

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6178799号
(P6178799)

(45) 発行日 平成29年8月9日(2017.8.9)

(24) 登録日 平成29年7月21日(2017.7.21)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 413/06 (2006.01)		C 0 7 D 413/06
A 6 1 P 1/08 (2006.01)		A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00

請求項の数 13 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-542972 (P2014-542972)
(86) (22) 出願日	平成24年11月21日(2012.11.21)
(65) 公表番号	特表2014-533719 (P2014-533719A)
(43) 公表日	平成26年12月15日(2014.12.15)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2012/056590
(87) 国際公開番号	W02013/076659
(87) 国際公開日	平成25年5月30日(2013.5.30)
審査請求日	平成27年11月16日(2015.11.16)
(31) 優先権主張番号	61/563, 647
(32) 優先日	平成23年11月25日(2011.11.25)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	513070369 ナフォーミックス リミテッド イギリス国 シービー4 オーディーエス ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、セン ト ジョーンズ イノベーション パーク 、エディンバラ ハウス、カウリー ロ ード
(74) 代理人	110000855 特許業務法人浅村特許事務所
(72) 発明者	ホランド、ジョアンヌ イギリス国 シービー24 9エイチエフ ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ヒ ストン、ペイジズ クローズ 20ビー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物-組成物及び共結晶

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

1 : 1 : 1 アプレピタントL-プロリンメタノール組成物、1 : 1 : 1 アプレピタントL-プロリンエタノール組成物、及び1 : 1 : 1 アプレピタントL-プロリンn-プロパノール組成物から選択される、アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物。

【請求項2】

1 : 1 : 1 アプレピタントL-プロリンメタノール共結晶、1 : 1 : 1 アプレピタントL-プロリンエタノール共結晶、及び1 : 1 : 1 アプレピタントL-プロリンn-プロパノール共結晶から選択される、アプレピタントL-プロリン共結晶。

【請求項3】

請求項1に記載のアプレピタントL-プロリン組成物又は請求項2に記載のアプレピタントL-プロリン共結晶及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項4】

嘔吐、神経精神疾患、炎症性疾患、疼痛、がん、皮膚疾患、かゆみ、呼吸器疾患、及び/又は中毒に関連する障害を処置する又は予防するための請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

7 . 1、9 . 1、10 . 5、16 . 4、21 . 6及び21 . 9 ° 2 ± 0 . 2 ° 2 におけるピークから選択される少なくとも3つのピークを有する粉末X線回折パターン、図1に示される粉末X線回折パターンに対応する粉末X線回折パターン、並びに100KにおけるP 2₁ 2₁ 2₁ 空間群

の少なくとも1つを特徴とする、1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリンメタノール共結晶。

【請求項6】

請求項5に記載の1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリンメタノール共結晶及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項7】

嘔吐、神経精神疾患、炎症性疾患、疼痛、がん、皮膚疾患、かゆみ、呼吸器疾患、及び/又は中毒に関連する障害を処置する又は予防するための請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

7 . 2、9 . 1、10 . 4、16 . 2、21 . 6及び $22 . 0^{\circ}2 \pm 0 . 2^{\circ}2$ におけるピークから選択される少なくとも3つのピークを有する粉末X線回折パターン、
図9に示される粉末X線回折パターンに対応する粉末X線回折パターン、並びに
100Kにおける $P2_12_12_1$ 空間群
の少なくとも1つを特徴とする、1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリンエタノール共結晶。 10

【請求項9】

請求項8に記載の1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリンエタノール共結晶及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項10】

嘔吐、神経精神疾患、炎症性疾患、疼痛、がん、皮膚疾患、かゆみ、呼吸器疾患、及び/又は中毒に関連する障害を処置する又は予防するための請求項9に記載の医薬組成物。 20

【請求項11】

6 . 3、7 . 1、9 . 0、10 . 4、13 . 7及び $17 . 3^{\circ}2 \pm 0 . 2^{\circ}2$ におけるピークから選択される少なくとも3つのピークを有する粉末X線回折パターン、
図14に示される粉末X線回折パターンに対応する粉末X線回折パターン、並びに
100Kにおける $P2_12_12_1$ 空間群
の少なくとも1つを特徴とする、1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン n - プロパノール共結晶。

【請求項12】

請求項11に記載の1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン n - プロパノール共結晶及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。 30

【請求項13】

嘔吐、神経精神疾患、炎症性疾患、疼痛、がん、皮膚疾患、かゆみ、呼吸器疾患、及び/又は中毒に関連する障害を処置する又は予防するための請求項12に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2011年11月25日に出願された米国出願第61/563,647号に対する優先権を請求し、その開示を参照により本明細書に組み込む。 40

【0002】

本発明は、アプレピタントを含有する、新しいアプレピタント (a p r e p r i t a n t) 組成物及び結晶性化合物に関する。より詳細には、本発明は、溶媒和化合物組成物、アプレピタント L - プロリン溶媒和化合物組成物、アプレピタント L - プロリン溶媒和化合物共結晶、アプレピタント L - プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶の治療的使用並びにそれらを含む医薬組成物に関する。

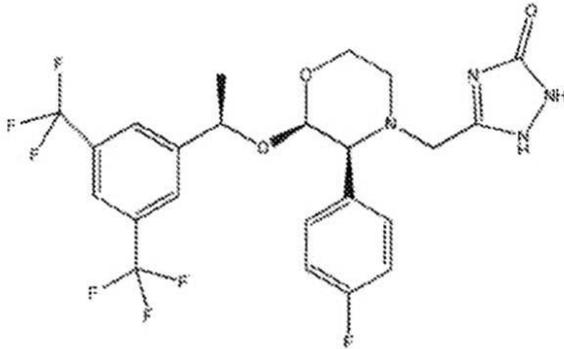
【背景技術】

【0003】

悪心及び嘔吐症は、がん患者がそれらの疾患及び処置の途中で一般的に経験する。悪心 50

及び/又は嘔吐症は、がんそれ自体又はその処置の結果であり得る。以下に示されたアプレピタント、2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリンは、中等度及び高度催嘔吐性化学療法に伴う急性及び遅発性の悪心及び嘔吐症を予防するため及び術後悪心嘔吐症(PONV)を予防するために使用される、サブスタンスP/ニューロキニン1(NK1)受容体拮抗薬である。

【化1】



10

サブスタンスP(ニューロキニン-1: NK-1)用の神経ペプチド受容体は、哺乳類の神経系、循環系及び末梢組織の至る所に分布しており、嗅覚、視覚、疼痛、血管拡張、胃運動性及び運動制御の知覚を含む幾つかの生物学的プロセスの調節に関与している。サブスタンスP拮抗薬は、神経精神疾患、炎症性疾患、疼痛(偏頭痛を含む)、皮膚疾患、喘息並びにその他の呼吸器疾患及び嘔吐に対するそれらの有用性に関して研究されている。サブスタンスPは、かゆみとしても一般的に知られた掻痒症の主要なメディエーターであることが知られている。研究は、サブスタンスP拮抗薬としてのアプレピタントが、掻痒症の処置における治療的効果を有し得ることが報告されてきた(S. Stander, 「アプレピタントを用いたニューロキニン受容体1のターゲッティング: 新規な止痒戦略(Targeting the neurokinin Receptor 1 with a prepitant: a novel antipruritic strategy)」, PLoS One, 2010年; 5(6): e10968)。かゆみ又は皮膚刺激の種類としては、限定されるわけではないが、a) 乾癬性掻痒症、血液透析によるかゆみ、水因性掻痒症、及び、皮膚障害(例えば、接触皮膚炎)、全身性障害、ニューロパチー、心因性の因子又はこれらの混合により起きるかゆみ、b) アレルギー反応、昆虫刺咬症、過敏症(例えば、乾皮症、座瘡、湿疹、乾癬)、炎症性状態又は怪我により起きるかゆみ、c) 外陰部前庭炎に伴うかゆみ、並びに、d) 例えば抗生物質、抗ウイルス剤及び抗ヒスタミン薬等の別の治療薬の投与からの皮膚刺激又は炎症性効果が挙げられる。

20

30

【0004】

NK1受容体が幅広い範囲の腫瘍細胞において過剰発現されること、及び、アプレピタント等のNK1受容体拮抗薬が、これらの受容体に結合する際に腫瘍細胞の腫瘍細胞増殖、血管新生及び遊走を阻害し得ることが実証されてきた。インビトロ研究は、悪性黒色種、神経芽細胞種、膵臓癌、胃癌及び結腸癌の細胞系を含むある範囲のがん細胞系における、アプレピタントの有効性を示してきた。これらの研究は、広域スペクトル抗腫瘍薬物としてのアプレピタントの潜在性を示唆している(M. Munoz, 「広域スペクトル抗腫瘍薬物としてのNK-1受容体拮抗薬アプレピタント(The NK-1 receptor antagonist a prepitant as a broad spectrum antitumor drug)」, Invest New Drugs, 2010年4月; 28(2): 187-93)。

40

【0005】

サブスタンスPは、ストレスに対する応答、並びに報酬関連行動に関係があるとされて

50

きた (P. W. Mantyh. Brain Research, 1987年、307、147~165頁)。臨床試験が現在、サブスタンスP拮抗薬としてのアプレピタントが、アルコール、コカイン、オピオイド、大麻及びタバコ等の中毒性物質に伴う渴望及び依存性に肯定的効果を及ぼし得るか否かを調査するために続行中である。

【0006】

アプレピタントは、Biopharmaceutical Classification System (BCS)により、低溶解度及び低透過性のAPIであることを示すクラスIV薬物として分類されている。乏しい水溶解度を有するAPIは通常、低い吸収及び乏しいバイオアベイラビリティを特徴とする。アプレピタントは、エタノール及びイソプロピルアセテート中にやや溶けにくく、アセトニトリル中に極めて溶けにくい水にはほとんど溶けない、白色からオフホワイトの結晶性固体である。アプレピタントは、CAS登録番号：170729-80-3により識別されている。アプレピタントは、その調製のためのプロセスと共に、PCT出願WO95/16679において開示されている。米国特許5,719,147、米国特許6,048,859、及び米国特許6,235,735もまた参照されたい。米国特許6,096,742は、アプレピタントの多形態を記述している。

10

【0007】

アプレピタントは現在、化学療法に伴う悪心及び嘔吐症の予防用、更には術後悪心嘔吐症の予防用に承認されている。アプレピタントは、Merck & Co., Inc.により、経口投与用の40mg、80mg及び125mgのアプレピタントを含有するカプセルとして販売されている。アプレピタントは、その乏しい溶解度/透過性特性を克服するためにナノ粒子製剤として開発されて、現在販売されている。例えば、米国特許5,145,684を参照されたい。しかし、ナノ粒子状製剤を用いたとしても、アプレピタントの平均絶対バイオアベイラビリティは、依然として60~65%にすぎない。

20

【0008】

したがって、改善された溶解、溶解度及び/又は増大されたバイオアベイラビリティを有する、新しい形態のアプレピタントを開発する必要性がある。本発明のアプレピタント組成物及び共結晶は、このような必要性に応える。

【0009】

PCT出願PCT/IB2011/054210は、WO028937A1として公開されており、1:1:1アプレピタントL-プロリンH₂O組成物及び共結晶を記述している。この特許出願の開示は、参照により本明細書に組み込む。

30

【0010】

治療有効性は医薬品有効成分(API)における主な関心事であるが、薬物候補の塩及び固体状態形態(即ち、結晶性又は非晶質形態)は、バイオアベイラビリティ等のその薬理学的特性、及び、実現可能なAPIとしてのその開発にとって決定的であり得る。最近、APIの結晶性形態は、特定のAPIの物理化学的特性を改変するために使用されている。薬物候補の各結晶性形態は、異なる固体状態(物理的及び化学的)特性を有し得る。API(元々の治療用化合物の共結晶又は多形等)の新規な固体形態により示される物理的特性の差異は、貯蔵安定性、圧縮性及び密度(製剤及び製品の製造において重要)、並びに溶解度及び溶解速度(バイオアベイラビリティの決定における重要な因子)等の薬学的パラメータに影響する。これらの実用的な物理的特性は、APIの結晶性形態の固体状態特性により影響されるため、APIとしての化合物の選択、最終的な薬学的剤形、製造プロセスの最適化、及び身体中への吸収に顕著に影響し得る。更に、更なる薬物開発のために最も適切な固体状態形態を発見することは、薬物開発の時間及びコストを低減し得る。

40

【0011】

APIの結晶性形態を得ることは、薬物開発において極めて有用である。それは、薬物候補の化学的及び物理的特性のより良好な特性決定を可能にする。API及び共形成物(coformer)の共結晶を形成することにより、特定のAPIの所望の特性を達成

50

することもまた可能である。結晶性形態は、しばしば、その非晶質状態におけるフリーベース (free base) よりも良好な化学的及び物理的特性を有する。このような結晶性形態は、本発明の共結晶と同様に、より好ましい薬学的及び薬理学的特性を有し得、又は、API それ自体の公知の形態より加工するのが容易であり得る。例えば、共結晶は、API それ自体と異なる溶解特性及び溶解度特性を有し得、API を治療的に送達するために使用され得る。所与のAPI の共結晶を含む新しい薬物製剤は、その既存薬物製剤より優れた特性を有し得る。それらはまた、より良好な貯蔵安定性も有し得る。

【0012】

API に関する別の潜在的に重要な固体状態特性は、水性流体中へのその溶解速度である。患者の胃液中への有効成分の溶解の速度は、経口投与される有効成分が患者の血流に到達し得る速度に影響するため、治療的結果をもたらし得る。

10

【0013】

API の共結晶は、API 及び共形成物 (単数又は複数) の独特な化学的組成物であり、一般には、API 及び共形成物 (単数又は複数) のものと個別に比較したとき、独特な結晶学的及び分光学的特性を有する。結晶性形態の結晶学的及び分光学的特性は、典型的に、技法の中でもとりわけ、X線粉末回折 (XRPD) 及び単結晶X線結晶解析により測定される。共結晶はまた、しばしば、独特な熱挙動も示す。熱挙動は、毛細管融点、熱重量分析 (TGA) 及び示差走査熱量測定 (DSC) 等の技法により、実験室内で測定される。

【発明の概要】

20

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンメタノール組成物、1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンメタノール共結晶、1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンエタノール組成物、1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンエタノール共結晶、1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンn - プロパノール組成物、1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンn - プロパノール共結晶、並びに、これらの組成物又は共結晶及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリン溶媒和化合物組成物及び共結晶は、嘔吐、神経精神疾患、炎症性疾患、疼痛、がん、皮膚疾患、かゆみ、呼吸器疾患、又は中毒に関連する障害を処置する又は予防するために、アプレピタントと同じ様式で使用され得る。

30

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】 1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンMeOH共結晶のXRPDパターンを示す図である。

【0016】

【図2】 100Kにおける1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンMeOH共結晶のORTEP図面を示す図である。

【0017】

【図3】 100Kにおける1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンMeOH共結晶の充填図を示す図である。

40

【0018】

【図4】 100Kにおける1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンMeOH共結晶に関して計算されたXRPDパターンを示す図である。

【0019】

【図5】 1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンMeOH共結晶に関するDSCトレースを示す図である。

【0020】

【図6】 1 : 1 : 1 アプレピタントL - プロリンMeOH共結晶に関するTGAトレースを示す図である。

50

【0021】

【図7】1：1：1アプレピタントL - プロリンMeOH共結晶の¹H NMRスペクトルを示す図である。

【0022】

【図8】1：1：1アプレピタントL - プロリンMeOH共結晶に関するGVS等温線グラフを示す図である。

【0023】

【図9】1：1：1アプレピタントL - プロリンEtOH共結晶に関するXRPDパターンを示す図である。

【0024】

【図10】1：1：1アプレピタントL - プロリンEtOH共結晶に関するDSCトレースを示す図である。

【0025】

【図11】1：1：1アプレピタントL - プロリンEtOH共結晶に関するTGAトレースを示す図である。

【0026】

【図12】1：1：1アプレピタントL - プロリンEtOH共結晶の¹H NMRスペクトルを示す図である。

【0027】

【図13】1：1：1アプレピタントL - プロリンEtOH共結晶に関するGVS等温線グラフを示す図である。

【0028】

【図14】1：1：1アプレピタントL - プロリンn-PrOH共結晶に関するXRPDパターンを示す図である。

【0029】

【図15】100Kにおける1：1：1アプレピタントL - プロリンn-PrOH共結晶のORTEP図面を示す図である。

【0030】

【図16】100Kにおける1：1：1アプレピタントL - プロリンn-PrOH共結晶の充填図を示す図である。

【0031】

【図17】100Kにおける1：1：1アプレピタントL - プロリンn-PrOH共結晶に関して計算されたXRPDパターンを示す図である。

【0032】

【図18】1：1：1アプレピタントL - プロリンn-PrOH共結晶に関するGVS等温線グラフを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本発明は、アプレピタントの物理化学的及び/又は薬学的特性の改善に関する。新しいアプレピタントL - プロリン溶媒和化合物組成物及び共結晶が、本明細書中で開示されている。本組成物は、溶媒がメタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、及びn-プロパノール(n-PrOH)、並びにこれらの組成物の共結晶性形態になっている、1：1：1アプレピタントL - プロリン溶媒和化合物である。より具体的には、本発明の組成物及び共結晶は、1：1：1アプレピタントL - プロリンメタノール組成物、1：1：1アプレピタントL - プロリンメタノール共結晶、1：1：1アプレピタントL - プロリンエタノール組成物、1：1：1アプレピタントL - プロリンエタノール共結晶、1：1：1アプレピタントL - プロリンn-プロパノール組成物、及び1：1：1アプレピタントL - プロリンn-プロパノール共結晶である。本発明のアプレピタントL - プロリン溶媒和化合物組成物及び共結晶の治療的使用は、それらを含む治療的組成物と同様に後述されている。共結晶及びそれらを特性決定するために使用される方法は、後述されて

10

20

30

40

50

いる。

【0034】

それらは化学的組成が異なるが、それらの結晶性形態において、本発明の新しい1:1:1アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物共結晶は、同形であるように見え、ほとんど同じXRPDパターンを有する。メタノール及びエタノール共結晶は、事実上同一のXRPDパターンを有する。図1、図8及び図15を参照されたい。単結晶X線特性決定により示されたように、1:1:1アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物共結晶のすべては、100Kにおいて同じ空間群($P2_12_12_1$)に属する。対照的に、1:1:1アプレピタント(*apprepitant*)L-プロリン水和物は、低温、100Kにおいて異なる空間群($P2_1$)にあるが、室温、294Kにおいては($P2_12_12_1$)を示す。PCT出願PCT/IB2011/054210を参照されたい。

10

【0035】

アプレピタント組成物及び共結晶の治療的使用

【0036】

本発明は、上述された嘔吐、例えば、嘔吐症及び/又は悪心を処置する又は予防するための、本発明のアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物及び共結晶の治療的使用に更に関する。本発明のアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶はまた、同様に上述された神経精神疾患、炎症性疾患、疼痛(偏頭痛を含む)、がん、皮膚疾患、かゆみ、喘息及びその他の呼吸器疾患、アルコール症等の中毒障害を処置するために使用されてもよい。したがって、本発明は、治療有効量の本発明の1:1:1アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物を、それを必要としている患者に投与するステップ、又は、本発明のアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶を含有する治療的組成物を、それを必要としている患者に投与するステップを含む、このような障害を処置する方法に関する。メタノール溶媒和化合物は、1:1:1アプレピタントL-プロリンメタノール組成物又は共結晶から実際に投薬されるメタノールのレベルが治療的組成物中のメタノールに関して許容されるレベルより低いため、治療薬として使用され得る。ここで開示されたアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物/共結晶の中でも、n-プロパノール溶媒和化合物、1:1:1アプレピタントL-プロリンn-PrOHが一般に好ましい。

20

【0037】

用語「処置」又は「処置する」は、哺乳類における状態又は障害の任意の処置を意味し、状態又は障害に抗して予防する又は保護すること、即ち、臨床的症状が発展しないようにすること、状態又は障害を阻害すること、即ち、臨床的症状の発展を停止させる又は抑制すること、及び/又は、状態又は障害(状態又は障害に伴う不快感の軽減を含む)を軽減すること、即ち、臨床的症状の退行を起こすことを含む。ヒト用薬剤においては、1つ又は複数の最終的な誘発事象が未知であり得、潜在性であり得、又は、患者が1つ又は複数の事象の出現からかなり後になるまで確定されないため、「予防する」と「抑制する」とを区別することが常に可能ではないことは、当業者には理解される。したがって、本明細書中で使用されるとき、用語「予防法」は、状態又は障害を「予防すること」及び「抑制すること」の両方を包含するための、「処置」の一要素として意図されている。用語「保護」は、「予防法」を含むことを企図されている。

30

40

【0038】

アプレピタント組成物及び共結晶を含有する医薬組成物

【0039】

本発明はまた、治療有効量の本発明によるアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶及び薬学的に許容される担体(薬学的に許容される賦形剤としても知られている)を含む、医薬組成物にも関する。上述したように、これらの医薬組成物は、嘔吐、神経精神疾患、炎症性疾患、疼痛、がん、皮膚疾患、かゆみ、呼吸器疾患、又は中毒に関連する上述されたもの等の障害を処置する又は予防するために、治療的に有用である。

【0040】

50

本発明の医薬組成物は、本発明によるアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶を含有する、任意の医薬形態であってもよい。本医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体懸濁物、注射剤、局所用剤、又は経皮用剤であってもよい。本発明のアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物を含む、液体医薬組成物が調製され得る。本医薬組成物は一般に、例えば約1重量%から約99重量%までの本発明のアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶、及び、例えば99重量%から1重量%までの少なくとも1つの適切な医薬賦形剤を含有する。一実施形態において、本組成物は、本発明のアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶の約5重量%から約75重量%の間であり得、残りは、後述されるように、少なくとも1つの適切な医薬賦形剤又は少なくとも1つのその他の補助剤であり得る。

10

【0041】

「治療有効量の本発明によるアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶」は、約25~約250mgのアプレピタントそれ自体に相關するものである。上述されたように、アプレピタントは、40mg、80mg及び125mgカプセル又は115mg注射剤として、Merck & Co., Inc.によりEmend(登録商標)の商標の下で販売されている。Emend(登録商標)製品は、化学療法に関する初日の悪心及び嘔吐症を予防するために処方され、処置から最大5日後に起こり得る遅発性の悪心を予防するために継続される。典型的な用量は、第1日目における化学療法の1時間前に約125mg、次いで、第2日目及び第3日目における化学療法の1時間前に80mgである。EMEND(登録商標)添付文書。

20

【0042】

任意の特定のな状態又は障害又は任意の特定のな患者の処置のために要求される実際の量は、種々の因子に依存し得、例えば、処置される疾患状態及びその重症度、用いられる具体的な医薬組成物、患者の年齢、体重、全体的な健康、性別及び食事、投与の様式、投与の時間、投与の経路、及びアプレピタントの排泄の速度、処置の持続期間、用いられる具体的な化合物と組み合わせる又は同時に使用される任意の薬物、並びに医療技術分野において周知なその他のこのような因子が挙げられる。これらの因子は、参照により本明細書に組み込む、Goodman及びGilmanの「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、第10版、A. Gilman、J. Hardman及びL. Limbird編集、McGraw-Hill Press、155~173頁、2001年において論述されている。

30

【0043】

医薬組成物の種類に応じて、薬学的に許容される担体は、当技術分野において公知な担体のいずれか1つ又は組合せから選択してもよい。薬学的に許容される担体の選択は、使用しようとする薬学的形態及び所望の投与の方法に依存する。本発明の医薬組成物、即ち本発明のアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物共結晶を有するもののために、結晶性形態を維持する担体が選択され得る。言い換えると、担体は、アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物共結晶を実質的に改変すべきでない。そうでなければ、担体はまた、何らかの望ましくない生物学的効果を生成すること、そうでなければ医薬組成物の任意のその他の成分(単数又は複数)と有害な様式で相互作用すること等により、使用されたアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶と非相溶性になるべきではない。一旦溶解したら、アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶は、アプレピタントの再沈殿無しで溶液中に残留し、したがって、本発明のアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物は、アプレピタントの液体製剤を調製するために使用され得る。

40

【0044】

本発明の医薬組成物は、薬学的製剤技術分野において公知な方法により調製されてよく、例えば、参照により本明細書に組み込む、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990年)を参照されたい。固体剤形において、アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は共結晶は、例えばクエン酸ナトリウ

50

ム若しくはリン酸二カルシウム等の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤、又は(a)例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸等の充填剤若しくは増量剤、(b)例えばセルロース誘導体、デンプン、アリギナート(aliginates)、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシアガム等の結合剤、(c)例えばグリセロール等の保湿剤、(d)例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、クロスカルメロースナトリウム、複合シリカート、及び炭酸ナトリウム等の崩壊剤、(e)例えばパラフィン等の溶解遅延剤、(f)例えば第四級アンモニウム化合物等の吸収促進剤、(g)例えばセチルアルコール、及びグリセロールモノステアレート、ステアリン酸マグネシウム及び同類物等の湿潤剤、(h)例えばカオリン及びベントナイト等の吸着剤、並びに(i)例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、若しくはこれらの混合物等の潤滑剤と混合され得る。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでいてもよい。経口投与に適したその他の製剤は、カプセル、サシェ、若しくはロゼンジのような個別単位の形態、粉末若しくは顆粒の形態、エタノール若しくはグリセロール等の水性液体若しくは非水性液体中の溶液又は懸濁物の形態、又は、水中油型エマルション又は油中水型エマルションの形態であってもよい。ポーラス、舐め薬又はペーストもまた、適切であり得る。適切なオイルは、例えば綿実油、ゴマ油、ヤシ油又は落花生油等の食用オイルであってもよい。水性懸濁物に適した分散剤又は懸濁化剤としては、トラガカント、アリギナート、アカシア、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ゼラチン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボマー及びポリビニルピロリドン等の合成又は天然ゴムが挙げられる。

10

20

【0045】

薬学的製剤技術分野において公知な薬学的に許容される補助剤はまた、本発明の医薬組成物中に使用してもよい。これらとしては、限定されるわけではないが、保存剤、湿潤剤、懸濁化剤、甘味料、着香剤、芳香剤、乳化剤、及び分配剤(dispersing agent)が挙げられる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、及び同類物の組み入れにより確実にされ得る。また、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、及び同類物を含むことが望ましいこともある。所望ならば、本発明の医薬組成物はまた、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤、及び同類物等、少量の補助物質、例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレアート、ブチル化ヒドロキシトルエン等も含有してもよい。

30

【0046】

上述された固体剤形は、当技術分野においた周知な腸溶性コーティング等のような、コーティング及び外殻を付けて調製してもよい。それらは、安定化剤(pacifying agent)を含有していてもよく、腸管の特定部分の中に単数又は複数の活性化化合物を遅延式で放出するような組成物であってもよい。使用され得る埋込み型組成物の非限定的な例は、ポリマー物質及びワックスである。活性化化合物はまた、適当ならば、上述された賦形剤の1つ又は複数によってマイクロカプセル封入された形態であってもよい。

40

【0047】

懸濁物は、活性化化合物の他にも、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル等の懸濁化剤、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント、又はこれらの物質の混合物、並びに同類物を含有していてもよい。液体剤形は、水性であってよく、薬学的に許容される溶媒、並びに、限定されるわけではないが緩衝剤、着香料、甘味料、保存料、及び安定剤を含む当技術分野において公知な慣例的な液体剤形賦形剤を含有していてもよい。

【0048】

直腸投与用の組成物は、例えば、アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物又は

50

共結晶を、例えばココアバター、ポリエチレングリコール又は座剤ワックス等の適切な非刺激性賦形剤又は担体と混合することにより調製され得る座剤であり、常温において固体であり得るが体温においては液体であり得、したがって、適切な体腔中にある間に溶融して、その中に活性成分を放出する。

【0049】

局所投与に適した組成物としては、当技術分野において知られているように、リニメント剤、ローション、ゲル、及びアブリカント (applicant) 等の液体又は半液体調製物、クリーム、軟膏、ペースト若しくは泡等の水中油型若しくは油中水型エマルジョン、又は、滴下剤等の溶液若しくは懸濁物が挙げられる。局所投与を意図した本発明の組成物の場合、担体は、溶液、エマルジョン、軟膏又はゲル基剤を適切に含んでもよい。担体又は基剤、例えば、下記の1つ又は複数を含んでもよい：ペトロラタム、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱物油、水及びアルコール等の希釈剤、並びに乳化剤及び安定剤。増粘剤が、局所投与用の医薬組成物中に存在してもよい。経皮投与用に意図されているならば、本組成物は、経皮パッチ又はイオンフォトレシス用デバイスを含んでもよい。局所用製剤は、約0.1% w/v から約10% w/v (単位体積当たりの重量) までの濃度の本発明の化合物を含んでもよい。

10

【0050】

アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物共結晶性形態が調製中に維持され得るため、固体剤形が、本発明の医薬組成物用に好ましい。カプセル、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒を含む、経口投与用の固体剤形が使用され得る。このような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性で薬学的に許容される賦形剤 (薬学的に許容される担体としても知られている) と混合され得る。本発明によるアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物組成物及び共結晶はまた、液体又は注射用医薬組成物を製剤化に関しても使用されてもよい。純粋な形態における又は適当な医薬組成物におけるアプレピタントL-プロリンH₂O組成物又は共結晶の投与は、許容される投与の様式、又は同様の効用を提供するための作用物質のいずれかにより実施され得る。したがって、投与は、例えば錠剤、座剤、丸剤、軟質弾性及び硬質ゼラチンカプセル、粉末、溶液、懸濁物、若しくはエーロゾル、又は同類物等の固体、半固体、凍結乾燥粉末、又は液体の剤形の形態で、例えば正確な投薬量の簡単な投与に適した単位剤形等において、例えば経口式、頬側式、経鼻式、非経口式 (静脈内、筋肉内、又は皮下)、局所式、経皮式、膈内式、膀胱内式、全身内式、又は直腸式であってもよい。投与の一経路は、処置しようとする状態の重症度の度合いに応じて調節され得る好都合な1日分投薬量レジメンを用いた、経口投与であってもよい。

20

30

【0051】

化学的中間体としてのアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物

【0052】

本発明の共結晶等、化合物の結晶性形態を得ることは、薬物開発において極めて有用である。上述されたように、化合物の固体状態形態 (結晶性又は非晶質) は、異なる物理的及び化学的特性、例えば、溶解度、安定性、又は複製能力を有し得る。これらの特性は、しばしば、特に結晶性中間体が得られる製造プロセスの最適化を可能にする。本明細書中で記述されたもの等の多段階合成において、中間体が調製され、望まれない副生成物又は不純物は、より早期のステップから持ち越され得る。しばしば、濾過、分離、及び/又は精製ステップが、望まれない副生成物又は不純物を除去するために導入される。このようなステップを導入することは、製造コストを増大させ得るだけでなく、合成の全体的収率もまた減少させ得る。多段階合成中に結晶性中間体を有することは、これらの問題に対処し得る。結晶性中間体は、高純度中間体がその他の精製ステップの必要性を低減し得、合成プロセスのコストを低減し得るといった、特定の利点を提供する。

40

【0053】

本発明のアプレピタントL-プロリン溶媒和化合物共結晶はまた、その他の溶媒和化合物及び水和物の調製における高純度化学的中間体として、貴重及び有用でもある。例えば、溶媒和化合物は、対応する所望の溶媒中で共結晶をスラリー化することにより、対応す

50

る溶媒和化合物に転化することができ、例えば、アプレピタントL-プロリンエタノール共結晶は、n-プロパノール中でスラリー化することによりn-PrOH共結晶に転化することができ、又は、水又は別の水性溶媒系中でスラリー化することにより水和物に転化することができる。1:1:1アプレピタントL-プロリン水和物組成物及び共結晶は、その利点と一緒に、PCT出願PCT/IB2011/054210において記述されている。

【0054】

[実施例]

【0055】

下記の分析方法が、本発明の1:1:1アプレピタントL-プロリン溶媒和化合物共結晶を特性決定するために使用された。

【0056】

X線粉末回折特性決定：試料に関するX線粉末回折パターンを、CuK α 放射(40kV、40mA)を用いたBruker D8回折計、 2θ ゴニオメーター、V4受光スリット、Geモノクロメーター及びLynxeye検出器により取得した。機器を、認証されたCorundum standard(NIST1976)を用いて性能チェックした。データを、 $0.05^\circ 2\theta$ のステップサイズ及び0.5秒のステップ時間を用いて、 $2^\circ \sim 42^\circ 2\theta$ の角度範囲にわたって収集した。周囲条件下で流される試料は、研磨せずに受け入れた粉末を用いて、平皿供試体として調製した。おおよそ、35mgの試料を、研磨されたゼロバックグラウンド(510)シリコンウェハに切り込まれた空洞中に緩やかに詰めた。すべての試料を、Diffrac Plus EVA v11.0.0.2又はv13.0.0.2を用いて分析した。

【0057】

単結晶X線回折(SCXRD)：データを、Oxford Cryosystems Cryostream冷却デバイスを装備した、Oxford Diffraction SuperNova Dual source, Cu at zero, Atlas CCD回折計により収集した。構造は、Bruker SHELXTLプログラムを用いて解明し、Bruker SHELXTL suiteの一部としてのSHELXTLプログラムによって精密化した。逆の記載がない限り、炭素に結合した水素原子は幾何学的に置かれ、ライディング等方性変位パラメータ(riding isotropic displacement parameter)によって精密化することが可能になっていた。ヘテロ原子に結合した水素原子は、差フーリエ合成において配置され、等方性変位パラメータによって自由に精密化することが可能になった。

【0058】

熱分析-示差走査熱量測定(DSC)：DSCデータを、50ポジション型オートサンプラーを装備したTA Instruments Q2000により収集した。熱容量の校正を、サファイアを用いて実施され、エネルギー及び温度の校正を、認証されたインジウムを用いて実施された。典型的に、0.8~1.2mgの各試料を、ピンホール付きアルミニウムパン中で、 $10^\circ/\text{min}$ において25 から350 まで加熱した。50ml/minにおける乾燥窒素のパーズを、試料にわたって維持した。機器制御ソフトウェアは、Advantage for Q series v2.8.0.392及びThermal Advantage v4.8.3であった。すべてのデータ分析を、Universal Analysis v4.3Aソフトウェアを用いて実施された。

【0059】

熱重量分析(TGA)：TGAデータを、16ポジション型オートサンプラーを装備したTA Instruments Q500 TGAにより収集した。機器を、認証されたアルメルを用いて温度校正した。典型的に、5~30mgの各試料を、予め風袋計量された白金つぼ及びアルミニウムDSCパンに充填し、 $10^\circ/\text{min}$ において周囲温度から350 まで加熱した。60ml/minにおける窒素パーズを、試料にわたって維持した。機器制御ソフトウェアは、Advantage for Q Series v

10

20

30

40

50

2.8.0.392及びThermal Advantage v4.8.3であった
【0060】

溶液プロトンNMR：¹H-NMRスペクトルを、オートサンプラーを装備したJEOL EX 270MHz分光計を用いて収集した。試料を、分析のためにd6-DMSO中に溶解した。データを、Delta NMR Processing and Control Software version 4.3を用いて取得した。

【0061】

重量蒸気等温線(GVS)分析：収着等温線を、IGAsorp Systems Software V6.50.48により制御された、Hidden Isochema水分収着分析器(モデルIGAsorp)を用いて得た。試料を、機器制御により一定温度(25)に維持した。湿度は、250ml・min⁻¹の合計フローを用いて、乾燥窒素及び湿潤窒素の流れを混合することにより制御した。機器は、3つの校正されたRotronic塩溶液(10%、50%、80%)を測定することにより、相対湿度含量について確かめられた。試料の重量変化を、微量天秤(精度+/-0.005mg)により湿度の関数としてモニターした。規定量の試料を、風袋系計量されたメッシュステンレス鋼バスケット中に、周囲条件下で入れた。試料を、40%RH及び25(典型的な室内条件)において充填した。試料は、初期脱着サイクルが開始される前、最初に約80分間50%RHに保持した。水分収着等温線を、表1において略述したように取得した(2回のスキャンが1回の完全なサイクルを与えている)。標準等温線は、一定温度(25)及び10%RHインターバルにおいて、0.5~90%範囲(各湿度レベルについて80分)にわたって収集された。データ分析は、Microsoft Excelにおいて執り行った。

表1：GVS実験に関する方法パラメータ

【表1】

パラメータ	値
脱着-スキャン1	50-0.5
吸着/脱着-スキャン2及び3	0.5-90, 90-0.5
インターバル(%RH)	10
スキャン数	3
流量(ml・min ⁻¹)	250
温度(°C)	25
安定性(°C・min ⁻¹)	0.1
収着時間(分)	120分タイムアウト

試料は、等温線の完了後に回収し、XRPDにより再分析した。

【0062】

(例1)

1:1:1アプレピタントL-プロリンMeOH共結晶

【0063】

1.1 1:1:1アプレピタントL-プロリンMeOH共結晶の調製

【0064】

特性決定のために使用された1:1:1アプレピタントL-プロリンMeOH共結晶のバッチは、下記のように調製した。

【0065】

アプレピタント(300mg)を、ガラスバイアル中に量り取った。1.5mlのL-プロリンのメタノール飽和溶液を、バイアルに加えた。得られたスラリーは、シェーカー

中に入れ、5日間熟成した(8時間サイクルにおいて室温(RT)から50℃、4時間かけて50℃に加熱し、次いで、更に4時間かけてRTに冷却)。生成物を次いで、真空下で濾過し、得られた結晶は、真空オープン内で50℃において終夜乾燥した。

【0066】

1.2 1:1:1アプレピタントL-プロリンMeOH共結晶のXRPD特性決定

【0067】

1:1:1アプレピタントL-プロリンMeOH共結晶の実験XRPDパターンが、図1に示されている。表2は、図1の実験XRPDパターンにおいて識別されたピークの角度 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、及び格子面間隔をリストしている。ピークの全リスト、又はこれらの部分集合は、共結晶を特性決定するのに十分であり得る。例えば、この共結晶は、7.1、9.1、10.5、16.4、21.6及び21.9 $^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ におけるピークから選択される少なくとも3つ以上のピークを有する、粉末X線回折パターン、並びに図1に実質的に類似した粉末X線回折パターンを特徴とし得る。

【表 2】

表 2

角度 ° $2\theta \pm 0.2$ ° 2θ	d値 オンGSTROOM	強度 %	
6.5	13.54	22.3	
7.1	12.36	11.8	
9.1	9.70	13.3	
10.4	8.52	8.1	
11.8	7.47	14.9	
12.2	7.27	4.8	10
12.8	6.93	26.7	
13.2	6.72	10.1	
13.4	6.59	6.6	
13.9	6.36	18.5	
14.3	6.18	7.4	
15.3	5.78	14.9	
16.1	5.51	6.4	
16.4	5.41	57.6	
17.6	5.05	22.9	
18.0	4.91	4.9	20
18.9	4.68	30.9	
19.6	4.52	19.9	
20.1	4.41	11.6	
20.8	4.27	4.5	
21.1	4.21	13.7	
21.6	4.12	100.0	
21.9	4.06	53.2	
22.6	3.93	7.7	
23.0	3.86	19.1	
23.2	3.83	14.1	
23.9	3.73	41.8	30
24.5	3.63	8.7	
24.8	3.59	5.0	
25.3	3.51	5.5	
25.7	3.47	60.0	
26.2	3.40	7.5	
27.1	3.29	4.6	
27.5	3.24	6.9	
28.3	3.15	5.4	
28.8	3.10	8.7	
29.4	3.04	8.0	
30.6	2.92	9.8	40
31.7	2.82	4.0	
32.2	2.78	4.2	
32.4	2.76	5.8	
34.1	2.63	5.7	
38.3	2.35	4.7	
39.4	2.29	4.5	
40.3	2.24	5.9	
40.8	2.21	4.5	

【 0 0 6 8 】

1 . 3 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン M e O H 共結晶の S C X R D 特性決定

【 0 0 6 9 】

単結晶構造決定のために使用された結晶は、下記のように調製した。

【 0 0 7 0 】

おおよそ 20 mg (目で判断した) の先述されたように調製された 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン MeOH 共結晶バッチを、ガラス HPLC バイアル中に入れ、1 ml の MeOH を加えた。試料は、除去される前に 50 °C において約 30 分間シェーカー上に置いておき、清潔なガラスバイアル中に素早く濾別した。バイアルをフィルムによって覆い、その後ゆっくりとした蒸発及び結晶形成を可能にするために穴開けした。適切な単結晶を、この方法により形成された結晶から単離した。

【 0 0 7 1 】

100 K において測定された構造に関する単結晶データ及び構造精密化パラメータが、表 3 に報告されている。結晶構造の非対称単位中に、1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン MeOH 共結晶の単一分子が存在する。図 2 は、用いられた番号付けスキームを示している、1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン MeOH 共結晶の ORTEP 図である。非水素原子に関する異方性原子変位楕円体が、50 % 確率レベルにおいて示されている。水素原子は、任意的に小さな半径によって示されている。点線として示された水素結合を有する、100 K における 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン MeOH 共結晶に関する充填図が、図 3 に示されている。この図は、単位セルの a 軸の下方である。

【 0 0 7 2 】

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン MeOH 共結晶に関する単結晶データ及び構造に基づいて計算された XRPD パターンが、図 4 に示されている。実験 XRPD パターンが室温において収集されたこと及び計算された XRPD パターンが 100 K において収集されたデータに由来することに起因して、ピークの幾つかにおいて、幾つかの小さな温度シフトが存在することもまた注目される。実験パターン中に存在する好ましい配向効果に起因して、小さな強度差異も存在する。

【 表 3 】

表 3

分子式	C ₂₉ H ₃₄ N ₅ O ₆ F ₇
分子量	681.61
結晶系	斜方晶系
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
単位セル寸法	a = 8.9409(1) Å
	b = 13.8361(2) Å
	c = 26.1245 (3) Å
	α = 90°
	β = 90°
	γ = 90°
セル体積	V = 3231.79(7) Å ³
Z	4
温度	100(1) K
放射波長/種類	1.54178 / CuKα
収集された反射数	17826
特有の反射数	6765
R _{int}	0.0286
観測された反射数, (I > 2σ(I))	6135
分解能, Max. 2θ, 完全性	0.80Å, 149.0°, 99.4%
wR ² (全データ)	0.0958
R ₁ (I > 2σ(I))	0.0352
当てはまりの良さ	1.006
Flack パラメータ	-0.02(8)
残留密度 (Max. Min.), eÅ ⁻³	0.338, -0.215
形態	無色のラス

10

20

30

40

50

【 0 0 7 3 】

1 . 4 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン M e O H 共結晶の D S C

【 0 0 7 4 】

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン M e O H 共結晶に関して得られた示差走査熱量測定 (D S C) トレースが、図 5 に示されている。2 つの広範な吸熱が、温度範囲 9 5 ~ 1 3 0 及び 1 3 0 ~ 1 5 5 にわたって観測されている。これらには、2 2 2 . 1 の開始温度及び 2 2 3 . 9 のピーク最大値を有する吸熱が後続する。

【 0 0 7 5 】

1 . 4 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン M e O H 共結晶の T G A

【 0 0 7 6 】

熱重量分析 (T G A) トレース、図 6 において、1 0 0 前に無視できる重量損失がある (9 9 . 9 % の重量が 1 0 0 において残留している) ことが分かる。温度範囲 1 0 0 ~ 1 9 0 にわたって、1 モルのメタノールの損失に対応する 4 . 7 % の重量損失がある。

【 0 0 7 7 】

1 . 5 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン M e O H 共結晶の ^1H N M R スペクトル

【 0 0 7 8 】

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン M e O H 共結晶の ^1H N M R スペクトルは、図 7 に示されており、下記のピークを示す：

【 化 2 】

^1H NMR (400MHz, *d*6-DMSO) δ : 11.29 (1H), 7.85 (1H), 7.51 (2H), 7.37

(2H), 7.08 (2H), 4.94 (1H), 4.34 (1H), 4.12 (1H), 3.65 (1H), 3.50 (1H), 3.34 (1H), 3.22 (1H), 3.17 (3H),

3.01 (1H), 2.85 (1H), 2.76 (1H), 2.40 (1H), 1.98 (2H), 1.75 (2H) 及び 1.36 (3H).

^1H N M R スペクトルにおける 1 . 9 7 p p m でのピークは、L - プロリンのピロリジン環上の 2 つのプロトンに対応する。このピークと、アプレピタントの芳香族プロトンの 1 つに対応する 7 . 8 6 p p m におけるピークとの一体性の比較は、共結晶が 1 : 1 のアプレピタント : L - プロリン化学量論比を有することを示している。

【 0 0 7 9 】

1 . 6 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン M e O H 共結晶の重量蒸気収着 (G V S) 分析

【 0 0 8 0 】

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン M e O H 共結晶に関して得られた水分収着等温線グラフが、図 8 に示されている。1 3 . 8 m g の試料サイズを、分析のために使用した。初期脱着サイクル中に、1 . 9 % の重量損失が起きることが分かる。得られた生成物は、吸湿性ではなく、高い相対湿度において 0 . 4 % の水しか吸着しなかった。G V S 分析後に得られた生成物の X R P D 分析は、これが完全に、P C T 出願 P C T / I B 2 0 1 1 / 0 5 4 2 1 0 において先述された 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン H_2O 共結晶であったことを確認した。1 . 9 % の重量損失は、1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン H_2O 共結晶への 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン M e O H 共結晶の完全な転化に対応する。

【 0 0 8 1 】

(例 2)

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶

【 0 0 8 2 】

2 . 1 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶の調製

【 0 0 8 3 】

特性決定のために使用された 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶の

10

20

30

40

50

バッチは、下記のように調製した。

【 0 0 8 4 】

アプレピタント (3 0 0 m g) 及び L - プロリン (6 4 . 6 m g) を、ガラスバイアル中に量り取った。エタノール (1 . 5 m l) を、バイアルに加えた。得られたスラリーは、シェーカー中に入れ、5日間熟成した (8時間サイクルにおける R T から 5 0 まで、4時間かけて 5 0 までに加熱し、次いで、更に4時間かけて R T に冷却) 。生成物を次いで、真空下で濾過され、得られた結晶は、真空オープン内で 5 0 において終夜乾燥した。

【 0 0 8 5 】

2 . 2 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶の X R P D 特性決定

10

【 0 0 8 6 】

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶の実験 X R P D パターンが、図 9 に示されている。表 4 は、図 9 の実験 X R P D パターンにおいて識別されたピークの角度 $^{\circ} 2 \pm 0 . 2 ^{\circ} 2$ 、及び格子面間隔をリストしている。ピークの全リスト、又はこれらの部分集合は、共結晶を特性決定するのに十分であり得る。例えば、この共結晶は、7 . 2、9 . 1、1 0 . 4、1 6 . 2、2 1 . 6 及び 2 2 . 0 $^{\circ} 2 \pm 0 . 2 ^{\circ} 2$ におけるピークから選択される少なくとも3つのピークを有する、粉末 X 線回折パターン、並びに図 9 に実質的に類似した粉末 X 線回折パターンを特徴とし得る。

【表 4】

表 4		
角度 °2θ ± 0.2 °2θ	d値 オングストローム	強度 %
6.4	13.81	28.0
7.2	12.32	24.1
9.1	9.73	11.0
10.4	8.46	8.8
11.6	7.63	6.4
11.9	7.46	14.4
12.2	7.23	5.0
12.8	6.89	26.9
13.2	6.69	22.5
13.5	6.54	5.7
13.8	6.40	18.9
14.3	6.17	9.9
15.3	5.80	12.8
16.0	5.52	11.3
16.2	5.45	30.5
16.6	5.35	8.1
17.5	5.06	34.1
18.1	4.90	9.7
18.9	4.69	37.8
19.3	4.59	31.9
19.5	4.54	11.8
20.0	4.44	9.7
20.3	4.36	7.9
20.7	4.28	5.4
21.2	4.19	12.2
21.6	4.11	83.2
22.0	4.04	49.4
22.7	3.91	8.7
22.9	3.88	18.7
23.2	3.83	22.2
23.5	3.78	6.1
24.0	3.70	38.5
24.7	3.61	10.6
25.3	3.51	6.0
25.8	3.45	100.0
26.6	3.35	6.7
27.1	3.29	6.7
27.6	3.23	8.9
27.9	3.19	5.0
28.5	3.13	6.5
29.5	3.02	6.9
30.6	2.92	9.5
32.6	2.75	9.7
33.5	2.67	5.5
33.9	2.64	5.3
34.2	2.62	7.1
36.8	2.44	5.6
37.2	2.42	5.8
40.5	2.22	9.0
41.0	2.20	5.5

【 0 0 8 7 】

2.3 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶の D S C
【 0 0 8 8 】

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶に関して得られた示差走査熱量測定 (D S C) トレースが、図 1 0 に示されている。温度範囲 1 1 2 ~ 1 3 8 及び 1 3 8 ~ 1 5 9 にわたって 2 つの広範な吸熱があり、 2 2 0 . 0 の開始温度並びに 2 2 2 . 1 及び 2 2 3 . 1 のピーク最大値を有する二重吸熱が後続していることが分かる。

【 0 0 8 9 】

2.4 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶の T G A
【 0 0 9 0 】

熱重量分析 (T G A) トレース、図 1 1 において、 1 1 0 前に無視できる重量損失がある (1 0 0 % の重量が 1 1 0 において残留している) ことが分かる。温度範囲 1 1 0 ~ 1 8 0 にわたって、 1 モルのエタノールに対応する 6 . 6 % の重量損失がある。

【 0 0 9 1 】

2.5 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶の ¹ H N M R スペクトル
【 0 0 9 2 】

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶の ¹ H N M R スペクトルは、図 1 2 に示されており、下記のピークを示す：

【 化 3 】

¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ: 11.30 (1H), 7.86 (1H), 7.51 (2H), 7.37

(2H), 7.08 (2H), 4.95 (1H), 4.39 (1H), 4.34 (1H), 4.12 (1H), 3.64 (1H), 3.49 (1H), 3.44 (2H), 3.34 (1H),

3.22 (1H), 3.00 (1H), 2.84 (1H), 2.76 (1H), 2.40 (1H), 1.97 (2H), 1.73 (2H), 1.37 (3H) 及び 1.06 (3H).

¹ H N M R スペクトルにおける 1 . 9 7 p p m でのピークは、 L - プロリンのピロリジン環上の 2 つのプロトンに対応する。このピークと、アプレピタントの芳香族プロトンの 1 つに対応する 7 . 8 6 p p m におけるピークとの一体性の比較は、共結晶が 1 : 1 のアプレピタント : L - プロリン化学量論比を有することを示している。

【 0 0 9 3 】

2.6 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶の重量蒸気収着 (G V S) 分析
【 0 0 9 4 】

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶に関して得られた水分収着等温線グラフが、図 1 3 に示されている。 8 . 8 m g の試料サイズを、分析のために使用した。初期脱着サイクル中に、 4 . 3 % の重量損失が起きることが分かる。得られた生成物は、吸湿性ではなく、高い相対湿度において 0 . 5 % の水しか吸着しなかった。 G V S 分析後に得られた生成物の X R P D 分析は、これが完全に 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン H ₂ O 共結晶であったことを確認した。 4 . 3 % の重量損失は、 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン H ₂ O 共結晶への 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン E t O H 共結晶の完全な転化に等価である。

【 0 0 9 5 】

(例 3)

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン n - P r O H 共結晶
【 0 0 9 6 】

【 0 0 9 6 】

3.1 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン n - P r O H 共結晶の調製
【 0 0 9 7 】

【 0 0 9 7 】

特性決定のために使用された 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン n - P r O H 共結晶のバッチは、下記のように調製した。

【 0 0 9 8 】

アプレピタント (3 0 0 m g) 及び L - プロリン (6 4 . 6 m g) を、ガラスバイアル

10

20

30

40

50

中に量り取った。n - プロパノール (1 . 5 m l) を、バイアルに加えた。得られたスラリーは、シェーカー中に入れ、5 日間熟成した (8 時間サイクルにおいて R T から 5 0 まで、4 時間かけて 5 0 に加熱し、次いで、更に 4 時間かけて R T に冷却) 。生成物を次いで、真空下で濾過され、得られた結晶は、真空オープン内で 5 0 において終夜乾燥した。

【 0 0 9 9 】

3 . 2 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン n - P r O H 共結晶の X R P D 特性決定

【 0 1 0 0 】

1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン n - P r O H 共結晶の実験 X R P D パターンが、図 1 4 に示されている。表 5 は、図 1 4 の実験 X R P D パターンにおいて識別された角度 $2 \theta \pm 0.2^\circ$ 、及びピークの格子面間隔をリストしている。ピークの全リスト、又はこれらの部分集合は、共結晶を特性決定するのに十分であり得る。例えば、この共結晶は、6 . 3、7 . 1、9 . 0、1 0 . 4、1 3 . 7 及び 1 7 . 3 $^\circ 2 \theta \pm 0.2^\circ$ におけるピークから選択される少なくとも 3 つのピークを有する、粉末 X 線回折パターン、並びに図 1 4 に実質的に類似した粉末 X 線回折パターンを特徴とし得る。材料のこのバッチのディフラクトグラムはまた、P C T 出願 P C T / I B 2 0 1 1 / 0 5 4 2 1 0 において先述された 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン水和物共結晶に特徴的であり得る、9 . 4、1 4 . 6、1 8 . 0、1 9 . 4 及び 2 0 . 6 $^\circ 2 \theta$ におけるピークも含み、物質的不純物として微量な 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン水和物共結晶が存在する可能性を示していることに留意すべきである。

10

20

【表 5】

表 5

角度 °2θ±0.2°2θ	d値 オンGSTローム	強度 %
6.3	13.91	14.7
7.1	12.47	29.1
9.0	9.86	4.7
10.4	8.49	11.5
11.8	7.53	14.1
12.2	7.24	3.9
12.7	6.96	12.2
13.1	6.77	19.1
13.4	6.60	3.8
13.7	6.44	24.2
14.2	6.24	4.2
15.1	5.85	10.1
15.9	5.57	12.7
16.1	5.50	14.9
16.4	5.39	3.7
17.3	5.13	22.7
18.7	4.73	20.2
19.1	4.66	12.0
19.3	4.59	5.6
19.8	4.47	7.6
20.1	4.42	8.7
21.4	4.15	100.0
21.8	4.08	18.0
22.5	3.95	5.4
22.7	3.92	14.3
22.9	3.88	17.0
23.6	3.77	6.2
23.8	3.73	19.5
24.5	3.63	9.9
25.6	3.48	69.0
26.3	3.38	5.3
27.3	3.26	8.1
28.1	3.17	4.3
28.6	3.12	4.7
29.3	3.04	5.0
30.3	2.95	4.5
32.3	2.77	4.7

10

20

30

40

【0 1 0 1】

3 . 3 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン n - P r O H 共結晶の S C X R D 特性決定

【0 1 0 2】

上述したように調製された、特性決定のために使用された 1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロリン n - P r O H 共結晶のバッチから選択された、適切な単結晶を、単結晶 X 線回折により分析した。

【0 1 0 3】

1 0 0 K において測定された構造に関する単結晶データ及び構造精密化パラメータが、表 6 に報告されている。結晶構造の非対称単位中に、1 : 1 : 1 アプレピタント L - プロ

50

リンPrOH共結晶の単一分子が存在する。1個の $-CF_3$ 基は、顕著な回転障害を示しており、2パートモデルによって精密化した。図15は、用いられた番号付けスキームを示している、1:1:1アプレピタントL-プロリンn-PrOH共結晶のORTEP図である。非水素原子に関する異方性原子変位楕円体が、50%確率レベルにおいて示されている。水素原子は、任意的に小さな半径によって示されている。点線として示された水素結合を有する、100Kにおける1:1:1アプレピタントL-プロリンn-PrOH共結晶に関する充填図が、図16に示されている。この図は、単位セルのa軸の下方である。

【0104】

100Kにおける1:1:1アプレピタントL-プロリン H_2O 共結晶に関する単結晶データ及び構造に基づいて計算されたXRPDパターンが、図17に示されている。

【表6】

分子式	$C_{31}H_{38}N_5O_6F_7$
分子量	709.66
結晶系	斜方晶系
空間群	$P2_12_12_1$
単位セル寸法	$a = 8.8539(1) \text{ \AA}$
	$b = 13.6136(2) \text{ \AA}$
	$c = 27.8997(4) \text{ \AA}$
	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 90^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$
セル体積	$V = 3362.85(8) \text{ \AA}^3$
Z	4
温度	100(1) K
放射波長/種類	1.54178 / CuK α
収集された反射数	17471
特有の反射数	6831
R_{int}	0.0283
観測された反射数, ($I > 2\sigma(I)$)	6524
分解能, Max. 2θ , 完全性	0.80 \AA , 149.0°, 99.3%
wR^2 (全データ)	0.1028
R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0385
当てはまりの良さ	1.009
Flackパラメータ	0.01(9)
残留密度 (Max. Min.), $e\text{\AA}^{-3}$	0.397, -0.216
形態	無色のブロック

【0105】

3.3 1:1:1アプレピタントL-プロリンn-PrOH共結晶の重量蒸気収着(GVS)分析

【0106】

1:1:1アプレピタントL-プロリンn-PrOH共結晶に関して得られた水分収着等温線グラフが、図18に示されている。12.0mgの試料サイズを、分析のために使用した。初期脱着サイクル中に、4.4%の重量損失が起きることが分かる。合計の脱着-吸着-脱着サイクルにわたって、6.3%の重量損失が起きる。GVS分析後に得られた生成物のXRPD分析は、これが完全に1:1:1アプレピタントL-プロリン H_2O 共結晶であったことを確認した。6.3%の重量損失は、1:1:1アプレピタントL-プロリン H_2O 共結晶への1:1:1アプレピタントL-プロリンn-PrOH共結晶の転化に対応する。

【 図 1 】

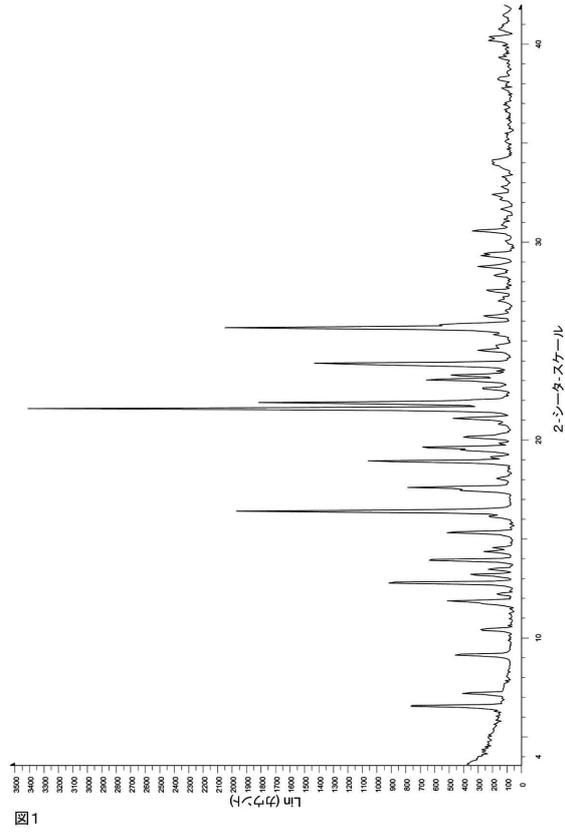


図 1

【 図 2 】

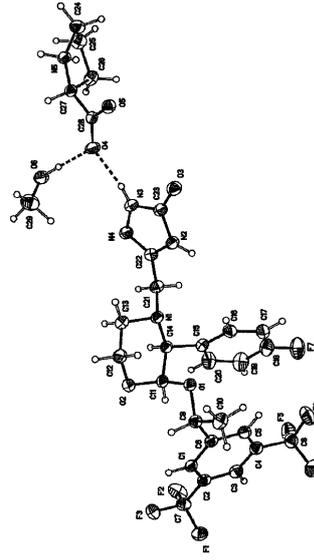


FIG. 2

【 図 3 】

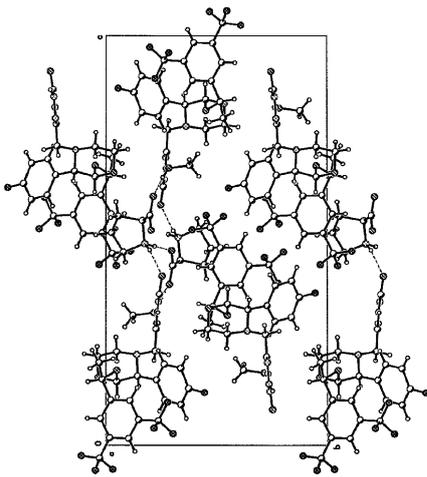


FIG. 3

【 図 4 】

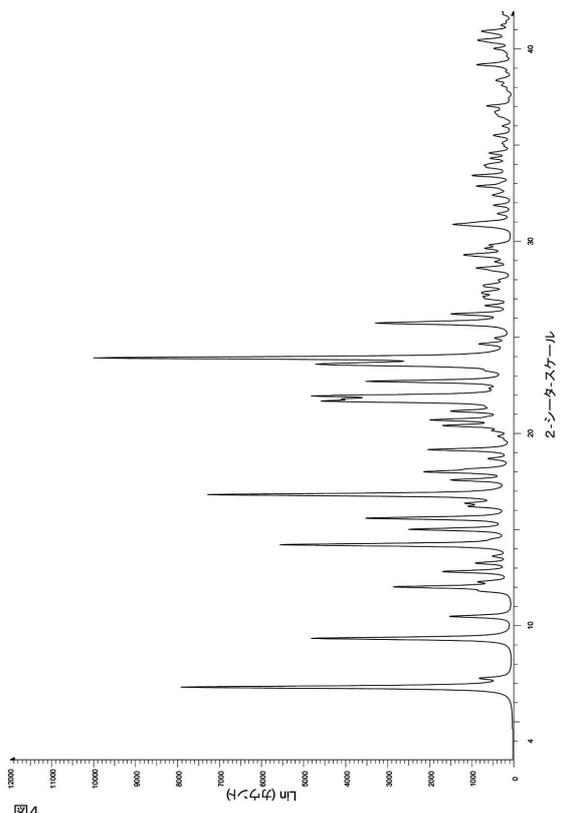


図 4

【 図 5 】

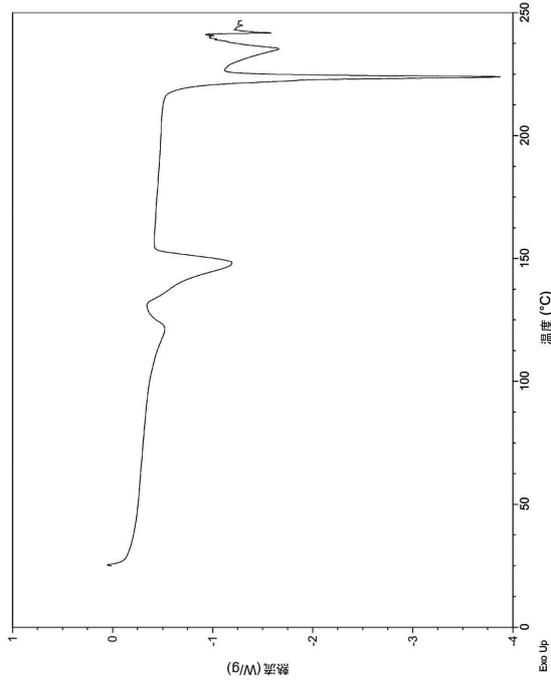


図5

【 図 6 】

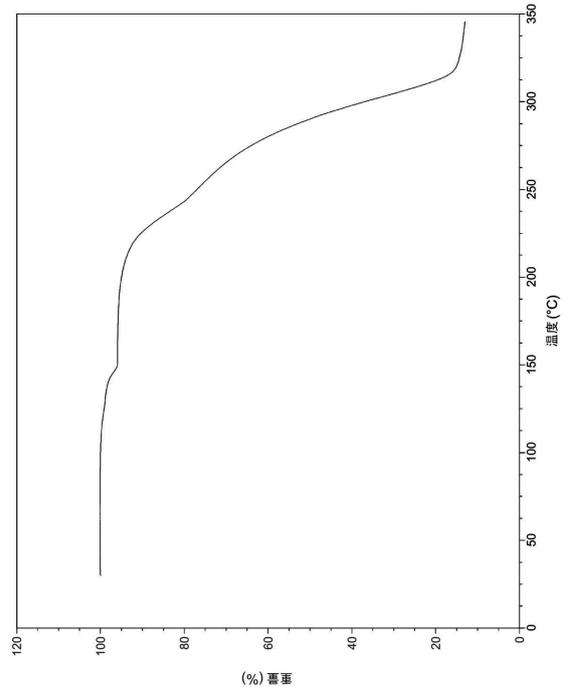


図6

【 図 7 】

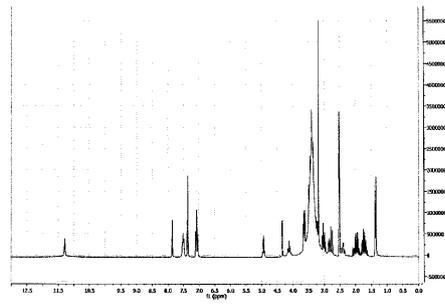


FIG. 7

【 図 8 】

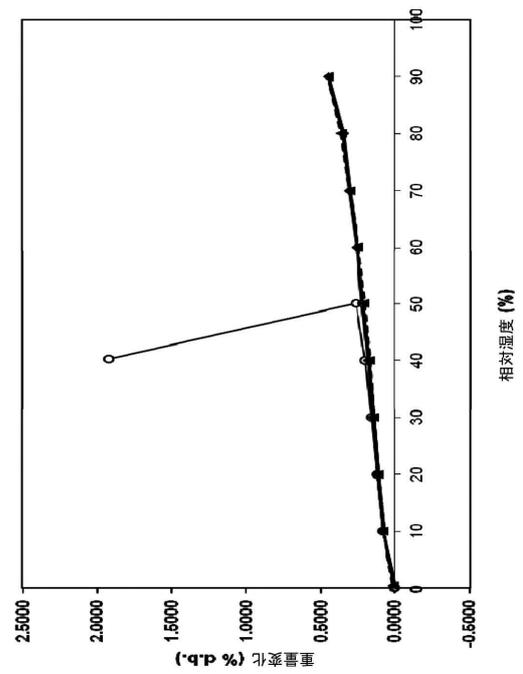


図8

【 図 9 】

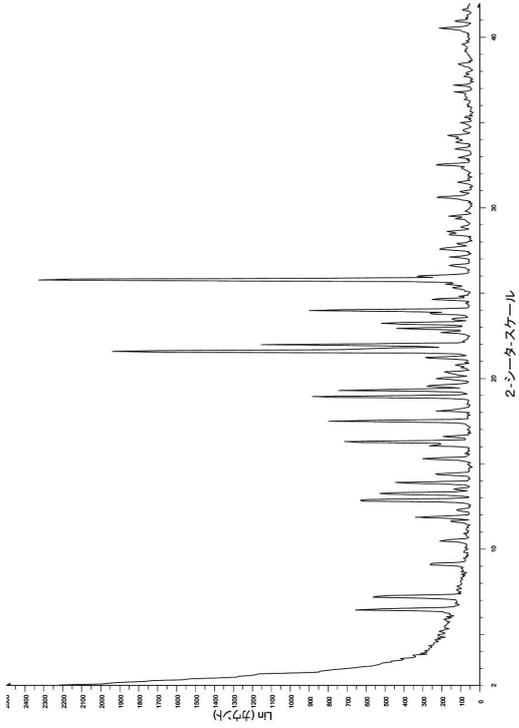


図 9

【 図 10 】

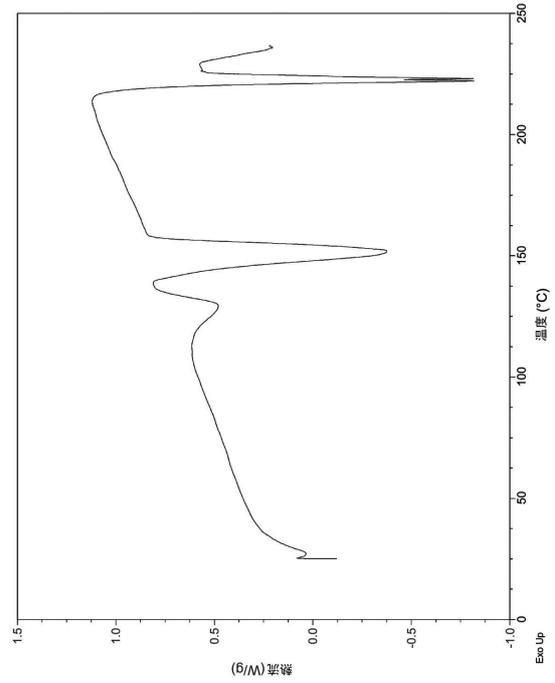


図 10

【 図 11 】

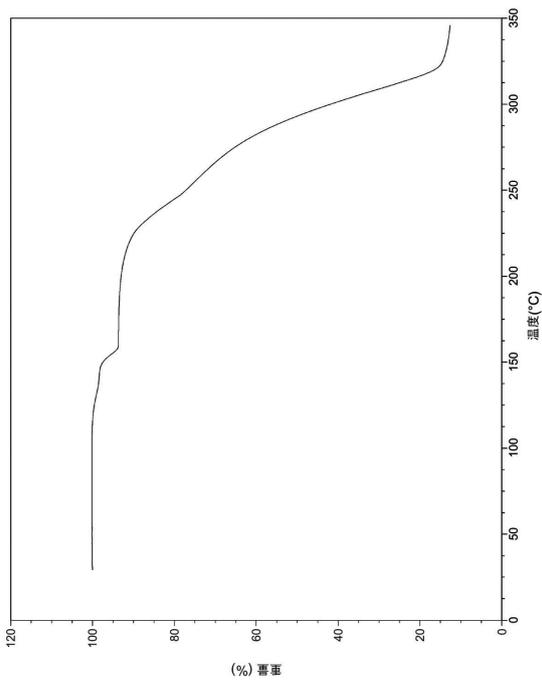
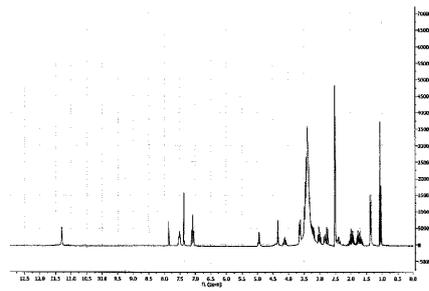


図 11

【 図 12 】



【 図 1 3 】

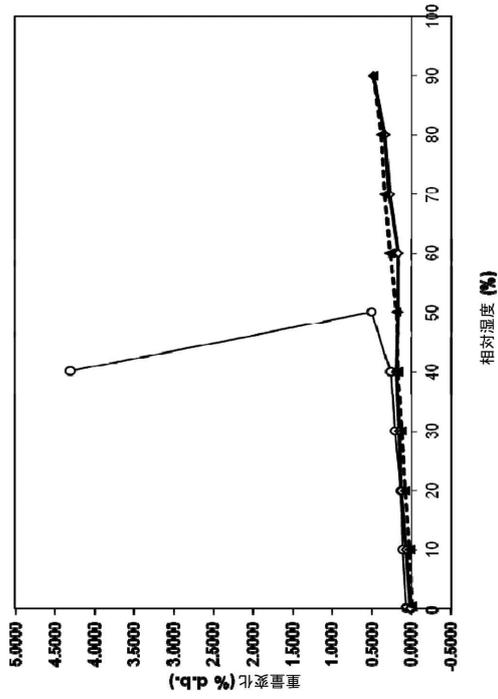


図 13

【 図 1 4 】

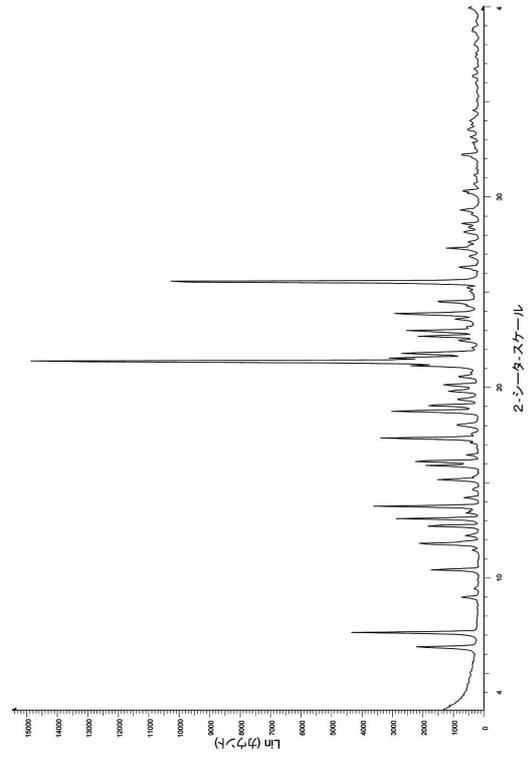


図 14

【 図 1 5 】

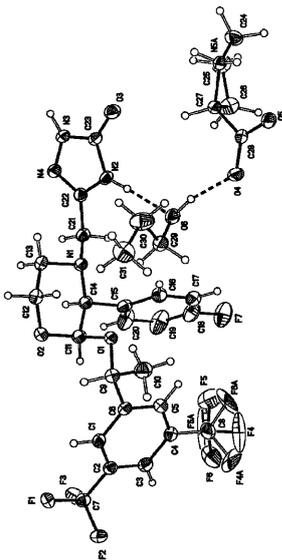


FIG. 15

【 図 1 6 】

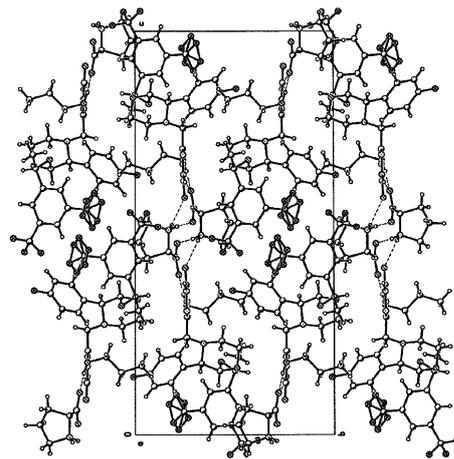


FIG. 16

【 図 17 】

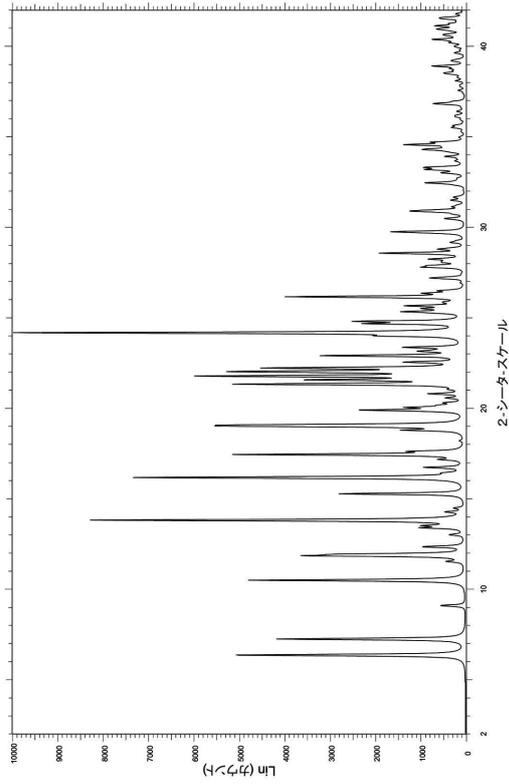


図 17

【 図 18 】

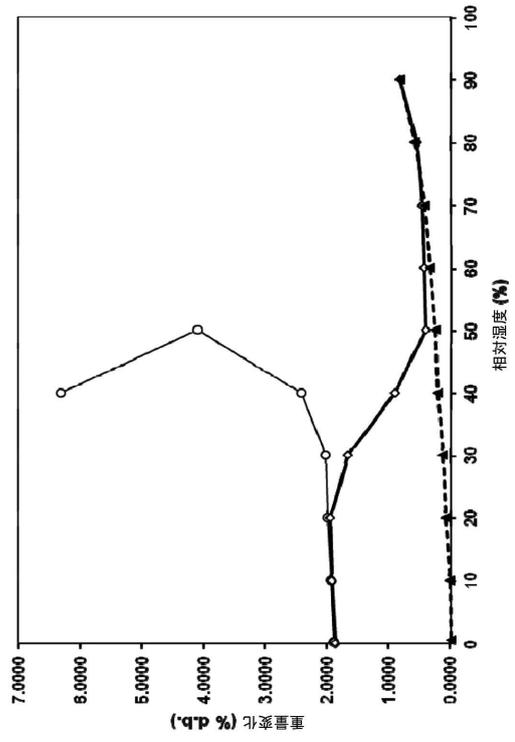


図 18

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 17/00 (2006.01) A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/04 (2006.01) A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 11/00 (2006.01) A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 25/30 (2006.01) A 6 1 P 25/30

(72)発明者 フランプトン、クリストファー
 イギリス国 アイピー14 4エヌワイ サフォーク、ストウマーケット、ミックフィールド、ア
 ンドリュース ミード、ハイ グリーン ハウス

(72)発明者 コールトン、アラン
 イギリス国 シービー8 9ピーキュー サフォーク、ニューマーケット、モートウッド ギフォ
 ンズ レイン

(72)発明者 ゲッディング、ダニエル
 イギリス国 シービー3 0エルディー ケンブリッジ、ハウス プレース 14

審査官 井関 めぐみ

(56)参考文献 国際公開第2009/108828(WO,A1)
 国際公開第2007/016582(WO,A1)
 国際公開第2007/147160(WO,A1)
 特表2007-524596(JP,A)
 特表2007-507554(JP,A)
 特表2013-537901(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 P 1 / 0 8

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 1 7 / 0 4

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 3 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

C 0 7 D 4 1 3 / 0 6

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)