

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7102354号
(P7102354)

(45)発行日 令和4年7月19日(2022.7.19)

(24)登録日 令和4年7月8日(2022.7.8)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 413/04 (2006.01)	F I	C 0 7 D 413/04	C S P
A 6 1 K 31/4245(2006.01)		A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 25/02 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	

請求項の数 19 (全74頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-566470(P2018-566470)
 (86)(22)出願日 平成29年6月16日(2017.6.16)
 (65)公表番号 特表2019-522650(P2019-522650)
 A)
 (43)公表日 令和1年8月15日(2019.8.15)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2017/064802
 (87)国際公開番号 WO2017/220446
 (87)国際公開日 平成29年12月28日(2017.12.28)
 審査請求日 令和2年6月1日(2020.6.1)
 (31)優先権主張番号 1610867.2
 (32)優先日 平成28年6月22日(2016.6.22)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 英国(GB)

(73)特許権者 500545366
 キングス カレッジ ロンドン
 イギリス国 ロンドン ダブリューシー 2
 アール 2エルエス ストランド
 Strand, London WC2R
 2LS United Kingdom
 110002572
 特許業務法人平木国際特許事務所
 ローレンス,ロニー マックスウェル
 イギリス国 エスジー 1 2エフエックス
 スティーヴネイジ ハートフォードシャ
 ー, ガンセルズ ウッド ロード, スティ
 ーヴネイジ バイオサイエンス カタリス
 ト, アールエムエル ファーマ コンサル
 ティング リミテッド

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 4 - (5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾー
 ル - 3 - イル) 安息香酸の結晶形態及びそれらの調製方法

(57)【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、及び 20 . 7 ° ± 0 . 2 ° に特徴的な散乱角 (2)
 を示す X 線粉末回折を有する、4 - (5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル)
 - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸の結晶。

【請求項 2】

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 20 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、及び 9 . 5 ° ± 0 . 2 ° に特
 徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、請求項 1 に記載の結晶。

【請求項 3】

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 20 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 9 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、及び 1
 6 . 4 ° ± 0 . 2 ° に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、請求項 1 に
 記載の結晶。

【請求項 4】

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 20 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 9 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、 16 .
 4 ° ± 0 . 2 ° 、 13 . 1 ° ± 0 . 2 ° 、 24 . 6 ° ± 0 . 2 ° 、 26 . 7 ° ± 0 . 2 °
 、及び 21 . 0 ° ± 0 . 2 ° に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、請
 求項 1 に記載の結晶。

【請求項 5】

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 20 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 9 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、 16 .
 4 ° ± 0 . 2 ° 、 13 . 1 ° ± 0 . 2 ° 、 24 . 6 ° ± 0 . 2 ° 、 26 . 7 ° ± 0 . 2 °

、 $21.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $28.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角(2)を示すX線粉末回折を有する、請求項1に記載の結晶。

【請求項6】

268 ± 4 に吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の結晶。

【請求項7】

40 ± 4 と 100 ± 4 との間で0.5%未満の重量損失を示す熱重量分析サーモグラムを有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の結晶。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか一項に記載の結晶と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項9】

$4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン}-2-\text{イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール}-3-\text{イル})$ 安息香酸の他の結晶を実質的に含まない、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

組成物全体における(a) $4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン}-2-\text{イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール}-3-\text{イル})$ 安息香酸の他の結晶の総重量の、(b) 請求項1～7のいずれか一項に記載の $4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン}-2-\text{イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール}-3-\text{イル})$ 安息香酸の結晶の重量との比が、1：10未満である、請求項8に記載の医薬組成物。

10

【請求項11】

請求項1～7のいずれか一項に記載の結晶と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを混合するステップを含む、医薬組成物の調製方法。

【請求項12】

療法による、ヒトまたは動物の体の治療に使用するための、請求項8～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

神経学的損傷；

中枢神経系(CNS)の損傷；

30

末梢神経系(PNS)の損傷；

神経損傷；

PNSの神経損傷；

CNSの神経損傷；

脊髄損傷；

外傷によって生じた脊髄損傷；

視神経損傷；

緑内障によって生じた視神経損傷；

神経障害；

PNSの神経障害；

40

CNSの神経障害；

脊髄の神経障害；

視神経の神経障害；

糖尿病性神経障害；

AIDS神経障害；

ハンセン病神経障害；

末梢の神経障害；

多発性神経障害、単神経障害、多発单神経炎、または自律神経障害；

神経変性障害；

認知障害、記憶機能障害(memory impairment)、記憶欠損、老年認知

50

症、アルツハイマー病、初期段階のアルツハイマー病、中間段階のアルツハイマー病、後期段階のアルツハイマー病、認知機能障害 (cognitive impairment)、または軽度認知機能障害；

ハンチントン病；

パーキンソン病；

運動神経疾患；

局所麻痺；

ベル麻痺；

神経起因性 (neurally-based) インポテンス；

前立腺全摘除後に神経外傷によって生じた神経起因性インポテンス；

麻痺；

単麻痺、四肢麻痺、または対麻痺；

神経学的損傷によって生じた神経学的障害；

神経障害によって生じた神経学的障害；または

神経障害によって生じた神経学的損傷

の治療に使用するための、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶の調製方法であって、

(a) 4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸とエタノールとの混合物を加熱するステップ、ここで、前記加熱は、40 から前記混合物の還流温度の温度で行われる；

(b) 前記混合物を冷却するステップ、ここで、前記冷却は、5 ~ 30 の温度まで行われる；及び

(c) 前記混合物から前記結晶を単離するステップ

を順に含む、方法。

【請求項 15】

4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸とエタノールとの前記混合物が、固体 4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸とエタノールとの混合物である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記加熱が、30 分 ~ 24 時間の期間行われる、請求項 14 または 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記冷却が、5 ~ 20 の温度まで行われる、請求項 14 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記冷却の後に、(b') 前記冷却された混合物を熟成させるステップを行う、請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記熟成が、30 分 ~ 24 時間の期間行われる、請求項 18 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年6月22日に出願の英国特許出願第 1610867.2 号に関連し、これに基づく優先権を主張し、当該文献の内容は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本発明は、全般に、治療化合物の分野、より詳細には、4 - (5 - (4, 7 -ジメチルベ

10

20

30

40

50

ンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸 (本明細書では「B H B A - 0 0 1」と称される) の結晶形態に関し、当該化合物は、中でも特に、(選択的) レチノイン酸受容体ベータ (R A R) (例えば、R A R 2) アゴニストである。本発明はまた、そのような結晶形態を含む医薬組成物と、R A R (例えば、R A R 2) を (選択的に) 活性化するための、そのような結晶形態及び組成物の、インビトロ及びインビボの両方における使用と、神経突起成長、神経突起伸長、及び / または神経突起再生を誘起または促進するための、そのような結晶形態及び組成物の、インビトロ及びインビボの両方における使用と、例えば、脊髄損傷などの神経学的損傷を含む、R A R (例えば、R A R 2) によって媒介され、R A R (例えば、R A R 2) の活性化等によって改善する疾患及び病状の治療における、そのような結晶形態及び組成物の、インビトロ及びインビボの両方における使用とにも関する。

10

【背景技術】

【0 0 0 3】

本発明、及び本発明と関係する技術分野の状況を、より完全に説明及び開示するために、いくつかの特許及び出版物が本明細書に引用される。本明細書では、これらの参考文献のそれぞれは、それぞれの個々の参考文献が参照によって組み込まれることが具体的かつ個々に示されるのと同程度に、その全体が参照によって本開示に組み込まれる。

【0 0 0 4】

後に続く特許請求の範囲を含めて、本明細書全体にわたって、別段の記載がない限り、「comprise (含む)」という言葉、ならびに「comprises (含む)」及び「comprising (含む)」などの変形形態は、記載の整数もしくはステップ、または整数もしくはステップの群を含むが、任意の他の整数もしくはステップ、または整数もしくはステップの群を排除しないことを意味すると理解される。

20

【0 0 0 5】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、「1つの (a)」、「1つの (a n)」、及び「その (the)」という単数形は、別段の記載がない限り、複数の参照対象を含むことに留意されなくてはならない。したがって、例えば、「医薬担体 (a pharmaceutical carrier)」に対する参照は、2つ以上のそのような担体の混合物、及び同様のものを含む。

30

【0 0 0 6】

本明細書では、範囲は、「約」で修飾された1つの特定の値から、及び / または「約」で修飾された別の特定の値までと表現されることが多い。そのような範囲が表現されるとき、別の実施形態は、一方の特定の値から、及び / またはもう一方の特定の値までを含む。同様に、前述の「約」を使用することによって、値が近似として表現されるとき、特定の値が、別の実施形態を形成すると理解される。

【0 0 0 7】

本開示は、本発明の理解に有用であり得る情報を含む。本明細書に提供される情報はいずれも、それが従来技術であるか、もしくはここに特許請求される発明と関連があると承認されるものではなく、または具体的もしくは暗示的に参照される出版物のいずれも、それが従来技術であると承認されるものではない。

40

【0 0 0 8】

神経損傷

これまでのところ、脊髄損傷 (S C I) 、脳卒中、及び末梢神経損傷を含む神経損傷のための有効な治療は存在しない。発明者らは、新規のシグナル伝達機構であるレチノイドシグナル伝達経路を同定した。レチノイドシグナル伝達経路は、神経損傷モデルにおいて刺激されて、軸索伸長及び機能回復を引き起こし得る。例えば、M aden and Corcoran , 2 0 0 0 を参照のこと。この経路は、核で働いてRNA合成を推進し、それによって軸索伸長のためのタンパク質を産生するレチノイン酸受容体 (R A R) に対して、レチノイン酸 (R A) が結合することによって活性化する。発明者らは、R A R 2 サブタイプが、このプロセスに特異的に関与していることを示した。

50

【0009】

レチノイドシグナル伝達及び神経突起伸長

脊髄損傷の後、中枢神経系（CNS）神経細胞の軸索伸長が失われる原因是、少なくとも3つ存在する。第1に、Nogo-A、ミエリン関連糖タンパク質（MAG）、及びオリゴデンロサイトミエリン糖タンパク質（OMgp）を含む伸長阻害分子が存在すること（例えば、He and Koprivica, 2004を参照のこと）。第2に、伸長促進因子が不足していること。伸長促進因子は、インビトロにおいて神経突起伸長を促進し、損傷した脊髄に投与されると、いくらかの軸索伸長を誘導する能力を有していることがよく知られている（例えば、Schnell et al., 1994、Lu et al., 2004を参照のこと）。第3に、神経細胞の損傷によって、適切な「伸長プログラム」が失われること（例えば、Kwon and Tetzlaff, 2001を参照のこと）。そのような伸長プログラムを誘導することができる因子の1つは、RARシグナル伝達である（例えば、Quinn and De Boni, 1991を参照のこと）。これは、RAR及びレチノイドX受容体（RXR）によって媒介され、それらの両方が、3つのサブタイプ（α、β、及びγ、ならびにさまざまなアイソフォーム）を有している（例えば、Bastien and Rochette-Egly, 2004を参照のこと）。RARが、RAR/RXRヘテロ2量体に結合すると、それに続いて当該ヘテロ2量体が、標的遺伝子の制御領域に位置するレチノイン酸応答配列（RARE）に結合して転写が生じる（例えば、Bastien and Rochette-Egly, 2004を参照のこと）。

10

20

【0010】

RAR2シグナル伝達は、神経突起伸長を媒介する

レチノイドシグナル伝達は、胚の発生に重要である。発生の間に、神経系においてRARが欠乏すると、例えば、RAR欠乏性の胚では、神経突起伸長がうまくいかない（例えば、Madene et al., 1996、White et al., 1998を参照のこと）。神経細胞にレチノイド媒介性の神経突起伸長が生じるには、RARシグナル伝達が必要である一方で、RARシグナル伝達またはRARシグナル伝達は効果を有さないことを、一連のRARアゴニストを使用することによって、発明者らは示した（例えば、Corcoran et al., 2000を参照のこと）。より詳細には、この効果を媒介するのは、RAR2の活性化であり（例えば、Corcoran et al., 2000を参照のこと）、これは、そのリガンドによって自己制御されている（例えば、Leid et al., 1992を参照のこと）。レチノイドによってRAR2が活性化すると、培養された胚後根神経節（DRG）、脊髄、及び成体DRGに神経突起伸長が生じる（例えば、Corcoran et al., 2000、Corcoran and Maden, 1999、So et al., 2006、Corcoran et al., 2002を参照のこと）。げっ歯類の培養成体脊髄外植片（通常、この受容体を発現しない）にRAR2を形質導入すると、神経突起伸長が生じる（例えば、Corcoran et al., 2002を参照のこと）。

30

【0011】

RAR2シグナル伝達は、軸索伸長を媒介する

軸索伸長におけるRARシグナル伝達の重要性は、遺伝子が欠失したRAR欠損マウスにおいて試験される。末梢神経破壊モデルでは、DRG神経細胞においてRAR2を発現する正常マウスと比較して、軸索伸長が妨害される（例えば、Corcoran and Maden, 1999、So et al., 2006を参照のこと）。

40

【0012】

さらに、インビトロにおける軸索伸長にはRAR2の発現が必須であることを、脊髄損傷モデルにおいてRAR2を過剰発現させることによって示すことができる。げっ歯類の裂離モデル（末梢感覺軸索の軸索損傷により、前足に麻痺を有する）では、損傷したDRGの神経細胞に、RAR2を過剰発現して導入すると、後根侵入部（DREZ）を横断し、脊髄に戻って軸索伸長が生じることで、機能性回復を引き起こす（例えば、Wong

50

e t a l . , 2 0 0 6 を参照のこと)。

【0013】

別の脊髄損傷モデルは、皮質脊髄路（C S T）が切断されているものである。こうしたC S T神経細胞の細胞体は、脳に位置する。C S Tは、脊髄の後柱において主要な下行路を形成しており、後柱が損傷すると、なんらかの運動課題に機能障害が生じる。C S T損傷は、げっ歯類において、C 4 レベルの脊髄破壊によって達成することができる。この結果として、前足の機能が損なわれる。成体のC S T神経細胞において、レンチウイルスベクターによって、R A R 2を過剰発現させると、C S T軸索の伸長が生じ、前足の機能が回復することが最近示された（例えば、Y i p e t a l . , 2 0 0 6 を参照のこと）。

【0014】

発明者らは、R A R アゴニストが、神経損傷の治療において有用である可能性が高いことを今ここに示した。R A R アゴニストは、神経損傷モデルにおいて軸索伸長を引き起こし、機能回復が生じる。こうした知見を示す研究については、後述の実施例において、より詳細に記載される。

【0015】

L u n d e t a l . , 2 0 0 5 では、R A R 2アゴニスト活性を有するとされる、ある特定の4, 4' - ピフェニルカルボン酸化合物について説明されている。

【0016】

K i k u c h i e t a l . , 2 0 0 0 では、R A R アゴニスト活性を有するとされる、ある特定のテトラヒドロ - テトラメチル - 2 - キノキサリン化合物について説明されている。

【0017】

Y o s h i m u r a e t a l . , 2 0 0 0 では、R A R アゴニスト活性を有するとされる、ある特定のベンゾフラニル - ピロール化合物及びベンゾチオフェニル - ピロール化合物について説明されている。

【0018】

S e i n o e t a l . , 2 0 0 4 では、急性及び慢性の同種移植片拒絶の予防における、R A R アゴニストであるE R - 3 8 9 2 5 の使用について説明されている。

【0019】

T a g a m i e t a l . , 2 0 0 0 a 、 T a g a m i e t a l . , 2 0 0 0 b 、 及びT a g a m i e t a l . , 2 0 0 2 ではすべて、レチノイン酸受容体アゴニスト作用を示すとされる、ある特定の化合物について説明されている。

【0020】

K i k u c h i e t a l . , 2 0 0 1 では、レチノイン酸の活性を有するとされる、ある特定の化合物について説明されている。

【0021】

T s u d a e t a l . , 1 9 9 9 では、頻尿及び尿失禁の治療において有用とされる、ある特定の化合物について説明されている。

【0022】

C a i e t a l . , 2 0 0 3 及びC a i e t a l . , 2 0 0 5 では、カスパーゼの活性化因子、及びアポトーシスの誘導因子とされる、ある特定の化合物について説明されている。

【0023】

O l s s o n e t a l . , 2 0 0 9 では、R A R 2受容体に対する活性を有するとされる、ある特定の化合物について説明されている。

【0024】

B H B A - 0 0 1

B o r t h w i c k e t a l . , 2 0 1 6 では、ある特定のビシクロヘテロアリール - ヘテロアリール - 安息香酸（B H B A ）化合物、R A R 2（例えば、R A R 2）を（選択的に）活性化するそれらの活性、及び例えば、脊髄損傷などの神経学的損傷を含む、

10

20

30

40

50

R A R (例えば、R A R 2) によって媒介される疾患及び病状の治療におけるそれらの使用について説明されている。

【0025】

Borthwick et al., 2016では、その中の合成1においてB H B A - 0 0 1の調製について説明されている。最後のステップでは、L i O H水溶液で処理することによって、メチルエステルを脱保護した。得られた混合物を室温まで冷却し、H C lで酸性化し、得られた固体を濾過によって集めた。固体をM e O Hに溶解し、蒸発乾固して、B H B A - 0 0 1を「白色固体」として得た。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

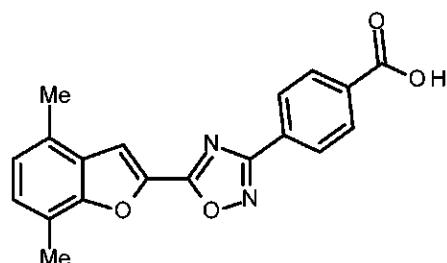
10

【0026】

本発明は、4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(以下に示され、本明細書では「B H B A - 0 0 1」と称される)の結晶形態に関する。

【0027】

【化1】



20

BHBA-001

【0028】

本明細書に記載されるように、B H B A - 0 0 1の4つの異なる結晶形態が同定されている(すなわち、形態1、2、3、及び4)。

【0029】

30

本発明の1つの態様は、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態である。

【0030】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1の結晶形態は、本明細書に記載の形態1である。

【0031】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1の結晶形態は、本明細書に記載の形態2である。

【0032】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1の結晶形態は、本明細書に記載の形態3である。

【0033】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1の結晶形態は、本明細書に記載の形態4である。

【0034】

40

特に、B H B A - 0 0 1の結晶形態4は、他の形態よりも(実質的に)良好な物理化学的特性(例えば、無水、低溶媒残留、低吸湿性、長期安定性、適切な粒径等)を有する。

【0035】

本発明の別の態様は、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態(例えば、形態4)と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、組成物(例えば、医薬組成物)に関する。

【0036】

本発明の別の態様は、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態(例えば、形態4)と、医薬的に許容可能な担体または希釈剤とを混合するステップを含む、組成物(例えば、医薬組成物)の調製方法に関する。

50

【 0 0 3 7 】

本発明の別の態様は、インビトロまたはインビボにおける、レチノイン酸受容体（RAR）（例えば、RAR-2）の活性化方法における、例えば、RAR（例えば、RAR-2）と、有効量の、BHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）、またはBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）から得られるBHBBA-001とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）の使用に関する。

【 0 0 3 8 】

本発明の別の態様は、インビトロまたはインビボにおける、（例えば、RAR及び/またはRARとの関連での）レチノイン酸受容体（RAR）（例えば、RAR-2）の選択的活性化方法における、例えば、RAR（例えば、RAR-2）と、有効量の、BHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）、またはBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）から得られるBHBBA-001とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）の使用に関する。

10

【 0 0 3 9 】

本発明の別の態様は、インビトロまたはインビボにおける、神経細胞における、レチノイン酸受容体（RAR）（例えば、RAR-2）の活性化方法における、例えば、該細胞と、有効量の、BHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）、またはBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）から得られるBHBBA-001とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のBHBBA-001の結晶形態の使用に関する。

20

【 0 0 4 0 】

本発明の別の態様は、インビトロまたはインビボにおける、神経細胞における、レチノイン酸受容体（RAR）（例えば、RAR-2）の選択的活性化方法における、例えば、該細胞と、有効量の、BHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）、またはBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）から得られるBHBBA-001とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のBHBBA-001の結晶形態の使用に関する。

30

【 0 0 4 1 】

本発明の別の態様は、神経突起成長、神経突起伸長、及び/または神経突起再生の誘起方法または促進方法における、例えば、インビトロまたはインビボにおける、神経細胞と、有効量の、BHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）、またはBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）から得られるBHBBA-001とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）の使用に関する。

【 0 0 4 2 】

本発明の別の態様は、療法による、ヒトまたは動物の体の治療方法に使用するための、本明細書に記載のBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）に関する。

30

【 0 0 4 3 】

本発明の別の態様は、治療に使用するための医薬の製造における、本明細書に記載のBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）の使用に関する。

40

【 0 0 4 4 】

本発明の別の態様は、治療上有効な量の、本明細書に記載のBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）、またはBHBBA-001の結晶形態（例えば、形態4）から得られるBHBBA-001を、好ましくは医薬組成物の形態で、治療を必要とする対象に投与することを含む、治療方法に関する。

【 0 0 4 5 】

1つの実施形態では、治療は、例えば：

神経学的損傷；

中枢神経系（CNS）の損傷；

末梢神経系（PNS）の損傷；

神経損傷；

50

P N S の神経損傷；
 C N S の神経損傷；
 脊髄損傷；
 外傷によって生じた脊髄損傷；
 視神経損傷；
 緑内障によって生じた視神経損傷；
 神経障害；
 P N S の神経障害；
 C N S の神経障害；
 脊髄の神経障害；
 視神経の神経障害；
 10 糖尿病性神経障害（すなわち、糖尿病と関連する神経障害）；
 A I D S 神経障害（すなわち、A I D S と関連する神経障害）；
 ハンセン病神経障害（すなわち、ハンセン病と関連する神経障害）；
 未梢の神経障害（例えば、多発性神経障害、単神経障害、多発単神経炎、または自律神経障害）；
 神経変性障害；
 認知障害、記憶機能障害（memory impairment）、記憶欠損、老年認知症、アルツハイマー病、初期段階のアルツハイマー病、中間段階のアルツハイマー病、後期段階のアルツハイマー病、認知機能障害（cognitive impairment）
 20 ）、または軽度認知機能障害；
 ハンチントン病；
 パーキンソン病；
 運動神経疾患；
 局所麻痺；
 ベル麻痺；
 神経起因性（neurally - based）インポテンス；
 前立腺全摘除後に神経外傷によって生じた神経起因性インポテンス；
 麻痺、例えば、単麻痺、四肢麻痺、または対麻痺；
 神経学的損傷によって生じた神経学的障害；または
 30 神経障害によって生じた神経学的障害；または
 神経障害によって生じた神経学的損傷
 の治療である。
【0046】
 本発明の別の態様は、(a)好ましくは、医薬組成物として、適した容器及び／または適した包装を用いて提供される、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態と、(b)使用説明書、例えば、化合物の投与の仕方に関する書面の説明書とを含む、キットに関する。
【0047】
 本発明の別の態様は、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）
 40 の調製方法に関する。
【0048】
 本発明の別の態様は、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）の調製方法によって得ることができる、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）に関する。
【0049】
 本発明の別の態様は、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）の調製方法によって得られる、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）に関する。
【0050】

当業者によって理解されるように、本発明の1つの態様の特徴及び好ましい実施形態は、本発明の他の態様にも関連する。

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】図1は、B H B A - 0 0 1の結晶形態1を含有するサンプルについてのX線粉末回折(X R P D)パターンを示す。

【図2】図2は、B H B A - 0 0 1の結晶形態1を含有するサンプルについての示差走査熱量測定(D S C)サーモグラムを示す。

【図3】図3は、B H B A - 0 0 1の結晶形態1を含有するサンプルについての熱重量分析(T G A)サーモグラム及び示差走査熱量測定(D S C)サーモグラムの両方を示す。 10

【図4】図4は、B H B A - 0 0 1の結晶形態1を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着(D V S)の吸着-脱着プロットを示す。

【図5】図5は、B H B A - 0 0 1の結晶形態1を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着(D V S)の質量取り込みプロットを示す。

【図6】図6は、B H B A - 0 0 1の結晶形態1を含有するサンプルについての偏光顕微鏡法(P L M)顕微鏡写真を示す。

【図7】図7は、B H B A - 0 0 1の結晶形態2を含有するサンプルについてのX線粉末回折(X R P D)パターンを示す。

【図8】図8は、B H B A - 0 0 1の結晶形態3を含有するサンプルについてのX線粉末回折(X R P D)パターンを示す。 20

【図9】図9は、B H B A - 0 0 1の結晶形態4を含有するサンプルについてのX線粉末回折(X R P D)パターンを示す。

【図10】図10は、B H B A - 0 0 1の結晶形態4を含有するサンプルについての示差走査熱量測定(D S C)サーモグラムを示す。

【図11】図11は、B H B A - 0 0 1の結晶形態4を含有するサンプルについての熱重量分析(T G A)サーモグラム及び示差走査熱量測定(D S C)サーモグラムの両方を示す。 30

【図12】図12は、B H B A - 0 0 1の結晶形態4を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着(D V S)の吸着-脱着プロットを示す。

【図13】図13は、B H B A - 0 0 1の結晶形態4を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着(D V S)の質量取り込みプロットを示す。

【図14】図14は、B H B A - 0 0 1の結晶形態4を含有するサンプルについての偏光顕微鏡法(P L M)顕微鏡写真を示す。

【図15】図15は、B H B A - 0 0 1の結晶形態1、2、3、及び4を含有するサンプルについてのX線粉末回折(X R P D)パターンのオーバーレイを示す。

【発明を実施するための形態】

【0052】

発明の詳細な説明

B H B A - 0 0 1の結晶形態

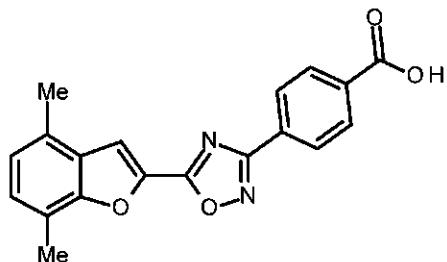
B H B A - 0 0 1の特定の結晶形態(例えば、多形体)(例えば、本明細書に記載の形態1、2、3、及び4)を含む、結晶性B H B A - 0 0 1は、例えば安定性及び/または溶解性及び/またはバイオアベイラビリティ及び/または不純物プロファイル及び/または濾過特性及び/または乾燥特性及び/または吸湿性、及び/または取り扱いの容易性及び/またはそれらの微粉化の容易性、ならびに/または錠剤及び/もしくはカプセルへの製剤化の容易性に関して、有利な特性を有し得る。 40

【0053】

したがって、本発明の1つの態様は、4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(以下に示され、本明細書では「B H B A - 0 0 1」と称される)の結晶形態に関する。

【0054】

【化 2】



【0055】

10

1つの実施形態では、BHB A - 001の結晶形態は、本明細書に記載の形態1である。

【0056】

1つの実施形態では、BHB A - 001の結晶形態は、本明細書に記載の形態2である。

【0057】

1つの実施形態では、BHB A - 001の結晶形態は、本明細書に記載の形態3である。

【0058】

1つの実施形態では、BHB A - 001の結晶形態は、本明細書に記載の形態4である。

【0059】

BHB A - 001の様々な結晶形態は、例えばX線粉末回折(XRPD)、示差走査熱量測定(DSC)、及び他の固体状態法について、それらの固有の固体状態の特徴によって同定することができる。結晶形態の水分含量または溶媒含量に関するさらなる特徴付けは、様々な日常的な方法のいずれか、例えば、熱重量分析(TGA)、示差走査熱量測定(DSC)、動的水蒸気吸着(DSV)、及び他の技術によって測定することができる。

20

【0060】

特に、BHB A - 001の結晶形態4は、他の形態よりも(実質的に)良好な物理化学的特性(例えば、無水、低溶媒残留、低吸湿性、長期安定性、適切な粒径等)を有する。

【0061】

結晶形態1

本発明の1つの態様は、BHB A - 001の結晶形態1に関する。

【0062】

30

図1は、BHB A - 001の結晶形態1を含有するサンプルについてのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【0063】

図2は、BHB A - 001の結晶形態1を含有するサンプルについての示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【0064】

図3は、BHB A - 001の結晶形態1を含有するサンプルについての熱重量分析(TGA)サーモグラム及び示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムの両方を示す。

【0065】

図4は、BHB A - 001の結晶形態1を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着(DVS)の吸着-脱着プロットを示す。

40

【0066】

図5は、BHB A - 001の結晶形態1を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着(DVS)の質量取り込みプロットを示す。

【0067】

図6は、BHB A - 001の結晶形態1を含有するサンプルについての偏光顕微鏡法(PLM)顕微鏡写真を示す。

【0068】

BHB A - 001の結晶形態1の物理的特性を以下の表に要約する。

【0069】

50

【表1】

表1 BHBA-001の結晶形態1についての物理的データ		
方法	図	要約
XRPD	1	約 13.1°、27.0°、17.5°、24.0°、8.8°、18.0°、16.3°、10.9°、8.2°、21.6°、12.2°、16.6°、17.2°、及び 13.7° の 2θ 値における、約 10% 以上の相対強度のピーク
DSC	2	T ピーク 約 65.7°C (-59.7 J/g); T ピーク 約 235.9°C (-14.4 J/g); 及び T ピーク 約 277.2°C (-114.9 J/g) における事象
TGA	3	約 2.4% (約 78°C) 及び約 1.1% (約 273°C) の重量における減少
DVS	4, 5	0% と 95% RH との間の約 8.7% の質量取り込み
顕微鏡法	6	凝集した粒子、約 1 μm

【0070】

1つの実施形態では、BHBA-001の結晶形態1は、少なくとも 13.1° ± 0.2° に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0071】

1つの実施形態では、BHBA-001の結晶形態1は、少なくとも 13.1° ± 0.2°、27.0° ± 0.2°、及び 17.5° ± 0.2° に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0072】

1つの実施形態では、BHBA-001の結晶形態1は、少なくとも 13.1° ± 0.2°、27.0° ± 0.2°、17.5° ± 0.2°、及び 24.0° ± 0.2° に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0073】

1つの実施形態では、BHBA-001の結晶形態1は、少なくとも 13.1° ± 0.2°、27.0° ± 0.2°、17.5° ± 0.2°、24.0° ± 0.2°、8.8° ± 0.2°、18.0° ± 0.2°、及び 16.3° ± 0.2° に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0074】

1つの実施形態では、BHBA-001の結晶形態1は、少なくとも 13.1° ± 0.2°、27.0° ± 0.2°、17.5° ± 0.2°、24.0° ± 0.2°、8.8° ± 0.2°、18.0° ± 0.2°、16.3° ± 0.2°、10.9° ± 0.2°、8.2° ± 0.2°、及び 21.6° ± 0.2° に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0075】

1つの実施形態では、BHBA-001の結晶形態1は、少なくとも 13.1° ± 0.2°、27.0° ± 0.2°、17.5° ± 0.2°、24.0° ± 0.2°、8.8° ± 0.2°、18.0° ± 0.2°、16.3° ± 0.2°、10.9° ± 0.2°、8.2° ± 0.2°、21.6° ± 0.2°、12.2° ± 0.2°、16.6° ± 0.2°、及び 17.2° ± 0.2° に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0076】

1つの実施形態では、BHBA-001の結晶形態1は、実質的に図1に示されるようなX線粉末回折を有する。

【0077】

10

20

30

40

50

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 は、 277 ± 4 に吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。

【 0 0 7 8 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 は、実質的に図 2 に示されるような示差走査熱量測定サーモグラムを有する。

【 0 0 7 9 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 は、 40 ± 4 と 100 ± 4 との間で約 $2.4 \pm 2\%$ の重量損失を示す熱重量分析サーモグラムを有する。

【 0 0 8 0 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 は、 219 ± 4 の開始温度で約 $2.7 \pm 2\%$ の重量損失を示す熱重量分析サーモグラムを有する。

【 0 0 8 1 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 は、 256 ± 4 の開始温度で約 $1.1 \pm 2\%$ の重量損失を示す熱重量分析サーモグラムを有する。

【 0 0 8 2 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 は、実質的に図 3 に示されるような熱重量分析サーモグラムを有する。

【 0 0 8 3 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 は、実質的に図 4 に示されるような動的水蒸気吸着の収着 - 脱着プロファイルを有する。

10

【 0 0 8 4 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 は、実質的に図 5 に示されるような動的水蒸気吸着の質量取り込みプロファイルを有する。

【 0 0 8 5 】

結晶形態 2

本発明の1つの態様は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 2 に関する。

【 0 0 8 6 】

図 7 は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 2 を含有するサンプルについての X 線粉末回折 (X R P D) パターンを示す。

20

【 0 0 8 7 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 2 は、少なくとも $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ に特徴的な散乱角 (2θ) を示す X 線粉末回折を有する。

30

【 0 0 8 8 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 2 は、少なくとも $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、及び $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ に特徴的な散乱角 (2θ) を示す X 線粉末回折を有する。

【 0 0 8 9 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 2 は、少なくとも $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、及び $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ に特徴的な散乱角 (2θ) を示す X 線粉末回折を有する。

40

【 0 0 9 0 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 2 は、少なくとも $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、及び $26.7^\circ \pm 0.2^\circ$ に特徴的な散乱角 (2θ) を示す X 線粉末回折を有する。

【 0 0 9 1 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 2 は、実質的に図 7 に示されるような X 線粉末回折を有する。

【 0 0 9 2 】

結晶形態 3

50

本発明の1つの態様は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態3に関する。

【0093】

図8は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態3を含有するサンプルについてのX線粉末回折(X R P D)パターンを示す。

【0094】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態3は、少なくとも $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0095】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態3は、少なくとも $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及び $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。 10

【0096】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態3は、少なくとも $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0097】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態3は、少なくとも $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0098】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態3は、少なくとも $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $7.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。 20

【0099】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態3は、少なくとも $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $12.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0100】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態3は、実質的に図8に示されるようなX線粉末回折を有する。 30

【0101】

結晶形態4

本発明の1つの態様は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4に関する。

【0102】

図9は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4を含有するサンプルについてのX線粉末回折(X R P D)パターンを示す。

【0103】

図10は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4を含有するサンプルについての示差走査熱量測定(D S C)サーモグラムを示す。 40

【0104】

図11は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4を含有するサンプルについての熱重量分析(T G A)サーモグラム及び示差走査熱量測定(D S C)サーモグラムの両方を示す。

【0105】

図12は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着(D V S)の吸着・脱着プロットを示す。

【0106】

図13は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着(D V S)の質量取り込みプロットを示す。 50

【0107】

図14は、B H B A - 0 0 1の結晶形態4を含有するサンプルについての偏光顕微鏡法(P L M)顕微鏡写真を示す。

【0108】

B H B A - 0 0 1の結晶形態4の物理的特性を以下の表に要約する。

【0109】**【表2】**

表2 BHBA-001の結晶形態4についての物理的データ		
方法	図	要約
XRPD	10	約 14.8°及び 20.7°の 2θ 値における、約 10%以上の相対強度のピーク; 約 9.5°、16.4°、13.1°、24.6°、26.7°、21.0°、14.4°、12.4°、12.7°、及び 28.1°の 2θ 値における、約 2%以上の相対強度のさらなるピーク
DSC	11	T _{ピーク} 約 268.1°C (-16.6 J/g); T _{ピーク} 約 270.7°C (2.6 J/g)、及び T _{ピーク} 約 279.2°C (-52.0 J/g)における事象
TGA	12	約 0.2% (40~80°C)の重量における減少
DVS	13	0%と 95% RHとの間の約 0.1%の質量取り込み
顕微鏡法	14	針状の粒子、約 50~100 μm

【0110】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1の結晶形態4は、少なくとも 14.8° ± 0.2°に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0111】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1の結晶形態4は、少なくとも 14.8° ± 0.2°、及び 20.7° ± 0.2°に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0112】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1の結晶形態4は、少なくとも 14.8° ± 0.2°、20.7° ± 0.2°、及び 9.5° ± 0.2°に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0113】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1の結晶形態4は、少なくとも 14.8° ± 0.2°、20.7° ± 0.2°、9.5° ± 0.2°、及び 16.4° ± 0.2°に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0114】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1の結晶形態4は、少なくとも 14.8° ± 0.2°、20.7° ± 0.2°、9.5° ± 0.2°、16.4° ± 0.2°、13.1° ± 0.2°、24.6° ± 0.2°、26.7° ± 0.2°、及び 21.0° ± 0.2°に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0115】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1の結晶形態4は、少なくとも 14.8° ± 0.2°、20.7° ± 0.2°、9.5° ± 0.2°、16.4° ± 0.2°、13.1° ± 0.2°、24.6° ± 0.2°、26.7° ± 0.2°、21.0° ± 0.2°、14.4° ± 0.2°、12.4° ± 0.2°、12.7° ± 0.2°、及び 28.1° ± 0.2°に特徴的な散乱角(2θ)を示すX線粉末回折を有する。

【0116】

10

20

30

40

50

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、17.0°±0.2°と20.0°±0.2°との間の特徴的な散乱角(2θ)を示さない(例えば、ピーク強度が、最も強いピークの約3%未満である)X線粉末回折を有する。

【0117】

以下の表に示すように、形態1、2、及び3のそれぞれは、16.8°~20.2°の範囲に大きなピークを有する。対照的に、形態4は、その範囲に3%以上の強度のピークを有さない。例えば図15も参照のこと。

【0118】

【表3】

表3 範囲16.8°~20.2°における形態1、2、3、及び4についての XRPDの特徴的な散乱角		
結晶形態	散乱角(2θ)	相対強度
形態3	16.8	41.40%
形態1	17.2	12.20%
形態2	17.4	50.60%
形態1	17.5	61.00%
形態1	18.0	26.00%
形態4	18.8	1.10%
形態3	18.9	22.90%
形態4	19.1	1.20%
形態3	19.5	3.90%

【0119】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、17.0°±0.2°と20.0°±0.2°との間の特徴的な散乱角(2θ)における任意のピークが、最も強いピークの約3%未満、好ましくは最も強いピークの約2%未満、より好ましくは最も強いピークの約1.5%未満のピーク強度を有する、X線粉末回折を有する。

【0120】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、10.0°±0.2°と12.0°±0.2°との間の特徴的な散乱角(2θ)を示さない(例えば、ピーク強度が、最も強いピークの約3%未満である)X線粉末回折を有する。

【0121】

以下の表に示すように、形態1、2、及び3のそれぞれは、9.8°~12.2°の範囲に大きなピークを有する。対照的に、形態4は、その範囲に3.0%以上の強度のピークを有さない。例えば図15も参照のこと。

【0122】

10

20

30

40

50

【表4】

表4 範囲 9.8°～12.2°における形態1、2、3、及び4についての XRPDの特徴的な散乱角		
結晶形態	散乱角(2θ)	相対強度
形態2	10.4	54.80%
形態4	10.4	0.90%
形態1	10.9	21.90%
形態3	11.1	99.90%
形態2	11.9	12.20%
形態3	12.1	10.20%
形態1	12.2	17.50%

【0123】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、10.0°±0.2°と12.0°±0.2°との間の特徴的な散乱角(2θ)における任意のピークが、最も強いピークの約3%未満、好ましくは最も強いピークの約2%未満、より好ましくは最も強いピークの約1%未満のピーク強度を有する、X線粉末回折を有する。

10

【0124】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、実質的に図9に示されるようなX線粉末回折を有する。

20

【0125】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、約268±4に吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。

30

【0126】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、実質的に図10に示されるような示差走査熱量測定サーモグラムを有する。

【0127】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、40±4と100±4との間で約0.5%未満の重量損失を示す熱重量分析サーモグラムを有する。

30

【0128】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、実質的に図11に示されるような熱重量分析サーモグラムを有する。

【0129】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、実質的に図12に示されるような動的水蒸気吸着の吸着-脱着プロファイルを有する。

40

【0130】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、実質的に図13に示されるような動的水蒸気吸着の質量取り込みプロファイルを有する。

【0131】

結晶形態の比較

結晶形態1、2、3、及び4のそれぞれは、異なる特徴的な散乱角を示すXRDパターンを有する。例えば図15を参照のこと。

【0132】

B H B A - 0 0 1 の結晶形態1は、2.4%(w/w)の残留溶媒を含有し、吸湿性があり(0%と95%相対湿度(RH)との間の8.7%(w/w)の取り込みを有する)、

50

固体であり、その固体は、（より）小さな粒子からなる。

【0133】

B H B A - 0 0 1 の結晶形態 2 (エタノールから得られる) は、エタノールを含有することが見出され、エタノール溶媒和物と特徴付けられた。

【0134】

B H B A - 0 0 1 の結晶形態 3 (酢酸から得られる) は、酢酸を含有することが見出され、酢酸溶媒和物と特徴付けられた。

【0135】

B H B A - 0 0 1 の結晶形態 4 は、無水であり、残留溶媒をほとんどまたは全く含有せず、低吸湿性を有し、周囲条件で何ヶ月間も安定であり、その固体は、（より）大きな粒子からなる。

10

【0136】

250 を超えると、形態 4 は融解し、再結晶して形態 1 が得られる。

【0137】

その（実質的に）より良好な物理化学的特性（例えば、無水、低溶媒残留、低吸湿性、長期安定性、適切な粒径等）に基づき、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 4 は、製剤候補として開発に最も適している。

【0138】

B H B A - 0 0 1 の化学合成

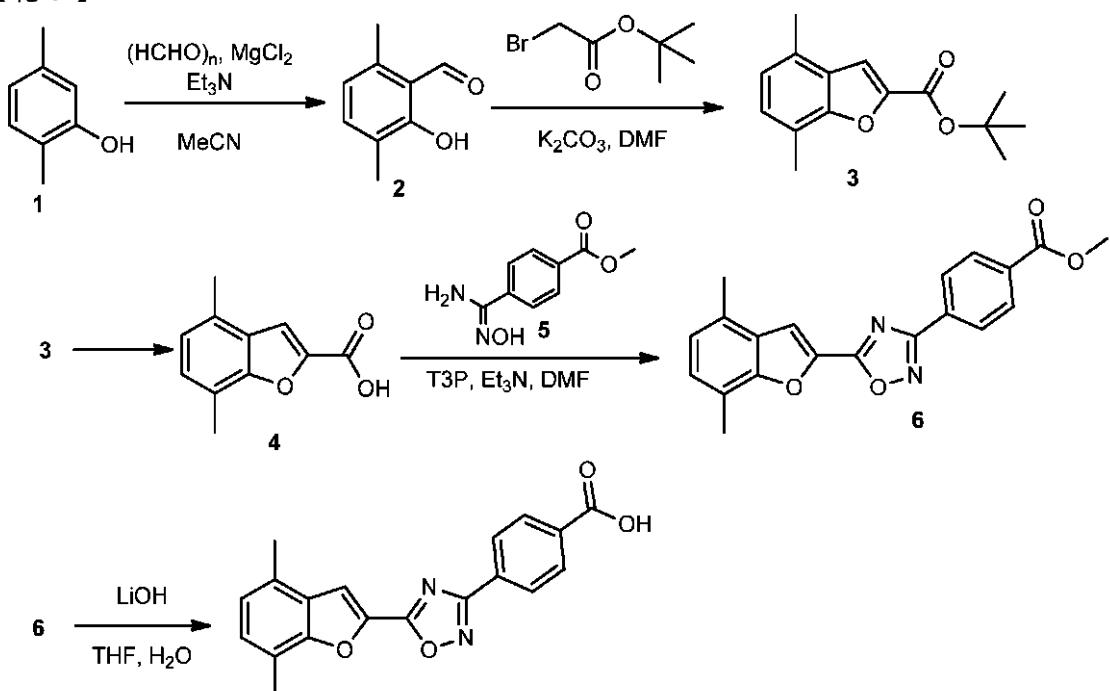
B H B A - 0 0 1 の調製のための 1 つの合成経路は、B o r t h w i c k e t a l . , 2016 に記載され、以下のスキーム 1 に示される。

20

スキーム 1

【0139】

【化3】



30

【0140】

このアプローチでは、2,5-ジメチルフェノール(1)をパラホルムアルデヒドと反応させて、2-ヒドロキシ-3,6-ジメチルベンズアルデヒド(2)を得て、これを次いで、tert-ブチル2-ブロモアセテートと反応させて、tert-ブチル4,7-ジメチルベンゾフラン-2-カルボキシレート(3)を得て、脱保護して4,7-ジメチルベンゾフラン-2-カルボン酸(4)を得る。次いで、この酸をメチル4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ベンゾエート(5)と反応させて、メチル4-(5-(4,7-

40

50

-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート(6)を得て、これを次いで脱保護して標的化合物4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(BHBA-001)を得る。

【0141】

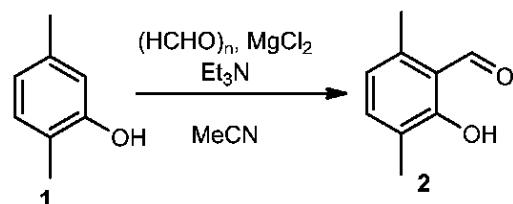
この合成経路の例を以下に説明する。

【0142】

ステップ1：2-ヒドロキシ-3,6-ジメチルベンズアルデヒド(2)

【0143】

【化4】



【0144】

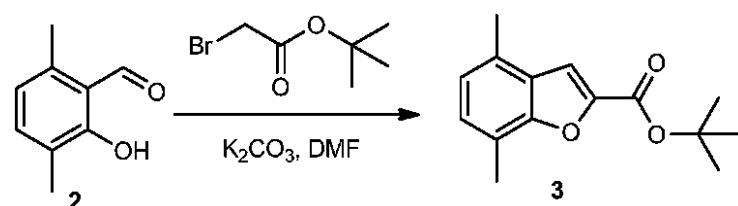
無水 MeCN (550 mL) 中、2,5-ジメチルフェノール(1)(20 g、160 mmol)、パラホルムアルデヒド(34 g、1.1 mol)、 MgCl_2 (23.4 g、24.6 mmol)、及び Et_3N (86 mL、610 mmol) の懸濁液を還流下で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して体積を半減させ、次いで、 Et_2O (200 mL) と1Mの HCl (200 mL)との間で分配した。水相を Et_2O (400 mL) でさらに抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を MgSO_4 で脱水し、濾過した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(330 g、イソヘキサン中0~20% Et_2O)によって精製することで、表題化合物(2)(8.6 g、35%)を黄色の固体として得た： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) : 12.12 (1H, s), 10.29 (1H, s), 7.25 (1H, d), 6.61 (1H, d), 2.56 (3H, s), 2.20 (3H, s)。

【0145】

ステップ2：tert-ブチル4,7-ジメチルベンゾフラン-2-カルボキシレート(3)

【0146】

【化5】



【0147】

無水 DMF (40 mL) 中、2-ヒドロキシ-3,6-ジメチルベンズアルデヒド(2)(8.6 g、57 mmol)及び炭酸カリウム(19.8 g、143 mmol)の攪拌した懸濁液に、tert-ブチル2-プロモアセテート(10.6 mL、71.5 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を還流下で20時間攪拌した。 EtOAc (100 mL) と水(100 mL)との間で混合物を分配し、水相を EtOAc (100 mL) でさらに抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し($5 \times 100 \text{ mL}$)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(330 g、ジクロロメタン(DCM)中20% MeOH)によって精製することで、表題化合物(3)(12.3 g、収率87%)を赤色の油として得た： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) : 7.42 (1H, s), 7.04 (2H, dd), 8.33 (1H, d), 2.52 (3H, s)。

10

20

30

40

50

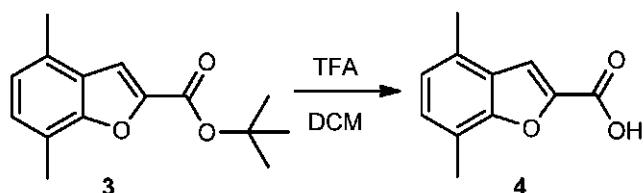
, s), 2.50 (3H, s), 1.63 (9H, s)。

【0148】

ステップ3：4,7-ジメチルベンゾフラン-2-カルボン酸(4)

【0149】

【化6】



10

【0150】

DCM (100mL) 中、*tert*-ブチル4,7-ジメチルベンゾフラン-2-カルボキシレート(3) (12.3g、49.8mmol) の溶液に、0°で、トリフルオロ酢酸(TFA) (19.2mL、249mmol) を滴下して加えた。添加の後、混合物を室温まで温め、20時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、EtOAc (100mL) と1MのHCl (100mL)との間で分配した。水相をEtOAc (100mL) でさらに抽出し、合わせた有機相をブライン (300mL) で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc (100mL) に溶解し、次いで、飽和NaHCO₃溶液 (200mL) で抽出した。濃HClを添加することによって、水溶液を酸性化し、EtOAc (200mL) で抽出した。有機溶液を減圧下で濃縮し、トルエンと同時蒸発させることで、表題化合物(4) (7.7g、収率81%)を薄茶色の固体として得た：
m/z 190 [M+H]⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 13.48 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.11 (2H, dd), 2.47 (3H, s), 2.44 (3H, s)。

20

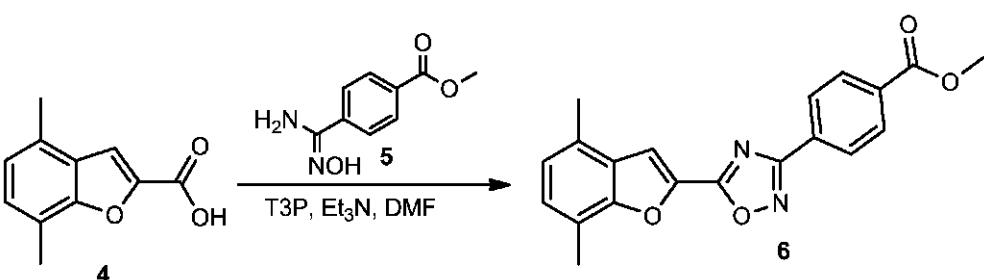
【0151】

ステップ4：メチル4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート(6)

【0152】

【化7】

30



【0153】

無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF) (25mL) 中、4,7-ジメチルベンゾフラン-2-カルボン酸(4) (3.0g、16mmol)、メチル4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ベンゾエート(5) (3.1g、16mmol)、及びEt₃N (11mL、79mmol) の混合物に、0°で、EtOAc中の2-プロパンホスホン酸無水物(T3P)の溶液(50%) (23.2mL、39.4mmol)を滴下して加えた。混合物を0°で10分間攪拌し、次いで、90°まで温め、18時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水(150mL)へと注ぎ入れた。固体を収集し、冷却したEtOAcで洗浄し、吸引下で乾燥させた。この材料を、MeOHを用いたトリチュレートによって精製し、減圧下で乾燥させることで、表題化合物(6) (3.6g、収率65%)を薄赤色の固体として得た：
m/z 349 [M+H]⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.29 - 8.26 (3H, m), 8.19

40

50

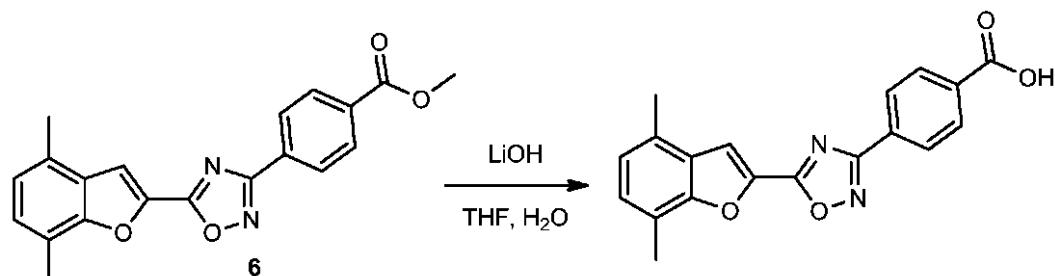
(2 H , d) , 7 . 2 9 (1 H , d) , 7 . 1 3 (1 H , d) , 3 . 9 2 (3 H , s) , 2 . 5 6 (3 H , s) , 2 . 5 4 (3 H , s) 。

【 0 1 5 4 】

ステップ 5 : 4 - (5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 安息香酸 (B H B A - 0 0 1)

【 0 1 5 5 】

【 化 8 】



10

【 0 1 5 6 】

テトラヒドロフラン (T H F) (1 m L) 中、メチル 4 - (5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾエート (6) (1 0 0 m g 、 0 . 2 8 7 m m o l) の懸濁液を、 L i O H (2 M 、 水性、 7 2 0 μ L 、 1 . 4 m m o l) で処理し、混合物を 4 0 で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、 1 M の H C l を滴下して加えることによって酸性化した。得られた固体を濾過によって収集し、次いで、 M e O H に溶解し、蒸発乾固させることで、表題化合物 (B H B A - 0 0 1) (9 5 m g 、 収率 9 9 %) を白色の固体として得た : m / z 3 3 5 [M + H] ⁺ (E S ⁺) , 3 3 3 [M - H] ⁻ (E S) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 3 . 3 4 (1 H , b r . s) , 8 . 2 5 - 8 . 2 3 (3 H , m) , 8 . 1 6 (2 H , d) , 7 . 2 9 (1 H , d) , 7 . 1 2 (1 H , d) , 2 . 5 6 (3 H , s) , 2 . 5 3 (3 H , s) 。

20

【 0 1 5 7 】

B H B A - 0 0 1 の調製のための別の方法は、以下のスキーム 2 に示される。

30

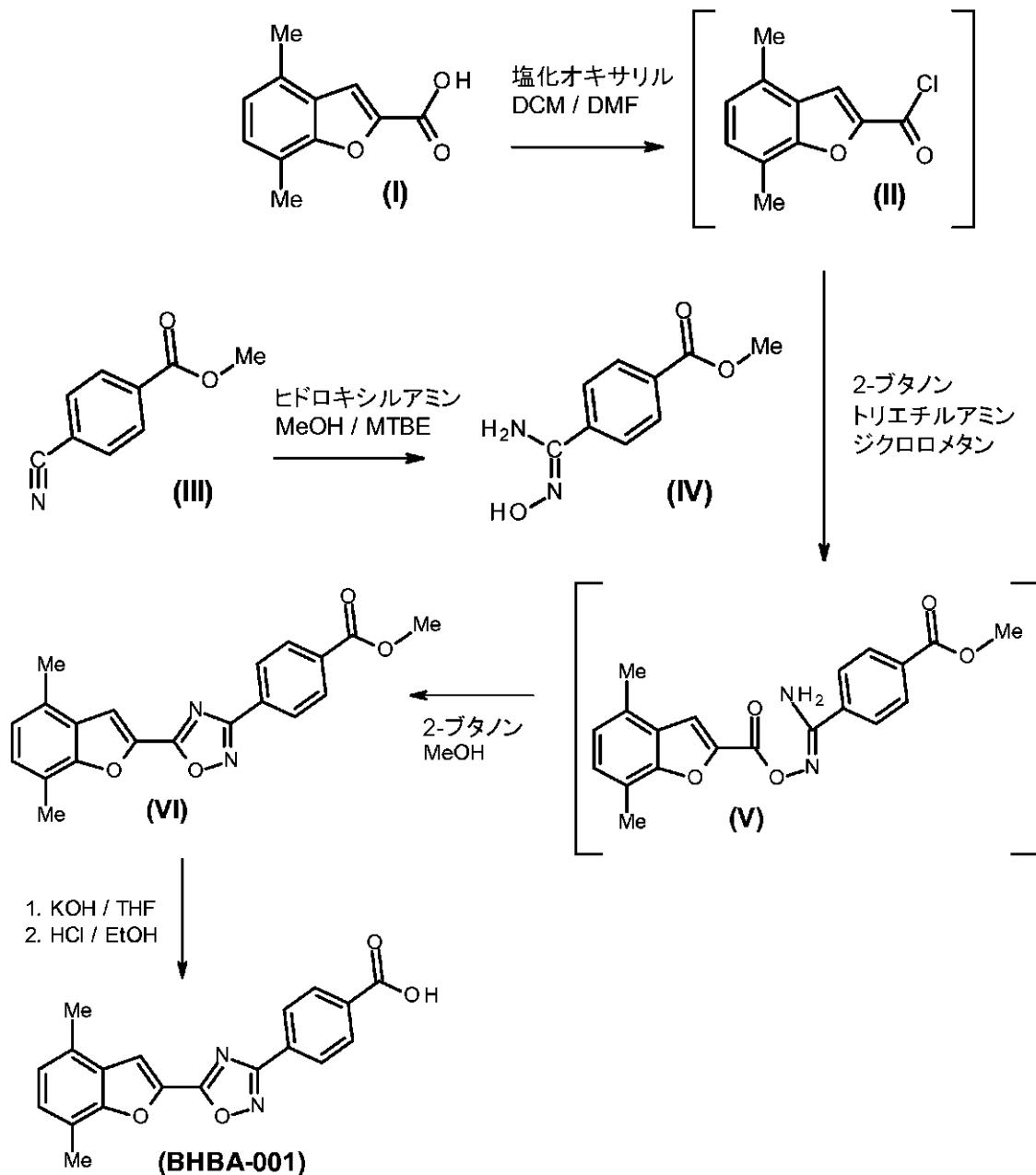
スキーム 2

【 0 1 5 8 】

40

50

【化9】



【0159】

このアプローチでは、メチル4-シアノベンゾエート(Ⅲ)を、溶媒としてメタノール中の水性ヒドロキシルアミンで処理する。反応の完了後、メチル*t*er*t*-ブチルエーテル(MTBE)を加え、混合物を冷却し、一晩熟成後、生成物メチル4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ベンゾエート(Ⅳ)を固体として単離する。

【0160】

4,7-ジメチルベンゾフラン-2-カルボン酸(Ⅰ)を、触媒N,N-ジメチルホルムアミドの存在下でジクロロメタン中で塩化オキサリルで処理する。反応の完了後、生成物4,7-ジメチルベンゾフラン-2-カルボニルクロリド(Ⅱ)を含有する溶液を、次の段階へ入れ込む。

【0161】

4,7-ジメチルベンゾフラン-2-カルボニルクロリド(Ⅱ)を、塩基としてのトリエチルアミン及び溶媒としての2-ブタノンの存在下でメチル4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ベンゾエート(Ⅳ)で処理する。溶媒の除去後、最後から2番目の中間体であるメチル4-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-

- オキサジアゾール - 3 - イル] ベンゾエート (V I) を、メタノールから結晶化させ、濾過により単離する。

【 0 1 6 2 】

メチル 4 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] ベンゾエート (V I) を、60 ~ 65 度でテトラヒドロフラン (T H F) 中の水酸化カリウムで処理することによって加水分解し、続いて水及びエタノールで希釈する。濃塩酸を加えると、標的化合物 4 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] 安息香酸 (B H B A - 0 0 1) が沈殿し、濾過により単離される。

【 0 1 6 3 】

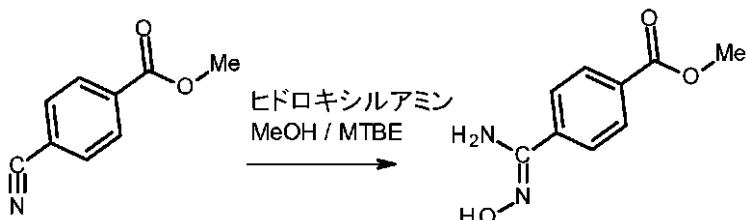
この合成経路の例を以下に説明する。

【 0 1 6 4 】

ステップ 1 : メチル 4 - (N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル) ベンゾエート (I V)

【 0 1 6 5 】

【 化 1 0 】



10

20

【 0 1 6 6 】

メタノール (7.5 L、3 v o l) 中、メチル 4 - シアノベンゾエート (I I I) (2 . 50 kg、1 w t) の溶液を、メチルtert - プチルエーテル (9.3 kg、3 . 7 w t) で希釈した。ヒドロキシルアミン水溶液 (50 % 溶液；1 . 23 kg、0 . 5 w t 、1 . 2 e q .) を、20 ~ 25 度で約0 . 5 時間かけて添加した。添加ラインをメタノール (1 kg、0 . 4 w t) ですすぎ、反応を20 ~ 25 度で約12時間進行させた。バッヂを5 ± 5 度まで冷却し、5 ± 5 度で3時間熟成させた。生成物メチル 4 - (N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル) ベンゾエート (I V) を濾過によって単離し、メチルtert - プチルエーテル (2 × 5 . 5 kg、2 × 2 . 2 w t) で洗浄し、窒素流下で周囲で約4時間乾燥させた (2 . 38 kg、93 %) 。

30

【 0 1 6 7 】

ステップ 2 : 4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (I I)

【 0 1 6 8 】

【 化 1 1 】



40

【 0 1 6 9 】

反応器に、4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - カルボン酸 (I) (1 . 96 kg、1 w t) 、N , N - ジメチルホルムアミド (8 g、0 . 004 w t) 及びジクロロメタン (6 . 85 kg、3 . 5 w t) を入れ、バッヂを25 ~ 30 度に加熱した。約15分かけて、塩化オキサリル (1 . 47 kg、0 . 75 w t 、1 . 1 e q) を混合物に添加し、添加ラインをジクロロメタン (1 . 3 kg、0 . 66 w t) ですすぎだ。バッヂを30 ~ 35 度で約1 . 5 時間攪拌し、得られた生成物 4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (I I) を、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

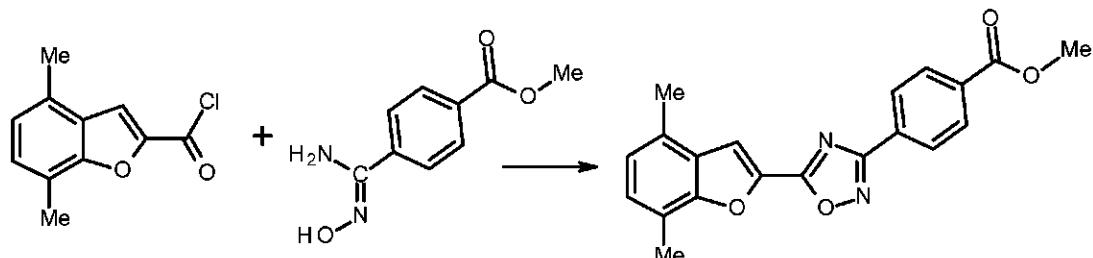
50

【0170】

ステップ3：メチル4-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ベンゾエート(VI)

【0171】

【化12】



【0172】

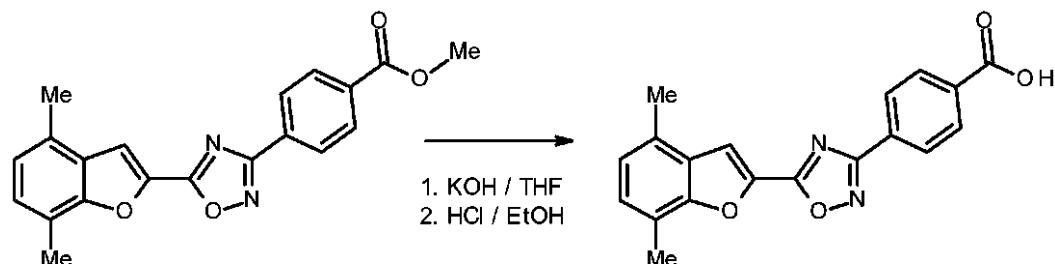
反応器に、メチル4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ベンゾエート(IV)(1.97 kg、1 wt%、(I)に基づき0.97 eq)、トリエチルアミン(2.34 kg、1.2 wt%、2.2 eq)及びメチルイソブチルケトン(23.9 kg、12 wt%)を入れた。バッチを30~35℃に加熱し、4,7-ジメチルベンゾフラン-2-カルボニルクロリド(II)(ステップ2で調製)の溶液を添加し、温度が60℃を超えないことを確認した。添加ラインをジクロロメタン(0.66 wt%)ですすぎ、溶媒を最初に蒸留して、いくらかの溶媒を除去し、次いで、大気圧下で110~115℃で約3時間加熱した。バッチを60~70℃まで冷却し、メタノール(8 kg、4 wt%)を加え、バッチをこの温度でさらに30分間加熱した。バッチを20±3℃まで冷却し、この温度で約1時間熟成させた。固体生成物を濾過し、メタノール(2×6.2 kg、2×3.1 wt%)で洗浄し、窒素流下で周囲温度で16時間乾燥させた(3.3 kg、93%)。

【0173】

ステップ4：4-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]安息香酸(BHBA-001)

【0174】

【化13】



【0175】

反応器に、メチル4-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ベンゾエート(VI)(3.0 kg、1 wt%)、テトラヒドロフラン(THF)(22 kg、7.1 wt%)、及び脱塩水(DEMI水、7.5 kg、2.5 wt%)中の水性水酸化カリウム(固体KOHから調製した)(0.69 kg、0.23 wt%)の溶液を入れた。バッチを、65±5℃に加熱し、65±5℃で約3時間攪拌した。バッチを30~35℃まで冷却し、反応混合物を排出した。この溶液を、インラインフィルターを介して反応器に入れた(すなわち、清澄化ステップ)。反応器に、インラインフィルターを介して、DEMI水(6 kg、2.0 wt%)及び無水エタノール(9.6 kg、3.2 wt%)を入れた。バッチを55±5℃に加熱した。反応器に、インラインフィルターを介して、濃(30 wt%)塩酸(1.35 kg、0.45 wt%)を添加

10

20

30

40

50

し、バッチを 55 ± 5 度で約 15 分間攪拌した。バッチを 20 ± 3 度まで冷却し、この温度で 2 時間熟成させた。生成物を濾過し、濾過ケーキを、DEMΙ水 (1.5 kg, 0.5 wt) と無水エタノール (8.4 kg, 2.8 wt)との混合物で 2 回洗浄した。バッチを約 1 時間、周囲温度でフィルター上で乾燥させて、標的化合物 B H B A - 001 を得た。

【0176】

スクリーニング研究

研究 1：溶解性研究

最初の多形挙動を研究するために、B H B A - 001 (X R P D により形態 1 と特徴付けられた) の溶解性を、15 種類の溶媒中で測定した。固体を公知の量の溶媒 (例えば、3 mL) に段階的に (例えば、1 回に 10 mg) 加える、振盪フラスコ法を適用した。溶解性は目視で確認した。添加後、ゆっくりした溶解または再結晶を確認するために、懸濁液 / 溶液を 20 度で 24 時間保持した。固体が完全に溶解していない場合、懸濁液を 50 に加熱して溶解を促した。次いで、場合によっては逆溶媒の助けを借りて、溶媒を蒸発により除去した。得られた固体を X R P D を用いて分析した。

10

【0177】

結果を以下の表に要約する。化合物は、ほとんどの溶媒中で不十分に溶解するのみであった。しかし、2 つの新しい結晶形態が同定された：形態 2 及び形態 3。

【0178】

20

30

40

50

【表 5】

表5 溶解性研究			
#	溶媒	溶解性 (20°Cにおける) (mg/ml)	形態 (XRPDから)
1	ジクロロメタン	< 3	形態1
2	メチルtert-ブチルエーテル	< 3	形態1
3	アセトン	< 3 *	非結晶
4	酢酸エチル	< 4	形態1
5	エタノール	< 4	形態2
6	アセトニトリル	< 4	形態1
7	n-ヘプタン	< 3	形態1
8	水	< 3	形態1
9	トルエン	< 3	形態1
10	酢酸	< 4	形態3
11	テトラヒドロフラン (THF)	9-30	形態1
12	2-メチルテトラヒドロフラン	5-10	形態1
13	2-プロパノール	< 3	形態1
14	酢酸イソプロピル	4	形態1
15	1-プロパノール	< 3	形態1

(*) 50°Cにおける溶解性

【0179】

研究2：スラリー研究

その低い溶解性のため、3つの異なる温度プロファイルを用いて、B H B A - 0 0 1 (形態1)を様々な溶媒でスラリーにし、再結晶効果を観察した：(a) 20 で5日間；(b) 50 で2日間；及び(c) 60 に加熱した後、60 から5 まで5 / 時間の徐冷プロファイル。スラリーにした後、液体をデカントし、残った固体を窒素流下で乾燥させ、X R P D を用いて分析した。

【0180】

結果を以下の表に要約する。ほとんどすべての場合において、スラリー研究は形態1をもたらした。しかし、1つの新しい結晶形態が同定された(形態4)。

【0181】

徐冷研究では、そのいずれも形態1をもたらし、粒子癖(particle habit)は、5 ~ 10 μmの細長い粒子に変化した。

【0182】

10

20

30

40

50

【表 6】

表6 スラリー研究: 50°C / 2日		
#	溶媒	XRPD
1	2-プロパノール	形態1
2	1-プロパノール	形態1
3	アセトン	形態4
4	2-ブタノン (MEK)	形態4
5	酢酸エチル	形態1
6	酢酸イソプロピル	形態1
7	アセトニトリル	形態1
8	メチルtert-ブチルエーテル	形態1
9	テトラヒドロフラン (THF)	形態1
10	ジイソプロピルエーテル	形態1
11	2-メチルテトラヒドロフラン	形態1
12	トルエン	形態1
13	アニソール	形態1
14	シクロヘキサン	形態1
15	n-ヘプタン	形態1
16	ジクロロメタン	形態1

【0183】

10

20

30

40

50

【表 7】

表7 スラリー研究: 20°C / 5日		
#	溶媒	XRPD
1	2-プロパノール	形態1
2	1-プロパノール	形態1
3	アセトン	形態4
4	2-ブタノン(MEK)	形態1
5	酢酸エチル	形態1
6	酢酸イソプロピル	形態1
7	アセトニトリル	形態1
8	メチルtert-ブチルエーテル	形態1
9	テトラヒドロフラン(THF)	形態1
10	ジイソプロピルエーテル	形態1
11	2-メチルテトラヒドロフラン	形態1
12	トルエン	形態1
13	アニソール	形態1
14	シクロヘキサン	形態1
15	n-ヘプタン	形態1
16	ジクロロメタン	形態1

【0184】

10

20

30

40

50

【表 8】

表8 スラリー研究: 5°C/hで60°Cから5°Cまで		
#	溶媒	XRPD
1	2-プロパノール	形態1
2	1-プロパノール	形態1
3	アセトン	形態1
4	2-ブタノン (MEK)	形態1
5	酢酸エチル	形態1
6	酢酸イソプロピル	形態1
7	アセトニトリル	形態1
8	メチルtert-ブチルエーテル	形態1
9	テトラヒドロフラン (THF)	形態1
10	ジイソプロピルエーテル	形態1
11	2-メチルテトラヒドロフラン	形態1
12	トルエン	形態1
13	アニソール	形態1
14	シクロヘキサン	形態1
15	n-ヘプタン	形態1
16	ジクロロメタン	形態1

【0185】

研究 3 : スラリー研究 (水和物について)

水和物が形成されるかどうかを決定しようとして、いくつかの水 - メタノール混合物を用いて、さらなるスラリー研究を行った。

【0186】

結果を以下の表に要約する。新しい結晶形態は同定されなかった (及びしたがって水和物は同定されなかった)。

【0187】

【表 9】

表9 スラリー研究: 水和物			
#	MeOH : H ₂ O比 (v/v)	温度プロファイ ル	XRPD
1	95:5	20°C; 3日	形態1
2	90:10	20°C; 3日	形態1
3	75:25	20°C; 3日	形態1
4	50:50	20°C; 3日	形態1
5	25:75	20°C; 3日	形態1

【0188】

10

20

30

40

50

研究 4 : 競合的スラリー研究

競合的スラリー実験を、いくつかの異なる溶媒中で行った（データは示さず）。形態 1、2、3、及び 4 の混合物を各溶媒でスラリーにし、得られた固体を X R P D によって分析した。競合的スラリー研究は、どの多形が形成されるのかを決定するのが溶媒である（温度ではない）ことを示した。

【 0 1 8 9 】

スクリーニング研究で同定された結晶形態の特徴付け

特徴付け方法

B H B A - 0 0 1 の様々な結晶形態は、例えば X 線粉末回折 (X R P D) 、示差走査熱量測定 (D S C) 、及び他の固体状態法に関して、それらの固有の固体状態の特徴によって同定することができる。10

【 0 1 9 0 】

結晶形態の水分含量または溶媒含量に関するさらなる特徴付けは、様々な日常的な方法のいずれか、例えば、熱重量分析 (T G A) 、示差走査熱量測定 (D S C) 、動的水蒸気吸着 (D V S) 、及び他の技術によって測定することができる。

【 0 1 9 1 】

X 線粉末回折 (X R P D) :

X R P D 研究は、Cu - K 放射線を用いた Bragg - Brentano 構成（装置番号 1549 ）における Bruker AXS D 2 PHASER を用いて行った。実験パラメータは：30 kV 、 10 mA での Cu 陽極；サンプルステージ標準回転；K - フィルター (0 . 5 % Ni) による単色化；スリット：固定発散スリット 1 . 0 mm (= 0 . 61 °) 、一次軸ソーラー (Solver) スリット 2 . 5 ° 、二次軸ソーラースリット 2 . 5 ° ；検出器：受光スリット 5 ° 検出器開口部を有する一次元検出器 LYNXEYE であった。標準的なサンプルホールダ ((510) シリコンウェハにおける 0 . 1 mm キャビティ) は、バックグラウンドシグナルへの最小の寄与を有する。20

【 0 1 9 2 】

測定条件は：走査範囲： 5 ~ 45 ° 2 ；サンプル回転： 5 rpm 、 0 . 5 s / ステップ 、 0 . 010 ° / ステップ、 3 . 0 mm 検出器スリットであった。システムの適合性を確認するために、コランダムサンプル A 26 - B 26 - S (N I S T 標準) を毎日測定した。

【 0 1 9 3 】

データ収集に使用されたソフトウェアは、 Diffraction Commander v3 . 3 . 35 であった。データ分析は、 Diffraction Evolv 3 . 0 を用いて行った。回折パターンには、バックグラウンド補正または平滑化を適用しなかった。 Cu - K 2 の寄与を、 Diffraction Evolv ソフトウェアを使用してなくした。30

【 0 1 9 4 】

X R P D の場合、ピークの相対強度は、サンプル調製技術、サンプルのマウント手順、及び使用される特定の機器に応じて変化し得る。さらに、機器の変動及び他の要因が、 2 値に影響を与える可能性がある。したがって、回折パターンのピーク割り当てでは、典型的にはプラスまたはマイナス約 0 . 2 ° (例えば、 ± 0 . 2 °) 变化し得る。

【 0 1 9 5 】

熱重量分析 / 示差走査熱量測定 (T G A / D S C) :

T G A / D S C 研究は、 34 個の位置のオートサンプラーを備えた Mettler Toledo TGA / DSC 1 STARe システム（装置番号 1547 ）を用いて行った。40

【 0 1 9 6 】

サンプルを、アルミニウムるつぼ (40 μL ; 穿孔された) を用いて調製した。典型的には、 5 ~ 10 mg のサンプルを、予め秤量したアルミニウムるつぼに入れ、 30 で 5 分間保持し、その後、 30 から 300 まで 10 / 分で加熱した。 40 mL / 分の窒素バージを、サンプルの上をおおって維持した。システムの適合性を確認するために、インジウム及び亜鉛を参照として用いる。

【 0 1 9 7 】

データの収集及び評価に使用されたソフトウェアは、STARe Software v10.00 ビルド 2480 であった。サーモグラムには、補正を適用しなかった。

【0198】

DSC の場合、観察される温度は、温度変化の速度、ならびにサンプル調製技術、及び使用される特定の機器に依存することが知られている。したがって、DSC サーモグラムに関する本明細書に報告される値は、プラスまたはマイナス約 4 ℃ 变化し得る。

【0199】

示差走査熱量測定 (DSC) :

DSC 研究は、Mettler Toledo DSC1 STARe システム (装置番号 1564) を用いて行った。

10

【0200】

サンプルを、アルミニウムのつぼ (40 μL ; 穿孔された) を用いて作製した。典型的には、1 ~ 8 mg のサンプルを、予め秤量したアルミニウムのつぼに入れ、30 ℃ で 5 分間保持し、その後、30 ℃ から 350 ℃ まで 10 ℃ / 分で加熱し、再び 350 ℃ で維持した。40 mL / 分の窒素パージを、サンプルの上をおおって維持した。システムの適合性を確認するために、インジウム及び亜鉛を参照として用いる。

【0201】

データの収集及び評価に使用されるソフトウェアは、STARe Software v10.00 ビルド 2480 である。サーモグラムには、補正を適用しない。

20

【0202】

DSC の場合、観察される温度は、温度変化の速度、ならびにサンプル調製技術、及び使用される特定の機器に依存することが知られている。したがって、DSC サーモグラムに関する本明細書に報告される値は、プラスまたはマイナス約 4 ℃ 变化し得る。

【0203】

動的水蒸気吸着 (DVS) :

DVS 研究は、Surface Measurement Systems Ltd. DVS-1 No Video (装置番号 2126) を用いて行った。

20

【0204】

サンプルを、ガラスパン中で典型的には 20 ~ 30 mg 秤量し、0 % RH で平衡化した。材料が乾燥した後、相対湿度 (RH) を、インクリメント当たり 1 時間、ステップ当たり 10 % 増加させ、95 % RH で終了した。

30

【0205】

データ収集に使用したソフトウェアは、DVSWin v3.01 No Video であった。データ分析を、DVS Standard Analysis Suite v6.3.0 (標準) を用いて行った。

【0206】

偏光顕微鏡法 (PLM) :

顕微鏡法研究を、Axio CamERc 5 s を備えた Axio Vert 35 M (装置番号 1612) を用いて行った。

40

【0207】

顕微鏡は 4 つのレンズを備えていた : Zeiss A-Plan Sx / 0.12 ; Zeiss A-plan 10x / 0.25 ; LD A-Plan 20x / 0.30 ; 及び A-chros TIGMAT 32x / 0.40。

【0208】

データ収集及び評価は、Carl Zeiss Zen AxioVision Blue Edition Lite 2011 v1.0.0.0 ソフトウェアを用いて行った。少量のサンプルを、対物レンズ上に載せ、薄層が得られるまで広げた。

【0209】

安定性研究 :

安定性研究は以下のように行った。サンプルを、二重低密度ポリエチレンバッグに包装し

50

、プラスチックタイで密封し、高密度ポリエチレン（H D P E）ドラムに入れた。サンプルを、以下の保存条件で保存した：25 / 60% R H（「リアルタイム」をシミュレートする）及び40 / 75% R H（「加速」）。

【0210】

サンプルを、外観、薬物含量（H P L Cによる）、水分含量（カールフィッシャー滴定による）、及び薬物関連不純物（H P L Cによる）について定期的に試験した。

【0211】

無水及び無溶媒ベースで補正された薬物含量は、以下の式から計算される：含量（%）= 100 - (水 + 溶媒 + 強熱残分 + 関連不純物)。

【0212】

薬物関連不純物は、150 mm × 4.6 mm、3 μmのW a t e r s A t l a n t i s T 3 カラムを用い、以下のパラメータを用いて、254 nmでのU V 検出を用いた逆相勾配H P L C 法を用いて測定した：

【0213】

【表10】

表 10 HPLC パラメータ	
HPLC カラム:	Waters Atlantis T3 C18, 150 × 4.6 mm, 3 μm
移動相 A:	水/ギ酸緩衝液中の 5 mM 酢酸アンモニウム
移動相 B:	アセトニトリル
検出:	UV 254 nm
注入体積:	10μL
カラム温度:	25°C
流速:	0.8 mL/分

【0214】

【表11】

表 11 HPLC 勾配		
時間(分)	% A	% B
0.0	90	10
10.0	10	90
15.0	10	90
15.1	90	10
20.0	90	10

【0215】

結晶形態 1

図 1 は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 を含有するサンプルについての X 線粉末回折（X R P D）パターンを示す。

【0216】

X R P D パターンにおける 25 個の最も強いピークが、以下の表に記載される。

【0217】

10

20

30

40

50

【表 12】

番号	BHBA-001 の結晶形態 1 についての XRPD ピーク			
	散乱角 (2θ)	d 値	相対強度	順位
1	6.680	13.22182	2.9%	21
2	8.241	10.71991	21.2%	9
3	8.809	10.03078	26.9%	5
4	10.941	8.07973	21.9%	8
5	12.243	7.22327	17.5%	11
6	13.081	6.76273	100.0%	1
7	13.711	6.45350	9.9%	14
8	16.332	5.42315	24.4%	7
9	16.552	5.35150	16.5%	12
10	17.151	5.16578	12.2%	13
11	17.541	5.05189	61.0%	3
12	17.956	4.93615	26.0%	6
13	19.504	4.54776	4.1%	20
14	20.088	4.41683	1.8%	24
15	21.601	4.11062	19.2%	10
16	23.052	3.85515	2.5%	22
17	23.017	3.86094	2.4%	23
18	24.005	3.70426	29.8%	4
19	25.117	3.54260	6.1%	16
20	26.210	3.39730	5.0%	17
21	26.964	3.30403	73.1%	2
22	27.570	3.23277	5.0%	18
23	28.988	3.07776	6.8%	15
24	30.468	2.93159	4.6%	19
25	32.446	2.75724	1.8%	25

【0218】

図2は、BHBA-001の結晶形態1を含有するサンプルについての示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【0219】

DSCサーモグラムは、40～100の間の幅広い脱溶媒和事象(開始：36.36；ピーク：65.72；熱流：-59.70 J/g)と、その後の、約277にピークを有する吸熱事象(融点)(開始：273.21；ピーク：277.23；熱流：-114.90 J/g)によって特徴付けられた。小さな幅広い事象はまた、200～250で見られた(開始：207.01；ピーク：235.94、熱流：-144.44 J/g)。

【0220】

図3は、BHBA-001の結晶形態1を含有するサンプルについての熱重量分析(TGA)サーモグラム及び示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムの両方を示す。

【0221】

10

20

30

40

50

DSC サーモグラムは、TGA による 2.35% w/w の重量損失に関連する 40 ~ 100 の間の幅広い吸熱事象（開始：77.78；ピーク：94.83；熱流：-27.26 J/g）によって特徴付けられた。2つのガラス転移吸熱が観察された：219 の開始温度（開始：219.63；中点 237.19）を有し、TGA による 2.7% w/w の重量損失に関連する第1の事象；及び 256 の開始温度（開始：256.33；中点：258.04）を有し、TGA による 1.13% w/w の重量損失に関連する第2の事象。形態1の吸熱融解は、273 の観察された開始温度（開始：272.98；ピーク：277.33；熱流：-155.35 J/g）を有した。

【0222】

図4は、BHBA-001の結晶形態1を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着（DVS）の吸着-脱着プロットを示す。

【0223】

形態1の吸湿性を決定するために、DVSプロットを、二重吸着-脱着サイクルについて 25 で測定した。総質量取り込みは、0%と95%RHとの間の8.7%w/wであり、これは形態1を吸湿性形態と特徴付けた。取り込みは可逆的であり、再現性があった。

【0224】

図5は、BHBA-001の結晶形態1を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着（DVS）の質量取り込みプロットを示す。

【0225】

DVSプロットは、25における、及び0%RHで平衡化された、形態1のサンプルについて記録された。材料が乾燥した後、RHを、インクリメント当たり1時間、ステップ当たり10%増加させ、95%RH及び8.7%w/wの最終質量取り込みで終了した。RHを、インクリメント当たり1時間、ステップ当たり10%減少させ、0%RHへ戻した。形態1は、吸湿性形態と特徴付けられた。取り込みは可逆的であり、再現性があった。

【0226】

図6は、BHBA-001の結晶形態1を含有するサンプルについての偏光顕微鏡法（PLM）顕微鏡写真を示す。

【0227】

形態1は、非常に小さな粒子の凝集体と特徴付けられた。

【0228】

BHBA-001の結晶形態1の物理的特性を以下の表に要約する。

【0229】

【表13】

表13
BHBA-001の結晶形態1についての物理的データ

方法	図	要約
XRPD	1	約 13.1°、27.0°、17.5°、24.0°、8.8°、18.0°、16.3°、10.9°、8.2°、21.6°、12.2°、16.6°、17.2°、及び 13.7°の 2θ 値における、約 10%以上の相対強度のピーク
DSC	2	T ピーク 約 65.7°C (-59.7 J/g); T ピーク 約 235.9°C (-14.4 J/g); 及び T ピーク 約 277.2°C (-114.9 J/g)における事象
TGA	3	約 2.4% (約 78°C) 及び 約 1.1% (約 273°C) の重量における減少
DVS	4, 5	0%と 95% RH との間の約 8.7% の質量取り込み
顕微鏡法	6	凝集した粒子、約 1 μm

10

20

30

40

50

【0230】

B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 は、 2 . 4 % (質量による) の残留溶媒 (水を含む) を含有する。

【0231】

B H B A - 0 0 1 の結晶形態 1 は、吸湿性であり、 0 % と 9 5 % R H との間の水の 8 . 7 % w / w 取り込みを有する。

【0232】

結晶形態 2

図 7 は、 B H B A - 0 0 1 の結晶形態 2 を含有するサンプルについての X 線粉末回折 (X R P D) パターンを示す。

10

【0233】

X R P D パターンにおける 12 個の最も強いピークが、以下の表に記載される。

【0234】**【表 14】**

表 14 BHBA-001 の結晶形態 2 についての XRPD ピーク				
番号	散乱角 (2θ)	d 値	相対強度	順位
1	5.707	15.47411	5.3%	11
2	8.054	10.96918	5.8%	10
3	8.661	10.20180	24.9%	5
4	10.408	8.49288	54.8%	2
5	11.889	7.43804	12.2%	6
6	12.734	6.94611	50.8%	3
7	13.670	6.47246	4.5%	12
8	15.628	5.66585	100.0%	1
9	17.388	5.09601	50.6%	4
10	21.280	4.17191	10.8%	7
11	23.857	3.72685	6.1%	9
12	26.731	3.33226	10.6%	8

20

30

【0235】

形態 2 (エタノールから得られる) は、エタノールを含有することが見出され (溶液 ¹ H N M R による ; データは示さず) 、 X R P D 及び ¹ H N M R データに基づき、エタノール溶媒和物と特徴付けられた。

【0236】

結晶形態 3

40

図 8 は、 B H B A - 0 0 1 の結晶形態 3 を含有するサンプルについての X 線粉末回折 (X R P D) パターンを示す。

【0237】

X R P D パターンにおける 12 個の最も強いピークが、以下の表に記載される。

【0238】

50

【表 15】

表 15 BHBA-001 の結晶形態 3 についての XRPD ピーク				
番号	散乱角 (2θ)	d 値	相対強度	順位
1	7.089	12.46012	19.6%	7
2	9.490	9.31245	23.5%	5
3	11.114	7.95462	99.9%	2
4	12.111	7.30210	10.2%	10
5	12.449	7.10430	13.1%	8
6	14.171	6.24470	100.0%	1
7	16.138	5.48770	70.8%	3
8	16.787	5.27710	41.4%	4
9	18.915	4.68790	22.9%	6
10	19.545	4.53818	3.9%	12
11	21.502	4.12945	12.5%	9
12	22.409	3.96420	4.3%	11

10

20

【0239】

形態 3 (酢酸から得られる) は、酢酸を含有することが見出され (溶液 ^1H NMR による; データは示さず)、XRPD 及び ^1H NMR データに基づき、酢酸溶媒和物と特徴付けられた。

【0240】

結晶形態 4

図 9 は、BHBA-001 の結晶形態 4 を含有するサンプルについての X 線粉末回折 (XRPD) パターンを示す。

【0241】

30

XRPD パターンにおける 32 個の最も強いピークが、以下の表に記載される。

【0242】

40

50

【表 16】

BHBA-001 の結晶形態 4 についての XRPD ピーク				
番号	散乱角 (2θ)	d 値	相対強度	順位
1	8.184	10.79535	1.5%	14
2	9.517	9.28608	6.0%	3
3	10.443	8.46426	0.9%	23
4	12.417	7.12294	1.8%	10
5	12.698	6.96583	1.8%	11
6	13.093	6.75638	2.7%	5
7	14.432	6.13245	1.9%	9
8	14.799	5.98109	100.0%	1
9	15.301	5.78590	1.1%	19
10	16.418	5.39499	4.4%	4
11	18.821	4.71111	1.1%	20
12	19.095	4.64415	1.2%	17
13	20.657	4.29637	10.6%	2
14	20.977	4.23158	2.1%	8
15	22.881	3.88346	1.2%	18
16	23.864	3.72568	1.1%	21
17	24.581	3.61871	2.3%	6
18	25.022	3.55581	1.0%	22
19	26.365	3.37771	1.6%	13
20	26.722	3.33343	2.3%	7
21	28.065	3.17681	1.8%	12
22	30.031	2.97318	1.3%	16
23	31.060	2.87703	1.4%	15
24	35.798	2.50636	0.5%	26
25	36.541	2.45706	0.3%	31
26	37.038	2.42521	0.6%	24
27	38.578	2.33188	0.4%	29
28	40.538	2.22353	0.5%	27
29	40.863	2.20663	0.3%	32
30	41.510	2.17371	0.4%	30
31	42.025	2.14826	0.5%	28
32	44.080	2.05275	0.6%	25

10

20

30

40

【0243】

図10は、BHBA-001の結晶形態4を含有するサンプルについての示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【0244】

DSCサーモグラムは、2つの吸熱事象によって特徴付けられた：270 のピーク温度(開始：269.80；ピーク：270.69；熱流 + 2.61 J/g)を有する発熱事象(再結晶)と組み合わせた、形態4の融解に対応する、268 のピーク温度を有する第1の事象(開始：263.36；ピーク：268.07；熱流：-16.65 J/g)と、その後の、279 のピーク温度における形態1の融解(開始：277.5

50

4 ; ピーク : 279.19 ; 熱流 : -51.95 J / g)。

【0245】

図11は、BHB A - 001の結晶形態4を含有するサンプルについての熱重量分析(TGA)サーモグラム及び示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムの両方を示す。

【0246】

TGAサーモグラムは、40~80 の間の0.2%の非常に小さな重量損失を示した。DSCサーモグラムは、2つの吸熱事象によって特徴付けられた：278 の開始温度における形態1の再結晶及び融解(開始: 278.10 ; ピーク: 279.77 ; 熱流: -166.01 J / g)と組み合わせた、形態4の融解に対応する、256 の開始温度を有する第1の事象(開始: 256.09 ; ピーク: 264.60 ; 熱流 -16.34 J / g)。

【0247】

図12は、BHB A - 001の結晶形態4を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着(DVS)の吸着-脱着プロットを示す。

【0248】

形態4の吸湿性を決定するために、DVSプロットを、二重吸着-脱着サイクルについて25で測定した。総質量取り込みは、0%と95%RHとの間の0.1%であり、これは形態4を非吸湿性形態と特徴付ける。

【0249】

図13は、BHB A - 001の結晶形態4を含有するサンプルについての動的水蒸気吸着(DVS)の質量取り込みプロットを示す。

【0250】

DVSプロットは、25における、及び0%RHで平衡化された、形態4のサンプルについて記録された。材料が乾燥した後、RHを、インクリメント当たり1時間、ステップ当たり10%増加させ、95%RH及び0.1%の最終質量取り込みで終了した。RHを、インクリメント当たり1時間、ステップ当たり10%減少させ、0%RHへ戻した。形態4は、非吸湿性形態と特徴付けられた。

【0251】

図14は、BHB A - 001の結晶形態4を含有するサンプルについての偏光顕微鏡法(PLM)顕微鏡写真を示す。

【0252】

形態4は、約50~100 μmの針状粒子の好ましい形状を有する粒子癖を有すると特徴付けられた。

【0253】

BHB A - 001の結晶形態4の物理的特性を以下の表に要約する。

【0254】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 17 BHBA-001 の結晶形態 4 についての物理的データ		
方法	図	要約
XRPD	9	約 14.8° 及び 20.7° の 2θ 値における、約 10% 以上の相対強度のピーク；約 9.5°、16.4°、13.1°、24.6°、26.7°、21.0°、14.4°、12.4°、12.7°、及び 28.1° の 2θ 値における、約 2% 以上の相対強度のさらなるピーク
DSC	10	T ピーク 約 268.1°C (-16.7 J/g); T ピーク 約 270.7°C (+2.6 J/g)、及び T ピーク 約 279.2°C (-52.0 J/g) における事象
TGA	11	約 0.2% (40~80°C) の重量における減少
DVS	12, 13	0% と 95% RH との間の約 0.1% の質量取り込み
顕微鏡法	14	針状の粒子、約 50~100 μm

【0255】

安定性研究（上記のとおり）を、 BHBA - 001 の結晶形態 4 について行った。結果を以下の表に要約する。

【0256】

【表 18】

表 18 安定性研究					
保存条件	保存時間 (月数)	外観	薬物含量 (% w/w)	水分含量 (% w/w)	薬物関連 不純物 (% 面積)
最初	0	白色粉末	100.1	< 0.1	0.03
25°C / 60% RH	3	最初のまま	98.7	< 0.1	0.06
25°C / 60% RH	6	最初のまま	100.2	< 0.1	0.05
25°C / 60% RH	9	最初のまま	99.2	< 0.1	0.03
25°C / 60% RH	12	オフホワイトの粉 末	100.4	< 0.1	0.03
25°C / 60% RH	18	オフホワイトの粉 末	101.1	< 0.1	0.07
25°C / 60% RH	24	最初のまま	101.5	< 0.1	< 0.03
40°C / 75% RH	3	最初のまま	98.3	< 0.1	0.10
40°C / 75% RH	6	最初のまま	99.8	< 0.1	0.05

【0257】

サンプルの外観は、25°C / 60% RH における 24 ヶ月の保存、及び 40°C / 75% RH における 6 ヶ月の保存後、本質的に変化しないままであった。

10

20

30

40

50

【0258】

水分含量は、25 / 60% RHにおける24ヶ月の保存、及び40 / 75% RHにおける6ヶ月の保存後、本質的に変化しないままであった。

【0259】

薬物含量は、25 / 60% RHにおける24ヶ月の保存、及び40 / 75% RHにおける6ヶ月の保存後、本質的に変化しないままであった。

【0260】

薬物関連不純物レベルは、25 / 60% RHにおける24ヶ月の保存、及び40 / 75% RHにおける6ヶ月の保存後、本質的に変化しないままであった。

【0261】

要約すると、B H B A - 0 0 1 の結晶形態4は、25 / 60% RHにおける少なくとも24ヶ月の保存、及び40 / 75% RHにおける6ヶ月の保存後に安定であることが示された。

【0262】**結晶形態4の調製**

結晶形態4の調製のために以下のプロトコルを開発した。少なくとも1つの2.5kgのバッチを含む大規模バッチについて、それはうまくいくことが分かった。

【0263】

パート1(脱保護)では、B H B A - 0 0 1 の溶液を、対応するメチルエステルから調製する。

【0264】

パート2(沈殿)では、B H B A - 0 0 1 を溶液から沈殿させる(形態1として)。

【0265】

パート3(形態4の形成)では、B H B A - 0 0 1 (形態1)を無水エタノール中で高温でスラリーにする(形態4を得るために)。

【0266】**パート1：溶液におけるB H B A - 0 0 1 の調製**

メチル4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾエート(1wt)及びテトラヒドロフラン(7.1wt)を反応器に入れる。

脱塩水(2.5wt)中の固体KOH(0.23wt)から調製した水酸化カリウム水溶液を反応器に入れる。

バッチを65±5に加熱する。

65±5で少なくとも3時間、バッチを攪拌する。

バッチを30±5まで冷却する。

反応混合物を排出する。

反応混合物をインラインフィルターを介して第2の反応器に入れる。

第2の反応器に、インラインフィルターを介して、脱塩水(2.0wt)及び無水エタノール(3.2wt)を入れる。

バッチを55±5に加熱する。

【0267】**パート2：B H B A - 0 0 1 (形態1)の沈殿**

第2の反応器に、インラインフィルターを介して、濃(30wt%)塩酸(0.45wt)を添加する。

55±5で少なくとも15分間、バッチを攪拌する。

バッチを20±3まで冷却する。

20±3で少なくとも2時間、バッチを熟成させる。

バッチを濾過する。

バッチを洗浄する：反応器に、インラインフィルターを介して、脱塩水(0.5wt)及び無水エタノール(2.8wt)の混合物を添加し、この溶媒混合物を使用して濾過ケ

10

20

30

40

50

ーキを洗浄する。

バッヂを洗浄する：反応器に、インラインフィルターを介して、無水エタノール（3.2 wt）を添加し、この溶媒を使用して濾過ケーキを洗浄する。

バッヂを乾燥させる：バッヂをフィルター上で周囲温度（約20℃）で少なくとも1時間乾燥させる（B H B A - 0 0 1の結晶形態1を得るために）。

【0268】

パート3：B H B A - 0 0 1（形態1）をB H B A - 0 0 1（形態4）に変換するための再スラリー化

濾過ケーキを反応器に入れる。

反応器に、インラインフィルターを介して、無水エタノール（12.6 wt）を入れる。 10

混合物を還流（約78℃）まで加熱し、この温度で少なくとも2時間攪拌する。

バッヂを20±3℃まで冷却する。

20±3℃で少なくとも1時間、バッヂを熟成させる。

バッヂを濾過する。

バッヂを洗浄する：反応器に、インラインフィルターを介して、メチルtert.-ブチルエーテル（2×3.7 wt）を添加し、この溶媒混合物を使用して濾過ケーキを洗浄する。

バッヂを乾燥させる：バッヂをフィルター上で周囲温度（約20℃）で少なくとも1時間乾燥させる（B H B A - 0 0 1の結晶形態4を得るために）。

【0269】

したがって、本発明の別の態様は、B H B A - 0 0 1の結晶形態4の調製方法であって、
（a）B H B A - 0 0 1とエタノールとの混合物を加熱するステップ； 20

（b）前記混合物を冷却するステップ；及び

（c）前記混合物から前記結晶形態を単離するステップ

を順に含む、方法である。

【0270】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1とエタノールとの前記混合物は、固体B H B A - 0 0 1とエタノールとの混合物（例えばスラリー）である。

【0271】

1つの実施形態では、前記固体B H B A - 0 0 1は、B H B A - 0 0 1の結晶形態1である。 30

【0272】

1つの実施形態では、前記加熱は、約40℃から前記混合物の還流温度（例えば、約78℃）の温度におけるものである。

【0273】

1つの実施形態では、前記加熱は、約50℃から前記混合物の還流温度（例えば、約78℃）の温度におけるものである。

【0274】

1つの実施形態では、前記加熱は、約60℃から前記混合物の還流温度（例えば、約78℃）の温度におけるものである。 40

【0275】

1つの実施形態では、前記加熱は、前記混合物の還流温度（例えば、約78℃）におけるものである（例えば、前記加熱は還流である）。

【0276】

1つの実施形態では、前記加熱は、約30分～約24時間の期間のものである。

【0277】

1つの実施形態では、前記加熱は、約30分～約12時間の期間のものである。

【0278】

1つの実施形態では、前記加熱は、約30分～約6時間の期間のものである。

【0279】

50

20

30

40

50

1つの実施形態では、前記加熱は、約30分～約3時間の期間のものである。

【0280】

1つの実施形態では、前記加熱は、約2時間の期間のものである。

【0281】

1つの実施形態では、前記冷却は、約5～約30の温度までのものである。

【0282】

1つの実施形態では、前記冷却は、約5～約25の温度までのものである。

【0283】

1つの実施形態では、前記冷却は、約20の温度までのものである。

【0284】

1つの実施形態では、前記冷却の後に、(b')前記冷却された混合物を熟成させるステップが続く。

【0285】

1つの実施形態では、前記熟成は、約30分～約24時間の期間のものである。

【0286】

1つの実施形態では、前記熟成は、約30分～約12時間の期間のものである。

【0287】

1つの実施形態では、前記熟成は、約30分～約6時間の期間のものである。

【0288】

1つの実施形態では、前記熟成は、約30分～約3時間の期間のものである。

【0289】

1つの実施形態では、前記熟成は、約1時間の期間のものである。

【0290】

1つの実施形態では、前記単離は、濾過によるものである。

【実施例】

【0291】

パート1：脱保護

反応器に、メチル4-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ベンゾエート(3.0kg、1wt)、テトラヒドロフラン(22kg、7.1wt)、及び脱塩水(DEMI水、7.5kg、2.5wt)中の水性水酸化カリウム(固体KOHから調製した)(0.69kg、0.23wt)の溶液を入れた。バッチを、65±5に加熱し、65±5で約3時間攪拌した。バッチを30～35まで冷却し、反応混合物を排出した。この溶液を、インラインフィルターを介して反応器に入れた(すなわち、清澄化ステップ)。反応器に、インラインフィルターを介して、DEMI水(6kg、2.0wt)及び無水エタノール(9.6kg、3.2wt)を入れた。バッチを55±5に加熱した。

【0292】

パート2：沈殿

反応器に、インラインフィルターを介して、濃(30wt%)塩酸(1.35kg、0.45wt)を添加し、バッチを55±5で約15分間攪拌した。バッチを20±3まで冷却し、この温度で2時間熟成させた。生成物を濾過し、濾過ケーキを、DEMI水(1.5kg、0.5wt)と無水エタノール(8.4kg、2.8wt)との混合物で2回洗浄した。バッチを約1時間、周囲温度でフィルター上で乾燥させて、標的化合物BHBA-001を得た。

【0293】

パート3：結晶形態4の形成

濾過ケーキを反応器に入れ、インラインフィルターを介して、無水エタノール(37.8kg、12.6wt)を添加した。混合物を還流まで加熱し、懸濁液をこの温度で約2時間攪拌した。バッチを20±3まで冷却し、20±3で約1時間この温度で熟成させた。固体を濾過し、メチルtert.-ブチルエーテル(2×11kg、2×3.7wt

10

20

30

40

50

)で洗浄し、窒素流下で周囲温度で20時間乾燥させて、結晶形態4の標的化合物BHB
A-001(2.52kg、80%)を得た。

【0294】

組成物、製剤、及び医療用途

組成物

本発明の1つの態様は、本明細書に記載のBHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、組成物(例えば、医薬組成物)に関する。

【0295】

1つの実施形態では、組成物は、BHBAA-001の結晶形態4を含み、BHBAA-001の他の結晶形態(例えば、形態1、2、及び3)を実質的に含まない組成物(例えば、医薬組成物)である。

10

【0296】

この文脈で使用される場合、「BHBAA-001の他の結晶形態を実質的に含まない」とは、組成物全体における(a)BHBAA-001の他の結晶形態(例えば、形態1、2、及び3)の総重量の、(b)BHBAA-001の結晶形態4の重量との比が、約1:10未満、好ましくは約1:20未満、より好ましくは約1:50未満であることを意味する。

【0297】

本発明の別の態様は、本明細書に記載のBHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを混合するステップを含む、組成物(例えば、医薬組成物)の調製方法に関する。

20

【0298】

用途

BHBAA-001(本明細書に記載のBHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)を含む)は、例えば、RAR(例えば、RAR-2)の(選択的)活性化によって改善する疾患及び病状、例えば、脊髄損傷などの神経学的損傷の治療において有用である。

【0299】

レチノイン酸受容体(RAR)の活性化方法における使用:

本発明の1つの態様は、インビトロまたはインビボにおける、レチノイン酸受容体(RAR)(例えば、RAR-2)の活性化方法における、例えば、RAR(例えば、RAR-2)と、有効量の、BHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)、またはBHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)から得られるBHBAA-001とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のBHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)の使用に関する。

30

【0300】

本発明の1つの態様は、インビトロまたはインビボにおける、(例えば、RAR及び/またはRARとの関連での)レチノイン酸受容体(RAR)(例えば、RAR-2)の選択的活性化方法における、例えば、RAR(例えば、RAR-2)と、有効量の、BHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)、またはBHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)から得られるBHBAA-001とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のBHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)の使用に関する。

40

【0301】

本発明の1つの態様は、インビトロまたはインビボにおける、神経細胞における、レチノイン酸受容体(RAR)(例えば、RAR-2)の活性化方法における、例えば、該細胞と、有効量の、BHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)、またはBHBAA-001の結晶形態(例えば、形態4)から得られるBHBAA-001とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のBHBAA-001の結晶形態の使用に関する。

【0302】

本発明の1つの態様は、インビトロまたはインビボにおける、神経細胞における、レチノイン酸受容体(RAR)(例えば、RAR-2)の選択的活性化方法における、例え

50

ば、該細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）、またはB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）から得られるB H B A - 0 0 1 とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1 の結晶形態の使用に関する。

【 0 3 0 3 】

本発明の1つの態様は、インビトロまたはインビボにおける、レチノイン酸受容体（R A R ）（例えば、R A R 2 ）の活性化方法であって、R A R （例えば、R A R 2 ）と、有効量の、B H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）、またはB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）から得られるB H B A - 0 0 1 とを接触させることを含む、方法に関する。

10

【 0 3 0 4 】

本発明の1つの態様は、インビトロまたはインビボにおける、（例えば、R A R 及び／またはR A R との関連での）レチノイン酸受容体（R A R ）（例えば、R A R 2 ）の選択的活性化方法であって、R A R （例えば、R A R 2 ）と、有効量の、B H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）、またはB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）から得られるB H B A - 0 0 1 とを接触させることを含む、方法に関する。

【 0 3 0 5 】

本発明の1つの態様は、インビトロまたはインビボにおける、神経細胞における、レチノイン酸受容体（R A R ）（例えば、R A R 2 ）の活性化方法であって、該細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）、またはB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）から得られるB H B A - 0 0 1 とを接触させることを含む、方法に関する。

20

【 0 3 0 6 】

本発明の1つの態様は、インビトロまたはインビボにおける、神経細胞における、レチノイン酸受容体（R A R ）（例えば、R A R 2 ）の選択的活性化方法であって、該細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）、またはB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）から得られるB H B A - 0 0 1 とを接触させることを含む、方法に関する。

【 0 3 0 7 】

1つの実施形態では、本方法は、インビトロで行われる。

30

【 0 3 0 8 】

1つの実施形態では、本方法は、インビボで行われる。

【 0 3 0 9 】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1 は、例えばB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）から得られる、医薬的に許容可能な組成物の形態で提供される。

【 0 3 1 0 】

R A R 活性化（例えば、R A R 2 活性化）を決定するための適切なアッセイは、本明細書に記載され、及び／または当技術分野で公知である。

【 0 3 1 1 】

神経突起成長等の誘起または促進方法における使用：

40

B H B A - 0 0 1 （本明細書に記載のB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）を含む）は、神経突起成長、神経突起伸長、及び／または神経突起再生を誘起または促進するために有用である。

【 0 3 1 2 】

「神経突起」という用語は、本明細書で使用される場合、神経細胞の細胞体からの突起を指し、例えば、軸索及び樹状突起を含む。

【 0 3 1 3 】

本発明の1つの態様は、神経突起成長、神経突起伸長、及び／または神経突起再生の誘起方法または促進方法における、例えば、インビトロまたはインビボにおける、神経細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態 4 ）、またはB H B A - 0 0 1

50

の結晶形態（例えば、形態4）から得られるB H B A - 0 0 1とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）の使用に関する。

【0314】

本発明の1つの態様は、神経突起成長の誘起方法または促進方法における、例えば、インピトロまたはインピボにおける、神経細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）、またはB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）から得られるB H B A - 0 0 1とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）の使用に関する。

【0315】

本発明の1つの態様は、神経突起伸長の誘起方法または促進方法における、例えば、インピトロまたはインピボにおける、神経細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）、またはB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）から得られるB H B A - 0 0 1とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）の使用に関する。

10

【0316】

本発明の1つの態様は、神経突起再生の誘起方法または促進方法における、例えば、インピトロまたはインピボにおける、神経細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）、またはB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）から得られるB H B A - 0 0 1とを接触させることを含む方法における、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）の使用に関する。

20

【0317】

本発明の1つの態様は、神経突起成長、神経突起伸長、及び／または神経突起再生の誘起方法または促進方法であって、インピトロまたはインピボにおける、神経細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）、またはB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）から得られるB H B A - 0 0 1とを接触させることを含む、方法に関する。

【0318】

本発明の1つの態様は、神経突起成長の誘起方法または促進方法であって、インピトロまたはインピボにおける、神経細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）、またはB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）から得られるB H B A - 0 0 1とを接触させることを含む、方法に関する。

30

【0319】

本発明の1つの態様は、神経突起伸長の誘起方法または促進方法であって、インピトロまたはインピボにおける、神経細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）、またはB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）から得られるB H B A - 0 0 1とを接触させることを含む、方法に関する。

【0320】

本発明の1つの態様は、神経突起再生の誘起方法または促進方法であって、インピトロまたはインピボにおける、神経細胞と、有効量の、B H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）、またはB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）から得られるB H B A - 0 0 1とを接触させることを含む、方法に関する。

40

【0321】

1つの実施形態では、本方法は、インピトロで行われる。

【0322】

1つの実施形態では、本方法は、インピボで行われる。

【0323】

1つの実施形態では、B H B A - 0 0 1は、例えばB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）から得られる、医薬的に許容可能な組成物の形態で提供される。

【0324】

50

神経突起成長、神経突起伸長、及び神経突起再生を決定または測定するための適切なアッセイは、本明細書に記載され、及び／または当技術分野で公知である。

【 0 3 2 5 】

療法の方法における使用：

本発明の別の態様は、療法による、ヒトまたは動物の体の治療方法に使用するための、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態4）に関する。

【 0 3 2 6 】

医薬の製造における使用：

本発明の別の態様は、治療に使用するための医薬の製造における、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態4）の使用に関する。

10

【 0 3 2 7 】

1つの実施形態では、医薬は、B H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば形態4）を含む。

【 0 3 2 8 】

治療方法

本発明の別の態様は、好ましくは医薬組成物の形態における、治療上有効な量の、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態4）、またはB H B A - 0 0 1 の結晶形態（例えば、形態4）から得られるB H B A - 0 0 1 を、治療を必要とする患者に投与することを含む、治療方法に関する。

【 0 3 2 9 】

治療される病状

20

R A R によって媒介される病状

（例えば、療法の方法における使用の、医薬の製造における使用の、治療方法の）1つの実施形態では、治療は、R A R （例えば、R A R 2）によって媒介される疾患または病状の治療である。

【 0 3 3 0 】

R A R の活性化によって改善する病状

（例えば、療法の方法における使用の、医薬の製造における使用の、治療方法の）1つの実施形態では、治療は、R A R （例えば、R A R 2）の活性化によって改善する疾患または病状の治療である。

【 0 3 3 1 】

30

（例えば、療法の方法における使用の、医薬の製造における使用の、治療方法の）1つの実施形態では、治療は、（例えば、R A R 及び／またはR A R との関連での）R A R （例えば、R A R 2）の選択的活性化によって改善する疾患または病状の治療である。

【 0 3 3 2 】

神経学的損傷

（例えば、療法の方法に使用するための結晶形態の、医薬の製造における使用の、治療方法の）1つの実施形態では、治療は、神経学的損傷の治療である。

【 0 3 3 3 】

「神経学的損傷」という用語は、本明細書で使用される場合、神経系の任意の損傷（injury）または損傷（damage）を指し、例えば、下記の神経系の損傷（injury）または損傷（damage）を含む。すなわち、機械的に誘導されたもの（例えば、外傷によって生じたもの）、化学的に誘導されたもの（例えば、神経毒によって生じたもの、または設計によるものであるか、もしくは副作用としてのものかを問わず、免疫抑制作用を有する治療レジメンによるもの）、あるいは疾患関連のもの（例えば、微生物、細菌、真菌、もしくはウイルス感染によって生じたもの、神経変性障害によるもの、または任意の他の神経組織関連障害によるもの）である。

40

【 0 3 3 4 】

1つの実施形態では、治療は、中枢神経系（C N S）の損傷の治療である。

【 0 3 3 5 】

1つの実施形態では、治療は、末梢神経系（P N S）の損傷の治療である。

50

【0336】

「中枢神経系」(CNS)という用語は、本明細書で使用される場合、脳及び脊髄を指す。 「末梢神経系」(PNS)という用語は、本明細書で使用される場合、脳及び脊髄の外側の神経細胞、神経、及び神経節を指す。 「神経系」という用語は、本明細書で使用される場合、 CNS 及び PNS の両方を指す。

【0337】

1つの実施形態では、治療は、神経損傷の治療である。

【0338】

1つの実施形態では、治療は、PNS の神経損傷の治療である。

【0339】

1つの実施形態では、治療は、CNS の神経損傷の治療である。

10

【0340】

1つの実施形態では、治療は、脊髄損傷の治療である。

【0341】

1つの実施形態では、治療は、外傷によって生じた脊髄損傷の治療である。

【0342】

1つの実施形態では、治療は、視神経損傷の治療である。

【0343】

1つの実施形態では、治療は、縲内障によって生じた視神経損傷の治療である。

【0344】

1つの実施形態では、治療は、神経障害の治療である。

20

【0345】

1つの実施形態では、治療は、PNS の神経障害の治療である。

【0346】

1つの実施形態では、治療は、CNS の神経障害の治療である。

【0347】

1つの実施形態では、治療は、脊髄の神経障害の治療である。

【0348】

1つの実施形態では、治療は、視神経の神経障害の治療である。

【0349】

1つの実施形態では、治療は、糖尿病性神経障害（すなわち、糖尿病と関連する神経障害）の治療である。

30

【0350】

1つの実施形態では、治療は、AIDS 神経障害（すなわち、AIDS と関連する神経障害）の治療である。

【0351】

1つの実施形態では、治療は、ハンセン病神経障害（すなわち、ハンセン病と関連する神経障害）の治療である。

【0352】

1つの実施形態では、治療は、末梢の神経障害（例えば、多発性神経障害、単神経障害、多発单神経炎、または自律神経障害）の治療である。

40

【0353】

1つの実施形態では、治療は、神経変性障害の治療である。

【0354】

1つの実施形態では、治療は、認知障害、記憶機能障害、記憶欠損、老年認知症、アルツハイマー病、初期段階のアルツハイマー病、中間段階のアルツハイマー病、後期段階のアルツハイマー病、認知機能障害、または軽度認知機能障害の治療である。

【0355】

1つの実施形態では、治療は、ハンチントン病の治療である。

【0356】

50

1つの実施形態では、治療は、パーキンソン病の治療である。

【0357】

1つの実施形態では、治療は、運動神経疾患の治療である。

【0358】

1つの実施形態では、治療は、局所麻痺の治療である。

【0359】

1つの実施形態では、治療は、ベル麻痺の治療である。

【0360】

1つの実施形態では、治療は、神経起因性インポテンスの治療である。

【0361】

1つの実施形態では、治療は、前立腺全摘除後に神経外傷によって生じた神経起因性インポテンスの治療である。

【0362】

1つの実施形態では、治療は、例えば、単麻痺、四肢麻痺、または対麻痺といった、麻痺の治療である。

【0363】

1つの実施形態では、治療は、神経学的損傷によって生じた神経学的障害の治療である。

【0364】

1つの実施形態では、治療は、例えば、上述のような神経障害によって生じた神経学的障害の治療である。

【0365】

1つの実施形態では、治療は、例えば、上述のような神経障害によって生じた神経学的損傷の治療である。

【0366】

治療

病状の治療との関連において本明細書で使用される「治療」という用語は、一般に、ヒトまたは動物（例えば、獣医学的用途において）を問わず、何らかの所望の治療効果（例えば、病状進行の抑制）が達成される治療及び療法に関し、進行速度の低減、進行速度の停止、病状の症状軽減、病状の改善、及び病状の治癒が含まれる。予防処置としての治療（すなわち、予防）も含まれる。例えば、病状をまだ発症していないが、病状発症の危険を有する患者に関する使用は、「治療」という用語によって包含される（すなわち、病状の治療は、その病状の危険の低減を包含する）。

【0367】

例えば、治療には、局所麻痺の予防、局所麻痺の危険の低減、局所麻痺の症状の軽減等が含まれる。

【0368】

「治療上有効な量」という用語は、本明細書で使用される場合、化合物の量、または化合物を含む材料、組成物、もしくは剤形の量であって、所望の治療レジメンに従って投与されるとき、何らかの所望の治療効果の提供に有効であり、合理的な利益／危険比に見合う量に関する。

【0369】

組み合わせ療法

「治療」という用語は、2つ以上の治療または療法を、例えば、逐次的または同時に組み合わせた、組み合わせ治療及び組み合わせ療法を含む。例えば、本明細書に記載の化合物は、例えば、他の薬剤と併用して、組み合わせ療法において使用してもよい。治療及び療法の例には、限定はされないが、化学療法（例えば、薬物、抗体（例えば、免疫療法において用いられるようなもの）、プロドラッグ（例えば、光線力学的療法、G D E P T、A D E P T等において用いられるようなもの）を含む活性薬剤の投与）、手術、放射線療法、光線力学的療法、遺伝子療法、及び制限食が含まれる。

【0370】

10

20

30

40

50

例えば、本明細書に記載の化合物を用いる治療と、例えば、神経学的損傷を治療する1つまたは複数の他の（例えば、1つ、2つ、3つ、4つの）薬剤または療法とを組み合わせることが有利であり得る。

【0371】

本発明の1つの態様は、以下に記載のように、1つまたは複数の追加の治療薬剤と併用される、本明細書に記載の化合物に関する。

【0372】

特定の組み合わせは、医師の裁量に委ねられ、医師は、自身の通常の一般的な知識、及び当業者に知られる投薬レジメンを使用して投与量を選択する。

【0373】

薬剤（すなわち、本明細書に記載の化合物、及びそれに追加される1つまたは複数の他の薬剤）は、同時または逐次的に投与してよく、異なる用量スケジュールにおいて、異なる経路を介して、個々に投与してよい。例えば、逐次的に投与されるとき、薬剤は、間隔を密にして（例えば、5～10分の間にわたって）、あるいは間隔を長くして（例えば、1時間、2時間、3時間、4時間、もしくはそれより長い時間を空けるか、または必要な場合はさらに長い時間を空けて）投与することができ、正確な投与量レジメンは、治療薬剤（複数可）の性質に応じて決定される。

10

【0374】

薬剤（すなわち、本明細書に記載の化合物、及びそれに追加される1つまたは複数の他の薬剤）は、単一の剤形において一緒に製剤化してよく、あるいは個々の薬剤が別々に製剤化され、キットの形態において一緒に提示されてよく、キットは、任意選択で、薬剤使用のための説明書を含む。

20

【0375】

他の用途

B H B A - 0 0 1（本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）を含む）はまた、例えば、神経突起成長、神経突起伸長、及び／または神経突起再生を誘起または促進するために、R A R（例えば、R A R 2）を活性化するための細胞培養添加物として使用してもよい。

【0376】

B H B A - 0 0 1（本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）を含む）はまた、例えば、候補宿主が、問題の化合物を用いた治療により利益を得る可能性があるかどうかを決定するために、例えば、インビトロアッセイの一部として使用してもよい。

30

【0377】

B H B A - 0 0 1（本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）を含む）はまた、例えば、他の化合物、他のR A R（例えば、R A R 2）アゴニスト等を同定するために、アッセイにおいて、基準物質として使用してもよい。

【0378】

キット

本発明の1つの態様は、（a）例えば、好ましくは、適した容器及び／または適した包装を用いて提供される、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）、または本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）を含む組成物と、（b）使用説明書、例えば、化合物または組成物の投与の仕方に関する書面の説明書とを含むキットに関する。

40

【0379】

書面の説明書はまた、活性成分が何の治療に適しているか示すリストを含んでもよい。

【0380】

投与経路

B H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）、またはB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態4）を含む医薬組成物は、全身性／末梢性、または局所性（すなわち、所望

50

の作用の部位における)を問わず、任意の簡便な投与経路によって、対象に投与してよい。

【0381】

投与経路には、限定はされないが、経口経路(例えば、経口摂取によるもの)、頬側経路、舌下経路、経皮経路(例えば、パッチ、硬膏剤等によるものを含む)、経粘膜経路(例えば、パッチ、硬膏剤等によるものを含む)、鼻腔内経路(例えば、スプレー式点鼻薬によるもの)、経眼経路(例えば、点眼薬によるもの)、経肺経路(例えば、吸入療法または吹送療法によるものであり、例えば、口または鼻を経由し、例えば、エアロゾルを介するものを使用)、経直腸経路(例えば、坐薬または浣腸によるもの)、経膣経路(例えば、ペッサリーによるもの)、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、脊髄内、関節包内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、及び胸骨内へのものを含む、注射によるものなどの非経口経路、例えば、皮下または筋肉内への、デポまたはリザーバーの植込によるものが含まれる。

10

【0382】

対象 / 患者

対象 / 患者は、脊索動物(chordate)、脊椎動物(vertebrate)、哺乳動物、胎盤哺乳動物、有袋類(例えば、カンガルー、ウォンバット)、げっ歯類(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、マウス類(murine)(例えば、マウス)、ウサギ類(lagomorph)(例えば、ウサギ)、鳥類(avian)(例えば、トリ)、イヌ類(canine)(例えば、イヌ)、ネコ類(feline)(例えば、ネコ)、ウマ類(equine)(例えば、ウマ)、ブタ類(porcine)(例えば、ブタ)、ヒツジ類(ovine)(例えば、ヒツジ)、ウシ類(bovine)(例えば、雌ウシ)、霊長類、サル類(simian)(例えば、サルまたは類人猿)、サル(monkey)(例えば、マーモセット、ヒビ)、類人猿(例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル)、またはヒトであり得る。

20

【0383】

さらに、対象 / 患者は、その発生形態のいずれかであり得、例えば、胎児である。

【0384】

1つの好ましい実施形態では、対象 / 患者は、ヒトである。

【0385】

製剤

30

B H B A - 0 0 1 の結晶形態(例えば、形態4)の単独投与は可能であるが、当業者に周知の1つまたは複数の他の医薬的に許容可能な成分と一緒に、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1 の結晶形態(例えば、形態4)を含む医薬製剤(例えば、組成物、調製物、医薬)として提示することが好ましく、他の医薬的に許容可能な成分には、限定はされないが、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、補助剤、增量剤、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤、潤滑剤、安定剤、可溶化剤、界面活性剤(例えば、湿潤剤)、マスキング剤、着色剤、香料添加剤、及び甘味剤が含まれる。製剤は、例えば、他の治療薬剤または予防薬剤といった、他の活性薬剤をさらに含んでよい。

【0386】

したがって、本発明は、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1 の結晶形態(例えば、形態4)を、例えば、担体、希釈剤、賦形剤等といった、当業者に周知の1つまたは複数の他の医薬的に許容可能な成分と一緒に含む、上に定義される医薬組成物、及び医薬組成物の調製方法をさらに提供する。別々の単位(例えば、錠剤、カプセル等)として製剤化されるのであれば、それぞれの単位が、所定量(投与量)の化合物を含有する。

40

【0387】

「医薬的に許容可能な」という用語は、本明細書で使用される場合、合理的な利益 / 危険比に見合い、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、健全な医学的判断の範囲内で、問題の対象(例えば、ヒト)の組織と接触する使用に適した化合物、成分、材料、組成物、剤形等に関する。担体、希釈剤、賦形剤等はそれぞれ、製剤の他の成分との適合性を有するという意味においても、「許容可能」

50

でなくてはならない。

【 0 3 8 8 】

適した担体、希釈剤、賦形剤等は、標準的な医薬の教科書において見つけることができ、教科書は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990、及びHandbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005である。

【 0 3 8 9 】

製剤は、薬学分野において周知の任意の方法によって調製してよい。そのような方法は、B H B A - 0 0 1 (例えは、その結晶形態を含む) と、1つまたは複数の付属成分を構成する担体とを結びつけるステップを含む。一般に、製剤は、B H B A - 0 0 1 (例えはその結晶形態、例えは形態 4 を含む) と、担体 (液体担体、微粉化された固体担体等) とを均一及び密接に結びつけ、次いで、必要であれば、製品を成形することによって調製される。

10

【 0 3 9 0 】

製剤は、迅速放出もしくは徐放、即時放出、遅延放出、時限放出、もしくは持続放出、またはそれらの組み合わせを提供するために調製してよい。

【 0 3 9 1 】

製剤は、適切に、液体、溶液 (例えは、水性、非水性) 、懸濁液 (例えは、水性、非水性) 、乳濁液 (例えは、水中油型、油中水型) 、エリキシル剤、シロップ、舐剤、口腔洗浄剤、点滴剤、錠剤 (例えは、被覆された錠剤を含む) 、顆粒、粉末、ロゼンジ、トローチ、カプセル (例えは、ハードゼラチンカプセル及びソフトゼラチンカプセルを含む) 、カシェー、丸剤、アンプル、ボーラス、坐薬、ペッサリー、チンキ、ゲル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、オイル、泡沫、スプレー、ミスト、またはエアロゾルの形態であり得る。

20

【 0 3 9 2 】

製剤は、B H B A - 0 0 1 (例えはその結晶形態、例えは形態 4 を含む) と、任意選択で、例えは、透過増進剤、浸透増進剤、及び吸収増進剤を含む、1つまたは複数の他の医薬的に許容可能な成分とを含浸するパッチ、絆創膏、包帯、ドレッシング材、または同様のものとして適切に提供してよい。製剤は、デポまたはリザーバーの形態において適切に提供してもよい。

30

【 0 3 9 3 】

B H B A - 0 0 1 (例えはその結晶形態、例えは形態 4 を含む) は、1つまたは複数の他の医薬的に許容可能な成分に溶解、懸濁、またはそれと混合してよい。化合物は、例えは、血液成分または1つもしくは複数の臓器が化合物の標的となるように設計されたリポソームまたは他の微粒子において提示してよい。

30

【 0 3 9 4 】

経口投与 (例えは、経口摂取によるもの) に適した製剤には、液体、溶液 (例えは、水性、非水性) 、懸濁液 (例えは、水性、非水性) 、乳濁液 (例えは、水中油型、油中水型) 、エリキシル剤、シロップ、舐剤、錠剤、顆粒、粉末、カプセル、カシェー、丸剤、アンプル、ボーラスが含まれる。

40

【 0 3 9 5 】

頬側投与に適した製剤には、口腔洗浄剤、ロゼンジ、トローチ、ならびにパッチ、絆創膏、デポ、及びリザーバーが含まれる。ロゼンジは、典型的には、風味付けされた基材において化合物を含み、基材は、通常、スクロース及びアカシアまたはトラガカントである。トローチは、典型的には、ゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアカシアなどの不活性な基材において化合物を含む。口腔洗浄剤は、典型的には、適した液体担体において化合物を含む。

【 0 3 9 6 】

舌下投与に適した製剤には、錠剤、ロゼンジ、トローチ、カプセル、及び丸剤が含まれる。

50

【 0 3 9 7 】

経口的な経粘膜投与に適した製剤には、液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、乳濁液（例えば、水中油型、油中水型）、口腔洗浄剤、ロゼンジ、トローチ、ならびにパッチ、絆創膏、デポ、及びリザーバーが含まれる。

【 0 3 9 8 】

非経口的な経粘膜投与に適した製剤には、液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、乳濁液（例えば、水中油型、油中水型）、坐薬、ペッサリー、ゲル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、オイル、ならびにパッチ、絆創膏、デポ、及びリザーバーが含まれる。

【 0 3 9 9 】

経皮投与に適した製剤には、ゲル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、及びオイル、ならびにパッチ、絆創膏、包帯、ドレッシング材、デポ、及びリザーバーが含まれる。

【 0 4 0 0 】

錠剤は、従来の手段、例えば、圧縮または成形によって作製してよい（任意選択で1つまたは複数の付属成分と共に）。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの、流動性形態にあるB H B A - 0 0 1（例えばその結晶形態、例えば形態4を含む）を、適した機械において圧縮することによって調製してよく、その際、任意選択で、流動性形態にある化合物と、以下に記載のものとを混合して圧縮調製してよい。すなわち、1つまたは複数の、結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、アカシア、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、增量剤または希釈剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ）、崩壊剤（例えば、デンブングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤または分散剤または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）、保存剤（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸メチル、p - ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸）、香料、香料増進剤、及び甘味剤である。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤を用いて湿らせた粉末化合物の混合物を、適した機械において成形することによって作製してよい。錠剤は、任意選択で、被覆するか、または割線を入れてよく、例えば、所望の放出プロファイルを得るために、ヒドロキシプロピルメチルセルロースをさまざまな割合で使用することで、錠剤における化合物の放出が遅延または制御されるように製剤化してよい。錠剤は、任意選択で、被覆して提供されてよく、例えば、放出に影響を及ぼすためであり、例えば、腸溶被覆を行うことで、胃以外の腸部分において放出が生じる。

【 0 4 0 1 】

軟膏は、典型的には、B H B A - 0 0 1（例えばその結晶形態、例えば形態4を含む）、及びパラフィンまたは水混和性の軟膏基材から調製される。

【 0 4 0 2 】

クリームは、典型的には、B H B A - 0 0 1（例えばその結晶形態、例えば形態4を含む）及び水中油型のクリーム基材から調製される。望まれるのであれば、クリーム基材の水相は、例えば、多価アルコールを少なくとも約30% w / w 含んでよく、多価アルコールは、すなわち、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、及びポリエチレングリコール、ならびにそれらの混合物などの、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコールである。局所製剤は、皮膚または他の発症範囲を介する、化合物の吸収または透過を増進する化合物を含むことが望ましくあり得る。そのような皮膚透過増進剤の例には、ジメチルスルホキシド及び関連アナログが含まれる。

【 0 4 0 3 】

乳濁液は、典型的には、B H B A - 0 0 1（例えばその結晶形態、例えば形態4を含む）及び油性の相から調製され、任意選択で、単に乳化剤（別名エマルジェント（emulgent））を含んでよく、あるいは少なくとも1つの乳化剤と、脂肪もしくはオイル、または脂肪及びオイルの両方との混合物を含んでよい。好ましくは、親水性の乳化剤は、安

10

20

30

40

50

定剤として働く親油性の乳化剤と一緒に含まれる。オイル及び脂肪の両方を含むことも好みしい。まとめると、安定剤（複数可）を添加するか、または非添加で、乳化剤（複数可）から、いわゆる乳化ワックスが出来上がり、オイル及び／または脂肪が、ワックスと一緒にすることで、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基材が出来上がる。

【0404】

適したエマルジョン及び乳濁液安定剤には、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、及びラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。製剤に適したオイルまたは脂肪の選択は、所望の化粧品性質が達成されるかということに基づき、これは、医薬的な乳濁液製剤に使用される可能性のあるオイルのほとんどにおいて、化合物の溶解性が非常に低くあり得るためである。したがって、クリームは、好みしくは、グリース状でなく、非染色性であり、洗い流すことが可能な製品であって、チューブまたは他の容器からの漏出を避けるために適した粘稠度を有するべきである。ジ-イソアジピン酸エステル (di-isoo adipate)、ステアリン酸イソセチル、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルなどの、直鎖もしくは分岐鎖であり、一塩基性もしくは二塩基性のアルキルエステル、またはCrodamol CAPとして知られる分岐鎖エステルの混合物を使用してよく、好みしいエステルは、最後に記載した3つのエステルである。こうしたものは、必要とされる性質に応じて単独または組み合わせて使用してよい。あるいは、白色軟パラフィン及び／もしくは流動パラフィン、または他の鉱物油などの高融点脂質を使用することができる。

10

【0405】

鼻腔内投与に適した製剤であり、担体が液体であるものには、例えば、スプレー式点鼻薬、点鼻薬が含まれ、または噴霧器によるエアロゾル投与によるものには、B H B A - 0 0 1（例えばその結晶形態、例えば形態4を含む）の水性または油性溶液が含まれる。

20

【0406】

鼻腔内投与に適した製剤であり、担体が固体であるものには、例えば、粒子サイズの範囲が、例えば、約20～約500ミクロンであり、嗅ぎ薬で実施される様式、すなわち、鼻に近づけて保持された粉末容器から、鼻孔を介する急速吸入によって投与される粗粉末として提示されるものが含まれる。

30

【0407】

経肺投与（例えば、吸入療法または吹送療法によるもの）に適した製剤は、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適したガスなどの、適した噴霧剤を使用する加圧型パックに由来するエアロゾルスプレーとして提示されるものが含まれる。

【0408】

経眼投与に適した製剤には、B H B A - 0 0 1（例えばその結晶形態、例えば形態4を含む）が、その化合物に適した担体、特に、水性溶媒に溶解または懸濁している点眼薬が含まれる。

40

【0409】

経直腸投与に適した製剤は、例えば、天然油もしくは硬化油、ワックス、脂肪、半液体もしくは液体のポリオール、例えば、ココアバターもしくはサリチル酸(salicylate)を含む適した基材を含む坐薬として提示されてよく、または浣腸による治療向けの溶液もしくは懸濁液として提示されてよい。

【0410】

経膣投与に適した製剤は、化合物に加えて、当該技術分野において適していることが知られる担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡沫、またはスプレーの製剤として提示されてよい。

【0411】

50

非経口投与（例えば、注射によるもの）に適した製剤には、水性または非水性で、等張性であり、発熱物質を含まず、無菌の液体（例えば、溶液、懸濁液）であって、その中に、B H B A - 0 0 1（例えばその結晶形態、例えば形態 4 を含む）が溶解、懸濁、または他のやり方で（例えば、リポソームまたは他の微粒子において）提供されるものが含まれる。そのような液体は、他の医薬的に許容可能な成分、例えば、抗酸化剤、緩衝剤、保存剤、安定剤、静菌剤、懸濁剤、増粘剤、及び製剤を、意図するレシピエントの血液（または他の関連体液）と等張性にする溶質を追加で含有してよい。賦形剤の例には、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油、及び同様のものが含まれる。そのような製剤における使用に適した等張性担体の例には、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、または乳酸リンゲル注射液が含まれる。典型的には、液体における化合物の濃度は、約 1 n g / m L ~ 約 1 0 μ g / m L である。製剤は、例えば、アンプル及びバイアルといった、単位用量または複数用量を含む密封容器において提示されてよく、使用直前に、例えば、注射用水といった、無菌液体担体の添加のみが必要な凍結乾燥（freeze-dried）（凍結乾燥（lyophilized））状態で保存してよい。即時注射用の溶液及び懸濁液は、無菌の粉末、顆粒、及び錠剤から調製してよい。

【 0 4 1 2 】

投与量

B H B A - 0 0 1（例えば、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態 4 ）を含む）、及びB H B A - 0 0 1（例えば、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態 4 ）を含む）を含む組成物の適切な投与量は、患者によって変わり得ることを、当業者であれば理解する。最適な投与量の決定には、一般に、任意の危険または有害な副作用に対する治療利益レベルのバランスを保つことが必要となる。選択される投与量レベルは、限定はされないが、B H B A - 0 0 1の活性、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の特定の結晶形態（例えば、形態 4 ）の活性、投与経路、投与時期、B H B A - 0 0 1の排出速度、治療期間、組み合わせて使用される他の薬物、化合物、及び／または材料、病状の重症度、ならびに患者の種、雌雄の別、年齢、体重、病状、総体的な健康、及び既往歴を含む、さまざまな因子に依存する。一般に、投与量は、実質的に有害（harmful）または有害（deleterious）な副作用を誘起することなく、所望の作用が達成される局所濃度が作用部位で達成されるように選択するものの、B H B A - 0 0 1（例えば、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態 4 ）を含む）の量、及び投与経路は、最終的には、医師、獣医、または臨床医の裁量に委ねられる。

【 0 4 1 3 】

投与は、治療過程全体を通して、1つの用量において、継続的または断続的に（例えば、適切な間隔をとる分割用量で）行うことができる。投与の最も有効な手段及び投与量を決定する方法は、当業者に周知であり、療法に使用される製剤、療法の目的、治療される標的細胞（複数可）、及び治療される対象に応じて変わる。治療に当たる医師、獣医、または臨床医が選択する用量レベル及びパターンを用いて、単回または複数回の投与を実施することができる。

【 0 4 1 4 】

一般に、B H B A - 0 0 1（例えば、本明細書に記載のB H B A - 0 0 1の結晶形態（例えば、形態 4 ）を含む）の適した用量範囲は、1日当たり、対象の体重キログラム当たり約 1 0 μ g ~ 約 2 5 0 m g（より典型的には、約 1 0 0 μ g ~ 約 2 5 m g）である。

【 0 4 1 5 】

R A R アゴニストについての生物学的モデル化

神經損傷の治療を目的とした、R A R アゴニストの生物学的モデル化 - 1

インビボにおいてR A R 2の発現を上方制御する単純な手法は、R A R アゴニストを使用することであり、この理由は、この受容体の遺伝子がR A R Eを含有しており、その結果として自己制御が生じるためである（例えば、Leid et al., 1992を参

10

20

30

40

50

照のこと）。また、これは、遺伝子療法と比較して、CNSの損傷の治療に対する解決策としてはるかに実践的であり、この理由は、レチノイドが小さな親油性分子であり、損傷した神経細胞のすべてに到達できる可能性を有していると共に、用量を容易に制御することができるためである。

【0416】

ラットの皮質脊髄路（CST）を、ラットのC4レベルで破壊し、RARアゴニスト（CD2019、6-(4-メトキシ-3-(1-メチルシクロヘキシリ)フェニル)-2-ナフタレンカルボン酸、RAR選択的アゴニスト）を、インビポにおいて側脳室に2週間適用した。結果は、CSTの神経細胞体において、CD2019がRAR-2の上方制御を引き起こすことを示している。5週間後、CSTの軸索をBDAで標識したところ、損傷した対照動物では、損傷部位を横断した標識化軸索は存在しないことが示されたが、アゴニストで処理したラットでは、顕著な数の軸索が損傷部位を超えて、数ミリメートル横断及び伸長していることが示された。具体的には、ビヒクルで処理した動物では、軸索（白）は、SCIを横断して伸長しなかったが、CD2019で処理した動物では、損傷部位を横断している軸索が多く観測された。

【0417】

5週間後の行動試験では、CD2019で処理したラットの動作は、損傷を有さない動物と同程度に十分なものであった。

【0418】

結果はBorthwick et al., 2016で説明されている。その中の図1は、格子を歩行する課題（A）及び梁を歩行する課題（B）について、損傷後の経過週数の関数として、ラットが足を滑らせた回数を表す2つのグラフを示す。図1のデータは、損傷した動物において、CD2019が前足の機能的な回復を誘導することを示している。損傷時に、ラットには、180ng/kg/日で14日間、脳室内へのCD2019処理を実施した。CD2019で処理した損傷ラットは、格子を歩行する課題（A）では、損傷の4週間後、梁を歩行する課題（B）では、損傷の2週間後に機能的な回復を示した一方で、ビヒクルで処理した損傷動物では、有意な回復は見受けられなかった。誤差バーは、SEMを示す。アスタリスクは、損傷を有し、処理（CD2019またはビヒクル）を実施した群と、損傷を有さず、ビヒクル処理を実施した群との有意差を示す。*P<0.05、スチュードント（student）t検定、各処理群のラット数はn=6。

【0419】

対照の損傷動物に由来する皮質とは対照的に、RARアゴニストで処理したこれらの動物に由来する皮質断片を培養すると、神経突起伸長が観測された。具体的には、ビヒクルで処理した成体皮質からは軸索伸長が生じなかつたが、CD2019で処理した成体皮質からは軸索伸長が生じた。

【0420】

神経損傷の治療を目的とした、RARアゴニストの生物学的モデル化 - 2
神経損傷の別の実施例では、左前足のレベルで、4つのDRGのそれぞれに由来する4つの感覚根を切断し、脊髄へと再移植した。異なった選択性プロファイル（以下の表に示されるとおりであり、データはすべてヒトのものである）を有するいくつかの異なるレチノイド、ならびにRARアゴニスト（CD2019及びBHB-001）を用いてラットを処理した。

【0421】

10

20

30

40

50

【表19】

表19			
レチノイド	RAR β への効力 EC ₅₀ (nM)	RAR α との 比較選択性	RAR γ との 比較選択性
9-cis-RA	0.74	7.3倍	1.5倍
AM80 (タミバロテン)	7.53	4倍	6倍
ATRA (トレチノイン)	0.16	0.1倍	0.7倍
13-cis-RA (イソトレチノイン)	0.25	0.2倍	1.7倍
アシトレチン	3.56	0.4倍	0.9倍
CD2019	0.83	11倍	1.9倍

【0422】

5週間後の行動試験では、損傷を有さない動物と同程度に動作が十分であったのは、CD2019 (RARアゴニストとして知られる) 及びBHB A - 001で処理したラットのみであった。

【0423】

結果はBorthwick et al., 2016で説明されている。その中の図2は、損傷後の経過週数の関数として、損傷した前足に置かれた粘着テープをラットが感知するのに要した時間 (パネルA)、及び粘着テープをラットが除去するのに要した時間 (パネルB) を表す2つのグラフを示す。損傷の2日後に、1mg/kgの試験化合物またはビヒクルでラットを処理し、その後は、実験の期間中、週当たり3回の処理を実施した。誤差バーは、SEMを示す。***P < 0.001、スチューデントt検定、各処理群のラット数はn = 3~4。3週目、4週目、及び5週目の時点で、他のレチノイドアゴニスト及びビヒクルで処理したラットと、RARアゴニストで処理したラットとを比較すると、それらの間で有意な差が生じた。

【0424】

図2のデータは、さらに、前足の機能的な回復には、RARに対する選択性が必要であることを示している。RARアゴニストで処理した損傷ラットは、機能的な回復を示し、このことは、粘着テープの感知 (パネルA) 及び粘着テープの除去 (パネルB) によって示されるとおりであり、他のレチノイドアゴニストまたはビヒクルのいずれで処理した損傷ラットにおいても、回復は生じなかった。

【0425】

RAR2シグナル伝達と、神経突起伸長に関与する他の経路との相互作用：

軸索 / 神経突起伸長においてRARシグナル伝達経路が重要であるということは、RARシグナル伝達経路と、このプロセスに関与することが知られている他の経路との相互作用を例示することによっても示された。

【0426】

ホスホイノシチド3-キナーゼ経路：

神経突起伸長を刺激することが知られている経路には、サイクリックAMP(cAMP) - 依存性タンパク質キナーゼA (PKA)、及びホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K) が含まれ、これらは、ミエリン阻害を克服することができる (例えば、Williams et al., 2005を参照のこと)。Borthwick et al., 2016の著者らはまた、これらの経路のどちらかに、RARシグナル伝達経路が、どのように結び付き得るのかを調べた。

【0427】

10

20

30

40

50

ミエリン存在下で増殖した小脳神経細胞の培養物において、RAR アゴニストであるCD2019は、神経突起伸長を誘起し、cAMPシグナル伝達を阻止するPKA阻害剤(kt5720)を存在させても、RAR アゴニスト媒介性の神経突起伸長に対する効果は、ほとんどないか、または全くないことが示された。

【0428】

しかしながら、RAR アゴニスト(CD2019)及びPI3K阻害剤(LY295002)の存在下で小脳神経細胞を培養すると、神経突起伸長は著しく妨害された。具体的には、PI3K阻害剤(LY295002)は、MAG存在下でRAR アゴニスト(CD2019)媒介性の神経突起伸長を阻止する一方で、cAMP阻害剤(kt5720)は、RAR アゴニスト(CD2019)媒介性の伸長に影響を与えない。さらに、RAR アゴニストであるCD2019を1 μMで用いて処理した小脳培養物のウエスタンプロットでは、対照培養物と比較して、神経細胞のリン酸化Aktが4倍にまで顕著に増加するが、PI3Kの標的である全Aktは増加しないことが示された。このことは、神経突起伸長の刺激において、RAR アゴニストが、PI3K経路を介して、Aktのリン酸化を増加させることによって働くが、Aktのプール全体を増加させるわけではないことを示唆している。損傷したCST神経細胞において、リン酸化AktがCD2019によって誘導されることがインビボにおいても示され、このことは、このアゴニストが、インビトロのものと同一の機構を介して働くことを示唆している(例えば、Agudo et al., 2010を参照のこと)。

10

【0429】

CNS再生の標的としてPI3K経路への関心は存在するが、キナーゼ自体を特異的に標的とするものを調製することは困難である一方で、この経路を調節することができる特異的なRAR アゴニストを調製することはできる。

20

【0430】

生物学的モデル化 - 方法の詳細

動物の手術

動物実験はすべて、英国内務省の規制の下で実施した。脊髄後柱への損傷は、以前の説明のように(例えば、Bradbury et al., 2002を参照のこと)、成体の雄性ラットに対して実施した。0.5 μL/時間の流速を14日間維持する小型浸透圧ポンプ(Alzet(商標))を、10 μMのRAR アゴニスト(CD2019、CIRD Galderma, Sophia-Antipolis, Franceより入手)、またはビヒクル(PBS中、10%DMSO)で満たした。CD2019は、RAR と比較して、RAR に対して5倍選択的であり、RAR と比較して、RAR に対して12倍選択的である(例えば、Bernard et al., 1992、Delescluse et al., 1991を参照のこと)。ポンプを皮下に設置し、側脳室(ブレグマ座標: 体軸方向: -0.8 mm、内外方向: -1.5 mm、及び背腹方向: -4.5 mm)へと挿入された、脳への注入カテーテル(Alzet(商標))に連結した。これにより、180 ng/kg/日のCD2019用量が与えられた。用量は、成体ラットの脳における、RAR 及びRAR のシグナル伝達の活性化に関して、インビボにおいて以前に実施された研究に基づくものであった(例えば、Goncalves et al., 2009を参照のこと)。行動研究、及びその後の追跡を実施する動物(処理当たりn=6)は、6週間飼育した後、致死量のペントバルビタールを注射して殺し、4%のPFAを経心的に灌流した。解剖した組織(頸髄及び腰髄)を免疫蛍光法に向けて処理した。

30

【0431】

ウエスタンプロッティング

手術14日後の成体ラット(群当たりn=3)の皮質からタンパク質を抽出した。タンパク質量は、ビシンコニン酸(BCA)タンパク質アッセイキット(Pierce)を使用して決定した。タンパク質(10 μg)は、10%または6%のSDS-PAGE用ゲルに負荷した。セミドライプロッティングを実施し、プロットのプローブとして、ウサギ抗RAR (Santa Cruz, 1:500希釈)、ウサギ抗リン酸化Akt、ウサギ

40

50

抗Akt(両抗体共、Cell Signalling Technologyより入手し、1:1000希釈を実施)、及びマウス抗GFAP(Sigma、1:1000希釈)を用いた。その後、HRPコンジュゲート化二次抗体(Abcamより入手した抗マウスIgM+Aの1:5000希釈、ならびにAmersham Pharmacia Biotechより入手した抗マウス及び抗ウサギの1:5000希釈)と共にメンブレンをインキュベートし、化学発光基質(ECL; Amersham Pharmacia Biotech)を適用することによって、HRP活性を可視化した後、X線フィルムにメンブレンを曝露した。負荷対照については、プロットのプローブとして、マウス抗IIIチューブリン(Promega、1:1000希釈)を用いて、上記のように発色させた。曝露したフィルムは、Gene Tools(商標)プログラム(Syngene)によって分析した。シグナル密度は、-IIIチューブリンに対するシグナル強度比として計算した。

【0432】

RT-PCR

以前の説明のように(例えば、Corcoran et al., 2000を参照のこと)、RNAを単離し、cDNA合成を実施した。ラットRAR2(受入番号AJ002942)のPCRについては、134bpの産物をもたらす下記のプライマーを使用した:フォワード(ttcgtggacttttctgtgc)、及びリバース(tgttagaaatccaggatctgcc)。これらのプライマーは、ラットRAR2に特異的であり、それ故に、他のRAR/RXRアイソフォームが検出される可能性はない。下記条件のサイクルを30回実施した。94 30秒、56 30秒、及び72 30秒。

【0433】

神経突起伸長アッセイ

出生3日後のラットの子から単離した小脳の神経細胞を、対照培地、または組換えMAG-Fcキメラ(R&D Systems)を添加して、MAG-Fcの最終濃度を20μg/mlとした培地において、親3T3細胞の単層上で培養した。単層は、神経細胞添加前の24時間で確立し、共培養は、約21時間維持した。4%のパラホルムアルデヒドを用いて注意深く固定化した後、1:500の比で希釈したGAP-43抗体(Graham Wilkin, Imperial Collegeより入手)を用いて神経細胞を免疫染色し、以前の説明のように(例えば、Williams et al., 2005を参照のこと)、約120~150個の神経細胞を対象として、細胞当たり最長の神経突起の平均長を測定した。DRG及び皮質の外植片を、成体ラットから得て、以前の説明のように(例えば、Corcoran and Maden, 1999を参照のこと)、それらをセロゲン中で培養した。処理当たり3つの外植片を使用した。3日後に、NF200(Sigma、1:200希釈)を用いた免疫組織化学によって神経突起伸長を評価した。神経突起の平均長は、image plusソフトウェアを使用して測定した。培地は、グルコース(33mM)及びグルタミン(2mM)が添加されたN2(Invitrogen)を含有するDMEM-F12(Invitrogen)からなるものを使用した。

【0434】

GSTの神経細胞/皮質脊髄路の標識化、及び免疫組織化学

脊髄後柱を破壊した後、以前の説明のように(例えば、Yip et al., 2006を参照のこと)、BDA(PBS中10%、Mw10K、Molecular Probesより入手)を運動皮質へと注射することによって、下行皮質脊髄路の軸索の順行性追跡を実施した。右皮質への注射を6回実施した(0.5μLのBDA/注射点)。動物(処理当たりn=6)に対して灌流を実施し、脊髄をPBS(0.1%のアジ化ナトリウム含有)へと移し、ゼラチン(10%、300ブルーム; Sigma, Poole, UK)に包埋した。4%のパラホルムアルデヒド中でゼラチン塊を硬化させ、40μmのフリーフローティング連続横断切片を、ビブラトーム(vibratome)(Leica, Nussloch, Germany)で切り取り、PBS(0.1%のアジ化ナトリウム含有)を含有する24ウェルプレートに収集した。

10

20

30

40

50

【0435】

チラミド増幅キット (Perkin - Elmer) を、エキストラ - アビジン - FITC (Amersham Pharmacia Biotech, UK, 1 : 500) と併せて使用することで、BDAを検出した。損傷部位の上5mm~下5mmの測定区間で、1mmの正方格子内で観測される、BDAで標識された線維をすべて数えた。この作業は、処理について知らされない実験者によって実施した。中点（中心管で見られるもの）から内外方向距離が等しい位置で、各3切片目（各分析点で動物当たり5切片であり、動物当たり全部で40切片）において、BDAが陽性の軸索を数えた。

【0436】

0.5 μL / 分の速度で、頸髄 (C3 - C4) に対して、5%の Fluorogold (FG, Molecular Probes) を、深さ2mmで2μL注射し、逆行性追跡を実施することによって、CSTの神経細胞を標識した（群当たりn = 3のラット）。偽動物では、脊髄の中心線の両側0.5mmにFGを注射し（片側当たり1μL）、損傷動物では、損傷にFG (2μL) を注射した。14日後、4%のパラホルムアルデヒド (PFA) 中で皮質を2時間固定化してから、 OCT化合物に包埋し、凍結保存した。矢状切片 (12 μm) を切り取り、外側3.4 ~ 3.9mmに由来する2切片を含有する4つの連続スライドを分析用に採取した（例えば、Paxinos and Watson, 2002を参照のこと）。

【0437】

免疫組織化学は、抗ウサギリン酸化Akt (Cell Signalling technology, 1 : 100希釈) を使用して実施した。二次抗体には、Cy3コンジュゲート化抗ウサギ (Jackson, 1 : 1000希釈で使用) を使用した。画像は、Roper scientificのデジタルカメラを使用して、100倍の拡大率で撮影した。

【0438】**行動試験**

行動試験は、以前の説明のように（例えば、Bradbury et al., 2002を参照のこと）実施した。格子歩行及び染歩行を実施するために、最初に2週間、ラット（処理群当たりn = 6）を訓練した後に手術を実施した。その後、実験処理について知らされない観測者が、損傷後の5週間、1週間に1回、ラットの試験を実施した。

【0439】**グラフ及び統計学**

グラフは、Sigma plotを使用してプロットした。データは、平均値±標準誤差 (S.E.M) として示され、統計解析は、Sigma Statソフトウェア (SPSS Software Ltd, Birmingham UK) を使用し、スチューデントt検定を使用して実施した。平均値、SEM、SD、及びP値は、要約統計量として提供される。

【0440】**BHBA-001についての生物学的活性**

RAR受容体、RAR受容体、及びRAR受容体を対象としたトランス活性化アッセイ

転写トランス活性化アッセイは、gal4融合受容体構築物を用いて実施した。当該構築物は、マウスまたはヒトのいずれかのRARリガンド結合ドメインをそれぞれ使用して創出したものであり、pFR-luc (Stratagene) レポーター構築物と共に、COS-7細胞に同時導入した。したがって、遺伝子導入された細胞は、gal4-RAR融合タンパク質を恒常的に発現することになり、次いで、gal4-RAR融合タンパク質は、全トランス型レチノイン酸 (atRA) によってトランス活性化され、gal4UASが駆動するルシフェラーゼの発現を誘導し得る。

【0441】

簡潔に記載すると、1日目に、96ウェルプレートに対して、ウェル当たり8000個の細胞を播種した後、一晩回復させた。2日目に、ウェル当たり、100ngのレポーター

10

20

30

40

50

プラスミドと、10 ngの適切な受容体プラスミドとをリポフェクタミン(l i p o f e c t a m i n e) (I n v i t r o g e n) を使用して、細胞に同時導入した。3日目に、リポフェクタミン含有培地を、フェノールレッドを含まないD M E Mと交換した後、総体積100 μLの各ウェルに対して、1 μLのD M S Oに溶解した試験化合物を添加した。最終的に、4日目に、細胞を溶解し、そのルシフェラーゼ基質をB r i g h t G l o (商標)試薬(P r o m e g a)によって供給し、次いで、M i c r o B e t a T r i L u x (商標)(P e r k i n E l m e r)でプレートを読み取った。

【0442】

各プレートで、a t R A の8点用量応答曲線を2連で作成し、試験化合物についても用量応答曲線を2連で作成した。

10

【0443】

G r a p h P a d P r i s m (商標)を使用して用量応答曲線に適合することによって、試験化合物及びa t R A の両方についてE C 5 0 のデータを得た。試験化合物のデータは、E C 5 0 値として示される。反復データを得た場合は、データは、別々の実験に由来するE C 5 0 の平均値として示される。

【0444】

データは、以下の表に要約される。E C 5 0 の値は、3回以上の測定の平均値として報告される。

【0445】

【表20】

20

コード番号	活性及び選択性データ				
	RAR β EC ₅₀ (nM)	RAR α EC ₅₀ (nM)	RAR γ EC ₅₀ (nM)	RAR α / RAR β 比 (*)	RAR γ / RAR β 比 (**)
a t R A	1.88	1.2	0.9	0.6	0.5
B H B A - 0 0 1	1.94	26	11	13.4	5.6

30

【0446】

(*) 「R A R 活性」に対する「R A R 活性」の比は、「R A R / R A R 比」と称され、R A R と比較して、R A R に対して何倍選択的であるかを反映する。1を超える値は、R A R に対して選択的であることを示す。

(**) 「R A R 活性」に対する「R A R 活性」の比は、「R A R / R A R 比」と称され、R A R と比較して、R A R に対して何倍選択的であるかを反映する。1を超える値は、R A R に対して選択的であることを示す。

【0447】

B H B A - 0 0 1 は、2 n M未満のR A R 活性を有する、R A R のアゴニストである。

【0448】

B H B A - 0 0 1 はまた、R A R と比較してR A R に対して選択的である：R A R と比較したR A R に対する選択性は、約13.4倍である。

40

【0449】

B H B A - 0 0 1 はまた、R A R と比較してR A R に対して選択的である：R A R と比較したR A R に対する選択性は、約5.6倍である。

【0450】

2つの好ましい化合物を対象としたマウス及びヒトの追加データが、以下の表に要約される。

【0451】

50

【表 2 1】

表 21 活性及び選択性データ		
哺乳動物	化合物	BHBA-001
マウス	RAR β への効力 - EC ₅₀ (nM)	1.94
	RAR α との比較選択性	14 倍
	RAR γ との比較選択性	6 倍
ヒト	RAR β への効力 - EC ₅₀ (nM)	2.05
	RAR α との比較選択性	23 倍
	RAR γ との比較選択性	5 倍

【0 4 5 2】

前述の記載内容において、本発明の原理、好ましい実施形態、及び実施様式について説明した。しかしながら、本発明は、議論した特定の実施形態に限定されるように解釈されるべきではない。その代わりとして、上記の実施形態は、限定的というよりはむしろ例示的であると見なされるべきであり、本発明の範囲から逸脱することなく、そうした実施形態において、当業者は変形形態をつくり得ると理解されるべきである。

本発明は例えば以下の態様を含む。

[項 1]

4 - (5 - (4 , 7 -ジメチルベンゾフラン - 2 -イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 -イル) 安息香酸の結晶形態であって、該結晶形態が形態 4 である、結晶形態。

[項 2]

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 3]

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、及び 20 . 7 ° ± 0 . 2 ° に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 4]

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 20 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、及び 9 . 5 ° ± 0 . 2 ° に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 5]

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 20 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 9 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、及び 16 . 4 ° ± 0 . 2 ° に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 6]

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 20 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 9 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、 16 . 4 ° ± 0 . 2 ° 、 13 . 1 ° ± 0 . 2 ° 、 24 . 6 ° ± 0 . 2 ° 、 26 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、及び 21 . 0 ° ± 0 . 2 ° に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 7]

少なくとも 14 . 8 ° ± 0 . 2 ° 、 20 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 9 . 5 ° ± 0 . 2 ° 、 16 . 4 ° ± 0 . 2 ° 、 13 . 1 ° ± 0 . 2 ° 、 24 . 6 ° ± 0 . 2 ° 、 26 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、 21 . 0 ° ± 0 . 2 ° 、 14 . 4 ° ± 0 . 2 ° 、 12 . 4 ° ± 0 . 2 ° 、 12 . 7 ° ± 0 . 2 ° 、及び 28 . 1 ° ± 0 . 2 ° に特徴的な散乱角 (2) を示す X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

10

20

30

40

50

[項 8]

$17.0^\circ \pm 0.2^\circ$ と $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ との間の特徴的な散乱角 (2) における任意のピークが、最も強いピークの約 2 % 未満のピーク強度を有する、X 線粉末回折を有する、項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 9]

実質的に図 9 に示されるような X 線粉末回折を有する、項 1 に記載の結晶形態。

[項 10]

約 268 ± 4 に吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 11]

実質的に図 10 に示されるような示差走査熱量測定サーモグラムを有する、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶形態。

10

[項 12]

40 ± 4 と 100 ± 4 との間で約 0.5 % 未満の重量損失を示す熱重量分析サーモグラムを有する、項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 13]

実質的に図 11 に示されるような熱重量分析サーモグラムを有する、項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 14]

実質的に図 12 に示されるような動的水蒸気吸着の吸着 - 脱着プロファイルを有する、項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の結晶形態。

20

[項 15]

実質的に図 13 に示されるような動的水蒸気吸着の質量取り込みプロファイルを有する、項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項 16]

項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の結晶形態と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、組成物。

[項 17]

$4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン} - 2 - \text{イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{イル})$ 安息香酸の他の結晶形態を実質的に含まない、項 16 に記載の組成物。

30

[項 18]

組成物全体における (a) $4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン} - 2 - \text{イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{イル})$ 安息香酸の他の結晶形態 (例えば、形態 1、2、及び 3) の総重量の、(b) $4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン} - 2 - \text{イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{イル})$ 安息香酸の結晶形態 4 の重量との比が、約 1 : 10 未満である、項 16 に記載の組成物。

[項 19]

項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の結晶形態と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを混合するステップを含む、組成物の調製方法。

[項 20]

項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の結晶形態の調製方法であって、

40

(a) $4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン} - 2 - \text{イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{イル})$ 安息香酸とエタノールとの混合物を加熱するステップ；

(b) 前記混合物を冷却するステップ；及び

(c) 前記混合物から前記結晶形態を単離するステップ

を順に含む、方法。

[項 21]

$4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン} - 2 - \text{イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{イル})$ 安息香酸とエタノールとの前記混合物が、固体 $4 - (5 - (4, 7 - \text{ジメチルベンゾフラン} - 2 - \text{イル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{イル})$ 安息香酸と

50

エタノールとの混合物(例えば、スラリー)である、項20に記載の方法。

[項22]

前記加熱が、約40から前記混合物の還流温度(例えば、約78)の温度で行われる、項20または21に記載の方法。

[項23]

前記加熱が、約30分～約24時間(例えば、約2時間)の期間行われる、項20～22のいずれか一項に記載の方法。

[項24]

前記冷却が、約5～約30(例えば、約20)の温度まで行われる、項20～23のいずれか一項に記載の方法。

10

[項25]

前記冷却の後に、(b')前記冷却された混合物を熟成させるステップを行う、項20～24のいずれか一項に記載の方法。

[項26]

前記熟成が、約30分～約24時間(例えば、約1時間)の期間行われる、項25に記載の方法。

[項27]

インビトロまたはインビボにおける、レチノイン酸受容体(RAR)の活性化方法であって、RARと、有効量の、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態、または項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸とを接触させることを含む、方法。

20

[項28]

インビトロまたはインビボにおける、RAR及び/またはRARとの関連での、レチノイン酸受容体(RAR)の選択的活性化方法であって、RARと、有効量の、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態、または項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸とを接触させることを含む、方法。

[項29]

インビトロまたはインビボにおける、神経細胞における、レチノイン酸受容体(RAR)の活性化方法であって、該細胞と、有効量の、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態、または項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸とを接触させることを含む、方法。

30

[項30]

インビトロまたはインビボにおける、神経細胞における、レチノイン酸受容体(RAR)の選択的活性化方法であって、該細胞と、有効量の、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態、または項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸とを接触させることを含む、方法。

40

[項31]

神経突起成長、神経突起伸長、及び/または神経突起再生の誘起方法または促進方法であって、インビトロまたはインビボにおいて、神経細胞と、有効量の、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態、または項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる4-(5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸とを接触させることを含む、方法。

[項32]

療法による、ヒトまたは動物の体の治療方法に使用するための、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態。

[項33]

50

神経学的損傷；	
中枢神経系（CNS）の損傷；	
末梢神経系（PNS）の損傷；	
神経損傷；	
PNSの神経損傷；	
CNSの神経損傷；	
脊髄損傷；	
外傷によって生じた脊髄損傷；	10
視神経損傷；	
緑内障によって生じた視神経損傷；	
神経障害；	
PNSの神経障害；	
CNSの神経障害；	
脊髄の神経障害；	
視神経の神経障害；	
糖尿病性神経障害；	
AIDS神経障害；	
ハンセン病神経障害；	
末梢の神経障害；	
多発性神経障害、単神経障害、多発单神経炎、または自律神経障害；	20
神経変性障害；	
認知障害、記憶機能障害（memory impairment）、記憶欠損、老年認知症、アルツハイマー病、初期段階のアルツハイマー病、中間段階のアルツハイマー病、後期段階のアルツハイマー病、認知機能障害（cognitive impairment）、または軽度認知機能障害；	
ハンチントン病；	
パーキンソン病；	
運動神経疾患；	
局所麻痺；	
ベル麻痺；	30
神経起因性（neurally - based）インポテンス；	
前立腺全摘除後に神経外傷によって生じた神経起因性インポテンス；	
麻痺；	
単麻痺、四肢麻痺、または対麻痺；	
神経学的損傷によって生じた神経学的障害；	
神経障害によって生じた神経学的障害；または	
神経障害によって生じた神経学的損傷	
の治療方法に使用するための、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態。	
[項34]	
神経学的損傷；	40
中枢神経系（CNS）の損傷；	
末梢神経系（PNS）の損傷；	
神経損傷；	
PNSの神経損傷；	
CNSの神経損傷；	
脊髄損傷；	
外傷によって生じた脊髄損傷；	
視神経損傷；	
緑内障によって生じた視神経損傷；	
神経障害；	

P N S の神経障害；	
C N S の神経障害；	
脊髄の神経障害；	
視神経の神経障害；	
糖尿病性神経障害；	
A I D S 神経障害；	
ハンセン病神経障害；	
末梢の神経障害；	
多発性神経障害、単神経障害、多発单神経炎、または自律神経障害；	10
神経変性障害；	
認知障害、記憶機能障害、記憶欠損、老年認知症、アルツハイマー病、初期段階のアルツハイマー病、中間段階のアルツハイマー病、後期段階のアルツハイマー病、認知機能障害、または軽度認知機能障害；	
ハンチントン病；	
パーキンソン病；	
運動神経疾患；	
局所麻痺；	
ベル麻痺；	
神経起因性インポテンス；	
前立腺全摘除後に神経外傷によって生じた神経起因性インポテンス；	20
麻痺；	
単麻痺、四肢麻痺、または対麻痺；	
神経学的損傷によって生じた神経学的障害；	
神経障害によって生じた神経学的障害；または	
神経障害によって生じた神経学的損傷	
の治療のための医薬の製造における、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態の使用。	
[項35]	
神経学的損傷；	
中枢神経系(C N S)の損傷；	
末梢神経系(P N S)の損傷；	30
神経損傷；	
P N S の神経損傷；	
C N S の神経損傷；	
脊髄損傷；	
外傷によって生じた脊髄損傷；	
視神経損傷；	
緑内障によって生じた視神経損傷；	
神経障害；	
P N S の神経障害；	
C N S の神経障害；	40
脊髄の神経障害；	
視神経の神経障害；	
糖尿病性神経障害；	
A I D S 神経障害；	
ハンセン病神経障害；	
末梢の神経障害；	
多発性神経障害、単神経障害、多発单神経炎、または自律神経障害；	
神経変性障害；	
認知障害、記憶機能障害、記憶欠損、老年認知症、アルツハイマー病、初期段階のアルツハイマー病、中間段階のアルツハイマー病、後期段階のアルツハイマー病、認知機能障害	50

、または軽度認知機能障害；
 ハンチントン病；
 パーキンソン病；
 運動神経疾患；
 局所麻痺；
 ベル麻痺；
 神経起因性インポテンス；
 前立腺全摘除後に神経外傷によって生じた神経起因性インポテンス；
 麻痺；
 单麻痺、四肢麻痺、または対麻痺；
 神経学的損傷によって生じた神経学的障害；
 神経障害によって生じた神経学的障害；または
 神経障害によって生じた神経学的損傷
 の治療方法であって、治療上有効な量の、項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態、
 または項1～15のいずれか一項に記載の結晶形態から得られる4-(5-(4,7-ジ
 メチルベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸
 を、治療を必要とする対象に投与することを含む、方法。
【0453】
参考文献
 本発明、及び本発明と関係する技術分野の状況を、より完全に説明及び開示するために、
 いくつかの特許及び出版物が本明細書に引用される。これらの参考文献の完全な引用は、
 以下に提供される。
【0454】
 本明細書では、これらの参考文献のそれぞれは、それぞれの個々の参考文献が参照によつ
 て組み込まれることが具体的かつ個々に示されるのと同程度に、その全体が参照によって
 本開示に組み込まれる。
【0455】
 Agudo M, Yip P, Davies M, Bradbury E, Doherty P, McMahon S, Maden M, Corcoran JP (2010) A r
 etinoic acid receptor beta agonist (CD201
 9) overcomes inhibition of axonal outgrow
 th via phosphoinositide 3-kinase signallin
 g in the injured adult spinal cord. Neurobiol Dis 37:147-155.
 Bastien J, Rochette-Egly C (2004) Nuclear
 retinoid receptors and the transcription
 of retinoid-target genes. Gene 328:1-16.
 Bernard et al., 1992, "Identification of synthetic retinoids with selectivity for human nuclear retinoic acid receptor gamma", B
 iochim Biophys Res Commun., Vol. 186, pp. 97
 7-983.
 Borthwick et al., 2016, "Bicycloheteroaryl-heteroaryl-benzoic acid compounds as retinoic acid receptor beta (RAR) agonists", international patent application number PCT/EP2015/080029 filed 16 December 2015, published as WO 2016/097004 A1 on 23 June 2016.
 Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, King VR, Benn 10
 20
 30
 40
 50

ett GS, Patel PN, Fawcett JW, McMahon SB (2002) Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature* 416:636-640.

Cai et al., 2003, "Substituted 3-aryl-5-aryl-[1,2,4]-oxadiazoles and analogs as activators of caspases and inducers of apoptosis and the use thereof", US Patent Publication No. 2003/0045546 A1 published 06 March 2003. 10

Cai et al., 2005, "Substituted 3-aryl-5-aryl-[1,2,4]-oxadiazoles and analogs as activators of caspases and inducers of apoptosis and the use thereof", US Patent Publication No. 2005/0154012 A1 published 14 July 2005.

Corcoran J, Maden M (1999) Nerve growth factor acts via retinoic acid synthesis to stimulate neurite outgrowth [letter]. *Nat Neurosci* 2:307-308.

Corcoran J, Shroot B, Pizzey J, Maden M (2000) The role of retinoic acid receptors in neurite outgrowth from different populations of embryonic mouse dorsal root ganglia [In Process Citation]. *J Cell Sci* 113 (Pt 14):2567-2574.

Corcoran J, So PL, Barber RD, Vincent KJ, Mazarakis ND, Mitrophanous KA, Kingsman SM, Maden M (2002) Retinoic acid receptor beta2 and neurite outgrowth in the adult mouse spinal cord *in vitro*. *J Cell Sci* 115:3779-3786. Delescluse et al., 1991, "Selective high affinity retinoic acid receptor alpha or beta-gamma ligands," *Mol. Pharmacol.*, Vol. 40, pp. 556-562.

Goncalves et al., 2009, "Sequential RARbeta and alpha signalling *in vivo* can induce adult forebrain neural progenitor cells to differentiate into neurons through Shh and FGF signalling pathways", *Dev. Biol.*, Vol. 326, pp. 305-313.

He Z, Koprivica V (2004) The nogo signalling pathway for regeneration block. *Annu Rev Neurosci* 27:341-368.

Kikuchi et al., 2000, "Synthesis and structure-activity relationships of 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-quinoxaline derivatives with retinoic acid receptor activity", *J. Med. Chem.*, Vol. 43, pp. 409-419.

Kikuchi et al., 2001, "Heterocycle-containi

10

20

20

30

40

50

ng carboxylic acid derivative and drug containing the same", US Patent No 6,329,402 granted 11 December 2001.

Kwon BK, Tetzlaff W (2001) Spinal cord regeneration: from gene to transplants. *Spine* 26: S13 - S22.

Leid M, Kastner P, Chambon P (1992) Multiplicity generates diversity in the retinoic acid signalling pathways. *Trends Biochem Sci* 17: 427 - 433.

Lund et al., 2005, "Discovery of a potent, orally available, and isoform-selected retinoic acid 2 receptor agonist", *J. Med. Chem.*, Vol. 48, pp. 7517 - 7519.

Maden and Corcoran, 2000, "Factor", international patent (PCT) publication number WO00/57900A2, published 05 October 2000.

Maden et al., 1996, "Vitamin A-deficient quail embryos have half a hindbrain and other neural defects", *Curr. Biol.*, Vol. 6, pp. 417 - 426.

Olsson et al., 2009, "Compounds with activity at retinoic acid receptors", US Patent Publication No. 2009/0176837A1 published 09 July 2009.

Paxinos and Watson, 2002, "The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates", 2nd edition, Academic Press, London.

Quinn SD, De Boni U (1991) Enhanced neuronal regeneration by retinoic acid of murine dorsal root ganglia and of fetal murine and human spinal cord in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol* 27: 55 - 62.

Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, Barde YA, Schwab ME (1994) Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion [see comments]. *Nature* 367: 170 - 173.

Seino et al., 2004, "Prevention of acute and chronic allograft rejection by a novel retinoic acid receptor-selective agonist", *Inter. Immunology*, Vol. 16, No. 5, pp. 665 - 673.

So PL, Yip PK, Bunting S, Wong LF, Mazarakis ND, Hall S, McMahon S, Maden M, Corcoran JP (2006) Interactions between retinoic acid, nerve growth factor and sonic hedgehog signalling pathways in neurite outgrowth. *Dev Biol* 298: 167 - 175.

Tagami et al., 1997, "Fused-ring carboxylic acid derivatives", European patent publica

10

20

30

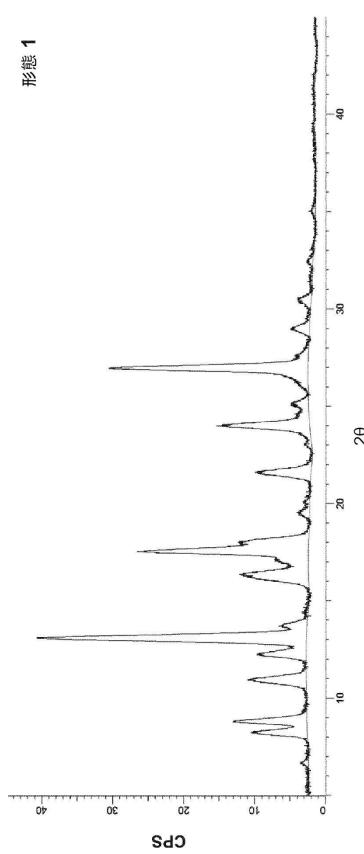
40

50

- tion number EP 0889032A1, published 07 January 1999.
- Tagami et al., 2000a, "Fused-ring carboxylic acid derivatives", US Patent No 6,121,309 granted 19 September 2000.
- Tagami et al., 2000b, "Carboxylic acid derivatives having fused rings", US Patent No 6,110,959 granted 29 August 2000.
- Tagami et al., 2002, "Carboxylic acid derivatives having fused rings," US Patent No 6,358,995 granted 19 March 2002. 10
- Tsuda et al., 1999, "Pyrrole derivatives and medicinal composition", US Patent No 5,998,459 granted 07 December 1999.
- White et al., 1998, "Defects in embryonic hindbrain development and fetal resorption resulting from vitamin A deficiency in the rat are prevented by feeding pharmacological levels of all-trans-retinoic acid", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, pp. 13459 - 1236 20
4.
- Williams G, Eickholt BJ, Maison P, Prinjha R, Walsh FS, Doherty P (2005) A complementary peptide approach applied to the design of novel semaphorin/neuropilin antagonists. J Neurochem 92:1180 - 1190.
- Wong LF, Yip PK, Battaglia A, Grist J, Corcoran J, Maden M, Azzouz M, Kingsman SM, Kingsman AJ, Mazarakis ND, McMahon SB (2006) Retinoic acid receptor beta2 promotes functional regeneration of sensory axons in the spinal cord. Nat Neurosci 9:243 - 250. 30
- Yip PK, Wong LF, Pattinson D, Battaglia A, Grist J, Bradbury EJ, Maden M, McMahon SB, Mazarakis ND (2006) Lentiviral vector expressing retinoic acid receptor beta2 promotes recovery of function after corticospinal tract injury in the adult rat spinal cord. Hum Mol Genet 15:3107 - 3118.
- Yoshimura et al., 2000, "Discovery of novel and potent retinoic acid receptor agonists: synthesis and evaluation of benzofuran yl-pyrrole and benzothiophenyl-pyrrole derivatives", J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 2929 - 2937. 40

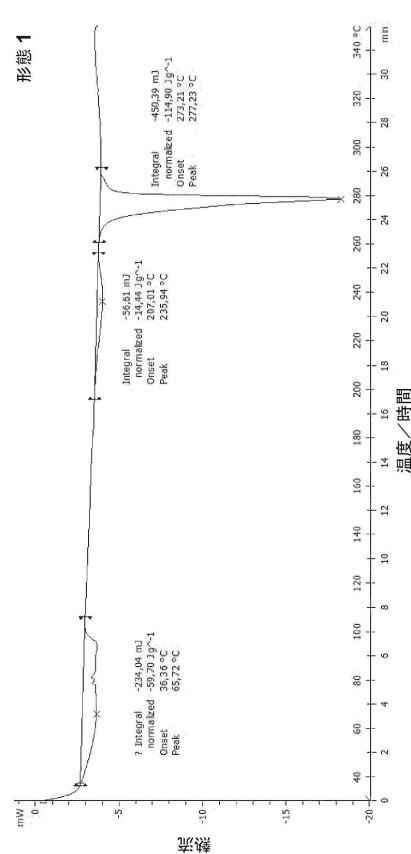
【図面】
【図 1】

形態 1

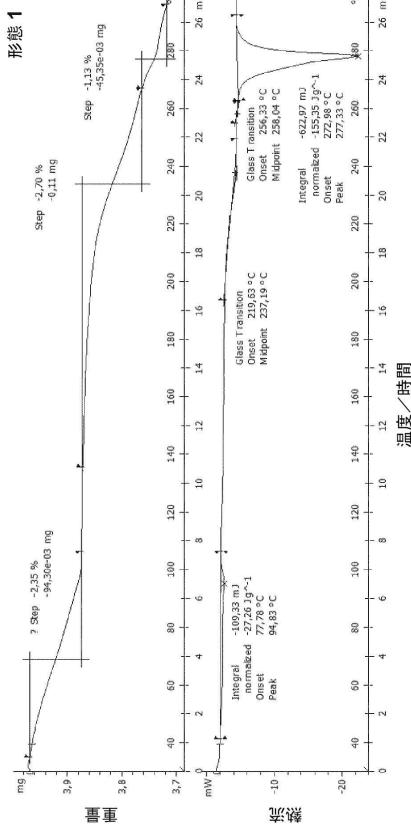


【図 2】

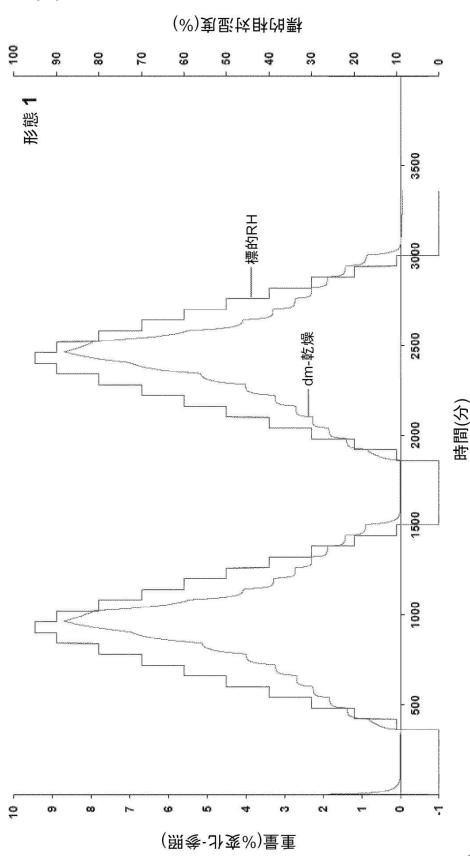
形態 1



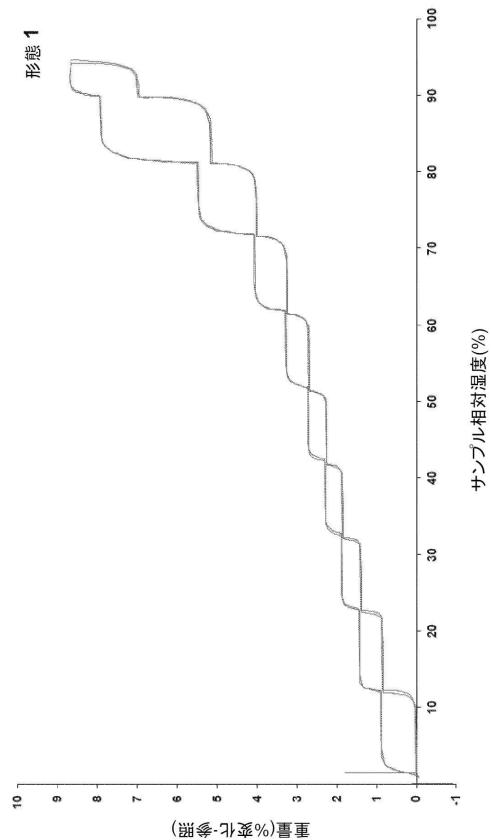
【図 3】



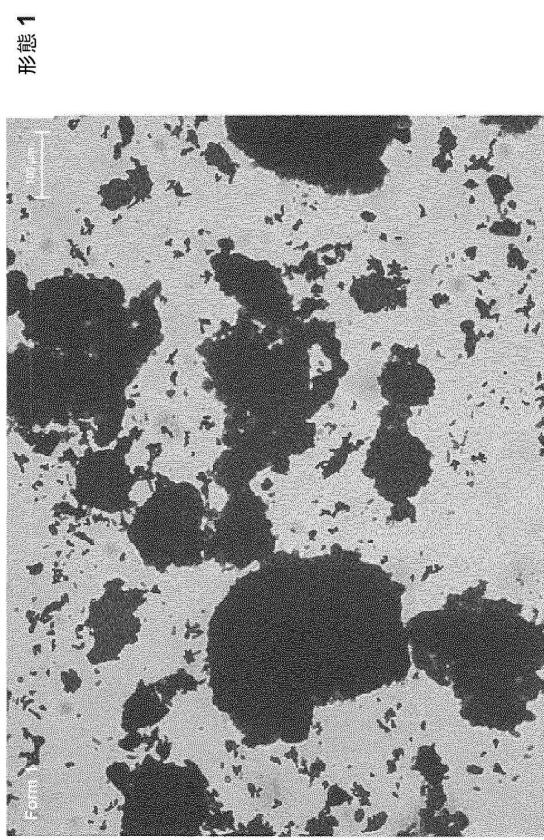
【図 4】



【図 5】



【図 6】



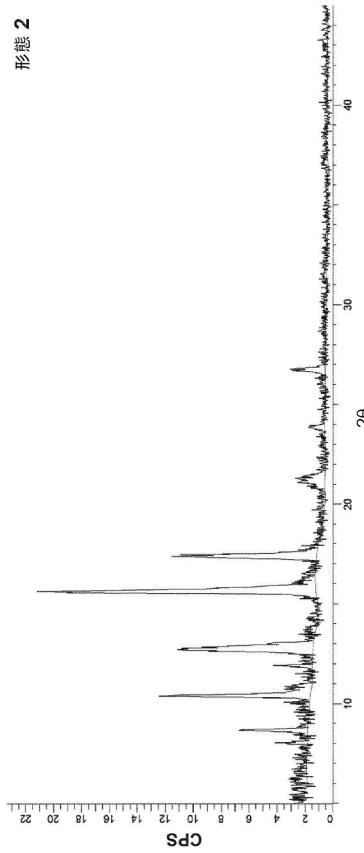
10

20

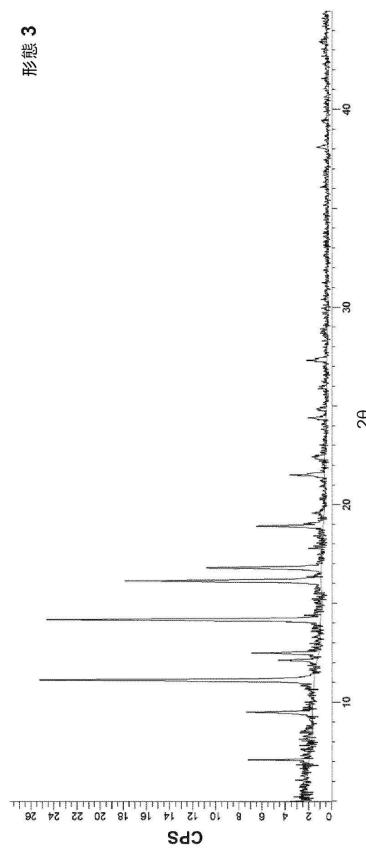
30

40

【図 7】



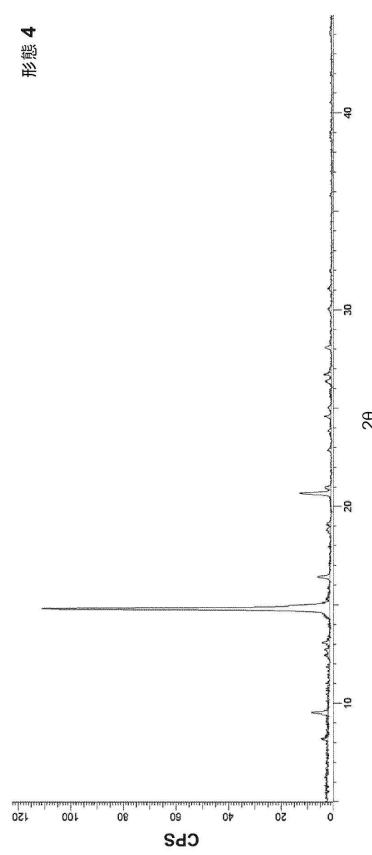
【図 8】



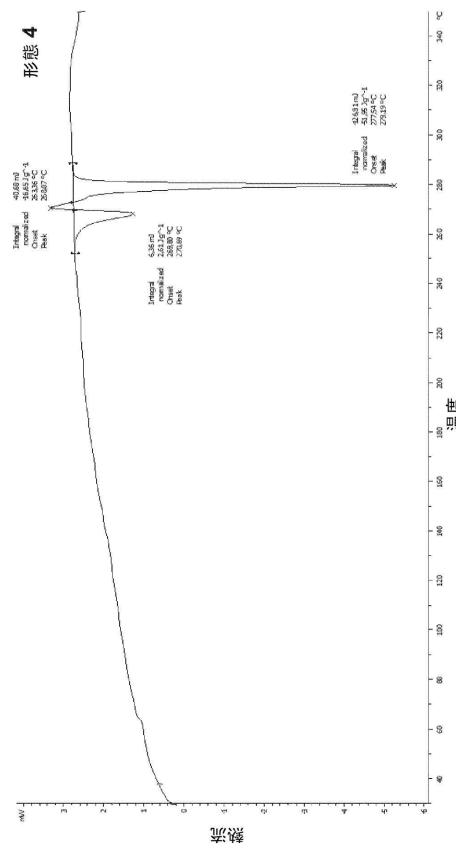
50

【図 9】

形態 4



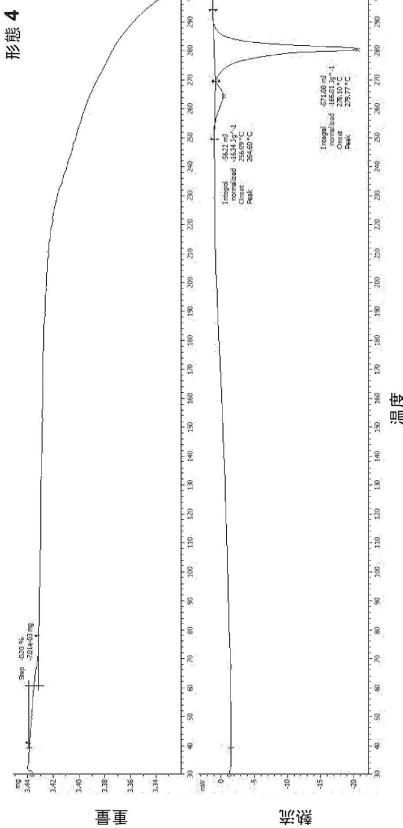
【図 10】



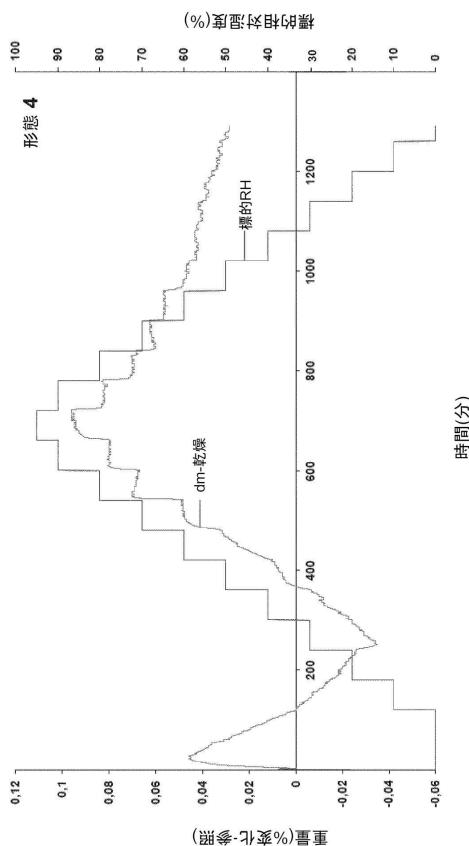
10

20

【図 11】



【図 12】

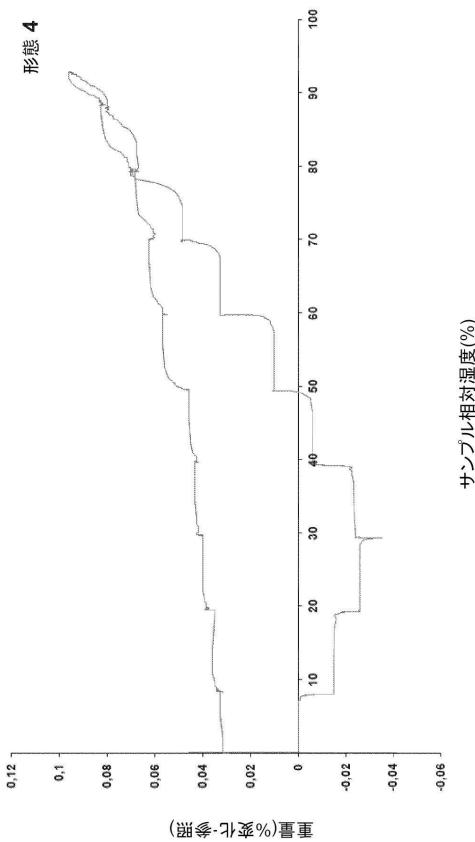


30

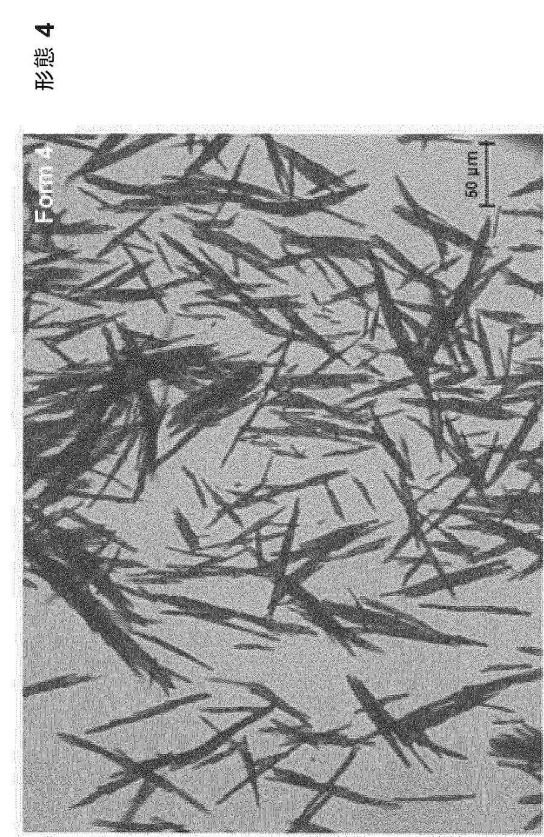
40

50

【図 1 3】



【図 1 4】



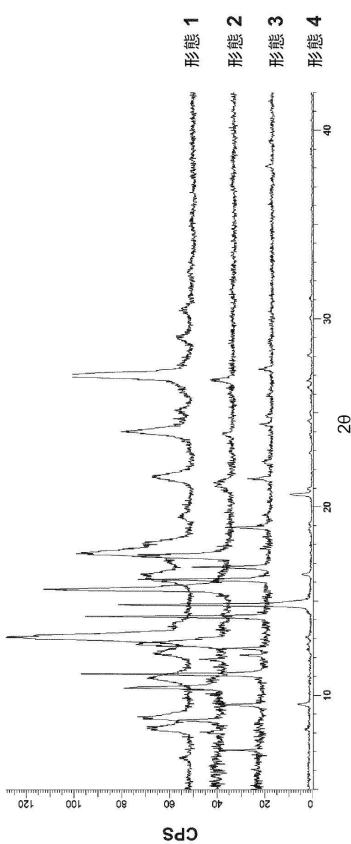
10

20

30

40

【図 1 5】



50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 1
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 3
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/28 A 6 1 P 25/14 A 6 1 P 25/16 A 6 1 P 15/10

(72)発明者 アレット, エド温

オランダ国 エヌケー ウェールト 6002, ピールターバーン 2, アルカミ コーポレーション

(72)発明者 ボースウィック, アラン デビッド

イギリス国 エヌダブリュ 11 7 ユーエー ロンドン グレーター ロンドン, テンブル グローブ 15

(72)発明者 プラウン, ジェーン テレサ

イギリス国 エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガム ノッティンガムシャー, バイオシティ, ペニーフット ストリート, シグネチャー ディスカバリー リミテッド

(72)発明者 コーコラン, ジョナサン パトリック トマス

イギリス国 エスイー 1 1 ユーエル ロンドン グレーター ロンドン, ホギン ビルディング, ウルフソン ウィング, ウルフソン センター フォー エイジ リレイテッド ディジージズ キングス カレッジ ロンドン

(72)発明者 デ カストロ バスコンセロス ゴンカルベス, マリア ベアトリス

イギリス国 エスイー 1 1 ユーエル ロンドン グレーター ロンドン, ホギン ビルディング, ウルフソン ウィング, ウルフソン センター フォー エイジ リレイテッド ディジージズ キングス カレッジ ロンドン

(72)発明者 カリンジアン, サルキス バレット

イギリス国 エスエム 7 2 イージェイ バンステッド サリー, コルコークス ロード 45

審査官 中島 芳人

(56)参考文献 特表 2017-537967 (JP, A)

特表 2005-504014 (JP, A)

国際公開第 97 / 034869 (WO, A1)

平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブック, 2008年, p.17-23,37-40,45-51,57-65

J Med Chem, Vol.43, 2000年, p.2929-2937

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 07 D 413 / 04

A 61 K 31 /

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)