

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7157752号
(P7157752)

(45)発行日 令和4年10月20日(2022.10.20)

(24)登録日 令和4年10月12日(2022.10.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 231/12 (2006.01)

C 0 7 D 231/12

B C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/415

請求項の数 31 (全94頁)

(21)出願番号 特願2019-545281(P2019-545281)

(86)(22)出願日 平成30年2月16日(2018.2.16)

(65)公表番号 特表2020-507618(P2020-507618
A)

(43)公表日 令和2年3月12日(2020.3.12)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/000025

(87)国際公開番号 WO2018/151815

(87)国際公開日 平成30年8月23日(2018.8.23)

審査請求日 令和3年2月12日(2021.2.12)

(31)優先権主張番号 62/460,576

(32)優先日 平成29年2月17日(2017.2.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 519297698

エイドス セラピューティクス, インコ
ーポレイティドアメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4
1 0 4, サンフランシスコ, モントゴメ
リー ストリート 1 0 1, トウエンティ
フィフス フロア

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

最終頁に続く

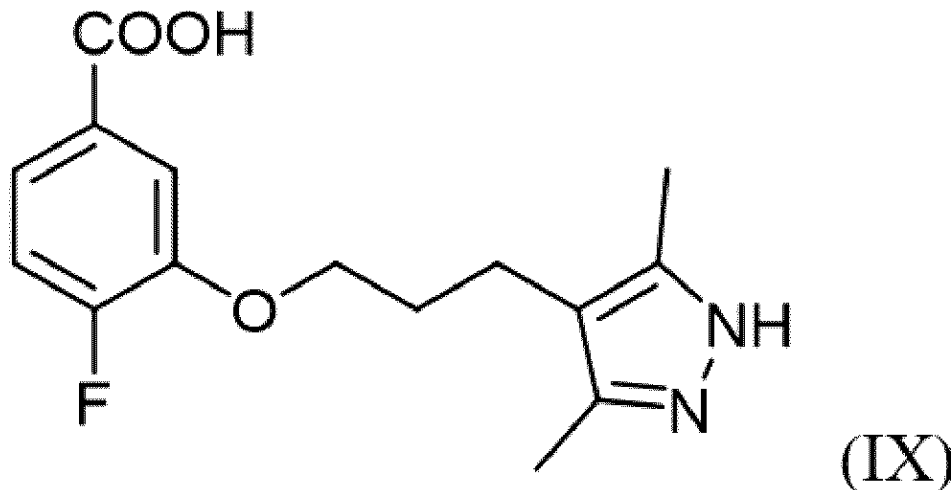
(54)【発明の名称】 AG - 1 0、その中間体及びその塩の調製方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式IX:

【化1】



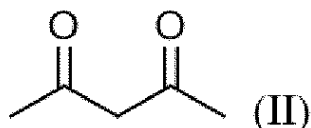
10

の化合物の調製方法であって、

(a) 式II:

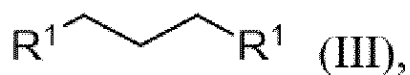
20

【化 2】



の化合物を式III：

【化 3】

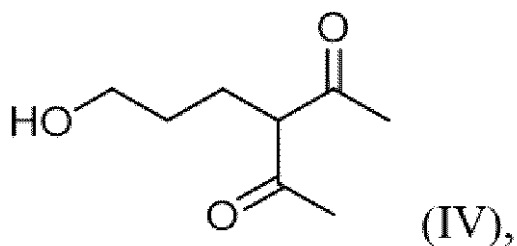


10

(ここで各 R¹は独立にハロゲンまたはスルホン酸エステルである)

の化合物、第一の塩基および第一の有機溶媒と接触させ、式IV：

【化 4】

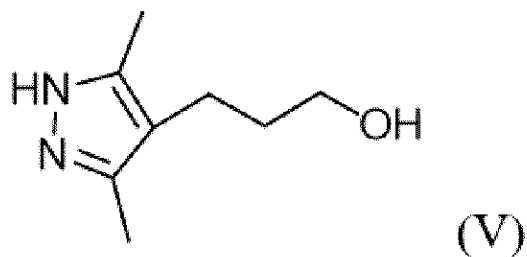


20

の化合物を提供し；

(b) 式IVの化合物をヒドラジンおよび第二の有機溶媒と接触させ、式V：

【化 5】

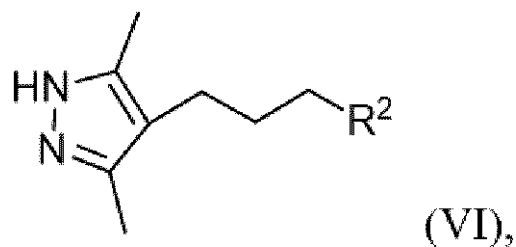


30

の化合物を提供し、

(c) 式Vの化合物をスルホン化剤またはハロゲン化剤と接触させ、式VI：

【化 6】



40

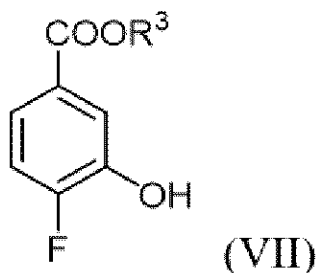
(ここで各 R²はハロゲンまたはスルホン酸エステルである)

の化合物を提供し、

50

(d) 式VIの化合物を式VII：

【化7】

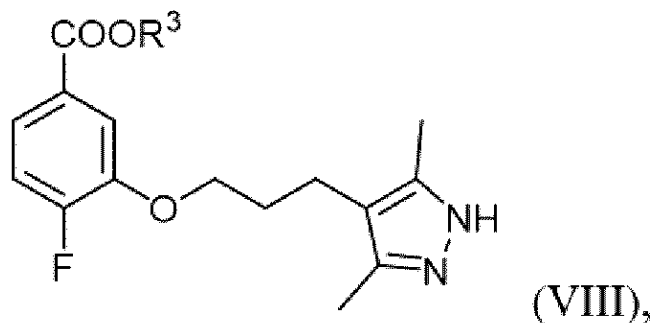


10

(ここでR³はC₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニル、C₂~C₁₂アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群より選択され、その各々が置換されないかまたは置換される)

の化合物、第二の塩基および第三の有機溶媒と接触させ、式VIII：

【化8】



20

(ここでR³はC₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニル、C₂~C₁₂アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群より選択され、その各々が置換されないかまたは置換される)

の化合物を提供し；そして

30

(e) 式VIIIの化合物を第三の塩基と接触させ、式IXの化合物を与えること、を含む、方法。

【請求項2】

各R¹が独立にクロリド、プロミド、トシレートおよびメシレートから成る群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記第一の塩基がアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩またはその組み合わせである、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記第一の有機溶媒が極性非プロトン性有機溶媒である、請求項1に記載の方法。

40

【請求項5】

前記第二の有機溶媒が極性プロトン性有機溶媒である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記スルホン化剤が塩化メシルまたは塩化トシルである、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記ハロゲン化剤がPBr₃、PCl₃、PCl₅、SOBr₂、PBr₅およびSOCl₂から成る群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

R²がクロリド、プロミド、トシレートおよびメシレートから成る群より選択される、請求項1に記載の方法。

50

【請求項 9】

前記第二の塩基がアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、またはその組み合わせから成る群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記第三の有機溶媒が極性非プロトン性有機溶媒である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

R^3 がC₁₋₈アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記第三の塩基が金属水酸化物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記第一の塩基がLi₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、LiHCO₃、NaHCO₃、KHCO₃およびそれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 14】

前記第二の塩基がLi₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、LiHCO₃、NaHCO₃、KHCO₃およびそれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記第三の塩基がLi₂CO₃、NaOH、KOH、RbOHまたはCsOHである、請求項 1、2 に記載の方法。

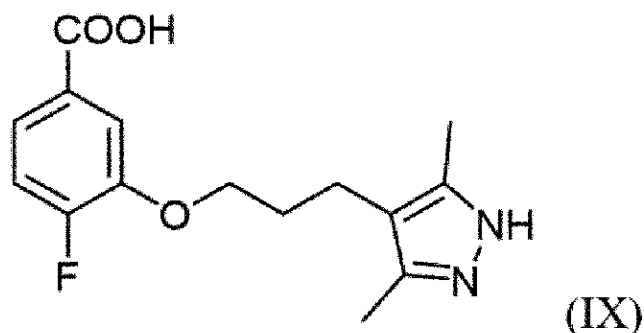
【請求項 16】

前記第一の有機溶媒がアセトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドおよびアセトニトリルから成る群より選択され、前記第二の有機溶媒がエタノールであり、前記第三の有機溶媒がアセトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、およびアセトニトリルから成る群より選択される、請求項 4、5 および 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

式IX：

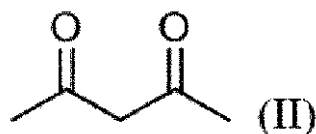
【化 9】



の化合物の調製方法であって、

(a) 式II：

【化 10】



の化合物を式III：

10

20

30

40

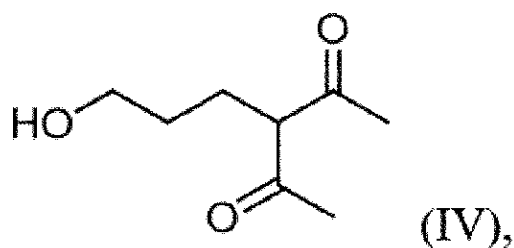
50

【化 1 1】



(ここで各 R^1 は独立にハロゲンまたはスルホン酸エステルである) の化合物、 K_2CO_3 およびアセトンと接触させ、式IV:

【化 1 2】



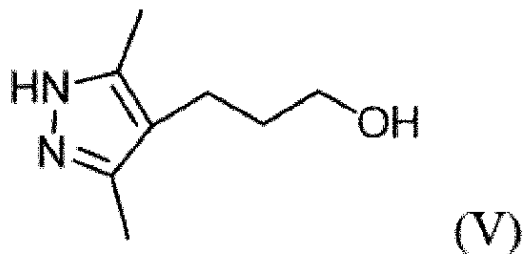
10

の化合物を提供し、

(b) 式IVの化合物をヒドラジンおよびエタノールと接触させ、式V:

20

【化 1 3】

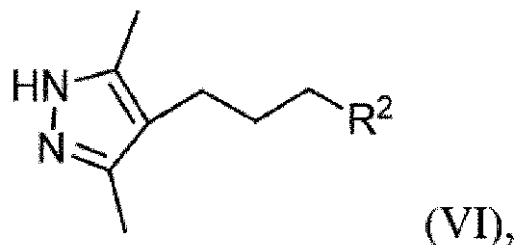


30

の化合物を提供し、

(c) 式Vの化合物をスルホン化剤またはハロゲン化剤と接触させ、式VI:

【化 1 4】



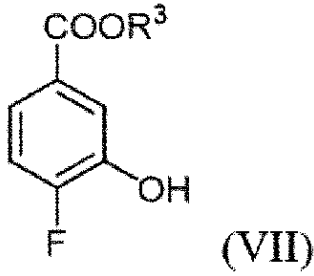
40

(ここで各 R^2 はハロゲンまたはスルホン酸エステルである) の化合物を提供し、

(d) 式VIの化合物を式VII:

50

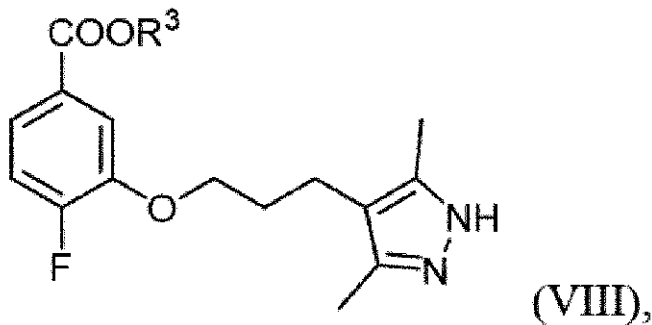
【化15】



10

(ここでR³はC₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニル、C₂~C₁₂アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₁₂ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群より選択され、その各々が置換されないかまたは置換される)の化合物、K₂CO₃、およびジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドと接触させ、式VIII:

【化16】



20

(ここでR³はC₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニル、C₂~C₁₂アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₁₂ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群より選択され、その各々が置換されないかまたは置換される)

30

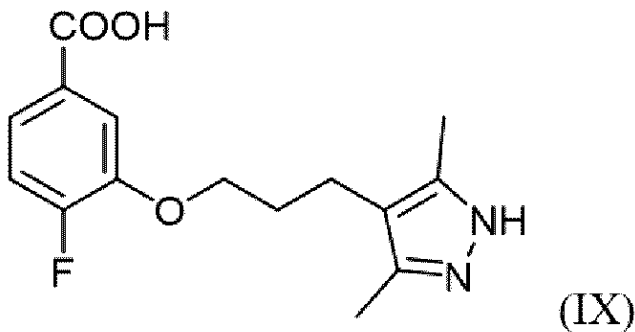
の化合物を提供し;そして

(e) 式VIIIの化合物をLiOHまたはNaOHと接触させ、式IXの化合物を与えること、を含む、方法。

【請求項18】

12.0、21.8、25.9、26.7および27.9°2 (±0.2°2) にピークを有する粉末X線回折パターンにより特徴付けられる、塩酸塩としての、式IX

【化17】



40

の結晶形A型。

【請求項19】

7.0、10.4、13.0および13.9°2 (±0.2°2) にピークを有する粉末X線回折パタ

50

ーンによりさらに特徴付けられる、請求項 1 8 に記載の結晶形 A 型。

【請求項 2 0】

15.6 および 17.0 ° 2 (± 0.2 ° 2) にピークを有する粉末 X 線回折パターンによりさらに特徴付けられる、請求項 1 8 に記載の結晶形 A 型。

【請求項 2 1】

図 3 1 と一致する粉末 X 線回折パターンにより特徴付けられる、請求項 1 8 に記載の結晶形 A 型。

[図 1]

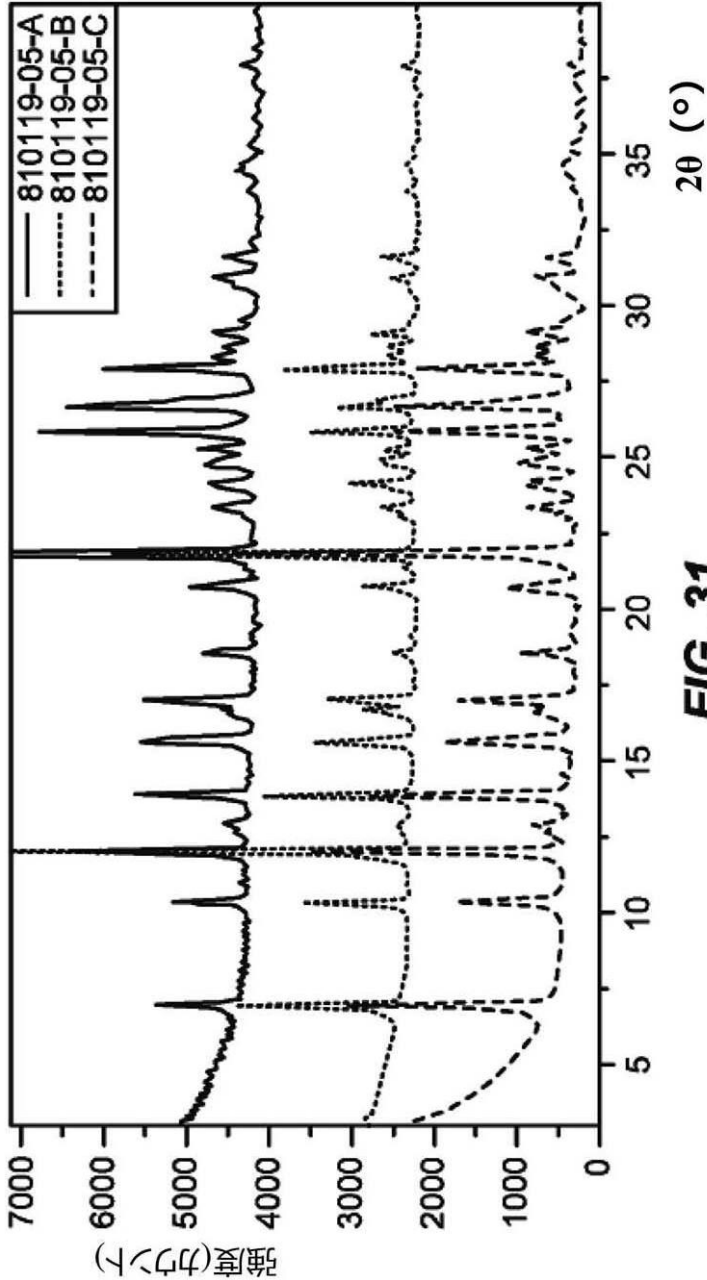


FIG. 31

【請求項 2 2】

2 % 未満の他の式 IX の結晶形または非晶質形を有する、請求項 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の結晶形 A 型。

【請求項 2 3】

熱重量分析により測定した時に、150 付近に加熱した時 0.7 % ~ 1.9 % の範囲の重量減少

10

20

30

40

50

により更に特徴づけられる、請求項 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の結晶形 A 型。

【請求項 2 4】

前記重量減少が約 1.3 % である、請求項 2 3 に記載の結晶形 A 型。

【請求項 2 5】

0 % 相対湿度 (RH) での予備平衡を含む動的蒸気収着循環を受けた後、25 / 80 % RH において 1.6 % の吸水率により特徴付けられる、請求項 1 8 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の結晶形 A 型。

【請求項 2 6】

0 % 相対湿度 (RH) から 90 % RH までの動的蒸気収着循環を受けた後、2.5 重量 % 未満の増量により特徴付けられる、請求項 1 8 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の結晶形 A 型。

10

【請求項 2 7】

図 3 7 に示される通りの動的蒸気収着プロファイルを有する、請求項 1 8 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の結晶形 A 型。

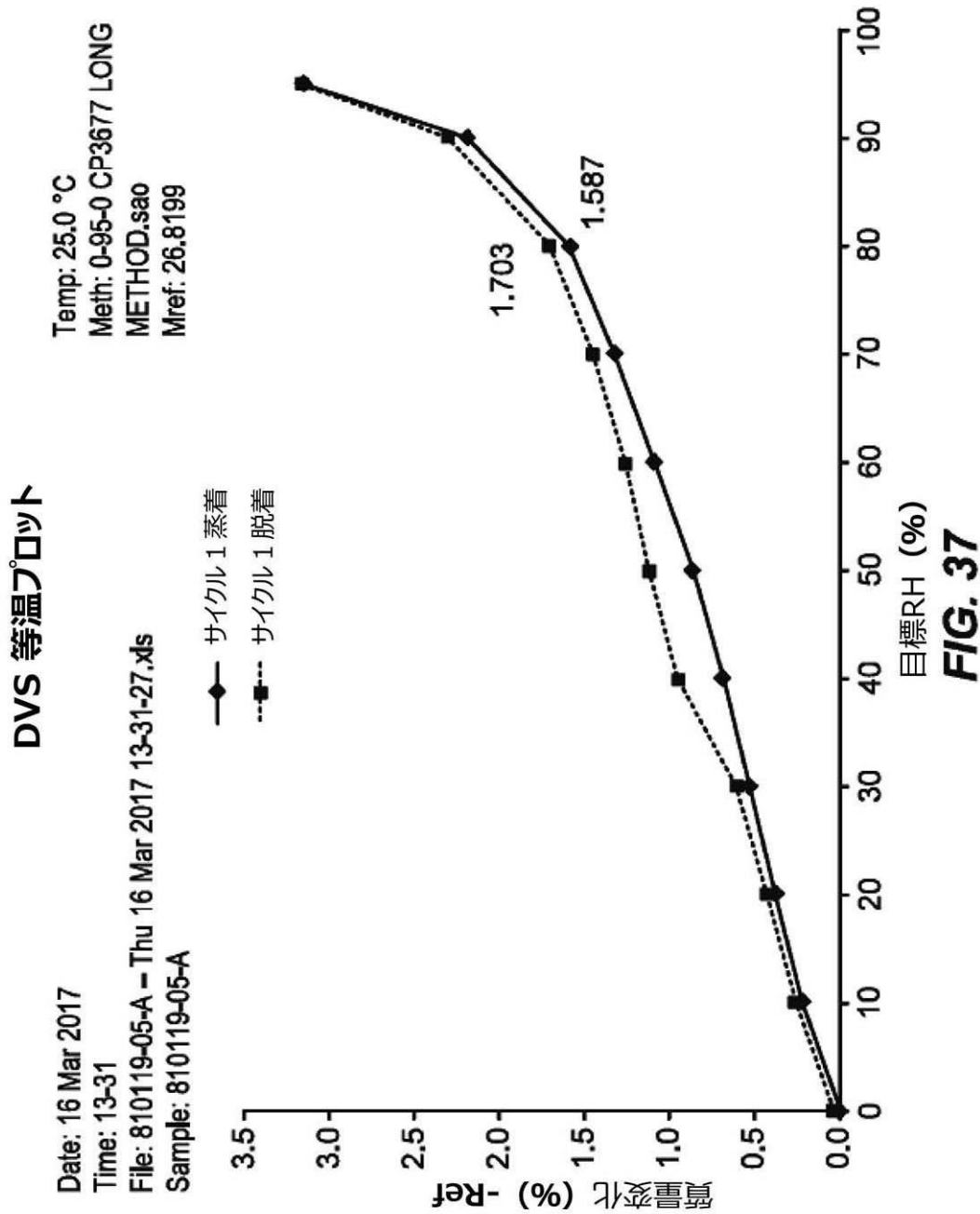
[図 2]

20

30

40

50



【請求項 28】

211～214 および237～239 の付近に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムにより更に特徴づけられる、請求項 18～27 のいずれか 1 項に記載の結晶形 A 型。

【請求項 29】

前記示差走査熱量測定サーモグラムが、212.6 および237.3 の付近に吸熱ピークを含む、請求項 18～28 のいずれか 1 項に記載の結晶形 A 型。

【請求項 30】

請求項 18～29 のいずれか 1 項に記載の結晶形 A 型を含む、トランスサイレチン (TTR) アミロイド関連疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 31】

請求項 18～29 のいずれか 1 項に記載の結晶形 A 型を含む、トランスサイレチン (TTR

10

20

30

40

50

) アミロイド心筋症を治療するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

〔関連出願への相互参照〕

本出願は、2017年2月17日出願の米国仮出願第62/460,576号に対し米国特許法第119条(

e)項に基づく優先権を主張し、その開示は全内容が参照として本明細書に援用される。

【0002】

〔連邦政府の支援の下で研究開発を行った発明への権利に関する言及〕

該当なし。

【0003】

〔付録として提出する、コンパクトディスク上の「配列表」、表、またはコンピュータ・プログラム・リストへの参照〕

該当なし。

【0004】

〔発明の背景〕

タンパク質の誤った折り畳みやシグナル経路の過剰な活性化を通じた、異常なタンパク質相互作用と凝集は、多数のヒト変性疾患の根本的な原因である。そのため、タンパク質間相互作用(PPI)をターゲットとすることが治療上重要である。

【0005】

今日までに承認されたPPI阻害剤は、小分子阻害剤ではなくタンパク質である。例えば、治療用モノクローナル抗体(mAb)は、癌、自己免疫、感染症、および神経変性疾患の治療に用いられている。治療用mAbは製造するのに費用がかかり、注射による投与を必要とし、そして患者において免疫応答を惹起させることがある。このような理由のため、PPIの小分子阻害剤の開発は興味深いものである。

【0006】

異常なタンパク凝集の一例は、可溶性タンパク質トランスサイレチン(TTRまたはプレアルブミン)である。TTRは、血中と脳脊髄液中に存在する55 kDaのホモ四量体タンパク質である。そのホモ四量体形から解離される際に、TTR二量体がアミロイド形成性単量体に誤って折り畳まれ得る。これは野生型TTR並びに100を超える異なる変異体で観察されている。四量体形のTTRを安定化することが、アミロイド形成性単量体のミスフォールディングとその後のTTRアミロイド形成を抑制することを今までの研究は示している。

【0007】

最近の研究は、TTRアミロイド関連疾患、例えばTTRアミロイド心筋症を治療するための有望な候補として3-(3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ)-4-フルオロ安息香酸(AG-10)を同定した。この化合物はWO 2014/100227中に開示されている。特に、この開示はAG-10の追加の形態を全く提供しておらず、また記載の合成方法は工業的生産には適さないだろう。

【0008】

そのため、AG-10の改善された合成方法を提案すること、および有利な薬物速度論的性質を付与するAG-10の他の形態を提供することの必要性が存在する。本発明は、これらの要求に対処し、関連する利点も提供する。

【発明の概要】

【0009】

〔概要〕

一態様では、本開示は式IXの化合物の改善された調製方法であって、

【0010】

10

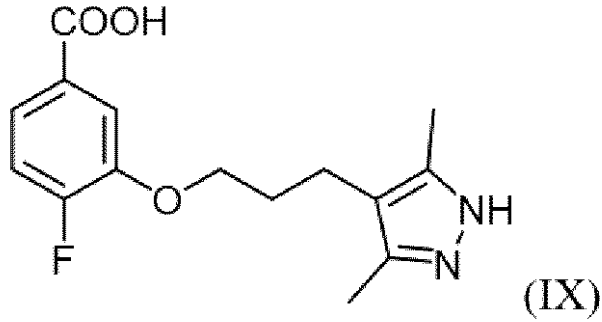
20

30

40

50

【化 1】



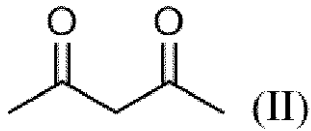
10

【0011】

(a) 式IIの化合物

【0012】

【化 2】



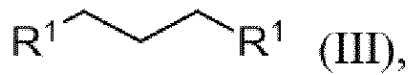
20

【0013】

を式IIIの化合物

【0014】

【化 3】

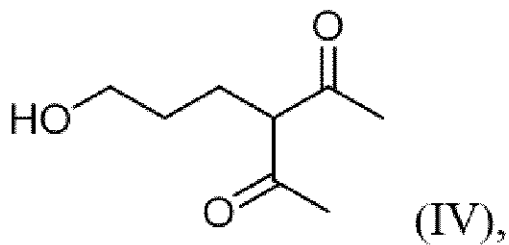


【0015】

第一の塩基および第一の有機溶媒と接触させ、式IVの化合物を提供し

【0016】

【化 4】



40

【0017】

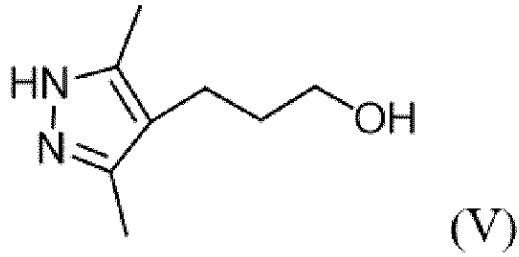
(ここで各 R¹ は独立にハロゲンまたはスルホン酸エステルである) ;

(b) 式IVの化合物をヒドラジンおよび第二の有機溶媒と接触させ、式Vの化合物を提供し

【0018】

50

【化5】

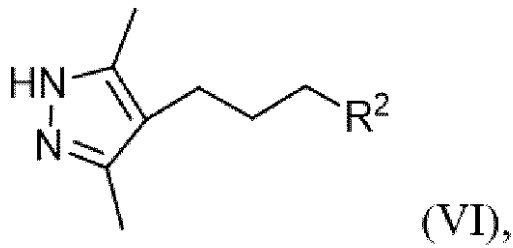


【0019】

(c) 式Vの化合物をスルホン化剤またはハロゲン化剤と接触させ、式VIの化合物を提供し

【0020】

【化6】



【0021】

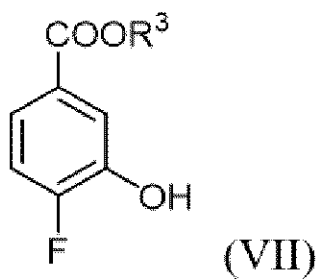
(ここでR²はハロゲンまたはスルホン酸エステルである) ;

【0022】

(d) 式VIの化合物を式VIIの化合物

【0023】

【化7】



【0024】

、第二の塩基および第三の有機溶媒と接触させ、式VIIIの化合物を提供し

【0025】

10

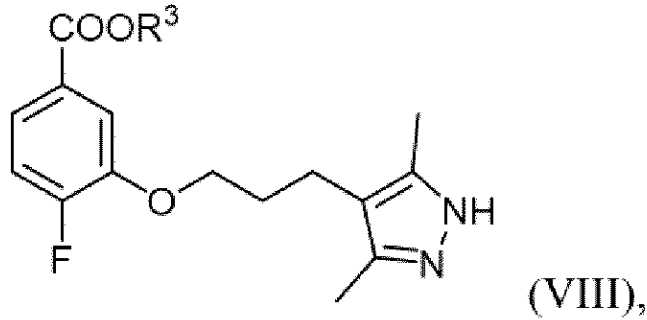
20

30

40

50

【化 8】



10

【0026】

(ここでR³はC₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニル、C₁~C₁₂アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群より選択され、その各々が場合により置換される) ;

(e) 式VIIIの化合物を第三の塩基と接触させ、式IXの化合物を与えることを含む方法を提供する。

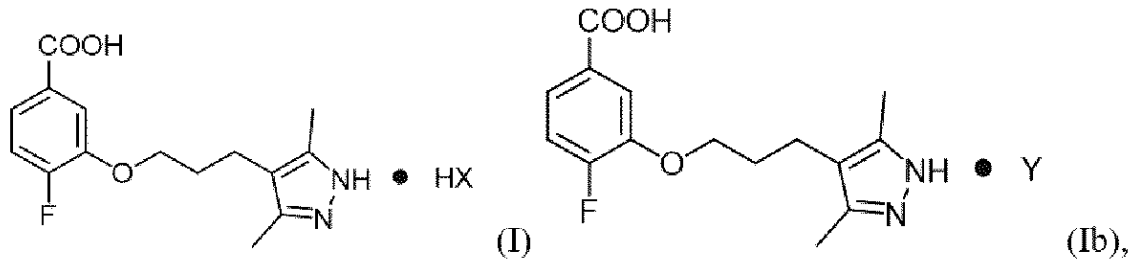
【0027】

第二の態様では、本開示は式IまたはIbにより表される薬学的に許容される塩を提供する :

20

【0028】

【化 9】



30

【0029】

(ここでXはプロトン酸の薬学的に許容される陰イオンであり、そしてYは多プロトン酸である)。

【0030】

第三の観点では、本開示は式IXの結晶形A~K型を開示する。

【0031】

本開示の他の特徴、要素および態様は、添付の図面と下記の詳細な説明から明白であろう。

【図面の簡単な説明】

【0032】

40

【図 1】 図 1 は、AG-10 およびその中間体の調製のための本明細書に記載のスキームを示す。

【図 2 A - 2 F】 図 2 A - 2 F は、多数の種のAG-10の高生物学的利用能(バイオアビラビリティ)を証明する薬物動態結果を示す。

【図 3 A - 3 F】 図 3 A - 3 F は、異なる投与量でのオスとメスのイヌにおけるAG-10の高生物学的利用能を証明する薬物動態結果を示す。

【図 4】 図 4 は、式IXのメシル酸塩の粉末X線回折(XRPD)パターンを示す。

【図 5】 図 5 は、式IXのメシル酸塩の熱重量分析(TGA)と示差走査熱量測定(DSC)プロットを示す。

【図 6】 図 6 は、式IXのエジシル酸塩の粉末X線回折(XRPD)パターンを示す。

50

【図 7】図 7 は、式 IX のエジシル酸塩の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 8】図 8 は、式 IX のベシル酸塩の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 9】図 9 は、式 IX のベシル酸塩の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 10】図 10 は、式 IX のトシル酸塩の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 11】図 11 は、式 IX のトシル酸塩の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 12】図 12 は、式 IX のエシル酸塩の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 13】図 13 は、式 IX のエシル酸塩の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

10

【図 14】図 14 は、式 IX の臭化物塩の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 15】図 15 は、式 IX の臭化物塩の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 16】図 16 は、式 IX の硝酸塩の a 形の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 17】図 17 は、式 IX の硝酸塩の a 形の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 18】図 18 は、式 IX の硝酸塩の b 形の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 19】図 19 は、式 IX の硫酸塩の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 20】図 20 は、式 IX の硫酸塩の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

20

【図 21】図 21 は、式 IX のシュウ酸塩の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 22】図 22 は、式 IX のシュウ酸塩の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 23】図 23 は、式 IX のマレイン酸塩の a 形の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 24】図 24 は、式 IX のマレイン酸塩の a 形の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 25】図 25 は、式 IX のマレイン酸塩の b 形の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

30

【図 26】図 26 は、式 IX のマレイン酸塩の b 形の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 27】図 27 は、式 IX の酢酸塩の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 28】図 28 は、式 IX の酢酸塩の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 29】図 29 は、式 IX の L - リンゴ酸塩の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 30】図 30 は、式 IX の L - リンゴ酸塩の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 31】図 31 は、式 IX の結晶形 A 型の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す (3 種の異なる試料)。

40

【図 32】図 32 は、式 IX の結晶形 A 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 33】図 33 は、式 IX の結晶形 A 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 34】図 34 は、式 IX の結晶形 A 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 35】図 35 は、式 IX の結晶形 A 型の偏光顕微鏡法 (PLM) の画像を示す。

【図 36】図 36 は、式 IX の結晶形 A 型の不斉単位構造を示す。

【図 37】図 37 は、式 IX の結晶形 A 型の動的蒸気収着 (DVS) データを示す。

【図 38】図 38 は、式 IX の結晶形 A 型の DVS 前 (下) および後 (上) の粉末 X 線回折 (X

50

RPD) パターンを示す。

【図 39】図39は、同定された結晶形 A, B, C, E, G, H, I, J 型の間の相互変換を要約した図を示す。

【図 40】図40は、式IXの結晶形 B 型の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 41】図41は、式IXの結晶形 B 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 42】図42は、加熱前 (最上)、100 に加熱 (上から 2 番目)、170 に加熱 (下から 2 番目) の結晶形 B 型および参照用結晶形 I 型 (最下) の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。加熱すると、B 型は I 型に転移する。

【図 43】図43は、式IXの結晶形 C 型の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

10

【図 44】図44は、式IXの結晶形 C 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 45】図45は、式IXの結晶形 D 型 (上のプロット) および式IXの結晶形 F 型 (下のプロット) の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 46】図46は、式IXの結晶形 E 型の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 47】図47は、式IXの結晶形 E 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 48】図48は、式IXの結晶形 E 型の加熱前 (最上)、195 に加熱 (中央) および参照用結晶形 I 型 (最下) の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。加熱すると、E 型は I 型に転移する。

20

【図 49】図49は、式IXの結晶形 G 型の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 50】図50は、式IXの結晶形 G 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 51】図51は、式IXの結晶形 H 型の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 52】図52は、式IXの結晶形 H 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 53】図53は、式IXの結晶形 H 型の¹H-NMRスペクトルを示す。

【図 54】図54は、式IXの結晶形 H 型の加熱前 (最上)、120 に加熱 (中央) および参照用結晶形 I 型 (最下) の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。加熱すると、H 型は I 型に転移する。

30

【図 55】図55は、式IXの結晶形 I 型の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 56】図56は、式IXの結晶形 I 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【図 57】図57は、式IXの結晶形 I 型 (参照、最上)、N₂パージ前 (上から二番目)、1.5時間N₂パージ後 (下から 2 番目)、および参照用結晶形 B 型 (最下) の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。N₂パージすると、I 型は B 型に転移する。

【図 58】図58は、式IXの結晶形 I 型の熱重量分析 (TGA) プロットを示す。

【図 59】図59は、式IXの結晶形 J 型の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 60】図60は、式IXの結晶形 J 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

40

【図 61】図61は、式IXの結晶形 J 型の¹H NMRスペクトルを示す。

【図 62】図62は、式IXの結晶形 J 型の加熱前 (最上)、130 に加熱 (上から二番目)、参照用結晶形 A 型 (下から 2 番目)、および参照用結晶形 I 型 (最下) の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。加熱すると、J 型は A 型と I 型の混合物に転移する。

【図 63】図63は、式IXの結晶形 K 型の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを示す。

【図 64】図64は、式IXの結晶形 K 型の熱重量分析 (TGA) と示差走査熱量測定 (DSC) プロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【0033】

〔詳細な説明〕

50

I. 総論

【0034】

本開示は、一部は、式IXの化合物（AG-10）およびその中間体の改善された調製方法を提供する。本明細書に新しく記載される方法は、高収率でかつ改善された効力を提供する。

【0035】

完全合成スキームは発明の要約の項目において、スキーム1（図1）に提供されるが、当業者は、本法の特定の工程が新規であり、出発物質または中間体の起源に関係なく実施できることを理解するだろう。

【0036】

式Iおよび式I bの薬学的に許容される塩も提供される。式Iおよび式I bの薬学的に許容される塩は、式IXの化合物の生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）を改善する驚くべき薬物速度論的性質を有する。特定の理論に縛られることなく、式Iおよび式I bの薬学的に許容される塩は、プロトン酸または多プロトン酸の陰イオンと対合する式IXの化合物上のプロトン化ピラゾールを提供する。式Iおよび式I bの薬学的に許容される塩とは異なり、NaOHのようなアルカリ水酸化物から調製された塩、または式IXの化合物の両性イオンは、本明細書中に記載されるような有益な特徴を提供しない。特定の態様では、式Iの化合物は、式IのHCl塩である式I aの化合物により表される。

10

II. 定義

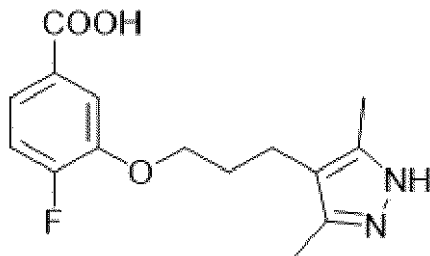
【0037】

用語「式IXの化合物」は、AG-10としても知られる3-(3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ)-4-フルオロ安息香酸、すなわち次の構造

20

【0038】

【化10】



30

【0039】

を有する化合物を指す。

【0040】

本明細書中で用いる用語「1つの(“a”、“an”）」または「その(“the”）」は、単一要素を有する態様を含むだけでなく、複数要素を有する態様も包含する。例えば、単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈が明らかに異なって指示しない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「1つの細胞」は複数の細胞を含み、そして「その薬剤」への言及は、当業者に既知である1以上の薬剤への言及を含む、といったように。

40

【0041】

用語「アルキル」は、指摘した炭素数を有する直鎖または分枝鎖の、飽和脂肪族基を指す。アルキルは、任意の炭素数を含むことができ、例えばC₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₅、C₁₋₆、C₁₋₇、C₁₋₈、C₁₋₉、C₁₋₁₀、C₂₋₃、C₂₋₄、C₂₋₅、C₂₋₆、C₃₋₄、C₃₋₅、C₃₋₆、C₄₋₅、C₄₋₆ およびC₅₋₆を含むことができる。例えば、C₁₋₆アルキルには、非限定的に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等が含まれる。アルキルは20個以下の炭素原子を有するアルキル基、例えば限定されないが、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等を指すことも可能である。アルキル基は置換されもよく非置換であってもよい。特定の置換基としては、ヒドロキシル、ハロゲン、アルコキシおよびアミノ基が挙げられる。当業者は、

50

本明細書中の教示から逸脱することなく、様々な置換基をアルキル基に付加できることを知っているだろう。

【0042】

用語「アルケニル」は、少なくとも2個の炭素原子と少なくとも1個の二重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素を指す。アルケニルは、任意の数の炭素、例えばC₂, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₂₋₇, C₂₋₈, C₂₋₉, C₂₋₁₀, C₃, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄, C₄₋₅, C₄₋₆, C₅, C₅₋₆およびC₆を含むことができる。アルケニル基は、適当な数の二重結合、例えば限定されないが1, 2, 3, 4, 5またはそれ以上の二重結合を有することができる。アルケニル基の例としては、限定されないが、ビニル(エテニル)、プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、イソペンテニル、1, 3-ペンタジエニル、1, 4-ペンタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1, 3-ヘキサジエニル、1, 4-ヘキサジエニル、1, 5-ヘキサジエニル、2, 4-ヘキサジエニル、または1, 3, 5-ヘキサトリエニルが挙げられる。アルケニル基は、前記アルキル基と同様、置換されてもよく非置換であってもよい。

10

【0043】

用語「アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子と少なくとも1個の三重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素を指す。アルキニルは任意の数の炭素、例えばC₂, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₂₋₇, C₂₋₈, C₂₋₉, C₂₋₁₀, C₃, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄, C₄₋₅, C₄₋₆, C₅, C₅₋₆, およびC₆を含むことができる。アルキニル基の例としては、限定されないが、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニル、ブタジイニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、イソペンチニル、1, 3-ペンタジイニル、1, 4-ペンタジイニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、1, 3-ヘキサジイニル、1, 4-ヘキサジイニル、1, 5-ヘキサジイニル、2, 4-ヘキサジイニルまたは1, 3, 5-ヘキサトリイニルが挙げられる。アルキニル基は、上述したアルキル基と同様、置換されてもよく非置換であってもよい。

20

【0044】

用語「シクロアルキル」は、3~12個の環原子または指摘した原子の数を含む飽和もしくは部分不飽和の単環式、縮合二環式または架橋多環式の環系(assembly)を指す。シクロアルキルは任意の数の炭素、例えばC₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, C₆₋₈, C₃₋₉, C₃₋₁₀, C₃₋₁₁, およびC₃₋₁₂を含むことができる。飽和単環式シクロアルキル環としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。シクロアルキル基は、環の中に1個以上の二重または三重結合を有する部分不飽和であることもできる。シクロアルキルが飽和単環式C₃₋₈シクロアルキルである時、典型的な基としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。シクロアルキル基は置換されても非置換であってもよい。当業者は、本明細書中の教示から逸脱することなく、多数の様々な置換基をシクロアルキル基に含めることができることを理解するだろう。

30

【0045】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、3~12個の環構成員と1~4個のN, OおよびSのようなヘテロ原子を有する飽和環系を指す。追加のヘテロ原子も有用であり、例えば限定されないが、B, Al, SiおよびPを含む。ヘテロ原子は酸化されてもよく、例えば限定されないが、-S(O)-および-S(O)₂-であることができる。ヘテロシクロアルキル基は、任意の数の環原子、例えば3~6個、4~6、5~6、3~8、4~8、5~8、6~8、3~9、3~10、3~11、または3~12個の環構成員を含むことができる。任意の適当な数のヘテロ原子、例えば1, 2, 3もしくは4個、または1~2、1~3、1~4、2~3、2~4、または3~4個のヘテロ原子をヘテロシクロアルキル基中に含めることができる。ヘテロシクロアルキル基は、上述したシクロアルキル基と同様、置換されてもよく非置換であってもよい。

40

50

【 0 0 4 6 】

用語「アリール」は、任意の適当数の環原子と任意の適当数の環とを有する芳香族環系を指す。アリール基は、任意の適当な数、例えば 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 または 16 個の環原子と、6 ~ 10 個、6 ~ 12 個または 6 ~ 14 個の環構成員とを含むことができる。アリール基は、単環式であるか、または縮合して二環式基もしくは三環式基を形成するか、または結合によって連結されてビアリール基を形成することができる。典型的なアリール基としては、フェニル、ナフチル、およびビフェニルが挙げられる。他のアリール基としては、メチレン連結基を有するベンジルが挙げられる。ある種のアリール基は 6 ~ 12 個の環構成員を有し、例えばフェニル、ナフチルまたはビフェニルであることができる。別のアリール基は 6 ~ 10 個の環構成員を有し、例えばフェニルまたはナフチルであることができる。幾つかの別のアリール基は 6 個の環構成員を有し、例えばフェニルである。アリール基は、上述したシクロアルキル基と同様、置換されてもよく非置換であってよい。

10

【 0 0 4 7 】

用語「ヘテロアリール」は、5 ~ 16 個の環原子を含む単環式または縮合二環式もしくは三環式芳香環系であって、環原子の 1 ~ 5 個が N、O または S のようなヘテロ原子である芳香環系を指す。追加のヘテロ原子、例えば非限定的に B、Al、Si および P といったヘテロ原子も有用である。ヘテロ原子は酸化されてもよく、例えば限定されないが、 $-S(O)$ および $-S(O)_2-$ であることができる。ヘテロアリール基は任意の数の環原子、例えば 3 ~ 6、4 ~ 6、5 ~ 6、3 ~ 8、4 ~ 8、5 ~ 8、6 ~ 8、3 ~ 9、3 ~ 10、3 ~ 11、または 3 ~ 12 個の環構成員を含むことができる。任意の適当な数のヘテロ原子、例えば 1, 2, 3, 4 または 5 個、1 ~ 2、1 ~ 3、1 ~ 4、1 ~ 5、2 ~ 3、2 ~ 4、2 ~ 5、3 ~ 4、または 3 ~ 5 個のヘテロ原子をヘテロアリール基中に含めることができる。ヘテロアリール基は 5 ~ 8 個の環構成員と 1 ~ 4 個のヘテロ原子、または 5 ~ 8 個の環構成員と 1 ~ 3 個のヘテロ原子、または 5 ~ 6 個の環構成員と 1 ~ 4 個のヘテロ原子、または 5 ~ 6 個の環構成員と 1 ~ 3 個のヘテロ原子とを有することができる。ヘテロアリール基は、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、およびイソオキサゾールのような基を含むことができる。ヘテロアリール基は、上述したシクロアルキル基と同様、置換されてもよく非置換であってよい。

20

30

【 0 0 4 8 】

用語「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

【 0 0 4 9 】

用語「水和」は、水を含む化学試薬を指す。工程(a)の化学変換に関連した「水和」は、示された化学変換を完了させるのに十分な量の水を有する化学試薬を指す。特定の実施形態では、水和試薬は、重量で少なくとも 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15% または 20% の水分を含む。

【 0 0 5 0 】

III. 開示の実施形態

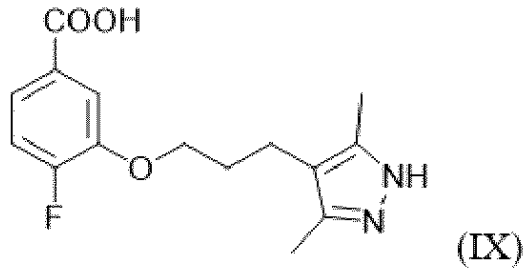
40

A. 式 IX の化合物の調製方法

一態様では、本開示は式 IX の化合物の改善された調製方法であって、

【 0 0 5 1 】

【化 1 1】



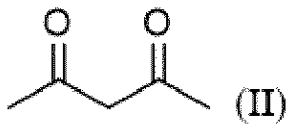
10

【 0 0 5 2】

(a) 式IIの化合物

【 0 0 5 3】

【化 1 2】



【 0 0 5 4】

を式IIIの化合物

【 0 0 5 5】

【化 1 3】

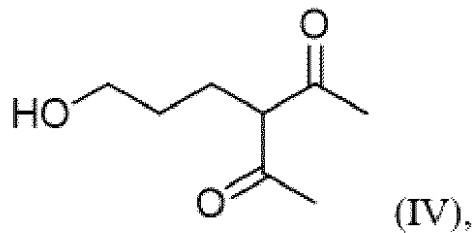


【 0 0 5 6】

第一塩基、および第一の有機溶媒と接触させ、式IVの化合物を提供し

【 0 0 5 7】

【化 1 4】



30

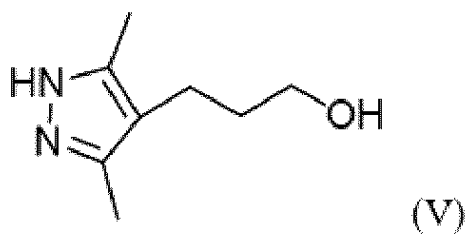
【 0 0 5 8】

(ここで各 R¹は独立にハロゲンまたはスルホン酸エステルである) ;

(b) 式IVの化合物を、ヒドラジンおよび第二の有機溶剤と接触させ、式Vの化合物

【 0 0 5 9】

【化 1 5】



40

50

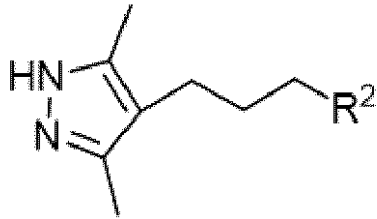
【 0 0 6 0 】

を提供し；

(c) 式Vの化合物をスルホン化剤またはハロゲン化剤と接触させ、式VIの化合物を提供し

【 0 0 6 1 】

【 化 1 6 】



10

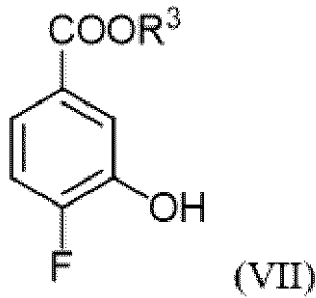
【 0 0 6 2 】

(ここでR²はハロゲンまたはスルホン酸エステルである)；

(d) 式VIの化合物を式VIIの化合物

【 0 0 6 3 】

【 化 1 7 】



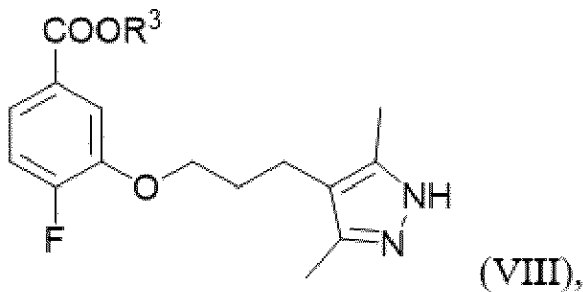
20

【 0 0 6 4 】

、第二の塩基および第三の有機溶媒と接触させ、式VIIIの化合物を提供し

【 0 0 6 5 】

【 化 1 8 】



40

【 0 0 6 6 】

(ここでR³はC₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₁₋₁₂アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから成る群より選択され、それらの各基は場合により置換される)；そして

(e) 式VIIIの化合物を第三の塩基と接触させ、式IXの化合物を提供することを含む方法を提供する。

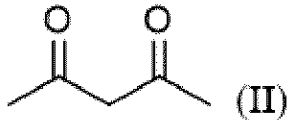
【 0 0 6 7 】

工程(a)は、第一の塩基と有機溶媒を、式IIの化合物

【 0 0 6 8 】

50

【化19】



【0069】

および式IIIの化合物

【0070】

【化20】

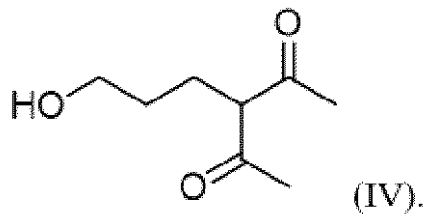


【0071】

と接触させ、式IVの化合物

【0072】

【化21】



【0073】

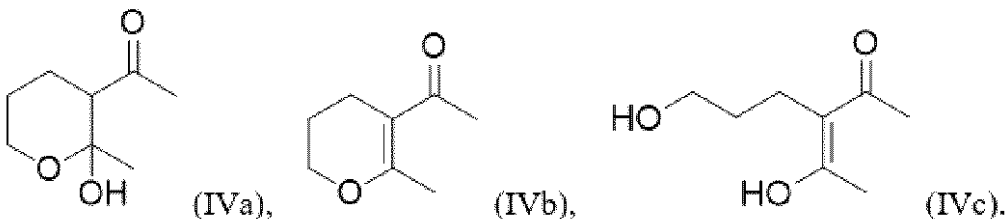
を提供することを含む。

【0074】

当業者は、式IVの化合物が求核性部位と親電子部位の両方を有し、反応条件に依存して分子内変換が可能であることを認識するだろう。例えば、ある一定の条件下では、式IVのアルコール基はカルボニル炭素の1つに付加して6員環を形成することができる(式IVa)。上述した付加がその後の脱離反応とカップリングするとき、式IVの化合物は式IVbの構造を有する。式IVの化合物が式IVcのエノール互換異性体として存在しうることは、当業者に明白であろう。

【0075】

【化22】



【0076】

式IV、式IVa、式IVb、式IVcの化合物は相互変換し、そして反応条件に依存して、変化する濃度のそれらの化合物種が存在する。幾つかの実施形態では、単一種のみが存在する。

【0077】

この変換に使用することができる多くの適当な塩基が存在する。例えば、幾つかの実施

10

20

30

40

50

形態では、第一の塩基がアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩またはその組み合わせである。アルカリ金属炭酸塩としては、限定されないが、 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 および K_2CO_3 が挙げられ；そしてアルカリ金属炭酸水素塩としては、限定されないが、 LiHCO_3 、 NaHCO_3 および KHCO_3 が挙げられる。幾つかの実施形態では、アルカリ金属炭酸塩が K_2CO_3 である。

【0078】

工程(a)の有機溶媒は、溶液中で式IIと式IIIの両化合物を適切に溶解させ、そして使用する塩基と混和性である溶媒である。当業者は、それらの特定事項を満足する多数の有機溶媒が存在することを当業者は認識するだろう。幾つかの実施形態では、第一の有機溶媒が極性有機溶媒である。幾つかの実施形態では、極性有機溶媒がアセトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドおよびアセトニトリルから成る群より選択される。幾つかの実施形態では、有機溶媒がアセトンである。

10

【0079】

工程(a)の変換は、式IVのヒドロキシル含有化合物を生成させるために少なくとも1当量の水も含む。しばしば、この当量の水は、水の直接添加よりもむしろ、反応液中の試薬または溶媒、例えば第一の塩基または有機溶媒によって提供される。工程(a)の化学変換における水和塩基の使用が、非常に効率的な変換を提供する。そのため、幾つかの実施形態では、工程(a)の変換における第一の塩基は水和塩基（含水塩基）である。幾つかの実施形態では、第一の塩基は水和アルカリ金属炭酸塩である。幾つかの実施形態では、第一の塩基は水和 K_2CO_3 である。

20

【0080】

式IIIの化合物は2つの R^1 基を含み、その各々が独立にクロリド、ブロミド、トシレートおよびメシレートから成る群より選択される。幾つかの実施形態では、各 R^1 がブロミドである。

【0081】

各 R^1 基は工程(a)の変換において脱離基として作用する；ここで、当業者は、別の脱離基も本発明において有用であり、それが本明細書中の教示から逸脱しないことを認識するだろう。

【0082】

幾つかの実施形態では、工程(a)において得られた式IVの化合物は精製せずに工程(b)の変換において直接用いられる。

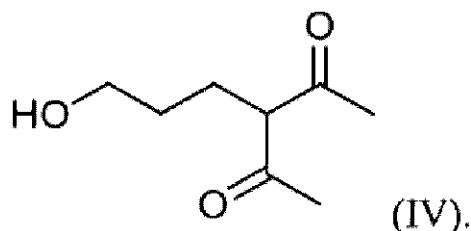
30

【0083】

工程(b)に移って、記載の化学変換は式IVの化合物

【0084】

【化23】



40

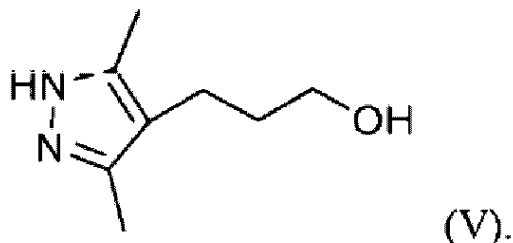
【0085】

をヒドラジン (N_2H_4) および第二の有機溶媒と接触させ、式Vの化合物を提供することを含む。

【0086】

50

【化24】



【0087】

10

当業者は、多種多様な溶媒をこの変換における第二の有機溶媒として使用できることを理解するだろう。幾つかの実施形態では、第二の有機溶媒が極性プロトン性有機溶媒である。幾つかの実施形態では、極性プロトン性有機溶媒がC₁₋₈-OHである。幾つかの実施形態では、極性プロトン性有機溶媒がエタノールである。

【0088】

幾つかの実施形態では、工程(b)で得られた式Vの化合物が精製することなく直接工程(c)の変換に使用される。

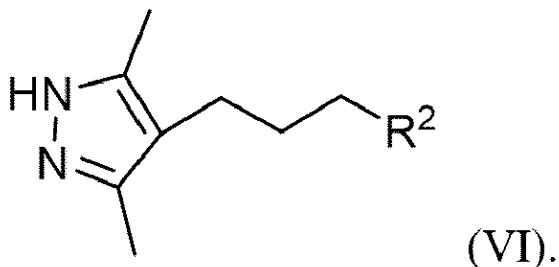
【0089】

工程(c)の化学変換は、式Vの化合物中のヒドロキシル成分のハロゲンによる置換、または該ヒドロキシル成分のスルホン酸エステルへの変換により、式(VI)の化合物を提供することを含む。

20

【0090】

【化25】



30

【0091】

スルホン化剤またはハロゲン化剤は特にこの変換の出発物質として想定されるけれども、当業者はハロゲンやスルホン酸エステルの他に多数の様々な脱離基が、R²の適当な置換基であることを理解するだろう。よって、R²位に適当な脱離基を生成することのできる任意の出発物質が本発明の範囲内に入る。

【0092】

この変換に適当である多数の溶媒が存在する；しかし、特定の溶媒が全ての出発物質に適当であるとは限らないので、この化学変換のために選ばれる溶媒がスルホン化剤またはハロゲン化剤の選択に依存するであろうことを当業者は認識するだろう。例えば、式Vの化合物をハロゲン化剤と接触させる際、極性有機溶媒が特に有用である。ある実施形態では、極性有機溶媒が1,2-ジクロロエタンである。

40

【0093】

工程(c)の変換に有用であるハロゲン化剤としては、限定されないが、PBr₃, PCl₃, PCl₅, SOBr₂, PBr₅, およびSOCl₂が挙げられる。工程(c)の変換のスルホン化剤としては、限定されないが、塩化メシル(MsCl)および塩化トシル(TsCl)が挙げられる。幾つかの実施形態では、ハロゲン化剤がPBr₃である。

【0094】

R²の素性は、工程(c)の化学変換のために選択される出発物質に依存する。例えば、ス

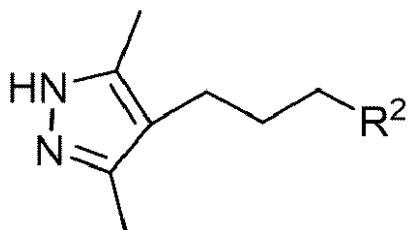
50

ルホン化剤が選ばれる場合、 R^2 の素性是对应するスルフェートである。ある実施形態では、 R^2 はクロリド、プロミド、トシレートおよびメシレートである。ある実施形態では、 R^2 がBrである。

工程(d)に注目すると、式VIの化合物

【0095】

【化26】



(VI)

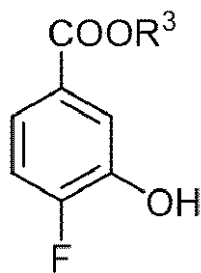
10

【0096】

と式VIIの化合物

【0097】

【化27】



(VII)

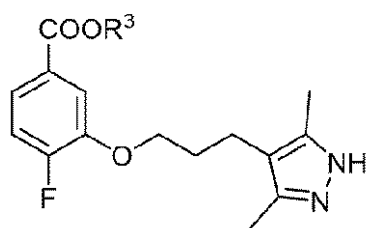
20

【0098】

とが塩基および第三の有機溶媒の存在下で接触され、式VIIIの化合物を提供する：

【0099】

【化28】



(VIII).

30

【0100】

工程(d)の化学変換は多種多様な塩基を用いて実施することができる。例えば、幾つかの態様では、第二の塩基がアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、またはその組み合わせである。アルカリ金属炭酸塩としては非限定的に、 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、および K_2CO_3 が挙げられ、そしてアルカリ金属炭酸水素塩としては非限定的に、 $LiHCO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、および $KHCO_3$ が挙げられる。幾つかの実施形態では、アルカリ金属炭酸塩が K_2CO_3 である。

40

【0101】

工程(d)の有機溶媒は、式VIと式VIIの両化合物を溶液中に適切に溶解し、そして使用する塩基と混和性であるものである。当業者は、それらの細目を満たす多数の有機溶媒があることを認識するだろう。幾つかの実施形態では、第三の有機溶媒が極性非プロトン性有

50

機溶媒である。幾つかの実施形態では、極性有機溶媒がアセトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、およびアセトニトリルからなる群より選択される。幾つかの実施形態では、第三の有機溶媒がジメチルホルムアミドである。幾つかの実施形態では、第三の有機溶媒がジメチルスルホキシドである。

【0102】

R³基のための適当な置換基は、下記に詳細に記載される工程(e)の化学変換を妨害しないものを包含する。そのような置換基としては、限定されないが、C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₁₂ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール等が挙げられる。当業者は、R³の多数の他のエステル置換基が本明細書の教示を逸脱することなく適切であることを認識するだろう。幾つかの実施形態では、R³がC₁₋₈アルキルである。幾つかの実施形態では、R³がメチルである。

10

【0103】

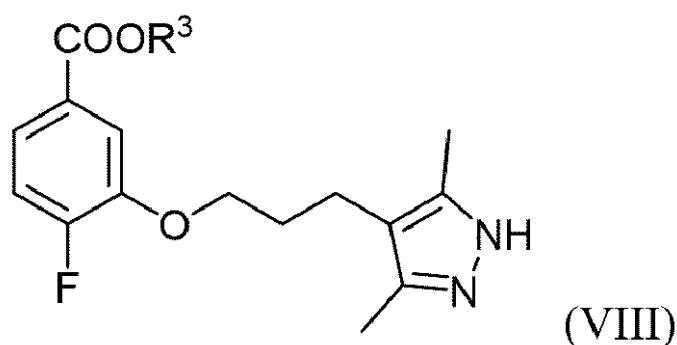
幾つかの実施形態では、工程(d)の方法は式VIIIの化合物を、式VIIの量に関して少なくとも70%の収率(モル/モル)で提供する。

【0104】

工程(e)に関して、式VIIIの化合物

【0105】

【化29】



20

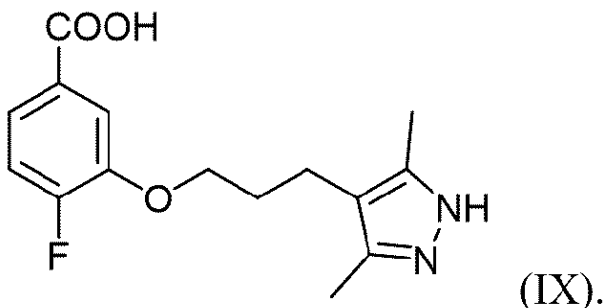
【0106】

が第三の塩基と接触され、式IXの化合物を提供する

30

【0107】

【化30】



40

【0108】

工程(e)の化学変換に使用する第三の塩基は、多数の様々な塩基であることができる。例えば、幾つかの実施形態では、第三の塩基が金属水酸化物である。幾つかの実施形態では、金属水酸化物がアルカリ金属水酸化物である。幾つかの実施形態では、アルカリ金属水酸化物がLiOH, NaOH, KOH, RbOH, および CsOHからなる群より選択される。幾つかの実施形態では、アルカリ金属水酸化物がLiOHである。幾つかの実施形態では、アルカリ金属水酸化物がNaOHである。

【0109】

50

当業者は、多種多様な溶媒を工程(e)の変換の溶媒として使用できることを知るだろう。例えば、幾つかの実施形態では、第二の有機溶媒が極性プロトン性有機溶媒または水である。幾つかの実施形態では、極性有機溶媒がC₁₋₈-OHである。幾つかの実施形態では、極性プロトン性有機溶媒がメタノールである。幾つかの実施形態では、該溶媒が水である。幾つかの実施形態では、該溶媒がメタノールと水の組み合わせである。

【0110】

幾つかの実施形態では、工程(e)のプロセスは更に

(e-i) 溶媒を除去して残渣を与え；

(e-ii) 前記残渣を水に溶解して溶液を生成し；

(e-iii) 前記溶液を酸性化して沈澱を形成させ；そして

(e-iv) 前記溶液を濾過して単離された式IXを提供する

ことを更に含み、ここで工程(e-i)~(e-iv)は工程(e)の後に行われる。

【0111】

工程(e-i)は任意の適当な除去工程、例えば減圧、昇温、またはその両方の併用を使って実施することができる。幾つかの実施工程では、溶媒が減圧留去される。幾つかの実施形態では、工程(e)において固体が生成され、そしてろ過により溶媒が除去される。更に、工程(e-ii)における水の添加を工程(e-i)の前に実施することができる。そのような場合には、減圧下での溶媒の除去が、濃縮された水性成分(すなわち水は除去されない)を提供する。工程(e-i)と(e-ii)の並べ替え(re-ordering)は本明細書に記載の方法の範囲から逸脱しない。

【0112】

工程(e-iii)では、任意の適当な酸を用いて酸性化することができる。幾つかの実施形態では、適当な酸はHClである。幾つかの実施形態では、溶液は3以下、0-3、または2-3以下のpHに酸性化される。幾つかの実施形態では、溶液は約2の溶液に酸性化される。幾つかの実施形態では、溶液は2以下、0~2または1~2のpHに酸性化される。幾つかの実施形態では、溶液は約1.4~1.6のpHに酸性化される。

【0113】

酸性化工程(e-iii)のpHは、生成される優勢種を決定する。幾つかの実施形態では、酸性化工程のpHが5~6の範囲内であり、式IXの両性イオン形が生成される。幾つかの実施形態では、HClで約2未満のpHにまたは1.4~1.6の範囲内のpHに酸性化されて、式IXのHCl塩(すなわち式I aの化合物)が生成される。

【0114】

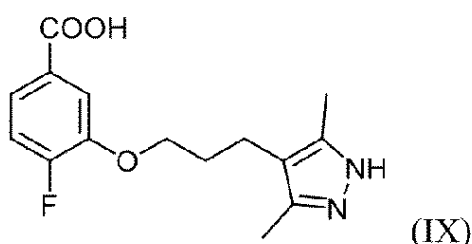
工程(e)に記載のプロセスは、高収率で高純度の式IXの化合物を製造することができる。幾つかの実施形態では、工程(e)の収率が、式VIIIの化合物に基づいて85%、90%、93%または95%(モル/モル)超である。幾つかの実施形態では、工程(e)で生産される式IXの化合物の純度が80%、85%、90%、95%または97%(モル/モル)より高純度である。

【0115】

別の態様では、式IXの化合物の調製方法であって、

【0116】

【化31】

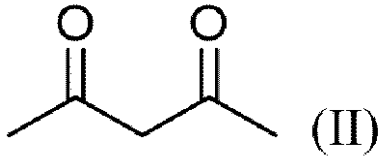


【0117】

(a) 式IIの化合物

【0118】

【化32】



【0119】

を式IIIの化合物

【0120】

【化33】



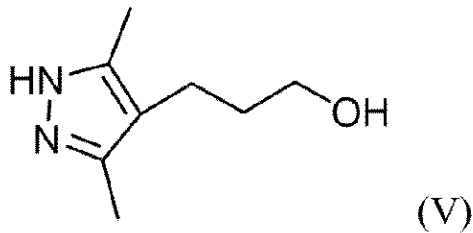
【0121】

第一の塩基、および第一の有機溶媒と接触させて付加物を提供し、
ここで各 R¹ は独立にハロゲンまたはスルホン酸エステルであり；

(b) 前記付加物をヒドラジンおよび第二の有機溶媒と接触させて、式Vの化合物を
提供し

【0122】

【化34】

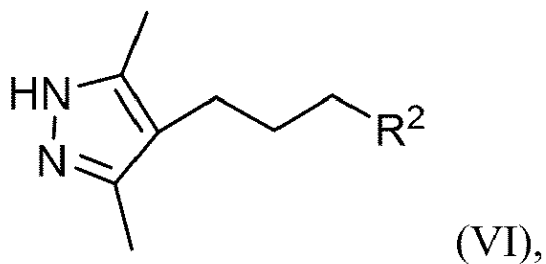


【0123】

(c) 式Vの化合物をスルホン化剤またはハロゲン化剤と接触させ、式VIの化合物を提供し

【0124】

【化35】



【0125】

(ここで R² はハロゲンまたはスルホン酸エステルである)；

(d) 式VIの化合物を式VIIの化合物

【0126】

10

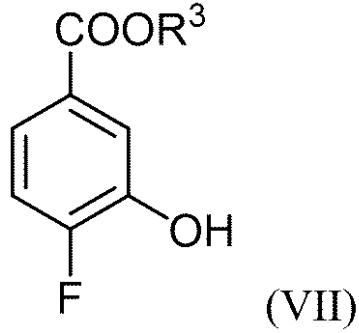
20

30

40

50

【化36】



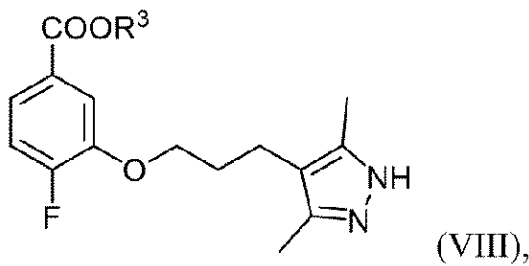
10

【0127】

、第二の塩基および第三の有機溶媒と接触させて、式VIIIの化合物を提供し

【0128】

【化37】



20

【0129】

ここでR³はC₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₁₋₁₂アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、その各々の基は場合により置換され；そして

(e) 式VIIIの化合物を第三の塩基と接触させ、式IXの化合物を提供することを含む方法が提供される。

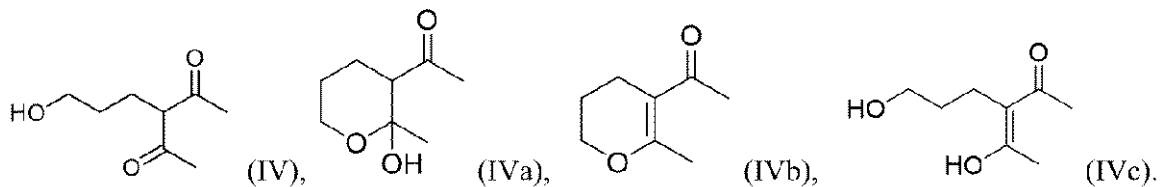
【0130】

幾つかの実施形態では、工程(a)において生成される付加物は、式IV、式IVa、式IVb、および/または式IVcの化合物である。

30

【0131】

【化38】



40

【0132】

当業者は、上記に示した化合物が互換性であり、そして各化合物の相対量が実験条件に依存することを理解するだろう。

【0133】

上述したように、当業者は、該方法の特定の工程が出発物質や中間体の起源に関係なく実施できることを理解するだろう。

B. 式Iの薬学的に許容される塩

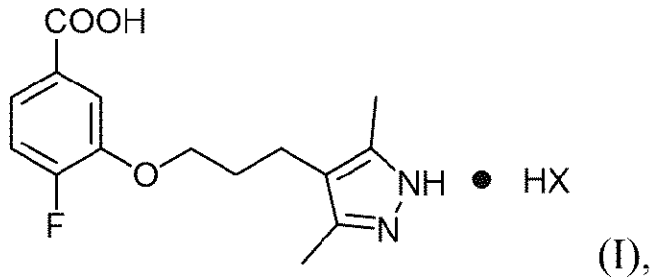
【0134】

第二の態様において、本開示は式Iにより表される薬学的に許容される塩を提供する

【0135】

50

【化39】



10

【0136】

(ここでXはプロトン酸の薬学的に許容される塩である)。

【0137】

多様なプロトン酸が式Iの薬学的に許容される塩を製造するのに適当である。プロトン酸の薬学的に許容される塩は使用するプロトン酸に依存することは理解できる。例えば、本開示に有用なプロトン酸としては、塩酸、臭化水素酸、スルホン酸、トシル酸(p-トルエンスルホン酸)、メタンスルホン酸、硝酸、または酢酸が挙げられる。よって、プロトン酸の薬学的に許容される陰イオンとしては、塩化物イオン(Cl⁻)、臭化物イオン(Br⁻)、スルホン酸イオン(HS(O)₂O⁻)、トシル酸イオン(トシレート)(TsO⁻)、メシル酸イオン(メシレート)(MsO⁻)、ベシル酸イオン(ベシレート)(BeO⁻)、エタンスルホン酸イオン(EtSO₃⁻)、硝酸イオン(NO₃⁻)、酢酸イオン(CH₃C(O)O⁻)、グリコール酸イオン(HO-CH₂-C(O)O⁻)、またはその組み合わせが挙げられる。

20

【0138】

幾つかの実施形態では、プロトン酸の薬学的に許容される陰イオンはメシル酸イオンである。幾つかの実施形態では、粉末X線回折パターンにより特徴づけられる式IXのメシル酸塩は図4と実質的に一致する。

【0139】

幾つかの実施形態では、プロトン酸の薬学的に許容される陰イオンはベシル酸イオンである。幾つかの実施形態では、粉末X線回折パターンにより特徴づけられる式IXのベシル酸塩は図8と実質的に一致する。

30

【0140】

幾つかの実施形態では、プロトン酸の薬学的に許容される陰イオンはトシル酸イオンである。幾つかの実施形態では、粉末X線回折パターンにより特徴づけられる式IXのトシル酸塩は図10と実質的に一致する。

【0141】

幾つかの実施形態では、プロトン酸の薬学的に許容される陰イオンはエシル酸イオンである。幾つかの実施形態では、粉末X線回折パターンにより特徴づけられる式IXのエシル酸塩は図12と実質的に一致する。

【0142】

幾つかの実施形態では、プロトン酸の薬学的に許容される陰イオンは臭化物イオンである。幾つかの実施形態では、粉末X線回折パターンにより特徴づけられる式IXの臭化物塩は図14と実質的に一致する。

40

【0143】

幾つかの実施形態では、プロトン酸の薬学的に許容される陰イオンは硝酸イオンである。幾つかの実施形態では、粉末X線回折パターンにより特徴づけられる式IXの硝酸塩は図18と実質的に一致する。

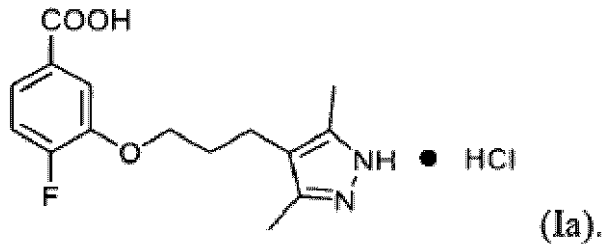
【0144】

幾つかの実施形態では、プロトン酸の薬学的に許容される陰イオンは塩化物イオンであり、そして式Iの薬学的に許容される塩は式(Ia)により表される：

【0145】

50

【化40】



【0146】

10

幾つかの実施形態では、式I aの塩は結晶形A型である。幾つかの実施形態では、式Iの結晶形A型は、12.0、21.8、25.9、26.7および27.9° 2 (±0.2° 2) にピークを有する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、粉末X線回折パターンが7.0、10.3、13.9、15.6および/または17に1つ以上のピークを更に含む。式I aの結晶形A型は図31と実質的に一致する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。

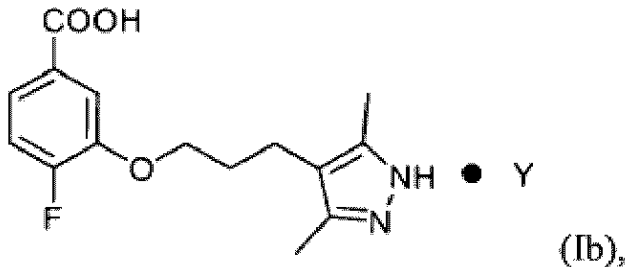
【0147】

幾つかの実施形態では、多プロトン酸、例えばジプロトン酸またはトリプロトン酸が式I Xの薬学的に許容される塩を製造するのに用いられる。そのような実施形態では、薬学的に許容される塩が式I bにより表される：

20

【0148】

【化41】



30

【0149】

(ここでYは多プロトン酸である)。

【0150】

幾つかの実施形態では、Yはエタン-1,2-ジスルホン酸、硫酸、クエン酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、およびシュウ酸から成る群より選択される。幾つかの実施形態では、YはL-リンゴ酸またはL-酒石酸である。

【0151】

幾つかの実施形態では、Yはエタン-1,2-ジスルホン酸である。幾つかの実施形態では、式IXのエジシル酸塩が図6と実質的に一致するXRPDパターンにより特徴づけられる。

40

【0152】

幾つかの実施形態では、Yは硫酸である。幾つかの実施形態では、式IXの硫酸塩は図19と実質的に一致するXPRDパターンにより特徴づけられる。

【0153】

幾つかの実施形態では、Yはシュウ酸である。幾つかの実施形態では、式IXのシュウ酸塩は図21と実質的に一致するXPRDパターンにより特徴づけられる。

【0154】

幾つかの実施形態では、Yはマレイン酸である。幾つかの実施形態では、式IXのマレイン酸塩は図23と実質的に一致するXPRDパターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形

50

態では、式IXのマレイン酸塩は図25と実質的に一致するXRPDパターンにより特徴づけられる。

【0155】

幾つかの実施形態では、Yは酢酸である。幾つかの実施形態では、式IXの酢酸塩は図27と実質的に一致するXRPDパターンにより特徴づけられる。

【0156】

幾つかの実施形態では、YはL-リンゴ酸である。幾つかの実施形態では、式IXのL-リンゴ酸塩は図29と実質的に一致するXRPDパターンにより特徴づけられる。

【0157】

式I b中のAG-10とYのモル比は、使用する多プロトン酸によって変化する。例えば、Yがマレイン酸である場合、AG-10対Yのモル比は1:1であり、Yがエジシル酸基である場合、AG-10対Yのモル比は2:1であり、そしてYがリンゴ酸である場合、AG-10対Yのモル比は1.8:1である。

10

【0158】

式Iの薬学的に許容される塩は、多数の従来技術の常法を用いて製造することができる。例えば、式Iの化合物の遊離酸形は、水、有機溶媒またはその2つの混合物中で化学量論量の適当な酸と接触させることができる。幾つかの実施形態では、式Iの薬学的に許容される塩はエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒質中で形成される。幾つかの実施形態では、式Iの薬学的に許容される塩は、式IXの化合物を水に溶かし、適当量のHXを添加して混合物とし、そこに非水性溶媒、例えば上記の非水性媒質を添加して、塩を晶出させることにより形成される。幾つかの実施形態では、HXの適当量は化学量論量である。HXが水素を含みそしてXが上記で定義したプロトン酸の薬学的に許容される陰イオンであることは理解されよう。

20

【0159】

式Iの薬学的に許容される塩に関してと同様に、式I bの薬学的に許容される塩も、多数の従来技術の常法を用いて製造することができる。非限定例として、式I bの化合物の遊離酸形を、水、有機溶媒またはその2つの混合物中で化学量論量または準化学量論量の適当な多プロトン酸と接触させ、式I bの薬学的に許容される塩を製造することができる。

C. 式IXの結晶形

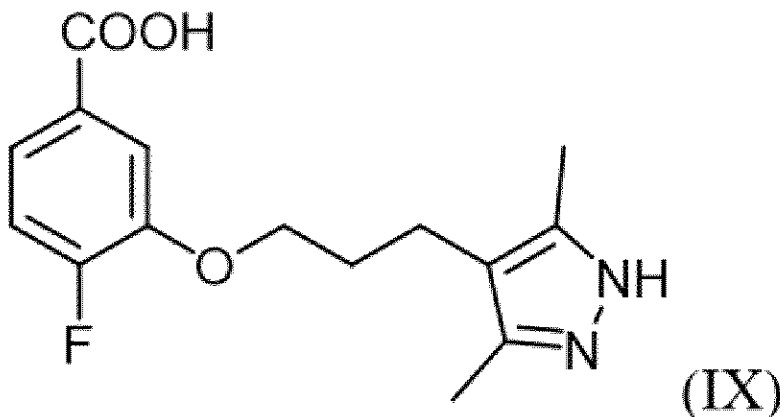
【0160】

別の態様において、式IXの結晶形が提供される

30

【0161】

【化42】



40

【0162】

本開示は、11種の式IXの結晶形、すなわち6種のHCl塩形(A型、B型、E型、H型、I型およびJ型)、3種の遊離塩基形(K型、C型およびG型)、および2種の未同定形態(D型およびF型)を記載する。同定された形態の性質の要約が表1と表2に与えられ

50

る。

【 0 1 6 3 】

幾つかの実施形態では、本明細書中に提供される式IXの結晶形は、別の結晶形を実質的に含有しない。用語「実質的に含有しない」とは、別の結晶形の量が10%以下、好ましくは別の結晶形の量が8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%またはそれ未満であることを言う。

【 0 1 6 4 】

【表1】

表1: HCl塩結晶形の特性評価結果

結晶形 バッチ No.	重量 減少%	吸熱 ($^{\circ}\text{C}$, $^{\circ}\text{C}$)	HPLC 純度 (面積%)	化学量論 (酸:FB)*	推測形態
A 型	1.3	111.7, 212.6, 237.3	98.76	0.91	
B 型	1.2	161.4, 232.2, 262.3	97.86	0.86	無水物
E 型	1.5	182.0, 242.7	98.60	0.91	
I 型	3.0	62.0, 158.4, 215.7	97.94	0.86	水和物
H 型	4.6	90.4, 200.5, 232.3	98.47	0.91	MeOH 溶 媒和物
J 型	21.5	120.8, 197.8, 221.5	91.69	0.90	DMAc 溶 媒和物

*: 化学量論は、標準試料として遊離塩基形の A 型(TRM-01658-2)を使って HPLC/IC により決定した。常法を用い、システム上の開発とバリデーションは全く実施しなかった。

【 0 1 6 5 】

【表2】

表2: 遊離塩基形の特性評価結果

結晶形 バッチ No.	重量減少 %	吸熱 ($^{\circ}\text{C}$, $^{\circ}\text{C}$)	HPLC 純度 (面積%)	Cl ⁻ 含量 (%)*
K 型 (一水和物)	6.1	159.3, 176.2, 278.4	99.12	--
C 型	3.1	91.2, 173.0	--	0.17
G 型	3.7	231.1	99.46	0.14

--: データが入手不可能.

*: モノ HCl 塩の理論的 Cl⁻ 含量は 10.8%である. Cl⁻ 含量の結果に基づき、C 型と G 型は遊離塩基形であると決定された.

10

20

30

40

50

【0166】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形A型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形A型は、7.0、10.4、12.0、13.0および $13.9^{\circ}2$ ($\pm 0.2^{\circ}2$)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形A型は12.0、21.8、25.9、26.7および $27.9^{\circ}2$ ($\pm 0.2^{\circ}2$)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、粉末X線回折パターンが7.0、10.3、13.9、15.6、および/または17の所に1本以上のピークを更に含む。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形A型は図31に実質的に従った粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形A型は別の結晶形を実質的に含まない。

10

【0167】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形A型は、熱重量分析により測定された時の、150 付近への加熱時の約0.7%～約1.9%の範囲の重量減少により特徴づけられる。幾つかの実施形態では、重量減少は、熱重量分析により測定した時に約1.3%である。

【0168】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形A型は、0%相対湿度(RH)での予備平衡を含む動的蒸気収着循環を受けた後に、25 / 80%RHでの約1.6%の水分吸収により特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形A型は、約0%相対湿度(RH)から約90%RHまでの動的蒸気収着循環を受けた後で2.5重量%未満の増量により特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形A型は、実質的に図37に示される通りの動的蒸気収着プロファイルを有する。

20

【0169】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形A型は、211 - 214 および237 - 239 付近に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、示差走査熱量測定サーモグラムは、11.7、212.6および237.3 付近に吸熱ピークを含む。

【0170】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形B型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形B型は、12.0、13.8、17.2、17.7および $19.8^{\circ}2$ ($\pm 0.2^{\circ}2$)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形B型は12.1、13.9、19.8、23.3および $24.4^{\circ}2$ ($\pm 0.2^{\circ}2$)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形B型は図40と実質的に一致する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形B型は別の結晶形を実質的に含まない。

30

【0171】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形B型は、熱重量分析により測定された時の、150 付近への加熱時の約0.6%～約2.0%の範囲の重量減少により特徴づけられる。式IXの結晶形B型は、熱重量分析により測定された時の、150 付近への加熱時の約1.2%の重量減少により特徴づけられる。

【0172】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形B型は、161.4 、232.2 および262.3 付近に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムにより特徴づけられる。

40

【0173】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形E型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形E型は、11.8、14.0、15.1、19.9および $24.0^{\circ}2$ ($\pm 0.2^{\circ}2$)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形E型は11.9、14.0、15.1、および $25.8^{\circ}2$ ($\pm 0.2^{\circ}2$)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形E型は図46と実質的に一致する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形E型は別の結晶形を実質的に含まない。

50

【 0 1 7 4 】

式IXの結晶形E型は、熱重量分析により測定された時の、150 付近への加熱時の約0.5%～約2.5%の範囲の重量減少により特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形E型は、熱重量分析により測定された時の、150 付近への加熱時の約1.5%重量減少により特徴づけられる。

【 0 1 7 5 】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形E型は、182.0 および242.7 付近に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムにより特徴づけられる。

【 0 1 7 6 】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形I型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形I型は、11.4、12.1、12.4、13.6および13.9°2 (±0.2°2) にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形I型は12.5、17.3、23.4、25.0および25.4°2 (±0.2°2) にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形I型は図55と実質的に一致する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形I型は別の結晶形を実質的に含まない。

10

【 0 1 7 7 】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形I型は、熱重量分析により測定した時の、120 付近への加熱時の約2.5%～約3.5%の範囲の重量減少により特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形I型は、熱重量分析により測定した時の、120 付近への加熱時の約3.0%重量減少により特徴づけられる。

20

【 0 1 7 8 】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形I型は、62.0 、158.4 および215.7 付近に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムにより特徴づけられる。

【 0 1 7 9 】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形H型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形H型は、11.8、12.3、13.8、15.7および16.9°2 (±0.2°2) にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形H型は11.9、12.3、21.7、23.3および25.8°2 (±0.2°2) にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形H型は図51に実質的に従った粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形H型は別の結晶形を実質的に含まない。

30

【 0 1 8 0 】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形H型は、熱重量分析により測定した時の、150 付近への加熱時の約3.5%～約5.5%の範囲の重量減少により特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形H型は、熱重量分析により測定した時の、150 付近への加熱時の約4.6%重量減少により特徴づけられる。

【 0 1 8 1 】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形H型は、90.4 、200.5 、および232.3 付近に吸熱ピークを含む示差走査熱量法サーモグラムにより特徴づけられる。

40

【 0 1 8 2 】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形J型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形J型は、4.6、11.8、12.8、13.8、および14.6°2 (±0.2°2) にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形J型は13.8、14.7、22.9、26.2および27.7°2 (±0.2°2) にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形J型は図59と実質的に一致する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形J型は別の結晶形を実質的に含まない。

【 0 1 8 3 】

式IXの結晶形J型は、熱重量分析により測定した時の、120 付近への加熱時の約17.5

50

% ~ 約24%の範囲の重量減少により特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形J型は、熱重量分析により測定した時の、120 付近への加熱時の約21.5%重量減少により特徴づけられる。

【0184】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形J型は、120.8 、197.8 および221.5 付近に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムにより特徴づけられる。

【0185】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形K型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形K型は、7.5、9.8、13.9、15.9および19.3°2 (±0.2°2)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形K型は7.2、7.6、9.9、14.0および19.3°2 (±0.2°2)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形K型は図59と実質的に一致する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形K型は別の結晶形を実質的に含まない。

10

【0186】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形K型は、熱重量分析により測定された時の、120 付近への加熱時の約5.0% ~ 約7.0%の範囲の重量減少により特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形K型は、熱重量分析により測定した時の、120 付近への加熱時の約6.1%重量減少により特徴づけられる。

【0187】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形K型は、159.3 、176.2 および278.4 付近に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムにより特徴づけられる。

20

【0188】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形C型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形C型は、9.5、11.7、12.3、13.4および14.6°2 (±0.2°2)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形C型は14.6、16.8、19.5、20.7および22.5°2 (±0.2°2)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形C型は図43と実質的に一致する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形C型は別の結晶形を実質的に含まない。

30

【0189】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形C型は、熱重量分析により測定した時の、150 付近への加熱時の約2.0% ~ 約4.0%の範囲の重量減少により特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形C型は、熱重量分析により測定した時の、150 付近への加熱時の約3.1%重量減少により特徴づけられる。

【0190】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形C型は、91.2 および173.0 付近に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムにより特徴づけられる。

【0191】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形G型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形G型は、9.8、12.2、13.1、13.4および14.6°2 (±0.2°2)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形G型は12.3、13.2、13.4、17.8および26.6°2 (±0.2°2)にピークを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形G型は図43と実質的に一致する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形G型は別の結晶形を実質的に含まない。

40

【0192】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形G型は、熱重量分析により測定した時の、200 付近への加熱時の約1.7% ~ 約2.7%の範囲の重量減少により特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形G型は、熱重量分析により測定した時の、200 付近への加熱

50

時の約3.7%重量減少により特徴づけられる。

【0193】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形G型は、231.1 付近に吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムにより特徴づけられる。

【0194】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形D型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形D型は図45（上のプロット）と実質的に一致する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形D型は別の結晶形を実質的に含まない。

【0195】

幾つかの実施形態では、式IXの結晶形F型が提供される。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形F型は図45（下のプロット）と実質的に一致する粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。幾つかの実施形態では、式IXの結晶形F型は別の結晶形を実質的に含まない。

【0196】

記載した結晶形型を製造する方法は、本願明細書の実施例において更に詳細に説明する。A～K型を製造するのに用いられる晶析条件としては、貧溶媒の添加、低速蒸発、徐冷、室温でのスラリー変換、50 でのスラリー変換、固相蒸気拡散、液相蒸気拡散が挙げられる。

【実施例】

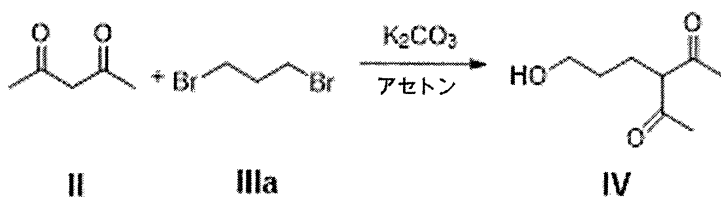
【0197】

IV. 実施例

実施例1：3 - (3 - ヒドロキシプロピル) ペンタン - 2 , 4 - ジオン (式IVの化合物) の調製

【0198】

【化43】



【0199】

式IIIaの化合物 (100 g、495ミリモル、1.0当量) をアセトン (1 L) に溶かした。前記溶液に式IIの化合物 (49.59 g、495ミリモル、1.0当量) を添加し、次いで K_2CO_3 (82.14 g、594.38ミリモル、1.2当量) とKI (41.11 g、247ミリモル、0.5当量) を室温で攪拌しながら添加した。反応混合物を 60 ± 5 に加熱し、この温度で40時間攪拌した。反応混合物をろ過し、次いで減圧濃縮して、粘性のある橙色液体として式IVの化合物 (102 g) を得た。

【0200】

実施例2：3 (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン - 1 - オールの調製 (式Vの化合物)。

【0201】

10

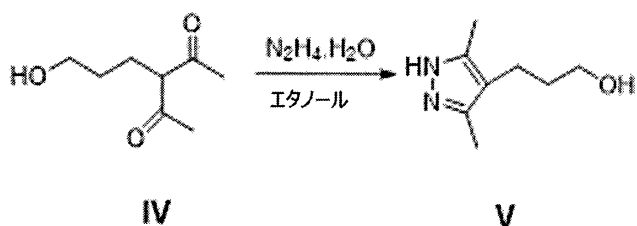
20

30

40

50

【化44】



10

【0202】

式IVの化合物(100 g、632ミリモル、1.0当量)をエタノール(1 L)中に溶かした。前記溶液に室温でヒドラジン水和物(87 g、1738ミリモル、2.75当量)と濃HCl(4.6 mL、0.2当量)を添加した。反応混合物を75±5 に加熱し、この温度で3時間攪拌した。TLC(70%酢酸エチル:n-ヘキサン、ヨウ素中で可視)と質量スペクトル中の生成物ピークの観察により反応の完了を確認後、反応混合物を減圧濃縮し、無色液体シロップとして式Vの化合物(70 g)を与え、それをそのまま次の工程に使用した。

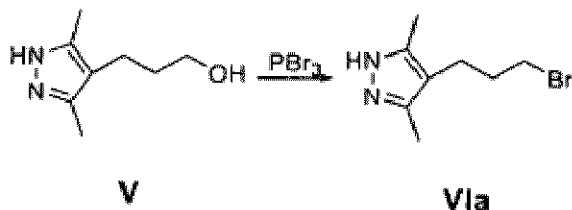
【0203】

実施例3: 4-(3-プロモプロピル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾールの調製(式VIaの化合物)

20

【0204】

【化45】



30

【0205】

式Vの化合物(35 g、227ミリモル、1.0当量)を1,2-ジクロロエタン(525 mL)中に溶かした。PBr₃(64.67 mL、681ミリモル、3当量)を少量ずつ室温で30分間に渡り添加した。反応混合物を75±5 まで加熱し、この温度で3時間攪拌した。TLC(50%酢酸エチル:n-ヘキサン、ヨウ素中で可視)と質量スペクトル中の生成物ピークの観察により反応の完了を確認後、反応混合物をジクロロメタン(350 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液でpH=7~8までクエンチングした。有機相と水性相を分離し、両方とも収集した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、粘性のある橙色液体として式VIaの化合物(38 g)を得た。

40

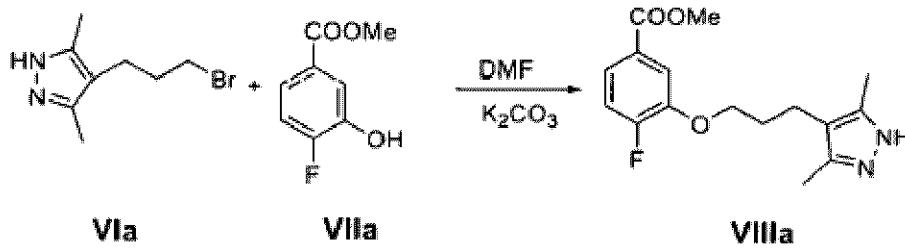
【0206】

実施例4: 3-[3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]-4-フルオロ安息香酸メチルエステルの調製(式VIIIaの化合物)

【0207】

50

【化46】



10

【0208】

式VIIaの化合物(19g、111ミリモル、1.0当量)をDMF(190mL)に溶かした。式VIaの化合物(31.5g、145.14ミリモル、1.3当量)に続いて K_2CO_3 (38.6g、279.18ミリモル、2.5当量)を攪拌条件下で室温で添加した。反応混合物を室温で16~18時間攪拌した。TLC(50%酢酸エチル:n-ヘキサン)により反応の完了を確認後、反応混合物を水(190mL)と酢酸エチル(95mL)で希釈した。有機相と水性相を分離し、両方も収集した。水性相を酢酸エチル(190mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を水(95mL)、ブライン(95mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。ろ過した有機相を減圧濃縮し、粗製の粘性のある橙色液体(40g)を得た。シリカゲルを用いて、ヘキサン中の酢酸エチルの量を変化させながら溶出させるカラムクロマトグラフィーにより粗製物を更に精製し、オフホワイト色固体として純粋な生成物、式VIIIaの化合物(25g)を得た。

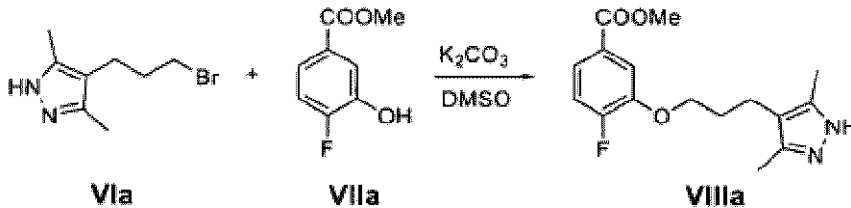
20

【0209】

実施例5: 3-[3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]-4-フルオロ安息香酸メチルエステルの調製(式VIIIaの化合物)

【0210】

【化47】



30

【0211】

4-(3-プロモプロピル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール臭化水素塩(VIa)とDMSOを容器に装入し、 20 ± 10 で10分間攪拌した。次いで混合物を攪拌しながら 55 ± 5 に加熱した。この混合物に、4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル(VIIa)、炭酸カリウムおよび無水DMSOを含む攪拌溶液を移し入れた。内部温度を 55.0 ± 5 に維持するために、前記臭化アルキルのDMSO溶液はゆっくりと投入した。添加は6時間後に完了し、混合物を 55.0 ± 5 の温度で更に1時間攪拌した。混合物を30分間かけて 25 ± 5 に冷まし、温度を25以下に維持しながら水を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水性相を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた酢酸エチル溶液をブラインで洗浄した。合わせた酢酸エチル洗浄液を最小容積にまで減圧濃縮し、ヘプタンを加え、VIIIaを沈澱させた。その混合物を 75 ± 5 に加熱し、1時間攪拌しながら熟成させた。混合物を2時間に渡り 25 ± 5 に冷却し、生じた固体をろ過により収集した。ろ過ケーキをヘプタン中酢酸エチル(30%)で洗浄した。単離した固体を窒素流のもとで乾燥した。固体を容器に入れ、酢酸エチルおよびヘプタンと混合した。生じた混合物を 75 ± 5 に加熱して固体を溶かした。溶液を2時間かけて 25 ± 5 に冷却し、生じた固体をろ過により収集した。固体を30%酢酸エチル/ヘプタン溶媒混合物で洗浄し、 55 のオープン中で真

40

50

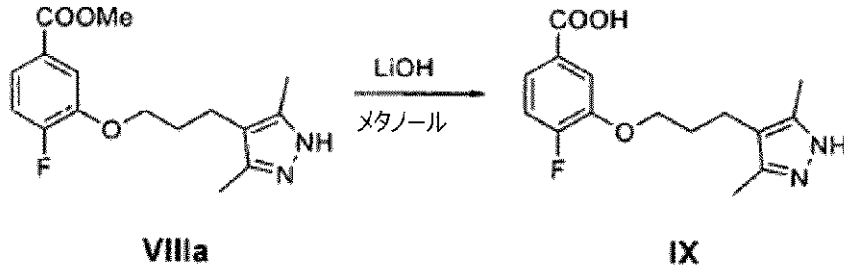
空乾燥し、>99.5%純度のVIIIaを得た。

【0212】

実施例6：3-[3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]-4-フルオロ安息香酸の調製(式IXの化合物)

【0213】

【化48】



10

【0214】

式VIIIaの化合物(19g、62ミリモル、1当量)を室温でメタノール(95mL、5容)中に溶かした。水(57mL)中のLiOH・H₂O(6.5g、155ミリモル、2.5当量)溶液を室温で10~15分間に渡り少量ずつ添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLC(70%酢酸エチル:n-ヘキサン)により反応の完了を確認した後、反応混合物を減圧下で45℃以下で濃縮し、式IXの固体残渣を与えた。

20

【0215】

実施例7：式Iの薬学的に許容される塩の調製

式IXの固体残渣を水(57mL)に溶かし、10分攪拌し、0±5℃に冷却した。水溶液を濃HCl(20~25mL)でpH=2に酸性化し、0±5℃で30分間攪拌した。沈澱が観察され、それをろ過し、室温で乾燥して、オフホワイト色固体として、純粋な生成物である式Iaの化合物(17.5g)を得た。

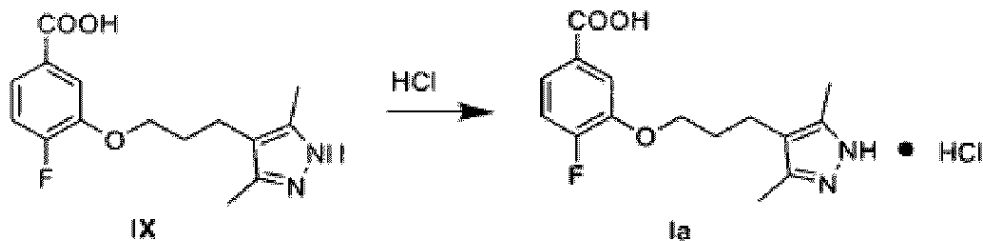
【0216】

実施例8：式Iの薬学的に許容される塩の追加の調製

30

【0217】

【化49】



40

【0218】

水と濃HClを容器に装填し、攪拌しながら10±5℃に冷却した。式IXの化合物と水を2つ目の容器に入れ、攪拌しながら10±5℃に冷却した。容器1中のHCl溶液を、温度を25℃に維持しながら、最大で15分間かけて式IX化合物の混合物の入った容器へと移し入れた。生じたスラリーを20±5℃で44時間攪拌しながら熟成させた。固体をろ過により収集し、0.2NHCl(3×)で洗浄し、55℃で真空乾燥し、白色固体として>99.8%純度でIaを得た。

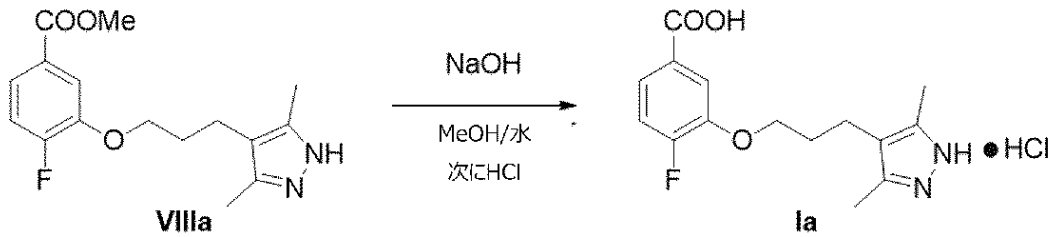
【0219】

実施例9：VIIIaからの3-[3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]-4-フルオロ安息香酸塩酸塩(化合物Ia)の調製

50

【0220】

【化50】



10

【0221】

ジャケット付ガラス容器に、式VIIIaの化合物（1.0当量）とメタノールを装填した。その混合物を攪拌しながら 10 ± 5 に冷却し、そして20分間に渡り水酸化ナトリウムの水溶液（3当量）を添加した。混合物を少なくとも（NLT）2時間、 20 ± 5 で攪拌しながら熟成させ、その時点で反応が完了した。攪拌を止め、水を加えた。次いで 35 を超えない（NMT）内部温度で減圧蒸留によりメタノールを留去した。得られた濃縮透明水溶液を 10 に冷却し、 $1.4 \sim 1.6$ の間（pHメータ値）にまでpHが下がるまで濃HClを加え、HCl塩を沈澱させた。固体をろ過により収集し、 0.2 N HCl で洗浄し、 50 で真空乾燥して、少なくとも（NLT）99.5%純度で式IXの化合物を得た。

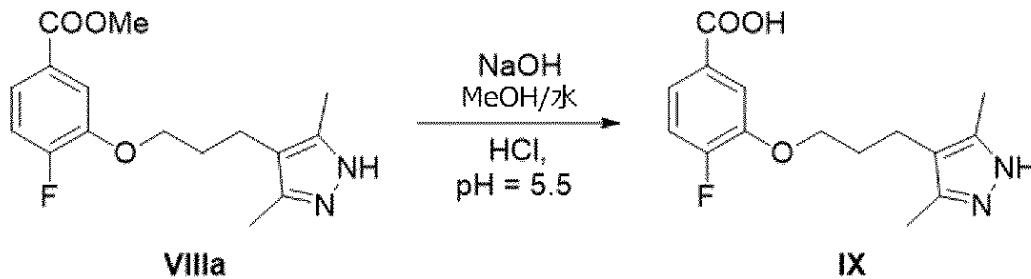
【0222】

20

実施例10：VIIIaからの3-〔3-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）プロポキシ〕-4-フルオロ安息香酸（式IXの化合物）の調製

【0223】

【化51】



30

【0224】

3-〔3-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）プロポキシ〕-4-フルオロ安息香酸メチル（式VIIIaの化合物）とメタノールを容器に装入し、生じた混合物を溶解するまで 20 ± 5 で攪拌した。その溶液を 10 ± 5 に冷却し、そして温度を 25 に維持しながら、20分間に渡り水酸化ナトリウム溶液を添加した。混合物の温度を 25 ± 5 に調整し、18時間攪拌しながら熟成させた。次いで反応混合物をろ過した。ろ液に水を加え、混合物の容積が最小になるまで混合物を減圧下で濃縮した。再び水を添加し、混合物の容積が最小容積になるまで、生じた混合物を減圧濃縮した。水性混合物のpHを濃塩酸に続き 0.5 N HCl の添加により 5.5 ± 0.5 に合わせた。混合物の温度を 7 ± 5 に調整し、更に1時間攪拌しながら熟成させた。固体をろ過により収集し、水で洗浄し、 55 にて真空下で部分乾燥し、白色固体として $> 99.5\%$ HPLC純度で式IXの化合物を得た。

40

【0225】

実施例11：塩酸塩から遊離塩基への変換

3-〔3-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）プロポキシ〕-4-フルオロ安息香酸塩酸塩（ 10.0 g 、 30.4 ミリモル 、 1.0 当量）を室温で脱イオン水（ 30.0 mL ）中に取り、 10 ± 5 に冷却した。この混合物にpH $6 \sim 7$ にまで飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、この温度で30分間攪拌した。得られたオフホワイト色沈澱をろ過し、脱

50

イオン水 (20 mL) で洗浄した。固体化合物を室温で乾燥し、オフホワイト色固体として 3 - [3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロポキシ] - 4 - フルオロ安息香酸 (式IXの化合物) (7.40 g、83.2%) を得た。

【0226】

実施例12：式Iの薬学的に許容される塩を使った経口投与

次の実施例は、様々な塩と両性イオン形態の式IXの化合物の薬物動態測定を記載する。ここに示す結果は、式Iの化合物が著しく高い薬物動態プロファイルを有することを示す。

【0227】

ラットまたはイヌに、AG-10の両性イオン、Na塩またはHCl塩を経口投与した。使用したAG-10の形態と投与量は表3に指摘の通りである。各ラット/イヌからの血漿試料を、適宜、AG-10の特定形態を投与してから0時間と96時間後までの間、測定した。動物からの単離後、各試料(50 µL)に500 µLのアセトニトリル中0.1%ホルムアミドを加えることによって、タンパクを沈澱させた。ホルムアミド溶液の添加後、試料をボルデックス攪拌し、1400 rpmで15分間4にて遠心分離した。100 µLの上清を取り、100 µLの水で希釈した。希釈試料5 µLをLC-MS/MS分析に注入した。薬物動態データは、表3に示されるように、レポートされたC_{max}値と露出量(0-24 h, ng.h/mL)を用いて計算した。

【0228】

【表3】

表3:複数種における式Iの薬学的に許容される塩の経口投与

種	形態	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL) (µM)	露出量(0-24h) ng.h/ mL	
1	ラット	両性イオン	200	26,373 (90.3 µM)	---
2	ラット	Na塩	28日間毎日 50mg/kg	12,322 (42.2 µM)	---
3	ラット	HCl塩	200	216,333 (741 µM)	395,503
4	イヌ	両性イオン	25	17,533 (60 µM)	89,786
5	イヌ	HCl塩	20	16,075 (55.1 µM)	69,088
6	イヌ	HCl塩	25	25,067 (85.8 µM)	128,374
7	イヌ	HCl塩	60	41,800 (143.2 µM)	155,814
8	イヌ	HCl塩	200	154,333 (528.5 µM)	1,020,640

【0229】

表3から分かるように、式IのHCl塩は、両性イオンやNa塩と比較して、イヌとラットにおいてC_{max}値に顕著でかつ有意な改善を提供した。表の3行目を1行目と、そして6行目を4行目と比較されたい。このように、同レベルのバイオアベイラビリティに達するために、式IのHCl塩は有意に少ない投与量を必要とする。

【0230】

実施例13：式Iの薬学的に許容される塩の静脈内投与

次の実施例は、ラットおよびイヌに静脈内投与した時の、様々な塩および両性イオン形の式IXの化合物の薬物動態測定を記載する。ここに示す結果は、式Iの化合物が経口投与した場合にも静脈内投与した場合にも、予測できない程高い薬物動態プロファイルを有することを証明する。

【0231】

マウス、ラットまたはイヌにAG-10の両性イオン、Na塩またはHCl塩を静脈内投与した。AG-10の形態と投与量は表4に示す通りである。各マウス/ラット/イヌからの血漿試料を、適宜、AG-10の特定形態を投与してから0時間と24時間後の間に測定した。動物からの単離後、各試料(50 µL)に500 µLのアセトニトリル中0.1%ホルムアミドを加えることによって、タンパクを沈澱させた。ホルムアミド溶液の添加後、試料をボルデックス

攪拌し、1400 rpmで15分間4にて遠心分離した。100 μ Lの上清を取り、100 μ Lの水で希釈した。希釈試料5 μ LをLC-MS/MS分析に注入した。薬物動態データは、表4に示されるように、レポートされたC_{max}値と露出量(0-24 h, ng.h/mL)を用いて計算した。

【0232】

【表4】

表4：複数種における式Iの薬学的に許容される塩の静脈内投与

	種	形態	投与量(mg/kg)	C _{max} (ng/mL) (μ M)
1	マウス	両性イオン	3	4,485 (15.4 μ M)
2	ラット	両性イオン	3.43	3,093 (10.6 μ M)
3	ラット	Na 塩	10	3,150 (10 μ M)
4	ラット	HCl 塩	1	4,275 (14.6 μ M)*
5	イヌ	HCl 塩	1	5,959 (20.4 μ M)*

10

*レポートされたC_{max}値は外挿C₀である。

【0233】

実施例14：複数種におけるAG-10の高バイオアベイラビリティ

20

図2は、イヌ、ラットおよびマウスにおけるAG-10の高バイオアベイラビリティを証明する薬物動態結果を示す。AG-10の平均血漿濃度を、1 mg/kgのAG-10を静脈内にそして5 mg/kgのAG-10を経口投与してから0~24時間後に測定した。計算された薬物動態データを図2に示す。

【0234】

実施例15：イヌにおけるAG-10の高バイオアベイラビリティ

図3は、異なる投与レベルでのオス/メスのイヌにおけるAG-10の高バイオアベイラビリティを証明する薬物動態結果を示す。AG-10の平均血漿濃度を、5 mg/kgまたは20 mg/kgのAG-10を経口投与してから2~24時間後に測定した。計算された薬物動態データを図3に示す。

30

【0235】

実施例16：塩および共結晶スクリーニング

多数の塩および共結晶状態を、様々なターゲットとする薬学的に許容される塩について試験した。実験の詳細は表5と表6に見ることができる。実験は、冷却、蒸発、スラリー化、および溶媒を用いた粉碎といった様々な晶析技術を用いて実施した。塩と共結晶のスクリーニング実験から得られた固体を、偏光光学顕微鏡法(PLM)により観察し、そしてXRPDにより分析した。単離された固体のXRPDパターンを、既知形態のAG-10および対イオン/コホーマーの同パターンと比較した。

【0236】

確かめられたAG10の塩は、強酸、特にメタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、硫酸、臭化水素および硝酸を用いた塩形成をターゲットとする実験から同定された。

40

【0237】

AG10の塩または共結晶は、クエン酸、酢酸、マレイン酸、シュウ酸およびリンゴ酸のような弱有機酸を用いた塩/共結晶形成をターゲットとする実験からも単離された。

【0238】

L-酒石酸、グリコール酸およびフマル酸をターゲットとする実験も計画した；しかしながら、単結晶相としてそれらの物質を単離することを目指して実施した実験は上手くいかず、出発物質またはユニークな追加のピークと出発物質との物理的混合物を生成した。

【0239】

50

AG10とL - アスパラギン酸、安息香酸、ゲンチジン酸およびコハク酸との塩 / 共結晶を生成する試みは成功しなかった。

【 0 2 4 0 】

【表 5】

表 5 : 式 I および式 I b の薬学的に許容される塩の調製

対イオン (X:Y) ^a	条件 ^b	所見	結果	
ベンゼンスルホン酸 (1:1)	1. 2.0 mL THF を 60°C で攪拌しながら 94.7 mg AG-10 に添加 2. 熱濾過 3. 52.3 mg の酸を透明溶液に添加し、ET で ~15 分間維持 4. RT に冷却後、~3 日間攪拌	1. かすんだ溶液 2. 透明溶液 3. 透明溶液 4. 固体を含む溶液が残存、固体を回収	微粉末 B/E (複屈折と消光), 集塊 (PLM)	10
			結晶質, AG10 ベシル酸塩 (XRPD)	
HBr (1:1)	1. 2.0 mL 熱 MIBK を 60°C で攪拌しながら 94.2 mg AG-10 に添加 2. 0.4 mL 熱 DMSO を 60°C で攪拌しながら試料に添加 3. 55 μL HBr を 60°C で攪拌しながら試料に添加 4. RT に冷却し、次いで RT で VO 中に 3 日間置く 5. 1.0 mL MEK を試料に添加し、音波処理し、60°C に加熱し、冷却、×2	1. 固体が残存 2. 透明溶液 3. 黄色溶液と油状物が生成 4. 固体を含む油状物 5. 固体を含む溶液が残存、固体を回収	微粉末, B/E, 集塊 (PLM)	20
			結晶質, AG10 臭化物 (XRPD)	
エタンスルホン酸 (1:1)	1. 3.0 mL THF を 50°C で攪拌しながら 110.9 mg AG-10 に添加 2. 熱濾過 3. 31 μL の酸を 50°C で攪拌しながら試料に添加 4. RT に冷却	1. 混濁溶液 2. 透明溶液 3. ET で攪拌 ~ 1 分後に固体が沈澱 4. 固体を含む溶液が残存、固体を回収	結晶質, AG10 エシル酸塩 (XRPD)	30

【 0 2 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 5 (続き) : 式 I および式 I b の薬学的に許容される塩の調製

対イオン (X:Y) ^a	条件 ^b	所見	結果
1,2-エタンジスルホン酸 (1:1)	1. 2.0 mL 熱アセトン を 50°C で加熱しながら 101.8 mg AG-10 に添加 2. 0.5 mL 熱 DMA を攪拌下で試料に添加 3. 70 mg 酸を 50°C で攪拌しながら試料に添加 4. ET で ~10 分間保持、次いで RT に冷却	1. 固体が残存 2. 透明溶液 3. 固体が沈澱 4. 固体を含む溶液が残存、固体を回収	微粉末, 集塊 (PLM)
			結晶質, AG10 エジシル酸塩 + エタンジスルホン酸 (XRPD)
1,2-エタンジスルホン酸 (2:1)	1. 36.7 mg 酸を 60°C で 400 μL アセトンに溶解 2. 106.5 mg AG-10 を 60°C で 2.0 mL DMA 中に溶解 3. 酸溶液を ET で攪拌しながら AG-10 溶液に添加し、次いで RT に冷却 4. 60 °C に加熱後、冷却	1. 透明溶液 2. 透明溶液 3. 曇った溶液 4. 固体を含む溶液が残存、固体を回収	微粉末, B/E, 集塊 (PLM)
			結晶質, AG10 エジシル酸塩 (XRPD)
メタンスルホン酸 (1:1)	1. 2.0 mL 熱 MEK を 50°C で攪拌しながら 100.7 mg AG-10 に添加 2. 0.3 mL 熱 DMF を攪拌下で試料に添加 3. 23 μL 酸を 50°C で攪拌しながら試料に添加 4. ET で ~20 分間維持した後、冷却	1. 固体が残存 2. 透明溶液 3. 固体が沈澱 4. 固体を含む溶液が残存、固体を回収	微粉末, 集塊 (PLM)
			結晶質, AG10 メシル酸塩 (XRPD)
p-トルエンスルホン酸 (1:1)	1. 3.5 mL ACN を 60°C で攪拌しながら 112.0 mg AG-10 に添加 2. 74.5 mg 酸を ET でスラリーに添加 3. 攪拌しながら 70 °C に昇温 4. 混合固体を溶液に戻し、RT に冷却	1. 固体が存在 2. 手短に溶液を清澄化し、次いで沈澱 3. 側面に固体を有する透明溶液 4. 固体を含む溶液が残存、固体を回収	微粉末, 集塊 (PLM)
			結晶質, AG10 トシル酸塩 (XRPD)

10

20

30

【 0 2 4 2】

40

50

【表 7】

表 5 (続き) : 式 I および式 I b の薬学的に許容される塩の調製

対イオン (X:Y) ^a	条件 ^b	所見	結果
硝酸 (1:1)	1. 0.7 mL DMSO を RT で攪拌しながら 95.8 mg AG-10 に添加 2. 330 μ L の酸を RT で溶液に添加 3. RT 攪拌を 2 日間維持	1. 透明溶液 2. 透明溶液 3. 固体を含む溶液が残存、固体を回収	結晶質, AG10 硝酸塩 A 形 (XRPD)
硝酸 (1:1)	1. 3.0 mL THF を RT で 97.2mg AG-10 に添加 2. 330 μ L の酸を RT で溶液に添加 3. RT 攪拌を 2 日間維持 4. RT で VO 中に置く	1. 固体が残存 2. 透明溶液 3. 透明溶液 4. 固体が残存	結晶質, AG10 硝酸塩 B 形 (XRPD)
硫酸 (1:1)	1. 2.0 mL 熱 EtOH を 60°C で攪拌しながら 108.5 mg AG-10 に添加 2. 熱濾過 3. 22 μ L 酸を 60°C で攪拌しながら試料に添加 4. RT に冷却し 2 日間攪拌 5. 2-8 °C で 5 日間置く 6. RT で 11 日間蒸発 7. 窒素下で 2 日間蒸発	1. 不透明溶液 2. 透明溶液 3. 混濁溶液 4. 曇った溶液	扇状の集塊, B/E (PLM)
		5. 曇った溶液が残る 6. 透明溶液 7. 固体が残存	結晶質, AG10 硫酸塩 (XRPD)

a. X:Y = AG-10:対イオンのモル比

b. 温度と時間は近似値

【 0 2 4 3 】

【表 8】

表 6: 式 I および式 I b の薬学的に許容される塩の調製

コホーマー (X:Y) ^a	条件 ^b	所見	結果
酢酸 (1:2.2)	1. 2.0 mL 熱 EtOH を 70°C で攪拌しながら 85.0 mg AG-10 に添加 2. 37 μ L 酢酸を 70°C で攪拌しながら試料に添加 3. RT に冷却し、一晩維持し、60°C に~3 時間再加熱 4. RT に冷却し~2 日間攪拌	1. 透明溶液 2. 固体が存在	微粉末, B/E, 集塊 (PLM)
		3. 透明溶液 4. 固体を含む溶液が残存、固体を回収	結晶質 AG10 (G [2]型) (XRPD)
酢酸 (1:1)	1. 102.7 mg AG-10 を 40 μ L 酢酸と共に粉砕	1. 固体がペースト状になり、それを乾燥し、白色固体を回収	結晶質, AG10 酢酸 A 型 (XRPD)

【 0 2 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 6 (続き) : 式 I および式 I b の薬学的に許容される塩の調製

コホーマー (X:Y) ^a	条件 ^b	所見	結果
クエン酸 (過剰)	1. 3.0 mL の IPA 中の飽和クエン酸溶液を RT で攪拌しながら 78.3 mg AG-10 に添加 2. RT で 1 日間攪拌 3. 2-8 °C に 1 日間置く 4. 10 日後に RT で蒸発 5. RT で 7 日間の蒸発に戻り、次いで VO 中に ~1 日間置く 6. 窒素下での蒸発に 1 日間置く	1. 固体が存在 2. 透明溶液 3. 透明溶液	AG10 クエン酸塩 (SCXRD)
		4. 単結晶を収集 5. 液体が残っている固体 6. 固体が残り、それを XRPD に使用	クエン酸 + AG10 クエン酸塩 (XRPD)
クエン酸 (1:1)	1. 1.6 mL IPA を 50°C で 72.9 mg 酸に添加 2. 酸溶液を攪拌下で 110.1 mg AG-10 に添加し 50 °C で一晩攪拌 3. 攪拌しながら RT に冷却、一晩維持	1. 透明溶液 2. 固体が残存	微粉末, 集塊, B/E (PLM)
		3. 固体を含む溶液が残存、固体を回収	結晶質 AG10 (XRPD)
L-リンゴ酸 (1:1)	1. 6.0 mL 無水 ACN を 50°C で攪拌しながら 81.1 mg AG-10 に添加 2. 2.0 mL DCM を 50°C で攪拌しながら試料に添加 3. 熱濾過 4. 酸を 50°C で攪拌しながら溶液に添加 5. RT に冷却、RT での攪拌を維持 6. RT で蒸発 7. RT で VO 中に置く	1. 固体が残存 2. 曇った溶液 3. 透明溶液 4. 透明溶液 5. 透明溶液 6. 溶液が残存 7. ゲルを含む固体が残存	星形, 集塊, B/E ゲルを含む (PLM)
L-リンゴ酸 (過剰)	1. 1.0 mL の ACN 中の飽和 L-リンゴ酸溶液を 60°C で攪拌しながら 89.3 mg AG-10 に添加 2. RT に冷却し ~3 日間攪拌 3. 2-8 °C に 3 日間置く	1. 透明溶液	微粉末, B/E, 集塊 (PLM)
		2. 透明溶液 3. 濃厚なスラリー, 固体を回収	結晶質, AG10 L-リンゴ酸 (XRPD)
マレイン酸 (1:2.2)	1. 85.7 mg マレイン酸を 70°C で攪拌しながら 1.5 mL ニトロメタンに溶解 2. 酸溶液を ET で攪拌しながら 87.8 mg AG-10 に添加	1. 透明溶液 2. 固体が残存	微粉末, B/E, 集塊 (PLM)

10

20

30

【 0 2 4 5 】

40

50

【表 10】

表 6 (続き) : 式 I および式 I b の薬学的に許容される塩の調製

コホーマー (X:Y) ^a	条件 ^b	所見	結果
	3. RT に冷却、一晩維持、60 °C に ~3 時間再加熱 4. RT に冷却し~2 日間攪拌	3. 固体が残存 4. 固体が残った溶液、 チョーク状固体を回収	AG10 マレイン酸塩 B 形 + 物質 A (XRPD)
マレイン酸	1. LIMS 471312 を 110 °C で~7 分間乾燥 2. RT に冷却	1. 固体が黄色味を帯び たゲル状になる 2. 固体が残存	少量の B/E を有する 集塊 (PLM) 無秩序な AG10 マレ イン酸塩 B 形 + 非晶 質 halo (XRPD)
マレイン酸 (1:1)	1. 2.0 mL p-ジオキサンを RT で 攪拌しながら 49.6 mg の酸と 122.9 mg AG-10 に添加 2. スラリーを 50 °C に加熱し、 4.0 mL p-ジオキサンを 50 °C で攪 拌しながら添加 3. 50 °C で~2 日間攪拌	1. 固体が残存 2. 固体が残存 3. 固体が残っている溶 液、固体を回収	AG10 マレイン酸塩 B 形 (XRPD)
マレイン酸 (1:1)	1. LIMS 474152 懸濁液の濾過物 を RT で蒸発させておく	1. 固体が残存	AG10 マレイン酸塩 B 形 + 追加のピーク 16.4 ° + 非晶質 halo (XRPD)
シュウ酸 (1:1.1)	1. 4.0 mL 無水アセトンと 1.0 mL DMA を 50 °C で攪拌しながら 96.2 mg AG-10 に添加 2. 熱濾過 3. 34.5 mg の酸を 50 °C で試料に添 加 4. RT に冷却	1. 混濁溶液 2. 透明溶液 3. 透明溶液、次いで固 体の沈澱 4. 固体を含む溶液が残 存、固体を回収	結晶質、AG10 シュウ 酸塩 (XRPD)

a. X:Y = AG-10 対イオンのモル比

b. 温度と時間はおよその数値である

【0246】

実施例 17 : 式 IX のメシル酸塩の調製

式 IX のメシル酸塩は、1 モル当量のメタンスルホン酸を AG-10 MEK : DMF = 2 : 0.3 (v/v) の溶液に高温で添加することにより生成された。懸濁液を約 20 分間高温に保ち、室温に冷却しそして固体を単離した。

【0247】

XRPD パターンを図 4 に示し、この図は結晶性物質であることを示すピークの分離を示す。XRPD パターンの指数付け (indexing) を試みたが、しかし、おそらく試料が結晶相の混合物を含んでいるか、またはピーク分解能が低いために、指数付けの解法は見つからなかった。

【0248】

¹H NMR スペクトルは、2.37 ppm のピークを基準にして 1 : 1 のモル比で AG-10 メシル酸塩と一致した。痕跡量の DMF および追加の未知ピークもスペクトル中に観察された。

【0249】

DSC サーマグラム (図 5) は、約 233 (ピーク最大) のところに融解に起因すると考えられる単一の吸熱を示す。約 200 までは TGA (図 5) に有意な重量損失は観察されず、このことは該物質が溶媒和されていない / 無水である可能性が高いことを示唆している。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 0 】

実施例18：式IXのエジシル酸塩の調製

式IXのエジシル酸塩は、1モル当量の1, 2-エタンジスルホン酸をAG10アセトン：DMA溶液に高温で添加することにより製造された。懸濁液を周囲温度に冷却し、固体を単離した。

【 0 2 5 1 】

XRPDによると、式IXのエジシル酸塩は結晶性物質からなる（図6）。¹H NMRスペクトルは、2.7 ppmのピークを基準にして2：1モル比でのAG-10エジシル酸塩と一致する。およそ1モルのDMAも観察され、このことは、AG-10エジシル酸塩DMA（2：1：1）溶媒和物であることを示唆する。

10

【 0 2 5 2 】

DSCサーモグラム（図7）は、TGA（図7）データに基づき11%の重量減少に関連した～139℃における幅広い特徴を示し、これはおそらく脱溶媒和によると思われる。脱溶媒和された物質の溶融／分解に起因すると思われる313℃（ピーク最大）の所に鋭い吸熱が観察される。加熱に伴う物質の挙動をさらに理解するためには、ホットステージ顕微鏡が推奨される。

【 0 2 5 3 】

式IXのエジシル酸塩の試料を180℃で10分間乾燥したところ、XRPDに基づく物理的形態に全く変化は生じなかった。

【 0 2 5 4 】

実施例19：式IXのベシル酸塩の調製

式IXのベシル酸塩は、等モル当量のAG-10とベンゼンスルホン酸とを含有するTHF溶液を冷却することから調製した。

【 0 2 5 5 】

式IXのベシル酸塩は結晶性物質から構成され、そしてXRPDパターンは図8に示される。¹H NMRスペクトルは、およそ1：1の比のAG-10ベシル酸塩と一般的に一致する。3.6 ppmのピークを基準としたスペクトル中に微量のTHFも観察された。

【 0 2 5 6 】

DSCサーモグラムでは、約158℃および177℃にピーク最大を有する2つの吸熱が観察される（図9）。42℃から127℃の間で0.2%の重量減少が観察される（図9）。

30

【 0 2 5 7 】

実施例20：式IXのトシル酸塩の調製

式IXのトシル酸塩は、1モル当量のp-トルエンスルホン酸をAG-10アセトニトリル溶液に高温で添加することにより製造された。

【 0 2 5 8 】

XRPDによると、式IXのトシル酸塩は結晶性物質から構成される（図10）。該パターンは好結果に指数付けされ、該物質が主としてまたはもっぱら単結晶相からなることを示した。指数付けの解法より得られた単位格子体積は、分子体積を考慮すると、AG10トシル酸(1:1)塩と一致する。

【 0 2 5 9 】

¹H NMRスペクトルは、2.28 ppmのピークを基準にして約1：1のモル比のAG10トシル酸塩と全般的に一致する。

40

【 0 2 6 0 】

DSCサーモグラムは、融解に起因すると思われる約205℃（ピーク最大）に単一の吸熱を示す（図11）。TGAでは約160℃まで有意な重量減少は観察されず、これは、該物質がおそらく溶媒和されていない／無水であろうということを示唆している（図11）。

【 0 2 6 1 】

実施例21：式IXのエシル酸塩の調製

式IXのエシル酸塩は、AG-10とエタンスルホン酸（1：1モル比）とを含有するTHF溶液から50℃で沈澱した。懸濁液を冷却し、固体を単離した。

50

【0262】

式IXのエシル酸塩は、XRPDにより確認されるように結晶性物質からなる(図12)。¹H NMRスペクトルは、2.4 ppmのピークに基づいて1:1モル比でのAG-10エシル酸塩と一致する。約0.1モルのTHFがスペクトル中に観察された。

【0263】

DSCサーモグラムでは、おそらく融解に起因する、199 (ピーク最大)に1つの吸熱が観察される(図13)。融解まで加熱しても全く有意な重量減少はなく、これは該物質が溶媒和されていないかまたは無水であることを示唆する(図13)。

【0264】

実施例22：式IXの臭化物塩の調製

式IXの臭化物塩は、等モル量の臭化水素をAG-10のMIBK:DMSO 2:0.4 (v/v)溶液に~60 で添加することにより調製した。この結果、黄色溶液と油が形成された。試料を室温の真空オープンに3日間入れたところ、固形物が存在する油が得られた。MEKを超音波処理しながら試料に添加し、60 に加熱し、次いで2回冷却した。得られた懸濁液中に残っている固形物を単離し分析した。

【0265】

式IXの臭化物塩は結晶性物質からなる(図14)。¹H NMRスペクトルは、AG-10の化学構造と一致する。2.54 ppmのピークに基づいて、約1モルのDMSOも観察された。

【0266】

臭化物含量は、ICに基づいて17.7質量%であることが分かり、それはAG-10臭化物DMSO(1:1:1)溶媒和物の計算臭化物含量(17.7%)と一致する。

【0267】

~105 のところの吸熱(ピーク最大)、続いて155 の発熱(ピーク最大)および~214 のところの吸熱が、DSCデータにおいて観察される(図15)。約182 まで加熱すると19.9%の重量減少が観察され、これはおそらく溶媒の減少や非溶媒和形態への起こり得る再晶析に関連すると思われる(図15)。

【0268】

実施例23：式IXの硝酸塩の調製

式IXの2種の硝酸塩形態が同定された。この2形態はa形とb形と称する。

・硝酸塩、a形

式IXの硝酸塩のa形は、AG-10と硝酸とを等モル比で含有するDMSO溶液から沈殿した。AG-10硝酸塩物質Aは、XRPDパターンの好結果の指数付けに基づく単結晶相からなる(図16)。

【0269】

AG10硝酸塩A形の溶液¹H NMRスペクトルは、AG-10の化学構造と一致する。2.54 ppmのピークに基づく約0.8モルのDMSOが存在する。水およびわずかな追加のピークもまた観察される。

【0270】

DSCサーモグラムは、約117 付近に幅広の吸熱を示し、これは揮発性物質の損失に起因すると思われる2.5%の重量減少と関連づけられる(図17)。この幅広の吸熱の後に、~173 にピーク最大を有する発熱ピークが続き、これは溶融/分解に起因すると思われる~16%の重量減少と関連づけられる(図17)。

【0271】

硝酸塩含量は、ICに基づく7.5質量%であることが分かり、この値は、非溶媒和形の1:1硝酸塩(理論硝酸塩含量:17.5%)について予測される計算硝酸塩含量と一致せず、または1:1:1 AG-10硝酸塩DMSO溶媒和物(理論硝酸塩含量:14.3%)について予測される計算硝酸塩含量とさえも一致しない。

【0272】

・硝酸塩、b形

式IXの硝酸塩のb形は、等モル比でAG-10と硝酸とを含有するTHF溶液を蒸発させるこ

10

20

30

40

50

とにより調製した。この固体のXRPDパターンを図18に示す。

AG-10硝酸塩物質Bの溶液¹H NMRスペクトルは、AG-10の化学構造と一致する。

【0273】

硝酸塩含量は、ICに基づく16.9質量%であることが分かり、これは約1:1のAG-10硝酸塩と一般的に一致する。

【0274】

実施例24：式IXの硫酸塩の調製

式IXの硫酸塩は、等モル量のAG-10と硫酸とを含むエタノール溶液を蒸発させることにより調製し、それを冷却(60 から2-8 に)すると生成する。式IXの硫酸塩は結晶性物質からなる(図19)。

【0275】

¹H NMRスペクトルはAG-10の存在を確認し、1.06 ppmおよび3.4 ppmのピークに基づいて約1モルのエタノールを含むことを示した。追加の未知ピークもスペクトル中に観察された。

【0276】

硫酸塩含量は、ICに基づく15.9質量%であることが分かり、これは1:0.58のAG-10:硫酸塩の比に相当する。

~30 と96 の間のTGAサーモグラムに6.4%の重量減少が観察され、これは1モルのエタノールと等価であり、AG10硫酸塩2:1塩であると推測された(図20)。DSCにより幅広の特徴が観察された(図20)。

【0277】

実施例25：式IXのクエン酸塩の調製

クエン酸で飽和されそしてAG-10を含有するIPA溶液を室温で蒸発させた後、式IXのクエン酸塩の単結晶を得た。SCXRD用に適当な単結晶を回収した後、試料をさらに蒸発させ、集めた固体はXRPDに基づくAG-10クエン酸塩とクエン酸との混合物からなっていた。

AG-10クエン酸塩の構造はうまく決定された。結晶系は三斜晶系であり、空間群は

【0278】

【数1】

$P\bar{1}$

【0279】

である。単位胞パラメータおよび計算体積は、

【0280】

【化52】

$a = 7.64605(12) \text{ \AA}$, $b = 8.37443(13) \text{ \AA}$, $c = 17.8097(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 87.9509(14)^\circ$, $\beta = 79.7770(14)^\circ$, $\gamma = 88.3139(13)^\circ$, $V = 1121.24(3) \text{ \AA}^3$.

【0281】

である。式量は484.43 g mol⁻¹であり、Z=2であり、その結果、計算密度は1.435 g cm⁻³である。

【0282】

さらなる特徴付けのためにAG10クエン酸塩のバルク固体を単結晶相として得ることを目的として第2の実験を行った。この実験も、AG10クエン酸塩とクエン酸との物理的混合物をもたらした。

【0283】

実施例26：式IXのシュウ酸塩の調製

式IXのシュウ酸塩は、AG-10とシュウ酸(1:1のモル比)とを含有するDMA溶液から50 で沈殿した。試料を室温に冷却し、特性評価のために固体を単離した。

10

20

30

40

50

【0284】

XRPDによれば、式IXのシュウ酸塩は結晶性物質からなる（図21）。この試料のXRPDパターンはうまく指数付けされ、試料が主にまたはもっぱら単結晶相からなることを示した。指標付き体積は、分子体積の考察に基づいてAG-10ヘミシュウ酸塩と一致している。

【0285】

^1H NMRスペクトルはAG-10の化学構造と一致する。約0.1モルのDMAおよび水もスペクトル中に存在した。

【0286】

ICにより、試料のシュウ酸塩含量は13.7%であると決定され、AG-10ヘミシュウ酸塩の約2:1化学量論を確認した。

10

【0287】

TGAデータに基づき融解/分解に起因すると思われる ~ 225 （ピーク最大）のところにDSCデータ中に単一の吸熱が観察される（図22）。TGAサーモグラムは、おそらく ^1H NMRにより観察されたDMAのような残留表面溶媒の喪失に起因する、 $33 \sim 169$ の間の加熱時に0.9%の初期重量減少を示す（図22）。

【0288】

実施例27：式IXのマレイン酸塩の調製

式IXの2つのマレイン酸塩形態が同定された。2つの形態はa形とb形と称する。

・マレイン酸塩、a形

70°C でAG-10にマレイン酸のニトロメタン溶液（2.2モル当量）を添加すると懸濁液が生じた。この懸濁液を室温に冷却し、そして 60°C に2回再加熱した後、固体を単離した。

20

【0289】

式IXのマレイン酸塩のa形は、XRPDに基づく結晶性物質からなる（図23）。XRPDパターンは指数付けすることができず、これは該物質が単結晶相で構成されておらずそして可能な形態の混合物であることを示唆する。XRPD分析は、式IXのマレイン酸塩のa形が式IXのマレイン酸塩のb形との混合物として単離されたことを示唆する。

【0290】

試料の ^1H NMRスペクトルは、6.23ppmのピークを基準にしてAG-10：マレイン酸を約1:1のモル比で含有した。4.42 ppmのピークの存在に基づくAG-10各1モルにつき約1.3モルのニトロメタンが観察される。スペクトル中には追加の未知のわずかなピークも観察された。

30

【0291】

DSCデータにおいて $\sim 160^\circ\text{C}$ （ピーク最大）のところに吸熱が観察される（図24）。 110°C に加熱すると、8.4%の重量減少が認められるが、これは溶媒の減少によると思われる（図24）。式IXのマレイン酸塩のa形の試料を 110°C で約7分間乾燥すると、XRPDに基づいて式IXのマレイン酸塩のb形と一致するピークを有する無秩序な物質を生じた。

【0292】

該試料は、XRPDおよび ^1H NMRデータに基づく式IXのマレイン酸塩のb形との混合物に加えて、可能なニトロメタン溶媒和物からなると思われる。

【0293】

・マレイン酸塩、b形

式IXのマレイン酸塩のb形は、p-ジオキサン中にAG-10とマレイン酸（1:1）とを含有する昇温スラリー化実験から製造された。式IXのマレイン酸塩のb形のXRPDパターン（図25）はうまく指数付けされ、該物質が主としてまたはもっぱら単結晶相からなることを示した。指数付けされた量は、1:1のAG-10マレイン酸塩と一致する。

40

【0294】

試料の ^1H NMRスペクトルは、1:1モル比のAG-10とマレイン酸と一致している。スペクトル中に約0.3モルのp-ジオキサンも観察された。

【0295】

DSCサーモグラムにおいて、約 171°C （ピーク最大）のところに単一の吸熱が観察され

50

る(図26)。試料を33 から120 の間で加熱しても有意な重量減少は観察されない(図26)。

【0296】

実施例28：式IXの酢酸塩の調製

式IXの酢酸塩は、AG-10を酢酸と共に1：1のモル比で直接粉碎することによって製造した。

【0297】

XRPDによると、式IXの酢酸塩は結晶性物質から構成され、図27に示される。XRPDパターンは首尾よく指数付けされ、該試料が主にまたはもっぱら単結晶相からなることを示した。

¹H NMRスペクトルは、約0.9モルの酢酸が存在することから、AG-10の化学構造と一致している。

【0298】

DSCサーモグラムは、酢酸の喪失に起因しうる～16%の重量減少と関連づけられる、～113 の所に幅広の吸熱ピークを示した(図28)。この後に、AG-10遊離形の融解によると思われる186 と192 (ピーク最大)の吸熱ピークが続く(図28)。

【0299】

実施例29：式IXのL-リンゴ酸塩の調製

ニトロメタン中のL-リンゴ酸の飽和溶液をAG-10に60 で添加することにより生成した溶液を冷却することで、周囲温度以下の温度で固体を生成した。XRPDパターンは、式IXのL-リンゴ酸塩と称する独特の結晶性物質からなる(図29)。

【0300】

¹H NMRスペクトルは、4.2 ppmのピークに基づいてAG-10 1モル当たり1.8モルのリンゴ酸を含有した。少量のACNおよび水もスペクトル中に観察された。

【0301】

DSCデータにおいて、～89 および199 にピーク最大を有する2つの幅広い吸熱が観察される(図30)。33 ～107 の間で0.2%の重量減少が観察される(図30)。

【0302】

実施例30：式IXの結晶形A型

実施例7で調製した式IXaの物質(式IXのHCl塩)を、粉末X線回折(XRPD)(図31)、熱重量分析(TGA)(図32～図34)、示差走査熱量測定(DSC)(図32～図34)および偏光顕微鏡(PLM)(図35)により特徴づけた。この物質を式IXの結晶形A型と称した。実施例7に従って得られた3種の異なる調製物を示す3つの異なるXRPDプロットが図31において重ねられている。

図31に示されるXRPDプロットの代表的ピーク値を下記の表7に与える。

【0303】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表7: 式IXの結晶形A型の代表的XRPD ピーク値

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]	
7.0	23.50	
10.4	21.74	
12.0	51.77	
13.0	6.45	
13.9	34.17	10
15.6	31.64	
17.0	31.28	
18.6	15.02	
20.8	19.23	
21.8	100.00	
23.3	12.57	
24.2	14.33	
24.7	14.29	20
25.3	17.29	
25.9	63.60	
26.7	55.94	
27.9	44.84	
28.2	12.96	
28.6	10.35	
29.1	13.20	
30.9	13.10	30
31.6	10.76	
33.8	2.95	
34.5	4.62	
37.9	4.55	

【0304】

式IXの結晶形A型の3つの個々のTGA/DSCプロットを図32～図35に示す。熱重量分析により、約150 付近に加熱したときの約0.7%～1.9%の重量減少が測定され、示差走査熱量測定を使用したさらなる特性評価は、約211～214 および237～239 の所に少なくとも2つの吸熱ピークを示す。式IXの結晶形A型のHPLC純度は98.76面積%であると決定された。

40

【0305】

式IXの結晶形A型の非対称単位を図36に示す。これは、化合物AG10遊離塩基の1個のカチオンおよび1個の塩化物イオンを含み（HCl分子がプロトンを遊離塩基のN1原子に転移した）、A型が無水モノHCl塩の形であることを示している。

【0306】

異なる湿度下での式IXの結晶形A型の吸湿性と物理的安定性を評価するために、試料を0%RHで予備平衡化して未結合の水（自由水）を除去した後、動的蒸気収着（DVS）データを25 で収集した。DVSの結果（図37）は25 / 80%RHで1.6%の吸水率を示し、

50

この事実は式IXの結晶形A型がわずかに吸湿性であることを示唆している。さらに、XRPDの結果(図38)は、DVS試験の前後で全く形態変化がないことを示した。

【0307】

実施例31：AG-10の多形スクリーニング

出発物質として式IXの結晶形A型を使用して、蒸気拡散、貧溶媒添加、スラリー変換、低速蒸発、および徐冷の方法により、98通りの条件下で多形スクリーニング実験を行った。多形スクリーニングおよび追跡調査から、6種類のHCl塩形(A/B/E/H/I/J型)、2種類の遊離塩基形(C/G型)および2種類の現在のところ未同定の形態(D/F型)の合計10種類の追加の結晶形が得られた。A/B/E型の結晶形態は無水物であると同定された。I型は水和物であると同定された。H型とJ型は、それぞれMeOH溶媒和物とDMAc溶媒和物であると同定された。使用した方法および同定された結晶形を表8に要約する。

【0308】

【表12】

表8: AG 10の多形スクリーニングの要約

方法	実験の数	単離された固体の形態
貧溶媒添加	24	A型, C型, D型, E型, A型+ 余分なピーク
低速蒸発	7	A型, H型
徐冷	8	A型, E型, J型
スラリー変換	25	A型, C型, F型, G型
固相蒸気拡散	13	A型, A型+余分なピーク
液相蒸気拡散	21	A型
総合	98	A, C, D, E, F, G, H, J型, A型+ 余分なピーク

【0309】

貧溶媒添加

合計24回の貧溶媒添加実験を実施した。各実験について、式IXの結晶形A型約15 mgを20 mLのガラスバイアルに秤量し、続いて対応する溶媒0.125~0.63 mLを加えた。次いで混合物を室温において750 RPMの速度で磁気攪拌し、透明な溶液を得た。続いて、対応する貧溶媒を該溶液に添加して沈澱を誘導するか、あるいは貧溶媒の総量が10.0 mLに達するまで添加した。透明溶液を5 でスラリーにした。沈澱が生じなかった場合、溶液をRTでの高速蒸発またはRTでの真空乾燥に移した。固体をXRPD分析のために単離した。表9に要約した結果は、A型、C型、D型、E型および追加のピークを有するA型が得られたことを示す。

【0310】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表9: 貧溶媒添加実験の要約

溶媒	貧溶媒	最終結果	
DMSO	IPA	A型+1本のピーク**	10
	アセトン	A型+1本のピーク*	
	EtOAc	A型	
	THF	A型**	
	ACN	A型*	
	トルエン	E型	
	DCM	A型	
	H ₂ O	C型	
MeOH	MEK	A型	20
	IPAc	D型	
	2-MeTHF	A型*	
	CPME	A型	
	ACN	A型	
	H ₂ O	C型	
	CHCl ₃	A型+余分な複数ピーク**	
トルエン	A型+余分な複数ピーク		
EtOH	MIBK	A型	30
	EtOAc	A型**	
	1,4-ジオキサン	ゲル	
	アニソール	A型**	
	ACN	E型*	
	DCM	A型**	
	n-ヘプタン	A型	
H ₂ O	C型		

*: 5℃で攪拌することにより固体を得た。

**: RTでの急速な蒸発または真空乾燥により固体を得た。

40

【0311】

低速蒸発

低速蒸発実験を7条件下で実施した。各実験について、約15 mgの式IXの結晶形A型を3 mLのガラスバイアルに秤量し、続いて対応する溶媒または溶媒混合物を加えて透明溶液を得た。その後、ピンで開けた穴3~4個を有するパラフィルムでバイアルを覆い、溶液を室温に保持して溶液がゆっくり蒸発するようにした。単離した固体をXRPDにより試験した。表10に要約されるように、A型とH型が生成された。

【0312】

50

【表 1 4】

表 10: 低速蒸発実験の要約

溶媒(v:v)	最終結果
MeOH	A 型
EtOH	A 型
DCM/MeOH, 1:1	A 型
アセトン/MeOH, 4:1	H 型
EtOAc/EtOH, 4:1	ゲル
THF/MeOH, 4:1	A 型
ACN/EtOH, 4:1	A 型

10

【 0 3 1 3】

徐冷

徐冷実験を 8 つの溶媒系で実施した。各実験について、約 15 ~ 35 mg の式 IX の結晶形 A 型を、3 mL のガラスバイアル中に入れた 0.8 ~ 2.0 mL の対応する溶媒中に室温で懸濁した。該懸濁液をマグネチックスターラーを用いて 50 にて 750 RPM の速度でスラリーにした。試料を 50 で 1 時間平衡化し、そして 0.45 μm の PTFE 膜を使ってろ過した。その後、ろ液を 50 から 5 まで 0.1 / 分の速度でゆっくり冷却した。沈澱が生じなかった場合、溶液を室温での高速蒸発または室温での真空乾燥に移した。表 11 に要約した結果は、A 型、E 型および J 型が得られたことを示す。

20

【 0 3 1 4】

【表 1 5】

表 11: 徐冷実験の要約

溶媒, v:v	最終結果*
EtOH	E 型
IPA	A 型**
MEK/DMAc, 3:1	J 型**
IPAc/EtOH, 3:1	A 型
アニソール/MeOH, 3:1	A 型
ACN/NMP, 3:1	透明溶液
H ₂ O/DMAc, 3:1	J 型**
CHCl ₃ /EtOH, 3:1	E 型

30

*: 全ての試料は RT での低速蒸発に供した。

**: 透明溶液に対し 50°C での真空乾燥を行った後に固体が得られた

40

【 0 3 1 5】

RTでのスラリー転換

スラリー転換実験は、異なる溶媒系において室温で実施した。各実験について、約 15 ~ 35 mg の式 IX の結晶形 A 型を 1.5 mL のガラスバイアル中の 0.3 ~ 2.0 mL の対応する溶媒中に懸濁した。懸濁液を室温で 4 日間磁気攪拌した後、残った固体を XRPD 分析用に単離した。表 12 に要約した結果は、A 型、C 型および G 型が得られたことを示す。

【 0 3 1 6】

50

【表 1 6】

表12: RTでのスラリー転換実験の要約

溶媒, v:v	最終結果	
EtOH	A 型	
H ₂ O	C 型	
EtOH/H ₂ O, 97:3, a _w =0.2	A 型	
EtOH/H ₂ O, 927:73, a _w =0.4	A 型	10
EtOH/H ₂ O, 86:14, a _w =0.6	A 型	
EtOH/H ₂ O, 71:29, a _w =0.8	A 型	
H ₂ O/DMAc, 3:1	G 型	
MIBK/MeOH, 1:1	A 型	
THF/H ₂ O, 9:1	A 型	
ACN/EtOH, 3:1	A 型	
DCM/DMSO, 3:1	A 型	20
EtOAc/DMF, 3:1	A 型	

【 0 3 1 7】

50 でのスラリー転換

スラリー転換実験は、異なる溶媒系において50 で実施した。各実験について、約15 mgの式IXの結晶形A型を1.5 mLのガラスバイアル中に入れた1.0 mLの対応する溶媒中に懸濁した。該懸濁液を50 で4日間磁気攪拌した後、残った固体をXRPD分析用に単離した。表13に要約した結果は、A型とF型が得られたことを示す。

【 0 3 1 8】

30

40

50

【表 17】

表13: 50 °Cでのスラリー転換実験の要約

溶媒	温度, °C	最終結果	
IPA		A 型	
CHCl ₃		A 型	
アセトン		A 型	
MEK		A 型	10
IPAc		A 型	
EtOAc		A 型	
アニソール	50	A 型	
THF		A 型	
2-MeTHF		A 型	
1,4-ジオキサン		A 型	
ACN		A 型	
トルエン		F 型	20
1-ブタノール		A 型	

【0319】

固相蒸気拡散

固相蒸気拡散実験を13種の溶媒を用いて実施した。各実験について、約15 mgの式IXの結晶形A型を3 mLのバイアルに秤量し、4 mLの対応する溶媒と一緒に20 mLのバイアルに入れた。その20 mLバイアルを蓋で密封し、室温で39日間維持して、溶媒蒸気が固体試料と相互作用できるように保った。単離した固体をXRPDにより試験した。表14に要約した結果は、結晶形A型と余分なピークを有するA型が得られたことを示す。

【0320】

30

40

50

【表 18】

表 14: 固相蒸気拡散実験の要約

溶媒	最終結果	
H ₂ O	A 型	
DCM	A 型	
EtOH	A 型	
MeOH	A 型	
ACN	A 型	10
THF	A 型	
CHCl ₃	A 型	
アセトン	A 型	
DMF	A 型	
EtOAc	A 型	
1,4-ジオキサン	A 型	
IPA	A 型	
DMSO	A 型 + 余分な複数ピーク	20

【0321】

液相蒸気拡散

21の液相蒸気拡散実験を実施した。各実験について、約15 mgの式IXの結晶形A型を3 mLのバイアル中で0.125 ~ 0.6 mLの対応する溶媒中に溶かして透明溶液を得た。続いて、該溶液を4 mLの対応する貧溶媒と一緒に20 mLのバイアルに入れた。その20 mLバイアルを蓋で密封し、室温に保ち、溶媒蒸気が該溶液と相互作用するのに十分な時間を取った。沈澱が生成しなかった場合、次いで溶液を室温での急速蒸発に移した。固体をXRPD分析用に単離した。表15に要約した結果は、A型が得られたことを示す。

30

【0322】

40

50

【表 1 9】

表15: 液相蒸気拡散実験の要約

溶媒, v:v	貧溶媒	最終結果	
DCM/MeOH, 1:1	トルエン	A 型	10
	MIBK	A 型	
	EtOAc	A 型	
	ACN	A 型	
	アニソール	A 型	
EtOH	MEK	A 型	20
	IPAc	A 型	
	2-MeTHF	A 型	
	ACN	A 型	
	H ₂ O	A 型	
	CHCl ₃	A 型	
	n-ヘプタン	A 型	
	トルエン	A 型	
DMF	IPA	透明溶液	30
	アセトン	透明溶液	
	EtOAc	透明溶液	
	THF	透明溶液	
	ACN	透明溶液	
	トルエン	透明溶液	
	H ₂ O	限定された固体	
	DCM	透明溶液	

【 0 3 2 3】

同定された結晶形間の互換を要約したチャートを図39に示す。
溶媒の略語

【 0 3 2 4】

40

50

【表 2 0】

表16: 溶媒略語一覧表

略語	溶媒	略語	溶媒
MeOH	メタノール	THF	テトラヒドロフラン
EtOH	エタノール	2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
IPA	イソプロピルアルコール	ACN	アセトニトリル
MIBK	4-メチル-2-ペンタノン	DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル	DCM	ジクロロメタン
IPAc	酢酸イソプロピル	DMAc	N,N-ジメチルアセトアミド
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	MEK	メチルエチルケトン

10

【 0 3 2 5】

機器および方法

XRPD

XRPD分析には、PANalytical 粉末 X 線回折計を使用した。使用したXRPDパラメータは表17に列挙される。

20

【 0 3 2 6】

【表 2 1】

表 17: XRPD試験のパラメータ

パラメータ	PANalytical (反射型)	PANalytical (反射型)
モデル	Empyrean	X' Pert ³
X線波長	Cu, K α , K α 1 (Å): 1.540598, K α 2 (Å): 1.544426 K α 2/K α 1 強度比: 0.50	Cu, K α , K α 1 (Å): 1.540598, K α 2 (Å): 1.544426 K α 2/K α 1 強度比: 0.50
X線管の設定	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
分岐スリット	自動	1/8°
走査モード	連続	連続
走査範囲 (2 θ)	3°-40°	3°-40°
走査ステップ時間(s)	17.8	46.7
ステップ幅 (°2 θ)	0.0167	0.0263
試験時間	5分30秒	5分04秒

30

40

【 0 3 2 7】

TGAとDSC

TGAデータは、TA Instruments社製のTA Q500/Q5000 TGAを用いて収集した。DSCは、TA Instruments社製のTA Q200/Q2000 DSCを使って実施した。使用した詳細なパラメータは表18に列挙される。

【 0 3 2 8】

50

【表 2 2】

表18: TGA およびDSC 試験のパラメータ

パラメータ	TGA	DSC
方法	Ramp	Ramp
試料受け皿	白金, 開放型	アルミニウム, 圧着型
温度	RT~300 °C	25°C~ターゲット温度
昇温速度	10 °C/分	10 °C/分
パージガス	N ₂	N ₂

10

【 0 3 2 9】

¹H NMR

¹H NMRデータは、DMSO-d₆を使ってBruker 400M NMR分光計上で収集した。

【 0 3 3 0】

DVS

DVSはSMS (Surface Measurement Systems社) のDVS Intrinsicによって測定した。DVS試験用のパラメータは表19に列挙される。

【 0 3 3 1】

20

【表 2 3】

表 19: DVS試験のパラメータ

パラメータ	値
温度	25 °C
試料量	10-20 mg
使用ガスと流速	N ₂ , 200 mL/分
dm/dt	0.002%/分
最小 dm/dt 安定性時間	10 分
最大平衡時間	180 分
RH 範囲	0%RH-95%RH-0%RH
RH ステップサイズ	10% (0%RH-90%RH-0%RH) 5% (90%RH-95%RH & 95%RH-90%RH)

30

【 0 3 3 2】

HPLC

純度と溶解度を分析するためにAgilent 1100/1260 HPLCを使用した。詳細な方法は表20に挙げる。

【 0 3 3 3】

40

50

【表 2 4】

表20: 純度および溶解度試験のためのHPLC法

項目	純度		溶解度		
カラム	Phenomenex Gemini C18 110A, 4.6×250 mm, 5.0 μm				
移動相	A: 0.1% FA / H ₂ O				
	B: 0.1% FA / アセトニトリル				
	時間 (分)	%B	時間 (分)	%B	
グラジエント (溶出勾配) 表	0.0	5	0.0	5	10
	20.0	100	7.0	100	
	20.1	5	7.1	5	
	25.0	5	10.0	5	
実行時間	25.0 分		10.0 分		
遅延時間	0.0 分		0.0 分		
流速	1.0 mL/分				
注入量	10 μL				
検出器波長	254 nm の UV				
カラム温度	30 °C				
サンプラー温度	RT				
希釈剤	ACN:H ₂ O (1:1)				20

【0 3 3 4】

IC

Cl⁻含量測定のためのIC法は表21に挙げる。

【0 3 3 5】

【表 2 5】

表 21: Cl⁻含量測定のためのIC法

項目	値	
カラム	IonPac AS18 分析カラム (4 × 250 mm)	30
移動相	25 mM NaOH	
注入量	25 μL	
流速	1.0 mL/分	
射出量	5 μL	
セル温度	35 °C	
カラム温度	35 °C	
電流	80 mA	
実行時間	6.0 分	40

【0 3 3 6】

実施例32：式IXの結晶形B型の調製

式IXの結晶形B型は、結晶形A型の試料を212 に加熱し、窒素の保護下で30 に冷却しそして空調に曝すことにより得られた。結晶形B型のHPLC純度および化学量論（酸：遊離塩基(FB)）は、それぞれ97.86面積%および0.86であると決定された。XRPDパターンを図40に示し、TGA/DSC曲線を図41に示す。結果は、B型が、TGAにおいて150 より以前に1.2%の重量減少を有しそしてDSCにおいて161.4、232.2および262.3（ピーク）に3つの吸熱ピークを有する結晶であることを示した。150 より前の限定され

50

たTGA重量減少とニートなDSCのため、B型は無水物であると推測された。熱的シグナルを調べるために加熱実験を行った。図42に示すように、100 または170 に加熱し、窒素の保護下で30 に冷却し、次いで空気に暴露した後に、B型はI型に転換した（I型は実施例38で更に詳細に説明する）。

図40に示されるXRPDプロットのピーク値を下記の表22に与える。

【0337】

【表26】

表22: 式IXの結晶形B型のXRPD ピーク値

位置 [°2θ]	相対強度 [%]	
9.8	2.40	
12.0	100.00	
13.8	25.37	
17.2	12.82	
17.7	13.85	
18.8	2.52	
19.8	38.56	
20.7	3.48	20
21.1	6.60	
21.9	2.68	
22.6	7.05	
23.3	92.78	
24.4	21.44	
24.8	23.23	
26.3	13.18	30
27.0	3.20	
27.7	6.15	
28.3	2.26	
28.9	14.47	
29.9	8.96	
30.2	2.79	
31.5	1.89	
36.1	3.11	40
37.8	1.64	

【0338】

実施例33：式IXの結晶形C型の調製

式IXの結晶形C型は、室温でDMSO/H₂O中の貧溶媒添加により得られ、そのXRPDは図43に示される。図44に示されるTGAとDSC結果は、150 までの3.1%重量減少と、91.2 と173.0 に2つの吸熱ピークを示した。C型試料のCl⁻含量は0.17%であった（モノHCl塩の理論Cl⁻含量は10.8%である）ため、C型は遊離塩基形であることが確認された。

図43に示すXRPDプロットのピーク値を下記の表23に与える。

【0339】

【表27】

表23: 式IXの結晶形C型のXRPD ピーク値

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]	
9.5	10.95	
11.7	19.10	
12.3	38.53	10
13.4	19.21	
14.6	99.67	
15.8	37.90	
16.7	79.33	
17.2	16.59	
17.8	8.43	
18.4	6.88	
19.5	41.44	20
20.3	9.55	
20.7	21.39	
21.4	42.38	
21.7	18.03	
22.5	37.96	
22.9	26.38	
24.0	4.72	
24.7	20.49	
26.1	100.00	30
26.7	18.16	
28.8	8.11	
29.6	5.55	
30.4	5.96	
31.1	5.56	
34.4	5.29	
35.3	4.44	
36.3	2.70	40
38.1	4.10	

【0340】

実施例34：式IXの結晶形D型およびF型の調製

式IXの結晶形D型は、室温でMeOH/IPAc系に貧溶媒を添加することにより得られた。式IXのF型は、50 でトルエン中へのA型のスラリー化を介して得られた。それらのXRPDパターンを図45に示す（D型、上のプロット；F型、下のプロット）。

図45に示されるXRPDプロット（D型とF型）のピーク値を下記の表24と表25に提供する。

【 0 3 4 1 】

【 表 2 8 】

表 24: 式IXの結晶形D型のXRPDピーク値

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]
6.8	19.59
10.2	16.65
12.0	71.32
12.3	43.00
13.8	100.00
15.4	26.66
16.6	12.89
18.2	48.41
19.8	13.71
21.7	78.63
22.2	64.23
24.0	26.05
26.0	72.52
26.5	51.29
27.8	21.59
30.8	23.74
34.6	4.15

10

20

【 0 3 4 2 】

30

40

50

【表 29】

表 25: 式IXの結晶形F型のXRPD ピーク値

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]	
4.6	6.80	
12.4	5.23	
12.9	5.29	
13.3	22.78	
13.8	17.01	
14.7	5.10	10
15.5	22.78	
16.3	16.83	
18.1	8.86	
18.6	18.97	
19.0	7.62	
20.1	10.89	
21.6	5.75	
22.3	14.39	
22.5	16.27	
24.1	100.00	
25.2	17.28	20
25.7	35.11	
26.0	34.41	
26.4	15.15	
27.2	4.40	
28.2	6.46	
28.9	8.86	
29.4	7.40	
30.0	15.47	
30.6	6.43	
31.0	7.51	
31.3	5.94	30
32.0	3.26	
34.4	1.81	
35.1	1.46	
36.3	2.36	
37.0	2.00	
37.8	3.29	

【0343】

実施例35：式IXの結晶形E型の調製

40

式IXの結晶形E型は、室温でCHCl₃ / EtOH中で低速蒸発させることにより得られた。式IXの結晶形E型のHPLC純度および化学量論（酸：FB）は、それぞれ98.60面積%および0.91であると決定された。XRPDパターンを図46に示し、TGA / DSC曲線を図47に描写する。結果は、結晶形E型がTGAで130 °Cまでに1.5%の重量減少、そしてDSC（ピーク）で182.0 °Cと242.7 °Cの2つの吸熱ピークを有することを示した。限定されたTGA重量減少と、170 °Cより前の二つな（滑らかな）DSCのため、E型は無水物であると推測された。DSCにおける182.0 °C（ピーク）の熱シグナルを調べるために、加熱実験を行った。図48に示すように、E型は、195 °Cに加熱し、窒素の保護下で30 °Cに冷却し、その後空気に曝した後に水和物形のI型に転換された。熱データと加熱実験に基づくと、無水物E型は新規な無水物形に変換され（DSCの吸熱シグナル~180 °Cは形態遷移シグナルで

50

ある可能性がある)、次いで該無水物形は周囲条件に暴露されると水分との相互作用によって水和物形のI型に変化した。

図46に示されるXRPDプロットのピーク値を下記の表26に提供する。

【0344】

【表30】

表26:式IXの結晶形E型のXRPD ピーク値

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]
11.8	29.29
14.0	18.45
15.1	12.00
17.2	2.51
18.2	0.97
19.9	3.73
20.6	2.90
21.4	1.43
24.0	3.14
25.8	100.00
27.8	2.34
29.1	2.06
33.2	1.16

10

20

【0345】

実施例36：式IXの結晶形G型の調製

式IXの結晶形G型は、室温でDMAc/H₂O (v:v、1:3) 中でのスラリー化を介して得られ、そのXRPDは図49に示される。図50に示されたTGAおよびDSC結果は、200℃までの3.7%の重量減少と231.1℃(ピーク)の1本の鋭い吸熱シグナルを示した。G型試料のCl⁻含量は0.14%であった(モノHCl塩の理論的Cl⁻含量は10.8%である)ため、G型は遊離塩基形であることが確認された。

30

図49に示されるXRPDプロットのピーク値を下記の表27に提供する。

【0346】

40

50

【表 3 1】

表 27: 式IXの結晶形G型のXRPD ピーク値

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]	
6.6	1.33	
9.8	3.80	
12.2	47.25	
13.1	66.55	10
13.4	46.87	
14.6	8.71	
15.1	8.08	
16.4	3.87	
17.1	5.54	
17.8	46.61	
18.4	14.28	
18.7	13.76	20
19.4	16.96	
19.9	8.02	
20.3	4.92	
21.0	5.62	
21.7	32.86	
22.8	5.34	
23.2	13.61	30
23.7	8.42	
24.3	29.93	

【 0 3 4 7 】

40

50

【表 3 2】

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]
24.7	23.96
24.9	25.98
25.4	8.92
26.0	13.52
26.6	100.00
28.3	24.14
29.2	2.64
30.5	8.98
30.9	7.92
33.1	1.62
35.0	1.54
35.7	2.29

10

20

【 0 3 4 8 】

実施例 37：式 IX の結晶形 H 型の調製

式 IX の結晶形 H 型は、RT でのアセトン / MeOH 系中での低速蒸発により得られ、その XRPD を図 51 に示す。H 型 (810119-11-A4) の HPLC 純度と化学量論 (酸 : FB) は、それぞれ 98.47 面積 % および 0.91 であると決定された。TGA および DSC 曲線 (図 52) は、120 °C の前に 4.6 % の重量減少を示し、そして 90.4、200.5 および 232.3 °C (ピーク) のところに 3 本の吸熱ピークを示した。¹H NMR スペクトル (図 53) に示されるように、0.36 当量の MeOH (~3.40 重量 %) が検出された。H 型を窒素の保護下で 120 °C に加熱し、30 °C に冷却し、そして周囲条件に暴露した後、I 型への結晶形変化が観察された (図 54)

30

図 51 に示される XRPD プロットのピーク値を下記の表 28 に与える。

【 0 3 4 9 】

40

50

【表 3 3】

表 28: 式IXの結晶形H型のXRPD ピーク値

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]
11.8	28.73
12.3	21.19
13.8	14.54
15.7	5.38
16.9	16.03
20.6	4.73
21.7	100.00
23.2	17.57
24.7	12.94
25.7	58.09
26.7	6.83
27.8	9.32
28.1	9.00

10

20

【0350】

実施例38：式IXの結晶形I型の調製

式IXの結晶形I型は、式IXの結晶形B型を100 に加熱し、窒素の保護下で30 に冷却し、次いで空気に暴露することによって得られた。そのXRPDを図55に示す。式IXの結晶形I型のHPLC純度と化学量論（酸：FB）は、それぞれ97.94面積%および0.86であると決定された。結晶形I型は、無水形B型の固相遷移を介して得られ、62.0 に吸熱ピーク（ピーク、図56）を有する3.0%の重量減少（0.5モルの水に相当）が観察されたので、I型は水和物であると推定された。

30

図55に示されるXRPDプロットのピーク値を以下の表29に与える。

【0351】

【表 3 4】

表 29: 式IXの結晶形I型のXRPD ピーク値

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]
11.4	4.60
12.1	35.57
12.4	89.18
13.6	8.36
13.9	14.40

40

【0352】

50

【表 3 5】

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]	
14.2	10.59	
14.8	6.38	
16.8	9.64	
17.2	41.23	
17.8	21.69	
18.7	10.82	10
19.1	9.61	
19.9	15.55	
20.7	27.63	
21.2	8.33	
21.7	12.83	
22.2	10.01	
22.8	18.37	
23.3	100.00	20
24.1	9.53	
24.9	41.18	
25.4	52.09	
25.9	10.04	
27.0	26.02	
28.3	14.09	
29.0	11.22	
29.6	8.99	30
30.0	8.40	
30.8	5.50	
32.8	6.13	
33.3	6.37	
33.8	4.22	
36.1	1.88	
36.9	2.91	
37.8	2.89	40

【 0 3 5 3 】

結晶形 I 型を更に同定し、その脱水挙動を調べるために、N₂流を用いる in-situ XRPD 分析を実施することにより I 型の脱水形を観察し、そして K F (カールフィッシャー) 試験を実施して TGA 重量減少が水分が原因で引き起こされたかどうかを確認した。図 57 に示すように、約 1.5 時間の N₂ パージを用いた (30 / 16% RH) 結晶形 I 型については、無水結晶形 B 型への形態変化が観察された。図 58 に示すように、結晶形 I 型では、120 °C までで 2.6% の重量減少が観察された。K F 結果に基づくと、結晶形 I 型の試料において約 3.48% の水分含量が観察された。N₂ 流下での無水物 B 型への形態変化と組み合わせると、I 型は水和物であると同定された。

【 0 3 5 4 】

実施例39：式IXの結晶形J型の調製

式IXの結晶形J型は、MEK/DMAc系中で低速蒸発させ、続いて50℃で真空乾燥させることによって得た。そのXRPDを図59に示す。式IXの結晶形J型のHPLC純度と化学量論（酸：FB）は、それぞれ、91.69面積%および0.90であると決定された。図60のTGAおよびDSC結果は、120℃までの21.5%の重量減少および120.8、197.8および221.5℃（ピーク）のところに3つの吸熱ピークを示した。¹H NMRスペクトル（図61）に示されるように、4.9当量のDMAc（～56.51重量%）が検出された。結晶形J型を130℃に加熱し、窒素保護下で30℃に冷却し、そして周囲条件に曝した後、結晶形I型と結晶形A型の混合物への形態変化（強調表示）が観察された（図62）という事実と組み合わせると、J型はDMAc溶媒和物であると推測された。

10

【 0 3 5 5 】

図59に示されるXRPDプロットのピーク値を下記の表30に与える。

【表36】

表30: 式IXの結晶形J型のXRPD ピーク値

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]
4.6	18.19
11.8	8.94
12.8	9.10
13.8	87.83
14.6	29.55
18.4	26.65
20.5	18.63

20

【 0 3 5 6 】

【表37】

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]
21.1	8.10
21.9	8.04
22.8	100.00
23.7	18.41
26.2	33.09
27.7	35.16
28.8	29.02
30.4	12.86
30.8	8.86
31.3	6.46
32.6	8.32
36.0	3.83

40

【 0 3 5 7 】

50

実施例40：式IXの結晶形K型の調製

実施例11で調製された遊離塩基物質は、XRPD（図63）、TGA（図64）およびDSC（図64）によって特徴付けられた。この物質を式IXの結晶形K型と称した。TGAでは6.1%の重量減少が150℃までに観察され、そしてDSCの結果は159.3、176.2および278.4（ピーク）のところに吸熱ピークを示した。式IXの結晶形K型のHPLC純度は99.12面積%であると決定された。

図63に示されるXRPDプロットのピーク値を以下の表31に与える。

【0358】

【表38】

表31: 式IXの結晶形K型のXRPD ピーク値

位置 [° 2θ]	相対強度 [%]
7.1	21.72
7.5	20.44
9.8	11.27
13.9	100.00
15.9	6.59
19.3	7.18
20.9	2.30
21.9	7.51
22.7	5.79
23.0	3.40
24.0	2.73
24.9	3.09
25.5	1.35
27.3	2.70
28.1	1.86
29.1	1.70
35.0	1.79

【0359】

明確さと理解のために、説明と実施例によって上記にある程度詳細に説明してきたが、当業者は、添付の特許請求の範囲内で特定の変更および修正を実施できることを理解するであろう。さらに、本明細書に提供される各参考文献は、あたかも各参考文献が個別に参照により組み込まれたのと同程度にその全体が参照により組み込まれる。

10

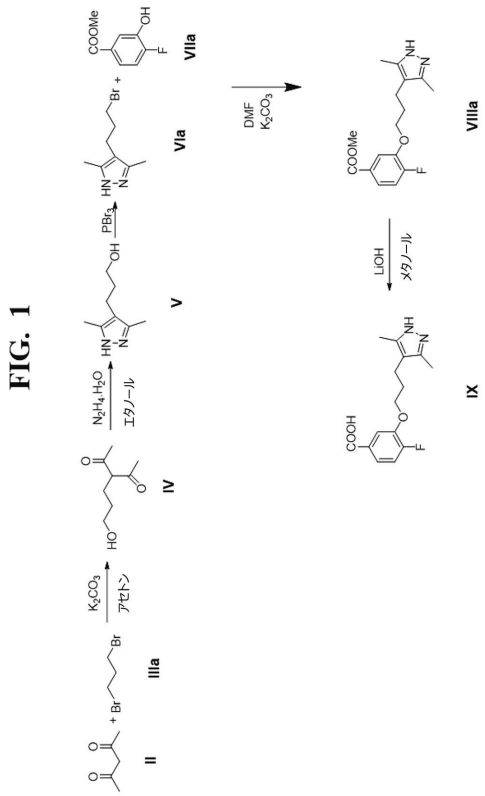
20

30

40

50

【 図 面 】
【 図 1 】



【 図 2 A 】

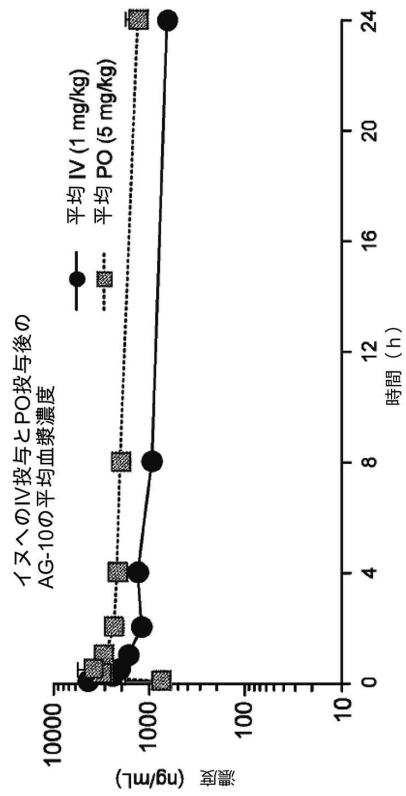


FIG. 2A

【 図 2 B 】

イヌ		
IV 1mg/kg		
T _{1/2}	Vd _{ss}	Cl
(h)	(L/kg)	(mL/min/kg)
19.42 ± 7.64	0.660 ± 0.13	0.38 ± 0.05
PO 5mg/kg		
%F		
(%)		
39.6		

FIG. 2B

【 図 2 C 】

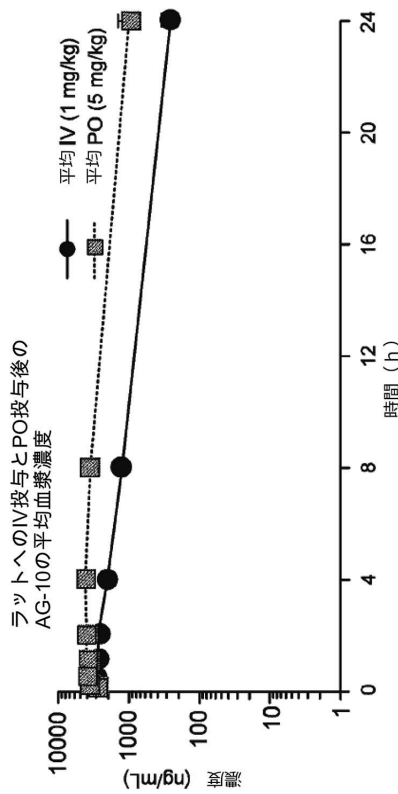


FIG. 2C

10

20

30

40

50

【 図 2 D 】

ラット		
IV 1mg/kg		
$T_{1/2}$	Vd_{ss}	Cl
(h)	(L/kg)	(mL/min/kg)
11.92 ± 1.75	0.41 ± 0.02	0.49 ± 0.11
PO 5mg/kg		
%F		
(%)		
60.5		

FIG. 2D

【 図 2 E 】

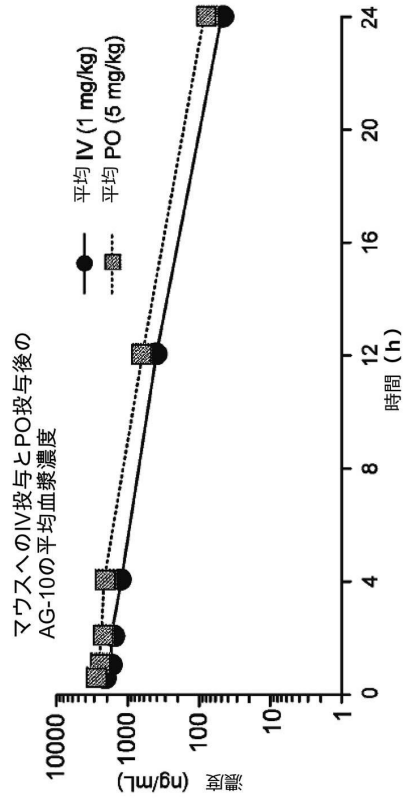


FIG. 2E

【 図 2 F 】

マウス		
IV 1mg/kg		
$T_{1/2}$	Vd_{ss}	Cl
(h)	(L/kg)	(mL/min/kg)
5.32 ± 0.62	0.47 ± 0.13	1.13 ± 0.26
PO 5mg/kg		
%F		
(%)		
30.4		

FIG. 2F

【 図 3 A 】

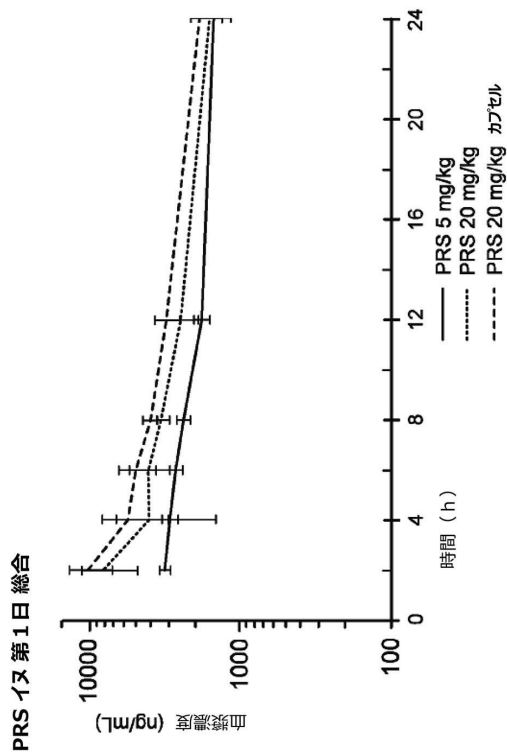


FIG. 3A

10

20

30

40

50

【 図 3 B 】

PRS イヌ 第1日		
C_{max} (ng/mL)	C_{min} (24h) (ng/mL)	AUC (24hr) ng-hr/mL
n=4, \pm SD	n=4, \pm SD	n=4
PO 5mg/kg		
3143 \pm 257.7	1490 \pm 352.4	44785 \pm 5078.4
PO 20mg/kg		
7903 \pm 3511.5	1573 \pm 323.9	63343 \pm 5387.8
PO 20mg/kg カプセル		
10288 \pm 3171.2	1853 \pm 264.6	79043 \pm 10019.9

*AUCは1時間目の予想 T_{max} を含まず。
AUCはMS Excelにより算出。

FIG. 3B

【 図 3 C 】

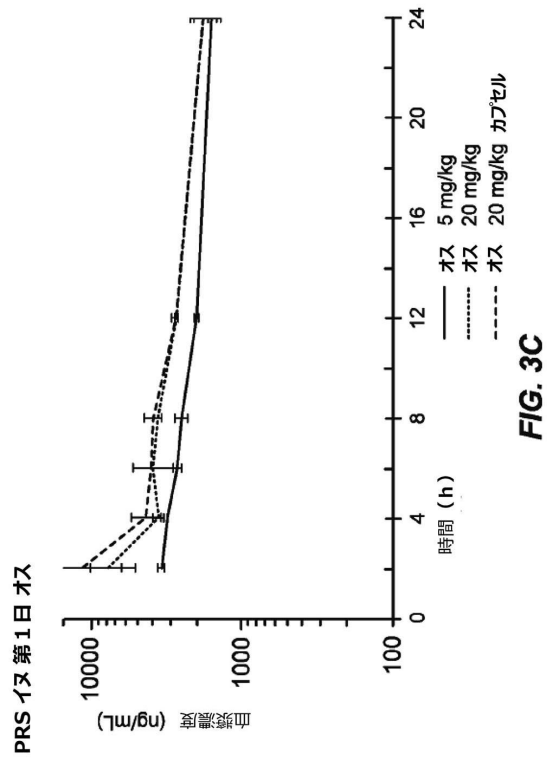


FIG. 3C

【 図 3 D 】

PRS イヌ 第1日 オス		
C_{max} (ng/mL)	C_{min} (24h) (ng/mL)	AUC (24hr) ng-hr/mL
n=2, \pm SD	n=2, \pm SD	n=2
PO 5mg/kg		
3140 \pm 198.0	1540 \pm 99.0	46940 \pm 1244.5
PO 20mg/kg		
7490 \pm 2474.9	1735 \pm 289.9	65060 \pm 6010.4
PO 20mg/kg カプセル		
11090 \pm 4963.9	1750 \pm 396.0	70925 \pm 5805.3

*AUCは1時間目の予想 T_{max} を含まず。
AUCはMS Excelにより算出。

FIG. 3D

【 図 3 E 】

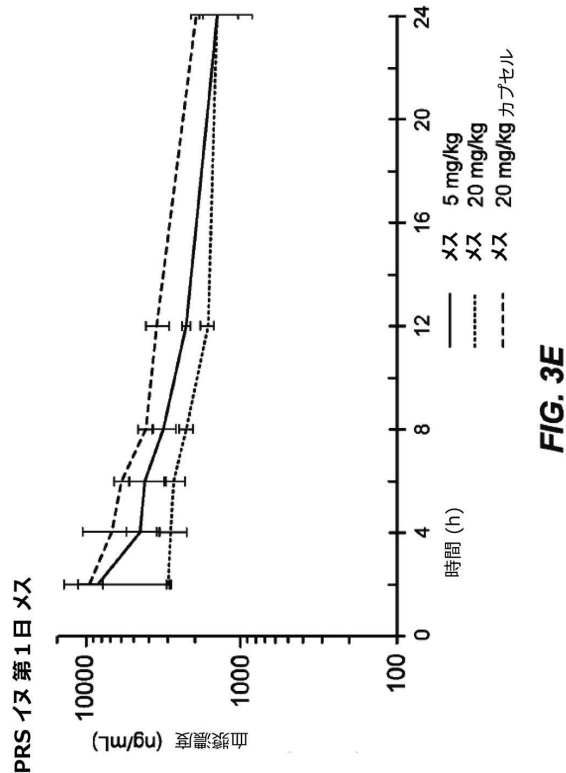


FIG. 3E

10

20

30

40

50

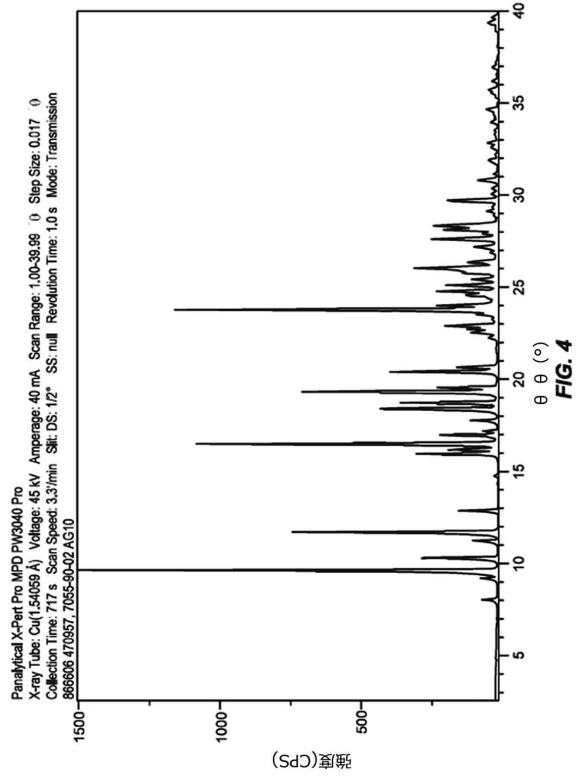
【 3 F 】

PRS イヌ 第1日 メス		
C _{max}	C _{min} (24h)	AUC (24hr)
(ng/mL)	(ng/mL)	ng·hr/mL
n=2, ± SD	n=2, ± SD	n=2
PO 5mg/kg		
2945 ± 63.6	1440 ± 594.0	42630 ± 7566.0
PO 20mg/kg		
8315 ± 5494.2	1410 ± 353.6	61625 ± 6257.9
PO 20mg/kg カプセル		
9485 ± 1718.3	1955 ± 106.1	871603 ± 1979.9

*AUCは1時間目の予想T_{max} を含まず。
AUC は MS Excel により算出。

FIG. 3F

【 4 】



10

20

【 5 】

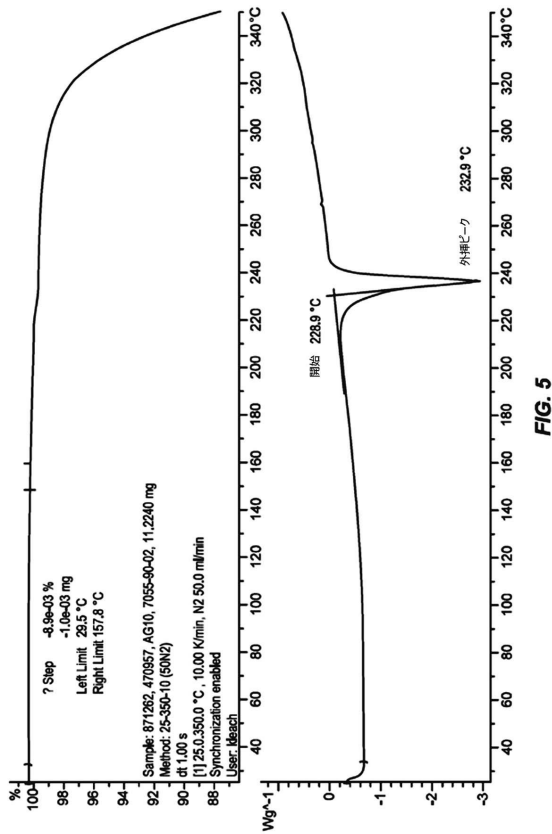
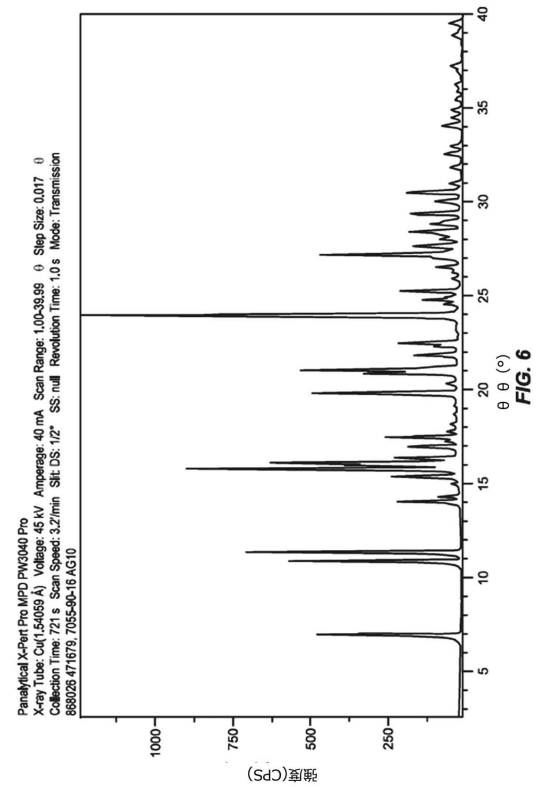


FIG. 5

【 6 】

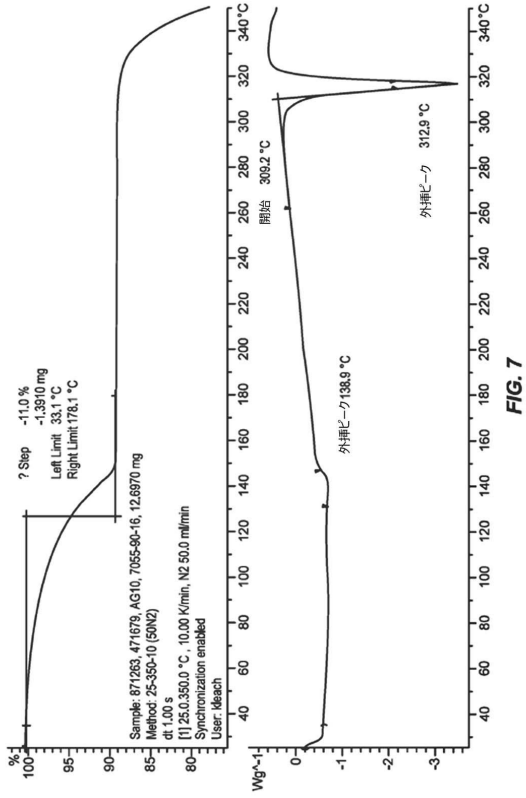


30

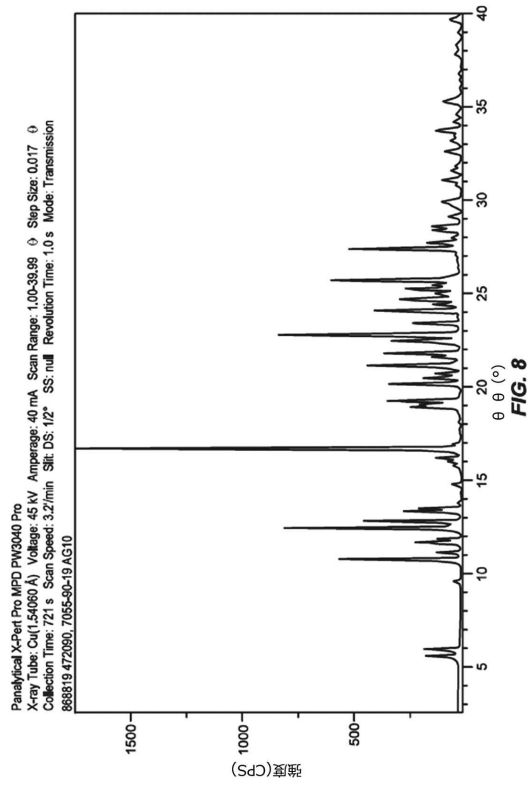
40

50

【 7 】



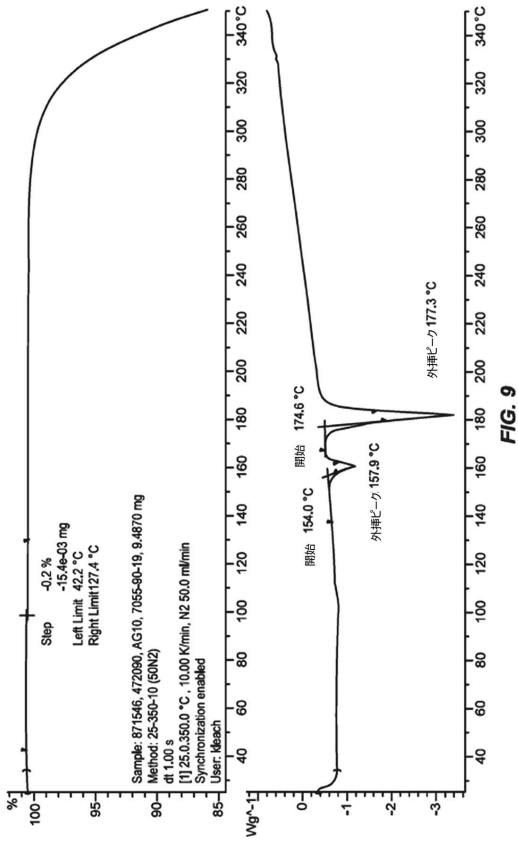
【 8 】



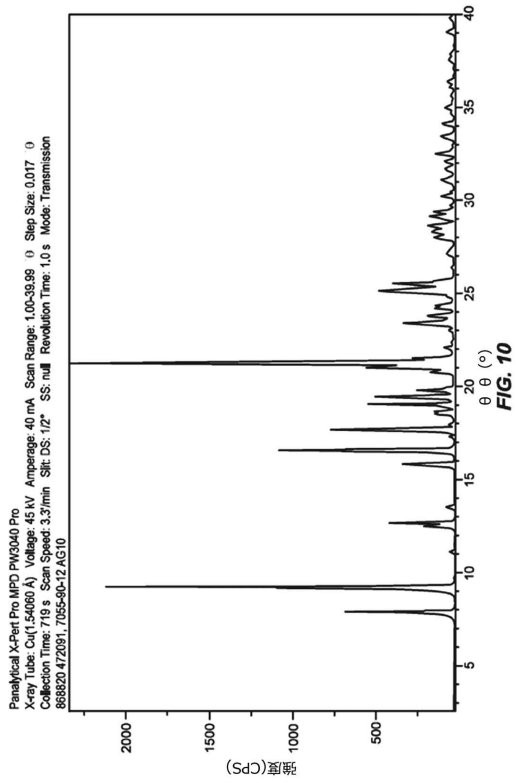
10

20

【 9 】



【 10 】



30

40

50

【 1 1 】

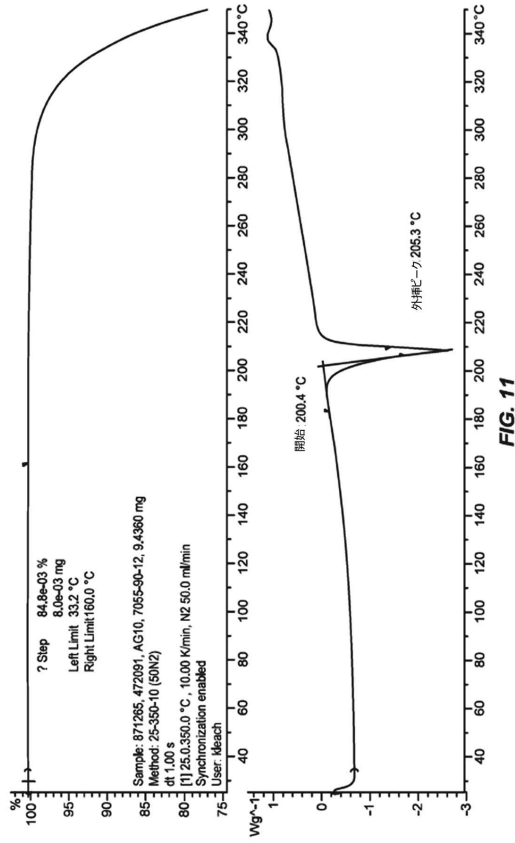


FIG. 11

【 1 2 】

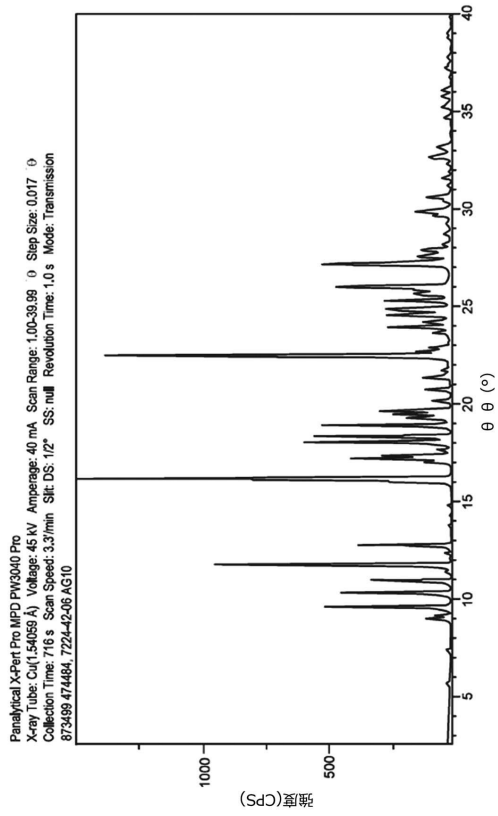


FIG. 12

【 1 3 】

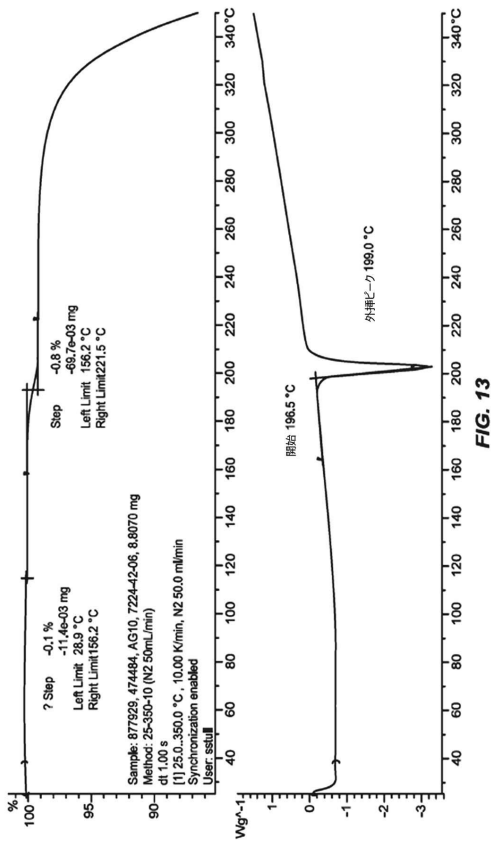


FIG. 13

【 1 4 】

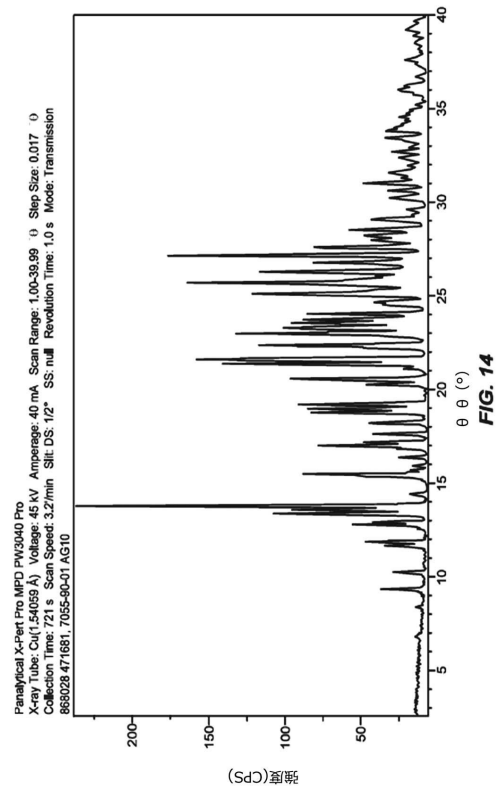


FIG. 14

10

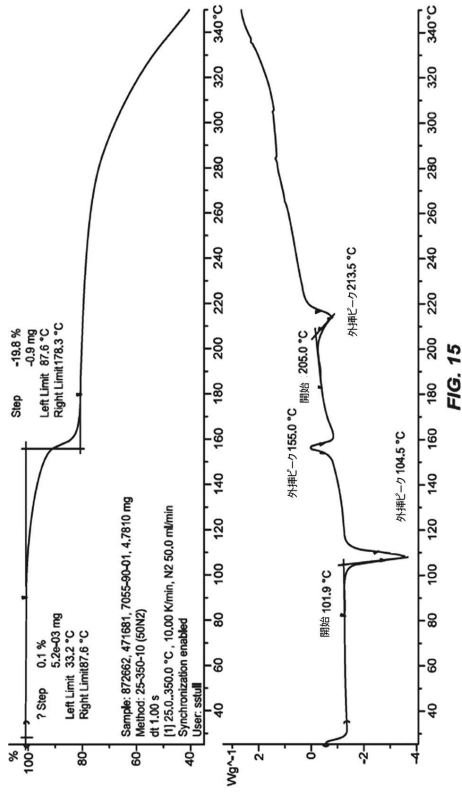
20

30

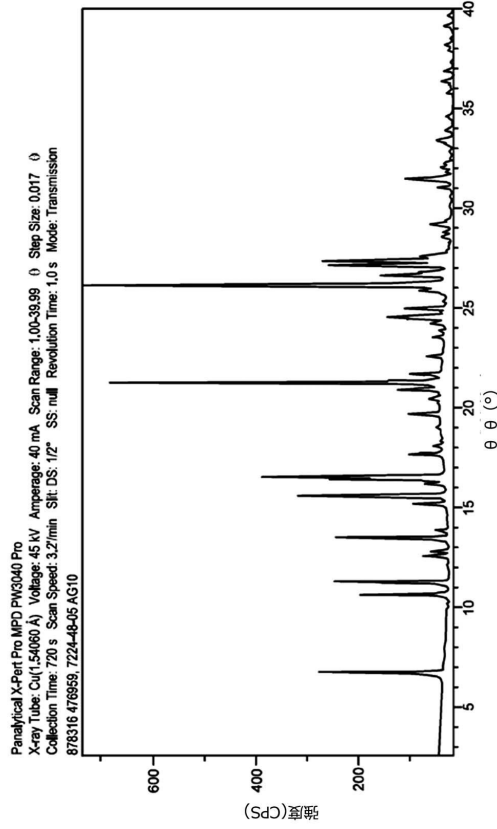
40

50

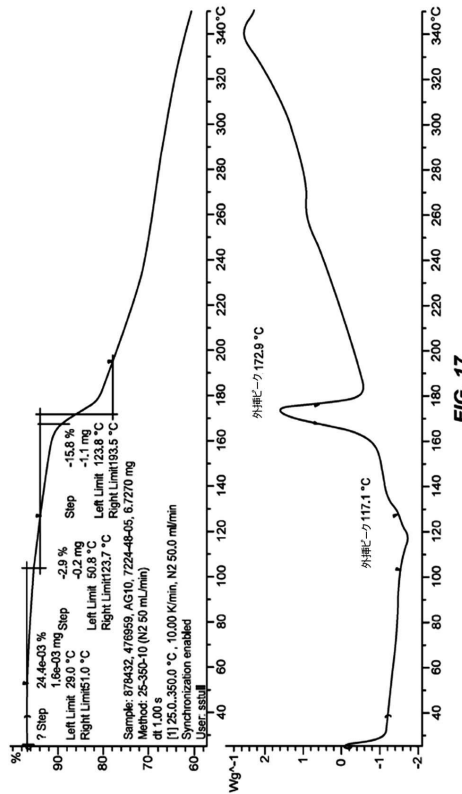
【 1 5 】



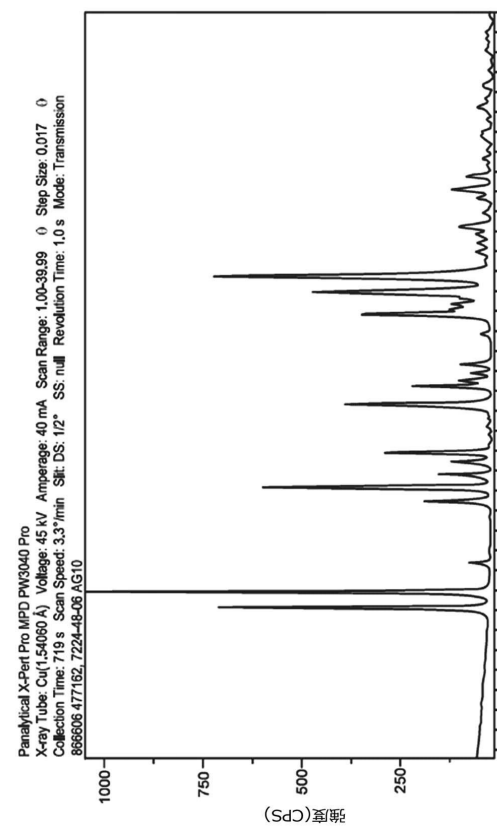
【 1 6 】



【 1 7 】



【 1 8 】



10

20

30

40

50

【 19 】

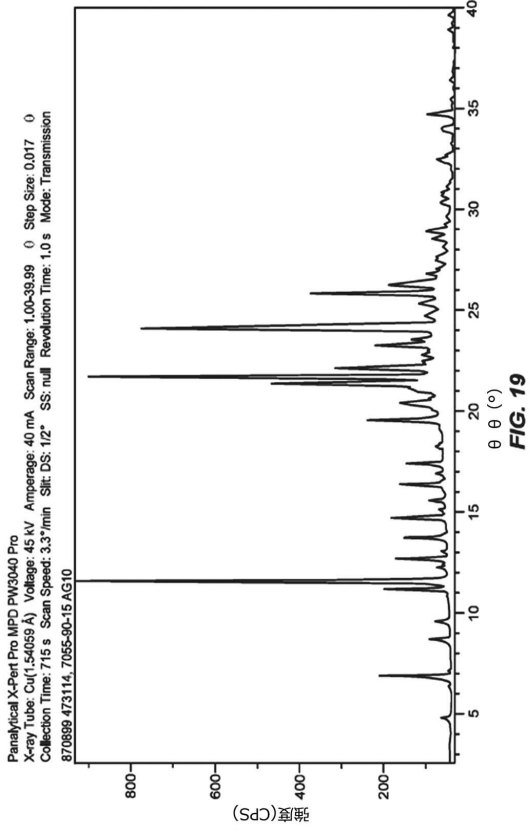


FIG. 19

【 20 】

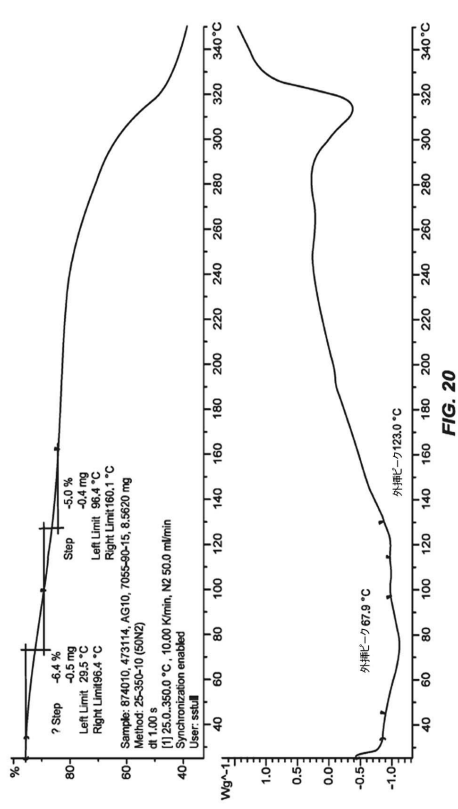


FIG. 20

【 21 】

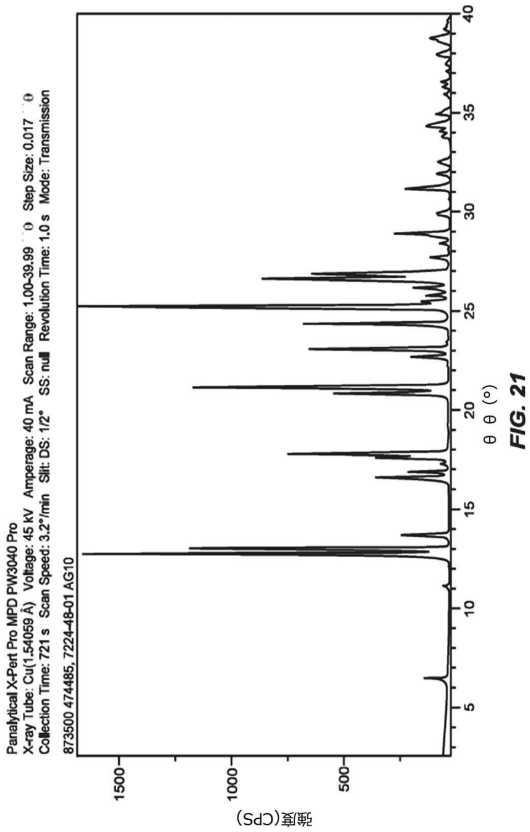


FIG. 21

【 22 】

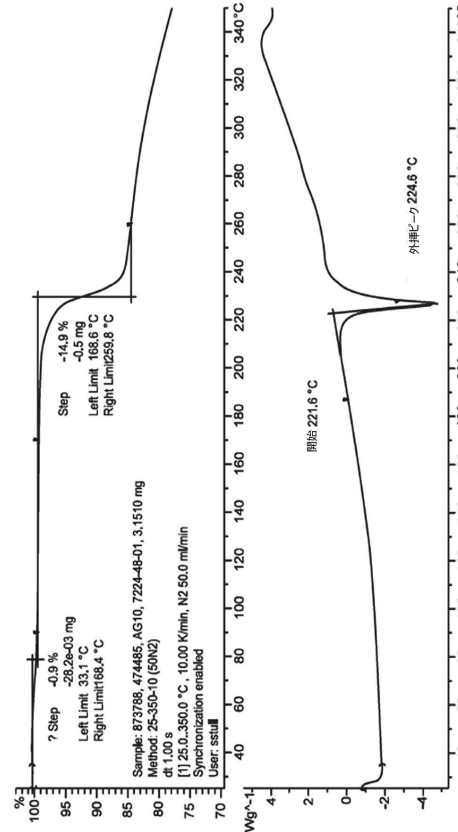


FIG. 22

10

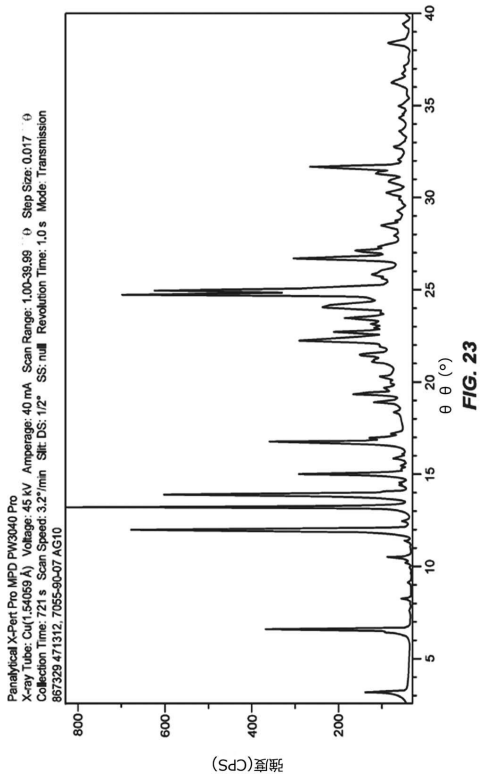
20

30

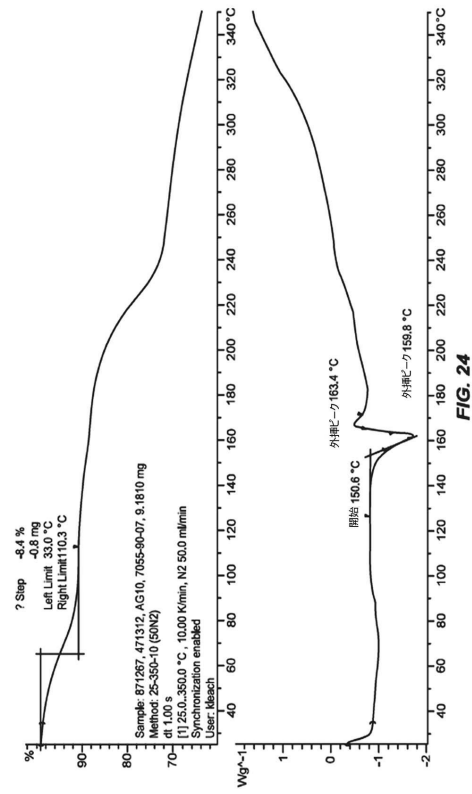
40

50

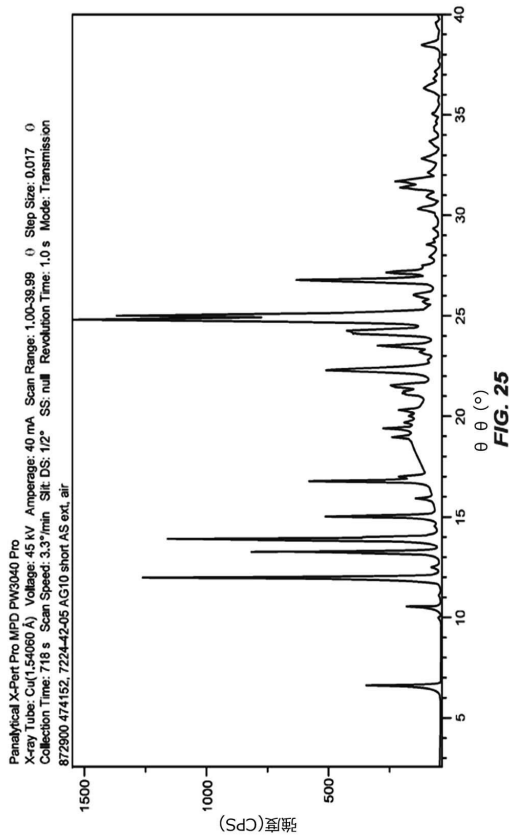
【 2 3 】



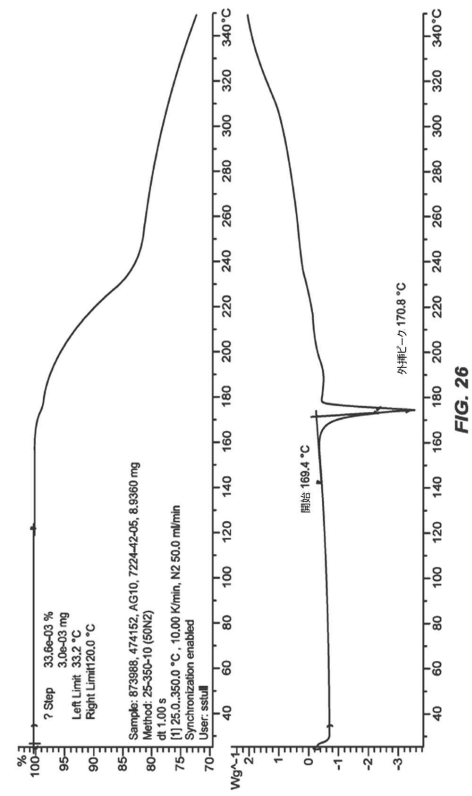
【 2 4 】



【 2 5 】



【 2 6 】



10

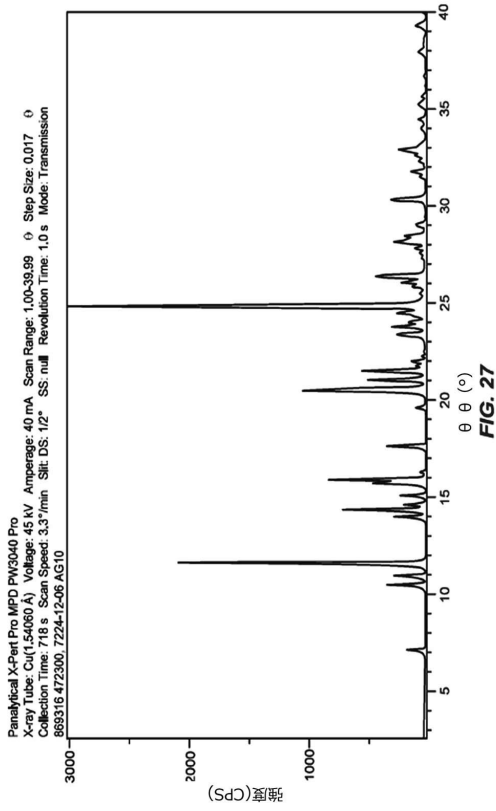
20

30

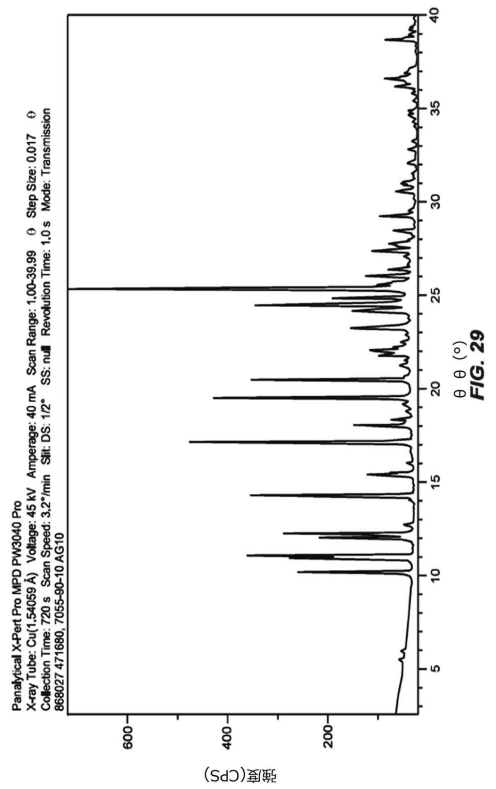
40

50

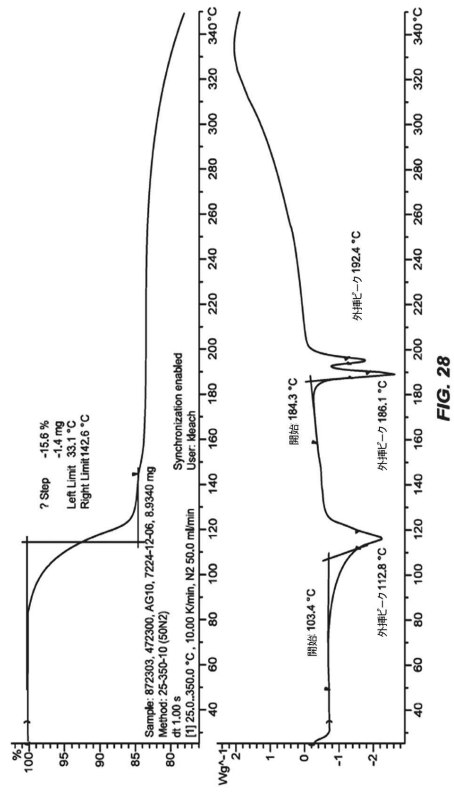
【 2 7 】



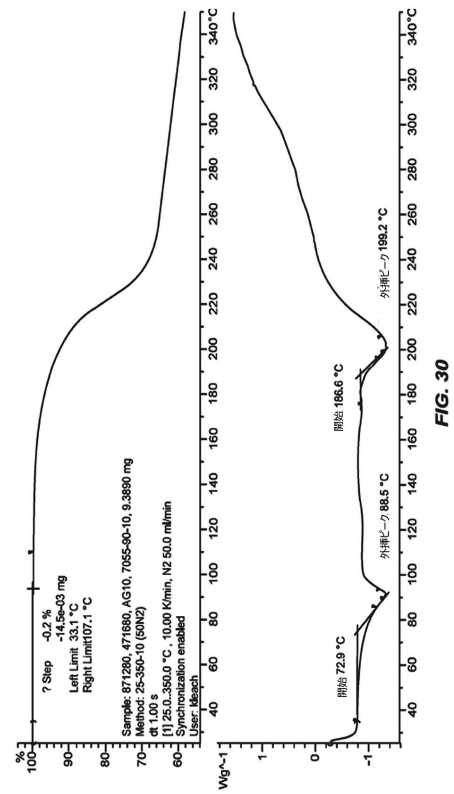
【 2 9 】



【 2 8 】



【 3 0 】



10

20

30

40

50

【 図 3 1 】

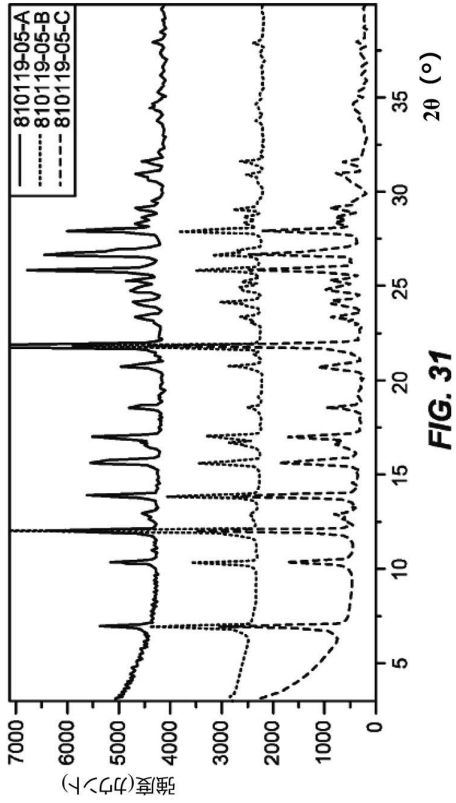


FIG. 31

【 図 3 2 】

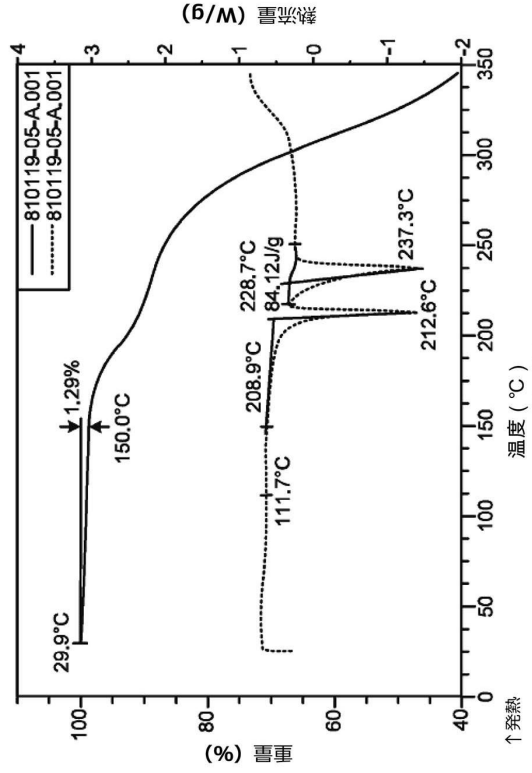


FIG. 32

【 図 3 3 】

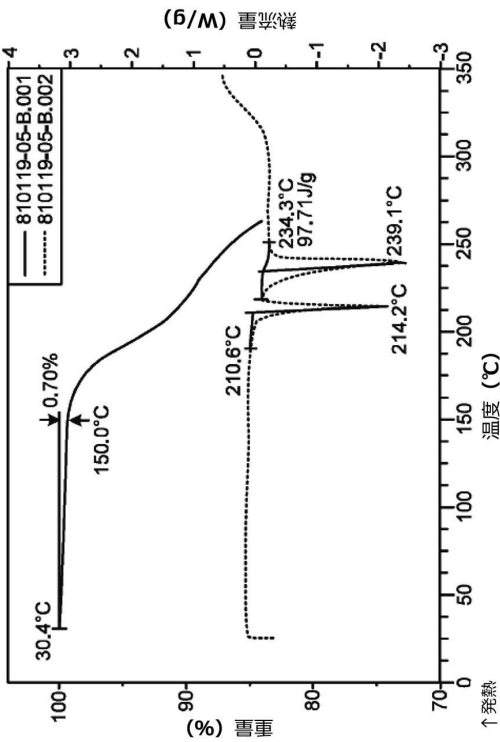


FIG. 33

【 図 3 4 】

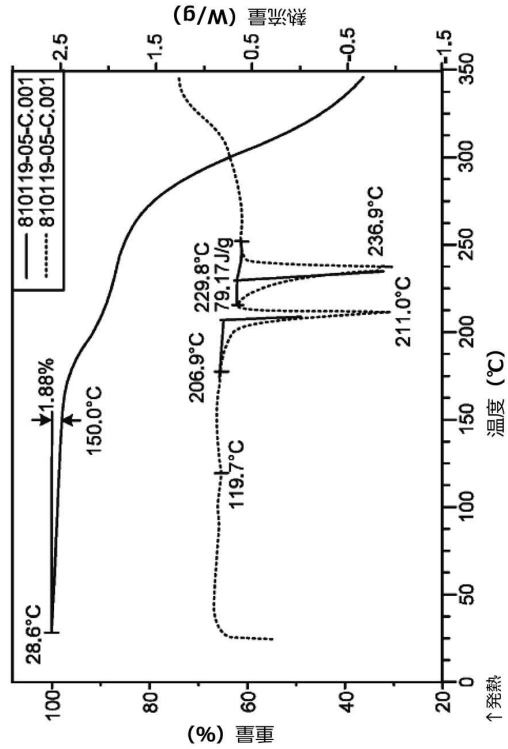


FIG. 34

10

20

30

40

50

【 図 3 5 】

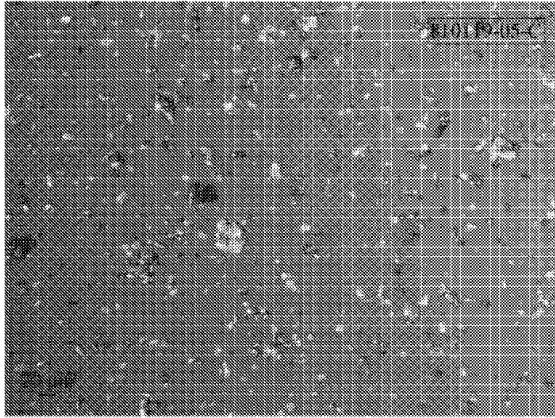


FIG. 35

【 図 3 6 】

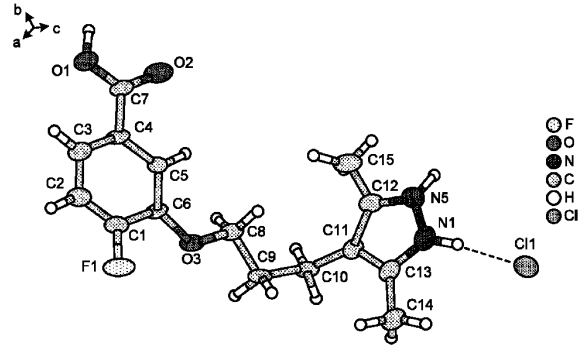


FIG. 36

10

【 図 3 7 】

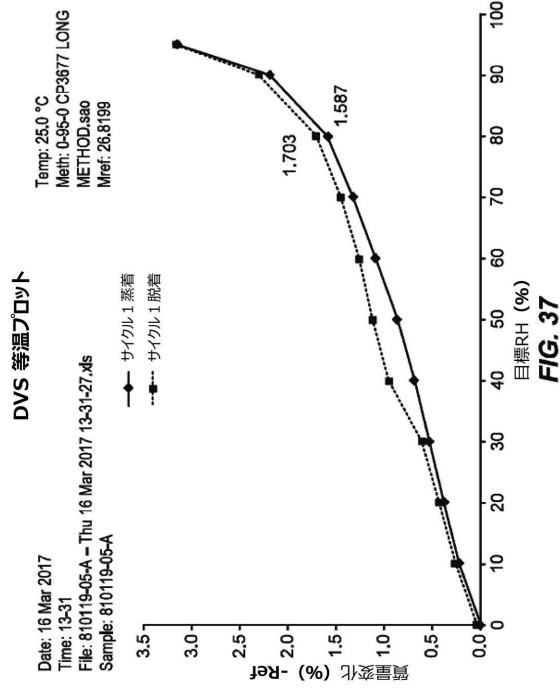


FIG. 37

【 図 3 8 】

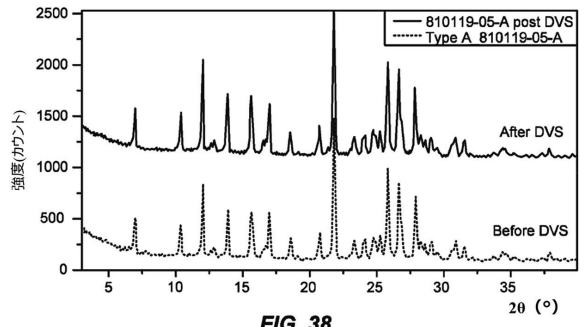


FIG. 38

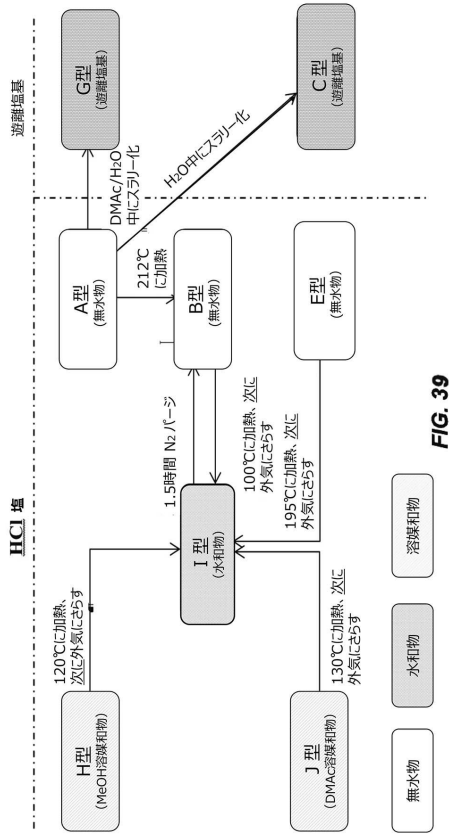
20

30

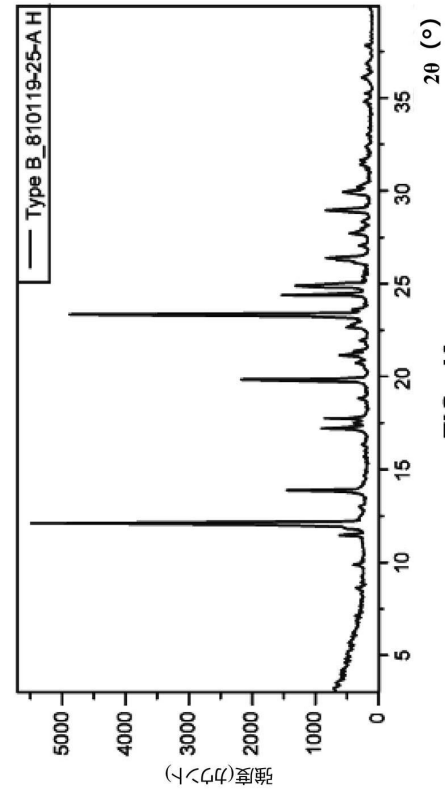
40

50

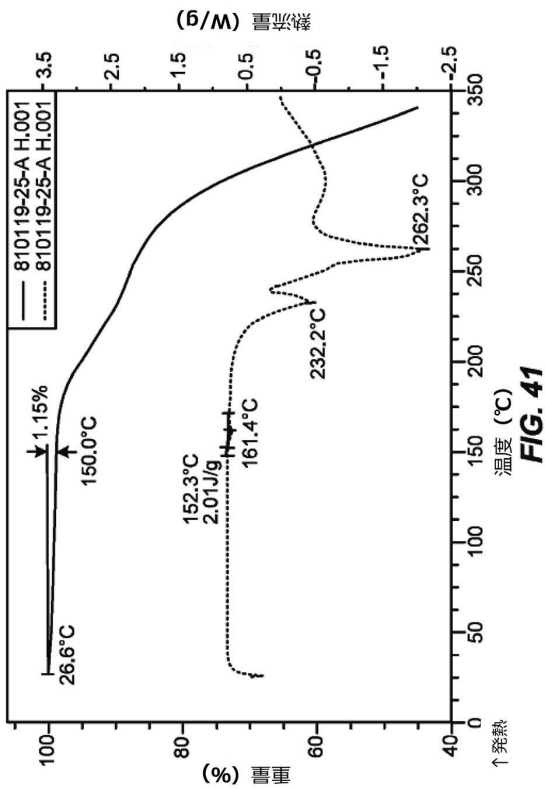
【 図 3 9 】



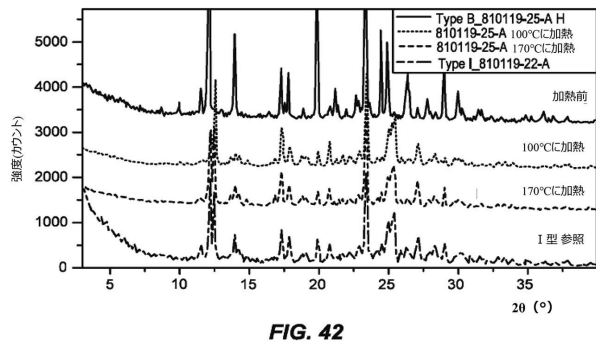
【 図 4 0 】



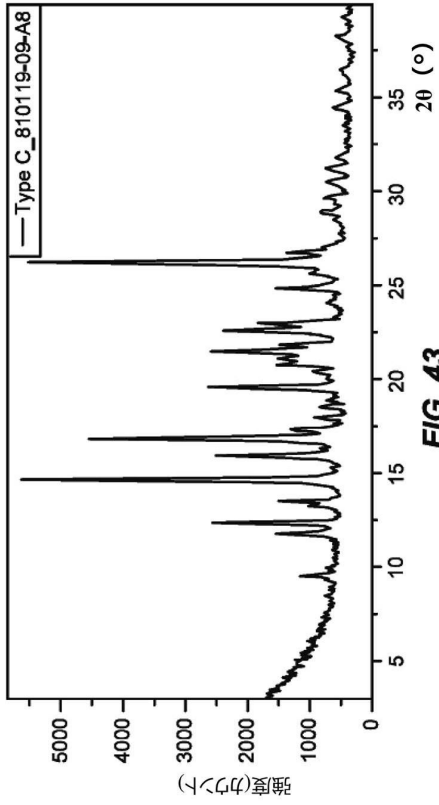
【 図 4 1 】



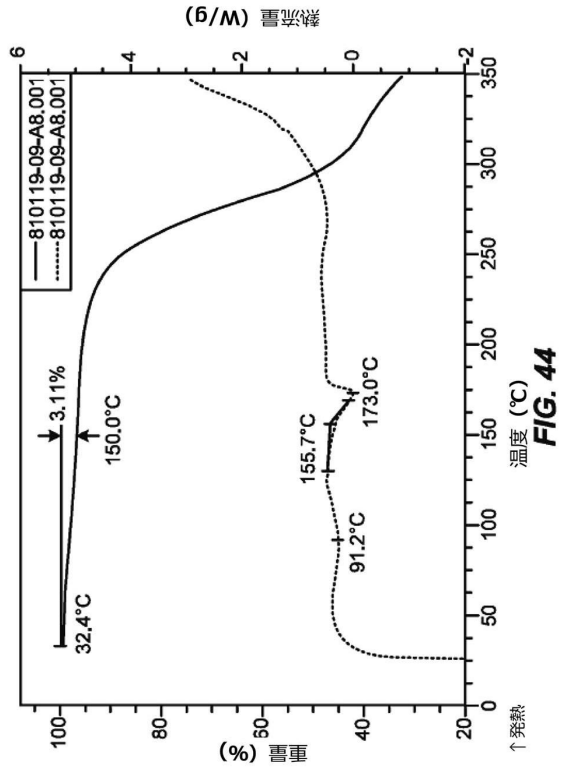
【 図 4 2 】



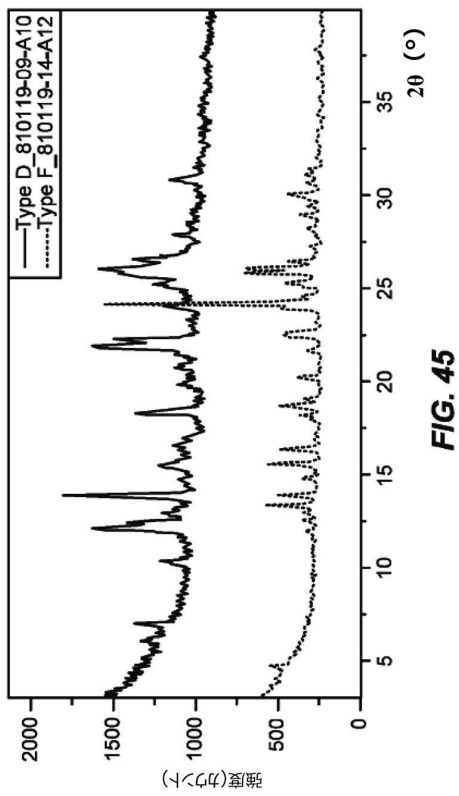
【 図 4 3 】



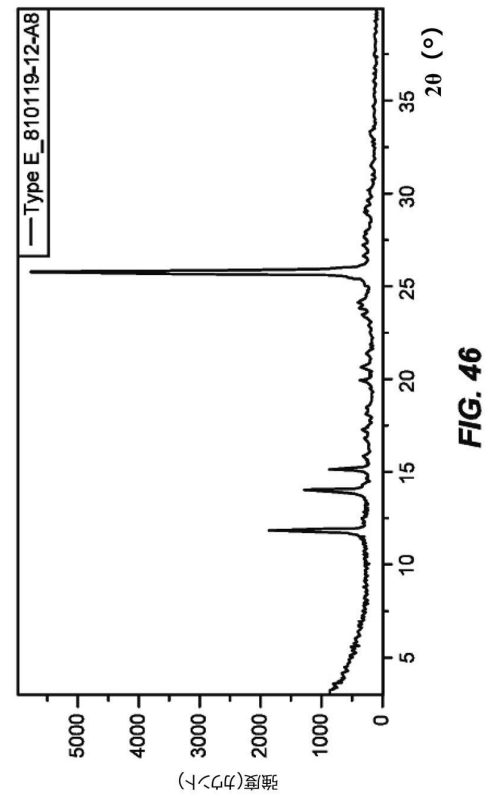
【 図 4 4 】



【 図 4 5 】



【 図 4 6 】



10

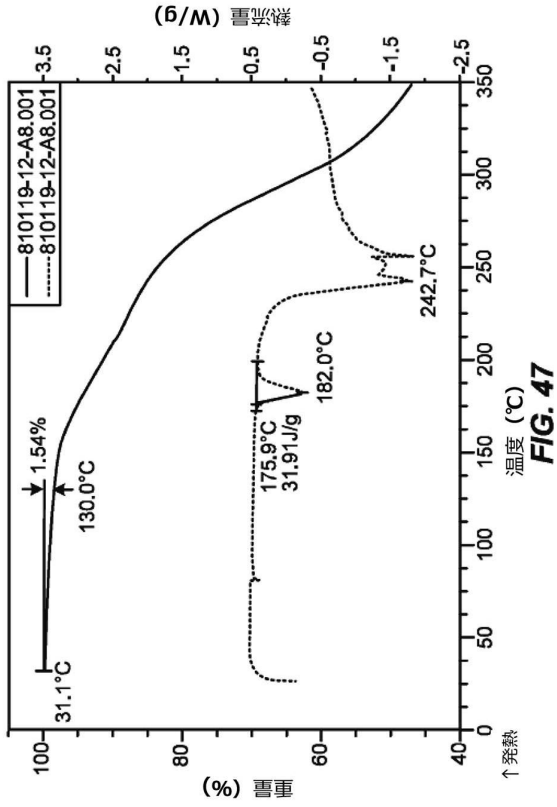
20

30

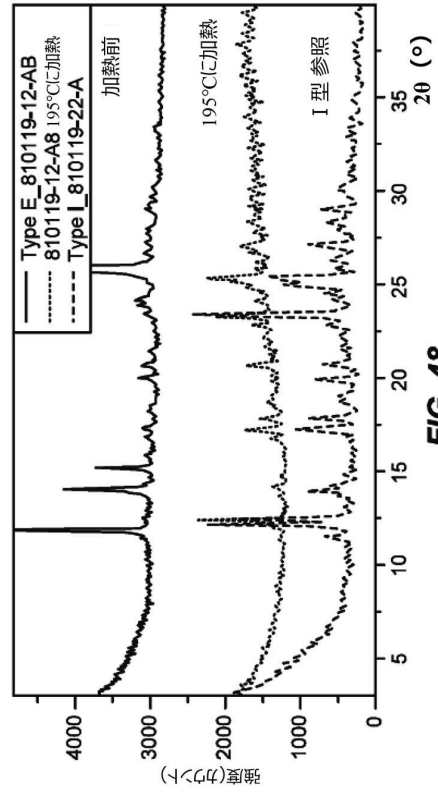
40

50

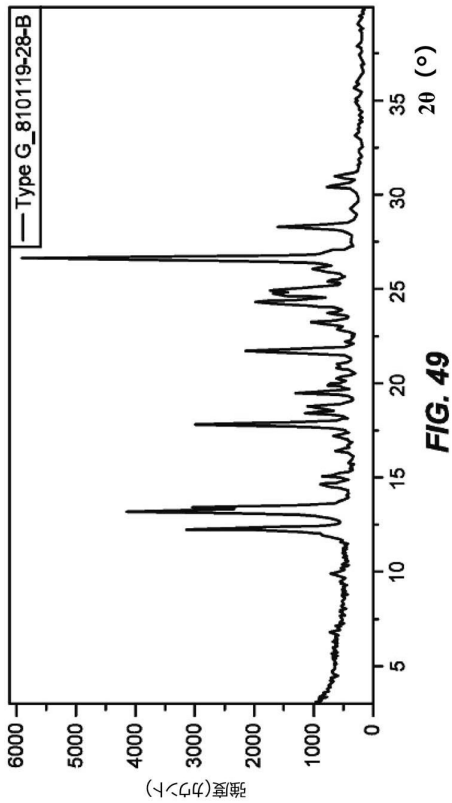
【 図 4 7 】



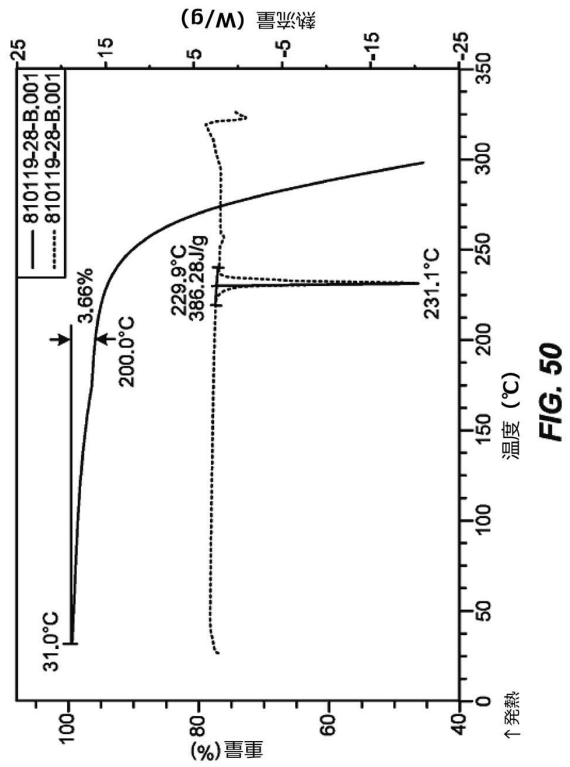
【 図 4 8 】



【 図 4 9 】



【 図 5 0 】



10

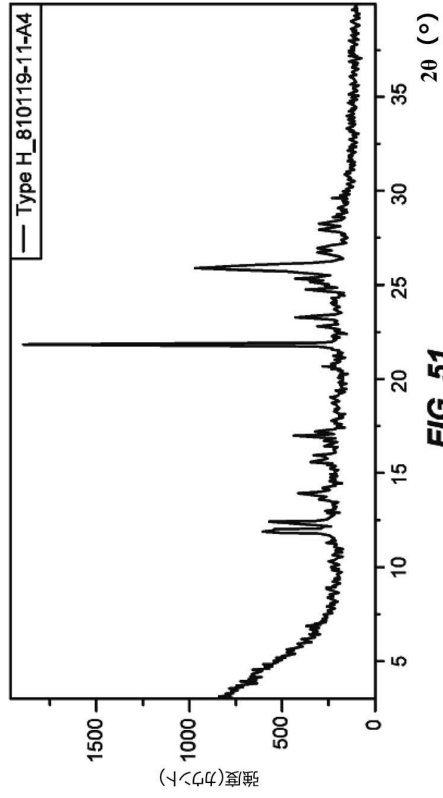
20

30

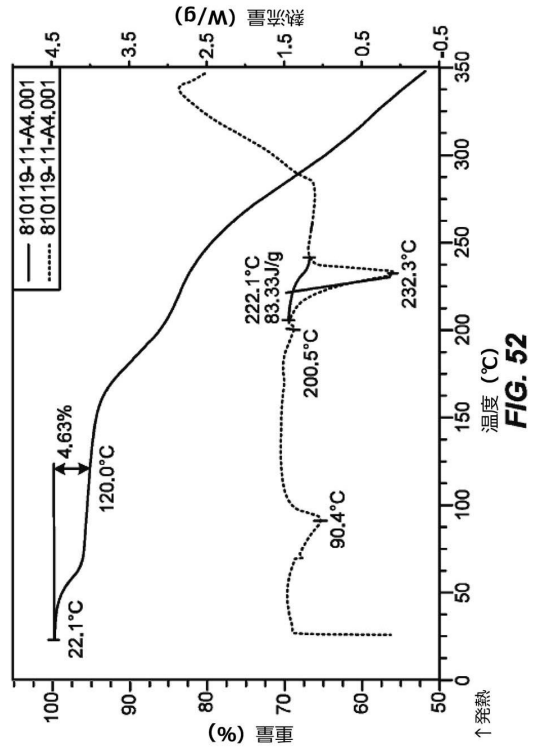
40

50

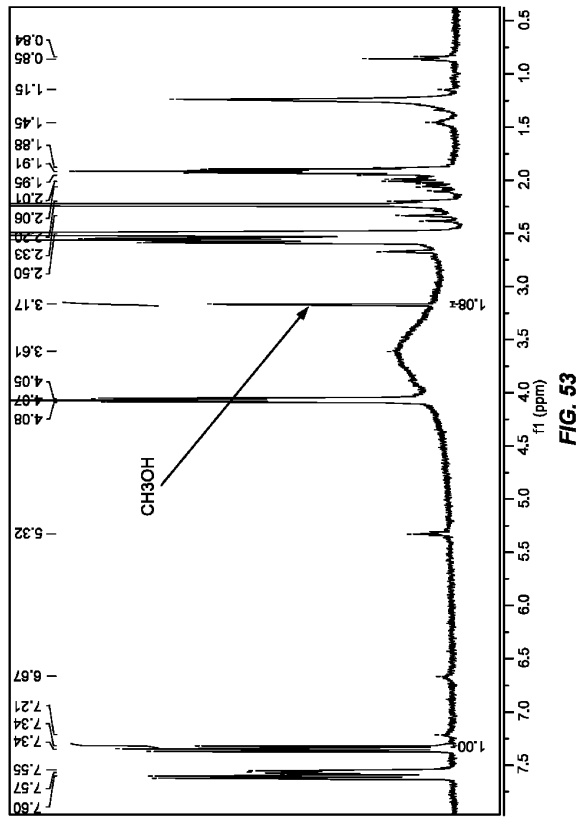
【 図 5 1 】



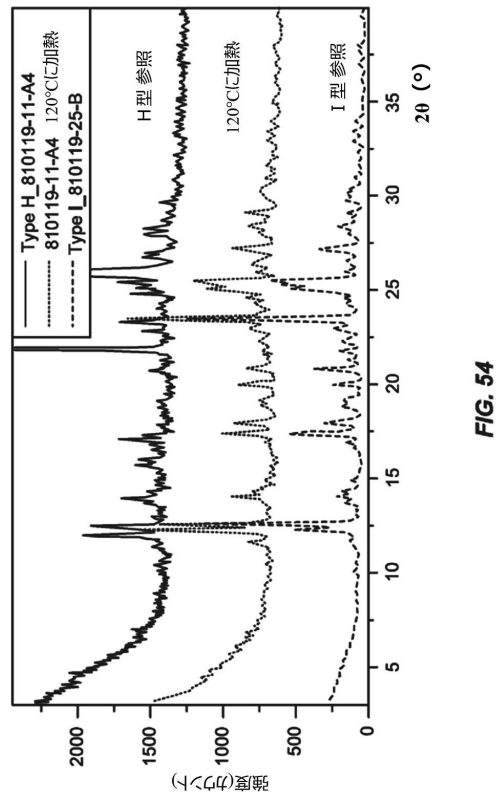
【 図 5 2 】



【 図 5 3 】



【 図 5 4 】



10

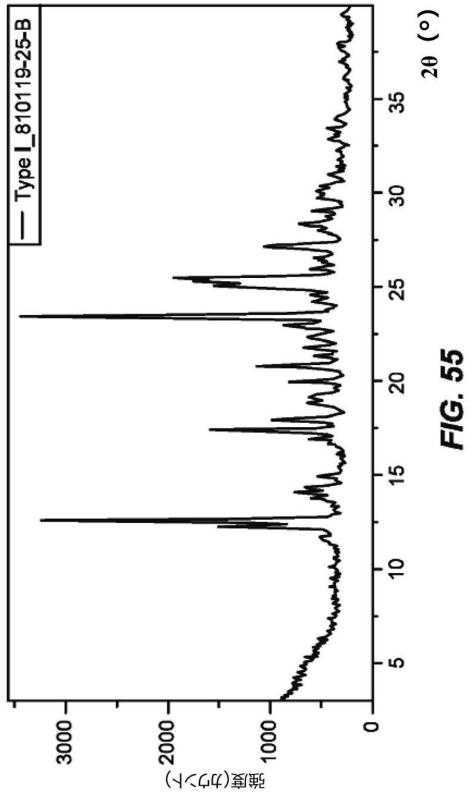
20

30

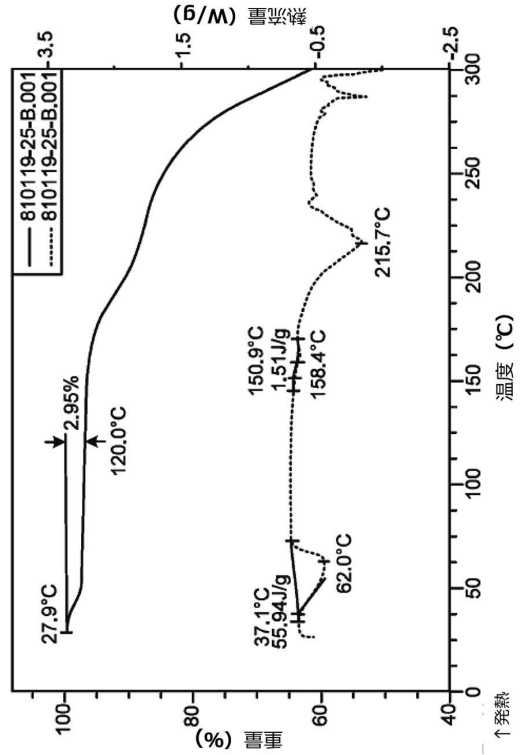
40

50

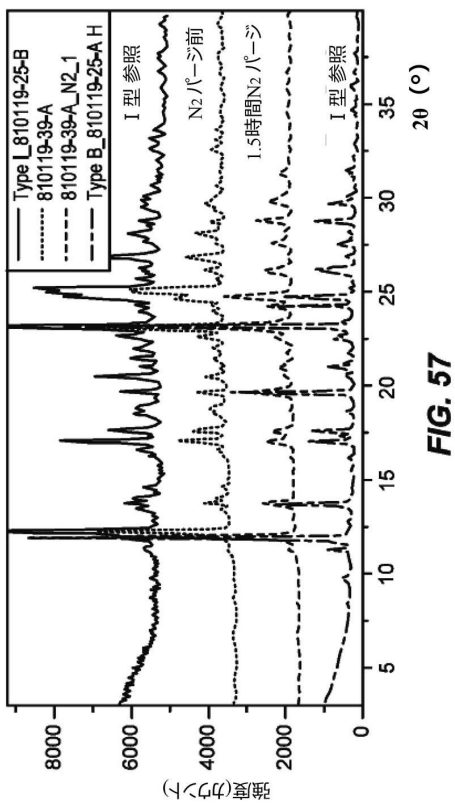
【 図 5 5 】



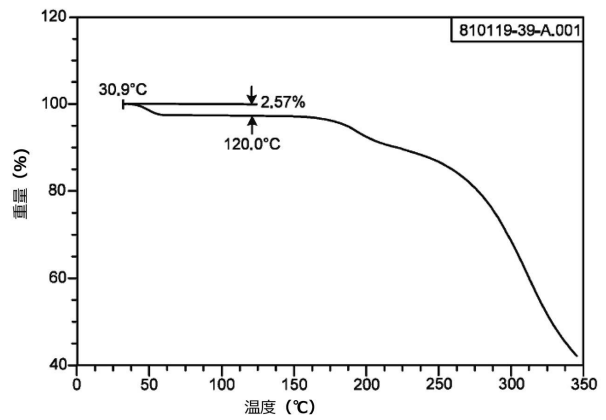
【 図 5 6 】



【 図 5 7 】



【 図 5 8 】



10

20

30

40

50

【 図 5 9 】

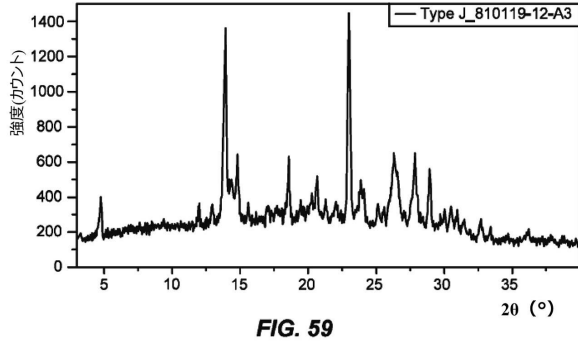


FIG. 59

【 図 6 0 】

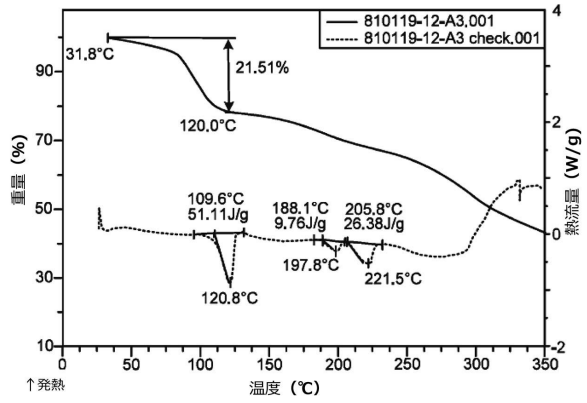


FIG. 60

【 図 6 1 】

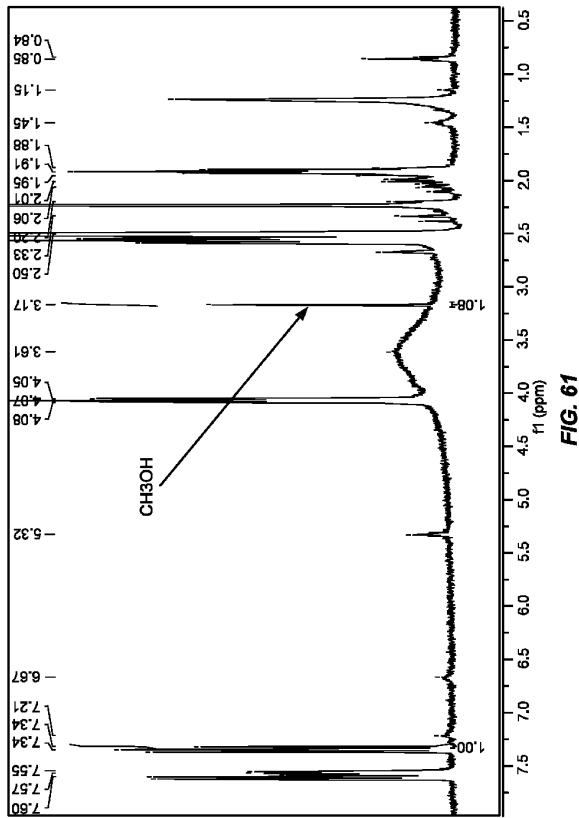


FIG. 61

【 図 6 2 】

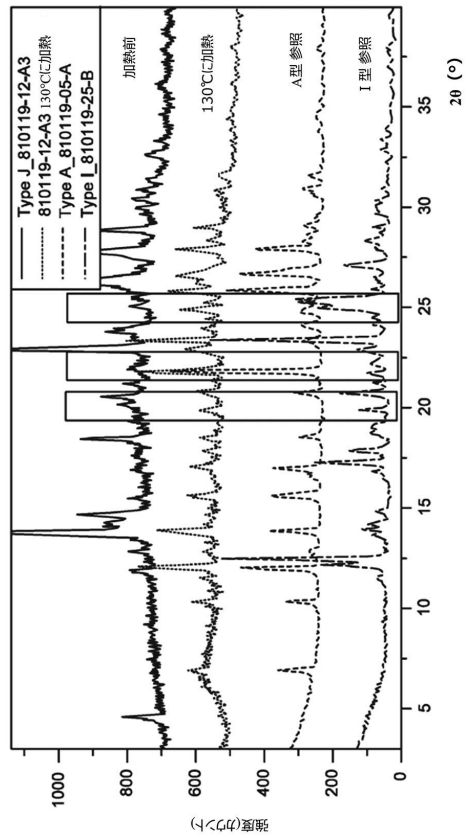


FIG. 62

10

20

30

40

50

【 図 6 3 】

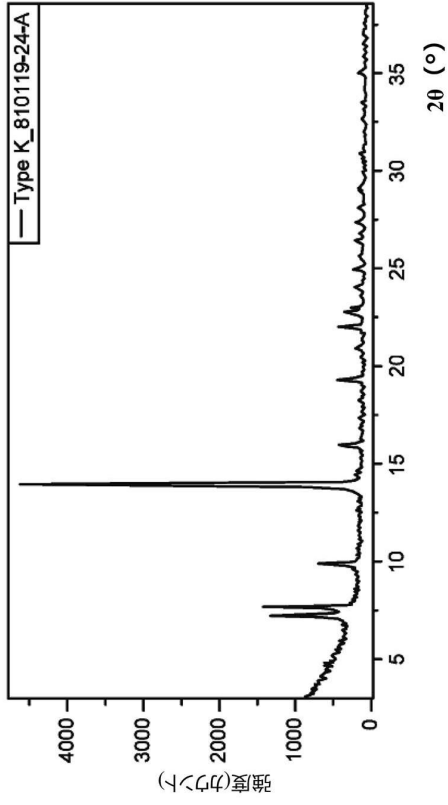


FIG. 63

【 図 6 4 】

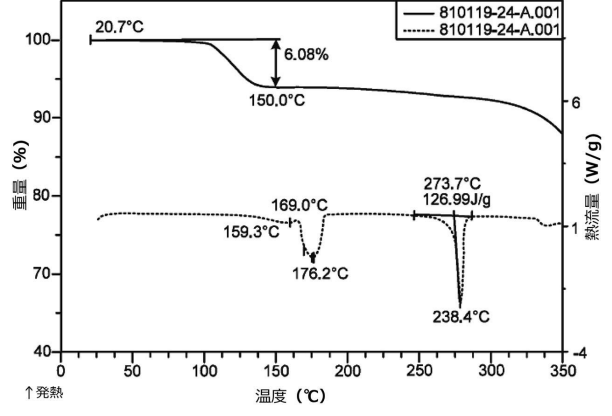


FIG. 64

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
- (74)代理人 100134784
弁理士 中村 和美
- (72)発明者 プーラン チャンド
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 0 4 , サンフランシスコ, モントゴメリー ストリート
1 0 1 , トゥエンティフィフス フロア
- (72)発明者 ヨーゲッシュ クマー グプタ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 0 4 , サンフランシスコ, モントゴメリー ストリート
1 0 1 , トゥエンティフィフス フロア
- (72)発明者 ラケシュ クマー クマワット
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 0 4 , サンフランシスコ, モントゴメリー ストリート
1 0 1 , トゥエンティフィフス フロア
- (72)発明者 ママウン アルハマドシェ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 0 4 , サンフランシスコ, モントゴメリー ストリート
1 0 1 , トゥエンティフィフス フロア
- (72)発明者 ロバート ザンボーニ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 0 4 , サンフランシスコ, モントゴメリー ストリート
1 0 1 , トゥエンティフィフス フロア
- 審査官 早川 裕之
- (56)参考文献 特表2016-504338(JP, A)
特表2003-519698(JP, A)
生活工学研究, 2002年, 4, 310-317
医薬審発第568号, 2001年
PHARM STAGE, 2007年, 6, 48-53
高田則幸, 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択, PHARM STAGE, Vol.6, No.
10, 2007年01月15日, p.20-25
有機合成化学協会誌, 2007年, 65, 907-913
BYRN S, PHARMACEUTICAL SOLIDS: A STRATEGIC APPROACH TO REGULATORY CONSID
ERATIONS, PHARMACEUTICAL RESEARCH, 米国, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, 1
995年07月01日, V12 N7, P945-954
Penchala, Sravan C. et al, AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial
amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin, Proceedings of the National Aca
demy of Sciences of the United States of America, 2013年, 110(24), 9992-9997, S999
2/1-S9992/23
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)
C 0 7 D 2 3 1 / 1 2
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 2 1 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 4 1 5
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)