

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-530785

(P2023-530785A)

(43)公表日 令和5年7月19日(2023.7.19)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 277/54 (2006.01)	C 0 7 D 277/54	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全60頁)

(21)出願番号	特願2023-519156(P2023-519156)	(71)出願人	515293333 ブイティブイ・セラピューティクス・エルエルシー
(86)(22)出願日	令和3年6月7日(2021.6.7)		
(85)翻訳文提出日	令和5年2月6日(2023.2.6)		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/036082		
(87)国際公開番号	WO2021/252309		
(87)国際公開日	令和3年12月16日(2021.12.16)		
(31)優先権主張番号	63/035,994	(74)代理人	110003797 弁理士法人清原国際特許事務所
(32)優先日	令和2年6月8日(2020.6.8)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	テン, ジン アメリカ合衆国 4 7 9 0 6 インディアナ州 ウェスト ラファイエット サリバン・ストリート 3 0 2 7
(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,A T,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	(72)発明者	ツァオ, イージョン アメリカ合衆国 4 7 9 0 6 インディアナ州 ウェスト ラファイエット ベッパ最終頁に続く

(54)【発明の名称】 { 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形およびその使用

(57)【要約】

本開示は、a) { 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸 ( 「化合物 I」 ) の結晶形、b) 1つ以上の化合物 I の結晶形と、任意に、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物、c) 化合物 I の1つ以上の結晶形を投与することにより、特定のタイプの糖尿病または他の疾患を治療する方法、および d) 化合物 I の結晶形の調製方法に関する。

【選択図】 図 1

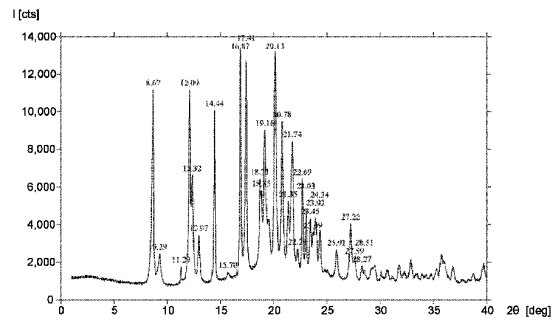


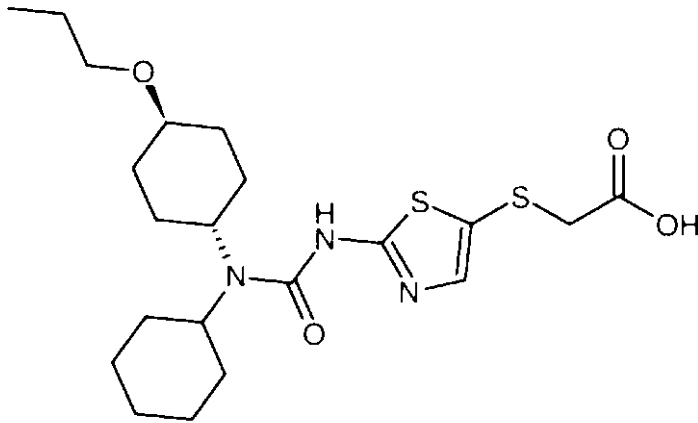
FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



10

(I),

の { 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル )  
- ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形であって、

20

a ) 16 . 9 ± 0 . 2、17 . 4 ± 0 . 2、および 20 . 1 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される結晶形、

b ) 11 . 0 ± 0 . 2、11 . 6 ± 0 . 2、および 17 . 8 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される結晶形、

c ) 4 . 3 ± 0 . 2、17 . 4 ± 0 . 2、および 21 . 6 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される結晶形、

d ) 5 . 3 ± 0 . 2、8 . 7 ± 0 . 2、および 26 . 4 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される結晶形、

e ) 5 . 8 ± 0 . 2、17 . 9 ± 0 . 2、および 18 . 9 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される結晶形、

30

f ) 3 . 8 ± 0 . 2、9 . 5 ± 0 . 2、および 16 . 8 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される結晶形、

g ) 3 . 4 ± 0 . 2、21 . 2 ± 0 . 2、および 21 . 9 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される結晶形、

h ) 3 . 8 ± 0 . 2、5 . 3 ± 0 . 2、および 8 . 5 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される結晶形、

i ) 5 . 0 ± 0 . 2、16 . 8 ± 0 . 2、および 18 . 8 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される結晶形、ならびに

j ) 5 . 9 ± 0 . 2、17 . 4 ± 0 . 2、および 18 . 8 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される結晶形

40

からなる群から選択される結晶形。

## 【請求項 2】

前記結晶形が、16 . 9 ± 0 . 2、17 . 4 ± 0 . 2、および 20 . 1 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 1 に記載の結晶形。

## 【請求項 3】

前記結晶形が、8 . 7 ± 0 . 2、16 . 9 ± 0 . 2、17 . 4 ± 0 . 2、および 20 . 1 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 2 に記載の結晶形。

## 【請求項 4】

前記結晶形が、図 1 に示す X R P D パターンによって実質的に特性決定される、請求項

50

2 または請求項 3 に記載の結晶形。

【請求項 5】

前記結晶形が、DSC によって決定された、約 160 に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 6】

前記結晶形が、図 2 A に示された DSC プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 7】

前記結晶形が、図 2 B に示された TGA プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の結晶形。

10

【請求項 8】

前記結晶形が、 $1099.7 \pm 2.0$ 、 $1158.0 \pm 2.0$ 、および  $1313.2 \pm 2.0 \text{ cm}^{-1}$  にピークを有する IR パターンによって特性決定される、請求項 2 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 9】

前記結晶形が、 $1099.7 \pm 2.0$ 、 $1158.0 \pm 2.0$ 、 $1238.7 \pm 2.0$ 、および  $1313.2 \pm 2.0 \text{ cm}^{-1}$  にピークを有する IR パターンによって特性決定される、請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 10】

前記結晶形が、図 3 に示された IR パターンによって実質的に特性決定される、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶形。

20

【請求項 11】

前記結晶形が、図 4 に示された  $^{13}\text{C}$  固体 NMR によって実質的に特性決定される、請求項 2 ~ 10 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 12】

前記結晶形が無水である、請求項 2 ~ 11 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 13】

前記結晶形が、単斜晶系として指数表記される単位胞を有する、請求項 2 ~ 12 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 14】

前記結晶形が、約 10.193 の a 値、約 12.256 の b 値、および約 18.991 の c 値を有する単位胞を有する、請求項 2 ~ 13 のいずれか一項に記載の結晶形。

30

【請求項 15】

前記結晶形が、約  $2370.9 \text{ \AA}^3$  の体積を有する単位胞を有する、請求項 2 ~ 14 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 16】

前記結晶形が形態 A である、請求項 2 ~ 15 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 17】

前記結晶形が、 $11.0 \pm 0.2$ 、 $11.6 \pm 0.2$ 、および  $17.8 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、請求項 1 に記載の結晶形。

40

【請求項 18】

前記結晶形が、 $11.0 \pm 0.2$ 、 $11.6 \pm 0.2$ 、 $17.8 \pm 0.2$ 、および  $21.1 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、請求項 17 に記載の結晶形。

【請求項 19】

前記結晶形が、図 5 に示された XRPD パターンによって実質的に特性決定される、請求項 17 または請求項 18 に記載の結晶形。

【請求項 20】

前記結晶形が、DSC により決定された、約 166 に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される、請求項 17 ~ 19 のいずれか一項に記載の結晶形。

50

## 【請求項 21】

前記結晶形が、図 6 A に示された D S C プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 17 ~ 20 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 22】

前記結晶形が、図 6 B に示された T G A プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 17 ~ 21 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 23】

前記結晶形が、 $1310.1 \pm 2.0$ 、 $1514.4 \pm 2.0$ 、および  $1661.3 \pm 2.0 \text{ cm}^{-1}$  にピークを有する I R パターンにより特性決定される、請求項 17 ~ 22 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 24】

前記結晶形が、 $1097.3 \pm 2.0$ 、 $1310.1 \pm 2.0$ 、 $1541.4 \pm 2.0$ 、および  $1661.3 \pm 2.0 \text{ cm}^{-1}$  にピークを有する I R パターンによって特性決定される、請求項 17 ~ 23 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 25】

前記結晶形が、図 7 に示された I R パターンによって実質的に特性決定される、請求項 17 ~ 24 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 26】

前記結晶形が、図 8 に示された  $^{13}\text{C}$  固体 N M R によって実質的に特性決定される、請求項 17 ~ 25 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 27】

前記結晶形が無水である、請求項 17 ~ 26 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 28】

前記結晶形が、単純単斜晶系として指数表記される単位胞を有する、請求項 17 ~ 27 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 29】

前記結晶形が、約  $11.028$  の a 値、約  $11.933$  の b 値、および約  $18.737$  の c 値を有する単位胞を有する、請求項 17 ~ 28 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 30】

前記結晶形が、約  $2449.0$  の体積を有する単位胞を有する、請求項 17 ~ 29 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 31】

前記結晶形が形態 B である、請求項 17 ~ 30 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 32】

前記結晶形が、 $4.3 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $21.6 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 1 に記載の結晶形。

## 【請求項 33】

前記結晶形が、 $4.3 \pm 0.2$ 、 $8.0 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および約  $21.6 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 32 に記載の結晶形。

## 【請求項 34】

前記結晶形が、図 9 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される、請求項 32 または請求項 33 に記載の結晶形。

## 【請求項 35】

前記結晶形が、D S C によって決定された、約  $149$  で開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される、請求項 32 ~ 34 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 36】

前記結晶形が、図 10 A に示された D S C プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 32 ~ 35 のいずれか一項に記載の結晶形。

10

20

30

40

50

## 【請求項 37】

前記結晶形が、図 10B に示された TGA プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 32 ~ 36 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 38】

前記結晶形が、ジクロロメタン溶媒和物である、請求項 32 ~ 37 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 39】

前記結晶形が、単純単斜晶系として指数表記される単位胞を有する、請求項 32 ~ 38 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 40】

前記結晶形が、約 5.541 の a 値、約 13.040 の b 値、および約 40.818 の c 値を有する単位胞を有する、請求項 32 ~ 39 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 41】

前記結晶形が、約 2947.6<sup>3</sup> の体積を有する単位胞を有する、請求項 32 ~ 40 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 42】

前記結晶形が形態 C である、請求項 32 ~ 41 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 43】

前記結晶形が、 $5.3 \pm 0.2$ 、 $8.7 \pm 0.2$ 、および  $26.4 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、請求項 1 に記載の結晶形。

## 【請求項 44】

前記結晶形が、 $5.3 \pm 0.2$ 、 $8.7 \pm 0.2$ 、 $18.2 \pm 0.2$ 、および  $26.4 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、請求項 43 に記載の結晶形。

## 【請求項 45】

図 11 に示された XRPD パターンによって実質的に特性決定される、請求項 43 または請求項 44 に記載の結晶形。

## 【請求項 46】

前記結晶形が、DSC によって決定された、約 147 に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される、請求項 43 ~ 45 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 47】

前記結晶形が、図 12A に示された DSC プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 43 ~ 46 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 48】

前記結晶形が、図 12B に示された TGA プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 43 ~ 47 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 49】

前記結晶形が、図 13 に示された <sup>13</sup>C 固体 NMR によって実質的に特性決定される、請求項 43 ~ 48 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 50】

前記結晶形が無水である、請求項 43 ~ 49 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 51】

前記結晶形が形態 D である、請求項 43 ~ 50 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 52】

前記結晶形が、 $5.8 \pm 0.2$ 、 $17.9 \pm 0.2$ 、および  $18.9 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、請求項 1 に記載の結晶形。

## 【請求項 53】

前記結晶形が、 $5.8 \pm 0.2$ 、 $17.9 \pm 0.2$ 、 $18.9 \pm 0.2$ 、および  $20.7 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、請求項 52 に記載の結晶形。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5 4】

前記結晶形が、図 1 4 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される、請求項 5 2 または請求項 5 3 に記載の結晶形。

## 【請求項 5 5】

前記結晶形が、D S C によって決定された、約 1 7 1 に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される、請求項 5 2 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 5 6】

前記結晶形が、図 1 5 A に示された D S C プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 5 2 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 5 7】

前記結晶形が、図 1 5 B に示された T G A プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 5 2 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の結晶形。

10

## 【請求項 5 8】

前記結晶形が無水である、請求項 5 2 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 5 9】

前記結晶形が形態 E である、請求項 5 2 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 6 0】

前記結晶形が、 $3.8 \pm 0.2$ 、 $9.5 \pm 0.2$ 、および  $16.8 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 1 に記載の結晶形。

## 【請求項 6 1】

前記結晶形が、 $3.8 \pm 0.2$ 、 $9.5 \pm 0.2$ 、 $16.8 \pm 0.2$ 、および  $17.9 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 6 0 に記載の結晶形。

20

## 【請求項 6 2】

前記結晶形が、図 1 6 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される、請求項 6 0 または請求項 6 1 に記載の結晶形。

## 【請求項 6 3】

前記結晶形が溶媒和物である、請求項 6 0 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 6 4】

前記結晶形が形態 F である、請求項 6 0 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の結晶形。

30

## 【請求項 6 5】

前記結晶形が、 $3.4 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、および  $21.9 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 1 に記載の結晶形。

## 【請求項 6 6】

前記結晶形が、 $3.4 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $21.9 \pm 0.2$ 、および  $22.4 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 6 5 に記載の結晶形。

## 【請求項 6 7】

前記結晶形が、図 1 7 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される、請求項 6 5 または請求項 6 6 に記載の結晶形。

40

## 【請求項 6 8】

前記結晶形が溶媒和物である、請求項 6 5 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 6 9】

前記結晶形が形態 G である、請求項 6 5 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の結晶形。

## 【請求項 7 0】

前記結晶形が、 $3.8 \pm 0.2$ 、 $5.3 \pm 0.2$ 、および  $8.5 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 1 に記載の結晶形。

## 【請求項 7 1】

前記結晶形が、 $3.8 \pm 0.2$ 、 $5.3 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、および  $15.9 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 7 0 に

50

記載の結晶形。

【請求項 7 2】

前記結晶形が、図 1 8 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される、請求項 7 0 または請求項 7 1 に記載の結晶形。

【請求項 7 3】

前記結晶形が溶媒和物である、請求項 7 0 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 7 4】

前記結晶形が形態 H である、請求項 7 0 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 7 5】

前記結晶形が、 $5.0 \pm 0.2$ 、 $16.8 \pm 0.2$ 、および  $18.8 \pm 0.2$  度  $2^\circ$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 1 に記載の結晶形。 10

【請求項 7 6】

前記結晶形が、 $5.0 \pm 0.2$ 、 $15.9 \pm 0.2$ 、 $16.8 \pm 0.2$ 、および  $18.8 \pm 0.2$  度  $2^\circ$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 7 5 に記載の結晶形。

【請求項 7 7】

前記結晶形が、図 1 9 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される、請求項 7 5 または請求項 7 6 に記載の結晶形。

【請求項 7 8】

前記結晶形が溶媒和物である、請求項 7 5 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の結晶形。 20

【請求項 7 9】

前記結晶形が形態 I である、請求項 7 5 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 8 0】

前記結晶形が、 $5.9 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $18.8 \pm 0.2$  度  $2^\circ$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 1 に記載の結晶形。

【請求項 8 1】

前記結晶形が、 $5.9 \pm 0.2$ 、 $12.7 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $18.8 \pm 0.2$  度  $2^\circ$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、請求項 8 0 に記載の結晶形。

【請求項 8 2】

前記結晶形が、図 2 0 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される、請求項 8 0 または請求項 8 1 に記載の結晶形。 30

【請求項 8 3】

前記結晶形が、D S C によって決定された、約  $164^\circ$  に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される、請求項 8 0 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 8 4】

前記結晶形が、図 2 1 A に示された D S C プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 8 0 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 8 5】

前記結晶形が、図 2 1 B に示された T G A プロファイルによって実質的に特性決定される、請求項 8 0 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の結晶形。 40

【請求項 8 6】

前記結晶形が形態 J である、請求項 8 0 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 8 7】

前記結晶形が、他の多形体を実質的に含まない、請求項 1 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 8 8】

前記結晶形が、少なくとも約 8 0 % の多形純度を有する、請求項 1 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項 8 9】

前記結晶形が、少なくとも約90%の多形純度を有する、請求項1～86のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項90】

前記結晶形が、少なくとも約95%の多形純度を有する、請求項1～86のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項91】

前記結晶形が、少なくとも約99%の多形純度を有する、請求項1～86のいずれか一項に記載の結晶形。

【請求項92】

請求項1～91のいずれか一項に記載の結晶形と、薬学的に許容される担体、希釈剤、もしくは賦形剤、またはそれらの混合物とを含む医薬組成物。 10

【請求項93】

特定のタイプの糖尿病を治療する方法であって、治療を必要とする患者に請求項92に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項94】

真性糖尿病のタイプが1型真性糖尿病である、請求項93に記載の方法。

【請求項95】

真性糖尿病のタイプが2型真性糖尿病である、請求項93に記載の方法。

【請求項96】

前記医薬組成物が経口投与される、請求項93～95のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項97】

前記医薬組成物が錠剤として投与される、請求項93～96のいずれか一項に記載の方法。

【請求項98】

前記患者が、約2000mgまでの{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸を1日1回投与される、請求項93～97のいずれか一項に記載の方法。

【請求項99】

前記患者が、約100mg～約1500mgの{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸を1日1回投与される、請求項93～97のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項100】

前記患者が、約500mg～約1000mgの{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸を1日1回投与される、請求項93～97のいずれか一項に記載の方法。

【請求項101】

前記患者が、約800mgの{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸を1日1回投与される、請求項93～97のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項102】

前記患者が、800mg未満の{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸を1日1回投与される、請求項93～97のいずれか一項に記載の方法。

【請求項103】

前記患者が、約500mgの{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸を1日1回投与される、請求項93～97のいずれか一項に記載の方法。

【請求項104】

前記患者が、約300mgの{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸を1日1回投与される、請求項93~97のいずれか一項に記載の方法。

【請求項105】

前記患者が、約100mgの{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸を1日1回投与される、請求項93~97のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、a){2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸(「化合物I」または「API」)の結晶形、b){2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の1つ以上の結晶形と、任意に、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物、およびc){2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の1つ以上の結晶形を、治療を必要とする被験体に投与することによって、特定のタイプの真性糖尿病および他の疾患を治療する方法に関する。

10

【背景技術】

20

【0002】

グルコキナーゼ(以下、GK)は、グルコース恒常性の重要な調節剤であり、グルコース濃度の変化と並行してその構造、活性、および/または細胞内位置を変化させる、生理的グルコースセンサーとして機能する。GKは、血糖コントロールに適した2つの主要な特徴的性質を持っている。第一に、その発現がグルコース感知を必要とする組織(主に肝臓と膵臓の細胞)にほぼ限定されていることである。第二に、GKは血清グルコースレベルの変化を感知し、肝臓グルコース代謝の変化を調節して肝グルコース産生(HGP)とグルコース消費のバランスを調整し、ベータ細胞によるインスリン分泌の変化を調節することが可能である。糖尿病治療のためのGK活性化という考えは、現在市販されている抗糖尿病療法の作用とは全く異なるメカニズムで、GK活性化が1型および2型糖尿病の動物モデルにおいて有効かつ安全に血糖を正常化することが証明されており、魅力的なものである。

30

【0003】

複数のGK低分子活性化剤は臨床開発されているが、低血糖の発生、トリグリセリド(TG)濃度の上昇、時間の経過による効果の消失により、初期の療法上の見込みは少ない。これらの有害事象(AE)は、進行する細胞活性化に関連していた。肝選択性薬剤である化合物Iは、同様の逆作用を引き起こさない。(Vellaら、Science Translational Medicine 16 Jan 2019)。

【0004】

化合物Iは、経口低分子肝選択性グルコキナーゼ活性化剤であり、血糖コントロールを改善し、低血糖、脂質異常症、または療法上適切な用量での肝臓内のグリコーゲンまたはTGの病的増加を誘発しない。(Vellaら、Science Translational Medicine 16 Jan 2019)。

40

【0005】

GK活性化剤である全ての化合物が、有用な治療薬になるための最良の可能性を与える特性を有するわけではない。これらの特性のいくつかは、グルコキナーゼにおける高い親和性、グルコキナーゼ活性化の持続時間、経口バイオアベイラビリティ、組織分布、および安定性(例えば、製剤化または結晶化する能力、貯蔵寿命)を含む。好ましい特性は、改善された安全性、忍容性、有効性、治療指数、患者コンプライアンス、コスト効率、製造容易性などにつながる可能性がある。

50

## 【0006】

さらに、許容される物性（化学的安定性、熱安定性、溶解性、吸湿性、および/または粒径を含む）、化合物の製造可能性（収率、結晶化中の不純物除去率、濾過特性、乾燥特性、および粉碎特性を含む）、および製剤化可能性（打錠中の圧力または圧縮力に関する安定性を含む）を有する化合物Iの結晶形および対応する医薬製剤の単離および商業規模の調製には、多くの難問が存在する。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0007】

【非特許文献1】Vellaら、Science Translational Medicine 16 Jan 2019 10

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

したがって、これらの特性の許容されるバランスを有し、薬学的に許容される固体剤形の調製に使用できる、化合物Iの1つ以上の結晶形に対する現在のニーズがある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

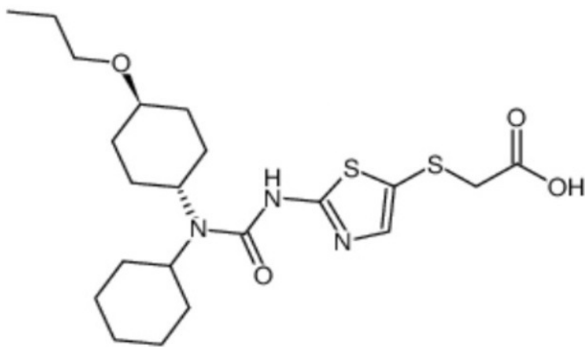
一態様において、本開示は、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形に関する。一態様において、結晶形は無水である。別の態様では、結晶形は溶媒和されている。 20

## 【0010】

一態様において、本開示は、化合物I

## 【0011】

## 【化1】



(I),

の{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形であって、 40

a)  $16.9 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および $20.1 \pm 0.2$ 度<sup>2</sup> にピークを有するXRPDパターンによって特性決定される結晶形、

b)  $11.0 \pm 0.2$ 、 $11.6 \pm 0.2$ 、および $17.8 \pm 0.2$ 度<sup>2</sup> にピークを有するXRPDパターンによって特性決定される結晶形、

c)  $4.3 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および $21.6 \pm 0.2$ 度<sup>2</sup> にピークを有するXRPDパターンによって特性決定される結晶形、

d)  $5.3 \pm 0.2$ 、 $8.7 \pm 0.2$ 、および $26.4 \pm 0.2$ 度<sup>2</sup> にピークを有するXRPDパターンによって特性決定される結晶形、

e)  $5.8 \pm 0.2$ 、 $17.9 \pm 0.2$ 、および $18.9 \pm 0.2$ 度<sup>2</sup> にピークを有するXRPDパターンによって特性決定される結晶形、 50

f)  $3.8 \pm 0.2$ 、 $9.5 \pm 0.2$ 、および  $16.8 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、  
 g)  $3.4 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、および  $21.9 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、  
 h)  $3.8 \pm 0.2$ 、 $5.3 \pm 0.2$ 、および  $8.5 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、  
 i)  $5.0 \pm 0.2$ 、 $16.8 \pm 0.2$ 、および  $18.8 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、ならびに  
 j)  $5.9 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $18.8 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形  
 からなる群から選択される結晶形に関する。

10

## 【0012】

一態様において、本開示は、 $16.9 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $20.1 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形に関する。

## 【0013】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、DSC によって決定された、約  $160$  に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される。

20

## 【0014】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、 $1099.7 \pm 2.0$ 、 $1158.0 \pm 2.0$ 、および  $1313.2 \pm 2.0 \text{ cm}^{-1}$  にピークを有する IR パターンによって特性決定される。

## 【0015】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、図 4 に示すとおり  $^{13}\text{C}$  固体 NMR により実質的に特性決定される。

30

## 【0016】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、単純単斜晶系として指数表記される単位胞を有する。別の態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、約  $10.193$  の a 値、約  $12.256$  の b 値、および約  $18.991$  の c 値を持つ単位胞を有する。別の態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、約  $2370.9$  の体積を持つ単位セルを有する。

40

## 【0017】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、形態 A である。

## 【0018】

一態様において、本開示は、 $11.0 \pm 0.2$ 、 $11.6 \pm 0.2$ 、および  $17.8 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形に関する。

## 【0019】

50

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、D S C によって決定された、約 1 6 6 に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される。

【 0 0 2 0 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、1 3 1 0 . 1 ± 2 . 0、1 5 1 4 . 4 ± 2 . 0 および 1 6 6 1 . 3 ± 2 . 0 c m <sup>-1</sup> にピークを有する I R パターンによって特性決定される。

【 0 0 2 1 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、図 8 に示すとおり <sup>13</sup> C 固体 N M R によって実質的に特性決定される。

【 0 0 2 2 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、単純単斜晶系として指数表記される単位胞を有する。別の態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、約 1 1 . 0 2 8 の a 値、約 1 1 . 9 3 3 の b 値、および約 1 8 . 7 3 7 の c 値を持つ単位胞を有する。別の態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、約 2 4 4 9 . 0 <sup>3</sup> の体積を持つ単位セルを有する。

【 0 0 2 3 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、形態 B である。

【 0 0 2 4 】

一態様において、本開示は、4 . 3 ± 0 . 2、1 7 . 4 ± 0 . 2、および 2 1 . 6 ± 0 . 2 度 <sup>2</sup> にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - シアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形に関する。

【 0 0 2 5 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、D S C によって決定された、約 1 4 9 に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される。

【 0 0 2 6 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、ジクロロメタン溶媒和物である。

【 0 0 2 7 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、単純単斜晶系として指数表記される単位胞を有する。別の態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、約 5 . 5 4 1 の a 値、約 1 3 . 0 4 0 の b 値、および約 4 0 . 8 1 8 の c 値を持つ単位胞を有する。別の態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、約 2 9 4 7

10

20

30

40

50

・ 6<sup>3</sup>の体積を持つ単位セルを有する。

【0028】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、形態Cである。

【0029】

一態様において、本開示は、5.3±0.2、8.7±0.2、および26.4±0.2度2θにピークを有するXRPDパターンによって特性決定される、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形に関する。

10

【0030】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、DSCによって決定された、約147に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される。

【0031】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、図13に示すとおり<sup>13</sup>C固体NMRによって実質的に特性決定される。

【0032】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、形態Dである。

20

【0033】

一態様において、本開示は、5.8±0.2、17.9±0.2、および18.9±0.2度2θにピークを有するXRPDパターンによって特性決定される、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-シアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形に関する。

【0034】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、DSCによって決定された、約171に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される。

30

【0035】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、形態Eである。

【0036】

一態様において、本開示は、3.8±0.2、9.5±0.2、および16.8±0.2度2θにピークを有するXRPDパターンによって特性決定される、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-シアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形に関する。

40

【0037】

一態様において、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形は、形態Fである。

【0038】

一態様において、本開示は、3.4±0.2、21.2±0.2、および21.9±0.2度2θにピークを有するXRPDパターンによって特性決定される、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシシクロヘキシル)-ウレイド]-チ

50

アゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形に関する。

【 0 0 3 9 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、形態 G である。

【 0 0 4 0 】

一態様において、本開示は、 $3.8 \pm 0.2$ 、 $5.3 \pm 0.2$ 、および  $8.5 \pm 0.2$  度  $2^\circ$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - シアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形に関する。

10

【 0 0 4 1 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、形態 H である。

【 0 0 4 2 】

一態様において、本開示は、 $5.0 \pm 0.2$ 、 $16.8 \pm 0.2$ 、および  $18.8 \pm 0.2$  度  $2^\circ$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形に関する。

20

【 0 0 4 3 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、形態 I である。

【 0 0 4 4 】

一態様において、本開示は、 $5.9 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $18.8 \pm 0.2$  度  $2^\circ$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される { 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } 酢酸の結晶形に関連する。

【 0 0 4 5 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、DSC によって決定された、約  $164^\circ$  に開始点を有する吸熱ピークによって特性決定される。

30

【 0 0 4 6 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、形態 J である。

【 0 0 4 7 】

いくつかの態様において、結晶形は、他の多形体を実質的に含まない。いくつかの態様において、結晶形は、少なくとも約 80% の多形純度を有する。

40

【 0 0 4 8 】

一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、形態 A、形態 B、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I および形態 J からなる群から選択される。一態様において、{ 2 - [ 3 - シクロヘキシル - 3 - ( t r a n s - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル ) - ウレイド ] - チアゾール - 5 - イルスルファニル } - 酢酸の結晶形は、形態 A である。

【 0 0 4 9 】

いくつかの態様において、本開示は、上述した結晶形のいずれか 1 つ以上と、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、またはそれらの混合物とを含む薬学的組成物に関する

50

。

## 【0050】

いくつかの態様において、本開示は、特定のタイプの真性糖尿病または他の疾患を治療する方法であって、上述の薬学的組成物を、治療を必要とする患者に投与することを含む方法に関する。いくつかの態様において、真性糖尿病のタイプは、1型糖尿病である。いくつかの態様において、真性糖尿病のタイプは、2型糖尿病である。

## 【0051】

いくつかの態様において、薬学的組成物は経口投与される。いくつかの態様において、薬学的組成物は錠剤として投与される。いくつかの態様において、患者は、最大約2000mgの{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸を毎日投与される。

10

## 【0052】

いくつかの態様において、本開示は、形態A、形態B、形態C、形態D、形態E、形態F、形態G、形態H、形態Iおよび形態Jからなる群から選択される、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルズスルファニル}-酢酸の結晶形を作製する方法を提供する。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0053】

【図1】結晶形Aに対応する粉末X線回折パターン(「XRPD」)である。

【図2A】結晶形Aに対応する示差走査熱量測定サーモグラム(「DSC」)である。

20

【図2B】結晶形Aに対応する熱重量分析サーモグラム(「TGA」)である。

【図3】結晶形Aに対応する赤外(「IR」)スペクトルである。

【図4】結晶形Aに対応する $^{13}\text{C}$ 固体NMRである。

【図5】結晶形Bに対応するXRPDである。

【図6A】結晶形Bに対応するDSCである。

【図6B】結晶形Bに対応するTGAである。

【図7】結晶形Bに対応するIRスペクトルである。

【図8】結晶形Bに対応する $^{13}\text{C}$ 固体NMRである。

【図9】結晶形Cに対応するXRPDである。

【図10A】結晶形Cに対応するDSCである。

30

【図10B】結晶形Cに対応するTGAである。

【図11】結晶形Dに対応するXRPDである。

【図12A】結晶形Dに対応するDSCである。

【図12B】結晶形Dに対応するTGAである。

【図13】結晶形Dに対応する $^{13}\text{C}$ 固体NMRである。

【図14】結晶形Eに対応するXRPDである。

【図15A】結晶形Eに対応するDSCである。

【図15B】結晶形Eに対応するTGAである。

【図16】結晶形Fに対応するXRPDである。

【図17】結晶形Gに対応するXRPDである。

40

【図18】結晶形Hに対応するXRPDである。

【図19】結晶形Iに対応するXRPDである。

【図20】結晶形Jに対応するXRPDである。

【図21A】結晶形Jに対応するDSCである。

【図21B】結晶形Jに対応するTGAである。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0054】

## I. 定義

本明細書に記載された開示の理解を容易にするために、いくつかの用語を以下に定義する。

50

## 【 0 0 5 5 】

一般に、本明細書で使用される命名法、および本明細書に記載される有機化学、医薬品化学、および薬理学の試験手順は、当技術分野でよく知られ、一般的に用いられているものである。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、一般に、本開示が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

## 【 0 0 5 6 】

本明細書および添付された特許請求の範囲において、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上明らかにそうでないことが示されていない限り、複数の指示対象を含む。用語「a」（または「an」）、ならびに用語「1つ以上」、および「少なくとも1つ」は、本明細書において交換可能に使用され得る。特定の態様において、用語「a」または「an」は、「単一の」を意味する。他の態様において、用語「a」または「an」は、「2つ以上」または「複数」を含む。

10

## 【 0 0 5 7 】

さらに、本明細書で使用される「および/または」は、2つの指定された特徴または構成要素のそれぞれが他方を伴うまたは伴わないことを明示するものとして解釈される。したがって、本明細書において「Aおよび/またはB」などの語句で使用される「および/または」という用語は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」（単独）、および「B」（単独）を含むことを意図している。同様に、「A、B、および/またはC」などのフレーズで使用される「および/または」という用語は、以下の態様のそれぞれを包含することが意図される。A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（単独）；B（単独）；およびC（単独）。

20

## 【 0 0 5 8 】

「化合物I」という用語は、化合物{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸を意味する。

## 【 0 0 5 9 】

用語「被検体」は、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスを含むが、これらに限定されない動物を指す。用語「被検体」と「患者」は、例えば、ヒト被検体などの哺乳類被検体を参照して、本明細書において交換可能に使用される。

30

## 【 0 0 6 0 】

用語「治療する(treat)」、「治療する(treating)」、および「治療(treatment)」は、疾患、疾病、もしくは病態、もしくは疾患、疾病、もしくは病態に関連する症状の1つ以上を緩和もしくは抑制すること、または疾患、疾病、もしくは病態自体の原因を緩和することを含むことが意図されている。

## 【 0 0 6 1 】

「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容される希釈剤」、または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル化材料を指す。一態様において、各成分は、医薬製剤の他の成分と適合性があり、妥当なベネフィット/リスク比に見合っており、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織または器官と接触して使用するのに適しているという意味で「薬学的に許容される」。Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients、第5版、Roweら編、The Pharmaceutical Pressおよびthe American Pharmaceutical Association: 2

40

50

005 ; および Handbook of Pharmaceutical Additives、第3版、Ash and Ash編、Gower Publishing Company : 2007 ; Pharmaceutical Preformulation and Formulation、Gibson Ed.、CRC Press LLC : Boca Raton、FL、2004 ( 参照により本明細書に組み込まれる ) を参照されたい。

【0062】

用語「約」または「およそ」は、当業者によって決定される特定の値に対する許容誤差を意味し、これは、値がどのように測定または決定されるかに部分的に依存する。特定の態様において、用語「約」または「およそ」は、1、2、3、または4標準偏差以内を意味する。特定の実施形態において、用語「約」または「およそ」は、所定の値または範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、または0.05%以内であることを意味する。

10

【0063】

「有効成分」および「活性物質」という用語は、病態、疾患、または疾病の1つ以上の症状を治療し、それらの発症を遅延させ、または改善するために、単独でまたは1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて、被検体に投与される化合物を指す。本明細書で使用される場合、「活性成分」および「活性物質」は、本明細書に記載される化合物の光学活性異性体であってよい。

【0064】

用語「溶媒和物」または「溶媒和された」は、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的または非化学量論的量の溶媒をさらに含む、本明細書で提供される化合物またはその塩を意味する。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。溶媒がエタノールを含む場合、化合物はエタノール溶媒和物であり得る。

20

【0065】

本明細書で使用する「多形」という用語は、特定の結晶充填配列における、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物の結晶形を指す。全ての多形は、同じ元素組成を有する。本明細書で使用する「結晶性」という用語は、整然と並んだ構造単位からなる固体状態形態を指す。同じ化合物、またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物の異なる結晶形は、固体状態での分子の充填の違いから生じ、その結果、異なる結晶対称性および/または単位胞パラメータが生じる。異なる結晶形は、通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、溶解性を有する。例えば、Remington's Pharmaceutical Science、第18版、Mack Publishing、Easton PA、173 (1990) ; The United States Pharmacopeia、第23版、1843 ~ 1844頁 (1995) ( 参照により本明細書に組み込まれる ) を参照されたい。

30

【0066】

結晶形は、最も一般的にX線粉末回折 ( XRPD ) により特性決定される。反射 ( 典型的に角度  $2\theta$  で表されるピーク ) の XRPD パターンは、一般に、特定の結晶形のフィンガープリントと考えられる。XRPD ピークの相対強度は、特に試料調製技術、結晶径分布、フィルター、試料配置手順、および用いられる特定の装置によって大きく異なる場合がある。いくつかの場合には、装置の種類または設定によって、新しいピークが観察されたり、既存のピークが消えたりすることがある。いくつかの場合には、XRPD パターン内の任意の特定のピークが、計器の種類や設定、計器の感度、測定条件、および/または結晶形の純度に応じて、一重項、二重項、三重項、四重項、または多重項として現れることがある。いくつかの場合には、XRPD における任意の特定のピークは、対称的な形状で現れるか、または非対称的な形状、例えば肩を有する形状で現れることがある。さらに、計器の変動および他の要因が、 $2\theta$  値に影響を及ぼし得る。これらの変動を理解する当業者は、他の既知の物理化学的手法と同様に、XRPD を使用して特定の結晶形の明示的

40

50

な特徴または特性を識別または確認することが可能である。

【0067】

化合物に適用される「無水物」または「無水」という用語は、化合物が結晶格子内に構造水を含まない固体状態を指す。

【0068】

文脈上他に必要とされない限り、用語「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、および「含む (comprising)」は、排他的ではなく包括的に解釈されること、および出願人が以下の特許請求の範囲を含む本特許の解釈においてそれらの語のそれぞれをそう解釈することを意図していることに基づき、かつそのことを明確に理解した上で使用されている。

10

【0069】

本明細書に開示される全ての実施形態について、ピーク位置再現性が、度 $2$  (XRPD)、ppm ( $^{13}\text{C}$  固体NMR)、および $\text{cm}^{-1}$  (IR)の値に伴う。したがって、本明細書に開示される全てのピークは、開示された値 $\pm$ 各分析手法に伴うピーク位置再現性を有することが理解されよう。XRPDピーク位置再現性は、度 $2$  で表される $\pm 0.2$ である。 $^{13}\text{C}$  NMRのピーク位置再現性は $\pm 0.2$  ppmである。IRピークの位置の再現性は $\pm 2$   $\text{cm}^{-1}$ である。

【0070】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。矛盾がある場合、定義を含む本出願が優先される。文脈によって別途必要とされない限り、単数形の使用は複数形を含むものとし、複数形の使用は単数形を含むものとする。本明細書に記載された全ての刊行物、特許および他の参考文献は、個々の刊行物または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に指示されているものとして、全ての目的のために、その全体が参照により組み込まれる。

20

【0071】

II. 結晶形

一態様において、本開示は、{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形に関する。一態様において、結晶形は、 $^1\text{H}$  NMRによって決定される (determined) とおり無水である。別の態様において、結晶形は、 $^1\text{H}$  NMRによって決定されるとおり溶媒和されている。

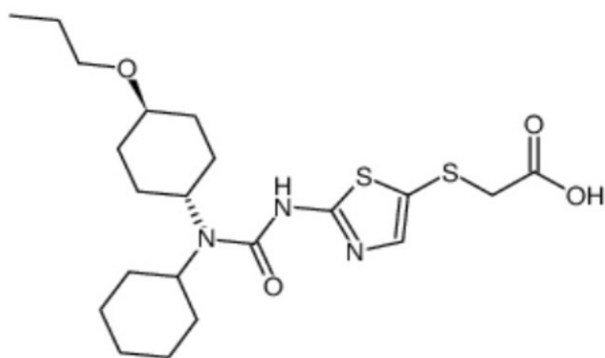
30

【0072】

一態様において、本開示は、式(I)

【0073】

【化2】



40

(I),

の{2-[3-シクロヘキシル-3-(trans-4-プロポキシ-シクロヘキシル)-ウレイド]-チアゾール-5-イルスルファニル}-酢酸の結晶形であって、

50

- a)  $16.9 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $20.1 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、
- b)  $11.0 \pm 0.2$ 、 $11.6 \pm 0.2$ 、および  $17.8 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、
- c)  $4.3 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $21.6 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、
- d)  $5.3 \pm 0.2$ 、 $8.7 \pm 0.2$ 、および  $26.4 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、
- e)  $5.8 \pm 0.2$ 、 $17.9 \pm 0.2$ 、および  $18.9 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、
- f)  $3.8 \pm 0.2$ 、 $9.5 \pm 0.2$ 、および  $16.8 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、
- g)  $3.4 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、および  $21.9 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、
- h)  $3.8 \pm 0.2$ 、 $5.3 \pm 0.2$ 、および  $8.5 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、
- i)  $5.0 \pm 0.2$ 、 $16.8 \pm 0.2$ 、および  $18.8 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形、ならびに
- j)  $5.9 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $18.8 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される結晶形
- からなる群から選択される結晶形に関する。

10

20

**【0074】****A. 結晶形 A**

一態様において、本開示は、 $16.9 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $20.1 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。一態様において、本開示は、 $8.7 \pm 0.2$ 、 $16.9 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および  $20.1 \pm 0.2$  度  $2$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 1 に示された XRPD パターンによって実質的に特性決定される。

**【0075】**

一態様において、化合物 I の結晶形は、度  $2$  および相対強度を基準にした以下の表 1 の XRPD パターンによって特性決定される。

**【0076】**

30

40

50

【表 1】

表 1

角度 (度 2 $\theta$ )	相対強度*(%)
8.7±0.2	83
9.3±0.2	18
11.3±0.2	13
12.1±0.2	83
12.3±0.2	49
13.0±0.2	26
14.4±0.2	76
15.7±0.2	11
16.9±0.2	100
17.4±0.2	95
18.7±0.2	48
18.9±0.2	43
19.2±0.2	68
20.1±0.2	99
20.8±0.2	71
21.4±0.2	39
21.7±0.2	63
22.2±0.2	20
22.7±0.2	48
23.0±0.2	36
23.5±0.2	33
23.7±0.2	27
23.9±0.2	31
24.3±0.2	28
25.9±0.2	20
27.2±0.2	30
27.6±0.2	17
28.3±0.2	13
28.5±0.2	12

10

20

30

\*相対強度は結晶径および形態学によって変化し得る。

## 【0077】

一態様において、化合物 I の結晶形は、DSC により決定された、約 160 に開始点を有する吸熱ピークにより特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 2 A に示された DSC プロファイルによって実質的に特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 2 B に示された TGA プロファイルによって実質的に特性決定される。

40

## 【0078】

一態様において、化合物 I の結晶形は、1099.7 ± 2.0、1158.0 ± 2.0、および 1313.2 ± 2.0 cm<sup>-1</sup> にピークを有する IR パターンにより特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、1099.7 ± 2.0、1158.0 ± 2.0、1238.7 ± 2.0、および 1313.2 ± 2.0 cm<sup>-1</sup> にピークを有する IR パターンにより特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、以下の表 2 の IR ピークによって特性決定される。

50

【 0 0 7 9 】

【 表 2 】

表 2

位置(cm <sup>-1</sup> )	対数(1/R)	
713.1	0.0120	
723.0	0.0108	
747.5	0.0083	
777.1	0.0053	
790.1	0.0063	10
807.0	0.0094	
857.1	0.0116	
893.9	0.0125	
913.1	0.0114	
941.2	0.0054	
950.9	0.0054	
1004.4	0.0108	
1027.9	0.0114	
1048.2	0.0122	
1099.7	0.0316	20
1141.7	0.0152	
1158.0	0.0284	
1178.0	0.0127	
1208.0	0.0146	
1238.7	0.0256	
1263.6	0.0134	
1313.2	0.0440	
1346.4	0.0247	
1359.6	0.0234	
1398.8	0.0132	30
1449.9	0.0131	
1498.7	0.0136	
1544.2	0.0282	
1646.7	0.0265	
1662.4	0.0402	
1698.9	0.0109	
1884.3	0.0034	
2859.5	0.0067	
2931.3	0.0109	
3180.1	0.0016	40
3224.6	0.0019	

【 0 0 8 0 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 3 に示された I R パターンによって実質的に特性決定される。

【 0 0 8 1 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 4 に示された <sup>13</sup>C 固体 N M R によって実質的に特性決定される。

【 0 0 8 2 】

一態様において、結晶形は、<sup>1</sup>H N M R によって決定されるとおり無水である。

50

## 【0083】

一態様において、化合物 I の結晶形は、単純単斜晶系として指数表記される単位胞を有する。別の態様において、化合物 I の結晶形は、約 10.193 Å の a 値、約 12.256 Å の b 値、および約 18.991 Å の c 値を持つ単位胞を有する。別の態様において、化合物 I の結晶形は、約 2370.9 Å<sup>3</sup> の体積を持つ単位胞を有する。

## 【0084】

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 A である。

## 【0085】

## B. 結晶形 B

一態様において、本開示は、 $11.0 \pm 0.2$ 、 $11.6 \pm 0.2$ 、および  $17.8 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。一態様において、本開示は、 $11.0 \pm 0.2$ 、 $11.6 \pm 0.2$ 、 $17.8 \pm 0.2$ 、および  $21.1 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。

## 【0086】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 5 に示された XRPD パターンによって実質的に特性決定される。

## 【0087】

一態様において、化合物 I の結晶形は、度<sup>2</sup> および相対強度を基準にした以下の表 3 の XRPD パターンによって特性決定される。

## 【0088】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3

角度 (度 2 $\theta$ )	相対強度*(%)
8.1±0.2	13
8.8±0.2	24
9.5±0.2	29
11±0.2	34
11.6±0.2	71
12.1±0.2	64
13.2±0.2	45
13.9±0.2	28
15.1±0.2	26
15.6±0.2	13
16.1±0.2	19
16.9±0.2	14
17.3±0.2	42
17.8±0.2	100
18.9±0.2	70
19.7±0.2	32
19.9±0.2	21
20.7±0.2	42
21.1±0.2	33
21.6±0.2	68
22.1±0.2	41
22.9±0.2	35
23.3±0.2	20
24.3±0.2	20
24.8±0.2	17
25.3±0.2	19
26±0.2	13
26.6±0.2	13
27.6±0.2	10
28±0.2	15
28.7±0.2	15
29.3±0.2	9
30.1±0.2	15

\*相対強度は結晶径および形態学によって変化し得る。

## 【 0 0 8 9 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、D S C により決定された、約 1 6 6 に開始点を有する吸熱ピークにより特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 6 A に示された D S C プロファイルによって実質的に特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 6 B に示された T G A プロファイルによって実質的に特性決定される。

## 【 0 0 9 0 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、1 3 1 0 . 1 ± 2 . 0、1 5 1 4 . 4 ± 2 . 0、および 1 6 6 1 . 3 ± 2 . 0 c m <sup>-1</sup> にピークを有する I R パターンにより特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、1 0 9 7 . 3 ± 2 . 0、1 3 1 0 . 1 ± 2

10

20

30

40

50

. 0、 $1541.4 \pm 2.0$ 、および  $1661.3 \pm 2.0 \text{ cm}^{-1}$  にピークを有する IR パターンにより特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、以下の表 4 の IR ピークによって特性決定される。

【 0 0 9 1 】

【 表 4 】

表 4

位置( $\text{cm}^{-1}$ )	対数(1/R)
713.6	0.0109
726.3	0.0166
751.3	0.0080
775.2	0.0062
787.9	0.0099
807.3	0.0124
859.5	0.0120
894.7	0.0124
911.7	0.0146
942.3	0.0088
970.6	0.0077
999.7	0.0127
1018.6	0.0127
1049.1	0.0121
1097.3	0.0316
1122.7	0.0162
1137.9	0.0173
1159.8	0.0307
1183.7	0.0146
1208.6	0.0219
1239.5	0.0271
1265.0	0.0193
1310.1	0.0507
1356.7	0.0284
1399.3	0.0165
1451.7	0.0167
1500.3	0.0199
1541.4	0.0346
1661.3	0.0487
1697.0	0.0160
1886.9	0.0075
2858.8	0.0112
2932.8	0.0159
3184.1	0.0057
3229.2	0.0063

10

20

30

40

【 0 0 9 2 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 7 に示された IR パターンによって実質的に特性決定される。

【 0 0 9 3 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 8 に示された  $^{13}\text{C}$  固体 NMR によって実質的に特性決定される。

50

## 【0094】

一態様において、結晶形は、 $^1\text{H}$  NMRによって決定されるとおり無水である。

## 【0095】

一態様において、化合物Iの結晶形は、単純単斜晶系として指数表記される単位胞を有する。別の態様において、化合物Iの結晶形は、約11.028Åのa値、約11.933Åのb値、および約18.737Åのc値を持つ単位胞を有する。別の態様において、化合物Iの結晶形は、約2449.0<sup>3</sup>の体積を持つ単位胞を有する。

## 【0096】

一態様において、化合物Iの結晶形は、形態Bである。

## 【0097】

## C. 結晶形C

一態様において、本開示は、 $4.3 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および $21.6 \pm 0.2$ 度 $^2$ にピークを有するXRPDパターンによって特性決定される、化合物Iの結晶形に関する。一態様において、本開示は、 $4.3 \pm 0.2$ 、 $8.0 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、および約 $21.6 \pm 0.2$ 度 $^2$ にピークを有するXRPDパターンによって特性決定される化合物Iの結晶形に関する。

## 【0098】

一態様において、化合物Iの結晶形は、図9に示されたXRPDパターンによって実質的に特性決定される。

## 【0099】

一態様において、化合物Iの結晶形は、度 $^2$  および相対強度を基準にした以下の表5のXRPDパターンによって特性決定される。

## 【0100】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5

角度 (度 2 $\theta$ )	相对強度*(%)
4.3±0.2	100
7.1±0.2	20
8±0.2	71
9.4±0.2	9
11±0.2	14
13±0.2	8
13.6±0.2	11
13.8±0.2	7
14.3±0.2	6
14.7±0.2	14
15.1±0.2	9
16±0.2	39
16.1±0.2	15
16.4±0.2	10
16.7±0.2	28
17.4±0.2	73
17.8±0.2	77
18±0.2	50
18.4±0.2	9
18.7±0.2	20
18.8±0.2	13
19.2±0.2	8
19.7±0.2	20
20.3±0.2	18
20.5±0.2	63
20.7±0.2	32
20.9±0.2	19
21.1±0.2	96
21.6±0.2	88
22.2±0.2	48
22.8±0.2	11
23±0.2	10
23.5±0.2	15
24±0.2	11
24.3±0.2	12
24.5±0.2	8
25±0.2	8
25.1±0.2	12
25.6±0.2	11
25.7±0.2	10
26±0.2	67
26.3±0.2	37
26.5±0.2	29
26.7±0.2	36
27±0.2	11
27.3±0.2	13
28.1±0.2	10

10

20

30

40

【 0 1 0 1 】

【表 5 - 2】

28.5±0.2	7
28.7±0.2	7
29.3±0.2	8

\*相对強度は結晶径および形態学によって変化し得る。

【 0 1 0 2 】

50

一態様において、化合物 I の結晶形は、DSCにより決定された、約 149 に開始点を有する吸熱ピークにより特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 10A に示された DSC プロファイルによって実質的に特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 10B に示された TGA プロファイルによって実質的に特性決定される。

【0103】

一態様において、結晶形は、<sup>1</sup>H NMR によって決定される溶媒和物である。一態様において、化合物 I の結晶形は、ジクロロメタン溶媒和物である。

【0104】

一態様において、化合物 I の結晶形は、単純単斜晶系として指数表記される単位胞を有する。別の態様において、化合物 I の結晶形は、約 5.541 の a 値、約 13.040 の b 値、および約 40.818 の c 値を持つ単位胞を有する。別の態様において、化合物 I の結晶形は、約 2947.6<sup>3</sup> の体積を持つ単位胞を有する。

10

【0105】

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 C である。

【0106】

D. 結晶形 D

一態様において、本開示は、5.3 ± 0.2、8.7 ± 0.2、および 26.4 ± 0.2 度 2 にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。一態様において、本開示は、5.3 ± 0.2、8.7 ± 0.2、18.2 ± 0.2、および 26.4 ± 0.2 度 2 にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。

20

【0107】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 11 に示された XRPD パターンによって実質的に特性決定される。

【0108】

一態様において、化合物 I の結晶形は、度 2 および相対強度を基準にした以下の表 6 の XRPD パターンによって特性決定される。

【0109】

30

40

50

【表 6】

表 6

角度 (度 2θ)	相対強度*(%)
5.3±0.2	66
7.4±0.2	8
8.7±0.2	100
10.5±0.2	3
12.6±0.2	11
13.8±0.2	32
14.8±0.2	25
14.9±0.2	24
16.0±0.2	22
16.0±0.2	21
16.8±0.2	11
17.4±0.2	31
17.6±0.2	21
17.9±0.2	13
18.2±0.2	34
19.1±0.2	23
19.2±0.2	23
19.8±0.2	23
20.3±0.2	9
21.1±0.2	28
21.3±0.2	27
21.4±0.2	19
21.8±0.2	28
22.6±0.2	11
23.3±0.2	7
23.7±0.2	10
24.7±0.2	5
25.0±0.2	4
25.5±0.2	5
26.4±0.2	43
26.9±0.2	22
27.5±0.2	6
28.4±0.2	7
29.0±0.2	3
29.5±0.2	3
30.1±0.2	4

10

20

30

\*相対強度は結晶径および形態学によって変化し得る。

40

## 【0 1 1 0】

一態様において、化合物 I の結晶形は、DSC により決定された、約 147 に開始点を有する吸熱ピークにより特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 12 A に示された DSC プロファイルによって実質的に特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 12 B に示された TGA プロファイルによって実質的に特性決定される。

## 【0 1 1 1】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 13 に示された  $^{13}\text{C}$  固体 NMR によって実質的に特性決定される。

50

## 【 0 1 1 2 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 D である。

## 【 0 1 1 3 】

## E . 結晶形 E

一態様において、本開示は、 $5.8 \pm 0.2$ 、 $17.9 \pm 0.2$ 、および  $18.9 \pm 0.2$  度  $2\theta$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。一態様において、本開示は、 $5.8 \pm 0.2$ 、 $17.9 \pm 0.2$ 、 $18.9 \pm 0.2$ 、および  $20.7 \pm 0.2$  度  $2\theta$  にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。

## 【 0 1 1 4 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 1 4 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される。

## 【 0 1 1 5 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、度  $2\theta$  および相対強度を基準にした以下の表 7 の X R P D パターンによって特性決定される。

## 【 0 1 1 6 】

## 【 表 7 】

表 7

角度 (度 $2\theta$ )	相対強度*(%)
$5.8 \pm 0.2$	100
$8.6 \pm 0.2$	4
$9.5 \pm 0.2$	4
$11.6 \pm 0.2$	9
$12.8 \pm 0.2$	8
$14.7 \pm 0.2$	9
$16.9 \pm 0.2$	10
$17.5 \pm 0.2$	14
$17.9 \pm 0.2$	49
$18.9 \pm 0.2$	34
$20.7 \pm 0.2$	20
$22.1 \pm 0.2$	9
$23.1 \pm 0.2$	5
$24.3 \pm 0.2$	8
$26.1 \pm 0.2$	10
$26.7 \pm 0.2$	11
$28.2 \pm 0.2$	6
$28.5 \pm 0.2$	6
$30.0 \pm 0.2$	7

\*相対強度は結晶径および形態学によって変化し得る。

## 【 0 1 1 7 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、D S C により決定された、約  $171$  に開始点を有する吸熱ピークにより特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 1 5 A に示された D S C プロファイルによって実質的に特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 1 5 B に示された T G A プロファイルによって実質的に特性決定される。

## 【 0 1 1 8 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 E である。

【 0 1 1 9 】

F . 結晶形 F

一態様において、本開示は、 $3.8 \pm 0.2$ 、 $9.5 \pm 0.2$ 、および  $16.8 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。一態様において、本開示は、 $3.8 \pm 0.2$ 、 $9.5 \pm 0.2$ 、 $16.8 \pm 0.2$ 、および  $17.9 \pm 0.2$  度<sup>2</sup> にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される化合物 I の結晶形に関する。

【 0 1 2 0 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 1 6 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される。 10

【 0 1 2 1 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、度<sup>2</sup> および相対強度を基準にした以下の表 8 の X R P D パターンによって特性決定される。

【 0 1 2 2 】

20

30

40

50

## 【表 8】

表 8

角度 (度 2 $\theta$ )	相対強度*(%)
3.4±0.2	76
3.8±0.2	100
6.8±0.2	43
7.4±0.2	30
8.3±0.2	53
9.5±0.2	89
10.0±0.2	31
13.7±0.2	40
14.9±0.2	53
15.8±0.2	59
16.8±0.2	80
17.1±0.2	63
17.5±0.2	62
17.9±0.2	72
18.1±0.2	60
18.4±0.2	54
19.1±0.2	60
19.6±0.2	54
20.0±0.2	67
20.6±0.2	65
20.9±0.2	58
21.2±0.2	67
21.7±0.2	64
22.4±0.2	45
23.3±0.2	34
24.0±0.2	32
25.5±0.2	37
26.1±0.2	29
27.0±0.2	47

10

20

30

\*相対強度は結晶径および形態学によって変化し得る。

## 【 0 1 2 3 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 F である。

## 【 0 1 2 4 】

## G . 結晶形 G

一態様において、本開示は、 $3.4 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、および  $21.9 \pm 0.2$  度  $2\theta$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。一態様において、本開示は、 $3.4 \pm 0.2$ 、 $21.2 \pm 0.2$ 、 $21.9 \pm 0.2$ 、および  $22.4 \pm 0.2$  度  $2\theta$  にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される化合物 I の結晶形に関する。

40

## 【 0 1 2 5 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 17 に示された XRPD パターンによって実質的に特性決定される。

## 【 0 1 2 6 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、度  $2\theta$  および相対強度を基準にした以下の表 9

50

の X R P D パターンによって特性決定される。

【 0 1 2 7 】

【 表 9 】

表 9

角度 (度 2θ)	相対強度*(%)
3.4±0.2	100
4.7±0.2	30
4.9±0.2	23
8.3±0.2	23
8.4±0.2	22
8.7±0.2	24
10.3±0.2	19
14.7±0.2	30
21.2±0.2	62
21.9±0.2	59
22.4±0.2	55
27.6±0.2	45

\*相対強度は結晶径および形態学によって変化し得る。

【 0 1 2 8 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 G である。

【 0 1 2 9 】

H . 結晶形 H

一態様において、本開示は、 $3.8 \pm 0.2$ 、 $5.3 \pm 0.2$ 、および  $8.5 \pm 0.2$  度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。一態様において、本開示は、 $3.8 \pm 0.2$ 、 $5.3 \pm 0.2$ 、 $8.5 \pm 0.2$ 、および  $15.9 \pm 0.2$  度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される化合物 I の結晶形に関する。

【 0 1 3 0 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 1 8 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される。

【 0 1 3 1 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、度 2 および相対強度を基準にした以下の表 1 0 の X R P D パターンによって特性決定される。

【 0 1 3 2 】

10

20

30

40

50

## 【表 10】

表 10

角度 (度 2 $\theta$ )	相対強度*(%)
3.8 $\pm$ 0.2	100
5.3 $\pm$ 0.2	24
7.2 $\pm$ 0.2	21
7.7 $\pm$ 0.2	23
8.5 $\pm$ 0.2	26
9.0 $\pm$ 0.2	24
10.1 $\pm$ 0.2	15
10.8 $\pm$ 0.2	14
12.0 $\pm$ 0.2	14
13.8 $\pm$ 0.2	11
15.7 $\pm$ 0.2	16
15.9 $\pm$ 0.2	24
16.6 $\pm$ 0.2	13
17.2 $\pm$ 0.2	17
17.7 $\pm$ 0.2	16
18.5 $\pm$ 0.2	14
19.0 $\pm$ 0.2	11
19.3 $\pm$ 0.2	11
19.8 $\pm$ 0.2	12
20.2 $\pm$ 0.2	18
21.1 $\pm$ 0.2	16
21.9 $\pm$ 0.2	20
22.5 $\pm$ 0.2	15
23.1 $\pm$ 0.2	15
23.6 $\pm$ 0.2	12
25.0 $\pm$ 0.2	9
25.7 $\pm$ 0.2	8
27.2 $\pm$ 0.2	19
27.7 $\pm$ 0.2	10

10

20

30

\*相対強度は結晶径および形態学によって変化し得る。

## 【0133】

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 H である。

## 【0134】

## I. 結晶形 I

一態様において、本開示は、5.0 $\pm$ 0.2、16.8 $\pm$ 0.2、および 18.8 $\pm$ 0.2 度 2 にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。一態様において、本開示は、5.0 $\pm$ 0.2、15.9 $\pm$ 0.2、16.8 $\pm$ 0.2、および 18.8 $\pm$ 0.2 度 2 にピークを有する XRPD パターンによって特性決定される化合物 I の結晶形に関する。

40

## 【0135】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 19 に示された XRPD パターンによって実質的に特性決定される。

## 【0136】

一態様において、化合物 I の結晶形は、度 2 および相対強度を基準にした以下の表 1

50

1 の X R P D パターンによって特性決定される。

【 0 1 3 7 】

【 表 1 1 】

表 11

角度 (度 2θ)	相対強度*(%)
5.0±0.2	100
9.0±0.2	10
11.8±0.2	11
12.8±0.2	10
13.8±0.2	12
13.9±0.2	12
15.9±0.2	27
16.2±0.2	23
16.8±0.2	34
17.4±0.2	24
18.0±0.2	24
18.8±0.2	41
19.1±0.2	35
19.6±0.2	22
20.0±0.2	24
20.8±0.2	16
22.5±0.2	12
22.9±0.2	12
24.0±0.2	12
25.6±0.2	11
26.4±0.2	9
27.4±0.2	6
27.9±0.2	7
28.1±0.2	8
28.7±0.2	6

10

20

30

\*相対強度は結晶径および形態学によって変化し得る。

【 0 1 3 8 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 I である。

【 0 1 3 9 】

J . 結晶形 J

一態様において、本開示は、5 . 9 ± 0 . 2、17 . 4 ± 0 . 2、および 18 . 8 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。一態様において、本開示は、5 . 9 ± 0 . 2、12 . 7 ± 0 . 2、17 . 4 ± 0 . 2、および 18 . 8 ± 0 . 2 度 2 にピークを有する X R P D パターンによって特性決定される、化合物 I の結晶形に関する。

40

【 0 1 4 0 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、図 20 に示された X R P D パターンによって実質的に特性決定される。

【 0 1 4 1 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、D S C により決定された、約 164 に開始点を有する吸熱ピークにより特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 2

50

1 A に示された D S C プロファイルによって実質的に特性決定される。一態様において、化合物 I の結晶形は、図 2 1 B に示された T G A プロファイルによって実質的に特性決定される。

【 0 1 4 2 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、度 2 および相対強度を基準にした以下の表 1 2 の X R P D パターンによって特性決定される。

【 0 1 4 3 】

【 表 1 2 】

表 12

角度 (度 2θ)	相対強度*(%)
5.9 ± 0.20	40
8.2 ± 0.20	16
9.4 ± 0.20	13
11.5 ± 0.20	36
12.7 ± 0.20	42
14.7 ± 0.20	17
15.0 ± 0.20	19
15.4 ± 0.20	14
16.2 ± 0.20	25
17.4 ± 0.20	43
18.3 ± 0.20	93
18.8 ± 0.20	100
20.0 ± 0.20	41
20.3 ± 0.20	36
20.9 ± 0.20	20
22.0 ± 0.20	20
22.7 ± 0.20	20
23.0 ± 0.20	18
23.6 ± 0.20	20
24.0 ± 0.20	24
24.3 ± 0.20	22
25.4 ± 0.20	24
25.7 ± 0.20	27
26.1 ± 0.20	26
26.7 ± 0.20	20

10

20

30

\*相対強度は結晶径および形態学によって変化し得る。

【 0 1 4 4 】

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 J である。

【 0 1 4 5 】

いくつかの態様において、上述した結晶形のうちのいずれか 1 つは、他の多形体を実質的に含まない。いくつかの態様において、結晶形は、少なくとも約 8 0 % の多形純度を有する。いくつかの態様において、結晶形は、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 8 6 %、少なくとも約 8 7 %、少なくとも約 8 8 %、少なくとも約 8 9 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 1 %、少なくとも約 9 2 %、少なくとも約 9 3 %、少なくとも約 9 4 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の多形純度を有する。

【 0 1 4 6 】

40

50

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 A、形態 B、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、および形態 J からなる群から選択される。一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 A である。

## 【0147】

一態様において、化合物 I の結晶形は、形態 A、形態 B、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I、および形態 J からなる群から選択される 2 つ以上の形態の混合物である。別の態様において、化合物 I の結晶形は、形態 A、形態 B、および形態 C からなる群から選択される 2 つ以上の形態の混合物である。別の態様において、化合物 I の結晶形は、形態 A と形態 B の混合物であり、ここで、形態 B がより多い形態であり、形態 A はより少ない形態である。

10

## 【0148】

いくつかの態様において、本開示は、結晶形が形態 A、形態 B、形態 C、形態 D、形態 E、形態 F、形態 G、形態 H、形態 I および形態 J からなる群から選択される、化合物 I の結晶形を作製する方法を提供する。形態 A ~ J を調製するための 1 つ以上の方法が、本明細書の試験 (Experimental) セクションに記載されている。

## 【0149】

III. 医薬組成物

本開示は、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形と、薬学的に許容される担体、希釈剤、もしくは賦形剤、またはそれらの混合物を含む医薬組成物に関する。

## 【0150】

一態様において、医薬組成物は、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。

20

## 【0151】

化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、分散性粉末もしくは顆粒、または硬カプセルもしくは軟カプセルとしての、経口使用に適した形態であり得る。経口使用が意図された組成物は、任意の公知の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、薬学的に洗練され、許容される調製のために、甘味剤、香味剤、着色剤、および保存剤からなる群から選択される 1 つ以上の薬剤を含有することができる。

## 【0152】

いくつかの態様において、医薬組成物は、経口、非経口 (例えば、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内および注入技術)、直腸、鼻内、局所または経皮 (例えば、パッチの使用を介するもの) 経路で被験体に投与することができる。

30

## 【0153】

一態様において、医薬組成物は、約 100 mg ~ 約 1500 mg、約 100 mg ~ 約 1400 mg、約 100 mg ~ 約 1300 mg、約 100 mg ~ 約 1200 mg、約 100 mg ~ 約 1100 mg、約 100 mg ~ 約 1000 mg、約 100 mg ~ 約 900 mg、約 100 mg ~ 約 800 mg を含む。約 100 mg ~ 約 700 mg、約 100 mg ~ 約 600 mg、約 100 mg ~ 約 500 mg、約 100 mg ~ 約 400 mg、約 100 mg ~ 約 300 mg、約 100 mg ~ 約 200 mg、または約 100 mg ~ 約 150 mg の、本明細書に開示された化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形である。一態様において、医薬組成物は、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg、約 1400 mg、または約 1500 mg の、本明細書に開示された化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。

40

## 【0154】

いくつかの態様において、医薬組成物は、経口錠剤である。いくつかの態様において、経口錠剤は、約 0.1 mg ~ 2000 mg の、形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形の 2 - [3 - シクロヘキシル - 3 - (trans - 4 - プロポキシ - シクロヘキシル) - ウレイド] - チアゾール - 5 - イルスルファニル} - 酢酸を含む。いくつかの態様において、経

50

口錠剤は、約 1 mg ~ 約 2000 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、約 1 mg ~ 約 1000 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、約 100 mg ~ 約 800 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、約 50 mg ~ 約 400 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、約 100 mg ~ 約 400 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、約 100 mg ~ 約 300 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、約 500 mg ~ 約 1000 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、約 0.1 mg、約 0.5 mg、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1050 mg、約 1100 mg、約 1150 mg、約 1200 mg、約 1250 mg、約 1300 mg、約 1350 mg、約 1400 mg、約 1450 mg、約 1500 mg、約 1550 mg、約 1600 mg、約 1650 mg、約 1700 mg、約 1750 mg、約 1800 mg、約 1850 mg、約 1900 mg、約 1950 mg、または約 2000 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、800 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、400 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、300 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。いくつかの態様において、経口錠剤は、約 200 mg の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む。

【0155】

#### IV. 治療方法

いくつかの態様において、本開示は、特定のタイプの糖尿病を治療する方法であって、上述した医薬組成物を、治療を必要とする患者に投与することを含む方法に関する。方法は、治療有効量の、化合物 I の形態 A ~ J のいずれか 1 つの結晶形を含む医薬組成物を投与することを含み得る。いくつかの態様において、真性糖尿病のタイプは、1 型糖尿病である。いくつかの態様において、真性糖尿病のタイプは、2 型糖尿病である。いくつかの態様において、糖尿病のタイプは、1 型糖尿病および 2 型糖尿病のうちの 1 つまたは 2 つのタイプである。

【0156】

いくつかの態様において、患者は、インスリン療法で治療されている。いくつかの態様において、インスリン療法は、持続的インスリン注入である。いくつかの態様において、インスリン療法は、持続皮下インスリン注入である。いくつかの態様において、インスリン療法は、インスリンの 1 日複数回投与である。

【0157】

別の態様において、本開示は、グルコキナーゼ欠損を媒介する病態もしくは疾病、またはグルコキナーゼ活性の増加から利益を得る病態の治療のための方法であって、治療を必要とする被検体に、本開示の化合物または医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0158】

別の態様において、本開示は、代謝疾患の治療、血糖降下、高血糖症の治療、低血糖症の治療、耐糖能異常 (IGT) の治療、X 症候群の治療、空腹時血糖異常 (IFG) の治療、耐糖能異常 (IGT) から 2 型糖尿病への進行の遅延、非インスリン要求性の 2 型糖

尿病からインスリン要求性の2型糖尿病への進行の遅延、脂質異常症の治療、高脂血症の治療、高血圧の治療、食物摂取量の低減、食欲調節、肥満の治療、摂食行動の調節、またはエンテロインクレチン (entero incretins) の分泌の促進のための方法であって、これらの治療を必要とする被検体に本開示の化合物または医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0159】

別の態様において、本開示は、ベータ細胞量および機能の保存のための方法であって、そのような治療を必要とする被検体に本開示の化合物または医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0160】

別の態様において、本開示は、膵島移植を受けた被検体におけるベータ細胞の質量および機能を保存および/または増加させる方法であって、そのような治療を必要とする被検体に本開示の化合物または医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0161】

別の態様において、本開示は、肝移植を受けた被検体における肝機能および/または生存を改善する方法であって、そのような治療を必要とする被検体に本開示の化合物または医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。さらなる態様において、投与は、移植前、移植中、または移植後、またはそれらの任意の組合せにおいて行われる。

【0162】

別の態様において、本開示は、被検体における糖尿病性ケトアシドーシスを予防する、または糖尿病性ケトアシドーシス事象の発生を低減する方法であって、そのような治療を必要とする被検体に本開示の化合物または医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0163】

治療される病態、疾患、または疾病、および被検体の病態に応じて、本明細書で提供される医薬組成物は、経口、非経口 (例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内または動脈内 (例えば、カテーテル経由)、ICV、大槽内 (intracisternal) 注射もしくは注入、皮下注射、または移植)、吸息、鼻、膺、直腸、舌下、および/または局部 (例えば、経皮または局所) 投与経路により投与することができ、単独で、または各投与経路に適した薬学的に許容されるビヒクル、担体、希釈剤、賦形剤、またはそれらの混合物と一緒に、好適な投薬単位で製剤化することができる。一態様において、医薬組成物は、経口投与される。

【0164】

経口投与の場合、本明細書で提供される医薬組成物は、経口投与のために固体、半固体、または液体の剤形で提供され得る。本明細書で使用する時、経口投与はまた、頬側、舌側、および舌下投与を含む。好適な経口剤形には、錠剤、カプセル、丸薬、トローチ、ロゼンジ、香錠、カシェ剤、粒剤、薬用チューインガム、顆粒、原薬粉末、発泡性または非発泡性粉末または顆粒、溶液、乳剤、懸濁液 (例えば、水性または油性懸濁液)、ウエハース、散剤、エリキシル剤、シロップ、巨丸剤、練薬、またはペーストが含まれるが、これらに限定されない。一態様において、医薬組成物は、錠剤として投与される。

【0165】

用量は、1日当たりの適切な間隔で投与される1回、2回、3回、4回、5回、6回、またはそれ以上の細分用量の形態であることができる。用量または細分用量は、投薬単位当たり、約1mg~約2000mg、約10mg~約2000mg、約100mg~約1500mg、約200mg~約1500mg、約300mg~約1500mg、約400mg~約1500mg、約500mg~約1500mg、約500mg~1000mg、または約500mg~約800mgの、形態A~Jのいずれか1つの結晶形を含む用量単位の形態で投与され得る。例えば、用量または細分用量は、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg

10

20

30

40

50

g、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mgまたは約2000mgの、本明細書に開示される形態A～Jのいずれか1つの結晶形を含有する投薬単位の形態で投与され得る。

【0166】

いくつかの態様において、患者は、約0.1mg～約2000mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を毎日投与される。いくつかの態様において、患者は、約1mg～約2000mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を毎日投与される。いくつかの態様において、患者は、約100mg～約800mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を毎日投与される。いくつかの態様において、患者は、約50mg～約400mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を毎日投与される。いくつかの態様において、患者は、約100mg～約400mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を毎日投与される。いくつかの態様において、患者は、約100mg～約300mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を毎日投与される。いくつかの態様において、患者は、約500mg～約1000mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を毎日投与される。いくつかの態様において、患者は、約0.1mg、約0.5mg、約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、または約2000mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を1日1回投与される。いくつかの態様において、患者は、約800mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を1日1回投与される。いくつかの態様において、患者は、約400mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を1日1回投与される。いくつかの態様において、患者は、約300mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を1日1回投与される。いくつかの態様において、患者は、約200mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を1日1回投与される。いくつかの態様において、患者は、約100mgの、化合物Iの形態A～Jのいずれか1つの結晶形を1日1回投与される。

10

20

30

【実施例】

【0167】

A. 略語および頭字語

【0168】

40

50

【表 1 3 - 1】

DSC	示差走査熱量計
DVS	動的蒸気収着
HSM	ホットステージ顕微鏡検査
NMR	核磁気共鳴分光法
PLM	偏光顕微鏡法
TGA	熱重量分析
XRPD	X線粉末回析
CC	急速冷却
FC	高速冷却
FE	高速蒸発
SAS	溶媒/貧溶媒
SE	低速蒸発
ACN	アセトニトリル
1-BuOH	1-ブタノール
2-BuOH	2-ブタノール
BuOAc	酢酸ブチル
iBuOAc	酢酸イソブチル
t-BuOAc	酢酸tert-ブチル
CHCl <sub>3</sub>	クロロホルム
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
HFIPA	ヘキサフルオロイソプロパノールまたはヘキサフル オロ-2-プロパノール
H <sub>2</sub> O	水
IPA	イソプロピルアルコールまたは2-プロパノール
MEK	メチルエチルケトンまたはブタノン
MeOH	メタノール
MIBK	メチルイソブチルケトン
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
iPrOAc	酢酸イソプロピル
1-PrOH	1-プロパノール
TFE	2,2,2-トリフルオロエタノール
THF	テトラヒドロフラン
agg.	凝集体
anh.	無水
B/E	複屈折および吸光度
d	日
endo	吸熱
h	時間
min	分
NA	開口数

10

20

30

40

【 0 1 6 9 】

50

【表 1 3 - 2】

RH	相対湿度
RT	室温/周囲温度
UM	未知形態学
v/v	体積/体積
w/	共に(with)
wt	重量

10

## 【0 1 7 0】

B . 試験方法

## 【0 1 7 1】

実施例 1 : スラリー研和試験を介した安定形態および水和物スクリーン

スラリー研和試験は、安定溶媒和物および水和物を含む安定形を対象とする。

## 【0 1 7 2】

指定された溶媒および溶媒混合物中でさまざまな温度にて化合物 I の固体を 7 日間（昇温）または 1 4 ~ 1 8 日間（周囲温度および周囲温度以下）攪拌することにより、スラリー研和試験を実施した。試験条件および結果の要約を表 1 3 に詳述する。

20

## 【0 1 7 3】

30

40

50

【表 1 4 - 1】

表 13

溶媒(体積/体積)	条件*	所見	XRPD 結果
CHCl <sub>3</sub>	2~8°C、18 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 H
ジオキサン/H <sub>2</sub> O (85/15)	2~8°C、18 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
HFIPA/MTBE (50/50)	2~8°C、18 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
TFE/H <sub>2</sub> O (87/13)	2~8°C、18 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
THF/H <sub>2</sub> O (93/7)	2~8°C、18 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
アセトン	室温、14 日	黄色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
2-BuOH	室温、14 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
DCM	室温、14 日	褐色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 C、2.8° および 8.6° 2θ で付加的ピークを伴う
DMSO/iPrOAc (5/95)	室温、14 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
ジオキサン	室温、14 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
EtOH	室温、14 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
MEK	室温、14 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
MeOH	室温、14 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
NMP:ニトロメタン (20/80)	室温、14 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
1-PrOH	室温、14 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
TFE	室温、14 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
THF	室温、14 日	オフホワイトの懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
無水 ACN	55°C、7 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
無水 DCE	55°C、7 日	淡黄色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A
無水 EtOAc	55°C、7 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A

10

20

30

40

【 0 1 7 4 】

【表 1 4 - 2】

無水 EtOH	55°C、7 日	褐色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	分解
無水 toluene	55°C、7 日	白色の懸濁液、B/E 粒子と凝集体、UM	形態 A

\*:温度はおおよその値である。

50

## 【0175】

## 実施例2：多形体スクリーン

特に断りのない限り、化合物Iの固体を出発物質として使用した。研究で製造した材料を、選択した試験に利用した。

## 【0176】

## 方法a：蒸発試験

出発物質の溶液を、高速蒸発（FE）のために開いたバイアルから、または低速蒸発（SE）のためにピンホールのあるアルミホイルで覆われたバイアルから、周囲温度または高温で部分的に蒸発させるか、または乾燥するまで蒸発させた。蒸発前に、 $0.2\ \mu\text{m}$ のナイロンフィルターを用いて周囲温度または高温で溶液を濾過した。

10

## 【0177】

## 方法b：冷却試験

出発物質の溶液を、加熱のためにホットプレートを用いて高温で所定の溶媒中で調製した。これらの溶液を、通常、 $0.2\ \mu\text{m}$ ナイロンフィルターを通してホットフィルターにかけ、温かい受取りバイアルに入れた。急速冷却（CC）のために周囲温度以下の浴槽（通常はドライアイス/アセトン）にバイアルを素早く移すか、高速冷却（FC）のために高温の場所からバイアルを取り出すか、または徐冷（SC）のために加熱を止めた。固形物が析出した場合は、真空濾過により低温で固形物を分離した。溶液が透明なままである場合、試料を周囲温度以下に保つか、さらなる晶析技術を適用するかのいずれかであった。

20

## 【0178】

## 方法c：スラリー試験

固形物を特定の溶媒に懸濁させた。次に、懸濁液を周囲温度または設定温度で攪拌した。一定時間後、固形物を分離した。

## 【0179】

## 方法d：溶媒/反溶媒沈殿法

出発物質の溶液を周囲温度または高温で調製し、 $0.2\ \mu\text{m}$ ナイロンフィルターを用いて濾過した。次に、それらの溶液を適切な逆溶媒と高温で混合した。固形物が観察されない場合、試料を周囲温度または周囲温度以下の温度まで冷却するか、他の結晶化技術を適用した。

30

## 【0180】

蒸発、冷却、スラリー化、溶媒/逆溶媒の添加、およびこれらの組合せを含む、さまざまな溶媒ベースの手法で、多形体スクリーニングを行った。詳細な試験条件、所見、およびXRPD結果を表14にまとめている。

## 【0181】

40

50

## 【表 15 - 1】

表 14

溶媒(体積/ 体積)	条件*	XRPD の結果
アセトン	1. SE の後に FE	形態 A+形態 B、 5.9° 2θ で付加的ピークを伴う
	1. FC(55°C～氷/水浴) 2. -10～-25°Cで 4 日間保持	形態 B+より少ない形態 A、5.9° 2θ および 18.3° 2θ で付加的ピークを伴う
	スラリー、8065-30-03 で接種、室温 7 日間	形態 A
無水アセトン	1. CC(55°C～-78°C) 2. 核形成のためにバイアル内壁スクラッチ、-10～-25°Cで 3 日間保持	形態 B+より少ない形態 A
アセトン /H <sub>2</sub> O (68/32)	1. SAS、アセトン中 API 溶液を低温 H <sub>2</sub> O 2. 氷/水浴中に 1 時間保持 3. -10～-25°Cで 1 日間保持	形態 E+形態 A
2-BuOH	1. FC(55°C～氷/水浴中) 2. -10～-25°Cで 11 日間保持	形態 A
iBuOH/ t-BuOAc (2/1)	1. SAS、氷/水浴中 iBuOH 中 API 溶液、t-BuOAc を API 溶液に添加 2. -10～-25°Cで 7 日間保持	-
CHCl <sub>3</sub>	SE	無秩序
DCE	1. FC(55°C～氷/水浴) 2. -10～-25°Cで 11 日間保持 3. 室温で 3 日間攪拌 4. FE(部分)、室温で 5 日間攪拌 5. FE(部分)	形態 A
DCM	SE	形態 D+追加相
	CC(室温～-78°C)	無秩序
	スラリー、2～8°Cで 6 日間	形態 H

10

20

30

40

## 【 0 1 8 2 】

50

【表 15 - 2】

DMF/MTBE (3/97)	1. SAS、室温で DMF 中 API 溶液を MTBE に 2. -10~-25°Cで 20 日間保持	無秩序、形態 A+追加相
ジオキサン /DMSO	1. FC (55°C~氷/水浴) 2. 2~8°Cで 11 日間保持	形態 A
	1. ジオキサン中で 55°C に個体加熱 2. 55°Cで DMSO 添加 3. 氷/水浴中 FC 4. 2~8°Cで 7 日間	形態 A
ジオキサン /H <sub>2</sub> O (1/1)	1. SAS、ジオキサン中 API 溶液を低温 H <sub>2</sub> O に添加 2. 2~8°Cで 1 日間攪拌	形態 A
EtOAc/ HFIPA	1. EtOAc 中で個体を 55°Cに加熱 2. HFIPA(36:64)を添加、60°Cで 1 日攪拌 3. FC(60°C~氷/水浴) 4. FE、N <sub>2</sub> パージ	分解
EtOH	1. FC(55°C~氷/水浴) 2. -10~-25°Cで 11 日間保持	形態 B+より少ない形態 A
	1. CC(55°C~-78°C) 2. 核形成のためにバイアル内壁スクラッチ、-10~-25°Cで 3 日間保持	形態 B、5.9° 2θ で付加的ピークあり
HFIPA	SE	形態 F
HFIPA/ EtOAc、無水(1/25)	1. SAS、HFIPA 中 API 溶液を EtOAc に添加 2. 核形成のためにバイアル内壁スクラッチ、-10~-25°Cで 3 日間保持	形態 I
MEK/ BuOAc、無水(1/1)	1. SAS、MEK 中 API 溶液を BuOAc に添加 2. -10~-25°Cで 7 日間保持 3. FE、室温	形態 E
MEK/ メチルシクロヘキサン (2/1)	1. SAS、MEK 中 API 溶液を氷/水浴中で保持、メチルシクロヘキサンを API 溶液に添加 2. -10~-25°Cで 3 日間保持 3. N <sub>2</sub> 下で FE を 2 時間パージ	形態 I、ピークシフトあり

10

20

30

40

【 0 1 8 3 】

50

【表 15 - 3】

MeOH/ ニトロメタン(1/1)	1. SAS、氷/水浴中の MeOH 中 API 溶液、API 溶液にニトロメタンを添加 2. FE(部分)、室温 3. N <sub>2</sub> 下で FE を 1 時間パージ	形態 E+形態 A+追加相
MeOH/ iBuOAc (2/1)	1. SAS、室温で MeOH 中 API 溶液に MeOH を iBuOAc に添加 2. -10~-25°C で 7 日間保持 3. FE、室温	形態 E+追加相
NMP/PrOAc (5/95)	1. NMP 中 API 溶液を PrOAc に添加 2. -10~-25°C で 7 日間保持	-
iPrOAc/NMP	1. iPrOAc 中の個体を 55°C に加熱 2. 55°C で NMP 添加 3. 氷/水浴中 FC 4. -10~-25°C で 7 日間保持	-
1-PrOH/ DMSO	1. 1-PrOH 中の個体を 60°C に加熱 2. DMSO 添加 3. 室温で FC 4. -10~-25°C で 20 日間保持	形態 A
TFE	FE	形態 G
トルエン/ 無水 DMSO	1. トルエン中の個体を 45°C に加熱 2. 45°C で無水 DMSO を添加 3. 氷/水浴中に FC 4. 追加の無水トルエンを添加 5. -10~-25°C で 7 日間保持	-
THF/H <sub>2</sub> O (93/7)	1. FE 2. フィルター紙上で空気乾燥	形態 A

10

20

30

\*:時間および温度はおおよその値である。

40

## 【 0 1 8 4 】

実施例 3 : 選択した材料の調製

表 15 は、選択した材料の調製条件をまとめたものである。

## 【 0 1 8 5 】

50

【表 1 6】

表 15

溶媒	条件*		XRPD の結果
無水アセトン	1. FC(55°C～氷/水浴中) 2. -10～-25°Cで5日間保持 3. 室温でN <sub>2</sub> 下でFE(部分)をパージ 4. -10～-25°Cで4日間保持 5.真空下45°Cで1日間乾燥		形態 E
DCM	1. 室温で9日間スラリー化 2. 室温で1時間空気乾燥 3.真空下45°Cで4日間乾燥		形態 D
EtOH	1. FC(55°C～氷/水浴中) 2. -10～-25°Cで5日間保持 3. 個体分離、真空下45°Cで4時間乾燥		形態 B、5.9° 2θで付加的ピーク

10

20

\*:時間および温度はおおよその値である。

【0 1 8 6】

表 1 6 は、選択した材料の乾燥条件をまとめたものである。

30

【0 1 8 7】

【表 1 7】

表 16

材料	条件*	XRPD の結果
化合物 I 形態 F	真空/45°C/3 日	化合物 I 形態 D
化合物 I 形態 G	真空/45°C/3 日	無秩序
化合物 I 形態 E+より少ない形態 A	真空/45°C/1 日	化合物 I 形態 B+より少ない形態 A
化合物 I 材料 G	真空/45°C/1 日	無秩序
化合物 I 形態 C	真空/45°C/1 日	化合物 I 形態 D+付加的ピーク
	真空/45°C/1 時間	化合物 I 形態 D
化合物 I 形態 I	真空/45°C/1 日	化合物 I 形態 B
化合物 I 形態 I、ピークシフトあり	真空/45°C/2 日	化合物 I 形態 B と同様

40

\*:時間および温度はおおよその値である。

【0 1 8 8】

実施例 4：競合スラリー試験

50

形態 A、形態 D、形態 B、および形態 E のうち熱力学的に最も安定な無水形態を特定するために、アセトン中、2 ~ 8 °C、周囲温度、および 45 °C で競合スラリーを実施した。

【0189】

各条件で、4つの形態 / 材料から得た同量の固体を、検査温度条件にて予備飽和溶液中で7日間スラリー化し、次いで、固形分を分離し、XRPDにより湿式分析した。詳細な試験条件およびXRPDの結果を表17にまとめている。

【0190】

【表18】

表 17

材料	溶媒*	条件**	XRPDの結果
9 mg 形態 A 6 mg 形態 D 7 mg 形態 B 6 mg 形態 E	アセトン	2~8°C、7日	形態 A
9 mg 形態 A 7 mg 形態 D 7 mg 形態 B 5 mg 形態 E	アセトン	室温、7日	形態 A
9 mg 形態 A 8 mg 形態 D 6 mg 形態 B 7 mg 形態 E	アセトン	45°C、7日	形態 A

\*:各条件において、溶液は形態 A で予め飽和していた。

\*\* : 時間および温度はおおよその値である。

【0191】

X線粉末回折 (XRPD)

PANalytical X'Pert PRO MPDまたはEmpyrean回折計で、Optix長尺ファインフォーカス光源で生成したCu放射線の入射ビームを用いて、XRPDパターンを収集した。楕円面多層膜ミラーを使用して、Cu K $\alpha$  X線を試料経路で検出器上に収束させた。分析前に、シリコン試料 (NIST SRM 640e) を分析し、観測されたSi (111) ピークの位置がNIST認証の位置と一致していることを確認した。試料の標本を3  $\mu$ m厚のフィルムで挟み、透過ジオメトリーで分析した。ビームストップ、短い散乱線除去エクステンション、および散乱線除去ナイフエッジを用いて、大気によって生じたバックグラウンドを最小化した。入射ビームおよび回折ビームのためのソラースリットを使用して、軸発散からのブロードニングを最小にした。標本から240 mmの距離に設置した走査型位置検出器 (X'CeLerator) およびData Collectorソフトウェア v. 5.5を使用して、回折パターンを収集した。

【0192】

熱重量分析および示差走査熱量測定組合せ分析 (TGA / DSC)

Mettler Toledo TGA / DSC 3 + 分析器を用いて、TGA / DSC 組合せ分析を実施した。インジウム、スズ、亜鉛を用いて、温度およびエンタルピーの調整を行い、次いで、インジウムにより検証した。シュウ酸カルシウムにより、バランスを検証した。試料をアルミニウム皿に入れた。皿を密閉し、蓋に穴を開け、次にTG炉に入れた。試料皿として構成した秤量済みアルミニウム皿を基準台に設置した。炉を窒素下で加熱した。

【0193】

10

20

30

40

50

### 動的蒸気収着 (DVS)

水分収着 / 脱着データを、表面測定システム DVS Intrinsic 測定器で収集した。試料は、分析前に乾燥させなかった。入荷時のロットについては、5% ~ 95% RH の範囲で、10% RH 刻みで、収着および脱着データを収集した。分析に使用した平衡基準は、5分間で 0.0100% 未満の重量変化であり、最大平衡時間は3時間であった。データは、試料の初期含水率については補正していない。

【0194】

### ホットステージ顕微鏡検査 (HSM)

SPOT Insight (商標) カラーデジタルカメラを装備した Leica DM LP 顕微鏡に Linkam 製ホットステージ (FTIR 600) を取り付けて、ホットステージ顕微鏡検査を実施した。USP 融点標準を使用して、温度校正を実施した。試料をカバーガラス上に置き、その上にもう1つのカバーガラスを置いた。ステージを加熱しながら、交差偏光板および1次赤色補正器を備えた20x対物レンズ、0.40NAを用いて、各試料を目視で観察した。SPOTソフトウェア (v. 4.5.9) を用いて画像を撮影した。

10

【0195】

### 偏光顕微鏡法 (PLM)

Spot Insight カラーカメラを搭載した Leica DM LP 顕微鏡を使用して、PLM を実施した。交差偏光を1次赤色補正器とともに使用した。試料を観察するために、さまざまな対物レンズを使用した。ミネラルオイルまたは方法のために選択された分散剤に、試料を懸濁させた。Spot Advanced ソフトウェア (v. 4.5.9) を使用して、室温で画像を取得した。サイズの基準としてマイクロメーターバーを画像に挿入した。NIST トレーサブルステージマイクロメーターで校正した接眼レチクルスケールを使用して、粒子径を測定した。

20

【0196】

### プロトン溶液核磁気共鳴法 ( $^1\text{H}$ NMR)

DMSO- $d_6$  を使用する Bruker 製 AVANCE 600 MHz 分光計により、溶液 NMR スペクトルを取得した。

【0197】

### 炭素13固体核磁気共鳴分光法 ( $^{13}\text{C}$ 固体 NMR)

Agilent 製 DD2-400 分光計 (ラーモア周波数:  $^{13}\text{C} = 100.549\text{ MHz}$ 、 $^1\text{H} = 399.812\text{ MHz}$ ) を用いて、 $^{13}\text{C}$  固体交差偏光マジック角度回転 (CP/MAS) NMR スペクトルを周囲温度で取得した。試料を 4 mm PENCIL 型ジルコニアローターに詰め、マジック角度で 12 kHz 回転させた。 $^1\text{H}$  パルス幅 2.6  $\mu\text{s}$  (90°)、傾斜振幅交差偏光接触時間 5 ms、取得時間 30 ms、スキャン間遅延 10 秒、スペクトル幅 45 kHz、2678 個のデータポイント、1600 同時付加スキャンを用いて、取得時間中に位相変調 (SPINAL-64) 高出力  $^1\text{H}$  デカップリングを行い、スペクトルを取得した。Agilent 製 VnmrJ 3.2A ソフトウェアを使用して、自由誘導減衰 (FID) を 65536 個のポイントで処理し、信号対雑音比を改善するために指数線幅化係数を 10 Hz に設定した。FID の最初の3つのデータポイントを、VNMR 線形予測アルゴリズムを使用して逆予測し、平坦なベースラインを生成した。スペクトルピークの化学シフトを、176.5 ppm のグリシンのカルボニル炭素共鳴に対して外部参照した。

30

40

【0198】

### 赤外分光法 (IR)

Ever-Glo 中遠赤外光源、臭化カリウム (KBr) ビームスプリッター、重水素化トリグリシン硫酸 (DTGS) 検出器を備えた Nicolet 6700 フーリエ変換赤外 (FT-IR) 分光光度計 (Thermo Nicolet) を使用して、IR スペクトルを取得した。NIST SRM 1921b (ポリスチレン) を用いて波長の検証を実施した。ゲルマニウム (Ge) 結晶を搭載した減衰全反射 (ATR) アクセサリ (Th

50

underdome (商標)、Thermo Spectra-Tech製)を、データ取得に使用した。このスペクトルは、 $4\text{ cm}^{-1}$ のスペクトル分解能で収集された256同時付加スキャンを表している。清浄なGe結晶を用いて、バックグラウンドデータセットを取得した。これら2つのデータセット相互の比率を取ることで、対数 $1/R$  ( $R$  = 反射率)スペクトルを得た。

【0199】

XRPD指数付け

本研究では、化合物Iの高分解能XRPDパターンをX'Pert High Score Plus 2.2a (2.2.1)を用いて指数付けを行った。指数付けおよび構造精密化は計算機による研究である。赤いバーで示した許容ピーク位置と観測されたピークが一致していることは、一貫した単位胞決定を示している。パターンの指数付けに成功したことは、試料が主に単結晶相から構成されていることを示している。割り当てられた消光記号、単位胞パラメータ、および導出量と一致する空間群を表として示し、各図の下に暫定的な指数付けの解を示している。暫定的な指数付けの解を確認するためには、結晶学的単位胞内の分子充填モチーフを決定する必要がある。分子充填の試みは行わなかった。

【0200】

結論

本研究では、形態A~Jを含む、化合物Iの複数の結晶性物質が観察された。

【0201】

形態A、B、D、およびEは、化合物Iの無水物質である。これらのうち、形態Aは、競合スラリーの結果から、 $2 \sim 8$  から  $4 \sim 5$  の範囲で最も安定な形態であると考えられる。

【0202】

形態Cは、形態Dに脱溶媒するDCM溶媒和物であると考えられる。形態Fも溶媒和物であり、乾燥すると形態Dに変換する。

【0203】

形態Iは、同形溶媒和物である可能性がある。形態Iは、乾燥すると形態Eまたは形態Eに似た固体に変換される。

【0204】

GおよびHは無秩序な結晶性物質であり、溶媒和物である可能性がある。これらは乾燥により無秩序になる。

【0205】

本発明をその特定の態様に関連して説明してきたが、本発明はさらなる変更が可能であり、本出願は、本原理に概して従い、本発明が属する技術分野において公知または慣用の範囲内にあり、本明細書に記載された本質的な特徴に適用することができ、特許請求の範囲に従う、本開示からの逸脱を含むあらゆる変形、使用、または適応を対象とすることを意図するものであることが理解される。

10

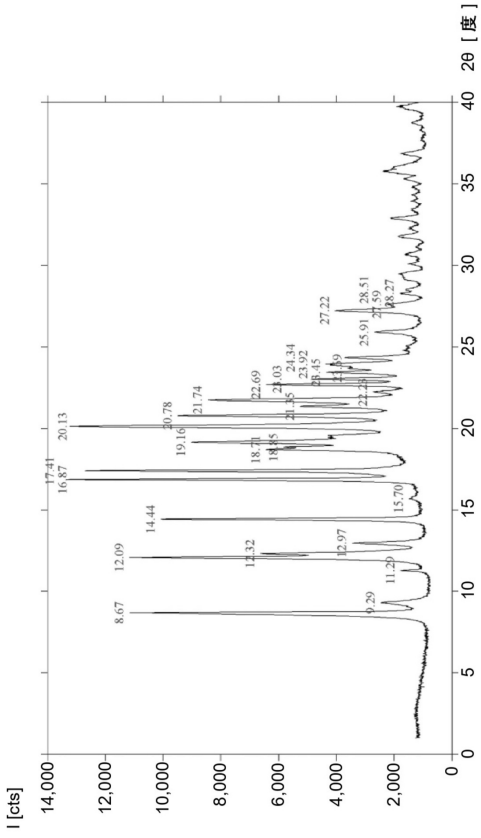
20

30

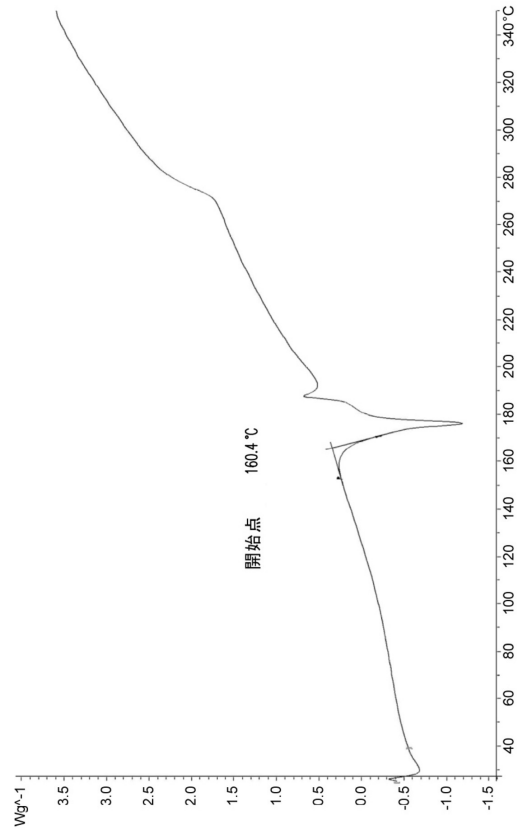
40

50

【 図面 】  
【 図 1 】



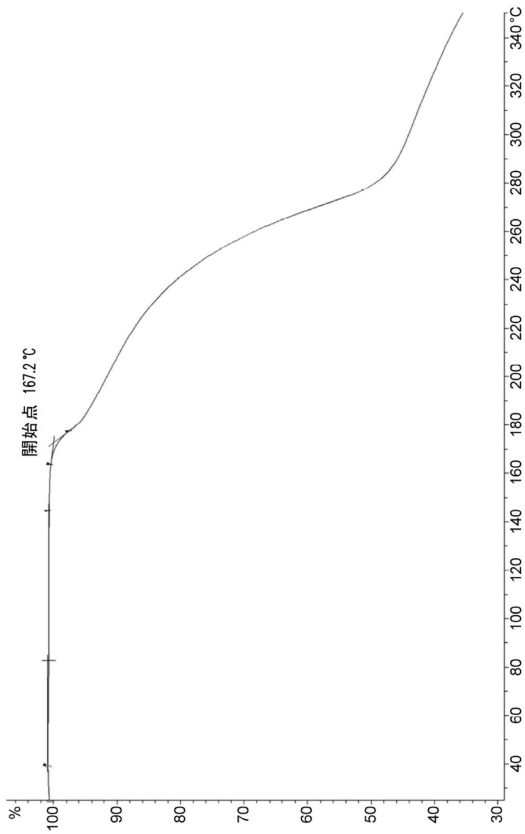
【 図 2 A 】



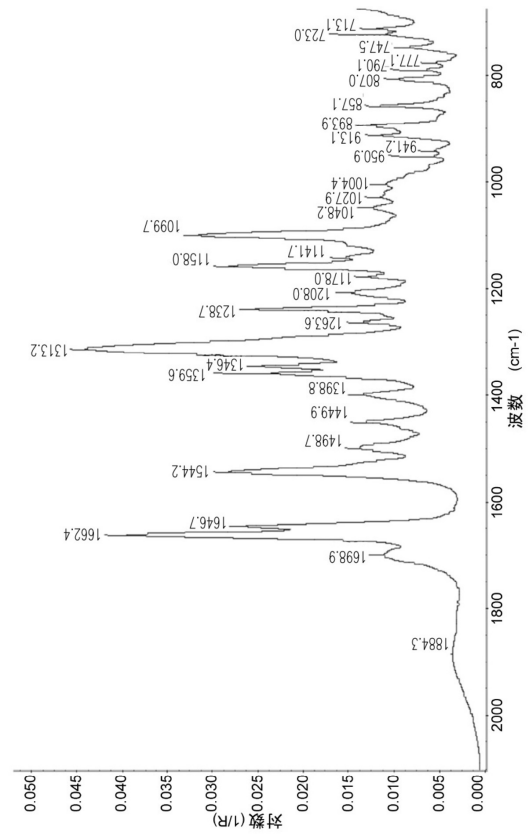
10

20

【 図 2 B 】



【 図 3 】

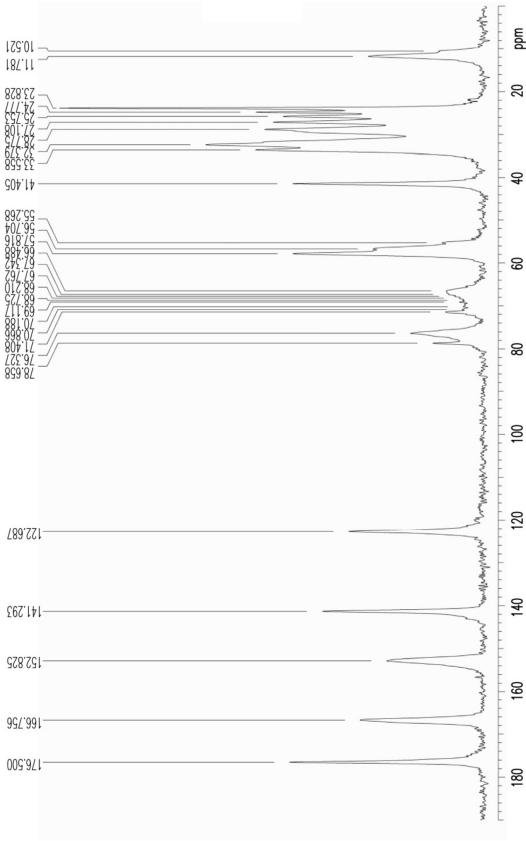


30

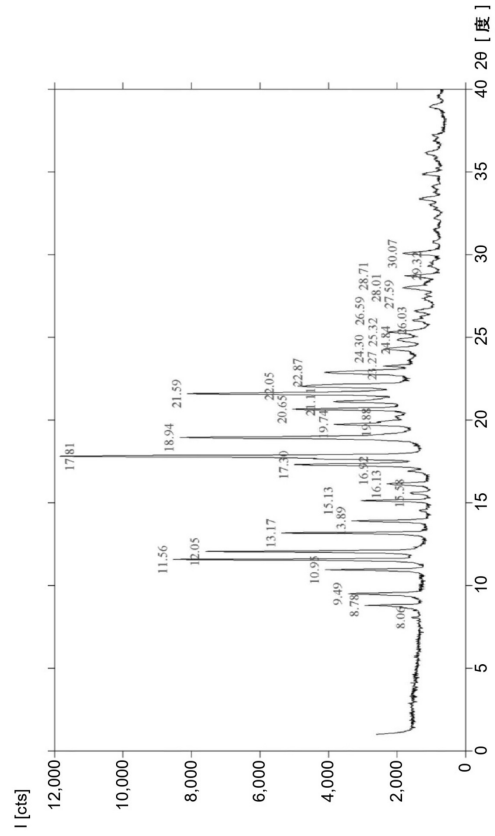
40

50

【 図 4 】



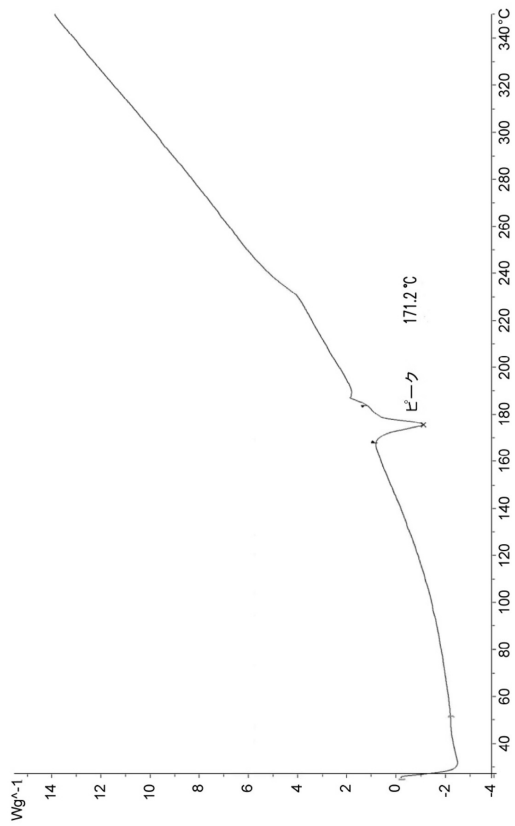
【 図 5 】



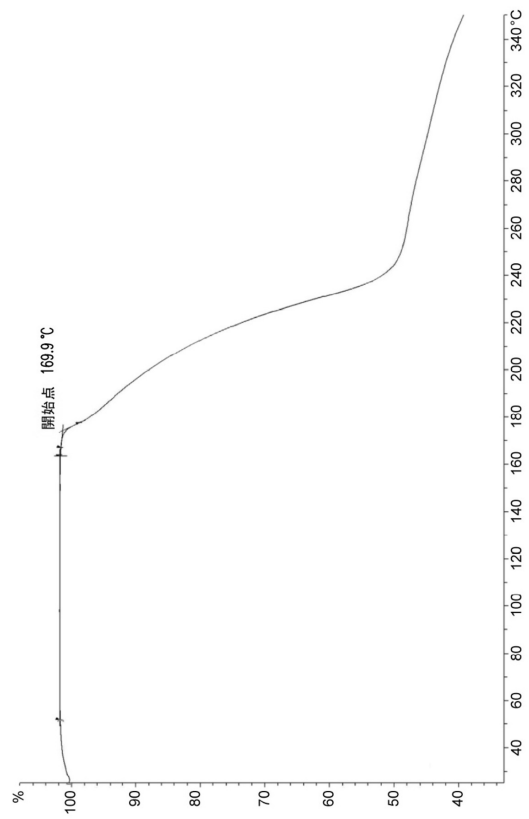
10

20

【 図 6 A 】



【 図 6 B 】

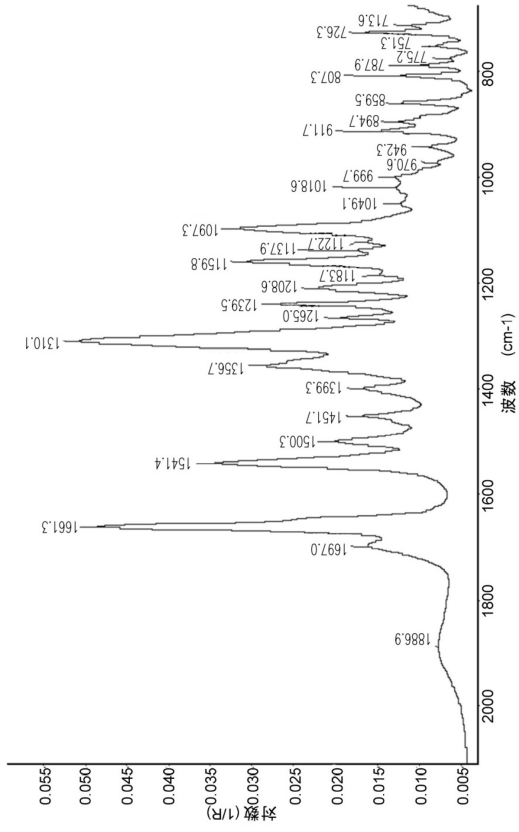


30

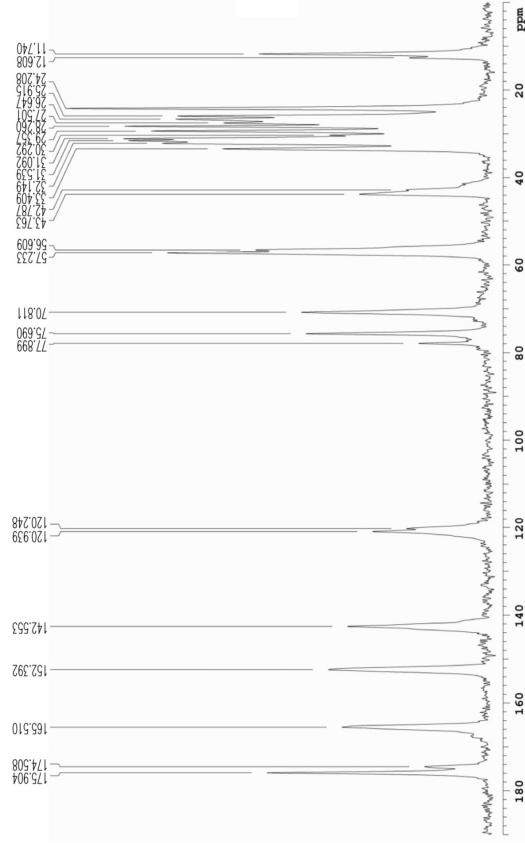
40

50

【 図 7 】



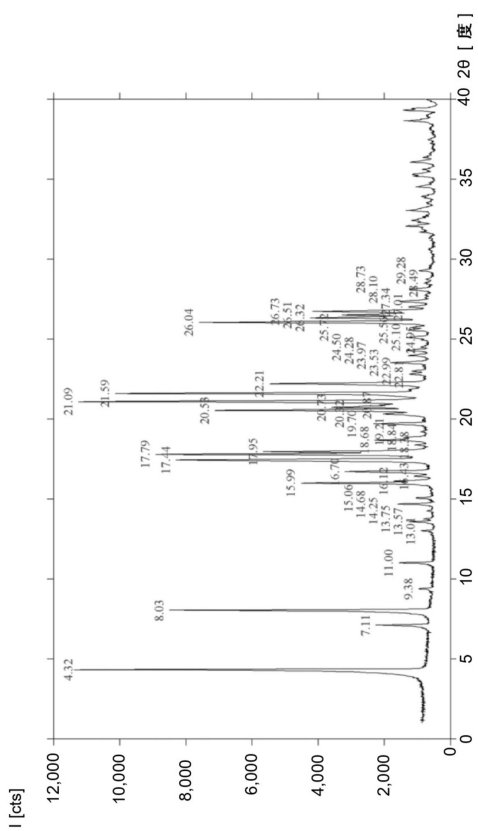
【 図 8 】



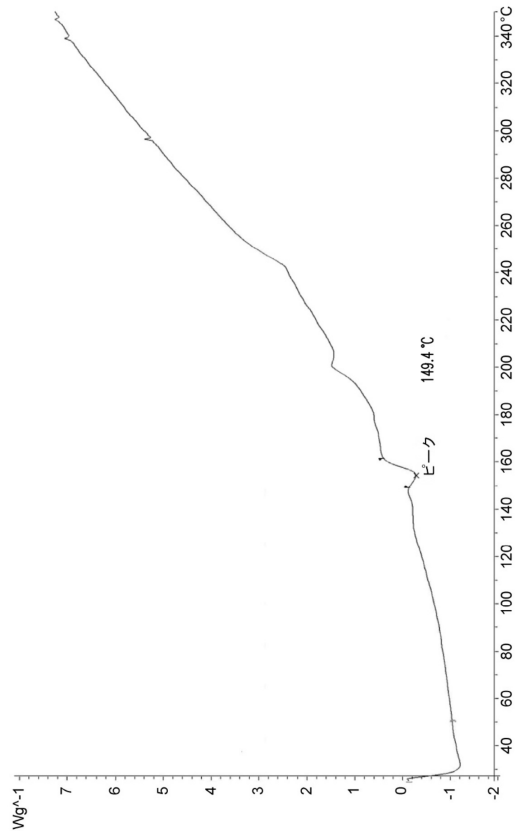
10

20

【 図 9 】



【 図 10 A 】

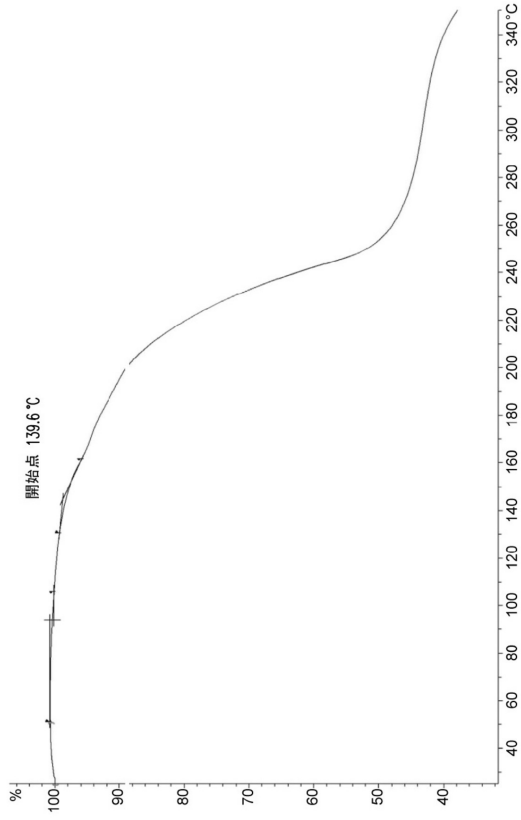


30

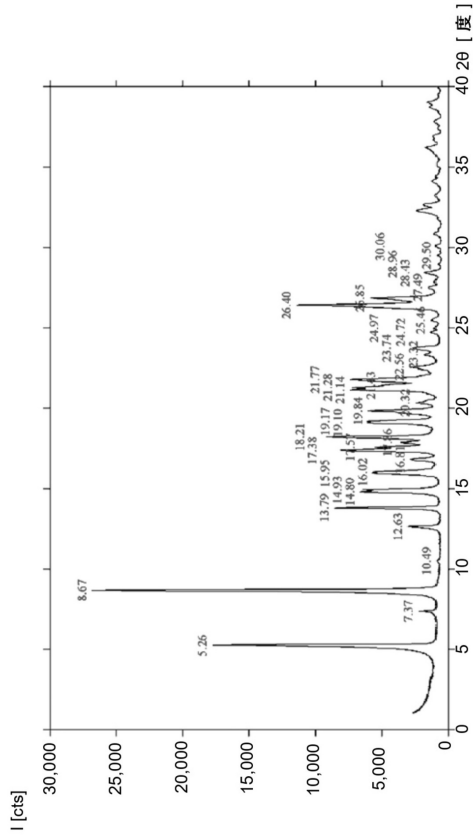
40

50

【 図 1 0 B 】



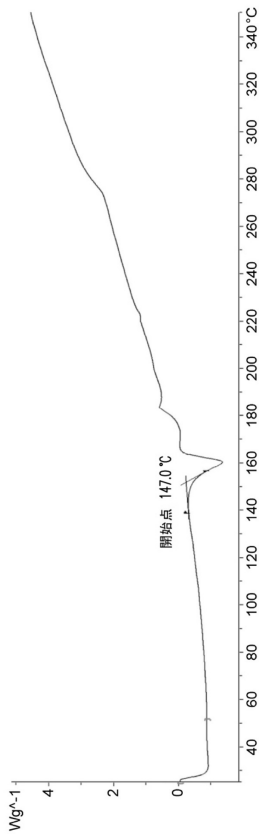
【 図 1 1 】



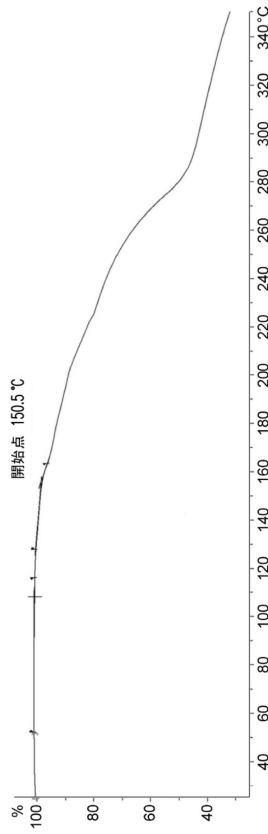
10

20

【 図 1 2 A 】



【 図 1 2 B 】

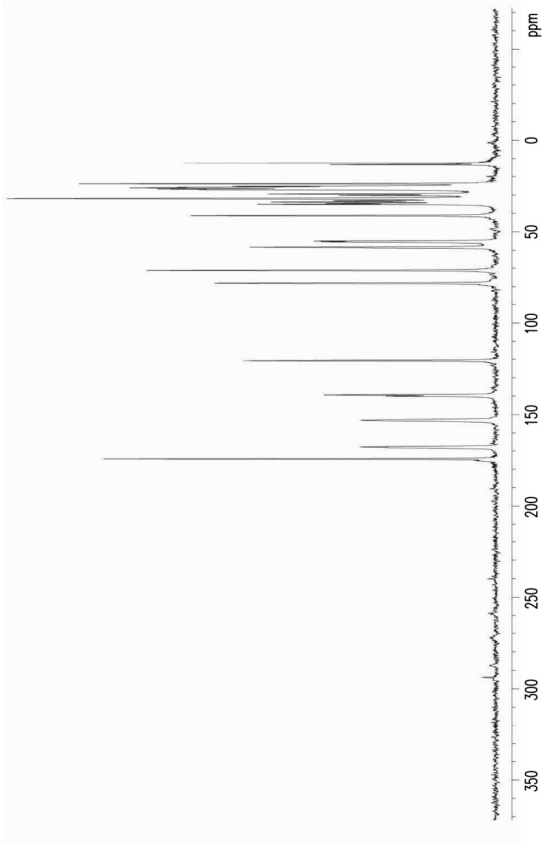


30

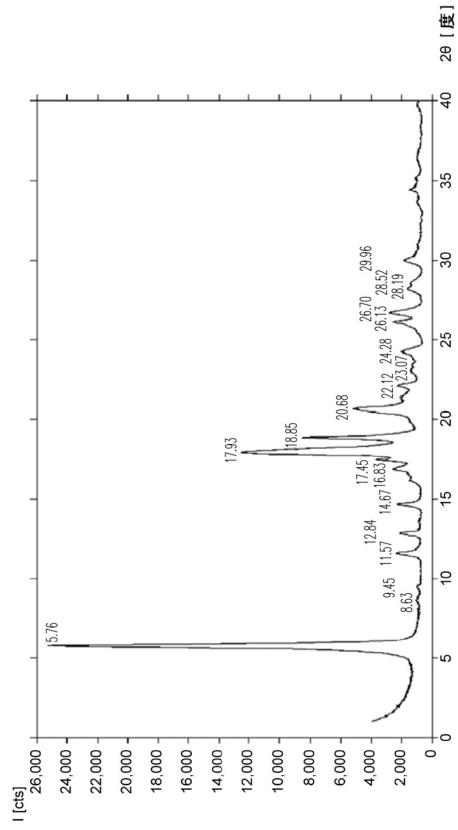
40

50

【 図 1 3 】



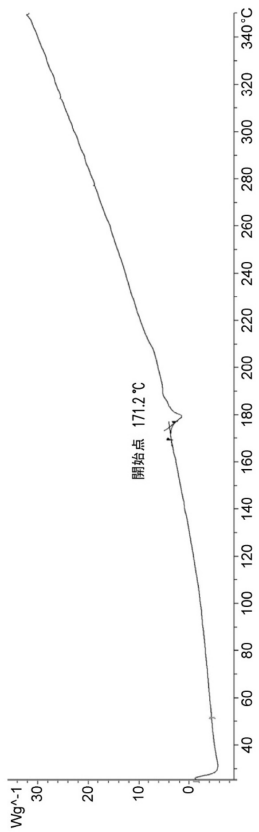
【 図 1 4 】



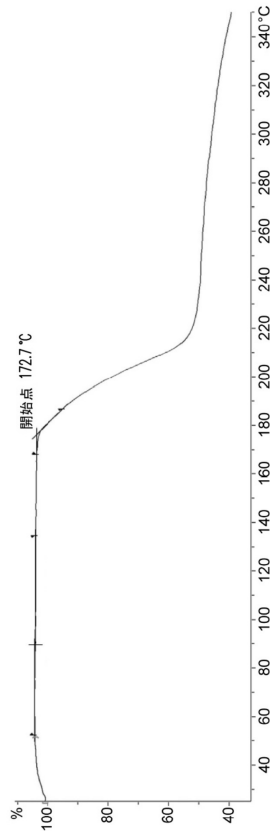
10

20

【 図 1 5 A 】



【 図 1 5 B 】

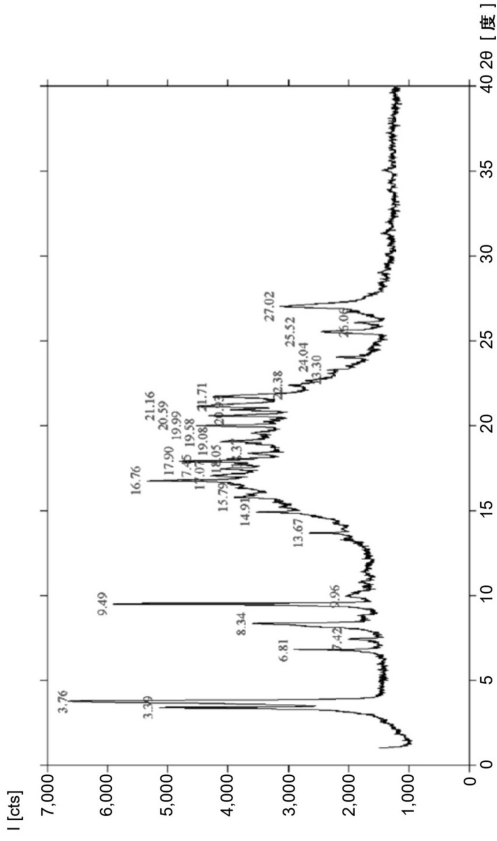


30

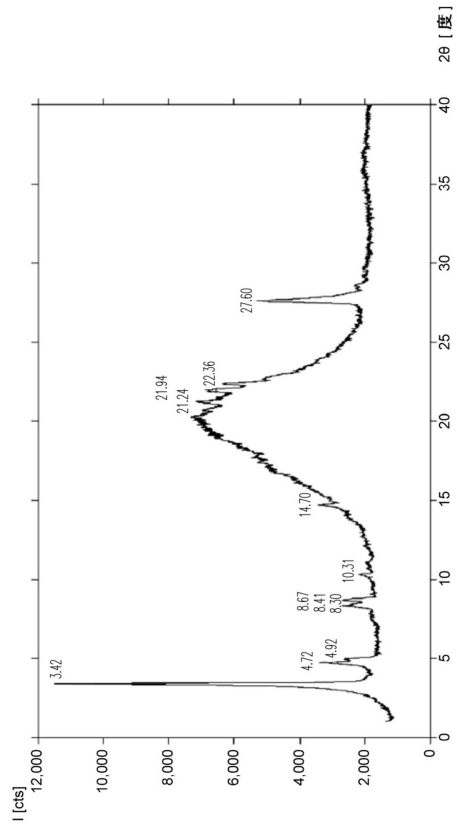
40

50

【 図 1 6 】



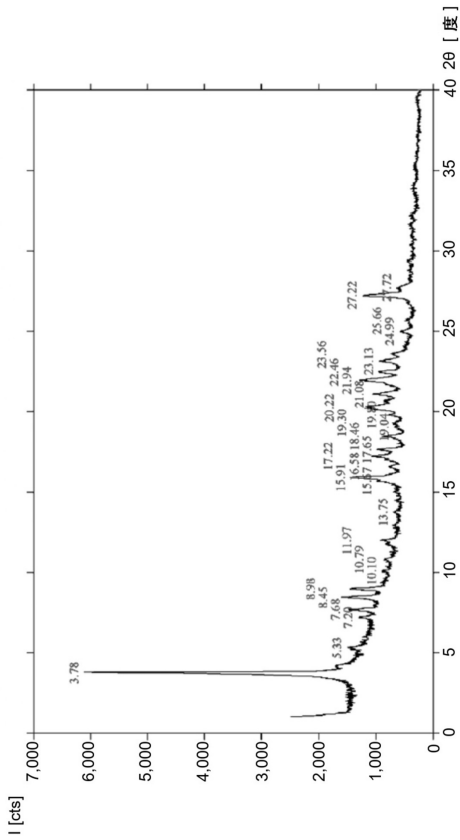
【 図 1 7 】



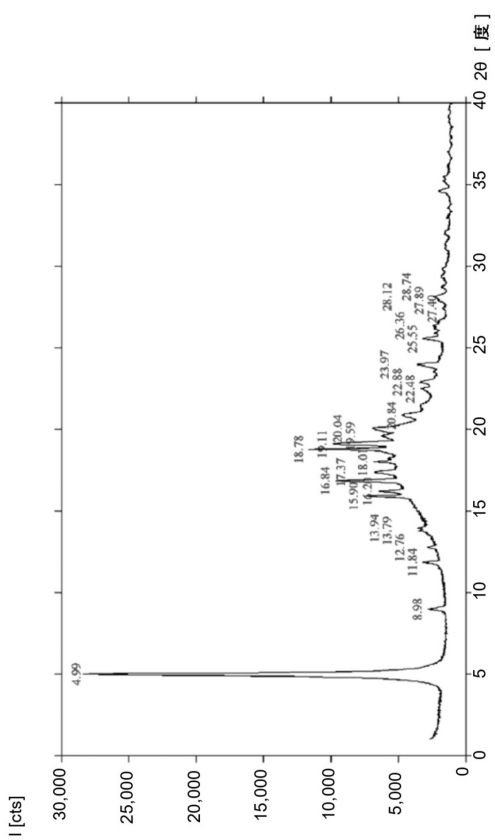
10

20

【 図 1 8 】



【 図 1 9 】

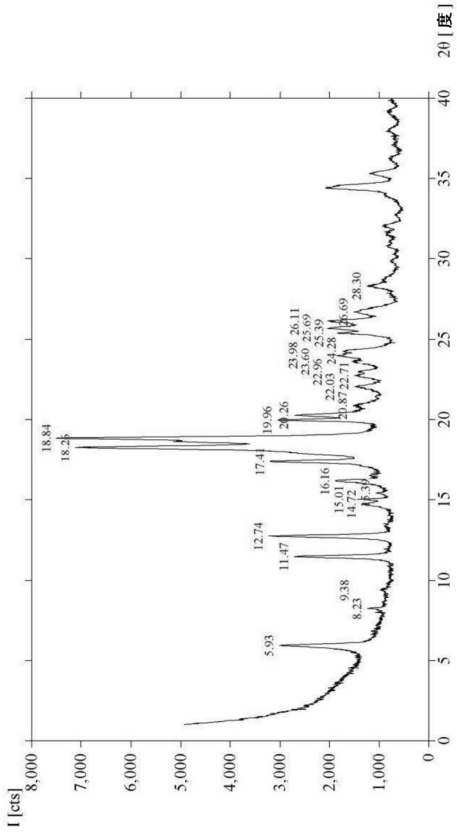


30

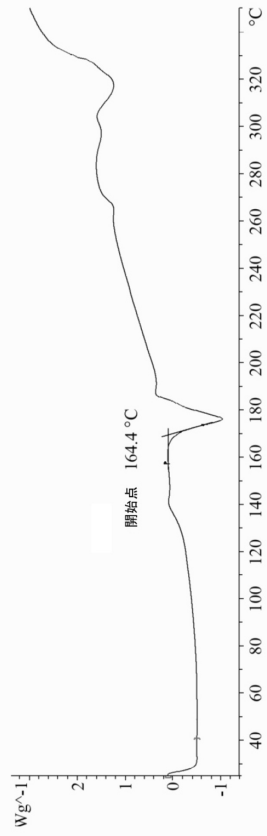
40

50

【 図 2 0 】



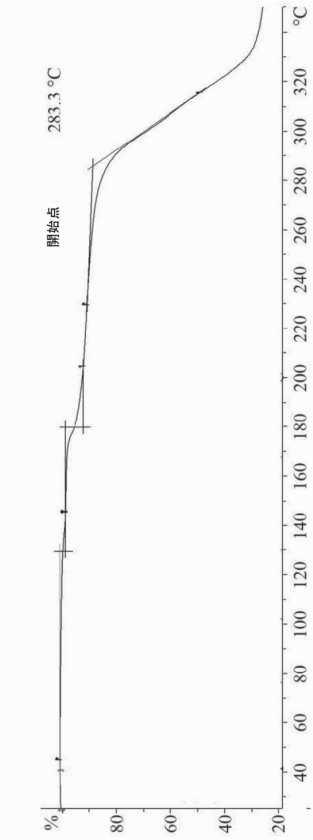
【 図 2 1 A 】



10

20

【 図 2 1 B 】



30

40

50

PCT/US2021/036082 08.09.2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/36082

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - A61P 3/06; A61P 3/10; A61P 9/12; C07D 277/54 (2021.01) CPC - A61K 31/4168; A61K 31/427; A61K 31/433; A61P 1/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — A	US 2016/0015638 A1 (vTv Therapeutic LLC) 21 January 2016 (21.01.2016) entire document especially para [0013]; figure 3	1-3, 17-18  4, 19, 32-34, 43-45, 52-54, 60-62, 65-67, 70-72, 75-77 and 80-82
A	US 2019/328713 A1 (Hua Medicine (Shanghai) Ltd) 31 October 2019 (31.10.2019) entire document	1-4, 17-19, 32-34, 43-45, 52-54, 60-62, 65-67, 70-72, 75-77 and 80-82
A	US 2014/0066372 A1 (TransTech Pharma, LLC) 06 March 2014 (06.03.2014) entire document	1-4, 17-19, 32-34, 43-45, 52-54, 60-62, 65-67, 70-72, 75-77 and 80-82
A	US 2010/0204288 A1 (Murray et al.) 12 August 2010 (12.08.2010) entire document	1-4, 17-19, 32-34, 43-45, 52-54, 60-62, 65-67, 70-72, 75-77 and 80-82
A	US 2009/216013 A1 (Murray et al.) 27 August 2010 (27.08.2010) entire document	1-4, 17-19, 32-34, 43-45, 52-54, 60-62, 65-67, 70-72, 75-77 and 80-82
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 08 August 2021	Date of mailing of the international search report <b>SEP 08 2021</b>	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

PCT/US2021/036082 08.09.2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/36082

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 10
  
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
- 3.  Claims Nos.: 5-16, 20-31, 35-42, 46-51, 55-59, 63-64, 68-69, 73-74, 78-79, 83-105  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 30
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. 40
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

10

20

30

40

50

## 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,IR,IS,IT,JO,JP,K  
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N  
G,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

ーミル・ドライブ 3389 アパートメント 2 ビー

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA15 MA01 MA04 MA35 MA52 NA03  
ZC35