

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-552828

(P2023-552828A)

(43)公表日 令和5年12月19日(2023.12.19)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/395 (2006.01)	A 6 1 K 31/395	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全80頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-534949(P2023-534949)	(71)出願人	598032106
(86)(22)出願日	令和3年12月9日(2021.12.9)		パーテックス ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和5年7月3日(2023.7.3)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2021/062687		VERTEX PHARMACEUTI
(87)国際公開番号	WO2022/125826		CALS INCORPORATED
(87)国際公開日	令和4年6月16日(2022.6.16)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(31)優先権主張番号	63/123,928		2 1 0 , ポストン , ノーザン アペニ
(32)優先日	令和2年12月10日(2020.12.10)		ユ ー 5 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	63/124,575	(74)代理人	100113413
(32)優先日	令和2年12月11日(2020.12.11)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
(31)優先権主張番号	63/150,434	(74)代理人	100181641

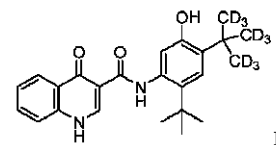
最終頁に続く

最終頁に続く

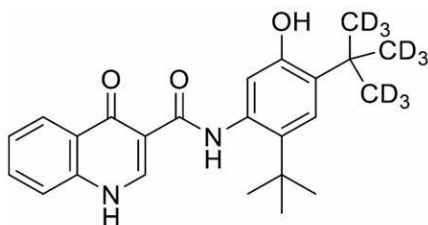
(54)【発明の名称】 嚢胞性線維症の治療方法

## (57)【要約】

本出願は、化合物 I 又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、嚢胞性線維症又は C F T R 介在性疾患を治療する方法を記載する。本出願はまた、化合物 I 又はその薬学的に許容可能な塩を含み、任意選択的に、1 つ以上の追加の C F T R 調節剤を含む医薬組成物を記載する。本開示の一態様は、250 mg の C F T R 増強剤化合物、N - ( 2 - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( メチル - d 3 ) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d 6 ) フェニル ) - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 I ) 又は相当量 of その医薬的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。



I



I

## 【特許請求の範囲】

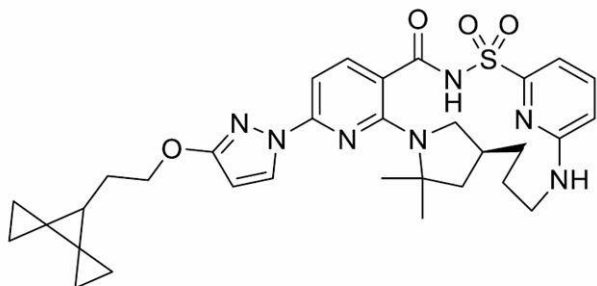
## 【請求項 1】

嚢胞性線維症を治療する方法であって、

( a ) 2 5 0 m g の化合物 I 又は相当量のその薬学的に許容可能な塩、及び

( b ) 2 1 . 2 4 m g の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D

## 【化 1】

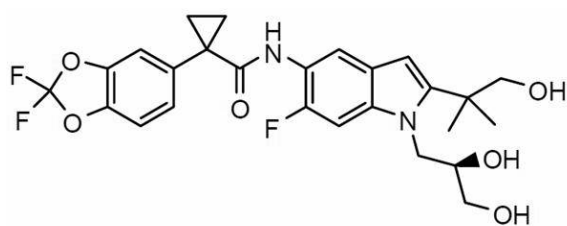


10

(化合物 I I)、及び

( c ) 1 0 0 m g の化合物 I I I

## 【化 2】



20

(化合物 I I I)、

又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を、連日投与することを含む、方法。

## 【請求項 2】

嚢胞性線維症を治療する方法であって、治療を必要とする患者に

( a ) 2 5 0 m g の化合物 I。

( b ) 2 1 . 2 4 0 m g の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D、及び

( c ) 1 0 0 m g の化合物 I I I を、

連日投与することを含む、方法。

30

## 【請求項 3】

化合物 I、I I、及び I I I が、別個の組成物で投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

化合物 I、I I、及び I I I が、単一の組成物で投与される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 5】

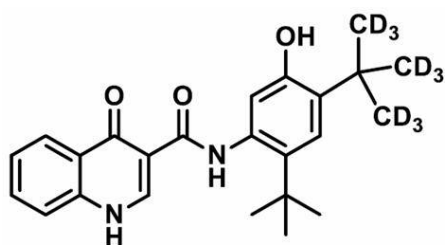
化合物 I、I I、及び I I I が、2 つの組成物として 1 日 1 回投与され、各組成物が、1 2 5 m g の化合物 I、1 0 . 6 2 m g の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D、及び 5 0 m g の化合物 I I I を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

40

## 【請求項 6】

嚢胞性線維症を治療する方法であって、2 5 0 m g の化合物 I

## 【化 3】



(化合物 I)、

又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を、1日1回、治療を必要とする患者に投与することを含む、方法。 10

## 【請求項 7】

前記患者が、F 5 0 8 d e l 変異に対してホモ接合性であるか、又は F 5 0 8 d e l / 最小機能遺伝子型、F 5 0 8 d e l / ゲーティング遺伝子型、又は F 5 0 8 d e l / 残存機能遺伝子型を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記患者がヘテロ接合性遺伝子型を有し、かつ1つの F 5 0 8 d e l 変異を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記患者が、表 3 から選択される1つの変異を有する、請求項 8 に記載の方法。 20

## 【請求項 10】

前記患者が、表 4 から選択される1つの変異を有する、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記患者が、表 4 から選択される少なくとも1つの変異を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

(a) 250 mg の化合物 I 又は相当量のその薬学的に許容可能な塩、  
 (b) 21.24 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D、及び  
 (c) 100 mg の化合物 I I I 又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。 30

## 【請求項 13】

(a) 250 mg の化合物 I、  
 (b) 21.24 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D、及び  
 (c) 100 mg の化合物 I I I を含む、医薬組成物。

## 【請求項 14】

(a) 125 mg の化合物 I 又は相当量のその薬学的に許容可能な塩、  
 (b) 10.62 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D、及び  
 (c) 50 mg の化合物 I I I 又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。 40

## 【請求項 15】

(a) 125 mg の化合物 I、  
 (b) 10.62 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D、及び  
 (c) 50 mg の化合物 I I I を含む、医薬組成物。

## 【請求項 16】

(a) 化合物 I を含む 156.3 mg の固体分散体であって、前記固体分散体が、  
 (i) 前記固体分散体の重量に対して、80 重量%の化合物 I、  
 (i i) 前記固体分散体の重量に対して、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び  
 (i i i) 前記固体分散体の重量に対して、0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む、固体分散体と、 50

- (b) 10.6 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D と、
- (c) 化合物 I I I を含む 62.5 mg の固体分散体であって。前記固体分散体が、
  - (i) 前記固体分散体の重量に対して、80 重量%の化合物 I I I、及び
  - (i i) 前記固体分散体の重量に対して、20 重量%のヒプロメロースを含む、固体分散体と、
- (d) 124.0 mg の微結晶セルロースと、
- (e) 22.8 mg のクロスカルメロースナトリウムと、
- (f) 3.8 mg のステアリン酸マグネシウムと、を含む、錠剤。

## 【請求項 17】

- (a) 化合物 I を含む 156.3 mg の固体分散体であって、前記固体分散体が、 10
  - (i) 前記固体分散体の重量に対して、80 重量%の化合物 I、
  - (i i) 前記固体分散体の重量に対して、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び
  - (i i i) 前記固体分散体の重量に対して、0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む、固体分散体と、
- (b) 10.6 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D と、
- (c) 化合物 I I I を含む 62.5 mg の固体分散体であって。前記固体分散体が、
  - (i) 前記固体分散体の重量に対して、80 重量%の化合物 I I I、及び
  - (i i) 前記固体分散体の重量に対して、20 重量%のヒプロメロースを含む、固体分散体と、 20
- (d) 124.0 mg の微結晶セルロースと、
- (e) 22.8 mg のクロスカルメロースナトリウムと、
- (f) 3.8 mg のステアリン酸マグネシウムと、
- (g) 11.4 mg のフィルムコートと、を含む、錠剤。

## 【請求項 18】

- (a) 化合物 I を含む 156.3 mg の固体分散体であって、前記固体分散体が、
  - (i) 前記固体分散体の重量に対して、80 重量%の化合物 I、
  - (i i) 前記固体分散体の重量に対して、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び
  - (i i i) 前記固体分散体の重量に対して、0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウム 30
    - (i i i i) 前記固体分散体の重量に対して、0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む、固体分散体と、
- (b) 10.6 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D と、
- (c) 化合物 I I I を含む 62.5 mg の固体分散体であって。前記固体分散体が、
  - (i) 前記固体分散体の重量に対して、80 重量%の化合物 I I I、及び
  - (i i) 前記固体分散体の重量に対して、20 重量%のヒプロメロースを含む、固体分散体と、を含む、錠剤。

## 【請求項 19】

前記錠剤が、70 ~ 170 mg の微結晶セルロースを更に含む、請求項 18 に記載の錠剤。

## 【請求項 20】

前記錠剤が、10 ~ 40 mg のクロスカルメロースナトリウムを更に含む、請求項 18 に記載の錠剤。

## 【請求項 21】

前記錠剤が、70 ~ 170 mg の微結晶セルロース及び 10 ~ 40 mg のクロスカルメロースナトリウムを更に含む、請求項 18 に記載の錠剤。

## 【請求項 22】

- (a) 化合物 I を含む 156.3 mg の固体分散体であって、前記固体分散体が、
  - (i) 前記固体分散体の重量に対して、80 重量%の化合物 I、
  - (i i) 前記固体分散体の重量に対して、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び

10

20

30

40

50

( i i i ) 前記固体分散体の重量に対して、0.5重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む、固体分散体と、

( b ) 10.6 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D と、

( c ) 化合物 I I I を含む 62.5 mg の固体分散体であって。前記固体分散体が、

( i ) 前記固体分散体の重量に対して、80重量%の化合物 I I I、及び

( i i ) 前記固体分散体の重量に対して、20重量%のヒプロメロースを含む、固体分散体と、

( d ) 125.0 mg の微結晶セルロースと、

( e ) 22.8 mg のクロスカルメロースナトリウムと、

( f ) 2.9 mg のステアリン酸マグネシウムと、を含む、錠剤。

10

【請求項 2 3】

( a ) 化合物 I を含む 156.3 mg の固体分散体であって、前記固体分散体が、

( i ) 前記固体分散体の重量に対して、80重量%の化合物 I、

( i i ) 前記固体分散体の重量に対して、19.5重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び

( i i i ) 前記固体分散体の重量に対して、0.5重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む、固体分散体と、

( b ) 10.6 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D と、

( c ) 化合物 I I I を含む 62.5 mg の固体分散体であって。前記固体分散体が、

( i ) 前記固体分散体の重量に対して、80重量%の化合物 I I I、及び

20

( i i ) 前記固体分散体の重量に対して、20重量%のヒプロメロースを含む、固体分散体と、

( d ) 124.5 mg の微結晶セルロースと、

( e ) 22.8 mg のクロスカルメロースナトリウムと、

( f ) 3.8 mg のステアリン酸マグネシウムと、任意選択的に

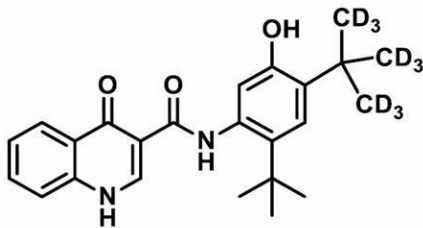
( g ) 15.9 mg のフィルムコートと、を含む、錠剤。

【請求項 2 4】

250 mg の化合物 I

【化 4】

30



(化合物 I)、

又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本出願は、2020年12月10日に出願された米国仮出願第63/123,928号、2020年12月11日に出願された米国仮出願第63/124,575号、及び2021年2月17日に出願された米国仮出願第63/150,434号に対する優先権の利益を主張するものであり、それらの各々の内容は、参照によりそれぞれの全体が組み込まれる。

【0002】

本発明は、嚢胞性線維症を治療するための医薬組成物及び方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

嚢胞性線維症 (CF) は、世界でおよそ83,000人の小児及び成人が罹患している

50

劣性遺伝性疾患である。CFの治療は進歩しているにもかかわらず、それを完治する方法がない。

#### 【0004】

CFを有する患者において、呼吸上皮で内因的に発現したCFTRの変異により、頂端アニオン分泌が減少し、イオン及び流体輸送の不均衡が引き起こされる。結果として生じたアニオン輸送における減少は、肺における粘液蓄積の増進及びそれに付随する微生物感染の一因となり、これは最終的にCF患者に死をもたらす。呼吸器疾患に加えて、CF患者は、典型的には、治療せずに放置すると死に至る胃腸障害及び膵機能不全に罹患している。加えて、嚢胞性線維症を有する男性の大半は不妊症であり、嚢胞性線維症を有する女性では受精率が低下する。

10

#### 【0005】

CFTR遺伝子の配列分析により、疾患を引き起こす様々な変異が明らかになっている (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346: 366 - 369、Dean, M. et al. (1990) Cell 61: 863 - 870、及び Kerem, B. S. et al. (1989) Science 245: 1073 - 1080、Kerem, B. S. et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447 - 8451)。現在までに、CF遺伝子中の2000を超える変異が確認されている。CF変異は、<http://www.genet.sickkids.on.ca/app>にある、「Cystic Fibrosis Mutation Database」に列挙されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。最も一般的な疾患を引き起こす変異は、CFTRアミノ酸配列の508位でのフェニルアラニンの欠失であり、一般にF508del変異と称される。この変異は、嚢胞性線維症のおおよそ90%の症例で発生し、重症疾患に関連する。

20

#### 【0006】

CFTRにおける残基508の欠失により、新生タンパク質が正しくフォールディングすることが妨げられる。これにより、変異タンパク質が小胞体(ER)を出て、原形質膜に輸送されることが不可能となる。結果として、膜内に存在するアニオン輸送のためのCFTRチャネルの数は、野生型CFTR、すなわち変異を有しないCFTRを発現する細胞において観察されるものよりもはるかに少なくなる。輸送障害に加えて、この変異により、チャネルゲーティングの欠陥がもたらされる。膜中のチャネル数の減少とゲーティング欠損が合わさって、上皮を横断するアニオン及び流体輸送の減少につながる。(Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709 - 2727)。F508del変異のために欠陥があるチャネルは、野生型CFTRチャネルよりも機能は低いが、依然として機能的である。(Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526 - 528、Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347 - 50)。F508delに加えて、欠陥のある輸送、合成、及び/又はチャネルゲーティングをもたらすCFTRの他の疾患を引き起こす変異は、上方又は下方制御されて、アニオン分泌を変化させ、疾患進行及び/又は重症度を改変させる可能性がある。

30

#### 【0007】

CFTRは、吸収上皮細胞及び分泌上皮細胞を含む様々な細胞型で発現するcAMP/A TP介在性アニオンチャネルであり、ここで、CFTRは、膜を横断するアニオンフラックス並びに、他のイオンチャネル及びタンパク質の活性を制御する。上皮細胞において、CFTRの正常機能は、呼吸組織及び消化組織を含む全身の電解質輸送の維持に不可欠である。CFTRは、膜貫通ドメインのタンデムリピートからなるタンパク質をコードする1480個のアミノ酸で構成されており、各々、6つの膜貫通ヘリックスとヌクレオチド結合ドメインを含む。2つの膜貫通ドメインが、大きい極性の制御(R)ドメインを介して、チャネル活性及び細胞輸送を制御する複数のリン酸化部位に結合している。

40

#### 【0008】

塩化物輸送は、頂端膜上に存在するENaC(上皮ナトリウムチャネル)とCFTRと

50

の協調的活性、及び細胞の側底面上で発現する  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  ポンプと  $\text{Cl}^-$  チャネルとの協調的活性によって起こる。管腔側からの塩化物の二次性能動輸送により、細胞内塩化物の蓄積がもたらされ、その後、 $\text{Cl}^-$  チャネルを介して細胞から受動的に離れ、ベクトル輸送をもたらしすることができる。 $\text{Na}^+ / 2 \text{Cl}^- / \text{K}^+$  共輸送体、側底面上の  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  ポンプ及び側底膜  $\text{K}^+$  チャネル、並びに管腔側の CFTR の配置により、塩化物の分泌が調整される。恐らく水自体が積極的に輸送されないため、上皮を横断するその流れは、ナトリウム及び塩化物の大きな流れによって生じるわずかな経上皮浸透圧勾配に依存する。

【0009】

いくつかの CFTR 調節化合物が最近同定された。しかしながら、嚢胞性線維症及び他の CFTR 介在性疾患、特にこれらの疾患のより重篤な形態を治療又は重症度を低減させることができる化合物が依然として必要とされている。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346: 366 - 369

【非特許文献2】Dean, M. et al. (1990) Cell 61: 863 - 870

【非特許文献3】Kerem, B. S. et al. (1989) Science 245: 1073 - 1080

20

【非特許文献4】Kerem, B. S. et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447 - 8451

【非特許文献5】<http://www.genet.sickkids.on.ca/app>

【非特許文献6】Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709 - 2727

【非特許文献7】Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526 - 528

【非特許文献8】Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347 - 50

30

【発明の概要】

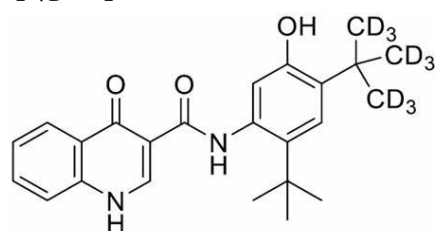
【課題を解決するための手段】

【0011】

したがって、本開示の一態様は、250 mg の CFTR 増強剤化合物、N - (2 - (tert - ブチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (2 - (メチル - d3) プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d6) フェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 I) 又は相当量のその医薬的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。化合物 I は、以下の構造を有するものとして示され得る。

【化1】

40



(化合物 I)

【0012】

150 mg の 12 時間毎のアイバカフトール (すなわち、12 時間間隔で 1 日 2 回) 及び 150 mg の 1 日 1 回の化合物 I (すなわち、1 日 1 回) と比較して、250 mg の化合物 I を 1 日 1 回投与すると、汗クロリド (SwCl) によって測定される治療プロファ

50

イルが改善され得ることが見出された。

【0013】

いくつかの実施形態では、本開示は、250 mgの化合物I及び/又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物を提供し、その組成物は、少なくとも1つの追加の活性薬学的成分及び/又は少なくとも1つの担体を更に含み得る。本開示の更に他の態様は、CFTR介在性疾患の嚢胞性線維症を治療する方法であって、化合物I又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を、任意選択的に、少なくとも1つの追加の成分を含む医薬組成物の一部として、治療を必要とする対象に投与することを含む、方法である。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、250 mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）、21.24 mgの化合物II、カルシウム塩水和物形態D、及び100 mgの化合物III（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）を含む。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、125 mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）、10.62 mgの化合物II、カルシウム塩水和物形態D、及び50 mgの化合物III（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）を含む。

【0014】

一実施形態は、CFTR介在性疾患の嚢胞性線維症を治療する方法であって、250 mgのN-(2-(tert-ブチル)-5-ヒドロキシ-4-(2-(メチル-d3)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(化合物I)を、単独で、又は21.24 mgの(14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2,6-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1.1.1.1,14.05,10]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物II)カルシウム塩水和物形態D、及び/又は50~100 mgの(R)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(化合物III)との組み合わせで投与することを含む、方法を提供する。

【0015】

いくつかの実施形態では、250 mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）は、20 mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態Dと、同じ組成物で投与される。いくつかの実施形態では、250 mgの化合物Iは、21.24 mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態D及び100 mgの化合物III（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）と、同じ組成物で投与される。いくつかの実施形態では、250 mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）を含む組成物は、21.24 mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態D及び/又は100 mgの化合物III（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）を含む別個の組成物と同時投与される。いくつかの実施形態では、250 mgの化合物Iは、21.24 mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態D及び100 mgの化合物III（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）と同じ組成物で投与される。いくつかの実施形態では、250 mgの化合物I、21.24 mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態D、及び100 mgの化合物III（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）は、2つの等用量組成物で1日1回投与される。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】結晶性化合物I（遊離形態）形態AのXRPDパターンを提示する。

【図2】結晶性化合物I（遊離形態）形態Aの<sup>13</sup>C固体NMRスペクトルを示す。

【図3】結晶性化合物Iカルシウム塩水和物形態AのXRPDパターンを提示する。

【図4】化合物Iカルシウム塩水和物形態Aの<sup>13</sup>C固体NMRスペクトルを示す。

【図5】結晶性化合物Iカルシウム塩水和物形態DのXRPDパターンを提示する。

【図6】化合物Iカルシウム塩水和物形態Dの<sup>13</sup>C固体NMRスペクトルを示す。

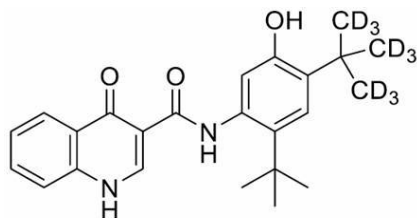
## 【発明を実施するための形態】

## 【0017】

## 定義

本開示の全体を通して使用される「化合物 I」は、N - ( 2 - ( t e r t - ブチル ) - 5 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( メチル - d 3 ) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d 6 ) フェニル ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドであり、これは、以下の構造を有するものとして示され得る。

## 【化 2】



(化合物 I)。

10

化合物 I は、薬学的に許容可能な塩の形態であり得る。化合物 I 及びその薬学的に許容可能な塩は、米国特許第 8 , 8 6 5 , 9 0 2 号、同第 9 , 1 8 1 , 1 9 2 号、及び同第 9 , 5 1 2 , 0 7 9 号、並びに国際特許公開第 2 0 1 2 / 1 5 8 8 8 5 号、同第 2 0 1 4 / 0 7 8 8 4 2 号、同第 2 0 1 7 / 0 5 3 4 5 5 号、及び同第 2 0 1 8 / 0 8 0 5 9 1 号に以前に記載されており、それら各々は参照により本明細書に組み込まれる。

20

## 【0018】

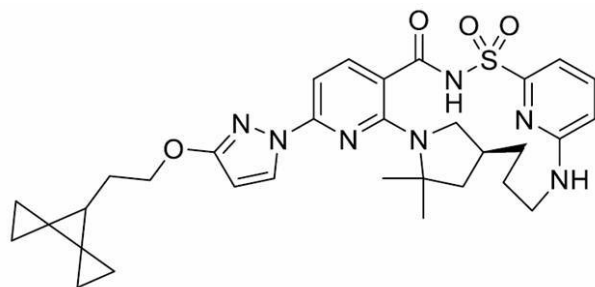
いくつかの実施形態では、化合物 I における各重水素の同位体濃縮係数は、変化し得る。「同位体濃縮係数」という用語は、特定の同位体の同位体存在量と天然存在量との間の比を指す。いくつかの実施形態では、化合物 I の各指定重水素原子の同位体濃縮係数は少なくとも 3 5 0 0 ( 各指定された重水素原子での 5 2 . 5 % の重水素組み込み )、少なくとも 4 0 0 0 ( 6 0 % の重水素組み込み )、少なくとも 4 5 0 0 ( 6 7 . 5 % の重水素組み込み )、少なくとも 5 0 0 0 ( 7 5 % の重水素組み込み )、少なくとも 5 5 0 0 ( 8 2 . 5 % の重水素組み込み )、少なくとも 6 0 0 0 ( 9 0 % の重水素組み込み )、少なくとも 6 3 3 3 . 3 ( 9 5 % の重水素組み込み )、少なくとも 6 4 6 6 . 7 ( 9 7 % の重水素組み込み )、少なくとも 6 6 0 0 ( 9 9 % の重水素組み込み )、又は少なくとも 6 6 3 3 . 3 ( 9 9 . 5 % の重水素組み込み ) である。

30

## 【0019】

本明細書で使用される「化合物 II」は、( 1 4 S ) - 8 - [ 3 - ( 2 - { ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル } エトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] - 1 2 , 1 2 - ジメチル - 2 , 6 - チア - 3 , 9 , 1 1 , 1 8 , 2 3 - ペンタアザテトラシクロ [ 1 7 . 3 . 1 . 1 1 1 , 1 4 . 0 5 , 1 0 ] テトラコサ - 1 ( 2 2 ) , 5 , 7 , 9 , 1 9 ( 2 3 ) , 2 0 - ヘキサエン - 2 , 2 , 4 - トリオンを指し、以下の構造で示され得る。

## 【化 3】



(化合物 II)。

40

化合物 II 及びその重水素化誘導体並びに薬学的に許容可能な塩は、国際特許公開第 2 0 1 9 / 1 6 1 0 7 8 号に ( 参照により本明細書に組み込まれる ) 最初に記載された。

50

## 【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、化合物 I I は、カルシウム塩水和物形態 D の形態である。20 mg の化合物 I I は、21.24 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D に相当する。いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、 $6.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $16.2 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $22.8 \pm 0.2$  度 2 シータのシグナルを有する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、( a )  $6.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $16.2 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $22.8 \pm 0.2$  度 2 シータのシグナル、並びに ( b )  $5.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $15.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $19.7 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $21.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $22.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $23.0 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $27.6 \pm 0.2$  度 2 シータのうちの一つ以上のシグナルを有する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

10

## 【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、( a )  $6.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $16.2 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $22.8 \pm 0.2$  度 2 シータのシグナル、並びに ( b )  $5.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $15.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $19.7 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $21.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $22.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $23.0 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $27.6 \pm 0.2$  度 2 シータのうちの一つ以上のシグナルを有する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、( a )  $6.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $16.2 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $22.8 \pm 0.2$  度 2 シータのシグナル、並びに ( b )  $5.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $15.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $19.7 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $21.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $22.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $23.0 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $27.6 \pm 0.2$  度 2 シータのうちの一つ以上のシグナルを有する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、( a )  $6.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $16.2 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $22.8 \pm 0.2$  度 2 シータのシグナル、並びに ( b )  $5.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $15.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $19.7 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $21.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $22.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $23.0 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $27.6 \pm 0.2$  度 2 シータのうちの一つ以上のシグナルを有する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

20

30

## 【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、 $6.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $16.2 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $22.8 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $27.6 \pm 0.2$  度 2 シータのシグナルを有する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、 $6.1 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $15.5 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $16.2 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $19.7 \pm 0.2$  度 2 シータ、 $22.8 \pm 0.2$  度 2 シータ、及び  $27.6 \pm 0.2$  度 2 シータのシグナルを有する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、図 5 に実質的に類似する X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

40

## 【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、 $179.8 \pm 0.2$  ppm、 $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、 $120.9 \pm 0.2$  ppm、 $55.2 \pm 0.2$  ppm、 $44.3 \pm 0.2$  ppm、 $35.0 \pm 0.2$  ppm、及び  $1.6 \pm 0.2$  ppm から選択される一つ以上のピークを有する、 $^{13}\text{C}$  固体核磁気共鳴 ( $^{13}\text{C}$  ss NMR) スペクトルを有するものとして特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、 $179.8 \pm 0.2$  ppm、 $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、 $120.9 \pm 0.2$  ppm、 $55.2 \pm 0.2$  ppm、 $44.3 \pm 0.2$  ppm、 $35.0 \pm 0.2$  ppm、及び  $1.6 \pm$

50

0.2 ppmから選択される2つ以上のピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、 $179.8 \pm 0.2$  ppm、 $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、 $120.9 \pm 0.2$  ppm、 $55.2 \pm 0.2$  ppm、 $44.3 \pm 0.2$  ppm、 $35.0 \pm 0.2$  ppm、及び $1.6 \pm 0.2$  ppmから選択される3つ以上のピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、 $179.8 \pm 0.2$  ppm、 $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、 $120.9 \pm 0.2$  ppm、 $55.2 \pm 0.2$  ppm、 $44.3 \pm 0.2$  ppm、 $35.0 \pm 0.2$  ppm、及び $1.6 \pm 0.2$  ppmから選択される4つ以上のピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、 $179.8 \pm 0.2$  ppm、 $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、 $120.9 \pm 0.2$  ppm、 $55.2 \pm 0.2$  ppm、 $44.3 \pm 0.2$  ppm、 $35.0 \pm 0.2$  ppm、及び $1.6 \pm 0.2$  ppmから選択される5つ以上のピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、 $179.8 \pm 0.2$  ppm、 $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、 $120.9 \pm 0.2$  ppm、 $55.2 \pm 0.2$  ppm、 $44.3 \pm 0.2$  ppm、 $35.0 \pm 0.2$  ppm、及び $1.6 \pm 0.2$  ppmから選択される6つ以上のピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。

10

20

#### 【0024】

いくつかの実施形態では、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、 $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、及び $35.0 \pm 0.2$  ppmから選択される1つ以上のピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、 $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、及び $35.0 \pm 0.2$  ppmから選択される2つ以上のピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、 $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、及び $35.0 \pm 0.2$  ppmでのピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。

30

#### 【0025】

いくつかの実施形態では、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、(a)  $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、及び/又は $35.0 \pm 0.2$  ppmでのピーク、及び(b)  $176.9 \pm 0.2$  ppm、 $160.9 \pm 0.2$  ppm、 $142.0 \pm 0.2$  ppm、及び/又は $98.6 \pm 0.2$  ppmでのピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、(a)  $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、及び/又は $35.0 \pm 0.2$  ppmでのピーク、及び(b)  $176.9 \pm 0.2$  ppm、 $160.9 \pm 0.2$  ppm、 $142.0 \pm 0.2$  ppm、及び $98.6 \pm 0.2$  ppmでのピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。いくつかの実施形態では、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、 $130.2 \pm 0.2$  ppm、 $125.6 \pm 0.2$  ppm、 $35.0 \pm 0.2$  ppm、 $176.9 \pm 0.2$  ppm、 $160.9 \pm 0.2$  ppm、 $142.0 \pm 0.2$  ppm、及び $98.6 \pm 0.2$  ppmでのピークを有する $^{13}\text{C}$  ss NMRスペクトルを有するものとして特徴付けられる。

40

#### 【0026】

50

いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、図 6 に実質的に類似している  $^{13}\text{C}$  ss NMR スペクトルによって特徴付けられる。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D は、Cu K 線 (  $\lambda = 1.5478 \text{ \AA}$  ) 及び相補型金属酸化膜半導体 ( CMOS ) 検出器を備えたブルカー回折計で、100 K で測定された、三斜晶系、P 1 空間群、及び以下の単位格子寸法によって特徴付けられる。

【 表 1 】

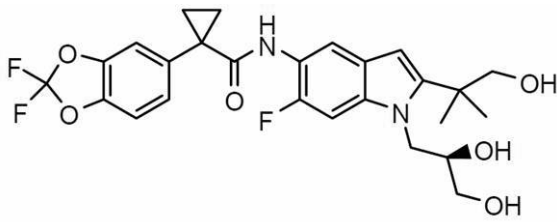
a	12.78±0.01 Å	$\alpha$	64.93±0.02°
b	16.64±0.01 Å	$\beta$	75.10±0.02°
c	18.19±0.01 Å	$\gamma$	68.22±0.02°

10

【 0 0 2 8 】

本開示全体を通して使用される「化合物 I I I」は、( R ) - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - N - ( 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 6 - フルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) シクロプロパンカルボキサミドを指す、

【 化 4 】



(化合物 I I I)。

20

いくつかの実施形態では、化合物 I I I は、薬学的に許容可能な塩の形態である。化合物 I I I 及びその薬学的に許容可能な塩は、国際特許公開第 2 0 1 0 / 0 5 3 4 7 1 号 ( 参照により本明細書に組み込まれる ) に以前に開示されている。

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用される場合、「CFTR」とは、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子を意味する。

30

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用される場合、「変異」は、CFTR 遺伝子又は CFTR タンパク質における変異を指し得る。「CFTR 遺伝子変異」は、CFTR 遺伝子における変異を指し、「CFTR タンパク質変異」は、CFTR タンパク質における変異を指す。一般に、遺伝的欠損若しくは変異、又は遺伝子中のヌクレオチドの変化は、その遺伝子から翻訳される CFTR タンパク質の変異、又はフレームシフトをもたらす。

【 0 0 3 1 】

「F508del」という用語は、508 位でアミノ酸フェニルアラニンを欠いている変異 CFTR タンパク質を指す。

40

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用される場合、特定の遺伝子変異について「ホモ接合性」である患者は、各対立遺伝子に同じ変異を有する。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される場合、特定の遺伝子変異について「ヘテロ接合性」である患者は、一方の対立遺伝子に特定の変異を有し、他方の対立遺伝子に異なる変異を有する。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される場合、「モジュレータ」という用語は、タンパク質などの生物学的化合物又は分子の活性を増加させる化合物を指す。例えば、CFTR モジュレータは、CFTR の活性を増加させる化合物である。CFTR モジュレータによってもたらされる

50

活性の増加には、C F T Rを補正する、増強する、安定化する、及び/又は増幅する化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0035】

本明細書で使用される場合、「C F T Rコレクター」という用語は、C F T Rの処理及び輸送を促進して細胞表面におけるC F T Rの量を増加させる化合物を指す。本明細書に開示される化合物I I及びI I Iは、C F T Rコレクターである。

【0036】

本明細書で使用される場合、「C F T R増強剤」という用語は、細胞表面に位置するC F T Rタンパク質のチャネル活性を増加させ、イオン輸送の強化をもたらす化合物を指す。本明細書に開示される化合物Iは、C F T R増強剤である。

10

【0037】

本明細書で使用される場合、「活性医薬成分」又は「治療剤」(「A P I」)という用語は、生物学的に活性な化合物を指す。

【0038】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、塩が非毒性である、本開示の化合物の塩形態を指す。本開示の化合物の薬学的に許容可能な塩は、好適な無機及び有機酸並びに塩基に由来するものを含む。薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S . M . B e r g e , e t a l . は、J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 9 7 7 , 6 6 , 1 - 1 9 に詳細に薬学的に許容可能な塩を記載する。

20

【0039】

本明細書で使用される場合、「非晶質」という用語は、その分子の位置において長距離秩序を有しない固体物質を指す。非晶質固体は、明確に画定された配置、例えば、分子充填が存在せず、長距離秩序も存在しないように、分子が無作為に配置されている、概ね過冷却された液体である。非晶質固体は、概ね等方的である、すなわち、全ての方向において同様の特性を呈し、明確な融点を有しない。例えば、非晶質物質は、そのX線粉末回折(X R P D)パターンにおいて、鋭い特徴的な結晶性ピークを有しない(すなわち、X R P Dによって決定される結晶性ではない)固体物質である。代わりに、そのX R P Dパターンにおいて1つ又はいくつかの幅広いピーク(例えば、ハロー)が見られる。幅広いピークは、非晶質固体の特徴である。非晶質物質及び結晶性物質のX R P Dの比較については、U S 2 0 0 4 / 0 0 0 6 2 3 7を参照されたい。いくつかの実施形態では、固体物質は非晶質化合物を含むことがあり、例えば、固体物質は、そのX R P Dスペクトルにおける鋭い特徴的な結晶性ピークの欠如を特徴とし得る(すなわち、固体物質は結晶性ではないが、X R P Dによって決定されるような非晶質である)。代わりに、固体物質のX R P Dパターンにおいて1つ又はいくつかの幅広いピーク(例えば、ハロー)が見られ得る。非晶質物質及び結晶性物質のX R P Dの比較については、U S 2 0 0 4 / 0 0 0 6 2 3 7を参照されたい。非晶質化合物を含む固体材料は、例えば、純粋な結晶性固体の溶融の範囲と比較して、固体材料の溶融のより幅広い温度範囲によって特徴付けられ得る。例えば、ラマン分光法、赤外分光法、及び固体N M Rなどの他の技法を使用して、結晶性形態又は非晶質形態を特徴付けることができる。

30

40

【0040】

いくつかの実施形態では、固体物質は、結晶性固体と非晶質固体との混合物を含み得る。非晶質化合物を含むように調製された固体物質は、例えば、最大30%の結晶性固体を含み得る。いくつかの実施形態では、非晶質化合物を含むように調製された固体物質は、例えば、最大25%、20%、15%、10%、5%、又は2%の結晶性固体も含み得る。固体物質が結晶性固体と非晶質固体との混合物を含む実施形態では、X R P Dなどの特徴付けデータは、結晶性固体及び非晶質固体の両方の指標を含み得る。

【0041】

本明細書で使用される場合、「実質的に非晶質の」という用語は、その分子の位置にほとんど又は全く長距離秩序を有しない固体物質を指す。例えば、実質的に非晶質の物質は

50

、15%未満の結晶化度（例えば、10%未満の結晶化度、又は5%未満の結晶化度、又は2%未満の結晶化度）を有する。「実質的に非晶質の」という用語が、結晶化度を有しない（0%）物質を指す「非晶質」という記述語を含むことにも留意されたい。

【0042】

本明細書で使用される場合、「実質的に結晶性の」という用語は、非晶質分子をほとんど又は全く有しない固体物質を指す。例えば、実質的に結晶性の物質は、15%未満の非晶質分子（例えば、10%未満の非晶質分子、5%未満の非晶質分子、又は2%未満の非晶質分子）を有する。「実質的に結晶性の」という用語が、100%結晶性形態である物質を指す「結晶性」という記述語を含むことにも留意されたい。

【0043】

本明細書で使用される場合、「XRPD」という用語は、X線粉末回折の分析的評価方法を指す。本明細書に開示されるXRPDパターンは、周囲条件下で回折計を使用して透過又は反射配置で記録したものである。

【0044】

本明細書で使用される場合、「周囲条件」という用語は、室温、外気条件、及び制御されていない湿度条件を意味する。「室温」及び「周囲温度」という用語は、15 ~ 30を意味する。

【0045】

本明細書で使用される場合、「X線粉末ディフラクトグラム」、「X線粉末回折パターン」、「XRPDパターン」、「XRPDスペクトル」という用語は、シグナル位置（横座標上）をシグナル強度（縦座標上）に対してプロットする実験的に取得されたパターンを互換的に指す。非晶質物質の場合、X線粉末ディフラクトグラムは1つ以上の幅広いシグナルを含む場合があり、結晶性物質の場合、X線粉末ディフラクトグラムは1つ以上のシグナルを含む場合があり、各々、X線粉末ディフラクトグラムの横座標上に示される、2度（°）として測定されるその角度値によって特定され、これらは「... 2シータ度のシグナル」、「... の [ a ] 2シータ値のシグナル」、及び/又は「... から選択される少なくとも... の2シータ値のシグナル」として表され得る。

【0046】

本明細書で使用される「シグナル」又は「ピーク」とは、カウントで測定された強度が極大であるXRPDパターンにおける点を指す。当業者であれば、XRPDパターンにおける1つ以上のシグナル（又はピーク）が重複する場合があり、例えば、肉眼では明らかではない場合があることを認識するであろう。実際に、当業者であれば、リートベルト法などのいくつかの当該技術分野で認識されている方法が、シグナルがあるパターンで存在するかを決定することができ、かつその決定に好適であることを認識するであろう。

【0047】

本明細書で使用される場合、「... 度2シータのシグナル」とは、X線粉末回折実験（°）において測定及び観察されるX線反射位置を指す。

【0048】

測定された角度値の再現性は、±0.2°の範囲内であり、すなわち、角度値は、列挙された角度値+0.2度2シータ、角度値-0.2度2シータ、又はそれらの2つの端点間（角度値+0.2度2シータと角度値-0.2度2シータとの間）の任意の値であり得る。

【0049】

「シグナル強度」及び「ピーク強度」という用語は、所与のX線粉末ディフラクトグラム内の相対的シグナル強度を互換的に指す。相対的シグナル強度又はピーク強度に影響を及ぼし得る要因には、試料の厚さ及び好ましい配向が含まれる（例えば、結晶性粒子はランダムに分布しない）。

【0050】

本明細書で使用される場合、X線粉末ディフラクトグラムは、2つのディフラクトグラムにおけるシグナルの少なくとも90%、例えば、少なくとも95%、少なくとも98%

10

20

30

40

50

、又は少なくとも99%が重複する場合、「[特定の]図におけるものと実質的に類似している」。「実質的な類似性」を決定する際に、当業者であれば、同じ結晶性形態であってもXRPDディフラクトグラムの強度及び/又はシグナル位置に変動が存在し得ることを理解するであろう。したがって、当業者であれば、XRPDディフラクトグラムにおける(度2シートでの)シグナル最大値が、当該技術分野で認識されている変動である報告された値の $\pm 0.2$ 度2シートとして値が特定されることを一般に意味することを理解するであろう。

【0051】

本明細書で使用される場合、 $^{13}\text{C}$  ssNMRスペクトルは、2スペクトルにおけるシグナルの少なくとも95%、少なくとも98%、又は少なくとも99%などの、少なくとも90%が重複する場合、「[特定の]図のものと同質的に類似」する。「実質的な類似性」を決定する際に、当業者であれば、同じ結晶性形態であってもssNMRスペクトルの強度及び/又はシグナル位置に変動が存在し得ることを理解するであろう。したがって、当業者であれば、ssNMRスペクトルにおける化学シフト(本明細書で言及される百万分率(ppm))が、当該技術分野で認識されている変動である報告された値の $\pm 0.2$  ppmとして値が特定されることを一般に意味することを理解するであろう。

10

【0052】

本明細書で使用される場合、「. . . 2シート値でシグナルを有するX線粉末ディフラクトグラム」という用語は、X線粉末回折実験において測定及び観察されるX線反射位置( $^{\circ}$  2シート)を含むXRPDパターンを指す。

20

【0053】

本明細書で使用される場合、「DSC」という用語は、示差走査熱量測定の実験方法を指す。

【0054】

本明細書で使用される場合、「溶媒」という用語は、生成物が少なくとも部分的に可溶性である(生成物の溶解度 $> 1$  g/l)任意の液体を指す。

【0055】

本明細書で使用される場合、「分散体」という用語は、1つの物質である分散相が、第2の物質(連続相又はビヒクル)全体にわたって別個の単位で分布されている分散系を指す。分散相のサイズは、大幅に変動し得る(例えば、ナノメートル寸法から数ミクロンのサイズまでのコロイド粒子)。概して、分散相は、固体、液体、又は気体であり得る。固体分散体の場合、分散相及び連続相が両方とも固体である。薬学的用途において、固体分散体は、非晶質ポリマー(連続相)中に結晶性薬物(分散相)を含み得、又は代替的には、非晶質ポリマー(連続相)中に非晶質薬物(分散相)を含み得る。いくつかの実施形態では、固体分散体は、分散相を構成するポリマーを含み、薬物は、連続相を構成する。あるいは、固体分散体は、分散相を構成する薬物、及び連続相を構成するポリマーを含む。

30

【0056】

「患者」及び「対象」という用語は互換的に使用され、ヒトを含む動物を指す。

【0057】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療すること」などという用語は、概して、対象におけるCF若しくはその症状の改善、又はCF若しくはCFの症状のうちの1つ以上の重症度を軽減することを意味する。本明細書で使用される「治療」には、対象の成長の増加、体重増加の向上、肺内の粘膜の減少、膵機能及び/若しくは肝機能の改善、肺感染症の軽減、並びに/又は咳若しくは息切れの軽減が含まれるが、これらに限定されない。これらの症状のうちのいずれかの改善又はそれらの重症度の軽減は、当該技術分野で既知の標準方法及び技法に従って容易に評価することができる。

40

【0058】

本明細書で使用される場合、「と組み合わせて」という用語は、2つ以上の化合物、薬剤、又は追加の活性医薬成分を指す場合、2つ以上の化合物、薬剤、又は活性医薬成分が互いに前後して又は互いに同時に患者に投与されることを意味する。

50

## 【 0 0 5 9 】

「約」及び「およそ」という用語は、組成物又は剤形の成分の用量、量、若しくは重量パーセントと関連して使用される場合、指定された用量、量、若しくは重量パーセントの値、又は指定された用量、量、若しくは重量パーセントから得られるものと同等の薬理学的効果を提供することが当業者によって認識されている用量、量、若しくは重量パーセントの範囲を含む。「約」及び「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値に対する許容可能な誤差を指し得、これは、その値がどのように測定又は決定されるかに部分的に依存する。いくつかの実施形態では、「約」及び「およそ」という用語は、所与の値又は範囲の20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、又は0.5%以内を意味する。

10

## 【 0 0 6 0 】

当業者であれば、「化合物又はその薬学的に許容可能な塩」の量が開示されるとき、その化合物の薬学的に許容可能な塩形態の量がその化合物の遊離塩基の濃度に相当する量であることを認識するであろう。本明細書における化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩の開示される量が、それらの遊離塩基形態に基づくことに留意されたい。例えば、「100mgの化合物I及びその薬学的に許容可能な塩から選択される少なくとも1つの化合物」は、100mgの化合物I及び100mgの化合物Iに相当する化合物Iの薬学的に許容可能な塩の濃度を含む。

## 【 0 0 6 1 】

好適な薬学的に許容可能な塩は、例えば、S . M . B e r g e , e t a l . J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 9 7 7 , 6 6 , 1 - 1 9 に開示されるものである。例えば、その論文の表1は、以下の薬学的に許容可能な塩を提供する。

20

30

40

50

## 【表 2】

表 1 :

酢酸塩	ヨウ化物	ベンザチン
ベンゼンスルホン酸塩	イセチオン酸塩	クロロプロカイン
安息香酸塩	乳酸塩	コリン
重炭酸塩	ラクトビオン酸塩	ジエタノールアミン
酒石酸水素塩	リンゴ酸塩	エチレンジアミン
臭化物	マレイン酸塩	メグルミン
エデト酸カルシウム	マンデル酸塩	プロカイン
カンシル酸塩	メシル酸塩	アルミニウム
炭酸塩	臭化メチル	カルシウム
塩化物	硝酸メチル	リチウム
クエン酸塩	硫酸メチル	マグネシウム
ジヒドロクロリド	ムチン酸	カリウム
エデト酸塩	ナプシル酸塩	ナトリウム
エジシル酸塩	硝酸塩	亜鉛
エストール酸塩	パモ酸塩(エンボネート)	
エシル酸塩	パントテン酸塩	
フマル酸塩	リン酸塩/二リン酸塩	
グルセプト酸塩	ポリガラクトロン酸塩	
グルコン酸塩	サリチル酸塩	
グルタミン酸塩	ステアリン酸塩	
グリコリルアルサニル酸塩	塩基性酢酸塩	
ヘキシルレゾルシン酸塩	コハク酸塩	
ヒドラバミン	硫酸塩	
臭化水素酸塩	タンニン酸塩	
塩酸塩	酒石酸塩	
ヒドロキシナフトエ酸塩	テオシエート(teociate)	
	トリエチオジド(triethiodide)	

10

20

30

## 【0062】

薬学的に許容可能な酸付加塩の非限定的な例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、又は過塩素酸などの無機酸で形成される塩、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、又はマロン酸などの有機酸で形成される塩、及びイオン交換などの当該技術分野で使用されている他の方法を使用して形成される塩が挙げられる。薬学的に許容可能な塩の非限定的な例には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファア酸塩(camporate)、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸

40

50

塩、ウンデカン酸塩、及び吉草酸塩が挙げられる。適切な塩基に由来する薬学的に許容可能な塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及び $N^+(C_{1-4}アルキル)_4$ 塩が含まれる。本開示は、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩の好適な非限定的な例には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムが挙げられる。薬学的に許容可能な塩の更なる非限定的な例には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリアルスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。薬学的に許容可能な塩の他の好適な非限定的な例には、ベシル酸塩及びグルコサミン塩が挙げられる。

10

## 【0063】

## 治療方法

C F T R 変異は、C F T R 量、すなわち、細胞表面におけるC F T R チャンネルの数に影響を及ぼし得るか、又はC F T R 機能、すなわち、各チャンネルが開いてイオンを輸送する機能的な能力に影響を及ぼし得る。C F T R 量に影響を及ぼす変異には、合成欠損を引き起こす変異（クラスI欠損）、プロセッシング及び輸送欠損を引き起こす変異（クラスII欠損）、C F T R の合成の低下を引き起こす変異（クラスV欠損）、並びにC F T R の表面安定性を低下させる変異（クラスVI欠損）が含まれる。C F T R 機能に影響を及ぼす変異には、ゲーティング欠損を引き起こす変異（クラスIII欠損）及びコンダクタンス欠損を引き起こす変異（クラスIV欠損）が含まれる。いくつかのC F T R 変異は、複数のクラスの特徴を呈する。

20

## 【0064】

いくつかの実施形態では、患者における嚢胞性線維症を治療する方法であって、有効量の、本開示の化合物、その薬学的に許容可能な塩、又は前述のいずれかの重水素化類似体、あるいは医薬組成物を、例えばヒトなどの患者に投与することを含み、当該患者は嚢胞性線維症を有する患者である、方法が、本明細書に開示されている。いくつかの実施形態では、患者は、F 5 0 8 d e l / 最小機能 ( M F ) 遺伝子型、F 5 0 8 d e l / F 5 0 8 d e l 遺伝子型 ( F 5 0 8 d e l 変異に対してホモ接合性 )、F 5 0 8 d e l / ゲーティング遺伝子型、又はF 5 0 8 d e l / 残存機能 ( R F ) 遺伝子型を有する。いくつかの実施形態では、患者は、ヘテロ接合性であり、1つのF 5 0 8 d e l 変異を有する。

30

## 【0065】

本明細書で使用される場合、「最小機能 ( M F ) 変異」とは、最小限のC F T R 機能に関連するC F T R 遺伝子変異（ほとんど又は全く機能しないC F T R タンパク質）を指し、例えば、チャンネルゲーティング欠陥若しくは「ゲーティング変異」として知られているC F T R チャンネルが開閉する能力の重度の欠陥に関連する変異、C F T R の細胞プロセッシング及び細胞表面へのその送達の重度の欠陥に関連する変異、C F T R 合成なし（又は最小C F T R 合成）に関連する変異、並びにチャンネルコンダクタンスの重度の欠陥に関連する変異が含まれる。

## 【0066】

いくつかの実施形態では、患者は、ヘテロ接合性であり、一方の対立遺伝子にF 5 0 8 d e l 変異を有し、他方の対立遺伝子に表2から選択される変異を有する。

40

## 【表 3 - 1】

表 2 : CFTR 変異

変異				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G → A	1717-8G→A	2622+1G → A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→ A	1811+1G→C	3040G → C(G970R)	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G → A	1811+1.6kbA → G		3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→ A	1811+1643G → T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A → G	1812-1G→A	3120+1G → A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G → A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
CFTRdele2		CFTRdele17a,17b	1924del7	
CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
CFTRdele2-4		CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA	
CFTRdele3-10,14b-16		CFTRdele19-21	2372del8	
CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11	
CFTRdele4-11		CFTRdele22-24	2991del32	
CFTR50kdel		CFTRdele22,23	3667ins4	
CFTRdup6b-10		124del23bp	4010del4	

10

20

30

40

50

## 【表 3 - 2】

変異			
CFTRdele11	602del14	4209TGTT→AA	
CFTRdele13,14a	852del22		
CFTRdele14b-17b	991del5		
A46D	V520F	Y569D	N1303K
G85E	A559T	L1065P	
R347P	R560T	R1066C	
L467P	R560S	L1077P	
I507del	A561E	M1101K	

10

## 【0067】

いくつかの実施形態では、患者は、ヘテロ接合性であり、一方の対立遺伝子に F 5 0 8 d e l 変異を有し、他方の対立遺伝子に表 3 から選択される変異を有する。

## 【表 4】

表 3

711+3A>G	L206W	K1060T
2789+5G>A	R347H	A1067T
3272-26A>G	R352Q	G1069R
3849+10kbC>T	A455E	R1070Q
E56K	S549N	R1070W
P67L	S549R	F1074L
R74W	G551D	D1152H
D110E	G551S	G1244E
D110H	D579G	S1251N
R117C	E831X	S1255P
R117H	S945L	D1270N
G178R	S977F	G1349D
E193K	F1052V	

20

## 【0068】

いくつかの実施形態では、患者は、表 4 から選択される少なくとも 1 つの変異を有する。いくつかの実施形態では、患者は、F 5 0 8 d e l 変異を有しておらず、表 4 から選択される少なくとも 1 つの変異を有する。

30

40

50

## 【表 5 - 1】

表 4

3141del9	E822K	G1244E	
546insCTA	F191V	G1249R	
A46D	F311del	G1349D	
A120T	F311L	H139R	
A234D	F508C	H199Y	
A349V	F508C;S1251N <sup>†</sup>	H939R	
A455E	F575Y	H1054D	
A554E	F1016S	H1085P	
A1006E	F1052V	H1085R	
A1067T	F1074L	H1375P	
D110E	F1099L	I148T	10
D110H	G27R	I175V	
D192G	G85E	I336K	
D443Y	G126D	I502T	
D443Y;G576A;R668C <sup>†</sup>	G178E	I601F	
D579G	G178R	I618T	
D614G	G194R	I807M	
D836Y	G194V	I980K	
D924N	G314E	I1027T	
D979V	G463V	I1139V	
D1152H	G480C	I1269N	
D1270N	G551D	I1366N	
E56K	G551S	K1060T	
E60K	G576A	L15P	
E92K	G576A;R668C <sup>†</sup>	L165S	20
E116K	G622D	L206W	
E193K	G628R	L320V	
E403D	G970D	L346P	
E474K	G1061R	L453S	
E588V	G1069R	L967S	
L997F	R117P	S945L	
L1077P	R170H	S977F	
L1324P	R258G	S1159F	
L1335P	R334L	S1159P	
L1480P	R334Q	S1251N	
M152V	R347H	S1255P	
M265R	R347L	T338I	
M952I	R347P	T1036N	
M952T	R352Q	T1053I	30
M1101K	R352W	V201M	
P5L	R553Q	V232D	
P67L	R668C	V456A	
P205S	R751L	V456F	
P574H	R792G	V562I	
Q98R	R933G	V754M	
Q237E	R1066H	V1153E	
Q237H	R1070Q	V1240G	
Q359R	R1070W	V1293G	
Q1291R	R1162L	W361R	
R31L	R1283M	W1098C	
R74Q	R1283S	W1282R	
R74W	S13F	Y109N	40

【表 5 - 2】

R74W;D1270N <sup>†</sup>	S341P	Y161D
R74W;V201M <sup>†</sup>	S364P	Y161S
R74W;V201M;D1270N <sup>†</sup>	S492F	Y563N
R75Q	S549N	Y1014C
R117C	S549R	Y1032C
R117G	S589N	
R117H	S737F	
R117L	S912L	

<sup>†</sup>CFTR 遺伝子の単一对立遺伝子が複数の変異を有する複雑/複合変異、これらは、他の対立遺伝子上の変異の存在とは無関係に存在する。

10

## 【0069】

いくつかの実施形態では、本開示はまた、前述の化合物の同位体標識誘導体を使用した治療方法を対象とする。いくつかの実施形態では、その中の1つ以上の原子が、通常、自然に発生する原子の原子質量又は質量数とは異なる原子又は原子質量数を有する原子若しくは複数の原子によって置換されている（同位体標識）、前述の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の同位体標識誘導体。市販されており、かつ本開示に好適な同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、及び<sup>36</sup>Clが挙げられる。

20

## 【0070】

同位体標識化合物及び塩は、いくつかの有益な方法で使用することができる。これらは、薬剤及び/又は基質組織分布アッセイなどの様々なタイプのアッセイに好適であり得る。例えば、トリチウム（<sup>3</sup>H）標識及び/又は炭素-14（<sup>14</sup>C）標識化合物は、比較的単純な調製及び優れた検出能のため、基質組織分布アッセイなどの様々なタイプのアッセイに特に有用である。例えば、重水素（<sup>2</sup>H）標識化合物が治療上有用であり、非<sup>2</sup>H標識化合物よりも潜在的な治療上の利点を有する。概して、重水素（<sup>2</sup>H）標識化合物及び塩は、以下に記載の速度論的同位体効果のため、同位体標識されていないものと比較してより高い代謝安定性を有することができる。より高い代謝安定性は、所望され得るインビボ半減期の増加又はより低い投薬量に直結する。同位体標識化合物及び塩は、通常、本明細書の合成スキーム及び関連記述、実施例の部分、並びに調製の部分に開示される手順を行い、非同位体標識反応物を容易に入手可能な同位体標識反応物に置き換えることによって調製することができる。

30

## 【0071】

いくつかの実施形態では、同位体標識化合物及び塩は、重水素（<sup>2</sup>H）標識化合物及び塩である。いくつかの特定の実施形態では、同位体標識された化合物及び塩は、重水素（<sup>2</sup>H）標識され、その中の1つ以上の水素原子は、重水素によって置き換えられている。化学構造において、重水素は「D」として表される。

## 【0072】

重水素（<sup>2</sup>H）標識された化合物及び塩は、一次速度論的同位体効果によって、化合物の酸化的代謝を操作することができる。一次速度論的同位体効果は、同位体核種の交換により生じる化学反応速度の変化であり、これは、続いて、この同位体交換後の共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化により引き起こされる。より重い同位体の交換は、通常、化学結合の基底状態エネルギーの低下をもたらす、それ故に、律速結合切断の減少をもたらされる。結合切断が多生成物反応の配位に沿って鞍点領域内又はその近くで生じる場合、生成物分布比が大幅に変化する可能性がある。説明目的で、重水素が交換不可能な位置で炭素原子に結合している場合、 $k_M/k_D = 2 \sim 7$ の速度差が典型的である。更なる考察のために、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、S. L. Harberson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 20

40

50

11, 46, 403 - 417を参照されたい。

【0073】

本開示の同位体標識化合物及び塩に組み込まれる同位体（例えば、重水素）の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用される「同位体濃縮係数」という用語は、指定された同位体の同位体存在度と天然存在度との間の比率を意味する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物における置換基が重水素で示される場合、そのような化合物は、少なくとも3500（各指定された重水素原子における52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（75%の重水素組み込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素組み込み）、少なくとも6600（99%の重水素組み込み）、又は少なくとも6633.3（99.5%の重水素組み込み）の各指定重水素原子に対する同位体濃縮係数を有する。

【0074】

治療剤を発見及び開発する場合、当業者は、望ましいインビトロ特性を保持しながら、薬物動態パラメータを最適化することを試みる。薬物動態プロファイルが不十分な多くの化合物が、酸化的代謝の影響を受けやすいと想定することが合理的であり得る。

【0075】

本明細書に開示される一態様は、250mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）を投与することを含む、嚥胞性線維症及び他のCFTR介在性疾患を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、250mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）は、1日1回、単回投与を単独で、又は別のCFTRモジュレータとの組み合わせで投与される。いくつかの実施形態では、250mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）は、1日1回、2回分の125mg用量を単独で、又は別のCFTRモジュレータとの組み合わせで投与される。

【0076】

本明細書に開示される一態様は、21.24mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態D及び100mgの化合物III（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）と組み合わせた、250mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）の連日投与により、嚥胞性線維症及び他のCFTR介在性疾患を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、250mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）、21.24mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態D、100mgの化合物III（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）は、別個の医薬組成物で毎日投与される。いくつかの実施形態では、250mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）、21.24mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態D、及び100mgの化合物III（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）は、単一の医薬組成物で毎日投与される。いくつかの実施形態では、250mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）、21.24mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態D、及び100mgの化合物III（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）は、1日1回、2つの同等の医薬組成物で一緒に投与される。

【0077】

医薬組成物

本発明の別の態様は、嚥胞性線維症の治療に使用するための医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、250mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）を含む。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、125mgの化合物I（又は相当量のその薬学的に許容可能な塩）を含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、250mgの化合物I、21.24mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態D、100mgの化合物IIIを含む。いくつか

かの実施形態では、本発明の医薬組成物は、125 mgの化合物、10.62 mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態D、及び50 mgの化合物IIIを含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物（例えば、錠剤）は、化合物Iを含む第1の固体分散体（例えば、噴霧乾燥分散体）、及び化合物IIIを含む第2の固体分散体（例えば、噴霧乾燥分散体）を含む。化合物Iの非重水素化類似体の固体分散体、及びこのような分散体を調製する方法は、参照により本明細書に組み込まれるPCT公開第2007/079139号に開示されている。これらの同じ固体分散体は、化合物Iでの使用に適している。化合物IIIの固体分散体及びその調製する方法は、参照により本明細書に組み込まれるPCT公開第2011/119984号及び同第2015/160787号に開示されている。

10

【0080】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、組成物の重量に対して約39.9重量%の化合物Iを含む固体分散体（固体分散体は、固体分散体の重量に対して80重量%の化合物I、19.5重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び0.5重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含む）、組成物の重量に対して約2.7重量%の化合物IIカルシウム塩水和物形態D、及び組成物の重量に対して約16.0重量%の化合物IIIを含む固体分散体（固体分散体は、固体分散体の重量に対して80重量%の化合物I及び20重量%のヒプロメロースを含む）を含む。

【0081】

当技術分野で公知の任意の適切な医薬組成物を、化合物I、化合物IIカルシウム塩水和物形態D、及び化合物IIIに使用することができる。化合物I及びその薬学的に許容可能な塩についてのいくつかの例示的な医薬組成物は、US 8,865,902、US 9,181,192、US 9,512,079、WO 2017/053455、及びWO 2018/080591に見出すことができ、それら全ては参照により本明細書に組み込まれる。化合物II及びその薬学的に許容可能な塩を含む例示的な医薬組成物は、WO 2019/161078及びWO 2020/102346に開示されている。化合物III及びその薬学的に許容可能な塩についての例示的な医薬組成物は、参照により本明細書に組み込まれる、WO 2011/119984及びWO 2014/014841に開示されている。

20

30

【0082】

本明細書に開示される医薬組成物は、任意選択的に少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体を更に含み得る。少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体は、アジュバント及びビヒクルから選択され得る。本明細書で使用される場合、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体には、望まれる特定の剤形に適した、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、他の液体ビヒクル、分散補助剤、懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤、乳化剤、保存剤、固体結合剤、及び滑沢剤が含まれる。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia、及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New Yorkは、医薬組成物の製剤化に使用される様々な担体及びそれらの調製のための既知の技法を開示している。任意の従来 of 担体が、例えば、任意の望ましくない生物学的効果をもたらすか、さもなければ医薬組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することによって、本開示の化合物と不相溶性になる場合を除いて、その使用が本開示の範囲内であることが企図される。好適な薬学的に許容可能な担体の非限定的な例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、及び電解質（例えば、

40

50

硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩)、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖(例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース)、デンプン(例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン)、セルロース及びその誘導体(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース)、粉末トラガント、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤(例えば、ココアバター及び座薬ワックス)、油(例えば、ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油)、グリコール(例えば、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール)、エステル(例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル)、寒天、緩衝剤(例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム)、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張生理食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝溶液、非毒性相溶性滑沢剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム)、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、及び抗酸化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0083】

一実施形態では、本開示の医薬組成物は、1つ以上の充填剤、崩壊剤、及び滑沢剤を含む。

【0084】

本明細書に開示される医薬組成物に適した充填剤は、医薬組成物の他の成分と適合性があり、すなわち、医薬組成物の溶解度、硬度、化学的安定性、物理的安定性、又は生物活性を実質的に低下させない。例示的な充填剤としては、セルロース、変性セルロース、(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース)、酢酸セルロース、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、デンプン(例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン)、糖(例えば、マンニトール、ラクトース、スクロースなど)、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、充填剤は、微結晶性セルロースである。

【0085】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、少なくとも25重量%(例えば、少なくとも27重量%又は少なくとも30重量%)の量で1つ以上の充填剤を含む。例えば、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、25重量%~40重量%(例えば、25重量%~35重量%又は30重量%~33重量%)の充填剤を含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、少なくとも25重量%(例えば、少なくとも27重量%又は少なくとも30重量%)の微結晶性セルロース、例えば、Avicel PH102又はAvicel PH101を含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、25重量%~40重量%(例えば、25重量%~35重量%又は30重量%~33重量%)の微結晶性セルロースを、含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、約31.7重量%の微結晶性セルロースを含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、約32.6重量%の微結晶性セルロースを含む。

【0086】

本明細書に開示される医薬組成物に好適な崩壊剤は、医薬組成物の分散を高めることができ、医薬組成物の他の成分と適合性があり、すなわち、医薬組成物の化学的安定性、物理的安定性、硬度、又は生物活性を実質的に低下させない。例示的な崩壊剤には、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、又はそれらの組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである。

【0087】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、医薬組成物の重量に対

して、10重量%以下（例えば、8重量%以下又は7重量%以下）の量で崩壊剤を含む。例えば、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、1重量%～10重量%（例えば、2重量%～8重量%又は3重量%～7重量%）の崩壊剤を含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、10重量%以下（例えば、8重量%以下又は7重量%以下）のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、1重量%～10重量%（例えば、2重量%～8重量%、又は3重量%～7重量%）のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、約5.8重量%のクロスカルメロースナトリウムを含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、約6.0重量%のクロスカルメロースナトリウムを含む。

10

【0088】

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、滑沢剤を含む。滑沢剤は、表面（例えば、混合ボウル、造粒ロール、圧縮ダイ及び/又はパンチの表面）への混合成分の付着を防止することができる。滑沢剤はまた、造粒物内の粒子間摩擦を低減し、造粒機及び/又はダイプレスからの圧縮医薬組成物の圧縮及び吐出を改善することができる。本明細書に開示される医薬組成物に適した滑沢剤は、医薬組成物の他の成分と適合性があり、すなわち、医薬組成物の溶解度、硬度、又は生物活性を実質的に低下させない。例示的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ロイシン、ベヘニル酸グリセリル、水素添加植物油、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

20

【0089】

一実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、5重量%以下（例えば、4重量%以下、3重量%以下、又は2重量%以下）の量で滑沢剤を含む。例えば、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、0.10重量%～5重量%（例えば、0.5重量%～3重量%又は0.75重量%～2重量%）の滑沢剤を含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、5重量%以下（例えば、4重量%以下、3重量%以下、又は2重量%以下）のステアリン酸マグネシウムを含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、0.10重量%～5重量%（例えば、0.5重量%～3重量%、又は0.75重量%～2重量%）のステアリン酸マグネシウムを含む。別の実施例では、医薬組成物は、医薬組成物の重量に対して、約1.0重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【0090】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、錠剤である。いくつかの実施形態では、錠剤は、フィルムコートを含む。いくつかの実施形態では、フィルムコートは、Opadry 20A100021である。

【0091】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

【表6】

40

成分	mg/錠剤
顆粒内:	
80重量%の化合物I、19.5重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び0.5重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する固体分散体	156.3
化合物II、カルシウム塩水和物形態D	10.6
80重量%の化合物III、20重量%のヒプロメロースを含有する固体分散体	62.5

【0092】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

【表 7】

成分	mg/錠剤
顆粒内:	
80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する固体分散体	156.3
化合物 II、カルシウム塩水和物形態 D	10.6
80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロースを含有する固体分散体	62.5
微結晶性セルロース	70~170mg

10

【0093】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

【表 8】

成分	mg/錠剤
顆粒内:	
80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する固体分散体	156.3
化合物 II、カルシウム塩水和物形態 D	10.6
80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロースを含有する固体分散体	62.5
クロスカルメロースナトリウム	10~40mg

20

【0094】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

【表 9】

成分	mg/錠剤
顆粒内:	
80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する固体分散体	156.3
化合物 II、カルシウム塩水和物形態 D	10.6
80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロースを含有する固体分散体	62.5
クロスカルメロースナトリウム	10~40mg
微結晶性セルロース	70~170mg

30

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

40

50

【表 1 0】

成分	mg/錠剤
顆粒内:	
80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコ ハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有 する固体分散体	156.3
化合物 II、カルシウム塩水和物形態 D	10.6
80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロースを含有する固体 分散体	62.5
微結晶性セルロース	55.1
クロスカルメロースナトリウム	22.8
顆粒外:	
微結晶性セルロース	68.9
ステアリン酸マグネシウム	3.8

10

【0 0 9 6】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

【表 1 1】

成分	mg/錠剤
顆粒内:	
80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコ ハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有 する固体分散体	156.3
化合物 II、カルシウム塩水和物形態 D	10.6
80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロースを含有する固体 分散体	62.5
微結晶性セルロース	55.1
クロスカルメロースナトリウム	22.8
顆粒外:	
微結晶性セルロース	68.9
ステアリン酸マグネシウム	3.8
コーティング:	
フィルムコート	11.4

20

30

【0 0 9 7】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

40

50

【表 1 2】

成分	組成(%w/w)(錠剤の合計重量に基づく)
顆粒内:	
80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する固体分散体	41.1
化合物 II、カルシウム塩水和物形態 D	2.8
80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロースを含有する固体分散体	16.4
微結晶性セルロース	14.5
クロスカルメロースナトリウム	6.0
顆粒外:	
微結晶性セルロース	18.1
ステアリン酸マグネシウム	1.0

10

## 【0098】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

【表 1 3】

成分	組成(%w/w)(錠剤の合計重量に基づく)
顆粒内:	
80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する固体分散体	39.9
化合物 II、カルシウム塩水和物形態 D	2.7
80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロースを含有する固体分散体	16.0
微結晶性セルロース	14.1
クロスカルメロースナトリウム	5.8
顆粒外:	
微結晶性セルロース	17.6
ステアリン酸マグネシウム	1.0
コーティング:	
フィルムコート	2.9

20

30

## 【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

40

50

【表 1 4】

成分	mg/錠剤
顆粒内:	
80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する固体分散体	156.3
化合物 II、カルシウム塩水和物形態 D	10.6
80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロースを含有する固体分散体	62.5
微結晶性セルロース	55.1
クロスカルメロースナトリウム	22.8
顆粒外:	
微結晶性セルロース	69.9
ステアリン酸マグネシウム	2.9

10

## 【0 1 0 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

【表 1 5】

成分	組成(%w/w)(錠剤の合計重量に基づく)
顆粒内:	
80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する固体分散体	41.1
化合物 II、カルシウム塩水和物形態 D	2.8
80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロースを含有する固体分散体	16.5
微結晶性セルロース	14.5
クロスカルメロースナトリウム	6.0
顆粒外:	
微結晶性セルロース	18.4
ステアリン酸マグネシウム	0.75

20

30

## 【0 1 0 1】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

【表 1 6】

成分	mg/錠剤
コアタブレット(顆粒内及び顆粒外を組み合わせたもの):	
80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する固体分散体	156.3
化合物 II、カルシウム塩水和物形態 D	10.6
80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロースを含有する固体分散体	62.5
微結晶性セルロース	124.5
クロスカルメロースナトリウム	22.8
ステアリン酸マグネシウム	3.8
コーティング:	
フィルムコート	15.9

40

## 【0 1 0 2】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される錠剤は、以下を含む。

【表 17】

成分	組成(%w/w)(錠剤の合計重量に基づく)
コアタブレット(顆粒内及び顆粒外を組み合わせたもの):	
80重量%の化合物I、19.5重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び0.5重量%のラウリル硫酸ナトリウムを含有する固体分散体	39.4
化合物II、カルシウム塩水和物形態D	2.7
80重量%の化合物III、20重量%のヒプロメロースを含有する固体分散体	15.8
微結晶性セルロース	31.4
クロスカルメロースナトリウム	5.8
ステアリン酸マグネシウム	1.0
コーティング:	
フィルムコート	4.0

10

【0103】

一般的な実験手順

試薬及び出発物質は、別途明記しない限り、商業的供給源から入手し、それらを精製することなく使用した。プロトン及び炭素NMRスペクトルを、それぞれ、400MHz及び100MHzの<sup>1</sup>H共鳴周波数及び<sup>13</sup>C共鳴周波数で動作するBruker Biospin DRX 400MHz FTNMR分光計、又は300MHz NMR分光計のいずれかで取得した。一次元プロトン及び炭素スペクトルを、20Hzの試料回転での広帯域観測(BBFO)プローブを使用して、それぞれ、0.1834Hz/Pt及び0.9083Hz/Ptのデジタル分解能で取得した。全てのプロトン及び炭素スペクトルを、標準的な、以前に公開されたパルスシーケンス及び日常的な処理パラメータを使用して、30での温度制御で取得した。化合物の最終純度を、Waters製のAcquity UPLC BEH C<sub>18</sub>カラム(50×2.1mm、1.7µm粒径)(製品番号:186002350)、及び3.0分間にわたる1%~99%移動相Bのデュアルグラジエントの実行を使用して、逆相UPLCによって決定した。移動相A=H<sub>2</sub>O(0.05%CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H)。移動相B=CH<sub>3</sub>CN(0.035%CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H)。流量=1.2mL/分、注入量=1.5µL、カラム温度=60。最終純度を、2つのUVトレース(220nm、254nm)の曲線下面積(AUC)を平均化することによって計算した。低分解能質量スペクトルは、水素イオン(H<sup>+</sup>)を使用したエレクトロスプレーイオン化(ESI)を使用した検出範囲にわたって0.1Daの質量精度及び1000amuの最小分解能のシングル四重極質量分析計を使用して得られた。(2S)-2,4-ジメチル-4-ニトロ-ペンタン酸メチルの光学純度を、2.0mL/分の流量(H<sub>2</sub>キャリアガス)、220の注入温度及び120のオープン温度、15分間で、Restek Rt-DEXcstカラム(30m×0.25mm×0.25µm<sub>df</sub>)を使用して、Agilent 7890A/MSD 5975C機器でキラルガスクロマトグラフィー(GC)分析を使用して決定した。化合物Iの純度を、Poroshell 120 EC-C8カラム(4.6×150mm、2.7µm粒径、及び40分間にわたる30~95%の移動相のデュアルグラジエントを使用して逆相HPLCにより決定した。移動相A=5mMの酢酸アンモニウムpH4.50及び移動相B=アセトニトリル。流量=1.0mL/分、注入量=5µL、254nm、カラム温度=30。

20

30

40

【0104】

化合物I、II、及びIIIは、当技術分野の任意の適切な方法によって調製することができる。化合物Iを作製する方法は、WO2019/109021及び米国特許第9,512,079号に見出すことができ、化合物II及びその薬学的に許容可能な塩を作製

50

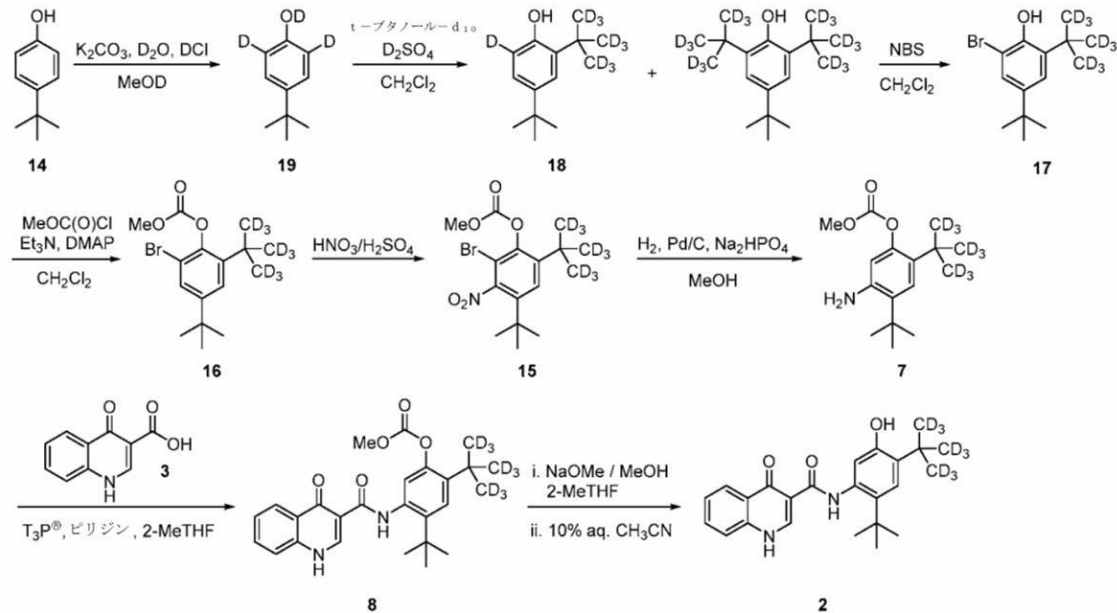
する方法は、WO 2019 / 161078 及び PCT / US 2020 / 046116 に開示されており、化合物 III 及びその薬学的に許容可能な塩を作製する方法は、WO 2011 / 119984 及び WO 2011 / 133751 に開示されており、それら全てが参照により本明細書に組み込まれる。

【0105】

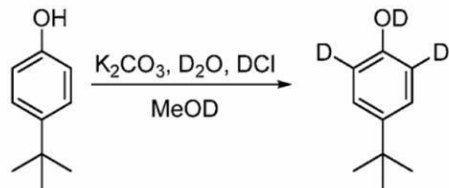
実施例 1：N - ( 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( メチル - d<sub>3</sub> ) プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d<sub>6</sub> ) フェニル ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 I ) の合成

( 2 ) ( 化合物 I ) の合成の全体スキームを以下に示し、続いて各中間体の合成手順を示す。

【化 5】



4 - ( tert - ブチル ) フェン - 2, 6 - d<sup>2</sup> - オール - d ( 19 ) の合成手順



【0106】

オーバーヘッド攪拌器を備えた 5 L の丸底フラスコに、4 - tert - ブチルフェノール ( 14、503 . 2 g )、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 46 . 3 g )、D<sub>2</sub>O ( 1949 g、1761 mL、3 . 5 体積 )、及び MeOD ( 409 g、503 mL、1 . 0 体積 ) を充填した。混合物を加熱して、窒素雰囲気下で還流した。反応混合物を 16 時間還流下で熟成させた。反応混合物を室温まで冷却し、変換のためにサンプリングした ( D % 組み込み )。反応物を 5 に冷却し、35% DC1 溶液 ( 90 g、71 . 2 mL ) を加えた。反応混合物を 5 で 2 時間熟成させた。得られたスラリーを濾過し、ケーキを D<sub>2</sub>O ( 836 g、755 mL、1 . 5 体積 ) で洗浄した。このプロセスは、目標の D % 組み込みが満たされるまで繰り返された ( 通常、2 回の交換が必要とされる )。湿潤ケーキを、一定重量が得られるまで、40 で窒素ブリード ( nitrogen bleed ) をしながら真空オーブンで乾燥させる。4 - ( tert - ブチル ) フェン - 2, 6 - d<sup>2</sup> - オール - d ( 19 ) の収率は、純度は 99 . 6 %、99 . 3 % の D % 組み込みの 506 g の白色固体 ( 98 % ) であった。

【0107】

10

20

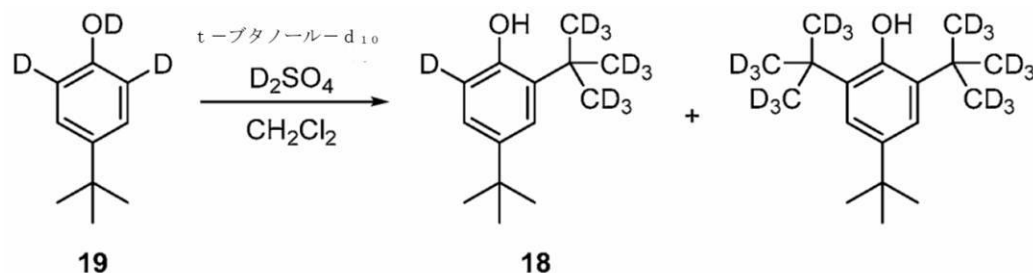
30

40

50

4 - (tert - ブチル) - 2 - (2 - (メチル - d<sup>3</sup>)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d<sup>6</sup>)フェン - 6 - d - オール - d 及び 4 - (tert - ブチル) - 2, 6 - ビス(2 - (メチル - d<sup>3</sup>)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d<sup>6</sup>)フェノール - d (18) の合成手順

【化6】



10

4 - (tert - ブチル)フェン - 2, 6 - d<sup>2</sup> - オール - d (19) (101.8 g、0.66 mol、1.0 当量) を、2 L 反応器中の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL) 中に溶解した。

【数1】

tert - ブタノール - d<sub>10</sub>

(43.0 g、0.51 mol、0.77 当量) を、250 mL フラスコ中の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 中に溶解した。tert - ブタノール - r の溶液を、室温で 2 L 反応器に充填した。反応混合物を、-5 に冷却した。D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (51.1 g、0.51 mol、0.77 当量) を、-4 ~ -2 の温度範囲を維持しながら、添加漏斗を介して滴下で加えた。反応混合物を、-2 で 3 ~ 4 時間攪拌した。完全な変換後、反応を水 (28 mL) を加えることによりクエンチし、18 ~ 20 に加温した。底部の水層を排出し、廃棄した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (約 200 mL) で pH を 6 ~ 8 に調整する。NaCl (飽和) 溶液 (400 mL) を混合物に充填した。得られた溶液を 5 分間攪拌し、5 分間静置した。下部の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を 1 L フラスコに排出した。水層を廃棄した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液を最小体積に濃縮し、n - ヘプタン (200 mL) を充填した。溶液を最小体積に濃縮し、最終体積 800 mL になるまで n - ヘプタンを充填した。0.5 N の NaOH 溶液 600 mL (6 体積) を反応器に充填し、得られた混合物を 5 分間攪拌し、少なくとも 5 分間静置した。水層を排出し、廃棄した。1.0 N の NaOH 溶液 300 mL (3 体積) を反応器に充填し、得られた混合物を 5 分間攪拌し、少なくとも 5 分間静置した。水層を排出し、廃棄した。残りの n - ヘプタン溶液を濃縮して乾燥し、所望の生成物である 4 - (tert - ブチル) - 2 - (2 - (メチル - d<sup>3</sup>)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d<sup>6</sup>)フェン - 6 - d - オール - d (18) を透明油状物として 104.5 g 得、これを更に精製することなく次のステップに進めた。

20

30

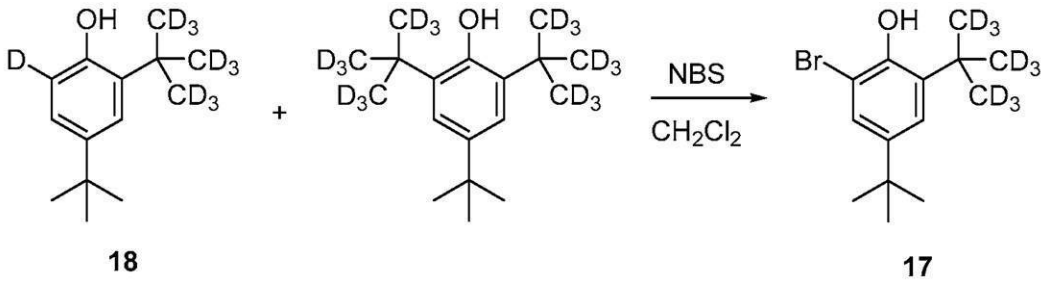
【0108】

2 - ブロモ - 4 - (tert - ブチル) - 6 - (2 - (メチル - d<sup>3</sup>)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d<sup>6</sup>)フェノール (17) の合成手順

40

50

## 【化7】

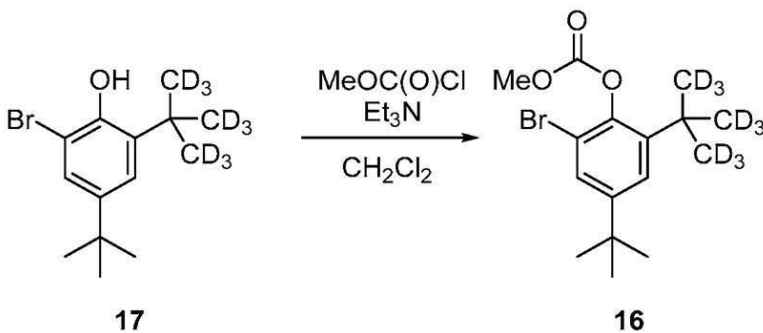


4 - ( tert - ブチル ) - 2 - ( 2 - ( メチル - d<sup>3</sup> ) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d<sup>6</sup> ) フェン - 6 - d - オール - d ( 18 ) ( 100 g、0 . 462 mol、1 . 0 当量 ) を、2 L 反応器中の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 800 mL、7 体積 ) に溶解し、溶液を撹拌した。バッチを 0 ± 3 に冷却した。バッチに、N - プロモスクシンイミド ( 84 . 4 g、0 . 462 mol、1 . 0 当量 ) を 30 分間にわたって少しずつ ( portion - wise ) 充填した。バッチを、0 ± 2 で少なくとも 30 分間撹拌した。次いで、バッチを 2 時間にわたって 20 ± 2 に加熱し、20 ± 2 で少なくとも 12 時間撹拌した。完全な変換後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 500 mL、5 体積 ) を充填し、バッチを少なくとも 10 分間撹拌した。かき混ぜを停止して、相を少なくとも 5 分間分離させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を排出し、続いて水層を除去した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を容器に充填し戻した。バッチに、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 重炭酸塩水溶液 ( 500 mL、5 体積 ) を装入し、バッチを少なくとも 10 分間撹拌した。かき混ぜを停止して、相を少なくとも 5 分間分離させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を排出し、続いて水層を除去した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を容器に充填し戻し、追加の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 300 mL、3 体積 ) で希釈した。バッチを蒸留し ( 300 mL を除去 )、乾燥に達したか KF によって確認した。得られた 17 の透明な黄色溶液は、更に精製することなく次のステップに進めた。

## 【0109】

2 - プロモ - 4 - ( tert - ブチル ) - 6 - ( 2 - ( メチル - d<sup>3</sup> ) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d<sup>6</sup> ) フェニルメチルカーボネート ( 16 ) の合成手順

## 【化8】



清浄な反応器に、4 - ( tert - ブチル ) - 2 - ( 2 - ( メチル - d<sup>3</sup> ) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d<sup>6</sup> ) フェン - 6 - d - オール - d ( 17 ) ( 136 g、0 . 462 mol、1 . 0 当量 ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液を充填し、続いて追加の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 130 mL、1 体積 ) を加え、この溶液を撹拌した。バッチに、4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 2 . 8 g、0 . 023 mol、0 . 05 当量 ) 及びトリエチルアミン ( 70 . 1 g、0 . 693 mol、1 . 5 当量 ) を充填した。バッチを 0 ± 3 に冷却した。バッチ温度を < 5 に維持しながら、バッチに、40 分間にわたって、クロロギ酸メチル ( 48 . 0 g、0 . 508 mol、1 . 1 当量 ) を滴下で加えた。バッチを、3 ± 2 で少なくとも 30 分間撹拌し、次いで 1 時間かけて 20 ± 2 に加温した。完全な変換後、1 N の HCl ( 400 mL、3 体積 ) を充填した。バッチを少なくとも 10 分間撹拌し、次いで層を少なくとも 5 分間分離させた。下部有機層を排出し、続いて水層 ( 第 1

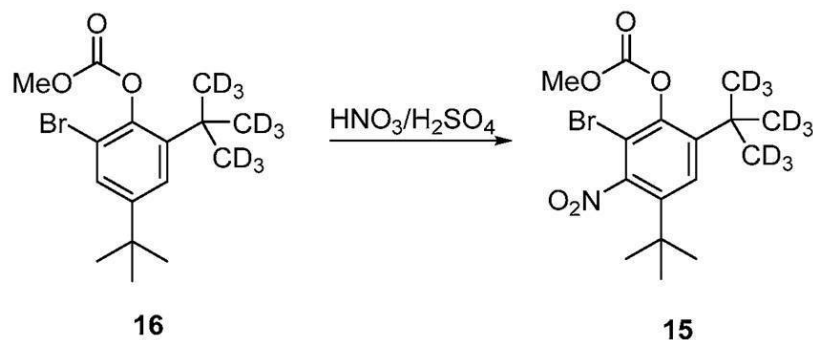
の水層)を排出した。有機層を、1 NのHCl溶液(400 mL、3体積)とともに反応器に充填し戻した。バッチを少なくとも10分間攪拌し、次いで層を少なくとも5分間分離させた。下部有機層を排出した。第1の水層を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL、2.2体積)とともに反応器に充填した。バッチを少なくとも10分間攪拌し、次いで層を少なくとも5分間分離させた。下部有機層を排出し、第1の有機層と合わせ、続いて水層を除去した。両方の有機層の内容物を容器に充填する。反応器を水(500 mL、3.7体積)を充填した。バッチを少なくとも10分間攪拌し、次いで層を少なくとも5分間分離させた。下部有機層を排出し、続いて水層を排出した。有機層を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(400 mL、3体積)と一緒に反応器に充填し戻した。バッチを蒸留して800 mLを除去し、KFによって確実な乾燥を確認した。得られた16の透明な黄色溶液は、更に精製することなく次のステップにはめ込まれた。

10

【0110】

2-ブロモ-4-(tert-ブチル)-6-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)-3-ニトロフェニルメチルカーボネート(15)の合成手順

【化9】



20

反応器に、2-ブロモ-4-(tert-ブチル)-6-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)フェニルメチルカーボネート(16)を充填し、次いで溶液を0℃に冷却した。温度を5℃以下に維持しながら、硫酸(4.9当量)及び硝酸(100%、2.0当量)を充填した。完全に変換されるまで、反応物を0℃で2時間攪拌した。次いで、反応物を、水(8.8体積)でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.7体積)で希釈した。層を分離し、上層の水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(2.8体積)。層を分離した後、有機層を合わせ、反応器に戻し、重炭酸ナトリウム(7.4% w/w、6.8体積)で洗浄した。層を分離した後、有機層を反応器に戻し、塩化ナトリウム(23% w/w、3.8体積)で洗浄した。層を分離した後、有機層を反応器に戻し、最小体積まで濃縮した。メタノール(1.2体積)を充填し、次いで最小体積まで濃縮した。メタノール(1.7体積)を充填し、スラリーを30分間加熱還流し、次いで4時間かけて5℃までゆっくりと冷却した。固体生成物(15)を濾過し、ケーキを冷メタノール(1.0体積)で洗浄した。固体2-ブロモ-4-(tert-ブチル)-6-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)-3-ニトロフェニルメチルカーボネート(15)を、真空下で40~50℃で乾燥させて、99.9%の純度及び99%のD組み込みのオフホワイト固体を得た。

30

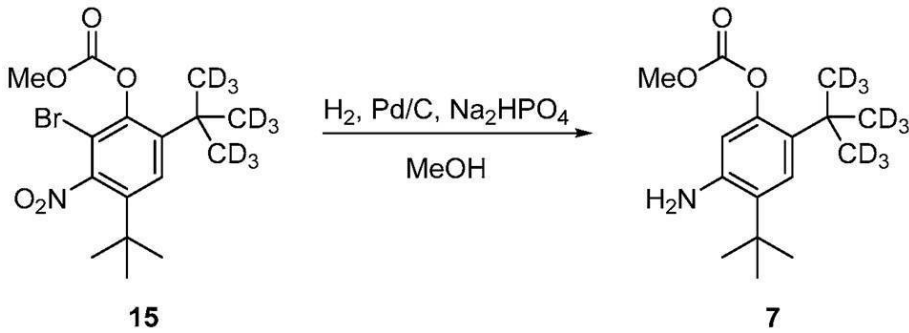
40

【0111】

5-アミノ-4-(tert-ブチル)-2-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)フェニルメチルカーボネート(7)の合成手順

50

## 【化 1 0】



10

5重量%の5% Pd/C (50~65重量%の湿潤、JMタイプ37)を反応器に充填する。(4.0体積)メタノールを充填する。系を閉じる。2.0 BarでN<sub>2</sub>(g)でパージする。2.0 BarでH<sub>2</sub>(g)で活性化する。25 ± 5 で容器にH<sub>2</sub>(g)を2.0 Barまで充填する。25 ± 5 の温度を維持しながら、2時間以上攪拌する。排気し、2.0 BarでN<sub>2</sub>(g)でパージする。化合物15(1.0当量)を、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(2.3当量)とともに反応器に充填する。(11.0体積)のメタノールを充填する。系を閉じる。2.0 BarでN<sub>2</sub>(g)でパージする。2.0 BarでH<sub>2</sub>(g)で活性化する。25 ± 5 で容器にH<sub>2</sub>(g)を2.0 Barまで充填する。25 ± 5 の反応温度を維持しながら、約24時間攪拌する。完全に変換したら、7.7体積のMeOHを加えて反応混合物を希釈する。反応混合物を35.0 ± 5 に加熱する。触媒及びNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>を濾別する。反応器及び濾過ケーキをメタノール(4.0体積)で洗浄し、最初の濾液と合わせて濾過する。Pd含量をチェックし、必要に応じて樹脂処理を実施する(樹脂処理は、SPM-32樹脂(5重量%)を充填する。樹脂処理溶液を35.0 ± 5 で3時間以上攪拌する。樹脂を濾別する。

20

## 【0112】

反応器及び濾過ケーキをメタノール(2.0体積)で洗浄し、濾過して、最初の濾液と合わせる)。Norit CASP活性炭素(3重量%)を充填する。35.0 ± 5 で3時間以上攪拌する。活性炭を濾別する。反応器及び濾過ケーキをメタノール(2.0体積)で洗浄し、濾過して、最初の濾液と合わせる。50以下で、8.0体積まで真空下で蒸留する。温度を45 ± 5 に維持しながら、水(2.0体積)を充填する。得られたスラリーを0 ± 5 に2時間かけて冷却する。スラリーを0 ± 5 で1時間以上保持し、攪拌する。濾過し、ケーキを2.0体積のメタノール/水(8:2)で0 ± 5 で洗浄する。5-アミノ-4-(tert-ブチル)-2-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)フェニルメチルカーボネート(7)を40以下で真空下で乾燥し、純度>99.5%の白色の固体を得る。

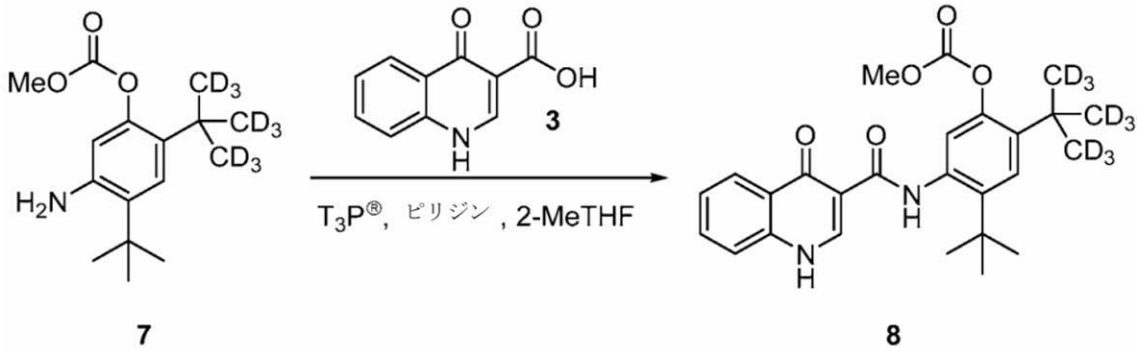
30

## 【0113】

4-(tert-ブチル)-2-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)-5-(4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)フェニルメチルカーボネート(8)の合成手順

40

## 【化 1 1】



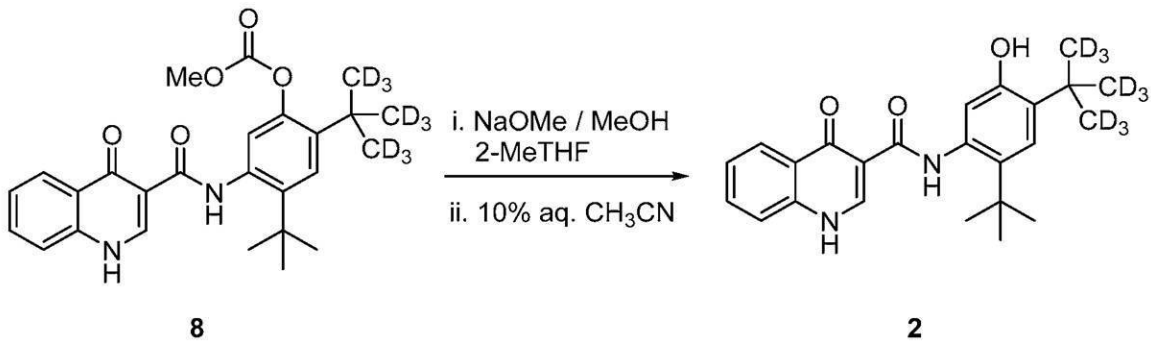
10

化合物 7 を化合物 8 に変換する手順は、化合物 5 についての類似の手順に従って行うことができる。

## 【0 1 1 4】

N - ( 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( メチル - d 3 ) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d 6 ) フェニル ) - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 2 ) ( 化合物 I ) の合成手順

## 【化 1 2】



20

化合物 8 を化合物 2 に変換する手順は、化合物 1 の合成についての類似の手順に従って行うことができる。

30

## 【0 1 1 5】

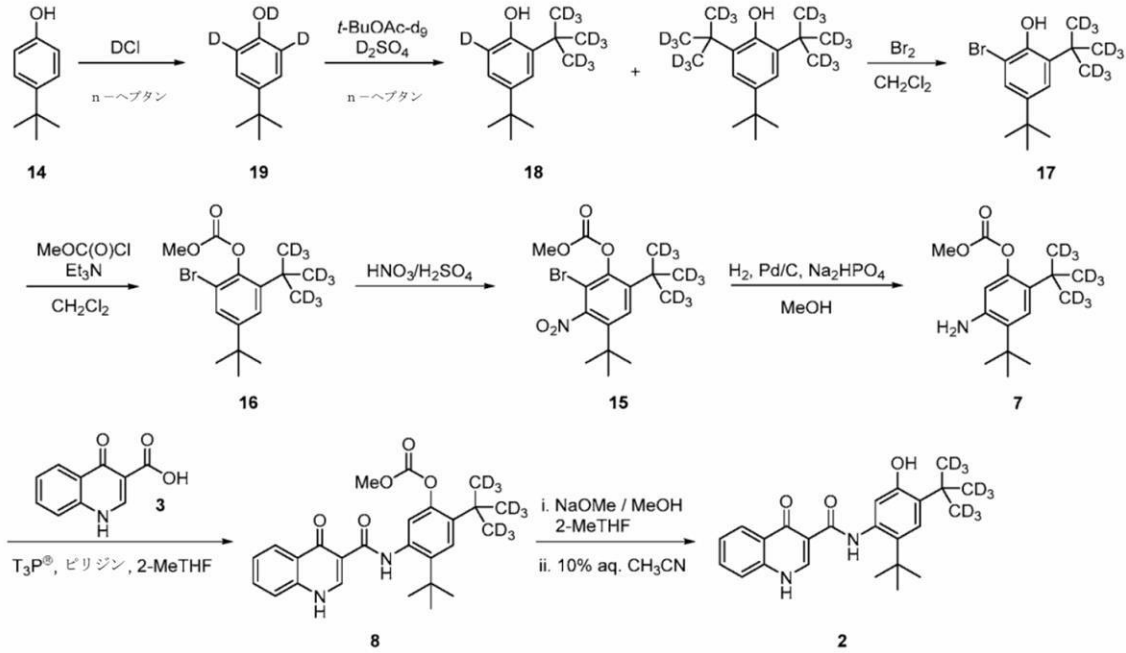
実施例 2 : 5 - アミノ - 4 - ( tert - ブチル ) - 2 - ( 2 - ( メチル - d 3 ) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d 6 ) フェニルメチルカーボネート ( 7 ) の合成

化合物 7 の合成の別の全体スキームを以下に示し、続いて各合成中間体の合成手順を示す。

40

50

## 【化13】



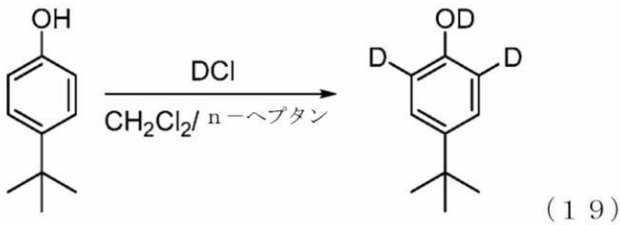
10

## 【0116】

20

4 - (tert - ブチル)フェン - 2 , 6 - d 2 - オール - d ( 1 9 ) の合成手順

## 【化14】



清浄で乾燥した500 mL反応器に、4 - / c / 7 - ブチルフェノール ( 1 4 ) ( 2 4 . 6 g 、 0 . 1 6 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) 、  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 6 4 m L 、 2 . 6 体積 ) 、 及びヘプタン ( 6 4 m L 、 2 . 6 体積 ) を充填し、この混合物を25 に加温し、全ての固体が溶解するまで撹拌した。この溶液に、塩化重水素 ( 重水素酸化物中35 % w / w 、 2 5 m L 、 1 . 0 体積 ) を充填し、この混合物を少なくとも3 . 5 時間かき混ぜた。かき混ぜを停止し、相を分離させ、次いで水層 ( 底部 ) を反応器から排出した。反応器に、塩化重水素 ( 重水素酸化物中35 % w / w 、 2 5 m L 、 1 . 0 体積 ) を充填し、この混合物を少なくとも3 . 5 時間かき混ぜた。かき混ぜを停止し、相を分離させ、次いで水層 ( 底部 ) を反応器から排出した。反応器に、塩化重水素 ( 重水素酸化物中35 % w / w 、 2 5 m L 、 1 . 0 体積 ) を充填し、この混合物を少なくとも3 . 5 時間かき混ぜた。かき混ぜを停止し、相を分離させ、次いで水層 ( 底部 ) を反応器から排出した。得られた溶液をサンプリングし、出発物質4 - / e r / - ブチルフェノールに対して、少なくとも99 % の所望の重水素組み込み生成物4 - ( t e r t - ブチル)フェン - 2 , 6 - d 2 - オール - d ( 1 9 ) であることを確認した。反応器内の溶液を、以下に記載される次のステップに継続させた。

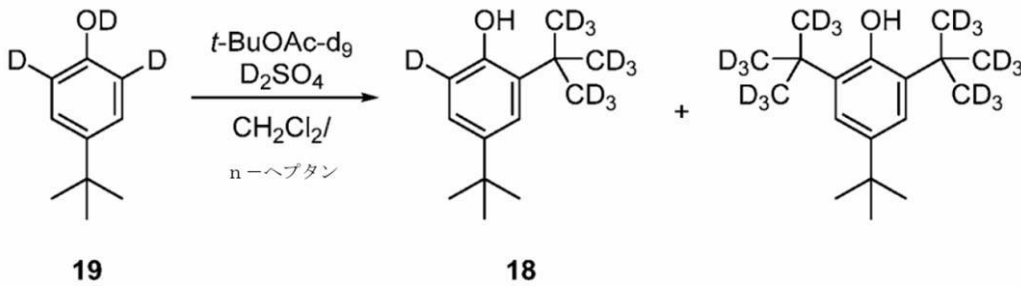
40

## 【0117】

4 - (tert - ブチル) - 2 - ( 2 - (メチル - d 3 ) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d 6 ) フェン - 6 - d - オール ( 1 8 ) の合成手順

50

## 【化 15】



10

4-(tert-ブチル)フェン-2,6-d<sub>2</sub>-オール-d(19)の反応混合物を含有する塩化メチレン溶液に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(125 mL、5体積)を充填した。蒸留ヘッドを使用し、反応器を60 に加熱して、およそ125 mLの反応溶液を反応器から蒸留した。反応器にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(125 mL、5体積)を充填した。次いで、およそ100 mLの反応液を反応器から蒸留し、この時点で、溶液をサンプリングして、含水量(KF)が300 ppm未満であることを確認し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びヘプタン含有量を測定した。バッチ体積の測定後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8 mL、0.24体積)を充填して、総CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>含有量を3体積に調整し、ヘプタン(68 mL、2.8体積)を充填して、ヘプタン含有量を4.5体積に調整した。溶液に、*tert*-ブチルアセト酸e-dg(30.2 g、1.46当量)を充填し、得られた溶液を0 に冷却した。溶液に、硫酸-J<sub>2</sub>(8.12 g、0.49当量)を少なくとも15分間にわたって充填し、溶液を、0~5で温度を維持しながら2時間かき混ぜた。この時間後、温度を2時間にわたって20 まで上昇するよう設定し、溶液を更に14時間かき混ぜた。溶液をサンプリングして、4-*tert*-ブチルフェノール(14)又は4-(tert-ブチル)フェン-2,6-d<sub>2</sub>-オール-d(19)が3%未満で存在することを確認した。反応器にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(58 mL、2.4体積)及びヘプタン(90 mL、3.7体積)を充填し、溶液を0~5に冷却した後、水(125 mL、5体積)を充填した。混合物を15分間かき混ぜた後、かき混ぜを停止し、相を分離させた。水相(底部)を反応器から排出した後、0.5 NのNaOH水溶液(125 mL、5体積)を充填し、温度を20 に調整した。混合物を20分間かき混ぜた後、かき混ぜを停止し、相を分離させた。有機相(上部)をサンプリングして、4-*tert*-ブチルフェノール(14)又は4-(tert-ブチル)フェン-2,6-d<sub>2</sub>-オール-d(18)が0.5%未満で存在することを確認した。水相(底部)を反応器から排出した。反応器内の溶液を、以下に記載される次のステップに継続させた。

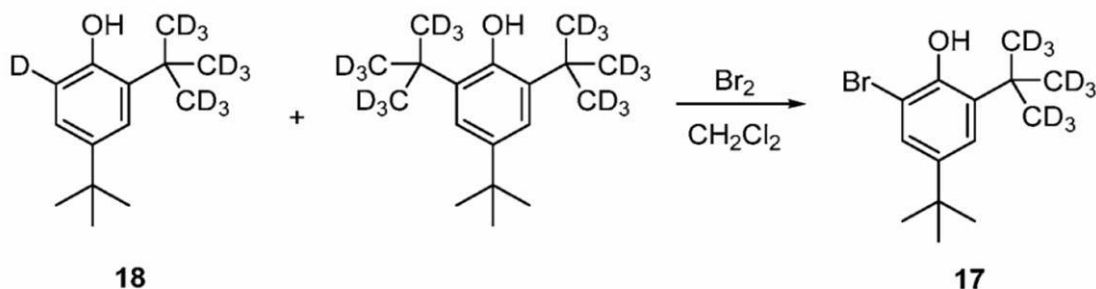
20

30

## 【0118】

2-プロモ-4-(tert-ブチル)-6-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)フェノール(17)の合成手順

## 【化 16】



40

4-(tert-ブチル)-2-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)フェン-6-d-オール-d(18)を生成するためのアルキル化反応のかき混ぜた溶液を0~5 にした後、温度を5 未満に維持しながら臭素(3

50

8.4 g、1.45当量)を少なくとも1時間にわたって充填した。溶液をサンプリングして、4-(tert-ブチル)-2-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)フェノールが1%未満で存在することを確認した。温度を10 未満に維持しながら、溶液に二亜硫酸ナトリウム(20% w/w水溶液、147 g、0.95当量)を少なくとも1時間にわたって充填し、温度を20 に調整した後、混合物を更に1時間かき混ぜた。かき混ぜを中止し、相を分離させた。水相(底部)を反応器から排出し、水(125 mL、5体積)を反応器に充填した。混合物を15分間かき混ぜた後、かき混ぜを停止し、相を分離させた。水相(底部)を反応器から排出した。反応器内の17の溶液は、以下に記載される次のステップに継続させた。

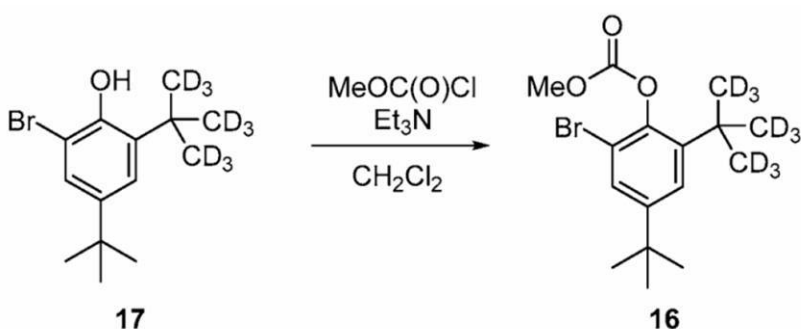
【0119】

驚くべきことに、この臭素化反応は、ニトロ化反応の選択性を著しく改善した。本プロセスに対する別の予想外の利点は、臭素化により、化合物18及び4-(tert-ブチル)-2,6-ビス(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)フェノールの混合物が、同じ所望の生成物(17)に変換されたことであった。これにより、全体的な収率が大幅に改善された。

【0120】

2-ブロモ-4-(tert-ブチル)-6-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)フェニルメチルカーボネート(16)の合成手順

【化17】



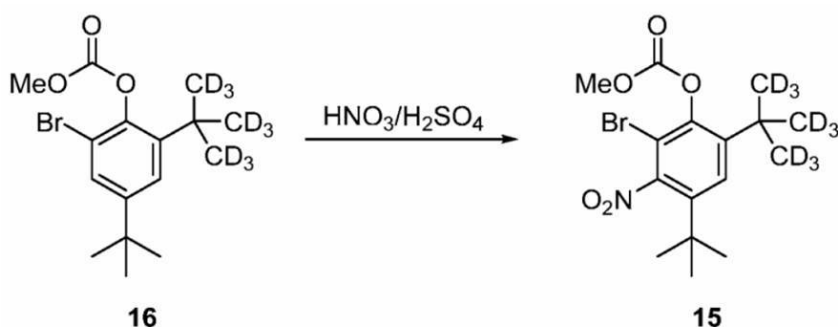
2-ブロモ-4-(tert-ブチル)-6-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)フェノール(17)を生成する臭素化反応の溶液に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(125 mL、5体積)を充填した。蒸留ヘッドを使用し、反応器を60 に加熱して、およそ125 mLの反応溶液を反応器から蒸留した。反応器にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(125 mL、5体積)を充填した。およそ125 mLの反応液を反応器から蒸留した。反応器にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(125 mL、5体積)を充填した。次いで、およそ125 mLの反応液を反応器から蒸留し、この時点で、溶液をサンプリングして、含水量(KF)が300 ppm未満であることを確認し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びヘプタン含有量を測定した。バッチ体積の測定後、CFLChを充填して、総CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>含有量を5.3体積に調整し、ヘプタンを充填して、ヘプタン含有量を8体積に調整した。溶液に、トリエチルアミン(31.7 g、1.91当量)を充填し、溶液を0~5 に冷却した。溶液に、温度を10 未満に維持しながら、クロロギ酸メチル(24.1 g、1.56当量)を少なくとも1時間にわたって充填した、溶液を1時間かき混ぜ、溶液のサンプルを採取して、2-ブロモ-4-(tert-ブチル)-6-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>)フェノール(17)が1%未満で存在することを確認した。温度を10 未満に維持しながら、溶液に1Nの塩酸水溶液(125 mL、0.76当量)を少なくとも30分間にわたって充填した。次いで、温度を20 に調整し、かき混ぜを停止し、相を分離させた。水相(底部)を反応器から排出した後、水(125 mL、5体積)を反応器に充填した。混合物を15分間かき混ぜた後、かき混ぜを停止し、相を分離させた。水相(底部)を反応器から排出した後、水(125 mL、5体積)を反応器に充填した。混合物を15分間かき混ぜた後、かき混ぜを停止し、相を分離させた。水

相（底部）を反応器から排出した。反応器内の（16）の溶液は、以下に記載される次のステップに継続させた。

【0121】

2 - プロモ - 4 - (tert - ブチル) - 6 - (2 - (メチル - d3)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d6) - 3 - ニトロフェニルメチルカーボネート (15) の合成手順

【化18】



10

2 - プロモ - 4 - (tert - ブチル) - 6 - (2 - (メチル - d3)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d6)フェニルメチルカーボネート (16) を生成する保護反応の溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 mL、5 体積) を充填した。蒸留ヘッドを使用し、反応器を 60 に加熱して、およそ 125 mL の反応溶液を反応器から蒸留した。反応器に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  塩化物 (125 mL、5 体積) を充填した。およそ 125 mL の反応液を反応器から蒸留した。反応器に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 mL、5 体積) を充填した。反応器に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 mL、5 体積) を充填した。およそ 125 mL の反応液を反応器から蒸留した。次いで、およそ 125 mL の反応液を反応器から蒸留し、この時点で、溶液をサンプリングして、含水量 (KF) が 300 ppm 未満であることを確認し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  及びヘプタン含有量を測定した。バッチ体積の測定後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を充填して、総  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  含有量を 6 体積に調整し、ヘプタンを充填して、ヘプタン含有量を 9 体積に調整した。溶液を 0 ~ 5 に冷却した後、温度を 5 未満に維持しながら、硫酸 (172 g、10.3 当量) を少なくとも 30 分間にわたって充填した。温度を 10 未満に維持しながら、混合物に硝酸 (70% w/w、19.1 g、1.31 当量) を少なくとも 30 分間にわたって充填した。混合物を 1 時間かき混ぜた後、試料を採取し、分析して、2 - プロモ - 4 - (tert - ブチル) - 6 - (2 - (メチル - d3)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d6)フェニルメチルカーボネート (16) が 1% 未満で存在することを確認した。温度を 10 未満に維持しながら、混合物に水 (100 mL、4 体積) を少なくとも 1 時間にわたって充填した。かき混ぜを停止し、相を分離させ、水相 (底部) を反応器から排出した。かき混ぜを再開した後、温度を 10 未満に維持しながら、重炭酸ナトリウム (8% w/w 水溶液、100 mL、4 体積、0.62 当量) を少なくとも 10 分間にわたって充填した。温度を 20 に調整し、かき混ぜを停止し、相を分離させた。反応器から水相 (底部) を排出した後、水 (100 mL、4 体積) を反応器に充填し、混合物を 15 分間かき混ぜた。かき混ぜを停止し、相を分離させ、水相 (底部) を反応器から排出した。混合物に、水 (100 mL、4 体積) を充填し、この混合物を 15 分間かき混ぜた。かき混ぜを停止し、相を分離させ、水相 (底部) を反応器から排出した。反応器の溶媒レベルをマーキングした後、蒸留ヘッドを取り付け、温度を 80 に設定した。溶液にメタノール (570 mL、23 体積) を充填し、同時に蒸留し、溶媒レベルをマークに維持することによって、添加速度を蒸留速度に一致させた。バッチ容量がおよそ 264 mL (11 体積) になり、およそ 1.10 kg の蒸留物が除去されるまで、蒸留を継続した。混合物をサンプリングして分析し、ヘプタンが 1% v/v 未満で存在することを確認した。温度を 4 時間にわたって 0 に調節した。母液を採取して分析し、2 - プロモ - 4 - (tert - ブチル) - 6 - (2 - (メチル - d3)プロパン - 2 -

20

30

40

50

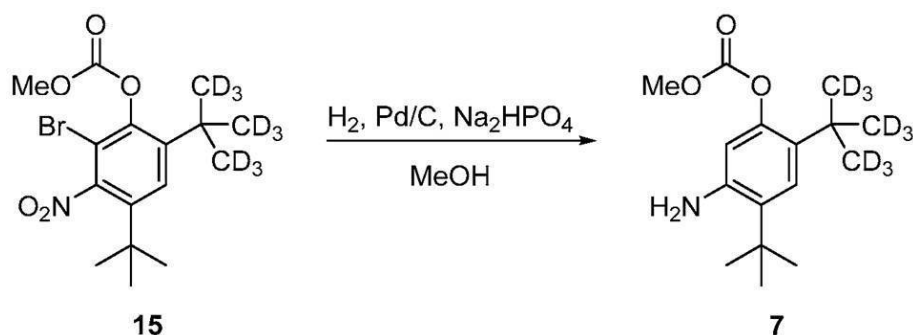
イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d 6) - 3 - ニトロフェニルメチルカーボネート ( 1 5 ) の濃度を決定し、混合物を濾過した。反応器にメタノール ( 5 1 . 1 m L、2 体積 ) を充填し、温度が 0 ~ 5 に達するまでこれをかき混ぜた。この溶液を使用して、フィルターケーキを洗浄し、次いで、フィルターケーキを少なくとも 1 時間、吸引により乾燥させた。次いで、固体を真空乾燥させて、2 - ブロモ - 4 - ( tert - ブチル ) - 6 - ( 2 - (メチル - d 3) プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d 6 ) - 3 - ニトロフェニルメチルカーボネート ( 1 5 ) を 4 1 . 5 g のオフホワイト固体として生成した ( 純度 9 8 . 4 % w / w、純度補正後の収率 6 3 % )。

## 【 0 1 2 2 】

5 - アミノ - 4 - ( tert - ブチル ) - 2 - ( 2 - (メチル - d 3) プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d 6 ) フェニルメチルカーボネート ( 7 ) の合成手順

10

## 【 化 1 9 】



20

5 重量 % の 5 % Pd / C ( 5 0 ~ 6 5 重量 % の湿潤、J M タイプ 3 7 ) を反応器に充填する。( 4 . 0 体積 ) メタノールを充填する。系を閉じる。2 . 0 Bar で N 2 ( g > でパージする。2 . 0 Bar で H 2 ( g ) で活性化する。2 5 ± 5 で容器に H 2 ( g > を 2 . 0 Bar まで充填する。2 5 ± 5 の温度を維持しながら、2 時間以上撹拌する。排気し、2 . 0 Bar で N 2 ( g ) でパージする。化合物 1 5 ( 1 . 0 当量 ) を、N a 2 H P O 4 ( 2 . 3 当量 ) とともに反応器に充填する。( 1 1 . 0 体積 ) のメタノールを充填する。系を閉じる。2 . 0 Bar で N 2 ( g > でパージする。2 . 0 Bar で H 2 ( g ) で活性化する。2 5 ± 5 で容器に H 2 ( g > を 2 . 0 Bar まで充填する。2 5 ± 5 の反応温度を維持しながら、約 2 4 時間撹拌する。完全に変換したら、7 . 7 体積の Me O H を加えて反応混合物を希釈する。反応混合物を 3 5 . 0 ± 5 に加熱する。触媒及び N a 2 H P O 4 を濾別する。反応器及び濾過ケーキをメタノール ( 4 . 0 体積 ) で洗浄し、最初の濾液と合わせて濾過する。Pd 含有量をチェックし、必要に応じて樹脂処理を実施する ( 樹脂処理は、S P M - 3 2 樹脂 ( 5 重量 % ) を充填する。樹脂処理溶液を 3 5 . 0 ± 5 で 3 時間以上撹拌する。樹脂を濾別する。

30

## 【 0 1 2 3 】

反応器及び濾過ケーキをメタノール ( 2 . 0 体積 ) で洗浄し、濾過して、最初の濾液と合わせる)。Norit CASP 活性炭素 ( 3 重量 % ) を充填する。3 5 . 0 ± 5 で 3 時間以上撹拌する。活性炭を濾別する。反応器及び濾過ケーキをメタノール ( 2 . 0 体積 ) で洗浄し、濾過して、最初の濾液と合わせる。5 0 以下で、8 . 0 体積まで真空下で蒸留する。温度を 4 5 ± 5 に維持しながら、水 ( 2 . 0 体積 ) を充填する。得られたスラリーを 0 ± 5 に 2 時間かけて冷却する。スラリーを 0 ± 5 で 1 時間以上保持し、撹拌する。濾過し、ケーキを 2 . 0 体積のメタノール / 水 ( 8 : 2 ) で 0 ± 5 で洗浄する。5 - アミノ - 4 - ( tert - ブチル ) - 2 - ( 2 - (メチル - d 3) プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d 6 ) フェニルメチルカーボネート ( 7 ) を 4 0 以下で真空下で乾燥し、純度 > 9 9 . 5 % の白色の固体を得る。

40

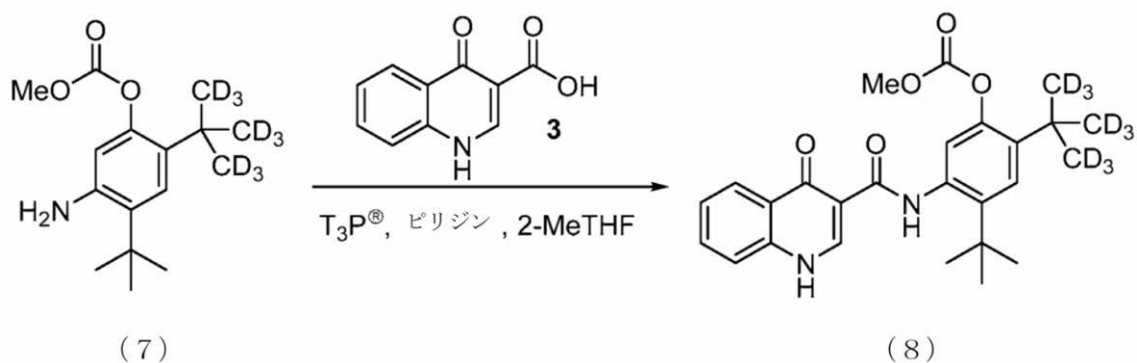
## 【 0 1 2 4 】

4 - ( tert - ブチル ) - 2 - ( 2 - (メチル - d 3) プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d 6 ) - 5 - ( 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキ

50

サミド) フェニルメチルカーボネート ( 8 ) の合成手順

【化 2 0】



10

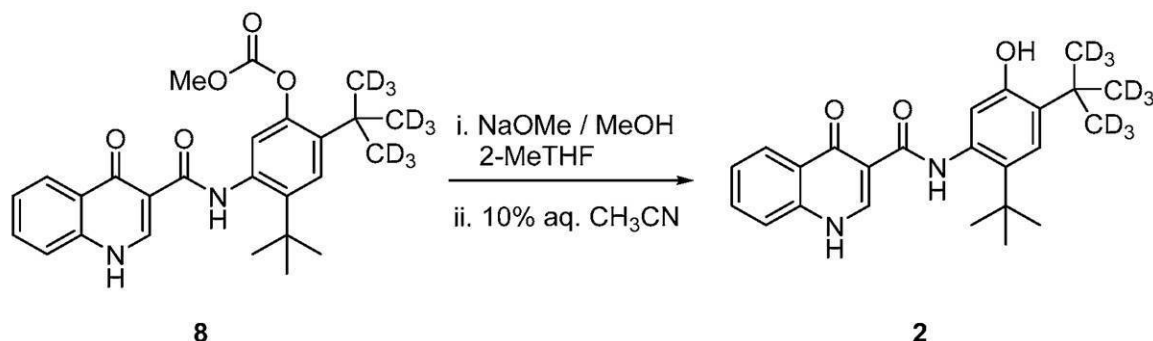
化合物 7 を化合物 8 に変換する手順は、化合物 5 についての類似の手順に従って行うことができる。

【 0 1 2 5】

N - ( 2 - ( tert - ブチル ) - 5 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( メチル - d 3 ) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d 6 ) フェニル ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 2 ) ( 化合物 I ) の合成手順

【化 2 1】

20



30

化合物 8 を化合物 2 に変換する手順は、化合物 1 の合成についての類似の手順に従って行うことができる。

【 0 1 2 6】

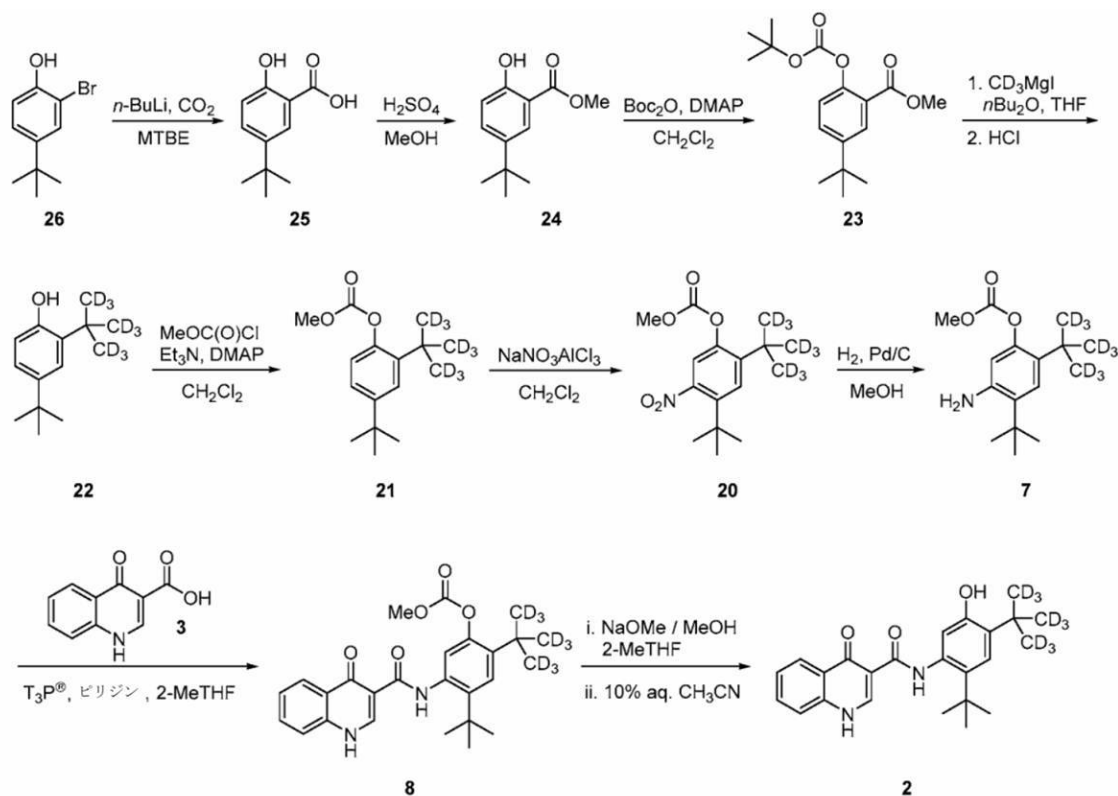
実施例 3 : 5 - アミノ - 4 - ( tert - ブチル ) - 2 - ( 2 - ( メチル - d 3 ) プロパン - 2 - イル - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - d 6 ) フェニルメチルカーボネート ( 7 ) の合成

化合物 7 の合成の別のスキームを以下に示し、続いて各合成中間体の合成手順を示す。

40

50

## 【化 2 2】



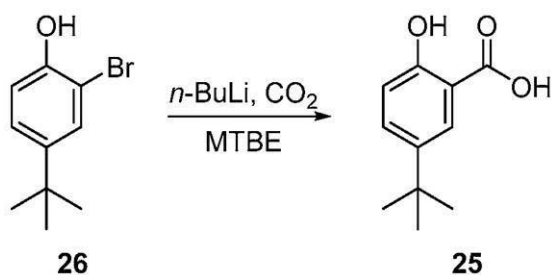
10

20

## 【 0 1 2 7】

5 - (tert - ブチル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ( 1 5 ) の合成手順

## 【化 2 3】



30

ヘキサン中 1.6 M の  $n\text{BuLi}$  (3.49 g) を、磁気攪拌子、熱電対、及び  $\text{N}_2$  ブラーを備えた丸底フラスコに加えた。丸底フラスコを  $-20$  に冷却し、攪拌を開始した。MTBE (12.5 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - tert - ブチルフェノール (26) (5.00 g) の溶液を調製し、 $-20$  に冷却し、 $-20 \pm 5$  に温度を維持しながら、丸底フラスコに滴下で加えた。反応混合物を、 $-20 \pm 5$  で 15 分間攪拌し、次いで 23 まで温めた。室温で 15 分後、リチウム化の完全性を、 $^1\text{H NMR}$  (200  $\mu\text{L}$  の反応混合物を 0.75 mL の  $d_4\text{-MeOH}$  に希釈した) によって測定した。1% 未満の 2 - ブロモ - 4 - tert - ブチルフェノールが観察されたとき、反応が、完了したとみなされた。反応混合物を 0 に冷却し、ドライアイス (固体  $\text{CO}_2$ ) を加え、反応物を室温で 45 分間攪拌した。水 (50.0 mL) を加えて、反応をクエンチした。混合物を分液漏斗に移し、相を分離し、有機相を廃棄した。水相を、1 M  $\text{HCl}$  (15.0 mL) で pH 約 2 に酸性化し、次いで MTBE (25.0 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮し、5 - (tert - ブチル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (25) を黄色固体として得た (2.25 g、収率 53.15%)、 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_4\text{-MeOH}$ ): 7.86 (1H, d,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ )、7.54 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.6 \text{ Hz}$ )、6.85 (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ )、1.3

40

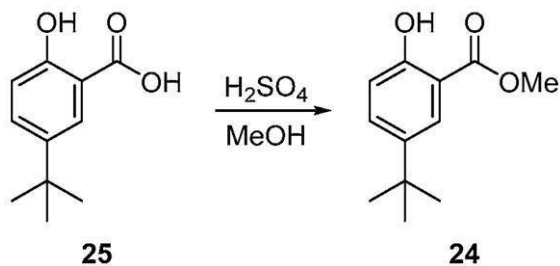
50

0 (9 H, s)。

【0128】

5 - (tert - ブチル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸メチル (24) の合成手順

【化24】



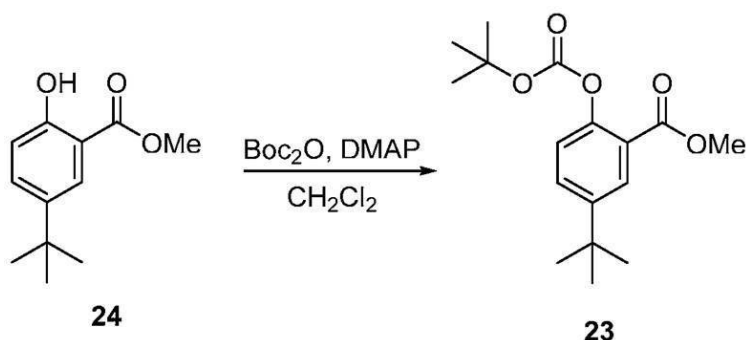
10

この反応は、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2005, vol. 15 (21), p. 4752 - 4756に記載されている手順に従って行うことができる。

【0129】

2 - ((tert - ブトキシカルボニル)オキシ) - 5 - (tert - ブチル)安息香酸メチル (23) の合成手順

【化25】



20

ジ - ノ e / 7 - ブチルカーボネート (230.55 g) 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL) を 1 L 反応器に充填し、混合物を固体が完全に溶解するまで攪拌した。ジメチルアミノピリジン (0.587 g) を、5 - (ノ e / - ブチル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸メチル (24) (200 g) とともに攪拌溶液に充填した。反応混合物を 15 ~ 30 で攪拌し、60 分後に試料アリコートを用いて HPLC (方法) により完全性を測定した。5 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ安息香酸塩 (24) のピーク面積が 1% 未満になったとき、反応を完了したとみなした。飽和アンモニウム塩化アンモニウム溶液 (200 mL) を水 (200 mL) で希釈することにより、塩化アンモニウムの半飽和溶液を別個のフラスコ中で調製した。反応混合物を、飽和水性塩化アンモニウム溶液で 2 回洗浄した (各洗浄 200 mL)。各洗浄中、混合物を 15 分間攪拌し、15 分間保持した。続いて、有機溶液を、水で 2 回洗浄した (各洗浄 100 mL)。各洗浄中、混合物を 15 分間攪拌し、15 分間保持した。有機溶液を 1 L の丸底フラスコに移し、35 以下で真空下で濃縮して白色固体を得た (275.51 g 及び HPLC 分析 (方法) による測定で純度 99.46%、収率 93.0% の 2 - ((ノ e / - ブトキシカルボニル)オキシ) - 5 - (ノ e / - ブチル)安息香酸メチル (23))。3/4 NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.01 (m, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.11 (m, 1H); 3.89 (s, 3H); 1.58 (s, 9H); 1.33 (s, 9H)。

30

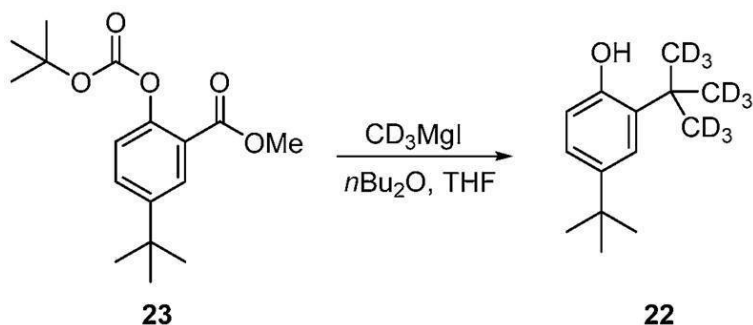
40

【0130】

4 - (tert - ブチル) - 2 - (2 - (メチル - d3)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d6)フェノール (22) の合成手順

50

## 【化 2 6】



10

THF (176 mL) を 500 mL ジャケット反応器に充填し、5 に冷却した。攪拌溶媒に、0 ~ 35 で、ジブチルエーテル (145 mL) 中の (メチル - d3) マグネシウムヨード (60.5 g) の溶液をゆっくりと充填した。得られたスラリーを、20 ~ 30 にして、維持しながら、THF (44 mL) 中の 2 - (tert - ブトキシカルボニル) オキシ - 5 - (tert - ブチル (安息香酸 (23) (22 g) の溶液を 4 ~ 6 時間かけて充填した。反応混合物を、20 ~ 30 で攪拌し、60 分後に試料アリコートを用いて HPLC により完全性を測定した。2 - (tert - ブトキシカルボニル) オキシ - 5 - (tert - ブチル) 安息香酸 (23) のピーク面積が 1% 未満になったとき、反応を完了したとみなした。第 2 の反応器に 6 N の塩酸水溶液 (110 mL) を充填し、攪拌溶液を 0 ~ 10 に冷却した。反応スラリーを、0 ~ 35 の酸性溶液にゆっくりと移した。相を 15 分間攪拌し、15 分保持してから分離した。水相を、ジブチルエーテル (132 mL) で抽出した。抽出中、相を 15 分間攪拌し、15 分間保持してから分離した。合わせた有機相を、水 (2 x 77 mL)、5% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (77 mL)、及び水 (77 mL) で順次洗浄した。各洗浄中、混合物を 15 分間攪拌し、15 分間保持した。有機溶液を丸底フラスコに移し、80 未満で、真空下で濃縮して、4 - (tert - ブチル) - 2 - (2 - (メチル - d3) プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d6) フェノール (22) を、粗製油状物として得た (5.94 g 及び HPLC 分析 (方法) による測定で純度 83.8%、LC/MS 分析で D9 同位体純度 99.3% の HPLC 分析、収率 84.9% のメチル 4 - (tert - ブチル) - 2 - (2 - (メチル - i3/4) プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ^フェノール (23))。3/4 NMR (400 MHz, CD3OD) : 7.22 (m, 1H) ; 7.00 (m, 1H) ; 6.65 (m, 1H) ; 1.26 (s, 9H)。

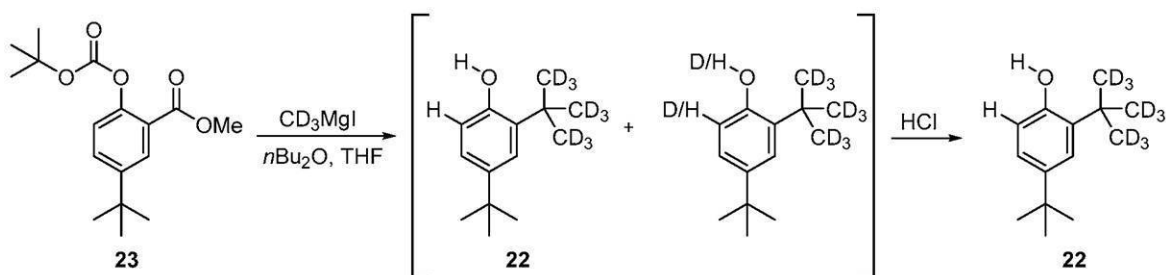
20

30

## 【0131】

(23) のグリニャール反応により、(22) におけるいくつかの重水素組み込みがもたらされた。H/D 交換を行うために、混合物を一連の HCl 洗浄に供した：

## 【化 2 7】



40

## 【0132】

## H/D 交換の手順

化合物 22 の重水素化類似体 (1.00 当量) を反応器に充填する。DCM (5 体積) を充填する。ジャケットを 20 に設定する。かき混ぜて、固体を溶解させる。35% 塩酸 (5 体積) を充填する。6 時間以上かき混ぜて、層を混合する。かき混ぜを停止し、層

50

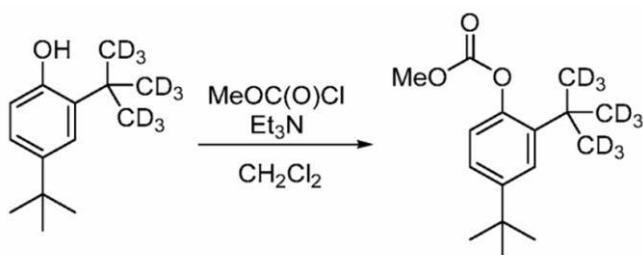
を少なくとも30分間静置する。反応器から底層（有機層）を排出する。反応器から水層を排出する。有機部分を反応器に充填し戻す。HCl洗浄手順を2回繰り返す。予め混合した水（2.5体積）及び飽和NaCl水溶液（2.5体積）を装入する。30分間かき混ぜて層を混合する。かき混ぜを停止し、層を少なくとも30分間静置する。反応器から底層（有機層）を排出する。反応器から水性物を排出する。有機部分を反応器に充填し戻す。水（5体積）を充填する。30分間かき混ぜて層を混合する。かき混ぜを停止し、層を少なくとも30分間静置する。反応器から底層（有機層）を排出する。反応器から水性物を排出する。有機部分を反応器に充填し戻す。減圧下で溶媒を最小体積まで蒸留する（35の浴温度のロトバップを使用した）。DCM（5体積）を充填する。減圧下で溶媒を最小体積まで蒸留する（35の浴温度のロトバップを使用した）。DCM（5体積）を充填する。溶液をサンプリングし、KFで含水量を測定する。含水量が300ppm未満になるまで繰り返す。注：この溶液を次の反応に直接使用したため、DCMの最終量は、化合物22のアルコキシホルミル化反応に必要な量であるべきである。

10

## 【0133】

4 - (tert - ブチル) - 2 - (2 - (メチル - d<sub>3</sub>)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d<sub>6</sub>)フェニルメチルカーボネート(21)の合成手順

## 【化28】



(21)

(22)

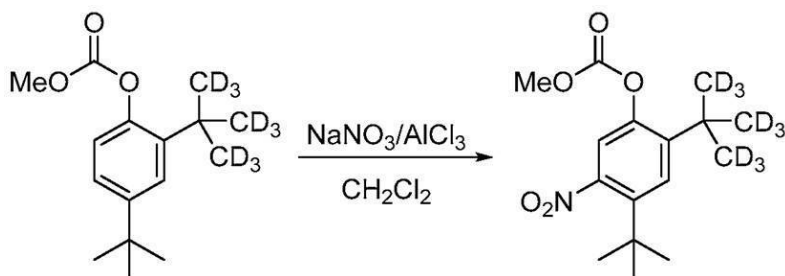
20

化合物22を化合物21に変換する手順は、化合物12についての類似の手順に従って行うことができる。

## 【0134】

4 - (tert - ブチル) - 2 - (2 - (メチル - d<sub>3</sub>)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d<sub>6</sub>) - 5 - ニトロフェニルメチルカーボネート(20)の合成手順

## 【化29】



21

20

40

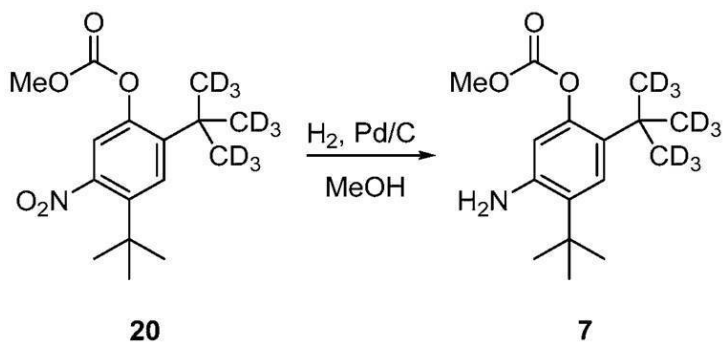
化合物21を化合物20に変換する手順は、化合物11Aについての類似の手順に従って行うことができる。

## 【0135】

5 - アミノ - 4 - (tert - ブチル) - 2 - (2 - (メチル - d<sub>3</sub>)プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d<sub>6</sub>)フェニルメチルカーボネート(7)の合成手順

50

## 【化 3 0】



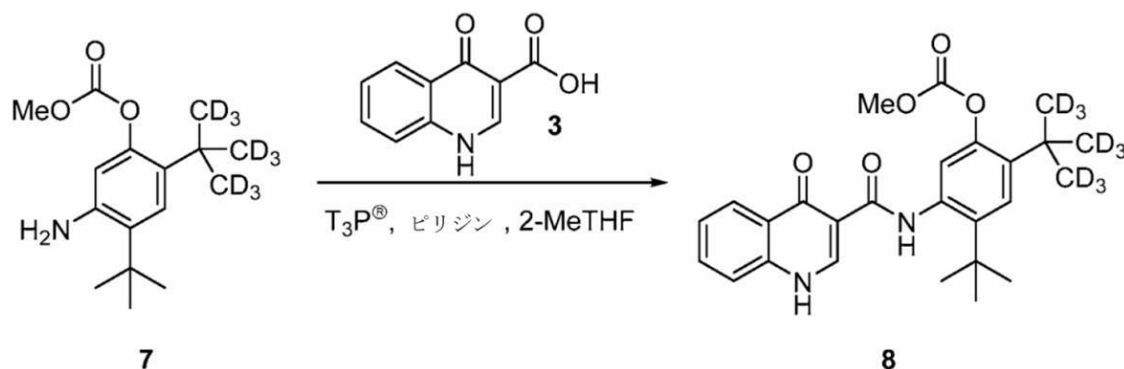
10

化合物 20 を化合物 7 に変換する手順は、化合物 4 についての類似の手順に従って行うことができる。

## 【0 1 3 6】

4 - (tert - ブチル) - 2 - (2 - (メチル - d3) プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d6) - 5 - (4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド) フェニルメチルカーボネート (8) の合成手順

## 【化 3 1】



20

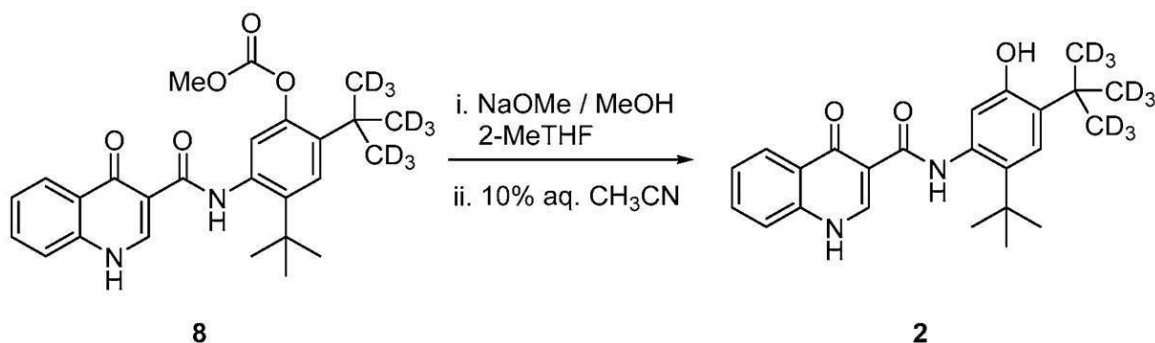
化合物 7 を化合物 8 に変換する手順は、化合物 5 についての類似の手順に従って行うことができる。

30

## 【0 1 3 7】

N - (2 - (tert - ブチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (2 - (メチル - d3) プロパン - 2 - イル - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - d6) フェニル) - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド (2) (化合物 I) の合成手順

## 【化 3 2】



40

(8) から (2) への変換する手順は、化合物 I の合成についての類似の手順に従って行うことができる。

## 【0 1 3 8】

実施例 4 : (14S) - 8 - [3 - (2 - {ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン - 7 -

50

イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2,6-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1.1.1,14.05,10]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物II)の合成

試薬及び出発物質は、別途明記しない限り、商業的供給源から入手し、それらを精製することなく使用した。

【0139】

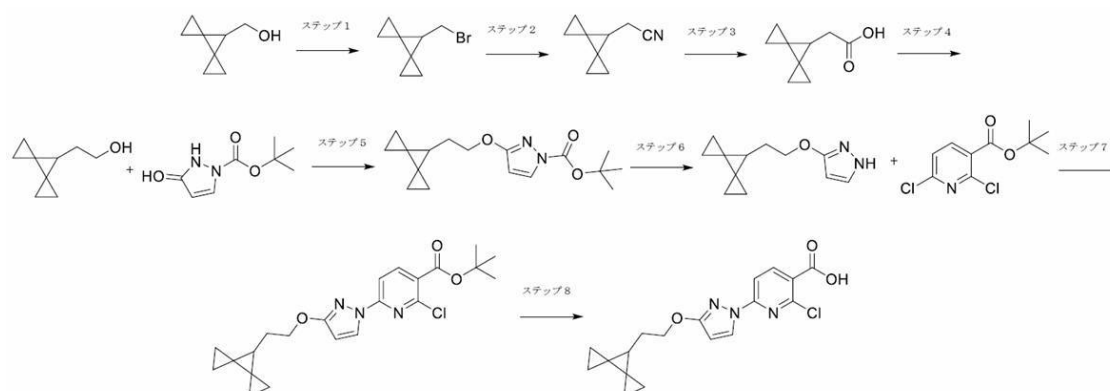
プロトン及び炭素NMRスペクトルを、それぞれ、400MHz及び100MHzの<sup>1</sup>H共鳴周波数及び<sup>13</sup>C共鳴周波数で動作するBruker Biospin DRX 400MHz FTNMR分光計、又は300MHz NMR分光計のいずれかで取得した。一次元プロトン及び炭素スペクトルを、20Hzの試料回転での広帯域観測(BBF0)プローブを使用して、それぞれ、0.1834Hz/Pt及び0.9083Hz/Ptのデジタル分解能で取得した。全てのプロトン及び炭素スペクトルを、標準的な、以前に公開されたパルスシーケンス及び日常的な処理パラメータを使用して、30での温度制御で取得した。

10

【0140】

パートA：2-クロロ-6-[3-(2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボン酸の合成

【化33】

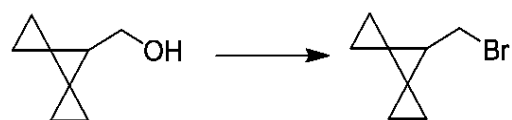


20

30

ステップ1：7-(プロモメチル)ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン

【化34】



1000mLの三口丸底フラスコに、機械的攪拌器、冷却浴、添加漏斗、J-Kem温度プローブ、及び窒素入口/出口を装着した。この容器に、窒素雰囲気下で、トリフェニルホスフィン(102.7mL、443.2mmol)及びジクロロメタン(1L)を充填し、これにより、透明な無色の溶液を得た。攪拌を開始し、冷却浴にアセトンを充填した。-15のポット温度が得られるまでドライアイス冷却浴に少量ずつに分けて添加した。添加漏斗に臭素(22.82mL、443.0mmol)のジクロロメタン(220mL、10mL/g)溶液を充填し、その後、これを1時間にわたって滴加した。ポット温度を-15に維持するために、添加中にドライアイス冷却浴に少量ずつに分けて添加した。臭素の添加が完了した後、淡黄色の懸濁液を-15で15分間攪拌し続け、その時点で、懸濁液を-30に冷却した。添加漏斗に、ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルメタノール(50g、402.6mmol)、ピリジン(35.82mL、442.9mmol)、及びジクロロメタン(250mL、5mL/g)の溶液を充填した。次いで、ポット温度を-30に維持しながら、透明な淡黄色の溶液を1.5時間にわたって滴加した。結果として生じた透明な淡黄色の反応混合物を、-5のポット

40

50

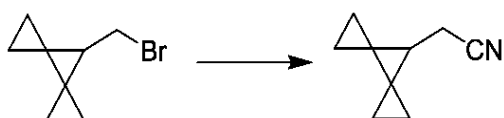
温度に徐々に加温させ、次いで、 $-5^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌し続けた。次いで、反応混合物をヘキサン(2000 mL)中に注ぎ、これにより、沈殿物が形成された。懸濁液を室温で30分間攪拌し、次いで、20 mmのセライト層を備えたガラスフリットブフナー漏斗に通して濾過した。透明な濾液を減圧下で濃縮して(水浴温度 $20^{\circ}\text{C}$ )、黄色の油を得たが、いくらかの沈殿物が存在した。油をいくらかのヘキサンで希釈し、室温で15分間静置させ、次いで、20 mmのセライト層を備えたガラスフリットブフナー漏斗に通して濾過した。透明な濾液を減圧下で濃縮して(水浴温度 $20^{\circ}\text{C}$ )、透明な黄色の油として7-(プロモメチル)ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン(70 g、93%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 3.49 (d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H)、1.90 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 1H)、1.06 - 0.84 (m, 4H)、0.71 (dd,  $J = 9.1, 5.1, 4.0\text{ Hz}$ , 2H)、0.54 (dddd,  $J = 8.6, 4.8, 3.8, 1.0\text{ Hz}$ , 2H)。

10

【0141】

ステップ2: 2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルアセトニトリル

【化35】



1000 mLの三口丸底フラスコに、機械的攪拌器、二次格納容器として使用した冷却浴、J-Kem温度プローブ、及び窒素入口/出口を装着した。この容器に、窒素雰囲気下で、7-(プロモメチル)ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン(35 g、187.1 mmol)及びジメチルスルホキシド(245 mL)を充填し、これにより、透明な琥珀色の溶液を得た。攪拌を開始し、ポット温度は $19^{\circ}\text{C}$ を記録した。次いで、容器にシアン化ナトリウム(11.46 g、233.8 mmol)を固体として一度に添加して充填し、これにより、濃色の溶液が生じ、15分間にわたって徐々に発熱して $49^{\circ}\text{C}$ になった。数分後、ポット温度が低下し始め、混合物を室温で一晩(約15時間)攪拌し続けた。濃色の反応混合物を氷冷飽和炭酸ナトリウム溶液(500 mL)でクエンチし、次いで、分液漏斗に移し、ジエチルエーテル(500 mL)で分配した。有機層を除去し、残りの水層をジエチルエーテル(2 x 250 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(500 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム(200 g)で乾燥させ、次いで、ガラスフリットブフナー漏斗に通して濾過した。透明な琥珀色の濾液を減圧下で濃縮して(水浴温度 $20^{\circ}\text{C}$ )、透明な濃琥珀色の油として2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルアセトニトリル(21 g、84%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 2.42 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 2H)、1.69 (t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 1H)、1.02 - 0.88 (m, 4H)、0.79 - 0.70 (m, 2H)、0.66 - 0.55 (m, 2H)。

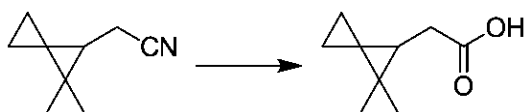
20

30

【0142】

ステップ3: 2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イル酢酸

【化36】



2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルアセトニトリル(2.1 g、14.19 mmol)のEtOH(32 mL)溶液に、水酸化ナトリウム(5.12 g、128.0 mmol)、続いて、水(13 mL)を添加し、結果として生じた溶液を攪拌し、一晩にわたって $70^{\circ}\text{C}$ に加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。6N塩酸を添加して水相を $\text{pH} = 1$ に調整し(濁った沈殿物が生じた)、ジエチルエーテル(3回)で抽出した。有機相を乾燥させ(硫酸マグネシウム)

40

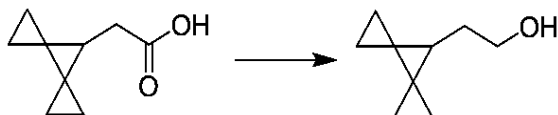
50

、濾過し、濃縮して、オレンジ色の固体として2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イル酢酸(2.19 g、収率99%、純度98%)を得て、これを更に精製することなく次のステップに使用した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 2.44(d, J = 6.9 Hz, 2H)、1.67(t, J = 6.9 Hz, 1H)、0.91(ddd, J = 9.0, 5.2, 3.9 Hz, 2H)、0.81(ddd, J = 8.9, 5.2, 3.9, 0.5 Hz, 2H)、0.69(ddd, J = 8.9, 5.2, 3.9 Hz, 2H)、0.56-0.44(m, 2H)。

【0143】

ステップ4: 2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエタノール

【化37】

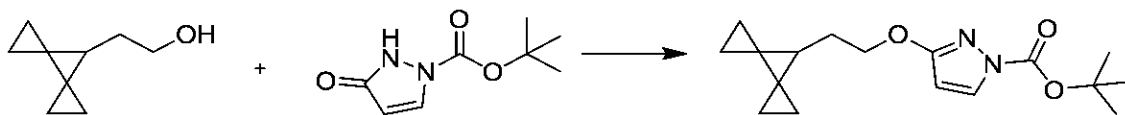


氷/水浴中で冷却したテトラヒドロフラン(33.71 mL)中に溶解した水素化アルミニウムリチウム(827.4 mg、902.3 μL、21.80 mmol)に、テトラヒドロフラン(7.470 mL)中の2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イル酢酸(2.552 g、16.77 mmol)を、反応温度を<20 に保ちながら15分間にわたって滴加した。混合物を合計18時間攪拌させ、周囲温度に徐々に加温した。混合物を氷/水浴で冷却し、水(838.4 mg、838.4 μL、46.54 mmol)、続いて、水酸化ナトリウム(5 Mの1.006 mL、5.031 mmol)、次いで、水(2.493 g、2.493 mL、138.4 mmol)を緩徐に加えて順次にクエンチし、白色の粒状スラリーを得て、これをセライトで濾過した。濾過した固体をジエチルエーテルで洗浄した。濾液を約300 mbarの真空中及び30 の水浴中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで希釈し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、約300 mbarの真空中及び30 の水浴中で濃縮し、その後、真空下で約30秒間濃縮して、2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエタノール(2.318 g、100%)を得て、これを更に精製することなく次のステップで直接使用した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 3.64(s, 2H)、1.68(d, J = 6.7 Hz, 2H)、1.39(s, 1H)、1.31(s, 1H)、0.82(d, J = 14.0 Hz, 4H)、0.65(s, 2H)、0.50(d, J = 3.6 Hz, 2H)。

【0144】

ステップ5: 3-(2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル

【化38】



5-オキシ-1H-ピラゾール-2-カルボン酸tert-ブチル(2.942 g、15.97 mmol)及び2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエタノール(2.318 g、16.77 mmol)のテトラヒドロフラン(36.78 mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(4.399 g、16.77 mmol)を添加した。混合物にアゾジカルボン酸ジイソプロピル(3.391 g、3.302 mL、16.77 mmol)を10分間にわたって緩徐に滴加した(軽度の発熱が認められた)。反応混合物を室温で30分間、次いで、50 で30分間攪拌した。テトラヒドロフランを真空中で除去した。粗残渣にトルエン(23.54 mL)を添加し、混合物を一晩攪拌すると、沈殿物が徐々に結晶化した。セライトでスラリー化し、次いで、沈殿物を濾去し、トルエン(8.705 mL)で洗浄し、トルエン(8.705 mL)で再度洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。粗生成物を、100%ヘキサンから100%酢酸エチルへの緩やかな勾配を使用

10

20

30

40

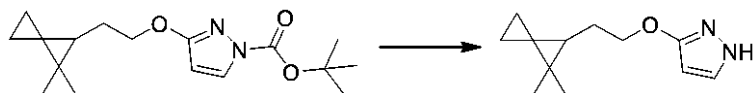
50

したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) ピラゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 3 . 4 4 9 g、7 1 % ) を得た。ESI - MS m / z 計算値 3 0 4 . 1 7 8 6 8、実測値 3 0 5 . 1 ( M + 1 ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 0 . 8 2 分 ( LC 法 A )。

【 0 1 4 5 】

ステップ 6 : 3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) - 1 H - ピラゾール

【 化 3 9 】



10

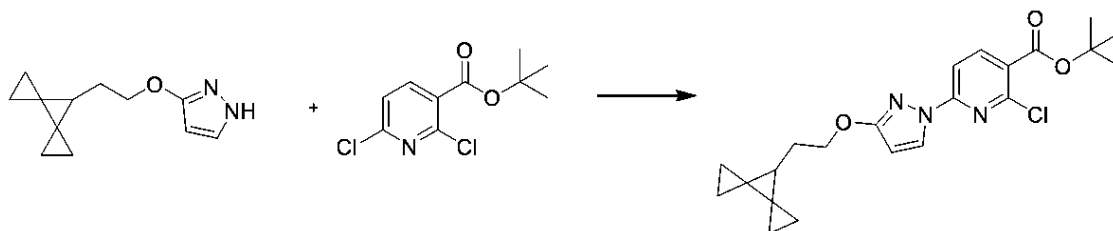
3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) ピラゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 5 . 3 0 4 g、1 7 . 4 3 m m o l ) をトリフルオロ酢酸 ( 2 9 . 8 1 g、2 0 . 1 4 m L、2 6 1 . 4 m m o l ) とともにジクロロメタン ( 5 3 . 0 4 m L ) 中に溶解し、反応物を室温で 1 2 0 分間攪拌した。反応物を蒸発させ、結果として生じた油を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液との間に分配し、層を分離した。水性部分を酢酸エチルで更に 2 回抽出し、次いで、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、油として 3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) - 1 H - ピラゾール ( 3 . 5 6 g、1 0 0 % ) を得た。ESI - MS m / z 計算値 2 0 4 . 1 2 6 2 7、実測値 2 0 5 . 1 ( M + 1 ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 0 . 5 9 分 ( LC 法 A )。

20

【 0 1 4 6 】

ステップ 7 : 2 - クロロ - 6 - [ 3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル

【 化 4 0 】



30

2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 4 . 3 2 2 g、1 7 . 4 2 m m o l )、3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) - 1 H - ピラゾール ( 3 . 5 5 9 g、1 7 . 4 2 m m o l )、及び炭酸カリウム ( 2 . 8 9 1 g、2 0 . 9 2 m m o l ) を無水ジメチルスルホキシド ( 7 1 . 1 8 m L ) 中で合わせた。1 , 4 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ( 3 9 1 . 1 m g、3 . 4 8 7 m m o l ) を添加し、混合物を窒素下室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水 ( 1 3 6 . 9 m L ) で希釈し、1 5 分間攪拌した。結果として生じた白色の固体を濾過し、水で洗浄した。固体をジクロロメタン中に溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。混合物を濾過し、蒸発させて、白色の固体として 2 - クロロ - 6 - [ 3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル ( 5 . 6 9 g、7 9 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z、クロロホルム - d ) 8 . 3 5 ( d、J = 2 . 9 H z、1 H)、8 . 1 8 ( d、J = 8 . 4 H z、1 H)、7 . 6 9 ( d、J = 8 . 4 H z、1 H)、5 . 9 4 ( d、J = 2 . 9 H z、1 H)、4 . 2 5 ( s、2 H)、1 . 9 0 ( d、J = 6 . 8 H z、2 H)、1 . 6 2 ( s、9 H)、1 . 4 9 ( t、J = 6 . 6 H z、1 H)、0 . 8 5 ( d、J = 1 . 5 H z、4 H)、0 . 6 5 ( d、J = 1 . 5 H z、2 H)、0 . 5 2 ( d、J = 1 . 1 H z、2 H)。ESI - MS m / z 計算値 4 1 5 . 1 6 6 2 6、実測値 3 6 0 . 0 ( M - t B u ) <sup>+</sup> ; 保

40

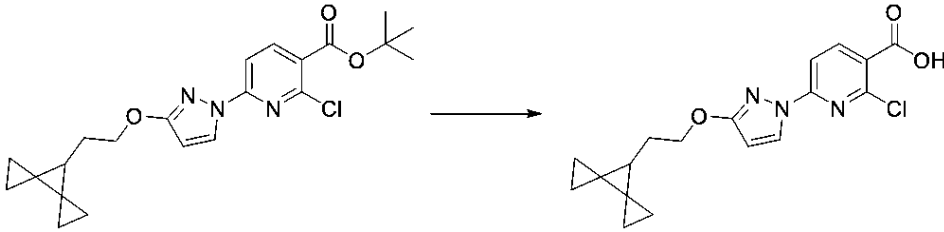
50

持時間：2.09分（LC方法B）。

【0147】

ステップ8：2-クロロ-6-[3-(2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボン酸

【化41】



10

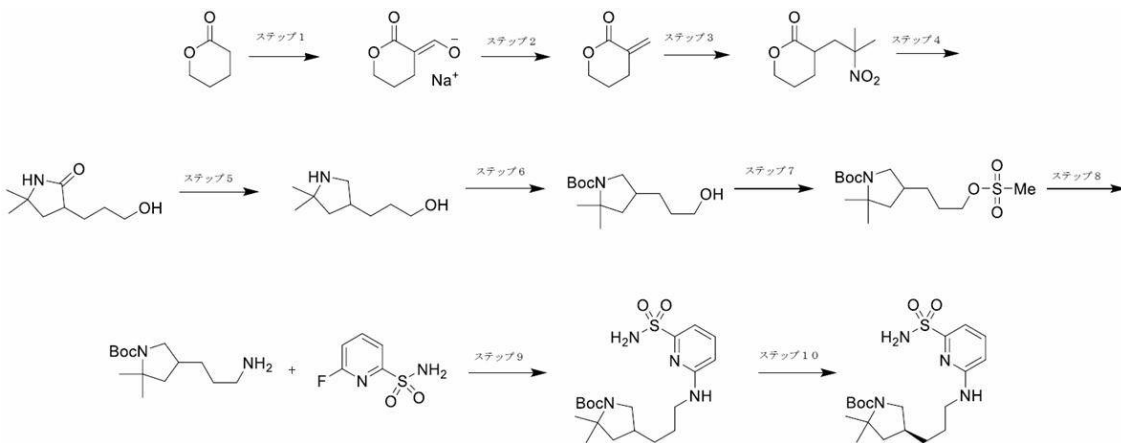
2-クロロ-6-[3-(2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(5.85g、14.07mmol)をトリフルオロ酢酸(16.26mL、211.1mmol)とともにジクロロメタン(58.5mL)中に溶解し、反応物を室温で16時間攪拌した。反応物を蒸発させ、結果として生じた固体にエーテルを添加し、次いで、エーテルを減圧下で除去した。このエーテルからの蒸発を更に2回繰り返して、白色の固体で2-クロロ-6-[3-(2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボン酸(5.06g、100%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,クロロホルム-d) 8.41(d,J=8.5Hz,1H)、8.37(d,J=2.9Hz,1H)、7.75(d,J=8.5Hz,1H)、5.97(d,J=2.9Hz,1H)、4.27(s,2H)、1.91(d,J=6.7Hz,2H)、1.50(s,1H)、0.85(d,J=1.5Hz,4H)、0.71-0.62(m,2H)、0.52(d,J=1.1Hz,2H)。ESI-MS m/z calc.359.10367,実測値360.2(M+1)<sup>+</sup>;保持時間:2.16分(LC方法B)。

20

【0148】

パートB:(4S)-2,2-ジメチル-4-[3-[(6-スルファモイル-2-ピリジル)アミノ]プロピル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

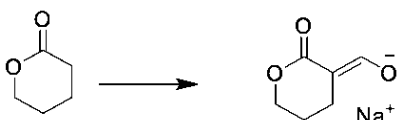
【化42】



40

ステップ1:(E)-(2-オキサテトラヒドロピラン-3-イリデン)メタノラート(ナトリウム塩)

【化43】



50

5 Lの三口丸底フラスコに、機械的攪拌器、加熱マントル、添加漏斗、J - K e m温度プローブ/コントローラ及び窒素入口/出口を装着した。容器に、窒素雰囲気下で水素化ナトリウム(60% w/wの59.91 g、1.498 mol)、続いてヘプタン(1.5 L)を充填し、灰色の懸濁液を得た。攪拌を開始し、ポット温度は19を記録した。次いで、容器にエチルアルコール(3.451 g、74.91 mmol)をシリンジで加えて充填すると、ガスが発生した。添加漏斗に、テトラヒドロピラン-2-オン(150 g、1.498 mol)及びギ酸エチル(111 g、1.50 mol)の透明な淡黄色の溶液を充填した。溶液を1時間にわたって滴加すると、ガスが発生し、徐々に発熱して45になった。次いで、結果として生じた濃い白色の懸濁液を65に2時間加熱し、次いで、室温まで冷却させた。混合物を室温で一晩(約10時間)攪拌し続けた。反応混合物を、窒素流下で、ガラスフリットブフナー漏斗(中程度の多孔度)を通して真空濾過した。濾過ケーキをヘプタン(2×250 mL)で置換洗浄し、数分間吸引した。わずかにヘプタンで湿ったケーキをガラストレイに移し、真空オープン中、45で15時間乾燥させて、所望の生成物、(E)-(2-オキソテトラヒドロピラン-3-イリデン)メタノラート(ナトリウム塩)として白色の固体(205 g、1.36 mol、収率91%)を得た。

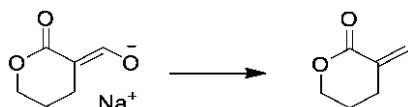
10

【0149】

ステップ2: 3-メチレンテトラヒドロピラン-2-オン

【化44】

20



5 Lの三口丸底フラスコに、機械的攪拌器、加熱マントル、添加漏斗、J - K e m温度プローブ/コントローラ及び窒素入口/出口を装着した。この容器に、窒素雰囲気下で、(E)-(2-オキソテトラヒドロピラン-3-イリデン)メタノラート(ナトリウム塩)(205 g、1.366 mol)(205 g、1.366 mol)及びテトラヒドロフラン(1640 mL)を充填し、これにより、白色の懸濁液を得た。攪拌を開始し、ポット温度は19を記録した。次いで、容器にパラホルムアルデヒド(136.6 g、4.549 mol)を固体として一度に添加して充填した。得られた懸濁液を63に加熱し、その状態を15時間維持した。加熱すると、反応混合物はわずかにゼラチン質になった。白色ゼラチン質の混合物を減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランのほとんどを除去した。残っている残留物を、分液漏斗中に酢酸エチル(1000 mL)、飽和塩化ナトリウム(500 mL)、及び飽和炭酸水素ナトリウム(500 mL)で分配した。有機物を除去し、残留水溶液を酢酸エチル(5×300 mL)で抽出した。合わせた有機物を、硫酸ナトリウム(500 g)上で乾燥させ、次いで、20 mmのセライト層を備えたガラスフリットブフナー漏斗を通して真空濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル(250 mL)で置換洗浄した。透明な濾液を減圧下で濃縮して、所望の粗生成物として透明な淡黄色の油(135 g)を得た。この物質を、1時間にわたる100%ヘキサンからヘキサン中60%酢酸エチルへの勾配で溶出するシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(液体ロード)により精製し、450 mLの画分を収集した。生成物を、3:1のヘキサン/酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのTLC分析によって検出し、UV下で可視化した。生成物画分を合わせ、減圧下で濃縮して、所望の生成物、3-メチレンテトラヒドロピラン-2-オンとして透明な無色の油(132 g、1.18 mol、収率72%、NMRにより16重量%の残留酢酸エチル含有)を得た。1H NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>) 6.18(q, J = 1.9 Hz, 1H)、5.60(q, J = 1.9 Hz, 1H)、4.40-4.26(m, 2H)、2.61(ddt, J = 7.0, 6.3, 2.0 Hz, 2H)、1.90-1.75(m, 2H)。

30

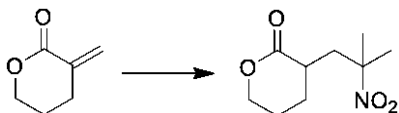
40

【0150】

ステップ3: 3-(2-メチル-2-ニトロ-プロピル)テトラヒドロピラン-2-オン

50

【化 4 5】

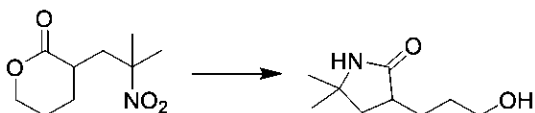


5000 mL の三口丸底フラスコに、機械的攪拌器、二次格納容器として使用した冷却浴、J - K e m 温度プローブ、添加漏斗及び窒素入口 / 出口を装着した。容器に、窒素雰囲気下で 2 - ニトロプロパン ( 104 . 9 g、1 . 177 mol ) を充填した。攪拌を開始し、ポット温度は 19 を記録した。次いで、容器に 1 , 8 - ジアザピシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( 22 . 41 g、147 . 2 mmol ) を一度にそのまま添加して充填し、透明な淡黄色の溶液を得た。発熱は観察されなかった。添加漏斗に 3 - メチレンテトラヒドロピラン - 2 - オン ( 110 g、981 . 0 mmol ) のアセトニトリル ( 1100 mL ) 溶液を充填し、これを 1 時間にわたって滴加すると、透明な淡黄色の溶液が得られ、徐々に発熱して 24 になった。反応混合物を、室温で 3 . 5 時間攪拌し続け、次いで減圧下で濃縮した。残りの残留物をジクロロメタン ( 1000 mL ) 中に溶解し、1 モルのクエン酸溶液 / 飽和塩化ナトリウム溶液の 3 : 2 混合物 500 mL で分配した。結果として生じた有機相は、透明な淡青色の溶液であり、水相は、わずかに濁った非常に薄い青色の溶液であった。有機層を除去し、残りの水層をジクロロメタン ( 300 mL ) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 ( 300 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウム ( 250 g ) で乾燥させ、次いで、ガラスフリットブフナー漏斗に通して濾過した。濾液を減圧下で約 200 mL の体積まで濃縮した。透明な淡青色のジクロロメタン溶液をメチル tert - ブチルエーテル ( 1500 mL ) で希釈し、濁った溶液を減圧下で約 200 mL の体積まで濃縮し、懸濁液を得た。混合物を再びメチル tert - ブチルエーテル ( 1500 mL ) で希釈し、減圧下で約 250 mL の体積まで濃縮した。得られた懸濁液を、一晚 ( 約 12 時間 ) 室温で静置させた。固体をガラスフリットブフナー漏斗内での真空濾過により収集し、濾過ケーキを冷メチル tert - ブチルエーテル ( 2 x 150 mL ) で置換洗浄し、次いで、30 分間吸引した。この物質を更に真空オーブン中で、45 で 5 時間乾燥させて、所望の生成物、3 - ( 2 - メチル - 2 - ニトロ - プロピル ) テトラヒドロピラン - 2 - オンとして白色の固体 ( 160 g、0 . 795 mol、収率 81% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、ジメチルスルホキシド - d<sub>6</sub> ) 4 . 34 ( d d d、J = 11 . 1、9 . 3、4 . 3 Hz、1 H )、4 . 20 ( d t、J = 11 . 1、5 . 1 Hz、1 H )、2 . 75 - 2 . 62 ( m、1 H )、2 . 56 ( d d、J = 14 . 9、5 . 2 Hz、1 H )、2 . 01 - 1 . 89 ( m、2 H )、1 . 89 - 1 . 67 ( m、2 H )、1 . 55 ( d、J = 6 . 0 Hz、6 H )、1 . 44 ( d d d d、J = 12 . 8、11 . 5、8 . 1、6 . 6 Hz、1 H )。

【 0 1 5 1】

ステップ 4 : 3 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 5 , 5 - ジメチル - ピロリジン - 2 - オン

【化 4 6】



1000 mL の三口丸底フラスコに、T e f l o n 攪拌棒、加熱マントル、J - K e m 温度プローブ / コントローラ、及びゴムセプタムを装着した。容器に、3 - ( 2 - メチル - 2 - ニトロ - プロピル ) テトラヒドロピラン - 2 - オン ( 25 g、124 . 2 mmol ) 及びエチルアルコール ( 375 mL ) を充填し、白色懸濁液を得た。攪拌を開始し、懸濁液を 40 に 10 分間加熱し、透明な無色の溶液を得た。次いで、容器にガス分散管を装着し、溶液を 15 分間にわたって窒素で脱気した。次いで、容器にラネーニッケル ( 8 . 019 g の 50% w / w、68 . 31 mmol ) を充填し、次いで、容器にセプタムを

装着した。容器を排気し、水素雰囲気下に置いた。このプロセスを3サイクル繰り返した。次いで、容器を1気圧の水素下に置き、反応混合物を徐々に60℃まで加熱した。反応物を、60℃で24時間攪拌し続けた。室温に冷却した後、容器にガス分散管を装着し、反応混合物を15分間にわたって窒素で脱気した。混合物を、20mmのセライト層を備えたガラスフリットフナー漏斗に通して真空濾過した。濾過ケーキをエタノール(2×100mL)で置換洗浄し、エチルアルコールの湿気がわずかになるまで吸引し、次いで水で湿らせ、使用したラネーニッケル触媒を水中に廃棄した。透明な淡い琥珀色の濾液を減圧下で濃縮して、透明な粘性の淡い琥珀色の油を得た。油をメチルtert-ブチルエーテル(1500mL)で希釈し、濁った溶液を、約150mLの体積まで減圧下で濃縮して懸濁液を得た。混合物を再びメチルtert-ブチルエーテル(1500mL)で希釈し、減圧下で約150mLの体積まで濃縮した。得られた懸濁液を、一晚(約12時間)室温で静置させた。固体を、ガラスフリットフナー漏斗内で真空濾過によって収集し、濾過ケーキを、冷メチルtert-ブチルエーテル(2×50mL)で置換洗浄し、次いで30分間吸引した。この物質を、45℃において3時間、真空オープン中で更に乾燥させて、生成物、3-(3-ヒドロキシプロピル)-5,5-ジメチル-ピロリジン-2-オンとして白色の固体(19g、0.111mol、89%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, ジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>) 7.63(s, 1H)、3.38(t, J=6.5Hz, 2H)、2.37(tdd, J=9.8, 8.5, 4.4Hz, 1H)、2.02(dd, J=12.3, 8.6Hz, 1H)、1.72(tdd, J=9.6, 7.5, 4.4Hz, 1H)、1.52-1.32(m, 3H)、1.28-1.03(m, 7H)。

10

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

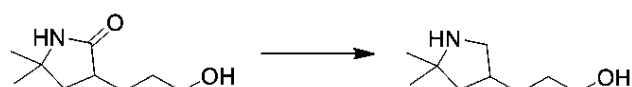
20

20

【0152】

ステップ5: 3-(5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロパン-1-オール

【化47】



5Lの三口丸底フラスコに、機械的攪拌器、加熱マントル、添加漏斗、J-Kem温度プローブ/コントローラ及び窒素入口/出口を装着した。容器に、水素化アルミニウムリチウムペレット(19.39g、510.9mmol)を窒素雰囲気下で充填した。次いで容器にテトラヒドロフラン(500mL、20mL/g)を充填した。攪拌を開始し、ポット温度は20℃を記録した。混合物を室温で0.5時間攪拌し、ペレットを溶解させた。得られた灰色がかった懸濁液のポット温度は24℃を記録した。添加漏斗に、3-(3-ヒドロキシプロピル)-5,5-ジメチル-ピロリジン-2-オン(25g、146.0mmol)のテトラヒドロフラン(500mL)溶液を充填し、透明な淡黄色の溶液を90分にわたって滴加した。均質性を達成するために、わずかな加熱が必要であった。添加完了後、得られた灰色がかった懸濁液のポット温度は24℃を記録した。次いで、混合物を65℃のポット温度に加熱し、その状態を72時間維持した。この時点での反応混合物の分析により、いくらかの残留出発物質が依然として残っており、生成物形成に変化がなかったことが示された。その後、反応はこの時点で停止した。加熱マントルを取り外し、容器に冷却浴を取り付けた。懸濁液を粉碎した氷/水冷却浴で0℃に冷却し、次いで水(19.93mL)、続いて15重量%の水酸化ナトリウム溶液(19.93mL)、次いで最後に水(59.79mL)の非常にゆっくりとした滴加によってクエンチした。得られた白色懸濁液のポット温度は5℃を記録した。冷却浴を取り外し、容器に再び加熱マントルを取り付けた。懸濁液を60℃に加温し、その状態を30分間維持した。温懸濁液を、20mmのセライト層を備えたガラスフリットフナー漏斗を通して真空濾過した。次いで、濾過ケーキを60℃のテトラヒドロフラン(2×250mL)で置換洗浄し、次いで30分間吸引した。透明な濾液を減圧下で濃縮して、所望の生成物、3-(5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロパン-1-オールとして透明な淡黄色の粘性油(23.5g、0.149mol、収率99%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, ジ

30

40

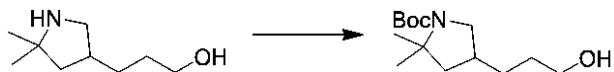
50

メチルスルホキシド - d<sub>6</sub>) 3.37 (dt, J = 8.3, 6.4 Hz, 3H)、2.95 (dd, J = 10.6, 7.6 Hz, 1H)、2.40 (dd, J = 10.7, 7.7 Hz, 1H)、2.04 (dt, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H)、1.69 (dd, J = 12.2, 8.2 Hz, 1H)、1.50 - 1.24 (m, 5H)、1.11 - 0.94 (m, 7H)。

【0153】

ステップ6：4-(3-ヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化48】



10

1 Lの三口丸底フラスコに、機械的攪拌器、冷却浴、添加漏斗、J-Kem温度プローブ、及び窒素入口/出口を装着した。容器に、3-(5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロパン-1-オール(15 g、95.39 mmol)及びジクロロメタン(225 mL、15 mL/g)を窒素雰囲気下で充填し、透明な淡黄色の溶液を得た。攪拌を開始し、ポット温度は19を記録した。冷却浴に粉碎した氷/水を充填し、ポット温度を0に下げた。添加漏斗にトリエチルアミン(12.55 g、124.0 mmol)を充填し、続いて5分にわたってそのまま滴加した。発熱は観察されなかった。次いで添加漏斗に、ジクロロメタン(225 mL)中に溶解した二炭酸ジ-tert-ブチル(22.89 g、104.9 mmol)を充填した。次いで透明な淡黄色の溶液を30分にわたって滴加すると、穏やかなガス発生が生じた。発熱は観察されなかった。冷却浴を除去し、結果として生じた透明な薄黄色の溶液を室温に加温させ、室温で3時間攪拌し続けた。反応混合物を分液漏斗に移し、水(75 mL)で分配した。有機物を取り出し、飽和塩化ナトリウム溶液(75 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム(150 g)上で乾燥させ、次いでガラスフットブナー漏斗を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、所望の粗生成物として透明な淡黄色の油(30 g)を得た。この物質を、ジクロロメタン中の100%ジクロロメタンからジクロロメタン中の10%メチルアルコールの勾配で60分にわたって溶出するシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタンによる液体投入)により精製して50 mLの画分を収集した。所望の生成物画分を合わせ、減圧下で濃縮して、4-(3-ヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(22 g、0.0855 mol、収率90%)を透明な淡黄色の粘性油として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.38 (td, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H)、3.54 (dt, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H)、3.38 (td, J = 6.6, 3.5 Hz, 2H)、2.76 (q, J = 10.3 Hz, 1H)、2.07 (td, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H)、1.87 (ddd, J = 16.7, 12.1, 6.0 Hz, 1H)、1.37 (dd, J = 14.2, 10.4 Hz, 1H)、1.24 (s, 3H)。

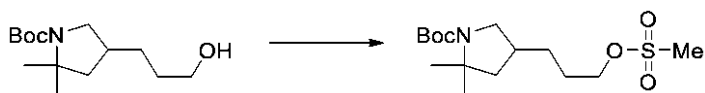
20

30

【0154】

ステップ7：2,2-ジメチル-4-(3-メチルスルホニルオキシプロピル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化49】



40

4-(3-ヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(50.5 g、196.22 mmol)及びトリエチルアミン(39.711 g、54.698 mL、392.44 mmol)をジクロロメタン(500 mL)中に溶解し、結果として生じた溶液を氷水浴中で30分間冷却した。塩化メシル(24.7

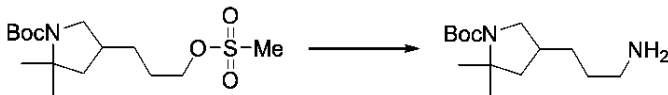
50

2.5 g、1.6706 mL、215.84 mmol) を 30 分間にわたって滴加し、次いで、氷浴を取り外し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (200 mL) でクエンチした。相を分離し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム (200 mL) 及び水 (2 × 100 mL) で抽出した。水相を廃棄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、2, 2 - ジメチル - 4 - (3 - メチルスルホニルオキシプロピル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (64.2 g、93%) を淡黄色の油として得た。ESI - MS m/z 計算値 335.1766、実測値 336.4 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 5.54 分 (LC 法 Q)。

【0155】

ステップ 8: 4 - (3 - アミノプロピル) - 2, 2 - ジメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 10

【化 50】

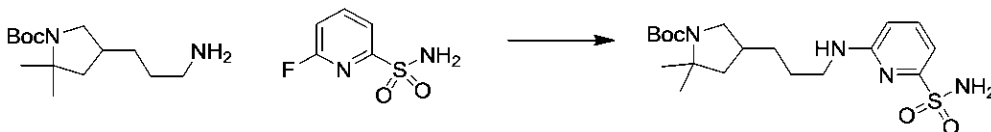


2, 2 - ジメチル - 4 - (3 - メチルスルホニルオキシプロピル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (64.2 g、191.38 mmol) をジオキサン (650 mL) 中に溶解し、次いで、水酸化アンモニウム (650 mL) を添加し、結果として生じた混合物を 45 に 18 時間加熱した。18 時間後、反応物を室温に冷却した。溶液を 1 M 水酸化ナトリウム (200 mL) で希釈し、次いでジエチルエーテル (3 × 650 mL) で抽出した。水相を廃棄し、合わせた有機相を水 (2 × 200 mL) で抽出した。水相を廃棄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4 - (3 - アミノプロピル) - 2, 2 - ジメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (48.9 g、95%) を淡黄色の油として得た。ESI - MS m/z 計算値 256.2151、実測値 257.3 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 3.70 分 (LC 法 Q)。

【0156】

ステップ 9: 2, 2 - ジメチル - 4 - [3 - [(6 - スルファモイル - 2 - ピリジル)アミノ]プロピル]ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 30

【化 51】



ジメチルスルホキシド (75 mL) 中の 4 - (3 - アミノプロピル) - 2, 2 - ジメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (8.91 g、34.8 mmol) 及び 6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (6.13 g、34.8 mmol) に、炭酸カリウム (4.91 g、35.5 mmol) を添加し、混合物を 100 で 12 時間攪拌し、次いで周囲温度に冷却し、更に 4 時間 (合計 16 時間) 攪拌した。反応混合物を、水 (200 mL) 中の塩酸 (1 M の 35 mL、35.00 mmol) にゆっくりと注ぎ (いくらか泡立つ)、酢酸エチル (250 mL) で希釈した。有機相を分離し、100 mL のブラインで洗浄した。有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、セライト上で濾過し、真空中で濃縮して、暗黄色の油を得た。粗生成物を、ヘキサン中の 0% ~ 100% の酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。純粋 (9.0 g) 画分及び純粋でない (3 g) 画分の両方を収集した。ヘキサン中の 0% ~ 100% の酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって純粋でない画分を精製して、合計で、2, 2 - ジメチル - 4 - [3 - [(6 - スルファモイル - 2 - ピリジル)アミノ]プロピル]ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (10.0 g、69%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド - d<sub>6</sub>) 7.52 (dd, J = 40

4.0, 3.8 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz), 3.2 (t, J = 7.0 Hz), 2.8 (t, J = 7.0 Hz), 2.1 (s, 3H), 1.4 (s, 9H) ppm

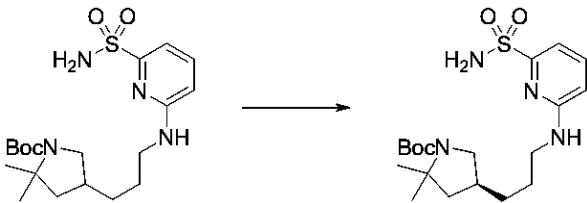
8.5, 7.2 Hz, 1H)、7.07 (s, 2H)、6.95 (dd, J = 7.2, 0.7 Hz, 2H)、6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、3.55 (q, J = 9.1 Hz, 1H)、3.32 - 3.24 (m, 2H)、2.79 (q, J = 10.0 Hz, 1H)、2.13 (d, J = 16.1 Hz, 1H)、1.96 - 1.82 (m, 1H)、1.51 (dt, J = 18.0, 9.3 Hz, 2H)、1.37 (dd, J = 12.9, 10.6 Hz, 15H)、1.24 (s, 3H)。ESI-MS m/z calc. 412.21442, 実測値 413.1 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 2.34分 (LC方法D)。

## 【0157】

ステップ10: (4S)-2,2-ジメチル-4-[3-[(6-スルファモイル-2-ピリジル)アミノ]プロピル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

## 【化52】



ラセミ2,2-ジメチル-4-[3-[(6-スルファモイル-2-ピリジル)アミノ]プロピル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (7g、16.97mmol) を、70mL/分で11.0分にわたって40%メタノール/60%二酸化炭素移動相でChiral Pak IG (250×21.2mmカラム、5μm粒径)を使用する(注入量=メタノール中の32mg/mL溶液の500μL)、SFCクロマトグラフィーによるキラル分離に供して、最初に溶出するピークとして(4S)-2,2-ジメチル-4-[3-[(6-スルファモイル-2-ピリジル)アミノ]プロピル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.4481g、99%)を得た。ESI-MS m/z 計算値 412.21442、実測値 413.2 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 0.63分 (LC法A)。

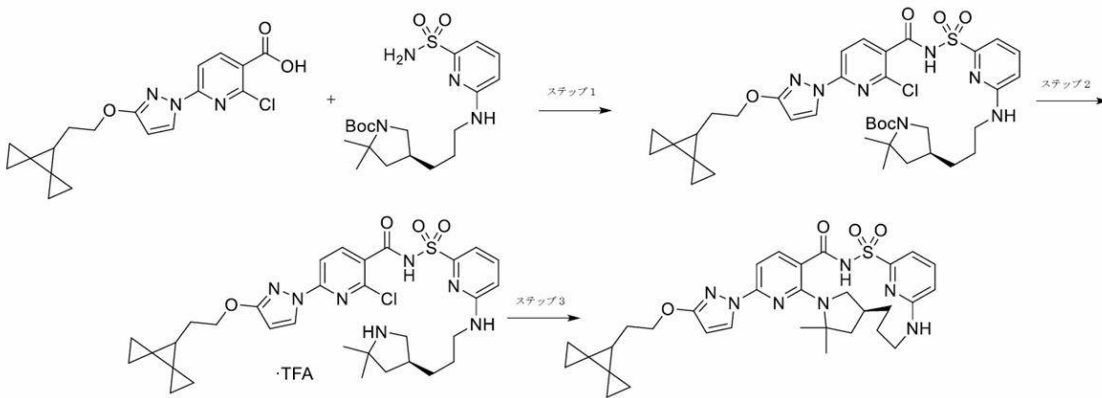
20

## 【0158】

パートC: (14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2,6-チア-3,9,11,18,23-ペントアザテトラシクロ[17.3.1.1.1.1.05,10]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物II)の合成

30

## 【化53】

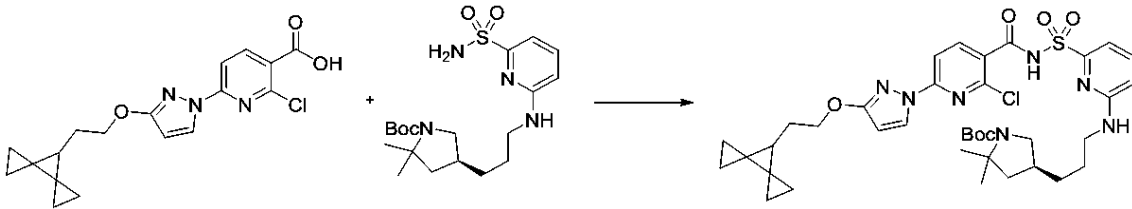


40

ステップ1: (4S)-4-[3-[[6-[[2-クロロ-6-[3-(2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボニル]スルファモイル]-2-ピリジル]アミノ]プロピル]-2,2-ジメチル

50

ル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル  
【化 5 4】

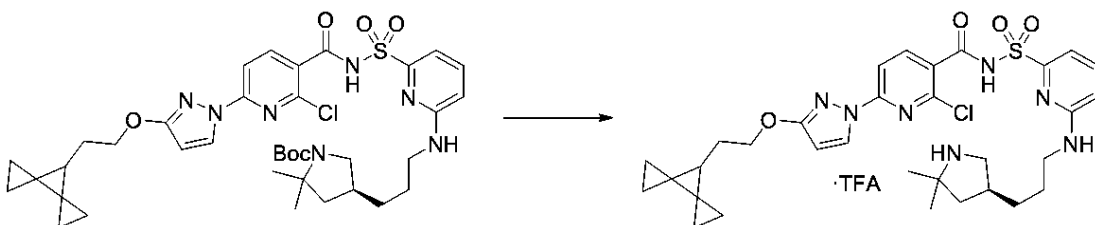


2 - クロロ - 6 - [ 3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 5 . 2 g 、 1 4 . 4 5 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 0 m L ) 溶液にカルボニルジイミダゾール ( 2 . 8 g 、 1 6 . 5 1 m m o l ) を添加し、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物に、テトラヒドロフラン ( 1 5 m L ) 中 ( 4 S ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - [ 3 - [ ( 6 - スルファモイル - 2 - ピリジル ) アミノ ] プロピル ] ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 6 . 0 g 、 1 4 . 5 4 m m o l ) 、続いて、1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( 6 . 5 m L 、 4 3 . 4 7 m m o l ) を添加し、混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。反応物を水 ( 1 5 0 m L ) で希釈し、混合物を塩酸水溶液 ( 6 M 1 5 m L 、 9 0 . 0 0 m m o l ) で酸性化した。混合物を酢酸エチル ( 3 0 0 m L ) で抽出し、有機相を分離した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、セライトで濾過し、真空中で濃縮して、白色の沈殿物を得た。沈殿物をアセトニトリルでスラリー化し、中型ガラスフリットを使用した濾過により固体を収集し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、黄色の油を得た。粗製油をアセトニトリル及びいくらかの *N* - メチル - 2 - ピロリドンで希釈し、水中 5 0 % ~ 1 0 0 % のアセトニトリルで溶出する、4 1 5 g の逆相  $C_{18}$  カラムでクロマトグラフィー処理し、( 4 S ) - 4 - [ 3 - [ [ 6 - [ [ 2 - クロロ - 6 - [ 3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - カルボニル ] スルファモイル ] - 2 - ピリジル ] アミノ ] プロピル ] - 2 , 2 - ジメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 4 . 5 g 、 4 1 % ) を得た。ESI - MS  $m/z$  計算値 7 5 3 . 3 0 7 5 6 、実測値 7 5 4 . 4 (  $M + 1$  ) <sup>+</sup> ; 保持時間 : 3 . 7 9 分 ( LC 法 D ) 。

## 【 0 1 5 9 】

ステップ 2 : 2 - クロロ - *N* - [ [ 6 - [ 3 - [ ( 3 S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル ] プロピルアミノ ] - 2 - ピリジル ] スルホニル ] - 6 - [ 3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( トリフルオロ酢酸塩 )

## 【化 5 5】



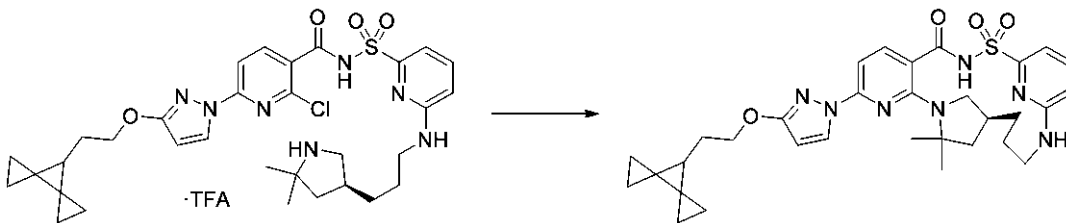
( 4 S ) - 4 - [ 3 - [ [ 6 - [ [ 2 - クロロ - 6 - [ 3 - ( 2 - ジスピロ [ 2 . 0 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イルエトキシ ) ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - カルボニル ] スルファモイル ] - 2 - ピリジル ] アミノ ] プロピル ] - 2 , 2 - ジメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 5 . 9 g 、 7 . 8 2 1 m m o l ) のジクロロメタン ( 3 0 m L ) 及びトルエン ( 1 5 m L ) 溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 6 . 0 m L 、 7 7 . 8 8 m m o l ) を添加し、混合物を周囲温度で 1 8 時間攪拌した。溶媒を、浴温度を 4 5 に設定して真空中で除去し、濃い黄色い油を得た。油をトルエン ( 1 2 5 m L ) で

希釈し、溶媒を、浴温度を45℃に設定して真空中で除去した。油をトルエンで希釈し、溶媒を真空中で除去して、濃い粘性の黄色い油、2-クロロ-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-ジメチルピロリジン-3-イル]プロピルアミノ]-2-ピリジル]スルホニル]-6-[3-(2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)(6.0g、100%)を得て、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。ESI-M/z計算値653.2551、実測値654.3(M+1)<sup>+</sup>;保持時間:2.6分(LC法B)。

【0160】

ステップ3:(14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2,6-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1.1.1,14.05,10]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物II)

【化56】



2-クロロ-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-ジメチルピロリジン-3-イル]プロピルアミノ]-2-ピリジル]スルホニル]-6-[3-(2-ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)(6.0g、7.810mmol)のNMP(140mL)溶液に、炭酸カリウム(5.3g、38.35mmol)を添加した。混合物に窒素を5分間パージした。次いで、混合物を150℃で22時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(300mL)に添加し、オフホワイト色の固体沈殿物を得た。混合物を塩酸水溶液(6M 12mL、72.00mmol)で注意深く酸性化し、泡状スラリーを得た。中型ガラスフリットを使用した濾過により固体を収集した。湿潤フィルターケーキを酢酸エチル(500mL)中に溶解し、200mLのブラインで洗浄した。水相はわずかに混濁していたため、少量の6N塩酸で酸性化し、有機相に戻した。水相を分離し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、淡黄色の油を得た。この粗生成物をアセトニトリルで希釈し、水中50%~100%のアセトニトリルで溶出する415gのC<sub>18</sub>逆相カラムでクロマトグラフィー処理した。生成物を、クリーム色の泡状物として単離した。泡状物を48時間45℃において真空中で乾燥させ、(14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2,6-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1.1.1,14.05,10]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物II)(3.32g、68%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,ジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>) 12.48(s,1H)、8.20(d,J=2.8Hz,1H)、7.81(d,J=8.2Hz,1H)、7.57(dd,J=8.5,7.2Hz,1H)、7.05(d,J=7.1Hz,1H)、6.97(d,J=8.5Hz,1H)、6.91(d,J=8.2Hz,1H)、6.71(d,J=8.5Hz,1H)、6.08(d,J=2.7Hz,1H)、4.21(td,J=6.7,1.3Hz,2H)、3.92(d,J=12.0Hz,1H)、3.16(s,1H)、2.95(d,J=13.3Hz,1H)、2.78-2.66(m,1H)、2.07(s,1H)、1.92-1.72(m,4H)、1.60(s,6H)、1.51(s,3H)、

1.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H)、1.31 (q, J = 12.2 Hz, 1H)、0.89 - 0.77 (m, 4H)、0.69 - 0.61 (m, 2H)、0.53 - 0.45 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算値 617.27844、実測値 618.4 (M+1)<sup>+</sup>、保持時間：10.29分 (LC方法F)。

【0161】

実施例5：化合物II (遊離形態) 形態A

反応器には、オーバーヘッド攪拌器、還流冷却器、N<sub>2</sub>バブルライン及び出口、並びに温度プローブが装備された。(14S) - 8 - ブロモ - 12, 12 - ジメチル - 2<sup>6</sup> - チア - 3, 9, 11, 18, 23 - ペンタアザテトラシクロ [17.3.1.1<sup>11</sup>, 1<sup>4</sup>.0<sup>5</sup>, 1<sup>0</sup>] テトラコサ - 1 (23), 5, 7, 9, 19, 21 - ヘキサエン - 2, 2, 4 - トリオン (86% w/w IPA cの120g [103.2g (14S) - 8 - ブロモ - 12, 12 - ジメチル - 2<sup>6</sup> - チア - 3, 9, 11, 18, 23 - ペンタアザテトラシクロ [17.3.1.1<sup>11</sup>, 1<sup>4</sup>.0<sup>5</sup>, 1<sup>0</sup>] テトラコサ - 1 (23), 5, 7, 9, 19, 21 - ヘキサエン - 2, 2, 4 - トリオン]、0.21mol、1当量)、3 - (2 - (ジスピロ [2.0.2<sup>4</sup>.1<sup>3</sup>] ヘプタン - 7 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール (42.6g、0.21mol、1当量)、325メッシュ K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63.4g、0.46mol、2.2当量)、CuI (3.3g、17.2mmol、0.083当量) 及び BuOAc (740mL) の混合物を反応器に充填した。混合物を、周囲温度で攪拌した。次いでDMF (300mL、2.9体積) 及び N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (14.6g又は16.2mL、0.1mol、0.49当量) を反応器に充填し、混合物を3回のN<sub>2</sub>/真空/N<sub>2</sub>サイクルでパージした。次いで、混合物を、120 に4時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却させた。10% w/v シュウ酸水溶液 (860mL、0.96mol、4.6当量) を滴加し、混合物を少なくとも1時間攪拌した。次いで、混合物を濾過して、懸濁固体を除去した。除去した固体を、(2 × 120mL) で洗浄した。濾液からの層を分離した。有機層を、8% w/v のクエン酸三ナトリウム水溶液 (600mL) で洗浄した。相分離を助けるために、必要に応じてブラインを添加した。有機層を1:1 v/vの水/ブライン (400mL) で洗浄した。有機層を、セライトのパッドを通して濾過した。濾過パッドをIPA c (150mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、次いで800mLの1-PrOH (7.8体積) を加え、混合物を濃縮した。このステップをもう一度繰り返した。トルエン (800mL) を加え、混合物を濃縮した。このステップをもう一度繰り返し、濃厚なスラリーを得た。粗混合物を、300mL (2.9体積) のトルエンの体積になるまで濃縮した。一晚スラリーを攪拌した後、固体を濾過することによって収集し、固体をトルエン (2 × 100mL、0.97体積) で洗浄した。乾燥減量が1.0%以下になるまで、固体を窒素ブリードしながら50 で真空下で乾燥させ、白色/オフホワイトの固体として化合物II (107.0g、83%、94.5% (AUC) HPLC純度) を得た。

【0162】

再結晶化：化合物II 形態A [22.2g、94.6% (AUC) 化合物II 形態Aを、トルエン (440mL、化合物IIに基づいて20体積) に懸濁し、混合物を加熱還流した。2時間以内還流を保持した後、混合物を8時間かけて周囲温度まで冷却した。周囲温度で一晚スラリーを攪拌した後、固体を濾過することによって収集し、固体をトルエン (40mL、1.8体積) で洗浄した。乾燥減量が1.0%以下になるまで、固体を窒素ブリードしながら50 で真空下で乾燥させ、白色/オフホワイトの固体として化合物II 形態A (18.8g、84%、96.8% (AUC) HPLC純度) を得た。

【0163】

2回目の再結晶化：化合物II 形態A [17.5g、97.0% (AUC) 化合物II 形態A] を、トルエン (350mL、化合物IIに基づいて20体積) に懸濁し、混合物を加熱還流した。還流で2時間以上保持した後、混合物を8時間かけて周囲温度まで冷却した。周囲温度で一晚スラリーを攪拌した後、固体を濾過することによって収集し、固体をトルエン (40mL、1.8体積) で洗浄した。乾燥減量が1.0%以下になるまで、

固体を窒素ブリードしながら50℃で真空下で乾燥させ、白色/オフホワイトの固体として化合物II形態A（遊離形態）（15.7g、89%、98.4%（AUC）HPLC純度）を得た。

【0164】

化合物II遊離形態Aは、周囲温度での水分活性0.95で、最も安定な多形形態である。

【0165】

A. X線粉末回折

XRPDパターンは、Vantec-1検出器を備えたBruker Advanceを使用して、反射モードで室温で取得した。試料は、0.0144531°のステップサイズ及び0.25秒のステップ当たりの時間での連続モードで、3~40°2シータで、シリコン試料ホルダーで分析した。試料は15rpmで回転した。化合物II（遊離形態）形態AのXRPDディフラクトグラムを図1に提供し、XRPDデータを以下の表5に要約する。

10

【表18】

表5：化合物IIの結晶性形態A（遊離形態）のXRPDシグナル

XRPD ピーク	角度(度 2シータ±0.2)	強度%
1	20.0	100.0
2	23.1	63.9
3	16.6	56.4
4	23.3	52.3
5	9.2	51.2
6	24.3	42.0
7	18.1	41.9
8	16.5	40.7
9	11.2	38.6
10	21.8	37.2
11	11.3	33.3
12	18.0	32.9
13	14.0	31.8
14	24.4	29.5
15	22.9	29.4
16	23.8	29.3
17	5.7	26.2
18	18.7	24.6
19	18.8	24.6
20	18.5	22.4
21	22.5	19.2
22	20.4	17.7
23	15.1	14.9
24	26.5	14.3
25	13.7	13.8
26	22.2	13.8
27	27.3	11.9
28	15.0	11.7
29	14.8	10.4

20

30

40

【0166】

B. 単結晶の解明

化合物II（遊離形態）形態Aの構造を有する単結晶を、アセトン/ヘプタンから成長させた。X線回折データは、Mo K線（ $\lambda = 0.71073$ ）及びCCD検出器を

50

備えたBruker回折計で、298 Kで取得した。構造を、SHELXプログラム(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122)を使用して解明し、精密化し、結果を以下の表6に要約する。

【表19】

表6：化合物II（遊離形態）形態Aの単結晶の解明

結晶系	単斜系
空間群	P2 <sub>1</sub>
a(Å)	15.477(3)
b(Å)	12.741(2)
c(Å)	16.369(3)
α(°)	90
β(°)	99.350(5)
γ(°)	90
V(Å <sup>3</sup> )	3185.1(9)
Z/Z'	2/2
温度	298K

10

【0167】

C. 固体NMR

1. 固体NMR実験（化合物IIの全ての結晶性形態に適用される）：

Bruker-Biospin 4 mm HFXプローブを備えたBruker-Biospin 400 MHzワイドボア分光計を使用した。試料を、4 mmのZrO<sub>2</sub>ローターに充填し、通常12.5 kHzに設定した回転速度で、マジック角回転(MAS)条件下で回転させた。<sup>13</sup>C交差分極(CP)MAS実験において適切なリサイクル遅延を設定するために、プロトン緩和時間を<sup>1</sup>H MAS T<sub>1</sub>飽和回復緩和実験を使用して測定した。炭素CPMAS実験のCP接触時間を、2ミリ秒に設定した。直線ランプ(50%~100%)を有するCPプロトンパルスを用いた。炭素ハルトマン-ハーンマッチを、外部参照試料(グリシン)で最適化した。炭素スペクトルを、およそ100 kHzの電界強度でTPPM15デカップリング配列を使用してプロトンデカップリングで記録した。

20

【0168】

2. 化合物II（遊離形態）形態Aの固体NMR

化合物II（遊離形態）形態Aの固体<sup>13</sup>C NMRデータを図2に示し、以下の表7に要約する。

30

40

50

## 【表 20】

表 7：化合物 I I（遊離形態）形態 A の固体 NMR

ピーク 番号	化学シフト[ppm]±0.2ppm	強度[相対]
1	165.9	42.7
2	164.6	16.9
3	163.2	16.6
4	159.8	29.3
5	158.5	14.9
6	157.6	11.6
7	154.1	17.7
8	153.2	22.5
9	151.3	30.6
10	143.8	51.7
11	136.9	53.8
12	130.2	48.5
13	116.4	52.2
14	115.1	20.7
15	113.7	37.4
16	112.9	26.1
17	104.6	27.2
18	103.9	29.5
19	95.7	49.9
20	69.1	67.4
21	63.6	31.9
22	61.8	47.4
23	58.3	25.8
24	49.7	30.8
25	47.2	26.4
26	43.3	28.8
27	39.6	22.8
28	37.0	32.0
29	33.9	38.8
30	31.9	53.4
31	30.5	94.5
32	29.5	35.6
33	26.9	41.6
34	25.6	100.0
35	19.9	72.7
36	19.0	67.8
37	6.6	82.8
38	3.7	78.1

10

20

30

40

## 【0169】

## D. 示差走査熱量測定分析

DSCは、TA Discovery 示差走査熱量計 (TA Instruments、New Castle, DE) を使用して実施された。装置はインジウムで較正された。約 1 ~ 10 mg の試料を、密封パンに計量し、1つの孔を有する蓋を使用して圧着した。DSC 試料を、10 / 分の加熱速度で、25 ~ 300 で走査した。データを収集し、Trios Analysis ソフトウェア (TA Instruments 社、New Castle, DE) によって分析した。サーモグラムは、約 227 で単一の融解吸熱ピークを示した。

50

## 【 0 1 7 0 】

実施例 6：化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A

化合物 I I のカルシウム塩水和物形態 A は、速度論的に最も好ましいカルシウム塩水和物の形態であり、他のカルシウム塩水和物形態よりも高い溶解性、溶解度、及び曝露性をもたらす。

## 【 0 1 7 1 】

化合物 I I のカルシウム塩水和物形態 A は、0.2 mmol の化合物 I I (遊離形態) 形態 A 及び 0.1 mmol の  $\text{Ca}(\text{OMe})_2$  乾燥粉末を、約 45 mg/mL の IPA と充填し、約 10% の水でスパイクし、70 に加熱することによって調製される。最初に、全ての固体が溶解した。5 分後、白色の固体が沈殿した。得られたスラリーを室温で 4 日間攪拌した。固体を、真空濾過により化合物 I I のカルシウム塩水和物形態 A として単離し、真空下で 40 で一晩乾燥させた (単離収率約 78%)。

10

## 【 0 1 7 2 】

化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A を調製する別の方法では、63 mL の IPA 及び 7 mL の水を充填した 10 g の化合物 I (遊離形態形態 A) を利用した。スラリーを 55 ~ 65 に加熱した。混合物に、1.1 当量の NaOH を加えた。混合物を、溶液が均質になるまで攪拌した。次いで、溶液を 25 に冷却し、0.1 g の化合物 I I ナトリウム塩水和物形態 A をシード添加 (seed) した。スラリーを 18 時間攪拌した。次いで、溶液を 45 に加熱した。スラリーに 0.1 g の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A をシード添加した。0.55 当量の  $\text{CaCl}_2$ 、9 mL の IPA、及び 1 mL の水の溶液を 5 時間かけて加えた。得られたスラリーを 2 時間攪拌した。スラリーを、5 時間かけて 20 に冷却した。得られた固体を真空濾過により収集し、得られた湿潤ケーキを 50 mL の水で洗浄した。洗浄された湿潤ケーキを、1 時間風乾した。風乾した湿潤ケーキを、わずかに窒素ブリードしながら、45 の真空オープンに 20 時間移し、結晶性化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A (8.5 g、単離収率 82%) を得た。

20

## 【 0 1 7 3 】

A. X 線粉末回折：

XRPD パターンは、Vantec-1 検出器を備えた Bruker Advance を使用して、反射モードで室温で取得した。試料は、0.0144531° のステップサイズ及び 0.25 秒のステップ当たりの時間での連続モードで、3 ~ 40° 2θ で、シリコン試料ホルダーで分析した。試料は 15 rpm で回転した。化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A の XRPD ディフラクトグラムを図 3 に示し、表 8 に要約する。

30

40

50

## 【表 2 1】

表 8：結晶性化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A の X R P D シグナル

XRPD ピーク	角度(度 2 シータ ±0.2)	強度%
1	18.0	100.0
2	4.2	81.7
3	19.7	71.2
4	22.3	59.5
5	17.8	57.1
6	24.4	54.9
7	10.5	52.5
8	10.6	51.9
9	14.2	50.9
10	20.7	48.8
11	25.1	48.1
12	19.6	42.1
13	14.8	36.8
14	17.3	35.8
15	25.3	31.2
16	15.3	29.2
17	21.1	28.9
18	12.2	26.6
19	21.9	26.5
20	22.0	24.5
21	13.6	19.1
22	11.8	16.6
23	28.7	15.9
24	25.8	14.6
25	8.3	10.3

10

20

30

## 【 0 1 7 4 】

## B . 単結晶の解明

化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A の構造を有する結晶は、1 mg の化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A をジクロロエタン / エタノールの 90 / 10 混合物の 350  $\mu$ L に溶解することによって成長させ、次いでペンタンで数日間にわたって蒸気を拡散させた。X 線回折データは、Cu K 線 (  $\lambda = 1.5478$  ) 及び CCD 検出器を備えた B r u k e r 回折計で、100 K と 298 K の両方で取得した。構造を、S H E L X プログラム ( S h e l d r i c k , G . M . , A c t a C r y s t . , ( 2 0 0 8 ) A 6 4 , 1 1 2 - 1 2 2 ) を使用して解明し、精密化し、結果を以下の表 9 に要約する。

40

50

## 【表 2 2】

表 9：化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A の単結晶の解明

結晶系:	単斜系	単斜系
空間群:	C2	C2
a(Å)	11.1298(4)	11.1871(10)
b(Å)	13.7688(5)	13.8793(12)
c(Å)	22.2139(8)	22.4114(18)
$\alpha(^{\circ})$	90	90
$\beta(^{\circ})$	101.9330(10)	101.477(4)
$\gamma(^{\circ})$	90	90
V(Å <sup>3</sup> )	3330.6(2)	3410.2(5)
Z/Z'	2/0.5	2/0.5
温度	100K	298K

10

## 【 0 1 7 5】

## C . 固体 N M R

化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A の固体 <sup>13</sup>C N M R スペクトルを図 4 に示し、表 1 0 に要約する。

## 【表 2 3】

表 1 0：化合物 I I カルシウム塩水和物形態 A の固体 N M R

ピーク番号	化学シフト[ppm]±0.2	強度[相対]
1	178.3	27.0
2	165.2	38.8
3	158.2	27.6
4	155.8	32.7
5	153.1	20.5
6	150.9	29.9
7	143.4	42.1
8	136.8	41.3
9	127.9	31.5
10	116.3	27.4
11	114.6	48.2
12	112.1	47.4
13	98.6	27.4
14	93.6	41.2
15	69.5	33.0
16	68.6	17.0
17	63.8	55.6
18	57.7	43.1
19	51.8	50.2
20	42.9	34.2
21	37.2	49.9
22	31.2	16.9
23	29.6	48.1
24	26.4	100.0
25	20.8	77.4
26	17.0	65.8
27	7.8	44.7
28	5.3	48.8
29	2.6	18.7

20

30

40

## 【 0 1 7 6】

## D . 示差走査熱量測定分析：

D S C サーモグラムは、T A I n s t r u m e n t s D S C Q 2 0 0 0 を使用し

50

て得た。試料を、10 /分で、30 ~ 350 で加熱した。サーモグラムは、約223 で吸熱ピークを示した。

【0177】

実施例7：化合物IIカルシウム塩水和物形態D

化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、エタノール及び水の混合物など、特定の条件下で最も安定なカルシウム塩水和物の形態である。

【0178】

約25mgの化合物IIカルシウム塩水和物形態Aに、0.5mLのEtOH：水67：33w/wを加えた。スラリーを、65 で8日間加熱した。真空濾過によって収集された得られた固体は、化合物IIカルシウム塩水和物形態Dであった。

10

【0179】

あるいは、化合物IIのカルシウム塩水和物形態Dを、1080mLのIPA及び120mLの水を加えた89gの化合物IIナトリウム水和物形態Aから調製した。スラリーを55~65 に加熱した。スラリーに、18gの化合物IIカルシウム塩水和物形態Dシードを入れた。このスラリーを、0.55当量のCaCl<sub>2</sub>、81mLのIPAの溶液及び9mLの水を5時間かけて加えた溶液として湿式粉碎した。X線粉末回折により、スラリーが全て化合物IIカルシウム塩水和物形態Dであることが確認されるまで湿式粉碎機を稼働させた。得られた固体を真空濾過により収集し、湿潤ケーキを350mLの水で洗浄した。洗浄された湿潤ケーキを、1時間風乾した。風乾した湿潤ケーキを、わずかに窒素ブリードしながら、45 の真空オープンに20時間移し、結晶性化合物IIカルシウム塩水和物形態D(83.15g、単離収率90.6%)を得た。

20

【0180】

化合物IIカルシウム塩水和物形態Dは、周囲温度から60 までの水分活性0.1~0.95で、IPA/水中で最も安定な多形形態である。

【0181】

A. X線粉末回折：

X線粉末回折(XRPD)スペクトルを、密封管源及びPIXcel 1D Medipix-2検出器(Malvern PANalytical Inc、Westborough, Massachusetts)を備えたPANalytical Empyreanシステムを使用して、反射モードで室温で記録した。X線発生装置を、銅線(1.54060 )を使用して、45kVの電圧及び40mAの電流で動作させた。粉末試料を、バックフィールド試料ホルダーに入れ、機器に装填した。試料を、0.0131303 °のステップサイズ及びステップ当たり49.725秒で、約3°~約40°2 の範囲にわたってスキャンされた。化合物IIカルシウム塩水和物形態DのXRPDディフラクトグラムを図5に示し、表11に要約する。

30

40

50

## 【表 2 4 - 1】

表 1 1 : 結晶性化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D の X R P D シグナル

XRPD ピーク	角度(度 2 シータ ±0.2)	強度%
1	16.2	100.0
2	22.8	79.8
3	6.1	79.3
4	19.7	61.5
5	15.5	53.6
6	15.4	53.0
7	22.1	52.9
8	21.5	49.1
9	5.5	47.0
10	23.0	43.3
11	18.1	41.5
12	18.2	38.9
13	15.8	36.7
14	17.5	34.6
15	25.9	34.1
16	25.4	16
17	12.9	17
18	20.2	18
19	19.4	19
20	23.7	20
21	20.7	21
22	16.4	22
23	20.6	23
24	13.8	30.5
25	7.5	28.4
26	19.03	28.2
27	19.0	27.7
28	29.1	27.5
29	24.6	26.3
30	27.6	25.1
31	29.8	33.6
32	8.8	33.5
33	26.5	33.2
34	14.4	32.4
35	11.3	32.1
36	24.1	31.3
37	28.7	31.2
38	27.3	30.6
39	18.6	17.4
40	23.3	16.3
41	15.0	15.7
42	11.0	15.3
43	9.5	13.4
44	6.5	12.6

10

20

30

40

## 【表 2 4 - 2】

XRPD ピーク	角度(度 2 シータ ±0.2)	強度%
45	10.3	12.2

## 【 0 1 8 2 】

## B . 単結晶の解明

結晶は、エタノール / 水中での、化合物 I I カルシウム塩水和物形態 D シード添加プロ

50

セスから選択される。X線回折データは、Rigaku MM007HF回転陽極で提供されるCu K $\alpha$ 線( $\lambda = 1.5478$ )及びCMOS検出器を備えたBruker回折計で、100Kで取得した。構造を、SHELXプログラム(Sheldrick, G. M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122)を使用して解明し、精密化し、結果を表12に要約する。

【表25】

表12：化合物Iカルシウム塩水和物形態Dの単結晶の解明

結晶系	三斜晶系
空間群	P1
a(Å)	12.783(3)
b(Å)	16.639(3)
c(Å)	18.190(4)
$\alpha(^{\circ})$	64.932(12)
$\beta(^{\circ})$	75.095(14)
$\gamma(^{\circ})$	68.220(13)
V(Å <sup>3</sup> )	3231.3(13)
Z/Z'	1/1
温度	100K

10

【0183】

20

C. 固体NMR:

化合物Iカルシウム塩水和物形態Cの固体<sup>13</sup>C NMRスペクトルを図6に示し、表13に要約する。

30

40

50

## 【表 2 6 - 1】

表 1 3 : 化合物 I I のカルシウム塩水和物形態Dの固体NMR

ピーク番号	化学シフト[ppm]±0.2	強度[相対]
1	179.8	22.0
2	176.9	14.0
3	176.3	13.7
4	165.8	34.1
5	164.4	33.6
6	160.9	33.0
7	159.9	32.8
8	158.5	23.1
9	154.8	22.2
10	154.3	24.4
11	153.3	16.2
12	149.5	33.1
13	147.9	20.4
14	143.8	28.0
15	142.5	27.7
16	142.0	29.6
17	140.4	25.0
18	139.5	19.3
19	137.3	20.4
20	136.7	29.3
21	130.2	29.6
22	127	16.4
23	125.6	28.3
24	120.9	11.5
25	118.5	47.2
26	117.5	27.1
27	115.0	7.6
28	113.8	15.0
29	112.0	10.9
30	110.7	42.5
31	108.8	10.6
32	100.1	13.7
33	98.6	36.6
34	95.2	23.9
35	94.7	41.8
36	93.2	26.1
37	92.6	22.0
38	70.1	27.2
39	68.3	42.8
40	63.5	46.0
41	62.3	30.6
42	61.4	24.0
43	58.4	4.2
44	56.7	20.9
45	55.2	28.2
46	52.1	22.1

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

ピーク番号	化学シフト[ppm]±0.2	強度[相対]
47	51.8	23.1
48	50.3	16.2
49	49.4	30.2
50	44.3	11.2
51	40.4	9.3
52	39.3	38.6
53	35.0	41.6
54	33.4	35.8
55	32.0	41.7
56	29.8	45.0
57	28.4	45.8
58	26.9	43.7
59	24.7	31.2
60	20.1	100.0
61	18.8	62.3
62	18.5	64.2
63	18.2	58.0
64	6.5	60.3
65	5.1	47.4
66	4.7	47.8
67	3.8	54.4
68	3.3	52.2
69	1.6	22.5

10

20

## 【0184】

## D. 示差走査熱量測定分析

DSCは、TA Discovery示差走査熱量計(TA Instruments、New Castle, DE)を使用して実施された。装置はインジウムで校正された。約1~10mgの試料を、密封パンに計量し、1つの孔を有する蓋を使用して圧着した。DSC試料を、10 /分の加熱速度で、25 ~ 300 で走査した。データを収集し、Trios Analysisソフトウェア(TA Instruments社、New Castle, DE)によって分析した。サーモグラムは、約182 及び約208 で複数の吸熱ピークを示した。

30

## 【0185】

## 実施例8：250mgの化合物Iの有効性データ

臨床試験では、アイバカフトールを用いた安定した治療を受けている、ゲーティング変異を有する対象における、12週間時点でのSwC1の絶対的变化に関する比較試験が実施された。化合物Iは、一般的に安全であり、150mg及び250mgで12週間投与しても良好な忍容性があると考えられた。250mgの用量は、12週目で、アイバカフトールベースラインと比較して、SwC1の改善を示したのに対し、化合物1の150mgの用量は、アイバカフトールベースラインと比較して、SwC1の減少を示した。

40

50

【表 2 7】

	アイバカフトール 150mg q12h N=11	化合物 I 150mg qd N=23	化合物 I 250mg qd N=24
ベースライン;平均(SD)	54.6(23.1)	52.0(16.6)	55.0(26.5)
12 週目の絶対的変化:			
LS 平均(SE)	0.9(5.2)	3.3(3.9)	-6.5(3.8)
95%CI の LS 平均	(-9.5,11.3)	(-4.6,11.2)	(-14.1,1.2)
アイバカフトールに対する LS 平均差、95%CI		2.4(-10.6,15.5)	-7.3(-20.2,5.6)

10

## 【 0 1 8 6】

実施例 9 : 例示的な錠剤製剤の調製

表 1 5 の顆粒内成分 (化合物 I の噴霧乾燥分散体 (SDD)、化合物 I I のカルシウム塩水和物形態 D、化合物 I I I の SDD、微結晶セルロース、及びクロスカルメロースナトリウム) を計量し、スクリーンを通してふるいにかけ、ピンブレンダーに入れた。これらの成分をブレンドして組み合わせて顆粒内粉末ブレンドを調製した。顆粒内粉末ブレンドをローラーコンパクタを使用して乾式造粒し、次いで粉砕して顆粒にした。顆粒外微結晶セルロースを計量し、スクリーンを通過させ、ピンブレンダー中で粉砕された顆粒と混合した。ステアリン酸マグネシウムを計量し、ふるいにかけ、次いでピンブレンダーに添加し、混合した。ブレンドされた成分を、電動補助回転式打錠機を使用して圧縮し、必要なコア重量及び硬度を有するテーブルを調製した。次いで、錠剤をコーターに入れ、非機能性コーティングを加えた。

20

## 【表 2 8】

表 1 5. 1 2 5 m g の化合物 I、1 0. 6 m g の化合物 I I のカルシウム塩水和物形態 D、及び 5 0 m g の化合物 I I I を含む例示的な錠剤製剤。

30

	成分	1 錠剤当たりの量(mg)
顆粒内	化合物 I SDD(80 重量%の化合物 I、19.5 重量%のヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、及び 0.5 重量%のラウリル硫酸ナトリウム)	156.3
	化合物 II カルシウム塩水和物形態 D	10.6
	化合物 III SDD(80 重量%の化合物 III、20 重量%のヒプロメロース)	62.5
	微結晶性セルロース	55.1
	クロスカルメロースナトリウム	22.8
顆粒外	微結晶性セルロース	68.9
	ステアリン酸マグネシウム	3.8
フィルムコート	Opadry20A100021	11.4
合計		391.4

40

## 【 0 1 8 7】

他の実施形態

前述の説明は、本開示の単に例示的な実施形態を開示し、記載しているに過ぎない。当業者は、このような説明並びに添付の図面及び特許請求の範囲から、様々な変化、変更、

50

及び変形が、以下の特許請求の範囲で定義される本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、それらにおいて行われ得ることを容易に認識するであろう。

【 図面 】

【 図 1 】

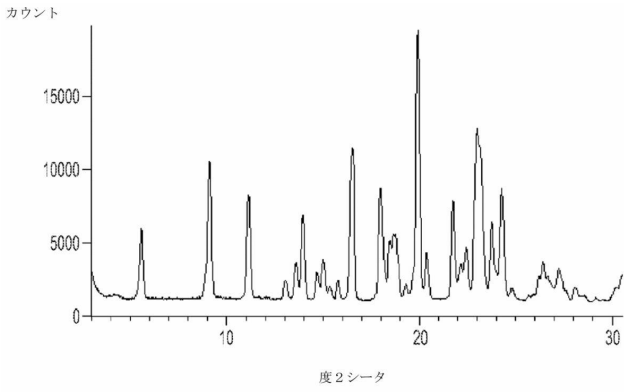


図 1

【 図 2 】

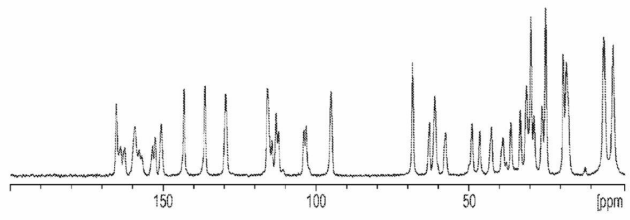


図 2

10

【 図 3 】

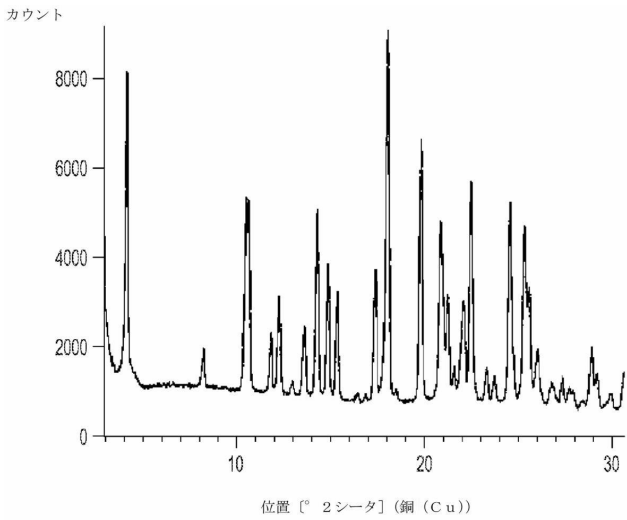


図 3

【 図 4 】

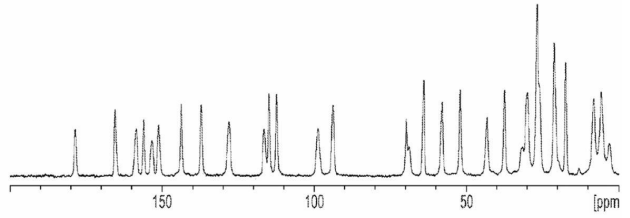


図 4

20

30

40

50

【 図 5 】

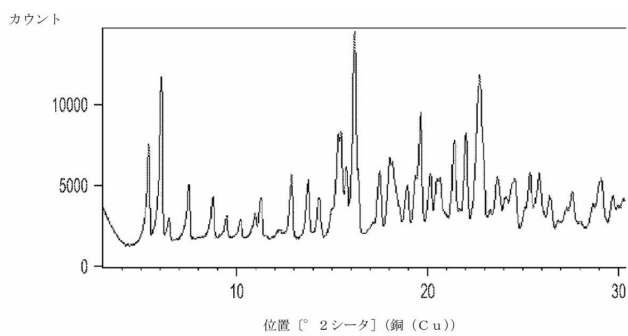


図 5

【 図 6 】

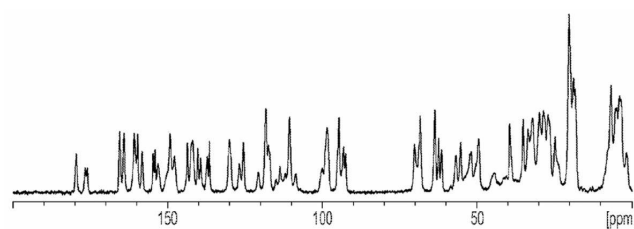


図 6

10

20

30

40

50



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2021/062687
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>Eu Clinical Trials Register: "A phase 1/2 study of VX-121 in healthy subjects and in subjects with cystic fibrosis", , 3 May 2019 (2019-05-03), XP055903414, Retrieved from the Internet: URL:https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000126-55/NL [retrieved on 2022-03-21] sections D.3.10.1 and D.3.10.3 -----</p>	1-23
Y	<p>WO 2014/014841 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 23 January 2014 (2014-01-23) cited in the application claim 9 -----</p>	1-23
Y	<p>Clinical Trials Us: "A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of VX-561 in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis", , 11 April 2019 (2019-04-11), XP055903562, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03911713 [retrieved on 2022-03-21] the whole document -----</p>	1-23
A	<p>US 2014/073667 A1 (MORGAN ADAM J [US]) 13 March 2014 (2014-03-13) paragraph [0119]; claim 12 -----</p>	24

10

20

30

40

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/US2021/062687**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<b>WO 2018080591 A1</b>	<b>03-05-2018</b>	<b>AU 2017352206 A1</b>	<b>16-05-2019</b>
		<b>CA 3041819 A1</b>	<b>03-05-2018</b>
		<b>WO 2018080591 A1</b>	<b>03-05-2018</b>
-----			
<b>WO 2014014841 A1</b>	<b>23-01-2014</b>	<b>AR 092857 A1</b>	<b>06-05-2015</b>
		<b>AU 2013290444 A1</b>	<b>29-01-2015</b>
		<b>AU 2018208694 A1</b>	<b>09-08-2018</b>
		<b>CA 2878057 A1</b>	<b>23-01-2014</b>
		<b>EP 2872122 A1</b>	<b>20-05-2015</b>
		<b>HK 1209318 A1</b>	<b>01-04-2016</b>
		<b>TW 201408295 A</b>	<b>01-03-2014</b>
		<b>US 2014088160 A1</b>	<b>27-03-2014</b>
		<b>US 2015182517 A1</b>	<b>02-07-2015</b>
		<b>US 2017266176 A1</b>	<b>21-09-2017</b>
		<b>WO 2014014841 A1</b>	<b>23-01-2014</b>
-----			
<b>US 2014073667 A1</b>	<b>13-03-2014</b>	<b>HU E047354 T2</b>	<b>28-04-2020</b>
		<b>US 2014073667 A1</b>	<b>13-03-2014</b>
		<b>US 2015099780 A1</b>	<b>09-04-2015</b>
		<b>US 2016039764 A1</b>	<b>11-02-2016</b>
		<b>US 2017137383 A1</b>	<b>18-05-2017</b>
		<b>US 2018086711 A1</b>	<b>29-03-2018</b>
		<b>US 2019169129 A1</b>	<b>06-06-2019</b>
		<b>US 2020290971 A1</b>	<b>17-09-2020</b>
		<b>US 2022041557 A1</b>	<b>10-02-2022</b>
-----			

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 9/30 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
	A 6 1 K 9/30	

(32)優先日 令和3年2月17日(2021.2.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

## 1. T E F L O N

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ボレク, バルトゥオミエイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 チェン, ウェイチャオ ジョージ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 グナワン, ルディ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 ハセルタイン, エリック

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 ナイル, ニティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 パノルチャン, ポルントウラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 ソスネイ, パトリック

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

F ターム (参考) 4C076 AA36 AA42 BB01 CC21 CC29 DD41 DD55 EE31 EE32 FF43  
GG144C086 AA01 AA02 BC13 BC29 CB26 GA02 GA07 GA16 MA01 MA03  
MA04 MA35 MA52 NA05 NA14 ZC01 ZC21 ZC75