

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6592503号  
(P6592503)

(45) 発行日 令和1年10月16日 (2019. 10. 16)

(24) 登録日 令和1年9月27日 (2019. 9. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 5

A 6 1 K 31/5025 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

請求項の数 22 (全 60 頁)

(21) 出願番号 特願2017-504710 (P2017-504710)  
 (86) (22) 出願日 平成27年7月24日 (2015. 7. 24)  
 (65) 公表番号 特表2017-522338 (P2017-522338A)  
 (43) 公表日 平成29年8月10日 (2017. 8. 10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2015/052143  
 (87) 国際公開番号 W02016/016618  
 (87) 国際公開日 平成28年2月4日 (2016. 2. 4)  
 審査請求日 平成30年7月19日 (2018. 7. 19)  
 (31) 優先権主張番号 62/029, 676  
 (32) 優先日 平成26年7月28日 (2014. 7. 28)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 391008951  
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 ASTRAZENECA AKTIEBO  
 LAG  
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ  
 ーデルティエ  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 篠  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100156144  
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

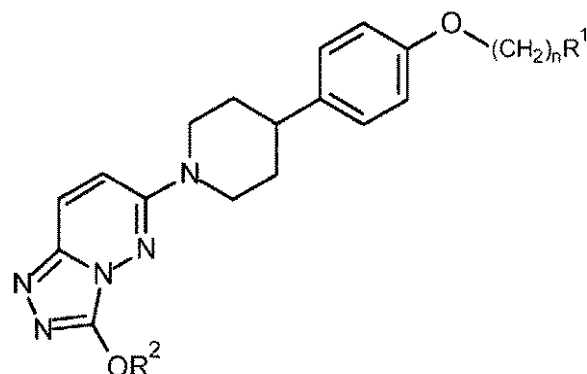
(54) 【発明の名称】 増殖性疾患の治療に使用するための [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

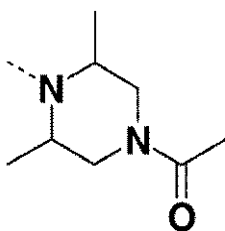
【化 1】



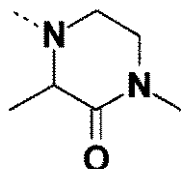
(I)

(式中、

R<sup>1</sup> は、基  
【化 2】



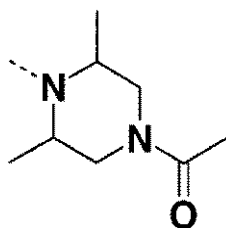
又は基  
【化 3】



であり、  
且つ - - - は結合点を表し；  
R<sup>2</sup> は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；且つ  
n は 2 又は 3 である )  
の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

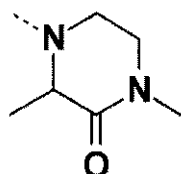
R<sup>1</sup> が、基  
【化 4】



であり、ここで - - - が結合点を表し；  
R<sup>2</sup> が C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；且つ  
n が 2 又は 3 である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> が、基  
【化 5】

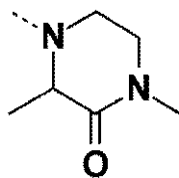


であり、ここで - - - が結合点を表し；  
R<sup>2</sup> が C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；且つ  
n が 2 又は 3 である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

R<sup>1</sup> が、基

## 【化 6】



であり、ここで - - - が結合点を表し；

$R^2$  が  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；且つ

$n$  が 2 である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

## 【請求項 5】

4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン；

1 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノン；

4 - ( 3 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン；及び

20

1 - ( 4 - ( 3 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノン

から選択される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 6】

( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン ( 本明細書の以下で化合物 A と称される ) ；

1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノン；

30

( R ) - 4 - ( 3 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン；及び

1 - ( ( 3 R , 5 S ) - 4 - ( 3 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノン

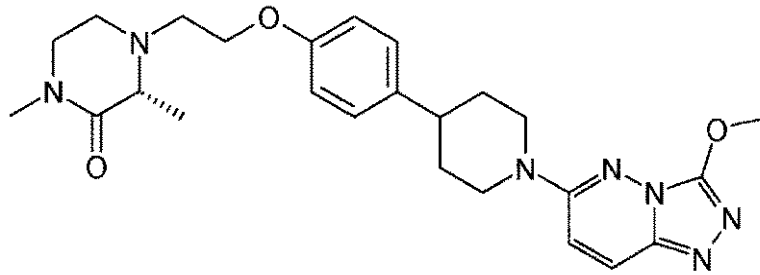
から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 7】

式 ( I A ) ；

40

## 【化 7】



(IA)

10

の請求項 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 8】

式 ( I A ) の請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

C u K 線を利用して測定して  $2\theta = 20.9^\circ$  及び  $16.7^\circ$  プラス又はマイナス  $0.2^\circ$  に少なくとも 2 つの特異的なピークを有する X R P D パターンを有する結晶形である、請求項 7 又は 8 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

請求項 7 に記載の式 ( I A ) の化合物と共形成分子 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸との共結晶であって、C u K 線を利用して測定して  $2\theta = 19.4^\circ$  及び  $12.5^\circ$  プラス又はマイナス  $0.2^\circ$  に少なくとも 2 つの特異的なピークを有する X R P D パターンを有する、共結晶。

20

## 【請求項 11】

請求項 7 に記載の式 ( I A ) の化合物と共形成分子 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸との共結晶であって、C u K 線を利用して測定して  $2\theta = 15.2^\circ$  及び  $6.1^\circ$  プラス又はマイナス  $0.2^\circ$  に少なくとも 2 つの特異的なピークを有する X R P D パターンを有する、共結晶。

## 【請求項 12】

請求項 7 に記載の式 ( I A ) の化合物と共形成分子 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸との共結晶であって、C u K 線を利用して測定して  $2\theta = 8.2^\circ$  及び  $24.8^\circ$  プラス又はマイナス  $0.2^\circ$  に少なくとも 2 つの特異的なピークを有する X R P D パターンを有する、共結晶。

30

## 【請求項 13】

i ) 請求項 7 に記載の式 ( I A ) の化合物の好適な溶媒中の溶液を、好適な溶媒中の 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸と混合する工程；及び  
i i ) 工程 ( i ) の生じた混合物を乾燥させて、固体を得る工程  
により得られる、請求項 10 又は 11 に記載の共結晶。

## 【請求項 14】

医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の共結晶。

40

## 【請求項 15】

恒温動物における癌の予防又は治療に使用するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の共結晶。

## 【請求項 16】

恒温動物における、卵巣癌、急性骨髄性及び混合系統白血病 ( A M L )、多発性骨髄腫 ( M M )、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L )、去勢抵抗性前立腺癌 ( C R P C )、非小細胞肺癌 ( N S C L C )、小細胞肺癌 ( S C L C )、乳癌、膠芽腫、又は神

50

経芽細胞腫の治療に使用するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の共結晶を含む、医薬。

【請求項 18】

癌の予防又は治療に使用するための医薬であって、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の共結晶を含む、医薬。

【請求項 19】

卵巣癌、急性骨髄性及び混合系統白血病 (AML)、多発性骨髄腫 (MM)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC)、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞肺癌 (SCLC)、乳癌、膠芽腫、又は神経芽細胞腫の予防又は治療に使用するための医薬であって、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の共結晶を含む、医薬。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の共結晶及び薬学的に許容できる希釈剤又は担体を含む医薬組成物。

【請求項 21】

癌の予防又は治療に使用するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の共結晶及び薬学的に許容できる希釈剤又は担体を含む医薬組成物。

【請求項 22】

卵巣癌、急性骨髄性及び混合系統白血病 (AML)、多発性骨髄腫 (MM)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC)、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞肺癌 (SCLC)、乳癌、膠芽腫、又は神経芽細胞腫の予防又は治療に使用するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の共結晶及び薬学的に許容できる希釈剤又は担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗癌活性を有し、したがってヒト又は動物の体の治療の方法に有用である特定の置換されたトリアゾロピリダジン (TPDZ) 化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。本発明は、前記 TPDZ 化合物の製造の方法、前記化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物、及びヒトなどの恒温動物における癌の治療の方法にも関する。

【0002】

本発明は、1 種以上のプロモドメイン含有タンパク質、とりわけ、BET ファミリーのプロモドメイン含有タンパク質の阻害剤である TPDZ 化合物にも関する。

【背景技術】

【0003】

プロモドメイン含有タンパク質は多様な疾病に関与しており、治療標的として非常に興味深い。プロモドメインは、アセチル化リジン残基を認識する高度に保存された構造フォールドであり、クロマチン再構成転写制御、メチル若しくはアセチルトランスフェラーゼ活性、又はヘリカーゼと関連する大型のマルチドメインタンパク質に存在する。BET ファミリーのプロモドメイン含有タンパク質は、全てヒストン及び転写因子中のアセチル化リジン残基に結合できる N 末端タンデムプロモドメインの共通のドメインアーキテクチャ

10

20

30

40

50

ーを示す4種のメンバー(BRD2、BRD3、BRD4、及びBRDt)から構成される。BRD4は、そのポジティブ転写伸長因子b(pTEFb)との関連(Jang et al. Mol. Cell, 2005, 19, 523-534)、基本転写補因子メディエーター(general transcription cofactor Mediator)との関連(Chiang, F1000 Biol. Rep, 2009, 1, 98)、遺伝子特異的な炎症促進因子NFkBとの関連(Huang et al. Mol. Cell Biol. 2009, 29, 1375-1387)及びウイルスにコードされた転写制御因子との関連(You et al. Cell, 2004, 117, 349-360)により証明される通り、遺伝子転写制御において重要な役割を果たす。BRD4が、特定の細胞状況において発癌性で系列特異的な転写プログラムをしばしば構成する遺伝子の小さなサブセットに関連する特大なエンハンサーで非対称なローディング(asymmetrical loading)を有することが観察される(Loven et al. Cell, 2013, 153, 320-334)。同様に、BRD2及びBRD3は、増殖促進遺伝子のハイパーアセチル化クロマチン領域に結合する転写制御因子として報告されている(LeRoy et al. Mol. Cell, 2008, 30, 51-60)。BRD4又はBRD3がNUT(精巣中の核タンパク質)と融合して、高度に悪性な形態の上皮腫瘍形成において新規の癌遺伝子、BRD4-NUT又はBRD3-NUTを形成し得ることも報告された(French et al. Cancer Research, 2003, 63, 304-307及びFrench et al. Journal Clinical Oncology, 2004, 22, 4135-4139)。データは、BRD-NUT融合タンパク質が発癌の一因であることを示唆している(French et al. 2008, Oncogene, 27, 2237-2242)。BRD4遺伝子が、漿液性の卵巣癌及び他の癌において遺伝子増幅の形態で変化していることも、The Cancer Genome Atlas(TCGA)データセットに見出される。全BETファミリーメンバーは、細胞周期の局面を制御又は実行するいくつかの機能を有することが報告され、細胞分裂の間染色体と複合したままであることが示され、エピジェネティックメモリーの維持における役割を示唆している。驚くことではないが、BETファミリーメンバーは、多くの腫瘍タイプ、例えば、急性骨髄性及び混合系統白血病(AML)、多発性骨髄腫(MM)、リンパ腫、膠芽腫、及び神経芽細胞腫の維持のために重要であると最近立証された。BRD4阻害は、Myc、ER、BC12、及び癌においてしばしば変更されている他の癌遺伝子を強力に抑制する。これらの重要な遺伝子の調節が、BET阻害の抗腫瘍性の表現型に寄与すると考えられている。

#### 【0004】

さらに、BET阻害剤が、抗炎症性を有し(Nicodeme et al. Nature, 2010, 468, 1119-1123)、潜伏の細胞株モデルにおいて潜伏HIV転写を再活性化する(Banerjee et al. J Leukoc Biol, 2012, 92, 1147-1154)ことが示された。

#### 【0005】

最近、いくつかの化合物、例えば、国際公開第2011/054553号パンフレットに開示されたものなどのベンゾジアゼピン誘導体が、プロモドメイン阻害剤として報告された。しかし、プロモドメイン含有タンパク質が関与する疾病及び適応症を治療するのに使用できる新規で強力なプロモドメイン阻害剤を開発する必要性が依然としてある。

#### 【0006】

本発明の化合物は、BETファミリーのプロモドメイン、例えばBRD4、BRD2、BRD3、及びBRDt、並びにそのタンデム(tandem)ドメイン、例えばBRD4(1)及びBRD4(2)などのプロモドメイン含有タンパク質の阻害剤としての活性を有することが見出された。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

10

20

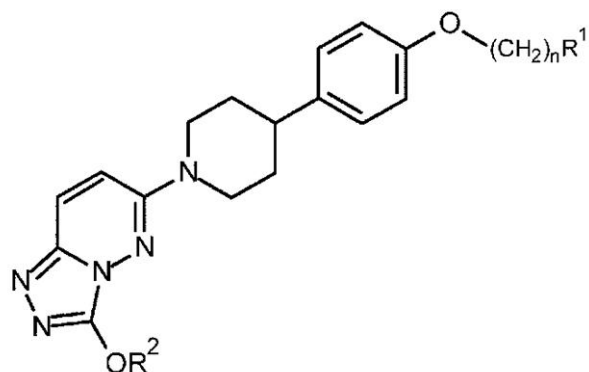
30

40

50

本発明の一態様によると、式 ( I )

【化 1】

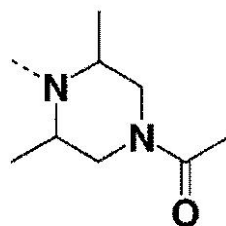


(I)

(式中：

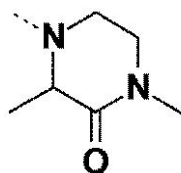
R<sup>1</sup> は、基

【化 2】



又は基

【化 3】



であり、

- - - は結合点を表し；

R<sup>2</sup> は C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであり；且つ

n は 2 又は 3 である）

の化合物又はその薬学的に許容できる塩が提供される。

【0008】

本発明の別の態様において、上記で定義された式 ( I ) の化合物が提供される。

【0009】

本発明のさらなる態様において、R<sup>2</sup> はメチルである。

【0010】

本発明のなおさらなる態様において、R<sup>1</sup> は、基

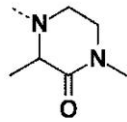
10

20

30

40

## 【化 4】



であり、

$R^2$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり；且つ

$n$  は 2 である。

## 【0011】

本発明の一態様において、式 (I) の化合物は、

4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン；

1 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノン；

4 - ( 3 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン；及び

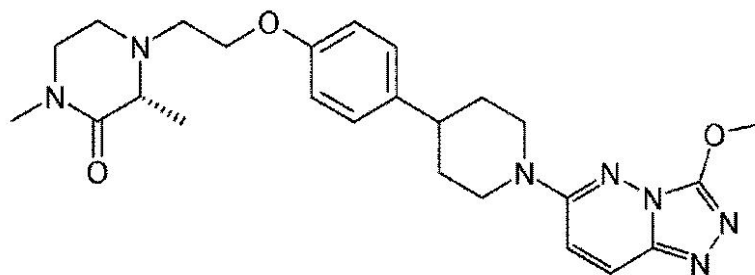
1 - ( 4 - ( 3 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノン

から選択される化合物である。

## 【0012】

本発明の別の態様において、式 (I) の化合物は、式 (IA) の化合物である：

## 【化 5】



(IA)

式 (IA) の化合物は、以下で化合物 A とも称される。

## 【0013】

別の態様において、式 (I) の化合物は式 (IB) の化合物である：

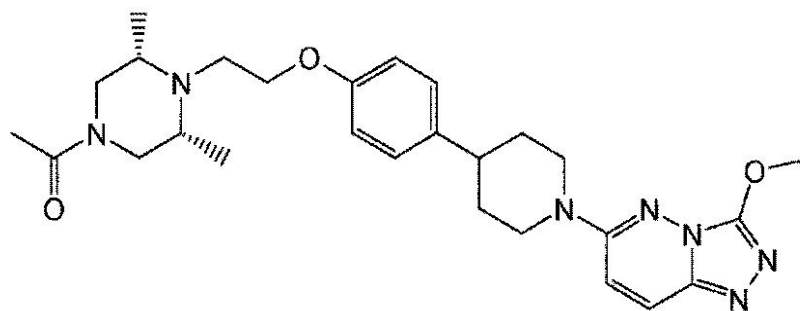
10

20

30

40

## 【化 6】



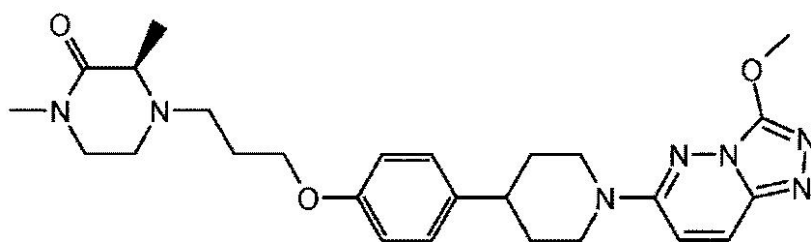
(IB)

10

## 【 0 0 1 4 】

本発明のさらなる態様によると、式 ( I ) の化合物は式 ( I C ) の化合物である：

## 【化 7】



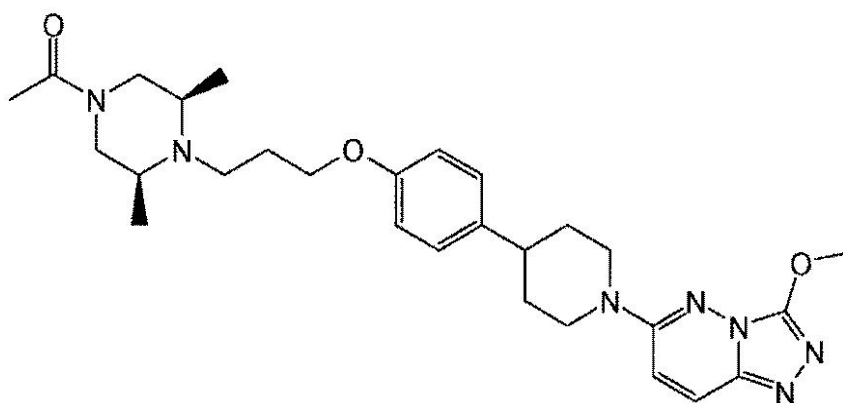
(IC)

20

## 【 0 0 1 5 】

本発明のさらなる態様によると、式 ( I ) の化合物は式 ( I D ) の化合物である：

## 【化 8】



(ID)

30

40

## 【 0 0 1 6 】

さらなる態様は、実施例 1、2、3、及び、4 からなる群から選択される 1 つ以上の具体的な実施例（例えば、1、2、又は 3 つの具体的な実施例）が個別に放棄されるという条件で、本明細書に定義される態様のいずれをも与える（例えば、請求項 1 の態様）。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 1 7 】

（原文に記載なし）

## 【発明を実施するための形態】

50

## 【0018】

式(I)の化合物のいくつかは結晶性のことがあり、2つ以上の結晶形を有し得る。本発明が、BRD2、BRD3、BRD4、及びBRDt阻害活性などのBET阻害活性に有用な性質を有する、あらゆる結晶性若しくは非晶質形態、又はその混合物を包含することを理解されたい。本明細書で以下に記載される標準的な試験により結晶性又は非晶質形態の効能を決定する方法は周知である。

## 【0019】

結晶性物質が、例えば、X線粉末回折(以下、XRPD)分析及び示差走査熱量測定(以下、DSC)などの従来技法を利用して分析され得ることは一般的に知られている。

## 【0020】

一例として、実施例1の化合物は結晶性を示し、1つの結晶形、形態Aが特定された。

## 【0021】

したがって、本発明のさらなる態様は、化合物Aの形態A(実施例1)である。

## 【0022】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して約 $2\theta = 20.9^\circ$ に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物Aの結晶形、形態Aが提供される。

## 【0023】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して約 $2\theta = 16.7^\circ$ に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物Aの結晶形、形態Aが提供される。

## 【0024】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して約 $2\theta = 20.9^\circ$ 及び $16.7^\circ$ に少なくとも2つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物Aの結晶形、形態Aが提供される。

## 【0025】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して約 $2\theta = 20.9^\circ$ 、 $16.7^\circ$ 、 $20.2^\circ$ 、 $21.2^\circ$ 、 $27.4^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、及び $15.5^\circ$ に特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物Aの結晶形、形態Aが提供される。

## 【0026】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して図Aに示されるXRPDと実質的に同じXRPDパターンを有する化合物Aの結晶形、形態Aが提供される。

## 【0027】

本発明のさらなる態様によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して $2\theta = 20.9^\circ$ プラス又はマイナス $0.2^\circ$ に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物Aの結晶形、形態Aが提供される。

## 【0028】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して $2\theta = 16.7^\circ$ プラス又はマイナス $0.2^\circ$ に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物Aの結晶形、形態Aが提供される。

## 【0029】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して $2\theta = 20.9^\circ$ 及び $16.7^\circ$ プラス又はマイナス $0.2^\circ$ に少なくとも2つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物Aの結晶形、形態Aが提供される。

## 【0030】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して $2\theta = 20.9^\circ$ 、 $16.7^\circ$ 、 $20.2^\circ$ 、 $21.2^\circ$ 、 $27.4^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、及び $15.5^\circ$ プラス又はマイナス $0.2^\circ$ に特異的なピークを有するX線粉末回折パターンを有する化合物Aの結晶形、形態Aが提供される。

10

20

30

40

50

## 【0031】

本発明が、化合物Aの結晶形、形態Aに関する述べられる場合、結晶化度は、簡便には約60%を超え、より簡便には約80%を超え、好ましくは約90%を超え、より好ましくは約95%を超える。最も好ましくは、結晶化度は約98%を超える。

## 【0032】

式(I)の化合物のいくつかは、特定の共形成分子(c o - f o r m e r m o l e c u l e s)と共に共結晶を形成し得る。本発明が、BRD2、BRD3、BRD4、及びBRDt阻害活性などのBET阻害活性に有用な性質を有するあらゆるそのような共結晶を包含することを理解されたい。本明細書の以下に記載される標準的な試験によりそのような共結晶の効能を決定する方法は周知である。

10

## 【0033】

したがって、本発明は、式(I)の化合物と共形成分子との共結晶を提供する。

## 【0034】

本発明のさらなる態様によると、化合物Aと共形成分子6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との共結晶が提供される。

## 【0035】

誤解を避けるために記すと、用語「共結晶」は、ホストAPI(医薬品有効成分)分子又は複数の分子とゲスト(又は共形成)分子又は複数の分子とが同じ結晶格子に存在する多成分系を指す。共結晶において、API分子とゲスト(又は共形成)分子は両方とも、単独でその純粋な形態でいる場合室温で固体として存在する(共結晶を溶媒和物又は水和物から区別するために)。共結晶において、APIと共形成分子は、水素結合により、且つ恐らくは他の非共有結合の相互作用により相互作用している。

20

## 【0036】

化合物AがAPIである場合化合物Aと6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との共結晶を調製する際に、様々なAPI:共形成体(c o - f o r m e r)モル比/化学量論、例えば、1:1の全体的なAPI:共形成体モル比が達成され得るが、これは、例えば、特性化測定によってわずかに変わり得る。したがって、本発明は、化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のモル比が1:0.8から1:1.2である化合物Aと共形成分子6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との共結晶を提供する。本発明の一態様において、化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶が提供される。

30

## 【0037】

本発明のさらなる態様において、化合物Aと6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との共結晶は、結晶形、形態Aである。

## 【0038】

本発明によると、化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶の結晶形、形態Aが提供される。

## 【0039】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 19.4^\circ$ に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶の結晶形、形態Aが提供される。

40

## 【0040】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 12.5^\circ$ に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶の結晶形、形態Aが提供される。

## 【0041】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 19.4^\circ$ 及び $12.5^\circ$ に少なくとも2つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶の結晶形、形態Aが提供される。

## 【0042】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 19.4^\circ$ 、 $12.5^\circ$ 、 $12$

50

、8、18.1、24.2、23.4、14.0、18.6、17.0、及び17.9°に特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Aが提供される。

【0043】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、図Iに示されるXRPDパターンと実質的に同じXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Aが提供される。

【0044】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、 $2\theta = 19.4^\circ$  プラス又はマイナス $0.2^\circ$   $2\theta$  に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Aが提供される。

10

【0045】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、 $2\theta = 12.5^\circ$  プラス又はマイナス $0.2^\circ$   $2\theta$  に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Aが提供される。

【0046】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、 $2\theta = 19.4^\circ$  及び $12.5^\circ$  (前記値はプラス又はマイナス $0.2^\circ$   $2\theta$  であり得る) に少なくとも2つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Aが提供される。

20

【0047】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、 $2\theta = 19.4^\circ$ 、 $12.5^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $24.2^\circ$ 、 $23.4^\circ$ 、 $14.0^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $17.0^\circ$ 、及び $17.9^\circ$  (前記値はプラス又はマイナス $0.2^\circ$   $2\theta$  であり得る) に特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Aが提供される。

【0048】

本発明のさらなる態様において、化合物Aと6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との共結晶は、結晶形、形態Bである。本発明によると、化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Bが提供される。

30

【0049】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 15.2^\circ$  に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Bが提供される。

【0050】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 6.1^\circ$  に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Bが提供される。

40

【0051】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 15.2^\circ$  及び $6.1^\circ$  に少なくとも2つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Bが提供される。

【0052】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 15.2^\circ$ 、 $6.1^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、 $12.2^\circ$ 、 $26.1^\circ$ 、 $28.4^\circ$ 、 $18.3^\circ$ 、 $3.1^\circ$ 、及び $20.7^\circ$  に特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1：1)共結晶の結晶形、形態Bが提供される。

【0053】

50

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、図Kに示されるX線粉末回折パターンと実質的に同じXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態Bが提供される。

【0054】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、 $2\theta = 15.2^\circ$  プラス又はマイナス $0.2^\circ$  2に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態Bが提供される。

【0055】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、 $2\theta = 6.1^\circ$  プラス又はマイナス $0.2^\circ$  2に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態Bが提供される。

10

【0056】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、 $2\theta = 15.2^\circ$  及び $6.1^\circ$  プラス又はマイナス $0.2^\circ$  2に少なくとも2つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態Bが提供される。

【0057】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、 $2\theta = 15.2^\circ$ 、 $6.1^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、 $12.2^\circ$ 、 $26.1^\circ$ 、 $28.4^\circ$ 、 $18.3^\circ$ 、 $3.1^\circ$ 、及び $20.7^\circ$ （前記値は、プラス又はマイナス $0.2^\circ$  2であり得る）に特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態Bが提供される。

20

【0058】

本発明のさらなる態様において、化合物Aと6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との共結晶は、結晶形、形態Cである。

【0059】

本発明によると、化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態Cが提供される。

30

【0060】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 8.2^\circ$ に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態Cが提供される。

【0061】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 24.8^\circ$ に少なくとも1つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態Cが提供される。

【0062】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 8.2^\circ$  及び $24.8^\circ$ に少なくとも2つの特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態Cが提供される。

40

【0063】

本発明によると、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して、約 $2\theta = 8.2^\circ$ 、 $24.8^\circ$ 、 $18.9^\circ$ 、 $29.0^\circ$ 、 $14.8^\circ$ 、 $15.5^\circ$ 、及び $16.3^\circ$ に特異的なピークを有するXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態Cが提供される。

【0064】

本発明によると、図Mに示されるX線粉末回折パターンと実質的に同じXRPDパターンを有する化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶の結晶形、形態

50

C が提供される。

【 0 0 6 5 】

本発明によると、CuK 線を利用して測定して、 $2\theta = 8.2^\circ$  プラス又はマイナス  $0.2^\circ$  2 に少なくとも 1 つの特異的なピークを有する XRPD パターンを有する化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶の結晶形、形態 C が提供される。

【 0 0 6 6 】

本発明によると、CuK 線を利用して測定して、 $2\theta = 24.8^\circ$  プラス又はマイナス  $0.2^\circ$  2 に少なくとも 1 つの特異的なピークを有する XRPD パターンを有する化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶の結晶形、形態 C が提供される。

10

【 0 0 6 7 】

本発明によると、CuK 線を利用して測定して、 $2\theta = 8.2$  及び  $24.8^\circ$  プラス又はマイナス  $0.2^\circ$  2 に少なくとも 2 つの特異的なピークを有する XRPD パターンを有する化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶の結晶形、形態 C が提供される。

【 0 0 6 8 】

本発明によると、CuK 線を利用して測定して、 $2\theta = 8.2$ 、 $24.8$ 、 $18.9$ 、 $29.0$ 、 $14.8$ 、 $15.5$ 、及び  $16.3^\circ$  ( 前記値は、プラス又はマイナス  $0.2^\circ$  2 であり得る ) に特異的なピークを有する XRPD パターンを有する化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶の結晶形、形態 C が提供される。

20

【 0 0 6 9 】

本発明が、化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶の結晶形に関する述べられる場合、結晶化度は、簡便には、約 60 % を超え、より簡便には約 80 % を超え、好ましくは約 90 % を超え、より好ましくは約 95 % を超える。最も好ましくは、結晶化度は約 98 % を超える。

【 0 0 7 0 】

X 線粉末回折パターンの  $2\theta$  値が、機械によって、又は試料によってわずかに変わり得るので、引用される値が絶対的なものとして解釈されるべきでないことが理解されるだろう。

30

【 0 0 7 1 】

測定条件 ( 使用される装置又は機械など ) によって 1 つ以上の測定誤差を有する X 線粉末回折パターンが得られ得ることは公知である。とりわけ、X 線粉末回折パターンの強度が測定条件によって変動し得ることは一般的に知られている。したがって、本発明の化合物 A、形態 A が、図 A に示される X 線粉末回折パターンと同一な X 線粉末回折パターンを与える結晶に限定されず、図 A に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを与えるあらゆる結晶が本発明の範囲内に入ることを理解されたい。同様に、本発明の化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶形態 A が、図 C 又は I に示される X 線粉末回折パターンと同一な X 線粉末回折パターンを与える結晶に限定されず、図 C 又は I に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを与えるあらゆる結晶が本発明の範囲内に入ることが理解されるだろう。同様に、本発明の化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶形態 B 及び C が、それぞれ図 K 及び M に示される X 線粉末回折パターンと同一な X 線粉末回折パターンを与える結晶に限定されず、図 K 及び M に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを与えるあらゆる結晶が本発明の範囲内に入ることが理解されるだろう。X 線粉末回折の分野の当業者は、X 線粉末回折パターンの実質的な同一性を判断できる。

40

【 0 0 7 2 】

X 線粉末回折の分野の当業者は、ピークの相対強度が、例えば、大きさが 30 ミクロンを超える粒子及び単一でない ( non - unitary ) アスペクト比により影響を受けることがあり、それが試料の分析に影響し得ることを理解するだろう。当業者は、反射の

50

位置が、試料が回折計中で置かれている正確な高さ及び回折計のゼロ較正により影響を受け得ることも理解するだろう。試料の表面平面性も小さな影響を有し得る。そのため、示される回折パターンデータは、絶対値としてとられるべきではない (Jenkins, R. & Snyder, R. L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures)。

【0073】

10

一般的に、X線粉末ディフラクトグラムにおける回折角の測定誤差は、およそプラス又はマイナス  $0.2^\circ$  であり、そのような程度の測定誤差は、図A、C、I、K、及びMのX線粉末回折パターンを考える場合、並びに表A～E（実施例1参照）を読む場合、考慮に入れなければならない。さらに、強度が、実験条件及び試料調製（好ましい配向）によって変動し得ることが理解されるべきである。

【0074】

式(I)の化合物は、1つ以上のキラル中心を含む。本明細書の構造名又は化学名がキラリティを示さない限り、その構造又は名称は、その構造又は名称に対応するあらゆる単一の立体異性体（すなわち、あらゆる単一のキラル異性体）並びに立体異性体のあらゆる混合物（例えば、ラセミ体）を包含するものとする。そのような光学活性な形態を調製できる方法は当技術分野に周知である。例えば、単一の立体異性体は、異性体の混合物（例えば、ラセミ体）から、例えば、キラルクロマトグラフィーによる分離を利用して単離することにより得ることができる。他の実施形態において、単一の立体異性体は、例えば、キラルな出発物質からの直接合成により得られる。

20

【0075】

本明細書に記載される化合物の特定のエナンチオマー又はジアステレオ異性体 (diastereoisomer) は、同じ化合物の他のエナンチオマー又はジアステレオ異性体より活性が高くなり得る。

【0076】

本発明のさらなる態様によると、エナンチオマー過剰率 (% ee) が、95%以上、98%以上、又は99%以上である単一のエナンチオマーである式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩が提供される。簡便には、単一のエナンチオマーは、99%以上のエナンチオマー過剰率で存在する。

30

【0077】

本発明のさらなる態様によると、エナンチオマー過剰率 (% ee) が95～100%の範囲である単一のエナンチオマーである式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩が提供される。

【0078】

本発明のさらなる態様によると、エナンチオマー過剰率 (% ee) が95%以上、98%以上、又は99%以上である単一のエナンチオマーである式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、薬学的に許容できる希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物が提供される。簡便には、単一のエナンチオマーは、99%以上のエナンチオマー過剰率で存在する。

40

【0079】

本発明のさらなる態様によると、エナンチオマー過剰率 (% ee) が95～100%の範囲である単一のエナンチオマーである式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、薬学的に許容できる希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物が提供される。

【0080】

本発明は、本化合物に存在する原子の全同位元素を含むものとする。同位元素は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含むと理解される。例えば、水素の同位元素

50

はトリチウム及び重水素を含み、炭素の同位元素は $^{13}\text{C}$ 及び $^{14}\text{C}$ を含む。

【0081】

用語「薬学的に許容できる」は、物体（例えば、塩、剤形、希釈剤、又は担体）が患者に使用するのに好適であることを明示するために使用される。薬学的に許容できる塩の例のリストは、the Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zuerich: Wiley-VCH/VHCA, 2002に見出すことができる。式(I)の化合物の好適な薬学的に許容できる塩は、例えば、酸付加塩である。式(I)の化合物の酸付加塩は、当業者に公知である条件下で化合物を好適な無機酸又は有機酸と接触させることにより形成できる。酸付加塩は、例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸からなる群から選択される無機酸を使用して形成できる。酸付加塩は、トリフルオロ酢酸、クエン酸、マレイン酸、シュウ酸、酢酸、ギ酸、安息香酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、ビルビン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、及びパラ-トルエンスルホン酸からなる群から選択される有機酸を使用しても形成できる。

10

【0082】

式(I)の化合物、及びその薬学的に許容できる塩が、溶媒和された形態でも、溶媒和されていない形態でも存在し得ることが理解されるだろう。例えば、溶媒和された形態は水和された形態であり得る。本発明が、そのような溶媒和された形態及び溶媒和されていない形態を全て包含することを理解されたい。

20

【0083】

式(I)の化合物は、ヒト又は動物の体の中で分解して本発明の化合物を放出する化合物であるプロドラッグの形態で投与され得る。そのような薬学的に許容できる式(I)の化合物のプロドラッグも、本発明の一態様を形成する。種々の形態のプロドラッグが当技術分野に公知である。例えば、

a) H. Bundgaard 編の Design of Pro-drugs (Elsevier, 1985) ;

b) Krogsgaard-Larsen 及び H. Bundgaard 編の A Text book of Drug Design and Development, Chapter 5, H. Bundgaard による "Design and Application of Pro-drugs" p. 113 - 191 (1991) ;

30

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1 - 38 (1992) ;

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) ; 並びに

e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984)

を参照されたい。

【0084】

本発明の別の態様は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を調製するプロセスを提供する。好適なプロセスは、以下の代表的なプロセスに示されており、特記されない限り、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び  $n$  は、本明細書中で先に定義された意味を有する。必要な出発物質は、有機化学の標準的な手順により得ることができる。そのような出発物質の調製は、以下の代表的なプロセスの変形体に関連して、及び付随する実施例内に記載される。或いは、必要な出発物質は、示される手順に類似する手順により得ることができ、有機化学者の標準的な技量にある。

40

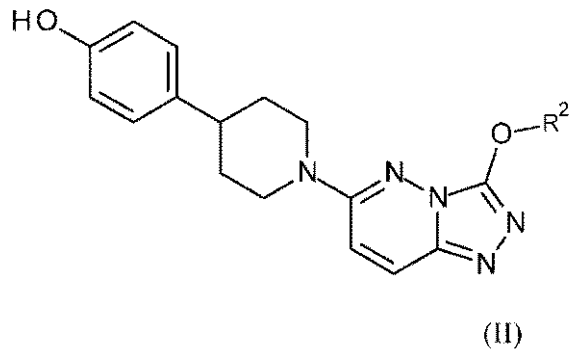
【0085】

式(I)の化合物は、簡便には、カップリング反応、例えば、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中、及び 5 などの好適な温度での、トリブチルホスフィンなどのトリアルキルホスフィン及び (E) - ジアゼン - 1, 2 - ジイルビス (ピペリジン - 1 - イルメタノン

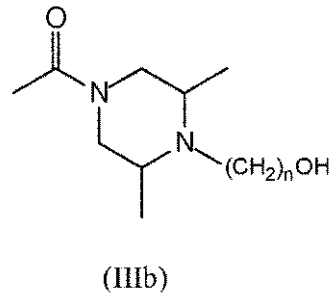
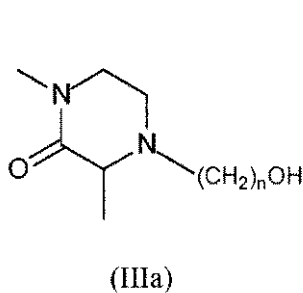
50

）などのジアゼン試薬の存在下での、式（ⅠⅠ）の化合物と式（ⅠⅠⅠa）又は式（ⅠⅠⅠb）の化合物との反応により製造される。

【化 9】



10

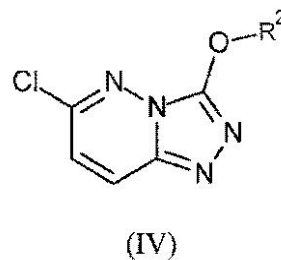


20

【 0 0 8 6 】

式（ⅠⅠ）の化合物は、例えば、エタノールなどの好適な溶媒中、55 などの好適な温度での、N，N - ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下での、式（ⅠⅤ）の化合物と 4 - （ピペリジン - 4 - イル）フェノールとの反応により製造できる。

【化 1 0】



30

【 0 0 8 7 】

式（ⅠⅤ）の化合物は、例えば、90 などの好適な温度での、3 - クロロ - 6 - ヒドラジニルピリダジンとテトラメトキシメタンなどのテトラメトキシアルカンとの反応により製造できる。

40

【 0 0 8 8 】

式（ⅠⅠⅠa）の化合物は、1，3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン塩酸塩を、2 - ブロモエタノールと、炭酸カリウムなどの塩基と共に、2 - メチルテトラヒドロフランなどの溶媒中で、100 などの好適な温度で反応させることにより製造できる。

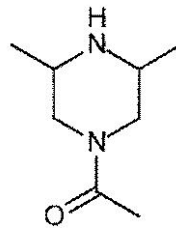
【 0 0 8 9 】

式（ⅠⅠⅠb）の化合物は、1 - （3，5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル）エタノン（化合物Ⅴ）を、2 - ブロモプロパン - 1 - オールと、炭酸カリウムなどの塩基と共に、2 - メチルテトラヒドロフランなどの溶媒中で、80 などの好適な温度で反応させるこ

50

とにより製造できる。

【化 1 1】



(V)

10

【0090】

1 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノン は、N - アセチル - N - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アセトアミドを、2 , 6 - ジメチルピペラジンと、エタノールなどの溶媒中で、周囲温度などの好適な温度で反応させることにより製造できる。

【0091】

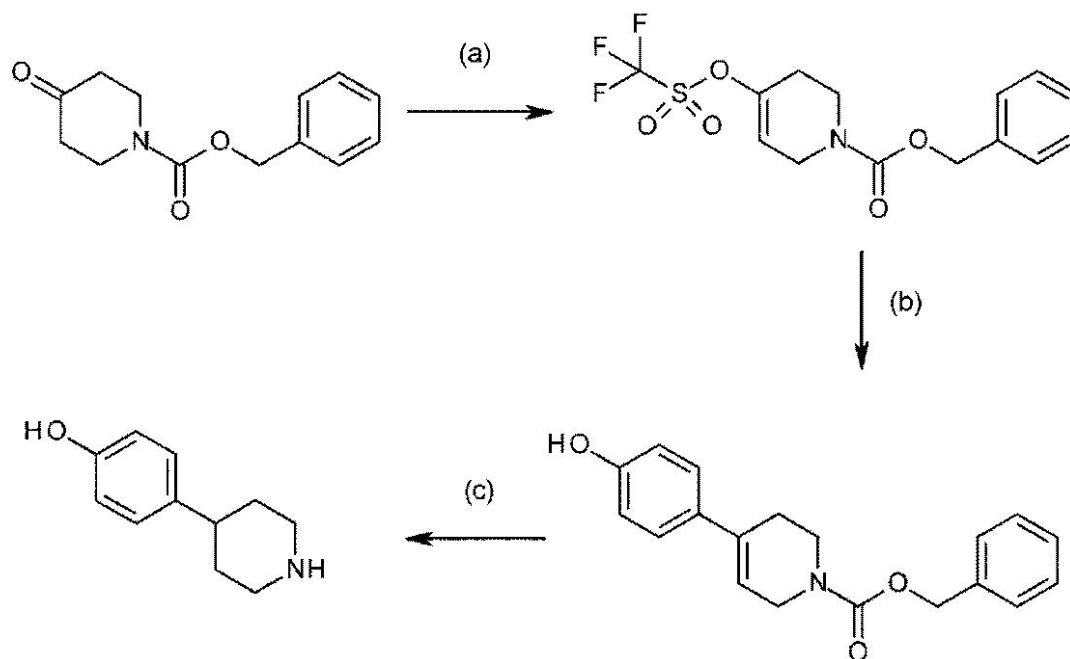
N - アセチル - N - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アセトアミドは、アセチルクロリドを、2 - ( トリフルオロメチル ) アニリン及びピリジンと、トルエンなどの好適な溶媒中で、50 などの好適な温度で反応させることにより製造できる。

20

【0092】

4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノールは、例えば、以下の反応スキーム ( スキーム 1 ) に従って製造できる。

【化 1 2】



30

40

スキーム 1

【0093】

スキーム ( 1 ) において、以下の反応条件を利用できる：

工程 ( a ) ： リチウムビス ( トリメチルシリル ) アミドなどの塩基及び 1 , 1 , 1 - トリ

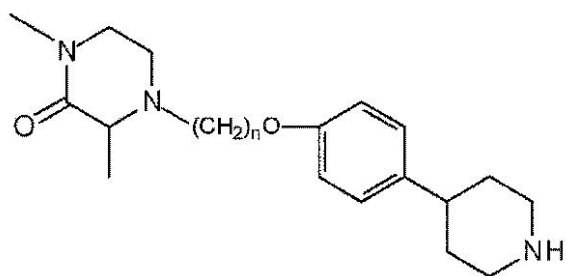
50

フルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミドなどのスルホニル化剤、T H F などの溶媒の存在下、 $-78 \sim 0$  などの好適な温度；工程 (b)：1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (I I) などのパラジウム I I 触媒、炭酸ナトリウムなどの塩基、及びジオキサン - 水などの溶媒の存在下の  $4 - 60$  などの好適な温度；及び工程 (c) メタノールなどの溶媒中 5 % パラジウムカーボンなどの水素化触媒の存在下での水素。

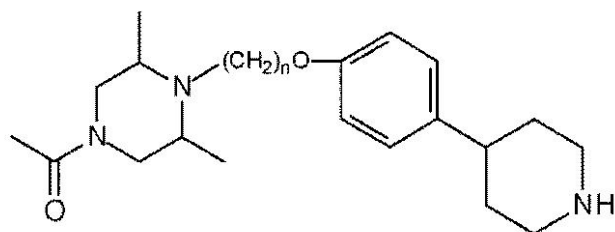
【 0 0 9 4 】

式 ( I ) の化合物は、例えば、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、及び 5 6 などの好適な温度での式 ( V I a ) の化合物又は式 ( V I b ) の化合物と、上述の式 ( I V ) の化合物との反応によっても製造できる。

## 【化 1 3】



(VIa)

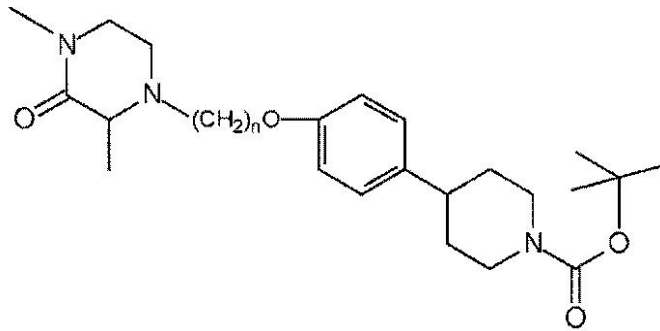


(VIb)

【 0 0 9 5 】

式(VIa)の化合物は、式(VIIa)の化合物を、塩化水素酸などの酸と、ジオキサンなどの好適な溶媒の存在下、且つ20 などの好適な温度で反応させることにより製造できる。

## 【化 14】



10

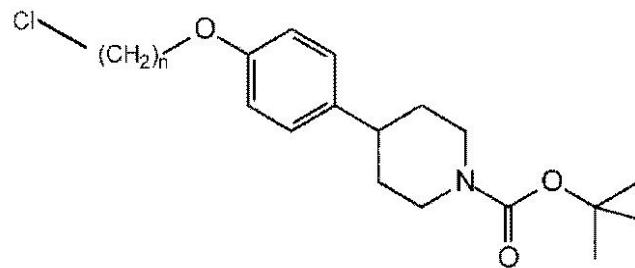
(VIIa)

## 【0096】

式(VIIa)の化合物は、式(VIIIa)の化合物を、1,3-ジメチルピペラジン-2-オンと、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、ヨウ化カリウムなどの触媒及びジメチルアセトアミドなどの溶媒の存在下、120 などの好適な温度で反応させることにより製造できる。

## 【化 15】

20



(VIIIa)

30

## 【0097】

式(VIIa)の化合物は、tert-ブチル4-(4-ヒドロキシ(hydrox)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートを、1-プロモ-3-クロロアルカン及び炭酸カリウムなどの塩基と、ジクロロメタンなどの溶媒中で、及び80 などの好適な温度で反応させることにより製造できる。

## 【0098】

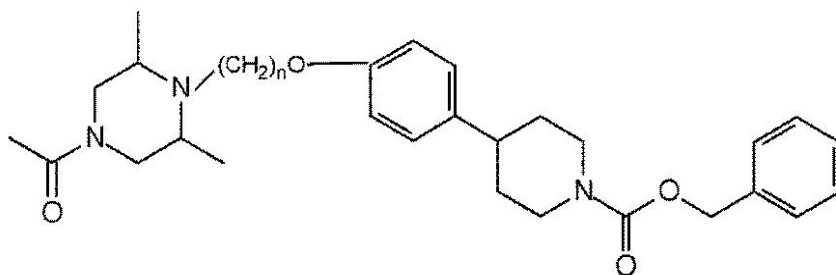
tert-ブチル4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートは、4-(ピペリジン-4-イル)フェノール(上述の通り製造)を、二炭酸ジ-tert-ブチルと、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中で、0 などの好適な温度で反応させることにより製造できる。

40

## 【0099】

式(VIb)の化合物は、式(VIIb)の化合物を、メタノールなどの溶媒及び10%パラジウムカーボンなどの好適な触媒の存在下、水素雰囲気下で反応させることにより製造できる。

## 【化 16】



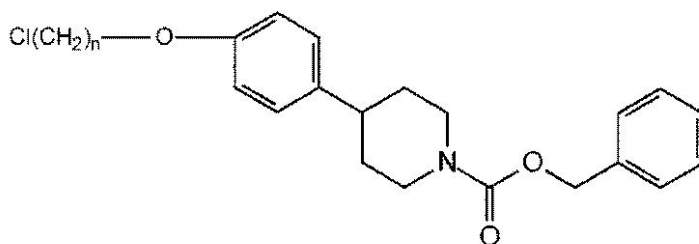
(VIIb)

10

## 【0100】

式(VIIb)の化合物は、式(VIIIb)の化合物を、上述の通り製造した1-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)エタノンと、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、ヨウ化カリウムなどの触媒及びジメチルアセトアミドなどの溶媒の存在下、且つ120などの好適な温度で反応させることにより製造できる。

## 【化 17】



(VIIIb)

20

## 【0101】

式(VIIIb)の化合物は、ベンジル4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートを、1-ブロモ-3-クロロアルカン及び炭酸カリウムなどの塩基、ジクロロメタンなどの溶媒中で、及び80などの好適な温度で反応させることにより製造できる。

30

## 【0102】

ベンジル4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートは、4-(ピペリジン-4-イル)フェノール(上述の通り製造)を、ベンジルククロホルマート及びDIEAと、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中で、好適な温度で反応させることにより製造できる。

## 【0103】

先に述べられた通り、本発明の一態様は、化合物Aと6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との共結晶である。

40

## 【0104】

共結晶は、好適な溶媒中の化合物Aを、好適な溶媒中の6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸と混合することにより調製できる。このように、本発明のさらなる態様によると、化合物Aと6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との共結晶を調製する方法であって、好適な溶媒中にある化合物Aの溶液を、好適な溶媒中にある6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸と混合する工程を含む方法が提供される。好適な溶媒は、両成分を可溶化させ、化合物Aと6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のいずれとも溶媒和物を形成しない溶媒を含むだろう。本発明のさらなる態様によると、以下の工程により得られる化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶が提供される

i) 好適な溶媒中の化合物Aの溶液を、好適な溶媒中の6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸

50

と混合する工程；及び

i i) 工程 ( i ) からの生じた混合物を乾燥させて、固体を得る工程。

【 0 1 0 5 】

本発明の一態様において、好適な溶媒はメタノールである。

【 0 1 0 6 】

化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶は、化合物 A の遊離塩基と比べていくつかの有利な性質を有することが見出された。とりわけ、それは、化合物 A 遊離塩基よりも著しく吸湿性 ( h y d r o s c o p i c ) が低いことが分かった。共結晶は、様々な温度及び湿度条件に曝された場合、化合物 A 遊離塩基よりも安定であることも分かった。

10

【 0 1 0 7 】

生物学的アッセイ

以下のアッセイを利用して、本発明の化合物の効果を測定した。

【 0 1 0 8 】

B R O M O s c a n ( 商 標 ) A s s a y ( D i s c o v e r x から )

プロモドメインタンパク質に結合する化合物の能力を、D i s c o v e r x により、その登録商標を持つリガンド結合部位特定 ( s i t e - d i r e c t e d ) 競合アッセイを利用して試験した。供給された化合物を匿名扱いにした。

【 0 1 0 9 】

B R O M O s c a n アッセイは、プロモドメインタンパク質に結合する試験化合物が、固定化されたりリガンドへのその結合を防ぎ、そのため、固体担体上に捕捉されるタンパク質の量が減少するという原理に基づいている。逆に、プロモドメインに結合しない試験分子は、固体担体上に捕捉されるタンパク質の量に全く影響しない。スクリーニング「ヒット」は、関連する D N A レベルを検出する定量的で精密な超高感度 q P C R 法を利用することにより、対照試料に対して試験試料に捕捉されたプロモドメインの量を測定することにより特定される。同様に、試験化合物 - プロモドメイン相互作用の解離定数 ( K d ) は、試験化合物濃度の関数として、固体担体上に捕捉されたプロモドメインタンパク質の量を測定することにより計算される。

20

【 0 1 1 0 】

A l p h a - s c r e e n アッセイ

プロモドメインタンパク質に結合する化合物の能力を、A l p h a S c r e e n ( 登録商標 ) アッセイで試験した。アッセイは、ニッケルキレートドナービーズに結合できるヒスチジンタグ付きプロモドメインタンパク質と、ストレプトアビジン結合アクセプタービーズに結合できるヒストンアミノ酸配列に対応するビオチン化アセチルリジンペプチドとの間の相互作用に基づいている。タンパク質ペプチド相互作用は、520 ~ 620 nm での発光により検出できる。B R D 4 に結合する化合物の存在下では、タンパク質ペプチド相互作用が低下するのでより小さいシグナルが観察される。

30

【 0 1 1 1 】

1 . アッセイを以下の通り実施した : G r e i n e r B i o O n e ( カタログ番号 7 8 4 0 7 5 ) 化合物プレートを使用した。化合物を、L a b c y t e E c h o A c o u s t i c D i s p e n s e r を化合物と共に使用して、最終アッセイ条件下で 0 . 5 % ( v / v ) D M S O に規格化されたウェルあたり 4 0 n l の最終体積に調製した。化合物を、12 ポイントの一回の濃度応答フォーマットで試験した。

40

2 . ウェルあたり 4 μ l の B R D 4 タンパク質 ( 6 H i s - T E V - B R D 4 、アミノ酸残基 42 ~ 169、B D 1 ドメインに相当 ) ( 最終アッセイ濃度 = 50 n M ) を、B e c k m a n C o u l t e r B i o R A P T R ( 登録商標 ) F l y i n g R e a g e n t D i s p e n s o r M i c r o f l u i d i c W o r k s t a t i o n を使用して加えた。

3 . 30 分間室温でインキュベートした。

4 . ウェルあたり 4 μ l のアセチルリジンペプチド ( H 4 K 5 , 8 , 1 2 , 1 6 ( A c )

50

4 - ビオチン：(NH<sub>2</sub> - ) Y S G R G ( K - A c ) G G ( K - A c ) G L G ( K - A c ) G G A ( K - A c ) R H R ( K - ビオチン ) ( - C O O H ) ) ( 最終アッセイ濃度 = 5 0 n M ) を、Beckman Coulter BioRAPTR ( 登録商標 ) F l y i n g R e a g e n t D i s p e n s o r M i c r o f l u i d i c W o r k s t a t i o n を使用して加えた。

5 . 3 0 分間室温でインキュベートした。

6 . ウェルあたり 4 μ l の事前混合したニッケル及びストレプトアビジンビーズ溶液 ( ビーズは Perkin Elmer により供給 ) を、BioRAPTR を使用して、前と同様に加えた ( 最終アッセイ濃度 = 4 μ g / m l ) 。添加後、プレートを暗所に保存した。

7 . アッセイプレートを暗所に保存しながら 6 0 分間室温でインキュベートした。

8 . 次いで、680 nm でレーザー励起させ、520 ~ 620 nm で発光を検出して、プレートを、Perkin Elmer Envision プレートリーダーを使用して読み取った。

9 . データを、Genedata ソフトウェアを利用して解析し、I C<sub>50</sub> 値を計算した。

#### 【 0 1 1 2 】

##### 抗増殖アッセイ

化合物の抗増殖効果を、Alamar Blue アッセイにより、元々は多発性骨髄腫患者から誘導された MM 1 . S 細胞で評価した。このアッセイは、レサズリン、非蛍光指示薬染料が、代謝的に活性な細胞の還元反応により鮮紅の蛍光レゾルフィンに転化されることに基づいている。生じた蛍光の量は、生細胞の数に比例する。MM . 1 S 細胞を、1 0 % ウシ胎児血清 ( F B S ) 及び 1 m M の L - グルタミンを加えた R P M I - 1 6 4 0 培地 ( Gibco ( 登録商標 ) ) 中で培養する。化合物投薬の 1 2 ~ 2 4 時間前、9 0 μ L の細胞懸濁液 ( 1 8 , 7 5 0 細胞 ) を、9 6 ウェルマイクロタイタープレート ( 黒色、平底 ) に播種した。化合物投薬の当日に、化合物を、9 6 ウェルマイクロタイタープレートの 2 ~ 1 0 列を利用して、1 : 3 で 1 0 0 % の D M S O に段階希釈した。化合物段階プレートの 1 1 列は D M S O のみを含んでいた。次いで、全てのウェルを、培地で 1 : 3 0 にさらに希釈した。培地中の化合物又は D M S O 単独の 1 0 μ L を、細胞プレートの 2 ~ 1 1 列に三連で加えた。さらに、1 つのプレートには 1 0 μ L の培地が加えられ、アラマブルーを使用して発色させた。化合物添加の日に発色させたプレートを Day 0 と称した。

投薬したプレートを、通常条件下で ( 1 0 % の F B S 及び 1 m M の L - グルタミンを加えた R P M I - 1 6 4 0 ) 3 日間培養した。3 日の培養後、投薬したプレートを、MTS かアラマブルーのいずれかを使用して発色させた。各化合物濃度で、正味の成長 % を、( Day 3 投薬ウェル - 平均 Day 0 ) / ( 平均 Day 3 D M S O 対照 - 平均 Day 0 )

#### 【 0 1 1 3 】

##### c M y c タンパク質調節をモニターするアッセイ

多発性骨髄腫 MM 1 . S 細胞を、1 0 % の F B S 及び 1 % の L - グルタミンを含む R P M I - 1 6 4 0 培地中で、標準化された条件下、加湿インキュベーター ( 3 7 ° C 及び 5 % C O<sub>2</sub> ) 中で培養した。プロモドメイン阻害剤により誘導された c M y c タンパク質調節の影響を、9 6 - ウェルプレートフォーマットでウェルあたり 2 0 0 K 細胞で実施した、化合物処理の後の染色及び c - M y c タンパク質レベルのフローサイトメーターアッセイを利用した定量化により評価した。細胞を、段階希釈された化合物により 1 6 時間処理してから、2 % パラホルムアルデヒド ( 最終濃度 ) により 1 0 分間 3 7 ° C で固定化した。氷冷 9 0 % メタノールにより 4 ° C で 3 0 分間透過処理した後、細胞を洗浄し、緩衝液 ( リン酸緩衝食塩水 ( P B S ) 緩衝液中 0 . 5 % F B S ) により 1 0 分間室温でブロックし、c M y c 抗体で 1 時間染色した ( C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y (

登録商標) 5605、1:200希釈)。細胞を洗浄し、Alexa-488結合抗ウサギIgG(Cell Signaling Technology(登録商標) #4412、1:1000希釈)と共に室温で30分間インキュベートすることにより染色した。染色後、細胞を再び洗浄し、PBS中2%パラホルムアルデヒドにより固定化し、BDFACSCalibur(商標)フローサイトメーターによる分析に使えるようにした。蛍光幾何平均をFlowJo(TreeStar Inc)により計算し、最大阻害シグナルを、各プレートにわたる高投与量での対照化合物処理により決定し、最小阻害シグナルを、DMSO処理により決定した。IC<sub>50</sub>を、阻害のパーセンテージとして最大及び最小シグナルに対して規格化されている用量-応答データポイントを、標準的な4-パラメーター-ロジスティック非線形回帰モデルを利用してフィッティングすることにより計算した。

10

## 【0114】

式(I)の化合物の薬理的性質は、予測通り構造変化に伴い変化するが、式(I)の化合物が有する活性は、全体として、上記試験の1つ以上において、以下の濃度又は投与量で示すことができる。

## 【0115】

以下のデータは実施例から生成された(以下のデータは、1回の実験の結果のことも、複数の反復実験の平均のこともある)：

## 【0116】

## 【表1】

20

表X

実施例	Alpha screen BRD4 (1) IC <sub>50</sub> / μM	DiscoverX K <sub>D</sub> / μM							
		BRD4 (1)	BRD4 (2)	BRD2 (1)	BRD2 (2)	BRD3 (1)	BRD3 (2)	BRDT (1)	BRDT (2)
1	0.12 (n=2)	0.047 (n=2)	0.13 (n=4)	0.10 (n=2)	0.28 (n=2)	0.064 (n=2)	0.43 (n=2)	0.095 (n=2)	0.45 (n=2)
2	0.035 (n=2)	0.026 (n=6)	0.29 (n=6)	0.083 (n=2)	0.35 (n=2)	0.057 (n=2)	0.92 (n=2)	0.035 (n=2)	1.1 (n=2)
3	0.30 (n=2)	0.11 (n=2)	0.34 (n=4)	0.16 (n=2)	0.53 (n=2)	0.11 (n=2)	0.67 (n=2)	0.093 (n=2)	0.99 (n=2)
4	0.14 (n=4)	0.057 (n=2)	0.25 (n=2)						

30

40

括弧内は反復数

## 【0117】

【表 2】

表 Y

実施例	MM1.S 抗増殖 GI <sub>50</sub> / $\mu$ M	MM1.S "MoA" IC <sub>50</sub> / $\mu$ M
1	0.0049 (n=9)	0.011 (n=12)
2	<0.0020 (n=3)	<0.0020 (n=4)
3	0.0075 (n=2)	0.025 (n=1)
4	0.0051 (n=3)	0.012 (n=2)

10

## 括弧内は反復数

## 【0118】

## 異種移植片モデル

化合物 A を、以下に記載する異種移植片モデルにおいても調査した。

## 【0119】

6～8週齢の雌のCB17 SCIDマウスを、Charles River Laboratories (Wilmington, MA) から得て、AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) 認可施設内で、特定病原体不在条件下に維持した。照射食品及びオートクレーブ処理した水を適宜与えた。

20

## 【0120】

MV-4-11細胞 (American Tissue Culture Consortium) を、1:1比率の0.1mlの無血清培地とMatrigel (Becton Dickinson) に再懸濁させた。細胞 ( $10^7$  / マウス) を、マウスの右脇腹に皮下 (subcutaneously) 注射した。腫瘍を、効能のために、平均体積  $200\text{ mm}^3$  に達するまで成長させ、次いで、マウスを8匹の群に無作為化した。化合物 A を、投薬のために0.5%のHPMC / 0.1%のTween 80に溶解させた。効能のために、ビヒクル又は化合物 A を、1日1回 (qd)、21日間10mg / kg (mpk) で経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に2回21日間測定した。結果は図Eに示され、腫瘍体積に対する化合物 A の効果を表す。

30

## 【0121】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、薬学的に許容できる希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物が提供される。本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶を、薬学的に許容できる希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物が提供される。

40

## 【0122】

本発明の組成物は、経口使用に (例えば、錠剤、ロゼンジ剤、硬質若しくは軟質カプセル、水性若しくは油性懸濁液、乳液、分散性の散剤若しくは顆粒剤、シロップ剤、又はエリキシル剤として)、局所使用に (例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、又は水性若しくは油性の液剤若しくは懸濁剤として)、吸入による投与に (例えば、微粉碎された散剤又は液体エアゾール剤として)、吹送による投与に (例えば、微粉碎された散剤として)、又は非経口投与に (例えば、静脈内、皮下、筋肉内、若しくは筋肉内投薬のための滅菌された水性若しくは油性の液剤として、又は直腸投薬のための坐剤として) 好適な形態であり得る。本発明の一態様において、本発明の医薬組成物は、経口使用に好適な組成物である。

50

## 【0123】

本発明の組成物は、当技術分野に周知である従来の医薬賦形剤を使用して従来の手順により得ることができる。例えば、経口使用が意図される組成物は、例えば、1種以上の着色剤、甘味剤、香味剤、及び/又は保存剤を含み得る。

## 【0124】

製剤に関するさらなる情報には、読者は、Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990の5巻の25.2章を参照されたい。

## 【0125】

式(I)の化合物又は化合物A: 6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶は、通常、恒温動物に、5~5000mg/動物の体表面積 $m^2$ 、すなわちおよそ0.1~100mg/kgの範囲内の投薬単位で投与され、これは、通常、治療上有効な投与量を与える。錠剤又はカプセル剤などの単位投薬形態は、通常、1~250mgなどの0.5mg~250mgの有効成分を含む。1日量は、治療される動物又は患者宿主、特定の投与経路、及び治療されている疾病の重症度に応じて必然的に様々であろう。したがって、特定の動物又は患者を治療している開業医は、最適な用量を決定できる。本発明の化合物又は共結晶は、血液癌(液性癌(liquid cancers))とも称される)及び固形腫瘍疾患の抑制及び/又は治療において抗増殖剤及び/又は殺細胞剤として潜在的に価値がある。特に、本発明の化合物又は共結晶は、BETファミリーのプロモドメイン含有タンパク質の1つ以上の増幅、好適にはBRD4の増幅に関連する腫瘍、又はBETファミリーのプロモドメイン含有タンパク質の1つ以上、好適にはBRD4により制御され得る主要な癌遺伝子に依存する腫瘍、例えば、卵巣癌、急性骨髄性及び混合系統白血病(AML)、多発性骨髄腫(MM)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、乳癌、膠芽腫、並びに神経芽細胞腫の予防又は治療に有用であると期待される。

## 【0126】

用語「療法」は、疾病の症状の1つ、いくつか、若しくは全部を完全若しくは部分的に和らげるために、又は根源的な病状を修正若しくは補うために疾病に対処するというその通常の意味を有するものとする。用語「療法」は、具体的に反対に示されていない限り、「予防」も含む。用語「治療的な」及び「治療的に」は、対応するように解釈されるべきである。

## 【0127】

用語「予防」は、その通常の意味を有するものとし、疾病の発生を防ぐ一次予防及び疾病が既に発生し患者が疾病の増悪若しくは悪化又は疾病に関連する新たな症状の発生に対して一時的又は永続的に保護される二次予防を含む。

## 【0128】

用語「治療」は「療法」と同義に使用される。同様に、用語「治療する」は、「療法を適用する」であるとみなすことができ、「療法」は本明細書に定義される通りである。

## 【0129】

用語「有効量」は、対象において潜在的に療法を提供するのに効果的である、本明細書の実施形態のいずれかに記載された式(I)の化合物又は共結晶の量を指す。癌の場合、有効量は、「療法」、「治療」、及び「予防」の定義に記載された対象における観察可能又は測定可能な変化のいずれかを起こし得る。例えば、有効量は、癌又は腫瘍細胞の数を潜在的に低減可能であり；全体的な腫瘍サイズを潜在的に低下させることができ；例えば、軟部組織及び骨を含む周辺器官への腫瘍細胞の浸潤を潜在的に阻害又は停止でき；腫瘍転移を潜在的に阻害又は停止でき；腫瘍成長を潜在的に阻害及び停止でき；癌に関連する症状の1つ以上をある程度潜在的に和らげることができ；罹患率及び死亡率を潜在的に低下させることができ；生活の質を潜在的に向上させることができ；又はそのような効果の組み合わせである。有効量は、1種以上のプロモドメイン含有タンパク質の阻害に反応す

る疾病の症状を減少させるのに十分な量であり得る。癌療法では、インビボの効能は、例えば、生存期間、無増悪期間（TTP）、奏効率（RR）、奏功期間、及び／又は生活の質を評価することにより測定できる。

【0130】

本発明によると、療法に使用するための、本明細書に先に定義された式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は式（I）の化合物：共形成体共結晶、好適には化合物A：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶が提供される。

【0131】

本発明のさらなる態様によると、医薬品の製造のための、本明細書に先に定義された式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶が提供される。

10

【0132】

本発明によると、ヒトなどの恒温動物における医薬品に使用するための、本明細書に先に定義された式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶が提供される。

【0133】

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における抗増殖又は殺細胞効果の発生に使用するための、本明細書に先に定義された式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶が提供される。

【0134】

20

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における抗増殖又は殺細胞効果の発生に使用するための医薬品の製造における、本明細書に先に定義された式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶の使用が提供される。

【0135】

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における抗増殖又は殺細胞効果の発生のための、本明細書に先に定義された式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶の使用が提供される。

【0136】

本発明のさらなる態様によると、抗増殖又は殺細胞効果を、そのような治療を必要とするヒトなどの恒温動物において発生させる方法であって、前記動物に、有効量の本明細書に先に定義された式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶を投与することを含む方法が提供される。

30

【0137】

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における癌の予防又は治療に使用するための、本明細書に先に定義された式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶が提供される。

【0138】

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における癌の予防又は治療に使用するための医薬品の製造における、本明細書に先に定義された式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶の使用が提供される。

40

【0139】

本発明のさらなる態様によると、癌の治療を必要とするヒトなどの恒温動物における癌の予防又は治療の方法であって、前記動物に、有効量の本明細書に先に定義された式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶を投与することを含む方法が提供される。

【0140】

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における血液癌（液性癌とも称される）及び固形癌の予防又は治療に使用するための、本明細書に先に定義された式（I）

50

の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶が提供される。

【 0 1 4 1 】

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における血液癌及び固形癌の予防又は治療に使用するための医薬品の製造における、本明細書に先に定義された式 ( I ) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶の使用が提供される。

【 0 1 4 2 】

本発明のさらなる態様によると、血液癌及び固形癌の治療を必要とするヒトなどの恒温動物における血液癌及び固形癌の予防又は治療の方法であって、前記動物に、有効量の本明細書に先に定義された式 ( I ) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶を投与することを含む方法が提供される。

10

【 0 1 4 3 】

本発明の一態様は、1 種以上のプロモドメイン含有タンパク質、すなわち、BRD 2、BRD 3、BRD 4、及び BRD t などの BET ファミリーのプロモドメイン含有タンパク質、及び好適には BRD 4 を潜在的に阻害する式 ( I ) の化合物を提供する。好都合なことに、そのような化合物は、増殖性疾患がプロモドメイン含有タンパク質媒介性疾患である患者における癌などの増殖性疾患の治療に有用であり得る。「プロモドメイン含有タンパク質媒介性疾患」とは、1 種以上のプロモドメイン含有タンパク質が役割を果たすと知られているあらゆる疾患又は他の有害病態を意味する。

20

【 0 1 4 4 】

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における BET 依存性癌の予防又は治療に使用するための、本明細書に先に定義された式 ( I ) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶が提供される。

【 0 1 4 5 】

BET 依存性癌とは、BRD 2、BRD 3、BRD 4、及び BRD t などの BET ファミリーのプロモドメイン含有タンパク質の 1 種以上が役割を果たすあらゆる癌を意味する。

【 0 1 4 6 】

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における BRD 4 依存性癌の予防又は治療に使用するための、本明細書に先に定義された式 ( I ) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶が提供される。

30

【 0 1 4 7 】

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における BET 依存性癌の予防又は治療に使用するための医薬品の製造における、本明細書に先に定義された式 ( I ) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶の使用が提供される。

【 0 1 4 8 】

本発明のさらなる態様によると、ヒトなどの恒温動物における BRD 4 依存性癌の予防又は治療に使用するための医薬品の製造における、本明細書に先に定義された式 ( I ) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶の使用が提供される。

40

【 0 1 4 9 】

本発明のさらなる態様によると、BET 依存性癌の治療を必要とするヒトなどの恒温動物における BET 依存性癌の予防又は治療の方法であって、前記動物に、有効量の本明細書に先に定義された式 ( I ) の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶を投与することを含む方法が提供される。

【 0 1 5 0 】

50

本発明のさらなる態様によると、BRD4依存性癌の治療を必要とするヒトなどの恒温動物におけるBRD4依存性癌の予防又は治療の方法であって、前記動物に、有効量の本明細書に先に定義された式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶を投与することを含む方法が提供される。

【0151】

本発明のさらなる態様によると、BETファミリーのプロモドメイン含有タンパク質の1種以上に対する阻害性効果を与えるのに使用するための、本明細書に先に定義された式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶が提供される。

【0152】

本発明のさらなる態様によると、BRD4に対する阻害性効果を与えるのに使用するための、本明細書に先に定義された式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶が提供される。

【0153】

本発明のさらなる態様によると、BETファミリーのプロモドメイン含有タンパク質の1種以上に対する阻害性効果を与えるのに使用される医薬品の製造における、本明細書に先に定義された式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶の使用が提供される。

【0154】

本発明のさらなる態様によると、BRD4に対する阻害性効果を与えるのに使用される医薬品の製造における、本明細書に先に定義された式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶の使用が提供される。

【0155】

本発明のさらなる態様によると、BETファミリーのプロモドメイン含有タンパク質の1種以上に対する阻害性効果を与える方法であって、前記動物に、有効量の本明細書に先に定義された式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶を投与することを含む方法が提供される。

【0156】

本発明のさらなる態様によると、BRD4に対する阻害性効果を与える方法であって、前記動物に、有効量の本明細書に先に定義された式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶を投与することを含む方法が提供される。

【0157】

化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶は、本明細書に定義される形態Aでも、Bでも、Cでもよく、好適には形態Aである。

【0158】

本明細書に記載される抗癌治療は、単独の療法として適用されることも、本発明の化合物に加えて、従来の手術又は放射線療法又は化学療法又は免疫療法を含むこともある。そのような化学療法は、本発明の化合物による治療と並行にも、同時に、連続的にも、別々にも投与できる。

【0159】

併用療法が利用される場合、本明細書に記載される式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶の量及び他の薬剤的に活性な薬剤の量は、合わさると動物患者における標的疾患を治療するのに共同で有効である。この文脈において、合わせた量は、それらが、合わさると1種以上のプロモドメイン含有タンパク質の阻害に反応する疾患の症状を減少させるのに充分である場合、「治療上有効な量」である。典型的には、そのような量は、例えば、本明細書に定義された式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶に関して本明細書に記載された用量範囲及び他の薬学的に活性な化合

10

20

30

40

50

物の認可された又は他の方法で公表された用量範囲で始めることにより、当業者により決定され得る。

【 0 1 6 0 】

本発明のさらなる態様において、癌の共同治療のための、式 ( I ) の化合物及び追加の抗腫瘍物質を含む医薬製品が提供される。

【 0 1 6 1 】

本発明のそのような態様において、癌の共同治療のための、本明細書に先に定義された式 ( I ) の化合物又はその薬学的に許容できる塩及び追加の抗腫瘍剤を含む医薬製品が提供される。

【 0 1 6 2 】

そのような態様において、医薬製品は、式 ( I ) の化合物及び共形成体を共結晶の形態で含む。

【 0 1 6 3 】

本発明のさらなる態様において、癌の共同治療のための、本明細書に先に定義された化合物 A : 6 ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶及び追加の抗腫瘍物質を含む医薬製品が提供される。

【 0 1 6 4 】

そのような共同の治療は、以下の抗腫瘍剤の 1 種以上を含み得る：

( i ) 腫瘍内科で使用されている抗増殖薬 / 抗新生物薬及びそれらの組み合わせ、例えば、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾロミド ( temozolamide )、及びニトロソウレア）；代謝拮抗剤（例えば、ゲムシタピン及び抗葉酸剤、例えば、5 - フロオロウラシル、ペメトレキセド ( pemetrexel ) 及びテガフルのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、及びヒドロキシウレアなど）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシン、及びミトラマイシンのようなアントラサイクリン）；及びトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン及びカンプトテシン及びイリノテカン）；CHK キナーゼなどの DNA 修復機構の阻害剤；DNA 依存性プロテインキナーゼ阻害剤；ポリ ( ADP - リボース ) ポリメラーゼの阻害剤 ( PARP 阻害剤、オラパリブ含む ) ；並びにタネスピマイシン及びレタスピマイシンなどの Hsp 90 阻害剤；

( i i ) 抗有糸分裂剤などの細胞周期の進行を阻害する化合物（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ピンデシン、及びビノレルビンのようなピンカアルカロイド；イキサベピロン及びパツピロンなどのエポチロン；タキソール、タキソテル、及びドセタキセルのようなタキソイド；ポロ様キナーゼ阻害剤；並びに Eg5 タンパク質阻害剤などのキネシンモータータンパク質の阻害剤）；オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528、及びAX39459）；CDK2 及び / 又は CDK4 阻害剤などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤；並びに CENP - E 阻害剤などのセントロメアタンパク質機能の阻害剤；

( i i i ) ホルモン依存性成長を変える細胞増殖抑制剤、例えば、抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、及びイオドキシフェン）、抗アンドロゲン剤（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、及び酢酸シプロテロン）、LHRH アンタゴニスト又は LHRH アゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリン、及びブセレリン）、黄体ホルモン物質（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボロゾール ( vorazole )、及びエキセメスタン）；フィナステリドなどの 5 - レダクターゼの阻害剤及びアピラテロンなどの CYP17A1 阻害剤；

10

20

30

40

50

( i v ) 抗浸潤剤、例えば、A Z D 0 5 3 0 ( サラカチニブ ) のような c - S r c キナーゼファミリー阻害剤；ダサチニブ ( ( B M S - 3 5 4 8 2 5 ) 、 J . M e d . C h e m . , 2 0 0 4 , 4 7 , 6 6 5 8 - 6 6 6 1 ) 及びボスチニブ ( S K I - 6 0 6 ) 、及びマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤、又はヘパラナーゼに対する抗体；F A K すなわち接着斑キナーゼの阻害剤；M E T 受容体キナーゼの小分子阻害剤 ( 例えば、ポリチニブ / A Z D 6 9 0 4 ) ；M E T 受容体キナーゼに対する抗体又はM E T リガンド肝細胞増殖因子に対する抗体 ( 例えば、オナルツズマブ ) ；

( v ) 成長因子機能の阻害剤：例えば、そのような阻害剤には、成長因子抗体及び成長因子受容体抗体 ( 例えば、抗 e r b B 2 抗体トラスツズマブ [ ハーセプチン ( 商標 ) ] 、抗 E G F R 抗体パニツムマブ、抗 e r b B 1 抗体セツキシマブ [ エルビタックス、C 2 2 5 ] 及び S t e r n e t a l . C r i t i c a l r e v i e w s i n o n c o l o g y / h a e m a t o l o g y , 2 0 0 5 , V o l . 5 4 , p p 1 1 - 2 9 に開示されたあらゆる成長因子又は成長因子受容体抗体 ) がある；そのような阻害剤には、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、上皮成長因子ファミリーの阻害剤 ( 例えば、ゲフィチニブ ( Z D 1 8 3 9 ) 、エルロチニブ ( O S I - 7 7 4 ) 及び C I 1 0 3 3 などの E G F R ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブなどの e r b B 2 チロシンキナーゼ阻害剤；アファチニブ ( a f a t a n i b ) などの混合 e r b B 1 / 2 阻害剤；並びに H K I - 2 7 2 などの E G F R 及び H e r 2 の不可逆的阻害剤、A Z D 9 2 9 1 などの E G F R の不可逆的阻害剤；肝細胞増殖因子ファミリー及びその受容体の阻害剤；小分子キナーゼ阻害剤を含むインスリン成長因子ファミリーの阻害剤並びにインスリン様成長因子及びインスリン様成長因子受容体に対する抗体；イマチニブ及び / 又はニロチニブ ( A M N 1 0 7 ) などの血小板由来成長因子ファミリー及びその受容体の阻害剤；c - k i t 阻害剤、A n L K 阻害剤、F l t 3 キナーゼ阻害剤、c - a b l キナーゼ阻害剤、及び C S F - 1 R 又は T R K キナーゼの阻害剤もある；

( v i ) F G F R ( 例えば、A Z D 4 5 4 7 ) 、P I M ( 例えば、A Z D 1 2 0 8 ) 、M E K ( 例えば、セルメチニブ ( A Z D 6 2 4 4 ) 、A K T ( 例えば、A Z D 5 3 6 3 ) などのシグナル伝達キナーゼの阻害剤、T O R キナーゼの阻害剤 ( T O R C 1 及び T O R C 2 を含む、例えば A Z D 2 0 1 4 ) 、及び P I 3 K - 、P I 3 K - 、又は P I 3 K - などのアイソフォームを含む P I 3 キナーゼの阻害剤 ( 例えば、A Z D 8 1 8 6 ) ；R a s 又は R a f キナーゼなどのセリン / スレオニンキナーゼの阻害剤 ( 例えば、ソラフェニブ又はベムラフェニブ ) ；P D K 、S G K 、P I 4 K 又は P I P 5 K 、J A K 、S T A T ( S T A T 3 を含む、その阻害剤が A Z D 9 1 5 0 である ) 及び I R A K 4 の阻害剤；A T R 阻害剤 ( 例えば、A Z D 6 7 3 8 ) 又は A T M 阻害剤；イブルチニブなどの B T K 阻害剤、フォスタマチニブなどの S Y K 阻害剤、及びサイクリン依存性キナーゼ阻害剤；チピファルニブ ( R 1 1 5 7 7 7 ) ロナファルニブ ( S C H 6 6 3 3 6 ) などのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤及び W e e - 1 キナーゼ阻害剤 ( 例えば、国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 6 1 2 8 号パンフレットに記載の A Z D 1 7 7 5 ) ；

( v i i ) 血管内皮細胞成長因子の作用を阻害するものなどの抗血管新生剤、例えば、抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ ( アバスチン ( 商標 ) ) 及び、例えば、パンデタニブ ( Z D 6 4 7 4 ) 、ソラフェニブ、バタラニブ ( P T K 7 8 7 ) 、スニチニブ ( S U 1 1 2 4 8 ) 、アキシチニブ ( A G - 0 1 3 7 3 6 ) 、パゾパニブ ( G W 7 8 6 0 3 4 ) 、及びセジラニブ ( A Z D 2 1 7 1 ) などの V E G F 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、国際公開第 9 7 / 2 2 5 9 6 号パンフレット、国際公開第 9 7 / 3 0 0 3 5 号パンフレット、国際公開第 9 7 / 3 2 8 5 6 号パンフレット、及び国際公開第 9 8 / 1 3 3 5 4 号パンフレットに開示されたものなどの化合物並びに他の機構により作用する化合物 ( 例えば、リノミド、インテグリン  $\alpha_v \beta_3$  機能の阻害剤、及びアンギオスタチン ) ；

( v i i i ) コンプレタスタチン A 4 などの血管損傷剤 ( v a s c u l a r d a m a g i n g a g e n t s ) 並びに国際公開第 9 9 / 0 2 1 6 6 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 4 0 5 2 9 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 4 1 6 6 9 号パンフレット、国際公

10

20

30

40

50

開第 01/92224 号パンフレット、国際公開第 02/04434 号パンフレット、及び国際公開第 02/08213 号パンフレットに開示される化合物；

(ix) アンチセンス療法、例えば、ISIS 2503 など、先に列記された標的に向けられたもの、抗 ras アンチセンス；

(x) 遺伝子治療手法、例えば、異常な p53 又は異常な BRCA1 若しくは BRCA2 などの異常な遺伝子を置き換える手法、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、又は細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するものなどの GDEPT (遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療) 手法、並びに多剤耐性遺伝子治療などの化学療法又は放射線療法に対する患者の忍容性を増加させる手法；

(xi) 免疫療法手法、例えば、インターロイキン 2、インターロイキン 4、又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによるトランスフェクションなど、患者腫瘍細胞の免疫原性を増加させるエキスピボ及びインピボ手法；T 細胞アネルギー又は調節性 T 細胞機能を減少させる手法；腫瘍に対する T 細胞応答を増大させる手法、例えば、CTLA4 に対するブロック抗体 (例えば、イピリムマブ及びトレメリムマブ)、B7H1、PD-1 (例えば、BMS-936558 又は MEDI-4736)、及び CD137 に対するアゴニスト抗体；サイトカインによりトランスフェクトされた樹状細胞などのトランスフェクトされた免疫細胞を使用する手法；サイトカインによりトランスフェクトされた腫瘍細胞株を使用する手法、腫瘍関連抗原に対する抗体及び標的細胞型を枯渇させる抗体を使用する手法 (例えば、リツキシマブなどの非コンジュゲート抗 CD20 抗体、放射線標識された抗 CD20 抗体ベキサル及びゼヴァリン、並びに抗 CD54 抗体キャンパス)；R-CHOP 化学療法レジメン (リツキシマブを、シクロホスファミド、塩酸ドキシソルピシン、硫酸ビンクリスチン、及びプレドニゾンと共に使用)；抗イデオタイプ抗体を使用する手法；ナチュラルキラー細胞機能を増大させる手法；並びに抗体-毒素コンジュゲートを利用する手法 (例えば、抗 CD33 抗体マイロターゲット)；モキセツモマブパストクス (moxetumumab pasudotox) などのイムノトキシン；トル様受容体 7 又はトル様受容体 9 のアゴニスト；

(xii) プロテアソーム媒介性タンパク質分解の阻害剤、例えば、非限定的に、ベルケイド (商標) (ボルテゾミブ) 又はカーフィルゾミブなどのプロテアソーム阻害剤、ユビキティ (ubiquity) リパーゼの阻害剤、ユビキチンプロテアーゼの阻害剤、タンパク質ネディレーションの阻害剤、及びタンパク質スモイレーションの阻害剤；並びに (xiii) シクロホスファミド、プレドニゾン、レナリドミド、又はサリドマイドなどの他の標準治療剤。

#### 【0165】

本発明のこの態様によると、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩及び追加の抗腫瘍剤、とりわけ、上記 (i) ~ (xiii) に列記された抗腫瘍剤のいずれか 1 つを含む、癌の治療に使用するのに好適な組み合わせが提供される。

#### 【0166】

本発明のこの態様によると、化合物 A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶及び追加の抗腫瘍剤、とりわけ、上記 (i) ~ (xiii) に列記された抗腫瘍剤のいずれか 1 つを含む、癌の治療に使用するのに好適な組み合わせが提供される。

#### 【0167】

本発明のさらなる態様において、追加の抗腫瘍剤、とりわけ、上記 (i) ~ (xiii) に列記されたものから選択される抗腫瘍剤と組み合わせられた、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩が提供される。

#### 【0168】

本発明のさらなる態様において、追加の抗腫瘍剤、とりわけ、上記 (i) ~ (xiii) に列記されたものから選択される抗腫瘍剤と組み合わせられた、化合物 A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶が提供される。

#### 【0169】

本発明のさらなる態様によると、抗腫瘍剤と組み合わせられた、式 (I) の化合物若しく

10

20

30

40

50

はその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶を含むキットが提供される。特定の実施形態において、キットは、前記化合物又は共結晶の使用のための説明書をさらに含む。

【0170】

本発明のさらなる態様によると、

- a) 第一の単位剤形にある、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩、又は化合物A：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸共結晶；
- b) 第二の単位剤形にある、追加の抗腫瘍剤；及び
- c) 前記第一剤形及び第二剤形を収容する容器手段を含むキットが提供される。

10

【0171】

本発明はここで以下の実施例において説明されるが、全般的に、

(i) 温度はセルシウス度( )で与える；特記されない限り、操作は、室温又は周囲温度、すなわち、18~25 の範囲の温度で実施した；

(ii) 有機溶液は、無水硫酸マグネシウム又は無水硫酸ナトリウムで乾燥させた；溶媒の蒸発は、減圧下で(600~4000パスカル；4.5~30mmHg)、浴の温度を最高60 にして、ロータリーエバポレーターを使用して実施した；

(iii) クロマトグラフィーはシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを意味する；薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲルプレート上で実施した；

(iv) 一般に、反応の過程の後にはTLC及び/又は分析LC-MSが続き、与えられる場合の反応時間は説明のためのみのものである；

20

(v) 最終生成物は、満足のいくプロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトル及び/又はマスマスペクトルデータを有した；

(vi) 収率は説明のためにのみ与え、必ずしも熱心な工程開発により得られ得るものではない；より多くの物質が必要な場合、調製を繰り返した；

(vii) 与えられる場合、NMRデータは、特記されない限り、過重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d<sub>6</sub>)を溶媒として使用して300、400、又は500MHzで測定した、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対する百万分率(ppm)で与えられる主要な特徴的なプロトンのデルタ値の形態である；以下の略語を使用した：s、シングレット；d、ダブルット；t、トリプレット；q、カルテット；m、マルチプレット；bs、ブロードシングレット；dd、ダブルダブルット；td、トリプルダブルット；qd、カルテットダブルット；

30

(viii) 実施例1で実施した炭素(<sup>13</sup>C)交差分極マジックアングルスピニング固体状態NMR分析では、共結晶、化合物Aの遊離塩基、及び共形成体のスペクトルを、<sup>1</sup>H周波数400MHzで運転しているBruker Avance NMR分光計で記録した。試料を、マジックアングルで9kHzの周波数で回転させ、2msの接触パルスを利用して、プロトンから炭素への磁化の移動を可能にした。5sの繰り返し時間を利用して、スピン格子緩和を可能にした；

(ix) 実施例1で実施した窒素(<sup>15</sup>N)交差分極マジックアングルスピニング固体状態NMR分析では、共結晶のスペクトルを、<sup>1</sup>H周波数400MHzで運転しているBruker Avance NMR分光計で記録した。試料を、マジックアングルで、5kHzの周波数で回転させ、200µs及び2msの接触パルスを利用して、プロトンから窒素への磁化の移動を可能にした。5sの繰り返し時間を利用して、スピン格子緩和を可能にした；

40

(x) 化学記号はその通常の意味を有する；SI単位及び記号を使用する；

(xi) マスマスペクトル(MS)及びLC-MSデータはLC-MSシステムで生じたが、HPLC装置は、一般的に、Agilent 1100、Waters Alliance HT(2790&2795)装置、又はHP1100ポンプ及びダイオードアレイをCTCオートサンプラーと共に含み、酸性溶離液(例えば、0~95%水/アセトニトリル(50:50水:アセトニトリル(v/v)混合物中の1%ギ酸を5%含む)の勾配

50

を利用)、又は塩基性溶離液(例えば、0～95%水/アセトニトリル(アセトニトリル混合物中0.1% 880アンモニアを5%含む)の勾配を利用)のいずれかで溶離する Phenomenex Gemini C18 5 $\mu$ m、50 $\times$ 2mmカラム(又は類似品)で運転した;且つ、MS装置は、一般に、適切な質量範囲を走査する Waters ZQ質量分析計を含んでいた。エレクトロスプレー(ESI)ポジティブ及びネガティブベースピーク強度のクロマトグラム、並びに220～300nmのUV全吸収クロマトグラムが生じ、m/zの値を与える;全般的に、親質量を示すイオンのみを報告し、特記されない限り、引用される値は、ポジティブイオンモードでは(M+H)<sup>+</sup>であり、ネガティブイオンモードでは(M-H)<sup>-</sup>である;

(xiii) 特記されない限り、非対称に置換された炭素を含む化合物を分割しなかった;  
(xiii) 分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を、以下の条件を利用して Gilson装置で実施した:

カラム: C18 逆相シリカ、例えば、Waters「Xbridge」、5 $\mu$ mシリカ、19 $\times$ 100mm、又は30 $\times$ 100mm、溶離液として極性が漸減する溶媒混合物を使用する(減少する比率の溶媒Aと溶媒B);溶媒A: 1%水酸化アンモニウムを含む水;溶媒B: アセトニトリル;流量: 28ml/分又は61ml/分;勾配: 各化合物に適するように調整-全般的に長さ7～10分;波長: 254nm;

(xiv) 強カチオン交換(SCX)クロマトグラフィーを、塩基性溶離液(例えば、メタノール中1Mアンモニア)を使用して、充填済みカートリッジ(例えば、International Sorbent Technologyにより供給される ISOLUTE SCX-2プロピルスルホン酸系カートリッジ)で実施した;

(xv) 必要な場合、以下の略語を本明細書で使用した:

ADDP 1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン

DCM ジクロロメタン

DIPEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA N,N-ジメチルアセトアミド

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DME ジメトキシエタン

DMSO ジメチルスルホキシド

Et<sub>2</sub>O ジエチルエーテル

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

MeOH メタノール

MgSO<sub>4</sub> 硫酸マグネシウム

MTBE メチルtert-ブチルエーテル

NMR 核磁気共鳴

SCX 強カチオン交換

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン;

(xvi) 実施例1のXRPD分析では、試料をシリコンウェハマウントに載せ、PANalytical CubiX PRO回折計を利用して分析した。試料を、反射配置において -2 $^{\circ}$  構成で、2 $^{\circ}$ ～40 $^{\circ}$  2 $^{\circ}$  の走査範囲にわたり、0.02 $^{\circ}$ の増分あたり公称25秒の露出で測定した。試料を、毎分回転数30で回転させ(計数統計を向上させるため)、45kV及び40mAで操作される銅製の長い微小焦点X線管(long-fine focus tube)により発生した波長が1.5418 $\text{\AA}$ であるX線を照射させた。X線粉末回折の当業者は、ピークの相対強度が、例えば、サイズが30ミクロンを超える粒子及び試料の分析に影響し得る単一でないアスペクト比により影響され得ることを理解するだろう。当業者は、反射の位置が、試料が回折計中に置かれる正確な高さ及び回折計のゼロ較正により影響を受け得ることも理解するだろう。試料の表面の平面性

10

20

30

40

50

も小さい影響を持ち得る。そのため、示される回折パターンデータは、絶対値としてとられるべきではない。

(x v i i i) 示差走査熱量測定：分析装置：T A I n s t r u m e n t s Q 1 0 0 0 D S C。

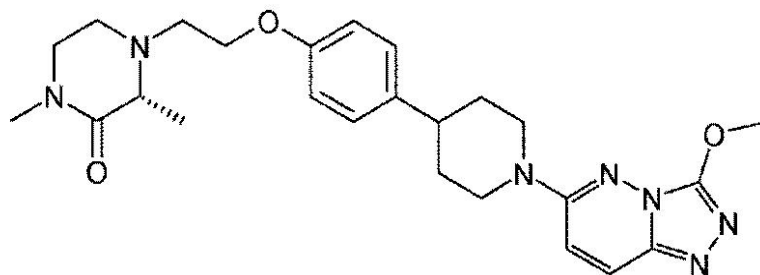
典型的には、蓋を備えた標準的なアルミニウムパンに収容された5mg未満の物質を、25～300の温度範囲にわたり、毎分10の一定の加熱速度で加熱した。窒素を使用するパージガスを使用した - 流量毎分50ml。

#### 【実施例】

#### 【0172】

実施例1：(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン形態Aの調製

#### 【化18】



トリブチルホスフィン(102mL、414.92mmol)を、4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノール(67.5g、207.46mmol)の、十分に脱気した無水DCM(1.7L)中の5の懸濁液に、窒素下で少量ずつ加えた。混合物を0に冷却し、(E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン)(105g、414.92mmol)を少量ずつ加えた。次いで、(R)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(46.4g、269.70mmol)のDCM(200mL)溶液を滴加した。反応混合物を30分間攪拌して濾過した。透明な溶液をさらにDCM(1L)で希釈し、2MのHCl(400mL)で酸性化して、水(400mL)を加えた。合わせた水溶液をDCM(3×1L)で洗浄し、次いでEtOAc(1L)で洗浄した。次いで、水溶液を、固体のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>によりpH約10に塩基性化し、DCM(3×1.5L)で抽出した。合わせた有機溶液を、水(500mL)及び飽和ブライン(500mL)で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発乾固させると、粗製の物質を与えた。これを、EtOH：EtOAc：ヘプタン：NH<sub>3</sub>(水溶液、1.8：4：4：0.2で溶離させるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含むフラクションを蒸発乾固させると、黄色の泡を与えた。これを、分取HPLC(Chiralpak ASカラム、20μmシリカ、直径100mm、長さ250mm)、400ml/分のヘプタン/EtOH 50/50によりさらに精製した。所望の生成物を含むフラクションを蒸発乾固させ、生じた固体をジエチルエーテル(300mL)中の懸濁液として18時間攪拌し、濾過し、乾燥させると、(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(69g、69.4%)を薄黄色の固体として与えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO, 30) 1.22(3H, d), 1.62(2H, qd), 1.82(2H, d), 2.6-2.79(3H, m), 2.79(3H, s), 2.85-3.09(4H, m), 3.13(1H, q), 3.2-3.26(2H, m), 4.03(2H, t), 4.17(3H, s), 4.28(2H, d), 6.85(2H, d), 7.15(2H, d), 7.29(1H, d), 7.85(1H, d). m/z ES + [M+H] + 480

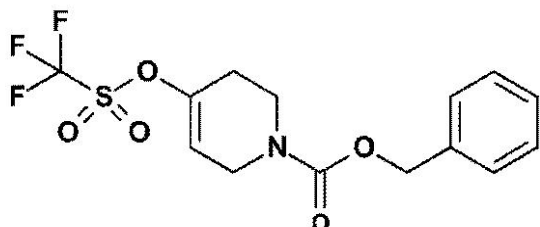
## 【 0 1 7 3 】

出発物質として使用した 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノールを下記の通り調製した :

## 【 0 1 7 4 】

ベンジル 4 - ( トリフルオロメチルスルホニルオキシ ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシラートの調製

## 【 化 1 9 】



10

ベンジル 4 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 88.57 g、379.70 mmol ) の THF ( 300 mL ) 溶液を、- 78 °C のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド ( THF 中 1 M ) ( 418 mL、417.67 mmol ) に、1 時間にわたり窒素下で滴加した。生じた混合物を - 78 °C で 90 分間攪拌し、次いで、1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - ( トリフルオロメチルスルホニル ) メタンスルホンアミド ( 142 g、398.68 mmol ) の THF ( 600 mL ) 溶液を、1 時間にわたり滴加した。生じた混合物を - 78 °C で 30 分間攪拌し、次いで、放置して周囲温度に温め、16 時間攪拌した。反応混合物を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 450 mL ) でクエンチした。層を分離し、有機層を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 360 mL ) で洗浄した。溶媒を蒸発させ、次いで残渣を Et<sub>2</sub>O ( 1500 mL ) に再溶解させ、溶液を水 ( 500 mL ) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、ベンジル 4 - ( トリフルオロメチルスルホニルオキシ ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 124 g、81% ) を無色の油として与えた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO, 30 °C ) 2.43 ( 2 H, m ), 3.62 ( 2 H, m ), 4.06 ( 2 H, m ), 5.10 ( 2 H, s ), 6.02 ( 1 H, m ), 7.34 ( 5 H, m ).

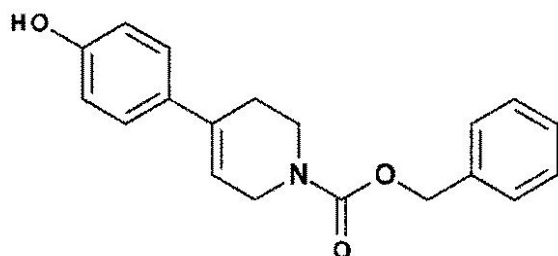
20

30

## 【 0 1 7 5 】

ベンジル 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシラートの調製

## 【 化 2 0 】



40

炭酸ナトリウム ( 96 g、909.79 mmol ) を、ジオキサン ( 1000 mL ) と水 ( 250 mL ) との混合物中のベンジル 4 - ( トリフルオロメチルスルホニルオキシ ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 123.1 g、303.26 mmol ) 及び 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 ( 46.0 g、333.59 mmol ) に加えた。生じた混合物に窒素を 10 分間バブリングし、次いで、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム ( II ) ( 5.49 g、7.58 mmol ) を加え、反応混合物を 80 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を DCM ( 2 L )

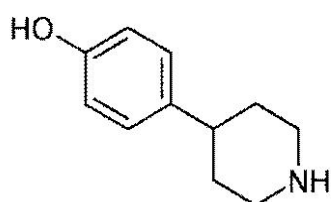
50

で希釈し、水（2 L）で洗浄した。水層をDCM（1 L）で再抽出し、次いで、合わせた有機液を飽和ブライン（500 mL）で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗生成物を与えた。粗生成物を、溶離勾配イソヘキサン中10から30%のEtOAcでフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含むフラクションを蒸発乾固させ、次いで、イソヘキサンでトリチュレートし、濾過し、乾燥させると、ベンジル4-（4-ヒドロキシフェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシラート（62.3 g、66.4%）を白色の固体として与えた。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO, 30）2.44（2H, m）, 3.61（2H, m）, 4.05（2H, m）, 5.12（2H, s）, 5.99（1H, m）, 6.73（2H, d）, 7.26（2H, d）, 7.32 - 7.40（5H, m）, 9.45（1H, s）. m/z : ES + [M + H] + 310.

【0176】

4-（ピペリジン-4-イル）フェノールの調製

【化21】

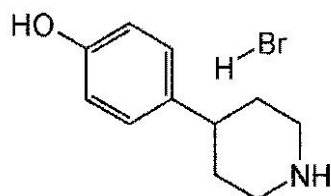


MeOH（380 mL）中のベンジル4-（4-ヒドロキシフェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシラート（37.7 g、121.86 mmol）及び5%パラジウムカーボン（7.6 g、3.57 mmol）を、5バールの水素雰囲気下25で2時間撹拌した。触媒を濾過により除き、MeOHで洗浄し、溶媒を蒸発させた。粗製の物質をEt<sub>2</sub>O（200 mL）でトリチュレートし、次いで、所望の生成物を濾過により回収し、真空下で乾燥させると、4-（ピペリジン-4-イル）フェノール（20.36 g、94%）を白色の固体として与えた。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO, 30）1.46（2H, m）, 1.65（2H, m）, 2.45（1H, m）, 2.58（2H, m）, 3.02（2H, m）, 6.68（2H, d）, 7.00（2H, d）, 9.15（1H, s）. m/z : ES + [M + H] + 178

【0177】

4-（ピペリジン-4-イル）フェノール臭化水素酸塩の調製

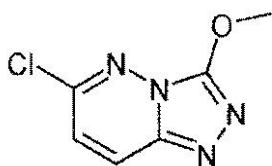
【化22】



臭化水素酸（48%水溶液）（0.283 mL、2.48 mmol）を、4-（ピペリジン-4-イル）フェノール（0.4 g、2.26 mmol）のTHF（23 mL）中の懸濁液に滴加した。生じた懸濁液を30分間撹拌した。固体を濾過により回収し、THF（20 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させると、4-（ピペリジン-4-イル）フェノール臭化水素酸塩（0.580 g、100%）を白色粉末として与えた。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO, 30）1.74（2H, qd）, 1.86（2H, d）, 2.71（1H, tt）, 2.96（2H, td）, 3.33（2H, d）, 6.68 - 6.73（2H, m）, 6.97 - 7.02（2H, m）, 8.48（2H, br s）, 9.18（1H, br s）.

【0178】

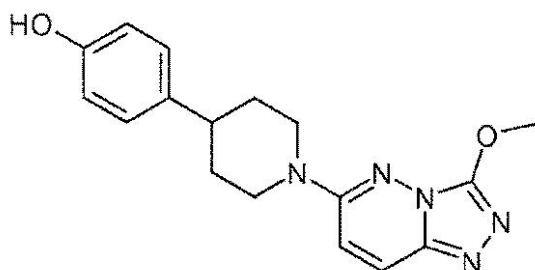
6 - クロロ - 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジンの調製  
【化 2 3】



3 - クロロ - 6 - ヒドラジニルピリダジン ( 18 g、124.51 mmol ) を DME ( 330 mL ) に懸濁させ、テトラメトキシメタン ( 26.5 mL、199.22 mmol ) により処理し、生じた混合物を 90 で 3 時間撹拌した。DME を蒸発させ、残渣を 5 % MeOH / DCM に溶解させ、次いでシリカプラグに通して濾過した。濾液を蒸発乾燥させ、次いで、MTBE ( 200 mL ) に吸収させ、1 時間スラリー化した。固体を濾過し、真空下で乾燥させると、6 - クロロ - 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン ( 19.78 g、86 % ) をクリーム色の粉末として与えた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO, 30 ) 4.25 ( 3H, s ), 7.30 ( 1H, d ), 8.22 ( 1H, d ). m/z : ES + [ M + H ] + 185

【 0 1 7 9 】

4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノールの調製  
【化 2 4】



6 - クロロ - 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン ( 19.73 g、106.91 mmol ) を、EtOH ( 200 mL ) 中の 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノール臭化水素酸塩 ( 18.4 g、71.28 mmol ) に加えた。この混合物に、DIPEA ( 62.2 mL、356.38 mmol ) を加え、反応物を 55 で 18 時間撹拌した。次いで、反応混合物を周囲温度に冷却し、激しく撹拌された水 ( 1600 mL ) に注ぎ、2 時間激しく撹拌した。固体の沈殿物を濾去し、連続的に H<sub>2</sub>O ( 200 mL ) 及び Et<sub>2</sub>O ( 200 mL ) で洗浄した。生じた固体を真空下で乾燥させると、4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ( 15.30 g、66.0 % ) を薄茶色の固体として与えた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO, 30 ) 1.59 ( 2H, qd ), 1.81 ( 2H, d ), 2.67 ( 1H, ddt ), 2.9 - 3.02 ( 2H, m ), 4.17 ( 3H, s ), 4.23 - 4.31 ( 2H, m ), 6.63 - 6.71 ( 2H, m ), 7.02 ( 2H, dd ), 7.29 ( 1H, d ), 7.84 ( 1H, d ), 9.14 ( 1H, s ). m/z : ES + [ M + H ] + 326

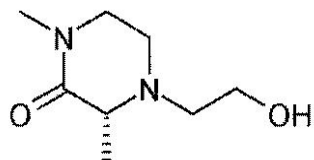
【 0 1 8 0 】

出発物質として使用した ( R ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オンを下記の通り調製した：

【 0 1 8 1 】

( R ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オンの調製

## 【化 2 5】



2 - ブロモエタノール ( 1 0 8 m L 、 1 5 1 8 . 5 4 m m o l ) を、2 - メチルテトラ  
ヒドロフラン ( 5 0 0 m L ) 中の ( R ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン塩酸塩  
( 5 0 g 、 3 0 3 . 7 1 m m o l ) と炭酸カリウム ( 1 2 6 g 、 9 1 1 . 1 2 m m o l )  
との混合物に加えた。混合物を 1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。混合物を濾過し、蒸発乾固  
させると、粗生成物を与えた。これを、D C M 中 1 から 5 % M e O H により溶離するシリ  
カゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、純粋なフラクションを合わせて蒸  
発乾固させると、( R ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン  
- 2 - オン ( 3 6 . 0 g 、 6 8 . 8 % ) を濃い黄色の油として与えた。

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O , 3 0 ) 1 . 1 9 ( 3 H , d ) , 2 . 4 2 ( 1  
H , d t ) , 2 . 5 9 ( 2 H , t t ) , 2 . 7 9 ( 3 H , s ) , 2 . 9 3 - 3 . 1 ( 2 H  
 , m ) , 3 . 1 7 - 3 . 2 5 ( 2 H , m ) , 3 . 4 7 ( 2 H , q ) , 4 . 4 1 ( 1 H , t  
 ) .

## 【 0 1 8 2 】

最終生成物、( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
ゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル  
 ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オンを、X R P D 及び D S C により分析すると、  
結晶性であることが分かった。物質の試料の X R P D は、図 A に示される回折パターンを  
生み出した。( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリア  
ゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル )  
 - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン形態 A は、C u K 線を利用して測定して 2 0  
 . 9 ° 又は 1 6 . 7 ° の 2 値の少なくとも 1 つのピークを特徴とする。X R P D の最も  
顕著な 1 0 本のピークを表 A に示す。

## 【 0 1 8 3 】

【表 3】

表 A : (R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン形態 A の最も顕著な 10 本の XRPD ピーク

角度 2- シータ(2θ)	強度 %
20.9	100.0
16.7	53.4
20.2	38.1
21.2	27.2
27.4	26.5
18.0	23.4
16.8	20.0
23.6	18.1
15.1	14.2
15.5	13.9

表中、2-シータ 値は $\pm 0.2^\circ$ である。

## 【0184】

(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン形態 A の示差走査熱量測定 (DSC) 分析は、106.4 のオンセット及び 111.2 のピークを有する融解吸熱を示した。DSC のトレースを図 B に示す。

## 【0185】

実施例 1.1 : (R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン : 6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸 (1:1) 共結晶、形態 A の調製

およそ 3 g の (R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン形態 A を、10 mL のメタノールを収容している丸底フラスコに加えた。次いで、1 モル当量 (1.18 g) の 6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸を 5 mL メタノール中に含む別な溶液を、丸底フラスコに滴加し、反応物を一晩室温で撹拌した。翌日に物質を濾過し、メタノール (5 mL) で洗浄した。回収した固体を風乾し、次いで真空オーブンに移して、50 で一晩さらに乾燥させた。(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペ

ラジン - 2 - オン：6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸（1：1）共結晶が灰白色固体として得られた。この形態を、XRPDにより結晶性であると決定した。

【0186】

この物質をXRPD及びDSCにより分析した。物質の試料のXRPDは、図Cに示される回折パターンを生み出した。（R）-4-（2-（4-（1-（3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル）ピペリジン-4-イル）フェノキシ）エチル）-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶形態Aは、CuK $\alpha$ 線を利用して測定して19.5°又は12.5°の2値の少なくとも1つのピークを特徴とする。XRPDの最も顕著な10本のピークを表Bに示す。

10

【0187】

【表4】

**表B - (R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶形態Aの最も顕著な10本のXRPDピーク**

角度 2- シータ (2 $\theta$ )	強度 %
19.5	100
12.5	80.4
18.1	79.8
12.8	66.4
24.2	60.9
14.1	56.5
23.4	51.8
17.9	40.2
18.6	38.6
17.0	37.3

20

30

表中、2-シータ値は $\pm 0.2^\circ$ である。

【0188】

（R）-4-（2-（4-（1-（3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル）ピペリジン-4-イル）フェノキシ）エチル）-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン：6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸（1：1）共結晶形態Aの示差走査熱量測定（DSC）分析は、186.3のオンセット及び188.3のピークを有する融解吸熱を示した。DSCのトレースを図Dに示す。

40

【0189】

共結晶は、pKa、すなわち（pKa（塩基）-pKa（酸））の観点で定義できる。pKaが<1である場合、API：共形成分子複合体は、共結晶であると分離される（Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals, US FDA Guidance, April 2013）。化合物A中のピペラジノンの塩基性中心のpKaは4.8であると決定され、共形成分子6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のpKaは4.3であり、pKaは<1となり、したがって、共結晶の形成と一致する。

50

## 【 0 1 9 0 】

<sup>13</sup>C 交差分極マジックアングルスピンング固体状態 NMR 分析を、実施例 1 . 1 の最終生成物、( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン及び 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共形成体を実施した。スペクトルを図 F に示す。図 F の一番下 ( すなわち、実施例 1 . 1 の生成物 ) のスペクトルは、( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オンのスペクトル ( 真中のスペクトル ) と共形成体のスペクトル ( 一番上のスペクトル ) の和ではなかった。一番上のスペクトルにおいて、約 1 7 2 p p m に、共形成体中の完全にプロトン化されたカルボン酸に帰属できるピークがあった ( 共形成体中のカルボン酸がプロトン化されていない場合、ピークは 1 7 2 p p m よりも 1 7 7 p p m に期待されるだろう ) 。真中のスペクトルにおいて、約 1 6 9 p p m に ( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン中のカルボニルに帰属されるピークがあった。実施例 1 . 1 の生成物のスペクトルにおいて、一番上のスペクトル又は真中のスペクトルのピークと一致しない 3 つのピークがカルボニル領域にあった。さらに、このスペクトルにおいて、1 7 7 p p m にピークはなかった。そのようなピークは共形成体カルボン酸がプロトン化されていない場合に存在するだろうと考えられ、プロトンが共形成体と遊離塩基との間を移動し、塩が形成したことを示すだろう。このピークがないことは、共結晶の形成と一致する。

10

20

## 【 0 1 9 1 】

<sup>15</sup>N 交差分極マジックアングルスピンング固体状態 NMR 分析を、実施例 1 . 1 の最終生成物に実施した。スペクトルを、2 m s 及び 2 0 0 μ s の接触時間で記録し、図 G に示す。長い接触時間で記録したスペクトルは、共結晶中の少なくとも 8 つの異なる窒素環境と一致したが、短い接触時間ではピークは全く観察されない。これは、塩に観察されるだろう通りプロトンが完全に共形成体 ( c o n f o r m e r ) と塩基の間に移動していた場合と同様に、窒素原子のいずれもプロトンへの強い双極子カップリングを示さないことと一致した。

30

## 【 0 1 9 2 】

( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸共結晶の化学量論をプロトン NMR により決定した。物質は、図 H に示される NMR スペクトルを与えた。化学量論を、( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オンによる共鳴の積分により、例えば 6 . 8 5 p p m ( 2 H ) の共鳴を利用し、6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸による共鳴と比較して、例えば 8 . 4 6 ( 1 H ) の共鳴を利用し、ピークの間比を決定して、共鳴シグナルを与えるプロトンの数を考慮して決定した。化学量論 ( モル比 ) を 1 : 1 であると決定した。

40

<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , D M S O , 2 7 ) 1 . 2 2 ( 3 H , d ) , 1 . 6 2 ( 2 H , q d ) , 1 . 8 2 ( 2 H , d ) , 2 . 6 3 - 2 . 7 9 ( 3 H , m ) , 2 . 8 1 ( 3 H , s ) , 2 . 8 5 - 3 . 0 9 ( 4 H , m ) , 3 . 1 3 ( 1 H , q ) , 3 . 2 0 - 3 . 2 8 ( 2 H , m ) , 4 . 0 3 ( 2 H , t ) , 4 . 1 7 ( 3 H , s ) , 4 . 2 8 ( 2 H , d ) , 6 . 8 5 ( 2 H , d ) , 7 . 1 2 - 7 . 2 1 ( 4 H , m ) , 7 . 2 9 ( 1 H , d ) , 7 . 7 5 ( 1 H , d ) , 7 . 8 3 - 7 . 8 9 ( 2 H , m ) , 7 . 9 6 ( 1 H , d ) , 8 . 4 7 ( 1 H , s ) , 1 0 . 1 5 ( 1 H , b s ) , 1 2 . 8 1 ( 1 H , b s )

## 【 0 1 9 3 】

このように、上記で言及された <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C 及び <sup>15</sup>N 固体状態 NMR 並びに

50

p K a は、化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶の形成と一致した。

#### 【 0 1 9 4 】

実施例 1 . 2 ( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶形態 A の調製

4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ( 0 . 8 1 8 k g , 2 . 3 4 m o l ) を、A D D P ( 1 . 1 9 k g , 4 . 6 7 m o l ) 及び D C M ( 9 . 8 L , 1 5 0 m o l ) と混合し、約 1 0 で攪拌した。トリブチルホスフィン ( 0 . 9 8 k g , 4 7 . 6 m o l ) を、反応混合物に 3 0 分かけて少量ずつ加え、次いで、それを 3 0 分間攪拌した。次いで、( R ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン ( 0 . 5 0 3 k g , 2 . 8 0 m o l ) の D C M ( 1 . 6 4 L , 2 5 . 6 m o l ) の溶液を滴加し、反応混合物を 2 4 時間攪拌した。

#### 【 0 1 9 5 】

次いで、反応混合物を、D C M で洗浄することにより濾過して A D D P 副生成物を除いた。濾液を塩酸と共に攪拌し、下の有機層を廃棄した。水層をさらに D C M で洗浄し、下の有機層を廃棄した。次いで、水溶液を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  により pH 9 ~ 1 0 に塩基性化し、D C M で抽出した。D C M 層をさらに水で洗浄し、蒸発させ、メタノールと共に共沸して、残存水を除くと粗製物質を与えた。粗製物質をメタノール ( 7 . 5 L , 1 9 0 m o l ) に溶解させ、容器 1 中で 6 0 に加熱した。6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 3 6 0 k g , 1 . 8 7 m o l ) を、容器 2 中でメタノール ( 3 . 8 L , 9 4 m o l ) に溶解させた。次いで、容器 2 の溶液の 1 0 % を、容器 1 に 1 0 分かけて滴加した。容器 1 の温度をおよそ 6 0 に維持した。

#### 【 0 1 9 6 】

実施例 1 . 1 に記載の通り製造できる化合物 A : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( n a p t h o i c a c i d ) ( 1 : 1 ) 共結晶種晶物質 ( 1 . 2 g , 0 . 0 0 1 8 m o l ) を容器 1 に加え、温度を、およそ 1 時間 6 0 に保った。次いで、容器 2 の残りの内容物を容器 1 におよそ 1 6 時間かけて滴加した。生じたスラリーを 5 時間かけて室温に冷却し、次いで濾過し、メタノールで洗浄した。回収した固体を、5 0 の真空オーブン中で乾燥させると、( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶 ( 収率 5 6 . 4 5 % ) を与えた。

$^1\text{H}$  NMR ( 5 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) a p p m 1 . 4 3 ( d , J = 7 . 0 0 H z , 3 H ) 1 . 5 4 - 1 . 6 9 ( m , 2 H ) 1 . 8 0 ( d , J = 1 1 . 3 6 H z , 2 H ) 2 . 7 4 ( t t , J = 1 2 . 0 6 , 3 . 4 1 H z , 1 H ) 2 . 8 4 ( s , 3 H ) 2 . 9 1 - 3 . 0 3 ( m , 2 H ) 3 . 2 5 - 3 . 6 3 ( m , 6 H ) 3 . 8 3 ( d , J = 6 . 8 8 H z , 1 H ) 4 . 1 0 - 4 . 3 4 ( m , 7 H ) 6 . 8 9 ( d , J = 8 . 6 9 H z , 2 H ) 7 . 0 9 - 7 . 2 2 ( m , 4 H ) 7 . 2 8 ( d , J = 1 0 . 3 4 H z , 1 H ) 7 . 7 2 ( d , J = 8 . 7 2 H z , 1 H ) 7 . 7 9 - 7 . 8 8 ( m , 2 H ) 7 . 9 2 ( d , J = 8 . 8 8 H z , 1 H ) 8 . 4 4 ( d , J = 0 . 6 3 H z , 1 H ) 1 0 . 1 2 ( b r . S . , 1 H ) . m / z ( E S + ) , [ M + H ] + = 4 8 0 .

#### 【 0 1 9 7 】

この形態を、X R P D により結晶性であると決定した。

#### 【 0 1 9 8 】

4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノールの調製

3 - クロロ - 6 - ヒドラジニルピリダジン ( 0 . 7 5 3 k g ) を、メタノール ( 5 . 7

L) 中のテトラメトキシメタン (8.231 mol、1.22 kg) と混合し、撹拌した。次いで、生じた混合物を加熱し、55 で2時間撹拌した。45 に冷却した後、4-(ピペリジン-4-イル)フェノール臭化水素酸塩(上述の通り調製)(1.000 kg、3.874 mol)を加えた。次いで、DIPEA(2.03 L、11.6 mol)を約10分にわたり滴加し、反応物をさらに撹拌した。メタノール(5.1 L、126 mol)を加え、反応混合物をおよそ45 で少なくとも48時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液をメタノール及び水で洗浄した。単離された固体をおよそ50 の真空オープン中で乾燥させると、4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノール(収率65%)を与えた。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO, 30 ) 1.59 (2H, qd), 1.81 (2H, d), 2.67 (1H, ddt), 2.9-3.02 (2H, m), 4.17 (3H, s), 4.23-4.31 (2H, m), 6.63-6.71 (2H, m), 7.02 (2H, dd), 7.29 (1H, d), 7.84 (1H, d), 9.14 (1H, s)

ES + [M+H] + 326

【0199】

(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶をXRPD及びDSCにより分析した。物質の試料のXRPDは、図Iに示される回折パターンをもたらした。(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶形態Aは、CuK 線を利用して測定して19.4°又は12.5°の2値の少なくとも1つのピークを特徴とする。XRPDの最も顕著な10本のピークを表Cに示す。

【0200】

10

20

【表 5】

表 C - (R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶形態 A の最も顕著な 10 本の XRPD ピーク

角度 2- シータ (2θ)	強度 %
19.4	100
12.5	79.3
12.8	77.4
18.1	75.0
24.2	66.8
23.4	55.2
14.0	53.2
18.6	37.8
17.0	37.5
17.9	36.4

10

20

表中、2-シータ値は $\pm 0.2^\circ$ である。

## 【0201】

(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶形態 A の示差走査熱量測定(DSC)分析は、184.9 のオンセット及び187.9°のピークを有する融解吸熱を示した(図J)。

30

このように、DSC分析は、(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶形態 A が、163~186 の範囲の融解のオンセット及び169~188 の範囲のピークを有する高融点固体であることを示した。

## 【0202】

実施例 1.1 A - 実施例 1.1 に記載された経路の反復調製で製造された物質はさらなる形態、形態 B をもたらした。この形態を、XRPDにより結晶性であると決定した。

40

物質の試料のXRPDは、図Kに示される回折パターンをもたらした。(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶形態 B は、CuK 線を利用して測定して15.2°又は6.1°の2 値の少なくとも1つのピークを特徴とする。XRPDの最も顕著な9本のピークを表Dに示す。

## 【0203】

【表 6】

表 D - (R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶形態 B の最も顕著な 9 本の XRPD ピーク

角度 2- シータ (2θ)	強度 %
15.2	40.9
6.1	58.1
16.8	64.3
12.2	44.0
26.1	43.9
28.4	41.0
18.3	34.2
3.1	30.6
20.7	25.4

10

20

表中、2-シータ値は $\pm 0.2^\circ$ である。

## 【0204】

(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶形態 B の示差走査熱量測定(DSC)分析は、169.3 のオンセット及び172.7 のピークを有する融解吸熱を示した。DSCのトレースを図Lに示す。

30

## 【0205】

実施例 1.3: (R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶、形態Cの調製

(R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶形態 A の試料を、Bruker D8 advance 回折計を使用してホットステージXRPDにより分析した。試料を210 に加熱し、3 ごとにディフラクトグラムを収集した。

40

## 【0206】

次いで、試料を10 /分で25 に冷却し、実験の最後に試料ステージを開けると、物質は昇華したように観察され、回折計のビームナイフ上に白色粉末として回収した。この白色粉末を回収し、分析すると、異なる結晶形態、形態Cであることが示された。この形態を、XRPDにより結晶性であると決定した。

## 【0207】

物質の試料のXRPDは、図Mに示される回折パターンを生み出した。(R)-4-(

50

2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶形態 C は、Cu K 線を利用して測定して  $8.2^{\circ}$  又は  $24.8^{\circ}$  の  $2\theta$  値の少なくとも 1 つのピークを特徴とする。XRPD の最も顕著な 7 本のピークを表 E に示す。

【 0 2 0 8 】

【 表 7 】

表 E - (R)-4-(2-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1) 共結晶形態 C の最も顕著な 7 本の XRPD ピーク

角度 2- シータ (2θ)	強度 %
8.2	100
24.8	90.9
18.9	46.4
29.0	32.3
14.8	26.3
15.5	22.2
16.3	20.7

表中、2-シータ値は $\pm 0.2^{\circ}$ である。

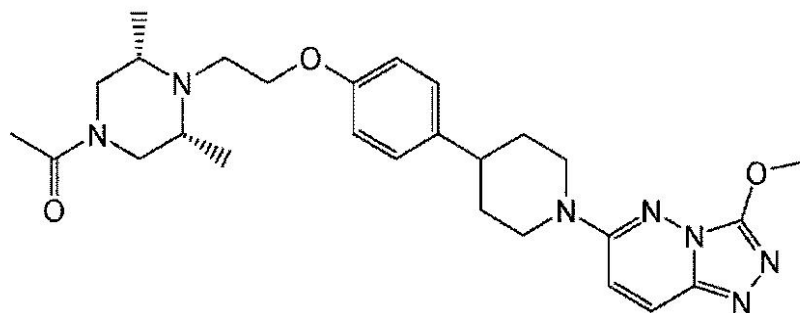
【 0 2 0 9 】

( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン : 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 1 : 1 ) 共結晶形態 C の示差走査熱量測定 ( DSC ) 分析は、 $156.8$  のオンセット及び  $160.5$  のピークを有する融解吸熱を示した。DSC のトレースを図 N に示す。

【 0 2 1 0 】

実施例 2 : 1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノンの調製

【 化 2 6 】



DIPEA (  $1.455 \text{ mL}$ 、 $8.36 \text{ mmol}$  ) を、DMF (  $15 \text{ mL}$  ) 中の 1 - (

(3S, 5R) - 3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン (1.502 g、4.18 mmol) 及び 6 - クロロ - 3 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン (実施例 1、出発物質の調製に記載の通りに得た) (1.003 g、5.43 mmol) に加えた。生じた溶液を 80 で 18 時間攪拌し、蒸発乾固させた。粗生成物を、SCX カラムを使用してイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、1 M NH<sub>3</sub> / MeOH を使用してカラムから溶離させ、蒸発乾固させると、茶色のガムを与えた。これを、溶離勾配 EtOAc 中の 0 から 10 % の 7 M NH<sub>3</sub> / MeOH で、フラッシュシリカクロマトグラフィーによりさらに精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させると、1 - ((3S, 5R) - 4 - (2 - (4 - (1 - (3 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) エチル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) エタノン (0.991 g、46.7 %) をクリーム色の泡として与えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO, 100) 1.06 - 1.1 (6H, m), 1.69 (2H, qd), 1.91 (2H, d), 1.97 (3H, s), 2.56 - 2.68 (4H, m), 2.78 (1H, tt), 2.99 (2H, t), 3.06 (2H, td), 3.84 (2H, br s), 4.00 (2H, t), 4.21 (3H, s), 4.27 (2H, d), 6.83 - 6.88 (2H, m), 7.14 - 7.19 (3H, m), 7.74 (1H, d). m/z: ES + [M + H] + 508

10

【0211】

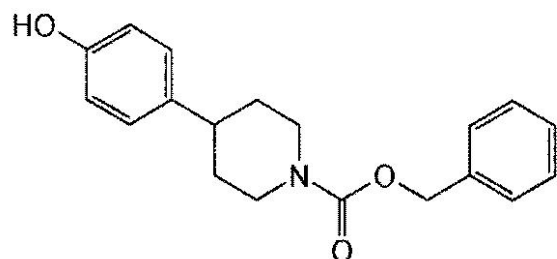
20

出発物質として使用した 1 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エタノンを下記の通り調製した:

【0212】

ベンジル 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートの調製

【化27】



30

ベンジルククロホルマート (5.97 mL、41.84 mmol) を、DCM (150 mL) 中の 4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノール臭化水素酸塩 (実施例 1、出発物質の調製に記載の通りに得た) (9 g、34.86 mmol) 及び DIPEA (14.57 mL、83.67 mmol) に加えた。生じた懸濁液を 2 時間攪拌した。反応混合物を、水 (2 x 100 mL) 及び 1 M クエン酸水溶液 (100 mL) で連続的に洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗生成物を与えた。粗生成物を、溶離勾配 DCM 中 0 から 5 % MeOH で、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させると、ベンジル 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (7.89 g、72.7 %) を無色のガムとして与え、放置すると凝固した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO, 30) 1.43 (2H, qd), 1.71 (2H, d), 2.57 (1H, tt), 2.79 - 2.93 (2H, m), 4.11 (2H, d), 5.08 (2H, s), 6.64 - 6.69 (2H, m), 6.98 - 7.02 (2H, m), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.34 - 7.4 (4H, m), 9.10 (1H, s). m/z: ES + [M + H] + 312

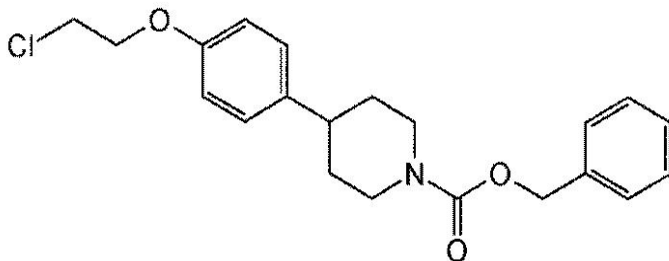
40

【0213】

ベンジル 4 - (4 - (2 - クロロエトキシ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートの調製

50

## 【化 28】

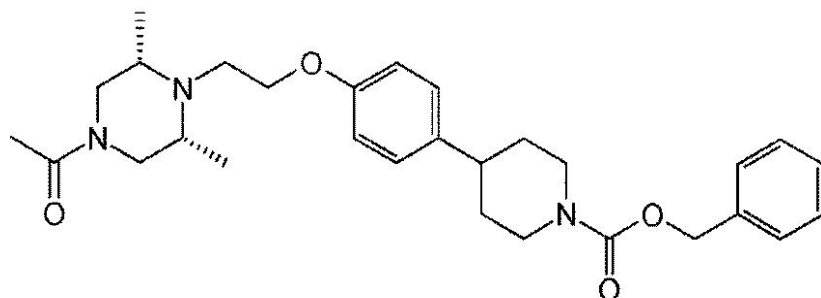


1 - ブロモ - 2 - クロロエタン ( 2 . 1 3 4 m L 、 2 5 . 6 4 m m o l ) を、MeCN ( 8 0 m L ) 中のベンジル 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 5 . 3 2 2 g 、 1 7 . 0 9 m m o l ) 及び炭酸カリウム ( 4 . 7 2 g 、 3 4 . 1 8 m m o l ) に加えた。生じた混合物を 8 5 ° で 1 8 時間撹拌した。反応は未完了であり、さらなる炭酸カリウム ( 4 . 7 2 g 、 3 4 . 1 8 m m o l ) 及び 1 - ブロモ - 2 - クロロエタン ( 2 . 1 3 4 m L 、 2 5 . 6 4 m m o l ) を加え、混合物を 8 5 ° でさらに 4 8 時間撹拌した。反応は約 5 0 % 完了までいくらかの進行を示した。反応が未完了であったので、温度を 9 5 ° に上げ、反応混合物をさらに 2 4 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、EtOAc ( 2 0 0 m L ) に再溶解させ、水 ( 2 × 1 0 0 m L ) 及び飽和ブライン ( 1 0 0 m L ) で連続的に洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗生成物を与えた。粗生成物を、溶離勾配 DCM 中 0 から 5 % MeOH でフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させると、ベンジル 4 - ( 4 - ( 2 - クロロエトキシ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 3 . 3 0 g 、 5 1 . 7 % ) を薄黄色のガムとして与えた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 . 4 7 ( 2 H , q d ) , 1 . 7 3 ( 2 H , d ) , 2 . 6 4 ( 1 H , t t ) , 2 . 8 1 - 2 . 9 5 ( 2 H , m ) , 3 . 9 0 ( 2 H , d d ) , 4 . 1 2 ( 2 H , d ) , 4 . 2 0 ( 2 H , d d ) , 5 . 0 8 ( 2 H , s ) , 6 . 8 5 - 6 . 9 ( 2 H , m ) , 7 . 1 2 - 7 . 1 7 ( 2 H , m ) , 7 . 2 8 - 7 . 3 4 ( 1 H , m ) , 7 . 3 4 - 7 . 4 ( 4 H , m ) . m / z : E S + [ M + H ] + 3 7 4

## 【 0 2 1 4 】

ベンジル 4 - ( 4 - ( 2 - ( ( 2 S , 6 R ) - 4 - アセチル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラートの調製

## 【化 29】



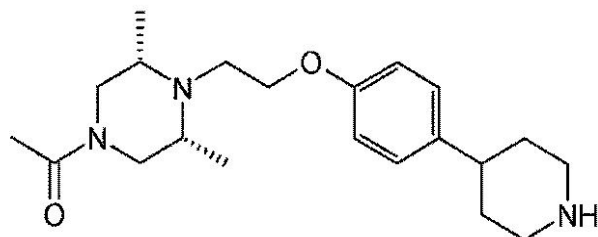
DIPEA ( 3 . 0 5 m L 、 1 7 . 4 9 m m o l ) を、DMA ( 2 5 m L ) 中のベンジル 4 - ( 4 - ( 2 - クロロエトキシ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 2 . 1 8 g 、 5 . 8 3 m m o l ) 、 1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノン ( 1 . 3 6 6 g 、 8 . 7 5 m m o l ) 、 及びヨウ化カリウム ( 0 . 9 6 8 g 、 5 . 8 3 m m o l ) に加えた。生じた混合物を 1 2 5 ° で 1 8 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、EtOAc ( 2 5 0 m L ) に再溶解させ、水 ( 2 0 0 m L ) 及び飽和ブライン ( 2 0 0 m L ) で連続的に洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗生成物を与えた。これを、溶離勾配 DCM 中 0 から 4 % の 7 M の NH<sub>3</sub> / MeOH で、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋なフラ

クシオンを蒸発乾固させると、ベンジル 4 - ( 4 - ( 2 - ( ( 2 S , 6 R ) - 4 - アセチル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 2 . 1 8 0 g 、 7 6 % ) を茶色のガムとして与えた。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO , 1 0 0 ) 1 . 0 6 - 1 . 1 ( 6 H , m ) , 1 . 5 1 ( 2 H , q d ) , 1 . 7 6 - 1 . 8 3 ( 2 H , m ) , 1 . 9 7 ( 3 H , s ) , 2 . 5 7 - 2 . 7 2 ( 5 H , m ) , 2 . 9 3 ( 2 H , t d ) , 2 . 9 9 ( 2 H , t ) , 3 . 8 5 ( 2 H , b r s ) , 4 . 0 0 ( 2 H , t ) , 4 . 1 4 ( 2 H , d ) , 5 . 1 2 ( 2 H , s ) , 6 . 8 3 - 6 . 8 7 ( 2 H , m ) , 7 . 1 - 7 . 1 5 ( 2 H , m ) , 7 . 2 7 - 7 . 3 3 ( 1 H , m ) , 7 . 3 4 - 7 . 3 8 ( 4 H , m ) . m / z : ES + [ M + H ] + 4 9 4

【 0 2 1 5 】

1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - ( 2 - ( 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノンの調製

【 化 3 0 】



MeOH ( 4 5 mL ) 中のベンジル 4 - ( 4 - ( 2 - ( ( 2 S , 6 R ) - 4 - アセチル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 2 . 1 8 g 、 4 . 4 2 mmol ) 及び 1 0 % パラジウムカーボン ( 0 . 4 7 0 g 、 0 . 4 4 mmol ) を、水素雰囲気下で 5 時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、蒸発乾固させると、1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - ( 2 - ( 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) エチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン ( 1 . 5 0 2 g 、 9 5 % ) を薄黄色のガムとして与えた。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO , 1 0 0 ) 1 . 0 7 - 1 . 1 ( 6 H , m ) , 1 . 4 8 ( 2 H , q d ) , 1 . 7 0 ( 2 H , d ) , 1 . 9 7 ( 3 H , s ) , 2 . 5 - 2 . 6 6 ( 7 H , m ) , 2 . 9 9 ( 2 H , t ) , 3 . 0 1 - 3 . 0 7 ( 2 H , m ) , 3 . 8 5 ( 2 H , b r s ) , 4 . 0 0 ( 2 H , t ) , 6 . 8 2 - 6 . 8 6 ( 2 H , m ) , 7 . 0 9 - 7 . 1 3 ( 2 H , m ) . m / z : ES + [ M + H ] + 3 6 0

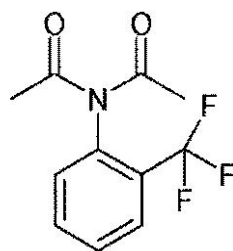
【 0 2 1 6 】

出発物質として使用した 1 - ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノンを下記の通り調製した：

【 0 2 1 7 】

N - アセチル - N - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アセトアミドの調製

【 化 3 1 】



アセチルクロリド ( 1 3 2 mL 、 1 8 6 1 . 9 1 mmol ) を、0 に冷却したトルエン ( 5 0 0 mL ) 中の 2 - ( トリフルオロメチル ) アニリン ( 1 0 0 g 、 6 2 0 . 6 4 mmol ) 及びピリジン ( 2 0 0 mL 、 2 4 8 2 . 5 5 mmol ) に 3 0 分かけて滴加した。反応物を 5 0 に加熱し、2 0 時間攪拌した。次いで、混合物を周囲温度に冷却し、1 M クエン酸水溶液 ( 2 5 0 mL ) で 2 回洗浄した。次いで、粗生成物混合物を半分の体積

10

20

30

40

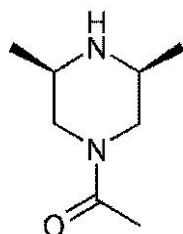
50

まで蒸発させ、ヘプタン（500 mL）で処理した。生じたスラリーを5 で4時間攪拌し、次いで、沈殿物を濾過により回収し、ヘプタン（500 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させた。これにより、N - アセチル - N - （2 - （トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（93 g、59.1%）が薄茶色の固体として与えられた。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO, 30）2.18（6H, s）, 7.58 - 7.93（4H, m）. m/z: ES + [M + H] + 246

【0218】

1 - （（3R, 5S）- 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル）エタノンの調製

【化32】

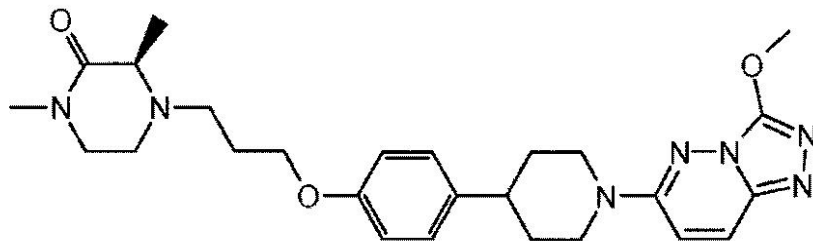


N - アセチル - N - （2 - （トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（13.28 g、52.54 mmol）を、EtOH（75 mL）中の2R, 6S - 2, 6 - ジメチルピペラジン（5 g、43.79 mmol）に加え、混合物を周囲温度で24時間攪拌した。次いで、これを蒸発乾固させ、DCM（25 mL）に再溶解させ、2 MのHCl水溶液（25 mL）で洗浄した。次いで、水溶液を濃NaOH水溶液でpH 14に塩基性化し、DCM（2 x 25 mL）で抽出した。合わせた有機液を蒸発乾固させると、黄色の液体を与えた。これを、溶離勾配DCM中0から10%の7 MのNH<sub>3</sub>/MeOHで、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させると、1 - （（3S, 5R）- 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル）エタノン（4.00 g、66.7%）を薄い黄褐色の油として与えた。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO, 100）0.98（6H, d）, 1.78（1H, br s）, 1.96（3H, s）, 2.26（2H, br s）, 2.58 - 2.68（2H, m）, 3.94（2H, br s）.

【0219】

実施例3：（R）- 4 - （3 - （4 - （1 - （3 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - b]ピリダジン - 6 - イル）ピペリジン - 4 - イル）フェノキシ）プロピル）- 1, 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オンの調製

【化33】



トリエチルアミン（0.396 mL、2.84 mmol）を、DMF（10 mL）中の6 - クロロ - 3 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - b]ピリダジン（実施例1、出発物質の調製に記載の通りに得た）（350 mg、1.90 mmol）及び（R）- 1, 3 - ジメチル - 4 - （3 - （4 - （ピペリジン - 4 - イル）フェノキシ）プロピル）ピペラジン - 2 - オン（655 mg、1.90 mmol）に加え、混合物を56 に5時間加熱した。粗生成物溶液を、SCXカラムを使用してイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 MのNH<sub>3</sub>/MeOHを使用してカラムから溶離させ、蒸発乾固させると、茶色のガムを与えた。これを、溶離勾配DCM中0から10%

MeOHで、フラッシュシリカクロマトグラフィーによりさらに精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させると、(R)-4-(3-(4-(1-(3-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)フェノキシ)プロピル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(140mg、14.96%)を茶色の泡として与えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO, 30℃); 1.20(3H, d), 1.64(2H, m), 1.86(4H, m), 2.45(2H, m), 2.72(2H, m), 2.82(3H, s), 3.00(4H, m), 3.25(2H, m), 3.98(2H, tr), 4.19(3H, s), 4.30(2H, m), 6.87(2H, dd), 7.17(2H, dd), 7.30(1H, d), 7.86(1H, d). m/z ES+[M+H]<sup>+</sup>=494

10

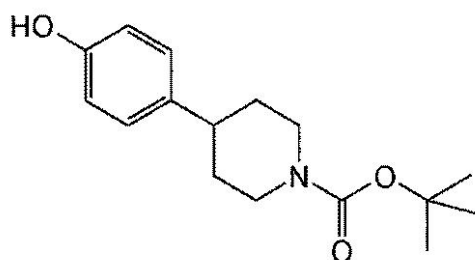
## 【0220】

出発物質として使用した(R)-1,3-ジメチル-4-(3-(4-(ピペリジン-4-イル)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-2-オンを下記の通り調製した:

## 【0221】

tert-ブチル4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートの調製

## 【化34】



20

トリエチルアミン(23.76mL、170.44mmol)を、0℃のDCM(190mL)中の4-(ピペリジン-4-イル)フェノール臭化水素酸塩(実施例1、出発物質の調製に記載の通りに得た)(40g、154.95mmol)にゆっくりと加えた。生じた混合物を20分間攪拌し、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル(35.5g、162.69mmol)を加えた。氷浴を除き、反応物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を、水(2×200mL)及び飽和ブライン(200mL)で連続的に洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗生成物を与えた。固体をMTBE(150mL)中に吸収させ、超音波処理し、2時間スラリー化した。生じた固体を濾過により回収し、ヘプタン(200mL)で洗浄し、真空下で乾燥させると、tert-ブチル4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(36.0g、84%)を、クリーム状の白色固体生成物として与えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO, 27℃) 1.40(9H, s), 1.44(2H, d), 1.68(2H, d), 2.49-2.59(1H, m), 2.76(2H, s), 4.03(2H, d), 6.63-6.7(2H, m), 6.96-7.04(2H, m), 9.13(1H, s). m/z [ES-]M<sup>-</sup>=276

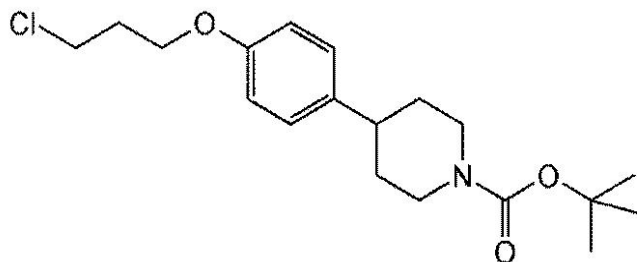
30

40

## 【0222】

tert-ブチル4-(4-(3-クロロプロポキシ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートの調製

## 【化 3 5】

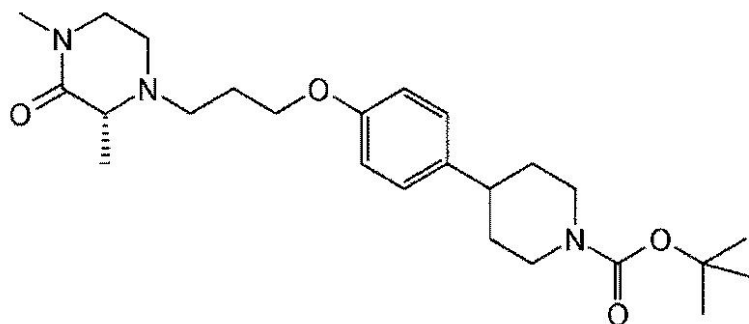


tert - ブチル 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 9 . 99 g、36 . 02 mmol ) の MeCN ( 200 mL ) 中の撹拌された溶液に、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン ( 14 . 27 mL、144 . 07 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 19 . 91 g、144 . 07 mmol ) を加えた。反応物を 80 で 16 時間撹拌した。反応混合物を水 ( 125 mL ) で希釈し、DCM ( 200 mL ) で抽出した。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、tert - ブチル 4 - ( 4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 12 . 75 g、100 % ) を無色の油として与えた。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$ , 30 ) 1 . 48 ( 9 H, s ), 1 . 54 - 1 . 65 ( 2 H, m ), 1 . 79 ( 2 H, d ), 2 . 20 ( 2 H, d ), 2 . 59 ( 1 H, tt ), 2 . 78 ( 2 H, t ), 3 . 56 ( 2 H, t ), 4 . 02 - 4 . 13 ( 2 H, m ), 4 . 23 ( 2 H, d ), 6 . 8 - 6 . 87 ( 2 H, d ), 7 . 03 - 7 . 17 ( 2 H, d ) .

## 【 0 2 2 3 】

( R ) - tert - ブチル 4 - ( 4 - ( 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - 3 - オキサピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

## 【化 3 6】



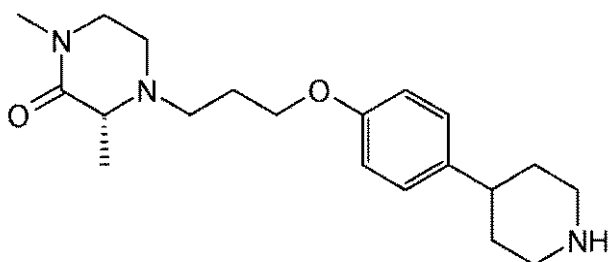
DIPEA ( 28 . 2 mL、162 . 13 mmol ) を、( R ) - 1 , 3 - ジメチルピペラジン - 2 - オン塩酸塩 ( 7 . 12 g、43 . 23 mmol )、tert - ブチル 4 - ( 4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 12 . 75 g、36 . 03 mmol ) 及びヨウ化カリウム ( 5 . 98 g、36 . 03 mmol ) の DMA ( 100 mL ) 中の懸濁液に加えた。溶液を 120 に 24 時間加熱した。反応混合物を水 ( 200 mL ) で希釈し、DCM ( 200 mL ) で抽出した。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗生成物を与えた。これを、EtOAc 中 10 % MeOH で溶離させてフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させると、( R ) - tert - ブチル 4 - ( 4 - ( 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - 3 - オキサピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 15 . 50 g、97 % ) を茶色の油として与えた。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $DMSO$ , 30 ) 1 . 19 - 1 . 22 ( 3 H, d ), 1 . 42 ( 9 H, s ), 1 . 71 ( 2 H, d ), 1 . 8 - 1 . 9 ( 2 H, m ), 1 . 96 ( 2 H, s ), 2 . 37 - 2 . 49 ( 1 H, m ), 2 . 60 ( 1 H, dd t ), 2 . 80 ( 5 H, d ), 2 . 93 - 3 . 05 ( 4 H, m ), 3 . 2 - 3 . 28 ( 2 H, m ), 4 . 05 ( 2 H, dd ), 6 . 8 - 6 . 9 ( 2 H, m ), 7 . 12 ( 2 H, dd ) . m/z ES + [ M + H ] +

= 4 4 6

【 0 2 2 4 】

( R ) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - ( 3 - ( 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) ピペラジン - 2 - オンの調製

【 化 3 7 】



10

ジオキサン中 4 . 0 M の塩化水素 ( 3 4 . 8 m L 、 1 3 9 . 1 4 m m o l ) を、 ( R ) - t e r t - ブチル 4 - ( 4 - ( 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル ) プロボキシ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 5 . 5 g 、 3 4 . 7 8 m m o l ) のジオキサン ( 2 0 m L ) 中の懸濁液に加えた。溶液を 2 時間 2 0 で攪拌した。反応混合物を蒸発させると、粗生成物を与えた。粗生成物を、S C X カラムを使用してイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、7 M の N H <sub>3</sub> / M e O H を使用してカラムから溶離させ、純粋なフラクションを蒸発乾固させると、( R ) - 1 , 3 - ジメチル - 4 - ( 3 - ( 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) ピペラジン - 2 - オン ( 1 0 . 5 0 g 、 8 7 % ) を茶色の油として与えた。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O , 3 0 ) 1 . 2 1 ( 3 H , d ) , 1 . 7 3 - 1 . 9 3 ( 6 H , m ) , 2 . 4 - 2 . 4 6 ( 1 H , m ) , 2 . 6 8 - 2 . 7 8 ( 2 H , m ) , 2 . 8 0 ( 3 H , s ) , 2 . 9 2 - 3 . 0 4 ( 4 H , m ) , 3 . 1 8 ( 1 H , d ) , 3 . 2 2 - 3 . 2 7 ( 2 H , m ) , 3 . 3 5 ( 2 H , s ) , 3 . 9 8 ( 2 H , t ) , 6 . 8 9 ( 2 H , d ) , 7 . 1 3 ( 2 H , d ) , 8 . 7 9 ( 1 H , b s ) . m / z E S + [ M + H ] + = 3 4 6

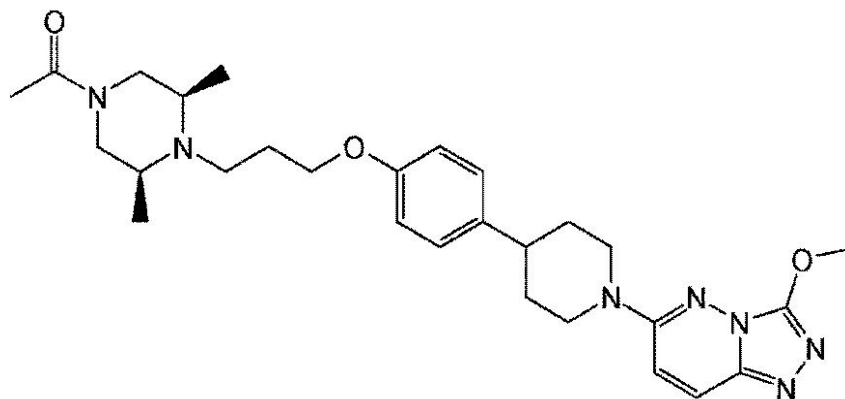
20

【 0 2 2 5 】

実施例 4 : 1 - ( ( 3 R , 5 S ) - 4 - ( 3 - ( 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) プロピル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノンの調製

30

【 化 3 8 】



40

トリブチルホスフィン ( 1 . 4 4 1 m L 、 5 . 8 4 m m o l ) を、脱気した D C M ( 2 0 m L ) 中の 4 - ( 1 - ( 3 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ( 実施例 1 、出発物質の調製に記載の通りに得た ) ( 0 . 9 5 g 、 2 . 9 2 m m o l ) 、 1 - ( ( 3 R , 5 S ) - 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) エタノン ( 0 . 7 5

50

1 g、3.50 mmol) 及び (E) - ジアゼン - 1, 2 - ジイルビス (ピペリジン - 1 - イルメタノン) (1.473 g、5.84 mmol) に窒素下で滴加した。生じた混合物を90分間攪拌し、次いで濾過した。粗生成物溶液を、SCXカラムを使用してイオン交換クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、1 MのNH<sub>3</sub> / MeOHを使用してカラムから溶離させ、蒸発乾固させると、薄茶色のガムを与えた。これを、溶離勾配 EtOAc 中から10%の7 MのNH<sub>3</sub> / MeOHで、フラッシュシリカクロマトグラフィーによりさらに精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させると、1 - ((3R, 5S) - 4 - (3 - (4 - (1 - (3 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェノキシ) プロピル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) エタノン (0.868 g、57.0%) を白色の泡として与えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO, 100) 1.04 (6H, d), 1.69 (2H, qd), 1.76 - 1.84 (2H, m), 1.88 - 1.94 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.51 - 2.55 (2H, m), 2.56 - 2.7 (2H, m), 2.74 - 2.82 (3H, m), 3.06 (2H, td), 3.81 (2H, br s), 3.98 (2H, t), 4.21 (3H, s), 4.27 (2H, d), 6.83 - 6.87 (2H, m), 7.13 - 7.18 (3H, m), 7.74 (1H, d). m/z: ES + [M + H] + 522

10

#### 【0226】

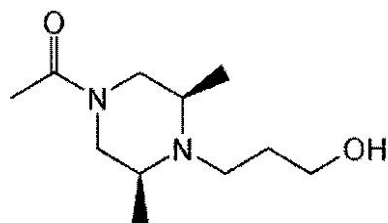
出発物質として使用した 1 - ((3R, 5S) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) エタノンを下記の通り調製した：

20

#### 【0227】

1 - ((3R, 5S) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) エタノンの調製

#### 【化39】



30

3 - ブロモプロパン - 1 - オール (6.41 mL、70.84 mmol) を、2 - メチルテトラヒドロフラン (40 mL) 中の 1 - ((3R, 5S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) エタノン (実施例 2、出発物質の調製に記載の通りに得た) (6.51 g、41.67 mmol) 及び炭酸カリウム (14.40 g、104.18 mmol) に加えた。生じた混合物を80 で18時間攪拌し、次いで濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物を、溶離勾配 DCM 中の0から6%の7 MのNH<sub>3</sub> / MeOHで、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させると、1 - ((3R, 5S) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) エタノン (0.749 g、8.39%) を無色の油として与えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO, 30) 0.96 - 1.03 (6H, m), 1.39 - 1.5 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.19 - 2.28 (1H, m), 2.28 - 2.36 (1H, m), 2.39 - 2.47 (1H, m), 2.67 - 2.77 (3H, m), 3.36 (2H, t), 3.60 (1H, dt), 4.12 (1H, dt), 4.36 (1H, br s).

40

【図 1】

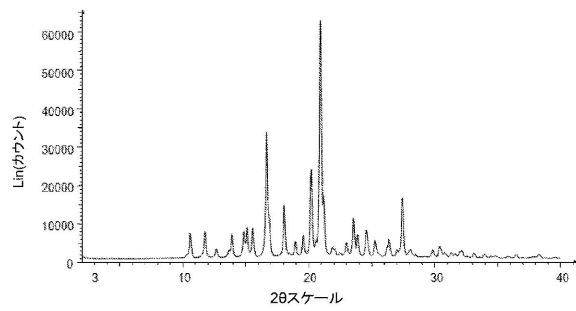


図 A: 化合物A、形態AのX線粉末回折パターン

【図 2】

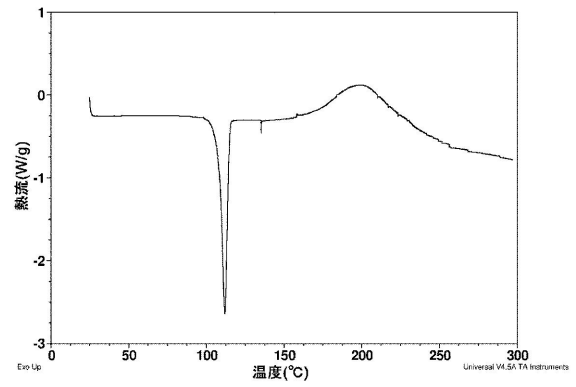
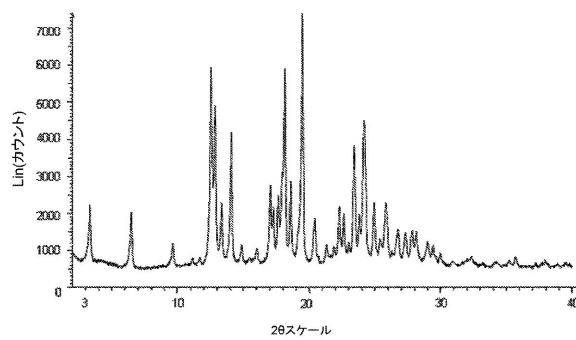
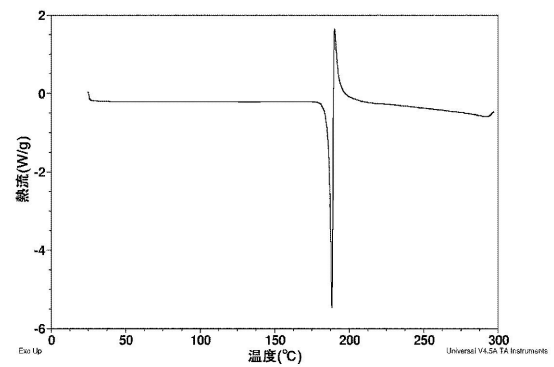


図 B: 化合物A、形態AのDSCサーモグラム

【図 3】

図 C: 化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶、  
形態AのX線粉末回折パターン

【図 4】

図 D: 化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶、  
形態AのDSCサーモグラム

【図 5】

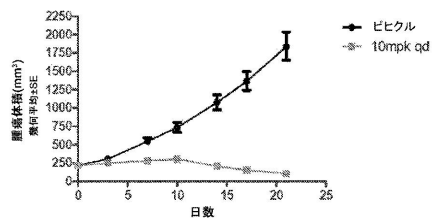
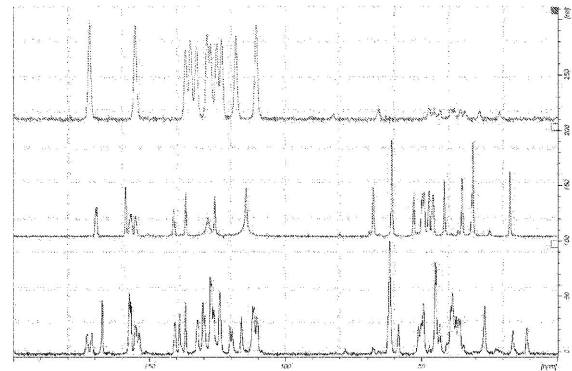


図 E: 時間に対する腫瘍体積のプロット

【図 6】

図 F:  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルの重ねたプロット

(下のスペクトル: 化合物 A: 6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸 (1:1) 共結晶、形態 A)

中間のスペクトル: 化合物 A (遊離塩基)

上のスペクトル: 6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸

【図 7】

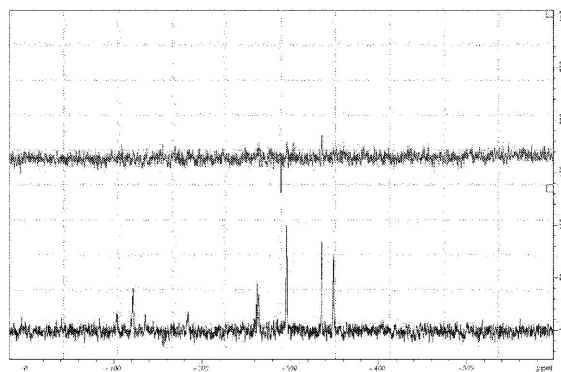


図 G: 化合物 A: 6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸 (1:1) 共結晶、

形態 A の  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルの重ねたプロット

(下のスペクトル: 接触時間 2ms)

(上のスペクトル: 接触時間 200μs)

【図 8】

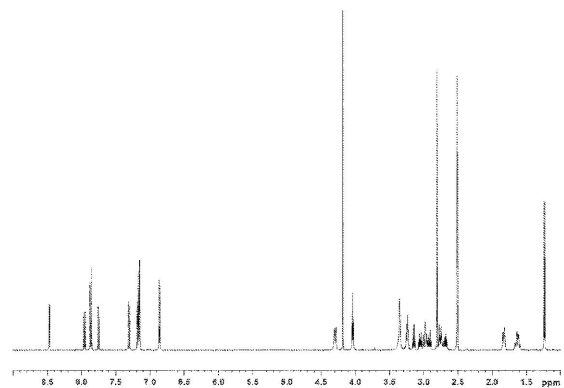


図 H

化合物 A: 6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸 (1:1) 共結晶、形態 A の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル

【図 9】

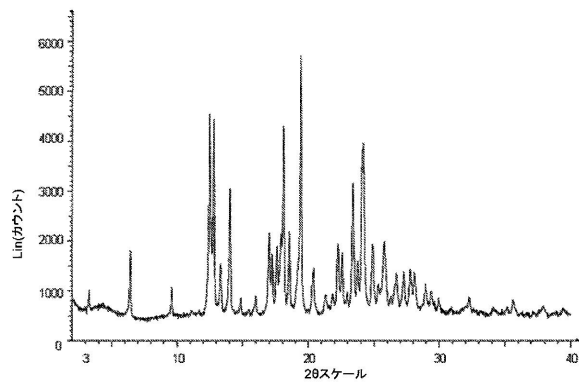


図 I: 化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶、  
形態AのX線粉末回折パターン

【図 10】

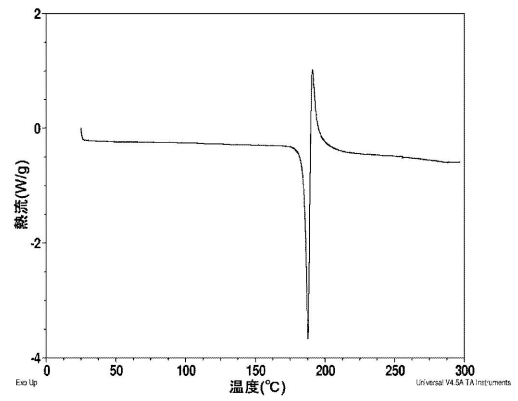


図 J: 化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶、形態AのDSCサーモグラム

【図 11】

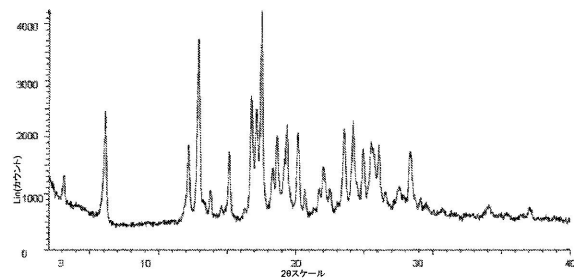


図 K: 化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶、  
形態BのX線粉末回折パターン

【図 13】

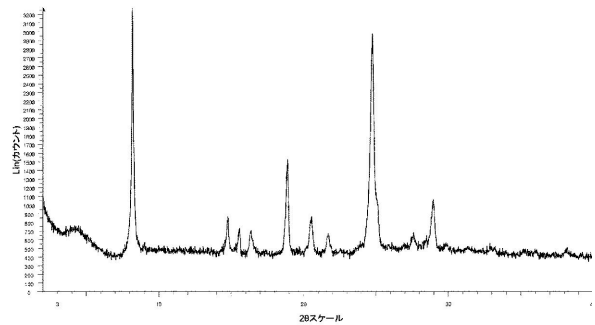


図 M: 化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶、形態CのX線粉末回折パターン

【図 12】

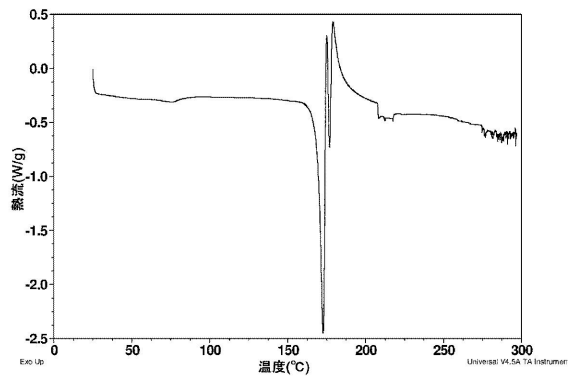
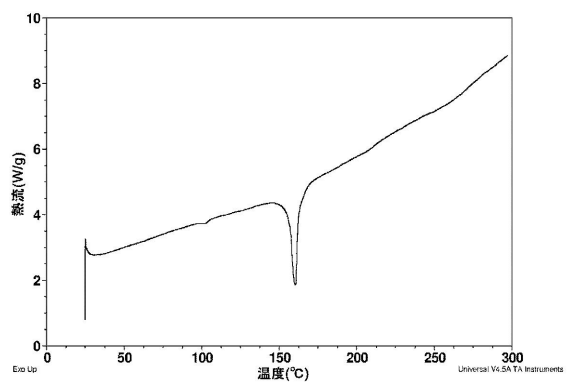


図 L: 化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶、  
形態BのDSCサーモグラム

## 【図 14】



図N: 化合物A:6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(1:1)共結晶、  
形態CのDSCサーモグラム

## フロントページの続き

- (72)発明者 ロバート・ヒュー・ブラッドベリー  
英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ、アストラゼネカ・インテレクチュアル・プロパティ内
- (72)発明者 アルフレッド・アーサー・ラボウ  
英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ、アストラゼネカ・インテレクチュアル・プロパティ内
- (72)発明者 マイケル・ジェイムズ・ウェアリング  
英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ、アストラゼネカ・インテレクチュアル・プロパティ内
- (72)発明者 ジェイムズ・フランシス・マッケイブ  
英国エスケイ 10・2 エヌエイ、チェシャー、マックルズフィールド、チャーター・ウェイ、アストラゼネカ
- (72)発明者 スティーブン・クリストファー・グロッソブ  
英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ、アストラゼネカ・インテレクチュアル・プロパティ内
- (72)発明者 アーシェッド・マームード  
英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ、アストラゼネカ・インテレクチュアル・プロパティ内
- (72)発明者 ゴーイ・アン・コッター  
英国エスケイ 10・2 エヌエイ、チェシャー、マックルズフィールド、チャーター・ウェイ、アストラゼネカ

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表 2012-526790 (JP, A)  
特表 2012-517462 (JP, A)  
特表 2011-507824 (JP, A)  
国際公開第 2014/076146 (WO, A1)  
国際公開第 2012/174487 (WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D201/00 - 519/00  
A61K 31/33 - 33/44  
A61P 1/00 - 43/00  
CAplus/REGISTRY (STN)