

(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2021-521237

(P2021-521237A)

(43) 公表日 令和3年8月26日 (2021.8.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 413/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 413/14	C S P 4 C 0 6 3
<b>A 6 1 K 31/454 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/454	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 O 5
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

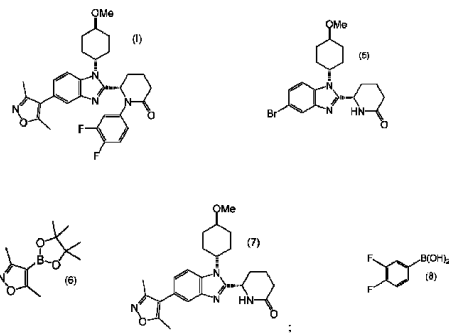
(21) 出願番号	特願2020-556935 (P2020-556935)	(71) 出願人	508300987 セルセントリック・リミテッド イギリス国 ケンブリッジ ケンブリッジ シャー シービー 1 0 1 エックスエル、 リトル チェスターフォード、チェスター フォード リサーチ パーク
(86) (22) 出願日	平成31年4月18日 (2019.4.18)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(85) 翻訳文提出日	令和2年11月17日 (2020.11.17)	(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
(86) 国際出願番号	PCT/GB2019/051110	(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(87) 国際公開番号	W02019/202332	(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(87) 国際公開日	令和1年10月24日 (2019.10.24)		
(31) 優先権主張番号	1806320.6		
(32) 優先日	平成30年4月18日 (2018.4.18)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P 3 O O 及び／又は C B P の調節因子を調製するための方法

## (57) 【要約】

以下の式 ( I ) の化合物を製造するための方法であって：  
 ( a ) 以下の式 ( 5 ) の化合物を以下の式 ( 6 ) の化合物で処理し、以下の式 ( 7 ) の中間体化合物を生成すること；  
 ( b ) 上記の式 ( 7 ) の化合物を以下の式 ( 8 ) の化合物で処理すること；及び  
 ( c ) 上記の式 ( I ) の化合物を回収することを含む、方法。式 ( I ) の化合物は、p 3 0 0 / C B P 活性の有望な調節因子であり、前立腺がん、血液がん、膀胱がん及び肺がんを含むがんの治療において潜在的な有用性を有する。

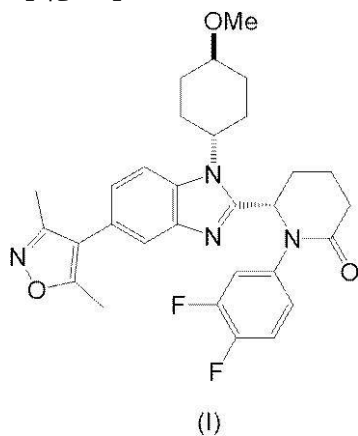


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の式 ( I ) :

## 【化 1】

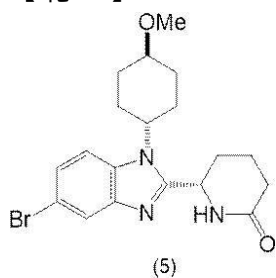


10

の化合物を製造するための方法であって：

( a ) 以下の式 ( 5 ) :

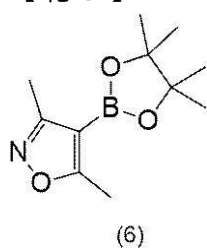
## 【化 2】



20

の化合物を以下の式 ( 6 ) :

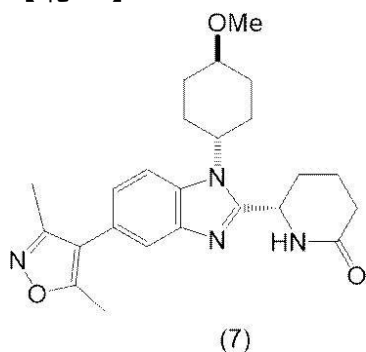
## 【化 3】



30

の化合物で処理し、以下の式 ( 7 ) :

## 【化 4】



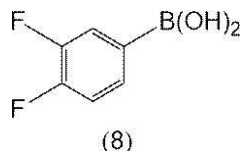
40

の中間体化合物を生成すること；

50

(b) 上記の式(7)の化合物を以下の式(8)：

【化5】



の化合物で処理すること；及び

(c) 上記の式(I)の化合物を回収すること

を含む、方法。

10

【請求項2】

工程(a)が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム及び炭酸カリウムの存在下、1,4-ジオキサン及び水中で行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

工程(b)が、ピリジン及びCu(OAc)<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oの存在下、ジクロロメタン中で行われる、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

工程(b)の前に、式(7)の中間体化合物を精製及び再結晶化することを更に含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

式(7)の化合物が、シリカプラグに通すことによって精製される、請求項4に記載の方法。

20

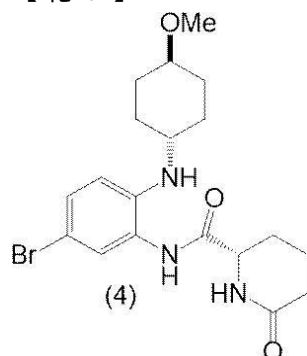
【請求項6】

式(7)の化合物が酢酸エチルから再結晶化される、請求項4又は5に記載の方法。

【請求項7】

以下の式(4)：

【化6】



30

の化合物を酢酸で処理することにより式(5)の化合物を製造することを更に含む、上記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

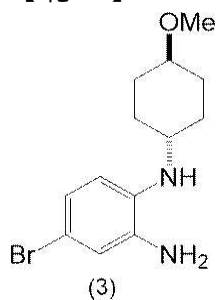
式(4)の化合物と酢酸との反応が、40～50の温度で行われる、請求項7に記載の方法。

40

【請求項9】

式(4)の化合物が、N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下、ジクロロメタン中で、以下の式(3)

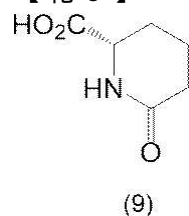
## 【化 7】



10

の化合物を、以下の式 ( 9 ) :

## 【化 8】



の化合物及び 1 - プロピルホスホン酸環状無水物 ( T<sub>3</sub> P (登録商標) ) で処理することにより生成される、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

20

## 【請求項 10】

式 ( I ) の化合物を酢酸エチル : n - ヘプタンから再結晶化し、再結晶化した生成物を回収することを更に含む、上記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

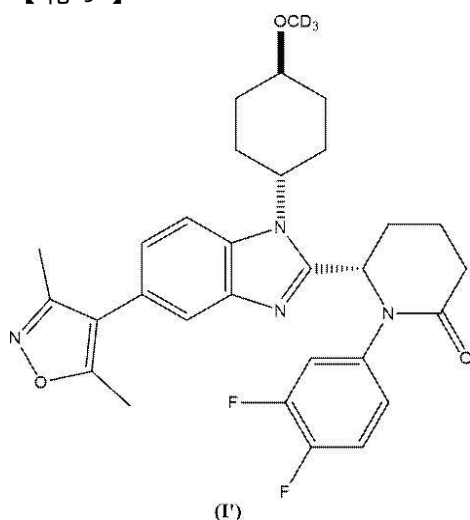
## 【請求項 11】

1 以上の医薬的に許容される担体又は希釈剤により、得られた式 ( I ) の化合物を製剤化し、医薬組成物を製造することを更に含む、上記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 12】

以下の式 ( I' ) :

## 【化 9】



30

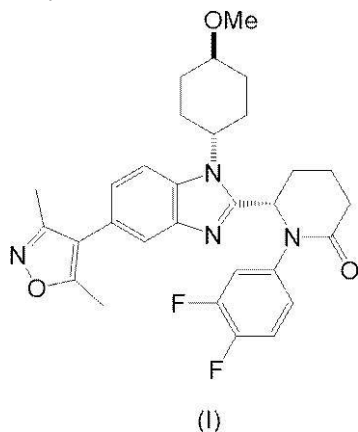
40

の化合物。

## 【請求項 13】

結晶形の以下の式 ( I ) :

## 【化 1 0】



10

の化合物であって、結晶形が図 1 の X R P D 回折図に示されるデータ及び / 又は図 2 の単結晶 X 線構造を特徴とする、化合物。

## 【請求項 1 4】

請求項 1 2 又は 1 3 に記載の化合物及び 1 以上の医薬的に許容される担体又は希釈剤を含む、医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

20

## 【0 0 0 1】

## 発明の分野

本発明は、p 3 0 0 及び / 又は C B P 活性の調節因子としての有用性を有し、従って原薬として潜在的に有用であるベンズイミダゾール化合物の調製に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

## 発明の背景

臨床試験の段階に持ち込まれ、従って最終的に認可された医薬品で販売される可能性のある医薬化合物は、最大の費用効果で、実行可能な商業規模で、高品質で入手可能である必要がある。従って、有望な候補薬が見出される場合、その合成を再考する必要がある。医薬品化学実験室規模で好適な合成経路は、信頼性が高く費用効果の高い様式での商業的規模拡大に合わない場合がある。

30

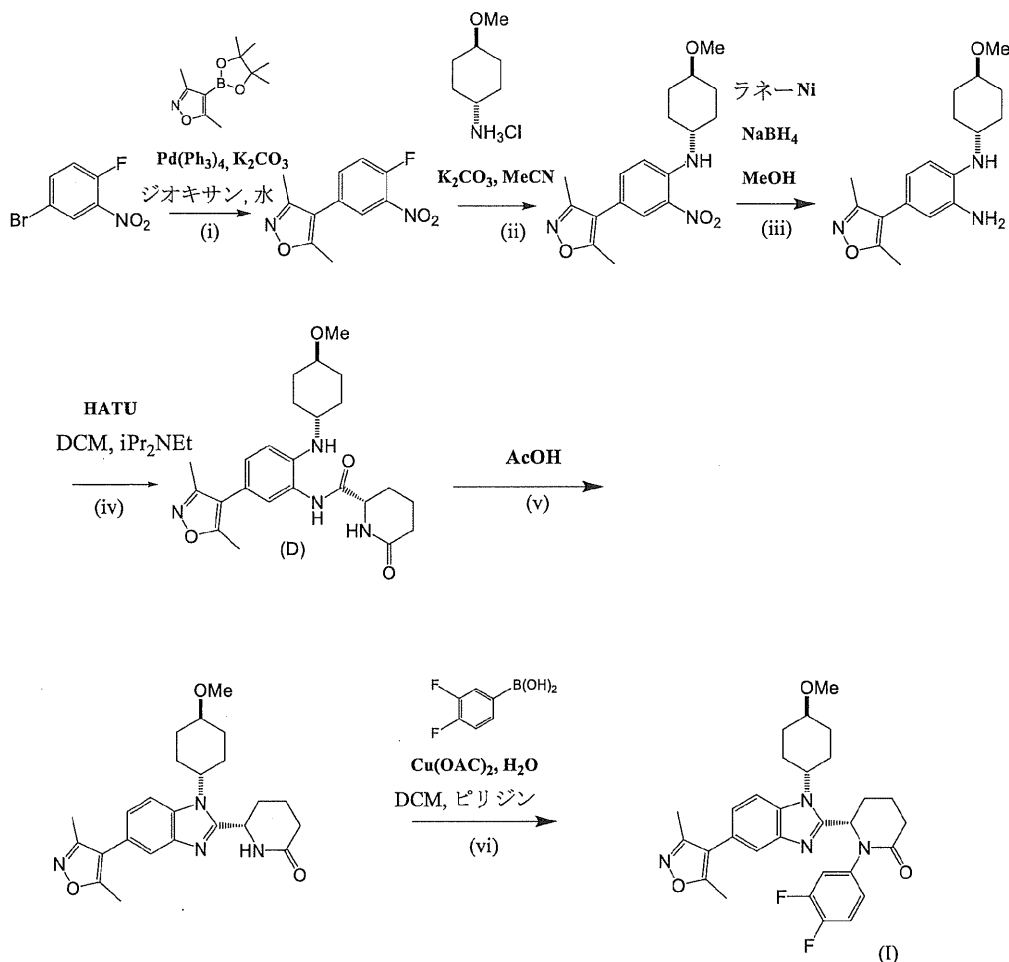
## 【0 0 0 3】

化合物 ( S ) - 6 - ( 5 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル ) - 1 - ( ( 1 R , 4 S ) - 4 - メトキシシクロヘキシル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) - 1 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) ピペリジン - 2 - オン ( 以降化合物 ( I ) 又は式 ( I ) の化合物と称される ) は、前立腺がん、血液がん、膀胱がん、肺がんを含むがんの治療において潜在的な有用性を有する、p 3 0 0 / C B P 活性の有望な調節因子である。実験室規模では、化合物は以下のスキーム A に従って合成され得る：

## 【0 0 0 4】

40

## 【化 1】



スキームA

## 【0005】

スキームAは、実験室では功を奏しているが、商業規模での運用には適していない。これにはいくつかの理由がある。重要な要因は、化合物(I)中の左側のジメチルイソキサゾール部分を生じさせる、高価な3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸エステル試薬(3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール)が、工程(i)において導入されることである。工程(i)は、6つの工程の最初の工程である。従って、左側のジメチルイソキサゾール部分は、その後の5回の変換を通して常に所定の位置にある。これらの変換中に自然に発生する損失の結果として、各段階で収率が変動するため、望ましくないことに、ある特定の量の最終化合物(I)を供給するために必要なボロン酸エステル開始試薬の量が多い。別の要因は、工程(iv)でHATU試薬(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)を使用すると、目的の生成物(D)を分離するためのクロマトグラフィー工程が必要になり、そしてガラス製品の望ましくないエッチングを引き起こすことである。

## 【0006】

上記のような要因により、商業規模でスキームAを運用することの経済面での実行可能性が大幅に低下する。従って、商業的規模拡大により適した、式(I)の化合物を製造するための代替方法が必要である。

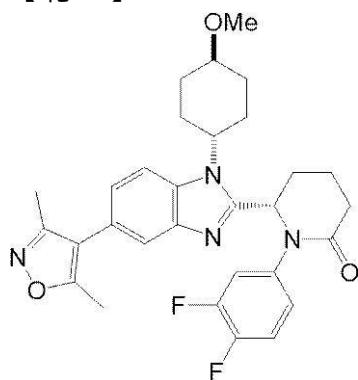
## 【発明の概要】

## 【0007】

## 発明の要旨

本発明は、以下の式(I)：

## 【化 2】



(l)

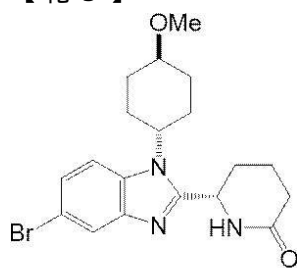
10

## 【 0 0 0 8 】

の化合物を製造するための方法であって：

( a ) 以下の式 ( 5 )：

## 【化 3】



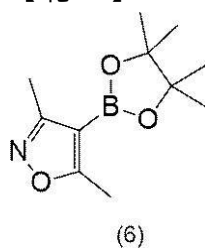
(5)

20

## 【 0 0 0 9 】

の化合物を以下の式 ( 6 )：

## 【化 4】



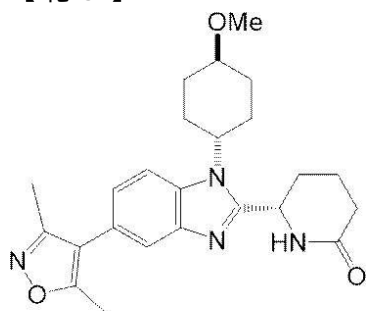
(6)

30

## 【 0 0 1 0 】

の化合物で処理し、以下の式 ( 7 )：

## 【化 5】



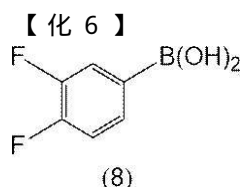
(7)

40

## 【 0 0 1 1 】

の中間体化合物を生成すること；

( b ) 上記の式 ( 7 ) の化合物を以下の式 ( 8 )：



【 0 0 1 2 】

の化合物で処理すること；及び

(c) 上記の式 (I) の化合物を回収すること  
を含む、方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

結果生じる式 (I) の化合物は、例えば酢酸エチル：n - ヘプタンを用いて再結晶化され得る。この手段により、熱力学的に安定な結晶形が回復され得る。

【 0 0 1 4 】

上記の方法においては、3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - ボロン酸エステル試薬が、ベンズイミダゾール環、メトキシシクロヘキシル基、及び右側の - ラクタム環がすべてすでに配置されている化合物に添加される。従って、一旦3, 5 - ジメチルイソキサゾール部分が導入されると、更に必要な加工工程は1つのみである。結果として、ある特定の量の化合物 (I) を製造するために必要となる3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - ボロン酸エステル試薬は、上記のスキーム A の方法におけるよりもはるかに少量である。

【 0 0 1 5 】

式 (I) の化合物は生物学的活性を有し、従って原薬として有用であり得る。従って、上記で定義された本発明の方法によって製造される化合物は、1以上の医薬的に許容される担体又は希釈剤により製剤化されて、医薬組成物をもたらし得る。

【 0 0 1 6 】

図の要旨

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 7 】

【図 1】図 1 は、以下の実施例 5 に記載のように得られた、式 (I) の化合物の結晶性多形「フォーム 1」についての XRPD 回折図を示す。

【図 2】図 2 は、以下の実施例 5 に記載のように得られた、式 (I) の化合物の「フォーム 1」の単結晶の構造のORTEP (オークリッジ熱振動楕円体描画 (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot)) 図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 8 】

発明の詳細な説明

上記本発明の方法において、工程 (a) は、典型的には、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム及び塩基の存在下で、非プロトン性溶媒及び水中で実施される。塩基は、例えば、炭酸カリウムであり得る。非プロトン性溶媒は典型的には、1, 4 - ジオキサンである。

【 0 0 1 9 】

工程 (a) において製造された式 (7) の化合物は、工程 (b) において式 (8) の化合物で処理される前に、精製及び再結晶化され得る。従って、本発明の一態様においては、方法は、工程 (b) の前に、式 (7) の中間体化合物を精製及び再結晶化することを含む。式 (7) の化合物は、任意の好適な手段によって、例えば、シリカプラグに通すことによって、又は好適な封鎖剤で処理することによって精製され得る。除去される不純物がホウ素残留物を含む場合、好適な封鎖剤はジエタノールアミンである。式 (7) の化合物の再結晶化は、好適な溶媒を用いて実施される。好適な溶媒としては、酢酸エチルが挙げられる。

【 0 0 2 0 】



本発明の方法の工程（b）は、典型的には、ピリジン及び $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の存在下で極性溶媒中で実施される。反応中、空気、典型的には濾過空気を、反応混合物に通過させる場合がある。反応混合物は、典型的には、空気が通過する間に攪拌される。溶媒は典型的には、ジクロロメタン（DCM）である。

【0021】

本発明の方法の工程（c）において回収された式（I）の化合物は、異なる結晶形で結晶化し得るので、多形性を示す。本発明の方法において典型的に製造される結晶形は、多形フォーム1として知られる熱力学的に最も安定な形態である。図1及び2に示されるX線データはフォーム1を特徴付ける。しかし、代替的に準安定結晶形態を得ることができる。

10

【0022】

製造される特定の多形／結晶形態は、式（I）の化合物の再結晶に用いられる溶媒の選択を含む様々な要因によって決定される。他の関連する要因は、（a）結晶化中の溶液の攪拌／振盪の量及び速度、並びに（b）結晶化中の溶液に所望の形態の1以上の単結晶をシーディングすることである。多形フォーム1の形成は、酢酸ブチル、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、酢酸エチル：n-ヘプタン及び酢酸エチル：ヘキサンから選択される再結晶溶媒の使用によって促進される。フォーム1を生じさせ得る他の溶媒としては、DMSO、ジメトキシエタン、及びアセトン：水（5%）が挙げられる。多形フォーム1は、典型的には、徐冷により、関連する溶媒中の式（I）の化合物の懸濁液／溶液から回収される。例えば、冷却は、 $25 \sim 5$  ℃と、 $0.1$  /分で行われ得、その後 $15 \sim 20$  時間等の時間の期間、例えば16時間、 $5$  ℃に維持される。

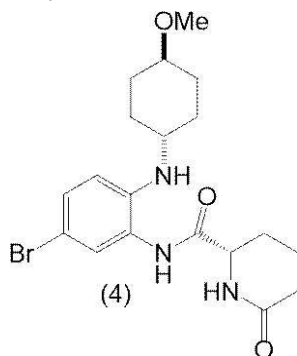
20

【0023】

本発明の方法の工程（a）において用いられる式（5）の出発化合物は、以下の式（4）の化合物：

【0024】

【化7】



30

【0025】

を酢酸で処理することにより調製され得る。

【0026】

酢酸は環化を促進して、ベンズイミダゾール環系の「イミダゾール」部分を形成する。上記のスキームAの前記方法においては、この酢酸を介した環化は、一般に、約 $80$  ℃の温度で数時間の期間行われた。本発明の方法においては、反応は、より典型的には、より低い温度、例えば、 $35$  (°)  $\sim 55$  の範囲、例えば、 $40$  (°)  $\sim 50$  で、最大5日の期間行われる。これらのより穏やかな条件は、環化工程中のキラル完全性の保持に有利に働く傾向がある。

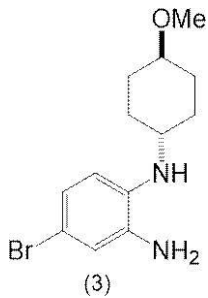
40

【0027】

上記式（4）の化合物は、以下の式（3）

【0028】

## 【化 8】



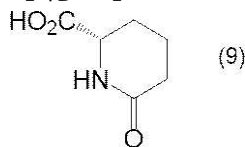
## 【 0 0 2 9 】

10

の化合物を、以下の式 ( 9 ) :

## 【 0 0 3 0 】

## 【化 9】



## 【 0 0 3 1 】

の化合物及び 1 - プロピルホスホン酸環状無水物 ( T 3 P ( 登録商標 ) ) で、N , N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下、極性有機溶媒中で、処理することにより生成され得る。典型的には、溶媒はジクロロメタンである。

20

## 【 0 0 3 2 】

本発明の方法においては、上記のスキーム A においてアミドカップリングに用いられる H A T U 試薬を T<sub>3</sub> P ( 登録商標 ) で置き換えることにより、式 ( 4 ) の化合物のクロマトグラフィー分離の必要性が回避される。代わりに、濃縮することにより該化合物が分離され得る。従って、式 ( 4 ) の化合物は、典型的には、式 ( 5 ) の化合物への酢酸媒介環化を経る前には単離されない。

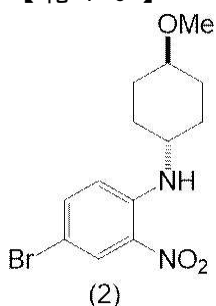
## 【 0 0 3 3 】

式 ( 3 ) の化合物は、以下の式 ( 2 ) :

## 【 0 0 3 4 】

30

## 【化 1 0】



## 【 0 0 3 5 】

40

の化合物を還元することにより製造され得る。

## 【 0 0 3 6 】

還元は、任意の好適な手段によって、例えば、式 ( 2 ) の化合物の、極性溶媒及び水中での、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 及び塩基による処理によって行われる。塩基は、典型的には、水酸化アンモニウムである。極性溶媒は、極性非プロトン性溶媒、例えば T H F であり得る。代替的に、還元は、M e O H 中で、ラネーニッケルと共に N a B H<sub>4</sub> を用いて、又はラネーニッケルによる接触水素化によって、行われ得る。

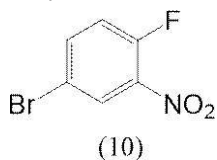
## 【 0 0 3 7 】

式 ( 2 ) の化合物は、以下の式 ( 1 0 ) :

## 【 0 0 3 8 】

50

## 【化 1 1】

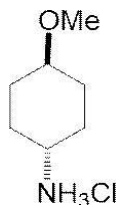


## 【 0 0 3 9】

の化合物を、以下の化合物：

## 【 0 0 4 0】

## 【化 1 2】



10

## 【 0 0 4 1】

で、塩基の存在下極性溶媒中で処理することにより調製され得る。極性溶媒は、アセトニトリル等の極性非プロトン性溶媒であり得る。塩基は、例えば、炭酸カリウムであり得る。

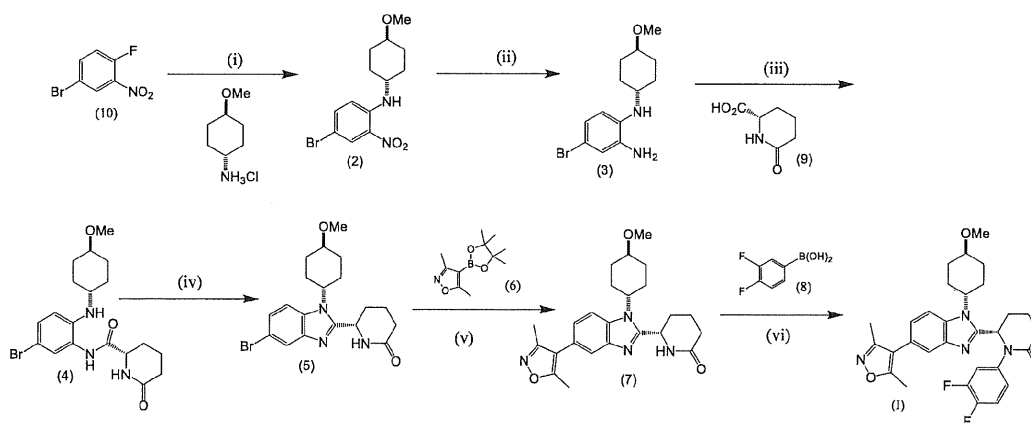
## 【 0 0 4 2】

20

本発明の上記の個々の工程段階の組合せの一実施形態を、以下のスキーム B に示す：

## 【 0 0 4 3】

## 【化 1 3】



30

スキームB

(i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN

(ii) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, NH<sub>4</sub>OH, THF, H<sub>2</sub>O

(iii) 1-プロピルホスホン酸環状無水物(T<sub>3</sub>P(登録商標)), ジクロロメタン, N,N-ジイソプロピルエチルアミン

40

(iv) AcOH, 40~50°C

(v) Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ジオキサン, 水

(vi) Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, ジクロロメタン, ピリジン。

## 【 0 0 4 4】

式 (I) の最終化合物、又は任意の中間体化合物若しくは出発化合物中に存在する任意の原子は、天然に存在する、任意の利用可能な同位体形態で存在し得ることが理解されるべきである。例えば、炭素原子は <sup>12</sup>C 又は <sup>13</sup>C であり得る。水素原子は <sup>1</sup>H 又は <sup>2</sup>H (重水素) であり得る。従って、式 (I) の化合物は、1 以上の水素原子が <sup>2</sup>H として存

50

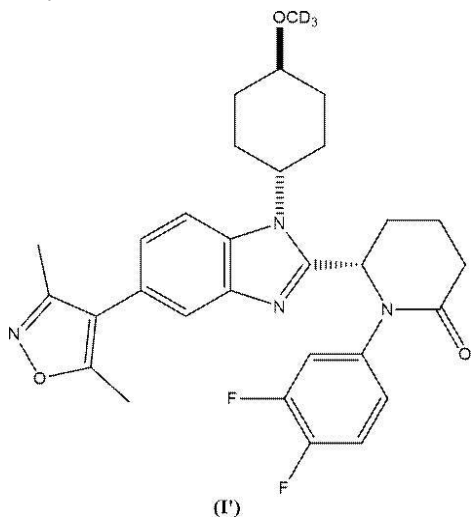
在する重水素化形態で調製され得る。任意の水素原子又はそれらの組合せが重水素として存在し得る。

【 0 0 4 5 】

一実施形態においては、式 ( I ) の化合物はトリ重水素化 ( t r i - d e u t e r a t e d ) されており、3つの<sup>2</sup>H原子が、シクロヘキシル置換基に結合したメトキシ基に存在する。このトリ重水素化化合物は、以下の構造式 ( I ' ) :

【 0 0 4 6 】

【 化 1 4 】



10

20

【 0 0 4 7 】

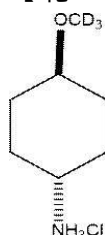
を有する。

【 0 0 4 8 】

式 ( I ' ) の化合物は、上記のスキーム B の最初の工程 ( i ) で用いられる試薬を以下 :

【 0 0 4 9 】

【 化 1 5 】



30

【 0 0 5 0 】

の重水素化類似体で置き換えることによって調製され得る。

【 0 0 5 1 】

上記の式 ( I ' ) の化合物等の重水素化化合物は、生物分析の参照標準として用いられ得る。重水素同位体効果により、非重水素化類似体よりも体内での安定性が高い場合もある。従って、それは医学的関連において非重水素化化合物についての有用な代用品であり得る。従って、上記の化合物 ( I ' ) 等の重水素化化合物は、式 ( I ) の化合物が有用である任意の処置方法において用いられ得る。従って、以下のすべての式 ( I ) の化合物への言及は、式 ( I ' ) の重水素化類似体への言及を含むと理解されるべきである。

40

【 0 0 5 2 】

本発明の方法によって製造される式 ( I ) の化合物は、p 3 0 0 及び / 又は C B P 活性の調節因子としての活性を有する。従って、それは、がん、若しくはアンドロゲン受容体 ( A R ) が発現する別の臨床状態を治療するために、又は C B P 及び / 若しくは p 3 0 0 の機能が活性化するがんにおいて用いられ得る。治療され得るがんとしては、A R が発現するか、又はそうでなければ A R に関連するもの、C B P 又は p 3 0 0 における機能喪失

50

型変異を有するもの、並びにC B P及び/又はp 3 0 0が活性化したものが挙げられる。

【0053】

治療され得るがんとしては、前立腺がん、乳がん、膀胱がん、肺がん、リンパ腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。前立腺がんは、例えば、去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)であり得る。肺がんは、例えば、非小細胞肺がん又は小細胞肺がんであり得る。従って、がんを罹患しているヒト患者又は動物の患畜(human or animal patient)は、本発明に従って製造された式(I)の化合物の、それらへの投与を含む方法によって治療され得る。それにより、患者(患畜)の状態は改善又は向上され得る。

【0054】

従って、式(I)の化合物は、放射線療法又はがんの治療のための別の治療剤と組合せて、ヒト患者又は動物の患畜に投与され得る。従って、本明細書には、式(I)の化合物、又は式(I)の化合物を含む医薬組成物が、放射線療法と同時に又は連続して施される；或いはがんの治療のための別の治療剤(therapeutic agent or agents)と、同時に連続して又は併用製剤として投与される、併用療法が開示される。

【0055】

該又は各他の治療剤は、典型的には、治療されるがんの種類について従来的に用いられる剤である。前立腺がんの治療のために、式(I)の化合物が典型的に組合せられる治療剤のクラスとしては、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、例えばエンザルタミド、アパルタミド、及びCYP17A1阻害剤(17 $\beta$ -ヒドロキシラーゼ/C17,20リアーゼ)、例えばアピラテロンが挙げられ；肺がんの治療のためには、細胞毒性を有する化学療法、例えばシスプラチン、カルボプラチン、ドセタキセル、が挙げられ；並びに膀胱がんの治療のためには、細胞毒性を有する化学療法、例えばゲムシタビン、シスプラチン、又は免疫療法、例えば、カルメットゲラン菌(BCG)が挙げられる。血液がんの治療のために化合物(I)が典型的に組合せられる治療剤のクラスとしては、以下：

a. AML

i. アザシチジン(Azacitadine)(低メチル化剤)

ii. IDH1/2阻害剤

b. 多発性骨髄腫

i. デキサメタゾン(Dexamethasone)

ii. プロテアソーム阻害剤+デキサメタゾン

iii. 免疫調節剤+デキサメタゾン

c. 非ホジキンリンパ腫

i. リツキシマブ(Rituximab)

ii. レナリドマイド(Lenalidomide)(免疫調節剤)

iii. 化学療法

iv. イブルチニブ(Ibrutinib)(BTK阻害剤)

が挙げられる。

【0056】

本発明の化合物と組合せ得る他のクラスの剤としては、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、ペンブロリズマブ(pembrolizumab)、ニボルマブ(nivolumab)、アテゾリズマブ(atezolizumab)、イピルムマブ(ipilimumab)；オラパリブ(Olaparib)等のPARP(ポリADPリボースポリメラーゼ)阻害剤；並びにCDK4/6(サイクリン依存性キナーゼ4及び6)阻害剤が挙げられる。

【0057】

本明細書で用いられる場合、用語「組合せ」は、同時、別個、又は連続的な投与を指す。投与が連続的か、又は別個である場合、第2の成分の投与における遅延は、組合せの有益な効果を失うものであってはならない。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 8 】

本明細書中には、がん、例えば上記の特定の種類のがんについての予防的又は治療的処置における別個の、同時の又は連続的な投与のための

( a ) 上記の式 ( I ) の化合物 ; 及び

( b ) 1 以上の他の治療剤 ( a g e n t   o r   a g e n t s ) ;

を含む生成物も開示される。他の治療剤は、例えば、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、CYP17A1阻害剤、PARP阻害剤、又はCDK4/6阻害剤であり得る。より具体的には、それはエンザルタミド、アパルタミド、アピラテロン又はオラパリブであり得る ( m a y ) 。

## 【 0 0 5 9 】

式 ( I ) の化合物は、様々な剤形、例えば、錠剤、カプセル、糖若しくはフィルムでコーティングされた錠剤、溶液又は懸濁液の形態等の経口的に、或いは非経口的に、例えば筋肉内、静脈内若しくは皮下で、投与され得る。従って、化合物は注射又は注入によって与えられ得る。

## 【 0 0 6 0 】

投与量は、患者の年齢、体重、状態、投与経路を含む、種々の要因によって左右される。毎日の投与量は広い範囲内で変動し得、それぞれの特定の場合における個別の要件に調整される。しかし、典型的には、化合物が単独で成人に投与される場合、各投与経路に採用される投与量は、0 . 0 0 0 1 ~ 5 0 m g / k g 体重であり、最も一般的には0 . 0 0 1 ~ 1 0 m g / k g 体重の範囲、例えば0 . 0 1 ~ 1 m g / k g 体重である。かかる投与量は、例えば、1日1 ~ 5回与えられ得る。静脈内注射の場合、好適な1日投与量は、0 . 0 0 0 1 ~ 1 m g / k g 体重、好ましくは0 . 0 0 0 1 ~ 0 . 1 m g / k g 体重である。毎日の投与量は、単回投与として、又は分割投与計画に従って、投与され得る。

## 【 0 0 6 1 】

式 ( I ) の化合物は、医薬的又は獣医学的に許容される担体又は希釈剤も含む、医薬又は獣医学用組成物としての使用のために製剤化される。組成物は、典型的には、従来の方法に従って調製され、医薬的又は獣医学的に好適な形態で投与される。化合物は、例えば以下のように、任意の従来形態で投与され得る。

## 【 0 0 6 2 】

A ) 経口、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁液、溶液、分散性粉末若しくは顆粒、乳液、ハード若しくはソフトカプセル、又はシロップ若しくはエリキシルとして。経口使用を目的とする組成物は、医薬組成物の製造のための、当該技術分野で公知の任意の方法に従って調製され得、かかる組成物は、医薬的に上品で口当たりの良い製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤からなる群から選択される1以上の剤を含有し得る。

## 【 0 0 6 3 】

錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の医薬的に許容される賦形剤と混合された有効成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、デキストロース、蔗糖、セルロース、コーンスターチ、ポテトスターチ、リン酸カルシウム若しくはリン酸ナトリウム等の不活性希釈剤 ; 例えば、メイズスターチ、アルギン酸、アルギン酸塩若しくはデンプングリコール酸ナトリウムといった造粒剤及び崩壊剤 ; 例えば、デンプン、ゼラチン若しくはアカシアガムといった結合剤 ; 例えば、シリカ、ステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウム、ステアリン酸若しくはタルクといった滑沢剤 ; 発泡性混合物 ; 染料、甘味料、レシチン等の湿潤剤、ポリソルベート、トコフェロールポリエチレングリコールスクシネート ( ビタミン E   T P G S ( T G P S ) としても知られる ) 、ポリグリコール化グリセリド又はラウリル硫酸塩であり得る。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、公知の技術によってコーティングされて、消化管での崩壊及び吸着を遅らせ、それにより、より長期間にわたって持続的な作用を提供してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料が用いられ得る。かかる調製物は、公知の手法、例えば、混合、造粒、錠剤化、糖コーティング又は

10

20

30

40

50

フィルムコーティング加工によって製造され得る。

【0064】

経口使用のための製剤は、有効成分が不活性な固体又は半固体の希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、トコフェロールポリエチレングリコールスクシネート（ビタミンE TPGS（TGPS））、ポリグリコール化グリセリド若しくはカオリンと混合される、硬質ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのカプセル、或いは有効成分がそれ自体で存在するか、又は水若しくは油媒体、例えばピーナッツオイル、流動パラフィン、若しくはオリーブオイルと混合される、軟質ゼラチンのカプセルとしても提供され得る。

【0065】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤と混合されて活性物質を含有する。かかる賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム（polyvinyl pyrrolidone gum tragacanth）及びアラビアガムであり；分散剤又は湿潤剤は、天然に存在するホスファチド、例えばレシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート等の、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。

【0066】

前記水性懸濁液は、1以上の保存剤、例えば、エチル若しくはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、蔗糖又はサッカリン等の1以上の着色剤も含有し得る。

【0067】

油性懸濁液は、有効成分を植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナッツ油、又は流動パラフィン等の鉱油に懸濁することによって製剤化され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜蝋、硬質パラフィン又はセチルアルコール、を含有し得る。

【0068】

上記したもの等の甘味剤、及び香味剤が添加され、口当たりの良い経口製剤を提供し得る。これらの組成物は、アスコルビン酸等の抗酸化剤の、当該添加によって保存され得る。水性懸濁液の調製に好適な分散性粉末及び顆粒は、水の添加により、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1以上の保存剤と混合された活性成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に上記したものによって例示される。更なる賦形剤、例えば甘味剤、香味剤及び着色剤も存在し得る。

【0069】

医薬組成物は、水中油型乳液の形態でもあり得る。油相は、植物油、例えばオリーブ油若しくはラッカセイ油、又は鉱油、例えば流動パラフィン、或いはこれらの混合物であり得る。好適な乳化剤は、天然に存在するガム、例えば、アカシアガム又はトラガカントガム、天然に存在するホスファチド、例えば、大豆レシチン、並びに脂肪酸及び（an）ヘキシトール無水物由来のエステル又は部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、並びに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。乳液は、甘味剤及び香味剤も含有し得る。シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、ソルビトール又は蔗糖と共に製剤化され得る。特に、糖尿病患者用のシロップは、グルコースに代謝されないか、又はごく少量しかグルコースに代謝されない生成物、例えばソルビトール、のみを担体として含有し得る。

【0070】

かかる製剤は、粘滑剤、保存剤、香味剤及び着色剤も含有し得る。

## 【 0 0 7 1 】

B) 非経口的に、皮下、若しくは静脈内、若しくは筋肉内、若しくは胸骨内か、又は注入技術によるかのいずれかで、無菌の注射可能な水性又は油性懸濁液の形態で。この懸濁液は、上記されている好適な分散剤又は ( o f ) 湿潤剤及び懸濁剤を用いて、公知の技術に従って製剤化され得る。無菌の注射可能な調製物は、例えば、1, 3 - ブタンジオール溶液のような、毒性のない、非経口的に ( p a t e r n a l l y ) 許容できる希釈剤又は溶媒に混合した、無菌の注射可能な溶液又は懸濁液でもあり得る。

## 【 0 0 7 2 】

使用され得る許容可能なビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。更に、無菌の固定油が、従来的に、溶媒又は懸濁媒体として用いられる。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の刺激の少ない固定油が用いられ得る。更に、オレイン酸等の脂肪酸は、注射剤の調製において用途がある。

10

## 【 0 0 7 3 】

C) 吸入により、エアロゾル又はネブライザー用の溶液の形で。

## 【 0 0 7 4 】

D) 直腸に、薬物を、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、従って直腸で溶解して薬物を放出する、好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製された坐剤の形態で。かかる材料は、カカオバター及びポリエチレングリコールである。

20

## 【 0 0 7 5 】

E) 局所的に、クリーム、軟膏、ゼリー、洗眼液、溶液又は懸濁液の形態で。

## 【 0 0 7 6 】

本発明は、以下の実施例で更に説明される：

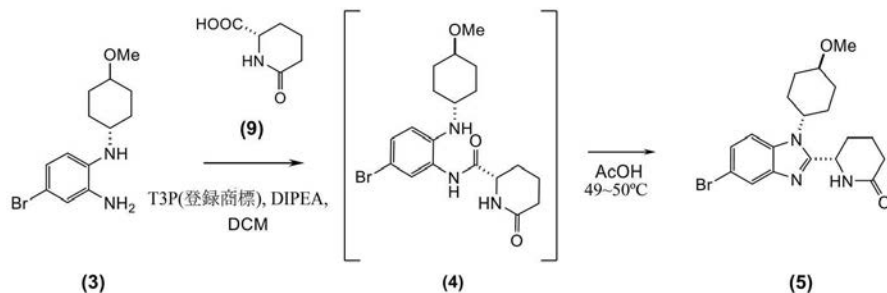
## 【実施例】

## 【 0 0 7 7 】

実施例 1：化合物 ( 5 ) の調製

## 【 0 0 7 8 】

## 【化 1 6】



30

## 【 0 0 7 9 】

化合物 ( 3 ) ( 1 0 0 2 . 4 g、3 . 3 5 モル ) 及び化合物 ( 9 ) ( 5 2 0 . 7 g、3 . 6 5 モル、1 . 0 4 当量 ) をジクロロメタン ( 6 8 4 0 m L ) 中に溶解した。N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 7 0 0 m L ) を徐々に加え、温度を 0 ~ 5 に維持し、続いてジクロロメタン ( 3 0 0 m L ) でラインリンス ( l i n e r i n s e ) した。1 - プロピルホスホン酸環状無水物 ( T 3 P ( 登録商標 )、5 0 % w / w ジクロロメタン溶液 ) ( 3 3 0 4 . 8 g、1 0 . 3 7 m o l ) をジクロロメタン ( 1 0 0 0 m L ) で希釈し、溶液を反応混合物に加え、温度を 0 ~ 1 5 に維持した。ラインリンスとしてジクロロメタン ( 7 0 0 m L ) を加えた。反応温度を 1 5 ~ 2 5 に調整し、反応が完了したと判断されるまで ( 典型的には、2 時間 ) 混合物を撹拌した。

40

## 【 0 0 8 0 】

N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 0 . 6 M、1 0 , 0 0 0 m L ) を加え、温度を 0 ~ 2 5 に維持し、相を分離した。水相をジクロロメタン ( 5 0 0 0 m L ) で抽出し、混合有機相を 2 5 % w / w 塩化アンモニウム溶液 ( 5 0 0 0 m L、3 回 ) で洗浄した。混合塩化アンモニウ

50



ム洗浄液をジクロロメタン ( 5 0 0 0 m L ) で逆抽出し、混合有機抽出物を乾燥 ( 硫酸ナトリウム ) させ、濾過し、濃縮した。残留溶媒は、氷酢酸を連続して添加し、続いて減圧下、50 を超えない温度で濃縮することにより排除した。

【 0 0 8 1 】

残渣を氷酢酸 ( 1 5 , 0 0 0 m L ) 中に溶解し、40 ~ 50 に加温し、ベンズイミダゾール ( 5 ) を形成するための環化が完了したと判断されるまでこの温度で撹拌した。混合物を濃縮し、トルエン ( 7 , 5 0 0 m L 、 3 回 ) を連続して添加し、続いて酢酸含有量が 2 0 % w / w 未満になるまで、減圧下、50 を超えない温度で濃縮することにより、残留溶媒を排除した。残渣をトルエン ( 8 , 0 0 0 m L ) 中に溶解し、この時点でサンプルを採取して N M R でアッセイした。

10

【 0 0 8 2 】

含有重量は 1 2 4 0 . 9 g ( 9 1 % ) と算出された。

【 0 0 8 3 】

(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 1.35-1.55, 1.85-2.10, 2.16-2.60 (m, 14H, 7 x CH<sub>2</sub>,); 3.34 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OMe); 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 4.27 (m, 1H, CH-N); 4.98 (m, 1H, HC-NC=O); 6.42 (s, 1H, N-H); 7.12 (d, 1H, Ar-H), 7.57 (d, 1H, Ar-H); 7.63 (s, 1H, Ar-H)ppm.

【 0 0 8 4 】

化合物 ( 5 ) のトルエン溶液は、更に精製せずに用いた。

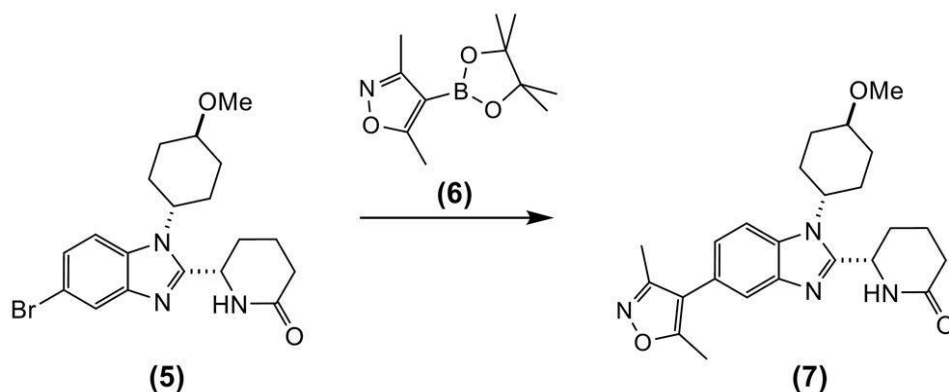
【 0 0 8 5 】

実施例 2 : 化合物 ( 7 ) の調製

20

【 0 0 8 6 】

【 化 1 7 】



30

試薬: Pd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ジオキサン, 水, 85~90°C

【 0 0 8 7 】

化合物 ( 5 ) ( 8 1 8 . 8 g 、 1 . 9 4 モル ) を含有するトルエン溶液 ( 5 8 0 7 . 2 g ) を減圧下、40 ~ 50 で濃縮した。残りの溶媒を 1 , 4 - ジオキサン ( 4 1 0 0 m L ) の添加により置き換え、減圧下、40 ~ 50 で濃縮した。残渣を穏やかに加熱 ( < 3 0 ) しながら 1 , 4 - ジオキサン ( 5 7 0 0 m L ) 中に溶解し、15 ~ 25 に冷却し、無水炭酸カリウム ( 1 1 1 4 . 6 g 、 7 . 9 6 m o l ) の精製水 ( 1 6 4 0 m L ) 溶液に入れ; 続いてジオキサン ( 8 2 0 m L ) でラインリンスした。3 , 5 - ジメチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソオキサゾール ( 6 3 0 . 7 g 、 2 . 8 3 m o l ) を入れ、混合物に窒素を約 1 時間 4 0 分散布し、続いてテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 1 1 4 . 3 g 、 0 . 1 1 m o l ) を迅速に加えた。反応物を 8 5 ~ 9 5 に加熱し、完了したと判断されるまで ( 典型的には 1 8 時間 ) 撹拌した。15 ~ 25 へ冷却の後、15 ~ 30 の精製水 ( 1 1 , 5 0 0 m L ) で反応を停止させた。混合物を、乾燥 ( 硫酸ナトリウム ) させたジクロロメタン ( 3 , 2 0 0 m L 、 3 回 ) で抽出し、濾過した。濾液を減圧下 ( < 4 0 ) 濃縮して紫色のペーストを得、<sup>1</sup>H N M R によりアッセイした。

40

50

## 【 0 0 8 8 】

化合物 ( 7 ) の収量は、この時点で 8 0 0 . 7 g ( 9 4 % ) であると推定された。

## 【 0 0 8 9 】

## 実施例 3 : 化合物 ( 7 ) の精製及び再結晶化

化合物 ( 7 ) ( 2 4 6 6 . 2 g、5 . 8 4 モル ) を、4 0 ~ 4 5 に設定された水浴を用いてロータリーエバポレーターで 1 0 分間回転させることにより、ジクロロメタン ( 9 8 6 5 m L ) 中に溶解した。次いで、溶液を 1 5 ~ 2 5 に冷却し、シリカプラグ ( 1 1 0 9 7 . 9 g ) に注いだ。所望の化合物 ( 7 ) を、T L C による測定で、2 m g / m L の参照溶液と比較して、溶出液中に更なる生成物が観察されなくなるまで、プラグから 5 % M e O H / ジクロロメタンで溶出した。完全な溶出は、参照溶液よりも弱いスポットを示す最後の 2 5 0 0 0 m L フラクションによって示された。生成物である化合物 ( 7 ) を完全に溶出するためには、合計 1 5 0 0 0 0 m L ( 6 0 倍体積 ) の 5 % M e O H / ジクロロメタンを要した。

10

## 【 0 0 9 0 】

溶出液を減圧下、ロータリーエバポレーターで浴温 4 0 ~ 4 5 で乾固まで蒸発させた。残留する M e O H / ジクロロメタンを排除するために、残渣を酢酸エチル ( 1 2 3 3 1 m L ) 中に溶解し、減圧下、ロータリーエバポレーターで 4 0 ~ 4 5 の浴温で乾固まで蒸発させた。残渣に酢酸エチル ( 1 0 8 4 0 m L ) を加えてスラリーを得、次いでこれを 7 0 ~ 7 5 に加熱し、この温度で 4 0 分間維持した後、1 5 ~ 2 5 に一晩徐々に冷却させた。生成物を濾過により単離し、フィルターケーキを酢酸エチル ( 5 0 0 0 m L ) で 2 回洗浄し、次いでフィルター上で窒素流下、一晩乾燥させて、0 . 1 % w / w の酢酸エチル含有量がもたらされた (  $^1\text{H}$  NMR により決定 ) 。オフホワイトの固体が生成された ( 2 3 1 6 . 0 g、9 3 . 9 % ( % t h ) ) 。

20

## 【 0 0 9 1 】

(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 1.20-1.50, 1.80-2.00, 2.10-2.45 (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>,); 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-het); 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-het); 2.67 (m, 1H, CH(H)-CO); 2.83 (m, 1H, CH(H)-CO); 3.29 (m, 1H, CHOMe); 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 4.04 (m, 1H, CH-N); 5.25 (m, 1H, HC-NC=O); 6.41 (s, 1H, N-H); 7.10 (d, 1H, Ar-H), 7.48 (d, 1H, Ar-H); 7.67 (d, 1H, Ar-H)ppm

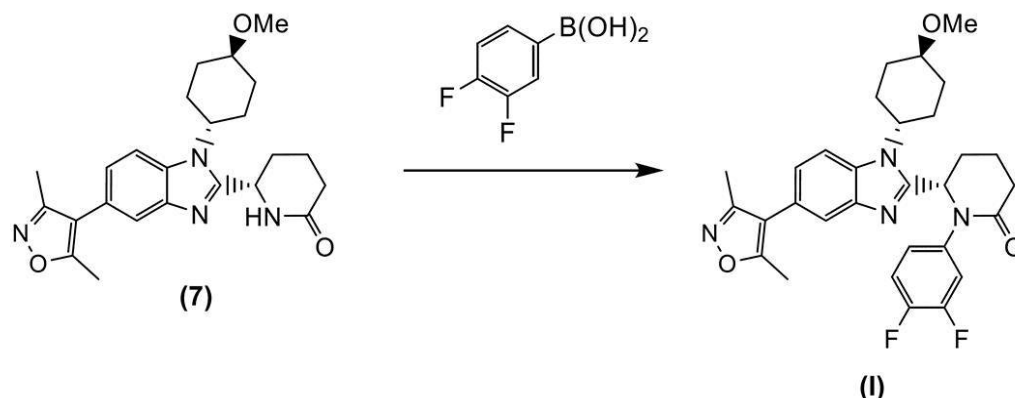
30

## 【 0 0 9 2 】

## 実施例 4 : 化合物 ( I ) の調製

## 【 0 0 9 3 】

## 【 化 1 8 】



40

試薬: Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, 空気, ジクロロメタン, ピリジン

## 【 0 0 9 4 】

化合物 ( 7 ) ( 9 7 5 . 4 g、2 . 3 1 m o l ) 及び 3 , 4 - ジフルオロベンゼンボロン酸 ( 7 3 1 . 7 g、4 . 6 5 m o l ) を好適な反応容器に入れ、続いてジクロロメタン ( 8 8 0 0 m L ) を入れ、混合物を 1 5 ~ 2 5 で 1 0 分間撹拌した。ピリジン ( 1 8 0 0 m L ) を加え、温度を 3 0 未満に保ち ( 発熱性 ) 、続いてジクロロメタン ( 4 9 0 m

50

L、ラインリンス)、最後に $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (477.8 g、1.03 当量)を加えた。反応混合物に濾過空気を通過させ、反応が完了したと判断されるまで、15～25 で少なくとも16時間撹拌した。30 未満で精製水(9750 mL)を加えることにより反応を停止させ、5分間撹拌した。層を分離し、水相をジクロロメタン(4920 mL)で抽出した。

#### 【0095】

混合有機抽出物を0.1M  $\text{Na}_2\text{EDTA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  溶液(5000 mL、2回)及び1M塩酸(5000 mL、4回)で洗浄した。pH(目標<2)の検査により、すべてのピリジンが除去されていることが確認された。次いで、有機層を1.0M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液(5020 mL及び5040 mL)並びに13%w/vブライン(5100 mL)で洗浄し、次いで乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、濾過した。有機濾液を、45 未満で5倍体積まで(down to 5 volumes)濃縮し、脱色木炭(197.6 g)を加え、混合物を15～25 で少なくとも45分間撹拌してから、濾過及び濃縮した。溶媒を酢酸エチル(5000 mL)に置き換えた。少しずつ加え、続いて蒸発させた。残渣を酢酸エチル(2000 mL)中に溶解し、加熱還流し、次いでn-ヘプタン(3900 mL)を少なくとも60 の温度を維持しながら加え、その間に生成物が結晶化した。結果生じる懸濁液を1時間に亘って15～25 に冷却し、15～25 で30分間撹拌した。生成物を濾過により単離し、フィルターケーキをn-ヘプタン(2000 mL、2回)で洗浄した。固体をフィルター上で4時間、窒素下で酢酸エチルとn-ヘプタンの両方の含有量が1.0%w/w未満になるまで乾燥させた。化合物(1)の収率は1073.8 g(87%)(87%)であった。

10

20

#### 【0096】

##### 精製

粗化合物(1)(2030.5 g)及び酢酸エチル(14250 mL)を加熱還流(75～82 )し、結果生じる溶液を20 ～40 に冷却させ、次いで熱濾過した。続いて酢酸エチル(250 mL)でラインリンスし、混合濾液を加熱して還流させた(75～82 )。還流下で5分間撹拌した後、n-ヘプタン(6000 mL)を30分に亘って充填した；少なくとも60 の温度を維持し、次いで70 に調整した。化合物(1)の種結晶(20.3 g)を加え、混合物を5分間撹拌し、次いで検査し、種結晶が溶解しないであることを確認した。更にn-ヘプタン(8000 mL)を30分に亘って加え、少なくとも60 の温度を維持した。混合物を再び70～82 に加熱し、1時間撹拌した。結果生じる懸濁液を、最大24時間の期間にわたって15～25 に冷却させた。そして生成物を濾過により単離した。

30

#### 【0097】

フィルターケーキをn-ヘプタン(2000 mL、2回)で洗浄し、フィルター上の固体を真空オープンに移し、酢酸エチル及びn-ヘプタンの両方の含有量が0.35%w/wを下回るまで、減圧下で4時間乾燥させた。

#### 【0098】

得られた化合物(1)の重量は1822.4 g(90%)であった。

40

#### 【0099】

( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz): 1.25-1.45, 1.88-1.89, 2.21-2.43 (m, 12H, 6 x  $\text{CH}_2$ ,); 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -het); 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -het); 2.67 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{H})\text{-CO}$ ); 2.83 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{H})\text{-CO}$ ); 3.29 (m, 1H,  $\text{CHOMe}$ ); 3.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.05 (m, 1H,  $\text{CH-N}$ ); 5.26 (m, 1H,  $\text{HC-NC=O}$ ); 6.95-7.05 (m, 4H, Ar-H); 7.48 (d, 1H, Ar-H); 7.67 (m, 1H, Ar-H)ppm

#### 【0100】

##### 実施例5：化合物(I)のX線分析

##### X線粉末回折(XRPD)

XRPD回折図を、Cu K 線(40 kV、40 mA)及びGeモノクロメーターを備えた - 2 ゴニオメーターを用いて、Bruker D8回折計で収集した。

50

## 【0101】

サンプルは、平板試験片として周囲条件下で分析した。フォーム1のXRPD回折図を付属の図1中に示す。

## 【0102】

標準的なデータ収集方法の詳細は：

- ・角度範囲：2～42°
  - ・刻み幅：0.05°
  - ・収集時間：0.5秒/段階（合計収集時間：6.40分）
- であった。

## 【0103】

単結晶X線回折

単結晶X線回折による分析に十分なサイズ及び品質の化合物(I)の結晶を、周囲条件下、化合物(I)の酢酸ブチル溶液から、緩徐な蒸発により単離した。単結晶研究から得られた構造の楕円体描画(ORTEP図)を図2中に示す。

## 【0104】

実施例6：錠剤組成物

各々重さが0.15gで、25mgの化合物(I)を含有する錠剤を、以下のように製造する。

## 【0105】

10,000個の錠剤についての組成

化合物(I) (250g)

乳糖 (800g)

コーンスターチ (415g)

タルク粉末 (30g)

ステアリン酸マグネシウム (5g)

## 【0106】

化合物(I)、乳糖、及び半量のコーンスターチを混合する。次いで、混合物をメッシュサイズ0.5mmの篩に通す。コーンスターチ(10g)を温水(90ml)に懸濁する。結果生じるペーストを用いて粉末を造粒する。顆粒(granulate)を乾燥させ、メッシュサイズ1.4mmの篩上で小さな断片に砕く。残りの量のデンプン、タルク、マグネシウムを加え、注意深く混合し、錠剤に加工する。

## 【0107】

実施例7：カプセル組成物

各々重さが0.21gで、25mgの化合物(I)を含有するカプセルを、以下のように製造する。

## 【0108】

10,000個のカプセルについての組成

化合物(I) (250g)

トコフェロールポリエチレングリコールスクシネート (1850g)

10,000個のサイズ3ゼラチンカプセル

## 【0109】

トコフェロールポリエチレングリコールスクシネートを、その融点(40℃)を超える温度で融解する。次いで、化合物(I)と融解したトコフェロールポリエチレングリコールスクシネートとを混合して、目に見える塊又は凝集物のない均一な混合物を形成する。混合物を融解した状態に維持し、サイズ3のゼラチンカプセルに充填する。

## 【0110】

実施例8：注射可能な製剤

化合物(I)

200mg

0.1M塩酸溶液又は

10

20

30

40

50

0.1 M 水酸化ナトリウム溶液を適量      pH 4.0 ~ 7.0 に  
滅菌水を適量      10 mL に

【0111】

化合物 (I) を大半の水 (35 (°) ~ 40 ) 中に溶解し、必要に応じて塩酸又は水酸化ナトリウムで pH を 4.0 ~ 7.0 に調整する。次いで、バッチを水で体積補充し、滅菌マイクロポアフィルターを通して濾過し、滅菌 10 mL 琥珀色ガラスバイアル (タイプ 1) に入れ、滅菌栓及びオーバーシールで密封する。

【0112】

実施例 9 : 筋肉内注射

10

化合物 (I)      200 mg  
ベンジルアルコール      0.10 g  
グリコフロール 75      1.45 g  
注射用水を適量      3.00 mL に

【0113】

化合物 (I) はグリコフロール中に溶解する。次いで、ベンジルアルコールを加えて溶解し、水を加えて 3 mL にする。次いで、混合物を滅菌マイクロポアフィルターを通して濾過し、滅菌 3 mL ガラスバイアル (タイプ 1) 中に密封する。

【0114】

実施例 10 : シロップ製剤

20

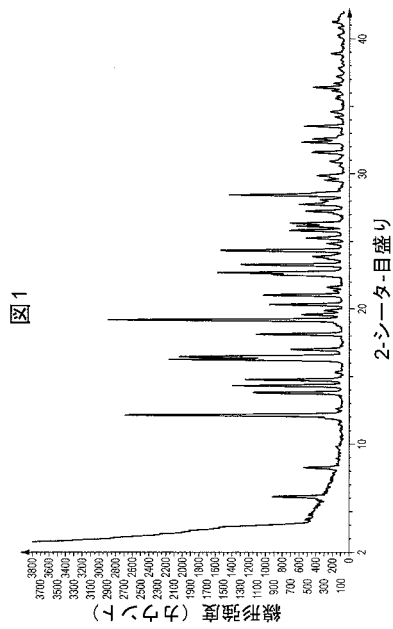
化合物 (I)      250 mg  
ソルビトール溶液      1.50 g  
グリセロール      2.00 g  
安息香酸ナトリウム      0.005 g  
香味料      0.0125 mL  
精製水を適量      5.00 mL に

【0115】

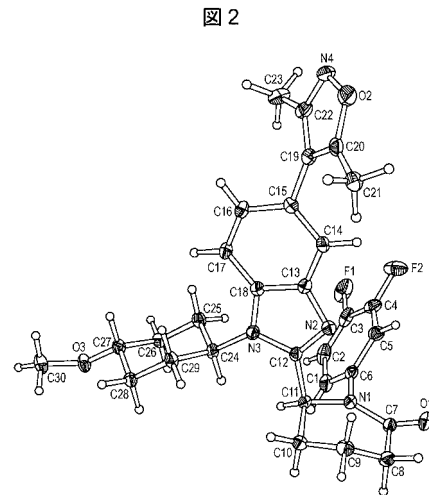
化合物 (I) を、グリセロールと大半の精製水との混合物中に溶解する。次いで、安息香酸ナトリウムの水溶液を該溶液に加え、続いてソルビトール溶液、最後に香味料を加える。体積を精製水で補充し、十分に混合する。

30

【 図 1 】



【 図 2 】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2019/051110

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/14 A61P35/00 A61K31/454  
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 A61P

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)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/170324 A1 (CELLCENTRIC LTD [GB]) 27 October 2016 (2016-10-27) the whole document	1-14
A	----- LOREN M. LASKO ET AL: "Discovery of a selective catalytic p300/CBP inhibitor that targets lineage-specific tumours", NATURE, vol. 550, no. 7674, 27 October 2017 (2017-10-27), pages 128-132, XP055575598, London ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature24028 the whole document	1-14
A,P	----- WO 2018/073586 A1 (CELLCENTRIC LTD [GB]) 26 April 2018 (2018-04-26) page 59; example 152 -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier application or patent but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 June 2019

Date of mailing of the international search report

17/06/2019

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

Österle, Carmen

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2019/051110

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016170324 A1	27-10-2016	CN 107750249 A EP 3286183 A1 JP 2018519249 A US 2018127402 A1 WO 2016170324 A1	02-03-2018 28-02-2018 19-07-2018 10-05-2018 27-10-2016
-----	-----	-----	-----
WO 2018073586 A1	26-04-2018	AU 2017346453 A1 CA 3039641 A1 WO 2018073586 A1	02-05-2019 26-04-2018 26-04-2018
-----	-----	-----	-----



## フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, 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

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 バグリー、ポール

イギリス国、オーエックス14 4アールゼット ケンブリッジシャー アビンドン、ミルトン  
パーク、イノベーション ドライブ 111、アプテュイト(オックスフォード) リミテッド  
内

(72)発明者 ギルバート、ドナルド アラン

イギリス国、シーオー10 0ビーディー サフォーク サドベリー、アクトン、ブル レーン、  
ブル レーン インダストリアル エステート 2、プロシンス リミテッド内

(72)発明者 ハーボトル、ガレス

イギリス国、エヌジー1 1ジーエフ ノッティンガムシャー ノッティンガム、ペニーフット  
ストリート、ザ ディスカヴァリー ビルディング バイオシティ、シグネチャー ディスカヴァ  
リー リミテッド内

(72)発明者 リンドリー、コリン

イギリス国、オーエックス14 4アールゼット オックスフォードシャー、アビンドン、ミルト  
ン パーク、イノベーション ドライブ 111、アプテュイト(オックスフォード) リミテ  
ッド内

(72)発明者 マデリー、ジョン ポール

イギリス国、オーエックス13 6ディービー オックスフォードシャー ニア アビンドン、ウ  
ットン、マナー ロード 14、シンス - アイシス リミテッド内

(72)発明者 モリー、ジェームズ ヴォーン

イギリス国、シーオー10 0ビーディー サフォーク サドベリー、アクトン、ブル レーン、  
ブル レーン インダストリアル エステート 2、プロシンス リミテッド内

(72)発明者 タデイ、デヴィッド マイケル エイドリアン

イギリス国、エヌジー1 1ジーエフ ノッティンガムシャー ノッティンガム、ペニーフット  
ストリート、ザ ディスカヴァリー ビルディング バイオシティ、シグネチャー ディスカヴァ  
アリー リミテッド内

(72)発明者 トレヴォロウ、ジョナサン

イギリス国、オーエックス14 4アールゼット オックスフォードシャー アビンドン、ミルト  
ン パーク、イノベーション ドライブ 111、アプテュイト(オックスフォード) リミテ  
ッド内

(72)発明者 ウッド、デヴィッド

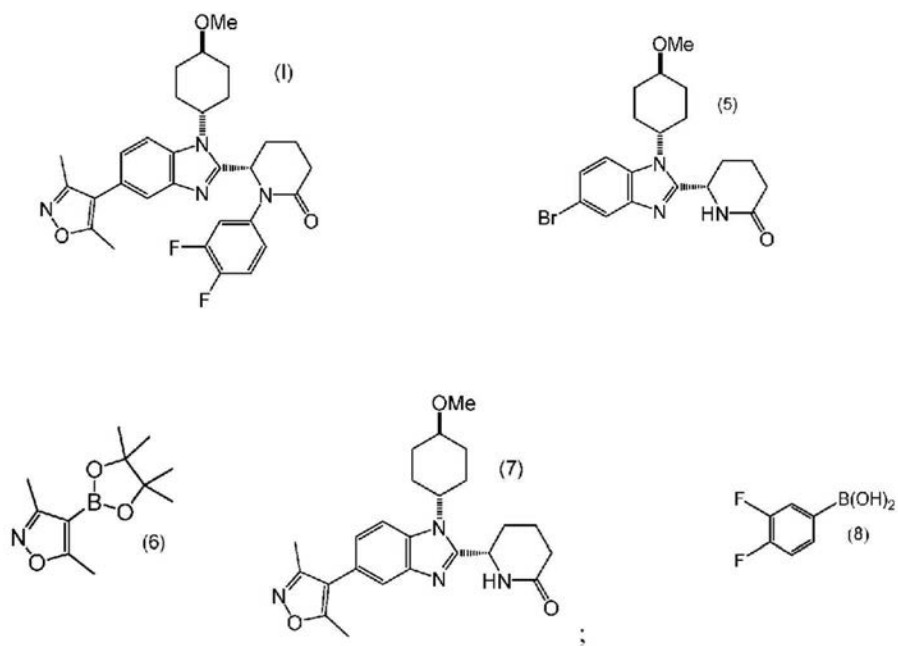
イギリス国、シーオー10 0ビーディー サフォーク サドベリー、アクトン、ブル レーン、  
ブル レーン インダストリアル エステート 2、プロシンス リミテッド内

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB01 CC51 DD26 EE01

4C086 AA01 AA03 AA04 BC67 GA07 GA09 GA15 MA01 MA04 MA17

MA23 MA35 MA37 MA52 MA66 NA20 ZB26 ZC41

## 【要約の続き】



## 【選択図】なし