B は、約 264°C に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムを特徴とする。いくつかの実施形態において、形態 B は、図8に示されるDSCサーモグラムと実質的に一致するDSCサーモグラムを特徴とする。

【0100】

一実施形態は、以下の構造（I）：

【化7】



(I)

を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が、下記のDスペース（Å）：

10

20

30

40

50

「D」スペーシングの観点で表された、

18.3 ± 0.09

8.1 ± 0.06

6.4 ± 0.08

5.9 ± 0.06

4.4 ± 0.05

を含むX線粉末回折パターンを有する、構造（I）を有する化合物の多形またはその互変異成体もしくは双性イオン形態を提供する。

【0101】

関連の実施形態では、多形は、下記のDスペース（Å）：

「D」スペーシングの観点で表された、

18.38 ± 0.003

8.15 ± 0.008

6.47 ± 0.002

5.95 ± 0.007

4.44 ± 0.006

を含むX線粉末回折パターンを有する。

【0102】

なお別の関連の実施形態では、多形は、下記のDスペース（Å）：

「D」スペーシングの観点で表された、

18.382

8.157

6.472

5.956

4.445

を含むX線粉末回折パターンを有する。

【0103】

一実施形態は、構造（I）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオンを提供し、多形が、

$a = 6.46(1) \text{ \AA}$ ；

$b = 9.07(2) \text{ \AA}$ ；

$c = 18.25(4) \text{ \AA}$ ；および

$\beta = 95.457(2)^\circ$ ；

ならびに1066.11(4) Å³の体積を有する単斜晶系空間群P2₁を有する結晶化形態である。

【0104】

別の実施形態は、構造（I）の化合物の多形、またはその互変異性体もしくは双性イオンであって、多形が、以下の格子パラメータ：

$a = 6.4695(1) \text{ \AA}$ ；

$b = 9.0692(2) \text{ \AA}$ ；

$c = 18.2530(4) \text{ \AA}$ ；および

$\beta = 95.457(2)^\circ$ ；

ならびに1066.11(4) Å³の体積を有する単斜晶系空間群P2₁を有する結晶化形態である、構造（I）の化合物の多形、またはその互変異性体もしくは双性イオンを提供する。

【0105】

さらに別の実施形態は、構造（I）の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、多形が、図1に示されるX線回折パターンを有する（または実質的に同様である）、構造（I）の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供する。いくつかの実施形態において、多形は、表6と実質的に同様のX線回折パターンを有する。

10

20

30

40

50

【0106】

別の関連する実施形態は、構造（I）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、多形が形態Bである、構造（I）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供する。

【0107】

一実施形態は、構造（I）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供し、前記多形が、

- a) 構造（I）の非晶質化合物を格子形成試薬と接触させることと；
 - b) 工程 a) の生成物を約 0.05 % v / v 未満の含水量を有する溶媒で処理し、前記溶媒を除去し、それにより前記多形を形成することと
- を含む方法によって形成される。

10

【0108】

いくつかのより具体的な実施形態において、格子形成試薬はマレイン酸である。いくつかの実施形態において、溶媒はエタノールまたはテトラヒドロフランである。いくつかの他の実施形態において、接触させることは、構造（I）の非晶質化合物をテトラヒドロフラン水溶液中に懸濁させることをさらに含む。

【0109】

別の実施形態は、構造（I）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、多形が、少なくとも 99.5 % の当初純度と、約 22 °C を超える温度で約 12 時間～最長約 7 日間保存された後に少なくとも 99.5 % のその後の純度とを有する、構造（I）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を与える。

20

【0110】

特定の関連する実施形態において、その後の純度は、約 22 °C を超える温度で約 7 日を超えて保存された後に少なくとも 99.5 % である。いくつかのより具体的な実施形態において、その後の純度は、約 20 °C を超える温度で約 30 日を超えて保存された後に少なくとも 99.5 % である。いくつかの実施形態において、当初純度およびその後の純度は、HPLC によって決定される。

【0111】

理論に拘束されることを望むものではないが、多形の含水量は、多形の純度および保存安定性に対して有意な影響を及ぼし得ると考えられる。すなわち、多形は、そのホスファート部分をヒドロキシル基に変換する加水分解反応を受けることができる。したがって、不純物は、加水分解された構造（I）（すなわち、アルボシジブ）の形態で存在し得る。しかしながら、多形およびその後に形成される任意の組成物の含水量を維持することにより、はるかに強固な安定性を有する活性物質（すなわち、構造（I）の多形）が提供されることが予想外に発見された。

30

【0112】

したがって、いくつかの実施形態は、構造（I）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、多形が、少なくとも 99.5 % の当初純度と、60 % の相対湿度で約 25 °C ± 2 °C を上回る温度にて約 12 時間～最長約 7 日間保存された後に少なくとも 99.5 % のその後の純度とを有する、構造（I）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供する。いくつかの実施形態において、その後の純度は、約 25 °C ± 2 °C、60 % の相対湿度で約 7 日間を超えて保存された後に、少なくとも 99.5 % である。他の実施形態において、その後の純度は、約 25 °C ± 2 °C、60 % の相対湿度で約 30 日間を超えて保存された後に、少なくとも 99.5 % である。前述の実施形態のいくつかにおいて、当初純度およびその後の純度は、HPLC によって決定される。

40

【0113】

さらに他の実施形態は、構造（I）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、多形が、示差走査熱量測定によって決定された場合に、約 256.0 °C ～ 268.0 （すなわち、262.0 °C ± 6.0）に吸熱ピーク値を有する、構造（I

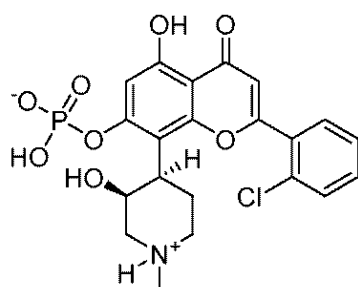
50

）の化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を提供する。いくつかの実施形態において、吸熱ピーク値は、 $256^{\circ}\text{C} \sim 268^{\circ}\text{C}$ 、 $257.0^{\circ}\text{C} \sim 266.0^{\circ}\text{C}$ または $258.0^{\circ}\text{C} \sim 265.0^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度にある。いくつかのより具体的な実施形態において、吸熱ピーク値は、約 $259.0^{\circ}\text{C} \sim 265.0^{\circ}\text{C}$ である。

【0114】

前述のいくつかの実施形態において、多形は、以下の構造（II）：

【化8】



(II)

10

【0115】

前述の実施形態のいくつかにおいて、多形は、カールフィッシャー滴定によって決定された場合に、 0.50% 未満の含水量を有する。例えば、いくつかの実施形態において、多形は、カールフィッシャー滴定によって決定された場合に、 0.45% 未満、 0.40% 未満、 0.35% 未満、 0.30% 未満、 0.25% 未満、 0.20% 未満、 0.15% 未満または 0.10% 未満の含水量を有する。

20

構造（I）を有する化合物の調製

【0116】

本明細書に記載されている化合物を調製するための過程および反応は、代替の試薬および／または反応条件を含むように標準的な技術に従って改変され得ることが当業者には理解される。例えば、格子形成試薬として酸を含む反応は、塩基、糖誘導体、ペプチドまたはその他の試薬などの別の適切な試薬を代わりに使用し得る。

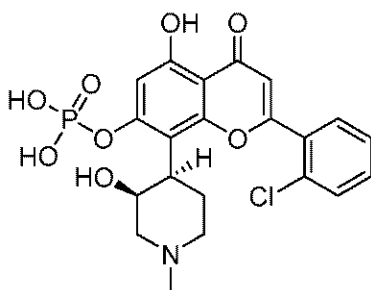
【0117】

一実施形態は、多形を調製するための方法を提供し、方法は、

30

a) 以下の構造（I）：

【化9】



(I)

40

を有する非晶質化合物を格子形成試薬と接触させることと；

b) 工程 a) の生成物を約 $0.05\% \text{ v/v}$ 未満の含水量を有する溶媒で処理し、前記溶媒を除去し、それにより前記多形を形成することとを含む。

【0118】

いくつかの実施形態において、格子形成試薬は酸である。例えば、いくつかの実施形態に

50

において、酸は有機酸である。いくつかの実施形態において、酸は、 1.0 より大きな pK_a を有する酸である。いくつかの実施形態において、酸は、ジプロトン酸である。いくつかの特定の実施形態において、酸は、マレイン酸、フマル酸、L-酒石酸、馬尿酸、ニコチン酸、酢酸、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかのより具体的な実施形態において、格子形成試薬はマレイン酸である。

【0119】

いくつかの特定の実施形態において、接触させることは、 $1:1 \pm 0.5$ の構造 (I) の非晶質化合物対マレイン酸の比 (例えば、モル比) で、格子形成試薬 (例えば、マレイン酸) を添加することを含む。より具体的な実施形態において、比 (例えばモル比) は、 $1:1 \pm 0.3$ 、 $1:1 \pm 0.2$ または $1:1 \pm 0.1$ の構造 (I) の化合物対マレイン酸である。他の実施形態において、比 (例えばモル比) は、約 $1:0.1 \sim$ 約 $1:10$ (例えば、約 $1:0.1 \sim$ 約 $1:5$) の構造 (I) の化合物対マレイン酸である。

10

【0120】

格子形成試薬は酸に限定されず、構造 (I) の化合物と混合することができ、多形形態 B を形成する任意の他の化合物であり得る。特に、いくつかの実施形態において、格子形成試薬は糖またはペプチドである。より具体的な実施形態において、格子形成試薬はD-キシロースである。他の具体的な実施形態において、格子形成試薬はアスパルテムである。

【0121】

除去工程は、残留する溶媒と格子形成試薬を除去し、固体生成物を遊離塩基として与えるために行われる。したがって、いくつかの実施形態において、除去することは、減圧 (例えば、 1 atm 未満)、空気または不活性 (inter) 気体 (例えば、 N_2) の流れ、増大された温度 (例えば、 25°C 超) またはこれらの組み合わせを含み得る。特定の実施形態において、除去することは、約 1 atm 未満の圧力および約 35°C を超える温度で行われる。いくつかのより具体的な実施形態において、圧力は、約 0.9 atm 、約 0.8 atm 、約 0.7 atm 、約 0.6 atm または約 0.5 atm 未満である。いくつかの実施形態において、温度は、約 36°C 、約 37°C 、約 38°C 、約 39°C 、約 40°C 、約 42°C または約 45°C を超える。いくつかの実施形態において、温度は、残留溶媒の沸点より高い、例えば、約 100°C である。上記の温度および圧力の値の各々は、列挙された値の $\pm 5\%$ の範囲を含む (すなわち、約 45°C は、 $45^\circ\text{C} \pm 2.25^\circ\text{C}$ を含む)。

20

30

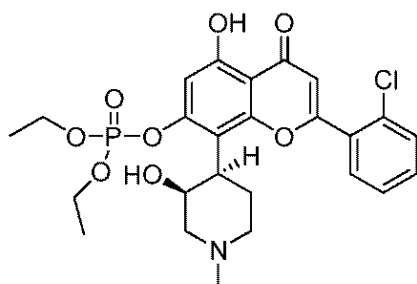
【0122】

いくつかの実施形態において、除去することは、残留溶媒および／または格子形成試薬から固体生成物を濾別することを含む。

【0123】

さらに、上に列挙した方法のいくつかの実施形態は、構造 (III) :

【化10】



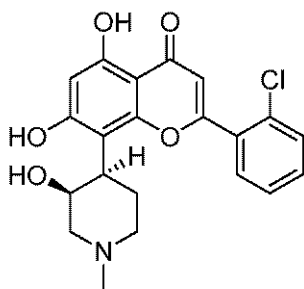
(III)

40

の化合物を調製する工程であって、以下の構造 :

50

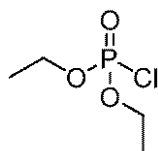
【化 1 1】



10

を有する化合物またはその塩を、塩基および以下の構造：

【化 1 2】



を有する化合物と反応させることによって構造（I I I）の化合物を調製する工程をさらに含む。

【0 1 2 4】

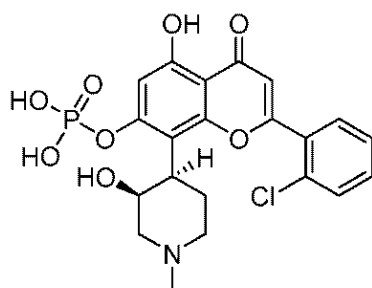
20

前述の実施形態のいくつかにおいて、塩基はアミン塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン）である。前述の実施形態のいくつかにおいて、アミン塩基は有機溶媒中に添加される。

【0 1 2 5】

いくつかの実施形態において、本方法は、構造（I）：

【化 1 3】



30

(I)

の非晶質化合物を調製する工程であって、構造（I I I）の化合物またはその塩をホスホエステル切断化合物と反応させ、塩基性溶液で処理することによって構造（I）の非晶質化合物を調製する工程をさらに含む。

40

【0 1 2 6】

いくつかの実施形態において、ホスホエステル切断化合物は、有機ケイ素（例えば、トリメチルシリルプロミド、「TMSBr」）である。いくつかの実施形態において、塩基性溶液は、アンモニウム（例えば、重炭酸アンモニウム）を含む。いくつかの実施形態において、塩基性溶液はアセトニトリルを含む。いくつかの実施形態において、塩基性溶液はアセトニトリル水溶液を含む。

【0 1 2 7】

いくつかの実施形態において、多形は、前述の実施形態中に記載されている多形である。さらに、一実施形態は、本明細書に記載されている方法のいずれかに従って調製される多形を提供する。

50

【0128】

したがって、多形変換／形成（例えば、構造（II）を有する化合物の結晶形態Bの調製）を含む本明細書に記載されている実施形態のいずれかにおいて、多形変換／形成工程は、酸性溶液（例えば、約1を超えるpHを有する；約1超～約5未満、例えば、約1～約4、約2～約5のpHを有する）から、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する非晶質化合物）またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を結晶化することを含む。いくつかの実施形態において、酸性溶液は、格子形成試薬（例えば、マレイン酸などの酸；約1より大きいpKaを有する酸；約5未満の少なくとも1つのpKaと約1より大きいpKaとを有する酸、例えば、約4未満の少なくとも1つのpKaと約1より大きいpKa、約5未満の少なくとも1つのpKaと約2より大きいpKaとを有する酸）および溶媒を含む。

10

【0129】

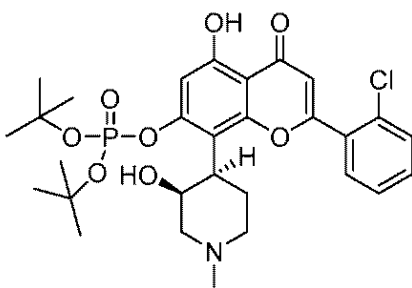
一実施形態は、構造（II）を有する化合物の結晶形態Bを調製するための方法であって、前記方法が、構造（I）を有する非晶質化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を、溶媒中で、格子形成試薬（例えば、マレイン酸などの酸；約1より大きいpKaを有する酸；約5未満の少なくとも1つのpKaと約1より大きいpKaとを有する酸、例えば、約4未満の少なくとも1つのpKaと約1より大きいpKaとを有する酸、約5未満の少なくとも1つのpKaと約2より大きいpKaとを有する酸）と接触させ、それにより、構造（II）を有する化合物の結晶形態Bを調製することを含む方法である。

20

【0130】

一実施形態は、構造（II）を有する化合物の結晶形態Bを調製するための方法であって、前記方法が、構造（V）：

【化14】



(V)

30

を有する化合物またはその互変異性体、塩もしくは双性イオン形態を溶媒中で酸と接触させ、それにより、構造（II）を有する化合物の結晶形態Bを調製することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、酸対構造（V）を有する化合物またはその互変異性体、塩もしくは双性イオン形態のモル比は、約0.1：1～約10：1（例えば、約0.1：1～約5：1；約0.4：1～約1.1：1；約0.5：1）である。

【0131】

一実施形態において、格子形成試薬は酸である。いくつかの実施形態において、結晶形態Bを調製するための酸は、約5未満（例えば、約4未満）である少なくとも1つのpKa値および／または約1より大きい（例えば、約2より大きい）pKa値を有する。

40

【0132】

結晶形態Bを調製するためのいくつかの実施形態において、酸は有機酸である。本明細書で使用される場合、「有機酸」は、酸性特性を有する有機化合物である。典型的には、有機酸は、少なくとも1つのカルボキシル基（-COOH）を含有する。有機酸には、マレイン酸、酢酸、クエン酸およびプロピオン酸が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、有機酸はマレイン酸である。

【0133】

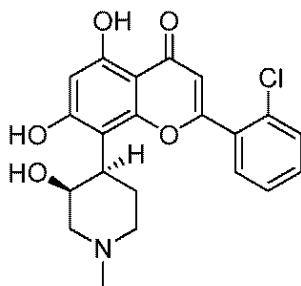
50

本明細書で使用される場合、「溶媒」は、化合物がその中で操作されている（例えば、結晶化）化学反応またはその他の手順のための媒体としての役割を果たす液体を指す。典型的には、本明細書に開示される方法における溶媒は、有機溶媒もしくは水、またはこれらの組み合わせである。有機溶媒の例としては、極性、プロトン性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、ブタノールなどのアルコール）、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン）または非極性溶媒（例えば、ジエチルエーテル）が挙げられる。いくつかの実施形態において、溶媒はテトラヒドロフランを含む。いくつかの実施形態において、溶媒はメタノールとアセトンの混合物である。

【0134】

構造（I）を有する化合物またはその塩、互変異性体もしくは双性イオン形態（例えば、構造（II）を有する化合物）を調製するための方法も提供される。この方法は、以下の構造（IV）：

【化15】



(IV)

を有する化合物またはその互変異成体もしくは塩を、アミン塩基の存在下で、ジ-tert-ブチルハロホスホナート（例えば、ジ-tert-ブチルクロロホスホナート、ジ-tert-ブチルプロモホスホナート）と接触させ、それにより、構造（V）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を形成させることと、構造（V）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を酸（例えば、マレイン酸）と接触させ、それにより、構造（I）を有する化合物またはその塩、互変異性体もしくは双性イオン形態を調製することを含む。いくつかの実施形態において、この方法は、ジ-tert-ブチルハロホスホナート（例えば、それぞれ、ジ-tert-ブチルクロロホスホナート、ジ-tert-ブチルプロモホスホナート）を調製するために、ジ-tert-ブチルホスホナートを四ハロゲン化炭素（例えば、四塩化炭素、四臭化炭素）と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態において、ジ-tert-ブチルハロホスホナートは、ジ-tert-ブチルホスホナートを四ハロゲン化炭素（例えば、四塩化炭素、四臭化炭素）と接触させることによって、構造（IV）を有する化合物またはその塩を用いてインサイチュで調製される。いくつかの実施形態において、酸は、塩酸もしくは酢酸またはこれらの組み合わせである。

【0135】

本明細書で使用される「アミン塩基」は、孤立電子対を有する窒素原子を含有する化合物を指す。「アミン塩基」は、第一級、第二級および第三級アミン塩基ならびにアンモニアを含む。典型的には、アミン塩基は有機アミン塩基である。有機アミン塩基の例としては、ジイソプロピルエチルアミン、tert-ブチルアミンおよびトリエチルアミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0136】

構造（I）を有する化合物のホスファート基（ $-PO_2OH$ ）のおよその pK_a 未満の pK_a を有する酸（例えば、塩酸）が本明細書に記載されている方法において使用されるときに、構造（I）を有する化合物の塩（例えば、塩酸塩）が得られることが理解される。したがって、いくつかの実施形態において、構造（V）を有する化合物またはその互変異

性体もしくは塩を酸と接触させることによって形成される化合物は、構造（Ⅰ）を有する化合物の塩である。このような場合、いくつかの実施形態において、本方法は、構造（Ⅰ）を有する化合物の塩を塩基（例えば、重炭酸アンモニウム）と接触させ、それにより、構造（Ⅰ）を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を形成させることをさらに含む。

【0137】

一実施形態は、構造（ⅠⅠ）を有する化合物の結晶形態 B を調製するための方法である。この方法は、構造（ⅠⅤ）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、アミン塩基の存在下で、ジ-tert-ブチルハロホスホナート（例えば、ジ-tert-ブチルクロロホスホナート、ジ-tert-ブチルプロモホスホナート）と接触させ、それにより、構造（Ⅴ）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を形成させることと；構造（Ⅴ）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を有機溶媒中で約 1 より大きい pK_a 値を有する酸（例えば、約 5 未満である少なくとも 1 つの pK_a 値と約 1 より大きい pK_a 値、例えば、約 4 未満である少なくとも 1 つの pK_a 値と約 1 より大きい pK_a 値、約 5 未満である少なくとも 1 つの pK_a 値と約 2 より大きい pK_a 値とを有する酸）と接触させ、それにより、構造（ⅠⅠ）を有する化合物の結晶形態 B を調製することを含む。

10

【0138】

別の実施形態は、構造（ⅠⅠ）を有する化合物の結晶形態 B を調製するための方法であって、構造（ⅠⅤ）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を、アミン塩基の存在下で、ジ-tert-ブチルハロホスホナート（例えば、ジ-tert-ブチルクロロホスホナート、ジ-tert-ブチルプロモホスホナート）と接触させ、それにより、構造（Ⅴ）を有する化合物またはその互変異性体もしくは塩を（例えば、有機溶媒中で）、約 1 未満の pK_a 値を有する酸と接触させ、それにより、構造（Ⅰ）を有する化合物の塩を形成させることと；構造（Ⅰ）を有する化合物の塩を塩基と接触させ、それにより、構造（Ⅰ）を有する非晶質化合物を形成させることと；構造（Ⅰ）を有する非晶質化合物を、約 1 より大きい pK_a 値を有する酸（例えば、約 5 未満である少なくとも 1 つの pK_a 値と約 1 より大きい pK_a 値、例えば、約 4 未満である少なくとも 1 つの pK_a 値と約 1 より大きい pK_a 値、約 5 未満である少なくとも 1 つの pK_a 値と約 2 より大きい pK_a 値とを有する酸）と接触させ、それにより、構造（ⅠⅠ）を有する化合物の結晶形態 B を調製することを含む、方法である。

20

30

【0139】

また、当業者には、本明細書に記載の化合物の調製プロセスにおいて、中間体化合物の官能基を好適な保護基で保護する必要があることも理解される。このような官能基としてはヒドロキシ、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシに対する好適な保護基としては、トリアルキシルまたはジアリールアルキシル（例えば、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが挙げられる。アミノ、アミジノおよびグアニジノに対する好適な保護基としては、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。メルカプトに対する好適な保護基としては、 $-C(O)-R''$ （式中、 R'' はアルキル、アリールまたはアリールアルキルである）、p-メトキシベンジル、トリチルなどが挙げられる。カルボン酸に対する好適な保護基としては、アルキル、アリールまたはアリールアルキルエステルが挙げられる。保護基は、当業者に公知のおよび本明細書に記載される標準的な手法に従って、必要に応じて付加または除去される。保護基の使用は、Green, T. W. and P. G. M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 第3版, Wiley に詳細に記載されている。当業者が認識するであろうとおり、保護基はまた、Wang 樹脂、Rink 樹脂または 2-クロロトリチルクロリド樹脂などの高分子樹脂であってもよい。

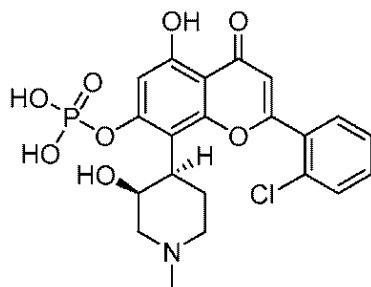
40

50

【0140】

以下の一般反応スキーム1は、構造(I)：

【化16】



(I)

の化合物の多形を形成する例示的な方法を例示する。

【0141】

当業者はこれらの化合物を同様の方法によって、または当業者に公知の他の方法を組み合わせることによって作製することが可能であり得ることが理解される。また、当業者であれば、後述するものと同様の手法で、以下に具体的に例示していない構造(I)の化合物、またはその互変異性体、塩もしくは双性イオン形態を、適切な出発成分を使用し、必要に応じて合成パラメータ(例えば、試薬、溶媒、反応時間、温度など)を修正することにより作製することが可能であり得ることが理解される。一般に、出発成分は、例えば、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、およびFluoroc hem USAなどの供給元から入手され得るか、または当業者に公知の情報源(例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版(Wiley, 2000年12月)参照)に従って合成され得るか、または本発明に記載のようにして調製され得る。

【0142】

多形および化合物は、当技術分野で公知の技術を使用して、例えば、X線粉末回折(XRPD)、動的蒸気収着(DVS)、熱重量分析(TGA)、示差走査熱量測定(DSC)、質量分析、高速(または圧)液体クロマトグラフィー(HPLC)、 ^{13}C NMR、 ^{31}P NMRおよび/または ^1H NMRによって分析した。以下、合成手順をさらに詳細に記載する。

10

20

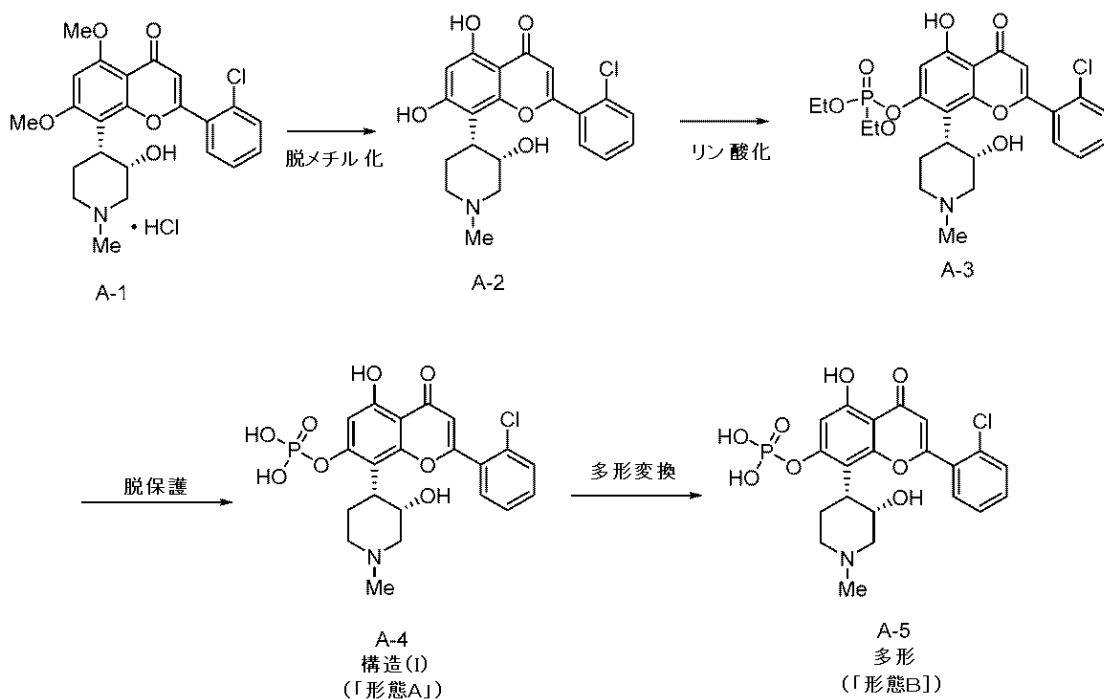
30

40

50

【化 1 7】

一般的反応スキーム1



10

20

【0143】

示されている構造 (I) の化合物の多形の実施形態は、一般的反応スキーム 1 に従って調製することができる。構造 (I) を有する化合物、またはその互変異性体、塩もしくは双性イオン形態 (例えば、A-1、A-2、A-3、A-4、A-10、A-11) の調製に有用な特定の間体は、その全体が参考として本明細書に援用される、米国特許第 9,758,539 号明細書および米国特許出願公開第 2007/0015802 号に記載されている方法に従って調製することができる。一般的反応スキーム 1 に示されているように、A-1 は、商業的供給源から購入することができ、または当業者によく知られた方法に従って調製することができる。A-1 の強ルイス酸 (例えば、三臭化ホウ素) との反応により A-2 が得られ、次いで、A-2 は、適切な溶媒 (例えば、NMP) 中、塩基性条件下で (例えば、ジイソプロピルエチルアミンを塩基として使用して)、活性化された保護されたホスファート試薬 (例えば、クロロリン酸ジエチル) でリン酸化することができる。次いで、リン酸化された生成物 (A-3) を標準的な条件下 (例えば、TMS-Br) で脱保護し、適切な条件 (例えば、アセトニトリル水溶液中の炭酸アンモニウム) を用いて中和することができる。得られた化合物 A-4 (すなわち、非晶質固体または「形態 A」) は、次いで、適切な格子形成試薬 (例えば、マレイン酸) および適切な溶媒系 (例えば、19:1 v/v の THF および水) を用いて多形 A-5 に変換される。最後に、適切な実質的に無水の溶媒 (例えば、エタノールなどのアルコール) を使用して格子形成試薬を除去し、乾燥させて多形形態 B を得る。

30

40

【0144】

一般的反応スキーム 1 は、多形 A-5 を調製するための例示的な方法を示しているにすぎず、異なる試薬および／または異なる中間体などを使用して他の方法が利用可能であることに留意すべきである。

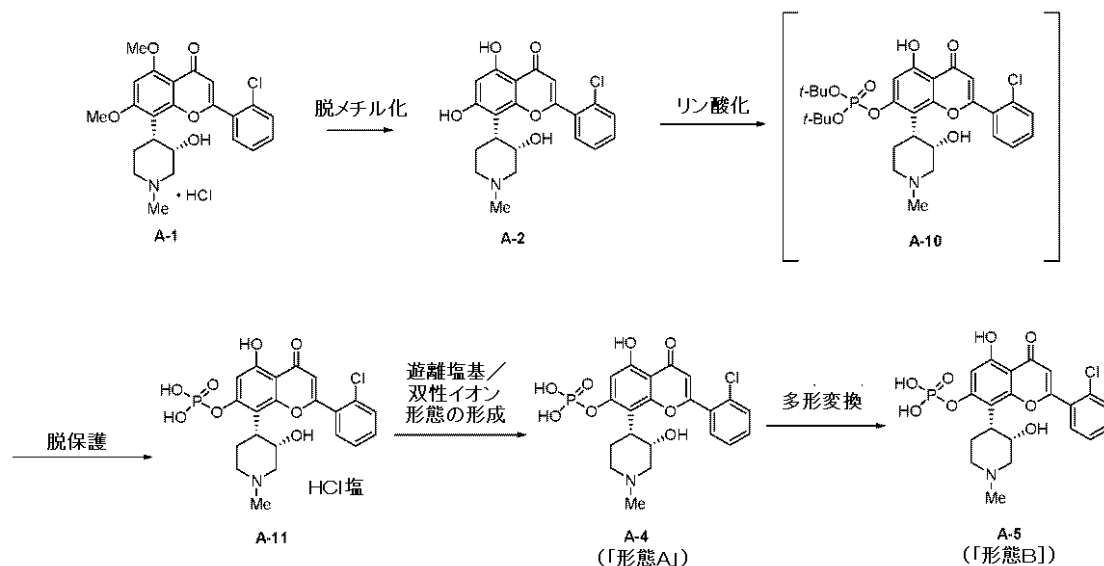
【0145】

例えば、一般的反応スキーム 2 は、形態 A および形態 B を調製するための別の方法を記載する。

50

【化 1 8】

一般的反応スキーム2



10

【0146】

A-1の強ルイス酸（例えば、三臭化ホウ素）との反応によりA-2が得られ、次いで、A-2は、適切な溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド；DMF）中、塩基性条件下で（例えば、ジイソプロピルエチルアミンを塩基として使用して）、活性化された保護されたホスファート試薬（例えば、ジ-tert-ブチルハロホスホナート、例えば、ジ-tert-ブチルクロロホスホナートまたはジ-tert-ブチルプロモホスホナート）でリン酸化することができる。ジ-tert-ブチルハロホスホナートを使用するいくつかの実施形態において、ジ-tert-ブチルハロホスホナートは、ジ-tert-ブチルホスホナートを四ハロゲン化炭素（例えば、四塩化炭素、四臭化炭素）と接触させることによって調製することができる（例えば、A-2を用いてインサイチュで）。次いで、リン酸化された生成物（A-10）は、酸性条件下で（例えば、塩酸および酢酸を使用して）脱保護することができる。次いで、得られた塩酸塩は、中和条件下（例えば、アセトニトリル水溶液中の炭酸アンモニウム）で、その遊離塩基および／または双性イオン形態、形態A（A-4）に変換することができる。次いで、得られた化合物A-4は、適切な格子形成試薬（例えば、マレイン酸、酢酸、クエン酸、プロピオン酸などの酸）および適切な溶媒（例えば、19：1 v/vのTHFおよび水、メタノール、1：1 v/vのメタノールおよびアセトン）を用いて形態B（A-5）に変換することができる。いくつかの実施形態において、格子形成試薬を、適切な実質的に無水の溶媒（例えば、エタノールなどのアルコール）を用いてA-5から除去され、得られたA-5を乾燥させて形態Bを得る。

20

30

【0147】

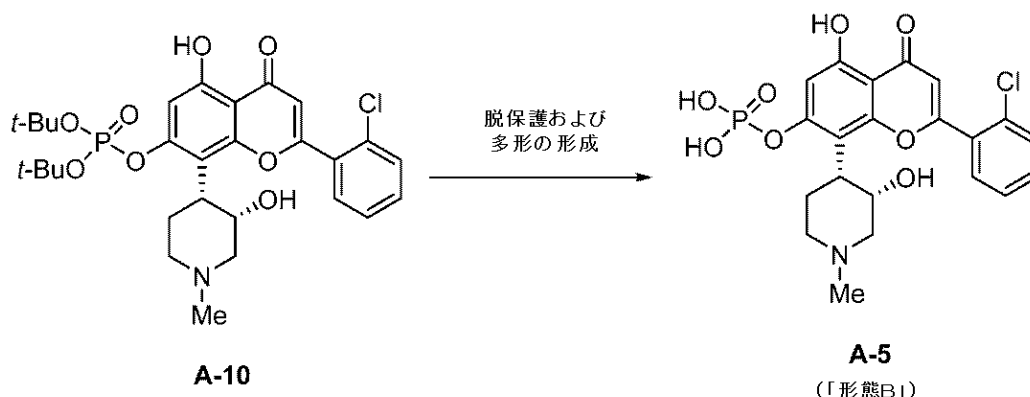
一般的反応スキーム3は、形態Bを調製するためのさらに別の方法を提供する。

40

50

【化 19】

一般的反応スキーム3



10

【0148】

脱保護、遊離塩基／双性イオン形成および多形変換工程を3つの別々の工程で行う代わりに、いくつかの実施形態は、脱保護および多形形成を単一の工程で行う。簡潔には、A-10を脱保護し、酸性条件下（例えば、1：1 v／vのメタノールおよびアセトン中のマレイン酸）で形態B（A-5）に変換して、形態Bを得ることができる。

20

薬学的組成物

【0149】

いくつかの実施形態において、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、薬学的組成物へと製剤化される。本明細書中に記載される任意の薬学的組成物において、構造（I）を有する化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、構造（II）を有する化合物、または構造（I）の化合物の任意の結晶形態もしくは多形、または本明細書中に記載されるその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態、例えば形態Bであり得る。

30

【0150】

本明細書で使用される薬学的組成物は、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）、またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤および／または賦形剤などのその他の化学成分との混合物を指す。

【0151】

特に、一実施形態は、構造（I）の化合物の結晶形態および／もしくは多形、またはその互変異性体もしくは双性イオン形態と薬学的に許容され得る担体または賦形剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0152】

いくつかの実施形態において、薬学的組成物は経口投与用に製剤化される。本明細書に記載の薬学的組成物は、活性（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／もしくは多形、またはその互変異性体もしくは双性イオン形態）を、例えば薬学的に許容され得る担体または賦形剤と組み合わせることによって製剤化される。様々な実施形態において、構造（I）の化合物の結晶形態および／もしくは多形、またはその互変異性体もしくは双性イオン形態は、単なる例として、錠剤、散剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、エリキシル、スラリー、懸濁液などを含む経口剤形で製剤化される。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は経口カプセルを含む。

40

【0153】

いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、構造（I）を有する化合物またはその互

50

変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、結晶または多形形態で）を、約 0.5 重量パーセント～約 11.25 重量パーセントの範囲の濃度で含む。他の具体的な実施形態において、薬学的組成物は、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、結晶または多形形態で）を約 0.6 重量パーセント～約 11.05 重量パーセントの範囲の濃度で含む。

【0154】

より具体的な実施形態において、薬学的組成物は、約 0.6 重量パーセントの、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、結晶または多形の形態で）を含む。他の具体的な実施形態において、薬学的組成物は、約 2.5 重量パーセントの、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、結晶または多形の形態で）を含む。さらに他の具体的な実施形態において、薬学的組成物は、約 11.0 重量パーセントの、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、結晶または多形の形態で）を含む。

10

【0155】

いくつかのより具体的な実施形態において、薬学的組成物は、約 1 ミリグラム（mg）の、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、結晶または多形の形態で）を含む。他の具体的な実施形態において、薬学的組成物は、約 4 mg の、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、結晶または多形の形態で）を含む。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、約 16 mg の、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、結晶または多形の形態で）を含む。

20

【0156】

いくつかの実施形態において、賦形剤は、無水である。いくつかの実施形態において、賦形剤は無水ラクトースまたは微結晶性セルロースである。より具体的な実施形態において、賦形剤は無水ラクトースである。いくつかの実施形態において、賦形剤は微結晶性セルロースである。特定の実施形態において、賦形剤は無水微結晶性セルロースである。

【0157】

他の実施形態において、賦形剤は無水ラクトースまたはトウモロコシデンプン（例えば、トウモロコシデンプン）である。

30

【0158】

前述の実施形態のいくつかにおいて、薬学的組成物は、約 85 重量パーセント～約 98 重量パーセントの範囲の濃度で賦形剤を含む。より具体的な実施形態において、薬学的組成物は、約 87 重量パーセント～約 97.5 重量パーセントの範囲の濃度で賦形剤を含む。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、約 87 重量パーセントの賦形剤を含む。他の実施形態において、薬学的組成物は、約 95.5 重量パーセントの賦形剤を含む。

【0159】

関連する実施形態において、薬学的組成物は、流動促進剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、流動促進剤はコロイド状二酸化ケイ素である。これらの実施形態のいくつかにおいて、薬学的組成物は、約 1 重量パーセントの流動促進剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）を含む。

40

【0160】

いくつかの関連する実施形態において、薬学的組成物は、滑沢剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。これらの実施形態のいくつかにおいて、薬学的組成物は、約 1 重量パーセントの滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）を含む。滑沢剤の他の例は、本明細書の実施例 13 に記載されている。

【0161】

いくつかの関連する実施形態において、薬学的組成物は、崩壊剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、崩壊剤は、部分的にアルファ化されたデンプン、低置換度ヒドロキ

50

シルプロピルセルロースまたはカルメロースカルシウムである。崩壊剤の他の例は、本明細書の実施例 13 に記載されている。

【0162】

一実施形態は、約 0.5 重量パーセント～約 11.25 重量パーセント（例えば、約 0.5 重量パーセント～約 1 重量パーセント、約 10.5 重量パーセント～約 11.25 重量パーセント）の、構造（I）を有する化合物、またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、構造（II）を有する化合物）と、約 85 重量パーセント～約 99.5 重量パーセント（例えば、それぞれ約 95 重量パーセント～約 99.5 重量パーセント、約 85 重量パーセント～約 90 重量パーセント）の薬学的に許容され得る担体または賦形剤とを含む薬学的組成物である。

10

【0163】

一実施形態は、約 0.6 重量パーセントの、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、構造（II）を有する化合物）と、約 97.4 重量パーセントの無水ラクトースと、約 1 重量パーセントのコロイド状二酸化ケイ素と、約 1 重量パーセントのステアリン酸マグネシウムとを含む薬学的組成物である。この実施形態の特定の態様において、薬学的組成物は、約 1 mg の、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、構造（II）を有する化合物）を含む。

【0164】

一実施形態は、約 11 重量パーセントの、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、構造（II）を有する化合物）と、約 87 重量パーセントの無水ラクトースと、約 1 重量パーセントのコロイド状二酸化ケイ素と、約 1 重量パーセントのステアリン酸マグネシウムとを含む薬学的組成物である。この実施形態の特定の態様において、薬学的組成物は、約 16 mg の、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、構造（II）を有する化合物）を含む。

20

【0165】

一実施形態は、約 0.6 重量パーセントの構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、構造（II）を有する化合物）と約 98 重量パーセント～約 99.5 重量パーセントのトウモロコシデンプンとを含む薬学的組成物である。この実施形態の特定の態様において、薬学的組成物は、約 1 重量パーセントのステアリン酸マグネシウムをさらに含む。

30

【0166】

一実施形態は、約 11 重量パーセントの構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態（例えば、構造（II）を有する化合物）と約 88 重量パーセントのトウモロコシデンプンとを含む薬学的組成物である。この実施形態の特定の態様において、薬学的組成物は、約 1 重量パーセントのステアリン酸マグネシウムをさらに含む。

【0167】

前述の実施形態のいくつかにおいて、薬学的組成物は、経口投与用のカプセルの形態である。

40

【0168】

複数の実施形態において、（例えば、構造（I）の化合物の結晶形態および／もしくは多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を含む）本明細書に記載されている薬学的組成物は、急速放出製剤の形態で提供される。本明細書で使用される場合、「急速放出製剤」は、その中に含まれる活性物質の放出を遅延または延長しない製剤を指す。典型的には、急速放出製剤は、その中に含まれる活性物質の少なくとも 70 % を 1 時間以内に放出する。いくつかの実施形態において、急速放出製剤は、その中に含まれる活性物質（例えば、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態）の少なくとも 75 % を約 45 分以内に放出する。「急速放出製剤」は

50

「即時放出製剤」とも呼ばれる。

【0169】

複数の実施形態において、（例えば、構造（I）の化合物の結晶形態および／もしくは多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を含む）本明細書に記載されている薬学的組成物は、持続放出製剤の形態で提供される。本明細書で使用される場合、「持続放出製剤」は、投与後に所定の速度、持続時間および位置で、長期間にわたって制御された様式で、その中に含有される活性物質を放出する製剤を指す。

【0170】

複数の実施形態において、（例えば、構造（I）の化合物の結晶形態および／もしくは多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態を含む）本明細書に記載されている薬学的組成物は、中間放出製剤の形態で提供される。本明細書で使用される場合、「中間放出製剤」は、その中に含まれる活性物質の放出を遅延もしくは延長し、またはその放出部位を変化させるが、その用語が本明細書に記載されているとおりの持続放出製剤ではない製剤を指す。

10

【0171】

薬学的組成物は、経口以外の投与経路のためにも製剤化され得る。他の適切な投与経路としては、静脈内投与、直腸投与、エーロゾル投与、非経口投与、眼投与、肺投与、経粘膜投与、経皮投与、膣投与、耳投与、鼻投与、および局所投与が挙げられる。さらに、ほんの一例として、非経口送達としては、筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射、髄内注射、ならびに髄腔内注射、直接脳室内注射、腹腔内注射、リンパ管内注射、および鼻腔内注射が挙げられる。

20

【0172】

特定の実施形態において、本明細書に記載される薬学的組成物は、全身様式よりもむしろ局部に（例えば、しばしばデポー調製物または徐放製剤中の薬学的組成物の器官への直接注射によって）投与される。具体的な実施形態において、長時間作用性製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与される。さらに、他の実施形態において、薬学的組成物は、標的薬物送達系（例えば、器官特異的抗体でコーティングされたリポソーム）の形態で到達される。かかる実施形態において、リポソームは、器官を標的にし、器官によって選択的に取り込まれる。また他の実施形態において、薬学的組成物は、急速放出製剤の形態、長期放出製剤の形態、または中間放出製剤（intermediate release formulation）の形態で提供される。また他の実施形態において、薬学的組成物は局所に投与される。

30

【0173】

他の実施形態において、薬学的組成物は、経粘膜投与のために製剤化される。特定の実施形態において、経粘膜製剤は、透過されるべき障壁に対して適切な浸透剤を含む。さらに他の実施形態において、薬学的組成物が他の非経口注射用に製剤化される場合には、適切な製剤には水溶液または非水溶液が含まれる。特定の実施形態において、そのような溶液は、生理学的に適合する緩衝液および／または賦形剤を含む。

【0174】

他の実施形態において、本明細書に記載される薬学的組成物は、口内投与または舌下投与のために製剤化される。口内投与または舌下投与に適切な製剤としては、ほんの一例として、錠剤、ロゼンジ剤、またはゲル剤が挙げられる。

40

【0175】

さらに他の実施形態において、本明細書に記載される薬学的組成物は、非経口（parental）注射（ボラス注射または連続注入が挙げられる）のために製剤化される。具体的な実施形態において、注射用製剤は、単位用量形態中（例えば、アンプル中）または複数回用量用容器中に存在する。防腐剤が、必要に応じて、注射製剤に添加される。さらに他の実施形態において、医薬組成物を、無菌の油性または水性のビヒクルの懸濁液、溶液、または乳濁液として非経口注射に適切な形態で製剤化する。非経口注射製剤は、必要に応じて、調合剤（formulatory agent）（懸濁化剤、安定剤、および

50

／または分散剤など）を含む。さらなる実施形態において、懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製される。本明細書中に記載の医薬組成物で用いるのに適切な親油性の溶剤またはビヒクルとしては、ほんの一例として、脂肪油（ゴマ油など）、合成脂肪酸エステル（オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなど）、またはリポソームが挙げられる。特定の具体的な実施形態において、水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増大させる物質（カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなど）を含む。必要に応じて、懸濁液は、適切な安定剤、または調製物を高濃度溶液にすることを可能にするための活性体の溶解性を増大させる薬剤を含む。あるいは、他の異なる実施形態において、有効成分は、使用前に適切なビヒクル（例えば、無菌の発熱物質非含有水）で構成するための粉末形態である。

10

【0176】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は投与量で投与される。化合物の薬物動態の対象間での変動のために、投与レジメンの個別化が最適な治療のために必要であることは当技術分野で公知である。構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の投与は、本開示に照らして日常的な実験によって見出すことができる。

【0177】

特定の実施形態による、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、広い投与量範囲にわたって有効である。例えば、成人の処置において、0.01～1000mg、0.5～100mg、1～50mg／日、および5～40mg／日の投薬量がいくつかの実施形態において使用される投薬量の例である。例示的な投薬量は10～30mg／日である。様々な実施形態において、投与量は、1日当たり3、6、9、12、16、21、28、32、42、または50mgである。いくつかの実施形態において、投与量は、約1mg～約30mg／日、例えば、約1mg、約2mg、約4mg、約8mg、約12mg、約16mgまたは約22mg／日の範囲である。正確な投薬量は、投与経路、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の投与形態、処置される被験体、処置される被験体の体重、ならびに主治医の優先度および経験に依存する。

20

【0178】

いくつかの実施形態において、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、単回用量で投与される。投与経路は適宜選択し、使用される。構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の単回用量は、急性症状の処置のためにも使用され得る。

30

【0179】

いくつかの実施形態において、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、複数回用量で投与される。いくつかの実施形態において、投与は、1日あたり約1回、2回、3回、4回、5回、6回、または6回より多く（例えば、1日あたり2回）である。他の実施形態において、投与は、およそ1ヶ月に1回、2週間に1回、1週間に1回、または1日おきに1回である。

40

【0180】

別の実施形態において、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、1日あたり約1回～1日あたり約6回、一緒に投与される。別の実施形態において、構造（I）の化合物の多形の投与は、約7日間未満継続する。また別の実施形態において、投与は、約6、10、14、28日間、2ヶ月間、6ヶ月間、または1年間を超えて継続する。いくつかの場合、必要な限り長期間、継続投与が行なわれ、維持される。

50

【0181】

構造（Ⅰ）を有する化合物（例えば、構造（Ⅰ）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の投与は、必要な限り継続し得る。いくつかの実施形態において、構造（Ⅰ）を有する化合物（例えば、構造（Ⅰ）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、1、2、3、4、5、6、7、14または28日間を超えて投与される。いくつかの実施形態において、構造（Ⅰ）を有する化合物（例えば、構造（Ⅰ）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、28、14、7、6、5、4、3、2または1日間未満で投与される。いくつかの実施形態において、構造（Ⅰ）を有する化合物（例えば、構造（Ⅰ）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、例えば、長期的効果の処置のために、継続して長期的に投与される。いくつかの実施形態において、構造（Ⅰ）を有する化合物（例えば、構造（Ⅰ）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、28日サイクルのうちの最初の21日間、1日1回投与される。いくつかの実施形態において、構造（Ⅰ）を有する化合物（例えば、構造（Ⅰ）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、28日サイクルのうちの最初の21日間、1日2回投与される。サイクルは、少なくとも1回、少なくとも2回、少なくとも3回または少なくとも4回繰り返され得る。

10

20

【0182】

ある特定の実施形態において、構造（Ⅰ）を有する化合物（例えば、構造（Ⅰ）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、併用療法の場合のように、構造（Ⅰ）を有する化合物または互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態が1またはそれより多くの他の有効成分とその中において混合されている薬学的組成物として投与される。したがって、複数の実施形態において、構造（Ⅰ）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態と1またはそれより多くのさらなる治療剤（例えば、化学療法剤）とを含む薬学的組み合わせが提供される。以下の併用療法の節および本開示全体を通じて記載されている活性物質のすべての組み合わせが本明細書に包含される。

30

【0183】

前述の実施形態のいくつかにおいて、構造（Ⅰ）を有する化合物（例えば、構造（Ⅰ）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、カールフィッシャー滴定によって求められた場合に、0.50%未満の含水量を有する。例えば、いくつかの実施形態において、構造（Ⅰ）を有する化合物（例えば、構造（Ⅰ）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、カールフィッシャー滴定によって決定された場合に、0.45%未満、0.40%未満、0.35%未満、0.30%未満、0.25%未満、0.20%未満、0.15%未満または0.10%未満の含水量を有する。

40

【0184】

いくつかの特定の実施形態は、本明細書に記載されている薬学的組成物を含む単位用量形態を提供する。様々な実施形態において、単位用量形態は、経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、単位用量形態はカプセルである。いくつかの実施形態において、単位用量形態は錠剤である。

【0185】

いくつかの実施形態において、糖衣錠コアおよび錠剤などの剤形には、1またはそれより多くの適切なコーティングが付与される。特定の実施形態において、剤形をコーティングするために、濃縮された糖溶液が使用される。糖溶液は、必要に応じて、単なる例として

50

、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物などの追加の成分を含有する。識別目的のために、染料および／または顔料も必要に応じてコーティングに添加される。さらに、染料および／または顔料は、必要に応じて、活性化合物の用量の異なる組み合わせを特徴付けるために利用される。

【0186】

いくつかの実施形態において、単位用量形態は、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を、約0.5重量パーセント～約11.25重量パーセントの範囲の濃度で含む。他の具体的な実施形態において、単位用量形態は、約0.6重量パーセント～約11.05重量パーセントの範囲の濃度で多形を含む。

10

【0187】

より具体的な実施形態において、単位用量形態は、約0.6重量パーセントの構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む。他の具体的な実施形態において、単位用量形態は、約2.5重量パーセントの構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む。さらに他の具体的な実施形態において、単位用量形態は、約11.0重量パーセントの構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む。

20

【0188】

いくつかのより具体的な実施形態において、単位用量形態は、約1ミリグラム（mg）の構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む。他の具体的な実施形態において、単位用量形態は、約4mgの構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む。いくつかの実施形態において、単位用量形態は、約16mgの構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む。

30

【0189】

前述の実施形態のいくつかにおいて、単位用量形態は、約85重量パーセント～約98重量パーセントの範囲の濃度で賦形剤を含む。より具体的な実施形態において、単位用量形態は、約87重量パーセント～約97.5重量パーセントの範囲の濃度で賦形剤を含む。いくつかの実施形態において、単位用量形態は、約87重量パーセントの賦形剤を含む。他の実施形態において、単位用量形態は、約95.5重量パーセントの賦形剤を含む。

【0190】

いくつかの実施形態において、賦形剤は、無水である。いくつかの実施形態において、賦形剤は無水ラクトースまたは微結晶性セルロースである。より具体的な実施形態において、賦形剤は無水ラクトースである。いくつかの実施形態において、賦形剤は微結晶性セルロースである。特定の実施形態において、賦形剤は無水微結晶性セルロースである。

40

【0191】

いくつかの実施形態において、賦形剤は無水ラクトースまたはトウモロコシデンプンである。

【0192】

関連する実施形態において、単位用量形態は、流動促進剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、流動促進剤はコロイド状二酸化ケイ素である。これらの実施形態のいくつかにおいて、単位用量形態は、約1重量パーセントの流動促進剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）を含む。

50

【0193】

いくつかの関連する実施形態において、単位用量形態は、滑沢剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。これらの実施形態のいくつかにおいて、単位用量形態は、約1重量パーセントの滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）を含む。滑沢剤の他の例は、本明細書の実施例13に記載されている。

【0194】

いくつかの関連する実施形態において、薬学的組成物は、崩壊剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、崩壊剤は、部分的にアルファ化されたデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルメロースカルシウムである。崩壊剤の他の例は、本明細書の実施例13に記載されている。

【0195】

特定の実施形態において、単位用量形態は、経口投与用のカプセル、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルの形態である。ある特定の実施形態において、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、他の経口剤形へと製剤化される。経口投薬形態としては、ゼラチンで作製された押し込み式のカプセル剤ならびにゼラチンおよび可塑剤（グリセロールまたはソルビトールなど）で作製された密封軟カプセル剤が挙げられる。具体的な実施形態において、押し込み式のカプセル剤は、1つまたは1つより多くの充填剤と混合した有効成分を含む。充填剤としては、ほんの一例として、ラクトース、結合剤（デンプンなど）、および／または滑沢剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）、ならびに、必要に応じて、安定剤が挙げられる。他の実施形態において、軟カプセル剤は、適切な液体に溶解または懸濁された構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む。適切な液体としては、ほんの一例として、1つまたは1つより多くの脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールが挙げられる。さらに、安定剤が必要に応じて添加される。

【0196】

本明細書に記載される医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用することができる調製物への加工を容易にする賦形剤および補助剤を含む、1つまたは1つより多くの生理学的に許容され得る担体を使用する任意の従来の様式で製剤化される。特定の実施形態において、薬学的組成物の製剤は、対象への投与を容易にする。

【0197】

適切な製剤は、選択した投与経路に依存する。任意の薬学的に許容され得る技術、担体、および賦形剤は、必要に応じて、本明細書中に記載の医薬組成物を製剤化するために適宜使用される：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)（これらの関連の教示はその全体が参考として本明細書に援用される）。

【0198】

実施形態において、本明細書に記載される薬学的組成物は、従来の様式で（ほんの一例として、従来の混合工程、溶解工程、造粒工程、糖衣錠作製工程、研和工程、乳化工程、カプセル化工程、捕捉工程、または加圧工程などによる）製造される。

10

20

30

40

50

【0199】

特定の実施形態において、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、直接混合技術を用いて、賦形剤、ならびに必要に応じて滑沢剤および流動促進剤と混合され、手動カプセル充填機上で、得られた混合物をカプセルに充填する。いくつかの特定の実施形態において、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態、賦形剤および必要に応じて存在する流動促進剤を500 μmのふるいに通し、次いで一緒に混合し、30 rpmで16分間混合する。次いで、必要に応じて存在する滑沢剤を250 μmのふるいを通してふるい分けし、混合物に添加する。次いで、得られた混合物を30 rpmで5分間混合する。次いで、必要であれば、タンピングおよび／またはタッピングを使用し、0%～約5%（例えば、約1%）のオーバーエージ（overage）を使用してカプセルを充填する。

10

【0200】

特定の実施形態において、経口用の医薬調製物は、1つまたは1つより多くの固体賦形剤を構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態と混合し、必要に応じて得られた混合物を粉砕し、所望される場合、適切な補助剤を添加後に顆粒の混合物を加工して錠剤または糖衣錠のコアを得ることによって、得られる。適切な賦形剤は、特に、充填剤（糖（ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールが含まれる）；セルロース調製物（例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）；または他の物質（ポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）またはリン酸カルシウムなど）など）である。具体的な実施形態において、崩壊剤は必要に応じて添加される。崩壊剤としては、ほんの一例として、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）が挙げられる。

20

【0201】

さらに、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、非溶媒和形態および薬学的に許容され得る溶媒（エタノールなど）との溶媒和形態を含み得る。構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の溶媒和形態はまた、本明細書中に開示されていると見なされる。さらに、医薬組成物は、必要に応じて、他の医薬または医薬品、担体、佐剤（防腐剤、安定剤、湿潤剤、または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧制御のための塩、緩衝液、および／または他の治療に有益な物質など）を含む。

30

【0202】

構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む組成物の調製のための方法は、固体、半固体、または液体を形成するための1つまたは1つより多くの不活性の薬学的に許容され得る賦形剤または担体を使用して化合物を製剤化する工程を含む。固体組成物としては、散剤、錠剤、分散性顆粒、カプセル剤、カシェ、および坐剤が挙げられる。液体組成物としては、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態が溶解した溶液、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む乳濁液、または構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含むリポソーム、ミセル、またはナノ粒子を含む溶液が挙げられる。半固体組成物としては、ゲル、懸濁液、およびクリームが挙げられる。本明細書中に記載の医薬組成物の形態としては、液体である溶液または懸濁液、使用前に液

40

50

体で溶液または懸濁液にするのに適切な固体形態、または乳濁液が挙げられる。これらの組成物はまた、必要に応じて、少量の非毒性の補助剤（湿潤剤または乳化剤およびpH緩衝剤など）を含む。

【0203】

いくつかの実施形態において、構造（I）を有する化合物（例えば、構造（I）を有する化合物の結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む医薬組成物は、例示的には、薬剤が溶液中、懸濁液中、またはその両方に存在する液体の形態を取る。典型的には、組成物が溶液または懸濁液として投与される場合、薬剤の第1の部分は溶液中に存在し、薬剤の第2の部分は粒子の形態で液体マトリックスの懸濁液中に存在する。いくつかの実施形態において、液体組成物として、ゲル製剤が挙げられる。他の実施形態において、液体組成物は水性である。

10

【0204】

特定の実施形態において、有用な水性懸濁液は、懸濁化剤として1つまたは1つより多くのポリマーを含む。有用なポリマーとしては、水溶性ポリマー（セルロース性ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）など）および水不溶性ポリマー（架橋カルボキシル含有ポリマーなど）が挙げられる。本明細書中に記載の一定の医薬組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／ブチルアクリレートコポリマー、アルギン酸ナトリウム、またはデキストランから選択される粘膜炎着性ポリマーを含む。

20

【0205】

有用な医薬組成物はまた、必要に応じて、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の溶解性を補助するための溶解補助剤を含む。用語「溶解補助剤（solubilizing agent）」としては、一般に、薬剤のミセル溶液または真溶液を形成する薬剤が挙げられる。一定の許容され得る非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート80）は、溶解補助剤として有用であり、眼科的に許容され得るグリコール、ポリグリコール（例えば、ポリエチレングリコール400）、およびグリコールエーテルも有用である。

【0206】

さらに、医薬組成物は、必要に応じて、1つまたは1つより多くのpH調整剤または緩衝剤（酸（酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、および塩酸など）；塩基（水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、およびトリスーヒドロキシメチルアミノメタンなど）；ならびに緩衝液（シトレート／デキストロース、重炭酸ナトリウム、および塩化アンモニウムなど）が挙げられる）を含む。かかる酸、塩基、および緩衝液は、許容され得る範囲で組成物のpHを維持するのに必要な量で含まれる。

30

【0207】

薬学的組成物は、必要に応じて、組成物の浸透圧を許容され得る範囲にするために必要とされる量で1またはそれより多くの塩も含む。このような塩としては、例えば、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウムカチオンおよび塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、チオ硫酸塩または重亜硫酸塩アニオンを有するものが挙げられ、適切な塩としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウムおよび硫酸アンモニウムが挙げられる。

40

【0208】

医薬組成物は、必要に応じて、微生物の活性を阻止する1つまたは1つより多くの防腐剤を含む。適切な防腐剤としては、水銀含有物質（メルフェン（merfen）およびチオメルサルなど）；安定化二酸化塩素；および第四級アンモニウム化合物（塩化ベンザルコニウム、セチルトリメチルアンモニウムプロミド、およびセチルピリジニウムクロリドなど）が挙げられる。

【0209】

50

さらに他の医薬組成物は、物理的安定性を向上させるためか他の目的のための1つまたは1つより多くの界面活性剤を含む。適切な非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油（例えば、ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油）；およびポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル（例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40）が挙げられる。

【0210】

さらに他の医薬組成物は、必要に応じて化学的安定性を増強するための1つまたは1つより多くの抗酸化剤を含む。適切な抗酸化剤としては、ほんの一例として、アスコルビン酸および適切なメタ亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0211】

特定の実施形態において、水性懸濁液組成物は、単一用量の再密閉不可能な容器中に詰められる。あるいは、複数回用量の再密閉可能な容器が使用され、この場合、典型的には組成物中に防腐剤を含める。

【0212】

別の実施形態において、疎水性医薬化合物のための他の送達系が使用される。リポソームおよび乳濁液は、本明細書中で有用な送達ビヒクルまたは担体の例である。特定の実施形態において、有機溶媒（N-メチルピロリドンなど）も使用される。さらなる実施形態において、本明細書中に記載の化合物は、徐放系（活性物質を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスなど）を使用して送達される。種々の徐放材料は、本明細書中で有用である。いくつかの実施形態において、徐放カプセル剤は、数週間から100日間を超える日数までにわたって活性物質を放出する。活性物質の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のためのさらなる戦略が使用される。

【0213】

特定の実施形態において、本明細書中に記載の製剤は、1つまたは1つより多くの抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物、および／または他の一般的な安定剤を含む。かかる安定剤の例としては、以下が挙げられる：（a）約0.5%～約2% w/v グリセロール、（b）約0.1%～約1% w/v メチオニン、（c）約0.1%～約2% w/v モノチオグリセロール、（d）約1 mM～約10 mM EDTA、（e）約0.01%～約2% w/v アスコルビン酸、（f）0.003%～約0.02% w/v ポリソルベート80、（g）0.001%～約0.05% w/v ポリソルベート20、（h）アルギニン、（i）ヘパリン、（j）硫酸デキストラン、（k）シクロデキストリン、（l）ペントサンポリスルファートおよび他のヘパリノイド、（m）二価カチオン（マグネシウムおよび亜鉛など）；または（n）これらの組み合わせ。

【0214】

いくつかの実施形態において、医薬組成物または単位用量形態において提供される構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の濃度は、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、または0.0001%（w/w、w/v、またはv/v）未満である。

【0215】

いくつかの実施形態において、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の濃度は、およそ0.0001%～およそ50%、およそ0.001%～およそ40%、およそ0.01%～およそ30%、およそ0.02%～およそ29%、およそ0.03%～およそ28%、およそ0.04%～およそ2

10

20

30

40

50

7 %、およそ 0.05 %～およそ 26 %、およそ 0.06 %～およそ 25 %、およそ 0.07 %～およそ 24 %、およそ 0.08 %～およそ 23 %、およそ 0.09 %～およそ 22 %、およそ 0.1 %～およそ 21 %、およそ 0.2 %～およそ 20 %、およそ 0.3 %～およそ 19 %、およそ 0.4 %～およそ 18 %、およそ 0.5 %～およそ 17 %、およそ 0.6 %～およそ 16 %、およそ 0.7 %～およそ 15 %、およそ 0.8 %～およそ 14 %、およそ 0.9 %～およそ 12 %、またはおよそ 1 %～およそ 10 % (w/w、w/v、または v/v) の範囲である。

【0216】

いくつかの実施形態において、構造 (I) を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の濃度は、およそ 0.001 %～およそ 10 %、およそ 0.01 %～およそ 5 %、およそ 0.02 %～およそ 4.5 %、およそ 0.03 %～およそ 4 %、およそ 0.04 %～およそ 3.5 %、およそ 0.05 %～およそ 3 %、およそ 0.06 %～およそ 2.5 %、およそ 0.07 %～およそ 2 %、およそ 0.08 %～およそ 1.5 %、およそ 0.09 %～およそ 1 %、またはおよそ 0.1 %～およそ 0.9 % (w/w、w/v、または v/v) の範囲である。

10

【0217】

いくつかの実施形態において、医薬組成物または単位用量形態において提供される構造 (I) を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の量は、10 g、9.5 g、9.0 g、8.5 g、8.0 g、7.5 g、7.0 g、6.5 g、6.0 g、5.5 g、5.0 g、4.5 g、4.0 g、3.5 g、3.0 g、2.5 g、2.0 g、1.5 g、1.0 g、0.95 g、0.9 g、0.85 g、0.8 g、0.75 g、0.7 g、0.65 g、0.6 g、0.55 g、0.5 g、0.45 g、0.4 g、0.35 g、0.3 g、0.25 g、0.2 g、0.15 g、0.1 g、0.09 g、0.08 g、0.07 g、0.06 g、0.05 g、0.04 g、0.03 g、0.02 g、0.01 g、0.009 g、0.008 g、0.007 g、0.006 g、0.005 g、0.004 g、0.003 g、0.002 g、0.001 g、0.0009 g、0.0008 g、0.0007 g、0.0006 g、0.0005 g、0.0004 g、0.0003 g、0.0002 g、もしくは 0.0001 g 以下である。

20

処置の方法

【0218】

本開示の実施形態は、CDK9、1、2、4または7（例えば、CDK9）などのサイクリン依存性キナーゼ（CDK）の過剰発現と関連する疾患を処置することを必要とする哺乳動物において、治療有効量の構造 (I) を有する化合物（例えば、その結晶形態および／または多形）、またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態；薬学的組成物；および／または本明細書に記載の単位用量形態を前記哺乳動物に投与することを含む、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）の過剰発現と関連する疾患を処置するための方法を含む。いくつかの実施形態において、CDKの過剰発現と関連する疾患はがんである。

30

【0219】

いくつかの実施形態は、がんの処置のための方法であって、有効量の、構造 (I) を有する化合物（例えば、その結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を、がんの処置を必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。ある特定の実施形態は、がんの処置のための方法であって、前記方法が、有効量の、構造 (I) を有する化合物（例えば、その結晶形態および／または多形）またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態を含む薬学的組成物を、がんの処置を必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。構造 (I) を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態は、単独で、または1もしくはそれより多くの治療剤と組み合わせて、例えば1もしくはそれより多くの混合物の成分として使用され得る。

40

【0220】

50

いくつかの実施形態において、処置されるがんは血液がんである。構造（I）を有する化合物またはその互変異性体もしくは双性イオン形態で処置することができる血液悪性腫瘍には、白血病およびリンパ腫が含まれる。いくつかの実施形態において、血液がんは急性骨髄性白血病（AML）、濾胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、多発性骨髄腫（MM）および非ホジキンリンパ腫（例えば、AML、濾胞性リンパ腫、ALL、CLLおよび非ホジキンリンパ腫）から選択される。より具体的な実施形態において、血液がんはAMLである。他のより具体的な実施形態において、血液がんはCLLである。より具体的な実施形態において、血液がんはMMである。さらに他の具体的な実施形態において、血液がんは骨髄異形成症候群（MDS）である。

10

【0221】

他の実施形態において、がんは固形腫瘍を含む。したがって、いくつかの実施形態において、がんは固形腫瘍がんである。様々な実施形態において、固形腫瘍がんは、乳がん、膀胱がん、肝臓がん、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、卵巣がん、前立腺がんまたは黒色腫である。いくつかの実施形態において、がんは膀胱がんである。いくつかの実施形態において、がんは肺がんである。他の実施形態において、がんは肝臓がんである。いくつかの実施形態において、がんは、肉腫、膀胱がんまたは腎がんである。いくつかの実施形態において、がんは前立腺がん（例えば、去勢抵抗性前立腺がん、去勢感受性前立腺がん）である。他の実施形態において、がんは、膀胱がん、膵臓がん、結腸直腸がん、腎臓がん、非小細胞肺癌、前立腺がん、肉腫、皮膚がん、甲状腺がん、精巣がんまたは外陰がんである。いくつかの実施形態において、がんは、子宮内膜がん、膵臓がん、精巣がん、腎がん、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、膀胱がん、膵臓がん、外陰がん、肉腫、前立腺がん、肺がんまたは肛門がんである。いくつかの実施形態において、がんは肉腫である。いくつかの実施形態において、がんは腎細胞癌である。

20

【0222】

「去勢抵抗性前立腺がん」は、1またはそれより多くのアンドロゲン除去療法（ADT）の投与後に対象において進行する前立腺がんを指す。前立腺がんの進行は、例えば、10ヶ月未満または10ヶ月に等しい前立腺特異的抗原倍加時間（PSADT）、既存の疾患の進行（例えば、放射線学的進行、臨床的進行、骨格関連事象、前立腺特異抗原（PSA）進行）、および／または対象における新たな転移の出現によって証明することができ、典型的には、テストステロンおよびジヒドロテストステロン（DHT）を含むホルモンのクラスであるアンドロゲンによって促進される。これらのアンドロゲンは、前立腺がん細胞を含む前立腺細胞の成長および生存を促進する転写活性化因子であるアンドロゲン受容体（AR）に結合する。ADTは、前立腺がんの進行を遅らせるために使用され得る、アンドロゲンレベル（例えば、外科的去勢または化学的去勢）またはアンドロゲンシグナル伝達（例えば、アンドロゲン受容体へのアンドロゲン結合を低下させることによって、）を抑制するための治療を指す。アンドロゲン除去療法は、典型的には、血清PSAの減少と同時に腫瘍量の一時的な低下を引き起こす。去勢抵抗性の機序には、スプライスバリエントを含む、アンドロゲンの不存在下において活性であるARバリエントの出現、ARに対する点変異およびAR遺伝子増幅が含まれる。去勢抵抗性は、血清PSAの力価の上昇によって症候の発生前に生化学的に特徴付けることができる（Millerら、1992 J Urol. 147, 956-961）。放射線学的進行は、逐次イメージングを使用して評価することができ、例えば、（Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2基準による）確認を伴う2またはそれより多くの新しい骨病変の骨スキャン同定によって証明される。軟部組織病変の放射線学的進行を評価するために、固形腫瘍の応答評価基準（RECIST v 1.1）基準を使用することもできる。前立腺がんの進行を含む前立腺がんをモニタリングするためのガイドラインは、NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Prostate Cancer, version 4.2019, 2019年8月19日に記載されており、その関連する内容は参考としてその

30

40

50

全体が本明細書に援用される。「去勢抵抗性前立腺がん」は、本明細書では「アンドロゲン抵抗性前立腺がん」、「アンドロゲン非依存性前立腺がん」および「ホルモン抵抗性前立腺がん」と互換的に使用される。

【0223】

「去勢感受性前立腺がん」は、1またはそれより多くのADTの投与後に進行しない（例えば、応答する）前立腺がんを指す。前立腺がんの進行は、例えば「去勢抵抗性前立腺がん」に関して本明細書に記載されている基準に従って評価することができ、前立腺がんの進行を含む前立腺がんをモニタリングするためのガイドラインは、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, version 4.2019、2019年8月19日に記載されており、その関連する内容の全体が参考として本明細書に援用される、「去勢感受性前立腺がん」は、本明細書では「アンドロゲン感受性前立腺がん」、「アンドロゲン依存性前立腺がん」および「ホルモン感受性前立腺がん」と互換的に使用される。

10

【0224】

本明細書中に記載されている方法に従って処置可能ながんのさらなる例としては、急性リンパ芽球性白血病（ALL）；急性骨髄性白血病（AML）；副腎皮質癌；副腎皮質癌、小児；AIDS関連がん（例えば、カポジ肉腫、AIDS関連リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫）；肛門がん；虫垂がん；星状細胞腫、小児；非定型奇形腫／ラブドイド腫瘍、小児、中枢神経系；皮膚の基底細胞癌；胆管がん；膀胱がん；膀胱がん、小児；骨がん（ユーイング肉腫、骨肉腫および悪性線維性組織球腫を含む）；脳腫瘍／がん；乳がん；バーキットリンパ腫；カルチノイド腫瘍（胃腸）；カルチノイド腫瘍、小児；心臓（心臓）腫瘍、小児；胚芽腫、小児；生殖細胞腫瘍、小児；原発性中枢神経系リンパ腫；子宮頸がん；小児子宮頸がん；胆管細胞癌；脊索腫、小児；慢性リンパ性白血病（CLL）；慢性骨髄性白血病（CML）；慢性骨髄増殖性新生物；結腸直腸がん；小児結腸直腸がん；頭蓋咽頭腫、小児；皮膚T細胞リンパ腫（例えば、菌状息肉症およびセザリー症候群）；非浸潤性乳管がん（DCIS）；胚芽腫、中枢神経系、小児；子宮内膜がん（子宮がん）；上衣腫、小児；食道がん；小児食道がん；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；頭蓋外胚細胞性腫瘍、小児；性腺外胚細胞性腫瘍；眼がん；小児眼球内黒色腫；眼球内黒色腫；網膜芽細胞腫；卵管がん；骨の線維性組織球腫、悪性、および骨肉腫；胆嚢がん；胃（胃）がん；小児胃（胃）がん；消化管カルチノイド腫瘍；消化管間質腫瘍（GIST）；小児消化管間質腫瘍；胚細胞性腫瘍；小児中枢神経系胚細胞性腫瘍（例えば、小児頭蓋外胚細胞性腫瘍、性腺外胚細胞性腫瘍、卵巢胚細胞性腫瘍、精巣がん）；妊娠性絨毛性疾患；有毛細胞白血病；頭頸部がん；心臓腫瘍、小児；肝細胞（肝臓）がん；組織球増殖症、ランゲルハンス細胞；ホジキンリンパ腫；下咽頭がん；眼球内黒色腫；小児眼球内黒色腫；腓島腫瘍、腓神経内分泌腫瘍；カポジ肉腫；腎臓（腎細胞）がん；ランゲルハンス細胞組織球増殖症；喉頭がん；白血病；口唇および口腔がん；肝臓がん；肺がん（非小細胞および小細胞）；小児肺がん；リンパ腫；男性乳がん；骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫；黒色腫；小児黒色腫；黒色腫、眼球内（眼）；小児眼球内黒色腫；メルケル細胞癌；中皮腫、悪性；小児中皮腫；転移性がん；原発不明の転移性扁平上皮頸部がん；NUT遺伝子変化を伴う正中線管がん；口腔がん；多発性内分泌腫瘍症候群；多発性骨髄腫／形質細胞新生物；菌状息肉症；骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物；骨髄性白血病、慢性（CML）；骨髄性白血病、急性（AML）；骨髄増殖性新生物、慢性；鼻腔および副鼻腔がん；上咽頭がん；神経芽細胞腫：非ホジキンリンパ腫；非小細胞肺がん；口腔がん、口唇および口腔がんならびに中咽頭がん；骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫；卵巣がん；小児卵巣がん；腓臓がん；小児腓臓がん；腓臓神経内分泌腫瘍；乳頭腫（小児喉頭）；傍神経節腫；小児傍神経節腫；副鼻腔および鼻腔がん；副甲状腺がん；陰茎がん；咽頭がん；褐色細胞腫；小児褐色細胞腫；下垂体腫瘍；形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫；胸膜肺芽細胞腫；妊娠および乳がん；原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫；原発性腹膜がん；前立腺がん；直腸がん；再発がん；腎細胞（腎臓）がん；網膜芽腫；横紋筋肉腫、小児；唾液腺がん；肉腫（例えば、小児横紋筋肉腫、小児血管腫瘍、ユーイング肉腫、カポ

20

30

40

50

ジ肉腫、骨肉腫（骨がん）、軟部組織肉腫、子宮肉腫）；セザリー症候群；皮膚がん；小児皮膚がん；小細胞肺癌；小腸がん；軟部組織肉腫；皮膚の扁平上皮細胞癌；原発不明の扁平上皮頸部がん；胃（胃）がん；小児胃（胃）がん；T細胞リンパ腫、皮膚（例えば、菌状息肉症およびセザリー症候群）；精巣がん；小児精巣がん；喉のがん（例えば、鼻咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん）；胸腺腫および胸腺癌；甲状腺がん；腎盂および尿管の移行上皮がん；尿管および腎盂、移行上皮がん；尿道がん；子宮がん、子宮内膜；子宮肉腫；膣がん；小児膣がん；血管腫瘍；外陰がん；ならびにウィルムス腫瘍およびその他の小児腎臓腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

【0225】

前述のがんの転移も、本明細書中に記載されている方法に従って処置することができる。したがって、いくつかの実施形態において、がんは転移性がんである。他の実施形態において、がんは原発性がんである。

10

【0226】

いくつかの実施形態において、がんはMCL-1依存性である。本明細書で使用される場合、「MCL-1依存性」は、骨髓細胞白血病1（MCL-1）がアポトーシスを抑制する主な推進因子であるがんのサブセット（例えば、血液がん）を指す。典型的には、MCL-1依存性は芽球生存を促進し、処置抵抗性および再発と関連する。MCL-1依存性は、例えば、国際公開第2016/172214号および国際公開第2018/119000号に記載されているように、対象のがん細胞をプロファイリングするペプチドと接触させることによって評価することができ、これらの関連する内容は、その全体が参考として本明細書に援用される。

20

【0227】

いくつかの実施形態において、がんはc-Myc変化型である。本明細書で使用される場合、「c-Myc変化型」は、c-Mycがその天然配列と比較して変化しており、その発現が適切な対照（例えば、対応する正常な細胞）と比較して増幅されており、タンパク質レベルがc-Mycの過剰発現を示唆するがんのサブセットを指す。例えば、c-Mycが前立腺がんにおいてアンドロゲン非依存性を駆動し、過剰発現がアンドロゲン受容体抑制の抗腫瘍活性を減弱させることが見出されている。さらに、c-Mycは、アンドロゲン受容体感受性前立腺がんにおいて有意に上方制御される。c-Myc変化型であり得るがんの例としては、リンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫）、子宮頸がん、結腸がん、卵巣がん、乳がん、肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、胃がんおよび子宮がんが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0228】

処置の方法のいくつかの実施形態において、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態、薬学的組成物または単位用量形態は経口投与される。

【0229】

いくつかの実施形態は、他の経路または同じ経路の他の成分または標的酵素の重複する組さえも調節することが知られている薬剤が構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態と組み合わせて使用される併用療法のための方法を提供する。一態様において、このような治療には、例えば、相乗的または相加的な治療効果を提供するための、構造（I）を有する化合物またはその互変異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態の化学療法剤、治療用抗体および／または放射線処置との組み合わせが含まれる。

40

【0230】

多くの化学療法剤が現在当技術分野で公知であり、構造（I）を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは双性イオン形態と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、挿入抗生物質、成長因子インヒビター、細胞周期インヒビター、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤、抗ホルモン剤、血管形成阻害剤および抗アンドロゲ

50

ン剤からなる群より選択される。

【0231】

例えば、さらなる治療剤は、クロラムブシル、シクロホスファミド、シスプラチンなどのアルキル化剤；ドセタキセル（タキソテル；1，7β，10β-トリヒドロキシ-9-オキソ-5β，20-エポキシタクス-11-エン-2α，4，13α-トリイル4-アセタート2-ベンゾアート13-[(2R，3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノアート])またはパクリタキセルなどの有糸分裂阻害剤；5-フルオロウラシル、シタラビン、メトトレキサートもしくはペメトレキセドなどの代謝拮抗剤；ダウノルビシンまたはドキソルビシンなどの抗腫瘍抗生物質；プレドニゾンもしくはメチルプレドニゾンなどのコルチコステロイド；またはベネトクラクスなどのBcl-2阻害剤を含み得る。

10

【0232】

ある特定の実施形態において、さらなる治療剤は、ドセタキセルである。ドセタキセル（商品名TAXOTERE（登録商標））は、微小管阻害剤として知られている化学療法剤の一種である。ドセタキセルは、転移性前立腺がんなどの様々ながんを処置するために使用される。ドセタキセル処置は、静脈内投与されることが多く、プレドニゾンなどのコルチコステロイドによる前投薬を含むことが多い。

【0233】

すべての実施形態の特定の態様において、さらなる治療剤は、がん細胞においてアポトーシスを誘導することができるBcl-2阻害剤であるベネトクラクス（GDC-0199、ABT199、RG7601、商品名VENCLEXTA（登録商標）またはVENCLYXTO（登録商標））である。ベネトクラクスは、典型的には経口投与される。

20

【0234】

さらなる治療剤は、前立腺がんの薬理的処置として使用するために米国食品医薬品局（FDA）によって（または任意の他の規制機関によって）現在承認されているか、または前立腺がんに関する臨床試験プログラムの一部として実験的に現在使用されている薬理的薬剤であり得る。例えば、さらなる治療剤は、限定されないが、エンザルタミドまたはMDV3100（4-（3-（4-シアノ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-5，5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル）-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド）として知られる化学物質および関連化合物；TOK001として知られる化学物質および関連化合物；ARN-509として知られる化学物質；アビラテロン（またはCB-7630；（3S，8R，9S，10R，13S，14S）-10，13-ジメチル-17-（ピリジン-3-イル）2，3，4，7，8，9，10，11，12，13，14，15-ドデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール）として知られる化学物質および関連分子；ビカルタミド（N-〔4-シアノ-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-3-〔（4-フルオロフェニル）スルホニル〕-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド）として知られる化学物質および関連化合物；ニルタミド（5，5-ジメチル-3-〔4-ニトロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕イミダゾリジン-2，4-ジオン）として知られる化学物質および関連化合物；フルタミド（2-メチル-N-〔4-ニトロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-プロパンアミド）として知られる化学物質および関連化合物；前立腺がんを処置するために現在使用されている酢酸シプロテロン（6-クロロ-1β，2β-ジヒドロ-17-ヒドロキシ-3'H-シクロプロパ[1，2]プレグナ-4，6-ジエン-3，20-ジオン）および関連化合物、前立腺がんを処置するために単独でまたはプレドニゾンと組み合わせて現在使用されているドセタキセルとして知られる化学物質および関連化合物；前立腺がんを処置するために使用され得るモノクローナル抗体であるベバシズマブ（アバスタ）として知られる化学物質、OSU-HDAC42（（S）-（+）-N-ヒドロキシ-4-（3-メチル-2-フェニルブチリルアミノ）-ベンズアミド）として知られる化学物質および関連化合物；前立腺がんを処置するために使用され得るビタキシンとして知られる化学物質；前立腺がんの処置のために使用され得るスニツミブ（N-（2

30

40

50

ージエチルアミノエチル) - 5 - [(Z) - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 H - インドル - 3 - イリデン) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド) として知られる化学物質および関連化合物、ZD - 4054 (N - (3 - メトキシ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - [4 - (1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - スルホンアミド) として知られる化学物質および関連化合物; VN / 124 - 1 (3 β - ヒドロキシ - 17 - (1 H - ベンズイミダゾル - 1 - イル) アンドロスタ - 5, 16 - ジエン) として知られる化学物質および関連化合物; カバジタキセル (XRP - 6258) として知られる化学物質および関連化合物; MDX - 010 (イピリムマブ) として知られる化学物質; OGX 427 として知られる化学物質; OGX 011 として知られる化学物質; フィナステリド (プロスカー、プロペシア; N - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - オキソ - (5 α , 17 β) - 4 - アザアンドロスト - 1 - エン - 17 - カルボキサミド) として知られる化学物質および関連化合物; デュタステリド (アボダート; 5 α , 17 β) - N - {2, 5ビス (トリフルオロメチル) フェニル} - 3 - オキソ - 4 - アザアンドロスト - 1 - エン - 17 - カルボキサミド) として知られる化学物質および関連化合物; ツロステリド ((4 a R, 4 b S, 6 a S, 7 S, 9 a S, 9 b S, 11 a R) - 1, 4 a, 6 a - トリメチル - 2 - オキソ - N - (プロパン - 2 - イル) - N - (プロパン - 2 イルカルバモイル) ヘキサデカヒドロ - 1 H - インデノ [5, 4 - f] キノリン - 7 - カルボキサミド) として知られる化学物質および関連化合物; ベキスロステリド (LY - 191, 704; (4 a S, 10 b R) - 8 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 4 a, 5, 6, 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [f] キノリン - 3 - オン) として知られる化学物質および関連化合物; イゾンステリド (LY - 320, 236; (4 a R, 10 b R) - 8 - [(4 - エチル - 1, 3 - ベンゾチアゾル - 2 - イル) スルファニル] - 4, 10 b - ジメチル - 1, 4, 4 a, 5, 6, 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [f] キノリン - 3 (2 H) - オン) として知られる化学物質および関連化合物; FCE 28260 として知られる化学物質および関連化合物; SKF 105, 111 として知られる化学物質および関連化合物; AZD 3514 として知られる化学物質; EZN - 4176 として知られる化学物質; ODM - 201、シプロイセル - T、カバジタキセルとして知られる化学物質; ペバシズマブ、ドセタキセル、サリドマイドおよびプレドニゾンの組み合わせ; ならびに / またはアビラテロンを含み得る。すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤は、アンドロゲン受容体へのアンドロゲンの結合を遮断するアンドロゲン受容体アンタゴニストである。アンドロゲン受容体へのアンドロゲンの結合を遮断する治療の例としては、エンザルタミドおよびアパルタミドが挙げられる。特定の実施形態において、さらなる治療剤は、エンザルタミドである。エンザルタミド (商品名イクスタンジ (XTANDI) (登録商標)) は、非転移性去勢抵抗性前立腺がんおよび転移性去勢抵抗性前立腺がんを処置するために使用されるアンドロゲン受容体 (AR) アンタゴニストである。エンザルタミド処置は、去勢 (外科的または化学的) と組み合わせられ得る。

10

20

30

40

50

【0235】

すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤はアビラテロンである。アビラテロン (商品名ザイティガ (ZYTIGA) (登録商標)) は、テストステロン産生を有意に減少させる CYP 17A1 阻害剤である。アビラテロン処置は、コルチコステロイド (例えば、プレドニゾン) および / または去勢 (外科的または化学的) などの他のさらなる治療と組み合わせられ得る。

【0236】

すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤は、プロモドメインインヒビター、ヒストンメチルトランスフェラーゼインヒビター、ヒストンデアセチラーゼインヒビターまたはヒストンデメチラーゼインヒビターのうちの少なくとも1つから選択される。

【0237】

すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤は、プロモドメインインヒ

ビター、例えば、プロモドメインタンパク質、例えば、Brd2、Brd3、Brd4および／またはBrdTのインヒビターである。特定の実施形態において、さらなる治療剤はBRD4阻害剤を含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、さらなる治療剤は、JQ-1 (Nature 2010 Dec 23; 468 (7327): 1067-73)、BI2536 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16; 9 (5): 1160-71; Boehringer Ingelheim)、TG101209 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16; 9 (5): 1160-71)、OTX015 (Mol. Cancer Ther. November 2013 12; C244; Oncoethix)、IBET762 (J Med Chem. 2013 Oct 10; 56 (19): 7498-500; GlaxoSmithKline)、IBET151 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 Apr 15; 22 (8): 2968-72; GlaxoSmithKline)、PFI-1 (J. Med. Chem. 2012 Nov 26; 55 (22): 9831-7; Cancer Res. 2013 Jun 1; 73 (11): 3336-46; Structural Genomics Consortium) またはCPI-0610 (Constellation Pharmaceuticals) である。他の実施形態において、BRD阻害剤は、IBET 762 (GSK525762)、TEN-010 (Tensha Therapeutics)、CPI-203 (Leukemia. 28 (10): 2049-59, 2014)、RVX-208 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 110 (49): 19754-9, 2013)、LY294002 (ACS Chemical Biology. 9 (2): 495-502, 2014)、AZD5153 (Journal of Medicinal Chemistry. 59 (17): 7801-17, 2016)、MT-1 (Nature Chemical Biology. 12 (12): 1089-1096 2016) またはMS645 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 115 (31): 7949-7954, 2018) である。

10

20

30

40

50

【0238】

すべての実施形態のある特定の局面において、さらなる治療剤は、ヒストンメチルトランスフェラーゼインヒビターである。これらの実施形態のいくつかにおいて、さらなる治療剤は、DOT1様ヒストンメチルトランスフェラーゼ (DOT1L) インヒビターを含む。DOT1Lは、モノー、ジーまたはトリメチル化のためにヒストンH3の球状ドメイン中のリジン79を標的とするヒストンメチルトランスフェラーゼ酵素である。これらの実施形態のいくつかにおいて、さらなる治療剤は、EPZ004777、EPZ-5676 (Blood. 2013 Aug 8; 122 (6): 1017-25) またはSGC0946 (Nat. Commun. 2012; 3: 1288)、例えば、EPZ-5676である。

【0239】

すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤はヒストンデアセチラーゼ (HDAC) インヒビターである。HDACタンパク質は、酵母HDACタンパク質との相同性に基づいてクラスに分類することができ、クラスIはHDAC1、HDAC2、HDAC3およびHDAC8から構成され、クラスIIaはHDAC4、HDAC5、HDAC7およびHDAC9から構成され、クラスIIbはHDAC6およびHDAC10から構成され、クラスIVはHDAC11から構成される。これらの実施形態のいくつかにおいて、さらなる治療剤は、トリコスタチンA、ボリノスタット (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1998 Mar 17; 95 (6): 3003-7)、ギビノスタット、アベキシノスタット (Mol. Cancer Ther. 2006 May; 5 (5): 1309-17)、ベリノスタット (Mol. Cancer Ther. 2003 Aug; 2 (8): 721-8)、パノビノスタット (Clin. Can

cer Res. 2006 Aug 1; 12 (15) : 4628-35)、レスミノスタット (Clin. Cancer Res. 2013 Oct 1; 19 (19) : 5494-504)、キシノスタット (Clin. Cancer Res. 2013 Aug 1; 19 (15) : 4262-72)、デブシペプチド (Blood. 2001 Nov 1; 98 (9) : 2865-8)、エンチノスタット (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999 Apr 13; 96 (8) : 4592-7)、モセチノスタット (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 Feb 1; 18 (3) : 1067-71) またはバルプロ酸 (EMBO J. 2001 Dec 17; 20 (24) : 6969-78) である。例えば、いくつかの実施形態において、さらなる治療剤は、パノビノスタットである。他の実施形態において、さらなる治療剤は、パノビノスタットまたは SAHA である。

10

【0240】

すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤はヒストンデメチラーゼインヒビターである。特定の実施形態において、ヒストンデメチラーゼインヒビターはリジン特異的デメチラーゼ 1A (Lsd1) インヒビターである。これらの実施形態のいくつかにおいて、さらなる治療剤は、HCI-2509 (BMC Cancer. 2014 Oct 9; 14 : 752)、トラニルシプロミンまたは ORY-1001 (J. Clin. Oncol. 31, 2013 (suppl; abstr e13543)。他の実施形態において、さらなる治療剤は、HCI-2509 である。

20

【0241】

すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤は MLL-メニンインヒビターである。メニンは発がん性 MLL 融合タンパク質の補因子であり、MLL-メニンインヒビターは2つのタンパク質の相互作用を遮断する。MLL-メニンインヒビターの例としては、MI-453、M-525 および MI-503 が挙げられる。

【0242】

すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤は、B細胞受容体シグナル伝達アンタゴニスト (例えば、イブルチニブなどのブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) インヒビター) である。

【0243】

すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤は免疫調節薬である。本開示の化合物と組み合わせて使用するための特に興味深い免疫調節物質には、アフツズマブ (ROCHE (登録商標) から入手可能) が含まれる。ペグフィルグラスチム (ニューラスタ (登録商標)) ; レナリドミド (CC-5013、レブリミド (登録商標)) ; サリドマイド (サロミド (登録商標)) ; アクチミド (CC-4047) ; および IRX-2 (インターロイキン1、インターロイキン2 および インターフェロン γ を含む ヒト サイトカインの混合物、CAS 951209-71-5、IRX Therapeutics から入手可能) 。

30

【0244】

すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤は、キメラ抗原受容体 T細胞 (CAR-T) 療法を含む。本開示の化合物と組み合わせて使用するための特に関心のある CAR-T 療法には、チサゲンレクルユーセル (Novartis)、アキシカブタゲンシロロイセル (Kite) ならびに トシリズムマブ および アトリズムマブ (Roche) が含まれる。

40

【0245】

すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤は、免疫チェックポイントインヒビター (例えば、PD-1 インヒビター、例えば ペムブロリズマブ または ニボルマブ ; PD-L1 インヒビター、例えば アテゾリズマブ、アベルマブ または デュルバルマブ ; CTLA-4 インヒビター ; LAG-3 インヒビター ; または Tim-3 インヒビター) である。本開示の化合物と組み合わせて使用するための関心のある他の免疫チェックポイントインヒビターには、以下が含まれる。PD-1 インヒビター、例えば ペムブロリズ

50

マブ（キートルーダ（登録商標））、ニボルマブ（オプジーボ（登録商標））、セミプリマブ（リブタヨ（登録商標））、スパルタリズマブ（PDR001）、ピディリズマブ（CureTech）、MEDI0680（Medimmune）、セミプリマブ（REGN2810）、ドスタリマブ（TSR-042）、PF-06801591（Pfizer）、チスレリズマブ（BGB-A317）、カムレリズマブ（INCSHR 1210、SHR-1210）およびAMP-224（Amplimmune）；PD-L1インヒビター、例えばアテゾリズマブ（テセントリク（登録商標））、アベルマブ（バベンチオ（登録商標））、デュルバルマブ（イミフィンジ（登録商標））、FAZ053（Novartis）およびBMS-936559（Bristol-Myers Squibb）；およびCTLA-4を標的とする薬物、例えばイピリムマブ（ヤーボイ（登録商標））。

10

【0246】

様々な態様において、免疫チェックポイントインヒビターはPD-1インヒビターである。特定の実施形態において、PD-1インヒビターは、ペムブロリズマブ、ニボルマブまたはこれらの組み合わせである。特定の実施形態において、PD-1インヒビターはペムブロリズマブ（ラムプロリズマブ、MK-3475、MK03475、SCH-900475またはキートルーダ（登録商標）としても知られている。）である。ペムブロリズマブおよび他の抗PD-1抗体は、Hamid, O.ら（2013）New England Journal of Medicine 369（2）：134-44、米国特許第8,354,509号および国際公開第2009/114335号に開示されており、参考としてそれらの全体が援用される。特定の態様では、PD-1インヒビターはニボルマブ（MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558またはオプジーボ（登録商標）としても知られている。）である。ニボルマブ（クローン5C4）および他の抗PD-1抗体は、参考としてその全体が援用される米国特許第8,008,449号および国際公開第2006/121168号に開示されている。いくつかの他の態様では、PD-1インヒビターは、AMP-224（Amplimmune）、CBT-501（CBT Pharmaceuticals）、CBT-502（CBT Pharmaceuticals）、JS001（Junshi Biosciences）、IBI308（Innovent Biologics）、INCSHR1210（Incyte）、SHR-1210（Hengrui Medicine）、BGBA317（Beigene）、BGB-108（Beigene）、BAT-I306（Bio-Thera Solutions）、GLS-010（Gloria Pharmaceuticals；Wuxi Biologics）、AK103、AK104、AK105（Akesio Biopharma；Hangzhou Hansi Biologics；Hanzhong Biologics）、LZM009（Livzon）、HLX-10（Henlius Biotech）、MEDI0680（Medimmune）、PDF001（Novartis）、PF-06801591（Pfizer）、ピディリズマブ（CureTech）、REGN2810（Regeneron）、TSR-042（Tesarro）、ANB011またはCS1003（Cstone Pharmaceuticals）としても知られている。）である。MEDI0680（Medimmune）は、AMP-514としても知られている。MEDI0680および他の抗PD-1抗体は、参考としてその全体が援用される米国特許第9,205,148号および国際公開第2012/145493号に開示されている。ピディリズマブはCT-011としても知られている。ピディリズマブおよび他の抗PD-1抗体は、Rosenblatt, Jら、（2011）J Immunotherapy 34（5）：409-18、米国特許第7,695,715号、米国特許第7,332,582号および米国特許第8,686,119号に開示されており、参考としてその全体が援用される。

20

30

40

【0247】

一実施形態において、抗PD-1抗体分子はセミプリマブである。一実施形態において、

50

抗PD-1抗体分子はシンチリマブである。一実施形態において、抗PD-1抗体分子はトリパリマブである。一実施形態において、抗PD-1抗体分子はカムレリズマブである。

【0248】

さらなる公知の抗PD-1抗体分子としては、例えば、国際公開第2015/112800号、国際公開第2016/092419号、国際公開第2015/085847号、国際公開第2014/179664号、国際公開第2014/194302号、国際公開第2014/209804号、国際公開第2015/200119号、米国特許第8,735,553号、米国特許第7,488,802号、米国特許第8,927,697号、米国特許第8,993,731号および米国特許第9,102,727号に記載されているものが挙げられ、参考としてそれらの全体が援用される。

10

【0249】

一実施形態において、PD-1インヒビターは、米国特許出願公開第2015/0210769号に記載されているような抗PD-1抗体分子である。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、米国特許出願公開第2015/0210769号に開示されているBAP049-クローン-EまたはBAP049-クローン-BのCDR、可変領域、重鎖および/または軽鎖を含む。本明細書に記載されている抗体分子は、参考としてその全体が援用される米国特許出願公開第2015/0210769号に記載されているベクター、宿主細胞および方法によって作製することができる。

【0250】

一実施形態において、PD-1インヒビターは、例えば、参考としてその全体が援用される米国特許第8,907,053号に記載されているように、PD-1シグナル伝達経路を阻害するペプチドである。一実施形態において、PD-1インヒビターは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合されたPD-L1またはPD-L2の細胞外またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシンである。一実施形態において、PD-1インヒビターはAMP-224（例えば、参考としてその全体が援用される国際公開第2010/027827号および国際公開第2011/066342号に開示されるB7-DCIg（Amplimmune））である。

20

【0251】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイントインヒビターはPD-L1インヒビターである。いくつかのこのような実施形態において、PD-L1インヒビターは、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブまたはこれらの組み合わせである。特定の実施形態において、PD-L1インヒビターは、MPDL3280A、RG7446、RO5541267、YW243.55.S70またはテセントリクTMとしても知られるアテゾリズマブである。アテゾリズマブおよび他の抗PD-L1抗体は、参考としてその全体が援用される米国特許第8,217,149号に開示されている。特定の実施形態では、PD-L1インヒビターは、MSB0010718Cとしても知られるアベルマブである。アベルマブおよび他の抗PD-L1抗体は、参考としてその全体が援用される国際公開第2013/079174号に開示されている。特定の実施形態において、PD-L1インヒビターは、MEDI4736としても知られるデュルバルマブである。デュルバルマブおよび他の抗PD-L1抗体は、参考としてその全体が援用される米国特許第8,779,108号に開示されている。ある特定の実施形態において、PD-L1インヒビターは、KN035（アルファマブ；3DMed）、BMS936559（Bristol-Myers Squibb）、CS1001（CStone Pharmaceuticals）、FAZ053（Novartis）、SHR-1316（Hengrui Medicine）、TQB2450（Chiatai Tianqing）、STI-A1014（Zhaoke Pharm；Lee's Pharm）、BGB-A333（Beigene）、MSB2311（Mabspace Biosciences）またはHLX-20（Henlius Biotech）である。一実施形態において、抗PD-L1抗体分子は、MDX-1105または12A4としても知られるBMS-

30

40

50

936559 (Bristol-Myers Squibb) である。BMS-936559 および他の抗PD-L1抗体は、参考としてその全体が援用される米国特許第7,943,743号および国際公開第2015/081158号に開示されている。いくつかの実施形態において、PD-L1インヒビターはモノクローナル抗体（例えば、Hisun Pharmによって作成され、臨床試験に適用されるもの）である。

【0252】

一実施形態において、PD-L1インヒビターは抗PD-L1抗体分子である。一実施形態において、PD-L1インヒビターは、参考としてその全体が援用される米国特許出願公開第2016/0108123号に開示されている抗PD-L1抗体分子である。一実施形態において、抗PD-L1抗体分子は、米国特許出願公開第2016/0108123号に開示されているBAP058-Clone OまたはBAP058-Clone NのCDR、可変領域、重鎖および／または軽鎖を含む。

10

【0253】

さらに公知の抗PD-L1抗体としては、例えば、国際公開第2015/181342号、国際公開第2014/100079号、国際公開第2016/000619号、国際公開第2014/022758号、国際公開第2014/055897号、国際公開第2015/061668号、国際公開第2013/079174号、国際公開第2012/145493号、国際公開第2015/112805号、国際公開第2015/109124号、国際公開第2015/195163号、米国特許第8,168,179号、米国特許第8,552,154号、米国特許第8,460,927号および米国特許第9,175,082号に記載されているものが挙げられ、参考としてそれらの全体が援用される。

20

【0254】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイントインヒビターはCTLA-4インヒビターである。ある特定の実施形態において、CTLA-4インヒビターがイピリムマブである。他の実施形態において、CTLA-4インヒビターはトレメリムマブである。

【0255】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイントインヒビターはLAG-3インヒビターである。いくつかの実施形態において、LAG-3インヒビターは、LAG525 (Novartis)、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) またはTSR-033 (Tesarro) から選択される。一実施形態において、LAG-3インヒビターは抗LAG-3抗体分子である。一実施形態において、LAG-3インヒビターは、参考としてその全体が援用される米国特許出願公開第2015/0259420号に開示されている抗LAG-3抗体分子である。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、米国特許出願公開第2015/0259420号に開示されているBAP050-Clone IまたはBAP050-Clone JのCDR、可変領域、重鎖および／または軽鎖を含む。

30

【0256】

一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、BMS986016としても知られるBMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) である。BMS-986016 および他の抗LAG-3抗体は、参考としてその全体が援用される国際公開第2015/116539号および米国特許第9,505,839号に開示されている。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、TSR-033 (Tesarro) である。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、IMP731またはGSK2831781 (GSKおよびPrima BioMed) である。IMP731および他の抗LAG-3抗体は、参考としてその全体が援用される国際公開第2008/132601号および米国特許第9,244,059号に開示されている。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子はIMP761 (Prima BioMed) である。

40

【0257】

さらなる公知の抗LAG-3抗体としては、例えば、参考としてそれらの全体が援用される、国際公開第2008/132601号、国際公開第2010/019570号、国際

50

公開第2014/140180号、国際公開第2015/116539号、国際公開第2015/200119号、国際公開第2016/028672号、米国特許第9,244,059号、米国特許第9,505,839号に記載されているものが挙げられる。

【0258】

一実施形態において、抗LAG-3インヒビターは、例えば、参考としてその全体が援用される国際公開第2009/044273号に開示されている可溶性LAG-3タンパク質、例えばIMP321 (Prima BioMed) である。

【0259】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイントインヒビターはTIM-3インヒビターである。いくつかの実施形態において、TIM-3インヒビターは、MGB453 (Novartis) またはTSR-022 (Tesarro) である。

10

【0260】

一実施形態において、TIM-3インヒビターは抗TIM-3抗体分子である。一実施形態において、TIM-3インヒビターは、参考としてその全体が援用される米国特許出願公開第2015/0218274号に開示されている抗TIM-3抗体分子である。一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は、米国特許出願公開第2015/0218274号に開示されているABTIM3-hum11またはABTIM3-hum03のCDR、可変領域、重鎖および／または軽鎖を含む。

【0261】

一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は、TSR-022 (AnaptysBio / Tesarro) である。一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は、CDR配列の1またはそれより多く（またはCDR配列の全体）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、またはAPE5137もしくはAPE5121の重鎖もしくは軽鎖配列を含む。APE5137、APE5121および他の抗TIM-3抗体は、参考としてその全体が援用される国際公開第2016/161270号に開示されている。一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は抗体クローンF38-2E2である。

20

【0262】

さらなる公知の抗TIM-3抗体には、例えば、参考としてその全体が援用される国際公開第2016/111947号、国際公開第2016/071448号、国際公開第2016/144803号、米国特許第8,552,156号、米国特許第8,841,418号および米国特許第9,163,087号に記載されているものが含まれる。

30

【0263】

正常な細胞を処置毒性から保護し、器官毒性を制限するための努力において、細胞保護剤（例えば、神経保護剤、フリーラジカルスカベンジャー、心臓保護剤 (cardioprotectors)、アントラサイクリン血管外遊出中和剤、栄養素など）が、本開示の化合物と組み合わせて補助療法として使用され得る。適切な細胞保護剤には、アミフォスチン（エチオール（登録商標））、グルタミン、ジメスナ（タボセプト（登録商標））、メスナ（メスネックス（登録商標））、デクスラゾキサソ（ザインカード（登録商標））またはトテクト (TOTECT)（登録商標）、キサリプロデン（キサプリラ (XAPRI LA)（登録商標））およびロイコボリン（カルシウムロイコボリン、シトロボラム因子およびフォリン酸としても知られている）が含まれる。

40

【0264】

一部の患者は、投与中または投与後に、本開示の化合物および／または他の治療剤（例えば、抗がん剤）に対するアレルギー反応を経験し得る。したがって、アレルギー反応のリスクを最小限に抑えるために、本開示の化合物および／または他の治療剤（例えば、抗がん剤）と組み合わせて抗アレルギー剤を投与することができる。適切な抗アレルギー剤には、デキサメタゾン（例えば、デカドロン（登録商標））、ベクロメタゾン（例えば、ベクロベント（登録商標））、ヒドロコルチゾン（コルチゾン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウムとしても知られており、アラ・コート (ALACORT)（登録商標）、リン酸ヒドロコルチゾン、ソル・コ

50

ーテフ（登録商標）、ヒドロコート・アセタート（HYDROCORT ACETATE）（登録商標）およびラナコート（LANACORT）（登録商標）の商品名で販売されている。）、ブレドニゾン（デルタ・コートル（DELTA-CORTELL）（登録商標）、オラブレド（ORAPRED）（登録商標）、ペディアブレド（PEDIAPRED）（登録商標）およびブレロン（登録商標）の商品名で販売される。）、ブレドニゾン（デルタゾン（登録商標）、リキッド・レッド（LIQUID RED）（登録商標）、メチコルテン（登録商標）およびオラソン（登録商標）の商品名で販売されている。）、メチルブレドニゾン（6-メチルブレドニゾン、酢酸メチルブレドニゾン、メチルブレドニゾンコハク酸エステルナトリウムとしても知られ、デュラロン（DURALONE）（登録商標）、メドラロン（MEDRALONE）（登録商標）、メドロール（登録商標）、M-ブレドニソール（M-PREDNISOL）（登録商標）およびソル・メドロール（登録商標）の商品名で販売されている。）などのコルチコステロイド（Knutsen, S. ら、PLOS One、DOI: 10.1371/journal.pone.0111840（2014））；抗ヒスタミン薬、例えばジフェンヒドラミン（例えば、ベナドリル（登録商標））、ヒドロキシジンおよびシプロヘプタジン；ならびに気管支拡張薬、例えば、 β -アドレナリン受容体アゴニスト、アルブテロール（例えば、プロベンチル（登録商標））およびテルブタリン（ブレスイン（BRETHINE）（登録商標））が含まれる。

10

【0265】

一部の患者は、本明細書に記載されている化合物および／または他の治療剤（例えば、抗がん剤）の投与中および投与後に悪心を経験し得る。したがって、悪心（胃上部）および嘔吐を予防するために、本開示の化合物および／または他の治療剤（例えば、抗がん剤）と組み合わせて制吐薬を使用することができる。適切な制吐薬には、アプレピタント（イメンド（登録商標））、オンダンセトロン（ゾフラン（登録商標））、グラニセトロンHCl（カイトリル（登録商標））、ロラゼパム（アチバン（登録商標））、デキサメタゾン（デカドロン（登録商標））、プロクロルペラジン（コンパジン（登録商標））、カソピタント（レゾニック（登録商標））およびズンリサ（登録商標））およびこれらの組み合わせが含まれる。

20

【0266】

患者をより快適にするために、処置中に経験される疼痛を緩和するための医薬がしばしば処方される。本開示の化合物および／または他の治療剤（例えば、抗がん剤）と組み合わせて、タイレノール（登録商標）などの一般的な市販の鎮痛薬を使用することもできる。オピオイド鎮痛薬、例えばヒドロコドン／パラセタモールまたはヒドロコドン／アセトアミノフェン（例えば、バイコジン（登録商標））、モルヒネ（例えば、アストラモルフ（ASTRAMORPH）（登録商標）またはアピンザ（登録商標））、オキシコドン（例えば、オキシコンチン（登録商標）またはパーコセット（登録商標））、オキシモルフォン塩酸塩（オパナ（登録商標））およびフェンタニル（例えば、デュラゲシク（登録商標））は、中程度または重度の疼痛に有用であり得、本開示の化合物および／または他の治療剤（例えば、抗がん剤）と組み合わせて使用することができる。

30

実施形態

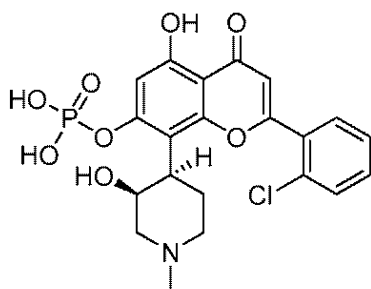
40

【0267】

実施形態 1 以下の構造（I）：

50

【化 2 0】



(I)

10

を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が、下記の D スペース (Å) :

「D」スペーシングの観点で表された、

18.3 ± 0.09

8.1 ± 0.06

6.4 ± 0.08

5.9 ± 0.06

4.4 ± 0.05

を含む X 線粉末回折パターンを有する、構造 (I) を有する化合物の多形またはその互変異成体もしくは双性イオン形態。

20

【0268】

実施形態 2 前記 X 線粉末回折パターンが、下記の D スペース (Å) :

「D」スペーシングの観点で表された、

18.38 ± 0.003

8.15 ± 0.008

6.47 ± 0.002

5.95 ± 0.007

4.44 ± 0.006

を有する、実施形態 1 に記載の多形。

30

【0269】

実施形態 3 前記 X 線粉末回折パターンが、下記の D スペース (Å) :

「D」スペーシングの観点で表された、

18.382

8.157

6.472

5.956

4.445

を有する、実施形態 1 に記載の多形。

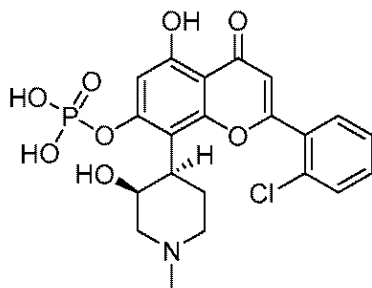
40

【0270】

実施形態 4 以下の構造 (I) :

50

【化 2 1】



(I)

10

を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオンであって、前記多形が、

$a = 6.46(1) \text{ \AA}$;

$b = 9.07(2) \text{ \AA}$;

$c = 18.25(4) \text{ \AA}$; および

$\beta = 95.457(2)^\circ$;

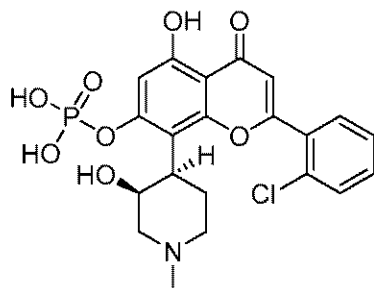
ならびに $1066.11(4) \text{ \AA}^3$ の体積を有する単斜晶系空間群 $P2_1$ を有する結晶化形態である、構造 (I) の化合物の多形、またはその互変異性体もしくは双性イオン。

【0 2 7 1】

実施形態 5 以下の構造 (I) :

20

【化 2 2】



(I)

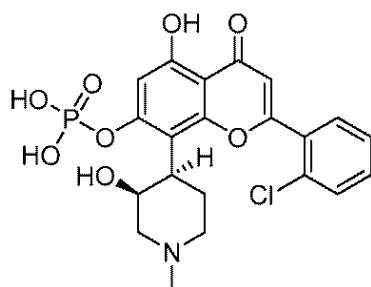
30

を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が図 1 に示される X 線回折パターンを有する、構造 (I) を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態。

【0 2 7 2】

実施形態 6 以下の構造 (I) :

【化 2 3】



(I)

40

を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が形態 B である、構造 (I) を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イ

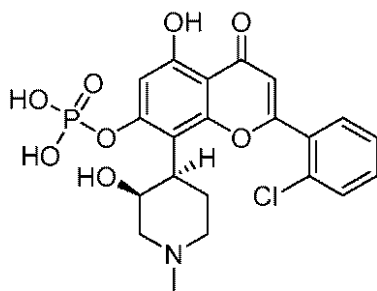
50

オン形態。

【0273】

実施形態7 以下の構造(I)：

【化24】



10

(I)

を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が、

a) 構造(I)の非晶質化合物を格子形成試薬と接触させることと；

b) 工程a)の生成物を約0.05% v/v未満の含水量を有する溶媒で処理し、前記溶媒を除去し、それにより前記多形を形成することと

20

を含む方法によって形成される、構造(I)を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態。

【0274】

実施形態8 前記格子形成試薬がマレイン酸である、実施形態7に記載の多形。

【0275】

実施形態9 前記マレイン酸が、1:1±0.2の非晶質化合物対マレイン酸の比で添加される、実施形態8に記載の多形。

【0276】

実施形態10 前記溶媒がエタノールまたはテトラヒドロフランである、実施形態7～9のいずれか1つに記載の多形。

30

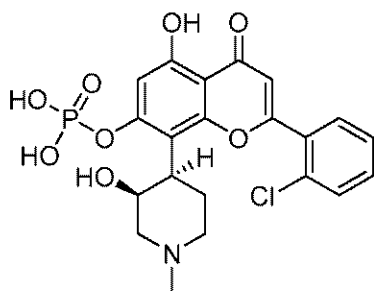
【0277】

実施形態11 前記接触させることが、構造(I)の非晶質化合物をテトラヒドロフラン水溶液中に懸濁させることをさらに含む、実施形態7～10のいずれか1つに記載の多形。

【0278】

実施形態12 以下の構造(I)：

【化25】



40

(I)

を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が、少なくとも99.5%の当初純度と、60%の相対湿度で約25℃±2℃にて約12時間～最長約7日間保存された後に少なくとも99.5%のその後の純度とを有する、構

50

造 (I) を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態。

【0279】

実施形態13 前記その後の純度が、60%の相対湿度で、約25℃±2℃にて約7日間を超えて保存された後に少なくとも99.5%である、実施形態12に記載の多形。

【0280】

実施形態14 前記その後の純度が、60%の相対湿度で、約25℃±2℃にて約30日間を超えて保存された後に少なくとも99.5%である、実施形態12または13に記載の多形。

【0281】

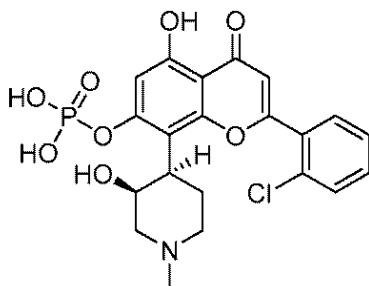
実施形態15 前記当初純度およびその後の純度がHPLCによって決定される、実施形態12～14のいずれか1つに記載の多形。

10

【0282】

実施形態16 以下の構造 (I) :

【化26】



20

(I)

を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態であって、前記多形が、示差走査熱量測定によって決定された場合に約256℃～268℃に吸熱ピーク値を有する、構造 (I) を有する化合物の多形またはその互変異性体もしくは双性イオン形態。

【0283】

実施形態17 前記吸熱ピーク値が約257.0℃～266.0℃にある、実施形態16に記載の多形。

30

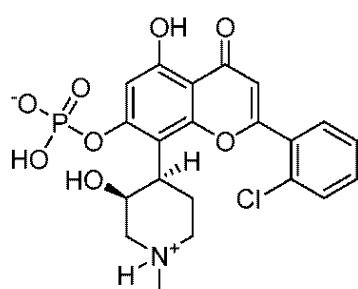
【0284】

実施形態18 前記吸熱ピーク値が約258.0℃～265.0℃にある、実施形態16または17に記載の多形。

【0285】

実施形態19 前記多形が、以下の構造 (II) :

【化27】



40

(II)

を有する双性イオン形態を含む、実施形態1～18のいずれか1つに記載の多形。

【0286】

実施形態20 実施形態1～19のいずれか1つに記載の多形と、薬学的に許容され得る

50

担体または賦形剤とを含む薬学的組成物。

【0287】

実施形態21 前記薬学的組成物が経口投与用に製剤化されている、実施形態20に記載の薬学的組成物。

【0288】

実施形態22 前記薬学的組成物が約0.5重量%～約11.25重量%の範囲の濃度で多形を含む、実施形態20または21に記載の薬学的組成物。

【0289】

実施形態23 前記薬学的組成物が約0.6重量%～約11.05重量%の範囲の濃度で多形を含む、実施形態20～22のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

10

【0290】

実施形態24 前記薬学的組成物が約0.6重量%の前記多形を含む、実施形態20～23のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0291】

実施形態25 前記薬学的組成物が約2.5重量%の前記多形を含む、実施形態20～23のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0292】

実施形態26 前記薬学的組成物が約11.0重量%の前記多形を含む、実施形態20～23のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0293】

20

実施形態27 前記薬学的組成物が約1ミリグラム(mg)の前記多形を含む、実施形態20～26のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0294】

実施形態28 前記薬学的組成物が約4mgの前記多形を含む、実施形態20～26のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0295】

実施形態29 前記薬学的組成物が約16mgの前記多形を含む、実施形態20～26のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0296】

実施形態30 前記賦形剤が無水ラクトースまたは微結晶性セルロースである、実施形態20～29のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

30

【0297】

実施形態31 前記賦形剤が無水ラクトースである、実施形態20～30のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0298】

実施形態32 前記賦形剤が微結晶性セルロースである、実施形態20～30のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0299】

実施形態33 前記薬学的組成物が約8.5重量%～約9.8重量%の範囲の濃度で賦形剤を含む、実施形態20～32のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

40

【0300】

実施形態34 前記薬学的組成物が約8.7重量%～約9.7.5重量%の範囲の濃度で賦形剤を含む、実施形態20～33のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0301】

実施形態35 前記薬学的組成物が約8.7重量%の賦形剤を含む、実施形態20～34のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0302】

実施形態36 前記薬学的組成物が約9.5.5重量%の賦形剤を含む、実施形態20～34のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

【0303】

50

実施形態 37 前記薬学的組成物が約 97.5 重量%の賦形剤を含む、実施形態 20～34 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

【0304】

実施形態 38 コロイド状二酸化ケイ素をさらに含む、実施形態 20～37 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

【0305】

実施形態 39 前記薬学的組成物が約 1 重量%のコロイド状二酸化ケイ素を含む、実施形態 38 に記載の薬学的組成物。

【0306】

実施形態 40 ステアリン酸マグネシウムをさらに含む、実施形態 20～39 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

【0307】

実施形態 41 前記薬学的組成物が約 1 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む、実施形態 40 に記載の薬学的組成物。

【0308】

実施形態 42 経口投与用のカプセルの形態の、実施形態 20～41 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

【0309】

実施形態 43 カールフィッシャー滴定によって決定された場合に 0.50%未満の含水量を有する実施形態 1～19 のいずれか 1 つに記載の多形を含む薬学的組成物。

【0310】

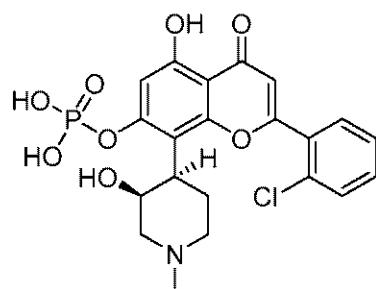
実施形態 44 実施形態 20～43 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物を含む単位用量形態。

【0311】

実施形態 45 多形を調製するための方法であって、前記方法が、

a) 以下の構造 (I) :

【化 28】



(I)

を有する非晶質化合物を格子形成試薬と接触させることと；

b) 工程 a) の生成物を約 0.05% v/v 未満の含水量を有する溶媒で処理し、前記溶媒を除去し、それにより前記多形を形成することとを含む、方法。

【0312】

実施形態 46 前記格子形成試薬が酸である、実施形態 45 に記載の方法。

【0313】

実施形態 47 前記酸が、マレイン酸、フマル酸、L-酒石酸、馬尿酸、ニコチン酸、酢酸およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 46 に記載の方法。

【0314】

実施形態 48 前記格子形成試薬がマレイン酸である、実施形態 45～47 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0315】

実施形態 49 前記格子形成試薬がアスパルテームである、実施形態 45 に記載の方法。

【0316】

実施形態 50 前記格子形成試薬が D-キシロースである、実施形態 45 に記載の方法。

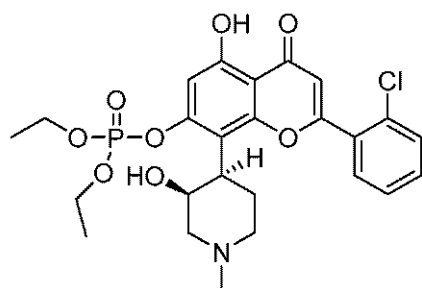
【0317】

実施形態 51 前記溶媒を除去することが、約 1 atm 未満の圧力および約 35℃を超える温度で溶媒を除去することである、実施形態 45～50 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0318】

実施形態 52 前記方法が、構造 (III)：

【化 29】

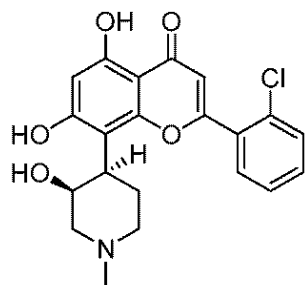


10

(III)

の化合物を調製する工程であって、以下の構造：

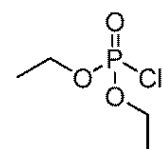
【化 30】



20

を有する化合物またはその塩を、塩基および以下の構造：

【化 31】



30

を有する化合物と反応させることによって構造 (III) の化合物を調製する工程をさらに含む、実施形態 45～51 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0319】

実施形態 53 前記塩基がアミン塩基である、実施形態 52 に記載の方法。

【0320】

実施形態 54 前記塩基がトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンである、実施形態 52 または 53 に記載の方法。

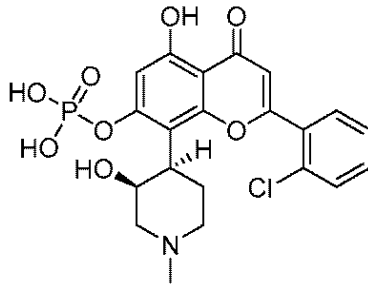
【0321】

実施形態 55 前記方法が、構造 (I)：

40

50

【化 3 2】



(I)

10

の非晶質化合物を調製する工程であって、構造（III）の前記化合物またはその塩をホスホエステル切断化合物と反応させ、塩基性溶液で処理することによって構造（I）の非晶質化合物を調製する工程をさらに含む、実施形態 5 2～5 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 3 2 2】

実施形態 5 6 前記ホスホエステル切断化合物がトリメチルシリルブロミド（TMSBr）であり、前記塩基性溶液が重炭酸アンモニウムを含む、実施形態 5 5 に記載の方法。

【0 3 2 3】

実施形態 5 7 前記多形が実施形態 1～1 9 のいずれか 1 つに記載の多形である、実施形態 4 5～5 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【0 3 2 4】

実施形態 5 8 実施形態 4 5～5 7 のいずれか 1 つの方法に従って調製された多形。

【0 3 2 5】

実施形態 5 9 サイクリン依存性キナーゼ（CDK）の過剰発現と関連する疾患を処置することを必要とする哺乳動物においてサイクリン依存性キナーゼ（CDK）の過剰発現と関連する疾患を処置するための方法であって、前記方法が、治療有効量の、実施形態 1～1 9 または 5 8 のいずれか 1 つに記載の多形、実施形態 2 0～4 3 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物、または実施形態 4 3 に記載の単位用量形態を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

30

【0 3 2 6】

実施形態 6 0 前記疾患ががんである、実施形態 5 9 に記載の方法。

【0 3 2 7】

実施形態 6 1 前記がんが血液がんである、実施形態 6 0 に記載の方法。

【0 3 2 8】

実施形態 6 2 前記血液がんが急性骨髄性白血病（AML）、濾胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、多発性骨髄腫（MM）および非ホジキンリンパ腫から選択される、実施形態 6 0 に記載の方法。

【0 3 2 9】

実施形態 6 3 前記血液がんが急性骨髄性白血病（AML）である、実施形態 6 2 に記載の方法。

40

【0 3 3 0】

実施形態 6 4 前記血液がんが慢性リンパ性白血病（CLL）である、実施形態 6 2 に記載の方法。

【0 3 3 1】

実施形態 6 5 前記血液がんが骨髄異形成症候群（MDS）である、実施形態 6 2 に記載の方法。

【0 3 3 2】

実施形態 6 6 前記血液がんが多発性骨髄腫（MM）である、実施形態 6 2 に記載の方法。

【0 3 3 3】

50

実施形態 67 前記がんが固形腫瘍を含む、実施形態 60 に記載の方法。

【0334】

実施形態 68 前記がんが膀胱がんである、実施形態 60 または 67 に記載の方法。

【0335】

実施形態 69 前記がんが肺がんである、実施形態 60 または 67 に記載の方法。

【0336】

実施形態 70 前記がんが肝臓がんである、実施形態 60 または 67 に記載の方法。

【0337】

実施形態 71 前記がんが前立腺がんである、実施形態 60 または 67 に記載の方法。

【0338】

実施形態 72 前記多形、前記薬学的組成物または前記単位用量形態が経口投与される、実施形態 60～71 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0339】

以下に提供される実施例および調製物は、構造 (I) の化合物の多形およびその調製方法をさらに例示および例証する。本発明の範囲は、以下の実施例および調製物の範囲によって何ら限定されないことを理解されたい。以下の実施例において、ならびに明細書および特許請求の範囲を通じて、単一の立体中心を有する分子は、特に明記しない限り、ラセミ混合物として存在する。2 またはそれより多くの立体中心を有する分子は、特に明記しない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一のエナンチオマー／ジアステレオマーは、当業者に公知の方法によって取得され得る。

【実施例】

【0340】

以下に列挙されているパラメータに従ってデータを取得した：

X 線粉末回折 (XRPD)：

【0341】

Stoe Stadi P. 銅 K α I 放射線、40 kV / 40 mA ; Mythen 1 K 検出器透過モード、湾曲モノクロメータ、0.02° 2 θ ステップサイズ、12 秒ステップ時間、1.5° 2 θ 走査範囲、ステップスキャンモードでの 1° 2 θ 検出器ステップ。各試料 (25～40 mg の粉末) を、金属ワッシャ (厚さ 0.4 mm、内径 12 mm ; 「サンドイッチ要素」) で隔てられた 2 つの酢酸セルロース箔の間に置いた。サンドイッチ要素を、アセタート箔で密封されたサンプルホルダー (S C e l l) に移した。試料を周囲空気雰囲気中で取得し、測定中に回転させた。

TG-FTIR：

【0342】

Br u k e r F T - I R S p e c t r o m e t e r I F S 2 8 または V e c t o r 2 2 を備えた N e t z s c h T h e r m o - M i c r o b a l a n c e T G 2 0 9 ; マイクロホール付き A l u m i n u m 坩 埚、N₂ 雰囲気、10 K / 分の加熱速度、25°C ~ 300°C (または 350°C 範囲)。

HPLC：

【0343】

構造 (I) の化合物および関連物質 (アルボシジブなど) の純度を検出および決定するために使用した方法は、グラジエントプログラムおよび DAD 検出技術を用いた逆相 HPLC 法であった。逆相 C₁₈ Waters X - b r i d g e 150 mm x 4.6 mm、3.5 μ m 粒子カラム ; 流量 = 1.0 mL / 分 ; 検出波長 = 265 nm ; 作動時間 : 35.0 分 ; メタノールで希釈した試料 ; 移動相 A は 80 : 20 (v / v) pH 6.5 緩衝アセトニトリル水溶液であった ; 移動相 B は 35 : 65 (v / v) pH 6.5 緩衝アセトニトリル水溶液であった ; 1.0 mL / 分 ; カラム温度 = 35°C。グラジエントプログラムを以下の表に示す。

10

20

30

40

50

【表 3 1】

作動時間(分)	移動相A(%)	移動相B(%)
0	100	0
8	100	0
16	66	34
24	0	100
26	0	100
26.5	100	0
35	100	0

10

【0344】

アルボシジブを含むそれぞれの個々の不純物の百分率を合計することによって、総不純物(%)を計算した。アルボシジブを除くそれぞれの個々の不純物の百分率を合計することによって、他の不純物(%)を計算した。100%と総不純物(%)の差をとることによって、構造(I)の化合物の純度(%)を計算した。総不純物の計算のために、0.05%およびそれを上回る個々の不純物をすべて採用した。

¹H NMR:

【0345】

300.13 MHzの周波数、30°の励起パルスおよび1秒のリサイクル遅延を使用するBruker DPX 300。1スペクトルあたり16~1024回のスキャンが蓄積された；溶媒としては、重水素化DMSOまたはD₂Oを用いた。二次元COSYスペクトルは、間接次元での512個のデータ点、441.60 μ秒の間接時間増分、スライス当たり16回の走査および0.36秒のリサイクル遅延で取得された。

20

示差走査熱量測定(DSC)：

【0346】

DSCは、ランプ法および端を曲げたアルミニウムのサンプルパンを25℃で使用するTA Instruments製のTA Q200/Q2000 DSCを使用して行った。加熱速度は10℃/分とし、パージガスは窒素とした。

30

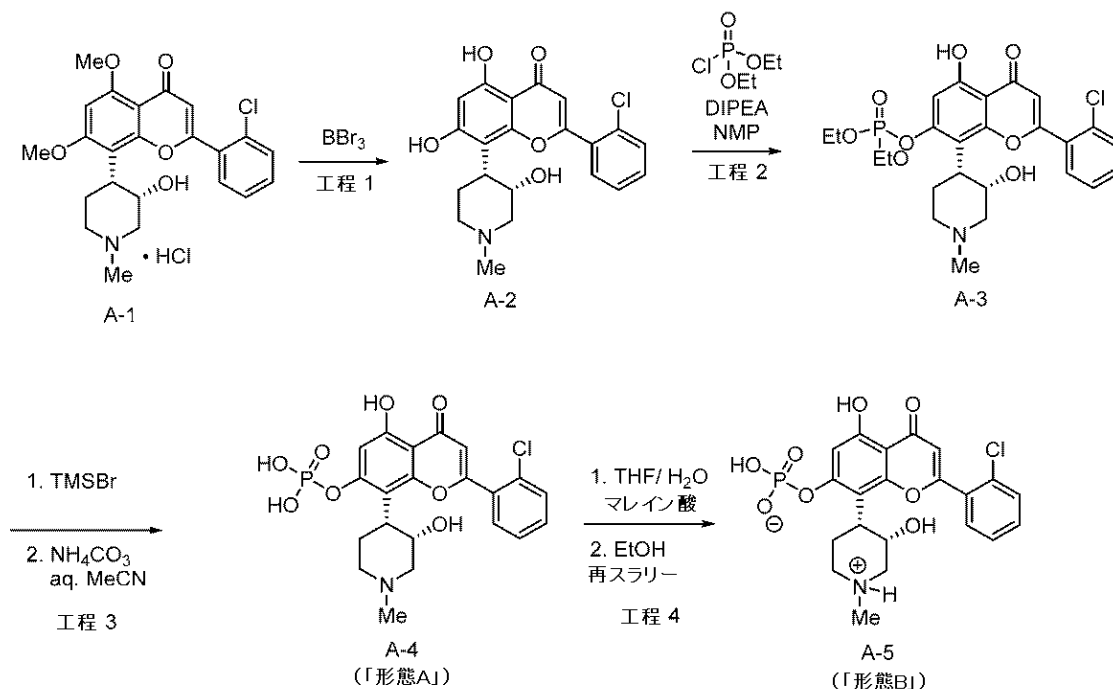
実施例 1

多形合成

40

50

【化 3 3】



10

20

スキーム 1 .

【 0 3 4 7】

工程 1 : A - 1 をクロロベンゼン中三臭化ホウ素で処理した。クロロベンゼン-メタノール-水からの蒸留および結晶化による副生成物の除去により、遊離塩基として A - 2 を得た。

【 0 3 4 8】

工程 2 : N - メチルピロリドン中の、クロロリン酸ジエチルおよびジイソプロピルエチルアミンで A - 2 (遊離塩基形態) を処理した。水を添加して反応を停止させ、生成物を沈殿させた。得られたスラリーを濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて化合物 A - 3 を生成した。

30

【 0 3 4 9】

工程 3 : トリメチルシリルプロミドで A - 3 を処理して A - 3 を脱保護し、臭化水素酸塩として A - 4 を得て、これを重炭酸アンモニウム溶液で処理した。沈殿した A - 4 (すなわち、非晶質の結晶構造を有する構造 (I) の化合物 (すなわち、「形態 A」) を濾過し、乾燥した。

【 0 3 5 0】

工程 4 : THF および水の混合物 (19 : 1) 中に A - 4 を懸濁させ、マレイン酸を添加した。室温で攪拌した後、固体を濾過し、フィルター乾燥機中で乾燥させて、A - 5 を得た。得られた濾過された固体化合物 A - 5 をエタノール中に懸濁させ、再スラリー化した後、さらに濾過した。濾過された生成物 (すなわち、多形形態 B としての A - 5) をエタノールで洗浄し、乾燥させて所望の生成物を得た。

40

【 0 3 5 1】

5.72 kg の A - 1、4.17 kg の A - 2 および 2.70 kg の A - 3 を用いて、スキーム 1 による多形形態 B の合成を行った。この規模では、工程 1 の収率は 79.9 % であった。再結晶後、工程 2 からの A - 3 の収率は 48 % であり、このようにして得られた化合物 A - 3 の純度は HPLC によって 86 % であった。工程 3 および 4 の合計収率は 37.5 % であった。スキーム 1 の過程の全収率は 15 % であり、この過程により 0.90 kg の A - 5 を得た。

実施例 2

安定性研究

50

【0352】

構造（I）の化合物を単離する最初の試みは、「形態A」と表記される非晶質形態を生成した。形態Aは、低い安定性を示し、化合物A-2へと分解した。形態AのDVS（動的蒸気収着）試験の結果は、この化合物が吸湿性であり、80%の相対湿度でその重量の12.5%の水を取り込むことを示した。室温で10日後、形態Aは、化合物A-2への6.85%の分解を示した。

【0353】

分解は強い温度依存性を示した。-20℃で保存された試料は分解傾向を示さなかったが、40℃および75%相対湿度で1週間の形態Aの安定性試験は、加速された分解を示した。形態AのDSCおよびTGAプロットは、図2に示されているように、加水分解によって予測される特性を示した。

10

実施例3

塩スクリーニング研究

【0354】

合計8つの格子／塩形成試薬（5つの酸および3つの塩基）および4つの溶媒系を塩スクリーニングのために選択した。スクリーニング条件の概要を以下の表1に示す：

【表1】

表1: 塩スクリーニング条件

溶媒 格子 形成試薬*	A	B	C	D
IPA		アセトン	ACN	THF/H ₂ O (19:1)
ブランク	形態A	形態A+分解	形態A	形態A+B
H ₂ SO ₄	非晶質	非晶質	硫酸塩タイプA	非晶質
H ₃ PO ₄	リン酸塩 タイプA	リン酸塩 タイプA	リン酸塩 タイプA+形態A	リン酸塩 タイプA
マレイン酸	形態B	形態B	形態B	形態B
フマル酸	形態B	形態B	形態B	形態A+B
L-酒石酸	形態B	形態B	形態B	形態B
NaOH	分解	分解	分解	ナトリウム塩 A**
K ₂ CO ₃	分解	分解	分解	分解
Ca(OH) ₂	分解	分解	分解	カルシウム塩 タイプA**

20

30

*遊離塩基と格子形成試薬とのモル比は1:1である。

**HPLC結果から純度の減少(5~14面積%)が観察された。

40

【0355】

構造（I）の化合物がTHF水溶液中でマレイン酸またはL-酒石酸と共に結晶化された場合、得られた結晶は形態Bと同一の多形を示し、構造（I）はこれらの酸と塩を形成しないことを示した。形態Bを得るための上記の再結晶過程を用いると、単離された結晶中にいくらかの量の酸が残存するが、残留マレイン酸はエタノール中での再スラリーを介して除去できることが発見された。これに対して、酒石酸は、エタノールスラリーを通じて化合物から容易に洗い出されなかった。

実施例4

塩スクリーニング研究

【0356】

50

実施例 1 で上述した過程を確認および最適化するために、実施例 1 で上述した過程に従って 2 つのより大きな規模のパイロットバッチを合成した。これらのバッチの結果を以下の表 2、3 および 4 に示す。

【表 2】

表2: 工程1のパイロットバッチ

バッチ 番号	化合物A-1	化合物A-2 収率(%)	HPLC純 度
1a	165.0 g	114 g (80.1%)	97.61%
2a	94.0 g	70 g (86.43%)	98.86%

10

【表 3】

表3: 工程2のパイロットバッチ

バッチ 番号	化合物A-2	化合物A-3 収率(%)	HPLC純 度
2a	100 g	82.4 g (67.1%)	98.67%
2a	350 g	320 g (62.8%)	97.97%

20

【表 4】

表4: 工程3のパイロットバッチ

バッチ 番号	化合物A-3	化合物A-4 収率(%)	HPLC純 度	水 含有量(%)
3b	220 g	54.5 g (26.9%)	99.90%	0.48%
3b	110 g	24.8 g (25.3%)	99.75%	0.38%

【0357】

エタノール中での再スラリー化を介して形態 B の多形 (A-5) からマレイン酸を除去した後、得られた多形をフィルター上で窒素流によって乾燥させて、水を 0.5% 未満に低下させた。エタノール中での再スラリー化は、スラリー中の不純物 (A-2) の濃度を増加させない。理論に拘束されることを望むものではないが、化合物 A-2 の形成は、形成後の結晶 / 多形形態中に含まれる水に対して感受性であると考えられる。すなわち、多形形成後に含水量が十分に低く保たれると、ホスファート部分の加水分解は防止されるが、格子形成試薬 (例えば、マレイン酸) を除去することができる。

30

実施例 5

安定性研究

【0358】

低含水量試料 (0.38%) を用いた構造 (I) の化合物の多形 (化合物 A-5) の安定性研究は、化合物の安定性の顕著な改善を示し (表 5)、より低い含水量を有する多形の向上した安定性を示した。

40

【表 5】

表5:室温安定性 形態B

保存条件		室温	-20℃
HPLC面積% 形態B／化合物A-2	当初	99.75% / 0.13%	
	7日	99.89% / 0.03%	-
	30日	99.92% / 0.03%	99.93 / 0.02%

【0359】

10

この情報に基づいて、マレイン酸によるTHF／水多形変換、続いて多形から残留マレイン酸および水を除去するためのエタノール再スラリーを介して形成された構造（I）の化合物の多形（「形態B」）は、予想外に安定な化合物を提供すると結論付けることができる。

実施例 5

追加の多形形成研究－粉末X線回折

【0360】

20

予備的な塩共結晶スクリーニング（実施例3、上記）中に、異なる酸または共結晶スクリーニング剤の使用にもかかわらず、ほぼ同一の多形が形成されていることが明らかになった。これは、D-キシロースと共にマレイン酸およびニコチン酸のスクリーニング研究を示す図3に示されている。この実験は、これらの格子形成試薬は構造（I）の化合物と塩または共結晶を形成していないが、図1に示されているXRPDディフラクトグラムを有する多形（すなわち、形態B）を実際に形成しているという証拠を提供した。

実施例 6

単結晶X線回折

【0361】

30

絶対立体化学、リン酸部分の位置および構造（I）の化合物の多形（形態B）の双性イオン性を単結晶X線回折によって決定した。形態Bの単結晶X線回折を図4に示す。形態Bは、溶媒を含まない無水分子として結晶化する。結合距離および角度はすべて予想された値の範疇である。

実施例 7

多形形態Cの形成

【0362】

40

構造（I）の化合物の新しい固体形態を形成するための2つの実験条件を調査した。アセトン／水およびエタノール／水の溶媒混合物を形態Aに添加した。溶媒としてアセトン／水を含む実験条件は、より大規模に再現することに成功した。得られた固体形態（「形態C」）のディフラクトグラムを図5に示す。ディフラクトグラムは、得られた生成物が高度に結晶性であることを示しているが、形態Cを示すTG-FITIRサーモグラム（図6A）は、有意な量の水を伴った。サーモグラムによって証明されるように、一部の溶媒は水の沸点未満で放出されるが、大部分はしっかりと結合しているように見受けられ、試料が高度に水和されていることを示している。

【0363】

形態Cが脱水に関して安定であるかどうかを決定するために、形態Cの試料を真空下、40℃で約24時間乾燥させた。乾燥後、試料は約5.4重量パーセントの水を含有し、これはセスキ水和物に対して理論的に予想される5.3重量パーセントに近かった（図6B参照）。しかし、この試料は乾燥時に大幅な結晶性を失ったので、必ずしも化学量論的な水和物ではない。形態Cは乾燥条件に対して安定ではなく、得られた生成物は結晶性が低いことが明らかとなった。

【0364】

50

3つの異なる形態（A、BおよびC）の¹H NMRスペクトルは区別可能である。すべ

ての試料はDMSO-d₆中で記録された。非晶質形態Aおよび形態Cの試料の化学シフトは、互いに実質的に同一であるが、形態Bの化学シフトとは異なる（図7）。7 ppm付近のプロトンの位置は、形態Bの12.8 ppm付近にピークが存在するのと同様（すなわち、このピークは形態AおよびCには存在しない）、形態Bのスペクトルでは著しく異なる。

実施例 8

粉末X線回折スペクトル

【0365】

上記のパラメータを使用し、XRPDを使用して、多形形態Bを分析した。得られたディフラクトグラムを図1に示す。形態Bに対して生成された表形式のデータを以下の表6に示す：

10

【表6-1】

表6: 形態BのXRPDディフラクトグラムから表形式で表されたデータ

D値 (Å)	2θ	強度 (相対)	強度 (絶対)	FWHM
18.382645	4.8032	55.17	3833	0.08
9.190754	9.6155	10.48	728	0.08
8.157735	10.8365	93.39	6489	0.06
6.471747	13.6717	49.51	3440	0.08
5.956605	14.8604	73.17	5084	0.04
5.524677	16.0296	11.07	769	0.06
5.281129	16.774	30.9	2147	0.06
5.172326	17.1295	9.19	639	0.06
5.080202	17.4425	17.69	1229	0.06
4.984581	17.7798	58	4030	0.04
4.722631	18.7747	18	1250	0.06
4.654062	19.0539	25.93	1802	0.04
4.552517	19.483	32.41	2252	0.06
4.445879	19.955	100	6948	0.06
4.144506	21.4226	19.68	1367	0.04
4.079254	21.7694	22.77	1582	0.06
3.90758	22.7383	9.77	679	0.04
3.867711	22.9759	28.61	1988	0.06
3.72577	23.8638	22.65	1573	0.06

20

30

40

50

【表 6 - 2】

3.6868	24.1198	25.68	1785	0.04
3.616616	24.5951	48.94	3401	0.06
3.512733	25.3344	7.74	538	0.06
3.394705	26.2307	28.77	1999	0.06
3.350985	26.5791	11.43	794	0.04
3.319773	26.8337	18.57	1290	0.06
3.241092	27.4977	23.54	1635	0.08
3.142734	28.376	15.33	1065	0.06
3.055085	29.208	12.7	882	0.08
2.973274	30.0303	10.91	758	0.14
2.920812	30.5827	6.32	439	0.06
2.830324	31.5856	9.24	642	0.08
2.748258	32.5546	6.82	474	0.04
2.731945	32.7544	11.76	817	0.06
2.703955	33.1032	6.09	423	0.06
2.64826	33.8201	10.18	707	0.04
2.640271	33.9255	14.93	1037	0.06
2.60744	34.3659	16.09	1118	0.06
2.587021	34.6457	11.27	783	0.06
2.540227	35.3046	5.6	389	0.06
2.424055	37.0566	5.24	364	0.06
2.216436	40.6738	7.03	488	0.06
2.125602	42.4942	10.93	760	0.06
2.078432	43.5072	4.98	346	0.14
2.042561	44.3113	12.61	876	0.1
2.008764	45.0975	5.76	400	0.08
1.950189	46.5303	5.84	406	0.14

10

20

30

40

実施例 9

製剤安定性研究

【0366】

多形態 B (API) を、4 週間の安定性研究のために 2 つの混合物へと配合した。4 つの賦形剤を以下の混合物で試験した：

【0367】

二元混合物 (16mg)

1. 11.43% API + 87.57% 無水 DCP + 1% ステアリン酸マグネシウム

2. 11.03% API + 87.97% 無水ラクトース + 1% ステアリン酸マグネシウム

50

3. 2. 2. 86% API + 76. 14% Avicel PH200 LM + 1% ステアリン酸マグネシウム

4. 1. 7. 78% API + 80. 22% マンニトール 200 SD + 1% ステアリン酸マグネシウム + 1% Aerosil 200

【0368】

二元混合物 (1mg)

1. 0. 50% API + 97. 50% 無水 DCP + 1% ステアリン酸マグネシウム + 1% Aerosil 200

2. 0. 53% API + 97. 47% 無水ラクトース + 1% ステアリン酸マグネシウム + 1% Aerosil 200

3. 1. 18% API + 97. 82% Avicel PH 200 LM + 1% ステアリン酸マグネシウム

4. 0. 91% API + 97. 09% マンニトール 200 SD + 1% ステアリン酸マグネシウム + 1% Aerosil 200

【0369】

20℃および60%相対湿度 (RH) で行われた研究ならびに40℃および75% RHで行われた研究に対する外観結果を表7に示す。当初の関連物質の結果を表8に示す。25℃および60% RHで2週後の関連物質の結果が表9に示されており、25℃および60% RHで4週後の関連物質の結果が表10に示されている。40℃および75% RHで2週後の関連物質の結果が表11に示されており、40℃および75% RHで4週後の関連物質の結果が表12に示されている。16mgカプセルの各バッチに対する含量均一性が表13に示されている。1mgカプセルの各バッチに対する含量均一性が表14に示されている。

【表7】

表7.

	外観				
仕様 バッチの詳細	当初	2週間25℃/60%RH	4週間25℃/60%RH	2週間40℃/75%RH	4週間40℃/75%RH
対照	淡黄色粉末	淡黄色粉末	淡黄色粉末	小さな凝集が観察される淡黄色粉末	小さな凝集が観察される淡黄色粉末
二元混合物 (16mg)					
1	淡黄色粉末	淡黄色粉末	淡黄色粉末	淡黄色粉末	淡黄色粉末
2	淡黄色粉末	淡黄色粉末	淡黄色粉末	小さな凝集が観察される淡黄色粉末	小さな凝集が観察される淡黄色粉末
3	淡黄色粉末	淡黄色粉末	淡黄色粉末	小さな凝集が観察される淡黄色粉末	小さな凝集が観察される淡黄色粉末
4	淡黄色粉末	淡黄色粉末	淡黄色粉末	小さな凝集が観察される淡黄色粉末	小さな凝集が観察される淡黄色粉末
二元混合物 (1mg)					
1	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
2	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
3	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
4	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8.

	関連物質(%面積) (報告が必要な閾値=ピーク $\geq$ 0.05%)およその 相対保持時間(RRT)				総関連物質 (%面積)
バッチ番号	RRT~0.59	RRT~0.63	RRT~0.90	アルボシジブ RRT~4.0	
対照	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
二元混合物 (16 mg)					
1	<0.05	<0.05	<0.05	0.10	0.10
2	<0.05	<0.05	<0.05	0.12	0.12
3	<0.05	<0.05	<0.05	0.13	0.13
4	<0.05	<0.05	<0.05	0.13	0.13
二元混合物 (1 mg)					
1	<0.05	<0.05	<0.05	0.18	0.18
2	<0.05	0.07	<0.05	0.13	0.20
3	<0.05	<0.05	0.06	0.19	0.25
4	0.05	<0.05	0.05	0.18	0.27

10

20

【表 9】

表 9.

	関連物質(%面積) (報告が必要な閾値=ピーク≧0.05%)およその 相対保持時間(RRT)						総関連物質 (%面積)
バッチ番号	RRT~ 0.43	RRT~ 0.47	RRT~ 0.59	RRT~ 0.63	RRT~ 0.90	アルボシジブ RRT~4.0	
API							
対照	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0.05
二元混合物 (16 mg)							
1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.14	0.14
2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.14	0.14
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12	0.12
4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12	0.12
二元混合物 (1 mg)							
1	<0.05	<0.05	0.07	<0.05	0.10	2.33	2.50
2	0.15	0.32	0.08	0.06	0.08	1.23	1.92
3	<0.05	<0.05	0.11	<0.05	0.13	0.78	1.02
4	<0.05	0.07	0.08	<0.05	0.08	1.35	1.58

30

40

50

【表 10】

表 10.

	関連物質(%面積) (報告が必要な閾値=ピーク≧0.05%)およその 相対保持時間(RRT)						総関連物質 (%面積)
バッチ番号	RRT~ 0.43	RRT~ 0.47	RRT~ 0.59	RRT~ 0.63	RRT~ 0.90	アルボシジブ RRT~4.0	
API							
対照	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.07	0.07
二元混合物 (16 mg)							
1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.24	0.24
2	<0.05	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	0.22	0.29
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.19	0.19
4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.21	0.21
二元混合物 (1 mg)							
1	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.12	4.18	4.38
2	0.14	0.37	0.11	0.07	0.10	2.12	2.90
3	<0.05	0.07	0.12	<0.05	0.16	1.20	1.55
4	<0.05	<0.05	0.09	<0.05	0.10	2.32	2.51

10

20

【表 11】

表 11.

関連物質(%面積) (報告が必要な閾値=ピーク≧0.05%)およその 相対保持時間(RRT)							総関連物質 (%面積)
バッチ番号	RRT~ 0.43	RRT~ 0.47	RRT~ 0.59	RRT~ 0.90	RRT~ 2.06	アルボシジブ RRT~4.0	
API							
対照	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12	0.12
二元混合物 (16 mg)							
1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	2.57	2.57
2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.72	0.72
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.31	0.31
4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	1.03	1.03
二元混合物 (1 mg)							
1	<0.05	<0.05	0.15	0.06	0.12	20.42	20.75
2	0.18	0.26	0.24	0.50	0.13	14.04	15.35
3	<0.05	<0.05	0.17	0.21	0.06	4.96	5.40
4	<0.05	0.06	0.31	0.50	0.30	24.72	25.88

30

40

50

【表 1 2】

表 12.

関連物質(%面積) (報告が必要な閾値=ピーク≧0.05%)およその 相対保持時間(RRT)							総関連物質 (%面積)
バッチ番号	RRT~ 0.43	RRT~ 0.47	RRT~ 0.59	RRT~ 0.90	RRT~ 2.06	アルボシジブ RRT~ 4.0	
API							
対照	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.21	0.21
二元混合物 (16 mg)							
1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	3.73	3.73
2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	1.15	1.15
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.50	0.50
4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	1.85	1.85
二元混合物 (1 mg)							
1	<0.05	<0.05	0.12	<0.05	0.22	24.43	24.77
2	0.19	0.25	0.27	0.33	0.27	18.84	20.15
3	<0.05	<0.05	0.20	0.19	0.13	7.36	7.87
4	<0.05	<0.05	0.33	0.34	0.68	35.51	36.85

10

20

【表 1 3】

表 13.

二元混合物1 (16mg)		二元混合物2 (16mg)		二元混合物3 (16mg)		二元混合物4 (16mg)	
反復	%表示量	反復	%表示量	反復	%表示量	反復	%表示量
R1	97.3	R1	98.4	R1	87.4	R1	91.4
R2	91.8	R2	99.3	R2	87.1	R2	89.2
R3	94.9	R3	99.8	R3	88.5	R3	92.0
R4	96.3	R4	99.1	R4	84.8	R4	94.5
R5	94.3	R5	94.5	R5	85.9	R5	93.4
R6	93.1	R6	95.3	R6	94.2	R6	89.7
R7	90.6	R7	93.9	R7	87.5	R7	87.0
R8	94.2	R8	98.3	R8	88.5	R8	89.2
R9	95.1	R9	92.1	R9	87.0	R9	83.2
R10	92.1	R10	89.1	R10	83.9	R10	83.5
最小	90.6	最小	89.1	最小	83.9	最小	83.2
最大	97.3	最大	99.8	最大	94.2	最大	94.5
平均	94.0	平均	96.0	平均	87.5	平均	89.3
標準偏差	2.1	標準偏差	3.6	標準偏差	2.8	標準偏差	3.8
%RSD	2.2	%RSD	3.7	%RSD	3.2	%RSD	4.3
AV $\leq$ 15.0	9.5 合格	AV $\leq$ 15.0	11.1 合格	AV $\leq$ 15.0	17.7 不合格	AV $\leq$ 15.0	18.3 不合格

30

40

50

【表 1 4】

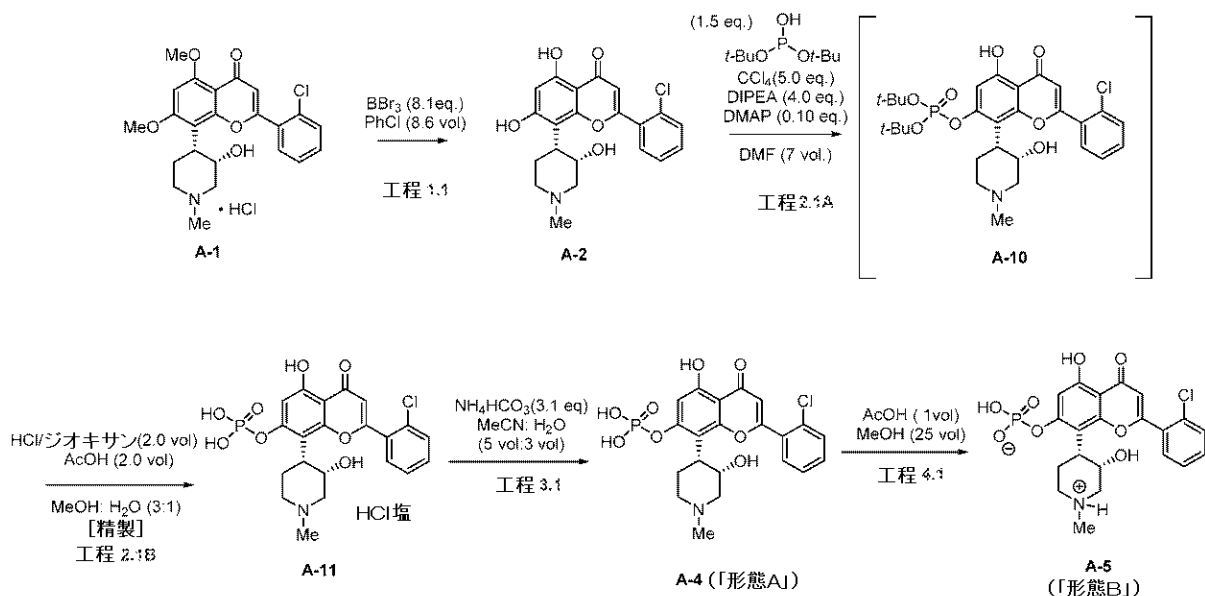
表 14.

二元混合物1 (1mg)			二元混合物2 (1mg)			二元混合物3 (1mg)			二元混合物4 (1mg)		
反復	%表示量		反復	%表示量		反復	%表示量		反復	%表示量	
R1	94.3		R1	98.0		R1	97.1		R1	97.1	
R2	91.4		R2	97.7		R2	98.4		R2	98.4	
R3	100.0		R3	98.9		R3	100.7		R3	100.7	
R4	98.7		R4	97.6		R4	96.6		R4	96.6	
R5	90.3		R5	98.3		R5	98.4		R5	98.4	
R6	96.8		R6	98.0		R6	96.9		R6	96.9	
R7	99.7		R7	95.9		R7	96.9		R7	96.9	
R8	99.4		R8	99.9		R8	96.4		R8	96.4	
R9	97.7		R9	99.0		R9	97.5		R9	97.5	
R10	95.7		R10	97.9		R10	93.9		R10	93.9	
最小	90.3		最小	95.9		最小	93.9		最小	93.9	
最大	100.0		最大	99.9		最大	100.7		最大	100.7	
平均	96.4		平均	98.1		平均	97.3		平均	97.3	
標準偏差	3.4		標準偏差	1.1		標準偏差	1.7		標準偏差	1.7	
%RSD	3.6		%RSD	1.1		%RSD	1.8		%RSD	1.8	
AV ≤ 15.0	10.3	合格	AV ≤ 15.0	2.9	合格	AV ≤ 15.0	5.4	合格	AV ≤ 15.0	5.4	合格

実施例 1 0

構造 (I) の合成

【化 3 4】



スキーム 2 .

【0 3 7 0】

工程 1 . 1 : きれいな乾燥した三つ首丸底フラスコ (R B F) (3 L) に、A - 1 (9 0 g、0 . 1 9 2 モル) およびクロロベンゼン (7 7 4 m l) を室温で添加した。反応フラスコに、室温で B B r₃ (3 9 1 . 5 g) をゆっくり添加した。B B r₃ 添加の完了後、反応混合物の温度を 8 0 ~ 8 3 °C までゆっくり上昇させ、反応混合物を同温度で 1 0 時間攪拌した。反応混合物の温度をさらに 1 0 0 ~ 1 0 3 °C に上昇させ、反応混合物を 1 0 0

～103℃で5時間維持した。反応の進行をTLCおよびHPLCによってモニターした。反応の完了後、激しく攪拌を続けながら反応混合物中に窒素を通気することによって、HBrおよび臭化メチルを室温で除去した。反応混合物をメタノール（180ml）／水（90ml）の混合物（270ml）でゆっくりクエンチし、続いてメタノール（180ml）でクエンチした。25～50℃での常圧蒸留下で溶媒を除去して、12体積（vol）の目標反応生成量体積に到達した。次いで、50～55℃で水酸化ナトリウム溶液（48.8gを135mlのDM水中に溶解）を用いて、反応混合物のpHを3.0±1に調整した。再び、50～100℃での常圧蒸留下で溶媒を除去して、12体積の目標反応体積に到達した。次いで、50℃で水酸化ナトリウム溶液（8.5gを87mlのDM水中に溶解させた）を使用して反応混合物のpHをpH8.1±0.2に調整し、続いて50℃で1時間絶えず攪拌しながら水をゆっくり添加した。反応混合物をゆっくり室温にし、室温で3時間維持した。得られた固体を濾過し、メタノール（315ml）／水（135ml）（3×450ml）の混合物、続いて水（5×450ml）で洗浄した。50～55℃の真空オープン内で48時間固体を乾燥させて、A-2を黄色固体として得た（70g、90%）。HPLC純度：99.72%。

10

【0371】

工程2.1A：きれいな乾燥した三つ首丸底フラスコ（3L）に、窒素雰囲気下、室温で、A-2（35.0g、0.087mol）およびDMF（245ml）を添加した。次いで、DMAP（1.06g、0.0086mol）、続いてCCl₄（66.5g、0.434mol）を室温で反応混合物に添加した。反応混合物に、垂リン酸ジ-tert-ブチル（25.5g、0.131mol）を室温で添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。反応の進行をHPLCによってモニターした。反応混合物を0～5℃に冷却し、DM水（1950ml）を0～5℃で30分間ゆっくり添加してクエンチした。次いで、反応混合物にクロロホルム（1627.5ml）を添加し、反応混合物を0～5℃で10分間攪拌した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。槽温度を45℃未満に維持しながら、溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をトルエン（4×175ml）と共蒸留した。残留物を高真空下に45分間保って、淡黄色残留物としてA-10を得た。（51.0g、98.5%）HPLC純度：91.48%。

20

【0372】

工程2.1B：きれいな乾燥した丸底フラスコ（1L）に、A-10（51.0g、0.0858mol）および酢酸（102ml）を室温で添加した。次いで、1,4-ジオキサン中の4N HCl溶液（102ml）を25～30℃で滴下添加した。反応混合物を25～30℃で40分間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニターした。反応の完了後、攪拌しながら反応混合物にトルエン（2×510ml）を加え、反応混合物を5分間維持した。攪拌を停止し、反応混合物中の固体を25～30℃で5分間沈降させた。容器を傾けて溶媒を移して半固体を得た。半固体をトルエン（3×123ml）と共蒸留して、淡黄色固体を得た。得られた淡黄色固体をきれいな丸底フラスコ中に取り、メタノール（123ml）を加えた後、25～30℃で水（41ml）を滴下添加した。反応混合物を25～30℃で2時間攪拌して淡黄色固体を得た。得られた固体を濾過し、10分間真空乾燥して、淡黄色固体としてA-11を得た（36.5g、82%）。HPLC純度：97.03%。さらに乾燥させることなく、この材料を工程3.1で直接用いた。

30

40

【0373】

工程3.1：きれいな乾燥した三つ首の500mlの丸底フラスコに、A-11（34.0g、0.066mol）およびACN（51ml）を加えた。25～30℃で30分間攪拌しながら、重炭酸アンモニウム溶液（170mlのDM水中に16.2gを溶解）を反応混合物に、滴下添加した。再び、ACN（51ml）を25～30℃で30分間ゆっくり添加した。反応混合物を10～15℃に冷却し、10～15℃で60分間攪拌した。得られた固体を濾過し、ACN（102ml）で洗浄した。25～30℃の真空オープン内で16時間固体を乾燥させて、淡黄色固体としてA-4を得た（28.5g、90.10%）。HPLC純度：99.68%。

50

【0374】

工程4.1:きれいな乾燥した500mlの三つ首丸底フラスコに、A-4(7.5g、0.015mol)およびメタノール(187.5ml)を室温で添加した。窒素雰囲気下、50℃で、反応混合物に酢酸(7.5ml、1.0体積)をゆっくり添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。固体を濾過し、真空下で乾燥させて、5.0gのA-5(66.5%)を淡黄色固体として得た。HPLC純度:99.77%。

【0375】

上記工程4.1の条件を特定するためにいくつかのスクリーニングを行った。第一のスクリーニングにおいて、表15に列挙されている条件に従って酸(1.0体積)およびメタノール(25体積)でA-4を処理して、淡黄色の固体としてA-5を得た。

10

【表15】

表15.

酸	手順の概要	A-4(g)(HPLC純度 (%);A-2 (%))	A — 5(g)	収率 (%)	HPLC 純度(%)	A— 2(%)
酢 酸	上記工程4.1の説明を参照されたい。	7.5 (99.68; 0.08)	5.0	66.5	99.77	0.12
クエ ン 酸	きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、A-4(1g、0.002mol)およびメタノール(25ml)を室温で添加した。窒素雰囲気下、50℃で反応混合物にクエン酸(1.0g、2.5当量)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体としてA-5を得た。	1.0 (99.72; 0.09)	0.6	66.5	99.59	0.28
プ ロピ オン 酸	きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、A-4(0.8g、0.001mol)およびメタノール(20ml)を室温で添加した。反応混合物に、窒素雰囲気下、50℃でプロピオン酸(0.8ml)を滴下添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体としてA-4を得た。	0.8 (99.72; 0.09)	0.5	62.5	99.41	0.12

20

30

40

【0376】

別のスクリーニングにおいて、表16に列挙された条件に従って酢酸(1体積)および溶媒(25体積)でA-4を処理して、A-5を淡黄色固体として得た。

50

【表 16】

表 16.

溶媒	手順の概要	A — 4(g)	A — 5(g)	収 率(%)	HPLC 純度(%)	A— 2(%)
n-ブタ ノール	きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、A-4(2 g、0.004mol)およびn-ブタノール(50ml)を室温で添加した。次いで、酢酸(2.0ml)を窒素雰囲気下、50℃で反応混合物にゆっくり添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体としてA-5を得た。	2.0	1.0	50	99.85	0.04
メチルエ チルケト ン		2.0	1.2	60	99.48	0.25
エタノー ル	きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、A-4(2 g、0.004mol)およびエタノール(50ml)を室温で添加した。次いで、酢酸(2.0ml)を窒素雰囲気下、50℃で反応混合物にゆっくり添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下にて50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体としてA-5を得た。	2.0	1.4	70	99.88	0.03
エタノー ル(10 体積) アセトン (10体 積)	きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、A-4(1 g、0.002mol)、エタノール(10ml)およびアセトン(10ml)を室温で添加した。次いで、酢酸(1.0ml)を窒素雰囲気下、50℃で反応混合物にゆっくり添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下にて50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体としてA-5を得た。	1.0	0.5	50	99.83	0.06

10

20

30

40

【0377】

別のスクリーニングにおいて、表 17 に列挙された条件に従って酢酸(1体積)および溶媒でA-4を処理して、A-5を淡黄色固体として得た。

【表 17】

表17.

溶媒	手順の概要	A — 4(g)	A— 5(g)	収 率(%)	HPLC 純度(%)	A— 2(%)
エタノール(15 体積) 酢酸エ チル(1 0体積)	きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、A—4(1.5g、0.003mol)、エタノール(22.5ml)および酢酸エチル(15ml)を窒素雰囲気下、室温で添加した。次いで、酢酸(1.5ml)を50℃でゆっくり添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下にて50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体としてA—5を得た。	1.5	1.08	72	99.60	0.09
エタノール(15 体積) i-Pr ₂ O(10 体積)		1.5	1.25	83	99.68	0.12
エタノール(15 体積) 水(1体 積)	きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、A—4(1.5g、0.003mol)、エタノール(22.5ml)およびDM水(1.5ml)を室温で添加した。次いで、酢酸(1.5ml)を50℃で反応混合物にゆっくり添加した。得られた反応混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体としてA—5を得た。	1.5	1.1	73	99.60	0.09

10

20

30

【0378】

別のスクリーニングにおいて、表18に列挙された条件に従って酢酸およびエタノール(25体積)でA—4を処理して、A—5を淡黄色固体として得た。

40

【表 18】

表18.

酢酸	手順の概要	A —4 (g)	A— 5(g)	収 率(%)	HPLC 純度(%)	A— 2(%)
0.8 体積	きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、窒素雰囲気下、室温で、A—4(1.5g、0.003mol)およびエタノール(37.5ml)を添加した。次いで、酢酸(1.2ml)を50℃でゆっくり添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体としてA—5を得た。	1.5	1.15	76	99.70	0.12
0.6 体積	きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、窒素雰囲気下、室温で、A—4(1.5g、0.003mol)およびエタノール(37.5ml)を添加した。次いで、酢酸(0.9ml)を50℃でゆっくり添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下にて50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体としてA—5を得た。	1.5	1.17	78	99.73	0.09
0.4 体積	きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、窒素雰囲気下、室温で、A—4(1.5g、0.003mol)およびエタノール(37.5ml)を添加した。次いで、酢酸(0.6ml)を50℃でゆっくり添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下にて50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、2時間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、淡黄色固体としてA—5を得た。	1.5	1.0	66	99.71	0.10

10

20

30

【0379】

実施例10で上に引用されている条件を用いて工程4.1を実施する代わりに、多形変換を行うために、実施例1の工程4に記載されている手順と同様の手順を使用することができる。したがって、別の実験では、きれいな乾燥した100mlの三つ首丸底フラスコに、A—4(2.0g、0.004mol)、THF(29ml)およびDM水(1.7ml)を室温で添加した。次いで、マレイン酸(0.44g)を室温で反応混合物に添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空乾燥した。湿った固体を室温でエタノール(12ml)中に溶解し、24時間攪拌した。得られた固体を濾過し、エタノール(2.5ml)で洗浄し、真空乾燥して、淡黄色固体としてA—5(1.5g、60%)を得た。HPLC純度：99.91%。

40

実施例11

製剤安定性研究

【0380】

様々な工程2.1B反応条件を用いて得られた多形形態Bを4週間の安定性研究に供した

50

。 安定性研究の結果を表 19 に示す。 参照標準は、実施例 1 に記載の合成手順を用いて得られた試料である。

【表 19】

表19.

研究番号	工程2. 1B反応条件	40℃±2℃、75±5%RHの密封されたバイアルでの安定性、 A-5(%)／A-2(%)のHPLC純度				
		当初	3日±1日	7日±1日	14日±1日	28日±1日
1	1, 4-ジオキサン中 4N HCl	99.89/0.03	98.83/0.94	98.37/1.37	97.58/2.14	96.73/2.95
2	EtOAc中 10%HCl	99.69/0.16	99.52/0.32	99.31/0.51	98.96/0.81	98.40/1.34
3	IPA中 濃HCl	99.65/0.19	99.09/0.72	98.52/1.24	97.76/1.96	96.67/2.95
4	メタノール中の 酢酸	99.77/0.09	99.64/0.23	99.42/0.40	99.24/0.58	
参照標準	該当なし	99.90/0.03	99.91/0.06	99.81/0.13	99.70/0.24	99.41/0.53

10

20

【0381】

A-5の安定性に対する異なる充填条件の効果を試験するために、スキーム2に記載されている工程2. 1B反応条件を使用して得られた多形形態Bを4週間の安定性研究に供した。 充填条件1の下では、多形形態Bを琥珀色の瓶の中に充填し、これをゴム栓で閉じ、フリップオフアルミニウムキャップで密封した。 充填条件2の下では、ねじって結んだ低密度ポリエチレン袋(LDPE)中に多形形態Bを充填した。 次いで、このLDPE袋を1つのシリカゲル袋と共に黒色のLDPE袋中に挿入し、黒色のLDPE袋を窒素雰囲気下で熱融着した。 次いで、黒色のLDPE袋を1つのシリカゲル袋と共に三層積層アルミニウム袋中に挿入し、アルミニウム袋を窒素雰囲気下で熱融着した。 多形形態Bを含有する三層積層アルミニウム袋を高密度ポリエチレン容器内に保った。 安定性研究の結果を表20に示す。

30

【表 20】

表20.

充填条件	40℃±2℃、75±5%RHの密封されたバイアルでの安定性、 A-5(%)／A-2(%)のHPLC純度				
	当初	3日±1日	7日±1日	14日±1日	28日±1日
1	99.77/0.09	99.64/0.23	99.42/0.40	99.24/0.58	98.59/1.23
2	99.77/0.09	99.68/0.18	99.50/0.30	99.23/0.59	99.10/0.74

40

実施例 12

製剤安定性研究

【0382】

実施例10に記載されている様々な工程4. 1反応条件を使用して得られた多形形態Bを、4週間の安定性研究に供した。 安定性研究の結果を表21に示す。

50

【表 2 1】

表21.

条件	40℃±2℃、75±5%RHの密封されたバイアルでの安定性、 A-5(%)／A-2(%)のHPLC純度				
	当初	7日±1日	14日±1日	21日±1日	28日±1日
クエン酸	99.2/0.6	96.6/3.06	93.12/6.08	91.3/8.0	89.7/9.6
プロピオン酸	99.6/0.21	99.0/0.87	98.4/1.38	97.8/1.94	97.5/2.2
n-ブタノール	99.8/0.1	99.1/0.47	98.9/0.82	98.6/1.2	98.1/1.6
エタノール	99.7/0.14	99.1/0.81	98.3/1.3	98.1/1.7	97.4/2.2
エタノール+アセトン	99.7/0.14	98.6/1.2	97.9/1.8	97.3/2.3	96.9/2.8
A-11(工程3. 1または4. 1に供せず)	97.0/1.02	91.3/6.6	84.12/13.7	78.5/19.0	75.0/22.2
エタノール(15体積) 酢酸エチル(10体積)	99.5/0.17	98.7/0.92	97.9/1.6	97.6/2.0	96.9/2.6
エタノール(15体積) 水(1体積)	99.8/0.04	99.6/0.25	99.3/0.41	99.2/0.58	99.1/0.73
エタノール:AcOH(0. 8体積)	99.7/0.14	99.3/0.46	99.0/0.68	98.6/0.98	98.6/1.1
エタノール:AcOH(0. 6体積)	99.7/0.11	99.1/0.6	98.5/0.99	98.3/1.3	98.1/1.7
エタノール:AcOH(0. 4体積)	99.7/0.14	99.3/0.51	98.5/1.1	98.3/1.4	98.0/1.7
マレイン酸	99.9/0.04	99.8/0.07	99.6/0.11	99.7/0.17	99.7/0.18
エタノール(15体積) ジイソプロピルエーテル(10体積)	98.9/0.71	97.6/1.86	98.3/1.5		
A-4(工程4. 1に供せず)	99.2/0.44	98.6/0.88	97.5/2.2		

実施例 1 3

賦形剤適合性研究

【0383】

95%賦形剤と5%構造(I)の化合物(20:1の賦形剤:構造(I)の化合物比と同等)の二元混合物の適合性を調べた。以下の賦形剤が、賦形剤適合性研究の一部を形成した:

10

20

30

40

50

【表 3 2】

カテゴリー		製品名
充填剤	D-マンニトール	PEARITOL 50C
	無水ラクトース	SuperTab22AN
	微結晶性セルロース	AvicelPH112
	トウモロコシデンプン	トウモロコシデンプン(JP)
	無水第二リン酸カルシウム	無水第二リン酸カルシウム
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム	Ac-Di-Sol SD-711
	部分的にアルファ化されたデンプン	スターチ1500G
	クロスボビドン	KollidonCL
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	L-HPC(LH-21)
	カルメロースカルシウム	ECG505
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	LIGAMED MF-2-V
	フマル酸ステアリルナトリウム	PRUV
	タルク	タルクMS-P
流動化剤	二酸化ケイ素	Aerosil 200
その他	フマル酸	フマル酸NF
	コハク酸	コハク酸結晶EMPROVE ESSENTIAL NF JPE ACS

10

20

30

【0384】

50℃および85%RHでならびに60℃で二週間および四週間の時点で関連物質（総不純物、HPLCによる）について試料を試験した。無水ラクトース、トウモロコシデンプン、部分的にアルファ化されたデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウムおよびステアリン酸マグネシウムは、構造（I）の化合物との適合性を示した。賦形剤適合性研究の結果を表22A～22Pに記載する。

40

50

【表 2 2 A】

表22A.

充填剤	PEARITOL 50C						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.4-0.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.05	0.05	0.07	0.15	<0.05	<0.05
0.87-0.89	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	0.07	<0.05	<0.05
1.00	99.64	94.79	93.91	87.82	66.13	99.41	99.02
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.13	0.18	0.14	0.64	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)アル ボシジブ	0.36	5.03	5.85	11.94	33.01	0.55	0.92
総不純物	0.36	5.21	6.08	12.15	33.87	0.55	0.92
△不純物		4.85	5.72	11.79	33.51	0.19	0.56

10

20

【表 2 2 B】

表22B.

充填剤	SUpertab22AN						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.4-0.45	N.D.	0.09	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.09	0.09	0.10	0.15	<0.05	<0.05
0.87-0.89	N.D.	0.07	0.05	0.05	0.05	<0.05	<0.05
1.00	99.64	96.90	96.85	89.04	80.08	99.70	99.49
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.09	0.14	0.23	0.65	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79) アル ボシジブ	0.36	2.76	2.88	10.55	19.04	0.25	0.45
総不純物	0.36	3.10	3.16	10.93	19.89	0.25	0.45
△不純物		2.74	2.80	10.57	19.53	-0.11	0.09

30

40

50

【表 2 2 C】

表22C.

充填剤	AvicelPH112						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.4-0.45	N.D.	0.06	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.17	0.16	0.13	0.16	<0.05	<0.05
0.87-0.89	N.D.	0.13	0.09	0.05	<0.05	0.05	0.08
1.00	99.74	96.17	96.17	84.69	77.55	99.58	99.34
1.35-1.37	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.23	0.29	0.29	0.49	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	<0.05	<0.05	0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79) アル ボシジブ	0.26	3.21	3.22	14.82	21.69	0.33	0.53
総不純物	0.26	3.80	3.76	15.29	22.39	0.38	0.61
△不純物		3.54	3.50	15.03	22.13	0.12	0.35

10

20

【表 2 2 D】

表22D.

充填剤	トウモロコシデンプン(JP)						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.12	0.12	0.07	0.09	<0.05	<0.05
0.87-0.89	N.D.	0.09	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
1.00	99.64	96.60	96.43	93.74	90.03	99.62	99.46
1.35-1.37	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.21	0.28	0.16	0.32	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	<0.05	<0.05	N.D.	0.06	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79) アル ボシジブ	0.36	2.93	3.05	5.99	9.47	0.30	0.46
総不純物	0.36	3.35	3.52	6.22	9.94	0.30	0.51
△不純物		2.99	3.16	5.86	9.58	-0.06	0.15

30

40

50

【表 2 2 E】

表22E.

充填剤	無水第二リン酸カルシウム						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.4-0.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
1.00	99.85	97.45	97.32	83.48	79.63	99.54	99.25
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.08	0.12	0.18	0.35	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79) アル ボシジブ	0.15	2.43	2.52	16.27	19.93	0.46	0.75
総不純物	0.15	2.51	2.64	16.45	20.34	0.46	0.75
△不純物		2.36	2.49	16.30	20.19	0.31	0.60

10

20

30

40

50

【表 2 2 F】

表22F.

崩壊剤	Ac-Di-Sol						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.26-0.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.10	0.09	0.06	0.08	<0.05	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.07	0.05	N.D.	N.D.	0.05	0.07
1.00	99.90	98.29	98.16	87.67	78.62	99.79	99.70
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.12	0.17	0.11	0.28	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79) アル ボシジブ	0.10	1.39	1.51	12.17	20.98	0.13	0.20
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
総不純物	0.10	1.68	1.82	12.34	21.34	0.18	0.27
△不純物		1.58	1.72	12.24	21.24	0.08	0.17

10

20

30

40

50

【表 2 2 G】

表22G.

崩壊剤	スターチ1500G						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.26-0.27	N.D.	0.09	0.08	0.09	0.09	0.07	0.06
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	<0.05	0.05	0.05	0.09	N.D.	N.D.
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	N.D.	<0.05
1.00	99.64	98.59	98.54	94.86	90.67	99.73	99.63
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.06	0.11	0.19	0.47	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	0.11	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79) アル ボシジブ	0.36	1.15	1.21	4.71	8.50	0.20	0.29
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
総不純物	0.36	1.30	1.45	5.04	9.26	0.27	0.35
△不純物		0.94	1.09	4.68	8.90	-0.09	-0.01

10

20

30

40

50

【表 2 2 H】

表22H.

崩壊剤	KollidonCL						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.26-0.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.19	0.33	0.10	0.21	N.D.	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	0.28	0.14	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.07	0.18	0.07	0.08	<0.05	0.07
1.00	99.62	96.41	98.26	78.75	59.59	99.66	99.48
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.20	0.09	0.27	0.70	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	0.11	0.23	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	0.06	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79) アル ボシジブ	0.38	2.71	1.14	18.88	38.97	0.30	0.41
4.75-4.91	N.D.	0.38	N.D.	1.50	N.D.	N.D.	N.D.
総不純物	0.38	3.55	1.74	21.21	40.39	0.30	0.48
△不純物		3.17	1.36	20.83	40.01	-0.08	0.10

10

20

30

40

50

【表 2 2 I】

表22I.

崩壊剤	L-HPC(LH-21)						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.26-0.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.38-0.41	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.09	0.09	0.06	0.08	N.D.	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.06	0.05	<0.05	<0.05	0.05	0.07
1.00	99.63	97.29	97.20	94.21	91.11	99.67	99.47
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.19	0.24	0.17	0.31	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	<0.05	<0.05	0.07	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79) アル ボシジブ	0.37	2.31	2.40	5.50	8.37	0.28	0.43
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
総不純物	0.37	2.65	2.78	5.73	8.83	0.33	0.50
△不純物		2.28	2.41	5.36	8.46	-0.04	0.13

10

20

30

40

50

【表 2 2 J】

表22J.

崩壊剤	ECG505						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.26-0.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.07	0.07	0.05	0.07	N.D.	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.07	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
1.00	99.72	98.81	98.75	96.51	94.81	99.81	99.72
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.05	0.09	0.08	0.18	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79) アル ボシジブ	0.28	1.00	1.04	3.33	4.89	0.17	0.22
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
総不純物	0.28	1.19	1.25	3.46	5.14	0.17	0.22
△不純物		0.91	0.97	3.18	4.86	-0.11	-0.06

10

20

30

40

50

【表 2 2 K】

表22K.

滑沢剤	LIGAMED MF-2-V						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	<0.05	<0.05	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.08	0.13	0.10	0.25	0.08	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	0.09	N.D.	N.D.	N.D.
0.68	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.76-0.77	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.17	0.10	0.17	0.16	N.D.	<0.05
1.00	99.88	97.61	97.55	88.71	68.97	99.74	99.77
1.17-1.18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.35-1.37	N.D.	N.D.	<0.05	0.17	0.36	<0.05	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.09	0.13	1.00	3.24	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	0.14	0.66	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79) アル ボシジブ	0.12	2.03	2.03	9.59	26.29	0.10	0.17
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
総不純物	0.12	2.37	2.39	11.26	31.01	0.18	0.17
△不純物		2.25	2.27	11.14	30.89	0.06	0.05

10

20

30

40

50

【表 2 2 L】

表22L.

滑沢剤	PRUV						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.4-0.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	<0.05	0.10	<0.05	0.70	0.17	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.68	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.76-0.77	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	0.20	<0.05	N.D.
1.00	99.89	99.54	97.78	98.00	7.62	99.63	99.81
1.17-1.18	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.
1.35-1.37	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	0.10	<0.05	N.D.
2.19-2.25	N.D.	N.D.	0.11	0.10	5.01	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	0.57	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)アル ポジブ	0.11	0.43	1.97	1.80	85.74	0.11	0.16
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
総不純物	0.11	0.43	2.18	1.90	92.32	0.28	0.16
△不純物		0.32	2.07	1.79	92.21	0.17	0.05

10

20

30

40

50

【表 2 2 M】

表22M.

滑沢剤	タルクMS-P						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	N.D.	0.05	0.19	0.05	N.D.	N.D.
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	0.08	N.D.	N.D.	N.D.
0.68	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.76-0.77	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	<0.05	<0.05	0.24	<0.05	N.D.	N.D.
1.00	99.74	99.71	99.04	79.22	96.62	99.90	99.84
1.17-1.18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	0.06	<0.05	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	N.D.	0.10	0.70	0.21	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	0.05	0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)アル ポジブ	0.26	0.24	0.77	19.44	3.02	0.10	0.26
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
総不純物	0.26	0.24	0.92	20.76	3.33	0.10	0.26
△不純物		-0.02	0.66	20.50	3.07	-0.16	0.00

10

20

【表 2 2 N】

表22N.

流動化剤	Aerosil 200						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	N.D.	N.D.	0.12	0.14	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	N.D.	0.05	<0.05	0.05	<0.05	N.D.
1.00	99.69	99.46	99.45	84.21	77.22	99.80	99.77
2.19-2.25	N.D.	N.D.	<0.05	0.17	0.32	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)アル ポジブ	0.31	0.52	0.47	15.46	22.27	0.17	0.23
総不純物	0.31	0.52	0.52	15.75	22.78	0.17	0.23
△不純物		0.21	0.21	15.44	22.47	-0.14	-0.08

30

40

50

【表 2 2 0】

表220.

その他	フマル酸						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	61.79	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	0.06	0.07	<0.05	<0.05	N.D.	<0.05
0.57-0.59	N.D.	0.07	0.08	0.05	0.07	N.D.	<0.05
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.76-0.77	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.05	0.05	<0.05	<0.05	N.D.	<0.05
1.00	99.50	98.57	98.61	96.65	34.52	99.71	99.35
1.28	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
2.08	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	<0.05	0.06	0.11	0.20	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.49	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.16	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
3.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.62-3.71	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)アル ボシジブ	0.50	1.22	1.14	3.13	3.31	0.29	0.57
3.89	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.61	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.70	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.03	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.14	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.32	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.58	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.13	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.34	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.46	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.54	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7.09	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
総不純物	0.50	1.40	1.40	3.29	65.37	0.29	0.57
△不純物		0.90	0.90	2.79	64.87	-0.21	0.07

10

20

30

40

50

【表 2 2 P】

表22P.

その他	コハク酸						
	当初	60℃		50℃85%		光安定性	
		2W	4W	2W	4W	60ルクス	120ルクス
RRT	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%	面積%
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	0.22	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	<0.05	N.D.	0.15	0.09	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.28	0.21	2.31	2.34	<0.05	<0.05
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.76-0.77	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.09	N.D.	0.78	0.26	<0.05	<0.05
1.00	99.50	93.38	93.23	26.27	0.41	99.53	99.16
1.28	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	0.06	N.D.	N.D.	N.D.
2.08	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.24	0.36	2.87	4.49	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.49	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.16	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	<0.05	0.08	0.20	N.D.	N.D.
3.59	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.62-3.71	N.D.	0.19	0.19	1.05	0.36	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)アル ポジジブ	0.50	5.55	5.96	66.40	91.85	0.42	0.75
3.89	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.61	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.70	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.03	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.14	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.32	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.58	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.13	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.34	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.46	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.54	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7.09	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
総不純物	0.50	6.57	6.72	73.70	99.59	0.42	0.75
△不純物		6.07	6.22	73.20	99.09	-0.08	0.25

【0385】

試料は溶解についても試験された。表 2 3 に概説されているパラメータに従って、溶解について6つのカプセルを試験した。各カプセルを溶解試験前に秤量した。分析されているカプセル強度に従って、規定量の溶解媒体を各容器中に移した。溶解媒体を溶解槽中で37℃±0.5℃に平衡化させた。各容器について、溶解試験の開始時及び終了時に、溶解媒体の温度を確認した。各サンプル点で、溶液をHPLCバイアル中に直接移した。

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表23. 溶解条件

装置	USP装置II(パドル)
パドル速度	50 ± 2 rpm
温度	37°C ± 0.5°C
フィルター	45 μmポリエチレン(Distek)インラインフィルターまたは GF-Dフィルター
溶解媒体	USP pH 6.8 ホスファート緩衝液
容器容積	900 ml
サンプル時間	5、10、15、30、45および60分
無限時間	15分(75分試料採取点)
試料採取法-1	自動化
無限回転速度	自動(200rpm)
試料体積	1.5 ml (オートサンプラー)
試料採取前の濯ぎ	10.0 ml
再循環媒体	なし
試料採取法-2	手動
無限回転速度	200 rpm
試料採取体積	10 ml
移動体積	注入用のHPLCバイアル中へ1.5ml

10

20

【0386】

以下の計算を使用して、試料濃度、放出された量および放出されたパーセントをそれぞれ計算した。P 8 1 1 は、構造 (I) の化合物に対応する。

30

【数 1】

$$k = \frac{A_{sam} \times W_{std} \times P}{A_{std} \times D_{std}}$$

式中：

k = P 8 1 1 濃度 (mg / ml)

A s t d = 標準的なクロマトグラムにおける P 8 1 1 ピークの平均面積

W s t d = 参照標準の重量 (mg)

40

P = 参照標準の純度 (小数として表記)

A s a m = 試料クロマトグラムにおける P 8 1 1 ピークの面積

D s t d = 標準の希釈 (ml)

【数 2】

$$A_n = k[M \cdot (n-1)(T)] + \sum_{i=1}^{n-1} C_i T$$

式中：

A n = 1 回目の移動から n 回目の移動までの溶解された P 8 1 1 の累積量 (mg)

50

k = 現在の移動に対して測定された P 8 1 1 濃度 (mg / ml)

M = 当初媒体体積 (ml) すなわち、900 ml

n = 溶解移動の指数、第 1 回目の移動 (5 分) に対しては $n = 1$ 、第 2 回目の移動 (10 分) に対しては $n = 2$ 、第 3 回目の移動 (15 分) に対しては $n = 3$ 、第 4 回目の移動 (30 分) に対しては $n = 4$ 、第 5 回目の移動 (45 分) に対しては $n = 5$ 、第 6 回目の移動 (60 分) に対しては $n = 6$ 、第 7 回目の移動 (75 分) に対しては $n = 7$ 。

T = 除去された試料の体積 (ml) すなわち、10.0 ml

C_i = i 回目の溶解移動に対する濃度 (mg / ml)

例えば：

試料採取点 1 では $A_1 = k M$

試料採取点 2 では $A_2 = k [M - T] + C_1 T$

試料採取点 3 では $A_3 = k [M - 2 (T)] + C_1 T + C_2 T$

【数 3】

$$\% \text{放出} = \frac{A_n}{LC} \times 100$$

式中：

A_n = 第 1 回目から第 n 回目の移動までの溶解された P 8 1 1 の累積量 (mg)

LC = 表示量 (16 mg、4 mg および 1 mg)

【0387】

溶解試験の結果を図 9 A ~ 9 D に示す。

実施例 14

構造 (I) の化合物の製剤およびその安定性

【0388】

構造 (I) の化合物の以下の混合物を 1 mg 強度カプセル中に配合し、百分率は重量 / 重量ベースで計算される。

【表 33】

製剤番号	401-01	401-02	401-03	401-04	401-05
構造 (I) の化合物	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%
無水ラクトース	97.40%	98.40%	99.40%		
トウモロコシデンプン				98.40%	99.40%
軽質無水ケイ酸	1%				
ステアリン酸マグネシウム	1%	1%		1%	

【0389】

構造 (I) の化合物の以下の混合物を 4 mg 強度カプセル中に配合し、百分率は重量 / 重量ベースで計算される。

10

20

30

40

50

【表 3 4】

製剤番号	402
構造 (I) の化合物	2.47%
無水ラクトース	95.53%
軽質無水ケイ酸	1%
ステアリン酸マグネシウム	1%

10

【0390】

構造 (I) の化合物の以下の混合物を 16 mg 強度カプセル中に配合し、百分率は重量／重量ベースで計算される。

【表 3 5】

製剤番号	401-06	401-08	401-09
構造 (I) の化合物	11.03%	11.03%	11.03%
無水ラクトース	86.97%	88.97%	
トウモロコシデンプン			87.97%
軽質無水ケイ酸	1%		
ステアリン酸マグネシウム	1%		1%

20

【0391】

製造のために、構造 (I) の化合物と表記賦形剤の粉末混合物を、#4 ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) カプセル中に封入した。得られたカプセルは即時放出型カプセルであった。

30

【0392】

カプセル中に封入する前に、構造 (I) の化合物を表記賦形剤中に倍散する (trituration) ことによって直接混合し、続いて 100 カプセルプレート中の手動カプセル充填機上でカプセルを充填することによって医薬品を作製した。

【0393】

アルミニウムブリスター包装中にカプセルを包装し、ブリスターあたり 1 つのカプセル、ブリスターシートあたり 7 つのカプセルであった。各シート上の 3 つのブリスターは空のままにした。

【0394】

構造 (I) の化合物の組成物の 1 ヶ月安定性試験を、40 °C および 75 % RH、25 °C および 60 % RH または 5 °C で行った。HPLC 純度、不純物および溶解について組成物を試験した。表 24-1 ~ 24-8 は、不純物試験の結果を報告し、トウモロコシデンプンベースの製剤が製剤番号 401-01 および 401-06 と比較してカプセル安定性を改善したことを示す。表 25-1 ~ 25-8 は、HPLC 純度アッセイの結果を報告する。図 10A ~ 10X は、実施例 13 に記載されている溶解手順に従って行われた溶解試験の結果を示す。溶解試験に供された製剤のすべてが、45 分以内に Q (構造 (I) の化合物) = 75 % の基準を満たした。

40

50

【表 2 4 - 1】

表 24-1.

RRT	401-01							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.51-0.52	N.D.	0.09	0.07	N.D.	0.07	N.D.	0.05	0.05
0.63-0.64	N.D.	<0.05	<0.05	N.D.	<0.05	<0.05	N.D.	N.D.
0.83	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.88	N.D.	N.D.	0.11	0.07	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.00								
(構造(I)の 化合物)	100	99.91	97.13	97.38	99.73	99.61	99.88	99.87
2.2	N.D.	N.D.	0.05	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.71-3.72 (アルボジシブ)	N.D.	<0.05	2.64	2.55	0.2	0.32	0.07	0.07
Imp(%)	0	0.09	2.87	2.62	0.27	0.32	0.12	0.12

10

【表 2 4 - 2】

表 24-2.

RRT	401-02							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.51-0.52	N.D.	0.1	0.07	N.D.	0.07	0.09	0.08	0.07
0.63	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0.05	N.D.
0.88	N.D.	N.D.	0.06	0.11	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.00								
(構造(I)の 化合物)	100	99.85	98.63	95	99.77	99.57	99.8	99.86
2.19	N.D.	N.D.	N.D.	0.13	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.71 (アルボジシブ)	N.D.	<0.05	1.24	4.76	0.16	0.29	0.07	0.06
Imp(%)	0	0.1	1.37	5	0.23	0.43	0.2	0.13

20

30

40

50

【表 2 4 - 3】

表 24-3.

RRT	401-03							
	カプセル化前 に混合	当初	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.51-0.52	N.D.	0.07	0.06	0.07	0.07	0.08	0.07	0.06
0.63-0.64	N.D.	<0.05	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
0.88	N.D.	N.D.	0.09	0.07	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.00 (構造Ⅰ)の 化合物)	100	99.93	92.33	92.03	99.66	99.45	99.8	99.83
1.11	N.D.	N.D.	N.D.	0.19	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.2	N.D.	N.D.	N.D.	0.22	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.71 (アルボジシブ)	N.D.	<0.05	0.15	7.42	0.27	0.47	0.13	0.11
Imp(%)	0	0.07	0.3	7.97	0.34	0.55	0.2	0.17

10

【表 2 4 - 4】

表 24-4.

20

RRT	401-04							
	カプセル化前 に混合	当初	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.66	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
1.00 (構造Ⅰ)の 化合物)	100	100	99.54	99.34	99.88	99.86	99.93	99.92
3.70 (アルボジシブ)	N.D.	<0.05	0.46	0.66	0.12	0.14	0.07	0.08
Imp(%)	0	0	0.46	0.66	0.12	0.14	0.07	0.08

30

40

50

【表 2 4 - 5】

表 24-5.

RRT	401-05							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.66	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72-0.73	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
1.00 (構造(I)の 化合物)	100	100	99.66	99.41	99.83	99.8	99.87	99.89
3.47-3.48	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	<0.05	<0.05	N.D.	N.D.
3.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.
3.69-3.73 (アルボジシブ)	N.D.	<0.05	0.34	0.59	0.17	0.2	N.D.	0.11
3.81	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.13	N.D.
Imp(%)	0	0	0.34	0.59	0.17	0.2	0	0.11

10

【表 2 4 - 6】

表 24-6.

RRT	401-06							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.89	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.00 (構造(I)の 化合物)	100	99.93	99.2	98.01	99.81	99.77	99.87	99.88
2.2	N.D.	N.D.	N.D.	0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.71 (アルボジシブ)	N.D.	0.07	0.8	1.94	0.19	0.23	0.13	0.12
Imp(%)	0	0.07	0.8	1.99	0.19	0.23	0.13	0.12

20

30

【表 2 4 - 7】

表 24-7.

RRT	401-08							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
1.00 (構造(I)の 化合物)	100	99.94	99.51	99.53	99.82	99.79	99.87	99.88
3.71 (アルボジシブ)	N.D.	0.06	0.49	0.47	0.18	0.21	0.13	0.12
Imp(%)	0	0.06	0.49	0.47	0.18	0.21	0.13	0.12

40

50

【表 2 4 - 8】

表 24-8.

RRT	401-09							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
1.00 (構造Ⅰの 化合物)	100	99.92	99.61	98.98	99.83	99.82	99.87	99.88
2.2	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.71 (アルボジシブ)	N.D.	0.08	0.39	1.02	0.17	0.18	0.13	0.12
Imp(%)	0	0.08	0.39	1.02	0.17	0.18	0.13	0.12

10

【表 2 5 - 1】

表 25-1.

	401-01							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
アッセイ (%)	87.19	80.59	74.38	71.04	77.47	82.29	86.63	82.94

20

【表 2 5 - 2】

表 25-2.

	401-02							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
アッセイ (%)	60.43	74.35	71.53	56.95	71.39	69.59	67.14	63.79

30

【表 2 5 - 3】

表 25-3.

	401-03							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
アッセイ (%)	78.96	85.92	72.91	76.47	80.38	79.82	84.56	84.13

40

【表 2 5 - 4】

表 25-4.

	401-04							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
アッセイ (%)	111.03	97.37	102.4	101.93	105.47	97.26	99.83	97.39

50

【表 2 5 - 5】

表 25-5.

	401-05							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
アッセイ (%)	110.38	116.65	113.04	104.43	108.77	109.76	102.53	98.67

【表 2 5 - 6】

表 25-6.

	401-06							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
アッセイ (%)	87.71	85.53	80.88	81.06	85.17	84.29	85.27	82.61

【表 2 5 - 7】

表 25-7.

	401-08							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
アッセイ (%)	81.89	85.63	82.14	88.59	80.26	81.44	83.55	80.64

【表 2 5 - 8】

表 25-8.

	401-09							
	カプセル化前 に混合	当初	40°C		25°C		5°C	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
アッセイ (%)	105.3	105.59	102.08	88.85	102.9	102.38	102.59	102.89

実施例 1 5

進行性固形腫瘍を有する患者に投与された構造（Ⅰ）の経口化合物の第Ⅰ相、薬物動態（PK）および薬力学（PD）的用量漸増研究

【0395】

患者の症状に対して臨床的利益を与えることが知られている確立された治療に対して抵抗性であるまたは忍容性がない進行した転移性または進行性固形腫瘍を有する患者を登録した。3～6人の患者のコホートはそれぞれ、改変フィボナッチ用量漸増アプローチを用いて漸増用量の構造（Ⅰ）の化合物を受けた。最適用量が確立された時点で、安全性を確認するためにおよび有効性を調べるために追加の患者が登録され得る。

【0396】

これは、進行中の第Ⅰ相非盲検用量漸増安全性、PKおよびPD研究である。構造（Ⅰ）の経口化合物に対する提案された開始用量およびスケジュールは、14日間1日1回（QD）の1mgの一定用量であり、その後、7日間の無薬物回復期間が続いた（各サイクル＝21日間）。少なくとも3人の患者の第一のコホートにおいて用量制限毒性（DLT）

10

20

30

40

50

が存在しない場合に、改変フィボナッチ用量漸増スキームを用いて用量を増加させ、表 28 に記載の用量漸増スケジュールに従って 1 日 2 回投与を開始した。コホート 6 中の第一の患者は、8 mg の構造 (I) の化合物 1 日 2 回で登録された。本研究で登録された最初の 14 人の患者のベースラインの患者背景が表 26 に記載されている。

【表 26】

表26. ベースライン患者背景 (N=14 ITT)

年齢中央値	65(45~78)
以前の治療数の中央値	4(1~10)
ECOGスコア	ECOG 0:1(7%) ECOG 1:13(93%)
原発性腫瘍の種類	膀胱:2 膵臓:2 結腸直腸:2 腎臓:1 NSCLC:1 前立腺:1 肉腫:1 皮膚:1 甲状腺:1 精巣:1 外陰:1
性別(%)	男性:8(57.1%) 女性:6(42.9%)

10

20

30

【0397】

図 12 は、コホート 5 を通じた研究での完了したサイクルを図示するグラフである。

【0398】

現在まで、原因不明の毒性は存在せず、用量を制限する下痢または好中球減少症の証拠はない。これまでに観察された 3 以上のグレードの処置中に発生した有害事象を表 27 に報告する。

40

50

【表 2 7】

表27. グレード3以上の処置中に発生した有害事象

MedDRAの基本語	グレード3	グレード4	グレード5
貧血	1 (7%)	－	－
胸部痛	1 (7%)	－	－
疼痛	1 (7%)	－	－
腫脹	1 (7%)	－	－
悪性胸水貯留	1 (7%)	－	－
血尿	1 (7%)	－	－
低酸素	1 (7%)	－	－
低血圧	1 (7%)	－	－

10

20

【0 3 9 9】

3名の患者の連続コホートは、MTDが確立されるまで、表28に従って漸増用量で処置され続ける。

【表 2 8】

表28.

用量レベル	提案された1日用量	1日の総用量	以前の用量からの増加 ^a	コホートあたりの患者数
-1 ^b	1mg 1日おき	該当なし	-50%	3-6
1 ^c	1mg 1日1回	1 mg	開始用量	3-6
2	1mg 1日2回	2 mg	100%	3-6
3	2mg 1日2回	4 mg	100%	3-6
4	4mg 1日2回	8 mg	100%	3-6
5	6mg 1日2回	12 mg	50%	3-6
6	8mg 1日2回	16 mg	33%	3-6
7 ^d	11mg 1日2回	22 mg	33%	3-6

30

a さらに用量レベルおよび／または中間用量レベルを研究の過程で加えることが可能である。

b 用量レベル-1は、開始用量レベルからの用量減少を必要とする患者に対する処置用量を表す。用量レベル-1は、開始用量レベルが初めに予想されないまたは許容され得ない毒性を伴う場合に、より低い用量レベルとしての役割も果たす。この場合の投与は、1日おきの朝の単回投与（QOD）である（夜の投与は必要ない）ことに注意されたい。

40

c コホート1での投与は、1日1回（QD）の朝の投与であることに留意されたい（夜の投与は必要ない）。

d 臨床的に必要であれば、11mg 1日2回より高い用量レベルが調査され得る。

【0 4 0 0】

所与の用量レベルで3名の患者のうち1人においてDLTが観察された場合、最大3名のさらなる患者が登録され、その用量レベルで処置される。所与の用量レベルに最大3名のさらなる患者が追加される場合、その6名の患者のうち1人のみがDLTを経験すれば、用量は次の用量レベルに増加される。ある用量レベルで3～6名の患者のうち2人以上が

50

D L Tを経験すれば、用量を以前の（より低い）用量レベルに減少させ、3人のさらなる患者をその用量レベルで登録する。

【0401】

6人の患者のいずれかにおいて0人または1人の患者がD L Tを経験するが、次のより高い用量レベルが既に研究されている場合、現在の用量をM T Dと宣言し、研究は拡大コホートへ進む。

【0402】

M T Dは、6人の患者のうち1人以下がサイクル1中にD L Tを経験し、次のより高い用量で、サイクル1中に3～6人の患者のうち少なくとも2人がD L Tを経験する用量として定義される。

【0403】

M T Dが確立されると、20人の追加の患者がM T Dに登録される。M T Dで登録された患者から収集されたデータは、安全性を確認し、潜在的なバイオマーカーを探索し、構造（I）の化合物活性の潜在的なシグナルを評価するために使用される。

【0404】

すべての患者は、許容され得ない毒性または明確な疾患進行を経験するまで、サイクル1の間に与えられた同じ用量で21日間のサイクル（14日間の積極的処置）で構造（I）の化合物を受け続け得る。M T Dが確立されるまで、漸増期の間には、構造（I）の化合物の用量の患者内漸増は許容されない。

【0405】

患者は以下の選択基準のすべてを満たした：

1. 急速な細胞代謝回転を伴う腫瘍型、すなわち、小細胞がん（肺および肺外）、炎症性乳がん（I B C）、髄芽腫、神経芽腫および広範囲の肝転移を伴う黒色腫（肝臓の50%以上が転移；黒色腫および肝臓の50%未満への転移を有する患者は適格とした）を除く進行した転移性または進行性固形腫瘍の組織学的に確認された診断を有する
2. 患者の症状に対して臨床的利益を与えることが知られている確立された治療に対して難治性である、または忍容性がない
3. 固形腫瘍の応答評価基準（R E C I S T）v 1. 1によって概説されるように測定可能または評価可能な1またはそれより多くの腫瘍を有する
4. 1以下のE a s t e r n C o o p e r a t i v e O n c o l o g y G r o u p（E C O G）のパフォーマンスステータスを有する
5. 3ヶ月以上の平均余命を有する
6. 18歳以上である
7. 妊娠検査が陰性である（妊娠可能性のある女性の場合）
8. 許容され得る肝機能を有する：
 - a) ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常値の上限（U L N）（ギルバート症候群を伴わない場合）
 - b) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T / S G O T）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T / S G P T）およびアルカリホスファターゼ $\leq 2.5 \times$ U L N *

* 肝転移が存在する場合、 $3 \times$ U L Nが許容された

9. 許容され得る腎機能を有する：計算されたクレアチニークリアランス $\geq 30 \text{ mL} / \text{分}$
10. 許容され得る血液学的状態を有する。
 - c) 顆粒球 $\geq 1500 \text{ 細胞} / \text{mm}^3$
 - d) 血小板数 $\geq 10 \text{ 万} (\text{p l t} / \text{mm}^3)$
 - e) ヘモグロビン $\geq 8 \text{ g} / \text{d L}$
11. 許容され得る凝固状態を有する。
 - f) プロトロンビン時間（P T）が正常範囲の1.5倍以内
 - g) 活性化部分トロンボプラスチン時間（a P T T）が正常範囲の1.5倍以内
12. 生殖能力がないまたは適切な避妊方法を使用することに同意している。性的に活発な患者およびそのパートナーは、試験参加前および試験参加期間中ならびに最後の試験

10

20

30

40

50

薬物投与後少なくとも3ヶ月間（男性）および6ヶ月間（女性）有効な避妊方法（ホルモンもしくはバリア式避妊法；または禁欲）を使用した。

13. 研究に関連するあらゆる手順の前に、施設内倫理委員会（IRB）によって承認されたインフォームド Consent 用紙（ICF）を読んで署名した。

【0406】

以下の除外基準のいずれか1つを満たす患者は、試験への参加を禁止された：

1. うっ血性心不全（CHF）の病歴；サイクル1／1日目より前の過去6ヶ月以内の心疾患、心筋梗塞；サイクル1／1日目より前の14日以内に、心エコー図（ECHO）による45%未満の左室駆出率（LVEF）、不安定な不整脈、または心電図（ECG）上での虚血の証拠。

2. 男性で >450 ms、女性で >470 msの補正QT間隔（Friderisiaの補正式を使用）（QTcF）を有する

3. 抗痙攣治療を必要とする発作障害を有する

4. 過去2週間以内に、症候性中枢神経系転移性疾患または放射線療法、手術もしくはステロイドの用量増加などの局所治療を必要とするまたは疾患の存在

5. 低酸素血症（90%以下の安静時O₂飽和度、室内気吸入として定義される）を伴う重度の慢性閉塞性肺疾患を有する

6. サイクル1／1日目より前2週間以内に大手術を受けたことがある

7. 全身的な治療を必要とする、活動性の制御されない細菌、ウイルスまたは真菌感染症を有する

8. 妊娠中または授乳中である

9. 試験登録（ニトロソ尿素またはマイトマイシンCについては6週間）より前に、放射線療法、手術、化学療法または治験的治療による処置を28日または5半減期以内のいずれか早い方に受けた

10. 本プロトコルにおいて要求される手順を順守しようとしなかったまたはできない

11. ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎またはC型肝炎による既知の感染を有する。現在活動性ではない慢性肝炎の病歴を有する患者は適格とする。

12. 治験責任医師および／または治験依頼者の見解においてプロトコルの目的を損なう可能性がある重篤な非悪性疾患（例えば、水腎症、肝不全またはその他の症状）を有する。

13. 現在、いずれかの他の治験薬を服用している

14. 類似の構造の化合物、生物学的薬剤または製剤に対するアレルギー反応を示したことがある

15. 吸収障害症状（例えば、クローン病）を有する、または吸収を損なう可能性があるもしくは吸収障害による下痢を伴う短腸症候群をもたらす可能性がある消化管への重大な手術を受けたことがある。

明確な別の説明が存在しなければ、治験責任医師による因果関係評価に関わらず、サイクル1において観察された以下の事象のいずれか1つとしてDLTを定義した：

1. グレード3のまたはそれを超える発熱性好中球減少症

2. 7日以上連続するグレード4の好中球減少症

3. グレード4の血小板減少症または臨床的に有意な出血を伴うもしくは血小板輸血を必要とするグレード3の血小板減少症

4. グレード3または4の非血液学的AEは、本明細書に記載されている特定のパラメータは別として期間にかかわらず、用量を制限すると考えられる。

5. 持続期間にかかわらず、グレード4の悪心、嘔吐または下痢

6. 処置中に発生した有害事象（TEAE）または関連する重度の臨床検査値に起因する1週間を超える投与遅延

7. $2 \times \text{ULN}$ 超の血清ビリルビンレベルを伴う、 $3 \times \text{ULN}$ 超の（ベースライン値が正常であった場合）または $3 \times$ ベースライン値以上の（ベースライン値が異常であった場合）ASTおよびALT上昇

10

20

30

40

50

8. 72時間未満で解消しない任意のグレード3以上の電解質異常（例えば、高カリウム血症、低リン酸血症、高尿酸血症）

9. クレアチニンの任意のグレード3以上の上昇

10. 任意のグレード5の毒性

【0407】

構造（I）の化合物およびアルボシジブの血漿PKパラメータを、試験中の特定の時点でコホート1～5において評価した。表29に記載されている薬物動態学的試料採取スケジュールに従って、コホート1～5中の患者から血液を採取した。

【表29】

表29. 薬物動態学的試料採取スケジュール

サイクル 番号	サイクル1						サイクル2	研究の終了
時点 (時間)	午前 1日目	午後 ^a 1日目	午前 2日目	午前 14日目	午後 ^a 14日目	午前 15日目	午前 1日目	
0(投与前)	X		X ^b	X ^b		X ^b	X	X
0.5	X	X		X	X			
1	X	X		X	X			
2	X	X		X	X			
4	X			X				
8 ^c	X			X				

a 化合物構造（I）を1日1回（QD）の朝の用量として与えられた第1の用量コホートに登録された患者からは、夕方（PM）試料は採取されなかった。

b 前日の朝の用量を服用したおよそ24時間後かつ当日の用量を服用する前（すなわち、サイクル1／2日目での試料採取は、1日目に朝の用量を服用してから24時間後かつ2日目に朝の用量を服用する前に行われる。）

c 8時間の試料は、（構造（I）の化合物を1日2回与えられている患者については）その日の夕方の用量を服用する直前に、または（構造（I）の化合物を1日1回与えられている患者については）その日の用量を服用した8時間後に採取した。

【0408】

PKパラメータは、標準的な非コンパートメント法を用いて推定した。計画された採取時間ではなく実際の試料採取時間を使用した。定量限界を下回る血漿濃度は0として処理した。内包された（imbedded）欠損血漿濃度（例えば、2つの観測された値の間の欠損値）は、線形外挿を使用して推定した。これは、AUCを計算するために台形公式を使用することと一致する。PKパラメータを推定するために、他の欠損血漿濃度は計算から除外した。

【0409】

図11Aおよび図11Bは、血漿アルボシジブ濃度（ng/mL）対時間のグラフであり、製剤番号401-01を含有する1mg強度のカプセルを毎日1日1回経口投薬した後の、それぞれ第1日および14日目でのコホート1中の患者の血漿中のアルボシジブの濃度を示す。対象104は、14日目に、24時間後にアルボシジブのいくつかの蓄積を示した。対象102は14日目の投与前に中止した。

【0410】

図11Cおよび図11Dは、血漿アルボシジブ濃度（ng/mL）対時間のグラフであり、製剤番号401-01を含有する1mg強度のカプセルを毎日1日2回経口投薬した後の、それぞれ第1日および14日目でのコホート2中の患者の血漿中のアルボシジブの濃度を示す。アルボシジブのみが1mg1日2回で検出可能であり、構造（I）の化合物はいずれの試料についてもいずれの時点でも検出されなかった。1日目には、いずれの対象

10

20

30

40

50

においても、8時間までにおよび24時間の時点でも、薬物は検出できなかった（1.0 ng/mL未満のアルボシジブ）。しかし、対象201および202では14日目にアルボシジブの検出可能な蓄積が存在し（平均＝2.39 ng/mL）、1日2回投与が14日目までに薬物レベルを維持するのに役立ったことを示唆する。

【0411】

図11Eおよび図11Fは、血漿アルボシジブ濃度（ng/mL）対時間のグラフであり、それぞれ、6mgの製剤番号401-01を毎日1日2回経口投薬した後の1日目および14日目でのコホート5中の患者の血漿中のアルボシジブの濃度を示す。表30は、サイクル1の1日目および14日目でのコホート5中の患者についてのアルボシジブの T_{max} 、 C_{max} およびAUC（0～24）を報告する。

【表30】

表30.

コホート5 6mg BID	サイクル1					
	1日目			14日目		
対象(番号)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng·h/mL)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng·h/mL)
S01	0.5	28	230	0.5	40.2	192
S02	2	19	208	2	30.4	516
S03	0.5	29.3	376	0.5	51.7	407
平均	1.0	25.4	271.3	1.0	40.8	371.7
SD	0.9	5.6	91.3	0.9	10.7	164.9

【0412】

図11Gは、アルボシジブ（ng/mL）対コホートのグラフであり、製剤番号401-01を含有する1mg強度のカプセルを毎日1日1回経口投薬した後の、1日目および14日目でのアルボシジブの平均 C_{max} を示す。図11Hは、アルボシジブ（ng・時間/mL）対コホートのグラフであり、製剤番号401-01を含有する1mg強度のカプセルを毎日1日2回経口投薬した後の、1日目（AUC₀₋₈）および14日目（AUC₀₋₈およびAUC₀₋₂₄）でのアルボシジブの曲線下面積（AUC）を示す。検出可能な構造（I）の化合物はいずれの時点においても存在しなかった。コホート2は、1日目から14日目までの平均 C_{max} およびAUCの顕著な増加を示し、1日1回投薬と対比した1日2回投薬の影響を示した。コホート5の C_{max} は、1日目にコホート4と比較して46%増加し、14日目には69%増加した。AUCの対応する増加は、1日目に52%、14日目に30%であった。

【0413】

図11Iは、アルボシジブの平均濃度（nM）対時間のグラフであり、24時間にわたるコホート5患者の血漿中のアルボシジブの平均濃度を示す。アルボシジブを構造（I）の化合物として投与することにより、毒性をより低く、曝露を同様に保ちながら、より低い用量でより長期間にわたってアルボシジブを与えることが可能である。

実施例16

構造（I）の別の合成

10

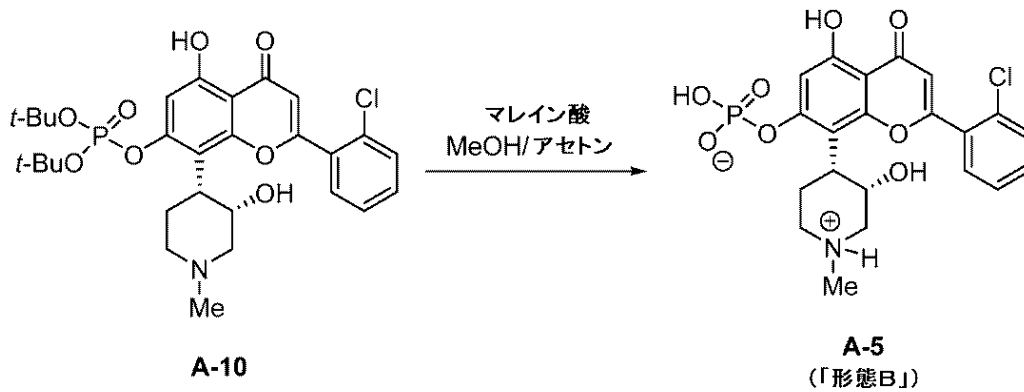
20

30

40

50

【化 3 5】



10

スキーム 3 .

【0414】

スキーム 2 に図示され、実施例 10 に記載されている工程 1 . 1 および 2 . 1 A に従って A-10 を得た。A-10 (100 mg) を 50℃ でメタノール (1 ml) 中に実質的に溶解した。メタノール (1.5 ml) 中のマレイン酸 (12.2 mg、0.5 当量) の溶液をメタノール中の A-10 の混合物に滴下添加し、続いてアセトン (2.5 ml) を滴下添加した。得られた反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、濾過して 94% の結晶化度を有する A-5 (77.4 mg) を得た。残留マレイン酸は、¹H NMR (0.01 プロトン) により確認した。

20

実施例 17

転移性去勢抵抗性前立腺がんを有する患者に毎日 1 回 21 日間投与された構造 (I) の経口化合物の第 II 相試験

【0415】

これは、アンドロゲンシグナル伝達インヒビターによる第一選択処置に進んだ転移性去勢抵抗性前立腺がんを有する患者において、28 日サイクルの 21 日間 1 日 1 回服用される構造 (I) の化合物 (例えば、構造 (I) の化合物の形態 B) の有効性および安全性を確立するための第 2 相非盲検非ランダム化サイモン 2 段階デザイン研究である。20 人の患者における生検下位研究は、患者の部分集団における組織バイオマーカーの評価を可能にするであろう。

30

【0416】

60 名 (60) の患者が登録される。有効性を評価し、安全性を確認し、相関性のあるバイオマーカーの候補を探索するために、データを使用する。

【0417】

すべての患者は、許容され得ない毒性または明確な疾患進行を経験するまで、サイクル 1 の間に与えられた同じ用量で 28 日間のサイクル (21 日間の積極的処置) で構造 (I) の化合物を受け続け得る。

【0418】

適格であるためには、患者は、以下の選択基準のすべてを満たさなければならない：

40

1 . 組織学的または細胞学的に前立腺の腺がんと確認された男性患者であって；かつ
a) アンドロゲン除去療法 (ADT) による処置に対して去勢抵抗性 (または両側精巣摘出術後状態) であり、および 50 ナノグラム/デシリットル (50 ng/dL、1.7 nmol/L に等しい) 未満 (<) のテストステロンレベルであること；かつ
b) ADT と組み合わせたアビラテロンアセタートまたはエンザルタミドで処置されている間に、前立腺がん臨床試験作業グループ 3 (PCWG3) 基準によって X 線写真上の進行を有すること

2 . 患者の症状に対して臨床的利益を与えることが知られている確立された治療に対して難治性である、または忍容性がない

3 . 固形腫瘍の応答評価基準 (RECIST) v 1.1 によって概説されるように測定

50

可能な1またはそれより多くの腫瘍を有する

4. 試験中に行われる2回の生検を受ける意思を有すること（生検下位試験コホートのみ）

5. 1以下のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスを有する

6. 3ヶ月以上の平均余命を有する

7. 18歳以上である

8. 許容され得る肝機能を有する：

a) ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常値の上限（ULN）（ギルバート症候群を伴わない場合）

b) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST／SGOT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT／SGPT）およびアルカリホスファターゼ $\leq 2.5 \times$ ULN*

*肝転移が存在する場合、 $3 \times$ ULNが許容される。

9. 許容され得る腎機能を有する：計算されたクレアチニークリアランス $\geq 30 \text{ mL} / \text{分}$

10. 許容され得る血液学的状態を有する。

a) 顆粒球 ≥ 1500 細胞／ mm^3

b) 血小板数 ≥ 10 万（ plt / mm^3 ）

c) ヘモグロビン $\geq 8 \text{ g} / \text{dL}$

11. 許容され得る凝固状態を有する。

a) プロトロンビン時間（PT）が正常範囲の1.5倍以内

b) 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常範囲の1.5倍以内

12. 生殖能力がないまたは適切な避妊方法を使用することに同意している。性的に活発な患者およびそのパートナーは、試験参加前および試験参加期間中ならびに最後の試験薬物投与後少なくとも3ヶ月間（男性）および6ヶ月間（女性）有効な避妊方法（ホルモンもしくはバリア式避妊法；または禁欲）を使用しなければならない。パートナーが本試験に参加している間に女性が妊娠したか妊娠していると疑われる場合、女性は直ちに自分の主治医に知らせるべきである。

13. 研究に関連するあらゆる手順の前に、施設内倫理委員会（IRB）によって承認されたインフォームド Consent 用紙（ICF）を読んで署名した。（患者が研究参加のために再スクリーニングされた場合、またはプロトコルの修正が進行中の患者のケアを変更した場合、新たなICFに署名しなければならない。）

【0419】

これらの除外基準のいずれか1つを満たす患者は、この試験への参加を禁止される：

1. うっ血性心不全（CHF）の病歴；サイクル1／1日目より前の過去6ヶ月以内の心疾患、心筋梗塞

2. 男性で $> 450 \text{ m秒}$ 、女性で $> 470 \text{ m秒}$ の補正QT間隔（Friderisiaの補正式を使用）（QTcF）を有する

3. 抗痙攣治療を必要とする発作障害を有する

4. 過去2週間以内に、症候性中枢神経系転移性疾患または放射線療法、手術もしくはステロイドの用量増加などの局所治療を必要とするまたは疾患の存在

5. 低酸素血症（90%以下の安静時 O_2 飽和度、室内気吸入として定義される）を伴う重度の慢性閉塞性肺疾患を有する

6. サイクル1／1日目より前2週間以内に大手術を受けたことがある

7. 全身的な治療を必要とする、活動性の制御されない細菌、ウイルスまたは真菌感染症を有する

8. 妊娠中または授乳中である

9. 試験登録（ニトロソ尿素またはマイトマイシンCについては6週間）より前に、放射線療法、手術、化学療法または治験的治療による処置を28日または5半減期以内のいずれか早い方に受けた

10. 本プロトコルにおいて要求される手順を順守しようとしなかったりできない

11. ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎またはC型肝炎による既知の感染を有する。現在活動性ではない慢性肝炎の病歴を有する患者は適格とする。

12. 治験責任医師および／または治験依頼者の見解においてプロトコルの目的を損なう可能性がある重篤な非悪性疾患（例えば、水腎症、肝不全またはその他の症状）を有する。

13. 現在、いずれかの他の治験薬を服用している

14. 類似の構造の化合物、生物学的薬剤または製剤に対するアレルギー反応を示したことがある

15. 吸収障害症状（例えば、クローン病など）を有する、または吸収を損なう可能性があるもしくは吸収障害による下痢を伴う短腸症候群をもたらす可能性がある消化管への重大な手術を受けたことがある。

10

【0420】

参加した患者は、28日サイクルの最初の21日間にわたって1日1回（QD）投与される構造（I）の化合物（例えば、製剤番号401-01を含有する1mgカプセルとして与えられ、構造（I）の化合物は、構造（I）の化合物の形態Bである）を与えられる。有意な処置関連毒性または進行性疾患の証拠なしに4週間の処置サイクルを首尾よく完了した患者は、同じ用量および投与スケジュールで処置を受け続ける。

【0421】

有効性評価は、PCWG3修正RECIST v1.1ガイドラインに基づいて行われ、客観的奏効率（ORR）、DOR、奏効の種類（例えば、完全寛解、部分寛解、安定疾患）および進行までの時間の評価を含む。ORRは、応答評価可能集団に対する、PCWG3修正RECIST v1.1基準によるCRまたはPRを有する患者のパーセントとして定義される。ORRは、対応する正確な95%信頼区間と共にORRの定義を満たす患者の数および百分率によって要約される。

20

【0422】

構造（I）の経口化合物の忍容性および毒性は、身体検査、バイタルサイン、実験室パラメータ、DLTを含むAE、およびすべての死亡原因の評価を通じて評価される。

【0423】

処置中に発生した有害事象（TEAE）の発生率は、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）の基本語および主要器官別大分類レベルで、各用量レベル内に要約される。同様の要約は、（1）治験責任医師によって試験処置に関連すると判断されたもの、および（2）重篤な有害事象（SAE）などのAEの一部についても作成される。

30

【0424】

他の定型的な安全性評価（例えば、臨床検査パラメータおよびバイタルサイン）は、ベースライン値からの平均、標準偏差、中央値、最小および最大の変化を使用して、構造（I）の化合物の用量レベルによって要約される。

【0425】

PDパラメータならびに生検およびCTC試料中のCDK9関連遺伝子（c-Mycを含む）；ホスホAR；生検およびPBMC試料上のホスホRNAPol2；血清PSAを含むがこれらに限定されない腫瘍および末梢血バイオマーカー候補の評価。

40

【0426】

血液は、構造（I）の化合物の薬力学およびバイオマーカー候補の評価のためにすべての患者から採取する。生検試料は、生検下位研究に参加している患者の部分集団において、ベースライン（サイクル1／1日目の投薬前）およびサイクル2の終わりに採取する。

【0427】

バイオマーカー候補を評価するために、すべての患者に最新の保存腫瘍組織（入手可能であれば、原発部位および転移部位）が要求される。

【0428】

本明細書または添付の出願データシートで言及した米国特許、米国特許出願公開公報、米

50

国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物はすべて、参考としてその全体が、本発明の説明と矛盾しない範囲で本明細書に援用される。

【0429】

前述のことから、本開示の具体的な実施形態を本明細書において例示目的で記載したが、本開示の趣旨および範囲を逸脱することなく種々の修正が行われ得ることが認識される。

【図面】

【図1】

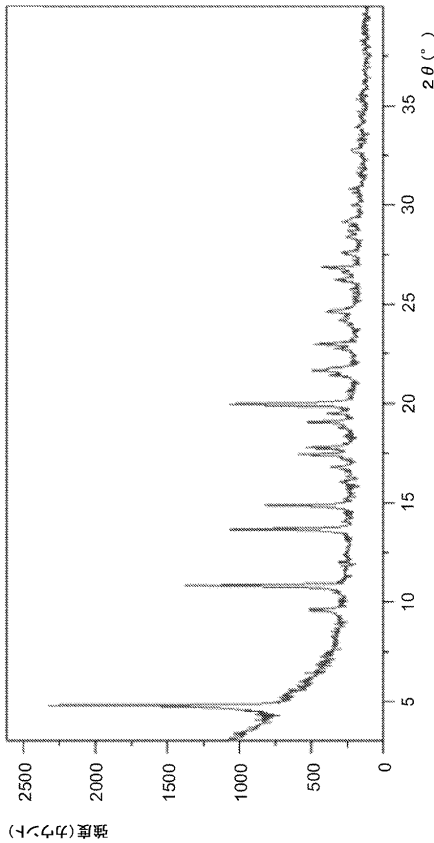


FIG. 1

【図2】

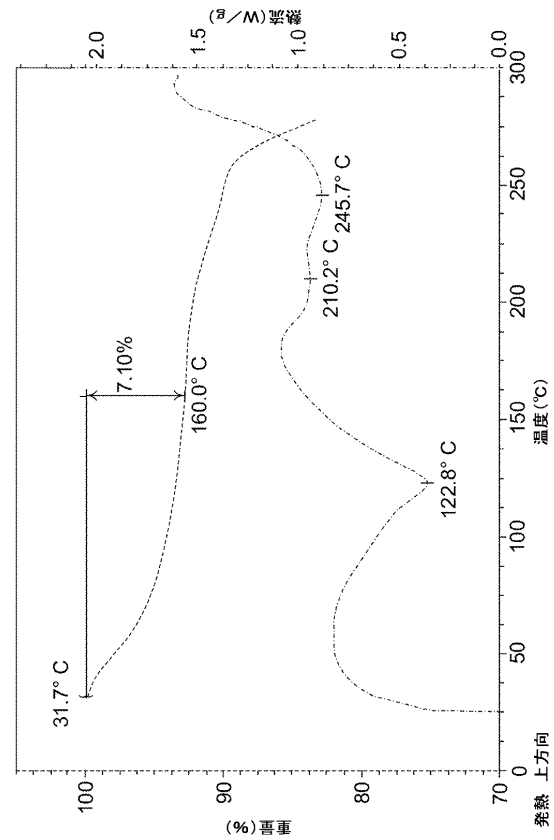


FIG. 2

10

20

30

40

50

【図 3】

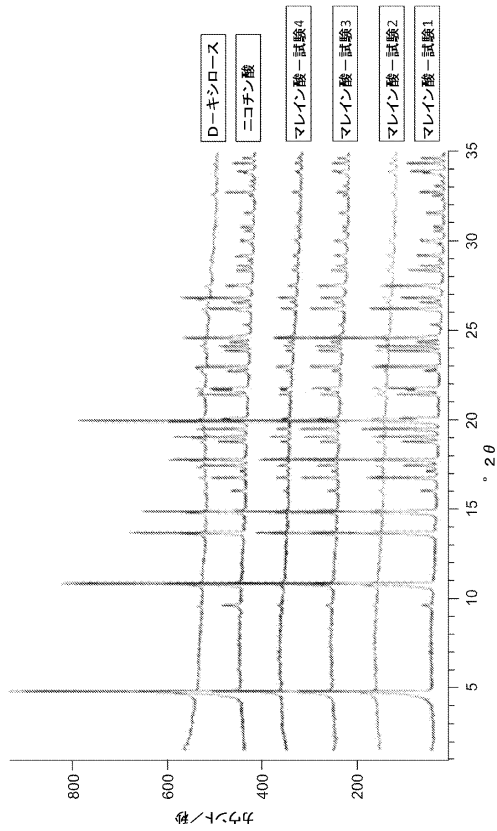


FIG. 3

【図 4】

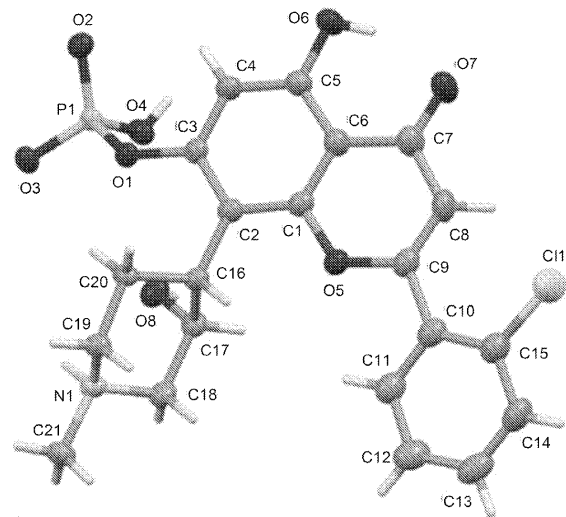


FIG. 4

【図 5】

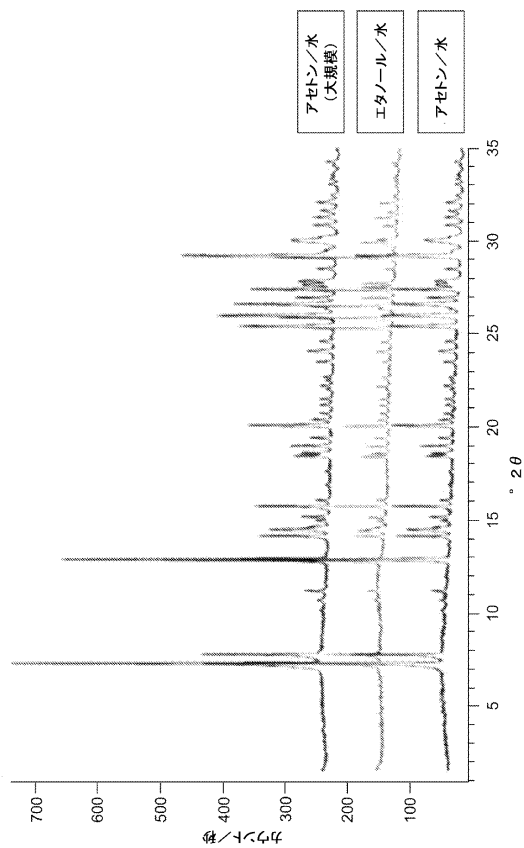


FIG. 5

【図 6】

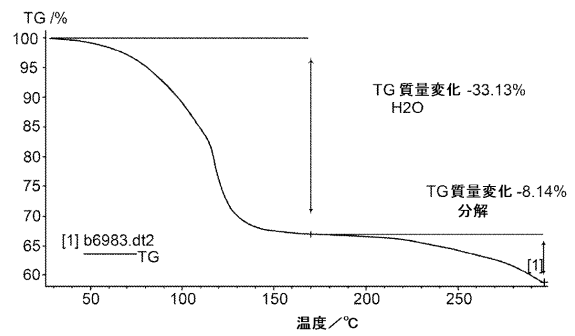


FIG. 6A

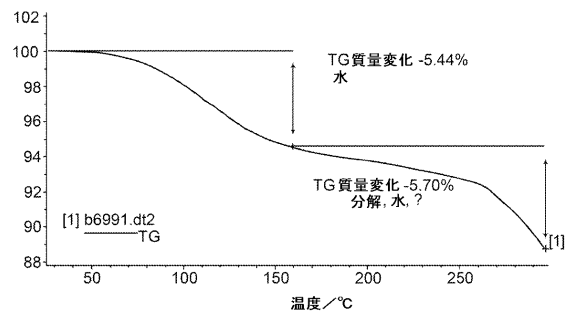


FIG. 6B

10

20

30

40

50

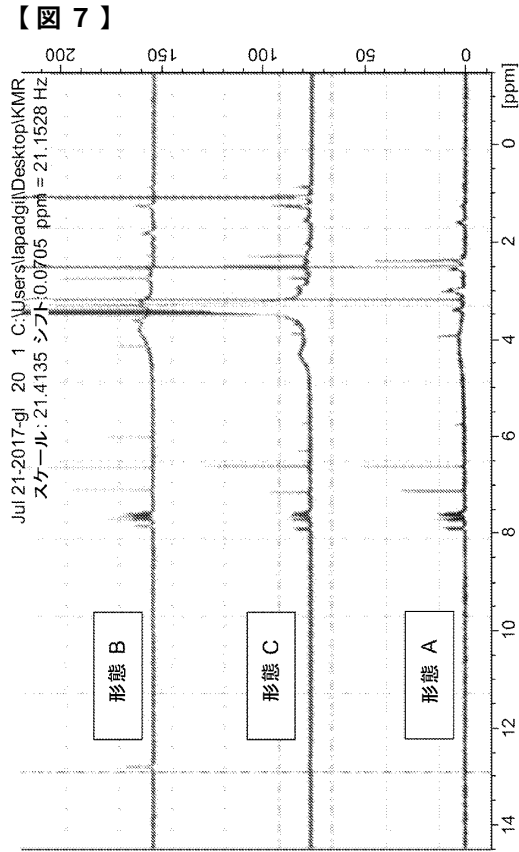


FIG. 7

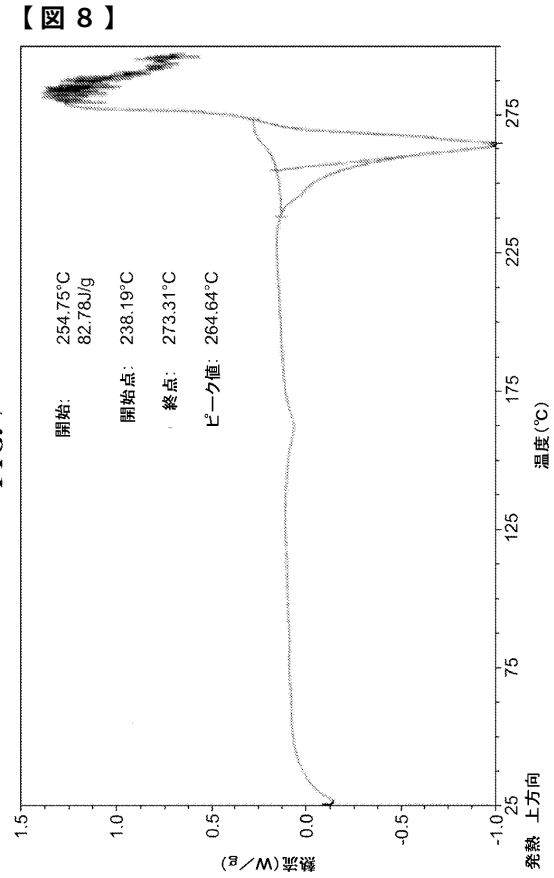


FIG. 8

【図 9 A】

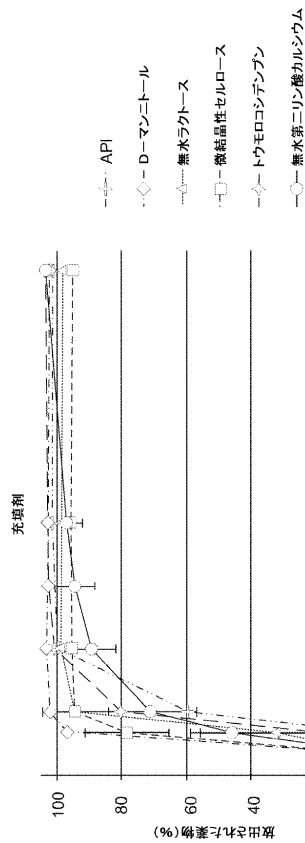


FIG. 9A

【図 9 B】

滑沢剤

PRUV

タルク

放出された薬物 (%)

時間(分)

FIG. 9B

10

20

30

40

50

【図 9 C】

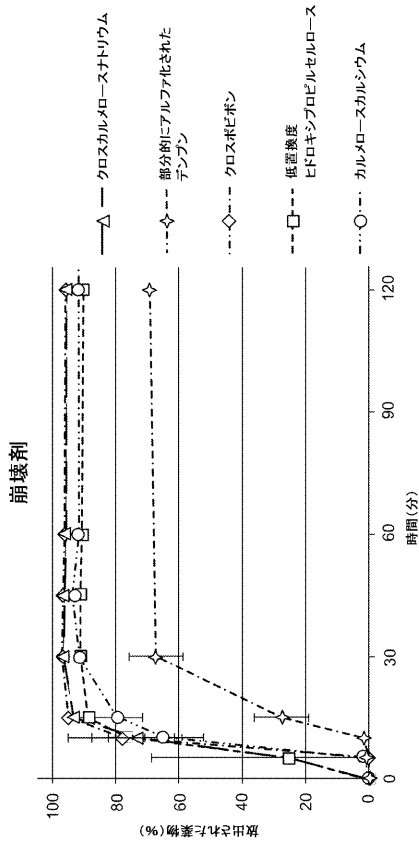


FIG. 9C

【図 9 D】

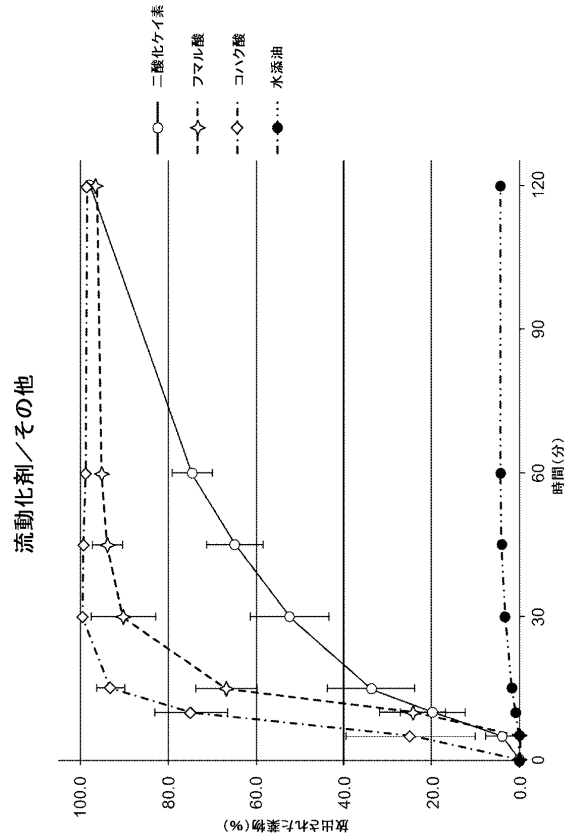
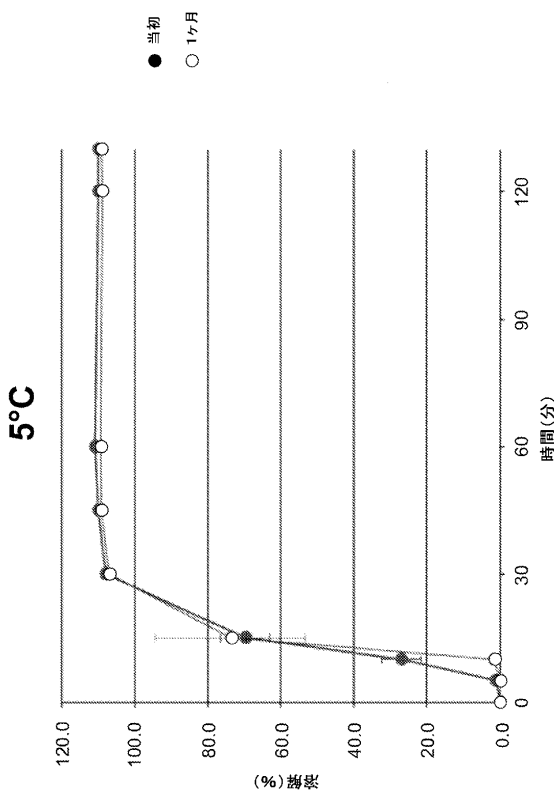


FIG. 9D

【図 10 A】



【図 10 B】

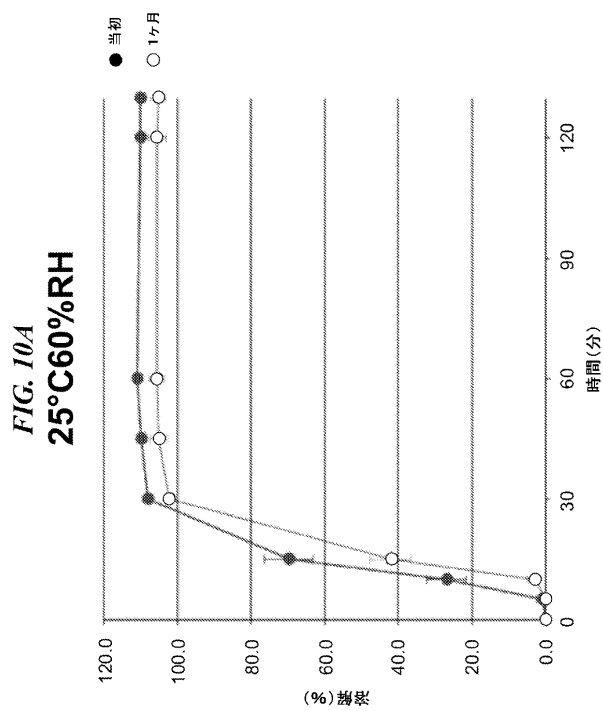
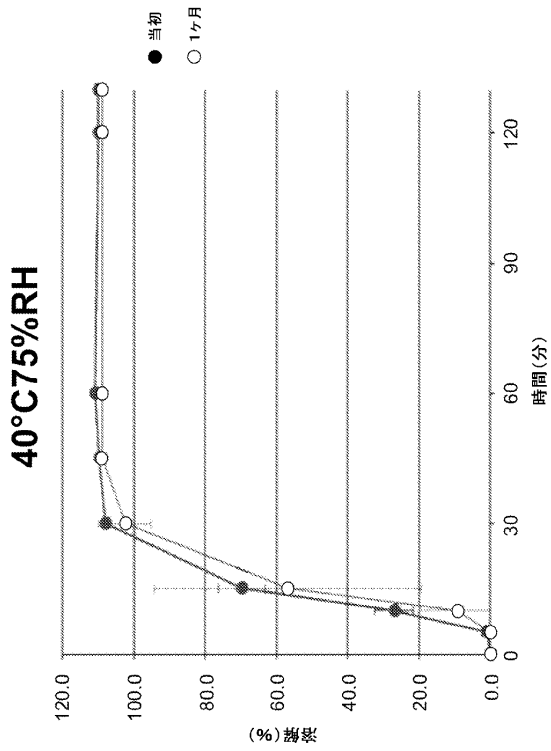


FIG. 10B

【図 10C】



【図 10D】

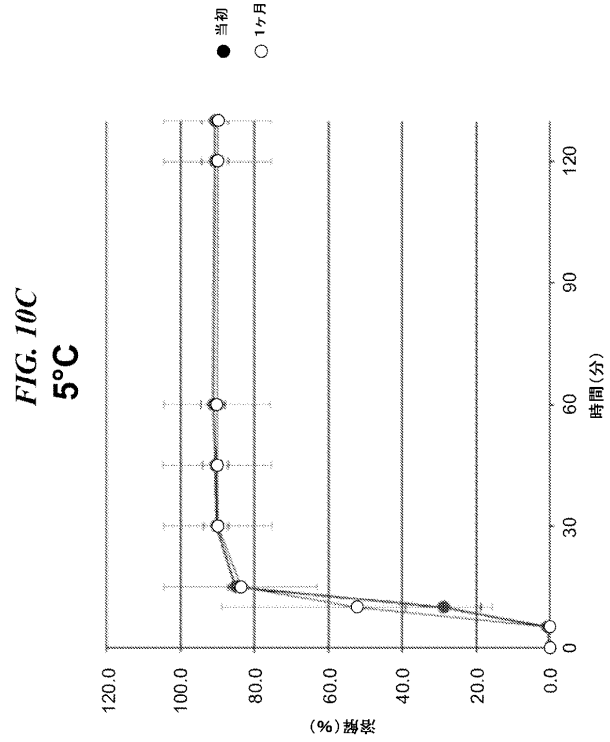
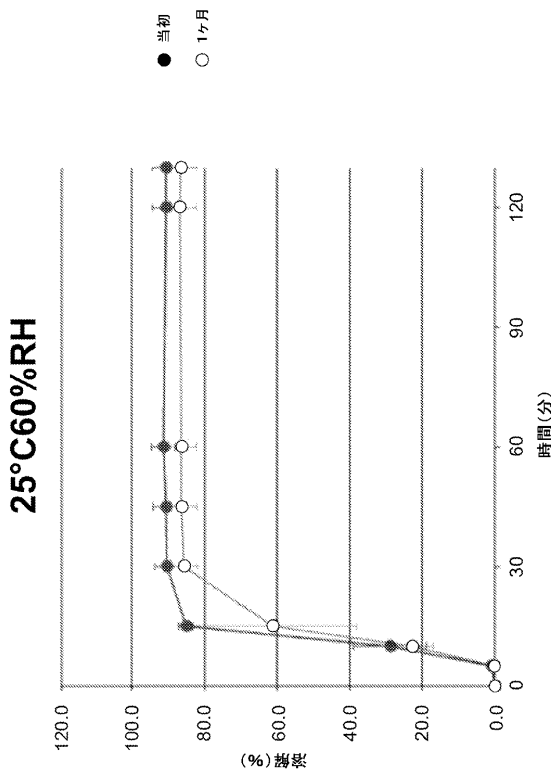


FIG. 10D

10

20

【図 10E】



【図 10F】

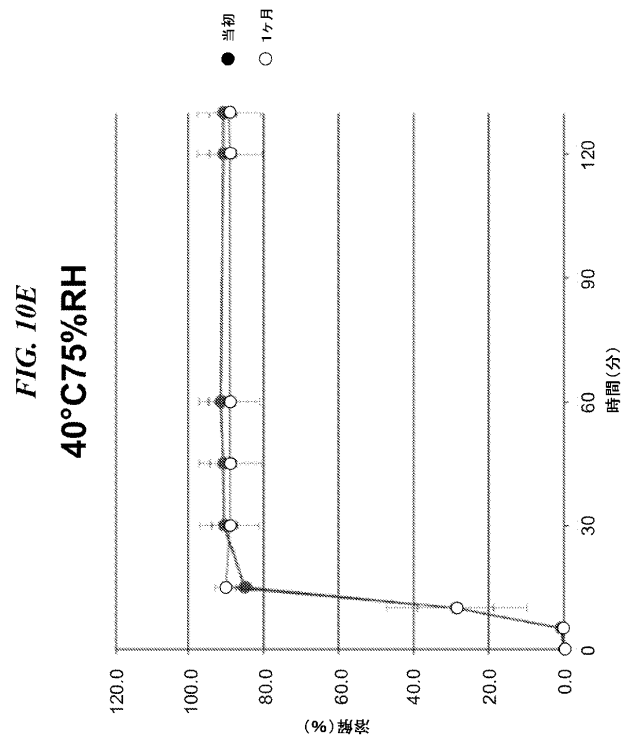


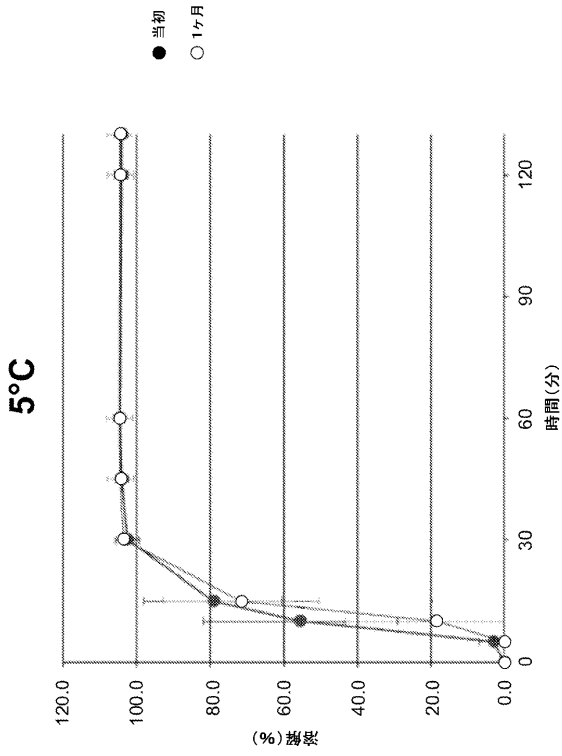
FIG. 10F

30

40

50

【図 10 G】



【図 10 H】

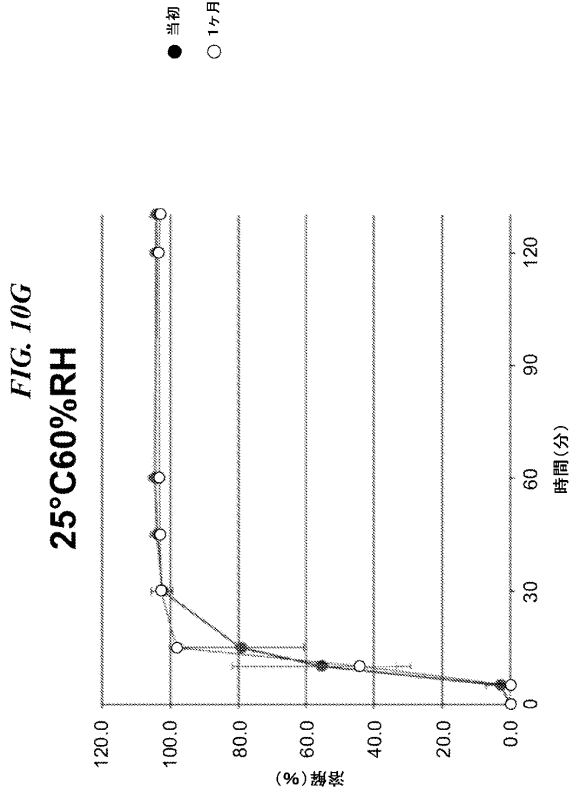


FIG. 10G

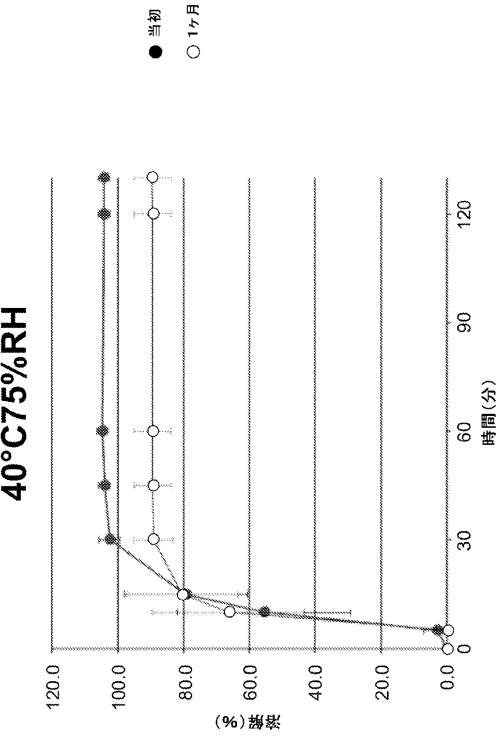
25°C60%RH

FIG. 10H

10

20

【図 10 I】



【図 10 J】

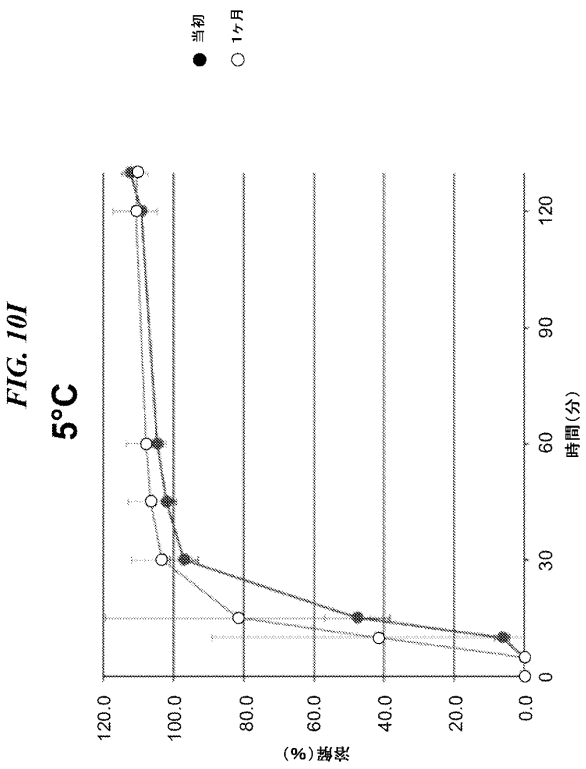


FIG. 10I

5°C

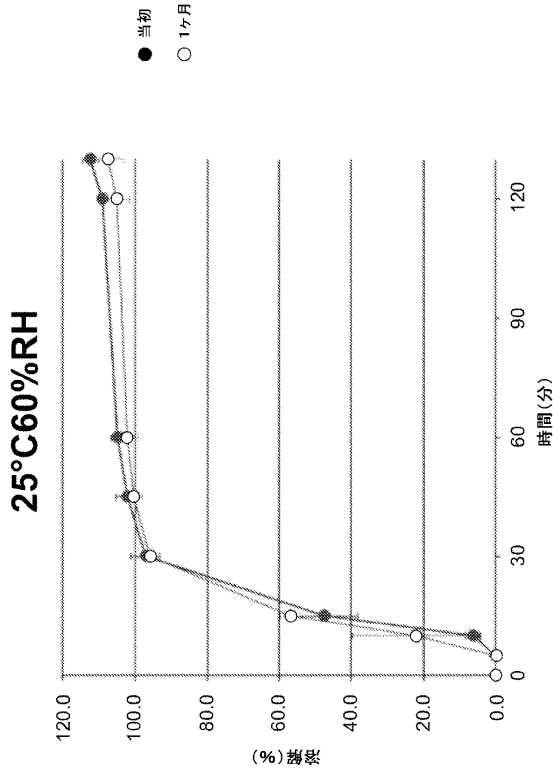
FIG. 10J

30

40

50

【図 10 K】



【図 10 L】

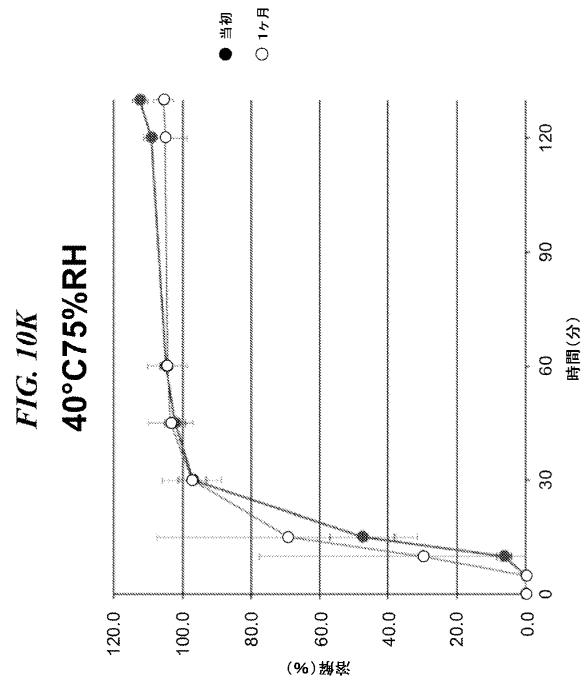
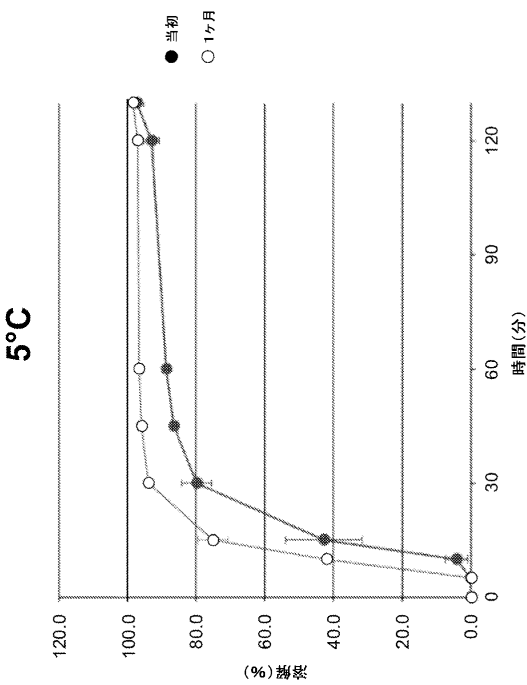


FIG. 10L

10

20

【図 10 M】



【図 10 N】

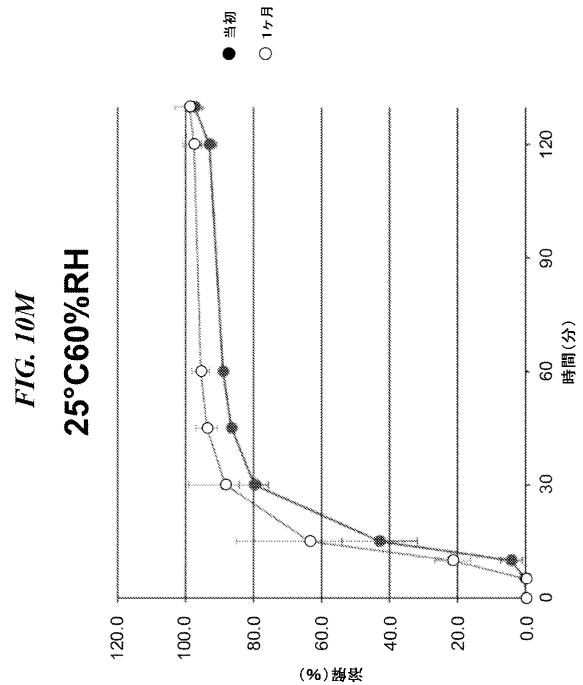


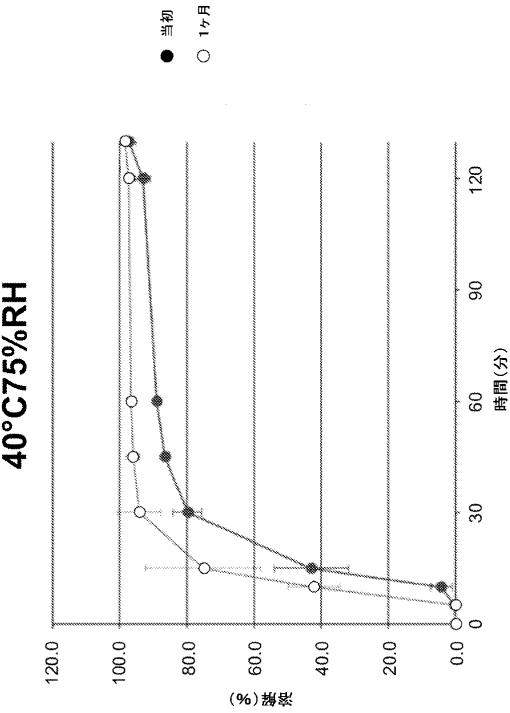
FIG. 10N

30

40

50

【図 1 0 0】



【図 1 0 P】

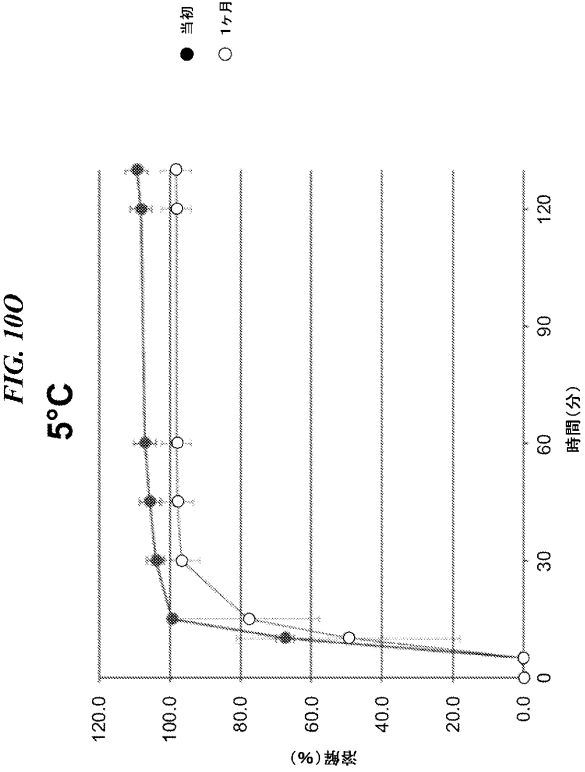
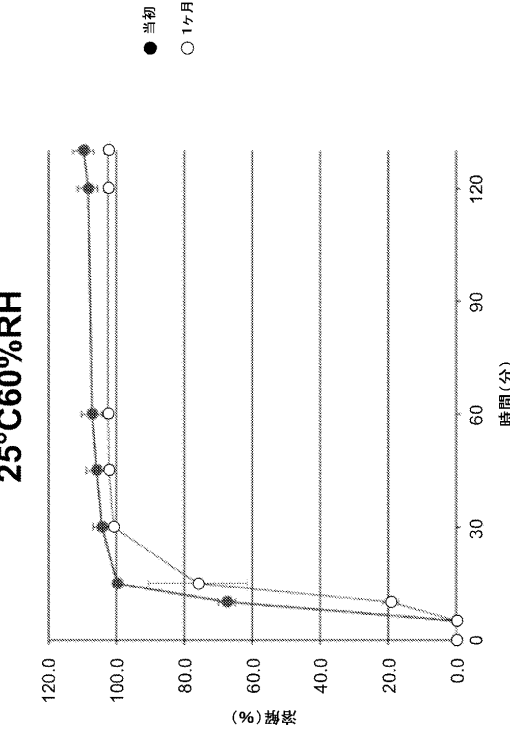


FIG. 10P

【図 1 0 Q】



【図 1 0 R】

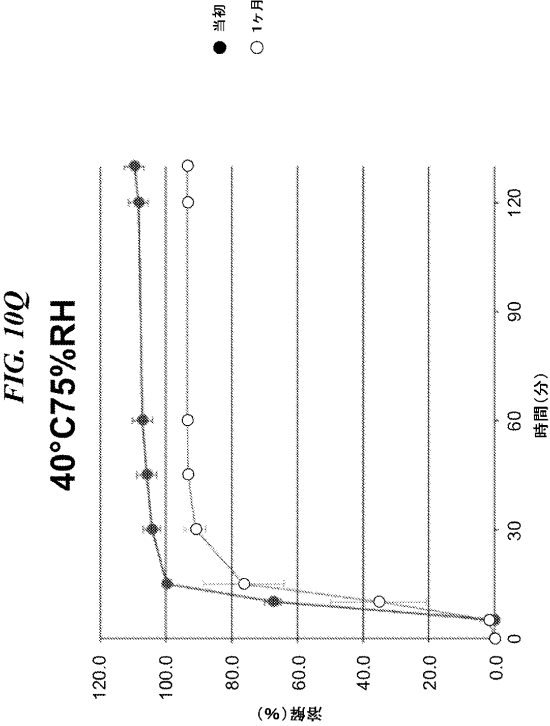


FIG. 10R

10

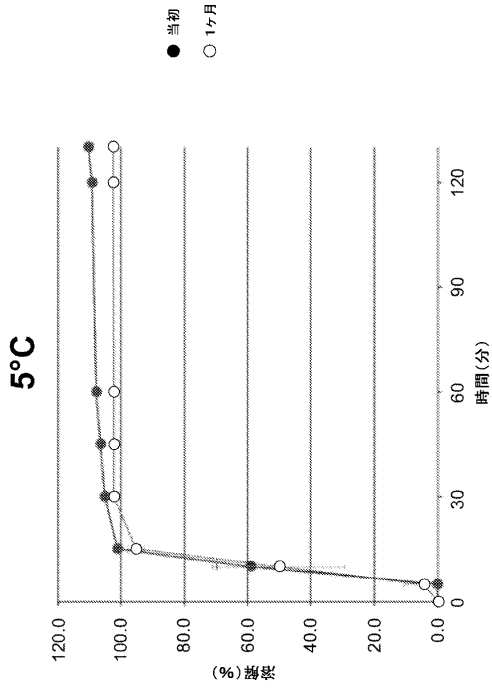
20

30

40

50

【図 10 S】



【図 10 T】

FIG. 10S

25°C60%RH

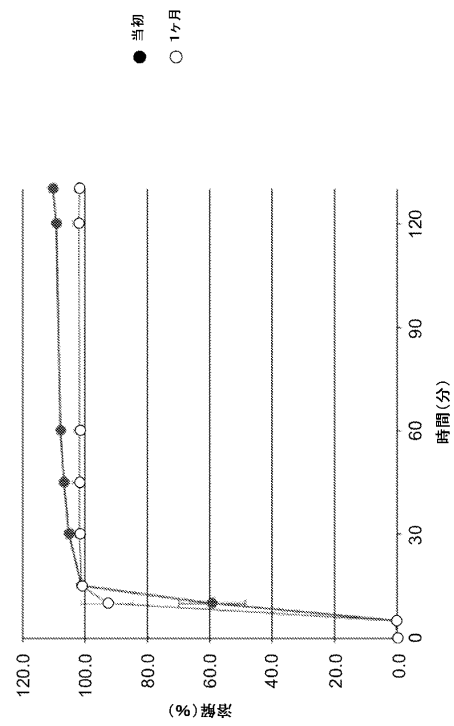
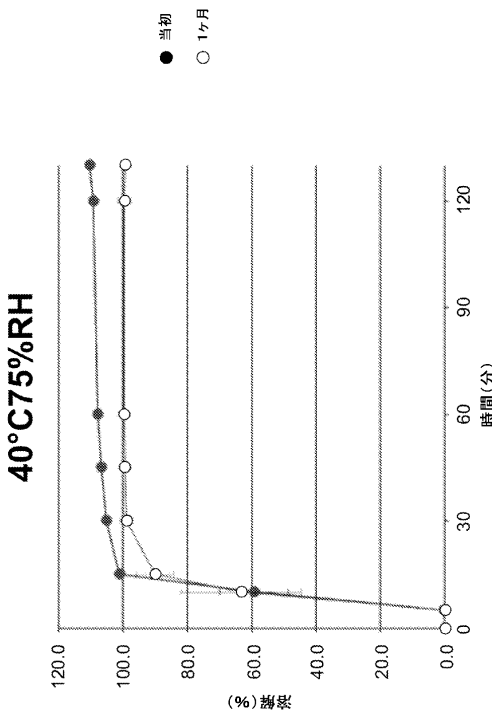


FIG. 10T

10

20

【図 10 U】



【図 10 V】

FIG. 10U

5°C

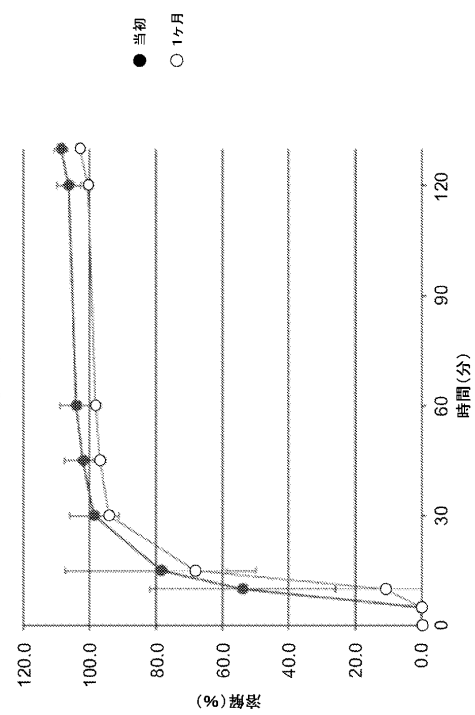


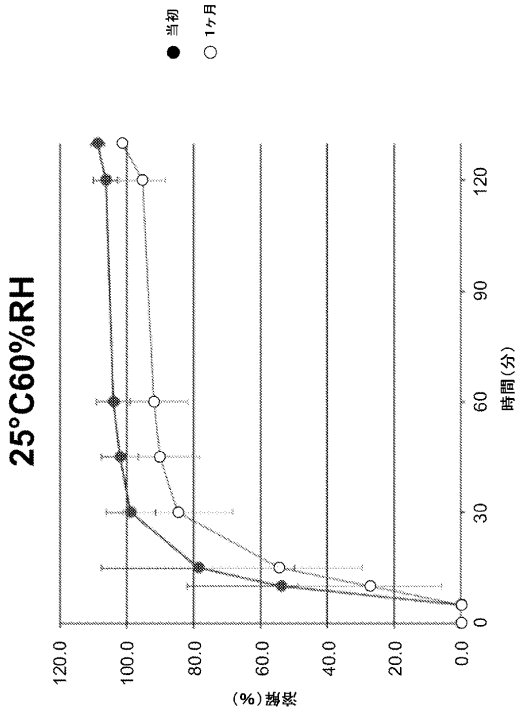
FIG. 10V

30

40

50

【図 10W】



【図 10X】

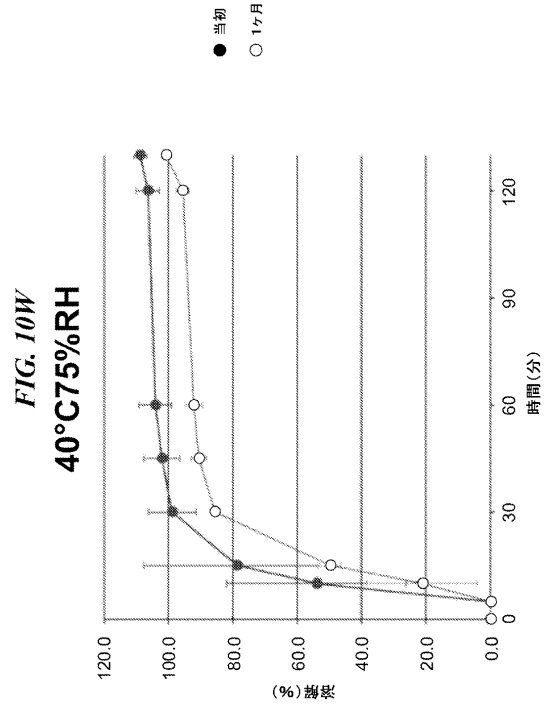


FIG. 10W

FIG. 10X

10

20

【図 11A】

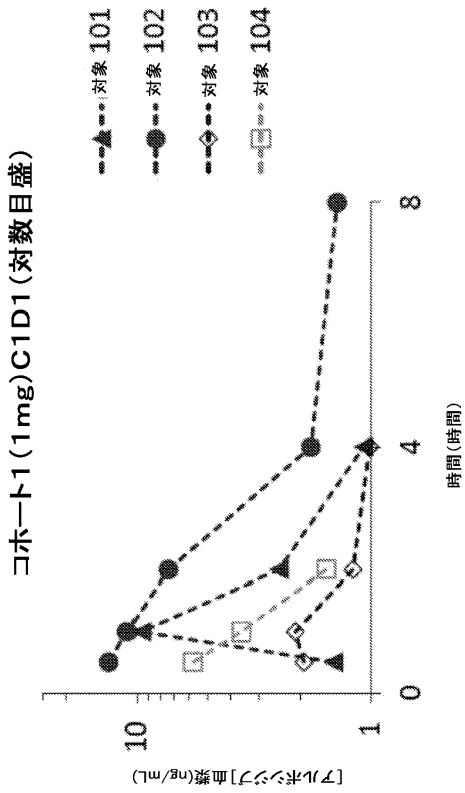


FIG. 11A

【図 11B】

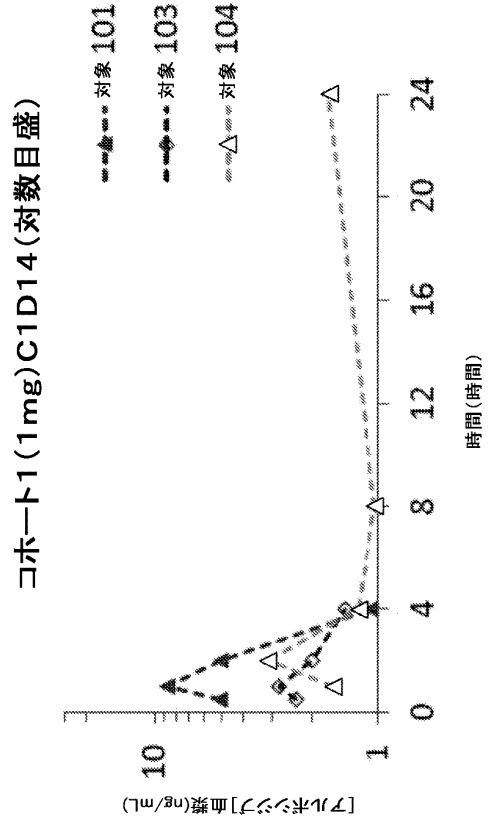


FIG. 11B

30

40

50

【図 1 1 C】

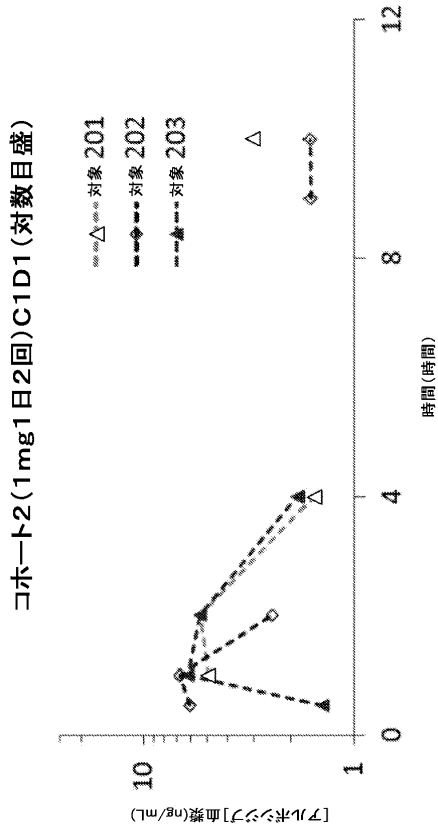


FIG. 11C

【図 1 1 D】

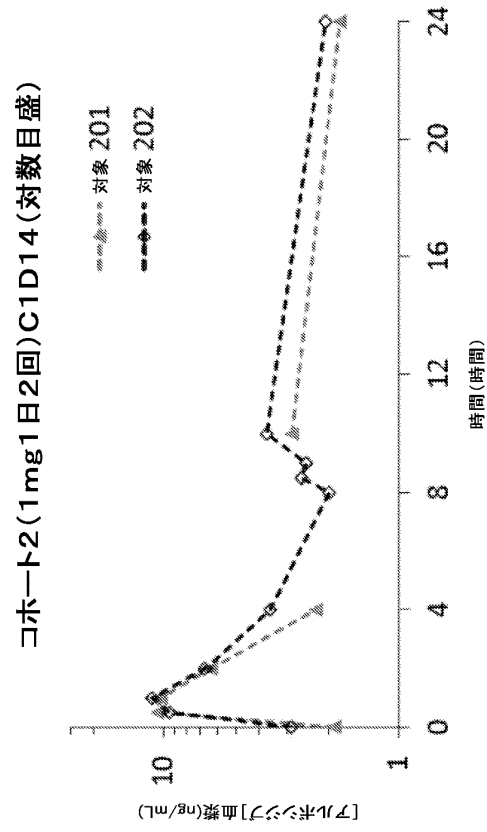


FIG. 11D

【図 1 1 E】

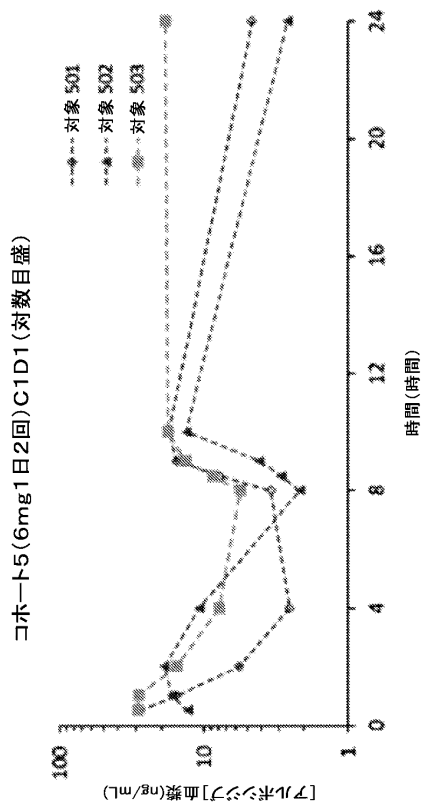


FIG. 11E

【図 1 1 F】

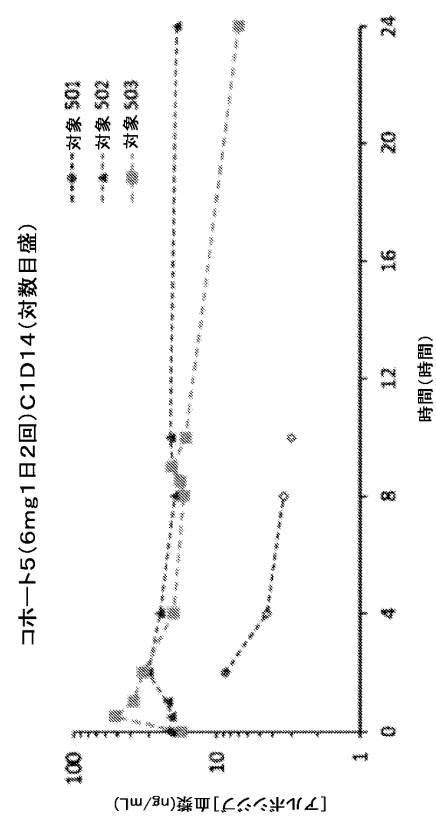


FIG. 11F

10

20

30

40

50

【図 1 1 G】

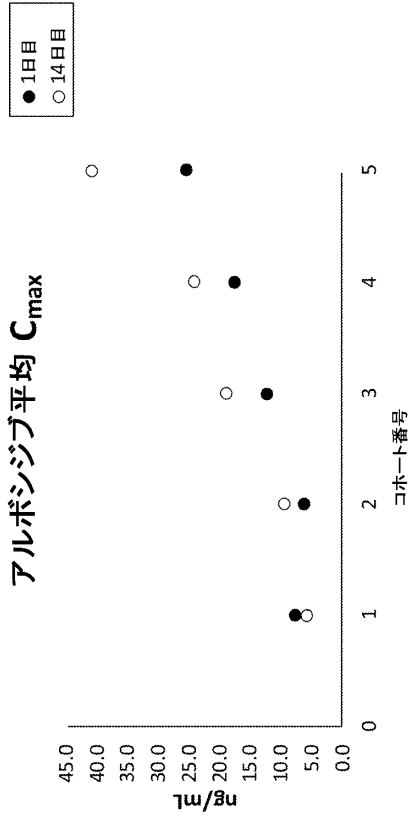


FIG. 11G

【図 1 1 H】

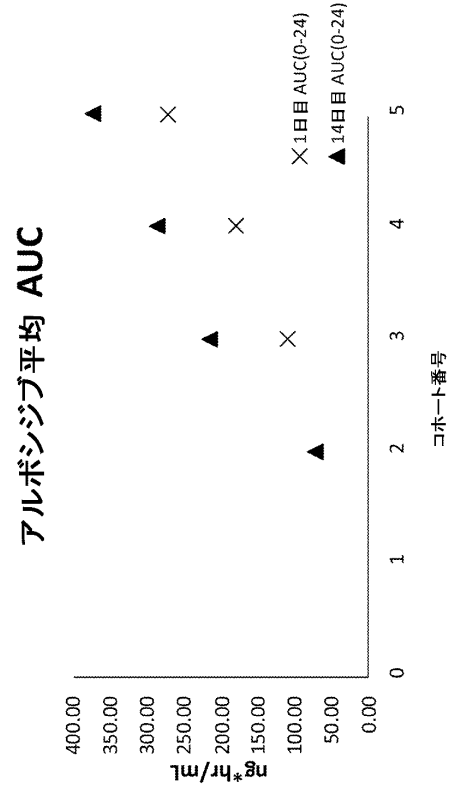


FIG. 11H

【図 1 1 I】

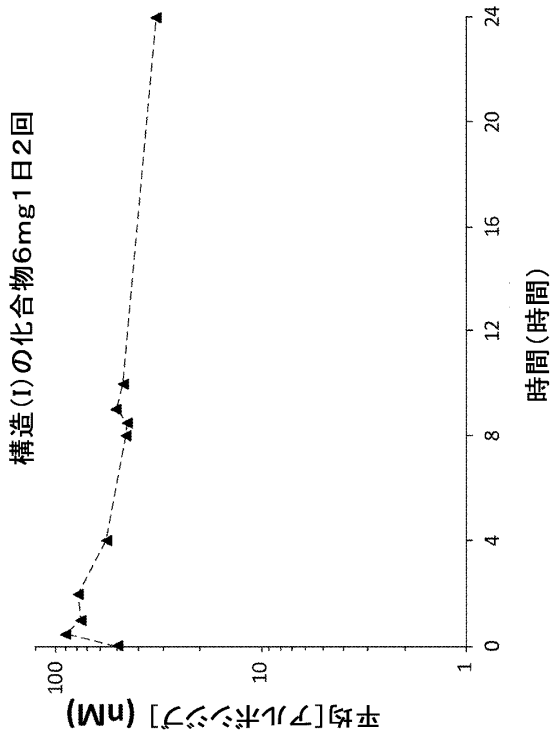


FIG. 11I

【図 1 2】

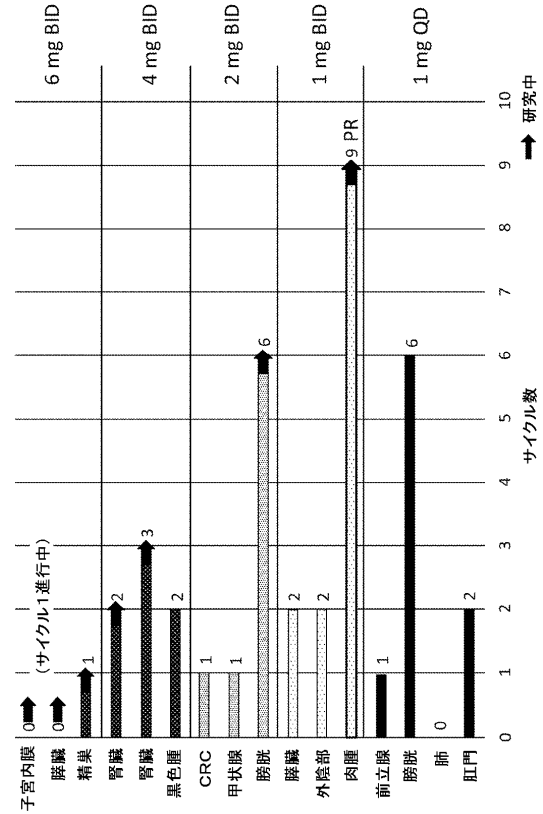


FIG. 12

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/064549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/675; A61K 47/02; A61K 47/12; A61K 47/26 (2020.01) CPC - C07F 9/65586; A61K 31/675; A61K 47/02; A61K 47/12; A61K 47/26; C07B 2200/13 (2019.08)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/89; 548/24 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 9,758,539 B2 (TOLERO PHARMACEUTICALS INC) 12 September 2017 (12.09.2017) entire document	1, 4, 11, 28-34 --- 44-48
Y	US 2014/0303167 A1 (LEAD DISCOVERY CENTER GMBH) 09 October 2014 (09.10.2014) entire document	44-48
A	✓ KIM et al., TP-1287, an oral prodrug of the cyclin-dependent kinase-9 inhibitor alvocidib, EHA Library, 09 June 2016 [Retrieved on 24 January 2020]. Retrieved from the Internet: <URL: https://library.ehaweb.org/eha/2016/21st/132440/clifford.whatcott.tp-1287.an.oral.prodrug.of.the.cyclin-dependent.kinase-9.html >. Title, entire poster	1-4, 11, 28-34, 44-48, 72-74, 81-83, 91-95, 102, 103
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 January 2020		Date of mailing of the international search report 7 FEB 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/064549

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-10, 12-27, 35-43, 49-71, 75-80, 84-90, 96-101, 104-106
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/665 (2006.01)	A 6 1 K	31/665
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 シディクイージェイン, アダム

アメリカ合衆国 ユタ 84043, レヒ, エヌ トラバース マウンテン ブールバード 3900

(72)発明者 フリン, ポール

アメリカ合衆国 ユタ 84043, レヒ, エヌ トラバース マウンテン ブールバード 3900

(72)発明者 藤原 雄二

アメリカ合衆国 ユタ 84043, レヒ, エヌ トラバース マウンテン ブールバード 3900

(72)発明者 増本 秀治

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6-8 大日本住友製薬株式会社 気付

(72)発明者 田中 洋明

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6-8 大日本住友製薬株式会社 気付

(72)発明者 紅林 宏臣

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6-8 大日本住友製薬株式会社 気付

(72)発明者 橋塚 貴彦

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6-8 大日本住友製薬株式会社 気付

(72)発明者 有川 由佳

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6-8 大日本住友製薬株式会社 気付

Fターム (参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC27 DD29 DD41 DD67 EE32 EE38 FF04
FF09 FF33

4C084 AA19 MA02 NA05 ZB262 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 DA37 GA15 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26
ZB27 ZC75

4H050 AA01 AA02 AA03 AB20 AB28 AC80 AD15 BB14 BB15 BB16
BB17 BB25 BB31 WA15 WA23

【要約の続き】

