

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-538774

(P2017-538774A)

(43) 公表日 平成29年12月28日 (2017. 12. 28)

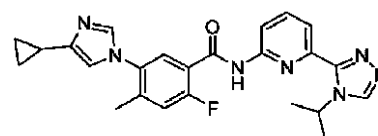
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 4
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
A61K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A61K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 112 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-533551 (P2017-533551)	(71) 出願人	500029420
(86) (22) 出願日	平成27年12月22日 (2015. 12. 22)		ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年8月2日 (2017. 8. 2)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/000162	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02016/105453		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成28年6月30日 (2016. 6. 30)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	62/269, 066		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成27年12月17日 (2015. 12. 17)	(72) 発明者	アンドレス, マーク
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 インディアナ 47906, ウェスト ラファイエット, シカモア レーン 2307
(31) 優先権主張番号	62/096, 406		
(32) 優先日	平成26年12月23日 (2014. 12. 23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

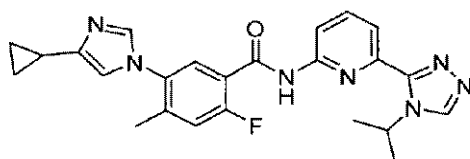
(54) 【発明の名称】 A S K 1 阻害剤の固体形態

(57) 【要約】

5- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル) -N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) -2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I) の結晶形態を調製し、固体状態で特徴付けた。また、上記結晶形態の製造プロセスおよび結晶形態を使用する方法が提供される。本発明の化合物 I の一実施形態は、波長 1. 5406 Å の Cu-K α 放射線を使用して決定される X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。



Compound I



化合物 I

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：16.7、21.3、および 22.8° $2\theta \pm 0.2^\circ$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 I）。

【請求項 2】

前記ディフラクトグラムが、8.9、10.0、13.9、および 29.0° $2\theta \pm 0.2^\circ$ におけるピークをさらに含む、請求項 1 に記載の化合物 I の形態 I。 10

【請求項 3】

前記ディフラクトグラムが、図 1 に実質的に示されているとおりである、請求項 1 に記載の化合物 I の形態 I。

【請求項 4】

約 202°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 1 に記載の化合物 I の形態 I。

【請求項 5】

前記 DSC 曲線が、図 2 に実質的に示されているとおりである、請求項 1 に記載の化合物 I の形態 I。 20

【請求項 6】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：11.2、16.6、および 17.4° $2\theta \pm 0.2^\circ$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 II）。

【請求項 7】

前記ディフラクトグラムが、4.9、23.7、および 27.4° $2\theta \pm 0.2^\circ$ におけるピークをさらに含む、請求項 6 に記載の化合物 I の形態 II。 30

【請求項 8】

前記ディフラクトグラムが、図 4 に実質的に示されているとおりである、請求項 6 に記載の化合物 I の形態 II。

【請求項 9】

約 92°C における吸熱、約 160°C における吸熱、約 166°C における発熱、および約 200°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 6 に記載の化合物 I の形態 II。

【請求項 10】

前記 DSC 曲線が、図 5 に実質的に示されているとおりである、請求項 6 に記載の化合物 I の形態 II。 40

【請求項 11】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：5.1、10.2、および 25.3° $2\theta \pm 0.2^\circ$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 III）。

【請求項 12】

前記ディフラクトグラムが、11.4、18.4、および 21.9° $2\theta \pm 0.2^\circ$ におけるピークをさらに含む、請求項 11 に記載の化合物 I の形態 III。 50

【請求項 13】

前記ディフラクトグラムが、図 7 に実質的に示されているとおりである、請求項 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

【請求項 14】

約 92℃における吸熱、約 150℃における発熱、および約 203℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、請求項 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

【請求項 15】

前記 DSC 曲線が、図 8 に実質的に示されているとおりである、請求項 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

10

【請求項 16】

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク：7.2、12.6、および 19.3° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 I V)。

【請求項 17】

前記ディフラクトグラムが、13.8、25.9、および 28.6° 2θ ± 0.2° 2θ におけるピークをさらに含む、請求項 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

20

【請求項 18】

前記ディフラクトグラムが、図 10 に実質的に示されているとおりである、請求項 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

【請求項 19】

約 62℃における吸熱、約 147℃における吸熱、約 153℃における発熱、および約 204℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、請求項 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

【請求項 20】

前記 DSC 曲線が、図 11 に実質的に示されているとおりである、請求項 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

30

【請求項 21】

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.8、23.2、および 23.5° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 V I)。

【請求項 22】

前記ディフラクトグラムが、10.3、15.2、18.6、および 28.8° 2θ ± 0.2° 2θ におけるピークをさらに含む、請求項 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

40

【請求項 23】

前記ディフラクトグラムが、図 16 に実質的に示されているとおりである、請求項 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

【請求項 24】

約 202℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、請求項 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

【請求項 25】

前記 DSC 曲線が、図 17 に実質的に示されているとおりである、請求項 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

【請求項 26】

50

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.2、14.2、および $22.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 V I I）。

【請求項 27】

前記ディフラクトグラムが、 18.0 および $21.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

【請求項 28】

前記ディフラクトグラムが、図 41 に実質的に示されているとおりである、請求項 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

【請求項 29】

約 202°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

【請求項 30】

約 147°C における吸熱をさらに含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 29 に記載の化合物 I の形態 V I I。

【請求項 31】

前記 DSC 曲線が、図 42 にあるように実質的に示される、請求項 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

【請求項 32】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.4、19.3、および $24.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 V I I I）。

【請求項 33】

前記ディフラクトグラムが、14.6、15.0、16.8、および $20.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 32 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

【請求項 34】

前記ディフラクトグラムが、図 44 に実質的に示されているとおりである、請求項 32 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

【請求項 35】

約 203°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 32 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

【請求項 36】

約 75°C において小さい吸熱をさらに含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 35 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

【請求項 37】

前記 DSC 曲線が、図 45 に実質的に示されているとおりである、請求項 32 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

【請求項 38】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：6.9、14.3、23.7、および $24.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化

10

20

30

40

50

合物 I の形態 I X)。

【請求項 39】

前記ディフラクトグラムが、 10.1 、 21.0 、 $26.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 38 に記載の化合物 I の形態 I X。

【請求項 40】

前記ディフラクトグラムが、図 47 に実質的に示されているとおりである、請求項 38 に記載の化合物 I の形態 I X。

【請求項 41】

約 91°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、請求項 38 に記載の化合物 I の形態 I X。

10

【請求項 42】

前記 DSC 曲線が、図 48 に実質的に示されているとおりである、請求項 38 に記載の化合物 I の形態 I X。

【請求項 43】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク： 8.9 、 23.6 、および $25.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドエシル酸塩 (化合物 I のエシル酸塩形態 I)。

20

【請求項 44】

前記ディフラクトグラムが、 16.0 および $24.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 43 に記載の化合物 I のエシル酸塩形態 I。

【請求項 45】

前記ディフラクトグラムが、図 19 に実質的に示されているとおりである、請求項 43 に記載の化合物 I のエシル酸塩形態 I。

【請求項 46】

約 221°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、請求項 43 に記載の化合物 I のエシル酸塩形態 I。

【請求項 47】

前記 DSC 曲線が、図 20 に実質的に示されているとおりである、請求項 43 に記載の化合物 I のエシル酸塩形態 I。

30

【請求項 48】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク： 18.9 、 23.2 、および $25.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドフマル酸塩 (化合物 I のフマル酸塩形態 I)。

【請求項 49】

前記ディフラクトグラムが、 7.5 および $26.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 48 に記載の化合物 I のフマル酸塩形態 I。

40

【請求項 50】

前記ディフラクトグラムが、図 22 に実質的に示されているとおりである、請求項 48 に記載の化合物 I のフマル酸塩形態 I。

【請求項 51】

約 130°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、請求項 48 に記載の化合物 I のフマル酸塩形態 I。

【請求項 52】

前記 DSC 曲線が、図 23 に実質的に示されているとおりである、請求項 48 に記載の

50

化合物 I のフマル酸塩形態 I。

【請求項 53】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：10.9、15.1、および $25.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドグリコール酸塩（化合物 I のグリコール酸塩形態 I）。

【請求項 54】

前記ディフラクトグラムが、 22.2 および $24.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 53 に記載の化合物 I のグリコール酸塩形態 I。

10

【請求項 55】

前記ディフラクトグラムが、図 25 に実質的に示されているとおりである、請求項 53 に記載の化合物 I のグリコール酸塩形態 I。

【請求項 56】

約 148°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 53 に記載の化合物 I のグリコール酸塩形態 I。

【請求項 57】

前記 DSC 曲線が、図 26 に実質的に示されているとおりである、請求項 53 に記載の化合物 I のグリコール酸塩形態 I。

20

【請求項 58】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.2、26.0、および $26.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド塩酸塩（化合物 I の HCl 形態 I）。

【請求項 59】

前記ディフラクトグラムが、 12.0 および $19.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

30

【請求項 60】

前記ディフラクトグラムが、図 28 に実質的に示されているとおりである、請求項 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

【請求項 61】

約 77°C における吸熱および約 191°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

【請求項 62】

前記 DSC 曲線が、図 29 に実質的に示されているとおりである、請求項 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

【請求項 63】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.7、25.7、および $26.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドマレイン酸塩（化合物 I のマレイン酸塩形態 I）。

40

【請求項 64】

前記ディフラクトグラムが、 17.9 および $26.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 63 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

【請求項 65】

50

前記ディフラクトグラムが、図 3 1 に実質的に示されているとおりである、請求項 6 3 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

【請求項 6 6】

約 1 5 2 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線によって特徴付けられる、請求項 6 3 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

【請求項 6 7】

前記 D S C 曲線が、図 3 2 に実質的に示されているとおりである、請求項 6 3 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

【請求項 6 8】

回折計により波長 1. 5 4 0 6 Å の Cu - K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8. 9、2 4. 5、および 2 5. 6 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5 - (4 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミドメシル酸塩 (化合物 I のメシル酸塩形態 I)。

10

【請求項 6 9】

前記ディフラクトグラムが、1 0. 7 および 2 1. 6 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ におけるピークをさらに含む、請求項 6 8 に記載の化合物 I のメシル酸塩形態 I。

【請求項 7 0】

前記ディフラクトグラムが、図 3 4 に実質的に示されているとおりである、請求項 6 8 に記載の化合物 I のメシル酸塩形態 I。

20

【請求項 7 1】

0 °C 未満での吸熱、1 0 0 °C 未満での吸熱、および約 2 3 2 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線によって特徴付けられる、請求項 6 8 に記載の化合物 I のメシル酸塩形態 I。

【請求項 7 2】

前記 D S C 曲線が、図 3 5 に実質的に示されているとおりである、請求項 6 8 に記載の化合物 I のメシル酸塩形態 I。

【請求項 7 3】

回折計により波長 1. 5 4 0 6 Å の Cu - K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：1 3. 3、1 3. 5、および 2 6. 0 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5 - (4 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミドシュウ酸塩 (化合物 I のシュウ酸塩形態 I)。

30

【請求項 7 4】

前記ディフラクトグラムが、7. 3 および 2 4. 5 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ におけるピークをさらに含む、請求項 7 3 に記載の化合物 I のシュウ酸塩形態 I。

【請求項 7 5】

前記ディフラクトグラムが、図 3 7 に実質的に示されているとおりである、請求項 7 3 に記載の化合物 I のシュウ酸塩形態 I。

40

【請求項 7 6】

約 2 1 6 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線によって特徴付けられる、請求項 7 3 に記載の化合物 I のシュウ酸塩形態 I。

【請求項 7 7】

前記 D S C 曲線が、図 3 8 に実質的に示されているとおりである、請求項 7 3 に記載の化合物 I のシュウ酸塩形態 I。

【請求項 7 8】

回折計により波長 1. 5 4 0 6 Å の Cu - K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：7. 1、1 3. 8、および 2 5. 5 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ を含む X 線粉末ディフラク

50

トグラムによって特徴付けられる、結晶性 5- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド硫酸塩 (化合物 I の硫酸塩形態 I)。

【請求項 79】

前記ディフラクトグラムが、 17.0 および $21.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ における追加のピークをさらに含む、請求項 78 に記載の化合物 I の硫酸塩形態 I。

【請求項 80】

前記ディフラクトグラムが、図 40 に実質的に示されている、請求項 78 に記載の化合物 I の硫酸塩形態 I。

10

【請求項 81】

化合物 I のアジピン酸塩形態 I、化合物 I のベシル酸塩形態 I、化合物 I のエジシル酸塩形態 I、化合物 I のエジシル酸塩形態 II、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 II、化合物 I のグルタル酸塩形態 I、化合物 I のグルタル酸塩形態 II、化合物 I の L-酒石酸塩形態 I、化合物 I の L-酒石酸塩形態 II、化合物 I のプロピルガラート形態 I、化合物 I のコハク酸塩形態 I、および化合物 I のトシル酸塩形態 I からなる群から選択される、結晶性塩形態。

【請求項 82】

前記請求項のいずれかに記載の 1 つまたは複数の結晶形態、および 1 種または複数種の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

20

【請求項 83】

ASK1 によって少なくとも部分的に媒介される疾患の処置を必要とする患者の、ASK1 によって少なくとも部分的に媒介される疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1～81 のいずれかに記載のある形態の化合物 I または請求項 82 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 84】

別の治療剤を投与するステップさらに含む、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 85】

前記疾患が、糖尿病、糖尿病性腎症、腎疾患、腎線維症、肺線維症、特発性肺線維症 (IPF)、肝線維症、肺高血圧症、非アルコール性脂肪性肝炎、肝疾患、アルコール性肝疾患、アルコール性肝炎、炎症状態、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、または IL6 の分泌過多と関連する疾患である、請求項 83～84 のいずれかに記載の方法。

30

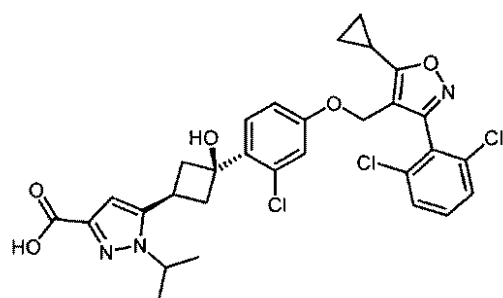
【請求項 86】

前記追加の治療剤がフィルゴチニブである、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 87】

前記追加の治療剤が、式：

【化 6】



40

の化合物またはその塩である、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 88】

前記疾患が、炎症状態である、請求項 83 に記載の方法。

50

【請求項 89】

前記疾患が、クローン病である、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 90】

前記疾患が、関節リウマチである、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 91】

前記疾患が、炎症性腸疾患である、請求項 83 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

10

本願は、2014年12月23日に出願された米国仮出願第62/096,406号および2015年12月17日に出願された米国仮出願第62/269,066号の利益を米国特許法 § 119 (e) の下、主張する。これら米国仮出願は両方とも、参考として本明細書に援用される。

【0002】

分野

本開示は、一般に、本明細書で化合物 I と指定される、化合物 5- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N- (6- (4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドの結晶形態、その医薬組成物、それらの治療上の使用、およびその形態を作製するプロセスに関する。

20

【背景技術】

【0003】

背景

ASK1 シグナル伝達の阻害剤として機能する治療剤は、神経変性、心血管性、炎症性、自己免疫性、および代謝性の障害などの疾患または状態の処置を必要とする患者の生活を救済または改善する可能性を有する。特に、ASK1 の阻害剤は、腎疾患、糖尿病性腎疾患、慢性腎疾患、線維性疾患（肺および腎線維症を含む）、呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患（COPD）および急性肺傷害を含む）、急性および慢性肝疾患を含む心腎疾患を処置する可能性を有する。ASK1 の活性化に関係する疾患の処置に有効であり、改善された薬物動態および／または薬力学的プロファイルを示す化合物の高純度の単一多形形態が必要である。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

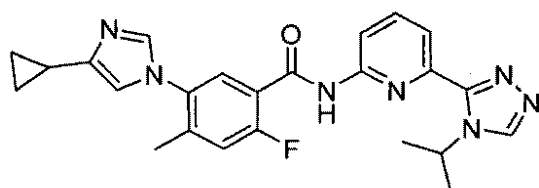
【0004】

概要

化合物 I は、ASK1 の阻害活性を示すことが公知であり、例えば、その全体が参考として本明細書に援用される米国特許第8,742,126号に記載されている。化合物 I は、式：

【化1】

40



化合物 I

を有する。

【0005】

50

化合物 I は、米国特許第 8, 742, 126 号または米国仮出願第 62/096, 391 号、米国仮出願第 62/269, 064 号および PCT 出願 PCT/US2015/067511 号（それらと同日に出願され、「Processes for Preparing ASK1 Inhibitors」と題する）（これらは全て、その全体が参考として援用される。）に記載の方法に従って合成することができる。

【0006】

本開示は、化合物 I、ならびにその塩、共結晶、水和物および溶媒和物の形態を提供する。また本明細書では、化合物 I の前記形態を作製するプロセス、化合物 I の結晶形態を含む医薬組成物、ならびに ASK1 調節不全によって媒介される疾患の処置においてこのような形態および医薬組成物を使用する方法が記載される。

10

【0007】

したがって、一実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：16.7、21.3、および $22.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 I）である。

【0008】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：11.2、16.6、および $17.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 II）である。

20

【0009】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：5.1、10.2、および $25.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 III）である。

30

【0010】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：7.2、12.6、および $19.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 IV）である。

【0011】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：9.7、13.3、および $16.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 V）である。

40

【0012】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.8、23.2、および $23.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-

50

トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物Iの形態VI)である。

【0013】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: $8.2, 14.2$, および $22.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物Iの形態VII)である。

【0014】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: $8.4, 19.3$, および $24.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物Iの形態VIII)である。

【0015】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: $6.9, 14.3, 23.7$, および $24.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物Iの形態IX)である。

【0016】

別の実施形態は、非晶質5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドである。

【0017】

本明細書で提供される一部の実施形態は、化合物Iの塩の結晶形態または共結晶に関する。

【0018】

したがって、一実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: $8.9, 23.6$, および $25.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドエシル酸塩(化合物Iのエシル酸塩形態I)である。

【0019】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: $18.9, 23.2$, および $25.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドフマル酸塩(化合物Iのフマル酸塩形態I)である。

【0020】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: $10.9, 15.1$, および $25.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズア

10

20

30

40

50

ミドグリコール酸塩（化合物 I のグリコール酸塩形態 I）である。

【0021】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8. 2、26. 0、および $26. 1^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド塩酸塩（化合物 I の HCl 形態 I）である。

【0022】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8. 7、25. 7、および $26. 5^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドマレイン酸塩（化合物 I のマレイン酸塩形態 I）である。

【0023】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8. 9、24. 5、および $25. 6^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドメシル酸塩（化合物 I のメシル酸塩形態 I）である。

【0024】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：13. 3、13. 5、および $26. 0^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドシュウ酸塩（化合物 I のシュウ酸塩形態 I）である。

【0025】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：7. 1、13. 8、および $25. 5^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド硫酸塩（化合物 I の硫酸塩形態 I）である。

【0026】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：6. 4、14. 6、および $24. 5^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドアジピン酸塩（化合物 I のアジピン酸塩形態 I）である。

【0027】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：6. 9、10. 8、および $12. 9^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドベシル酸塩（化合物 I のベシル酸塩形態 I）である。

10

20

30

40

50

【0028】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：10.3、16.9、19.5、および $23.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドエジシル酸塩（化合物Iのエジシル酸塩形態I）である。

【0029】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：14.7、20.6、および $22.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドエジシル酸塩（化合物Iのエジシル酸塩形態I）である。

10

【0030】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：9.7、12.5、および $26.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドゲンチシン酸塩（化合物Iのゲンチシン酸塩形態I）である。

20

【0031】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：5.2、10.7、および $12.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドゲンチシン酸塩（化合物Iのゲンチシン酸塩形態I）である。

【0032】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：7.5、20.8、および $23.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドグルタル酸塩（化合物Iのグルタル酸塩形態I）である。

30

【0033】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：5.1、13.1、および $16.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドグルタル酸塩（化合物Iのグルタル酸塩形態I）である。

40

【0034】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：4.3、12.4、および $24.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドL-酒石酸塩（化合物IのL-酒石酸塩形態I）である。

【0035】

50

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：4. 7、9. 9、11. 4 および 22. 0 ° $2\theta \pm 0. 2^\circ$ 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド L-酒石酸塩（化合物 I の L-酒石酸塩形態 I I）である。

【0036】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：3. 8、7. 6、および 24. 9 ° $2\theta \pm 0. 2^\circ$ 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドプロピルガレート（化合物 I のプロピルガレート形態 I）である。

10

【0037】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：12. 7、21. 2、および 24. 7 ° $2\theta \pm 0. 2^\circ$ 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドコハク酸塩（化合物 I のコハク酸塩形態 I）である。

20

【0038】

別の実施形態は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：6. 6、12. 1、および 12. 8 ° $2\theta \pm 0. 2^\circ$ 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドトシル酸塩（化合物 I のトシル酸塩形態 I）である。

【0039】

別の実施形態は、本明細書に記載の化合物 I の 1 つまたは複数の形態、および 1 種または複数種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を対象とする。

30

【0040】

別の実施形態は、ASK1 阻害剤を用いる処置を必要とする患者の疾患の処置における、本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物の使用を対象とする。

【0041】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、それを必要とする患者の ASK1 によって少なくとも部分的に媒介される疾患を処置する方法を対象とする。一部の実施形態では、疾患は、糖尿病、糖尿病性腎症、腎疾患、腎線維症、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、肝線維症、肺高血圧症、非アルコール性脂肪性肝炎、肝疾患、アルコール性肝疾患、アルコール性肝炎、炎症状態、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、または IL6 の分泌過多と関連する疾患である。

40

【0042】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、糖尿病性腎症または糖尿病合併症を処置する方法を対象とする。

【0043】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、腎疾患または糖尿病性腎疾患を処置する方

50

法を対象とする。

【0044】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、腎線維症、肺線維症、または特発性肺線維症（IPF）を処置する方法を対象とする。

【0045】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある結晶形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、糖尿病性腎疾患、糖尿病性腎症、腎線維症、肝線維症、または肺線維症を処置する方法を対象とする。

【0046】

別の実施形態は、患者に、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、それを必要とする患者の肺高血圧症を処置する方法を対象とする。肺高血圧症は、一態様では肺動脈高血圧（PAH）であり、これは、特発性 PAH、家族性 PAH、肺静脈閉塞症（PVOD）、肺毛細血管腫症（PCH）、新生児の遷延性肺高血圧症、または別の疾患もしくは状態と関連する PAH から選択され得る。一部の実施形態では、肺高血圧症は、肺動脈高血圧である。

【0047】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を処置する方法を対象とする。別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、肝線維症を処置する方法を対象とする。

【0048】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、肝疾患を処置する方法を対象とする。

【0049】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、アルコール性肝疾患を処置する方法を対象とする。

【0050】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、アルコール性肝炎を処置する方法を対象とする。

【0051】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I を、治療有効量のフィルゴチニブと組み合わせて投与するステップを含む、ヒトを含む哺乳動物の炎症状態、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、および IL6 の分泌過多と関連する疾患を予防および／または処置する方法を対象とする。一実施形態では、炎症状態は、関節リウマチである。一実施形態では、炎症状態は、クローン病である。

【0052】

別の実施形態は、本明細書に記載のある形態の化合物 I およびフィルゴチニブを含む医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含む、ヒトを含む哺乳動物の炎症状態、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、および IL6 の分泌過多と関連する疾患を処置、予防および／または処置する方法を対象とする。一実施形態では、炎症状態は、関節リウマチである。一実施形態では、炎症状態は、クローン病である。一実施形態では、疾患は、炎症性腸疾患である。

【0053】

別の実施形態は、本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物の使用であって、それを必要とする患者の ASK1 によって少なくとも部分的に媒介

10

20

30

40

50

される疾患の処置における、使用を対象とする。

【0054】

別の実施形態は、慢性腎疾患の処置における本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物の使用を対象とする。

【0055】

別の実施形態は、糖尿病性腎疾患の処置における本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物の使用を対象とする。

【0056】

別の実施形態は、慢性腎疾患を処置するための医薬の製造における本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物の使用を対象とする。

10

【0057】

別の実施形態は、糖尿病性腎疾患を処置するための医薬の製造における本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物の使用を対象とする。

【0058】

別の実施形態は、肺高血圧症を処置するための医薬の製造における本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物の使用を対象とする。

【0059】

別の実施形態は、肝疾患を処置するための医薬の製造における本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物の使用を対象とする。

【0060】

20

別の実施形態は、アルコール性肝疾患を処置するための医薬の製造における本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物の使用を対象とする。

【0061】

別の実施形態は、アルコール性肝炎を処置するための医薬の製造における本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物の使用を対象とする。

【0062】

別の実施形態は、ヒトを含む哺乳動物の炎症状態、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、および IL 6 の分泌過多と関連する疾患を予防または処置するための医薬の製造における、本明細書に記載のある形態の化合物 I の、フィルゴチニブと組み合わせての使用を対象とする。

30

【0063】

別の実施形態は、ヒトを含む哺乳動物の炎症状態、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、および IL 6 の分泌過多と関連する疾患を予防または処置するための医薬の製造における、本明細書に記載のある形態の化合物 I をフィルゴチニブと組み合わせて含む医薬組成物の使用を対象とする。

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1】図1は、化合物 I の形態 I の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【0065】

40

【図2】図2は、化合物 I の形態 I の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

【0066】

【図3】図3は、化合物 I の形態 I の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

【0067】

【図4】図4は、化合物 I の形態 II の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【0068】

【図5】図5は、化合物 I の形態 II の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

【0069】

【図6】図6は、化合物 I の形態 II の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

【0070】

50

【図 7】図 7 は、化合物 I の形態 I I I の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。

【0 0 7 1】

【図 8】図 8 は、化合物 I の形態 I I I の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。

【0 0 7 2】

【図 9】図 9 は、化合物 I の形態 I I I の熱重量分析 (T G A) を示す図である。

【0 0 7 3】

【図 1 0】図 1 0 は、化合物 I の形態 I V の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。

【0 0 7 4】

【図 1 1】図 1 1 は、化合物 I の形態 I V の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。 10

【0 0 7 5】

【図 1 2】図 1 2 は、化合物 I の形態 I V の熱重量分析 (T G A) を示す図である。

【0 0 7 6】

【図 1 3】図 1 3 は、化合物 I の形態 V および化合物 I の形態 I I の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。

【0 0 7 7】

【図 1 4】図 1 4 は、化合物 I の形態 V および化合物 I の形態 I I の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。

【0 0 7 8】

20

【図 1 5】図 1 5 は、化合物 I の形態 V および化合物 I の形態 I I の熱重量分析 (T G A) を示す図である。

【0 0 7 9】

【図 1 6】図 1 6 は、化合物 I の形態 V I の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。

【0 0 8 0】

【図 1 7】図 1 7 は、化合物 I の形態 V I の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。

【0 0 8 1】

【図 1 8】図 1 8 は、化合物 I の形態 V I の熱重量分析 (T G A) を示す図である。

【0 0 8 2】

30

【図 1 9】図 1 9 は、化合物 I のエシル酸塩形態 I の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。

【0 0 8 3】

【図 2 0】図 2 0 は、化合物 I のエシル酸塩形態 I の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。

【0 0 8 4】

【図 2 1】図 2 1 は、化合物 I のエシル酸塩形態 I の熱重量分析 (T G A) を示す図である。

【0 0 8 5】

【図 2 2】図 2 2 は、化合物 I のフマル酸塩形態 I の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。 40

【0 0 8 6】

【図 2 3】図 2 3 は、化合物 I のフマル酸塩形態 I の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。

【0 0 8 7】

【図 2 4】図 2 4 は、化合物 I のフマル酸塩形態 I の熱重量分析 (T G A) を示す図である。

【0 0 8 8】

【図 2 5】図 2 5 は、化合物 I のグリコール酸塩形態 I の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。

50

【0089】

【図26】図26は、化合物Iのグリコール酸塩形態Iの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

【0090】

【図27】図27は、化合物Iのグリコール酸塩形態Iの熱重量分析（TGA）を示す図である。

【0091】

【図28】図28は、化合物IのHCl形態IのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0092】

【図29】図29は、化合物IのHCl形態Iの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

【0093】

【図30】図30は、化合物IのHCl形態Iの熱重量分析（TGA）を示す図である。

【0094】

【図31】図31は、化合物Iのマレイン酸塩形態IのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0095】

【図32】図32は、化合物Iのマレイン酸塩形態Iの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

【0096】

【図33】図33は、化合物Iのマレイン酸塩形態Iの熱重量分析（TGA）を示す図である。

【0097】

【図34】図34は、化合物Iのメシル酸塩形態IのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0098】

【図35】図35は、化合物Iのメシル酸塩形態Iの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

【0099】

【図36】図36は、化合物Iのメシル酸塩形態Iの熱重量分析（TGA）を示す図である。

【0100】

【図37】図37は、化合物Iのシュウ酸塩形態IのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0101】

【図38】図38は、化合物Iのシュウ酸塩形態Iの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

【0102】

【図39】図39は、化合物Iのシュウ酸塩形態Iの熱重量分析（TGA）を示す図である。

【0103】

【図40】図40は、化合物Iの硫酸塩形態IのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0104】

【図41】図41は、化合物Iの形態VIIのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0105】

【図42】図42は、化合物Iの形態VIIの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

10

20

30

40

50

【0106】

【図43】図43は、化合物Iの形態V I Iの熱重量分析（TGA）を示す図である。

【0107】

【図44】図44は、化合物Iの形態V I I IのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0108】

【図45】図45は、化合物Iの形態V I I Iの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

【0109】

【図46】図46は、化合物Iの形態V I I Iの熱重量分析（TGA）を示す図である。

10

【0110】

【図47】図47は、化合物Iの形態I XのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0111】

【図48】図48は、化合物Iの形態I Xの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

【0112】

【図49】図49は、化合物Iの形態I Xの熱重量分析（TGA）を示す図である。

【0113】

【図50】図50は、化合物I（非晶質）のX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0114】

20

【図51】図51は、化合物Iのアジピン酸塩形態IのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0115】

【図52】図52は、化合物Iのアジピン酸塩形態Iの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

【0116】

【図53】図53は、化合物Iのアジピン酸塩形態Iの熱重量分析（TGA）を示す図である。

【0117】

【図54】図54は、化合物Iのベシル酸塩形態IのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

30

【0118】

【図55】図55は、化合物Iのエジシル酸塩形態IのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0119】

【図56】図56は、化合物Iのエジシル酸塩形態Iの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

【0120】

【図57】図57は、化合物Iのエジシル酸塩形態Iの熱重量分析（TGA）を示す図である。

40

【0121】

【図58】図58は、化合物Iのエジシル酸塩形態I IのX線粉末回折（XRPD）を示す図である。

【0122】

【図59】図59は、化合物Iのエジシル酸塩形態I Iの示差走査熱量計（DSC）曲線を示す図である。

【0123】

【図60】図60は、化合物Iのエジシル酸塩形態I Iの熱重量分析（TGA）を示す図である。

【0124】

50

【図 6 1】図 6 1 は、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【0 1 2 5】

【図 6 2】図 6 2 は、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I I の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【0 1 2 6】

【図 6 3】図 6 3 は、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I I の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

【0 1 2 7】

【図 6 4】図 6 4 は、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I I の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

10

【0 1 2 8】

【図 6 5】図 6 5 は、化合物 I のグルタル酸塩形態 I の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【0 1 2 9】

【図 6 6】図 6 6 は、化合物 I のグルタル酸塩形態 I の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

【0 1 3 0】

【図 6 7】図 6 7 は、化合物 I のグルタル酸塩形態 I の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

20

【0 1 3 1】

【図 6 8】図 6 8 は、化合物 I のグルタル酸塩形態 I I の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【0 1 3 2】

【図 6 9】図 6 9 は、化合物 I のグルタル酸塩形態 I I の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

【0 1 3 3】

【図 7 0】図 7 0 は、化合物 I のグルタル酸塩形態 I I の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

【0 1 3 4】

30

【図 7 1】図 7 1 は、化合物 I の L-酒石酸塩形態 I の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【0 1 3 5】

【図 7 2】図 7 2 は、化合物 I の L-酒石酸塩形態 I の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

【0 1 3 6】

【図 7 3】図 7 3 は、化合物 I の L-酒石酸塩形態 I の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

【0 1 3 7】

【図 7 4】図 7 4 は、化合物 I の L-酒石酸塩形態 I I の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

40

【0 1 3 8】

【図 7 5】図 7 5 は、化合物 I の L-酒石酸塩形態 I I の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

【0 1 3 9】

【図 7 6】図 7 6 は、化合物 I の L-酒石酸塩形態 I I の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

【0 1 4 0】

【図 7 7】図 7 7 は、化合物 I のプロピルガラート形態 I の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

50

CC(C)N1C=NC2=C(N1)C=CC=C2NC(=O)c3cc(C)c(cc3F)n4cc(C5CC5)n4

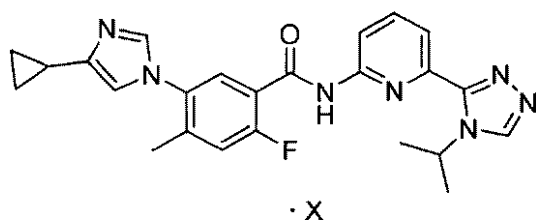
本開示は、化合物 I の様々な結晶形態、およびその結晶形態を作製するプロセスに関する。化合物 I はまた、本明細書で「化合物 I の形態 I」、「化合物 I の形態 I I」、「化合物 I の形態 I I I」、「化合物 I の形態 I V」、「化合物 I の形態 V」、「化合物 I の形態 V I」、「化合物 I の形態 V I I」、「化合物 I の形態 V I I I」、「化合物 I の形

態 I X」および「非晶質化合物 I」とさらに説明される形態を提供する。一部の実施形態では、化合物 I のこのような形態は、溶媒和物であっても水和物であってもよい。

【0152】

化合物 I の追加の結晶形態はまた、本明細書でさらに説明される。一部の実施形態では、化合物 I の結晶形態は、化合物 I の塩または共結晶を含み得る。化合物 I の塩または共結晶は、次式：

【化 3】



を有し得る。

【0153】

一部の実施形態では、X は、エシラート、フマラート、グリコラート、塩酸塩、マレアート、メシラート、オキサラート、スルファート、アジパート、ベシラート、エジシラート、ゲンチサート、グルタラート、L-タルトラート、プロピルガラート、スクシナート、およびトシラートであり得る。本明細書では、以下の例示的な形態、「化合物 I のエシル酸塩形態 I」、「化合物 I のフマル酸塩形態 I」、「化合物 I のグリコール酸塩形態 I」、「化合物 I の HCl 形態 I」、「化合物 I のマレイン酸塩形態 I」、「化合物 I のメシル酸塩形態 I」、「化合物 I のシュウ酸塩形態 I」、「化合物 I の硫酸塩形態 I」、「化合物 I のアジピン酸塩形態 I」、「化合物 I のベシル酸塩形態 I」、「化合物 I のエジシル酸塩形態 I」、「化合物 I のエジシル酸塩形態 I I」、「化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I」、「化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I I」、「化合物 I のグルタル酸塩形態 I」、「化合物 I のグルタル酸塩形態 I I」、「化合物 I の L-酒石酸塩形態 I」、「化合物 I の L-酒石酸塩形態 I I」、「化合物 I のプロピルガラート形態 I」、「化合物 I のコハク酸塩形態 I」および「化合物 I のトシル酸塩形態 I」がさらに説明される。

【0154】

定義

本明細書で使用される場合、以下の語および句は、一般に、それらが使用される文脈によって別段指定されている場合を除き、下記の意味を有するものとする。

【0155】

本明細書で使用される場合、定量的測定 of 文脈で使用される用語「約」は、指定量 ± 10 %、あるいは指定量 ± 5 % または ± 1 % を意味する。

【0156】

用語「複合体」は、化合物 I と別の分子との相互作用から生じた形成物を指す。

【0157】

用語「溶媒和物」は、化合物 I と溶媒を組み合わせることによって形成された複合体を指す。本明細書で使用される場合、用語「溶媒和物」には、水和物（すなわち、溶媒が水である場合の溶媒和物）が含まれる。

【0158】

用語「共結晶」は、イオン化または非イオン化化合物 I（または本明細書に開示の任意の他の化合物）と、非共有結合性相互作用によって接続された 1 つまたは複数の非イオン化共結晶形成剤（例えば薬学的に許容される塩）の分子複合体を指す。ある特定の実施形態では、共結晶は、遊離形態（すなわち、遊離した分子、双性イオン、水和物、溶媒和物等）または塩（塩の水和物および溶媒和物を含む）と比較して、改善された特性を有することができる。さらなる実施形態では、改善された特性は、高められた可溶性、高められた溶解性、高められたバイオアベイラビリティ、高められた用量応答、低下させた吸湿性

10

20

30

40

50

、通常は非晶質化合物の結晶形態、塩化 (salt) 困難なまたは塩化不能 (unsaltable) な化合物の結晶形態、低下させた形態多様性、より望ましい形態等からなる群から選択される。

【0159】

用語「共結晶形成剤」または「共形成剤」は、化合物 I または本明細書に開示の任意の他の化合物に関連して本明細書に開示されている 1 つまたは複数の薬学的に許容される塩基および／または薬学的に許容される酸を指す。

【0160】

また、化合物 I を含む本明細書中で与えられる任意の式または構造は、化合物の非標識化形態および同位体標識された形態を表すことを企図する。同位体標識された化合物は、1 つまたは複数の原子が、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置き換えられていることを除き、本明細書中で与えられる式によって図示される構造を有する。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば ^2H (重水素、D)、 ^3H (トリチウム)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl および ^{125}I が挙げられるが、それらに限定されない。本開示の同位体標識された様々な化合物、例えば ^3H 、 ^{13}C および ^{14}C などの同位体が組み込まれた化合物を調製することができる。このような同位体標識された化合物は、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含む代謝研究、反応速度研究、検出もしくは画像化技術、例えば陽電子放出断層撮影法 (PET) もしくは単一光子発光コンピュータ断層撮影法 (SPECT) において、または患者の放射線処置において有用であり得る。

【0161】

本開示はまた、炭素原子に結合している 1 個～「n」個の水素 (n は、分子中の水素の数である) が、重水素によって置き換えられている化合物 I を含む。このような化合物は、代謝に対する抵抗性の増大を示し、したがって哺乳動物に投与される場合、任意の化合物 I の半減期を増大させるのに有用であり得る。例えば、Foster、*Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism*、Trends Pharmacol. Sci. 5 巻 (12 号) : 524～527 頁 (1984 年) 参照。このような化合物は、当技術分野で周知の手段によって、例えば 1 つまたは複数の水素原子が重水素によって置き換えられている出発材料を用いることによって合成される。

【0162】

本開示の重水素で標識されたまたは置換された化合物は、分布、代謝および排出 (ADME) に関して、改善された DMPK (薬物代謝および薬物動態) 特性を有することができる。より重い同位体、例えば重水素で置換すると、より高い代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点、例えば *in vivo* 半減期の延長、または投与量必要条件の低減がもたらされ得る。 ^{18}F で標識された化合物は、PET または SPECT 研究に有用であり得る。本開示の同位体標識された化合物およびそのプロドラッグは、一般に、下記のスキームまたは実施例および調製に開示されている手順を実施し、同位体標識されていない試薬の代わりに容易に利用可能な同位体標識された試薬を用いることによって調製され得る。さらに、より重い同位体、特に重水素 (すなわち、 ^2H または D) で置換すると、より高い代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点ことができ、例えば *in vivo* 半減期の延長、または投与量必要条件の低減、または治療指数の改善がもたらされ得る。この文脈における重水素は、化合物 I における置換基とみなされると理解される。

【0163】

このようなより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本開示の化合物において、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定な同位体を表すことが意図されている。別段述べられていない限り、ある位置が具体的に「H」または「水素」と指定される場合、その位置は、天然存在度の同位体組成で水素を有すると理解される。したがって、本開示の化合物にお

いて、具体的に重水素（D）と指定される任意の原子は、重水素を表すことが意図されている。

【0164】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」には、本発明の化合物またはその使用にとって有害ではない、溶媒、賦形剤、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などの添加剤または剤等が含まれる。薬学的に活性な物質の組成物を調製するためのこのような担体および剤の使用は、当技術分野で周知である（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、ペンシルベニア州フィラデルフィア、17版（1985年）およびModern Pharmaceutics、Marcel Dekker, Inc. 第3版（G. S. BankerおよびC. T. Rhodes、編集）参照。

10

【0165】

用語「治療有効量」は、1回または複数回の用量のこのような処置を必要とする患者（特にヒト）に投与される場合の、以下に定義のとおり処置を行うのに十分な本明細書に記載の化合物の量を指す。治療有効量は、患者、処置を受ける疾患、患者の体重および／もしくは年齢、疾患の重症度、または認定された処方者もしくは治療奉仕者によって決定される投与方式に応じて変わる。

【0166】

用語「処置」または「処置する」は、

20

（i）疾患の発症を遅延させる、すなわち疾患の臨床症状を発生させない、もしくはその発生を遅延させる、

（ii）疾患を阻害する、すなわち臨床症状の発生を停止させる、かつ／または

（iii）疾患を軽減する、すなわち臨床症状もしくはその重症度の退縮を引き起こす目的で、本明細書に記載の化合物を投与することを意味する。

【0167】

さらに、本明細書で使用される略語は、以下のとおりそれぞれの意味を有する。

【表 A - 1】

%AN/%ES	正規化面積%対外部標準%
μL	マイクロリットル
μm	マイクロメートル
2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
ACN	アセトニトリル
API	活性な医薬成分
ASK1	アポトーシスシグナル調節キナーゼ 1
BE	ブチルエーテル
BN	ブチロニトリル
DCM	ジクロロメタン
DSC	示差走査熱量測定
DVS	動的蒸気吸着
eq.	当量
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
g	グラム
h	時間
IC	イオンクロマトグラフィー
IPA	イソプロパノール
IPE	ジイソプロピルエーテル
IPAc/iPrOAc	酢酸イソプロピル
KF	カールフィッシャー滴定
kV	キロボルト
MEK	メチルエチルケトン
MeOH	メタノール
MIBK	メチルイソブチルケトン
mA	ミリアンペア
mg	ミリグラム
min	分
mL/ml	ミリリットル
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
NMR	核磁気共鳴

10

20

30

40

【表 A - 2】

PLM	偏光顕微鏡法
RH	相対湿度
RT	室温
s	秒
TGA	熱重量分析
THF	テトラヒドロフラン
v/v	体積に対する体積
wt	重量
wt/wt	重量に対する重量
XRPD	X 線粉末回折

10

【0168】

化合物 I の形態

一般に先に記載のとおり、本開示は、本明細書で指定されたとおりの化合物 I の結晶形態および化合物 I の塩／共結晶を提供する。また、追加の形態を、本明細書でさらに論じる。

20

【0169】

結晶性 5 - (4 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド (化合物 I の形態 I) は、回折計により波長 1.5406 Å の Cu - K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: 16.7、21.3、および 22.8 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、8.9、10.0、13.9、および 29.0 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ における追加のピークを含む。化合物 I の形態 I はまた、図 1 に実質的に示されているその完全な X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の

30

実施形態では、化合物 I の形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク: 8.9、10.0、13.1、13.9、15.0、16.7、17.8、18.6、18.8、21.3、21.6、22.2、22.8、23.7、および 29.0 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ を含む。

【0170】

一部の実施形態では、化合物 I の形態 I は、約 202 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I の形態 I はまた、図 2 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0171】

結晶性 5 - (4 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (6 - (4 - イソプロピル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド (化合物 I の形態 II) は、回折計により波長 1.5406 Å の Cu - K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: 11.2、16.6、および 17.4 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、4.9、23.7、および 27.4 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ における追加のピークを含む。化合物 I の形態 II はまた、図 4 に実質的に示されているその完全な X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 II のディフラクトグラムは、以下のピーク: 4.9、10.0、11.2、11.7、11.8、12.6、14.3、15.6、16.6、17.4、17.8、18.3、18.8、22.5、22.8、23.7、27.1、27.4

40

50

、28.2、および28.4°2θ±0.2°2θを含む。

【0172】

一部の実施形態では、化合物Iの形態IIは、約92℃における吸熱、約160℃における吸熱、約166℃における発熱、および約200℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物Iの形態IIはまた、図5に実質的に示されているその完全なDSC曲線によって特徴付けられる。

【0173】

結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物Iの形態III)は、回折計により波長1.5406ÅのCu-Kα放射線を使用して決定される以下のピーク:5.1、10.2、および25.3°2θ±0.2°2θを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、11.4、18.4、および21.9°2θ±0.2°2θにおける追加のピークを含む。化合物Iの形態IIIはまた、図7に実質的に示されているその完全なX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Iの形態IIIのディフラクトグラムは、以下のピーク:5.1、10.2、11.4、16.9、18.4、19.5、21.1、21.6、21.9、22.2、23.9、24.5、25.3、26.3、および26.6°2θ±0.2°2θを含む。

【0174】

一部の実施形態では、化合物Iの形態IIIは、約92℃における吸熱、約150℃における発熱、および約203℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物Iの形態IIIはまた、図8に実質的に示されているその完全なDSC曲線によって特徴付けられる。

【0175】

結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物Iの形態IV)は、回折計により波長1.5406ÅのCu-Kα放射線を使用して決定される以下のピーク:7.2、12.6、および19.3°2θ±0.2°2θを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、13.8、25.9、および28.6°2θ±0.2°2θにおける追加のピークを含む。化合物Iの形態IVはまた、図10に実質的に示されているその完全なX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Iの形態IVのディフラクトグラムは、以下のピーク:7.2、12.6、13.8、14.3、14.8、15.9、17.7、18.0、18.4、19.2、19.3、21.5、23.4、23.9、25.2、25.9、27.3、および28.6°2θ±0.2°2θを含む。

【0176】

一部の実施形態では、化合物Iの形態IVは、約62℃における吸熱、約147℃における吸熱、約153℃における発熱、および約204℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物Iの形態IVはまた、図11に実質的に示されているその完全なDSC曲線によって特徴付けられる。

【0177】

結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物Iの形態V)は、回折計により波長1.5406ÅのCu-Kα放射線を使用して決定される以下のピーク:9.7、13.3、および16.4°2θ±0.2°2θを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、13.3、17.2、19.3、および22.2°2θ±0.2°2θにおける追加のピークを含む。化合物Iの形態Vおよび化合物Iの形態

I I の混合物はまた、図 1 3 に実質的に示されているその完全な X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 V のディフラクトグラムは、以下のピーク：9. 7、12. 4、13. 3、16. 4、17. 2、19. 3、22. 2、24. 9、および 27. 9 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ を含む。

【0178】

一部の実施形態では、化合物 I の形態 V および化合物 I の形態 I I の混合物は、約 16 4 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。別の実施形態では、化合物 I の形態 V および化合物 I の形態 I I の混合物は、約 91 °C における吸熱をさらに含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I の形態 V および化合物 I の形態 I I の混合物はまた、図 1 4 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

10

【0179】

結晶性 5- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 V I) は、回折計により波長 1. 5406 Å の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8. 8、23. 2、および 23. 5 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、10. 3、15. 2、18. 6、および 28. 8 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ における追加のピークを含む。化合物 I の形態 V I はまた、図 1 6 に実質的に示されているその完全な X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 V I のディフラクトグラムは、以下のピーク：8. 8、10. 3、10. 9、15. 2、16. 1、18. 1、18. 3、18. 6、23. 2、23. 3、23. 5、26. 1、28. 5、および 28. 8 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ を含む。

20

【0180】

一部の実施形態では、化合物 I の形態 V I は、約 202 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I の形態 V I はまた、図 1 7 に実質的に示されているその DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0181】

結晶性 5- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 V I I) は、回折計により波長 1. 5406 Å の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8. 2、14. 2、および 22. 9 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、18. 0 および 21. 7 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ における追加のピークを含む。化合物 I の形態 V I I はまた、図 4 1 に実質的に示されているその完全な X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 V I I のディフラクトグラムは、以下のピーク：8. 2、14. 2、18. 0、21. 7、および 22. 9 ° 2 θ ± 0. 2 ° 2 θ を含む。

30

【0182】

一部の実施形態では、化合物 I の形態 V I I は、約 202 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 V I I は、約 147 °C における吸熱をさらに含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I の形態 V I I はまた、図 4 2 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

40

【0183】

結晶性 5- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 V I I I) は、回折計により波長 1. 5406 Å の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8. 4、19

50

． 3、および 24． 3 ° 2 θ ± 0． 2 ° 2 θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、14． 6、15． 0、16． 8、および 20． 4 ° 2 θ ± 0． 2 ° 2 θ における追加のピークを含む。化合物 I の形態 V I I I はまた、図 4 4 に実質的に示されているその完全な X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 V I I I のディフラクトグラムは、以下のピーク：8． 4、14． 6、15． 0、16． 8、19． 3、20． 4、および 24． 3 ° 2 θ ± 0． 2 ° 2 θ を含む。

【0184】

一部の実施形態では、化合物 I の形態 V I I I は、約 203 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 V I I I は、約 75 °C における小さい吸熱をさらに含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I の形態 V I I I はまた、図 4 5 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0185】

結晶性 5- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 I X) は、回折計により波長 1． 5406 Å の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：6． 9、14． 3、23． 7、および 24． 8 ° 2 θ ± 0． 2 ° 2 θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、10． 1、21． 0、および 26． 9 ° 2 θ ± 0． 2 ° 2 θ における追加のピークを含む。化合物 I の形態 I X はまた、図 4 7 に実質的に示されているその完全な X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I の形態 I X のディフラクトグラムは、以下のピーク：6． 9、10． 1、14． 3、21． 0、23． 7、24． 8、および 26． 9 ° 2 θ ± 0． 2 ° 2 θ を含む。

【0186】

一部の実施形態では、化合物 I の形態 I X は、約 91 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I の形態 I X はまた、図 4 8 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0187】

一部の実施形態では、化合物 I は、非晶質である。ある特定の実施形態では、非晶質化合物 I は、図 5 0 に実質的に示されているその完全な X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。

【0188】

結晶性 5- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N- (6- (4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドエシル酸塩 (化合物 I のエシル酸塩形態 I) は、回折計により波長 1． 5406 Å の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8． 9、23． 6、および 25． 9 ° 2 θ ± 0． 2 ° 2 θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、16． 0 および 24． 7 ° 2 θ ± 0． 2 ° 2 θ における追加のピークを含む。化合物 I のエシル酸塩形態 I はまた、図 1 9 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク：8． 9、10． 5、10． 6、11． 4、12． 9、14． 5、16． 0、17． 6、18． 6、19． 8、20． 9、21． 3、23． 6、24． 7、25． 9、および 29． 3 ° 2 θ ± 0． 2 ° 2 θ を含む。

【0189】

一部の実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 I は、約 221 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I のエシル酸塩形態 I はまた、図 2 0 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0190】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドフマル酸塩(化合物 I のフマル酸塩形態 I)は、回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク: 18.9、23.2、および 25.6° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、7.5 および 26.1° 2θ ± 0.2° 2θ における追加のピークを含む。化合物 I のフマル酸塩形態 I はまた、図 2 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のフマル酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク: 7.5、8.0、10.2、11.8、12.1、14.6、16.0、16.6、16.8、18.6、18.9、19.5、20.1、23.2、23.6、23.8、24.3、24.6、25.6、26.1、27.8、および 30.3° 2θ ± 0.2° 2θ を含む。

10

【0191】

一部の実施形態では、化合物 I のフマル酸塩形態 I は、約 130 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物 I のフマル酸塩形態 I はまた、図 23 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0192】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドグリコール酸塩(化合物 I のグリコール酸塩形態 I)は、回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク: 10.9、15.1、および 25.2° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、22.2 および 24.6° 2θ ± 0.2° 2θ における追加のピークを含む。化合物 I のグリコール酸塩形態 I はまた、図 25 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のグリコール酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク: 7.5、10.9、14.8、15.1、17.1、17.2、20.4、20.8、21.6、21.8、22.0、22.2、23.1、23.6、24.6、25.2、25.5、および 28.6° 2θ ± 0.2° 2θ を含む。

20

30

【0193】

一部の実施形態では、化合物 I のグリコール酸塩形態 I は、約 148 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物 I のグリコール酸塩形態 I はまた、図 26 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0194】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド塩酸塩(化合物 I の HCl 形態 I)は、回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク: 8.2、26.0、および 26.1° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、12.0 および 19.6° 2θ ± 0.2° 2θ における追加のピークを含む。化合物 I の HCl 形態 I はまた、図 28 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I の HCl 形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク: 8.2、9.7、12.0、14.1、14.4、14.6、15.3、19.3、19.6、19.8、21.6、23.9、26.0、26.1、26.3、および 28.8° 2θ ± 0.2° 2θ を含む。

40

【0195】

50

一部の実施形態では、化合物 I の H C l 形態 I は、約 77℃における吸熱および約 191℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I の H C l 形態 I はまた、図 29 に実質的に示されているその完全な D S C 曲線によって特徴付けられる。

【0196】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドマレイン酸塩 (化合物 I のマレイン酸塩形態 I) は、回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク: 8.7、25.7、および 26.5° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、17.9 および 26.6° 2θ ± 0.2° 2θ における追加のピークを含む。化合物 I のマレイン酸塩形態 I はまた、図 31 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のマレイン酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク: 8.7、9.0、9.1、10.4、13.0、13.5、14.2、14.9、16.8、17.9、18.4、19.7、20.0、23.2、23.5、25.5、25.7、26.5、および 26.6° 2θ ± 0.2° 2θ を含む。

10

【0197】

一部の実施形態では、化合物 I のマレイン酸塩形態 I は、約 152℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I のマレイン酸塩形態 I はまた、図 32 に実質的に示されているその完全な D S C 曲線によって特徴付けられる。

20

【0198】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドメシル酸塩 (化合物 I のメシル酸塩形態 I) は、回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク: 8.9、24.5、および 25.6° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、10.7 および 21.6° 2θ ± 0.2° 2θ における追加のピークを含む。化合物 I のメシル酸塩形態 I はまた、図 34 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク: 8.9、10.5、10.7、11.9、12.8、14.9、16.3、17.4、18.4、20.1、20.9、21.2、21.6、23.9、24.5、25.6、25.8、26.8、および 30.1° 2θ ± 0.2° 2θ を含む。

30

【0199】

一部の実施形態では、化合物 I のメシル酸塩形態 I は、0℃未満での吸熱、100℃未満での吸熱、および約 232℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I のメシル酸塩形態 I はまた、図 35 に実質的に示されているその完全な D S C 曲線によって特徴付けられる。

40

【0200】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドシュウ酸塩 (化合物 I のシュウ酸塩形態 I) は、回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク: 13.3、13.5、および 26.0° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、7.3 および 24.5° 2θ ± 0.2° 2θ における追加のピークを含む。化合物 I のシュウ酸塩形態 I はまた、図 37 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のシュウ酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピー

50

ク：7. 3、9. 5、12. 1、12. 2、13. 3、13. 5、13. 9、17. 9、19. 9、20. 3、20. 8、21. 4、21. 6、22. 2、23. 9、24. 5、25. 5、25. 7、および26. 0°2θ±0. 2°2θを含む。

【0201】

一部の実施形態では、化合物Iのシュウ酸塩形態Iは、約216℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物Iのシュウ酸塩形態Iはまた、図38に実質的に示されているその完全なDSC曲線によって特徴付けられる。

【0202】

結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド硫酸塩(化合物Iの硫酸塩形態I)は、回折計により波長1. 5406 ÅのCu-Kα放射線を使用して決定される以下のピーク：7. 1、13. 8、および25. 5°2θ±0. 2°2θを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、17. 0および21. 2°2θ±0. 2°2θにおける追加のピークを含む。化合物Iの硫酸塩形態Iはまた、図40に実質的に示されているその完全なX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Iの硫酸塩形態Iのディフラクトグラムは、以下のピーク：7. 1、9. 1、9. 3、10. 8、12. 2、13. 1、13. 4、13. 8、17. 0、18. 1、18. 2、20. 4、21. 0、21. 2、25. 4、25. 5、26. 9、27. 8、および26. 9°2θ±0. 2°2θを含む。

【0203】

結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドアジピン酸塩(化合物Iのアジピン酸塩形態I)は、回折計により波長1. 5406 ÅのCu-Kα放射線を使用して決定される以下のピーク：6. 4、14. 6、および24. 5°2θ±0. 2°2θを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、9. 7、12. 1、および19. 3°2θ±0. 2°2θにおける追加のピークを含む。化合物Iのアジピン酸塩形態Iはまた、図51に実質的に示されているその完全なX線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Iのアジピン酸塩形態Iのディフラクトグラムは、以下のピーク：6. 4、8. 1、9. 7、12. 1、14. 6、17. 4、19. 3、および24. 5°2θ±0. 2°2θを含む。

【0204】

一部の実施形態では、化合物Iのアジピン酸塩形態Iは、約151℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物Iのアジピン酸塩形態Iはまた、図52に実質的に示されているその完全なDSC曲線によって特徴付けられる。

【0205】

結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドベシル酸塩(化合物Iのベシル酸塩形態I)は、回折計により波長1. 5406 ÅのCu-Kα放射線を使用して決定される以下のピーク：6. 9、10. 8、および12. 9°2θ±0. 2°2θを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、10. 2、20. 9、および25. 4°2θ±0. 2°2θにおける追加のピークを含む。化合物Iのベシル酸塩形態Iはまた、図54に実質的に示されているその完全なX線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Iのベシル酸塩形態Iのディフラクトグラムは、以下のピーク：6. 9、10. 2、10. 8、12. 9、16. 4、20. 9、25. 4、および25. 9°2θ±0. 2°2θを含む。

【0206】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドエジシル酸塩(化合物 I のエジシル酸塩形態 I) は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: 10.3 、 16.9 、 19.5 、および $23.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、 15.6 および $26.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ における追加のピークを含む。化合物 I のエジシル酸塩形態 I はまた、図 55 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク: 8.3 、 10.3 、 15.6 、 16.9 、 19.5 、 23.7 、および $26.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む。

10

【0207】

一部の実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I は、約 240°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 I は、 100°C 未満での吸熱をさらに含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I のエジシル酸塩形態 I はまた、図 56 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0208】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドエジシル酸塩(化合物 I のエジシル酸塩形態 II) は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: 14.7 、 20.6 、および $22.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、 12.1 、 17.3 、および $23.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ における追加のピークを含む。化合物 I のエジシル酸塩形態 II はまた、図 58 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 II のディフラクトグラムは、以下のピーク: 8.1 、 9.4 、 12.1 、 14.7 、 17.3 、 20.6 、 22.7 、および $23.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む。

20

【0209】

一部の実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 II は、約 178°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 II は、約 91°C および約 150°C における吸熱をさらに含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I のエジシル酸塩形態 II はまた、図 59 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

30

【0210】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドゲンチシン酸塩(化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I) は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: 9.7 、 12.5 、および $26.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、 18.9 および $20.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ における追加のピークを含む。化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I はまた、図 61 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク: 9.7 、 12.5 、 18.9 、 20.4 、および $26.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む。

40

【0211】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4

50

ーイソプロピル－4H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－2－イル）－2－フルオロ－4－メチルベンズアミドゲンチシン酸塩（化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I I）は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu－K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：5. 2、10. 7、および $12. 1^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、14. 4、16. 9、および $26. 3^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ における追加のピークを含む。化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I I はまた、図 6 2 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I I のディフラクトグラムは、以下のピーク：5. 2、10. 7、12. 1、14. 4、16. 9、および $26. 3^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む。

10

【0212】

一部の実施形態では、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I I は、約 95°C および約 134°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる。化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I I はまた、図 6 3 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0213】

結晶性 5－（4－シクロプロピル－1H－イミダゾール－1－イル）－N－（6－（4－イソプロピル－4H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－2－イル）－2－フルオロ－4－メチルベンズアミドグルタル酸塩（化合物 I のグルタル酸塩形態 I）は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu－K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：7. 5、20. 8、および $23. 3^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、14. 7、15. 8、および $26. 1^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ における追加のピークを含む。化合物 I のグルタル酸塩形態 I はまた、図 6 5 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のグルタル酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク：7. 5、10. 6、14. 7、15. 8、18. 0、20. 8、23. 3、および $26. 1^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む。

20

【0214】

一部の実施形態では、化合物 I のグルタル酸塩形態 I は、約 129°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のグルタル酸塩形態 I は、約 66°C および約 89°C における吸熱をさらに含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる。化合物 I のグルタル酸塩形態 I はまた、図 6 6 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

30

【0215】

結晶性 5－（4－シクロプロピル－1H－イミダゾール－1－イル）－N－（6－（4－イソプロピル－4H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－2－イル）－2－フルオロ－4－メチルベンズアミドグルタル酸塩（化合物 I のグルタル酸塩形態 I I）は、回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu－K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：5. 1、13. 1、および $16. 4^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、11. 0、12. 6、および $24. 4^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ における追加のピークを含む。化合物 I のグルタル酸塩形態 I I はまた、図 6 8 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のグルタル酸塩形態 I I のディフラクトグラムは、以下のピーク：5. 1、11. 0、12. 6、13. 1、16. 4、21. 1、および $24. 4^\circ 2\theta \pm 0. 2^\circ 2\theta$ を含む。

40

【0216】

一部の実施形態では、化合物 I のグルタル酸塩形態 I I は、約 106°C および約 127°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる。化合物 I のグルタル酸塩形態 I I はまた、図 6 9 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

50

【0217】

結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドL-酒石酸塩(化合物IのL-酒石酸塩形態I)は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: 4.3、12.4、および24.8° 2 θ ±0.2° 2 θ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、9.1、21.2、および27.4° 2 θ ±0.2° 2 θ における追加のピークを含む。化合物IのL-酒石酸塩形態Iはまた、図71に実質的に示されているその完全なX線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物IのL-酒石酸塩形態Iのディフラクトグラムは、以下のピーク: 4.3、9.1、12.4、18.3、21.2、24.8、および27.4° 2 θ ±0.2° 2 θ を含む。

10

【0218】

一部の実施形態では、化合物IのL-酒石酸塩形態Iは、約61°Cにおける吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物IのL-酒石酸塩形態Iは、約128°Cにおける吸熱をさらに含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物IのL-酒石酸塩形態Iはまた、図72に実質的に示されているその完全なDSC曲線によって特徴付けられる。

【0219】

結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドL-酒石酸塩(化合物IのL-酒石酸塩形態II)は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: 4.7、9.9、11.4、および22.0° 2 θ ±0.2° 2 θ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、7.1、24.2、および25.2° 2 θ ±0.2° 2 θ における追加のピークを含む。化合物IのL-酒石酸塩形態IIはまた、図74に実質的に示されているその完全なX線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物IのL-酒石酸塩形態IIのディフラクトグラムは、以下のピーク: 4.7、7.1、9.9、11.4、22.0、24.2、および25.2° 2 θ ±0.2° 2 θ を含む。

20

30

【0220】

一部の実施形態では、化合物IのL-酒石酸塩形態IIは、約121°Cにおける吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物IのL-酒石酸塩形態IIは、110°C未満での吸熱をさらに含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる。化合物IのL-酒石酸塩形態IIはまた、図75に実質的に示されているその完全なDSC曲線によって特徴付けられる。

【0221】

結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドプロピルガラート(化合物Iのプロピルガラート形態I)は、回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク: 3.8、7.6、および24.9° 2 θ ±0.2° 2 θ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、8.7、15.1、および25.8° 2 θ ±0.2° 2 θ における追加のピークを含む。化合物Iのプロピルガラート形態Iはまた、図77に実質的に示されているその完全なX線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物Iのプロピルガラート形態Iのディフラクトグラムは、以下のピーク: 3.8、7.6、8.7、11.5、15.1、20.4、24.9、および25.8° 2 θ ±0.2° 2 θ を含む。

40

【0222】

一部の実施形態では、化合物Iのプロピルガラート形態Iは、約164°Cにおける吸熱

50

を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のプロピルガラート形態 I は、100℃未満での吸熱をさらに含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I のプロピルガラート形態 I はまた、図 78 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

【0223】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドコハク酸塩 (化合物 I のコハク酸塩形態 I) は、回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク：12.7、21.2、および 24.7° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、7.6、12.4、および 16.3° 2θ ± 0.2° 2θ における追加のピークを含む。化合物 I のコハク酸塩形態 I はまた、図 80 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のコハク酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク：7.6、12.4、12.7、16.3、20.3、21.2、および 24.7° 2θ ± 0.2° 2θ を含む。

10

【0224】

一部の実施形態では、化合物 I のコハク酸塩形態 I は、約 152℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のコハク酸塩形態 I は、120℃未満での吸熱をさらに含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I のコハク酸塩形態 I はまた、図 81 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

20

【0225】

結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドトシル酸塩 (化合物 I のトシル酸塩形態 I) は、回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク：6.6、12.1、および 12.8° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる。ディフラクトグラムは、10.3、16.0、および 25.2° 2θ ± 0.2° 2θ における追加のピークを含む。化合物 I のトシル酸塩形態 I はまた、図 83 に実質的に示されているその完全な X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I のディフラクトグラムは、以下のピーク：5.6、6.6、10.3、12.1、12.8、16.0、および 25.2° 2θ ± 0.2° 2θ を含む。

30

【0226】

一部の実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I は、約 131℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。一部の実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 I は、120℃未満での吸熱をさらに含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる。化合物 I のトシル酸塩形態 I はまた、図 84 に実質的に示されているその完全な DSC 曲線によって特徴付けられる。

40

【0227】

一部の実施形態は、本明細書に記載のある形態の化合物 I を含み、化合物 I の任意の他の形態を含まないままである組成物を対象とする。一部の実施形態では、組成物は、95%超の本明細書に記載のある形態の化合物 I を含み、化合物 I の任意の他の形態を含まないままである。一部の実施形態では、組成物は、97%超の本明細書に記載のある形態の化合物 I を含み、化合物 I の任意の他の形態を含まないままである。一部の実施形態では、組成物は、99%超の本明細書に記載のある形態の化合物 I を含み、化合物 I の任意の他の形態を含まないままである。

【0228】

一部の実施形態は、本明細書に記載の化合物 I の形態 I の結晶形態を含み、化合物 I の

50

任意の他の形態を含まないままである組成物を対象とする。一部の実施形態では、組成物は、95%超の本明細書に記載の化合物 I の形態 I の結晶形態を含み、化合物 I の形態 I の任意の他の形態を含まないままである。一部の実施形態では、組成物は、97%超の本明細書に記載の化合物 I の形態 I の結晶形態を含み、化合物 I の形態 I の任意の他の形態を含まないままである。一部の実施形態では、組成物は、99%超の本明細書に記載の化合物 I の形態 I の結晶形態を含み、化合物 I の任意の他の形態を含まないままである。

【0229】

一部の実施形態は、本明細書に記載の化合物 I の形態 I を作製するプロセスを対象とする。一部の実施形態では、該プロセスは、本明細書で提供される実施例に記載されているとおりである。

10

【0230】

別の実施形態では、本開示は、化合物 I の形態 I を作製するプロセスを提供する。該プロセスは、化合物 I をエタノール、メタノールと水の混合物、メタノールとメチルtert-ブチルエーテルの混合物、酢酸イソプロピルとn-ヘプタンの混合物、メチルtert-ブチルエーテルとn-ヘプタンの混合物、およびエタノールとn-ヘプタンの混合物からなる群から選択される溶媒と接触させ、それによって化合物 I の形態 I を形成するステップを含む。

【0231】

別の実施形態では、本開示は、化合物 I の形態 V を作製するプロセスを提供する。該プロセスは、化合物 I をジクロロメタンおよびn-ヘプタンと接触させ、それによって化合物 I の形態 V を形成するステップを含む。さらに別の実施形態は、化合物 I の形態 II を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I の形態 V を脱溶媒和し、それによって化合物 I の形態 II を形成するステップを含む。

20

【0232】

別の実施形態は、化合物 I の形態 III を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をメタノールおよび水の混合物と接触させ、それによって化合物 I の形態 III を形成するステップを含む。一部の実施形態では、メタノールと水の比は、約1:4であり得る。

【0233】

別の実施形態は、化合物 I の形態 IV を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をメタノールおよび水の混合物と接触させ、それによって化合物 I の形態 IV を形成するステップを含む。一部の実施形態では、メタノールと水の比は、約4:3であり得る。

30

【0234】

別の実施形態では、本開示は、化合物 I の形態 VI を作製するプロセスを提供する。該プロセスは、溶媒から化合物 I を蒸発させ、それによって化合物 I の形態 VI を形成するステップを含む。溶媒は、アセトニトリル、エタノール、テトラヒドロフラン、メタノール/メチルイソブチルケトン、およびMeOH/1-ブタノールであり得る。一部の実施形態では、該プロセスは、加熱をさらに含む。一部の実施形態では、化合物 I の形態 VI を作製するプロセスは、化合物 I をエタノール中でヘプタンと接触させ、それによって化合物 I の形態 VI を形成するステップを含む。

40

【0235】

別の実施形態は、化合物 I の形態 VII を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I の形態 IV を脱水し、それによって化合物 I の形態 VII を形成するステップを含む。

【0236】

別の実施形態は、化合物 I の形態 VII を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I の形態 IV を脱水し、それによって化合物 I の形態 VII を形成するステップを含む。

【0237】

50

別の実施形態は、化合物 I の形態 V I I I を作製するプロセスである。該プロセスは、多湿条件で化合物 I の形態 V I を平衡化し、それによって化合物 I の形態 V I I I を形成するステップを含む。他の実施形態では、該プロセスは、化合物 I の形態 V I をエタノールおよび水と接触させ、それによって化合物 I の形態 V I I I を形成するステップを含む。

【0238】

別の実施形態は、化合物 I の形態 I X を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I を酢酸と接触させ、それによって化合物 I の形態 I X を形成するステップを含む。

【0239】

別の実施形態は、非晶質化合物 I を作製するプロセスである。該プロセスは、ジクロロメタンまたはメタノールから化合物 I を蒸発させるステップを含む。

10

【0240】

別の実施形態は、化合物 I のエシル酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよびエタンスルホン酸と接触させ、それによって化合物 I のエシル酸塩形態 I を形成するステップを含む。

【0241】

別の実施形態は、化合物 I のフマル酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよびフマル酸と接触させ、それによって化合物 I のフマル酸塩形態 I を形成するステップを含む。

【0242】

別の実施形態は、化合物 I のグリコール酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよびグリコール酸と接触させ、それによって化合物 I のグリコール酸塩形態 I を形成するステップを含む。

20

【0243】

別の実施形態は、化合物 I の H C I 形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよび塩酸と接触させ、それによって化合物 I の H C I 形態 I を形成するステップを含む。

【0244】

別の実施形態は、化合物 I のマレイン酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をアセトニトリルおよびマレイン酸と接触させ、それによって化合物 I のマレイン酸塩形態 I を形成するステップを含む。

30

【0245】

別の実施形態は、化合物 I のシュウ酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよびシュウ酸と接触させ、それによって化合物 I のシュウ酸塩形態 I を形成するステップを含む。

【0246】

別の実施形態は、化合物 I の硫酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をジクロロメタンおよび硫酸と接触させ、それによって化合物 I の硫酸塩形態 I を形成するステップを含む。

【0247】

別の実施形態は、化合物 I のアジピン酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をアセトニトリルおよびアジピン酸と接触させ、それによって化合物 I のアジピン酸塩形態 I を形成するステップを含む。

40

【0248】

別の実施形態は、化合物 I のベシル酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよびベンゼンスルホン酸と接触させ、それによって化合物 I のベシル酸塩形態 I を形成するステップを含む。

【0249】

別の実施形態は、化合物 I のエジシル酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよびエタンジスルホン酸と接触させ、それによって化合物

50

I のエジシル酸塩形態 I を形成するステップを含む。

【0250】

別の実施形態は、化合物 I のエジシル酸塩形態 I I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよびエタンジスルホン酸と接触させ、それによって化合物 I のエジシル酸塩形態 I I を形成するステップを含む。

【0251】

別の実施形態は、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよびゲンチシン酸と接触させ、それによって化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I を形成するステップを含む。別の実施形態は、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよび

10

【0252】

別の実施形態は、化合物 I のグルタル酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をジクロロメタンおよびグルタル酸と接触させ、それによって化合物 I のグルタル酸塩形態 I を形成するステップを含む。

【0253】

別の実施形態は、化合物 I のグルタル酸塩形態 I I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよびグルタル酸と接触させ、それによって化合物 I のグルタル酸塩形態 I I を形成するステップを含む。

20

【0254】

別の実施形態は、化合物 I の L-酒石酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよび L-酒石酸 (L-tartaric acid) と接触させ、それによって化合物 I の L-酒石酸塩形態 I を形成するステップを含む。

【0255】

別の実施形態は、化合物 I の L-酒石酸塩形態 I I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよび L-酒石酸と接触させ、それによって化合物 I の L-酒石酸塩形態 I I を形成するステップを含む。

【0256】

別の実施形態は、化合物 I のプロピルガラート形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよび没食子酸プロピルと接触させ、それによって化合物 I のプロピルガラート形態 I を形成するステップを含む。

30

【0257】

別の実施形態は、化合物 I のコハク酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をアセトニトリルおよびコハク酸と接触させ、それによって化合物 I のコハク酸塩形態 I を形成するステップを含む。

【0258】

別の実施形態は、化合物 I のトシル酸塩形態 I を作製するプロセスである。該プロセスは、化合物 I をエタノールおよび p-トルエンスルホン酸と接触させ、それによって化合物 I のトシル酸塩形態 I を形成するステップを含む。

40

【0259】

医薬組成物および投与方式

本明細書に記載の化合物 I の前記形態は、医薬組成物の形態で投与することができる。したがって、本明細書では、本明細書に記載の化合物 I の前記形態の 1 つまたは複数、ならびに担体、アジュバントおよび添加剤から選択される 1 種または複数種の薬学的に許容されるビヒクルを含有する医薬組成物も提供される。適切な薬学的に許容されるビヒクルには、例えば、不活性な固体賦形剤および充填剤、滅菌水溶液および様々な有機溶媒を含む賦形剤、透過促進剤、可溶化剤、ならびにアジュバントが含まれ得る。このような組成物は、製薬分野で周知の手法で調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、

50

ペンシルベニア州フィラデルフィア、17版（1985年）、およびModern Pharmaceuticals、Marcel Dekker, Inc. 第3版（G. S. BankerおよびC. T. Rhodes、編集）参照。医薬組成物は、単独で、または他の治療剤と組み合わせて投与することができる。

【0260】

医薬組成物は、単回または複数回用量のいずれかで投与することができる。医薬組成物は、例えば、直腸、口腔内頬側、鼻腔内および経皮経路を含む様々な方法によって投与することができる。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、動脈内注射によって、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、または吸入剤として投与することができる。

10

【0261】

1つの投与方式は、例えば注射による非経口である。本明細書に記載の医薬組成物を注射によって投与するために組み込むことができる形態には、例えば、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油またはピーナッツ油、ならびにエリキシル、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および類似の医薬ビヒクルを用いる、水性または油性の懸濁液または乳濁液が含まれる。

【0262】

経口投与は、本明細書に記載の化合物Iの前記形態の1つまたは複数を投与するための別の経路であり得る。投与は、例えばカプセル剤または腸溶コーティング錠剤による投与であり得る。本明細書に記載の化合物Iの前記形態の1つまたは複数を含む医薬組成物を作製するときに、活性成分を、通常、添加剤によって希釈し、そして／またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であり得るような担体内に封入する。添加剤が賦形剤として働く場合、添加剤は、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体材料の形態であってよい。したがって組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁物、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中で）、例えば最大10重量%の活性成分を含有する軟膏、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、注入可能な滅菌溶液剤、ならびに無菌パッケージ散剤の形態であってよい。

20

【0263】

適切な添加剤のいくつかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤は、滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤、例えばヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル；甘味剤；ならびに香味剤をさらに含むことができる。

30

【0264】

本明細書に記載の化合物Iの前記形態の1つまたは複数を含む組成物は、当技術分野で公知の手順を用いることによって、被験体に投与した後に活性成分を急速放出、持続放出または遅延放出するように製剤化することができる。経口投与のための制御放出による薬物送達系には、浸透圧ポンプ系、およびポリマーでコーティングされたりゼラチンまたは薬物-ポリマーマトリックス製剤を含有する溶解系が含まれる。制御放出系の例は、米国特許第3,845,770号、同第4,326,525号、同第4,902,514号、および同第5,616,345号において与えられている。本明細書に開示の方法で使用するための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチは、本明細書に記載の化合物Iの前記形態の、制御された量での連続または不連続注入を提供するために使用され得る。医薬品を送達するための経皮パッチの構成および使用は、当技術分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号、および同第5,001,139号参照。このようなパッチは、医薬品を連続的に、拍動的に、または要求に応じて送達するために構成されてよい。

40

50

【0265】

固体組成物、例えば錠剤を調製するために、主な活性成分を、医薬添加剤と混合して、本明細書に記載の化合物 I の前記形態の均一混合物を含有する固体予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質と称する場合、活性成分は、組成物が等しく有効な単位剤形、例えば錠剤、丸剤およびカプセル剤に容易に細分され得るように、組成物中に均一に分散させることができる。

【0266】

本明細書に記載の化合物 I の前記形態の錠剤または丸剤は、コーティングするかまたはその他の方法で配合して、長期作用の利点をもたらす剤形を提供することまたは胃の酸性状態から保護することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内側の投与構成成分と外側の投与構成成分を含むことができ、外側の投与構成成分は、内側の投与構成成分の上に外被の形態で存在する。2種の構成成分は、胃内での崩壊に耐え、内側構成成分を十二指腸へと無傷で通過させることまたは遅延放出させることを可能にする働きをする腸溶層によって分離され得る。このような腸溶層またはコーティングのために、様々な材料を使用することができる。このような材料には、いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

【0267】

吸入または吹送のための組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物の溶液および懸濁物、ならびに散剤が含まれ得る。液体または固体組成物は、本明細書に記載の適切な薬学的に許容される添加剤を含有することができる。一部の実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために、経口または経鼻呼吸経路を経て投与される。他の実施形態では、薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスを使用することによって噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入されてもよく、噴霧デバイスが、フェイスマスク Tent もしくは間欠的陽圧呼吸器に取り付けられていてもよい。溶液、懸濁物、または散剤組成物は、製剤を適切な手法で送達するデバイスから投与すること、好ましくは、経口または経鼻投与することができる。

【0268】

本明細書に記載の化合物 I の前記形態は、薬学的に有効な量で投与することができる。経口投与では、各投与量単位は、1 mg ~ 2 グラム、1 mg ~ 1 グラム、または 1 mg ~ 500 mg の化合物 I を含有することができる。一部の実施形態では、用量は、1 mg ~ 250 mg の化合物 I である。一部の実施形態では、化合物 I の用量は、1 日 2 回約 20 mg ~ 1 日 2 回約 50 mg の範囲である。一部の実施形態では、用量は、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、10 mg、12 mg、14 mg、16 mg、18 mg、20 mg、25 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、75 mg、100 mg、200 mg、または 500 mg の化合物 I である。しかし通常、実際に投与される化合物の量は、処置を受ける状態、選択された投与経路、および併用投与化合物、ならびに適用できる場合には個々の患者の年齢、体重、応答、患者の症状の重症度等を含む関連する環境に照らして、医師によって決定されることが理解される。

【0269】

本願の化合物 I の前記形態またはその組成物は、前述の任意の適切な方式を使用して、1 日 1 回、2 回、3 回、または 4 回投与することができる。また、本願の化合物 I の前記形態またはその組成物は、週 1 回もしくは 2 回、2 週間ごとに 1 回、3 週間ごとに 1 回、4 週間ごとに 1 回、5 週間ごとに 1 回、または 6 週間ごとに 1 回投与することができる。一部の実施形態では、本願の化合物 I の前記形態またはその組成物は、4 週間、8 週間、12 週間、16 週間、20 週間、24 週間、28 週間、32 週間、36 週間、40 週間、44 週間、48 週間、52 週間、または必要に応じてそれよりも長い期間にわたって、1 日 1 回投与することができる。

【0270】

本願の化合物 I の前記形態またはその組成物は、摂食状態で投与することができる。用語「摂食状態」またはその変形は、活性成分の投与前または投与と同時に、固体もしくはは

10

20

30

40

50

液体形態のいずれかの食品、または任意の適切な形態のカロリーを摂取することまたは取り込むことを指す。例えば、本願の化合物 I の前記形態またはその組成物は、カロリー（例えば食事）を摂取して数分または数時間以内に、被験体（例えばヒト）に投与することができる。一部の実施形態では、本願の化合物 I の前記形態またはその組成物は、カロリーを摂取して 5～10 分、約 30 分、または約 60 分以内に、被験体（例えばヒト）に投与することができる。

【0271】

ASK1 および使用方法

アポトーシスシグナル調節キナーゼ 1 (ASK1) は、c-Jun N 末端タンパク質キナーゼ (「JNK」) および p38MAPキナーゼを活性化するマイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ (「MAP3K」) ファミリーのメンバーである (Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., Dijke, P. T., Saitoh, M., Moriguchi, T., Matsumoto, K., Miyazono, K., および Gotoh, Y. (1997 年) *Science*, 275 巻、90～94 頁)。ASK1 は、酸化ストレス、活性酸素種 (ROS)、LPS、TNF- α 、FasL、ER ストレス、および細胞内カルシウム濃度の上昇を含む様々な刺激によって活性化される (Hattori, K., Naguro, I., Runchel, C., および Ichijo, H. (2009 年) *Cell Comm. Signal.* 7 巻: 1～10 頁; Takeda, K., Noguchi, T., Naguro, I., および Ichijo, H. (2007 年) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48 巻: 1-8, 27; Nagai, H., Noguchi, T., Takeda, K., および Ichijo, I. (2007 年) *J. Biochem. Mol. Biol.* 40 巻: 1～6 頁)。ASK1 タンパク質のリン酸化は、アポトーシスまたは細胞型に応じた他の細胞の応答をもたらす得る。ASK1 の活性化およびシグナル伝達は、神経変性、心血管性、炎症性、自己免疫性、および代謝性の障害を含む幅広い疾患において重要な役割を果たすことが報告されている。さらに ASK1 は、心臓、脳、および腎臓の虚血および再灌流後の臓器損傷の媒介に関与している (Watanabe ら (2005 年) *BBRC* 333 巻、562～567 頁; Zhang ら (2003 年) *Life Sci* 74-37-43; Terada ら (2007 年) *BBRC* 364 巻: 1043～49 頁)。

【0272】

ROS は、腎臓の炎症性サイトカイン産生、線維症、アポトーシス、および壊死の増大と関連することが報告されている。(Singh D K, Winocour P, Farrington K. *Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire. Nat Rev Endocrinol* 2011 年 3 月; 7 巻 (3 号): 176～184 頁; Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature* 2001 年 12 月 13 日; 414 巻 (6865 号): 813～820 頁; Mimura I, Nangaku M. *The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. Nat Rev Nephrol* 2010 年 11 月; 6 巻 (11 号): 667～678 頁)。

【0273】

さらに酸化ストレスは、さらなる腎傷害および ROS の産生を引き起こす進行糖化終末産物 (AGE) の形成を容易にする。(Hung K Y ら、N-acetylcysteine-mediated antioxidant prevents hyperglycemia-induced apoptosis and collagen synthesis in rat mesangial cells. *Am J Nephrol* 2009 年; 29 巻 (3 号): 192～202 頁)。

【0274】

腎臓の尿細管間質性線維症は、慢性腎疾患を有する患者の腎不全の進行の強力な予測因子である (Schainuck L 以下、Structural-functional correlations in renal disease. Part II: The correlations. Hum Pathol 1970年; 1巻: 631~641頁)。ラットの一側性尿管閉塞症(UUO)は、尿細管間質性線維症の広く使用されているモデルである。UUOは、尿細管間質性炎症、形質転換増殖因子ベータ(TGF- β)の発現の増大、ならびにコラーゲンおよびフィブロネクチンなどのマトリックスタンパク質を分泌する筋線維芽細胞の蓄積を引き起こす。UUOモデルを使用して、腎線維症を阻害することによって慢性腎疾患を処置する薬物の可能性を試験することができる (Chevalierら、Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy、Kidney International (2009年) 75巻、1145~1152頁。

10

【0275】

したがって、ASK1シグナル伝達の阻害剤として機能する治療剤は、神経変性、心血管性、炎症性、自己免疫性、および代謝性の障害などの疾患または状態の処置を必要とする患者の生活を救済または改善する可能性を有する。特に、ASK1阻害剤は、腎疾患、糖尿病性腎疾患、慢性腎疾患、線維性疾患(肺および腎線維症を含む)、拡張型心筋症、呼吸器疾患(慢性閉塞性肺疾患(COPD)および急性肺傷害を含む)、急性および慢性肝疾患(例えば非アルコール性脂肪性肝炎およびアルコール性肝炎)を含む心腎疾患を処置する可能性を有する。

20

【0276】

化合物がASK1キナーゼ活性を阻害する能力、およびASK1阻害剤としてのその有用性を同定するための様々なアッセイは、当技術分野で公知であり、例えば米国特許第8,742,126号に記載されている。

【0277】

本明細書に記載の一部の実施形態は、ASK1阻害剤を用いる処置を必要とする患者の疾患の処置における、本明細書に記載のある形態の化合物Iまたは本明細書に記載の医薬組成物の使用を対象とする。

30

【0278】

本明細書に記載の一部の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物Iまたは本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、糖尿病性腎症または糖尿病合併症を処置する方法である。一部の実施形態では、糖尿病には、1型および2型糖尿病、妊娠糖尿病、前糖尿病、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、空腹時血糖異常上昇、ならびに耐糖能障害が含まれる。1型糖尿病は、インスリン依存性真性糖尿病(IDDM)としても公知である。2型は、インスリン非依存性真性糖尿病(NIDDM)としても公知である。

【0279】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物Iまたは本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、腎疾患または糖尿病性腎疾患を処置する方法を対象とする。

40

【0280】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物Iまたは本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、腎線維症、肺線維症、または特発性肺線維症(IPF)を処置する方法を対象とする。

【0281】

別の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある結晶形態の化合物Iまたは本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、糖尿病性腎疾患、糖尿病性腎症、腎線維症、肝線維症、または肺線維症を処置する方法を対象とする。

50

【0282】

肝疾患は、疾患の期間に基づいて、肝臓に対する急性または慢性の損傷である。肝損傷は、感染症、傷害、薬物もしくは毒性化合物、例えばアルコールもしくは食物中の不純物への曝露、血中の正常物質の異常な蓄積、自己免疫プロセス、遺伝的欠損（例えばヘモクロマトーシス）、または他の未知の原因によって引き起こされ得る。例示的な肝疾患として、肝硬変、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝虚血再灌流傷害、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、ならびにウイルス性およびアルコール性肝炎の両方を含む肝炎が挙げられるが、それらに限定されない。

【0283】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、アルコールによって引き起こされない肝細胞中の余分な脂肪の蓄積である。NAFLDは、肝臓の膨張（すなわち脂肪性肝炎）を引き起こすおそれがあり、それによって、経時的に癒痕化（すなわち肝硬変）が引き起こされる場合があり、肝がんまたは肝不全に至る場合がある。NAFLDは、肝細胞（hepatocyte）中の脂肪の蓄積によって特徴付けられ、メタボリック症候群（例えば、2型真性糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、高血圧）のいくつかの態様としばしば関連する。この疾患の頻度は、炭水化物が豊富でありかつ高脂肪の食事の摂取に起因してますます上昇してきた。NAFLD患者のサブセット（約20%）は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を発症する。

【0284】

脂肪肝疾患の亜型であるNASHは、NAFLDのより重症の形態である。NASHは、大滴性脂肪肝、肝細胞の膨化変性、および／または最終的に肝臓癒痕化（すなわち線維症）をもたらす炎症によって特徴付けられる。NASHと診断された患者は、進行期の肝線維症および最終的には肝硬変に進行する。末期疾患を有する肝硬変NASH患者の現在の処置は、肝移植である。

【0285】

研究では、診断を受けたNASH患者のうちの著しい割合の患者（39%）が、診断を確認するための肝生検を受けていなかったことが示されている。診断を受けたNASH患者のうち、文献に報告されているものよりも高い割合の患者が、メタボリック症候群パラメータを有している（II型真性糖尿病54%、肥満71%、メタボリック症候群59%）。医師の82%は、著しいアルコール消費量を定義するために、診療ガイドライン推奨と比較してより低い閾値を使用している。医師の88%は、NASHのために何らかの形態の薬理学的処置を処方している（Vit E：NASH患者の53%に処方、スタチン：57%、メトホルミン：50%）。したがって、患者の圧倒的多数は、介入を裏付ける確認された診断または有意なデータがなく、NASHを排除するためのアルコール閾値が予測を下回っているにも関わらず、薬剤を処方されている。

【0286】

別の一般的な肝疾患は、原発性硬化性胆管炎（PSC）である。PSCは、肝臓内側および外側の胆管にゆっくり損傷を与える、慢性または長期の肝疾患である。PSCを有する患者では、胆管の遮断に起因して胆汁が肝臓に蓄積し、そこでそれは徐々に肝細胞に損傷を与え、肝硬変、または肝臓の癒痕化を引き起こす。現在、PSCを治癒する有効な処置はない。PSCを有する多くの患者は、最終的に、典型的にはその疾患と診断されてから約10年後には、肝不全により肝移植が必要となる。PSCは、胆管がんに至るおそれもある。

【0287】

肝線維症は、コラーゲンを含む細胞外マトリックスタンパク質の過度の蓄積であり、これは、ほとんどのタイプの慢性肝疾患において生じる。進行肝線維症は、肝硬変、肝不全、および門脈圧亢進症をもたらす、しばしば肝移植を必要とする。

【0288】

本明細書では、患者に、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物Iまたはその

組成物を、任意選択で治療有効量の L O X L 2 阻害剤と組み合わせて投与するステップを含む、それを必要とする患者の肝疾患を処置および／または予防する方法が開示される。活性な肝疾患の存在は、血中の上昇酵素レベルの存在によって検出することができる。具体的には、臨床的に許容される正常な範囲を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）の血中レベルは、進行中の肝損傷を示すことが公知である。A L TおよびA S Tの血中レベルに関する、肝疾患患者の日常的なモニタリングを臨床的に使用して、医学的処置中に肝疾患の進行を測定する。上昇したA L TおよびA S Tの許容される正常範囲内への低下は、患者の進行中の肝損傷の重症度の低下を反映する臨床的な証拠とみなされる。

【0289】

10

ある特定の実施形態では、肝疾患は、慢性肝疾患である。慢性肝疾患は、肝実質の進行性破壊および再生を伴い、線維症および肝硬変に至る。一般に、慢性肝疾患は、ウイルス（例えばB型肝炎、C型肝炎、サイトメガロウイルス（C M V）、またはエプスタインバーウイルス（E B V））、毒性の剤もしくは薬物（例えばアルコール、メトトレキセート、またはニトロフアントイン）、代謝性疾患（例えば非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、ヘモクロマトーシス、またはウィルソン病）、自己免疫疾患（例えば自己免疫性慢性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、または原発性硬化性胆管炎）、または他の原因（例えば右心不全）によって引き起こされ得る。

【0290】

20

本明細書に記載の一部の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、肝疾患を処置する方法を対象とする。肝疾患は、4段階に分類され得る。F 0 は、線維症がないことを示し、F 1 は、軽度の線維症を示し、F 2 は、中程度の線維症を示し、F 3 は、重症の線維症を示し、F 4 は、肝硬変を示す。本明細書に記載の一部の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、線維症段階 F 2 または F 3 を処置する方法を対象とする。

【0291】

一実施形態では、肝硬変のレベルを低減する方法が本明細書において提供される。一実施形態では、肝硬変は、線維症および結節再生と共に、正常な顕微鏡的な小葉構造の喪失によって病理学的に特徴付けられる。肝硬変の程度を測定する方法は、当技術分野で周知である。一実施形態では、肝硬変のレベルは、約5%～約100%低減される。一実施形態では、肝硬変のレベルは、被験体において少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または約100%低減される。

30

【0292】

ある特定の実施形態では、肝疾患は、代謝的肝疾患である。一実施形態では、肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）である。N A F L D は、インスリン抵抗性およびメタボリック症候群（肥満、高脂血症、真性糖尿病（I I 型）および高血圧の組合せ）と関連する。N A F L D は、ある範囲の疾患活動性に及ぶとみなされており、肝臓への脂肪蓄積（脂肪肝）として始まる。

40

【0293】

肥満とインスリン抵抗性の両方は、おそらくN A F L D の疾患プロセスにおいて強力な役割を果たすことが示されている。N A F L D には、質の低い食事に加えて、いくつかの他の公知の原因がある。例えば、N A F L D は、ある特定の薬剤、例えばアミオダロン、抗ウイルス薬（例えば、ヌクレオシド類似体）、アスピリン（まれに子どものライ症候群の一部として）、コルチコステロイド、メトトレキセート、タモキシフェン、またはテトラサイクリンによって引き起こされ得る。N A F L D はまた、腹部への脂肪沈着の増大を

50

引き起こし得る高フルクトースコーンシロップの存在により、ソフトドリンクの摂取と関連付けられているが、スクロースの摂取は類似の作用を示す（そのフルクトースへの分解に起因する可能性が高い）。この感受性について2種の遺伝子変異が同定されていることから、遺伝もある役割を果たすことが公知である。

【0294】

N A F L Dは、処置されずに放置されると、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）を発症するおそれがあり、これは、N A F L Dの最も極端な形態であり、脂肪肝が炎症および線維症と組み合わさった状態である。N A S Hは、未知の原因の肝臓の肝硬変の主要原因とみなされる。したがって本明細書では、患者に、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I またはその組成物を、任意選択で治療有効量の L O X L 2 阻害剤と組み合わせて投与するステップを含む、それを必要とする患者の非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）を処置および／または予防する方法が提供される。

10

【0295】

また本明細書では、患者に、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I またはその組成物を、任意選択で治療有効量の L O X L 2 阻害剤と組み合わせて投与するステップを含む、それを必要とする患者の肝線維症を処置および／または予防する方法が提供される。肝線維症は、ほとんどのタイプの慢性肝疾患に生じる、コラーゲンを含む細胞外マトリックスタンパク質の過度の蓄積である。ある特定の実施形態では、進行した肝線維症は、肝硬変および肝不全をもたらす。肝組織構造、例えば線維症の程度の変化、小葉肝炎、および門脈周囲の架橋壊死を測定する方法は、当技術分野で周知である。

20

【0296】

一実施形態では、線維組織、類線維腫または線維性変性の形成である肝線維症のレベルは、約90%超だけ低減する。一実施形態では、線維組織、類線維腫または線維性変性の形成である線維症のレベルは、少なくとも約90%、少なくとも約80%、少なくとも約70%、少なくとも約60%、少なくとも約50%、少なくとも約40%、少なくとも約30%、少なくとも約20%、少なくとも約10%、少なくとも約5%または少なくとも約2%低減する。

【0297】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、肝臓中の線維形成のレベルを低減する。肝臓の線維形成は、線維症として公知の肝臓中の、過剰の細胞外マトリックス構成成分の沈着をもたらすプロセスである。肝臓の線維形成は、いくつかの状態、例えば慢性ウイルス性肝炎BおよびC、アルコール性肝疾患、薬物誘発性肝疾患、ヘモクロマトーシス、自己免疫性肝炎、ウィルソン病、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、肝臓住血吸虫症等で観察される。一実施形態では、線維形成のレベルは、約90%超だけ低減する。一実施形態では、線維形成のレベルは、少なくとも約90%、少なくとも約80%、少なくとも約70%、少なくとも約60%、少なくとも約50%、少なくとも約40%、少なくとも約30%、少なくとも約20%、少なくとも約10%、少なくとも約5%または少なくとも約2%低減する。

30

【0298】

さらに他の実施形態では、患者に、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I またはその組成物を、任意選択で治療有効量の L O X L 2 阻害剤と組み合わせて投与するステップを含む、それを必要とする患者の原発性硬化性胆管炎（P S C）を処置および／または予防する方法が本明細書において提供される。

40

【0299】

本明細書に記載の方法および医薬組成物において使用するための L O X L 2 阻害剤は、リシルオキシダーゼ様2（L O X L 2）タンパク質を不活化できる任意の剤であり得る。前記剤は、化合物または生物学的分子（例えばタンパク質または抗体）であってよい。このような阻害剤は、公知の方法によって容易に同定される（例えば、U. S. 8, 461, 303、U. S. 2009/0053224およびU. S. 2011/0044907を参照のこと。これにより、それらの全体が参考として本明細書に援用される。）。

50

【0300】

ある特定の実施形態では、L O X L 2 阻害剤は、抗 L O X L 2 抗体である（例えば、U . S . 8 , 4 6 1 , 3 0 3、U . S . 2 0 1 2 / 0 3 0 9 0 2 0、U . S . 2 0 1 3 / 0 3 2 4 7 0 5、および U . S . 2 0 1 4 / 0 0 7 9 7 0 7 を参照のこと。これらは、それら全体が参考として本明細書に援用される。）。抗 L O X L 2 抗体は、所望の生物活性を示す限り、モノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、二特異性抗体（d i a b o d y）、多特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、または単鎖結合ポリペプチドを含むがこれに限定されない抗体断片であってよい。

【0301】

ある特定の実施形態では、抗 L O X L 2 抗体は、モノクローナル抗 L O X L 2 抗体、またはその抗原結合断片である。他の実施形態では、抗 L O X L 2 抗体は、ポリクローナル抗 L O X L 2 抗体、またはその抗原結合断片である。このような抗体は、当技術分野で公知であり、または商業的供給源から入手可能である。一実施形態では、抗 L O X L 2 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1 と記載されるアミノ酸配列を有するエピトープに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗 L O X L 2 抗体は、配列番号 2、3、4 または 5 と記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域の相補性決定領域（C D R）、C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに配列番号 6、7 または 8 と記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域の C D R、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片であり、ここで単離された抗体またはその抗原結合断片は、リシルオキシダーゼ様 2（L O X L 2）タンパク質に特異的に結合する。他の実施形態では、重鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、それぞれ配列番号 9、10 および 11 と記載されるアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、それぞれ配列番号 12、13 および 14 と記載されるアミノ酸配列を含む。一部の他の実施形態では、抗 L O X L 2 抗体は、配列番号 2、3、4 または 5 と記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 6、7 または 8 と記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を有しており、ここで単離された抗体またはその抗原結合断片は、リシルオキシダーゼ様 2（L O X L 2）タンパク質に特異的に結合する。さらなる実施形態では、L O X L 2 阻害剤は、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を有する抗 L O X L 2 抗体である。さらなる追加の実施形態では、L O X L 2 阻害剤は、配列番号 4 と約 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する配列を含む抗 L O X L 2 抗体である。一部の追加の実施形態では、L O X L 2 阻害剤は、配列番号 7 と約 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する配列を含む抗 L O X L 2 抗体である。ある特定の実施形態では、単離された抗体または抗原結合断片は、ヒト化されている。

【0302】

さらなる実施形態では、L O X L 2 阻害剤は、配列番号 15 に記載されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号 16 に記載されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を有する抗 L O X L 2 抗体 A B 0 0 2 3 である。A B 0 0 2 3 および他の抗 L O X L 2 抗体を産生する方法は、一般に「303 特許」に開示されている。ある特定の実施形態では、単離された抗体または抗原結合断片は、ヒト化されている。さらなる追加の実施形態では、L O X L 2 阻害剤は、配列番号 15 と約 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する配列を含む抗 L O X L 2 抗体である。一部の追加の実施形態では、L O X L 2 阻害剤は、配列番号 16 と約 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する配列を含む抗 L O X L 2 抗体である。

【0303】

一部の実施形態では、L O X L 2 阻害剤は、薬学的に有効な量で経口投与され得る。経

10

20

30

40

50

口投与では、各投与量単位は、1 mg～2 グラム、1 mg～1 グラム、または1 mg～500 mg の L O X L 2 阻害剤を含有することができる。一部の実施形態では、用量は、1 mg～250 mg または1 mg～350 mg の L O X L 2 阻害剤である。L O X L 2 阻害剤の用量は、単回用量または1日2回、3回、4回、5回もしくは6回の分割用量として与えられてよい。しかし通常、実際に投与される L O X L 2 阻害剤の量は、処置を受ける状態、選択された投与経路、および併用投与化合物、ならびに適用できる場合には個々の患者の年齢、体重、応答、患者の症状の重症度等を含む関連する環境に照らして、医師によって決定されることが理解される。

【0304】

また本明細書では、患者に、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I またはその組成物を、任意選択で治療有効量の F X R アゴニストと組み合わせて投与するステップを含む、それを必要とする患者の肝疾患を処置する方法が提供される。

10

【0305】

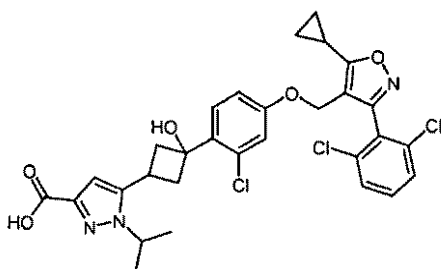
また本明細書では、患者に、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I またはその組成物を、任意選択で治療有効量の F X R アゴニストと組み合わせて投与するステップを含む、それを必要とする患者の非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）を処置および／または予防する方法が提供される。

【0306】

F X R は、核内受容体スーパーファミリーのメンバーである。ファルネソイド X 受容体（F X R）の薬理的活性化は、N A F L D および N A S H の根本的原因を攻撃することができる。本明細書に記載の方法および組成物において使用するための F X R アゴニストは、F X R に結合し、F X R を活性化して、生物学的応答をもたらすことができる任意の剤であってよい。F X R アゴニストには、コール酸；オベチコール酸、ケノデオキシコール酸、ケノデオキシコレート、P X - 102、P X - 104、W A Y - 362450（F X R - 450 または X L 335）、オレアノール酸、および G W - 4064 が含まれ得るが、それらに限定されない。一部の実施形態では、F X R アゴニストは、式：

20

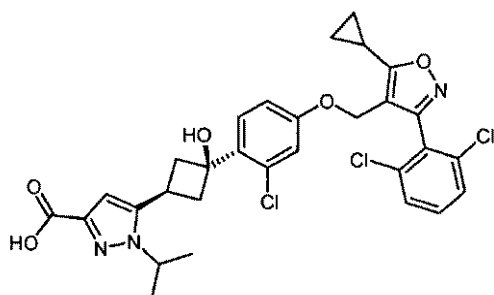
【化4】



30

の化合物またはその塩、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。一部の実施形態では、F X R アゴニストは、式：

【化5】



40

の化合物またはその塩である。

【0307】

代替 F X R アゴニストは、その全体が参考として本明細書に援用される米国特許第 9、

50

139, 539号に記載されている。

【0308】

一部の実施形態では、FXRアゴニストは、薬学的に有効な量で経口投与され得る。経口投与では、各投与量単位は、1mg～2グラム、1mg～1グラム、または1mg～500mgのFXRアゴニストを含有することができる。一部の実施形態では、用量は、1mg～250mgまたは1mg～350mgのFXRアゴニストである。FXRアゴニストの用量は、単回用量または1日2回、3回、4回、5回もしくは6回の分割用量として与えられてよい。しかし通常、実際に投与されるFXRアゴニストの量は、処置を受ける状態、選択された投与経路、および併用投与化合物、ならびに適用できる場合には個々の患者の年齢、体重、応答、患者の症状の重症度等を含む関連する環境に照らして、医師によって決定されることが理解される。

10

【0309】

また本明細書では、患者に、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物Iまたはその組成物を、任意選択で治療有効量の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、それを必要とする患者のアルコール性肝疾患を処置および／または予防する方法が開示される。一部の実施形態では、アルコール性肝疾患は、アルコール性肝炎である。一部の実施形態では、追加の治療剤は、コルチコステロイド（プレドニゾロンおよびプレドニゾンを含むがそれらに限定されない）、ペントキシフィリン、または抗酸化効果を有する他の剤（N-アセチルシステイン（NAC）を含むがそれらに限定されない）である。追加の治療剤は、1mg～2グラム、1mg～1グラム、または1mg～500mgの投与量で投与され得、単回用量または1日2回、3回、4回、5回もしくは6回の分割用量として与えられてよい。しかし通常、実際に投与される追加の治療剤の量は、処置を受ける状態、選択された投与経路、および併用投与化合物、ならびに適用できる場合には個々の患者の年齢、体重、応答、患者の症状の重症度等を含む関連する環境に照らして、医師によって決定されることが理解される。

20

【0310】

ある形態の化合物IによるASK1の阻害、およびその結果生じる、酸化ストレス誘発性の肝細胞アポトーシスおよび壊死（これらは共にアルコール性肝疾患の病変形成の非常に重要なメディエーターである）の低減は、アルコール性肝疾患を有する患者における有効性および安全性を改善することができる。ASK1の阻害は、アルコール性肝疾患の重症度と相関する病理学的な肝細胞アポトーシスおよび壊死を低減すると予測される。げっ歯類モデルおよびヒトの病理組織学的研究の調査は、リポ多糖（LPS）誘発性の炎症および酸化ストレスが、アルコール性肝炎における肝細胞死の非常に重要なドライバーであることを示唆している。エタノールの摂取は、腸管透過性および肝臓への細菌移行を増大させ、LPS誘発性の肝臓炎症をもたらす。その後の肝細胞傷害は、好中球の酸化的バースト、ならびにFasリガンドおよびTNF- α によって誘発された肝細胞アポトーシスによって生じる。さらに、エタノールは、CYP2E1の発現を強力に誘発し、それによってエタノール代謝の副産物として活性酸素種（ROS）を生成し、肝臓の抗酸化能を低減する。酸化ストレスは、これらの変化の結果として生じ、肝細胞ミトコンドリアの機能障害および壊死を直接的に誘発し、肝細胞を、TNF- α およびFASリガンドによって誘発されるアポトーシスに感作させる[14]。

30

40

【0311】

ASK1は、酸化ストレスによって活性化され、p38およびJNKキナーゼの活性化を誘発し、それによってミトコンドリアの機能障害を促進して、アポトーシスおよび壊死をもたらす。アルコール性肝疾患におけるASK1の潜在的な役割は、酸化ストレス、CYP2E1、FasリガンドおよびTNF- α シグナル伝達が、マウス肝臓においてASK1を活性化することを実証する非臨床研究によって裏付けられる。さらに、Ask1^{-/-}マウスは、Fas活性化、TNF- α （LPSとDガラクトサミンによって誘発される）、胆管結紮、またはアセトアミノフェン過剰服用によって引き起こされる急性肝傷害に対して抵抗性を示す。さらに、マウスにおけるASK1の薬理的阻害は、アセトアミ

50

ノフェン過剰服用によって誘発される肝細胞傷害および壊死、ならびに急性虚血／再灌流傷害によって誘発される心臓および腎臓アポトーシスおよび壊死を低減する。これらの効果は、ASK1、p38およびJNKの活性化／リン酸化の低下、ならびにミトコンドリアの機能障害の低下と関連していた。

【0312】

ASK1阻害は、LPS媒介性シグナル伝達およびマクロファージによるサイトカイン放出を直接的に低減することなく、好中球による酸化的バーストを低減することもないことが判明した。これらの経路は、重症のアルコール性肝炎の病態生理学において重要な機構とみなされる。プレドニゾロンは、重症のアルコール性肝炎のための標準ケアであり、サイトカイン（すなわちTNF- α 、IL-8）の全身レベルを低減し、重症のアルコール性肝炎を有する患者の好中球活性（酸化的バースト）を低減することが示されている。ある形態の化合物Iおよびプレドニゾロン、ならびにアルコール性肝炎に有用であることが公知の他の治療剤の相補的な作用機序は、それらの組合せによって潜在的な利益が得られる可能性があることを示唆している。

10

【0313】

また、ASK1の活性化の下流マーカーであるホスホ-p38（p-p38）の肝臓における発現は、アルコール性肝炎を有する患者において上昇することが見出されている。このことは、ある形態の化合物Iを用いる処置が、アルコール性肝疾患を有する患者に利益をもたらす得ることを示唆している。

【0314】

アルコール性肝炎に起因する死亡率は、脳症、敗血症、および／または腎不全を含む多臓器不全を含む、肝機能の急性喪失および進行肝疾患の随伴合併症と関連する。化合物Iの肝保護的効果は、アルコール性肝疾患を有する患者における肝機能の改善、およびその結果として生じる死亡率の改善に変換され得ると考えられる。肝機能における早期改善は、より良好な生存期間と関連する（例えば、提示後1～6カ月）。ASK1阻害が、続発性合併症（例えば、末期血行動態変化または敗血症によって引き起こされるものなど）を直接的に軽快させることは期待されない。

20

【0315】

また本明細書では、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物Iおよび治療有効量のフィルゴチニブを投与することによって、JAKの異常活性と因果関係があるまたはJAKの異常活性に起因する疾患または状態、特にJAK1および／またはJAK2の異常活性に起因する状態を処置する方法が提供される。さらに他の実施形態では、ある形態の化合物Iおよびフィルゴチニブを含む医薬組成物の治療有効量を投与することによって、JAKの異常活性と因果関係があるまたはJAKの異常活性に起因する疾患または状態、特にJAK1および／またはJAK2の異常活性に起因する状態を処置する方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、ある形態の化合物Iおよびフィルゴチニブを含む医薬組成物は、経口投与することができる。一部の実施形態では、ある形態の化合物Iおよびフィルゴチニブを含む医薬組成物は、錠剤である。したがって、本開示の方法は、ヒトを含む哺乳動物の炎症状態、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、およびIL6の分泌過多と関連する疾患の予防および／または処置を含む。ある形態の化合物Iおよびフィルゴチニブの組合せは、相乗効果をもたらす得ることが企図される。フィルゴチニブは、米国特許第8,563,545号に記載されている。

30

40

【0316】

また、一実施形態では、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物Iおよび治療有効量のフィルゴチニブ、またはある形態の化合物Iおよびフィルゴチニブを含む医薬組成物の治療有効量を投与することによって、炎症状態になりやすいまたは罹患している哺乳動物を処置する方法が提供される。特定の実施形態では、炎症状態は、関節リウマチ、変形性関節症、アレルギー性気道疾患（例えば、喘息）および炎症性腸疾患から選択される。

50

【0317】

一実施形態では、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I および治療有効量のフィルゴチニブ、またはある形態の化合物 I およびフィルゴチニブを含む医薬組成物の治療有効量の投与によって処置される疾患または状態は、自己免疫疾患である。特定の実施形態では、自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、I 型真性糖尿病および炎症性腸疾患から選択される。

【0318】

一実施形態では、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I および治療有効量のフィルゴチニブ、またはある形態の化合物 I およびフィルゴチニブを含む医薬組成物の治療有効量の投与によって処置される疾患または状態は、増殖性疾患、特にがん（例えば、固形腫瘍、例えば子宮平滑筋肉腫または前立腺がん）、白血病（例えば、AML または ALL）、多発性骨髄腫および／または乾癬である。

10

【0319】

一実施形態では、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I および治療有効量のフィルゴチニブ、またはある形態の化合物 I およびフィルゴチニブを含む医薬組成物の治療有効量の投与によって処置される疾患または状態は、移植拒絶反応、例えば臓器移植拒絶反応である。

【0320】

一実施形態では、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I および治療有効量のフィルゴチニブ、またはある形態の化合物 I およびフィルゴチニブを含む医薬組成物の治療有効量の投与によって処置される疾患または状態は、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患である。

20

【0321】

一実施形態では、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I および治療有効量のフィルゴチニブ、またはある形態の化合物 I およびフィルゴチニブを含む医薬組成物の治療有効量の投与によって処置される疾患または状態は、先天性軟骨形成異常である。

【0322】

一実施形態では、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I および治療有効量のフィルゴチニブ、またはある形態の化合物 I およびフィルゴチニブを含む医薬組成物の治療有効量の投与によって処置される疾患または状態は、IL6 の分泌過多と関連する疾患、特にキャッスルマン病または糸球体間質の増殖性糸球体腎炎である。

30

【0323】

一部の実施形態では、フィルゴチニブは、薬学的に有効な量で経口投与され得る。経口投与では、各投与量単位は、1 mg ~ 2 グラム、1 mg ~ 1 グラム、または 1 mg ~ 500 mg のフィルゴチニブを含有することができる。一部の実施形態では、用量は、1 mg ~ 250 mg のフィルゴチニブである。一部の実施形態では、フィルゴチニブの用量は、1 日 2 回約 20 mg ~ 1 日 2 回約 50 mg の範囲である。一部の実施形態では、用量は、2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、10 mg、12 mg、14 mg、16 mg、18 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、75 mg、100 mg、200 mg、または 500 mg のフィルゴチニブである。しかし通常、実際に投与されるフィルゴチニブの量は、処置を受ける状態、選択された投与経路、および併用投与化合物、ならびに適用できる場合には個々の患者の年齢、体重、応答、患者の症状の重症度等を含む関連する環境に照らして、医師によって決定されることが理解される。

40

【0324】

一部の実施形態では、フィルゴチニブは、全体で約 1 ~ 約 120 時間、特に 24 ~ 96 時間で約 0.1 mg / kg / 時間 ~ 少なくとも 10 mg / kg / 時間の範囲の注射用量レベルを達成するように投与され得る。約 0.1 mg / kg から約 10 mg / kg または約 10 mg / kg 超までの前投与ボーナスも、適切な定常状態レベルを達成するために投与され得る。最大総用量は、40 ~ 80 kg のヒト患者で約 2 g / 日を超えると予測されな

50

い。

【0325】

長期間の状態、例えば変性状態の予防および／または処置では、処置レジメンは、通常、何か月にもまたは何年にも及ぶため、患者の都合および忍容性にとって経口投与が好ましい。フィルゴチニブの経口投与では、1日1～5回、特に2～4回、典型的には3回の経口用量が、代表的なレジメンである。これらの投与パターンを使用して、各用量は、約0.01～約20mg/kgの本発明の化合物を提供し、特定の用量では、それぞれが約0.1～約10mg/kg、特に約1～約5mg/kgを提供する。

【0326】

フィルゴチニブの経皮用量は、一般に、注射用量を使用して達成される血中レベルと類似のまたはそれよりも低い血中レベルをもたらすように選択される。

10

【0327】

フィルゴチニブは、炎症状態の発症を予防するために使用される場合、典型的には、医師の指示によりおよび監視下、前述の投与レベルで、その状態を発症する危険性がある患者に投与され得る。特定の状態を発症する危険性がある患者には、一般に、その状態の家族歴がある患者、または遺伝的試験もしくはスクリーニングによってその状態を特に発症しやすいと同定されている患者が含まれる。

【0328】

任意選択でフィルゴチニブと組み合わせられた本明細書に開示の化合物Iの前記形態は、限定されないが、がん、糖尿病、および炎症性疾患、例えば関節リウマチ(RA)、多発性硬化症(MS)、炎症性腸疾患(IBD)、敗血症、乾癬、誤調節された(misregulated)TNF発現および移植片拒絶を含む疾患または状態の処置に有用である。本明細書に開示の化合物Iの前記形態は、限定されないが、がん、糖尿病、および炎症性疾患、例えば関節リウマチ(RA)、多発性硬化症(MS)、炎症性腸疾患(IBD)、敗血症、乾癬、誤調節されたTNF発現および移植片拒絶を含む疾患または状態の症状を軽減するのに有用である。一部の実施形態では、該方法は、疾患または障害の症状を有する哺乳動物を同定し、その哺乳動物に、症状を軽減させる(すなわち、症状の重症度を低下させる)のに有効な量の本明細書に記載のある形態の化合物Iを提供するステップを含む。

20

【0329】

一部の実施形態では、任意選択でフィルゴチニブと組み合わせられた本明細書に開示の化合物Iの前記形態は、固形腫瘍の処置に有用である。特定の実施形態では、固形腫瘍は、膀胱がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNSがん、脳腫瘍(例えば、神経膠腫、未分化乏突起神経膠腫、成人多形神経膠芽腫、および成人未分化星状細胞腫)、骨がん、または軟部組織肉腫に由来する。一部の実施形態では、固形腫瘍は、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、結腸がん、CNSがん、黒色腫、卵巣がん、腎がん、前立腺がん、または乳がん由来する。

30

【0330】

一部の実施形態では、任意選択でフィルゴチニブと組み合わせられた本明細書に開示の化合物Iの前記形態は、インスリン産生および耐糖能の障害によって特徴付けられる任意の代謝性障害を含む糖尿病の処置に有用である。一部の実施形態では、糖尿病には、1型および2型糖尿病、妊娠糖尿病、前糖尿病、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、空腹時血糖異常上昇、ならびに耐糖能障害が含まれる。1型糖尿病は、インスリン依存性真性糖尿病(IDDM)としても公知である。2型は、インスリン非依存性真性糖尿病(NIDDM)としても公知である。

40

【0331】

一部の実施形態では、任意選択でフィルゴチニブと組み合わせられた本明細書に開示の化合物Iの前記形態は、炎症性疾患またはLPST誘発性エンドトキシンショックの処置に有用である。一部の実施形態では、疾患は、自己免疫疾患である。特定の実施形態では、自

50

己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、重症筋無力症（myasthenia gravis）、関節リウマチ（RA）、急性播種性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症（MS）、炎症性腸疾患（IBD）、敗血症、乾癬、シェーグレン症候群、乾癬、自己免疫性溶血性貧血、喘息、または慢性閉塞性肺疾患（COPD）である。他の実施形態では、疾患は、炎症である。さらなる他の実施形態では、疾患は、過度のまたは破壊性の免疫反応、例えば喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および狼瘡である。

【0332】

本明細書に記載の一部の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を、任意選択でフィルゴチニブと組み合わせて投与するステップを含む、炎症性腸疾患（IBD）を処置する方法である。本明細書で使用される用語「炎症性腸疾患」または「IBD」は、胃腸管の炎症性障害を説明する集合的用語であり、その最も一般的な形態は、潰瘍性大腸炎およびクローン病である。本開示の化合物、組成物および方法で処置され得る IBD の他の形態には、空置大腸炎（diversion colitis）、虚血性大腸炎、感染性大腸炎、化学物質による大腸炎、顕微鏡的大腸炎（コラーゲン性大腸炎およびリンパ球性大腸炎を含む）、非定型大腸炎、偽膜性大腸炎、劇症性大腸炎、自閉症性腸炎、不確定大腸炎、ベーチェット病、胃十二指腸 CD、空回腸炎、回腸炎、回結腸炎、クローン（肉芽腫性）大腸炎、過敏性腸症候群、粘膜炎、放射線誘発性腸炎、短腸症候群、セリアック病、胃潰瘍、憩室炎、嚢炎、直腸炎、および慢性下痢が含まれる。

【0333】

IBD の処置または予防には、IBD の 1 つまたは複数の症状の軽快または低減が含まれる。本明細書で使用される場合、用語「IBD の症状」は、検出された症状、例えば腹痛、下痢、直腸出血、体重減少、発熱、食欲喪失、および他のより重篤な合併症、例えば脱水、貧血および栄養障害を指す。いくつかのこのような症状は、定量的分析に付される（例えば、体重減少、発熱、貧血等）。いくつかの症状は、血液検査（例えば貧血）または血液の存在（例えば直腸出血）を検出する試験によって容易に決定される。用語「前記症状が低減される」とは、疾患からの回復速度（例えば体重増加速度）に対する検出可能な影響を含むがこれに限定されない、検出可能な症状の定性的または定量的低減を指す。診断は、典型的には、粘膜の内視鏡的観察、および内視鏡的生検材料の病理学的試験を手段として決定される。

【0334】

IBD の過程はさまざまであり、疾患の寛解および疾患の増悪の間欠期間としばしば関連する。IBD の疾患活動性および重症度、ならびに IBD を有する被験体における処置に対する応答を特徴付けるための様々な方法が、説明されている。本発明の方法による処置は、一般に、任意のレベルまたは程度の疾患活動性の IBD を有する被験体に適用できる。

【0335】

潰瘍性大腸炎を有する被験体における疾患活動性の評価に有用な基準は、例えば True love ら（1955年）Br Med J 2巻：1041～1048頁）に見出すことができる。これらの基準を使用して、疾患活動性を、IBD を有する被験体において、軽度の疾患活動性または重度の疾患活動性として特徴付けることができる。重度の疾患活動性のすべての基準を満たさず、かつ、軽度の疾患活動性の基準を超える被験体は、中程度の疾患活動性を有するものとして分類される。

【0336】

また、本開示の処置法は、疾患の過程における任意の時点で適用することができる。ある特定の実施形態では、該方法は、寛解（すなわち非活動性疾患）の期間中に IBD を有する被験体に適用される。このような実施形態では、本方法は、寛解期間を延長する（例えば、非活動性疾患の期間を延長する）ことによって、または活動性疾患の発症を予防、低減もしくは遅延させることによって利益を提供する。他の実施形態では、方法は、活動

性疾患の期間中に I B D を有する被験体に適用され得る。このような方法は、活動性疾患の期間の持続時間を短縮し、I B D の 1 つもしくは複数の症状を低減もしくは軽快させ、または I B D を処置することによって利益を提供する。

【0337】

臨床診療において I B D の処置の有効性を決定する尺度は、説明されており、それには例えば以下の、症状の制御、瘻孔閉鎖、必要な副腎皮質ステロイド治療の程度、および生活の質の改善が含まれる。健康に関係する生活の質 (H R Q L) は、I B D を有する被験体の生活の質を評価するために臨床診療において広く使用されている炎症性腸疾患の質問表 (I B D Q) を使用して評価することができる。(G u y a t t ら (1989 年) G a s t r o e n t e r o l o g y 96 巻: 804~810 頁参照)。先の応答基準のいずれの改善も、本開示の方法によって具体的に提供される。

10

【0338】

本明細書に記載の一部の実施形態は、患者に、治療有効量の本明細書に記載のある形態の化合物 I または本明細書に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、それを必要とする患者の肺高血圧症を処置する方法を対象とする。

【0339】

本開示の方法によって処置される肺高血圧状態は、世界保健機関 (W H O) または V e n i c e (2003 年) 分類に従って認識される状態の任意の 1 つまたは複数を含み得る (例えば、R u b i n (2004 年) C h e s t 126 巻: 7~10 頁参照)。

群 1: 肺動脈高血圧 (P A H)

20

1. 1 特発性 P A H

1. 2 家族性 P A H

1. 3 以下と関連する P A H

1. 3. 1 膠原血管疾患

1. 3. 2 先天性体肺 (s y s t e m i c - t o - p u l m o n a r y) シャント (アイゼンメンゲル症候群を含む)

1. 3. 3 門脈圧亢進症

1. 3. 4 H I V 感染症

1. 3. 5 薬物および毒素

1. 3. 6 他のもの (甲状腺障害、糖原病、ゴーシェ病、遺伝性出血性毛細血管拡張症、ヘモグロビン異常症、骨髓増殖性障害、脾摘出術)

30

1. 4 著しい静脈または毛細血管関与と関連する P A H

1. 4. 1 肺静脈閉塞症 (P V O D)

1. 4. 2 肺毛細血管腫症 (P C H)

1. 5 新生児の遷延性肺高血圧症

群 2: 左心疾患を伴う肺高血圧症

2. 1 左側心房または心室の心疾患

2. 2 左側心臓弁膜症

群 3: 肺疾患および/または低酸素血症と関連する肺高血圧症

3. 1 慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)

40

3. 2 間質性肺疾患

3. 3 睡眠時呼吸障害

3. 4 肺胞低換気障害

3. 5 高地への長期曝露

3. 6 発生異常

群 4: 慢性血栓性および/または塞栓性疾患に起因する肺高血圧症

4. 1 近位肺動脈の血栓塞栓性閉塞症

4. 2 遠位肺動脈血栓塞栓性閉塞症

4. 3 非血栓性肺塞栓症 (腫瘍、寄生虫、異物)

群 5: 種々 (サルコイドーシス、組織球増殖症 X、リンパ管腫症、肺血管の圧迫 (リンパ

50

節腫脹、腫瘍、線維化性縦隔炎))

【0340】

一部の実施形態では、肺高血圧症は、肺動脈高血圧である。肺動脈高血圧は、一態様では、特発性 P A H、家族性 P A H、肺静脈閉塞症 (P V O D)、肺毛細血管腫症 (P C H)、新生児の遷延性肺高血圧症、または別の疾患もしくは状態と関連する P A H から選択され得る。

【0341】

併用治療

心腎疾患、例えば慢性腎疾患の処置を受ける患者は、組合せ薬物処置から利益を得ることができる。例えば、本発明の化合物は、アンギオテンシン変換酵素 (A C E) 阻害剤、例えばエナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、リシノプリル、およびキナプリルなど；またはアンギオテンシン (a n g i o n t e s i n) I I 受容体遮断剤 (A R B)、例えばロサルタン、オルメサルタン、およびイルベサルタンなど；または降圧剤、例えばアムロジピン、ニフェジピン、およびフェロジピンなどの1つまたは複数と組み合わせることができる。組合せの利益は、構成成分の用量を下方調整して、その副作用を低減することができると同時に、化合物 I および／または他の活性な構成成分 (複数可) の有効性によって増大したその有効性から利益を得ることができるので、その構成成分の有効性の増大および／または副作用の低減となり得る。

【0342】

A S K 1 阻害剤、例えば化合物 I で処置可能な慢性腎疾患を呈している患者は、化合物 I と組み合わせられる、抗生物質、鎮痛剤、抗うつ剤および／または抗不安剤である1つまたは複数の治療剤の併用投与 (資格を有する治療奉仕者によって指示される) から利益が得られる状態を呈している場合もある。組合せ処置は、2種またはそれより多種の活性剤を同時に、または資格を有する治療奉仕者によって指示された間隔内で交互に、または固定用量 (すべての活性成分は、単一の剤形、例えば錠剤に組み合わせられる) で提示して投与することができる。

【0343】

A S K 1 阻害剤の投与によって急性心血管疾患事象の処置を受けている冠動脈疾患の患者は、しばしば、他の治療剤を用いる処置から利益を得られる疾患または状態を呈する。これらの疾患または状態は、心血管の性質を有する可能性があり、肺障害、代謝性障害、胃腸障害等に関する可能性もある。さらに、A S K 1 阻害剤の投与によって急性心血管疾患事象の処置を受けている冠動脈疾患の一部患者は、抗生物質、鎮痛剤、および／または抗うつ剤および抗不安剤である治療剤を用いる処置から利益を得ることができる状態を呈する。

【0344】

A S K 1 阻害剤と他の治療剤の組合せ処置から利益を得ることができる心血管関連疾患または状態には、限定されないが、安定狭心症、不安定狭心症 (U A)、労作性狭心症、異型狭心症を含む狭心症、不整脈、間欠性跛行、非 S T E 心筋梗塞 (N S T E M I) を含む心筋梗塞、うっ血性 (または慢性) 心不全、急性心不全を含む心不全、または再発性虚血が含まれる。

【0345】

心血管関連疾患または状態を処置するのに適した治療剤には、抗狭心症剤、心不全剤、抗血栓剤、抗不整脈剤、降圧剤、および脂質低下剤が含まれる。

【0346】

A S K 1 阻害剤と、心血管関連状態を処置するのに適した治療剤の併用投与によって、患者が現在受けている標準ケア治療を増強することができる。

【0347】

抗狭心症剤には、ベータ遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤、およびニトレートが含まれる。ベータ遮断剤は、心臓の作業負荷を低減して心拍数の減少および心収縮の活発さの相対的低下をもたらすことによって、心臓の酸素必要量を低減する。ベータ遮断剤の例と

して、アセプトロール (Sectral)、アテノロール (Tenormin)、ベタキシロール (Kerlone)、ビソプロロール／ヒドロクロチアジド (Ziac)、ビソプロロール (Zebeta)、カルテオロール (Cartrol)、エスモロール (Brevibloc)、ラベタロール (Normodyne、Trandate)、メトプロロール (Lopressor、Toprol XL)、ナドロール (Corgard)、プロプラノロール (Inderal)、ソタロール (Betapace)、およびチモロール (Blocadren) が挙げられる。

【0348】

ニトレートは、動脈および静脈を拡張し、それによって冠状動脈血流を増大し、血圧を下げる。ニトレートの例として、ニトログリセリン、ニトレートパッチ、二硝酸イソソルビド、およびイソソルビド-5-モノニトレートが挙げられる。

10

【0349】

カルシウムチャネル遮断剤は、心臓細胞および血管へのカルシウムの正常流を防止して血管を弛緩させ、それによって心臓への血液および酸素の供給を増大させる。カルシウムチャネル遮断剤の例として、アムロジピン (Norvasc、Lotrel)、ベプリジル (Vasacor)、ジルチアゼム (Cardizem、Tiazac)、フェロジピン (Plendil)、ニフェジピン (Adalat、Procardia)、ニモジピン (Nimotop)、ニソルジピン (Sular)、ベラパミル (Calan、Isopitin、Verelan)、およびニカルジピンが挙げられる。

20

【0350】

心不全を処置するために使用される剤として、利尿剤、ACE阻害剤、血管拡張剤、および強心配糖体が挙げられる。利尿剤は、組織および循環における過剰の流体を排除し、それによって心不全の症状の多くを軽減する。利尿剤の例として、ヒドロクロチアジド、メトラゾン (Zaroxolyn)、フロセミド (Lasix)、ブメタニド (Bumex)、スピロノラクトン (Aldactone)、およびエプレレノン (Inspra) が挙げられる。

【0351】

アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤は、血管を拡張し、血流に対する抵抗性を低減することによって、心臓にかかる作業負荷を低減する。ACE阻害剤の例として、ベナゼプリル (Lotensin)、カプトプリル (Capoten)、エナラプリル (Vasotec)、ホシノプリル (Monopril)、リシノプリル (Prinivil、Zestril)、モエキシプリル (Univasc)、ペリンドプリル (Aceon)、キナプリル (Accupril)、ラミプリル (Altace)、およびトランドラプリル (Mavik) が挙げられる。

30

【0352】

血管拡張剤は、血管を弛緩させ、拡張することによって、血管にかかる圧力を低減する。血管拡張剤の例として、ヒドララジン、ジアゾキシド、プラゾシン、クロニジン、およびメチルドパが挙げられる。ACE阻害剤、ニトレート、カリウムチャネル活性化因子、およびカルシウムチャネル遮断剤も、血管拡張剤として作用する。

【0353】

強心配糖体は、心臓の収縮力を増大する化合物である。これらの化合物は、心臓のポンピング能力を強化し、不規則な心拍活動を改善する。強心配糖体の例として、ジギタリス、ジゴキシン、およびジギトキシンが挙げられる。

40

【0354】

抗血栓剤は、血液の凝固能力を阻害する。血小板阻害剤、抗凝固剤、および血栓溶解剤の3つの主要な種類の抗血栓剤がある。血小板阻害剤は、血小板の凝固活性を阻害し、それによって動脈中の凝固を低減する。血小板阻害剤の例として、アセチルサリチル酸 (アスピリン)、チクロピジン、クロピドグレル (plavix)、ジピリダモール、シロスタゾール、ペルサンチン (persantine)、スルフィンピラゾン、ジピリダモール、インドメタシン、ならびに糖タンパク質11b/11la阻害剤、例えばアブシキシマ

50

ブ、チロフィバン、およびエプチフィバチド (Integrelin) が挙げられる。ベータ遮断剤およびカルシウムチャネル遮断剤も、血小板阻害効果を有する。

【0355】

抗凝固剤は、血餅がより大きく成長するのを防止し、新しい血餅の形成を防止する。抗凝固剤の例として、ビバリルジン (Angiomax)、ワルファリン (Coumadin)、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、ダナパロイド、レピルジン、およびアルガトロバンが挙げられる。

【0356】

血栓溶解剤は、既存の血餅を分解するように作用する。血栓溶解剤の例として、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、およびテネクテプラーゼ (TNK)、および組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) が挙げられる。

10

【0357】

抗不整脈剤は、心拍数および心調律の障害を処置するために使用される。抗不整脈剤の例として、アミオダロン、キニジン、プロカインアミド、リドカイン、およびプロパフェノンが挙げられる。強心配糖体およびベータ遮断剤は、抗不整脈剤としても使用される。

【0358】

降圧剤は、血圧が一貫して正常よりも高い状態である高血圧を処置するために使用される。高血圧は、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、および血餅形成を含む心血管疾患の多くの態様と関連する。

【0359】

20

降圧剤の例として、アルファ-1-アドレナリンアンタゴニスト、例えばブラゾシン (Minipress)、ドキサゾシンメシル酸塩 (Cardura)、ブラゾシン塩酸塩 (Minipress)、ブラゾシン、ポリチアジド (Minizide)、およびテラゾシン塩酸塩 (Hytrin)；ベータアドレナリンアンタゴニスト、例えばプロプラノロール (Inderal)、ナドロール (Corgard)、チモロール (Blocadren)、メトプロロール (Lopressor)、およびビンドロール (Visken)；中枢性アルファ-アドレナリン受容体アゴニスト、例えばクロニジン塩酸塩 (Catapres)、クロニジン塩酸塩およびクロルタリドン (Clorpres、Combipres)、グアナベンズ酢酸塩 (Wytensin)、グアンファシン塩酸塩 (Tenex)、メチルドパ (Aldomet)、メチルドパおよびクロロチアジド (Aldoclor)、メチルドパおよびヒドロクロロチアジド (Aldoril)；アルファ/ベータアドレナリンアンタゴニストの組合せ、例えばラベタロール (Normodyne、Trandate)、カルベジロール (Coreg)；アドレナリン作動性ニューロン遮断剤、例えばグアナチジン (Ismelin)、レセルピン (Serpasil)；中枢神経系作用性の降圧剤、例えばクロニジン (Catapres)、メチルドパ (Aldomet)、グアナベンズ (Wytensin)；抗アンギオテンシンII剤；ACE阻害剤、例えばペリンドプリル (Aceon) カプトプリル (Capoten)、エナラプリル (Vasotec)、リシノプリル (Prinivil、Zestril)；アンギオテンシン-II受容体アンタゴニスト、例えばカンデサルタン (Atacand)、エプロサルタン (Teveten)、イルベサルタン (Avapro)、ロサルタン (Cozaar)、テルミサルタン (Micardis)、バルサルタン (Diovan)；カルシウムチャネル遮断剤、例えばベラパミル (Calan、Isoptin)、ジルチアゼム (Cardizem)、ニフェジピン (Adalat、Procardia)；利尿剤；直接血管拡張剤、例えばニトロプルシド (Nipride)、ジアゾキシド (Hyperstat IV)、ヒドララジン (Apresoline)、ミノキシジル (Loniten)、ベラパミル；ならびにカリウムチャネル活性化因子、例えばアプリカリム、ビマカリム、クロマカリム、エマカリム、ニコランジル、およびピナシジルが挙げられる。

30

40

【0360】

脂質低下剤は、血中に存在するコレステロールまたは脂肪糖の量を低下させるために使用される。脂質低下剤の例として、ベザフィブレート (Bezafibrate)、シプロフィブ

50

レート (Modallim)、およびスタチン、例えばアトルバスタチン (Lipitor)、フルバスタチン (Lescol)、ロバスタチン (Mevacor、Altocor)、メバスタチン、ピタバスタチン (Livalo、Pitava)、プラバスタチン (Lipostat)、ロスバスタチン (Crestor)、およびシンバスタチン (Zocor) が挙げられる。

【0361】

本開示では、ASK1阻害剤を必要とする被験体は、しばしば続発する病状、例えば代謝性障害、肺障害、末梢性血管障害、または胃腸障害の1つまたは複数に罹患する。このような患者は、患者に、本発明の化合物を少なくとも1種の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む併用治療の処置から利益を得ることができる。

10

【0362】

肺障害は、肺に関係する任意の疾患または状態を指す。肺障害の例として、以下に限定されないが、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気管支炎、および肺気腫が挙げられる。

【0363】

肺障害を処置するために使用される治療剤の例として、ベータ2アゴニストおよび抗コリン作用剤を含む気管支拡張剤、コルチコステロイド、ならびに電解質補助剤が挙げられる。肺障害を処置するために使用される治療剤の具体例として、エピネフリン、テルブタリン (Brethaire、Bricanyl)、アルブテロール (Proventil)、サルメテロール (Serevent、Serevent Diskus)、テオフィリン、イプラトロピウム臭化物 (Atrovent)、チオトロピウム (Spiriva)、メチルプレドニゾロン (Solu-Medrol、Medrol)、マグネシウム、およびカリウムが挙げられる。

20

【0364】

代謝性障害の例として、以下に限定されないが、I型およびII型糖尿病を含む糖尿病、メタボリック症候群、脂質異常症、肥満、耐糖能障害、高血圧、高血清コレステロール、および高トリグリセリドが挙げられる。

【0365】

代謝性障害を処置するために使用される治療剤の例として、先のセクション「心血管系剤の併用治療」に記載されている、降圧剤および脂質低下剤が挙げられる。代謝性障害を処置するために使用される追加の治療剤として、インスリン、スルホニル尿素、ビグアニド、アルファグルコシダーゼ阻害剤、およびインクレチン模倣剤が挙げられる。

30

【0366】

末梢性血管障害は、例えば内臓、腕および脚に血液を供給する動脈が、アテローム性動脈硬化症の結果として完全にまたは部分的に遮断された場合に発生する状態である末梢性動脈疾患 (PAD) を含む、心臓および脳の外側に位置する血管 (動脈および静脈) に関係する障害である。

【0367】

胃腸障害は、胃腸管と関連する疾患および状態を指す。胃腸障害の例として、胃食道逆流症 (GERD)、炎症性腸疾患 (IBD)、胃腸炎、胃炎および消化性潰瘍疾患、ならびに痔炎が挙げられる。

40

【0368】

胃腸障害を処置するために使用される治療剤の例として、プロトンポンプ阻害剤、例えばパントプラゾール (Protonix)、ランソプラゾール (Prevacid)、エソメプラゾール (Nexium)、オメプラゾール (Prilosec)、ラベプラゾール；H2遮断剤、例えばシメチジン (Tagamet)、ラニチジン (Zantac)、ファモチジン (Pepcid)、ニザチジン (Axid)；プロスタグランジン、例えばミソプロストール (Cytotec)；スクラルファート；および制酸剤が挙げられる。

【0369】

一実施形態では、本明細書に開示のある形態の化合物Iは、胃腸障害を処置するために

50

使用および／または開発されている１種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて使用することができる。一実施形態では、本明細書に開示のある形態の化合物Ⅰは、炎症性障害（例えば、ＩＢＤ）を処置するために使用および／または開発されている１種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて使用することができる。このような実施形態では、１種または複数種の追加の治療剤は、 $\alpha 4 \beta 7$ 阻害剤、ステロイド、ＭＭＰ－９抗体、Ｓ１Ｐ１アゴニスト、ＴＮＦ生物学的製剤（*biologic*）、またはそれらの任意の組合せであり得る。

【０３７０】

一部の実施形態では、１種または複数種の追加の治療剤は、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン阻害剤であっても、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンの発現および／もしくは活性を阻害する剤であってもよい。阻害剤は、小分子または生物学的製剤（*biologic*）であってもよい。例えば、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン阻害剤は、ナタリズマブまたはベドリズマブであり得る。

10

【０３７１】

一部の実施形態では、１種または複数種の追加の治療剤は、以下に限定されないが、コルチコステロイドを含むステロイドであってもよい。コルチコステロイドは、静脈内（すなわち、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン）、経口（すなわち、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデソニド、デキサメタゾン）、または局所（すなわち、浣腸、坐剤、または泡状調製物）を含む様々な経路によって投与され得る。

【０３７２】

一部の実施形態では、１種または複数種の追加の治療剤は、ＭＭＰ９阻害剤であっても、ＭＭＰ９の発現および／もしくは活性を阻害する剤であってもよい。ＭＭＰ９の代表的なタンパク質配列は、GenBank 受託番号 NP_004985 である。阻害剤は、小分子または生物学的製剤であってもよい。例えば、Guら、The Journal of Neuroscience、25 巻（27 号）：6401～6408 頁（2005 年）は、特異的 ＭＭＰ９阻害剤、SB-3CT（CAS 292605-14-2）を開示している。さらに、siRNA、アンチセンス RNA および抗体も、ＭＭＰ９の発現または活性を阻害することが実証されており、本開示の範囲内である。一実施形態では、ＭＭＰ９阻害剤は、モノクローナル抗 ＭＭＰ９抗体である。一部の実施形態では、１種または複数種の追加の治療剤には、ＭＭＰ９阻害剤およびヌクレオシド類似体、例えばゲムシタビンが含まれる。

20

30

【０３７３】

一部の実施形態では、１種または複数種の追加の治療剤は、スフィンゴシン１－リン酸受容体（Ｓ１Ｐ１）阻害剤であっても、Ｓ１Ｐ１の発現および／もしくは活性を阻害する剤であってもよい。阻害剤は、小分子または生物学的製剤であってもよい。例えば、Ｓ１Ｐ１阻害剤は、RPC1063 であってもよい。

【０３７４】

一部の実施形態では、１種または複数種の追加の治療剤は、ＴＮＦ阻害剤であっても、ＴＮＦの発現および／もしくは活性を阻害する剤であってもよい。阻害剤は、小分子または生物学的製剤であってもよい。例えば、ＴＮＦ阻害剤は、ゴリムマブであってもよい。

【０３７５】

一部の実施形態では、１種または複数種の追加の治療剤は、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）および／またはクローン病（ＣＤ）を処置するために使用および／または開発されている。剤は、生物学的製剤または小分子であってもよい。一部の実施形態では、剤は、Ｓ１Ｐ１、ＩＬ－６、ＣＸ３ＣＬ１、DHODH、 $\alpha 4$ 、 $\beta 7$ 、JAK、TNF、CB、ＩＬ－１２／ＩＬ－２３、ＣＣＬ２０、TLR9、MAdCAM、CCR9、CXCL10、Smad7、PDE4、MC、VLA-1、GC、GATA-3、Eotaxin、FFA2、LIGHT、FMS、MMP9、CD40、ステロイド、5-ASA、Immunomod、STAT3、および／またはEP4のモジュレーター（例えば、アゴニストまたはアンタゴニスト）である。一部の実施形態では、JAK阻害剤は、フィルゴチニブである。

40

【０３７６】

50

潰瘍性大腸炎（UC）を処置するために使用および／または開発されている剤の非限定的な例として、GSK3050002（CCL20モジュレーター、GSK製）、GS-5745（MMP9モジュレーター、Gilead製）、AVX-470（TNFモジュレーター、Avaxia製）、Bertilimumab（Eotaxinモジュレーター、Immune Pharma製）、Simpsoni（TNFモジュレーター、Johnson & Johnson and Merck製）、RX-10001（Resolvix製）、IBD-98（5-ASAモジュレーター、Holy Stone製）、SP-333（GCモジュレーター、Synergy製）、KAG-308（EP4モジュレーター、Kaken製）、SB012（GATA-3モジュレーター、Sterna製）、AJM300（α4モジュレーター、味の素製）、BL-7040（TLR9モジュレーター、BiolineRx製）、TAK-114（SAT3モジュレーター、武田製）、CyCol（Sigmoid製）、GWP-42003（CBモジュレーター、GW Pharma製）、ASP3291（MCモジュレーター、Drais製）、GLPG0974（FFA2モジュレーター、Galapagos製）、Ozanimod（SLP1モジュレーター、Receptos製）、ASP015K（JAKモジュレーター、アステラス製）、Apremilast（PDE4モジュレーター、Celgene製）、Zoenasa（Altheus製）、Kappaproct（TLR9モジュレーター、Index製）、ホスファチジルコリン（Dr Falk/Lipid Tx製）、トファシニブ（JAKモジュレーター、Pfizer製）、Cortment（ステロイドモジュレーター、Ferring製）、Uceris（ステロイドモジュレーター、Salix製）、および5-ASAモジュレーター、例えばDelzicol（Actavis製）、Canasa（Aptalis製）、アサコール（Actavis製）、Pentasa（Shire/Ferring製）、Lialda（Shire製）、Mezavant（Shire製）、Apriso（Salix製）、Colazal（Salix製）、Giazo（Salix製）、およびSalofalk（Dr Falk製）が挙げられる。クローン病（CD）を処置するために使用および／または開発されている剤の非限定的な例として、FFP102（CD40モジュレーター、Fast Forward製）、E6011（CX3CL1モジュレーター、Eisai製）、PF-06480605（Pfizer製）、QBECO SSI（Immunomodモジュレーター、Qu Biologics製）、PDA-001（Celgene製）、BI655066（IL-12/IL-23モジュレーター、Boehringer製）、TNFαkinoid（TNFモジュレーター、Neovacs製）、AMG139/MEDI-2070（IL-12/IL-23モジュレーター、AstraZeneca製）、PF-04236921（IL-6モジュレーター、Pfizer製）、Tysabri（β7モジュレーター、米国においてBiogen Idecによって販売）、Cimzia（米国においてUCBによって販売）、JNJ-40346527（FMSモジュレーター、J&J製）、SGX-203（ステロイドモジュレーター、Solgenix製）、CyCron（Sigmoid製）、CCX507（CCR9モジュレーター、ChemoCentryx製）、MT1303（SLP1モジュレーター、三菱製）、6-MP（Teva製）、ABT-494（JAKモジュレーター、Abbvie製）、トファシニブ（JAKモジュレーター、Pfizer製）、TRK-170（β7モジュレーター、東レ製）、Mongersen（Smad7モジュレーター、Celgene製）、RHB-104（Redhill製）、Rifaximin EIR（Salix製）、Budenofalk（Dr Falk製）、およびEntocort（AstraZeneca製）が挙げられる。

【0377】

潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）を処置するために使用および／または開発されている剤の非限定的な例として、PF-06410293（Pfizer製）、SAN-300（VLA-1モジュレーター、Salix製）、SAR252067（LIGHTモジュレーター、Sanofi製）、PF-00547659（MAdCAMモ

ジュレーター、Pfizer製）、Eldelumab（Smad7モジュレーター、BMS製）、AMG181/MEDI-7183（ β 7モジュレーター、Amgen/AstraZeneca製）、Etralizumab（ β 7モジュレーター、Roche製）、Ustekinumab（IL-12/IL-23モジュレーター、J&J製）、Remicade（TNFモジュレーター、J&J and Merck製）、Entyvio（ β 7モジュレーター、武田製）、Humira（TNFモジュレーター、Abbvie製）、インフリキシマブ（Celtrion製）、PF-06651600（Pfizer製）、GSK2982772（GSK製）、GLPG1205（FFA2モジュレーター、Galapagos製）、AG014（Intrexon製）およびVidofludimus（DHODHモジュレーター、4SC製）が挙げられる。

10

【0378】

一部の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤は、JAK阻害剤、特にJAK-1選択的阻害剤であってよい。阻害剤は、小分子または生物学的製剤であってよい。例えば、JAK阻害剤は、フィルゴチニブ、GLPG0634（JAKモジュレーター、Galapagos製）であってよい。

【0379】

急性冠動脈疾患（coronary disease）事象を呈している患者は、抗生物質、鎮痛剤、抗うつ剤および抗不安剤である1つまたは複数の治療剤を、ラノラジンと組み合わせて投与することから利益が得られる状態を呈している場合がある。

【0380】

抗生物質は、細菌および真菌の両方を含む微生物を死滅またはその成長を停止させる治療剤である。抗生物質剤の例として、ペニシリン（アモキシシリン）、セファロsporin、例えばセファゾリン、セフロキシム、セファドロキシル（Duricef）、セファレキシン（Keflex）、セフラジン（Velosef）、セファクロール（Ceclo r）、セフロキシムアキセチル（axtel）（Ceftin）、セフprozil（Cefzil）、ロラカルベフ（Lorabid）、セフィキシム（Suprax）、セフボドキシムプロキセチル（Vantin）、セフチブテン（Cedax）、セフジニル（Omnicef）、セフトリアキソン（Rocephin）、カルバペネム、およびモノバクタムを含む β -ラクタム抗生物質；テトラサイクリン、例えばテトラサイクリン；マクロライド系抗生物質、例えばエリスロマイシン；アミノグリコシド、例えばゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン；キノロン、例えばシプロフロキサシン；環状ペプチド、例えばバンコマイシン、ストレプトグラミン、ポリミキシン；リンコサミド、例えばクリンダマイシン；オキサゾリジノン（oxazolidinones）、例えばリネゾリド；ならびにサルファ系抗生物質（sulf antibiotics）、例えばスルフイソキサゾールが挙げられる。

20

30

【0381】

鎮痛剤は、疼痛を軽減するために使用される治療剤である。鎮痛剤の例として、オピエートおよびモルヒネ様物質、例えばフェンタニルおよびモルヒネ；パラセタモール；NSAID、およびCOX-2阻害剤が挙げられる。

【0382】

抗うつ剤および抗不安剤には、不安障害、うつ病を処置するために使用される剤、ならびに鎮静剤および精神安定薬（tranquillizer）として使用されるものが含まれる。抗うつ剤および抗不安剤の例として、ベンゾジアゼピン、例えばジアゼパム、ロラゼパム、およびミダゾラム；ベンゾジアゼピン（enzodiazepine）；バルピツレート；グルテチミド；クロラル水和物；メプロバメート；セルトラリン（Zoloft、Lustral、Apo-Sertral、Asentra、Gladem、Serlift、Stimuloton）；エシタロプラム（Lexapro、Cipral ex）；フルオキセチン（Prozac、Sarafem、Fluctin、Fontex、Prodep、Fludep、Lovan）；ベンラファキシン（Effexor XR、Efexor）；シタロプラム（Celexa、Cipramil、Talohe

40

50

xane) ; パロキセチン (Paxil、Seroxat、Aropax) ; トラゾドン (Desyrel) ; アミトリプチリン (Elavil) ; およびブプロピオン (Wellbutrin、Zyban) が挙げられる。

【実施例】

【0383】

化合物 I の結晶形態を、XRPD、DSC および TGA によって分析した。化合物 I の XRPD パターンを、PANalytical X'Pert PRO MPD 回折計で、ほとんどは以下の実験設定を使用して収集した。45 kV、40 mA、 $K\alpha 1 = 1.5406 \text{ \AA}$ 、走査範囲 $2 \sim 40^\circ 2\theta$ 、ステップサイズ $0.0167^\circ 2\theta$ 。DSC 分析は、TA Instruments Q2000 示差走査熱量計で、材料 $2 \sim 3 \text{ mg}$ を使用し、 $(-30^\circ \text{C}) \sim 300^\circ \text{C}$ の範囲にわたって $10^\circ \text{C}/\text{分}$ の加熱速度を使用して実施した。TGA データは、TA Instruments 2950 および Q5000 熱重量分析器で、材料 $2 \sim 5 \text{ mg}$ を使用し、 $25 \sim 350^\circ \text{C}$ の範囲にわたって $10^\circ \text{C}/\text{分}$ の加熱速度を使用して得た。

10

【0384】

1. 1 化合物 I の形態 I

化合物 I の形態 I は、化合物 I の無水形態であり、周囲条件において 0.6 超の水分活性で、DCM および水性混合物を除いてほとんどの有機溶媒／溶媒混合物から得られた化合物 I の最も熱力学的に安定な多形となることが企図される。

【0385】

化合物 I の形態 I は、XRPD によれば結晶性であり (図 1)、以下のピーク： 8.9 、 10.0 、 13.9 、 16.7 、 21.3 、 22.8 、および $29.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けることができる。表 1 は、化合物 I の形態 I の単結晶データをまとめたものである。化合物 I の形態 I は、DSC に基づき約 202°C の融解開始温度を示す (図 2)。TGA 分析は、 150°C 未満で、残留溶媒の減少に相当する約 0.1% の重量減少を示す (図 3)。

20

【0386】

最初に、化合物 I の形態 I を、以下の手順を使用して単離した。5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-4-メチル安息香酸塩酸塩 (30 g 、 102 mmol) を、無水 1,2-ジクロロメタン (900 mL) に室温で懸濁させた。窒素下で攪拌しながら塩化オキサリル (18 mL 、 205 mmol) を添加した後、N,N-ジメチルホルムアミド (0.783 mL 、 10.2 mmol) を添加した。混合物を室温で約 4 時間攪拌し、次に溶媒を減圧下で除去した。残渣を、無水ジクロロメタン約 600 mL に溶解させた。6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (22.9 g 、 113 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (12.5 g 、 102 mmol) を、窒素下で攪拌しながら急速に添加した。反応物を室温で約 2 時間攪拌し、ジクロロメタンを蒸発させた。残渣を、水 500 mL に溶解させ、混合物の pH が約 7 になるまで、固体 NaHCO_3 を添加した。ジクロロメタンを添加し (約 500 mL)、層を分離した。水層をジクロロメタン ($2 \times 300 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機物を水 ($2 \times 200 \text{ mL}$) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を最小量の THF に溶解させ、濃厚なスラリーが形成されるまで、水をゆっくり添加した。固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させた。

30

40

【0387】

得られた固体 (約 72 g) を、熱 EtOH ($5 \text{ mL}/\text{g}$ 固体) から再結晶し、固体を濾過によって収集し、2:1 のジエチルエーテル/EtOH で洗浄した後、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。

【表 1】

表 1. 化合物 I の形態 I の単結晶データ

タイプ	式	空間群	距離(Å)			角度(°)		
			a	b	c	α	β	γ
無水	$C_{25}H_{24}FN_7O$	P-1	9.7677	11.1043	11.5183	103.023	104.719	107.755

【0388】

化合物 I の形態 I を、（以下に限定されないが）MeOH／水、MeOH／MTBE、iPrOAc／n-ヘプタン、MTBE／n-ヘプタン、および EtOH／n-ヘプタンを含む様々な溶媒系から単離することができる。以下の 2 つの例示的な方法は、化合物 I の形態 I を単離するのに適切であり得る。

【0389】

方法 1：

- ・化合物 I の DCM 溶液を、EtOH（投入化合物 I に対して約 3 mL／g）に溶媒交換し、約 50℃に加熱する。
- ・ヘプタン（投入化合物 I に対して約 6.7 mL／g）を、約 1 時間にわたって添加し、得られたスラリーを約 50℃で約 1 時間熟成させる。
- ・スラリーを、約 10℃／時間で約 0℃に冷却し、ほぼ終夜かけて約 0℃で熟成させる。
- ・スラリーを濾過し、湿潤ケーキを、2 mL／g（1 g の投入化合物 I に対する）の 1：2 v／v EtOH／ヘプタンですすぐ。
- ・単離した材料を、約 45℃の真空オーブン中で乾燥させて、化合物 I の形態 I を得る。

【0390】

方法 2：

EtOH への化合物 I の可溶性は低いので（約 20 mg／mL）、先に概説した溶媒交換を実施した後、化合物 I の形態 I のスラリーが典型的には形成される。高温における DCM／EtOH 混合物への化合物 I の可溶性の研究を実施して、種晶添加（seed in g）を適応させるであろう溶媒交換における可溶性の範囲を決定した。このデータを使用して、種晶添加時に約 10～20 % v／v の DCM が残るように、以下に概説したプロセスを開発した。次に、先に概説した方法 1 に沿って、結晶化を継続した。濾過後、形態 I の固体を約 45～50℃の真空オーブン中で乾燥させる。以下のステップを実施して、化合物 I の形態 I を単離することができる。

- ・DCM 中、化合物 I の最終的な有機溶液を、一部、約 7.5 mL／g の 20 % v／v DCM／EtOH（1 g の投入化合物 I に対する）に溶媒交換し、その溶液に、約 0.5 wt／wt % の化合物 I の形態 I を用いて約 50℃で種晶添加し、種床を約 0.5 時間かけて形成する。
- ・蒸留を継続して、約 3.3 mL／g の総反応器容積の、主に EtOH を溶媒として得る。
- ・ヘプタン（1 g の投入化合物 I に対して約 6.7 mL／g）を、約 2 時間かけて添加し、スラリーを約 50℃で約 0.5 時間熟成させる。
- ・スラリーを、約 1 時間かけて約 20℃に冷却し、約 20℃で約 0.5 時間熟成させる。
- ・スラリーを濾過し、湿潤ケーキを、2 mL／g（1 g の投入化合物 I に対する）の 1：2 v／v EtOH／ヘプタンですすぐ。
- ・単離した材料を約 45℃の真空オーブン中で乾燥させて、化合物 I の形態 I を得る。

【0391】

1. 2 化合物 I の形態 II および化合物 I の形態 V

化合物 I の形態 II を、DCM／n-ヘプタンから化合物 I を単離する間に発見した。実験的 XRPD は、形態 V が不安定な溶媒和物であることを示し、XRPD は、純粋相ではなかった。室温で風乾すると、形態 V が形態 II に変換し、少なくとも 1 つの中間体形

態の存在が示された。形態 V は、単結晶の成長によってのみ真に単離された。

【0392】

化合物 I の形態 I I は、化合物 I の脱溶媒和多形であり（図 4）、以下のピーク：4.9、11.2、16.6、17.4、23.7、27.4° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けることができる。研究は、化合物 I の形態 I I が、化合物 I の形態 V の脱溶媒和、化合物 I の DCM 溶媒和物から誘導されることを示した。DSC データは、約 92°C で始まる吸熱、約 160°C で始まる吸熱の後、約 166°C における発熱、および約 200°C で始まる吸熱を示す（図 5）。サーモグラムは、約 150°C 未満で約 0.38% の重量減少を示す（図 6）。カールフィッシャーは、0.33% の水を示す。約 110°C に加熱した後、形態変化は観察されなかった。しかし、化合物 I の形態 I I は、約 180°C まで加熱した後、化合物 I の形態 V I に再度結晶化する。

【0393】

化合物 I の形態 V は、XRPD によって、DCM または DCM/n-ヘプタン混合物中で実施された結晶化から得られた化合物 I の湿潤ケーキを分析することによって過渡的に観察され得る（図 13）。化合物 I の形態 V はまた、以下のピーク：9.7、12.4、13.3、16.4、17.2、19.3、22.2、24.9、および 27.9° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けることができる。化合物 I の形態 V は、乾燥すると、TGA によって示されたとおり化合物 I の形態 I I に容易に脱溶媒和する（図 15）。現在まで、化合物 I の形態 I I は、DCM から、または他の溶媒と DCM の混合物から得られている。

【0394】

化合物 I の形態 I I および化合物 I の形態 V は、DCM 中、化合物 I の形態 I の安定な形態のスクリーニング中にも観察された（以下のセクション 2.1 参照）。DCM 中、化合物 I の形態 I のスラリーは、約 24 時間後に XRPD によれば形態 I I および V の混合物を生成した。約 14 日後、スラリーは、化合物 I の形態 I I および化合物 I の形態 V の混合物であった。DSC データは、約 91°C で始まる吸熱および約 164°C で始まる吸熱を示す（図 14）。

【0395】

化合物 I の形態 V の単結晶を、安定な形態のスクリーニングの間に得（以下のセクション 2.1）、それによって、化合物 I の DCM 溶媒和物の構造を確認した。DCM 懸濁物から新しく得た湿潤ケーキ試料の XRPD は、形態 V の算出された粉末パターンに類似しており、算出された粉末パターンおよび実験パターンの差異は、中間体形態への部分的脱溶媒和（DCM の湿潤ケーキを室温で完全に乾燥させると、化合物 I の形態 I I が得られる）および温度異方性に起因し得る。DCM 由来の推定された中間体形態が本当のものであっても、形態の指定に値するほど明瞭な特徴がない。表 2 は、化合物 I の形態 V の単結晶データをまとめたものである。

【表 2】

表 2. 化合物 I の形態 V の単結晶データ

タイプ	式	空間群	距離(Å)			角度(°)		
			a	b	c	α	β	γ
溶媒和物	C ₂₅ H ₂₆ Cl ₂ FN ₇ O	P2(1)/c	20.1155	10.27050	12.6820	90	101.03	90

【0396】

化合物 I の形態 I と化合物 I の形態 I I の熱力学的関係

【0397】

化合物 I の形態 I と化合物 I の形態 I I の競合スラリーによって、化合物 I の形態 I が、DCM を含まない溶媒中、周囲温度でより安定な多形であることが明らかになった。例えば、MeOH/水中の形態 I および I I の混合物は、形態 I を生成し、DCM/n-ヘプタン中でスラリー化した 2 種の形態の混合物は、形態 I I を生成する。

【0398】

1. 3 化合物 I の形態 I I I

化合物 I の形態 I I I は、化合物 I (約 100 mg) を、メタノール／水 (0.215 : 0.785) 混合物 (1 mL) に約 50 °C で約 7 日間懸濁させることによって得られた水和形態である (図 7)。固体を、真空濾過によって単離し、室温において真空下で乾燥させた。化合物 I の形態 I I I は、以下のピーク : 5.1、10.2、11.4、18.4、21.9、および 25.3 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けることができる。化合物 I の形態 I I I の TGA 分析は、< 140 °C で約 7.5 % の質量減少を示す (図 9)。カルフィッシャー分析は、約 7.0 % の水を示す。形態 I I I の DSC は、約 92 °C で始まる広い吸熱、約 150 °C で始まる発熱、および約 203 °C で始まる吸熱を示す (図 8)。

10

【0399】

1. 4 化合物 I の形態 I V

化合物 I の形態 I V は水和物であり、これは、3 体積の水を 4 体積のメタノール中の化合物 I の溶液に入れた場合の溶液から沈殿することが観察された。以下の手順を使用して、形態 I V を得た。化合物 I (1 g) を、約 40 °C に加熱することによって、MeOH 4 mL に溶解させた。水 (3 mL) を入れて、濃厚なスラリーを得た。追加の水 (11.6 mL) を混合物に入れて、0.9 の水分活性を得た。得られたスラリーを室温に冷却し、濾過した。湿潤ケーキを、真空オーブン中で室温において乾燥させて、化合物 I の形態 I V を得た (0.98 g)。

20

【0400】

化合物 I の形態 I V は、以下のピーク : 7.2、12.6、13.8、19.3、25.9、および 28.6 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けることができる (図 10)。DSC は、約 62 °C で始まる広い吸熱、約 147 °C で始まる鋭い吸熱の後、約 153 °C で始まる発熱、および約 204 °C で始まる吸熱を示す (図 11)。TGA は、75 °C 未満で、2 当量の水減少に相当する 7.8 % の重量減少を示す (図 12)。カルフィッシャー分析も、約 7.9 % の水を示し、これは形態 I V が二水和物であることを示している。

【0401】

1. 5 化合物 I の形態 V I

化合物 I の形態 V I を、真空下においていくつかの異なる溶媒または溶媒混合物 (アセトニトリル、エタノール、テトラヒドロフラン、メタノール／メチルイソブチルケトンおよびメタノール／1-ブタノール) から急速に蒸発させることによって作製した。最初に、化合物 I の形態 V I を、不純状態で単離すると、これらの試料は、微量の化合物 I の形態 I または他の多形で汚染されていた。しかし、化合物 I の形態 I I を 180 °C で約 10 分加熱した後 (図 16)、さらに、化合物 I の熱エタノール溶液をヘプタンに注ぐことによって純粋形態を単離した。化合物 I の形態 V I は、以下のピーク : 8.8、10.3、15.2、18.6、23.2、23.5、および 28.8 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けることができる。化合物 I の形態 V I の DSC トレースは、約 202 °C で始まる単一の鋭い吸熱を示す (図 17)。TGA サーモグラムは、約 150 °C まで約 0.2 % の連続的な重量減少を示す (図 18)。カルフィッシャー分析は、約 0.1 % の水を示す。

30

40

【0402】

1. 6 化合物 I の形態 V I I

化合物 I の形態 V I I は、化合物 I の形態 I V (先に論じた通り作製した) を低い相対湿度条件に曝露することによって作製した (図 41)。化合物 I の形態 V I I は、典型的な KF 値が < 0.1 % である化合物 I の形態 I V の脱溶媒和形態である。化合物 I の形態 V I I は、周囲温度および湿度で化合物 I の形態 I V に急速に戻る。化合物 I の形態 V I I は、以下のピーク : 8.2、14.2、18.0、21.7、および 22.9 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けることができる。また

50

、化合物 I の形態 V I I は、低い相対湿度での化合物 I の形態 I V の D V S 分析後、窒素流を用いて化合物 I の形態 I V を約 110℃で加熱し、XRPD 分析に従って約 45℃の真空オーブンで化合物 I の形態 I V を乾燥させることによって得た。化合物 I の形態 V I I の D S C トレースは、約 147℃で始まる鋭い吸熱の後、約 153℃で始まる発熱、および 202℃で始まる最終的な融解を示した（図 42）。TGA サーモグラムは、周囲条件下で約 30 分間曝露した後、150℃未満で 0.3% の連続的な重量減少を示した（図 43）。この重量減少は、周囲湿度で再吸収した表面の水分に相当し得る。エタノール中の化合物 I の形態 I と化合物 I の形態 V I I の競合的なスラリーは、終夜かき混ぜた後に、化合物 I の形態 V I I から化合物 I の形態 I への完全な変換をもたらした。

【0403】

10

1. 7 化合物 I の形態 V I I I

化合物 I の形態 V I I I は不安定な水和物であり、急速に水を喪失し、周囲条件で化合物 I の形態 V I に変換する。化合物 I の形態 V I I I を、90% RH の湿度チャンバ中、溶媒和していない化合物 I の形態 V I を平衡化した後に、0.9 の水分活性の EtOH / 水中の化合物 I の形態 V I のスラリーから得た（図 44）。化合物 I の形態 V I I I は、以下のピーク：8.4、14.6、15.0、16.8、19.3、20.4、および 24.3° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けることができる。単離した固体を、濾紙を用いて乾燥させて残留溶媒を除去し、DSC、TGA および KF によって分析した。DSC トレースは、75℃未満で広い吸熱および約 203℃で始まる鋭い吸熱を示した（図 45）。TGA サーモグラムは、75℃未満で、残留溶媒の減少に相当する約 12.6% の重量減少を示した（図 46）。KF 分析は、約 16.1% の水を示した。

20

【0404】

1. 8 化合物 I の形態 I X

化合物 I の形態 I X は、酢酸溶媒和物である。化合物 I の形態 I X は、化合物 I を氷酢酸に溶解させ、周囲温度で攪拌することによって得た（図 47）。追加の化合物 I を、溶液が完全に粘性になるまで溶液に添加したが、数日経過しても飽和に達しなかった。試料を 2 カ月超攪拌した後、かき混ぜずに周囲条件で保存した。保存中、結晶性材料が溶液から沈殿した。材料を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。XRPD 分析は、結晶性材料を示した。化合物 I の形態 I X は、以下のピーク：6.9、10.1、14.3、21.0、23.7、24.8、および 26.9° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けることができる。DSC トレースは、約 91℃で始まる吸熱を示した（図 48）。TGA 分析中に、3 つの段階的な重量減少を検出した（図 49）。21.1% の総重量減少を測定した。最終的な重量減少は、分解レジームに十分に現れると思われる。二酢酸塩または二酢酸溶媒和物は、酢酸の減少に伴って 21.2% 減少する。¹H NMR 分光法によって、化合物 I 1 モルごとに 2 モルの酢酸が存在することを確認した。形態 I X は、二酢酸溶媒和物であり得、単離し、周囲条件で保存すると、形態 I に変換する。

30

【0405】

1. 9 非晶質化合物 I

40

非晶質化合物 I は、DCM 溶液の急速真空蒸発、メタノール溶液の急速蒸発によって、および 110℃で化合物 I の形態 I I I を乾燥させることによって得た（図 50）。

【0406】

2. 1 化合物 I の安定な形態のスクリーニング

化合物 I の形態 I から出発し、化合物 I の安定な形態のスクリーニングを実施した。化合物 I の形態 I を、キャップ付きガラスバイアル中、室温で攪拌しながら懸濁させた。懸濁物から得た試料を、遠心分離／濾過し、単離した固体および液体を分析した。固体を、XRPD によって分析し、液体を TGA によって可溶性について分析した。サンプリングおよび分析を、1 日後および 14 日後後に実施した。

【0407】

50

表 3 は、この研究で調査した溶媒を提示している。この研究では、化合物 I の形態 I および化合物 I の形態 V を観察した。さらに、化合物 I の形態 V の単結晶 X 線分析に適した結晶を、DCM から得、化合物 I の形態 I の単結晶 X 線分析に適した結晶を、メタノールから得た（先に論じた）。安定な形態のスクリーニングからは、化合物 I の新しい多形は発見されなかった。

【表 3】

表3. 化合物Iの安定な形態のスクリーニング

化合物 I (mg)	溶媒	24 時間目 の XRPD	14 日目超 の XRPD
70	水	形態 I	形態 I
77	IPAC	形態 I	形態 I
75	MTBE	形態 I	形態 I
76	2-プロパノール	形態 I	形態 I
約 200	DCM	V, II	V
80	n-ヘプタン	形態 I	形態 I
90	THF	形態 I	形態 I
79	アセトン	形態 I	形態 I
約 150	メタノール	形態 I	形態 I
85	ACN	形態 I	形態 I
79	エタノール	形態 I	形態 I
64	EtOAc	形態 I	形態 I

10

20

【0408】

3. 1 化合物 I の塩および共結晶のスクリーニング

【0409】

塩／共結晶のスクリーニングを、ハイスループットおよび手動技術を使用して実施し、例示的な塩を、下記のとおり得た。

【0410】

3. 1. 1 化合物 I のエシル酸塩形態 I

化合物 I 60.4 mg を、およそ 60 °C においてエタノール 1 mL 中でスラリー化した。次に、エタンスルホン酸 12 μL（約 1.1 当量）を混合物に添加し、試料は清澄化した。試料を周囲温度に冷却し、蒸発乾固させた。得られた固体の XRPD パターンを、図 19 に提示する。

30

【0411】

DSC サーモグラムは、約 221 °C で始まる単一の吸熱を示す（図 20）。TGA は、約 175 °C 未満で約 0.4 % の重量減少、および約 175 ~ 約 210 °C で約 1.0 % の重量減少の後、分解を示す（図 27）。¹H NMR スペクトルは、およそ 1:1 比の化合物 I：エタンスルホン酸を有する構造と一致している。75 % RH / RT における高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

40

【0412】

3. 1. 2 化合物 I のフマル酸塩形態 I

化合物 I 90.8 mg を、およそ 60 °C でエタノール 0.75 mL と共に攪拌した。次に、フマル酸 48.2 mg（2 モル当量）を溶液に入れた。試料を高温でおよそ 2 時間攪拌し、次に周囲温度に冷却した。得られた固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。XRPD パターンを、図 22 に提示する。

【0413】

DSC サーモグラムは、約 130 °C で始まる広い肩部分を有する吸熱を示す（図 23）。TGA トレースは、約 125 ~ 160 °C で約 2.7 % の重量減少の後、分解を示す（図 24）。¹H NMR スペクトルは、およそ 1:1 比の化合物 I：フマル酸および残存量

50

の EtOH を有する構造と一致している。75% RH / RT における高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0414】

3. 1. 3 化合物 I のグリコール酸塩形態 I

化合物 I 109.6 mg を、およそ 60 °C でエタノール 0.75 mL と共にスラリー化した。次に、グリコール酸 38.7 mg (2 モル当量) を、混合物にゆっくり添加した。試料を、高温でおよそ 2 時間攪拌した後、攪拌しながら周囲温度に冷却した。固体を真空濾過によって収集し、周囲条件で乾燥させた。得られた固体の XRPD パターンを、図 25 に提示する。

【0415】

DSC サーモグラムは、約 148 °C で始まる単一の吸熱を示す (図 26)。TGA は、約 120 °C 未満で約 1.4 % の重量減少を示す (図 27)。¹H NMR スペクトルは、1:1 比の化合物 I : グリコール酸を有する構造と一致している。75% RH / RT における高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0416】

3. 1. 4 化合物 I の HCl 形態 I

化合物 I 142.2 mg を、およそ 60 °C でエタノール 1 mL と共にスラリー化した。次に、濃 HCl 水溶液 30 μL (約 1.1 モル当量) をゆっくり添加した。混合物は清澄化した。試料を、攪拌しながら周囲温度に冷却した。固体は生成しなかった。固体が沈殿するまで、溶液の体積を蒸発によって低減した。固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。これらの固体の XRPD パターンを、図 28 に提示する。

【0417】

DSC サーモグラムは、約 77 °C で始まる広い吸熱の後、約 191 °C における吸熱を示す (図 29)。TGA トレースは、約 101 °C 未満で約 3.0 % の重量減少および約 110 ~ 180 °C で約 1.7 % の重量減少を示す (図 30)。¹H NMR スペクトルは、構造と一致している。75% RH / RT における高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0418】

3. 1. 5 化合物 I のマレイン酸塩形態 I 始まる

化合物 I 108.6 mg を、およそ 40 °C でアセトニトリル 1 mL と共にスラリー化した。次に、マレイン酸 28.8 mg (1 モル当量) を添加し、試料を高温で攪拌した。次に、試料を周囲温度で攪拌し、体積を低減し、油状物を得た。アセトニトリル 250 μL を添加し、試料を周囲温度でスラリー化した。固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。得られた固体の XRPD パターンを、図 31 に提示する。

【0419】

DSC サーモグラムは、約 152 °C で始まる鋭い吸熱を示す (図 32)。TGA は、約 120 °C 未満で約 0.5 % の重量減少を示す (図 33)。¹H NMR スペクトルは、およそ 1:1 比の化合物 I : マレイン酸を有する構造と一致している。75% RH / RT における高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0420】

3. 1. 6 化合物 I のメシル酸塩形態 I

化合物 I 58.5 mg を、およそ 60 °C でアセトニトリル 2 mL と共にスラリー化した。次に、メタンスルホン酸 8.5 μL (1 モル当量) およびアセトニトリル 11.5 μL を合わせ、化合物 I の混合物に添加した。試料はすぐに清澄化した。溶液を、攪拌しながら周囲温度に冷却した。試料の体積を、およそ半分まで低減し、試料を、プローブによる超音波処理に付した。得られた固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。これらの固体の XRPD パターンを、図 34 に提示する。

【0421】

DSC サーモグラムは、0 °C 未満での小さい吸熱、約 100 °C 未満での広い吸熱、および約 232 °C で始まる別の鋭い吸熱を示す (図 35)。TGA は、約 50 °C 未満で約 1.

10

20

30

40

50

6 %の重量減少を示す(図36)。¹H NMRスペクトルは、1 : 1比の化合物I : メタンスルホン酸および少量の残留EtOHを有する構造と一致している。75 %RH / RTにおける高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0422】

3. 1. 7 化合物Iのシュウ酸塩形態I

化合物I 69.5 mgを、およそ60℃でエタノール0.75 mLと共にスラリー化した。次に、シュウ酸14.2 mg (1モル当量)を、混合物にゆっくり添加した(固体が残存した)。試料を、高温でおよそ2時間静置し、次に攪拌しながら非制御方式により周囲温度に冷却した。固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。得られた固体のXRPDパターンを、図37に提示する。

10

【0423】

DSCサーモグラムは、約216℃で始まる単一の鋭い吸熱を示す(図38)。TGAは、約150℃未満で重量減少を示さない(図39)。¹H NMRスペクトルは、微量の残留EtOHを有する構造と一致している。75 %RH / RTにおける高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0424】

3. 1. 8 化合物Iの硫酸塩形態I

化合物I 41.6 mgを、およそ45℃でジクロロメタン400 μLに溶解させた。試料溶液を、硫酸7.3 mgと合わせ、次に攪拌しながら周囲温度に冷却した。得られた溶液を蒸発乾固させ、次にアセトニトリル100 μLと共に周囲条件下でスラリー化した。得られた固体を、真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させ、XRPDによって分析した(図40)。¹H NMRスペクトルは、化合物Iの構造と一致する。IC分析によって、およそ1 : 1比の化合物I : 硫酸を有する塩の形成が確認された。75 %RH / RTにおける高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

20

【0425】

3. 1. 9 化合物Iのアジピン酸塩形態I

化合物I 104.3 mgを、アセトニトリル1 mL中でスラリー化した。試料を、およそ40℃で攪拌した(固体が残存した)。次に、アジピン酸(34.4 mg、1モル当量)を攪拌した混合物に添加し、混合物を温め、終夜攪拌した。次に、混濁溶液を、周囲温度の攪拌装置に移し、3日間かき混ぜた。得られた固体を、真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させ、XRPD、DSC、TGAおよびNMRによって分析した。XRPDパターンを、図51に提示する。DSCトレースは、約151℃で始まる単一の吸熱を示した(図52)。分解の前に、TGAによって重量減少は観察されなかった(図53)。¹H NMRは、1 : 1比の化合物I : アジピン酸を示した。

30

【0426】

3. 1. 10 化合物Iのベシル酸塩形態I

化合物I 56.6 mgを、およそ60℃で、エタノール1 mL中でスラリー化した(固体が残存した)。次に、ベンゼンスルホン酸(21.2 mg、1.06モル当量)を溶液に入れ、溶液はすぐに清澄化した。試料を攪拌し、周囲温度に冷却した。固体は生成せず、したがって溶液を蒸発乾固させた。固体のXRPD分析を、図54に示し、¹H NMRスペクトルは、1 : 1未満の化合物I : 塩の比を示した。

40

【0427】

3. 1. 11 化合物Iのエジシル酸塩形態I

化合物I 58.9 mgを、およそ60℃で、エタノール1 mL中でスラリー化した(固体が残存した)。次に、1,2-エタンジスルホン酸(30.1 mg、1.2モル当量)を混合物に入れ、試料は清澄化した。溶液を、60℃において攪拌しながらおよそ1時間維持した後、攪拌しながら周囲温度に冷却した。固体が得られなかったので、溶液を蒸発乾固させた。得られた材料のXRPDパターンを、図55に提示する。DSCトレースは、100℃未満で広い吸熱(約15℃で開始)の後、約240℃で始まる分解を伴う融解を示す(図56)。TGAは、70℃未満で0.7%の重量減少を示す(図57)。¹

50

¹H NMRスペクトルは、およそ1 : 1比の化合物I : 酸および微量の残留エタノールを有する構造と一致している。75%RH/RTにおける高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0428】

3. 1. 12 化合物Iのエジシル酸塩形態II

化合物I 91.1mgを、およそ60℃でエタノール0.75mLと共にスラリー化した。次に、1,2-エタンジスルホン酸(49.2mg、1.26モル当量)を混合物にゆっくり添加し、試料は清澄化した。試料を、60℃においておよそ2時間攪拌した後、攪拌しながら周囲温度に冷却した。得られた固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。得られた固体は、化合物Iのエジシル酸塩形態IIとは異なるXRPDパターンを与えた(図58)。DSCは、約91℃および約150℃で始まる複数の弱く広い吸熱の後、約178℃で始まる融解を示す(図59)。TGAはまた、150℃未満で0.9、0.8および2.5%の重量減少の3つのステップを示す(図60)。¹H NMRスペクトルは、およそ1 : 1比の化合物I : 酸および微量の残留エタノールを有する構造と一致している。

10

【0429】

3. 1. 13 化合物Iのゲンチシン酸塩形態I

エタノール/化合物Iの標準溶液を調製し、0.005mmolの化合物Iを、96ウェルプレートの各ウェルに入れた。エタノールを、蒸発によって除去し、1当量のゲンチシン酸(エタノール中またはエタノール/水溶液中のいずれか)をウェルに添加した。ウェルプレートをSilverseal(登録商標)で被覆し、ホットプレート上で温めた。高温で一定期間経過した後、熱源を切り、試料を周囲温度にゆっくり冷却した。Silverseal(登録商標)を除去し、溶媒を周囲条件下で蒸発させた。化合物Iのゲンチシン酸塩形態IのXRPDパターンを、図61に示す。

20

【0430】

3. 1. 14 化合物Iのゲンチシン酸塩形態II

化合物I 76.5mgを、およそ60℃でエタノール0.75mLと共に攪拌した。次に、ゲンチシン酸(25.2mg、1モル当量)を混濁溶液に添加した。溶液はすぐに清澄化した。試料を、高温でおよそ2時間攪拌し、次に攪拌しながら周囲温度にゆっくり冷却した。固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。得られた固体は、化合物Iのゲンチシン酸塩形態IIと比較して異なるXRPDパターンを与えた(図62)。DSCサーモグラムは、約95℃および約134℃で始まる2つの広い吸熱を示す(図63)。TGAは、80℃未満で3.6%の重量減少を示す(図64)。¹H NMRスペクトルは、およそ1 : 1比の化合物I : 酸およびいくらかの残留エタノールを有する構造と一致している。75%RH/RTにおける高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

30

【0431】

3. 1. 15 化合物Iのグルタル酸塩形態I

化合物I 24.9mgを、ジクロロメタン550μL中で攪拌した。グルタル酸(8.0mg、1.08モル当量)を、アセトン40μLに溶解し、化合物Iの溶液に入れた。試料を乾燥させ、次にジエチルエーテル200μLと共にスラリー化し、蒸発乾固させた。得られた固体は、結晶性XRPDパターンを与えた(図65)。

40

【0432】

DSCサーモグラムは、約66℃で始まる小さい吸熱、約89℃で始まる弱く広い吸熱、および約129℃で始まる融解を示す(図66)。TGAスペクトルは、160℃での分解より低い温度で重量減少を示さない(図67)。¹H NMRスペクトルは、約1 : 1.2比の化合物I : グルタル酸を有する構造と一致している。75%RH/RTにおける高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0433】

3. 1. 16 化合物Iのグルタル酸塩形態II

50

化合物 I 78.5 mg を、およそ 60℃ で、エタノール 0.75 mL 中でスラリー化した。次に、グルタル酸 (50.0 mg、2 モル当量) を混合物にゆっくり添加し、試料は清澄化した。試料を、攪拌しながら周囲温度に冷却した。固体は生成しなかった。試料の体積を、真空中で注意深く低減し、それによって透明なガラス状物が得られた。試料を完全に乾燥させ、アセトニトリル 400 μL 中でスラリー化した。得られた固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。得られた固体は、化合物 I のグルタル酸塩形態 I と比較して独特な XRPD パターンを示した (図 68)。

【0434】

DSC サーマグラムは、100℃ 未満で弱く広い吸熱の後、約 106℃ で始まる鋭い吸熱、および約 127℃ で始まる別の吸熱を示す (図 69)。TGA スペクトルは、120℃ 未満で 2.9% の重量減少を示す (図 70)。¹H NMR スペクトルは、1:1 比の化合物 I : 酸を有する構造と一致している。75% RH / RT における高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

10

【0435】

3. 1. 17 化合物 I の L-酒石酸塩形態 I

化合物 I 47.6 mg を、およそ 60℃ でエタノール 1 mL と共にスラリー化した。次に、L-酒石酸 (16.8 mg、1.05 モル当量) を添加し、試料はすぐに清澄化した。溶液を、攪拌しながら非制御方式により周囲温度に冷却した。固体は生成しなかった。次に、試料を蒸発乾固させた。残留固体の XRPD パターンを、図 71 に提示する。

【0436】

20

DSC サーマグラムは、約 61℃ で始まる広い吸熱、および約 128℃ で始まる別の小さく広い吸熱を示す (図 72)。TGA は、120℃ 未満で 3.5% の重量減少を示す (図 73)。¹H NMR スペクトルは、1:1 比の化合物 I : 酸および存在する微量の残留 EtOH を有する構造と一致している。75% RH / RT における高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0437】

3. 1. 18 化合物 I の L-酒石酸塩形態 I

化合物 I 77.7 mg を、およそ 60℃ でエタノール 0.5 mL と共にスラリー化した。次に、L-酒石酸 (26.4 mg、1.01 モル当量) をゆっくり添加した。混合物を、高温でおよそ 2 時間攪拌した。次に、溶液を攪拌しながら周囲温度に冷却した。固体は得られなかったため、試料を蒸発乾固させ、次に周囲温度においてジエチルエーテル 2 mL 中でスラリー化した。固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。得られた固体は、独特な XRPD パターンを与えた (図 74)。

30

【0438】

DSC サーマグラムは、110℃ 未満で広い吸熱 (約 55℃ で始まる) および約 121℃ で始まる別の鋭い吸熱を示す (図 75)。TGA は、120℃ 未満で 6.1% の重量減少を示す (図 76)。¹H NMR スペクトルは、1:1 比の化合物 I : 酸および存在する微量の残留 EtOH を有する構造と一致している。75% RH / RT における高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0439】

40

3. 1. 19 化合物 I のプロピルガレート形態 I

化合物 I 110.3 mg を、およそ 60℃ でエタノール 1 mL に溶解させた。試料を攪拌した。没食子酸プロピル (57.3 mg、1.09 モル当量) を、エタノール 0.5 mL に溶解させた。溶液を高温で合わせ、およそ 5 分間攪拌した。次に、溶液を攪拌しながら周囲温度に冷却した。得られた固体を真空濾過によって収集し、周囲条件で乾燥させた。XRPD パターンを、図 77 に提示する。

【0440】

DSC サーマグラムは、100℃ 未満での弱く広い吸熱、および約 164℃ で始まる鋭い吸熱を示す (図 78)。TGA は、100℃ 未満で 0.1% の重量減少を示す (図 79)。¹H NMR スペクトルは、約 1:1.5 比の化合物 I : 共形成剤を有する構造と一

50

致している。75%RH/RTにおける高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0441】

3. 1. 20 化合物 I のコハク酸塩形態 I

化合物 I 106.4mgを、アセトニトリル1mLと共にスラリー化した。試料を、およそ40℃でスラリー化した。コハク酸(27.8mg、1モル当量)を溶液に添加した。固体が溶液中に残存した。試料を高温で終夜静置した。試料を、周囲温度の攪拌装置に移し、3日間静置した。固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。XRPDパターンを、図80に提示する。

【0442】

DSCサーモグラムは、約120℃未満での弱く広い吸熱の後、約152℃で始まる吸熱を示す(図81)。TGAは、120℃未満で0.5%の重量減少を示す(図82)。

¹H NMRスペクトルは、1:1比の化合物 I : 酸と微量の残留EtOHを有する構造と一致している。75%RH/RTにおける高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0443】

3. 1. 21 化合物 I のトシル酸塩形態 I

化合物 I 48.3mgを、およそ60℃においてエタノール1mL中でスラリー化した。p-トルエンスルホン酸(21.3mg、1.14モル当量)を混合物にゆっくり添加し、溶液を得た。試料を、攪拌しながら周囲温度にゆっくり冷却した。固体は生成しなかった。固体が生成するまで、試料の体積を低減した。固体を真空濾過によって収集し、周囲条件下で乾燥させた。XRPDパターンを、図83に提示する。

【0444】

DSCサーモグラムは、120℃未満での非常に広い吸熱の後、約131℃で始まる吸熱を示す(図84)。TGAは、100℃未満で4.1%の重量減少を示す(図85)。

¹H NMRスペクトルは、1:1比の化合物 I : 酸および存在する0.5当量の残留EtOHを有する構造と一致していた。75%RH/RTにおける高湿度ストレス試験では、いかなる潮解の証拠も示されなかった。

【0445】

4. 1 アルコール性肝炎のための化合物 I

アルコール性肝生検における肝臓p-p38発現を、ヒトp-p38に対するウサギモノクローナル抗体を使用する免疫組織化学的検査に基づいて定量化した。低、中および高程度の染色の閾値、ならびに各分類の範囲内の細胞の百分率を決定した。染色強度を、染色の分布および強度(範囲、0~300)を考慮する組織学的点数(HS)として表した。また、肝生検を、アルコール性肝炎組織学的点数(AHHS)に従って段階分けした。アルコール性肝炎におけるp-p38発現の強度と臨床的および組織学的特徴との相関を決定し、NASH(n=60)を有する患者および原発性硬化性胆管炎(PSC、n=105)を有する患者と比較した。

【0446】

アルコール性肝炎患者9人から得た肝生検を研究した(年齢中央値、42歳;45%男性;末期肝疾患(MELD)モデル中央値、24(IQR23~27);44%が架橋線維症または肝硬変を伴う;および死亡者2人、22%)。すべてのアルコール性肝炎生検は、p-p38免疫反応性であった(HS中央値、124;範囲100~154);非アルコール性脂肪性肝炎を有する患者(13.4[IQR4.3~30.3])およびPSCを有する患者(54.1[27.1~76.9];共にP<0.001)において観察されたものよりも著しく高かった。アルコール性肝炎では、p-p38は、肝細胞クラスターにおいて多局的に検出された。肝細胞p-p38は、細胞質に拡散的に発現し、かつ/または核に強力に発現した。膨化肝細胞において、p-p38は、マロリー小体と一致する細胞質の凝集体に限局していた。p-p38に対してポジティブ染色の炎症性浸潤物は、主にマクロファージであり、多形核の好中球(PMN)は、p-p38を発現しなかつ

10

20

30

40

50

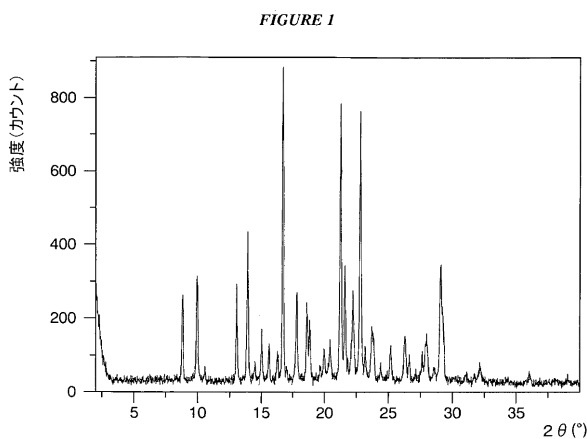
た。反応性胆管も、偶発的な細胞質および／または核の p-p 38 を含有していた。p-p 38 発現は、MELD ($\rho = 0.67$; $P = 0.047$) およびヘマトクリット ($\rho = 0.73$; $P = 0.025$) と相関しており、血清重炭酸塩濃度 ($\rho = -0.69$; $P = 0.038$) とは反比例の関係であるが、他の標準実験パラメータとは関連していなかった。p-p 38 発現は、細管または小管のビリルビンうっ滞 (bilirubinostasis) よりも肝細胞ビリルビンうっ滞において高かった (中央値 HS; 133.5 対 103; $P = 0.020$)。しかし、p-p 38 染色強度は、総 AHHs または他の組織学的変数と関連していなかった。

【0447】

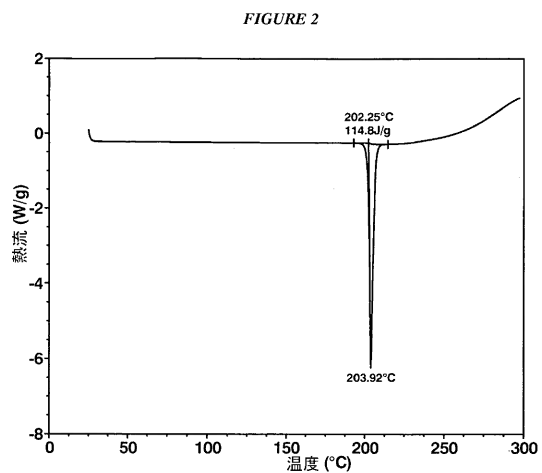
結果は、肝臓における p-p 38 の発現が、MELD およびアルコール性肝炎の重症度の他のマーカーと相関していることを示しており、これは、ASK1 阻害が、この疾患を有する患者において治療上の利益をもたらし得ることを示唆している。

10

【図 1】

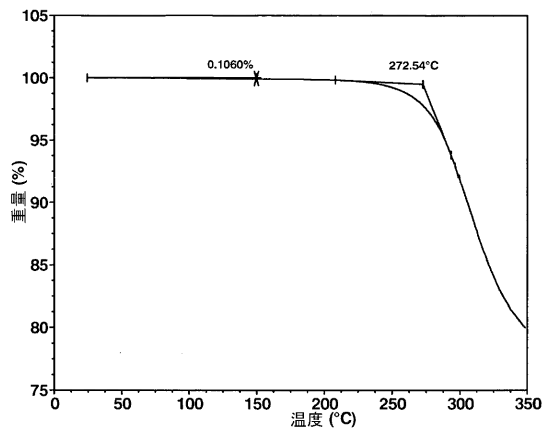


【図 2】



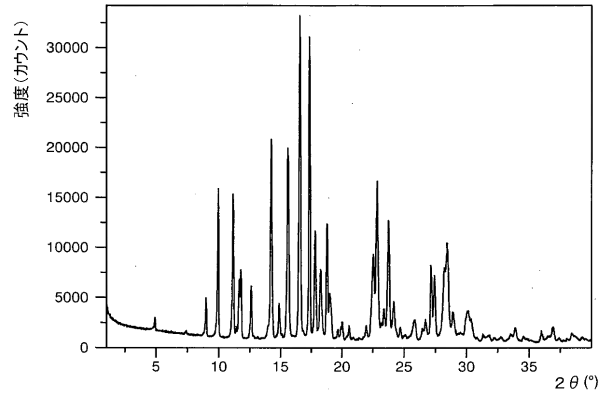
【図 3】

FIGURE 3



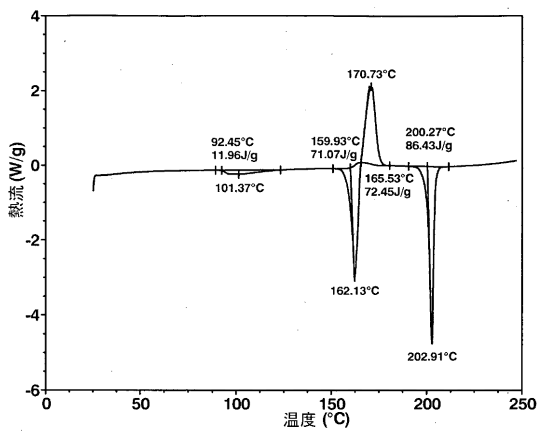
【図 4】

FIGURE 4



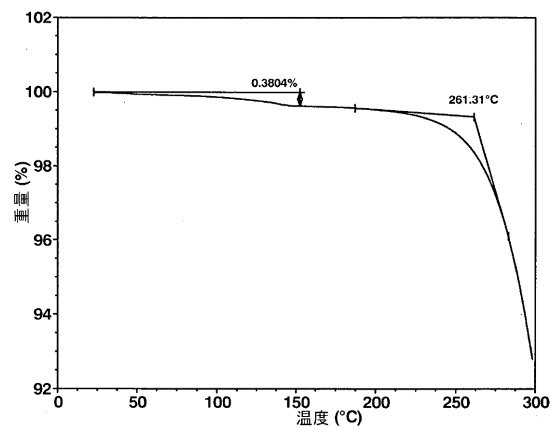
【図 5】

FIGURE 5

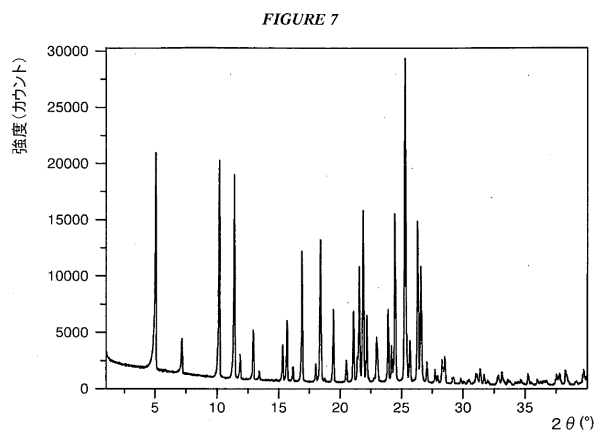


【図 6】

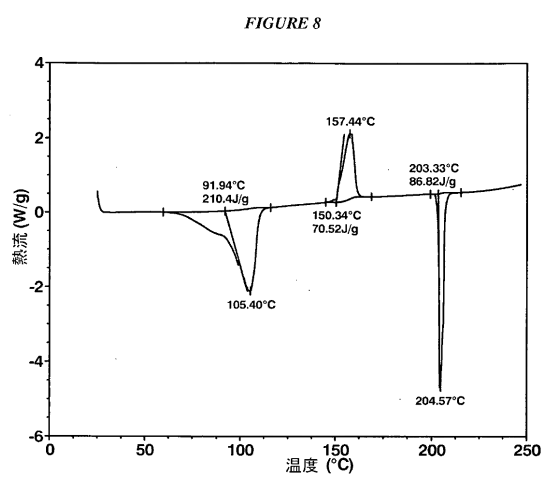
FIGURE 6



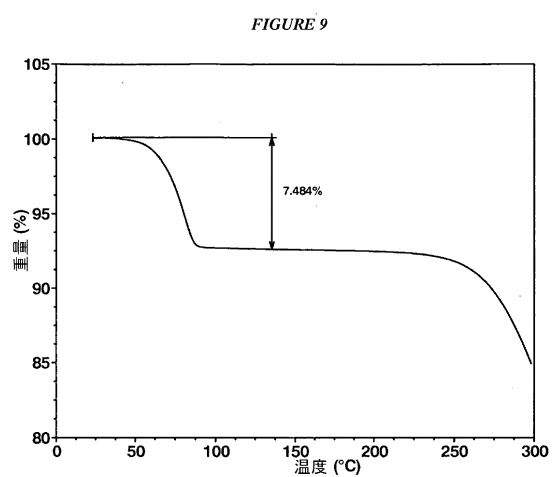
【図 7】



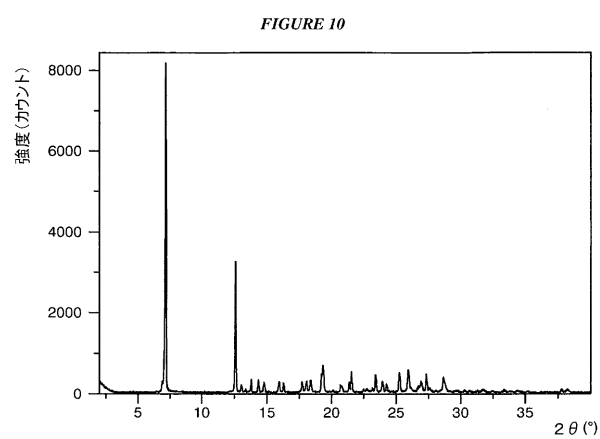
【図 8】



【図 9】

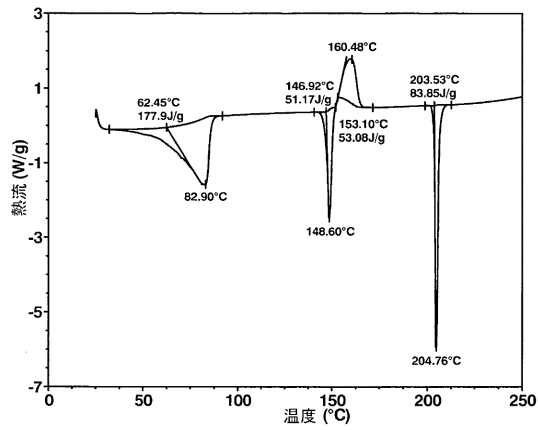


【図 10】



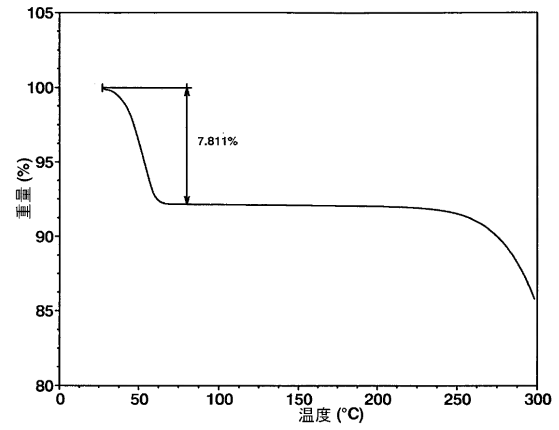
【図 1 1】

FIGURE 11



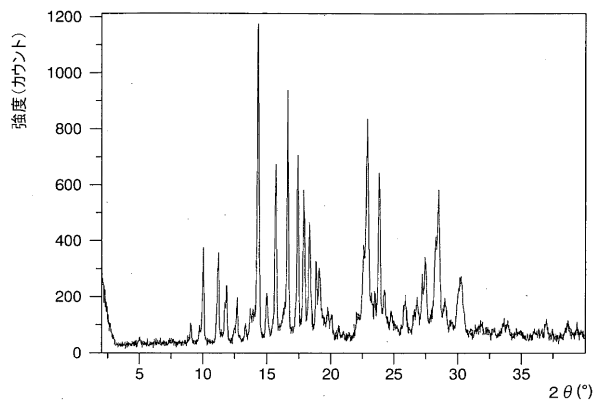
【図 1 2】

FIGURE 12



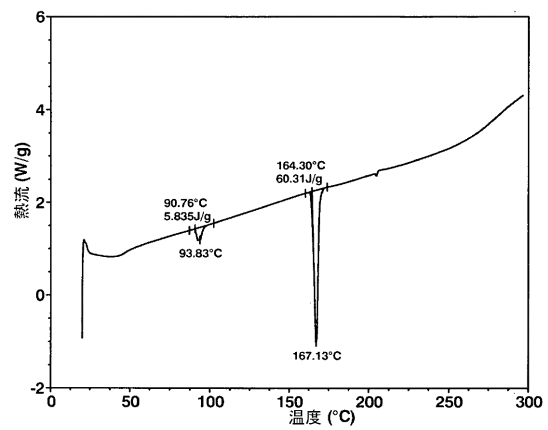
【図 1 3】

FIGURE 13



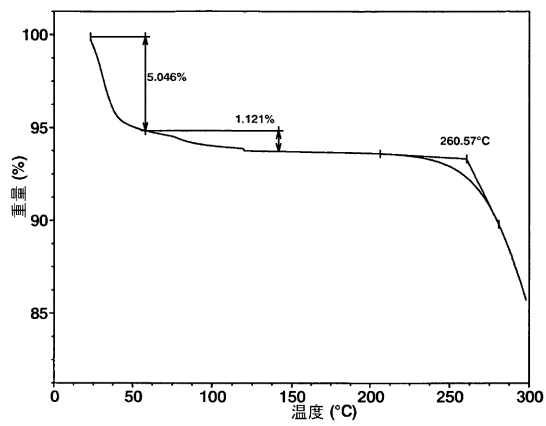
【図 1 4】

FIGURE 14



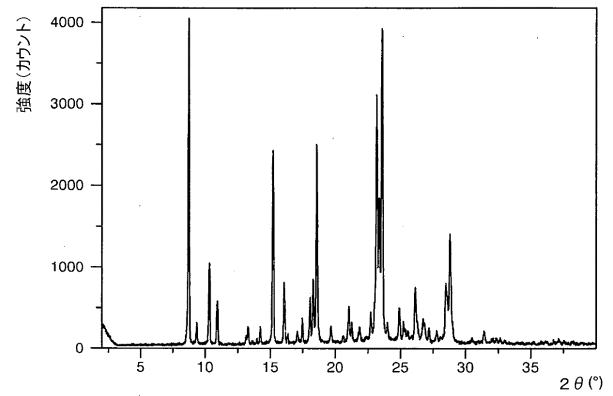
【図 15】

FIGURE 15



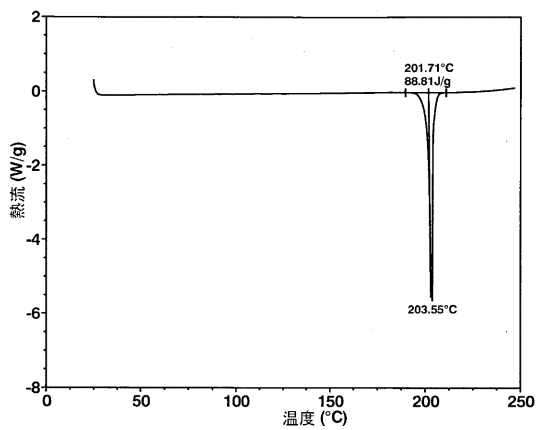
【図 16】

FIGURE 16



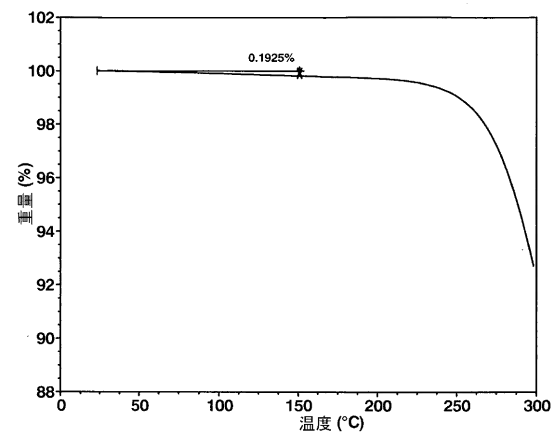
【図 17】

FIGURE 17

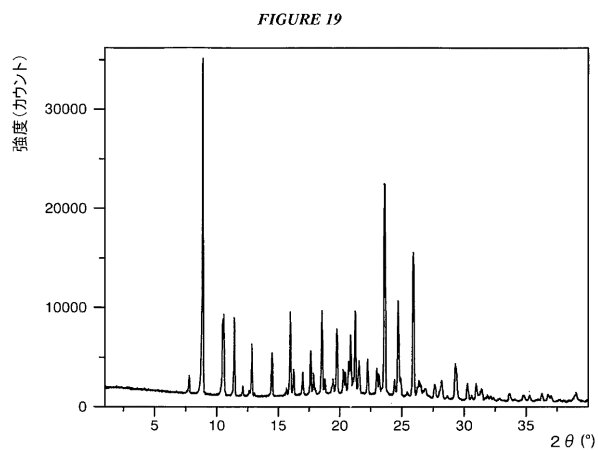


【図 18】

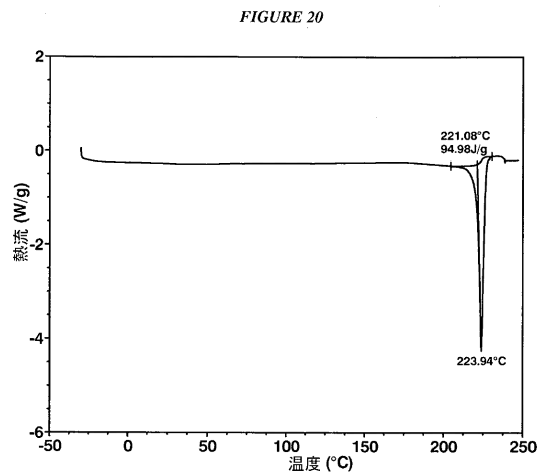
FIGURE 18



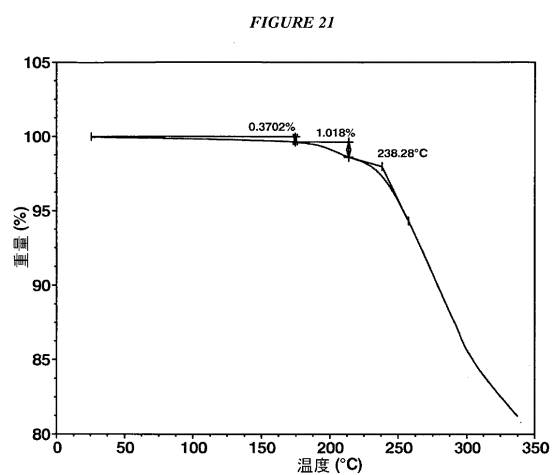
【図 19】



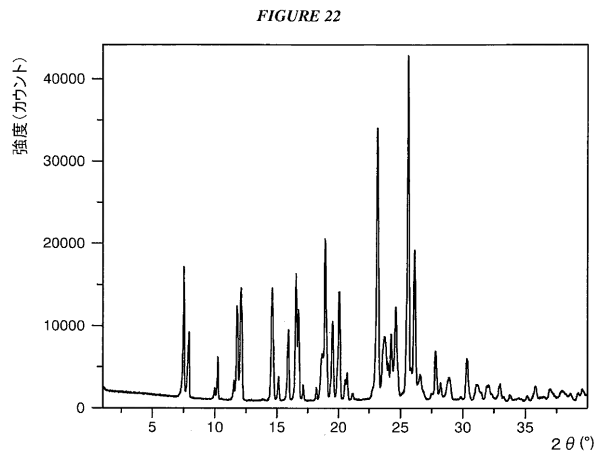
【図 20】



【図 21】

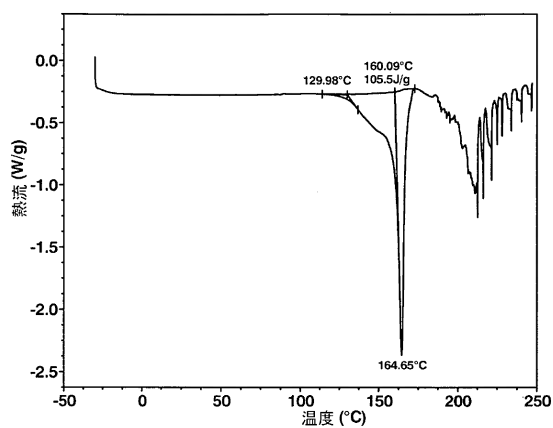


【図 22】



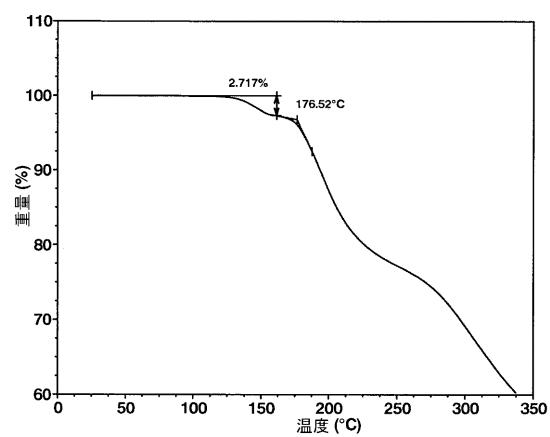
【図 2 3】

FIGURE 23



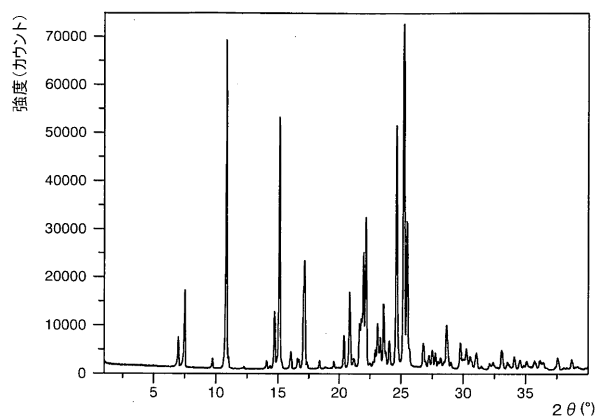
【図 2 4】

FIGURE 24



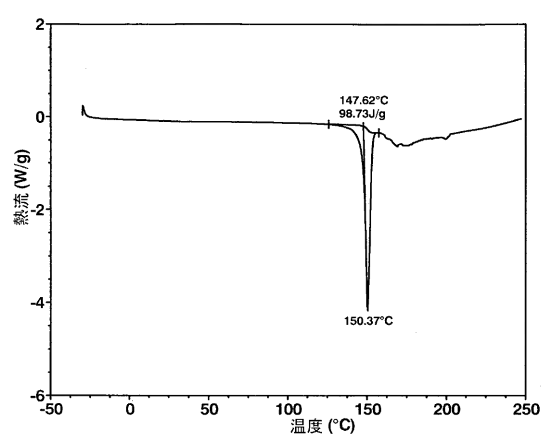
【図 2 5】

FIGURE 25



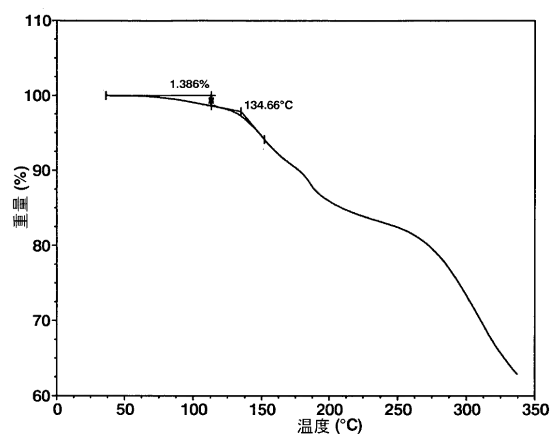
【図 2 6】

FIGURE 26



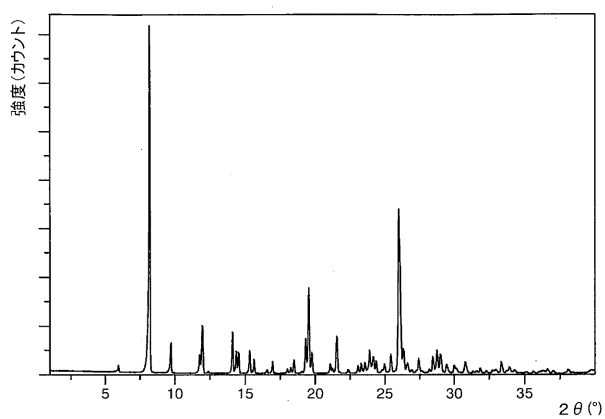
【図 27】

FIGURE 27



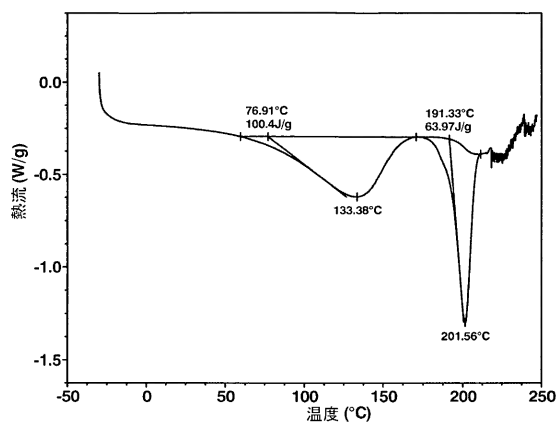
【図 28】

FIGURE 28



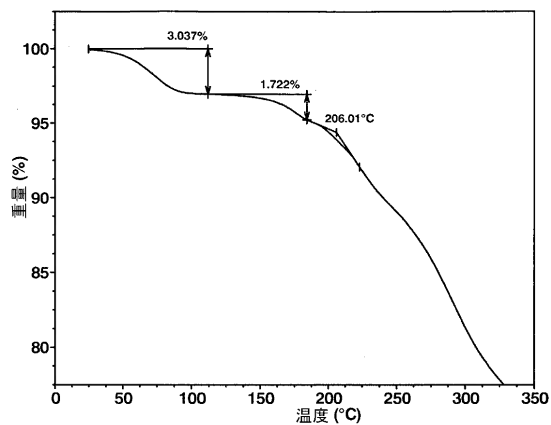
【図 29】

FIGURE 29

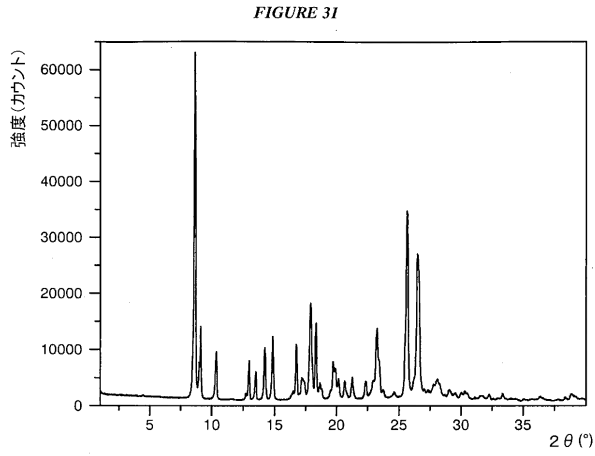


【図 30】

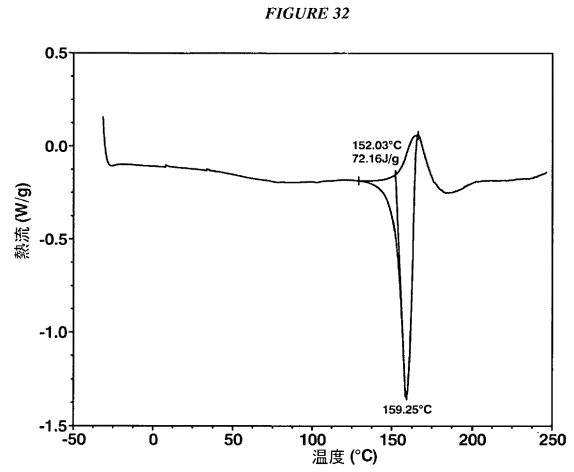
FIGURE 30



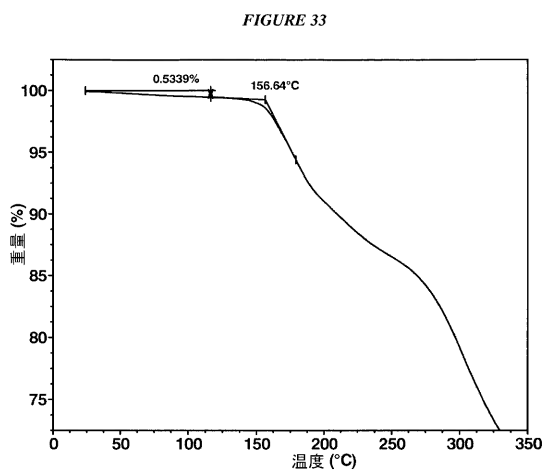
【図 3 1】



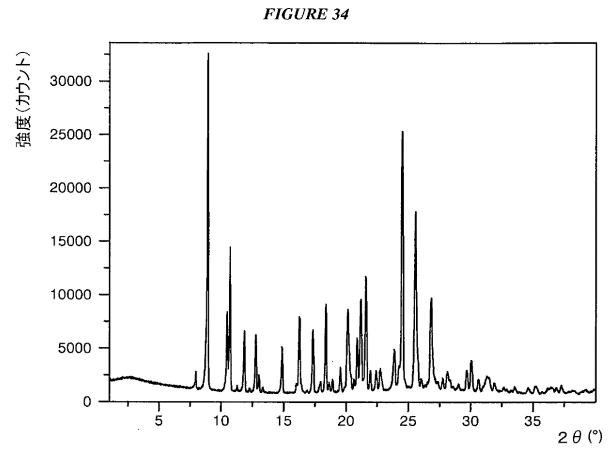
【図 3 2】



【図 3 3】

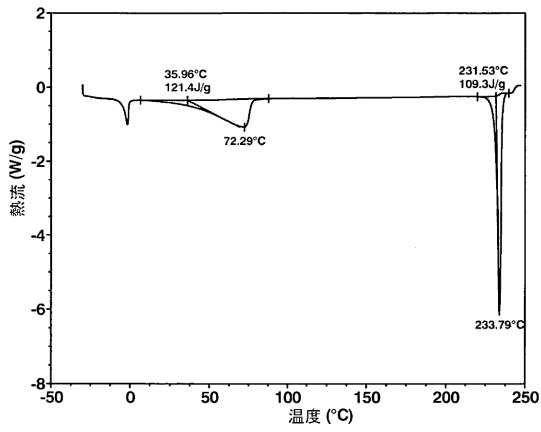


【図 3 4】



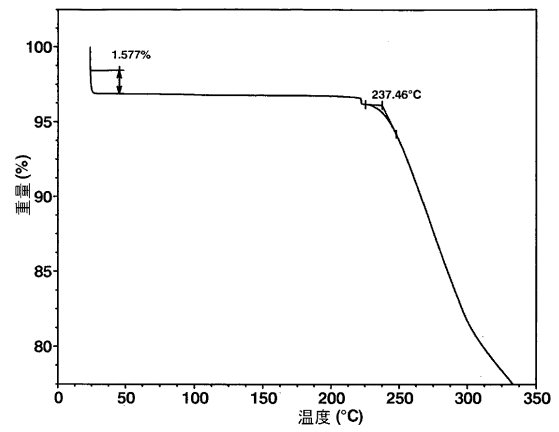
【図 3 5】

FIGURE 35



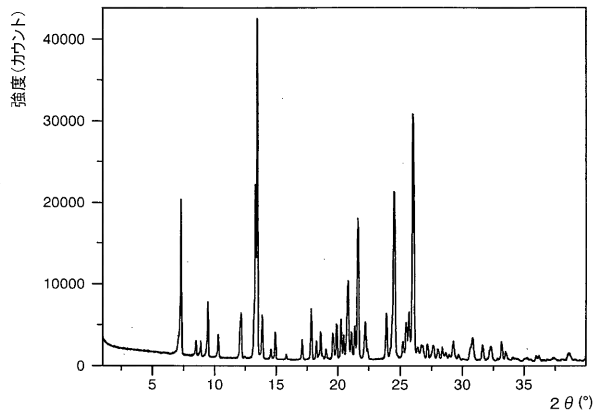
【図 3 6】

FIGURE 36



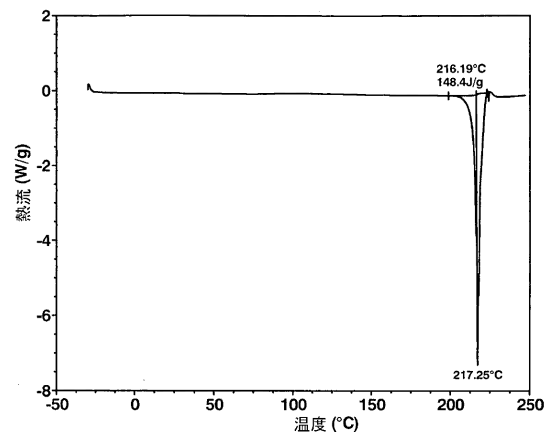
【図 3 7】

FIGURE 37



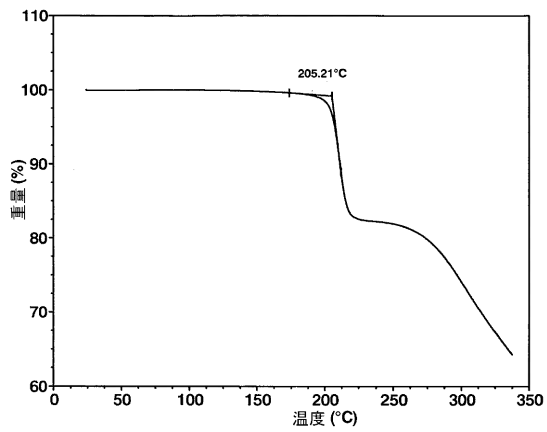
【図 3 8】

FIGURE 38



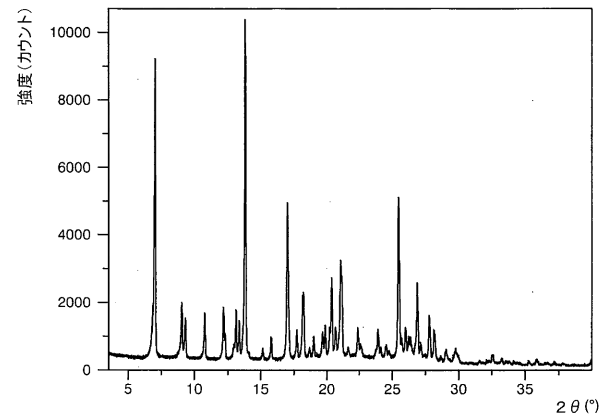
【図 39】

FIGURE 39



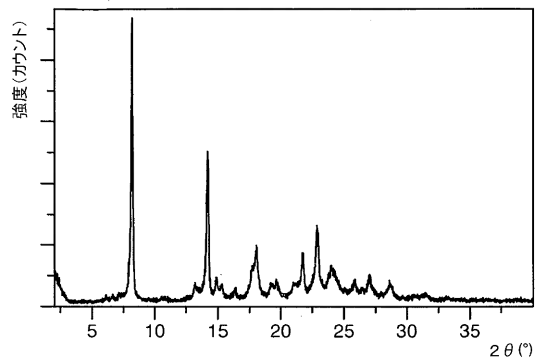
【図 40】

FIGURE 40



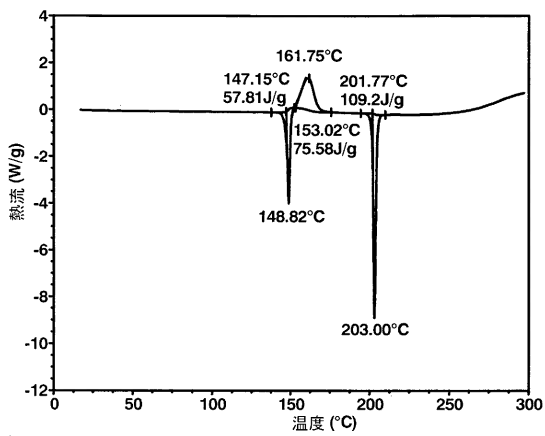
【図 41】

FIGURE 41



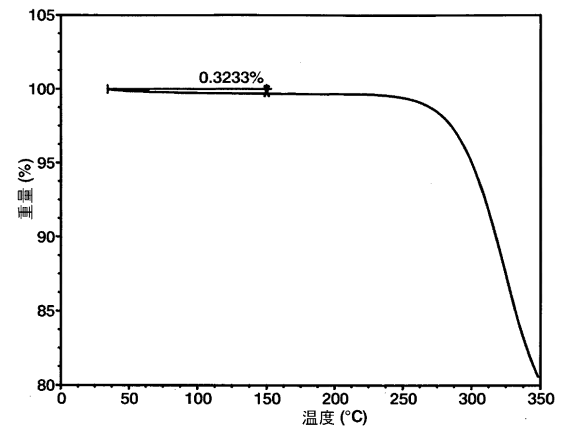
【図 42】

FIGURE 42

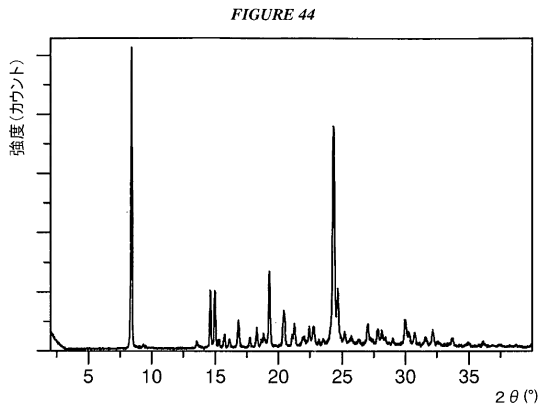


【図 43】

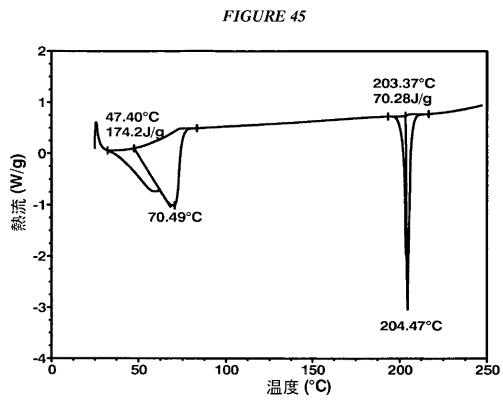
FIGURE 43



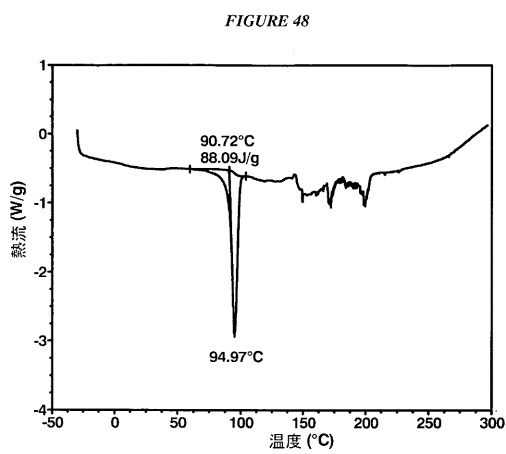
【図 4 4】



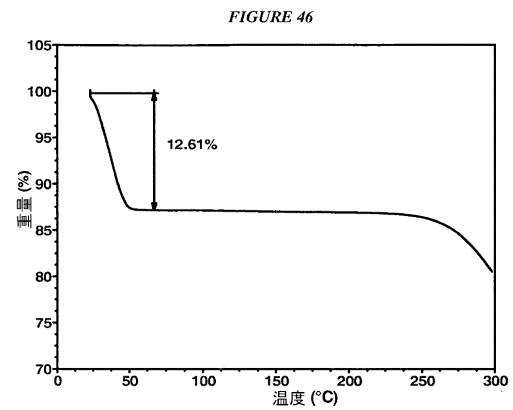
【図 4 5】



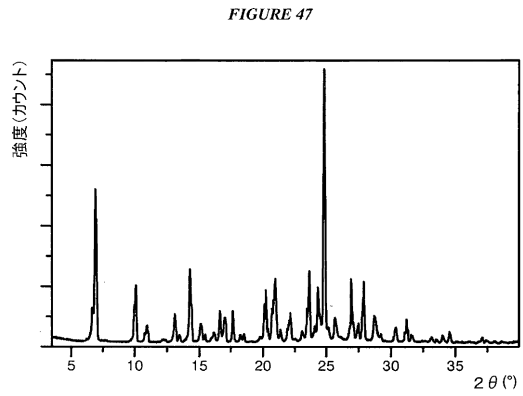
【図 4 8】



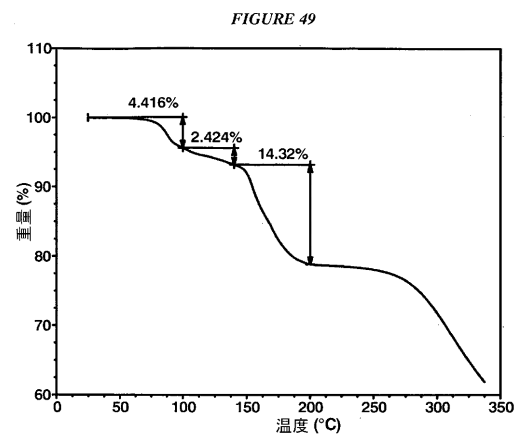
【図 4 6】



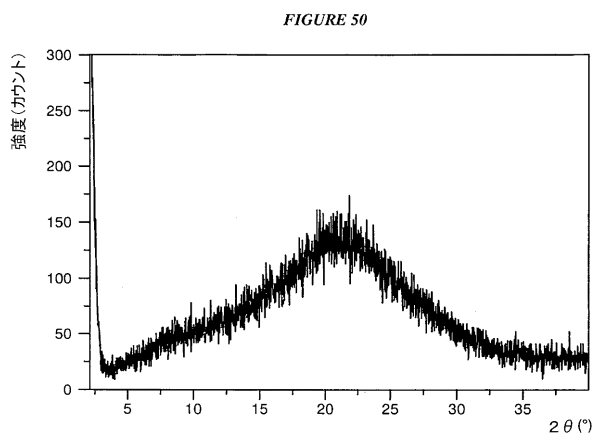
【図 4 7】



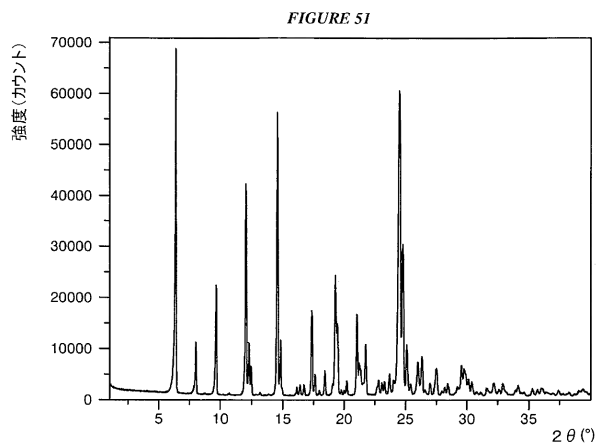
【図 4 9】



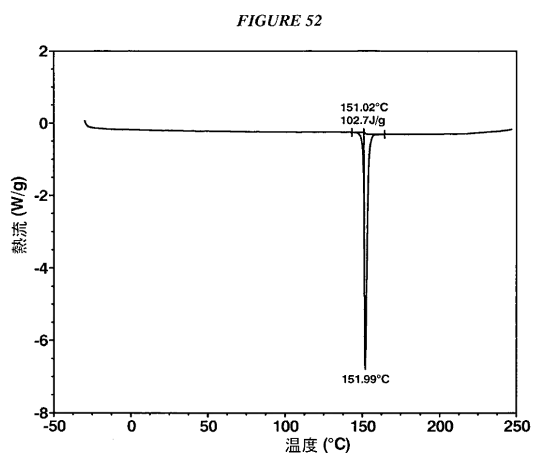
【図 50】



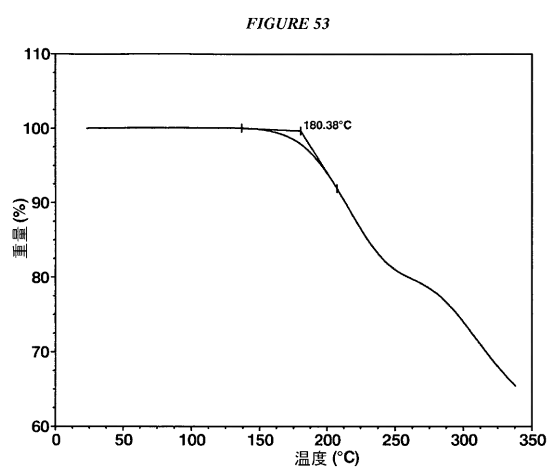
【図 51】



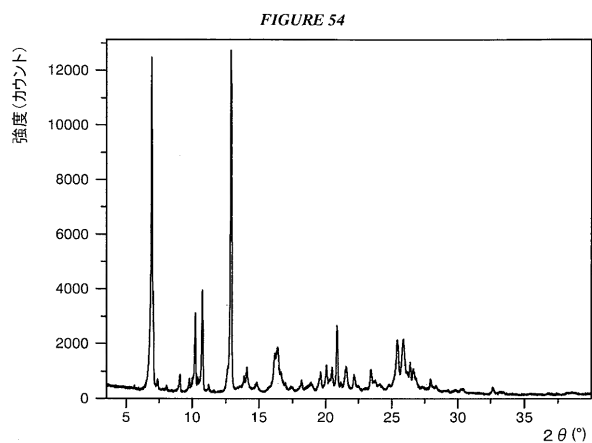
【図 52】



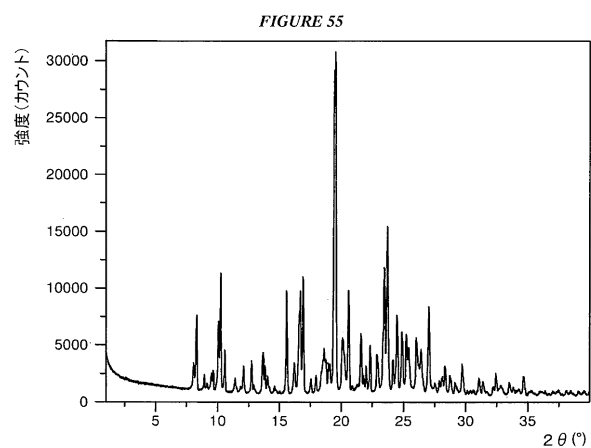
【図 53】



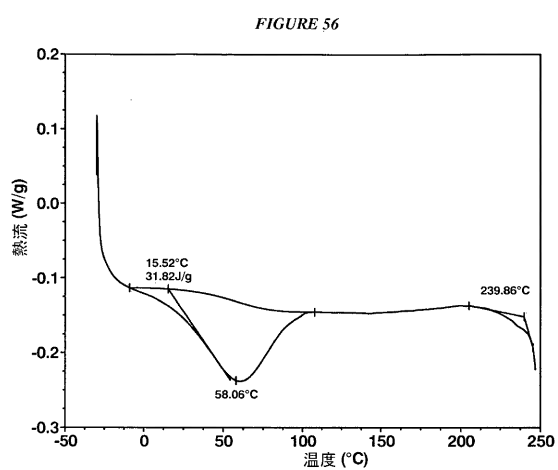
【図 5 4】



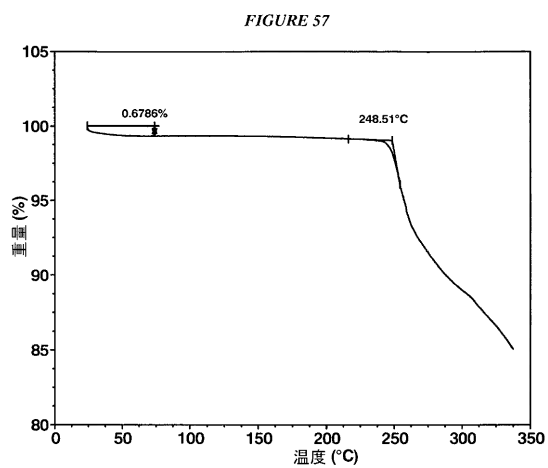
【図 5 5】



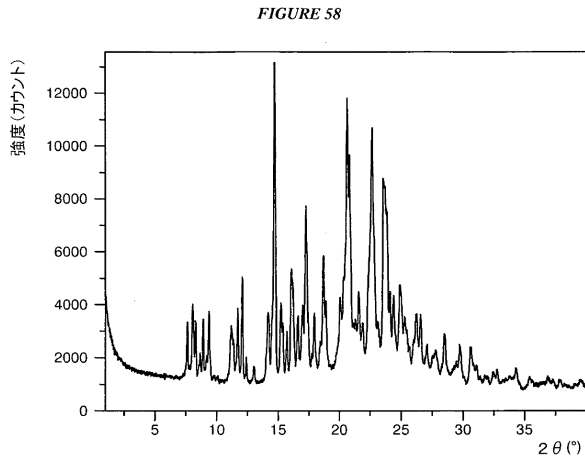
【図 5 6】



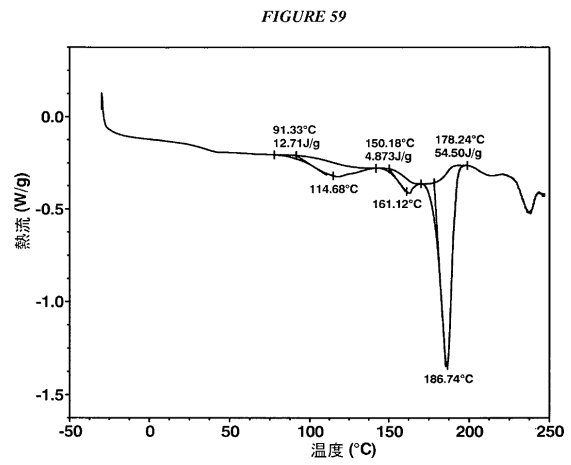
【図 5 7】



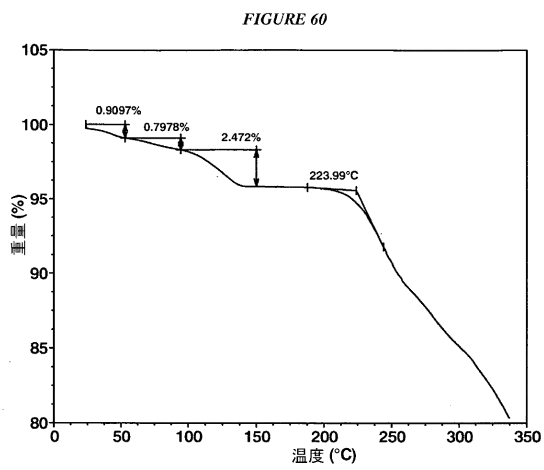
【図 58】



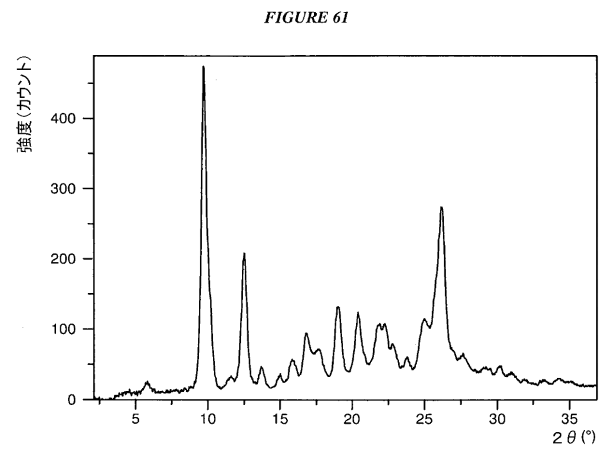
【図 59】



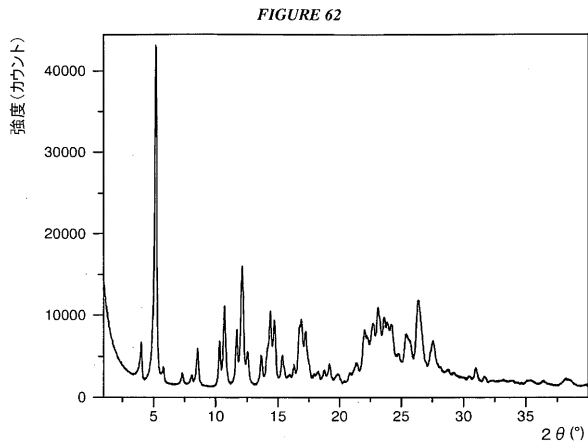
【図 60】



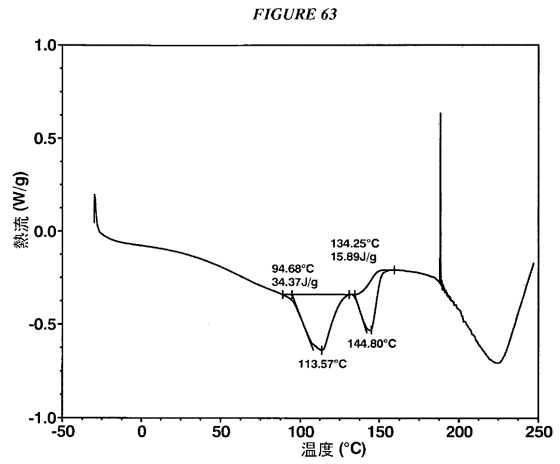
【図 61】



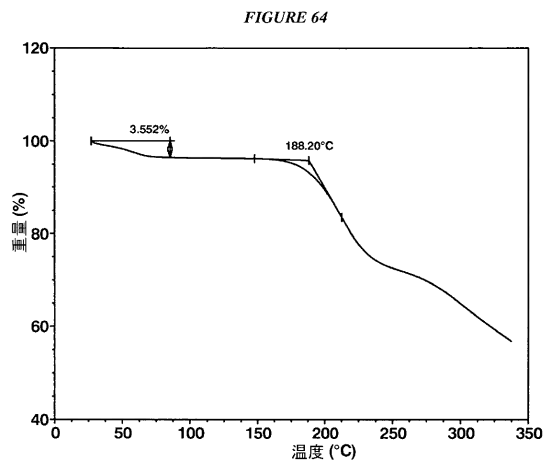
【図 6 2】



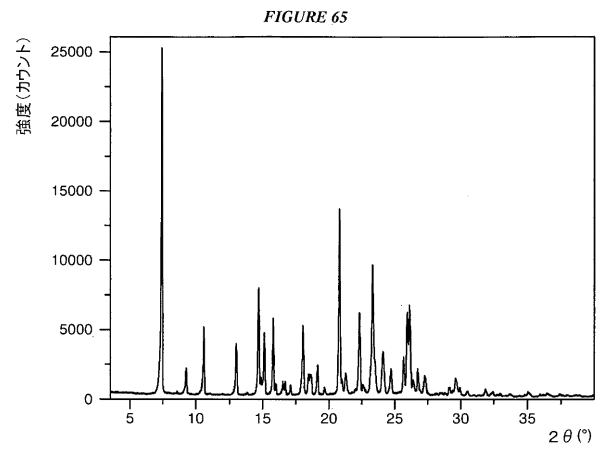
【図 6 3】



【図 6 4】

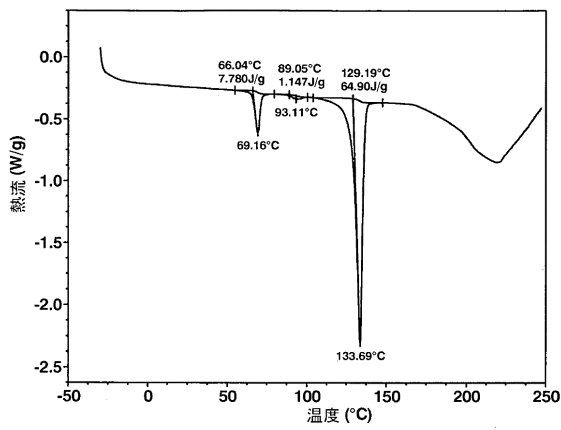


【図 6 5】



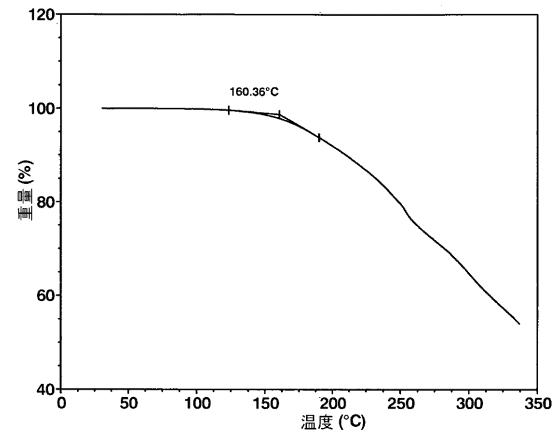
【図 66】

FIGURE 66



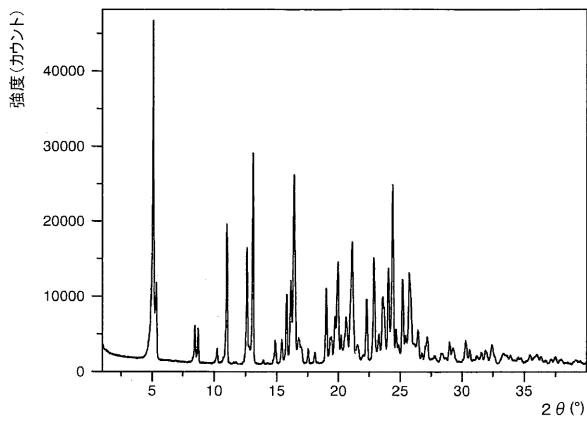
【図 67】

FIGURE 67



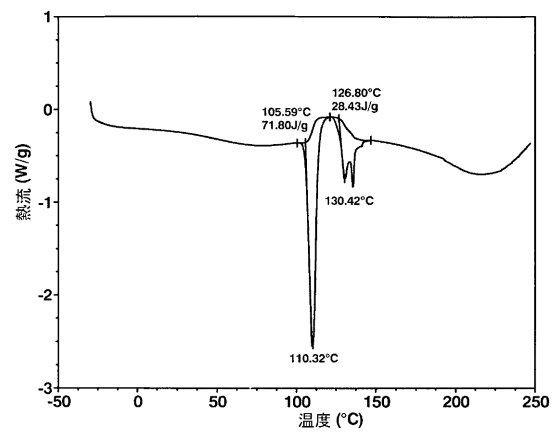
【図 68】

FIGURE 68



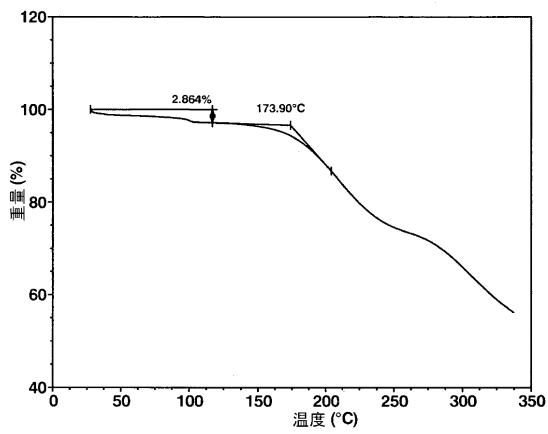
【図 69】

FIGURE 69



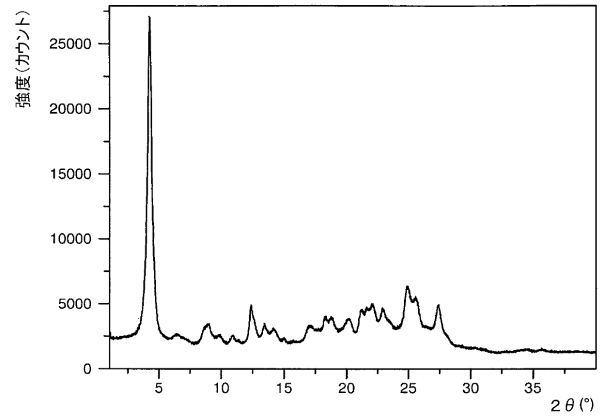
【図 70】

FIGURE 70



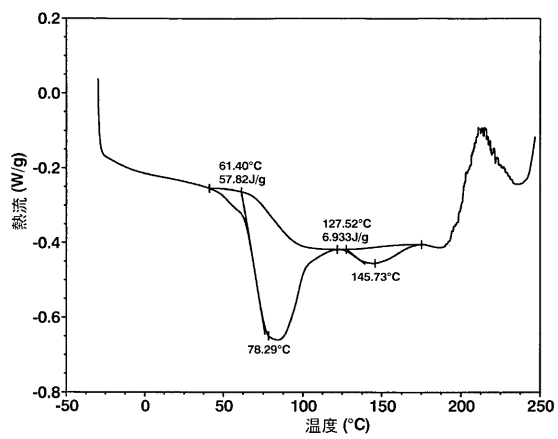
【図 71】

FIGURE 71



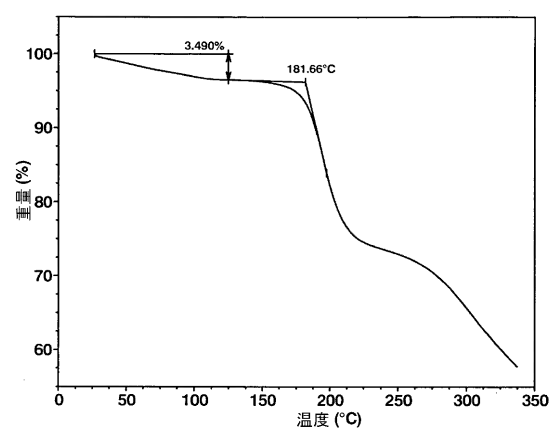
【図 72】

FIGURE 72

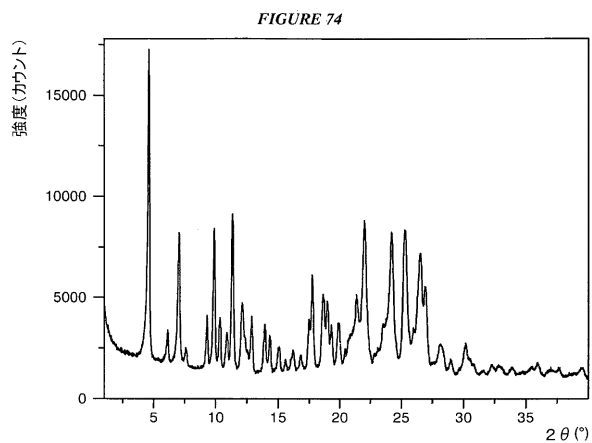


【図 73】

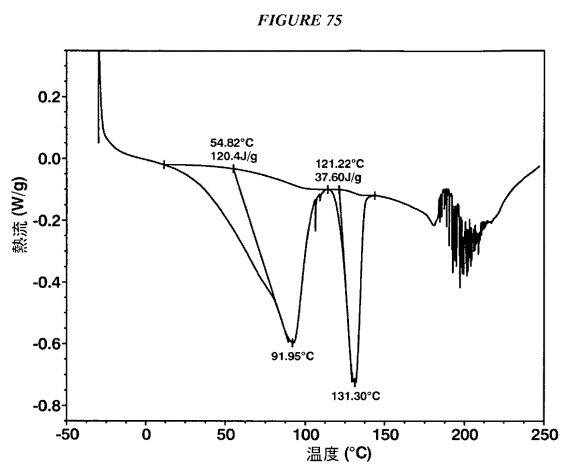
FIGURE 73



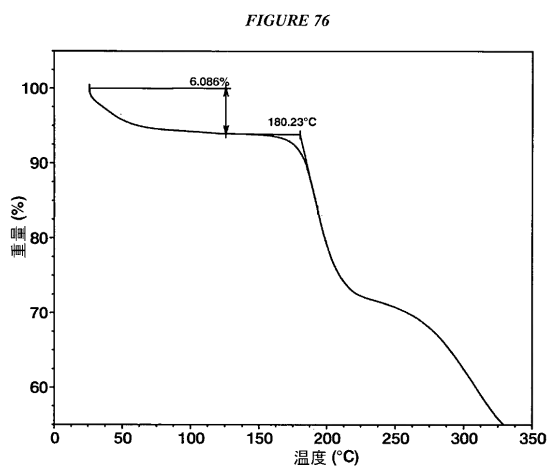
【図 7 4】



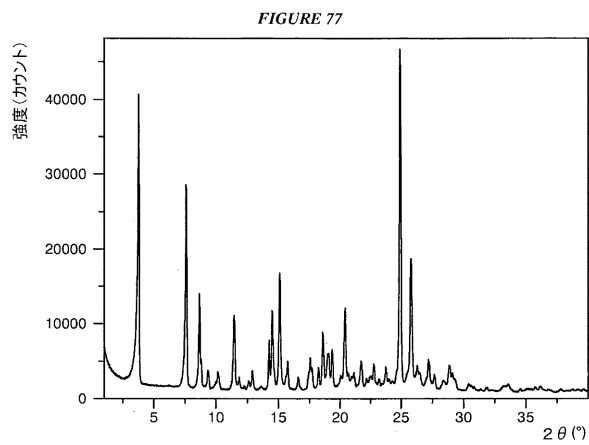
【図 7 5】



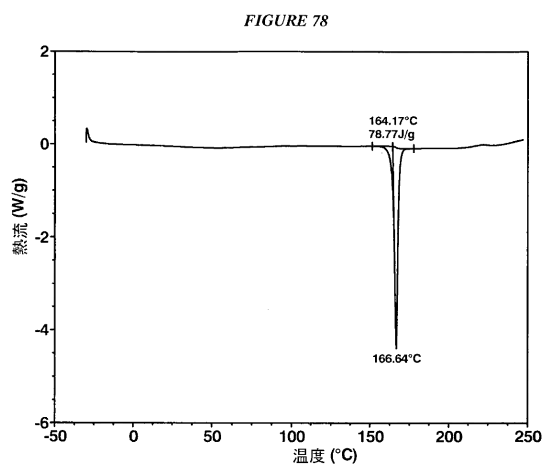
【図 7 6】



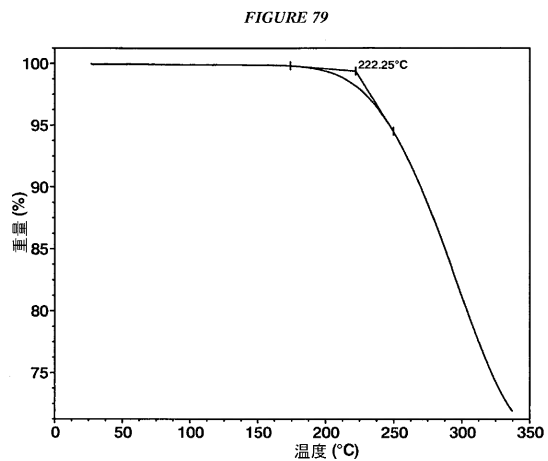
【図 7 7】



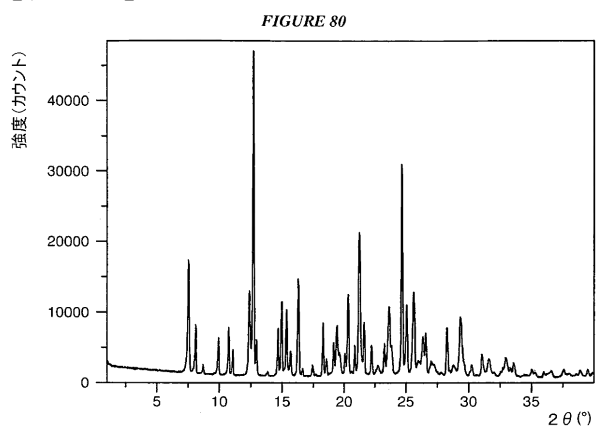
【図 78】



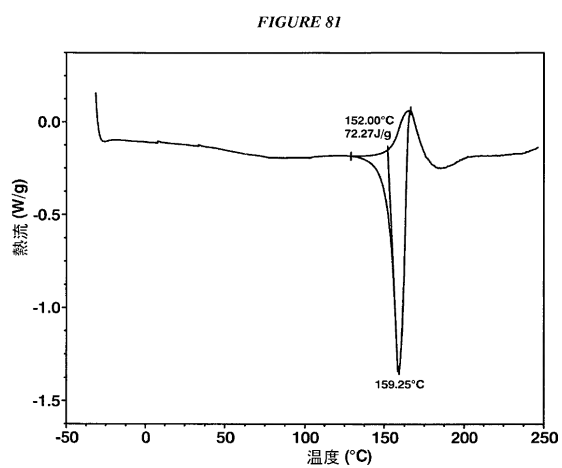
【図 79】



【図 80】

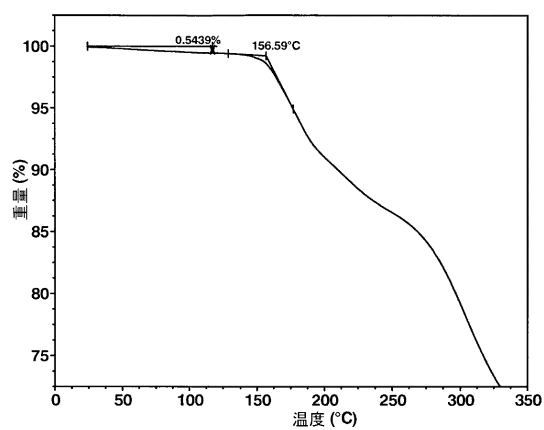


【図 81】



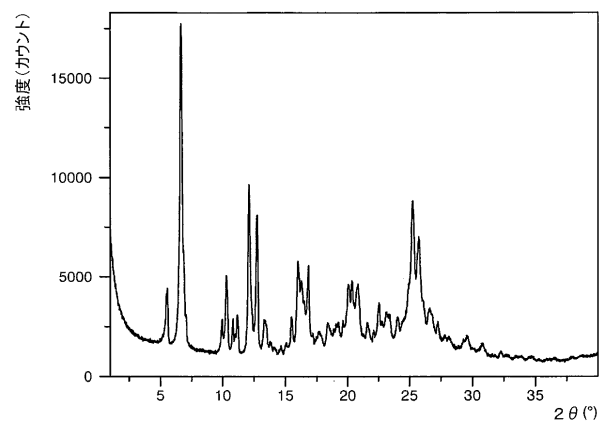
【図 8 2】

FIGURE 82



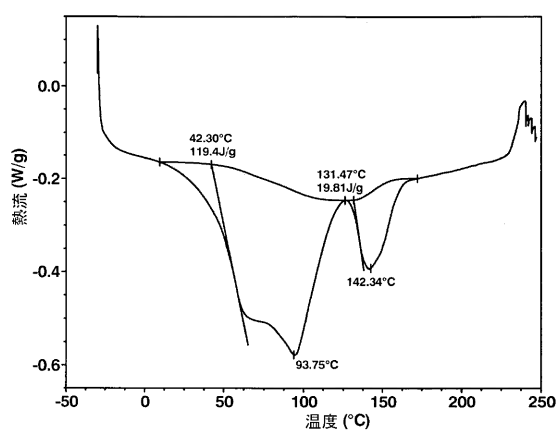
【図 8 3】

FIGURE 83



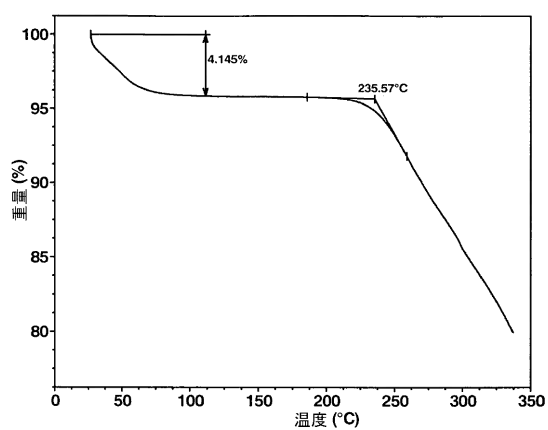
【図 8 4】

FIGURE 84



【図 8 5】

FIGURE 85



【手続補正書】

【提出日】平成29年8月2日(2017.8.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：16.7、21.3、および22.8°2 θ ±0.2°2 θ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物Iの形態I)。

【請求項2】

前記ディフラクトグラムが、8.9、10.0、13.9、および29.0°2 θ ±0.2°2 θ におけるピークをさらに含む、請求項1に記載の化合物Iの形態I。

【請求項3】

前記ディフラクトグラムが、図1に実質的に示されているとおりである、請求項1に記載の化合物Iの形態I。

【請求項4】

約202℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、請求項1に記載の化合物Iの形態I。

【請求項5】

前記DSC曲線が、図2に実質的に示されているとおりである、請求項1に記載の化合物Iの形態I。

【請求項6】

回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：11.2、16.6、および17.4°2 θ ±0.2°2 θ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物Iの形態II)。

【請求項7】

前記ディフラクトグラムが、4.9、23.7、および27.4°2 θ ±0.2°2 θ におけるピークをさらに含む、請求項6に記載の化合物Iの形態II。

【請求項8】

前記ディフラクトグラムが、図4に実質的に示されているとおりである、請求項6に記載の化合物Iの形態II。

【請求項9】

約92℃における吸熱、約160℃における吸熱、約166℃における発熱、および約200℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、請求項6に記載の化合物Iの形態II。

【請求項10】

前記DSC曲線が、図5に実質的に示されているとおりである、請求項6に記載の化合物Iの形態II。

【請求項11】

回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：5.1、10.2、および25.3°2 θ ±0.2°2 θ を含むX線粉末ディフラク

トグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物 I の形態 I I I)。

【請求項 12】

前記ディフラクトグラムが、11.4、18.4、および 21.9° 2θ ± 0.2° 2θ におけるピークをさらに含む、請求項 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

【請求項 13】

前記ディフラクトグラムが、図 7 に実質的に示されているとおりである、請求項 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

【請求項 14】

約 92℃ における吸熱、約 150℃ における発熱、および約 203℃ における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、請求項 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

【請求項 15】

前記 DSC 曲線が、図 8 に実質的に示されているとおりである、請求項 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

【請求項 16】

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク: 7.2、12.6、および 19.3° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物 I の形態 I V)。

【請求項 17】

前記ディフラクトグラムが、13.8、25.9、および 28.6° 2θ ± 0.2° 2θ におけるピークをさらに含む、請求項 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

【請求項 18】

前記ディフラクトグラムが、図 10 に実質的に示されているとおりである、請求項 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

【請求項 19】

約 62℃ における吸熱、約 147℃ における吸熱、約 153℃ における発熱、および約 204℃ における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、請求項 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

【請求項 20】

前記 DSC 曲線が、図 11 に実質的に示されているとおりである、請求項 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

【請求項 21】

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク: 8.8、23.2、および 23.5° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド(化合物 I の形態 V I)。

【請求項 22】

前記ディフラクトグラムが、10.3、15.2、18.6、および 28.8° 2θ ± 0.2° 2θ におけるピークをさらに含む、請求項 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

【請求項 23】

前記ディフラクトグラムが、図 16 に実質的に示されているとおりである、請求項 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

【請求項 24】

約 202℃における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

【請求項 25】

前記 DSC 曲線が、図 17 に実質的に示されているとおりである、請求項 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

【請求項 26】

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.2、14.2、および 22.9° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 V I I）。

【請求項 27】

前記ディフラクトグラムが、18.0 および 21.7° 2θ ± 0.2° 2θ におけるピークをさらに含む、請求項 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

【請求項 28】

前記ディフラクトグラムが、図 41 に実質的に示されているとおりである、請求項 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

【請求項 29】

約 202℃における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

【請求項 30】

約 147℃における吸熱をさらに含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 29 に記載の化合物 I の形態 V I I。

【請求項 31】

前記 DSC 曲線が、図 42 にあるように実質的に示される、請求項 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

【請求項 32】

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.4、19.3、および 24.3° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 V I I I）。

【請求項 33】

前記ディフラクトグラムが、14.6、15.0、16.8、および 20.4° 2θ ± 0.2° 2θ におけるピークをさらに含む、請求項 32 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

【請求項 34】

前記ディフラクトグラムが、図 44 に実質的に示されているとおりである、請求項 32 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

【請求項 35】

約 203℃における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 32 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

【請求項 36】

約 75℃において小さい吸熱をさらに含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 35 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

【請求項 37】

前記 DSC 曲線が、図 45 に実質的に示されているとおりである、請求項 32 に記載の

化合物 I の形態 V I I I。

【請求項 38】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：6.9、14.3、23.7、および $24.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド（化合物 I の形態 I X）。

【請求項 39】

前記ディフラクトグラムが、 10.1 、 21.0 、 $26.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 38 に記載の化合物 I の形態 I X。

【請求項 40】

前記ディフラクトグラムが、図 47 に実質的に示されているとおりである、請求項 38 に記載の化合物 I の形態 I X。

【請求項 41】

約 91°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 38 に記載の化合物 I の形態 I X。

【請求項 42】

前記 DSC 曲線が、図 48 に実質的に示されているとおりである、請求項 38 に記載の化合物 I の形態 I X。

【請求項 43】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.9、23.6、および $25.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドエシル酸塩（化合物 I のエシル酸塩形態 I）。

【請求項 44】

前記ディフラクトグラムが、 16.0 および $24.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 43 に記載の化合物 I のエシル酸塩形態 I。

【請求項 45】

前記ディフラクトグラムが、図 19 に実質的に示されているとおりである、請求項 43 に記載の化合物 I のエシル酸塩形態 I。

【請求項 46】

約 221°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、請求項 43 に記載の化合物 I のエシル酸塩形態 I。

【請求項 47】

前記 DSC 曲線が、図 20 に実質的に示されているとおりである、請求項 43 に記載の化合物 I のエシル酸塩形態 I。

【請求項 48】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：18.9、23.2、および $25.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドフマル酸塩（化合物 I のフマル酸塩形態 I）。

【請求項 49】

前記ディフラクトグラムが、 7.5 および $26.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 48 に記載の化合物 I のフマル酸塩形態 I。

【請求項 50】

前記ディフракトグラムが、図 22 に実質的に示されているとおりである、請求項 48 に記載の化合物 I のフマル酸塩形態 I。

【請求項 51】

約 130℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、請求項 48 に記載の化合物 I のフマル酸塩形態 I。

【請求項 52】

前記 DSC 曲線が、図 23 に実質的に示されているとおりである、請求項 48 に記載の化合物 I のフマル酸塩形態 I。

【請求項 53】

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク：10.9、15.1、および 25.2° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフракトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドグリコール酸塩 (化合物 I のグリコール酸塩形態 I)。

【請求項 54】

前記ディフракトグラムが、22.2 および 24.6° 2θ ± 0.2° 2θ におけるピークをさらに含む、請求項 53 に記載の化合物 I のグリコール酸塩形態 I。

【請求項 55】

前記ディフракトグラムが、図 25 に実質的に示されているとおりである、請求項 53 に記載の化合物 I のグリコール酸塩形態 I。

【請求項 56】

約 148℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、請求項 53 に記載の化合物 I のグリコール酸塩形態 I。

【請求項 57】

前記 DSC 曲線が、図 26 に実質的に示されているとおりである、請求項 53 に記載の化合物 I のグリコール酸塩形態 I。

【請求項 58】

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.2、26.0、および 26.1° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフракトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド塩酸塩 (化合物 I の HCl 形態 I)。

【請求項 59】

前記ディフракトグラムが、12.0 および 19.6° 2θ ± 0.2° 2θ におけるピークをさらに含む、請求項 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

【請求項 60】

前記ディフракトグラムが、図 28 に実質的に示されているとおりである、請求項 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

【請求項 61】

約 77℃における吸熱および約 191℃における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、請求項 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

【請求項 62】

前記 DSC 曲線が、図 29 に実質的に示されているとおりである、請求項 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

【請求項 63】

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.7、25.7、および 26.5° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフракトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド塩酸塩 (化合物 I の HCl 形態 I)。

ルー 1-イル) -N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドマレイン酸塩(化合物 I のマレイン酸塩形態 I)。

【請求項 64】

前記ディフラクトグラムが、 17.9 および $26.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 63 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

【請求項 65】

前記ディフラクトグラムが、図 31 に実質的に示されているとおりである、請求項 63 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

【請求項 66】

約 152°C における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、請求項 63 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

【請求項 67】

前記 DSC 曲線が、図 32 に実質的に示されているとおりである、請求項 63 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

【請求項 68】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク： 8.9 、 24.5 、および $25.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドメシル酸塩(化合物 I のメシル酸塩形態 I)。

【請求項 69】

前記ディフラクトグラムが、 10.7 および $21.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 68 に記載の化合物 I のメシル酸塩形態 I。

【請求項 70】

前記ディフラクトグラムが、図 34 に実質的に示されているとおりである、請求項 68 に記載の化合物 I のメシル酸塩形態 I。

【請求項 71】

0°C 未満での吸熱、 100°C 未満での吸熱、および約 232°C における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、請求項 68 に記載の化合物 I のメシル酸塩形態 I。

【請求項 72】

前記 DSC 曲線が、図 35 に実質的に示されているとおりである、請求項 68 に記載の化合物 I のメシル酸塩形態 I。

【請求項 73】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク： 13.3 、 13.5 、および $26.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドシュウ酸塩(化合物 I のシュウ酸塩形態 I)。

【請求項 74】

前記ディフラクトグラムが、 7.3 および $24.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、請求項 73 に記載の化合物 I のシュウ酸塩形態 I。

【請求項 75】

前記ディフラクトグラムが、図 37 に実質的に示されているとおりである、請求項 73 に記載の化合物 I のシュウ酸塩形態 I。

【請求項 76】

約 216°C における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられ

る、請求項 73 に記載の化合物 I のシュウ酸塩形態 I。

【請求項 77】

前記 DSC 曲線が、図 38 に実質的に示されているとおりである、請求項 73 に記載の化合物 I のシュウ酸塩形態 I。

【請求項 78】

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：7.1、13.8、および $25.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド硫酸塩（化合物 I の硫酸塩形態 I）。

【請求項 79】

前記ディフラクトグラムが、 17.0 および $21.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ における追加のピークをさらに含む、請求項 78 に記載の化合物 I の硫酸塩形態 I。

【請求項 80】

前記ディフラクトグラムが、図 40 に実質的に示されている、請求項 78 に記載の化合物 I の硫酸塩形態 I。

【請求項 81】

化合物 I のアジピン酸塩形態 I、化合物 I のベシル酸塩形態 I、化合物 I のエジシル酸塩形態 I、化合物 I のエジシル酸塩形態 II、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 I、化合物 I のゲンチシン酸塩形態 II、化合物 I のグルタル酸塩形態 I、化合物 I のグルタル酸塩形態 II、化合物 I の L-酒石酸塩形態 I、化合物 I の L-酒石酸塩形態 II、化合物 I のプロピルガラート形態 I、化合物 I のコハク酸塩形態 I、および化合物 I のトシル酸塩形態 I からなる群から選択される、結晶性塩形態。

【請求項 82】

請求項 1～81 のいずれかに記載の 1 つまたは複数の結晶形態、および 1 種または複数の種の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 83】

A SK 1 によって少なくとも部分的に媒介される疾患を処置するための組成物であって、該組成物は、請求項 1～81 のいずれかに記載のある形態の化合物 I または請求項 82 に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項 84】

前記組成物は、別の治療剤と併用投与されることを特徴とする、請求項 83 に記載の組成物。

【請求項 85】

前記疾患が、糖尿病、糖尿病性腎症、腎疾患、腎線維症、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、肝線維症、肺高血圧症、非アルコール性脂肪性肝炎、肝疾患、アルコール性肝疾患、アルコール性肝炎、炎症状態、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、または IL6 の分泌過多と関連する疾患である、請求項 83～84 のいずれかに記載の組成物。

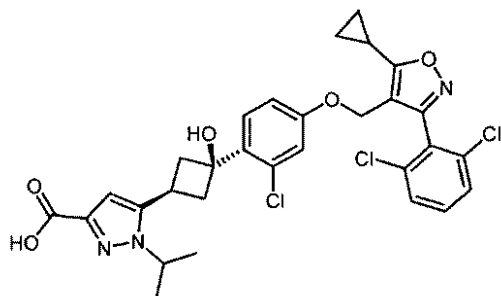
【請求項 86】

前記追加の治療剤がフィルゴチニブである、請求項 84 に記載の組成物。

【請求項 87】

前記追加の治療剤が、式：

【化 6】



の化合物またはその塩である、請求項 84 に記載の組成物。

【請求項 88】

前記疾患が、炎症状態である、請求項 83 に記載の組成物。

【請求項 89】

前記疾患が、クローン病である、請求項 83 に記載の組成物。

【請求項 90】

前記疾患が、関節リウマチである、請求項 83 に記載の組成物。

【請求項 91】

前記疾患が、炎症性腸疾患である、請求項 83 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

別の実施形態は、ヒトを含む哺乳動物の炎症状態、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、および IL6 の分泌過多と関連する疾患を予防または処置するための医薬の製造における、本明細書に記載のある形態の化合物 I をフィルゴチニブと組み合わせて含む医薬組成物の使用を対象とする。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク：16.7、21.3、および 22.8° 2θ ± 0.2° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 I)。

(項目 2)

前記ディフラクトグラムが、8.9、10.0、13.9、および 29.0° 2θ ± 0.2° 2θ におけるピークをさらに含む、項目 1 に記載の化合物 I の形態 I。

(項目 3)

前記ディフラクトグラムが、図 1 に実質的に示されているとおりである、項目 1 に記載の化合物 I の形態 I。

(項目 4)

約 202°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 1 に記載の化合物 I の形態 I。

(項目 5)

前記 DSC 曲線が、図 2 に実質的に示されているとおりである、項目 1 に記載の化合物 I の形態 I。

(項目 6)

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：11.2、16.6、および $17.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 I I)。

(項目 7)

前記ディフラクトグラムが、4.9、23.7、および $27.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目 6 に記載の化合物 I の形態 I I。

(項目 8)

前記ディフラクトグラムが、図 4 に実質的に示されているとおりである、項目 6 に記載の化合物 I の形態 I I。

(項目 9)

約 92°C における吸熱、約 160°C における吸熱、約 166°C における発熱、および約 200°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 6 に記載の化合物 I の形態 I I。

(項目 10)

前記 DSC 曲線が、図 5 に実質的に示されているとおりである、項目 6 に記載の化合物 I の形態 I I。

(項目 11)

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：5.1、10.2、および $25.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 I I I)。

(項目 12)

前記ディフラクトグラムが、11.4、18.4、および $21.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

(項目 13)

前記ディフラクトグラムが、図 7 に実質的に示されているとおりである、項目 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

(項目 14)

約 92°C における吸熱、約 150°C における発熱、および約 203°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

(項目 15)

前記 DSC 曲線が、図 8 に実質的に示されているとおりである、項目 11 に記載の化合物 I の形態 I I I。

(項目 16)

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：7.2、12.6、および $19.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 I V)。

(項目 17)

前記ディフラクトグラムが、13.8、25.9、および $28.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

(項目 18)

前記ディフラクトグラムが、図 10 に実質的に示されているとおりである、項目 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

(項目 19)

約 62 °C における吸熱、約 147 °C における吸熱、約 153 °C における発熱、および約 204 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

(項目 20)

前記 DSC 曲線が、図 11 に実質的に示されているとおりである、項目 16 に記載の化合物 I の形態 I V。

(項目 21)

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク: 8.8、23.2、および 23.5 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 V I)。

(項目 22)

前記ディフラクトグラムが、10.3、15.2、18.6、および 28.8 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ におけるピークをさらに含む、項目 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

(項目 23)

前記ディフラクトグラムが、図 16 に実質的に示されているとおりである、項目 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

(項目 24)

約 202 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

(項目 25)

前記 DSC 曲線が、図 17 に実質的に示されているとおりである、項目 21 に記載の化合物 I の形態 V I。

(項目 26)

回折計により波長 1.5406 Å の Cu-Kα 放射線を使用して決定される以下のピーク: 8.2、14.2、および 22.9 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 V I I)。

(項目 27)

前記ディフラクトグラムが、18.0 および 21.7 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ におけるピークをさらに含む、項目 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

(項目 28)

前記ディフラクトグラムが、図 41 に実質的に示されているとおりである、項目 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

(項目 29)

約 202 °C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 26 に記載の化合物 I の形態 V I I。

(項目 30)

約 147 °C における吸熱をさらに含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 29 に記載の化合物 I の形態 V I I。

(項目 31)

前記 DSC 曲線が、図 42 にあるように実質的に示される、項目 26 に記載の化合物 I

の形態 V I I I。

(項目 3 2)

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.4、19.3、および $24.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 V I I I)。

(項目 3 3)

前記ディフラクトグラムが、14.6、15.0、16.8、および $20.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目 3 2 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

(項目 3 4)

前記ディフラクトグラムが、図 4 4 に実質的に示されているとおりである、項目 3 2 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

(項目 3 5)

約 203°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 3 2 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

(項目 3 6)

約 75°C において小さい吸熱をさらに含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 3 5 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

(項目 3 7)

前記 DSC 曲線が、図 4 5 に実質的に示されているとおりである、項目 3 2 に記載の化合物 I の形態 V I I I。

(項目 3 8)

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：6.9、14.3、23.7、および $24.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド (化合物 I の形態 I X)。

(項目 3 9)

前記ディフラクトグラムが、10.1、21.0、 $26.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目 3 8 に記載の化合物 I の形態 I X。

(項目 4 0)

前記ディフラクトグラムが、図 4 7 に実質的に示されているとおりである、項目 3 8 に記載の化合物 I の形態 I X。

(項目 4 1)

約 91°C における吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線によって特徴付けられる、項目 3 8 に記載の化合物 I の形態 I X。

(項目 4 2)

前記 DSC 曲線が、図 4 8 に実質的に示されているとおりである、項目 3 8 に記載の化合物 I の形態 I X。

(項目 4 3)

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.9、23.6、および $25.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドエシル酸塩 (化合物 I のエシル酸塩形態 I)。

(項目 4 4)

前記ディフラクトグラムが、 16.0 および $24.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目43に記載の化合物Iのエシル酸塩形態I。

(項目45)

前記ディフラクトグラムが、図19に実質的に示されているとおりである、項目43に記載の化合物Iのエシル酸塩形態I。

(項目46)

約 221°C における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、項目43に記載の化合物Iのエシル酸塩形態I。

(項目47)

前記DSC曲線が、図20に実質的に示されているとおりである、項目43に記載の化合物Iのエシル酸塩形態I。

(項目48)

回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク： 18.9 、 23.2 、および $25.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドフマル酸塩(化合物Iのフマル酸塩形態I)。

(項目49)

前記ディフラクトグラムが、 7.5 および $26.1^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目48に記載の化合物Iのフマル酸塩形態I。

(項目50)

前記ディフラクトグラムが、図22に実質的に示されているとおりである、項目48に記載の化合物Iのフマル酸塩形態I。

(項目51)

約 130°C における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、項目48に記載の化合物Iのフマル酸塩形態I。

(項目52)

前記DSC曲線が、図23に実質的に示されているとおりである、項目48に記載の化合物Iのフマル酸塩形態I。

(項目53)

回折計により波長 $1.5406\text{ \AA}$ のCu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク： 10.9 、 15.1 、および $25.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ を含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドグリコール酸塩(化合物Iのグリコール酸塩形態I)。

(項目54)

前記ディフラクトグラムが、 22.2 および $24.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目53に記載の化合物Iのグリコール酸塩形態I。

(項目55)

前記ディフラクトグラムが、図25に実質的に示されているとおりである、項目53に記載の化合物Iのグリコール酸塩形態I。

(項目56)

約 148°C における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、項目53に記載の化合物Iのグリコール酸塩形態I。

(項目57)

前記DSC曲線が、図26に実質的に示されているとおりである、項目53に記載の化合物Iのグリコール酸塩形態I。

(項目58)

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.2、26.0、および $26.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド塩酸塩（化合物 I の HCl 形態 I）。

（項目 59）

前記ディフラクトグラムが、 12.0 および $19.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

（項目 60）

前記ディフラクトグラムが、図 28 に実質的に示されているとおりである、項目 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

（項目 61）

約 77°C における吸熱および約 191°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、項目 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

（項目 62）

前記 DSC 曲線が、図 29 に実質的に示されているとおりである、項目 58 に記載の化合物 I の HCl 形態 I。

（項目 63）

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.7、25.7、および $26.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドマレイン酸塩（化合物 I のマレイン酸塩形態 I）。

（項目 64）

前記ディフラクトグラムが、 17.9 および $26.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目 63 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

（項目 65）

前記ディフラクトグラムが、図 31 に実質的に示されているとおりである、項目 63 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

（項目 66）

約 152°C における吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線によって特徴付けられる、項目 63 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

（項目 67）

前記 DSC 曲線が、図 32 に実質的に示されているとおりである、項目 63 に記載の化合物 I のマレイン酸塩形態 I。

（項目 68）

回折計により波長 $1.5406 \text{ \AA}$ の Cu-K α 放射線を使用して決定される以下のピーク：8.9、24.5、および $25.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性 5-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-N-（6-（4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドメシル酸塩（化合物 I のメシル酸塩形態 I）。

（項目 69）

前記ディフラクトグラムが、 10.7 および $21.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ におけるピークをさらに含む、項目 68 に記載の化合物 I のメシル酸塩形態 I。

（項目 70）

前記ディフラクトグラムが、図 34 に実質的に示されているとおりである、項目 68 に記載の化合物 I のメシル酸塩形態 I。

(項目 7 1)

0℃未満での吸熱、100℃未満での吸熱、および約232℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、項目68に記載の化合物Iのメシル酸塩形態I。

(項目 7 2)

前記DSC曲線が、図35に実質的に示されているとおりである、項目68に記載の化合物Iのメシル酸塩形態I。

(項目 7 3)

回折計により波長1.5406ÅのCu-Kα放射線を使用して決定される以下のピーク：13.3、13.5、および26.0°2θ±0.2°2θを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミドシュウ酸塩(化合物Iのシュウ酸塩形態I)。

(項目 7 4)

前記ディフラクトグラムが、7.3および24.5°2θ±0.2°2θにおけるピークをさらに含む、項目73に記載の化合物Iのシュウ酸塩形態I。

(項目 7 5)

前記ディフラクトグラムが、図37に実質的に示されているとおりである、項目73に記載の化合物Iのシュウ酸塩形態I。

(項目 7 6)

約216℃における吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線によって特徴付けられる、項目73に記載の化合物Iのシュウ酸塩形態I。

(項目 7 7)

前記DSC曲線が、図38に実質的に示されているとおりである、項目73に記載の化合物Iのシュウ酸塩形態I。

(項目 7 8)

回折計により波長1.5406ÅのCu-Kα放射線を使用して決定される以下のピーク：7.1、13.8、および25.5°2θ±0.2°2θを含むX線粉末ディフラクトグラムによって特徴付けられる、結晶性5-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(6-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド硫酸塩(化合物Iの硫酸塩形態I)。

(項目 7 9)

前記ディフラクトグラムが、17.0および21.2°2θ±0.2°2θにおける追加のピークをさらに含む、項目78に記載の化合物Iの硫酸塩形態I。

(項目 8 0)

前記ディフラクトグラムが、図40に実質的に示されている、項目78に記載の化合物Iの硫酸塩形態I。

(項目 8 1)

化合物Iのアジピン酸塩形態I、化合物Iのベシル酸塩形態I、化合物Iのエジシル酸塩形態I、化合物Iのエジシル酸塩形態II、化合物Iのゲンチシン酸塩形態I、化合物Iのゲンチシン酸塩形態II、化合物Iのグルタル酸塩形態I、化合物Iのグルタル酸塩形態II、化合物IのL-酒石酸塩形態I、化合物IのL-酒石酸塩形態II、化合物Iのプロピルガラート形態I、化合物Iのコハク酸塩形態I、および化合物Iのトシル酸塩形態Iからなる群から選択される、結晶性塩形態。

(項目 8 2)

前記項目のいずれかに記載の1つまたは複数の結晶形態、および1種または複数種の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

(項目 8 3)

A S K 1 によって少なくとも部分的に媒介される疾患の処置を必要とする患者の、A S K 1 によって少なくとも部分的に媒介される疾患を処置する方法であって、治療有効量の項目 1 ～ 8 1 のいずれかに記載のある形態の化合物 I または項目 8 2 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目 8 4)

別の治療剤を投与するステップさらに含む、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記疾患が、糖尿病、糖尿病性腎症、腎疾患、腎線維症、肺線維症、特発性肺線維症 (I P F)、肝線維症、肺高血圧症、非アルコール性脂肪性肝炎、肝疾患、アルコール性肝疾患、アルコール性肝炎、炎症状態、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の機能障害を伴う疾患、先天性軟骨形成異常、または I L 6 の分泌過多と関連する疾患である、項目 8 3 ～ 8 4 のいずれかに記載の方法。

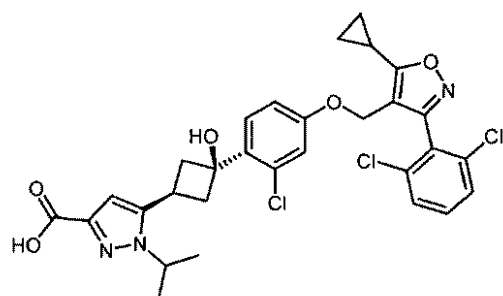
(項目 8 6)

前記追加の治療剤がフィルゴチニブである、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記追加の治療剤が、式：

【化 6】



の化合物またはその塩である、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記疾患が、炎症状態である、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記疾患が、クローン病である、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記疾患が、関節リウマチである、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記疾患が、炎症性腸疾患である、項目 8 3 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/000162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D413/12 A61P3/00 A61P13/12 A61P1/16 A61K31/42 A61K31/44 ADD. 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) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/112741 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 1 August 2013 (2013-08-01) page 17	1-80, 82-91
A	EP 2 545 964 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]) 16 January 2013 (2013-01-16) page 23; example 8	87
A	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 page 165 - page 166	1-80, 82-91
☐ 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 "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 16 February 2016		Date of mailing of the international search report 25/02/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/000162

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013112741 A1	01-08-2013	AR 089818 A1	17-09-2014
		AU 2013201586 A1	15-08-2013
		CA 2862030 A1	01-08-2013
		CL 2014001988 A1	03-11-2014
		CN 104080771 A	01-10-2014
		CO 7061073 A2	19-09-2014
		CR 20140405 A	27-11-2014
		EA 201491283 A1	30-12-2014
		EP 2807151 A1	03-12-2014
		ES 2558203 T3	02-02-2016
		HK 1204324 A1	13-11-2015
		HR P20151399 T1	29-01-2016
		IL 233598 A	30-06-2015
		JP 5770950 B2	26-08-2015
		JP 2015508749 A	23-03-2015
		KR 20140117609 A	07-10-2014
		KR 20160004401 A	12-01-2016
		MA 35861 B1	01-12-2014
		MD 20140082 A2	31-01-2015
		PE 18222014 A1	27-11-2014
		PH 12014501697 A1	20-10-2014
		PT 2807151 E	28-01-2016
		SG 11201404348U A	28-08-2014
		TW 201334782 A	01-09-2013
		TW 201441213 A	01-11-2014
		US 2013197037 A1	01-08-2013
		US 2014228411 A1	14-08-2014
		US 2014228412 A1	14-08-2014
		UY 34573 A	28-06-2013
		WO 2013112741 A1	01-08-2013
EP 2545964 A1	16-01-2013	AR 087127 A1	12-02-2014
		AU 2012283387 A1	09-01-2014
		CA 2839357 A1	17-01-2013
		CN 103702719 A	02-04-2014
		EA 201391674 A1	29-08-2014
		EP 2545964 A1	16-01-2013
		EP 2731676 A1	21-05-2014
		EP 2987532 A1	24-02-2016
		JP 2014520823 A	25-08-2014
		KR 20140051932 A	02-05-2014
		NZ 620177 A	30-10-2015
		TW 201302719 A	16-01-2013
		US 2014221659 A1	07-08-2014
		US 2015342930 A1	03-12-2015
		UY 34196 A	31-01-2013
		WO 2013007387 A1	17-01-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
	A 6 1 P	43/00	1 2 1
	A 6 1 P	43/00	1 1 1

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

- (72)発明者 カッラ,アーネスト エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 チャン, ブレンダ ジェイ. バーク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 チウ, アンナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ラピナ, オルガ ビクトロブナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ラスロップ, スティーブン ピー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 スモレンスカヤ, ヴァレリア
アメリカ合衆国 インディアナ 47906, ウェスト ラファイエット, チェスウィックコート, 3409, アpartment 1
- (72)発明者 ユ, ロック ヒム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ノッテ, グレゴリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB01 CC41 DD12 EE01

4C084 AA19 MA13 MA16 MA22 MA23 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52
MA55 MA59 MA66 NA05 NA14 ZA421 ZA422 ZA591 ZA592 ZA661
ZA662 ZA681 ZA682 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZB081 ZB082 ZB111
ZB112 ZB151 ZB152 ZB261 ZB262 ZC201 ZC202 ZC351 ZC352 ZC751
ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BC60 BC67 CB05 GA07 GA08 GA09 GA13
GA14 GA15 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA42 ZA59 ZA66
ZA68 ZA75 ZA81 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZC20 ZC35
ZC75