

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-520361

(P2022-520361A)

(43)公表日 令和4年3月30日(2022.3.30)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/5025(2006.01)	C 0 7 D 487/04	C S P 4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全137頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-546280(P2021-546280)	(71)出願人	510055334
(86)(22)出願日	令和2年2月12日(2020.2.12)		スミトモ ダイニッポン ファーマ オン
(85)翻訳文提出日	令和3年10月5日(2021.10.5)		コロジー, インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2020/017981		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(87)国際公開番号	WO2020/167990		1 3 9, ケンブリッジ, メモリアル
(87)国際公開日	令和2年8月20日(2020.8.20)		ドライブ 6 4 0
(31)優先権主張番号	62/804,556	(74)代理人	100078282
(32)優先日	平成31年2月12日(2019.2.12)		弁理士 山本 秀策
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
(31)優先権主張番号	62/925,153	(74)代理人	100118371
(32)優先日	令和1年10月23日(2019.10.23)		弁理士 駒 谷 剛志
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
(31)優先権主張番号	62/962,833	(74)代理人	100181641
	最終頁に続く		最終頁に続く

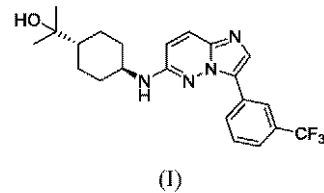
(54)【発明の名称】 複素環式タンパク質キナーゼ阻害剤を含む製剤

(57)【要約】

ポリグリコール化グリセリドと、以下の構造(I)：

【化92】

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩とを含む組成物を提供する。構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態も提供される。これらを作製する方法、ならびにがん、自己免疫性、炎症性およびその他のP i mキナーゼ関連疾患、障害または症状の処置においてこれらを使用するための方法も開示される。本開示は、構造(I)の化合物の塩酸塩の結晶形態を提供する。

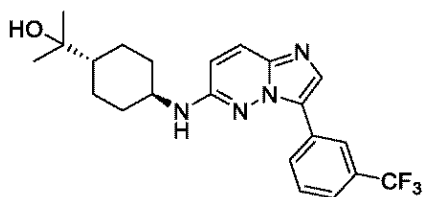


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造 (I) :

【化 6 4】



(I)

10

を有する化合物の塩酸塩の結晶形態。

【請求項 2】

形態 I を含む、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 3】

形態 I から本質的になる、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 4】

2 に関して、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ および $17.8 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶形態。

20

【請求項 5】

2 に関して、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする、請求項 4 に記載の結晶形態。

【請求項 6】

2 に関して、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする、請求項 4 または 5 に記載の結晶形態。

【請求項 7】

2 に関して、 $16.3 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の結晶形態。

30

【請求項 8】

$24.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ および $16.3 \pm 0.2^\circ$ からなる群から選択される 2 角における少なくとも 3 つのピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 9】

2 に関して、 $15.7 \pm 0.2^\circ$ にピークを実質的に欠く X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする、請求項 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 10】

2 に関して、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ にピークを実質的に欠く X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする、請求項 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶形態。

40

【請求項 11】

2 に関して、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ にピークを欠く X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする、請求項 4 ~ 10 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 12】

図 1 に示されている X 線粉末回折パターンと実質的に一致する X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 13】

226.9 ± 3 における吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求

50

項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 4】

図 2 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムと実質的に一致する示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 5】

図 3 に示されている熱重量分析図と実質的に一致する熱重量分析図を有する、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 6】

2 2 6 ± 3 の融解温度を有する、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 7】

前記結晶形態が実質的に純粋である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 8】

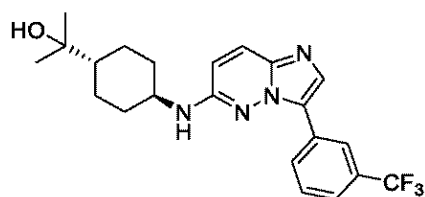
請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の結晶形態と薬学的に許容され得る担体とを含む、組成物。

【請求項 1 9】

ポリグリコール化グリセリドと、

以下の構造 (I) :

【化 6 5】



(I)

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩とを含む、組成物。

【請求項 2 0】

前記ポリグリコール化グリセリドが、約 3 0 ~ 約 5 0 の範囲の融点を有する、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記ポリグリコール化グリセリドが、約 3 7 ~ 約 4 8 の範囲の融点を有する、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記ポリグリコール化グリセリドが約 4 4 の融点を有する、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記ポリグリコール化グリセリドが、約 8 ~ 約 1 8 の範囲の親水性 / 親油性バランス (HLB) 値を有する、請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記ポリグリコール化グリセリドが、約 1 0 ~ 約 1 6 の範囲の親水性 / 親油性バランス値を有する、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記ポリグリコール化グリセリドが、約 1 4 の親水性 / 親油性バランス値を有する、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記組成物が配合剤をさらに含み、前記配合剤が、ポリソルベート 2 0、ポリソルベート 6 0、ポリソルベート 8 0、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ジベヘン酸グリセリル、ジラウリン酸プロピレングリコール、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコールまたはこれ

10

20

30

40

50

らの組み合わせを含む、請求項 19 ~ 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記配合剤がポリソルベート 20 である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記配合剤がモノカプリル酸グリセリルである、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記ポリグリコール化グリセリドおよび前記配合剤が、2 : 1 ~ 1 : 1 の範囲の重量比で存在する、請求項 26 ~ 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記組成物が、前記化合物および前記ポリグリコール化グリセリドから本質的になる、請求項 19 ~ 25 のいずれか一項に記載の組成物。 10

【請求項 31】

前記組成物が懸濁液である、請求項 19 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記ポリグリコール化グリセリドが G E L U C I R E (登録商標) 44 / 14 である、請求項 19 ~ 31 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 33】

構造 (I) の化合物の塩酸塩を含む、請求項 19 ~ 32 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 34】

構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 I を含む、請求項 19 ~ 33 のいずれか一項に記載の組成物。 20

【請求項 35】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 100 mg ~ 約 300 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 19 ~ 34 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 36】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 100 mg ~ 約 150 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 115 mg ~ 約 125 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 36 に記載の組成物。 30

【請求項 38】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 120 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 160 mg ~ 約 200 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 19 ~ 34 のいずれか一項に記載の組成物。 40

【請求項 40】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 175 mg ~ 約 185 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 180 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 220 mg ~ 約 260 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 19 ~ 34 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 43】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 230 mg ~ 約 250 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 42 に記載の組成物。

【請求項 44】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 240 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 43 に記載の組成物。

10

【請求項 45】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 100 mg ~ 約 160 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 19 ~ 34 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 46】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 120 mg ~ 約 140 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 47】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 130 . 44 mg の前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 46 に記載の組成物。

20

【請求項 48】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 10 重量パーセント (wt %) ~ 約 40 wt % の範囲の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 19 ~ 47 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 49】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 14 wt % ~ 約 22 wt % の範囲の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 48 に記載の組成物。

30

【請求項 50】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 18 wt % ~ 約 19 wt % の範囲の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 49 に記載の組成物。

【請求項 51】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 18 . 12 wt % の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 50 に記載の組成物。

40

【請求項 52】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 18 . 38 wt % の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 50 に記載の組成物。

【請求項 53】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 15 wt % ~ 約 35 wt % の範囲の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 19 ~ 48 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 54】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場

50

合に約 20 wt % ~ 約 30 wt % の範囲の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 53 に記載の組成物。

【請求項 55】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 25 wt % の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 54 に記載の組成物。

【請求項 56】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 23.3 wt % ~ 約 43.3 wt % の範囲の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 19 ~ 47 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 57】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 28.3 wt % ~ 約 38.3 wt % の範囲の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 56 に記載の組成物。

【請求項 58】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 33.3 wt % の濃度で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、請求項 57 に記載の組成物。

【請求項 59】

前記組成物が、約 500 mg ~ 約 700 mg の範囲の量の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 19 ~ 58 のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項 60】

前記組成物が、約 550 mg ~ 約 650 mg の範囲の量の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 59 に記載の組成物。

【請求項 61】

前記組成物が、約 560 mg ~ 約 600 mg の範囲の量の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 60 に記載の組成物。

【請求項 62】

前記組成物が、約 585 mg ~ 約 590 mg の範囲の量の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 61 に記載の組成物。

30

【請求項 63】

前記組成物が、約 587.7 mg の量の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 62 に記載の組成物。

【請求項 64】

前記組成物が、約 589.56 mg の量の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 62 に記載の組成物。

【請求項 65】

前記組成物が、約 50 wt % ~ 約 90 wt % の範囲の濃度の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 19 ~ 64 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 66】

前記組成物が、約 75 wt % ~ 約 90 wt % の範囲の濃度の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 65 に記載の組成物。

40

【請求項 67】

前記組成物が、約 78 wt % ~ 約 84 wt % の範囲の濃度の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 66 に記載の組成物。

【請求項 68】

前記組成物が、約 81 wt % ~ 約 82 wt % の濃度で前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 67 に記載の組成物。

【請求項 69】

前記組成物が、約 81.62 wt % の濃度で前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請

50

求項 68 に記載の組成物。

【請求項 70】

前記組成物が、約 81.88 wt % の濃度で前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 68 に記載の組成物。

【請求項 71】

前記組成物が、約 65 wt % ~ 約 85 wt % の範囲の濃度の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 19 ~ 66 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 72】

前記組成物が、約 70 wt % ~ 約 80 wt % の範囲の濃度の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 71 に記載の組成物。

10

【請求項 73】

前記組成物が、約 75 wt % の濃度で前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 72 に記載の組成物。

【請求項 74】

前記組成物が、約 56.7 wt % ~ 約 76.7 wt % の範囲の濃度の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 19 ~ 65 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 75】

前記組成物が、約 61.7 wt % ~ 約 71.7 wt % の範囲の濃度の前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 74 に記載の組成物。

【請求項 76】

前記組成物が、約 66.7 wt % の濃度で前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 75 に記載の組成物。

20

【請求項 77】

前記組成物が、経口投与のためのカプセル剤の形態である、請求項 19 ~ 76 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 78】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 1 ~ 約 1 : 10 の範囲の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 19 ~ 77 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 79】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 4 ~ 約 1 : 6 の範囲の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 78 に記載の組成物。

【請求項 80】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 5 の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 79 に記載の組成物。

【請求項 81】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 4.9 の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 79 に記載の組成物。

40

【請求項 82】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 4 ~ 約 1 : 6 の範囲の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 19 ~ 77 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 83】

前記組成物が、塩酸塩としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場

50

合に約 1 : 4 . 5 の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 8 2 に記載の組成物。

【請求項 8 4】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 1 . 6 ~ 約 1 : 3 . 6 の範囲の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 1 9 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8 5】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 2 . 1 ~ 約 1 : 3 . 1 の範囲の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 8 4 に記載の組成物。

10

【請求項 8 6】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 2 . 6 の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 8 5 に記載の組成物。

【請求項 8 7】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 1 ~ 約 1 : 2 . 5 の範囲の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 1 9 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 8 8】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 1 . 2 5 ~ 約 1 : 2 の範囲の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 8 7 に記載の組成物。

【請求項 8 9】

前記組成物が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 1 . 7 6 の重量比で前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および前記ポリグリコール化グリセリドを含む、請求項 8 8 に記載の組成物。

30

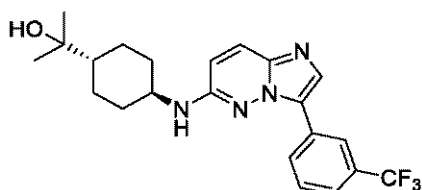
【請求項 9 0】

治療有効量で請求項 1 9 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の組成物を含む、単位用量形態。

【請求項 9 1】

組成物を含む単位用量形態であって、前記組成物が、約 5 6 0 m g ~ 約 6 0 0 m g の量のポリグリコール化グリセリドと、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定された場合に約 1 1 5 m g ~ 約 1 2 5 m g の量の以下の構造 (I) :

【化 6 6】



(I)

40

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩とを含む、単位用量形態。

【請求項 9 2】

構造 (I) の化合物の塩酸塩を含む、請求項 9 0 または 9 1 に記載の単位用量形態。

【請求項 9 3】

50

構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 I を含む、請求項 9 0 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の単位用量形態。

【請求項 9 4】

前記ポリグリコール化グリセリドが G E L U C I R E (登録商標) 4 4 / 1 4 である、請求項 9 0 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の単位用量形態。

【請求項 9 5】

前記 G E L U C I R E (登録商標) 4 4 / 1 4 が約 5 8 9 m g の量で存在する、請求項 9 4 に記載の単位用量形態。

【請求項 9 6】

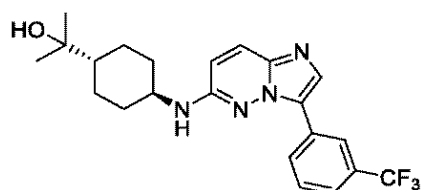
前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を用いて決定される場合に約 1 2 0 m g の量で存在する、請求項 9 0 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の単位用量形態。

10

【請求項 9 7】

組成物を含むカプセルであって、前記組成物が約 5 8 9 m g の量の G E L U C I R E (登録商標) 4 4 / 1 4 と、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定された場合に約 1 3 0 m g の量の以下の構造 (I) :

【化 6 7】



20

(I)

を有する化合物の塩酸塩とを含む、カプセル。

【請求項 9 8】

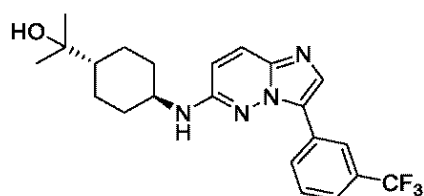
構造 (I) を有する化合物の塩酸塩の形態 I を含む、請求項 9 7 に記載のカプセル。

【請求項 9 9】

30

以下の構造 (I) :

【化 6 8】



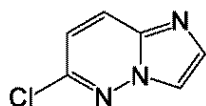
(I)

40

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、前記方法が、

(i) 以下の構造 :

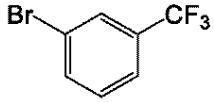
【化 6 9】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造 :

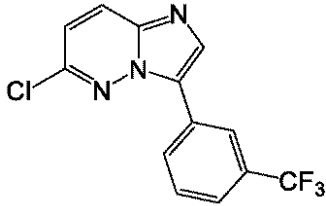
50

【化 7 0】



を有する化合物と反応させて、以下の構造：

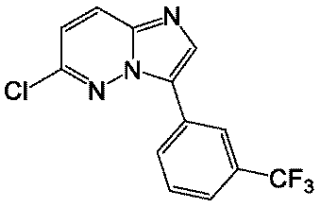
【化 7 1】



10

を有する化合物を得ることと、
(i i) 以下の構造：

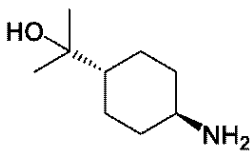
【化 7 2】



20

を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化 7 3】



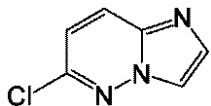
30

を有する化合物と反応させることとを含む、方法。

【請求項 1 0 0】

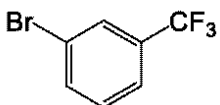
(i) が、塩基および触媒の存在下で、以下の構造：

【化 7 4】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化 7 5】



40

を有する化合物と反応させることとを含む、請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

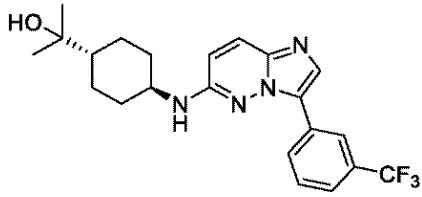
前記塩基が無機塩基であり、前記触媒がパラジウム触媒である、請求項 1 0 0 に記載の方法。

50

【請求項 102】

以下の構造 (I) :

【化 76】



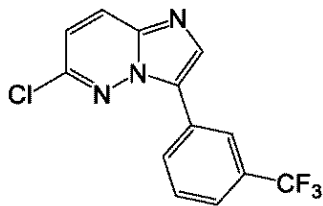
(I)

10

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、前記方法が、

パラジウム触媒、アルコキシドおよび溶媒の存在下で、以下の構造 :

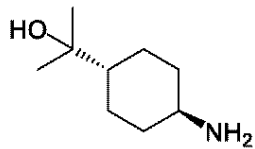
【化 77】



20

を有する化合物またはその塩を、以下の構造 :

【化 78】



30

を有する化合物と反応させることを含む、方法。

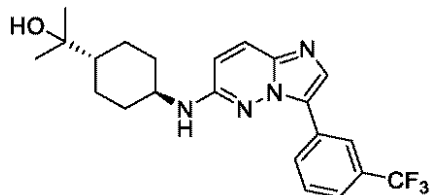
【請求項 103】

前記パラジウム触媒がトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムであり、前記アルコキシドが tert-ブトキシドであり、前記溶媒がトルエンである、請求項 102 に記載の方法。

【請求項 104】

以下の構造 (I) :

【化 79】



(I)

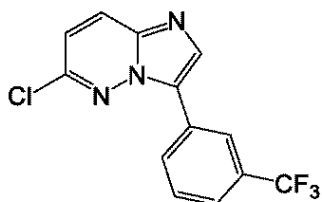
40

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、前記方法が、

フッ化カリウムの存在下で、以下の構造 :

50

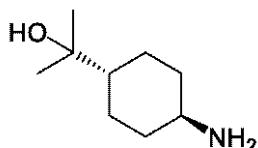
【化 8 0】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化 8 1】

10



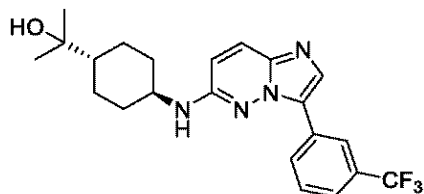
を有する化合物と反応させることを含む、方法。

【請求項 1 0 5】

以下の構造：

【化 8 2】

20



を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を精製するための方法であって、前記方法が、

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を金属捕捉試薬と接触させることを含む、方法。

30

【請求項 1 0 6】

前記金属捕捉試薬がチオールである、請求項 1 0 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記金属捕捉試薬がチオール官能化シリカである、請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

がんを処置するための方法であって、治療有効量の、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 1 8 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 9 0 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の単位用量または請求項 9 7 もしくは 9 8 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

40

【請求項 1 0 9】

前記がんが P i m キナーゼを発現するがんである、請求項 1 0 8 に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記がんが前立腺がんである、請求項 1 0 8 または 1 0 9 に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

前記がんが結腸直腸がんである、請求項 1 0 8 または 1 0 9 に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記がんが線維性がんである、請求項 1 0 8 または 1 0 9 に記載の方法。

【請求項 1 1 3】

前記がんが骨髄線維症である、請求項 1 0 8 または 1 0 9 に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

50

前記骨髄線維症が、中度 2 または高リスクの原発性または続発性骨髄線維症である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

前記がんが膀胱がんである、請求項 1 0 8 または 1 0 9 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記がんが血液悪性腫瘍である、請求項 1 0 8 または 1 0 9 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記血液悪性腫瘍が急性骨髄性白血病である、請求項 1 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

前記方法が、治療有効量の第 2 の抗がん剤を投与することをさらに含む、請求項 1 0 8 ~ 1 1 7 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 1 1 9】

前記方法が、治療有効量のルキソリチニブを投与することをさらに含む、請求項 1 0 8 ~ 1 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

線維性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 1 8 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 9 0 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の単位用量または請求項 9 7 もしくは 9 8 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 1 2 1】

前記線維性疾患または障害が、肺線維症、肝線維症、心線維症、血管線維症、腎線維症、皮膚線維症、胃腸線維症、関節線維症 (a t h r o f i b r o s i s)、デュピュイトラン拘縮、縦隔線維症、ペイロニー病、後腹膜線維症、全身性硬化症またはこれらの組み合わせである、請求項 1 2 0 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

線維症の形成または沈着を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 1 8 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 9 0 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の単位用量または請求項 9 7 もしくは 9 8 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 1 2 3】

ウイルス感染またはウイルス複製を阻害するための方法であって、治療有効量の、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 1 8 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 9 0 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の単位用量または請求項 9 7 もしくは 9 8 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 1 2 4】

骨髄増殖性新生物を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 1 8 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 9 0 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の単位用量または請求項 9 7 もしくは 9 8 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 1 2 5】

前記骨髄増殖性新生物が、真性赤血球増加症、本態性血小板血症またはこれらの組み合わせである、請求項 1 2 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

炎症性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 1 8 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 9 0 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の単位用量または請求項 9 7 もしくは 9 8 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 1 2 7】

前記炎症性疾患または障害が、非アルコール性脂肪性肝疾患 (N A F L D)、アルコール性脂肪性肝炎 (A S H)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、原発性胆汁性胆管炎 40

20

30

40

50

、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎、皮膚炎症、乾癬またはこれらの組み合わせである、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

自己免疫性または炎症性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 1 8 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 9 0 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の単位用量または請求項 9 7 もしくは 9 8 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 1 2 9】

前記自己免疫性または炎症性疾患または障害が、変形性関節症、関節リウマチ、疼痛、炎症性腸疾患、呼吸器障害、皮膚障害またはこれらの組み合わせである、請求項 1 2 8 に記載の方法。

10

【請求項 1 3 0】

前記対象がヒトである、請求項 1 0 8 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記結晶形態、組成物、単位用量またはカプセルが、それを必要とする前記対象に毎日投与される、請求項 1 0 8 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記結晶形態、組成物、単位用量またはカプセルが、それを必要とする前記対象に 1 日 1 回投与される、請求項 1 3 1 に記載の方法。

20

【請求項 1 3 3】

前記結晶形態、組成物、単位用量またはカプセルが、2 8 日間の処置サイクルで投与される、請求項 1 0 8 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、遊離塩基としての前記化合物の分子量を用いて決定された場合に約 3 5 0 m g ~ 約 1 . 5 g の 1 日用量で前記対象に投与される、請求項 1 0 8 ~ 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

遊離塩基としての前記化合物の分子量を用いて決定された場合に約 3 6 0 m g の前記構造 (I) の化合物、または約 4 8 0 m g の前記構造 (I) の化合物、または約 7 2 0 m g の前記構造 (I) の化合物、または約 1 0 8 0 m g の前記構造 (I) の化合物、または約 1 4 4 0 m g の前記構造 (I) の化合物の用量を、それを必要とする前記対象が投与される、請求項 1 0 8 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 3 6】

前記用量が 1 日用量である、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記対象が、ルキソリチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩またはフェドラチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩を以前に受けたことがある、請求項 1 0 8 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

前記対象が、前記ルキソリチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩またはフェドラチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩に対して非忍容性、抵抗性、難治性であり、または応答を喪失している、請求項 1 3 7 に記載の方法。

40

【請求項 1 3 9】

前記対象が、ルキソリチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩またはフェドラチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩を受けるのに適していない、請求項 1 0 8 ~ 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

中度 2 または高リスク原発性または続発性骨髄線維症を処置することを必要とする対象における中度 2 または高リスクの原発性または続発性骨髄線維症を処置するための方法であ

50

って、前記方法が、治療有効量の、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 18 ~ 89 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 90 ~ 96 のいずれか一項に記載の単位用量または請求項 97 もしくは 98 に記載のカプセルを前記対象に投与することを含み、

前記対象は、ルキソリチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩、もしくはフェドラチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩を以前に受けたことがある；またはルキソリチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩、もしくはフェドラチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩を受けるのに適していない、方法。

【請求項 141】

前記構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、遊離塩基としての前記構造 (I) の化合物の分子量を用いて決定された場合に約 350 mg ~ 約 1.5 g の 1 日用量で前記対象に投与される、請求項 140 に記載の方法。

10

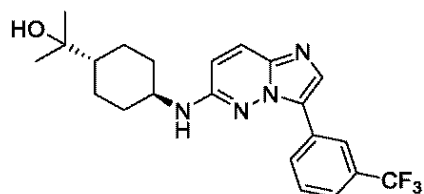
【請求項 142】

治療有効量の、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩を、それを必要とする前記対象に投与することをさらに含む、請求項 140 または 141 に記載の方法。

【請求項 143】

以下の構造 (I) :

【化 83】



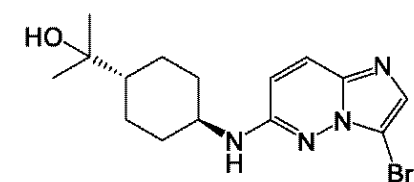
(I)

20

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、前記方法が、

以下の構造 :

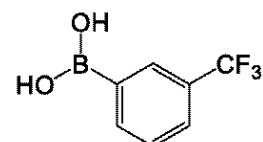
【化 84】



30

を有する化合物またはその塩を、以下の構造 :

【化 85】



40

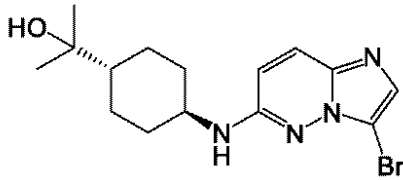
を有する化合物と反応させることを含む、方法。

【請求項 144】

パラジウム触媒および第 1 の塩基の存在下で、以下の構造 :

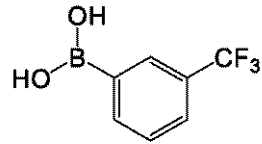
50

【化 8 6】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造；

【化 8 7】



10

を有する化合物と反応させることを含む、請求項 1 4 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記パラジウム触媒が Pd (P P h ₃) ₂ C l ₂ である、請求項 1 4 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

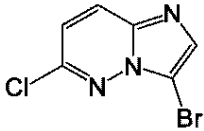
前記第 1 の塩基が Na H C O ₃ である、請求項 1 4 4 または 1 4 5 に記載の方法。

20

【請求項 1 4 7】

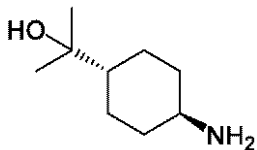
前記方法が、以下の構造；

【化 8 8】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造；

【化 8 9】



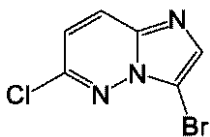
30

を有する化合物と反応させることをさらに含む、請求項 1 4 3 ~ 1 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

第 2 の塩基および触媒の存在下で、以下の構造；

【化 9 0】

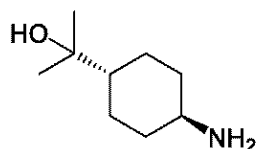


40

を有する化合物またはその塩を、以下の構造；

50

【化 9 1】



を有する化合物と反応させることを含む、請求項 1 4 7 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

前記第 2 の塩基がアミン塩基である、請求項 1 4 8 に記載の方法。

10

【請求項 1 5 0】

前記第 2 の塩基がジイソプロピルエチルアミンである、請求項 1 4 9 に記載の方法。

【請求項 1 5 1】

前記触媒がフッ化セシウムである、請求項 1 4 8 ~ 1 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の結晶形態を調製するためのプロセスであって、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの塩酸塩と非水性媒体とを含む溶液または懸濁液から前記結晶形態を沈殿させることを含む、プロセス。

20

【請求項 1 5 3】

前記非水性媒体が、メタノール (Me O H)、エタノール (E t O H)、イソプロピルアルコール (I P A)、1 - ブタノール、アセトニトリル (A C N)、メチルエチルケトン (M E K)、メチルイソブチルケトン (M I B K)、酢酸エチル (E t O A c)、酢酸イソプロピル (i P r O A c)、メチル tert - ブチルエーテル (M T B E)、2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - M e T H F)、ジメチルホルムアミド (D M F)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジメチルスルホキシド (D M S O)、ジクロロメタン (D C M)、1 , 4 - ジオキサン、トルエン、ヘプタン、テトラヒドロフラン (T H F) もしくはアセトンまたはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 5 2 に記載のプロセス。

【請求項 1 5 4】

前記非水性媒体が Me O H と E t O A c の混合物である、請求項 1 5 3 に記載のプロセス。

30

【請求項 1 5 5】

2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの塩酸塩と非水性媒体とを含む溶液から前記結晶形態を沈殿させることを含む、請求項 1 5 2 ~ 1 5 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 5 6】

前記溶液が、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの塩酸塩、メタノールおよび酢酸エチルを含む、請求項 1 5 5 に記載のプロセス。

40

【請求項 1 5 7】

2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの塩酸塩および非水性媒体を含む懸濁液から前記結晶形態を沈殿させることを含む、請求項 1 5 2 ~ 1 5 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 5 8】

前記溶液または懸濁液を約 4 に冷却することをさらに含む、請求項 1 5 2 ~ 1 5 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

50

【請求項 159】

前記溶液または懸濁液を前記結晶形態の種結晶と接触させることをさらに含む、請求項 152 ~ 158 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 160】

2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの遊離塩基と非水性媒体とを含む溶液または懸濁液を塩酸と接触させて、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの塩酸塩と非水性媒体とを含む前記溶液または懸濁液を作製することをさらに含む、請求項 152 ~ 159 のいずれか一項に記載のプロセス。

10

【請求項 161】

請求項 152 ~ 160 のいずれか一項に記載のプロセスによって調製された、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの塩酸塩の結晶形態。

【請求項 162】

請求項 1 ~ 17 および 161 のいずれか一項に記載の結晶形態とさらなる治療剤とを含む組み合わせ。

【請求項 163】

前記がんが固形腫瘍である、請求項 108 に記載の方法。

20

【請求項 164】

前記固形腫瘍が、肺がん、皮膚がん、頭部または頸部がん、子宮がん、卵巣がん、胃がん、小腸がん、結腸直腸がん、膵臓がん、食道がん、腎臓がん、尿管がん、膀胱がん、尿道がん、乳がん、前立腺がん、陰茎がん、肝細胞がん、内分泌系がんまたは中枢神経系の新生物である、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 165】

前記固形がんが、非小細胞肺がん、燕麦細胞がん、隆起性皮膚線維肉腫、皮膚黒色腫、新生物皮膚疾患、眼内黒色腫、子宮肉腫、子宮内膜の癌腫、膣の癌腫、子宮頸部の癌腫、外陰部の癌腫、卵管の癌腫、結腸がん、肛門領域がん、バレット食道、腎細胞癌、腎盂の癌腫、良性前立腺肥大、副甲状腺がん、副腎がん、甲状腺がん、下垂体腺腫、原発性中枢神経系リンパ腫、脳幹神経膠腫、脊髄軸腫瘍または髄芽腫である、請求項 163 に記載の方法。

30

【請求項 166】

前記固形腫瘍が軟部組織の肉腫または骨がんである、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 167】

前記がんが、肺がん、非小細胞肺がん、燕麦細胞がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、隆起性皮膚線維肉腫、頭部または頸部がん、皮膚黒色腫、眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、結腸直腸がん、肛門領域がん、胃がん、結腸がん、乳がん、婦人科腫瘍ホジキン病、肝細胞がん、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、軟部組織の肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性白血病、急性白血病、小児固形腫瘍、過好酸球増加症、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓がん、尿管がん、小児悪性腫瘍または中枢神経系の新生物である、請求項 108 に記載の方法。

40

【請求項 168】

前記がんが、子宮肉腫、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰部の癌腫、甲状腺がん、膵臓がん、副甲状腺がん、副腎がん、腎細胞癌、腎盂の癌腫、原発性中枢神経系リンパ腫、脊髄軸腫瘍、髄芽腫、脳幹神経膠腫または下垂体腺腫である、請求項 108 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

関連出願

本出願は、2020年1月17日に出願された米国仮特許出願第62/962,833号、2019年10月23日に出願された米国仮特許出願第62/925,153号および2019年2月12日に出願された米国仮特許出願第62/804,556号の利益を主張する。上記出願の教示全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 2 】

分野

本開示は、化合物を含む組成物、およびPimキナーゼ媒介性疾患または障害の処置のためのそれらの使用に関する。

10

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

背景

マウス(Pim)キナーゼ(例えば、Pim-1キナーゼ、Pim-2キナーゼ、Pim-3キナーゼ)におけるプロウイルス挿入は、発がん性セリン/トレオニンキナーゼのファミリーである。発現は、前立腺および口腔上皮細胞中で見られる。Pim-1キナーゼは、とりわけ、パーキットリンパ腫、前立腺がん、口腔がんおよびびまん性大細胞リンパ腫を含む悪性腫瘍をもたらす悪性形質転換の開始または進行に関与すると考えられている。Pimキナーゼは、免疫調節において役割も果たす。例えば、増強されたPimキナーゼ発現が、様々な炎症状態において観察されている。Pim-2キナーゼは、サイトカイン誘導性T細胞増殖および生存にも関与する。

20

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 4 】

概要

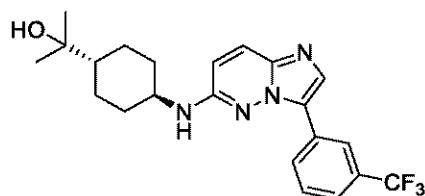
本発明の様々な非限定的な態様および実施形態を以下に説明する。

【 0 0 0 5 】

マウス(Pim)キナーゼ関連障害または疾患におけるプロウイルス挿入のための新しい処置および治療法が依然として必要とされている。本開示は、この必要性を満たす結晶形態および薬学的組成物を提供する。本開示はさらに、障害または疾患を処置する方法であって、障害または疾患を処置することを必要とする対象に治療有効量の本開示の結晶形態および/または組成物を投与することを含む、方法を提供する。したがって、本開示の特定の実施形態は、ポリグリコール化グリセリドと、以下の構造(I)：

30

【 化 1 】



(I)

40

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩とを含む組成物を提供する。特定の実施形態は、構造(I)の化合物の塩酸塩の結晶形態Iと薬学的に許容され得る担体とを含む組成物を提供する。

【 0 0 0 6 】

特定の実施形態は、組成物を含む単位用量形態であって、組成物が約560mg~約600mgの量のポリグリコール化グリセリドと、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約115mg~約125mgの量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩とを含む、単位用量形態を提供する。

50

【 0 0 0 7 】

特定の実施形態は組成物を含むカプセルであって、組成物が約 5 8 9 m g の量の G E L U C I R E (登録商標) 4 4 / 1 4 と、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定された場合に約 1 3 0 m g の量の以下の構造 (I) を有する化合物の塩酸塩とを含む、カプセルを提供する。

【 0 0 0 8 】

特定の実施形態は、構造 (I) の化合物の塩酸塩の結晶形態を提供する。

【 0 0 0 9 】

特定の実施形態は、広範囲の治療用途にわたって有用性を有し、プロテインキナーゼ活性によって少なくとも部分的に媒介される疾患、例えばがん、自己免疫疾患および様々な炎症性疾患または障害を処置するために使用され得る結晶形態および/または組成物を提供する。したがって、本開示のさらなる実施形態は、がん(例えば、前立腺がん、結腸直腸がんまたは骨髄線維症)、タンパク質キナーゼ媒介性疾患、骨髄増殖性新生物または線維性疾患もしくは障害を処置または予防する方法であって、該方法が、治療有効量の本明細書に開示される組成物または単位用量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。

10

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態は、中度 2 または高リスクの原発性または続発性骨髄線維症を処置することを必要とする対象における中度 2 または高リスクの原発性または続発性骨髄線維症を処置するための方法であって、該方法が、治療有効量の結晶形態および/または本明細書に記載されている組成物を前記対象に投与することを含み、前記対象は、ルキソリチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩、もしくはフェドラチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩を以前に受けたことがある; またはルキソリチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩、もしくはフェドラチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩を受けるのに適していない、方法を提供する。

20

【 0 0 1 1 】

本明細書に記載されている障害または疾患を処置する上で使用するための結晶形態および/または組成物(例えば、薬学的組成物)も提供され、ここで、結晶形態および/または組成物は本明細書に記載されているとおりである。本明細書に記載されている障害または疾患の処置のための医薬の製造のための、本明細書に記載されている結晶形態および/または組成物の使用も提供される。

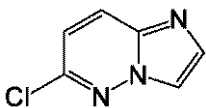
30

【 0 0 1 2 】

一実施形態は、構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、該方法が、

(i) 以下の構造 :

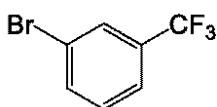
【 化 2 】



40

を有する化合物またはその塩を、以下の構造 :

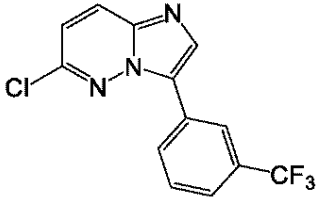
【 化 3 】



を有する化合物と反応させて、以下の構造 :

50

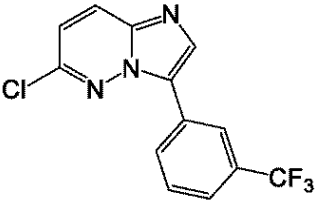
【化 4】



を有する化合物を得ることと、
(i i) 以下の構造：

10

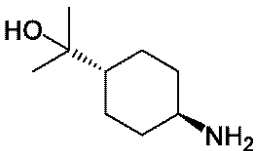
【化 5】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

20

【化 6】



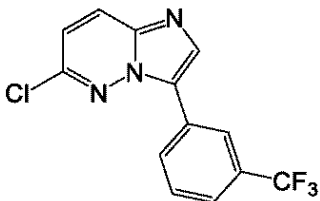
を有する化合物と反応させることとを含む、方法である。

【 0 0 1 3】

一実施形態は、構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、該方法が、
以下の構造：

30

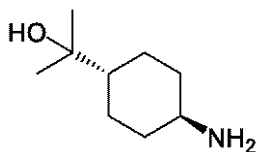
【化 7】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

40

【化 8】



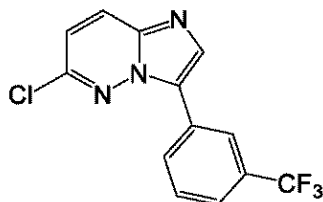
を有する化合物と反応させることとを含む、方法である。

【 0 0 1 4】

一実施形態は、構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、該方法が、
以下の構造：

50

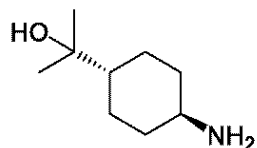
【化 9】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化 10】

10



を有する化合物と反応させることを含む、方法である。

【0015】

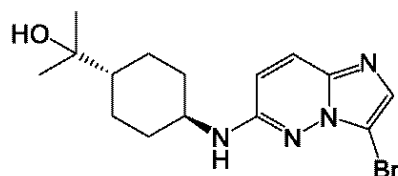
一実施形態は、構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を精製するための方法であって、該方法が、化合物を含む組成物を金属捕捉試薬と接触させることを含む、方法を提供する。

20

【0016】

一実施形態は、構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、該方法が、以下の構造：

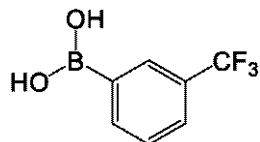
【化 11】



30

を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化 12】



を有する化合物と反応させることを含む、方法を提供する。

【0017】

40

一実施形態は、2 - ((1R, 4R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン-2-オール)の塩酸塩と非水性媒体とを含む溶液または懸濁液から結晶形態を沈殿させることを含む、本明細書に記載の結晶形態を調製するためのプロセスを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図 1】図 1 は、結晶形態 I の X 線力回折パターンのグラフ表示である。

【0019】

【図 2】図 2 は、結晶形態 I の DSC サーモグラムのグラフ表示である。

【0020】

50

- 【図 3】図 3 は、結晶形態 I の T G A サーモグラムのグラフ表示である。
【 0 0 2 1】
- 【図 4】図 4 は、結晶形態 I の偏光顕微鏡画像のグラフ表示である。
【 0 0 2 2】
- 【図 5】図 5 は、結晶形態 I I の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。
【 0 0 2 3】
- 【図 6】図 6 は、実施例 1 0 に記載されているスラリー実験で得られた固体の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。
【 0 0 2 4】
- 【図 7】図 7 は、実施例 1 0 に記載されているスラリー実験で得られた固体の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。 10
【 0 0 2 5】
- 【図 8】図 8 は、実施例 1 0 に記載されているスラリー実験で得られた固体の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。
【 0 0 2 6】
- 【図 9】図 9 は、実施例 1 0 に記載されているスラリー実験で得られた固体の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。
【 0 0 2 7】
- 【図 1 0】図 1 0 は、実施例 1 0 に記載されているスラリー実験で得られた固体の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。 20
【 0 0 2 8】
- 【図 1 1】図 1 1 は、実施例 1 0 に記載されているスラリー実験で得られた固体の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。
【 0 0 2 9】
- 【図 1 2】図 1 2 は、実施例 1 0 に記載されているスラリー実験で得られた固体の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。
【 0 0 3 0】
- 【図 1 3】図 1 3 は、実施例 1 0 に記載されているスラリー実験で得られた固体の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。
【 0 0 3 1】 30
- 【図 1 4】図 1 4 は、実施例 1 0 に記載されているスラリー実験で得られた固体の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。
【 0 0 3 2】
- 【図 1 5】図 1 5 は、実施例 1 0 に記載されているスラリー実験で得られた固体の X 線粉末回折パターンのグラフ表示である。
【 0 0 3 3】
- 【図 1 6】図 1 6 は、実施例 1 1 に記載されている溶媒 - 熱加熱 / 冷却実験で得られた固体のグラフ表示である。
【 0 0 3 4】
- 【図 1 7】図 1 7 は、実施例 1 2 に記載されている低速蒸発実験で得られた固体のグラフ表示である。 40
【 0 0 3 5】
- 【図 1 8】図 1 8 は、実施例 1 2 に記載されている低速蒸発実験で得られた固体のグラフ表示である。
【 0 0 3 6】
- 【図 1 9 A】図 1 9 A は、実施例 1 4 で得られた構造 (I) の化合物のマレイン酸塩の結晶形の X 線力回折パターンのグラフ表示である。
【 0 0 3 7】
- 【図 1 9 B】図 1 9 B は、実施例 1 4 で得られた構造 (I) の化合物のマレイン酸塩の結晶形態の D S C サーモグラムのグラフ表示である。 50

【 0 0 3 8 】

【 図 1 9 C 】 図 1 9 C は、実施例 1 4 で得られた構造 (I) の化合物のマレイン酸塩の結晶形態の T G A サーモグラムのグラフ表示である。

【 0 0 3 9 】

【 図 2 0 A 】 図 2 0 A は、実施例 1 4 で得られた構造 (I) の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶形態の X 線力回折パターンのグラフ表示である。

【 0 0 4 0 】

【 図 2 0 B 】 図 2 0 B は、実施例 1 4 で得られた構造 (I) の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶形態の D S C サーモグラムのグラフ表示である。

【 0 0 4 1 】

【 図 2 0 C 】 図 2 0 C は、実施例 1 4 で得られた構造 (I) の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶形態の T G A サーモグラムのグラフ表示である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 2 】

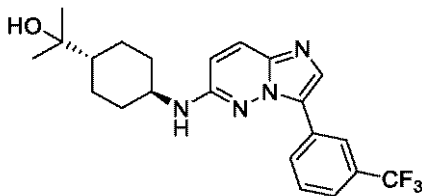
詳細な説明

本開示の様々な (列挙された) 実施形態が本明細書に記載されている。各実施形態で指定された特徴は他の指定された特徴と組み合わせられて、本開示のさらなる実施形態を提供し得ることが認識される。

【 0 0 4 3 】

実施形態 1 ポリグリコール化グリセリドと、
以下の構造 (I) :

【 化 1 3 】



(I)

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩とを含む、組成物。

【 0 0 4 4 】

実施形態 2 ポリグリコール化グリセリドが、約 3 0 ~ 約 5 0 の範囲の融点を有する、実施形態 1 に記載の組成物。

【 0 0 4 5 】

実施形態 3 ポリグリコール化グリセリドが、約 3 7 ~ 約 4 8 の範囲の融点を有する、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 0 0 4 6 】

実施形態 4 ポリグリコール化グリセリドが約 4 4 の融点を有する、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 0 0 4 7 】

実施形態 5 ポリグリコール化グリセリドが、約 8 ~ 約 1 8 の範囲の親水性 / 親油性バランス (H L B) 値を有する、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 0 0 4 8 】

実施形態 6 ポリグリコール化グリセリドが、約 1 0 ~ 約 1 6 の範囲の親水性 / 親油性バランス値を有する、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 0 0 4 9 】

実施形態 7 ポリグリコール化グリセリドが、約 1 4 の親水性 / 親油性バランス値を有する、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

50

実施形態 8 組成物が配合剤をさらに含み、配合剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ジベヘン酸グリセリル、ジラウリン酸プロピレングリコール、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコールまたはこれらの組み合わせを含む、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0051】

実施形態 9 配合剤がポリソルベート 20 である、実施形態 8 に記載の組成物。

【0052】

実施形態 10 配合剤がモノカプリル酸グリセリルである、実施形態 8 に記載の組成物。

【0053】

実施形態 11 ポリグリコール化グリセリドおよび配合剤が、2 : 1 ~ 1 : 1 の範囲の重量比で存在する、実施形態 8 ~ 10 のいずれかに記載の組成物。

【0054】

実施形態 12 組成物が、化合物およびポリグリコール化グリセリドから本質的になる、実施形態 1 ~ 7 のいずれかに記載の組成物。

【0055】

実施形態 13 組成物が懸濁液である、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0056】

実施形態 14 ポリグリコール化グリセリドが G E L U C I R E (登録商標) 44 / 14 である、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0057】

実施形態 15 構造 (I) の化合物が塩酸塩である、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0058】

実施形態 16 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 100 mg ~ 約 300 mg の構造 (I) の化合物を含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0059】

実施形態 17 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 100 mg ~ 約 150 mg の構造 (I) の化合物を含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0060】

実施形態 18 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 115 mg ~ 約 125 mg の構造 (I) の化合物を含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0061】

実施形態 19 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 120 mg の構造 (I) の化合物を含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0062】

実施形態 20 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 160 mg ~ 約 200 mg の構造 (I) の化合物を含む、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0063】

実施形態 21 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 175 mg ~ 約 185 mg の構造 (I) の化合物を含む、実施形態 20 に記載の組成物。

【0064】

実施形態 22 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 180 mg の構造 (I) の化合物を含む、実施形態 21 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

実施形態 2 3 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 2 2 0 m g ~ 約 2 6 0 m g の構造 (I) の化合物を含む、実施形態 1 ~ 1 6 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 0 6 6 】

実施形態 2 4 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 2 3 0 m g ~ 約 2 5 0 m g の構造 (I) の化合物を含む、実施形態 2 3 に記載の組成物。

【 0 0 6 7 】

実施形態 2 5 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 2 4 0 m g の構造 (I) の化合物を含む、実施形態 2 4 に記載の組成物。 10

【 0 0 6 8 】

実施形態 2 6 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 0 0 m g ~ 約 1 6 0 m g の構造 (I) の化合物を含む、実施形態 1 5 に記載の組成物。

【 0 0 6 9 】

実施形態 2 7 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 2 0 m g ~ 約 1 4 0 m g の構造 (I) の化合物を含む、実施形態 1 5 に記載の組成物。

【 0 0 7 0 】

実施形態 2 8 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 3 0 . 4 4 m g の構造 (I) の化合物を含む、実施形態 1 5 に記載の組成物。 20

【 0 0 7 1 】

実施形態 2 9 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 0 w t % ~ 約 4 0 w t % の範囲の濃度で構造 (I) の化合物を含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 0 7 2 】

実施形態 3 0 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 4 w t % ~ 約 2 2 w t % の範囲の濃度で構造 (I) の化合物を含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 0 7 3 】

実施形態 3 1 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 8 w t % ~ 約 1 9 w t % の範囲の濃度で構造 (I) の化合物を含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。 30

【 0 0 7 4 】

実施形態 3 2 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に化合物を約 1 8 . 1 2 w t % の濃度で含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 0 7 5 】

実施形態 3 3 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に化合物を約 1 8 . 3 8 w t % の濃度で含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。 40

【 0 0 7 6 】

実施形態 3 4 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 5 w t % ~ 約 3 5 w t % の範囲の濃度で構造 (I) の化合物を含む、実施形態 1 ~ 2 5 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 0 7 7 】

実施形態 3 5 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 2 0 w t % ~ 約 3 0 w t % の範囲の濃度で構造 (I) の化合物を含む、実施形態 3 4 に記載の組成物。

【 0 0 7 8 】

実施形態 3 6 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に化 50

合物を約 2.5 w t % の濃度で含む、実施形態 3.5 に記載の組成物。

【0079】

実施形態 3.7 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 2.3.3 w t % ~ 約 4.3.3 w t % の範囲の濃度で構造 (I) の化合物を含む、実施形態 1 ~ 2.5 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0080】

実施形態 3.8 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 2.8.3 w t % ~ 約 3.8.3 w t % の範囲の濃度で構造 (I) の化合物を含む、実施形態 3.7 に記載の組成物。

【0081】

実施形態 3.9 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に化合物を約 3.3.3 w t % の濃度で含む、実施形態 3.8 に記載の組成物。

【0082】

実施形態 4.0 組成物が、約 500 m g ~ 約 700 m g の範囲の量のポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0083】

実施形態 4.1 組成物が、約 550 m g ~ 約 650 m g の範囲の量のポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0084】

実施形態 4.2 組成物が、約 560 m g ~ 約 600 m g の範囲の量のポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0085】

実施形態 4.3 組成物が、約 585 m g ~ 約 590 m g の範囲の量のポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0086】

実施形態 4.4 組成物が、約 587.7 m g の量のポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0087】

実施形態 4.5 組成物が、約 589.56 m g の量のポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0088】

実施形態 4.6 組成物が、約 50 w t % ~ 約 90 w t % の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0089】

実施形態 4.7 組成物が、約 75 w t % ~ 約 90 w t % の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0090】

実施形態 4.8 組成物が、約 78 w t % ~ 約 84 w t % の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態 4.7 に記載の組成物。

【0091】

実施形態 4.9 組成物が、約 81 w t % ~ 約 82 w t % の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態 4.8 に記載の組成物。

【0092】

実施形態 5.0 組成物が、約 81.62 w t % の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態 4.9 に記載の組成物。

【0093】

実施形態 5.1 組成物が、約 81.88 w t % の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態 4.9 に記載の組成物。

【0094】

実施形態 5.2 組成物が、約 65 w t % ~ 約 85 w t % の範囲の濃度のポリグリコール化

10

20

30

40

50

グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれかに記載の組成物。

【0095】

実施形態53 組成物が、約70wt%～約80wt%の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態52に記載の組成物。

【0096】

実施形態54 組成物が、約75wt%の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態53に記載の組成物。

【0097】

実施形態55 組成物が、約56.7wt%～約76.7wt%の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

10

【0098】

実施形態56 組成物が、約61.7wt%～約71.7wt%の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態55に記載の組成物。

【0099】

実施形態57 組成物が、約66.7wt%の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態56に記載の組成物。

【0100】

実施形態58 組成物が、経口投与のためのカプセル剤の形態で投与される、前述の実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【0101】

実施形態59 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約1:1～約1:10の範囲の重量比で構造(I)の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

20

【0102】

実施形態60 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約1:4～約1:6の範囲の重量比で構造(I)の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【0103】

実施形態61 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約1:5の重量比で構造(I)の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

30

【0104】

実施形態62 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約1:4.9の重量比で構造(I)の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【0105】

実施形態63 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約1:4～約1:6の範囲の重量比で構造(I)の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【0106】

実施形態64 組成物が、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約1:4.5の重量比で構造(I)の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、前述の実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

40

【0107】

実施形態65 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約1:1.6～約1:3.6の範囲の重量比で構造(I)の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態1～59のいずれか1つに記載の組成物。

【0108】

実施形態66 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約1:2.1～約1:3.1の範囲の重量比で構造(I)の化合物およびポリグリコール

50

化グリセリドを含む、実施形態 65 に記載の組成物。

【0109】

実施形態 67 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 2 . 6 の重量比で構造 (I) の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態 66 に記載の組成物。

【0110】

実施形態 68 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 1 ~ 約 1 : 2 . 5 の範囲の重量比で構造 (I) の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態 1 ~ 59 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0111】

実施形態 69 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 1 . 25 ~ 約 1 : 2 の範囲の重量比で構造 (I) の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態 68 に記載の組成物。

【0112】

実施形態 70 組成物が、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 : 1 . 76 の重量比で構造 (I) の化合物およびポリグリコール化グリセリドを含む、実施形態 69 に記載の組成物。

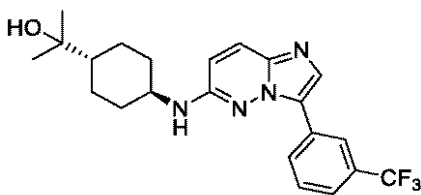
【0113】

実施形態 71 治療有効量で実施形態 1 ~ 70 のいずれか 1 つに記載の組成物を含む、単位用量形態。

【0114】

実施形態 72 組成物を含む単位用量形態であって、組成物が、約 560 mg ~ 約 600 mg の量のポリグリコール化グリセリドと、遊離塩基としての化合物の分子量を使用して決定された場合に約 115 mg ~ 約 125 mg の量の以下の構造 (I) :

【化 14】



(I)

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩とを含む、単位用量形態。

【0115】

実施形態 73 カプセルである、実施形態 72 に記載の単位用量形態。

【0116】

実施形態 74 構造 (I) の化合物が塩酸塩として存在する、実施形態 72 または 73 に記載の単位用量形態。

【0117】

実施形態 75 ポリグリコール化グリセリドが 589 . 56 mg の量で存在する G E L U C I R E (登録商標) 44 / 14 である、実施形態 72 に記載の単位用量形態。

【0118】

実施形態 76 構造 (I) の化合物が、遊離塩基としての化合物の分子量を用いて決定される場合に約 120 mg の量で存在する、実施形態 72 に記載の単位用量形態。

【0119】

実施形態 77 組成物を含むカプセルであって、組成物が約 589 . 56 mg の量の G E L U C I R E (登録商標) 44 / 14 と、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定された場合に約 130 . 44 mg の量の以

10

20

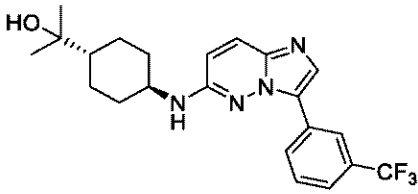
30

40

50

下の構造 (I) :

【化 1 5】



(I)

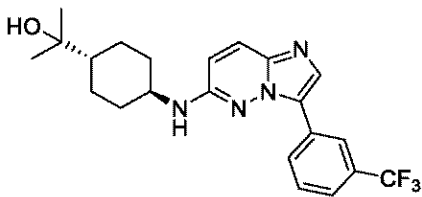
10

を有する化合物の塩酸塩とを含む、カプセル。

【0 1 2 0】

実施形態 7 8 以下の構造 (I) :

【化 1 6】



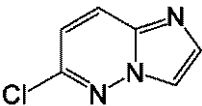
(I)

20

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、方法が、

以下の構造 :

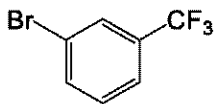
【化 1 7】



30

を有する化合物またはその塩を、以下の構造 :

【化 1 8】



を有する化合物と反応させることを含む、方法。

【0 1 2 1】

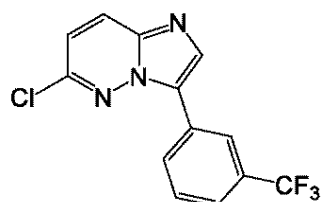
実施形態 7 9 方法が、塩基および触媒を添加することをさらに含む、実施形態 7 8 に記載の方法。

40

【0 1 2 2】

実施形態 8 0 方法が、以下の構造 :

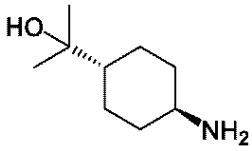
【化 1 9】



50

を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化 2 0】

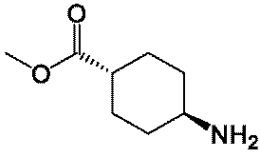


を有する化合物と反応させることをさらに含む、実施形態 7 8 または 7 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 1 2 3】

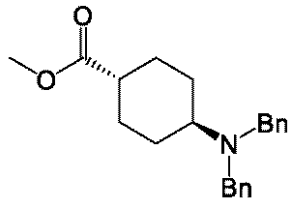
実施形態 8 1 方法が、以下の構造：

【化 2 1】



を有する第 1 の化合物またはその塩を塩基およびハロゲン化ベンジル試薬と反応させることによって、第 1 の化合物を以下の構造：

【化 2 2】



を有する第 2 の化合物に変換させることをさらに含む、実施形態 7 8 ~ 8 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

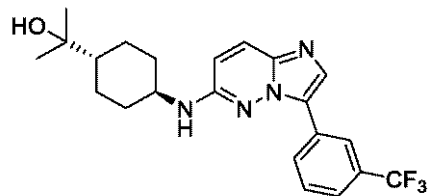
【0 1 2 4】

実施形態 8 2 塩基が K_2CO_3 である、実施形態 8 1 に記載の方法。

【0 1 2 5】

実施形態 8 3 以下の構造 (I)：

【化 2 3】



(I)

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、方法が、以下の構造：

10

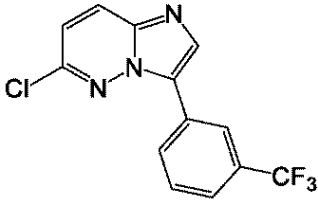
20

30

40

50

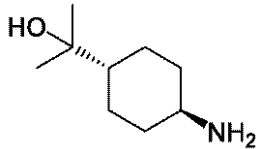
【化 2 4】



を有する化合物またはその塩を、フッ化カリウムおよび以下の構造：

【化 2 5】

10



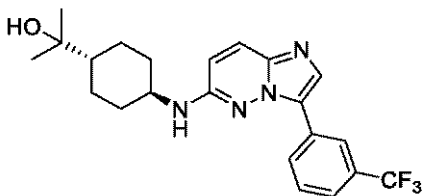
を有する化合物と反応させることを含む、方法。

【0 1 2 6】

実施形態 8 4 以下の構造：

【化 2 6】

20



を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を精製するための方法であって、方法が、

化合物を含む組成物を金属捕捉試薬と接触させることを含む、方法。

【0 1 2 7】

30

実施形態 8 5 金属捕捉試薬がチオールである、実施形態 8 4 に記載の方法。

【0 1 2 8】

実施形態 8 6 金属捕捉試薬がチオール官能化シリカである、実施形態 8 4 に記載の方法。

【0 1 2 9】

実施形態 8 7 がんを処置するための方法であって、治療有効量の、実施形態 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の組成物または実施形態 7 1 ~ 7 6 のいずれか 1 つに記載の単位用量または実施形態 7 7 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【0 1 3 0】

実施形態 8 8 がんが P i m キナーゼを発現するがんである、実施形態 8 7 に記載の方法。

40

【0 1 3 1】

実施形態 8 9 がんが前立腺がんである、実施形態 8 7 または 8 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 1 3 2】

実施形態 9 0 がんが結腸直腸がんである、実施形態 8 7 または 8 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 1 3 3】

実施形態 9 1 がんが線維性がんである、実施形態 8 7 または 8 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 1 3 4】

50

- 実施形態 9 2 がんが骨髄線維症である、実施形態 8 7 または 8 8 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 0 1 3 5 】
- 実施形態 9 3 がんが膀胱がんである、実施形態 8 7 または 8 8 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 0 1 3 6 】
- 実施形態 9 4 がんが血液悪性腫瘍である、実施形態 8 7 または 8 8 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 0 1 3 7 】
- 実施形態 9 5 血液悪性腫瘍が急性骨髄性白血病である、実施形態 9 4 に記載の方法。 10
【 0 1 3 8 】
- 実施形態 9 6 方法が、治療有効量の第 2 の抗がん剤を投与することをさらに含む、実施形態 8 7 ~ 9 5 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 0 1 3 9 】
- 実施形態 9 7 方法が、治療有効量のルキシソリチニブを投与することをさらに含む、実施形態 8 7 ~ 9 6 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 0 1 4 0 】
- 実施形態 9 8 線維性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、実施形態 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の組成物または実施形態 7 1 ~ 7 6 のいずれか 1 つに記載の単位用量または実施形態 7 7 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。 20
【 0 1 4 1 】
- 実施形態 9 9 線維性疾患または障害が、肺線維症、肝線維症、心線維症、血管線維症、腎線維症、皮膚線維症、胃腸線維症、関節線維症 (a t h r o f i b r o s i s)、デュピュイトラン拘縮、縦隔線維症、ペイロニー病、後腹膜線維症、全身性硬化症またはこれらの組み合わせである、実施形態 9 8 に記載の方法。
【 0 1 4 2 】
- 実施形態 1 0 0 線維症の形成または沈着を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、実施形態 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の組成物または実施形態 7 1 ~ 7 6 のいずれか 1 つに記載の単位用量または実施形態 7 7 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。 30
【 0 1 4 3 】
- 実施形態 1 0 1 ウイルス感染またはウイルス複製を阻害するための方法であって、治療有効量の、実施形態 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の組成物または実施形態 7 1 ~ 7 6 のいずれか 1 つに記載の単位用量または実施形態 7 7 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
【 0 1 4 4 】
- 実施形態 1 0 2 骨髄増殖性新生物を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、実施形態 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の組成物または実施形態のいずれか 1 つに記載の単位用量または実施形態 7 7 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。 40
【 0 1 4 5 】
- 実施形態 1 0 3 骨髄増殖性新生物が、真性赤血球増加症、本態性血小板血症またはこれらの組み合わせである、実施形態 1 0 2 に記載の方法。
【 0 1 4 6 】
- 実施形態 1 0 4 炎症性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、実施形態 1 ~ 7 0 のいずれか 1 つに記載の組成物または実施形態のいずれか 1 つに記載の単位用量または実施形態 7 7 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
【 0 1 4 7 】

実施形態 105 炎症性疾患または障害が、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、アルコール性脂肪性肝炎 (ASH)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎、皮膚炎症、乾癬またはこれらの組み合わせである、実施形態 104 に記載の方法。

【0148】

実施形態 106 自己免疫性または炎症性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、実施形態 1 ~ 70 のいずれか 1 つに記載の組成物または実施形態のいずれか 1 つに記載の単位用量または実施形態 77 に記載のカプセルを、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【0149】

実施形態 107 自己免疫性または炎症性疾患または障害が、変形性関節症、関節リウマチ、疼痛、炎症性腸疾患、呼吸器障害、皮膚障害またはこれらの組み合わせである、実施形態 106 に記載の方法。

【0150】

実施形態 108 対象がヒトである、実施形態 87 ~ 107 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0151】

実施形態 109 遊離塩基としての化合物の分子量を用いて決定された場合に約 360 mg の構造 (I) の化合物、または約 480 mg の構造 (I) の化合物、または約 720 mg の構造 (I) の化合物、または約 1080 mg の構造 (I) の化合物、または約 1440 mg の構造 (I) の化合物の用量を、それを必要とする対象が投与される、実施形態 87 ~ 108 のいずれか 1 つに記載の方法。

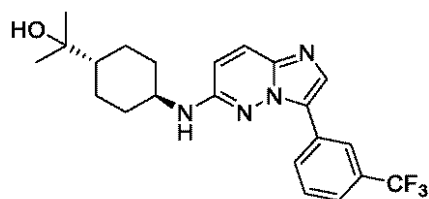
【0152】

実施形態 110 用量が 1 日用量である、実施形態 109 に記載の方法。

【0153】

実施形態 111 以下の構造 (I) :

【化 27】

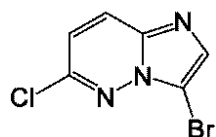


(I)

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、該方法が、

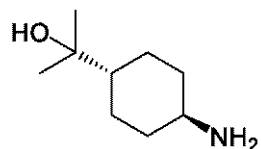
以下の構造 :

【化 28】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造 :

【化 29】



10

20

30

40

50

を有する化合物と反応させることを含む、方法。

【0154】

実施形態112 方法が、第1の塩基および触媒を添加することをさらに含む、実施形態111に記載の方法。

【0155】

実施形態113 第1の塩基がアミン塩基である、実施形態111または112のいずれか1つに記載の方法。

【0156】

実施形態114 第1の塩基がジイソプロピルエチルアミンである、実施形態111～113のいずれか1つに記載の方法。

10

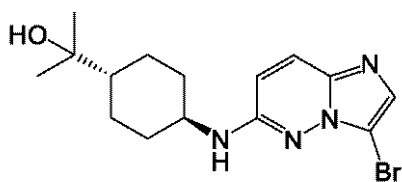
【0157】

実施形態115 触媒がフッ化セシウムである、実施形態111～114のいずれか1つに記載の方法。

【0158】

実施形態116 方法が、以下の構造：

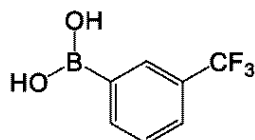
【化30】



20

を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化31】



30

を有する化合物と反応させることをさらに含む、実施形態111～115のいずれか1つに記載の方法。

【0159】

実施形態117 方法が、パラジウム触媒および第2の塩基を添加することをさらに含む、実施形態116に記載の方法。

【0160】

実施形態118 パラジウム触媒がPd(PPh₃)₂Cl₂である、実施形態117に記載の方法。

【0161】

実施形態119 第2の塩基がNaHCO₃である、実施形態117または118のいずれか1つに記載の方法。

40

【0162】

実施形態120 化合物2 - ((1R, 4R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン - 2 - オールの塩酸塩の結晶形態。

【0163】

実施形態121 形態Iを含む、実施形態120に記載の結晶形態。

【0164】

実施形態122 形態Iから本質的になる、実施形態120または実施形態121の結晶形態。

50

【 0 1 6 5 】

実施形態 1 2 3 形態 I が実質的に純粋な形態である、実施形態 1 2 1 に記載の結晶形態。

【 0 1 6 6 】

実施形態 1 2 4 2 に関して、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ および $17.8 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、実施形態 1 2 0 ~ 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【 0 1 6 7 】

実施形態 1 2 5 2 に関して、 $16.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ および $24.4 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする、実施形態 1 2 4 に記載の結晶形態。

10

【 0 1 6 8 】

実施形態 1 2 6 2 に関して、 $10.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ および $16.7 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする、実施形態 1 2 4 または実施形態 1 2 5 に記載の結晶形態。

【 0 1 6 9 】

実施形態 1 2 7 実質的に図 1 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、実施形態 1 2 0 ~ 1 2 6 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【 0 1 7 0 】

実施形態 1 2 8 2 2 6 . 9 \pm 3 における吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、実施形態 1 2 0 ~ 1 2 7 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

20

【 0 1 7 1 】

実施形態 1 2 9 実質的に図 2 に示されている示差走査熱量測定サーモグラムを有する、実施形態 1 2 0 ~ 1 2 8 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【 0 1 7 2 】

実施形態 1 3 0 実質的に図 3 に示されている熱重量分析図を有する、実施形態 1 2 0 ~ 1 2 9 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【 0 1 7 3 】

実施形態 1 3 1 形態 II を含む、実施形態 1 2 0 に記載の結晶形態。

【 0 1 7 4 】

実施形態 1 3 2 2 に関して、 $15.7 \pm 0.2^\circ$ および $17.0 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする、実施形態 1 2 0 または実施形態 1 3 1 に記載の結晶形態。

30

【 0 1 7 5 】

実施形態 1 3 3 実質的に図 5 に示されている X 線粉末回折パターンを有する、実施形態 1 3 1 または実施形態 1 3 2 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【 0 1 7 6 】

実施形態 1 3 4 実施形態 1 2 0 ~ 1 3 3 のいずれか 1 つに記載の結晶形態と、薬学的に許容され得る担体とを含む薬学的組成物。

【 0 1 7 7 】

実施形態 1 3 5 形態 I または形態 II から選択される結晶形態を含む薬学的組成物。

40

【 0 1 7 8 】

実施形態 1 3 6 結晶形態が形態 I である、実施形態 1 3 4 に記載の薬学的組成物。

【 0 1 7 9 】

実施形態 1 3 7 形態 I が実質的に純粋である、実施形態 1 3 6 に記載の薬学的組成物。

【 0 1 8 0 】

実施形態 1 3 8 薬学的に許容され得る担体が配合剤を含み、配合剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ジベヘン酸グリセリル、ジラウリン酸プロピレングリコール、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコールまたはこれらの組み合わせを含む、実施形態 1 3 4 ~ 1 3 7 のいずれか 1 つに

50

記載の薬学的組成物。

- 【0181】
実施形態139 がんを処置するための方法であって、治療有効量の、実施形態120～133のいずれか1つに記載の結晶形態を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
- 【0182】
実施形態140 がんがPimキナーゼを発現するがんである、実施形態139に記載の方法。
- 【0183】
実施形態141 がんが前立腺がんである、実施形態139または140のいずれか1つに記載の方法。 10
- 【0184】
実施形態142 がんが結腸直腸がんである、実施形態139または140のいずれか1つに記載の方法。
- 【0185】
実施形態143 がんが線維性がんである、実施形態139または140のいずれか1つに記載の方法。
- 【0186】
実施形態144 がんが骨髄線維症である、実施形態139または140のいずれか1つに記載の方法。 20
- 【0187】
実施形態145 がんが膀胱がんである、実施形態139または140のいずれか1つに記載の方法。
- 【0188】
実施形態146 がんが血液悪性腫瘍である、実施形態139または140のいずれか1つに記載の方法。
- 【0189】
実施形態147 血液悪性腫瘍が急性骨髄性白血病である、実施形態146に記載の方法。
- 【0190】
実施形態148 方法が、治療有効量の第2の抗がん剤を投与することをさらに含む、実施形態139～147のいずれか1つに記載の方法。 30
- 【0191】
実施形態149 方法が、治療有効量のルキソリチニブを投与することをさらに含む、実施形態139～148のいずれか1つに記載の方法。
- 【0192】
実施形態150 線維性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、実施形態120または133のいずれか1つに記載の結晶形態を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
- 【0193】
実施形態151 線維性疾患または障害が、肺線維症、肝線維症、心線維症、血管線維症、腎線維症、皮膚線維症、胃腸線維症、関節線維症 (a t h r o f i b r o s i s)、デュピイトラン拘縮、縦隔線維症、ペイロニー病、後腹膜線維症、全身性硬化症またはこれらの組み合わせである、実施形態150に記載の方法。 40
- 【0194】
実施形態152 線維症の形成または沈着を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、実施形態120または133のいずれか1つに記載の結晶形態を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
- 【0195】
実施形態153 ウイルス感染またはウイルス複製を阻害するための方法であって、治療有効量の、実施形態120または133のいずれか1つに記載の結晶形態を、それを必要 50

とする対象に投与することを含む、方法。

【0196】

実施形態154 骨髄増殖性新生物を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、実施形態120または133のいずれか1つに記載の結晶形態を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【0197】

実施形態155 骨髄増殖性新生物が、真性赤血球増加症、本態性血小板血症またはこれらの組み合わせである、実施形態154に記載の方法。

【0198】

実施形態156 炎症性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、実施形態120または133のいずれか1つに記載の結晶形態を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

10

【0199】

実施形態157 炎症性疾患または障害が、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、アルコール性脂肪性肝炎 (ASH)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎、皮膚炎症、乾癬またはこれらの組み合わせである、実施形態156に記載の方法。

【0200】

実施形態158 自己免疫性または炎症性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、実施形態120または133のいずれか1つに記載の結晶形態を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

20

【0201】

実施形態159 自己免疫性または炎症性疾患または障害が、変形性関節症、関節リウマチ、疼痛、炎症性腸疾患、呼吸器障害、皮膚障害またはこれらの組み合わせである、実施形態158に記載の方法。

【0202】

実施形態160 対象がヒト対象である、実施形態139～159のいずれか1つに記載の方法。

【0203】

実施形態161 化合物2 - ((1R, 4R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン - 2 - オールの塩酸塩と、メタノールと、酢酸エチルとを含む溶液から結晶形態を沈殿させることを含む、実施形態120～130のいずれか1つに記載の結晶形態を調製するためのプロセス。

30

【0204】

実施形態162 沈殿させることが、スラリーを形成するために溶液を24時間振盪することを含む、実施形態161に記載のプロセス。

【0205】

実施形態163 溶液を結晶形態の種結晶と接触させることをさらに含む、実施形態161または実施形態162に記載のプロセス。

40

【0206】

実施形態164 実施形態161～163のいずれか1つに記載のプロセスによって調製された化合物2 - ((1R, 4R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン - 2 - オールの塩酸塩の結晶形態。

【0207】

実施形態165 化合物2 - ((1R, 4R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン - 2 - オールの塩酸塩と水とを含む溶液から結晶形態を沈殿させることを含む、実施形態131～133のいずれか1つに記載の結晶形態を調製するプロセス。

50

【 0 2 0 8 】

実施形態 1 6 6 スラリーを形成するために溶液を 2 4 時間振盪することをさらに含む、実施形態 1 6 5 に記載のプロセス。

【 0 2 0 9 】

実施形態 1 6 7 実施形態 1 6 5 または実施形態 1 6 6 のプロセスによって調製された化合物 2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの塩酸塩の結晶形態。

【 0 2 1 0 】

詳細な説明

本発明の詳細な実施形態が本明細書に開示されているが、開示されている実施形態は、様々な形態で具体化され得る本発明の単なる例示であることを理解されたい。さらに、本発明の様々な実施形態に関連して与えられる実施例の各々は、例示的であり、限定的ではないことが意図される。したがって、本明細書に開示された特定の構造的および機能的詳細は、限定として解釈されるべきではなく、単に本発明を様々な使用することを当業者に教示するための代表的な基礎として解釈されるべきである。

定義

【 0 2 1 1 】

本明細書を解釈する目的で、下記の定義を適用することになり、適切な場合にはいつでも、単数形で使用される用語は複数形も含む。本明細書で使用される用語は、文脈が他に明示しない限り下記の意味を有する。

【 0 2 1 2 】

本明細書に記述される全ての方法は、他に本明細書で指示されない限りまたは他に文脈により明らかに矛盾とされない限り、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書で提供される、任意のおよび全ての例または例示的な言語（例えば、「～など」）の使用は、本開示を単により良く例示することが意図され、別段の主張がない限り本開示の範囲に制限を課すものではない。

【 0 2 1 3 】

本開示の文脈（特に、請求項の文脈）で使用される、「 a 」、「 a n 」、「 t h e 」という用語、および類似の用語は、本明細書に他に指示されない限りまたは文脈によって明らかに矛盾とされない限り、単数形および複数形の両方を包含すると解釈されるべきである。

【 0 2 1 4 】

「ポリグリコール化グリセリド」とは、約 2 0 0 ~ 6 0 0 0 の間の平均相対分子質量を有する、グリセロールのモノエステル、ジエステルおよびトリエステル、ならびにポリエチレングリコールのモノエステルおよびジエステルの混合物を指す。ポリグリコール化グリセリドは、ポリエチレングリコールによるトリグリセリドの部分エステル交換によって、またはグリセロールおよびポリエチレングリコールと脂肪酸とのエステル化によって得ることができる。一部の実施形態では、脂肪酸構成成分は、8 ~ 2 2 個の間の炭素原子、例えば、1 0 ~ 1 8 個の間の炭素原子を含有する。ポリグリコール化グリセリドが誘導され得る天然植物油の例には、パーム核油およびパーム油が含まれる。好適なポリオール化合物は、約 2 0 0 ~ 約 6 0 0 0 g / m o l の範囲の分子量を一般に有し、ポリエチレングリコールを好ましくは含有するが、ポリグリセロールまたはソルビトールなどの他のポリオールが使用されてもよい。ポリグリコール化グリセリドは、商標名 G E L U C I R E（登録商標）で市販されている。様々な実施形態において有用なポリグリコール化グリセリドの例には、W L 2 5 1 4 C S、L A B R A S O L、L A B R A F I L、G E L U C I R E 4 4 / 1 4（ラウロイルポリオキシ - 3 2 グリセリド）、G E L U C I R E 3 3 / 0 1、G E L U C I R E 3 5 / 1 0、G E L U C I R E 3 7 / 0 2、G E L U C I R E 5 0 / 1 3、G E L U C I R E 4 4 / 1 1 およびそれらの混合物が含まれる。

【 0 2 1 5 】

10

20

30

40

50

「GELUCIRE（登録商標）44/14」または「GELUCIRE 44/14」は、ペグ化脂肪酸エステルとグリセリドとの混合物を含む、Gattefosse Corporation、Westwood、N.J.によって製造されている、脂質をベースとする賦形剤である。44という数字は、この化合物の融点を表し、14は、親水性/親油性バランス（HLB）値を示す。他のGELUCIRE賦形剤は同様に、融点およびHLB値に関する値を示す。例えば、GELUCIRE 33/01、GELUCIRE 35/10、GELUCIRE 37/02、GELUCIRE 50/13およびGELUCIRE 44/11。

【0216】

親水性/親油性バランス（HLB）値は、Griffinの方法によって求めることができる。HLB値は、以下の式によって求まる：

$$HLB = 20 \times (M_h / M)$$

（式中、 M_h は、その分子の親水性部分の分子質量であり、 M は、分子全体の分子質量である）。したがって、HLBの値は0～20の範囲であり、0の値は、親油性（すなわち、疎水性）分子に対応し、20の値は、親水性（すなわち、疎油性）分子に対応する。

【0217】

「薬学的に許容される」という文言は、物質または組成物が、製剤を構成するその他の成分、かつ/またはそれにより処置される哺乳動物と、化学的におよび/または毒性学的に適合可能でなければならないことを示す。

【0218】

プロセス条件に応じて、本開示の最終生成物は、遊離（塩基）または塩形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離形態および塩は共に、本開示の範囲内にある。そのように望むなら、化合物の1つの形は別の形に変換されてもよい。遊離塩基は塩に変換されてもよく、塩は遊離形態もしくは別の塩に変換されてもよい。

【0219】

薬学的に許容される塩が好ましい。しかしながら、その他の塩を、例えば調製中に用いられ得る単離または精製ステップで役立てることができ、したがって、本開示の範囲内にあることが企図される。

【0220】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される酸または塩基の付加塩を指す。例えば、薬学的に許容される塩には、これらに限定されないが、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物/臭化水素酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、硫酸水素塩/硫酸塩、ショウノウスルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物/塩酸塩、クロルテオフィロネート、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、ヒプル酸塩、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩/ヒドロキシマロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩/リン酸水素/リン酸二水素、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、またはキシナホ酸塩形態が含まれる。

【0221】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸で形成することができる。塩を誘導することができる無機酸形態には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、および同様のものが含まれる。そこから塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸、および同様のものが含まれる。

10

20

30

40

50

【0222】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基と共に形成することができる。無機塩基（該無機塩基から塩が誘導され得る）には、例えば、アンモニウム塩および金属であって周期表のIからXII族にあるものが含まれる。ある特定の形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅から誘導され；特に適切な塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩が含まれる。有機塩基（該有機塩基から塩が誘導され得る）には、例えば、第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂、および同様のものが含まれる。ある特定の有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジン、およびトロメタミンが含まれる。

10

【0223】

本開示の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態と、化学量論量の適切な塩基または酸とを水中もしくは有機溶媒中でまたはこれら2つの混合物中で反応させることによって、調製することができ；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Allen, L. V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012)に見出され、その関連の開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0224】

本明細書で与えられる任意の式は、非標識形態ならびに同位体標識形態の化合物を表すことが意図する。同位体標識化合物は、選択された原子質量または質量数を有する原子によって1個またはそれよりも多くの原子が置き換えられること以外、本明細書で与えられる式によって示される構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、ヨウ素の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I が含まれる。本開示は、本明細書で規定されるような種々の同位体標識化合物、例えば ^3H および ^{14}C などの放射性同位体または ^2H および ^{13}C などの非放射性同位体が内部に存在するものが含まれる。そのような同位体標識化合物は、代謝研究（ ^{14}C による）、反応動態研究（例えば ^2H または ^3H による）、検出またはイメージング技法、例えば陽電子放出断層撮影（PET）または単光子放射型コンピュータ断層撮影（SPECT）であって薬物または基質組織分布アッセイを含むもの、または対象の放射性処置で、有用である。特に、 ^{18}F または標識化合物は、PETまたはSPECT研究に特に望ましいと考えられる。

30

【0225】

さらに、より重い同位体、特に重水素（即ち、 ^2H またはD）による置換は、より大きな代謝安定性の結果生じる、ある特定の治療上の利点、例えば長くなったin vivo半減期または低減された投薬要件または治療指数の改善を、もたらし得る。この文脈における重水素は、本開示の化合物の置換基と見なされると理解される。そのような、より重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。

40

【0226】

本明細書で使用される「同位体濃縮係数」という用語は、同位体存在量と特定の同位体の天然存在量との間の比を意味する。本開示の化合物中の置換基が表記された重水素である場合、そのような化合物は、それぞれの指定された重水素原子について、少なくとも3500（それぞれの指定された重水素原子において52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素組

50

み込み)、少なくとも5000(75%の重水素組み込み)、少なくとも5500(82.5%の重水素組み込み)、少なくとも6000(90%の重水素組み込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素組み込み)、少なくとも6466.7(97%の重水素組み込み)、少なくとも6600(99%の重水素組み込み)または少なくとも6633.3(99.5%の重水素組み込み)の同位体濃縮係数を有する。

【0227】

本開示の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来 of 技法によって、または以下に記述されるスキームにもしくは実施例および調製に開示されるプロセスによって(または本明細書に記述されるものに類似のプロセスによって)、適切なまたは容易に入手可能な同位体標識試薬を、他の状況で用いられる非同位体標識試薬の代わりに用いることにより、調製することができる。そのような化合物は、潜在的な医薬化合物が標的タンパク質または受容体と結合する能力を決定する際の、または*in vivo*もしくは*in vitro*で生物学的受容体に結合された本開示の化合物を撮像するための、例えば標準および試薬として、様々な潜在的な用途を有する。

10

【0228】

「がん」とも呼ばれる「悪性腫瘍」という用語は、異常細胞が制御なしに分裂し、近くの組織に浸潤し得る疾患を指す。悪性細胞は、血液およびリンパ系を介して身体 of 他の部分に広がることもできる。悪性腫瘍にはいくつかの主な種類がある。癌腫は、皮膚内または内臓を裏打ちするもしくは覆う組織において始まる悪性腫瘍である。肉腫は、骨、軟骨、脂肪、筋肉、血管またはその他の結合組織もしくは支持組織において始まる悪性腫瘍である。白血病は、骨髄などの血液形成組織において始まり、多数 of 異常な血球を産生して血液に侵入させる悪性腫瘍である。リンパ腫および多発性骨髄腫は、免疫系 of 細胞において始まる悪性腫瘍である。中枢神経系がんは、脳および脊髄 of 組織において始まる悪性腫瘍である。

20

【0229】

「固形腫瘍」という用語は、嚢胞または液体領域を通常含まない異常な組織 of 塊から形成された悪性腫瘍/がんを指す。固形腫瘍は、起源 of 組織/細胞に従って命名/分類される。例としては、肉腫および癌腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0230】

「白血病」という用語は、骨髄 of 血液形成組織において始まる血液学的または血球細胞 of 悪性腫瘍/がんを指す。例としては、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性リンパ性白血病(ALL)および慢性リンパ性白血病 CLL)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0231】

「リンパ腫」という用語は、免疫系 of 細胞において始まるリンパ系細胞悪性腫瘍/がんを指す。例としては、非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0232】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は動物を指す。典型的には、動物は哺乳動物である。対象は、例えば、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥なども指す。特定 of 実施形態において、対象は霊長類である。さらに他の実施形態において、対象はヒトである。例示的な対象には、がん of 危険因子を有する任意 of 年齢 of ヒトが含まれる。

40

【0233】

本明細書で使用される場合、対象は、当該対象が生物学的に、医学的に、またはそのクオリティオブライフにおいて、そのような処置から利益を得る場合、処置を「必要とする」対象である(好ましくは、ヒト)。

【0234】

本明細書で使用される場合、「阻害する」、「阻害」、または「阻害している」という用語は、所与 of 状態、症状、または障害、または疾患 of 低減または抑制を指し、あるいは生

50

物学的活性またはプロセスのベースライン活性の著しい減少を指す。

【0235】

本明細書で使用される場合、任意の疾患/障害を「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、対象（例えば、哺乳動物）における、特にヒトにおける疾患/障害の処置を指し、（a）疾患/障害を阻害すること（例えば、疾患/障害、もしくはその臨床症候の少なくとも1つの発症を遅らせ、もしくは停止させ、もしくは減少させること）；（b）身体的に（例えば、識別可能な症候の安定化）、生理学的に（例えば、身体的パラメータの安定化）、もしくはその両方で、疾患/障害を緩和すること（例えば、疾患/障害もしくはその臨床症候の少なくとも1つの退行を引き起こすこと）；（c）対象によって認識され得ないものを含む少なくとも1つの身体的パラメータを緩和もしくは改善すること；および/または（d）特に、そのような対象（例えば、哺乳動物）が疾患もしくは障害にかかりやすいが、疾患もしくは障害を有すると未だ診断されていない場合に、疾患もしくは障害の発病もしくは発症もしくは進行が対象（例えば、哺乳動物）において起こることを防止もしくは遅延させることを含む。

10

【0236】

（例えば、本開示の組成物の）「治療有効量」という用語は、ヒトなどの対象に投与された場合、処置を実施するのに十分な（例えば、本開示の組成物の）量を指す。1つの非限定的な実施形態において、用語「治療有効量」は、対象に投与された場合に、（1）Pimキナーゼによって媒介される症状もしくは障害もしくは疾患を少なくとも部分的に緩和、阻害、予防および/もしくは改善するのにまたは（2）Pimキナーゼの活性を低下もしくは阻害するのに有効である（例えば、本開示の組成物の）量を表す。別の非限定的な実施形態において、「治療有効量」という用語は、細胞、または組織、または非細胞性生体物質、または培地に投与された場合に、Pimキナーゼの活性を少なくとも部分的に低減もしくは阻害するのにまたはPimキナーゼの発現を少なくとも部分的に低減もしくは阻害するのに有効である（例えば、本開示の組成物の）量を指す。

20

【0237】

治療有効量は、対象のサイズおよび重量、病気のタイプ、または本開示の特定の組成物などの要因に応じて変えることができる。当業者なら、本明細書に含有される要因について研究することができ、かつ過度な実験なしに、（例えば、本開示の組成物の）治療有効量に関して決定を行うことができるであろう。

30

【0238】

投与のレジメンは、治療有効量を構成するものに影響を及ぼす可能性がある。本開示の結晶形または組成物は、Pimキナーゼ媒介型疾患、障害、または状態の開始の前または後のいずれかで対象に投与することができる。さらに、いくつかの分割投薬量ならびに変動する投薬量は、毎日または順次投与することができ、あるいは用量は、連続的に注入することができ、またはボラス注射することができる。さらに、本開示の結晶形（複数可）および/または組成物（複数可）の投薬量は、治療または予防状況の危急によって示されるように、比例して増大または減少させることができる。

【0239】

「放射線療法」は、医師に知られている日常的な方法および組成物を使用して、アルファ粒子放出放射性核種（例えば、アクチニウムおよびトリウム放射性核種）、低線エネルギー付与（LET）放射線放出体（すなわち、ベータ放出体）、転換電子放出体（例えば、ストロンチウム-89およびサマリウム-153-EDTMPなどの放射線放出体、またはX線、ガンマ線および中性子を含むがこれらに限定されない高エネルギー放射線に対象を曝露することを意味する。

40

【0240】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下でまたは加溶媒分解によって、本明細書に記載されている組成物中で使用される生物学的に活性な化合物（例えば、構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩）に変換され得る化合物を示すものとする。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容され得る生物学的に活性な化合物の前駆体

50

を指す。いくつかの態様では、プロドラッグは、対象に投与されると不活性であるが、例えば加水分解によって、本明細書に記載されている（例えば、組成物の）実施形態で使用される活性化化合物にインビボで変換される。プロドラッグ化合物は、哺乳動物生物において溶解性、組織適合性または遅延放出の利点を提供することが多い（例えば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) を参照)。プロドラッグの論述は、Higuchi, T.ら、' Pro-drugs as Novel Delivery Systems, ' A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 および Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 に記載されており、これらはいずれも参照により全体が本明細書に組み込まれる。「プロドラッグ」という用語は、そのようなプロドラッグが哺乳動物対象に投与された場合に、インビボで活性化化合物を放出する任意の共有結合した担体も含むものとする。本明細書に記載されているように、（例えば、組成物）の活性化化合物のプロドラッグは、典型的には、日常的な操作またはインビボのいずれかで修飾が親活性化化合物に切断されるように、（例えば、組成物の）活性化化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグには、ヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基が、活性化化合物のプロドラッグが哺乳動物対象に投与されたときに開裂して、遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基をそれぞれ形成する任意の基に結合されている化合物が含まれる。プロドラッグの例としては、ヒドロキシ官能基のアセタート、ホルマート、ホスファートおよびベンゾアート誘導体、または活性化化合物中のアミン官能基のアセトアミド、ホルムアミドおよびベンズアミド誘導体などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0241】

「インビボ」という用語は、対象の体内で起こる事象を指す。

【0242】

「必要に応じた (optional)」または「必要に応じて (optionally)」は、その後に記載された事象または状況が生じてもよい、また生じなくてもよいことを意味し、その記述が、その事象または状況が起こる事例と、その事象が起こらない事例とを含むことを意味する。例えば、「必要に応じて置換されたアリール」は、アリール基が置換されていてもよく、または置換されていなくてもよいこと、およびその記述が置換されたアリール基および置換を有しないアリール基の両方を含むことを意味する。

【0243】

本明細書で使用される「結晶性」は、構成部分間で固定された距離を有する原子、イオンまたは分子の反復する三次元パターンによって形成された均質な固体を指す。単位格子は、このパターン中の最も単純な反復単位である。理想的な結晶の性質は均質であるが、完全な結晶は、たとえ存在したとしてもまれにしか存在しない。本明細書で使用される場合、「結晶性」は、結晶欠陥、例えば、本明細書に記載されている結晶形態を操作する（例えば、調製する、精製する）ことによって一般的に形成される結晶欠陥を含む結晶形態を包含する。当業者は、そのような欠陥の存在にもかかわらず、化合物の試料が結晶性であるかどうかを決定することができる。

【0244】

「多形」という用語は、同じ化学的組成を有するが、結晶を形成する分子、原子および/またはイオンの異なる空間配置を有する結晶形態を指す。多形は、例えば、本明細書に記載されているように、X線粉末回折 (XRPD)、示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) などの分析方法によって特徴付けることができる。

【0245】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」は、結晶格子構造中に組み込まれた1つまたは複数の溶媒の分子をさらに含む分子、原子および/またはイオンの結晶形態を指す。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配置および/または非規則的な配置で存在し得る。溶媒和

物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒分子のいずれかを含み得る。例えば、非化学量論量の溶媒分子を有する溶媒和物は、溶媒和物からの溶媒の部分的喪失から生じ得る。溶媒和物は、結晶格子構造内に1を超える分子または化合物を含む二量体またはオリゴマーとして存在し得る。いくつかの実施形態において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、溶媒和物(例えば、水和物)であり得る。

【0246】

本明細書で使用される場合、「非晶質」は、結晶性ではない分子、原子および/またはイオンの固体形態を指す。非晶質固体は、明確なX線回折パターンを示さない。

【0247】

本明細書で使用される場合、「実質的に純粋な」という用語は、構造(I)の化合物の結晶形態に関して使用される場合、化合物の重量に基づいて、約91重量%、約92重量%、約93重量%、約94重量%、約95重量%、約96重量%、約97重量%、約98重量%および約99重量%超を含み、約100重量%に等しい純度も含む約90重量%を超える純度を有する結晶形態を意味する。残りの材料は、化合物の他の形態、ならびに/またはその調製から生じる反応不純物および/もしくは加工不純物を含む。例えば、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態は、この時点で当該技術分野において公知であり一般に受け入れられている手段によって測定される場合、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態が90重量%を超える純度を有するという点で実質的に純粋であると見なされ得、残りの10重量%未満の材料は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の他の形態ならびに/または反応不純物および/もしくは加工不純物を含む。純度は、本技術分野で公知の技術を用いて、例えば、本明細書に記載されているHPLCアッセイを用いて評価することができる。

10

20

【0248】

それぞれXRPDパターンまたはディフラクトグラムまたはDSCサーモグラムまたはTGAスペクトルを示す本明細書中の1またはそれより多くの図と「実質的に一致する」XRPDパターン、DSCサーモグラムまたはTGAスペクトルとは、本明細書中に記載された1またはそれより多くの図のパターンまたはディフラクトグラムまたはサーモグラムまたはスペクトルを与えた化合物の試料と同一の、化合物の単結晶形態に相当すると当業者によって考えられ得るXRPDパターンまたはDSCサーモグラムである。したがって、実質的に一致するXRPDパターンまたはDSCサーモグラムまたはTGAスペクトルは、図の1つのXRPDパターンまたはDSCサーモグラムと同一であり得、または、より可能性が高いが、図の1つまたはそれより多くと幾分異なり得る。例えば、図の1つまたはそれより多くと幾分異なるXRPDパターンは、本明細書に提示された回折パターンの線の各々を必ずしも示さないことがあり得、そして/または線の外観もしくは強度のわずかな変化もしくは線の位置のシフトを示すことがあり得る。これらの差は、典型的には、データの取得に関する条件の差またはデータを取得するために使用される試料の純度の差から生じる。当業者は、結晶性化合物の試料のXRPDパターンまたはDSCサーモグラムまたはTGAスペクトルと、本明細書に開示された対応するXRPDパターンまたはDSCサーモグラムまたはスペクトルとの比較によって、結晶性化合物の試料が本明細書に開示された形態と同一の形態であるか、または異なる形態であるかどうかを決定することができる。

30

40

【0249】

この目的のために、当業者は、本明細書中に記載されるXRPDパターンが特定の2角度におけるピークを「実質的に欠いている」ときを決定することができる。したがって、あるパターンは特定の2角度でピークを示し得るが、例えば、そのようなピークが試料中の不純物の結果であり得るので、または例えば、その強度が検出限界未満および/もしくはバックグラウンド信号内であるピークのように有意ではないことがあり得るので、そのパターンは、その角度におけるピークを「実質的に欠いている」ことがなおり得る。いくつかの実施形態において、XRPDパターンは、同定された2角度でのピークの相対強度が20%未満もしくはそれに等しい、例えば、15%未満もしくはそれに等しい、

50

10%未満もしくはそれに等しい、9%未満もしくはそれに等しい、8%未満もしくはそれに等しい、7%未満もしくはそれに等しい、6%未満もしくはそれに等しい、5%未満もしくはそれに等しい、4%未満もしくはそれに等しい、3%未満もしくはそれに等しい、2%未満もしくはそれに等しいまたは1%もしくはそれに等しい場合、同定された2角度におけるピークを実質的に欠いている。

【0250】

特に明記しない限り、表1または表2、図または実施例中のXRPDピークを除いて、本明細書で指定される任意のXRPDピークは、指定された値 ± 0.2 またはそれ未満を意味することを理解すべきである。例えば、別段の指示がない限り、実施形態または請求項が、2 に関して20.0におけるピークを指定する場合、これは20.0° ± 0.2 ° またはそれ未満、すなわち19.8°~20.2°の2 角度を意味することを理解すべきである。好ましい実施形態において、2 角度は、指定された値 ± 0.1 °またはそれ未満であり、より好ましい実施形態において ± 0.05 °またはそれ未満である。

10

【0251】

本明細書で提供される結晶形態は、示差走査熱量測定(DSC)および/または熱重量分析(TGA)に基づいて同定することもできる。DSCは、試料の温度を増大させるために必要とされる熱量の差が温度の関数として測定される熱分析技術である。DSCは、試料の相転移などの物理的変換を検出するために使用することができる。例えば、DSCは、試料が結晶化、溶融またはガラス転移を経る温度を検出するために使用することができる。図または実施例におけるDSC温度を除いて、本明細書で指定されたDSCに関連する任意の温度は、指定された値 ± 5 またはそれ未満を意味することを理解されたい。例えば、ある実施形態または請求項が264 に吸熱ピークを指定する場合、これは264 ± 5 またはそれ未満、すなわち259 ~ 269 の温度を意味すると理解されるべきである。好ましい実施形態において、DSCは、指定された値 ± 3 またはそれ未満、より好ましい実施形態において ± 2 またはそれ未満である。

20

【0252】

本明細書で使用される化学命名プロトコルおよび構造図は、ACD/Name Version 9.07ソフトウェアプログラムおよび/またはChemDraw Ultra Version 11.0.1ソフトウェア命名プログラム(CambridgeSoft)を使用した、I.U.P.A.C命名法の修正形態である。本明細書で使用される複雑な化学名の場合、置換基は、典型的には、それが結合する基の前に命名される。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル骨格を含む。原子価をすべて満たすために十分な水素原子に結合されていると仮定されるいくつかの炭素原子上のすべての結合を除いて、すべての結合は本明細書中の化学構造図において特定されている。

30

構造(I)の化合物の調製

【0253】

本開示の化合物および組成物は、本明細書で提供される新規な方法、反応スキームおよび実施例を考慮して調製することができる。本開示の化合物は、合成有機化学の分野で公知の合成方法とともに以下に記載される方法を使用して、または当業者によって認識されるようにその変形によって合成することができる。反応は、使用される試薬および材料に適し、作用を受けている変換に適した溶媒または溶媒混合物中で行われる。有機合成の当業者には、分子上に存在する官能基が、提案された変換と一致するはずであることが理解されよう。本開示の所望の化合物を得るために、これには、合成工程の順序を変更するか、または別の特定のプロセススキームよりある特定のプロセススキームを選択するための判断が必要となることがある。

40

【0254】

出発材料は、一般に、Sigma Aldrichまたはその他の商業的供給元などの商業的入手先から入手可能であるか、または本開示に記載されるように調製されるか、または当業者に周知の方法を使用して容易に調製される(例えば、Louis F. Fies

50

er and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1 - 19, Wiley, New York (1967 - 1999 ed.), Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd - ed., Wiley-VCH Weinheim, Germany (1999) または補遺を含む Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin (Beilsteinオンラインデータベースを介しても入手可能) に一般的に記載されている方法によって調製される)。

【0255】

構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の調製において、中間体の遠隔の官能性の保護が必要であり得る。このような保護の必要性は、遠隔の官能性の性質および調製方法の条件に応じて変わる。このような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基およびそれらの使用の一般的な説明については、Greene, T. W. ら、Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., Wiley (2007) を参照。ベンジル保護基などの保護基は、本開示の化合物の製造に組み込むことができる。

10

【0256】

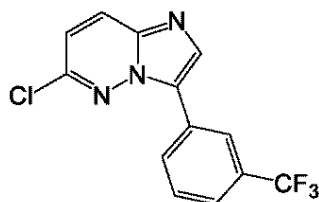
本明細書の実施例が示すように、構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、新しいプロセスに従って調製することができることが発見された。

【0257】

一実施形態は、以下の構造：

20

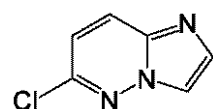
【化32】



を有する化合物またはその塩を調製するための方法であって、以下の構造：

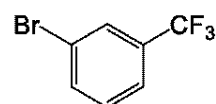
30

【化33】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化34】



40

を有する化合物と反応させることを含む、方法を提供する。

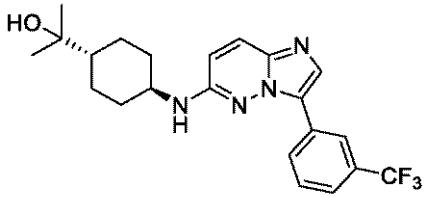
この実施形態の一態様は、塩基および触媒を添加することをさらに含む。いくつかのより具体的な実施形態において、触媒はパラジウム触媒 (例えば、Pd(OAc)₂) である。いくつかの実施形態において、塩基は、K₂CO₃ である。いくつかの実施形態において、本方法は、ホスフィン試薬 (例えば、トリシクロヘキシルホスフィン) を添加することをさらに含む。

【0258】

一実施形態は、以下の構造 (I)：

50

【化 3 5】

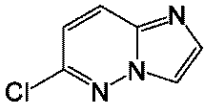


(I)

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、該方法が、

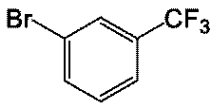
(i) 以下の構造 :

【化 3 6】



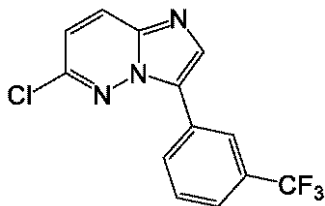
を有する化合物またはその塩を、以下の構造 :

【化 3 7】



を有する化合物と反応させて (例えば、塩基、例えば K₂CO₃ などの無機塩基および触媒、例えば Pd(OAc)₂ などのパラジウム触媒の存在下で) 以下の構造 :

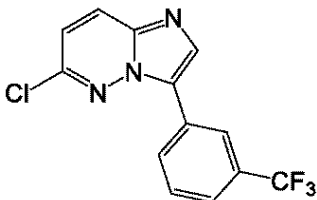
【化 3 8】



を有する化合物を得ることと、

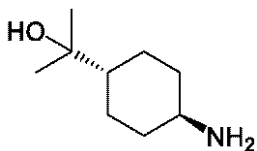
(ii) 以下の構造 :

【化 3 9】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造 :

【化 4 0】



10

20

30

40

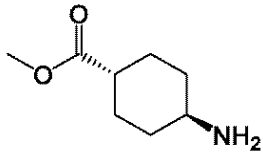
50

を有する化合物と反応させることを含む、方法を提供する。

【0259】

特定の実施形態において、本方法は、以下の構造：

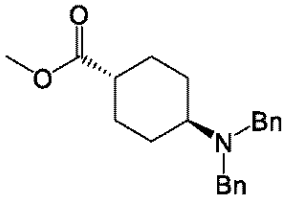
【化41】



10

を有する第1の化合物またはその塩を、第2の塩基（例えば、 K_2CO_3 ）およびハロゲン化ベンジル試薬（例えば、臭化ベンジル）と反応させることによって、第1の化合物を、以下の構造：

【化42】



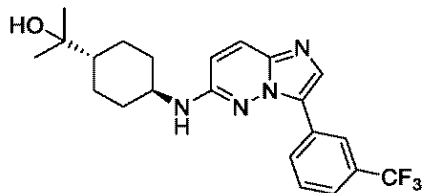
20

を有する第2の化合物に変換させることをさらに含む。

【0260】

一実施形態は、以下の構造（I）：

【化43】



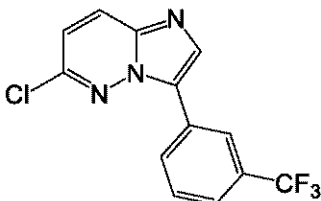
(I)

30

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、該方法が、

以下の構造：

【化44】

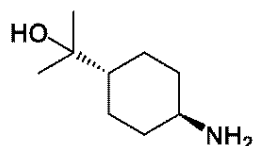


40

を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

50

【化 4 5】

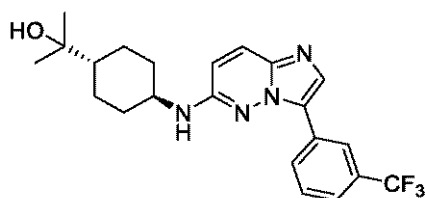


を有する化合物と反応させることを含む、方法を提供する。より具体的な実施形態において、本方法は、塩基を添加することをさらに含む。特定の実施形態において、塩基はアミン塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）である。

【0261】

別の実施形態は、以下の構造（I）：

【化 4 6】

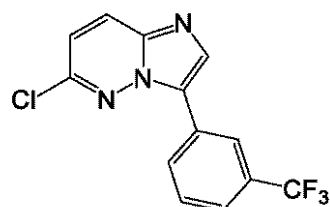


(I)

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、該方法が、

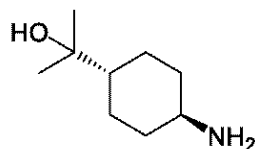
以下の構造：

【化 4 7】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化 4 8】



を有する化合物と反応させることを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、パラジウム触媒はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムである。いくつかの実施形態において、アルコキシドは、tert-ブトキシド（例えば、ナトリウム tert-ブトキシド）である。いくつかの実施形態において、溶媒はトルエンである。いくつかの実施形態において、反応は、ホスフィンリガンド（例えば、(R)-BINAPなどの2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ピナフチル）（BINAP）のさらなる存在下で行われる。

【0262】

別の実施形態は、以下の構造：

10

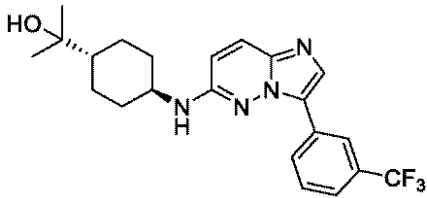
20

30

40

50

【化 4 9】



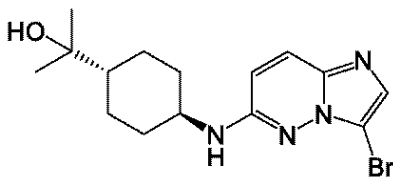
を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を精製するための方法であって、該方法が、前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を金属捕捉試薬と接触させることを含む、方法を提供する。いくつかのより具体的な実施形態において、金属捕捉試薬はパラジウム捕捉試薬（例えば、シリカチオール）である。いくつかの実施形態において、本方法は、溶媒（例えば、エーテルまたはテトラヒドロフランなどの極性非プロトン性溶媒）を添加することをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、組成物を加熱することをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、化合物を単離することをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、接触工程（例えば、合計 2 ~ 5 回）を繰り返すことをさらに含む。

10

【0 2 6 3】

別の実施形態は、以下の構造：

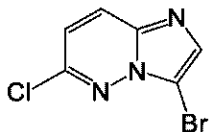
【化 5 0】



20

を有する化合物またはその塩を調製するための方法であって、該方法が、以下の構造：

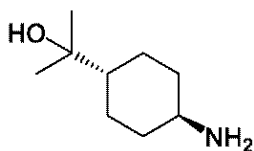
【化 5 1】



30

を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化 5 2】



40

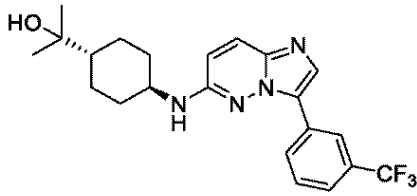
を有する化合物と反応させることを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、第 1 の塩基および触媒を添加することをさらに含む。特定の実施形態において、第 1 の塩基は、アミン塩基（例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン）である。いくつかのより具体的な実施形態において、触媒はフッ化物（例えば、フッ化セシウム）を含む。

【0 2 6 4】

別の実施形態は、以下の構造（I）：

50

【化 5 3】

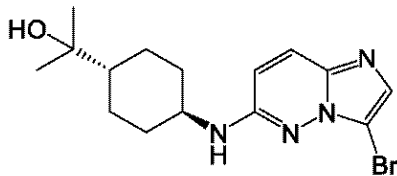


(I)

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、該方法が、

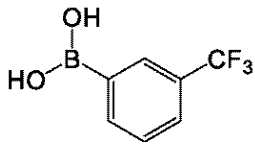
以下の構造：

【化 5 4】



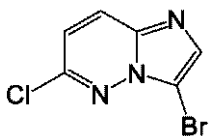
を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化 5 5】



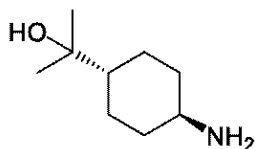
を有する化合物と（例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ または $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ などのパラジウム触媒、および NaHCO_3 または Na_2CO_3 などの第 1 の塩基の存在下で）反応させることを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、パラジウム触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ または $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）および第 1 の塩基（例えば、 NaHCO_3 または Na_2CO_3 ）を添加することをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、構造 (I) の化合物の塩酸塩を形成することをさらに含む。より具体的な実施形態において、本方法は、構造 (I) の化合物を塩酸と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、構造 (I) の化合物を種結晶（例えば、構造 (I) の化合物の HCl 塩の種結晶）と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態において、本方法は、以下の構造：

【化 5 6】



を有する化合物またはその塩を、以下の構造：

【化 5 7】



を有する化合物と（例えば、第 2 の塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミンなどのア

ミン塩基およびフッ化セシウムなどの触媒の存在下で) 反応させることをさらに含む。

【0265】

本明細書に開示される構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法および/またはプロセスのいずれもが、構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態を調製するためのプロセス、例えば本明細書に記載される、構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態を調製するための本明細書に記載されているプロセスをさらに含むことができる。

組成物、組み合わせおよび剤形

【0266】

「薬学的に許容される担体 (希釈剤または賦形剤)」は、当業者に公知と考えられるように (例えば、Allen, L. V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012) 参照)、一般に安全と見なされている (GRAS) 溶媒、分酸媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤 (例えば、抗菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物安定化剤、結合剤、緩衝剤 (例えば、マレイン酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、および同様のもの)、崩壊剤、潤滑剤、甘味剤、着香剤、色素、および同様のもの、およびこれらの組合せを含む、動物、特に哺乳動物への、生物学的に活性な薬剤の送達のための当技術分野で一般に許容される媒体を指す。

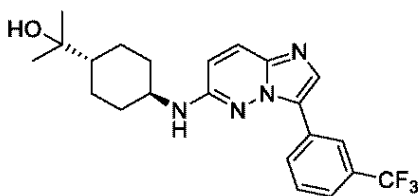
【0267】

本開示の実施形態は、Pimキナーゼ阻害剤を含む特定の製剤が予想外に他の製剤よりも優れているという事実に基づく。具体的には、ポリグリコール化グリセリドおよびPimキナーゼ阻害剤を含む組成物の実施形態は、ポリグリコール化グリセリドに加えてまたは代えてその他の製剤化剤が使用される組成物と比較して、より高い全体的な曝露を提供する。

【0268】

したがって、実施形態は、一般に、ポリグリコール化グリセリドおよびPimキナーゼ阻害剤を含む組成物 (例えば、薬学的組成物) に関する。特定の実施形態は、ポリグリコール化グリセリドと、以下の構造 (I) :

【化58】



(I),

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩 (例えば、構造 (I) の化合物の塩酸塩、構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態、例えば、構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 I) を含む組成物を提供する。

【0269】

所望の適用および組成物の送達に関する、ポリグリコール化グリセリドの融点は、組成物の治療有効性が最適化されるように選択され得る。したがって、一部の実施形態では、ポリグリコール化グリセリドは、約30~約50の融点を有する。関連する実施形態では、ポリグリコール化グリセリドは、約31~約49、約32~約48、約33~約48、約34~約48、約35~約48、約36~約48、約37~約48、約38~約47、約39~約46、約40~約45、約41~約45、約42~約45 または約43~約45の範囲の融点を有する。ある特定の具体的な実施形態で

は、ポリグリコール化グリセリドは、約 4 4 の融点を有する。

【 0 2 7 0 】

関連して、ポリグリコール化グリセリドの親水性 / 親油性バランスも、組成物の実施形態を最適化するように選択され得る。したがって、ある特定の実施形態では、ポリグリコール化グリセリドは、約 8 ~ 約 1 8、約 9 ~ 約 1 7、約 9 ~ 約 1 6、約 1 0 ~ 約 1 6、約 1 1 ~ 約 1 5、約 1 1 ~ 約 1 5、約 1 2 ~ 約 1 5 または約 1 3 ~ 約 1 5 の範囲の親水性 / 親油性バランス (H L B) 値を有する。ある特定の具体的な実施形態では、ポリグリコール化グリセリドは、約 1 4 の親水性 / 親油性バランス値を有する。

【 0 2 7 1 】

構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態 (例えば、構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 I) と薬学的に許容され得る担体とを含む組成物 (例えば、薬学的組成物) も本明細書で提供される。

10

【 0 2 7 2 】

本開示の医薬組成物は、経口投与の特定の投与経路に合わせて製剤化することができる。さらに、本開示の薬学的組成物は、固体形態 (カプセル、錠剤、丸薬、顆粒、粉末、または坐薬を含む) に構成することができる。薬学的組成物は、滅菌などの従来の医薬操作に供することができる、そして / または従来の不活性希釈剤、潤滑剤、または緩衝剤、ならびにアジュバント、例えば保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、および緩衝剤などを含有することができる。一部の態様では、薬学的組成物は :

a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、および / またはグリシン ;

20

b) 潤滑剤、例えばシリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、および / またはポリエチレングリコール ; 同様に錠剤のため

c) 結合剤、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、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、および / またはポリビニルピロリドン ; 望む場合には

d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸、またはそのナトリウム塩、または発泡性混合物 ; および

e) 吸収剤、着色剤、着香剤、および甘味料

の 1 つまたは複数と一緒に活性成分を含む、錠剤またはゼラチンカプセルである。

30

【 0 2 7 3 】

錠剤は、当技術分野で公知の方法に従い、フィルムコーティングされても腸溶コーティングされてもよい。

【 0 2 7 4 】

経口投与に適切な組成物は、錠剤、トローチ、懸濁液 (例えば、水性もしくは油状懸濁液)、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬質もしくは軟質カプセル、またはシロップもしくはエリキシルの形態を含む。経口使用が意図される組成物は、薬学的組成物を製造するための、当技術分野で公知の任意の方法に従い調製され、そのような組成物は、薬学的に洗練されかつ口当たりのよい調製剤を得るために、甘味剤、着香剤、着色剤、および保存剤からなる群から選択される 1 種または複数種の薬剤を含有することができる。錠剤は、(例えば、ポリグリコール化グリセリドに加えて) 錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合した、活性成分を含有してもよい。これらの追加の賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤 ; 例えばコーンスターチまたはアルギン酸などの造粒および崩壊剤 ; 例えばデンプン、ゼラチン、またはアカシアなどの結合剤 ; および例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクなどの潤滑剤である。錠剤は、コーティングされておらず、または公知の技法によりコーティングされて胃腸管での崩壊および吸収を遅延させ、それによって、より長い期間にわたり持続作用をもたらす。例えば、モノステアリン酸グリセリドまたはジステアリン酸グリセリドなどの時間遅延材料を用いることができる。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば

40

50

炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、あるいは活性成分が水または油媒体、例えばピーナツ油、液体パラフィン、またはオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして、提示することができる。

【0275】

いくつかの実施形態において、組成物は配合剤、例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、モノカプリル酸グリセリル、モノカプリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ジベヘン酸グリセリル、ジラウリン酸プロピレングリコール、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコールまたはこれらの組み合わせを含む配合剤をさらに含む。特定の実施形態において、配合剤はポリソルベート20である。別の具体的な実施形態において、配合剤はモノカプリル酸グリセリルである。

10

【0276】

配合剤に対するポリグリコール化グリセリドの比（例えば、重量比）は、組成物の有効性を確実にするために最適化することができる。したがって、特定の実施形態において、ポリグリコール化グリセリドおよび配合剤は、2：1～1：1の範囲の重量比で存在する。

【0277】

いくつかの実施形態において、組成物は、構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリド（例えば、GELUCIRE（登録商標）44/14）からなる。いくつかの実施形態において、組成物は、構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリド（例えば、GELUCIRE（登録商標）44/14）から本質的になる。いくつかの実施形態において、組成物は、ポリグリコール化グリセリド以外の他の配合剤を含まない。例えば、いくつかの実施形態において、組成物は、ポリグリコール化グリセリド以外の他の配合剤を含まず、他の成分（例えば、HPMC、水、エタノールなどの密閉剤）を含む。

20

【0278】

いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量（すなわち、419.92の分子量）を使用して決定される場合に約1：1～約1：10の範囲の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：1.25～約1：10、約1：1.5～約1：10、約1：1.75～約1：10、約1：2～約1：10、約1：2～約1：9、約1：2.5～約1：8；約1：3～約1：7、約1：4～約1：6の範囲の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの具体的な実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：5の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの具体的な実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：4.9の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの具体的な実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：2.6の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの他の実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：3、1：4、1：4.5、1：4.9、1：5.5、または1：6の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。

30

40

【0279】

いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：1.6～約1：3.6の範囲の重量比で構造（I）の

50

化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。特定の実施形態では、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：2.1～約1：3.1の範囲の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：2.6の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。

【0280】

いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：1～約1：2.5の範囲の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。特定の実施形態では、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：1.25～約1：2の範囲の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：1.76の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。

10

【0281】

いくつかの実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造（I）の化合物の分子量（すなわち、454.92の分子量）を使用して決定される場合に約1：1～約1：10の範囲の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：1.25～約1：10、約1：1.5～約1：10、約1：1.75～約1：10、約1：2～約1：10、約1：2～約1：9、約1：2.5～約1：8；約1：3～約1：7、約1：4～約1：6の範囲の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：4.5の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの他の実施形態において、組成物は、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約1：3、1：4、1：4.5、1：5.5、または1：6の重量比で構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩およびポリグリコール化グリセリドを含む。

20

30

【0282】

さらに、薬学的に許容される担体（複数化）（例えば、ポリグリコール化グリセリド）の濃度は、種々の適用に適合するように変化され得る。一部の実施形態では、薬学的に許容される担体（複数化）（例えば、ポリグリコール化グリセリド）は、組成物の約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%または約99%をv/v、w/w、v/wまたはw/vで占める。特定の具体的な実施形態では、ポリグリコール化グリセリドは、組成物の20%をv/v、w/w、v/wまたはw/vで占める。

40

【0283】

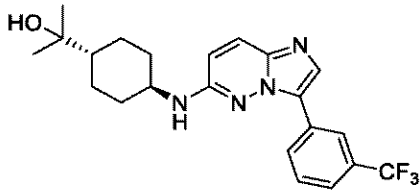
1つの特定の実施形態は、本明細書に開示される実施形態のいずれか1つによる組成物（例えば、治療有効量の本明細書に開示される実施形態のいずれか1つに記載の組成物）を含む単位用量形態を提供する。1つの特定の実施形態において、単位用量形態はカプセルである。

【0284】

50

1つの特定の実施形態は、組成物を含む単位用量形態であって、組成物が、約560mg～約600mg（例えば、約589mg）の量のポリグリコール化グリセリド（例えば、GELUCIRE（登録商標）44/14）と、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を用いて決定される場合に約115mg～約125mg（例えば、約120mg）の量の以下の構造（I）：

【化59】



(I)

10

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩とを含む、単位用量形態を提供する

【0285】

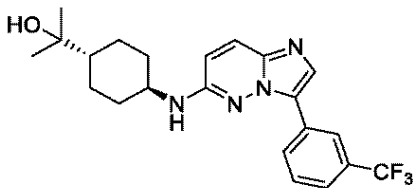
一実施形態において、上記の単位用量形態はカプセルである。一実施形態において、上記の単位投薬形態は、塩酸塩（例えば、構造（I）の化合物の塩酸塩の形態I）として構造（I）の化合物を含む。上記の単位投薬形態の一実施形態において、ポリグリコール化グリセリドは、約589.56mgの量で存在するGELUCIRE（登録商標）44/14である。一実施形態において、上記の単位投薬形態は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約120mgの量の構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

20

【0286】

1つの特定の実施形態は、約589mgの量のGELUCIRE（登録商標）44/14と、塩酸塩としての化合物の分子量を使用して決定される場合に約130mgの量の以下の構造（I）：

【化60】



(I)

30

を有する化合物の塩酸塩（例えば、構造（I）の化合物の塩酸塩の形態I）とを含む組成物を含むカプセルを提供する。

【0287】

ポリグリコール化グリセリドは、組成物の所望の特性および用途に基づいて選択され得る。したがって、いくつかの実施形態において、ポリグリコール化グリセリドは、WL 2514CS、LABRASOL、LABRAFIL、GELUCIRE（登録商標）44/14、GELUCIRE（登録商標）33/01、GELUCIRE（登録商標）35/10、GELUCIRE（登録商標）37/02、GELUCIRE（登録商標）50/13、GELUCIRE（登録商標）44/11およびこれらの混合物を含む。関連する実施形態において、ポリグリコール化グリセリドは、GELUCIRE（登録商標）33/01、GELUCIRE（登録商標）35/10、GELUCIRE（登録商標）37/02、GELUCIRE（登録商標）50/13、GELUCIRE（登録商標）44/11またはこれらの混合物を含む。特定の具体的な実施形態において、ポリグリコー

40

50

ル化グリセリドは G E L U C I R E (登録商標) 4 4 / 1 4 である。

【 0 2 8 8 】

いくつかの実施形態において、組成物は経口投与用に製剤化される。

【 0 2 8 9 】

さらなる実施形態において、本明細書に記載の組成物は、さらなる治療薬(例えば、抗がん剤)をさらに含む。そのような治療剤の非限定的な例を以下に記載する。

【 0 2 9 0 】

1つの特定の実施形態において、本開示は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定された場合に約 1 2 0 m g の量で含む組成物を含む単位投薬形態の投与を必要とする対象への前記単位投薬形態の投与に記載する。一実施形態において、そのような単位投薬形態は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1 2 0 m g の量で含む組成物を含むカプセルである。

10

【 0 2 9 1 】

特定の実施形態において、組成物は、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤および/または賦形剤などの化学成分の混合物を含む。

【 0 2 9 2 】

一実施形態において、組成物は水溶液中に製剤化される。特定の実施形態において、水溶液は、単なる例として、ハンス液、リンガル液または生理食塩水緩衝液などの生理学的に適合性の緩衝液から選択される。他の実施形態において、組成物は、経粘膜投与のために製剤化される。特定の実施形態において、経粘膜投与用に製剤化された組成物は、透過されるべきバリアに適切な浸透剤を含む。さらに他の実施形態において、本明細書に記載されている組成物が他の非経口注射方法用に製剤化される場合には、適切な製剤には水溶液または非水溶液が含まれる。特定の実施形態において、そのような組成物は、生理学的に適合する緩衝液および/または賦形剤を含む。

20

【 0 2 9 3 】

別の実施形態において、本明細書に記載の組成物は、経口投与用に製剤化される。様々な実施形態において、本明細書に記載の組成物は、単なる例として、錠剤、散剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、懸濁剤などを含む経口投薬形態に製剤化される。

30

【 0 2 9 4 】

一実施形態において、糖衣錠コアおよび錠剤などの剤形には、1またはそれより多くの適切なコーティングが付与される。特定の実施形態において、剤形をコーティングするために、濃縮された糖溶液が使用される。糖溶液は、必要に応じて、単なる例として、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物などの追加の成分を含有する。識別目的のために、染料および/または顔料も必要に応じてコーティングに添加される。さらに、染料および/または顔料は、必要に応じて、活性組成物の用量の異なる組み合わせを特徴付けるために利用される。

40

【 0 2 9 5 】

特定の実施形態において、治療有効量の本明細書中に記載されている組成物は、他の経口投薬形態に製剤化される。経口投薬形態としては、ゼラチンで作製された押し込み式のカプセル剤ならびにゼラチンおよび可塑剤(グリセロールまたはソルビトールなど)で作製された密封軟カプセル剤が挙げられる。具体的な実施形態において、押し込み式のカプセル剤は、1つまたは1つより多くの充填剤と混合した有効成分を含む。充填剤としては、ほんの一例として、ラクトース、結合剤(デンプンなど)、および/または滑沢剤(タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど)、ならびに、必要に応じて、安定剤が挙げられる。他の実施形態において、軟カプセル剤は、適切な液体に溶解または懸濁された1つまたは複数の組成物を含む。適切な液体としては、ほんの一例として、1つまたは1つより

50

多くの脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールが挙げられる。さらに、安定剤が必要に応じて添加される。

【0296】

一実施形態において、組成物は、経口投与用のカプセルの形態で製剤化される。より具体的な実施形態において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得る担体(例えば、ポリグリコール化グリセリド)は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を使用してカプセルに製剤化される。いくつかの具体的な実施形態において、化合物およびポリグリコール化グリセリドは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を1:5の重量比(遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を用いて計算された場合)で使用してカプセルに製剤化される。

10

【0297】

カプセルは、当技術分野で公知の方法に従って密封することができる。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)をエタノール中に溶解し、密閉剤として適用することができる。いくつかの実施形態において、カプセルは密閉剤(例えば、HPMC)を含む。いくつかのより具体的な実施形態において、カプセルは約5.0±0.5重量%の密閉剤を含む。いくつかの実施形態において、カプセルは、約5.0±0.5mgの密閉剤を含む。

【0298】

薬学的組成物は、経口以外の投与経路のためにも製剤化され得る。他の適切な投与経路としては、静脈内投与、直腸投与、エーロゾル投与、非経口投与、眼投与、肺投与、経粘膜投与、経皮投与、膈投与、耳投与、鼻投与、および局所投与が挙げられる。さらに、ほんの一例として、非経口送達としては、筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射、髄内注射、ならびに髄腔内注射、直接脳室内注射、腹腔内注射、リンパ管内注射、および鼻腔内注射が挙げられる。

20

【0299】

特定の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、全身様式よりもむしろ局部に(例えば、しばしばデポー調製物または徐放製剤中の組成物の器官への直接注射によって)投与される。具体的な実施形態において、長時間作用性製剤は、埋め込み(例えば、皮下または筋肉内)または筋肉内注射によって投与される。さらに、他の実施形態において、組成物は、標的薬物送達系(例えば、器官特異的抗体でコーティングされたリポソーム)の形態で到達される。かかる実施形態において、リポソームは、器官を標的にし、器官によって選択的に取り込まれる。また他の実施形態において、組成物は、急速放出製剤の形態、長期放出製剤の形態、または中間放出製剤(intermediate release formulation)の形態で提供される。また他の実施形態において、組成物は局所に投与される。

30

【0300】

他の実施形態において、組成物は、経粘膜投与のために製剤化される。特定の実施形態において、経粘膜製剤は、透過されるべき障壁に対して適切な浸透剤を含む。さらに他の実施形態において、組成物が他の非経口注射用に製剤化される場合には、適切な製剤には水溶液または非水溶液が含まれる。特定の実施形態において、そのような溶液は、生理学的に適合する緩衝液および/または賦形剤を含む。

40

【0301】

他の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、口内投与または舌下投与のために製剤化される。口内投与または舌下投与に適切な製剤としては、ほんの一例として、錠剤、ロゼンジ剤、またはゲル剤が挙げられる。

【0302】

さらに他の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、非経口(parental)注射(ボラス注射または連続注入が挙げられる)のために製剤化される。具体的な実施形態において、注射用製剤は、単位用量形態中(例えば、アンプル中)または複数回用量用容器中に存在する。防腐剤が、必要に応じて、注射製剤に添加される。さらに他の

50

実施形態において、組成物を、無菌の油性または水性のビヒクルの懸濁液、溶液、または乳濁液として非経口注射に適切な形態で製剤化する。非経口注射製剤は、必要に応じて、調剤剤 (formulatory agent) (懸濁化剤、安定剤、および/または分散剤など) を含む。さらなる実施形態において、懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製される。本明細書中に記載の薬学的組成物で用いるのに適切な親油性の溶剤またはビヒクルとしては、ほんの一例として、脂肪油 (ゴマ油など)、合成脂肪酸エステル (オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなど)、またはリポソームが挙げられる。特定の具体的な実施形態において、水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増大させる物質 (カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなど) を含む。必要に応じて、懸濁液は、適切な安定剤、または調製物を高濃度溶液にすることを可能にするための活性体の溶解性を増大させる薬剤を含む。あるいは、他の異なる実施形態において、有効成分は、使用前に適切なビヒクル (例えば、無菌の発熱物質非含有水) で構成するための粉末形態である。

10

【0303】

特定の実施形態において、有用な水性懸濁液は、懸濁化剤として1つまたは1つより多くのポリマーを含む。有用なポリマーとしては、水溶性ポリマー (セルロース性ポリマー (例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース) など) および水不溶性ポリマー (架橋カルボキシル含有ポリマーなど) が挙げられる。本明細書中に記載の一定の組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー (アクリル酸ポリマー)、ポリ (メチルメタクリレート)、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸/ブチルアクリレートコポリマー、アルギン酸ナトリウム、およびデキストランから選択される粘膜炎着性ポリマーを含む。

20

【0304】

有用な組成物はまた、必要に応じて、構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の溶解性を補助するための溶解補助剤を含む。用語「溶解補助剤 (solubilizing agent)」としては、一般に、化合物のミセル溶液または真溶液を形成する薬剤が挙げられる。一定の許容され得る非イオン性界面活性剤 (例えば、ポリソルベート80) は、溶解補助剤として有用であり、眼科的に許容され得るグリコール、ポリグリコール (例えば、ポリエチレングリコール400)、およびグリコールエーテルも有用であり得る。

30

【0305】

さらに、一部の実施形態では、組成物は、必要に応じて、組成物の浸透圧を許容され得る範囲にするために必要とされる量で1またはそれより多くの塩も含む。このような塩としては、例えば、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウムカチオンおよび塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、チオ硫酸塩または重亜硫酸塩アニオンを有するものが挙げられ、適切な塩としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウムおよび硫酸アンモニウムが挙げられる。

【0306】

さらに他の組成物は、物理的安定性を向上させるためか他の目的のための1つまたは1つより多くの界面活性剤を含む。適切な非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油 (例えば、ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油) ; およびポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル (例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40) が挙げられる。

40

【0307】

特定の実施形態において、本明細書中に記載の組成物は、1つまたは1つより多くの抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物、および/または他の一般的な安定剤を含む。かかる安定剤の例としては、以下が挙げられる: (a) 約0.5% ~ 約2% w/v グリセロール、(b) 約0.1% ~ 約1% w/v メチオニン、(c) 約0.1% ~ 約2% w/v モノチオグリセロール、(d) 約1 mM ~ 約10 mM EDTA、(e) 約0.01%

50

～約2% w/v アスコルビン酸、(f) 0.003%～約0.02% w/v ポリソルベート80、(g) 0.001%～約0.05% w/v ポリソルベート20、(h) アルギニン、(i) ヘパリン、(j) 硫酸デキストラン、(k) シクロデキストリン、(l) ペントサンポリスルファートおよび他のヘパリノイド、(m) 二価カチオン(マグネシウムおよび亜鉛など)；または(n) これらの組み合わせ。

【0308】

いくつかの実施形態において、組成物における構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の濃度は、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、または0.0001% (w/w、w/vまたはv/v)未満である。

10

【0309】

いくつかの実施形態において、組成物における構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の濃度は、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、または0.0001% (w/w、w/v、またはv/v)より大きい。

20

30

【0310】

いくつかの実施形態において、組成物における構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の濃度は、およそ0.0001%～およそ50%、およそ0.001%～およそ40%、およそ0.01%～およそ30%、およそ0.02%～およそ29%、およそ0.03%～およそ28%、およそ0.04%～およそ27%、およそ0.05%～およそ26%、およそ0.06%～およそ25%、およそ0.07%～およそ24%、およそ0.08%～およそ23%、およそ0.09%～およそ22%、およそ0.1%～およそ21%、およそ0.2%～およそ20%、およそ0.3%～およそ19%、およそ0.4%～およそ18%、およそ0.5%～およそ17%、およそ0.6%～およそ16%、およそ0.7%～およそ15%、およそ0.8%～およそ14%、およそ0.9%～およそ12%、およそ1%～およそ10% (w/w、w/vまたはv/v)の範囲である。

40

【0311】

いくつかの具体的な実施形態において、組成物における構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の濃度は、塩酸塩としての構造(I)の化合物の分子量を使用して

50

決定される場合に約 10 wt% ~ 約 40 wt% の範囲にわたる。いくつかの具体的な実施形態において、組成物における構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の濃度は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 10 wt% ~ 約 25 wt% の範囲にわたる。いくつかの他の実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 14 wt% ~ 約 22 wt% の範囲の濃度で構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの他の実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 18 wt% ~ 約 19 wt% の範囲の濃度で構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの他の実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 18.38 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 18.38 ± 0.2 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 18.38 ± 0.4 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 18.38 ± 0.8 wt% の濃度で含む。いくつかの実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 18.12 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 18.12 ± 0.2 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 18.12 ± 0.4 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 18.12 ± 0.8 wt% の濃度で含む。

【0312】

いくつかの実施形態において、組成物は、約 50 wt% ~ 約 90 wt% の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 75 wt% ~ 約 90 wt% の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 78 wt% ~ 約 84 wt% の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 81 wt% ~ 約 82 wt% の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、約 81.62 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 81.62 ± 0.5 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 81.62 ± 1 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 81.62 ± 2 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、約 81.88 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 81.88 ± 0.5 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 81.88 ± 1 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 81.88 ± 2 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。

【0313】

いくつかの具体的な実施形態において、組成物における構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の濃度は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して

決定される場合に約 15 wt% ~ 約 35 wt% の範囲にわたる。いくつかの他の実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 20 wt% ~ 約 30 wt% の範囲の濃度で構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの他の実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 25 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 25 ± 0.2 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 25 ± 0.4 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 25 ± 0.8 wt% の濃度で含む。

10

【0314】

いくつかの実施形態において、組成物は、約 65 wt% ~ 約 85 wt% の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 70 wt% ~ 約 80 wt% の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、約 75 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 75 ± 0.5 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 75 ± 1 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 75 ± 2 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。

20

【0315】

いくつかの具体的な実施形態において、組成物における構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の濃度は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 23.3 wt% ~ 約 43.3 wt% の範囲にわたる。いくつかの他の実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 28.3 wt% ~ 約 38.3 wt% の範囲の濃度で構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの他の実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 33.3 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 33.3 ± 0.2 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 33.3 ± 0.4 wt% の濃度で含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、塩酸塩としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 33.3 ± 0.8 wt% の濃度で含む。

30

40

【0316】

いくつかの実施形態において、組成物は、約 56.7 wt% ~ 約 76.7 wt% の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 61.7 wt% ~ 約 71.7 wt% の範囲の濃度のポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかのより具体的な実施形態において、組成物は、約 66.7 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 66.7 ± 0.5 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 66.7 ± 1 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 66.7 ± 2 wt% の濃度でポリグリコール化グリセリドを含む。

50

リグリコール化グリセリドを含む。

【0320】

いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約160mg～約200mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約175mg～約185mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの具体的な実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約180mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約180±0.5mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約180±1mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約180±3mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

10

【0321】

いくつかの実施形態において、組成物は、約520mg～約560mgのポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約535mg～約545mgのポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約540mgのポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約540±1mgのポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約540±2mgのポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約540±5mgのポリグリコール化グリセリドを含む。

20

【0322】

いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約220mg～約260mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約235mg～約245mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの具体的な実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約240mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約240±0.5mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約240±1mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、遊離塩基としての構造(I)の化合物の分子量を使用して決定される場合に約240±3mgの構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

30

【0323】

いくつかの実施形態において、組成物は、約440mg～約500mgのポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約475mg～約485mgのポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約480mgのポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約480±1mgのポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約480±2mgのポリグリコール化グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約480±5mgのポリグリコール化グリセリドを含む。

40

【0324】

本明細書に記載されている組成物中で使用される構造(I)の化合物は、遊離塩基形態、または薬学的に許容され得る塩形態、または結晶形態、またはこれらの任意の組み合わせ

50

であり得る。いくつかの実施形態において、構造 (I) の化合物は、遊離塩基として存在する。いくつかの実施形態において、構造 (I) の化合物は、塩として存在する。いくつかの実施形態において、構造 (I) の化合物は、塩酸塩として存在する。いくつかの実施形態において、構造 (I) の化合物は、結晶性塩形態として存在する。いくつかの実施形態において、構造 (I) の化合物は、構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 I として存在する。

結晶形態

【 0 3 2 5 】

構造 (I) の化合物および構造 (I) の化合物の塩酸塩を含むその薬学的に許容され得る塩の異なる結晶形態が発見された。したがって、構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩 (例えば、その塩酸塩) の結晶形態が本明細書において提供される。 10

【 0 3 2 6 】

結晶化は有機化合物に対して行われることが多いが、どの条件が特定の結晶形態の形成をもたらすのに適した条件を提供するかについては事前に予測することはできない。さらに、どの特定の結晶形態が、製剤化された際に望ましい薬物剤形をもたらすために物理的特性の必要な混合を与えるかについて予測することはできない。

【 0 3 2 7 】

選択された溶媒中および選択された条件下での構造 (I) の化合物の塩酸塩の結晶化は、別個の物理的挙動を有する結晶形態 I および I I の発見をもたらした。

実験機器および条件：

20

【 0 3 2 8 】

X線粉末回折は、R i g a k u D / M A S 2 2 0 0 X線粉末回折装置を用いて行った。標準測定条件は、X線発生器：C u、k (= 1 . 5 4 0 5 6) とした；管電圧：4 0 k V、管電流：2 0 m A；D i v S l i t：1 度；D i v H . L . S l i t：1 0 m m；S c t S l i t：1 度；R e c S l i t：0 . 1 5 m m；固定モノクロメータ；走査範囲：4 ~ 4 0 度；走査工程：1 0 度 / 分であった。したがって、本明細書に記載の結晶形態が、例えば選択されたピークを列挙することによるそのX線粉末回折パターンを特徴とする場合、パターンおよび / またはピークは、いくつかの実施形態において、1 . 5 4 0 6 のX線波長を使用したX線粉末回折によって測定される。

【 0 3 2 9 】

30

5メガピクセルC C Dおよび10倍の接眼レンズおよび20倍の対物レンズを装備したN i k o n L V 1 0 0 偏光顕微鏡で偏光顕微鏡法を行った。

【 0 3 3 0 】

示差走査熱量測定 (D S C) は、3 0 ~ 3 0 0 の範囲にわたって1 0 / 分の加熱速度でT A Q 2 0 0 0 D S Cを用いて行った。したがって、本明細書に記載の結晶形態が、D S Cサーモグラムによって、例えば、様々な事象に関連する温度を列挙することによって特徴付けられる場合、温度および / またはサーモグラムは、いくつかの実施形態において、1 0 / 分の加熱速度を使用して3 0 ~ 3 0 0 の範囲にわたってD S Cによって測定される。

【 0 3 3 1 】

40

熱重量分析 (T G A) は、T A Q 5 0 0 0 I R T G Aを用いて、3 0 ~ 3 0 0 の範囲にわたって1 0 / 分の加熱速度で行った。したがって、本明細書に記載の結晶形態がT G Aスペクトルを特徴とする場合、スペクトルは、いくつかの実施形態において、1 0 / 分の加熱速度を用いて3 0 ~ 3 0 0 の範囲にわたってT G Aによって測定される。

非晶質形態：

【 0 3 3 2 】

構造 (I) の化合物の塩酸塩の非晶質固体形態は、例えば、メタノール中の構造 (I) の化合物の塩酸塩の溶液をゆっくり蒸発させることによって、実施例 1 2 に記載される低速蒸発法を使用して得られた。このようにして得られた生成物は、ピークがないX線粉末回 50

折パターンを有し（図 18）、したがって、反応生成物が非晶質形態であることが明らかとなった。したがって、いくつかの実施形態において、構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、塩酸塩）は、非晶質形態である。構造（I）の化合物は、本明細書では 2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ [1 , 2 - b]ピリダジン - 6 - イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン - 2 - オールとも呼ばれる。

結晶形態 I :

【 0 3 3 3 】

本発明のいくつかの実施形態において、構造（I）の化合物の塩酸塩の結晶形態は、形態 I を含む、形態 I からなる、または形態 I から本質的になる。いくつかの実施形態において、構造（I）の化合物の塩酸塩の結晶形態は、形態 I である。形態 I は、一般に、構造（I）の化合物の塩酸塩を酢酸エチルおよびメタノールの溶液中に懸濁し、得られた混合物を必要に応じて攪拌することによって調製することができる。

10

【 0 3 3 4 】

結晶形態 I は、図 1 に示されている X 線粉末回折パターンを含む。結晶形態 I の回折パターンに対応するピークの帰属およびそれらの相対強度を表 1 に列挙する。

【表 1】

表 1. 結晶形態 I の XRPD パターンのピーク帰属および強度。

角度	d 値	強度	強度%
$2\theta^\circ$	オングストローム	Cps	%
8.5	10.5	16	13
10.1	8.8	21	17
11.7	7.6	33	27
14.4	6.2	19	15
16.3	5.4	42	34
16.7	5.3	19	15
17.8	5.0	67	55
19.3	4.6	45	37
19.9	4.5	85	69
21.5	4.1	123	100
24.4	3.7	43	35
27.1	3.3	25	20
29.7	3.0	19	15
35.3	2.5	24	20

20

30

40

【 0 3 3 5 】

いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、2 に関して、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ および $17.8 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、2 に関して、 $16.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ および $24.4 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折をさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、2 に関して、 $10.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ および $16.7 \pm 0.2^\circ$ にピークを含

50

む X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、2 に関して、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、2 に関して、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、2 に関して、 $16.3 \pm 0.2^\circ$ にピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする。

【0336】

いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ および $16.3 \pm 0.2^\circ$ からなる群から選択される 2 角に少なくとも 3 つのピーク（例えば、3 つのピーク、少なくとも 4 つのピーク、4 つのピーク、少なくとも 5 つのピーク、5 つのピーク、6 つのピーク）を含む X 線粉末回折パターンを特徴とする。

10

【0337】

本明細書に記載される結晶形態 I の実施形態のいずれかでは、結晶形態 I は、2 に関して、 $15.7 \pm 0.2^\circ$ にピークを実質的に欠く X 線回折パターンをさらに特徴とする。本明細書に記載される結晶形態 I の実施形態のいずれかでは、結晶形態 I は、2 に関して、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ にピークを実質的に欠く X 線回折パターンをさらに特徴とする。本明細書に記載される結晶形態 I の実施形態のいずれかでは、結晶形態 I は、2 に関して、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ にピークを実質的に欠く X 線回折パターンをさらに特徴とする。

【0338】

いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、図 1 に示すものと実質的に一致する X 線粉末回折パターンを特徴とする。

20

【0339】

30 から 300 に加熱しながら 10 / 分の速度で実施された結晶形態 I の示差走査熱量測定グラフを図 2 に示す。ピークは約 226.9 に見られ、吸熱事象と関連する。ピーク開始は 226.2 で見られ、結晶形態 I の融解温度と関連する。したがって、いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、 226.9 ± 3 での吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、例えば、示差走査熱量測定によって測定した場合に 226 ± 3 （例えば、 226.2 ± 3 ）の融解温度を有する。いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、図 2 に示されているものと実質的に一致する DSC サーマグラムを有する。

30

【0340】

形態 I の熱重量分析グラフを図 3 に示す。 30 と 118 の間で約 0.4% の質量損失が観察される。いくつかの実施形態において、結晶形態 I は、図 3 に示されるものと実質的に一致する TGA ダイアグラムを有する。

【0341】

結晶形態 I の偏光顕微鏡法 (PLM) 画像を図 4 に示す。

【0342】

形態 I は、XRPD による良好な結晶性および PLM による複屈折を示す。

【0343】

結晶形態 I は、2 - ((1R, 4R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン - 2 - オールの塩酸塩と非水性媒体とを含む溶液または懸濁液から前記結晶形態を沈殿させることを含むプロセスに従って調製することができる。いくつかの実施形態において、非水性媒体は、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、イソプロピルアルコール (IPA)、1 - ブタノール、アセトニトリル (ACN)、メチルエチルケトン (MEK)、メチルイソブチルケトン (MIBK)、酢酸エチル (EtOAc)、酢酸イソプロピル (iPrOAc)、メチル tert - ブチルエーテル (MTBE)、2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - MeTHF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジクロロメタン (D

40

50

C M)、1,4-ジオキサン、トルエン、ヘプタン、テトラヒドロフラン(T H F)もしくはアセトンまたはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、非水性媒体は、MeOHとEtOAcの混合物である。

【0344】

結晶形態Iを調製するためのプロセスのいくつかの実施形態は、2-((1R,4R)-4-((3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン-2-オールの塩酸塩および非水性媒体を含む溶液(例えば、2-((1R,4R)-4-((3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン-2-オール)の塩酸塩、メタノールおよび酢酸エチルを含む溶液)から前記結晶形態を沈殿させることを含む。いくつかの実施形態は、2-((1R,4R)-4-((3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン-2-オール)の塩酸塩および非水性媒体を含む懸濁液から前記結晶形態を沈殿させることを含む。いくつかの実施形態は、溶液または懸濁液を約4に冷却することをさらに含む。いくつかの実施形態は、(例えば、溶液または懸濁液を冷却する前に)溶液または懸濁液を、例えば、約50~約75に加熱することをさらに含む。いくつかの実施形態は、溶液または懸濁液を結晶形態の種結晶と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態は、2-((1R,4R)-4-((3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン-2-オール)の遊離塩基と非水性媒体とを含む溶液または懸濁液を塩酸と接触させて、2-((1R,4R)-4-((3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)アミノ)シクロヘキシル)プロパン-2-オール)の塩酸塩と非水性媒体とを含む前記溶液または懸濁液を作製することをさらに含む。

結晶形態II:

【0345】

本発明のいくつかの実施形態において、構造(I)の化合物の塩酸塩の結晶形態は、形態IIを含む、形態IIからなる、または形態IIから本質的になる。いくつかの実施形態において、構造(I)の化合物の塩酸塩の結晶形態は、形態IIである。形態IIは、一般に、構造(I)の化合物の塩酸塩を水などの溶媒と合わせ、得られた混合物を必要に応じて攪拌することによって調製することができる。

【0346】

結晶形態IIは、図5に示されているX線粉末回折パターンを含む。結晶形態IIの回折パターンに対応するピークの帰属およびそれらの相対強度を表2に列挙する。

10

20

30

40

50

【表 2】

表2. 結晶形態IIのXRPDパターンのピーク帰属および強度。

角度	d値	強度	強度%
$2\theta^\circ$	オングストローム	Cps	%
8.4	10.6	105	17
10.0	8.9	63	10
11.6	7.6	141	23
14.3	6.2	118	19
15.7	5.6	201	33
16.3	5.4	152	25
16.6	5.3	146	24
17.0	5.2	129	21
17.7	5.0	233	38
19.0	4.7	186	30
19.3	4.6	211	34
19.9	4.5	392	63
21.0	4.2	98	16
21.5	4.1	619	100
22.4	4.0	105	17
23.4	3.8	45	7
24.3	3.7	237	38
25.0	3.6	77	12
25.8	3.4	81	13
26.3	3.4	71	12
27.1	3.3	120	19
29.7	3.0	67	11
30.7	2.9	59	10
32.2	2.8	46	7
32.7	2.7	43	7
35.2	2.6	70	11

10

20

30

40

【0347】

いくつかの実施形態において、結晶形態IIは、 2θ に関して、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ および $17.7 \pm 0.2^\circ$ にピークを含むX線粉末回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態IIは、 2θ に関して、 $15.7 \pm 0.2^\circ$ にピークを含むX線粉末回折パターンをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態IIは、 2θ に関して、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ にピークを含むX線粉末回折パターンをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態IIは、 2θ に関して、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ にピークを含むX線粉末回折パターンをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態IIは、 2θ に関して、 $24.3 \pm 0.2^\circ$ にピーク

50

クを含む X 線粉末回折パターンをさらに特徴とする。

【0348】

いくつかの実施形態において、結晶形態 I I は、 $24.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ および $15.7 \pm 0.2^\circ$ からなる群から選択される 2 角に少なくとも 3 つのピーク（例えば、3 つのピーク、少なくとも 4 つのピーク、4 つのピーク、少なくとも 5 つのピーク、5 つのピーク、6 つのピーク）を含む X 線粉末回折パターンを特徴とする。

【0349】

いくつかの実施形態において、結晶形態 I I は、図 5 に示すものと実質的に一致する X 線粉末回折パターンを特徴とする。

10

【0350】

結晶形態 I I は、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの塩酸塩と水とを含む懸濁液から前記結晶形態を沈殿させることを含むプロセスに従って調製することができる。いくつかの実施形態において、沈殿させることは室温で行われる。いくつかの実施形態は、懸濁液を結晶形態の種結晶と接触させることをさらに含む。いくつかの実施形態は、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの遊離塩基を含む溶液または懸濁液を塩酸と接触させて、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールの塩酸塩を生成することをさらに含む。

20

【0351】

上記の方法は、結晶形態 I および I I ならびに非晶質形態を製造するために使用することができる。結晶形態 I および I I ならびに非晶質形態のそれぞれの製造は、特定の溶媒系および結晶化条件を用いて例示されているが、各形態は、異なる溶媒もしくは溶媒の組み合わせおよび / または異なる結晶化条件を用いることによって得ることができることが想定される。さらに、結晶形態 I および I I のいずれかの結晶は、その特定の形態の結晶化の種とするために、非晶質形態の溶液またはスラリーに添加され得る。したがって、上記の説明は、決して本発明を限定することを意味するものではない。

30

【0352】

さらに、結晶形態 I および I I のいずれかは、非晶質形態を再生するために処理され得る。本発明のいくつかの実施形態において、より高レベルの純度の形態 I および I I の使用が望ましい場合があるが、治療有効量の構造 (I) の化合物の塩酸塩を送達するために、その中の製剤中の非晶質形態を利用することも望ましい。

【0353】

有用な溶媒の部分的なリストとしては、例えば、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、イソプロピルアルコール (IPA)、1 - ブタノール、アセトニトリル (ACN)、メチルエチルケトン (MEK)、メチルイソブチルケトン (MIBK)、酢酸エチル (EtOAc)、酢酸イソプロピル (iPrOAc)、メチル tert - ブチルエーテル (MTBE)、2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - MeTHF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジクロロメタン (DCM)、1 , 4 - ジオキサン、トルエン、ヘプタン、テトラヒドロフラン (THF)、アセトンおよび水ならびにこれらの組み合わせを含む。

40

【0354】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている結晶形態は、実質的に純粋である（例えば、高圧液体クロマトグラフィーによって測定された場合）。

【0355】

本発明の実施形態の一部では、構造 (I) の化合物の塩酸塩の非晶質形態の純度（例えば、高圧液体クロマトグラフィーによって測定された場合）は、約 90 %、約 90 . 5 %、

50

約 91.0%、約 91.5%、約 92.0%、約 92.5%、約 93.0%、約 93.5%、約 94.0%、約 94.5%、約 95.0%、約 95.5%、約 96.0%、約 96.5%、約 97.0%、約 97.5%、約 98.0%、約 98.5%、約 99.0%、約 99.5%、または約 99.9%より大きい（例えば、約 220 nm で観察した全曲線下面積）。本発明のいくつかの実施形態において、構造（I）の化合物の塩酸塩の非晶質形態は約 100.0 純粋である（例えば、約 220 nm で観察した曲線下面積として高圧液体クロマトグラフィーによって測定された場合）。

【0356】

本発明の実施形態の一部では、構造（I）の化合物の塩酸塩の結晶形態 I の純度（例えば、高圧液体クロマトグラフィーによって測定された場合）は、約 90%、約 90.5%、約 91.0%、約 91.5%、約 92.0%、約 92.5%、約 93.0%、約 93.5%、約 94.0%、約 94.5%、約 95.0%、約 95.5%、約 96.0%、約 96.5%、約 97.0%、約 97.5%、約 98.0%、約 98.5%、約 99.0%、約 99.5%、または約 99.9%より大きい（例えば、約 220 nm で観察した全曲線下面積）。本発明のいくつかの実施形態において、構造（I）の化合物の塩酸塩の結晶形態 I は約 100.0 純粋である（例えば、約 220 nm で観察した曲線下面積として高圧液体クロマトグラフィーによって測定された場合）。

10

【0357】

本発明の実施形態の一部では、構造（I）の化合物の塩酸塩の結晶形態 II の純度（例えば、高圧液体クロマトグラフィーによって測定された場合）は、約 220 nm で観察した全曲線下面積の約 90%、約 90.5%、約 91.0%、約 91.5%、約 92.0%、約 92.5%、約 93.0%、約 93.5%、約 94.0%、約 94.5%、約 95.0%、約 95.5%、約 96.0%、約 96.5%、約 97.0%、約 97.5%、約 98.0%、約 98.5%、約 99.0%、約 99.5%、または約 99.9%より大きい。本発明のいくつかの実施形態において、構造（I）の化合物の塩酸塩の結晶形態 II は約 100.0 純粋である（例えば、約 220 nm で観察した曲線下面積として高圧液体クロマトグラフィーによって測定された場合）。

20

【0358】

本発明の製造の方法の実施形態の一部では、構造（I）の化合物の塩酸塩の非晶質形態の光学純度（例えば、キラルクロマトグラフィーによって、例えば、220 nm および / または 260 nm で測定された場合）は、約 75.0%、約 75.5%、約 76.0%、約 76.5%、約 77.0%、約 77.5%、約 78.0%、約 78.5%、約 79.0%、約 79.5%、約 80.0%、約 80.5%、約 81.0%、約 81.5%、約 82.0%、約 82.5%、約 83.0%、約 83.5%、約 84.0%、約 84.5%、約 85.0%、約 85.5%、約 86.0%、約 86.5%、約 87.0%、約 87.5%、約 88.0%、約 88.5%、約 89.0%、約 89.5%、約 90.0%、約 90.5%、約 91.0%、約 91.5%、約 92.0%、約 92.5%、約 93.0%、約 93.5%、約 94.0%、約 94.5%、約 95.0%、約 95.5%、約 96.0%、約 96.5%、約 97.0%、約 97.5%、約 98.0%、約 98.5%、約 99.0%、約 99.5%、または約 99.9%より大きな光学純度である。いくつかの実施形態において、構造（I）の化合物の塩酸塩の非晶質形態の光学純度（例えば、220 nm および / または 260 nm で測定された場合）は約 100%である。

30

40

【0359】

本発明の製造の方法の実施形態の一部では、構造（I）の化合物の塩酸塩の形態 I の光学純度（例えば、キラルクロマトグラフィーによって 220 nm および / または 260 nm で測定された場合）は、約 75.0%、約 75.5%、約 76.0%、約 76.5%、約 77.0%、約 77.5%、約 78.0%、約 78.5%、約 79.0%、約 79.5%、約 80.0%、約 80.5%、約 81.0%、約 81.5%、約 82.0%、約 82.5%、約 83.0%、約 83.5%、約 84.0%、約 84.5%、約 85.0%、約 85.5%、約 86.0%、約 86.5%、約 87.0%、約 87.5%、約 88.0%、

50

約 88.5%、約 89.0%、約 89.5%、約 90.0%、約 90.5%、約 91.0%、約 91.5%、約 92.0%、約 92.5%、約 93.0%、約 93.5%、約 94.0%、約 94.5%、約 95.0%、約 95.5%、約 96.0%、約 96.5%、約 97.0%、約 97.5%、約 98.0%、約 98.5%、約 99.0%、約 99.5%、または約 99.9%より大きな光学純度である。いくつかの実施形態において、構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 I の光学純度 (例えば、220 nm および / または 260 nm で測定された場合) は約 100% である。

【0360】

本発明の製造の方法の実施形態の一部では、構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 II の光学純度 (例えば、キラルクロマトグラフィーによって 220 nm および / または 260 nm で測定された場合) は、約 75.0%、約 75.5%、約 76.0%、約 76.5%、約 77.0%、約 77.5%、約 78.0%、約 78.5%、約 79.0%、約 79.5%、約 80.0%、約 80.5%、約 81.0%、約 81.5%、約 82.0%、約 82.5%、約 83.0%、約 83.5%、約 84.0%、約 84.5%、約 85.0%、約 85.5%、約 86.0%、約 86.5%、約 87.0%、約 87.5%、約 88.0%、約 88.5%、約 89.0%、約 89.5%、約 90.0%、約 90.5%、約 91.0%、約 91.5%、約 92.0%、約 92.5%、約 93.0%、約 93.5%、約 94.0%、約 94.5%、約 95.0%、約 95.5%、約 96.0%、約 96.5%、約 97.0%、約 97.5%、約 98.0%、約 98.5%、約 99.0%、約 99.5%、または約 99.9%より大きな光学純度である。いくつかの実施形態において、構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 II の光学純度 (例えば、220 nm および / または 260 nm で測定された場合) は約 100% である。

【0361】

本発明の製造の方法の実施形態の一部では、構造 (I) の化合物の塩酸塩の非晶質形態は、化学合成の結果として誘導された、取得されたまたは生産された任意の 1 つの不純物の約 2.0%、約 1.9%、約 1.8%、約 1.7%、約 1.6%、約 1.5%、約 1.4%、約 1.3%、約 1.2%、約 1.1%、約 1.0%、約 0.9%、約 0.8%、約 0.7%、約 0.6%、約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%、約 0.1%、約 0.09%、約 0.08%、約 0.07%、約 0.06%、約 0.05%、約 0.04%、約 0.03%、約 0.02%、約 0.01%、または約 0.009% 未満を有する (例えば、約 220 nm でクロマトグラフィーによって測定された場合)。いくつかの実施形態において、不純物は、合成の副生成物である。

【0362】

本発明の製造の方法の実施形態の一部では、構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 I は、化学合成の結果として誘導された、取得されたまたは生産された任意の 1 つの不純物の約 2.0%、約 1.9%、約 1.8%、約 1.7%、約 1.6%、約 1.5%、約 1.4%、約 1.3%、約 1.2%、約 1.1%、約 1.0%、約 0.9%、約 0.8%、約 0.7%、約 0.6%、約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%、約 0.1%、約 0.09%、約 0.08%、約 0.07%、約 0.06%、約 0.05%、約 0.04%、約 0.03%、約 0.02%、約 0.01%、または約 0.009% 未満を有する (例えば、約 220 nm でクロマトグラフィーによって測定された場合)。いくつかの実施形態において、不純物は、合成の副生成物である。

【0363】

本発明の製造の方法の実施形態の一部では、構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 II は、化学合成の結果として誘導された、取得されたまたは生産された任意の 1 つの不純物の約 2.0%、約 1.9%、約 1.8%、約 1.7%、約 1.6%、約 1.5%、約 1.4%、約 1.3%、約 1.2%、約 1.1%、約 1.0%、約 0.9%、約 0.8%、約 0.7%、約 0.6%、約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%、約 0.1%、約 0.09%、約 0.08%、約 0.07%、約 0.06%、約 0.05%、約 0.04%、約 0.03%、約 0.02%、約 0.01%、または約 0.009% 未満を有する (例

例えば、約 220 nm でクロマトグラフィーによって測定された場合)。いくつかの実施形態において、不純物は、合成の副生成物である。

【0364】

本発明の製造の方法の実施形態の一部では、構造 (I) の化合物の塩酸塩の非晶質形態は、化学合成の結果として誘導された、取得されたまたは生産された全不純物の約 3.0%、約 2.9%、約 2.8%、約 2.7%、約 2.6%、約 2.5%、約 2.4%、約 2.3%、約 2.2%、約 2.1%、約 2.0%、約 1.9%、約 1.8%、約 1.7%、約 1.6%、約 1.5%、約 1.4%、約 1.3%、約 1.2%、約 1.1%、約 1.0%、約 0.9%、約 0.8%、約 0.7%、約 0.6%、約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%、約 0.1%、約 0.09% 未満を有する (例えば、約 220 nm でクロマトグラフィーによって測定された場合)。いくつかの実施形態において、不純物は、合成の副生成物である。

10

【0365】

本発明の製造の方法の実施形態の一部では、構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 I は、化学合成の結果として誘導された、取得されたまたは生産された全不純物の約 3.0%、約 2.9%、約 2.8%、約 2.7%、約 2.6%、約 2.5%、約 2.4%、約 2.3%、約 2.2%、約 2.1%、約 2.0%、約 1.9%、約 1.8%、約 1.7%、約 1.6%、約 1.5%、約 1.4%、約 1.3%、約 1.2%、約 1.1%、約 1.0%、約 0.9%、約 0.8%、約 0.7%、約 0.6%、約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%、約 0.1%、約 0.09% 未満を有する (例えば、約 220 nm でクロマトグラフィーによって測定された場合)。いくつかの実施形態において、不純物は、合成の副生成物である。

20

【0366】

本発明の製造の方法の実施形態の一部では、構造 (I) の化合物の塩酸塩の形態 II は、化学合成の結果として誘導された、取得されたまたは生産された全不純物の約 3.0%、約 2.9%、約 2.8%、約 2.7%、約 2.6%、約 2.5%、約 2.4%、約 2.3%、約 2.2%、約 2.1%、約 2.0%、約 1.9%、約 1.8%、約 1.7%、約 1.6%、約 1.5%、約 1.4%、約 1.3%、約 1.2%、約 1.1%、約 1.0%、約 0.9%、約 0.8%、約 0.7%、約 0.6%、約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%、約 0.1%、約 0.09% 未満を有する (例えば、約 220 nm でクロマトグラフィーによって測定された場合)。いくつかの実施形態において、不純物は、合成の副生成物である。

30

薬理学および有用性

【0367】

特定の実施形態において、がんを処置するための方法が提供される。この方法は、治療有効量の構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩 (例えば、構造 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態、または構造 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物もしくは単位用量形態、例えば、本明細書中に開示される結晶形態または組成物または単位用量) を、それを必要とする対象に投与することを含む。

40

【0368】

特定の実施形態において、治療有効量の、本明細書に開示される結晶形態または組成物または単位用量を、それを必要とする対象に投与することを含む、本明細書に記載の疾患または障害を処置するための方法が提供される。

【0369】

いくつかの実施形態において、がんは、膀胱がん、前立腺がん、結腸直腸がん、血液悪性腫瘍または急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態において、がんは、Pim キナーゼ媒介性がんである。いくつかの実施形態において、がんは膀胱がんである。いくつかの実施形態において、がんは前立腺がんである。いくつかの実施形態において、がんは結腸直腸がんである。いくつかの実施形態において、がんは血液悪性腫瘍である。いくつかの

50

実施形態において、がんは急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態において、がんは線維性がん（例えば、骨髄線維症）である。

【0370】

本明細書で使用される場合、「線維性がん」は、線維症に関連するがんである。線維性がんの例には、骨髄線維症、膵臓がん（例えば、膵管腺癌）、腎臓がん、肝臓がん、肺がん（例えば、扁平上皮癌などの大細胞肺がん）、乳がん（例えば、炎症性乳がん）、卵巣がん（例えば、高悪性度の重篤な卵巣癌）、子宮内膜がん、子宮がん、子宮肉腫（例えば、子宮平滑筋肉腫）、腎細胞がん、肉腫（例えば、軟部組織肉腫）、悪性線維性組織球腫、線維肉腫（例えば、隆起性皮膚線維肉腫）および肝細胞癌が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0371】

いくつかの実施形態において、処置されるがんは血液がんである。本明細書に記載の方法によって処置することができるがんには、白血病およびリンパ腫（例えば、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫）が含まれる。いくつかの実施形態において、血液がんは急性骨髄性白血病（AML）、濾胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、マンテル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ球性リンパ腫、菌状息肉腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、多発性骨髄腫（MM）および非ホジキンリンパ腫（例えば、AML、濾胞性リンパ腫、ALL、CLLおよび非ホジキンリンパ腫）から選択される。より具体的な実施形態において、血液がんはAMLである。他のより具体的な実施形態において、血液がんはCLLである。より具体的な実施形態において、血液がんはMMである。さらに他の具体的な実施形態において、血液がんは骨髄異形成症候群（MDS）である。

20

【0372】

他の実施形態において、がんは固形腫瘍を含む。したがって、いくつかの実施形態において、がんは固形腫瘍がんである。様々な実施形態において、固形腫瘍がんは、乳がん、膀胱がん、肝臓がん、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、卵巣がん、前立腺がんまたは黒色腫である。いくつかの実施形態において、がんは膀胱がんである。いくつかの実施形態において、がんは肺がん（例えば、非小細胞肺がん）である。他の実施形態において、がんは肝臓がんである。いくつかの実施形態において、がんは、肉腫、膀胱がんまたは腎臓がんである。いくつかの実施形態において、がんは前立腺がん（例えば、去勢抵抗性前立腺がん、去勢感受性前立腺がん）である。他の実施形態において、がんは、膀胱がん、膵臓がん、結腸直腸がん、腎臓がん、非小細胞肺癌、前立腺がん、肉腫、皮膚がん、甲状腺がん、精巣がんまたは外陰がんである。いくつかの実施形態において、がんは、子宮内膜がん、膵臓がん、精巣がん、腎臓がん、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、膀胱がん、膵臓がん、外陰がん、肉腫、前立腺がん、肺がんまたは肛門がんである。いくつかの実施形態において、がんは肉腫である。いくつかの実施形態において、がんは腎細胞癌である。

30

【0373】

本明細書に記載されている方法に従って処置可能ながんのさらなる例には、肺がん、非小細胞肺がん（NSCLC）、燕麦細胞がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、隆起性皮膚線維肉腫、頭部および頸部のがん、皮膚または眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、結腸直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、結腸がん、乳がん、婦人科腫瘍（例えば、子宮肉腫、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸部の癌腫、膣の癌腫または外陰部の癌腫）、ホジキン病、肝細胞がん、食道のがん、小腸のがん、内分泌系のがん（例えば、甲状腺、膵臓、副甲状腺または副腎のがん）、軟部組織の肉腫、尿道のがん、陰茎のがん、前立腺がん（例えば、去勢抵抗性前立腺がん）、慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、過好酸球増加症、リンパ球性リンパ腫、膀胱のがん、腎臓または尿管のがん（例えば、腎細胞癌、腎盂の癌腫）、小児悪性腫瘍、中枢神経系の新生物（例えば、原発性中枢神経系リンパ腫、脊髄軸腫瘍、髄芽腫、脳幹神経膠腫または下垂体腺腫）、パレット食道（例えば、前がん性症候群）および菌状息肉症が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0374】

50

本明細書中に記載されている方法に従って処置可能ながんのなおさらなる例としては、急性リンパ芽球性白血病（ALL）；急性骨髄性白血病（AML）；副腎皮質癌；副腎皮質癌、小児；AIDS関連がん（例えば、カポジ肉腫、AIDS関連リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫）；肛門がん；虫垂がん；星状細胞腫、小児；非定型奇形腫／ラブドイド腫瘍、小児、中枢神経系；皮膚の基底細胞癌；胆管がん；膀胱がん；膀胱がん、小児；骨がん（ユーイング肉腫、骨肉腫および悪性線維性組織球腫を含む）；脳腫瘍／がん；乳がん；パーキットリンパ腫；カルチノイド腫瘍（胃腸）；カルチノイド腫瘍、小児；心臓（心臓）腫瘍、小児；胚芽腫、小児；生殖細胞腫瘍、小児；原発性中枢神経系リンパ腫；子宮頸がん；小児子宮頸がん；胆管細胞癌；脊索腫、小児；慢性リンパ性白血病（CLL）；慢性骨髄性白血病（CML）；慢性骨髄増殖性新生物；結腸直腸がん；小児結腸直腸がん；頭蓋咽頭腫、小児；皮膚T細胞リンパ腫（例えば、菌状息肉症およびセザリー症候群）；非浸潤性乳管がん（DCIS）；胚芽腫、中枢神経系、小児；子宮内膜がん（子宮がん）；上衣腫、小児；食道がん；小児食道がん；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；頭蓋外胚細胞性腫瘍、小児；性腺外胚細胞性腫瘍；眼がん；小児眼球内黒色腫；眼球内黒色腫；網膜芽細胞腫；卵管がん；骨の線維性組織球腫、悪性、および骨肉腫；胆嚢がん；胃（胃）がん；小児胃（胃）がん；消化管カルチノイド腫瘍；消化管間質腫瘍（GIST）；小児消化管間質腫瘍；胚細胞性腫瘍；小児中枢神経系胚細胞性腫瘍（例えば、小児頭蓋外胚細胞性腫瘍、性腺外胚細胞性腫瘍、卵巣胚細胞性腫瘍、精巣がん）；妊娠性絨毛性疾患；有毛細胞白血病；頭頸部がん；心臓腫瘍、小児；肝細胞（肝臓）がん；組織球増殖症、ランゲルハンス細胞；ホジキンリンパ腫；下咽頭がん；眼球内黒色腫；小児眼球内黒色腫；腓島腫瘍、腓神経内分泌腫瘍；カポジ肉腫；腎臓（腎細胞）がん；ランゲルハンス細胞組織球増殖症；喉頭がん；白血病；口唇および口腔がん；肝臓がん；肺がん（非小細胞および小細胞）；小児肺がん；リンパ腫；男性乳がん；骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫；黒色腫；小児黒色腫；黒色腫、眼球内（眼）；小児眼球内黒色腫；メルケル細胞癌；中皮腫、悪性；小児中皮腫；転移性がん；原発不明の転移性扁平上皮頸部がん；NUT遺伝子変化を伴う正中線管がん；口腔がん；多発性内分泌腫瘍症候群；多発性骨髄腫／形質細胞新生物；菌状息肉症；骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物；骨髄性白血病、慢性（CML）；骨髄性白血病、急性（AML）；骨髄増殖性新生物、慢性；鼻腔および副鼻腔がん；上咽頭がん；神経芽細胞腫：非ホジキンリンパ腫；非小細胞肺がん；口腔がん、口唇および口腔がんならびに中咽頭がん；骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫；卵巣がん；小児卵巣がん；膵臓がん；小児膵臓がん；膵臓神経内分泌腫瘍；乳頭腫（小児喉頭）；傍神経節腫；小児傍神経節腫；副鼻腔および鼻腔がん；副甲状腺がん；陰茎がん；咽頭がん；褐色細胞腫；小児褐色細胞種；下垂体腫瘍；形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫；胸膜肺芽細胞腫；妊娠および乳がん；原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫；原発性腹膜がん；前立腺がん；直腸がん；再発がん；腎細胞（腎臓）がん；網膜芽腫；横紋筋肉腫、小児；唾液腺がん；肉腫（例えば、小児横紋筋肉腫、小児血管腫瘍、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、骨肉腫（骨がん）、軟部組織肉腫、子宮肉腫）；セザリー症候群；皮膚がん；小児皮膚がん；小細胞肺がん；小腸がん；軟部組織肉腫；皮膚の扁平上皮細胞癌；原発不明の扁平上皮頸部がん；胃（胃）がん；小児胃（胃）がん；T細胞リンパ腫、皮膚（例えば、菌状息肉症およびセザリー症候群）；精巣がん；小児精巣がん；喉のがん（例えば、鼻咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん）；胸腺腫および胸腺癌；甲状腺がん；腎盂および尿管の移行上皮がん；尿管および腎盂、移行上皮がん；尿道がん；子宮がん、子宮内膜；子宮肉腫；膣がん；小児膣がん；血管腫瘍；外陰がん；ならびにウィルムス腫瘍およびその他の小児腎臓腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

【0375】

前述のがんの転移も、本明細書中に記載されている方法に従って処置することができる。

【0376】

骨髄増殖性新生物も、本明細書に開示される処置方法を受け入れる。骨髄増殖性新生物（NPM）とは、骨髄幹細胞が異常に成長して再生する障害の一群を指す。MPNの異常な幹細胞は、過剰数の1種または複数のタイプの血液細胞（例えば、赤血球、白血球および

ノまたは血小板)を生成する。本明細書において開示されている通り、骨髄増殖性新生物には、以下に限定されないが、真性多血症(PV)、原発性または本態性血小板血症(ET)、原発性または特発性骨髄線維症(MF)、続発性骨髄線維症(例えば、真性多血症または本態性血小板血症に続く骨髄線維症)、慢性骨髄性(myelogenous)(骨髄性(myelocytic))白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、慢性好中球性白血病(CNL)、若年性骨髄単球性白血病(JML)、全身性肥満細胞症および慢性好酸球性白血病(CEL)/好酸球増多症候群(HES)が含まれる。

【0377】

一部の具体的な実施形態では、本明細書に記載されている実施形態による骨髄増殖性新生物のために処置される、哺乳動物の骨髄増殖性新生物は、JAK2変異、トロンボポエチン受容体(MPL)変異またはカルレチクリン(CALR)変異を含む。一部の実施形態では、JAK2変異は、JAK2 V617変異を含む。JAK2 V617Fは、ヒトの野生型JAK2(UniProt.060674)に関して、617位における、V Fアミノ酸置換を有する変異JAK2を指す。一部の実施形態では、MPL変異は、MPL W515L変異を含む。MPL W515Lは、ヒトの野生型MPL(UniProt.P40238)に関して、515位における、W L置換を有する変異トロンボポエチン受容体(MPL)を指す。一部の実施形態では、CALRにおける変異は、CALRエクソン9 indelを含む。

10

【0378】

国際予後判定システム(International Prognostic Scoring System)(IPSS)は、骨髄線維症患者を階層化する主な方法である。IPSSを使用するリスク因子には、年齢、全身症状(例えば、体重減少、発熱または発汗多過)、白血球数、ヘモグロビン、末梢芽球、複合または異常核型、輸血依存および血小板数が含まれる。低リスク骨髄線維症を有する患者は、IPSSスコア0を有する。IPSSスコア0は、通常、約180か月間のメジアン生存と関連する。一部の実施形態では、骨髄線維症は、低リスク骨髄線維症である。

20

【0379】

中リスクの骨髄線維症を有する患者は、IPSSスコア1、2または3を有する。IPSSスコア1は、中リスク1とも称され、通常、約80か月間のメジアン生存と関連する。IPSSスコア2または3は、中リスク2とも称され、通常、約35か月間のメジアン生存と関連する。一部の実施形態では、骨髄線維症は、中リスクの骨髄線維症(例えば、中リスク1の骨髄線維症、中リスク2の骨髄線維症)である。

30

【0380】

高リスクの骨髄線維症を有する患者は、4またはそれより高いIPSSスコアを有する。4またはそれより高いIPSSスコアは、通常、約16か月間のメジアン生存と関連する。一部の実施形態では、骨髄線維症は、高リスクの骨髄線維症である。

【0381】

いくつかの実施形態において、本明細書中に開示される処置方法に従って処置される疾患または障害(例えば、がん、MPN)は、骨髄線維症である。いくつかの実施形態において、骨髄線維症は、中度2または高リスクの原発性または二次性MFである。

40

【0382】

いくつかの実施形態において、MPNは、JAK阻害剤耐性MPN(例えば、ルキソリチニブ耐性およびノまたはフェドラチニブ耐性MPN、例えば、ルキソリチニブ耐性骨髄線維症、フェドラチニブ耐性骨髄線維症)である。いくつかの実施形態において、MPN(例えば、骨髄線維症)は、例えば、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の非存在下において、JAK阻害剤(例えば、ルキソリチニブおよびノまたはフェドラチニブ)で以前に処置されたことがある。いくつかの実施形態において、対象は、JAK阻害剤(例えば、ルキソリチニブおよびノまたはフェドラチニブ)で以前に処置されたことがあり、JAK阻害剤に対して非忍容性、抵抗性、難治性であり、またはJAK阻害剤に対する応答が失われている。

50

【0383】

いくつかの実施形態において、対象は、JAK阻害剤（例えば、ルキソリチニブおよび/またはフェドラチニブ）を受けるのに適していない。

【0384】

いくつかの実施形態において、対象は、JAK阻害剤（例えば、ルキソリチニブおよび/またはフェドラチニブ）で以前に処置されたことがあり、またはJAK阻害剤（例えば、ルキソリチニブおよび/またはフェドラチニブ）を受けるのに適していない。いくつかの態様において、JAK阻害剤で以前に処置されたことがある対象は、JAK阻害剤に対して非忍容性、抵抗性、難治性であり、またはJAK阻害剤に対する応答が失われている。

【0385】

いくつかの実施形態は、中度2または高リスクの原発性または続発性骨髄線維症を処置する必要がある対象において中度2または高リスクの原発性または続発性骨髄線維症を処置する方法であって、治療有効量の、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、構造(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態、または構造(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物もしくは単位用量形態、例えば、本明細書中に開示される結晶形態または組成物または単位用量）を対象に投与することを含み、前記対象は、ルキソリチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩、もしくはフェドラチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩を以前に受けたことがあり、または、ルキソリチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩、もしくはフェドラチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩を受けるのに適していない、方法を提供する。いくつかの態様において、本方法は、ルキソリチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩またはフェドラチニブもしくはその薬学的に許容され得る塩を、それを必要とする対象に投与することをさらに含む。

【0386】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているMPNまたはがんの処置により、対象における完全寛解がもたらされる。骨髄線維症などの、MPNを有する対象を指すために使用される場合、「完全寛解」は、対象が、12週間、以下の診断基準：

- (i) 欧州分類によれば、骨髄が、年齢調整後の正常な細胞充実性(normocellularity)、 $< 5\%$ 芽球、および骨髄線維症グレード1を示すこと、および
- (ii) 末梢血中のヘモグロビンが 100 g/L かつ $< \text{UNL}$ であり、好中球数が $1 \times 10^9 / \text{L}$ かつ $< \text{UNL}$ であること、および
- (iii) 血小板数が $100 \times 10^9 / \text{L}$ かつ $< \text{UNL}$ であり、未成熟骨髄性細胞が $< 2\%$ （脾臓摘出患者では、未成熟骨髄性細胞 $< 5\%$ が許容されることを除外する）であること、ならびに
- (iv) 疾患症状の消散、触知不能な脾臓および肝臓、ならびにEMHの証拠がないことを満たすことを意味する。

【0387】

一部の実施形態では、本明細書に記載されているMPNまたはがんの処置により、哺乳動物が測定可能残存病変(MRD)陰性となる。

【0388】

MFなどの骨髄増殖性新生物の文脈において、測定可能残存病変、最小限の残存病変およびMRDとは、MFなどの骨髄増殖性新生物を有する対象のJAK2、CALRおよびMPL遺伝子に、後天的な変異を有する細胞が存在することを指す。JAK2における一般変異は、V617F変異、およびエクソン12の変異（例えば、置換、欠失、挿入、重複）を含む。CALRにおける一般変異は、エクソン9変異を含む。MPLにおける一般変異は、エクソン10変異（例えば、W515LおよびW515K）を含む。MRDは、骨髄増殖性新生物の文脈では、診断的に使用されるが、定量的に使用されて、治療的介入に対する応答の深さを示すこともできる。MFなどの骨髄増殖性新生物に関するMRD試験は、アレル特異的な定量的PCR(qPCR)、デジタルPCRまたは次世代配列決定法を使用して、通常、行われる。上述の方法は、その関連教示の全体が、参照により本明細

10

20

30

40

50

書に組み込まれている、Haslam, K. and Langabeer, S.E., "Monitoring Residual Disease in the Myeloproliferative Neoplasms: Current Applications and Emerging Approaches," Biomed. Res. Intl. 2016: 7241591に概説されている。

【0389】

いくつかの実施形態において、MFなどのMPNを有する対象は、例えば、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の投与後に、測定可能な残留疾患陰性である。MFなどの、骨髄増殖性新生物を有する対象が、「測定可能残存病変陰性である」、「最小残存病変陰性である」、「MRD陰性である」または「MRD-である」と本明細書に記載されている場合、該対象には、JAK2、CALRまたはMPL(例えば、JAK2 V617F変異、JAK2エクソン12の変異、CALRエクソン9変異、MPL W515K/L変異)のうちの少なくとも1つにおいて、骨髄増殖性新生物に関連する後天的な変異を有する細胞がない、または測定可能な程度にない。例えば、一部の実施形態では、MRD陰性の対象には、JAK2 V617F変異を有する細胞がないか、または測定可能な程度にない。一部の実施形態では、MRD陰性の対象には、CALRエクソン9変異を有する細胞がないか、または測定可能な程度にない。一部の実施形態では、MRD陰性の対象には、MPLエクソン10変異を有する細胞がないか、または測定可能な程度にない。骨髄増殖性新生物に関連する後天的な変異は、当分野で公知であり、その関連教示の全体が、参照により本明細書に組み込まれている、Haslam, K. and Langabeer, S.E., "Monitoring Residual Disease in the Myeloproliferative Neoplasms: Current Applications and Emerging Approaches," Biomed. Res. Intl. 2016: 7241591に記載されている。

【0390】

いくつかの実施形態において、がんは骨髄線維症である。いくつかのより具体的な実施形態において、本方法は、第2の治療剤(例えば、ルキソリチニブ)を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、がんは骨髄線維症であり、本方法は、ルキソリチニブを投与することをさらに含む。

【0391】

通常、ルキソリチニブの開始用量は、 $200 \times 10^9 / L$ を超える血小板数を有する患者の場合、経口により1日2回、20mgが投与され、 $100 \times 10^9 / L$ と $200 \times 10^9 / L$ との間の血小板数を有する患者の場合、1日2回、15mgが投与される。ルキソリチニブの用量は、患者の応答に基づいて、1日2回、25mgの最大値まで増量することができる。6か月間、これらの条件下でルキソリチニブを受けた患者が、脾臓の縮小または症状の改善を有さない場合、ルキソリチニブ処置は、通常、中止される。

【0392】

ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む実施形態において、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の投与量は、1日当たり約1mg~約100mg、1日当たり約2.5mg~約60mg、1日当たり約5mg~約60mgまたは1日当たり約10mg~約50mgの範囲である。いくつかの実施形態において、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩は、1日当たり約5mg~約100mgまたは1日当たり約10mg~約50mgの投与量で投与される。例えば、ルキソリチニブは、典型的には、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mgまたは約30mgの個々の用量で1日2回経口製剤として与えられる。

【0393】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、JAK阻害剤(例えば、ルキソリチニブまたはフェドラチニブ)で以前に処置され、非忍容性、抵抗性、難治性もしくは不適となった骨髄線維症を有する患者の処置および/または血小板減少症を伴う骨髄線維症(すな

10

20

30

40

50

わち、血小板数が50K未満であり、ルキソリチニブを使用することができない場合)の処置に特に有用である。適切な患者は、以下の特徴の1つまたはそれより多くも示し得る：中度2または高リスクの動的国際予後スコアリングシステム(DIPSS)スコア；2以上の骨髓線維症グレード； $1 \times 10^9 / L$ 以上の絶対好中球数(ANC)(顆粒球増殖因子なし)； $50 \times 10^9 / L$ を超える血小板数(増殖因子または血小板輸血なし)；8g/dL以上のヘモグロビン；10%未満の末梢血芽球数；MFSAF(v 4.0)を使用して少なくとも2つの測定可能な(スコア 1)症候を示す；および/または動悸(palpitation)によって5cm以上の脾臓の長さもしくはMRIもしくはCTスキャンによって 450 cm^3 以上の脾臓体積によって実証されるような脾腫。

【0394】

骨髓線維症を有する患者に対する個別化された処置には、現在の臨床スコアリングシステムによる予後の評価および疾患負荷の推定が含まれ得る。骨髓線維症処置のために有用なバイオマーカー評価を以下に要約する。

【表33】

分析	分析物
遺伝子配列決定	JAK2、MPL、CALR、ASXL1、EZH2、SRSF2、TP53、IDH1、IDH2、U2AF1、DNMT3A
遺伝子変異割合	JAK2V617F;アッセイが利用可能な場合のCALRおよびMPL遺伝子変異割合
炎症性サイトカイン	TGF- β 1、TNF- α 、IL-1a、IL-1b、IL-1Ra、IL-2、IL-2Ra、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IP-10、MIP-1b、MMP-3、MMP-9、TIMP-1、エリスロポエチン、GCSF
骨髓生検IHC	TGF- β 1
末梢造血細胞	CD34+細胞数

【0395】

いくつかの実施形態において、疾患または障害は線維性疾患または障害である。いくつかのより具体的な実施形態において、疾患または障害は、肺線維症(例えば、特発性肺線維症(IPF)、IPFの急性増悪、および家族性肺線維症)、肝線維症(例えば、肝硬変および胆汁性肝硬変)、心線維症、血管線維症、腎線維症、皮膚線維症、胃腸線維症、関節線維症(atrofibrosis)、デュピュイトラン拘縮、縦隔線維症、ペイロニー病、後腹膜線維症、全身性硬化症またはこれらの組み合わせである。

【0396】

一実施形態は、組織中または組織周囲の線維症(すなわち、組織線維症)の形成または沈着を処置または予防するための方法であって、該方法が、治療有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩(例えば、構造(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態、または構造(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物もしくは単位用量形態、例えば、本明細書中に開示される結晶形態または組成物または単位用量)を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0397】

別の実施形態は、ウイルス感染またはウイルス複製を阻害するための方法であって、該方法が、治療有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩(例えば、構造(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態、または構造(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物もしくは単位用量形態、例えば、本明細書中に開示される結晶形態または組成物または単位用量)を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0398】

さらに別の実施形態は、骨髄増殖性新生物（例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症またはこれらの組み合わせ）を処置するための方法であって、該方法が、治療有効量の構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、構造（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態、または構造（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物もしくは単位用量形態、例えば、本明細書中に開示される結晶形態または組成物または単位用量）を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、骨髄増殖性新生物は真性赤血球増加症である。いくつかの実施形態において、骨髄増殖性新生物は本態性血小板血症である。

10

【0399】

いくつかの実施形態は、炎症性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、該方法が、治療有効量の構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、構造（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態、または構造（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物もしくは単位用量形態、例えば、本明細書中に開示される結晶形態または組成物または単位用量）を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、炎症性疾患または障害は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、アルコール性脂肪性肝炎（ASH）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎、皮膚炎症、乾癬またはこれらの組み合わせである。

20

【0400】

特定の実施形態は、自己免疫性および/または炎症性疾患または障害を処置または予防するための方法であって、該方法が、治療有効量の構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、構造（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩の結晶形態、または構造（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物もしくは単位用量形態、例えば、本明細書中に開示される結晶形態または組成物または単位用量）を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかのより具体的な実施形態において、自己免疫性および/または炎症性疾患または障害は、プロテインキナーゼ活性（例えば、Pimキナーゼ活性）によって少なくとも部分的に媒介される。特定の実施形態において、自己免疫性および/または炎症性疾患または障害には、変形性関節症、関節リウマチ、疼痛、炎症性腸疾患、呼吸器障害、皮膚障害またはこれらの組み合わせが含まれる。

30

【0401】

「治療有効量」は、処置を行うのに十分な組成物の量（例えば、疾患の症候を予防、緩和もしくは改善するために、または処置されている対象の生存を延長するために有効な量）を意味する。治療有効量の決定は、特に本明細書に提供されている詳細な開示に照らして、当業者の能力の範疇に属する。

【0402】

例えば、本明細書に記載される任意の組成物について、治療有効量または用量は、細胞培養アッセイから最初に推定することができる。次いで投薬量は、細胞培養において決定されたIC50を含む循環濃度範囲を実現するように（即ち、タンパク質キナーゼ活性の半値阻害を実現する試験組成物の濃度）、動物モデルにおいて使用するために製剤化することができる。次いでそのような情報を使用して、ヒトにおいて有用な用量をさらに正確に決定することができる。

40

【0403】

本明細書に記述される組成物の毒性および治療有効性は、例えばIC50およびLD50を決定することにより、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。細胞培養アッセイおよび動物研究から得られるデータは、ヒトで使用されるある範囲の投薬量を製剤化するのに使用することができる。投薬量は、利用される剤形および利用される投与経路に依存して変動し得る。正確な製剤、投与経路および

50

投薬量は、対象の疾患または障害に応じて個々の医師により選択され得る（例えば、G O O D M A N & G I L M A N ' S T H E P H A R M A C O L O G I C A L B A S I S O F T H E R A P E U T I C S , C h . 3 , 9 t h e d . , E d . b y H a r d m a n , J . , a n d L i m b a r d , L . , M c G r a w - H i l l , N e w Y o r k C i t y , 1 9 9 6 , p . 4 6 . を参照のこと）。

【0404】

投与量および間隔は、キナーゼ調節効果を維持するのに十分な活性種の血漿レベルを提供するために個別に調整され得る。これらの血漿レベルは、最小有効濃度（MEC）と呼ばれる。MECは組成物ごとに異なるが、インビトロデータ、例えばキナーゼの50～90%阻害を達成するのに必要な濃度から推定することができる。MECを達成するために必要な投与量は、個々の特徴および投与の経路に依存する。血漿濃度を決定するために、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを使用することができる。

10

【0405】

投与間隔は、MEC値を使用して決定することもできる。組成物は、約10～90%の時間、好ましくは約30～90%の時間、最も好ましくは約50～90%の時間、MECを超える血漿レベルを維持するレジメンを使用して投与されるべきである。

【0406】

投与される組成物の量は、当然のことながら、例えば、処置されている対象、病気の重症度、投与の様式、処方医師の判断などに依存する。

【0407】

一部の実施形態では、結晶形および/または組成物および/または単位用量は、多回用量で投与される。一部の実施形態では、投薬は、1日あたり、約1回、2回、3回、4回、5回、6回または6回より多い。他の実施形態では、投薬は、ほぼ、1か月に1回、2週毎に1回、1週間に1回、または1日おきに1回である。別の実施形態では、別の薬剤をさらに含む組成物は、1日あたり約1回から1日あたり約6回投与される。別の実施形態では、別の薬剤をさらに含む組成物の投与は、約7日間未満、続く。さらに別の実施形態では、投与は、約6、10、14、28日間、2か月、6か月または1年間を超えて続く。一部の場合、必要な限り、連続投薬を達成して維持される。

20

【0408】

結晶形態および/または組成物および/または単位用量（例えば、組成物）の投与は、必要な限り継続し得る。いくつかの実施形態において、結晶形態および/または組成物および/または単位用量（例えば、組成物）は、1、2、3、4、5、6、7、14または28日間を超えて投与される。いくつかの実施形態において、結晶形態および/または組成物（例えば、組成物）は、28、14、7、6、5、4、3、2、または1日未満投与される。いくつかの実施形態において、結晶形態および/または組成物および/または単位用量（例えば、組成物）は、例えば慢性効果の処置のために、継続的に慢性的に投与される。

30

【0409】

いくつかの実施形態において、構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、または構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物は、投与量で投与される。いくつかの実施形態において、構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約250mg～約2.5g、約300mg～約1.5g、約350mg～約2.5g、または約450mg～約1.5gの投与量（例えば、1日投与量）で投与される。いくつかの実施形態において、それを必要とする対象は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の分子量を使用して決定される場合に約360mg、または約480mg、または約720mg、または約1,080mg、または約1,440mgの構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の用量（例えば、1日用量）を投与される。

40

【0410】

一実施形態において、それを必要とする対象は、遊離塩基としての構造（I）の化合物の

50

分子量を使用して決定される場合に約 360 mg の構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の用量 (例えば、1 日用量) を投与される。

【 0 4 1 1 】

一実施形態において、それを必要とする対象は、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 480 mg の構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の用量 (例えば、1 日用量) を投与される。

【 0 4 1 2 】

一実施形態において、それを必要とする対象は、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 720 mg の構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の用量 (例えば、1 日用量) を投与される。

10

【 0 4 1 3 】

一実施形態において、それを必要とする対象は、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1,080 mg の構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の用量 (例えば、1 日用量) を投与される。

【 0 4 1 4 】

一実施形態において、それを必要とする対象は、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に約 1,440 mg の構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の用量 (例えば、1 日用量) を投与される。

【 0 4 1 5 】

一実施形態において、それを必要とする対象は、それぞれのカプセルが組成物を含む 2 個のカプセル、または 3 個のカプセル、または 4 個のカプセル、または 5 個のカプセル、または 6 個のカプセル、または 7 個のカプセル、または 8 個のカプセル、または 9 個のカプセル、または 10 個のカプセル、または 11 個のカプセル、または 12 個のカプセル、または 13 個のカプセル、または 14 個のカプセルの用量を投与され、この組成物は、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 120 mg の量で含む。

20

【 0 4 1 6 】

一実施形態において、それを必要とする対象は、それぞれのカプセルが組成物を含む 3 個のカプセルの用量を投与され、この組成物は、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 120 mg の量で含む。

30

【 0 4 1 7 】

一実施形態において、それを必要とする対象は、それぞれのカプセルが組成物を含む 4 個のカプセルの用量を投与され、この組成物は、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 120 mg の量で含む。

【 0 4 1 8 】

一実施形態において、それを必要とする対象は、それぞれのカプセルが組成物を含む 6 個のカプセルの用量を投与され、この組成物は、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 120 mg の量で含む。

40

【 0 4 1 9 】

一実施形態において、それを必要とする対象は、それぞれのカプセルが組成物を含む 9 個のカプセルの用量を投与され、この組成物は、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を約 120 mg の量で含む。

【 0 4 2 0 】

一実施形態において、それを必要とする対象は、それぞれのカプセルが組成物を含む 12 個のカプセルの用量を投与され、この組成物は、遊離塩基としての構造 (I) の化合物の分子量を使用して決定される場合に構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る

50

塩を約 120 mg の量で含む。

【0421】

一実施形態において、結晶形態および/または組成物および/または単位用量（例えば、単位用量）の投与は、毎日の投与（例えば、1日1回の投与）である。一実施形態において、カプセルの投与は、毎日の投与（例えば、1日1回の投与）である。これに関連して、構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩をカプセルによって投与された対象は、例えば、1回に2つ以上のカプセルを投与される可能性が高く、その各々は非常に大きく（例えば、サイズ00）なり得ることが理解される。したがって、投薬は、ある期間（例えば、1時間の期間）に及ぶことができる。例えば、1日1回投与される、完了するのに1時間を必要とする用量は、カプセルの数または長期の投薬にかかわらず、1日1回の投薬であることが理解されよう。

10

【0422】

薬物動態に関する対象間での変動のために、投与レジメンの個別化が最適な治療のために必要であることは当技術分野で公知である。組成物の投薬は、本開示に照らして日常の実験によって見出され得る。

【0423】

組成物は、所望であれば、有効成分（例えば、構造（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩）を含有する1またはそれを超える単位投薬形態を含有し得る、FDAによって承認されたキットなどのパックまたはディスペンサ装置中に提供され得る。パックは、例えば、プリスターパックなどの金属またはプラスチック箱を含み得る。パックまたはディスペンサ装置は、投与のための説明書を伴い得る。パックまたはディスペンサは、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定された形態の容器に付随する表示も伴い得、この表示は、組成物の形態またはヒトもしくは獣医学的投与の機関による承認を反映している。そのような表示は、例えば、処方薬について米国食品医薬品局によって承認されたラベルまたは承認された製品添付文書であり得る。適合性の薬学的担体中に必要に応じて製剤化された特定の実施形態の組成物も、調製され、適切な容器中に入れられ、適応される疾患、障害または症状の処置についてラベルされ得る。ラベルに示される適切な疾患、障害または症状には、本明細書に記載されるもの（例えば、がん、骨髄増殖性新生物、線維性疾患または障害、自己免疫疾患または障害、炎症性疾患または障害などである。）が含まれ得る。

20

30

【0424】

特定の例では、抗がん剤（例えば、化学療法剤）、抗アレルギー剤、制吐薬、疼痛緩和剤、免疫調節剤および細胞保護剤から独立して選択される1つまたはそれより多くの治療活性剤と組み合わせて、本開示の結晶形態および/または組成物（例えば、組成物）を投与することが有利であり得る。したがって、いくつかの実施形態において、処置の方法は、治療有効量の1またはそれを超える追加の治療剤（例えば、化学療法剤、抗アレルギー剤、制吐薬、疼痛緩和剤、免疫調節剤および/または細胞保護剤などの抗がん剤）を対象に投与することをさらに含む。

【0425】

「併用療法」という用語は、本開示に記述される治療的疾患、障害、または状態を処置するための、2種またはそれよりも多くの治療剤の投与を指す。そのような投与は、固定比の活性成分を有する単一カプセルなど、実質的に同時になされる手法で、治療剤の共投与（co-administration）を包含する。あるいは、そのような投与は、複数での、または各活性成分用の個別の容器（例えば、カプセル、粉末、および液体）での共投与を包含する。本開示の結晶形または組成物および追加の治療剤は、同じ投与経路を介してまたは異なる投与経路を介して、投与することができる。粉末および/または液体は、投与前に、所望の用量に再構成または希釈されてもよい。さらに、そのような投与は、ほぼ同じ時間または異なる時間での、順次なされる手法による、別個の組成物における各タイプの治療剤の使用も包含する。

40

【0426】

50

併用療法で使用されると考えられる一般的な化学療法剤には、カベシタピン (Xeloda (登録商標))、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、カルボプラチン (Paraplatin (登録商標))、シスプラチン (Platinol (登録商標))、クラドリピン (Leustatin (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標)) または Neosar (登録商標))、シタラビン、シトシンアラビノシド (Cytosar-U (登録商標))、シタラビンリポソーム注射 (DepoCyt (登録商標))、ダカルバジン (DTIC-Dome (登録商標))、ドキシソルピシン塩酸塩 (Adriamycin (登録商標))、Rubex (登録商標))、リン酸フルダラビン (Fludara (登録商標))、5-フルオロウラシル (A dr u c i l (登録商標))、E f u d e x (登録商標))、ゲムシタピン (ジフルオロデオキシシチジン)、イリノテカン (Camptosar (登録商標))、L-アスパラギナーゼ (ELSPAR (登録商標))、6-メルカプトプリン (Purinethol (登録商標))、メトトレキセート (Folex (登録商標))、ペントスタチン、6-チオグアニン、チオテパ、および注射用トポテカン塩酸塩 (Hycamptin (登録商標)) が含まれる。

10

【0427】

本開示の組成物と組み合わせるための、特に目的の抗がん剤は、下記を含む：

【0428】

プリン抗代謝剤および/または新生プリン合成の阻害剤：ペメトレキセド (Alimta (登録商標))、ゲムシタピン (Gemzar (登録商標))、5-フルオロウラシル (A d r u c i l (登録商標))、Carac (登録商標)、および E f u d e x (登録商標))、メトトレキセート (Trexall (登録商標))、カベシタピン (Xeloda (登録商標))、フロクスウリジン (FUDR (登録商標))、デシタピン (Dacogen (登録商標))、アザシチジン (Vidaza (登録商標)) および アザジン (登録商標))、6-メルカプトプリン (Purinethol (登録商標))、クラドリピン (Leustatin (登録商標))、Litak (登録商標)、および Movectro (登録商標))、フルダラビン (Fludara (登録商標))、ペントスタチン (Nipent (登録商標))、ネララビン (Arranon (登録商標))、クロファラビン (Clolar (登録商標)) および Evoltra (登録商標))、およびシタラビン (Cytosar (登録商標))。

20

30

【0429】

MTAP 阻害剤：(3R, 4S) - 1 - ((4-アミノ-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)メチル) - 4 - ((メチルチオ)メチル)ピロリジン - 3 - オール (MT-DADMe-イムシリン-A、CAS 653592-04-2)。

【0430】

メチルチオアデノシン：((2R, 3R, 4S, 5S) - 2 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 5 - ((メチルチオ)メチル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール、CAS 2457-80-9)。

【0431】

表皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤：エルロチニブ塩酸塩 (Tarceva (登録商標)) および ゲフィトニブ (Iressa (登録商標))。

40

【0432】

EGFR 抗体：セツキシマブ (Erbix (登録商標))。

【0433】

MET 阻害剤：カプマチニブ (INC280、CAS 1029712-80-8)。

【0434】

血小板由来増殖因子 (PDGF) 受容体阻害剤：イマチニブ (Gleevec (登録商標))；リニファニブ (N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾル-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素、ABT 869 としても公知であり、Genentech から入手可能)；スニチニブリンゴ酸塩 (Sutent (登録

50

商標)) ; キザルチニブ (A C 2 2 0、C A S 9 5 0 7 6 9 - 5 8 - 1) ; パゾパニブ (V o t r i e n t (登 録 商 標)) ; アキシチニブ (I n l y t a (登 録 商 標)) ; ソラフェニブ (N e x a v a r (登 録 商 標)) ; バルガテフ (B I B F 1 1 2 0、C A S 9 2 8 3 2 6 - 8 3 - 4) ; テラチニブ (B A Y 5 7 - 9 3 5 2、C A S 3 3 2 0 1 2 - 4 0 - 5) ; バタラニブ二塩酸塩 (P T K 7 8 7、C A S 2 1 2 1 4 1 - 5 1 - 0) ; およびモテサニブニリン酸塩 (A M G 7 0 6、C A S 8 5 7 8 7 6 - 3 0 - 3、N - (2, 3 - ジヒドロ - 3, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - 2 - [(4 - ピリジニルメチル) アミノ] - 3 - ピリジニカルボキサミドであって、P C T 公開番号 W O 0 2 / 0 6 6 4 7 0 に記載されているもの)。

【 0 4 3 5 】

ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤 : 4 - [2 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 6 - [[4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル] チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] モルホリン (G D C 0 9 4 1 と して も 公 知 であり、P C T 公開番号 W O 0 9 / 0 3 6 0 8 2 および W O 0 9 / 0 5 5 7 3 0 に記載されている) ; 4 - (トリフルオロメチル) - 5 - (2, 6 - ジモルホリノピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン (B K M 1 2 0 または N V P - B K M 1 2 0 と して も 公 知 であり、P C T 公開番号 W O 2 0 0 7 / 0 8 4 7 8 6 に記載されている) ; アルベリシブ (B Y L 7 1 9) : (5 Z) - 5 - [[4 - (4 - ピリジニル) - 6 - キノリニル] メチレン] - 2, 4 - チアゾリジンジオン (G S K 1 0 5 9 6 1 5、C A S 9 5 8 8 5 2 - 0 1 - 2) ; 5 - [8 - メチル - 9 - (1 - メチルエチル) - 2 - (4 - モルホリニル) - 9 H - プリン - 6 - イル] - 2 - ピリミジンアミン (V S - 5 5 8 4、C A S 1 2 4 6 5 6 0 - 3 3 - 7)、およびエベロリムス (A F I N I T O R (登 録 商 標))。

【 0 4 3 6 】

サイクリン依存性キナーゼ (C D K) 阻害剤 : リボシクリブ (L E E 0 1 1、C A S 1 2 1 1 4 4 1 - 9 8 - 3) ; アロイシン A ; アルボシジブ (フラボピリドールまたは H M R - 1 2 7 5、2 - (2 - クロロフェニル) - 5, 7 - ジヒドロキシ - 8 - [(3 S, 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - 4 - クロメノンとして公知であり、米国特許第 5, 6 2 1, 0 0 2 号に記載されている) ; クリゾチニブ (P F - 0 2 3 4 1 0 6 6、C A S 8 7 7 3 9 9 - 5 2 - 5) ; 2 - (2 - クロロフェニル) - 5, 7 - ジヒドロキシ - 8 - [(2 R, 3 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 3 - ピロリジニル] - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン、塩酸塩 (P 2 7 6 - 0 0、C A S 9 2 0 1 1 3 - 0 3 - 7) ; 1 - メチル - 5 - [[2 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - ピリジニル] オキシ] - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - アミン (R A F 2 6 5、C A S 9 2 7 8 8 0 - 9 0 - 8) ; インジスラム (E 7 0 7 0) ; ロスコピチン (C Y C 2 0 2) ; 6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル 1 - 2 - (5 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 8 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、塩酸塩 (P D 0 3 3 2 9 9 1) ; ジナシクリブ (S C H 7 2 7 9 6 5) ; N - [5 - [[(5 - t e r t - ブチロキサゾール - 2 - イル) メチル] チオ] チアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド (B M S 3 8 7 0 3 2、C A S 3 4 5 6 2 7 - 8 0 - 7) ; 4 - [[9 - クロロ - 7 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 H - ピリミド [5, 4 - d] [2] ベンゾアゼピン - 2 - イル] アミノ] - 安息香酸 (M L N 8 0 5 4、C A S 8 6 9 3 6 3 - 1 3 - 3) ; 5 - [3 - (4, 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - N - エチル - 4 - メチル - 3 - ピリジンメタナミン (A G - 0 2 4 3 2 2、C A S 8 3 7 3 6 4 - 5 7 - 5) ; 4 - (2, 6 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 N - (ピペリジン - 4 - イル) アミド (A T 7 5 1 9、C A S 8 4 4 4 4 2 - 3 8 - 2) ; 4 - [2 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] - N - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - ピリミジンアミン (A Z D 5 4 3 8、C A S 6 0 2 3 0 6 - 2 9 - 6) ; パルボシクリブ (P D - 0 3 3 2 9 9 1) ; および (2 R, 3 R) - 3 -

10

20

30

40

50

[[2 - [[3 - [[S (R)] - S - シクロプロピルスルホンイミドイル] - フェニル] アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジニル] オキシ] - 2 - ブタノール (B A Y 1 0 0 0 3 9 4) 。

【 0 4 3 7 】

p 5 3 - M D M 2 阻害剤 : (S) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 7 - イソプロポキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - { メチル - [4 - (4 - メチル - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - t r a n s - シクロヘキシルメチル] - アミノ } - フェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 3 - オン、 (S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - オン、 [(4 S , 5 R) - 2 - (4 - t e r t - ブチル - 2 - エトキシフェニル) - 4 , 5 - ビス (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 - ジメチルイミダゾール - 1 - イル] - [4 - (3 - メチルスルホニルプロピル) ピペラジン - 1 - イル] メタノン (R G 7 1 1 2)、 4 - [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ安息香酸 (R G 7 3 8 8)、 S A R 2 9 9 1 5 5、 2 - ((3 R , 5 R , 6 S) - 5 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ((S) - 1 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) 酢酸 (A M G 2 3 2)、 { (3 R , 5 R , 6 S) - 5 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [(2 S , 3 S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ペンタニル] - 3 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ピペリジニル } 酢酸 (A M - 8 5 5 3)、 (±) - 4 - [4 , 5 - ビス (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - イソプロポキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾール - 1 - カルボニル] - ピペラジン - 2 - オン (ヌトリン - 3)、 2 - メチル - 7 - [フェニル (フェニルアミノ) メチル] - 8 - キノリノール (N S C 6 6 8 1 1)、 1 - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 4 - N - ピリジン - 4 - イルベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (J N J - 2 6 8 5 4 1 6 5)、 4 - [4 , 5 - ビス (3 , 4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - イソプロポキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾール - 1 - カルボキシル] - ピペラジン - 2 - オン (ケイリン - 1)、 4 - [4 , 5 - ビス (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - (2 - イソプロポキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾール - 1 - カルボキシル] - ピペラジン - 2 - オン (ケイリン - 2)、 5 - [[3 - ジメチルアミノ) プロピル] アミノ] - 3 , 1 0 - ジメチルピリミド [4 , 5 - b] キノリン - 2 , 4 (3 H , 1 0 H) - ジオン二塩酸塩 (H L I 3 7 3)、 および t r a n s - 4 - ヨード - 4 ' - ボラニル - カルコン (S C 2 0 4 0 7 2) 。

【 0 4 3 8 】

マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (M E K) 阻害剤 : X L - 5 1 8 (A C C C o r p . から入手可能な、 G D C - 0 9 7 3、 C a s N o . 1 0 2 9 8 7 2 - 2 9 - 4 としても公知である) ; セルメチニブ (5 - [(4 - プロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ] - 4 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミドであって、 P C T 公開 N o . W O 2 0 0 3 0 7 7 9 1 4 に記載されている、 A Z D 6 2 4 4 または A R R Y 1 4 2 8 8 6 としても公知であるもの) ; 2 - [(2 - クロロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ] - N - (シクロプロピルメトキシ) - 3 , 4 - ジフルオロ - ベンズアミド (C I - 1 0 4 0 または P D 1 8 4 3 5 2 としても公知であり、かつ P C T 公開 N o . W O 2 0 0 0 0 3 5 4 3 6 に記載されているもの) ; N - [(2 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ] - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ] - ベンズアミド (P D 0 3 2 5 9 0 1 としても公知であり、かつ P C T 公開 N o . W O 2 0 0 2 0 0 6 2 1 3 に記載されているもの) ; 2 , 3 - ビス [アミノ [(2 - アミノフェニル) チオ] メチレン] - ブタンジニトリル

(U0126としても公知であり、かつ米国特許第2,779,780号に記載されているもの); N-[3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6-メトキシフェニル]-1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-シクロプロパンスルホンアミド(RDEA119またはBAY869766としても公知であり、PCT公開No.WO2007014011に記載されているもの); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(エチルアミノ)-8,9,16-トリヒドロキシ-3,4-ジメチル-3,4,9,19-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾキサシクロテトラデシン-1,7(8H)-ジオン(E6201としても公知であり、かつPCT公開No.WO2003076424に記載されているもの): 2'-アミノ-3'-メトキシフラボン(Biaffin GmbH & Co., KG, Germanyから入手可能なPD98059としても公知である); (R)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733、CAS103555-63-5); ピマセルチブ(AS-703026、CAS1204531-26-9); ترامチニブジメチルスルホキシド(GSK-1120212、CAS1204531-25-80); 2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(AZD8330); 3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(3-オキソ-[1,2]オキサジナン-2-イル)メチル]ベンズアミド(CH4987655またはRo4987655); (); および5-[(4-プロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド(MEK162)。

10

20

30

40

50

【0439】

B-RAF阻害剤: レゴラフェニブ(BAY73-4506、CAS755037-03-7); ツビザニブ(AV951、CAS475108-18-0); ベムラフェニブ(Zelboraf(登録商標)、PLX-4032、CAS918504-65-1); エンコラフェニブ(LGX818としても公知である); 1-メチル-5-[[2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ピリジニル]オキシ]-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン(RAF265、CAS927880-90-8); 5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2,3-ジヒドロインデン-1-オンオキシム(GDC-0879、CAS905281-76-7); 5-[2-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-5-(4-ピリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンオキシム(GSK2118436またはSB590885); (+/-)-メチル(5-(2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)カルバメート(XL-281およびBMS908662としても公知である)、ダブラフェニブ(Tafinlar(登録商標))、およびN-(3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド(PLX4720としても公知である)。

【0440】

ALK阻害剤: クリゾチニブ(Xalkori(登録商標))。

【0441】

BRD阻害剤: JQ-1(Nature 2010 Dec 23; 468(7327): 1067-73)、BI2536(ACS Chem. Biol. 2014 May 16; 9(5): 1160-71; Boehringer Ingelheim)、TG101209(ACS Chem. Biol. 2014 May 16; 9(5): 1160-71)、OTX015(Mol. Cancer Ther. November 2

01312; C244; Oncoethix)、IBET762 (J Med Chem . 2013 Oct 10; 56(19): 7498-500; GlaxoSmithKline)、IBET151 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 Apr 15; 22(8): 2968-72; GlaxoSmithKline)、PFI-1 (J. Med. Chem. 2012 Nov 26; 55(22): 9831-7; Cancer Res. 2013 Jun 1; 73(11): 3336-46; Structural Genomics Consortium) または CPI-0610 (Constellation Pharmaceuticals) である。他の実施形態において、BRD阻害剤は、IBET 762 (GSK525762)、TEN-010 (Tensha Therapeutics)、CPI-203 (Leukemia . 28(10): 2049-59, 2014)、RVX-208 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America . 110(49): 19754-9, 2013)、LY294002 (ACS Chemical Biology . 9(2): 495-502, 2014)、AZD5153 (Journal of Medicinal Chemistry . 59(17): 7801-17, 2016)、MT-1 (Nature Chemical Biology . 12(12): 1089-1096 2016) または MS645 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America . 115(31): 7949-7954, 2018) である。

10

20

30

40

50

【0442】

ヒストンメチルトランスフェラーゼインヒビター：DOT1様ヒストンメチルトランスフェラーゼ (DOT1L) インヒビターを含む。DOT1Lは、モノ-、ジ-またはトリメチル化のためにヒストンH3の球状ドメイン中のリジン79を標的とするヒストンメチルトランスフェラーゼ酵素である。これらの実施形態のいくつかにおいて、さらなる治療剤は、EPZ004777、EPZ-5676 (Blood . 2013 Aug 8; 122(6): 1017-25) または SGC 0946 (Nat. Commun. 2012; 3: 1288)、例えば、EPZ-5676である。

【0443】

ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) インヒビター。HDACタンパク質は、酵母HDACタンパク質との相同性に基づいてクラスに分類することができ、クラスIはHDAC1、HDAC2、HDAC3およびHDAC8から構成され、クラスIIaはHDAC4、HDAC5、HDAC7およびHDAC9から構成され、クラスIIbはHDAC6およびHDAC10から構成され、クラスIVはHDAC11から構成される。これらの実施形態のいくつかにおいて、さらなる治療剤は、トリコスタチンA、ポリノスタット (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1998 Mar 17; 95(6): 3003-7)、ギピノスタット、アベキシノスタット (Mol. Cancer Ther. 2006 May; 5(5): 1309-17)、ベリノスタット (Mol. Cancer Ther. 2003 Aug; 2(8): 721-8)、パノピノスタット (Clin. Cancer Res. 2006 Aug 1; 12(15): 4628-35)、レスミノスタット (Clin. Cancer Res. 2013 Oct 1; 19(19): 5494-504)、キシノスタット (Clin. Cancer Res. 2013 Aug 1; 19(15): 4262-72)、デブシペプチド (Blood . 2001 Nov 1; 98(9): 2865-8)、エンチノスタット (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999 Apr 13; 96(8): 4592-7)、モセチノスタット (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 Feb 1; 18(3): 1067-71) またはバルプロ酸 (EMBO J. 2001 Dec 17; 20(24): 6969-78) である。例えば、いくつかの実施形態において、さらなる治療剤は、パノピノスタットである。他の実施形態において、さらなる

治療剤は、パノビノスタットまたはS A H Aである。

【0444】

ヒストンデメチラーゼインヒビター。特定の実施形態において、ヒストンデメチラーゼインヒビターはリジン特異的デメチラーゼ1 A (L s d 1) インヒビターである。これらの実施形態のいくつかにおいて、さらなる治療剤は、H C I - 2 5 0 9 (B M C C a n c e r . 2 0 1 4 O c t 9 ; 1 4 : 7 5 2)、トラニルシプロミンまたはO R Y - 1 0 0 1 (J . C l i n . O n c o l 3 1 , 2 0 1 3 (s u p p l ; a b s t r e 1 3 5 4 3)。他の実施形態において、さらなる治療剤は、H C I - 2 5 0 9である。

【0445】

M L L - メニンインヒビター：M I - 4 5 3、M - 5 2 5 およびM I - 5 0 3。

10

【0446】

免疫調節物質：アフツズマブ (R O C H E (登録商標) から入手可能) ; ペグフィルグラスチム (ニューラスト (登録商標)) ; レナリドミド (C C - 5 0 1 3、レブリミド (登録商標)) ; サリドマイド (サロミド (登録商標)) ; アクチミド (C C 4 0 4 7) ; およびI R X - 2 (インターロイキン1、インターロイキン2およびインターフェロンを含むヒトサイトカインの混合物、C A S 9 5 1 2 0 9 - 7 1 - 5、I R X T h e r a p e u t i c s から入手可能)。

【0447】

キメラ抗原受容体T細胞 (C A R - T) 療法：チサゲンレクルユーセル (N o v a r t i s)、アキシカプタゲンシロロイセル (K i t e) ならびにトシリズマブおよびアトリスマブ (R o c h e)。

20

【0448】

免疫チェックポイントインヒビター。すべての実施形態のある特定の態様において、さらなる治療剤は、免疫チェックポイントインヒビター (例えば、P D - 1 インヒビター、例えばペムプロリズマブまたはニボルマブ ; P D - L 1 インヒビター、例えばアテゾリズマブ、アベルマブまたはデュルバルマブ ; C T L A - 4 インヒビター ; L A G - 3 インヒビター ; またはT i m - 3 インヒビター) である。本開示の化合物と組み合わせて使用するための関心のある他の免疫チェックポイントインヒビターには、以下が含まれる。P D - 1 インヒビター、例えばペムプロリズマブ (キートルーダ (登録商標))、ニボルマブ (オブジーボ (登録商標))、セミプリマブ (リブタヨ (登録商標))、スパルタリズマブ (P D R 0 0 1)、ピディリズマブ (C u r e T e c h)、M E D I 0 6 8 0 (M e d i m m u n e)、セミプリマブ (R E G N 2 8 1 0)、ドスタリマブ (T S R - 0 4 2)、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1 (P f i z e r)、チスレリズマブ (B G B - A 3 1 7)、カムレリズマブ (I N C S H R 1 2 1 0、S H R - 1 2 1 0) およびA M P - 2 2 4 (A m p l i m m u n e) ; P D - L 1 インヒビター、例えばアテゾリズマブ (テセントリク (登録商標))、アベルマブ (パベンチオ (登録商標))、デュルバルマブ (イミフィンジ (登録商標))、F A Z 0 5 3 (N o v a r t i s) およびB M S - 9 3 6 5 5 9 (B r i s t o l - M y e r s S q u i b b) ; およびC T L A - 4 を標的とする薬物、例えばイピリムマブ (ヤーボイ (登録商標))。

30

【0449】

様々な態様において、免疫チェックポイントインヒビターはP D - 1 インヒビターである。特定の実施形態において、P D - 1 インヒビターは、ペムプロリズマブ、ニボルマブまたはこれらの組み合わせである。特定の実施形態において、P D - 1 インヒビターはペムプロリズマブ (ラムプロリズマブ、M K - 3 4 7 5、M K 0 3 4 7 5、S C H - 9 0 0 4 7 5 またはキートルーダ (登録商標) としても知られている。) である。ペムプロリズマブおよび他の抗P D - 1 抗体は、H a m i d , O . ら (2 0 1 3) N e w E n g l a n d J o u r n a l o f M e d i c i n e 3 6 9 (2) : 1 3 4 - 4 4、米国特許第8,354,509号および国際公開第2009/114335号に開示されており、参考としてそれらの全体が援用される。特定の態様では、P D - 1 インヒビターはニボルマブ (M D X - 1 1 0 6、M D X - 1 1 0 6 - 0 4、O N O - 4 5 3 8、B M S - 9 3 6

40

50

558 または オブジーボ (登録商標) としても知られている。) である。ニボルマブ (クローン 5C4) および他の抗 PD-1 抗体は、参考としてその全体が援用される米国特許第 8,008,449 号および国際公開第 2006/121168 号に開示されている。いくつかの他の態様では、PD-1 インヒビターは、AMP-224 (Amplimmune)、CBT-501 (CBT Pharmaceuticals)、CBT-502 (CBT Pharmaceuticals)、JS001 (Junshi Biosciences)、IBI308 (Innovent Biologics)、INCSR1210 (Incyte)、SHR-1210 (Hengrui Medicine)、BGBA317 (Beigene)、BGB-108 (Beigene)、BAT-I306 (Bio-Thera Solutions)、GLS-010 (Gloria Pharmaceuticals; WuXi Biologics)、AK103、AK104、AK105 (Akesio Biopharma; Hangzhou Hansi Biologics; Hanzhong Biologics)、LZM009 (Livzon)、HLX-10 (Henlius Biotech)、MEDI0680 (Medimmune)、PDF001 (Novartis)、PF-06801591 (Pfizer)、ピディリズマブ (CureTech)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesarro)、ANB011 または CS1003 (Cstone Pharmaceuticals) としても知られている。) である。MEDI0680 (Medimmune) は、AMP-514 としても知られている。MEDI0680 および他の抗 PD-1 抗体は、参考としてその全体が援用される米国特許第 9,205,148 号および国際公開第 2012/145493 号に開示されている。ピディリズマブは CT-011 としても知られている。ピディリズマブおよび他の抗 PD-1 抗体は、Rosenblatt, Jら、(2011) J Immunotherapy 34(5):409-18, 米国特許第 7,695,715 号、米国特許第 7,332,582 号および米国特許第 8,686,119 号に開示されており、参考としてその全体が援用される。

【0450】

一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子はセミプリマブである。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子はシンチリマブである。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子はトリパリマブである。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子はカムレリズマブである。

【0451】

さらなる公知の抗 PD-1 抗体分子としては、例えば、国際公開第 2015/112800 号、国際公開第 2016/092419 号、国際公開第 2015/085847 号、国際公開第 2014/179664 号、国際公開第 2014/194302 号、国際公開第 2014/209804 号、国際公開第 2015/200119 号、米国特許第 8,735,553 号、米国特許第 7,488,802 号、米国特許第 8,927,697 号、米国特許第 8,993,731 号および米国特許第 9,102,727 号に記載されているものが挙げられ、参考としてそれらの全体が援用される。

【0452】

一実施形態において、PD-1 インヒビターは、米国特許出願公開第 2015/0210769 号に記載されているような抗 PD-1 抗体分子である。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子は、米国特許出願公開第 2015/0210769 号に開示されている BAP049-クローン-E または BAP049-クローン-B の CDR、可変領域、重鎖および/または軽鎖を含む。本明細書に記載されている抗体分子は、参考としてその全体が援用される米国特許出願公開第 2015/0210769 号に記載されているベクター、宿主細胞および方法によって作製することができる。

【0453】

一実施形態において、PD-1 インヒビターは、例えば、参考としてその全体が援用される米国特許第 8,907,053 号に記載されているように、PD-1 シグナル伝達経路

を阻害するペプチドである。一実施形態において、PD-1インヒビターは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合されたPD-L1またはPD-L2の細胞外またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシンである。一実施形態において、PD-1インヒビターはAMP-224（例えば、参考としてその全体が援用される国際公開第2010/027827号および国際公開第2011/066342号に開示されるB7-DCIg（Amplimmune））である。

【0454】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイントインヒビターはPD-L1インヒビターである。いくつかのこのような実施形態において、PD-L1インヒビターは、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブまたはこれらの組み合わせである。特定の実施形態において、PD-L1インヒビターは、MPDL3280A、RG7446、RO5541267、YW243.55.S70またはテセントリクTMとしても知られるアテゾリズマブである。アテゾリズマブおよび他の抗PD-L1抗体は、参考としてその全体が援用される米国特許第8,217,149号に開示されている。特定の実施形態では、PD-L1インヒビターは、MSB0010718Cとしても知られるアベルマブである。アベルマブおよび他の抗PD-L1抗体は、参考としてその全体が援用される国際公開第2013/079174号に開示されている。特定の実施形態において、PD-L1インヒビターは、MEDI4736としても知られるデュルバルマブである。デュルバルマブおよび他の抗PD-L1抗体は、参考としてその全体が援用される米国特許第8,779,108号に開示されている。ある特定の実施形態において、PD-L1インヒビターは、KN035（アルファマブ；3DMed）、BMS936559（Bristol-Myers Squibb）、CS1001（CStone Pharmaceuticals）、FAZ053（Novartis）、SHR-1316（Hengrui Medicine）、TQB2450（Chiatai Tianqing）、STI-A1014（Zhaoke Pharm；Lee's Pharm）、BGB-A333（Beigene）、MSB2311（Mabspace Biosciences）またはHLX-20（Henlius Biotech）である。一実施形態において、抗PD-L1抗体分子は、MDX-1105または12A4としても知られるBMS-936559（Bristol-Myers Squibb）である。BMS-936559および他の抗PD-L1抗体は、参考としてその全体が援用される米国特許第7,943,743号および国際公開第2015/081158号に開示されている。いくつかの実施形態において、PD-L1インヒビターはモノクローナル抗体（例えば、Hisun Pharmによって作成され、臨床試験に適用されるもの）である。

【0455】

一実施形態において、PD-L1インヒビターは抗PD-L1抗体分子である。一実施形態において、PD-L1インヒビターは、参考としてその全体が援用される米国特許出願公開第2016/0108123号に開示されている抗PD-L1抗体分子である。一実施形態において、抗PD-L1抗体分子は、米国特許出願公開第2016/0108123号に開示されているBAP058-Clone OまたはBAP058-Clone NのCDR、可変領域、重鎖および/または軽鎖を含む。

【0456】

さらに公知の抗PD-L1抗体としては、例えば、国際公開第2015/181342号、国際公開第2014/100079号、国際公開第2016/000619号、国際公開第2014/022758号、国際公開第2014/055897号、国際公開第2015/061668号、国際公開第2013/079174号、国際公開第2012/145493号、国際公開第2015/112805号、国際公開第2015/109124号、国際公開第2015/195163号、米国特許第8,168,179号、米国特許第8,552,154号、米国特許第8,460,927号および米国特許第9,175,082号に記載されているものが挙げられ、参考としてそれらの全体が援用される。

【0457】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイントインヒビターはCTLA-4インヒビターである。ある特定の実施形態において、CTLA-4インヒビターがイピリムマブである。他の実施形態において、CTLA-4インヒビターはトレメリムマブである。

【0458】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイントインヒビターはLAG-3インヒビターである。いくつかの実施形態において、LAG-3インヒビターは、LAG525 (Novartis)、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) またはTSR-033 (Tesarro) から選択される。一実施形態において、LAG-3インヒビターは抗LAG-3抗体分子である。一実施形態において、LAG-3インヒビターは、参考としてその全体が援用される米国特許出願公開第2015/0259420号に開示されている抗LAG-3抗体分子である。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、米国特許出願公開第2015/0259420号に開示されているBAP050-Clone IまたはBAP050-Clone JのCDR、可変領域、重鎖および/または軽鎖を含む。

10

【0459】

一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、BMS986016としても知られるBMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) である。BMS-986016および他の抗LAG-3抗体は、参考としてその全体が援用される国際公開第2015/116539号および米国特許第9,505,839号に開示されている。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、TSR-033 (Tesarro) である。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、IMP731またはGSK2831781 (GSKおよびPrima BioMed) である。IMP731および他の抗LAG-3抗体は、参考としてその全体が援用される国際公開第2008/132601号および米国特許第9,244,059号に開示されている。一実施形態において、抗LAG-3抗体分子はIMP761 (Prima BioMed) である。

20

【0460】

さらなる公知の抗LAG-3抗体としては、例えば、参考としてそれらの全体が援用される、国際公開第2008/132601号、国際公開第2010/019570号、国際公開第2014/140180号、国際公開第2015/116539号、国際公開第2015/200119号、国際公開第2016/028672号、米国特許第9,244,059号、米国特許第9,505,839号に記載されているものが挙げられる。

30

【0461】

一実施形態において、抗LAG-3インヒビターは、例えば、参考としてその全体が援用される国際公開第2009/044273号に開示されている可溶性LAG-3タンパク質、例えばIMP321 (Prima BioMed) である。

【0462】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイントインヒビターはTIM-3インヒビターである。いくつかの実施形態において、TIM-3インヒビターは、MGB453 (Novartis) またはTSR-022 (Tesarro) である。

【0463】

一実施形態において、TIM-3インヒビターは抗TIM-3抗体分子である。一実施形態において、TIM-3インヒビターは、参考としてその全体が援用される米国特許出願公開第2015/0218274号に開示されている抗TIM-3抗体分子である。一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は、米国特許出願公開第2015/0218274号に開示されているABTIM3-hum11またはABTIM3-hum03のCDR、可変領域、重鎖および/または軽鎖を含む。

40

【0464】

一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は、TSR-022 (Anaptys Bio / Tesarro) である。一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は、CDR配列の1またはそれより多く (またはCDR配列の全体)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、ま

50

たは A P E 5 1 3 7 もしくは A P E 5 1 2 1 の重鎖もしくは軽鎖配列を含む。A P E 5 1 3 7、A P E 5 1 2 1 および他の抗 T I M - 3 抗体は、参考としてその全体が援用される国際公開第 2 0 1 6 / 1 6 1 2 7 0 号に開示されている。一実施形態において、抗 T I M - 3 抗体分子は抗体クローン F 3 8 - 2 E 2 である。

【 0 4 6 5 】

さらなる公知の抗 T I M - 3 抗体には、例えば、参考としてその全体が援用される国際公開第 2 0 1 6 / 1 1 1 9 4 7 号、国際公開第 2 0 1 6 / 0 7 1 4 4 8 号、国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 4 8 0 3 号、米国特許第 8 , 5 5 2 , 1 5 6 号、米国特許第 8 , 8 4 1 , 4 1 8 号および米国特許第 9 , 1 6 3 , 0 8 7 号に記載されているものが含まれる。

【 0 4 6 6 】

一部の対象は、投与中または投与後に、本開示の組成物、および/またはその他の抗がん剤（複数可）に対してアレルギー反応を経験する可能性があり；したがって抗アレルギー剤がしばしば、アレルギー反応のリスクを最小限に抑えるために投与される。適切な抗アレルギー剤には、コルチコステロイド（Knutson, S., et al., PLoS One, DOI: 10.1371/journal.pone.0111840 (2014)）、例えばデキサメタゾン（例えば、Decadron（登録商標））、ベクロメタゾン（例えば、Becloment（登録商標））、ヒドロコルチゾン（コルチコン、ヒドロコルチゾンナトリウムスクシネート、ヒドロコルチゾンナトリウムホスフェート、および Ala-Cort（登録商標）という商標の下で販売される、ヒドロコルチゾンホスフェート、Solucortef（登録商標）、Hydrocort Acetate（登録商標）、および Lanacort（登録商標））、プレドニゾン（Delta-Cortel（登録商標）、Orapred（登録商標）、Pediapred（登録商標）、および Prelone（登録商標）という商標の下で販売される）、プレドニゾン（Deltasone（登録商標）、Liquid Red（登録商標）、Meticorten（登録商標）、および Orasone（登録商標）という商標の下で販売される）、メチルプレドニゾン（6-メチルプレドニゾン、メチルプレドニゾンアセテート、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネートであって、Duralone（登録商標）、Medralone（登録商標）、Medrol（登録商標）、MPrednisol（登録商標）、および Solu-Medrol（登録商標）という商標の下で販売されるもの）；抗ヒスタミン、例えばジフェンヒドラミン（例えば、Benadryl（登録商標））、ヒドロキシジン、およびシプロヘプタジン；および気管支拡張剤、例えばベータ-アドレナリン受容体アゴニスト、アルブテロール（例えば、Proventil（登録商標））、およびテルブタリン（Brethine（登録商標））が含まれる。

【 0 4 6 7 】

一部の対象は、本開示の組成物、および/またはその他の抗がん剤（複数可）の投与中および投与後に、吐き気を経験する可能性があり；したがって、抗嘔吐剤が、吐き気（上方胃）および嘔吐を予防するのに使用される。適切な抗嘔吐剤には、アプレピタント（Emed（登録商標））、オンダンセトロン（Zofran（登録商標））、グラニセトロン HCl（Kytrel（登録商標））、ロラゼパム（Ativan（登録商標））、デキサメタゾン（Decadron（登録商標））、プロクロルペラジン（Compazine（登録商標））、カソピタント（Rezonic（登録商標））および Zunrisa（登録商標））、およびこれらの組合せが含まれる。

【 0 4 6 8 】

処置期間中に経験する疼痛を軽減する投薬は、対象をより快適にするようにしばしば処方される。Tylenol（登録商標）などの一般的な店頭の鎮痛剤が、しばしば使用される。しかしながら、ヒドロコドン/パラセタモールまたはヒドロコドン/アセトアミノフェン（例えば、Vicodin（登録商標））、モルヒネ（例えば、Astramorph（登録商標））または Avinza（登録商標））、オキシコドン（例えば、OxyContin（登録商標））または Percocet（登録商標））、オキシモルホン塩酸塩（

10

20

30

40

50

Opana (登録商標)、およびフェンタニル (例えば、Duragesic (登録商標)) などのオピオイド鎮痛薬も、中程度のまたは重度の疼痛に有用である。

【0469】

本開示の組成物と組み合わせるための、特に目的の免疫調節剤には：アフツズマブ (Roche (登録商標) から入手可能)；ペグフィルグラスチム (Neulasta (登録商標))；レナリドミド (CC-5013、Revlimid (登録商標))；サリドマイド (Thalomid (登録商標))、アクチミド (CC4047)；および IRX-2 (インターロイキン1、インターロイキン2、およびインターフェロンを含むヒトサイトカインの混合物、CAS 951209-71-5、IRX Therapeutics から入手可能) が含まれる。

10

【0470】

正常な細胞を処置の毒性から保護するためのおよび臓器毒性を制限するための努力において、細胞保護剤 (神経保護剤、フリーラジカルスカベンジャー、心臓保護剤、アントラサイクリン血管外漏出中和剤、栄養素、および同様のもの) を、本開示の組成物との組み合わせにおける補助治療として使用してもよい。適切な細胞保護剤には、アミホスチン (ETHYOL (登録商標))、グルタミン、ジメスナ (TAVOCEPT (登録商標))、メンサ (MESNEX (登録商標))、デキスラゾキサラン (ZINECARD (登録商標)) または TOTECT (登録商標)、キサリプロデン (XAPRILA (登録商標))、およびロイコポリン (カルシウムロイコポリン、シトロポラム因子、およびフォリン酸としても公知である) が含まれる。

20

【0471】

一部の患者は、投与中または投与後に、本開示の化合物および/または他の治療剤 (例えば、抗がん剤) に対するアレルギー反応を経験し得る。したがって、アレルギー反応のリスクを最小限に抑えるために、本開示の化合物および/または他の治療剤 (例えば、抗がん剤) と組み合わせて抗アレルギー剤を投与することができる。適切な抗アレルギー剤には、デキサメタゾン (例えば、デカドロン (登録商標))、ベクロメタゾン (例えば、ベクロベント (登録商標))、ヒドロコルチゾン (コルチゾン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウムとしても知られており、アラ・コート (ALA-CORT) (登録商標)、リン酸ヒドロコルチゾン、ソル・コーテフ (登録商標)、ヒドロコート・アセタート (HYDROCORT ACETATE (登録商標)) および ラナコート (LANACORT) (登録商標) の商品名で販売されている。)、プレドニゾン (デルタ・コーテル (DELTA-CORTEL) (登録商標))、オラブレド (ORAPRED) (登録商標)、ペディアブレド (PEDIAPRED) (登録商標) および プレロン (登録商標) の商品名で販売される。)、プレドニゾン (デルタゾン (登録商標))、リキッド・レッド (LIQUID RED) (登録商標)、メチコルテン (登録商標) および オラソン (登録商標) の商品名で販売されている。)、メチルプレドニゾン (6-メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムとしても知られ、デュラロン (DURALONE) (登録商標)、メドラロン (MEDRALONE) (登録商標)、メドロール (登録商標)、M-プレドニソール (M-PREDNISOL) (登録商標) および ソル・メドロール (登録商標) の商品名で販売されている。) などのコルチコステロイド (Knutsen, S.ら、PLoS One、DOI: 10.1371/journal.pone.0111840 (2014))；抗ヒスタミン薬、例えばジフェンヒドラミン (例えば、ベナドリル (登録商標))、ヒドロキシジンおよびシプロヘプタジン；ならびに気管支拡張薬、例えば、 β -アドレナリン受容体アゴニスト、アルブテロール (例えば、プロベンチル (登録商標)) および テルブタリン (プレシン (BRETHINE) (登録商標)) が含まれる。

30

40

【0472】

一部の患者は、本明細書に記載されている化合物および/または他の治療剤 (例えば、抗がん剤) の投与中および投与後に悪心を経験し得る。したがって、悪心 (胃上部) および

50

嘔吐を予防するために、本開示の化合物および/または他の治療剤（例えば、抗がん剤）と組み合わせて制吐薬を使用することができる。適切な制吐薬には、アプレピタント（イメンド（登録商標））、オンダンセトロン（ゾフラン（登録商標））、グラニセトロンHCl（カイトリル（登録商標））、ロラゼパム（アチバン（登録商標））、デキサメタゾン（デカドロン（登録商標））、プロクロルペラジン（コンパジン（登録商標））、カソピタント（レゾニック（登録商標））およびズンリサ（登録商標））およびこれらの組み合わせが含まれる。

【0473】

患者をより快適にするために、処置中に経験される疼痛を緩和するための医薬がしばしば処方される。本開示の化合物および/または他の治療剤（例えば、抗がん剤）と組み合わせて、タイレノール（登録商標）などの一般的な市販の鎮痛薬を使用することもできる。オピオイド鎮痛薬、例えばヒドロコドン/パラセタモールまたはヒドロコドン/アセトアミノフェン（例えば、バイコジン（登録商標））、モルヒネ（例えば、アストラモルフ（ASTRAMORPH）（登録商標））またはアピンザ（登録商標））、オキシコドン（例えば、オキシコンチン（登録商標））またはパーコセット（登録商標））、オキシモルフォン塩酸塩（オパナ（登録商標））およびフェンタニル（例えば、デュラゲシク（登録商標））は、中程度または重度の疼痛に有用であり得、本開示の化合物および/または他の治療剤（例えば、抗がん剤）と組み合わせて使用することができる。

10

【0474】

コード番号、一般名または商品名によって特定される活性組成物の構造は、標準的な概説「The Merck Index」の実際の版からまたはデータベース、例えば、Patents International（例えば、IMS World Publications）から取得され得る。

20

【0475】

一実施形態において、本開示は、単独でまたは他の抗がん剤と一緒に薬学的組成物を提供する。

【0476】

一実施形態において、さらなる治療剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、例えばCAMPTOSAR（イリノテカン）、生物学的応答調節剤、抗ホルモン剤、抗血管新生剤、例えばMMP-2、MMP-9およびCOX-2阻害剤、抗アンドロゲン剤、白金配位錯体（シスプラチンなど）、置換された尿素、例えばヒドロキシ尿素、メチルヒドラジン誘導体、例えばプロカルバジン；副腎皮質抑制薬、例えばミトタン、アミノグルテチミド、ホルモンおよびホルモン拮抗薬、例えば副腎皮質ステロイド（例えば、プレドニゾン）、プロゲステロン（例えば、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル）、エストロゲン（例えば、ジエチルスチルベステロール）、抗エストロゲン薬、例えばタモキシフェン、アンドロゲン、例えばプロピオン酸テストステロン、およびアロマターゼ阻害剤、例えばアナストロゾール、およびAROMASIN（エキセメスタン）からなる群から選択される。

30

【0477】

さらに、本明細書に記載の組成物および投与の方法は、1またはそれを超えるJAK阻害剤と組み合わせて使用することができる。一部の他の実施形態では、JAK阻害剤は、ルキソリチニブ、トファシチニブ、オクラシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブ、ガンドチニブ、レスタウルチニブ、モメロチニブ、パクリチニブ、PF-04965842、ウブダシチニブ、ペルフィシチニブ（perficitinib）、フェドラチニブ、ククルピタシンI、CHZ868、デセルノチニブ、CEP-33779、R348、フィボチニブ、ABT-494であり、これらの化合物は、当分野において公知である。一部の実施形態では、JAK阻害剤は、BMS-911543、ASN002、イタシチニブ、NS-018、AZD1480、ガンドチニブおよびそれらの組み合わせである。

40

【0478】

一部の実施形態では、JAK阻害剤は、JAK1、JAK2阻害剤、またはそれらの両方

50

である。例えば、一部の実施形態では、JAK阻害剤は、ルキソリチニブ、ガンドチニブ、レスタウルチニブ、モメロチニブ、パクリチニブおよびフェドラチニブからなる群より選択される。より具体的な実施形態では、JAK阻害剤は、ルキソリチニブである。これらの実施形態の一部では、JAK阻害剤は、Pimキナーゼ阻害剤および追加的な治療剤と組み合わせて、必要に応じて投与することができる。すなわち、一部の実施形態では、本方法は、追加的な治療剤を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、追加的な治療剤には、ヒドロキシ尿素、インターフェロンアルファ、クラドリピン、サリドマイド（その誘導体、例えば、ポマリドマイド、レノリダマイド（lenolidamide）を含む）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、エペロリムス、アンドロゲン（例えば、テストステロン）およびそれらの組み合わせが含まれる。一部の実施形態では、追加的な治療剤は、Pimキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、追加的なPimキナーゼ阻害剤は、PIM447またはINCB053914である。

10

【0479】

一部の実施形態では、本方法は、免疫チェックポイント阻害剤を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子はCTLA-4、PD-1またはPD-L1である。一部の実施形態では、本方法は、CTLA-4阻害剤を投与するステップをさらに含む。ある特定の実施形態では、CTLA-4阻害剤は、イピリムマブである。他の実施形態では、CTLA-4阻害剤は、トレメリムマブである。

【0480】

一部の実施形態では、本方法は、PD-1阻害剤を投与するステップをさらに含む。例示的なPD-1阻害剤には、以下に限定されないが、ペムプロリズマブ、ニボルマブ、CBT-501（CBT Pharmaceuticals）、CBT-502（CBT Pharmaceuticals）、JS001（Junshi Biosciences）、IBI308（Innovent Biologics）、SHR-1210（Hengrui Medicine）、BGB-A317（Beigene）、BAT-I306（Bio-Thera Solutions）、GLS-010（Gloria Pharmaceuticals；Wuxi Biologics）、AK103、AK104、AK105（Akesio Biopharma；Hangzhou Hansi Biologics；Hanzhong Biologics）、LZM009（Livzon）、HLX-10（Henlius Biotech）、CS1003（CStone Pharmaceuticals）またはそれらの組み合わせが含まれる。

20

30

【0481】

一部の実施形態では、PD-1阻害剤は、モノクローナル抗体（例えば、Genor Biopharmaによって作製され、この出願時点で第I相臨床試験中である；Shenzhen Gongchengにより作製され、本出願時点で臨床試験の申請中である；Lunan Hope Pharmaceuticalsにより作製され、本出願時点で臨床試験の申請中である）である。

【0482】

一部の実施形態では、本方法は、PD-L1阻害剤を投与するステップをさらに含む。例示的なPD-L1阻害剤には、以下に限定されないが、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブまたはそれらの組み合わせが含まれる。ある特定の実施形態では、PD-L1阻害剤は、KN035（Alphamab；3D Med）、CS1001（CStone Pharmaceuticals）、SHR-1316（Hengrui Medicine）、TQB2450（Chiatai Tianqing）、STI-A1014（Zhaoke Pharm；Lee's Pharm）、BGB-A333（Beigene）、MSB2311（Mabspace Biosciences）、HLX-20（Henlius Biotech）またはそれらの組み合わせである。一部の実施形態では、PD-L1阻害剤は、モノクローナル抗体（例えば、Hisun Pharmにより作製されており、本出願時点で臨床試験の申請中である）である。

40

【0483】

50

一部の実施形態では、本方法は、FLT3阻害剤、カスパーゼ3活性化因子、BET阻害剤、LSD1阻害剤、PI3K阻害剤、PLK阻害剤、環式AMPホスホジエステラーゼ、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、mTOR阻害剤、鉄キレート剤、SYK阻害剤、SMOアンタゴニストまたは阻害剤、ヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤、BCR-ABL/Kit阻害剤、BCR-ABL阻害剤、DNAメチル化阻害剤、SMAC模倣剤、ACVR2a融合タンパク質、トロンボエチン(thrombopoietin)受容体アゴニスト、PI3Kデルタ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、組換えアミロイドP/ペントラキシン2タンパク質、CDK4/6阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、TGF-スーパーファミリ-阻害剤、LOXL2阻害剤(例えば、抗体)、BCL-2阻害剤、WNTシグナル阻害剤、PD-L1抗体、PD-1抗体、VEGF1/2阻害剤、チューブリン重合阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、PNP阻害剤、AKT阻害剤またはそれらの組み合わせを投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、プロモ-イソホスホルアミドマスタード(Br-IPM)の低酸素活性化プロドラッグを投与するステップをさらに含む。より具体的な実施形態では、本方法は、アルボシジブ、プリチデプシン、INCB054329、INCB057643、INCB053914、INCB059872、リゴセルチブ、アナグレリド、ギビノスタット、リダフォロリムス、デフェラシロックス、ASN002、LDE225/ソニデギブ、グリベック、ダサチニブ、RAD001、アザシチジン、ブラシノスタット、CPI-0610、LCL-161、ソタテルセプト、エルトロンボパグ、INCB050465、ピスモデギブ、レスタウルチニブ(および他のスタウロスポリンアナログ)、PRM-151、PIM447、リボシクリブ、イメテルスタット、ルスパテルセプト、サリデギブ、シムツズマブ、オバトクラックス、ナビトクラックス、ブバルリシブ、イデラリシブ、パノピノスタット、IMG-7289、ルイトボルドアザシチジン、CWP232291、デュルバルマブ、バタラニブ、MKC-1、TAK-901、エボフォスファミド、TXA127、グラスデギブ、AC220、ホロデシン(および、関連プリンアナログ)、トリシリピンまたはそれらの組み合わせを投与するステップをさらに含む。

10

20

30

40

50

【0484】

さらに、上記方法は、放射線療法と組み合わせて実施することができ、放射線療法と組み合わせた組成物の量は、上記疾患を処置するのに有効である。放射線療法を施すための技術は当技術分野で公知であり、これらの技術は本明細書に記載の併用療法において使用することができる。

【0485】

いくつかの実施形態において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩(例えば、構造(I)の化合物の塩酸塩の形態I)は、処置サイクル、例えば、28日間の処置サイクルで投与される。いくつかの実施形態において、1またはそれを超える処置サイクル(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12などのサイクル)の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩(例えば、構造(I)の化合物の塩酸塩の形態I)が投与される。いくつかの実施形態において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩(例えば、構造(I)の化合物の塩酸塩の形態I)は、28日間のサイクルで28日間にわたって1日あたり1回または2回(例えば、1日あたり1回)投与される。

【0486】

具体的な実施例によって、本発明をさらに詳しく記載する。以下の実施例は、例示の目的で提示されており、決して本発明を限定することを意図していない。当業者は、本質的に同一の結果を与えるように変更または改変することができる様々な重要でないパラメータを容易に認識する。

【実施例】

【0487】

特定の例では、例えば、以下に記載される多形合成およびスクリーニング実験において、以下の溶媒を使用した：

アセトニトリル、HPLCグレード、Merck、ロット番号1L1IF61732；
 エタノール、HPLCグレード、Sigma、ロット番号11085CH；
 メタノール、HPLCグレード、Merck、ロット番号SF1SF61609；
 イソプロパノール、AR、SCRC、ロット番号T20110623；
 1-ブタノール、AR、Jiangsu Enox Reagent Company、
 ロット番号20110318；
 酢酸イソプロピル、AR、SCRC、ロット番号T20110217；
 アセトン、AR、Jiangsu Enox Reagent Company、ロット
 番号20110315；
 MIBK、AR、Jiangsu Enox Reagent Company、ロット 10
 番号20110216；
 MEK、AR、SCRC、ロット番号T20090724；
 ジクロロメタン、AR、Shanghai Lingfeng Reagent Com
 pany、ロット番号20111020；
 テトラヒドロフラン、AR、Shanghai Lingfeng Reagent C
 ompany、ロット番号20110901；
 2-MeTHF、AR、Shanghai Jiachen Chemical Rea
 gent Co. Ltd.、ロット番号100411；
 N-メチルピロリドン、AR、Shanghai Runjie Reagent Co
 mpany、ロット番号20120116； 20
 MTBE、HPLCグレード、Scharlau、ロット番号12670903；
 1,4-ジオキサン、AR、Jiangsu Enox Reagent Compan
 y、ロット番号20110701；
 DMSO、HPLCグレード、Merck、ロット番号SBOS600084；
 DMF、AR、Jiangsu Enox Reagent Company、ロット番
 号20110801；
 トルエン、AR、SCRC、ロット番号T20100303；
 ヘプタン、HPLCグレード、Sigma-Aldrich、ロット番号05442LH
 ；および
 酢酸エチル、AR、Jiangsu Qiangsheng Reagent Comp 30
 any、ロット番号20120201。

[実施例 1]

薬物動態試験 1

【 0488 】

4つの異なる製剤ピヒクル(PO1、PO2、PO3およびPO4)を用いて、絶食させた雄のSprague-Dawleyラットを試験した。各製剤の内容を以下の表3aに要約する。

【 表 3 a 】

表3a. 例示的な製剤

製剤	成分
PO1	100% Maisine 35-1
PO2	90% Maisine 35-1+10% tween 20
PO3	20% GELUCIRE(登録商標)44/14+10% Tween 20
PO4	20% GELUCIRE(登録商標)44/14

40

【 0489 】

各製剤は、21.7mg/kgの構造(I)の化合物の名目投与量を含んでいた。それぞれの異なる製剤の薬物動態学的プロファイルの要約を以下の表3bに要約する。

50

【表 3 b】

表3b. PK試験1からのパラメータ

PKパラメータ	PO1	PO2	PO3	PO4
名目用量(mg/Kg)	21.7	21.7	21.7	21.7
C _{max} (ng/mL)	160.57	98.53	261.00	633.67
T _{max} (時間)	6.67	3.00	2.00	2.00
T _{1/2} (時間)	ND	2.89	1.22	2.50
T _{last} (時間)	12.00	12.00	ND	ND
AUC _{0-last} (ng・時間/mL)	1106.59	455.87	773.24	1823.11
AUC _{0-inf} (ng・時間/mL)	ND	484.02	777.11	1846.85
MRT _{0-last} (時間)	5.76	4.43	2.78	2.81
MRT _{0-inf} (時間)	ND	5.56	2.82	3.18
AUC _{Extra} (%)	ND	7.71	0.47	1.46
AUMCE _{Extra} (%)	ND	20.79	1.97	9.05
バイオアベイラビリティ(%)	28.82	11.46	19.23	42.83

ND=決定されず

10

20

【0490】

データは、GELUCIRE（登録商標）44/14単独の組成物のバイオアベイラビリティが、GELUCIRE（登録商標）44/14または他の製剤化剤と組み合わせられたGELUCIRE（登録商標）44/14を含有しない組成物よりも約1.5~3.7倍高いことを示す。

[実施例2]

薬物動態試験2

【0491】

4つの異なる製剤ビヒクル（PO5、PO6、PO7およびPO8）を用いて、絶食させた雄のSprague-Dawleyラットを試験した。各製剤の内容を以下の表4に要約する。

30

【表4】

表4. 例示的な製剤

製剤	成分
PO5	GELUCIRE(登録商標)懸濁液
PO6	GELUCIRE(登録商標)懸濁液
PO7	1:1-Capmul MCM C8:GELUCIRE(登録商標)44/14
PO8	1:1-Capmul MCM C8:GELUCIRE(登録商標)44/14

【0492】

各製剤の型について（すなわち、GELUCIRE（登録商標）懸濁液またはCapmul/GELUCIRE（登録商標）の組み合わせ）について、投与量200または400mg/kgの構造（I）の化合物を試験した。各製剤の薬物動態プロファイルの要約を以下の表5に示す：

40

50

【表 5】

表5. PK試験2からのパラメータ

PKパラメータ	PO5	PO6	PO7	PO8
名目用量(mg/Kg)	200	400	200	400
C _{max} (ng/mL)	3843	6303	2507	4080
T _{max} (時間)	4.00	4.00	2.67	4.00
T _{1/2} (時間)	3.51	5.67	3.18	89.68
T _{last} (時間)	24.0	24.0	24.0	24.0
AUC _{0-last} (ng・時間/mL)	22690	60772	14535	34664
AUC _{0-inf} (ng・時間/mL)	23018	65264	14661	116350
MRT _{0-last} (時間)	5.82	8.05	5.07	8.19
MRT _{0-inf} (時間)	6.17	9.94	5.34	123.88
AUC _{Extra} (%)	1.46	7.48	1.078	47.22
AUMC _{Extra} (%)	6.7	23.72	5.804	63.53
バイオアベイラビリティ(%)	46.7	62.5	29.9	35.7

ND=決定されず

10

20

【0493】

データが示すように、GELUCIRE（登録商標）を単独で含む製剤組成物（すなわち、PO5およびPO6）は、1：1の比でCapmul MCM C8を含むGELUCIRE（登録商標）の製剤組成物（すなわち、PO7およびPO8）よりもはるかに良好なバイオアベイラビリティを示す。200mg/kgの投与量では、PO5は、PO7よりも1.5倍優れたバイオアベイラビリティを示す。さらに、PO6は、400mg/kgの投与量でPO8を25%超上回るバイオアベイラビリティの増加を示す。

【実施例3】

薬物動態試験3

【0494】

4つの異なる製剤ビヒクル（PO9、PO10、PO11およびPO12）を用いて、絶食させた雄のSprague-Dawleyラットを試験した。各製剤の内容を以下の表6に要約する。

【表6】

表6. 例示的な製剤

製剤	成分
PO9	20% GELUCIRE(登録商標)44/14+10% Tween 20
PO10	20% GELUCIRE(登録商標)44/14
PO11	100% Capmul MCM
PO12	90% Capmul+10% tween 20

30

40

【0495】

各組成物は、21.7mg/kgの投与量で構造（I）の化合物を配合された。異なる製剤の薬物動態プロファイルの要約を以下の表7に示す：

50

【表 7】

表7. PK試験3からのパラメータ

PKパラメータ	PO9	PO10	PO11	PO12
名目用量(mg/Kg)	21.7	21.7	21.7	21.7
C _{max} (ng/mL)	261.00	633.67	44.80	36.50
T _{max} (時間)	2.00	2.00	8.00	8.00
T _{1/2} (時間)	1.22	2.50	ND	5.83
T _{last} (時間)	ND	ND	24.00	ND
AUC _{0-last} (ng・時間/mL)	773.24	1823.11	431.93	359.40
AUC _{0-inf} (ng・時間/mL)	777.11	1846.85	ND	397.07
MRT _{0-last} (時間)	2.78	2.81	10.02	8.81
MRT _{0-inf} (時間)	2.82	3.18	ND	12.36
AUC _{Extra} (%)	0.47	1.46	ND	10.19
AUMC _{Extra} (%)	1.97	9.05	ND	24.98
バイオアベイラビリティ(%)	19.23	42.83	11.28	9.69

ND=決定されず

10

20

【0496】

表7からのデータが示すように、GELUCIRE（登録商標）44/14を単独で含有する製剤は、試験された全ての組成物の中で最良のバイオアベイラビリティを有する。具体的には、GELUCIRE（登録商標）44/14を単独で含む製剤は、GELUCIRE（登録商標）または他の製剤化剤（例えば、Tween（登録商標）20またはCapmul）と組み合わせられたGELUCIRE（登録商標）を含まない組成物より（that）2.2~4.4倍高いバイオアベイラビリティを示す。

【実施例4】

バイオアベイラビリティ研究

【0497】

製剤研究は、以下の表8において、構造（I）の化合物は単独で投与された場合（「乾燥粉末（カプセル）」と表記）に乏しいバイオアベイラビリティを有することを示した。

30

【表8】

表8. 異なる賦形剤を用いたラットにおける構造(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティ

賦形剤	経口バイオアベイラビリティ(%F)
HPβCD	11%
10% EtOH/40% PG	2%
10% PS-20	39%
10% PS-20/50% PEG400	15%
10% EtOH/10% PEG300/20% HS 15	38%
コーン油	0%
乾燥粉末(カプセル)	0%

40

【0498】

したがって、構造（I）の化合物のバイオアベイラビリティの改善を図るために製剤を調査した。まず、いずれの潜在的な賦形剤がバイオアベイラビリティを改善するかを決定するために溶解度研究を行った。これらの研究では、構造（I）の化合物（HCl塩）を様々な脂質成分、溶媒、および共溶媒に添加し、24時間積極的に攪拌した。すべての調製物中に残存する未溶解薬物が存在するまで、追加の薬物をすべての溶液に添加した。多成

50

分および単成分賦形剤スクリーニングは、以下の表 9 に示すように、GELUCIRE (登録商標) 44 / 14 によって改善された飽和溶解度を示した。

【表 9】

表9. 単成分賦形剤スクリーニングによる溶解度データ

賦形剤(重量/重量)	添加された構造(I)HClの化合物(mg)	アッセイ濃度(mg/ml)
20% GELUCIRE(登録商標)44/14	30	27.49
100% GELUCIRE(登録商標)44/14	30	2.50
2.5%ラウリル硫酸ナトリウム	23	11.87
10%Peceol	5	0.01
プロピレングリコール	65	44.27
PEG 400	4	1.50
EtOH	25	15.60
100% GELUCIRE(登録商標)44/14	30	2.54
100%ビタミンE TPGS	4	1.37

10

【0499】

GELUCIRE (登録商標) 44 / 14 中の 20 mg / kg の構造 (I) の化合物 (HCl 塩) のラット薬物動態 (PK) 製剤は、表 10 に示されているように、バイオアベイラビリティ (%F) に有意な改善を示した。

20

【表 10】

表10: 異なる製剤を用いたラットPK結果

製剤	%F
5%Tween 20中2.174mg/mL	12.2
1%Tween 20中2.174mg/mL	7.2
10%Tween 20w/2.5%SLS中2.174mg/mL	14.8
2.5%SLS中2.174mg/mL	12.2
20%ビタミンE TPGS中5.42mg/mL	21.6
10% tween 20+20%ビタミンE TPGS中5.42mg/mL	19.9
水中20% GELUCIRE(登録商標)44/14+10% tween 20中4.348mg/mL	19.2
水中20% GELUCIRE(登録商標)44/14中4.348mg/mL	42.8

30

【0500】

このデータに基づいて、GELUCIRE (登録商標) 44 / 14 は、主要な唯一の賦形剤として使用した場合に最良の性能を示す。

[実施例 5]

薬物動態試験 4

40

【0501】

異なる製剤ビヒクル (PO13 ~ PO20) 中の構造 (I) の化合物の様々な製剤を、ラットにおけるそれらの薬物動態学的プロファイルについて試験した。各製剤の内容を以下の表に要約する。

50

【表 1 1】

表11. 例示的な製剤

製剤	成分	外観
PO13	5%Tween 20中2.174mg/mL	ほぼ透明な溶液
PO14	1%Tween 20中2.174mg/mL	均質な不透明な懸濁液
PO15	10%Tween 20w/2.5%SLS中2.174mg/mL	透明な溶液
PO16	2.5%SLS中2.174mg/mL	透明な溶液
PO17	20%ビタミンE TPGS中5.42mg/mL	微粒子による均質な不透明懸濁液
PO18	10% tween 20+20%ビタミンE TPGS中5.42mg/mL	微粒子を含む均質な濁った懸濁液
PO19	水中20% GELUCIRE(登録商標)44/14+10% tween 20中4.348mg/mL	ほぼ透明な溶液
PO20	水中20% GELUCIRE(登録商標)44/14中4.348mg/mL	均質な濁った懸濁液
PO21	Maisine 35-1中4.348mg/mL	均質な濁った懸濁液
PO22	90% Maisine 35-1+10% tween 20中4.348mg/mL	均質な濁った懸濁液

10

20

【0502】

各組成物は、21.7mg/kgの投与量で構造(I)の化合物を配合された。異なる製剤の薬物動態学的プロファイルの要約を以下の表12に示す：

【0503】

【表 1 2】

表12. PK試験4からのパラメータ

製剤	AUC	Cmax	%F	正規化されたAUC
PO13	404	227	12.2	20.2
PO14	256	195	7.2	12.8
PO15	490	124	14.8	24.5
PO16	308	69.2	12.2	15.4
PO17	803	264	21.6	40.15
PO18	738	231	19.9	36.9
PO19	773	261	19.2	38.65
PO20	1823	634	42.8	91.15
PO21	1107	161	28.8	55.35
PO22	456	98.5	11.5	22.8

30

【0504】

表12からのデータが示すように、GELUCIRE(登録商標)44/14(PO20)を単独で含有する製剤は、試験した全ての組成物よりも優れている。具体的には、GELUCIRE(登録商標)を単独で含む製剤(PO20)は、他のすべての試験された製剤と比較して、優れたAUC、正規化されたAUC、最高のCmaxおよびバイオアベイラビリティ(%F)を示す。

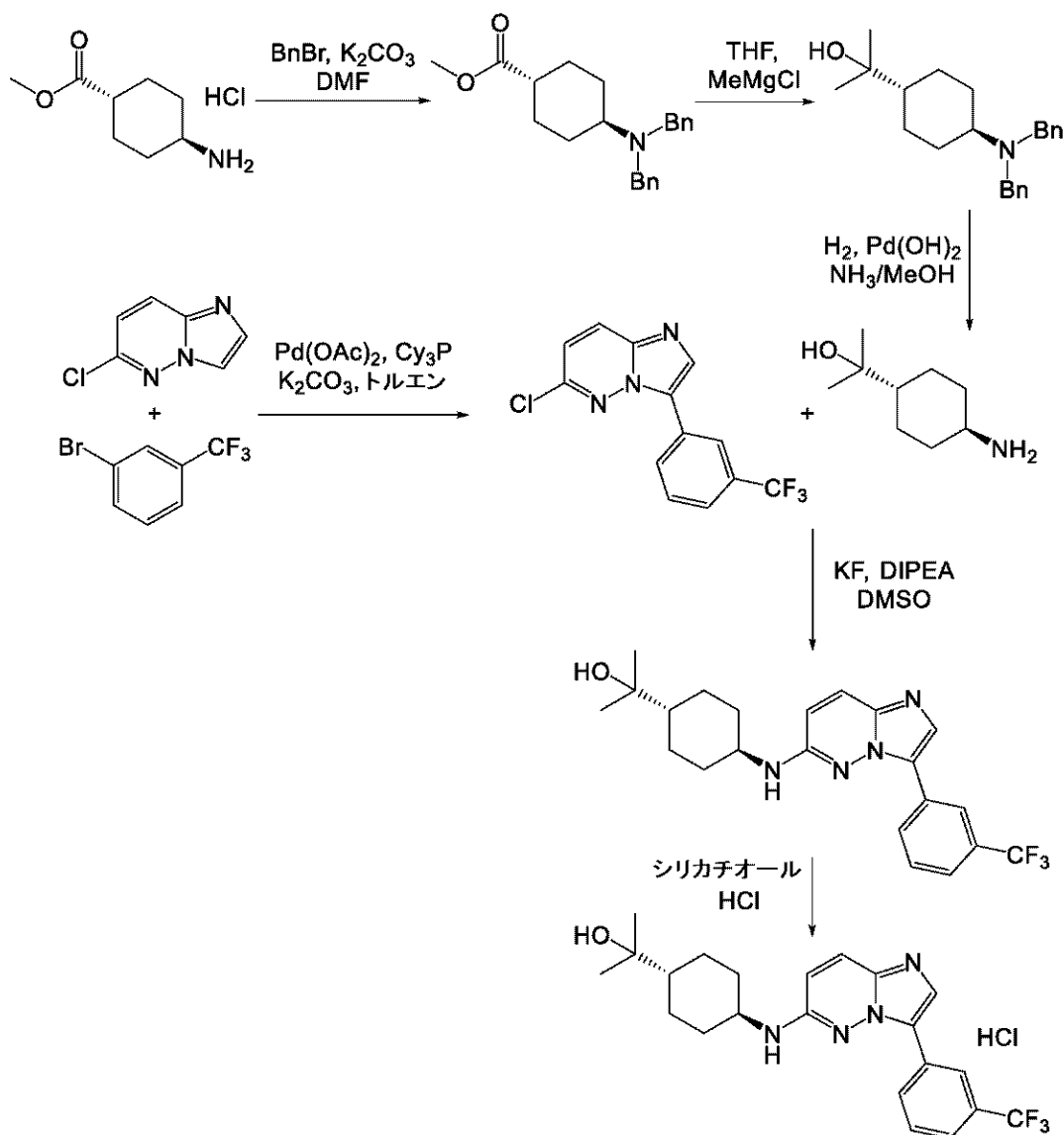
40

[実施例6]

構造(I)の化合物の合成

50

【化 6 1】



10

20

30

【0505】

2 - ((1 R , 4 R) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - オールを、反応工程に従って、上に示した反応条件下で合成した。2 - ((1 R , 4 R) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - オールは、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 2 0 1 3 / 0 1 3 1 8 8 号に記載された手順に従って合成することもできる。

【0506】

並行して、6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、炭酸カリウム (K₂CO₃) 、 1 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンおよびトルエンを反応器に入れ、窒素で脱気した。次いで、酢酸パラジウム (Pd (OAc)₂) およびトリシクロヘキシルホスフィンも反応器中に入れた。混合物を窒素で脱気し、加熱した。反応の完了後、混合物を冷却し、シリカチオールを反応器中に入れた。混合物を攪拌し、濾過し、濾過ケーキをトルエンで洗浄した。

40

【0507】

濾液を反応器中に戻し、有機相を水で洗浄し、濃縮した。攪拌しながら n - ヘプタンを混合物に滴下添加し、次いでこれを冷却し、濾過した。濾過ケーキを n - ヘプタンですすぎ、減圧下で乾燥させた。この工程の代表的な収率は 6 5 . 6 % であり、HPLC 純度は 9 1 . 4 % (アッセイ 7 6 . 8 %) であった。

【0508】

50

6 - クロロ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンおよび 2 - ((1 R , 4 R) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - オールを、フッ化カリウム (K F)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) およびジメチルスルホキシド (D M S O) を加えた反応器中に入れ、窒素で脱気した。混合物を加熱し、その間にさらなる 2 - ((1 R , 4 R) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - オール、K F および D I P E A を添加して反応を完了させた。混合物を冷却し、珪藻土のパッドを通して濾過した。濾過ケーキを D M S O で洗浄した。

【 0 5 0 9 】

次いで、所望の生成物を含む濾液を新しい反応器に移し、水を滴下添加した。混合物を攪拌し、次いで濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。この湿潤したケーキに、シリカチオールおよびテトラヒドロフラン (T H F) を添加し、混合物を加熱および攪拌し、冷却し、濾過し、フィルターケーキを T H F で洗浄した。このシリカチオール処理を 2 回繰り返し、合計 3 回処理した。

10

【 0 5 1 0 】

濾液を濃縮し、次いで、n - ヘプタンを滴下添加し、攪拌した。得られたスラリーを濾過し、ケーキを n - ヘプタンで洗浄した。

【 0 5 1 1 】

新しい反応器に、濾液および濾過ケーキを添加し、メタノールを入れた。次いで、これを加熱し、攪拌した。次いで、混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをメタノールで洗浄し、減圧下で乾燥させた。この工程の代表的な収率は 6 0 . 8 % であり、H P L C 純度は 9 9 . 3 % (アッセイ 9 6 . 4 %) であった。

20

【 0 5 1 2 】

2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オール、シリカチオールおよび T H F を反応器中に入れ、攪拌しながら加熱した。次いで、混合物を冷却し、濾過し、濾過ケーキを T H F で洗浄した。これを合計 3 サイクルで 2 回繰り返した。

【 0 5 1 3 】

反復濃縮によって T H F から M e O H への溶媒交換を行い、酢酸エチルを添加した。塩酸の酢酸エチル溶液を混合物に滴下添加した。構造 (I) の化合物の H C l 塩の種結晶を添加し、得られたスラリーを攪拌し、次いで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、次いで、真空下で乾燥させて、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オール塩酸塩の形態 I (すなわち、構造 (I) の化合物 H C l 塩の形態 I) を得た。この工程の代表的な収率は 8 2 . 6 % であり、H P L C 純度は 9 9 . 9 % であった。

30

【 0 5 1 4 】

K F、D I P E A および D M S O での処理を伴う工程が t - B u O N a、(R) - B I N A P、P d ₂ (d b a) ₃ およびトルエンでの処理を伴う工程で置き換えられた以外は、上記の実施例 6 に示される反応工程および反応条件に従って構造 (I) の化合物をまた合成した。この手順では、6 - クロロ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンおよび 2 - ((1 R , 4 R) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - オールを、t - B u O N a、(R) - B I N A P、P d ₂ (d b a) ₃ およびトルエンを加えた反応器中に入れた。その後、反応を行い、反応の完了後、得られたスラリーを濾過した。濾過された固体を反応器中に入れ、D M S O を添加した。次いで、水を添加してスラリーを得、これを濾過し、洗浄し、真空下で乾燥させた。この工程の代表的な収率は 7 1 . 5 % であり、H P L C 純度は 9 7 . 9 % であった。

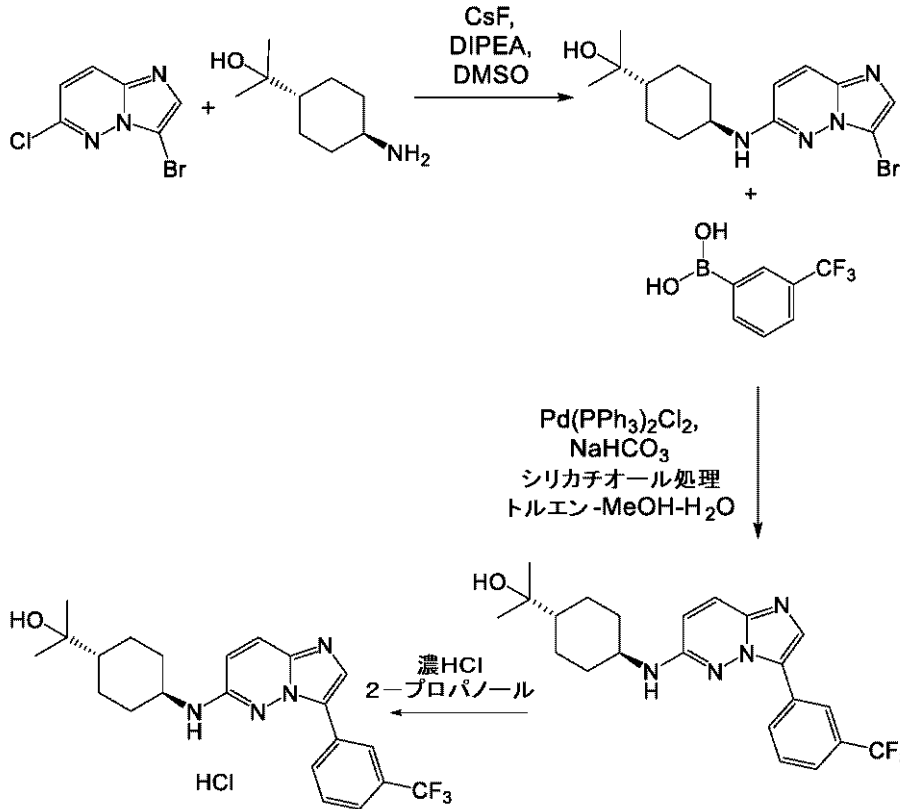
40

[実施例 7]

構造 (I) の化合物の別の合成

50

【化 6 2】



10

20

【0515】

2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールを上記の反応スキームおよび条件に従って合成した。

【0516】

6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンおよび 2 - ((1 R , 4 R) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - オールを、フッ化セシウム (Cs F)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) およびジメチルスルホキシド (DMSO) を加えた反応器中に入れた。混合物を 140 で加熱した。反応の完了後、混合物を濾過した後、水を加えて所望の生成物を沈殿させた。スラリーを濾過し、乾燥させて、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - プロモイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールを得た。工程の代表的な収率は 66.3 ~ 69.8 % であり、HPLC 純度は 96.2 ~ 96.8 % であった。

30

【0517】

2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - プロモイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オール、3 - トリフルオロメチル硼酸、炭酸水素ナトリウム、Pd (PPh₃)₂Cl₂ および溶媒混合物 (トルエン - メタノール - 水) を添加し、混合物を還流した。反応の完了後に、水を入れ、冷却して沈殿を形成し、形成した固体を濾過し、真空下で乾燥させて、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールを得た。上記単離された生成物をテトラヒドロフラン (THF) で溶解し、シリカチオールで処理して残留パラジウムを除去した。工程の代表的な収率は 89.7 % であり、HPLC 純度は 97.9 % であった。

40

【0518】

2 - プロパノール中濃塩酸を使用して、遊離塩基を HCl 塩に変換した。加熱しながら、

50

2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オールを 2 - プロパノール中に懸濁し、濃塩酸を添加した。次いで、形成されたスラリーを濾過し、減圧下で乾燥させて、2 - ((1 R , 4 R) - 4 - ((3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン - 2 - オール塩酸塩を得た。工程の代表的な収率は 92 % であり、HPLC 純度は 98.9 % であった。

[実施例 8]

構造 (I) の化合物の塩酸塩の調製
(形態 I および形態 II)

10

【 0519 】

本実施例では、構造 (I) の化合物の塩酸塩の結晶形態 (形態 I) を以下の反応スキーム

【 化 63 】



20

に従って調製した。

X線粉末回折 (XRPD) (図 1)、示差走査熱量測定 (図 2)、熱重量分析 (図 3) および偏光顕微鏡法 (図 4) によって、形態 I の特性評価を行った。形態 I は、XRPD による良好な結晶性および偏光顕微鏡法による複屈折を示した。塩酸塩の融点は 226.2 であり、TGA によって 30 ~ 118 で 0.43 % の重量減少が検出された。

【 0520 】

構造 (I) の化合物の遊離塩基および塩酸塩の溶解度に基づいて様々な結晶化溶媒をスクリーニングするために一連の反応を行った。以下に詳述するように、メタノール (MeOH) / 酢酸エチル (EA) の溶媒系は、形態 I を形成するのに特に好ましい溶媒系として

30

【 0521 】

表 13 に詳述されているように、プロセスを評価するために 2.0 g 規模で一反応を行った。1.8 g の構造 (I) の化合物の塩酸塩が 98.75 % の HPLC 純度で得られた。

【 表 13 】

表 13. THF を用いた形態 I の合成。

遊離塩基	反応条件				生成物			
	THF	4N HCl	温度	時間	HCl 塩	純度	XRPD	塩素含有量
2.0g (1.0当量)	60mL (30V)	1.2mL (1.0当量)	20~30°C	1時間	1.8g	98.75%	形態I	7.75%

40

【 0522 】

結晶化系の体積を減少させるために、60 ~ 65 で 4N の HCl / EA を添加しながら、2つの反応を行って構造 (I) の化合物の塩酸塩を調製した (表 14)。XRPD データは、結晶化条件が許容され得ることを示した。

50

【表 1 4】

表14. THF体積スクリーニング。

遊離塩基	反応条件				生成物	
	THF	4N HCl	温度	時間	純度	XRPD
2.0g (1.0当量)	60mL(30V)濃度を13Vに (60~65C)	3.6mL (3.0当量)	20~30°C	2時間	98.76%	形態I
8.0g (1.0当量)	240mL(30V)濃度を13Vに (60~65C)	10mL (2.0当量)	20~30°C	2時間	99.26%	形態I

【0523】

1回の反応を30.0g規模で行い、塩酸塩の標準試料を調製した。31gの塩酸塩が、淡黄色生成物として、98.74%のHPLC純度で得られた(表15)。しかしながら、TGAデータは、残留THF(1.05%)が120でさえ完全に除去することができないことを示した。

【表 1 5】

表15. 形態IをTHF中でスケールアップする。

遊離塩基	反応条件				生成物	
	THF	4N HCl	温度	時間	純度	XRPD
30.0g (1.0当量)	900mL (30V)	36mL (2.0当量)	20~30°C	2時間	98.74%	形態I

【0524】

表16に示されているように、5回の反応を行い、反応溶媒をスクリーニングした。分析データは、乾燥によってあまり良好にMe-THFおよびEAを除去することができないことを示した。しかしながら、残留MeOHは許容され得、MeOH中での化合物構造(I)の塩酸塩の溶解度は50~100mg/mLであった。

【表 1 6】

表16. 結晶化溶媒スクリーニング

遊離塩基	反応条件				生成物	
	溶媒	HCl水溶液	温度	時間	HPLC (固体)	残留溶媒
1.0g (1.0当量)	Me-THF 40mL (40V)	4N HCl/EA 1.7 mL (2.0当量)	0~5°C	2.0時間	---	Me-THF: 1.38% EA: 0.03%
1.0g (1.0当量)	MeOH 35mL (35V)	4N HCl/EA 1.7 mL (2.0当量)	0~5°Cの4N HCl/EA を添加した後、約3~4Vま で濃縮	2.0時間	99.31%	MeOH: 0.08% EA: 決定されず
10.0g (1.0当量)	EtOH 110mL (11V)	10.1% HCl/EtOH 11.2g (1.3当量)	75°CでHCl/EtOH水溶 液を添加し、次いで、0~ 5°Cに冷却	8.0時間	98.97%	---
10.0g (1.0当量)	EtOH 110mL (11V)	10.1% HCl/EtOH 17.3g (2.0当量)	75°CでHCl/EtOH水溶 液を添加し、次いで、0~ 5°Cに冷却	8.0時間	98.64%	---
1.0g (1.0当量)	EA 140mL (70V)	4N HCl/EA 3.6mL (3.0当量)	70~75°Cで4N HCl/E Aを添加し、次いで、20~ 30°Cに冷却した。	1.0時間	98.81%	EA: 0.98%

【0525】

EtOHを溶媒として使用して温度をスクリーニングするために、それぞれ4.0gスケールで二つの反応を行った。以下に示すように、20~30でのHCl/EA溶液の条件(表17)が特に有利であった。

10

20

30

40

50

【表 17】

表17. EtOHを用いた温度スクリーニング

遊離塩基	反応条件				生成物			
	EtOH	HCl溶液	温度	時間	HPLC	XRPD	残留溶媒	HCl含有量
4.0g (1.0当量)	44mL (11V)	HCl/EA溶液 (1.1当量)	20~30°CでHCl/EA溶液を添加し、次いで20~30°Cで攪拌	4時間	99.6%	形態I	EtOH:0.37% EA:0.01%	7.86%
			0~10°C	12時間				
4.0g (1.0当量)	44mL (11V)	HCl/EA溶液 (1.1当量)	40°CでHCl/EA溶液を添加し、次いで、40°Cで攪拌	4時間	99.58%	形態I	EtOH:0.59% EA:0.01%	6.92%
			0~10°C	12時間				

10

【0526】

EtOHが合成に有利な溶媒であることが見出されたが、パイロット研究は、残留EtOHを容易に除去することができないことを示した。例えば、表18に示すように、それぞれ1.0gスケールで2つの後処理手順を実施して、水中のスラリーによって残留EtOHを除去することを試みた。残留EtOHは、これらの条件下ではあまりよく除去することができず、このプロセスは形態Iと形態IIの混合物を生成した。

【表 18】

表18. ETOHの後処理スクリーニング

20

HCl塩	操作	残留溶媒
1.0g EtOH:GCによって1.16%(H-NMRによって0.83%) EA:0.05% THF:0.003% n-ヘプタン:0.02%	1、20~30°C、10Vの水中で15時間スラリー; 4、濾過; 5、55~65°Cで20時間乾燥。	EtOH:0.77% EA:0.03%
1.0g EtOH:GCによって1.16%(H-NMRによって0.83%) EA:0.05% THF:0.003% n-ヘプタン:0.02%	1、50~60°C、10Vの水中で15時間スラリー; 2、20~30°Cに冷却; 3、20~30°Cで2時間攪拌; 4、濾過; 5、55~65°Cで20時間乾燥。	EtOH:0.86% EA:0.03%

30

【0527】

表19に示されているように、5つの反応を行い、結晶化溶媒をスクリーニングした。以下に示されているように、MeOHは結晶化溶媒として許容されることが分かった。

40

50

【表 19】

表19. 結晶性溶媒のスクリーニング

遊離塩基	反応条件				生成物			
	溶媒	HCl溶液	温度	時間	HPLC	XRPD	残留溶媒	HCl含有量
0.5g (1.0当量)	DMF 7.5mL (15V)	2mL + 2.5mL 2N HCl水溶液	20~30°C	1時間	--	形態Iではない	----	----
1.0g (1.0当量)	アセトン 10mL (10V)	HCl/EA (W/W=1 1.3%) 0.85g (1.1当量)	50°Cで11.3% HCl/EAを添加し、次いで、15~30°Cに冷却した。	16時間	99.20%	--	アセトン:1.24%	7.77%
1.0g (1.0当量)	MTBE 10mL (10V)	HCl/EA (W/W=1 1.3%) 0.85g (1.1当量)	50°Cで11.3% HCl/EAを添加し、次いで、15~30°Cに冷却した。	16時間	98.52%	--	MTBE:0.82% EA:0.21%	6.69%
1.0g (1.0当量)	IPAC 10mL (10V)	HCl/EA (W/W=1 1.3%) 0.85g (1.1当量)	70°Cで11.3% HCl/EAを添加し、次いで、15~30°Cに冷却	16時間	98.74%	--	IPAC:1.57% EA:0.14%	6.65%
4.0g (1.0当量)	MeOH 3mL (3V)	HCl/EA (W/W=1 1.3%) 0.85g (1.1当量)	20~30°Cで11.3% HCl/EAを添加し、次いで、-5~0°Cに冷却	16時間	99.25%	形態I	MeOH:0.12% EA:0.03%	8.04%

10

20

【0528】

表20に示されているように、結晶化条件を最適化するために、5.0gスケールで2つの反応を行った。データは、後処理のために3VのEAを添加すると、収率が約70%から約90%に増加することを示している。

【表 20】

表20. 結晶化条件の最適化。

遊離塩基	反応条件						生成物				
	MeOH	THF	EA	HClのEA溶液	温度	時間	HCl塩	XRPD	残留溶媒	Cl含有量	
5.28g* 94.66% (1.0当量)	15mL (3V)	1.7mL (5%w/w)	15mL (3V) (反応前に添加)	5.78g (W/W=8.3%) (1.1当量)	20~30°C	5時間	4.91g	形態I	EA:0.07% THF:0.02% MeOH:0.08%	7.67%	
					0~5°C	15時間					99.59%
5.28g* 94.66% (1.0当量)	15mL (3V)	1.7mL (5%w/w)	15mL (3V) (後処理において添加)	5.78g (W/W=8.3%) (1.1当量)	20~30°C	5時間	4.83g	形態I	EA:0.02% THF:0.02% MeOH:0.04%	7.80%	
					0~5°C	10時間					99.68%
					EA 15mL (3V)を0~5°Cで添加し、次いで、0~5°Cで撹拌した	4時間					

30

40

【0529】

表21に示されているように、残留Pdを除去するために、それぞれ1.0gスケールで2つの反応を行った。分析データは、残留Pdを200ppmから17ppmに減少させることができることを示した。

50

【表 2 1】

表21. 残留パラジウムの除去。

出発材料			反応条件		生成物
遊離塩基	MeOH	HClのEA溶液	温度	時間	残留Pd
1. 0g 残留Pd: 200ppm	4mL (4V)	0. 96g (W/W=10%) (1. 1当量)	HCl/EAを20~30°Cで添加し、次いで、20~30°Cで撹拌	4時間	残留Pd: 17ppm
			0~5°C	16時間	
			0~5°Cで3VのEAを滴下添加し、次いで、0~5°Cで撹拌	5時間	
1. 0g 残留Pd: 49ppm	4mL (4V)	0. 96g (W/W=10%) (1. 1当量)	HCl/EAを20~30°Cで添加し、次いで、20~30°Cで撹拌	4時間	残留Pd: 20ppm
			0~5°C	16時間	
			0~5°Cで3VのEAを滴下添加し、次いで、0~5°Cで撹拌	5時間	

10

【0 5 3 0】

表 2 2 に示されているように、60. 0 g スケールで1つの反応を行い、形態 I の結晶種を調製した。59. 35 g の形態 I が99. 95 % の H P L C 純度で90. 99 % の収率で得られた。

【表 2 2】

表22. 結晶種の調製。

遊離塩基	MeOH	HClのEA溶液	温度	時間	HCl塩	HPLC	XRPD	残留溶媒
60. 0g	1200mL (20V) 2. 5Vに濃縮	58. 15g (W/W=9. 9%) (1. 1当量)	HCl/EAを20~30°Cで添加し、次いで、20~30°Cで撹拌	5時間	59. 35g 収率: 90. 99%	99. 95%	XRPD 形態I	MeOH: 0. 09% EA: 0. 01% THF: 0. 001%
			0~5°C	10時間				
			0~5°Cで3VのEAを滴下添加し、次いで、0~5°Cで撹拌	4時間				

20

30

【0 5 3 1】

要約すると、構造 (I) の化合物の塩酸塩の結晶形態 I は、例えば、遊離塩基の T H F 溶液をシリカチオールで処理し、溶液を濾過し、得られた溶液を2~3倍に濃縮することによって調製することができる。溶液を M e O H に移して3~4倍にすることができる。H C l / E A を 2 0 ~ 3 0 で滴下添加することができる。結晶種を添加し、混合物を20~30で4~6時間撹拌することができる。次いで、混合物を0~5に冷却し、0~5で10~15時間撹拌することができる。E A を 0 ~ 5 で滴下添加することができる。得られた混合物を4~6時間撹拌することができる。次いで、混合物を濾過し、55~65で15~20時間乾燥させて形態 I を得ることができる。

40

[実施例 9]

構造 (I) の化合物の塩酸塩：溶解度

【0 5 3 2】

本実施例では、目視観察と組み合わせた手作業での希釈によって、室温で異なる溶媒中において、化合物構造 (I) の塩酸塩の溶解度を試験した。溶媒には、メタノール (M e O H)、エタノール (E t O H)、イソプロピルアルコール (I P A)、1 - ブタノール、アセトニトリル (A C N)、メチルエチルケトン (M E K)、メチルイソブチルケトン (M I B K)、酢酸エチル (E t O A c)、酢酸イソプロピル (i P r O A c)、メチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E)、2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - M e T H F)、ジメチルホルムアミド (D M F)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジメチ

50

ルスルホキシド (DMSO)、ジクロロメタン (DCM)、1,4-ジオキサン、トルエン、ヘプタン、テトラヒドロフラン (THF)、アセトンおよび水が含まれた。結果を以下の表 2 3 に列挙する。

【表 2 3】

表23. 溶解度スクリーニング。

溶媒	視覚的溶解度 (mg/mL)
MeOH	>50, <100
EtOH	>10, <20
IPA	>2, <5
1-ブタノール	>5, <10
ACN	<2
MEK	<2
MIBK	<2
EtOAc	<2
iPrOAc	<2
MTBE	<2
2-MeTHF	<2
DMF	>10, <20
NMP	>20, <25
DMSO	>40, <50
DCM	<2
トルエン	<2
1,4-ジオキサン	<2
ヘプタン	<2
THF	<2
アセトン	<2
水	<2

10

20

[実施例 1 0]

構造 (I) の化合物の塩酸塩 : 多形スクリーニング (スラリー法)

30

【 0 5 3 3 】

この実験では、異なる溶媒または溶媒混合物 (表 2 4) 中の構造 (I) の化合物の塩酸塩 (形態 I) の懸濁液を調製し、室温で 2 4 時間振盪し続けた。XRPDによって、残留物の特性評価を行った。結果を図 6 ~ 図 1 5 および以下の表 2 4 に示す。本実施例に記載されているスラリー法によって、水中で形態 I I を単離した。

40

50

【表 2 4 - 1】

表24. スラリー法において使用された溶媒のリスト。

溶媒	結果
IPA	形態I
CAN	形態I
MEK	形態I
MIBK	形態I
EtOAc	形態I
iPrOAc	形態I
MTBE	形態I
2-MeTHF	形態I
DCM	形態I
トルエン	形態I
1,4-ジオキサン	形態I
ヘプタン	形態I
THF	形態I
アセトン	形態I
水	形態II
IPA:アセトン(1:1、v/v)	形態I
IPA:ETOAc(1:1、v/v)	形態I
IPA:MTBE(1:1、v/v)	形態I
IPA:THF(1:1、v/v)	形態I
IPA:ヘプタン(1:1、v/v)	形態I
IPA:ACN(1:1、v/v)	形態I

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

溶媒	結果
IPA:トルエン(1:1、v/v)	形態I
IPA:1, 4-ジオキサン(1:1、v/v)	形態I
IPA:DCM(1:1、v/v)	形態I
IPA:MEK(1:1、v/v)	形態I
アセトン:EtOAc(1:1、v/v)	形態I
アセトン:MTBE(1:1、v/v)	形態I
アセトン:THF(1:1、v/v)	形態I
アセトン:ACN(1:1、v/v)	形態I
アセトン:トルエン(1:1、v/v)	形態I
アセトン:MEK(1:1、v/v)	形態I
アセトン:1, 4-ジオキサン(1:1、v/v)	形態I
アセトン:DCM(1:1、v/v)	形態I
EtOAc:MTBE(1:1、v/v)	形態I
EtOAc:THF(1:1、v/v)	形態I
EtOAc:ACN(1:1、v/v)	形態I
EtOAc:ヘプタン(1:1、v/v)	形態I
EtOAc:トルエン(1:1、v/v)	形態I
EtOAc:1, 4-ジオキサン(1:1、v/v)	形態I
EtOAc:DCM(1:1、v/v)	形態I
EtOAc:MEK(1:1、v/v)	形態I
EtOAc:MIBK(1:1、v/v)	形態I
MTBE:ACN(1:1、v/v)	形態I
MTBE:MEK(1:1、v/v)	形態I
MTBE:THF(1:1、v/v)	形態I
MTBE:ヘプタン(1:1、v/v)	形態I
MTBE:DMC(1:1、v/v)	形態I
MTBE:iPrOAc(1:1、v/v)	形態I
IPA:トルエン(1:1、v/v)	形態I

10

20

30

[実施例 1 1]

構造 (I) の化合物の塩酸塩 : 溶媒 - 熱的加熱 / 冷却スクリーニング

【 0 5 3 4 】

本実験では、異なる溶媒または溶媒混合物 (表 2 5) 中の構造 (I) の化合物の塩酸塩の飽和溶液を 7 0 で調製し、次いで冷却して - 2 0 で沈殿させた。X R P D によって、沈殿の特性評価を行った。結果を表 2 5 および図 1 6 に示す。

【表 2 5】

表25. 溶媒-熱的加熱/冷却スクリーニング。

溶媒	結果
EtOH	形態I
DMF	形態I
NMP	沈殿なし
IPA:DMF(1:1、v/v)	沈殿なし
IPA:NMP(1:1、v/v)	沈殿なし
1-ブタノール:DMF(1:1、v/v)	沈殿なし
1-ブタノール:NMP(1:1、v/v)	沈殿なし

40

[実施例 1 2]

構造 (I) の化合物の塩酸塩 : 遅い蒸発スクリーニング

50

【 0 5 3 5 】

異なる溶媒または溶媒混合物（表 2 6）中の構造（ I ）の化合物の塩酸塩の溶液を室温で調製し、次いで、室温で自然に（すなわち、原薬溶液が空気に対して開放されたままであるゆっくりとした蒸発によって）溶液を蒸発させた。X R P Dによって、得られた固体の特性評価を行った。結果を図 1 7、図 1 8 および表 2 6 に示す。溶液からのゆっくりとした蒸発によって、非晶質形態が M e O H 中に見出された。

【表 2 6】

表26. 溶媒—熱的加熱／冷却スクリーニング。

溶媒	結果
MeOH	非晶質
EtOH	形態I
MeOH:EtOH(1:1、v/v)	形態I
MeOH:IPA(1:1、v/v)	形態I
MeOH:1-ブタノール(1:1、v/v)	形態I
1-ブタノール(1:1、v/v)	沈殿なし
MeOH:DMSO(1:1、v/v)	沈殿なし
MeOH:NMP(1:1、v/v)	沈殿なし
MeOH:DMF(1:1、v/v)	沈殿なし

10

[実施例 1 3]

原薬の製造

【 0 5 3 6 】

以下の手順に従って、構造（ I ）の化合物の塩酸塩の形態 1 を製造した。6 . 0 0 k g の構造（ I ）の化合物の遊離塩基および 1 5 7 k g の T H F を反応器に添加した。得られた混合物を約 5 5 ~ 6 5 に加熱して遊離塩基を溶解し、均一な混合物を得、続いてこれを濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、溶媒をメタノールに切り替えて約 1 2 L の体積を得た。2 7 k g の酢酸エチルをメタノール混合物に添加し、得られた混合物を加熱して均一な溶液を得た。8 . 1 5 k g の酢酸エチル中 5 m o l / L 塩酸および 0 . 5 2 0 k g の種結晶（構造（ I ）の化合物の塩酸塩の形態 1）、続いて 2 4 k g の酢酸エチルをこの均一な溶液に添加し、得られた反応混合物を 4 に冷却し、濾過した。濾過した固体を酢酸エチルで洗浄し、次いで、約 6 0 で乾燥させて、5 . 5 6 k g の構造（ I ）の化合物の塩酸塩の形態 1 を得た。

20

30

[実施例 1 4]

塩スクリーニング

【 0 5 3 7 】

この塩スクリーニング研究の目的は、構造（ I ）の化合物の遊離塩基の結晶性塩を形成することの実現可能性を評価することであった。

【 0 5 3 8 】

X R P D 法。X 線発生器：C u、k (- 1 . 5 4 0 5 6)；管電圧：4 0 k V；管電流：4 0 m A；D i v S l i t：1 度；D i v H . L . S l i t：1 0 m m；S c t S l i t：1 度；R e c S l i t：0 . 1 5 m m；モノクロメータ：固定；走査スコープ 4 ~ 4 0 度；走査工程：1 0 度 / 分。

40

【 0 5 3 9 】

偏光顕微鏡法。5 メガピクセル C C D を搭載した N i k o n L V 1 0 0 P O L；接眼レンズ：1 0 倍；対物レンズ：1 0 倍または 2 0 倍。

【 0 5 4 0 】

D S C および T G A 方法。3 0 から 3 0 0 まで 1 0 / 分で加熱した。

【 0 5 4 1 】

H P L C 方法。H P L C のクロマトグラフィー条件を以下に要約する。これらの条件下での構造（ I ）の化合物の典型的な保持時間は 4 . 0 8 分であった。

50

【表 27 a】

表27a.

器具	Agilent 1260 HPLC シリーズ		
カラム	X Bridge C18 (4.6 x 50 mm) 3.5µm		
移動相グラジエント A: 水中0.1%TFA B: ACN	時間(分)	A (%)	B (%)
	0	80	20
	8	5	95
カラム温度	37 °C		
自動サンプラー温度	37 °C		
流量	1.0 mL/min		
注入量	5µl		
作動時間	8 min		
後時間	3 min		
検出器の波長	258 nm		

10

【0542】

構造 (I) の化合物の遊離塩基 (25 mg) を 11 個のガラス試料バイアル中で別々に秤量した。1.0 mL の THF で試料を溶解した。適切な量の塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、グルタミン酸、コハク酸、リンゴ酸またはフマル酸を、構造 (I) の化合物の遊離塩基に対して 1 : 1 のモル比に従って個々にバイアル中に添加し、24 時間攪拌した。沈殿した固体を単離した。沈殿のないバイアルについては、N₂ 流によって溶媒を除去した。XRPD によって、得られた固体の特性評価を行った。

20

【0543】

XRPD の結果に基づいて、9 つの固体は、構造 (I) の化合物の遊離塩基とは異なる XRPD パターンを示した。他の 2 つの試料 (コハク酸およびリンゴ酸から得られた固体) は、遊離塩基の XRPD パターンと同じであるそれらの XRPD パターンによって証明されるように、塩を形成しなかった。4 つの試料 (塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸およびグルタミン酸から得られる固体) は新しい結晶形態をもたらし、別の 5 つの試料 (硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸から得られる固体) は非晶質固体または非晶質の傾向がある固体をもたらした。

30

【0544】

形成された塩が沈殿した固体の酸または遊離塩基の異なる多形ではなく真の塩であることを確認するために、形成された固体を XRPD によって固体の酸と比較し、比較として、構造 (I) の化合物の遊離塩基も 24 時間 THF 中でスラリー化させ、または N₂ パージによって蒸発させた。グルタミン酸およびマレイン酸のみが固体の酸である (他の 9 つの酸は液体の酸である) ので、グルタミン酸およびマレイン酸を XRPD によって特性評価し、グルタミン酸およびマレイン酸処理から得られた固体と比較した。

40

【0545】

グルタミン酸から得られた固体から得られた XRPD パターンは、グルタミン酸の XRPD パターンと同じであった。これは、グルタミン酸から得られた固体が塩を形成せず、グルタミン酸と構造 (I) の化合物の遊離塩基の物理的混合物を形成したことを示唆している。

【0546】

マレイン酸から得られた固体から得られた XRPD パターンは、マレイン酸の XRPD パターンとは異なり、マレイン酸から得られた固体が構造 (I) の化合物の結晶性マレイン

50

酸塩であることを示唆した。

【0547】

XRPDパターンに基づいて、3つの塩（塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸から得られる固体）は、遊離塩基よりも比較的良好な結晶性を示したので、さらなる特性評価のために選択した。およその溶解度およびPLMによって、3つの塩の特性評価を行った。溶解度試験の結果を表27bに示す。およその溶解度の結果から、3つの塩（塩酸塩、メタンスルホン酸塩およびマレイン酸から得られる固体）は、同じような水への溶解度を示した。

【表27b】

表27b. 3つの塩の水中でのおよその溶解度の結果

10

塩の名称	視覚的溶解度(mg/mL)	pH
塩酸塩	<0.5	3.08
メタンスルホン酸塩	<0.5	3.16
マレイン酸塩	<0.5	3.17

【0548】

塩酸塩、マレイン酸塩およびメタンスルホン酸塩をスケールアップし、XRPD、DSC、TGA、PLMおよびDVSによって特性評価を行った。図19A~図19Cは、それぞれ構造(I)の化合物のマレイン酸塩のXRPD、DSCおよびTGAから得られたスペクトルを示す。図20A~図20Cは、それぞれ構造(I)の化合物のメタンスルホン酸塩のXRPD、DSCおよびTGAから得られたスペクトルを示す。

20

【0549】

マレイン酸塩(0.08mg/ml)およびメタンスルホン酸塩(0.04mg/ml)のDMO溶液を調製した。マレイン酸塩およびメタンスルホン酸塩の溶液を個別にHPLC中に注入し、純度を決定した。溶解度試験のための目的に適した方法としてHPLC法を使用した。目的に適した方法に基づいた参照観察純度を報告した。マレイン酸塩のHPLCによる純度は99.35%であった。メタンスルホン酸塩のHPLCによる純度は99.28%であった。

【0550】

30

約10mgの構造(I)の化合物の遊離塩基、塩酸塩、マレイン酸塩およびメタンスルホン酸塩の固体試料をそれぞれ1.5mlの試験媒体(SGF、FaSSIF、FeSSIF)中に添加し、37で0.5時間、2時間および24時間振盪した。次いで、試料を遠心分離し、濾過した。MeOH:H₂O=1:2(v:v)で飽和溶液を希釈し、濃度をHPLCによって決定した。飽和溶液の最終pHを試験した。溶解度の結果を表28に列挙する。

40

50

【表 28】

表28. 選択された塩の関連媒体中での溶解度の結果

塩*	媒体	HPLC溶解度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			最終pH
		0.5 時間	2 時間	24 時間	
遊離塩基	SGF	1358.38	1267.97	903.34	1.39
	FaSSIF	10.41	9.81	7.91	6.53
	FeSSIF	96.78	99.47	91.48	5.05
塩酸塩	SGF	430.21	364.85	318.98	1.39
	FaSSIF	47.00	61.59	65.97	2.23
	FeSSIF	109.72	99.96	90.92	4.72
マレイン酸塩	SGF	1357.38	1329.33	774.79	1.32
	FaSSIF	38.33	49.46	48.58	2.34
	FeSSIF	114.73	106.13	96.09	4.69
メタンサルホン酸塩	SGF	132.63 mg/mL	193.76 mg/mL	239.39 mg/mL	1.35
	FaSSIF	89.46	80.81	63.35	2.12
	FeSSIF	141.56	182.25	153.20	4.69

*粒径は制御されなかった。

10

【0551】

20

構造 (I) の化合物の遊離塩基と塩中のマレイン酸またはメタンサルホン酸のモル比は、 $^1\text{H NMR}$ によって 1 : 1 であると決定された。

【0552】

構造 (I) の化合物の遊離塩基、塩酸塩、マレイン酸塩およびメタンサルホン酸塩の比較を表 29 に列挙する。DSC の結果によれば、塩酸塩は、遊離塩基および他の 2 つの塩 (マレイン酸塩およびメタンサルホン酸塩) と比較して最高の融点を示した。これは、より良好な熱安定性を示唆している。DVS の結果によれば、塩酸塩、遊離塩基およびマレイン酸塩は、メタンサルホン酸塩と比較してはるかに低い吸湿性を示した。全体として、塩酸塩は、遊離塩基および他の 2 つの塩 (マレイン酸塩およびメタンサルホン酸塩) よりも良好な固体状態特性を示した。

30

【表 29】

表29.

特性評価	遊離塩基	塩酸塩	マレイン酸塩	メタンサルホン酸塩
XRPD	結晶	結晶	結晶	結晶
PLM	複屈折	複屈折	複屈折	複屈折
DSC(融点、 $^{\circ}\text{C}$)	213.5	224.4	174.3	206.3
TGA(重量減少)	30.0 $^{\circ}\text{C}$ - 101.9 $^{\circ}\text{C}$ 1.29%	30.0 $^{\circ}\text{C}$ - 117.6 $^{\circ}\text{C}$ 0.25%	30.0 $^{\circ}\text{C}$ - 117.4 $^{\circ}\text{C}$ 0.21%	30.0 $^{\circ}\text{C}$ - 117.6 $^{\circ}\text{C}$ 0.17%
	101.9 $^{\circ}\text{C}$ - 178.9 $^{\circ}\text{C}$ 0.29%	117.6 $^{\circ}\text{C}$ - 230.4 $^{\circ}\text{C}$ 9.51%	117.4 $^{\circ}\text{C}$ - 180.3 $^{\circ}\text{C}$ 4.69%	117.6 $^{\circ}\text{C}$ - 212.7 $^{\circ}\text{C}$ 4.95%
	178.9 $^{\circ}\text{C}$ - 300.0 $^{\circ}\text{C}$ 15.62%	230.4 $^{\circ}\text{C}$ - 300.0 $^{\circ}\text{C}$ 29.53%	180.3 $^{\circ}\text{C}$ - 300.0 $^{\circ}\text{C}$ 33.79%	212.7 $^{\circ}\text{C}$ - 300.0 $^{\circ}\text{C}$ 12.71%
DVS(重量増加、%)	1.60	2.83	1.26	10.52

40

【0553】

溶解度試験の結果によれば、メタンサルホン酸塩は、遊離塩基および他の 2 つの塩よりも 3 つの試験された媒体 (SGF、FaSSIF および FeSSIF) 中で比較的良好な溶

50

解度を示した。マレイン酸塩は、塩酸塩よりも S G F 中で比較的良好な溶解度を示した。F a S S I F と F e S S I F 中では、マレイン酸塩と塩酸塩の間で、溶解度に有意な差は観察されなかった。

【0554】

この塩スクリーニング試験では、11個の酸を評価した。2つの塩（マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩）は、¹H-NMR に基づくと、遊離塩基に対して1：1のモル比で真の塩を形成した。塩酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩をスケールアップし、XRPD、PLM、DSC、TGA、DVSによって特性評価を行った。さらに、¹H-NMRによって、マレイン酸塩およびメタンスルホン酸塩の特性評価を行った。3つの塩の特性評価に基づくと、塩酸塩は、遊離塩基および他の2つの塩（マレイン酸塩およびメタンスルホン酸塩）よりも、熱安定性、結晶性および吸湿性などの物理的特性がより優れていた。インビトロ溶解度試験の結果は、メタンスルホン酸塩が塩酸塩およびマレイン酸塩よりも生体関連媒体中でより高い溶解度を有することを示唆したが、メタンスルホン酸塩はより吸湿性であった。

10

[実施例15]

臨床試験用医薬品の製造

【0555】

サイズ00ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）白色不透明カプセル中の120mg用量の構造（I）の化合物の遊離塩基中に、構造（I）の化合物の塩酸塩の形態Iを調合した。ボトル当たり50カプセルで、120ccの高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル中にカプセルを梱包した。

20

【0556】

製剤は、1：5の比の構造（I）の化合物の遊離塩基とラウロイルポリオキシ-32グリセリド（GELUCIRE（登録商標）44/14）から構成された。GELUCIRE（登録商標）44/14は、製剤中で使用された唯一の賦形剤であった。エタノール水溶液に溶解されたMETHOCEL（商標）E5 Premium HPMCをカプセル密閉剤として適用した。

【0557】

GELUCIRE（登録商標）44/14を加工した後、これを構造（I）の化合物の塩酸塩の形態Iと混和し、まだバルク容器中に存在する間に加熱し、激しく混合した。次いで、必要量のGELUCIRE（登録商標）44/14を加熱された調製容器に入れ、溶解させた。オーバーヘッド攪拌を行いながら、予め秤量した量の構造（I）の化合物の塩酸塩の形態Iを、35メッシュのふるいを通してGELUCIRE（登録商標）44/14を含有する調製容器に入れた。この原薬ブレンドを、カプセル充填プロセスの開始前に攪拌した。

30

【0558】

次いで、原薬ブレンドを使用して、白色の不透明なサイズ00のHPMCカプセルを充填した。充填されたカプセルをLDPEバッグ中に集め、次いで、ガーゼワイパーパッドを用いて手作業で研磨し、自動SADE SP440錠剤/カプセル重量選別機で重量選別した。

40

【0559】

次いで、カプセルをBD 3000カプセル密閉機に通した。このプロセスでは、HPMC材料をエタノールに溶解し、充填されたカプセル上に「バンド」中で噴霧し、カプセルを密閉した。次いで、密閉されたカプセルをPHARMATRON 5.1A 68/18金属検出器に通した。次いで、カプセルをエレガンス試験に供した。

【0560】

38mmHDPEの蓋付き120cc HDPE中に、完成した医薬品を手作業で梱包した。各ボトルに50個のカプセルを充填した。

【0561】

120mg用量強度でのカプセルの組成を表30に示す。カプセル化のために使用された

50

カプセルバンド形成溶液の組成を表 3 1 に示す。

【表 3 0】

表30. GMP臨床バッチ用の120mgカプセルの組成

材料の説明	パーセント(%)	mg/カプセル(mg)
構造(I)の化合物の塩酸塩の形態I	18.12	130.44
GELUCIRE(登録商標)44/14	81.88	589.56
合計	100.0	720.0
カプセルシェル	HPMCカプセル、サイズ00、白色不透明	
カプセル密閉	パーセント(%)	mg/カプセル(mg)
カプセルバンド形成溶液	該当なし	適切な量

10

【表 3 1】

表31. カプセルバンド形成溶液の組成、120mgカプセル

材料の説明	パーセント(%)
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5
エタノール	適切な量
精製水	適切な量

20

[実施例 1 6]

中度 2 または高リスクの原発性または続発性 MF を有する患者における構造 (I) の化合物の経口塩酸塩 (形態 1) の第 1 相、非盲検、用量漸増、安全性、薬物動態および薬力学試験

【 0 5 6 2 】

本試験は、中度 2 または高リスク MF を有する患者における構造 (I) の化合物の安全性、忍容性、予備活性、薬物動態および薬力学を評価するための第 1 相多施設用量漸増非盲検試験である。本試験には、治験責任医師の裁量により、約 2 1 ~ 5 0 人の患者が登録される。主な目的は、安全性および忍容性を評価し、構造 (I) の化合物の推奨第 2 相用量 (R P 2 D) を決定することである。

30

【 0 5 6 3 】

患者は、連続する 4 週間の処置サイクルの間、サイクル間に休止期間を設けずに、各日に 1 日 1 回 (q d) 4 8 0 m g の開始用量で経口投与される単剤として、構造 (I) の化合物による処置を受ける。用量漸増は、2 パラメータベイズロジスティック回帰モデル (B L R M) を用いて行われる。B L R M 法の動的な特徴のために、正確な患者数を事前に決定することはできない。

【 0 5 6 4 】

疾患の進行もしくは許容できない毒性、同意の撤回またはその他の理由により処置が終了しない限り、試験に登録された患者は、最長 1 年間 (5 2 週間) 処置を継続する。治療で臨床的利益を得る患者については、1 年を超える処置が検討される。

40

【 0 5 6 5 】

処置を完了したまたは処置を永続的に中止した患者は、安全性および A E パラメータの評価のために 3 0 日間追跡する。「3 0 日間の追跡調査」の来院は、3 0 日間の安全性追跡調査期間の最後に、および構造 (I) の化合物の最後の用量の投与後、最長 7 日間の追加期間 (すなわち、3 0 + < 7) 内に実施される。

【 0 5 6 6 】

用量漸増は、2 パラメータ B L R M に基づいて行われる。B L R M 法は、患者を毒性用量に曝露するリスクを制御するために、過剰投与制御を伴う用量漸増 (E W O C) 原則とともに適用される。新たに漸増されたコホートに登録された全ての患者が用量制限毒性 (D L T) 評価期間を完了すると、B L R M モデルは更新される。この原理に基づいて、過剰

50

な毒性の確率、すなわち33%を超えるDLT率の確率が25%未満または25%に等しい場合、用量レベルは安全であると考えられる。所与の用量コホートの完了後、BLRM法を使用したリスク評価に基づいて、試験されるべき次のコホートについて用量を調整する（用量を漸減させる、用量を漸増させる）か、または同じ用量に留まるかのいずれかを決定する。BLRM法を使用して推奨される用量はガイドとして機能し、実際の処置用量を決定するために、毒性情報の臨床評価およびその他の利用可能なデータの検討と統合される。

【0567】

初期用量漸増計画は、480mgの開始用量（1日1回、28日間のサイクル）での構造（I）の化合物による処置を含む。最初に投与された開始用量が予想外のまたは許容できない毒性を伴う場合、開始用量を360mgの構造（I）の化合物（1日1回、28日間のサイクル）に減少させることが推奨される。漸増用量には、720mg、1080mgおよび1440mgの構造（I）の化合物（1日1回、28日間のサイクル）が含まれる。臨床的に必要であれば、1440mg/日より高い用量レベルが調査され得る。4週間の処置サイクルの終了時に入手可能な全てのデータを、各用量コホートについて検討する。次の用量レベルに進む決定は、前の用量レベルで観察された結果に依存する。

10

【0568】

用量漸増デザインの正確な標本サイズは、BLRMの動的な特徴のために事前に指定することができない。研究には約21~50人の患者が参加することが想定される。用量漸増評価においてコホートあたり1~6名のDLT評価可能な患者を含むコホートによって、5つの用量レベルの構造（I）の化合物が試験される。特定のコホートにおいて観察されるDLTが存在する場合、そのコホートにおけるDLT評価可能な患者の数は少なくとも3人でなければならない。第2の患者に対して処置が開始される前に、各コホート中の最初の2人の患者の間には必ず1週間の間隔が存在する。各コホートの患者2および3ならびにその後の患者は同時に登録し、処置することができる。処置の最初の4週間はDLT評価期間となる。その間に発生するDLTのみが、MTDの決定において考慮される。用量がBLRMに合致して安全であることが試験されたら、その用量での安全性、PKおよび抗腫瘍活性をさらに評価するために、その用量の追加の増強コホートが登録され得る。増強コホートは、コホートあたり約10人の患者を有し得る。増強コホートには、1週間の待機期間は不要である。

20

30

【0569】

以下の安全性事象は、試験処置への患者登録の一時的な中断を引き起こす：任意の時点において、構造（I）の化合物で処置された総患者の33%超（最低3人の患者）がDLTを経験する。安全性検討に基づいて、試験依頼者は、（プロトコルの修正ありまたはなしで）試験が継続し得るかどうか、または試験を終了しなければならないかどうかを決定する。構造（I）の化合物単剤療法を受けている患者を研究するために、携帯型の真の12リードECG記録装置（例えば、Holterモニター）が供給される。これらの装置は、連続したECGを捕捉し、デジタル記録する。記録は、1日目の最初の薬物投与および29日目の薬物投与の約1時間前に開始することになる。記録は、これらの2つの薬物投与後24時間を通じて継続する。患者は、指定されたECG捕捉期間前および10分後に、10分間安静にすべきであり、これは、各PK採血に先立つ。4週間の評価期間中に以前のコホートにおける複数回投薬に応答した薬物蓄積の証拠が存在しなければ（すなわち、曝露がD1とD29で同一である）、これらの集中的ECGは、29日目には必要とされない場合があり得る。治験依頼者は、この決定が下された場合、治験責任医師への正式な連絡を行う。連続デジタルECGデータは、電子的に保存され、研究施設によってECGコアラボにアップロードされる。PK採血前の5分間の時間ウィンドウからECGコアラボによってデジタル記録から最大10個のECGが抽出される。治験責任医師は、ほぼリアルタイムの患者の安全性モニタリングのために、QTc（好ましくはQTcF）を含む12リードECGも評価する。

40

【0570】

50

さらに、進行性固形腫瘍を有する患者における構造 (I) の化合物 (実施例 1 5 の医薬品の形態で提供される) の漸増用量レベルを探索する第 1 相の、ヒトに対する初めての試験が進行中である。この研究は、構造 (I) の化合物の遊離塩基の分子量に基づいて、480 mg 1 日 1 回の開始用量で、試験されるべき用量レベルの範囲を確立した。処置の最初のサイクル内の最初の 2 つのコホート、480 mg 1 日 1 回 (コホート 1 の 3 人の患者) および 720 mg 1 日 1 回 (コホート 2 の 3 人の患者) からの予備的データは、血小板、WBC 数およびヘモグロビンを含む血液学的パラメータの著しい変化を示さなかった。この限られた数の患者において、2 に等しいまたはそれを超える頻度で生じる副作用は、因果関係にかかわらず、下痢、悪心および嘔吐であった。事象の大部分は重症度が軽度であった (1 つの事象がグレード 2 であったことを除いて全てグレード 1) 。研究は、現在、1080 mg 1 日 1 回の用量レベルでコホート 3 を登録している。

10

【 0 5 7 1 】

本研究は、事前処置を受けて失敗した (JAK 阻害剤に対して非忍容性、抵抗性、難治性または消失した応答を示す患者) か、または治験責任医師の判断でルキソリチニブもしくはフェドラチニブを受けるのに適していない、中度 2 または高リスクの原発性または続発性 MF を有する患者において行われている。

【 0 5 7 2 】

適格であるためには、患者は、以下の選択基準の全てを満たさなければならない：

- 1 . 成人 (年齢 1 8 歳以上)
- 2 . WHO の診断基準による原発性骨髄線維症 (PMF) または真正多血症後骨髄線維症 / 本態性血小板血症後骨髄線維症の病理学的診断、および動的国際予後スコアリングシステム (DIPSS) に基づく中度 2 または高リスクの原発性または続発性 MF の確認された病理学的診断
- 3 . 以前に JAK i で処置されており、JAK i に対して非忍容性、抵抗性、難治性もしくは消失した応答であるか、または治験責任医師の判断でルキソリチニブもしくはフェドラチニブで処置されるのに適していない
- 4 . スクリーニング前 1 2 週間以内の骨髄生検によって確認される、グレード 2 以上の MF 2 3
- 5 . 以下の実験室パラメータを満たす：
 - a . 増殖因子または血小板輸血の補助なしで、血小板数 $> 50 \times 10^9 / L$
 - b . 顆粒球増殖因子の補助なしでの絶対好中球数 (ANC) $1 \times 10^9 / L$
 - c . ヘモグロビン $8 g / dL$
- 6 . 末梢血芽球数 $< 10 \%$
- 7 . 2 以下の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンスステータス
- 8 . 平均余命 3 ヶ月以上
- 9 . 臨床検査によって決定される十分な腎機能 (血清クレアチニン $< 1.5 \times$ 正常値の上限 (ULN) および計算されたクレアチンクリアランス $60 mL / 分$) (Cockcroft - Gault)
- 10 . 十分な肝機能 (ALT / AST $< 2.5 \times ULN$ 、ビリルビン $< 1.5 \times ULN$) および凝固 ([PT および PTT] $< 1.5 \times ULN$)
- 11 . 試験中に 3 回の骨髄生検：ベースライン時または登録前 1 2 週間以内および処置後 6 ヶ月ごとを提供することに同意する。
- 12 . 同意説明文書 (ICF) および本プロトコルに列挙されている要件および制限の遵守を含む署名付きインフォームドコンセントを提供することができる。
- 13 . 生殖能力がない、または研究中および研究後 6 ヶ月間適切な避妊方法を使用することに同意し、妊娠検査 (妊娠可能性のある女性の場合) が陰性であり、現在授乳していない；男性は、研究中および研究後 3 ヶ月間、適切な避妊方法を使用することに同意する
- 14 . 触診によって脾臓の長さが 5 cm 以上であること、または磁気共鳴画像法 (MRI) もしくはコンピュータ断層撮影 (CT) スキャンによって脾臓の体積が $450 cm^3$ 以

20

30

40

50

上であることによって実証される、スクリーニング期間中の脾腫大

15. MFSAF, v4.0を使用して測定可能な少なくとも2つの症候(スコア 1)を示す

16. 経口投与される薬物を服用することができる

【0573】

これらの除外基準のいずれか1つを満たす患者は、この試験への参加を禁止される：

1. 試験処置の最初の用量の前に、以前の全身抗新生物療法(非結合型治療抗体、毒素免疫コンジュゲートおよび - インターフェロンを含む)または任意の実験療法を14日以内または5半減期のうちいずれか短い方で受けた。

2. いずれかの試験薬の初回投与前2週間以内の大手術。

3. スクリーニング前または脾臓摘出前の6ヶ月以内の脾臓照射。

4. AML、MDSまたは末梢芽球 10%。

5. 任意の時点における事前の自己幹細胞移植または同種異系幹細胞移植。

6. 同種異系骨髄移植または幹細胞移植に適格である。

7. 現在、処置開始の少なくとも1週間前に中止することができない禁止薬物による処置を受けている。

8. スクリーニング中に治すことができず、治験責任医師によって臨床的に重要でないとみなされなければ、NCI CTCAEグレード2-3の電解質異常(例えば、血清カリウム、マグネシウムおよびカルシウム)を経験すること。

9. うっ血性心不全の病歴；サイクル1/1日目より前の過去6ヶ月以内の心筋梗塞；サイクル1/1日目より前の14日以内に、心エコー図またはMUGAによる45%未満の左室駆出率、不安定な不整脈、または心電図(ECG)上での虚血の証拠。

10. 男性で>450m秒、女性で>470m秒の補正QT間隔(Friderisiaの補正式を使用)。

11. 中枢神経系(CNS)のがんまたは転移、髄膜癌腫症、悪性発作、または神経学的障害(例えば、不安定な椎骨転移)を引き起こすかまたはその恐れがある疾患。

12. 非黒色腫皮膚がん、ならびに限局性の治癒した前立腺がんおよび子宮頸がんを除く、過去3年以内の他の浸潤性悪性腫瘍。

13. 門脈圧亢進症またはその合併症のいずれかを経験したこと。

14. 全身的な治療を必要とする、活動性の制御されない細菌、ウイルスまたは真菌感染症。

15. 治験責任医師の判断で十分に調査された良性病因の自然治癒する原因以外の既知の出血素因または制御不能な活動性の出血の徴候(血尿、消化管出血)。

16. 毎日81mgを超えるアスピリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン(LMWH)、直接抗トロンピン阻害剤、またはビタミンK拮抗薬(例えば、ワルファリン)による抗凝固療法を必要とすること。

17. 低酸素血症(90%未満の安静時O₂飽和度、室内気吸入として定義される)を伴う重度の慢性閉塞性肺疾患。

18. 本プロトコルにおいて要求される手順を順守しようとしなないまたはできない

19. ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎またはC型肝炎による既知の感染。現在活動性ではない慢性肝炎の病歴を有する患者は適格とする。

20. 治験責任医師および/または治験依頼者の見解においてプロトコルの目的を損なう可能性がある重篤な非悪性疾患(例えば、水腎症、肝不全またはその他の症状)。

21. 現在、いずれかの他の試験薬を服用している

22. 類似の構造の化合物、生物学的薬剤または製剤に対するアレルギー反応を示した。

23. 吸収を損なう可能性があるもしくは吸収障害による下痢を伴う短腸症候群をもたらす可能性がある医学的症状または消化管への重大な手術を受けたことがある。

【0574】

絶食状態で1日1回、サイクル間に休止期間なしに連続する4週間の処置サイクルのそれぞれの間、実施例15で記載した医薬品を試験に登録された患者に経口投与する。投与さ

10

20

30

40

50

れる用量は、用量漸増スキームおよび患者が登録されているコホートに応じて変化する。構造（I）の経口化合物の開始用量は、構造（I）の化合物の遊離塩基の分子量に基づいて480mg 1日1回であり、投与量はBLRMに従って漸増され、適切であると考えられれば、各コホートからのデータの検討に基づいて、構造（I）の化合物の中間用量が調査され得る。

【0575】

投薬量は1日1回に対して計画される。しかしながら、構造（I）の化合物のカプセルは非常に大きく（サイズ00）、患者が一度にすべてのカプセルを服用することは困難なことがある。したがって、用量レベル2の後、患者の快適さおよび耐容性のために必要であれば、（15分ごとに偶数個のカプセルを摂取する）1時間にわたる投薬が許容される。

10

【0576】

試験薬は、水での一晩の絶食（少なくとも6時間）後の朝、および任意の食物またはその他の薬剤を摂取する少なくとも1時間前に服用される。患者が薬剤の服用後30分以内に嘔吐した場合には、患者は、その用量を再度服用することを試みるべきではなく、むしろ、その用量については、患者の投薬日誌に服用せずと記して、翌日に定期的な投薬を続けるべきである。

【0577】

より低い用量がBLRM法によって推奨され、SRCによって確認された場合、次のより低い用量レベルへの登録を開始してもよく、用量-毒性関係の評価を容易にするために、以前に試験された安全な用量レベルに患者を登録するために追加のコホートを開設してもよい。用量漸増は、MTDまたは推奨第2相用量（RP2D）に適した用量が特定されるまで継続する。これは、以下の条件が満たされたときに生じる。（1）少なくとも6人の患者がその用量で処置されている、（2）この用量は、以下の条件の1つを満たす：

20

（a）この用量での標的毒性の事後確率が50%を超え、用量の候補の中で最も高い、または

（b）本試験の用量漸増の部において、最低21人の患者が既に処置されており、および（3）モデルに従って、またはSRC会議で利用可能なすべての臨床データの検討によって、患者に対して推奨される用量である。

【0578】

30

安全性、PKおよび抗がん活性をさらに評価するために、約10人の患者が増強コホートに登録され得る。

【0579】

試験責任医師の専門的な意見において、十分でない改善（すなわち、不十分な脾臓の縮小、不十分な症候の改善）が観察された場合には、不十分な有効性に対する患者内用量漸増が必要に応じて行われる。患者内用量漸増は、処置の最初の3サイクル内においては常に許容されない。3番目のサイクルが完了した後、個々の患者は、最初に割り当てられた用量よりも高い構造（I）の化合物の用量での処置について検討され得る。患者がより高用量の構造（I）の化合物で処置されるためには、患者は、少なくとも2サイクルの治療について、より低い用量を耐容していなければならない（すなわち、患者は、最初に割り当てられたより低い用量において、構造（I）の化合物関連毒性CTCAEグレード2を一切経験してはならない）。さらに、患者が処置されるべき新しいより高い用量は、評価を完了し、MTDを超えていない用量でなければならない。患者が構造（I）の化合物の用量を増加させ得る回数に制限は存在しない。最初の患者内用量漸増後の任意のさらなる増加については、以下の規則が適用される：患者は、より低い用量での治療の少なくとも最後の2サイクルにわたって、2以上のCTCAEグレード、構造（I）の化合物関連毒性を経験したことがあってはならず、検討されているより高い用量は、完全に評価されており、MTDを超えないことが示されていなければならない。試験依頼者との相談および合意は、患者内用量漸増が行われる前に行われなければならない。患者内用量漸増は、投薬管理記録（DAR）電子症例報告書（eCRF）に記録しなければならない。新し

40

50

い用量レベルでの処置の最初のサイクルから得たデータは、用量とDLTの発生との間の関連性を記述するBLRMモデルに正式には含まれない。しかしながら、このデータは、用量漸増遠隔会議内での安全性の臨床評価に組み込まれる。

【0580】

RP2Dは、通常、許容され得る毒性を有する最高の用量であり、一般に、約16%~33%のDLT率を生じる用量レベルとして定義される。RP2Dの決定には、用量および曝露分析による有効性および安全性の評価、利用可能な非臨床、薬物動態、薬力学、有効性および安全性のデータをプールすることによる統合された用量応答および曝露応答分析が含まれる。

【0581】

すべての用量変更は、メディカルモニターによって議論および承認される必要がある。試験される次のより低い用量レベルへの用量減少は許容される。新たな低減された用量レベルで1またはそれを超えるサイクル中にさらなる毒性が生じる場合、さらなる低減は許容されず、患者は試験を中止すべきである。

【0582】

構造(I)の化合物の初回用量の投与後の最初の4週間の評価期間(サイクル1)中のDLT評価に基づいて、血液学的毒性または非血液学的毒性の回復の欠如のために1週間以上の処置遅延を有する患者には、サイクル2以降の用量減少が必要とされる。2週間以上の遅延後に処置することができない患者またはグレード4の血小板減少症を経験し、最終的に回復する患者のその後の再処置は、個々の患者の潜在的な利益/リスクを考慮して、治験責任医師とメディカルモニターとの間で議論される。さらに、治験責任医師とメディカルモニターの間での議論の後に、以前の用量レベルで構造(I)の化合物の投与を継続することが患者にとって最良の利益であると決定された場合、DLTの基準を満たさない毒性を有する患者に対して用量減少が許容され得る。表32は、処置下で発現した有害事象(AE)の重症度(例えば、グレード)に基づく用量調節の指針である。

【表32】

表32. 用量調整の指針。

有害事象の重症度	Course 処置行為の方針 action
グレード1	現在の用量レベルでの処置を継続する
グレード2	治験責任医師およびメディカルモニターからの同意を得て、1用量レベルだけ用量を減らす
グレード3 ^a	処置を中断した後、メディカルモニターの同意を得て、AEがグレード1以下に回復した時点で、1用量レベルだけ用量を減らす
グレード4 ^b	処置を中止する ^c

a . 準最適な管理での短期間 (< 72 時間) のグレード3 嘔吐または下痢を除く

b . TP - 3654 との関連性に関わらず、グレード4 のAEを経験する全ての患者に対して処置は中止される。

略号：AE = 有害事象

c . DLT基準を満たさず、最終的にグレード2以下に回復するグレード4の血小板減少症または好中球減少症を経験する患者については、個別の患者に対する潜在的有益性/リスクを考慮に入れて、治験責任医師とメディカルモニターの間で、用量低下を伴う処置継続について議論する。ただし、これらの患者がグレード4の毒性の再発を経験した場合には、毒性が解消した後でも、その後の処置は許容されない。

【0583】

治験責任医師およびメディカルモニターは、ベースラインまたはグレード1以下への毒性の回復時にのみ、用量減少を継続することが患者にとって最良の利益であると決定する。薬物誘発性肝損傷の可能性を示唆するDLT(すなわち、Hyの法則基準を満たす肝機能

10

20

30

40

50

検査異常)を経験する患者は、FDA Guidance on Drug-induced Liver Injury 2009に従って試験を恒久的に中止しなければならない。

* * *

【0584】

本発明の範囲および精神から逸脱することなく、上記の主題に様々な変更を加えることができるので、上記の説明に含まれる、または添付の特許請求の範囲に定義されるすべての主題は、本発明の説明的および例示的なものとして解釈されることが意図される。本発明の多くの修正および変形が、上記の教示に照らして可能である。したがって、本明細書は、添付の特許請求の範囲に属するすべてのそのような代替、修正および変形を包含することを意図している。

10

【0585】

本明細書中に引用される全ての特許、出願、刊行物、試験方法、文献およびその他の材料は、あたかも本明細書中に物理的に存在するかのようにそれらの全体が参照により本明細書中に組み込まれる。

【図面】

【図1】

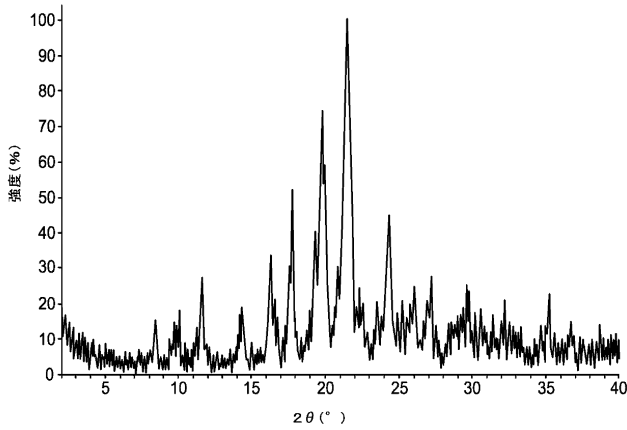


FIG. 1

【図2】

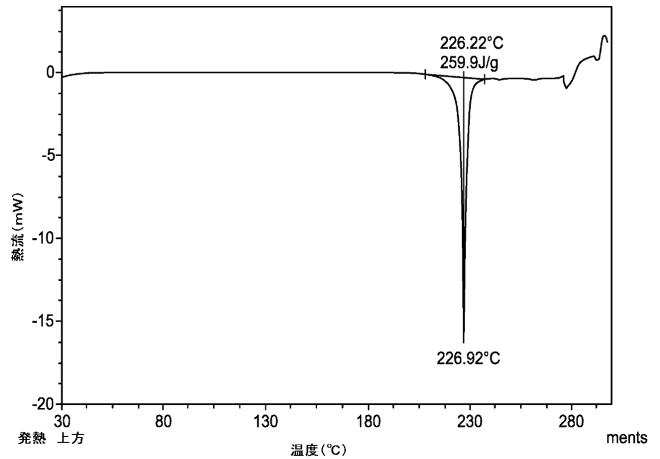


FIG. 2

20

30

40

50

【 図 3 】

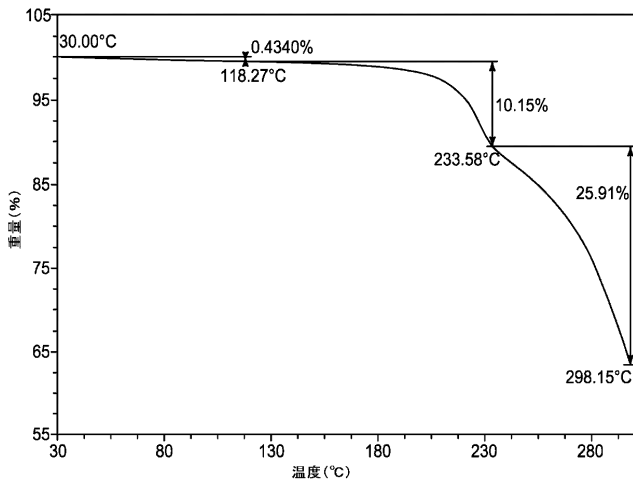


FIG. 3

【 図 4 】

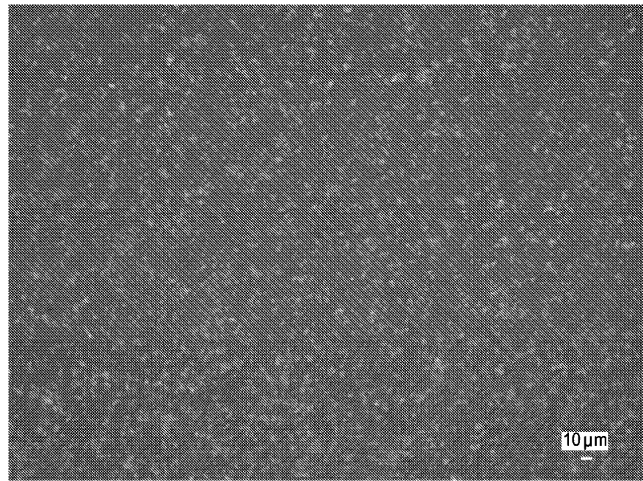


FIG. 4

10

【 図 5 】

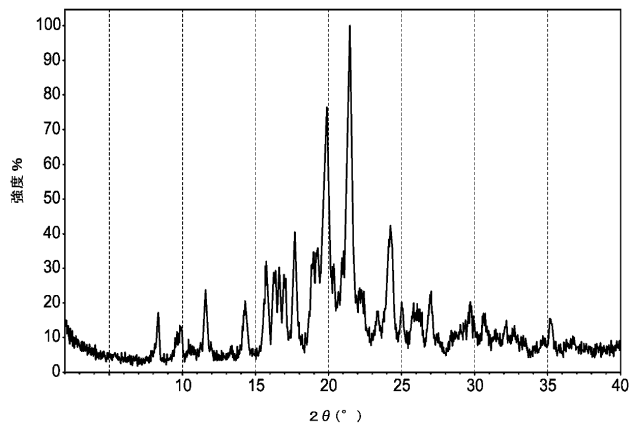


FIG. 5

【 図 6 】

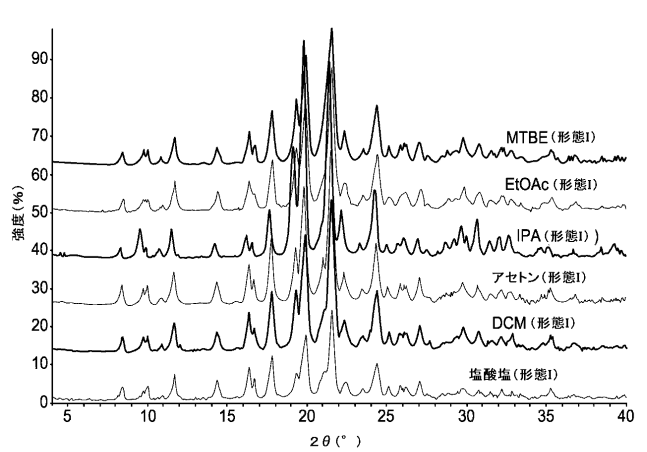


FIG. 6

20

30

40

50

【 図 7 】

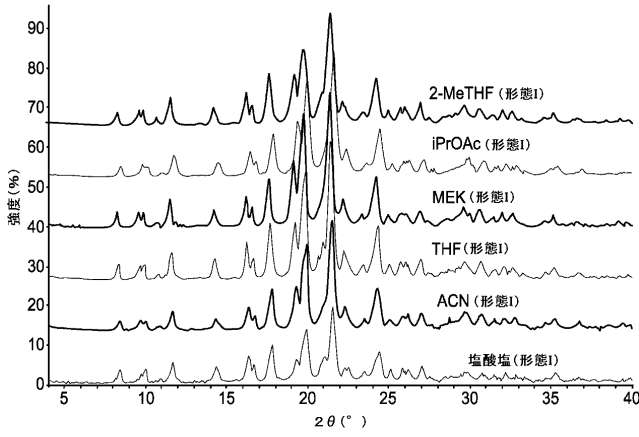


FIG. 7

【 図 8 】

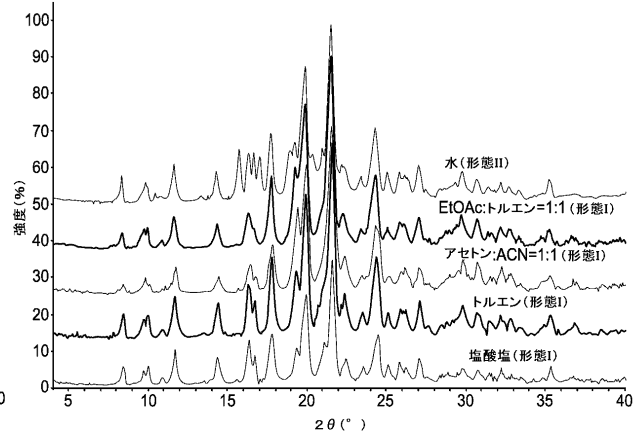


FIG. 8

10

【 図 9 】

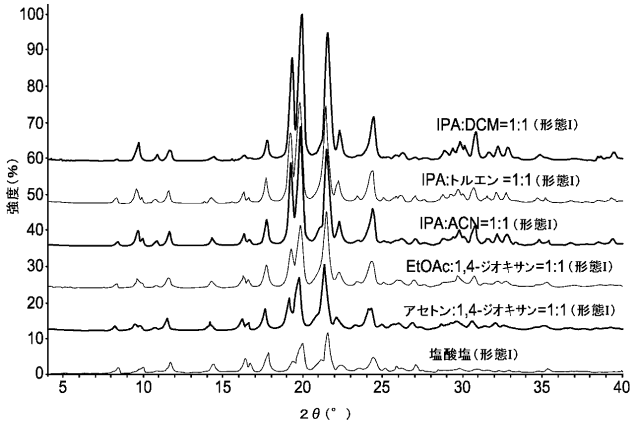


FIG. 9

【 図 10 】

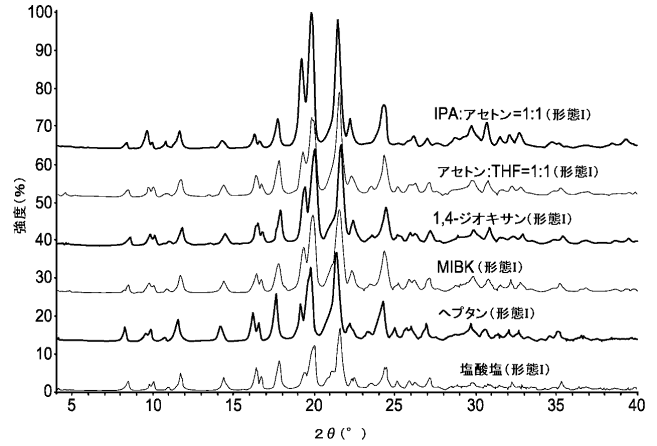


FIG. 10

20

30

40

50

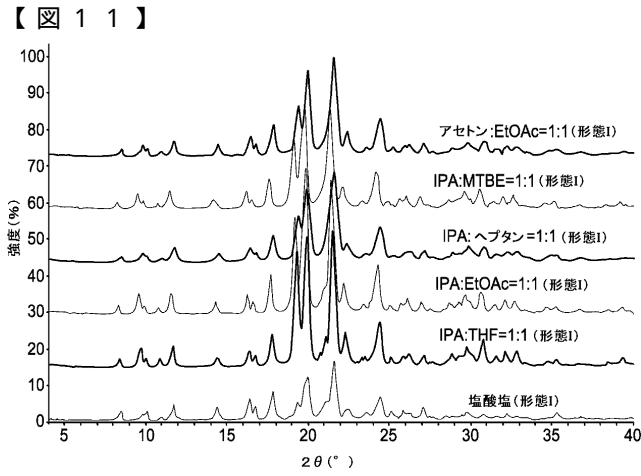


FIG. 11

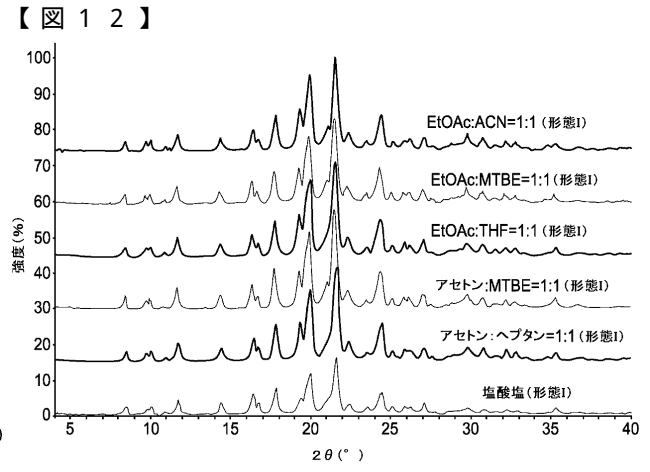


FIG. 12

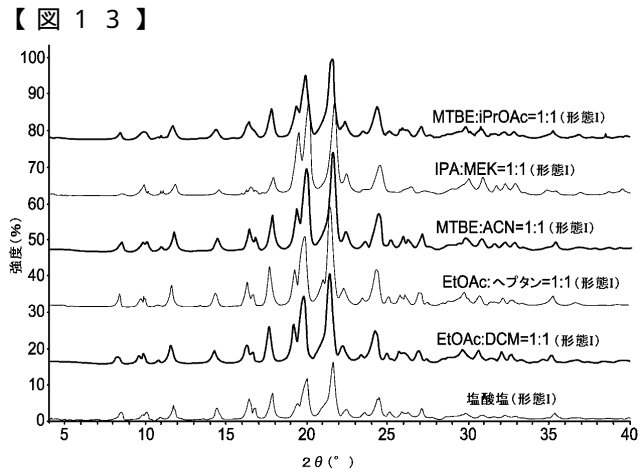


FIG. 13

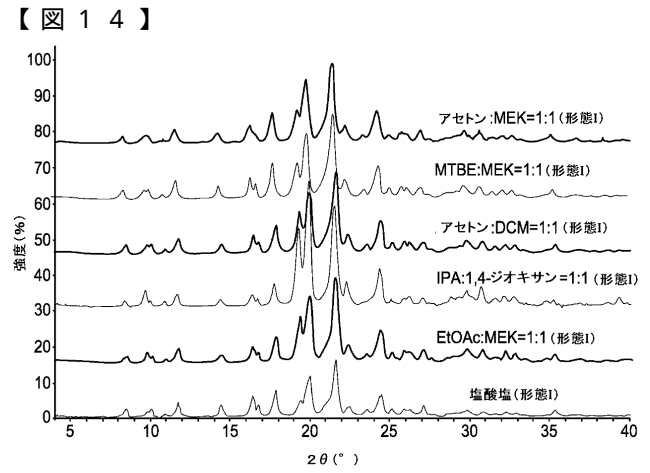


FIG. 14

10

20

30

40

50

【 図 15 】

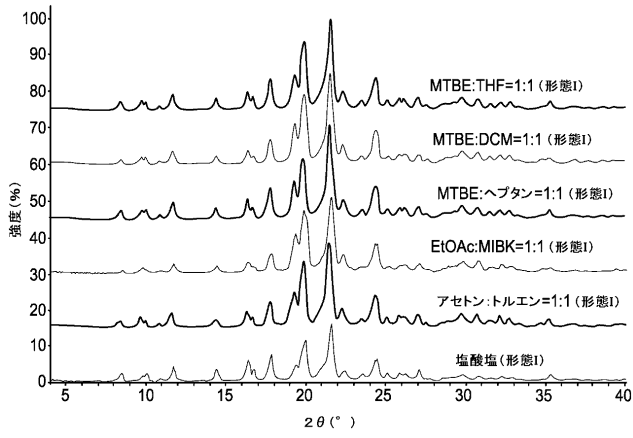


FIG. 15

【 図 16 】

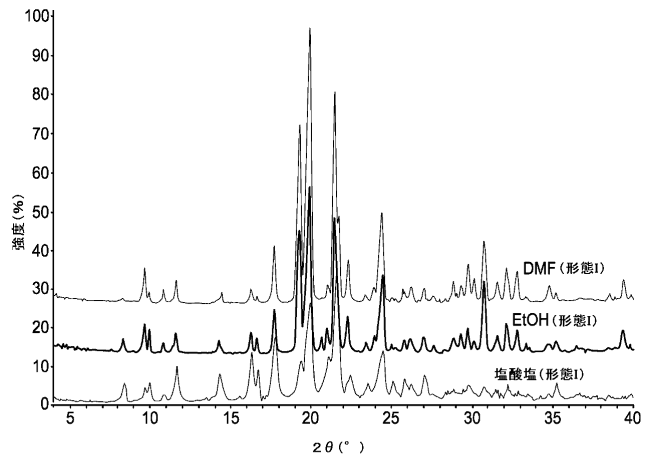


FIG. 16

10

【 図 17 】

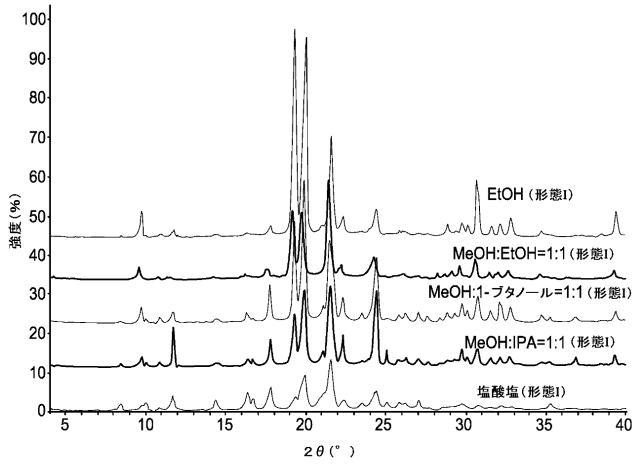


FIG. 17

【 図 18 】

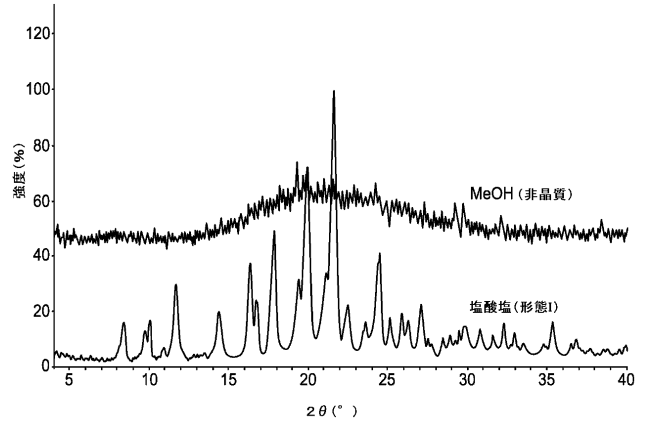


FIG. 18

20

30

40

50

【 19 A 】

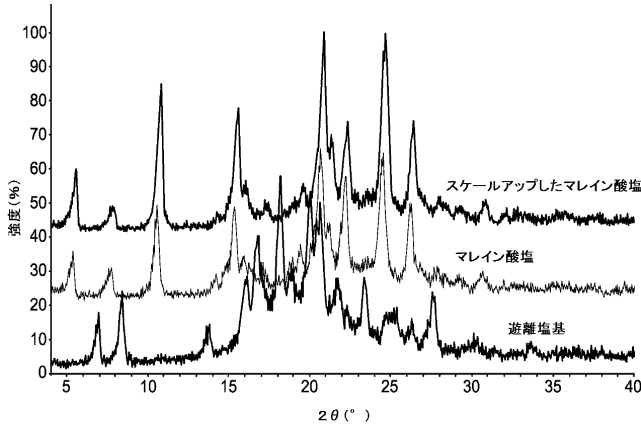


FIG. 19A

【 19 B 】

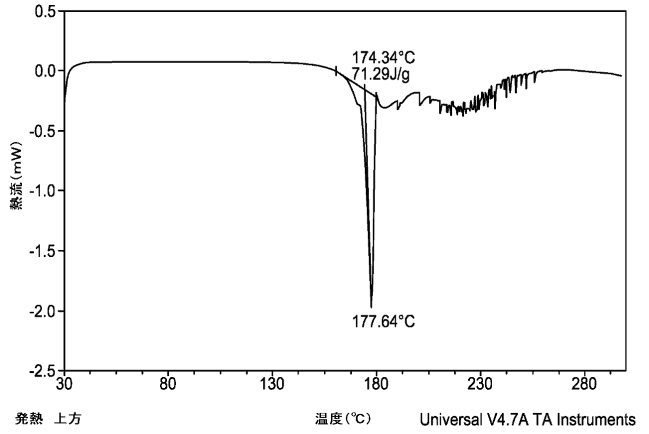


FIG. 19B

10

【 19 C 】

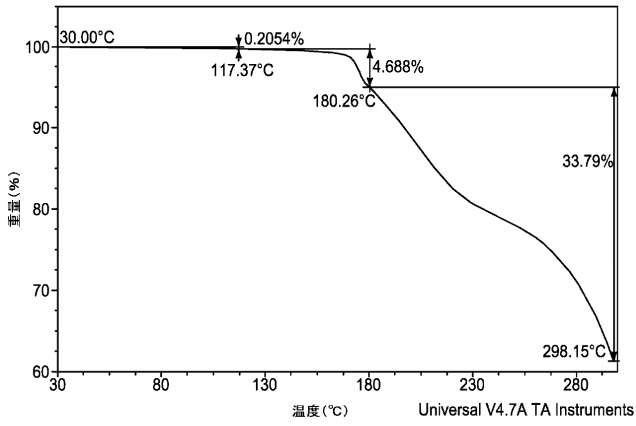


FIG. 19C

【 20 A 】

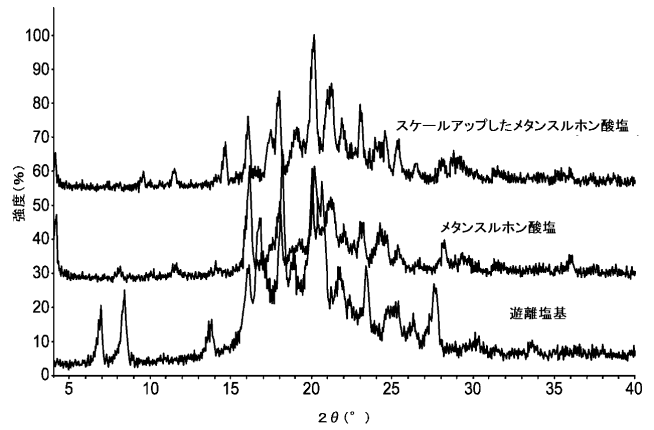


FIG. 20A

20

30

40

50

【 20 B 】

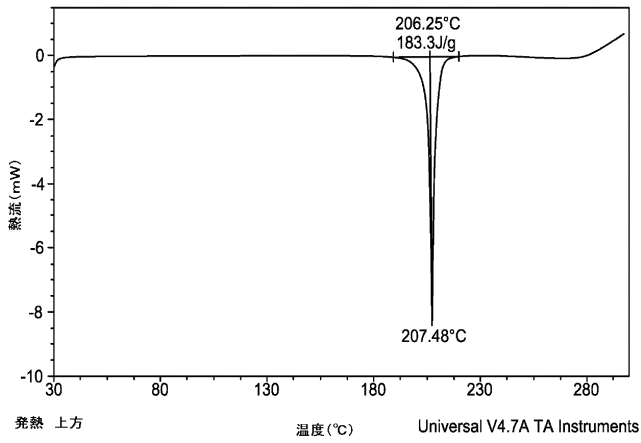


FIG. 20B

【 20 C 】

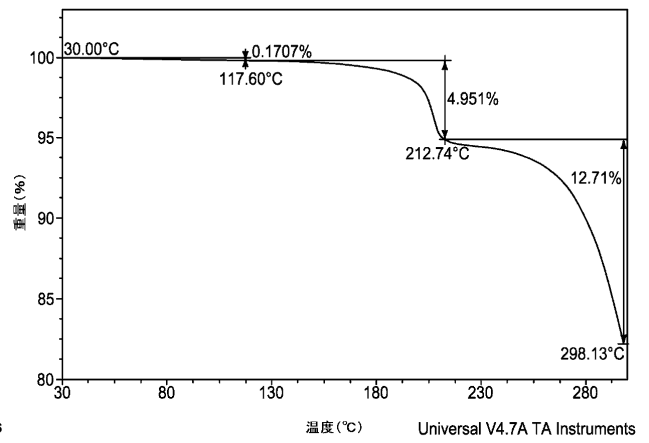


FIG. 20C

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US20/17981

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC - C07D 471/04, 487/14 (2020.01)
 CPC - C07D 471/04, 487/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0329807 A1 (XU, Y et al.) 06 November 2014; paragraphs [0056], [0061], [0114], [0206]-[0207], [0414], [0428]-[0433]	1-3, 4/1-3, 5/4/1-3, 8/1-3, 99-101
X	US 2017/0002014 A1 (TOLERO PHARMACEUTICALS, INC.) 05 January 2017; paragraphs [0209]-[0210], [0307]	102-103
A	US 7,750,000 B2 (PRIEN, O et al.) 06 July 2010; entire document	1-3, 4/1-3, 5/4/1-3, 8/1-3, 99-103

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "D" document cited by the applicant in the international application
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 May 2020 (26.05.2020)

Date of mailing of the international search report
16 JUN 2020

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571 273 8300

Authorized officer
Shane Thomas
Telephonic No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US20/17981

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.: 6-7, 9-18, 26-90, 93-96, 108-142, 147-168
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

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:

-Continued Within the Next Supplemental Box-

- 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.:
1-3, 4/1-3, 5/4/1-3, 8/1-3, 99-103
- 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.:

20

30

- 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.

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017981

****-Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking -****

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-5, 8, and 99-101 are directed toward a crystalline form of the hydrochloric acid salt of a compound having the following structure (I).

Group II: Claims 19-25, 91-92, and 97-98 are directed toward a composition comprising a polyglycolized glyceride; and a compound having structure (I).

Group III: Claims 102-103 is directed toward a method for preparing a compound having structure (I), comprising a palladium catalyst, an alkoxide and a solvent.

Group IV: Claim 104 is directed toward a method for preparing a compound having structure (I), comprising a potassium fluoride.

Group V: Claims 105-107 are directed toward a method for purifying a compound having structure (I), as shown, comprising contacting a composition comprising the compound with a metal scavenging reagent.

Group VI: Claims 143-146 are directed toward a method for preparing a compound having structure (I), comprising 3-(trifluoromethyl)phenylboronic acid.

The inventions listed as Groups I-VI do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Group I include a crystalline form of the hydrochloric acid salt of a compound having the following structure (I), which is not present in Groups II-VI; the special technical features of Group II include a composition comprising a polyglycolized glyceride, which is not present in Groups I and III-VI; the special technical features of Group III include a method for preparing a compound having the following structure (I) comprising a palladium catalyst, an alkoxide and a solvent, which is not present in Groups I-II and IV-VI; the special technical features of Group IV include a method for preparing a compound having the following structure (I) comprising a potassium fluoride, which is not present in Groups I-III and V-VI; the special technical features of Group V include a method for purifying a compound having the following structure, as shown, comprising contacting a composition comprising the compound with a metal scavenging reagent, which is not present in Groups I-IV and VI-VI; and the special technical features of Group VI include a method for preparing a compound having the following structure (I) comprising 3-(trifluoromethyl)phenylboronic acid, which is not present in Groups I-V.

The common technical features of Groups I-VI are a compound having the following structure (I). Groups III, IV and VI share the technical features including: a method for preparing a compound having structure (I).

These common technical features are disclosed by US 2014/0329807 A1 to Xu, et al. (hereinafter 'Xu').

Xu discloses a compound having the following structure (I) (compound 8-31; page 41, example 8-31; paragraph [0422]); and a method for preparing said compound (a method for preparing said compound; paragraph [0206]).

Since the common technical features are previously disclosed by Xu, these common features are not special and so Groups I-VI lack unity.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 K 9/48 (2006.01)
 A 6 1 K 9/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519(2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 K 47/26 (2006.01)
 A 6 1 K 47/14 (2006.01)

F I

A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 K 9/48
 A 6 1 K 9/10
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 47/14

テーマコード (参考)

(32)優先日 令和2年1月17日(2020.1.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

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

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ワーナー, スティーブン エル.

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 0 4 3, レヒ, エヌ トラバース マウンテン プールバード 3 9 0 0

(72)発明者 シディクイ - ジェイン, アダム

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 0 4 3, レヒ, エヌ トラバース マウンテン プールバード 3 9 0 0

(72)発明者 フリン, ポール

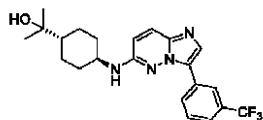
アメリカ合衆国 ユタ 8 4 0 4 3, レヒ, エヌ トラバース マウンテン プールバード 3 9 0 0

F ターム (参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF05 GG04 HH01

4C076 AA22 AA53 BB01 CC04 CC07 CC27 CC35 DD08 DD09 DD46
 EE23 FF33 FF34

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 GA13 GA15 MA01 MA04 MA23
 MA37 MA52 NA05 NA11 NA14 ZA51 ZA66 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27
 ZC20 ZC75

【要約の続き】



(I)