

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-516815

(P2016-516815A)

(43) 公表日 平成28年6月9日(2016.6.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 7	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 7 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	4 C O 8 6
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 94 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-509049 (P2016-509049)	(71) 出願人	504135550
(86) (22) 出願日	平成26年4月16日 (2014.4.16)		シグナル ファーマシューティカルズ, エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成27年12月14日 (2015.12.14)		アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州, サンディエゴ, キャンパス ポイント ドライブ 10300
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/034301	(74) 代理人	100097456
(87) 国際公開番号	W02014/172423		弁理士 石川 徹
(87) 国際公開日	平成26年10月23日 (2014.10.23)	(72) 発明者	アニル メノン
(31) 優先権主張番号	61/911, 201		アメリカ合衆国 08836 ニュージャージー州 マーティンスビル メリアム
(32) 優先日	平成25年12月3日 (2013.12.3)		ドライブ 1717
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/813, 064		
(32) 優先日	平成25年4月17日 (2013.4.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロピラジノ [2, 3-b]ピラジン-2 (1H)-オンに関する

(57) 【要約】

1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロピラジノ [2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オンに関する製剤、プロセス、固体形態、及び使用方法が本明細書に提供される。

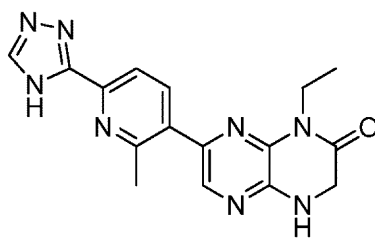
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物1を製造する方法であって、

【化 1】

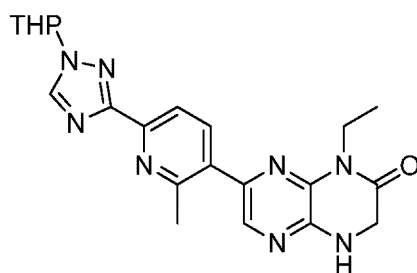


化合物 1,

10

式Gの化合物を

【化 2】



G

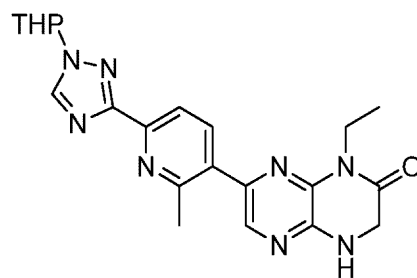
20

任意に溶媒中で酸と接触させることと、それに続く塩基による中和とを含む、前記方法。

【請求項 2】

式Gの化合物を製造することをさらに含み

【化 3】



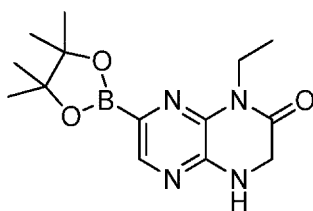
G,

30

40

式Eの化合物を

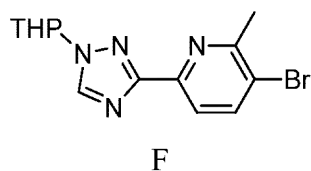
【化 4】



E

50

パラジウム触媒、溶媒、及び塩基の存在下で、式Fの化合物と
【化 5】



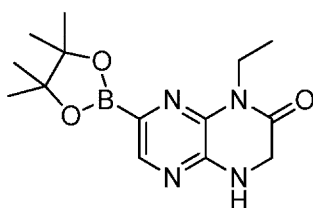
接触させることを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

10

式Eの化合物を製造することをさらに含み

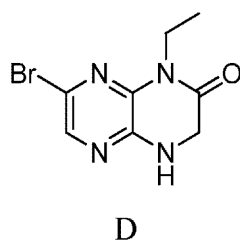
【化 6】



20

式Dの化合物を

【化 7】



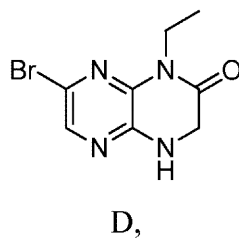
30

塩基の存在下で、溶媒中で、ホウ素源及びパラジウム触媒と接触させることを含む、請求
項 1 記載の方法。

【請求項 4】

式Dの化合物を製造することをさらに含み

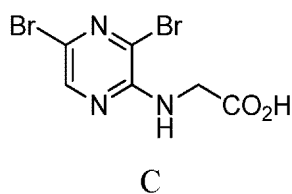
【化 8】



40

式Cの化合物を

【化 9】



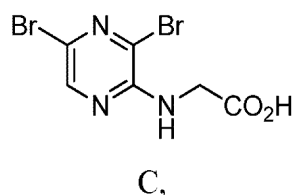
50

任意に塩基の存在下で、任意に溶媒中で、 EtNH_2 と接触させることと、それに続く酸性化を含む、請求項3記載の方法。

【請求項5】

式Cの化合物を製造することをさらに含み

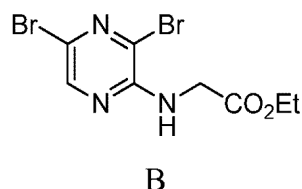
【化10】



10

式Bの化合物を

【化11】



任意に溶媒中で塩基と接触させることと、それに続く酸による中和を含む、請求項4記載の方法。

20

【請求項6】

化合物1を再結晶化することをさらに含み

(a)高温で、化合物1を、エタノールと、水と、 HCl との混合物に溶解させる工程；

(b)高温で、該混合物を、 NH_4OH により中和する工程；及び

(c)該混合物を濾過する工程

を含む、請求項1記載の方法。

【請求項7】

化合物1を再結晶化することをさらに含み

(a)化合物1を、1-プロパノールと、水と、 HCl との混合物に溶解させる工程；

(b)高温で、該混合物を、塩基水溶液により中和する工程；及び

(c)該混合物を濾過する工程

を含む、請求項1記載の方法。

30

【請求項8】

(a)前記化合物1の溶液を活性炭により処理すること；

(b)中和の前に該活性炭を濾過により除去すること

をさらに含む、請求項6又は7記載の方法。

【請求項9】

(a)前記化合物1の溶液を、高温で、金属捕集剤により処理すること；

(b)活性炭素により処理する前に、該金属捕集剤を除去すること

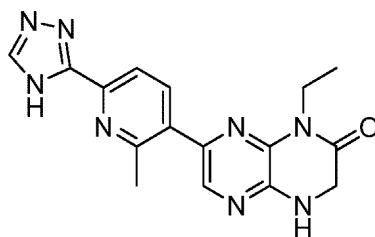
をさらに含む、請求項6又は7記載の方法。

40

【請求項10】

化合物1の固形形態：

【化 1 2】



化合物 1

10

。

【請求項 1 1】

形態A~Eの1つである、請求項 1 0 記載の固形形態。

【請求項 1 2】

化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、互変異性体、アイソトポログ、若しくは立体異性体、並びにそれぞれカルボキシメチルセルロース、セルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、及びステアリン酸から独立に選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0 0 0 1】

本願は、2013年4月17日に出願された米国仮特許出願第61/813,064号及び2013年12月3日に出願された米国仮特許出願第61/911,201号の利益を主張し、これらは、その全体が引用により本明細書に組み込まれている。

【0 0 0 2】

(1. 分野)

1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンに関する製剤、プロセス、固形形態、及び使用方法が提供される。

【背景技術】

30

【0 0 0 3】

(2. 背景)

異常なタンパク質リン酸化と疾病の原因又は結果との関係は、20年以上前から知られている。したがって、プロテインキナーゼは、薬物標的の非常に重要な群になった。Cohenの文献(Nat. Rev. Drug Discov. 1(4):309-15 (2002))を参照されたい。様々なプロテインキナーゼ阻害剤が、癌、並びに糖尿病及び脳卒中を含む慢性炎症性疾患など、多種多様な疾患の治療において臨床的に使用されている。Cohenの文献(Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001))を参照されたい。

【0 0 0 4】

プロテインキナーゼ経路の複雑さ、並びに様々なプロテインキナーゼとキナーゼ経路の関係及び相互作用の複雑性の解明は、複数のキナーゼ又は複数のキナーゼ経路に対して有益な活性を有する、プロテインキナーゼの修飾因子、制御因子、又は阻害剤として作用することができる医薬品を開発することの重要性を強調している。したがって、新規キナーゼ修飾因子の必要性は依然として存在している。

40

【0 0 0 5】

mTOR(哺乳動物ラパマイシン標的)と命名されたタンパク質(これは、FRAP、RAFTI又はRAPT1とも呼ばれる)は、2549アミノ酸のSer/Thrプロテインキナーゼであり、細胞成長及び細胞増殖を調節するmTOR/PI3K/Akt経路において、最も重要なタンパク質の1つであることが示されている。Georgakis及びYounesの文献、Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140 (2006)。mTORは2種類の複合体、mTORC1及びmTORC2で存在する。mTORC1は、ラパ

50

マイシン類似体（テムシロリムス又はエベロリムスなど）に感受性があり、mTORC2は、概して、ラパマイシン非感受性である。いくつかのmTOR阻害剤が、癌治療の臨床試験において、評価されたか又は評価中である。テムシロリムスは、2007年に、腎細胞癌における使用が認可され、エベロリムスは、2009年に、血管内皮増殖因子受容体阻害剤の作用下で進行した腎細胞癌患者に対して認可された。加えて、シロリムスは、腎臓移植拒絶反応の予防のために1999年に認可された。これらのmTORC1化合物の興味深いが限定的な臨床上的成功は、癌及び移植拒絶反応の治療におけるmTOR阻害剤の有用性、並びにmTORC1とmTORC2の両方の阻害活性を有する化合物への高い有望性を示している。

【 0 0 0 6 】

本願の第2節中のいずれの文献の引用又は特定も、該文献が本願の先行技術であるとの承認として解釈されるものではない。

10

【 発明の概要 】

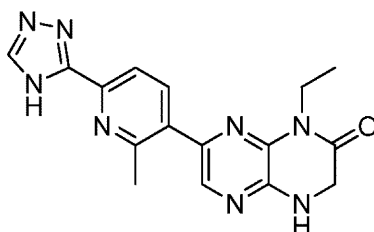
【 0 0 0 7 】

(3. 概要)

1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンの名称を有する化合物1、又はその互変異性体、例えば、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、若しくは1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、並びにその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、代謝物、及び立

20

【 化 1 】



1

30

。

【 0 0 0 8 】

化合物1の固形形態又はその薬剤塩も本明細書に提供される。

【 0 0 0 9 】

化合物1並びにその医薬として許容し得る塩、互変異性体、アイソトポログ、代謝物、及び立体異性体の製剤も本明細書に提供される。

【 0 0 1 0 】

特定の実施態様において、化合物1並びにその医薬として許容し得る塩、互変異性体、アイソトポログ、代謝物、固形形態、及び立体異性体は、癌、及びキナーゼ経路、例えば、mTOR/PI3K/Akt経路の阻害により治療可能又は予防可能な状態の治療又は予防に有用である。

40

【 0 0 1 1 】

本実施態様は、詳細な説明及び実施例を参照してより完全に理解できるが、それらは非限定的な実施態様を例示するものとする。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 2 】

(4. 図面の簡単な説明)

【 図 1 】 図1は、化合物1の形態のX線粉末ディフラクトグラムスタックプロットを図示す

50

る。

【 0 0 1 3 】

【 図 2 】 図2は、化合物1の形態AのX線粉末ディフラクトグラムを図示する。

【 0 0 1 4 】

【 図 3 】 図3は、化合物1の形態Aの熱重量測定サーモグラムを図示する。

【 0 0 1 5 】

【 図 4 】 図4は、化合物1の形態Aの示差走査熱量測定サーモグラムを図示する。

【 0 0 1 6 】

【 図 5 】 図5は、化合物1の形態Aの動的水蒸気収着プロットを図示する。

【 0 0 1 7 】

10

【 図 6 】 図6は、2000psi (13.8MPa) で1分間の圧縮後の化合物1の形態AのX線粉末ディフラクトグラムを図示する。

【 0 0 1 8 】

【 図 7 】 図7は、化合物1の形態BのX線粉末ディフラクトグラムを図示する。

【 0 0 1 9 】

【 図 8 】 図8は、化合物1の形態Bの熱重量測定サーモグラムを図示する。

【 0 0 2 0 】

【 図 9 】 図9は、化合物1の形態Bの示差走査熱量測定サーモグラムを図示する。

【 0 0 2 1 】

【 図 1 0 】 図10は、化合物1の形態Bの¹H NMRスペクトルを図示する。

20

【 0 0 2 2 】

【 図 1 1 】 図11は、化合物1の形態Bの動的水蒸気収着プロットを図示する。

【 0 0 2 3 】

【 図 1 2 】 図12は、化合物1の形態CのX線粉末ディフラクトグラムを図示する。

【 0 0 2 4 】

【 図 1 3 】 図13は、化合物1の形態Cの熱重量測定サーモグラムを図示する。

【 0 0 2 5 】

【 図 1 4 】 図14は、化合物1の形態Cの示差走査熱量測定サーモグラムを図示する。

【 0 0 2 6 】

【 図 1 5 】 図15は、化合物1の形態Cの¹H NMRスペクトルを図示する。

30

【 0 0 2 7 】

【 図 1 6 】 図16は、化合物1の形態Cの動的水蒸気収着プロットを図示する。

【 0 0 2 8 】

【 図 1 7 】 図17は、化合物1の形態DのX線粉末ディフラクトグラムを図示する。

【 0 0 2 9 】

【 図 1 8 】 図18は、化合物1の形態Dの熱重量測定サーモグラムを図示する。

【 0 0 3 0 】

【 図 1 9 】 図19は、化合物1の形態Dの示差走査熱量測定サーモグラムを図示する。

【 0 0 3 1 】

【 図 2 0 】 図20は、化合物1の形態Dの¹H NMRスペクトルを図示する。

40

【 0 0 3 2 】

【 図 2 1 】 図21は、化合物1の形態EのX線粉末ディフラクトグラムを図示する。

【 0 0 3 3 】

【 図 2 2 】 図22は、化合物1の形態Eの熱重量測定サーモグラムを図示する。

【 0 0 3 4 】

【 図 2 3 】 図23は、化合物1の形態Eの示差走査熱量測定サーモグラムを図示する。

【 0 0 3 5 】

【 図 2 4 】 図24は、化合物1の形態Eの¹H NMRスペクトルを図示する。

【 0 0 3 6 】

【 図 2 5 】 図25は、化合物1の形態Eの動的水蒸気収着プロットを図示する。

50

【 0 0 3 7 】

【 図 2 6 】 図26は、化合物1の互変異性体を図示する。

【 0 0 3 8 】

【 図 2 7 】 図27は、化合物1のより多い互変異性体の¹H NMRスペクトルを図示する。

【 0 0 3 9 】

【 図 2 8 】 図28は、化合物1のより少ない互変異性体の¹H NMRスペクトルを図示する。

【 0 0 4 0 】

【 図 2 9 】 図29は、化合物1のより多い互変異性体の¹³C NMRスペクトルを図示する。

【 0 0 4 1 】

【 図 3 0 】 図30は、化合物1のより少ない互変異性体の¹³C NMRスペクトルを図示する。

10

【 0 0 4 2 】

【 図 3 1 】 図31は、低強度製剤 (low strength formulations) の溶解平均 (Dissolution Averages) を図示する。

【 0 0 4 3 】

【 図 3 2 】 図32は、高強度製剤 (high strength formulations) の溶解平均を図示する。

【 0 0 4 4 】

【 図 3 3 】 図33は、包括的なバイオアベイラビリティ試験デザインを図示する。 クロスオーバー治療シーケンスは、4人の対象のブロックで無作為化された。各対象は、3つの治療全てを受けた。

【 発明を実施するための形態 】

20

【 0 0 4 5 】

(5. 詳細な説明)

(5.1 定義)

本明細書では、用語「医薬として許容し得る塩 (複数可) 」とは、無機酸及び無機塩基、並びに有機酸及び有機塩基を含む、医薬として許容し得る無毒性の酸又は塩基から製造される塩を指す。好適な医薬として許容し得る塩基付加塩を挙げると、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛からつくられる金属塩、又はリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N-メチルグルカミン) 、及びプロカインからつくられる有機塩があるが、これらに限定されない。好適な無毒性酸を挙げると、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、及びp-トルエンスルホン酸などの無機酸及び有機酸があるが、これらに限定されない。特定の無毒性酸を挙げると、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及びメタンスルホン酸がある。したがって、特定の塩の例には、塩酸塩及びメシル酸塩が含まれる。他のものも当該分野で周知である。例えば、「レミントンの薬剤科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences) 」第18版、Mack Publishing, Easton PA (1990) 又はRemingtonの文献：「薬学の科学と実践 (The Science and Practice of Pharmacy) 」第19版、Mack Publishing, Easton PA (1995) を参照されたい。

30

40

【 0 0 4 6 】

本明細書では、特に明記しない限り、用語「立体異性体」又は「立体異性体として純粋な」とは、化合物の他の立体異性体を実質的に含まない化合物の一立体異性体を指す。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の反対の鏡像異性体を実質的に含まないことになる。2つのキラル中心を有する立体異性体として純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体として純粋な化合物は、約80重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約20重量%より少ない該化合物の他の立体異性体、約90重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約10

50

重量%より少ない該化合物の他の立体異性体、約95重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約5重量%より少ない該化合物の他の立体異性体、又は約97重量%より多い該化合物の一立体異性体及び約3重量%より少ない該化合物の他の立体異性体を含む。化合物はキラル中心を有することができ、かつラセミ化合物、個別の鏡像異性体又はジアステレオマー、及びそれらの混合物として生じ得る。そのような全ての異性体形態は、それらの混合物を含めて本明細書中に開示される実施態様内に含まれる。そのような化合物の立体異性体として純粋な形態の使用、並びにこうした形態の混合物の使用は、本明細書中に開示される実施態様によって包含される。例えば、等量又は非等量の特定の化合物の鏡像異性体を含む混合物を、本明細書中に開示される方法及び組成物に使用することができる。これらの異性体は、不斉合成されるか、又はキラルカラム若しくはキラル分割剤などの標準的な技術を使用して分割され得る。例えば、Jacques, J.らの文献、「鏡像異性体、ラセミ体及び分割 (Enantiomers, Racemates and Resolutions)」(Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.らの文献、Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L.の文献、「炭素化合物の立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds)」(McGraw-Hill, NY, 1962); 及びWilten, S. H.の文献、「分割剤及び光学分割の表 (Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)」p.268 (E.L. Eliel編集、Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

10

【0047】

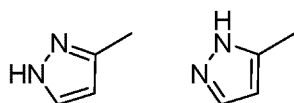
化合物が、E及びZ異性体又はそれらの混合物、並びにシス及びトランス異性体又はそれらの混合物を含み得ることにも留意すべきである。特定の実施態様において、化合物は、シス異性体とトランス異性体のいずれかとして単離される。別の実施態様において、化合物は、シス異性体とトランス異性体の混合物である。

20

【0048】

「互変異性体」は、互いに平衡にある化合物の異性体形態を指す。該異性体形態の濃度は、化合物が存在する環境によって決定し、例えば、該化合物が固体であるか、又は有機溶液若しくは水溶液中にあるのかどうかに応じて異なり得る。例えば、水溶液において、ピラゾールは下記の異性体形態を示し、これらは、互いの互変異性体と呼ばれる：

【化2】



30

。

【0049】

当業者には容易に理解されるように、多種多様な官能基及び他の構造が、互変異性を示すことがあり、かつ化合物1の全ての互変異性体は、本発明の範囲内にある。

【0050】

化合物1が、1以上の原子で非天然の比率の原子の同位体を含むことができることに留意すべきである。例えば、化合物1は、放射性同位元素、例えば、トリチウム (^3H)、若しくは炭素-14 (^{14}C) などで放射性標識することができるか、又は重水素 (^2H)、炭素-13 (^{13}C) 若しくは窒素-15 (^{15}N) などによって同位体濃縮することができる。本明細書中に使用される「アイソトポログ」は、同位体濃縮された化合物である。用語「同位体濃縮された」とは、原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体濃縮された」とはまた、原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含んでいる化合物を指す。用語「同位体組成」とは、所与の原子に存在する各同位体の存在量を指す。放射性標識され、同位体濃縮された化合物は、治療薬 (例えば、癌及び炎症の治療薬)、研究用試薬 (例えば、結合アッセイ試薬)、及び診断薬 (例えば、インビボ用イメージング剤) として有用である。化合物1の全ての同位体変形物は、放射性であるか否かにかかわらず、本明細書中に提供される実施態様の範囲内に包含される

40

50

ものとする。いくつかの実施態様において、化合物1のアイソトポログが提供され、例えば、該アイソトポログは、重水素、炭素-13又は窒素-15濃縮された化合物1である。

【0051】

用語「固形形態」は、主に液体状態でも気体状態でもない物理的形態を指す。本明細書では、特記されない限り、用語「固形形態」は、化合物1を指すように本明細書に使用される場合、主に液体状態でも気体状態でもない化合物1を含む物理的形態を指す。固形形態は、結晶性形態、非晶質形態、又はその混合物であり得る。特定の実施態様において、固形形態は液晶であり得る。特定の実施態様において、用語「化合物1を含む固形形態」は、化合物1を含む結晶性形態、化合物1を含む非晶質形態、及びそれらの混合物を含む。特定の実施態様において、化合物1の固形形態は、形態A、形態B、形態C、形態D、又は形態Eである。

10

【0052】

本明細書では、特記されない限り、化合物、物質、修飾、材料、成分、又は生成物を記載するのに使用される場合の用語「結晶性」は、特記されない限り、化合物、物質、修飾、材料、成分、又は生成物が、X線回折により決定して実質的に結晶性であることを意味する。例えば、Remingtonの文献:「薬学の科学と実践(The Science and Practice of Pharmacy)」, 第21版、Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); 米国薬局方、第23版、1843-1844 (1995)を参照されたい。

【0053】

用語「結晶形(crystal form)」又は「結晶形(crystalline form)」は、結晶性である固形形態を指す。特定の実施態様において、結晶形は塩を含む。特定の実施態様において、ある物質の結晶形は、非晶質形態及び/又は他の結晶形を実質的に含まないことがある。特定の実施態様において、ある物質の結晶形は、約1重量%未満、約2重量%未満、約3重量%未満、約4重量%未満、約5重量%未満、約6重量%未満、約7重量%未満、約8重量%未満、約9重量%未満、約10重量%未満、約15重量%未満、約20重量%未満、約25重量%未満、約30重量%未満、約35重量%未満、約40重量%未満、約45重量%未満、又は約50重量%未満の1つ以上の非晶質形態及び/又は他の結晶形を含み得る。特定の実施態様において、ある物質の結晶形は、物理的及び/又は化学的に純粋であり得る。特定の実施態様において、ある物質の結晶形は、約99%、約98%、約97%、約96%、約95%、約94%、約93%、約92%、約91%、又は約90%物理的及び/又は化学的に純粋であり得る。

20

30

【0054】

用語「非晶質」又は「非晶質形態」は、問題とする物質、成分、又は生成物が、X線回折により決定して実質的に結晶性ではないことを意味する。とりわけ、用語「非晶質形態」は、秩序のない固形形態、すなわち長距離の結晶性秩序を欠く固形形態を説明する。特定の実施態様において、ある物質の非晶質形態は、他の非晶質形態及び/又は結晶形を実質的に含まないことがある。特定の実施態様において、ある物質の非晶質形態は、重量基準で、約1重量%未満、約2重量%未満、約3重量%未満、約4重量%未満、約5重量%未満、約10重量%未満、約15重量%未満、約20重量%未満、約25重量%未満、約30重量%未満、約35重量%未満、約40重量%未満、約45重量%未満、又は約50重量%未満の1つ以上の他の非晶質形態及び/又は結晶形を含み得る。特定の実施態様において、ある物質の非晶質形態は、物理的及び/又は化学的に純粋であり得る。特定の実施態様において、ある物質の非晶質形態は、約99%、約98%、約97%、約96%、約95%、約94%、約93%、約92%、約91%、又は約90%物理的及び/又は化学的に純粋である。

40

【0055】

本明細書での「治療すること」は、疾患若しくは障害若しくは該疾患若しくは障害に関連した症状の全部若しくは一部の緩和、又は該疾患若しくは障害若しくは該疾患若しくは障害に関連した症状のさらなる進行若しくは悪化の緩徐化若しくは停止を意味する。

【0056】

本明細書での「予防すること」は、疾患又は障害の発症の危険がある患者における、疾患若しくは障害又は該障害若しくは疾患に関連する症状の発症、再発、又は広がりの予防

50

を意味する。

【0057】

化合物1に関連する用語「有効な量」とは、一実施態様において、障害若しくは疾患に関連する症状の全部若しくは一部を軽減すること、又はそれらの症状の更なる進行若しくは悪化を遅らせること若しくは停止させることが可能な量、あるいは、別な実施態様において、本明細書中に開示される疾患又は障害、例えば癌の発症の危険がある対象において、該疾患若しくは障害を予防すること若しくは予防方法を提供することが可能な量を意味する。一実施態様において、有効量の化合物1は、例えば、インビボ又はインビトロにおいて、細胞内のキナーゼを阻害する量である。一実施態様において、該キナーゼは、mTOR、DNA-PK、PI3K、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施態様において、有効量の化合物1は、未処理の細胞中のキナーゼ活性に比べて、細胞中のキナーゼを10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は99%阻害する。例えば、医薬組成物中の化合物1の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベルとすることができ；例えば、経口投与と非経口投与の両方についての単位用量において、約0.005mg/対象の体重のkg～約100mg/患者の体重のkgとすることができる。当業者には明らかであるように、本明細書に開示される有効量の化合物1が、治療されている適応症によって変化し得ることが予想される。例えば、炎症性病態に罹患している、又はその危険のある患者を治療するための化合物1の有効量は、異なる障害、例えば、癌又は代謝障害に罹患している、又はその危険のある患者を治療するための化合物1の有効量と比べて異なるであろう。

10

【0058】

用語「患者」とは、限定はされないが、動物、例えば、雌ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、又はモルモットなどの動物、一実施態様においては、哺乳動物、別の実施態様においては、ヒトを含む。

20

【0059】

用語「癌」とは、周囲の組織に浸潤し、新しい身体部位に転移することができる細胞の増殖によって特徴付けられる、様々な悪性新生物のいずれも指す。良性腫瘍と悪性腫瘍はどちらも、それらが存在する組織の種類に従って分類される。例えば、線維腫は、線維性結合組織の新生物であり、メラノーマは、色素（メラニン）細胞の異常成長である。例えば、皮膚、気管支、及び胃の上皮組織由来の悪性腫瘍は、癌腫と呼ばれる。胸部、前立腺、及び結腸に見出されるような腺上皮組織の悪性腫瘍は、腺癌として知られる。例えば、筋肉、軟骨、リンパ組織、及び骨などの結合組織の悪性増殖は、肉腫と呼ばれる。リンパ腫及び白血病は、白血球細胞において生じる悪性腫瘍である。転移のプロセスを通じて、身体の他の領域への腫瘍細胞の移動は、当初の出現部位から離れた領域において、新生物を確立する。骨組織は、悪性腫瘍の転移の最も好発の部位の1つであり、癌の全症例の約30%で生じる。悪性腫瘍の中で、肺癌、乳癌、前立腺癌などは、骨に転移しやすいことが特に知られている。

30

【0060】

新生物、癌、腫瘍成長、又は腫瘍細胞成長との関連において、特に、原発性若しくは続発性腫瘍の出現遅延、原発性若しくは続発性腫瘍の発育抑制、原発性若しくは続発性腫瘍の発生低下、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、及び腫瘍の退行によって、障害を評価することができる。極端な場合、完全な障害とは、本明細書中で、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連し、用語「予防」には、臨床的に明らかな新生物の発生を完全に予防するか、又は危険性のある個人において、前臨床的に明らかなステージの新生物の発生を予防することのいずれかを含む。悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞の悪性細胞への進行の停止若しくは逆行も、この定義により包含されるものとする。これは、新生物発生の危険のある人々の予防的治療を含む。

40

【0061】

特定の実施態様において、リンパ腫の治療は、非ホジキンリンパ腫(NHL)の国際ワークショップ基準(IWC)(International Workshop Criteria (IWC) for non-Hodgkin lymphoma

50

(NHL))(Cheson BD, Pfistner B, Juweid, MEらの文献(「悪性リンパ腫の改訂された応答基準(Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma)」, J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586)参照のこと)により、以下に示される応答及びエンドポイント定義を利用して評価できる:

【表 1】

応答	定義	節塊	脾臓、肝臓	骨髄	
CR	疾病の全てのエビデンスの消失	(a) FDG-集積又は療法前にPET陽性;PET陰性の場合どのような大きさの塊も許容される (b) 可変的FDG-集積又はPET陰性;CTで正常の大きさに縮小	触知しない、または結節の消失	反復生検で浸潤消失;モルホロジーにより不確定な場合、免疫組織化学が陰性でなくてはならない	10
PR	測定可能な疾病の縮小及び新しい部位なし	6つまでの最大の主要な塊のSPDが50%以上減少;他の節の大きさが増加しない (a) FDG-集積又は療法前にPET陽性; 先の病変部で1つ以上のPET陽性部位がある (b) 可変的FDG-集積又はPET陰性;CTで縮小	結節のSPDが50%以上減少(最大の横直径の単一の結節について); 肝臓又は脾臓のサイズの増加なし	療法前に陽性である場合関係なし; 細胞型を特定しなければならない	20
SD	CR/PRにもPDにも到達しない	(a) FDG-集積又は療法前にPET陽性;疾病の先の病変部でPET陽性であり、CT又はPETで新しい部位がない (b) 可変的FDG-集積又はPET陰性;CTで先の病変部にサイズの変化なし			30
PD又は疾病再発	新規病変出現又は先の病変部の最下点からの50%以上の増加	任意の軸で1.5cm以上の新規病変の出現、1つ以上の節でSPDの50%以上の増加、 又は短径で1cm以上の先に確認されていた節の最大径の50%以上の増加 FDG-集積リンパ腫又は療法前にPET陽性である場合、PET陽性病巣	先の病巣のSPDで最下点から50%以上の増加	新病巣又は再発の出現	40

。

【 0 0 6 2 】

略語:CR、完全寛解;FDG、[¹⁸F]フルオロデオキシグルコース;PET、陽電子放出断層撮影;CT、コンピュータ断層撮影;PR、部分寛解;SPD、二方向積和;SD、安定;PD、進行。

【表 2】

エンドポイント	患者	定義	測定の起点
一次 全生存期間	全患者	あらゆる原因の結果としての死	試験への参加時
無増悪 生存期間	全患者	あらゆる原因の結果としての疾病進行 又は死	試験への参加時
二次 無事象生存期間	全患者	あらゆる原因の結果としての治療の失敗 又は死	試験への参加時
無増悪 期間	全患者	リンパ腫の結果としての増悪又は死までの 期間	試験への参加時
無病 生存期間	CRに ある患者	リンパ腫又は治療の急性毒性の 結果としての再発又は死までの期間	応答の文書化
奏功期間	CR又は PRにある 患者	再発又は進行までの期間	応答の文書化
リンパ腫 特異的生存期間	全患者	リンパ腫の結果としての死までの期間	試験への参加時
次治療開始までの 期間	全患者	新しい治療までの期間	一次治療の 終わり

略語:CR:完全寛解;PR:部分寛解。

【 0 0 6 3 】

一実施態様において、リンパ腫のエンドポイントは、臨床的に有益なエビデンスである。臨床的有益性は、生活の質の改善、又は患者の症状、輸血の必要、頻繁な感染、若しくは他のパラメーターの低減を反映し得る。リンパ腫関連症状の再出現又は進行までの期間も、このエンドポイントに利用できる。

【 0 0 6 4 】

特定の実施態様において、CLLの治療は、CLLの国際ワークショップガイドライン(International Workshop Guidelines for CLL)(Hallek M, Cheson BD, Catovsky Dらの文献(「慢性リンパ球性白血病の診断及び治療のためのガイドライン:米国国立癌研究所-作業部会1996のガイドラインを更新する慢性リンパ球性白血病の国際ワークショップからの報告(Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines)」、Blood, 2008; (111) 12: 5446-5456)参照)により、その中に示されとりわけ下記の応答及びエンドポイントの定義を利用して評価できる:

【表 3】

パラメーター	CR	PR	PD
グループ A			
リンパ節腫脹 [±]	無し > 1.5 cm	50%以上の減少	50%以上の増加
肝腫大	無し	50%以上の減少	50%以上の増加
脾腫大	無し	50%以上の減少	50%以上の増加
血液リンパ球	< 4000/ μ L	ベースラインから 50%以上の減少	ベースラインから 50%以上の増加
骨髄 [‡]	正形成髄、<30% リンパ球、B-リンパ 小節なし。 骨髄細胞減少は CRi(5.1.6)を定義する。	骨髄浸潤、又は B-リンパ小節の 50%減少	
グループ B			
血小板数	> 100 000/ μ L	> 100 000/ μ L 又は ベースラインから 50%以上の増加	CLLに二次的な ベースラインから 50%以上の減少
ヘモグロビン	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL 又は ベースラインから 50%以上の増加	CLLに二次的な ベースラインから 2g/dLを超える減少
好中球 [‡]	> 1500/ μ L	> 1500/ μ L 又は ベースラインから 50%を超える改善	

10

20

。

【0065】

グループAの基準は、腫瘍細胞量を定義し；グループBの基準は造血系（又は骨髄）の機能を定義する。CR（完全寛解）：基準の全てを満たさなければならず、患者は疾病関連の全身症状がないことが必要である；PR（部分寛解）：グループAの基準の少なくとも2つに加えてグループBの基準の1つを満たさなければならない；SDは、進行（PD）が無く、少なくともPRを達成できないことである；PD：グループA又はグループBの上記基準の少なくとも1つを満たさなくてはならない。多数のリンパ節の積和（臨床試験においてCTスキャンにより、又は一般診療における身体診察により評価）。これらのパラメーターは、いくつかの応答カテゴリーにおいて無関係である。

30

【0066】

特定の実施態様において、多発性骨髄腫の治療は、多発性骨髄腫の治療効果判定国際統一基準（International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma）（IURC）（Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JSらの文献（「多発性骨髄腫の治療効果判定国際統一基準（International uniform response criteria for multiple myeloma）」Leukemia, 2006；（10）10：1-7参照）により、以下に示される応答及びエンドポイントの定義を利用して評価できる：

40

【表 4】

効果サブ分類	効果判定基準 ^a	
sCR	以下の通り定義されるCRプラス 正常なFLC比及び 免疫組織化学又は 免疫蛍光法 ^c により 骨髄 ^b にクローン細胞が無いこと	
CR	血清及び尿の免疫固定法が陰性であり、 あらゆる軟部組織形質細胞腫が消失し、 骨髄 ^b 中の形質細胞が5%未満である	10
VGPR	血清及び尿のMタンパク質が電気泳動ではなく 免疫固定法により検出されるか、 血清Mタンパク質の90%以上の減少に加えて 尿Mタンパク質レベルが24時間当たり100mg未満である	
PR	血清Mタンパク質が50%以上減少し、 24時間尿Mタンパク質が90%以上減少又は 24時間当たり200mg未満に減少する。 血清及び尿Mタンパク質が測定不可能な場合 ^d 、 Mタンパク質評価基準の代りに、関与・非関与の FLCレベルの間の差の50%以上の減少が必要である。 血清及び尿Mタンパク質が測定不可能であり、 血清フリーライトアッセイも測定不可能な場合、 ベースライン骨髄形質細胞パーセンテージが30%以上 であったならば、Mタンパク質の代りに形質細胞の 50%以上の減少が必要である。 上述の基準に加え、ベースラインで存在する場合、 軟部組織形質細胞腫の大きさの50%以上の減少も 必要である。	20
SD (治療効果の指標としての利用は 推奨されない;疾病の安定は無増悪 期間推定値を与えることにより最も よく記載される)	CR、VGPR、PR、又は進行の基準を満たさない。	30

。

【0067】

略語:CR、完全奏功;FLC、遊離軽鎖;PR、部分奏功;SD、安定;sCR、厳密完全奏功;VGPR、非常に良い部分奏功;^a全ての効果分類は、新しい療法の開始前の任意の時期になされた2つの連続した評価を要する;全ての分類は、X線撮影試験が実施される場合、進行性又は新しい骨の病巣の既知のエビデンスが無いことも要する。これらの効果要件を満たすためにはX線撮影試験は必要でない。;^b反復骨髄生検による確認は必要でない;^cクローン細胞の有無は / 比に基づく。免疫組織化学及び / 又は免疫蛍光法による異常な / 比には、分析用に最低100の形質細胞を要する。異常なクローンの存在を反映する異常な比は、>4:1又は<1:2の / である。^d以下の測定値の少なくとも1つにより定義される測定可能病変:骨髄形質細胞 30%;血清Mタンパク質 1g/dl(10gm/l)[10g/l];尿Mタンパク質 200mg/24時間;血清FLCアッセイ:関与 (Involved) FLCレベル 10mg/dl(100mg/l);血清FLC比が異常である場合。

【0068】

特定の実施態様において、癌の治療は、固形腫瘍の治療効果判定基準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(RECIST 1.1)(Thereasse P.らの文献(「固形腫瘍の治療

に対する効果を評価する新ガイドライン (New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors)」 J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216) 及び Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J.らの文献 (「固形腫瘍における新しい効果判定基準: RECISTガイドライン改訂版 (New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline)」 (バージョン1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228-247) を参照されたい) により評価できる。新病変の出現のある又はない標的病変又は非標的病変における腫瘍応答の可能性のある全組み合わせの総合効果は以下の通りである:

【表 5】

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	不完全奏功 /SD	なし	PR
PR	PD以外	なし	PR
SD	PD以外	なし	SD
PD	いずれでもよい	あり又はなし	PD
いずれでもよい	PD	あり又はなし	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	あり	PD

。

CR=完全奏功; PR=部分奏功; SD=安定; 及びPD=進行。

【0069】

標的病変の評価に関して、完全奏功 (CR) は、標的病変全ての消失であり、部分奏功 (PR) は、ベースライン長径の和と比較した、標的病変の最長径の和の少なくとも30%の減少であり、進行 (PD) は、治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較して標的病変の最長径の和の少なくとも20%の増加又は1つ以上の新病変の出現であり、安定 (SD) は、治療開始以降の最小の最長径の和と比較して、部分奏功を満たすには十分な縮小でなく、進行を満たすには十分な増加でもない。

【0070】

非標的病変の評価に関して、完全奏功 (CR) は、非標的病変全ての消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化であり; 不完全奏功/安定 (SD) は、1つ以上の非標的病変の残存及び/又は正常限界値を超えた腫瘍マーカーレベルの維持であり、進行 (PD) は、1つ以上の新病変の出現及び/又は既存の非標的病変の明らかな進行である。

【0071】

以下に記載される手順、慣例、及び定義は、ハイグレードグリオーマの効果基準に関する神経腫瘍学のための応答評価 (RANO) 作業部会 (Response Assessment for Neuro-Oncology (RANO) Working Group regarding response criteria for high-grade gliomas) からの勧告を実施するためのガイドラインを与える (Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA.らの文献 (「改訂されたハイグレードグリオーマの効果評価基準: 神経腫瘍学作業部会における効果評価 (Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group)」 J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972))。時点効果の基準 (Criteria for Time Point Responses) (TPR) のためのRANO基準に対する主要な変更点は、グルココルチコイド投与量の変化を定義する操作上の慣例の追加及び客観的な放射線学評価に集中するために対象の臨床的な増悪成分の除去を含み得る

。ベースラインMRIスキャンは、化合物治療を再開する前の手術後の安静期間の最後に実施される評価と定義される。ベースラインMRIは、完全奏功(CR)及び部分奏功(PR)を評価するための基準として使用される。ところが、ベースライン又はその後の評価時に得られる最小SPD(垂直な径の積和)は、最下点評価と称され、進行を決定するための基準として使用される。プロトコルに定義されるMRIスキャンに先立つ5日間に、対象は、グルココルチコイドを全く服用しないか、安定した投与量のグルココルチコイドを服用するかのいずれかである。安定した投与量は、MRIスキャンに先立つ連続した5日間の同じ1日量と定義される。処方されたグルココルチコイド投与量がベースラインスキャン前の5日間に変更される場合、新しいベースラインスキャンが、上述の基準を満たすグルココルチコイド使用と共に要求される。以下の定義が使用される。

10

【0072】

測定可能病変:測定可能病変は、二次元的に測定可能なコントラスト増強病変である。最大の増強腫瘍径(最長径、LDとしても知られる)が測定される。直交する最大の径が同じ画像で測定される。二次元測定 of 十字線は交差しなければならず、これらの径の積が計算される。

【0073】

最小径:断面が5mmであり1mmスキップを有するT1-強調画像。測定可能病変の最低LDは、5mm×5mmに設定される。標的病変として含める、かつ/又は指定するためには、より大きな径が必要とされ得る。ベースラインの後、測定のための最低要件より小さくなった標的病変又は二次元測定に適さなくなった標的病変は、5mm未満の各直径に対して5mmの初期値で記録される。消失する病変は0mm×0mmと記録される。

20

【0074】

多中心病変:多中心である(連続的ではなく)とみなされる病変は、2つ(又はそれ以上の)病変の間の、正常な挟まれている脳組織がある病変である。分離した増強の中心(foci of enhancement)である多中心病変では、アプローチは、包含基準を満たす増強する病変のそれぞれを別に測定することである。2つ(又はそれ以上の数の)病変の間に正常な脳組織が全くない場合、それらは同じ病変とみなされる。

【0075】

測定不能病変:先に定義された測定可能疾患の基準を満たさない全病変並びに全ての非増強性病変及び他の真に測定不能な病変は、測定不能病変とみなされる。測定不能病変には、指定された最小径より小さい(すなわち、5mm×5mm未満)増強の中心、非増強性病変(例えば、T1-強調増強画像、T2-強調画像、又は流体減衰反転回復(FLAIR)画像に見られる)、出血性又は顕著な嚢胞性若しくは壊死性病変、及び軟膜腫瘍がある。出血性病変は、増強性の腫瘍と誤解され得る固有のT1強調過強度をしばしば有し、この理由のため、増強前のT1-強調画像が、ベースライン又は間欠期の亜急性出血を除外するために調査されることがある。

30

【0076】

ベースラインでは、病変は以下の通り分類される:標的病変:5つまでの測定可能病変が、それぞれ少なくとも10mm×5mmの大きさを有する、対象の疾病を代表する標的病変として選択され得る;非標的病変:全ての測定不能病変(圧迫所見及びT2/FLAIR所見を含む)及び標的病変として選択されないあらゆる測定可能病変を含む他の全ての病変。ベースラインでは、標的病変は、測定可能病変の定義に記載されている通り測定されるものとし、全標的病変のSPDが決定されるものとする。他の全ての病変の存在が文書化されるものとする。治療後の全ての評価において、標的病変及び非標的病変としての病変のベースライン分類は維持され、病変は、長期にわたり一定の様式で文書化及び記載される(例えば、同じ順序で元の文書及びeCRFに記録される)。全ての測定可能病変及び測定不能病変は、変化を解釈する際の問題を低減するために、試験期間にわたって、ベースラインと同じ技法を利用して評価されなければならない(例えば、対象は、同じMRIスキャナーで、又は少なくとも同じ磁場強度で画像化されなければならない)。各評価で、標的病変が測定され、SPDが計算される。非標的病変は定性的に評価され、新病変は、存在する場合、別に文書化さ

40

50

れる。各評価で、時点効果は、標的病変、非標的病変、及び新病変について決定される。腫瘍の進行は、病変の一部のみが評価される場合でも証明され得る。しかし、進行が観察されない限り、全病変が評価される場合にのみ客観的な状態(安定、PR、又はCR)が決定され得る。

【 0 0 7 7 】

CR及びPRの全体の時点効果に対する確認評価は、次に予定されている評価で実施されるが、スキャンの間隔が28日未満である場合確認は実施され得ない。確認の要件を組み込んだ最良の応答は、一連の時点から誘導される。

【 0 0 7 8 】

特定の実施態様において、癌の治療は、TORキナーゼ阻害剤による治療の前、その間、及び/又はその後の、循環血及び/又は腫瘍細胞、及び/又は皮膚生検、又は腫瘍生検/吸引液におけるS6RP、4E-BP1、AKT、及び/又はDNA-PKのリン酸化の阻害により評価され得る。例えば、S6RP、4E-BP1、AKT、及び/又はDNA-PKのリン酸化の阻害は、B細胞、T細胞、及び/又は単球で評価される。他の実施態様において、癌の治療は、DNA損傷経路のバイオマーカーとしてのpDNA-PK S2056の量の評価によるなど、TORキナーゼ阻害剤治療の前、その間、及び/又はその後の、皮膚試料及び/又は腫瘍生検/吸引液におけるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性の阻害により評価され得る。一実施態様において、皮膚試料は紫外線により照射される。

10

【 0 0 7 9 】

極端には、完全な阻害は、本明細書において予防又は化学予防と称される。この文脈において、用語「予防」は、臨床的に明らかな癌の発生を完全に予防すること又は前臨床的に明らかな段階の癌の発生を予防することを含む。悪性細胞への変換の予防又は前悪性細胞の悪性細胞への進行を停止若しくは逆行させることもこの定義により包含されるものとする。これは、癌を発生するリスクのある人々の予防的な治療を含む

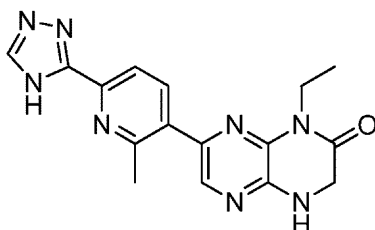
20

【 0 0 8 0 】

(5.2化合物1)

本明細書に提供されるプロセス、製剤、固体形態、及び使用方法は、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンの名称を有する化合物1、又はその互変異性体、例えば、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、若しくは1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、並びにその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、代謝物、及び立体異性体に関する：【化3】

30



40

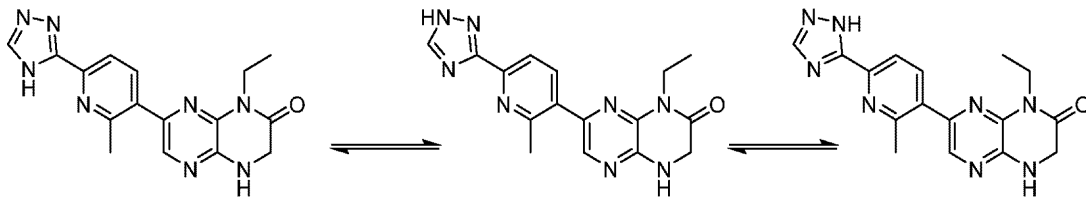
1

。

【 0 0 8 1 】

化合物1の互変異性体には下記がある：

【化 4】



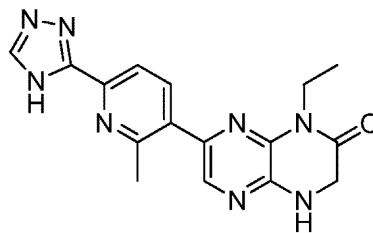
10

【 0 0 8 2 】

(5.3化合物1を製造する方法)

化合物1を製造する方法であって

【化 5】

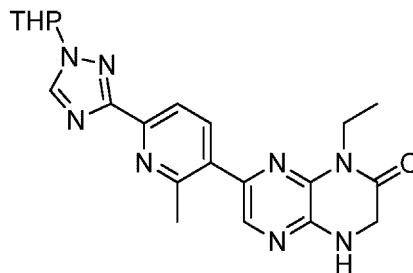


化合物 1,

20

式Gの化合物を

【化 6】



G

30

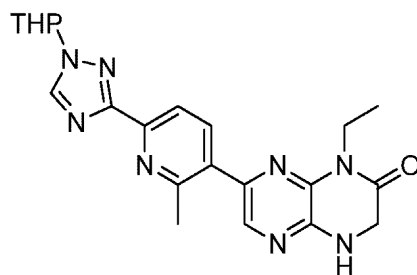
任意に溶媒中で、酸と接触させることと、それに続く塩基による中和を含む方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、該溶媒は、1-プロパノール、メタノール、エタノール、又はイソプロパノールの1つ以上を含む。特定の実施態様において、該酸はHCl水溶液、酢酸、又はトリフルオロ酢酸である。特定の実施態様において、該塩基は、KHCO₃水溶液又はNH₄OH水溶液である。一実施態様において、該溶媒は、ブチル化ヒドロキシトルエンをさらに含む。特定の実施態様において、該方法は、(a)保護された化合物Gを、エタノールと、水と、HClとの混合物に溶解させること；(b)NH₄OHにより中和すること；(c)該混合物を濾過すること；(d)固体を回収すること；(e)脱保護された化合物を、エタノールと、水と、HClとの混合物に溶解させること；(f)該溶液を活性炭により処理すること；(g)該活性炭を濾過により除去すること；(h)NH₄OHにより中和すること；並びに(i)該混合物を濾過することを含む。

40

【 0 0 8 3 】

いくつかのそのような実施態様において、該方法は、式Gの化合物を製造することをさらに含み、

【化 7】

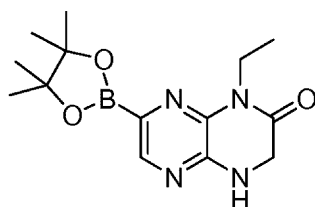


G,

10

該方法は、式Eの化合物を

【化 8】

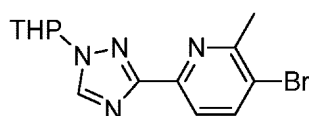


E

20

式Fの化合物と

【化 9】



F

パラジウム触媒、溶媒、及び塩基の存在下で接触させることを含む。特定の実施態様において、該パラジウム触媒は $\text{PdAmphos}_2\text{Cl}_2$ である。特定の実施態様において、該溶媒は、テトラヒドロフランと水の混合物である。特定の実施態様において、該塩基は K_2CO_3 又は KHCO_3 である。特定の実施態様において、該方法は、活性炭を使用して不純物を除去することをさらに含む。特定の実施態様において、該方法は、(a) KHCO_3 、 $\text{PdAmphos}_2\text{Cl}_2$ 、並びに化合物E及びFを、テトラヒドロフラン及び水中で接触させること；(b)該溶液を活性炭により処理すること；(c)該活性炭を濾過により除去すること；(d)該濾液を元の体積の約70%に濃縮すること；(e)該濾液を冷却すること；(f)該濾液を水と接触させること；(g)該濾液を結晶性のGでシーディングすること；並びに(h)該混合物を濾過することを含む。

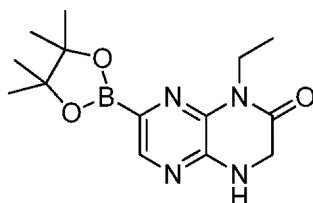
30

【0084】

いくつかのそのような実施態様において、該方法は、式Eの化合物を製造することをさらに含み、

40

【化 10】

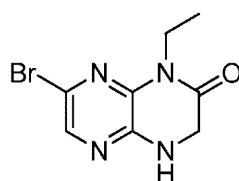


E,

50

該方法は、式Dの化合物を

【化 1 1】



D

塩基の存在下で、溶媒中で、ホウ素源及びパラジウム触媒と接触させることを含む。一実施態様において、該ホウ素源は、ビス(ピナコラト)ジボロンである。一実施態様において、該パラジウム触媒はPdAmphos₂Cl₂である。一実施態様において、該塩基はKOAcである。一実施態様において、該溶媒はテトラヒドロフランである。特定の実施態様において、該方法は、活性炭を使用して不純物を除去することをさらに含む。特定の実施態様において、該方法は、(a)化合物Dを、テトラヒドロフラン中で、ビス(ピナコラト)ジボロン、PdAmphos₂Cl₂、及び酢酸カリウムと接触させること；(b)該混合物を濾過すること；(c)化合物Eの温かいテトラヒドロフラン溶液を活性炭により処理すること；(d)該活性炭を濾過により除去すること；(e)該濾液を元の体積の約20%に濃縮すること；(f)該濾液を冷却すること；(g)該濾液をヘプタンと接触させること；並びに(h)該混合物を濾過することを含む。

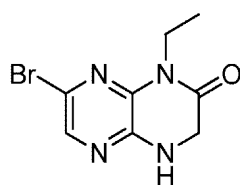
10

【0085】

20

いくつかのそのような実施態様において、該方法は、式Dの化合物を製造することをさらに含み、

【化 1 2】

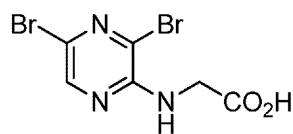


D,

30

該方法は、式Cの化合物を

【化 1 3】



C

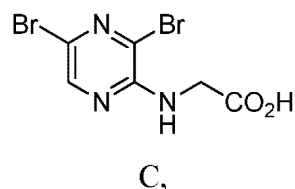
40

任意に塩基の存在下で、任意に溶媒中で、EtNH₂と接触させることと、それに続く酸性化を含む。特定の実施態様において、該塩基は、EtNH₂又はヒューニツヒ塩基である。特定の実施態様において、該溶媒は水である。特定の実施態様において、酸性化は、H₃PO₄水溶液の添加により実施される。特定の実施態様において、該方法は、(a)化合物Cを、水中の過剰のエチルアミンと接触させること；(b)該溶液をリン酸により処理すること；及び(c)該混合物を濾過することを含む。

【0086】

いくつかのそのような実施態様において、該方法は、式Cの化合物を製造することをさらに含み、

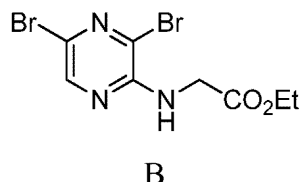
【化 1 4】



該方法は、式Bの化合物を

【化 1 5】

10



任意に溶媒中で、塩基と接触させることと、それに続く酸による中和を含む。特定の実施態様において、該塩基はNaOHである。特定の実施態様において、該溶媒はテトラヒドロフランである。特定の実施態様において、中和は、 H_3PO_4 水溶液の添加により実施される。特定の実施態様において、該方法は、(a)化合物Bを、テトラヒドロフラン及び水中でNaOHと接触させること；(b)該溶液を、リン酸及びヘプタンにより処理すること；(c)有機層を濃縮すること；(d)ヘプタンを添加して蒸留すること；(e)該溶液を、結晶性化合物Cでシーディングすること；(f)ヘプタンを添加して蒸留すること；(g)該スラリーを冷却すること；並びに(h)該混合物を濾過することを含む。

20

【0087】

一実施態様において、化合物1を再結晶する方法であって、

(a)高温、例えば約45℃で、化合物1を、エタノールと、水と、HClとの混合物に溶解させること；

(b)高温、例えば、約45℃で、該混合物を、 NH_4OH により中和すること；並びに

(c)該混合物を、例えば室温で濾過すること

30

を含む、前記方法が本明細書に提供される。

【0088】

いくつかの実施態様において、該方法は、化合物1の溶液を、活性炭により、高温、例えば約45℃で処理すること、及び中和の前に該活性炭を除去することをさらに含む。いくつかの実施態様において、該方法は、化合物1の溶液を、金属捕集剤により、高温、例えば60℃で処理すること、及び、活性炭素(activating carbon)による処理の前に、該金属捕集剤を除去することをさらに含む。

【0089】

一実施態様において、化合物1を再結晶する方法であって、

(a)化合物1を、1-プロパノールと、水と、HClとの混合物に溶解させること；

40

(b)該混合物を、高温、例えば約45℃～約60℃で、塩基水溶液、例えば NH_4OH 又は KHCO_3 により中和すること；及び

(c)該混合物を、例えば、室温で濾過すること

を含む、前記方法が本明細書に提供される。

【0090】

いくつかの実施態様において、該方法は、化合物1の溶液を、活性炭により、高温、例えば約45℃で処理すること、及び、中和の前に、該活性炭を除去することをさらに含む。いくつかの実施態様において、該方法は、化合物1の溶液を、金属捕集剤により、高温、例えば60℃で処理すること、及び、活性炭素による処理の前に、該金属捕集剤を除去することをさらに含む。

50

50

(i) 該混合物を濾過すること；

を含み、

工程iv)は、

(a) KHCO_3 又は K_2HCO_3 、 $\text{PdAmphos}_2\text{Cl}_2$ 、並びに化合物E及びFを、テトラヒドロフラン及び水中で接触させること；

(b) 該溶液を活性炭により処理すること；

(c) 該活性炭を濾過により除去すること；

(d) 該濾液を濃縮すること；

(e) 該濾液を冷却すること；

(f) 該濾液を水と接触させること；

(g) 該濾液を、結晶性の化合物Gでシーディングすること；並びに

(h) 該混合物を濾過すること；

を含み、

工程v)は、

(a) 保護された化合物Gを、高温、例えば、約45℃で、エタノールと、水と、HClとの混合物に溶解させること；

(b) NH_4OH で中和すること；

(c) 該混合物を濾過すること；

(d) 固体を回収すること；

(e) 脱保護された化合物を、高温、例えば約45℃で、エタノールと、水と、HClとの混合物に溶解させること；

(f) 該溶液を活性炭により処理すること；

(g) 該活性炭を濾過により除去すること；

(h) 高温、例えば約45℃で、 NH_4OH により中和すること；

(g) 該溶液を、結晶性の化合物1でシーディングすること；

(h) NH_4OH で中和すること；

(i) 該濾液を冷却すること、並びに

(i) 該混合物を濾過すること

を含む。

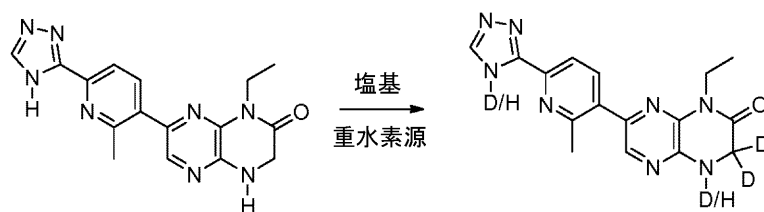
【0092】

化合物1を製造する方法は、本明細書に提供される実施例によりさらに例示される。

【0093】

一実施態様において、化合物1の特定のアイソトポログが、以下の通り製造される：

【化17】



(式中、「D/H」は、アミン又はトリアゾール窒素が、それぞれ、独立に重水素により交換されていることを示し、該塩基及び重水素源は、当業者により公知である通り、同位体濃縮を実施するように選択される)。

【0094】

特定の実施態様において、化合物1からアイソトポログへの変換(すなわち、化合物1を塩基及び交換可能な重水素源に接触させること)を促進するのに使用される塩基は、ナトリウム C_{1-14} アルコキシド、カリウム C_{1-14} アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム、炭酸セシウム、リチウムヘキサメチルジシラジド(LiHMDS)、リ

10

20

20

【 0 0 9 7 】

【化 1 8】



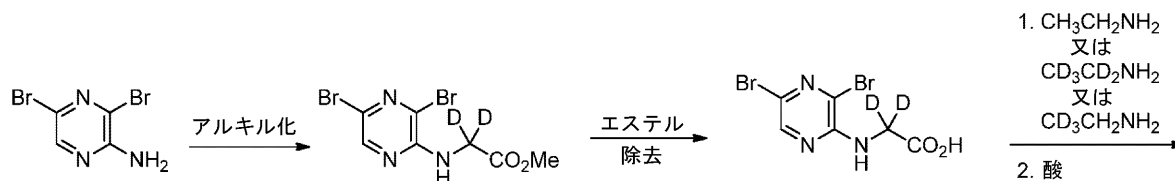
40

。

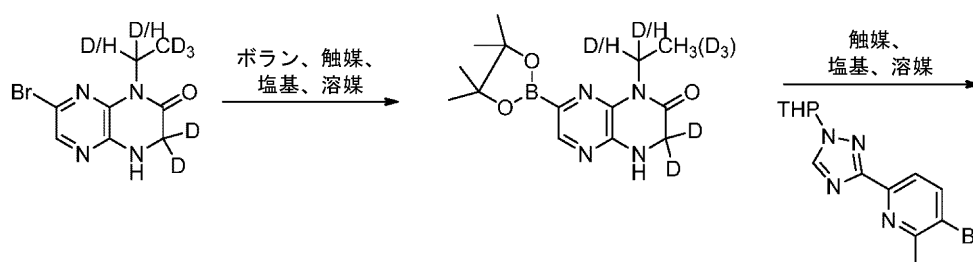
【0098】

一実施態様において、化合物1の特定のアイソトポログは、化合物1の製造に関連して先に述べられた条件を利用して、以下の合成経路に従って調製される：

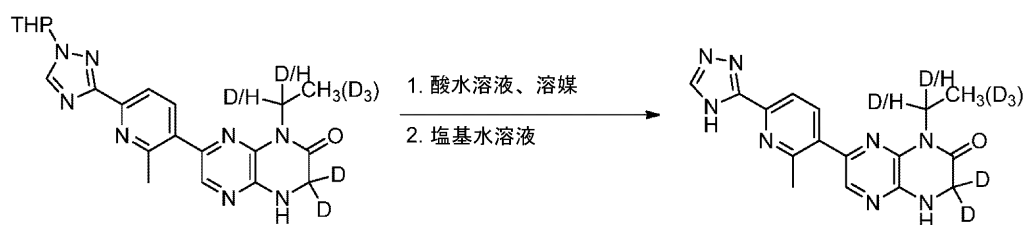
【化19】



10



20



30

。

【0099】

(5.4化合物1の固形形態)

特定の実施態様において、化合物1又はその医薬として許容し得る塩の固形形態が本明細書に提供される。特定の実施態様において、該固形形態は結晶性である。特定の実施態様において、該固形形態は単成分固形形態である。特定の実施態様において、該固形形態は無水である。

【0100】

特定の理論により拘束されるものではないが、特定の固形形態は、医薬としての治療のための剤形のために適切な物性、例えば、安定性、溶解度、及び溶解速度により特徴づけられる。さらに、特定の理論により拘束されることを望まないが、特定の固形形態は、特定の固形形態を固体剤形の製造に好適にする特定のプロセス(例えば、収率(yield)、濾過、洗浄、乾燥、粉碎、混合、打錠、流動性、溶解、製剤、及び凍結乾燥)に影響を与える物性(例えば、密度、圧縮性、硬さ、モルホロジー、分裂(cleavage)、粘着性、溶解度、水吸収、電気的性質、熱挙動、固体状態反応性、物理的安定性、及び化学的安定性)により特徴づけられる。そのような性質は、本明細書に記載され、且つ当技術分野に公知である固体状態分析技術(例えば、X線回折、顕微鏡法、分光法、及び熱分析)を含む、特定の分析化学技術を利用して決定できる。

40

【0101】

50

本明細書に提供される固形形態(例えば、化合物1の形態A、形態B、形態C、形態D、及び形態E)は、当業者に公知であるいくつかの方法、例えば、非限定的に、単結晶X線回折、X線粉末回折(XRPD)、顕微鏡法(例えば、走査型電子顕微鏡法(SEM))、熱分析(例えば、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)、及びホットステージ顕微鏡法)、及び分光法(例えば、赤外、ラマン、及び固体状態核磁気共鳴)を利用して特性化され得る。本明細書に提供される固形形態の粒径及びサイズ分布は、レーザー光散乱技術などの従来の方法により決定できる。

【0102】

本明細書に提供される固形形態の純度は、薄層クロマトグラフィー(TLC)、ゲル電気泳動、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、及び質量分析法(MS)などの標準的な分析方法により決定できる。

10

【0103】

X線粉末回折パターンのピークの数値が、機械によって、又は試料によってわずかに変動することがあり、そのため引用される値が絶対的なものとして解釈されるべきでなく、 $\pm 0.2^\circ$ などの許容できる変動性を有することを理解されたい(米国薬局方、2228ページ(2003)参照)。化合物1の種々の固形形態のX線粉末回折パターンのスタックプロットが図1に示される。

【0104】

一実施態様において、化合物1の形態Aが本明細書に提供される。一実施態様において、化合物1の形態Aは無水である。別な実施態様において、化合物1の形態Aは非吸湿性である。別な実施態様において、化合物1の形態Aは結晶性である。一実施態様において、化合物1の形態Aは、実質的に図2に示される通りのX線粉末回折パターンを有する。一実施態様において、化合物1の形態Aは、およそ8.0、9.8、12.0、15.9、17.4、17.9、18.3、19.5、21.6、21.9、22.3、24.0、25.2、26.4、26.5、27.1、28.0、29.4、30.1、31.3、32.1、36.4、38.6、又は39.4度の2 角度で、1つ以上の特性X線粉末回折ピークを有する。具体的な実施態様において、化合物1の形態Aは、およそ9.8、12.0、15.9、17.4、17.9、21.9、25.2、又は27.1度の2 角度で、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、化合物1の形態Aは、およそ9.8、12.0、17.9、又は25.2度の2 角度で、1、2、3、又は4つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、化合物1の形態Aは、表2に示される通り、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。

20

30

【0105】

別な実施態様において、化合物1の形態Aは、実質的に図3に示される通りの熱重量測定サーモグラムを有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約25 と約100 の間で、約10%未満、約5%未満、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、約0.2%未満、約0.1%未満、約0.05%未満、又は約0.01%未満、例えば、約0.009%の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約25 と約100 の間で、約0.1%未満の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約25 と約100 の間で、約0.01%の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約260 での分解まで重量減少を全く示さない。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは無水である。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは溶媒和されていない。

40

【0106】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Aは、実質的に図4に示される通りの示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、DSCサーモグラムにおいて、約270 のピーク温度を有する吸熱を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、DSCサーモグラムにおいて、約268 の開始温度を有する吸熱を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、DSCサーモグラムにおいて、約270 のピーク温度及び約268 の開始温度を有する吸熱を有する。一実施態様におい

50

て、化合物1の形態Aは、約268～270 の融解温度を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、約270 の融解温度を有する。

【0107】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Aは、実質的に図5に示される通りの動的水蒸気収着(DVS)プロットを有する。さらに別な実施態様において、化合物1の形態Aは非吸湿性であり、例えば、相対湿度(RH)約0%から約80%への湿度増加に曝された場合、約0.35%w/w未満の質量増加を示す。別な実施態様において、化合物の形態Aは、相対湿度約80%から約90%への湿度増加に曝された場合、約0.08%w/wの質量増加を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、約25 での相対湿度約0%から約95%への湿度増加に反応して、約2%w/w以下、約1%w/w以下、約0.6%w/w以下、約0.5%w/w以下の重量増加を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、約25 での相対湿度約0%から約95%への湿度増加に反応して、約0.5%w/wの重量増加を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、約25 での相対湿度約0%から約50%への湿度増加に反応して、約2%w/w以下、約1%w/w以下、約0.6%w/w以下、約0.4%w/w以下、約0.2%w/w以下の重量増加を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Aは、約25 での相対湿度約0%から約50%への湿度増加に反応して、約0.2%w/wの重量増加を示す。

10

【0108】

一実施態様において、化合物1の形態Aは、高圧に対して安定である。一実施態様において、化合物1の形態Aは、約1分間2000-psi(13.8MPa)の圧力を受けると、実質的に図6に示される通りのX線粉末回折パターンを有する。一実施態様において、約1分間2000-psi(13.8MPa)の圧力を受けた化合物1の形態Aは、およそ8.0、9.9、12.1、15.9、17.3、18.1、18.3、19.5、21.8、25.2、又は27.1度の2 角度で、1つ以上の特性X線粉末回折ピークを有する。具体的な実施態様において、約1分間2000-psi(13.8MPa)の圧力を受けた化合物1の形態Aは、およそ8.0、9.9、12.1、15.9、17.3、18.1、21.8、又は25.2度の2 角度で、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、約1分間2000-psi(13.8MPa)の圧力を受けた化合物1の形態Aは、およそ9.9、12.1、18.1、又は25.2度の2 角度で、1、2、3、又は4つの特性X線粉末回折ピークを有する。具体的な実施態様において、約1分間2000-psi(13.8MPa)の圧力を受けた化合物1の形態Aは、およそ8.0、10.0、12.0、16.0、17.5、18.0、22.0、又は25.0度の2 角度で、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、約1分間2000-psi(13.8MPa)の圧力を受けた化合物1の形態Aは、およそ10.0、12.0、18.0、又は25.0度の2 角度で、1、2、3、又は4つの特性X線粉末回折ピークを有する。

20

30

【0109】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Aは実質的に純粋である。特定の実施態様において、実質的に純粋な化合物1の形態Aは、他の固形形態、例えば、非晶質形態を実質的に含まない。特定の実施態様において、実質的に純粋な化合物1の形態Aの純度は、約95%ほど、約96%ほど、約97%ほど、約98%ほど、約98.5%ほど、約99%ほど、約99.5%ほど、又は約99.8%ほど高い。

【0110】

一実施態様において、化合物1の形態Bが本明細書に提供される。一実施態様において、化合物1の形態Bは水和物である。別な実施態様において、化合物1の形態Bは結晶性である。一実施態様において、化合物1の形態Bは、実質的に図7に示される通りのX線粉末回折パターンを有する。一実施態様において、化合物1の形態Bは、およそ4.9、7.5、8.6、10.4、10.9、11.7、12.1、12.7、14.4、15.0、16.2、17.5、17.9、18.5、19.9、20.4、21.9、22.4、23.6、24.5、25.5、26.4、27.3、29.0、29.8、又は30.5度の2 角度で、1つ以上の特性X線粉末回折ピークを有する。具体的な実施態様において、化合物1の形態Bは、およそ4.9、7.5、8.6、10.4、11.7、12.7、17.9、又は25.5度の2 角度で、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、化合物1の形態Bは、およそ7.5、8.6、10.4、又は11.7度の2 角度で、1、2、3、又は4つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、化合物1の形態Bは、表3に示される通り、1

40

50

、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。

【0111】

別な実施態様において、化合物1の形態Bは、実質的に図8に示される通りの熱重量測定サーモグラムを有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Bは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約25 と約100 の間で、約20%未満、約15%未満、約10%未満、例えば約9.5%の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Bは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約25 と約100 の間で、約10%未満の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Bは水和物である。特定の実施態様において、化合物1の形態Bは溶媒和されていない。

【0112】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Bは、実質的に図9に示される通りの示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Bは、DSCサーモグラムにおいて、約268 のピーク温度を有する吸熱を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Bは、DSCサーモグラムにおいて、約265 の開始温度を有する吸熱を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Bは、DSCサーモグラムにおいて、約268 のピーク温度及び約265 の開始温度を有する吸熱を有する。一実施態様において、化合物1の形態Bは、約265～268 の融解温度を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Bは、約268 の融解温度を有する。

【0113】

別な実施態様において、化合物1の形態Bは、実質的に図10に示される通りの¹H NMRスペクトルを有する。

【0114】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Bは、実質的に図11に示される通りの動的水蒸気収着(DVS)プロットを有する。

【0115】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Bは実質的に純粋である。特定の実施態様において、実質的に純粋な化合物1の形態Bは、他の固形形態、例えば非晶質形態を実質的に含まない。特定の実施態様において、実質的に純粋な化合物1の形態Bの純度は、約95%ほど、約96%ほど、約97%ほど、約98%ほど、約98.5%ほど、約99%ほど、約99.5%ほど、又は約99.8%ほど高い。

【0116】

一実施態様において、化合物1の形態Cが本明細書に提供される。一実施態様において、化合物1の形態Cは水和物である。別な実施態様において、化合物1の形態Cは結晶性である。一実施態様において、化合物1の形態Cは、実質的に図12に示される通りのX線粉末回折パターンを有する。一実施態様において、化合物1の形態Cは、およそ5.9、6.1、7.4、9.3、11.7、12.2、12.3、14.4、14.7、17.3、17.9、18.3、18.7、19.9、23.7、24.0、24.3、25.0、25.7、26.2、26.5、27.1、28.3、28.4、28.9、29.6、29.9、30.3、31.1、31.6、34.8、又は35.1度の2 角度で、1つ以上の特性X線粉末回折ピークを有する。具体的な実施態様において、化合物1の形態Cは、およそ5.9、7.4、9.3、11.7、12.2、17.3、19.9、又は23.7度の2 角度で、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、化合物1の形態Cは、表4に示される通り、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。

【0117】

別な実施態様において、化合物1の形態Cは、実質的に図13に示される通りの熱重量測定サーモグラムを有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Cは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約25 と約100 の間で、約20%未満、約15%未満、約10%未満、例えば約9.8%の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Cは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約25 と約100 の間で、約10%未満の重量減少を示す。特定の実施態様

において、化合物1の形態Cは二水和物である。特定の実施態様において、化合物1の形態Cは溶媒和されていない。

【0118】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Cは、実質的に図14に示される通りの示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Cは、DSCサーモグラムにおいて、約268 のピーク温度を有する吸熱を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Cは、DSCサーモグラムにおいて、約265 の開始温度を有する吸熱を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Cは、DSCサーモグラムにおいて、約268 のピーク温度及び約265 の開始温度を有する吸熱を有する。一実施態様において、化合物1の形態Cは、約265～268 の融解温度を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Cは、約268 の融解温度を有する。

10

【0119】

別な実施態様において、化合物1の形態Cは、実質的に図15に示される通りの¹H NMRスペクトルを有する。

【0120】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Cは、実質的に図16に示される通りの動的水蒸気収着(DVS)プロットを有する。

【0121】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Cは実質的に純粋である。特定の実施態様において、実質的に純粋な化合物1の形態Cは、他の固形形態、例えば非晶質形態を実質的に含まない。特定の実施態様において、実質的に純粋な化合物1の形態Cの純度は、約95%ほど、約96%ほど、約97%ほど、約98%ほど、約98.5%ほど、約99%ほど、約99.5%ほど、又は約99.8%ほど高い。

20

【0122】

一実施態様において、化合物1の形態Dが本明細書に提供される。一実施態様において、化合物1の形態DはDMSO溶媒和物である。別な実施態様において、化合物1の形態Dは結晶性である。一実施態様において、化合物1の形態Dは、実質的に図17に示される通りのX線粉末回折パターンを有する。一実施態様において、化合物1の形態Dは、およそ6.1、6.5、8.3、10.2、10.7、11.0、13.0、14.0、14.1、16.6、17.1、18.2、19.2、19.6、20.2、20.7、21.9、22.7、23.4、23.8、24.3、24.8、24.9、25.4、26.1、26.3、26.9、27.2、27.9、28.6、29.4、29.7、30.5、31.3、31.7、32.4、32.8、33.4、33.8、34.2、35.0、35.7、36.4、37.3、又は39.0度の2 角度で、1つ以上の特性X線粉末回折ピークを有する。具体的な実施態様において、化合物1の形態Dは、およそ6.5、11.0、14.0、18.2、19.6、20.2、21.9、又は23.4度の2 角度で、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、化合物1の形態Dは、およそ11.0、20.2、21.9、又は23.4度の2 角度で、1、2、3、又は4つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、化合物1の形態Cは、表5に示される通り、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。

30

【0123】

別な実施態様において、化合物1の形態Dは、実質的に図18に示される通りの熱重量測定サーモグラムを有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Dは、約25 と約150 の間で、熱重量測定サーモグラムにおいて、約30%未満、約25%未満、約20%未満、例えば、約19%の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Dは、約25 と約150 の間で、熱重量測定サーモグラムにおいて、約20%未満の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Dは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約120 での分解まで重量減少を全く示さない。特定の実施態様において、化合物1の形態Dは溶媒和物である。

40

【0124】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Dは、実質的に図19に示される通りの示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Dは

50

、DSCサーモグラムにおいて、約269 のピーク温度を有する吸熱を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Dは、DSCサーモグラムにおいて、約268 の開始温度を有する吸熱を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Dは、DSCサーモグラムにおいて、約269 のピーク温度及び約268 の開始温度を有する吸熱を有する。一実施態様において、化合物1の形態Dは、約268～269 の融解温度を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Dは、約269 の融解温度を有する。

【0125】

別な実施態様において、化合物1の形態Dは、実質的に図20に示される通りの¹H NMRスペクトルを有する。

【0126】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Dは実質的に純粋である。特定の実施態様において、実質的に純粋な化合物1の形態Dは、他の固形形態、例えば非晶質形態を実質的に含まない。特定の実施態様において、実質的に純粋な化合物1の形態Dの純度は、約95%ほど、約96%ほど、約97%ほど、約98%ほど、約98.5%ほど、約99%ほど、約99.5%ほど、又は約99.8%ほど高い。

【0127】

一実施態様において、化合物1の形態Eが本明細書に提供される。一実施態様において、化合物1の形態Eは水和物である。別な実施態様において、化合物1の形態Eは結晶性である。一実施態様において、化合物1の形態Eは、実質的に図21に示される通りのX線粉末回折パターンを有する。一実施態様において、化合物1の形態Eは、およそ3.5、7.0、9.3、10.5、12.1、12.7、15.3、16.1、18.6、19.6、21.5、22.1、23.2、24.7、25.5、26.5、又は28.1度の2 角度で、1つ以上の特性X線粉末回折ピークを有する。具体的な実施態様において、化合物1の形態Eは、およそ7.0、9.3、10.5、12.7、15.3、18.6、21.5、又は23.2度の2 角度で、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、化合物1の形態Eは、およそ9.3、10.5、15.3、又は18.6度の2 角度で、1、2、3、又は4つの特性X線粉末回折ピークを有する。別な実施態様において、化合物1の形態Eは、表6に示される通り、1、2、3、4、5、6、7、又は8つの特性X線粉末回折ピークを有する。

【0128】

別な実施態様において、化合物1の形態Eは、実質的に図22に示される通りの熱重量測定サーモグラムを有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約25 と約100 の間で、約10%未満、約5%未満、約4%未満、例えば約3.1%の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約25 と約100 の間で、約3.2%未満の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、熱重量測定サーモグラムにおいて、約25 と約100 の間で、約3.1%の重量減少を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは水和物である。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは溶媒和されていない。

【0129】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Eは、実質的に図23に示される通りの示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、DSCサーモグラムにおいて、約270 のピーク温度を有する吸熱を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、DSCサーモグラムにおいて、約268 の開始温度を有する吸熱を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、DSCサーモグラムにおいて、約270 のピーク温度及び約268 の開始温度を有する吸熱を有する。一実施態様において、化合物1の形態Eは、約268～270 の融解温度を有する。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、約270 の融解温度を有する。

【0130】

別な実施態様において、化合物1の形態Eは、実質的に図24に示される通りの¹H NMRスペクトルを有する。

【0131】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Eは、実質的に図25に示される通りの動的水蒸気収着(DVS)プロットを有する。さらに別な実施態様において、化合物1の形態Eは非吸湿性であり、例えば、相対湿度(RH)約0%から約80%への湿度増加に曝された場合、約4%w/w未満の質量増加を示す。別な実施態様において、化合物の形態Eは、相対湿度約80%から約90%への湿度増加に曝された場合、約1.1%w/wの質量増加を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、約25 での相対湿度約0%から約95%への湿度増加に反応して、約10%w/w以下、約7%w/w以下、約6%w/w以下の重量増加を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、約25 での相対湿度約0%から約95%への湿度増加に反応して、約5.8%w/wの重量増加を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、約25 での相対湿度約0%から約50%への湿度増加に反応して、約10%w/w以下、約5%w/w以下、約46%w/w以下、約3%w/w以下の重量増加を示す。特定の実施態様において、化合物1の形態Eは、約25 での相対湿度約0%から約50%への湿度増加に反応して、約2.3%w/wの重量増加を示す。

10

【0132】

さらに別な実施態様において、化合物1の形態Eは実質的に純粋である。特定の実施態様において、実質的に純粋な化合物1の形態Eは、他の固形形態、例えば非晶質形態を実質的に含まない。特定の実施態様において、実質的に純粋な化合物1の形態Eの純度は、約95%ほど、約96%ほど、約97%ほど、約98%ほど、約98.5%ほど、約99%ほど、約99.5%ほど、又は約99.8%ほど高い。

【0133】

特定の実施態様において、化合物1の形態Aを製造する方法であって、化合物1をDMFに溶解させること、加熱し、次いで室温に冷却すること、濾過により固体を回収すること、洗浄すること、及び乾燥させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。形態Aを製造するさらなる方法は、本明細書に提供される実施例に述べられる。

20

【0134】

特定の実施態様において、化合物1の形態Bを製造する方法であって、化合物1をMeOHに溶解させること、加熱し、次いで室温に冷却すること、濾過により固体を回収すること、洗浄すること、及び乾燥させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、化合物1の形態Bを製造する方法であって、化合物1をおよそ50 ~ 70 のMeOHに溶解させること、該溶液を迅速に冷却すること(冷蔵庫内に置くなどによる)、約24時間後に濾過により固体を回収すること、及び風乾させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。

30

【0135】

特定の実施態様において、化合物1の形態Cを製造する方法であって、化合物1をMeOHとH₂O(1:1)の混合物に溶解させること、加熱し、次いで室温に冷却すること、濾過により固体を回収すること、洗浄すること、及び乾燥させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、化合物1の形態Cを製造する方法であって、化合物1をおよそ50 ~ 70 のMeOHとH₂O(1:1)の混合物に溶解させること、該溶液を迅速に冷却すること(冷蔵庫内に置くなどによる)、約24時間後に濾過により固体を回収すること、及び風乾させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。

【0136】

特定の実施態様において、化合物1の形態Cを製造する方法であって、化合物1をEtOHとH₂O(1:1)の混合物に溶解させること、加熱し、次いで室温に冷却すること、濾過により固体を回収すること、洗浄すること、及び乾燥させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、化合物1の形態Cを製造する方法であって、化合物1をおよそ50 ~ 70 のEtOHとH₂O(1:1)の混合物に溶解させること、該溶液を迅速に冷却すること(冷蔵庫内に置くなどによる)、約24時間後に濾過により固体を回収すること、及び風乾させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。

40

【0137】

特定の実施態様において、化合物1の形態Dを製造する方法であって、化合物1をDMSOに溶解させること、MTBEを加えること、該スラリーを攪拌すること、濾過により固体を回収

50

すること、洗浄すること、及び乾燥させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、化合物1の形態Dを製造する方法であって、化合物1を室温のDMSOに完全に溶解させること、一晚攪拌しながらMTBEを該混合物に加えること、濾過により固体を回収すること、及び風乾させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。

【0138】

特定の実施態様において、化合物1の形態Eを製造する方法であって、化合物1のMeOHとDCMの1:1混合物中のスラリーを得ること、該スラリーを攪拌すること、濾過により回収すること(遠心分離濾過など)、任意に洗浄すること、及び乾燥させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。

【0139】

ヘテロアリール化合物の医薬として許容し得る塩は、従来のかつ公知の技術、例えば、ヘテロアリール化合物を、先に開示された好適な酸と反応させることなどによって形成することができる。典型的に、そのような塩は、適温で高収率に形成され、多くの場合、合成の最終工程において、好適な酸性洗浄物から該化合物を単離するだけで製造される。塩形成酸(salt-forming acid)は、アルカノール、ケトン若しくはエステルなど、適切な有機溶媒又は水性有機溶媒に溶解することができる。一方、ヘテロアリール化合物が、遊離塩基形態であることが望ましい場合、それを、公知技術に従って、塩基性最終洗浄工程から単離することができる。例えば、塩酸塩を製造するための典型的な技術は、遊離塩基を好適な溶媒に溶解させ、溶液をモレキュラーシーブなどで十分に乾燥させ、その後、それに塩化水素ガスを通気することである

【0140】

(5.5使用方法)

癌を治療又は予防する方法であって、本明細書に提供される化合物1の製剤を、癌を有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0141】

いくつかの実施態様において、癌は、進行した切除不能固形腫瘍又は血液悪性腫瘍である。例えば、血液悪性腫瘍は、CLL、NHL、又はMMである。いくつかのそのような実施態様において、癌は、標準的な抗癌療法の下で進行したか、或いは、患者は標準的な抗癌療法に耐えることができない。さらに別な場合において、癌は、承認された療法が全く存在しない癌である。いくつかの実施態様において、癌は標準的な療法に抵抗性である。別な実施態様において、患者は、標準的な療法の後で再発した。一実施態様において、癌は新生物転移である。

【0142】

特定の実施態様において、癌は、血液由来腫瘍である。

【0143】

特定の実施態様において、癌は、リンパ腫、白血病、又は多発性骨髄腫である。

【0144】

特定の実施態様において、癌は非ホジキンリンパ腫である。特定の実施態様において、非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、急性骨髄性白血病(AML)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、又はALK⁺未分化大細胞リンパ腫である。一実施態様において、非ホジキンリンパ腫は、進行した固形の非ホジキンリンパ腫である。一実施態様において、非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。

【0145】

特定の実施態様において、癌は、B細胞リンパ腫である。

【0146】

特定の実施態様において、B細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫/白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫(節外性辺縁帯B細胞リンパ腫及び節性辺縁帯B細胞リンパ腫を含む)、リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症から

10

20

30

40

50

選択されるB細胞非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施態様において、B細胞リンパ腫は、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)である。一実施態様において、B細胞リンパ腫は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。

【0147】

一実施態様において、癌は、T細胞性前リンパ球性白血病(T-PLL)である。

【0148】

一実施態様において、B細胞非ホジキンリンパ腫は、難治性B細胞非ホジキンリンパ腫である。一実施態様において、B細胞非ホジキンリンパ腫は、再発B細胞非ホジキンリンパ腫である。

【0149】

特定の実施態様において、癌は、T細胞リンパ腫である。

【0150】

B細胞疾患慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)は、血液/骨髄の関与(CLL)対リンパ節の関与(SLL)の程度が異なる同じ疾病プロセスのスペクトルの2つの端を表す。

【0151】

別な実施態様において、癌は、染色体11q22の欠失、ATM発現の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、又は機能不全p53により特徴づけられるCLLである。

【0152】

別な実施態様において、癌は、染色体11q22の欠失、ATM発現の喪失、IgVHの変異、野生型IgVH、野生型p53/ATM、p53の変異、又は機能不全p53により特徴づけられるT-PLLである。

【0153】

他の実施態様において、癌は、多発性骨髄腫である。

【0154】

特定の実施態様において、癌は、頭部癌、頸部癌、眼癌、口腔癌、咽喉癌、食道癌、気管支癌、喉頭癌、咽頭癌、胸部癌、骨癌、肺癌、大腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、子宮癌、子宮頸癌、乳癌、卵巣癌、精巣癌又は他の生殖器癌、皮膚癌、甲状腺癌、血液癌、リンパ節癌、腎臓癌、肝臓癌、脾臓癌、及び脳癌、又は中枢神経系癌である。

【0155】

他の実施態様において、癌は、固形腫瘍である。特定の実施態様において、固形腫瘍は、再発性又は難治性の固形腫瘍である。

【0156】

一実施態様において、固形腫瘍は、神経内分泌腫瘍である。特定の実施態様において、神経内分泌腫瘍は、消化管原発の神経内分泌腫瘍である。特定の実施態様において、神経内分泌腫瘍は非脾臓原発である。特定の実施態様において、神経内分泌腫瘍は消化管原発の非脾臓性である。特定の実施態様において、神経内分泌腫瘍は、原発不明である。特定の実施態様において、神経内分泌腫瘍は、症候性の内分泌産生腫瘍又は非機能性腫瘍である。特定の実施態様において、神経内分泌腫瘍は、局所切除不能、転移性中程度、高分化型、低(グレード1)、又は中程度(グレード2)である。

【0157】

一実施態様において、固形腫瘍は、非小細胞肺癌(NSCLC)である。

【0158】

別な実施態様において、固形腫瘍は、多形性神経膠芽細胞腫(GBM)である。

【0159】

別な実施態様において、固形腫瘍は、肝細胞癌(HCC)である。

【0160】

別な実施態様において、固形腫瘍は、乳癌である。一実施態様において、乳癌は、ホルモン受容体陽性である。一実施態様において、乳癌は、エストロゲン受容体陽性(ER+、ER+/Her2、又はER+/Her2+)である。一実施態様において、乳癌は、エストロゲン受容体陰性

10

20

30

40

50

(ER-/Her2+)である。一実施態様において、乳癌は、トリプルネガティブ(TN)(エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)に対応する遺伝子及び/又はタンパク質を発現せず、Her2/neuタンパク質を過剰発現していない乳癌)である。

【0161】

一実施態様において、固形腫瘍は、進行固形腫瘍である。

【0162】

別な実施態様において、癌は、頭頸部扁平上皮癌である。

【0163】

別な実施態様において、癌は、E26(ETS)過剰発現去勢抵抗性前立腺癌である。

【0164】

別な実施態様において、癌は、E26(ETS)過剰発現ユーイング(Ewings)肉腫である。

【0165】

別な実施態様において、癌は、染色体11q22の欠失又は毛細血管拡張性運動失調症変異(ATM)発現の喪失により特徴づけられる頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)である。

【0166】

別な実施態様において、癌は、O6-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ(MGMT)メチル化により特徴づけられる多形性神経膠芽細胞腫(GBM)である。

【0167】

他の実施態様において、癌は、mTOR、PI3K、又はAktキナーゼ、及びそれらの変異体若しくはアイソフォームが関与する経路と関連する癌である。本明細書に提供される方法の範囲に含まれる他の癌を挙げると、以下のキナーゼ：PI3K、PI3K、PI3K、KDR、GSK3、GSK3、ATM、ATX、ATR、cFMS、及び/又はDNA-PKキナーゼ、及びそれらの変異体若しくはアイソフォームの経路と関連するものがある。いくつかの実施態様において、mTOR/PI3K/Akt経路と関連する癌を挙げると、固形腫瘍、及び血液由来腫瘍、例えば、多発性骨髄腫、マンツル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、急性骨髄性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病；並びに固形癌、例えば、乳癌、肺癌、子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、子宮頸癌、及び前立腺癌；神経膠芽腫；腎癌；肝細胞癌；結腸癌；神経内分泌腫瘍；頭頸部腫瘍；並びにユーイング肉腫などの肉腫がある。

【0168】

特定の実施態様において、固形腫瘍の治療効果判定基準(例えば、RECIST 1.1)の完全奏功、部分奏功、又は安定を、固形腫瘍を有する患者において達成する方法であって、本明細書に提供される化合物1の製剤を前記患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、慢性リンパ球性白血病に関する米国国立癌研究所作業部会(NCI-WG CLL)の完全奏功、部分奏功、又は安定を、白血病を有する患者において達成する方法であって、本明細書に提供される化合物1の製剤を前記患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、前立腺癌作業部会2(PCWG2)基準の完全奏功、部分奏功、又は安定を、前立腺癌を有する患者において達成する方法であって、本明細書に提供される化合物1の製剤を前記患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ基準(IWC)の完全奏功、部分奏功、又は安定を、非ホジキンリンパ腫を有する患者において達成する方法であって、本明細書に提供される化合物1の製剤を前記患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、多発性骨髄腫の治療効果判定国際統一基準(IURC)の完全奏功、部分奏功、又は安定を、多発性骨髄腫を有する患者において達成する方法であって、本明細書に提供される化合物1の製剤を前記患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、多形性神経膠芽細胞腫の神経腫瘍学のための応答評価(RANO)作業部会の完全奏功、部分奏功、又は安定を、多形性神経膠芽細胞腫を有する患者において達成する方法であって、本明細書に提供される化合物1の製剤を前記患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0169】

特定の実施態様において、癌を有する患者の疾病進行が無い生存期間(survival witho

10

20

30

40

50

ut disease progression)を増加させる方法であって、本明細書に提供される化合物1の製剤を前記患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0170】

特定の実施態様において、癌を治療する方法であって、本明細書に提供される化合物1の製剤を、癌を有する患者に投与することを含み、該治療が癌関連のカヘキシー又は疼痛増大などの臨床的進行の予防又は遅延をもたらす方法が本明細書に提供される。

【0171】

いくつかの実施態様において、癌を治療する方法であって、本明細書に提供される化合物1の製剤を、癌を有する患者に投与することを含み、該治療が、とりわけ、疾病進行の阻害、無増悪期間(TTP)の増大、無増悪生存期間(PFS)の増大、及び/又は全生存期間(OS)の増大の1以上をもたらす方法が本明細書に提供される。

10

【0172】

(5.6医薬組成物)

本明細書に提供されるプロセスにより製造される化合物1は、有効量の化合物1及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含む医薬組成物の製造に有用である。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される医薬組成物は、経口、非経口、粘膜、経皮、又は局所投与に好適である。

【0173】

一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1の形態A及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1の形態B及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1の形態C及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1の形態D及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1の形態E及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

20

【0174】

一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1の医薬として許容し得る塩、互変異性体、アイソトポログ、代謝物、及び立体異性体並びに1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

30

【0175】

一実施態様において、医薬として許容し得る賦形剤及び担体は、結合剤、希釈剤、崩壊剤、及び滑沢剤から選択される。別な実施態様において、医薬として許容し得る賦形剤及び担体は、1種以上の酸化防止剤(例えば、EDTA又はBHT)をさらに含む。

【0176】

特定の実施態様において、結合剤には、セルロース(例えば、AVICEL(登録商標)PH 101及びAVICEL(登録商標)PH 102などの微結晶性セルロース)及びスターチ(例えば、アルファ化されたスターチ(STARCH 1500(登録商標)))があるが、これらに限定されない。一実施態様において、結合剤はセルロースである。別な実施態様において、結合剤は微結晶性セルロースである。さらに別な実施態様において、結合剤はAVICEL(登録商標)PH 101である。さらに別な実施態様において、結合剤はAVICEL(登録商標)PH 102である。さらに別な実施態様において、結合剤はスターチである。さらに別な実施態様において、結合剤はアルファ化されたスターチである。さらに別な実施態様において、結合剤はSTARCH 1500(登録商標)である。

40

【0177】

特定の実施態様において、希釈剤には、ラクトース(例えば、ラクトース一水和物(FAST FLO(登録商標)316)及びラクトース無水物)、セルロース(例えば、AVICEL(登録商標)PH 101及びAVICEL(登録商標)PH 102などの微結晶性セルロース)があるが、これらに限定され

50

ない。一実施態様において、希釈剤はラクトースである。別な実施態様において、希釈剤はラクトースー水和物である。さらに別な実施態様において、希釈剤はFAST FLO(登録商標)316である。さらに別な実施態様において、希釈剤はラクトース無水物である。さらに別な実施態様において、希釈剤はセルロースである。さらに別な実施態様において、希釈剤は微結晶性セルロースである。さらに別な実施態様において、希釈剤はAVICEL(登録商標)PH 101である。さらに別な実施態様において、希釈剤はAVICEL(登録商標)PH 102である。

【0178】

特定の実施態様において、崩壊剤には、スターチ(例えば、コーンスターチ)及びカルボキシメチルセルロース(例えば、AC-DI-SOL(登録商標)などのクロスカルメロースナトリウム)があるが、これらに限定されない。一実施態様において、崩壊剤はスターチである。別な実施態様において、崩壊剤はコーンスターチである。さらに別な実施態様において、崩壊剤はカルボキシメチルセルロースである。さらに別な実施態様において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。さらに別な実施態様において、崩壊剤はAC-DI-SOL(登録商標)である。

10

【0179】

特定の実施態様において、滑沢剤には、スターチ(例えば、コーンスターチ)、ステアリン酸マグネシウム、及びステアリン酸があるが、これらに限定されない。一実施態様において、滑沢剤はスターチである。別な実施態様において、滑沢剤はコーンスターチである。さらに別な実施態様において、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。さらに別な実施態様において、滑沢剤はステアリン酸である。

20

【0180】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、カルボキシメチルセルロース、セルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、ステアリン酸、マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、EDTA二ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、及び二酸化ケイ素から選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

【0181】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、微結晶性セルロース、ラクトースー水和物、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、微結晶性セルロース、コーンスターチ(例えば、アルファ化されたコーンスターチ)、クロスポビドン、二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、微結晶性セルロース、ラクトースー水和物、クロスポビドン、二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、微結晶性セルロース、コーンスターチ(例えば、アルファ化されたコーンスターチ)、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

30

40

【0182】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、マンニトール、微結晶性セルロース(例えば、PH112)、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸、EDTA二ナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

50

む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、微結晶性セルロース(例えば、PH112)、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、EDTA二ナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びに、それぞれ独立に、マンニトール、微結晶性セルロース(例えば、PH112)、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、EDTA二ナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、ラクトース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、EDTA二ナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

10

【0183】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、マンニトール、微結晶性セルロース(例えば、PH112)、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、EDTA二ナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

20

【0184】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、マンニトール、微結晶性セルロース(例えば、PH 112)、デンプングリコール酸ナトリウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、マンニトール、微結晶性セルロース(例えば、PH 112)、デンプングリコール酸ナトリウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、マンニトール、微結晶性セルロース(例えば、PH 112)、デンプングリコール酸ナトリウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸、EDTA二ナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、マンニトール、微結晶性セルロース(例えば、PH 112)、デンプングリコール酸ナトリウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸、EDTA二ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

30

【0185】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、マンニトール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

40

【0186】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、アルファ化されたスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

【0187】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ

50

独立に、微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、ラクトースー水和物、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

【0188】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、マンニトール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

【0189】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、アルファ化されたスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

10

【0190】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物1並びにそれぞれ独立に、微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、ラクトースー水和物、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含む。

【0191】

一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約10~20重量%の化合物1、約70~90重量%の希釈剤(複数可)/結合剤(複数可)、約1~5重量%の崩壊剤(複数可)、及び約0.1~2重量%の滑沢剤(複数可)を含む。

20

【0192】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5重量%の化合物1並びに約63.75重量%の微結晶性セルロース、約30重量%のラクトースー水和物、約4重量%のクロスカルメロースナトリウム、約1重量%の二酸化ケイ素、及び約0.75重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5重量%の化合物1並びに約83.75重量%の微結晶性セルロース、約10重量%のコーンスターチ(例えば、アルファ化されたコーンスターチ)、約4重量%のクロスボビドン、約1重量%の二酸化ケイ素、及び約0.75重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約5重量%の化合物1並びに約59.25重量%の微結晶性セルロース、約30重量%のラクトースー水和物、約4重量%のクロスボビドン、約1重量%の二酸化ケイ素、及び約0.75重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約5重量%の化合物1並びに約79.25重量%の微結晶性セルロース、約10重量%のコーンスターチ(例えば、アルファ化されたコーンスターチ)、約4重量%のクロスカルメロースナトリウム、約1重量%の二酸化ケイ素、及び約0.75重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【0193】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5重量%の化合物1並びに約84重量%のマンニトール、約10重量%の微結晶性セルロース(例えば、PH112)、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%のステアリン酸、約0.5重量%のEDTA二ナトリウム、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5重量%の化合物1並びに約(aout)94.1重量%のマンニトール、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%のステアリン酸、約0.4重量%のブチル化ヒドロキシトルエン、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5重量%の化合物1並びに約94.1重量%の微結晶性セルロース(例えば、PH112)、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%のステアリン酸、約0.4重量%のブチル化ヒドロキシトルエン、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5重量%の化合物1並びに約93.6重量%のマンニトール、約3重

40

50

量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%のステアリン酸、約0.4重量%のブチル化ヒドロキシトルエン、約0.5重量%のEDTA二ナトリウム、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5重量%の化合物1並びに約83.6重量%のマンニトール、約10重量%の微結晶性セルロース(例えば、PH112)、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%のステアリン酸、約0.4重量%のブチル化ヒドロキシトルエン、約0.5重量%のEDTA二ナトリウム、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5重量%の化合物1並びに約93.6重量%のラクトース、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%のステアリン酸、約0.4重量%のブチル化ヒドロキシトルエン、約0.5重量%のEDTA二ナトリウム、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【0194】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5重量%の化合物1並びに約83.6重量%のマンニトール、約10重量%の微結晶性セルロース(例えば、PH112)、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%のステアリン酸、約0.4重量%のブチル化ヒドロキシトルエン、約0.5重量%のEDTA二ナトリウム、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0195】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約10重量%の化合物1の形態A、約59.85重量%のマンニトール、約25重量%の微結晶性セルロース、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%の二酸化ケイ素、約0.5重量%のステアリン酸、及び約0.65重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

20

【0196】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約10重量%の化合物1の形態A、約59.45重量%のマンニトール、約25重量%の微結晶性セルロース、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%の二酸化ケイ素、約0.5重量%のステアリン酸、約0.4%のBHT、及び約0.65重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0197】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約10重量%の化合物1の形態A、約59.35重量%のマンニトール、約25重量%の微結晶性セルロース、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%の二酸化ケイ素、約0.5重量%のステアリン酸、約0.5%のEDTA二ナトリウム、及び約0.65重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【0198】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約10重量%の化合物1の形態A、約58.95重量%のマンニトール、約25重量%の微結晶性セルロース、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%の二酸化ケイ素、約0.5重量%のステアリン酸、約0.5%のEDTA二ナトリウム、約0.4%のBHT、及び約0.65重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0199】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約5重量%の化合物1の形態A、約64.85重量%のマンニトール、約25重量%の微結晶性セルロース、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%の二酸化ケイ素、約0.5重量%のステアリン酸、及び約0.65重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。特定の実施態様において、医薬組成物は、Opadry Yellowにより被覆されている。特定の実施態様において、医薬組成物は、Opadry Pinkにより被覆されている。

40

【0200】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約5重量%の化合物1の形態A、約64.35重量%のマンニトール、約25重量%の微結晶性セルロース、約3重量%のデンプングリコール酸ナトリウム、約1重量%の二酸化ケイ素、約0.5重量%のステアリン酸、約0.5%のEDTA二ナトリウム、及び約0.65重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

50

【 0 2 0 1 】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.7重量%の化合物1並びに約38.1重量%の微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、約57.2重量%のマンニトール、約3重量%のカルボキシメチルセルロースナトリウム、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【 0 2 0 2 】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.7重量%の化合物1並びに約75.3重量%の微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、約20重量%のアルファ化されたスターチ、約3重量%のカルボキシメチルセルロースナトリウム、約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【 0 2 0 3 】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約0.7重量%の化合物1並びに約38.1重量%の微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、約57.2重量%のラクトース水和物、約3重量%のカルボキシメチルセルロースナトリウム、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【 0 2 0 4 】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約25重量%の化合物1並びに約28.4重量%の微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、約42.6重量%のマンニトール、約3重量%のカルボキシメチルセルロースナトリウム、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

20

【 0 2 0 5 】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約25重量%の化合物1並びに約51重量%の微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、約20重量%のアルファ化されたスターチ、約3重量%のカルボキシメチルセルロースナトリウム、約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【 0 2 0 6 】

別な実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、約25重量%の化合物1並びに約28.4重量%の微結晶性セルロース(例えば、PH 102)、約42.6重量%のラクトース水和物、約3重量%のカルボキシメチルセルロースナトリウム、及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【 0 2 0 7 】

特定の実施態様において、不透明なコーティングを含む医薬組成物が本明細書に提供される。理論により限定はされないが、より不透明なコーティングが医薬品を分解から保護することが見出された。いくつかの実施態様において、医薬組成物は、錠剤として製剤される。いくつかのそのような実施態様において、錠剤はフィルムコートされている。いくつかの実施態様において、錠剤は、1~8%の重量増加までフィルムコートされている。他の実施態様において、フィルムコーティングは、錠剤の約4重量%である。

【 0 2 0 8 】

特定の実施態様において、列挙された成分の量が、独立に、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、又は25%変動され得る医薬組成物が本明細書に提供される。

40

【 0 2 0 9 】

本明細書に提供される医薬組成物は、単位剤形又は複数剤形で提供できる。単位剤形は、本明細書では、ヒト及び動物の対象への投与に好適であり、当技術分野に公知である通り個別包装された物理的に分離した単位を指す。各単位投与量は、所望の治療効果を生み出すのに十分な所定量の有効成分(複数可)を、必要とされる医薬担体又は賦形剤と共に含む。単位剤形の例には、個別包装された錠剤又はカプセルがある。単位剤形は、それを分割しても多数にしても投与できる。複数剤形は、分離された単位剤形で投与すべき単一容器に包装された複数の同一単位剤形である。

【 0 2 1 0 】

別な実施態様において、約0.1mg ~ 約2000mg、約1mg ~ 200mg、約35mg ~ 約1400mg、約125

50

mg ~ 約1000mg、約250mg ~ 約1000mg、又は約500mg ~ 約1000mgの化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、若しくは固形形態を含む単位投与製剤が本明細書中に提供される。

【0211】

特定の実施態様において、約0.1mg、約0.25mg、約0.5mg、約1mg、約2.5mg、約5mg、約7.5mg、約8mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約100mg、約125mg、約140mg、約150mg、約175mg、約200mg、約250mg、約280mg、約300mg、約350mg、約400mg、約500mg、約560mg、約600mg、約700mg、約750mg、約800mg、約1000mg、又は約1400mgのDHPPを含む単位投与製剤が本明細書に提供される。特定の実施態様において、約2.5mg、約5mg、約7.5mg、約8mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約45mg、約50mg、約60mg、又は約100mgの化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、互変異性体、アイソトポログ、若しくは立体異性体を含む単位投与製剤が本明細書に提供される。特定の実施態様において、約5mg、約7.5mg、約8mg、及び約10mgを含む単位投与製剤が本明細書に提供される。

【0212】

いくつかの実施態様において、化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、若しくは固形形態を含む単位剤形は、1日1回(QD)、1日2回(BID)、1日3回、1日4回、又はより頻繁に投与できる。

【0213】

特定の実施態様において、下記を含む、本明細書に提供される組成物を製造する方法が本明細書に提供される：(i)所望量の化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、若しくは固形形態(形態A、形態B、形態C、形態D、又は形態Eなど)及び所望量の賦形剤(ラクトース水和物、クロスカルメロースナトリウム、及び/又は微結晶性セルロースなど)を量り分けること；(ii)化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、若しくは固形形態と賦形剤とを混合又はブレンドすること；(iii)化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、若しくは固形形態と賦形剤との混合物を、篩(25メッシュの篩など)に通すこと；(iv)篩に通した後で、化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、若しくは固形形態と賦形剤とを混合又はブレンドすること；(v)所望量の滑沢剤(ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウムなど)を量り分けること；(vi)該滑沢剤を篩(35メッシュ篩など)に通すこと；(vii)化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、若しくは固形形態と、賦形剤と、滑沢剤とを混合又はブレンドすること；(viii)化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、若しくは固形形態と、賦形剤と、滑沢剤との混合物を(錠剤の形態などに)圧縮すること；並びに任意に(ix)化合物1、又はその医薬として許容し得る塩、アイソトポログ、若しくは固形形態と、賦形剤と、滑沢剤との圧縮された混合物を、コーティング剤(Opadry pink、yellow、又はbeigeなど)で被覆すること。特定の実施態様において、本明細書に提供される組成物を製造する方法は、暗所で、黄色光の下で、又は紫外光の非存在下で実施される。

【0214】

特定の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、実質的に純粋な形態Aを含む化合物Aの形態Aを含む。

【実施例】

【0215】

(6.実施例)

以下の実施例は、限定ではなく説明のために示される。以下の略語が、説明及び実施例に使用される：

AmPhos:p-ジメチルアミノフェニルジtブチルホスフィン

Boc:tert-ブトキシカルボニル

dba:ジベンジリデンアセトン

DIPEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMSO: ジメチルスルホキシド

EDTA: エチレンジアミン四酢酸塩又はエチレンジアミン四酢酸

ESI: エレクトロスプレーイオン化

HPLC: 高速液体クロマトグラフィー

mp: 融点

MS: 質量分析法

Ms: メシラート又はメタンスルホニル

NBS: N-ブロモスクシンイミド

NMR: 核磁気共鳴

NMP: N-メチルピロリジノン

Tf: トリフラート又はトリフルオロメタンスルホニル

TFA: トリフルオロ酢酸

TLC: 薄層クロマトグラフィー

MTBE: メチルtert-ブチルエーテル

【0216】

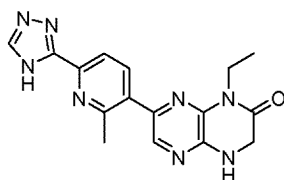
(6.1合成実施例)

以下の非限定的な合成実施例は、本明細書に提供される化合物を製造する方法を示す。Chem-4D Draw (ChemInnovation Software社、San Diego, CA)又はChemDraw Ultra (Cambridge software社、Cambridge, MA)を使用して化学構造の名称を生成した。

【0217】

(実施例1: 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

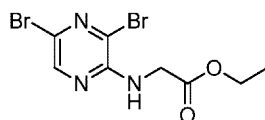
【化20】



30

(A. エチル2-(3,5-ジブロモピラジン-2-イルアミノ)アセタート)

【化21】



【0218】

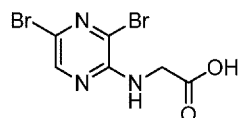
ジメチルホルムアミド中のアミノ-3,5-ジブロモピラジン(1当量)を0 に冷却し、炭酸セシウム(1.3当量)及びエチルクロロアセテート(1.2当量)により処理した。該溶液を25 に温め、さらに65 に加熱した。該反応混合物を25 に冷却し、濾過し、固体をジメチルホルムアミドで洗浄した。濾液を氷水に加え、スラリーを激しく攪拌した。生じた固体を単離し、水で洗浄し、乾燥させた。粗生成物を、加熱しながらメチルト-ブチルエーテルに溶解させ、室温に冷却し、濃縮乾固した。固体を酢酸エチルに溶解させ、濃縮して濃いスラリーにした。生成物をヘプタン中2%酢酸エチルでトリチュレートし、濾過し、ヘプタンで洗浄し、乾燥させると、標記化合物を固体として与えた。MS (ESI) m/z 337.8 [M-1]⁺, 339.8 [M+1]⁺, 341.8 [M+3]⁺。

40

【0219】

(B. 2-((3,5-ジブロモピラジン-2-イル)アミノ)酢酸及びエチルアミン)

【化 2 2】



【0 2 2 0】

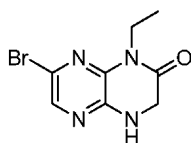
エチル2-(3,5-ジブロモピラジン-2-イルアミノ)アセタート(1当量)と、テトラヒドロフランと、水中の水酸化ナトリウム(1.1当量)を合わせ、室温で一晩攪拌した。該反応混合物を希リン酸(1.9当量)及びヘプタンにより処理した。有機層を元の体積の約75%に濃縮し、反応混合物が80 になるまでヘプタンを添加してさらに蒸留した。該溶液を種晶により処理し、ヘプタンを加えた蒸留を、85 に達するまで継続した。スラリーを冷却し、濾過し、固体をヘプタンで洗浄し、乾燥させると、2-((3,5-ジブロモピラジン-2-イル)アミノ)酢酸を固体として得た。MS (ESI) m/z 309.9 [M+1]。

10

【0 2 2 1】

(C. 7-ブromo-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化 2 3】



20

【0 2 2 2】

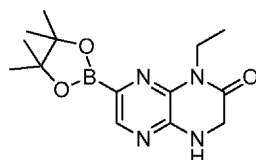
2-((3,5-ジブロモピラジン-2-イル)アミノ)酢酸とエチルアミン(4当量、70重量%溶液)を水中で合わせ、該混合物を90 で攪拌した。該反応混合物を80 に冷却し、リン酸(4当量)により処理し、該混合物を室温に冷却し、固体を濾過により回収した。生成物を乾燥させると、7-ブromo-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを固体として得た。MS (ESI) m/z 256.9。

【0 2 2 3】

(D. 1-エチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

30

【化 2 4】



【0 2 2 4】

7-ブromo-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.5当量)と酢酸カリウム(3.0当量)の混合物をテトラヒドロフラン中で合わせた。該反応物を還流に加熱し、冷却し、 $\text{PdCl}_2\text{Amphos}_2$ (0.001当量)により処理し、還流に加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、濾過し、回収した固体をテトラヒドロフランで洗浄した。濾液を、50 で、活性炭により処理し、濾過し、二回目に50 で、活性炭により処理し、濾過した。濾液を元の体積の20%に濃縮し、冷却し、ヘプタンにより処理した。生じた固体を濾過により回収し、洗浄し、乾燥させると、1-エチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを白色の固体として得た。

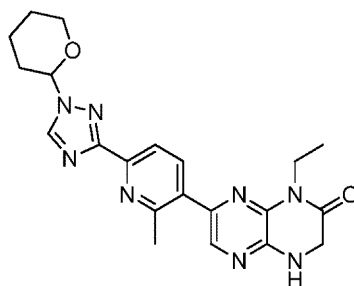
40

【0 2 2 5】

(E. 1-エチル-7-(2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

50

【化 2 5】



10

【 0 2 2 6】

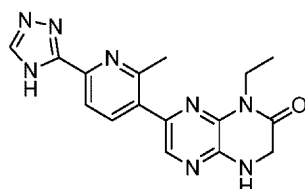
1-エチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンの一部(1当量)、3-ブromo-2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン(0.95当量)、炭酸水素カリウム(2.3当量)、及びPdCl₂Amphos₂(0.001当量)を、テトラヒドロフランと水の混合物により処理し、該反応混合物を55℃に加熱した。該反応混合物を冷却し、有機層を、活性炭により周囲温度で処理し、濾過した。濾液を蒸留して元の体積の70%にし、冷却し、水により処理し、種晶を入れ、追加の水により処理した。固体を濾過し、テトラヒドロフラン/水で洗浄し、乾燥させると、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを固体として得た。

20

【 0 2 2 7】

(F. 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン)

【化 2 6】



30

【 0 2 2 8】

1-エチル-7-(2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンの一部(1当量)、ブチル化ヒドロキシルエン(0.002当量)、試薬のアルコール(reagent alcohol)(90%エタノール、5%メタノール、5%イソプロパノール)、及び希塩酸(1当量)を合わせ、60℃に加熱した。該反応混合物を45℃に冷却し、希水酸化アンモニウム水溶液で中和し、濾過した。回収した固体を、試薬のアルコール/水混合物で洗浄し、乾燥させると、粗製の1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを固体として得た。粗製の1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1当量)、ブチル化ヒドロキシルエン(0.002当量)、試薬のアルコール(90%エタノール、5%メタノール、5%イソプロパノール)と水(4:1)、及び希塩酸(2当量)を合わせ、45℃に加熱し、金属捕集剤(SiliaBond(登録商標) Thiol)(10重量%)により処理し、60℃に加熱し、45℃に冷却し、濾過した。濾液を活性炭(10重量%)により処理し、45℃に加熱し、濾過した。濾液を45℃に加熱し、希水酸化アンモニウム水溶液により処理し、結晶形態Aでシーディングし、追加の希水酸化アンモニウム水溶液により処理し、冷却し、濾過した。回収した固体を試薬のアルコール/水混合物で洗浄し、乾燥させると、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを形態Aとして得た。

40

50

【 0 2 2 9 】

(G. 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(別な手法))。1-プロパノールと水の混合物(1:1)中の粗製の1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1当量)及びブチル化ヒドロキシトルエン(0.002当量)を、希塩酸(2.5当量)により処理し、金属捕集剤(SiliaBond(登録商標) Thiol)(10重量%)により処理し、濾過した。濾液を活性炭(10重量%)により処理し、濾過した。該溶液を60 の希水酸化アンモニウム水溶液に入れ、該反応混合物を冷却し、濾過し、1-プロパノール/水で洗浄すると、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを形態Aとして得た。

10

【 0 2 3 0 】

(H. 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(別な手法))。1-プロパノールと水の混合物(1:1)中の粗製の1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(1当量)及びブチル化ヒドロキシトルエン(0.002当量)を、希塩酸(2当量)により処理した。該溶液を金属捕集剤(SiliaBond(登録商標) Thiol)(10重量%)により処理し、濾過した。濾液を活性炭(10重量%)により処理し、濾過した。濾液を45 の希水酸化アンモニウム水溶液により処理し、種晶を入れ、追加の希NH₄OH水溶液により処理し、冷却し、濾過し、1-プロパノール/水で洗浄すると、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを形態Aとして得た。

20

【 0 2 3 1 】

MS (ESI) m/z 337.6 [M+1]⁺

【 化 2 7 】

¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) d = 164.1, 160.9,

155.8, 155.4, 153.4, 152.0, 144.3, 142.9, 137.6, 137.1, 136.5, 135.2, 134.7, 133.2, 132.0, 119.1, 118.8, 45.7, 34.4, 23.9, 12. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) d = 14.62 (br. s., 4 H), 14.26 (br. s., 2 H), 8.68 (br. s., 2 H), 8.09 (br. s., 4 H), 8.04 - 7.82 (m, 18 H), 7.72 (br. s., 6 H), 4.28 - 4.17 (m, 12 H), 4.05 (d, J = 7.2 Hz, 9 H), 4.13 - 3.93 (m, 3 H), 3.35 (br. s., 2 H), 2.73 (br. s., 18 H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 19 H), 1.06 (s, 1 H)

30

【 0 2 3 2 】

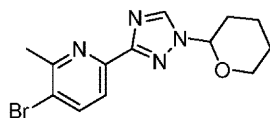
(実施例2: ビルディングブロック合成)

以下のビルディングブロックを製造し、本明細書に記載の製造、又は当技術分野で公知であるその変形法に使用した。

(3-プロモ-2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン)

40

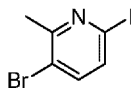
【 化 2 8 】



【 0 2 3 3 】

(A. 3-プロモ-6-ヨード-2-メチルピリジン)

【化 2 9】



【0 2 3 4】

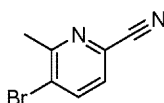
ヨウ化ナトリウム(2当量)と3,6-ジブromo-2-メチルピリジン(1当量)をプロピオニトリル中で合わせ、生じたスラリーをヨードトリメチルシラン(0.2当量)により処理し、撹拌しながら、窒素下で24時間95℃に加熱した。該スラリーを室温に冷却し、酢酸エチルと水の1:1混合物で希釈し、水相と有機相を分けた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム(5%水溶液)、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、所望の生成物を油として与え、それを固体へと結晶化した。MS (ESI) m/z 297.8 $[M]^+$, 299.8 $[M+2]^+$ 。

10

【0 2 3 5】

(B. 5-ブromo-6-メチルピコリノニトリル)

【化 3 0】



20

【0 2 3 6】

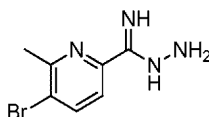
3-ブromo-6-ヨード-2-メチルピリジン(1当量)とアセトニトリルを合わせ、シアン化銅(0.5当量)、シアン化ナトリウム(0.8当量)を加えた。該反応スラリーを24時間80℃に加熱した。該反応溶液を室温に冷却し、水酸化アンモニウム(0.5M水溶液)で希釈した。該混合物を15~30分撹拌し、珪藻土に通して濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、酢酸エチルで希釈した。水相と有機相を分離し、有機層を、水酸化アンモニウム(0.5M水溶液)及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、5-ブromo-6-メチルピコリノニトリルを与えた。MS (ESI) m/z 196.9 $[M]^+$, 198.9 $[M+2]^+$ 。

30

【0 2 3 7】

(C. 5-ブromo-6-メチルピコリンイミドヒドラジド)

【化 3 1】



【0 2 3 8】

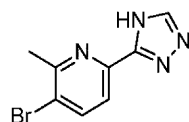
ヒドラジノー水和物(2当量)を、エタノール中の5-ブromo-6-メチルピコリノニトリル(1当量)の撹拌している1.2M懸濁液に加えた。該反応混合物を24時間50℃に加熱した。該反応物を室温に冷却し、濾過した。回収した固体を、エタノール及びt-ブチルメチルエーテルで洗浄した。固体を真空下で乾燥させると、標記化合物を固体として与えた。MS (ESI) m/z 228.9 $[M]^+$, 230.9 $[M+2]^+$ 。

40

【0 2 3 9】

(D. 3-ブromo-2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン)

【化 3 2】



【0 2 4 0】

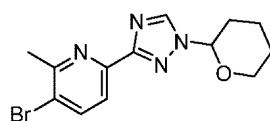
5-プロモ-6-メチルピコリン-イミド-ヒドラジド(1当量)とギ酸(15当量)を合わせ、6時間100 に加熱した。該反応物を室温に冷却し、メタノールで希釈した。生じたスラリーを減圧下である程度濃縮し、生じた混合物をメタノールで希釈し、減圧下である程度濃縮した。生じた固体を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させると所望の生成物を固体として与えた。MS (ESI) m/z 238.9 $[M]^+$, 240.9 $[M+2]^+$ 。

10

【0 2 4 1】

(E. 3-プロモ-2-メチル-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン)

【化 3 3】



20

【0 2 4 2】

3-プロモ-2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン(1当量)と、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(2当量)と、メタンスルホン酸(0.1当量)を、テトラヒドロフラン中で合わせた。該反応物を3.5時間68 に加熱し、室温に冷却し、トリエチルアミン(0.4当量)により処理した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、アセトニトリルにより処理し、減圧下35で濃縮した。残渣をアセトニトリル(1体積)及び水(2.25体積)に溶解させ、固体を濾過により回収し、20%アセトニトリルの水溶液で洗浄し、乾燥させた。粗生成物をヘキサンによりトリチュレートし、濾過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥させると、所望の生成物を固体として与えた。MS (ESI) m/z 324.9 $[M+2]^+$ 。

30

【0 2 4 3】

(6.2固形形態)

(6.2.1多形体スクリーン)

化合物1の多形体スクリーンを実施して、異なる溶媒、温度、及び湿度変化などの種々の条件下で異なる固形形態が生成され得るかを調査した。全部で5つの結晶形を見出した。形態Aは、およそ270 で融解する、安定な無水の非吸湿性の結晶形であることが分かった。形態B、C、及びEは水和物であることが分かった。形態DはDMSO溶媒和物であることが分かった。

【0 2 4 4】

表1. 化合物1の固形形態の物理的特性化

【表 6】

形態	代表的な結晶化溶媒	XRPD/ モルホロジー	DSCピーク (°C)	TGA 減少 (wt%)	KFによる 水 (% w/w)	水分 吸着 (RH90%での 重量%)	備考
A	出発 物質、種々の 条件	結晶性、 不規則	269.6	0.01	n/a	0.4	無水物
B	メタノール	結晶性、 針状	98.4, 133.8, 143.5 [^] , 158.8 [^] , 267.8	9.48	11.2	20.7	水和物
C	MeOH/ 水 EtOH/ 水	結晶性、 針状	95.6, 122.7, 135.9 [^] , 270.3	9.82	12.8	12.2	二水和物
D	DMSO/MTBE DMSO/EtOAc	結晶性、 薄片	141.4, 269.0	18.6	n/a	n/a	溶媒和物
E	MeOH/DCM スラリー	結晶性	65.4, 180.4 [^] , 268.0	3.14, 2.07	4.8	5.9	水和物

10

^ DSCトレースにおける発熱ピーク ; n/a: 分析せず

20

【 0 2 4 5 】

形態A

【 0 2 4 6 】

化合物1の形態AのXRPDパターン、晶癖、TGA及びDSCのサーモグラムを図2～4に示す。形態Aは、TGA分析の間に100 で最大0.01%の揮発物を失うことが分かり、269.6 で単一の融解ピークを示した。形態Aの水分収着/脱着挙動をDVSにより決定し、結果を図5にまとめる。形態Aは、相対湿度が0から95%に増加すると、乾燥質量に対して0.46%の質量変化を示した。これは、該物質が吸湿性でないことを示した。完全な吸着/脱着サイクルを経た後、該試料のXRPDディフラクトグラムは、該物質が最初の形態Aから変化していないことを示した。これらの特性試験及び下記のことから、形態Aは、安定で無水の非吸湿性の結晶性物質であることが分かった。

30

【 0 2 4 7 】

表2. 化合物1の形態AのX線回折ピーク

【表 7】

2 θ 角度 (°) (カッコ内の 数は 丸められていない)	d 空間 (Å)	相対 強度 (%)
8.0 (7.96)	11.1039	7.4
9.8 (9.81)	9.0136	100.0
12.0 (11.99)	7.3830	33.8
15.9 (15.93)	5.5636	15.4
17.4 (17.37)	5.1060	8.7
17.9 (17.95)	4.9415	27.7
18.3 (18.35)	4.8356	3.8
19.5 (19.51)	4.5506	3.9
21.6 (21.61)	4.1131	3.9
21.9 (21.91)	4.0565	8.3
22.3 (22.29)	3.9877	6.0
24.0 (23.97)	3.7132	1.5
25.2 (25.19)	3.5357	21.4
26.4 (26.39)	3.3748	4.5
26.5 (26.48)	3.3657	5.6
27.1 (27.08)	3.2932	11.5
28.0 (27.96)	3.1917	5.0
29.4 (29.45)	3.0335	2.9
30.1 (30.09)	2.9701	2.7
31.3 (31.29)	2.8583	1.5
32.1 (32.14)	2.7852	1.6
36.4 (36.44)	2.4657	3.7
38.6 (38.65)	2.3297	2.0
39.4 (39.38)	2.2881	1.5

10

20

30

【 0 2 4 8 】

形態B

【 0 2 4 9 】

形態Bは、図7に示される結晶性XRPDパターンを有した。形態BのTGA及びDSCのサーモグラムを、それぞれ図8及び9に示す。形態Bは、TGA分析の間に150 で最大で9.48%の揮発物を失うことを分かり、最終的な267.8 での融解前に複数の吸熱事象及び発熱事象を示し、溶媒和物又は水和物であることを示している。形態B試料の¹H NMRスペクトルは、有機溶媒のシグナルを示さず、形態Bが恐らくは水和物であったことを示唆している(図10)。形態B試料をKFによりさらに分析すると11.2重量%の水を示し、水和物であることを確認した。

40

【 0 2 5 0 】

表3. 化合物1の形態BのX線回折ピーク

【表 8】

2 θ 角度 (°) (カッコ内の 数は 丸められていない)	d 空間 (Å)	相対 強度 (%)
4.9 (4.92)	17.9597	36.3
7.5 (7.52)	11.7609	80.1
8.6 (8.57)	10.3161	39.4
10.4 (10.42)	8.4877	100.0
10.9 (10.92)	8.0986	17.0
11.7 (11.71)	7.5559	64.5
12.1 (12.11)	7.3062	23.1
12.7 (12.74)	6.9469	27.4
14.4 (14.43)	6.1398	9.1
15.0 (15.02)	5.8970	6.6
16.2 (16.25)	5.4557	13.2
17.5 (17.55)	5.0541	9.7
17.9 (17.94)	4.9456	33.5
18.5 (18.54)	4.7852	8.0
19.9 (19.92)	4.4563	6.1
20.4 (20.39)	4.3547	6.8
21.9 (21.93)	4.0527	12.0
22.4 (22.42)	3.9653	15.0
23.6 (23.59)	3.7709	12.4
24.5 (24.53)	3.6291	18.6
25.5 (25.53)	3.4898	24.5
26.4 (26.41)	3.3752	9.9
27.3 (27.28)	3.2694	16.0
29.0 (29.03)	3.0762	5.1
29.8 (29.79)	2.9994	6.8
30.5 (30.47)	2.9337	6.3

10

20

30

【0 2 5 1】

形態C

40

【0 2 5 2】

形態Cを、MeOH/水又はEtOH/水の再結晶化から得た。形態Cは、図12に示される結晶性XRPDパターンを有した。形態CのTGA及びDSCのサーモグラムを、それぞれ図13及び14に示す。形態Cは、TGA分析の間に150 で最大9.82%の揮発物を失うことが分かり、最終的な270.3 付近の融解の前に複数の吸熱事象及び発熱事象を示し、溶媒和物又は水和物であることを示す。EtOH/水から結晶化した形態C試料の¹H NMRスペクトルは、有機溶媒のシグナルを示さず、形態Cが恐らくは水和物であったことを示唆する。図15を参照されたい。

【0 2 5 3】

表4. 化合物1の形態CのX線回折ピーク

【表 9】

2 θ 角度 (°) (カッコ内の 数は 丸められていない)	<i>d</i> 空間 (Å)	相対 強度 (%)
5.9 (5.86)	15.0746	5.2
6.1 (6.07)	14.5697	3.9
7.4 (7.42)	11.9142	8.8
9.3 (9.35)	9.4565	56.0
11.7 (11.75)	7.5317	100.0
12.2 (12.16)	7.2798	5.6
12.3 (12.30)	7.1935	3.6
14.4 (14.39)	6.1570	3.1
14.7 (14.67)	6.0405	1.7
17.3 (17.34)	5.1129	6.0
17.9 (17.92)	4.9504	3.2
18.3 (18.27)	4.8550	1.0
18.7 (18.75)	4.7329	2.4
19.9 (19.94)	4.4535	10.4
23.7 (23.67)	3.7597	8.5
24.0 (24.00)	3.7080	5.5
24.3 (24.35)	3.6552	1.9
25.0 (25.03)	3.5576	1.7
25.7 (25.73)	3.4627	1.4
26.2 (26.22)	3.3986	3.1
26.5 (26.52)	3.3611	2.5
27.1 (27.15)	3.2851	1.0
28.3 (28.28)	3.1537	4.3
28.4 (28.36)	3.1518	3.5
28.9 (28.87)	3.0905	2.6
29.6 (29.64)	3.0111	1.4
29.9 (29.95)	2.9814	2.6
30.3 (30.34)	2.9436	1.6
31.1 (31.15)	2.8691	2.3
31.6 (31.56)	2.8322	2.0
34.8 (34.85)	2.5723	3.6
35.1 (35.08)	2.5560	3.3

10

20

30

40

【 0 2 5 4 】

形態D

【 0 2 5 5 】

形態Dを、DMSO/MTBE又はDMSO/EtOAcからの溶媒/貧溶媒(anti-solvent)結晶化から得た。形態Dは、図17に示される結晶性XRPDパターンを有した。形態DのTGA及びDSCのサーモグラムを、それぞれ図18及び19に示す。形態Dは、TGA分析の間に150 で最大18.6%の揮発物

50

を失うことが分かり、140 付近で脱溶媒和のプロセスを示し、溶媒和物又は水和物であることを示す。形態D試料の¹H NMRスペクトルは、約1モル当量(すなわち18.9重量%)のDMSOを示し(図20)、観察されたTGA重量減少と一致している。これらの結果は、形態DがDMSO溶媒和物であることを示唆した。

【 0 2 5 6 】

表5. 化合物1の形態DのX線回折ピーク

【表 1 0】

2θ 角度 (°) (カッコ内の 数は 丸められていない)	d 空間 (Å)	相対 強度 (%)
6.1 (6.07)	14.5687	7.6
6.5 (6.55)	13.5026	37.3
8.3 (8.29)	10.6607	22.3
10.2 (10.21)	8.6616	19.9

10

20

2 θ 角度 (°) (カッコ内の 数は 丸められていない)	d 空間 (Å)	相対 強度 (%)
10.7 (10.72)	8.2534	31.7
11.0 (11.04)	8.0126	78.9
13.0 (13.05)	6.7853	25.0
14.0 (14.02)	6.3152	37.3
14.1 (14.14)	6.2654	35.7
16.6 (16.57)	5.3500	28.7
17.1 (17.10)	5.1855	10.2
18.2 (18.18)	4.8794	41.1
19.2 (19.24)	4.6121	7.1
19.6 (19.58)	4.5347	43.3
20.2 (20.24)	4.3881	100.0
20.7 (20.71)	4.2894	25.8
21.9 (21.94)	4.0513	78.1
22.7 (22.66)	3.9243	31.7
23.4 (23.44)	3.7948	45.8
23.8 (23.81)	3.7369	25.6
24.3 (24.34)	3.6570	30.9
24.8 (24.85)	3.5796	22.8
24.9 (24.91)	3.5742	22.9
25.4 (25.44)	3.5007	27.6
26.1 (26.09)	3.4159	30.1
26.3 (26.30)	3.3885	22.5
26.9 (26.91)	3.3133	18.5
27.2 (27.22)	3.2764	11.1
27.9 (27.94)	3.1934	4.0
28.6 (28.65)	3.1161	9.6
29.4 (29.39)	3.0386	3.7
29.7 (29.69)	3.0090	3.0
30.5 (30.48)	2.9331	13.5
31.3 (31.31)	2.8567	8.8
31.7 (31.66)	2.8258	5.9
32.4 (32.43)	2.7612	3.3

10

20

30

40

2 θ 角度 (°) (カッコ内の 数は 丸められていない)	d 空間 (Å)	相対 強度 (%)
32.8 (32.84)	2.7271	10.2
33.4 (33.40)	2.6826	31.0
33.8 (33.85)	2.6483	2.5
34.2 (34.19)	2.6227	2.1
35.0 (34.98)	2.5653	9.3
35.7 (35.66)	2.5181	3.5
36.4 (36.43)	2.4666	8.6
37.3 (37.31)	2.4104	3.6
39.0 (39.03)	2.3080	7.6

10

【 0 2 5 7 】

20

形態E

【 0 2 5 8 】

形態Eを、MeOH/DCM(1:1)中の形態Aのスラリーから得た。形態Eは、図21に示される結晶性XRPDパターンを有した。形態DのTGA及びDSCのサーモグラムを、それぞれ図22及び23に示す。形態Eは、30～90 の間で3.14重量%及び90～210 の間で2.10重量%の2段階のTGAによる重量減少を示した。最初の重量減少は、60 付近でのブロードなDSC吸熱に相当していた。第二の重量減少は、180 付近でのDSC発熱に一致するように見える。形態Eの¹H NMRスペクトルは化合物1構造と一致したが、顕著な量の有機溶媒を示さなかった。形態E試料のKF分析は、4.8重量%の水を示した。これらの結果は、形態Eが恐らくは溶媒和物でなく水和物であることを示唆した。含水量及び総TGA重量減少は、5.1重量%の理論含水量を有する化合物1の一水和物と一致した。

30

【 0 2 5 9 】

表6. 化合物1の形態EのX線回折ピーク

【表 1 1】

2 θ 角度 (°) (カッコ内の 数は 丸められていない)	<i>d</i> 空間 (Å)	相対 強度 (%)
3.5 (3.46)	25.5444	7.1
7.0 (7.01)	12.6185	17.7
9.3 (9.28)	9.5264	100.0
10.5 (10.53)	8.3986	20.0
12.1 (12.15)	7.2824	6.6
12.7 (12.66)	6.9922	11.1
15.3 (15.34)	5.7775	23.8
16.1 (16.14)	5.4911	5.0
18.6 (18.65)	4.7582	29.5
19.6 (19.63)	4.5229	7.7
21.5 (21.47)	4.1383	11.0
22.1 (22.06)	4.0301	6.0
23.2 (23.16)	3.8403	13.1
24.7 (24.74)	3.5991	2.8
25.5 (25.49)	3.4941	3.4
26.5 (26.46)	3.3683	1.6
28.1 (28.15)	3.1703	3.8

10

20

【0 2 6 0】

多形体スクリーンに使用した溶媒は、HPLCグレード又は試薬グレードであり、アセトン、アセトニトリル(ACN)、*n*-ブタノール(*n*-BuOH)、無水エタノール(EtOH)、エタノール/水(1:1)、メタノール(MeOH)、2-プロパノール(IPA)、酢酸エチル(EtOAc)、塩化メチレン(DCM)、メチルエチルケトン(MEK)、メチル*t*-ブチルエーテル(MTBE)、ヘプタン、トルエン、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルスルホキシド(sulfoxide)(DMSO)、*N*-メチルピロリドン(NMP)、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、及び水が挙げられる。

30

【0 2 6 1】

多形体スクリーンにおいて生じた固体試料は全てXRPDにより分析した。XRPD分析は、1.54 ÅでCu K α 放射線を使用するThermo ARL X'TRA X線粉末回折計で実施した。該装置には、微焦点X線管が備えられていた。X線発生器の電圧及びアンペア数は、それぞれ45kV及び40mAに設定した。発散スリットは4mm及び2mmに設定し、測定スリットは0.5mm及び0.2mmに設定した。回折した放射線を、ペルチェ冷却Si(Li)半導体検出器を利用して測定した。1.5°から40°2 θ まで2.40°/分(0.5秒/0.02°ステップ)でシータ-2シータ連続スキャンを利用した。焼結アルミナ標準を利用してピーク位置を確認した。

40

【0 2 6 2】

DSC分析は、TA装置Q2000 Differential Scanning Calorimeterで実施した。インジウムを校正標準として使用した。およそ2~5mgの試料をDSCパン内に配置した。試料を、窒素下10°/分の速度で、300°Cの最終温度まで加熱した。融点は、補外開始温度として出力した。

【0 2 6 3】

TGA分析は、TA装置Q5000 Thermogravimetric Analyzerで実施した。シュウ酸カルシウム

50

ムを性能確認に使用した。およそ5～20mgの正確に秤量した試料をパン内に配置し、TGAフ
ァーネスに入れた。試料を、窒素下10 /分の速度で、300 の最終温度まで加熱した。

【0264】

試料のモルホロジー分析は、Olympus顕微鏡で実施した。少量の試料を、カバースリッ
プの付いたガラススライド上で鉱油中に分散させ、20倍又は50倍の倍率で調べた。

【0265】

吸湿性は、Surface Measurement Systems DVSで決定した。典型的には、2～10mgの試料
サイズをDVS装置試料パンに入れ、試料をDVS自動収着分析器で、室温で分析した。相対湿
度を、10%RHステップで0%から90%RHに、次いで95%RHに増加させた。次いで、相対湿度を
、同様に低下させて完全な吸着/脱着サイクルを達成した。選択された水和形態では、分
析を50%RHで開始し、10%RHステップで90%RHに増加させた。次いで、相対湿度を同様に0%R
Hに低下させ、それに続いて50%RHに増加させた。

10

【0266】

¹H NMRスペクトルは、Bruker 300 MHz NMR分光計で得た。形態B、形態C、及び形態Eの
試料をDMSO-d₆に溶解させた。形態D試料をDMF-d₆に溶解させた。

【0267】

(6.2.2溶解度及び安定性実験)

選択された水性溶媒及び有機溶媒中の形態Aの溶解度を、室温で固体を溶媒と混合する
ことにより決定した。溶解度試料を24時間の攪拌後に濾過し、HPLC法により定量化したが
、DMSOでは、溶媒添加と共に完全な溶解の目視から溶解度を評価した。形態B及び形態Cの
水に対する溶解度も、同じHPLC法により決定した。結果を以下の表7に示す。

20

【0268】

表7. 選択された溶媒中の化合物1形態Aの溶解度

【表 1 2】

溶媒	溶解度 (mg/mL) (室温)
水	0.08
0.9% NaCl	0.03
0.1N HCl	7.10
酢酸緩衝液 pH 4.0	0.06
リン酸緩衝液 pH 6.8	0.05
アセトニトリル	0.14
アセトン	0.46
メタノール	1.13
エタノール	0.50
イソプロパノール	0.28
酢酸エチル	0.32
テトラヒドロフラン	5.50
ヘプタン	< 0.005
ジメチルスルホキシド	> 50
基準 : NB# 5536-29	

10

20

30

【0 2 6 9】

形態Aの熱力学的安定性を評価するために、形態Aのスラリーを、室温で、2週間、ACN、MeOH、MTBE、水、及びEtOH/水(1:1)を含む種々の溶媒中で実施した。表8及び表9を参照されたい。実験は、過剰の形態Aを2mLの試験溶媒に加えて実施した。生じた混合物を、少なくとも24時間、室温及び50℃で別々に激しく撹拌した。平衡に達すると、飽和した上清溶液を除き、開放しているバイアル中で、窒素下、室温及び50℃でそれぞれゆっくりと蒸発させた。平衡から生じた固体を濾過し、分析前に風乾した。

40

【0 2 7 0】

表8. 形態Aの室温での平衡実験

【表 1 3】

溶媒	XRPD 結果 24 時間
アセトン	形態 A
アセトニトリル	形態 A
n-ブタノール	形態 A
エタノール	形態 A
酢酸エチル	形態 A
ヘプタン	形態 A
メタノール	形態 A
塩化メチレン	形態 A
メチルエチルケトン	形態 A
メチルt-ブチルエーテル	形態 A
2-プロパノール	形態 A
トルエン	形態 A
テトラヒドロフラン	形態 A
水	形態 A
エタノール/水(1:1)	形態 A

10

20

30

【0 2 7 1】

表9. 形態Aの50 でのスラリー実験

【表 1 4】

溶媒	XRPD 結果 24 時間
アセトン	形態 A
アセトニトリル	形態 A
n-ブタノール	形態 A
エタノール	形態 A
酢酸エチル	形態 A
ヘプタン	形態 A
メタノール	形態 A
メチルエチルケトン	形態 A
2-プロパノール	形態 A
トルエン	形態 A
テトラヒドロフラン	形態 A
水	形態 A
エタノール/水(1:1)	形態 A

10

20

30

【0 2 7 2】

蒸発実験は、過剰量の化合物1を2mLの試験溶媒に加えて実施した。生じた混合物を、少なくとも24時間、室温及び50℃で別々に激しく攪拌した。平衡に達すると、飽和した上清溶液を除き、開放したバイアル中で、窒素下で、室温及び50℃でそれぞれゆっくりと蒸発させた。平衡から生じた固体を濾過し、分析前に風乾した。結果を表10にまとめる。

【0 2 7 3】

表10. 形態Aの50℃での蒸発実験

【表 1 5】

溶媒	XRPD 結果
メタノール	形態 A + B (半結晶性)
テトラヒドロフラン	非晶質、劣化

40

【0 2 7 4】

50

MeOHから得られた固体は、形態Aピーク及び形態Bに帰属されることが後でわかった追加の独特なピークを有する半結晶性XRPDパターンを与えた。THFから得られた非晶質の固体は色がこげ茶色に変化しており、LC-MSの結果は、蒸発実験の間に酸化が起こったことを示した。

【 0 2 7 5 】

急速冷却再結晶化実験を、以下の手順に従い、単一溶媒又は混合溶媒を使用して実施した。選択された溶媒(MeOH、MeOH/H₂O、EtOH/H₂O、THF/H₂O、及びDMF)を、およそ50～70で化合物1で飽和させた。固体が完全に溶解すると、冷蔵庫中に置くことにより該溶液を迅速に冷却した。24時間後に固体を単離した。

【 0 2 7 6 】

結果を表11にまとめる。これらの実験から3つの固形形態が確立された。形態AはDMFから得られ、形態BはMeOHから得られ、形態Cと称される独特な形態はMeOH/H₂O(1:1)及びEtOH/H₂O(1:1)から得られた。

【 0 2 7 7 】

表11. 急速冷却再結晶化

【表 1 6 】

溶媒	方法	XRPD 結果
MeOH	還流状態で溶解、 4℃に冷却	形態 B
MeOH/H ₂ O (1:1)	還流状態で溶解、 4℃に冷却	形態 C
エタノール/ H ₂ O (1:1)	～50℃で溶解、 4℃に冷却	形態 C
THF/ H ₂ O (1:1)	50℃で溶解、 4℃に冷却	形態 A+C
DMF	50℃で溶解、 4℃に冷却	形態 A

【 0 2 7 8 】

貧溶媒再結晶化実験は、DMSO又はDMFを一次溶媒として、及びMTBE、水、又はEtOAcを貧溶媒として使用して、以下に記載の通り実施した。選択された溶媒(DMSO及びNMP)を、室温で、化合物1により飽和させた。固体が完全に溶解すると、貧溶媒(酢酸エチル、MTBE、又は水)を該溶液に加えた。該混合物を室温で一晩撹拌した。沈殿が全く起こらない場合、バイアルを冷蔵庫内においてさらに冷却した。再結晶化から生じた固体を濾過し、分析前に風乾した。

【 0 2 7 9 】

これらの結果を表12にまとめる。形態Dと称される独特な形態は、DMSO/MTBE又はDMSO/EtOAcを使用した結晶化から生じた。溶媒の他の組み合わせはそれぞれ形態Aを生み出した。

【 0 2 8 0 】

表12. 貧溶媒による再結晶化

【表 17】

溶媒	貧溶媒	比(溶媒/貧溶媒)	XRPD 結果
DMSO	MTBE	1:15	形態 D
DMSO	水	1:7.5	形態 A
DMSO	酢酸エチル	1:15	形態 D
NMP	MTBE	1:15	形態 A
NMP	水	1:7.5	形態 A
NMP	酢酸エチル	1:15	形態 A

10

【0281】

形態Aの安定性は、該試料を40 °C/75%RH環境に1か月曝露させることにより示された。曝露された物質の固形形態は、最初の曝露されていない試料に比べて変化しなかった。表13参照。形態Aは、約1分間2000-psi(13.8MPa)の圧力を受けて、非晶質含量がわずかに増えるが安定であることも分かった(図6)。

20

【0282】

表13. 形態Aの安定性

【表 18】

出発形態	試験条件	XRPD 結果
形態 A	40 °C/75 % RH, 4週間、開いているバイアル	形態 A
形態 A	40 °C/75 % RH, 4週間、閉じているバイアル	形態 A

30

【0283】

形態Aと形態Bの間又は形態Aと形態Cの間の競合スラリー(competitive slurries)もMeOH及びEtOH/水(1:1)中で実施した。これらのスラリーから単離した固体は、全て形態Aと一致した。表14を参照されたい。これらの結果は、形態Aが最も安定な形態であることを示唆した。

【0284】

表14. 形態転移実験

40

【表 19】

出発 形態	溶媒	種晶 形態	時間	XRPD 結果
形態 A	H ₂ O	なし	2 週間	形態 A
形態 A	MeOH	なし	2 週間	形態 A
形態 A	MTBE	なし	2 週間	形態 A
形態 A	エタノール/水 (1:1)	なし	2 週間	形態 A
形態 A	アセトニトリル	なし	2 週間	形態 A
形態 B	アセトニトリル	なし	3 日間	形態 A
形態 C	アセトニトリル	なし	3 日間	形態 A
形態 C	MeOH/水 (1:1)	なし	1 週間	形態 C
形態 C	H ₂ O	なし	1 週間	形態 C
形態 E	アセトニトリル	なし	1 週間	形態 A
形態 E	MeOH/水 (1:1)	なし	1 週間	形態 C
形態 A	MeOH	形態 B	1 週間	形態 A
形態 A	MeOH	形態 C	1 週間	形態 A
形態 A	EtOH/H ₂ O (1:1)	形態 B	1 週間	形態 A
形態 A	EtOH/H ₂ O (1:1)	形態 C	1 週間	形態 A
形態 A	H ₂ O	形態 B	1 週間	形態 A
形態 A	H ₂ O	形態 C	7 週間	形態 A+C

10

20

30

【0285】

(6.3 生物学の実施例)

(6.3.1 生物学的アッセイ)

40

(TOR HTR-FRETアッセイ)

以下は、化合物1のTORキナーゼ阻害活性を測定するのに使用することができるアッセイの実施例である。化合物1をDMSOに溶解させ、10mMの原液として調製し、実験用に適切に希釈した。試薬は、以下のように調製した。

【0286】

「簡易TORバッファー」(高グリセロールTOR画分を希釈するのに使用): 10mM Tris pH 7.4、100mM NaCl、0.1% Tween-20、1mM DTT。Invitrogen社製組換え型TOR酵素 (Cat#PV4753) をこのバッファーで、0.200 µg/mLのアッセイ濃度に希釈した。

【0287】

ATP/基質溶液: 0.075mM ATP、12.5mM MnCl₂、50mM Hepes、pH7.4、50mM -GOP、250nM

50

ミクロシスチンLR、0.25mM EDTA、5mM DTT、及び3.5 µg/mL GST-p70S6。

【0288】

検出試薬溶液：50mM HEPES、pH7.4、0.01%Triton X-100、0.01%BSA、0.1mM EDTA、12.7 µg/mL Cy5- GST Amersham社 (Cat#PA92002V)、9ng/mL -ホスホp70S6 (Thr389) (Cell Signaling Mouse Monoclonal #9206L)、627ng/mL -マウスLance Eu (Perkin Elmer社Cat#AD0077)。

【0289】

20 µLの簡易TORバッファーに、0.5 µLのDMSO中試験化合物を加える。反応を開始するために、5 µLのATP/基質溶液を、20 µLの簡易TORバッファー溶液 (対照)、及び上で調製した化合物溶液に加えた。60分後に、5 µLの60mM EDTA溶液の添加によってアッセイを停止し；次いで、10 µLの検出試薬溶液を加え、混合物を、少なくとも2時間静置させた後、Perkin-Elmer社Envisionマイクロプレートリーダーセットで読み取り、LANCE Eu TR-FRET (励起320nm、及び発光495/520nm) を検出した。

10

【0290】

(DNA-PKアッセイ)

DNA-PKアッセイは、Promega DNA-PKアッセイキット(カタログ# V7870)に供給されている手順を利用して実施する。DNA-PK酵素は、Promega(Promegaカタログ#V5811)から購入できる。

【0291】

(6.4製剤実施例)

20

化合物1を含む特定の製剤を製造し、いくつかの物性及び化学的性質に関して試験した。次いで、望ましい物性及び化学的性質を有する製剤が見つかるまで、修正を加え、その後の製剤も試験した。以下の実施例は、これらの製剤及びその試験を説明する。

【0292】

試験1:2³⁻¹試験を、錠剤の物性及び化学的安定性に対する希釈剤、崩壊剤、及び薬物含有率(drug loading)の効果を評価するように設計した。製剤組成を表15に示す。初期の錠剤開発は、通常の室内紫外光中で実施した。不純物プロファイルを表16に示す。

【0293】

表15: 種々の錠剤製剤の製剤組成

【表 2 0】

被覆錠剤バッチ番号	HPD020-A-001	HPD020-A-002	HPD020-B-001	HPD020-B-002
未被覆錠剤バッチ番号	PD01-001	PD01-002	PD01-003	PD01-004
化合物 1 (mg)	0.5	0.5	5	5
微結晶性セルロース (mg)	63.75	83.75	59.25	79.25
部分的にアルファ化されたコーンスターチ (mg)		10		10
ラクトース一水和物、噴霧乾燥 (mg)	30		30	
クロスポビドン (mg)		4	4	
クロスカルメロースナトリウム(mg)	4			4
二酸化ケイ素 (mg)	1	1	1	1
ステアリン酸マグネシウム(mg)	0.75	0.75	0.75	0.75
総未被覆錠剤 (mg)	100	100	100	100
Opadry II コーティング (mg)	4	4	4	4
総被覆錠剤 (mg)	104	104	104	104
色	ピンク	ピンク	黄色	黄色

10

20

【 0 2 9 4】

表16: 不純物プロファイル

【表 2 1】

30

時間0での関連する不純物	HPD020-A-001	HPD020-A-002	HPD020-B-001	HPD020-B-002
RRT 0.87 (oxid 1)	0.27	0.31	0.26	0.24
RRT 0.94 (oxid 2)	0.32	0.33	0.22	0.25
RRT 0.96 (oxid 3)	0.56	0.56	0.47	0.48
t ₀ での総酸化性不純物	1.15	1.2	0.95	0.97

40

【 0 2 9 5】

結論: 化合物1は、特に光の存在下で酸化しやすく、化学安定性の問題を呈する。

【 0 2 9 6】

試験2: 試験を実施して、製剤された製品中の化合物1の安定性に対する酸化防止剤(例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン、BHT)及びキレート剤(例えば、エデト酸ナトリウム、Na₂-EDTA)の影響を評価した。化合物1の安定性に対する剤形(錠剤に対してカプセル)の影響も評価した。

【 0 2 9 7】

製剤組成を表17に示し、安定性データを表18に示す。全プロセスを暗所で実施した。

【 0 2 9 8】

50

表17: 製剤組成

【表 2 2】

成分	% w/w					
	122711-1	122711-2	122711-3	122711-4	122711-5	122711-6
	カプセル	カプセル	カプセル	カプセル	錠剤	カプセル
化合物 1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
マンニトール (Mannogem EZ)	84	94.1		93.6	83.6	
MCC PH112	10		94.1		10	
ラクトース						93.6
デンプングリコール 酸ナトリウム	3	3	3	3	3	3
ステアリン酸	1	1	1	1	1	1
ブチル化ヒドロキシ トルエン		0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Na ₂ -EDTA	0.5			0.5	0.5	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1	1	1
合計	100	100	100	100	100	100

10

20

【0 2 9 9】

表18: 安定性データ

【表 2 3】

バッチ番号	122711-1		122711-2		122711-3	
剤形	カプセル		カプセル		カプセル	
時間	T ₀	4週間	T ₀	4週間	T ₀	4週間
RRT 0.87	0.11	0.14	0.11	0.13	0.11	0.14
RRT 0.94	0.08	0.10	0.09	0.11	0.08	0.11
RRT 0.96	0.15	0.15	0.16	0.18	0.16	0.19
全酸化性不純物の 合計	0.34	0.39	0.36	0.42	0.35	0.44
バッチ番号	122711-4		122711-5		122711-6	
剤形	カプセル		錠剤		カプセル	
時間	T ₀	4週間	T ₀	4週間	T ₀	4週間
RRT 0.87	0.12	0.13	0.11	0.13	0.12	0.14
RRT 0.94	0.08	0.10	0.08	0.10	0.08	0.10
RRT 0.96	0.14	0.16	0.14	0.16	0.15	0.17
全酸化性不純物の 合計	0.34	0.39	0.33	0.39	0.35	0.41

30

40

【0 3 0 0】

結論: 室内灯を避けるとともにBHT及びNa₂-EDTAを加えることは、製剤された製品中の化合物1の安定性プロファイルを向上させたようであった。錠剤剤形とカプセル剤形の安定性プロファイルの間で差は全く観察されなかった。

【0 3 0 1】

試験3: さらなる試験を実施して、化合物1錠剤の安定性に対するコーティング及び乾燥

50

剤の影響を試験した。全プロセスを黄色光の下で実施して、化合物1製剤への紫外光曝露を防いだ。

【0302】

製剤組成を表19に与え、安定性データを表20に表す。

【0303】

表19: 錠剤の製剤組成

【表24】

成分	% w/w
化合物1	0.5
マンニトール (Mannogem EZ)	83.6
MCC PH112	10
デンプングリコール酸ナトリウム	3
ステアリン酸	1
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.4
Na ₂ -EDTA	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1
合計	100

10

20

【0304】

表20: 安定性データ

【表25】

	合計 40/75					RRT0.87 40/75				
時間、週	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
未被覆	0.84	1.04	0.95	1.83	2.12	0.18	0.31	0.31	0.60	0.76
被覆	0.62	0.67	0.60	0.96	1.10	0.14	0.17	0.19	0.25	0.30
被覆/乾燥剤	0.60	0.60	0.54	0.79	0.90	0.13	0.15	0.16	0.21	0.26
	RRT0.94 40/75					RRT0.96 40/75				
時間、週	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
未被覆	0.16	0.23	0.23	0.45	0.50	0.29	0.37	0.34	0.64	0.67
被覆	0.10	0.13	0.14	0.20	0.25	0.18	0.23	0.23	0.34	0.36
被覆/乾燥剤	0.09	0.09	0.10	0.13	0.16	0.18	0.20	0.21	0.27	0.30

30

【0305】

結論: 被覆錠剤は、未被覆錠剤に比べて、より少ない量の酸化性不純物を示した。乾燥剤の存在は、安定性のわずかな向上を示した。

【0306】

試験4: 化合物1の安定性に対する、錠剤製剤中のBHT及びEDTAの効果を評価した。全プロセスを黄色光の下で実施して、化合物1製剤への紫外光曝露を防いだ。

製剤組成を表21に示し、安定性データをqs=適量又は充分量(100%に達するのに充分)で表した。

【0307】

表22. フィルムコート錠剤は、ブレンド/篩かけ/ブレンドプロセスと、それに続く圧縮及び被覆を利用して製造した。プロセス全体を黄色光の下で実施して、酸化を最小限にし

40

50

た。ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT) 及びEDTA二ナトリウムは、製剤の有効成分の化学的安定性を向上させることが分かった。

【 0 3 0 8 】

表21: 例示的な錠剤製剤

【表 2 6 】

	% w/w (mg)						
バッチ番号	1 (PD01-070)	2 (PD01-071)	3 (PD01-069)	4 (PD01-068)	5 (PD01-074)	6 (PD01-075)	7
成分							
化合物 1(有効成分)	10	10	10	10	5	5	5
マンニトール (Mannogem EZ)	qs	qs	qs	qs	64.85	64.85	64.35
微結晶性 セルロース (PH 112)	25	25	25	25	25	25	25
デンプングリ コール酸ナトリウム	3	3	3	3	3	3	3
二酸化ケイ素	1	1	1	1	1	1	1
ステアリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
EDTA二ナトリウム			0.5	0.5			0.5
BHT		0.4		0.4			
ステアリン酸 マグネシウム	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
合計	100	100	100	100	100	100	100
色	黄色	黄色	黄色	黄色	黄色	ピンク	

qs=適量又は充分量(100%に達するのに充分)。

【 0 3 0 9 】

表22: 安定性データ

【表 2 7 】

	40℃/75%RHでの総不純物			
バッチ番号	1 (PD01-070)	2 (PD01-071)	3 (PD01-069)	4 (PD01-068)
時間 0	0.77	0.66	0.58	0.62
1か月	0.69	0.6	0.62	0.65
2か月	0.79	0.69	0.72	0.75
3か月	1.07	0.91	0.87	0.85

【 0 3 1 0 】

結論: EDTA及び/又はBHT両方を有する製剤は、EDTA及びBHTが無い製剤に比べて、より低い酸化性不純物を示した。

【 0 3 1 1 】

ブレンド適合性実験。2元の賦形剤適合性結果に基づき、ブレンド適合性を仕上げて、賦形剤のどの組み合わせが化合物1と適合性があるかを決定した。40℃/75%RHで4週間スト

レスをかけた(stressed)後、化合物は、全ての賦形剤の組み合わせで安定であった。ブレンド適合性の後で、2つの強度、低強度(1mg)及び高強度(25mg)で3つの製剤を使用して錠剤を圧縮し、製剤の両極端を試験した(以下の表23~28)。APIと賦形剤の最大の相互作用のため、低強度錠剤を開発して、錠剤中の活性薬剤(the active)の化学的安定性を決定した。高強度錠剤を開発して、APIがどのように錠剤の機械的性質を規定するかを決定し、潜在的な製剤バリアを診断した。

【0312】

錠剤の製造:表23~表28によるブレンドを以下の通り製造した。微結晶性セルロースを秤量し、琥珀色の直柱(straight sided)ガラスジャーに加えた。ふたを閉め、ジャーの内部を被覆するためにジャーを振とうした。次いで、有効成分(化合物1)を加え、Turbulaミキサーを利用して10分間46rpmでブレンドした。ブレンドを25メッシュの篩に通し、Turbulaミキサーを利用して再び10分間46rpmでブレンドした。生じたブレンドを35メッシュ篩に通した。次いで、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム)以外の残りの賦形剤を加えた。生じた混合物を、Turbulaミキサーを利用して10分間46rpmでブレンドした。生じたブレンドの6グラムを琥珀色ガラスジャーに加え、滑沢剤を加え、Turbulaミキサーを利用して1分35秒46rpmでブレンドした。低強度錠剤製剤には、7.14mmのパンチ及びダイを利用して140mg錠剤を製造した。高強度錠剤製剤には、10.3mmのパンチ及びダイを利用して400mg錠剤を製造した。

10

【0313】

表23: 低強度錠剤製剤1番

20

【表28】

ブランド	成分	供給源	量 (重量%)
	化合物 1		0.7
Avicel PH-102	微結晶性 セルロース	FMC Biopolymer	38.1
Pearlitol 160C	マンニトール	Roquette	57.2
Ac-di-Sol	カルボキシメチル セルロースナトリウム	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	ステアリン酸マグネシウム	Nitika Chemicals	1.0

30

【0314】

表24: 低強度錠剤製剤2番

【表29】

ブランド	成分	供給源	量 (重量%)
	化合物 1		0.7
Avicel PH-102	微結晶性 セルロース	FMC Biopolymer	75.3
Starch 1500	アルファ化されたスターチ	Colorcon	20.0
Ac-di-Sol	カルボキシメチル セルロースナトリウム	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	ステアリン酸マグネシウム	Nitika Chemicals	1.0

40

【0315】

50

表25: 低強度錠剤製剤3番

【表 3 0】

ブランド	成分	供給源	量 (重量%)
	化合物 1		0.7
Avicel PH-102	微結晶性 セルロース	FMC Biopolymer	38.1
Tablettose 80	ラクトース一水和物	Meggle Pharma	57.2
Ac-di-Sol	カルボキシメチル セルロースナトリウム	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	ステアリン酸マグネシウム	Nitika Chemicals	1.0

10

【 0 3 1 6】

表26: 高強度錠剤製剤1番

【表 3 1】

ブランド	成分	供給源	量 (重量%)
	化合物 1		25.0
Avicel PH-102	微結晶性 セルロース	FMC Biopolymer	28.4
Pearlitol 160C	マンニトール	Roquette	42.6
Ac-di-Sol	カルボキシメチル セルロースナトリウム	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	ステアリン酸マグネシウム	Nitika Chemicals	1.0

20

30

【 0 3 1 7】

表27: 高強度錠剤製剤2番

【表 3 2】

ブランド	成分	供給源	量 (重量%)
	化合物 1		25.0
Avicel PH-102	微結晶性 セルロース	FMC Biopolymer	51.0
Starch 1500	アルファ化されたスターチ	Colorcon	20.0
Ac-di-Sol	カルボキシメチル セルロースナトリウム	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	ステアリン酸マグネシウム	Nitika Chemicals	1.0

40

【 0 3 1 8】

表28: 高強度錠剤製剤3番

50

【表 3 3】

ブランド	成分	供給源	量 (重量%)
	化合物 1		25.0
Avicel PH-102	微結晶性 セルロース	FMC Biopolymer	28.4
Tablettose 80	ラクトースー水和物	Meggle Pharma	42.6
Ac-di-Sol	カルボキシメチル セルロースナトリウム	FMC Biopolymer	3.0
Tablube	ステアリン酸マグネシウム	Nitika Chemicals	1.0

10

【0 3 1 9】

上記製剤を、6週間の安定性試験に付した。

【0 3 2 0】

HPLC分析を、Kinetex C18、4.6 × 100mm、2.6 μmカラムを利用して実施した。移動相A:20mM酢酸アンモニウム:アセトニトリル(95:5v/v); 移動相B:20mM酢酸アンモニウム:アセトニトリル(10:90v/v)とし、以下の勾配を用いる:

20

【表 3 4】

時間(分)	A%	B%	曲線
0	100	0	直線
1	100	0	直線
10	0	100	直線
10.1	100	0	直線
16	100	0	直線

30

流量:1mL/分; カラム温度:40 ; UV検出250nm; 注入体積:12 μL; ランタイム:16分。

【0 3 2 1】

低強度錠剤を、50 /80%RHで6週間ストレスをかけ、アッセイ及び溶解を試験した。50 /80%RHで6週後、低強度錠剤(1mg)のアッセイは、安定性にあげられた(put on stability)3つの製剤に関して初期時点と同等であった。低強度錠剤の初期及び6週の溶解は、製剤1で±5%以内、並びに製剤5及び9で±10%以内で同等であった。

【表 3 5】

週	アッセイ	純度
製剤 1		
0	96.0%	98.2%
6	98.6%	98.6%
製剤 5		
0	96.1%	98.3%
6	94.1%	98.6%
製剤 9		
0	105.7%	98.4%
6	106.2%	98.7%

10

【0 3 2 2】

高強度錠剤に、40 /75%RHで4週間ストレスをかけた。最初に、製剤は、25%薬物含有率を含んでいた。しかし、該化合物の物理的-機械的性質のため、許容され得る物理的-機械的性質を有する錠剤を開発できなかった。そのため、薬物含有率を10%に低下させた。低い薬物含有率で、製剤は高速プレスでの打錠のための、より許容され得る性質を有した。40 /75%RHで4週後、3つの製剤で高強度(25mg)錠剤の溶解に著しい変化は観察されなかった。

20

【0 3 2 3】

実験の結果に基づくと、薬物含有率が10%より高い場合に錠剤を製剤することは困難であろう。高い薬物含有率では、製剤の物理的-機械的性質は、賦形剤よりもAPIにより規定される。高い薬物含有率では、APIの低い物性が、凝集及び低い流動性をもたらす。流動性の低い製剤は、高速打錠機で、再現性よく錠剤を製造することが困難であろう。低強度錠剤と高強度錠剤の両方で、製剤1は、安定性にあげられた後最小の変動を持つ溶解プロファイルを与えた。

【0 3 2 4】

(6.5 化合物1の互変異性)

NMR試験を実施して化合物1の互変異性体を分析した。2つの互変異性体が、NMRにより70 /30の相対存在量で観察された。図26参照。より多い互変異性体の位置5のおよそ150ppmケミカルシフトに比べて、より少ない互変異性体の位置5のおよそ161ppmの特徴的な¹³Cケミカルシフトが観察された。1Hと3C/5Cの間のHMBC相関が結果を確実にした。NMRデータを図27~30並びに以下の表29及び表30に示す。データは全て、Varian Inova 500 NMR分光計で、25 のDMSO-d₆中で、Varianペンタプローブにより、製造者により供給されたパルスシーケンスを利用して収集した。定量的な¹H及び¹³Cデータは、Cr(III)アセチル-アセトニドの存在下で、10秒の緩和遅延で得た。

30

【0 3 2 5】

表29: 化合物1の互変異性体の¹H及び¹³C NMRシグナル

40

【表 3 6】

位置		¹³ C	¹ H
3	+	152.0	8.07
4	+	NA	14.60
5	+	153.4	NA
6	+	144.3	NA
7	+	118.8	7.97
9	+	137.7	8.01
10	+	133.2	NA
11	+	155.8	NA
12	+	136.4	NA
13	+	135.2	7.92
15	+	134.7	NA
17	+	142.9	NA
18	+	NA	7.70
20	+	164.1	NA
21	+	45.7	4.21
22	+	34.6	4.04
23	+	12.4	1.17
25	+	23.9	2.72

10

【 0 3 2 6】

20

表30: 化合物1の互変異性体の¹H及び¹³C NMRシグナル

【表 3 7】

位置		¹³ C	¹ H
1	+	NA	14.24
3	+	144.5	8.67
5	+	160.9	NA
6	+	148.1	NA
7	+	119.1	7.97
9	+	137.1	7.92
10	+	132.0	NA
11	+	155.4	NA
12	+	137.0	NA
13	+	135.0	7.92
15	+	134.7	NA
17	+	142.8	NA
18	+	NA	7.54
20	+	164.1	NA
21	+	45.7	4.21
22	+	34.8	4.04
23	+	12.4	1.17
25	+	23.9	2.66

30

40

【 0 3 2 7】

(6.6 バイオアベイラビリティ/食事の影響試験)

化合物1の錠剤製剤を、医薬品原体(API)-イン-カプセル(AIC)の代替として、2つの製剤の薬物動態(PK)プロファイルが同等であるという前提で、将来の臨床試験のために開発した。化合物1のPKは、化合物1 AICの種々の投与量及び投与計画で投与された対象において詳細に特徴づけられている。このバイオアベイラビリティ/食事の影響サブスタディは、現在のAICと新規に製剤された錠剤の対象内PK比較を与え、且つ化合物1バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価して、化合物1投薬の前後の絶食制限を解除できるか否かを決定するように設計されている。バイオアベイラビリティ試験は、なんらかの固形腫瘍を有する最大12名の評価可能な成人対象を含むだろう。

50

【0328】

先の臨床試験において、化合物1は、評価された投与量範囲にわたり忍容性が良好であり、mTOR及び関連する細胞経路を標的とする他の薬剤に関する既報の知見と一致する安全性プロファイルを示すと考えられた。プロトコルあたり、25mgQDと10mgBIDの両方が、最大耐用量(MTD)スケジュールであると特定され、後者がさらなる評価のために選択された。

【0329】

化合物1の良好な忍容性に基づくと、ルーチン的な監視手順の強度は、このサブスタディにおいて低減され、安全性を損なわずに対象に対する研究上の負担が限定される。

【0330】

このサブスタディは、なんらかの進行固形腫瘍を有する18歳以上の成人に限定されており、その主な目的は、(1)錠剤及びAPI-イン-カプセル製剤の単一経口投与量として投与された化合物1の薬物動態を特性化及び評価すること、並びに(2)化合物1の単一経口投与量として高脂肪の食事と共に投与された化合物1の薬物動態に対する食事の影響を特性化することである。

【0331】

一次エンドポイントは、化合物1 AIC及び錠剤の投与後の絶食条件下での、並びに製剤された錠剤の投与後の摂食及び絶食条件下での同じ対象における化合物1の血漿及び尿のPKを、下記の変数に関して特性化するだろう： C_{max} 、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、及び Vz/F 。PKパラメーターは、ノンコンパートメント解析を利用して推定されるだろう。

【0332】

該試験は、12名の対象に対して、非盲検、無作為、単回投与、3-治療、3-ピリオド、及び3-シーケンスデザインを有する。対象は、該試験のメインフェーズを開始する前のおよそ10～19日の期間にわたりこのPKサブスタディを完了するだろう(図33)。3つの治療は、以下の通り、少なくとも6時間の一晚の絶食後に、同じ対象に3つの別な期間で投与されるだろう：

【0333】

治療1: 絶食条件下で投与される1つの10mg参照化合物1 AIC。

【0334】

治療2: 絶食条件下で投与される1つの10mg被験化合物1錠剤。

【0335】

治療3: 摂食条件下で投与される1つの10mg被験化合物1錠剤。

【0336】

第1ピリオドの第1日に、対象は、下記の3つの治療シーケンスのいずれかに無作為に割り付けられるだろう：

【0337】

シーケンス1(n=4): 治療1 治療2 治療3。

【0338】

シーケンス2(n=4): 治療2 治療3 治療1。

【0339】

シーケンス3(n=4): 治療3 治療1 治療2。

【0340】

治療1及び2の第1日に、対象は、およそ240mLの無炭酸の室温の水と共に、単回投与量の化合物1 AIC又は錠剤をそれぞれ投与されるだろう。PK採血サンプリングは、投薬前、並びに投薬後0.5時間±5分、1時間±5分、1.5時間±10分、3時間±10分、5時間±15分、8時間±15分、24時間±30分、及び48時間±60分であろう。

【0341】

治療3の第1日、標準化された朝食の指示された摂取の30分±5分後に、対象は、単回投与量の化合物1錠剤を投与されるだろう。PK採血サンプリングの時点は、投薬前、並びに

10

20

30

40

50

投薬後0.5時間±5分、1時間±5分、1.5時間±10分、3時間±10分、5時間±15分、8時間±15分、24時間±30分、及び48時間±60分であろう。

【0342】

初期の対象からの結果が、48時間採血が不要であると示せば、48時間採血は除かれることがある。

【0343】

治験場所で提供される標準的な高脂肪の食事は、治療3のおよそ30分前に消費されるだろう。食事消費の開始時間及び終了時間並びに消費された食事のおよそのパーセントが記録されるだろう。この食事は、高脂質(食事の全カロリー含量のおよそ50%)、高カロリー(およそ800~1000カロリー)栄養素を含み、およそ150、250、及び500~600カロリーがそれぞれタンパク質、炭水化物、及び脂肪から誘導されている。典型的な高脂質の食事は、バターで揚げた卵2つ、ベーコン2切れ、バターの付いたトースト2枚、4オンスのハッシュブラウンポテト、及び8オンスの全乳からなる。食事が、類似の量のカロリーをタンパク質、炭水化物、及び脂肪から与え、同等な食事の体積及び粘度を有する限り、置き換えてよい。

10

【0344】

錠剤は、およそ240mLの無炭酸の室温の水と共に投与されるだろう。投薬後、対象は、投薬後少なくとも3時間まで絶食し続けるだろう。

【0345】

第1ピリオド、第1日と第2ピリオド、第1日の間及び第2ピリオド、第1日と第3ピリオド、第1日の間の投与間休薬間隔は、対象の必要性/スケジュールに応じて、48~168時間(2~7日)の範囲で変わり得る。

20

【0346】

評価可能な対象は、治療1と2又は治療2と3の少なくともいずれかを完了するものである;治験依頼者により承認される特別な状況以外では、全3つの治療評価が、それぞれの対象により完了されるだろう。評価可能でない対象は、治験依頼者の判断で交代されるだろう。

【0347】

最後のPK試料が第3ピリオドの第3日に回収された後、対象は、再スクリーニングの必要なく、化合物1 AICカプセルの毎日の28日サイクルの連続的な投薬の治療及び評価試験フェーズを開始する。

30

【0348】

組入れ基準は以下の通りである:(1)試験関連の評価/手順が実施される前に、インフォームドコンセント書類を理解し、自発的に署名すること;(2)標準的な抗癌療法下で進行した(又は耐えられなかった)者、又は他の従来の療法が全く存在しない者を含む、進行した切除不能固形腫瘍、CLL、NHL、又はMMが組織学的又は細胞学的に確認されている、18歳以上の男女;ユーイング肉腫を有する対象は12歳以上でよい(3)腫瘍生検材料をスクリーニングすることを同意する;(4)ECOG PSが0又は1;(5)以下の臨床検査値:(i)好中球絶対数(ANC) $1.5 \times 10^9/L$;(ii)ヘモグロビン(Hgb) $9g/dL$;(iii)血小板(plt) $100 \times 10^9/L$;(iv)正常範囲内、又は栄養補助食品により補正可能なカリウム;(v)AST/SGOT及びALT/SGPT $2.5 \times$ 基準値上限(ULN)又は肝腫瘍が存在する場合 $5.0 \times ULN$;(vi)血清総ビリルビン $1.5 \times ULN$ 又は肝腫瘍が存在する場合 $2 \times ULN$;(vii)血清クレアチニン $1.5 \times ULN$ 、又は24-時間クリアランス $50mL/分$;及び(viii)出産可能な女性において、試験治療開始前72時間以内の血清又は尿の妊娠試験陰性;並びに(6)治験来院スケジュール及び他のプロトコルの要件を厳守できること。

40

【0349】

除外基準は以下の通りである:(1)症候性の中枢神経系転移;(2)既知の急性又は慢性の膵炎;(3)NCI CTCAEグレード2以上の末梢神経障害;(4)医療管理にもかかわらず、NCI CTCAEグレード2以上の持続性下痢又は吸収不良。嚥下能力障害;(5)以下のいずれかを含む、心臓機能障害又は臨床的に重要な心臓疾患:(i)MUGAスキャン又はECHOにより決定されるLVEF

50

<45%; (ii) 完全左脚ブロック、又は2枝ブロック; (iii) 先天性QT延長症候群; (iv) 持続性又は臨床的に重要な心室性不整脈若しくは心房細動の病歴; (v) 心電図をスクリーニングしてQTcF > 460msec (三連の記録の平均); (vi) 化合物1を開始する3か月前以内の不安定狭心症又は心筋梗塞; (vii) 鬱血性心不全などの治療を要する他の臨床的に重要な心臓疾患又は降圧不十分な高血圧 (血圧 160/95mmHg); (6) 積極的治療中の糖尿病又は下記のいずれかを有する対象: (i) 空腹時血糖 (FBG) 126mg/dL (7.0mmol/L)、又は(ii) HbA1c 6.5%; (7) 許容されない安全上のリスクを起こすか、プロトコールのコンプライアンスを損ないかねない、他の併発した重症及び/又はコントロール不良の随伴する医学的病状 (例えば、活動性又はコントロール不良な感染); (8) 試験薬を開始する前の、5半減期又は4週 (どちらか短い方) 以内の以前の全身性の癌に向けた治療若しくは研究用モダリティ機器、又はそのような療法の副作用から回復していない者; (9) 試験薬を開始する前の2週間以内の大手術又はそのような療法の副作用から回復していない者。対象は、試験薬の安全性評価を混乱させ得る最近の放射線療法のいかなる効果からも回復していなければならない。試験薬を開始する前3か月以内の自家幹細胞移植; (10) 妊娠又は授乳; (11) 2形態の受胎調節を利用していない生殖能力のある成人: (i) 出産可能な女性は、インフォームドコンセントを与える時から化合物1の最終投与の28日後まで、適切な2形態の避妊法を同時に (1つは非ホルモン性でなくてはならない) 使用することに同意しなければならない。出産可能な女性は、子宮摘出術も両側卵巣摘出術も受けていない、又は連続した24か月を超えて自然に閉経後 (すわなち、全く月経がない) ではない性的に成熟した女性と定義 (ii) 出産可能な女性のパートナーを有する男性は、インフォームドコンセントの時から試験全体にわたり、生殖に係る性行為を行う場合、男性及び/又はそのパートナーが少なくとも2種の有効な避妊法 (1つのバリア法を含む) を使用し、化合物1の最後の投与後28日間妊娠を避けることに同意しなければならない; (12) 既知のヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染; (13) 既知の慢性B型又はC型肝炎ウイルス (HBV/HCV) 感染 (これが対象のHCCとの併存疾患でない場合); (14) 胃の/空腸栄養チューブが存在しない場合のカプセル嚥下不能を含む、対象が試験に参加するのを妨げる著しい病状、臨床検査値異常、又は精神病; (15) 対象が試験に参加する予定の場合対象を許容できない危険に曝す、臨床検査値異常の存在を含むあらゆる病態; (16) 試験データを解釈する能力を混乱させるあらゆる病態; 並びに (17) 非メラノーマ性皮膚癌又は子宮頸部上皮内癌を除く、対象が療法を受けている併発した活動性の第二の悪性腫瘍。

10

20

30

【0350】

血液学的悪性腫瘍又はGBMを有する対象は、18歳未満の対象と同様に参加から明確に除外される。

【0351】

対象は、化合物1の最終投与の28±2日後に、電話又は診療所で評価されて、未解決AEの状態及び新しい事象が起こったかどうか決定されるだろう。

【0352】

治療1、2、及び3の投与後の化合物1の血漿濃度及びPKパラメーターは、記述統計学を利用して集計されるだろう。血漿PKパラメーターは、ノンコンパートメント法及び実際の血液サンプリング時間を利用して計算されるだろう。記述PK概要統計学 (例えば、N、平均、SD、CV%、幾何学的平均、幾何学的CV%、中央値、Min、及びMax) は、必要に応じて呈示されるだろう。個々及び平均の濃度対時間プロファイルが生成されるだろう。分散分析 (ANOVA) は、化合物1の自然対数変換されたAUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、及びC_{max}に実施されるだろう。ANOVAモデルは、治療 (1、2、又は3)、シーケンス、及びピリオドを固定効果として、並びにシーケンス内でネストされた対象をランダム効果として含むだろう。幾何学的平均比 (治療2/1及び3/2) 及びその90%信頼区間が与えられるだろう。T_{max}には、ノンパラメトリック分析が使用され、中央値の違いが与えられるだろう。

40

【0353】

本明細書中に開示される実施態様は、開示される実施態様のいくつかの態様の事例と意図される実施例に開示された特定の実施態様により、範囲を限定されるものでなく、機能的に等価であるいかなる実施態様も本開示に包含される。実際、本明細書中に開示される

50

実施態様の様々な変更が、本明細書中に示され且つ記載されたものに加え、当業者には明らかとなるであろうが、それらは添付の請求項の範囲内にあるものとする。

【 0 3 5 4 】

多数の参考文献が引用されており、これらの開示は、その全体が参照により本明細書中に組み込まれている。

【 図 1 】

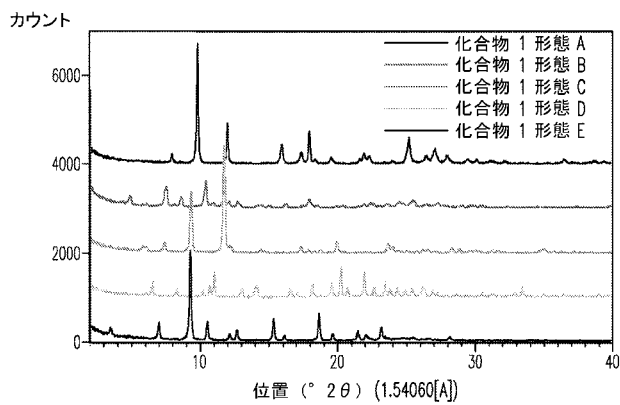


図 1

【 図 2 】

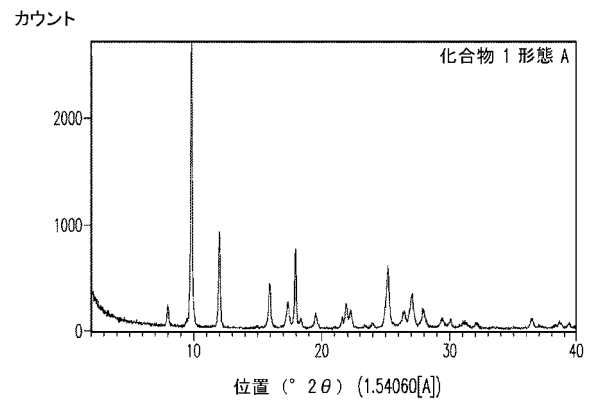


図 2

【 図 3 】

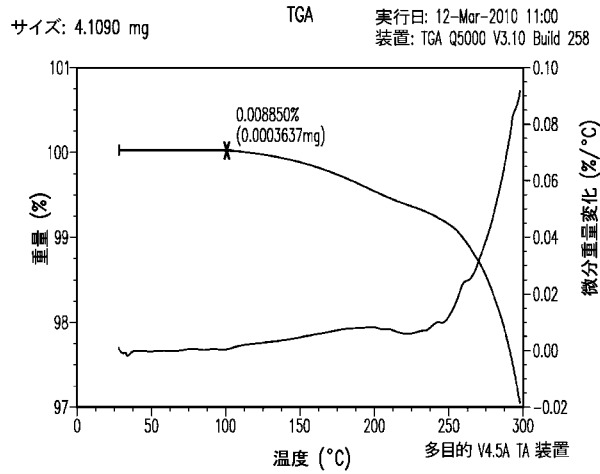


図 3

【 図 4 】

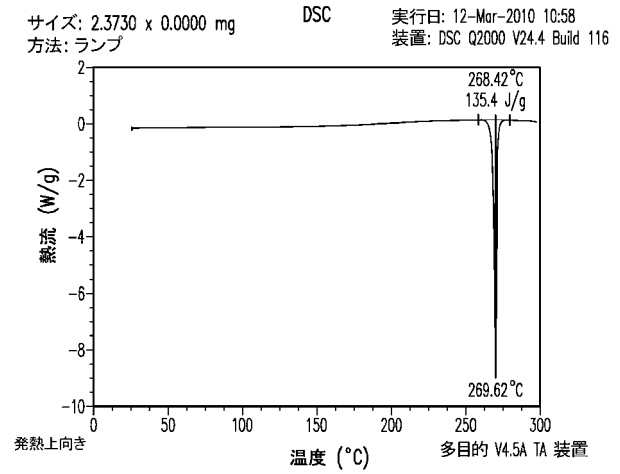


図 4

【 図 5 】

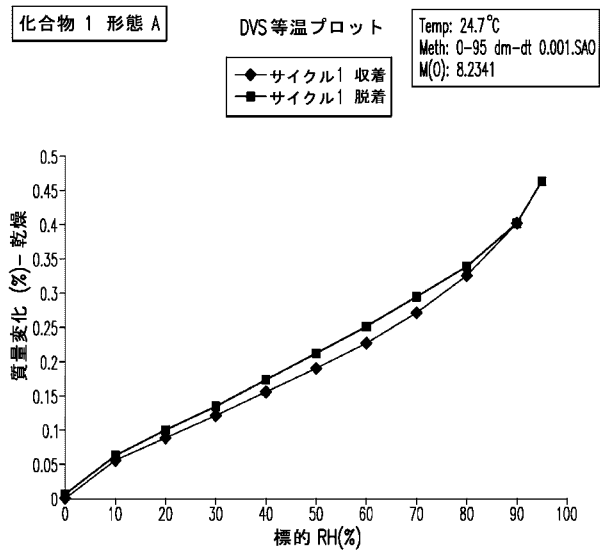


図 5

【 図 6 】

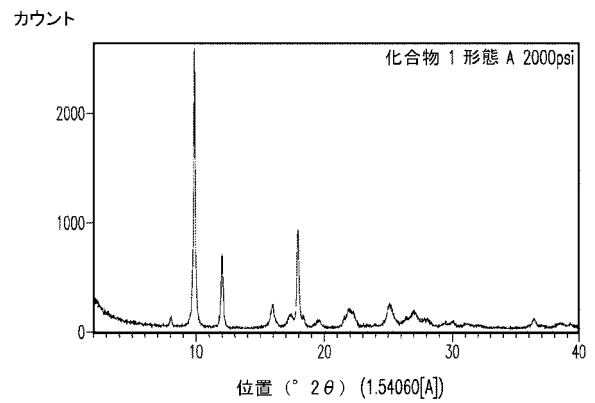


図 6

【 図 7 】

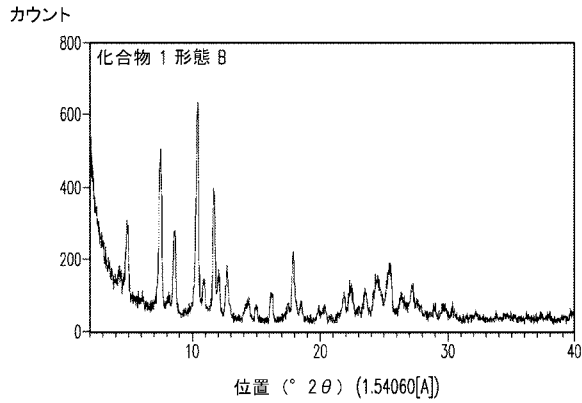


図 7

【 図 8 】

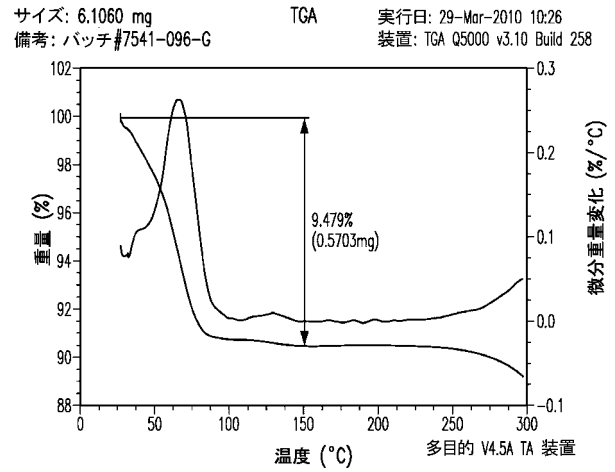


図 8

【 図 9 】

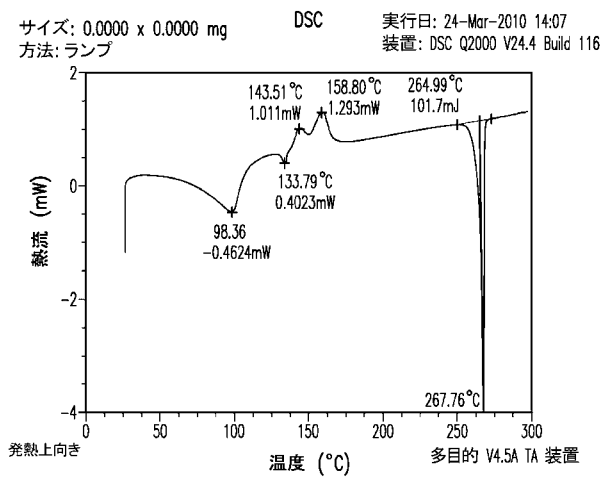


図 9

【 図 10 】

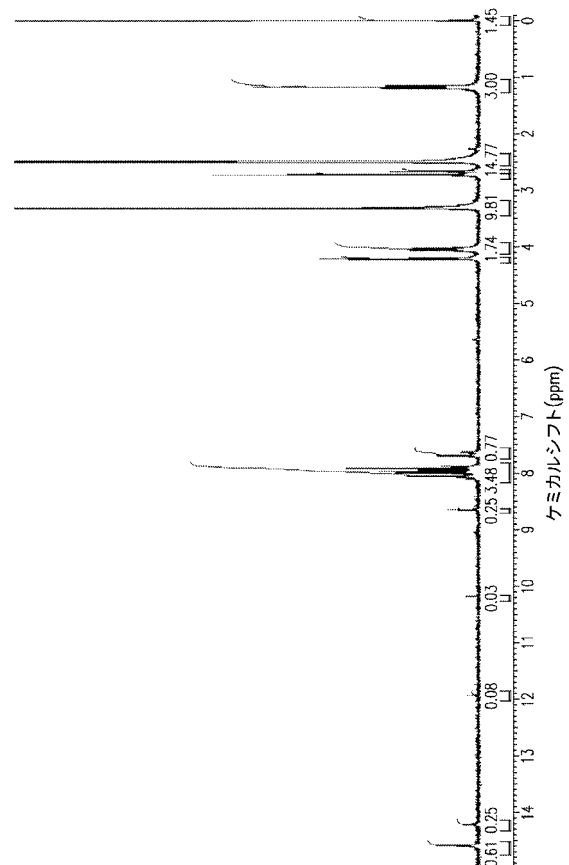


図 10

【 図 1 1 】

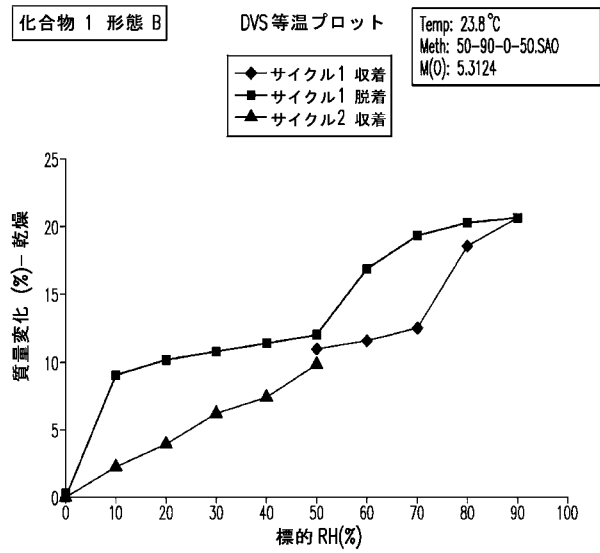


図 11

【 図 1 2 】

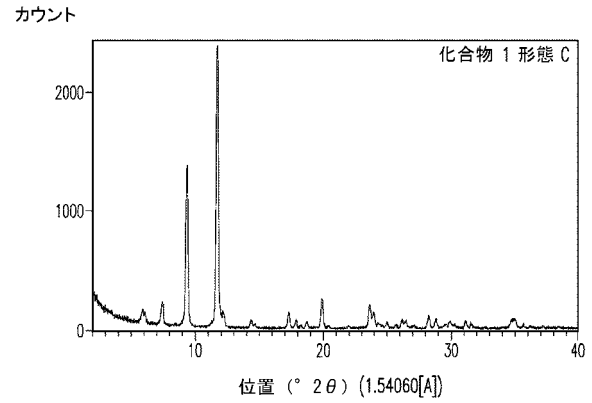


図 12

【 図 1 3 】

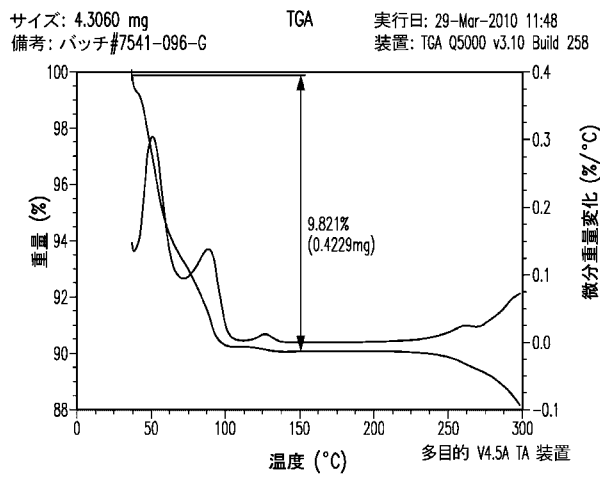


図 13

【 図 1 4 】

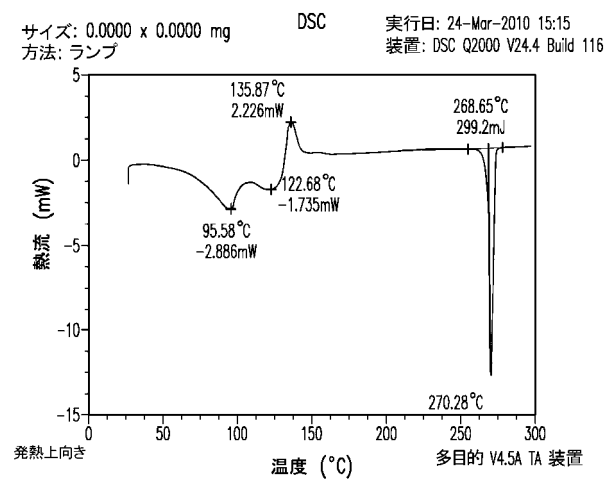


図 14

【図 15】

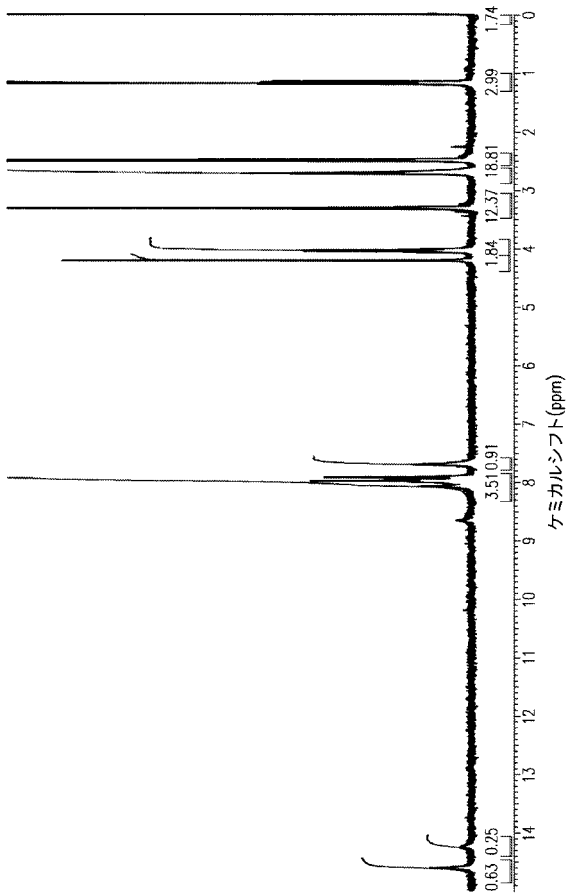


図 15

【図 16】

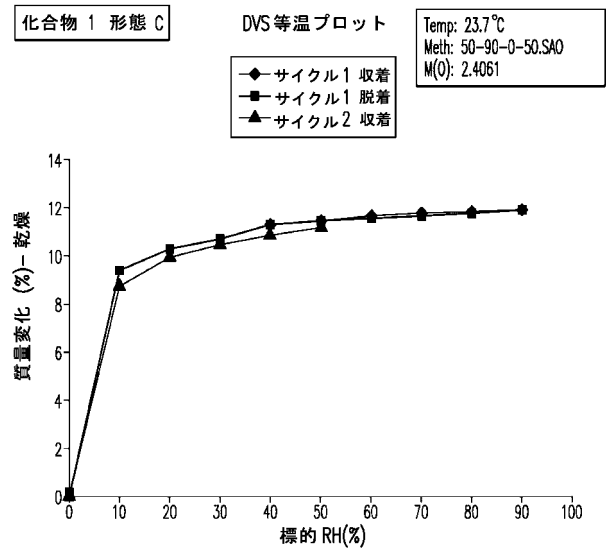


図 16

【図 17】

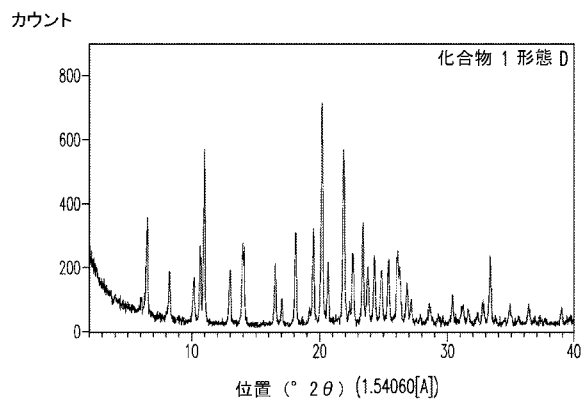


図 17

【図 18】

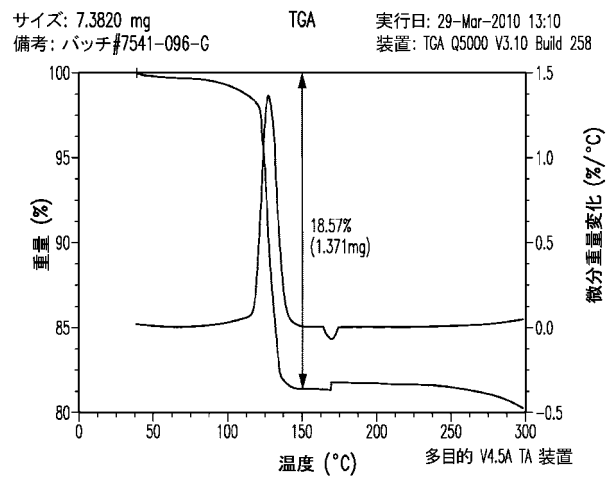


図 18

【 図 1 9 】

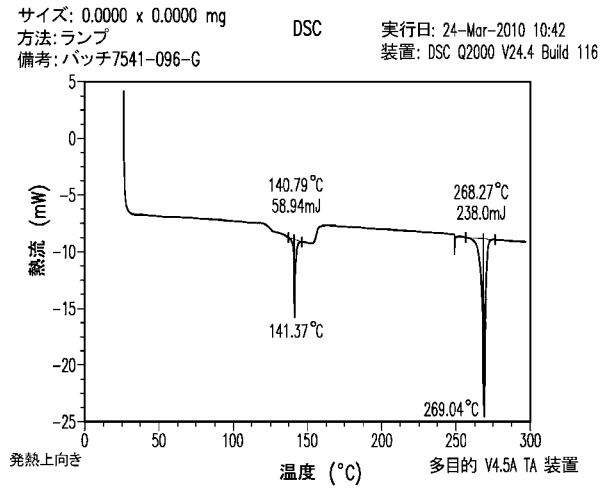


図 19

【 図 2 0 】

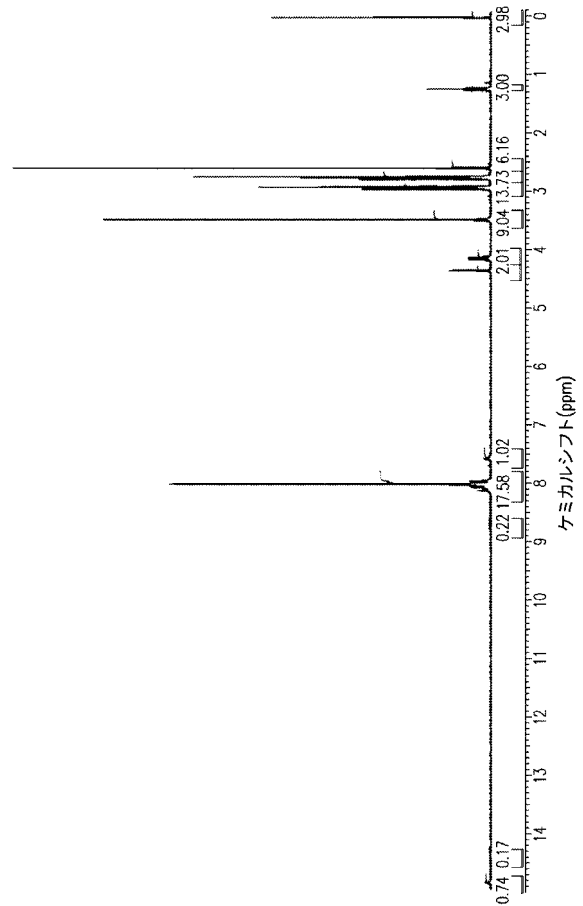


図 20

【 図 2 1 】

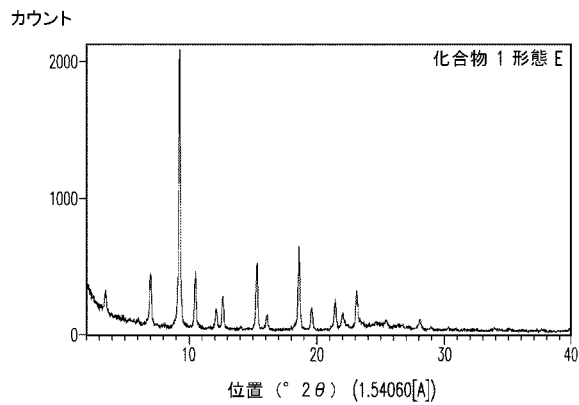


図 21

【 図 2 2 】

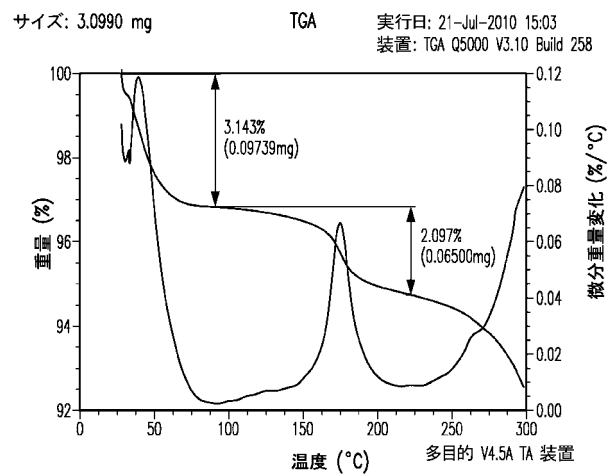


図 22

【 図 2 3 】

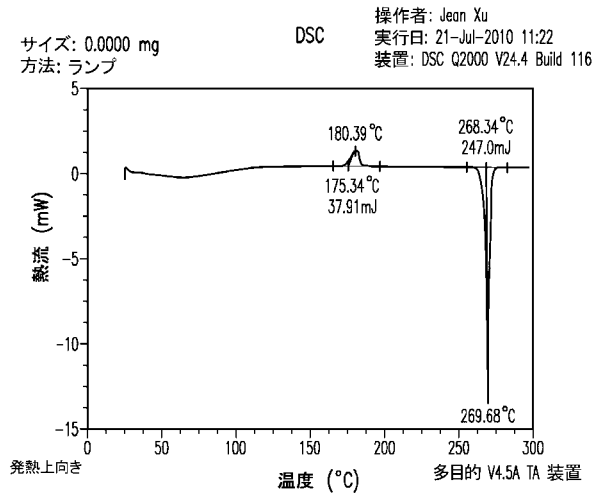
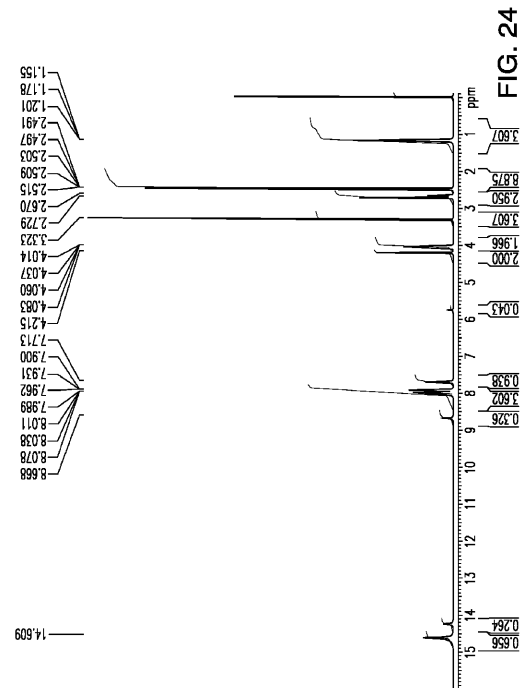


図 23

【 図 2 4 】



【 図 2 5 】

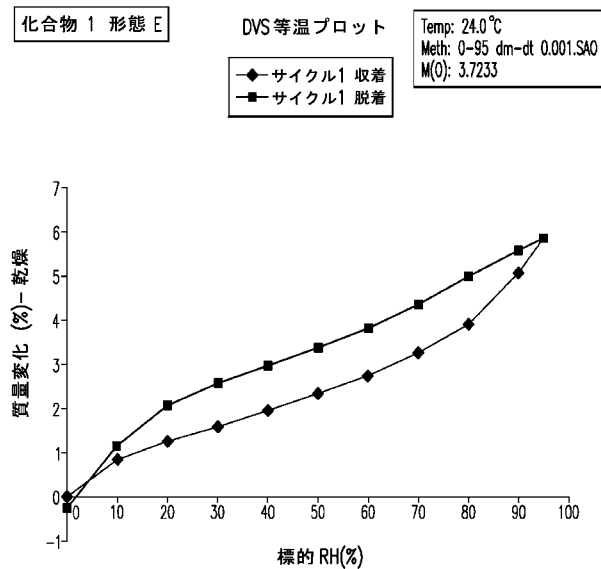


図 25

【 図 2 6 】

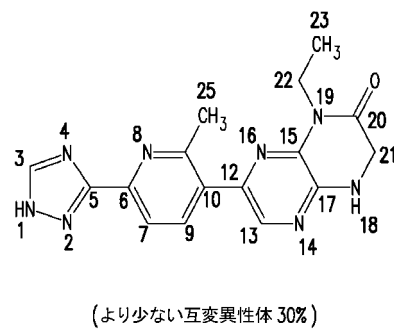
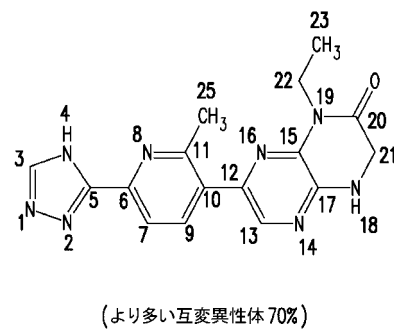


图 26

【 図 27 - 1 】

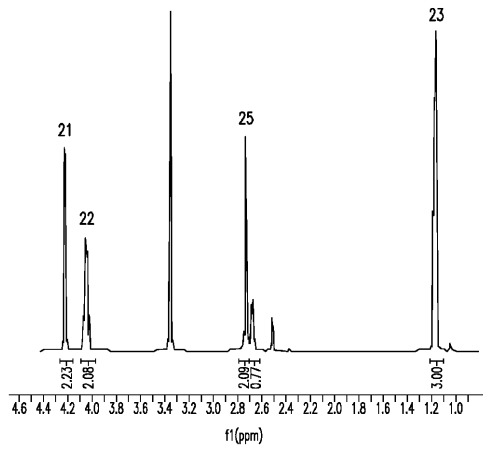


FIG. 27

【 図 27 - 2 】

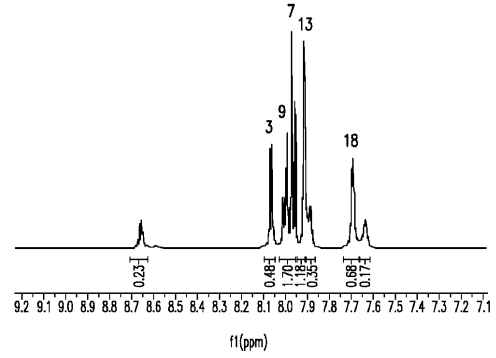


FIG. 27 (Continued)

【 図 27 - 3 】

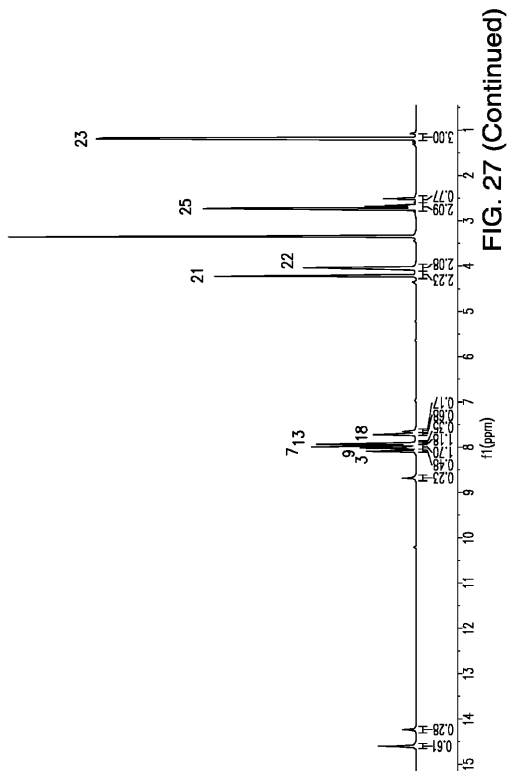


FIG. 27 (Continued)

【 図 28 - 1 】

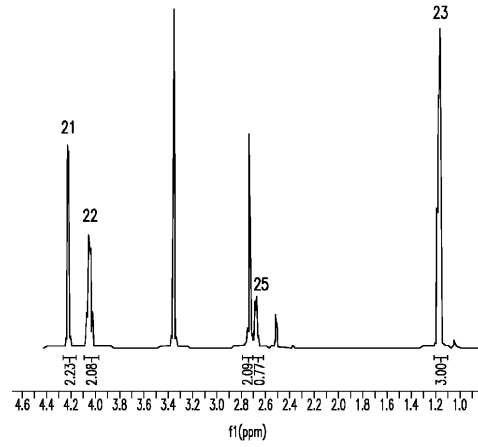


FIG. 28

【 図 28 - 2 】

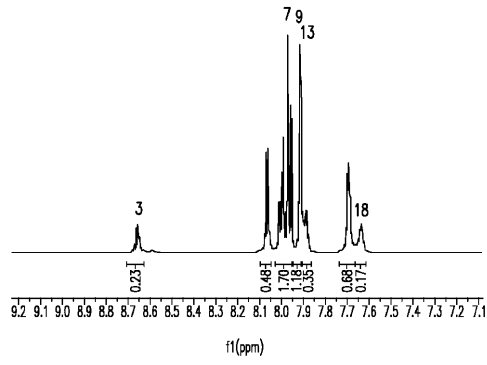


FIG. 28 (Continued)

【 図 28 - 3 】

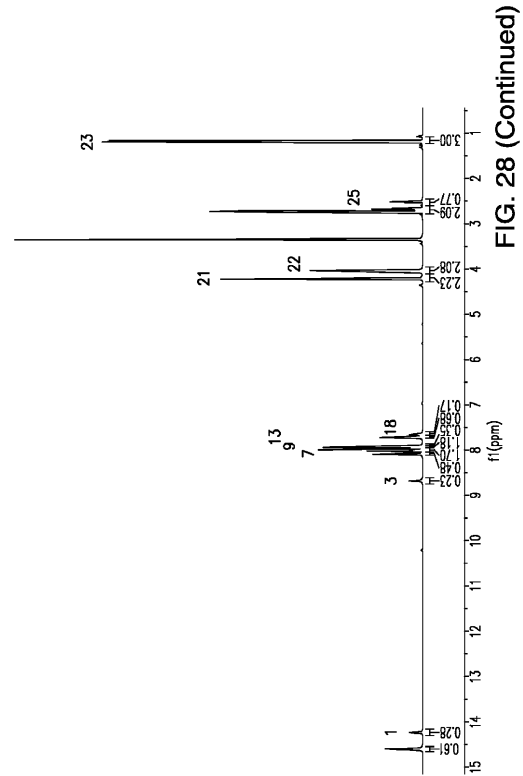


FIG. 28 (Continued)

【 図 29 - 1 】

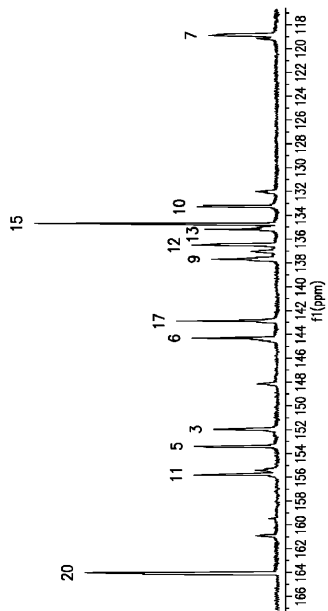


FIG. 29

【 図 29 - 2 】

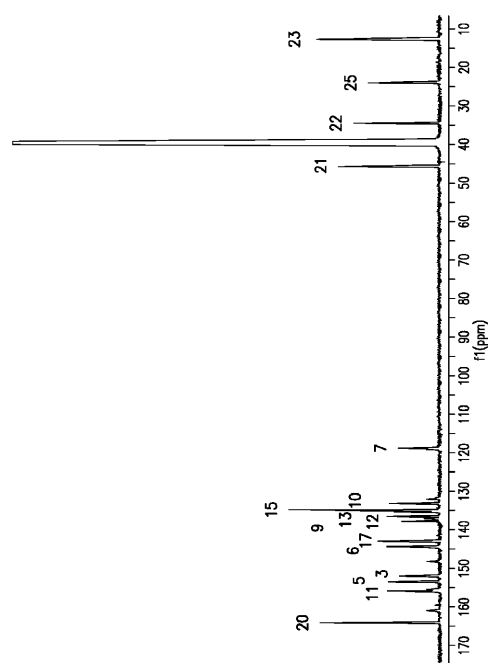
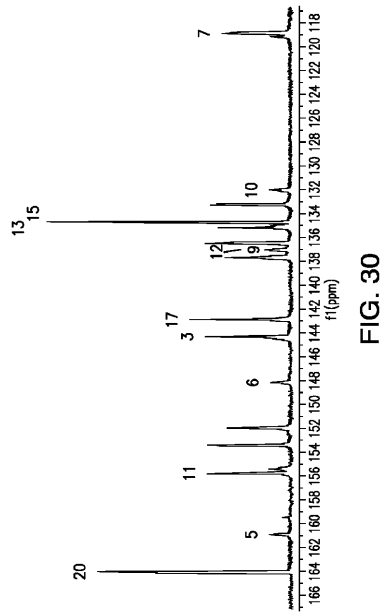
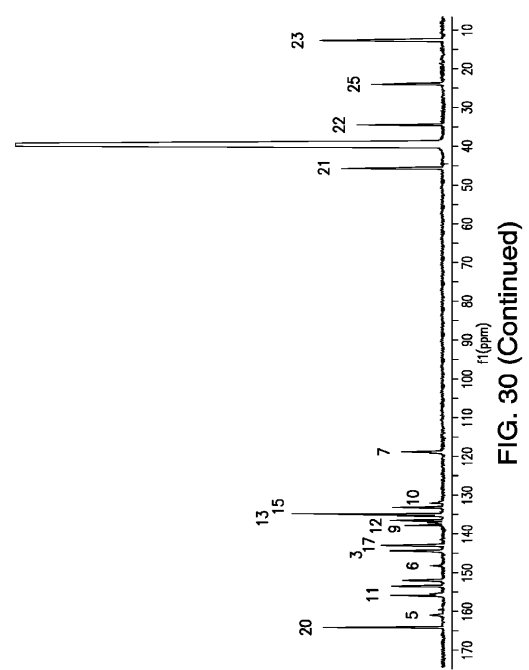


FIG. 29 (Continued)

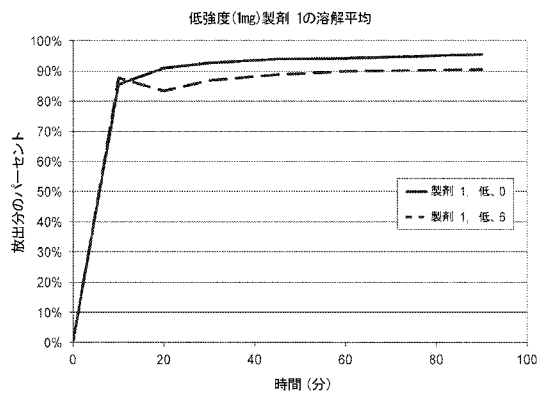
【図 30 - 1】



【図 30 - 2】



【図 31 - 1】



【図 31 - 2】

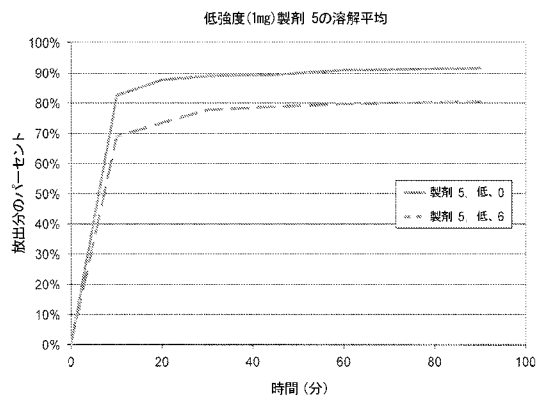
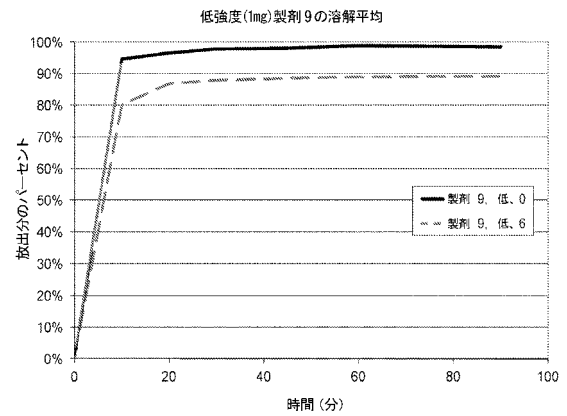
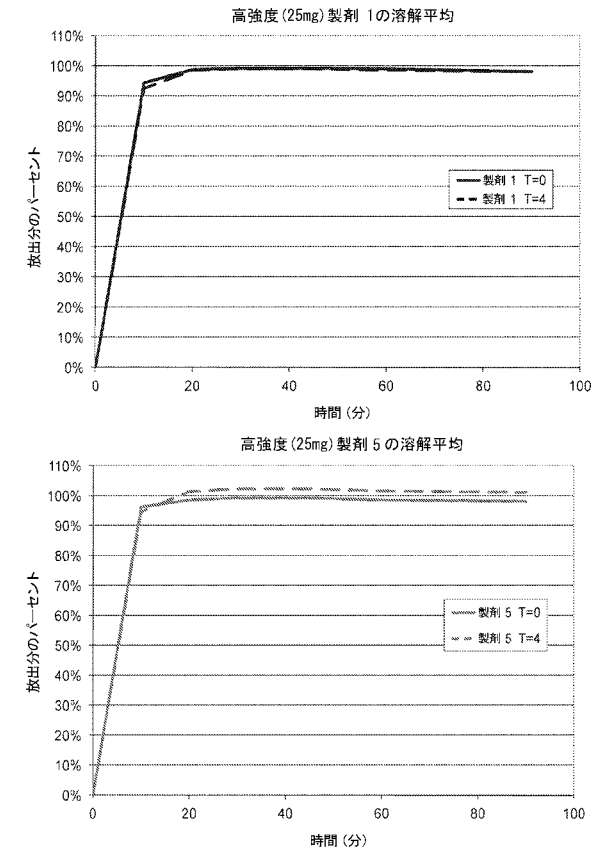


図 31 (続き)

【 図 3 2 - 1 】



【 図 3 2 - 2 】

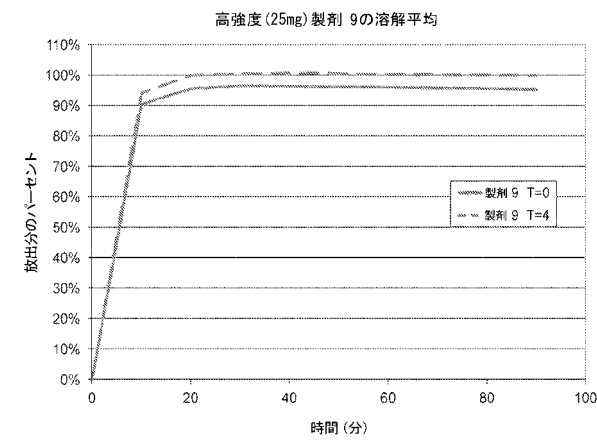


図 32 (続き)

図 32

【 図 3 3 】

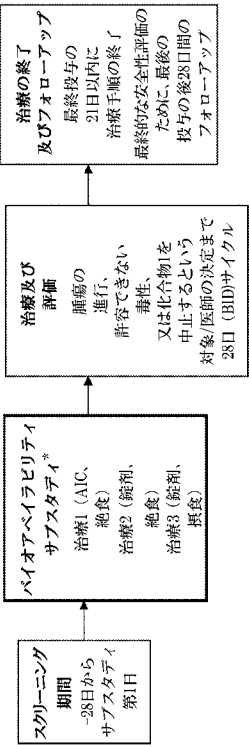


図 33

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/034301

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/4985 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/053518 A1 (SIGNAL PHARM LLC [US]; HARRIS ROY L [US]; SAPIENZA JOHN [US]; SHEVLIN) 5 May 2011 (2011-05-05)	1-5,10
Y	page 97 - page 100; examples 12 Parts A, B C	6-9,11
X	----- WO 2010/062571 A1 (SIGNAL PHARM LLC [US]; ELSNER JAN [US]; HARRIS ROY L [US]; LEE BRANDEN) 3 June 2010 (2010-06-03)	1,12
A	page 112; claims 1, 27, 28, 49-60; example 12 Pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, pharmaceutical compositions; page 9, paragraphs 0037, 0043-0047, 00156-00158 - page 80 ----- -/--	2-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		Date of mailing of the international search report
15 September 2014		22/09/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Sotoca Usina, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/034301

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tatchell, A.R.: "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry Fifth Edition", 1989, Longman, XP002727202, ISBN: 0-582-46236-3, page 131-133, 135-143, Acidic/Basic characteristics for purification; page 132, paragraph 2nd - paragraph 4th Different solubilities for crystallisation Common solvents for recrystallisation; page 136, paragraph 2nd - page 137; table 2.8 page 140, paragraph Use of Decolourising Carbon	6-9
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 Chapter 3.1 Paragraph bridging pages 165-166	11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US2014/034301

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ US2014/ 034301

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-9

Methods for preparing Compound 1

2. claims: 10, 11

Solid forms of Compound 1

3. claim: 12

Pharmaceutical compositions of Compound 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/034301

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011053518 A1	05-05-2011	AR 078788 A1	30-11-2011
		AU 2010313585 A1	17-05-2012
		CA 2778615 A1	05-05-2011
		CN 102686225 A	19-09-2012
		CO 6541598 A2	16-10-2012
		CR 20120211 A	30-07-2012
		EP 2493472 A1	05-09-2012
		JP 2013508456 A	07-03-2013
		KR 20120091240 A	17-08-2012
		NZ 599549 A	29-11-2013
		RU 2012121806 A	10-12-2013
		US 2011137028 A1	09-06-2011
		US 2013245254 A1	19-09-2013
		US 2014155593 A1	05-06-2014
		WO 2011053518 A1	05-05-2011

WO 2010062571 A1	03-06-2010	AR 073995 A1	15-12-2010
		AU 2009320137 A1	03-06-2010
		CA 2740975 A1	03-06-2010
		CN 102245611 A	16-11-2011
		CO 6501147 A2	15-08-2012
		CR 20110223 A	12-08-2011
		EC SP11011084 A	29-07-2011
		EP 2358718 A1	24-08-2011
		EP 2740732 A1	11-06-2014
		EP 2740733 A1	11-06-2014
		JP 2012506875 A	22-03-2012
		KR 20110079761 A	07-07-2011
		NZ 592278 A	25-01-2013
		NZ 603831 A	30-05-2014
		PE 04572013 A1	17-04-2013
		PE 05752011 A1	11-08-2011
		RU 2011121353 A	10-12-2012
		TW 201026702 A	16-07-2010
		US 2010216781 A1	26-08-2010
		US 2012059164 A1	08-03-2012
		US 2012071658 A1	22-03-2012
		US 2013289271 A1	31-10-2013
		WO 2010062571 A1	03-06-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,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

- (72)発明者 ダーシャン ケー . パルクフ
アメリカ合衆国 0 8 8 0 7 ニュージャージー州 ブリッジウォーター ブイルーム ドライブ
1 6 0 5
- (72)発明者 ドラ ビスキー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 2 2 フレミントン ワイコフ レーン 9
- (72)発明者 マシュー マイケル クレイレイ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 6 9 ワトチャング クリスタル リッジ ドライブ . 1 4 3 0 7
- (72)発明者 ナサン ボエルセン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 0 1 サミット アプト . ジー 1 ニュー イ
ングランド アベ . 1 0 5
- (72)発明者 トーマス リー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 2 1 ベッドミンスター フォー オークス ロー
ド 1 1
- (72)発明者 イイング リ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 4 1 ミルバーン ラーウェイ ロード 2 0
- (72)発明者 ジーン ク
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 5 9 ワレン チェリー ツリー レーン 2
- (72)発明者 シアオズハング リアング
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 2 0 エジソン エリソン アベ . 2 2
- (72)発明者 ウイリアム ウェイ フワ レオング
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 9 0 ウエストフィールド エッジウッド アベニ
ュー 3 4 2
- (72)発明者 ベンジャミン コーエン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 1 6 クランフォード ヒルクレスト アベニュー
3 2

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC08 EE04 FF05 GG02 GG03 GG04 HH04
4C076 AA36 AA44 AA53 BB01 DD29 DD37S DD38H DD41 DD41C DD41H
DD51 DD67 DD67H EE10H EE16 EE31 EE32 EE38 EE38H
4C086 AA01 AA02 CB09 MA01 MA03 MA04 MA05 MA34 MA35 MA37
MA52 NA03 NA12 NA13 ZB26 ZC20

(54)【発明の名称】 1 - エチル - 7 - (2 - メチル - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン
- 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンに関する

医薬製剤、プロセス、固形形態、及び使用方法