

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-513863

(P2018-513863A)

(43) 公表日 平成30年5月31日(2018.5.31)

| (51) Int.Cl.                    | F I            | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| <b>A 6 1 K 31/472 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/472 | 4 C 0 7 6   |
| <b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 35/00  | 4 C 0 8 6   |
| <b>A 6 1 K 9/20 (2006.01)</b>   | A 6 1 K 9/20   |             |
| <b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>  | A 6 1 K 47/32  |             |
| <b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>  | A 6 1 K 47/38  |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-554566 (P2017-554566)  
 (86) (22) 出願日 平成28年4月22日 (2016. 4. 22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年10月31日 (2017. 10. 31)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/029029  
 (87) 国際公開番号 W02016/172618  
 (87) 国際公開日 平成28年10月27日 (2016. 10. 27)  
 (31) 優先権主張番号 62/151, 205  
 (32) 優先日 平成27年4月22日 (2015. 4. 22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 516114754  
 セルジーン クオンティセル リサーチ,  
 インク.  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル  
 ニア州 サンディエゴ スイート 1 1 0  
 タウン・センター・ドライブ 9 3 9 3  
 (74) 代理人 100082072  
 弁理士 清原 義博  
 (72) 発明者 ベタンコート, フアン マニユエル  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォル  
 ニア州 サンディエゴ コルテ・ガンソ  
 1 3 8 0 8

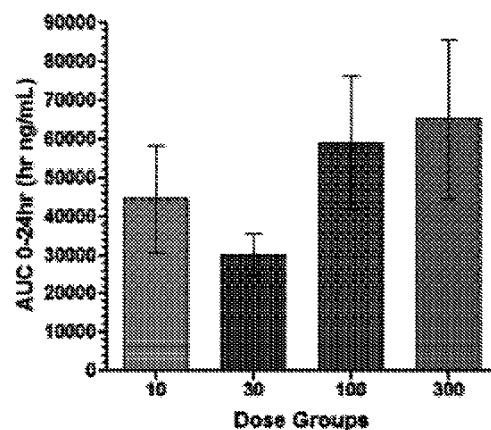
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロモドメイン阻害剤

(57) 【要約】

本明細書には、プロモドメイン阻害剤 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンに加えて、このプロモドメイン阻害剤を含む医薬組成物が記載され、このプロモドメイン阻害剤は、その結晶形態、非晶形、溶媒和物、および水和物を含む。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、微粒化または噴霧乾燥分散によって処理された、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンを含む。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも1つのポリマーをさらに含む。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンおよび少なくとも1つのポリマーを含む、固体のポリマーマトリックスを含む。4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンを含む医薬組成物は、癌または腫瘍性疾患の処置に有用である。

FIG. 5



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの結晶形態 A を含む医薬組成物。

## 【請求項 2】

7 . 8、9 . 0、15 . 7、18 . 0、21 . 1、22 . 0、23 . 6、および 24 . 5 の 2 で X 線粉末回折 ( X R P D ) 2 シータ ( ) 反射ピークを示すことを特徴とする、4 - [ 2 - (シクロプロピル - メトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの結晶形態 A を含む医薬組成物。

## 【請求項 3】

非晶質の 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの固体形態を含む医薬組成物。

## 【請求項 4】

4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンを含む医薬組成物であって、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 -オンは噴霧乾燥により処理される、医薬組成物。

## 【請求項 5】

4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンを含む医薬組成物であって、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンは、超臨界 CO<sub>2</sub> 溶液 ( R E S S ) プロセスの急速な拡大により微粒子化される、医薬組成物。

## 【請求項 6】

4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと少なくとも 1 つの固体のマトリックスポリマーを含む、医薬組成物。

## 【請求項 7】

固体のマトリックスポリマーはポリビニルピロリドンまたはポリビニルピロリドン誘導体である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

固体のマトリックスポリマーはセルロース誘導体である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

セルロース誘導体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

セルロース誘導体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

セルロース誘導体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレートである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

セルロース誘導体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナートである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

医薬組成物は噴霧乾燥によって処理される、請求項 1 - 12 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

## 【請求項 14】

4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オン対固体のマトリックスポリマーの比率が約 1 : 1 ~ 約 1 : 9 で

10

20

30

40

50

ある、請求項 1 - 13 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 15】

4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オン対固体のマトリックスポリマーの比率が 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、または 1 : 9 から選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

( a ) 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの非晶質形態と、( b ) ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択されたポリマーとを含む、固体のポリマーマトリックスを含んでいる医薬組成物であって、噴霧乾燥分際である、医薬組成物。

10

【請求項 17】

ポリマーは、約 1 : 3 の 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オン：ポリマーの比率で存在するヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

ポリマーは、約 1 : 1 の 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オン：ポリマーの比率で存在するヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 16 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 19】

ポリマーは、約 1 : 3 の 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オン：ポリマーの比率で存在するポリビニルピロリドンである、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

ポリマーは、約 1 : 1 の 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オン：ポリマーの比率で存在するポリビニルピロリドンである、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

癌または他の腫瘍性疾患の処置のための薬物の調製のための、請求項 1 - 20 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項 22】

請求項 1 - 20 のいずれか 1 つで特徴とされる通りの医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、被験体の癌または他の腫瘍性疾患を処置する方法。

【請求項 23】

医薬組成物は、( a ) 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの非晶質形態と、( b ) ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択されたポリマーとを含む、固体のポリマーマトリックスを含み、固体のポリマーマトリックスは噴霧乾燥分散剤である、請求項 22 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

( 関連出願 )

本出願は、米国仮特許出願第 62 / 151, 205 号の優先権を主張するものであり、利益、当該文献はすべての目的のために参照により本明細書に完全に組み込まれる。

【0002】

本実施形態は、例えば 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンなどの癌の処置に役立つ化合物と医薬組成物を提供する。

【背景技術】

50

## 【0003】

癌と腫瘍性疾患の効果的な処置に対するニーズが当該技術分野である。

## 【発明の概要】

## 【0004】

本実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン(「化合物」)の化合物であるプロモドメイン阻害剤であって、その結晶形態、非晶形、溶媒和物、および水和物を含む化合物と、この化合物を含む医薬組成物を提供する。

## 【0005】

少なくとも1つの実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンの結晶形態Aを含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンの結晶形態Aは、7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、23.6、および24.5の2θでX線粉末回折(XRPD)2シータ反射ピークを示す。

10

## 【0006】

少なくとも1つの実施形態は、非晶質の4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンを含む医薬組成物を提供する。

## 【0007】

少なくとも1つの実施形態では、医薬組成物は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンと少なくとも1つの固体のマトリックスポリマーを含む。関連する実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン対固体のマトリックスポリマーの比率が約1:1~約1:9である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン対固体のマトリックスポリマーの比率が1:1である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン対固体のマトリックスポリマーの比率が1:2である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン対固体のマトリックスポリマーの比率が1:3である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン対固体のマトリックスポリマーの比率が1:4である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン対固体のマトリックスポリマーの比率が1:5である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン対固体のマトリックスポリマーの比率が1:6である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン対固体のマトリックスポリマーの比率が1:7である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン対固体のマトリックスポリマーの比率が1:8である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン対固体のマトリックスポリマーの比率が1:9である医薬組成物を提供する。

20

30

40

## 【0008】

少なくとも1つの実施形態は、ポリビニルピロリドンの誘導体を含む固体のマトリックスを提供する。少なくとも1つの実施形態は、セルロース誘導体を含む固体のマトリッ

50

クスを提供する。セルロース誘導体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナートの少なくとも1つであってもよい。別の実施形態は、セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである医薬組成物を提供する。別の実施形態は、セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである医薬組成物を提供する。別の実施形態は、セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレートである医薬組成物を提供する。別の実施形態は、セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナートである医薬組成物を提供する。

【0009】

少なくとも1つの実施形態では、医薬組成物は、非晶質の4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンと固体のポリマーマトリックスを含む。

【0010】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、噴霧乾燥させた4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンの分散剤を含み、随意に固体のポリマーマトリックスをさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、微粒子化した4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンと、随意に固体のポリマーマトリックスをさらに含む。

【0011】

少なくとも1つの実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンを含む医薬組成物を提供し、ここで、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンは噴霧乾燥を含むプロセスによって調製されている。

【0012】

少なくとも1つの実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンを含む医薬組成物を提供し、ここで、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンは、超臨界CO<sub>2</sub>溶液(RESS)微粒子化の急速な拡大を含むプロセスによって調製されている。

【0013】

少なくとも1つの実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンと固体のマトリックスポリマーを含む医薬組成物を提供し、ここで、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンは噴霧乾燥によって処理され、固体のマトリックスポリマーはポリビニルピロリドン誘導体である。

【0014】

少なくとも1つの実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンと固体のマトリックスポリマーを含む医薬組成物を提供し、ここで、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンは噴霧乾燥によって処理され、固体のマトリックスポリマーはセルロース誘導体である。

【0015】

少なくとも1つの実施形態は、癌の処置のための薬物を提供し、薬物は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンを含む医薬組成物を含み、医薬組成物は、随意に固体のマトリックスポリマーとともに、4-[2-(シクロプロピルメト(cyclopropyl)methoxy)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンの噴霧乾燥分散剤を含む。少なくとも1つの実施形態は、癌の処置のための薬物を提供し、薬物

10

20

30

40

50

は 4 - [ 2 - (シクロプロピルメト ( c y c l o p r o p y l m e t h ) - オキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンを含む医薬組成物を含み、医薬組成物は、随意に固体のマトリックスポリマーとともに噴霧乾燥剤を含むプロセスによって調製される。癌は、睾丸 ( N U T ) 中線癌腫 ( N M C )、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、または黒色腫における核タンパクであってもよい。癌はパーキットリンパ腫であってもよい。癌は、神経膠芽腫 ( G B M )、基底細胞癌、膵臓、多発性骨髄腫、または急性骨髄性白血病 ( A M L ) であってもよい。

【 0 0 1 6 】

少なくとも 1 つの実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピル - メトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法を提供し、医薬組成物は噴霧乾燥分散を含むプロセスによって調製される。特定の実施形態では、癌は、N M C、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、または黒色腫である。別の実施形態では、癌はパーキットリンパ腫である。他の実施形態では、癌は、G B M、基底細胞癌、膵臓の多発性骨髄腫、または A M L である。

10

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 7 】

【 図 1 】 化合物 1 の結晶形態 A の X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを示す。

【 図 2 】 非晶質の化合物 1 の X R P D パターンを示す。

【 図 3 】 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オン ( 化合物 1 ) の結晶形態 A に関する示差走査熱量測定 ( D S C ) 実験からのデータを提示する。

20

【 図 4 】 化合物 1 の結晶形態 A に関する重量蒸気収着 ( G V S ) / ( D V S ) 等温式プロット実験からのデータを示す。 サイクル 1 収着 ; サイクル 1 脱離 ; サイクル 2 収着 ; サイクル 2 脱離 ; サイクル 3 収着

【 図 5 】 化合物 1 の結晶形態 A に関する完全なラットの薬物動態学的 ( P K ) 研究からの 0 - 20 時間 ( h r )  $n g / m L$  A U G の棒グラフである。投薬は 10 m g / k g、30 m g / k g、100 m g / k g、または 300 m g / k g において P O であった。

【 図 6 】 化合物 1 とポリマーを含む 4 つの様々な製剤中で化合物 1 が噴霧乾燥分散剤 ( S D D ) として処理された 6 時間のマウス P K 研究からのデータを示す。

30

【 図 7 】 S D D での非晶質の化合物 1 の X R P D パターンを例証する。

【 図 8 a 】 A U C 0 - 24 時間 ( h r \*  $n g / m L$  ) を示す、化合物 1 を含む S D D を使用するラット P K 研究を例証しており、10 m g / k g、30 m g / k g、100 m g / k g、または 300 m g / k g で経口投与 ( P O ) により投薬した。

【 図 8 b 】 A U C 0 - 24 時間 ( h r \*  $n g / m L$  ) を示す、化合物 1 を含む S D D を使用するイヌの P K 研究を例証しており、1 m g / k g、3 m g / k g、または 10 m g / k g で P O に投薬した。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 8 】

本発明は、本明細書に記載される特定の方法、プロトコル、および試薬に制限されず、そのようなものとして変動することがあることに留意されたい。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態だけを記載することを目的としており、本発明の範囲を制限することを意図しておらず、それは請求項によってのみ定義される。

40

【 0 0 1 9 】

すべての特許または他の公開公報は、例えば、本発明に関連して使用されてもよいこうした公開物に記載される方法を記載および開示する目的のために参照により本明細書に組み込まれるが、本明細書で提示される用語の定義と一致しない用語の定義を与えるものではないとする。こうした公開公報は本出願の出願日の前に開示するためだけに与えられる。この点に関して、発明者が先の発明によって、または他のいかなる理由によってもそのような開示に先行する資格がないという承認として解釈されるべきものはなにもない。こ

50

うした書類の日付に関する記述または内容に関する表現はすべて、出願人が入手可能な情報に基づき、こうした書類の日付または内容の正確さに関して承認を構成するものではない。

【0020】

本明細書や請求項で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明確に他のことを明記していない限りは、複数の参照物を含む。本明細書全体にわたって、特段の定めのない限り、「含む (comprise)、(comprises)、および (comprising)」は、排他的ではなく包括的に用いられ、結果として、記載される整数または整数のグループは1つ以上の他の記載されていない整数または整数のグループを含むことがある。用語「または (or)」は、例えば「いずれか (either)」によって修正されない限り、包括的である。したがって、文脈で別段の定めのない限り、単語「または (or)」とは、特定のリストの任意の1つのメンバーを意味し、そのリストのメンバーの任意の組み合わせも含む。操作上の例の場合以外に、あるいは、別段の定めのない限り、本明細書で使用される成分の量または反応条件を表現するすべての数は、「約 (about)」との用語によりすべての例で修正されるものとして理解されたい。

10

【0021】

見出しは便宜上のためにのみ提供され、いかなる方法でも本発明を制限するように解釈されるものではない。別段の定めのない限り、本明細書で使用される技術的かつ科学的な用語はすべて当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態だけを記載することを目的としており、本発明の範囲を制限することを意図しておらず、それは請求項によってのみ定義される。本開示をより容易に理解することができるように、特定の用語が最初に定義される。さらなる定義は詳細な記載の全体にわたって説明される。

20

【0022】

本明細書に記載されたプロモドメイン阻害剤化合物（つまり化合物1）は、プロモドメイン4 (BRD4) 阻害剤である。インビトロでの予備研究で、複数の細胞株 (Raji、ヒトパーキットリンパ腫細胞；HL-60、ヒト白血病性貧血細胞；およびNCI-H460、ヒト非小細胞肺癌細胞) において、他の癌関連の抑制的な活性に加えて、BRD4の阻害が観察された。米国特許出願第14/517,705号を参照のこと。

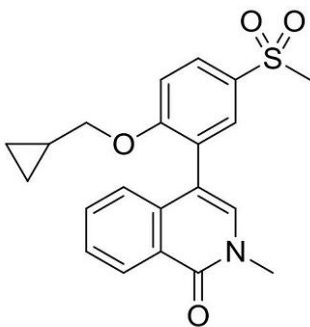
30

【0023】

「化合物1」または「4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン」「その化合物」、または他の適切な名称は以下の構造を有する化合物を指す：

【0024】

【化1】



40

【0025】

本実施形態の文脈において、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンまたは化合物1などは、文脈で特異性（例えば、「形態A」）が必要とされない限り、この化合物を含む医薬組成物と同様

50

に、その結晶形態、非晶形、溶媒和物、水和物、および薬学的に許容可能な塩を含んでいる。別段の定めのない限り、本明細書で描かれる構造は、1つ以上の同位体濃縮した原子が存在する状態、または、そのような化合物を構成する1つ以上の原子における原子の同位元素の不自然な割合である場合にのみ異なる化合物を含むように意図されている。

**【0026】**

これに応じて、本明細書では、化合物1は、限定されないが、非晶質相、結晶形態、粉碎化した形態、微粒子化した形態、ナノ微粒子形態を含む様々な固体形態で調製され得る。いくつかの実施形態では、化合物1は非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物1は非晶質かつ無水物である。いくつかの実施形態では、化合物1は結晶である。いくつかの実施形態では、化合物1は結晶かつ無水物である。いくつかの実施形態では、化合物1は結晶であり、粉碎される。いくつかの実施形態では、化合物1は結晶であり、微粒子化した形態である。いくつかの実施形態では、化合物1は無晶形であり、微粒子化した形態である。いくつかの実施形態では、化合物1は結晶であり、ナノ粒子形態である。いくつかの実施形態では、化合物1は非晶質であり、追加の有機材料で分散される。いくつかの実施形態では、化合物1は非晶質であり、ポリマーマトリクス賦形剤と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、化合物1は非晶質であり、噴霧乾燥分散によって処理される。

10

**【0027】**

これに応じて、本明細書に記載されるように、化合物1は溶媒和物の形態であってもよい。溶媒和物は溶媒和物の化学量論的または非化学量論的な量を含んでおり、薬物物質の合成また分離、あるいは製剤の処方または分離のプロセスの間に、水、エタノール、メタノール、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、ジイソプロピルエーテル(DIPE)、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、イソプロピルアルコール、メチルイソブチルケトン(MIBK)、メチルエチルケトン(MEK)、アセトン、ニトロメタン、テトラヒドロフラン(THF)、ジクロロメタン(DCM)、ジオキサソ、ヘプタン、トルエン、アニソール、アセトニトリルなどの薬学的に許容可能な溶媒和物を用いて形成されてもよい。1つの態様において、溶媒和物は、限定されないが、クラス3の溶媒和物を用いて形成される。溶媒和物のカテゴリーは、例えば、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICHH) Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R5) (February 2011) で定義されている。いくつかの実施形態では、化合物1の溶媒和物は無水物である。溶媒和物が水である場合、水和物は特定の溶媒和物であり、溶媒和物がアルコールである場合、アルコールが形成される。いくつかの実施形態では、化合物1の溶媒和物は水和物である。いくつかの実施形態では、化合物1は溶媒和物とされていない形態で存在する。

20

30

**【0028】**

(非晶質の化合物1)

いくつかの実施形態では、化合物1は非晶質である。いくつかの実施形態では、非晶質の化合物1は、結晶度の不足を示すX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。図2は、非晶質の化合物1のXRPDパターンを例証する。1つの実施形態は、非晶質の4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンを含む医薬組成物を提供する。

40

**【0029】**

(形態Aの化合物1)

いくつかの実施形態では、化合物1は結晶である。いくつかの実施形態では、化合物1は結晶形態Aである。図1は、結晶性化合物1形態AのXRPDパターンを実証する。これに応じて、いくつかの実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンの結晶形態Aを含む医薬組成物を提供する。

**【0030】**

1つの実施形態は、7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、23

50



． 6、 および 2 4 . 5 の 2 から選択された少なくとも 1 つの X R P D 反射ピークを示す、 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの結晶形態 A を含む医薬組成物を提供する。 1 つの実施形態は、 7 . 8、 9 . 0、 1 5 . 7、 1 8 . 0、 2 1 . 1、 2 2 . 0、 2 3 . 6 および 2 4 . 5 の 2 から選択された少なくとも 2 つの X R P D 反射ピークを示す、 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの結晶形態 A を含む医薬組成物を提供する。 1 つの実施形態は、 7 . 8、 9 . 0、 1 5 . 7、 1 8 . 0、 2 1 . 1、 2 2 . 0、 2 3 . 6 および 2 4 . 5 の 2 から選択された少なくとも 3 つの X R P D 反射ピークを示す、 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの結晶形態 A を含む医薬組成物を提供する。 1 つの実施形態は、 7 . 8、 9 . 0、 1 5 . 7、 1 8 . 0、 2 1 . 1、 2 2 . 0、 2 3 . 6 および 2 4 . 5 の 2 から選択された少なくとも 4 つの X R P D 反射ピークを示す、 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの結晶形態 A を含む医薬組成物を提供する。 1 つの実施形態は、 7 . 8、 9 . 0、 1 5 . 7、 1 8 . 0、 2 1 . 1、 2 2 . 0、 2 3 . 6 および 2 4 . 5 の 2 で X R P D 反射ピークを示す、 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの結晶形態 A を含む医薬組成物を提供する。 1 つの実施形態は、 図 1 の X R P D パターンを示す、 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの結晶形態 A を含む医薬組成物を提供する。

10

20

**【 0 0 3 1 】**

(結晶形態の調製)

いくつかの実施形態において、 4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの結晶形態は、 実施例で概説されるように調製される。 本明細書で提示される溶媒和物、 温度、 および他の反応条件は変わることがあることに留意する。

**【 0 0 3 2 】**

(適切な溶媒和物)

ヒトのような哺乳動物に投与可能な治療薬は以下の規制ガイドラインに従って調製されなければならない。 こうした政府により規制されたガイドラインは医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則 ( G M P ) と呼ばれる。 G M P ガイドラインは、 例えば最終生産物中の残留溶媒和物の量などの活性な治療薬の許容可能な汚染レベルを概説したものである。 好ましい溶媒和物は、 G M P 設備での使用に適しており、 産業上の安全性に係る懸念に矛盾しない。 溶媒和物のカテゴリーは、 例えば日米 E U 医薬品規制調和国際会議 ( I C H ) I m p u r i t i e s : G u i d e l i n e s f o r R e s i d u a l S o l v e n t s , Q 3 C ( R 5 ) ( F e b r u a r y 2 0 1 1 ) で定義されている。

30

**【 0 0 3 3 】**

溶媒和物は 3 つのクラスへ分類される。 クラス 1 の溶媒和物は毒性であり、 避けるべきものとされている。 クラス 2 の溶媒和物は治療薬の製造中の使用に制限された溶媒和物である。 クラス 3 の溶媒和物は潜在的に低毒性あり、 ヒトの健康に対するリスクが低い溶媒和物である。 クラス 3 の溶媒和物のデータは、 それが急性または短期の研究において毒性が低く、 遺伝毒性試験でも陰性であることを示す。

40

**【 0 0 3 4 】**

その測定可能な量を製剤中で避けるべきクラス 1 の溶媒和物の例としては、 ベンゼン、 四塩化炭素、 1 , 2 - ジクロロエタン、 1 , 1 - ジクロロエテン、 および 1 , 1 , 1 - トリクロロエタンが挙げられる。

**【 0 0 3 5 】**

クラス 2 の溶媒和物の例は：アセトニトリル、 クロロベンゼン、 クロロホルム、 シクロヘキサン、 1 , 2 - ジクロロエテン、 ジクロロメタン、 1 , 2 - ジメトキシエタン N , N

50

- ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、1, 4 - ジオキサン、2 - エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2 - メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N - メチルピロリジン、ニトロメタン、ピリジン、スルフォラン、テトラリン、トルエン、1, 1, 2 - トリクロロエテン、および、キシレンである。

【0036】

低毒性のクラス3の溶媒和物の例としては、酢酸、アセトン、アニソール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、酢酸ブチル、tert - ブチルメチルエーテル(MTBE)、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2 - メチル - 1 - プロパノール、ペンタン、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、酢酸プロピル、およびテトラヒドロフランが挙げられる。

10

【0037】

医薬品有効成分(API)中の残留溶媒和物はAPIの製造に由来する。場合によっては、溶媒和物は実際の製造技術によっては完全には取り除かれない。APIの合成のための溶媒和物の適切な選択により、収率が増強されることもあれば、結晶形、純度、および溶解性のような特性が決定されることもある。したがって、溶媒和物は合成プロセスでは重大な意味を持つパラメーターである。APIから製剤の完成までに持ち越された残留溶媒和物の量も考慮されることがある。

20

【0038】

いくつかの実施形態では、化合物1を含む組成物は有機溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、化合物1を含む組成物は残存量または痕跡量の有機溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、化合物1を含む組成物は残存量のクラス3の溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒和物はクラス3の溶媒和物である。いくつかの実施形態では、クラス3の溶媒和物は、酢酸、アセトン、アニソール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、酢酸ブチル、tert - ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3 - メチル - 1 - ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2 - メチル - 1 - プロパノール、ペンタン、1 - ペンタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、およびテトラヒドロフランからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、クラス3の溶媒和物は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、tert - ブチルメチルエーテル、ヘプタン、イソプロパノール、およびエタノールから選択される。

30

【0039】

(特定の化学用語)

医薬組成物、製剤、または成分に関する「許容可能な」または「薬学的に許容可能な」との用語は、処置されている被験体の健康状態に対する持続的な有害作用を有していないことを意味しており、化合物の生物学的活性または特性を抑制せず、比較的無毒であると考えられている。

40

【0040】

本明細書で使用されるように、特定の化合物または医薬組成物の投与による、特定の疾患、障害、または疾病の症状の「改善」とは、永続的か一時的か、持続的か暫定的かにかかわらず、化合物または組成物の投与に帰するまたは関連付けられ得る、重症度の任意の低下、発症の遅れ、進行の鈍化、または持続時間の短縮を指す。

【0041】

「バイオアベイラビリティ」とは、研究されている動物またはヒトの全身循環へ送達される投与量中のAPI(例えば化合物1)の割合を指す。静脈内に投与時の薬物の完全な曝露(AUC(0 - ))は一般に100%生物が利用可能である(F%)と定義される。「経口バイオアベイラビリティ」とは、静脈内注射と比較して、医薬組成物が経口で摂

50

取される際に A P I (例えば化合物 1) が全身循環へ吸収される程度を指す。

【0042】

「血漿濃度」とは、被験体の血液の血漿成分中の化合物 1 の濃度を指す。化合物 1 の血漿濃度は、代謝および/または他の治療薬との潜在的な相互作用に関連する可変性によって被験体によって著しく変わることがあることを理解されたい。本明細書で開示された 1 つの実施形態に合わせて、化合物 1 の血漿濃度は被験体ごとに変わることがある。同様に、最大血漿濃度 ( $C_{m a x}$ )、または最大血漿濃度 ( $T_{m a x}$ ) に達する時間、または血漿濃度時間曲線 ( $A U C_{(0-)}$ ) の下の総面積などの値は、被検体毎に変わることがある。この可変性により、化合物 1 の「治療上有効な量」を構成するのに必要な量は被験体ごとに変わることがある。

10

【0043】

「有効な量」または「治療上有効な量」という用語は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の 1 つ以上をある程度まで軽減する、投与されている薬剤または化合物の十分な量を指す。その結果は、疾患の徴候、症状、または原因が減少および/または軽減され得るか、または、生物系の任意の他の所望の変化をもたらされ得る。例えば、治療用途で「有効な量」は、過度の有害な副作用を生じずに、疾患症状を臨床的に十分に減らすのに必要な組成物 (本明細書に開示した化合物を含む) の量である。任意の個々のケースにおける適切な「有効な量」は、用量漸増研究などの技術を使用して決定されることがある。用語「治療上有効な量」は、例えば、予防に有効な量を含む。本明細書に開示した化合物の「有効な量」は、過度の有害な副作用を生じずに、望ましい薬理学的効果または治療の向上を達成するのに有効な量である。「有効な量」または「治療上有効な量」は、化合物 1 の代謝の変動、被験体の年齢、体重、全身状態、処置されている疾患、処置されている疾患の重症度、および処方医師の判断次第で、被験体ごとに変動することがあることに留意されたい。一例において、治療上有効な量は、限定されないが段階的線量増加臨床試験を含む型通りの実験作業によって決定されることがある。

20

【0044】

用語「増強する (enhance)」又は「増強すること (enhancing)」は、効力又は持続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加又は延長することを意味する。一例として、治療薬の効果を「増強すること」は、効力又は持続時間のいずれかにおいて、疾患、障害、又は疾病の処置を行なっている間、治療剤の効果を増加又は延長する能力を指す。本明細書で使用されるように、用語「増強に有効な量」は、疾患、障害、又は疾病の処置において治療剤の効果を増強するのに適切な量を指す。患者に用いる場合、この用途に有効な量は、疾患、障害、又は疾病の重篤度及び経過、以前の治療、患者の健康状態及び薬物に対する応答、処置する医師の判断に依存する。

30

【0045】

用語「調節する」は、本明細書で使用されるように、標的の活性を変化させるために標的と直接的又は間接的に相互作用することを意味し、標的の活性の変化は、ほんの一例ではあるが、標的の活性の増強、標的の活性の障害、標的の活性の制限、又は標的の活性の拡張を含む。

【0046】

本明細書で使用されるように、用語「モジュレータ」は、分子の活性を変化する化合物を指す。例えば、モジュレータは、モジュレータがない状態での活性の規模と比較して、分子の特定の活性の規模の増加又は減少を引き起こし得る。特定の実施形態において、モジュレータは、分子の 1 以上の活性の規模を減少させる阻害剤である。特定の実施形態において、阻害剤は、分子の 1 以上の活性を完全に妨げる。特定の実施形態において、モジュレータは、分子の少なくとも 1 つの活性の規模を増加させる活性化因子である。特定の実施形態において、モジュレータの存在の結果、モジュレータがない状態では生じない活性をもたらされる。

40

【0047】

「随意的」又は「随意的に」は、後に記載される事象又は状況が生じる又は生じない場合

50

があること、及び、この記載が、事象又は状況が生じる場合の例、及び生じない場合の例を含むことを意図する。

【0048】

「薬学的に許容可能な塩」は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載される、置換した複素環誘導体化合物の何れか1つの薬学的に許容可能な塩は、任意の及び全ての薬学的に適切な塩の形態を包含するように意図される。化合物1の薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩及び薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0049】

本明細書に使用されるように、用語「予防的に有効な量」は、処置される疾患、疾病、又は障害の症状の1以上をある程度まで和らげる、患者に適用される組成物の量を指す。そのような予防用途において、そのような量は、患者の健康状態や体重などに依存し得る。限定されないが用量増加臨床試験を含む定期的な実験によって、そのような予防的に有効な量を判定することは、当業者の考え得る範囲内で十分に考慮される。

10

【0050】

本明細書に使用されるように、用語「被験体」は、処置、観察、又は実験の対象である動物を指す。ほんの一例として、被験体は、限定されないが、ヒト又は非ヒト霊長類を含む哺乳動物であり得る。患者及び被験体という用語は、互換的に使用され得る。

【0051】

本明細書で使用されるように、用語「標的活性」は、選択的モジュレータによって調節することができる生物活性を指す。特定の典型的な標的活性は、結合親和性、シグナル変換、酵素活性、腫瘍増殖、炎症又は炎症関連のプロセス、及び疾患又は疾病に関連した1以上の症状の寛解を含むが、これらに限定されない。

20

【0052】

用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」、及び「処置 (treatment)」は、本明細書で使用されるように、疾患又は疾病の症状を軽減、減少、又は寛解すること、更なる症状を予防すること、症状の根底にある代謝の原因を寛解又は予防すること、疾患又は疾病を阻害すること、例えば、疾患又は疾病の進行を阻止すること、疾患又は疾病を緩和すること、疾患又は疾病を退行させること、疾患又は疾病により生じる状態を緩和すること、或いは疾患又は疾病の症状を止めることを含む。用語「処置する」、「処置すること」、又は「処置」は、予防的及び/又は治療上の処置を含むが、これらに限定されない。

30

【0053】

< 医薬組成物 / 製剤 >

医薬組成物は、薬学的に使用され得る調製物への活性化合物の処理を促進する、賦形剤及び助剤を含む1以上の生理学的に許容可能な担体を使用する従来の方法で、製剤されてもよい。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。薬学的に許容可能なものと理解される、周知の技術、担体、及び賦形剤の何れかは、適切なものとして、及び当該技術分野において理解されるものとして使用され得る。薬学的に許容可能な賦形剤と製剤は、当該技術分野で既知である。例えば、REMYNGTON: SCIENCE & PRACTICE OF PHARMACY, 19th Ed. (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995); PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Lieberman & Lachman, eds., Marcel Dekker, New York, NY, 1980); PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS & DRUG DELIVERY SYSTEMS, 7th Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999)を参照。

40

【0054】

医薬組成物又は医薬製剤は、本明細書で使用されるように、化合物1と、他の賦形剤、例えば担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘安定剤、又は徐放或いは制御放出のための手段との混合物を指す。医薬組成物は、哺乳動物などの被験体への化合物1の投与

50

を促進し得る。本明細書に提供される処置方法又は使用の実施において、治療上有効な量の化合物 1 は通常、処置される疾患、障害、又は疾病を持つ験体に医薬組成物として投与される。被験体はヒトなどの哺乳動物でもよい。治療上有効な量は、疾患の重症度、被験体の年齢及び相対的な健康状態、使用される化合物の効能、及び他の要因に依存して広く変動し得る。化合物 1 は、単一で、又は混合物の成分としての 1 以上の治療剤と組み合わせて、使用され得る。化合物 1 は、単独の治療的処置として、又は、疾患状態の処置において 1 以上の治療剤又は処置法と組み合わせて使用されてもよい。

【 0 0 5 5 】

幾つかの実施形態において、結晶性化合物 1 を含む医薬組成物は、固体の経口投与のために製剤される。他の実施形態において、結晶性化合物 1 を含む医薬組成物は、経口以外の投与のために製剤される。本明細書に記載される医薬組成物は、水性液体分散、自己乳化分散、固溶体、リポソーム分散液、エアロゾル、固体の剤形、粉末剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、即放製剤、速溶製剤、徐放製剤、制御放出製剤、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、又は、即時混合且つ制御放出形態を含む製剤を含むが、これらに限定されない。従って、本明細書に記載される医薬組成物は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、又は経皮の投与経路を含むが、これらに限定されない複数の投与経路によって、被験体に投与される。

10

【 0 0 5 6 】

本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、ほんの一例ではあるが、従来の混合、微粒子化、噴霧乾燥分散、ナノ粒子形成、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉碎、乳化、カプセル化、包括、又は圧縮のプロセスの手段などの、従来の方法で製造され得る。

20

【 0 0 5 7 】

本明細書に記載される医薬組成物は、限定されないが、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、又は筋肉内）、頬側、鼻腔内、直腸、又は経皮の投与経路を含む、任意の従来の手段を介する、被験体（例えば哺乳動物）への投与のために製剤され得る。

【 0 0 5 8 】

従って、1つの実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンを含む医薬組成物を提供し、ここで、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 -オンは噴霧乾燥により処理され、固体のマトリクスポリマーはポリビニルピロリドン誘導体である。

30

【 0 0 5 9 】

1つの実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンを含む医薬組成物を提供し、ここで、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンは噴霧乾燥により処理され、固体のマトリクスポリマーはセルロース誘導体である。

【 0 0 6 0 】

別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと固体のマトリクスポリマーとの比率が約 1 : 1 ~ 約 1 : 9 である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと固体のマトリクスポリマーとの比率が約 1 : 1 である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと固体のマトリクスポリマーとの比率が約 1 : 2 である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと固体のマトリクスポリマーとの比率が約 1 : 3 である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと固体のマトリクスポリマーとの比率が約 1 : 4 である医薬組成物を提供する

40

50

。別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと固体のマトリクスポリマーとの比率が約 1 : 5 である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと固体のマトリクスポリマーとの比率が約 1 : 6 である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと固体のマトリクスポリマーとの比率が約 1 : 7 である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと固体のマトリクスポリマーとの比率が約 1 : 8 である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンと固体のマトリクスポリマーとの比率が約 1 : 9 である医薬組成物を提供する。

#### 【 0 0 6 1 】

別の実施形態は、セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである医薬組成物を提供する。別の実施形態は、セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである医薬組成物を提供する。別の実施形態は、セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレートである医薬組成物を提供する。別の実施形態は、セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナートである医薬組成物を提供する。別の実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンが非晶質である医薬組成物を提供し、医薬組成物は S D D により調製される。

#### 【 0 0 6 2 】

##### < 投与形態 >

化合物 1 を含む本明細書に記載される医薬組成物は、限定されないが、固体の経口投与形態、制御放出製剤、速溶製剤、発泡性製剤、錠剤、粉末剤、丸剤、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、及び、混合即時放出並びに制御放出製剤を含む、任意の適切な投与形態へと製剤され得る。

#### 【 0 0 6 3 】

経口用の投与形態は、少なくとも 1 つの適切な固体の賦形剤と少なくとも化合物 1 とを混合することにより、結果として生じる混合物を粉砕して顆粒を形成することにより、及び、適切な助剤を随意に添加した後に顆粒の混合物を処理して錠剤又は糖衣錠コアを得ることにより、獲得され得る。適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖などの薬学的に許容可能な充填材；トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物；又は、ポリビニルピロリドン ( P V P 又はポビドン ) 或いはリン酸カルシウムなどの他の賦形剤を含む。所望される場合、架橋結合クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、又は、アルギン酸、又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩といった、崩壊剤が加えられてもよい。

#### 【 0 0 6 4 】

経口用の医薬調製物は、ゼラチン製の押し出し型カプセル、同様に、ゼラチン製のソフト密封カプセル、及び、グリセロール又はソルビトールなどの可塑剤も含む。押し出し型カプセルは、有効成分、即ち、例えばラクトースなどの賦形剤と混合した化合物 1 ；デンプンなどの結合剤；又は、タルク或いはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；及び随意に安定剤を含有し得る。ソフトカプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解又は懸濁され得る。更に、安定剤を加えてもよい。経口投与のための全ての製剤は、こうした投与に適した量でなければならない。

#### 【 0 0 6 5 】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される固体の投与形態は、錠剤（懸濁液錠剤、速溶錠剤、咬傷分解錠剤、急崩壊錠剤、発泡錠、又はカプレットを含む）、丸剤、粉末剤（無菌包装した粉末剤、分配可能な粉末剤、又は発泡粉末を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル剤又はハードカプセル剤、例えば、動物由来のゼラチン又は植物由来のHPMCから作られるカプセル、或いは、「スプリングルカプセル」）、固体の分散剤、固溶体、生体分解可能な投与形態、徐放投与形態、制御放出投与形態、パルス放出投与形態、多重微粒子投与形態、ペレット剤、又は果粒剤の形態でもよく、或いは、エアロゾルの形態でもよい。他の実施形態において、投与形態は粉末剤である。また他の実施形態において、投与形態は、限定されないが速溶錠剤を含む錠剤の形態である。加えて、本明細書に記載される投与形態は、単一のカプセルとして、又は複数のカプセルの投与形態として、投与されてもよい。幾つかの実施形態において、投与形態は、2、3、又は4つのカプセル又は錠剤で投与される。

10

20

30

40

50

**【0066】**

幾つかの実施形態において、固体の剤形（例えば錠剤、発泡錠、カプセル）は、バルク混紡組成を形成するために、化合物1の粒子を少なくとも1つの医薬賦形剤と混合することにより、調製される。均質なものとしてこれらバルク混紡組成に言及する際、組成物が錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの均等に効果的な単位投与形態へと容易に細分され得るように、化合物1の粒子が組成物の全体にわたって平等に分散することを意味する。個々の単位投与形態はまた、経口摂取或いは希釈剤との接触後に崩壊する、フィルムコーティングを含み得る。これら投与形態は、従来の薬理学的技術によって製造され得る。

**【0067】**

従来の薬理学的技術は、例えば、以下の方法の1つ又は組み合わせを含む：（1）乾燥混合、（2）直接圧縮、（3）ミリング、（4）乾燥又は非水性の造粒、（5）湿式造粒法、又は（6）融合。例えば、Lachman et al., THEORY & PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACEUTICS (Lea & Febiger, 1986)を参照。他の方法は、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、溶解造粒(melt granulation)、造粒、流動床噴霧乾燥又はコーティング（例えばウースターコーティング）、接点コーティング(tangential coating)、頂部噴霧(top spraying)、錠剤化、押し出しなどを含む。

**【0068】**

薬物吸収は、多くの物理化学的要因により促進される(driven)複合プロセスである。例えば、粒径は、ゆっくりと溶解する薬物の吸収において主要な役割を果たし得る。固体の微粒子の溶解速度は大抵、表面積に比例し、表面積は粒径に直接関連する。経口用の投与形態は、ミリング、或いは、API、賦形剤、又はそれらの混合物の粒径を縮小するための他の物理的手段により、得ることができる。微粒子化は、固形物質の粒径の直径を縮小するプロセスである。少なくとも1つの実施形態において、化合物1は微粒子化される。幾つかの実施形態において、微粒子化された化合物1は、ミリング又は粉碎などの物理的手段により得られる。他の実施形態において、微粒子化された化合物1は、超臨界CO<sub>2</sub>溶液の急速な拡大(RESS)のプロセスを介して微粒子化される。幾つかの実施形態において、微粒子化された化合物1は、約200nm~約600nm、約600nm~約1,000nm、約1,000nm~約1,400nm、又は約1400nm~約1,800nmの粒径分布を有している。幾つかの実施形態において、微粒子化された化合物1は結晶形態Aである。幾つかの実施形態において、微粒子化された化合物1は、非晶質である。

**【0069】**

少なくとも1つの実施形態は、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンを含む医薬組成物を提供し、ここで、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンは噴霧乾燥により処理される。

**【0070】**

1つの実施形態は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンを含む医薬組成物を提供し、ここで、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 -オンはRESSプロセスにより微粒子化される。

【0071】

経口用の投与形態も、噴霧乾燥又は溶融押し出し技術の使用により得られる。典型的に、噴霧乾燥技術の使用から結果として生じる物質は、固体のマトリクス内の非晶質のAPIの分散液である。結果として生じる固形分散液は、薬物表面積の増加、薬物結晶化度の減少を示し、保管中のAPIの安定性の増大をもたらし得る。固体のマトリクスは典型的に、水溶性又は水混和性の有機高分子又は無機高分子である。

10

【0072】

適切なマトリックスポリマーは、糖、例えばラクトース、グルコース、スクロース（例えばDipac（登録商標））、デキストロース、デキストリン、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えばXylitab（登録商標））、多糖類酸、微晶性デキストロース、アミロース；セルロース調製物、例えばデンプン、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、化デンプン、ジャガイモデンプン、微晶質セルロース（例えばAvicel（登録商標））、カラマツアラビノガラクトン（larch arabogalactan）；ゼラチンなどのタンパク質；天然又は合成ガム、例えばアカシア、ガッチガム、イサポールハスク（isapolhusks）の粘液、トラガカントガム；有機高分子、例えばメチルセルロース、微結晶性セルロース、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えばKlucel（登録商標））、エチルセルロース（例えばEthocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアラート（HPMCAS）、架橋カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えばMethocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えばヒプロメロース又はPharmacoat（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアラート（HS LF及びHS）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート（AquaSolve（登録商標）、HPMC-AS）、HPMCAS-L、HMPCAS-M、HPMCAS-H；合成高分子、例えばポリ酢酸ビニル（PVA）、ポリ酢酸ビニルフタレート（PVAP）、クロスポビドン（架橋ポリビニルN-ピロリドン）、ポリビニルピロリドン/ビニルアセテートのコポリマー、ポリビニルピロリドン（PVP、例えばPovidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyp lasdone（登録商標）XL-10、Povidone（登録商標）K-12）、ポリエチレングリコール；又は粘土、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム（例えばVeegum（登録商標））又はベントナイト（吸収性のアルミニウムフィロ珪酸塩の粘土）に由来するものを含む。

20

30

【0073】

当該技術分野で周知のように、供給（feed）溶液製造、供給溶液噴霧化、及び噴霧乾燥機の入口温度及び出口温度などの処理工程が、最適化される。例えば、REMI NGTON'S PHARM. SCI., 20TH ED.（2000）を参照。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬固形投与形態は、噴霧乾燥により処理された化合物1を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される投与形態は、化合物1を含む固体のマトリックスであり、化合物1は噴霧乾燥した分散液を介して固体のマトリックスへと組み込まれる。

40

【0074】

本明細書に記載される医薬固形投与形態は、化合物1、及び、適合可能な担体、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香料、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、加湿剤、可塑剤、安定剤、経皮吸収促進剤、湿潤剤、抗起泡剤、酸化防

50



止剤、防腐剤、又はそれらの1以上の組み合わせなどの、少なくとも1つの薬学的に許容可能な添加剤を含み得る。また別の態様において、標準のコーティング手順（例えば Remington's 2000に記載されるものなど）を使用し、フィルムコーティングは、化合物1の製剤の周囲に提供される。1つの実施形態において、化合物1の粒子の幾つか又は全てが、コーティングされる。また別の実施形態において、化合物1の粒子の幾つか又は全てが、マイクロカプセル化される。また別の実施形態において、化合物1の粒子は、マイクロカプセル化されず、コーティングされない。

【0075】

本明細書に記載される固体の投与形態における使用に適切な担体は、限定されないが、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼインナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ナトリウムステアロイルラクチレート、カラゲナン、モノグリセリド、ジグリセリド、化デンブun、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアラート、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトールなどを含む。

10

【0076】

本明細書に記載される固体の投与形態における使用に適切な充填剤は、限定されないが、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストラート、デキストラン、デンブun、化デンブun、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアラート（HPMCAS）、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどを含む。

20

【0077】

可能な限り効率的に、固体の投与形態マトリックスからAPIを放出するために、特に投与形態が結合剤と共に圧縮される時に、製剤には大抵、崩壊剤が使用される。崩壊剤は、水分が投与形態に吸収されると、膨張又は毛管作用によって投与形態マトリックスの破裂を支援する。本明細書に記載される固体の投与形態における使用に適切な崩壊剤は、限定されないが、トウモロコシデンブun又はジャガイモデンブunなどの天然のデンブun、National 1551又はAmijel（登録商標）などの化デンブun、又は、Promogel（登録商標）或いはExploTab（登録商標）などのナトリウムデンブunグリコラート、セルロース、例えば、木製品、メチル結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Mintia（登録商標）、及びSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋セルロース（架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、又は架橋クロスカルメロースなど）、ナトリウムデンブunグリコラートなどの架橋デンブun、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギン酸塩、Veegum（登録商標）HV（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）などの粘土、ガム（寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、又はトラガカント）、ナトリウムデンブunグリコラート、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、陽イオン交換樹脂などの樹脂、柑橋類のパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、デンブunを組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなど、を含む。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、崩壊剤は、天然のデンブun、アルファ化デンブun、ナトリウムデンブun、メチル結晶セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、クロスカルメロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース、架橋クロスカルメロース、ナトリウムデンブunグリコラートなどの架橋デンブun、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン

30

40

50

酸ナトリウム、粘土、又はガムから成る群から選択される。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。

【0078】

結合剤は、固体の経口投与形態の製剤に粘着性を与える。例えば、粉末剤を満たしたカプセル製剤において、結合剤は、ソフト又はハードシェルカプセルに充填され得る栓の形成を手助けし；錠剤製剤について、それらは、圧縮後に無傷のまま残る錠剤を確保し、圧縮又は充填の工程前に均一な配合を確実にすることを支援する。本明細書に記載される固体の投与形態中の結合剤としての使用に適した材料は、限定されないが、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、Hypr omellose USP Pharmacoat-603）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアラート（Aqoate HS-LF及びHS）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート（HPMC-AS）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、及び微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、微結晶性デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリサッカリド酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、化デンプン、トラガカント、デキストリン、糖（スクロース（例えばDipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えばXylitab（登録商標））、ラクトース、天然又は合成ガム、例えばアカシア、トラガカント、ガッチガム、イサポールハスクの粘液、デンプン、ポリビニルピロリドン（例えば、Povidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyp lasdone（登録商標）XL-10、及びPovidone（登録商標）K-12）、カラマツアラビノガラクトン（Larch arabogalactan）、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどを含む。

10

20

【0079】

通常、20%～70%の結合剤レベルが、粉末剤を充填したゼラチンカプセル製剤に使用され得る。錠剤製剤における結合剤の使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラー圧縮、又は、中程度の結合剤として作用し得る充填剤などの他の賦形剤の使用の適用に依存して、変動する。当該技術分野における処方者は、製剤に関する結合剤レベルを決定することができるが、錠剤製剤においては70%までの結合剤レベルが一般的である。

30

【0080】

本明細書に記載される固体の投与形態における使用に適切な潤滑剤又は流動促進剤は、限定されないが、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、ナトリウムステアリルフマレート、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール又はメトキシポリエチレングリコール（Carbowax（商標））、PEG4000、PEG5000、PEG6000など）、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミチン酸ステアリン酸グリセリル、安息香酸グリセリル、マグネシウム、又はラウリル硫酸ナトリウムなどを含み得る。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、潤滑剤は、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、フマル酸ナトリウムステアリル、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、及びワックスから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

40

【0081】

本明細書に記載される固体の投与形態における使用に適切な希釈剤は、限定されないが

50

、糖（ラクトース、スクロース、及びデキストロースを含む）、ポリサッカリド（デキストラート、及びマルトデキストリンを含む）、ポリオール（マンニトール、キシリトール、及びソルビトールを含む）、シクロデキストリンなどを含む。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、希釈剤は、ラクトース、スクロース、デキストロース、デキストラート、マルトデキストリン、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、シクロデキストリン、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン、微結晶性セルロース、微細セルロース、及びタルクから成る群から選択される。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、希釈剤は微結晶性セルロースである。

#### 【0082】

用語「非水溶性希釈剤」は、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン、及び微結晶性セルロース、及び微細セルロース（例えば、約  $0.45 \text{ g/cm}^3$  の密度を有し、例えば Avicel、粉末セルロースである）、及びタルクなどの医薬組成物及び投与形態の製剤において典型的に使用される化合物を表わす。

10

#### 【0083】

本明細書に記載される固体の投与形態における使用に適切な湿潤剤は、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、第四アンモニウム化合物（例えば Polyquat 10（登録商標））、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミン E TPGS などを含む。

20

#### 【0084】

本明細書に記載される固体の投与形態における使用に適切な界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロクサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などを含む。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロクサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシドと酸化プロピレンのコポリマーから成る群から選択される。本明細書で提供される幾つかの実施形態において、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである。

30

#### 【0085】

本明細書に記載される固体の投与形態における使用に適切な懸濁化剤は、限定されないが、ポリビニルピロリドン（例えばポリビニルピロリドン K12、ポリビニルピロリドン K17、ポリビニルピロリドン K25、又はポリビニルピロリドン K30）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約 300 ~ 約 6000、約 3350 ~ 約 4000、又は約 7000 ~ 約 5400 の分子量を持つことができる）、ビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー（S630）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ガム（例えば、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタンなど）、糖、セルロース化合物（例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど）、ポリソルベート - 80、アルギン酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ソルビタンモノラウリン酸、ポリオキシエチレン硬化ソルビタンモノラウリン酸、ポビドンなどを含む。

40

#### 【0086】

本明細書に記載される固体の投与形態における使用に適切な抗酸化剤は、例えばブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール、又はト

50

コトリエノールを含む。

【0087】

本明細書に記載される固体の投与形態において使用される添加剤の間に、相当な重なりが存在することを、理解されたい。故に、上記の列挙された添加剤は、単に例示的なものとして、及び、限定されないが、本明細書に記載される固体の投与形態に含まれ得る添加剤のタイプとして、得られねばならない。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って、当業者によって容易に決定され得る。

【0088】

他の実施形態において、医薬製剤の1以上の層が可塑化される。例示的に、可塑剤は一般的に高沸点の固体又は液体である。適切な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%～約50重量%(w/w)まで加えられ得る。可塑剤は、限定されないが、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアレート、及びヒマシ油を含む。

【0089】

圧縮錠剤は、上記の製剤のバルク混合の圧縮により調製される、固体の投与形態である。様々な実施形態において、口の中で溶解するように設計される圧縮錠剤は、1以上の香味料を含む。他の実施形態において、圧縮錠剤は、最終的な圧縮錠剤を包囲するフィルム(即ちフィルムコーティング)を含む。幾つかの実施形態において、フィルムコーティングは、製剤からの化合物の遅延放出を提供することができる。他の実施形態において、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスを支援する(例えば、経口投与を容易にするためのOpadry(登録商標)コーティング、又は糖コーティング)。Opadry(登録商標)を含むフィルムコーティングは典型的に、約1%から約3%までの錠剤重量の範囲にある。注記されるように、幾つかの実施形態において、圧縮錠剤は1以上の付加的な賦形剤を含む。

【0090】

カプセルは、例えば、カプセルの内部の化合物1の製剤のバルク配合を置くことにより、調製され得る。幾つかの実施形態において、製剤(非水性の懸濁液及び溶液)は、ソフトゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態において、製剤は、HPMCを含むカプセルなどの、標準のゼラチンカプセル又は非ゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態において、製剤はスプリンクルカプセルに入れられ、ここで、カプセルはその全てが呑み込まれ得るか、又は、カプセルが開かれ、内容物を食事前に食物にまき散らしてもよい。幾つかの実施形態において、治療の投与量は、複数の(例えば2、3、又は4の)カプセルに分けられる。幾つかの実施形態において、製剤の全投与量は、カプセル形態で送達される。

【0091】

様々な実施形態において、化合物1と1以上の賦形剤の粒子は、乾燥混合され、錠剤などの塊へと圧縮され、この塊は、経口投与後の予め定めた時間フレームで実質的に分解することで、胃腸液に製剤を放出する医薬組成物をもたらすのに十分な硬度を持ち、前記時間フレームは、約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、又は約60分未満などである。

【0092】

別の態様において、投与形態はマイクロカプセル化された製剤を含んでもよい。幾つかの実施形態において、1つ以上の他の適合可能な材料が、マイクロカプセル化材料の中に存在する。典型的な材料は、限定されないが、pH調整剤、侵食促進剤、消泡剤、抗酸化剤、香味料、及び、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、及び希釈剤などの担体材料を含む。マイクロカプセル化に有用な材料は、化合物1に適合する材料を含み、該材料は、他の非適合性の賦形剤又は製剤の成分から化合物1を十分に分離する。

10

20

30

40

50

## 【0093】

化合物1のマイクロカプセル化に適合する材料は、化合物1のインビボの放出を遅らせるものを含み得る。本明細書に記載される化合物を含む製剤の放出を遅らせるのに有用な、典型的なマイクロカプセル化材料は、限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(HPC)(Klucel(登録商標)又はNisso HPC、低置換ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(L-HPC)など)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル(HPMC)(Seppifilm-LC、Pharmacoat(登録商標)、Metolose SR、Methocel(登録商標)-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824、及びBenecel MP843など)、メチルセルロースポリマー(Methocel(登録商標)-A、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアラートAcoat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)、及びMetolose(登録商標)など)、エチルセルロース(EC)及びその混合物(E461、Ethocel(登録商標)、Aqualon(登録商標)-EC、Surelease(登録商標)など)、ポリビニルアルコール(PVA)(Opadry AMBなど)、ヒドロキシエチルセルロース(Natrosol(登録商標)など)、カルボキシメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース(CMC)の塩(Aqualon(登録商標)-CMCなど)、ポリビニルアルコールとポリエチレングリコールのコポリマー(Kollicoat IR(登録商標)など)、モノグリセリド(Myverol)、トリグリセリド(KLX)、ポリエチレングリコール、加工食物デンプン、アクリルポリマー及びアクリルポリマーとセルロースエーテルとの混合物(Eudragit(登録商標)EPO、Eudragit(登録商標)L30D-55、Eudragit(登録商標)FS30D、Eudragit(登録商標)L100-55、Eudragit(登録商標)L100、Eudragit(登録商標)S100、Eudragit(登録商標)RD100、Eudragit(登録商標)E100、Eudragit(登録商標)L12.5、Eudragit(登録商標)S12.5、Eudragit(登録商標)NE30D、及びEudragit(登録商標)NE40Dなど)、酢酸フタル酸セルロース、セプフィルム(sepifilms)(HPMCとステアリン酸の混合物など)、シクロデキストリン、及びこれら材料の混合物を含む。

10

20

30

## 【0094】

また他の実施形態において、ポリエチレングリコール(例えば、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350、及びPEG800)、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、及びトリアセチンなどの可塑剤は、マイクロカプセル化材料に組み込まれる。他の実施形態において、医薬組成物の放出を遅らせるのに有用なマイクロカプセル化材料は、USP又は国民医薬品集(NF)からのものである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はKlucel(商標)のヒドロキシプロピルセルロースである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はMethocel(商標)のセルロースエーテルである。

40

## 【0095】

マイクロカプセル化した化合物1は、当業者に既知の方法によって製剤され得る。そのような既知の方法は、例えば、噴霧乾燥法、回転盤による溶媒プロセス、ホットメルトプロセス、噴霧冷却方法、流動床、静電気沈着、遠心排出、回転懸濁液分離、液体ガス又は固形ガスのインターフェースでの重合、圧力排出、又はスプレー溶媒抽出槽を含む。これらに加え、様々な化学技術、例えば、複合コアセルベーション、溶媒蒸発、ポリマー間の不適合、液体培地中の界面重合、インサイツの重合、液中乾燥法、及び液体培地中の脱溶媒和も、使用され得る。更に、ローラー圧縮、排出/球形化、コアセルベーション、又はナノ粒子コーティングなど他の方法も使用してもよい。

40

## 【0096】

1つの実施形態において、化合物1の粒子は、上記の形態の1つへと処方される前に、マイクロカプセル化される。また別の実施形態において、粒子の一部又は大半は、標準のコーティング手順(REMINGTON'S 2000に記載されるものなど)を使用す

50

ることによって、更に処方される前に、コーティングされる。

【0097】

他の実施形態において、化合物1の固体の投与製剤は、1以上の層で可塑化される（コーティングされる）。例示的に、可塑剤は一般的に高沸点の固体又は液体である。適切な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%～約50重量%（w/w）まで加えられ得る。可塑剤は、限定されないが、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアリン酸塩、及びヒマシ油を含む。

【0098】

他の実施形態において、化合物1を伴う製剤を含む粉末剤は、1以上の医薬賦形剤及び着色料を含むように製剤され得る。そのような粉末剤は、例えば、バルク混合組成物を形成するために製剤と随意の医薬賦形剤とを混合することにより、製剤され得る。追加の実施形態はまた、懸濁化剤及び/又は湿潤剤を含む。このバルク混合は、単位投与パッケージ又は複数回投与パッケージのユニットへと均一に細分化される。

【0099】

幾つかの実施形態において、被験体への経口投与のために、化合物1の粒子、及び少なくとも1つの分散剤又は懸濁化剤を含む医薬製剤が、提供される。医薬製剤は、懸濁液用の粉末剤又は顆粒剤でもよく、水との混合後、実質的に均一な懸濁液が得られる。

【0100】

与えられた添加剤は大抵、当該技術分野における異なる従事者によって異なって分類され、又は様々な異なる機能の何れかのために共通して使用されるので、本明細書に記載される水分散液又は懸濁液において使用される、上記に列挙した添加剤の間に重なりが存在することが、理解される。故に、上記に列挙した添加剤は、単に例示的なものとして、及び限定されないが、本明細書に記載される製剤に含まれ得る添加剤のタイプとして、得られねばならない。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って、当業者によって容易に決定され得る。

【0101】

<プロモドメイン阻害>

クロマチンは、染色体を作り上げる、DNAとタンパク質の複合体である。ヒストンは、DNAが周囲に巻き付くスプールとして作用する、クロマチンの主要タンパク質成分である。クロマチン構造の変化は、ヒストンタンパク質の共有結合修飾、及び非ヒストン結合タンパク質により影響を受ける。様々な部位でヒストンを修飾する複数の種類の酵素が知られている。

【0102】

エピジェネティクスは、根本的なDNA配列以外の機構により引き起こされた遺伝子発現における遺伝性の変化に関する研究である。エピジェネティック制御において役割を果たす分子機構は、DNAのメチル化及びクロマチン/ヒストンの修飾を含む。

【0103】

真核生物のゲノムは、細胞の核内で高度に組織化される。ヒトゲノムの30億のヌクレオチドを細胞の核内へとパッケージ化するために、非常に大きな圧縮が必要とされ、ここで染色体は、クロマチンと呼ばれる、核酸とタンパク質との複合体中に存在する。

【0104】

ヒストンは、クロマチンの主要なタンパク質成分である。2つのクラス：コアヒストン（H2A、H2B、H3およびH4）およびリンカーヒストン（H1とH5）へと組織化された合計で6つのクラスのヒストン（H1、H2A、H2B、H3、H4、およびH5）が存在する。クロマチンの基本単位はヌクレオソームであり、これは、コアヒストン：H2A、H2B、H3およびH4にコピーを各々2つ含むコアヒストン八量体のまわりに巻き付けられた約147のDNAの塩基対を含む。これらのヌクレオソーム単位は、その後、さらに組織化され、ヌクレオソームの凝集およびフォールディングによって凝縮され

10

20

30

40

50

て (condensed)、高凝縮のクロマチン構造が形成される。様々な異なる状態の凝縮が可能であり、クロマチン構造の気密性は、細胞周期中に変動し、細胞分裂のプロセスの間に最も密になる。

#### 【0105】

したがって、クロマチン構造は、遺伝子転写の制御に重大な役割を果たし、これは、高凝縮クロマチンにおいては効率的に生じない。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質、特にヒストンH3およびH4への、および最も一般にはコアヌクレオソーム構造を越えて伸びる「ヒストン尾部」内への一連の翻訳後修飾によって制御される。これらの翻訳後修飾は、アセチル化、メチル化、リン酸化、リボシル化、SUMO化、ユビキチン化、シトルリン化、脱イミノ化、およびピオチン化を含む。ヒストン尾部に加えて、ヒストンH2AおよびH3のコアも修飾され得る。クロマチンにおけるヒストンの機能を考慮すると、ヒストン修飾は、遺伝子発現、DNA複製、DNA修復、および染色体凝縮などの、多様な生物学的プロセスに不可欠である。

10

#### 【0106】

##### <ヒストンアセチル化およびプロモドメイン>

修飾が、静電状態を変更することによってDNAとヒストンオクタマーとの相互作用を緩めると知られているため、ヒストンアセチル化は、一般に、遺伝子転写の活性化に関係している。この物理的变化に加えて、特定のタンパク質は、エピジェネティックなコードに従って機能するためにヒストン内のアセチル化したリジン残基に結合すると知られている。プロモドメインは、独占的ではないが、一般的に、ヒストンとの関連でアセチル化されたリジン残基に結合するタンパク質内の小さな (~110のアミノ酸) 別個のドメインである。およそ50のタンパク質は、プロモドメインを含有すると知られており、それらは細胞内に様々な機能を有する。

20

#### 【0107】

プロモドメイン含有タンパク質のBETファミリーは、ごく接近して位置付けられている2つのアセチル化したリジン残基に結合することができる直列型の(tandem)プロモドメインを含有している4つのタンパク質(BRD2、BRD3、BRD4、およびBRD-t)を含み、これは相互作用の特異性を増大させている。ヒストン上のアセチル化したリジンを認識するプロモドメイン含有タンパク質(BETタンパク質および非BETタンパク質など)は、増殖性疾患に密接に関係している。例えば、ホモ接合型BRD4ノックアウトマウスは、内部細胞塊を維持する能力を損なっており、胚着床の直後に死亡し、ヘテロ接合型BRD4ノックアウトマウスは、増殖速度の低下に関連した出生前および出生後の成長欠陥を示す。BRD4は、成長関連の遺伝子を含む、M/G1の間に発現された遺伝子を制御し、細胞周期全体にわたってクロマチンに結合されたままである。DeY, et al., 20 Mol. Biol. Cell 4899 (2009)。BRD4はまた、転写伸長を促進するために、メディエーター(Mediator)およびP-TEFb(サイクリン依存性のキナーゼ9[CDK9]、サイクリンK、サイクリンT、あるいはサイクリンT2aまたはT2bのヘテロ二量体)と物理的に結合する。Yang et al., 24 Oncogene 1653 (2005); Yang et al., 19 Mol. Cell 535 (2005)。CDK9は、c-Myc依存性の転写に関連づけられ、したがって、慢性リンパ球白血病(CLL)において確認された標的である。Phelps et al., 113 Blood 2637 (2009); Rahl et al., 141 Cell 432 (2010)。

30

40

#### 【0108】

さらに、BRD4は、ヒト扁平上皮癌の侵襲型である、致死性中線癌腫を有する患者において精巢(NUTタンパク質)中の核タンパクに転座される。French et al., 159 Am. J. Pathol. 1987 (2001)。RNAiを用いるインビトロでの分析は、致死性中線癌腫を定義する再発性染色体転座(t(15;19)(q13;p13.1))においてBRD4に対する因果的役割を支持する。French et al., 63 Cancer Res. 304 (2003)。また、BRD4ブ

50

ロモドメインの阻害は、インビトロおよびインビボでのBRD4 - NUT細胞株の成長停止/分化に帰着すると分かった。Filippakopoulos et al., Selective Inhibition of BET Bromodomains, 468 Nature 1067 (2010)。

【0109】

プロモドメイン含有タンパク質 (BETタンパク質など) はまた、炎症性疾患に密接に関係している。BETタンパク質 (例えば、BRD2、BRD3、BRD4、およびBRDT) は、炎症性遺伝子発現を制御するヒストンアセチル化依存性のクロマチン複合体の構築を制御する。Hargreaves et al., 138 Cell 129 (2009); LeRoy et al., 30 Molec. Cell 51 (2008); Jang et al., 19 Molec. Cell 523 (2005); Yang et al., 19 Molec. Cell 535 (2005)。重要な炎症性の遺伝子 (二次応答遺伝子) は、BETサブファミリーのプロモドメイン阻害後にダウンレギュレートされ、非応答性の遺伝子 (一次応答遺伝子) は、転写の準備が整えられる。BETプロモドメイン阻害は、インビボでのLPS誘発性のエンドトキシックショックおよび細菌誘発性の敗血症から保護する。Nicodeme et al., Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic, 468 Nature 1119 (2010)。

10

【0110】

プロモドメイン含有タンパク質 (BETタンパク質など) はまた、ウイルス感染に役割を果たすことが分かった。例えば、BRD4は、基底上皮のヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 感染の第一相および持続相に密接に関係し、ここでBRD4結合は、染色体外のエピソームとしてのウイルスゲノムを維持する。HPVの幾つかの株では、HPV転写活性化因子タンパク質、E2 (初期タンパク質2) へのBRD4結合は、ウイルスゲノムを感染細胞の染色体へと繋ぎ止める。BRD4 - E2結合は、E2のトランス活性化および2つのHPV腫瘍性タンパク質 (初期タンパク質6 [E6] および初期タンパク質7 [E7]) の転写の抑制にとって重要である。BRD4またはBRD4 - E2の相互作用の破壊は、E2依存性の遺伝子活性化をブロックする。BRD4はまた、他のクラスのウイルスゲノムを (例えば、ヘルペスウイルス、エプスタイン - バーウイルス) に繋ぎ止めるように機能する。Kurg, in DNA REPLICATION - CURRENT ADVANCES 613 (Seligmann, ed., InTech, Rijeka, Croatia, 2011)。

20

30

【0111】

プロモドメイン含有タンパク質はまた、ヒストン以外のタンパク質上のアセチル化したリジン残基に結合することがわかった。例えば、CREB結合タンパク質の転写共役因子 (CBP) のプロモドメインは、アセチル化したLys382を用いるp53の認識を可能にする。プロモドメインとアセチル - p53との間の相互作用は、DNA損傷を伴い (follows)、CDK阻害剤p21のp53誘発性の転写活性化および細胞周期の停止を促進する。

【0112】

別の新規のプロモドメイン含有タンパク質は、BAZ2Bであり、その生物学的機能は、ACF1、Drosophila BAZ2Bオルソログと同様に働くと考えられる。ACF複合体は、クロマチン構築中に規則的なヌクレオソーム間隔 (spacing) を確立する際に、および標的の遺伝子座で異なるリモデリング結果に影響を与える際に役割を果たす。

40

【0113】

一実施形態は、細胞において遺伝子転写を制御する方法を提供し、該方法は、プロモドメイン含有タンパク質を化合物1の化合物と接触させる工程を含む。別の実施形態は、タンパク質のアセチルリジン領域のプロモドメイン媒介性の認識を阻害する方法を提供し、該方法は、プロモドメインを化合物1の化合物と接触させる工程を含む。

50



## 【0114】

## &lt;薬物および処置の方法&gt;

本明細書に記載される組成物は、エピジェネティックな制御に関係する1つ以上のタンパク質の活性の阻害に一般に有用である。したがって、少なくとも1つの実施形態は、細胞、または細胞内のクロマチンを化合物1と接触させることによって、プロモドメインとしても知られる、アセチルリジン認識モチーフを含有している1つ以上のタンパク質（例えば、BRD2、BRD3、BRD4、またはBRDTなどの、BETタンパク質、およびCBP、ATAD2A、GCN5L、BAZ2B、FALZ、TAF1、またはBRPF1などの、非BETタンパク質）、またはその変異体によって媒介されたエピジェネティックな制御を調節する方法を提供する。少なくとも1つの実施形態は、化合物1を含む医薬組成物を被験体に投与することによって、プロモドメインとしても知られる、アセチルリジン認識モチーフを含有している1つ以上のタンパク質（例えば、BRD2、BRD3、BRD4、またはBRDTなどの、BETタンパク質、およびCBP、ATAD2A、GCN5L、BAZ2B、FALZ、TAF1、またはBRPF1などの、非BETタンパク質）、またはその変異体によって媒介されたエピジェネティックな制御を調節する方法を提供する。幾つかの実施形態では、プロモドメイン含有タンパク質は、BETタンパク質である。幾つかの実施形態では、BETタンパク質は、BRD4である。

10

## 【0115】

幾つかの実施形態は、細胞、または細胞内のクロマチンを化合物1と接触させることによって、BETタンパク質（BRD2、BRD3、BRD4、またはBRDT）、非BETタンパク質（CBP、ATAD2A、GCN5L、BAZ2B、FALZ、TAF1、またはBRPF1など）、またはその変異体などの、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害する方法を提供する。幾つかの実施形態は、化合物1を含む医薬組成物を被験体に投与することによって、被験体において、BETタンパク質（BRD2、BRD3、BRD4、またはBRDT）、非BETタンパク質（CBP、ATAD2A、GCN5L、BAZ2B、FALZ、TAF1、またはBRPF1など）、またはその変異体などの、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害する方法を提供する。幾つかの実施形態では、プロモドメイン含有タンパク質は、BETタンパク質である。幾つかの実施形態では、BETタンパク質は、BRD4である。

20

## 【0116】

幾つかの実施形態では、生体サンプルにおいて、BETタンパク質（BRD2、BRD3、BRD4、またはBRDT）、非BETタンパク質（CBP、ATAD2A、GCN5L、BAZ2B、FALZ、TAF1、またはBRPF1など）、またはその変異体などの、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害する方法が提供され、該方法は、前記生体サンプルを化合物1と接触させる工程を含む。幾つかの実施形態では、プロモドメイン含有タンパク質は、BETタンパク質である。幾つかの実施形態では、BETタンパク質は、BRD4である。

30

## 【0117】

本発明の方法に従って処置可能な疾患および疾病は、癌、腫瘍性疾患、および他の増殖性障害を含む。したがって、一態様は、癌、腫瘍性疾患、および他の増殖性障害を有する被験体を処置する方法であり、該方法は、化合物1を含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含む。一実施形態では、ヒト患者は、本明細書に記載されるような化合物1を含む医薬組成物で処置され、ここで化合物1は、被験体において（BRD2、BRD3、BRD4、またはBRDTなどの）プロモドメイン含有タンパク質の活性を測定可能な程度に阻害するのに有効な量で存在する。

40

## 【0118】

本発明はさらに、癌、腫瘍性疾患、または他の増殖性障害を患う、ヒトなどの被験体を処置する方法を提供する。該方法は、そのような処置を必要とする被験体に、本明細書に記載されるような治療上有効な量の化合物1を含む医薬組成物を投与する工程を含み、これは、プロモドメイン（例えば、BRD4）を阻害すること、および一般に、遺伝子発現

50

を調節することによって機能し、したがって、様々な細胞効果を誘発する、特に、遺伝子発現を誘発または抑制する、細胞増殖を阻止する、細胞分化を誘発する、またはアポトーシスを誘発する。

【0119】

本発明はさらに、本明細書に記載されるような有効な量の化合物1を含む医薬組成物1を、そのような処置を必要としている哺乳動物、特にヒトに投与することによって、癌、腫瘍性疾患、または別の増殖性障害を処置または改善するための方法に関する。本発明の幾つかの態様では、本発明の方法によって処置される疾患は、癌である。

【0120】

一実施形態は、必要としている患者において癌を処置する方法を提供し、該方法は、4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンを含む医薬組成物を患者に投与する工程を含み、ここで医薬組成物は、噴霧乾燥分散を含むプロセスによって調製される。

10

【0121】

少なくとも1つの実施形態は、癌、腫瘍性疾患、または他の増殖性障害を処置するために薬物を提供し、ここで薬物は、本明細書に記載されるような化合物1を含む。薬物は、化合物1を含む医薬組成物およびポリマーマトリックスを含んでもよい。薬物は、化合物1が非晶質化合物1または形態A化合物1である医薬組成物を含んでもよい。薬物は、化合物1が微粒化される医薬組成物を含んでもよい。

【0122】

幾つかの実施形態では、化合物1を含む薬物によって処置された癌は、NUT中線癌種、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、または黒色腫である。幾つかの実施形態では、癌はパーキットリンパ腫である。幾つかの実施形態では、癌は、神経膠芽腫 (GBM)、基底細胞癌、膵癌、多発性骨髄腫、または急性骨髄白血病 (AML) である。

20

【実施例】

【0123】

本明細書に開示された方法を実施するための以下の成分、製剤、プロセスおよび手順は、上に記載されたそれらに対応している。他の実施形態および使用は、本開示に照らして当業者に明白となる。以下の実施例は、様々な実施形態の例証としてのみ提供され、いかなる方法でも本発明を限定するようには解釈されないものとする。

30

【0124】

実施例1：4 - [ 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル ] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オンの合成

他に明記のない限り、Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, Sigma Chemical and Flukaを含む)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pi

40

50

er ce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)、およびWako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)などの、商用サプライヤーから受けた試薬および溶媒を使用した。

**【0125】**

当業者に既知の方法は、様々な参考文献およびデータベースを介して特定される。適切な参考文献および論文は、本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述するか、または調製について記載する記事への参照を提供する。例えば、SYNTHETIC ORGANIC CHEM. (John Wiley & Sons, Inc., NY); Sandler et al., ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS (2nd Ed., Acad. Press, NY, 1983); House, MODERN SYNTHETIC REACTIONS (2nd Ed., W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA, 1972); Gilchrist, HETEROCYCLIC CHEM. (2nd Ed., John Wiley & Sons, NY, 1992); March, ADV. ORGANIC CHEM.: REACTIONS, MECH. & STRUCTURE (4th Ed., Wiley-Intersci., NY, 1992)を参照。追加の適切な参考文献および論文は、本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述するか、またはそのような調製について記載する記事への参照を提供する。例えば、Fuhrhop & Penzlin, ORGANIC SYNTHESIS: CONCEPTS, METHODS, STARTING MATERIALS: SECOND, REVISED & ENLARGED ED. (John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5, 1994); Hoffman, ORGANIC CHEM., AN INTERMEDIATE TEXT (Oxford Univ. Press, ISBN 0-19-509618-5, 1996); Larock, COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATION S: GUIDE TO FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS (2nd Ed., Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4, 1999); Otera (Ed.), MODERN CARBONYL CHEM. (Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1, 2000); Patai, PATAI'S 1992 GUIDE TO THE CHEM. OF FUNCTIONAL GROUPS (Intersci. ISBN: 0-471-93022-9, 1992); Solomons, ORGANIC CHEM. (7th Ed., John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0, 2000); Stowell, INTERMEDIATE ORGANIC CHEM. (2nd Ed. Wiley-Intersci., ISBN: 0-471-57456-2, 1993); INDUS. ORGANIC CHEM.: STARTING MATS. & INTERMEDIATES: AN ULLMANN'S ENCYCLO. (John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 1999), (8巻); ORGANIC REACTIONS (John Wiley & Sons, 1942-2000), (55巻以上); CHEM. OF FUNCTIONAL GROUPS (John Wiley & Sons), (73巻)を参照。

**【0126】**

特異的および類似的な反応物も、大抵の公共および大学の図書館で入手可能であり、オンラインデータベースを介しても入手できる、Chemical Abstract Service of the American Chemical Societyによって調製された既知の化学物質の指数によって特定され得る(さらなる詳細については、th

10

20

30

40

50

e American Chemical Society, Washington, DCに問い合わせされたい)。既知ではあるがカタログにおいて市販されていない化学物質は、慣習的な化学合成室(custom chemical synthesis house)によって調製され得、ここで、標準の化学合成室(例えば、上記に記載のもの)の多くは、慣習的な合成サービスを提供している。本明細書に記載される置換された複素環式誘導体化合物の薬学的な塩の調製および選択については、Stahl & Wermuth, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002)を参照。

## 【0127】

置換された複素環式誘導体の合成のための一般法は、限定されないが、以下の引用文献に提供されている: WO 2009/158396; WO 2005/63768; WO 2006/112666; Briet et al., 58 Tetrahedron 5761 (2002); WO 2008/77550; WO 2008/77551; WO 2008/77556; WO 2007/12421; WO 2007/12422; US 2007/99911; WO 2008/77550; Havera et al., 42 J. Med. Chem. 3860 (1999); WO 2004/29051; および US 2009/0054434。置換された複素環式誘導体の合成のさらなる例は、以下の引用文献に提供されている: WO 2012/171337; WO 2011/044157; WO 2009/097567; WO 2005/030791; EP 203216; Becknell et al., 21 Bioorg. & Med. Chem. Letters 7076 (2011);

## 【0128】

## 【数1】

Svechkarev et al., 770 Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна 201 (2007);

Coskun et al., 35 Synth. Commun. 2435 (2005); Alvarez et al., 15 Sci. Synth. 839 (2005); Kihara et al., 53 Heterocycles 359 (2000); Couture et al., 7 J. Chem. Soc'y 789 (1999); Kihara et al., 48 Heterocycles 2473 (1998); Couture et al., 52 Tetrahedron 4433 (1996); Couturre et al., 37 Tetrahedron Letters 3697 (1996); Natsugari et al., 38 J. Med. Chem. 3106 (1995); Moehrle et al., 321 Archiv der Pharm. 759 (1988); Gore et al., 3 J. Chem. Soc'y 481 (1999); Narasimhan et al., 3 J. Chem. Soc'y, Chem. Commun. 191 (1987); Henry et al., 40 J. Org. Chem. 1760 (1975); Berti, 90 Gazzetta Chimica Italiana 559 (1960); Berti et al., 49 Annali di Chimica 2110, 1253 (Rome, Italy, 1959); WO 2012/000595; Couture et al., 52 Tetrahedron 4433 (1996); WO 2010/069504; WO 2010/069504; WO 2006/030032; WO 2005/095384; US 2005/0222159; WO 2013/064984; Mishra et al., 2013 Eur. J. Org. Chem. 693 (2013); Vachhani et al., 69 Tetrahedron 359 (2013); Xie et al., 45 Eur. J. Med. Chem. 210 (2010); Mukaiyama et al., 15 Bioorg

10

20

30

40

50

. & Med. Chem. 868 (2007); JP 2005/089352; Wang et al., 9 Molecules 574 (2004); WO 2000/023487; US 2006/0287341; CN 103183675; Hares et al., 32 Egyptian J. Pharm. Sci. 303 (1991); DE 2356005; DE 2133898; DE 2133998; DE 2011970; 米国特許第3,816,422号; Staehle et al., 8 Justus Liebig's Annalen der Chem. 1275 (1973)。本明細書に開示される置換された複素式環誘導体化合物の合成のためのさらなる方法は、当業者が容易に利用可能なものである。

【0129】

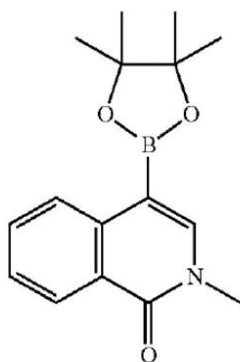
化合物1の合成に関して、無水溶媒および炉乾燥したガラス器具を、湿気または酸素に敏感な合成変換に使用した。収率は最適化されなかった。反応時間は、おおよそであり、最適化されなかった。他に明記のない限り、カラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィー(TLC)を、シリカゲル上で実行した。スペクトルはppm( )で与えられ、結合定数(J)はHertzで報告される。<sup>1</sup>H NMRスペクトルに対して、溶媒ピークを、基準ピークとして使用した。

【0130】

工程1: 2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン-1-オン

【0131】

【化2】



【0132】

窒素下でのジオキサ(2 mL)中の4-ブロモ-2-メチルイソキノリン-1-オン(100 mg、0.42 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(214 mg、0.84 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(31 mg、0.04 mmol)および酢酸カリウム(104 mg、1.05 mmol)の懸濁液を、135分間90 °Cまで加熱した。その後、混合物を、室温(RT)まで冷却し、酢酸エチル(8 mL)で希釈した。混合物を、NaHCO<sub>3</sub>(8 mL)およびブライン(8 mL)の飽和水溶液で洗浄した。有機相を、分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、順相カラムクロマトグラフィー(10-90%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物(44 mg、37%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.43(d, J=7.9 Hz, 1H), 8.40(dd, J=8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.65(ddd, J=8.2, 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.46(t, J=7.5 Hz, 1H), 3.63(s, 3H), 1.38(s, 12H)。LCMS: 286(M+H)<sup>+</sup>。

【0133】

工程2: 4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オン

【0134】

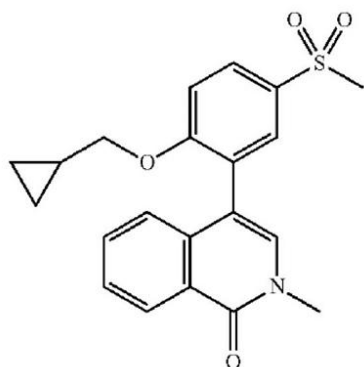
10

20

30

40

## 【化3】



10

## 【0135】

約3分間、 $N_2$ を、ジオキサン(1.15 mL)中の、2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン-1-オン(51 mg、0.14 mmol)、2-ブロモ-1-(シクロプロピルメトキシ)-4-メチルスルホニルベンゼン(30 mg、0.13 mmol)、水性の1 M  $K_3PO_4$ (0.3 mL)およびPd(dppf) $Cl_2$ (10 mg、0.013 mmol)の混合物に通して泡立たせ、これを、その後、1時間100 で電子レンジにかけ、その後、酢酸エチルを使用して無水の $Na_2SO_4$ のプラグに通して濾過し、移動させて洗い流した。4分間にわたってヘキサン中の5% - 50%のEAで溶出する及び50%の均一濃度のEAを継続する、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得た。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 0.09 (m, 2H), 0.29 (m, 1H), 0.35 (m, 1H), 0.94 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 7.16 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.65 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H)。LCMS: 384 (M+H) $^+$ 。

20

## 【0136】

代替的に、4-[2-(シクロプロピルメトキシ)-5-メチルスルホニルフェニル]-2-メチルイソキノリン-1-オンを、以下の通りに調製することができる。

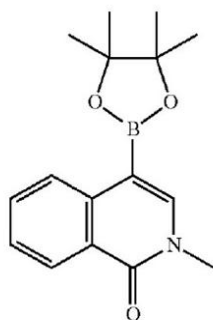
30

## 【0137】

工程1: 2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリン-1-オン

## 【0138】

## 【化4】



40

## 【0139】

無水のジオキサン(200 mL)中の、4-ブロモ-2-メチルイソキノリン-1-オン(8.0 g、33.6 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(17.1 g、67.2 mmol)、KOAc(6.6 g、67.2 mmol)、Pd $_2$ (dba) $_3$ (3.1 g、3.36 mmol)およびX-Phos(1.6 g、3.36 mmol)の混合物を

50

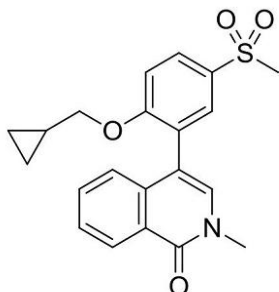
、12時間60 で撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 15：1）によって精製し、固形物として表題化合物（6.0 g、62%）を得た。

【0140】

工程2：4 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オン

【0141】

【化5】



10

【0142】

ジオキサン/水（100 mL / 10 mL）の混合物中の工程1からの表題化合物（5.0 g、17.5 mmol）、2 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - メチルスルホニルベンゼン（6.4 g、21 mmol）、 $K_3PO_4$ （9.3 g、43.9 mmol）および  $Pd(dppf)Cl_2$ （1.4 g、1.75 mmol）を、12時間60 で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（EA：DCM = 1：4）によって精製した。適切な分画を組み合わせ、減圧下で濃縮した。結果として生じた固形物を、DCM / MTBE（1：1、50 mL）から再結晶化し、白色固形物として表題化合物（4.0 g、60%）を得た。 $^1H$  NMR：（ $CDCl_3$ ，400 MHz） 8.51（dd， $J_1 = 8.0$  Hz， $J_2 = 0.8$  Hz，1H），7.98（dd， $J_1 = 8.4$  Hz， $J_2 = 2.4$  Hz，1H），7.86（d， $J = 2.4$  Hz，1H），7.53（m，2H），7.16（d， $J = 7.6$  Hz，1H），7.10（m，2H），3.88（m，2H），3.66（s，3H），3.09（s，3H），1.02 - 0.98（m，1H），0.44 - 0.38（m，2H），0.11 - 0.09（m，2H）。LCMS：384.1（M + H）<sup>+</sup>。米国特許第14 / 517，705号も参照。

20

30

【0143】

実施例2．インビトロでの酵素阻害アッセイ

複素環式誘導体BRD4阻害剤化合物1に対する $IC_{50}$ の判定を、以下の通りに実行した。Hisタグ付きのBRD4を、クローン化し、発現し、均質に精製した。Filipakopoulos et al.，468 Nature 1067 - 73（2010）。AlphaScreen技術（Life Technologies）を使用して、ビオチン化されたH4 - テトラアセチルペプチド（AnaSpec、H4K5 / 8 / 12 / 16（Ac）、ビオチン標識された）と標的との相互作用をモニタリングすることによって、BRD4の結合および阻害を評価した。384ウェルのProxiPlateにおいて、BRD4（BD1）（2 nM 最終）を、DMSO（最終の0.4%のDMSO）またはDMSO中の化合物1の希釈系列のいずれかの存在下で、50 mMのHEPES（pH 7.3）、10 mMのNaCl、0.25 mMのTCEP、0.1%（w/v）のBSA、および0.005%（w/v）のBrij - 35におけるペプチド（15 nM 最終）と混合した。室温での20分間のインキュベーション後、AlphaストレプトアビジンのドナービーズおよびNickel Chelateの受容体ビーズを、5  $\mu$ g / mLの終濃度に加えた。2時間の平衡化後、プレートをEnvision機器上で読み取り、 $IC_{50}$ を、4パラメーターの非線形曲線適合を使用して計算した。BRD4活性を阻

40

50

害する化合物 1 の能力を定量化し、それぞれの  $IC_{50}$  値を判定した。比較のために、関連化合物、2 - メチル - 4 - フェニルイソキノリン - 1 - オンは、このアッセイにおいて  $2.782 \mu M$  の  $IC_{50}$  を有していた。化合物 1 は、表 1 に示されるように、このアッセイにおいて  $0.5 \mu M$  の  $IC_{50}$  値を示した。

【0144】

実施例 3 . インビトロでの細胞ベースのアッセイ

樹立された癌細胞株の増殖を達成する本明細書に開示された複素環式誘導体 BRD 4 阻害剤の能力を評価するために、比色細胞増殖アッセイ (Cell - MTS アッセイ) を実行した。

【0145】

アッセイ原理: Cell - MTS アッセイは、試験化合物の存在下または不存在下で新しく生成された NADH の量を定量化する、7 日間のプレートベースの比色アッセイである。NADH レベルを、癌細胞増殖の定量化に使用する。

【0146】

アッセイ方法: 様々な原動力となる変異を有する樹立された癌細胞株を、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関 (ATCC) から得て、ATCC プロトコルに従って慣例的に継代した。慣例的なアッセイのために、これらの細胞を、7 日間の培養後に ~ 90 % のコンフルエンスを可能にする密度で播種した。ヒトのパーキットリンパ腫細胞 (cMYC)、Raji を、96 ウェル当たり 15,000 個の細胞で播種した。ヒト前白血病 (proleukemia) 細胞 (NRAS、p16、p53、c-Myc 増幅した)、HL-60 を、96 ウェル当たり 5,000 個の細胞で播種した。ヒト非小細胞肺癌細胞 (KRAS、PIK3CA、STLK11、p16)、NCI-H460 を、96 ウェル当たり 3,000 個の細胞で播種した。蒔いた細胞を 24 時間でインキュベートし、その後、細胞は、 $100 \mu M$  から  $2.0 nM$  までの終濃度範囲を有する化合物 1 の 11 点希釈を受けた。細胞を、37 °C および 5 % の  $CO_2$  で、168 時間薬物の存在下においてインキュベートした。このインキュベーションの終わりに、80  $\mu L$  の培地を除去し、Cell Titer 96 (登録商標) . Aqueous Non - Radioactive Cell Proliferation Assay の溶液 (Promega) を加えた。OD<sub>490</sub> が > 0.6 となるまで、細胞をインキュベートした。IDBS XLfit のソフトウェアパッケージを使用して  $IC_{50}$  値を計算し、 $IC_{50}$  値は、バックグラウンド除去した OD<sub>490</sub> 値および DMSO 対照への正規化を含む。Chem Bio graphy Platform を使用して、細胞増殖  $IC_{50}$  値を、アップロードし、アーカイブに保管した。表 1 は、化合物 1 を用いて実行された、インビトロでの酵素阻害アッセイ実験およびインビトロでの細胞ベースのアッセイ実験の結果を提供する。

【0147】

【表 1】

表 1. 4 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニル] - 2 - メチルイソキノリン - 1 - オン (化合物 1) のインビトロでの活性

|                        | BRD4             | Raji             | HL-60            | H460          |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|
| $\mu M$ での $IC_{50}$ : | $\leq 0.5 \mu M$ | $\leq 0.5 \mu M$ | $\leq 0.5 \mu M$ | $> 5.0 \mu M$ |

【0148】

実施例 4 : 結晶形態 A 化合物 1 の調製

化合物 1 のシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (60 : 40 の Hex / EtOAc から 100 % の EtOAc) からの純粋な分画を収集し、ポリッシュフィルターに通して濾過し、~ 800 mL - 1000 mL に濃縮した。結果として生じるスラリーを濾過し、Hex / EtOAc (50 : 50、2 x 200 mL) の混合物で洗浄した。淡黄色固形物を、室温で真空下において乾燥して、128.6 g の精製された化合物 1 を得た。

【0149】

10

20

30

40

50



オーバーヘッド攪拌機、熱電対、冷却器 (condenser)、加熱マントル、および窒素入口を装備した3リットルの三口丸底フラスコに、濾過したTHF (840 mL) 中の化合物1 (140.6 g) を充填した。スラリーを、40 - 45 に加熱し、1時間保持した。その後、スラリーを濾過し、固形物をTHF (100 mL および50 mL) で2回洗浄した。固形物を、30 - 35 で真空下において乾燥して、128.4 gの結晶性化合物1を得た。

#### 【0150】

実施例5a：化合物1のXRPD試験

Cu K 放射線 (40 kV、40 mA)、 $\theta$  - 2 角度計、V4と受光スリットの分岐、GeモノクロメーターおよびLynxeye検出器を使用して、XRPDパターンも  
Bruker AXS D8 Advanceの回折計上に収集した。データ収集に使用したソフトウェアは、Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1  
であり、データを、Diffrac Plus EVA v15.0.0.0を使用して示した。

10

#### 【0151】

サンプルを、受け取った粉末を使用して、平板試料として周囲条件下にさらした。サンプルを、研磨された、ゼロバックグラウンド (510) のシリコンウェーハへと切断されたキャビティにそっと詰めた。サンプルを、分析の間に面内回転させた。データ収集の詳細は以下の通りである：角度範囲：2  $\theta$  から42  $\theta$  ; ステップサイズ：0.05  $\theta$  ; 収集時間：0.5 s / step。図1は、形態のA化合物1のXRPDディフラクトグラムを示す。著しいXRPD反射ピークは、限定されないが、7.8、9.0、15.7、18.0、21.1、22.0、23.6、および24.5  $\theta$  のピークを含む。

20

#### 【0152】

実施例5b：非晶質化合物1のXRPD試験

結晶性化合物1 (516 mg) を、ジクロロメタン (11 mL) 中に溶解した。溶媒を真空下 (40、30 mbar) で除去した。残留固形物を、30分間真空下 (25、0 mbar) でさらに乾燥し、XRPDによって分析した。XRPDディフラクトグラムは回折ピークを示さない。図2は、非晶質化合物1のXRPDディフラクトグラムを示す。

30

#### 【0153】

実施例6：形態A化合物1の示差走査熱量測定 (DSC) 試験

34位置のオートサンプラーを装備したMettler DSC 823E上で、DSCデータを収集した。上記の機器を、認定されたインジウムを使用してエネルギーおよび温度に関して較正した。典型的に、ピンで穴をあけられたアルミニウムパン中の各サンプル (例えば、4.877 mg) の0.5 mg - 5 mgを、25 から350 までの10 / 分で加熱した。50 mL / 分での窒素パーズを、サンプルにわたって維持した。機器制御およびデータ分析のソフトウェアは、STAR v12.1. Wg<sup>5</sup> - 1, Integral - 599.85 mJ normalized - 122.99 Jg<sup>-1</sup>であった。224.33 で開始され (Onset was established);  
サンプルの溶解に起因する急激な吸熱 (endotherm) が224.95 で生じ、これは図3で例証される。

40

#### 【0154】

実施例7：形態A化合物1の重量蒸気収着 (GVS) 試験

DVS Intrinsic Controlのソフトウェアv1.0.1.2 (またはv1.0.1.3) によって制御された、SMS DVS Intrinsicの吸湿分析器 (SMS DVS Intrinsic moisture sorption analyzer) を使用して、収着等温線を得た。サンプル温度を、機器制御によって25 で維持した。200 mL / 分の合計流量で、乾湿の窒素の流れを混合することによって、湿度を制御した。相対湿度を、サンプルの近くに位置付けられた、較正されたRotr

50

onicプローブ(1.0%RH - 100%RHのダイナミックレンジ)によって測定した。重量変化、%RHに応じた、サンプルの(質量緩和(mass relaxation))を、微量天秤(精度 $\pm 0.005$ mg)によって常にモニタリングした。

#### 【0155】

典型的に5mg - 20mgのサンプルを、周囲条件下で風袋引きした(tared)メッシュステンレス鋼バスケットに入れた。サンプルを、40%RHおよび25 (典型的な室内条件)で充填したり取り除いたりした(loaded and unloaded)。標準等温線を、0%RH - 90%RHの範囲にわたって10%RHの間隔で25 で使用した。DVS Analysis Suite v6.2 (または6.1 or 6.0)を用いるMicrosoft Excelを使用して、データ分析を行った。図4は、収着等温線データのグラフを例証する。

10

#### 【0156】

実施例8：形態A化合物1の水溶解度試験

速度論的フラスコ振盪法を使用して、50mMのリン酸塩緩衝液中のpH = 7.4での化合物1形態Aの溶解度を、 $2.6 \mu\text{g}/\text{mL}$  -  $3.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ であると判定した。

#### 【0157】

実施例9：化合物1の結晶形態Aの経口投与後のラットにおける用量比例性を判定する薬物動態試験

化合物1の結晶形態Aは、1%のTween、40%のPEG400、および0.5%のHPMC59%中の懸濁液として、雌のスプラーグドローラットに、 $10 \text{mg}/\text{kg}$ 、 $30 \text{mg}/\text{kg}$ 、 $100 \text{mg}/\text{kg}$ 、または $300 \text{mg}/\text{kg}$ での経口で投与されたときに、非線形の曝露レベル(AUC 0 - 24時間)を提供する。この試験の概要は図5に示される。

20

#### 【0158】

実施例10：化合物1の噴霧乾燥分散剤の調製

1:1または1:3いずれかの化合物1:ポリマーの比率で、ジクロロメタン中の化合物1の溶液を、ポリビニルピロリドン(PVP K12 PF)またはヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel E5 LV)のいずれかと混合することによって、噴霧乾燥分散剤(SDD)を調製して、結果として4つの特有の組み合わせをもたらし、その後、各調製液を、実験室規模のBuchi噴霧乾燥器(Buchi B290パラメーター:入口T°:80 ; 出口T°:57 ; 吸引器 100% ; ノズル空気 30mm ; ポンプ速度 25% ; セットアップ:開ループ)を使用して噴霧乾燥した。

30

#### 【0159】

実施例11：化合物1の様々なSDD調製物の経口投与の6時間後のマウスにおけるプラズマ曝露レベルを判定するPK試験

上に記載されるように調製された4つのSDDのプラズマ曝露レベルを判定するために、調製物の各々を、0.5%のMC中の懸濁液として雌のCD-1マウスに経口で投与した。図6は、この実験の結果を例証する。以下に要約する：

1:1の化合物1:ポリマーの比率を有するPVPポリマーを含む組成物において、化合物1は、 $7,193 \text{ hr ng}/\text{mL}$ の平均のAUC 0 - 6時間を有していた。

40

1:3の化合物1:ポリマーの比率を有するPVPポリマーを含む組成物において、化合物1は、 $8,872 \text{ hr ng}/\text{mL}$ の平均のAUC 0 - 6時間を有していた。 $8,872$ 時間 $\text{ng}/\text{mL}$ の平均のAUC 0 - 6時間を有していた。

1:1の化合物1:ポリマーの比率を有するHPMCポリマーを含む組成物において、化合物1は、 $10,484 \text{ hr ng}/\text{mL}$ の平均のAUC 0 - 6時間を有していた。

1:3の化合物1:ポリマーの比率を有するHPMCポリマーを含む組成物において、化合物1は、 $24,430 \text{ hr ng}/\text{mL}$ の平均のAUC 0 - 6時間を有していた。

#### 【0160】

実施例12：1:3の化合物1:ポリマーの比率でのHPMCを有する化合物1のSDDの調製。

50

噴霧乾燥分散剤を、1：3の化合物1：ポリマーの比率でジクロロメタン中の化合物1の溶液をヒドロキシプロピルメチルセルロース（Methocel E5LV）（HPMC）と混合することによって調製し、混合物を一晩攪拌し、その後、実験室規模のBuchi噴霧乾燥器を使用して噴霧乾燥した。

【0161】

実施例13：HPMCを有するSDDとしての化合物1のXRPD試験

実施例12において調製されるような、25%の化合物1：HPMC（即ち、比率1：3）での噴霧乾燥分散剤のXRPDディフラクトグラムは、図7に示される。

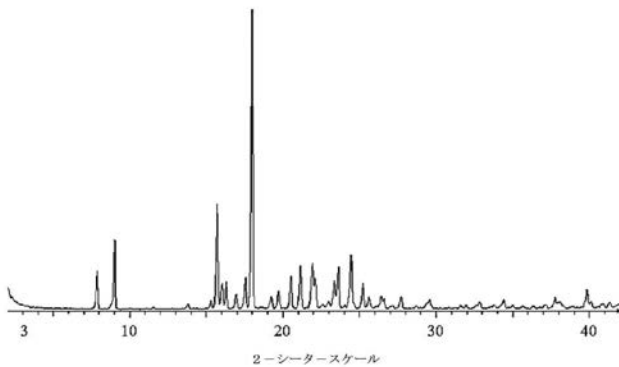
【0162】

実施例14：化合物1のSDDの経口投与後のラットまたはイヌにおける用量比例性を判定するPK試験

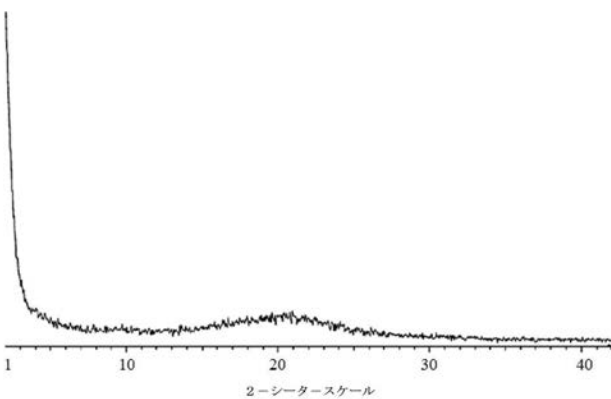
実施例12に記載されるような、25%の化合物1：HPMC SDDとして調製された化合物1は、雌のスプラグドローラットに経口剤形（0.5%のメチルセルロース（MC）懸濁液）として投与されたときの、10mg/kから300mg/kの用量範囲にわたるおよその用量比例性を示した。結果は図8aに示される。およその用量比例性は、実施例12に記載されるような25%の化合物1：HPMC SDDとして調製されたときの化合物1が、雄のビーグル犬に経口剤形（0.5%のMC懸濁液）として投与されたときの、1mg/kg - 10mg/kgの用量範囲にわたって証拠づけられる。結果は図8bに示される。

10

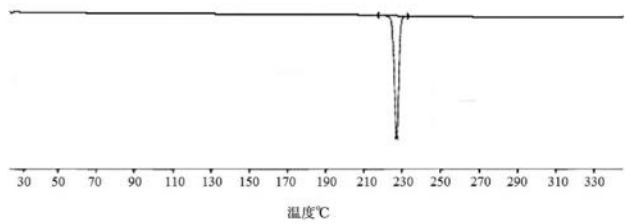
【図1】



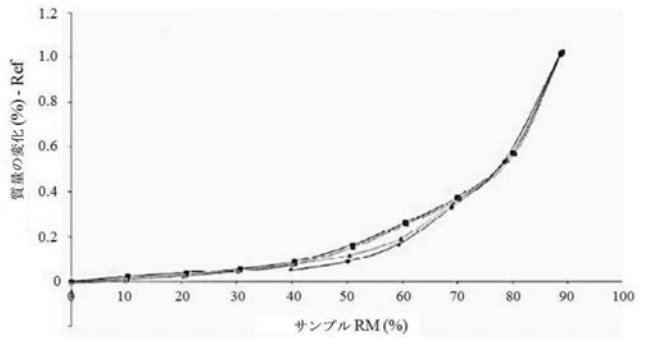
【図2】



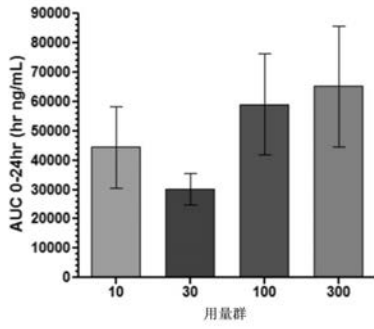
【図3】



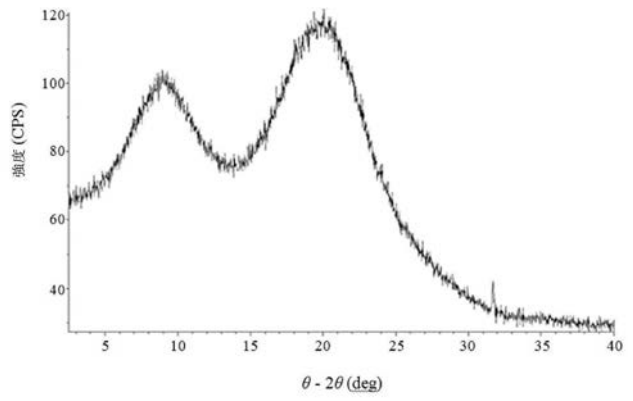
【図4】



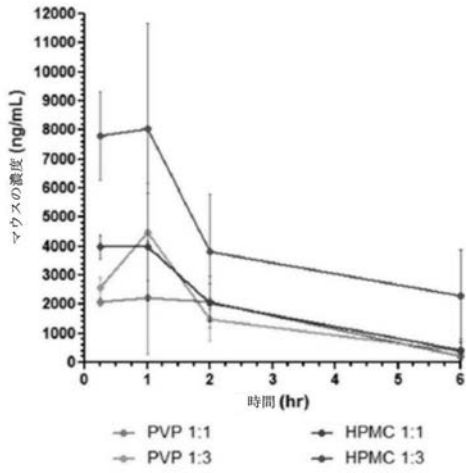
【 図 5 】



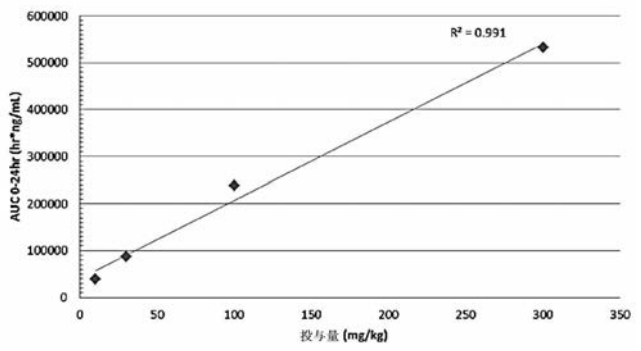
【 図 7 】



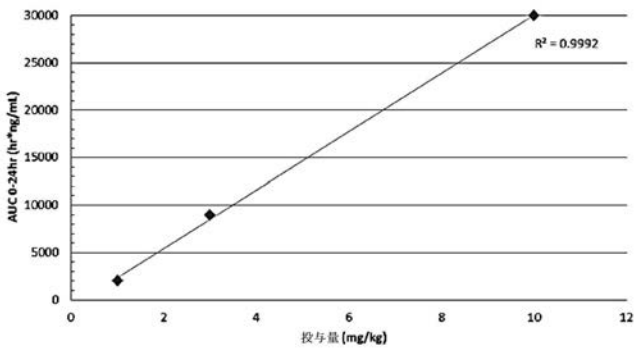
【 図 6 】



【 図 8 a 】



【 図 8 b 】



【 国際調査報告 】

PCT/US2016/029029 08.08.2016

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | International application No.<br>PCT/US2016/029029                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - A61K 31/47; C07D 217/24 (2016.01)<br>CPC - A61K 31/47; A61K 31/472; C07D 211/94; C07D 217/24; C07D 401/04; C07D 413/04 (2016.05)<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                    |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC(8) - A61K 31/47; C07D 217/24 (2016.01)<br>CPC - A61K 31/47; A61K 31/472; C07D 211/94; C07D 217/24; C07D 401/04; C07D 413/04 (2016.05)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                    |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>IPC(8) - A61K 31/47; C07D 217/24 (2016.01); CPC - A61K 31/47; A61K 31/472; C07D 211/94; C07D 217/24; C07D 401/04; C07D 413/04 (2016.05); USPC - 514/307; 504/309; 546/141 (keyword delimited)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                    |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>PatBase, STN, PubChem, Google Patents, Google Scholar.<br>Search terms used: cyclopropyl methyl sulfonyl isoquinolin-1-one crystalline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                    |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                    |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No.                                                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 2012/0208814 (DEMONT et al) 16 August 2012 (16.08.2012) entire document                                                                                                                                                                                                                                                  | 1-13, 15-20                                                                                        |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 2007/0213323 A1 (IMOGLI et al) 13 September 2007 (13.09.2007) entire document                                                                                                                                                                                                                                            | 1-13, 15-20                                                                                        |
| P, A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | PUBCHEM, Substance Record for SID 311434570, Create Date: 2016-02-23. [retrieved on 16 June 2016]. Retrieved from the Internet. <<br><a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/311434570/version/1#section=Top">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/311434570/version/1#section=Top</a> >. entire document | 1-13, 15-20                                                                                        |
| P, X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | US 2015/0111885 A1 (QUANTICEL PHARMACEUTICALS) 23 April 2015 (23.04.2015) entire document                                                                                                                                                                                                                                   | 1-13, 15-20                                                                                        |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                    |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                    |
| Date of the actual completion of the international search<br>20 June 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Date of mailing of the international search report<br><b>08 AUG 2016</b>                           |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Authorized officer<br>Blaine R. Copenheaver<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

PCT/US2016/029029 08.08.2016

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/029029

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: 14, 21-23  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.                   | F I     |       | テーマコード (参考) |  |
|--------------------------------|---------|-------|-------------|--|
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b> | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1       |  |
| <b>A 6 1 K 9/14 (2006.01)</b>  | A 6 1 K | 9/14  |             |  |

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

(72) 発明者 スタッフォード, ジェフリー アラン  
 アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ サンディー・クレスト・コート  
 1 2 7 5 2

(72) 発明者 スタンフィールド, ライアン  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ タウン・センター・ドライブ  
 9 3 9 3 スイート 1 1 0

(72) 発明者 ヴィール, ジェームス マーヴィン  
 アメリカ合衆国 2 7 5 0 2 ノースカロライナ州 エイペックス ウェイバー・クロッシング・  
 ロード 8 9 1 6

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA32 AA36 BB01 CC27 EE16A EE31A EE33A FF01 GG09  
 4C086 AA01 AA02 BC30 GA15 MA01 MA02 MA04 MA05 MA34 MA43  
 MA52 NA02 NA14 ZB26 ZC20

【要約の続き】

【選択図】図5