

(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2011-500588  
(P2011-500588A)

(43) 公表日 平成23年1月6日(2011.1.6)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 403/04</b> (2006.01)	C07D 403/04	C S P
<b>A61K 31/4184</b> (2006.01)	A61K 31/4184	4 C063
<b>A61P 35/00</b> (2006.01)	A61P 35/00	4 C086
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 43/00	1 1 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2010-529062 (P2010-529062)	(71) 出願人	391008788 アボット・ラボラトリーズ A B B O T T   L A B O R A T O R I E S アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット パーク アボット パーク ロード 10 O
(86) (22) 出願日	平成20年10月10日 (2008.10.10)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口國際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成22年5月26日 (2010.5.26)	(72) 発明者	チュー, クイトン アメリカ合衆国、イリノイ・60031、 ガーニー、アルマデン・レイン・1395
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/079439	F ターム (参考)	4C063 AA01 BB01 CC26 DD03 EE01 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC39 GA15 GA16 MA01 MA04 NA03 NA20 ZB26 ZC20
(87) 國際公開番号	W02009/049109		最終頁に続く
(87) 國際公開日	平成21年4月16日 (2009.4.16)		
(31) 優先権主張番号	60/979,654		
(32) 優先日	平成19年10月12日 (2007.10.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】 2 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型2

## (57) 【要約】

2 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型2、その製造方法、それを含みそれを用いて製造される組成物、ならびにそれを用いる疾患を有する患者の治療方法が開示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

0.7107 での放射にて三方晶系および  $P_{3_2}$  空間群で約 -100 で測定した場合に、個々の格子パラメータ値  $a$ 、 $b$  および  $c$  が  $8.599 \pm 0.002$ 、 $8.599 \pm 0.002$  および  $14.526 \pm 0.006$  であり、個々の  $\alpha$ 、 $\beta$  および  $\gamma$  値が  $90^\circ$ 、 $90^\circ$  および  $120^\circ$  であることを特徴とする 2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型 2。

## 【請求項 2】

1.54178 での放射にて約 25 で測定した場合に、少なくとも 3 個の個々の  $2\theta$  値が約  $13.4^\circ$ 、 $17.1^\circ$ 、 $21.6^\circ$ 、 $21.9^\circ$ 、 $24.1^\circ$ 、 $24.7^\circ$ 、 $26.9^\circ$ 、 $27.3^\circ$ 、 $27.8^\circ$ 、 $30.3^\circ$ 、 $32.4^\circ$  および  $34.2^\circ$  であり、実質的に約  $11.5^\circ$  以下のピークを持たないことを特徴とする 2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型 2。

## 【請求項 3】

賦形剤および 1.54178 での放射にて約 25 で測定した場合に、個々の  $2\theta$  値が約  $9.9^\circ$ 、 $11.0^\circ$  および  $11.8^\circ$  である粉末回折パターンおよび個々の  $2\theta$  値が約  $13.4^\circ$ 、 $17.1^\circ$ 、 $21.6^\circ$ 、 $21.9^\circ$ 、 $24.1^\circ$ 、 $24.7^\circ$ 、 $26.9^\circ$ 、 $27.3^\circ$ 、 $27.8^\circ$ 、 $30.3^\circ$ 、 $32.4^\circ$  および  $34.2^\circ$  である 1 以上の追加のピークを有し、実質的に約  $11.5^\circ$  以下のピークを持たないことを特徴とする 2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型 2 を含む組成物。

## 【請求項 4】

1 以上の別の抗癌薬とともにまたはそれを伴わずに、0.7107 での放射にて三方晶系および  $P_{3_2}$  空間群で約 -100 で測定した場合に、個々の格子パラメータ値  $a$ 、 $b$  および  $c$  が  $8.599 \pm 0.002$ 、 $8.599 \pm 0.002$  および  $14.526 \pm 0.006$  であり、個々の  $\alpha$ 、 $\beta$  および  $\gamma$  値が  $90^\circ$ 、 $90^\circ$  および  $120^\circ$  であることを特徴とする 2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型 2 の治療上有効量を哺乳動物に対して投与する段階を有する、哺乳動物での癌の治療方法。

## 【請求項 5】

2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドおよび溶媒を含む混合物を提供する段階であって、前記 2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドが前記溶媒に完全に溶解している段階；

2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型 2 を、2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型 2 が、単離され、0.7107 での放射にて三方晶系および  $P_{3_2}$  空間群で約 -100 で測定された場合に、個々の格子パラメータ値  $a$ 、 $b$  および  $c$  が  $8.599 \pm 0.002$ 、 $8.599 \pm 0.002$  および  $14.526 \pm 0.006$  であり、個々の  $\alpha$ 、 $\beta$  および  $\gamma$  値が  $90^\circ$ 、 $90^\circ$  および  $120^\circ$  であることを特徴とする混合物で存在するようにする段階を有する 2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型 2 の製造方法。

## 【請求項 6】

2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型 2 を単離する段階をさらに有する、請求項 5 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

10

20

30

30

40

50

本発明は、A B T - 8 8 8 とも称される 2 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型 2、その製造方法、それを含みそれを用いて製造される組成物、ならびにそれを用いる疾患を有する患者の治療方法に関するものである。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ポリ(A D P - リボース)ポリメラーゼ(P A R P)は、D N A 修復を促進し、R N A 転写を制御し、細胞死に介在し、免疫応答を調節する上で非常に重要な役割を有する。P A R P 阻害薬は多くの疾患モデルで効力を示しており、例えば腫瘍を有する動物での腫瘍増殖を制限することが明らかになっている 2 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド(A B T - 8 8 8)などがある。  
10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

A B T - 8 8 8 の結晶性は、物理特性および機械的特性の中で特に、その安定性、溶解度、溶解速度、硬さ、圧縮率および融点に影響を与える。A B T - 8 8 8 の製造および製剤の容易さは、これら特性の一部(全てではなくとも)によって決まることから、A B T - 8 8 8 の結晶型の確認ならびにそれを再現性良く製造する方法が、化学分野および治療法分野において現在も必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

本発明の1実施形態は、0 . 7 1 0 7 での放射にて三方晶系およびP 3<sub>2</sub>空間群で約 - 1 0 0 で測定した場合に、個々の格子パラメータ値a、bおよびcが8 . 5 9 9 ± 0 . 0 0 2 、8 . 5 9 9 ± 0 . 0 0 2 および1 4 . 5 2 6 ± 0 . 0 0 6 であり、個々の 、 および 値が9 0 °、9 0 °および1 2 0 °であることを特徴とする 2 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型 2 に関するものである。  
20

【0 0 0 5】

別の実施形態は、1 . 5 4 1 7 8 での放射にて約2 5 で測定した場合に、少なくとも3個の個々の2 値が約1 3 . 4 °、1 7 . 1 °、2 1 . 6 °、2 1 . 9 °、2 4 . 1 °、2 4 . 7 °、2 6 . 9 °、2 7 . 3 °、2 7 . 8 °、3 0 . 3 °、3 2 . 4 °および3 4 . 2 °であり、実質的に約1 1 . 5 °以下のピークを持たないことを特徴とする 2 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型 2 に関するものである。  
30

【0 0 0 6】

さらに別の実施形態は、賦形剤および0 . 7 1 0 7 での放射にて三方晶系およびP 3<sub>2</sub>空間群で約 - 1 0 0 で測定した場合に、個々の格子パラメータ値a、bおよびcが8 . 5 9 9 ± 0 . 0 0 2 、8 . 5 9 9 ± 0 . 0 0 2 および1 4 . 5 2 6 ± 0 . 0 0 6 であり、個々の 、 および 値が9 0 °、9 0 °および1 2 0 °であることを特徴とする 2 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型 2 を含む組成物に関するものである。  
40

【0 0 0 7】

別の実施形態は、賦形剤および1 . 5 4 1 7 8 での放射にて約2 5 で測定した場合に、個々の2 値が約9 . 9 °、1 1 . 0 °および1 1 . 8 °である粉末回折パターンおよび個々の2 値が約1 3 . 4 °、1 7 . 1 °、2 1 . 6 °、2 1 . 9 °、2 4 . 1 °、2 4 . 7 °、2 6 . 9 °、2 7 . 3 °、2 7 . 8 °、3 0 . 3 °、3 2 . 4 °および3 4 . 2 °である1以上の追加のピークを有し、実質的に約1 1 . 5 °以下のピークを持たないことを特徴とする 2 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型 2 を含む組成物に関するものである。  
50

【0 0 0 8】

さらに別の実施形態は、1以上の別の抗癌薬とともにまたはそれを併わずに、0.7107での放射にて三方晶系およびP3<sub>2</sub>空間群で約-100で測定した場合に、個々の格子パラメータ値a、bおよびcが8.599±0.002、8.599±0.002および14.526±0.006であり、個々の、および値が90°、90°および120°であることを特徴とする2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型2の治療上有効量を哺乳動物に対して投与する段階を有する、哺乳動物での癌の治療方法に関するものである。

## 【0009】

さらに別の実施形態は、1以上の別の抗癌薬とともにまたはそれを併わずに、1.54178での放射にて約25で測定した場合に、個々の2値が約13.4°、17.1°、21.6°、21.9°、24.1°、24.7°、26.9°、27.3°、27.8°、30.3°、32.4°および34.2°であり、実質的に約11.5°以下のピークを持たないことを特徴とする2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型2の治療上有効量を哺乳動物に対して投与する段階を有する、哺乳動物での癌の治療方法に関するものである。

## 【0010】

さらに別の実施形態は、  
2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドを製造する段階；

2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドおよび溶媒を含む混合物を提供する段階であって、前記2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドが前記溶媒に完全に溶解している段階；

2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型2を、2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型2が、単離され、0.7107での放射に三方晶系およびP3<sub>2</sub>空間群で約-100で測定された場合に、個々の格子パラメータ値a、bおよびcが8.599±0.002、8.599±0.002および14.526±0.006であり、個々の、および値が90°、90°および120°であることを特徴とする混合物で存在するようにする段階；ならびに

前記2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型2を単離する段階  
を有する2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型2の製造方法に関するものである。

## 【0011】

さらに別の実施形態は、前出の実施形態の方法によって製造される2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型2を含む。

## 【0012】

さらに別の実施形態は、前出の実施形態の方法によって製造される2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型2を含む。

## 【0013】

さらに別の実施形態は、2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド結晶型2の製造で使用される2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの1酸もしくは2酸塩を含む。

## 【0014】

さらに別の実施形態は、2-((R)-2-メチルピロリジン-2-イル)-1H-ベ

ンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型 2 の製造で使用される 2 - ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド・ 2 塩酸塩を含む。

【0015】

さらに別の実施形態は、 2 - ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型 2 の製造で使用される非晶質 2 - ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドを含む。

【0016】

さらに別の実施形態は、 2 - ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型 2 の製造で使用される 2 - ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型 1 を含む。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】 A B T - 888 結晶型 1 の理論上の粉末 X 線回折 ( P X R D ) スペクトラムを示す図である。

【図2】 A B T - 888 結晶型 1 の実験上の P X R D スペクトラムを示す図である。

【図3】 A B T - 888 結晶型 1 の赤外線 ( F T / I R ) スペクトラムを示す図である。

【図4】 A B T - 888 結晶型 1 のラマンスペクトラムを示す図である。

【図5】 A B T - 888 結晶型 2 の理論上の P X R D スペクトラムを示す図である。

【図6】 A B T - 888 結晶型 2 の実験上の P X R D スペクトラムを示す図である。

【図7】 A B T - 888 結晶型 2 の赤外線 ( F T / I R ) スペクトラムを示す図である。

【図8】 A B T - 888 結晶型 2 のラマンスペクトラムを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明は、本明細書において A B T - 888 とも称される 2 - ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド結晶型 2 、その製造方法、その特性決定方法、それを含みそれを用いて製造される組成物、ならびにそれを用いる癌の治療方法の発見に関するものである。「 2 - ( ( R ) - 2 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド」および「 A B T - 888 」という用語は、互換的に使用されるものである。

【0019】

本明細書で使用される、関連する結晶性や非結晶性について示されていない「 A B T - 888 」および「一つの A B T - 888 」という用語は、非晶質 A B T - 888 、 A B T - 888 結晶型 1 または A B T - 888 結晶型 2 などの結晶性 A B T - 888 、微結晶 A B T - 888 、溶液での A B T - 888 、半固体、ロウ状物もしくは油状物形態の A B T - 888 、それらの混合物などを意味する。

【0020】

本明細書で使用される「結晶」および「微結晶」という用語は、長レンジまたは外部面平面にわたって維持される分子の規則的に繰り返す配列を有することを意味する。

【0021】

本明細書で使用される「結晶 A B T - 888 」という用語は、本発明の A B T - 888 、すなわち A B T - 888 結晶型 2 を含む特定の結晶 A B T - 888 を意味する。

【0022】

本明細書で使用される「本発明の結晶性 A B T - 888 」という用語は、 25 での A B T - 888 の準安定結晶型、すなわち 0 . 7107 での放射にて三方晶系および P 3<sub>2</sub> 空間群で約 - 100 で測定した場合に、、を特徴とする個々の格子パラメータ値 a 、 b および c が 8 . 599 ± 0 . 002 、 8 . 599 ± 0 . 002 および 14 . 526 ± 0 . 006 であり、個々の 、 および 値が 90 ° 、 90 ° および 120 °

10

20

30

40

50

であることを特徴とするか、1.54178での放射にて約25で測定した場合に、個々の2値が約13.4°(1,0,1)、17.1°(1,0,2)、21.6°(1,1,1)、21.9°(1,0,3)、24.1°(1,1,2)、24.7°(2,0,1)、26.9°(2,0,2)、27.3°(1,0,4)、27.8°(1,1,3)、30.3°(2,0,3)、32.4°(2,1,1)および34.2°(2,1,2)であり、実質的に約11.5°以下のピークを持たない(ほとんどの吸収が、相当するミラー指数(Miller Index)(h,k,l)値で示されている)粉末回折パターンを特徴とするABT-888結晶型2を意味する。

## 【0023】

本明細書で使用される「非晶質」という用語は、固体として見えるが、長レンジにわたって維持される分子の規則的に繰り返す配置を持たない過冷却液体または粘稠液体を意味する。非晶質物質は、融点を持たず、むしろガラス転移温度と称される一定の温度を超えると軟化もしくは流動化する。

10

## 【0024】

本明細書で使用される「半固体ABT-888」という用語は、半透膜またはフィルターの通過を防止するだけのゼラチン状態でのABT-888および溶媒の組み合わせを意味する。

## 【0025】

理解すべき点として、化合物の単位格子パラメータを組み合わせて用いる場合に、化合物の特定の結晶型を確認する上でさらにピーク位置を用いる場合、いずれか一つのピーク位置またはピーク位置の組み合わせを用いて、特定の結晶型をさらに確認することができる。

20

## 【0026】

別段の断りがない限り、本明細書におけるパーセントは、重量(w/w)パーセントである。

## 【0027】

本明細書で使用される「溶媒」という用語は、化合物を溶解もしくは部分溶解させるには十分な所定濃度で化合物が可溶であるか部分可溶である液体を意味する。

## 【0028】

本明細書で使用される「反溶媒」という用語は、溶液からの化合物の沈殿を行う上で十分有効な所定濃度で化合物が不溶性である液体を意味する。

30

## 【0029】

溶媒および反溶媒は、相の分離を伴ってまたは伴わずに混合することができる。

## 【0030】

理解すべき点として、多くの溶媒および反溶媒が不純物を含むことから、存在する場合に、本発明の実施における溶媒および反溶媒中の不純物のレベルは、それら不純物がそれらの存在する溶媒の所期の用途を妨害しないだけの低濃度である。

## 【0031】

本明細書で使用される「酸」という用語は、少なくとも1個の酸性プロトンを有する化合物を意味する。本発明を実施する上での酸の例には、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、硫酸、リン酸などがあるが、これらに限定されるものではない。

40

## 【0032】

本明細書で使用される「塩基」という用語は、プロトンを受容することができる化合物を意味する。本発明を実施する上での塩基の例には、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【0033】

ABT-888結晶型2を、ABT-888が完全に溶解しているABT-888および溶媒を含む混合物で存在させることは、核生成と称される。

## 【0034】

50

本発明の実施において、核生成は溶媒除去、温度変更、溶媒混和性の反溶媒添加、溶媒非混和性の反溶媒添加、A B T - 8 8 8 結晶型2のシード結晶添加、容器好ましくはガラス容器内部の摩擦または引っ掻き（この場合、核生成はガラス棒またはガラス玉もしくは複数のガラス玉またはこれらの組み合わせなどの手段を用いて起こすものである）などによって起こすことができる。

## 【0035】

本発明の実施において、核生成には、続いて結晶成長が起こるか、結晶成長を伴うか、A B T - 8 8 8 結晶型2のパーセントが上昇中およびその上昇の結果として結晶成長が続20  
き伴うことがあり得る。

## 【0036】

理解すべき点として、結晶性A B T - 8 8 8 結晶型2の空中にあるシード（シード結晶）も、A B T - 8 8 8 が完全に溶解しているA B T - 8 8 8 結晶型2および溶媒の混合物中での核生成を生じさせ得る。

## 【0037】

本明細書で使用される「シード結晶」という用語は、質量を有する物質の特定の結晶型を意味する。理解すべき点として、そのような結晶は、空中に存在するか検出手段なしには肉眼では見ることができない程度に小さいものであっても良い。

## 【0038】

本明細書で使用される「単離」という用語は、A B T - 8 8 8 結晶型2と溶媒、反溶媒または溶媒・反溶媒の混合物を分離することを意味する。これは代表的には、遠心、減圧を伴うか伴わない濾過、陽圧による濾過、蒸留、留去またはこれらの組み合わせなどの手段によって行われる。

## 【0039】

A B T - 8 8 8 結晶型2の治療上許容される量は、治療を受ける者、治療対象の障害およびその重度、それを含む組成物、投与時刻、投与経路、治療期間、その効力、そのクリアランス速度および別の薬剤の併用の有無によって決まる。1日に単回投与または分割投与で組成物を患者に投与するようにするのに用いられるA B T - 8 8 8 結晶型2の量は、約0.03から約200mg/kgである。単回投与組成物は、これらの量またはその部分量の組み合わせを含む。

## 【0040】

A B T - 8 8 8 結晶型2は、賦形剤とともにまたは賦形剤を用いずに投与することができる。賦形剤には、例えば封入材料ならびに吸収促進剤、酸化防止剤、結合剤、緩衝剤、コーティング剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、增量剤、充填剤、香味剤、保湿剤、潤滑剤、芳香剤、保存剤、推進剤、離型剤、安定剤、甘味剤、可溶化剤、湿展剤、それらの混合物などの添加剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【0041】

固体製剤で経口投与されるA B T - 8 8 8 結晶型2を含むかそれを用いて製造される組成物を製造する上での賦形剤には、例えば寒天、アルギン酸、水酸化アルミニウム、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、1,3-ブチレングリコール、カルボマー類、ヒマシ油、セルロース、酢酸セルロース、カカオバター、トウモロコシデンプン、コーン油、綿実油、クロス-ポビドン、ジグリセリド類、エタノール、エチルセルロース、ラウリン酸エチル、オレイン酸エチル、脂肪酸エステル類、ゼラチン、胚芽油、グルコース、グリセリン、落花生油、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、イソプロパノール、等張性生理食塩水、乳糖、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、麦芽、マンニトール、モノグリセリド類、オリーブ油、ピーナッツ油、リン酸カリウム塩類、ジャガイモデンプン、ポビドン、プロピレングリコール、リネゲル液、ベニバナ油、ゴマ油、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、リン酸ナトリウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムソルビトール、大豆油、ステアリン酸類、フマル酸ステアリル、ショ糖、界面活性剤類、タルク、トラガカント、テトラヒドロフルフリルアルコール、トリグリセリド類、水、それらの混合物などがある。

10

20

30

40

50

## 【0042】

液体製剤で眼球投与または経口投与される A B T - 8 8 8 結晶型 2 を含むかそれを用いて製造される組成物を製造する上での賦形剤には、例えば、1, 3 - ブチレングリコール、ヒマシ油、コーン油、綿実油、エタノール、ソルビタンの脂肪酸エステル類、胚芽油、落花生油、グリセリン、イソプロパノール、オリーブ油、ポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、ゴマ油、水、それらの混合物などがある。

## 【0043】

浸透圧投与される A B T - 8 8 8 結晶型 2 を含むかそれを用いて製造される組成物を製造する上での賦形剤には、例えばクロロフルオロハイドロカーボン類、エタノール、水、それらの混合物などがある。

10

## 【0044】

非経口投与される A B T - 8 8 8 結晶型 2 を含むかそれを用いて製造される組成物を製造する上での賦形剤には、例えば 1, 3 - ブタンジオール、ヒマシ油、コーン油、綿実油、ブドウ糖、胚芽油、落花生油、リボソーム類、オレイン酸、オリーブ油、ビーナッツ油、リンゲル液、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油、U. S. P. または等張性塩化ナトリウム溶液、水、それらの混合物などがある。

## 【0045】

直腸投与または腔投与される A B T - 8 8 8 結晶型 2 を含むかそれを用いて製造される組成物を製造する上での賦形剤には、カカオバター、ポリエチレングリコール、ロウ、それらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

## 【0046】

A B T - 8 8 8 の製造およびその P A R P 阻害薬としての有用性については、共同所有の米国特許出願公開番号第 2 0 0 6 / 0 2 2 9 2 8 9 号に記載されている。

## 【0047】

A B T - 8 8 8 の塩酸塩は、共同所有の米国特許出願公開番号第 2 0 0 6 / 0 2 2 9 2 8 9 号に開示されている。

## 【0048】

A B T - 8 8 8 結晶型 2 は、アルキル化剤、血管新生阻害薬、抗体、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、抗増殖剤、オーロラキナーゼ阻害薬、B c r - A b 1 キナーゼ阻害薬、生物反応修飾物質、サイクリン依存性キナーゼ阻害薬、細胞周期阻害薬、シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害薬、白血病ウイルス癌遺伝子相同体 (E r b B 2 ) 受容体阻害薬、増殖因子阻害薬、熱ショックタンパク質 (H S P ) - 9 0 阻害薬、ヒストンデアセチラーゼ (H D A C ) 阻害薬、ホルモン療法薬、免疫剤、挿入 (i n t e r c a l a t i n g ) 抗生物質、キナーゼ阻害薬、ラバマイシン (r a p o m y c i n ) 阻害薬の哺乳動物標的、マイトイエン活性化細胞外シグナル調節キナーゼ阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D 類)、白金系化学療法剤、ポロ様キナーゼ阻害薬、プロテアソーム阻害薬、プリン類縁体、ピリミジン類縁体、受容体チロシンキナーゼ阻害薬、レチノイド類 / デルトイド類植物アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害薬などの抗癌剤とともに投与する場合に有用である。

30

## 【0049】

アルキル化剤には、アルトレタミン、A M D - 4 7 3、A P - 5 2 8 0、アパジクオン、ベンダムスチン、ブロスタリシン (b r o s t a l l i c i n )、ブスルファン、カルボコン、カルムスチン (B C N U )、クロラムブシリ、クロレタジン (C l o r e t a z i n e ; 商標名) (V N P 4 0 1 0 1 M )、シクロホスファミド、デカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、グルフォスファミド、イホスファミド、K W - 2 1 7 0、ロムスチン (C C N U )、マフォスファミド、メルファラン、ミトプロニトール、ミトラクトール、ニムスチン、ナイトロジエンマスター D N - オキサイド、ラニムスチン、テモゾロマイド、チオテバ、トレオサルファン、トロフォスファミド (t r o f o s f a m i d e ) などがある。

40

## 【0050】

血管新生阻害薬には、内皮特異的受容体チロシンキナーゼ (T i e - 2 ) 阻害薬、上皮

50

細胞増殖因子受容体 (EGFR) 阻害薬、インシュリン成長因子-2受容体 (IGFR-2) 阻害薬、マトリクスメタロプロテアーゼ-2 (MMP-2) 阻害薬、マトリクスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) 阻害薬、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) 阻害薬、トロンボスpongin類縁体、血管内皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (VEGFR) 阻害薬などがある。

【0051】

オーロラキナーゼ阻害薬には、AZD-1152、MLN-8054、VX-680などがある。

【0052】

Bcr-ab1キナーゼ阻害薬には、ダサチニブ (登録商標) (BMS-354825) グリーベック (登録商標) (イマチニブ) などがある。 10

【0053】

CDK阻害薬には、AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、フラボピリドール、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、セリシクリブ (CYC-202、R-ロスコピチン)、ZK-304709などがある。

【0054】

COX-2阻害薬には、ABT-963、アルコキシア (登録商標) (エトリコキシブ)、ベクストラ (登録商標) (バルデコキシブ)、BMS347070、セレブレックス (商標名) (セレコキシブ)、COX-189 (ルミラコキシブ)、CT-3、デラマクス (DERAMAXX; 登録商標) (デラコキシブ)、JTE-522、4-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル-1H-ピロール)、MK-663 (エトリコキシブ)、NS-398、パレコキシブ、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、バイオックス (登録商標) (ロフェコキシブ) などがある。 20

【0055】

EGFR阻害薬には、ABX-EGF、抗EGFr免疫リポソーム類、EGF-ワクチン、EMD-7200、エルビタックス (登録商標) (セテュキマブ)、HR3、IgA抗体、イレッサ (登録商標) (ゲフィチニブ)、タルセバ (登録商標) (エルロチニブまたはOSI-774)、TP-38、EGFR融合タンパク質、タイカーブ (登録商標) (ラパチニブ) などがある。 30

【0056】

Erbb2受容体阻害薬には、CP-724-714、CI-1033 (カネルチニブ (canertinib))、ハーセプチニブ (登録商標) (トラスツズマブ)、タイケルブ (登録商標) (ラパチニブ)、オムニターグ (登録商標) (2C4、ペツズマブ (pertuzumab))、TAK-165、GW-572016 (イオナファミブ (ionafamib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2 (HER2ワクチン)、APC-8024 (HER-2ワクチン)、抗HER2/neu二重特異性抗体、B7.2her22IgG3、ASHER2三官能性二重特異性抗体、mAB AR-209、mAB2B-1などがある。 40

【0057】

ヒストンデアセチラーゼ阻害薬には、デプシペプチド、LAQ-824、MS-275、トラポキシン (trapoxin)、スペロイラニリド・ヒドロキサム酸 (SAHA)、TSA、バルプロ酸などがある。

【0058】

HSP-90阻害薬には、17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、ゲルダナマイシン、IPI-504、KOS-953、ミコグラブ (MYCOGRAB; 登録商標)、NCS-683664、PU24FC1、PU-3、ラジシコール (radicicol)、SNX-2112、STA-9090、VER49009などがある。 50

## 【0059】

M E K 阻害薬には、A R R Y - 1 4 2 8 8 6 、A R R Y - 4 3 8 1 6 2 、P D - 3 2 5 9 0 1 、P D - 9 8 0 5 9 などがある。

## 【0060】

m T O R 阻害薬には、A P - 2 3 5 7 3 、C C I - 7 7 9 、エベロリムス、R A D - 0 0 1 、ラパマイシン、テムシロリムスなどがある。

## 【0061】

非ステロイド系抗炎症薬には、アミゲスシック (A M I G E S I C ; 登録商標) (サルサラート)、ドロビッド (登録商標) (ジフルニサル)、モトリン (登録商標) (イブプロフェン)、オルヂス (登録商標) (ケトプロフェン)、レラフェン (登録商標) (ナブメトン)、フェルデン (登録商標) (ピロキシカム)、イブプロフェンクリーム、アリー<sup>10</sup>ブ (登録商標) およびナプロシン (登録商標) (ナプロキセン)、ポルタレン (登録商標) (ジクロフェナク)、インドシン (I N D O C I N ; 登録商標) (インドメタシン)、クリノリル (登録商標) (スリンダク)、トレクチン (登録商標) (トルメチン)、ロジン (L O D I N E ; 登録商標) (エトドラク)、トラドール (登録商標) (ケトロラク)、ダイプロ (D A Y P R O ; 登録商標) (オキサプロジン) などがある。

## 【0062】

P D G F R 阻害薬には、C - 4 5 1 、C P - 6 7 3 、C P - 8 6 8 5 9 6 などがある。

## 【0063】

白金系化学療法薬には、シスプラチニン、エロキサチニン (登録商標) (オキサリプラチニン)、エプタプラチニン (e p t a p l a t i n)、ロバプラチニン、ネダプラチニン、パラプラチニン (登録商標) (カルボプラチニン)、サトラプラチニンなどがある。<sup>20</sup>

## 【0064】

ポロ様キナーゼ阻害薬には、B I - 2 5 3 6 などがある。

## 【0065】

トロンボスポンジン類縁体には、A B T - 5 1 0 、A B T - 5 6 7 、A B T - 8 9 8 、T S P - 1 などがある。

## 【0066】

V E G F R 阻害薬には、アバスチニン (登録商標) (ベバシズマブ)、A B T - 8 6 9 、A E E - 7 8 8 、アンギオザイム (A N G I O Z Y M E ; 商標名)、アキシチニブ (A G - 1 3 7 3 6 )、A Z D - 2 1 7 1 、C P - 5 4 7 , 6 3 2 、I M - 8 6 2 、マクゲン (ペガプタニブ (p e g a p t a m i b ))、ネクサバール (登録商標) (ソラフェニブ (s o r a f e n i b )、B A Y 4 3 - 9 0 0 6 )、パゾパニブ (G W - 7 8 6 0 3 4 )、(P T K - 7 8 7 、Z K - 2 2 2 5 8 4 )、ステント (登録商標) (スニチニブ (s u n i t i n i b )、S U - 1 1 2 4 8 )、V E G F ト ラップ、バタラニブ (v a t a l a n i b )、ザクチマ (商標名) (バンデタニブ、Z D - 6 4 7 4 ) などがある。<sup>30</sup>

## 【0067】

代謝拮抗剤には、アリムタ (登録商標) (ペメトレキセド (p r e m e t r e x e d )・2ナトリウム、L Y 2 3 1 5 1 4 、M T A )、5 - アザシチジン、ゼローダ (登録商標) (カペシタビン)、カルモフルール、ロイスタット (L E U S T A T ; 登録商標) (クラドリビン (c l a d r i b i n e ))、クロファラビン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、シトシンアラビノシド、デシタビン、デフェロキサミン、ドキシフルリジン、エフロルニチニン、E I C A R 、エノシタビン、エトニルシチジン (e t h n y l c y t i d i n e )、フルダラビン、ヒドロキシ尿素、5 - フルオロウラシル (5 - F U ) 単剤またはロイコボリンとの併用、ジェムザール (登録商標) (ゲムシタビン)、ヒドロキシ尿素、アルケラン (登録商標) (メルファラン)、メルカプトプリン、6 - メルカプトプリンリボシド、メトレキセート、ミコフェノール酸、ネララビン (n e l a r a b i n e )、ノラトレキセド、オクフォセート (o c f o s a t e )、ペリトレキソール (p e l i t r e x o l )、ペントスタチン、ラルチトレキセド (r a l t i t r e x e d )、リバビリン、トリアピン (t r i a p i n e )、トリメトレキセート、S - 1 、チアゾフ<sup>40</sup>

リン、テガフル、T S - 1、ビダラビン、U F Tなどがある。

【0068】

抗生素質には、挿入抗生素質が含まれ、アクラルビシン、アクチノマイシンD、アムルビシン、アンナマイシン(annamycin)、アドリアマイシン、ブレノキサン(B L E N O X A N E ; 登録商標)(ブレオマイシン)、ダウノルビシン、ケリックス(登録商標)またはマイオセト(M Y O C E T ; 登録商標)(ドキソルビシン)、エルサミツルシン(elsamitruccin)、エピルビシン(epirubicin)、グラルブイシン(glarubicin)、ザベドス(登録商標)(イダルビシン)、マイトマイシンC、ネモルビシン(nemorubicin)、ネオカルチノスタチン、ペプロマイシン、ピラルビシン、レベッカマイシン、スチマラマー、ストレプトゾシン、ヴァルスター(登録商標)(バルルビシン)、ジノスタチンなどがある。

10

【0069】

トポイソメラーゼ阻害薬には、アクラルビシン、9-アミノカンプトセシン、アモナフィド(amonafide)、アムサクリン、ベカテカリン(becatencarin)、ベロテカン(belotecan)、BN-80915、カンプトサー(登録商標)(イリノテカン塩酸塩)、カンプトセシン、カルジオキサン(CARDIOXANE;登録商標)(デクスラゾキシン(dexrazoxine))、ジフロモテカ(mdiflomotecan)、エドテカリン(edotecarin)、エレンス(ELLENCE;登録商標)またはファルモルビシン(登録商標)(エピルビシン)、エトボシド、エキサテカ(mexatecan)、10-ヒドロキシカンプトセシン、ジマテカ(murtecan)、ルルトテカ(murtotecan)、ミトキサントロン、オラテシン(orathecin)、ピラルブシン(pirarubicin)、ピキサントロン(pixantrone)、ルビテカ(murtecan)、ソブゾキサン(SN-38)、タフルボシド(tafloposide)、トボテカ(murtecan)などがある。

20

【0070】

抗体には、アバスチン(登録商標)(ベバシズマブ)、CD40-特異的抗体、chTNNT-1/B、デノスマブ、エルビタックス(登録商標)(セテュキマブ)、ヒューマックス-CD4(登録商標)(ザノリムマブ(zanolimumab))、IGF1R-特異抗体、リンツズマブ(lintuzumab)、パノレクス(PANOREX;登録商標)(エドレコロマブ(edrecolomab))、レンカレクス(RENCAREX;登録商標)(WXG250)、リツキサン(登録商標)(リツキシマブ)、チシリムマブ(ticilimumab)、トラスツジマブ(trastuzimab)などがある。

30

【0071】

ホルモン療法薬には、アリミデックス(登録商標)(アナストロゾール)、アロマシン(登録商標)(エクセメスタン(exemestane))、アルゾキシフェン(arzoxifene)、カソデックス(登録商標)(ビカルタミド)、セトロタイド(登録商標)(セトロレリクス)、デガレリクス、デスロレリン(deslorelin)、デソパン(登録商標)(トリロスタン)、デキサメタゾン、ドロゲニル(登録商標)、(フルタミド)、エビスタ(登録商標)(ラロキシフェン)、ファドロゾール、フェアストン(登録商標)(トレミフェン)、ファスロデックス(登録商標)(フルベストラント)、フェマーラ(登録商標)、(レトロゾール)、フォルメスタン、糖質コルチコイド類、ヘクトロール(登録商標)またはリナジェル(登録商標)(ドキセルカルシフェロール)、ラソフォキシフェン、酢酸ロイプロリド、メガース(登録商標)(メゲステロール(megesterol))、フェブレックス(登録商標)(ミフェプリストーン)、ニランドロン(商標名)(ニルタミド)、ノルバデックス(登録商標)(クエン酸タモキシフェン)、ブレナキス(PLENAKIS;商標名)(アバレリクス)、プレジゾン(predisone)、プロペシア(登録商標)(フィナステリド)、リロスタン(rilostane)、スプレファクト(登録商標)(ブセレリン)、トレルスター(登録商標)(黄体ホルモン放出ホルモン(LHRH))、バンタス(vantax)、ベトリー(登録商

40

50

標)、(トリロスタンまたはモドラスタン(m o d r a s t a n e))、ゾラデックス(登録商標)(フォスレリン(f o s r e l i n)、ゴセレリン(g o s e r e l i n))などがある。

【0072】

デルトイド類およびレチノイド類には、セオカルシトール(s e o c a l c i t o l)(E B 1 0 8 9、C B 1 0 9 3)、レクサカルシトロール(l e x a c a l c i t r o l)(K H 1 0 6 0)、フェンレチニド(f e n r e t i n i d e)、パンレチン(登録商標)(アリレチノイン(a l i r e t i n o i n))、アトラゲン(A T R A G E N;登録商標)(リポソームトレチノイン)、タルグレチン(登録商標)(ベキサロテン)、L G D - 1 5 5 0などがある。

10

【0073】

植物アルカロイド類には、ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビンデシン、ビノレルビンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0074】

プロテアソーム阻害薬には、ベルケイド(登録商標)(ボルテゾミブ)、M G 1 3 2、N P I - 0 0 5 2、P R - 1 7 1などがある。

【0075】

免疫剤の例には、インターフェロン類および他の免疫促進剤などがある。インターフェロン類には、インターフェロン、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、インターフェロン、インターフェロン - 1 a、アクティミューン(登録商標)(インターフェロン - 1 b)またはインターフェロン - n 1、それらの組み合わせなどがある。他の薬剤には、アルファフェロン(A L F A F E R O N E;登録商標)、B A M - 0 0 2、ベロムン(B E R O M U N;登録商標)(タソネルミン)、ベキサール(登録商標)(トシツモマブ)、キャンパス(登録商標)(アレムツズマブ)、C T L A 4(細胞傷害性リンパ球抗原4)、ダカルバジン(d e c a r b a z i n e)、デニロイキン、エプラツズマブ、グラノサイト(G R A N O C Y T E;登録商標)(レノグラスチム)、レンチナン、白血球アルファインターフェロン、イミキモド、M D X - 0 1 0、メラノーマワクチン、ミツモマブ(m i t u m o m a b)、モルグラモスチム(m o l g r a m o s t i m)、マイロターグ(商標名)(ゲムツズマブ・オゾガマイシン)、ノイポジン(登録商標)(フィルグラスチム)、O n c o V A C - C L、オバレクス(O v a R e x;登録商標)(オレゴボマブ)、ペムツモマブ(p e m t u m o m a b)(Y - m u H M F G 1)、プロベンジ(登録商標)、サルガラモスチム(s a r g a r a m o s t i m)、シゾフィラン(s i z o f i l a n)、テセロイキン(t e c l e u k i n)、テラシス(T h e r a C y s;登録商標)、ウベニメクス、ビルリジン(登録商標)、Z - 1 0 0、W F - 1 0、プロリュウキン(登録商標)(アルデスロイキン)、ザダキシン(登録商標)(チマラシン(t h y m a l a s i n))、ゼナパックス(登録商標)(ダクリズマブ)、ゼバリン(登録商標)(9 0 Y - イブリツモマブチウキセタン)などがある。

20

【0076】

生物反応修飾物質は、生きている生物の防衛機構または組織細胞の生存、増殖もしくは分化などの生体応答を変えて、それらが抗腫瘍活性を有するようにする薬剤であり、クレスチン(k r e s t i n)、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニールP F - 3 5 1 2 6 7 6(C p G - 8 9 5 4)、ウベニメクスなどがある。

30

【0077】

ピリミジン類縁体には、シタラビン(a r a CまたはアラビノシドC)、シトシンアラビノシド、ドキシフルリジン、フルダラ(登録商標)(フルダラビン)、5 - F U(5 - フルオロウラシル)、フロクスウリジン、ジェムザール(登録商標)(ゲムシタビン)、トミュデックス(登録商標)(ラチトレキセド(r a t i t r e x e d))、トロキサチル(商標名)(トリアセチルウリジン・トロキサシタビン(t r o x a c i t a b i n e))などがある。

40

【0078】

50

プリン類縁体には、ランビス (L A N V I S ; 登録商標) (チオグアニン) およびプリネットール (登録商標) (メルカプトプリン) などがある。

【0079】

有糸分裂阻害剤には、バタブリン (b a t a b u l i n ) 、エポチロン (e p o t h i l o n e ) D (K O S - 8 6 2 ) 、N - ( 2 - ( ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド、イクサベピロン (B M S 2 4 7 5 5 0 ) 、パクリタキセル、タキソテール (登録商標) (ドセタキセル) 、P N U 1 0 0 9 4 0 (1 0 9 8 8 1 ) 、パツピロン (p a t u p i l o n e ) 、X R P - 9 8 8 1 、ピンフルニン (v i n f l u n i n e ) 、Z K - E P O などがある。

【0080】

本発明の化合物は、放射線療法の効力を高める放射線増感剤として用いることも目的とするものである。放射線療法の例には、外照射放射線療法、遠隔療法、近接照射療法または密封線源放射線療法および非密封線源放射線療法などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0081】

さらに、A B T - 8 8 8 結晶型 2 は、アブラキサン (商標名) (A B I - 0 0 7 ) 、A B T - 1 0 0 (ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬) 、アドベキシン (A D V E X I N ; 登録商標) 、アルトコール (A L T O C O R ; 登録商標) またはメバコール (M E V A C O R ; 登録商標) (ロバスタチン) 、アンプリジエン (登録商標) (ポリ L ポリ C 1 2 U 、合成 R N A ) 、アプトシン (商標名) (エキシスリンド (e x i s u l i n d ) ) 、アレディア (登録商標) (パミドロン酸) 、アルグラビン (a r g l a b i n ) 、L - アスパラギナーゼ、アタメスタン (a t a m e s t a n e ) (1 - メチル - 3 , 1 7 - ジオノン - アンドロスタ - 1 , 4 - ジエン) 、アバージ (A B A G E ; 登録商標) (タザロテン (t a z a r o t n e ) ) 、A V E - 8 0 6 2 、B E C 2 (ミツモマブ (m i t u m o m a b ) ) 、カケクチンまたはカケキシン (c a c h e x i n ) (腫瘍壞死因子) 、カンバキシン (c a n v a x i n ) (ワクチン) 、セアバック (C e a V a c ; 商標名) (癌ワクチン) 、セロイク (登録商標) (セルモロイキン) 、セブレン (登録商標) (ヒスタミン・2 塩酸塩) 、セルバリックス (商標名) (ヒトパピローマウイルスワクチン) 、C H O P (登録商標) (C : シトキサン (登録商標) (シクロホスファミド) ; H : アドリアマイシン (登録商標) (ヒドロキシドキソルビシン) ; O : ピンクリスチン (オンコビン (登録商標) ) ; P : プレドニゾン) 、シパット (C y p a t ; 商標名) 、コンブレスタチン (c o m b r e s t a t i n ) A 4 P 、D A B (3 8 9 ) E G F またはトランスマード (T r a n s M I D ) - 1 0 7 R (商標名) (ジフテリア毒) 、ダカルバジン、ダクチノマイシン、5 , 6 - ジメチルキサンテノン - 4 - 酢酸 (D M X A A ) 、エニルウラシル、エビゾン (E V I Z O N ; 商標名) (乳酸スクアラミン) 、ジメリシン (D I M E R I C I N E ; 登録商標) (T 4 N 5 リポソームローション) 、ディスコデルモライド、D X - 8 9 5 1 f (メシル酸エキサテカン) 、エンザスタウリン、E P O 9 0 6 、ガーダシル (登録商標) (四価ヒトパピローマウイルス (6 、 1 1 、 1 6 、 1 8 型) 組換えワクチン) 、ガストリミューン (g a s t r i m m u n e ) 、ジーナセンス、G M K (ガングリオシド接合体ワクチン) 、G V A X (登録商標) (前立腺癌ワクチン) 、ハロフジノン、・ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、イバンドロン酸、I G N - 1 0 1 、I L - 1 3 - P E 3 8 、I L - 1 3 - P E 3 8 Q Q R (シントレデキン・ベストクス) 、I L - 1 3 - シュードモナス・エキソトキシン、インターフェロン - 、インターフェロン - 、ジユノバン (商標名) またはメパクト (商標名) (ミファムルチド) 、ロナファーニブ、5 , 1 0 - メチレンテトラヒドロフォレート、ミルテホシン (ヘキサデシルホスホコリン) 、ネオバスター (登録商標) (A E - 9 4 1 ) 、ニュートレキシン (N E U T R E X I N ; 登録商標) (グルコン酸トリメトレキサート) 、ニペント (N I P E N T ; 登録商標) (ペントスタチン) 、オンコナーゼ (登録商標) (リボヌクレアーゼ酵素) 、オンコファージ (登録商標) (メラノーマワクチン処理) 、O n c o V A X (I L - 2 ワクチン) 、オラテシン (O R A T H E C I N ; 商標名) (ルビテカン) 、オシデム (O S I D E M

10

20

30

40

50

；登録商標）（抗体系細胞薬）、オバデクス（OvaRex；登録商標）Mab（マウスマノクローナル抗体）、パジタキセル（padi-taxel）、パンジメクス（PANDIMEX；商標名）（20(S)プロトパナキサジオール（APPD）および20(S)プロトパナキサトリオール（APPt）を含む人蔘からのアグリコンサポニン類）、パニツムマブ、パンバック（PANVAC；登録商標）-VF（治験中の癌ワクチン）、ペガスパルガーゼ、PEGインターフェロンA、フェノキソジオール、プロカルバジン、レビマスター、レモバブ（REMOVAB；登録商標）（カツマクソマブ）、レブリミド（登録商標）（レナリドマイド）、RSR13（エファプロキシラル）、ソマチュリン（登録商標）LA（ランレオチド）、ソリアタン（登録商標）（アシトレチン）、スタウロスボリン（ストレプトミセス星形胞子）、タラボスタット（PT100）、タルグレチン（登録商標）（ベキサロテン）、タクサオプレキシン（登録商標）（DHA-パクリタキセル）、テルシタ（TELCYTA；商標名）（TLK286）、テミリフェン（temilife）、テモダール（登録商標）（テモゾロマイド）、テスミリフェン、サリドマイド、テラトープ（登録商標）（STN-KLH）、チミタク（2-アミノ-3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソ-5-（4-ピリジルチオ）キナゾリン・2塩酸塩）、TNFerade（商標名）（アデノベクター：腫瘍壞死因子-の遺伝子を含むDNAキャリア）、トラクリア（登録商標）またはザベスカ（登録商標）（ボセンタン）、トレチノイン（Retin-A）、テトランドリン、トリセノックス（登録商標）（三酸化ヒ素）、ビルリジン（登録商標）、ウクライン（クサノオウ植物からのアルカロイドの誘導体）、ビタキシン（抗体）、クサイトリン（CYTAKIN；登録商標）（モテクサフィンガドリニウム）、キシンレイ（XINLAY；商標名）（アトラセンタン）、ジオタックス（商標名）（パクリタキセル・ポリグルメクス）、ヨンデリス（商標名）（トラベクテジン）、ZD-6126、ザインカード（登録商標）（デクスラゾキサン）、ゾメタ（ゾレドロン（zoledronic）酸）、ゾルビシンなどの他の化学療法薬と併用することができる。

#### 【0082】

ABT-888結晶型2は、胎児性横紋筋肉腫、小児急性リンパ性白血病、小児急性骨髓性白血病、小児胞巣状横紋筋肉腫、小児未分化上衣腫、小児未分化大細胞リンパ腫、小児未分化髄芽腫、中枢神経系の小児非定型奇形腫様／横紋筋様腫瘍、小児混合型急性白血病、小児バーキットリンパ腫、原始神経外胚葉腫瘍などの腫瘍のユーイングファミリーの小児癌、小児びまん性未分化ウィルムス腫瘍、小児予後良好（favorable histology）ウィルムス腫瘍、小児神経膠芽腫、小児髄芽腫、小児神経芽細胞腫、小児神経芽細胞腫由来骨髄球腫症、小児前B細胞癌（白血病など）、小児骨肉腫（osteosarcoma）、小児桿状腎臓腫瘍ならびにリンパ腫および皮膚癌などの小児T細胞癌などの小児の癌または腫瘍由来の細胞の増殖を阻害することも期待される。

#### 【0083】

下記の実施例は、本発明の手順および概念的側面についての最も有用かつ理解しやすい説明であると考えられるものを提供することを目的として示されるものである。

#### 【実施例1】

#### 【0084】

##### ABT-888結晶型1の製造

ABT-888・2塩酸塩が完全に溶解するまで、ABT-888・2塩酸塩（10g）の混合物を飽和重炭酸カリウム（50mL）およびn-ブタノール（50mL）中で攪拌した。水層を第2のn-ブタノールで抽出し、廃棄した。抽出液を合わせ、15%塩化ナトリウム溶液（50mL）で洗浄し、濃縮した。濃縮物をヘプタン（50mL）で3回追い出し蒸留し、環流2-プロパノール（45mL）に溶かし、熱濾過した。濾液を、攪拌しながら18時間かけて冷却して室温とし、冷却して0から5とし、1時間攪拌し、濾過した。濾過物を2-プロパノールで洗浄し、軽い窒素バージを行なながら45から50の真空乾燥機で乾燥させた。

#### 【実施例2】

10

20

30

30

40

50

## 【0085】

A B T - 8 8 8 結晶型 2 の製造

A B T - 8 8 8 が完全に溶解した A B T - 8 8 8 のメタノール中混合物を約 3 5 で濃縮し、濃縮物を恒量となるまで乾燥させた。

## 【0086】

粉末 X 線回折は、2 kW 通常フォーカス X 線管およびペルチェ冷却ゲルマニウム固体検出器 (Scintag Inc., Sunnyvale, CA) を取り付けた XDS-2000 / X 線回折計を用いて実施した。データは DMSNT ソフトウェア (バージョン 1.37) を用いて処理した。X 線源は、45 kV および 40 mA で操作する銅フィラメント (1.54178 の Cu - Ka) とした。コランダム標準を用いて、角度計の位置を 1 日 1 回チェックした。サンプルを薄層 (事前の研磨なし) でゼロバックグラウンドプレート上に乗せ、2° から 40° の 2° 範囲にわたり 2° の 2° / 分速度で連続走査を行った。

10

## 【0087】

理解すべき点として、PXRD パターンにおけるピーク高さの相対強度は変動し得るものであり、温度、結晶の大きさおよび形態、サンプル調製または X 線回折計の分析ウェルでのサンプル高さなどの変量によって決まる。

## 【0088】

さらに理解すべき点として、ピーク位置は、異なる放射線源を用いて測定すると変動し得る。例えば、それぞれ 1.54060 、 0.7107 、 1.7902 および 1.9373 を有する Cu - K<sub>1</sub> 、 Mo - K 、 Co - K および Fe - K 線は、波長 1.5478 を有する Cu - K 線で測定したピーク位置とは異なるピーク位置を提供し得る。

20

## 【0089】

一連のピーク位置の前に付した「約」という用語は、それが前に付されている群のピークが全て米国薬局方 1843 から 1884 頁 (1995) によって規定の ± 0.1° という許容ばらつきで角度位置 (2°) で報告されることを意味する。± 0.1° というばらつきは、二つの粉末 X 線回折パターンを比較する場合に用いられるものである。実際には、あるパターンからの回折パターンピークを、測定ピーク位置 ± 0.1° である角度位置 (2°) 範囲に割り当てる場合、そしてピーク位置の範囲に重複がある場合、その二つのピークは同じ角度位置を有すると見なされる。例えば、あるパターンからのピークが 11.0° の位置を有すると測定される場合、比較のため、許容されるばらつきにより、ピークを 10.9° から 11.1° の範囲の位置に割り当てることができる。

30

## 【0090】

従って、例えば、「約 13.4° 、 17.1° 、 21.6° 、 21.9° 、 24.1° 、 24.7° 、 26.9° 、 27.3° 、 27.8° 、 30.3° 、 32.4° および 34.2° ならびに実質的に約 11.5° 以下のピークを持たない」という表現は、意味する。約 13.4° 、 約 17.1° 、 約 21.6° 、 約 21.9° 、 約 24.1° 、 約 24.7° 、 約 26.9° 、 約 27.3° 、 約 27.8° 、 約 30.3° 、 約 32.4° および 約 34.2° および実質的に約 11.5° 以下のピークを持たないことを意味し、 13.4° ± 0.1° 、 17.1° ± 0.1° 、 21.6° ± 0.1° 、 21.9° ± 0.1° 、 24.1° ± 0.1° 、 24.7° ± 0.1° 、 26.9° ± 0.1° 、 27.3° ± 0.1° 、 27.8° ± 0.1° 、 30.3° ± 0.1° 、 32.4° ± 0.1° および 34.2° ± 0.1° ならびに実質的に約 11.5° ± 0.1° 以下のピークを持たないことも意味する。

40

## 【0091】

温度の前に付された「約」という用語は、所定の温度 ± 2° を意味する。例えば、約 25° とは、 25° ± 2° または 23° から 27° を意味する。

## 【0092】

ラマンスペクトラムを、レーザラマン分光計 (Raman Rxn 1 HTS - 785

50

785 nm NIRレーザおよびHLS-L型マイクロプローブ、ホログラムス(Holograms; 商標名)バージョン4.004.0.0230およびホロマップ(Holomap; 商標名)バージョン2.3.4ソフトウェア、Kaiser Optical Systems, Inc., Ann Arbor, MI)搭載)を用いて測定した。

【0093】

固体の透過型赤外線スペクトラムを、ニコレット(Nicolet)NIC-PLAN顕微鏡およびMCT-A液体窒素冷却検出器を取り付けたフーリエ変換赤外線スペクトラル計(Nicolet Magna 750 FT-IRスペクトラル計、Nicolet Instrument Corporation, Madison, WI)を用いて得た。サンプルを、13 mm × 1 mmのBaF<sub>2</sub>円板形サンプルホルダーに乗せ、4 cm<sup>-1</sup>の分解能で64回の走査値を収集した。

【0094】

以上の内容は本発明を説明するためのものであり、本発明を開示の実施形態に限定するものではない。当業者には明らかである改変および変更は、特許請求の範囲で定義される本発明の範囲および性質に包含されるものである。

【図1】

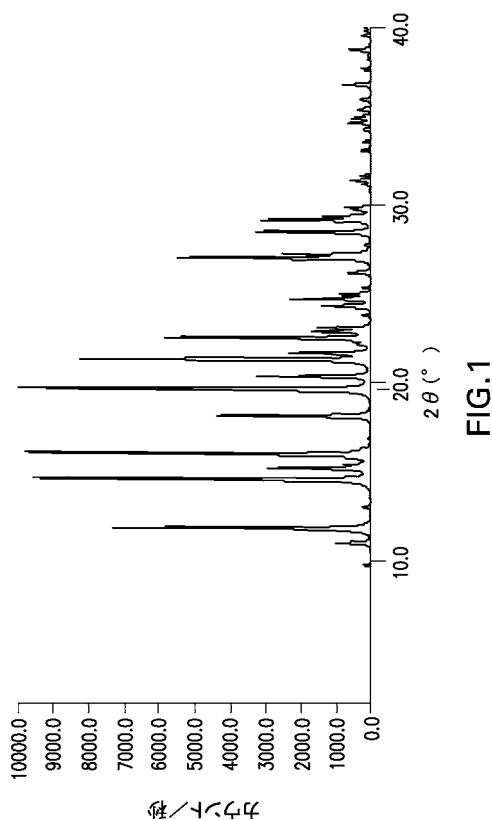


FIG.1

【図2】

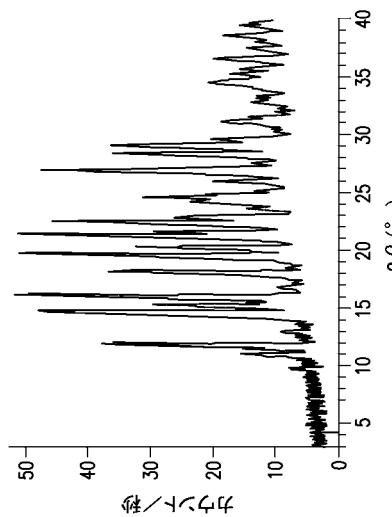


FIG.2

【図3】

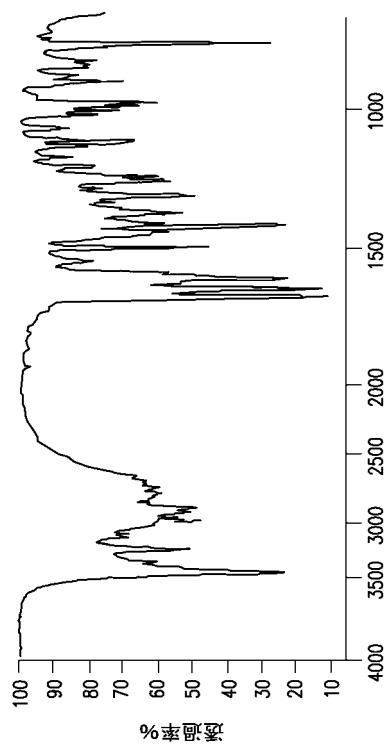


FIG.3

【図4】

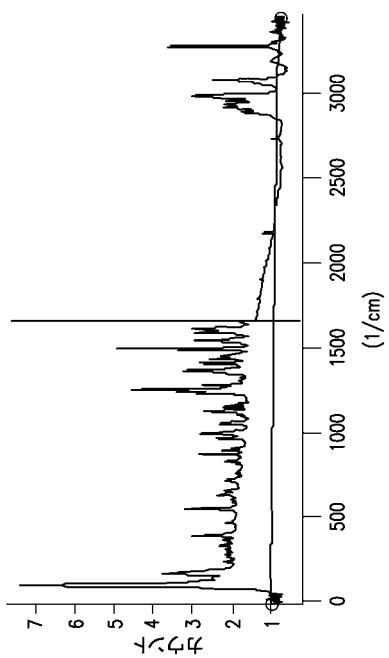


FIG.4

【図5】

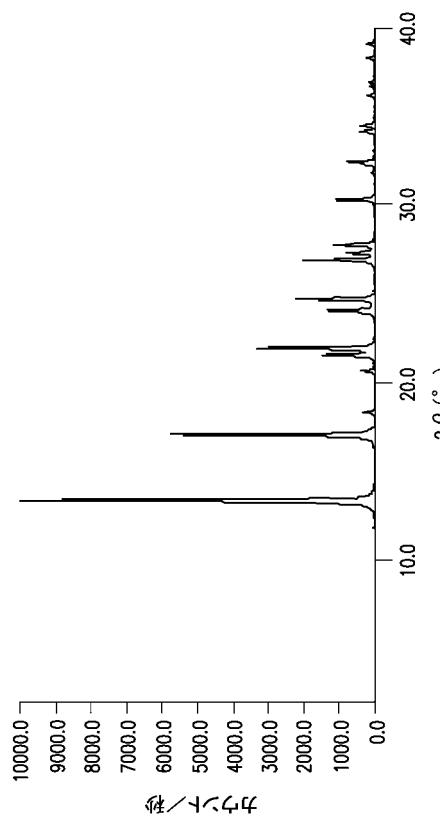


FIG.5

【図6】

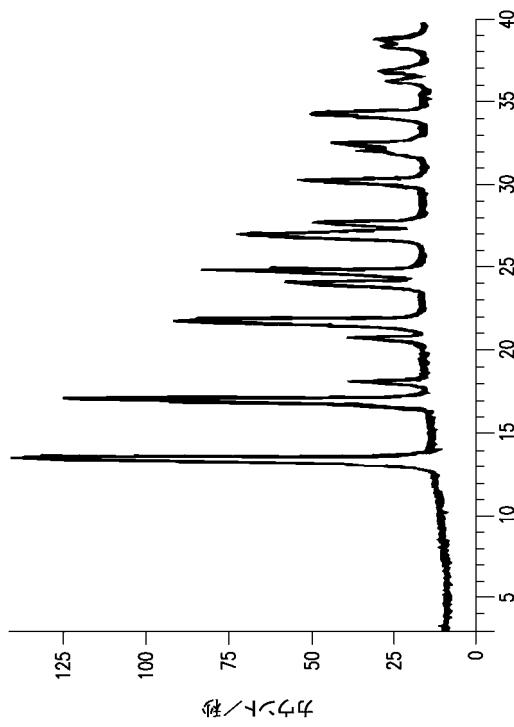


FIG.6

【図7】

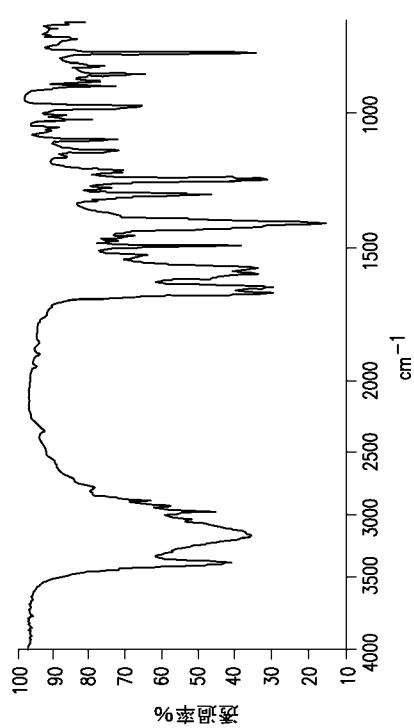


FIG.7

【図8】

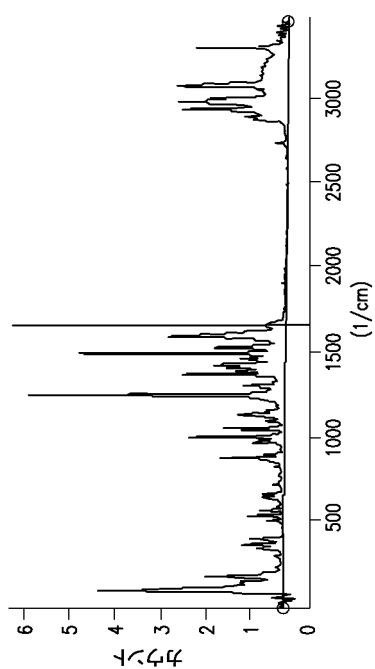


FIG.8

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/079439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D487/04 A61K31/4184 A61P35/00

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/229289 A1 (ZHU GUI-DONG [US] ET AL) 12 October 2006 (2006-10-12) claim 1; example 3b; tables 1,4	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

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

Date of the actual completion of the international search

29 January 2009

Date of mailing of the international search report

09/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, Ingo

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2008/079439

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006229289	A1 12-10-2006	NONE	

---

フロントページの続き

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