

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-520897

(P2024-520897A)

(43)公表日 令和6年5月27日(2024.5.27)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06	C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全62頁)

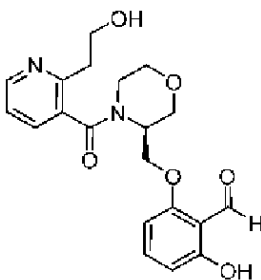
(21)出願番号	特願2023-569774(P2023-569774)	(71)出願人	515252271 グローバル ブラッド セラピューティクス インコーポレイテッド アメリカ合衆国94080カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブルバード 1 8 1 番
(86)(22)出願日	令和4年5月13日(2022.5.13)	(74)代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(85)翻訳文提出日	令和5年12月7日(2023.12.7)	(74)代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀
(86)国際出願番号	PCT/US2022/029289	(74)代理人	100174447 弁理士 龍田 美幸
(87)国際公開番号	WO2022/241278	(74)代理人	100185960 弁理士 池田 理愛
(87)国際公開日	令和4年11月17日(2022.11.17)	(72)発明者	ステファン ディー . ペアレント 最終頁に続く
(31)優先権主張番号	63/188,833		
(32)優先日	令和3年5月14日(2021.5.14)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ヘモグロビン調節因子の固体形態

(57)【要約】

(S)-2-ヒドロキシ-6-((4-(2-(2-ヒドロキシエチル)ニコチノイル)モルホリン-3-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド(化合物I)の形態、またはその塩もしくは溶媒和物を調製し、固体状態において特徴づけた。また、化合物Iの形態の製造方法および使用方法も提供する。

【化1】



化合物 I

【図1】

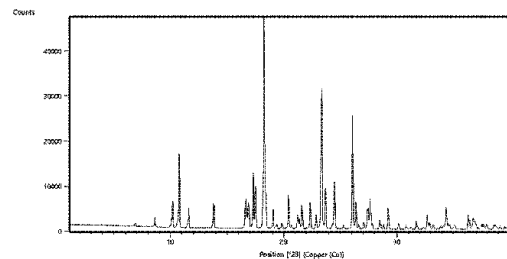
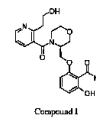


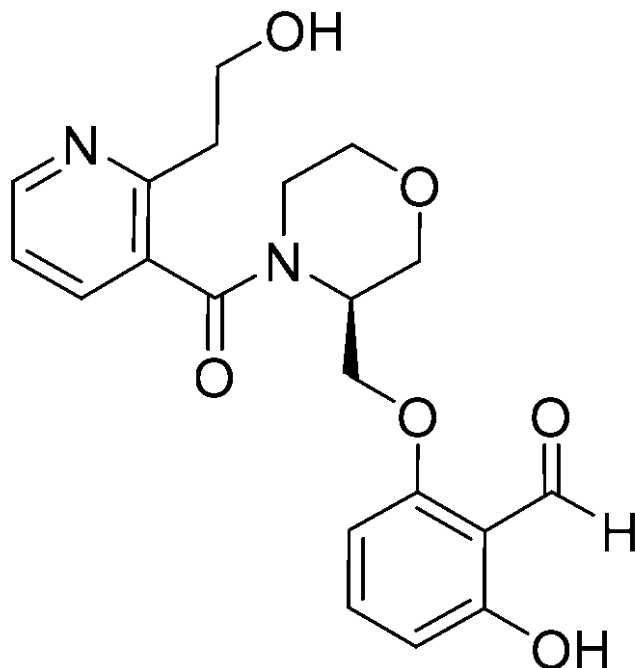
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式を有し、

【化 1】



10

20

化合物 I

Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：18.3、23.4、および26.1° 2θ ± 0.2° 2θ (化合物 I の形態 I) を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる、化合物 I の結晶性形態。

30

【請求項 2】

前記ディフラクトグラムが、10.8または17.3° 2θ ± 0.2° 2θ に1つまたは複数のピークをさらに含む、請求項 1 に記載の結晶性形態。

【請求項 3】

図 1 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる、請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 4】

約 111 (開始温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線により特徴づけられる、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

40

【請求項 5】

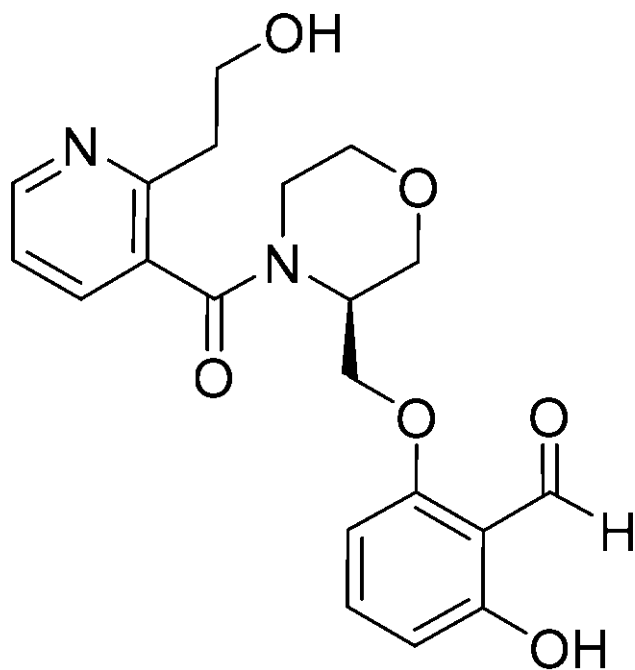
図 2 A に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 6】

次式を有し、

50

【化 2】



10

20

化合物 I

単位格子パラメータ： $a = 5.50599(10)$ 、 $b = 16.4086(2)$ 、 $c = 20.4992(4)$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、および $\gamma = 90^\circ$ を有する、化合物 I の結晶性形態。

【請求項 7】

単位格子パラメータ： $a = 5.50599(10)$ 、 $b = 16.4086(2)$ 、 $c = 20.4992(4)$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、および $\gamma = 90^\circ$ 、ならびに体積 $= 1852.02(5) \text{ \AA}^3$ を有する、請求項 6 に記載の結晶性形態。

30

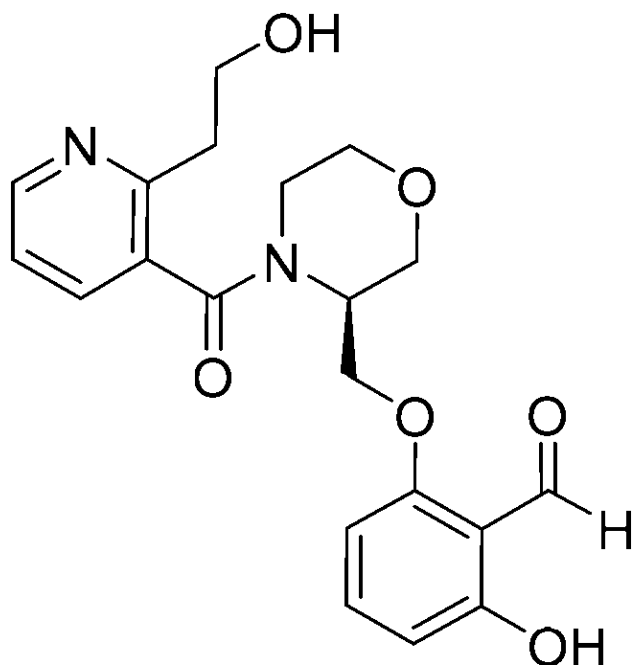
【請求項 8】

次式を有し、

40

50

【化 3】



10

20

化合物 I

Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：14.9、16.7、および 22.9 ± 0.2 (化合物 I の材料 I I) を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる、化合物 I の結晶性形態。

【請求項 9】

前記ディフラクトグラムが、 18.4 または 19.2 ± 0.2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む、請求項 8 に記載の結晶性形態。

30

【請求項 10】

図 5 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる、請求項 8 から 9 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 11】

約 102 (開始温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線により特徴づけられる、請求項 8 から 10 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

【請求項 12】

図 6 に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる、請求項 8 から 11 のいずれか一項に記載の結晶性形態。

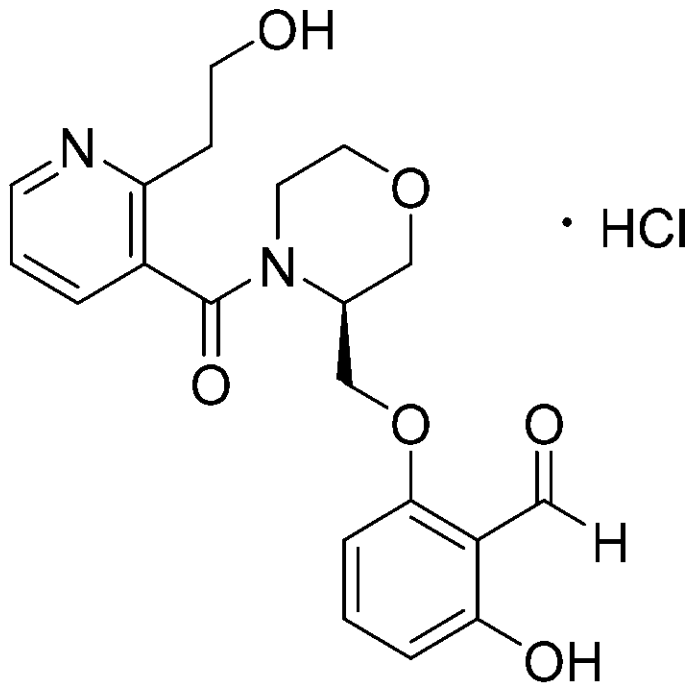
40

【請求項 13】

次式を有し、

50

【化 4】



化合物 I HCl

Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：12.7、16.4、および23.5° 2 ± 0.2° 2（化合物 I の HCl 形態 A）を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる、化合物 I の結晶性塩形態。

【請求項 14】

前記ディフラクトグラムが、16.7または18.5° 2 ± 0.2° 2 に1つまたは複数のピークをさらに含む、請求項 13 に記載の結晶性塩形態。

【請求項 15】

図 9 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる、請求項 13 から 14 のいずれか一項に記載の結晶性塩形態。

【請求項 16】

約 193（開始温度）での吸熱を含む示差走査熱量測定（DSC）曲線により特徴づけられる、請求項 13 から 15 のいずれか一項に記載の結晶性塩形態。

【請求項 17】

図 10 に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる、請求項 13 から 16 のいずれか一項に記載の結晶性塩形態。

【請求項 18】

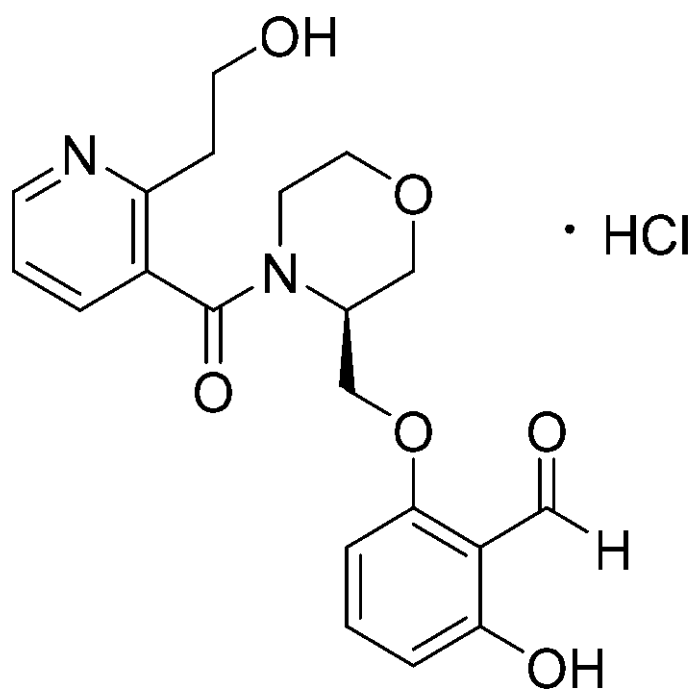
次式を有し、

30

40

50

【化 5】



10

20

化合物 I HCl

単位格子パラメータ： $a = 7.72088(10)$ 、 $b = 7.57161(10)$ 、 $c = 17.6273(2)$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 98.0066(12)^\circ$ 、および $\gamma = 90^\circ$ を有する、化合物 I の結晶性塩形態。

【請求項 19】

30

単位格子パラメータ： $a = 7.72088(10)$ 、 $b = 7.57161(10)$ 、 $c = 17.6273(2)$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 98.0066(12)^\circ$ 、および $\gamma = 90^\circ$ 、ならびに体積 $= 1022.44(2) \text{ \AA}^3$ を有する、請求項 18 に記載の結晶性塩形態。

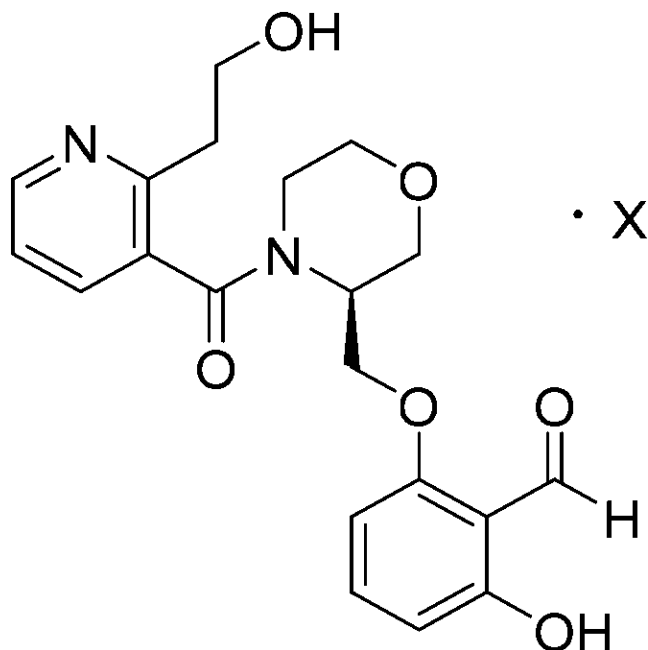
【請求項 20】

化合物 I：

40

50

【化 6】



10

20

(式中、Xは、ベンゼンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、シュウ酸、硫酸、またはp-トルエンスルホン酸であり、化合物IのXに対する比は、1:1または2:1である)の結晶性塩形態またはその溶媒和物。

【請求項 2 1】

前記結晶性塩形態またはその溶媒和物が、化合物Iのベシル酸塩形態A、化合物Iのエジシル酸塩形態A、化合物Iのエジシル酸塩材料B、化合物Iのエシル酸塩形態A、化合物Iのエシル酸塩形態B、化合物Iのナパジル酸塩形態A、化合物Iのナパジル酸塩材料B、化合物Iのナブシル酸塩形態A、化合物Iのナブシル酸塩材料B、化合物Iのシュウ酸塩材料A、化合物Iのシュウ酸塩形態B、化合物Iの硫酸塩形態A、および化合物Iのトシル酸塩形態Aからなる群から選択される、請求項20に記載の結晶性塩形態。

30

【請求項 2 2】

請求項1から12のいずれか一項に記載の結晶性形態または請求項13から21のいずれか一項に記載の結晶性塩形態および薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

化合物Iの少なくとも99%が、請求項1に記載の結晶性形態である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

化合物Iの少なくとも99%が、請求項8に記載の結晶性形態である、請求項22に記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 5】

化合物Iの少なくとも99%が、請求項13に記載の結晶性塩形態である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

薬学的に許容できる賦形剤、請求項1から12のいずれか一項に記載の結晶性形態または請求項13から21のいずれか一項に記載の結晶性塩形態、および他の治療剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

それを必要とする対象におけるヘモグロビンSの酸素親和性を増加させる方法であって、請求項1から12のいずれか一項に記載の結晶性形態、請求項13から21のいずれか

50

一項に記載の結晶性塩形態、または請求項 22 から 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 28】

それを必要とする対象におけるヘモグロビンによって媒介される障害を治療する方法であって、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の結晶性形態、請求項 13 から 21 のいずれか一項に記載の結晶性塩形態、または請求項 22 から 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 29】

前記ヘモグロビンが、鎌状赤血球ヘモグロビンである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

それを必要とする対象における鎌状赤血球症を治療する方法であって、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の結晶性形態、請求項 13 から 21 のいずれか一項に記載の結晶性塩形態、または請求項 22 から 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第 119 条 (e) に基づき、2021 年 5 月 14 日出願の米国仮出願第 63/188,833 号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、一般に、ヘモグロビンを調節する化合物の固体形態、その医薬組成物、その治療的使用、および固体形態を作製する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

鎌状赤血球症は、赤血球の障害であり、特にアフリカ系および地中海系の人々の間で見られる。鎌状赤血球症の根拠は、ヘモグロビン A (HbA) の一般的なペプチド配列に関連する点突然変異を含む鎌状赤血球ヘモグロビン (HbS) に見られる。

【0004】

ヘモグロビン (Hb) は、酸素分子を肺から身体の様々な組織および臓器に運搬する。ヘモグロビンは、立体構造上の変化を通じて酸素を結合し、放出する。鎌状赤血球ヘモグロビン (HbS) は、グルタミン酸がバリンに置き換わっている点突然変異を含み、それによって、HbS は低酸素条件下で重合しやすくなり、HbS 含有赤血球に特徴的な鎌状の形状をもたらす。鎌状赤血球はまた、正常な赤血球よりも硬く、その柔軟性の欠如は血管の閉塞を引き起こす可能性がある。

【0005】

ヘモグロビンを調節し、異常な Hb (HbS など) によって媒介される障害の治療に有用な化合物、例えば化合物 I などが、米国特許第 10,683,285 号に開示されており、その開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

ヘモグロビンによって調節される疾患の治療に効果的な化合物 I の高純度な固体形態が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示は、次式の化合物 I の固体形態：

【0008】

10

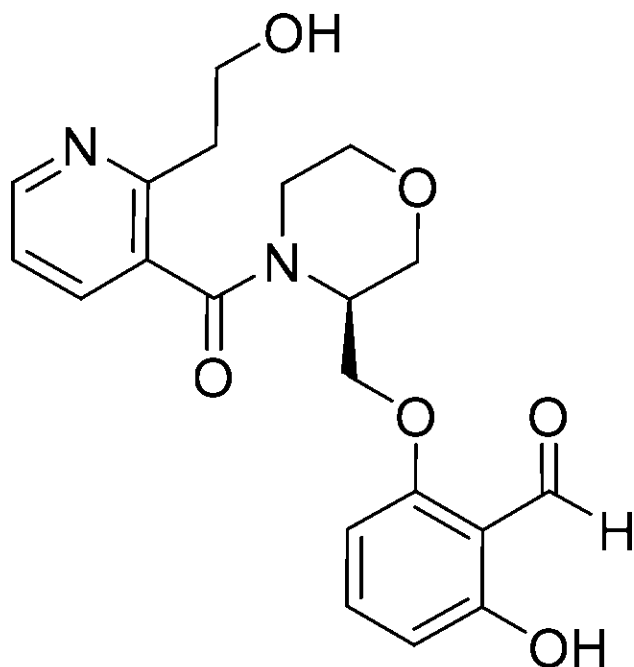
20

30

40

50

【化 1】



10

20

化合物 I

ならびにその塩および溶媒和物を提供する。また、本明細書では、化合物 I の形態を作製する方法、化合物 I の固体形態を含む医薬組成物、ならびにヘモグロビンによって調節される疾患の治療においてそのような形態および医薬組成物を使用する方法を記載する。

【図面の簡単な説明】

【0009】

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

30

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

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

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

【図 4】化合物 I の形態 I の動的蒸気収着 (DVS プロット) を示す図である。

【図 5】化合物 I の材料 I I の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【図 6】化合物 I の材料 I I の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

【図 7】化合物 I の材料 I I の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

【図 8】化合物 I の材料 I I の動的蒸気収着 (DVS プロット) を示す図である。

【図 9】化合物 I の HCl 形態 A の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【図 10】化合物 I の HCl 形態 A の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

40

【図 11】化合物 I の HCl 形態 A の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

【図 12】化合物 I の HCl 形態 A の動的蒸気収着 (DVS プロット) を示す図である。

【図 13】非晶性化合物 I の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【図 14】非晶性化合物 I の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

【図 15】非晶性化合物 I の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

【図 16】非晶性化合物 I の動的蒸気収着 (DVS プロット) を示す図である。

【図 17】化合物 I のベシル酸塩形態 A の X 線粉末回折 (XRPD) を示す図である。

【図 18】化合物 I のベシル酸塩形態 A の示差走査熱量計 (DSC) 曲線を示す図である。

【図 19】化合物 I のベシル酸塩形態 A の熱重量分析 (TGA) を示す図である。

50

- 【図 2 0】化合物 I のエジシル酸塩形態 A の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 2 1】化合物 I のエジシル酸塩形態 A の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。
- 【図 2 2】化合物 I のエジシル酸塩形態 A の熱重量分析 (T G A) を示す図である。
- 【図 2 3】化合物 I のエジシル酸塩材料 B の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 2 4】化合物 I のエジシル酸塩材料 B の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。
- 【図 2 5】化合物 I のエジシル酸塩材料 B の熱重量分析 (T G A) を示す図である。
- 【図 2 6】化合物 I のエシル酸塩形態 A の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 2 7】化合物 I のエシル酸塩形態 A の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である 10
- 。
- 【図 2 8】化合物 I のエシル酸塩形態 A の熱重量分析 (T G A) を示す図である。
- 【図 2 9】化合物 I のエシル酸塩形態 B の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 3 0】化合物 I のエシル酸塩形態 B の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である
- 。
- 【図 3 1】化合物 I のエシル酸塩形態 B の熱重量分析 (T G A) を示す図である。
- 【図 3 2】化合物 I のナバジル酸塩形態 A の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 3 3】化合物 I のナバジル酸塩形態 A の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。
- 【図 3 4】化合物 I のナバジル酸塩形態 A の熱重量分析 (T G A) を示す図である。 20
- 【図 3 5】化合物 I のナバジル酸塩材料 B の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 3 6】化合物 I のナバジル酸塩材料 B の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。
- 【図 3 7】化合物 I のナバジル酸塩材料 B の熱重量分析 (T G A) を示す図である。
- 【図 3 8】化合物 I のナブシル酸塩形態 A の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 3 9】化合物 I のナブシル酸塩材料 B の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 4 0】化合物 I のナブシル酸塩材料 B の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。
- 【図 4 1】化合物 I のナブシル酸塩材料 B の熱重量分析 (T G A) を示す図である。
- 【図 4 2】化合物 I のシュウ酸塩材料 A の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。 30
- 【図 4 3】化合物 I のシュウ酸塩材料 A の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である
- 。
- 【図 4 4】化合物 I のシュウ酸塩材料 A の熱重量分析 (T G A) を示す図である。
- 【図 4 5】化合物 I のシュウ酸塩形態 B の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 4 6】化合物 I のシュウ酸塩形態 B の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である
- 。
- 【図 4 7】化合物 I のシュウ酸塩形態 B の熱重量分析 (T G A) を示す図である。
- 【図 4 8】化合物 I の硫酸塩形態 A の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 4 9】化合物 I の硫酸塩形態 A の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である。
- 【図 5 0】化合物 I の硫酸塩形態 A の熱重量分析 (T G A) を示す図である。 40
- 【図 5 1】化合物 I のトシル酸塩形態 A の X 線粉末回折 (X R P D) を示す図である。
- 【図 5 2】化合物 I のトシル酸塩形態 A の示差走査熱量計 (D S C) 曲線を示す図である
- 。
- 【図 5 3】化合物 I のトシル酸塩形態 A の熱重量分析 (T G A) を示す図である。

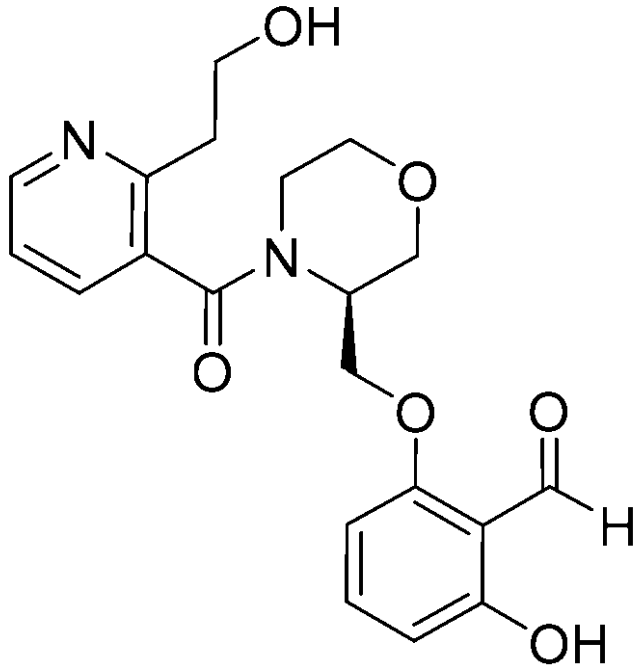
【発明を実施するための形態】

【0010】

本明細書において化合物 I と称する化合物 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドは、以下の式を有する。

【0011】

【化 2】



10

20

化合物 I

【0012】

化合物 I は、ヘモグロビンの調節因子である。その合成および使用方法は、米国特許第 10,683,285 号、および米国仮特許出願第 63/188,735 号 (2021 年 5 月 14 日出願、表題「Methods of Making a Modulator of Hemoglobin」)、および PCT 出願 (本明細書と同日出願、表題「Methods of Making a Modulator of Hemoglobin」) に記載されており、これらはすべて、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0013】

本開示は、化合物 I の様々な固体形態およびそのような固体形態を作製する方法に関する。例えば、いくつかの実施形態では、化合物 I の固体形態は、化合物 I の塩または溶媒和物を含むことができる。いくつかの実施形態では、化合物 I の固体形態は、非晶性の形態を含んでよく、本明細書においては「非晶性化合物 I」と称する。

【0014】

本開示は、化合物 I の様々な結晶性形態およびその結晶性形態を作製する方法に関する。本明細書に記載の化合物 I の結晶性形態としては、「化合物 I の形態 I」および「化合物 I の材料 I I」がある。いくつかの実施形態では、化合物 I のこのような形態は、無水物でもよい。

40

【0015】

本明細書において、化合物 I の追加の結晶性形態もさらに記載する。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶性形態は、化合物 I の塩を含むことができる。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶性塩形態は、無水物でも溶媒和物でもよい。

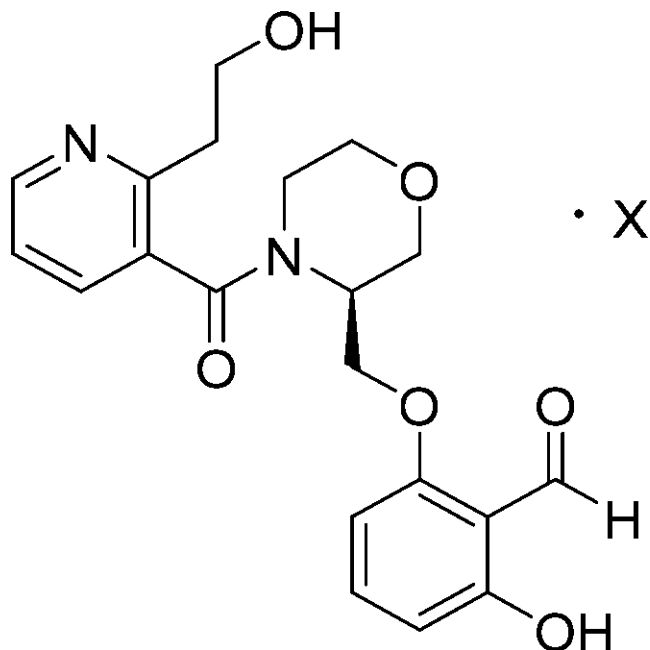
【0016】

いくつかの実施形態は、化合物 I :

【0017】

50

【化 3】



10

20

(式中、Xは、ベンゼンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、シュウ酸、硫酸、またはp-トルエンスルホン酸であり、化合物IのXに対する比は、1:1または2:1である)の結晶性塩形態またはその溶媒和物を提供する。

【0018】

いくつかの実施形態では、Xは、塩酸、ベンゼンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、シュウ酸、硫酸、またはp-トルエンスルホン酸であり得る。本明細書において、以下の例示的な形態：「化合物IのHCl形態A」、「化合物Iのベシル酸塩形態A」、「化合物Iのエジシル酸塩形態A」、「化合物Iのエジシル酸塩材料B」、「化合物Iのエシル酸塩形態A」、「化合物Iのエシル酸塩形態B」、「化合物Iのナパジル酸塩形態A」、「化合物Iのナパジル酸塩材料B」、「化合物Iのナプシル酸塩形態A」、「化合物Iのナプシル酸塩材料B」、「化合物Iのシュウ酸塩材料A」、「化合物Iのシュウ酸塩形態B」、「化合物Iの硫酸塩形態A」、および「化合物Iのトシル酸塩形態A」をさらに記載する。

30

【0019】

いくつかの実施形態では、結晶性塩形態またはその溶媒和物は、化合物Iのベシル酸塩形態A、化合物Iのエジシル酸塩形態A、化合物Iのエジシル酸塩材料B、化合物Iのエシル酸塩形態A、化合物Iのエシル酸塩形態B、化合物Iのナパジル酸塩形態A、化合物Iのナパジル酸塩材料B、化合物Iのナプシル酸塩形態A、化合物Iのナプシル酸塩材料B、化合物Iのシュウ酸塩材料A、化合物Iのシュウ酸塩形態B、化合物Iの硫酸塩形態A、および化合物Iのトシル酸塩形態Aからなる群から選択される。

40

【0020】

いくつかの実施形態では、化合物IのHCl形態A、化合物Iのシュウ酸塩形態B、または化合物Iの硫酸塩形態Aを提供する。

【0021】

1. 定義

本明細書で使用する場合、以下の単語およびフレーズは、それらが使用される文脈で別の意味が示される場合を除き、通常、以下に示す意味を有することを意図している。

【0022】

50

用語「含む (comprise)」およびその変化形、例えば、「含む (comprises)」および「含んでいる (comprising)」などは、オープンで包括的な意味、すなわち、「含むが、これに限らない (including, but not limited to)」と解釈すべきである。さらに、単数形「1つの (a, an)」および「その (the)」は、文脈上そうでないとする明白な指示がない限り、複数の言及を含む。したがって、「化合物 (compound)」への言及は、複数のそのような化合物を含み、「アッセイ (assay)」への言及は、当業者に既知の1つまたは複数のアッセイおよびその均等物への言及を含む。

【0023】

本明細書における値またはパラメータの「約 (about)」への言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（および説明する）。ある種の実施形態では、用語「約」は、示した量 $\pm 10\%$ を含む。他の諸実施形態では、用語「約」は、示した量 $\pm 5\%$ を含む。ある種の実施形態では、用語「約」は、示した量 $\pm 2.5\%$ を含む。ある種の実施形態では、用語「約」は、示した量 $\pm 1\%$ を含む。また、用語「約 X」は、「X」の記載を含む。

10

【0024】

本開示全体にわたって値の数値範囲の言及は、範囲を定義する値を含む範囲内にある各別個の値を個別に参照する簡略表記として機能することを意図しており、各別個の値は、本明細書において個別に引用されるものとして本明細書に組み込まれる。

【0025】

化合物 I の形態またはその塩もしくは溶媒和物を本明細書において提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I の形態またはその塩もしくは溶媒和物への言及は、組成物中に存在する化合物 I またはその塩もしくは溶媒和物の少なくとも $50\% \sim 99\%$ （例えば、少なくとも 50% 、少なくとも 55% 、少なくとも 60% 、少なくとも 65% 、少なくとも 70% 、少なくとも 75% 、少なくとも 80% 、少なくとも 85% 、少なくとも 90% 、少なくとも 95% 、または少なくとも 99% ）が、指定された形態であることを意味する。例えば、いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I への言及は、組成物中に存在する化合物 I の少なくとも 50% 、少なくとも 55% 、少なくとも 60% 、少なくとも 65% 、少なくとも 70% 、少なくとも 75% 、少なくとも 80% 、少なくとも 85% 、少なくとも 90% 、少なくとも 95% 、または少なくとも 99% が、形態 I であることを意味する。

20

30

【0026】

用語「固体形態」は、固体状態材料のタイプを指し、それには非晶性ならびに結晶性形態が含まれる。用語「結晶性形態」は、多形体ならびに溶媒和物などを指す。用語「多形体」は、X線回折や融点などの特定の物理的性質を有する特定の結晶構造を指す。

【0027】

用語「溶媒和物」は、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組合せによって形成される複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、またはその両方の混合物でよい。溶媒のいくつかの例として、メタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、および水が挙げられるが、これらに限らない。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態の均等物であり、本開示の範囲内に包含される。

40

【0028】

用語「脱溶媒和された」は、本明細書に記載の溶媒和物であり、溶媒分子が部分的または完全に除去された化合物 I の形態を指す。脱溶媒和された形態を製造する脱溶媒和技術には、化合物 I の形態（溶媒和物）を真空にさらすこと、溶媒和物を高温にさらすこと、溶媒和物を空気や窒素などの気体の流れにさらすこと、またはそれらの任意の組合せがあるが、これらに限らない。したがって、脱溶媒和された化合物 I の形態は、無水物、すなわち溶媒分子を完全に含まない、または溶媒分子が化学量論的もしくは非化学量論的の量で存在する部分的溶媒和物であり得る。

【0029】

50

用語「非晶性」は、材料が分子レベルでの長距離秩序を欠き、温度に応じて固体または液体の物理的性質を示し得る状態を指す。典型的には、このような材料は、特有のX線回折パターンを示さず、固体の性質を示すが、より正式には液体として説明される。加熱すると、固体から液体への性質の変化が起こり、これは状態の変化、通常は二次（ガラス転移）によって特徴づけられる。

【0030】

化合物Iを含めた、本明細書に示す任意の式または構造は、化合物の非標識形態ならびに同位体標識形態を表すことも意図している。任意の所与の原子について、同位体は、本質的にそれらの自然における存在度に従った比率で存在してもよく、または1種もしくは複数種の特定の原子は、当業者に既知の合成方法を使用して、1種もしくは複数種の同位体に関して増強されてもよいことが理解されよう。したがって、水素は、例えば、 ^1H 、 ^2H 、 ^3H を含み、炭素は、例えば、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C を含み、酸素は、例えば、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O を含み、窒素は、例えば、 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N を含み、硫黄は、例えば、 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{37}S 、 ^{38}S を含み、フルオロは、例えば、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{19}F を含み、クロロは、例えば、 ^{35}Cl 、 ^{36}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{38}Cl 、 ^{39}Cl を含み、その他同種類のものなどがある。

10

【0031】

「薬学的に許容できる」または「生理学的に許容できる」は、獣医学またはヒトの医薬用途に適した医薬組成物の調製に有用である本明細書に記載の形態、組成物、剤形物、および他の材料を指す。

20

【0032】

所与の化合物の「薬学的に許容できる塩」という用語は、所与の化合物の生物学的有効性および性質を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない塩を指す。「薬学的に許容できる塩」または「生理学的に許容できる塩」は、例えば、無機酸との塩および有機酸との塩を含む。さらに、本明細書に記載の形態が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸性塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。これに対して、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容できる付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製する従来の手順に従って、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解し、溶液を酸で処理することによって生成することができる。当業者なら非毒性の薬学的に許容できる付加塩を調製するために使用することができる様々な合成法を認識するであろう。薬学的に許容できる酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製することができる。無機酸から誘導される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。有機酸から誘導される塩としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グルコン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。同様に、薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製することができる。無機塩基から誘導される塩としては、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、およびマグネシウムの塩が挙げられる。有機塩基から誘導される塩としては、第一級、第二級、および第三級アミンの塩が挙げられるが、これらに限らない。適切なアミンの具体例としては、ほんの一例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(iso-プロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容できる塩は、第一級アミンの塩を含まない。

30

40

【0033】

いくつかの実施形態では、「図に実質上示される(substantially shown in FIG.)」または「図に実質上示される(substantially shown in Figure)」という表現は、X線粉末ディフラクトグラムに適用する場合、 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ または $\pm 0.1^\circ 2\theta$ の変動を含むことを意味し、DSCサー

50

モグラムに適用する場合は、 ± 3 の変動を含むことを意味し、熱重量分析 (T G A) に適用する場合は、重量損失において $\pm 2 \%$ の変動を含むことを意味する。

【 0 0 3 4 】

2. 化合物 I の形態

上記で一般的に説明したように、本開示は、化合物 I の結晶性形態、およびその塩または溶媒和物を提供する。追加の形態 (非晶性形態を含む) も本明細書でさらに説明する。

【 0 0 3 5 】

化合物 I の結晶性形態、およびその塩または溶媒和物、ならびに化合物 I の他の形態 (例えば、非晶性形態)、およびその塩または溶媒和物を、本明細書では「化合物 I の形態」と総称することに留意されたい。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、化合物 I は、塩である。いくつかの実施形態では、化合物 I は、薬学的に許容できる塩である。いくつかの実施形態では、化合物 I は、溶媒和物である。いくつかの実施形態では、化合物 I は、塩または溶媒和塩である。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、化合物 I は、非晶性形態である。

【 0 0 3 8 】

化合物 I の形態 I

化合物 I の形態 I は、単变的には、化合物 I の材料 I I と比較して、熱力学的に、より安定であることが企図される。

【 0 0 3 9 】

本開示は、いくつかの実施形態では、C u - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク : 18.3 、 23.4 、および $26.1^{\circ} 2 \pm 0.2^{\circ} 2$ (化合物 I の形態 I) を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる化合物 I の結晶性形態を提供する。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I のディフラクトグラムは、 10.8 または $17.3^{\circ} 2 \pm 0.2^{\circ} 2$ に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶性形態は、C u - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク : 10.8 および $23.4^{\circ} 2 \pm 0.2^{\circ} 2$ (化合物 I の形態 I) を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶性形態は、C u - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク : 10.8 、 23.4 、および $26.1^{\circ} 2 \pm 0.2^{\circ} 2$ (化合物 I の形態 I) を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I のディフラクトグラムは、 17.3 、 17.5 、または $23.7^{\circ} 2 \pm 0.2^{\circ} 2$ に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I は、図 1 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I は、約 111 (開始温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I は、図 2 A に実質上示される D S C 曲線により特徴づけられる。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I は、 192 まで加熱した際に無視できる重量損失を示す熱重量分析 (T G A) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I は、図 3 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

【 0 0 4 5 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態は、単位格子パラメータ： $a = 5.50599(10)$ 、 $b = 16.4086(2)$ 、 $c = 20.4992(4)$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、および $\gamma = 90^\circ$ を有する化合物 I の形態 I を提供する。

【0046】

いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I は、単位格子パラメータ： $a = 5.50599(10)$ 、 $b = 16.4086(2)$ 、 $c = 20.4992(4)$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、および $\gamma = 90^\circ$ 、ならびに体積 $= 1852.02(5) \text{ \AA}^3$ を有する。いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I は、表 1 の結晶構造パラメータのうちの 1 つまたは複数により特徴づけられる。

【0047】

いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I を作製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I の形態 I を作製する方法は、化合物 I および溶媒を組み合わせ、混合物を形成することと；混合物を加熱することと；混合物を冷却して、スラリーを形成することと；スラリーをろ過して、固体を得ることと；固体を乾燥させて、化合物 I の形態 I を得ることとを含む。

【0048】

いくつかの実施形態では、溶媒は、有機溶媒である。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、酢酸エチルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトニトリルである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトンである。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アセトンとメチル *tert*-ブチルエーテル (M T B E) との混合物である。

【0049】

いくつかの実施形態では、混合物を加熱することは、混合物が透明な溶液となるように、化合物 I が混合物に溶解するまで混合物を加熱することを含む。いくつかの実施形態では、混合物を加熱することは、(加熱しながら) 第 2 の溶媒を添加することをさらに含む。いくつかの実施形態では、第 2 の溶媒は、M T B E である。いくつかの実施形態では、混合物を冷却してスラリーを形成することは、混合物を周囲温度に冷却することを含む。いくつかの実施形態では、混合物を冷却してスラリーを形成することは、混合物を周囲温度に冷却し、約 18 ~ 24 時間攪拌することを含む。いくつかの実施形態では、混合物を冷却することは、第 3 の溶媒を添加することを含む。いくつかの実施形態では、第 3 の溶媒は、M T B E である。いくつかの実施形態では、固体を乾燥させることは、約 45 ~ 約 55 で真空下で乾燥させることを含む。

【0050】

化合物 I の材料 I I (化合物 I の形態 I I とも称する)

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク： 14.9 、 16.7 、および 22.9 ± 0.2 (化合物 I の材料 I I) を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる化合物 I の結晶性形態を提供する。

【0051】

いくつかの実施形態では、化合物 I の材料 I I のディフラクトグラムは、 18.4 または 19.2 ± 0.2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。

【0052】

いくつかの実施形態では、化合物 I の結晶性形態は、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク： 14.9 、 22.6 、および 25.8 ± 0.2 (化合物 I の材料 I I) を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の材料 I I のディフラクトグラムは、 18.6 、 19.6 、または 20.2 ± 0.2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。

【0053】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、化合物 I の材料 I I は、図 5 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

【0054】

いくつかの実施形態では、化合物 I の材料 I I は、約 102 (開始温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の材料 I I は、図 6 に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる。

【0055】

いくつかの実施形態では、化合物 I の材料 I I は、195 まで加熱した際に無視できる重量損失を示す熱重量分析 (TGA) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の材料 I I は、図 7 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

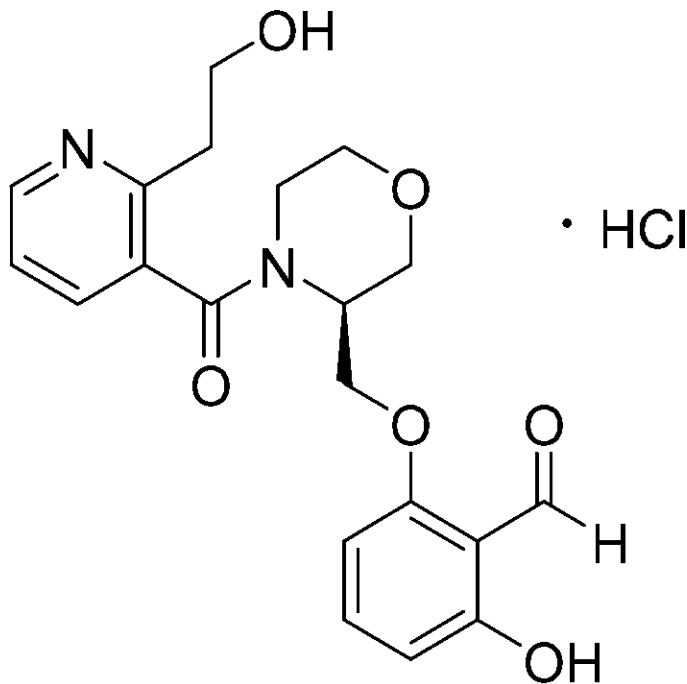
【0056】

化合物 I の HCl 形態 A

本開示は、いくつかの実施形態では、次式：

【0057】

【化 4】



化合物 I HCl

を有し、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：12.7、16.4、および 23.5 ° 2 ± 0.2 ° 2 (化合物 I の HCl 形態 A) を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる、化合物 I の結晶性塩形態を提供する。

【0058】

いくつかの実施形態では、化合物 I の HCl 形態 A のディフラクトグラムは、16.7 または 18.5 ° 2 ± 0.2 ° 2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I の HCl 形態 A は、図 9 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

【0059】

いくつかの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 A は、約 1 9 3 (開始温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 A は、図 1 0 に実質上示される D S C 曲線により特徴づけられる。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 A は、1 8 8 まで加熱した際に 0 . 6 % の重量損失を示す熱重量分析 (T G A) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 A は、図 1 1 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態は、単位格子パラメータ : $a = 7 . 7 2 0 8 8 (1 0)$ 、 $b = 7 . 5 7 1 6 1 (1 0)$ 、 $c = 1 7 . 6 2 7 3 (2)$ 、 $\alpha = 9 0 ^{\circ}$ 、 $\beta = 9 8 . 0 0 6 6 (1 2) ^{\circ}$ 、および $\gamma = 9 0 ^{\circ}$ を有する化合物 I の H C l 形態 A を提供する。

10

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 A は、単位格子パラメータ : $a = 7 . 7 2 0 8 8 (1 0)$ 、 $b = 7 . 5 7 1 6 1 (1 0)$ 、 $c = 1 7 . 6 2 7 3 (2)$ 、 $\alpha = 9 0 ^{\circ}$ 、 $\beta = 9 8 . 0 0 6 6 (1 2) ^{\circ}$ 、および $\gamma = 9 0 ^{\circ}$ 、ならびに体積 = $1 0 2 2 . 4 4 (2) ^3$ を有する。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、化合物 I の H C l 形態 A は、表 3 の結晶構造パラメータのうちの一つまたは複数により特徴づけられる。

20

【 0 0 6 4 】

化合物 I のベシル酸塩形態 A

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク : 4 . 9 3 、 1 7 . 0 、 1 8 . 5 、および 1 9 . 2 ° $2 \pm 0 . 2 ^{\circ} 2$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドベシル酸塩 (「化合物 I のベシル酸塩形態 A 」または「ベシル酸塩形態 A 」) を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I のベシル酸塩形態 A のディフラクトグラムは、1 5 . 7 および 2 2 . 4 ° $2 \pm 0 . 2 ^{\circ} 2$ に一つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I のベシル酸塩形態 A は、図 1 7 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

30

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、化合物 I のベシル酸塩形態 A は、約 1 1 4 (ピーク温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のベシル酸塩形態 A は、約 1 3 0 (ピーク温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のベシル酸塩形態 A は、図 1 8 に実質上示される D S C 曲線により特徴づけられる。

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、化合物 I のベシル酸塩形態 A は、1 4 5 までに約 3 . 9 % の重量損失を示す熱重量分析 (T G A) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のベシル酸塩形態 A は、1 4 5 ~ 2 1 1 に約 6 . 6 % の重量損失を示す熱重量分析 (T G A) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のベシル酸塩形態 A は、図 1 9 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

40

【 0 0 6 7 】

化合物 I のエジシル酸塩形態 A

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク : 1 1 . 5 、 1 8 . 6 、および 2 3 . 9 ° $2 \pm 0 . 2 ^{\circ} 2$ を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6

50

- ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドエジシル酸塩 (「 化合物 I のエジシル酸塩形態 A 」 または 「 エジシル酸塩形態 A 」) を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 A のディフラクトグラムは、 4.99 および 21.1 ± 0.2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 A は、図 20 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 A は、約 91.4 (ピーク温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 A は、図 21 に実質上示される D S C 曲線により特徴づけられる。

10

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 A は、 91 までに約 0.8 % の重量損失を示す熱重量分析 (T G A) サーマグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩形態 A は、図 22 に実質上示されるサーマグラムにより特徴づけられる。

【 0 0 7 0 】

化合物 I のエジシル酸塩材料 B

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク： 14.6 、 22.6 、および 23.9 ± 0.2 を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドエジシル酸塩 (「 化合物 I のエジシル酸塩材料 B 」 または 「 エジシル酸塩材料 B 」) を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩材料 B のディフラクトグラムは、 19.0 および 26.7 ± 0.2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩材料 B は、図 23 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

20

【 0 0 7 1 】

いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩材料 B は、約 118 (ピーク温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩材料 B は、約 187 (ピーク温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩材料 B は、約 208 (ピーク温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩材料 B は、図 24 に実質上示される D S C 曲線により特徴づけられる。

30

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩材料 B は、 204 までに約 1.1 % の重量損失を示す熱重量分析 (T G A) サーマグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエジシル酸塩材料 B は、図 25 に実質上示されるサーマグラムにより特徴づけられる。

40

【 0 0 7 3 】

化合物 I のエシル酸塩形態 A

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク： 18.5 、 19.2 、および 22.5 ± 0.2 を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドエシル酸塩 (「 化合物 I のエシル酸塩形態 A 」 または 「 エシル酸塩形態 A 」) を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 A のディフラクトグラムは、 11.2 および 21.4 ± 0.2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 A は、図 26 に

50

実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

【0074】

いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 A は、約 49.6 (ピーク温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 A は、約 100 (ピーク温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 A は、約 172 (ピーク温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 A は、図 27 に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる。

【0075】

いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 A は、91 までに約 3.8% の重量損失を示す熱重量分析 (TGA) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 A は、93 ~ 170 に約 17.6% の重量損失を示す熱重量分析 (TGA) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 A は、図 28 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

【0076】

化合物 I のエシル酸塩形態 B

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：5.52、19.8、および 22.7° 2 ± 0.2° 2 を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドエシル酸塩 (「化合物 I のエシル酸塩形態 B」または「エシル酸塩形態 B」) を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 B のディフラクトグラムは、10.8 および 16.8° 2 ± 0.2° 2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 B は、図 29 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

【0077】

いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 B は、約 97.0 (開始温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 B は、図 30 に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる。

【0078】

いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 B は、117 までに約 2.6% の重量損失を示す熱重量分析 (TGA) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のエシル酸塩形態 B は、図 31 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

【0079】

化合物 I のナパジル酸塩形態 A

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：5.26、10.6、12.1、および 17.8° 2 ± 0.2° 2 を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドナパジル酸塩 (「化合物 I のナパジル酸塩形態 A」または「ナパジル酸塩形態 A」) を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩形態 A のディフラクトグラムは、19.5 および 20.7° 2 ± 0.2° 2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩形態 A は、図 32 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

【0080】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩形態 A は、約 69.8 (ピーク温度)での吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩形態 A は、約 151 (ピーク温度)での吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩形態 A は、約 198 (ピーク温度)での吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩形態 A は、図 33 に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる。

【0081】

いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩形態 A は、117 までに約 16.9%の重量損失を示す熱重量分析(TGA)サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩形態 A は、117 ~ 162 までに約 5.9%の重量損失を示す熱重量分析(TGA)サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩形態 A は、163 ~ 225 までに約 3.7%の重量損失を示す熱重量分析(TGA)サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩形態 A は、図 34 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

10

【0082】

化合物 I のナパジル酸塩材料 B

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu-K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：5.02、10.4、18.1°2 ± 0.2°2 を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態(S)-2-ヒドロキシ-6-(4-(2-(2-ヒドロキシエチル)ニコチノイル)モルホリン-3-イル)メトキシ)ベンズアルデヒドナパジル酸塩(「化合物 I のナパジル酸塩材料 B」または「ナパジル酸塩材料 B」)を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩材料 B のディフラクトグラムは、20.2 および 20.9°2 ± 0.2°2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩材料 B は、図 35 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

20

【0083】

いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩材料 B は、約 77.1 (ピーク温度)での吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩材料 B は、約 158 (ピーク温度)での吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩材料 B は、図 36 に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる。

30

【0084】

いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩材料 B は、162 までに約 5.5%の重量損失を示す熱重量分析(TGA)サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のナパジル酸塩材料 B は、図 37 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

【0085】

40

化合物 I のナブシル酸塩形態 A

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu-K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：15.0、20.0、および 24.0°2 ± 0.2°2 を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態(S)-2-ヒドロキシ-6-(4-(2-(2-ヒドロキシエチル)ニコチノイル)モルホリン-3-イル)メトキシ)ベンズアルデヒドナブシル酸塩(「化合物 I のナブシル酸塩形態 A」または「ナブシル酸塩形態 A」)を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I のナブシル酸塩形態 A のディフラクトグラムは、15.1 および 17.4°2 ± 0.2°2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I のナブシル酸塩形態 A は、図 38 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

50

【0086】

化合物Iのナブシル酸塩材料B

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu-K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：4.30、18.5、および19.0° 2 \pm 0.2° 2を含むX線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態(S)-2-ヒドロキシ-6-(4-(2-(2-ヒドロキシエチル)ニコチノイル)モルホリン-3-イル)メトキシ)ベンズアルデヒドナブシル酸塩(「化合物Iのナブシル酸塩材料B」または「ナブシル酸塩材料B」)を提供する。いくつかの実施形態では、化合物Iのナブシル酸塩材料Bのディフラクトグラムは、10.7および21.5° 2 \pm 0.2° 2に1つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物Iのナブシル酸塩材料Bは、図39に実質上示されるX線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

10

【0087】

いくつかの実施形態では、化合物Iのナブシル酸塩材料Bは、約52.0(ピーク温度)での吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物Iのナブシル酸塩材料Bは、約111(ピーク温度)での吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物Iのナブシル酸塩材料Bは、約177(ピーク温度)での吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物Iのナブシル酸塩材料Bは、図40に実質上示されるDSC曲線により特徴づけられる。

20

【0088】

いくつかの実施形態では、化合物Iのナブシル酸塩材料Bは、117までに約3.0%の重量損失を示す熱重量分析(TGA)サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物Iのナブシル酸塩材料Bは、図41に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

【0089】

化合物Iのシュウ酸塩材料A

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu-K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：10.7、11.6、および16.9° 2 \pm 0.2° 2を含むX線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態(S)-2-ヒドロキシ-6-(4-(2-(2-ヒドロキシエチル)ニコチノイル)モルホリン-3-イル)メトキシ)ベンズアルデヒドシュウ酸塩(「化合物Iのシュウ酸塩材料A」または「シュウ酸塩材料A」)を提供する。いくつかの実施形態では、化合物Iのシュウ酸塩材料Aのディフラクトグラムは、10.9および21.6° 2 \pm 0.2° 2に1つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物Iのシュウ酸塩材料Aは、図42に実質上示されるX線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

30

【0090】

いくつかの実施形態では、化合物Iのシュウ酸塩材料Aは、約67.6(ピーク温度)での吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物Iのシュウ酸塩材料Aは、約111(開始温度)での吸熱を含む示差走査熱量測定(DSC)曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物Iのシュウ酸塩材料Aは、図43に実質上示されるDSC曲線により特徴づけられる。

40

【0091】

いくつかの実施形態では、化合物Iのシュウ酸塩材料Aは、122までに約1.3%の重量損失を示す熱重量分析(TGA)サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物Iのシュウ酸塩材料Aは、図44に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

【0092】

化合物Iのシュウ酸塩形態B

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu-K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク：11.9、16.6、および20.2° 2 \pm 0.2° 2を含むX

50

線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドシュウ酸塩 (「化合物 I のシュウ酸塩形態 B」 または 「シュウ酸塩形態 B」) を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I のシュウ酸塩形態 B のディフラクトグラムは、 18.1 および 23.3 ± 0.2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I のシュウ酸塩形態 B は、図 4 5 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

【0093】

いくつかの実施形態では、化合物 I のシュウ酸塩形態 B は、約 118 (開始温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のシュウ酸塩形態 B は、図 4 6 に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる。

10

【0094】

いくつかの実施形態では、化合物 I のシュウ酸塩形態 B は、 128 までに約 0.2% の重量損失を示す熱重量分析 (TGA) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のシュウ酸塩形態 B は、図 4 7 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

【0095】

化合物 I の硫酸塩形態 A

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク： 10.7 、 18.2 、および 23.5 ± 0.2 を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒド硫酸塩 (「化合物 I の硫酸塩形態 A」 または 「硫酸塩形態 A」) を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I の硫酸塩形態 A のディフラクトグラムは、 11.6 、 19.3 、および 20.8 ± 0.2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I の硫酸塩形態 A は、図 4 8 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

20

【0096】

いくつかの実施形態では、化合物 I の硫酸塩形態 A は、約 146 (開始温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の硫酸塩形態 A は、図 4 9 に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる。

30

【0097】

いくつかの実施形態では、化合物 I の硫酸塩形態 A は、 161 までに約 1.4% の重量損失を示す熱重量分析 (TGA) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I の硫酸塩形態 A は、図 5 0 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

【0098】

化合物 I のトシル酸塩形態 A

本開示は、いくつかの実施形態では、Cu - K 放射線を使用する回折計で決定した場合、以下のピーク： 4.68 、 17.7 、および 23.4 ± 0.2 を含む X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる結晶性形態 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドトシル酸塩 (「化合物 I のトシル酸塩形態 A」 または 「トシル酸塩形態 A」) を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 A のディフラクトグラムは、 18.6 および 19.1 ± 0.2 に 1 つまたは複数のピークをさらに含む。いくつかの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 A は、図 5 1 に実質上示される X 線粉末ディフラクトグラムにより特徴づけられる。

40

【0099】

50

いくつかの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 A は、約 115 (ピーク温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線により特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 A は、図 5 2 に実質上示される DSC 曲線により特徴づけられる。

【0100】

いくつかの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 A は、137 までに約 3.3% の重量損失を示す熱重量分析 (TGA) サーモグラムにより特徴づけられる。いくつかの実施形態では、化合物 I のトシル酸塩形態 A は、図 5 3 に実質上示されるサーモグラムにより特徴づけられる。

【0101】

3. 医薬組成物および投与方法

本明細書に記載の化合物 I の形態は、医薬組成物において投与することができる。したがって、本明細書において、本明細書に記載の化合物 I の形態のうち 1 種もしくは複数種、またはその塩もしくは溶媒和物、ならびに担体、補助剤、および賦形剤などの 1 種もしくは複数種の薬学的に許容できるビヒクルを含む医薬組成物を提供する。適切な薬学的に許容できるビヒクルとしては、例えば、不活性固体希釈剤および充填剤、滅菌水溶液および様々な有機溶媒を含む希釈剤、浸透増強剤、可溶化剤、ならびに補助剤が挙げられる。このような組成物は、医薬分野においての周知の方法で調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、Philadelphia、Pa. 第 17 版 (1985); および Modern Pharmaceutics、Marcel Dekker, Inc. 第 3 版 (G. S. Banker & C. T. Rhodes 編) を参照されたい。

【0102】

医薬組成物 (または本明細書に記載の結晶性形態もしくは結晶性塩形態) は、単独で、または他の治療剤と組み合わせて投与することができる。いくつかの実施形態では、他の治療剤は、ヘモグロビンの調節因子である。いくつかの実施形態では、他の治療剤は、鎌状赤血球症の治療に有用である。いくつかの実施形態では、他の治療剤は、鎌状赤血球症の合併症を治療するのに有用である。鎌状赤血球症の合併症の非限定的な例としては、鉄過剰症、疼痛、感染症、急性胸部症候群、脳卒中、および肺高血圧症が挙げられる。いくつかの実施形態では、他の治療剤は、ヒドロキシ尿素、L-グルタミン、クリザンリズマブ、またはデフェリプロンである。

【0103】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の結晶性形態または本明細書に記載の結晶性塩形態および薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態は、治療有効量の本明細書に記載の結晶性形態または本明細書に記載の結晶性塩形態および薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0104】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I の形態 I、化合物 I の材料 II、化合物 I の HCl 形態 A、化合物 I のベシル酸塩形態 A、化合物 I のエジシル酸塩形態 A、化合物 I のエジシル酸塩材料 B、化合物 I のエシル酸塩形態 A、化合物 I のエシル酸塩形態 B、化合物 I のナパジル酸塩形態 A、化合物 I のナパジル酸塩材料 B、化合物 I のナプシル酸塩形態 A、化合物 I のナプシル酸塩材料 B、化合物 I のシュウ酸塩材料 A、化合物 I のシュウ酸塩形態 B、化合物 I の硫酸塩形態 A、および化合物 I のトシル酸塩形態 A から選択される結晶性形態、ならびに 1 種または複数種の薬学的に許容できる担体を含む。

【0105】

いくつかの実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤、本明細書に記載の結晶性形態または本明細書に記載の結晶性塩形態、および他の治療剤を含む医薬組成物を提供する。

【0106】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 95% は、本明細書に記載の結晶性形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成

10

20

30

40

50

物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 95% は、形態 I である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 95% は、化合物 I の HCl 形態 A、化合物 I のシュウ酸塩形態 B、または化合物 I の硫酸塩形態 A である。

【0107】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 97% は、本明細書に記載の結晶性形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 97% は、形態 I である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 97% は、材料 II である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、こ

10

【0108】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 99% は、本明細書に記載の結晶性形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 99% は、形態 I である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 99% は、材料 II である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、こ

20

【0109】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 99.5% は、本明細書に記載の結晶性形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 99.5% は、形態 I である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 99.5% は、化合物 I の HCl 形態 A、化合物 I のシュウ酸塩形態 B、または化合物 I の硫酸塩形態 A である。

【0110】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 99.9% は、本明細書に記載の結晶性形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 99.9% は、形態 I である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、化合物 I を含み、ここで、化合物 I の少なくとも 99.9% は、化合物 I の HCl 形態 A、化合物 I のシュウ酸塩形態 B、または化合物 I の硫酸塩形態 A である。

30

【0111】

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

40

【0112】

投与のための一様式は、例えば注射による非経口投与である。本明細書に記載の医薬組成物を注射による投与のために組み込むことができる形態としては、例えば、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、またはラッカセイ油を含む水性または油性の懸濁液または乳濁液、ならびにエリキシル、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および同様の医薬用ビヒクルが挙げられる。

【0113】

経口投与は、本明細書に記載の固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物の投与のための別の経路であり得る。投与は、例えば、カプセルまたは腸溶性錠剤を介して行うことが

50

できる。本明細書に記載の少なくとも1種の固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を作製する場合、有効成分は通常、賦形剤によって希釈され、および/またはカプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態であり得るこのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、固体、半固体、または液体材料の形態とすることができ、これらは、有効成分のためのビヒクル、担体、または媒体として作用する。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体または液体媒体中）、例えば最大10重量%の有効成分を含む軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、無菌注射溶液、ならびに無菌包装散剤の形態とすることができる。

【0114】

10

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの潤滑剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸などの保存剤；甘味剤；ならびに香味剤を含むことができる。

【0115】

本明細書に記載の少なくとも1種の固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物を含む組成物は、当技術分野で既知の手順を使用することによって、対象への投与後に有効成分の迅速、持続、または遅延放出を提供するように製剤化することができる。経口投与用の制御放出薬物送達系としては、ポリマー被覆リザーバまたは薬物-ポリマーマトリックス製剤を含有する浸透圧ポンプ系および溶解系がある。制御放出系の例は、米国特許第3,845,770号；同第4,326,525号；同第4,902,514号；および同第5,616,345号に示されている。本明細書に開示の方法において使用するのための他の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチは、本明細書に記載の固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物を、制御された量で連続的または非連続的に注入するために使用することができる。医薬剤の送達用の経皮パッチの構築および使用は、当技術分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号、および同第5,001,139号を参照されたい。このようなパッチは、医薬剤を連続的、パルスの、またはオンデマンドで送達するように構築することができる。

20

30

【0116】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な有効成分を医薬賦形剤と混合して、本明細書に記載の固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物の均質な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質と言及している場合、有効成分は組成物全体に均一に分散されていて、組成物を錠剤、丸剤、およびカプセル剤などの均等に有効な単位剤形に容易に小分けすることができるようになる。

【0117】

本明細書に記載の固体形態またはそれらの塩もしくは溶媒和物の錠剤もしくは丸剤は、持続性作用の利点をもたらす剤形を提供するために、または胃の酸条件から保護するために、コーティングするか、または他の方法で配合することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与成分および外部投与成分を含むことができ、後者は前者を覆う包囲体の形態である。この2つの成分は、胃内での崩壊に耐える働きをし、内部成分がそのまま十二指腸に入るまたは放出を遅延させることを可能にする腸溶層によって分離することができる。このような腸溶層またはコーティングには様々な材料を使用することができ、このような材料としては、多くのポリマー酸、ならびにポリマー酸と、シェラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの材料との混合物が挙げられる。

40

【0118】

吸入または吹送用の組成物は、薬学的に許容できる水性もしくは有機溶媒またはそれら

50

の混合物における溶液および懸濁液、ならびに粉末を含むことができる。液体または固体組成物は、本明細書に記載されるような適切な薬学的に許容できる賦形剤を含有することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的または全身的な効果のために、経口または鼻呼吸経路によって投与される。他の諸実施形態では、薬学的に許容できる溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧させることができる。噴霧装置から噴霧された溶液を直接吸入してもよく、または噴霧装置をフェイスマスク Tent もしくは間欠的陽圧呼吸器に取り付けてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、製剤を適切な方法で送達する装置から、好ましくは経口的または経鼻的に投与することができる。

【0119】

4. 投与

任意の特定の対象に対する本出願の固体形態またはその塩もしくは溶媒和物の特定の用量レベルは、使用する特定の固体形態の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、および排泄速度、薬物の組合せ、ならびに治療を受ける対象における特定の疾患の重症度を含めた様々な要因に依存するであろう。例えば、投与量は、対象の体重 1 kg あたりの、本明細書に記載の固体形態またはその塩もしくは溶媒和物のミリグラム数 (mg/kg) として表すことができる。約 0.1 ~ 150 mg/kg の投与量が適切であり得る。いくつかの実施形態では、約 0.1 ~ 100 mg/kg が適切であり得る。他の諸実施形態では、0.5 ~ 60 mg/kg の投与量が適切であり得る。対象の体重に応じた正規化は、小児と成人の両方に固体形態を使用する場合、またはイヌなどの非ヒト対象での有効投与量をヒト対象に適した投与量に換算する場合に生じるような、サイズが大きく異なる対象間で投与量を調整する場合に特に有用である。

【0120】

5. 方法

「治療 (treatment)」または「治療する (treating)」は、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果を得るための手法である。有益なまたは所望の臨床結果として、以下のうちの 1 つまたは複数を挙げることができる：a) 疾患または病態を阻害すること (例えば、疾患もしくは病態から生じる 1 つもしくは複数の症状の低減、および/または疾患もしくは病態の程度の軽減)；b) 疾患または病態に関連する 1 つまたは複数の臨床症状の発現を遅らせることまたは阻止すること (例えば、疾患もしくは病態の安定化、疾患もしくは病態の悪化もしくは進行の予防もしくは遅延、および/または疾患もしくは病態の拡散 (例えば、転移) の予防もしくは遅延)；ならびに/あるいは c) 疾患を緩和すること、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすこと (例えば、疾患状態の改善、疾患もしくは病態の部分的もしくは全体的寛解の提供、他の薬物治療の効果の増強、疾患の進行の遅延、生活の質の向上、および/または生存期間の延長)。

【0121】

「予防 (prevention)」または「予防する (preventing)」は、疾患または病態の臨床症状を発現させないようにする疾患または病態の任意の治療を意味する。本明細書に記載の固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物は、いくつかの実施形態では、疾患もしくは病態のリスクがある、またはその家族歴を有する対象 (ヒトを含む) に投与することができる。

【0122】

「対象 (subject)」は、治療、観察、または実験の目的物であった、または目的物となるであろう哺乳動物 (ヒトを含む) などの動物を指す。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療および/または獣医学的施用において有用である可能性がある。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【0123】

本明細書に記載の固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物の「治療有効量 (therapeutically effective amount)」または「有効量 (effective amount)」という用語は、対象に投与した場合に治療に効果をも

10

20

30

40

50

たらし、症状の改善または疾患の進行の遅延など、治療上の利益をもたらすのに十分な量を意味する。例えば、治療有効量は、鎌状赤血球症の症状を軽減するのに十分な量であり得る。治療有効量は、対象、ならびに治療される疾患または病態、対象の体重および年齢、疾患または病態の重症度、ならびに投与方法に応じて変化する可能性があるが、これらは当業者によって容易に決定することができる。

【0124】

本明細書に記載の方法は、*in vivo*または*ex vivo*の細胞集団に適用することができる。「*in vivo*」とは、動物またはヒトの体内など、生きている個体内を意味する。この文脈では、本明細書に記載の方法は、個体において治療的に使用することができる。「*ex vivo*」とは、生きている個体の外を意味する。*ex vivo*細胞集団の例としては、*in vitro*細胞培養物、および個体から得られた体液または組織試料を含む生物学的試料が挙げられる。このような試料は、当技術分野で周知の方法で得ることができる。例示的な生体液試料としては、血液、脳脊髄液、尿、および唾液が挙げられる。この文脈では、本明細書に記載の形態および本明細書に記載の組成物は、治療および実験目的を含めた様々な目的のために使用することができる。例えば、本明細書に記載の形態および本明細書に記載の組成物を*ex vivo*で使用して、所与の適応症、細胞型、個体、および他のパラメータに対する本開示の形態の最適な投与スケジュールおよび/または投与量を決定することができる。このような使用から収集された情報は、*in vivo*治療のプロトコルを設定するために、実験目的または臨床で使用することができる。本明細書に記載の形態および本明細書に記載の組成物が適し得る他の*ex vivo*用途は、以下に記載しており、または当業者に明らかになるであろう。本明細書に記載の選択された形態は、ヒトまたは非ヒト対象における安全性または耐容投与量を調べるためにさらに特徴づけることができる。このような特性は、当業者に一般的に既知の方法を使用して調べることができる。

10

20

【0125】

用語「ヘモグロビン」は、本明細書で使用する場合、正常ヘモグロビン(HbA)、および鎌状赤血球ヘモグロビン(HbS)などの異常ヘモグロビンを含めた、任意のヘモグロビタンパク質を指す。

【0126】

用語「鎌状赤血球症」は、ヘモグロビン(Hb)の単一点突然変異に起因する鎌状赤血球ヘモグロビン(HbS)によって媒介される疾患を指す。鎌状赤血球症としては、鎌状赤血球貧血(HbSS)、ヘモグロビンSC病(HbSC)、ヘモグロビンS プラスサラセミア(HbS / +)、およびヘモグロビンS ゼロサラセミア(HbS / 0)が挙げられる。

30

【0127】

本明細書において、鎌状赤血球症(SCD)を治療する方法を提供する。鎌状赤血球ヘモグロビン(HbS)は、グルタミン酸がバリンに置き換わっている点突然変異を含み、それによって、HbSは低酸素条件下で重合しやすくなり、HbS含有赤血球に特徴的な鎌状の形状をもたらす。鎌状赤血球はまた、正常赤血球よりも硬く、その柔軟性の欠如は血管の閉塞を引き起こす可能性がある。重合は低酸素条件下では脱酸素状態でのみ起こるため、治療へのアプローチは、HbSを酸素化状態に維持することであると企図される。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象におけるヘモグロビンSの酸素親和性を増加させる方法であって、本明細書に記載の固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0129】

いくつかの実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象におけるヘモグロビンSの酸素親和性を増加させる方法であって、本明細書に記載の結晶性形態もしくは結晶性塩形態または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供す

50

る。

【0130】

いくつかの実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象におけるヘモグロビンによって媒介される障害を治療する方法であって、本明細書に記載の固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0131】

いくつかの実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象におけるヘモグロビンによって媒介される障害を治療する方法であって、本明細書に記載の結晶性形態もしくは結晶性塩形態または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

10

【0132】

いくつかの実施形態では、障害は、ヘモグロビン異常症である。いくつかの実施形態では、ヘモグロビンは、鎌状赤血球ヘモグロビンである。

【0133】

いくつかの実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を治療する方法であって、本明細書に記載の固体形態、またはその塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0134】

いくつかの実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象における鎌状赤血球症を治療する方法であって、本明細書に記載の結晶性形態もしくは結晶性塩形態または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

20

【実施例】

【0135】

機器技術

X線粉末回折 (XRPD)

XRPD図は、SSCI Pattern Match 3.0.4、未検証ソフトウェアを使用して作成した。

【0136】

XRPDパターンは、PANalytical X'Pert PRO MPDまたはPANalytical Empyrean回折計を用いて、Optix長距離高精度焦点源を使用して生成したCu放射線の入射ビームを使用して収集した。楕円傾斜多層ミラーを使用して、Cu K α X線を、試験片を通過させて検出器に集束させた。分析前に、ケイ素試験片 (NIST SRM 640eまたはNIST SRM 640f) を分析して、Si 111ピークの観察位置がNIST認証位置と一致していることを確認した。試料の試験片を3 μ m厚のフィルム間に挟み、透過幾何配置で分析した。ビームストップ、短い散乱線除去エクステンション、および散乱線除去用ナイフエッジを使用して、空気によって生じたバックグラウンドを最小化した。入射および回折ビーム用のソーラスリットを使用して、軸発散からの広がりおよび非対称性を最小化した。回折パターンは、試験片から240 mm離れて位置する走査式位置感応型検出器 (X'CeLerator)

30

40

【0137】

反射幾何配置

XRPDパターンは、PANalytical X'Pert PRO MPD回折計を用いて、長距離高精度焦点源およびニッケルフィルターを使用して生成したCu K α 放射線の入射ビームを使用して収集した。回折計は、対称なブラッグ-ブレンターノ幾何配置を使用して構成した。分析前に、ケイ素試験片 (NIST SRM 640eまたはNIST SRM 640f) を分析して、Si 111ピークの観察位置がNIST認証位置と一致していることを確認した。試料の試験片は、ケイ素ゼロバックグラウンド基板を

50

中心とした薄い環状層として調製した。散乱防止スリット (SS) を使用して、空気によって生じたバックグラウンドを最小化した。入射および回折ビーム用のソーラスリットを使用して、軸発散からの広がりを最小化した。回折パターンは、試料から 240 mm 離れて位置する走査式位置感应型検出器 (X' C e l e r a t o r)、およびデータコレクターソフトウェア v. 5.5 を使用して収集した。

【0138】

示差走査熱量測定 (DSC)

DSC は、M e t t l e r - T o l e d o D S C 3 + 示差走査熱量計を使用して実施した。タウラグ (tau lag) 調整は、インジウム、スズ、および亜鉛を用いて実施した。温度およびエンタルピーは、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ、および亜鉛を用いて調整した。次いで、オクタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ、および亜鉛を用いて調整を確認した。試料を、密封したアルミニウム DSC パンに入れ、重量を正確に記録した。次いで、パンを DSC セルに挿入した。試料パンとして構成した秤量済みアルミニウムパンを、セルの基準側に置いた。試料分析の前に、パンの蓋に穴を開けた。試料を 10 ° / 分で -30 から 250 まで分析した。

10

【0139】

循環 DSC 法は、-30 から 100 まで加熱し、-30 に戻し、次いで、10 ° / 分で 250 まで加熱した。

【0140】

動的蒸気収着 / 脱着 (DVS)

自動蒸気収着 (VS) データは、S u r f a c e M e a s u r e m e n t S y s t e m D V S I n t r i n s i c 装置または V T I S G A - 1 0 0 装置で収集した。分析前に試料を乾燥させなかった。収着および脱着データは、窒素パージ下において 5 % ~ 95 % の相対湿度 (RH) の範囲にわたって 10 % RH ずつ上昇させて収集した。分析に使用した平衡基準は、5 分間に 0.0100 % 未満の重量変化であり、最大平衡時間は 3 時間とした。試料の初期含水量に関してはデータを補正しなかった。

20

【0141】

熱重量分析 (TGA)

TG 分析は、M e t t l e r - T o l e d o T G A / D S C 3 + 分析器を使用して実施した。温度およびエンタルピーの調整は、インジウム、スズ、および亜鉛を使用して実施し、次いで、インジウムで確認した。シュウ酸カルシウムを用いて、バランスを確認した。試料を、開いたアルミニウムパンに入れた。パンを密封し、蓋に穴を開け、次いで、TG 炉に挿入した。試料パンとして構成した秤量済みアルミニウムパンを、参照プラットフォームに置いた。炉を窒素下で加熱した。各試料を 10 / 分で周囲温度から 350 まで加熱した。

30

【0142】

イオンクロマトグラフィ

イオンクロマトグラフィを実施して、各試料中の選択された陰イオンの重量パーセントを定量した。およそ 5 ~ 10 mg の試料水を溶解することによって、試料を調製した。

【0143】

溶液状態プロトン核磁気共鳴 (¹H NMR)

溶液 NMR スペクトルは、A v a n c e 6 0 0 M H z N M R 分光計を用いて取得した。所定量の試料を TMS 含有 DMSO - d₆ に溶解することによって、試料を調製した。

40

【0144】

単結晶データ収集 化合物 I の形態 I

標準不確かさは、結晶学上の括弧表記で記され、例えば、0.123(4) は 0.123 ± 0.004 に相当する。計算による XRPD パターンは、M e r c u r y を使用した Cu 放射線、ならびに単結晶構造からの原子座標、空間群、および単位格子パラメータに対して作成した。原子変位楕円体図は、M e r c u r y を使用して作成した。原子を 50

50

% 確率の異方性熱的楕円体で表す。フィット残差 R の 0.0317 (3.17%) が示すように、得られた構造の品質は高い。 $2\% \sim 6\%$ の範囲の R 因子が、最も信頼できると判定された構造であると言われている。

【0145】

データ収集：おおよその寸法が $0.18 \times 0.08 \times 0.03 \text{ mm}^3$ である無色のプレートを、ランダム配向でポリマーループに載せた。予備調査およびデータ収集は、銅陽極マイクロフォーカス密閉型 X 線管 ($\text{Cu K} = 1.54184$) および *Dectris Pilatus 3 R 200 K* ハイブリッドピクセルアレイ検出器を備えた *Rigaku SuperNova* 回折計で実施した。データ収集のための格子定数および配向行列は、 $4.3100^\circ < < 77.1380^\circ$ の範囲の 4579 反射の設定角度を使用して、最小二乗精密化から得た。空間群は、プログラム *CRYSA LIS PRO* によって、 $P2_12_12_1$ (国際表番号 19) と決定された。データは、室温で 155.236° の最大回折角度 (2θ) に対して収集した。

10

【0146】

データ縮約：フレームを *Crysa Lis Pro* で統合した。合計 8747 反射を収集し、そのうちの 3808 は固有であった。ローレンツ補正および偏光補正をデータに適用した。線吸収係数は、 Cu K 放射線について 0.860 mm^{-1} である。*Crysa Lis Pro* を使用した実験的吸収補正を適用した。透過係数は、 $0.957 \sim 1.000$ の範囲であった。二次消衰補正を適用した。最小二乗法で精密化した最終係数は、 0.0023 (3) (絶対単位) であった。等価反射の強度を平均化した。平均化に関する一致因子は、強度に基づいて 2.55% であった。

20

【0147】

単結晶データ収集 化合物 I の HCl 形態 A

標準不確かさは、結晶学上の括弧表記で記され、例えば、 $0.123(4)$ は 0.123 ± 0.004 に相当する。計算による XRPD パターンは、*Mercury* を使用した Cu 放射線、ならびに単結晶構造からの原子座標、空間群、および単位格子パラメータに対して作成した。原子変位楕円体図は、*Mercury* を使用して作成した。原子を 50% 確率の異方性熱的楕円体で表す。フィット残差 R の 0.0389 (3.89%) が示すように、得られた構造の品質は高い。 $2\% \sim 6\%$ の範囲の R 因子が、最も信頼できると判定された構造であると言われている。

30

【0148】

データ収集：おおよその寸法が $0.36 \times 0.16 \times 0.03 \text{ mm}^3$ である無色のプレートを、ランダム配向でポリマーループに載せた。予備調査およびデータ収集は、銅陽極マイクロフォーカス密閉型 X 線管 ($\text{Cu K} = 1.54184$) および *Dectris Pilatus 3 R 200 K* ハイブリッドピクセルアレイ検出器を備えた *Rigaku SuperNova* 回折計で実施した。データ収集のための格子定数および配向行列は、 $5.0710^\circ < < 77.0390^\circ$ の範囲の 7034 反射の設定角度を使用して、最小二乗精密化から得た。空間群は、プログラム *CRYSA LIS PRO* によって、 $P2_1$ (国際表番号 4) と決定された。データは、室温で 154.678° の最大回折角度 (2θ) に対して収集した。

40

【0149】

データ縮約：フレームを *Crysa Lis Pro* で統合した。合計 10895 反射を収集し、そのうちの 4117 は固有であった。ローレンツ補正および偏光補正をデータに適用した。線吸収係数は、 Cu K 放射線について 2.004 mm^{-1} である。*Crysa Lis Pro* を使用した実験的吸収補正を適用した。透過係数は、 $0.716 \sim 1.000$ の範囲であった。等価反射の強度を平均化した。平均化に関する一致因子は、強度に基づいて 2.67% であった。

【0150】

(実施例 1)

非晶性化合物 I のキャラクタリゼーション

50

化合物 I は、当技術分野で既知の方法に従って作製することができる。

【0151】

図13は、非晶性化合物 I の X 線粉末回折 (X R P D) パターンを示す。T G A により、203 °C までにおよそ 1.9 % の連続的な重量損失が観察される (図 1 5) 。加熱により残留水分を除去した後のガラス転移 (T _g) を測定するために、循環 D S C 実験を実施した。非晶性化合物 I は、およそ 27 °C (中間点) に T _g を示す。T _g の観察により、材料の非結晶性を特徴づけることができる。ガラス転移温度を超えると、再結晶ではなく分解が観察された。

【0152】

動的蒸気収着 (D V S) 等温線は、材料が 5 ~ 95 % R H で顕著な吸湿性を示すことを示唆している (図 1 6) 。収着サイクルによる重量増加はおよそ 10 % であった。ヒステリシスが観察され、脱着時の重量損失は 7 % であった。D V S 実験から回収された材料は、X R P D で測定したところ、非晶性のままであった。

10

【0153】

(実施例 2)

化合物 I の形態 I の調製

非晶性化合物 I の M e C N 溶液 (> 540 m g / m L) を 4 日間冷蔵し、次いで、冷凍庫に 1 日間置いた。固体をろ過し、窒素下で乾燥させて、化合物 I の形態 I を得た。

【0154】

また、化合物 I の形態 I を以下のように調製した。非晶性化合物 I を、別の実験からの化合物 I の形態 I (本明細書に記載した通りに調製) の結晶種を入れたエーテル中で周囲温度で 1 日間スラリー化して、化合物 I の形態 I を得た。

20

【0155】

化合物 I の形態 I は無水であり、111 °C 付近で融解が開始する (図 2 A) 。

【0156】

化合物 I の形態 I の単結晶構造を決定することに成功した。結晶系は斜方晶であり、空間群は P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ である。格子パラメータおよび計算体積は、a = 5.50599 (10) Å、b = 16.4086 (2) Å、c = 20.4992 (4) Å、α = 90 °、β = 90 °、γ = 90 °、V = 1852.02 (5) Å³ である。式量は 386.39 g m o l⁻¹ で、Z = 4 であり、計算密度は 1.386 g c m⁻³ になる。結晶データおよび結晶学的データ収集パラメータのさらなる詳細を表 1 にまとめる。

30

【0157】

40

50

【表 1】

表 1。化合物 I の形態 I に関する結晶データおよびデータ収集パラメータ。

実験式	$C_{20}H_{22}N_2O_6$	
式量 ($g\ mol^{-1}$)	386.39	
温度 (K)	299.52(12)	
波長 (\AA)	1.54184	
結晶系	斜方晶	
空間群	$P2_12_12_1$	
単位格子パラメータ		
$a = 5.50599(10)\ \text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$	10
$b = 16.4086(2)\ \text{\AA}$	$\beta = 90^\circ$	
$c = 20.4992(4)\ \text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$	
単位格子体積 (\AA^3)	1852.02(5)	
格子式単位、Z	4	
計算密度 ($g\ cm^{-3}$)	1.386	
吸収係数 (mm^{-1})	0.860	
F(000)	816	
結晶サイズ (mm^3)	$0.18 \times 0.08 \times 0.03$	
格子測定に使用された反射	4579	20
格子測定のための θ 範囲	$4.3100^\circ \sim 77.1380^\circ$	
収集された総反射	8747	
インデックス範囲	$-6 \leq h \leq 6; -20 \leq k \leq 20; -23 \leq l \leq 25$	
データ収集のための θ 範囲	$\theta_{min} = 3.450^\circ, \theta_{max} = 77.618^\circ$	
θ_{max} の完全度	98.6%	
$\theta_{full} = 67.684^\circ$ の完全度	100%	
吸収補正	マルチスキャン	
透過係数の範囲	0.957~1.000	
精密化方法	F^2 における完全行列最小二乗法	
独立反射数	3808 [$R_{int} = 0.0255, R_\sigma = 0.0321$]	30
反射数 [$I > 2\sigma(I)$]	3458	
反射数/拘束数/パラメータ	3808 / 0 / 342	
F^2 における適合度	$S = 1.05$	
最終残渣 [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0.0317, R_w = 0.0762$	
最終残渣 [全反射]	$R = 0.0357, R_w = 0.0784$	
最も大きな回折ピークおよびホール ($e\ \text{\AA}^{-3}$)	0.118, -0.120	
最大/平均シフト/標準不確かさ	0.000 / 0.000	
絶対構造決定	フラックパラメータ: -0.21(12)	

【0158】

40

TGA 曲線 (図 3) は、192 まで加熱した際に無視できる重量損失を示し、無水形態と一致している。

【0159】

化合物 I の形態 I の 2 種の異なる試料について DSC サーモグラムを得た。試料 B は、エーテル中、周囲温度で 1 日間、結晶種 (エーテル中、周囲温度で 4 日間スラリー化することによって非晶性化合物 I から得た) とともにスラリー化することによって非晶性化合物 I から結晶化させた。

【0160】

試料 A は、化合物 I の形態 I を MeCN 中で周囲温度で 6 日間スラリー化することによって得られた。図 2 B に示す試料 B は、101 の融解開始点を示す。これに対して、試

50

料 A は、連続的な再結晶化から得られ、白色であったことから、この試料がより代表的な純粋な材料であることが示唆された。図 2 A に示す試料 A は、 111 (87 J/g) のより高い溶融開始点を示す。

【0161】

DVS 等温線は、形態 I が低い吸湿性を示すことを示唆している (図 4)。吸着 / 脱着サイクル中にヒステリシスなしで合計 0.7% の重量増加および損失が観察された。DVS 実験から回収された材料は、XRPD によって化合物 I の形態 I と同定された。

【0162】

(実施例 3)

化合物 I の材料 II の調製

化合物 I の形態 I を DCM に溶解し、その溶液をヘプタンに添加した。得られた懸濁液を周囲温度で 3 日間攪拌し、次いで、冷蔵状態で 8 日間攪拌して、化合物 I の材料 II を得た。

【0163】

また、化合物 I を EtOAc に溶解し、濃縮して油状物にした。残渣に、上記の通りに調製した化合物 I の材料 II の結晶種を添加し、MTBE を添加した。濁った混合物を周囲温度で 7 日間攪拌した。スラリーを高速蒸発により濃縮した。残渣を MTBE で処理し、化合物 I の材料 II を得た。

【0164】

化合物 I の材料 II は無水であり、 102 付近で融解が開始する (図 6)。

【0165】

化合物 I の材料 II の代表的な XRPD パターンを図 5 に示す。データは、材料 II が特有の結晶相であることを示唆している。しかし、試みたものの、材料 II の XRPD パターンをインデックス化して、相純度を確認することはできなかった。

【0166】

TGA 曲線 (図 7) は、 195 まで加熱した際に無視できる重量損失を示し、無水形態と一致している。

【0167】

DSC 曲線 (図 6) は、 102 付近に開始点を有する単一吸熱 (65 J/g) を示す。

【0168】

DVS 等温線は、材料 II が 85% 超の RH で顕著な吸湿性を示すことを示唆している (図 8)。吸着 / 脱着サイクルによる重量増加および損失はおよそ 3.4% であり、重量変化の大部分は 85% 超の RH で生じた。脱着時にヒステリシスが明白に見られた。DVS 実験から回収された材料は、XRPD によって化合物 I の材料 II と同定された。

【0169】

材料 II は、形態 I よりも観察される頻度が低く、速度論的実験 (溶媒 / 貧溶媒の添加) からのみ観察された。

【0170】

(実施例 4)

相互変換研究

室温での様々な溶媒系における化合物 I の形態 I と化合物 I の材料 II との間の二元相互変換スラリー実験を表 2 にまとめる。飽和溶液を作製し、次いで、ほぼ等量の 2 種の多形体から構成される混合物に添加した。試料を数日間スラリー化し、固体を採取し、XRPD で分析した。高温実験を試みたが、溶媒の溶解度は限られており、評価した期間内に変換は起こらなかった。室温での相互変換研究の結果から、形態 I が材料 II と比較して熱力学的に最も安定な形態であることが立証される。

【0171】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2

温度	時間	溶媒	結果
周囲	11日	EtOAc	A
周囲	11日	IPA	A
周囲	11日	水	A
94 ° C	2日	ヘプタン	A + B

10

【0172】

(実施例5)

化合物IのHCl形態Aの調製

79.2 mg の非晶性化合物 I を含む 0.5 mL の THF 溶液に、モル当量の HCl を含む THF を添加した。得られた固体をろ過して、化合物 I の HCl 形態 A を形成した。

【0173】

1.09 g の非晶性化合物 I を含む 3 mL のテトラヒドロフランを用いて、琥珀色の溶液を作製した。化合物 I 溶液を 250 RPM (磁気攪拌棒) で攪拌し、化合物 I の HCl 形態 A (上記の段落に従って作製) の結晶種を入れた。0.213 mL の 37% HCl を含む 2 mL のテトラヒドロフラン (モル当量) を用いて酸性溶液を作製し、次いで、結晶種を入れた化合物 I 溶液にゆっくりと添加した。沈殿が直ちに確認された。およそ 15 分後、固体を真空ろ過で収集し、2 mL のテトラヒドロフランですすぎ、一晚真空乾燥して、1.10 g の化合物 I の HCl 形態 A を得た。

20

【0174】

化合物 I の HCl 形態 A は無水であり、193 付近で融解が開始する。HCl 形態 A の単結晶構造を決定することに成功した。結晶系は単斜晶であり、空間群は $P2_1$ である。格子パラメータおよび計算体積は、 $a = 7.72088 (10)$ 、 $b = 7.57161 (10)$ 、 $c = 17.6273 (2)$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 98.0066 (12)^\circ$ 、 $\gamma = 90^\circ$ 、 $V = 1022.44 (2) \text{ \AA}^3$ である。式量は $422.85 \text{ g mol}^{-1}$ で、 $Z = 2$ であり、計算密度は 1.376 g cm^{-3} になる。結晶データおよび結晶学的データ収集パラメータのさらなる詳細を表 3 にまとめる。

30

【0175】

40

50

【表 3】

表 3。化合物 I の HCl 形態 A に関する結晶データおよびデータ収集パラメータ。

実験式	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₆	
式量 (g mol ⁻¹)	422.85	
温度 (K)	299.38(13)	
波長 (Å)	1.54184	
結晶系	単斜晶	
空間群	P2 ₁	
単位格子パラメータ		
$a = 7.72088(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$	10
$b = 7.57161(10) \text{ \AA}$	$\beta = 98.0066(12)^\circ$	
$c = 17.6273(2) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$	
単位格子体積 (Å ³)	1020.44(2)	
格子式単位、Z	2	
計算密度 (g cm ⁻³)	1.376	
吸収係数 (mm ⁻¹)	2.004	
F(000)	444	
結晶サイズ (mm ³)	0.36 × 0.16 × 0.03	
格子測定に使用された反射	7034	20
格子測定のための θ 範囲	5.0710° ~ 77.0390°	
収集された総反射	10895	
インデックス範囲	-9 ≤ h ≤ 8; -9 ≤ k ≤ 9; -22 ≤ l ≤ 22	
データ収集のための θ 範囲	$\theta_{\min} = 5.068^\circ$, $\theta_{\max} = 77.339^\circ$	
θ_{\max} の完全度	98.7%	
$\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ の完全度	99.9%	
吸収補正	マルチスキャン	
透過係数の範囲	0.716~1.000	
精密化方法	F ² における完全行列最小二乗法	
独立反射数	4117 [$R_{\text{int}} = 0.0267$, $R_{\sigma} = 0.0311$]	30
反射数 [$I > 2\sigma(I)$]	3854	
反射数/拘束数/パラメータ	4117 / 1 / 274	
F ² における適合度	S = 1.06	
最終残渣 [$I > 2\sigma(I)$]	R = 0.0389, $R_w = 0.1081$	
最終残渣 [全反射]	R = 0.0413, $R_w = 0.1106$	
最も大きな回折ピークおよびホール (e Å ⁻³)	0.492, -0.242	
最大/平均シフト/標準不確かさ	0.000 / 0.000	
絶対構造決定	フラックパラメータ: -0.001(11)	

【0176】

40

化合物 I の HCl 形態 A の TGA データは、188 まで加熱した際に 0.6% の重量損失を示している (図 11)。DSC は、193 付近に開始点を有する単一吸熱を示している (図 10)。DVS 等温線は、材料が顕著な吸湿性を示すことを示唆している (図 12)。収着サイクル中に 3% の重量増加が観察され、その大部分は 85% 超の RH で生じた。脱着時には 3.3% の重量損失が観察された。DVS 実験から回収された材料は、XRPD によると化合物 I の HCl 形態 A のままであった。化合物 I の HCl 形態 A に 40 / 75% RH で 27 日間ストレスを与えた。材料は、除去後に自由流動性粉末であることが観察され、XRPD パターンに変化は観察されなかった。

【0177】

50

(実施例 5)

塩スクリーン

化合物 I の形態 I の代替調製および化合物 I の塩スクリーン

(R) - (2 - (2 - (tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) ピリジン - 3 - イル) (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) メタノンは、米国特許第 10, 683, 285 号、または米国仮特許出願第 63 / 188, 735 号 (2021 年 5 月 14 日出願、表題「Methods of Making a Modulator of Hemoglobin」)、または PCT 出願 (本明細書と同日出願、表題「Methods of Making a Modulator of Hemoglobin」) に記載される方法に従って合成することができ、これらはすべて、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0178】

50 L 容の反応器に、(R) - (2 - (2 - (tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) エチル) ピリジン - 3 - イル) (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) メタノンの THF 溶液 (約 30 L の THF 中に 6.07 kg)、2, 6 - ジヒドロキシベンズアルデヒド (1.2 当量)、およびトリフェニルホスフィン (1.3 当量) を入れた。得られた混合物を 30 に温めた。混合物に、DIAD の THF 溶液 (約 9 L の THF 中に 1.3 当量) を、温度を 25 ~ 35 の間に維持しながら滴下で添加した。反応混合物を 30 で 30 分間攪拌した。反応混合物に水 (0.6 当量) を添加し、混合物を 30 でさらに 1 時間攪拌した。

【0179】

反応混合物に TBAF の THF 溶液 (0.5 当量、THF 中 1 M 溶液) を添加し、混合物を 18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、温度を 50 未満に維持しながら真空下で THF の大部分を除去した。残渣に 1.2 N の HCl 水溶液 (約 72 L) およびトルエン (約 30 L) を添加した。混合物を 20 で 15 分間攪拌し、層を分離した。水層をトルエンで 2 回抽出した (抽出 1 回あたり約 30 L)。水溶液に DCM (約 90 L) を添加し、混合物に、pH が pH 8 ~ pH 10 の間になるまで炭酸カリウムを添加した。層を分離した。DCM 溶液を水 (約 30 L) で洗浄し、減圧下で濃縮した。

20

【0180】

残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (シリカゲル 30 kg、溶離液として酢酸エチル : DCM : メタノール = 100 : 20 : 8 の混合物) によって精製した。これにより、粗製 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドが得られた。

30

【0181】

油状物としての粗製 (S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - ((4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ニコチノイル) モルホリン - 3 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒド (4.4 kg、11.4 mol) を EtOAc (9.11 L) に溶解した。得られた溶液に、化合物 I の形態 I の種結晶 (本明細書に記載した通りに調製) を添加し、反応混合物を 15 ~ 25 で 18 時間攪拌した。得られたスラリーを 35 ~ 45 に加熱し、18 時間攪拌した。スラリーに MTBE (52.8 L) を添加し、温度を 35 ~ 45 に維持しながら混合物を 18 時間攪拌した。スラリーを 15 ~ 25 に冷却し、18 時間攪拌した。固体をろ過によって収集し、MTBE (2.2 L) で洗浄し、35 ~ 45 で真空乾燥した。これにより、化合物 I の形態 I が得られた。

40

【0182】

次いで、55 種の酸性および中性コフォーマーを用いて、化合物 I の結晶性塩および共結晶の作製を試みた。約 115 回の実験を行った (データは示さず)。実験から得られた生成物を、PLM および / または XRPD によって結晶化度に関して定性的に評価した。

【0183】

本明細書に記載の HCl 塩に加えて、ベンゼンスルホン酸、1, 2 - エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 5 - ナフタレンジスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、シュウ酸、硫酸、および p - トルエンスルホン酸を含めた 8 種の異なる酸から、13 種

50

のユニークな結晶性材料および形態を得た。残りの対イオンおよびコフォーマーはすべて、結晶性材料を提供できなかったか、または遊離塩基形態 I、コフォーマー、もしくはその 2 つの組合せを提供した。

【 0 1 8 4 】

化合物 I のベシル酸塩形態 A

実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体 (1 0 6 . 2 m g) を、ベンゼンスルホン酸 / T H F 溶液 (0 . 5 m L の T H F 中に 5 4 . 4 m g) と合わせた。得られた溶液を周囲温度で 3 日間攪拌放置して、濃厚な灰白色スラリーを得た。スラリーを S w i n n e x フィルターホルダーにおいて 0 . 2 μ m ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気 (5 × 2 0 m L) でフラッシュした。得られた固体は、化合物 I のベシル酸塩形態 A からなるものであった。

10

【 0 1 8 5 】

化合物 I のベシル酸塩形態 A は、1 : 1 の化合物 I のベシル酸塩である (図 1 7) 。化合物 I のベシル酸塩形態 A はヘミ T H F 溶媒和物であるように見えるが、単位格子の体積は可変であり、おそらく溶媒含有量の違いを相殺している。X R P D パターン (データは示さず) は、真空下で 4 4 にさらされた試料のピークが右にシフトしていることを示しており、これは単位格子の体積の減少に関連している。結晶構造は、化合物 I のトシル酸塩形態 A ならびに化合物 I のエシル酸塩形態 A および B と等構造である。

【 0 1 8 6 】

化合物 I のベシル酸塩形態 A 中のベンゼンスルホン酸の化学量論量を、溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法によって確認した。およそ 6 . 7 5 p p m の二重線は、化合物 I の 1 個のプロトンに対応し、積分すると 1 0 0 になる。およそ 7 . 6 p p m および 7 . 3 1 p p m の多重線は、ベンゼンスルホン酸の 5 個のプロトンに対応する。これらのピークを積分すると合計 4 8 4 . 2 1 になる。化合物 I / ベンゼンスルホン酸の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、1 0 0 : 9 6 . 8 4 または 1 : 1 である。この試料はまた、T H F の 8 個のプロトンに対応する多重線をおよそ 3 . 6 0 p p m および 1 . 7 5 p p m に示した。これらのピークを積分すると合計 3 6 7 . 0 8 になる。化合物 I / T H F の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、1 0 0 : 4 5 . 8 9 または 1 : 0 . 5 である。

20

【 0 1 8 7 】

溶媒和試料の示差走査熱量測定は、1 1 3 . 9 および 1 2 9 . 7 に 2 つの小さな吸熱を示した (図 1 8) 。熱重量分析によって、およそ 8 5 までに無視できる重量損失が見られた (図 1 9) 。およそ 8 5 ~ 2 1 1 に 2 段階の重量損失が観察された。3 7 ~ 1 4 5 に 3 . 9 % の重量損失が観察された。1 4 5 ~ 2 1 1 に 6 . 6 % の重量損失が観察された。3 . 9 % の重量損失は、化合物 I 1 m o l あたり T H F 0 . 3 m o l と一致する。これは、前述の単位格子サイズのばらつきに起因して、N M R で観察されたものよりもわずかに低い。

30

【 0 1 8 8 】

化合物 I のエジシル酸塩形態 A

1 , 2 - エタンジスルホン酸の E t O H 溶液 (1 m L の E t O H 中に 5 4 . 1 m g) を、実施例 5 に記載の通りに調製した化合物 I の固体 (1 0 5 . 1 m g) に添加した。灰白色スラリーを 2 日間攪拌した。2 日後、スラリーはピンク色に変化した。スラリーを S w i n n e x フィルターホルダーにおいて 0 . 2 μ m ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気 (5 × 2 0 m L) でフラッシュした。得られた湿った固体は、化合物 I のエジシル酸塩形態 A からなるものであった。

40

【 0 1 8 9 】

化合物 I のエジシル酸塩形態 A は、準安定な 1 : 1 の化合物 I のエジシル酸塩である (図 2 0) 。試料は、わずかに湿ったピンク色の固体からなるものであった。過剰溶媒を特徴とするが、化合物 I のエジシル酸塩形態 A を暫定的に無水物として記載する。

【 0 1 9 0 】

50

わずかに湿った材料の X R P D パターン（データは示さず）は、無水 1 : 1 エジシル酸塩と一致する単位格子体積でインデックス化することに成功した。化合物 I のエジシル酸塩形態 A 中の 1, 2 - エタンジスルホン酸の化学量論量を、溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法によって確認した。およそ 6 . 7 5 p p m の二重線は、化合物 I の 1 個のプロトンに対応し、積分すると 1 0 0 になる。2 . 6 8 p p m の一重線は、1, 2 - エタンジスルホン酸の 4 個のプロトンに対応する。このピークは積分すると 2 8 2 . 1 8 8 になる。化合物 I / 1, 2 - エタンジスルホン酸の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、1 0 0 : 7 0 . 5 4 7 または 1 : 0 . 7 である。過剰なエタノールが明らかである。

【 0 1 9 1 】

湿った試料の D S C（図 2 1）および T G A（図 2 2）サーモグラムは、9 1 . 4 以降に熱的不安定性を示した。T G A において 3 9 ~ 9 1 に 0 . 8 % の重量損失が観察された。どちらの実験でも、加熱すると材料が膨張して試料パンから出た。

【 0 1 9 2 】

化合物 I のエジシル酸塩形態 A の物理的安定性を調査した。固体は、相対湿度レベルがおよそ 5 7 % の周囲条件にさらすと、非常に粘着性になった。これは、化合物 I のエジシル酸塩形態 A が非常に吸湿性であり、周囲条件下では安定ではないことを示唆している。湿った試料を 4 3 の真空オープンで乾燥させると、物理的不安定性が示され、得られた材料の X 線パターンに識別不能なピークが追加された（データは示さず）。これはおそらく、上述したように、示差走査熱量測定および熱重量分析を行うときに観察された熱的不安定性に起因する。

【 0 1 9 3 】

化合物 I のエジシル酸塩材料 B

実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体の T H F 溶液（0 . 5 m L の T H F 中に 9 9 . 0 m g）を 1, 2 - エタンジスルホン酸の固体（6 2 . 1 m g）に添加し、得られたスラリーを周囲温度で 2 日間攪拌放置して、濃いオレンジ色の固体を含む透明な溶液を得た。溶液を使い捨てピペットでデカントし、残った固体を N₂ 下で短時間乾燥させた。得られた粘着性固体は、化合物 I のエジシル酸塩材料 B からなるものであった。

【 0 1 9 4 】

化合物 I のエジシル酸塩材料 B は、おそらく無水の 1 : 1 の化合物 I のエジシル酸塩である（図 2 3）。

【 0 1 9 5 】

化合物 I のエジシル酸塩材料 B 中の 1, 2 - エタンジスルホン酸の化学量論量を、溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法によって確認した。およそ 6 . 7 5 p p m の二重線は、化合物 I の 1 個のプロトンに対応し、積分すると 1 0 0 になる。2 . 6 8 p p m の一重線は、1, 2 - エタンジスルホン酸の 4 個のプロトンに対応する。このピークは積分すると 4 8 4 . 3 8 0 になる。化合物 I / 1, 2 - エタンジスルホン酸の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、1 0 0 : 1 2 1 . 0 9 5 または 1 : 1 . 2 である。

【 0 1 9 6 】

示差走査熱量測定は、1 1 7 . 8、1 8 7 . 3、および 2 0 7 . 8 に 3 つの幅広くて浅い吸熱を示した（図 2 4）。乾燥済み試料の熱重量分析は、4 6 ~ 2 0 4 にわたって 1 . 1 % の重量損失を示した（図 2 5）。この重量損失はおそらく水によるものであり、この材料が吸湿性でもあり得ることを示唆している。これは、様々な温度の真空オープンでの物理的安定性試験によってさらに観察することができる（データは示さず）。化合物 I のエジシル酸塩材料 B を真空下で 4 4 にさらすと、X R P D による追加の未同定ピークを有する化合物 I のエジシル酸塩材料 B が得られた。これらの余分なピークは、真空下 8 0 でさらに乾燥させた後ではもはや分からなくなった。この未同定ピークは、X R P D が得られる前に、吸湿性のために化合物 I のエジシル酸塩材料 B が水を吸収した結果であると考えられる。

【 0 1 9 7 】

化合物 I のエシル酸塩形態 A

実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体 (1 0 7 . 4 m g) を、周囲温度で I P A (2 m L) 中でスラリー化した。エタンスルホン酸 (2 4 . 5 μ L) をスラリーに添加した。混合物を 5 日間攪拌して、淡いピンク色のスラリーを得た。スラリーを S w i n n e x フィルターホルダーにおいて 0 . 2 μ m ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気 (5 \times 2 0 m L) でフラッシュした。得られた固体は、化合物 I のエシル酸塩形態 A からなるものであった。

【 0 1 9 8 】

化合物 I のエシル酸塩形態 A は、1 : 1 の化合物 I のエシル酸塩の I P A 溶媒和物からなる (図 2 6) 。 I P A の化学量論量は分析ごとに異なり、確認できなかった。さらに、単位格子の体積は、変化することが示され、おそらく溶媒含有量の違いを相殺している。X R P D パターン (データは示さず) は、4 4 の真空オープンで脱溶媒した試料のインデックス付きピークのわずかなシフトを示し、単位格子がわずかに小さくなっていることを示している。追加のピークも明らかとなっており、これは溶媒和物が物理的に安定ではないことを示唆している。形態は、化合物 I のベシル酸塩形態 A、化合物 I のエシル酸塩形態 B、および化合物 I のトシル酸塩形態 A と等構造である。

10

【 0 1 9 9 】

化合物 I のエシル酸塩形態 A 中のエタンスルホン酸の化学量論量を、溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法によって確認した。およそ 6 . 7 5 p p m の二重線は、化合物 I の 1 個のプロトンに対応し、積分すると 1 0 0 になる。およそ 2 . 4 p p m の四重線およびおよそ 1 . 0 7 p p m の三重線は、エタンスルホン酸の 5 個のプロトンに対応する。これらのピークを積分すると 6 3 2 . 9 0 5 になる。化合物 I / エタンスルホン酸の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、1 0 0 : 1 2 6 . 5 8 1 または 1 : 1 . 3 である。この試料はまた、I P A の 6 個のプロトンに対応する二重線をおよそ 1 . 0 4 p p m に示した。これらのピークを積分すると合計 1 7 9 4 . 4 2 5 である。化合物 I / I P A の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、1 0 0 : 2 9 9 . 0 7 1 または 1 : 3 である。

20

【 0 2 0 0 】

溶媒和試料の示差走査熱量測定は、4 9 . 6 および 1 7 1 . 6 に 2 つの幅広くて浅い吸熱、ならびに 1 0 0 . 0 に鋭い吸熱を示した (図 2 7) 。熱重量分析によって、およそ 3 1 ~ 9 1 および 9 3 ~ 1 7 0 に 2 段階の重量損失が観察された (図 2 8) 。およそ 3 1 ~ 9 1 に 3 . 8 % の重量損失が観察され、9 3 ~ 1 7 0 に 1 7 . 6 % の重量損失が観察された。これは、化合物 I 1 モルあたり I P A 2 . 1 モルの損失と一致する。N M R と T G A の両方で観察された I P A 含有量の不一致は、化合物 I のエシル酸塩形態 A が可変溶媒和物であることをさらに裏付けている。

30

【 0 2 0 1 】

化合物 I のエシル酸塩形態 B

実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体 (1 2 8 . 1 m g) を、超音波処理をしながら周囲温度でアセトン (1 m L) に溶解した。エタンスルホン酸 (2 9 . 0 μ L) を溶液に添加した。溶液を 1 日間攪拌して、灰白色スラリーを得た。スラリーを S w i n n e x フィルターホルダーにおいて 0 . 2 μ m ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気 (5 \times 2 0 m L) でフラッシュした。得られた固体は、化合物 I のエシル酸塩形態 B からなるものであった。

40

【 0 2 0 2 】

化合物 I のエシル酸塩形態 B は、1 : 1 の化合物 I のエシル酸塩からなる (図 2 9) 。化合物 I のエシル酸塩形態 B はまた、化合物 I のエシル酸塩形態 A、化合物 I のベシル酸塩形態 A、および化合物 I のトシル酸塩形態 A と等構造に見える。これらの可変溶媒和物との構造類似性に起因して、化合物 I のエシル酸塩形態 B が可変ヘミアセトン溶媒和物である可能性が非常に高い。単位格子体積は、ピークのシフトによって溶媒含有量の違いを相殺することが示された (データは示さず) 。化合物 I のエシル酸塩形態 B の物理的安定性も、周囲温度において 9 0 % の相対湿度条件下で評価した。これらの条件下では、試料

50

は潮解し、したがって非常に吸湿性であった。

【0203】

化合物 I のエシル酸塩形態 B 中のエタンスルホン酸の化学量論量を、溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法によって確認した。およそ 6.75 ppm の二重線は、化合物 I の 1 個のプロトンに対応し、積分すると 100 になる。およそ 2.42 ppm の四重線およびおよそ 1.07 ppm の三重線は、エタンスルホン酸の 5 個のプロトンに対応する。これらのピークを積分すると 382.97 になる。化合物 I / エタンスルホン酸の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 76.594 または 1 : 0.8 である。アセトンの 6 個のプロトンに対応する 2.09 ppm の一重線も存在した。このピークを積分すると 184.94 になる。化合物 I / アセトンの比は、プロトン 1 個あたりの積分値に

10

【0204】

試料の示差走査熱量測定は、97.0 を開始点とするわずかに幅広い吸熱を示した (図 30)。熱重量分析によって、41 ~ 117 にわたって 2.6% のわずかな重量損失が見られた (図 31)。これはアセトン 1 mol あたり 0.23 mol と計算された。NMR と TGA の両方で観察されたアセトン含有量の不一致は、化合物 I のエシル酸塩形態 B が可変溶媒和物であることをさらに裏付けている。

【0205】

化合物 I のナバジル酸塩形態 A

ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸の EtOH 溶液 (1 mL の EtOH 中に 95.4 mg) を、実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体 (98.8 mg) に添加した。混合物を周囲温度で 2 日間攪拌した。2 日後、混合物はピンク色スラリーになった。スラリーを Swinnex フィルターホルダーにおいて 0.2 μm ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気 (5 x 20 mL) でフラッシュした。得られた固体は、化合物 I のナバジル酸塩形態 A からなるものであった。

20

【0206】

化合物 I のナバジル酸塩形態 A は、1 : 1 の化合物 I のナバジル酸塩のエタノール溶媒和物からなる (図 32)。材料の XRPD パターンは、溶媒和した 1 : 1 ナバジシル酸塩と一致する単位格子体積でインデックス化することに成功した。エタノールの化学量論量は、3 mol / mol 以上であると思われる。溶媒和物は、真空下で 43 にさらされると物理的に安定せず、追加の未知のピークが 4 日以内に XRPD によって明らかになった (データは示さず)。化合物 I のナバジル酸塩形態 A に関連するピークに顕著なシフトは観察されず、溶媒和物が増加しないことが示唆された。

30

【0207】

化合物 I のナバジル酸塩形態 A 中のナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸の化学量論量を、溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法によって確認した。およそ 6.75 ppm の二重線は、化合物 I の 1 個のプロトンに対応し、積分すると 100 になる。およそ 8.96 ppm および 7.93 ppm の二重線ならびにおよそ 7.41 ppm の三重線は、ナフタレン (naphthalene) - 1, 5 - ジスルホン酸の 6 個のプロトンに対応する。これらのピークを積分すると 449.158 になる。化合物 I / ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 74.90 または 1 : 0.7 である。この試料はまた、およそ 3.45 ppm に四重線、およそ 1.06 ppm に三重線を示し、これらは EtOH の 5 個のプロトンに対応する。これらのピークを積分すると合計 1754.551 になる。化合物 I / EtOH の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 350.9 または 1 : 3.5 である。

40

【0208】

溶媒和試料の示差走査熱量測定は、69.8、151.0、および 198.4 に 3 つの幅広い吸熱を示した (図 33)。熱重量分析によって 3 段階の重量損失が見られ (図 34)、これは DSC で観察された吸熱と一致した。最初に、30 ~ 117 に 16.9% の重量損失が見られ、続いて、117 ~ 162 に 5.9% の重量損失、163

50

~ 225 に 3.7% の重量損失が見られた。これは、化合物 I 1 モルあたり 3 モルのエタノールの損失と一致する。

【0209】

化合物 I のナバジル酸塩材料 B

実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体 (98.1 mg) を、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸 / THF 溶液 (0.5 mL の THF 中に 50.2 mg) と合わせ、得られた溶液を周囲温度で 2 日間攪拌放置して、灰白色スラリーを得た。スラリーを Swinnex フィルターホルダーにおいて 0.2 μm ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気 (5 × 20 mL) でフラッシュした。得られた固体は、化合物 I のナバジル酸塩材料 B からなるものであった。

10

【0210】

化合物 I のナバジル酸塩材料 B は、1 : 1 の化合物 I のナバジル酸塩の THF 溶媒和物である可能性が高い (図 35)。材料の XRPD パターンはうまくインデックス化されず、相純度を確認することはできなかった。

【0211】

化合物 I のナバジル酸塩材料 B 中のナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸の化学量論量を、溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法によって確認した。およそ 6.75 ppm の二重線は、化合物 I の 1 個のプロトンに対応し、積分すると 100 になる。およそ 8.85 ppm および 7.90 ppm の二重線、ならびにおよそ 7.4 ppm の三重線は、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸の 6 個のプロトンに対応する。これらのピークを積分すると 476.767 になる。化合物 I / ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 79.46 または 1 : 0.8 である。この試料はまた、THF の 8 個のプロトンに対応する多重線をおよそ 3.60 ppm および 1.75 ppm に示した。これらのピークを積分すると合計 813.548 になる。化合物 I / THF の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 101.69 または 1 : 1 である。

20

【0212】

溶媒和試料の示差走査熱量測定は、77.1 および 157.5 に 2 つの幅広い吸熱を示した (図 36)。熱重量分析によって、46 ~ 162 にわたって 5.5% の重量損失が見られた (図 37)。これは THF 1 mol あたり 0.5 mol に一致すると計算された。

30

【0213】

化合物 I のナブシル酸塩形態 A

実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体 (98.3 mg) を、ナフタレン - 2 - スルホン酸 / THF 溶液 (0.5 mL の THF 中に 69.0 mg) と合わせ、得られた溶液を周囲温度で 2 日間攪拌放置して、黄色スラリーを得た。スラリーを遠心分離し、黄色固体から透明な溶液をデカントした。固体を N₂ 下で簡単に乾燥させた。得られた湿った固体は、化合物 I のナブシル酸塩形態 A からなるものであった。

【0214】

化合物 I のナブシル酸塩形態 A は、1 : 1 の化合物 I のナブシル酸塩の THF 溶媒和物からなる (図 38)。湿った材料の XRPD パターンは、1 : 1 のナブシル酸塩としてうまくインデックス化され、単位格子の体積は THF 1 mol あたり少なくとも 1 mol を含むのに十分過剰なものであった。

40

【0215】

化合物 I のナブシル酸塩形態 A 中のナフタレン - 2 - スルホン酸の化学量論量を、溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法によって示した。およそ 6.75 ppm の二重線は、化合物 I の 1 個のプロトンに対応し、積分すると 100 になる。およそ 8.14 ppm の一重線、およそ 7.97 ppm および 7.90 ppm の多重線、ならびにおよそ 7.7 ppm の二重線は、ナフタレン - 2 - スルホン酸の 4 個のプロトンに対応する。これらのピークを積分すると 986.947 になる。化合物 I / ナフタレン - 2 - スルホン酸の比は、プ

50

ロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 246.74 または 1 : 2.5 である。この試料はまた、THF の 8 個のプロトンに対応する多重線をおよそ 3.60 ppm および 1.75 ppm に示した。これらのピークを積分すると合計 2375.854 になる。化合物 I / THF の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 297.0 または 1 : 3 である。試料を過剰な THF で湿らせたため、これは、化合物 I のナブシル酸塩形態 A の溶媒化学量論量を示すものではない。

【0216】

化合物 I のナブシル酸塩材料 B

実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体 (120.4 mg) を、ナフタレン - 2 - スルホン酸 / THF 溶液 (1 mL の THF 中に 76.5 mg) と合わせ、得られた溶液を周囲温度で 3 日間攪拌放置して、灰白色スラリーを得た。スラリーを Swinnex フィルターホルダーにおいて 0.2 μm ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気 (5 × 20 mL) でフラッシュした。得られた固体は、化合物 I のナブシル酸塩材料 B からなるものであった。

10

【0217】

化合物 I のナブシル酸塩材料 B は、潜在的に溶媒和した、1 : 1 の化合物 I のナブシル酸塩からなる (図 39)。材料の XRPD パターンはうまくインデックス化されず、相純度を確認することはできなかった。NMR および TGA データは、0.5 mol/mol 以下の THF 溶媒和物の可能性を示唆している。

【0218】

化合物 I のナブシル酸塩材料 B 中のナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸の化学量論量を、溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法によって確認した。およそ 6.75 ppm の二重線は、化合物 I の 1 個のプロトンに対応し、積分すると 100 になる。およそ 8.15 ppm の一重線、およそ 7.97 ppm および 7.90 ppm の多重線、ならびにおよそ 7.71 ppm の二重線は、ナフタレン - 2 - スルホン酸の 7 個のプロトンに対応する。これらのピークを積分すると 1030.08 になる。化合物 I / ナフタレン - 2 - スルホン酸の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 147.15 または 1 : 1.5 である。この試料はまた、THF の 8 個のプロトンに対応する多重線をおよそ 3.60 ppm および 1.75 ppm に示した。これらのピークを積分すると合計 428.23 になる。化合物 I / THF の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 53.529 または 1 : 0.5 である。

20

30

【0219】

試料の示差走査熱量測定は、52.0、110.7、および 177.3 に 3 つの幅広い吸熱を示した (図 40)。熱重量分析によって、40 ~ 117 にわたって 3.0 % の重量損失が見られた (図 41)。この重量損失は、THF 1 mol あたり 0.26 mol と計算された。

【0220】

化合物 I のシュウ酸塩材料 A

シュウ酸の EtOH 溶液 (1 mL の EtOH 中に 23.9 mg) を、実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体 (98.8 mg) に添加した。灰白色スラリーを 2 日間攪拌した。スラリーを Swinnex フィルターホルダーにおいて 0.2 μm ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気 (5 × 20 mL) でフラッシュした。得られた固体は、化合物 I のシュウ酸塩材料 A からなるものであった。

40

【0221】

化合物 I のシュウ酸塩材料 A は、溶媒和していない、化合物 I のヘミシュウ酸塩からなる可能性が高い (図 42)。材料の XRPD パターンはうまくインデックス化されず、相純度を確認することはできなかった。物理的安定性は評価されなかったが、熱重量分析における重量損失は、化合物 I のシュウ酸塩材料 A が吸湿性であることを示唆している。

【0222】

化合物 I のシュウ酸塩材料 A 中のシュウ酸の化学量論量は、イオンクロマトグラフィに

50

よってシュウ酸イオン 1 mol あたり 0.42 mol 含有することが確認された。溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法は、化合物 I の化学構造と一致しており、残留有機溶媒は見られなかった。

【0223】

試料の示差走査熱量測定は、67.6 に幅広く浅い吸熱を示し、110.9 を開始点とする鋭い吸熱を示した(図43)。熱重量分析によって、39~122 にわたって1.3%の重量損失が観察された(図44)。NMRにより残留溶媒が観察されなかったため、この重量損失は、水に起因する可能性が高く、化合物 I のシュウ酸塩材料 A が吸湿性であり得ることを示唆している。

【0224】

化合物 I のシュウ酸塩形態 B

シュウ酸のアセトン溶液(0.5 mL のアセトン中に 26.1 mg)を、実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体(106.1 mg)に添加した。透明な黄色溶液を1日間攪拌して、灰白色スラリーを得た。スラリーを Swinnext フィルターホルダーにおいて 0.2 μm ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気(5×20 mL)でフラッシュした。得られた固体は、化合物 I のシュウ酸塩形態 B からなるものであった。

【0225】

化合物 I のシュウ酸塩形態 B の XRPD パターン(図45)は、溶媒和していない 1:1 シュウ酸塩と一致する単位格子体積でインデックス化することに成功した。化合物 I のシュウ酸塩形態 B の物理的安定性を高湿条件下で評価した。90% RH および周囲温度では、材料は 11 日後でも主に化合物 I のシュウ酸塩形態 B であった(データは示さず)。XRPD パターンにおいて 16.96°(2θ) に 1 つの追加のピークが示された。

【0226】

化合物 I のシュウ酸塩形態 B の水溶解度は、134 mg/mL 超であることが示された。

【0227】

化合物 I のシュウ酸塩形態 B 中のシュウ酸の化学量論量は、イオンクロマトグラフィによって陰イオンの化合物 I に対するモル比が 1:1 であることが確認された。溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法を使用して、化合物 I の化学構造を確認した。NMR では、感知できる量の残留有機溶媒は見られなかった。

【0228】

試料の示差走査熱量測定は、117.5 を開始点とする鋭い吸熱を示した(図46)。熱重量分析によって、49~128 にわたってわずか 0.2% の重量損失が観察され、無水/非溶媒和形態と一致した(図47)。その後分解が起こった。

【0229】

化合物 I の硫酸塩形態 A

実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体(99.1 mg)を、周囲温度で IPA (2 mL) 中でスラリー化した。硫酸(14.5 μL)をスラリーに添加した。混合物を 5 日間攪拌して、淡いピンク色スラリーを得た。スラリーを Swinnext フィルターホルダーにおいて 0.2 μm ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気(5×20 mL)でフラッシュした。得られた湿ったピンク色固体を 43 の真空オープンで 2 日間かけてさらに乾燥させた。乾燥固体は、化合物 I の硫酸塩形態 A からなるものであった。

【0230】

化合物 I の硫酸塩形態 A は、溶媒和していない 1:1 の化合物 I の硫酸塩からなる(図48)。材料の XRPD パターンは、溶媒和していない 1:1 硫酸塩と一致する単位格子体積でインデックス化することに成功した。化合物 I の硫酸塩形態 A は、43 の真空下で 2 日間、XRPD によって物理的に安定であることが示された。しかし、この塩は吸湿性があり、周囲温度で 90% RH では 1 日以内に潮解することが示された。

10

20

30

40

50

【0231】

化合物 I の硫酸塩形態 A は、87 mg / mL 超の水溶解度を示す。

【0232】

化合物 I の硫酸塩形態 A 中の硫酸の化学量論量は、イオンクロマトグラフィによって化合物 I の陰イオンに対するモル比が 1 : 1 であることが確認された。溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法を使用して、化合物 I の化学構造を確認した。NMR では、感知できる量の残留有機溶媒は見られなかった。

【0233】

試料の示差走査熱量測定は、146.0 を開始点とする鋭い吸熱を示した（図 49）。熱重量分析によって、46 ~ 161 にわたってわずか 1.4% の重量損失が観察された（図 50）。その後分解が起こった。NMR では溶媒が観察されなかったため、この重量損失は、水に起因する可能性が高く、化合物 I の硫酸塩形態 A が吸湿性であり得ることを示唆している。

10

【0234】

化合物 I のトシル酸塩形態 A

実施例 5 に記載した通りに調製した化合物 I の固体（92.3 mg）を、p-トルエンスルホン酸一水和物 / THF 溶液（0.5 mL の THF 中に 46.7 mg）と合わせ、得られた溶液を周囲温度で 3 日間攪拌放置して、濃厚な灰白色スラリーを得た。スラリーを Swinnex フィルターホルダーにおいて 0.2 μm ナイロンフィルターでろ過した。固体をフィルター上において空気（5 × 20 mL）でフラッシュした。得られた固体は、化合物 I のトシル酸塩形態 A からなるものであった。

20

【0235】

化合物 I のトシル酸塩形態 A は、1 : 1 の化合物 I のトシル酸塩からなる（図 51）。化合物 I のトシル酸塩形態 A はヘミ THF 溶媒和物であるように見えるが、単位格子の体積は可変であり、おそらく溶媒含有量の違いを相殺している。XRPD パターン（データは示さず）は、真空下で 44 にさらされた試料のピークが右にシフトしていることを示しており、これは単位格子の体積の減少に関連している。結晶構造は、化合物 I のベシル酸塩形態 A ならびに化合物 I のエシル酸塩形態 A および B と等構造である。

【0236】

化合物 I のトシル酸塩形態 A 中の p-トルエンスルホン酸の化学量論を、溶液状態プロトン核磁気共鳴分光法によって確認した。およそ 6.75 ppm の二重線は、化合物 I の 1 個のプロトンに対応し、積分すると 100 になる。およそ 7.45 ppm および 7.13 ppm の二重線、ならびに 2.29 ppm の一重線は、p-トルエンスルホン酸の 7 個のプロトンに対応する。これらのピークを積分すると合計 788.20 になる。化合物 I / p-トルエンスルホン酸の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 112.6 または 1 : 1.1 である。この試料はまた、THF の 8 個のプロトンに対応する多重線をおよそ 3.60 ppm および 1.75 ppm に示した。これらのピークを積分すると合計 400.61 になる。化合物 I / THF の比は、プロトン 1 個あたりの積分値に基づくと、100 : 50.08 または 1 : 0.5 である。

30

【0237】

溶媒和試料の示差走査熱量測定は、114.6 に重なり合った幅広い吸熱を示した（図 52）。TGA によって、43 ~ 137 にわたって 3.3% の重量損失が観察され（図 53）、これは化合物 I 1 mol あたり THF 0.3 mol と一致するものであった。NMR および TGA における THF の存在量の相違は、前述したように、単位格子において許容されるばらつきによるものである。

40

【0238】

バイオアッセイ

前述の結晶性形態は、米国特許第 10,683,285 号に記載されているような、しかしこれらに限定されない、生物学的活性について公表されているアッセイで試験することができる。

50

【 0 2 3 9 】

本明細書において引用したすべての特許および他の参考文献は、本開示が関係する当業者の技術レベルを示すものであり、各参考文献が個々に参照によりその全体が組み込まれる場合と同じ程度に、いずれの表および図も含めてその全体が参照により組み込まれる。

【 0 2 4 0 】

当業者なら、本開示が、言及した目的および利点、ならびにそれらに付随するものを得るために十分に適合していることを容易に認識するであろう。好ましい諸実施形態を現時点で代表するものとして本明細書に記載した方法、変形、および組成物は、例示的なものであり、本開示の範囲を限定することを意図したものではない。そこでの変更および他の用途は、当業者には思いつくであろうが、それらは本開示の趣旨内に包含され、特許請求の範囲によって定義される。

10

【 図面 】

【 図 1 】

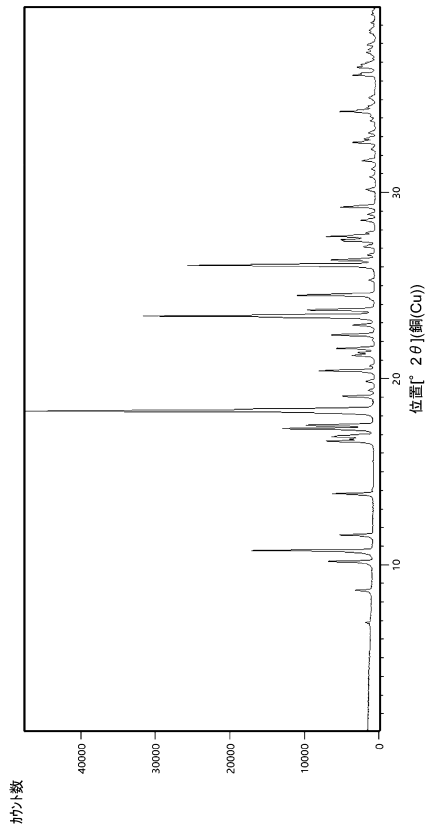


図 1

【 図 2 - 1 】

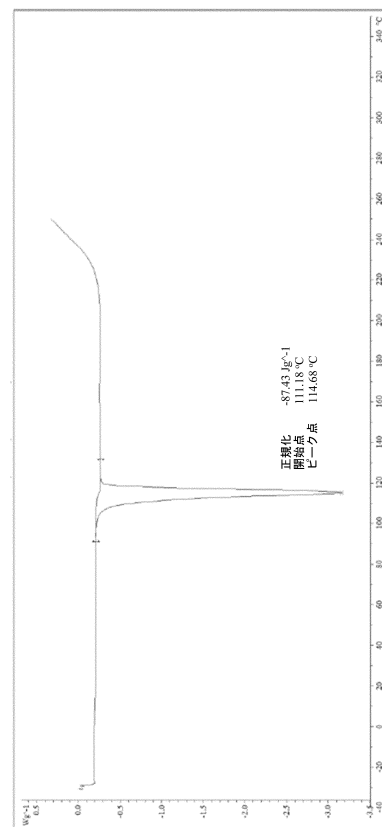


図 2A

20

30

40

50

【 図 2 - 2 】

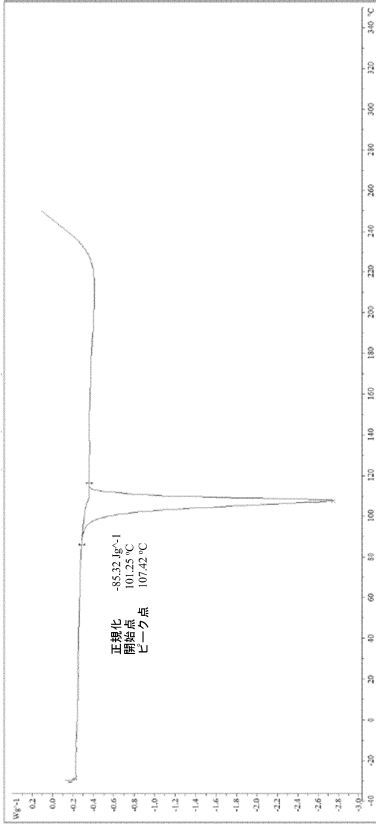


図 2B

【 図 3 】

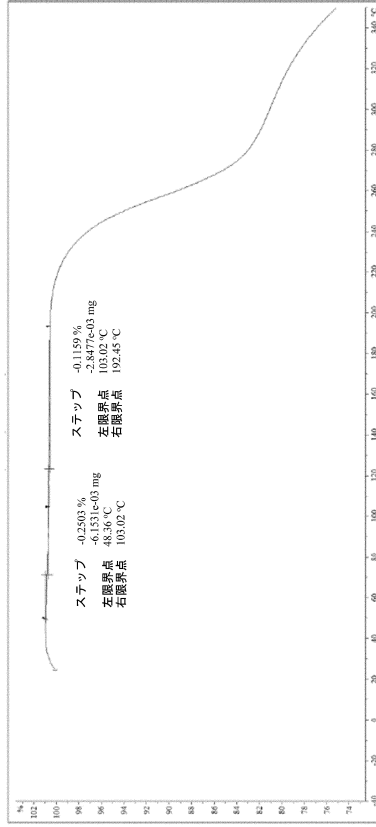


図 3

【 図 4 】

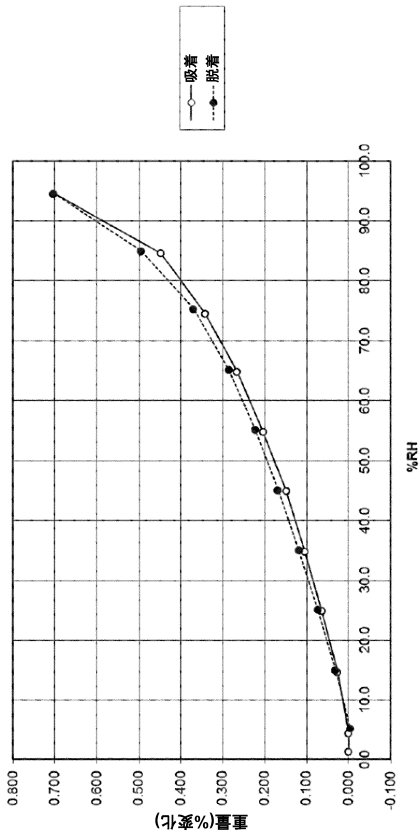


図 4

【 図 5 】

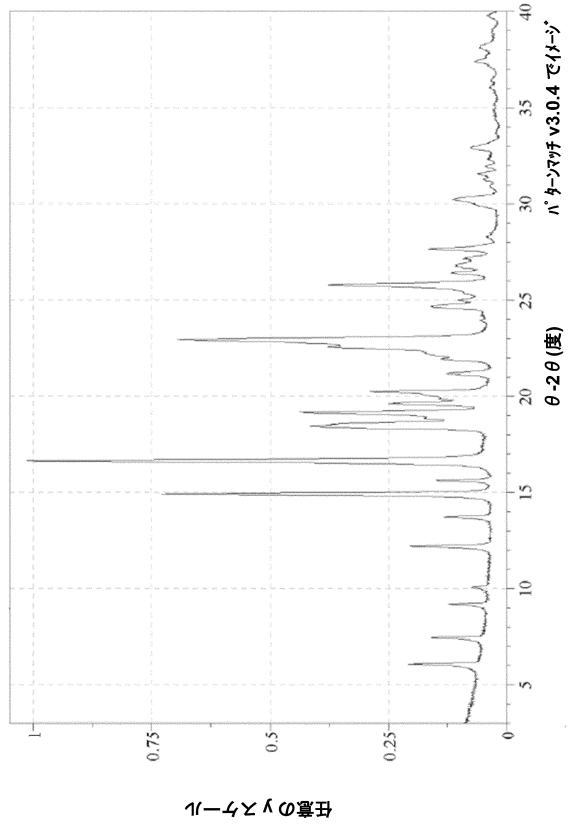


図 5

10

20

30

40

50

【 図 6 】

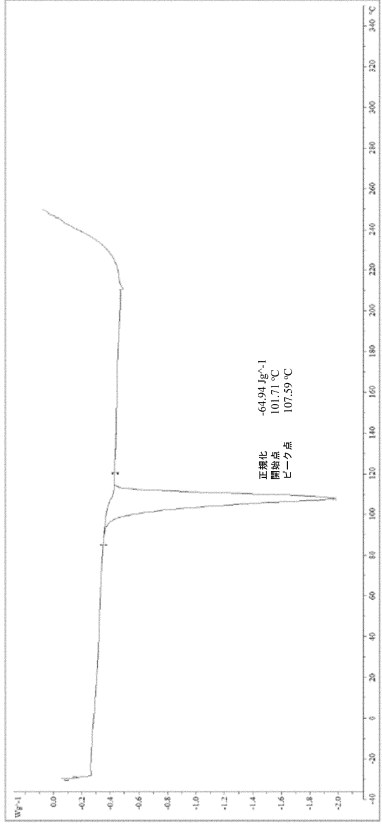


図 6

【 図 7 】

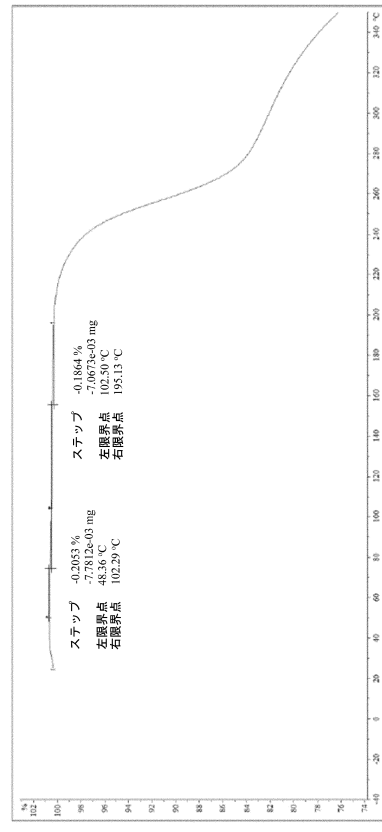


図 7

【 図 8 】

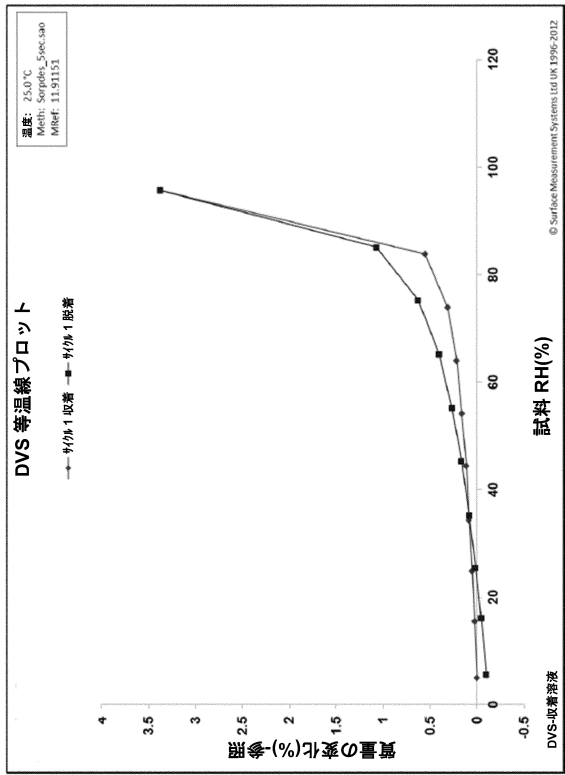


図 8

【 図 9 】

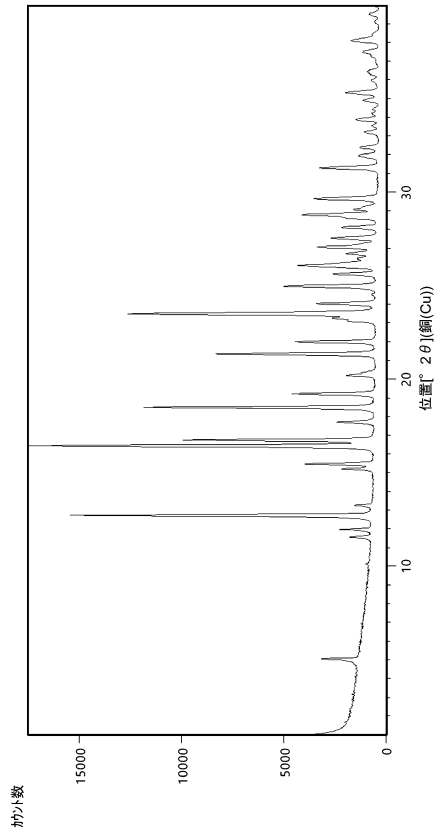


図 9

10

20

30

40

50

【 図 1 0 】

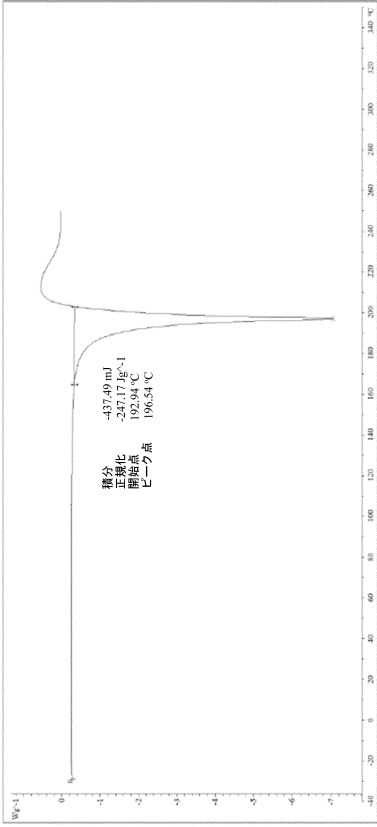


図 10

【 図 1 1 】

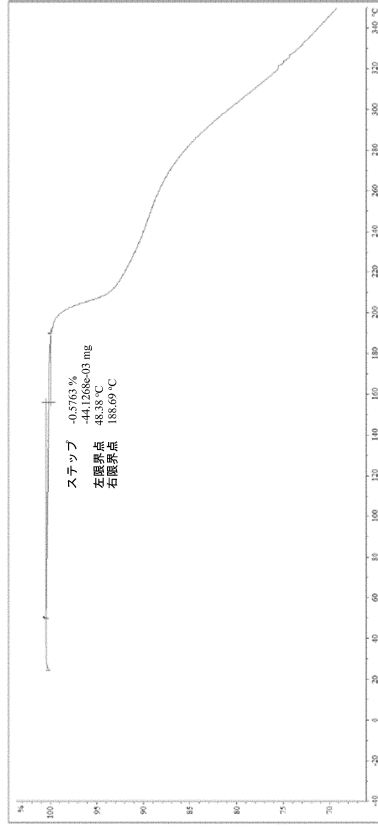


図 11

【 図 1 2 】

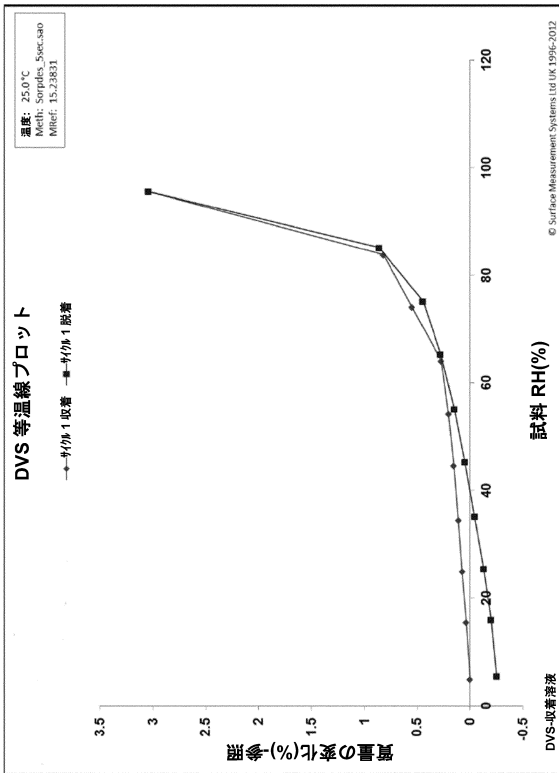


図 12

【 図 1 3 】

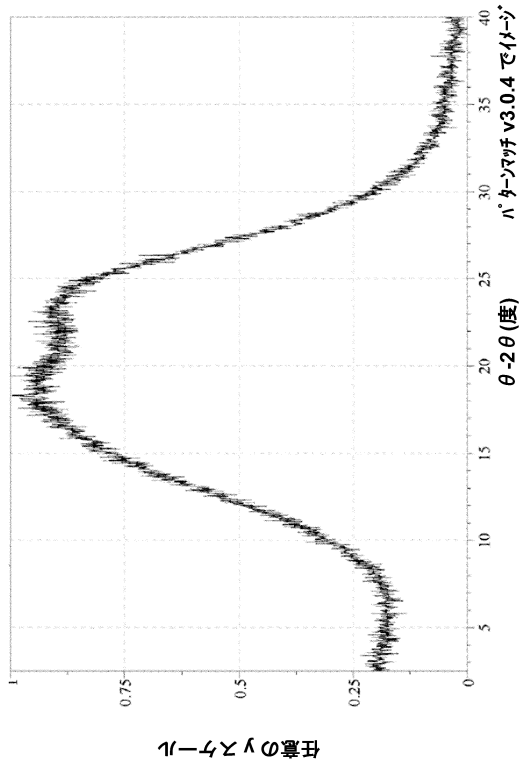


図 13

10

20

30

40

50

【 図 1 4 】

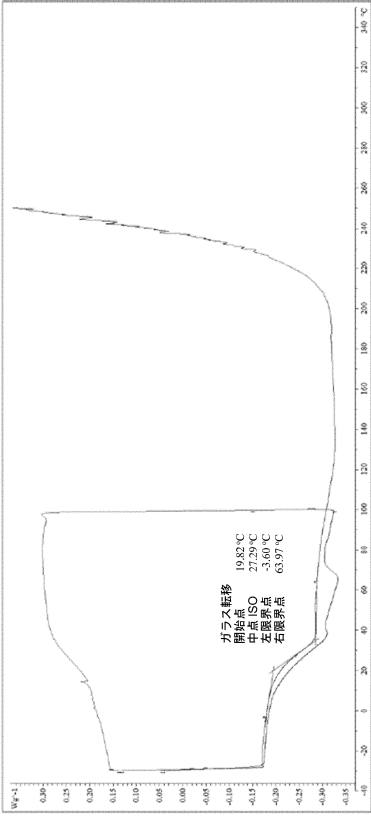


図 14

【 図 1 5 】

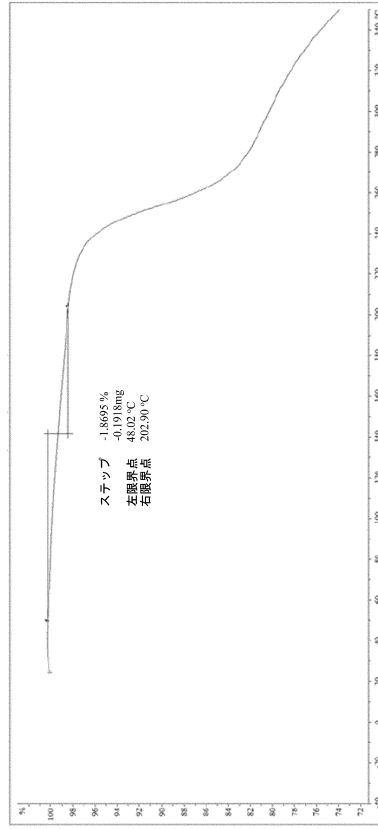


図 15

10

20

【 図 1 6 】

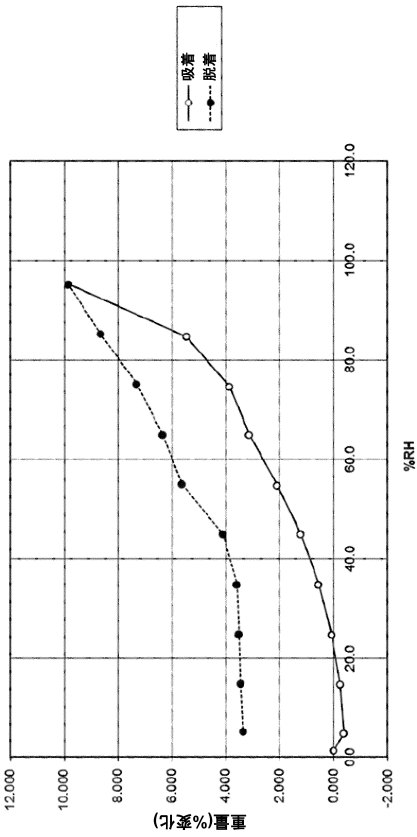


図 16

【 図 1 7 】

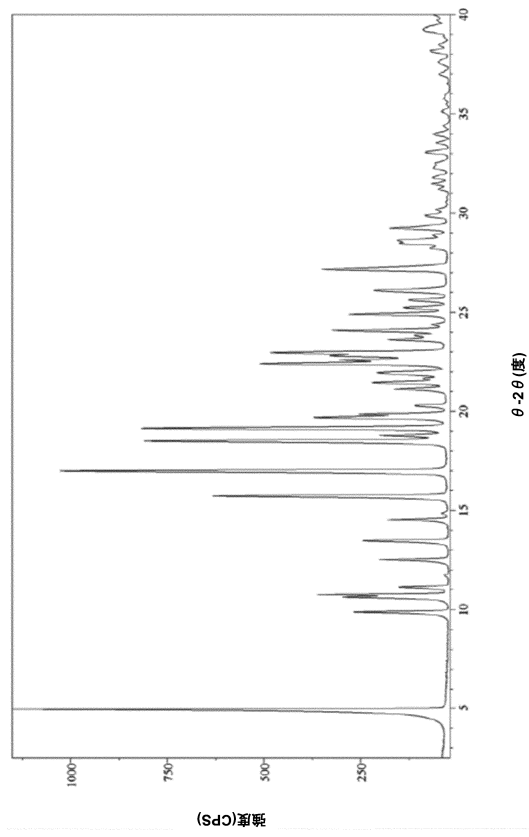


図 17

30

40

50

【 図 18 】

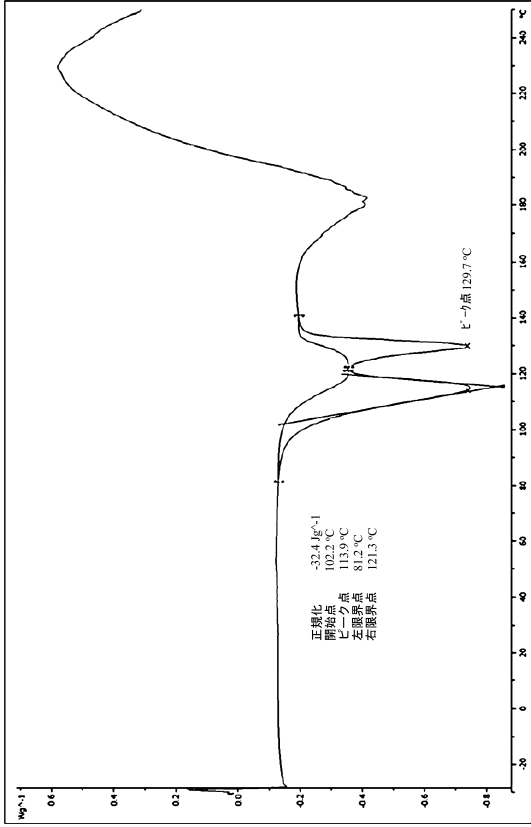


図 18

【 図 19 】

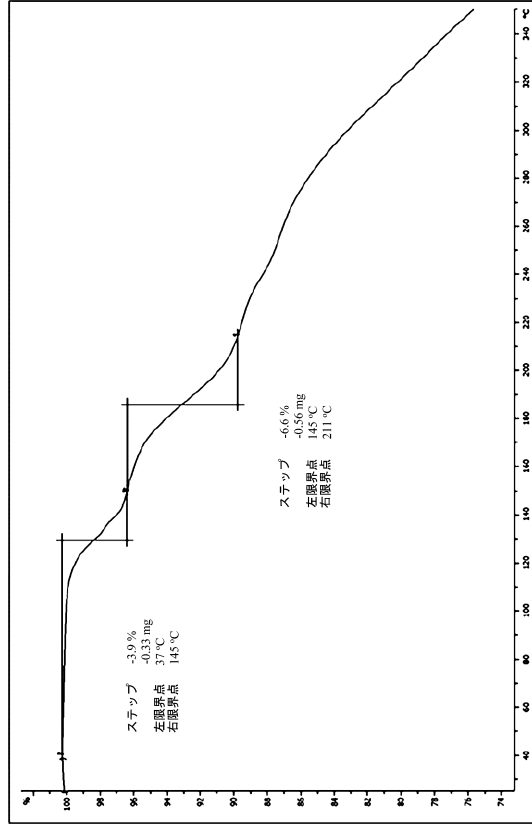


図 19

【 図 20 】

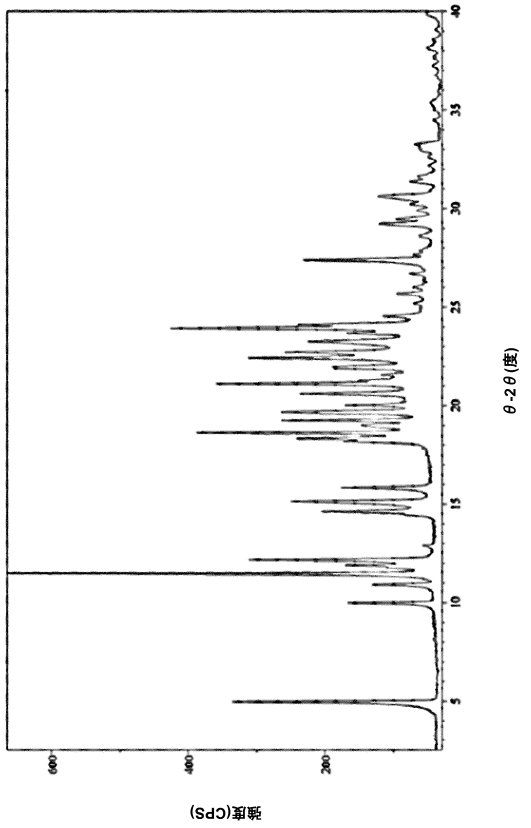


図 20

【 図 21 】

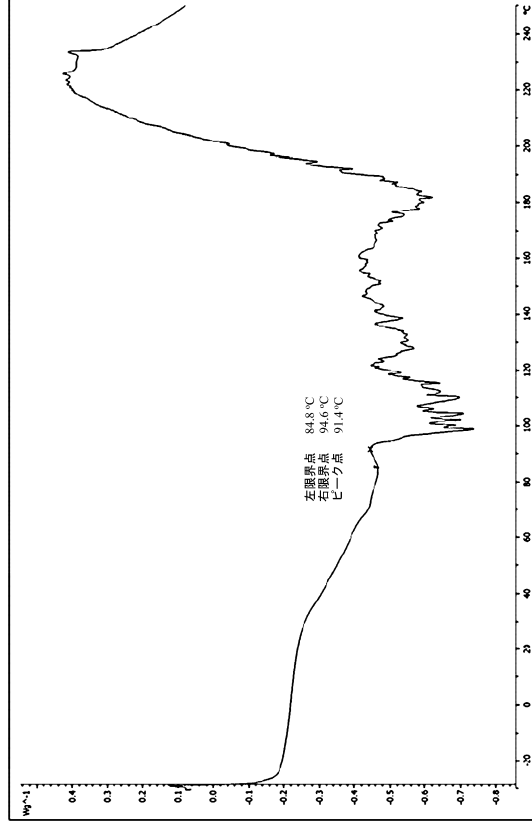


図 21

10

20

30

40

50

【 図 2 2 】

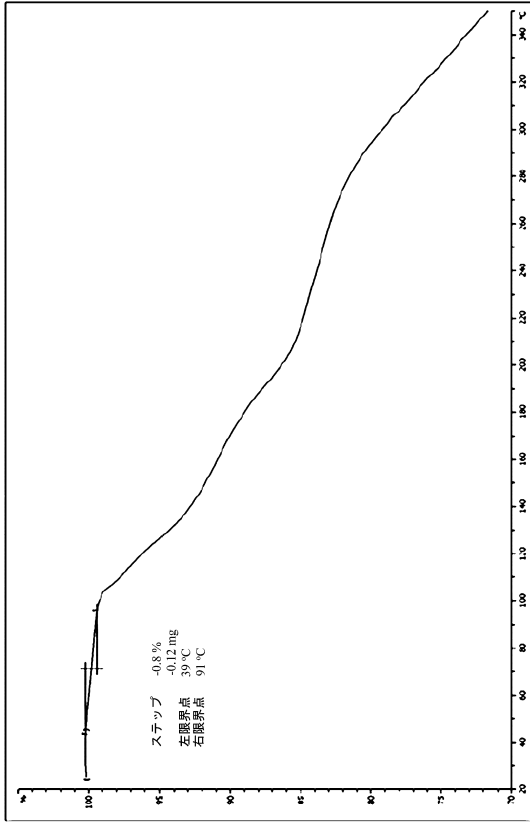


図 22

【 図 2 3 】

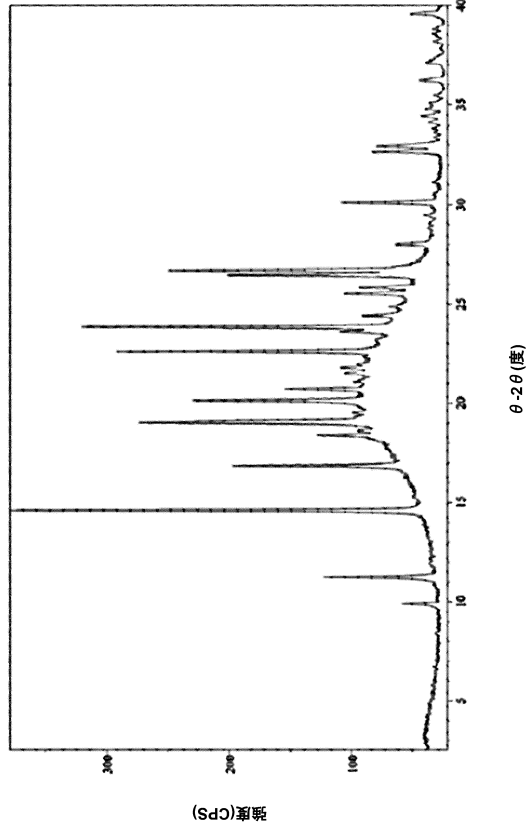


図 23

【 図 2 4 】

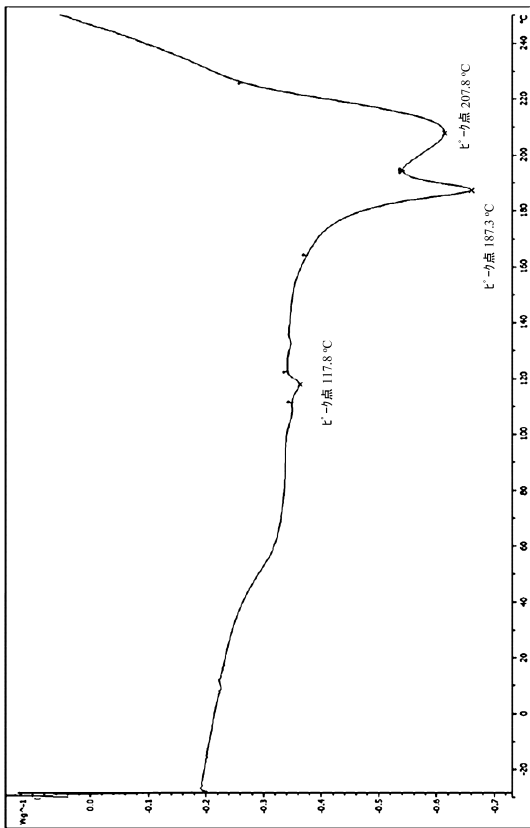


図 24

【 図 2 5 】

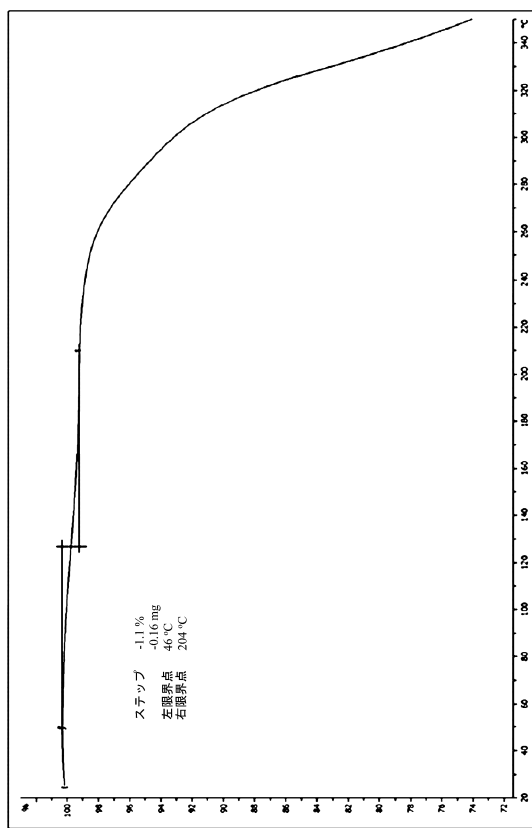


図 25

10

20

30

40

50

【 図 2 6 】

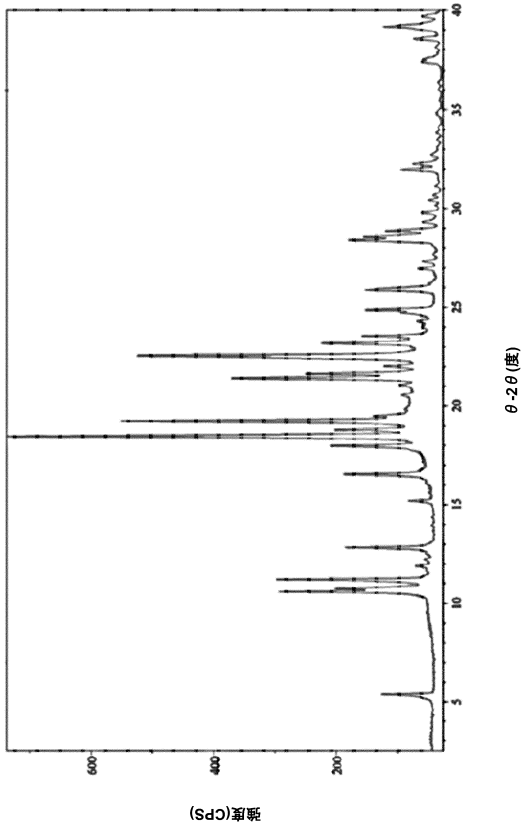


図 26

【 図 2 7 】

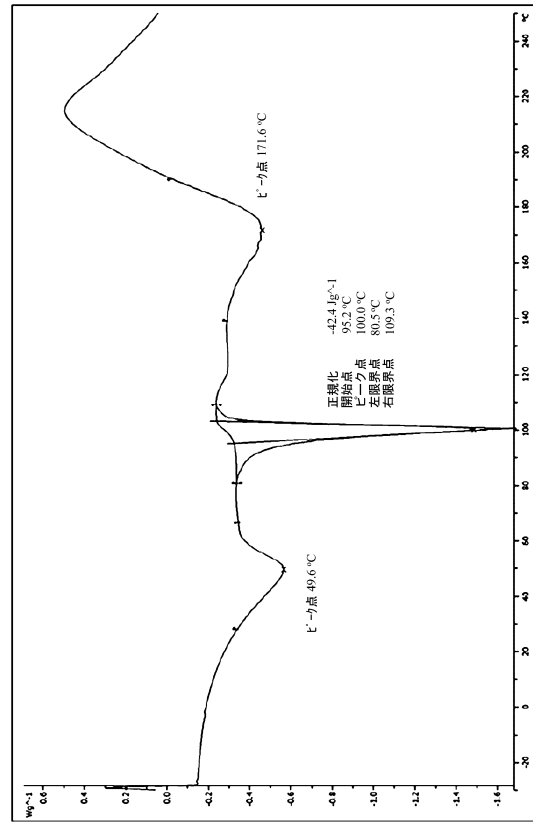


図 27

【 図 2 8 】

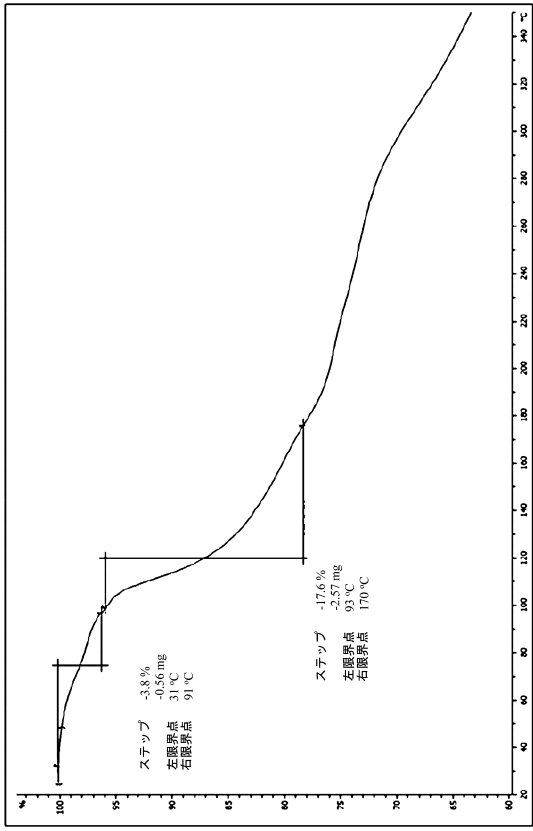


図 28

【 図 2 9 】

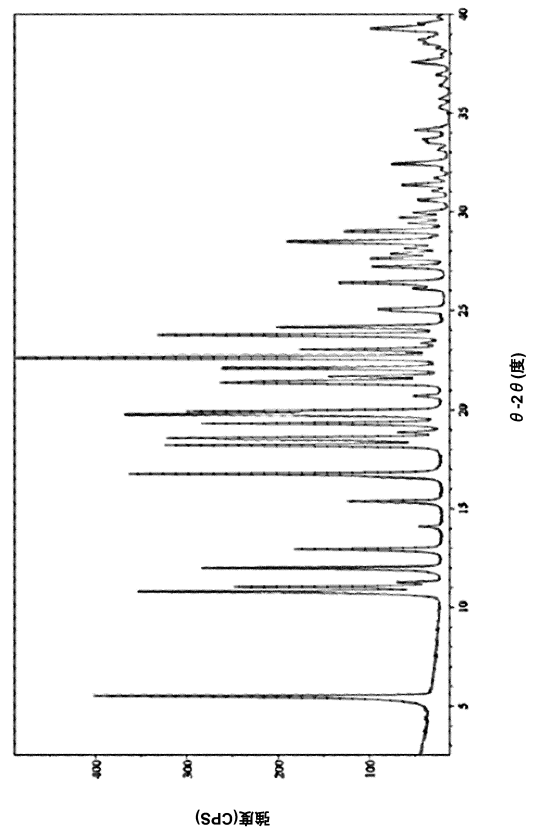


図 29

10

20

30

40

50

【 図 3 0 】

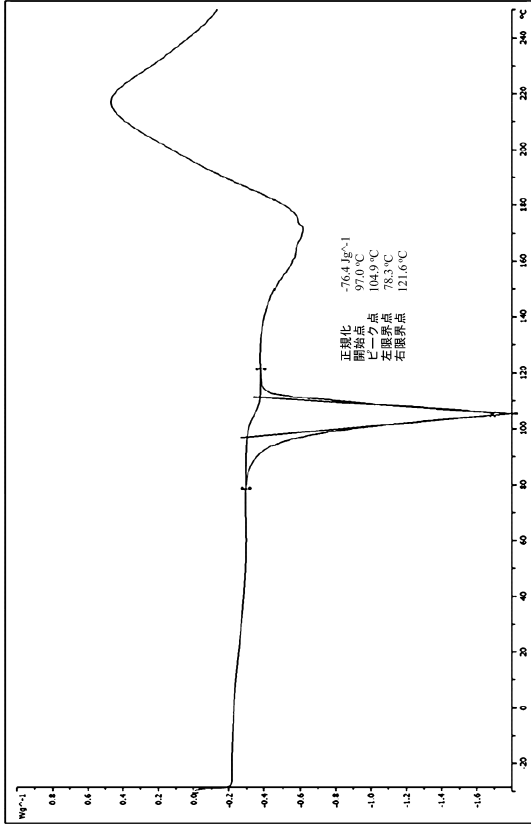


図 30

【 図 3 1 】

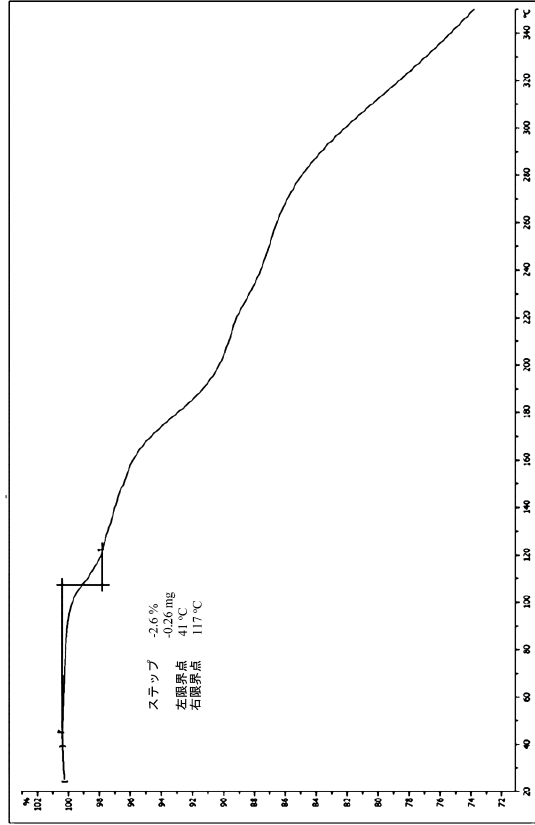


図 31

10

20

【 図 3 2 】

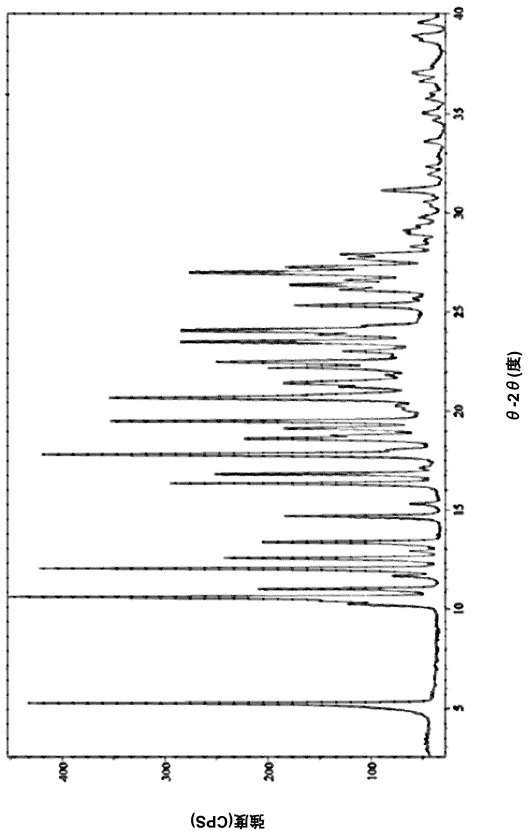


図 32

【 図 3 3 】

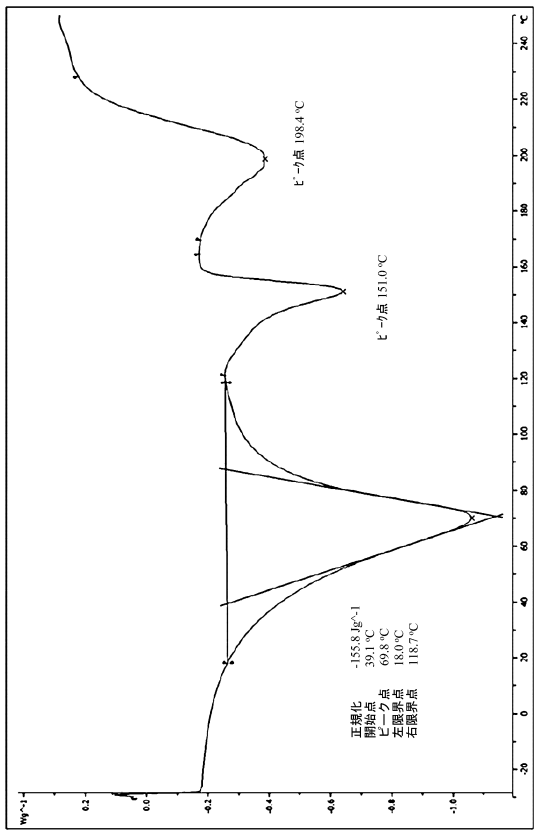


図 33

30

40

50

【 図 3 4 】

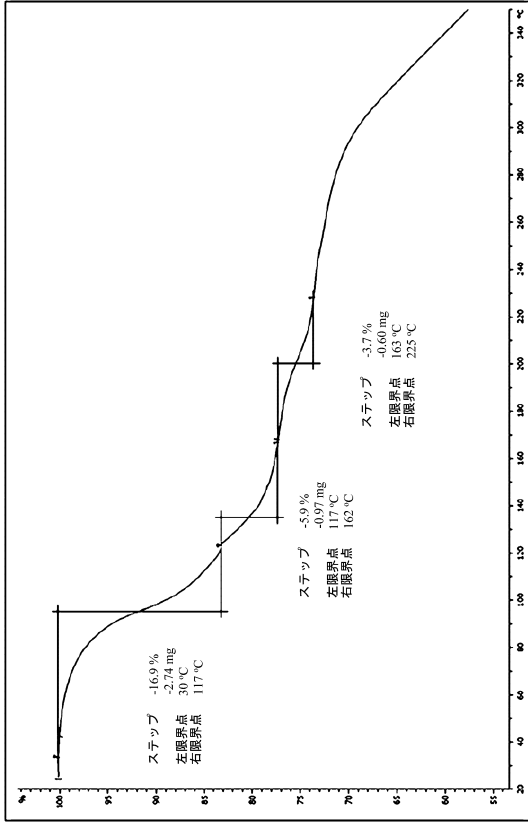


図 34

【 図 3 5 】

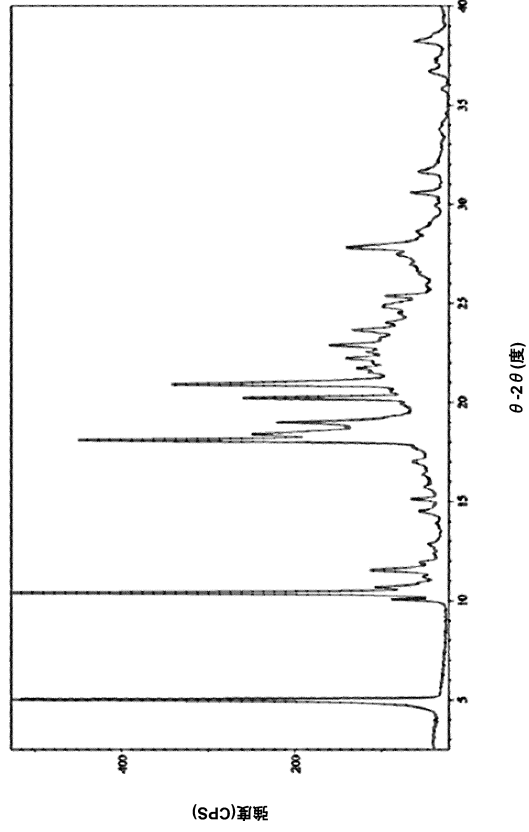


図 35

【 図 3 6 】

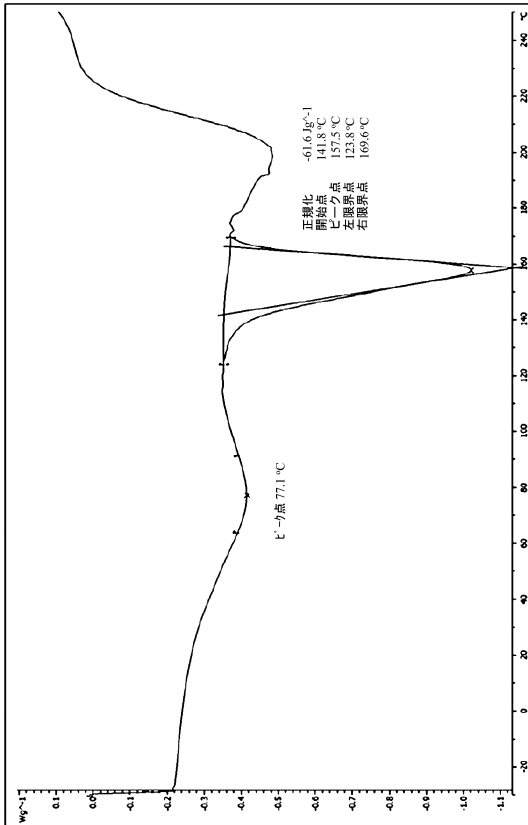


図 36

【 図 3 7 】

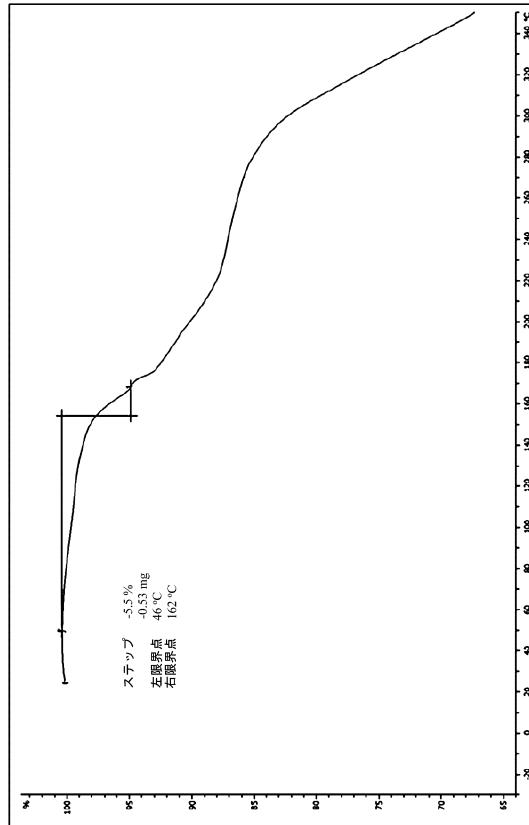


図 37

10

20

30

40

50

【 図 3 8 】

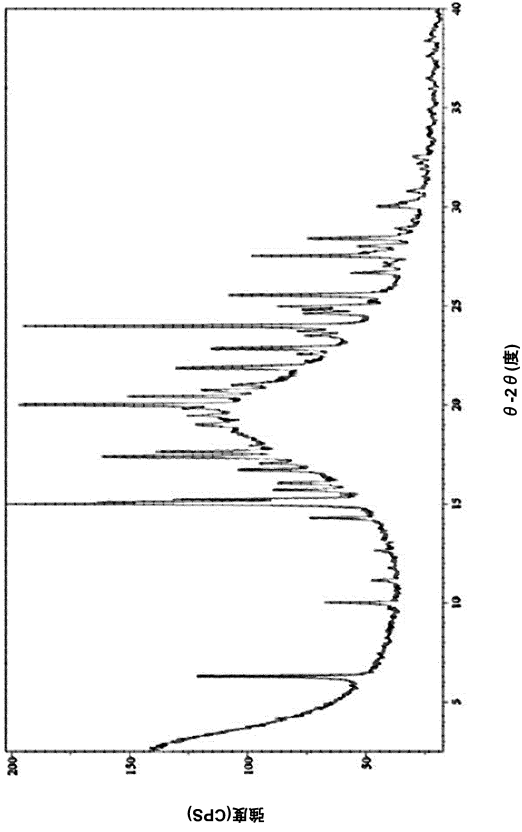


図 38

【 図 3 9 】

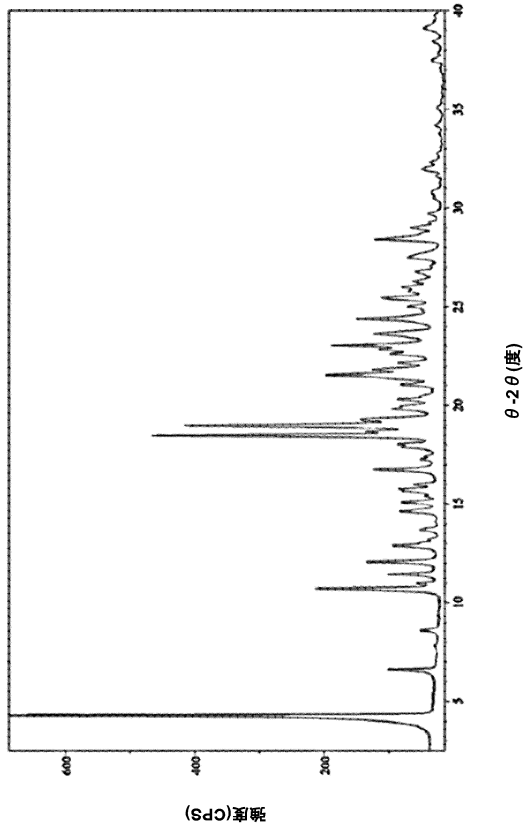


図 39

10

20

【 図 4 0 】

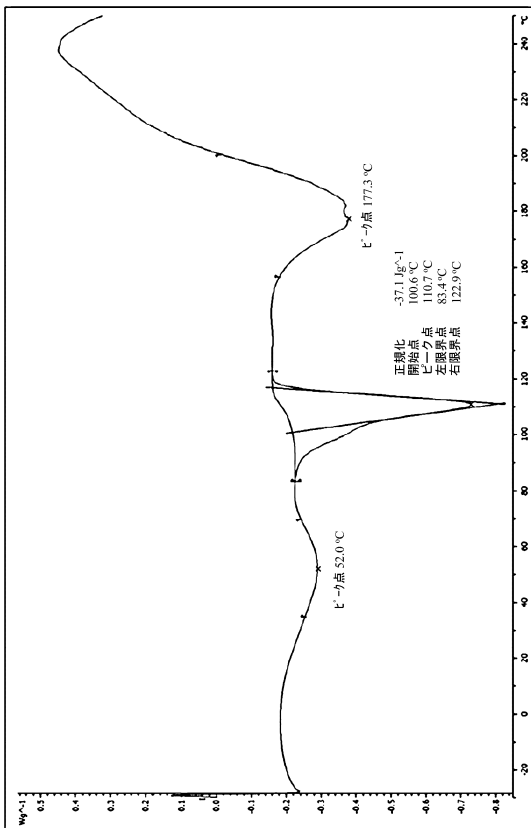


図 40

【 図 4 1 】

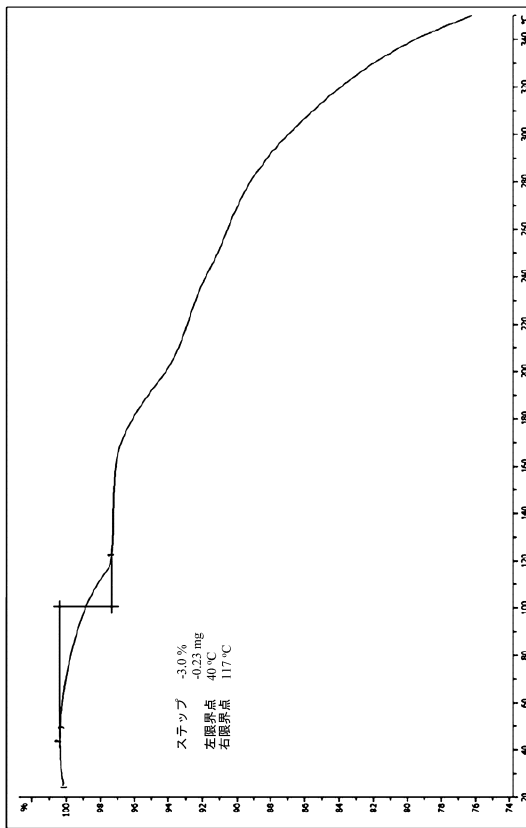


図 41

30

40

50

【 図 4 2 】

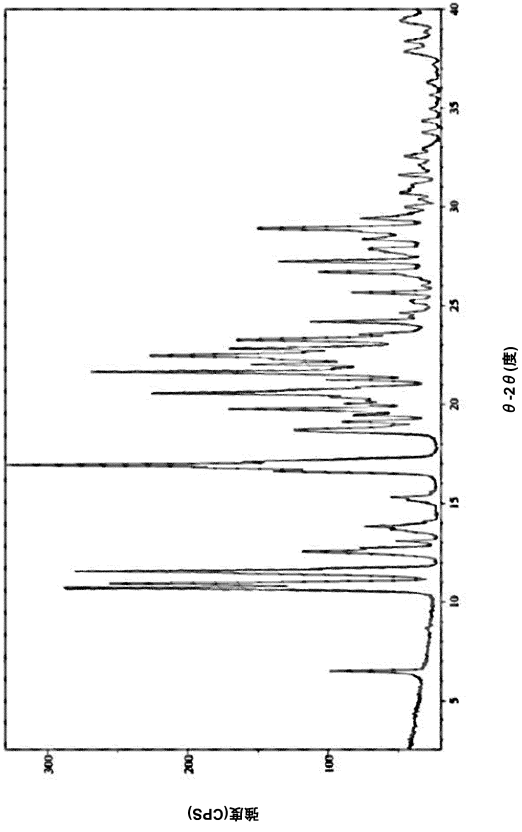


図 42

【 図 4 3 】

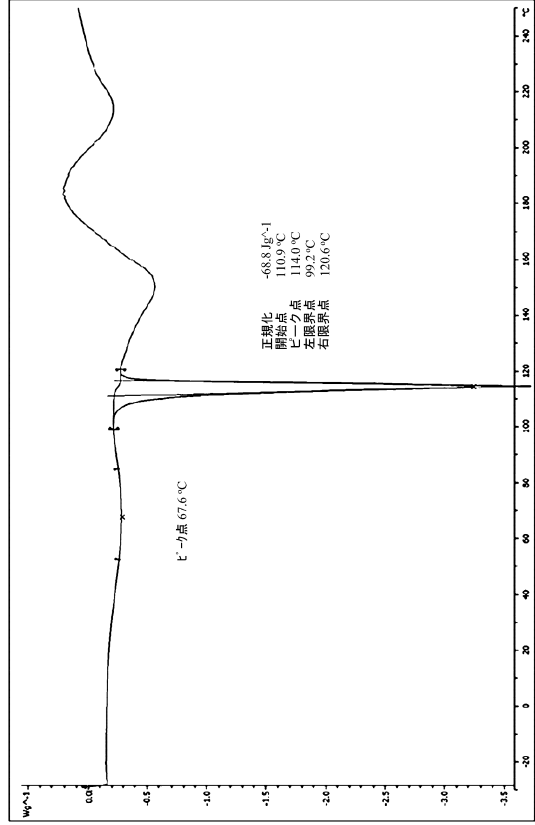


図 43

【 図 4 4 】

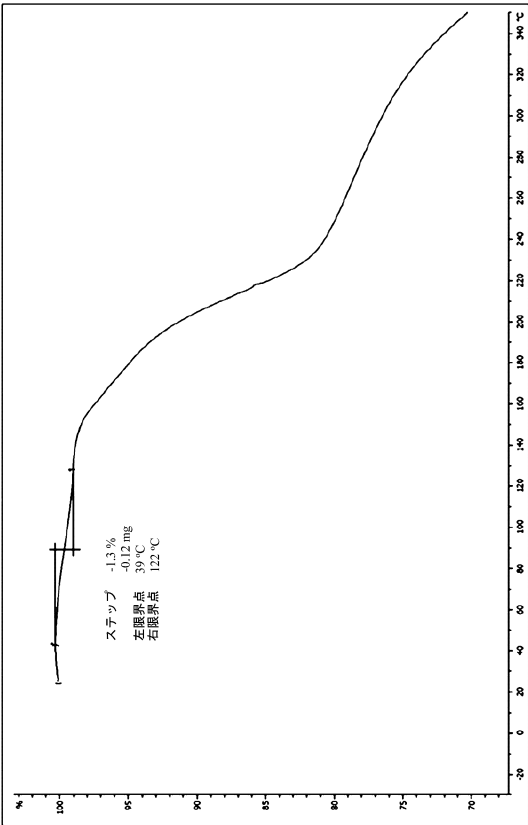


図 44

【 図 4 5 】

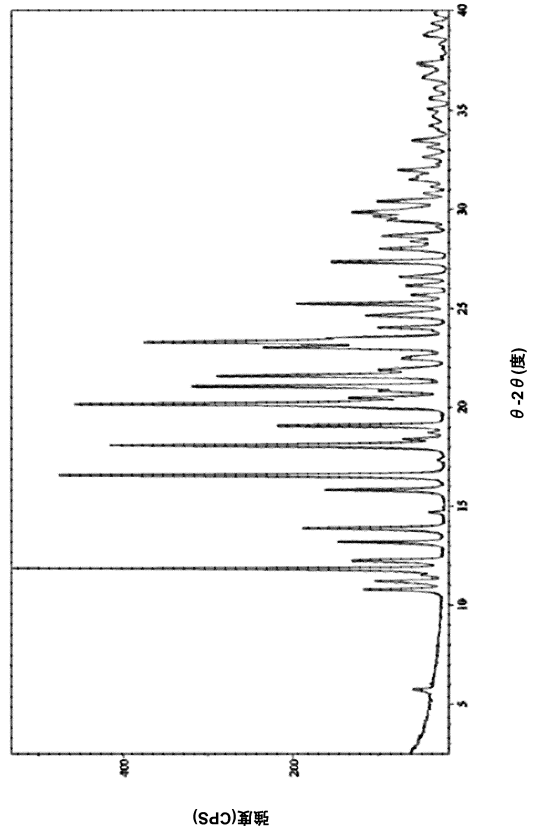


図 45

10

20

30

40

50

【 図 4 6 】

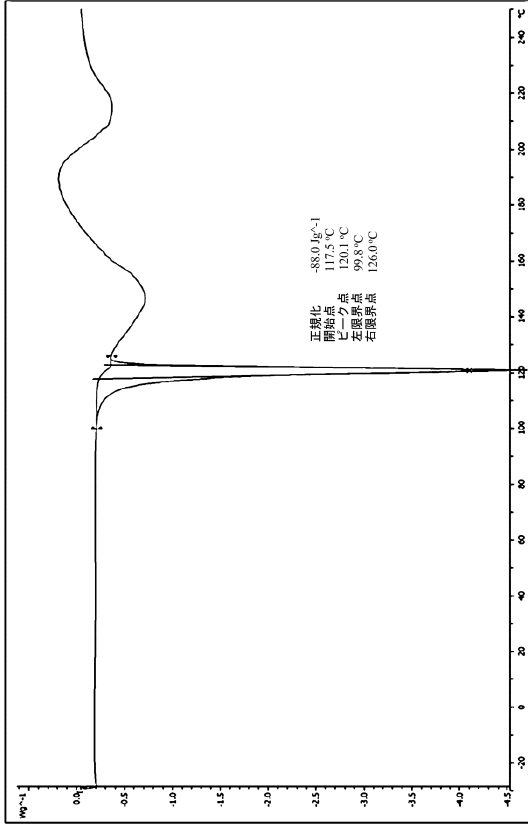


図 46

【 図 4 7 】

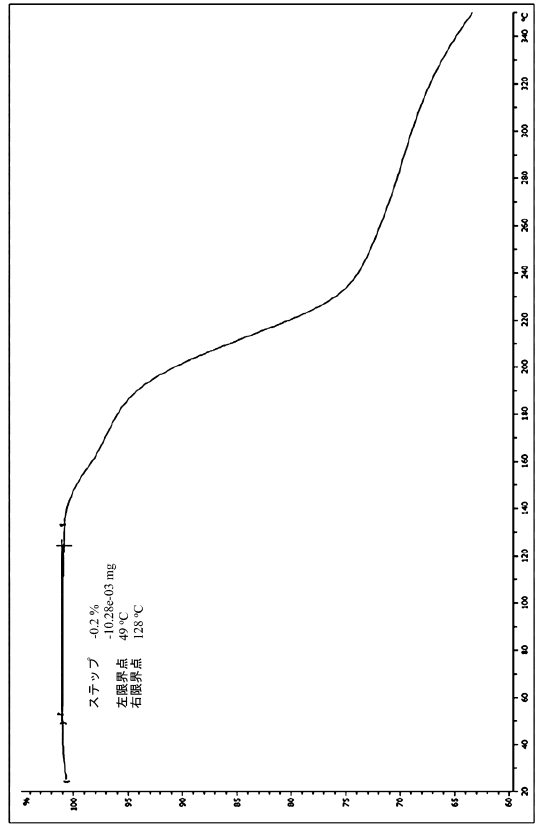


図 47

10

20

【 図 4 8 】

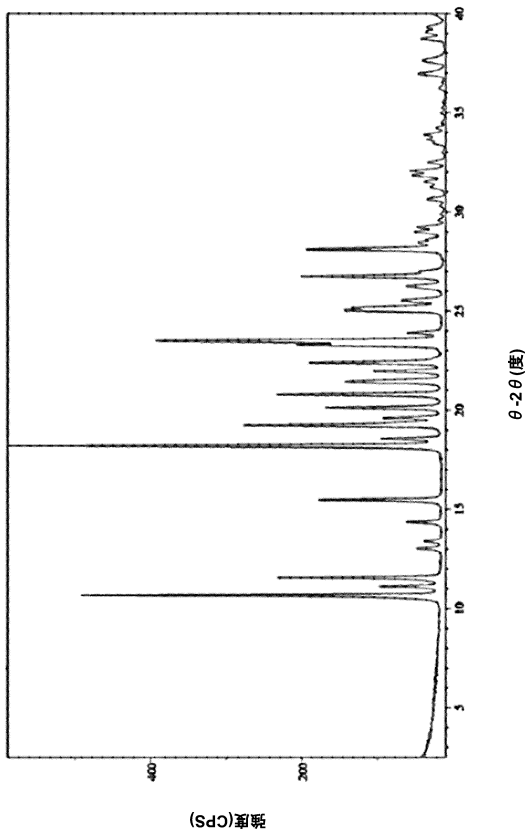


図 48

【 図 4 9 】

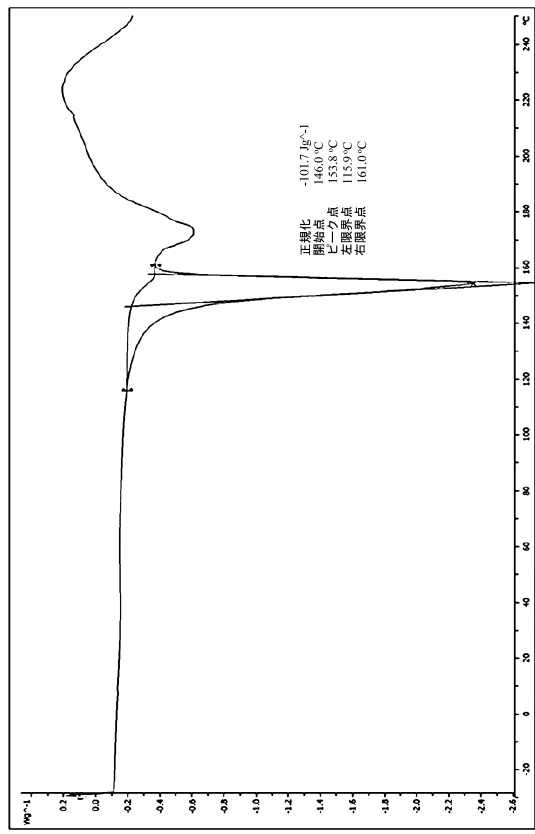


図 49

30

40

50

【 図 5 0 】

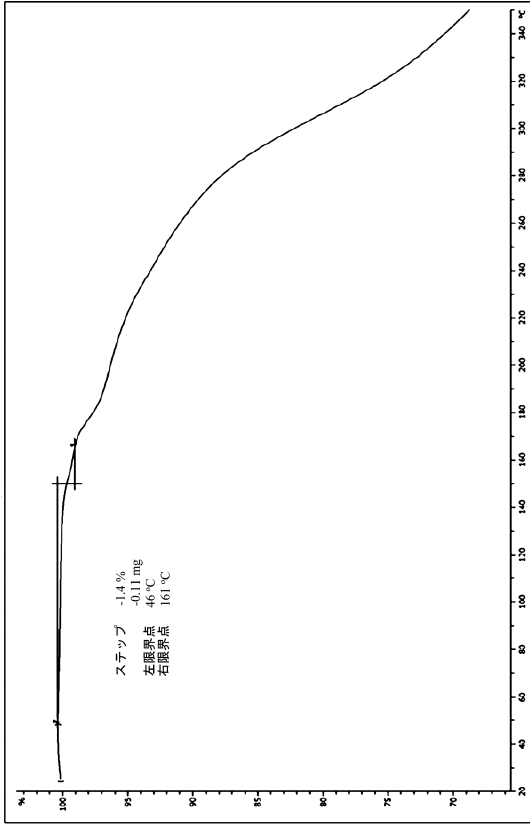


図 50

【 図 5 1 】

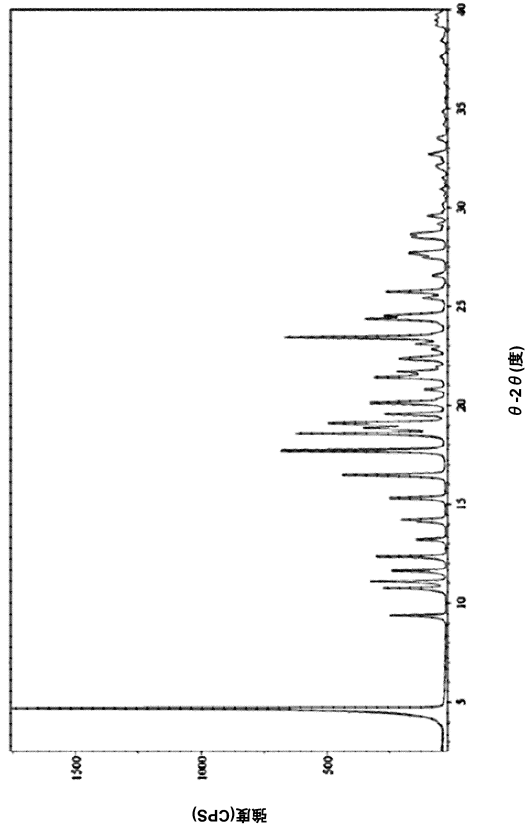


図 51

【 図 5 2 】

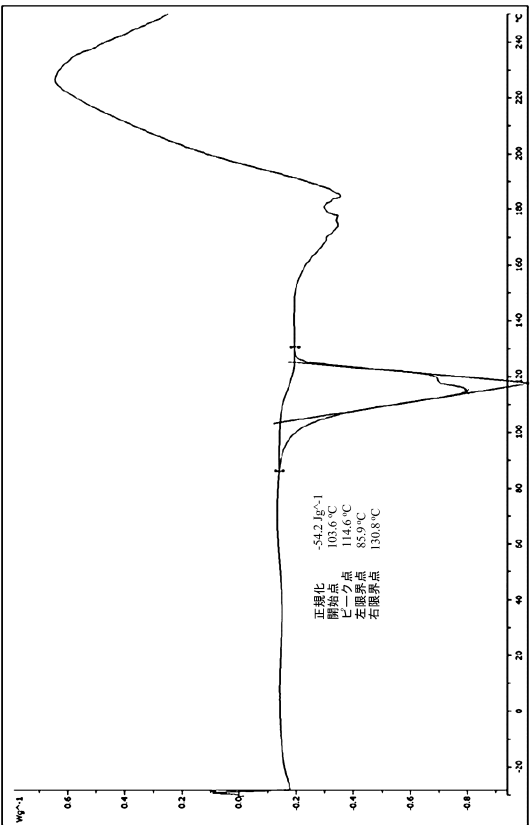


図 52

【 図 5 3 】

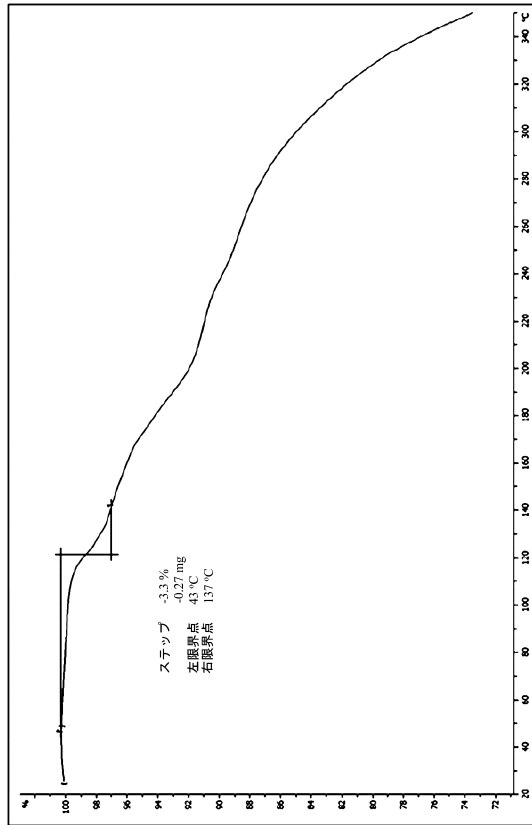


図 53

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/029289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D413/06 A61K31/5377 A61P7/06		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/106642 A1 (GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS INC [US]) 28 May 2020 (2020-05-28) claims; example 7 -----	1-30
T	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] the whole document -----	1-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 30 August 2022	Date of mailing of the international search report 08/09/2022	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Beyss-Kahana, Ellen	

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

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/029289

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020106642 A1	28-05-2020	AU 2019383960 A1	10-06-2021
		BR 112021007044 A2	27-07-2021
		CA 3120380 A1	28-05-2020
		CN 113316568 A	27-08-2021
		CO 2021007993 A2	30-06-2021
		CR 20210335 A	14-09-2021
		DK 3880654 T3	07-03-2022
		EP 3880654 A1	22-09-2021
		EP 4046988 A1	24-08-2022
		ES 2908325 T3	28-04-2022
		HR P20220295 T1	13-05-2022
		HU E057323 T2	28-04-2022
		IL 283128 A	30-06-2021
		JP 2022509091 A	20-01-2022
		KR 20210093990 A	28-07-2021
		LT 3880654 T	25-02-2022
		MA 54231 B1	31-12-2021
		MD 3880654 T2	31-05-2022
		PL 3880654 T3	25-04-2022
		PT 3880654 T	08-04-2022
		RS 62970 B1	31-03-2022
		SG 11202104705R A	29-06-2021
		SI 3880654 T1	29-04-2022
		TW 202039460 A	01-11-2020
		US 2020157085 A1	21-05-2020
		US 2021047309 A1	18-02-2021
		WO 2020106642 A1	28-05-2020

10

20

30

40

フロントページの続き

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

(72)発明者 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ、 オイスター・ポイ
ント・ブルバード 1 8 1 グローバル ブラッド セラピューティクス インコーポレイテッド内
トラヴィス リー ヒューストン

(72)発明者 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ、 オイスター・ポイ
ント・ブルバード 1 8 1 グローバル ブラッド セラピューティクス インコーポレイテッド内
コートニー エス . ジョンソン

(72)発明者 アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ、 オイスター・ポイ
ント・ブルバード 1 8 1 グローバル ブラッド セラピューティクス インコーポレイテッド内
ファン ワン

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB04 CC54 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 GA08 GA09 GA13 GA14 GA15 MA01
MA04 NA03 NA05 ZA51

【要約の続き】

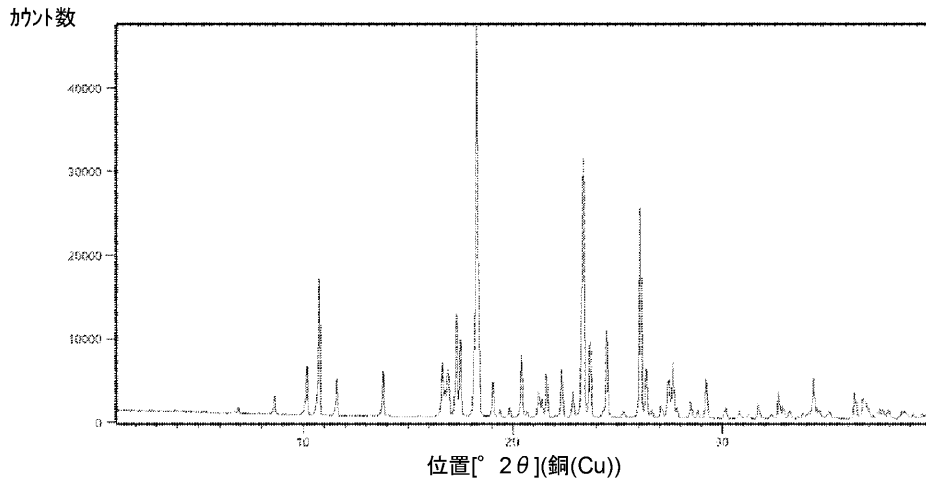


図 1