

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-507801
(P2025-507801A)

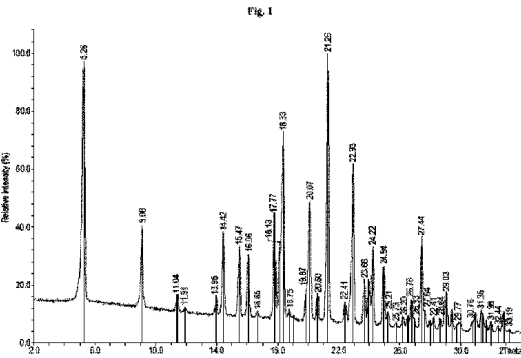
(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 C 231/24 (2006.01)		C 0 7 C 231/24		4 C 0 7 6	
C 0 7 C 235/64 (2006.01)		C 0 7 C 235/64		4 C 2 0 6	
A 6 1 K 31/196 (2006.01)		A 6 1 K 31/196		4 H 0 0 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 0 5			
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1			
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全66頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2024-551569(P2024-551569)	(71)出願人	522074970		
(86)(22)出願日	令和5年3月1日(2023.3.1)		ホライゾン セラピューティクス アイル		
(85)翻訳文提出日	令和6年8月29日(2024.8.29)		ランド デジグネイテッド アクティビテ		
(86)国際出願番号	PCT/IB2023/000120		ィ カンパニー		
(87)国際公開番号	WO2023/166346		HORIZON THERAPEUTI		
(87)国際公開日	令和5年9月7日(2023.9.7)		CS IRELAND DAC		
(31)優先権主張番号	63/315,898		アイルランド国 エー96 エフ2エー8		
(32)優先日	令和4年3月2日(2022.3.2)		ダブリン, ダン レアリー, ポッターリー		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ロード		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100078282		
	,NA,RW,SD,SL,ST,TZ,UG,ZM,ZW),		弁理士 山本 秀策		
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(	(74)代理人	100113413		
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,		弁理士 森下 夏樹		
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100181674		
	最終頁に続く		弁理士 飯田 貴敏		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 結晶性 E D G - 2 受容体拮抗薬を作製する方法

(57)【要約】

2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - メチルフェネトキシ) ベンズアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボン酸の結晶形態 1 を作製する方法が本明細書に記載される。

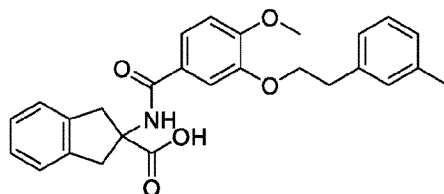


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-（4-メトキシ-3-（3-メチルフェネトキシ）ベンズアミド）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸（化合物 I）：

【化 2 4】



化合物I

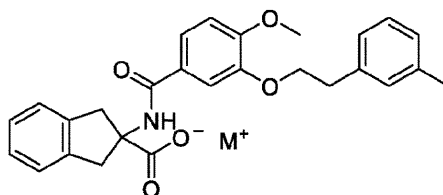
10

の結晶形態 1 の調製のための方法であって、

前記方法が、

（1）適切な溶媒中で、式 2 の化合物：

【化 2 5】



(式2)

20

であって、式中、 M^+ は Na^+ 、 K^+ 、又は Li^+ である、式 2 の化合物

を含む混合物を、クエン酸のスラリーに添加する工程と、

（2）前記化合物 I の結晶形態 1 を、ろ過によって単離する工程と、を含み、

化合物 I の結晶形態 1 が、Cu (K α) 放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有するとして特徴づけられる、方法。

30

【請求項 2】

工程（1）の前記適切な溶媒が、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

工程（1）の前記適切な溶媒が、メタノールと水の混合物である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記式 2 の化合物を含む前記混合物が、溶液である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 5】

前記クエン酸のスラリーが、適切な溶媒中にクエン酸を含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記クエン酸のスラリーが、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせから選択される溶媒中でクエン酸を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記クエン酸のスラリーが、メタノール中にクエン酸を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 8】

前記スラリーが、前記式 2 の化合物の量に対して少なくとも 1.0 当量のクエン酸を含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記式 2 の化合物の量に対して約 1.2 当量～約 1.5 当量のクエン酸を含む、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記スラリー中の前記クエン酸の濃度が、約 0.5 M～約 1.5 M である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記スラリー中の前記クエン酸の濃度が、約 1.0 M である、請求項 10 に記載の方法。

10

【請求項 12】

前記クエン酸のスラリーが、約 1.0 M の濃度でメタノール中の前記式 2 の化合物の量に対して約 1.32 当量のクエン酸を含む、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記クエン酸のスラリーが、最大約 10 % w/w の化合物 I の結晶形態 1 の種をさらに含む、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記クエン酸のスラリーが、0 %～約 5 % w/w の化合物 I の結晶形態 1 の種をさらに含む、請求項 13 に記載の方法。

20

【請求項 15】

前記クエン酸のスラリーが、約 0.5 %～約 5 % w/w の化合物 I の結晶形態 1 の種をさらに含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記クエン酸のスラリーが、約 0.5 %、約 1.0 %、約 1.5 %、約 2.0 %、約 2.5 %、約 3.0 %、約 3.5 %、約 4.0 %、約 4.5 % 又は約 5 % w/w の化合物 I の結晶形態 1 の種をさらに含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記クエン酸のスラリーを、約 40 °C の温度に加熱する、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 18】

前記式 2 の化合物を含む前記混合物を、前記クエン酸のスラリーに約 10 分～約 120 分の期間にわたって添加する、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記式 2 の化合物を含む前記混合物の添加が前記クエン酸のスラリーに添加された後、前記得られた混合物を、約 40 °C の温度で約 3 時間維持する、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

工程 (2) の後に単離される前記化合物 I の結晶形態 1 を、適切な溶媒で最大 4 回さらに洗浄する、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 21】

前記洗浄に使用される前記適切な溶媒が、メタノール、水、又はそれらの組み合わせである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

工程 (2) の後に単離される前記化合物 I の結晶形態 1 を、真空下でさらに乾燥させる、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

工程 (2) の後に単離される前記化合物 I の結晶形態 1 を、真空下、約 35 °C～約 45

50

℃の温度で、約 3 時間～約 3 6 時間さらに乾燥させる、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

工程 (2) の後に単離される前記化合物 I の結晶形態 1 を、真空下、約 4 0 ℃の温度で約 1 6 時間さらに乾燥させる、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

工程 (1) の後に得られた前記混合物を、工程 (2) における前記化合物 I の結晶形態 1 の前記単離の前に冷却する冷却工程をさらに含む、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

工程 (1) の後に得られた前記混合物を、約 1 0 ℃に冷却する、請求項 2 5 に記載の方法。

10

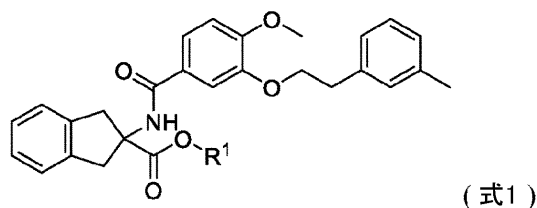
【請求項 2 7】

工程 (1) の後に得られた前記混合物を、約 3 時間の期間にわたって約 1 0 ℃に冷却する、請求項 2 5 又は請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

式 2 の化合物を含む前記混合物が、前記式 1 の化合物：

【化 2 6】



20

であって、式中、 R^1 は、適切な溶媒中のメチル又はエチルである、前記式 1 の化合物のエステル部分のけん化によって得られる、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記けん化のための前記適切な溶媒が、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 2 8 に記載の方法。

30

【請求項 3 0】

前記けん化のための前記適切な溶媒が、メタノールと水の混合物を含む、請求項 2 8 又は請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記式 1 の化合物を適切な溶媒に溶解して、けん化前に溶液を得る、請求項 2 8 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記適切な溶媒が、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせである、請求項 3 1 に記載の方法。

40

【請求項 3 3】

前記適切な溶媒が、メタノールである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

けん化の前に、前記式 1 の化合物の前記得られた溶液を、約 5 0 ℃の温度に加熱することをさらに含む、請求項 3 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記けん化が、式 $M-OH$ であって、式中、 $M-OH$ が、 $NaOH$ 、 KOH 、又は $LiOH$ であり、且つ M^+ が、それぞれ Na^+ 、 K^+ 、又は Li^+ である、式 $M-OH$ を有する金属水酸化物塩基を含む、請求項 2 8 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

50

前記金属水酸化物塩基が、水溶液として添加される、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

水中の前記金属水酸化物塩基の濃度が、約 0.5 M ～ 約 5.0 M である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

水中の前記金属水酸化物塩基の濃度が、約 1.0 M である、請求項 36 又は請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記けん化が、前記式 1 の化合物の量に対して少なくとも 1.0 当量の前記金属水酸化物塩基を含む、請求項 35 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 40】

前記けん化が、前記式 1 の化合物の量に対して約 1.1 当量～約 1.25 当量の前記金属水酸化物塩基を含む、請求項 35 ～ 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記金属水酸化物塩基が、NaOH である、請求項 35 ～ 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記けん化工程の温度が、約 60 °C である、請求項 35 ～ 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記けん化工程が、少なくとも 2 時間行われる、請求項 35 ～ 42 のいずれか一項に記載の方法。

20

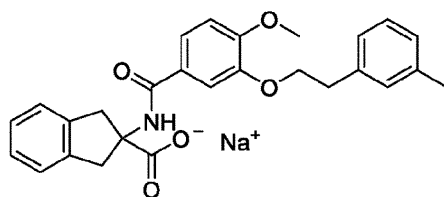
【請求項 44】

前記けん化工程が、約 2 時間～約 4 時間行われる、請求項 35 ～ 42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記式 2 の化合物が、化合物 2a の構造：

【化 27】



(化合物2a)

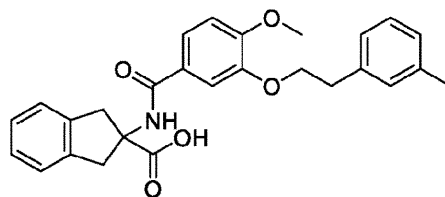
30

を有する、請求項 1 ～ 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

2-(4-メトキシ-3-(3-メチルフェネトキシ)ベンズアミド)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸(化合物I)：

【化 28】



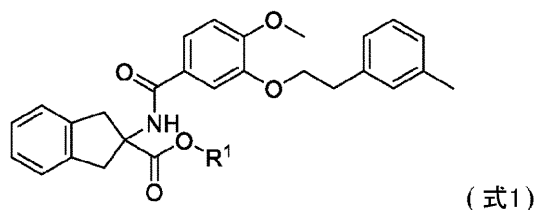
化合物I

40

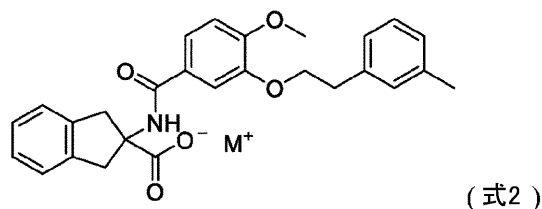
の結晶形態 1 の調製のための方法であって、
前記方法が、

50

(1) 式 1 の化合物：
【化 2 9】



であって、式中、 R^1 は、適切な溶媒中のメチル又はエチルである、式 1 の化合物のエステル部分をけん化して、式 2 の化合物：
【化 3 0】



であって、式中、 M^+ は、適切なカチオンである、式 2 の化合物を含む反応混合物を提供する工程と、

(2) 工程 (1) の前記反応混合物を、クエン酸のスラリーに添加する工程と、

(3) 前記化合物 I の結晶形態 1 を、ろ過によって単離する工程と、を含み、

化合物 I の結晶形態 1 が、 $Cu(K\alpha)$ 放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有するとして特徴づけられる、方法。

【請求項 4 7】

前記けん化が、式 $M-OH$ であって、式中、 $M-OH$ が、 $NaOH$ 、 KOH 、又は $LiOH$ であり、且つ M^+ が、それぞれ Na^+ 、 K^+ 、又は Li^+ である、式 $M-OH$ を有する金属水酸化物塩基を含む、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

工程 (1) の前記けん化が、

a. 適切な溶媒中の前記式 1 の化合物の溶液を得る工程と、

b. 場合により、工程 (a) の前記溶液を加熱する工程と、

c. 前記金属水酸化物塩基を水溶液として、工程 (a) の前記溶液に添加し、前記反応混合物を加熱して、前記式 2 の化合物を含む前記反応混合物を得る工程と、を含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

工程 (a) の前記適切な溶媒がメタノールであり、且つ

工程 (a) の前記溶液を約 $50^\circ C$ に加熱する、

請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

工程 (c) の水中の前記金属水酸化物塩基の濃度は約 $1.0 M$ であり、且つ

約 1.1 当量～約 1.25 当量の前記金属水酸化物塩基が、前記式 1 の化合物の量に対して工程 (c) で使用される、

請求項 4 8 又は請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

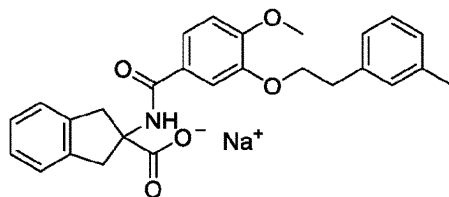
工程 (c) の前記反応混合物を、約 $60^\circ C$ に約 2 時間～約 4 時間加熱する、

請求項 4 8～5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 2】

工程（c）における前記金属水酸化物塩基が、NaOHであり、且つ
前記式 2 の化合物は、化合物 2 a：

【化 3 1】



(化合物2a)

10

の構造を有する、請求項 4 8 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記クエン酸のスラリーが、メタノール中の前記式 1 の化合物の量に対して約 1 . 2 当量～約 1 . 5 当量のクエン酸を含む、請求項 4 6 ～ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記スラリー中の前記クエン酸の濃度が、約 0 . 5 M ～ 約 1 . 5 M である、請求項 4 6 ～ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記スラリー中の前記クエン酸の濃度が、約 1 . 0 M である、請求項 5 4 に記載の方法

20

。

【請求項 5 6】

前記クエン酸のスラリーが、約 1 . 0 M の濃度でメタノール中の前記式 1 の化合物の量に対して約 1 . 3 2 当量のクエン酸を含む、請求項 4 6 ～ 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記クエン酸のスラリーが、最大約 1 0 % w / w の化合物 I の結晶形態 1 の種をさらに含む、請求項 4 6 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記クエン酸のスラリーが、約 0 . 5 %、約 1 . 0 %、約 1 . 5 %、約 2 . 0 %、約 2 . 5 %、約 3 . 0 %、約 3 . 5 %、約 4 . 0 %、約 4 . 5 % 又は約 5 % w / w の化合物 I の結晶形態 1 の種をさらに含む、請求項 5 7 に記載の方法。

30

【請求項 5 9】

前記式 2 の化合物を含む前記混合物を、前記クエン酸のスラリーに約 1 0 分～約 1 2 0 分の期間にわたって添加する、請求項 4 6 ～ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

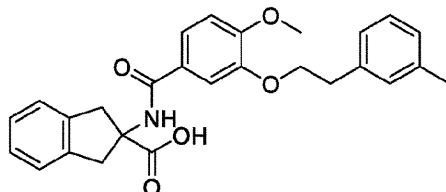
前記式 2 の化合物を含む前記混合物の添加が前記クエン酸のスラリーに添加された後、前記得られた混合物を約 4 0 °C の温度で約 3 時間維持する、請求項 4 6 ～ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

40

2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - メチルフェネトキシ) ベンズアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボン酸 (化合物 I)：

【化 3 2】

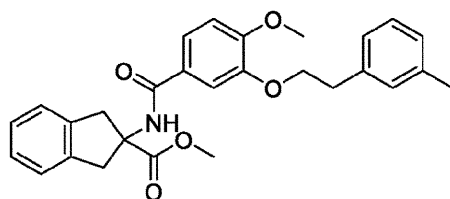


化合物I

50

の結晶形態 1 の調製のための方法であって、
前記方法が、

(1) 化合物メチル 2- (4-メトキシ-3- (3-メチルフェネトキシ) ベンズアミド) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートのエステル部分 (化合物 1a) :
【化 3 3】

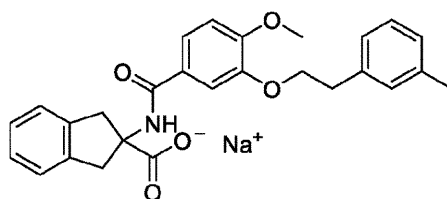


(化合物1a)

10

を、適切な溶媒中 NaOH を用いてけん化して、ナトリウム 2- (4-メトキシ-3- (3-メチルフェネトキシ) ベンズアミド) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート (化合物 2a) :

【化 3 4】



(化合物2a)

20

を含む反応混合物を提供する工程と、

(2) 工程 (1) の前記反応混合物をクエン酸のスラリーに添加する工程と、

(3) ろ過による前記化合物 I の結晶形態 1 を単離する工程と、を含み、

化合物 I の結晶形態 1 が、Cu (Kα) 放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有するとして特徴づけられる、方法。

30

【請求項 6 2】

工程 (1) の前記けん化が、

a. メタノール中の化合物 1a の溶液を得て、約 50°C の温度に加熱する工程と、

b. 約 1.0 M 水溶液としての化合物 1a に対して約 1.1 当量～約 1.25 当量の NaOH を、工程 (a) の前記溶液に添加して、反応混合物を得る工程と、

c. 工程 (b) の前記反応混合物を、約 60°C に約 2 時間～約 4 時間加熱する工程と、を含む、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記クエン酸のスラリーが、メタノール中の前記式 1 の化合物の量に対して約 1.2 当量～約 1.5 当量のクエン酸を含み、

40

前記スラリー中の前記クエン酸の濃度が、約 1.0 M であり、且つ

前記クエン酸のスラリーが、0%～約 5% w/w の化合物 I の結晶形態 1 の種を含む、請求項 6 1 又は請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記クエン酸のスラリーが、約 40°C の温度に加熱され、

式 2 の化合物を含む混合物を、前記クエン酸のスラリーに約 10 分～約 120 分の期間にわたって加え、且つ

前記得られた混合物を、約 40°C の温度で約 3 時間維持する、

請求項 6 1～6 3 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 65】

工程（3）の後に単離される前記化合物 I の結晶形態 1 を、メタノールと水との混合物で 2 回、続いてメタノールで 2 回さらに洗浄し、約 35℃～約 45℃の温度で、真空下、約 3 時間～約 36 時間さらに乾燥させる、

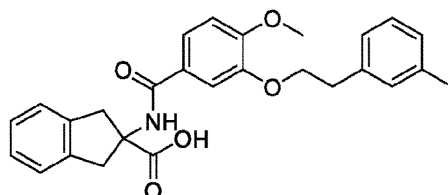
請求項 61～64 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 66】

請求項 1～65 のいずれか一項に記載の方法によって得られる 2-（4-メトキシ-3-（3-メチルフェネトキシ）ベンズアミド）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸（化合物 I）：

【化 35】

10



化合物I

の結晶形態 1 であって、

化合物 I の結晶形態 1 が、Cu (Kα) 放射線を使用して測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有するとして特徴づけられる、結晶形態 1。

20

【請求項 67】

前記化合物 I の結晶形態 1 が、化合物 I の結晶形態 2 を実質的に含まない、請求項 66 に記載の結晶形態。

【請求項 68】

前記化合物 I の結晶形態 1 が、1% w/w 未満の化合物 I の結晶形態 2 を含む、請求項 66 に記載の結晶形態。

【請求項 69】

30

請求項 66～68 のいずれか一項に記載の 2-（4-メトキシ-3-（3-メチルフェネトキシ）ベンズアミド）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸（化合物 I）の結晶形態 1 と、少なくとも 1 つの薬学的に許容され得る賦形剤と、を含む医薬組成物であって、固体形態の医薬組成物の形態である、医薬組成物。

【請求項 70】

錠剤、丸剤又はカプセル剤の形態である、請求項 69 に記載の医薬組成物。

【請求項 71】

錠剤の形態であり、約 50mg～約 300mg の化合物 I の結晶形態 1 を含む、請求項 69 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2022年3月2日に出願された米国仮出願第 63 / 315, 898 号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書中に記載されるのは、2-（4-メトキシ-3-（3-メチルフェネトキシ）ベンズアミド）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸（化合物 I）の結晶形態 1 を作製する方法である。

【背景技術】

50

【0003】

化合物Ⅰは、本明細書に記載されるような様々な疾患又は状態、例えば線維性疾患又は状態の処置に有用な強力な選択的経口利用可能なLPA₁受容体拮抗薬である。化合物Ⅰは、多形物質であり、4つの結晶形態が同定されている。多形物質の単結晶形態を確実に生成することは課題となり得る。本明細書中に記載されるのは、形態1を生産するための信頼性が高く再現性のある方法である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

化合物Ⅰは、線維性疾患又は線維性状態などのLPA₁受容体拮抗薬による処置から利益を得る疾患又は状態の処置のための開発における多形薬物候補である。化合物Ⅰの結晶形態1は、好ましい結晶形態として同定されている。中性／酸性pHでは、化合物Ⅰは、ほとんどの溶媒に非常に不溶性であり、多形の混合物として激しく制御不能に結晶化する傾向がある。化合物Ⅰの溶液へのクエン酸及び形態1の種の添加を含む形態1の調製のための方法が以前に開発された。以前に開発された方法は、化合物Ⅰの過飽和溶液が多形の混合物に自己結晶化するのを防ぐ手段として、温度及びpH条件の狭いウィンドウを利用した。形態1を調製するための反応条件の狭いウィンドウは、形態1の信頼できる生産のための製造上の課題を提起した。したがって、化合物Ⅰの結晶形態1を生産するための改善された製造方法が必要とされていた。

【課題を解決するための手段】

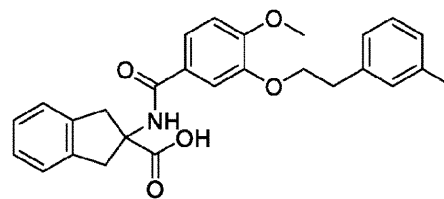
【0005】

本明細書中に記載されるのは、化合物Ⅰの結晶形態1の確実な生産のための改善された方法である。本明細書中に記載される方法は、形態1の種を必要とせずに形態1の生産を可能にする。

【0006】

一態様では、本明細書に記載されるのは、2-(4-メトキシ-3-(3-メチルフェネトキシ)ベンズアミド)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸(化合物Ⅰ)：

【化1】

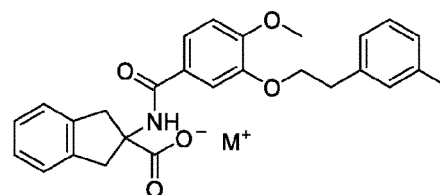


化合物Ⅰ

の結晶形態1の調製のための方法であって、
方法が、

(1) 適切な溶媒中で、式2の化合物：

【化2】



(式2)

であって、式中、M⁺はNa⁺、K⁺、又はLi⁺である、式2の化合物を含む混合物を、クエン酸のスラリーに添加する工程と、

(2) 化合物 I の結晶形態 1 を、ろ過によって単離する工程と、を含み、

化合物 I の結晶形態 1 が、Cu (K α) 放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有するとして特徴づけられる、方法である。

【0007】

いくつかの実施形態では、工程 (1) の適切な溶媒は、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、工程 (1) の適切な溶媒は、メタノールと水の混合物である。

【0008】

いくつかの実施形態では、式 2 の化合物を含む混合物は、溶液である。

【0009】

いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、適切な溶媒中にクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせから選択される溶媒中でクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、メタノール中にクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、スラリーは、式 2 の化合物の量に対して少なくとも 1.0 当量のクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、式 2 の化合物の量に対して約 1.2 当量～約 1.5 当量のクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、スラリー中のクエン酸の濃度は、約 0.5 M～約 1.5 M である。いくつかの実施形態では、スラリー中のクエン酸の濃度は、約 1.0 M である。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、約 1.0 M の濃度のメタノール中の式 2 の化合物の量に対して約 1.3 2 当量のクエン酸を含む。

【0010】

いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、最大約 10% w/w の化合物 I の結晶形態 1 の種をさらに含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、0%～約 5% w/w の化合物 I の結晶形態 1 の種をさらに含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、約 0.5%～約 5% w/w の化合物 I の結晶形態 1 の種をさらに含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、約 0.5%、約 1.0%、約 1.5%、約 2.0%、約 2.5%、約 3.0%、約 3.5%、約 4.0%、約 4.5%、又は約 5% w/w の化合物 I の結晶形態 1 の種をさらに含む。

【0011】

いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーを約 40℃ の温度に加熱する。

【0012】

いくつかの実施形態では、式 2 の化合物を含む混合物を、クエン酸のスラリーに約 10 分～約 120 分の期間にわたって添加する。いくつかの実施形態では、式 2 の化合物を含む混合物の添加がクエン酸のスラリーに添加された後、得られた混合物を約 40℃ の温度で約 3 時間維持する。

【0013】

いくつかの実施形態では、工程 (2) の後に単離される化合物 I の結晶形態 1 を、適切な溶媒で最大 4 回さらに洗浄する。いくつかの実施形態では、洗浄に使用される適切な溶媒は、メタノール、水、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、工程 (2) の後に単離される化合物 I の結晶形態 1 を、真空下でさらに乾燥させる。いくつかの実施形態では、工程 (2) の後に単離される化合物 I の結晶形態 1 を、真空下、約 35℃～約 45℃ の温度で、約 3 時間～約 36 時間乾燥させる。いくつかの実施形態では、工程 (2) の後に単離される化合物 I の結晶形態 1 を、真空下、約 40℃ の温度で約 16 時間さらに乾燥させる。

【0014】

いくつかの実施形態では、本方法は、工程 (1) の後に得られた混合物を、工程 (2)

10

20

30

40

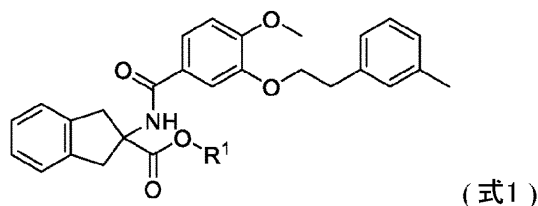
50

における化合物Ⅰの結晶形態１の単離の前に冷却する冷却工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、工程（１）の後に得られた混合物を、約１０℃に冷却する。いくつかの実施形態では、工程（１）の後に得られた混合物を、約３時間の期間にわたって約１０℃に冷却する。

【００１５】

いくつかの実施形態では、式２の化合物を含む混合物は、式１の化合物：

【化３】



10

であって、式中、 R^1 は、適切な溶媒中のメチル又はエチルである、式１の化合物のエステル部分のけん化によって得られる。

【００１６】

いくつかの実施形態では、けん化のための適切な溶媒は、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、けん化のための適切な溶媒は、メタノールと水の混合物を含む。

20

【００１７】

いくつかの実施形態では、式１の化合物を適切な溶媒に溶解して、けん化前に溶液を得る。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、メタノールである。いくつかの実施形態では、本方法は、けん化前に、式１の化合物の得られた溶液を約５０℃の温度に加熱することをさらに含む。

【００１８】

いくつかの実施形態では、けん化は、式 $M-OH$ であって、式中、 $M-OH$ は、 $NaOH$ 、 KOH 、又は $LiOH$ であり、且つ M^+ は、それぞれ Na^+ 、 K^+ 、又は Li^+ である、式 $M-OH$ を有する金属水酸化物塩基を含む。いくつかの実施形態では、金属水酸化物塩基は、水溶液として添加される。いくつかの実施形態では、水中の金属水酸化物塩基の濃度は、約０．５Ｍ～約５．０Ｍである。いくつかの実施形態では、水中の金属水酸化物塩基の濃度は、約１．０Ｍである。いくつかの実施形態では、けん化は、式１の化合物の量に対して少なくとも１．０当量の金属水酸化物塩基を含む。いくつかの実施形態では、けん化は、式１の化合物の量に対して約１．１当量～約１．２５当量の金属水酸化物塩基を含む。いくつかの実施形態では、金属水酸化物塩基は $NaOH$ である。いくつかの実施形態では、けん化工程の温度は約６０℃である。いくつかの実施形態では、けん化工程は少なくとも２時間行われる。いくつかの実施形態では、けん化工程は、約２時間～約４時間生じる。

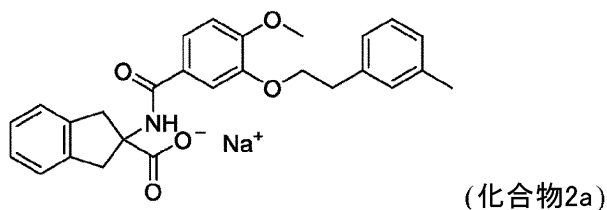
30

40

【００１９】

いくつかの実施形態では、式２の化合物は、化合物２ａ：

【化４】



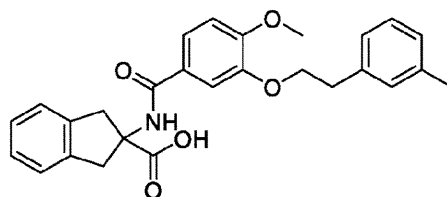
50

の構造を有する。

【0020】

別の態様では、本明細書に記載されるのは、2-(4-メトキシ-3-(3-メチルフェネトキシ)ベンズアミド)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸(化合物I)：

【化5】



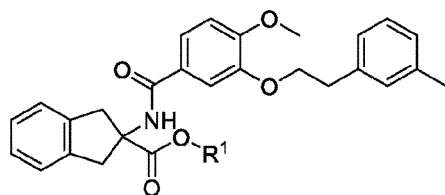
化合物I

10

の結晶形態1の調製のための方法であって、
方法が、

(1) 式1の化合物：

【化6】

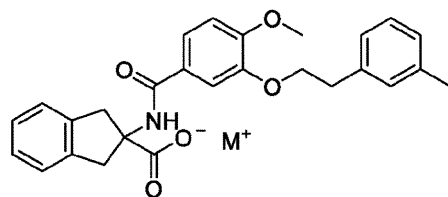


(式1)

20

であって、式中、 R^1 は、適切な溶媒中のメチル又はエチルである、式1の化合物のエステル部分をけん化して、式2の化合物：

【化7】



(式2)

30

であって、式中、 M^+ は、適切なカチオンである、式2の化合物を含む反応混合物を提供する工程と、

(2) 工程(1)の反応混合物を、クエン酸のスラリーに添加する工程と、

(3) 化合物Iの結晶形態1を、ろ過によって単離する工程と、を含み、

化合物Iの結晶形態1が、Cu($K\alpha$)放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターンを有するとして特徴づけられる、方法である。

40

【0021】

いくつかの実施形態では、けん化は、式 $M-OH$ であって、式中、 $M-OH$ は、 $NaOH$ 、 KOH 、又は $LiOH$ であり、且つ M^+ は、それぞれ Na^+ 、 K^+ 、又は Li^+ である、式 $M-OH$ を有する金属水酸化物塩基を含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、工程(1)におけるけん化は、

(a) 適切な溶媒中の式1の化合物の溶液を得る工程と、

(b) 場合により、工程(a)の溶液を加熱する工程と、

50

(c) 金属水酸化物塩基を水溶液として、工程(a)の溶液に添加し、反応混合物を加熱して、式2の化合物を含む反応混合物を得る工程と、を含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、工程(a)の適切な溶媒はメタノールであり、且つ工程(a)の溶液を約50℃に加熱する。

【0024】

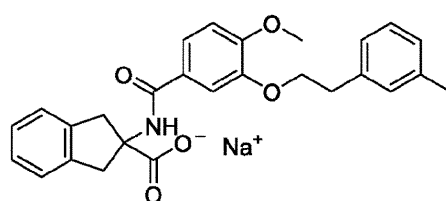
いくつかの実施形態では、工程(c)の水中の金属水酸化物塩基の濃度は約1.0Mであり、且つ約1.1当量～約1.25当量の金属水酸化物塩基が、式1の化合物の量に対して工程(c)で使用される。いくつかの実施形態では、工程(c)の反応混合物を、約2時間～約4時間、約60℃に加熱する。

10

【0025】

いくつかの実施形態では、工程(c)における金属水酸化物塩基が、NaOHであり、且つ式2の化合物は、化合物2a：

【化8】



(化合物2a)

20

の構造を有する。

【0026】

いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、メタノール中の式1の化合物の量に対して約1.2当量～約1.5当量のクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、スラリー中のクエン酸の濃度は、約0.5M～約1.5Mである。いくつかの実施形態では、スラリー中のクエン酸の濃度は、約1.0Mである。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、メタノール中の式1の化合物の量に対して約1.0Mの濃度で約1.32当量のクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、最大約10% w/wの化合物Iの結晶形態1の種をさらに含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、約0.5%、約1.0%、約1.5%、約2.0%、約2.5%、約3.0%、約3.5%、約4.0%、約4.5%、又は約5% w/wの化合物Iの結晶形態1の種をさらに含む。いくつかの実施形態では、式2の化合物を含む混合物を、約10分～約120分の期間にわたってクエン酸のスラリー上に添加する。いくつかの実施形態では、式2の化合物を含む混合物の添加がクエン酸のスラリーに添加された後、得られた混合物を約40℃の温度で約3時間維持する。

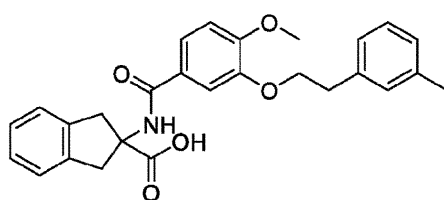
30

【0027】

別の態様では、本明細書に記載されるのは、2-(4-メトキシ-3-(3-メチルフェネトキシ)ベンズアミド)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸(化合物I)：

40

【化9】



化合物I

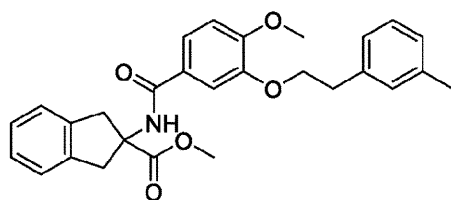
の結晶形態1の調製のための方法であって、

50

方法が、

(1) 化合物メチル 2-(4-メトキシ-3-(3-メチルフェネトキシ)ベンズアミド)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレートのエステル部分(化合物 1a) :

【化 10】

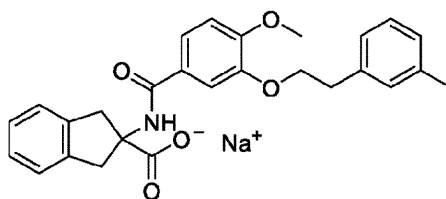


(化合物1a)

10

を、適切な溶媒中 NaOH を用いてけん化して、ナトリウム 2-(4-メトキシ-3-(3-メチルフェネトキシ)ベンズアミド)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキシレート(化合物 2a) :

【化 11】



(化合物2a)

20

を含む反応混合物を提供する工程と、

(2) 工程(1)の反応混合物をクエン酸のスラリーに添加する工程と、

(3) ろ過による化合物 I の結晶形態 1 を単離する工程と、を含み、

化合物 I の結晶形態 1 が、Cu(K α)放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有する X 線粉末回折(XRPD)パターンを有するとして特徴づけられる、方法である。

30

【0028】

いくつかの実施形態では、工程(1)のけん化が、

a. メタノール中の化合物 1a の溶液を得て、約 50°C の温度に加熱する工程と、

b. 約 1.0 M 水溶液としての化合物 1a に対して約 1.1 当量～約 1.25 当量の NaOH を、工程(a)の溶液に添加して、反応混合物を得る工程と、

c. 工程(b)の反応混合物を、約 60°C に約 2 時間～約 4 時間加熱する工程と、を含む。

【0029】

いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、メタノール中の式 1 の化合物の量に対して約 1.2 当量～約 1.5 当量のクエン酸を含む。スラリー中のクエン酸の濃度は、約 1.0 M である。クエン酸のスラリーは、0%～約 5% w/w の化合物 I の結晶形態 1 の種を含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーを、約 40°C の温度に加熱する。式 2 の化合物を含む混合物をクエン酸のスラリーに約 10 分～約 120 分の期間にわたって加える。得られた混合物を約 40°C の温度で約 3 時間維持する。

40

【0030】

いくつかの実施形態では、工程(3)の後に単離される化合物 I の結晶形態 1 を、メタノールと水との混合物で 2 回、続いてメタノールで 2 回さらに洗浄し、約 35°C ～約 45°C の温度で、真空下、約 3 時間～約 36 時間さらに乾燥させる。

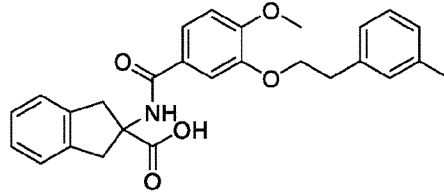
【0031】

別の態様では、本明細書に記載されるのは、本明細書に記載される方法によって調製さ

50

れる 2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - メチルフェネトキシ) ベンズアミド) - 2 , 3 - ジ
ヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボン酸 (化合物 I)

【化 1 2】



化合物I

10

の結晶形態 1 である。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、Cu (K α) 放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2 - シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2 - シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2 - シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2 - シータにピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有するとして特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、化合物 I の結晶形態 2 を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、1 % w / w 未満の化合物 I の結晶形態 2 を含む。

【0032】

本明細書に記載されるのはまた、いくつかの実施形態では、本明細書で調製される化合物 I の結晶形態 1 及び少なくとも 1 つの薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与による哺乳動物への投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、懸濁液又は溶液の形態での経口投与による哺乳動物への投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、固体形態の医薬組成物の形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤又はカプセル剤の形態である。

20

【0033】

本明細書に記載の化合物、方法及び組成物の他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本開示の趣旨及び範囲内の様々な変更及び修正がこの詳細な説明から当業者に明らかになるので、詳細な説明及び特定の例は、特定の実施形態を示すが、例示のみを目的として与えられることを理解されたい。

30

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図 1】図 1 は、形態 1 の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 2】図 2 は、形態 1 の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【図 3】図 3 は、形態 1 の熱重量分析 (TGA) パターンを示す。

【図 4】図 4 は、形態 1 の固体 13 炭素 NMR スペクトルを示す。

【図 5】図 5 は、形態 2 の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 6】図 6 は、形態 2 の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【図 7】図 7 は、形態 2 の固体 13 炭素 NMR スペクトルを示す。

40

【図 8】図 8 は、形態 3 の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 9】図 9 は、形態 3 の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【図 10】図 10 は、形態 3 の固体 13 炭素 NMR スペクトルを示す。

【図 11】図 11 は、形態 4 の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 12】図 12 は、形態 4 の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【図 13】図 13 は、形態 1、2、3、及び 4 のフーリエ変換 IR 分光法 (FTIR) パターンオーバーレイを示す。

【図 14】図 14 は、非晶質形態の固体 13 炭素 NMR スペクトルを示す。

【図 15】図 15 は、Malvern Panalytical Empyrean 回折計で得られた形態 1 の XRPD パターンを示す。

50

【図16】図16は、Malvern Panalytical Empyrean回折計で得られた形態2のXRPDパターンを示す。

【図17】図17は、Stoe Stadi P, G. 52. SYS. S072回折計で得られた形態1のXRPDパターンを示す。

【図18】図18は、Stoe Stadi P, G. 52. SYS. S072回折計で得られた形態2のXRPDパターンを示す。

【図19】図19は、Stoe Stadi P, G. 52. SYS. S072回折計で得られた形態1（上部XRPD）形態2（下部XRPD）のXRPDパターンのオーバーレイを示す。

【図20】図20は、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計で得られた形態1のXRPDパターンを示す。 10

【図21】図21は、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計で得られた形態2のXRPDパターンを示す。

【図22】図22は、形態1（上部XRPD）及び2（下部XRPD）のXRPDパターンの比較を示し、形態1の形態2の定量に使用される形態2のピークを強調している。

【図23】図23は、形態1の原薬中の形態2を決定するためのXRPD限界試験の開発において使用される校正標準のXRPDオーバーレイを示す。

【図24】図24は、形態1の原薬中の形態2を決定するためのXRPD限界試験の開発に使用される検量線を示す。

【図25】図25は、形態1のラマンスペクトルを示す。 20

【図26】図26は、形態2のラマンスペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0035】

2-（4-メトキシ-3-（3-メチルフェネトキシ）ベンズアミド）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボン酸（化合物I）は、強力且つ選択的なLPA₁受容体拮抗薬である。LPA₁受容体は、リゾホスファチジン酸（LPA）によって活性化される。LPA₁受容体拮抗薬は、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、及び心不全などの異常なLPAシグナル伝達が役割を果たす疾患又は状態の処置に有用である。

【0036】

化合物I

化合物Iは、本明細書に記載されるような様々な疾患又は状態、例えば線維性疾患又は状態の処置に有用な強力な選択的経口利用可能なLPA₁受容体拮抗薬である。インビボでは、化合物Iは皮膚肥厚を逆転させ、皮膚線維症のマウスモデルにおいて筋線維芽細胞分化を有意に阻害し、コラーゲン含量を減少させた。機構的調査は、LPA₁遮断の抗線維化効果が部分的にWntシグナル伝達経路の阻害を介して媒介され得ることを示した。臨床現場では、化合物Iは、びまん性皮膚全身性硬化症SSc（dcSSc）の患者において十分に忍容性であり、標的関与及び改善された転帰測定値を示した（Y. Allano et al. Arthritis & Rheumatology, Vol. 70, No. 10, October 2018, pp 1634-1643）。 30

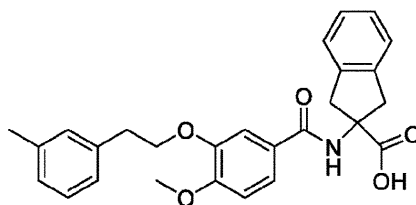
【0037】

化合物Iの調製及び使用は以前に記載されている（国際公開第2009/135590号パンフレット、米国特許第8,362,073号明細書、米国特許第8,445,530号明細書、米国特許第8,802,720号明細書、米国特許第9,328,071号明細書を参照されたい。これらの各々は、参照によりその全体が組み込まれる）。化合物Iの結晶形態1の調製は以前に記載されている（国際特許出願第PCT/IB2021/000594号明細書及び米国特許出願第17/463,369号明細書を参照されたい。これらの各々は、参照によりその全体が組み込まれる）。 40

【0038】

化合物Iは、以下に示す化学構造：

【化 1 3】



化合物I

を有する 2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - メチルフェネトキシ) ベンズアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボン酸を指す。

10

【0039】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、化合物 I は結晶性である。

【0040】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、化合物 I は単結晶形態である。本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、化合物 I は、他の結晶形態を実質的に含まない単結晶形態である。いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、単一固体形態、例えば結晶形態 1 である。いくつかの実施形態では、「実質的に含まない」は、結晶形態 1 のサンプル中の任意の他の結晶形態（例えば、形態 2）の約 10 % w/w 未満、約 9 % w/w 未満、約 8 % w/w 未満、約 7 % w/w 未満、約 6 % w/w 未満、約 5 % w/w 未満、約 4 % w/w 未満、約 3 % w/w 未満、約 2 . 5 % w/w 未満、約 2 % w/w 未満、約 1 . 5 % w/w 未満、約 1 % w/w 未満、約 0 . 7 5 % w/w 未満、約 0 . 5 0 % w/w 未満、約 0 . 2 5 % w/w 未満、約 0 . 1 0 % w/w 未満、又は約 0 . 0 5 % w/w 未満を意味する。いくつかの実施形態では、「実質的に含まない」は、検出不能な量（例えば、XRPD 分析によって）を意味する。

20

【0041】

いくつかの実施形態では、固体形態の結晶化度は、X 線粉末回折（XRPD）によって決定される。いくつかの実施形態では、固体形態の結晶化度は、固体 NMR によって決定される。いくつかの実施形態では、固体形態の結晶化度は、フーリエ変換 IR 分光法（FTIR）によって決定される。

30

【0042】

化合物 I の結晶形態 1

一態様では、本明細書において、化合物 I の結晶形態 1 が提供される。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、以下：

- ・ Cu (K α) 放射線を使用して測定した場合に、図 1 に示されるのと実質的に同じ X 線粉末回折（XRPD）パターンと、

- ・ Cu (K α) 放射線を使用して測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2 - シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2 - シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2 - シータ、及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2 - シータにピークを有する Cu (K α) 放射線を使用して得られた X 線粉末回折（XRPD）パターンと、

40

- ・ 約 1739.6 cm^{-1} にピークを有するフーリエ変換 IR 分光法（FTIR）パターンと、

- ・ 293 K で以下と実質的に等しいユニットセルパラメータと、を有するとして特徴づけられる。

【0043】

50

【表 5】

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1; Z=2
a (Å)	6.521(6)
b (Å)	10.548(9)
c (Å)	17.453(15)
α (°)	104.080(16)
β (°)	92.430(16)
γ (°)	101.081(17)
V (Å ³)	1137.6(17)
計算密度(Mg/m ³)	1.301
固有反射	4753

10

【0044】

- ・図4に示されるのと実質的に同じ固体¹³炭素核磁気共鳴(ssNMR)スペクトル、
- ・23.35、124.43、126.78、127.42、及び136.47ppmの共鳴(δ c)によって特徴づけられる固体¹³炭素核磁気共鳴(ssNMR)スペクトル、又は
- ・それらの組み合わせ

20

【0045】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、Cu(K α)放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0046】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、Cu(K α)放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターン、並びに約 1739.6 cm^{-1} にピークを有するフーリエ変換IR分光法(FTIR)パターンを有する。

30

【0047】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、Cu(K α)放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターン、並びに約 198.5°C での開始及び約 200.4°C でのピーク、約 204.8°C での開始及び約 205.8°C でのピーク、及び約 213.9°C で開始し、約 216.3°C でピークを有する3つの吸熱事象を有する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する。

40

【0048】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、Cu(K α)放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターン、並びに約23.35ppm、約124.43ppm、約126.78ppm、約127.42ppm、及び約136.47ppmの共鳴(δ c)によって特徴づけられる固体¹³炭素核磁気共鳴(ssNMR)スペクトルを有する。

【0049】

50

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、Cu (K α) 放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターン、並びに約 23.35 ppm、約 124.43 ppm、約 126.78 ppm、約 127.42 ppm、及び約 136.47 ppm の共鳴 (δ c) によって特徴づけられる固体 13 炭素核磁気共鳴 (ssNMR) スペクトル、並びに約 198.5 °C での開始及び約 200.4 °C でのピーク、約 204.8 °C での開始及び約 205.8 °C でのピーク、約 213.9 °C で開始し、約 216.3 °C でピークを有する 3 つの吸熱事象を有する示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有する。

【0050】

10

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、Cu (K α) 放射線を用いて測定される場合、図 1 に示されるのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

【0051】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、Cu (K α) 放射線を用いて測定した場合に、図 1 に示されるのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン及び図 2 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有する。

【0052】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、Cu (K α) 放射線を用いて測定した場合に、図 1 に示されるのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン及び約 1739.6 cm^{-1} にピークを有するフーリエ変換 IR 分光法 (FTIR) パターンを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、Cu (K α) 放射線を用いて測定した場合に、図 1 に示されるのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン、及び約 1739.6 cm^{-1} にピークを有するフーリエ変換 IR 分光法 (FTIR) パターン、及び図 2 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有する。

20

【0053】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、Cu (K α) 放射線を用いて測定した場合に、図 1 に示されるのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン、及び図 4 に示されるのと実質的に同じ固体 13 炭素核磁気共鳴 (ssNMR) スペクトルを有する。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、Cu (K α) 放射線を用いて測定した場合に、図 1 に示されるのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン及び図 4 に示されるのと実質的に同じ固体 13 炭素核磁気共鳴 (ssNMR) スペクトル、及び図 2 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有する。

30

【0054】

いくつかの実施形態では、293 K で以下と実質的に等しい単位格子パラメータを有する化合物 I の結晶形態 1 :

【0055】

40

【表 6】

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1; Z=2
a (Å)	6.521(6)
b (Å)	10.548(9)
c (Å)	17.453(15)
α (°)	104.080(16)
β (°)	92.430(16)
γ (°)	101.081(17)
V (Å ³)	1137.6(17)
計算密度(Mg/m ³)	1.301
固有反射	4753

10

【0056】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、図 4 に示されるのと実質的に同じ固体 ¹³C 炭素核磁気共鳴 (ssNMR) スペクトルを有するとして特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、図 4 に示されるのと実質的に同じ固体 ¹³C 炭素核磁気共鳴 (ssNMR) スペクトル、及び約 1739.6 cm⁻¹ にピークを有するフーリエ変換 IR 分光法 (FTIR) パターンを有するとして特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、図 4 に示されるのと実質的に同じ固体 ¹³C 炭素核磁気共鳴 (ssNMR) スペクトル、及び図 2 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有するとして特徴づけられる。

20

【0057】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、約 23.35 ppm、約 124.43 ppm、約 126.78 ppm、約 127.42 ppm、及び約 136.47 ppm における共鳴 (δ c) によって特徴づけられる固体 ¹³C 炭素核磁気共鳴 (ssNMR) スペクトルを有するとして特徴づけられる。

30

【0058】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、約 23.35 ppm、約 124.43 ppm、約 126.78 ppm、約 127.42 ppm、及び約 136.47 ppm における共鳴 (δ c) によって特徴づけられる固体 ¹³C 炭素核磁気共鳴 (ssNMR) スペクトル、並びに図 2 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有するとして特徴づけられる。

【0059】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、約 23.35 ppm、約 124.43 ppm、約 126.78 ppm、約 127.42 ppm、及び約 136.47 ppm における共鳴 (δ c) によって特徴づけられる固体 ¹³C 炭素核磁気共鳴 (ssNMR) スペクトル、並びに約 1739.6 cm⁻¹ にピークを有するフーリエ変換 IR 分光法 (FTIR) パターンを有するとして特徴づけられる。

40

【0060】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、約 1739.6 cm⁻¹ にピークを有するフーリエ変換 IR 分光法 (FTIR) パターンを有するとして特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、約 1739.6 cm⁻¹ にピークを有するフーリエ変換 IR 分光法 (FTIR) パターン、及び図 2 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有するとして特徴づけられる。

【0061】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、約 1739.6 cm⁻¹ にピーク

50

を有するフーリエ変換IR分光法（FTIR）パターン、並びに約198.5℃での開始及び約200.4℃でのピーク、約204.8℃での開始及び約205.8℃でのピーク、並びに約213.9℃での開始及び約216.3℃でピークを有する3つの吸熱事象を有する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを有するとして特徴づけられる。

【0062】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、図2に示されるのと実質的に同じDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、結晶形態1は、約198.5℃での開始及び約200.4℃でのピーク、約204.8℃での開始及び約205.8℃でのピーク、及び／又は約213.9℃での開始及び約216.3℃でのピークを有する1つ以上の吸熱事象を有するDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、結晶形態1は、約198.5℃での開始及び約200.4℃でのピーク、約204.8℃での開始及び約205.8℃でのピーク、並びに約213.9℃での開始及び約216.3℃でピークを有する3つの吸熱事象を有するDSCサーモグラムを有する。

10

【0063】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、図3に示されるのと実質的に同じTGAパターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶形態1は、約287.9℃～約298.9℃で15.4% w/w損失のTGAパターンを有する。いくつかの実施形態では、結晶形態1は、最大200℃で1%未満の重量損失を有するTGAパターンを有する。

【0064】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、0～95%の相対湿度（RH）で可逆的な水分吸収（約-0.1% w/w）を有さない。いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、0～95%の相対湿度（RH）で可逆的な水分吸収を有さない。いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、0～95%の相対湿度（RH）で1% w/w未満の可逆的な水分吸収を有する。いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、0～95%の相対湿度（RH）で約-0.1% w/wの可逆的な水分吸収を有する。

20

【0065】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、約1739.6 cm⁻¹にピークを有するFTIRスペクトルを有する。

30

【0066】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、75% RH及び80℃で7日間にわたって貯蔵した後、変化しないFTIRを有する。

【0067】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、図4に示されるのと実質的に同じssNMRスペクトルを有する。いくつかの実施形態では、結晶形態1は、23.35、124.43、126.78、127.42、及び136.47 ppmの共鳴（ δ c）によって特徴づけられるssNMRスペクトルを有する。いくつかの実施形態では、結晶形態1は、54.41、65.40、138.94、142.61、148.68、152.19、及び174.59 ppmの共鳴（ δ c）によってさらに特徴づけられるssNMRスペクトルを有する。いくつかの実施形態では、結晶形態1は、23.35、36.40、44.12、45.70、54.41、65.40、71.58、110.97、114.45、121.00、124.43、126.78、127.42、131.27、136.47、138.94、142.61、148.68、152.19、172.07、及び174.59 ppmの共鳴（ δ c）によって特徴づけられるssNMRスペクトルを有する。

40

【0068】

いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、60℃又はそれを超える温度で溶媒中でスラリー化されると、結晶形態2に変換する。いくつかの実施形態では、結晶形態1は、60℃又は70℃の温度でMEK又は1-ペンタノール中でスラリー化すると結晶

50

形態 2 に変換する。いくつかの実施形態では、形態変換は、FTIR によって決定される。

【0069】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、無水である。

【0070】

化合物 I の結晶形態 1 の調製

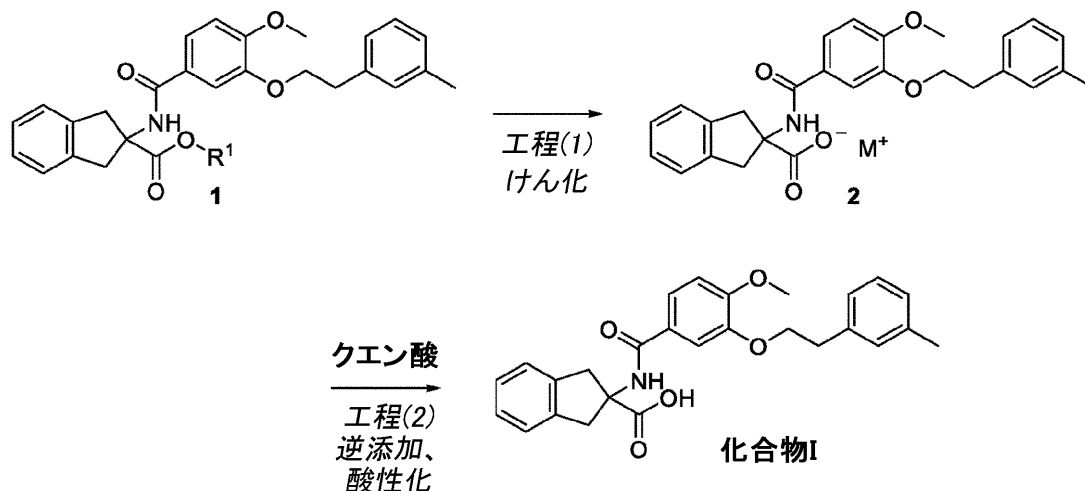
スキーム 1 に概説されるように、化合物 I の結晶形態 1 を合成する方法が本明細書に開示される。

【0071】

スキーム 1：化合物 I の結晶形態 1 の調製

10

【化 1 4】



20

式中、 R^1 はメチル又はエチルであり、 M^+ は適切なカチオンである。

【0072】

簡潔には、式 1 の化合物は、けん化反応を経て、式 2 の化合物を生じる。式 2 の化合物をクエン酸に添加することによって酸性化して、化合物 I を得、これを化合物 1 の結晶形態 1 として反応容器から直接単離する。

30

【0073】

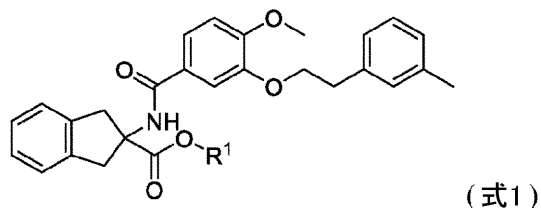
工程 (1)：式 2 の化合物の合成 (けん化)

いくつかの実施形態では、式 1 の化合物のエステル部分は、けん化反応を受けて、適切な溶媒中で式 2 の化合物を生じる。

【0074】

いくつかの実施形態では、式 2 の化合物は、式 1 の化合物：

【化 1 5】



40

であって、式中、 R^1 は、適切な溶媒中のメチル又はエチルである、式 1 の化合物のエステル部分のけん化によって得られる。

【0075】

いくつかの実施形態では、けん化反応のための適切な溶媒は、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、メタノールと水の混合物である。

50

【0076】

いくつかの実施形態では、式1の化合物を適切な溶媒に溶解して、けん化前に溶液を得る。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、メタノール、エタノール、水、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、メタノールである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、エタノールである。いくつかの実施形態では、式1の化合物の得られた溶液は、けん化の前に加熱される。いくつかの実施形態では、式1の化合物の得られた溶液は、けん化の前に約50℃の温度に加熱される。いくつかの実施形態では、「約50℃」は、45℃～55℃を意味する。いくつかの実施形態では、「約50℃」は、47℃～53℃を意味する。いくつかの実施形態では、式1の化合物の得られた溶液は、けん化の前に47℃～53℃の温度に加熱される。

10

【0077】

いくつかの実施形態では、けん化は、金属水酸化物塩基を含む。いくつかの実施形態では、けん化は、式 $M-OH$ であって、式中、 $M-OH$ は、 $NaOH$ 、 KOH 、又は $LiOH$ であり、且つ M^+ は、それぞれ Na^+ 、 K^+ 、又は Li^+ である、式 $M-OH$ を有する金属水酸化物塩基を含む。いくつかの実施形態では、けん化は、式 $M-OH$ であって、式中、 $M-OH$ は、 $NaOH$ であり、 M^+ は、 Na^+ である、式 $M-OH$ を有する金属水酸化物塩基を含む。いくつかの実施形態では、けん化は、式 $M-OH$ であって、式中、 $M-OH$ は、 KOH であり、 M^+ は、 K^+ である、式 $M-OH$ を有する金属水酸化物塩基を含む。いくつかの実施形態では、けん化は、式 $M-OH$ であって、式中、 $M-OH$ は、 $LiOH$ であり、 M^+ は、 Li^+ である、式 $M-OH$ を有する金属水酸化物塩基を含む。

20

【0078】

いくつかの実施形態では、けん化は、式1の化合物の量に対して少なくとも1.0当量の金属水酸化物塩基を含む。いくつかの実施形態では、けん化は、式1の化合物の量に対して約1.1当量～約1.25当量の金属水酸化物塩基を含む。いくつかの実施形態では、けん化は、式1の化合物の量に対して約1.0、約1.05、約1.1、約1.15、約1.2、約1.25、又は約1.3当量の金属水酸化物塩基を含む。いくつかの実施形態では、けん化は、式1の化合物の量に対して約1.15、約1.16、約1.17、約1.18、約1.19、約1.20、約1.21、約1.22、約1.23、約1.24、又は約1.25当量の金属水酸化物塩基を含む。

30

【0079】

いくつかの実施形態では、金属水酸化物塩基は、水溶液として化合物1の溶液に添加される。いくつかの実施形態では、金属水酸化物塩基の水溶液の濃度は、約0.5M～約5.0Mである。いくつかの実施形態では、金属水酸化物塩基は、水溶液として添加される。いくつかの実施形態では、金属水酸化物塩基の水溶液の濃度は、約0.5M～約1.5Mである。いくつかの実施形態では、金属水酸化物塩基の水溶液の濃度は、約0.1M、約0.5M、約1.0M、約2.0M、又は約5.0Mである。いくつかの実施形態では、金属水酸化物塩基の水溶液の濃度は、約1.0Mである。いくつかの実施形態では、金属水酸化物塩基の水溶液の濃度は、1.0Mである。

40

【0080】

いくつかの実施形態では、反応の温度は、金属水酸化物塩基の添加を通して維持される。塩基。いくつかの実施形態では、反応の温度は、金属水酸化物塩基の添加を通して約50℃に維持される。いくつかの実施形態では、「約50℃」は、45℃～65℃を意味する。いくつかの実施形態では、「約50℃」は、47℃～63℃を意味する。いくつかの実施形態では、反応の温度は、金属水酸化物塩基の添加を通して47℃～63℃の温度に維持される。いくつかの実施形態では、反応の温度は、金属水酸化物塩基のゆっくりとした添加による金属水酸化物塩基の添加を通して維持される。

【0081】

いくつかの実施形態では、けん化工程は、高温で行われる。いくつかの実施形態では、

50

けん化工程は、約 50℃～約 70℃の温度で行われる。いくつかの実施形態では、けん化工程は、約 60℃の温度で行われる。いくつかの実施形態では、「約 60℃」は、55℃～65℃を意味する。いくつかの実施形態では、「約 60℃」は、57℃～63℃を意味する。いくつかの実施形態では、けん化工程は、57℃～63℃の温度で実施される。

【0082】

いくつかの実施形態では、けん化工程は、少なくとも 1 時間実施される。いくつかの実施形態では、けん化工程は、約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間又はそれを超えて行われる。いくつかの実施形態では、けん化工程は、少なくとも 2 時間実施される。いくつかの実施形態では、けん化工程は、約 2 時間～約 4 時間行われる。いくつかの実施形態では、けん化工程は、約 2 時間実施される。いくつかの実施形態では、「約 2 時間」は、約 1 時間 30 分～約 2 時間 30 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 2 時間」は、約 1 時間 45 分～約 2 時間 15 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 2 時間」は、1 時間 45 分～2 時間 15 分を意味する。いくつかの実施形態では、けん化工程は、1 時間 45 分～2 時間 15 分にわたって実施される。いくつかの実施形態では、けん化工程は、約 2 時間にわたって実施される。いくつかの実施形態では、「約 3 時間」は、約 2 時間 30 分～約 3 時間 30 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 3 時間」は、約 2 時間 45 分～約 3 時間 15 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 3 時間」は、2 時間 45 分～3 時間 15 分を意味する。いくつかの実施形態では、けん化工程は、2 時間 45 分～3 時間 15 分実施される。

10

【0083】

いくつかの実施形態では、けん化工程は、57℃～63℃の温度で約 1 時間 45 分～2 時間 15 分実施される。他の実施形態では、けん化工程は、57℃～63℃の温度で約 2 時間 45 分～3 時間 15 分実施される。

20

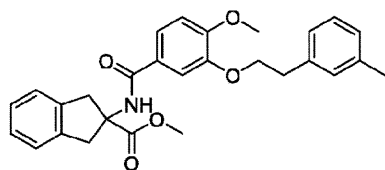
【0084】

他の実施形態では、けん化は、無機酸を含む。いくつかの実施形態では、無機酸は、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、又は硝酸である。いくつかの実施形態では、得られた酸は、適切な塩基を用いて式 2 の化合物に変換される。

【0085】

いくつかの実施形態では、式 1 の化合物は、化合物 1 a :

【化 1 6】



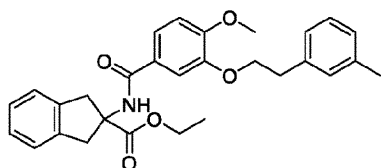
(化合物1a)

である。

【0086】

いくつかの実施形態では、式 1 の化合物は、化合物 1 b :

【化 1 7】



(化合物1b)

である。

【0087】

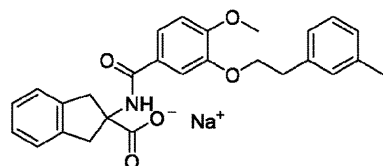
いくつかの実施形態では、式 2 の化合物は、化合物 2 a :

30

40

50

【化 18】



(化合物2a)

である。

【0088】

いくつかの実施形態では、式2の化合物は、工程(2)：酸性化の前に単離される。いくつかの実施形態では、式2の化合物は、酸性化工程の前に精製される。

10

【0089】

いくつかの実施形態では、式2の化合物は、工程(2)：酸性化の前に単離されない。いくつかの実施形態では、工程(1)の反応混合物は、工程(2)で使用される反応混合物に逆添加される。

【0090】

工程(2)：化合物Iの結晶形態1の調製(酸性化)

いくつかの実施形態では、式2の化合物は、酸性化反応を受けて遊離酸化合物Iを提供する。いくつかの実施形態では、式2の化合物は、酸性化反応を受けて化合物Iの結晶形態1を提供する。いくつかの実施形態では、化合物Iの結晶形態1は、酸性化反応混合物から直接単離される。

20

【0091】

化合物Iの結晶形態1の調製のための初期最適化

化合物Iの結晶形態1を調製するための以前の方法は、

- a. 工程(1)の反応混合物にクエン酸を添加して過剰の金属水酸化物塩基をクエンチし、pHを中性に慎重に制御することと、
- b. その後すぐに、化合物Iの結晶形態1の種を添加する(例えば、2%)ことと、
- c. この混合物を正確に15分間エージングすることと、
- d. さらなるクエン酸をすぐに加えて、化合物1を結晶形態1に結晶化させることと、を含んでいた。

30

【0092】

結晶形態1を生産するこの方法の能力にもかかわらず、この方法は多くの製造上の課題を提供し、必要な条件の非常に狭いウィンドウのために綿密な監視を必要とする。

【0093】

例えば、いくつかの例では、50℃を超える温度は、結晶形態1ではなく結晶形態2の単離をもたらす。場合によっては、20℃未満の温度は、急速な自発的結晶化をもたらす、多形の混合物をもたらす。さらに、場合によっては、35℃を超える温度は、500 μm未満のサイズ及び単峰性の部分的なサイズ分布の結晶性粒子を提供する。一方、20℃未満の温度は、500 μmを超える部分サイズを有する二峰性部分サイズ分布をもたらす。結果として、結晶形態1を得るためには、以前に報告された酸性化及び結晶化方法の温度を方法全体を通して40℃に厳密に制御しなければならない。

40

【0094】

元の方法のいくつかの例では、塩基をクエンチした後のpHが6.9未満であると、結晶形態2も単離される。いくつかの例では、反応混合物のpHをすぐに低下させると、化合物Iが自発的に結晶化し、多形形態の混合物又は形態2をもたらす。さらに、種を添加したときにpHが高すぎる場合、種は溶解し、播種の利益をもたらさない。結果として、結晶形態1を得るためには、方法全体を通してpHのゆっくりとした慎重な制御が必要である。

【0095】

さらに、場合によっては、厳しい温度及びpH制御であっても、40℃に保たれた非播

50

種混合物は、結晶形態 2 の自発的結晶化をもたらし得る。他の例では、20℃に保たれた 2%～5% w/w 種を播種した混合物が結晶形態 2 をもたらす。20℃で長期間にわたって混合物をスラリー化すると、望ましくない形態 2 から所望の形態 1 への非常に遅い変換が起こり得るが、これは良好な製造解決策ではない。

【0096】

したがって、この元の方法は、方法全体を通して pH 及び温度条件の狭いウィンドウを使用して、化合物 I の過飽和溶液が多形の混合物に自己結晶化するのを防ぐことに依存している。遊離酸化合物 I を形成するのに必要な中性／酸性 pH では、化合物は非常に不溶性であり、最終的な高飽和溶液は熱力学的に不安定であり、多形の混合物への活発で自発的結晶化を起こしやすい。

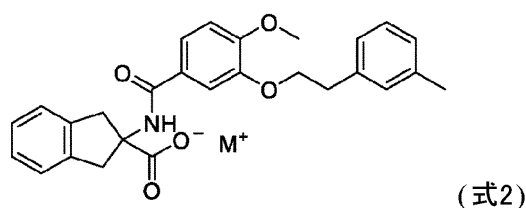
10

【0097】

化合物 I の結晶形態 1 の改善された調製

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、式 2 の化合物：

【化 19】



20

であって、式中、 M^+ は Na^+ 、 K^+ 、又は Li^+ である、式 2 の化合物

を含む混合物を、適切な溶媒中でクエン酸のスラリー上に添加することを含む方法によって、調製される。

【0098】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、Cu (K α) 放射線を用いて測定した場合に、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータにピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有するとして特徴づけられる。

【0099】

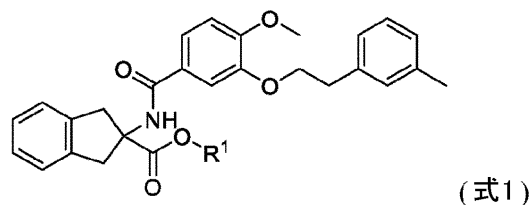
30

いくつかの実施形態では、適切な溶媒テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、メタノールと水の混合物である。

【0100】

いくつかの実施形態では、式 2 の化合物を含む混合物は、溶液である。いくつかの実施形態では、式 2 の化合物を含む混合物は、式 1 の化合物：

【化 20】



40

であって、式中、 R^1 は、適切な溶媒中のメチル又はエチルである、式 1 の化合物

のエステル部分のけん化によって得られる。いくつかの実施形態では、式 2 の化合物を含む混合物は、上記のけん化反応から得られた反応混合物である。

【0101】

いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、適切な溶媒中にクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、テトラヒドロフラン、メタノール、エタ

50

ノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水、又はそれらの組み合わせから選択される溶媒中でクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、メタノール中にクエン酸を含む。

【0102】

いくつかの実施形態では、スラリーは、式2の化合物の量に対して少なくとも1.0当量のクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、スラリーは、上記のけん化反応に使用される式1の化合物の量に対して少なくとも1.0当量のクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、スラリーは、式2の化合物の量に対して約1.2当量～約1.5当量のクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、スラリーは、上記のけん化反応に使用される式1の化合物の量に対して約1.2当量～約1.5当量のクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、スラリー中のクエン酸の濃度は、約0.5 M～約1.5 Mである。いくつかの実施形態では、スラリー中のクエン酸の濃度は、約0.5 M、約0.6 M、約0.7 M、約0.8 M、約0.9 M、約1.0 M、約1.1 M、約1.2 M、約1.3 M、約1.4 M、又は約1.5 Mである。いくつかの実施形態では、スラリー中のクエン酸の濃度は、約1.0 Mである。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、約1.0 Mの濃度で、メタノール中の式2の化合物の量に対して約1.32当量のクエン酸を含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、約1.0 Mの濃度で、メタノール中で上記のけん化反応に使用される式1の化合物の量に対して約1.32当量のクエン酸を含む。

10

【0103】

いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、化合物Iの結晶形態1の種晶をさらに含む。いくつかの例では、種晶は、大きな単結晶を成長させるための塩基として使用される小さな結晶である。いくつかの例では、結晶は、種晶の非存在下でランダムな分子間相互作用からゆっくりと形成する。いくつかの例では、種が、飽和又は過飽和溶液中に配置されると、種は、（例えば、化合物Iの結晶形態1）からの所望の結晶化のための核形成部位として作用する。

20

【0104】

いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、最大約10% w/wの化合物Iの結晶形態1の種をさらに含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、さらに、0%～約5% w/wの化合物Iの結晶形態1の種を含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、さらに、約0.5%～約5% w/wの化合物Iの結晶形態1の種を含む。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、さらに、約0.5%、約1.0%、約1.5%、約2.0%、約2.5%、約3.0%、約3.5%、約4.0%、約4.5%、又は約5% w/wの化合物Iの結晶形態1の種を含む。いくつかの実施形態では、% w/wは、予想される化合物Iの量に対するものである。いくつかの実施形態では、% w/wは、式2の化合物の量に対するものである。いくつかの実施形態では、% w/wは、上記のけん化反応に使用される式1の化合物の量に対するものである。

30

【0105】

いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーは、化合物Iの結晶形態1の種晶を含まない。

【0106】

いくつかの実施形態では、式2の化合物を含む混合物を添加する前に、クエン酸のスラリーを加熱する。いくつかの実施形態では、クエン酸のスラリーを約40℃に加熱する。いくつかの実施形態では、スラリーの温度は、式2の化合物を含む混合物の添加を通して約40℃に維持される。いくつかの実施形態では、「約40℃」は、35℃～45℃を意味する。いくつかの実施形態では、「約40℃」は、37℃～43℃を意味する。いくつかの実施形態では、スラリーの温度は、式2の化合物を含む混合物の添加を通して37℃～43℃の温度に維持される。いくつかの実施形態では、スラリーの温度の温度は、式2の化合物を含む混合物のゆっくりとした添加による式2の化合物を含む混合物の添加を通して一定である。いくつかの実施形態では、式2の化合物を含む混合物を、クエン酸のスラリーに約1時間、約2時間、約3時間又はそれを超えて添加する。いくつかの実施形態

40

50

では、式 2 の化合物を含む混合物を、クエン酸のスラリーに約 2 時間にわたって添加する。いくつかの実施形態では、「約 2 時間」は、約 1 時間 30 分～約 2 時間 30 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 2 時間」は、約 1 時間 45 分～約 2 時間 15 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 2 時間」は、1 時間 30 分～2 時間 30 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 2 時間」は、1 時間 45 分～2 時間 15 分を意味する。いくつかの実施形態では、式 2 の化合物を含む混合物は、1 時間 30 分～2 時間 30 分の期間にわたってクエン酸のスラリーに添加される。他の実施形態では、式 2 の化合物を含む混合物は、約 10 分～約 120 分の期間にわたってクエン酸のスラリーに添加される。

【0107】

いくつかの実施形態では、式 2 の化合物を含む混合物の添加がクエン酸のスラリーに添加された後、得られた混合物を、約 40℃の温度で維持又はエージングする。いくつかの実施形態では、「約 40℃」は、35℃～45℃を意味する。いくつかの実施形態では、「約 40℃」は、37℃～43℃を意味する。いくつかの実施形態では、得られた混合物を、約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間又はそれを超えて維持又はエージングする。いくつかの実施形態では、得られた混合物を、約 2 時間エージングする。いくつかの実施形態では、「約 2 時間」は、約 1 時間 30 分～約 2 時間 30 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 2 時間」は、約 1 時間 45 分～約 2 時間 15 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 2 時間」は、1 時間 45 分～2 時間 15 分を意味する。いくつかの実施形態では、得られた混合物を約 3 時間エージングする。いくつかの実施形態では、「約 3 時間」は、約 2 時間 30 分～約 3 時間 30 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 3 時間」は、約 2 時間 45 分～約 3 時間 15 分を意味する。いくつかの実施形態では、「約 3 時間」は、2 時間 45 分～3 時間 15 分を意味する。いくつかの実施形態では、式 2 の化合物を含む混合物の添加がクエン酸のスラリーに添加された後、得られた混合物を約 40℃の温度で約 3 時間維持する。

【0108】

いくつかの実施形態では、混合物を、単離前に冷却する。いくつかの実施形態では、混合物を、約 0℃～約 10℃に冷却する。いくつかの実施形態では、混合物を、約 10℃に冷却する。いくつかの実施形態では、「約 10℃」は、5℃～15℃を意味する。いくつかの実施形態では、「約 50℃」は、7℃～13℃を意味する。いくつかの実施形態では、混合物を、単離前に 7℃～13℃に冷却する。

【0109】

いくつかの実施形態では、混合物はすぐに冷却される。他の実施形態では、混合物を、ゆっくり冷却する。いくつかの実施形態では、混合物を、約 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間又はそれを超えて冷却する。いくつかの実施形態では、冷却された混合物は、約 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間又はそれを超える期間、より低い温度で維持される。いくつかの実施形態では、混合物を、約 3 時間の期間にわたって約 10℃に冷却する。

【0110】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶形態 1 は、ろ過によって単離される。

【0111】

いくつかの実施形態では、単離された化合物 I の結晶形態 1 は、適切な溶媒で洗浄される。いくつかの実施形態では、単離された化合物 I の結晶形態 1 は、適切な溶媒で 1 回、2 回、3 回、4 回又はそれを超えて洗浄される。いくつかの実施形態では、単離された化合物 I の結晶形態 1 は、適切な溶媒で最大 4 回洗浄される。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、エチレングリコール、アセトニトリル、水又はそれらの組み合わせを洗浄するために使用される。いくつかの実施形態では、洗浄に使用される適切な溶媒は、メタノール、水、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、洗浄の各々は、同じ溶媒を用いて行われる。他の実施形態では、一部の洗浄は、1 つの適切な溶媒、例えばメタノールで実施され、他の洗浄は、別の適切な溶媒、例えば 1 : 1 メタノール／水混合物で実施される。

【0112】

いくつかの実施形態では、単離された化合物Ⅰの結晶形態1を、乾燥させる。いくつかの実施形態では、単離された化合物Ⅰの結晶形態1を、真空下で乾燥させる。いくつかの実施形態では、単離された化合物Ⅰの結晶形態1を、高温で乾燥させる。いくつかの実施形態では、単離された化合物Ⅰの結晶形態1を、約40℃の温度で乾燥させる。いくつかの実施形態では、単離された化合物Ⅰの結晶形態1を、約35℃～約45℃の温度で乾燥させる。いくつかの実施形態では、単離された化合物Ⅰの結晶形態1を、真空下、約35℃～約45℃の温度で乾燥させる。いくつかの実施形態では、単離された化合物Ⅰの結晶形態1を、真空下、約35℃～約45℃の温度で、約3時間～約36時間乾燥させる。いくつかの実施形態では、単離された化合物Ⅰの結晶形態1を、真空下、約40℃の温度で約16時間乾燥させる。

10

【0113】

いくつかの実施形態では、単離された化合物Ⅰは、結晶形態1として単離され、他の形態の証拠を示さない。いくつかの実施形態では、単離された化合物Ⅰは、結晶形態1として単離され、結晶形態2の証拠を示さない。

【0114】

いくつかの実施形態では、式2の化合物を含む混合物をクエン酸を含むスラリーに逆添加することは、式2の化合物に酸を添加する以前の方法よりも堅牢であり、拡張可能であり、予測可能であり、安価である。改良された方法は、初期の方法では依然として予測不可能な厳しいパラメータ条件なしに結晶形態1を提供するように機能する。

20

【0115】

いくつかの実施形態では、化合物Ⅰの結晶形態1は、実施例に概説されるように合成される。

【0116】

本明細書に記載されるのは、不純物を実質的に含まない化合物化合物Ⅰの医薬組成物である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物Ⅰ不純物を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約1% w/w未満の化合物Ⅰ不純物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約1% w/w未満、約0.75% w/w未満、約0.50% w/w未満、約0.25% w/w未満、約0.20% w/w未満、約0.15% w/w未満、約0.10% w/w未満、又は約0.05% w/w未満の化合物Ⅰ不純物を含む。いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ不純物の量は、検出不能である。いくつかの実施形態では、化合物Ⅰ不純物の量は、NMR、HPLCなどによって検出不能である。

30

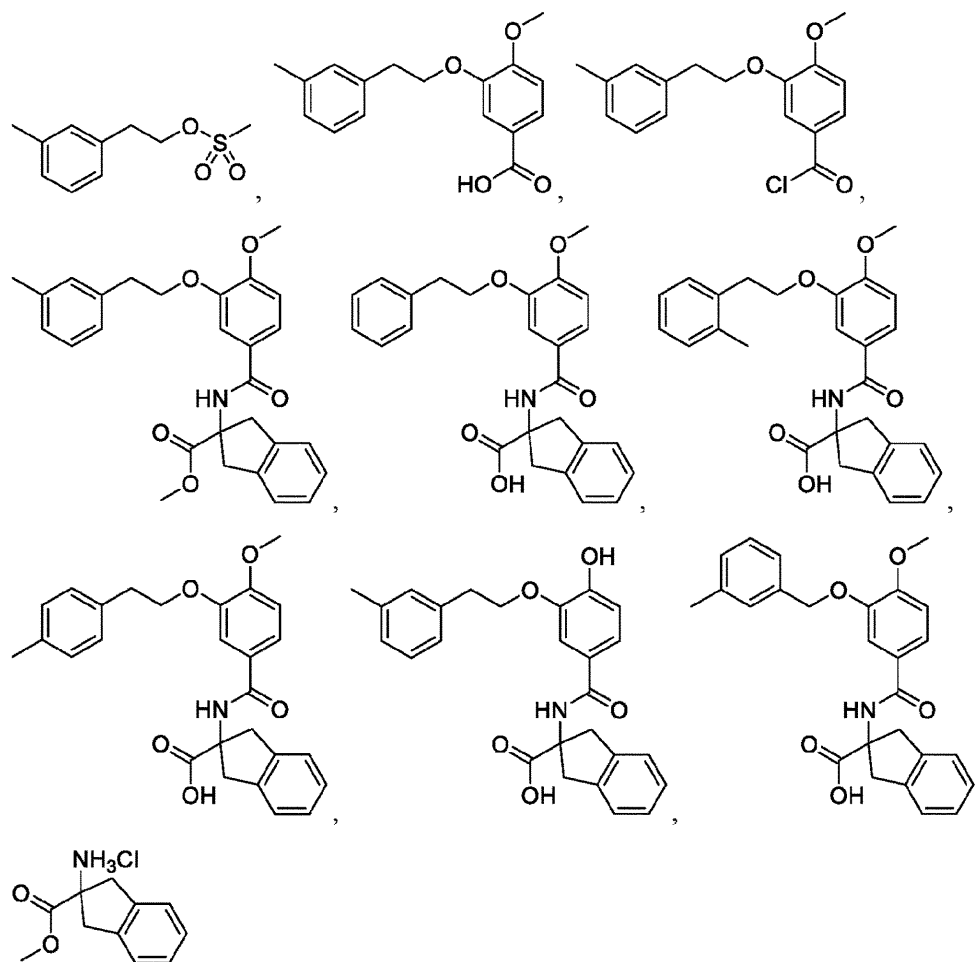
【0117】

いくつかの実施形態では、化合物Ⅰの不純物は、化合物Ⅰの1つ以上の分解物を含む。いくつかの実施形態では、化合物Ⅰの不純物は、化合物Ⅰの合成に使用される1つ以上の中間体を含む。いくつかの実施形態では、化合物Ⅰの不純物は、

40

50

【化 2 1】



10

20

又はそれらの組み合わせから選択される。

30

【0118】

本明細書で使用される「薬学的に許容され得る」は、化合物の生物学的活性又は特性を無効にせず、比較的非毒性である、すなわち、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、又はそれが含まれる組成物の成分のいずれとも有害な様式で相互作用することなく、個体に投与される、担体又は希釈剤などの材料を指す。

【0119】

「薬学的に許容され得る塩」という用語は、適切なアニオンと組み合わせた治療活性剤のカチオン性形態、又は代替の実施形態では、適切なカチオンと組み合わせた治療活性剤のアニオン性形態からなる治療活性剤の形態を指す。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002。医薬塩は、典型的には、非イオン性種よりも胃液及び腸液中でより可溶性であり、より迅速に可溶性であるので、固体剤形において有用である。さらに、それらの溶解度はしばしばpHの関数であるため、消化管の1つ又は別の部分への選択的溶解が可能であり、この能力は、遅延放出及び持続放出挙動の一態様として操作することができる。また、塩形成分子は中性形態と平衡状態にあり

40

50

得るので、生体膜の通過を調整することができる。

【0120】

いくつかの実施形態では、化合物Ⅰの薬学的に許容され得る塩は、化合物Ⅰを塩基と反応させることによって得られる。いくつかの実施形態では、塩基は、無機塩基である。そのような状況では、化合物Ⅰの酸性プロトンは、金属イオン、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、又はカルシウムによって置き換えられる。化合物Ⅰとの塩を形成するために使用される許容され得る無機塩基としては、限定されないが、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書中に提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩又はマグネシウム塩として調製される。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載されるのは、化合物Ⅰのナトリウム塩である。

10

【0121】

薬学的に許容され得る塩への言及は、溶媒付加形態を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態では、溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量の溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容され得る溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成される。溶媒が水である場合には水和物が形成され、溶媒がアルコールである場合にはアルコールが形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載の方法中に都合よく調製又は形成される。さらに、本明細書で提供される化合物は、場合により非溶媒和及び溶媒和形態で存在する。

【0122】

ヒトなどの哺乳動物に投与可能な治療剤は、規制ガイドラインに従って調製しなければならない。そのような政府規制ガイドラインは、適正製造基準（GMP）と呼ばれる。GMPガイドラインは、例えば、最終生成物中の残留溶媒の量などの活性治療剤の許容され得る汚染レベルを概説している。好ましい溶媒は、GMP設備での使用に適しており、工業的安全上の懸念と一致する溶媒である。溶媒のカテゴリーは、例えば、the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), “Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C (R3), (November 2005)” に定義されている。

20

30

【0123】

溶媒は、3つのクラスに分類される。クラス1溶媒は、毒性であり、回避されるべきである。クラス2溶媒は、治療剤の製造中の使用が制限される溶媒である。クラス3溶媒は、毒性の可能性が低く、ヒトの健康に対するリスクが低い溶媒である。クラス3溶媒のデータは、急性又は短期試験では毒性が低く、遺伝毒性試験では陰性であることを示す。

【0124】

回避されるべきクラス1溶媒としては、ベンゼン；四塩化炭素；1，2-ジクロロエタン；1，1-ジクロロエテン；及び1，1，1-トリクロロエタンが挙げられる。

【0125】

クラス2溶媒の例は、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1，2-ジクロロエテン、ジクロロメタン、1，2-ジメトキシエタン、N，N-ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、1，4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリジン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1，1，2-トリクロロエテン及びキシレンである。

40

【0126】

低毒性を有するクラス3溶媒には、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル（MTBE）、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘ

50

ブタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル及びテトラヒドロフランが含まれる。

【0127】

活性医薬成分（API）中の残留溶媒は、APIの製造に由来する。場合によっては、溶媒は、実際の製造技術によって完全には除去されない。APIの合成のための溶媒の適切な選択は、収率を高めるか、又は結晶形態、純度及び溶解度などの特性を決定し得る。したがって、溶媒は、合成プロセスにおいて重要なパラメータである。

【0128】

いくつかの実施形態では、化合物Iを含む組成物は、有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、化合物Iを含む組成物は、残留量の有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、化合物Iを含む組成物は、残留量のクラス3溶媒を含む。いくつかの実施形態では、クラス3溶媒は、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、及びテトラヒドロフランからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、クラス3溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、tert-ブチルメチルエーテル、ヘプタン、イソプロパノール及びエタノールから選択される。

【0129】

いくつかの実施形態では、化合物Iを含む組成物は、検出可能な量の有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、クラス3溶媒である。

【0130】

他の実施形態では、約1%未満である検出可能な量の溶媒を含み、溶媒が、アセトン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ヘプタン及び2-プロパノールから選択される、化合物Iを含む組成物である。さらなる実施形態では、化合物Iを含む組成物であって、約5000ppm未満である検出可能な量の溶媒を含む組成物である。なおさらなる実施形態では、検出可能な溶媒の量が、約5000ppm未満、約4000ppm未満、約3000ppm未満、約2000ppm未満、約1000ppm未満、約500ppm未満、又は約100ppm未満である、化合物Iを含む組成物である。

【0131】

特に明記しない限り、本出願で使用される以下の用語は、以下に示される定義を有する。「含むこと（including）」という用語並びに「含む（include）」、「含む（includes）」、及び「含まれる（included）」などの他の形態の使用は、限定的ではない。本明細書で使用されるセクションの見出しは、構成上の目的のためであり、記載された主題を限定するものと解釈されるべきではない。

【0132】

本明細書で使用される場合、製剤、組成物又は成分に関して「許容され得る」という用語は、処置される対象の一般的な健康に持続的な有害効果を及ぼさないことを意味する。

【0133】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、単に例として、標的の活性を増強すること、標的の活性を阻害すること、標的の活性を制限すること、又は標的の活性を延長することを含む、標的の活性を変化させるために直接的又は間接的に標的と相互作用することを意味する。

【0134】

本明細書で使用される「モジュレーター」という用語は、直接的又は間接的に標的と相

10

20

30

40

50

互作用する分子を指す。相互作用としては、限定されないが、刺激薬、部分刺激薬、逆刺激薬、拮抗薬、デグレダ、又はそれらの組み合わせの相互作用が挙げられる。いくつかの実施形態では、モジュレーターは、刺激薬である。

【0135】

本明細書で使用される「投与する (administer)」、「投与すること (administering)」、「投与 (administration)」などの用語は、所望の生物学的作用部位への化合物又は組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法には、経口経路が含まれるが、これに限定されない。

【0136】

本明細書で使用される「有効量」又は「治療有効量」という用語は、処置される疾患又は状態の徴候の1つ以上をある程度軽減する、投与される薬剤又は化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、若しくは原因の減少及び／若しくは軽減、又は生物系の任意の他の所望の変化を含む。例えば、治療的使用のための「有効量」は、疾患徴候の臨床的に有意な減少を提供するために必要とされる本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合における適切な「有効」量は、用量漸増試験などの技術を使用して場合により決定される。

10

【0137】

本明細書で使用される「増強する (enhance)」又は「増強すること (enhancing)」という用語は、所望の効果の効力又は持続時間のいずれかを増加又は延長することを意味する。したがって、治療剤の効果を増強することに関して、「増強する」という用語は、効力又は持続時間のいずれかにおいて、系に対する他の治療剤の効果を増加又は延長する能力を指す。本明細書で使用される「増強有効量」は、所望の系における別の治療剤の効果を増強するのに十分な量を指す。

20

【0138】

「対象」又は「患者」という用語は哺乳動物を包含する。哺乳動物の例としては、哺乳動物クラスの任意のメンバー：ヒト、非ヒト霊長類、例えばチンパンジー、並びに他の類人猿及びサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、ネコ等の家畜；ラット、マウス及びモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物が挙げられるが、これらに限定されない。一態様では、哺乳動物は、ヒトである。

【0139】

本明細書で使用される「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」又は「処置 (treatment)」という用語は、疾患又は状態の少なくとも1つの徴候を軽減、減弱又は改善すること、さらなる症状を予防すること、疾患又は状態を阻害すること、例えば、疾患又は状態の発症を停止すること、疾患又は状態を緩和すること、疾患又は状態の後退を引き起こすこと、疾患又は状態によって引き起こされる状態を緩和すること、又は疾患又は状態の症状を予防的及び／又は治療的に停止することを含む。

30

【0140】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物に製剤化される。医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用される調製物への加工を容易にする1つ以上の薬学的に許容され得る不活性成分を使用して従来の様式で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書中に記載される医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York

40

50

k, N. Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) に記載されており、このような開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0141】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、単独で、又は薬学的に許容され得る担体、賦形剤若しくは希釈剤と組み合わせて、医薬組成物中で投与される。本明細書に記載の化合物及び組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって行うことができる。

【0142】

いくつかの実施形態では、経口投与に適した医薬組成物は、それぞれが所定量の活性成分を含有するカプセル剤、カシエ剤若しくは錠剤；粉末若しくは顆粒として；水性液体若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として；又は、水中油型液体エマルジョン若しくは油中水型液体エマルジョンなどの個別の単位として提示される。いくつかの実施形態では、活性成分は、ボラス、舐剤又はペーストとして提供される。

【0143】

経口的に使用することができる医薬組成物には、錠剤、ゼラチン製の押し込み式カプセル剤、並びにゼラチン及び可塑剤、例えばグリセロール又はソルビトール製の軟密封カプセル剤が含まれる。錠剤は、場合により1つ以上の補助成分と共に、圧縮又は成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、場合により結合剤、不活性希釈剤、又は潤滑剤、表面活性剤若しくは分散剤と混合された粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を適切な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製され得る。いくつかの実施形態では、錠剤は、コーティング又は刻み目が付けられ、その中の活性成分の徐放又は制御放出を提供するように製剤化される。経口投与のためのすべての製剤は、そのような投与に適した投与量でなければならない。押し込み式カプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、及び場合により安定剤と混合して活性成分を含有することができる。ソフトカプセル剤では、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体に溶解又は懸濁されてもよい。いくつかの実施形態では、安定剤が添加される。糖衣錠コアには適切なコーティングが施されている。この目的のために、場合によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、並びに適切な有機溶媒又は溶媒混合物を含有し得る濃縮糖溶液を使用することができる。識別のために、又は活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴づけるために、染料又は色素を錠剤又は糖衣錠コーティングに添加してもよい。

【0144】

特に上述の成分に加えて、本明細書に記載の化合物及び組成物は、問題の製剤の種類を考慮して当技術分野で慣用的な他の薬剤を含んでもよく、例えば経口投与に適したものは香味剤を含んでもよいことを理解されたい。

【0145】

投与及び処置レジメンの方法

1つの実施形態において、本明細書中に開示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩は、LPA₁受容体活性の調節から利益を得るであろう哺乳動物における疾患又は状態を処置するための医薬の調製において使用される。そのような処置を必要とする哺乳動物において本明細書に記載の疾患又は状態のいずれかを処置する方法は、本明細書に開示される少なくとも1つの化合物又はその薬学的に許容され得る塩、活性代謝産物、プロドラッグ若しくは薬学的に許容され得る溶媒和物を含む医薬組成物を、治療有効量で前記哺乳動物に投与することを含む。

【0146】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物を含有する組成物は、予防的及び／又は治療的処置のために投与される。特定の治療用途では、組成物は、疾患又は状態に既に罹患している患者に、疾患又は状態の徴候の少なくとも1つを治療又は少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患又は状態の重症度及び経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、及び薬物に対する応答、並びに処置する医師の判断に依存する。治療有効量は、場合により、限定されないが、用量漸増及び／又は用量設定臨床試験を含む方法によって決定される。

【0147】

そのような量に対応する所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患状態及びその重症度、処置を必要とする対象又は宿主の同一性（例えば、体重、性別）などの因子に応じて変化するが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、処置される状態、及び処置される対象又は宿主を含む、症例を取り巻く特定の状況に従って決定される。

10

【0148】

前述の態様のいずれかにおいて、有効量の本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容され得る塩が、（a）哺乳動物に全身投与される、及び／又は（b）哺乳動物に経口投与される、さらなる実施形態がある。

【0149】

いくつかの実施形態では、化合物I又はその薬学的に許容され得る塩は、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg及び約400mgから選択される用量で投与される。いくつかの実施形態では、用量は、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、用量は、1日2回投与される。

20

【実施例】

【0150】

略語：

Aq又はaq：	水性
ACN又はMeCN：	アセトニトリル
DCM：	ジクロロメタン
DSC：	示差走査熱量測定
DVS：	動的蒸気吸着
Et：	エチル
EtOAc：	酢酸エチル
EtOH：	エタノール
当量又は当量：	均等物
FTIR：	フーリエ変換赤外
h又はhr：	時間
hrs：	時間
HPLC：	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS又はLCMS又はLC/MS：	液体クロマトグラフィー-質量分析
M：	モル
MEK：	メチルエチルケトン
Me：	メチル
MeOH：	メタノール
Me-THF又はメチルTHF：	2-メチルテトラヒドロフラン
mins又はmin：	分
NaOH：	水酸化ナトリウム
NMR：	核磁気共鳴
RH：	相対湿度

30

40

50

r t 又は R T : 室温
 S C X R D : 単結晶 X 線回折
 s s N M R : 固体核磁気共鳴
 T G A : 熱重量分析
 T H F : テトラヒドロフラン
 v o l : 体積、典型的には溶媒の反応体積又は比に使用される
 w / w : 重量比
 X R P D : X 線粉末回折

【0151】

以下の実施例は、例示のみを目的として提供され、本明細書で提供される特許請求の範囲を限定するものではない。

【0152】

実施例 1 : 2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - メチルフェネトキシ) ベンズアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボン酸 (化合物 I) の調製

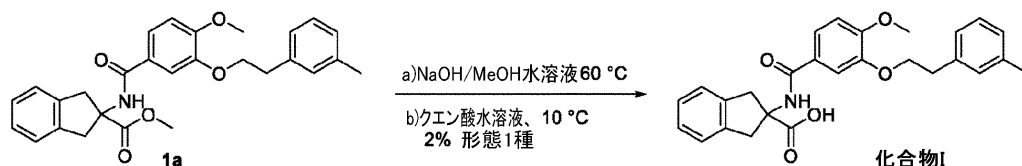
化合物 I の調製は以前に記載されている (国際公開第 2009 / 135590 号パンフレット、米国特許第 8,362,073 号明細書、米国特許第 8,445,530 号明細書、米国特許第 8,802,720 号明細書、米国特許第 9,328,071 号明細書を参照されたい。これらの各々は、参照によりその全体が組み込まれる) 。

【0153】

実施例 2 : 化合物 I の結晶形態 1 の調製 - 初期最適化された方法

化合物 I の結晶形態 1 の調製は以前に記載されている (国際特許出願第 P C T / I B 2021 / 000594 号明細書及び米国特許出願第 17 / 463,369 号明細書を参照されたい。これらの各々は、参照によりその全体が組み込まれる) 。化合物 I の結晶形態 1 の調製は、以下の工程を含む。

【化 2 2】



【0154】

a) けん化 : メチル 2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - メチルフェネトキシ) ベンズアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボキシレート (1 a 、 10 g 、 22 mmol 、 1 当量) をメタノール (164 mL 、 1.64 体積) に溶解し、攪拌しながら 50 °C に加熱した。NaOH 水溶液 (1 M 、 26 mL 、 1.21 当量) を 30 分間にわたって攪拌溶液に添加し、続いて水 (3 mL 、 0.3 体積) を添加した。反応物を 60 °C で 3 時間攪拌し、その時点で、LCMS は 1 a の完全な反応を示した。反応混合物を 20 °C に冷却し、ろ過して不溶性物質を除去した。得られた溶液の pH は、13.2 であった。

【0155】

b) 酸性化 / 結晶化 : 溶液を 1 M クエン酸 (水溶液) で pH 7.5 に酸性化した。溶液に形態 1 の結晶 (質量 2 %) を播種し、3 時間にわたって 10 °C に冷却し、10 °C で 1 時間維持した。得られた懸濁液をろ過し、固体を 1 : 1 の水 : メタノール (2 × 5 体積) 、続いてメタノール (2 × 5 体積) で洗浄した。固体を 40 °C の真空オーブンで乾燥させて、化合物 I (9.2 g 、 95 % 、 XRPD による形態 1) を得た。

【0156】

実施例 3 : 化合物 I の結晶形態 1 の大規模調製

実施例 2 のプロセスをキログラム規模で繰り返し、形態 1 の確実な生産のための製造上の課題を特定した。化合物 I の多形の制御は困難であり、形態 1 を得るために厳密に制御された条件のウィンドウを必要とする。中性 / 酸性 pH では、化合物 I はほとんどの溶媒

に非常に不溶性であるため、過飽和溶液（製造の最終段階）は熱力学的に不安定であり、多形の混合物として激しく自発的に（すなわち、制御不能である）結晶化する傾向がある。

【0157】

クエン酸の逐次添加によるpHの正確な制御が必要である。最初にクエン酸を慎重に添加してpHを正確な中性にする（すなわち、過剰のNaOHをクエンチする）。次いで、反応物に形態1を播種する。次いで、クエン酸を2回目に添加してpHを酸にし、遊離カルボン酸化合物Iを放出する。このプロセス中にpHが高すぎると、種の溶解をもたらし、pHが低すぎると、制御されない結晶化を引き起こす。

【0158】

このプロセス中に、温度の精密な制御も必要とされる。温度が低すぎる（例えば、約20℃）場合、急速な結晶化が引き起こされ、形態2及び形態1の混合物が得られる。約40℃を超える温度は、形態2に有利である。適切に最適化された播種を伴う40℃での「スイートスポット（それでもなお不安定）」が見出された。温度／播種間の微細なバランスは、条件の臨界性：（播種しないままであると、化合物Iの溶液は自発的結晶化する）を明らかにした。さらに、40℃での自発的結晶化は、再び形態2をもたらし得る。

【0159】

実施例2の方法は、化合物Iの過飽和溶液が多形の混合物に自己結晶化することを、温度及びpH条件の狭いウィンドウを使用して防止することに依存する。

【0160】

a) けん化：化合物1a（1.00当量）及びメタノール（16.40V）を、20℃の目標温度（許容限界：17～23℃）で反応器Aに投入する。混合物を50℃（47～53℃）の目標温度まで加熱し、温度を約50℃（47～60℃）に維持しながら1M水酸化ナトリウム溶液（1.21当量）を添加する。水酸化ナトリウムトランスファーラインを精製水（0.22V）ですすぎ、得られた反応混合物を60℃（57～63℃）に加熱し、60℃（57～63℃）で3時間（2時間45～3時間15）攪拌する。反応の進行を監視し、残りの出発物質が1.0%を超える場合、反応時間を1時間延長し、再サンプリングする。反応が完了したら、化合物2aを含む反応混合物を、20℃（17～23℃）に冷却する。得られた溶液を研磨フィルター（0.3μm）に通して反応器Bに入れる。反応器A、フィルター及びトランスファーラインをメタノール（0.50C）ですすぎ、溶液を40℃（37～43℃）に加熱する。

【0161】

b) 酸性化／結晶化：クエン酸溶液（1M、約0.127当量）を反応器B内の溶液に添加する（工程aから）。溶液のpHをpH8.0（7.5～8.5）に調整する。pHが8.5を超えて安定化する場合、追加の1Mクエン酸溶液を0.05当量ずつ添加する。メタノール中の化合物Iの結晶形態1（約2% w/w、60 g/L）の種晶の別個の懸濁液を反応器Bの混合物に添加し、得られた混合物を40℃（37～43℃）で15分間（15～25分間）攪拌する。種晶が溶解していないことを確認した後、温度を40℃（37～43℃）に維持しながら、残りの1Mクエン酸溶液（約1.189当量）を添加する。反応混合物を、40℃（37～43℃）で3時間（2時間45～3時間15）攪拌し、次いで、3時間以内に10℃（7～13℃）に冷却する（2時間45～3時間15）。

【0162】

単離：母液をろ過し、ケーキをメタノール：精製水混合物（1：1）（2×5.00V）で洗浄する。ケーキをメタノール（2×5.00V）でさらに洗浄する。湿った固体を40℃（37～43℃）で3時間（3～36時間）、最大真空下で一定質量まで乾燥させる。単離された固体は、XRPD、DSC及びIRによって確認されるように、化合物Iの望ましくない結晶形態2である。

【0163】

この実施例で実証されるように、温度、pH及び時間を慎重に制御しても、プロセスは

10

20

30

40

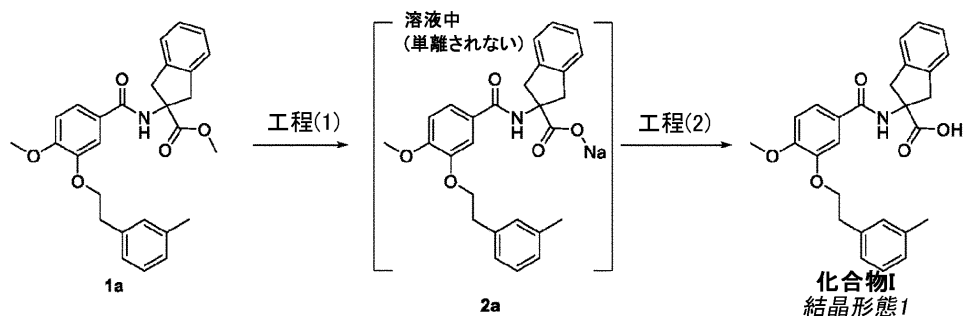
50

非常に不安定である。

【0164】

実施例4：化合物Iの結晶形態1の改善された調製－クエン酸への逆添加

【化23】



10

工程（１）－化合物２a：化合物１a（１．００当量）及びメタノール（１６．９１V）を、２０℃の目標温度（許容限界：１５～２５℃）で反応器Aに投入する。混合物を５０℃（４７～５３℃）の目標温度まで加熱し、温度を約５０℃（４７～６０℃）に維持しながら１M水酸化ナトリウム溶液（１．２１当量）を添加する。水酸化ナトリウムトランスファーラインを精製水（０．１２V）ですすぎ、得られた反応混合物を６０℃（５７～６３℃）に加熱し、６０℃（５７～６３℃）で２時間（１時間４５～２時間１５）撹拌する。反応の進行を監視し、残りの出発物質が１．０％を超える場合、反応時間を１時間延長し、再サンプリングする。反応が完了したら、化合物２aを含む反応混合物を、４０℃（３７～４３℃）に冷却して、次の工程のために調製する。

20

【0165】

工程（２）－化合物Iの結晶形態１：メタノール中１Mクエン酸溶液（１．３６当量のクエン酸）及び化合物Iの結晶形態１の種晶（１％ w/w）を反応器Bに投入する。得られた混合物を４０℃の目標温度まで加熱する（許容限界：３７～４３℃）。反応器Aからの化合物２aを含む反応混合物（工程（１））を、０．３μm研磨フィルターを通して、温度を４０℃（３７～４３℃）に維持しながら２時間（１時間３０分～２時間３０分）以内に反応器B中のクエン酸混合物に投入する。トランスファーラインをメタノール（０．５０V）ですすぎ。得られた混合物を、４０℃（３７～４３℃）で３時間（２時間３０～３時間３０）撹拌し、次いで、３時間以内に１０℃（７～１３℃）に冷却する（２時間３０～３時間３０）。

30

【0166】

単離：混合物をろ過し、ウェットケーキをメタノール／精製水の混合物（１：１、２×５．１６V）２回、次いでメタノール（２×５．１６V）２回で洗浄する。湿った固体を４０℃（３５～４５℃）で１６時間（３～３６時間）、最大真空下で一定質量まで乾燥させる。

【0167】

単離された固体は、化合物Iの結晶形態１である。結晶形態２は検出されない。

40

【0168】

実施例５：プロセスパラメータ研究

この研究の目的は、その堅牢性を試験して、多形形態１を一貫して得ることであった。この目的のために、種濃度、カルボキシレート添加速度及び撹拌速度を低及び高レベル／速度で試験した。より大きな結晶を生成し、ろ過を容易にするために、温度サイクルの影響も試験した。けん化時間を短縮して加水分解工程を最適化するためにわずかな変更のみが行われ、生成物の潜在的な加水分解が起こり得る時間も制限された。次いで、単離前の化合物I懸濁液の安定性を試験し、前の２つの工程と同様に、回転式乾燥における乾燥のシミュレーションを最後に行った。

【0169】

50

実験室規模でこの工程で合計 8 回の試験を実施した。結果を以下の段落に詳述する。

【0170】

実施例 6：逆付加結晶化の堅牢性

異なる多形形態の促進は、通常、溶媒組成、温度、不純物、過飽和度又は結晶化時間によって促進される。カルボン酸塩をクエン酸溶液に逆添加すると、生成物が崩壊するため、結晶化時間及び過飽和度はもはや慎重に制御する必要のあるパラメータではない。溶媒組成は、プロセスに入るメタノール及び水の量によって定義され、十分に制御される。したがって、種の量（実施例 6 a）、投入時間（実施例 6 b）及び攪拌パターン（実施例 6 c）を試験した。最後に、結果を確認するために、標的多形に対する最も有利な条件及び最も不利な条件を有する試験を繰り返した（実施例 6 d）。

10

【0171】

これらの試験の結果を表 1 に示す。

【0172】

【表 1-1】

表 1:1

試験	種	カルボキシレート添加時間	攪拌機	単離形態
-	% w/w	分	-	-
1	1.0	120	ピッチブレードタービン ⁽¹⁾	1
2	1.0	10	ピッチブレードタービン ⁽¹⁾	1
3	1.0	120	半月形インペラ ⁽²⁾	1
4	1.0	10	半月形インペラ ⁽²⁾	1
5	0.5	120	ピッチブレードタービン ⁽¹⁾	1
6 ⁽³⁾	0.0	240	ピッチブレードタービン ⁽¹⁾	1

20

⁽¹⁾軸方向+半径方向攪拌

⁽²⁾半径方向攪拌

⁽³⁾1.25 当量で 20°C にて 30 分間攪拌した化合物 I 形態 2 の再加工。1.36 当量のクエン酸溶液に 1M の NaOH を投入(逆結晶化)

30

【0173】

実施例 6 a：種量

逆添加結晶化は、5 % w / w 種を用いて首尾よく試験された。カルボン酸塩をクエン酸溶液に投入すると、カルボン酸が大過剰の種と共に沈殿するので、最初の種床の減少を最大 1.0 % w / w で試験した。添加時間及び攪拌に関する「最悪の場合の条件」（表 1 参照）でさえ、結晶形態 1 が一貫して得られた。さらに 0.5 % w / w まで減少させ、種を全く含まず、結晶形態 1 を一貫して得た。

40

【0174】

実施例 6 b：カルボキシレート溶液添加時間

カルボキシレート投与量は、生産において約 2 時間にわたって規則的に実施されることが意図されている。移動の問題の場合、非常に速い投与量、すなわち添加漏斗を完全に開いた状態で 10 分、試験 2 で試験した。種使用量を 1 % w / w に維持した。試験 2 では、結晶形態 1（IR に基づく）及び単離された生成物の典型的な不純物プロファイルが得られた。種含有クエン酸溶液へのカルボキシレート溶液の添加期間は、試験した極値（1

50

0 分及び 120 分) について多形形態に影響を及ぼさなかった (表 1 参照)。

【0175】

実施例 6 c : 攪拌の影響

局所的なホットスポットは、急速な投与量、不十分な攪拌、又はこれら 2 つの要因の組み合わせのために、多形に影響を及ぼす可能性がある。このため、攪拌の影響を試験した。軸流攪拌器 (傾斜ブレードタービン) 及び半径方向攪拌器 (半月形インペラ) を調査した。種量を 1 % w/w に維持し、カルボキシレート溶液を 2 時間かけて投入した。この場合もやはり、単離された生成物の多形形態 1 (IR に基づく) 及び典型的な不純物プロファイルがすべての研究において得られた (表 1 を参照のこと)。より低い混合効率での攪拌は、多形形態の化合物 I 結晶に影響を及ぼさなかった。

10

【0176】

実施例 6 d : 反復試験

標準条件及び「最悪の場合」条件を用いて 2 回の反復試験を行った (表 2)。両方の場合において、結晶形態 1 が得られた。

【0177】

【表 2 - 1】

表 2:

試験	種	カルボキシレート添加時間	攪拌機	単離形態
-	% w/w	分	-	-
7	1.0	10	半径方向攪拌	1
8	0.5	120	軸方向+半径方向攪拌	1

20

【0178】

これらの結果は、逆結晶化プロセスの堅牢性を裏付けている。プロセスの堅牢性は、攪拌効率及びカルボキシレート投入時間に関して経験した。最良でありあまり好ましくない条件での 2 回の試験の繰り返しにより、既に得られた結果が確認された。どちらの場合も、規格内不純物プロファイルを有する形態 1 の多形が得られた。

30

【0179】

実施例 7 : X 線粉末回折 (XRPD)

以下の回折計を使用した。他のタイプの回折計を使用することもできる。さらに、他の波長を使用し、Cu K α に変換することができる。いくつかの実施形態では、シンクロトロン放射 X 線粉末回折 (SR-XRPD) を使用して、結晶形態を特徴づけることができる。

【0180】

「特徴的なピーク」は、それらが存在する限り、観察されたピークのサブセットであり、1 つの結晶性多形を別の結晶性多形 (多形は同じ化学組成を有する結晶形態である) から区別するために使用される。特徴的なピークは、もしあれば、その化合物の他のすべての既知の結晶性多形に対して、その化合物の一結晶性多形にどの観察されたピークが存在するかを $\pm 0.2^\circ$ 2-シータ以内まで評価することによって決定される。

40

【0181】

STOE Stadi-P 透過型回折計

Cu-K α_1 放射線を使用して、STOE Stadi-P 透過回折計を用いて X 線粉末回折を行った。線形位置敏感型検出器を毛細管測定及び平坦調製のサンプルに使用し、画像プレート位置敏感型検出器 (IP-PSD) を温度分解 XRPD、湿度分解 XRPD 及び 96-ウェルプレートのロボットサンプルに使用した。測定データを可視化し、ソフトウェア WinXPow V2.12 で評価した。

50

【0182】

XRPDについて提供される2-シータピーク値は、 $\pm 0.2^\circ$ 2-シータ以内である。

【0183】

化合物Iの固体状態形態の特性評価

化合物Iの結晶形態1のX線粉末回折パターンを図1に示す。化合物Iの結晶形態2のX線粉末回折パターンを図5に示す。化合物Iの結晶形態3のX線粉末回折パターンを図8に示す。化合物Iの結晶形態4のX線粉末回折パターンを図11に示す。

【0184】

化合物Iの結晶形態1の特性評価

化合物Iの結晶形態1のX線粉末回折パターンを図1に示す。特徴的なXRPDピークには、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータが含まれる。

【0185】

化合物Iの結晶形態2の特性評価

化合物Iの結晶形態2のX線粉末回折パターンを図6に示す。特徴的なXRPDピークには、 $5.6 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $7.6 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $8.1 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $16.3 \pm 0.2^\circ$ 2-シータが含まれる。

【0186】

化合物Iの結晶形態3の特性評価

化合物Iの結晶形態3のX線粉末回折パターンを図8に示す。特徴的なXRPDピークには、 $4.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $6.8 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $15.1 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $26.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータが含まれる。

【0187】

いくつかの実施形態では、異なる機器で独立して調製されたサンプルの測定は、 $\pm 0.2^\circ$ 2-シータより大きい変動性をもたらし得る。結晶形態1及び2の独立して調製されたサンプルを、3つの追加の回折計で特徴づけた。

【0188】

Malvern Panalytical Empyrean回折計

機器：Malvern Panalytical

種類：Pixcel 1D検出器、銅XRD管、シーターシータゴニオメータ及びサンプルチェンジャーを備えたEmpyrean。

【0189】

化合物Iの結晶形態1の特性評価

化合物Iの結晶形態1のX線粉末回折パターンを図15に示す。特徴的なXRPDピークには、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータが含まれる。

【0190】

化合物Iの結晶形態2の特性評価

化合物Iの結晶形態2のX線粉末回折パターンを図16に示す。特徴的なXRPDピークには、 $5.6 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $7.6 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $8.1 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $16.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータが含まれる。

【0191】

Stoe Stadi P, G. 52. SYS. S072

機器及び測定パラメータ

【0192】

【表 7】

回折計:	Stoe Stadi P, G.52.SYS.S072
サンプルホルダ:	Stoeトランスミッションサンプルホルダ、間に0.4 mmの金属ワッシャを備えた2枚のアセテート箔間のサンプル
評価ソフトウェア:	StoeによるWinXPOW
X線回折パターンを以下の機器パラメータで記録した:	
放射線:	CuK α 1;40kV、40mA
コリメータ:	0.5x10mm
検出器:	Mythen1K
検出器距離:	0.01°(2 θ)の固有分解能が得られる
モノクロメータ:	Ge、湾曲モノクロメータ
サンプル回転	1rps
スキャン範囲:	少なくとも2~40°(2 θ)
ステップサイズ:	0.020°(2 θ)
検出器ステップ時間:	48秒
検出器ステップ:	1°(2 θ)

10

20

【0193】

サンプル調製：ワッシャ及び2枚の箔によって決定された円筒形の体積を少量のサンプルでわずかに過剰充填し、次いで2枚のガラススライドで平滑化して、粉末ディスクを得た。次いで、この試験片をNi被覆金属サンプルホルダに固定した。

30

【0194】

化合物Iの結晶形態1の特性評価

化合物Iの結晶形態1のX線粉末回折パターンを図17に示す。特徴的なXRPDピークには、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2-シータが含まれる。

【0195】

化合物Iの結晶形態2の特性評価

化合物Iの結晶形態2のX線粉末回折パターンを図18に示す。特徴的なXRPDピークには、 $5.5 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $7.5 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $8.0 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 2-シータ及び $16.2 \pm 0.2^\circ$ 2-シータが含まれる。

40

【0196】

形態1（上のスペクトル）及び形態2（下のスペクトル）のXRPDのオーバーレイを図21に示す。

【0197】

PANalytical X'Pert PRO MPD回折計

X線粉末回折法（XRPD、送信モード）：Optixロングファインフォーカス源を使用して生成されたCu放射線の入射ビームを使用して、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計を用いてXRPDパターンを収集した。楕円傾斜多層ミラーを使用して、Cu K α X線を試験片を通して検出器に集束させた。サンプルの試

50

験片を厚さ $3\text{ }\mu\text{m}$ のフィルムの間に挟み込み、透過幾何形状で分析した。分析の前に、シリコン試験片 (NIST SRM 640f) を分析して、Si 111 ピークの観察された位置が NIST 認証位置と一致することを確認した。ビームストップ、短い散乱防止延長部、及び散乱防止ナイフエッジを使用して、空気によって生成されるバックグラウンドを最小にした。入射ビーム及び回折ビームのためのソーラスリットは、軸方向の広がりからの広がりを最小限に抑えるために使用された。回折パターンは、試験片から 240 mm に位置する走査位置感知検出器 (X' Celerator) 及び Data Collector ソフトウェア v. 5.5 を用いて収集した。

【0198】

X 線粉末回折ピーク同定プロセス：データを収集するために使用される機器及び／又は固有のピーク分解能に応じて、各ピークを最も近い 0.1° 又は 0.01° 2θ に丸めるために、丸めアルゴリズムが使用された。図及び表の両方の x 軸 ($^\circ 2$ -シータ) に沿ったピークの位置を、TRIADS (登録商標) v 2.1.1 ソフトウェアを使用して決定し、上記の基準に基づいて小数点以下の有効数字 1 又は 2 に丸めた。ピーク位置の変動は、X 線粉末回折の変動性に関する USP の議論 (USP-NF 2021、Issue 2、<941>、Characterization of Crystalline and Partially Crystalline Solids by X-Ray Powder Diffraction (XRPD)、1_GUID-14EBB55E-0D24-45A1-A84F-FE4DCAAE3E8_1_en-US、2013 年以前の公式) に概説されている推奨に基づいて $\pm 0.2^\circ$ 2 -シータ以内に与えられる。いくつかの実施形態では、異なる機器で独立して調製されたサンプルの測定は、 $\pm 0.2^\circ$ 2 -シータより大きい変動性をもたらし得る。d-空間リストについて、d-間隔を計算するために使用された波長は、 $1.5405929\text{ \AA}$ 、Cu-K α 1 波長であった (Phys. Rev. A 56 (6) 4554-4568 (1997))。

【0199】

化合物 I の結晶形態 1 の特性評価

化合物 I の結晶形態 1 の X 線粉末回折パターンを図 20 に示す。特徴的な XRPD ピークには、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 2 -シータ、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 2 -シータ、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 2 -シータ及び $17.7 \pm 0.2^\circ$ 2 -シータが含まれる。

【0200】

化合物 I の結晶形態 2 の特性評価

化合物 I の結晶形態 2 の X 線粉末回折パターンを図 21 に示す。特徴的な XRPD ピークには、 $5.5 \pm 0.2^\circ$ 2 -シータ、 $7.5 \pm 0.2^\circ$ 2 -シータ、 $8.0 \pm 0.2^\circ$ 2 -シータ、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 2 -シータ、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 2 -シータ及び $16.2 \pm 0.2^\circ$ 2 -シータが含まれる。

【0201】

PANalytical X'Pert PRO MPD 回折計を用いた XRPD 限界試験法

形態 1 原薬中の形態 2 を決定するための XRPD 限界試験の非限定的な方法開発を記載する。形態 1 及び 2 の XRPD パターンを比較することによって、存在すると予想され得る成分の存在下で分析物を明確に評価する能力である特異性を評価した。図 22 において強調されているいくつかのピークを形態 1 (上のスペクトル) の形態 2 (下のスペクトル) の定量に使用することができるので、形態 2 の特異性は形態 1 の原薬において良好である。

【0202】

校正モデルの生成：形態 1 中に $0 \sim 10\%$ の形態 2 を含む校正標準を、余分なサンプルの取り扱いなしに成分を幾何学的に混合することによって調製した。

【0203】

10

20

30

40

50

【表 8】

形態 2	形態 1	形態 2	形態 1	XRPD
mg		%		
0.0000	100.0240	0.00	100.00	1054814
1.0260	98.9810	1.03	98.97	1054212
1.9830	98.0325	1.98	98.02	1054213
2.9730	96.9775	2.97	97.03	1054214
5.0255	94.9725	5.03	94.97	1054215
6.0170	93.9960	6.02	93.98	1054216
7.9800	92.0045	7.98	92.02	1054811
9.0410	90.9795	9.04	90.96	1054812
9.9990	90.0040	10.00	90.00	1054813

10

【0204】

20

較正標準のXRPDオーバーレイを図23に示す。形態2に固有のピークを（点線で）強調し、目視評価に基づいて良好な直線性を示した。

【0205】

4.0～25.5°の範囲の総ピーク面積に正規化された約5.6°、7.6°、及び8.1°のピーク面積を計算するためにスプレッドシートを開発した。

【0206】

検量線を図24に示す。検出限界（LOD）及び定量限界（LOQ）と共に回帰統計を以下に要約する。

【0207】

【表 9】

30

回帰統計	
多重 R	0.9974
R 正方形	0.9947
調整された R 正方形	0.9938
標準誤差	0.4316
観察	8

40

【0208】

50

【表 1 0】

ANOVA					
	df	SS	MS	F	意義 F
回帰	1	210.54	210.54	1130.43	4.60825E-08
残留	6	1.12	0.19		
合計	7	211.66			

10

【0 2 0 9】

【表 1 1】

	係数	標準誤差	t Stat	P 値	下 95%	上 95%
切片	-0.54	0.25	-2.13	0.08	-1.16	0.08
X 変数 1	1.42	0.04	33.62	4.6082E-08	1.32	1.53

20

【0 2 1 0】

LOD 及び LOQ は、以下の式を用いて計算した：

$$LOD = (3.3 \times \sigma) / S$$

$$LOQ = (10 \times \sigma) / S$$

式中、 σ は線形回帰の標準誤差であり、 S は検量線の傾きである。LOD 及び LOQ は、それぞれ 1.0 % 及び 2.8 % (w / total) であると計算された。

【0 2 1 1】

実施例 8：示差走査熱量測定 (DSC)

9.1 Mettler DSC822e

DSC 測定は、Mettler DSC822e (モジュール DSC822e / 700 / 109 / 414935 / 0025) を用いて行う。蓋及びピンホールが封止された 40 μ l の Al 製の試料皿を使用する。すべての測定は、50 mL / 分の窒素ガス流量及び 10 $^{\circ}$ C / 分の典型的な加熱速度で行われる。測定データは、ソフトウェア STAR e V8.10 を介して評価される。

30

【0 2 1 2】

9.2 Perkin Elmer Diamond DSC

DSC スキャンは、Perkin Elmer Diamond DSC を使用して得た。サンプルをアルミニウム皿に封入し、これに穴を開けて残留溶媒を放出させた。走査は、25 ~ 240 $^{\circ}$ C から 10 $^{\circ}$ C / 分で得られた。使用前にインジウム (MP 156.6 $^{\circ}$ C) 及びスズ (MP 231.9 $^{\circ}$ C) で系を校正した。

40

【0 2 1 3】

化合物 I の固体形態の特性評価

化合物 I の結晶形態 1 の DSC サーモグラムを図 2 に示す。

【0 2 1 4】

化合物 I の結晶形態 2 の DSC サーモグラムを図 6 に示す。

【0 2 1 5】

化合物 I の結晶形態 3 の DSC サーモグラムを図 9 に示す。

【0 2 1 6】

化合物 I の結晶形態 4 の DSC サーモグラムを図 12 に示す。

50

【0217】

固体形態についての示差走査熱量測定（DSC）サーモグラム熱事象は、以下の表に記載される通りである。

【0218】

【表12】

固体形態	DSC 熱事象
形態 1	約 198.5℃での開始及び約 200.4℃でのピーク、約 204.8℃での開始及び約 205.8℃でのピーク、並びに約 213.9℃での開始及び約 216.3℃でピークを有する 3 つの吸熱事象
形態 2	約 215.3℃で開始し、約 216.4℃でピークを有する吸熱事象
形態 3	約 204.2℃での開始及び約 205.3℃でのピーク及び約 213.6℃での開始及び約 215.8℃でのピークを有する 2 つの吸熱事象

10

【0219】

実施例 9：熱重量分析（TGA）

方法 10.1：Mettler TGA851e

熱重量分析は、Mettler TGA851e（モジュール TGA / SDTA851e / SF1100 / 042）を用いて行う。蓋及び穴が封止された 100 μl の Al 皿を使用し、50 mL / 分の窒素ガス流で測定を行う。測定データはソフトウェア STARe V8.10 を介して評価される。

20

【0220】

方法 10.2：Perkin Elmer Pyris システム

TGA は、Perkin Elmer Pyris システムのいずれかで得た。サンプルを、10℃ / 分で 25～200℃から運転した。塩化バリウム二水和物を使用してシステムの精度を検証した。

【0221】

化合物 I の固体形態の特性評価

化合物 I の結晶形態 1 の TGA パターンを図 3 に示す。

30

【0222】

固体形態の熱重量分析（TGA）パターンは、以下の表に記載の通りである。

【0223】

【表13】

固体形態	TGA パターン
形態 1	方法 10.1: 約 287.9℃～約 298.9℃で 15.4% w/w 損失; 方法 10.2: TGA パターン(最大 200℃)は 1%未満の重量損失を示した
形態 2	TGA パターン(最大 200℃)は、1%未満の重量損失を示した
形態 3	TGA パターン(最大 200℃)は、1%未満の重量損失を示した
形態 4	TGA パターン(最大 200℃)は、1%未満の重量損失を示した

40

【0224】

実施例 10：動的蒸気収着（DVS）

水分収着／脱着等温線は、表面測定システム（SURFACE MEASUREMENT SYSTEMS）からの DVS-1 上で記録される。25℃で 2 サイクル行い、相対湿度（RH）を 0 から 95% に上げ、0% に戻す。データは、ソフトウェア DVS Win

50

V. 2. 15で評価される。

【0225】

DVSによって決定された化合物Iの形態1における可逆的水分吸収は、1%未満(0RH~95% RHの間で約-0.1% w/w)である。

【0226】

実施例11：フーリエ変換赤外(FTIR)分光法

Nicolet Magna 750システムを使用して、異なる固体形態の化合物IのFTIRを回収した。サンプルを1%濃度のKBrで調製し、10,000ポンドで圧縮した。

【0227】

結晶形態1、2、3及び4の化合物Iの部分フーリエ変換赤外(FTIR)パターンオーバーレイを図13に示す。結晶形態1のFTIRスペクトルは、約 1739.6 cm^{-1} にピークを有する。結晶形態2のFTIRスペクトルは、約 1731.7 cm^{-1} にピークを有する。結晶形態3のFTIRスペクトルは、約 1722.0 cm^{-1} にピークを有する。結晶形態4のFTIRスペクトルは、約 1743.9 cm^{-1} にピークを有する。

【0228】

実施例12：フーリエ変換ラマン分光法

ラマンスペクトルは、インジウムガリウムヒ素(InGaAs)検出器を備えたNicolet 6700 IR分光光度計(Thermo Nicolet)に接続されたラマンモジュールで取得した。硫黄とシクロヘキサンを用いて波長検証を行った。サンプルを直径13mmのステンレス鋼カップに入れ、材料を平らにすることによって、各サンプルを分析のために調製した。Thermo Nicolet Step-and-Repeatアクセサリを使用して、データ取得中にカップを回転させた。サンプルカップの外側リングから内側リングまで各サンプルについて3つのスペクトルを収集した。約0.5WのNd:YVO4レーザ出力(1064nm励起波長)を使用してサンプルを照射した。各スペクトルは、 2 cm^{-1} のスペクトル分解能を有する512回の同時付加走査からなる。各サンプルの3つのスペクトルを、Omnic v7.2(ThermoElectron)を用いて平均した。

【0229】

ラマンピーク位置の変動は、選ばれたピークの観察された鋭さ及び 1 cm^{-1} データ点間隔(2 cm^{-1} 分解能)を使用したデータの取得に基づいて、 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 以内に与えられる。ピークピッキングは、OMNIC software, version 7.2, Thermo Electron Corporationを用いて行った。観察されたピークは、非常に弱い強度ピーク及び定義が不十分な最大値を有する広いピークを除外して、所与の形態のすべてのラマンピークを含む。

【0230】

形態1のラマンスペクトルを図25に示す。

【0231】

形態2のラマンスペクトルを図26に示す。

【0232】

実施例13：固体核磁気共鳴(ssNMR)分光法

すべてのスペクトルは、11.7 Tesla磁石及び直径4mmの固体プローブを備えたBruker DRX500分光計を使用して取得した。以下のパラメータを使用した。

【0233】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

観察核	^{13}C
観測周波数	125.77 MHz
複合データポイント	2716 4096 までゼロ充填
スペクトル幅	34.0 kHz
取得時刻	40 ms
ダミー過渡現象の数	2
過渡回数	2048
弛緩遅延	形態 1 については 11.0 秒 形態 2 については 20.0 秒 形態 3 については 12.0 秒 非晶質については 11.0 秒
接触時間	形態 1 については 5.0 ミリ秒 形態 2 については 3.0 ミリ秒 形態 3 については 2.0 ミリ秒 非晶質については 3.0 ミリ秒
$\pi/2$ プロトンパルス長	2.9 μs
^1H デカップリング	TPPM-15
サンプル回転速度	14.0 kHz
温度	周囲

10

20

【0 2 3 4】

30

すべてのスペクトルは、アダマンタンの高周波信号を使用してテトラメチルシランに関して間接的に参照される。すべてのサンプルを、K e l - F 駆動キャップを取り付けたジルコニアで構成された 4 mm O D ローターに詰めた。フーリエ変換前の自由誘導減衰にガウス畳み込みを適用した。G B = 0 . 0 3 5 及び L B = - 1 0 . 0 H z 。

【0 2 3 5】

化合物 I の結晶形態 1 の特性評価

化合物 I の結晶形態 1 の $s s \text{ NMR}$ スペクトルを図 4 に示す。形態 1 の特徴である共鳴を以下に列挙する。

$\delta c / p p m$: 23 . 35 , 36 . 40 , 44 . 12 , 45 . 70 , 54 . 41 , 65 . 40 , 71 . 58 , 110 . 97 , 114 . 45 , 121 . 00 , 124 . 43 , 126 . 78 , 127 . 42 , 131 . 27 , 136 . 47 , 138 . 94 , 142 . 61 , 148 . 68 , 152 . 19 , 172 . 07 , 174 . 59

40

【0 2 3 6】

化合物 I の結晶形態 2 の特性評価

化合物 I の結晶形態 2 の $s s \text{ NMR}$ スペクトルを図 7 に示す。形態 2 の特徴である共鳴を以下に列挙する。

$\delta c / p p m$: 20 . 59 , 37 . 04 , 44 . 03 , 46 . 84 , 55 . 25 , 66 . 34 , 71 . 74 , 111 . 25 , 116 . 90 , 122 . 48 , 123 . 63 , 126 . 39 , 128 . 34 , 131 . 33 , 136 . 78 , 137 . 69 , 141 . 73 , 149 . 44 , 153 . 68 , 172 . 82 , 175 . 49

50

【0237】

化合物Ⅰの結晶形態３の特性評価

化合物Ⅰの結晶形態３の ^1H NMRスペクトルを図１０に示す。形態３の特徴である共鳴を以下に列挙する。

δ c / ppm : 21.72 #, 22.23 #, 43.81, 46.00, 54.01, 64.56, 67.67, 109.22, 110.33, 119.58, 122.99, 126.71, 130.28 #, 138.46 #, 139.68, 140.34, 143.63, 144.25, 146.87, 150.90, 168.32, 176.47

その形状又は化学シフトが変化し得る、広げられた又は分割された信号。

【0238】

化合物Ⅰの非晶質形態の特性評価

化合物Ⅰの非晶質形態の ^1H NMRスペクトルを図１４に示す。

【0239】

実施例１４：固体形態の安定性

相互変換が観察されたかどうかを決定するために、形態１、２、及び３の物理的安定性を $80^\circ\text{C}/75\%$ RHで調査した。開放ガラスバイアルで１週間ストレスを与えた後、サンプルをFTIRによって試験した。

【0240】

FTIRスペクトルの変化はいずれの形態についても観察されず、これらの形態が固体状態で比較的安定であることを示唆した。

【0241】

実施例１５：溶解度研究

異なる多形の溶解度を 25°C のリン酸緩衝液中pH 7.4で測定した。サンプルを各形態について時間の関数として分析して、平衡値を決定した。各サンプルからの残留固体を分析して、実験中に形態が変化しなかったことを確認した。濃度 (mg/mL) 対時間データを各形態について以下に列挙する。

【0242】

【表１５】

	1 時間	2 時間	3 時間	24 時間
形態 1	0.042	0.041	0.042	0.042
形態 2	0.034	0.039	0.043	0.057*
形態 3	0.083	0.093	0.095	0.097
形態 4	0.079	0.089	0.105	0.102

*追加の時点の確認された平衡

【0243】

24 時間での平衡溶解度値は、形態 3 及び 4 が形態 1 の溶解度の 2 倍を超えることを示す。形態 2 の 24 時間の結果は、形態 1 よりも 30 % 超大きかった。

【0244】

残留固体の分析は、実験の過程で多形変換を示さなかったことに留意すべきである。形態 3 及び 4 のデータは、実験誤差内で同等である。

【0245】

実施例 16：化合物Ⅰの結晶形態 1 の単結晶 X 線回折 (SCXRD)

酢酸プロピルからの化合物Ⅰの結晶化により、結晶 $0.5 \times 0.04 \times 0.02 \text{ mm}^3$ のサイズが得られ、これをリンデマンガラスキャピラリに密封した。X 線回折データは、SMART APEX エリア検出器、低温デバイス (モデル LT 2) 及びモリブデン $\text{K}\alpha$ 回転アノード発生器を備え、 $50 \text{ kV}/120 \text{ mA}$ で動作し、 $0.5 \times 5 \text{ mm}^2$

の微細焦点に調整されたBruker/AXS三環回折計で収集された。プログラムパッケージSMART V 5.628 (Bruker AXS、2001)を使用して、 0.3° のステップ幅及び60秒の露光時間で ω スキャンを適用して、データフレームを収集した。プログラムSAINT+Release 6.45 (Bruker AXS、2003)でのデータ処理により、6452回の反射($\theta_{\min}=2.04$, $\theta_{\max}=28.06$; $-8 < h < 8$, $-7 < k < 13$, $-22 < l < 22$)が得られ、そのうち4753回の反射は固有であった($R_{\text{int}}=0.0829$, $R_{\sigma}=0.2353$)。セルパラメータの精密化は、720回の反射を使用して行った。位相問題は、SHELXTL 6.14 (Bruker AXS、2000)のXSモジュールによる直接法で解決した。
【0246】

構造を、SHELXTL 6.14のXLモジュール (Bruker AXS、2000)を使用して最小二乗法($(F_o^2 - F_c^2)^2$ の最小化)によって精密化した。すべてのH原子の位置を、差分フーリエ合成マップ、 $S_{\text{goodness of fit}}=0.780$, $R_{\text{all data}}=0.2189$ ($R_{\text{obs. data}}=0.0536$ for 1479 reflections with $|F_{\text{obs}}| > 4\sigma$, $WR_{2\text{all data}}=0.1080$, $WR_{2\text{obs. data}}=0.0759$)から実験的に決定した。差マップの最大の割り当てられていないピークは、 $\text{\AA}^3$ 当たり -0.193 電子対 $+0.162$ 電子に対応する。C-C結合の平均推定標準偏差(e. s. d.)は $0.005 \text{ \AA}$ 、O-C結合のそれは $0.004 \text{ \AA}$ 、N-C結合のそれは $0.004 \text{ \AA}$ 、C-H結合のそれは $0.03 \text{ \AA}$ である。C-C-C結合角の平均e. s. d.は 0.4 であり、C-C-C-Cねじれ角の平均e. s. d.は 0.5° であった。
【0247】

化合物Iの結晶形態1の結晶構造を293 Kで決定し、構造データの要約を表1及び表2に見出すことができる。

【0248】

【表1-2】

表1. 293Kでの化合物I(形態1)の結晶データ

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1; Z=2
a (Å)	6.521(6)
b (Å)	10.548(9)
c (Å)	17.453(15)
α (°)	104.080(16)
β (°)	92.430(16)
γ (°)	101.081(17)
V (Å ³)	1137.6(17)
計算密度(Mg/m ³)	1.301
固有反射	4753
モデル品質	$R_{\text{obs. data}}=5.36\%$

【0249】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

表 2. 293K での化合物 I(形態 1)の原子座標及び等価等方性変位パラメータ[Å]

	x	Y	z	U(eq)*
O01	0.5030(4)	0.4696(2)	-0.24147(13)	0.0519(8)
O02	0.1244(4)	0.3734(2)	-0.21202(13)	0.0517(7)
O03	0.8430(4)	0.7934(2)	0.03104(13)	0.0437(7)
O04	0.8283(4)	1.0809(2)	0.02552(15)	0.0441(7)
O05	1.0255(4)	1.1365(3)	0.14238(14)	0.0665(9)
N01	0.5633(5)	0.8827(3)	0.06678(19)	0.0418(9)
C01	1.0831(7)	0.5910(4)	-0.3552(2)	0.0543(12)
C02	1.2317(7)	0.6751(5)	-0.3842(3)	0.0661(14)
C03	1.1721(8)	0.7334(5)	-0.4423(3)	0.0654(15)
C04	0.9651(7)	0.7091(4)	-0.4737(2)	0.0557(12)
C05	0.9012(14)	0.7688(9)	-0.5392(4)	0.092(2)
C06	0.8190(7)	0.6242(4)	-0.4438(2)	0.0516(12)
C07	0.8725(6)	0.5657(4)	-0.3858(2)	0.0435(10)
C08	0.7044(8)	0.4798(5)	-0.3518(2)	0.0552(13)
C09	0.6788(7)	0.5492(4)	-0.2681(2)	0.0478(12)
C10	0.4477(6)	0.5258(4)	-0.1675(2)	0.0403(10)
C11	0.2397(6)	0.4736(3)	-0.1521(2)	0.0438(10)
C12	-0.0778(7)	0.3071(5)	-0.1940(3)	0.0548(12)
C13	0.1733(7)	0.5270(4)	-0.0805(2)	0.0531(12)
C14	0.3017(6)	0.6301(4)	-0.0243(2)	0.0515(12)
C15	0.5061(5)	0.6793(3)	-0.0386(2)	0.0379(10)
C16	0.5770(6)	0.6257(4)	-0.1102(2)	0.0400(10)
C17	0.6506(6)	0.7874(4)	0.0212(2)	0.0388(10)
C18	0.6849(5)	0.9914(3)	0.1310(2)	0.0361(9)
C19	0.7593(6)	0.9353(5)	0.1986(2)	0.0432(11)
C20	0.5965(5)	0.9512(3)	0.2570(2)	0.0402(10)
C21	0.5709(7)	0.8992(5)	0.3221(3)	0.0529(12)
C22	0.4184(7)	0.9324(5)	0.3719(3)	0.0613(13)
C23	0.2946(8)	1.0159(5)	0.3560(3)	0.0607(14)
C24	0.3156(6)	1.0695(4)	0.2899(2)	0.0468(11)
C25	0.4722(6)	1.0356(3)	0.2408(2)	0.0378(10)

10

20

30

40

【 0 2 5 0 】

【表 2 - 3】

	x	Y	z	U(eq)*
C26	0.5351(6)	1.0837(4)	0.1691(2)	0.0405(10)
C27	0.8654(6)	1.0758(4)	0.1007(2)	0.0429(10)
H1	0.448(4)	0.886(3)	0.0505(17)	0.025(11)
H4	0.953(7)	1.131(4)	0.016(2)	0.112(18)
H01	1.122(4)	0.543(3)	-0.3064(17)	0.050(10)
H02	1.390(6)	0.700(3)	-0.357(2)	0.089(14)
H03	1.276(5)	0.791(3)	-0.4616(18)	0.061(12)
H051	0.924(8)	0.726(5)	-0.582(3)	0.12(3)
H052	0.999(10)	0.857(6)	-0.534(4)	0.24(4)
H053	0.776(7)	0.777(5)	-0.536(3)	0.13(3)
H06	0.680(5)	0.607(3)	-0.4665(17)	0.041(11)
H081	0.745(5)	0.392(3)	-0.3537(19)	0.062(14)
H082	0.571(5)	0.446(3)	-0.3879(18)	0.064(12)
H091	0.647(5)	0.645(3)	-0.2638(17)	0.052(12)
H092	0.815(5)	0.570(3)	-0.2255(19)	0.073(12)
H121	-0.175(6)	0.376(4)	-0.183(2)	0.086(15)
H122	-0.130(5)	0.245(3)	-0.244(2)	0.079(14)
H123	-0.054(6)	0.267(4)	-0.136(3)	0.131(18)
H13	0.035(5)	0.500(3)	-0.073(2)	0.076(14)
H14	0.256(4)	0.664(3)	0.0241(17)	0.044(11)
H16	0.716(4)	0.667(2)	-0.1171(14)	0.025(9)
H191	0.750(4)	0.844(3)	0.1739(17)	0.041(11)
H192	0.902(5)	0.999(3)	0.2276(15)	0.043(9)
H21	0.651(5)	0.842(3)	0.3281(19)	0.047(13)
H22	0.399(5)	0.900(3)	0.426(2)	0.085(13)
H23	0.181(6)	1.031(4)	0.385(2)	0.082(15)
H24	0.227(5)	1.130(3)	0.2714(17)	0.047(11)
H261	0.611(5)	1.188(3)	0.1875(16)	0.051(10)
H262	0.427(5)	1.084(3)	0.1328(17)	0.051(12)

*U(eq)は、直交化 U_{ij} テンソルのトレースの 1/3 として定義される。

【0251】

実施例 17：化合物 I の結晶形態 2 の単結晶 X 線回折 (SCXRD)

N-メチル-2-ピロリドン／メタノールからの化合物 I の結晶化により、サイズ $0.6 \times 0.2 \times 0.2 \text{ mm}^3$ の結晶が得られ、これをリンデマンガラスキャピラリー内に密封した。X 線回折データは、SMART APEX エリア検出器、低温デバイス（モデル LT 2）、及び $45 \text{ kV} / 650 \mu\text{A}$ で動作する銅-K α マイクロフォーカス発生器を装備した Bruker / AXS 三環回折計、及び約 $250 \mu\text{m}$ の画像フォーカススポット直径（Wiesmann ら、2007）を有する集束ビーム Montel 多層光学系で収集した。プログラムパッケージ SMART V 5.628（Bruker AXS、2001）を使用して、 0.3° のステップ幅及び 5 秒の露光時間で ω スキャンを適用し

て、データフレームを収集した。プログラム SAINT+Release 6.45 (Bruker AXS、2003)でのデータ処理により、23571回の反射 ($\theta_{\min} = 2.80$, $\theta_{\max} = 69.16$; $-7 < h < 6$, $-28 < k < 26$, $-34 < l < 38$) が得られ、そのうち4163回の反射は固有であった ($R_{\text{int}} = 0.0242$, $R_{\sigma} = 0.0190$)。データ統合中に観察された99の局所細胞パラメータ決定を使用して、細胞パラメータの精密化を行った。SAINT 6.45 (Bruker AXS、2003)のモジュールであるプログラム SADABSを使用して、経験的吸収補正が適用されている。位相問題は、SHELXTL 6.14 (Bruker AXS、2000)のXSモジュールによる直接法で解決した。

【0252】

構造を、SHELXTL 6.14のXLモジュール (Bruker AXS、2000)を使用して最小二乗法 ($(F_o^2 - F_c^2)^2$ の最小化)によって精密化した。すべてのH原子の位置を、差分フーリエ合成マップ、 $S_{\text{goodness of fit}} = 1.039$, $R_{\text{all data}} = 0.0490$ ($R_{\text{obs. data}} = 0.0379$ for 3283 reflections with $|F_{\text{obs}}| > 4\sigma$, $WR2_{\text{all data}} = 0.1041$, $WR2_{\text{obs. data}} = 0.0971$)から実験的に決定した。差マップの最大の割り当てられていないピークは、 $\text{\AA}^3$ 当たり -0.179 電子対 $+0.185$ 電子に対応する。C-C結合の平均推定標準偏差 (e. s. d.) は $0.002 \text{ \AA}$ 、O-C結合のそれは $0.002 \text{ \AA}$ 、N-C結合のそれは $0.002 \text{ \AA}$ 、C-H結合のそれは $0.02 \text{ \AA}$ である。C-C-C結合角の平均e. s. d. は 0.2 であり、C-C-C-Cねじれ角の平均e. s. d. は 0.2° であった。

【0253】

化合物Iの結晶形態2の結晶構造を293 Kで決定し、構造データの要約を表3及び表4に見出すことができる。

【0254】

【表3】

表3. 293Kでの化合物I(形態2)の結晶データ

結晶系	斜方晶系
空間群	Pbca; Z=8
a (Å)	6.2823(10)
b (Å)	23.285(4)
c (Å)	31.614(6)
α (°)	90.00°
β (°)	90.00°
γ (°)	90.00°
V (Å ³)	4624.5(14)
計算密度(Mg/m ³)	1.280
固有反射	4163
モデル品質	$R_{\text{obs. data}} = 3.79\%$

【0255】

【表 4 - 1】

表 4. 293K での化合物 I(形態 2)の原子座標及び等価等方性変位パラメータ[Å]

	x	Y	z	U(eq)*
O01	0.64153(19)	0.50661(5)	0.18516(3)	0.0611(3)
O02	0.28437(18)	0.45533(5)	0.19955(3)	0.0633(3)
O03	0.90062(15)	0.41927(4)	0.04333(3)	0.0463(3)
O04	0.80055(16)	0.50310(4)	-0.02774(3)	0.0502(3)
O05	0.9886(2)	0.44424(5)	-0.06867(4)	0.0775(4)
N01	0.5874(2)	0.41538(5)	0.00862(4)	0.0430(3)
C01	1.1636(3)	0.63689(10)	0.18246(6)	0.0685(5)
C02	1.2638(4)	0.68761(11)	0.17096(6)	0.0805(6)
C03	1.1664(4)	0.73952(10)	0.17789(6)	0.0800(6)
C04	0.9689(3)	0.74237(8)	0.19659(6)	0.0720(5)
C05	0.8583(8)	0.79928(13)	0.20384(14)	0.1180(11)
C06	0.8710(3)	0.69112(8)	0.20812(5)	0.0636(5)
C07	0.9644(3)	0.63853(7)	0.20097(5)	0.0578(4)
C08	0.8452(4)	0.58411(10)	0.21203(6)	0.0732(6)
C09	0.7850(3)	0.55127(9)	0.17367(5)	0.0629(5)
C10	0.5684(2)	0.47210(6)	0.15318(4)	0.0460(3)
C11	0.3731(2)	0.44413(6)	0.16110(4)	0.0472(4)
C12	0.1001(3)	0.42334(10)	0.21130(7)	0.0692(5)
C13	0.2878(3)	0.40883(7)	0.13037(5)	0.0517(4)
C14	0.3910(2)	0.40118(7)	0.09210(5)	0.0493(4)
C15	0.5845(2)	0.42789(6)	0.08447(4)	0.0416(3)
C16	0.6729(2)	0.46302(6)	0.11559(4)	0.0444(3)
C17	0.7039(2)	0.42086(5)	0.04418(4)	0.0404(3)
C18	0.6857(2)	0.40508(6)	-0.03269(4)	0.0422(3)
C19	0.7875(3)	0.34474(7)	-0.03372(5)	0.0502(4)
C20	0.6175(2)	0.30717(6)	-0.05197(4)	0.0481(4)
C21	0.6098(4)	0.24762(8)	-0.05344(6)	0.0662(5)
C22	0.4395(4)	0.22158(9)	-0.07369(6)	0.0783(6)
C23	0.2804(4)	0.25389(9)	-0.09190(6)	0.0736(6)

10

20

30

【 0 2 5 6 】

40

【表 4 - 2】

	x	Y	z	U(eq)*
C24	0.2872(3)	0.31333(8)	-0.09077(5)	0.0579(4)
C25	0.4573(2)	0.33957(6)	-0.07050(4)	0.0459(3)
C26	0.5073(3)	0.40272(7)	-0.06663(5)	0.0471(4)
C27	0.8436(2)	0.45215(6)	-0.04449(5)	0.0479(4)
H1	0.453(3)	0.4252(7)	0.0094(5)	0.054(5)
H4	0.906(3)	0.5274(9)	-0.0346(6)	0.087(6)
H01	1.231(3)	0.5999(10)	0.1763(6)	0.084(6)
H02	1.396(4)	0.6848(9)	0.1581(7)	0.097(7)
H03	1.243(4)	0.7768(10)	0.1684(6)	0.100(7)
H051	0.899(7)	0.8235(19)	0.1837(13)	0.20(2)
H052	0.835(7)	0.8063(18)	0.2320(14)	0.208(19)
H053	0.704(11)	0.798(2)	0.1966(18)	0.28(3)
H06	0.731(3)	0.6930(8)	0.2207(6)	0.076(6)
H081	0.719(4)	0.5932(11)	0.2274(8)	0.121(9)
H082	0.919(3)	0.5607(10)	0.2329(7)	0.096(7)
H091	0.733(3)	0.5726(9)	0.1502(7)	0.086(6)
H092	0.923(4)	0.5349(9)	0.1618(7)	0.103(7)
H121	-0.019(4)	0.4312(9)	0.1902(7)	0.092(7)
H122	0.063(3)	0.4362(9)	0.2379(7)	0.092(7)
H123	0.136(3)	0.3791(10)	0.2109(6)	0.090(6)
H13	0.158(3)	0.3900(7)	0.1360(5)	0.059(5)
H14	0.332(3)	0.3756(7)	0.0716(5)	0.054(4)
H16	0.803(2)	0.4808(6)	0.1100(4)	0.046(4)
H191	0.835(3)	0.3324(7)	-0.0053(5)	0.060(5)
H192	0.912(3)	0.3445(7)	-0.0524(5)	0.065(5)
H21	0.717(3)	0.2274(8)	-0.0407(6)	0.072(6)
H22	0.433(3)	0.1802(9)	-0.0748(6)	0.083(6)
H23	0.157(3)	0.2352(9)	-0.1048(6)	0.090(6)
H24	0.174(3)	0.3357(8)	-0.1036(6)	0.070(5)
H261	0.566(2)	0.4176(6)	-0.0943(5)	0.058(4)
H262	0.385(3)	0.4262(7)	-0.0586(5)	0.053(4)

*U(eq)は、直交化 U_{ij} テンソルのトレースの 1/3 として定義される。

10

20

30

40

【0257】

実験的に決定された粉末回折パターンは、結晶構造から計算されたものと一致する。

【0258】

本明細書に記載の例及び実施形態は、例示のみを目的としており、当業者に示唆される様々な修正又は変更は、本出願の精神及び範囲並びに添付の特許請求の範囲内に含まれるべきである。

【図面】
【図 1】

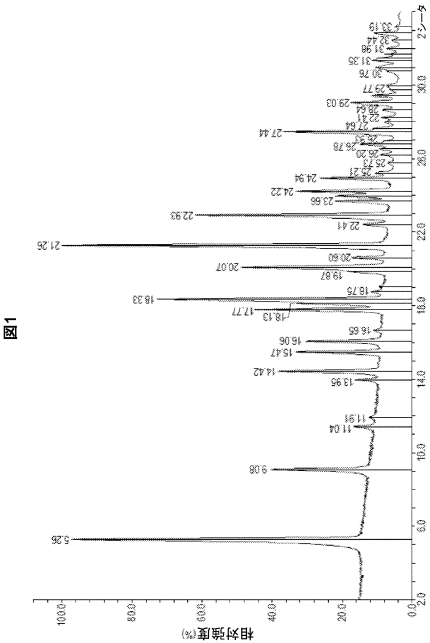


図1

【図 2】

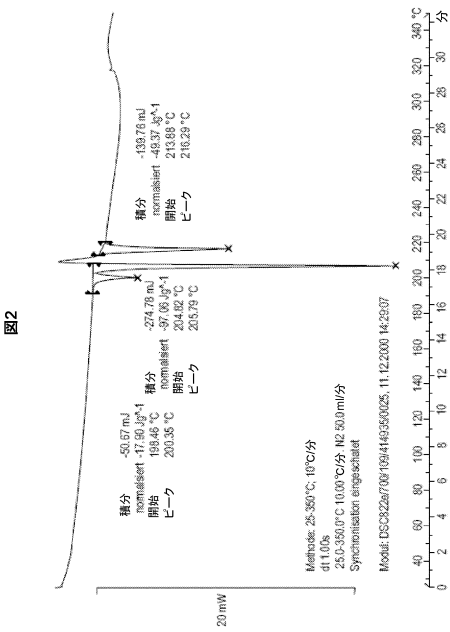


図2

【図 3】

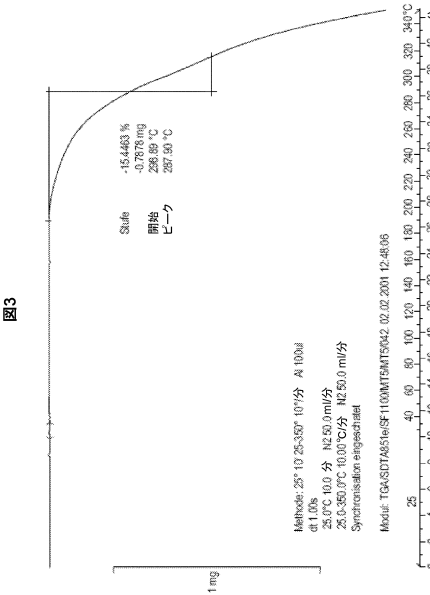


図3

【図 4】

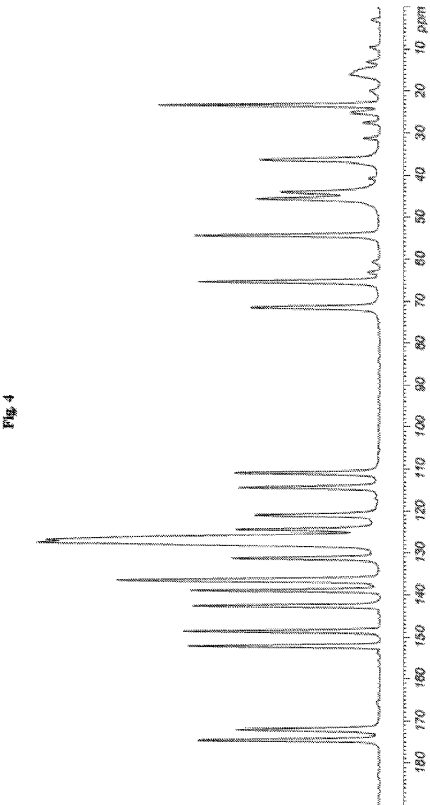


Fig. 4

10

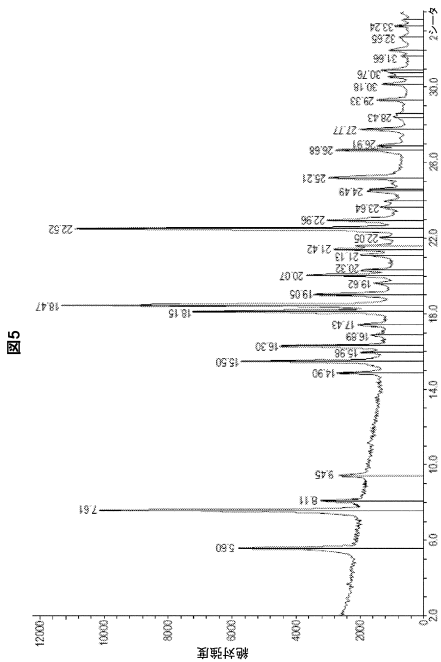
20

30

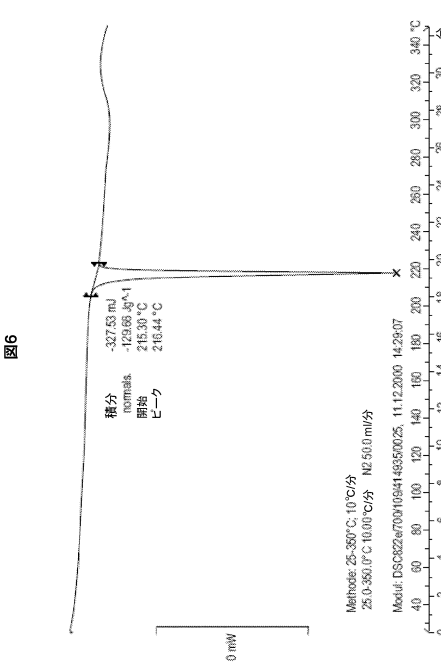
40

50

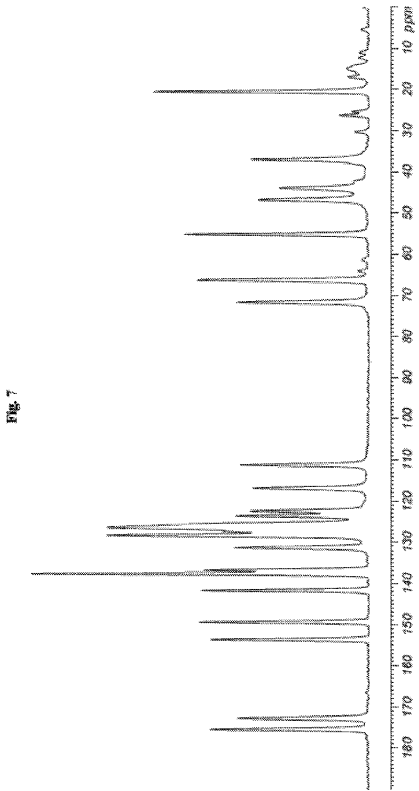
【図 5】



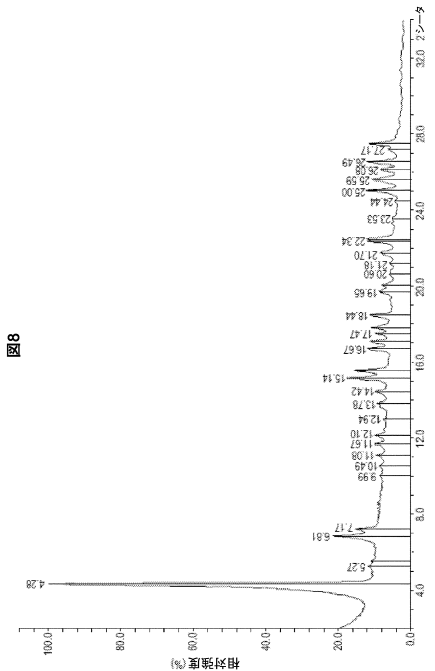
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

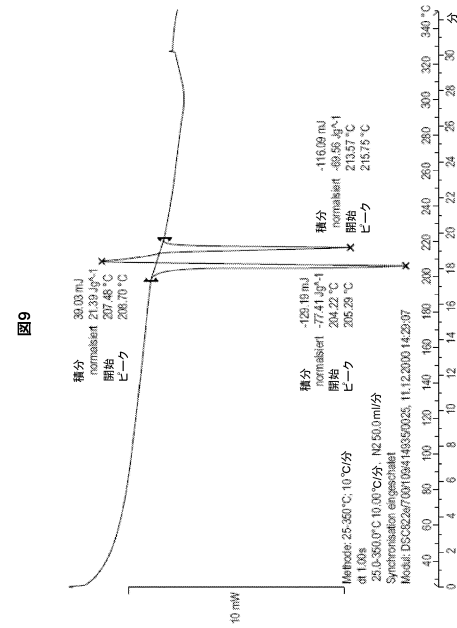
20

30

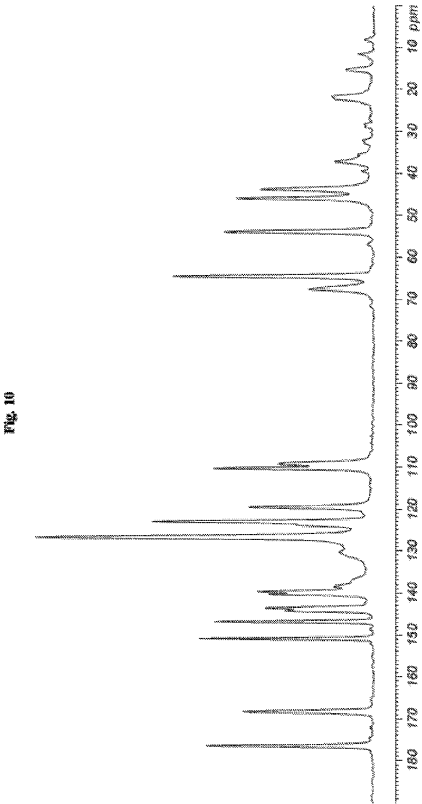
40

50

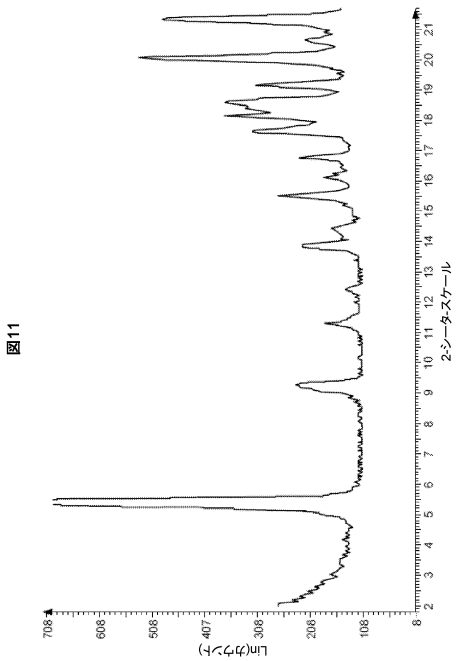
【 図 9 】



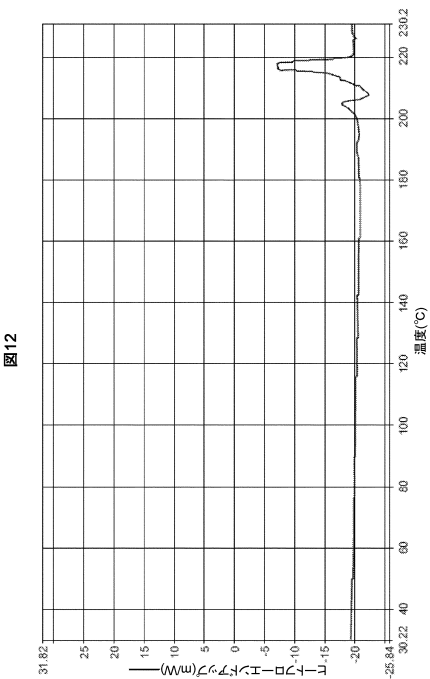
【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



10

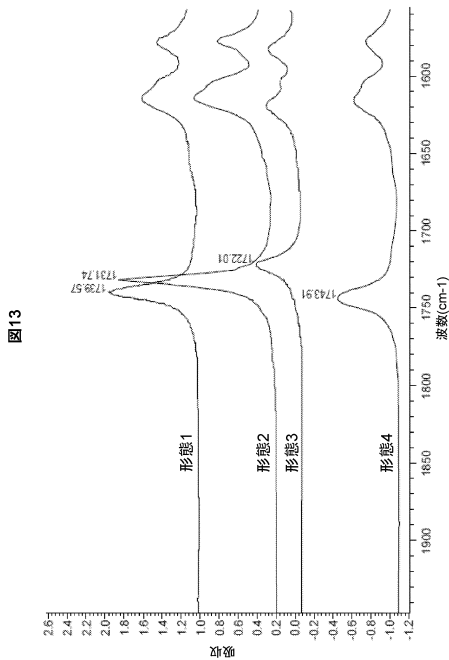
20

30

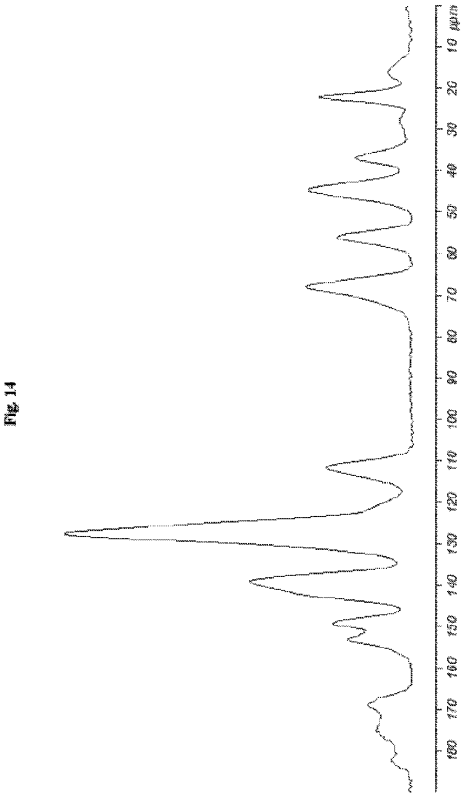
40

50

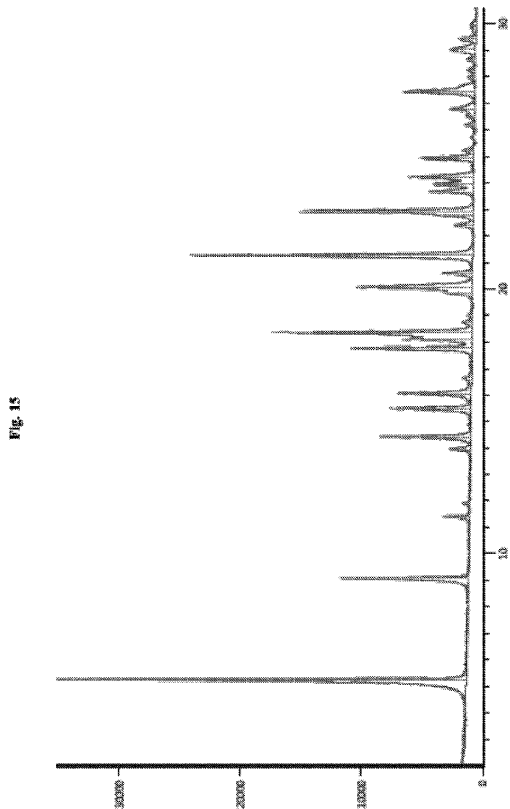
【図 1 3】



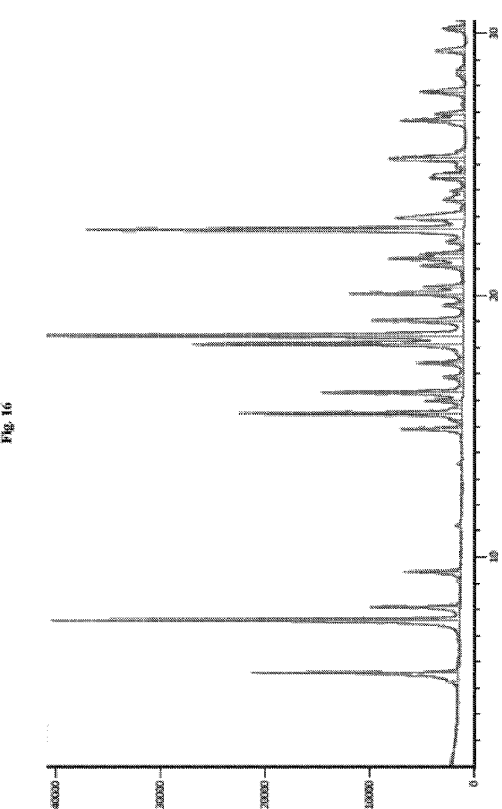
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



10

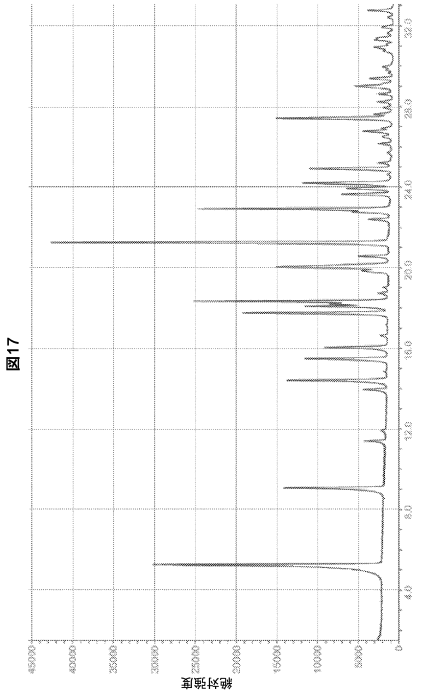
20

30

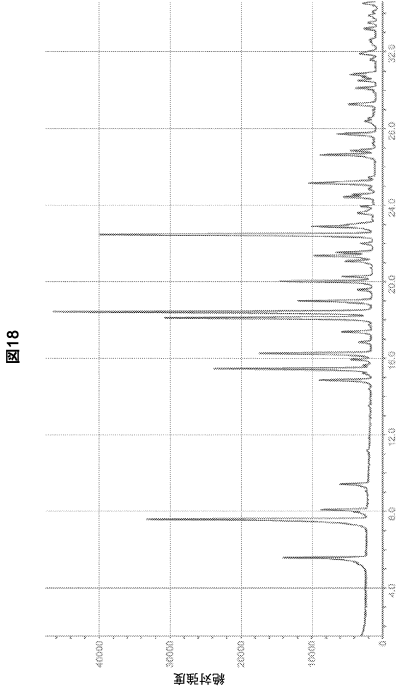
40

50

【図 17】



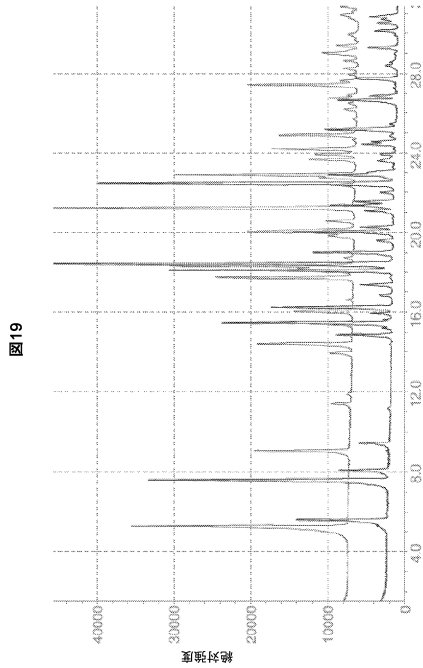
【図 18】



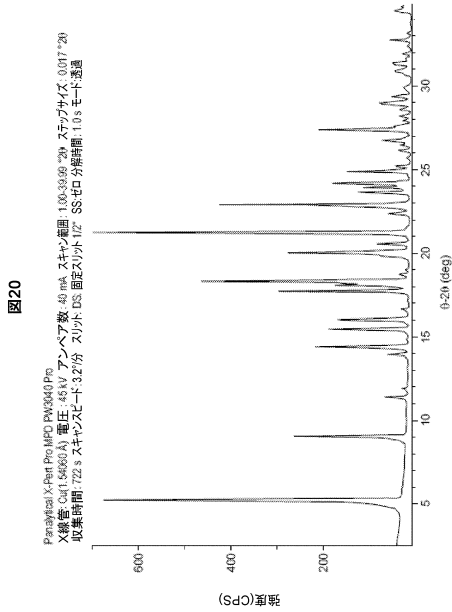
10

20

【図 19】



【図 20】

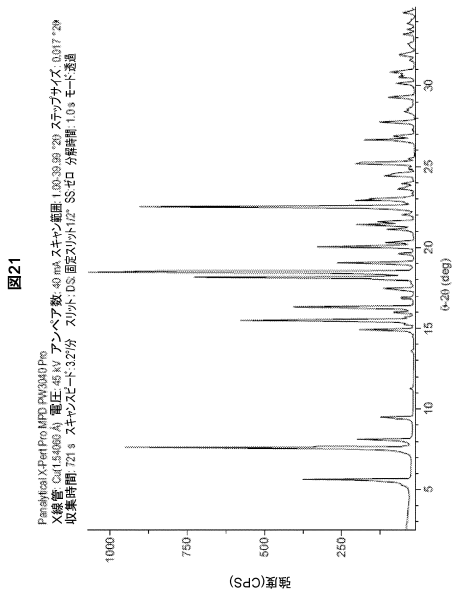


30

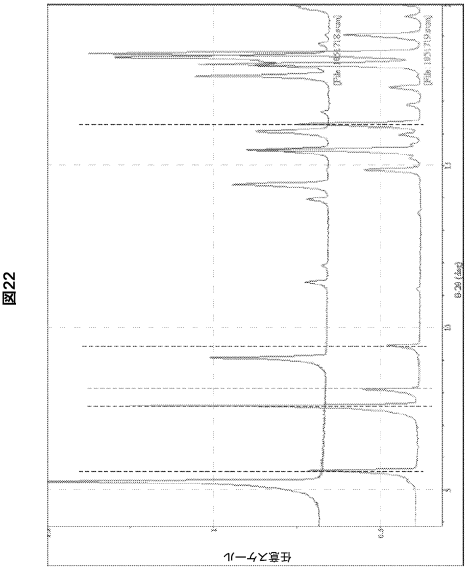
40

50

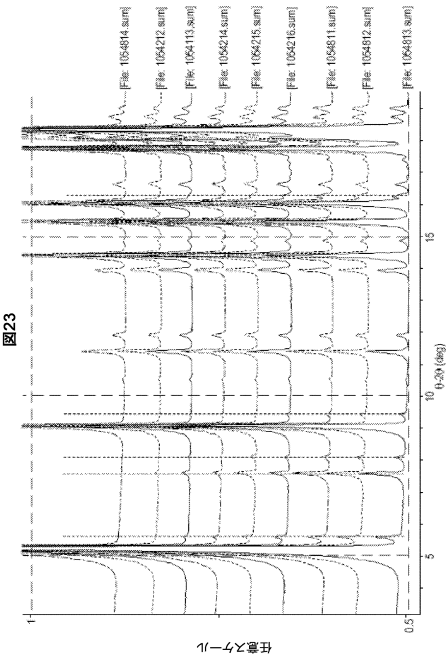
【図 2 1】



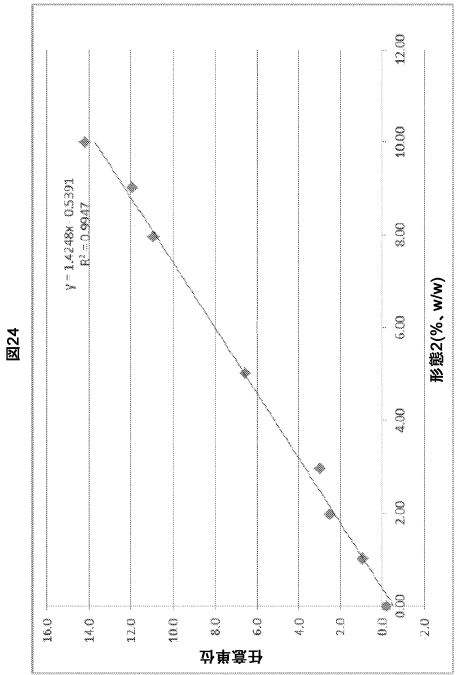
【図 2 2】



【図 2 3】



【図 2 4】



10

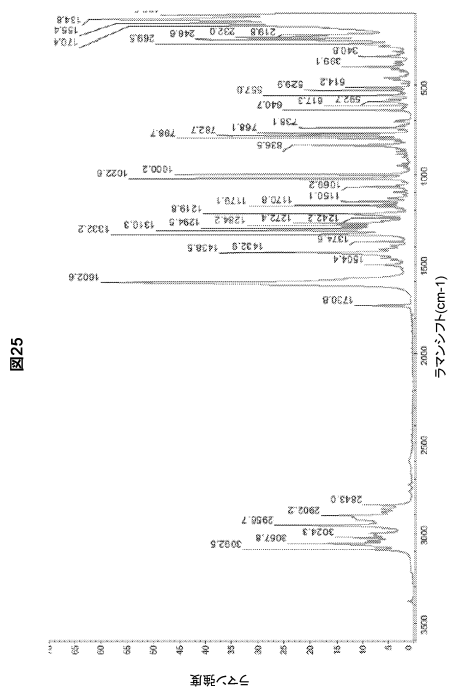
20

30

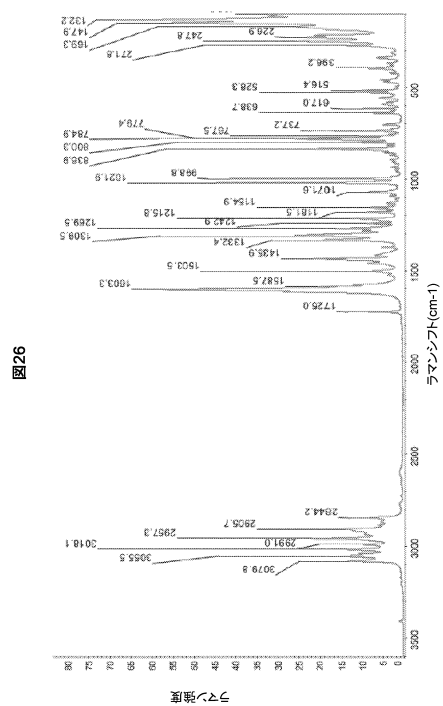
40

50

【図 25】



【図 26】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/000120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C231/12 C07C235/54 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) C07C		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/043755 A2 (SANOFI SA [FR]) 3 March 2022 (2022-03-03) the whole document	67-71
A	WO 2009/135590 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; SCHAEFER MATTHIAS [DE] ET AL.) 12 November 2009 (2009-11-12) the whole document	1-71
☐ 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 14 July 2023		Date of mailing of the international search report 25/07/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Tabanella, Stefania

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2023/000120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022043755 A2	03-03-2022	AU 2021332121 A1	04-05-2023
		BR 112023003506 A2	09-05-2023
		CA 3189817 A1	03-03-2022
		CO 2023003759 A2	30-06-2023
		EP 4204392 A2	05-07-2023
		IL 300677 A	01-04-2023
		KR 20230060547 A	04-05-2023
		TW 202227390 A	16-07-2022
		US 2022064105 A1	03-03-2022
		WO 2022043755 A2	03-03-2022
WO 2009135590 A1	12-11-2009	AR 074622 A1	02-02-2011
		AU 2009243756 A1	12-11-2009
		CA 2723302 A1	12-11-2009
		CL 2009001066 A1	27-11-2009
		CN 102083432 A	01-06-2011
		CN 105418450 A	23-03-2016
		CN 105461589 A	06-04-2016
		CO 6300933 A2	21-07-2011
		CR 11746 A	04-02-2011
		CY 1119827 T1	27-06-2018
		DK 2303270 T3	11-09-2017
		DO P2010000324 A	28-02-2018
		EC SP10010594 A	30-12-2010
		EP 2303270 A1	06-04-2011
		ES 2637805 T3	17-10-2017
		HK 1152879 A1	16-03-2012
		HN 2010002250 A	10-06-2013
		HR P20171258 T1	20-10-2017
		HU E035963 T2	28-05-2018
		IL 209040 A	28-11-2013
		JP 5785491 B2	30-09-2015
		JP 2011523629 A	18-08-2011
		KR 20110007241 A	21-01-2011
		LT 2303270 T	11-09-2017
		MA 32368 B1	01-06-2011
		MX 344077 B	05-12-2016
		MY 156740 A	31-03-2016
		NZ 588807 A	29-07-2011
		PA 8825301 A1	16-12-2009
		PE 20091828 A1	21-12-2009
		PT 2303270 T	25-08-2017
		RU 2010149611 A	20-06-2012
		SG 190620 A1	28-06-2013
		SG 10201609105Y A	29-12-2016
		SI 2303270 T1	31-01-2018
		SV 2010003717 A	29-04-2011
		TW 201004616 A	01-02-2010
		UA 105178 C2	25-04-2014
		US 2011152290 A1	23-06-2011
		US 2013030008 A1	31-01-2013
		US 2013225605 A1	29-08-2013
		US 2014309264 A1	16-10-2014
		US 2016272577 A1	22-09-2016
		UY 31796 A	14-12-2009
		WO 2009135590 A1	12-11-2009
		ZA 201007202 B	29-06-2011

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 9/48 (2006.01)
C 0 7 C 231/12 (2006.01)

F I

A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48
C 0 7 C 231/12

テーマコード (参考)

,MC,ME,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,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX
,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,
SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ビレン, デニス

アイルランド国 ディー 0 2 イー 2 エックス 4 ダブリン 2, セント スティーブンス グリーン 7 0

(72)発明者 マーティン, ベネディクト

アイルランド国 ディー 0 2 イー 2 エックス 4 ダブリン 2, セント スティーブンス グリーン 7 0

(72)発明者 オマホニー, ミシェル

アイルランド国 ディー 0 2 イー 2 エックス 4 ダブリン 2, セント スティーブンス グリーン 7 0

F ターム (参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC09 FF70

4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 GA07 GA30 KA16 MA01 MA04 MA55
MA57 NA14 ZB21 ZC42

4H006 AA02 AA03 AB20 AC46 AD15 BB14 BB21 BB25 BB31 BC10
BC19 BC31 BC51 BE10 BJ50 BP30 BS20 BV73