(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6433085号
(P6433085)
(45)発行日　平成30年12月5日(2018.12.5)　(24)登録日　平成30年11月16日(2018.11.16)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/343	(2006.01)	A61K	31/343
A61K 47/34	(2017.01)	A61K	47/34
A61K 47/20	(2006.01)	A61K	47/20
A61K 9/48	(2006.01)	A61K	9/48
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00

請求項の数 13　(全 96 頁)

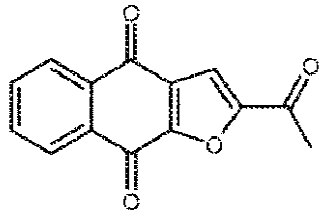
(21)出願番号	特願2016-507646(P2016-507646)
(86)(22)出願日	平成26年4月9日(2014.4.9)
(65)公表番号	特表2016-516776(P2016-516776A)
(43)公表日	平成28年6月9日(2016.6.9)
(86)国際出願番号	PCT/US2014/033566
(87)国際公開番号	WO2014/169078
(87)国際公開日	平成26年10月16日(2014.10.16)
審査請求日	平成29年4月6日(2017.4.6)
(31)優先権主張番号	61/810,117
(32)優先日	平成25年4月9日(2013.4.9)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	61/830,068
(32)優先日	平成25年6月1日(2013.6.1)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　510055334
ボストン　バイオメディカル，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３９，　ケンブリッジ，　メモリアル　ドライブ　６４０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】がんの処置に使用するための２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）D_{50}が０．１μｍ～２０μｍであって、製剤の重量に対して５～５０％の治療有効量の構造
【化２８】



を有する化合物、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、または水和物と、
（ｂ）製剤の重量に対して５～８０％の親水性－親油性のバランス（ＨＬＢ）が１０超であるポリオキシルグリセリドと、
（ｃ）製剤の重量に対して５～８０％のＨＬＢが１０未満であるポリオキシルグリセリドと
を含む、医薬組成物であって、前記ＨＬＢが１０超である前記ポリオキシルグリセリドが、ラウロイルポリオキシルグリセリドおよびステアロイルポリオキシルグリセリドからなる群より選択されるポリオキシルグリセリドであって、前記ＨＬＢが１０未満である前記

ポリオキシルグリセリドが、リノレオイルポリオキシルグリセリド、オレオイルポリオキシルグリセリドおよびラウロイルポリオキシル-6グリセリドからなる群より選択されるポリオキシルグリセリドである医薬組成物。

【請求項２】

界面活性剤をさらに含む、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項３】

前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）またはドデシル硫酸ナトリウムである、請求項２に記載の医薬組成物。

【請求項４】

約２７．１８重量％の前記化合物、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、または水和物、約０．２７重量％の前記界面活性剤、約１４．５１重量％のＨＬＢが１０超である前記ポリオキシルグリセリド、および約５８．０４重量％のＨＬＢが１０未満である前記ポリオキシルグリセリドを含む、請求項２または３に記載の医薬組成物。

【請求項５】

約１２５ｍｇの前記化合物、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、または水和物、約１．２ｍｇの前記界面活性剤、約６６．８ｍｇのＨＬＢが１０超である前記ポリオキシルグリセリド、および約２６７ｍｇのＨＬＢが１０未満である前記ポリオキシルグリセリドを含む、請求項２または３に記載の医薬組成物。

【請求項６】

約８０ｍｇの前記化合物、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、または水和物、約０．８ｍｇの前記界面活性剤、約４２．７ｍｇのＨＬＢが１０超である前記ポリオキシルグリセリド、および約１７０．９ｍｇのＨＬＢが１０未満である前記ポリオキシルグリセリドを含む、請求項２または３に記載の医薬組成物。

【請求項７】

ＨＬＢが１０超である前記ポリオキシルグリセリドと、ＨＬＢが１０未満である前記ポリオキシルグリセリドとの重量比率が約９０/１０～約１０/９０である、請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項８】

ＨＬＢが１０超である前記ポリオキシルグリセリドと、ＨＬＢが１０未満である前記ポリオキシルグリセリドとの重量比率が約８０/２０～約２０/８０である、請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項９】

ＨＬＢが１０超である前記ポリオキシルグリセリドが、ラウロイルポリオキシル-32グリセリドおよびステアロイルポリオキシル-32グリセリドからなる群より選択される、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１０】

ＨＬＢが１０未満である前記ポリオキシルグリセリドが、リノレオイルポリオキシルグリセリドまたはオレオイルポリオキシルグリセリドである、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１１】

請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物を含むカプセル剤。

【請求項１２】

癌幹細胞の自己再生を阻害するための請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

癌幹細胞を死滅させるための請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

この出願は、２０１３年４月９日に出願された米国仮出願第６１／８１０，１１７号；

２０１３年６月１日に出願された米国仮出願第６１／８３０，０６８号；２０１４年１月２７日に出願された米国仮出願第６１／９３２，１７９号；および２０１４年２月１１日に出願された米国仮出願第６１／９３８，３８６号の利益を主張する。これらの各々の内容は、それらの全体が参考として本明細書に援用される。

【０００２】

本発明は、ナフトフラン化合物、ナフトフラン化合物の多形体、粒子形態のナフトフラン化合物、１種または複数のナフトフラン化合物を含有する精製された組成物、１種または複数の粒子形態のナフトフラン化合物を含有する精製された組成物、ならびにこれらのナフトフラン化合物、多形体、精製された組成物および／または粒子形態を使用して、それを必要とする被験体を処置する方法を提供する。

【背景技術】

【０００３】

がんによる死亡者数は米国だけでも毎年数十万人にも及ぶ。手術、放射線療法、および化学療法による、ある特定の形態のがんの処置が進歩しているにもかかわらず、多くの種類のがんは本質的に不治である。有効な処置が、ある特定のがんに対してたとえ利用可能であったとしても、このような処置の副作用は重篤であり、生活の質の有意な低下をもたらしかねない。

【０００４】

大部分の従来の化学療法薬剤は、特に進行した固形腫瘍を持つ患者に対して、毒性および限定された効力を有する。化学療法薬剤は、がん細胞ばかりでなく、非がん性細胞にも損傷を引き起こす。このような化合物の治療指数（療法ががん細胞と正常細胞とを区別する能力の尺度）はかなり低い可能性がある。多くの場合、がん細胞を死滅させるのに有効な化学療法薬物の用量は、正常細胞、特に頻繁な細胞分裂を行うような正常細胞（例えば、上皮細胞）も死滅させることになる。正常細胞が療法の影響を受ける場合、脱毛、造血の抑制、および悪心などの副作用が生じ得る。患者の全般的な健康状態に応じて、このような副作用は化学療法の投与を妨げる可能性があり、または、少なくとも、患者にとって極度に不快であり、苦痛であり、がん患者の残りの生活の質を著しく低下させる可能性がある。化学療法に反応して腫瘍退縮したがん患者でさえも、このような腫瘍反応は多くの場合、無増悪生存率（ＰＦＳ）の延長または全生存期間（ＯＳ）の延長を伴わない。実際のところ、化学療法への最初の反応の後に、がんは急速に進行し、より多くの転移を形成することが多い。このような再発性がんは、化学療法剤に対して極めて耐性または治療抵抗性がある。化学療法後のこのような急速な再発性および治療抵抗性は、がん幹細胞により引き起こされると考えられている。

【０００５】

最近の研究により、自己再生能を有し、悪性増殖、再燃および転移に基本的に関与していると考えられているがん幹細胞（ＣＳＣ、腫瘍始原細胞またはがん幹細胞様細胞とも呼ばれる）の存在が発見された。重要なことに、ＣＳＣは従来の療法に本質的に耐性がある。したがって、がん幹細胞に対して活性を有する標的薬剤はがん患者にとって大いに期待できる（Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ．、２００８年６月１０日；２６巻（１７号））。したがって、従来の化学療法は大部分のがん細胞を死滅させることができるが、がん幹細胞を残してしまう。がん幹細胞は、化学療法による標準の非がん幹細胞の減少後、より速く増殖することができ、これが、化学療法後の急速な再燃に対する機序であると考えられる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ．、２００８年６月１０日；２６巻（１７号）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】
したがって、がん細胞を選択的に標的とし、がん幹細胞を標的とするための化合物および医薬組成物、ならびに臨床応用のためのこれらの化合物、医薬組成物を調製する方法、ならびにそれを必要とする人々へこれを投与する方法を発見することの必要性が存在する。
【０００８】
本明細書で引用された参考文献は、特許請求された本発明に対する従来の技術であると認められてはいない。
【課題を解決するための手段】
【０００９】
これらのすべての全内容が本明細書に参照により援用されている、ＷＯ２００９／０３６０９９、ＷＯ２００９／０３６１０１、およびＷＯ２０１１／１１６３９９として公表された共同所有のＰＣＴ出願において、新規のナフトフラン化合物、ナフトフラン化合物の多形体、１種または複数のナフトフラン化合物を含有する精製された組成物、および粒子形態のナフトフラン化合物が開示されている。これらのナフトフラン化合物（粒子形態のものを含む）、多形体、および精製された組成物は、がん幹細胞およびＳＴＡＴ３の選択的阻害剤である。ＷＯ２００９／０３６０９９およびＷＯ２００９／０３６１０１は、ナフトフラン化合物ががん幹細胞を標的とすることを開示している。ナフトフラン化合物はまた、ＳＴＡＴ３の阻害を介して非がん幹細胞も阻害する。これらの化合物は、ある特定の曝露条件下で、正常細胞への損傷を引き起こすことなく多くの異なる種類のがん細胞を死滅させることが可能である。したがって、化合物は、がんの処置、特に治療抵抗性、再発性、転移性がん、またはＳＴＡＴ３を発現するがんの処置および予防に使用することができる。刊行物はまた、ナフトフラン化合物、その誘導体、および中間体、ならびに関連化合物の医薬組成物を調製するための方法について記載している。
【００１０】
本発明は、例えば、細胞増殖障害を処置する、細胞増殖障害の進行を遅延する、細胞増殖障害の再燃を予防する、または細胞増殖障害の症状を軽減することを含めて、様々な適応症においてこれらナフトフラン化合物（粒子形態のものを含む）、多形体、および精製された組成物を製剤化および使用する新規方法を提供する。例えば、ナフトフラン化合物（粒子形態のものを含む）、多形体、および精製された組成物は、がんを処置する、がんの進行を遅延する、がんの再燃を予防する、がんの症状を軽減する、またはさもなければがんを改善するのに有用である。一部の実施形態では、がんは、食道がん、食道胃接合部がん、胃食道腺癌、軟骨肉腫、直腸結腸がん、結腸腺癌、直腸腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃腺癌、ならびに副腎皮質癌からなる群より選択される。一部の実施形態では、がんは食道がんである。一部の実施形態では、がんは食道胃接合部がんである。一部の実施形態では、がんは胃食道腺癌である。一部の実施形態では、がんは治療抵抗性がある。一部の実施形態では、がんは再発性がある。一部の実施形態では、がんは転移性がある。一部の実施形態では、がんはＳＴＡＴ３の過剰発現を伴う。
【００１１】
ヒト、哺乳動物、または動物被験体において、がん（または新生物）を処置し、がん（または新生物）の進行を遅延させ、がん（または新生物）の再燃を予防し、がん（または新生物）の再発性、転移性を阻害し、がん（または新生物）の症状を軽減し、および／またはさもなければがん（または新生物）を改善する本発明による方法は、抗新生物薬活性が生じるように化合物、生成物および／または医薬組成物の治療有効量を投与することを含むことができる。例えば、抗新生物薬活性は抗がん活性であってよい。例えば、抗新生物薬活性は、新生物の容積増加を遅延させる、新生物の容積増加を停止するまたは新生物の容積を低減させることを含むことができる。新生物は、固形腫瘍、悪性腫瘍、転移性細胞、がん幹細胞を含むことができる。新生物は、癌、肉腫、腺癌、リンパ腫、または血液悪性腫瘍を含むことができる。新生物は、化学療法、放射線療法、および／またはホルモン療法による処置に対して治療抵抗性があってもよい。化合物、生成物および／または医

薬組成物は、新生物の再燃を予防するために投与することができる。化合物、生成物および／または医薬組成物は、手術による切除に対する補助療法として投与することができる。化合物、生成物および／または医薬組成物は、例えば、経口的におよび／または静脈内に投与することができる。一部の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも以下と共に本発明の化合物を含む：（ｉ）ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）またはドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）を含む界面活性剤；（ｉｉ）Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（ラウロイルポリオキシルグリセリド）；およびＬａｂｒａｆｉｌ（リノレオイルポリオキシルグリセリド）。

【００１２】

本明細書において、「がんを処置する」という用語は、がん（または新生物）の進行を遅延する、がん（または新生物）の再燃を予防する、がん（または新生物）の再発性、転移性を阻害する、がん（または新生物）の症状を軽減する、および／またはさもなければがん（または新生物）を改善することを含み得る。

【００１３】

一部の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも以下と共に本発明の化合物を含む：（ｉ）ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）またはドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）を含む界面活性剤；（ｉｉ）Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（ラウロイルポリオキシルグリセリド）；および（ｉｉｉ）Ｌａｂｒａｆｉｌ（リノレオイルポリオキシルグリセリド）。

【００１４】

一部の実施形態では、医薬組成物は、約２７．１８重量％の活性成分、約０．２７重量％の界面活性剤、約１４．５１重量％のＧｅｌｕｃｉｒｅ、および約５８．０４重量％のＬａｂｒａｆｉｌを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約１２５ｍｇの活性成分、約１．２ｍｇの界面活性剤、約６６．８ｍｇのＧｅｌｕｃｉｒｅ、および約２６７ｍｇのＬａｂｒａｆｉｌを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約８０ｍｇの活性成分、約０．８ｍｇの界面活性剤、約４２．７ｍｇのＧｅｌｕｃｉｒｅ、および約１７０．９ｍｇのＬａｂｒａｆｉｌを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、カプセル剤内に収納されている。一部の実施形態では、カプセル剤は、サイズ１またはこれより小さい。

【００１５】

本発明による方法はまた、その疾患または障害に罹患しているヒト、哺乳動物、または動物被験体において、疾患もしくは障害を処置する、疾患もしくは障害の進行を遅延する、疾患もしくは障害の再燃を予防する、疾患もしくは障害の症状を軽減する、またはさもなければ疾患もしくは障害を改善することも含む。一部の実施形態では、疾患または障害とは、本明細書に記載されているがん（または新生物）のいずれかである。一部の実施形態では、がんは、食道がん、食道胃接合部がん、胃食道腺癌、軟骨肉腫、直腸結腸がん、結腸腺癌、直腸腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃腺癌、および副腎皮質癌からなる群より選択される。

【００１６】

一部の実施形態では、本方法はまた、患者組織中のリン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）のレベルを検出するステップであって、ｐ－ＳＴＡＴ３のレベルが患者選択に対するバイオマーカーとして使用されるステップも含む。一部の実施形態では、組織のリン酸化ＳＴＡＴ３レベルは、ベンチマークレベルより上にある（Ｐ－ＳＴＡＴ３の中間レベルで１０％超の腫瘍細胞）。一部の実施形態では、がんは、細胞膜とは対照的に、細胞核内のβ－カテニンの局在化を伴う。一部の実施形態では、本方法は、患者の組織内でのβ－カテニン発現の位置を検出するステップであって、このようなβ－カテニン発現の位置が患者選択に対するバイオマーカーとして使用されるステップを含む。一部の実施形態では、有意なβ－カテニン発現が細胞核内で検出される。一部の実施形態では、β－カテニンの中間から強い程度の発現が２０％またはそれ超の腫瘍細胞内で検出される。

【００１７】

化合物、製品および／または医薬組成物の疾患または障害を患っている患者への投与は、様々な実験結果または臨床結果のいずれかが達成された場合、成功であると考えられる。例えば、投与は、疾患または障害に伴う症状のうちの１種または複数が軽減、減少、阻

害された、またはさらなる、すなわち、よりひどい状態へと進行していない場合、成功と考えられる。投与は、障害、例えば、がんまたは新生物が緩解に入った、またはさらなる、すなわち、よりひどい状態へと進行していない場合、成功と考えられる。

【００１８】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物、生成物および／または医薬組成物は、例えば、化学療法薬剤および他の抗新生物剤、抗炎症性化合物ならびに／または免疫抑制薬化合物を含む、様々な公知の治療剤のいずれかと組み合わせて投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物、製品および／または医薬組成物は、非限定的例として、手術による処置および方法、放射線療法、化学療法および／またはホルモンまたは他の内分泌関連の処置を含む様々な公知の処置のいずれかと併用して有用である。

【００１９】

これらの「併用療法」は、逐次的または同時に投与することができる。本明細書に記載されている化合物、生成物および／または医薬組成物ならびに第２の療法は、同じ医薬組成物で被験体、好ましくはヒト被験体に投与することができる。代わりに、本明細書に記載されている化合物、生成物および／または医薬組成物ならびに第２の療法は、別の医薬組成物で被験体に同時に、別々にまたは逐次的に投与ことができる。本明細書に記載されている化合物、生成物および／または医薬組成物ならびに第２の療法は、同じまたは異なる投与経路で被験体に投与することができる。本明細書に記載されている化合物、生成物および／または医薬組成物を、被験体に第１に投与し、次いで第２の療法を被験体に投与することができる。第２の療法を被験体に第１に投与し、次いで本明細書に記載されている化合物、生成物および／または医薬組成物を被験体に投与することができる。一部の実施形態では、本発明の併用療法は、本明細書に記載されている化合物、生成物および／または医薬組成物の有効量と、本明細書に記載されている化合物、生成物および／または医薬組成物と異なる作用機序を有する少なくとも１種の他の療法（例えば、予防剤または治療剤）の有効量とを含む。一部の実施形態では、本発明の併用療法は、相加的効果または相乗効果を有するように一緒に機能させることによって、本明細書に記載されている化合物、生成物および／または医薬組成物ならびに第２の療法の予防効果または治療効果を改善する。ある特定の実施形態では、本発明の併用療法は、第２の療法（例えば、予防剤または治療剤）に伴う副作用を減少させる。

【００２０】

一部の実施形態では、疾患または障害は、以下の通り化合物、生成物および／または医薬組成物を投与することにより処置することができる。化合物の血液モル濃度は、有効期間と少なくとも同じ長さであり、有害な期間よりも短い第１の継続的期間の間、少なくとも有効濃度であり、有害な濃度未満であってよい。血液モル濃度は、第１の継続的期間の後、有効濃度未満となり得る。例えば、有効濃度は、約０．１μＭ、約０．２μＭ、約０．５μＭ、約１μＭ、約２μＭ、約３μＭ、約４μＭ、約５μＭ、約６μＭ、約１０μＭ、または当業者により有効であると判定された別の濃度であってよい。例えば、有害な濃度は、約１μＭ、約３μＭ、約１０μＭ、約１５μＭ、約３０μＭ、約１００μＭ、または当業者により有害であると判定された別の濃度であってよい。例えば、有効期間は、約１時間、２時間、約４時間、約６時間、約８時間、約１０時間、約１２時間、約２４時間、または当業者により有効であると判定された別の期間であってよい。例えば、有害な期間は、約１２時間、約２４時間、約４８時間、約７２時間、約１４４時間、または当業者により有害であると判定された別の期間であってよい。

【００２１】

一部の実施形態では、化合物、生成物および／または医薬組成物の治療有効量は、腫瘍細胞のＩＣ$_{50}$を超え、正常細胞のＩＣ$_{50}$未満の血中濃度を生じるように選択される。一部の実施形態では、治療有効量は、腫瘍細胞を死滅させるのに十分に高く、正常細胞のＩＣ$_{50}$未満の血中濃度を生じるように選択される。

【００２２】

一部の実施形態では、化合物、生成物および／または医薬組成物は、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤（硬質または軟質）、カプレット剤、散剤、粒剤、懸濁剤、液剤、ゲル剤、カシェ剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、水中油型乳剤、油中水型乳剤、および／または水薬などの剤形で経口的に投与される。

【００２３】

併用療法の様々な実施形態において、本発明の化合物は、患者に、約４００ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲の総１日用量で投与する。一部の実施形態では、本発明の化合物は、患者に、約８００ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲の総１日用量で投与し、好ましくは１日２回の用量、例えば、約４８０ｍｇＢＩＤで投与する。投与間の間隔は、約４時間～約１６時間、例えば、約１２時間の範囲とすることができる。

【００２４】

一部の実施形態では、総１日用量が１日合計４００～８００ｍｇまで減少するように本発明の化合物の用量の修正を行ってもよい。一部の実施形態では、総１日用量は、１日合計５０ｍｇ～４００ｍｇの範囲まで減少するようにさらなる用量の修正を行ってもよい。一部の実施形態では、本発明の化合物はまた、１日１回服用することもできる。一部の実施形態では、１日１回服用する場合、投与間の間隔は、１８～３０時間（例えば、約２４時間）とすることができる。一部の実施形態では、本発明の化合物はまた、約２４０～１０００ｍｇの全用量を１日３回で服用することもできる。１日３回服用する場合、投与間の間隔は、約４時間～８時間とすることができる。

【００２５】

本発明の１つの特徴において、本発明のナフトフラン化合物は、有糸分裂阻害剤、特に有効な化学療法薬剤であることが証明されたもの、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグと組み合わせて使用される。本発明の化合物との併用療法に有用となり得る有糸分裂阻害剤の例として、パクリタキセル（Ａｂｒａｘａｎｅ／Ｔａｘｏｌ）、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ）、ＢＭＳ－２７５１８３、Ｘｙｏｔａｘ、Ｔｏｃｏｓｏｌ、ビノルレビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビンゾリジン、エトポシド（ＶＰ－１６）、テニポシド（ＶＭ－２６）、イクサベピロン、ラロタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、およびイスピネシブが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２６】

一部の実施形態では、併用療法において本発明の化合物と共に使用される第２の薬剤は、パクリタキセル（Ａｂｒａｘａｎｅ／Ｔａｘｏｌ）、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグである。一部の実施形態では、パクリタキセルは、約４０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の範囲の総１週用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、パクリタキセルは、約８０ｍｇ／ｍ^{2}の総１週用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、パクリタキセルはＩＶを介して被験体に投与される。一部の実施形態では、パクリタキセルは、毎４週間につき３週間、週に１回、すなわち、３週間投薬して、１週休む。

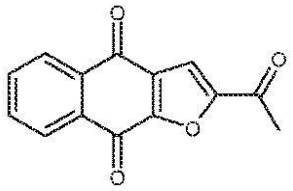
【００２７】

一部の実施形態では、本発明の化合物が、最初に被験体に投与され、次いでパクリタキセルが被験体に投与されてもよい。パクリタキセルが最初に被験体に投与され、次いで本発明の化合物が被験体に投与されてもよい。このような場合、本発明の化合物とパクリタキセルの投与間にいくらかの間隔をあけることができる。一部の実施形態では、本発明は、パクリタキセルを被験体に投与することによる治癒的または予防的ながん処置の方法であって、治癒的または予防的がん処置を必要とする被験体に、本発明の化合物のある投与量およびパクリタキセルのある投与量を投与するステップを含み、パクリタキセルを被験体に投与する前または後に第１の投与量が投与される方法を指す。

【００２８】

ある態様では、本発明は、好ましくは、ヒト被験体における治癒的または予防的がんの処置、すなわち、本明細書で「化合物１」と呼ばれ、以下

【００２９】
【化１】



(1).

に示す構造を有する、ナフトフラン化合物、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグの治療有効量を、それを必要とする被験体に投与することを含む方法が提供される。

【００３０】
一部の実施形態では、化合物は、約８０ｍｇ～約２０００ｍｇの範囲の総１日用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、化合物は、約８０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約３２０ｍｇ、約４８０ｍｇ、約６４０ｍｇ、約８００ｍｇ、および約９６０ｍｇからなる群より選択される総１日用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、化合物は、約９６０ｍｇの総１日用量で被験体に投与される。

【００３１】
一部の実施形態では、化合物は、１日２回（ＢＩＤ）投与される。一部の実施形態では、化合物は、約８０ｍｇＢＩＤ～約４８０ｍｇＢＩＤの範囲の用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、化合物は、約８０ｍｇＢＩＤ、約１６０ｍｇＢＩＤ、約３２０ｍｇＢＩＤ、約４００ｍｇＢＩＤ、および約４８０ｍｇＢＩＤからなる群より選択される用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、化合物は、約４８０ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。

【００３２】
一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが、約４時間の投与間～約１６時間の投与間の範囲でＢＩＤ投与される。一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間および／または少なくとも１６時間であるＢＩＤで投与される。一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが約４時間の投与間～約１６時間の投与間の範囲である、約８０ｍｇＢＩＤ～約４８０ｍｇＢＩＤの範囲の用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間および／または少なくとも１６時間である、ＢＩＤで投与される。一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが、約４時間の投与間～約１６時間の投与間の範囲である、約８０ｍｇＢＩＤ、約１６０ｍｇＢＩＤ、約３２０ｍｇＢＩＤ、約４００ｍｇＢＩＤ、および約４８０ｍｇＢＩＤからなる群より選択される用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間および／または少なくとも１６時間である、ＢＩＤで投与される。一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが約１２時間の投与間である、約４８０ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが約１２時間の投与間である、約８０ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが約１２時間の投与間である、約４００ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。一部の実施形態で

は、化合物は、化合物の投与間のタイミングが約１２時間の投与間である、約３２０ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが少なくとも４時間、少なくとも約５時間、少なくとも約６時間、少なくとも約７時間、少なくとも約８時間、少なくとも約９時間、少なくとも約１０時間、少なくとも約１１時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約１３時間、少なくとも約１４時間、少なくとも約１５時間および／または少なくとも約１６時間である、ＢＩＤで投与される。一部の実施形態では、化合物は、化合物の投与間のタイミングが少なくとも５時間超、好ましくは、約５時間の投与間～約１５時間の投与間の範囲である、約８０ｍｇＢＩＤ、約１６０ｍｇＢＩＤ、約３２０ｍｇＢＩＤ、約４００ｍｇＢＩＤ、および約４８０ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。

【００３３】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、錠剤またはカプセル剤として投与される。一部の実施形態では、錠剤またはカプセル剤は、約８０ｍｇの用量を含む。

【００３４】

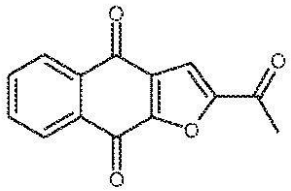
一部の実施形態では、本発明の化合物は、流体を併用して空の胃に経口的に投与される。一部の実施形態では、流体はミルクまたは水である。

【００３５】

一部の実施形態では、ナフトフラン化合物は、本明細書で「化合物１」と呼ばれる、以下

【００３６】

【化２】



(I)

に示されている化合物の多形体である。

【００３７】

例えば、一部の実施形態では、多形体とは、それぞれの内容が、これら全体において参照により本明細書に援用されている、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に示されている粉末Ｘ線回折分析を、４０ＫＶ／３０ｍＡでのＣｕ放射線を使用するＰｈｉｌｉｐｓ　ＰＷ１８００回折計を使用して、ステップサイズ０．０３°で５°～７０°の範囲にわたり、３時間の計数時間で実施した。以下の条件を使用して、２～４５°の２シータから分析を実施した：発散スリット：０．６ｍｍ、散乱防止スリット：０．６ｍｍ、受光スリット：０．１ｍｍ、検出スリット：０．６ｍｍ、ステップサイズ：０．０２°、ステップ時間：５秒。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２および３に示されている粉末Ｘ線回折分析を、Ｂｒｕｋｅｒ　Ｄ８　Ａｄｖａｎｃｅ回折計を使用して実施した。分析は、以下の条件を使用して２～４５°２－シータで実施した：発散スリット：０．６ｍｍ、散乱防止スリット：０．６ｍｍ、受光スリット：０．１ｍｍ、検出スリット：０．６ｍｍ、ステップサイズ：０．０２°、ステップ時間：５

秒。

【００３８】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．４、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２１．０、２２．２、２４．０、２６．０、および２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２２．２、および／または２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含む、Ｘ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００３９】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１１．４、１２．３、１５．０、２３．０、２３．３、２４．１、２４．６、２５．０、２６．１、２７．０、および２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１２．３、１５、２３．０、２３．３、２４．６および／または２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約９．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９

－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．０度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークおよび少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００４０】

本発明はまた粒子形態のナフトフラン化合物を提供する。例えば、粒子形態のナフトフラン化合物は、活性のある、すなわち、ｉｎ　ｖｉｖｏで効力および／または抗腫瘍活性を有する、以下に示す式Ｉの化合物の粒子である。効果的な粒子は、粒径について定められた必要条件を有し、例えば、約２００μｍ、約１５０μｍ、約１００μｍ、約４０μｍ、または約２０μｍ、約１０μｍ、約５μｍ、約４μｍ、約３μｍ、約２μｍ、約１μｍ、約０．５μｍ、または約０．２μｍ未満またはこれと等しい直径を有する。定められた粒径より大きな粒子は、不活性であるか、または活性が低いかのいずれかである。

【００４１】

一部の実施形態では、化合物は、化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、粒子の累計の一部分は、０．２μｍ～２０μｍの範囲の直径を有する。

【００４２】

一部の実施形態では、化合物は、化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、粒子の累計の５０％（Ｄ５０）は、約０．５～約５μｍの範囲の直径を有する。

【００４３】

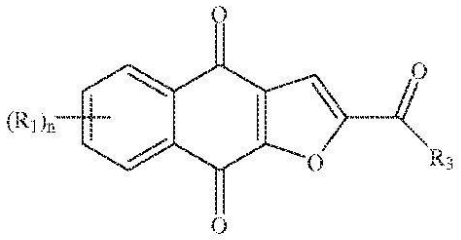
一部の実施形態では、化合物は、化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、粒子の累計の５０％（Ｄ５０）は、約２μｍの直径を有する。

【００４４】

一部の実施形態では、粒子形態のナフトフラン化合物は、粒子が約２００μｍ未満またはこれと等しい直径を有する式Ｉ

【００４５】

【化３】



式　Ｉ

（式中、各（R_1）は、独立して、水素、ハロゲン、フッ素、シアノ、ニトロ、CF_3、OCF_3、アルキル、メチル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、置換アリール、OR_a、SR_a、およびNH_2からなる群より選択され、ｎは４であり、R_3は、水素、ハロゲン、フッ素、シアノ、CF_3、OCF_3、アルキル、メチル、置換アルキル、ハロゲン置換アルキル、ヒドロキシル置換アルキル、アミン置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、置換アリール、OR_a、SR_a、およびNR_bR_cからなる群より選択され、R_aは、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、および置換アリールからなる群より選択され、R_bおよびR_cは、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、および置換アリールからなる群より選択されるか、またはR_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、ヘテロ環もしくは置換ヘテロ環を形成する）による化合物またはその塩もしくは溶媒和物の粒子である。

【００４６】

一部の実施形態では、各（R_1）は、独立して、水素、メチル、Ｆ（フッ素）、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、およびNH_2からなる群より選択され、R_3は、メチルおよび$C(R_8)_3$からなる群より選択され、各（R_8）は、独立して、水素、メチル、Ｆ（フッ素）、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、およびNH_2からなる群より選択される。一部の実施形態では、（R_1）および（R_8）のうちの最大２つがＦ（フッ素）であり、残りが水素である。一部の実施形態では、R_3はメチルである。さらなる実施形態では、化合物は、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩または溶媒和物からなる群より選択される。

【００４７】

一部の実施形態では、粒子形態のナフトフラン化合物は、化合物１の粒子である。

【００４８】

一部の実施形態では、粒子形態のナフトフラン化合物は、化合物１の多形体の粒子である。例えば、一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００４９】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．４、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２１．０、２２．２、２４．０、２６．０、および２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．９、１４．１

、１４．５、１７．３、２２．２、および／または２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含む、Ｘ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００５０】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１１．４、１２．３、１５．０、２３．０、２３．３、２４．１、２４．６、２５．０、２６．１、２７．０、および２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１２．３、１５、２３．０、２３．３、２４．６および／または２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約９．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［

２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．０度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークおよび少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００５１】

一部の実施形態では、粒子は、約１６０μｍ、約１５０μｍ、約１２０μｍ、約１００μｍ、約５０μｍ、約４０μｍ、または約２０μｍ未満またはこれと等しい直径を有する。さらなる実施形態では、粒子は、約１０μｍ、約５μｍ、約４μｍ、約３μｍ、約２μｍ、約１μｍ、約０．５μｍ、約０．２μｍ、または約０．１μｍ未満またはこれと等しい直径を有する。

【００５２】

一部の実施形態では、化合物は、化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、粒子の累計の一部分は、０．２μｍ～２０μｍの範囲の直径を有する。

【００５３】

一部の実施形態では、化合物は、化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、粒子の累計の５０％（Ｄ５０）は、約０．５～約５μｍの範囲の直径を有する。

【００５４】

一部の実施形態では、化合物は、化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、粒子の累計の５０％（Ｄ５０）は、約２μｍの直径を有する。

【００５５】

本発明は、例えば、式Ｉの化合物、活性のある、すなわち、効力および／または抗腫瘍活性を有するナフトフラン化合物の粒子を提供する。活性のある粒子は、ある特定の粒度を有し、例えば、約２００μｍ、約１５０μｍ、約１００μｍ、約４０μｍ、または約２０μｍ、約１０μｍ、約５μｍ、約４μｍ、約３μｍ、約２μｍ、約１μｍ、約０．５μｍ、約０．２μｍ、または約０．１μｍ未満またはこれと等しい直径を有する。ある特定の粒度より大きな粒子は、不活性であるか、または本明細書に記載されている粒子よりも活性が低い。

【００５６】

本発明による一部の実施形態では、医薬組成物は、式Ｉによる化合物、例えば、ナフトフラン、またはその塩もしくは溶媒和物の粒子を含む。例えば、一部の実施形態では、医薬組成物は、化合物１の粒子を含む。例えば、一部の実施形態では、医薬組成物は、化合物１の多形体の粒子を含む。例えば、一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００５７】
例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．４、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２１．０、２２．２、２４．０、２６．０、および２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２２．２、および／または２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含む、Ｘ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。
【００５８】
例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１１．４、１２．３、１５．０、２３．０、２３．３、２４．１、２４．６、２５．０、２６．１、２７．０、および２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１２．３、１５、２３．０、２３．３、２４．６および／または２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約９．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１５度の２θに

おけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．０度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークおよび少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００５９】

粒子の累計の一部分は、約２００μｍ未満またはこれと等しい直径を有することができる。一部の実施形態では、１セットの粒子の一部分とは、そのセットの中の粒子の総数の少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、または少なくとも約３０％であってよい。一部の実施形態では、この部分は実質的な部分である。例えば、１セットの粒子の「実質的な部分」とは、そのセット中の粒子の総数の少なくとも約９９％、少なくとも約９５％、少なくとも約９０％、少なくとも約８５％、少なくとも約８０％、少なくとも約７５％、少なくとも約７０％、少なくとも約６０％、または少なくとも約５０％であってよい。各（R_1）は、独立して、水素、ハロゲン、フッ素、シアノ、ニトロ、CF_3、OCF_3、アルキル、メチル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、置換アリール、OR_a、SR_a、およびNH_2からなる群より選択することができる。ｎは正の整数であってよい。例えば、ｎは４であってよい。R_3は、水素、ハロゲン、フッ素、シアノ、CF_3、OCF_3、アルキル、メチル、置換アルキル、ハロゲン置換アルキル、ヒドロキシル置換アルキル、アミン置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、置換アリール、OR_a、SR_a、およびNR_bR_cからなる群より選択することができる。R_aは、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、および置換アリールからなる群より選択することができる。R_bおよびR_cは、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、および置換アリールからなる群より選択することができるか、またはR_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、ヘテロ環もしくは置換ヘテロ環を形成する。

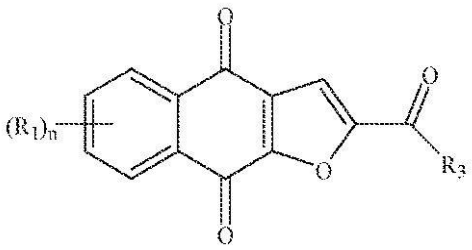
【００６０】

本発明による一部の実施形態では、各（R_1）は、独立して、水素、メチル、Ｆ（フッ素）、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、およびNH_2からなる群より選択することができる。R_3は、メチルおよび$C(R_8)_3$からなる群より選択することができる。各（R_8）は、独立して、水素、メチル、Ｆ（フッ素）、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、およびNH_2からなる群

より選択することができる。一部の実施形態では、（R_1）およびR_8のうちの最大２つは、Ｆ（フッ素）であってよく、残りは水素であってよい。

【００６１】

【化４】



式　Ｉ

本発明による一部の実施形態では、式Ｉによる化合物は、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、および２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンからなる群より選択される。一部の実施形態では、式Ｉによる化合物は化合物１である。一部の実施形態では、式Ｉによる化合物は、化合物１の多形体である。例えば、一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００６２】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．４、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２１．０、２２．２、２４．０、２６．０、および２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２２．２、および／または２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけら

れる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含む、Ｘ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００６３】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１１．４、１２．３、１５．０、２３．０、２３．３、２４．１、２４．６、２５．０、２６．１、２７．０、および２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１２．３、１５、２３．０、２３．３、２４．６および／または２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約９．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．０度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークおよび少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００６４】

例えば、医薬組成物は、約１６０μｍ、１００μｍ、４０μｍ、２０μｍ、１０μｍ、５μｍ、３μｍ、または２μｍ未満またはこれと等しい粒径を有する粒子の累計の少なくとも約９０％を有することができる。例えば、医薬組成物は、約１６０μｍ、１００μｍ、４０μｍ、２０μｍ、１０μｍ、５μｍ、３μｍ、２μｍ、１μｍ、または０．５μｍ未満またはこれと等しい粒径を有する粒子の累計の少なくとも約５０％を有することができる。例えば、医薬組成物は、約１６０μｍ、１００μｍ、４０μｍ、２０μｍ、５μｍ、２μｍ、１μｍ、０．５μｍ、または０．１μｍ未満またはこれと等しい粒径を有する粒子の累計の少なくとも約１０％を有することができる。医薬組成物において、粒子は、例えば、約１６０μｍ、４０μｍ、２０μｍ、１０μｍ、５μｍ、４μｍ、３μｍ、２μｍ、１μｍ、０．５μｍ、０．３μｍ、または０．２μｍ未満またはこれと等しいメジアン径を有することができる。例えば、粒子は、約０．２μｍ～約５０μｍのメジアン径、または約０．５μｍ～約３０μｍのメジアン径を有することができる。例えば、医薬組成物は、平均径／メジアン径の比率が最大約２μｍの粒子の累計を有することができる。本薬学的発明は、結晶性の状態の、少なくとも２種の異なる多形体状態の化合物を含む粒子を有することができる。

【００６５】

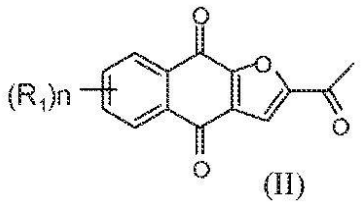
一部の実施形態では、医薬組成物は、式Ｉの化合物またはその粒子形態の多形体を含み、この粒子は、２０ミクロン、１０ミクロン、５ミクロン、２ミクロン、１ミクロンまたは０．５ミクロン未満である。

【００６６】

本発明は、実質的に純粋な式ＩＩの化合物

【００６７】

【化５】



（式中、各R_1は、独立して、Ｈ、Ｃｌ、またはＦであり、ｎは、０、１、２、３、または４である）を提供する。一部の実施形態では、式ＩＩの化合物は粒子形態である。

【００６８】

一部の実施形態では、実質的に純粋な化合物は化合物１である。一部の実施形態では、化合物１は粒子形態である。

【００６９】

一部の実施形態では、実質的に純粋な化合物は、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、および塩または溶媒和物からなる群より選択される。

【００７０】

一部の実施形態では、実質的に純粋な化合物は、化合物１の多形体である。例えば、一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体

である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では，多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００７１】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．４、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２１．０、２２．２、２４．０、２６．０、および２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２２．２、および／または２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含む、Ｘ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００７２】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１１．４、１２．３、１５．０、２３．０、２３．３、２４．１、２４．６、２５．０、２６．１、２７．０、および２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１２．３、１５、２３．０、２３．３、２４．６および／または２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パ

ターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約９．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．０度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークおよび少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００７３】

一部の実施形態では、化合物１の多形体は粒子形態である。

【００７４】

一部の実施形態では、化合物、生成物および／または医薬組成物は、少なくとも約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、または約９９％の純度を有する。一部の実施形態では、化合物、生成物および／または医薬組成物は、少なくとも約９５．５％、約９６％、約９６．５％、約９７％、約９７．５％、約９８％、約９８．５％、約９９％、または約９９．５％の純度を有する。一部の実施形態では、化合物、生成物および／または医薬組成物は、少なくとも約９９．１％、約９９．２％、約９９．３％、約９９．４％、約９９．５％、約９９．６％、約９９．７％、約９９．８％、または約９９．９％の純度を有する。

【００７５】

一部の実施形態では、化合物、生成物および／または医薬組成物は、最大約１０％、約５％、約１％、約０．１５％、または約０．５％の不純物を有する。一部の実施形態では、化合物、生成物および／または医薬組成物は、各単一の不純物に対して、最大約０．５％、約０．２％、約０．１５％、または約０．１％を含有する。さらなる実施形態では、不純物は、２－アセチル－２，３－ジヒドロナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２，６－ジアセチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２，７－ジアセチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、３－アセチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオール、および１－（４，９－ジヒドロキシ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－エタノンからなる群からの１つまたは複数である。

【００７６】

一部の実施形態では、不純物は残留溶媒を含む。一部の実施形態では、溶媒は、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）、トルエン、エタノール、メタノール、クロロホルム、およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ヘキサンからなる群より選択される。

【００７７】

一部の実施形態では、純度はＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー）で決定される。一部の実施形態では、純度はＮＭＲ（核磁気共鳴）で決定される。さらなる実施形態では、純度はＨＰＬＣとＮＭＲの両方で決定される。

【００７８】

本発明はまた、粒子形態の化合物１の多形体（化合物は極めて精製された形態）、生成物および／または医薬組成物を提供する。例えば、一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００７９】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．４、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２１．０、２２．２、２４．０、２６．０、および２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２２．２、および／または２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピ

ークを含む、Ｘ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００８０】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１１．４、１２．３、１５．０、２３．０、２３．３、２４．１、２４．６、２５．０、２６．１、２７．０、および２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１２．３、１５、２３．０、２３．３、２４．６および／または２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約９．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．０度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークおよび少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００８１】

化合物１の多形体は粒子形態である。一部の実施形態では、化合物１の多形体は粒子形態であり、この粒子は、約１６０μｍ、約１５０μｍ、約１２０μｍ、約１００μｍ、約５０μｍ、約４０μｍ、または約２０μｍ未満またはこれと等しい直径を有する。一部の実施形態では、粒子形態の化合物１の多形体は、粒子の集団の中にあり、この粒子の集団は、約１６０μｍ、約１５０μｍ、約１２０μｍ、約１００μｍ、約５０μｍ、約４０μｍ、または約２０μｍ未満またはこれと等しいD_{50}（すなわち、分布を２つの等しい部分に分割する粒径分布の中点）を有する。一部の実施形態では、化合物１の多形体は粒子形態であり、この粒子は、約１０μｍ、約５μｍ、約４μｍ、約３μｍ、約２μｍ、約１μｍ、約０．５μｍ、約０．２μｍ、または約０．１μｍ未満またはこれと等しい直径を有する。一部の実施形態では、粒子形態の化合物１の多形体は粒子の集団の中にあり、粒子の集団は、約１０μｍ、約５μｍ、約４μｍ、約３μｍ、約２μｍ、約１μｍ、約０．

５μｍ、または約０．２μｍ未満またはこれと等しいＤ$_{50}$を有する。
【００８２】
本発明は、活性がある、すなわち、効力および／または抗腫瘍活性を有する、化合物１の多形体の粒子または粒子の集団を提供する。活性のある粒子は、ある特定の粒度を有し、例えば、約２００μｍ、約１５０μｍ、約１００μｍ、約４０μｍ、または約２０μｍ、約１０μｍ、約５μｍ、約４μｍ、約３μｍ、約２μｍ、約１μｍ、約０．５μｍ、または約０．２μｍ未満またはこれと等しい直径またはＤ$_{50}$を有する。ある特定の粒度より大きな粒子は、不活性であるか、または本明細書に記載されている粒子よりも活性が低い。
【００８３】
化合物１の多形体の粒子の累計の一部分は、約２００μｍ未満またはこれと等しい直径またはＤ$_{50}$を有することができる。一部の実施形態では、１セットの粒子の一部分は、そのセットの中の粒子の総数の少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、または少なくとも約３０％であってよい。一部の実施形態では、この部分は実質的な部分である。例えば、１セットの粒子の「実質的な部分」とは、そのセット中の粒子の総数の少なくとも約９９％、少なくとも約９５％、少なくとも約９０％、少なくとも約８５％、少なくとも約８０％、少なくとも約７５％、少なくとも約７０％、少なくとも約６０％、または少なくとも約５０％であってよい。
【００８４】
一部の実施形態では、化合物１の多形体の粒子の集団は、約１６０μｍ、１００μｍ、４０μｍ、２０μｍ、１０μｍ、５μｍ、３μｍ、または２μｍ、１μｍまたは０．５μｍ未満またはこれと等しい粒径を有する粒子の累計の少なくとも約９０％を有することができる。例えば、化合物１の多形体の粒子の集団は、約１６０μｍ、１００μｍ、４０μｍ、２０μｍ、１０μｍ、５μｍ、３μｍ、２μｍ、１μｍ、または０．５μｍ未満またはこれと等しい粒径を有する粒子の累計の少なくとも約５０％を有することができる。例えば、化合物１の多形体の粒子の集団は、約１６０μｍ、１００μｍ、４０μｍ、２０μｍ、５μｍ、２μｍ、１μｍ、０．５μｍ、または０．１μｍ未満またはこれと等しい粒径を有する粒子の累計の少なくとも約１０％を有することができる。化合物１の多形体の粒子の集団の中で、粒子は、例えば、約１６０μｍ、４０μｍ、２０μｍ、１０μｍ、５μｍ、４μｍ、３μｍ、２μｍ、１μｍ、０．５μｍまたは０．２μｍ未満またはこれと等しいメジアン径を有することができる。例えば、粒子は、約０．００２μｍ～約５０μｍのメジアン径、または約０．２μｍ～約３０μｍのメジアン径を有することができる。例えば、化合物１の多形体の粒子の集団は、平均径／メジアン径の比率が最大約２である粒子の累計を有することができる。化合物１の多形体の粒子の集団は、結晶性の状態、少なくとも２種の異なる多形体状態の化合物を含む粒子を有することができる。
【００８５】
一部の実施形態では、化合物１の多形体は粒子形態であり、この粒子は、約２０ミクロン、１０ミクロン、５ミクロン、または２３ミクロン、２ミクロン、１ミクロン、０．５ミクロン、０．２ミクロン、または０．１ミクロン未満またはこれと等しい直径を有する。一部の実施形態では、粒子形態の化合物１の多形体は、粒子の集団の中にあり、粒子の集団は、約２０ミクロン、１０ミクロン、５ミクロン、４ミクロン、５ミクロン、３ミクロン、２ミクロン、１ミクロン、０．５ミクロンまたは０．２ミクロン未満またはこれと等しいＤ$_{50}$を有する。
【００８６】
本発明はまた実質的に純粋なナフトフラン化合物の治療有効量と、薬学的に許容される担体、添加剤、または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。添加剤として、例えば、脂肪酸のグリセロールエステル、飽和脂肪酸のグリセロールエステル、８～１８個の炭素を有する飽和脂肪酸のグリセロールエステル、ラウリン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、セルロース、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース、ホスファチジルコリン、脂質、ステロール、コレステロール、界面活性剤、ポリソルベート、および／ま

たはポリオキシエチレンソルビタンアルキレートを挙げることができる。

【００８７】

本発明による一部の実施形態では、製造物品として、医薬組成物の治療有効量と、薬学的に許容される添加剤とを含有する容器を挙げることができる。

【００８８】

本発明の一部の実施形態による化合物、生成物および／または医薬組成物を生成するための方法は、化合物を粉砕して粒子を形成することを含むことができる。例えば、化合物は、ボール粉砕、ロール粉砕、ジェット粉砕、湿式粉砕、超音波粉砕、破砕、またはこれらの粉砕手順および／または他の粉砕手順の組合せで処理することができる。化合物の温度を減少させ、例えば、極低温の温度まで減少させて、粉砕することができる。温度のこのような減少により、化合物はより壊れやすくなり、粉砕による粒径減少に対し、化合物をさらによく適応させることができる。

【００８９】

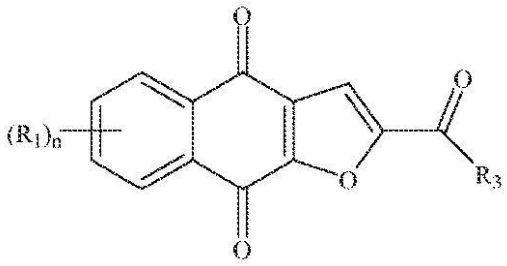
本発明の一部の実施形態による化合物、生成物および／または医薬組成物を生成するための方法は結晶化を含むことができる。結晶化の間に得られる粒径分布（ＰＳＤ）は、結晶化の間に生じる様々な機序、例えば、核形成、増殖、凝集、摩耗、破損などの組合せにより影響される。結晶化中に粒径が常に制御できずに、所望の仕様を満たすことができない場合、乾式粉砕などの追加の処理ステップを含めることができる。

【００９０】

本発明による一部の実施形態では、新生細胞の複製または拡散を減少させるまたは阻害するための組成物は、以下の方法により選択される１セットの粒子を含む。式Ｉ

【００９１】

【化６】



式　Ｉ

による化合物またはその塩もしくは溶媒和物を提供することができる。

【００９２】

一部の実施形態では、化合物１またはその塩もしくは溶媒和物を提供することができる。一部の実施形態では、化合物１の多形体を提供することができる。例えば、一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００９３】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．４、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２１．０、２２．２、２４．０、２６．０、および２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけ

られる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２２．２、および／または２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含む、Ｘ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００９４】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１１．４、１２．３、１５．０、２３．０、２３．３、２４．１、２４．６、２５．０、２６．１、２７．０、および２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１２．３、１５、２３．０、２３．３、２４．６および／または２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約９．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多

形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．０度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークおよび少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【００９５】

化合物を含む粒子の少なくとも１セットを調製することができる。粒子のそれぞれ少なくとも１セットの粒径分布を決定することができる。少なくとも１セットの粒子を、既定の濃度で、既定の期間の間、新生細胞および正常細胞に投与することができる。新生細胞および正常細胞の代謝および／または分裂に対する粒子の効果を観察することができる。新生細胞に対する粒子の効果に基づき、有効性評定を粒子の各セットに割り当てることができる。正常細胞に対する粒子の効果に基づき、毒性評定を粒子の各セットに割り当てることができる。第１の粒径分布を有する、粒子の少なくとも１セットの有効性評定および／または毒性評定を、第１の粒径分布とは異なる粒径分布を有する、粒子の少なくとも他の１セットの有効性評定および／または毒性評定と比較することができる。粒子の少なくとも他の１セットより高い有効性評定、より低い毒性評定、および／またはより大きな加重した有効性評定および毒性評定の合計を有する粒子のセットを最適セットとして選択することができる。例えば、最適セットの粒子の粒径分布は、最適粒径分布として特定することができる。例えば、最適セットの粒子を組成物中に含むことができる。例えば、有効性評定は、抗腫瘍活性と比例してもよい。例えば、有効性評定は、新生細胞の代謝および／または分裂の阻害に基づくことができる。例えば、毒性評定は忍容性と反比例してもよい。例えば、毒性評定は、正常細胞の代謝および／または分裂の阻害に基づくことができる。例えば、粒子の少なくとも１セットをｉｎ　ｖｉｔｒｏで新生細胞および正常細胞に投与することができる。例えば、有効性評定は、この新生細胞のＩＣ$_{50}$であってよい。例えば、毒性評定は、この正常細胞のＩＣ$_{50}$であってよい。例えば、粒子の少なくとも１セットを、試験動物の新生細胞および正常細胞にｉｎ　ｖｉｖｏで投与することができる。試験動物は、例えば、哺乳動物、霊長類、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、またはイヌであってよい。有効性評定は新生細胞の容積の低減であってよく、毒性評定は、試験動物の質量の低減であってよい。

【００９６】

一部の実施形態では、化合物を含む１セットの粒子を調製することは、化合物を溶解および分散させること、化合物をマイクロ流体技術により溶解および分散させること、化合物をキャビテーションもしくは噴霧によって溶解および分散させること、化合物を粉砕すること、化合物をボール粉砕すること、化合物をロール粉砕すること、化合物をジェット粉砕すること、化合物を湿式粉砕すること、化合物を超音波粉砕すること、化合物を破砕すること、ならびに／または化合物をふるい分けすることによって、既定の粒径分布の粒子を単離することを含むことができる。粒子は、薬学的に許容される添加剤に懸濁させることができる。粒径分布の決定は、ふるい分析、光学顕微鏡計数法、透過電子顕微鏡写真計数法、電気抵抗計数法、沈降時間、レーザー回折、音響分光法、および組合せからなる群より選択される技術の使用を含むことができる。

【００９７】
新生物または他の細胞増殖障害を処置する方法は、最適な粒径および分布を有する組成物の粒子の最適セットを含む組成物の治療有効量を、新生物を罹患しているヒト、哺乳動物、または動物に投与することを含むことができる。
【００９８】
本発明は、ナフトフラン化合物を調製する方法を提供する。本方法は、ナフトジヒドロフラン化合物またはナフトジヒドロフラン化合物を含む混合物を、第１の溶媒中で酸化剤と反応させることを含む。一部の実施形態では、混合物は、ナフトフラン化合物をさらに含む。一部の実施形態では、ナフトフラン化合物は、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩または溶媒和物からなる群より選択される。一部の実施形態では、酸化剤は二酸化マンガンである。一部の実施形態では、第１の溶媒はトルエンである。一部の実施形態では、本方法は、活性炭のパッドを介して酸化生成物を濾過することをさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、第１の溶媒を蒸発させることによって、ナフトフラン化合物を結晶化させるステップをさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、第２の溶媒を用いてナフトフラン化合物を再結晶化することをさらに含む。一部の実施形態では、第２の溶媒は酢酸エチルである。一部の実施形態では、本方法は、第２の溶媒を用いてナフトフラン化合物をスラリー化することと、スラリーを加熱することと、スラリーを冷却することとをさらに含む。
【００９９】
本発明は、実質的に純粋なナフトフラン化合物を調製する方法を提供する。本方法は、第１の溶媒を用いてナフトフラン化合物を結晶化することと、第２の溶媒を用いてナフトフラン化合物を再結晶化することとを含む。本発明は、実質的に純粋なナフトフラン化合物を調製する別の方法を提供する。本方法は、第１の溶媒を用いてナフトフラン化合物を結晶化することと、第２の溶媒を用いて結晶性ナフトフラン化合物をスラリー化することと、スラリーを加熱することと、スラリーを冷却することとを含む。一部の実施形態では、ナフトフラン化合物は、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩または溶媒和物からなる群より選択される。一部の実施形態では、第１の溶媒はトルエンである。一部の実施形態では、第２の溶媒は酢酸エチルである。
【０１００】
本発明は、上記方法のいずれか１つにより調製したナフトフラン化合物を提供する。一部の実施形態では、ナフトフラン化合物は、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオ

キソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩または溶媒和物からなる群より選択される。一部の実施形態では、ナフトフラン化合物は、少なくとも約８０％、約８５％または約９０％、約９５％、または約９９％の純度を有する。一部の実施形態では、ナフトフラン化合物は、最大約１０％、約５％、約２％、または約１％、約０．５％、約０．２％、約０．１５％、または約０．１％の不純物を有する。

【０１０１】

本発明は、化合物１の多形体の粒子、化合物１の純度の高い形態の粒子および化合物１の多形体の純度の高い形態の粒子を含む、化合物１の粒子を調製するための方法を提供する。一部の実施形態では、所望のメジアン粒径、例えば、約２０ミクロンを有する粒子は、化合物１の精製された形態の結晶、化合物１の多形体の結晶および／または化合物１の多形体の精製された形態の結晶を含む、化合物１の結晶を粉砕することによって生成する。例えば、結晶は、ジェット粉砕法を使用して粉砕し、ベンチュリ圧力は約４０であり、微粉砕圧力は約１００であり、供給量はおよそ１３０４ｇ／時間である。

【０１０２】

本発明はまた、がん幹細胞性に関連する１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを検出することによって、開示化合物の治療的投与に対して適切な特定の、選択された患者集団を処置するためのキットおよび／または方法も提供する。バイオマーカーは、がん幹細胞を有することが公知であり、および／または異常なＳｔａｔ３経路活性を有することが公知であるがんを患っている患者または患者からの試料において、同じマーカーのベースライン、対照または正常な発現レベル、例えば、がん幹細胞を有することが公知であり、および／または異常なＳｔａｔ３経路活性を有することが公知であるがんを患っていない患者におけるレベルと比較してその発現が上昇している場合、がん幹細胞性に関連しているとみなされる。

【０１０３】

一部の実施形態では、がん幹細胞性に関連するバイオマーカーはリン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）である。一部の実施形態では、がん幹細胞性に関連するバイオマーカーはβ－カテニンである。一部の実施形態では、がん幹細胞性に関連するバイオマーカーはＮＡＮＯＧである。一部の実施形態では、がん幹細胞性に関連するバイオマーカーの組合せが使用され、この組合せは、ｐ－ＳＴＡＴ３、β－カテニン、およびＮＡＮＯＧのうちの２つまたはそれ超からなる群より選択される。一部の実施形態では、がん幹細胞性に関連するバイオマーカーの組合せが使用され、この組合せはｐ－ＳＴＡＴ３、β－カテニン、およびＮＡＮＯＧの３つからなる群より選択される。

【０１０４】

本開示の方法および／またはキットにおいて、１つまたは複数のがん幹細胞性マーカーの発現レベルは、患者または患者からの試料において検出され、この場合、この患者または試料は、対照の発現レベルと比較して、１つまたは複数のがん幹細胞性マーカーのレベルが上昇しており、次いで患者に開示化合物の治療有効量が投与される。

【０１０５】

これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｉｎ　ｖｉｖｏでの方法である。これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｉｎ　ｓｉｔｕでの方法である。これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｅｘ　ｖｉｖｏでの方法である。これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｉｎ　ｖｉｔｒｏでの方法である。

【０１０６】

本発明はまた、がん幹細胞性に関連する１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを検出することによって、開示化合物の治療的投与に対して適切な患者集団を特定すること、またはさもなければ絞り込む、例えば、階層化するためのキットおよび／または方法を提供する。バイオマーカーは、がん幹細胞を有することが公知であり、および／または

異常なＳｔａｔ３経路活性を有することが公知であるがんを患っている患者または患者からの試料において、同じマーカーのベースライン、対照または正常な発現レベル、例えば、がん幹細胞を有することが公知であり、および／または異常なＳｔａｔ３の経路活性を有することが公知であるがんを患っていない患者におけるレベルと比較して発現レベルが上昇している場合、がん幹細胞性に関連しているとみなされる。

【０１０７】

一部の実施形態では、がん幹細胞性に関連するバイオマーカーはリン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）である。一部の実施形態では、がん幹細胞性に関連するバイオマーカーはβ－カテニンである。一部の実施形態では、がん幹細胞性に関連するバイオマーカーはＮＡＮＯＧである。一部の実施形態では、がん幹細胞性に関連するバイオマーカーの組合せが使用され、この組合せは、ｐ－ＳＴＡＴ３、β－カテニン、およびＮＡＮＯＧのうちの２種またはそれ超からなる群より選択される。一部の実施形態では、がん幹細胞性に関連するバイオマーカーの組合せが使用され、この組合せはｐ－ＳＴＡＴ３、β－カテニン、およびＮＡＮＯＧである。

【０１０８】

本開示の方法および／またはキットにおいて、１つまたは複数のがん幹細胞性マーカーの発現レベルが患者または患者からの試料において検出され、この患者または試料が対照の発現レベルと比較して上昇した１つまたは複数のがん幹細胞性マーカーのレベルを有する場合、患者に開示化合物の治療有効量が投与される。

【０１０９】

これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｉｎ　ｖｉｖｏの方法である。これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｉｎ　ｓｉｔｕでの方法である。これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｅｘ　ｖｉｖｏでの方法である。これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｉｎ　ｖｉｔｒｏでの方法である。

【図面の簡単な説明】

【０１１０】

【図１】図１は、患者におけるＢＩＤ投薬対ＱＤ投薬の薬物動態を比較するグラフであり、各投薬中に患者には５００ｍｇが投薬された。５００ｍｇのＢＩＤレジメンに対して、同日中の２回の投薬間に４時間の間隔をあけて薬剤を投与した。

【図２】図２は、本発明の化合物の２種の異なる製剤の薬物動態を比較したグラフである。これら２種の製剤は、結果として異なるサイズのカプセル剤となる。

【図３Ａ】図３Ａは、リン酸化ＳＴＡＴ３およびＤＡＰＩ（下の列）に対する抗体を使用した免疫組織化学法を介して視覚化した、ＣＲＣ患者からの腫瘍組織試料の写真画像である。

【図３Ｂ】図３Ｂは、高いｐ－ＳＴＡＴ３を有する患者（低いまたは陰性のｐ－ＳＴＡＴ３を有する患者と比較して）について、生存率の改善への傾向を示すチャートである。

【図４】図４Ａは、β－カテニンおよびＤＡＰＩ（下の列）に対する抗体を使用した免疫組織化学法を介して視覚化した、ＣＲＣ患者からの腫瘍組織試料の写真画像である。図４Ｂは、核のβ－カテニン局在化を有する患者（細胞膜にβ－カテニンが局在する患者と比較して）について、生存率の改善への傾向を示すチャートである。

【図５】図５は、$CD44^{high}$細胞増殖が本発明の化合物により遮断されていることを示している。$CD44^{high}$細胞はＦＡＣＳ（ＦａＤｕ）により単離され、結合および血清の不在下で５日間培養して初代の球を形成した。次いで、初代の球をＡｃｃｕｍａｘ（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）中で単細胞に分離し、示された濃度の治療剤の添加前７２時間の間上記の通り培養した。処置の５日後、代表的な球の画像を記録した。

【図６】図６は、異種移植したヒト大腸がん腫瘍組織を有するヌードマウスのｉｎ　ｖｉｖｏの試験を示しており、ここでは、本発明の化合物が、ｐ－ＳＴＡＴ３およびβ－カテニンレベルを減少させるまたは排除するのに有効であることが示されている。本発明の化合物またはビヒクル（対照）の強制経口投与を用いて毎日１５日の間処置したマウスから

のホルムアルデヒド固定された腫瘍を切開し、ヒト－ＳＴＡＴ２およびβ－カテニンに対して特異的な抗体を使用して免疫蛍光染色により分析した。

【図７】図７は、マウスの試験において、本発明の化合物ががん幹細胞を標的としていることを示している。異種移植片を保持するマウスに、ビヒクル、ゲムシタビン（１２０ｍｇ／ｋｇ（ＭＩＡ　ＰａＣａ－２））、カルボプラチン（３０ｍｇ／ｋｇ（ＦａＤｕ））、または２０ｍｇ／ｋｇの本発明の化合物のいずれかをｉｐで投与した。屠殺後、ＰａＣａ－２およびＦａＤｕ細胞に対して、処置をそれぞれ７日または１４日行った後、腫瘍を収集した。動物を屠殺し、腫瘍を滅菌除去した後、単細胞懸濁液を得た。次いで、生細胞を計数し、これを使用して、がん幹細胞培地（ＤＭＥＭ／Ｆ１２、Ｂ２７　Ｎｅｕｒｏｂａｓａｌ補充物、２０ｎｇ／ｍＬ　ＥＧＦ、１０ｎｇ／ｍＬ　ＦＧＦ、４ｎｇ／ｍＬインスリン、および０．４％ＢＳＡ）中で培養した際の球を形成するこれらの能力を測定した。３日おきに、新鮮な培地を添加し、１０～１４日間の培養後、球の形成を判定した。＞５０個の細胞の球が計数された。

【図８】図８Ａ、Ｂ、Ｃは、ヒト臨床試験において、本発明の化合物がＣＲＣ患者に有効であると判明したことを表す一連のグラフである。図８Ａは、結腸直腸がん（ＣＲＣ）患者における無増悪生存期間（ＰＦＳ）と本発明の化合物の曝露との間の関係を表している。ＣＲＣ患者において、本発明の化合物の血漿中濃度が４時間超の間２．０μＭより上であった患者と、その曝露レベルに達しなかった患者との間にＰＦＳにおいて統計学的に有意な差が見られた。図８Ｂは、評価可能なＣＲＣ患者における全生存期間（ＯＳ）を表している。本発明の化合物で処置した評価可能なＣＲＣ患者のＯＳ（本発明の化合物≧４週間、服薬コンプライアンス８０％と定義）を過去の対照と比較した［Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ　ｃａｎｃｅｒ、２００７年、Ｎ．　Ｅｎｇｌ．　Ｊ．　Ｍｅｄ、３５７巻、２０４０～２０４８頁］。図８Ｃは、評価可能なＣＲＣ患者のＰＦＳを表している。本発明の化合物で処置した評価可能なＣＲＣ患者のＰＦＳ（本発明の化合物≧４週間、服薬コンプライアンス８０％と定義）を過去の対照と比較した［Ｏｐｅｎ－Ｌａｂｅｌ　Ｐｈａｓｅ　ＩＩＩ　Ｔｒｉａｌ　ｏｆ　Ｐａｎｉｔｕｍｕｍａｂ　Ｐｌｕｓ　Ｂｅｓｔ　Ｓｕｐｐｏｒｔｉｖｅ　Ｃａｒｅ　Ｃｏｍｐａｒｅｄ　ｗｉｔｈ　Ｂｅｓｔ　Ｓｕｐｐｏｒｔｉｖｅ　Ｃａｒｅ　Ａｌｏｎｅ　ｉｎ　Ｐａｔｉｅｎｔｓ　ｗｉｔｈ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ－Ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ　Ｍｅｔａｓｔａｔｉｃ　Ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ　Ｃａｎｃｅｒ、２００７年、Ｊ．　Ｃｌｉｎ．　Ｏｎｅ．、２５巻：１６５８～１６６５頁］。

【発明を実施するための形態】

【０１１１】

本発明の実施形態を以下に詳細に考察する。実施形態の記載において、明瞭さの目的で特定の用語を利用している。しかし、本発明は、このように選択された特定の用語に限定されることを意図しない。当業者であれば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、他の同等の構成部分を利用することができ、他の方法を開発することができることを認識されよう。本明細書で引用されたすべての参考文献は、それぞれが個別に援用されているかのように参照により援用されている。

【０１１２】

本明細書において、１セットの粒子のうちの「実質的な部分」とは、そのセットの中の粒子の総数の少なくとも約９９％、少なくとも約９５％、少なくとも約９０％、少なくとも約８５％、少なくとも約８０％、少なくとも約７５％、少なくとも約７０％、少なくとも約６０％、または少なくとも約５０％であってよい。

【０１１３】

組成物の抗がん幹細胞活性は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで決定することができる。例えば、組成物の抗腫瘍活性は、化合物を投与し、がん幹細胞の自己再生および生存を測定することによってｉｎ　ｖｉｔｒｏで決定することができる。例えば、化合物の抗腫瘍活性は、化合物が投与された腫瘍細胞の挙動を、化合物が投与されていない腫瘍細胞の挙動（対照）と比較することによってｉｎ　ｖｉｔｒｏで評価することができる

。例えば、組成物の抗腫瘍活性は、化合物が投与された動物において、腫瘍の容積の変化を測定することによって、転移性モデルを適用することによって、および／または同所性モデルを適用することによって、ｉｎ　ｖｉｖｏで決定することができる。例えば、化合物の抗腫瘍活性は、化合物が投与された動物を、化合物が投与されていない動物（対照）と比較することによって、ｉｎ　ｖｉｖｏで評価することができる。

【０１１４】

組成物の忍容性は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで決定することができる。例えば、組成物の忍容性は、化合物を投与し、正常細胞の分裂速度を測定することによって、正常細胞の栄養素の取り込みを測定することによって、栄養素取り込み以外の正常細胞の代謝率の指標を測定することによって、正常細胞の増殖を測定することによって、および／または正常細胞の活力の別の指標を測定することによって、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで決定することができる。例えば、化合物の忍容性は、化合物が投与された正常細胞の挙動を、化合物が投与されていない正常細胞の挙動（対照）と比較することによって、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで評価することができる。例えば、組成物の忍容性は、化合物が投与された動物において、体重または食品摂取量を測定することによって、あるいは、例えば、毛髪の保持もしくは脱毛、活動性、および／または刺激に対する反応性などの臨床的観察を行うことによって、ｉｎ　ｖｉｖｏで決定することができる。例えば、化合物の忍容性は、化合物が投与された動物を、化合物が投与されていない動物（対照）と比較することによって、ｉｎ　ｖｉｖｏで評価することができる。

【０１１５】

化合物、生成物および／または医薬組成物に、有効性評定および／または毒性評定を割り当てることができる。例えば、有効性評定は、抗腫瘍活性に比例してもよく、または抗腫瘍活性に対して単調増加関数であってもよい。例えば、毒性評定は、忍容性に反比例してもよく、または忍容性に対して単調減少関数であってもよい。ナフトフラン化合物はｉｎ　ｖｉｖｏで抗腫瘍活性がないことが報告されている。Ｍ．Ｍ．　ＲａｏおよびＤ．Ｇ．Ｉ．　Ｋｉｎｇｓｔｏｎ、Ｊ．　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、４５巻（５号）（１９８２年）６００～６０４頁を参照されたい。さらに、この化合物はがん細胞および正常細胞に対して同等に毒性を持つことが報告されている。すなわち、この化合物は、がん細胞と正常細胞の両方を同等に死滅させることが報告されており、化合物は、がん処置に対する潜在能力がないと結論付けられた。Ｋ．　Ｈｉｒａｉ　Ｋ．ら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ、２３巻（６号）（１９９９年）５３９～５５０頁；Ｔａｋａｎｏ　Ａ．ら、Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２９巻：４５５～４６４頁、２００９年を参照されたい。

【０１１６】

しかし、本明細書で報告された実験的試験は、この刊行物に記載されているようなある特定の薬物動態学的曝露を達成するのに適当な粒径分布を有する粒子として化合物が投与された場合、化合物は選択的抗腫瘍活性を有することを示している。

【０１１７】

本発明の目的のため、薬物の「バイオアベイラビリティー」とは、全身循環に入る、投与された剤形からの薬物の相対量および薬物が血流中に出現する速度と定義される。バイオアベイラビリティーは少なくとも３つの因子により制御される：（ｉ）バイオアベイラビリティーを制御する吸収、これに続く（ｉｉ）その組織での再分布および（ｉｉｉ）排除（代謝分解プラス腎臓および他の機序）。

【０１１８】

「絶対的バイオアベイラビリティー」は、組織再分布および生体内変換（すなわち、排除）を考慮に入れることによって予想することができ、ひいては、これらは薬物の静脈内投与を介して予想することができる。他に指摘されていない限り、「ＨＰＬＣ」とは、高速液体クロマトグラフィーを指し、「薬学的に許容される」とは、哺乳動物に投与された際に、アレルギー反応または他の有害反応、例えば、胃の不調、めまいなどを通常生じない生理学的に許容される材料を指し、「哺乳動物」とは、乳腺により分泌されるミルクで

これらの幼い子供を養い、通常多かれ少なかれ毛で覆われた皮膚を有する、人間および他のすべての動物を含む、高等脊椎動物のクラスを指し、「処置する」とは、哺乳動物における疾患（複数可）の少なくとも１つの症状を緩和、軽減、または排除することを包含することを意図する。

【０１１９】

「処置」という用語は、本明細書で使用する場合、望まない状態を予防的に防止または抑制し、状態の程度または症状を治療的に排除または減少させるための本発明による化合物の投与を包含することを意図する。処置はまた、望まない状態の再燃を予防し、望まない状態の進行を遅延させ、望まない状態の発症を予防または遅延させることを含む。本発明による処置は、このような処置の必要性を作り出す疾患または状態を有するヒトまたは他の哺乳動物に付与される。処置はまた、細胞または器官へのｉｎ　ｖｉｔｒｏでの化合物の適用を含む。処置は、全身性または局所的投与によるものであってよい。

【０１２０】

有効量とは、所望の薬理効果を達成するのに必要な、単回用量または複数回用量で投与される活性成分の量である。熟練した医師であれば、熟練した臨床医には周知の所定の実験および滴定により、個々の患者に対する有効用量、または個々の状態を処置するための有効用量を決定することができる。しかし、医薬製剤または組成物に対する患者集団からの予期しない臨床反応により、処置の態様、例えば、投与量、薬物投与間の間隔、および／または薬物の投与方式などの予想外の変更または調整が決定づけられることもある。実際の用量およびスケジュールは、組成物が他の薬物と組み合わせて投与されるかどうかに応じて、または薬物動態、薬物体内動態、および代謝における個人差に応じて異なってもよい。同様に、量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの適用に対して異なってもよい。本明細書で開示されている場合、用量範囲は、別途述べられていない限り、ある特定の適用において保証されている可能性のあるような、より高いまたはより低い用量の構成部分の使用を必ずしも排除しない。

【０１２１】

本明細書に提供されている医薬組成物についての記載は、ヒトへの投与に対して適切である医薬組成物を含む。本開示に基づき、このような組成物が任意の哺乳動物または他の動物への投与に対して一般的に適切であることは、当業者であれば理解されよう。様々な動物への投与に対して適切な組成物の調製はよく理解されており、普通の熟練した獣医学的薬理学者であれば、ヒトへの投与のための医薬組成物に基づく所定の実験を用いて、このような修正を設計および実施することができる。

【０１２２】

化合物の構造および特性

式Ｉのナフトフラン化合物、例えば、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンなどは、水およびＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、Ｎ－メチルピロリジン、ＤＭＡ（ジメチルアセトアミド）、エタノール、ＰＥＧ４００（ポリエチレングリコール４００）、プロピレングリコール、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬ（ポリエトキシル化ヒマシ油）、Ｌａｂｒａｓｏｌ（カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド（ポリオキシルグリセリド））、Ｌａｂｒａｆｉｌ　Ｍ（植物油ＰＥＧ－６（ポリエチレングリコール）エステル）、およびＣａｐｒｙｏｌ（プロピレングリコールカプリレート）を含む、試験した広範なパネルの溶媒に実際に不溶性であった。ナフトフラン化合物は、一連の極性有機溶媒、例えば、ある特定のハロ炭素、例えば、クロロ炭素（塩化メチレンなど）、エステル、酢酸エチル、カルボン酸（酢酸など）、ケトン（アセトンなど）、およびアルコール（メタノールなど）に可溶性であってよい。ナフトフラン化合物は、塩化メチレンおよび酢酸エチルに可溶性であることが判明した。

【０１２３】

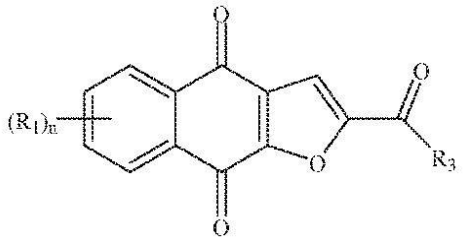
本明細書に記載されている実験的試験により、選択的抗がん活性のためのある特定の薬物動態学的曝露を達成するために、小粒子形態の医薬組成物の活性化合物を投与することによって、選択的抗腫瘍活性が達成されたことが判明したが、これは、ナフトフラン化合物に焦点をあてたものであった。化合物を用いて行った現在論じられている観察を考慮すると、他のナフトフラン、例えば、ナフトフランは、小さな直径の粒子形態で投与された場合、選択的抗がん活性を達成するある特定の薬物動態学的曝露を達成するための、これらの薬物動態学的プロファイルの有利な修正を同様に示すことができる。１つまたは複数の異なる粒径分布として投与された他のナフトフランの薬物動態学的プロファイルを、実験的に決定することができる。

【０１２４】

実施例において試験した化合物に対して観察されたように、動物、哺乳動物、またはヒトに投与される形態の粒径の低減によりそれらの薬物動態学的プロファイルおよび効力の改善を示し得る他のいくつかの化合物は、式Ｉ

【０１２５】

【化７】



式　Ｉ

、ならびにその塩および溶媒和物として提示されたものを含む。

【０１２６】

式Ｉにおいて、記号（Ｒ$_1$）$_n$は、（Ｒ$_1$）置換基が、独立して、ベンゼン環に沿って各利用可能な位置において置換されていることを示す。例えば、ｎが４と等しい場合、４個のＲ$_1$置換基は、すべて同じでもよいし、またはこれらは他の任意の置換基とそれぞれ異なってもよい。例えば、各（Ｒ$_1$）は、独立して、水素、ハロゲン、フッ素、シアノ、ニトロ、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、アルキル、メチル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、置換アリール、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、およびＮＨ$_2$からなる群より選択することができる。アルキルは、例えば、単結合により連結された１～８個の炭素原子を有する部分を含むことができ、アルケニルは、例えば、１つまたは複数の二重結合により連結された２～８個の炭素原子を有する部分を含むことができ、アルキニルは、例えば、１つまたは複数の三重結合により連結された２～８個の炭素原子を有する部分を含むことができる。置換基は、例えば、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アリール、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、およびＮＨ$_2$などの部分を含むことができる。例えば、各（Ｒ$_1$）は、独立して水素、メチル、Ｆ（フッ素）、Ｃｌ（塩素）、Ｂｒ（臭素）、Ｉ（ヨウ素）、ＯＨ（ヒドロキシル）、およびＮＨ$_2$（アミン）からなる群より選択することができる。例えば、Ｒ$_3$は、水素、ハロゲン、フッ素、シアノ、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、アルキル、メチル、置換アルキル、ハロゲン置換アルキル、ヒドロキシル置換アルキル、アミン置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、置換アリール、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、およびＮＲ$_b$Ｒ$_c$からなる群より選択することができる。例えば、Ｒ$_3$は、メチルおよびＣ（Ｒ$_8$）$_3$からなる群より選択することができる。各（Ｒ$_8$）は、独立して、水素、メチル、Ｆ（フッ素）、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、およびＮＨ$_2$からなる群より選択することができる。例えば、独立して選択される（Ｒ$_1$）置換基および（Ｒ$_8$）置換基のうちの最大２つ

は、Ｆ（フッ素）であるように選択することができ、残りは水素であるように選択される。

【０１２７】

一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩または溶媒和物からなる群より選択される。例えば、式Ｉの化合物が２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンとなるように、各（R_1）は、水素であるように選択することができ、R_3はメチルであるように選択することができる。例えば、各R_aは、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、および置換アリールからなる群より選択することができる。例えば、各R_bおよびR_cは、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アリール、および置換アリールからなる群より選択することができる。代わりに、R_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、ヘテロ環または置換ヘテロ環を形成することができる。

【０１２８】

多形体

本発明のナフトフラン化合物は多形体を含む。一部の実施形態では、多形体は、式Ｉによる化合物の多形体である。一部の実施形態では、多形体は、化合物１の多形体である。例えば、一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。この多形体は、本明細書で「結晶形１」、「形態１」または「ＸＲＰＤ１」と呼ばれており、これらの用語は交換可能なように使用される。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。この多形体は、本明細書で「結晶形２」、「形態２」、または「ＸＲＰＤ２」と呼ばれており、これらの用語は交換可能なように使用される。一部の実施形態では、多形体は、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。この多形体は、本明細書で「結晶形３」、「形態３」、または「ＸＲＰＤ３」と呼ばれており、これらの用語は交換可能なように使用される。

【０１２９】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．４、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２１．０、２２．２、２４．０、２６．０、および２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２２．２、および／または２８．１度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１１．９度の２θにおけ

るピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含む、Ｘ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【０１３０】

例えば、一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１１．４、１２．３、１５．０、２３．０、２３．３、２４．１、２４．６、２５．０、２６．１、２７．０、および２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５、９．９、１２．３、１５、２３．０、２３．３、２４．６および／または２８．４度の２θにおける１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約７．５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約９．９度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約１５度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。一部の実施形態では、多形体は、少な

くとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．０度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピークおよび少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体である。

【０１３１】

結晶形１は、様々な溶媒中および条件で検出されてきたが、低い抗腫瘍活性を有することが示されてきた（ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図８）。ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図８に示されている試験において、確立した皮下ＦａＤｕヒト頭頸部がんを有する免疫抑制マウスに、結晶形１を有する、手動で破砕した、指示された量の化合物１、またはビヒクル対照を経口的に（ｐｏ）与えた。化合物１はＧＥＬＵＣＩＲＥ（商標）において製剤化した。すべてのレジメンは毎日投与された（ｑｄ）。処置の間、腫瘍サイズを定期的に評価した。

【０１３２】

驚くことに、結晶形２は不純物の存在下で得られたが、この多形体は、強力な抗腫瘍活性を示すことが示されている（ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図９）。ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図９に示されている試験において、確立した皮下ＦａＤｕヒト頭頸部がんを有する免疫抑制マウスに、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図５Ａおよび５Ｂに記載されている合成プロセスによって生成された１００ｍｇ／ｋｇの微粉化した化合物１（第１の収穫物）、またはビヒクル対照を経口的に（ｐｏ）与えた。化合物１をＧＥＬＵＣＩＲＥ（商標）において製剤化した。すべてのレジメンは毎日投与された（ｑｄ）。処置の間、腫瘍サイズを定期的に評価した。形態２は、現行適正製造基準（ｃＧＭＰ）プロセスにより成功裏に製造され、ＦＤＡおよびカナダ保健省から治験における使用の承認を受けた。形態２は、がん患者において望ましい薬物動態（ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１１）、安全性、および抗腫瘍活性の強い徴候を示した。

【０１３３】

結晶形３は、形態１と同様ではあるが、異なる粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを共有することを示し、形態１とは極めて異なる結晶癖を示した（ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図７ＡおよびＢ）。形態３は、本明細書に記載されている特別に設計したスラリープロセスを使用して、形態１のみから作ることができる。形態３は、強力な抗腫瘍活性を示すことが示されている（ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１０）。ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１０に示されている試験において、確立した皮下ＦａＤｕヒト頭頸部がんを有する免疫抑制マウスに、手動で破砕した結晶形１または形態３を有する２００ｍｇ／ｋｇの化合物１、またはビヒクル対照を経口的に（ｐｏ）与えた。化合物１はｇｅｌｕｃｉｒｅにおいて製剤化した。すべてのレジメンは毎日投与された（ｑｄ）。処置の間、腫瘍サイズを定期的に評価した。この多形体は、ｃＧＭＰプロセスにより成功裏に製造され、ＦＤＡおよびカナダ保健省から治験における使用の承認を受けた。形態３はまた、がん患者において望ましい薬物動態（ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１２）、安全性、および抗腫瘍活性の強い徴候を示した。

【０１３４】

結晶形２を調製するための合成プロセスがＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図５Ａ～５Ｂに示されている。簡単に説明すると、充填した３－ブテン－２－オン（４５１．２グラム）を、機械撹拌装置、温度計、および滴下ロートを備えた２リットルの三つ口丸底フラスコに添加する。滴下ロートに、臭素（９３６．０グラム）を添加する。フラスコ内の内容物を－５℃に冷却した後、激しく撹拌し、３０分間に

わたり温度を－５℃に維持しながら、臭素をフラスコに滴下する。混合物を－５℃でさらに１５分間撹拌し、次いで４つに等分する。混合物の各部分をテトラヒドロフラン（２１３３．６グラム）と共に、機械撹拌装置、温度計、および滴下ロートを備えた２２リットルの四つ口丸底フラスコに加える。充填したＤＢＵ（１，３－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、２２２．９グラム）を滴下ロートに添加する。激しく撹拌し、３０分間にわたり温度を０℃～５℃に維持しながらＤＢＵをフラスコに滴下する。混合物を０℃～５℃でさらに１５ｍｉｎ撹拌する。次いで、２－ヒドロキシ－１，４－ナフトキノン（２３１グラム）をフラスコに添加する。さらなるＤＢＵ（２４６．０グラム）を滴下ロートに充填し、次いで、反応混合物の温度が４０℃を上回らないような速度でフラスコ中の混合物に滴下する。ＤＢＵの添加が完了した後、生成した混合物を室温で一晩撹拌し、反応混合物の試料をＨＰＬＣ分析のために採取する。反応混合物に、水（１０．８リットル）を充填し、生成した混合物を０℃～３℃で少なくとも３０分間冷却し、次いで真空フィルターを介して濾過する。濾過した固体を５％水性炭酸水素ナトリウム（３リットル）、水（３リットル）、１％水性酢酸（３リットル）およびエタノール（２回）（２×１リットル）で逐次的にすすぐ。すすいだ固体を保存し、他のバッチからものと一緒にプールする。合わせた粗生成物（２８．７３ｋｇ）を酢酸エチル（８１１．７ｋｇ）と共に、機械撹拌装置、温度計、および冷却器を備えた、５００ガロンの容器に加える。窒素雰囲気下にて、混合物を２時間加熱還流させ（７２℃）、次いで、活性炭層を含有する１０ミクロンのカートリッジフィルターで濾過することによって、不溶物を除去する。新鮮な高温の酢酸エチル（１０ｋｇ）を使用して、容器、移動ラインおよびフィルターをすすぐ。合わせた濾液を０～５℃に冷却し、この温度で２時間保持し、次いで２０インチブフナーフィルターで濾過する。濾過した固体生成物を０～５℃の酢酸エチル（５．７ｋｇ）ですすぎ、４０℃で真空下にて一定の重量に乾燥させる。残りの濾液を蒸発により容積で６３％減少させ、結晶化プロセスを再び繰り返し、生成物の第２の収穫物を生成し、これをまた生成物の第１の収穫物と同じ条件下で乾燥させた。得た両方の収穫物は結晶形２である。生成された第１の収穫物（０．５ｋｇ）は、ＨＰＬＣにより９９．５％の純度を有した（ＮＭＲにより約９５％）。生成された第２の収穫物（１．０９ｋｇ）は、ＨＰＬＣにより９８．９％の純度を有した（ＮＭＲにより約９０％）。

【０１３５】

結晶形３を調製するための合成プロセスがＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図６Ａ～６Ｄに示されている。このステップは本明細書で簡単に概説されている。ステップ１：臭素を使用して３－ブテン－２－オン（メチルビニルケトン、ＭＶＫ）を臭素化する。さらなる溶媒は使用しない。中間体３，４－ジブロモブタン－２－オンをテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）に溶解し、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）と反応させて、第２の中間体、３－ブロモ－３－ブテン－２－オンを形成する。この反応物が完了したら、２－ヒドロキシ－１，４－ナフトキノン（ＨＮＱ）を添加する。ＤＢＵの第２の部分を添加し、混合物を大気に曝露する。水で反応をクエンチし、固体を濾取する。これらの固体を水性炭酸水素ナトリウム、水性酢酸、水、およびエタノールで洗浄する。生成物をエタノール中でスラリー化し、固体を収集することによって単離する。ステップ２：所望の２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン（化合物１）を伴う２－アセチル－２，３－ジヒドロナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの残留量を、トルエン中の活性化二酸化マンガンで酸化して化合物１にする。木炭およびセライトのケーキを介して混合物を濾過する。濾液を濃縮して、生成物を沈殿させ、これを濾過し、乾燥させる。ステップ３：固体を酢酸エチル中で７５℃～８０℃で約５ｈｒスラリー化し（２５ｍＬ／ｇの精製した化合物１）、濾取し、乾燥させる。この方法で生成された化合物１は結晶形３である。スラリープロセスを使用せずに、この方法で生成された化合物１は、結晶形１を生成した。

【０１３６】

薬物血漿濃度および選択的抗腫瘍活性に対する化合物の粒径分布の効果

本発明の以前には、化合物１の微小粒子は、作製されず、および／または評価されなか

った。過去の試験では、化合物１が正常細胞およびがん細胞に対して同等に毒性を持つことが示され、動物モデルにおいて抗腫瘍活性は観察されなかった。本明細書で提示された試験は、化合物１の粒径減少が、バイオアベイラビリティーを改善しただけでなく、毒性の徴候なしに選択的抗腫瘍活性の増加ももたらしたことを実証している。バイオアベイラビリティーについての改善は、化合物１への曝露をがん細胞および正常細胞により同等に増加させてしまうので、これは予想外である。正常細胞への毒性を増強させることなく、抗がん活性を選択的増強させるための機序は公知ではなかった。これらの試験において、化合物１のバイオアベイラビリティーの改善は、D_{50}（すなわち、分布を２等分する粒径分布の中点）が約２０μｍであった場合最大となったようだ。しかし、D_{50}値を約２μｍとするさらなる試験を行った。２ミクロンのD_{50}を有する化合物１の微小粒子は、２０ミクロンのD_{50}を有する粒子と比較して、薬物動態学的曝露において改善はないにもかかわらず、驚くことに抗腫瘍活性が増強していた。さらなる試験において、約１００ナノメートルのD_{50}（Ｄ５０＝１１０．４ナノメートル）を有する化合物１のナノ粒子を作製したが、驚くことに、化合物１のこの粒径で抗腫瘍活性の減少を観察した。したがって、好ましい実施形態において、化合物１の粒子、例えば、微小粒子を含有する組成物は、２０ミクロンと等しいまたはそれ未満および０．２ミクロンと等しいまたはそれ超のD_{50}を有し、驚くことに正常細胞への細胞毒性を増加させることなく、強力な抗腫瘍活性を保有する。

【０１３７】

異なる粒径範囲を有する化合物１の粒子の抗腫瘍活性がＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１５に例示されており、異なる粒径範囲を有する化合物１の粒子の薬物動態学的データがＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１６～１８に例示されている。ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１５に示されている試験において、確立した皮下ＦａＤｕヒト頭頸部がんを有する免疫抑制マウスに、指示された粒径を有する、指示された量の化合物１、またはビヒクル対照を経口的に（ｐｏ）与えた。すべてのレジメンが毎日投与された（ｑｄ）。腫瘍サイズを定期的に評価した。

【０１３８】

定められた粒径、例えば、減少させた粒径を有する粒子形態のナフトフラン化合物の投与は、薬物血漿濃度をｉｎ　ｖｉｖｏで増強することが判明した。本明細書で別途明示されていない限り、「粒度」および「直径」という用語は、粒子を記載するのに交換可能なように使用される。「直径」という用語の使用は、粒子が完全またはほぼ球状の形態を有することを必ずしも意味しないことを理解されたい。例えば、「直径」は、例えば、非球状粒子と同等の容積の球の直径、粒径の近似値として使用することができる。

【０１３９】

驚くべき結果において、例えば、医薬組成物中の小粒子としての、定められた粒径分布のナフトフラン化合物粒子の投与は、選択的抗腫瘍活性をもたらすことが判明した。例えば、２０μｍ（すなわち、ミクロン、これらの用語は本明細書で交換可能なように使用される）のメジアン粒径を有する粒子として投与される化合物は、マウス異種移植片モデルにおいて相対的には弱いが、効力（選択的抗腫瘍活性）を示した。比較した場合、１５０μｍ（ミクロン）の粒子は効力を示さなかった。より小さな粒子形態のナフトフラン化合物の投与が、選択的抗腫瘍活性をもたらし得るという発見は驚くべきものであり、溶解性またはバイオアベイラビリティーにおける改善だけに基づいて説明することはできない。すなわち、一般的に、溶解性の改善は、薬物経口バイオアベイラビリティーの増加に伴い、これは抗腫瘍活性だけでなく正常細胞に対する毒性も増強し得る。上で論じたように、ナフトフラン化合物は、ＷＯ２００９／０３６０９９およびＷＯ２００９／０３６１０１に記載されているように定められた条件下で曝露が行われなかった場合、腫瘍細胞および正常細胞に対して同等に毒性を持つことができる。

【０１４０】

さらに驚くべき結果において、医薬組成物中さらに小さい粒度のナフトフラン化合物粒

子の投与は、有意に改善された抗腫瘍活性をもたらすことが判明したが、ただし、薬物動態学的プロファイルはほぼ変わらない、すなわち、バイオアベイラビリティーは変わらなかった。例えば、２μｍ（ミクロン）のメジアン粒径を有する粒子として投与された化合物は、マウス異種移植片モデルにおいて劇的に増強した効力を示した。２０μｍの粒子と比較して、２μｍの粒子は、有意に改善された効力を示したが、ただし、薬物動態学的プロファイルは極めて同様であった。言い換えると、このような改善された効力は、薬物動態学的プロファイル、すなわち、バイオアベイラビリティーと無関係である。弱い溶解性を有するこのような化合物に対して、改善された効力は通常薬物経口バイオアベイラビリティーの増加に伴うため、結果は非常に驚くべきものである。

【０１４１】

したがって、選択的抗腫瘍活性における観察された改善は驚くべきものであり、予想外である。本発明は、ナフトフラン化合物の粒子、例えば、活性のある、すなわち、効力または選択的抗腫瘍活性を有する式Ｉの化合物の粒子を提供する。活性のある粒子は、定められた粒径を有し、例えば、約２００μｍ、約１５０μｍ、約１００μｍ、約４０μｍ、または約２０μｍ、約１０μｍ、約５μｍ、約４μｍ、約３μｍ、約２μｍ、約１μｍ、約０．５μｍ、約０．２μｍ、または約０．１μｍ未満またはこれと等しい直径を有する。定められた粒径より大きな粒子は、不活性であるか、または本明細書に記載されている粒子よりも活性が低い。

【０１４２】

したがって、より小さな粒子形態のナフトフラン化合物または式Ｉによる別の化合物の投与は、その選択的抗腫瘍活性の改善をもたらすことができる。定められた粒径分布を有する式Ｉによる化合物の粒子の投薬における使用は、所望の選択的抗腫瘍活性の確立を可能とすることができる。例えば、定められた粒径分布を有する、例えば、より小さな粒子であるナフトフラン化合物粒子の使用は、より短期間でより高い血中濃度、選択的抗腫瘍活性（ただし、相対的には弱い）をもたらすことができる。さらに化合物の粒径を減少させることによって、化合物の血漿濃度を変えることなく、有意に改善された効力をもたらすことができる。

【０１４３】

本明細書で、他に指摘されていない限り、「血漿濃度」、「血液モル濃度」、および「血中濃度」という用語は、交換可能なように使用される。「新生物」という用語は、異常なパターンの増殖を示す細胞を記載するために使用することができる。このような新生物は、腫瘍、良性と悪性の両方、例えば、固形腫瘍、ならびに、定められた形状を有さず、ヒトまたは動物の体の特定の領域に限定されない他の細胞増殖障害、例えば、白血病などを含むことができる。したがって、「新生物」は、がんとがんではない両方の新生細胞および組織を含む。本明細書で、特に述べられ、明らかにされ、または特定の試験もしくは実験について言及されていない限り、「腫瘍」および「がん」という用語は、ヒトまたは動物の体の特定の領域に限定されないものを含めて、すべての新生物のより広範なクラスについて言及していると理解されるものとする。しかし、より限定された用語である「固形腫瘍」は、定められた形状を有さず、ヒトまたは動物身体の特定の領域に限定されない細胞増殖障害、例えば、白血病などを含まないと理解されるものとする。

【０１４４】

新生物は、以下の特徴のどれも示さなくてもよいし、以下の特徴のうちの１つ、または２つ以上を示してもよい：固体形態（固形腫瘍）、悪性腫瘍、転移、またはＳｔａｔ３経路活性。新生物は、例えば、がん幹細胞を含むことができる。新生物は、例えば、癌、肉腫、腺癌、リンパ腫、または血液悪性腫瘍であってよい。

【０１４５】

吸収は、薬物が投与の部位から体内の測定部位へと取り込まれるプロセスと定義される。Ｍ．　Ｒｏｗｌａｎｄ、Ｔ．Ｎ、Ｔｏｚｅｒ（１９９５年）Ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ：　Ｃｏｎｃｅｐｔｓ　ａｎｄ　ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ．　Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓを参照されたい。

経口薬物吸収は、腸細胞の頂端膜が膜の透過に対する律速段階であると考えられるため、この頂端膜を貫通する薬物移動と呼ばれることが多い。U. Fagerholm & H. Lennernas（１９９５年）Experimental estimation of the effective unstirred water layer thickness in the human jejunum, and its importance in oral drug absorption、Eur J Pharm Sci、3巻：２４７～２５３頁；M. B. Lande、J. M. Donovan & M. L. Zeidel（１９９５年）The relationship between membrane fluidity and permeabilities to water, solutes, ammonia, and protons、J Gen Physiol、１０６巻：６７～８４頁を参照されたい。透過性は、いかに容易に薬物が膜を介して移動するかを記載する一般的な用語である。薬物の特定の透過性特徴は、親油性、電荷、サイズ、および極性表面積を含むその物理化学的特性に依存する。Rowland & Tozer、１９９５年；C. A. Lipinski、F. Lombardo、B. W. Dominy & P. J. Feeney（２００１年）Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings、Adv Drug Deliv Rev 46巻：３～２６頁を参照されたい。吸収速度は、薬物の透過性、膜の表面積、および膜上の濃度勾配に依存する。濃度勾配は、薬物の膜輸送に対する最も一般的な機序である、受動拡散のための推進力である。経口投与に対して、薬物は腸によって主に吸収される。ヒトの腸は長さ約５～８メートルであり、ほぼ２００平方メートルの総表面積を有し、その一方でマウスの腸は長さがほんの約１０～２０ｃｍである。したがって、より大きな粒径を有する薬物透過性は、より小さな粒径を有する薬物の透過性より低いにもかかわらず、より大きな粒径を有する薬物は、より小さな粒径を有する薬物がマウスにおいてそうであるように、ヒトにおいてより高いまたは同じ吸収速度を有することを予測することができる。

【０１４６】

例えば、約２００μｍ、１５０μｍ、１００μｍ、８０μｍ、６０μｍ、４０μｍ、２０μｍ、１０μｍ、５μｍ、４μｍ、３μｍ、２μｍ、１μｍ、０．５μｍまたは０．２μｍ未満またはこれと等しいメジアン径を有する式Ｉによる化合物の粒径分布は、例えば、がんまたは腫瘍の処置のために医薬製剤で投与された場合、選択的抗腫瘍活性をもたらすことが予測できる。例えば、粒径分布は、粒子が、約０．０２μｍ～約５μｍ、または約０．２μｍ～約４μｍのメジアン径を有するようなものでよい。例えば、粒径分布は、粒子が約５μｍ未満またはこれと等しいメジアン径、最大約２の平均径／メジアン径の比率、および少なくとも約０．２５のモード直径／メジアン径の比率を有するようなものでよい。

【０１４７】

「粒子」という用語は、式Ｉの化合物の凝集物を指すことができる。「平均」という用語は、すべての粒子の粒度の合計を粒子の総数で割ったものを指すことができる。「メジアン」という用語は、例えば、粒子の２分の１がより大きな直径を有し、粒子の２分の１がより小さな直径を有する直径を指すことができる。「モード」という用語は、最も頻繁にあらわれる粒径値を示すことができる。「累計」という用語はすべての粒子を指すことができる。

【０１４８】

ナフトフラン化合物粒子の投与により達成される選択的抗腫瘍活性は、粒径分布、例えば、粒子の容積またはこれらの容積の代表的な直径だけでなく、粒子の形状および粒子の形状の分布にも依存し得る。例えば、針のような形状を有する１セットの粒子は、球状の形状を有する１セットの粒子とは異なる薬物動態学的プロファイルをもたらすことができ

る。したがって、投与する粒子の形状および粒子の形状分布を測定し、および／または既定の形状および形状分布、例えば、ほぼ均一な形状を有する粒子（例えば、粒子は球に近似している）を生成するプロセスを使用することが望ましいこともある。例えば、粒子の球形度Ψは、

【０１４９】

【化８】

$$\Psi = \frac{\pi^{1/3}\left(6V_p\right)^{2/3}}{A_p}$$

（式中、V_pは粒子の容積であり、A_pは粒子の表面積である）として定義することができる。球は、Ψ＝１の球形度を有し、粒子の球形度が単一に近いほど、粒子の形状は球により密接に近似する。比較すると、四面体は約０．６７１の球形度を有し、立方体は約０．８０６の球形度を有し、八面体は約０．８４６の球形度を有し、十二面体は約０．９１０の球形度を有し、二十面体は約０．９３９の球形度を有する。球の形態は所与の容積に対して表面積を最小限に抑えるため、ほぼ球状である粒子は、ほぼ球状でない同じ容積の粒子よりゆっくりと溶解することが予想できる。１セットの球の平均球形度は、

【０１５０】

【化９】

$$\Psi_m = \frac{\pi^{1/3}\left(6\sum V_p\right)^{2/3}}{\sum A_p}$$

（式中、ΣV_pはすべての粒子の総容積であり、ΣA_pはすべての粒子の総表面積である）として定義することができる。例えば、投与される式Ｉによる化合物の粒子は、少なくとも約０．８の平均球形度、または少なくとも約０．９の平均球形度を有し得る。

【０１５１】

粒径、粒径分布、形状、形状分布、および因子、例えば、粒子の表面粗さまたは不規則性などは、医薬製剤で投与される１セットの化合物１の粒子の平均比表面積に影響を及ぼすことができる。平均比表面積は、$\Sigma A_p / \Sigma m_p$（式中、ΣA_pは粒子の総表面積であり、Σm_pは粒子の全質量である）として定義することができる。粒子の平均比表面積が大きくなるほど、予想される粒子の溶解がより速くなる。

【０１５２】

医薬製剤中の式Ｉによる化合物の粒子は、異なる粒子を通してまたは同じ粒子内で、結晶状態のナフトフラン化合物を含むことができる。結晶状態は、異なる粒子を通してまたは同じ粒子内で、１種または複数の多形体を含み得る。当業者であれば理解しているように、粒子の溶解速度は、第１の多形体、または第２の多形体の化合物の粒子中の物質の状態、例えば、結晶性であるかどうかにより影響され得ると予想される。

【０１５３】

一連の技術の１種または複数を適用して、医薬製剤中の式Ｉによる化合物の粒径および／または粒径分布を決定することができる。例えば、ふるい分析、光学顕微鏡計数法、透過電子顕微鏡写真計数法、電気抵抗計数法、沈降時間、レーザー回折、および／または音響分光法を適用することができる。これらの技術またはその変化形のいくつかまたはすべてを適用して、医薬製剤中のナフトフラン化合物粒子の形状、形状分布、および／または比表面積を決定することができる。ＢＥＴ等温線および／または通気性比表面積技術を適用して、医薬製剤中の式Ｉによる化合物の粒子の比表面積を決定することができる。

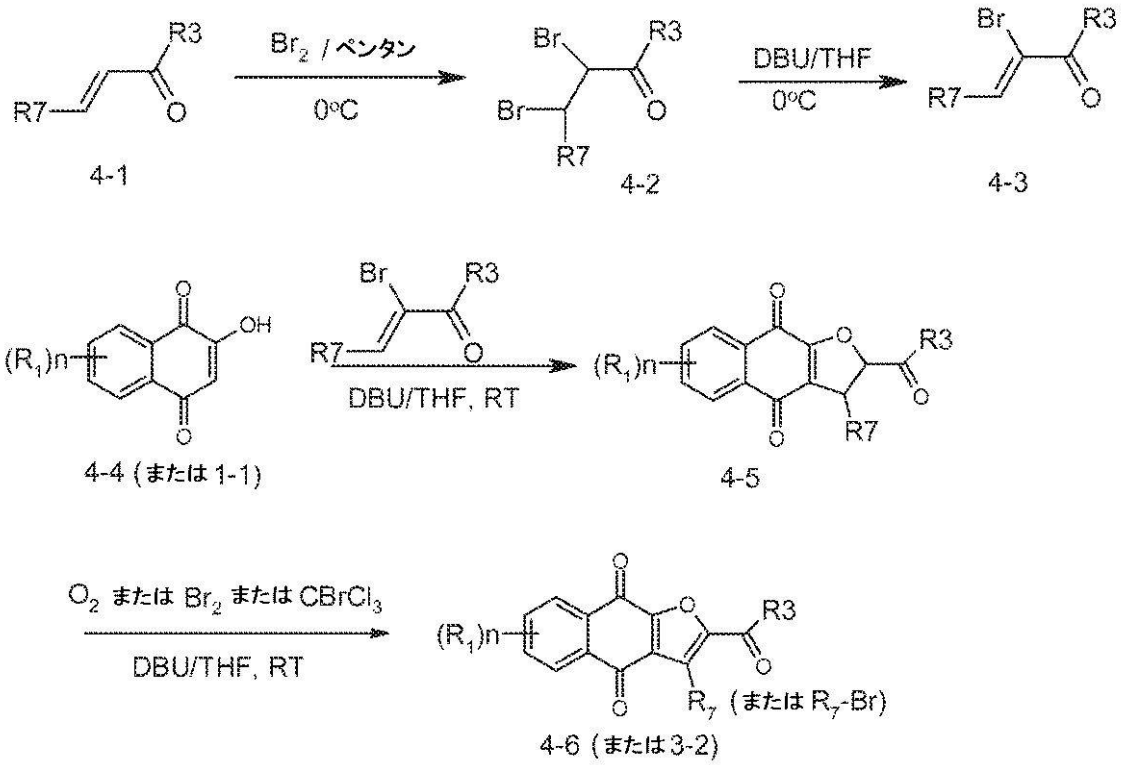
【０１５４】

ナフトフラン化合物を生成するための方法

ＷＯ２００９／０３６０９９およびＷＯ２００９／０３６１０１は、以下の通り式ＩＩのナフトフラン化合物の調製のための方法を開示している。

【０１５５】

【化１０】



DBU: 1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン
THF: テトラヒドロフラン
RT: 室温

本方法において、３－ブロモ－３－ブテン－２－オン（４－３）を、開放空気容器内で、２－ヒドロキシ－１，４－ナフトキノン（４－４）と反応させると、２，３－ジヒドロナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン（４－５）が生じる。２，３－ジヒドロナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン（４－５）を開放空気からの酸素で酸化させると、ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン（４－６）となる。この方法により生成されたナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンを用いて。しかし、この化合物のさらなる開発中に、本方法は依然としてこれらの化合物の潜在的臨床応用を妨害するかなりの様々な不純物を生成すると判定された。一部の実施形態では、不純物の１つは２，３－ジヒドロナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン（４－５）である。

【０１５６】

一態様では、本発明は、ナフトフランの調製ための改善された方法を提供する。改善された方法は、不純物を最小限に抑え、これによって、実質的に純粋なナフトフランを生成する。本明細書で使用する場合、「実質的に純粋な」という用語は、ＨＰＬＣによる面積（％）として測定した場合、少なくとも約８０％またはそれ超の本発明の化合物を含む調製物を指す。一部の実施形態では、ナフトフランはナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンおよびその関連化合物（４－６）である。

【０１５７】

一部の実施形態では、本発明の方法は、本明細書に提供されている実施例に示されている方法のうちの１種または複数を含む。一部の実施形態では、本方法は、本明細書に提供されている実施例１、２および／または５に示されている方法のうちの１種または複数を含む。

【０１５８】

一部の実施形態では、本発明の方法は、３－ブロモ－３－ブテン－２－オン（４－３）と２－ヒドロキシ－１，４－ナフトキノン（４－４）のカップリング粗生成物を、第１の溶媒中で、酸化剤で酸化することを含む。さらなる実施形態では、酸化剤は二酸化マンガ

ン（MnO_2）である。またさらなる実施形態では、粗生成物は酸化前に単離する。一部の実施形態では、第１の溶媒はトルエンまたはクロロホルムである。

【０１５９】

一部の実施形態では、本発明の方法は、熟成した酸化混合物を木炭で処理し、ある特定の不純物を取り除くステップをさらに含む。さらなる実施形態では、熟成した酸化混合物を活性炭のパッドで濾過する。またさらなる実施形態では、混合物を約１００℃で濾過する。

【０１６０】

一部の実施形態では、本発明の方法は、濾液から生成物を結晶化することをさらに含む。さらなる実施形態では、濾液を蒸発させて濃縮し、冷却することによって生成物を結晶化する。

【０１６１】

一部の実施形態では、本発明の方法は、第２の溶媒を用いて生成物を再結晶化することをさらに含む。さらなる実施形態では、第２の溶媒は酢酸エチルである。

【０１６２】

代替の実施形態では、本発明の方法は、第１の溶媒から結晶化した生成物を第２の溶媒中でスラリー化し、スラリーを加熱し、スラリーを冷却することをさらに含む。さらなる実施形態では、第２の溶媒は酢酸エチルである。一部の実施形態では、生成物をスラリー化し、加熱のみによって部分的に溶解させる。さらなる実施形態では、生成物をスラリー化するために使用する第２の溶媒の容積は、加熱条件における生成物の完全な溶解のための容積の約１／１０、１／５、１／４、１／３、１／２、または２／３である。

【０１６３】

本発明はまた、本発明の方法により調製したナフトフラン化合物を提供する。一部の実施形態では、ナフトフラン化合物は、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩または溶媒和物からなる群より選択される。さらなる実施形態では、ナフトフラン化合物は、２－ヒドロキシ－１，４－ナフトキノン（４－４）と３－ブロモ－３－ブテン－２－オン（４－３）の単離したカップリング粗生成物を、トルエンの存在下で二酸化マンガンと反応させるステップを含む方法により調製する。またさらなる実施形態では、本方法は、熟成した反応混合物を活性炭のパッドで濾過することをさらに含む。

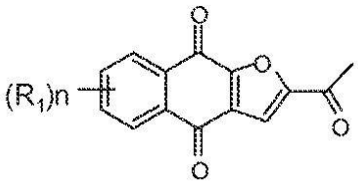
【０１６４】

別の態様では、本発明は、実質的に純粋なナフトフラン化合物を提供する。

【０１６５】

一部の実施形態では、本発明は、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩または溶媒和物からなる群より選択される実質的に純粋な化合物を提供する。

【０１６６】
一部の実施形態では、本発明は、実質的に純粋な式ＩＩの化合物
【０１６７】
【化１１】



(II)

（式中、各R_1は、独立して、Ｈ、Ｃｌ、またはＦであり、ｎは、０、１、２、３、または４である）を提供する。
【０１６８】
本明細書で使用する場合、「実質的に純粋な」とは、少なくとも約８０％の純度を指す。一部の実施形態では、本発明の化合物の純度は、少なくとも約８５％、約９０％、約９５％、または約９９％の純度を有する。さらなる実施形態では、本発明の化合物の純度は、少なくとも約９９．５％、または約９９．８％の純度を有する。またさらなる実施形態では、本発明の化合物の純度は、少なくとも約９９．８５％、約９９．９０％、約９９．９４％、約９９．９５％、または約９９．９９％の純度を有する。一部の実施形態では、本発明の化合物は、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩または溶媒和物からなる群より選択される。一部の実施形態では、本発明の化合物は多形体である。一部の実施形態では、本発明の化合物は式Ｉによる化合物の多形体である。一部の実施形態では、本発明の化合物は化合物１の多形体である。
【０１６９】
本発明の化合物中に存在し得る典型的な不純物は、副生成物、異性体、中間体、および溶媒からなる群より選択される１種または複数を含む。一部の実施形態では、本発明の化合物中に存在し得る不純物は、式ＩＩの化合物に対して、最大約１０％、約８％、約５％、約２％、または約１％である。さらなる実施形態では、本発明の化合物中に存在し得る不純物は、式ＩＩの化合物に対して、最大約０．５％、約０．２％、約０．１５％、または約０．１％である。またさらなる実施形態では、本発明の化合物中に存在し得る不純物は、式ＩＩの化合物に対して、最大約０．０５％、約０．０２％、または約０．０１％である。一部の実施形態では、式ＩＩの実質的に純粋な化合物は、式ＩＩの化合物に対して最大約５００、２００、１００、５０、２０、１０、５、２、１、０．５、０．２、０．１５、０．１、または０百万分率（ｐ．ｐ．ｍ．）の残留副生成物を有する。
【０１７０】
一部の実施形態では、不純物は、２－アセチル－２，３－ジヒドロナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２，６－ジアセチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２，７－ジアセチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、３－アセチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオールおよび１－（４，９－ジヒドロキシ－ナフト［２，３－ｂ］フ

ラン－２－イル）－エタノンからなる群より選択される１種または複数の副生成物を含む。

【０１７１】

一部の実施形態では、不純物はマンガン（Ｍｎ）を含む。

【０１７２】

本発明の化合物の純度は、様々な装置で決定することができる。一部の実施形態では、純度は、ＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー）で決定する。一部の実施形態では、純度は、ＮＭＲ（核磁気共鳴）で決定する。さらなる実施形態では、純度はＨＰＬＣおよびＮＭＲで決定する。

【０１７３】

化合物１を含有するこれらの純度の高い組成物は、動物実験において、化合物１を含有するより純度が低い組成物と比較して有意に改善された安全性プロファイルを示す。純度の高い化合物１の任意の有害作用の徴候は、マウスにおいて観察されていなかった。加えて、化合物１を含有するこれらの純度の高い組成物を患者においてテストし、並外れた安全性が実証されてきた。例えば、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１３は、化合物１に対して約９０％純度を有する組成物で観察された毒性を例示し、その一方でＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１４は、化合物１に対して約９５％またはそれ超の純度を有する純度の高い組成物が安全で有効であることを例示している。ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１３に示されている試験において、確立した皮下ＦａＤｕヒト頭頸部がん（上のパネル）またはＭＤＡ－２３１ヒト乳がん（下のパネル）を有する免疫抑制マウスに、所与の指示された量の化合物１、またはビヒクル対照を経口的に（ｐｏ）与えた。化合物１は、ＧＥＬＵＣＩＲＥ（商標）において製剤化した。すべてのレジメンは毎日投与された（ｑｄ）。処置の間、体重を定期的に評価した。各ポイントは、８つの腫瘍の平均±ＳＥＭを表す。純度約９０％の化合物１で有意な毒性が観察された。第１の実験において合計４匹のマウスが処置の間に死亡し（上のパネル）（１匹が１６日目、２匹が１９日目、および１匹が２３日目）、したがって、これらの体重は、これらの死亡後のプロットに含めなかった。第２の実験において合計３マウスが処置の間に死亡し（下のパネル）（１匹が１４日目および２匹が２１日目）、したがって、これらの体重は、これらの死亡後のプロットに含めなかった。ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１４に示されている試験では、確立した皮下ＦａＤｕヒト頭頸部がん（上のパネル）またはＭＤＡ－２３１ヒト乳がん（下のパネル）を有する免疫抑制マウスに、指示された量の化合物１、またはビヒクル対照を経口的に（ｐｏ）与えた。化合物１はＧＥＬＵＣＩＲＥ（商標）において製剤化した。すべてのレジメンは毎日投与された（ｑｄ）。処置の間、体重を定期的に評価した。各ポイントは、８つの腫瘍の平均±ＳＥＭを表す。より高い純度を有する化合物１は十分に許容され、毒性の徴候を示さなかった。両方の実験において、処置全体を通して、すべてのマウスは健康であり続けた。第Ｉ相試験において、化合物１の用量を２０ｍｇから２０００ｍｇ／日に増大したが、最大耐用量（ＭＴＤ）には達しなかった。用量制限毒性は観察されなかった。患者は、薬物誘発性の有害作用なしに化合物１に極めて十分な許容性を示したが、これは、がん化学療法剤と著しく対比される。実質的に純粋な化合物１の組成物の臨床安全性プロファイルは、過去におけるオンコロジー薬物の中でも最も良いものである。

【０１７４】

医薬製剤

ある特定の添加剤または強化剤は、医薬製剤中の所与の粒径分布の式Ｉによる化合物の粒子の経口バイオアベイラビリティーを増強することが判明した。例えば、薬学的に適合性のある添加剤である、ＧＥＬＵＣＩＲＥ（商標）４４／１４（Ｇａｔｔｅｆｏｓｓｅで生産されているポリエチレングリコールラウリン酸グリセリル）の添加は、約２０ミクロン未満またはこれと等しいメジアン粒径を有する化合物１のバイオアベイラビリティーを増加させることができる。経口バイオアベイラビリティーを増強または制御するために使

用することができる他の添加剤の例として、界面活性剤、例えば、ＴＷＥＥＮ８０（商標）もしくはＴＷＥＥＮ２０（商標）（ポリソルベート、すなわち、ポリオキシエチレンモノラウリン酸ソルビタン）など、またはある特定の脂質、例えば、ホスファチジルコリン、例えば、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）などが挙げられる。界面活性剤は、両親媒性であり、疎水性基と親水性基の両方を含有する化合物を含む。他の添加剤として、例えば、脂肪酸のグリセロールエステル、飽和脂肪酸のグリセロールエステル、８～１８個の炭素を有する飽和脂肪酸のグリセロールエステル、ラウリン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンアルキレート、セルロースまたはセルロース誘導体、例えば、微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）など、ならびに脂質、例えば、ステロール、例えば、コレステロールなどを挙げることができる。他の添加剤として、抗酸化剤、例えば、ビタミンＥなどを挙げることができる。他の添加剤およびさらなる構成部分は、当業者により理解されているように、本発明による医薬製剤中に含まれていてもよい。例えば、他の活性剤、標準的ビヒクル、担体、液体担体、生理食塩水、水溶液、賦形剤、界面活性剤、分散剤、不活性賦形剤、造粒剤および崩壊剤、結合剤、滑沢剤、摺滑剤、抜染剤、甘味剤、香味剤、着色剤、保存剤、生理学的分解可能な組成物、例えば、ゼラチンなど、水性ビヒクルおよび溶媒、油性ビヒクルおよび溶媒、懸濁剤、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、乳化剤、粘滑剤、緩衝液、塩、増粘剤、ゼラチン、充填剤、乳化剤、抗酸化剤、抗生物質、抗真菌剤、安定化剤、水、グリコール、油、アルコール、結晶化遅延剤（例えば、糖の結晶化を遅延させるためのもの）、デンプン、糖、スクロース、界面活性剤，任意の他の成分の溶解性を増加させる薬剤、例えば、ポリヒドロキシアルコール、例えばグリセロールまたはソルビトールなど、薬学的に許容されるポリマー材料または疎水性材料、ならびに他の構成部分も含むことができる。当業者により理解されているように、添加する適当なさらなる薬剤は、剤形に依存する（例えば、注射溶液、カプセル剤、または丸剤）。

【０１７５】

本発明の式Ｉによる化合物は、「医薬組成物」に製剤化することができる。本発明による実施形態は、例えば、患者の処置に有用となり得る化合物を含む様々な剤形を含む。例えば、経口投与剤形として、錠剤、丸剤、カプセル剤（硬質または軟質）、カプレット剤、散剤、粒剤、懸濁剤（例えば、水性または油性ビヒクル中）、液剤（例えば、水性または油性ビヒクル中）、ゲル剤、カシェ剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、水薬、水中油型乳剤、または油中水型乳剤を挙げることができる。錠剤およびカプセル剤は、これらの投与が容易なことから、好ましい経口投薬を代表することができる。固体経口投与剤形は、標準的技術により糖コーティングしたまたは腸溶コーティングしてもよい。例えば、鼻腔用および他の粘膜用噴霧製剤（例えば吸入用の形態）は、保存剤および等張剤と共に、精製した活性化合物の水溶液を含むことができる。このような製剤は、鼻粘膜または他の粘膜に適合性のあるｐＨおよび等張状態に調節されるのが好ましい。代わりに、製剤は、ガス担体中に懸濁された微粉砕した固体粉末、吸入剤、またはエアゾール剤の形態であってよい。このような製剤は、任意の適切な手段または方法、例えば、ネブライザー、アトマイザー、定量式吸入器などによって送達し得る。例えば、本発明による医薬組成物は、局所的に、例えば、軟膏剤、クリーム剤、または坐剤の形態で投与し得る。例えば、本発明による医薬組成物は、注入物質を注入することによって投与し得る。したがって、本発明による剤形は、例えば、固体、半固体、液体、または気体の形態を有することができる。適切な剤形として、これらに限定されないが、経口、直腸、舌下、粘膜、鼻、眼、皮下、筋肉内、静脈内、非経口、経皮、脊髄、髄腔内、関節内、動脈内、くも膜下、気管支、リンパ、および子宮内投与、ならびに活性成分の全身性送達のための他の剤形が挙げられる。活性成分、例えば、式Ｉによる化合物は、被験体（患者）への投与後に、急速放出、持続放出、遅延放出、または当業者に公知の他の任意の放出プロファイルが得られる製剤中に含有されていてもよい。所与の処置に対して選択される投与モードおよび剤形は、所与の処置適用ならびに被験体（患者）の精神状態および健康状態などの因子に対して望ましいおよび効果的である化合物または組成物の治療量に密接

に関連する。

【０１７６】

本発明の医薬組成物は、単回単位用量として、複数の単回単位用量として、または複数回用量形態で調製し、包装し、またはまとめて販売してもよい。本明細書で使用する場合、「単位用量」とは、既定の量の活性成分を含む医薬組成物の別々の量である。各単位用量中の活性成分の量は一般的に、投与される活性成分の総量または総投与量の便利な部分、例えば、このような投与量の２分の１もしくは３分の１と等しい。経口投与に対して適切な本発明の医薬組成物の製剤は、別々の固体投薬単位の形態であってよい。各固体投薬単位は、既定の量の活性成分、例えば単位用量またはその部分を含有する。本明細書で使用する場合、「油性」液体は、水より極性の低い炭素またはケイ素ベースの液体を含むものである。したがって、このような薬学的剤形において、活性剤は、１種または複数の薬学的に許容される担体および任意選択で任意の他の治療的成分と一緒に利用するのが好ましい。担体は、製剤の他の成分と適合性があり、そのレシピエントに過度に有害でないという意味で薬学的に許容されていなければならない。本発明の組成物は、単位剤形で提供することができ、各投与単位、例えば、茶さじ、錠剤、カプセル剤、液剤、または坐剤は、単独でまたは他の薬学的活性のある薬剤との適当な組合せで、既定の量の活性薬物またはプロドラッグを含有する。「単位剤形」という用語は、ヒトおよび動物被験体に対して投与単位として適切な、物理的に別々の単位を指し、各単位は、単独でまたは他の活性剤との組合せで、所望の効果を得るのに十分な量で計算した既定の量の本発明の組成物を含有する。

【０１７７】

本発明の医薬組成物の剤形は、当技術分野で公知の技術により調製され、治療有効量の活性化合物または成分を含有することができる。公知である、または今後開発される任意の技術を、本発明による医薬組成物または製剤の調製のために使用することができる。一般的に、調製は、活性成分を、担体または１種または複数の他のさらなる構成部分と合わせ、次いで、必要に応じてまたは望ましい場合、生成物を所望の単回用量または複数回用量単位に成形または包装することを含む。本発明による粉末状および顆粒状製剤は、公知の方法または開発されることになる方法を使用して調製することができる。このような製剤は、被験体に直接投与してもよいし、あるいは、このような製剤を使用して、例えば、錠剤、充填カプセル剤を形成するか、またはこれに水性もしくは油性のビヒクルを添加することによって水性もしくは油性の懸濁剤または液剤を調製してもよい。錠剤は、任意選択で１種または複数の副成分と共に、圧縮もしくは成形によって、または湿式造粒法により生成することができる。圧縮錠は、適切な装置の中で、流動性のよい形態、例えば、粉末状または顆粒状調製物などの活性成分を圧縮することによって調製することができる。成形した錠剤は、適切な装置の中で、活性成分、薬学的に許容される担体、および少なくとも混合物を湿らすのに十分な液体の混合物を成形することによって生成することができる。錠剤は、コーティングしなくてもよいし、または当技術分野で公知の方法もしくは開発されることになる方法を使用してコーティングしてもよい。コーティング錠剤は、例えば、腸溶コーティングを使用することによって、被験体の消化管における遅延性崩壊のために製剤化され、これによって、活性成分の持続放出および吸収を提供することができる。錠剤は、薬学的に洗練され、口当たりの良い調製物を提供する成分をさらに含んでもよい。活性成分を含む硬質カプセルは、生理学的に分解可能な組成物、例えば、ゼラチンなどを使用して生成することができる。このような硬質カプセルは活性成分を含む。活性成分を含む軟質ゼラチンカプセルは、生理学的に分解可能な組成物、例えば、ゼラチンなどを使用して生成することができる。このような軟質カプセル剤は、水または油媒体と混合し得る活性成分を含む。投与に対して適切な本発明の医薬組成物の液体製剤は、液体形態で、または使用前に水もしくは別の適切なビヒクルと再構成することを意図した乾燥生成物の形態で調製し、包装し、および販売することができる。活性成分が水性または油性ビヒクル中に分散している液体懸濁剤および活性成分が水性または油性ビヒクル中に溶解している液体液剤は、従来の方法または開発されることになる方法を使用して調製し得る。

活性成分の液体懸濁剤は、水性または油性のビヒクル中にあってもよい。活性成分の液体液剤は、水性または油性ビヒクル中にあってもよい。このような薬学的剤形を調製するため、活性成分、例えば、ナフトフランを、従来の薬学的配合技術による薬学的担体と密に混和することができる。担体は、投与に対して望まれる調製の形態に応じて多種多様な形態を取ることができる。経口投与剤形の組成物の調製において、通常の薬学的媒体のいずれかを利用することができる。

【０１７８】

本発明による一部の実施形態では、製造物品は、式Ｉによる化合物を含む医薬組成物の治療有効量を含有する容器を含む。この容器は薬学的に許容される添加剤を含むことができる。この容器は印刷されたラベルの使用説明書を含むことができる。例えば、印刷されたラベルは、医薬組成物が投与されるべき投与量および頻度、ならびに組成物が食品と共に投与されるべきか、または食物摂取前もしくは後の定められた期間内で投与されるべきかについて示すことができる。組成物は、組成物と有意に相互作用しない剤形を保持および分配することが可能な任意の適切な容器内に含有することができる。ラベルの使用説明書は、本明細書に記載されている処置の方法と一致し得る。ラベルは、これら２つの物理的近接性を維持する手段によって、容器と結合していることができる。非限定的例として、容器およびラベルは、両方とも、包装材料、例えば、箱またはプラスチック収縮包装などの中に含有されていてもよいし、あるいは、例えば、ラベルの使用説明書を覆い隠さない接着剤または他の結合手段もしくは保持手段などにより、容器に接着された使用説明書と結合していてもよい。

【０１７９】

本発明の一部の実施形態では、医薬組成物は、（ａ）本発明の化合物、例えば、式Ｉによる化合物である活性成分の治療有効量と、ｂ）親水性－親油性のバランス（ＨＬＢ）が１０超であるポリオキシルグリセリドと、（ｃ）ＨＬＢが１０未満であるポリオキシルグリセリドとを含む。より好ましくは、医薬組成物は、（ｄ）界面活性剤をさらに含む。

【０１８０】

ＨＬＢが１０超であるポリオキシルグリセリドの好ましい例として、ＨＬＢが１０～１７の間であるもの、より好ましくはＨＬＢが１２～１５の間であるものが挙げられる。さらに好ましい例として、２５摂氏温度において固体または半固体であるもの、好ましくは、融点が３０超摂氏温度であるもの、より好ましくは、融点が３３～６４の間の摂氏温度であるもの、さらにより好ましくは融点が４０～５５の間の摂氏温度であるものが挙げられる。具体的例としてラウロイルポリオキシルグリセリドが挙げられ、より具体的には、ラウロイルポリオキシル－３２グリセリド、例えば、Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（商標）４４／１４、およびステアロイルポリオキシルグリセリド、より具体的には、ステアロイルポリオキシル－３２グリセリド、例えば、Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（商標）５０／１３などが好ましい。より好ましい具体的例として、ラウロイルポリオキシルグリセリド、より具体的には、ラウロイルポリオキシル－３２グリセリド、例えば、Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（商標）４４／１４などが挙げられる。

【０１８１】

ＨＬＢが１０未満であるポリオキシルグリセリドの好ましい例として、ＨＬＢが２～８の間のもの、より好ましくは、ＨＬＢが３～７の間のものが挙げられる。具体的例として、リノレオイルポリオキシルグリセリド、例えば、Ｌａｂｒａｆｉｌ（商標）Ｍ２１２５ＣＳなど、オレオイル（ｌｅｏｙｌ）ポリオキシルグリセリド、例えば、Ｌａｂｒａｆｉｌ（商標）Ｍ１９４４ＣＳなど、およびラウロイルポリオキシル－６グリセリド、例えば、Ｌａｂｒａｆｉｌ（商標）Ｍ２１３０ＣＳなどが挙げられる。より好ましい具体的例として、リノレオイルポリオキシルグリセリド、およびオレオイルポリオキシルグリセリドが挙げられる。

【０１８２】

界面活性剤の例として、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）またはドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート、好ま

しくはポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ＴＷＥＥＮ８０（商標））またはポリオキシエチレンモノラウリン酸ソルビタン（ＴＷＥＥＮ２０（商標））、ある特定の脂質、例えば、ホスファチジルコリン、例えば、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）などが挙げられる。界面活性剤は、両親媒性であり、疎水性基と親水性基の両方を含有する化合物を含む。好ましい界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）またはドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）である。

【０１８３】

活性成分は、製剤の重量に対して５％～５０％の範囲で含まれていてよい。界面活性剤は、製剤の重量に対して０．０５％～５％の範囲で含まれていてもよい。ＨＬＢが１０超であるポリオキシルグリセリドは、製剤の重量に対して５％～８０％の範囲で含まれていてもよい。ＨＬＢが１０未満のポリオキシルグリセリドは、製剤の重量に対して５％～８０％の範囲で含まれていてもよい。ＨＬＢが１０超であるポリオキシルグリセリドと、ＨＬＢが１０未満であるポリオキシルグリセリドとの比率は、約９０／１０～約１０／９０である。好ましくは、比率は約８０／２０～約２０／８０であり、より好ましくは、約４０／６０～約８０／２０である。組成物は、約２７．１８重量％の活性成分、約０．２７重量％の界面活性剤、約１４．５１重量％の、ＨＬＢが１０超のポリオキシルグリセリド、および約５８．０４重量％の、ＨＬＢが１０未満のポリオキシルグリセリドからなってもよい。１２５ｍｇカプセル剤の実施形態は、１２５ｍｇの活性成分、約１．２ｍｇの界面活性剤、約６６．８ｍｇの、ＨＬＢが１０超のポリオキシルグリセリド、および約２６７ｍｇの、ＨＬＢが１０未満のポリオキシルグリセリドからなってもよい。８０ｍｇカプセル剤の実施形態は、約８０ｍｇの活性成分、約０．８ｍｇの界面活性剤、約４２．７ｍｇの、ＨＬＢが１０超であるポリオキシルグリセリド、および約１７０．９ｍｇの、ＨＬＢが１０未満であるポリオキシルグリセリドからなってもよい。本発明の実施形態は、上記医薬組成物のいずれかをカプセル剤、例えば、Ｌｉｃａｐカプセル剤中に収納する製造物品を含む。カプセル剤はサイズ１またはそれより小さいもの、例えば、サイズ２が好ましい。

【０１８４】

選択された粒径分布を有する医薬製剤を作製し、最適な粒径分布を特定するためのプロセス

粉砕プロセス

本発明による方法において、粉砕または破砕プロセスを使用して、式Ｉによる活性成分または化合物の粒径を減少させることができる。例えば、粉砕プロセスまたは破砕プロセスは、２００μｍ、１５０μｍ、１００μｍ、４０μｍ、２０μｍ、５μｍ、２μｍ超または２００μｍ、１５０μｍ、１００μｍ、４０μｍ、２０μｍ、５μｍ、２μｍ未満の粒度のメジアン径を有する粒子を生成するのに適切であり得る。このような粉砕プロセスまたは破砕プロセスは、例えば、ボール粉砕、ロール粉砕、ジェット粉砕、湿式粉砕、超音波粉砕、破砕、および組合せを含むことができる。例えば、本プロセスは、粒子を硬い表面に衝突させることによって、または粒子を高圧に供する、例えば、粒子を２つの表面の間で圧搾することによって、粒径を減少させることができる。例えば、ジェット粉砕では、ガス流は粒子を運び出し、高速まで加速する。次いで、粒子を他の粒子および壁に衝突させ、より小さな粒子に破断する。例えば、湿式粉砕では、粒子を液体と合わせ、生成したスラリーを高い剪断混合器に通し、粒子を破断する。例えば、超音波粉砕では、例えば、スラリー中の粒子を、超音波放射線に曝露させる。超音波により誘発されたキャビテーションにより、粒子をより小さな粒度の粒子へと破断することができる。

【０１８５】

粒子を粉砕または破砕作業に供する前に、粒子の温度を低下させることが有利となり得る。例えば、温度は、粒子を液体窒素などの極低温の流体に曝露する、または粒子をこれに浸漬することによって、極低温の温度に低下させることができる。このように温度を低下させることによって、粒子はより壊れやすくなり、粉砕または破砕作業においてこれらの粒度をより減少させやすくすることができる。粉砕プロセスまたは破砕プロセスの後で

、ふるい分けなどの選択プロセスを使用して、粒径の範囲を狭めることができる。

【０１８６】

結晶化プロセス

結晶化は、薬剤物質を製造するための主要な分離および精製ステップである。結晶化を利用して、粒径を制御することもできる。結晶化の間に得た粒径分布（ＰＳＤ）は、結晶化の間に生じる様々な機序、例えば、核形成、増殖、凝集、摩耗、破損などの組合せによって影響される。結晶化の間のＰＳＤの制御は、所望の生成物特性を達成するのに重要である。結晶化の間に粒径が常に制御されず、所望の仕様を満たすことができない場合、乾式粉砕などの追加の処理ステップを含めることができる。（Ｂｒａａｔら、Ｃｒｙｓｔａｌｌｉｚａｔｉｏｎ：Ｐａｒｔｉｃｌｅ Ｓｉｚｅ Ｃｏｎｔｒｏｌ、Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：第３版、２００６年１０月２日出版）

がんの処置のための方法

新生物に罹患しているヒト、哺乳動物、または動物被験体を処置し、進行を遅延させ、再燃を予防し、症状を軽減し、またはさもなければ改善するための本発明による方法は、新生物の容積増加が遅延し、新生物の容積増加が停止し、新生物の容積が低減し、および／またはがん性新生物が死滅するように、既定の粒度分布の粒子、例えば、式Ｉによる化合物、例えば、化合物１、純粋な化合物、純粋な生成物および／または純粋な医薬組成物などを含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む。本方法による処置に適している可能性のある新生物の種類のいくつかの例として、固形腫瘍、悪性腫瘍、がん、治療抵抗性がん、再発性がん、転移性腫瘍、新生物（がん幹細胞を含む）、ＳＴＡＴ３経路が関与している新生物、癌、および肉腫が挙げられる。一部の実施形態では、式Ｉによる化合物の粒子の投与による処置に適している可能性のあるがんは、食道がん、食道胃接合部がん、胃食道腺癌、軟骨肉腫、直腸結腸がん、結腸腺癌、直腸腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃腺癌、および副腎皮質癌からなる群より選択される。ＳＴＡＴ３経路は、これらのがんに関わっている可能性がある。ＣＳＣ経路は、これらのがんに関わっている可能性がある。

【０１８７】

本発明の実施形態では、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグの治療有効量は、がんと診断された患者または被験体に投与され、このがんは食道胃接合部がん、食道がん、または胃食道腺癌である。任意選択で、パクリタキセルなどの有糸分裂阻害剤が、併用療法のための第２の／組み合わせ薬剤として投与される。１つの特徴において、本発明の化合物は、好ましくは化合物の投与間の間隔を約４時間～約１６時間の範囲で、より好ましくは約１２時間あけて、ＢＩＤで、合計約１６０ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲となるような１日２回の用量が被験体に投与される。任意選択の併用薬剤パクリタキセルを、総１週用量が約４０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の範囲、例えば、約８０ｍｇ／ｍ^{2}となるように被験体に投与することができる。

【０１８８】

がん幹細胞

近年では、より多くの腫瘍形成の新規モデルが幅広く受け入れられており、これらは、腫瘤全体のうちの小さな部分のみが腫瘍内の腫瘍原性活性に関与していると仮定しているのに対して、古いまたはクローンの遺伝子モデルは、すべての変異した腫瘍細胞が同等にこのような腫瘍原性活性の原因となると推測している。新規モデルによる腫瘍原性細胞のこの小さな部分は、幹細胞のような性質を有する形質転換細胞であり、「がん幹細胞」（ＣＳＣ）と呼ばれている。ＢｏｎｎｅｔおよびＤｉｃｋは、１９９０年代にｉｎ ｖｉｖｏで、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）におけるＣＳＣの存在を最初に実証した。彼らのデータは、免疫不全マウスに移植した場合、ヒトＡＭＬ細胞の小さな亜集団のみがＡＭＬを移動させる能力を有し、他のＡＭＬ細胞は白血病を誘発させることができなかったことを示した。後に、これらのＣＳＣは、原始造血幹細胞として同じ細胞のマーカー、ＣＤ３４$^+$

／ＣＤ３８⁻を有することを示した。（Ｂｏｎｎｅｔ，　Ｄ.、Ｎｏｒｍａｌ　ａｎｄ　ｌｅｕｋａｅｍｉｃ　ｓｔｅｍ　ｃｅｌｌｓ.、Ｂｒ　Ｊ　Ｈａｅｍａｔｏｌ、２００５年、１３０巻（４号）：４６９～７９頁）。それ以来、研究者らは、脳がん、乳がん、皮膚がん、前立腺がん、直腸結腸がんなどの腫瘍を含む、腫瘍の様々な種類において確証的にＣＳＣを見出した。

【０１８９】

腫瘍形成のＣＳＣモデルは、腫瘍移植を確立するためになぜ数万または数十万の腫瘍細胞を実験動物に注射する必要があるかを説明している。ヒトＡＭＬにおいて、これらの細胞の発生頻度は、１０，０００個中１個未満である。（Ｂｏｎｎｅｔ，　Ｄ.およびＪ.Ｅ.　Ｄｉｃｋ、Ｈｕｍａｎ　ａｃｕｔｅ　ｍｙｅｌｏｉｄ　ｌｅｕｋｅｍｉａ　ｉｓ　ｏｒｇａｎｉｚｅｄ　ａｓ　ａ　ｈｉｅｒａｒｃｈｙ　ｔｈａｔ　ｏｒｉｇｉｎａｔｅｓ　ｆｒｏｍ　ａ　ｐｒｉｍｉｔｉｖｅ　ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ　ｃｅｌｌ.、Ｎａｔ　Ｍｅｄ、１９９７年、３巻（７号）：７３０～７頁）。所与の腫瘍細胞集団内では稀であるとしても、このような細胞は、ほとんどすべての腫瘍種類において存在するという増大する証拠が存在する。しかし、がん細胞株は、組織培養物において増殖するように特異的に適合されたがん細胞の亜集団から選択されるため、がん細胞株の生物学的および機能的特性は、劇的な変化を起こすことができる。したがって、すべてのがん細胞株がＣＳＣを含有するわけではない。

【０１９０】

がん幹細胞は、正常な幹細胞と多くの同様の形質を共有する。例えば、ＣＳＣは、限定された分裂数とは対照的に、自己再生能力、すなわち、通常他の分裂腫瘍細胞より遅い速度でさらなる腫瘍原性がん幹細胞を生じる能力を有する。ＣＳＣはまた、複数の細胞型に分化する能力を有し、これは、多くの腫瘍が、宿主器官に由来する複数の細胞型を含有するだけでなく、腫瘍転移において異質性も一般的に保持されるという組織学的な証拠を説明している。ＣＳＣは、腫瘍形成、がんの転移、およびがんの再発に基本的に関与していることが実証されてきた。ＣＳＣはまた、腫瘍始原細胞、がん幹様細胞、幹様がん細胞、高度に腫瘍原性の細胞、腫瘍幹細胞、固形腫瘍幹細胞、または超悪性細胞とも呼ばれている。

【０１９１】

がん幹細胞の存在は、将来のがん処置および療法に対して基本的な意味を有する。これらの意味は、疾患の特定、選択的薬物標的、がん転移および再発の予防、およびがんとの戦いにおける新規戦略の開発において明白となっている。

【０１９２】

現在のがん処置の効力は、テストの初期段階において、腫瘍収縮のサイズ、すなわち、死滅した腫瘤の量で測定することが多い。ＣＳＣは腫瘍の極小の割合を形成し、これらのより分化した後代とは著しく異なる生物的特徴を有することから、腫瘤の測定は、幹細胞に特異的に作用する薬物を必ずしも選択することができない。実際に、がん幹細胞は、放射線療法（ＸＲＴ）に耐性があるようであり、化学療法および標的薬物に対する治療抵抗性もあるようである。（Ｈａｍｂａｒｄｚｕｍｙａｎ，　Ｄ.、Ｍ.　ＳｑｕａｔｒｉｔｏおよびＥ.Ｃ.　Ｈｏｌｌａｎｄ、Ｒａｄｉａｔｉｏｎ　ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ　ａｎｄ　ｓｔｅｍ－ｌｉｋｅ　ｃｅｌｌｓ　ｉｎ　ｂｒａｉｎ　ｔｕｍｏｒｓ.　Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ、２００６年、１０巻（６号）：４５４～６頁；Ｂａｕｍａｎｎ，　Ｍ.、Ｍ.　ＫｒａｕｓｅおよびＲ.　Ｈｉｌｌ、Ｅｘｐｌｏｒｉｎｇ　ｔｈｅ　ｒｏｌｅ　ｏｆ　ｃａｎｃｅｒ　ｓｔｅｍ　ｃｅｌｌｓ　ｉｎ　ｒａｄｉｏｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ.、Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｃａｎｃｅｒ、２００８年、８巻（７号）：５４５～５４頁；Ａｉｌｌｅｓ，　Ｌ.Ｅ.およびＩ.Ｌ.　Ｗｅｉｓｓｍａｎ、Ｃａｎｃｅｒ　ｓｔｅｍ　ｃｅｌｌｓ　ｉｎ　ｓｏｌｉｄ　ｔｕｍｏｒｓ.、Ｃｕｒｒ　Ｏｐｉｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ、２００７年１８巻（５号）：４６０～６頁）。正常な体性幹細胞は、自然に化学療法薬剤に対して耐性を持つ。正常な体性幹細胞は、薬物、およびＤＮＡ修復タンパク質を排除する様々なポンプ（ＭＤＲなど）を有する。さらに、化学療法薬剤が急速に複製す

る細胞を標的とするのに対して、正常な体性幹細胞は遅い速度の細胞交替も有する。正常な幹細胞の変異した同等物であるがん幹細胞は、薬物療法および放射線処置を掻い潜ることを可能とする同様の機序も有し得る。言い換えると、従来の化学療法および放射線療法は、新規の高度な腫瘍原性がん幹細胞を生成することができない大部分の腫瘍を形成する分化した細胞または分化途中の細胞を死滅させるが、他方で、分化した細胞および分化している細胞を生じさせるがん幹細胞の集団は、そのまま放置され、疾患の再燃を引き起こすことが可能であった。従来の抗がん療法に対するさらなる危険は、化学療法処置により化学療法耐性のがん幹細胞のみが残り、続いて生じる再発性腫瘍も恐らくまた化学療法への耐性を持つことになる可能性があることである。

【０１９３】

残存するがん幹細胞は腫瘍を再生息させ、再燃を引き起こし得るため、抗がん療法がＣＳＣに対する戦略を含むことは不可避である（ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１８を参照されたい）。これは、たとえ雑草の地表面の塊が切断されていたとしても、タンポポが再成長するのを防止するために根を除去することと類似している。（Ｊｏｎｅｓ，　Ｒ．Ｊ．、Ｗ．Ｈ．　Ｍａｔｓｕｉ、およびＢ．Ｄ．　Ｓｍｉｔｈ、Ｃａｎｃｅｒ　ｓｔｅｍ　ｃｅｌｌｓ：　ａｒｅ　ｗｅ　ｍｉｓｓｉｎｇ　ｔｈｅ　ｔａｒｇｅｔ？　Ｊ　Ｎａｔｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔ、２００４年９６巻（８号）：５８３～５頁）。がん幹細胞を選択的に標的とすることによって、攻撃的な、切除不能腫瘍および治療抵抗性または再発性のがんを有する患者を処置し、ならびに腫瘍転移および再発を予防することが可能となる。がん幹細胞を標的とする特異的療法の開発は、特に転移性がんの患者に対して、がん患者の生存および生活の質を改善することができる。この未開発の能力を解明する鍵となるのは、がん幹細胞の自己再生および生存に対して選択的に重要である経路の特定および検証である。残念なことに、がんにおける腫瘍形成または胚性幹細胞および成体幹細胞における自己再生の根底にある複数の経路が過去において明らかにされてきたが、がん幹細胞の自己再生および生存に対する経路はほとんど特定および検証されていない。

【０１９４】

がん幹細胞の同定および単離についてもたくさんの研究が行われてきた。使用された方法は、ＣＳＣが薬物を排出する能力を主に利用するもの、またはがん幹細胞に関連する表面マーカーの発現に基づくものである。

【０１９５】

例えば、ＣＳＣは多くの化学療法薬剤に耐性があるので、ＣＳＣが薬物排出ポンプ、例えば、ＡＢＣＧ２（ＢＣＲＰ－１）（Ｈｏ，　Ｍ．Ｍ．ら、Ｓｉｄｅ　ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ　ｉｎ　ｈｕｍａｎ　ｌｕｎｇ　ｃａｎｃｅｒ　ｃｅｌｌ　ｌｉｎｅｓ　ａｎｄ　ｔｕｍｏｒｓ　ｉｓ　ｅｎｒｉｃｈｅｄ　ｗｉｔｈ　ｓｔｅｍ－ｌｉｋｅ　ｃａｎｃｅｒ　ｃｅｌｌｓ．、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ、２００７年、６７巻（１０号）：４８２７～３３頁；Ｗａｎｇ，　Ｊ．ら、Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｃａｎｃｅｒ　ｓｔｅｍ　ｃｅｌｌ－ｌｉｋｅ　ｓｉｄｅ　ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ　ｃｅｌｌｓ　ｉｎ　ｈｕｍａｎ　ｎａｓｏｐｈａｒｙｎｇｅａｌ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ　ｃｅｌｌ　ｌｉｎｅ．、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ、２００７年、６７巻（８号）：３７１６～２４頁；Ｈａｒａｇｕｃｈｉ，　Ｎ．ら、Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ａ　ｓｉｄｅ　ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｃａｎｃｅｒ　ｃｅｌｌｓ　ｆｒｏｍ　ｈｕｍａｎ　ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　ｓｙｓｔｅｍ．、Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌｓ、２００６年、２４巻（３号）：５０６～１３頁；Ｄｏｙｌｅ，　Ｌ．Ａ．およびＤ．Ｄ．　Ｒｏｓｓ、Ｍｕｌｔｉｄｒｕｇ　ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ　ｍｅｄｉａｔｅｄ　ｂｙ　ｔｈｅ　ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ　ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ＢＣＲＰ　（ＡＢＣＧ２）．、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、２００３年、２２巻（４７号）：７３４０～５８頁；Ａｌｖｉ，　Ａ．Ｊ．ら、Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　ａｎｄ　ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｍａｍｍａｒｙ　ｓｉｄｅ　ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ　ｃｅｌｌｓ．、Ｂｒｅａｓｔ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ、２００３年、５巻（１号）：Ｒ１～

８頁）、および他のＡＴＰ結合カセット（ＡＢＣ）スーパーファミリーメンバー（Ｆｒａｎｋ，Ｎ．Ｙ．ら、ＡＢＣＢ５－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｄｏｘｏｒｕｂｉｃｉｎ ｔｒａｎｓｐｏｒｔ ａｎｄ ｃｈｅｍｏｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｍｅｌａｎｏｍａ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ、２００５年、６５巻（１０号）：４３２０～３３頁；Ｓｃｈａｔｔｏｎ，Ｔ．ら、Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｃｅｌｌｓ ｉｎｉｔｉａｔｉｎｇ ｈｕｍａｎ ｍｅｌａｎｏｍａｓ．、Ｎａｔｕｒｅ、２００８年、４５１巻（７１７６号）：３４５～９頁）などをほぼ遍在的に過剰発現することは驚くべきことではない。したがって、造血幹細胞および白血病性幹細胞を富化するために最初に使用されたサイドポピュレーション（ＳＰ）技術もまたＣＳＣを特定および単離するのに利用された。（Ｋｏｎｄｏ，Ｔ．、Ｔ．Ｓｅｔｏｇｕｃｈｉおよび Ｔ．Ｔａｇａ、Ｐｅｒｓｉｓｔｅｎｃｅ ｏｆ ａ ｓｍａｌｌ ｓｕｂｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ－ｌｉｋｅ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｃ６ ｇｌｉｏｍａ ｃｅｌｌ ｌｉｎｅ．、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ、２００４年、１０１巻（３号）：７８１～６頁）。Ｇｏｏｄｅｌｌらによって最初に記載されたこの技術は、Ｈｏｅｃｈｓｔ３３３４２などの蛍光色素の示差的ＡＢＣトランスポーター依存性排出を活用して、ＣＳＣ中に富化された細胞集団を規定し、単離する（Ｄｏｙｌｅ，Ｌ．Ａ．およびＤ．Ｄ．Ｒｏｓｓ、Ｍｕｌｔｉｄｒｕｇ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｍｅｄｉａｔｅｄ ｂｙ ｔｈｅ ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ＢＣＲＰ（ＡＢＣＧ２）．、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、２００３年、２２巻（４７号）：７３４０～５８頁；Ｇｏｏｄｅｌｌ，Ｍ．Ａ．ら、Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ｏｆ ｍｕｒｉｎｅ ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌｓ ｔｈａｔ ａｒｅ ｒｅｐｌｉｃａｔｉｎｇ ｉｎ ｖｉｖｏ．、Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ、１９９６年、１８３巻（４号）：１７９７～８０６頁）。具体的には、ＳＰは、薬物排出をベラパミルで遮断することによって示され、この時点で、色素をＳＰからもはやポンプで排除できなくなる。

【０１９６】

研究者らはまた、がん幹細胞を大部分の腫瘍から区別する特異マーカーを発見することに焦点をあててきた。がん幹細胞によって最も一般的に発現される表面マーカーとして、ＣＤ４４、ＣＤ１３３、およびＣＤ１６６が挙げられる。（Ｃｏｌｌｉｎｓ，Ａ．Ｔ．ら、Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｕｍｏｒｉｇｅｎｉｃ ｐｒｏｓｔａｔｅ ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌｓ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ、２００５年、６５巻（２３号）：１０９４６～５１頁；Ｌｉ，Ｃ．ら、Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌｓ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ、２００７年、６７巻（３号）：１０３０～７頁：Ｍａ，Ｓ．ら、Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｕｍｏｒｉｇｅｎｉｃ ｌｉｖｅｒ ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ／ｐｒｏｇｅｎｉｔｏｒ ｃｅｌｌｓ．、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、２００７年、１３２巻（７号）：２５４２～５６頁；Ｐｒｉｎｃｅ，Ｍ．Ｅ．ら、Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｓｕｂｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｃｅｌｌｓ ｗｉｔｈ ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ｉｎ ｈｅａｄ ａｎｄ ｎｅｃｋ ｓｑｕａｍｏｕｓ ｃｅｌｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ．、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ、２００７年、１０４巻（３号）：９７３～８頁；Ｒｉｃｃｉ－Ｖｉｔｉａｎｉ，Ｌ．ら、Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ ｅｘｐａｎｓｉｏｎ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｃｏｌｏｎ－ｃａｎｃｅｒ－ｉｎｉｔｉａｔｉｎｇ ｃｅｌｌｓ．、Ｎａｔｕｒｅ、２００７年、４４５巻（７１２３号）：１１１～５頁；Ｓｉｎｇｈ，Ｓ．Ｋ．ら、Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｂｒａｉｎ ｔｕｍｏｒｓ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ、２００３年、６３巻（１８号）：５８２１～８頁；Ｄａｌｅｒｂａ，Ｐ．ら、Ｐｈｅｎｏｔｙｐｉｃ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｃｏｌｏｒ

ｅｃｔａｌ ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌｓ．、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ、２００７年、１０４巻（２４号）：１０１５８～６３頁）。これらの表面マーカーの差次的発現に主に基づき、腫瘍細胞を並び替えることが、今日までに記載された高度に腫瘍原性のＣＳＣの大部分を占めた。したがって、これらの表面マーカーは、がん細胞株からおよび大部分の腫瘍組織からのがん幹細胞の同定および単離に対してよく検証されている。

【０１９７】

最近の試験で、腫瘍を再生させる独占的能力を有するがん幹細胞（ＣＳＣ）の存在が発見された。これらのＣＳＣは、ほとんどすべての腫瘍の種類に存在し、継続した悪性増殖、がん転移、再発、および制がん剤耐性と機能的に連結している。ＣＳＣおよびこれらのより分化した後代は、著しく異なる生物的特徴を有するようにみえる。従来の制がん剤スクリーニングは、腫瘤の量の測定に依存し、したがって、ＣＳＣに特異的に作用する薬物を必ずしも選択することができない。実際に、ＣＳＣは、標準的化学療法および放射線療法に耐性があり、標準的抗がん処置の後で富化されることが実証されたが、これは、がんの治療抵抗性および再発をもたらす。これらの細胞を単離する方法としてこれらに限定されないが、Ｈｏｅｃｈｓｔ ３３３４２を排出するこれらの能力による同定、これらの細胞が発現する表面マーカー、例えば、ＣＤ１３３、ＣＤ４４、ＣＤ１６６、およびその他などによる同定、ならびにこれらの腫瘍原性特性による富化が挙げられる。がん幹細胞を腫瘍形成と関連づける証拠が増大するにつれて、がん幹細胞を標的とする莫大な治療の機会が解き明かされる。

【０１９８】

本明細書に提供されているデータは、ＣＳＣの研究における最近の突破口と合わせて、本発明がＣＳＣの阻害を対象とする一連の方法、ＣＳＣと異種がん細胞の両方の阻害を対象とする方法、および特にＣＳＣを有するがんまたは一般的にがんを処置する方法を提供することを可能にする。本発明はまた、関連する方法（例えば、製造および薬物候補のスクリーニング）、材料、組成物およびキットを提供する。本方法は、腫瘍原性ＣＳＣ細胞に分裂することによって、その数を補充することがもはやできないように、ＣＳＣが自己再生するのを妨ぐことができる。または、本方法は、ＣＳＣにおいて、またはＣＳＣと異種がん細胞の両方において細胞死を誘発することができる。

【０１９９】

この方法は、被験体のがんを処置するために使用することができる。このような処置に対して良好な候補であるがんとして、食道がん、食道胃接合部がん、胃食道腺癌、軟骨肉腫、直腸結腸がん、結腸腺癌、直腸腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃腺癌、および副腎皮質癌からなる群より選択されるがんが挙げられる。

【０２００】

さらに、ＣＳＣは、腫瘍形成、がん転移およびがん再発に基本的に関与していることが実証されたので、ＣＳＣ、またはＣＳＣと異種がん細胞の両方を阻害することを対象とする本発明の任意の方法を実施して、転移性であり、化学療法もしくは放射線療法に治療抵抗性があり、または最初の処置後に被験体において再燃したがんを処置することができる。

【０２０１】

一部の実施形態では、本発明によるがん幹細胞阻害剤は、式１の化合物、化合物１、化合物１の多形体、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づける２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の

２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩もしくは溶媒和物；式１の化合物の多形体、化合物１、化合物１の多形体、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つもしくはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、エナ

ンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩もしくは溶媒和物；または実質的に純粋な形態の式１の化合物、化合物１、化合物１の多形体、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図１に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体、２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩または溶媒和物；粒子形態の２－（１－ヒドロキシエチル）－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－クロロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチル－７－フルオロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、２－エチル－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン、リン酸モノ－［１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニル］エステル、リン酸１－（４，９－ジオキソ－３ａ，４，９，９ａ－テトラヒドロ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－２－イル）－ビニルエステルジメチルエステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、およびその塩または溶媒和物（本明細書では「本発明の化合物」とも呼ばれている）である。

【０２０２】

本発明は、がん幹細胞を阻害することが可能な薬物候補を同定する方法を提供する。一部の実施形態では、薬物候補は、ＣＳＣの細胞死を誘発するか、または少なくともその自己再生を阻害することが可能である。さらなる実施形態では、薬物候補は、ＣＳＣの細胞死を誘発するか、または少なくともその自己再生を阻害し、異種がん細胞の細胞死を誘発することが可能である。経路における様々な相を、薬物候補をスクリーニングするための標的とすることができる。

【０２０３】

したがって、別の態様では、本発明の化合物を使用して、障害または状態を処置または予防するための医薬組成物を製剤化することができる。一部の実施形態では、がんは、食

道がん、食道胃接合部がん、胃食道腺癌、軟骨肉腫、直腸結腸がん、結腸腺癌、直腸腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃腺癌、および副腎皮質癌からなる群より選択される。

【０２０４】

したがって、ある態様では、本発明は、本発明の化合物の有効量が細胞に投与される、がん幹細胞を阻害する方法を提供する。ＣＳＣを有することが公知のがんは、このような処置に対して良好な候補であり、これらに限定されないが、食道がん、食道胃接合部がん、胃食道腺癌、軟骨肉腫、直腸結腸がん、結腸腺癌、直腸腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃腺癌、および副腎皮質癌からなる群より選択されるがんが含まれる。

【０２０５】

さらに、ＣＳＣが腫瘍形成、がん転移およびがん再発に基本的に関与していることが実証された場合、ＣＳＣを阻害することを対象とする本発明の任意の方法を実施することによって、転移性であり、化学療法もしくは放射線療法に対して治療抵抗性があるか、または最初の処置後に被験体において再燃したがんを処置することができる。

【０２０６】

本方法の一部の実施形態では、処置するがんは、以下の群より選択される：食道がん、食道胃接合部がん、胃食道腺癌、軟骨肉腫、直腸結腸がん、結腸腺癌、直腸腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃腺癌、および副腎皮質癌。がんは、ＳＴＡＴ３、Ｎａｎｏｇおよび／またはβ－カテニン経路の異常に関与し得る。

【０２０７】

ある態様では、本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量が被験体に投与される、被験体においてがんを処置する方法を提供する。がんは転移性、治療抵抗性または再発性であってよい。被験体は、哺乳動物、例えば、ヒトであってよい。

【０２０８】

新生物を患っている被験体（患者）への、例えば、式Ｉによる化合物の粒子の投与による処置は、以下の状態に対して適応することができる。新生物は、化学療法、放射線療法、またはホルモン療法による処置に治療抵抗性であってよい。新生物は、手術による切除に適していないこともある。新生物は被験体（患者）において再燃し得る。がん幹細胞は、新生物の再燃に関わっている。本発明による方法によりがん幹細胞を死滅させる、またはこれらの自己再生を阻害することにより、新生物がそれ自体再生することを防止することができる。ナフトフランの粒子の投与による処置は、例えば、新生細胞の死亡を誘発し、新生細胞の増殖および／もしくは分裂を阻害し、ならびに／または新生細胞を選択的に死滅させることによって、新生物の容積増加を遅延もしくは停止させ、または新生物の容積を低減することができる。例えば、本発明による処置は、新生物細胞の細胞死を誘発し得る。例えば、処置は、新生細胞のＳＴＡＴ３、Ｎａｎｏｇおよび／またはβ－カテニン経路を阻害するように作用し得る。

【０２０９】

新生物を患っている被験体（患者）への、例えば本発明の化合物の粒子の投与による処置は、新生物の再燃を予防するために、および／または手術による切除に対する補助療法として使用することができる。

【０２１０】

例えば、本発明の化合物の粒子を含む医薬組成物は、これが処置の便利な形態であるため、経口投与されてもよい。例えば、医薬組成物は、１日４回以下経口投与することができる。代わりに、医薬組成物は、静脈内または腹腔内に投与することもできる。

【０２１１】

推定上のバイオマーカーを使用した患者スクリーニング

細胞核内でのリン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）の陽性およびβ－カテニン発現が、両方とも、個別にまたは組み合わせて、本発明の化合物を使用した、処置効力の高い可能性（実施例９および１０を参照されたい）のための予測的バイオマーカーとしての役目

を果たすことができるという発見に基づき、本発明は、本発明の化合物を含むがんの処置の推奨について、患者をスクリーニングする方式を提供する。発明者らのデータは、処置前の腫瘍組織中のｐ－ＳＴＡＴ３のレベルと、本発明の化合物での生存確率または処置の成功確率との間の直接的相関関係を示している。言い換えると、処置前にがん患者、少なくとも結腸直腸のがん（ＣＲＣ）患者において見出されるｐ－ＳＴＡＴ３のレベルが高いほど、本発明の化合物および関連組成物を使用する処置を１度行うと全生存期間（ＯＳ）がより長くなる（図３Ｂ）。したがって、本発明は、選択された患者集団においてがんを処置する、または処置に対して潜在的ながん患者をスクリーニングする方法であって、がん（例えば、結腸直腸腺癌）と診断された患者候補から得た生体試料（例えば、処置前の腫瘍組織）においてリン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）のレベルを測定するステップと、患者候補のｐ－ＳＴＡＴ３レベルがベンチマークレベルより上であることを確認するステップと、患者候補に、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与するステップとを含む方法を提供する。ベンチマークレベルは、異なる人口統計セクターに対して異なってもよく、所定の実験を介して当業者により決定することができる。

【０２１２】

同様に、発明者らのデータは、細胞核中のβ－カテニン（ＳＴＡＴ３と密接に連結しているがん遺伝子）の発現レベルまたは局在化と、本発明の化合物を用いた生存確率または処置の成功確率との間の直接的相関関係を示している。言い換えると、がん患者の細胞膜とは対照的に、少なくともＣＲＣ患者において、がん細胞核中のβ－カテニンの発現レベルが高いほど、全生存期間（ＯＳ）が長い（図４Ｂ）。したがって、本発明は、選択された患者集団においてがんを処置する、または処置に対して潜在的ながん患者をスクリーニングする方法であって、がんと診断された患者候補から得た生体試料（例えば、処置前の腫瘍組織）において、β－カテニン発現位置を検出するステップと、患者候補からの試料において細胞核中に有意なβ－カテニン発現が検出されていることを確認するステップと、患者候補に、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグの治療有効量を投与するステップとを含む方法を提供する。β－カテニンに対する核の発現がそこで臨床的に重大であると考えられるレベルは、異なる人口統計のセクターに対して異なってもよく、所定の実験を介して当業者により決定することができる。

【０２１３】

本発明は、がん幹細胞性に関連する１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを検出することによって、本開示の化合物の治療的投与に対して適切な患者集団を特定する、またはさもなければ絞り込む、例えば、階層化するためのキットを提供する。本開示の方法および／またはキットにおいて、１種または複数のがん幹細胞性マーカーの発現レベルは、患者または患者からの試料において検出され、患者または試料が、発現の対照レベルと比較してがん幹細胞性マーカーの１種または複数のレベルが上昇している場合、この患者に本開示の化合物の治療有効量を投与する。これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｉｎ　ｖｉｖｏでの方法である。これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｉｎ　ｓｉｔｕでの方法である。これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｅｘ　ｖｉｖｏでの方法である。これらの方法の一部の実施形態では、本方法はｉｎ　ｖｉｔｒｏでの方法である。

【０２１４】

がん幹細胞性マーカーの臨床的関連性を理解し、本発明の化合物へのこれらの予測的な反応を特定することを本明細書で使用して、臨床的利点を引き出す最も高い可能性がある患者を選択することによって、臨床的開発を補助する。一部の実施形態では、本明細書に提供されている方法は、１種または複数の周知のがん幹細胞性マーカー、例えば、ｐ－ＳＴＡＴ３および／またはタンパク質に関連する他のがん幹細胞、例えば、β－カテニンなど、およびＮＡＮＯＧの発現などを使用する。これらすべてのタンパク質は、様々な当技術分野において承認されている技術のいずれかを使用して容易に検出できる。一部の実施

形態では、がん幹細胞性マーカーは抗体を用いて、免疫組織化学法で検出する。本発明の化合物を用いた第Ｉ相臨床試験から収集したアーカイブの組織試料を使用して、本発明の化合物に対する患者反応をバイオマーカー状態に基づき分析した。本発明の化合物で処置したＣＲＣ患者の分析により、ｐ－ＳＴＡＴ３またはＮＡＮＯＧの低いまたは陰性のレベルを有する患者と比較して、ｐ－ＳＴＡＴ３またはＮＡＮＯＧの高いレベルを有する患者に対して生存が増加傾向にあることが実証された。β－カテニンが細胞膜に限局される患者と比較して、核のβ－カテニンが局在化している患者において生存における有意な改善が検出された、ＨＲ＝０．０４３、ｐ値＜０．００１。さらなる証拠として、がん細胞の一団をスクリーニングするｉｎ　ｖｉｔｒｏでの試験において、核のβ－カテニンを有する細胞株は、本発明の化合物に対してより低いIC_{50}を示している。さらに、本発明の化合物によるＳＴＡＴ３の阻害は、がん細胞株内のｉｎ　ｖｉｔｒｏと、ヒトＣＲＣ異種移植片マウスモデルの両方においてβ－カテニンタンパク質レベルを減少させた。したがって、ＳＴＡＴ３活性化は、核のβ－カテニン調節に関わっている。加えて、β－カテニンの状態は、本発明の化合物に対するＣＲＣ患者の反応性を予測するためのバイオマーカーである。

【０２１５】

上記処置方法の様々な実施形態では、がんは、以下のうちの１種であってよい：食道がん、食道胃接合部がん、胃食道腺癌、軟骨肉腫、直腸結腸がん、結腸腺癌、直腸腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃腺癌、および副腎皮質癌。がんは治療抵抗性、再発性または転移性であってよい。

【０２１６】

薬物レジメン、投与量および間隔

本発明による方法において、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約２０ｍｇ～約２０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１５００ｍｇ、約１６０ｍｇ～約１４００ｍｇ、または約１８０ｍｇ～約１２００ｍｇの範囲の総１日用量であってよい。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約２００ｍｇ～約１５００ｍｇ、または約３６０ｍｇ～１２００ｍｇの範囲の総１日用量である。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約４００ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲の総１日用量である。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約１０００ｍｇの総１日用量である。

【０２１７】

各投薬間の間隔は、例えば、組成物の薬物動態、流体または食物の摂取を伴うまたは伴わない薬物代謝、忍容性および他の服薬遵守の因子（例えば、利便性）などの因子に応じて、異なってもよいし、または一定に留まってもよい。好ましい間隔は、生じる有害な副作用を最小に抑えつつ、体内で医薬組成物の有効レベルを維持する。一部の実施形態では、各投薬間の間隔は、約４時間～約２４時間の範囲である。一部の実施形態では、各投薬間の間隔は、約８時間～約１４時間の範囲である。一部の実施形態では、各投薬間の間隔は、約１０時間～約１３時間の範囲、または約１２時間である。したがってこれらの実施形態では、化合物は、例えば、レジメンの期間にわたり平均して１日約２回被験体に投与される。

【０２１８】

一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約１６０ｍｇ～約９６０ｍｇまたは約１０００ｍｇの範囲の総１日用量である。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約１６０ｍｇ、約３２０ｍｇ、約６４０ｍｇ、約８００ｍｇ、および約９６０ｍｇからなる群より選択される総１日用量である。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約９６０ｍｇの総１日用量で被験体に投与される。

【０２１９】
一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量はＢＩＤ投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約８０ｍｇＢＩＤ～約４８０ｍｇＢＩＤの範囲の用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約８０ｍｇＢＩＤ、約１６０ｍｇＢＩＤ、約３２０ｍｇＢＩＤ、約４００ｍｇＢＩＤ、および約４８０ｍｇＢＩＤからなる群より選択される用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約４８０ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。
【０２２０】
一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが約４時間の投与間～約１６時間の投与間の範囲であるＢＩＤで投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５および／または少なくとも１６時間であるＢＩＤで投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが約４時間の投与間～約１６時間の投与間の範囲である、約８０ｍｇＢＩＤ～約４８０ｍｇＢＩＤの範囲の用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５および／または少なくとも１６時間であるＢＩＤで投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、被験体に、化合物の投与間のタイミングが、約４時間の投与間～約１６時間の投与間の範囲である、約８０ｍｇ、約１６０ｍｇ、約３２０ｍｇＢＩＤ、約４００ｍｇＢＩＤ、および約４８０ｍｇＢＩＤからなる群より選択される用量で投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５および／または少なくとも１６時間であるＢＩＤで投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、被験体に、化合物の投与間のタイミングが、約４時間の投与間～約１６時間の投与間の範囲である、約４８０ｍｇＢＩＤの用量で投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、被験体に、化合物の投与間のタイミングが約４時間の投与間～約１６時間の投与間の範囲である、約８０ｍｇＢＩＤの用量で投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが約４時間の投与間～約１６時間の投与間の範囲である約４００ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、被験体に、化合物の投与間のタイミングが、約４時間の投与間～約１６時間の投与間の範囲である約３２０ｍｇＢＩＤの用量で投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが、少なくと

も４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５および／または少なくとも１６時間であるＢＩＤで投与される。

【０２２１】

一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが約１２時間の投与間である約４８０ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが約１２時間の投与間である約８０ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが約１２時間の投与間である約４００ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、化合物の投与間のタイミングが約１２時間の投与間である約３２０ｍｇＢＩＤの用量で被験体に投与される。

【０２２２】

本発明の化合物またはその医薬組成物は、例えば、経口、静脈内、または腹腔内などの経路のいずれか１つを介して、またはこれらの組合せを介して投与することができる。例えば、一部の実施形態では、本発明の化合物は経口投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、ラウロイルポリオキシルグリセリド（例えばＧｅｌｕｃｉｒｅ）およびＴｗｅｅｎ８０を含む製剤、またはラウロイルポリオキシルグリセリド（例えばＧｅｌｕｃｉｒｅ）、リノレオイルポリオキシルグリセリド（例えばＬａｂｒａｆｉｌ）、および界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）もしくはドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）を含む製剤で経口投与することができる。

【０２２３】

本発明の化合物は、被験体、例えば、患者において、少なくとも２時間から２４時間以下の時間の間、少なくとも約０．００２μＭ～約３０μＭの範囲の化合物の血中濃度を達成する用量で投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、被験体において、少なくとも２時間から２４時間以下の時間の間、少なくとも約０．２μＭ～約１μＭの範囲、少なくとも２時間から２４時間未満の間、約０．２μＭ、０．５μＭ、１．０μＭ、１．５μＭ、２．０μＭ、２．５μＭ、３．０μＭ、４．０μＭ、５．０μＭ、６．０μＭ、７．０μＭ、８．０μＭ、９．０μＭ、１０．０μＭ、１５．０μＭと等しいまたはそれ超の化合物の血中濃度を達成する用量で投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、被験体において、少なくとも２時間および２４時間未満の間、約１．０μＭ、１．５μＭ、２．０μＭ、３．０μＭ、５．０μＭ、１０．０μＭ、１５．０μＭと等しいまたはそれ超の化合物の血中濃度を達成する用量で投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、被験体において、少なくとも２時間および２４時間未満の間、約２．０μＭ、３．０μＭ、５．０μＭ、１０．０μＭと等しいまたはそれ超の化合物の血中濃度を達成する用量で投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、被験体において、少なくとも２時間および２４時間未満の間、約３．０μＭ、または５．０μＭと等しいまたはそれ超の化合物の血中濃度を達成する用量で投与することができる。

【０２２４】

本発明の化合物は、被験体、例えば、患者において、２４時間で少なくとも約０．００２μＭ．ｈ～約３００μＭ．ｈの範囲の化合物の血中濃度を達成する用量で投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、被験体において、少なくとも２時間および２４時間未満の間、約０．２μＭ、０．５μＭ、１．０μＭ、１．５μＭ、２．０μＭ、２．５μＭ、３．０μＭ　４．０μＭ、５．０μＭ、６．０μＭ、７．０μＭ、８．０μＭ、９．０μＭ、１０．０μＭ、１５．０μＭと等しいまたはそれ超の、２４時間

の曲線下面積（ＡＵＣ２４）を達成する用量で投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、被験体において、少なくとも２時間および２４時間未満の間、約１．０μＭ、１．５μＭ、２．０μＭ、３．０μＭ、５．０μＭ、１０．０μＭ、１５．０μＭと等しいまたはそれ超の化合物の血中濃度を達成する用量で投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、被験体において、少なくとも２時間および２４時間未満の間、約２．０μＭ、３．０μＭ、５．０μＭ、１０．０μＭと等しいまたはそれ超の化合物の血中濃度を達成する用量で投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、被験体において、少なくとも２時間および２４時間未満の間、約３．０μＭ、または５．０μＭと等しいまたはそれ超の化合物の血中濃度を達成する用量で投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、被験体において、約２μＭ＊ｈｒ、１０μＭ＊ｈｒ、２０μＭ＊ｈｒ、３０μＭ＊ｈｒ、４０μＭ＊ｈｒ、５０μＭ＊ｈｒ、６０μＭ＊ｈｒ、７０μＭ＊ｈｒ、８０μＭ＊ｈｒ、９０μＭ＊ｈｒ、１００μＭ＊ｈｒ、１２５μＭ＊ｈｒ、１５０μＭ＊ｈｒ、２００μＭ＊ｈｒ、２５０μＭ＊ｈｒ、３００μＭ＊ｈｒ、４００μＭ＊ｈｒ、および５００μＭ＊ｈｒと等しいまたはそれ超の２４時間の曲線下面積（$AUC_{0\sim24hr}$）を達成する用量で投与することができる。

【０２２５】

被験体（患者）の状態がそれを必要とする場合、医薬組成物の用量は、継続的またはパルス状注入として投与することができる。処置の期間は、利点が持続する限り、数十年、数年、数カ月、数週間、または数日間であってよい。前述の範囲は、ガイドラインとしてのみ提供されたもので、最適化を前提とする。

【０２２６】

本発明による方法では、有効期間と少なくとも同じ長さであり、有害な期間より短い第１の継続期間の間、化合物の血液モル濃度が少なくとも有効濃度であり、有害な濃度未満であるように医薬組成物を投与することによって、新生物の細胞は選択的に死滅させられる。第１の継続期間後、血液モル濃度は有効濃度未満であってよい。有効濃度は、新生細胞、例えば、がん細胞が死滅するように十分に高い濃度であってよい。有効期間は、新生細胞、例えば、がん細胞が死滅するような十分な長さであってよい。有害な濃度は、正常細胞が損傷または死滅する濃度であってよい。有害な期間は、正常細胞が損傷または死滅するのに十分な長さの期間であってよい。例えば、有効濃度は、約０．０２μＭ、約０．０５μＭ、約０．１μＭ、約０．２μＭ、約０．５μＭ、約１μＭ、約３μＭ、約１０μＭまたは約２０μＭと等しいもしくはそれ超であってよい。例えば、非有害濃度は、約３μＭ、約１０μＭ、約１４μＭ、約３０μＭ、または約１００μＭと等しいもしくはそれ未満であってよい。例えば、有効期間は、約２時間、約４時間、約６時間、約１２時間、約２４時間、または約４８時間と等しいもしくはそれ超であってよい。例えば、正常細胞に対して非有害曝露を達成するためには、化合物１の薬物濃度は、約１２時間、約２４時間以内に血液から実質的に排除されなければならない。「血液から実質的に排除される」とは、血液薬物濃度が少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％低減することを意味する。例えば、有効濃度とは、化合物がしばらくの期間の間投与された場合、がん細胞のIC_{50}を上回る濃度であってよい。例えば、有効期間とは、化合物が少なくとも有効濃度で投与された場合、がん細胞が選択的に阻害または死滅させられる期間であってよい。例えば、有害濃度とは、化合物が任意の期間の間投与された場合、正常細胞のIC_{50}を上回る濃度であってよい。例えば、有害期間とは、化合物が有効濃度で投与された場合、がん細胞ばかりでなく正常細胞も阻害または死滅させられる期間であってよい。

【０２２７】

新生細胞、例えば、がん細胞などの選択的死滅、および正常細胞の温存に必要とみなされた、本明細書に記載されている「選択的薬物動態プロファイル」（ＳＰＰ）を達成するために、当業者は、投与量および頻度を選択することによって医薬組成物を投与することができる。ＳＰＰのこのような考慮によって、医薬組成物の設計、例えば、粒子の粒径分

布および形状分布を導くことができる。

【０２２８】

本発明による方法において、医薬組成物は錠剤、丸剤、カプセル剤（硬質または軟質）、カプレット剤、散剤、粒剤、懸濁剤、液剤、ゲル剤、カシェ剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、水中油型乳剤、油中水型乳剤、または水薬などの剤形で経口的に投与される。

【０２２９】

最適粒径分布の同定

本発明による方法において、新生物に罹患しているヒト、哺乳動物、または動物を処置するための式Ｉによる化合物、化合物１、化合物１の多形体、および／または実質的に純粋な形態の化合物１の最適粒径分布は、以下の通り決定することができる。化合物を含む少なくとも１セットの粒子を調製することができる。粒子のこのセットの調製において、例えば、固体化合物の試料の粒径は、例えば、化合物を溶解しておよび溶液を噴霧し、化合物を溶解して、溶液を超音波処理し、固体化合物をボール粉砕し、固体化合物をロール粉砕し、固体化合物を破砕し、および／または固体化合物をふるい分けすることによって、減少させることができる。少なくとも１セットの粒子の粒径分布は、当業者に公知の方法または方法の組合せにより決定することができる。例えば、粒径分布は、ふるい分折、光学顕微鏡計数法、透過電子顕微鏡写真計数法、電気抵抗計数法、沈降時間、レーザー回折、音響分光法、別の技術、または技術の組合せなどの技術を使用して決定することができる。少なくとも１セットの粒子は、既定の濃度で、既定の期間の間、新生細胞および正常細胞に投与することができる。新生細胞および正常細胞の代謝、分裂、および／または他の活力の指標に対する粒子の効果を観察することができる。新生細胞に対する粒子の観測された効果を使用して、粒子の各セットに有効性評定を割り当てることができる。例えば、新生細胞の代謝および／もしくは分裂を阻害し、新生細胞を損傷もしくは死滅させ、またはさもなければ高い抗腫瘍活性を示す１セットの粒子に、高い有効性評定を割り当てることができる。正常細胞に対する粒子の観測された効果を使用して、粒子の各セットに毒性評定を割り当てることができる。例えば、正常細胞の代謝および／もしくは分裂を阻害し、または正常細胞を損傷もしくは死滅させ、またはさもなければ、正常細胞が、このセットの粒子に対して低い忍容性を示す１セットの粒子には、高い毒性評定を割り当てることができる。

【０２３０】

例えば、粒子のセットは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで新生細胞および正常細胞に投与することができる。例えば、有効性評定は、新生細胞のＩＣ$_{50}$と等しく、比例し、または単調増加関数であってよい。例えば、毒性評定は、正常細胞のＩＣ$_{50}$と等しく、比例し、または単調増加関数であってよい。

【０２３１】

例えば、粒子のセットは、テスト動物の新生細胞および正常細胞にｉｎ　ｖｉｖｏで投与することができる。例えば、テスト動物は、哺乳動物、霊長類、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、またはイヌであってよい。例えば、有効性評定は、粒子のセットを投与した後、新生細胞の容積の低減と等しく、比例し、またはその単調増加関数であってよい。例えば、毒性評定は、粒子のセットを投与した後、テスト動物の質量の低減と等しく、比例し、または単調増加関数であってよい。例えば、粒子のセットは、臨床試験においてヒトに投与することができる。新生物を処置する方法は、式Ｉによる化合物、化合物１、化合物１の多形体、および／または実質的に純粋な形態の化合物１の治療有効量の１セットの粒子を、新生物に罹患しているヒト、哺乳動物、または動物に投与することを含むことができる。化合物、式Ｉによる化合物、化合物１、化合物１の多形体、および／または実質的に純粋な形態の化合物１の粒子は、動物もしくはヒトに、または細胞に、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで投与する前に、粒子を薬学的に許容される添加剤中に懸濁させることができる。

【０２３２】

第１の粒径分布を有する各セットの粒子の有効性評定および／または毒性評定は、第１の粒径分布と異なる粒径分布を有する粒子の別のセットの有効性評定および／または毒性評定と比較することができる。高い有効性評定および低い毒性評定を有する化合物の１セットの粒子は、新生細胞、例えば、がん細胞を阻害または死滅させるのに有効となり得、しかも正常細胞を温存することができる。当業者は、最適セットとして、少なくとも他の１セットの粒子よりも高い有効性評定、少なくとも他の１セットの粒子より低い毒性評定および／または少なくとも他の１セットの粒子より高い加重した有効性評定および毒性評定の合計を有する粒子のセットを選択することができる（例えば、有効性評定は、正の係数で加重することができ、毒性評定は陰性の係数で加重することができる）。当業者は、また別の基準を使用して、粒子の最適セット、例えば、加重した有効性評定と、有効性評定／毒性評定の加重した比率の合計を有する粒子を選択することができる。粒子の最適セットの粒径分布は、テストした化合物に対して最適な粒径分布と考えることができる。最適な粒径分布は、１つの化合物、例えば、化合物１について、別の化合物、例えば、化合物１ではない式Ｉによる化合物に対するものとは異なってもよい。所与の化合物に対する最適な粒径分布は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの細胞への、小さなテスト動物への、および大きなテスト動物への投与により決定される場合、異なってもよい。しかし、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏでの生物への所与の化合物の投与により決定された最適粒径分布は、別の化合物に対する粒径分布を最適化するため、または別の生物への投与のための合理的出発点を表し得る。

【０２３３】

式Ｉによる化合物、化合物１、化合物１の多形体、および／または実質的に純粋な形態の化合物１の粒子の最適セットは、新生細胞の複製もしくは拡散を減少させるか、または阻害するための組成物中に含むことができる。

【実施例】

【０２３４】

本発明の異なる特徴をさらに例示するために以下に実施例を提供する。実施例はまた、本発明を実施するために有用な方法を例示している。これらの実施例は、特許請求された発明を制限しない。

【０２３５】

実施例１：ナフトフラン化合物の調製

ナフトフラン化合物（２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン）の調製のための手順は以下の通り要約される。

【０２３６】

ステップ１：臭素化

機械撹拌装置、温度計、および滴下ロートを備えた２リットルの三つ口丸底フラスコに３－ブテン－２－オン（４５１．２グラム）を充填する。滴下ロートに臭素（９３６．０グラム）を添加する。フラスコ中の内容物を－５℃に冷却した後、激しく撹拌し、３０分間にわたり温度を－５℃に維持しながら、臭素をフラスコ中に滴下する。混合物を－５℃でさらに１５分間撹拌し、次いで４等分する。

【０２３７】

ステップ２：脱臭素化

混合物の各部分をテトラヒドロフラン（２１３３．６グラム）と共に、機械撹拌装置、温度計、および滴下ロートを備えた２２リットルの四つ口丸底フラスコに加える。滴下ロートに、ＤＢＵ（１，３－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、２２２．９グラム）を充填する。激しく撹拌し、３０分間にわたり温度を０℃～５℃に維持しながら、ＤＢＵをフラスコ中に滴下する。混合物を０℃～５℃でさらに１５ｍｉｎ撹拌する。

【０２３８】

ステップ３：カップリング反応

次いで、２－ヒドロキシ－１，４－ナフトフラン（２３１グラム）をフラスコに添加する。さらにＤＢＵ（２４６．０グラム）を滴下ロートに充填し、次いで、反応混合物の温

度が４０℃を超えないような速度でフラスコ内の混合物に滴下する。ＤＢＵの添加が完了した後、生成した混合物を室温で一晩撹拌し、反応混合物の試料をＨＰＬＣ分析用に採取する。

【０２３９】

ステップ４：結晶化

反応混合物に、水（１０．８リットル）を充填し、生成した混合物を０℃～３℃に少なくとも３０分間冷却し、次いで真空フィルターを介して濾過する。濾過した固体を、５％水性炭酸水素ナトリウム（３リットル）、水（３リットル）、１％水性酢酸（３リットル）およびエタノール（２回）（２×１リットル）で逐次的にすすぐ。

【０２４０】

すすいだ固体を保存し、他のバッチと一緒にプールする。合わせた粗生成物（２８．７３ｋｇ）を酢酸エチル（８１１．７ｋｇ）と共に、機械撹拌装置、温度計、および冷却器を備えた５００ガロンの容器に加える。窒素雰囲気下で、混合物を２時間加熱還流させ（７２℃）、次いで活性炭層を含有する１０ミクロンカートリッジフィルターで濾過し、不溶物を除去する。

【０２４１】

新鮮な高温の酢酸エチル（１０ｋｇ）を使用して、容器、移動ラインおよびフィルターをすすぐ。合わせた濾液を０～５℃に冷却し、この温度で２時間保持し、次いで、２０インチのブフナーフィルターで濾過する。濾過した固体生成物を０～５℃の酢酸エチル（５．７ｋｇ）ですすぎ、４０℃にて、真空下で一定の重量になるまで乾燥させる。残りの濾液を、蒸発により容積を６３％減少させ、結晶化プロセスを再び繰り返して、第２の収穫物の生成物を生成し、これをまた生成物の第１の収穫物と同じ条件下で乾燥させた。

【０２４２】

１ロットのナフトフラン化合物を以下の手順で得た。このロットの化合物に対する純度は、９５．４４面積％（ＨＰＬＣ）である。

【０２４３】

実施例２：ナフトフラン化合物の調製

ナフトフラン化合物（２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン）の調製のための別の手順を、以下の通り要約する。

【０２４４】

ステップ１：臭素化

１２ＬのＲＢＦ（丸底フラスコ）（ＵＶフィルターで光から保護）にＭＶＫ（２，１６０ｍｌ、２６．４モル）を充填し、ドライアイス／アセトン浴槽内で－９．６℃に冷却した。Ｔ≦－２．６℃（T_{max}）に維持しながら２ｈｒｓ２０ｍｉｎにわたり、臭素（１，３００ｍｌ、２５．３モル）をゆっくりと添加した。生成した黄色の混合物をさらに２８ｍｉｎ撹拌した。

【０２４５】

ステップ２：脱臭化水素化

予め冷却したＴＨＦ（テトラヒドロフラン）（２０Ｌ、５ｍｌ／ｇのＨＮＱ（２－ヒドロキシ－１，４－ナフトキノン（ｎａｐｈｔｏｑｕｉｎｏｎｅ））を有する７２ＬのＲＢＦに、上記からの臭素化生成物を充填し、生成した溶液を－４．８℃に冷却した。Ｔ＜０．３℃（T_{max}）に維持しながら、ＴＨＦ（４，２００ｍｌ）中に溶解したＤＢＵ（４，２００ｍｌ、２８．１モル）を２ｈｒｓ２０ｍｉｎにわたりゆっくりと添加した。生成した懸濁液を４２ｍｉｎ撹拌した。

【０２４６】

ステップ３：カップリング

２－ヒドロキシ－１，４－ナフトフラン（４，００３ｇ、２３．０モル）を、－１．８℃で一度に、上記からの反応混合物に充填した。ＤＢＵ（３，７８０ｍｌ、２５．３モル）の第２の部分を４８分間にわたり添加しながら、冷却浴槽を適用することで、反応物温度を４０℃にした。冷却浴槽を取り除き、大気に開放して反応混合物を週末にかけて撹拌

した。
【０２４７】
ステップ４：粗材料の単離
予め冷却した水（１００Ｌ、２５ｍｌ／ｇのＨＮＱ）を有する２００Ｌ反応器に、上記からの反応混合物を充填した。生成した懸濁液を６．０℃に冷却し、次いでＴ＝３±３℃で約１時間撹拌した。次いで、生成した懸濁液を濾過し、収集した固体を２００Ｌの反応器に戻した。
【０２４８】
５％水性の$NaHCO_3$（２６Ｌ、６．５ｍｌ／ｇのＨＮＱ）中で１時間撹拌後、懸濁液を濾過した。収集した固体を２００Ｌの反応器に戻し、水（２６Ｌ）中で１時間撹拌し、次いで濾過した。
【０２４９】
湿った固体を２００Ｌの反応器に戻し、１％水性酢酸（２６Ｌ）中で約１時間撹拌し、濾過し、次いで、フィルターロート上で、水（１０Ｌ）で洗浄した。収集した固体を２００Ｌの反応器に戻し、エタノール（１７．５Ｌ；４．３ｍｌ／ｇのＨＮＱ）中で穏やかに加熱還流（７７．４℃）させた。生成した懸濁液を４．２℃に冷却し、濾過した。
【０２５０】
湿った固体を１００Ｌの反応器に移し、エタノール（１７．５Ｌ；４．３ｍｌ／ｇのＨＮＱ）中で加熱還流（７７．６℃）させた。生成した懸濁液を４．５℃に冷却し、濾過した。湿ったケーキを一晩液体除去した。^{1}Ｈ　ＮＭＲおよびＨＰＬＣ試料を採取した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：化合物１／ＮＤＨＦ（２－アセチル－２，３－ジヒドロナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン）４２：５８％；ＨＰＬＣ：化合物１／ＮＤＨＦ７４：１１面積％。
【０２５１】
固体を４日間にわたり真空オーブン内５０℃で乾燥させ、２，２６８ｇの粗製の化合物１を生成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：化合物１／ＮＤＨＦ４１：５９％；ＨＰＬＣ：化合物１／ＮＤＨＦ６７：１１面積％。
【０２５２】
ステップ５：ナフトジヒドロフランの酸化
粗化合物１（２．２６８ｋｇ）をトルエン（７７Ｌ）中でスラリー化した。MnO_2（９５３６ｇ）を添加し、混合物を穏やかに加熱還流した。ＴＬＣ（１：１ＥＡ：ヘキサン）は、１時間後に反応の完了を示した。
【０２５３】
次いで、反応混合物を、セライト（１５３０ｇ、低層）、活性炭（２２３０ｇ、中央層）、およびセライト（９３２ｇ、最上層）の予熱したパッドを介して、高温で濾過した。黄色からオレンジ色の濾液を収集した。
【０２５４】
濾液をロトバップでほぼ１／１０の容積まで濃縮した。スラリーを濾過し、トルエンで洗浄した。次いで、結晶を５０℃で乾燥させて、９５２ｇ（４２％）の暗い黄色の固体を得た。ＨＰＬＣ：９９．９４％。^{1}Ｈ　ＮＭＲは、いかなるナフトジヒドロフランも示さなかった。
【０２５５】
結晶を真空下にて、５０℃でさらに４６～６５時間乾燥させて、材料中の残留トルエンの量を減少させた。
【０２５６】
ステップ６：酢酸エチルによる処置
化合物１（５８１６ｇ）を２００Ｌの反応容器に充填した。酢酸エチル（１４５Ｌ、２５ｍＬ／ｇ）を添加し、溶液を２時間２６分間にわたり加熱還流させた。還流を５時間３０分間維持し、次いで混合物を冷却し、一晩１７℃に維持した。
【０２５７】

スラリーをポリエチレンフリット上で濾過した。黄色の結晶を風乾し、次いで真空オーブン中のトレイ上に７５時間置き、５５３２ｇ（９５．１％収率）の黄色の固体を得た。ＨＰＬＣ：９９．８６％。^{1}Ｈ　ＮＭＲは、化合物１の構造と一致する。

【０２５８】

ステップ７：酢酸エチルによる再結晶化

２ＬのＲＢＦに、粗材料（１０ｇ）および酢酸エチル（９００ｍｌ）を充填した。混合物を約７７℃で還流させ、次いでさらなる酢酸エチル（１００ｍｌ）を添加して、完全な溶解を達成した。生成した透明な黄色がかった溶液を約３０分間還流させながら撹拌し、次いで加熱を止めた。混合物を室温で一晩撹拌した。

【０２５９】

生成した懸濁液を濾過し、収集した黄色の固体をロート上で、酢酸エチル（３０ｍｌ）ですすいだ。湿った固体を真空オーブン内、４０～５０℃で、４時間にわたり乾燥させて、８．５３ｇの黄色の結晶性生成物を得た（全収率約１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：構造と一致；ＨＰＬＣ：９９．９４面積％；ＤＳＣ：２２８．６８℃、１５１Ｊ／ｇ。

【０２６０】

実施例３：ナフトフラン化合物の微粉化

例えば、化合物１の結晶を粉砕し、１６０ミクロン（μｍ）のふるい（ふるい＃１００、１５０μｍの開口）に通して、ほぼ１６０ミクロンまたはそれ未満の結晶を生成した。

【０２６１】

例えば、化合物１の結晶を、約２０ミクロンのメジアン粒径に粉砕した（Ｔｈｅ　Ｒｅｔｓｃｈ　Ｕｌｔｒａ遠心性Ｍｉｌｌ　ＺＭ２００；シングルパス、１８，０００ｒｐｍ、０．２５ｍｍのスクリーンを使用）。表３は、生成した粒径分布を提示している（Ｈｙｄｒｏ　２０００Ｓ湿性アクセサリーを有するＭａｌｖｅｒｎ　２０００）。欄の見出しにおいて下付き文字で提示されている総累積パーセントでの最大粒径が、欄に提示されている。例えば、欄$Ｄ_{９０}$は、粒子の９０％がこれと等しいまたはより小さい粒度を有する粒度を提示している。欄$Ｄ_{５０}$は、粒子の半分がこれより大きな粒度を有し、粒子の半分がこれと等しいまたはより小さい粒度を有するメジアン径を表している。

【０２６２】

【表３】

表3. 粉砕した化合物1の粒径分布

	粒径(ミクロン)		
	D_{90}	D_{50}	D_{10}
試料　B	48.9	20.2	2.3

例えば、表４に提示されているように、化合物１の結晶を、ジェット粉砕法（４”ジェットミル、ベンチュリ圧力＝４０、粉砕圧力＝１００、供給量＝１３０４ｇ／時間）を使用して、約２ミクロンのメジアン粒径に微粉化した。乾燥粒子法（Ｓｙｍｐａｔｅｃ　Ｈｅｌｏｓ／ＫＦ粒径分析器）を使用して粒径分析を実施した。

【０２６３】

【表４】

表4. 微粉化した化合物1の粒径分布

	粒径(ミクロン)		
	D_{90}	D_{50}	D_{10}
試料　A	4.63	2.07	0.53

粒径分布の対数正規モデル由来の累積分布関数は、表４に提示されたデータに対して良

好なフィットを提供した。累積分布関数は、以下のように表される

【０２６４】

【化１２】

$$CDF(d) = \frac{1}{2}\left(1 + erf\left(\frac{\ln(d) - \ln(d_{メジアン})}{\sigma\sqrt{2}}\right)\right),$$

（式中、ｅｒｆは誤差関数であり、ｄは粒径変数であり、$d_{メジアン}$はメジアン粒径であり、σは、累積分布関数の幅に関係したパラメーターである）。ＣＤＦ（ｄ）は、ｄ未満またはこれと等しい粒度を有する粒子の部分を表す。２．０７ミクロンの観察されたメジアンに$d_{メジアン}$を設定し、モデルをフィッティングさせることで、σ＝１．０６の値を得た。このモデルは、３．６ミクロンの平均径および０．６７ミクロンのモード直径を示した。このモデルはまた２２００m^2／ｋｇの粒子の比表面積を示唆しているが、ただし、これは、表面粗さなどの因子を考慮していない。

【０２６５】

実施例４：ＨＰＬＣアッセイ

このＨＰＬＣ法は、ナフトフラン、例えば、２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオン（化合物１）の純度、およびその反応の完全さをＨＰＬＣにより評価するものである。すべての構成部分は、クロマトグラム内の全ピークの面積パーセントで表現される。

【０２６６】

【表５－１】

1. 装置および材料（表5A）

装置	UV検出器および統合システムを有するHPLCシステム
カラム	Phenomenex Luna C18(2) 5-µm, 4.6-mm x 250-mm (P/N 00G-4252-E0) または同等物
pH計	使用日に較正
アセトニトリル	HPLC等級
ジメチルスルホキシド (DMSO)	ACS等級またはそれ以上
リン酸	ACS試薬
リン酸二カリウム	ACS試薬
化合物1	参考材料

２．溶液の調製

１０ｍＭリン酸緩衝液

１．７４ｇのリン酸二カリウムを秤量し、１Ｌの精製水で希釈する（必要量まで重量および容積を調整）。リン酸でｐＨをｐＨ６．８に調整する。

【０２６７】

移動相Ａ

１０ｍＭリン酸緩衝液とアセトニトリルを混合して、緩衝液：アセトニトリルの比が８０：２０となるように、移動相Ａを調製する。脱気する。

【０２６８】

移動相Ｂ

１０ｍＭリン酸緩衝液とアセトニトリルを混合して、緩衝液：アセトニトリルの比が２０：８０となるように移動相Ｂを調製する。脱気する。

【０２６９】

賦形剤

移動相Ａは、すべての試料および標準的な調製物に対して賦形剤として使用する。

【０２７０】

３．標準的調製物

化合物１のストック標準（濃度　１．０ｍｇ／ｍＬ）

２０ｍＬシンチレーションバイアル内で、１０ｍｇの重量の化合物１の参考材料を調製する。重量±０．０１ｍｇを記録する。１０ｍＬのＤＭＳＯを添加し、固体が溶解するまで超音波処理する。

【０２７１】

【化１３】

$$\text{濃度} = \frac{(\text{重量、参照標準} \quad , \text{mg}) \times \text{標準的小数による純度}}{(\text{ストック溶液の容積} \quad , \text{mL})}$$

ストックテスト試料（濃度　１．０ｍｇ／ｍｌ）

テスト溶液は、２０ｍＬシンチレーションバイアル内に１０ｍｇの試料を秤量し、１０ｍＬのＤＭＳＯで希釈することによって調製する。

【０２７２】

【化１４】

$$\text{濃度} = \frac{(\text{重量、試料} \quad , \text{mg})}{(\text{ストック溶液の容積} \quad , \text{mL})}$$

作業テスト用試料（濃度　０．０１ｍｇ／ｍＬ）

この溶液は、１ｍＬを１００ｍＬのメスフラスコに移し、賦形剤溶液で希釈することによって調製する。

【０２７３】

【化１５】

$$\text{濃度} = \frac{\text{ストックテスト用試料濃度} \quad \times (\text{移した容積} \quad , \text{mL})}{(\text{作業用溶液の容積} \quad , \text{mL})}$$

【０２７４】

【表５－２】

4. 機器の作動条件(表5B)

流量	0.8 mL/min.
カラム温度	30°C
検出器波長	270 nm
注入容積	40 µL
勾配プロファイル	0-5 min – 0% B ~ 0% B 5-19 min – 0% B ~ 90% B 19-24 min – 90% B ~ 90% B 24-29 min – 90% B ~ 0% B 注:100%Aでの注入の間、5minの平衡化時間
作動時間	29 min

５．作動手順

以下の順序で溶液を注入する：

１．賦形剤ブランク（１×）

２．化合物１作業標準（５×）

３．テスト溶液（各２×）

４．作業標準（各１×）
６．システム適性　。
【０２７５】
以下の基準を満たした場合、システムは使用に適している。
１．この順序の始めの賦形剤ブランクの注入には、任意の特定された不純物による干渉性ピークが含有されないものとする。
２．化合物１の作業標準の最初の５回の反復した注入は、（１）％ＲＳＤ$_{ピーク面積}$＜３．０％；（２）％ＲＳＤ$_{保持時間}$＜３．０％；および（３）平均テーリング係数＜２．０を有する。
３．括弧内標準に対するクロマトグラムにおいて、（１）保持時間は、最初の適性の注入からの平均保持時間の９７．０～１０３．０％であり、（２）その面積％は、初期値の９７．０～１０３．０％である。
７．計算　。
【０２７６】
すべてピークは、クロマトグラムにおける全ピークの面積％として報告し、これを以下の式を通して統合ソフトウエアにより計算する：
【０２７７】
【化１６】

$$\text{面積\%} = \frac{\text{ピークの面積カウント}}{\text{すべてのピークの総面積}} \times 100$$

【０２７８】
【表５－３】

NMRおよびTLC

NMR(表5C)

装置	Varian Inova 500 NMR 分光器
パルスシークエンス	S2pul
溶媒	CDC13
温度	25.0°C / 298.1 K
緩和遅延	1.000 sec
パルス	45.0 度
取得時間	2.732 sec
幅	11992.2 Hz
	32回繰返し
OBSERVE H1	499.7029706 MHz
FTサイズ	65536
合計時間	1 min, 50 sec

シリカゲル上TLC(表5D)

溶離液	酢酸エチル:ヘキサン、1:1
可視化	UV
Rf_{401}	~0.7
Rf_{NDUF}	~0.6

実施例５：粗製２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの調製

化合物１の調製のための別の手順を以下の通り要約する。

【０２７９】

反応物を０℃未満の温度に維持しながら、滴下ロートを介して、臭素（０．９５当量）を－２０～－１５℃でメチルビニルケトン（ＭＶＫ、１．０当量）に添加する。次いで、反応混合物を－１０～０℃でさらに２～３時間撹拌し、これに続いてテトラヒドロフラン（６ｖｏｌ）を添加し、反応混合物を－２０～－１０℃に冷却する。次いで、激しく撹拌し、反応物を０℃未満の温度に維持しながら、トリエチルアミン（１．１当量）を添加する。生成したスラリーを－１５～－５℃で最低１０時間撹拌し、次いで－５～５℃に温め、濾過する。次いで、処理中の^{1}Ｈ　ＮＭＲを介して、濾液を分析して、存在する中間体ブロモメチルビニルケトン（ＢｒＭＶＫ）の量（重量％）を決定し、さらなる使用まで－２５～－１０℃で保持した。

【０２８０】

次に、きれいな反応容器内のテトラヒドロフラン（３．１５ｖｏｌ）に、２－ヒドロキシ－１，４－ナフトキノン（処理中の^{1}Ｈ　ＮＭＲからＢｒＭＶＫの計算量に対する１．０当量）を充填する。生成したオレンジ色のスラリーを短い間撹拌し、次いで温度を４５℃またはそれ未満で維持しながら、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ、１．１当量）を添加する。次いで、反応混合物を４０～４５℃で最低１時間撹拌し、５０～５５℃に加熱し、反応物の温度を５０～６０℃に維持しながら、滴下ロートを介して、ＢｒＭＶＫ溶液を添加する。次いで、５％未満の２－ヒドロキシ－１，４－ナフトキノンが残るまで、反応混合物を５０～５５℃でほぼ１８時間撹拌する。次いで、反応混合物を濃縮し、エタノールで２回同時蒸発させ、エタノール／水（１：１）から再結晶化させる。固体を真空下、３５～４５℃で乾燥させる。次いで、粗製の固体および木炭Ｇ－６０（１００重量％）をアセトニトリル中に懸濁させ、７０～７５℃で２時間加熱し、濾過し、高温のアセトニトリルで洗浄する。次いで、濾液を１／３の容積まで濃縮し、０～５℃に冷却し、濾過する。次いで、固体を真空下、４５～５０℃で乾燥させる。次いで、これらの粗製の固体を酢酸エチル中で、還流下にて６時間再スラリー化し、室温に冷却し、濾過し、酢酸エチルで洗浄する。次いで、材料を真空下、４５～５０℃で乾燥させ、最終放出のために包装する。

【０２８１】

実施例６：治験：安全性および効力

化合物２－アセチルナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンを選択し、ＵＳ　ＦＤＡおよびカナダ保健省からのＩＮＤ承認を受けた後、第Ｉ相臨床試験に入ったが、これは、標準的療法に失敗した進行がんを有する成人患者における用量漸増試験であった。各サイクルは、化合物の４週間の間の１日２回の経口投与からなる。疾患の進行、許容不可能な毒性、または別の中断の判定基準が満たされるまで、サイクルを４週（２８日間）ごとに繰り返した。オープンラベルおよび多施設臨床試験として用量漸増臨床試験を行った。修正したサイモンの加速滴定スキームを用量の漸増のために使用した。

【０２８２】

臨床試験の主な目的は、安全性、忍容性、および推奨された第ＩＩ相の用量（ＲＰ２Ｄ）を決定することであった。臨床試験の第２の目的は、化合物の薬物動態プロファイル、化合物の薬力学、および化合物の予備的抗腫瘍活性を決定することであった。

【０２８３】

組み入れ基準には、転移性の、切除不能、または再発性である組織学的にまたは細胞学的に確認された固形腫瘍；年齢≧１８才；ＲＥＣＩＳＴにより測定可能な疾患；およびカルノフスキー≧７０％が含まれていた。排除基準には、最初の投薬の４週間以内の化学療法、放射線療法、免疫療法または研究用薬剤；最初の投薬の４週間以内の手術；および公知の脳の転移が含まれていた。

【０２８４】

上記基準下で選択された患者の人口統計データおよびベースライン疾患特徴を表６に要約した。

【０２８５】
【表６】
表6. 人口統計データおよびベースライン疾患特徴

メジアン年齢、年（範囲）	58 (28-91)	腫瘍の種類　N (%)	
性別　N(%)		結腸直腸	18 (44%)
男性	30 (73%)	胃／GEI	3 (7%)
女性	11 (27%)	NSCLC	3 (7%)
人種　N(%)		膵臓	3 (7%)
白人	34 (83%)	前立腺	3 (7%)
アジア人	4 (10%)	頭部および頸部	2 (5%)
黒人	1 (2%)	黒色腫	2 (5%)
その他／不明	2 (5%)	その他[※]	7 (17%)
前の療法			
≥3	32 (78%)		
2	5 (12%)		
1	4 (10%)		

これらの患者のうち、１０コホートを、２０ｍｇ～２０００ｍｇ／日の範囲の用量で評価した。用量制限的毒性は観察されなかった。最も一般的な有害事象は、下痢、悪心、および疲労であった。第３等級またはそれ超の事象は、疲労および下痢を含んだ。有害事象を表７に要約した。
【０２８６】
【表７】
表7. 有害事象の要約

器官システム	有害事象[*]	任意の等級 被験体数	%	等級3 被験体数	%
消化系	下痢	30	73.2%	2	4.9%
	嘔吐	20	48.8%	0	0.0%
	悪心	20	48.8%	0	0.0%
	腹部の激痛／腹痛	22	53.7%	0	0.0%
	摂食障害	14	34.1%	0	0.0%
	緩い便／軟便	8	19.5%	0	0.0%
	味覚異常(Dysgusia)	5	12.2%	0	0.0%
	逆流	4	9.8%	0	0.0%
体質	疲労	18	43.9%	1	2.4%
	衰弱	6	14.6%	0	0.0%
	減量	5	12.2%	0	0.0%
尿	尿の色の変化	10	24.4%	0	0.0%
代謝系	脱水	3	7.3%	0	0.0%
神経系	めまい	5	12.2%	0	0.0%

[*]試験被験体の10%またはそれ超において観察された;CTCAE v3. 0を使用して有害事象を等級分けした

２０ｍｇの毎日の投与では、驚くほど高濃度の化合物が患者の尿中に観察された。さらに、患者の尿中の本発明の化合物の抗腫瘍活性をテストすると、化合物は、がん細胞に対して強力なままであったことが判明した。

【０２８７】

投薬した患者のうち、疾患制御（疾患の安定化および腫瘍退縮）が、結腸直腸腺癌、頭頸部がん、乳がん、胃がん、卵巣がん、軟骨肉腫、副腎皮質癌、および黒色腫を含む、化学療法に対して治療抵抗性がある様々な腫瘍における腫瘍反応に対する評価可能な患者の６５％に観察された。１人の患者において大腸がん転移性病変の腎臓への完全な退縮があった（患者０００１）。化合物１で処置した患者において、新規転移性腫瘍病変が劇的に無くなった。進行した治療抵抗性がんを有する２４人の評価可能な患者の８０％超が、転移性腫瘍がないことを示した。

【０２８８】

活性の徴候を有する登録患者を表８において要約した。

【０２８９】

【表８】

表8. 活性の徴候がある被験体の要約

総1日用量 (mg)	腫瘍の種類	試験の週	最も良い反応 (RECIST 1.1)
20	結腸腺癌	76	SD (22% 退縮)
80	頭頸部癌	17	SD
320	結腸腺癌	24	SD
320	結腸腺癌	12	SD
400	胃腺癌	19	SD
400	卵巣癌	16	SD (CA125 正規化)
400	結腸腺癌	11	SD (CEA; 50%)
600	乳癌(トリプルネガティブ)	29	SD(残りの病変は空洞となり、手術で切除.患者は病気持ちでない)
800	軟骨肉腫	13	SD
800	副腎皮質癌	17	SD
1000	直腸腺癌	16	SD
1000	結腸腺癌	16	SD
1400	黒色腫	16	SD

抗ｐ－ＳＴＡＴ３抗体を使用した免疫組織化学法による処置前の腫瘍組織中の高レベルのｐ－ＳＴＡＴ３は、これらの腫瘍の化合物１への良好な反応を予測することが判明した。

【０２９０】

経口のｂｉｄ投薬を用いた薬物動態プロファイルも試験した。薬物の血漿中濃度は、表９に例示されているように、効果的濃度（ｉｎ ｖｉｔｒｏのＩＣ$_{50}$）の数倍上に達した。しかし、薬物濃度は、高レベルで長時間維持されず、効果的な濃度より下に急速に低減した。

【０２９１】

【表９】

表9. 異なる用量レベルに対する薬物動態学的要約

総1日用量	投薬スケジュール	t_{max} (h)	C_{max} (uM)	C_{24h} (uM)	AUC_{0-24} (uM•h)	$T_{1/2,z}$ (h)	AUC (uM•h)
20	qd	3.0	0.49	0.03	2.01	18.5	2.70
40	qd	0.5	0.50	0.03	3.44	4.5	3.62
80	qd	1.5	2.24	0.07	12.77	5.2	13.32
80	bid q4h	8.1	0.90	0.03	7.95	3.6	8.13
160	bid q4h	3.9	1.33	nd	nd	nd	nd
320	bid q4h	3.8	2.92	0.24	33.12	5.7	38.26
400	bid q4h	7.9	3.75	0.62	40.25	6.9	48.17
600	bid q4h	3.2	2.67	0.42	27.76	9.0	37.15
800	bid q4h	4.3	3.04	0.16	26.06	4.0	27.00
1000	bid q4h	6.6	4.97	0.29	45.11	6.6	50.71
1000	bid q6h	5.7	1.36	0.33	15.84	12.7	22.90
1400	bid q4h	2.9	2.05	0.65	28.20	13.6	45.04
1500	tid q4h	7.3	3.75	0.94	46.43	8.2	59.85
2000	bid q4h	6.3	1.69	0.80	25.90	17.2	45.80

望ましい期間の間薬物血漿中濃度を効果的なレベルまたはそれ超で維持するため、およびピーク血漿中濃度をさらに増加させるために、５００ｍｇのＢＩＤレジメン（同じ日の２回の投薬間に４時間の間隔あけて、または「ｑ４ｈ」で）の薬物動態を試験し、これを５００ｍｇＱＤレジメンと比較した（図１）。驚いたことに、薬物動態の点から２つの投与レジメンの間に有意な差は観察されなかった。これまでは、ＢＩＤレジメン、すなわち、患者血漿中の薬物レベルは、同じ日のうちに投薬を２倍にすると、ＱＤレジメンと比較して、別の明白なピークを示すと予想されていた。しかし、化合物１の２回、ｑ４ｈの投与は、最初の投薬後、同じ２４時間の間、望ましい長さの時間だけ薬物レベルを維持することができなかった。別の適切な投与レジメンでは、５００ｍｇの化合物１を１日３回（ＴＩＤ）ヒト被験体に投与した。むしろ期待に反して、患者の化合物１への曝露レベルは、１日２回の投薬と比較して、１日３回の投薬により有意に改善されなかった。

【０２９２】

実施例７：投与レジメンおよび新規製剤

粒子、多形体および／または精製された形態の本発明の化合物を含む医薬組成物の治療有効量は、約１６０ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲、例えば、約９６０ｍｇの総１日用量であってよい。しかし、有効用量レベルを達成するために、臨床試験は、患者が苦しめられている錠剤数負担という難題に直面した。錠剤数負担問題を克服し、望ましい期間の間、薬物濃度を最小効果レベルまたはそれ超で維持するという問題を解決するために、より高い強度のカプセル剤が新規製剤（ＤＰ２Ａ）において設計された。

【０２９３】

しかし、より高い強度のカプセル剤では、患者において悪心、嘔吐、および下痢を含む消化器の有害作用の悪化が観察された。さらなる第Ｉ相臨床試験において、薬物血漿濃度と有害作用の間の関係を試験した際に（この一部は以下の表１０に要約されている）、驚いたことに、データは、消化器の有害事象の重症度は、普通そうではないかと疑われるように、血漿の薬物動態学的パラメーターと相関していないようであることを示している（表１０および１１を参照されたい）。

【０２９４】

【表１０】

表10. 薬物動態および観察された有害事象の臨床的比較

患者	血漿PKパラメーター（単回500mg用量ー供給した）	AE要約
0053	より高い曝露 (Cmax: 6.61 uM; AUC_{0-24}: 79.64 uM*hr)	500mg bid q4hで有意な消化器の問題なし
0054	より高い曝露 (Cmax: 6.25 uM; AUC_{0-24}: 49.82 uM*hr)	500mg bid q4hで有意な消化器の問題なし
0061	より低い曝露 (Cmax: 1.54 uM; AUC_{0-24}: 10.61 uM*hr)	耐えられない第2等級の疲労、筋けいれん、下痢、および悪心が、500mg bid q4hで開始し、375mg／250mg／250mg q4hで持続
0070	より低い曝露 (Cmax 2.25 uM; AUC_{0-24}: 20.09)	375mg／250mg／250mg q4hで第3等級の下痢

【０２９５】

【表１１】

表11:試験下の投与レジメンにおける有害事象の要約

		q 4 h 投薬 (N=17)				q 12 h 投薬 (N=11)			
器官系	有害事象	1等級または2等級		3等級		1等級または2等級		3等級	
		被験体数	%	被験体数	%	被験体数	%	被験体数	%
消化系	下痢	14	82.4%	4	23.5%	7	63.6%	0	0.0%
	嘔吐	7	41.2%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	悪心	8	47.1%	1	5.9%	2	18.2%	0	0.0%
	腹部の激痛／腹痛	13	76.5%	1	5.9%	5	45.5%	0	0.0%
	腹部の鼓脹	4	23.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	疲労／衰弱	10	58.8%	3	17.6%	4	36.4%	1	9.1%
	食欲不振	10	58.8%	3	17.6%	1	9.1%	0	0.0%
	逆流（胸焼けも）	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	味覚異常	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	口内乾燥	4	23.5%	0	0.0%	2	18.2%	0	0.0%
	直腸／肛門のひりひり感	3	17.6%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
	鼓腸	2	11.8%	0	0.0%	2	18.2%	0	0.0%
体質	減量	8	47.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
尿	尿の色の変化	2	11.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
代謝系	脱水	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	低リン酸血症	1	5.9%	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%
神経／心理	うつ病	0	0.0%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%

従来の解答を論じ尽くした後、薬物摂取プロトコルに対する予期せぬ変化から突破口が見つかった。驚いたことに、本発明の一部の好ましい実施形態による投薬間の摂取間隔が、消化器の副作用を低減させるばかりでなく、薬物曝露を長引かせることに対する主要因子であることが判明した。さらに驚くべきことは、問題が血流中の薬物濃度の急速な降下であった場合、誰でも直観的に試みるように、各摂取間の間隔を短縮させることにより薬物の投与を凝縮させるのではなく、代わりに、このような間隔を延ばすことによって、問題が実際に解決することが判明した。例えば、薬物の投与間の好ましい間隔は、約８時間～約１４時間、より好ましくは、約１０時間～約１３時間の範囲の期間であることがわかった。特定の実施形態では、本発明の化合物または関連する組成物および形態は、平均して、１日２回、約１２時間の投薬間の間隔で、ある期間にわたり投与され、各用量は約４８０～５００ｍｇＢＩＤである。

【０２９６】

さらに別の適切な投与レジメンでは、約２０ｍｇまたはそれ超の化合物１が１日１回ヒト被験体に投与される。本明細書で２０ｍｇＱＤと呼ぶこの投与レジメンは、患者において治療的に活性のあるレベルを示したが、薬物はヒトにおいて血液から急速に排除される。しかし、薬物は血流から腎臓を介して尿へと排除されるにつれて、尿中の薬物濃度が極

めて高くなることから、大腸がん病変を有する腎臓において特に強力な抗腫瘍活性の徴候を示した。一般的に、この投与レジメンはヒトにおいて良好な忍容性を示した。

【０２９７】

さらに別の適切な投与レジメンでは、化合物１は、流体、例えば、ミルクまたは水と共に空の胃へ投与され、これによって薬物動態学的曝露が改善する（表１２）。直観に反するように、ミルクは、消化器の有害作用から患者を守った。

【０２９８】

【表１２】

表12. 化合物1薬物動態に対するミルクの効果

PKパラメーター	絶食	ミルクと共に	変化倍数
Cmax (uM)	2.01	3.05	1.52
$AUC_{0\text{-}24hrs}$	20.12	31.40	1.56
Cmax (uM)	2.55	2.89	1.13
$AUC_{0\text{-}24hrs}$	20.72	32.16	1.55

さらに別の適切な投与レジメンでは、化合物１をＴｍａｘを遅延させる食物と共に投与した（表１３）。

【０２９９】

【表１３】

表13. 化合物1を、Tmaxの遅延を引き起こす食物と共に服用する

	Tmax (hr)		
患者	絶食	ミルクと共に	食物と共に
20	2	2	8
21	6	6	6
22	8	8	10
24	-	6.3	10
27	-	0.5	6
28	-	6	10

また別の適切な投与レジメンでは、新規薬物製剤（ＤＰ２Ａ）を介して錠剤数負担の問題に対処した。新規製剤は、ＤＰ１製剤に使用されている界面活性剤ＧＥＬＵＣＩＲＥ（商標）４４／１４の大部分を、別の界面活性剤Ｌａｂｒａｆｉｌで置き換え、カプセル剤の寸法をサイズ００からサイズ１またはサイズ２に減少させたが、これはかなりの減少である。新規製剤は、同様のバイオアベイラビリティーを維持することができた（図２）。２種の製剤の構成部分が以下に要約されている（表１４）：

【０３００】

【表１４】

表14：新規医薬製剤（DP2A）は丸剤サイズを減少させる

構成部分	等級	機能	50 mg カプセル剤 (DP1)		125 mg カプセル剤 (DP2A)		80 mg カプセル剤 (DP2A)	
			mg/カプセル剤	%	mg/カプセル剤	%	mg/カプセル剤	%
本発明の化合物	社内	活性成分	50	8.34%	125	27.18%	80	27.18%
SLS	USP/NF	界面活性剤	-		1.2	0.27%	0.8	0.27%
Gelucire 44/14（ラウロイルポリオキシルグリセリド）	USP/NF	賦形剤	522.5	87.08%	66.8	14.51%	42.7	14.51%
Tween 80（ポリソルベート80）	NF	界面活性剤	27.5	4.58%	-		-	
LabrafilM2125CS(リノレオイルポリオキシルグリセリド)	USP/NF	賦形剤	-		267	58.04%	170.9	58.04%
白色の不透明なLicapカプセル剤	社内	封入剤	1（サイズ00）		1（サイズ　1）		-	
金色の不透明なLicapカプセル剤	社内	封入剤	-		-		1（ｻｲｽﾞ1またはｻｲｽﾞ2）	

本発明の化合物の経口製剤、具体的には、より高い強度のカプセル剤製剤（ＤＰ２Ａ）を使用してさらなる試験を行った。本明細書中に記載されているように、本発明の化合物は、Ｓｔａｔ３、β－カテニン、およびＮａｎｏｇ経路を阻害することによって、がん幹細胞（ＣＳＣ）の自己再生を遮断し、非がん幹細胞ばかりでなくＣＳＣにおける細胞死を誘発し、前臨床試験で、強力な抗腫瘍活性および抗転移性の活性を示した。上に記載されている第Ｉ相試験において、化合物は固形腫瘍を有する患者において忍容性ならびに抗がん活性の徴候を実証した。本明細書に記載されている試験は、進行がんを有する患者において薬物動態（ＰＫ）を決定する主試験に対して設計された製剤を評価するための第１相延長試験として設計された。

【０３０１】

第１日目には、患者は、本発明の化合物（ＤＰ１）の経口投与製剤の単回の５００ｍｇの用量を服用した。第４日および第８日目には、絶食し、次いで摂食条件で、主臨床試験（ＤＰ２Ａ）に対して設計されたより高い強度のカプセル剤を服用した。次いで、病状悪化または許容不可能な毒性が生じるまでＤＰ２Ａが毎日投与された。エンドポイントは安全性、ＰＫおよび予備的抗がん活性であった。

【０３０２】

ＤＰ２Ａを２４人の患者において評価した。ＤＰ１とＤＰ２Ａとの間で血漿曝露に有意な差はなく、有意な食効は観察されなかった。９人の患者は、５００ｍｇの化合物ＤＰ２Ａを、１日２回４ｈの間をあけて服用し（ＤＰ２Ａ－４ｈ）、１５人の患者は化合物ＤＰ２Ａ、５００ｍｇ　ｂｉｄを、１２ｈの間をあけて服用した（ＤＰ２Ａ－１２ｈ）。ＰＫが化合物ＤＰ１と同等であったにもかかわらず、ＤＰ２Ａ－４ｈは、下痢、腹部の激痛、悪心／嘔吐、摂食障害、および疲労を含めて、上に記載されている以前の試験において観察されたものより高い頻度の消化器の（ＧＩ）有害事象（ＡＥ）を伴った。対照的に、ＤＰ２Ａ－１２ｈはより少ないＧＩ　ＡＥを有し、延長試験に選択された。ＤＰ２Ａ－１２ｈを服用した１５人の患者の中で、８人のＣＲＣ患者が参加し、疾患制御が反応に対して評価可能な６７％において観察され（４／６）、無増悪生存期間および全生存期間はそれ

ぞれ１７週および３９週であった。

【０３０３】

主臨床試験において化合物に対して推奨された投与レジメンは、約５００ｍｇ　ｂｉｄ　ｑ１２ｈであると決定された。抗がん活性の徴候は、ＣＲＣおよび卵巣がんを有する患者において観察された。

【０３０４】

実施例８：有糸分裂阻害剤との併用療法

本発明の化合物を、有糸分裂阻害剤、特に有効な化学療法薬剤であることが証明されたものと組み合わせて使用して、患者を処置することに成功した。本発明の化合物との併用療法に有用となり得る有糸分裂阻害剤の例として、パクリタキセル（Ａｂｒａｘａｎｅ／Ｔａｘｏｌ）、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ）、ＢＭＳ－２７５１８３、Ｘｙｏｔａｘ、Ｔｏｃｏｓｏｌ、ビノルレビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビンゾリジン、エトポシド（ＶＰ－１６）、テニポシド（ＶＭ－２６）、イクサベピロン、ラロタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、およびイスピネシブが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０５】

第Ｉｂ相試験は、進行した悪性腫瘍を有する患者において、本発明の化合物をパクリタキセルと組み合わせて使用することを評価するように設計された。この試験は、毎週投与のパクリタキセルと併用して使用した場合の、本発明の化合物の安全性、忍容性、ＲＰ２Ｄ、および予備的抗がん活性を決定するための第Ｉｂ相用量漸増試験として設計された。化合物は、疾患の進行、許容不可能な毒性、または他の中断基準が満たされるまで、パクリタキセル（毎週８０ｍｇ／ｍ２；毎４週間のうち３週間）と組み合わせて増大する用量の３つのコホート（２００ｍｇＢＩＤ、４００ｍｇＢＩＤ、５００ｍｇＢＩＤ）で投与した。

【０３０６】

２４人の患者がこの試験に登録した。本発明の化合物の単剤療法ＲＰ２Ｄは、完全な用量のパクリタキセルと組み合わせて投与できた。最大耐用量（ＭＴＤ）は未確定であった。新規有害事象は観察されず、安全性プロファイルは、単剤療法としての各薬剤のものと同様であった。最も一般的な有害事象として、等級１および２の下痢、腹部の激痛、悪心、嘔吐が挙げられた。プロトコル療法に関係した等級３の事象が４人の患者に生じ、下痢、脱水、および衰弱を含んだ。有意な薬物動態学的な相互作用は観察されなかった。疾患制御（すなわち、完全な反応（ＣＲ）＋部分的な反応（ＰＲ）＋安定した疾患（ＳＤ）の合計）が１５人の評価可能な患者のうちの１０人（６７％）に観察された。以下の表１５に示されているように、治療抵抗性胃／胃食道の接合点（ＧＥＪ）腺癌を有する５人の患者が登録し、２人がＰＲ（４８％および４４％退縮）を有し、１人が２５％退縮を有するＳＤ、および２人が（以前のタキサンでは失敗）長期ＳＤ≧２４週を有した。

【０３０７】

この第Ｉｂ相試験は、本発明の化合物および毎週投与のパクリタキセルは、完全な用量で安全に組み合わせることができることを実証した。抗腫瘍活性の促進が胃およびＧＥＪ腺癌を有する患者に観察された。

【０３０８】

【表１５】

表15：本発明の化合物およびパクリタキセルの併用療法による抗腫瘍活性の徴候

患者	診断	パクリタキセルの用量*	最も良い反応
0006	胃腺癌	80 mg/m^2	SD (25% 病変退縮 , CEAの90%の低減)
0018	GEJ腺癌	80 mg/m^2	PR (44% 病変退縮)
0019	GEJ腺癌	80 mg/m^2	PR (48% 病変退縮)
0021	GEJ腺癌	80 mg/m^2	SD (0% 病変増殖)
0024	GEJ腺癌	80 mg/m^2	SD (5% 病変増殖)

*パクリタキセルは、静脈内に1週間に1回、毎4週のうちの3週間投与した

第ＩＩ相試験は進行中であるが、これは、第Ｉｂ相試験からの延長であり、胃／ＧＥＪ腺癌を有する患者が継続して登録した。

【０３０９】

【表１６】

表16. 胃／GEJ腺癌に対する第II相データ

患者	診断	パクリタキセルの用量	最も良い反応
0037	GEJ腺癌	80 mg/m^2	PR (100% 腫瘍病変退縮)
0044	GEJ腺癌	80 mg/m^2	SD (17% 増殖)
0046	GEJ腺癌	80 mg/m^2	PR (36% 腫瘍病変退縮)
0047	GEJ腺癌	80 mg/m^2	SD/PR (ほぼ30%の退縮)
0051	GEJ腺癌	80 mg/m^2	SD (測定継続中)
0054	GEJ腺癌	80 mg/m^2	SD (測定継続中)
0059	胃腺癌	80 mg/m^2	PR/CR (100% 腫瘍病変退縮)

これらの試験において、９人の評価可能な胃／ＧＥＪ患者のうちの７人が本発明の化合物およびパクリタキセルでの組合せ療法に反応して活性を示した。

【０３１０】

実施例９：予測（ｐｒｅｄｉｃａｔｉｖｅ）バイオマーカーとしてのＰ－ＳＴＡＴ３

リン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）に対する標識抗体を使用した免疫組織化学法（ＩＨＣ）を介して、ＣＲＣ患者のアーカイブ腫瘍組織試料を分析した。図３Ａに示されているように、本発明の化合物はｐ－ＳＴＡＴ３発現を阻害するのに極めて有効であった。１００ＱＤ（単回の１日投与量）ほど低い投与量でも、処置後の患者組織においてもはや任意の検出可能なｐ－ＳＴＡＴ３はほぼ存在しなかった。さらに図３Ｂのチャートに示されているように、本発明の化合物での処置を受ける患者（Ｎ＝１３）にとって、これまで比較的高レベルのｐ－ＳＴＡＴ３を示した患者において全生存期間（ＯＳ）はずっとより楽観的となる。例えば、処置前に低いｐ－ＳＴＡＴ３レベルまたは０レベルを有する患者の１０％が１００週より長く生存した一方で、処置前に高いｐ－ＳＴＡＴ３レベルを有する患者の４０％は、１００週より長く生存した。これは本発明の化合物がＳＴＡＴ３経路

を下方制御するし、ＳＴＡＴ３経路が直腸結腸がんに関わっていることをさらに裏付けている。

【０３１１】

ｐ－ＳＴＡＴ３レベルと、本発明の化合物による処置を受けたＣＲＣ患者のＯＳとの間の直接的相関関係により、ｐ－ＳＴＡＴ３は、処置有効性を予測するために使用することができる前途有望な診断用バイオマーカーとなる。したがって、ｐ－ＳＴＡＴ３レベルを使用して、本発明の化合物での処置について患者のプールをスクリーニングすることができる。

【０３１２】

実施例１０：予測バイオマーカーとしての核のβ－カテニン

β－カテニンに対する標識した抗体を使用した免疫組織化学法（ＩＨＣ）を介して、ＣＲＣ患者のアーカイブの腫瘍組織試料を分析した。図４Ａに示されているように、本発明の化合物は、腫瘍組織内の細胞核中のβ－カテニンの蓄積を除去または防止するのに有効であった。さらに図４Ｂのチャートに示されているように、本発明の化合物での処置を受ける患者（Ｎ＝１３）にとって、処置前、高レベルの核のβ－カテニンをこれまで示したことが判明した患者において全生存期間（ＯＳ）はずっとより楽観的となる。例えば、高レベルの膜質のβ－カテニンを有する患者で２５週を超えて生存した者はいなかったのに対して、処置前、高いレベルの核β－カテニンを有する患者の４０％近くが１００週より長く生存した。これは、本発明の化合物がβ－カテニン機能を破壊するか、または何らかの形でモジュレートし、β－カテニン経路が直腸結腸がんに関わっていることをさらに裏付けている。

【０３１３】

核のβ－カテニンレベルと、本発明の化合物による処置を受けたＣＲＣ患者のＯＳとの間の直接的相関関係により、核のβ－カテニンレベルは、処置有効性を予測するために使用することができる前途有望な診断用バイオマーカーとなる。したがって、核のβ－カテニンレベルを使用して、本発明の化合物での処置について患者のプールをスクリーニングすることができる。

【０３１４】

実施例１１：本発明の化合物のｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏ分析

ＣＤ４４^{ｈｉｇｈ}細胞をＦＡＣＳ（ＦａＤｕ）で単離し、これらの増殖を本発明の化合物で遮断した（図５）。

【０３１５】

さらに、異種移植したヒト大腸がん腫瘍組織を有するヌードマウスのｉｎ　ｖｉｖｏでの試験において、本発明の化合物はまた、ｐ－ＳＴＡＴ３およびβ－カテニンのレベルを減少または排除するのに有効であることを示した（図６）。

【０３１６】

マウスの試験はまた、本発明の化合物ががん幹細胞を標的とすることを示した（図７）。

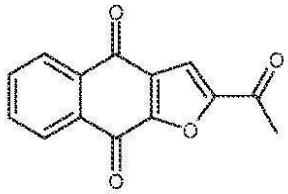
【０３１７】

ヒト臨床試験において、本発明の化合物はＣＲＣ患者に有効であることが判明した（図８）。

【０３１８】

本明細書において例示および論じられた実施形態は、本発明を作製および使用するために本発明者らに公知の最も良い方式を当業者に教示することのみを意図する。本明細書におけるいかなるものも、本発明の範囲を制限していると考えられるべきではない。提示されたすべての例は代表的であり、非限定的である。上に記載された本発明の実施形態は上記教示の観点から当業者により理解されているように、本発明から逸脱することなく、修正または変化させることができ、したがって、特許請求の範囲およびこれらの同等物の範囲内で、本発明は具体的に記載されているものとは別の方法で実施することができることを理解されたい。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。
（項目１）
ヒト被験体におけるがんを処置する方法であって、前記方法は、治療有効量の構造
【化１７】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、がんの処置を必要とする被験体に投与することを含み、前記化合物は、約８０ｍｇ～約２０００ｍｇの範囲の総１日用量で前記被験体に投与される、方法。
（項目２）
前記化合物が、約９６０ｍｇの総１日用量で前記被験体に投与される、項目１に記載の方法。
（項目３）
前記化合物が、１日２回の用量で前記被験体に投与される、項目１または項目２に記載の方法。
（項目４）
各用量が約４８０ｍｇである、項目３に記載の方法。
（項目５）
前記化合物が、錠剤またはカプセル剤として前記被験体に投与される、項目１に記載の方法。
（項目６）
前記錠剤またはカプセル剤が、約８０ｍｇの用量を含む、項目５に記載の方法。
（項目７）
前記化合物の投与間の間隔が、約４時間～約１６時間の範囲である、項目１から６のいずれか一項に記載の方法。
（項目８）
前記化合物が、約８０ｍｇＢＩＤ、約１６０ｍｇＢＩＤ、約３２０ｍｇＢＩＤ、約４００ｍｇＢＩＤ、約４８０ｍｇＢＩＤ、約５００ｍｇＢＩＤ、および約６００ｍｇＢＩＤからなる群より選択される用量で前記被験体に投与される、項目７に記載の方法。
（項目９）
前記化合物の投与間の間隔が、少なくとも約４時間、少なくとも約５時間、少なくとも約６時間、少なくとも約７時間、少なくとも約８時間、少なくとも約９時間、少なくとも約１０時間、少なくとも約１１時間、少なくとも約１２時間、少なくとも約１３時間、少なくとも約１４時間、少なくとも約１５時間および少なくとも約１６時間からなる群より選択される、項目１から６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０）
投与間の間隔が約１２時間である、項目１から６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１１）
各用量が約４８０ｍｇＢＩＤであり、投与間の間隔が約１２時間である、項目１に記載の方法。
（項目１２）
各用量が約８０ｍｇＢＩＤであり、投与間の間隔が約１２時間である、項目１に記載の方法。
（項目１３）
各用量が約４００ｍｇＢＩＤであり、投与間の間隔が約１２時間である、項目１に記載

の方法。
（項目１４）
各用量が約３２０ｍｇＢＩＤであり、投与間の間隔が約１２時間である、項目１に記載の方法。
（項目１５）
前記化合物が、流体を併用して空の胃に経口的に投与される、項目１に記載の方法。
（項目１６）
前記流体がミルクまたは水を含む、項目１５に記載の方法。
（項目１７）
前記化合物が、以下：
（ａ）特許公開ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる多形体；
（ｂ）少なくとも約１０．２、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２２．２、および２８．１度の２θにおけるピークからなる群からの１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体；
（ｃ）少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体；
（ｄ）特許公開ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる多形体；
（ｅ）少なくとも約７．５、９．９、１２．３、１５、２３、２３．３、２４．６、および２８．４度の２θにおけるピークからなる群より選択される１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体；ならびに
（ｆ）少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体
から選択される多形体である、項目１に記載の方法。
（項目１８）
前記化合物が粒子形態であり、前記粒子が約２０マイクロメートルと等しいまたはそれ未満の直径を有する、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。
（項目１９）
前記化合物が、前記化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、前記粒子の累計の一部分が、０．２μｍ～２０μｍの範囲の直径を有する、項目１に記載の方法。
（項目２０）
前記化合物が、前記化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、前記粒子の累計の５０％（Ｄ５０）が、約０．５～約５μｍの範囲の直径を有する、項目１に記載の方法。
（項目２１）
前記化合物が、前記化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、前記粒子の累計の５０％（Ｄ５０）が約２μｍの直径を有する、項目１に記載の方法。
（項目２２）

前記化合物が、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、核磁気共鳴（ＮＭＲ）またはＨＰＬＣとＮＭＲの両方で決定した場合、９５．０％を超えるまたはこれと等しい純度を有するＡＰＩを有する製剤で投与され、前記組成物が５％未満またはこれと等しい不純物を含む、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目２３）

前記がんが、胃および胃食道腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫２１からなる群より選択される、項目１に記載の方法。前記がんが胃がんである、項目１に記載の方法。

（項目２４）

前記がんが胃／胃食道の接合部腺癌である、項目１に記載の方法。

（項目２５）

前記がんが治療抵抗性である、項目１に記載の方法。

（項目２６）

前記がんが再発性である、項目１に記載の方法。

（項目２７）

前記がんが転移性である、項目１に記載の方法。

（項目２８）

前記がんがＳＴＡＴ３の過剰発現を伴う、項目１に記載の方法。

（項目２９）

患者組織においてリン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）のレベルを検出することをさらに含み、前記ｐ－ＳＴＡＴ３のレベルが患者選択のためのバイオマーカーとして使用される、項目１に記載の方法。

（項目３０）

前記がんが、核のβ－カテニンの過剰発現を伴う、項目１に記載の方法。

（項目３１）

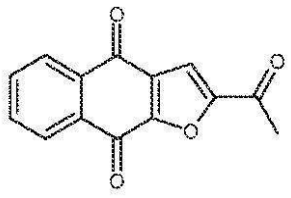
患者の組織内で核のβ－カテニン発現を検出することをさらに含み、このような核のβ－カテニン発現が患者選択のためのバイオマーカーとして使用される、項目１に記載の方法。

（項目３２）

治癒的または予防的ながんの処置方法であって、前記方法は、以下：

（ａ）ある投与量の構造

【化１８】



を有する第１の薬剤または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、治癒的または予防的ながんの処置を必要とする被験体に投与するステップと、

（ｂ）ある投与量の有糸分裂阻害剤または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを前記被験体に投与するステップと

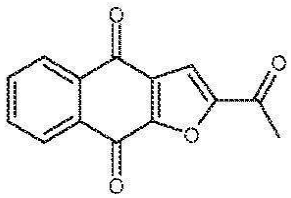
を含む、方法。

（項目３３）

被験体へのパクリタキセル（Ａｂｒａｘａｎｅ／Ｔａｘｏｌ）の投与における治癒的または予防的ながんの処置方法であって、前記方法は、以下：

（ａ）ある投与量の構造

【化１９】



を有する第１の薬剤または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、治癒的または予防的ながんの処置を必要とする被験体に投与するステップを含み、

前記投与量の前記第１の薬剤が、前記パクリタキセル（Ａｂｒａｘａｎｅ／Ｔａｘｏｌ）を前記被験体に投与する前または後に投与される、方法。

（項目３４）

前記有糸分裂阻害剤が、パクリタキセル（Ａｂｒａｘａｎｅ／Ｔａｘｏｌ）、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ）、ＢＭＳ－２７５１８３、Ｘｙｏｔａｘ、Ｔｏｃｏｓｏｌ、ビノルレビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビンゾリジン、エトポシド（ＶＰ－１６）、テニポシド（ＶＭ－２６）、イクサベピロン、ラロタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、およびイスピネシブからなる群より選択される、項目３２に記載の方法。

（項目３５）

前記有糸分裂阻害剤がパクリタキセル（Ａｂｒａｘａｎｅ／Ｔａｘｏｌ）を含む、項目３３に記載の方法。

（項目３６）

前記がんが、胃がん食道胃接合部がん、および食道がんからなる群より選択される、項目３２または３３に記載の方法。

（項目３７）

前記がんが胃／胃食道腺癌である、項目３２または３３に記載の方法。

（項目３８）

前記がんが治療抵抗性である、項目３２または３３に記載の方法。

（項目３９）

前記がんが再発性である、項目３２または３３に記載の方法。

（項目４０）

前記がんが転移性である、項目３２または３３に記載の方法。

（項目４１）

患者組織中のリン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）のレベルを検出することをさらに含み、前記ｐ－ＳＴＡＴ３のレベルが患者選択のためのバイオマーカーとして使用される、項目３２または３３に記載の方法。

（項目４２）

前記がんが核のβ－カテニンの過剰発現を伴う、項目３２または３３に記載の方法。

（項目４３）

患者の組織中の核のβ－カテニン発現を検出することをさらに含み、核のβ－カテニン発現が患者選択のためのバイオマーカーとして使用される、項目３２または３３に記載の方法。

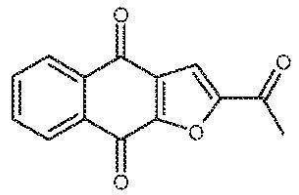
（項目４４）

選択された患者集団においてがんを処置する方法であって、前記方法は、以下：

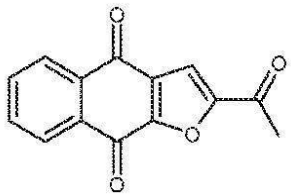
（ａ）がんと診断された患者候補から得た生体試料においてリン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）レベルを測定するステップと、

（ｂ）前記患者候補のｐ－ＳＴＡＴ３レベルがベンチマークレベルより上であることを確認するステップと、

（ｃ）治療有効量の構造
【化２０】

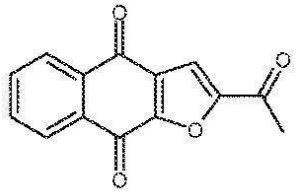


を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、前記患者候補に投与するステップと
を含む、方法。
（項目４５）
前記がんが、食道がん、食道胃接合部がん、胃食道腺癌、軟骨肉腫、直腸結腸がん、結腸腺癌、直腸腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃腺癌、および副腎皮質癌からなる群より選択される、項目４４に記載の方法。
（項目４６）
前記がんが結腸直腸腺癌である、項目４４に記載の方法。
（項目４７）
前記がんが治療抵抗性である、項目４４に記載の方法。
（項目４８）
前記がんが再発性である、項目４４に記載の方法。
（項目４９）
前記がんが転移性である、項目４４に記載の方法。
（項目５０）
選択された患者集団においてがんを処置する方法であって、前記方法は、以下：
（ｄ）がんと診断された患者候補から得た生体試料において、核のβ－カテニンの発現を検出するステップと、
（ｅ）前記患者候補からの前記試料において、有意なβ－カテニン発現が細胞核中に検出されることを確認するステップと、
（ｆ）治療有効量の構造
【化２１】

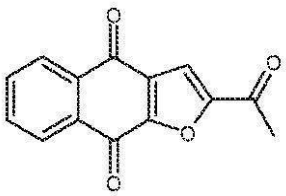


を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、前記患者候補に投与するステップと
を含む、方法。
（項目５１）
前記がんが、胃および胃食道腺癌、食道腺癌、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、ならびに副腎皮質癌からなる群より選択される、項目５０に記載の方法。
（項目５２）
前記がんが結腸直腸腺癌である、項目５０に記載の方法。
（項目５３）
前記がんが治療抵抗性である、項目５０に記載の方法。

（項目５４）
前記がんが再発性である、項目５０に記載の方法。
（項目５５）
前記がんが転移性である、項目５０に記載の方法。
（項目５６）
ヒト被験体においてがんを処置する方法であって、前記方法は、治療有効量の構造
【化２２】

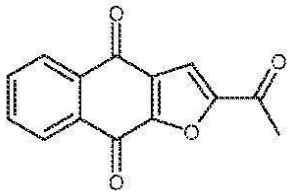


を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、がんと診断された被験体に投与することを含み、前記がんは直腸結腸がん、結腸腺癌または直腸腺癌である、方法。
（項目５７）
前記化合物が、合計で約８０ｍｇ～約２０００ｍｇの範囲となる１日２回の用量で前記被験体に投与される、項目５６に記載の方法。
（項目５８）
前記化合物が、約４８０ｍｇの用量で前記被験体に投与される、項目５６に記載の方法
（項目５９）
前記化合物の投与間の間隔が、約４時間～約１６時間の範囲である、項目５６に記載の方法。
（項目６０）
前記化合物が、約８０ｍｇＢＩＤ、約１６０ｍｇＢＩＤ、約３２０ｍｇＢＩＤ、約４００ｍｇＢＩＤ、約４８０ｍｇＢＩＤ、および約５００ｍｇＢＩＤからなる群より選択される用量で前記被験体に投与される、項目５６に記載の方法。
（項目６１）
前記がんが治療抵抗性である、項目５６に記載の方法。
（項目６２）
前記がんが再発性である、項目５６に記載の方法。
（項目６３）
前記がんが転移性である、項目５６に記載の方法。
（項目６４）
治療有効量の構造
【化２３】



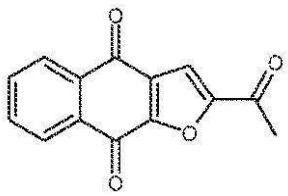
を有する活性成分と、
ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）またはドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）を含む界面活性剤と、
Ｇｅｌｕｃｉｒｅ（ラウロイルポリオキシルグリセリド）と、
Ｌａｂｒａｆｉｌ（リノレオイルポリオキシルグリセリド）と

を含む、医薬組成物。
（項目６５）
約２７．１８重量％の前記活性成分、約０．２７重量％の前記界面活性剤、約１４．５１重量％のＧｅｌｕｃｉｒｅ、および約５８．０４重量％のＬａｂｒａｆｉｌからさらになる、項目６４に記載の医薬組成物。
（項目６６）
約１２５ｍｇの前記活性成分、約１．２ｍｇの前記界面活性剤、約６６．８ｍｇのＧｅｌｕｃｉｒｅ、および約２６７ｍｇのＬａｂｒａｆｉｌからさらになる、項目６４に記載の医薬組成物。
（項目６７）
約８０ｍｇの前記活性成分、約０．８ｍｇの前記界面活性剤、約４２．７ｍｇのＧｅｌｕｃｉｒｅ、および約１７０．９ｍｇのＬａｂｒａｆｉｌからさらになる、項目６４に記載の医薬組成物。
（項目６８）
カプセル剤内に収納されている、項目６４から６７のいずれかに記載の医薬組成物を含む製造物品。
（項目６９）
前記カプセル剤がサイズ１またはこれより小さい、項目６８に記載の製造物品。
（項目７０）
選択された患者集団においてがんを処置する方法であって、前記方法は、以下：
（ａ）がんと診断された患者候補から得た生体試料において、リン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）、β－カテニン、およびＮＡＮＯＧから選択される１種または複数のがん幹細胞性マーカーのレベルおよび／または細胞内局在化を測定するステップと、
（ｂ）前記患者候補のがん幹細胞性マーカーレベルおよび／または細胞内局在化がベンチマークレベルより上であることを確認するステップと、
（ｃ）治療有効量の構造
【化２４】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、前記患者候補に投与するステップと
を含む、方法。
（項目７１）
前記がんが、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃／胃食道腺癌、食道腺癌、および副腎皮質癌からなる群より選択される、項目７０に記載の方法。
（項目７２）
前記がんが結腸直腸腺癌である、項目７０に記載の方法。
（項目７３）
前記がんが治療抵抗性である、項目７０に記載の方法。
（項目７４）
前記がんが再発性である、項目７０に記載の方法。
（項目７５）
前記がんが転移性である、項目７０に記載の方法。
（項目７６）
ヒト被験体においてがんを処置する方法であって、前記方法は、治療有効量の構造

【化２５】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、がんの処置を必要とする被験体に投与すること、および治療有効量のパクリタキセルを投与することを含む、方法。

（項目７７）

前記化合物が、約８０ｍｇ～約２０００ｍｇの範囲の総１日用量で前記被験体に投与される、項目７６に記載の方法。

（項目７８）

前記化合物が、約９６０ｍｇの総１日用量で前記被験体に投与される、項目７６に記載の方法。

（項目７９）

前記化合物が、１日２回の用量で前記被験体に投与される、項目７６から７８のいずれか一項に記載の方法。

（項目８０）

各用量が約４８０ｍｇである、項目７９に記載の方法。

（項目８１）

前記化合物の投与間の間隔が、約４時間～約１６時間の範囲である、項目７６から８０のいずれか一項に記載の方法。

（項目８２）

前記化合物が、約８０ｍｇＢＩＤ、約１６０ｍｇＢＩＤ、約３２０ｍｇＢＩＤ、約４００ｍｇＢＩＤ、約４８０ｍｇＢＩＤ、および約５００ｍｇＢＩＤからなる群より選択される用量で前記被験体に投与される、項目８１に記載の方法。

（項目８３）

前記化合物の投与間の間隔が、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間および少なくとも１６時間からなる群より選択される、項目７６から８０のいずれか一項に記載の方法。

（項目８４）

投与間の間隔が約１２時間である、項目７６から８０のいずれか一項に記載の方法。

（項目８５）

各用量が約４８０ｍｇＢＩＤであり、投与間の間隔が約１２時間である、項目７６に記載の方法。

（項目８６）

各用量が約８０ｍｇＢＩＤであり、投与間の間隔が約１２時間である、項目７６に記載の方法。

（項目８７）

各用量が約４００ｍｇＢＩＤであり、投与間の間隔が約１２時間である、項目７６に記載の方法。

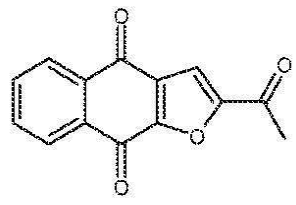
（項目８８）

各用量が約３２０ｍｇＢＩＤであり、投与間の間隔が約１２時間である、項目７６に記載の方法。

（項目８９）

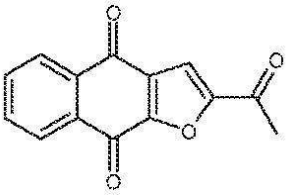
前記化合物が、流体を併用して空の胃に経口的に投与される、項目７６に記載の方法。
（項目９０）
前記流体がミルクまたは水を含む、項目７６に記載の方法。
（項目９１）
前記パクリタキセルが、約４０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の範囲の総１週用量で前記被験体に投与される、項目７６に記載の方法。
（項目９２）
前記パクリタキセルが、約８０ｍｇ／ｍ^{2}の総１週用量で前記被験体に投与される、項目７６に記載の方法。
（項目９３）
前記パクリタキセルが、ＩＶを介して前記被験体に投与される、項目７６に記載の方法。
（項目９４）
前記化合物が、以下：
（ａ）特許公開ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図２に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる多形体；
（ｂ）少なくとも約１０．２、１１．９、１４．１、１４．５、１７．３、２２．２、および２８．１度の２θにおけるピークからなる群からの１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体；
（ｃ）少なくとも約１０．２度の２θにおけるピーク、少なくとも約１１．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．１度の２θにおけるピーク、少なくとも約１４．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約１７．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２２．２度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．１度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体；
（ｄ）特許公開ＷＯ２０１１／１１６３９８およびＷＯ２０１１／１１６３９９の図３に記載されているものと実質的に同様のＸ線回折パターンにより特徴づけられる多形体；
（ｅ）少なくとも約７．５、９．９、１２．３、１５、２３、２３．３、２４．６、および２８．４度の２θにおけるピークからなる群より選択される１つまたは複数のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体；ならびに
（ｆ）少なくとも約７．５度の２θにおけるピーク、少なくとも約９．９度の２θにおけるピーク、少なくとも約１２．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約１５度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２３．３度の２θにおけるピーク、少なくとも約２４．６度の２θにおけるピーク、および少なくとも約２８．４度の２θにおけるピークならびにこれらの任意の組合せからの２つまたはそれ超のピークを含むＸ線回折パターンにより特徴づけられる２－アセチル－４Ｈ，９Ｈ－ナフト［２，３－ｂ］フラン－４，９－ジオンの多形体
から選択される多形体である、項目７６に記載の方法。
（項目９５）
前記化合物が粒子形態であり、前記粒子が約２０マイクロメートルと等しいまたはそれ未満の直径を有する、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。
（項目９６）
前記化合物が、前記化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、前記粒子の累計の一部分が、約０．５μｍ～約５μｍの直径を有する、項目７６に記載の方法。
（項目９７）
前記化合物が、前記化合物の粒子の集団を含む医薬組成物中にあり、前記粒子の累計の５０％（Ｄ５０）が約２μｍの直径を有する、項目７６に記載の方法。

（項目９８）
前記化合物が、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、核磁気共鳴（ＮＭＲ）またはＨＰＬＣとＮＭＲの両方で決定した場合、９５．０％を超えるまたはこれと等しい純度を有するＡＰＩを有する製剤で投与され、前記組成物が５％未満またはこれと等しい不純物を含む、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。
（項目９９）
前記がんが、胃および胃食道腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、ならびに食道腺癌からなる群より選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の方法。
（項目１００）
前記がんが、胃および胃食道腺癌である、項目７６に記載の方法。
（項目１０１）
前記がんが、結腸直腸腺癌、乳がん、卵巣がん、頭頸部がん、黒色腫、胃腺癌、ならびに副腎皮質癌からなる群より選択される、項目７６に記載の方法。
（項目１０２）
前記がんが治療抵抗性である、項目７６に記載の方法。
（項目１０３）
前記がんが再発性である、項目７６に記載の方法。
（項目１０４）
前記がんが転移性である、項目７６に記載の方法。
（項目１０５）
前記がんがＳＴＡＴ３の過剰発現を伴う、項目７６に記載の方法。
（項目１０６）
患者組織においてリン酸化ＳＴＡＴ３（ｐ－ＳＴＡＴ３）のレベルを検出することをさらに含み、前記ｐ－ＳＴＡＴ３のレベルが患者選択のためのバイオマーカーとして使用される、項目７６に記載の方法。
（項目１０７）
前記がんが、核のβ－カテニン発現を伴う、項目７６に記載の方法。
（項目１０８）
患者の組織において、β－カテニン発現を検出することをさらに含み、このようなβ－カテニン発現が、患者選択のためのバイオマーカーとして使用される、項目７６に記載の方法。
（項目１０９）
有意なβ－カテニン発現が細胞核中で検出される、項目７６に記載の方法。
（項目１１０）
細胞中のβ－カテニン発現が細胞核中で検出される患者においてがんを処置する方法であって、前記方法は、治療有効量の構造
【化２６】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、前記患者に投与することを含む、方法。
（項目１１１）
細胞中のβ－カテニン発現が、細胞膜中とは対照的に、細胞核中で検出される患者においてがんを処置する方法であって、前記方法は、治療有効量の構造

【化２７】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、前記患者に投与することを含む、方法。

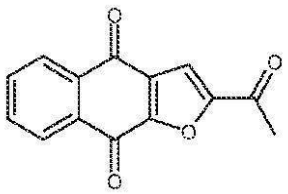
（項目１１２）

前記β－カテニンが中間のβ－カテニン発現レベル～強いβ－カテニン発現レベルにあることによって、β－カテニンが２０％またはそれ超の腫瘍細胞内で検出される、項目１１１に記載の方法。

（項目１１３）

（ａ）治療有効量の構造

【化２８】



を有する活性成分と、

（ｂ）ＨＬＢが１０超であるポリオキシルグリセリドと、

（ｃ）ＨＬＢが１０未満であるポリオキシルグリセリドと

を含む、医薬組成物。

（項目１１４）

界面活性剤をさらに含む、項目１１３に記載の医薬組成物。

（項目１１５）

ＨＬＢが１０超である前記ポリオキシルグリセリドが、ラウロイルポリオキシルグリセリドおよびステアロイルポリオキシルグリセリドからなる群より選択される、項目１１３に記載の医薬組成物。

（項目１１６）

ＨＬＢが１０未満である前記ポリオキシルグリセリドが、リノレオイルポリオキシルグリセリドである、項目１１３に記載の医薬組成物。

（項目１１７）

前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）またはドデシル硫酸ナトリウムである、項目１１４に記載の医薬組成物。

（項目１１８）

ＨＬＢが１０超である前記ポリオキシルグリセリドが、ラウロイルポリオキシルグリセリドおよびステアロイルポリオキシルグリセリドからなる群より選択され、ＨＬＢが１０未満である前記ポリオキシルグリセリドが、リノレオイルポリオキシルグリセリドである、項目１１３または項目１１４に記載の医薬組成物。

（項目１１９）

ＨＬＢが１０超である前記ポリオキシルグリセリドが、ラウロイルポリオキシルグリセリドおよびステアロイルポリオキシルグリセリドからなる群より選択され、ＨＬＢが１０未満である前記ポリオキシルグリセリドが、リノレオイルポリオキシルグリセリドであり、前記界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）またはドデシル硫酸ナトリウムで

ある、項目１１４に記載の医薬組成物。

【図１】

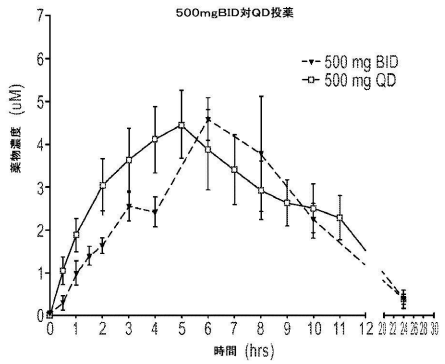


Figure 1

【図２】

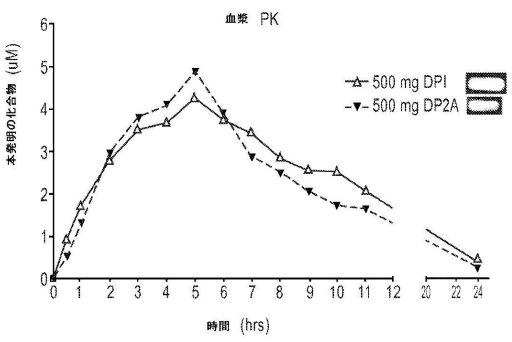


Figure 2

【図３Ａ】

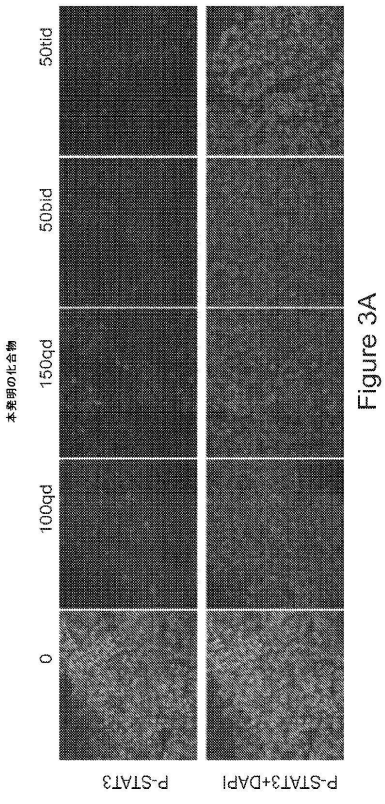


Figure 3A

【図３Ｂ】

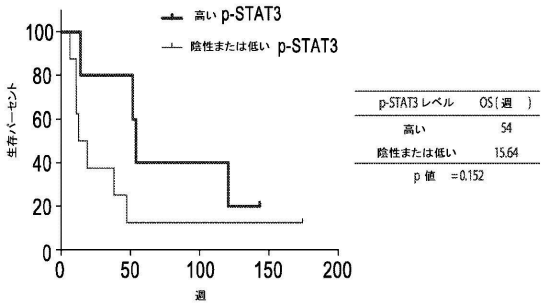


Figure 3B

【図４】

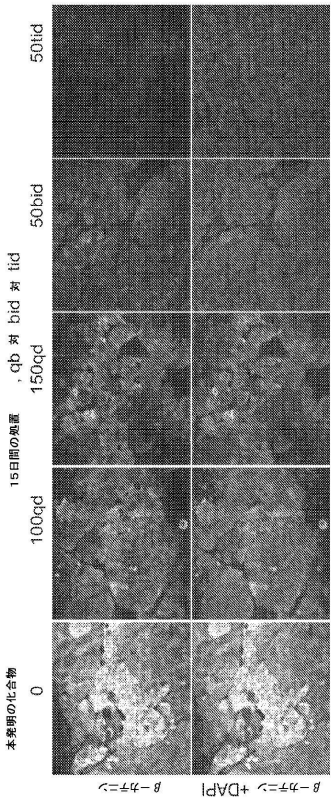


Figure 4A

【図５】

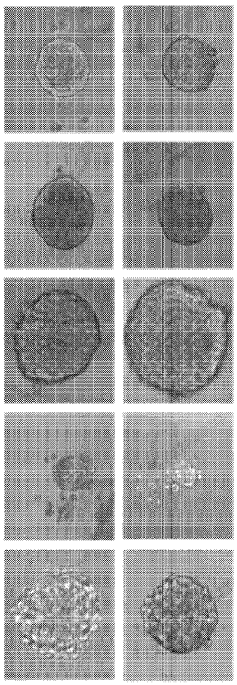


Figure 5

【図６】

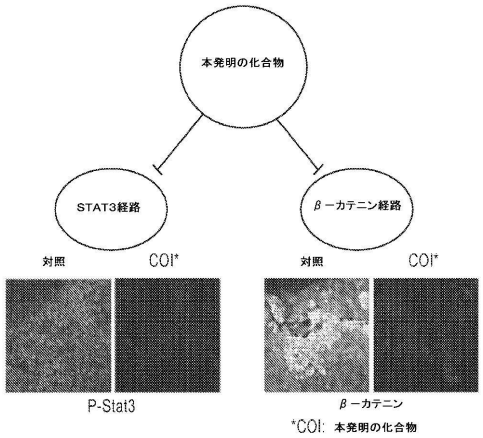


Figure 6

【図７】

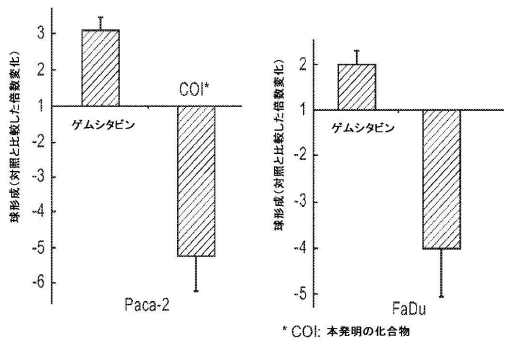


Figure 7

【図８】

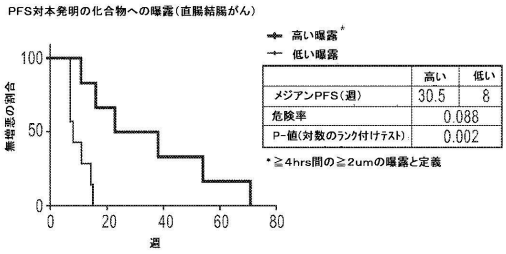


Figure 8A

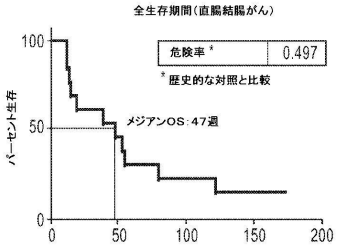


Figure 8B

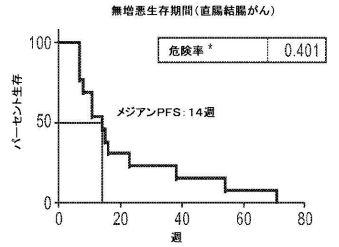


Figure 8C

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/932,179
(32)優先日 平成26年1月27日(2014.1.27)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/938,386
(32)優先日 平成26年2月11日(2014.2.11)
(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 リ, チャン ジェイ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ケンブリッジ, メモリアル ドライブ ６４０, ５ティーエイチ フロア
(72)発明者 リ, ウェイ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ケンブリッジ, メモリアル ドライブ ６４０, ５ティーエイチ フロア
(72)発明者 レゲット, デイビッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１８６, ミルトン, リンカーン ストリート ５
(72)発明者 リ, ヨウジー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ケンブリッジ, メモリアル ドライブ ６４０, ５ティーエイチ フロア
(72)発明者 ケルスタイン, デイビッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ケンブリッジ, メモリアル ドライブ ６４０, ５ティーエイチ フロア
(72)発明者 ヒルトン, マット
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ケンブリッジ, メモリアル ドライブ ６４０, ５ティーエイチ フロア

審査官 常見 優

(56)参考文献 特表２０１０－５３９０９７（ＪＰ，Ａ）
特開昭６１－０１２６３２（ＪＰ，Ａ）
特表平０８－５１２３０３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／１０５５５１（WO，Ａ１）
特表２０１０－５３９０９８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１１／１１６３９８（WO，Ａ１）
国際公開第２０１１／１１６３９９（WO，Ａ１）
特表２０１０－５３９０９５（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５０６３１８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００４／０２６２５３（WO，Ａ２）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ３１／００－３３／４４
Ａ６１Ｋ ９／００－ ９／７２
Ａ６１Ｋ４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｐ １／００－４３／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）