(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516335
(P2025-516335A)
(43)公表日　令和7年5月27日(2025.5.27)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 403/04 (2006.01)		C07D	403/04		4C086
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	105	
A61K 31/4155(2006.01)		A61K	31/4155		

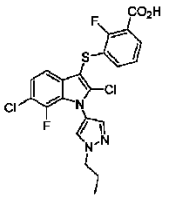
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全97頁）

(21)出願番号　特願2024-565103(P2024-565103)
(86)(22)出願日　令和5年4月28日(2023.4.28)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月25日(2024.12.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/020428
(87)国際公開番号　WO2023/215196
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/364,065
(32)優先日　令和4年5月3日(2022.5.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　524403763
セイバー セラピューティクス エルエルシー
アメリカ合衆国 ９４１３３ カリフォルニア州 サンフランシスコ フランシスコ・ストリート ５０ スイート ４５０
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　イブラヒム，プラバー
アメリカ合衆国 ９４１３３ カリフォルニア州 サンフランシスコ フランシスコ・ストリート ５０ スイート ４５０
(72)発明者　リン，ジャック，ジョン－ジェ
アメリカ合衆国 ９４１３３ カリフォルニア州 サンフランシスコ フランシスコ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　オートタキシン阻害剤の多形形態

(57)【要約】
本明細書おいて、オートタキシン阻害剤化合物、その多形形態、医薬組成物、ならびに使用および調製の方法が開示される。いくつかの実施形態は、化合物１およびその塩の結晶形態に関する。
【化１】



(I)

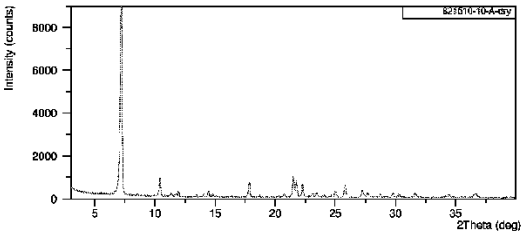
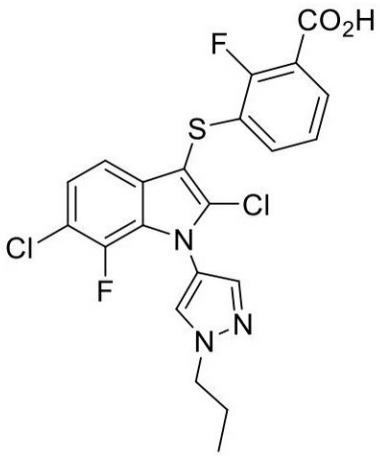


FIGURE 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



(I)

の化合物の結晶形態、またはその溶媒和物。
【請求項２】
前記結晶形態が、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ７．２、１０．４、１２．０、１４．５、１７．９、２１．５、２１．８、２２．３、２３．５、２５．０、２５．８、２７．２、２７．７、２９．８、３１．６、および３６．７度２θからなる群から選択される、請求項１に記載の結晶形態。
【請求項３】
前記結晶形態が、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ７．２、１０．４、１２．０、１４．５、１７．９、２１．５、２１．８、２２．３、２３．５、２５．０、２５．８、２７．２、２７．７、２９．８、３１．６、および３６．７度２θからなる群から選択される、請求項２に記載の結晶形態。
【請求項４】
前記結晶形態が、およそ７．２、１０．４、１７．９、２１．５、２１．８、および２５．８度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す、請求項３に記載の結晶形態。
【請求項５】
前記結晶形態が、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記徴的ピークが、およそ６．１、７．１、８．８、１０．５、１２．１、１４．０、１４．４、１５．０、１７．０、１８．３、２１．１、２１．９、２３．１、２４．１、２４．４、２５．４、２７．０、２７．５、および２８．２度２θからなる群から選択される、請求項１に記載の結晶形態。
【請求項６】
前記結晶形態が、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ６．１、７．１、８．８、１０．５、１２．１、１４．０、１４．４、１５．０、１７．０、１８．３、２１．１、２１．９、２３．１、２４．１、２４．４、２５．４、２７．０、２７．５、および２８．２度２θからなる群から選択される、請求項５に記載の結晶形態。
【請求項７】

前記結晶形態が、およそ６．１、７．１、８．８、１４．４、１７．０、１８．３、２１．１、２１．９、２３．１、２５．４、および２８．２度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す、請求項６に記載の結晶形態。

【請求項８】

前記結晶形態が、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ６．７、９．６、１１．２、１３．３、１６．１、１７．７、１８．１、１８．９、１９．３、２０．０、２０．６、２１．５、２４．５、２４．９、２７．５、２８．３、３３．７、および３３．９度２θからなる群から選択される、請求項１に記載の結晶形態。

【請求項９】

前記結晶形態が、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線回折粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ６．７、９．６、１１．２、１３．３、１６．１、１７．７、１８．１、１８．９、１９．３、２０．０、２０．６、２１．５、２４．５、２４．９、２７．５、２８．３、３３．７、および３３．９度２θからなる群から選択される、請求項８に記載の結晶形態。

【請求項１０】

前記結晶形態が、およそ６．７、１１．２、１３．３、１６．１、１７．７、１８．１、１８．９、１９．３、２０．０、２０．６、２１．５、および２４．９度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す、請求項９に記載の結晶形態。

【請求項１１】

前記結晶形態が、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ６．７、１１．２、１２．０、１３．７、１６．０、１７．５、１７．９、１８．７、２０．０、２０．４、２１．４、２２．９、２４．１、２４．７、２５．１、２５．７、２６．１、２７．３、２７．７、２８．３、２８．８、２９．９、３０．３、３０．８、３３．８、３４．３、３５．４、および３８．１度２θからなる群から選択される、請求項１に記載の結晶形態。

【請求項１２】

前記結晶形態が、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ６．７、１１．２、１２．０、１３．７、１６．０、１７．５、１７．９、１８．７、２０．０、２０．４、２１．４、２２．９、２４．１、２４．７、２５．１、２５．７、２６．１、２７．３、２７．７、２８．３、２８．８、２９．９、３０．３、３０．８、３３．８、３４．３、３５．４、および３８．１度２θからなる群から選択される、請求項１１に記載の結晶形態。

【請求項１３】

前記結晶形態が、およそ６．７、１１．２、１２．０、１３．７、１６．０、１７．５、１７．９、１８．７、２０．４、２１．４、２２．９、２４．１、２４．７、２９．９、３０．３、および３０．８度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す、請求項１２に記載の結晶形態。

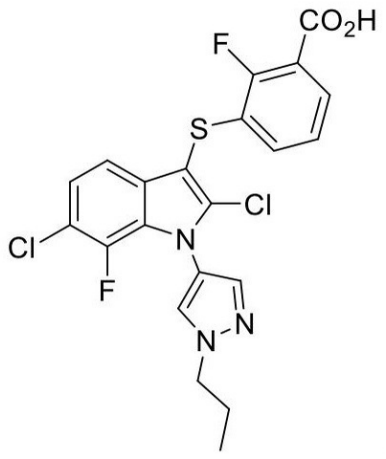
【請求項１４】

前記結晶形態が、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ６．７、７．３、９．９、１２．０、１３．３、１５．０、１７．３、１８．６、１９．９、２０．５、２１．３、２３．２、２３．８、２４．６、２５．８、２６．３、２６．７、２８．３、２９．２、２９．８、３１．６、３３．５、３５．０、および３８．７度２θからなる群から選択される、請求項１に記載の結晶形態。

【請求項１５】

前記結晶形態が、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ６．７、７．３、９．９、１２．０、１３．３、１５．０、１７．３、１８．６、１９．９、２０．５、２１．３、２３．２、２３．８、２４．６、２５．８、２６．３、２６．７、２８．３、２９．２、２９．８、３１．６、３３．

５、３５．０、および３８．７度２θからなる群から選択される、請求項１４に記載の結晶形態。
【請求項１６】
前記結晶形態が、およそ６．７、９．９、１２．０、１３．３、１７．３、１８．６、１９．９、２３．２、２４．６、２６．３、２９．２、２９．８、３５．０、および３８．７度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す、請求項１５に記載の結晶形態。
【請求項１７】
前記結晶形態が水和物である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の結晶形態。
【請求項１８】
前記結晶形態が無水物である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の結晶形態。
【請求項１９】
前記結晶形態が溶媒和物である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の結晶形態。
【請求項２０】
前記結晶形態がエタノール溶媒和物である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の結晶形態。
【請求項２１】
前記結晶形態がクロロホルム溶媒和物である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の結晶形態。
【請求項２２】
請求項１～２１のいずれか一項に記載の結晶形態を含む組成物であって、前記組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の５０重量％超が前記結晶形態である、組成物。
【請求項２３】
組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の８５重量％超が前記結晶形態である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２４】
組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の９０重量％超が前記結晶形態である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２５】
式（Ｉ）
【化２】



(I)

の化合物のアルギニン塩形態、またはその溶媒和物。
【請求項２６】
結晶形態である、請求項２５に記載のアルギニン塩。
【請求項２７】

前記結晶形態が、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ５．９、８．８、１０．４、１２．３、１４．６、１７．１、１７．５、１９．４、２０．７、２５．７、２７．０、および２８．１度２θからなる群から選択される、請求項２６に記載のアルギニン塩。

【請求項２８】

前記結晶形態が、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線回折粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ５．９、８．８、１０．４、１２．３、１４．６、１７．１、１７．５、１９．４、２０．７、２５．７、２７．０、および２８．１度２θからなる群から選択される、請求項２７に記載のアルギニン塩。

【請求項２９】

前記結晶形態が、およそ５．９、８．８、１０．４、１２．３、１４．６、１７．１、１７．５、および１９．４度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す、請求項２８に記載のアルギニン塩。

【請求項３０】

前記結晶形態が、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ５．７、８．６、１０．３、１０．５、１２．１、１２．４、１４．２、１４．５、１６．６、１６．９、１７．８、１９．３、２０．０、２０．５、２５．１、および２５．６度２θからなる群から選択される、請求項２６に記載のアルギニン塩。

【請求項３１】

前記結晶形態が、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線回折粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、５．７、８．６、１０．３、１０．５、１２．１、１２．４、１４．２、１４．５、１６．６、１６．９、１７．８、１９．３、２０．０、２０．５、２５．１、および２５．６度２θからなる群から選択される、請求項３０に記載のアルギニン塩。

【請求項３２】

前記結晶形態が、およそ５．７、８．６、１０．３、１０．５、１２．１、１２．４、１４．２、１４．５、１６．６、および１６．９度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す、請求項３１に記載のアルギニン塩。

【請求項３３】

前記塩が無水物である、請求項２５～３２のいずれか一項に記載のアルギニン塩。

【請求項３４】

請求項２５～３３のいずれか一項に記載のアルギニン塩を含む組成物であって、前記組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の５０重量％超がアルギニン塩である、組成物。

【請求項３５】

請求項２５～３３のいずれか一項に記載のアルギニン塩を含む組成物であって、前記組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の８５重量％超がアルギニン塩である、組成物。

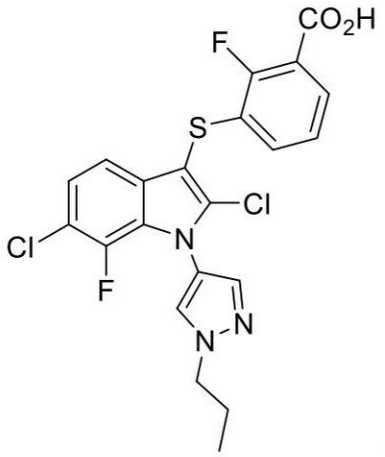
【請求項３６】

請求項２５～３３のいずれか一項に記載のアルギニン塩を含む組成物であって、前記組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の９０重量％超がアルギニン塩である、

【請求項３７】

式（Ｉ）

【化３】

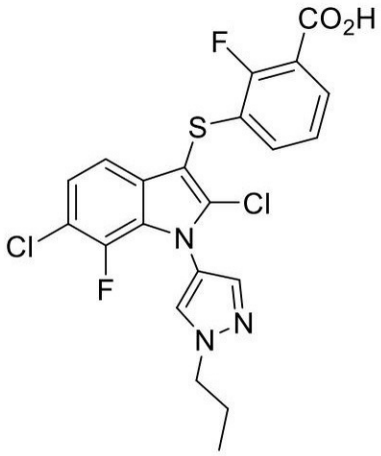


(I)

の化合物のＮ－メチルグルカミン塩形態、またはその溶媒和物。
【請求項３８】
結晶形態である請求項３７に記載のＮ－メチルグルカミン塩。
【請求項３９】
前記結晶形態が、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ８．３、９．５、１０．５、１０．８、１２．２、１２．５、１４．２、１４．５、１６．４、１６．８、１８．４、１８．６、１９．０、２０．３、および２５．４度２θからなる群から選択される、請求項３８に記載のＮ－メチルグルカミン塩。
【請求項４０】
前記結晶形態が、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線回折粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ８．３、９，５、１０．５、１０．８、１２．２、１２．５、１４．２、１４．５、１６．４、１６．８、１８．４、１８．６、１９．０、２０．３、および２５．４度２θからなる群から選択される、請求項３９に記載のＮ－メチルグルカミン塩。
【請求項４１】
前記結晶形態が、およそ８．３、９．５、１０．５、１０．８、１２．２、１２．５、１４．２、１４．５、１６．４、１６．８、および１８．６度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す、請求項４０に記載のＮ－メチルグルカミン塩。
【請求項４２】
前記結晶形態が、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ８．５、９．６、１１．６、１４．１、１６．１、１６．６、１９．１、１９．４、１９．７、２４．２、および２５．４度２θからなる群から選択される、請求項３８に記載のＮ－メチルグルカミン塩。
【請求項４３】
前記結晶形態が、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線回折粉末回折パターンを示し、前記特徴的なピークが、およそ８．５、９．６、１１．６、１４．１、１６．１、１６．６、１９．１、１９．４、１９．７、２４．２、および２５．４度２θからなる群から選択される、請求項４２に記載のＮ－メチルグルカミン塩。
【請求項４４】
前記結晶形態が、およそ８．５、９．６、１１．６、１６．１、１６．６、１９．１、１９．４、２４．２、および２５．４度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す、請求項４３に記載のＮ－メチルグルカミン塩。
【請求項４５】

塩が無水物である、請求項３７～４４のいずれか一項に記載のＮ－メチルグルカミン塩。
【請求項４６】
請求項３７～４５のいずれか一項に記載のＮ－メチルグルカミン塩を含む組成物であって、前記組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の５０重量％超がＮ－メチルグルカミン塩である、組成物。
【請求項４７】
請求項３７～４５のいずれか一項に記載のＮ－メチルグルカミン塩を含む組成物であって、前記組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の８５重量％超がＮ－メチルグルカミン塩である、組成物。
【請求項４８】
請求項３７～４５のいずれか一項に記載のＮ－メチルグルカミン塩を含む組成物であって、前記組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の９０重量％超がＮ－メチルグルカミン塩である、組成物。
【請求項４９】
請求項２２～２４、請求項３４～３６、または請求項４６～４８のいずれか一項に記載の組成物と薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項５０】
線維症の処置を必要とする対象に請求項４９に記載の医薬組成物を投与することを含む、線維症を処置する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、化学および医療の分野に関する。より詳しくは、本出願は、オートタキシン阻害剤ならびにその塩、多形形態、医薬組成物に関し、ならびに治療剤としてのそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
エクトヌクレオチド・ピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ・ファミリーメンバー２またはＥＮＮＰ２としても知られているオートタキシン（ＡＴＸ）は、脂質媒介物質、リゾホスファチド酸（ＬＰＡ）の形成を触媒する脂肪細胞で分泌されたリゾホスホリパーゼＤである。オートタキシン発現は特定の疾病または疾患を持った個体において増強される。
【０００３】
オートタキシン阻害剤は、様々な線維症疾患および障害、ならびに癌などの疾病のために治療学的に有用であり得る。したがって、治療上の使用のためにふさわしい特性を有するオートタキシン化合物を供給することへのニーズが存在する。
【発明の概要】
【０００４】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）：
【０００５】

【化１】



(I)

の化合物の結晶形態、またはその溶媒和物を提供する。

【０００６】

いくつかの実施形態では、結晶形態は、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ７．２、１０．４、１２．０、１４．５、１７．９、２１．５、２１．８、２２．３、２３．５、２５．０、２５．８、２７．２、２７．７、２９．８、３１．６、および３６．７度２θからなる群から選択される。

【０００７】

いくつかの実施形態では、結晶形態は、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ７．２、１０．４、１２．０、１４．５、１７．９、２１．５、２１．８、２２．３、２３．５、２５．０、２５．８、２７．２、２７．７、２９．８、３１．６、および３６．７度２θからなる群から選択される。

【０００８】

いくつかの実施形態では、結晶形態は、およそ７．２、１０．４、１７．９、２１．５、２１．８、および２５．８度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す。

【０００９】

いくつかの実施形態では、結晶形態は、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ６．１、７．１、８．８、１０．５、１２．１、１４．０、１４．４、１５．０、１７．０、１８．３、２１．１、２１．９、２３．１、２４．１、２４．４、２５．４、２７．０、２７．５、および２８．２度２θからなる群から選択される。

【００１０】

いくつかの実施形態では、結晶形態は、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ６．１、７．１、８．８、１０．５、１２．１、１４．０、１４．４、１５．０、１７．０、１８．３、２１．１、２１．９、２３．１、２４．１、２４．４、２５．４、２７．０、２７．５、および２８．２度２θからなる群から選択される。

【００１１】

いくつかの実施形態では、結晶形態は、およそ６．１、７．１、８．８、１４．４、１７．０、１８．３、２１．１、２１．９、２３．１、２５．４、および２８．２度２θに

特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す。
【００１２】
いくつかの実施形態では、結晶形態は、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ６．７、９．６、１１．２、１３．３、１６．１、１７．７、１８．１、１８．９、１９．３、２０．０、２０．６、２１．５、２４．５、２４．９、２７．５、２８．３、３３．７、および３３．９度２θからなる群から選択される。
【００１３】
いくつかの実施形態では、結晶形態は、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線回折粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ６．７、９．６、１１．２、１３．３、１６．１、１７．７、１８．１、１８．９、１９．３、２０．０、２０．６、２１．５、２４．５、２４．９、２７．５、２８．３、３３．７、および３３．９度２θからなる群から選択される。
【００１４】
いくつかの実施形態では、結晶形態は、およそ６．７、１１．２、１３．３、１６．１、１７．７、１８．１、１８．９、１９．３、２０．０、２０．６、２１．５、および２４．９度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す。
【００１５】
いくつかの実施形態では、結晶形態は、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ６．７、１１．２、１２．０、１３．７、１６．０、１７．５、１７．９、１８．７、２０．０、２０．４、２１．４、２２．９、２４．１、２４．７、２５．１、２５．７、２６．１、２７．３、２７．７、２８．３、２８．８、２９．９、３０．３、３０．８、３３．８、３４．３、３５．４、および３８．１度２θからなる群から選択される。
【００１６】
いくつかの実施形態では、結晶形態は、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ６．７、１１．２、１２．０、１３．７、１６．０、１７．５、１７．９、１８．７、２０．０、２０．４、２１．４、２２．９、２４．１、２４．７、２５．１、２５．７、２６．１、２７．３、２７．７、２８．３、２８．８、２９．９、３０．３、３０．８、３３．８、３４．３、３５．４、および３８．１度２θからなる群から選択される。
【００１７】
いくつかの実施形態では、結晶形態は、およそ６．７、１１．２、１２．０、１３．７、１６．０、１７．５、１７．９、１８．７、２０．４、２１．４、２２．９、２４．１、２４．７、２９．９、３０．３、および３０．８度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す。
【００１８】
いくつかの実施形態では、結晶形態は、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ６．７、７．３、９．９、１２．０、１３．３、１５．０、１７．３、１８．６、１９．９、２０．５、２１．３、２３．２、２３．８、２４．６、２５．８、２６．３、２６．７、２８．３、２９．２、２９．８、３１．６、３３．５、３５．０、および３８．７度２θからなる群から選択される。
【００１９】
いくつかの実施形態では、結晶形態は、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ６．７、７．３、９．９、１２．０、１３．３、１５．０、１７．３、１８．６、１９．９、２０．５、２１．３、２３．２、２３．８、２４．６、２５．８、２６．３、２６．７、２８．３、２９．２、２９．８、３１．６、３３．５、３５．０、および３８．７度２θからなる群から選択される。
【００２０】
いくつかの実施形態では、結晶形態は、およそ６．７、９．９、１２．０、１３．３、

１７．３、１８．６、１９．９、２３．２、２４．６、２６．３、２９．２、２９．８、３５．０、および３８．７度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す。

【００２１】

いくつかの実施形態では、結晶形態は水和物である。

【００２２】

いくつかの実施形態では、結晶形態は無水である。

【００２３】

いくつかの実施形態では、結晶形態は溶媒和物である。

【００２４】

いくつかの実施形態では、結晶形態はエタノール溶媒和物である。

【００２５】

いくつかの実施形態では、結晶形態はクロロホルム溶媒和物である。

【００２６】

いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の５０重量％超が当該結晶形態である。

【００２７】

いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の８５重量％超が当該結晶形態である。

【００２８】

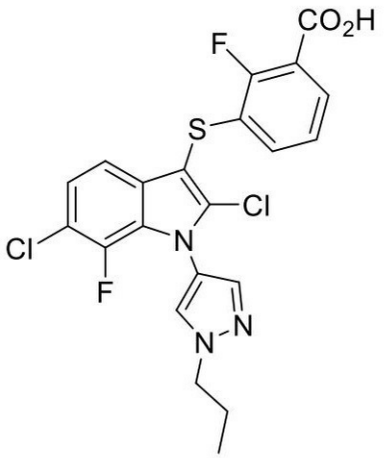
いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の９０重量％超が当該結晶形態である。

【００２９】

いくつかの実施形態は、式（Ｉ）

【００３０】

【化２】



(I)

の化合物のアルギニン塩形態、またはその溶媒和物を提供する。

【００３１】

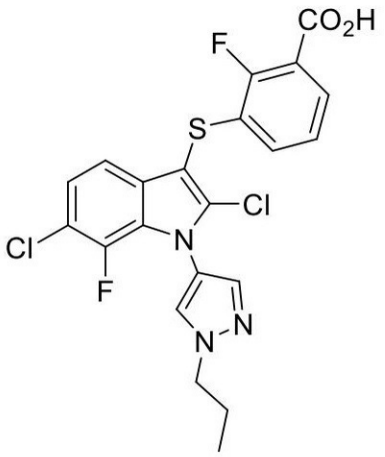
いくつかの実施形態では、アルギニン塩は結晶形態である。

【００３２】

いくつかの実施形態では、アルギニン塩結晶形態は、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ５．９、８．８、１０．４、１２．３、１４．６、１７．１、１７．５、１９．４、２０．７、２５．７、２７．０、および２８．１度２θからなる群から選択される。

【００３３】
いくつかの実施形態では、アルギニン塩結晶形態は、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線回折粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ５．９、８．８、１０．４、１２．３、１４．６、１７．１、１７．５、１９．４、２０．７、２５．７、２７．０、および２８．１度２θからなる群から選択される。
【００３４】
いくつかの実施形態では、アルギニン塩結晶形態は、およそ５．９、８．８、１０．４、１２．３、１４．６、１７．１、１７．５、および１９．４度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す。
【００３５】
いくつかの実施形態では、アルギニン塩結晶形態は、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ５．７、８．６、１０．３、１０．５、１２．１、１２．４、１４．２、１４．５、１６．６、１６．９、１７．８、１９．３、２０．０、２０．５、２５．１、および２５．６度２θからなる群から選択される。
【００３６】
いくつかの実施形態では、アルギニン塩結晶形態は、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線回折粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、５．７、８．６、１０．３、１０．５、１２．１、１２．４、１４．２、１４．５、１６．６、１６．９、１７．８、１９．３、２０．０、２０．５、２５．１、および２５．６度２θからなる群から選択される。
【００３７】
いくつかの実施形態では、アルギニン塩結晶形態は、およそ５．７、８．６、１０．３、１０．５、１２．１、１２．４、１４．２、１４．５、１６．６、および１６．９度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す。
【００３８】
いくつかの実施形態では、アルギニン塩結晶は無水である。
【００３９】
いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の５０重量％超がアルギニン塩である。
【００４０】
いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の８５重量％超がアルギニン塩である。
【００４１】
いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の９０重量％超がアルギニン塩である。
【００４２】
いくつかの実施形態は、式（Ｉ）
【００４３】

【化３】



(I)

のＮ－メチルグルカミン塩、またはその溶媒和物を提供する。

【００４４】

いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン塩は結晶形態である。

【００４５】

いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン塩結晶形態は、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ８．３、９．５、１０．５、１０．８、１２．２、１２．５、１４．２、１４．５、１６．４、１６．８、１８．４、１８．６、１９．０、２０．３、および２５．４度２θからなる群から選択される。

【００４６】

いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン塩結晶形態は、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線回折粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ８．３、９，５、１０．５、１０．８、１２．２、１２．５、１４．２、１４．５、１６．４、１６．８、１８．４、１８．６、１９．０、２０．３、および２５．４度２θからなる群から選択される。

【００４７】

いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン結晶形態は、およそ８．３、９．５、１０．５、１０．８、１２．２、１２．５、１４．２、１４．５、１６．４、１６．８、および１８．６度２θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す。

【００４８】

いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン塩結晶形態は、少なくとも１つの特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ８．５、９．６、１１．６、１４．１、１６．１、１６．６、１９．１、１９．４、１９．７、２４．２、および２５．４度２θからなる群から選択される。

【００４９】

いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン塩結晶形態は、少なくとも３つの特徴的なピークを含むＸ線回折粉末回折パターンを示し、上記特徴的なピークは、およそ８．５、９．６、１１．６、１４．１、１６．１、１６．６、１９．１、１９．４、１９．７、２４．２、および２５．４度２θからなる群から選択される。

【００５０】

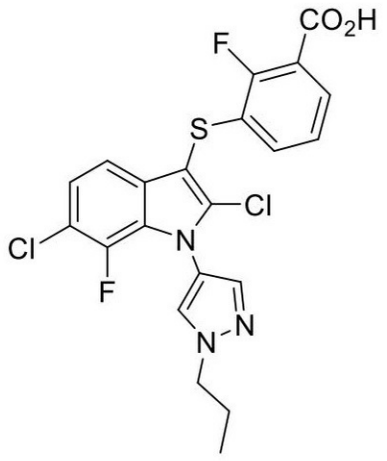
いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン塩結晶形態は、およそ８．５、９．６、１１．６、１６．１、１６．６、１９．１、１９．４、２４．２、および２５．４度２

θに特徴的なピークを含むＸ線粉末回折パターンを示す。
【００５１】
いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン塩は無水である。
【００５２】
いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の５０重量％超がＮ－メチルグルカミン塩である。
【００５３】
いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の８５重量％超が、Ｎ－メチルグルカミン塩である。
【００５４】
いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の９０重量％超が、Ｎ－メチルグルカミン塩である。
【００５５】
いくつかの実施形態は、当該組成物および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。
【００５６】
いくつかの実施形態は、線維症の処置を必要とする対象に医薬組成物を投与する工程を含む、線維症を処置する方法を提供する。
【図面の簡単な説明】
【００５７】
【図１】化合物１の結晶形態ＡのＸ線粉末回折パターンである。
【図２】化合物１の化合物の結晶性形態Ａについての示差走査熱量測定と熱重量分析とのオーバーレイである。
【図３】化合物１の結晶形態ＢのＸ線粉末回折パターンである。
【図４】化合物１の化合物の結晶形態Ｂについての示差走査熱量測定と熱重量分析とのオーバーレイである。
【図５】化合物１の結晶形態ＣのＸ線粉末回折パターンである。
【図６】化合物１の化合物の結晶形態Ｃについての示差走査熱量測定と熱重量分析とのオーバーレイである。
【図７】化合物１の結晶形態ＤのＸ線粉末回折パターンである。
【図８】化合物１の化合物の結晶形態Ｄについての示差走査熱量測定と熱重量分析とのオーバーレイである。
【図９】化合物１の結晶形態ＥのＸ線粉末回折パターンである。
【図１０】化合物１－Ａの結晶形態１のＸ線粉末回折パターンである。
【図１１】化合物１－Ａの形態１についての示差走査熱量測定と熱重量分析とのオーバーレイである。
【図１２】化合物１－Ａの形態１についての蒸気吸着／脱着カーブのプロットである。
【図１３】化合物１－Ａの形態２のＸ線粉末回折パターンである。
【図１４】化合物１－Ａの形態２についての示差走査熱量測定と熱重量分析とのオーバーレイである。
【図１５】化合物１－Ｂの結晶形態３のＸ線粉末回折パターンである。
【図１６】化合物１－Ｂの形態３についての示差走査熱量測定と熱重量分析とのオーバーレイである。
【図１７】化合物１－Ｂの形態３についての蒸気吸着／脱着カーブのプロットである。
【図１８】化合物１－Ｂの結晶形態４のＸ線粉末回折パターンである。
【図１９】化合物１－Ｂの形態４についての示差走査熱量測定と熱重量分析とのオーバーレイである。
【発明を実施するための形態】
【００５８】
本明細書に開示されるのは、式（Ｉ）の化合物の塩および結晶形態、またはその水和物

もしくは溶媒和物であり、および式（Ｉ）の化合物を結晶化する方法である。式（Ｉ）を以下に示す。

【００５９】

【化４】



(I)

【００６０】

式（Ｉ）の化合物は、本明細書において化合物１とも呼ばれる。

【００６１】

以下に記載されるように、式（Ｉ）の化合物の結晶形態は、以下に記載されるように、形態Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、およびＥを含む。

【００６２】

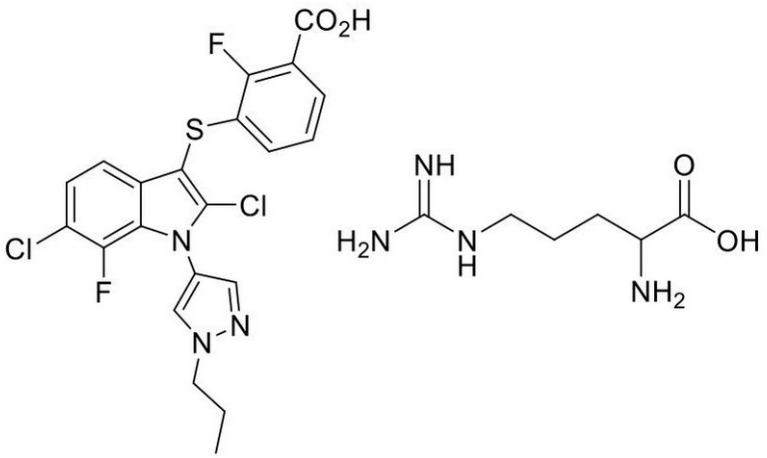
また、本明細書に開示されるのは、式（Ｉ）の様々な塩およびこれらの塩の多形形態である。本明細書において記載される塩として、式（Ｉ）のアルギニン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、ナトリウム塩、カリウム塩、コリン塩、マグネシウム塩、リジン塩、アンモニウム塩、ベタイン塩、ＴＭＡ塩、プロリン塩、ＤＥＡ塩、亜鉛塩、およびカルシウム塩が挙げられる。いくつかの実施形態は、これらの塩を結晶質、部分結晶質、または非晶質の形態で含む。

【００６３】

一実施形態は、式（Ｉ）の化合物のアルギニン塩を含み、本明細書では化合物１－Ａと呼ばれる。

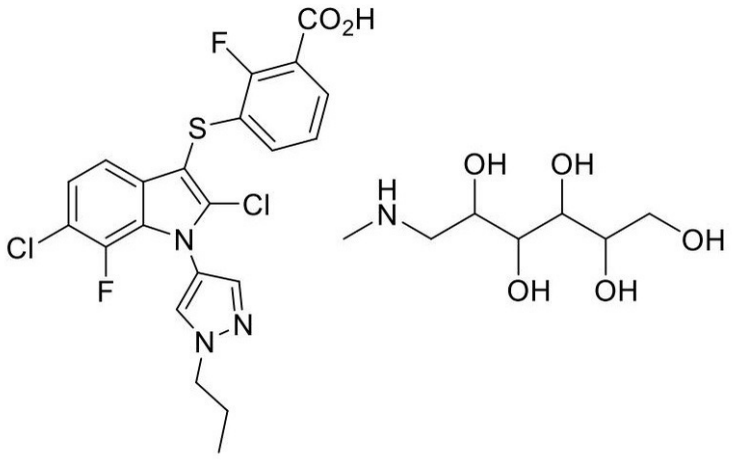
【００６４】

【化５】



(1-A)

【００６５】
また、本明細書では、式（Ｉ）の化合物のアルギニン塩の結晶形態が開示される。
【００６６】
以下に述べられるように、化合物１－Ａの結晶形態は形態１および形態２を含む。
【００６７】
さらに、本明細書では化学式（Ｉ）の化合物のＮ－メチルグルカミン塩が開示され、本明細書では化合物１－Ｂと呼ばれる。
【００６８】
【化６】



(1-B)

【００６９】
また、本明細書では化学式（Ｉ）の化合物のＮ－メチルグルカミン塩の結晶形態が開示される。
【００７０】
以下に記載されるように、化合物１－Ｂの結晶形態は、形態３および形態４を含む。
【００７１】
様々な実施形態において、本明細書で提供される塩および結晶形態は、改善された可溶性、生体有用性、安定性、製造の加工性および／または容易性を有利に示す。したがって

、当該結晶形態は、オートタキシン阻害剤として重要な臨床的改善を提供する。

【００７２】

本出願は、また、化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂの１つ以上の結晶形態と１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む組成物の治療有効量を患者に投与することによって疾患および障害を処置するために本明細書に記載される結晶形態を使用する方法に関する。

【００７３】

化合物１の結晶形態

本明細書に開示されるのは、化合物１の結晶形態であり、とりわけ、本明細書に別記されるように、結晶形態Ａ、結晶形態Ｂ、結晶形態Ｃ、結晶形態Ｄ、および結晶形態Ｅである。別様に指定されない限り、本明細書で提供されるＸ線粉末回折データは、Ｃｕ　Ｋα放射線源を使用して求められた。

【００７４】

結晶形態Ａ

いくつかの実施形態は、本明細書において結晶形態Ａと呼ばれる化合物１の溶媒和された結晶形態を含む。結晶形態Ａを形成するための精密な条件は経験的に決定することができ、実践において適切であると判明しているいくつかの方法を提示することのみ可能である。

【００７５】

結晶形態Ａは、実験的方法の節でさらに詳細に記載される様々な技術を使用して特徴付けられた。図１は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって求められた形態Ａの結晶構造を示す。本明細書に開示される方法によって得ることができる結晶形態Ａは、およそ７．２、１０．４、１２．０、１４．５、１７．９、２１．５、２１．８、２２．３、２３．５、２５．０、２５．８、２７．２、２７．７、２９．８、３１．６、および３６．７度２θでの特徴的なピークを示す。したがって、いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ７．２、１０．４、１２．０、１４．５、１７．９、２１．５、２１．８、２２．３、２３．５、２５．０、２５．８、２７．２、２７．７、２９．８、３１．６、および３６．７度２θから選択される少なくとも１つの特徴的なピーク（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個の特徴的ピーク）を有する。いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ７．２、１０．４、１２．０、１４．５、１７．９、２１．５、２１．８、２２．３、２３．５、２５．０、２５．８、２７．２、２７．７、２９．８、３１．６、および３６．７度２θから選択される少なくとも３つの特徴的なピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ７．２、１０．４、１２．０、１７．９、２１．５、２１．８、および２５．８、２７．２、２７．７、２９．８、３１．６、および３６．７度２θでの顕著なピークを示す。

【００７６】

当該技術分野でよく理解されているように、Ｘ線回折パターンが異なる道具で測定される場合の実験的な変動性のために、ピーク位置は２シータ（２θ）値が一定の度の変動性内に適合する場合に等しいものとする。例えば、米国薬局方は、１０の最も強い回折ピークの角度配置が基準物質のそれと±０．２度以内に適合し、かつピークの相対強度が２０％を超えて違わない場合、同一性が認められると述べている。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるピーク位置は、±０．５度２θ以内の変動性を含む。他の実施形態では、本明細書に記載のピーク位置は、±０．２度２θ以内の変動性を含む。本明細書に開示されるように、２θの値に言及する場合の用語「およそ（ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ）」は、±０．５度２θとして定義される。

【００７７】

図２は、結晶形態Ａの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）および熱重量分析によって得られた結果を示す。ＤＳＣの結果は、約１０９℃、約１３３℃、および約１８３℃での吸熱および約１５３℃での発熱を示す。ＤＳＣ結果は、結晶形態Ａについて約１８３℃の温度での

ピークを表し、これは結晶の融点を表す。それに伴い、いくつかの実施形態では、結晶形態Ａは、約１７７℃～２００℃、約１８０℃～約１９５℃、または約１８３℃の融点を示す。結晶形態Ａを熱重量分析（ＴＧ）によって分析したところ、ある実例では、２７℃から１１０℃まで実施した場合に４．２９％の重量減少を示した。

【００７８】

結晶形態Ａは良好な結晶性を示し、その融点は比較的高い（およそ１８３℃）。結晶形態Ａは、水和物形成の証拠を示す。

【００７９】

結晶形態Ｂ

いくつかの実施形態は、本明細書において結晶形態Ｂと呼ばれる化合物１の溶媒和された結晶形態を含む。結晶形態Ｂを形成するための精密な条件は経験的に決定することができ、実践において適切であると判明しているいくつかの方法を提示することのみ可能である。

【００８０】

結晶形態Ｂは、実験的方法の節でさらに詳細に記載される様々な技術を使用して特徴付けられた。図３は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって求められた形態Ｂの結晶構造を示す。本明細書に開示される方法によって得ることができる結晶形態Ｂは、およそ６．１、７．１、８．８、１０．５、１２．１、１４．０、１４．４、１５．０、１７．０、１８．３、２１．１、２１．９、２３．１、２４．１、２４．４、２５．４、２７．０、２７．５、および２８．２度２θでの特徴的なピークを示す。したがって、いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ６．１、７．１、８．８、１０．５、１２．１、１４．０、１４．４、１５．０、１７．０、１８．３、２１．１、２１．９、２３．１、２４．１、２４．４、２５．４、２７．０、２７．５、および２８．２度２θから選択される少なくとも１つの特徴的なピーク（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、または１３個の特徴的なピーク）を有する。いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ６．１、７．１、８．８、１０．５、１２．１、１４．０、１４．４、１５．０、１７．０、１８．３、２１．１、２１．９、２３．１、２４．１、２４．４、２５．４、２７．０、２７．５、および２８．２度２θから選択される少なくとも３つの特徴的なピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ６．１、７．１、８．８、１４．４、１７．０、１８．３、２１．１、２１．９、２３．１、２５．４、および２８．２度２θでの顕著なピークを示す。

【００８１】

図４は、結晶形態Ｂの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）および熱重量分析によって得られた結果を示す。ＤＳＣの結果は、結晶形態Ｂについて約２０３℃の温度でのピークを表し、これは結晶の融点を表す。それに伴って、いくつかの実施形態では、結晶形態Ｂは、約１９１℃～２２２℃、約１９９℃～約２１２℃、または約２０３℃の融点を示す。結晶形態Ｂを熱重量分析（ＴＧ）によって分析したところ、ある実例では、３１℃から１８０℃まで実施した場合に４．０３％の重量減少を示した。

【００８２】

結晶形態Ｂは良好な結晶性を示し、融点は比較的高い（およそ２０３℃）。結晶形態Ｂは、溶媒和物形成の証拠を示し、恐らくエチルアルコールの溶媒和物である。

【００８３】

結晶形態Ｃ

いくつかの実施形態は、本明細書において結晶形態Ｃと呼ばれる、化合物１の無水の結晶形態を含む。結晶形態Ｃを形成するための精密な条件は経験的に決定することができ、実践において適切であると判明しているいくつかの方法を提示することのみ可能である。

【００８４】

結晶形態Ｃは、実験的方法の節でさらに詳細に記載される様々な技術を使用して特徴付けられた。図５は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって求められた形態Ｃの結晶構造を示す。本明細書に開示される方法によって得ることができる結晶形態Ｃは、およそ６．７、

９．６、１１．２、１３．３、１６．１、１７．７、１８．１、１８．９、１９．３、２０．０、２０．６、２１．５、２４．５、２４．９、２７．５、２８．３、３３．７、および３３．９度２θでの特徴的なピークを示す。したがって、いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ６．７、９．６、１１．２、１３．３、１６．１、１７．７、１８．１、１８．９、１９．３、２０．０、２０．６、２１．５、２４．５、２４．９、２７．５、２８．３、３３．７、および３３．９度２θから選択される少なくとも１つの特徴的なピーク（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、または１３個の特徴的なピーク）を有する。いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ６．７、９．６、１１．２、１３．３、１６．１、１７．７、１８．１、１８．９、１９．３、２０．０、２０．６、２１．５、２４．５、２４．９、２７．５、２８．３、３３．７、および３３．９度２θから選択される少なくとも３つの特徴的なピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、６．７、１１．２、１３．３、１６．１、１７．７、１８．１、１８．９、１９．３、２０．０、２０．６、２１．５、および２４．９度２θでの顕著なピークを示す。

【００８５】

図６は、結晶形態Ｃの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）および熱重量分析によって得られた結果を示す。ＤＳＣの結果は、結晶形態Ｃについて約２０４℃の温度でのピークを表し、これは結晶の融点を表す。それに伴って、いくつかの実施形態では、結晶形態Ｃは、約１８９℃～２１９℃、約１９７℃～約２１１℃、または約２０４℃の融点を示す。結晶形態Ｃを熱重量分析（ＴＧ）によって分析したところ、ある実例では、２６℃から２２０℃まで実施した場合に１．６４％の重量減少を示した。

【００８６】

結晶形態Ｃは良好な結晶性を示し、融点は比較的高い（およそ２０４℃）。結晶形態Ｃは、水和物形成のいかなる形跡も示さない。

【００８７】

結晶形態Ｄ

いくつかの実施形態は、本明細書において結晶形態Ｄと呼ばれる化合物１の溶媒和された結晶形態を含む。結晶形態Ｄを形成するための精密な条件は経験的に決定することができ、実践の中で適切であると判明したいくつかの方法を提示することのみ可能である。

【００８８】

結晶形態Ｄは、実験的方法の節でさらに詳細に記載される様々な技術を使用して特徴付けられた。図７は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって求められた形態Ｄの結晶構造を示す。本明細書に開示される方法によって得ることができる結晶形態Ｄは、およそ６．７、１１．２、１２．０、１３．７、１６．０、１７．５、１７．９、１８．７、２０．０、２０．４、２１．４、２２．９、２４．１、２４．７、２５．１、２５．７、２６．１、２７．３、２７．７、２８．３、２８．８、２９．９、３０．３、３０．８、３３．８、３４．３、３５．４、および３８．１度２θでの特徴的ピークを示す。化合物１の結晶形態は、およそ６．７、１１．２、１２．０、１３．７、１６．０、１７．５、１７．９、１８．７、２０．０、２０．４、２１．４、２２．９、２４．１、２４．７、２５．１、２５．７、２６．１、２７．３、２７．７、２８．３、２８．８、２９．９、３０．３、３０．８、３３．８、３４．３、３５．４、および３８．１度２θから選択される少なくとも１つの特徴的なピーク（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６個の特徴的ピーク）を有する。いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ６．７、１１．２、１２．０、１３．７、１６．０、１７．５、１７．９、１８．７、２０．０、２０．４、２１．４、２２．９、２４．１、２４．７、２５．１、２５．７、２６．１、２７．３、２７．７、２８．３、２８．８、２９．９、３０．３、３０．８、３３．８、３４．３、３５．４、および３８．１度２θから選択される少なくとも３つの特徴的なピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、６．７、１１．２、１２．０、１３．７、１６．０、１７．５、１７．９、１８．７、２０．４、２１．４、２２．９、２４．１、２４．７、２９．９

、３０．３、および３０．８度２θでの顕著なピークを示す。
【００８９】
図８は、結晶形態Ｄの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）および熱重量分析によって得られた結果を示す。ＤＳＣの結果は、結晶形態Ｄについて約２０３℃の温度でのピークを表し、これは結晶の融点を表す。それに伴って、いくつかの実施形態では、結晶形態Ｄは、約１８９℃～２２０℃、約１９６℃～約２１１℃、または約２０３℃の融点を示す。結晶形態Ｄを熱重量分析（ＴＧ）によって分析したところ、ある実例では、２８℃から２２０℃まで実施した場合に１０．４７％の重量減少を示した。
【００９０】
結晶形態Ｄは良好な結晶性を示し、融点は比較的高い（およそ２０３℃）。結晶形態Ｄは、溶媒和物形成の証拠を示し、恐らくクロロホルムの溶媒和物である。
【００９１】
結晶形態Ｅ
いくつかの実施形態は、本明細書において結晶形態Ｅと呼ばれる化合物１の結晶形態を含む。結晶形態Ｅを形成するための精密な条件は経験的に決定することができ、実践において適切であると判明しているいくつかの方法を提示することのみ可能である。
【００９２】
結晶形態Ｅは、実験的方法の節でさらに詳細に記載される様々な技術を使用して特徴付けられた。図９は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって求められた形態Ｅの結晶構造を示す。本明細書に開示される方法によって得ることができる結晶形態Ｅは、およそ６．７、７．３、９．９、１２．０、１３．３、１５．０、１７．３、１８．６、１９．９、２０．５、２１．３、２３．２、２３．８、２４．６、２５．８、２６．３、２６．７、２８．３、２９．２、２９．８、３１．６、３３．５、３５．０、および３８．７度２θでの特徴的なピークを示す。したがって、いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ６．７、７．３、９．９、１２．０、１３．３、１５．０、１７．３、１８．６、１９．９、２０．５、２１．３、２３．２、２３．８、２４．６、２５．８、２６．３、２６．７、２８．３、２９．２、２９．８、３１．６、３３．５、３５．０、および３８．７度２θから選択される少なくとも１つの特徴的なピーク（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、または１１の特徴的なピーク）を有する。いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、およそ６．７、７．３、９．９、１２．０、１３．３、１５．０、１７．３、１８．６、１９．９、２０．５、２１．３、２３．２、２３．８、２４．６、２５．８、２６．３、２６．７、２８．３、２９．２、２９．８、３１．６、３３．５、３５．０、および３８．７度２θから選択される少なくとも３つの特徴的なピークを示す。いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、６．７、９．９、１２．０、１３．３、１７．３、１８．６、１９．９、２３．２、２４．６、２６．３、２９．２、２９．８、３５．０、および３８．７度２θでの顕著なピークを示す。
【００９３】
いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は水和物である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ａは水和物である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｅは水和物である。
【００９４】
いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は無水である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｃは無水である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｅは無水である。
【００９５】
いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は溶媒和されていない。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｃは溶媒和されていない。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｅは溶媒和されていない。
【００９６】
いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は溶媒和物である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｂは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｃは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｄは溶媒和物である。いくつかの実施形態では

、結晶形態Ｅは溶媒和物である。

【００９７】

いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態はエタノール溶媒和物である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｂはエタノール溶媒和物である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｅはエタノール溶媒和物である。

【００９８】

いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態はクロロホルム溶媒和物である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｄはクロロホルム溶媒和である。いくつかの実施形態では、結晶形態Ｅはクロロホルム溶媒和である。

【００９９】

本開示のいくつかの実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその水和物もしくは溶媒和物の組成物を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物１の１つ以上の結晶形態を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、結晶形態Ａ、結晶形態Ｂ、結晶形態Ｃ、結晶形態Ｄ、結晶形態Ｅ、および前述のものの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態Ａを含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態Ｂを含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態Ｃを含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態Ｄを含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態Ｅを含む。いくつかの実施形態では、組成物中の化合物１の総量の５０重量％超が当該結晶形態である。いくつかの実施形態では、組成物中の化合物１の総量の８５重量％超が当該結晶形態である。いくつかの実施形態では、組成物中の化合物１の総量の９０重量％超が当該結晶形態である。

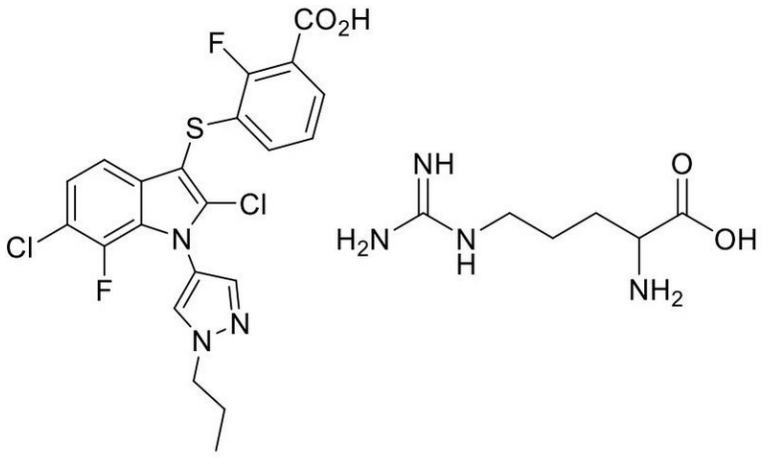
【０１００】

化合物１－Ａおよびその結晶形態

化合物１のアルギニン塩形態である化合物１－Ａが本明細書に開示される。化合物１－Ａの構造は以下に提供される。

【０１０１】

【化７】



(1-A)

【０１０２】

また、化合物１－Ａの結晶形態、とりわけ結晶形態１および結晶形態２が本明細書に開示される。（以下で述べる）。別様に指定されない限り、本明細書で提供されるＸ線粉末回折データは、Ｃｕ　Ｋα放射線源を使用して求められた。

【０１０３】

結晶形態１

いくつかの実施形態は、本明細書において結晶形態１と呼ばれる化合物１－Ａの溶媒和

されていない結晶形態を含む。結晶形態１を形成するための精密な条件は経験的に決定することができ、実践において適切であると判明しているいくつかの方法を提示することのみ可能である。

【０１０４】

結晶形態１は、実験的方法の節でさらに詳細に記載される様々な技術を使用して特徴付けられた。図１０は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって求められた形態１の結晶構造を示す。本明細書に開示される方法によって得ることができる結晶形態１は、およそ５．９、８．８、１０．４、１２．３、１４．６、１７．１、１７．５、１９．４、２０．７、２５．７、２７．０、および２８．１度２θでの特徴的なピークを示す。したがって、いくつかの実施形態では、化合物１－Ａの結晶形態は、およそ５．９、８．８、１０．４、１２．３、１４．６、１７．１、１７．５、１９．４、２０．７、２５．７、２７．０、および２８．１度２θから選択される少なくとも１つの特徴的なピーク（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６個の特徴的ピーク）を有する。いくつかの実施形態では、化合物１－Ａの結晶形態は、およそ５．９、８．８、１０．４、１２．３、１４．６、１７．１、１７．５、１９．４、２０．７、２５．７、２７．０、および２８．１度２θから選択される少なくとも３つの特徴的なピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物１－Ａの結晶形態は、５．９、８．８、１０．４、１２．３、１４．６、１７．１、１７．５、および１９．４度２θでの顕著なピークを示す。

【０１０５】

図１１は、結晶形態１の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）および熱重量分析によって得られた結果を示す。ＤＳＣの結果は、結晶形態１について約２２７℃の温度でのピークを表し、これは結晶の融点を表す。それに伴って、いくつかの実施形態では、結晶形態１は、約２１０℃～２４５℃、約２１８℃～約２３５℃、または約２２７℃の融点を示す。^{1}Ｈ－ＮＭＲの結果は、化合物１およびＬ－アルギニンの１：１モル塩と一致する。結晶形態１を熱重量分析（ＴＧ）によって分析したところ、ある実例では、２９℃から２００℃まで実施した場合に１．０％の重量減少を示した。

【０１０６】

図１２は、結晶形態１が２５℃／８０％ＲＨにて０．３２％の吸湿を示したことを表わしている、動的蒸気吸着（Ｄｙｎａｍｉｃ　Ｖａｐｏｒ　Ｓｏｒｐｔｉｏｎ（ＤＶＳ））で得られた結果を示しており、結晶形態１がわずかに吸湿性であったことを示している。したがって、結晶形態１は、わずかに吸湿性であり、広範囲の湿度にわたって安定していると特徴づけることができる。

【０１０７】

結晶形態１は良好な結晶性を示し、融点は比較的高く（およそ２２７℃）、水和物形成のいかなる形跡も示さない。

【０１０８】

結晶形態２

いくつかの実施形態は、本明細書において結晶形態２と呼ばれる化合物１－Ａの結晶形態を含む。結晶形態２を形成するための精密な条件は経験的に決定することができ、実践において適切であると判明しているいくつかの方法を提示することのみ可能である。

【０１０９】

結晶形態２は、実験的方法の節でさらに詳細に記載される様々な技術を使用して特徴付けられた。図１３は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって求められた形態２の結晶構造を示す。本明細書に開示される方法によって得ることができる結晶形態２は、およそ５．７、８．６、１０．３、１０．５、１２．１、１２．４、１４．２、１４．５、１６．６、１６．９、１７．８、１９．３、２０．０、２０．５、２５．１、および２５．６度２θでの特徴的なピークを示す。したがって、いくつかの実施形態では、化合物１－Ａの結晶形態は、およそ５．７、８．６、１０．３、１０．５、１２．１、１２．４、１４．２、１４．５、１６．６、１６．９、１７．８、１９．３、２０．０、２０．５、２５．１、

および２５．６度２θから選択される少なくとも１つの特徴的なピーク（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、または１１個の特徴的なピーク）を有する。いくつかの実施形態では、化合物１－Ａの結晶形態は、およそ５．７、８．６、１０．３、１０．５、１２．１、１２．４、１４．２、１４．５、１６．６、１６．９、１７．８、１９．３、２０．０、２０．５、２５．１、および２５．６度２θから選択される少なくとも３つの特徴的なピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物１－Ａの結晶形態は、５．７、８．６、１０．３、１０．５、１２．１、１２．４、１４．２、１４．５、１６．６、および１６．９度２θでの顕著なピークを示す。

【０１１０】

図１４は、結晶形態２の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）および熱重量分析によって得られた結果を示す。ＤＳＣの結果は、結晶形態２について約２２９℃の温度でのピークを表し、これは結晶の融点を表す。それに伴って、いくつかの実施形態では、結晶形態２は、約２１０℃～２４５℃、約２１８℃～約２３５℃、または約２２９℃の融点を示す。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、化合物１－Ａの結晶形態は無水である。いくつかの実施形態では、結晶形態１は無水である。いくつかの実施形態では、結晶形態２は無水である。

【０１１２】

本開示のいくつかの実施形態は、化合物１のアルギニン塩形態（すなわち、化合物１－Ａ）を含む、式（Ｉ）の化合物の組成物を含む。いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の５０重量％超が化合物１－Ａである。いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の８５重量％超が化合物１－Ａである。いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の９０重量％超が化合物１－Ａである。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物１－Ａの結晶形態を含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態１、結晶形態２、および前述のものの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態１を含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態２を含む。いくつかの実施形態では、組成物中の化合物１－Ａの総量の５０重量％超が当該結晶形態である。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態２を含む。いくつかの実施形態では、組成物中の化合物１－Ａの総量の８５重量％超が当該結晶形態である。いくつかの実施形態では、組成物は、結晶形態２を含む。いくつかの実施形態では、組成物中の化合物１－Ａの総量の９０重量％超が当該結晶形態である。

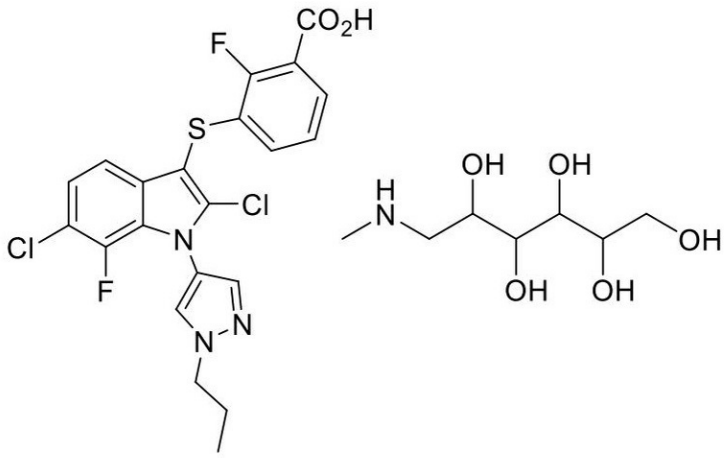
【０１１４】

化合物１－Ｂおよびその結晶形態

化合物１のＮ－メチルグルカミン塩形態である化合物１－Ｂが本明細書に開示される。化合物１－Ｂの構造は以下に提供される。

【０１１５】

【化８】



(1-B)

【０１１６】
また、化合物１－Ｂの結晶形態、とりわけ結晶形態３および結晶形態４が本明細書に開示される。（以下で述べる）。別様に指定されない限り、本明細書で提供されるＸ線粉末回折データは、Ｃｕ　Ｋα放射線源を使用して求められた。
【０１１７】
結晶形態３
いくつかの実施形態は、本明細書において結晶形態３と呼ばれる化合物１－Ｂの溶媒和されていない結晶形態を含む。結晶形態３を形成するための精密な条件は経験的に決定することができ、実践において適切であると判明しているいくつかの方法を提示することのみ可能である。
【０１１８】
結晶形態３は、実験的方法の節でさらに詳細に記載される様々な技術を使用して特徴付けられた。図１５は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって求められた形態３の結晶構造を示す。本明細書に開示される方法によって得ることができる結晶形態３は、およそ８．３、９．５、１０．５、１０．８、１２．２、１２．５、１４．２、１４．５、１６．４、１６．８、１８．４、１８．６、１９．０、２０．３、および２５．４度２θでの特徴的なピークを示す。したがって、いくつかの実施形態では、化合物１－Ｂの結晶形態は、およそ８．３、９．５、１０．５、１０．８、１２．２、１２．５、１４．２、１４．５、１６．４、１６．８、１８．４、１８．６、１９．０、２０．３、および２５．４度２θから選択される少なくとも１つの特徴的なピーク（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６個の特徴的ピーク）を有する。いくつかの実施形態では、化合物１－Ｂの結晶形態は、およそ８．３、９．５、１０．５、１０．８、１２．２、１２．５、１４．２、１４．５、１６．４、１６．８、１８．４、１８．６、１９．０、２０．３、および２５．４度２θから選択される少なくとも３つの特徴的なピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物１－Ｂの結晶形態は、８．３、９．５、１０．５、１０．８、１２．２、１２．５、１４．２、１４．５、１６．４、１６．８、および１８．６度２θでの顕著なピークを示す。
【０１１９】
図１６は、結晶形態３の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）および熱重量分析によって得られた結果を示す。ＤＳＣの結果は、結晶形態３について約１６５℃の温度でのピークを表し、これは結晶の融点を表す。それに伴って、いくつかの実施形態では、結晶形態３は、約１５０℃～１８０℃、約１５７℃～約１７３℃、または約１６５℃の融点を示す。^{1}Ｈ－ＮＭＲの結果は、化合物１とＮ－メチルグルカミンとの１：１モル塩と一致する。結晶形

態３を熱重量分析（ＴＧ）によって分析したところ、ある実例では、２９℃から１５０℃まで実施した場合に１．０％の重量減少を示した。

【０１２０】

図１７は、結晶形態１が２５℃／８０％ＲＨにて０．１％の吸湿を示したことを表わしている、動的蒸気吸着（ＤＶＳ）で得られた結果を示しており、結晶形態１が非吸湿性であったことを示している。したがって、結晶形態３は、非吸湿性であり、広範囲の湿度にわたって安定していると特徴づけることができる。

【０１２１】

結晶形態３は良好な結晶性を示し、融点は比較的高く（およそ１６５℃）、水和物形成のいかなる形跡も示さない。

【０１２２】

結晶形態４

いくつかの実施形態は、本明細書において結晶形態４と呼ばれる化合物１－Ｂの結晶形態を含む。結晶形態４を形成するための精密な条件は経験的に決定することができ、実践において適切であると判明しているいくつかの方法を提示することのみ可能である。

【０１２３】

結晶形態４は、実験的方法の節でさらに詳細に記載される様々な技術を使用して特徴付けられた。図１８は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって求められた形態４の結晶構造を示す。本明細書に開示される方法によって得ることができる結晶形態４は、およそ８．５、９．６、１１．６、１４．１、１６．１、１６．６、１９．１、１９．４、１９．７、２４．２、および２５．４度２θでの特徴的なピークを示す。したがって、いくつかの実施形態では、化合物１－Ｂの結晶形態は、およそ８．５、９．６、１１．６、１４．１、１６．１、１６．６、１９．１、１９．４、１９．７、２４．２、および２５．４度２θから選択される少なくとも１つの特徴的なピーク（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、または１１個の特徴的なピーク）を有する。いくつかの実施形態では、化合物１－Ｂの結晶形態は、およそ８．５、９．６、１１．６、１４．１、１６．１、１６．６、１９．１、１９．４、１９．７、２４．２、および２５．４度２θから選択される少なくとも３つの特徴的なピークを有する。いくつかの実施形態では、化合物１－Ｂの結晶形態は、８．５、９．６、１１．６、１６．１、１６．６、１９．１、１９．４、２４．２、および２５．４度２θでの顕著なピークを示す。

【０１２４】

図１９は、結晶形態４の示差走査熱量測定（ＤＳＣ）および熱重量分析によって得られた結果を示す。ＤＳＣの結果は、結晶形態４について約１５９℃の温度でのピークを表し、これは結晶の融点を表す。それに伴って、いくつかの実施形態では、結晶形態４は、約１３８℃～１７３℃、約１４７℃～約１６７℃、または約１５９℃の融点を示す。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、化合物１－Ｂの結晶形態は無水である。いくつかの実施形態では、結晶形態３は無水である。いくつかの実施形態では、結晶形態４は無水である。

【０１２６】

本開示のいくつかの実施形態は、化合物１のＮ－メチルグルカミン塩形態（すなわち、化合物１－Ｂ）を含む、式（Ｉ）の化合物の組成物を含む。いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の５０重量％超が化合物１－Ｂである。いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の８５重量％超が化合物１－Ｂである。いくつかの実施形態では、組成物中の式（Ｉ）の化合物の総量の９０重量％超が化合物１－Ｂである。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、組成物は、化合物１－Ｂの結晶形態を含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態３、結晶形態４、および前述のものの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態３を含む。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態４を含む。いくつかの実施形態では、組成物中の化合物１－Ｂの総量の５０重

量％超が当該結晶形態である。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態２を含む。いくつかの実施形態では、組成物中の化合物１－Ｂの総量の８５重量％超が当該結晶形態である。いくつかの実施形態では、組成物は結晶形態２を含む。いくつかの実施形態では、組成物中の化合物１－Ｂの総量の９０重量％超が当該結晶形態である。

【０１２８】

化合物１、１－Ａ、および１－Ｂを結晶化する方法

化合物１を結晶化する方法が開示される。化合物１の結晶形態は、一般的に、制御された条件下で化合物１を結晶化することによって獲得または生成することができる。いくつかの実施形態では、方法は、溶媒和されていない結晶形態を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、溶媒和された結晶形態を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、水和された結晶形態を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態Ａを生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態Ｂを生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態Ｃを生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態Ｄを生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態Ｅを生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、前述の結晶形態のいずれかの混合物を生成し得る。

【０１２９】

化合物１－Ａを結晶化する方法もまた開示される。化合物１－Ａの結晶形態は、一般的に、制御された条件下で化合物１－Ａを結晶化することによって獲得または生成することができる。いくつかの実施形態では、方法は、溶媒和されていない結晶形態を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、溶媒和された結晶形態を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、水和された結晶形態を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態１を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態２を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、前述の結晶形態のいずれかの混合物を生成し得る。

【０１３０】

また、化合物１－Ｂを結晶化する方法が開示される。化合物１－Ｂの結晶形態は、一般的に、制御された条件下で化合物１－Ｂを結晶化することによって獲得または生成される。いくつかの実施形態では、方法は、溶媒和されていない結晶形態を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、溶媒和された結晶形態を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、水和された結晶形態を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態３を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態４を生成し得る。いくつかの実施形態では、方法は、前述の結晶形態のいずれかの混合物を生成し得る。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、方法は、非晶質形態の化合物１、化合物１－Ａ、化合物１－Ｂ、またはそれらの組合せを第１の溶媒中に溶解して、第１の溶液を作製する工程ことを含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、化合物１、化合物１－Ａ、化合物１－Ｂ、またはそれらの組合せの結晶形態を第１の溶媒に溶解して、第１の溶液を作製する工程を含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、化合物１、化合物１－Ａ、化合物１－Ｂ、またはそれらの組合せの非晶質形態および結晶形態の混合物を第１の溶媒に溶解して、第１の溶液を作製する工程を含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、第２の溶媒を第１の溶液に添加して、第２の混合物を生成する工程を含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、第２の混合物を蒸発させる工程を含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、第２の混合物を冷却する工程を含み得る。いくつかの実施形態では、第２の混合物は、２５℃、２０℃、１５℃、１０℃、５℃、０℃、－５℃、－１０℃、－２０℃、－２５℃まで、これらの値のいずれかの間の任意の範囲まで、または－２５℃より下まで冷却され得る。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、方法は、化合物１、化合物１－Ａ、化合物１－Ｂ、またはそれらの組合せの結晶形態を単離する工程を含み得る。いくつかの実施形態では、単離は、熱濾過などの濾過によって行われ得る。いくつかの実施形態では、単離された生成物は、

空気乾燥などによって乾燥され得る。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、第１の溶媒は単一の溶媒であり得る。いくつかの実施形態では、第１の溶媒は２つ以上の溶媒の混合物であり得る。いくつかの実施形態では、第１の溶媒は、アセトン、アセトニトリル、１，４－ジオキサン、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、メタノール、メチルエチルケトン、２－メチルテトラヒドロフラン、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、水、またはそれらの混合物であり得る。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、第２の溶媒は単一の溶媒であり得る。いくつかの実施形態では、第２の溶媒は２つ以上の溶媒の混合物であり得る。いくつかの実施形態では、第１の溶媒は、アセトン、アセトニトリル、１，４－ジオキサン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、メタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、２－メチルテトラヒドロフラン、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、水、またはそれらの混合物を含み得る。いくつかの実施形態では、第２の溶媒はトルエン、ヘキサン、水、ジクロロメタンまたはそれらの組合せを含み得る。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、方法は、撹拌をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、撹拌（ａｇｉｔａｔｉｏｎ）は、撹拌（ｓｔｉｒｒｉｎｇ）によって行われ得る。いくつかの実施形態では、撹拌は音波処理によって行われ得る。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、方法の部分は、同じ温度で行われ得る。いくつかの実施形態では、方法の部分は、別々の温度で行なわれ得る。いくつかの実施形態では、方法の部分は、室温で行われ得る。いくつかの実施形態では、方法の部分は、－４０℃～２００℃で行われ得る。いくつかの実施形態では、方法の部分は、－４０℃～２５℃で行われ得る。いくつかの実施形態では、方法の部分は、－２５℃～－１０℃で行われ得る。いくつかの実施形態では、方法の部分は、２℃～８℃で行われ得る。いくつかの実施形態では、方法の部分は、５０℃～６０℃で行われ得る。いくつかの実施形態では、方法の部分は、６５℃～７５℃で行われ得る。いくつかの実施形態では、方法の部分は、７５℃～１５０℃で行われ得る。いくつかの実施形態では、方法の部分は、第１の溶液、第２の混合物、種添加された混合物、結晶形態の単離、および撹拌を含み得る。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、第１の温度で、最小限の溶媒中にある量の化合物１を溶解して第１の溶液を形成することによって調製され得る。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトニトリルであり得る。他の実施形態では、溶媒はジクロロメタンであり得る。他の実施形態では、溶媒はアセトンであり得る。さらに他の実施形態では、溶媒は酢酸イソプロピルであり得る。他の実施形態では、溶媒はメチルイソブチルケトンであり得る。いくつかの実施形態では、第１の温度は、４０℃から６０℃まで、または４５℃から５５℃までである。いくつかの実施形態では、第１の温度は約５０℃である。いくつかの実施形態では、第１の溶媒は第２の温度まで冷却され得る。いくつかの実施形態では、第２の温度は、－５℃から－２５℃まで、または－１０℃から－２０℃までであり得る。他の実施形態では、第２の温度は室温であり得る。いくつかの特定の実施形態では、第２の温度は約－１５℃である。いくつかの実施形態では、冷却の前に逆溶媒が第１の溶液に添加され得る。いくつかの実施形態では、逆溶媒は、ヘキサン、ｎ－ヘプタン、トルエン、水、またはこれらの組合せから選択される。いくつかの実施形態では、逆溶媒はヘキサンである。他の実施形態では、逆溶媒はトルエンである。他の実施形態では、逆溶媒はｎ－ヘプタンである。他の実施形態では、逆溶媒は水である。本明細書に記載の方法は、結晶形態Ａ、結晶形態Ｂ、結晶形態Ｃ、結晶形態Ｄ、結晶形態Ｅ、または前述のものの組合せを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細

書に記載される方法は、結晶形態Ａを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｂを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｃを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｄを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｅを調製するために使用することができる。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、化合物１を溶媒に添加してスラリーを形成することによって調製され得る。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、アセトニトリル、エタノール、酢酸エチル、メタノール、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、水、またはこれらの組合せである。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンである。他の実施形態では、溶媒は水である。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンと水との組合せである。いくつかの実施形態では、溶媒はメタノールと水との組合せである。いくつかの実施形態では、溶媒の組合せは、９９／１、９５／５、９／１、８５／１５、８／２、７／３、６／４、１／１、４／６、３／７、２／８、１５／８５、１／９、５／９５、もしくは１／９９、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲から選択される体積対体積（ｖ／ｖ）溶媒比を含む。いくつかの実施形態では、スラリーは、２０、２５、３０、３５、４０、４５、もしくは５０℃、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲で撹拌され得る。いくつかの実施形態では、スラリーは、１、２、３、４、５、６日間、または７日間以上、撹拌され得る。本明細書に記載の方法は、結晶形態Ａ、結晶形態Ｂ、結晶形態Ｃ、結晶形態Ｄ、結晶形態Ｅ、または前述のものの組合せを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ａを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｂを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｃを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｄを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｅを調製するために使用することができる。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、化合物１の結晶形態は、化合物１の第１の結晶形態を溶媒に添加して飽和溶液を形成し、続いて、該飽和溶液に等量の化合物１の第１の結晶形態と化合物１の第２の結晶形態とを添加することによって調製され得る。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトン、アセトニトリル、エタノール、酢酸エチル、メタノール、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、水、またはこれらの組合せである。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンである。他の実施形態では、溶媒は水である。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンと水との組合せである。いくつかの実施形態では、溶媒はメタノールと水との組合せである。いくつかの実施形態では、溶媒の組合せは、９９／１、９５／５、９／１、８５／１５、８／２、７／３、６／４、１／１、４／６、３／７、２／８、１５／８５、１／９、５／９５、もしくは１／９９、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲から選択される体積対体積（ｖ／ｖ）溶媒比を含む。いくつかの実施形態では、飽和溶液は、２０、２５、３０、３５、４０、４５、または５０℃、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲で撹拌され得る。いくつかの実施形態では、飽和溶液は、１、２、３、４、５、６日間、または７日間以上、撹拌され得る。いくつかの実施形態では、化合物１の第１の結晶形態は、結晶形態Ａ、結晶形態Ｂ、結晶形態Ｃ、結晶形態Ｄ、および結晶形態Ｅから選択される。いくつかの実施形態では、化合物１の第２の結晶形態は、結晶形態Ａ、結晶形態Ｂ、結晶形態Ｃ、結晶形態Ｄ、および結晶形態Ｅから選択される。本明細書に記載の方法は、結晶形態Ａ、結晶形態Ｂ、結晶形態Ｃ、結晶形態Ｄ、結晶形態Ｅ、または前述のものの組合せを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ａを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｂを調製するため

に使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｃを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｄを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、結晶形態Ｅを調製するために使用することができる。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、化合物１－Ａの結晶形態は、化合物１を、溶媒およびある量のアルギニンと合わせて懸濁液を形成することによって調製され得る。いくつかの実施形態では、アルギニンは単一のエナンチオマーであり得る。いくつかの実施形態では、アルギニンはＬ－アルギニンであり得る。他の実施形態では、アルギニンはＤ－アルギニンであり得る。いくつかの実施形態では、アルギニンの量は、１：１、１．０５：１、１．１：１、１．２：１、１．３：１、１．４：１、１．５：１、２：１、３：１、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲のアルギニン対化合物１のモル比を提供するのに充分である。いくつかの実施形態では、アルギニン対化合物１のモル比は、１：１から１．１：１までである。いくつかの具体的な実施形態では、アルギニン対化合物１のモル比は１．０：１．０から１．０５：１．０までである。いくつかの具体的な実施形態では、アルギニン対化合物１のモル比は１．０：１．０である。懸濁液は、１、２、３、４、５日間、またはそれ以上の日数、室温で撹拌され得る。いくつかの実施形態では、懸濁液はアルギニンの添加に先立って超音波処理され得る。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンである。他の実施形態では、溶媒はアセトニトリルである。他の実施形態では、溶媒は１，４－ジオキサンである。さらに他の実施形態では、溶媒はジエチルエーテルである。いくつかの実施形態では、溶媒はイソプロパノールである。他の実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態では、溶媒はメチルエチルケトンである。いくつかの実施形態では、溶媒はエタノールである。他の実施形態では、溶媒は水である。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンと水との組合せである。いくつかの実施形態では、溶媒はメタノールと水との組合せである。いくつかの実施形態では、溶媒の組合せは、９９／１、９５／５、９／１、８５／１５、８／２、７／３、６／４、１／１、４／６、３／７、２／８、１５／８５、１／９、５／９５、もしくは１／９９、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲から選択される体積対体積（ｖ／ｖ）溶媒比を含む。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトン／水（９５：５ｖ／ｖ）の組合せである。本明細書に記載される方法は、結晶形態１、結晶形態２、または前述のものの組合せを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態１を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態２を調製するために使用される。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、化合物１－Ａの結晶形態は、化合物１を第１の溶媒およびある量のアルギニンと合わせて第１の混合物を形成することによって調製され得る。いくつかの実施形態では、アルギニンは単一のエナンチオマーであり得る。いくつかの実施形態では、アルギニンはＬ－アルギニンであり得る。他の実施形態では、アルギニンはＤ－アルギニンであり得る。いくつかの実施形態では、アルギニンの量は、１：１、１．０５：１、１．１：１、１．２：１、１．３：１、１．４：１、１．５：１、２：１、３：１、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲のアルギニン対化合物１のモル比を提供するのに充分である。いくつかの実施形態では、アルギニン対化合物１のモル比は、１：１から１．１：１までである。いくつかの具体的な実施形態では、アルギニン対化合物１のモル比は１．０：１．０から１．０５：１．０までである。いくつかの具体的な実施形態では、アルギニン対化合物１のモル比は１．０：１．０である。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はエタノールである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はアセトンである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒は酢酸エチルである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はアセトニトリルである。他の実施形態では、第１の溶媒はテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はメチルエチルケトンである。他の実施形態では、第１の溶媒は水である。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はアセトンと水と

の組合せである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はメタノールと水との組合せである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒の組合せは、９９／１、９５／５、９／１、８５／１５、８／２、７／３、６／４、１／１、４／６、３／７、２／８、１５／８５、１／９、５／９５、もしくは１／９９、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲から選択される体積対体積（ｖ／ｖ）溶媒比を含む。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はアセトン／水（９５：５ｖ／ｖ）の組合せである。いくつかの実施形態では、第１の混合物は、２０、２５、３０、３５、４０、４５、もしくは５０℃、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲で撹拌され得る。いくつかの実施形態では、第１の混合物は、１、２、３、４、５、６日間、または７日間以上、撹拌される。いくつかの実施形態では、懸濁液を形成するために、第２の溶媒が第１の混合物に対して添加され得る。いくつかの実施形態では、第２の溶媒は、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、および水から選択される。いくつかの実施形態では、第２の溶媒はアセトンと水との組合せである。いくつかの実施形態では、第２の溶媒はメタノールと水との組合せである。いくつかの実施形態では、第２の溶媒の組合せは、第１の溶媒の組合せの溶媒比と類似した溶媒比を含む。いくつかの実施形態では、第２の溶媒の組合せは、第１の溶媒の組合せの溶媒比と同じ溶媒比を含む。いくつかの実施形態では、第２の溶媒は、５、１０、１５、２０、２５分、または３０分以上の期間にわたって、第１の混合物に添加され得る。いくつかの実施形態では、第１の混合物に添加され得る第２の溶媒の添加でスラリーが形成される。本明細書に記載される方法は、結晶形態１、結晶形態２、または前述のものの組合せを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態１を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態２を調製するために使用される。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、化合物１－Ｂの結晶形態は、化合物１を、溶媒およびある量のＮ－メチルグルカミンと合わせて懸濁液を形成することによって調製され得る。いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミンは単一のエナンチオマーであり得る。いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミンは立体異性体の混合であり得る。いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミンの量は、１：１、１．０５：１、１．１：１、１．２：１、１．３：１、１．４：１、１．５：１、２：１、３：１、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲のＮ－メチルグルカミン対化合物１のモル比を提供するのに充分である。いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン対化合物１のモル比は、１：１から１．１：１までである。いくつかの具体的な実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン対化合物１のモル比は１．０：１．０から１．０５：１．０までである。いくつかの具体的な実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン対化合物１のモル比は１．０：１．０である。懸濁液は、１、２、３、４、５日間、またはそれ以上の日数、室温で撹拌され得る。いくつかの実施形態では、懸濁液はＮ－メチルグルカミンの添加に先立って超音波処理され得る。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンである。他の実施形態では、溶媒和物はアセトニトリルである。他の実施形態では、溶媒は、１，４－ジオキサンである。さらに他の実施形態では、溶媒はジエチルエーテルである。いくつかの実施形態では、溶媒はイソプロパノールである。他の実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態では、溶媒はメチルエチルケトンである。いくつかの実施形態では、溶媒はエタノールである。他の実施形態では、溶媒は水である。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトンと水との組合せである。いくつかの実施形態では、溶媒はメタノールと水との組合せである。いくつかの実施形態では、溶媒の組合せは、９９／１、９５／５、９／１、８５／１５、８／２、７／３、６／４、１／１、４／６、３／７、２／８、１５／８５、１／９、５／９５、もしくは１／９９、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲から選択される体積対体積（ｖ／ｖ）溶媒比を含む。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトン／水（９５：５ｖ／ｖ）の組合せである。本明細書に記載される方法は、結晶形態３、結晶形態４、または前述のものの組合せを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態３を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、方法は

、結晶形態４を調製するために使用される。
【０１４３】
いくつかの実施形態では、化合物１－Ｂの結晶形態は、化合物１を、第１の溶媒およびある量のＮ－メチルグルカミンと合わせて第１の混合物を形成することによって調製され得る。いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミンは単一のエナンチオマーであり得る。いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミンは立体異性体の混合であり得る。いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミンの量は、１：１、１．０５：１、１．１：１、１．２：１、１．３：１、１．４：１、または１．５：１から１のＮ－メチルグルカミン対化合物１のモル比を提供するのに充分である。いくつかの実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン対化合物１のモル比は、１：１から１．１：１までである。いくつかの具体的な実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン対化合物１のモル比は１．０：１．０から１．０５：１．０までである。いくつかの具体的な実施形態では、Ｎ－メチルグルカミン対化合物１のモル比は１．０：１．０である。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はエタノールである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はアセトンである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒は酢酸エチルである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はアセトニトリルである。他の実施形態では、第１の溶媒はテトラヒドロフランである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はメチルエチルケトンである。他の実施形態では、第１の溶媒は水である。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はアセトンと水との組合せである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒はメタノールと水との組合せである。いくつかの実施形態では、第１の溶媒の組合せは、９９／１、９５／５、９／１、８５／１５、８／２、７／３、６／４、１／１、４／６、３／７、２／８、１５／８５、１／９、５／９５、もしくは１／９９、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲から選択される体積対体積（ｖ／ｖ）溶媒比を含む。いくつかの実施形態では、第１の溶剤はアセトン／水（９５：５　ｖ／ｖ）の組合せである。いくつかの実施形態では、第１の混合物は、２０、２５、３０、３５、４０、４５、もしくは５０℃、またはこれらの値の任意の２つの間の範囲で撹拌され得る。いくつかの実施形態では、第１の混合物は、１、２、３、４、５、６日間、または７日間以上、撹拌される。いくつかの実施形態では、懸濁液を形成するために、第２の溶媒が第１の混合物に対して添加され得る。いくつかの実施形態では、第２の溶媒は、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、および水から選択される。いくつかの実施形態では、第２の溶媒はアセトンと水との組合せである。いくつかの実施形態では、第２の溶媒はメタノールと水との組合せである。いくつかの実施形態では、第２の溶媒の組合せは、第１の溶媒の組合せの溶媒比と類似した溶媒比を含む。いくつかの実施形態では、第２の溶媒の組合せは、第１の溶媒の組合せの溶媒比と同じ溶媒比を含む。いくつかの実施形態では、第２の溶媒は、５、１０、１５、２０、２５分、または３０分以上の期間にわたって第１の混合物に添加され得る。いくつかの実施形態では、第１の混合物に添加され得る第２の溶媒の添加でスラリーが形成される。本明細書に記載される方法は、結晶形態３、結晶形態４、または前述のものの組合せを調製するために使用することができる。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態３を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態４を調製するために使用される。
【０１４４】
定義
本明細書で使用される「対象」は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物を意味し、処置もしくは治療のために選択されるイヌ、ネコ、ウマ、ロバ、ラバ、ウシ、家畜スイギュウ、ラクダ、ラマ、アルパカ、バイソン、ヤク、ヤギ、ヒツジ、ブタ、エルク、シカ、家畜類人猿、または非ヒト霊長類が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１４５】
「（それ）を必要とする対象」は、治療または処置を必要すると確認された対象を意味する。
【０１４６】

本明細書で使用されるように、「処置する」、「処置」、または「処置すること」は、予防および／または治療の目的のために医薬組成物を投与することを指す。用語「予防的処置」は、関連する疾患または障害をまだ有していないが、特定の疾患または障害に感受性であるか、またはそうでなければその危険性がある患者を処置し、それによって、処置は、患者が疾患または障害を発症する可能性を低減することを指す。用語「治療的処置」は、既に疾患または障害を有する患者に処置を施すことを指す

【０１４７】

「予防する」または「予防」とは、数週間、数ヶ月、または数年を含めたある期間、状態または疾患の発症、発現、または進行を遅らせること、または阻止することを指す。

【０１４８】

「改善」は、状態または疾患の少なくとも１つの指標の重症度の軽減を意味する。一定の実施形態では、改善は、疾病または疾患の１つ以上の指標の進行の遅延または減速を含む。指標の重症度は、当業者に公知の主観的または客観的尺度によって決定され得る。

【０１４９】

「投与する」とは、医薬品または組成物を対象に提供することを意味し、医療専門家による投与および自己投与を含むが、これらに限定されない。

【０１５０】

用語「薬剤（ａｇｅｎｔ）」は、任意の物質、分子、要素、化合物、実体、またはそれらの組合せを含む。それは、例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチドまたは模倣体、有機小分子、多糖類、ポリヌクレオチドなどを含むが、これらに限定されない。それは、天然物、合成化合物、または化学化合物、あるいは２つ以上の物質の組合せであり得る。

【０１５１】

「医薬品（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　ａｇｅｎｔ）」は、対象に投与された場合に治療効果を提供する物質を意味する。

【０１５２】

「医薬組成物」は、個体に投与するのに適した医薬品を含む物質の混合物を意味する。

【０１５３】

「溶媒和物」は、溶媒とＡＰＩ、代謝産物、またはその塩との相互作用によって形成される化合物を指す。適切な溶媒和物は水和物を含む薬学的に許容可能な溶媒和物である。

【０１５４】

医薬組成物

本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、化合物１－Ｂ、およびその結晶形態は、本明細書に記載される疾病の処置において使用するための医薬組成物に製剤化され得る。参照により全体が組み込まれるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，　２１ｓｔ　Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ　（２００５）に開示されたものなどの標準的な医薬製剤技術が使用される。したがって、いくつかの実施形態は、以下を含む医薬組成物を含む：（ａ）安全かつ治療上有効な量の本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩；（ｂ）薬学的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、またはそれらの組合せ。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および化合物１－Ｂの結晶形態は、本明細書に記載の疾病の治療に使用するために単一の医薬組成物に製剤化され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにその結晶形態を含む製剤は、１つ以上の第２の医薬品と組み合わせて投与され得る。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにその結晶形態は、それを必要とする対象に投与する前に溶媒

に溶解され得る。

【０１５７】

用語「薬学的に許容可能な担体」または「薬学的に許容可能な賦形剤」は、任意の、ならびに全ての、溶媒、希釈剤、乳化剤、結合剤、緩衝剤、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤など、または医薬製剤の調製に有用であることが当業者に知られている任意の他のそのような化合物を含む。薬学的に活性な物質用のこうした媒体と薬剤の使用は当該技術分野では周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性成分と適合しない限り、治療用組成物中の使用が企図される。補足の活性成分も組成物に組み込むことが可能である。加えて、当該技術分野で一般に使用されるような様々なアジュバントが含まれることがある。これらの化合物やこうした他の化合物は、文献、例えば、Ｍｅｒｃｋ Ｉｎｄｅｘ，Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｒａｈｗａｙ，ＮＪに記載されている。医薬組成物における様々な成分の含有物についての考慮は、例えば、Ｇｉｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄｓ．）（１９９０）；Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ：Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，８ｔｈ Ｅｄ．，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓに記載される。

【０１５８】

薬学的に許容可能な担体またはその成分として機能し得る物質のいくつかの例として、ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびメチルセルロースなどのセルロース、およびその誘導体；トラガント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムなどの固形潤滑剤；硫酸カルシウム；落花生油、綿実油、胡麻油、オリーブオイル、トウモロコシ油、およびテオブロマの油などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどの多価アルコール；アルギン酸；ＴＷＥＥＮＳなどの乳化剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤；着色剤、香料、薬剤、安定化剤；抗酸化剤；保存剤；パイロジェンフリー水；等張食塩水；およびリン酸緩衝液が挙げられる。

【０１５９】

目的の化合物と併用される薬学的に許容可能な担体の選択は、化合物が投与される方法によって決定される。

【０１６０】

本明細書に記載の組成物は、好ましくは単位剤形で提供される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」は、好適な医療行為に従って、単回用量で対象に投与するのに適した量の化合物を含有する組成物である。しかし、単回剤型または単位剤形の調製は、剤形が１日に１回または治療の過程に１回投与されることを含意しない。単位剤形は、単回１日用量または分割の下位用量を含んでもよく、いくつかの単位剤形は、１日用量を完了するために１日の過程にわたって投与される。本開示によれば、単位剤形は、１日１回投与より多くても少なくてもよく、治療過程中に複数回投与されてもよい。そのような剤形は、経口、非経口を含む、それらの製剤に合った任意の様式で投与することができ、ある期間（例えば、約３０分～約２～６時間）にわたる注入として投与することができる。単回投与が具体的に企図されるが、本明細書に記載される方法に従って投与される組成物はまた、持続注入として、または埋め込み型注入ポンプを介して投与され得る。

【０１６１】

本明細書に記載される方法は、種々の投与経路、例えば、経口、経鼻、直腸、局所（経皮を含む）、眼、脳内、頭蓋内、髄腔内、動脈内、静脈内、筋肉内、または他の非経口投与経路のための種々の好適な形態の任意のものを利用し得る。当業者は、経口および経鼻組成物が、吸入によって投与され、利用可能な方法論を使用して作製される組成物を含むことを理解するであろう。所望の特定の投与経路に応じて、当技術分野で周知の様々な薬学的に許容可能な担体を使用することができる。薬学的に許容可能な担体としては、例えば、固形または液体の充填剤、希釈剤、ヒドロトロープ、界面活性剤、および封入物質が

挙げられる。化合物の活性を実質的に妨害しない任意の薬学的に活性な物質が含まれ得る。化合物と共に使用される担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与のための物質の実用量を提供するのに充分である。本明細書に記載される方法において有用な剤形を作製するための技術および組成物は、以下の参考文献に記載されており、全てが参照により本明細書に組み込まれる：Ｍｏｄｅｒｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，４ｔｈ Ｅｄ．，Ｃｈａｐｔｅｒｓ ９ ａｎｄ １０（Ｂａｎｋｅｒ & Ｒｈｏｄｅｓ，ｅｄｉｔｏｒｓ，２００２）；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ（１９８９）；およびＡｎｓｅｌ，Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（２００４）。

【０１６２】

錠剤、カプセル剤、顆粒剤、およびバルク粉末などの固形形態を含む、様々な経口剤形を使用することができる。錠剤は、適当な結合剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動性誘発剤、および融解剤を含有する、圧縮錠剤、錠剤トリチュレート、腸溶コーティング錠剤、糖衣コーティング錠剤、フィルムコーティング錠剤、または多重圧縮錠剤とすることができる。液体経口剤形には、適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味剤、溶融剤、着色剤、および香味剤を含有する、水溶液、エマルジョン、懸濁液、非粘着性顆粒から再構成された溶液、および／または懸濁液、ならびに発泡性顆粒から再構成された発泡性調製物が含まれる。

【０１６３】

経口投与のための単位剤形の調製に適した薬学的に許容可能な担体は、当技術分野において周知である。錠剤は、典型的に、不活性の希釈剤として、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトースおよびセルロースなど；結合剤として、デンプン、ゼラチンおよびスクロース；崩壊剤として、デンプン、アルギン酸およびクロスカルメロースなど；潤滑剤として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびタルクなど、従来の薬学的に互換性のあるアジュバントを含む。錠剤はまた、ポロキサマー、クレモフォール／Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ（登録商標）／Ｌｕｔｒｏｌ（登録商標）、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、または当該技術分野で公知の他のものなどの可溶化剤または乳化剤を含み得る。二酸化ケイ素などの流動促進剤を使用して、粉末混合物の流動特性を改善することができる。ＦＤ＆Ｃ染料などの着色剤を、外観のために添加することができる。アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、および果実香料などの甘味料および香味料、咀嚼錠のための有用なアジュバントである。カプセル剤は、典型的には、上に開示した１つ以上の固形希釈剤を含む。担体成分の選択は、味、コスト、および貯蔵安定性のような、当業者によって容易になされ得る二次的な考慮事項に依存する。

【０１６４】

経口（ＰＯ）組成物はまた、液体溶液、エマルジョン、懸濁液などを含む。そのような組成物の調製に適した薬学的に許容可能な担体は、当該技術分野において周知である。シロップ、エリキシル、エマルジョン、および懸濁液のための担体の典型的な成分には、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトールおよび水が含まれる。懸濁液の場合、典型的な懸濁化剤として、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ＡＶＩＣＥＬ ＲＣ－５９１、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムが挙げられ；典型的な湿潤剤として、レシチンおよびポリソルベート８０が挙げられ；また、典型的な防腐剤として、メチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムが挙げられる。経口液体組成物はまた、上記で開示した甘味料、香味剤および着色剤などの１つ以上の成分を含有してもよい。

【０１６５】

このような組成物はまた、対象化合物が胃腸管において、所望の局所適用の近傍で放出されるように、または所望の作用を延長するために様々な時間で放出されるように、従来の方法によって、典型的にはｐＨまたは時間依存性コーティングを用いて、コーティング

され得る。このような剤形は、典型的には、限定されないが、セルロースアセタートフタレート、ポリビニルアセタートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、オイドラギットコーティング、ワックス、およびシェラックのうちの１つ以上を含む。

【０１６６】

本明細書に記載の組成物は、任意選択で他の薬物活性物質を含んでもよい。

【０１６７】

対象化合物の全身送達を達成するのに有用な他の組成物として、舌下、頬側、および経鼻用の剤形が挙げられる。このような組成物は、典型的には、スクロース、ソルビトールおよびマンニトールなどの可溶性充填剤物質；ならびに、アラビアゴム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤；のうちの１つ以上を含む。上記に開示された流動促進剤、潤滑剤、甘味料、着色剤、抗酸化剤および香味剤も含まれ得る。

【０１６８】

局所眼科用に製剤化される液体組成物は、眼に局所投与することができるように製剤化される。快適性は、可能な限り最大化され得るが、時には、製剤の考慮事項（例えば、薬物安定性）が、最適より劣る快適性を必要とさせ得る。快適性を最大化できない場合、液体は、液体が局所眼科用に、患者にとって耐えられるように配合することができる。さらに、眼科的に許容可能な液体は、単回使用のために包装されるか、または複数回使用にわたって汚染を防止するために保存剤を含有するかのいずれかであり得る。

【０１６９】

眼科用途では、溶液または医薬は、主なビヒクルとして生理食塩水を使用して調製されることが多い。眼科用溶液は、好ましくは、適切な緩衝系を用いて快適なｐＨに維持され得る。製剤はまた、従来の薬学的に許容可能な保存剤、安定剤および界面活性剤を含有してもよい。

【０１７０】

本明細書に開示される医薬組成物に使用され得る保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、ＰＨＭＢ、クロロブタノール、チメロサール、フェニルメルカプタン、酢酸塩および硝酸フェニルメルカプタンが挙げられるが、これらに限定されない。有用な界面活性剤は、例えばＴｗｅｅｎ　８０である。同様に、様々な有用なビヒクルが、本明細書に開示される眼科用製剤において使用されてもよい。これらのビヒクルとしては、限定されないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、精製水などが挙げられる。

【０１７１】

張度調整剤は、必要に応じてまたは好都合に添加することができる。これらには、限定されないが、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよびグリセリン、または任意の他の適切な眼科的に許容される張度調整剤が含まれる。

【０１７２】

得られる調製物が眼科的に許容される限り、ｐＨを調整するための様々な緩衝液および手段を使用することができる。多くの組成物について、ｐＨは４～９である。したがって、緩衝液として、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液およびホウ酸緩衝液が挙げられる。酸または塩基が、必要に応じてこれらの製剤のｐＨを調整するために使用され得る。

【０１７３】

眼科的に許容可能な抗酸化剤として、限定されないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、ナトリウムチオスルファート、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンが挙げられる。

【０１７４】

眼科用製剤に含まれ得る他の賦形剤成分は、キレート剤である。有用なキレート剤は、

エデト酸二ナトリウムであるが、他のキレート剤もまた、それの代わりに、またはそれと併せて使用され得る。

【０１７５】

経皮投与を含む局所使用のために、本明細書に開示される化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液または懸濁液などが用いられる。局所製剤は、一般的に、医薬担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、保存剤系、および皮膚軟化剤から構成され得る。

【０１７６】

静脈内投与のために、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびに本明細書に記載されるそれらの結晶形態および組成物は、生理食塩水またはデキストロース溶液などの薬学的に許容可能な希釈剤に溶解または分散され得る。ＮａＯＨ、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ＨＣｌ、およびクエン酸を含むがこれらに限定されない好適な賦形剤が、所望のｐＨを達成するために含まれ得る。様々な実施形態において、最終組成物のｐＨは、２～８の範囲、また、好ましくは４～７の範囲である。抗酸化賦形剤は、亜硫酸水素ナトリウム、アセトン亜硫酸水素ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒド、スルホキシレート、チオ尿素、およびＥＤＴＡを含み得る。最終的な静脈内用組成物中に見出される適切な賦形剤の他の非限定的な例には、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、ならびにデキストロース、マンニトール、およびデキストランなどの炭水化物が含まれ得る。さらなる許容可能な賦形剤は、Ｐｏｗｅｌｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ，ＰＤＡ Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ ａｎｄ Ｔｅｃｈ １９９８，５２ ２３８－３１１ およびＮｅｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ ａｎｄ Ｔｈｅｉｒ Ｒｏｌｅ ｉｎ Ａｐｐｒｏｖｅｄ Ｉｎｊｅｃｔａｂｌｅ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ： Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｕｓａｇｅ ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ Ｄｉｒｅｃｔｉｏｎｓ，ＰＤＡ Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．Ｔｅｃｈ． ２０１１， ６５ ２８７－３３に記載され、両方とも参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。抗菌剤もまた、静菌または静真菌溶液を達成するために含まれる場合があり、限定されないが、硝酸フェニル水銀、チメロサール、塩化ベンゼトニウム、ベンザルコニウムクロリド、フェノール、クレゾール、およびクロロブタノールが挙げられる。

【０１７７】

静脈内投与のための組成物は、１つ以上の固形形態で医療従事者に提供され得、それらは投与直前に滅菌水、生理食塩水または水中のデキストロースなどの適切な希釈剤で再構成される。他の実施形態では、組成物は、非経口投与の準備ができた溶液で提供される。さらに他の実施形態では、組成物は、投与前にさらに希釈される溶液で提供される。本明細書に記載される化合物と別の薬剤との組合せを投与することを含む実施形態では、組合せは、混合物として医療従事者に提供されてもよく、または医療従事者は、投与前に２つの薬剤を混合してもよく、または２つの薬剤を別々に投与してもよい。

【０１７８】

本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにその結晶形態の実際の単位用量は、特定の化合物、および処置される状態に依存する。いくつかの実施形態では、用量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１２０ｍｇ／体重ｋｇ以上、約０．０５ｍｇ／ｋｇ以下～約７０ｍｇ／体重ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／体重ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／体重ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／体重ｋｇ、または約１０．０ｍｇ／ｋｇ～約２０．０ｍｇ／体重ｋｇであり得る。いくつかの実施形態では、用量は、１００ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、７．５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．０５ｍｇ／ｋｇ、または０．００５ｍｇ／体重ｋｇ未満であり得る。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は、０．０５、０．０７、

０．１、０．３、１．０、３．０、５．０、１０．０、もしくは２５．０ｍｇ／体重ｋｇ、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である。したがって、７０ｋｇの人への投与の場合、投与量範囲は、約０．１ｍｇ～７０ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約０．５ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約２．５ｍｇ～約３０ｍｇ、約３５ｍｇ以下～約７００ｍｇ超、約７ｍｇ～約６００ｍｇ、約１０ｍｇ～約５００ｍｇ、または約２０ｍｇ～約３００ｍｇ、または約２００ｍｇ～約２０００ｍｇであろう。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は０．１ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は０．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は１ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は１．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は２ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は２．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は３ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は３．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は４ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は４．５ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は５ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は１０ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は２５ｍｇである。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は２５０ｍｇ以下である。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は１００ｍｇ以下である。いくつかの実施形態では、実際の単位用量は７０ｍｇ以下である。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態は、約１～５０ｍｇ／体表面積m^2の範囲の用量で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにその結晶形態は、約１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、１～１１、１～１２、１～１３、１～１３．７５、１～１４、１～１５、１～１６、１～１７、１～１８、１～１９、１～２０、１～２２．５、１～２５、１～２７．５、１～３０、１．５～２、１．５～３、１．５～４、１．５～５、１．５～６、１．５～７、１．５～８、１．５～９、１．５～１０、１．５～１１、１．５～１２、１．５～１３、１．５～１３．７５、１．５～１４、１．５～１５、１．５～１６、１．５～１７、１．５～１８、１．５～１９、１．５～２０、１．５～２２．５、１．５～２５、１．５～２７．５、１．５～３０、２．５～２、２．５～３、２．５～４、２．５～５、２．５～６、２．５～７、２．５～８、２．５～９、２．５～１０、２．５～１１、２．５～１２、２．５～１３、２．５～１３．７５、２．５～１４、２．５～１５、２．５～１６、２．５～１７、２．５～１８、２．５～１９、２．５～２０、２．５～２２．５、２．５～２５、２．５～２７．５、２．５～３０、２．５～７．５、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、３～１１、３～１２、３～１３、３～１３．７５、３～１４、３～１５、３～１６、３～１７、３～１８、３～１９、３～２０、３～２２．５、３～２５、３～２７．５、３～３０、３．５～６．５、３．５～１３．７５、３．５～１５、２．５～１７．５、４～５、４～６、４～７、４～８、４～９、４～１０、４～１１、４～１２、４～１３、４～１３．７５、４～１４、４～１５、４～１６、４～１７、４～１８、４～１９、４～２０、４～２２．５、４～２５、４～２７．５、４～３０、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０、５～１１、５～１２、５～１３、５～１３．７５、５～１４、５～１５、５～１６、５～１７、５～１８、５～１９，５～２０、５～２２．５、５～２５、５～２７．５、５～３０、６～７、６～８、６～９、６～１０、６～１１、６～１２、６～１３、６～１３．７５、６～１４、６～１５、６～１６、６～１７、６～１８、６～１９、６～２０、６～２２．５、６～２５、６～２７．５、６～３０、７～８、７～９、７～１０、７～１１、７～１２、７～１３、７～１３．７５、７～１４、７～１５、７～１６、７～１７、７～１８、７～１９、７～２０、７～２２．５、７～２５、７～２７．５、７～３０、７．５～１２．５、７．５～１３．５、７．５～１５、８～９、８～１０、８～１１、８～１２、８～１３、８～１３．７５、８～１４、８～１５、８～１６、８～１７、８～

１８、８～１９、８～２０、８～２２．５、８～２５、８～２７．５、８～３０、９～１０、９～１１、９～１２、９～１３、９～１３．７５、９～１４、９～１５、９～１６、９～１７、９～１８、９～１９、９～２０、９～２２．５、９～２５、９～２７．５、９～３０、１０～１１、１０～１２、１０～１３、１０～１３．７５、１０～１４、１０～１５、１０～１６、１０～１７、１０～１８、１０～１９、１０～２０、１０～２２．５、１０～２５、１０～２７．５、１０～３０、１１．５～１５．５、１２．５～１４．５、７．５～２２．５、８．５～３２．５、９．５～１５．５、１５．５～２４．５、５～３５、１７．５～２２．５、２２．５～３２．５、２５～３５、２５．５～２４．５、２７．５～３２．５、２～２０、２．５～２２．５、または９．５～２１．５ｍｇ／体表面積ｍ^{2}の範囲の用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態は、約０．５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、１０、１０．５、１１、１１．５、１２、１２．５、１３、１３．５、１４、１４．５、１５、１５．５、１６、１６．５、１７、１７．５、１８、１８．５、１９、１９．５、２０、２０．５、２１、２１．５、２２、２２．５、２３、２３．５、２４、２４．５、２５、２５．５、２６、２６．５、２７、２７．５、２８、２８．５、２９、２９．５、３０、３０．５、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０ｍｇ／体表面積ｍ^{2}の用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態は、約０．５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、１０、１０．５、１１、１１．５、１２、１２．５、１３、１３．５、１４、１４．５、１５、１５．５、１６、１６．５、１７、１７．５、１８、１８．５、１９、１９．５、２０、２０．５、２１、２１．５、２２、２２．５、２３、２３．５、２４、２４．５、２５、２５．５、２６、２６．５、２７、２７．５、２８、２８．５、２９、２９．５、３０、３０．５、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０ｍｇ／体表面積ｍ^{2}未満の用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態は、約０．５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、１０、１０．５、１１、１１．５、１２、１２．５、１３、１３．５、１４、１４．５、１５、１５．５、１６、１６．５、１７、１７．５、１８、１８．５、１９、１９．５、２０、２０．５、２１、２１．５、２２、２２．５、２３、２３．５、２４、２４．５、２５、２５．５、２６、２６．５、２７、２７．５、２８、２８．５、２９、２９．５、３０、３０．５、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０ｍｇ／体表面積ｍ^{2}超の用量で投与され得る。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態の用量は、約０．１ｍｇ～１００ｍｇ、０．１ｍｇ～５０ｍｇ、０．１ｍｇ～２０ｍｇ、０．１ｍｇ～１０ｍｇ、０．５ｍｇ～１００ｍｇ、０．５ｍｇ～５０ｍｇ、０．５ｍｇ～２０ｍｇ、０．５ｍｇ～１０ｍｇ、１ｍｇ～１００ｍｇ、１ｍｇ～５０ｍｇ、１ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ～１０ｍｇ、２．５ｍｇ～５０ｍｇ、２．５ｍｇ～２０ｍｇ、２．５ｍｇ～１０ｍｇ、または約２．５ｍｇ～５ｍｇであり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態の用量は、５ｍｇ～３００ｍｇ、５ｍｇ～２００ｍｇ、７．５ｍｇ～２００ｍｇ、１０ｍｇ～１００ｍｇ、１５ｍｇ～１００ｍｇ、２０ｍｇ～１００ｍｇ、３０ｍｇ～１００ｍｇ、４０ｍｇ～１００ｍｇ、１０ｍｇ～８０ｍｇ、１５ｍｇ～８０ｍｇ、２０ｍｇ～８０ｍｇ、３０ｍｇ～８０ｍｇ、４０ｍｇ～８０ｍｇ、１０ｍｇ～６０ｍｇ、１５ｍｇ～６０ｍｇ、２０ｍｇ～６０ｍｇ、３０ｍｇ～６０ｍｇ、または約４０ｍｇ～６０ｍｇであり得る。いくつかの実施形態では、本

明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態の用量は、約２０ｍｇ～６０ｍｇ、２７ｍｇ～６０ｍｇ、２０ｍｇ～４５ｍｇ、または２７ｍｇ～４５ｍｇであり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および化合物１－Ｂの結晶形態の用量は、約５ｍｇ～７．５ｍｇ、５ｍｇ～９ｍｇ、５ｍｇ～１０ｍｇ、５ｍｇ～１２ｍｇ、５ｍｇ～１４ｍｇ、５ｍｇ～１５ｍｇ、５ｍｇ～１６ｍｇ、５ｍｇ～１８ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、５ｍｇ～２２ｍｇ、５ｍｇ～２４ｍｇ、５ｍｇ～２６ｍｇ、５ｍｇ～２８ｍｇ、５ｍｇ～３０ｍｇ、５ｍｇ～３２ｍｇ、５ｍｇ～３４ｍｇ、５ｍｇ～３６ｍｇ、５ｍｇ～３８ｍｇ、５ｍｇ～４０ｍｇ、５ｍｇ～４２ｍｇ、５ｍｇ～４４ｍｇ、５ｍｇ～４６ｍｇ、５ｍｇ～４８ｍｇ、５ｍｇ～５０ｍｇ、５ｍｇ～５２ｍｇ、５ｍｇ～５４ｍｇ、５ｍｇ～５６ｍｇ、５ｍｇ～５８ｍｇ、５ｍｇ～６０ｍｇ、７ｍｇ～７．７ｍｇ、７ｍｇ～９ｍｇ、７ｍｇ～１０ｍｇ、７ｍｇ～１２ｍｇ、７ｍｇ～１４ｍｇ、７ｍｇ～１５ｍｇ、７ｍｇ～１６ｍｇ、７ｍｇ～１８ｍｇ、７ｍｇ～２０ｍｇ、７ｍｇ～２２ｍｇ、７ｍｇ～２４ｍｇ、７ｍｇ～２６ｍｇ、７ｍｇ～２８ｍｇ、７ｍｇ～３０ｍｇ、７ｍｇ～３２ｍｇ、７ｍｇ～３４ｍｇ、７ｍｇ～３６ｍｇ、７ｍｇ～３８ｍｇ、７ｍｇ～４０ｍｇ、７ｍｇ～４２ｍｇ、７ｍｇ～４４ｍｇ、７ｍｇ～４６ｍｇ、７ｍｇ～４８ｍｇ、７ｍｇ～５０ｍｇ、７ｍｇ～５２ｍｇ、７ｍｇ～５４ｍｇ、７ｍｇ～５６ｍｇ、７ｍｇ～５８ｍｇ、７ｍｇ～６０ｍｇ、９ｍｇ～１０ｍｇ、９ｍｇ～１２ｍｇ、９ｍｇ～１４ｍｇ、９ｍｇ～１５ｍｇ、９ｍｇ～１６ｍｇ、９ｍｇ～１８ｍｇ、９ｍｇ～２０ｍｇ、９ｍｇ～２２ｍｇ、９ｍｇ～２４ｍｇ、９ｍｇ～２６ｍｇ、９ｍｇ～２８ｍｇ、９ｍｇ～３０ｍｇ、９ｍｇ～３２ｍｇ、９ｍｇ～３４ｍｇ、９ｍｇ～３６ｍｇ、９ｍｇ～３８ｍｇ、９ｍｇ～４０ｍｇ、９ｍｇ～４２ｍｇ、９ｍｇ～４４ｍｇ、９ｍｇ～４６ｍｇ、９ｍｇ～４８ｍｇ、９ｍｇ～５０ｍｇ、９ｍｇ～５２ｍｇ、９ｍｇ～５４ｍｇ、９ｍｇ～５６ｍｇ、９ｍｇ～５８ｍｇ、９ｍｇ～６０ｍｇ、１０ｍｇ～１２ｍｇ、１０ｍｇ～１４ｍｇ、１０ｍｇ～１５ｍｇ、１０ｍｇ～１６ｍｇ、１０ｍｇ～１８ｍｇ、１０ｍｇ～２０ｍｇ、１０ｍｇ～２２ｍｇ、１０ｍｇ～２４ｍｇ、１０ｍｇ～２６ｍｇ、１０ｍｇ～２８ｍｇ、１０ｍｇ～３０ｍｇ、１０ｍｇ～３２ｍｇ、１０ｍｇ～３４ｍｇ、１０ｍｇ～３６ｍｇ、１０ｍｇ～３８ｍｇ、１０ｍｇ～４０ｍｇ、１０ｍｇ～４２ｍｇ、１０ｍｇ～４４ｍｇ、１０ｍｇ～４６ｍｇ、１０ｍｇ～４８ｍｇ、１０ｍｇ～５０ｍｇ、１０ｍｇ～５２ｍｇ、１０ｍｇ～５４ｍｇ、１０ｍｇ～５６ｍｇ、１０ｍｇ～５８ｍｇ、１０ｍｇ～６０ｍｇ、１２ｍｇ～１４ｍｇ、１２ｍｇ～１５ｍｇ、１２ｍｇ～１６ｍｇ、１２ｍｇ～１８ｍｇ、１２ｍｇ～２０ｍｇ、１２ｍｇ～２２ｍｇ、１２ｍｇ～２４ｍｇ、１２ｍｇ～２６ｍｇ、１２ｍｇ～２８ｍｇ、１２ｍｇ～３０ｍｇ、１２ｍｇ～３２ｍｇ、１２ｍｇ～３４ｍｇ、１２ｍｇ～３６ｍｇ、１２ｍｇ～３８ｍｇ、１２ｍｇ～４０ｍｇ、１２ｍｇ～４２ｍｇ、１２ｍｇ～４４ｍｇ、１２ｍｇ～４６ｍｇ、１２ｍｇ～４８ｍｇ、１２ｍｇ～５０ｍｇ、１２ｍｇ～５２ｍｇ、１２ｍｇ～５４ｍｇ、１２ｍｇ～５６ｍｇ、１２ｍｇ～５８ｍｇ、１２ｍｇ～６０ｍｇ、１５ｍｇ～１６ｍｇ、１５ｍｇ～１８ｍｇ、１５ｍｇ～２０ｍｇ、１５ｍｇ～２２ｍｇ、１５ｍｇ～２４ｍｇ、１５ｍｇ～２６ｍｇ、１５ｍｇ～２８ｍｇ、１５ｍｇ～３０ｍｇ、１５ｍｇ～３２ｍｇ、１５ｍｇ～３４ｍｇ、１５ｍｇ～３６ｍｇ、１５ｍｇ～３８ｍｇ、１５ｍｇ～４０ｍｇ、１５ｍｇ～４２ｍｇ、１５ｍｇ～４４ｍｇ、１５ｍｇ～４６ｍｇ、１５ｍｇ～４８ｍｇ、１５ｍｇ～５０ｍｇ、１５ｍｇ～５２ｍｇ、１５ｍｇ～５４ｍｇ、１５ｍｇ～５６ｍｇ、１５ｍｇ～５８ｍｇ、１５ｍｇ～６０ｍｇ、１７ｍｇ～１８ｍｇ、１７ｍｇ～２０ｍｇ、１７ｍｇ～２２ｍｇ、１７ｍｇ～２４ｍｇ、１７ｍｇ～２６ｍｇ、１７ｍｇ～２８ｍｇ、１７ｍｇ～３０ｍｇ、１７ｍｇ～３２ｍｇ、１７ｍｇ～３４ｍｇ、１７ｍｇ～３６ｍｇ、１７ｍｇ～３８ｍｇ、１７ｍｇ～４０ｍｇ、１７ｍｇ～４２ｍｇ、１７ｍｇ～４４ｍｇ、１７ｍｇ～４６ｍｇ、１７ｍｇ～４８ｍｇ、１７ｍｇ～５０ｍｇ、１７ｍｇ～５２ｍｇ、１７ｍｇ～５４ｍｇ、１７ｍｇ～５６ｍｇ、１７ｍｇ～５８ｍｇ、１７ｍｇ～６０ｍｇ、２０ｍｇ～２２ｍｇ、２０ｍｇ～２４ｍｇ、２０ｍｇ～２６ｍｇ、２０ｍｇ～２８ｍｇ、２０ｍｇ～３０ｍｇ、２０ｍｇ～３２ｍｇ、２０ｍｇ～３４ｍｇ、２０ｍｇ～３６ｍｇ、２０ｍｇ～３８ｍｇ、２０ｍｇ～４０ｍｇ、２０ｍｇ～４２ｍｇ、２０ｍｇ～４４ｍｇ、

２０ｍｇ～４６ｍｇ、２０ｍｇ～４８ｍｇ、２０ｍｇ～５０ｍｇ、２０ｍｇ～５２ｍｇ、２０ｍｇ～５４ｍｇ、２０ｍｇ～５６ｍｇ、２０ｍｇ～５８ｍｇ、２０ｍｇ～６０ｍｇ、２２ｍｇ～２４ｍｇ、２２ｍｇ～２６ｍｇ、２２ｍｇ～２８ｍｇ、２２ｍｇ～３０ｍｇ、２２ｍｇ～３２ｍｇ、２２ｍｇ～３４ｍｇ、２２ｍｇ～３６ｍｇ、２２ｍｇ～３８ｍｇ、２２ｍｇ～４０ｍｇ、２２ｍｇ～４２ｍｇ、２２ｍｇ～４４ｍｇ、２２ｍｇ～４６ｍｇ、２２ｍｇ～４８ｍｇ、２２ｍｇ～５０ｍｇ、２２ｍｇ～５２ｍｇ、２２ｍｇ～５４ｍｇ、２２ｍｇ～５６ｍｇ、２２ｍｇ～５８ｍｇ、２２ｍｇ～６０ｍｇ、２５ｍｇ～２６ｍｇ、２５ｍｇ～２８ｍｇ、２５ｍｇ～３０ｍｇ、２５ｍｇ～３２ｍｇ、２５ｍｇ～３４ｍｇ、２５ｍｇ～３６ｍｇ、２５ｍｇ～３８ｍｇ、２５ｍｇ～４０ｍｇ、２５ｍｇ～４２ｍｇ、２５ｍｇ～４４ｍｇ、２５ｍｇ～４６ｍｇ、２５ｍｇ～４８ｍｇ、２５ｍｇ～５０ｍｇ、２５ｍｇ～５２ｍｇ、２５ｍｇ～５４ｍｇ、２５ｍｇ～５６ｍｇ、２５ｍｇ～５８ｍｇ、２５ｍｇ～６０ｍｇ、２７ｍｇ～２８ｍｇ、２７ｍｇ～３０ｍｇ、２７ｍｇ～３２ｍｇ、２７ｍｇ～３４ｍｇ、２７ｍｇ～３６ｍｇ、２７ｍｇ～３８ｍｇ、２７ｍｇ～４０ｍｇ、２７ｍｇ～４２ｍｇ、２７ｍｇ～４４ｍｇ、２７ｍｇ～４６ｍｇ、２７ｍｇ～４８ｍｇ、２７ｍｇ～５０ｍｇ、２７ｍｇ～５２ｍｇ、２７ｍｇ～５４ｍｇ、２７ｍｇ～５６ｍｇ、２７ｍｇ～５８ｍｇ、２７ｍｇ～６０ｍｇ、３０ｍｇ～３２ｍｇ、３０ｍｇ～３４ｍｇ、３０ｍｇ～３６ｍｇ、３０ｍｇ～３８ｍｇ、３０ｍｇ～４０ｍｇ、３０ｍｇ～４２ｍｇ、３０ｍｇ～４４ｍｇ、３０ｍｇ～４６ｍｇ、３０ｍｇ～４８ｍｇ、３０ｍｇ～５０ｍｇ、３０ｍｇ～５２ｍｇ、３０ｍｇ～５４ｍｇ、３０ｍｇ～５６ｍｇ、３０ｍｇ～５８ｍｇ、３０ｍｇ～６０ｍｇ、３３ｍｇ～３４ｍｇ、３３ｍｇ～３６ｍｇ、３３ｍｇ～３８ｍｇ、３３ｍｇ～４０ｍｇ、３３ｍｇ～４２ｍｇ、３３ｍｇ～４４ｍｇ、３３ｍｇ～４６ｍｇ、３３ｍｇ～４８ｍｇ、３３ｍｇ～５０ｍｇ、３３ｍｇ～５２ｍｇ、３３ｍｇ～５４ｍｇ、３３ｍｇ～５６ｍｇ、３３ｍｇ～５８ｍｇ、３３ｍｇ～６０ｍｇ、３６ｍｇ～３８ｍｇ、３６ｍｇ～４０ｍｇ、３６ｍｇ～４２ｍｇ、３６ｍｇ～４４ｍｇ、３６ｍｇ～４６ｍｇ、３６ｍｇ～４８ｍｇ、３６ｍｇ～５０ｍｇ、３６ｍｇ～５２ｍｇ、３６ｍｇ～５４ｍｇ、３６ｍｇ～５６ｍｇ、３６ｍｇ～５８ｍｇ、３６ｍｇ～６０ｍｇ、４０ｍｇ～４２ｍｇ、４０ｍｇ～４４ｍｇ、４０ｍｇ～４６ｍｇ、４０ｍｇ～４８ｍｇ、４０ｍｇ～５０ｍｇ、４０ｍｇ～５２ｍｇ、４０ｍｇ～５４ｍｇ、４０ｍｇ～５６ｍｇ、４０ｍｇ～５８ｍｇ、４０ｍｇ～６０ｍｇ、４３ｍｇ～４６ｍｇ、４３ｍｇ～４８ｍｇ、４３ｍｇ～５０ｍｇ、４３ｍｇ～５２ｍｇ、４３ｍｇ～５４ｍｇ、４３ｍｇ～５６ｍｇ、４３ｍｇ～５８ｍｇ、４２ｍｇ～６０ｍｇ、４５ｍｇ～４８ｍｇ、４５ｍｇ～５０ｍｇ、４５ｍｇ～５２ｍｇ、４５ｍｇ～５４ｍｇ、４５ｍｇ～５６ｍｇ、４５ｍｇ～５８ｍｇ、４５ｍｇ～６０ｍｇ、４８ｍｇ～５０ｍｇ、４８ｍｇ～５２ｍｇ、４８ｍｇ～５４ｍｇ、４８ｍｇ～５６ｍｇ、４８ｍｇ～５８ｍｇ、４８ｍｇ～６０ｍｇ、５０ｍｇ～５２ｍｇ、５０ｍｇ～５４ｍｇ、５０ｍｇ～５６ｍｇ、５０ｍｇ～５８ｍｇ、５０ｍｇ～６０ｍｇ、５２ｍｇ～５４ｍｇ、５２ｍｇ～５６ｍｇ、５２ｍｇ～５８ｍｇ、または５２ｍｇ～６０ｍｇであり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態の用量は、約５ｍｇ超、約１０ｍｇ超、約１２．５ｍｇ超、約１３．５ｍｇ超、約１５ｍｇ超、約１７．５ｍｇ超、約２０ｍｇ超、約２２．５ｍｇ超、約２５ｍｇ超、約２７ｍｇ超、約３０ｍｇ超、約４０ｍｇ超、約５０ｍｇ超、約６０ｍｇ超、約７０ｍｇ超、約８０ｍｇ超、約９０ｍｇ超、約１００ｍｇ超、約１２５ｍｇ超、約１５０ｍｇ超、または約２００ｍｇ超であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態の用量は、約５ｍｇ未満、約１０ｍｇ未満、約１２．５ｍｇ未満、約１３．５ｍｇ未満、約１５ｍｇ未満、約１７．５ｍｇ未満、約２０ｍｇ未満、約２２．５ｍｇ未満、約２５ｍｇ未満、約２７ｍｇ未満、約３０ｍｇ未満、約４０ｍｇ未満、約５０ｍｇ未満、約６０ｍｇ未満、約７０ｍｇ未満、約８０ｍｇ未満、約９０ｍｇ未満、約１００ｍｇ未満、約１２５ｍｇ未満、約１５０ｍｇ未満、または約２００ｍｇ未満であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態の用量は、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１２

．５ｍｇ、約１３．５ｍｇ、約１５ｍｇ、約１７．５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２２．５ｍｇ、約２５ｍｇ、約２７ｍｇ、約３０ｍｇ、約４０ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、約７０ｍｇ、約８０ｍｇ、約９０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇ、もしくは約３００ｍｇ、またはこれらの値のうち任意の２つの間の範囲であり得る。

【０１８１】

化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびに本明細書に記載されるそれらの結晶形態は、また、体循環の外側の送達のための製剤の中に組み込まれ得る。そのような製剤として、腸溶コーティングカプセル、錠剤、ソフトゲル、噴霧乾燥粉末、ポリマーマトリックス、ヒドロゲル、腸溶コーティング固形物、結晶性固形物、非晶質固形物、ガラス状固形物、コーティングされた微粒子化粒子、液体、噴霧化液体、エアロゾル、またはマイクロカプセルが挙げられる。

【０１８２】

投与の方法

上記の組成物は、任意の適切な投与経路によって投与することができ、例えば、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、または動脈内など、注射によって；クリーム、ローション、またはパッチなどによって局所的に；丸剤、溶解液、経口懸濁液、バッカルフィルム、またはマウスリンスなどによって経口的に；経鼻エアロゾル、粉末、またはスプレーなどによって経鼻的に；または点眼薬などによって眼に投与することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、日に１回、２回、３回、または４回投与され得る。他の実施形態では、組成物は、週に１回、２回、または３回投与され得る。他の実施形態では、組成物は、隔日、３日毎、または４日毎に投与される。他の実施形態では、組成物は、隔週、３週間ごと、または４週間ごとである。他の実施形態では、組成物は、月に１回または月に２回投与される。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態は、１つ以上の第２の医薬品と同時に投与され得る。他の実施形態において、本明細書に記載される化合物１、化合物１－Ａ、および／または化合物１－Ｂ、ならびにそれらの結晶形態は、１つ以上の第２の医薬品と逐次的に投与され得る。

【０１８４】

処置の方法

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される化合物または組成物を投与することによって、オートタキシン活性に関連する１つまたは複数の疾患または疾病を予防、処置、または改善するための方法に関する。

【０１８５】

線維症

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて線維症を処置する方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて線維症を予防する方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、線維症の兆候または症状を減弱させる、回復させる、または阻害する方法が本明細書に開示される。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、線維症を抱える対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、線維症に罹りやすい対象に対して、本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む方法が、本明細書に開示される。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、組織中の線維症を軽減させる方法であって、線維症を軽減させるために、および／または阻害するために、十分な量の本明細書に記載される化合物ま

たは組成物に線維症の細胞または組織を接触させる工程を含む、方法が、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、線維症は線維性状態を含む。場合によっては、線維症を減少および／または阻害するのに十分な量が治療上有効な量である。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、線維症を軽減させること、または線維性状態の処置は、以下の１つ以上を軽減させること、または阻害することを含む：細胞外マトリックスタンパク質の形成もしくは沈着；前線維症性の細胞タイプの数（例えば、線維芽細胞もしくは免疫細胞の数）；線維症の病変内の細胞のコラーゲンもしくはヒドロキシプロリンの含有物；線維形成タンパク質の発現もしくは活性；炎症反応に関連する線維症を軽減させること；またはこれらの組合せ。

【０１８９】

「線維症」は、本明細書で使用されるように、外傷、炎症、組織修復、免疫反応、細胞の過形成、および／または腫瘍形成後に生じる、細胞外マトリックス成分の蓄積を指す。組織線維症の例としては、限定されないが、肺線維症、腎線維症、心線維症、肝臓の硬変および線維症、眼の線維症、皮膚の瘢痕およびケロイド、腎線維症、腹膜線維症、癒着、線維腫症、アテローム性動脈硬化症、ならびにアミロイドーシスが挙げられる。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、線維性状態は原発性線維症である。いくつかの実施形態では、線維性状態は特発性である。いくつかの実施形態では、線維性状態は、疾患（例えば、感染症、炎症性疾患、自己免疫疾患、悪性または癌の疾患、および／または、結合性疾患）；毒素；発作（例えば環境ハザード（例えばアスベスト、炭塵、多環式芳香族炭化水素）、たばこの煙、創傷）；医学的処置（例えば、外科的切開、化学療法、または放射線）、またはこれらの組合せに関連付けられる（例えば、これらに続発する）。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、線維性状態は、肺の線維性状態、肝臓の線維性状態、心臓または血管系の線維性状態、腎臓の線維性状態、皮膚の線維性状態、胃腸管の線維性状態、眼の線維性状態、骨髄または造血組織の線維性状態、神経系の線維性状態、腹膜の線維性状態、あるいはこれらの組合せである。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、線維性状態は、筋肉、腱、軟骨、皮膚（例えば、皮膚の表皮または内皮）、心臓の組織、維管束組織（例えば、動脈、静脈）、膵臓の組織、肺組織、肝臓組織、腎臓組織、子宮の組織、卵巣の組織、神経の組織、睾丸の組織、腹膜の組織、結腸、小腸、胆管、腸、骨髄、または造血組織の１つ以上から選択される組織に影響する。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、線維性状態は肝臓の線維性状態である。ある実施形態では、肝臓の線維性状態は以下の１つ以上から選択される：脂肪肝疾患、脂肪症（例えば、非アルコール性の脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ））、胆汁うっ滞性肝疾患（例えば、原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ））、硬変、アルコールにより誘発される肝線維症、胆管損傷、胆管線維症、胆汁うっ滞、または胆管症。いくつかの実施形態では、肝性線維症または肝線維症としては、限定されないが、アルコール中毒、ウイルス感染、例えば、肝炎（例えば、Ｃ型肝炎、Ｂ型肝炎、またはＤ型肝炎）、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、進行性塊状線維症、ならびに毒素または刺激薬（例えば、アルコール、医薬品および環境上の毒素）への暴露に関連する肝線維症。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、対象の肝臓の線維症の処置または予防のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの例では、線維症は慢性または急性である。場合によっては、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、肝線維症の兆候、症状、および／または合併症の減弱、遅延、または予防をもたらす。例えば、方法は、硬変、肝不全、門脈圧亢進

症、および／または合併症の発症を減弱させるか、遅らせるか、予防する。硬変の典型的な合併症は腹水、腎不全、肝性脳障害、および静脈瘤の出血を含む。場合によっては、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、線維形成細胞の蓄積を阻害し、および／または肝臓内の細胞外マトリックスタンパク質（例えば、コラーゲン）の沈着を防ぐ。本明細書に提供される方法で使用されるオートタキシン阻害剤は、肝損傷の任意の源によって引き起こされた肝線維症の処置に役立つ。肝線維症の例としては、限定されないが、ウイルス感染（例えば、Ｃ型肝炎）、自己免疫性肝炎、先天性肝線維症、細菌感染（例えばブルセラ症）、寄生虫感染（例えば包虫症）、アルコール乱用、原発性硬化性胆管炎、医薬品（例えば、塩酸アミオダロン、クロルプロマジン、イソニアジド、メトトレキサート、メチルドパ、オキシフェニサチン、トルブタミド）、機械的な妨害（例えば、外科手術）非アルコール性の脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、およびこれらの組合せが挙げられる。

【０１９５】

場合によっては、対象の肝臓の線維症の回復または線維症退縮のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む本明細書で提供される任意の方法は、１つ以上の追加の線維症治療を施すことをさらに含む。追加の線維症治療は、例えば、アンギオテンシン阻害剤、コルヒチン、コルチコステロイド、エンドセリン阻害剤、インターフェロンアルファ、インターロイキン１０、抗酸化剤、肝星細胞（ＨＳＣ）阻害剤、またはこれらの組合せの投与を含む。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、線維性状態は腎臓の線維性状態である。いくつかの実施形態では、腎臓の線維性状態は以下の１つ以上から選択される：腎線維症（例えば慢性の腎線維症）、損傷／線維症（例えば糖尿病に関連する慢性の腎症（例えば糖尿病性腎症））に関連する腎症、狼瘡、腎臓の強皮症、糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、ヒト慢性腎疾患（ＣＫＤ）に関連するＩｇＡ腎症の腎線維症（ｎｅｐｈｒｏｐａｔｈｙ ｒｅｎａｌ ｆｉｂｒｏｓｉｓ）、慢性の進行性の腎症（ＣＰＮ）、尿細管間質性線維症、尿管閉塞、慢性尿毒症、慢性間質性腎炎、放射線腎症、糸球体硬化症、進行性の糸球体腎症（ＰＧＮ）、内皮／血栓性微小血管障害損傷、ＨＩＶに関連する腎症または毒素、刺激薬、または化学療法剤への暴露に関連する線維症。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、対象の腎臓の線維症の処置または予防のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの例では、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、腎線維症の進行を減弱させる、遅らせる、または阻害する。場合によっては、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、腎線維症の兆候、症状、および／または合併症の減弱、遅延、または予防をもたらす。いくつかの例では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、腎臓中の細胞外マトリックスの蓄積または細胞外マトリックスの蓄積の速度を減少させる。場合によっては、腎線維症は、腎臓組織に対する急性または慢性の持続的な損傷の結果である。場合によっては、腎線維症は糸球体硬化症（ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ）を特徴とする。場合によっては、腎線維症は、尿細管間質性線維症（ｔｕｂｕｌｏｉｎｔｅｒｓｔｉｔｉａｌ ｆｉｂｒｏｓｉｓ）を特徴とする。

【０１９９】

場合によっては、対象の腎臓の線維症の回復または線維症退縮のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。

【０２００】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるいずれかの方法であって、本明細書に

記載される化合物または組成物の投与を含む、方法は、１つ以上の追加の線維症治療および／または腎臓疾患治療を施すことをさらに含む。追加の治療は、例えば、線維症を進行させるＴＧＦ－β／Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害することを含む。別の例として、追加の治療は、腎臓の抗線維症因子（例えば、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）および骨形成タンパク質－７（ＢＭＰ－７）の濃度を増加させることを含み、これはＴＧＦ－βの線維形成の作用に拮抗することができる。典型的な線維症治療としては、限定されないが、以下の１つ以上の投与が挙げられる：ピルフェニドン（５－メチル－Ｎ－フェニル－２－（１Ｈ）－ピリドン）、トラニラスト、フルオロフェニドン、レニン－アンギオテンシン－アルドステロンの遮断、ＡＣＥ阻害剤、ＡＤＡＭ阻害剤、および抗ＣＴＧＦモノクローナル抗体。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、線維性状態は皮膚の線維性状態である。いくつかの実施形態では、皮膚の線維性状態は以下の１つ以上から選択される：皮膚線維症、強皮症、腎原性全身性線維症（例えば、重症の腎不全患者におけるＭＲＩのための造影物質として頻繁に使用されるガドリニウムへの曝露後に結果として生じる）、瘢痕、およびケロイド。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、対象の皮膚の線維症の処置または予防のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの例では、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、皮膚線維症の進行を減弱させる、遅らせる、または阻害する。場合によっては、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、皮膚線維症の兆候、症状、および／または合併症の減弱、遅延、または予防をもたらす。いくつかの例では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、皮膚中の細胞外マトリックスの蓄積または細胞外マトリックスの蓄積の速度を軽減させる。場合によっては、皮膚線維症は急性または慢性の皮膚組織に対する持続的な損傷である。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、皮膚線維症を抱える対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与後、線維症の皮膚の皮膚厚さが減少する。例えば、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、本明細書に記載される化合物または組成物の投与前の皮膚厚さと比較して、皮膚線維症の皮膚厚さを少なくとも約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、または５０％減少させる。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、対象の皮膚の線維症の回復または線維症退縮のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む本明細書に提供されるいずれかの方法は、１つ以上の追加の線維症治療および／または皮膚病治療を施すことをさらに含む。皮膚線維症の治療としては、限定されないが、Ｄ－ペニシラミン、ウシコラーゲン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、ヒトリラキシン、インターフェロンアルファ、抗形質転換増殖因子ベータ抗体、またはこれらの組合せの投与が挙げられる。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、線維性状態は眼の線維性状態である。いくつかの実施形態では、眼の線維性状態は以下の１つ以上から選択される：緑内障、網膜下線維症、加齢黄斑変性（ＡＲＭＤ）、糖尿病性網膜症（ＤＲ）、未熟児網膜症（ＲＯＰ）、眼の手術（緑内障手術、白内障手術、レーシック手術法）後の線維症。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、対象の眼の線維症の処置または予防のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの例では、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の

投与は、眼の線維症の進行を減弱させる、遅らせる、または阻害する。場合によっては、本明細書に記載される化合物または組成物の投与が、眼の線維症の兆候、症状、および／または合併症の減弱、遅延、または予防をもたらす。いくつかの例では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、眼の中の細胞外マトリックスの蓄積または細胞外マトリックスの蓄積の速度を軽減させる。場合によっては、眼の線維症が、急性または慢性の眼の組織に対する持続的な損傷である。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、眼の線維症を抱える対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与後、眼の線維症の程度は減少する。例えば、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、本明細書に記載される化合物または組成物を用いる処置を受けない患者と比較して、線維柱帯切除手術後の泡状突起の線維症を減少させ、線維症による泡状突起の欠陥率を約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、または５０％だけ軽減させる。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、対象の眼の線維症の回復または線維症退縮のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む本明細書に提供されるいずれかの方法は、１つ以上の追加の線維症治療および／または眼疾患治療を施すことをさらに含む。眼の線維症の治療としては、限定されないが、マイトマイシン、５－フルオロウラシル、コルチコステロイド、抗生物質、抗形質転換増殖因子ベータ抗体、またはこれらの組合せの投与が挙げられる。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、線維性状態は腹膜の線維性状態である。いくつかの実施形態では、対象の腹膜の線維症の処置または予防のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの例では、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、腹膜線維症の進行を減弱させる、遅らせる、または阻害する。場合によっては、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、腹膜線維症の兆候、症状、および／または合併症の減弱、遅延、または予防をもたらす。いくつかの例では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、腹膜中の細胞外マトリックスの蓄積または細胞外マトリックスの蓄積の速度を軽減させる。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、腹膜の線維症は長期的な腹膜透析によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物は腹膜炎を抱える対象に投与される。いくつかの実施形態では、腹膜線維症は以下の発作の１つ以上によって引き起こされる：生体不適合性の透析物、腹膜炎、尿毒症、および／または慢性炎症。

【０２１３】

場合によっては、対象の腹膜の線維症の回復または線維症退縮のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む本明細書に提供されるいずれかの方法は、抗炎症薬または免疫抑制薬の投与をさらに含む。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、線維性状態は胃腸管の線維性状態である。いくつかの実施形態では、線維性状態は強皮症に関連する線維症；放射線により誘発された腸線維症；バレット食道と慢性胃炎のような前腸炎症性障害に関連する線維症、および／または炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、およびクローン病などの後腸炎症性障害に関連する線維

症の１つ以上から選択される。
【０２１６】
いくつかの実施形態では、線維性状態は肺の線維性状態である。いくつかの実施形態では、肺の線維性状態は以下、肺線維症、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、通常間質性肺炎（ＵＩＰ）、間質性肺疾患、特発性間質性肺炎（ＣＦＡ）、閉塞性細気管支炎、または気管支拡張症の１つ以上から選択される。いくつかの実施形態では、肺の線維症は、疾患、毒素、発作、医学的処置、またはこれらの組合せの二次的なものである。いくつかの実施形態では、肺の線維症は、以下の１つ以上に関連する：アスベスト肺と珪肺症のような疾患プロセス；職業上の危険；環境汚染物；喫煙；自己免疫性の結合組織障害（例えば、関節リウマチ、強皮症、および全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ））；サルコイドーシスなどの結合組織障害；感染性疾患、例えば、感染症、とりわけ、慢性の感染症；放射線療法と薬物療法、例えば、化学療法（例えば、ブレオマイシン、メトトレキセート、アミオダロン、ブスルファン、および／またはニトロフラントインによる処置）を含むがこれらに限定されない医学的処置。いくつかの実施形態では、本発明の方法で処置される肺の線維性状態は、癌治療、例えば、癌の処置（例えば、扁平上皮癌、精巣癌、ホジキン病のブレオマイシンを用いる処置）に関連する（例えば、二次的なものである）。
【０２１７】
いくつかの実施形態では、線維性状態は心臓の線維性状態である。ある実施形態では、心臓の線維性状態は、心筋線維症（例えば放射線心筋炎、外科手術合併症（例えば、心筋の術後線維症）、感染症（例えばシャーガス病、細菌、旋毛虫症、または菌による心筋炎）；肉芽腫性の代謝性の貯蔵障害（例えば、心筋症、血色素症）；発達障害（例えば心内膜線維弾性症）；動脈硬化症、または毒素もしくは刺激薬への暴露（例えば、薬物誘発性心筋症、薬物誘発性心毒性、アルコール性心筋症、コバルト中毒または曝露）に関連する心筋線維症である。いくつかの実施形態では、心筋線維症は、心臓の組織の炎症性障害（例えば心筋のサルコイドーシス）に関連する。
【０２１８】
いくつかの実施形態では、線維性状態は癒着である。いくつかの実施形態では、癒着は以下、腹部癒着、腹膜癒着、骨盤癒着症、心膜癒着、硬膜外癒着、腱周囲（ｐｅｒｉｔｅｎｄｉｎｏｕｓ）または癒着性関節嚢炎の１つ以上から選択される。
【０２１９】
いくつかの実施形態では、線維性状態は眼の線維性状態である。いくつかの実施形態では、眼の線維性状態は、緑内障と角膜の不透明化のような眼の前部の疾患を含み、いくつかの実施形態では、眼の線維性状態は、加齢黄斑変性、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、および血管新生緑内障のような眼の後部の疾患を含み、いくつかの実施形態では、眼の線維性状態は眼の外科手術後の線維症に起因する。
【０２２０】
いくつかの実施形態では、線維性状態は、骨髄または造血組織の線維性状態である。いくつかの実施形態では、骨髄の線維性状態は、原発性の骨髄線維症（原発性骨髄線維症または慢性の特発性の骨髄線維症とも本明細書では呼ばれる）のような骨髄の慢性的な骨髄増殖性新生物の固有の特徴である。いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、クローンの増殖性疾患によって引き起こされた悪性疾病に関連する（例えば、二次的なものである）いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、血液の障害（例えば、真性赤血球増加、本態性血小板血症、骨髄形成異常、ヘアリー・セル白血病、リンパ腫（例えばホジキン・リンパ腫または非ホジキン・リンパ腫）、多発性骨髄腫、または慢性の骨髄性の白血病（ＣＭＬ）の１つ以上から選択された血液の障害に関連する。いくつかの実施形態では、骨髄線維症は、非血液障害（例えば骨髄への固形腫瘍の転移、自己免疫障害（例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症、混合型結合組織障害、または多発性筋炎）、感染（例えば、結核）、またはビタミンＤ欠乏に関連する続発性上皮小体から選択される非血液障害）に関連する（例えば、二次的なものである）。
【０２２１】

大腸炎

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物を用いて大腸炎を処置する方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物を用いて大腸炎を予防する方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、大腸炎の兆候または症状を減弱させる、回復させる、または阻害する方法が本明細書に開示される。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、大腸炎を抱える対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、大腸炎に罹りやすい対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む方法が、本明細書に開示される。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、組織中の大腸炎を減少させる方法が本明細書に開示され、該方法は、大腸炎を減少させるかまたは阻害するのに十分な量の本明細書に記載される化合物または組成物に組織を接触させる工程を含む。場合によっては、大腸炎を減少および／または阻害するのに十分な量は治療上有効な量である。

【０２２４】

「大腸炎」は、本明細書で使用されるように、大腸組織の炎症を指す。大腸炎は、急性の自己限定的な慢性の大腸炎を含む。大腸炎は、自己免疫性の大腸炎、特発性結腸炎、医原性大腸炎、血管疾患、および感染性大腸炎を含む。自己免疫性のタイプの大腸炎は炎症性腸疾患と潰瘍性大腸炎とを含む。特発性のタイプの大腸炎は顕微鏡的大腸炎、リンパ球性大腸炎、およびコラーゲン蓄積大腸炎を含む。医原性タイプの大腸炎は転換大腸炎と化学的な大腸炎を含む。血管疾患によって引き起こされた大腸炎は虚血性大腸炎を含む。感染性大腸炎は、大腸菌のクロストリジウム・ディフィシル、志賀赤痢菌、または志賀毒素産生（Ｓｈｉｇａｔｏｘｉｇｅｎｉｃ）群によって引き起こされた大腸炎を含む。いくつかの実施形態では、大腸炎は潰瘍性大腸炎を含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を対象に投与することによって対象の大腸炎を処置する方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、大腸炎の１つ以上の徴候または症状が、本明細書に記載される化合物または組成物の投与後に対象において軽減される。大腸炎の徴候または症状として、限定されないが、腹痛、食欲不振、疲労、下痢、便中の粘液、筋痙攣、緊急性、腹部膨満、腹部圧痛、体重減少、頻度の増加などの排便習慣の変化、熱、出血、血便、膨満、結腸の粘膜の紅斑、および潰瘍が挙げられる。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、大腸炎を抱える対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与の後、対象は大腸炎の臨床的兆候、症状、または組織病理学において改善を示す。一例では、オートタキシン阻害剤の投与後に、結腸の炎症は減少する。別の例では、オートタキシン阻害剤の投与後に、組織損傷は反転する。別の例では、オートタキシン阻害剤の投与後に、組織損傷進行は減弱される。まだ別の例において、オートタキシン阻害剤の投与後に、組織損傷は阻害される。組織損傷は、例えば三色染色法（Ｍａｓｓｏｎ）などの染色を使用する組織学的検査によって可視化可能である。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、潰瘍性大腸炎を抱える対象へのオートタキシン阻害剤の投与後、潰瘍領域は例えば、オートタキシン阻害剤の投与前の大きさの少なくとも約１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、５０％、９０％、９９％減少する。別の例では、オートタキシン阻害剤の投与後、潰瘍領域は、対照の投与と比較して、オートタキシン阻害剤の投与前の大きさの、少なくとも約２倍、３倍、または、５倍小さい。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、大腸炎を抱える対象へのオートタキシン阻害剤の投与後に、対象の体重は、約２％、５％、または１０％を超えて増加することも減少することもない

。
【０２２９】
いくつかの実施形態では、大腸炎を抱える対象へのオートタキシン阻害剤の投与後に、対象は便通の一貫性を増大させる。
【０２３０】
いくつかの実施形態では、大腸炎を抱える対象は、本明細書に記載される化合物または組成物の投与および１つ以上の追加の処置を施すことによって処置される。追加の処置として、水分補給治療、ならびにステロイド、抗炎症薬、および／または免疫抑制薬の投与が挙げられる。一例において、追加の処置はシクロスポリンＡ（ＣｓＡ）である。別の例において、追加の処置はスルファサラジンである。
【０２３１】
いくつかの実施形態では、大腸炎を誘発された動物モデル（例えば、ＤＳＳにより誘発された大腸炎、またはＤＮＢＳにより誘発された大腸炎）は、本明細書に記載される化合物または組成物を（予防的にまたは治療的に）投与され、本明細書に記載される化合物または組成物の投与後に、動物は結腸長さの増大、または結腸重量の増大、または結腸長さと重量の両方の増大を示す。例えば、大腸炎を誘発されたマウスまたはラットへの本明細書に記載される化合物または組成物の投与後に、結腸長さはビヒクルまたは対照の投与と比較して、少なくとも約０．１ｃｍ、０．２ｃｍ、０．３ｃｍ、０．４ｃｍ、０．５ｃｍ、１ｃｍ、２ｃｍ、または３ｃｍ増加する。別の例では、大腸炎を誘発されたマウスまたはラットへの本明細書に記載される化合物または組成物の投与後に、ビヒクルまたは対照の投与と比較して、結腸重量は少なくとも約０．０５ｇ増加する。いくつかの実施形態では、大腸炎を誘発されたマウスまたはラットのオートタキシン阻害剤による処置後に、マウスまたはラットは、投与前の潰瘍領域と比較して、少なくとも約１０％、２０％、５０％、または９０％、潰瘍領域を減少させる。いくつかの実施形態では、大腸炎を誘発されたマウスまたはラットのオートタキシン阻害剤の処置後に、マウスまたはラットは、大腸炎を誘発されたが未処置の、または対照のマウスまたはラット中の潰瘍領域のサイズの約９０％未満、８０％未満、７０％未満、５０％未満、２０％未満、または１０％未満の潰瘍領域を有する。
【０２３２】
そう痒症
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物または組成物を用いてそう痒症を処置する方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物または組成物を用いてそう痒症を予防する方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、そう痒症の少なくとも１つの兆候または症状を減弱させる、回復させる、または阻害する方法が、本明細書に開示される。
【０２３３】
いくつかの実施形態では、そう痒症を抱える対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、そう痒症に罹りやすい対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む方法が、本明細書に開示される。
【０２３４】
いくつかの実施形態では、組織におけるそう痒症を軽減させる方法が本明細書に開示され、該方法は、そう痒症を減少させるかまたは阻害するのに十分な量の本明細書に記載される化合物または組成物に組織を接触させる工程を含む。
【０２３５】
そう痒症は、様々な疾患における一般的かつ気の滅入る症状である局所または全身のかゆみを含む疾病である。そう痒症は、通常、皮膚に生じるが、粘膜などの皮膚以外の部位で生じることもある。そう痒症は、虫刺されまたはまたは環境アレルゲンに対する過敏症反応、蕁麻疹、真菌および細菌起源の皮膚病、外部寄生者感染、および痔核などによって誘発される局所的な皮膚障害のよく起こる兆候である。いくつかの実施形態では、例えば

、甲状腺機能低下、甲状腺中毒、真性糖尿病中の粘膜カンジダ症（ｍｕｃｏｃａｎｄｉａｓｉｓ）、およびホジキン病を含む全身性疾患によって引き起こされるそう痒症を処置する方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、多くの全身性疾患と皮膚障害に関連する持続性または再発性のそう痒症を処置する方法が本明細書に開示される。そう痒症としては、限定されないが、腎臓性そう痒症、胆汁うっ滞性そう痒症、血液のそう痒症、および内分泌腺のそう痒症が挙げられる。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、肝臓疾患および肝臓内または肝後方の胆汁うっ滞に関連したそう痒症を処置する方法が、本明細書に開示される。そう痒症を引き起こす肝臓疾患は、原発性胆汁性肝硬変、Ｂ型およびＣ型ウイルス性肝炎、原発性硬化性胆管炎、胆管の癌腫、アルコール性肝硬変、自己免疫性肝炎などを含む。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、乾燥症、皮膚状態（乾癬、湿疹、日焼け、水虫など）、虫刺され、有毒植物（ウルシツタ、アメリカツタウルシ、ウルシ毒など）、ホジキン病、黄疸、赤血球増加、疥癬、シラミ、ぜん虫類、甲状の病気、真性糖尿病、薬物頭部粃糠疹、鉄欠乏性貧血、寄生虫感染症、薬物、胆汁鬱滞、妊娠に関連するそう痒症、ＨＩＶ感染症、他の原因のかゆみまたはそう痒症、あるいはそれらの組合せなど、様々な原因から生じるそう痒症を処置する方法が、本明細書に開示される。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、対象のそう痒症を処置または予防する方法が本明細書に開示され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、そう痒症を少なくとも約１０％、２０％、３０％、５０％、または９０％軽減させる。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、そう痒症を抱える対象に対するオートタキシン阻害剤の投与後に、対象は、オートタキシン阻害剤の投与前の引っ掻き回数と比較して、引っ掻き動作の合計回数を低下させる。例えば、引っ掻き動作は、少なくとも約１０％、２０％、５０％、または９０％低下する。いくつかの実施形態では、そう痒症は、本明細書に記載される化合物または組成物と１つ以上の追加のそう痒症治療または治療薬との投与によって予防されるか、処置される。そう痒症治療としては、限定されないが、皮膚の乾燥を防ぐスキンクリームとローション剤の使用と、抗ヒスタミン薬、ステロイド、または抗生物質の使用が挙げられる。そう痒症治療薬としては、ドキセピン、ミルタザピン、ガバペンチン、アプレピタント、カプサイシン、タクロリムス、γリノレン酸、コレスチラミン、リファンピン、オピオイドアンタゴニスト、オンダンセトロン、および活性炭が挙げられる。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、対象の腎臓性のそう痒症の予防または処置のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの実施形態では、対象の胆汁うっ滞性そう痒症の予防または処置のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの実施形態では、対象の血液学的そう痒症の予防または処置のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの実施形態では、対象の内分泌腺性のそう痒症の予防または処置のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与する工程を含む。

【０２４１】

神経系疾患

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて神経系疾患、疾病、または障害を処置する方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて神経系疾患、疾病、または障害を予防する方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、神経系疾病、疾患、

または障害の兆候または症状を減弱させる、回復させる、または阻害する方法が、本明細書に開示される。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、神経系疾患、疾病、または障害を抱える対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、神経系疾患、疾病、または障害に罹りやすい対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む方法が本明細書に開示される。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、神経系疾患は多発性硬化症である。いくつかの例では、神経系疾患は遺伝的障害によって引き起こされる。いくつかの例では、神経系疾患は発育上の疾患、例えば、二分脊椎症である。いくつかの例では、神経系疾患は変性疾患、例えば、パーキンソン病またはアルツハイマー病である。いくつかの例では、神経系疾患は脳卒中に起因する。ＡＴＸ阻害剤を用いる治療に適した神経系疾患、疾患、および障害、または神経系疾患、疾病、および障害の特徴として、限定されないが、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、動静脈奇形（ＡＶＭ）、脳動脈瘤、脳腫瘍、硬膜動静脈瘻、癲癇、頭痛、記憶障害、パーキンソン病、末梢性ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、脊髄腫瘍、および脳卒中が挙げられる。ある例では、オートタキシン活性は、他の神経系疾患の患者と比較して、再発／寛解型多発性硬化症患者のＣＳＦ（脳脊髄液）および血清の中で増加する。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症、再発性多発性硬化症、一次性進行型多発性硬化症、または二次性進行型多発性硬化症である。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、多発性硬化症は再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）である。この種のＭＳの人々は、神経機能の悪化という明確に定義された発作を抱える。こうした発作は緩解と呼ばれる部分的または完全な回復期間を伴う。緩解中に、症状はしばしば改善し、疾患の明白な悪化も進行もない。ＭＳの人々の約８５％は最初にＲＲＭＳと診断される。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、多発性硬化症は再発性の多発性硬化症（ＲＭＳ）である。ＲＭＳは、再発－寛解型のＭＳ、進行－再発型のＭＳ、および二次性進行型のＭＳを含む、再発性の特徴を有するＭＳのいくつかの形態を含む。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、多発性硬化症は一次性進行型多発性硬化症（ＰＰＭＳ）である。この形態は、神経学的機能が徐々に悪化していくが、明確な再発または緩解の期間がない。個人の進行速度は経時的に変化し、時々安定したり、一時的に改善したりするが、進行は継続的である。人々の１０％はこのタイプのＭＳと診察される。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、多発性硬化症は二次性進行型多発性硬化症（ＳＰＭＳ）である。再発－寛解型ＭＳ（ＲＲＭＳ）の初期の期間後、多くの人々がＳＰＭＳに移行する。この疾患は着実に悪化し、再発、緩解、または安定することもあれば、しないこともある。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、脳、脊髄、および／または神経組織への損傷などの、対象の神経系の損傷を処置する方法が本明細書に開示され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、対象の神経系に影響を与える癌の処置のための方法が本明細書に開示され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの例では、癌は脳癌である。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、対象の損傷により誘発された脱髄を処置する方法が本明細書に開示され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、対象の神経系の感染症を処置する方法が本明細書に開示され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの例では、神経系感染症は髄膜炎を含む。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、対象の神経系疾患、障害、または疾病を処置する方法が本明細書に開示され、該方法は対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの実施形態では、対象の多発性硬化症を処置する方法が本明細書に開示され、該方法は、対象に対し、本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、処置は、脱髄の阻害または回復を含む。脱髄の阻害は、本明細書に記載される化合物または組成物による処置を行わない状態と比較して、脱髄の率の低下を含み、率の低下は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、８０％、または９０％の脱髄の低下である。いくつかの例では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、脱髄を予防し、遅らせ、および／または減弱させる。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、神経系疾患、障害、または疾病の兆候、症状、および／または合併症を予防または処置する方法が本明細書に開示され、該方法は本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの実施形態では、対象の多発性硬化症の兆候、症状、および／または合併症を予防または処置する方法が本明細書に開示され、該方法は、対象に対し、本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む。多発性硬化症の徴候および症状としては、限定されないが、１つ以上の肢のしびれ感または脱力、部分的または完全な視覚の喪失、複視、霧視、ピリピリ感、電気ショック様感覚、振せん、協調運動障害、不安定歩行、不明瞭発語、疲労、眩暈、ならびに、腸機能および／または膀胱機能における変化が挙げられる。多発性硬化症合併症の例としては、限定されないが、筋肉強直、筋痙縮、麻痺、もの忘れおよび気分の動揺などの精神の変化、抑鬱、ならびに癲癇が挙げられる。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、神経系疾患、障害、または疾病の頻度、重症度、および／または再発の持続期間を減少させる方法が本明細書に開示され、該方法は、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの実施形態では、多発性硬化症の頻度、重症度および／または再発の持続期間を減少させる方法が本明細書に開示され、該方法は本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。いくつかの例では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、多発性硬化症を抱える患者の１つ以上の症状の進行を抑制する、または停止させる。いくつかの例では、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、多発性硬化症の症状の発症を予防する、または遅らせる。

【０２５６】

いくつかの例では、多発性硬化症などの神経障害は、本明細書に記載される化合物または組成物と１つ以上の追加の処置との組合せで処置される。追加の処置は、限定されないが、血漿交換、物理療法、筋弛緩薬、運動、静養、および以下、コルチコステロイド、βインターフェロン、酢酸グラチラマー、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、テリフルノミド、ナタリズマブ、ミトキサントロン；およびこれらの組合せの１つ以上の投与を含む。

【０２５７】

本明細書に記載される化合物または組成物を用いる処置に適合する神経系疾患、疾病、および障害、または神経系疾患、疾病、および障害の特徴として、制限されないが、透明中隔の欠損、酸リパーゼ疾患、酸性マルターゼ欠損症、後天性のてんかん様失語症、急性散在性脳脊髄膜炎、ＡＤＨＤ、アディー瞳孔、アディー症状群、副腎白質ジストロフィー

、脳梁欠損症、認知不能症、アイカルディ症候群（ａｉｃａｒｄｉ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、ＡＩＤＳに起因する神経学的合併症、アレキサンダー病、アルパー病（Ａｌｐｅｒｓ’ｄｉｓｅａｓｅ）、交代性片麻痺、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、無脳症、動脈瘤、アンゲルマン症候群、血管腫症、酸素欠乏症、抗リン脂質症候群（ａｎｔｉｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐｉｄ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、失語症、失行症、クモ膜嚢胞、クモ膜炎、アーノルド－キアリ奇形、動静脈奇形、アスペルガー症候群、運動失調、脳卒中、バース症候群、バッテン病、ベッカーの筋硬直症（Ｂｅｃｋｅｒ’ｓ　ｍｙｏｔｏｎｉａ）、ベーチェット病、ベル麻痺、良性の特発性眼瞼痙攣、良性の焦点筋萎縮、良性頭蓋内圧亢進、ベルンハルト－ロート症候群、ビンスヴァンガー病、眼瞼痙攣、ブロッホ－サルズバーガー症候群、腕神経叢損傷、ブラッドベリー・エグルストン症候群、脳動脈瘤、脳損傷、ブラウン・セカール症候群、ＣＡＤＡＳＩＬ、カナバン病、灼熱痛、海綿腫、海綿状様血管腫、海綿状血管奇形、中心性脊髄症候群（ｃｅｎｔｒａｌ　ｃｏｒｄ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、中心性疼痛症候群、橋中央ミエリン溶解、頭部の障害、セラミダーゼ欠損症、小脳変性症、小脳低形成、脳動脈瘤、脳動脈硬化、脳萎縮症、脳脚気（ｃｅｒｅｂｒａｌ　ｂｅｒｉｂｅｒｉ）、脳海綿状血管奇形（ｃｅｒｅｂｒａｌ　ｃａｖｅｒｎｏｕｓ　ｍａｌｆｏｒｍａｔｉｏｎ）、脳巨人症、脳低酸素症、脳性麻痺、脳眼顔面骨格症候群、キアリ奇形、舞踏病、舞踏病性アカシノサイトーシス、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（ＣＩＤＰ）、慢性起立耐性障害、コケイン症候群（ｃｏｃｋａｙｎｅ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）タイプＩＩ、コフィン・ローリー症候群、コルポセファリー（ｃｏｌｐｏｃｅｐｈａｌｙ）、昏睡、複合性局所疼痛症候群、先天性顔面両麻痺（ｃｏｎｇｅｎｉｔａｌ　ｆａｃｉａｌ　ｄｉｐｌｅｇｉａ）、先天性の筋無力症、先天性ミオパチー、先天性の血管海綿状奇形、大脳皮質基底核変性症、頭部動脈炎、頭蓋骨癒合症、クリー脳炎、クロイツフェルト・ヤーコブ病、蓄積外傷疾患、クッシング症候群、巨大細胞性封入体症、サイトメガロウイルス感染、ダンディーウォーカー症候群、ドーソン病、ド・モルシア症候群、デジェリーヌ－クルンプケ麻痺、認知症、歯状の小脳性運動失調、歯状核赤核委縮症、皮膚筋炎、発育性統合運動障害、デビック病、糖尿病性神経障害、広汎性硬化症、ドラベ症候群、自律神経異常症、書字障害、えん下障害、統合運動障害、小脳性共同運動障害、ジストニー、球脊髄性筋萎縮症、脳症、エンプティセラ症候群、脳炎、脳瘤、脳３叉神経領域血管腫、癲癇、Ｅｒｂ－デュシェンヌおよびデジェリーヌ－クルンプケ麻痺、エルブ麻酔、橋外融解症、ファブリー病、ファール症候群、家族性自律神経失調症、家族性血管腫、家族性特発性基底核カルシウム沈着（ｆａｍｉｌｉａｌ　ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ　ｂａｓａｌ　ｇａｎｇｌｉａ　ｃａｌｃｉｆｉｃａｔｉｏｎ）、家族性周期性麻痺、家族性痙性麻痺、ファーバー病、熱性けいれん、線維筋性形成異常、フィッシャー症候群、フリードライヒ運動失調症、および前頭側頭型認知症が挙げられる。

【０２５８】

炎症及び炎症性障害

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物または組成物を用いて、炎症性の疾患、疾病、または障害を処置する方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、対象の組織における炎症を減少させる方法が本明細書に開示され、該方法は対象に本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む。いくつかの例では、組織は大腸組織である。

【０２５９】

本開示で使用されるように、「炎症」は様々なタイプの損傷または感染症に対する周知の局所的な反応を指し、これは発赤、熱、腫脹、および疼痛を特徴とし、さらに機能不全または可動性の減少をしばしば含む。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、本明細書に記載される化合物または組成物を用いた以下の他の炎症性の疾病または疾患の治療、そのリスクの減少、およびその発症を遅らせるための方法を含む：（ａ）角膜潰瘍、巨大乳頭結膜炎、眼瞼炎、霰粒腫、ブドウ膜炎、眼乾燥、手術後炎症、およびコンタクトレンズ関連の炎症などに関

連する眼の炎症；（ｂ）枯草熱、鼻炎、季節性アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、および他の好酸球を媒介とした疾病などのアレルギー性疾患；（ｃ）乾癬、接触皮膚炎、湿疹、感染性の皮膚潰瘍、開放創、および蜂巣炎などの皮膚病；（ｄ）敗血症、敗血症性ショック、脳炎、感染性関節炎、エンドトキシンショック、グラム陰性菌ショック、ヤリッシュ・ヘルクスハイマー反応、帯状疱疹、中毒性ショック、大脳マラリア、細菌性髄膜炎、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、ライム病、およびＨＩＶ感染を含む感染症；（ｅ）癌やＨＩＶに続発する悪液質などの消耗性疾患；（ｆ）移植拒絶反応を含む器官、組織、または細胞の移植（例えば、骨髄、角膜、腎臓、肺、肝臓、心臓、皮膚、膵島）による炎症、および移植片対宿主疾患；（ｇ）アムホテリシンＢ処置の副作用、免疫抑制療法、例えば、インターロイキン２による処置の副作用、ＯＫＴ３処置の副作用、ＧＭ－ＣＳＦ処置の副作用、シクロスポリン処置の副作用、およびアミノグリコシド処置の副作用を含む薬物療法の副作用、口内炎、ならびに免疫抑制による粘膜炎；（ｈ）虚血、アテローム性動脈硬化、末梢血管疾患、血管形成術後の再狭窄、炎症性の大動脈瘤、血管炎、脳卒中、脊髄損傷、うっ血性心不全、出血性ショック、虚血／再潅流障害、クモ膜下出血後の血管痙攣、血管痙攣後の脳血管発作、胸膜炎、心膜炎、および糖尿病の心臓血管合併症などの炎症反応によって誘発または劇症化される循環系疾患を含む、循環系疾患；（ｉ）腹膜透析による心膜炎を含む透析；（ｊ）痛風；ならびに（ｋ）熱傷、酸、アルカリなどの化学薬品、または熱により誘発される炎症など。

【０２６１】

自己免疫疾患

本明細書に記載される方法は、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物または組成物を用いた自己免疫疾患または障害の処置、リスクの軽減、および、その発症を遅らせるための方法を含む。自己免疫疾患の例として、限定されないが、円形脱毛症、狼座、強直性脊椎炎、メニエール病、抗リン脂質抗体症候群、混合結合組織病、自己免疫性のアジソン病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫性肝炎、尋常性天疱瘡、ベーチェット病、悪性貧血、水疱性類天疱瘡、結節性多発関節炎、心筋症、多発性軟骨炎、セリアックスプルー皮膚炎、多腺性症候群、慢性疲労症候群（ＣＦＩＤＳ）、リウマチ性多発生筋痛、慢性炎症性脱髄性、 多発性筋炎および皮膚筋炎、慢性炎症性多発神経炎（Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ｐｏｌｙｎｅｕｒｏｐａｔｈｙ）、原発性無ガンマグロブリン血症（Ｐｒｉｍａｒｙ Ａｇａｍｍａｇｌｏｂｕｌｉｎｅｍｉａ）、チャーグ・ストラウス症候群、原発性胆汁性肝硬変、子宮内膜類天疱瘡、乾癬、ＣＲＥＳＴ症候群、レイノー症候群、寒冷凝集症、ライター症候群、クローン病、リューマチ熱、円板状ループス、多発性硬化症、リューマチ関節炎、本態性混合型クリオグロブリン血症、サルコイドーシス、結合組織炎、強皮症、グレーブス病（Ｇｒａｖｅ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ）、シェーグレン症候群、ギラン・バレー、スティッフパーソン症候群、橋本甲状腺炎、高安動脈炎、特発性肺線維症、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、特発性血小板減少症紫斑（ＩＴＰ）、潰瘍性大腸炎、ＩｇＡ腎症、ブドウ膜炎、インスリン依存型糖尿病（Ｉ型）、糖尿病（ＩＩ型）、血管炎、扁平苔癬、および尋常性白斑が挙げられる。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患または障害の処置、リスクの減少、および発症を遅らせるのための方法は、免疫抑制薬の投与をさらに含む。免疫抑制薬として、限定されないが、グルココルチコイド、細胞分裂阻害薬、抗体、およびイムノフィリンに作用する薬剤が挙げられる。グルココルチコイドの例として、コルチゾール、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、フルドロコルチゾン、デオキシコルチコステロン、およびアルドステロンが挙げられる。細胞分裂阻害薬の例としては、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、ニトロソ尿素、白金化合物などのナイトロジェンマスタード）と代謝拮抗薬（例えば、メトトレキサートなどの葉酸アナログ、アザチオプリンおよびメルカプトプリンなどのプリンアナログ、フルオロウラシル、タンパク合成阻害薬などのピリミジンアナログ）が挙げられる。記載された方法で使用される薬物の例としては、シクロ

スポリン、タクロリムス、シロリムス、インターフェロン、オピオイド、ＴＮＦ結合タンパク質、ミコフェノール酸塩、およびフィンゴリモドが挙げられる。本明細書に記載される方法における本明細書に記載される化合物または組成物との同時投与に役立つ抗体の例としては、抗胸腺細胞グロブリン、１Ｄ０９Ｃ３、アダリムマブ／Ｄ２Ｅ７（Ｈｕｍｉｒａ；Ｔｒｕｄｅｘａ）、アフェリモマブ、アフツズマブ／ＧＡ１０１（タイプＩＩ）、アレムツズマブ／Ｃａｍｐａｔｈ－１Ｈ（ＭａｂＣａｍｐａｔｈ）、アポリズマブ／Ｈｕ１Ｄ１０、Ａｓｅｌｉｚｕｍａｂ、アトリズマブ（Ａｔｌｉｚｕｍａｂ）、バシリキシマブ（Ｓｉｍｕｌｅｃｔ）、ベクツモマブ（Ｂｅｃｔｕｍｏｍａｂ）／ＩＭＭＵ－ＬＬ２、ベリムマブ（Ｂｅｌｉｍｕｍａｂ）（Ｂｅｎｌｙｓｔａ、ＬｙｍｐｈｏＳｔａｔ－Ｂ）、Ｂｅｒｔｉｌｉｍｕｍａｂ、ＢＬ２２／ＣＡＴ－３８８８、ブレンツキシマブ（Ｂｒｅｎｔｕｘｉｍａｂ）／ｃＡＣ１０／ＳＧＮ－３５、Ｂｒｉａｋｉｎｕｍａｂ／ＡＢＴ－８７４、カナキヌマブ（Ｃａｎａｋｉｎｕｍａｂ）／ＡＣＺ８８５（Ｉｌａｒｉｓ）、セルトリズマブペゴル（Ｃｅｒｔｏｌｉｚｕｍａｂ ｐｅｇｏｌ）／ＣＤＰ８７０（Ｃｉｍｚｉａ）、クレノリキシマブ（Ｃｌｅｎｏｌｉｘｉｍａｂ）、ダセツズマブ（Ｄａｃｅｔｕｚｕｍａｂ）／ＳＧＮ－４０、ダクリズマブ（Ｄａｃｌｉｚｕｍａｂ）（Ｚｅｎａｐａｘ）、エクリズマブ（Ｅｃｕｌｉｚｕｍａｂ）／５Ｇ１．１（Ｓｏｌｉｒｉｓ）、エファリズマブ（Ｅｆａｌｉｚｕｍａｂ）（Ｒａｐｔｉｖａ，　以前はＸａｎｅｌｉｍ）エプラツズマブ（Ｅｐｒａｔｕｚｕｍａｂ）／ｈＬＬ２／ＩＭＭＵ－１０２（Ｌｙｍｐｈｏｃｙｄｅ（ｃ））、フォントリズマブ（Ｆｏｎｔｏｌｉｚｕｍａｂ）、フレソリムマブ（Ｆｒｅｓｏｌｉｍｕｍａｂ）／ＧＣ－１００８、ガリキシマブ（Ｇａｌｉｘｉｍａｂ）／ＩＤＥＣ－１１４、Ｇａｖｉｌｉｍｏｍａｂ／ＡＢＸ－ＣＢＬ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ（Ｇｏｌｉｍｕｍａｂ）／ＣＮＴＯ１４８（Ｓｉｍｐｏｎｉ）、ＨＬ２４３４Ｐ（ＩＭＭＵ－１１４）、イブリツモマブ・チウクセタン（ＭＸＤＰＴＡ）／ＩＤＥＣ　Ｙ２Ｂ８（Ｚｅｖａｌｉｎ）、インフリキシマブ（Ｉｎｆｌｉｘｉｍａｂ）／キメラＡ２（ｃＡ２）（Ｒｅｍｉｃａｄｅ）、イノリモマブ／ＢＴ５６３、イノツズマブ、ケリキシマブ／ＩＤＥＣ　ＣＥ９．１、レルデリムマブ／ＣＡＴ－１５２、リンツズマブ／ＨｕＭ１９５（Ｚａｍｙｌ）、ＬＭＢ－２、ロルボツズマブメルタンシン、ルミリキシマブ／ＩＤＥＣ－１５２、Ｌｙｍ－１（Ｏｎｃｏｌｙｍ）、ＭＤＸ－０６０、メポリズマブ／ＳＢ－２４０５６３、メテリムマブ／ＣＡＴ－１９２、モガムリズマブ（Ｍｏｇａｍｕｌｉｚｕｍａｂ）／ＫＷ－０７６１／ＡＭＧ－７６１、モキセツモマブシュードトクス（Ｍｏｘｅｔｕｍｏｍａｂ ｐａｓｕｄｏｔｏｘ）／ＣＡＴ－８０１５／ＨＡ２２、ムロモナブ－ＣＤ３（オルソクローンＯＫＴ３）、ナタリズマブ（タイサブリ、アンテグレン）、ネレリモマブ（Ｎｅｒｅｌｉｍｏｍａｂ）／ＣＤＰ５７１、オクレリズマブ／ＰＲＯ７０７６９（タイプＩ）、オデュリモマブ（Ｏｄｕｌｉｍｏｍａｂ）、オファツムマブ／２Ｆ２／ＨｕＭａｘ－ＣＤ２０（アーゼラ）（タイプＩ）、オマリズマブ（ゾレア）、オテリキシズマブ／ＴＲＸ４、パスコリズマブ（Ｐａｓｃｏｌｉｚｕｍａｂ）／ＳＢ　２４０６８３、レスリズマブ／ＳＣＨ　５５７００（Ｃｉｎｑｕｉｌ）、リツキシマブ／キメラ２Ｂ８（ＩＤＥＣ－Ｃ２Ｂ８）（リツキサン、ＭａｂＴｈ　ｅｒａ）（タイプＩ）、ルプリズマブ（Ａｎｔｏｖａ）、ＳＡＲ－３４１９、セクキヌマブ／ＡＩＮ－４５７、ＳＧＮ３０、シプリズマブ／ＭＥＤＩ－５０７、テプリズマブ／ＭＧＡ０３１／ｈＯＫＴ３γ１（Ａｌａ－Ａｌａ）、トシリズマブ（アクテムラ）、トシツモマブ（タイプＩＩ）、ウステキヌマブ／ＣＮＴＯ　１２７５（ステラーラ）、ベドリズマブ／ＭＮＬ－０００２、ベルツズマブ／ＩＭＭＵ－１０６／ｈＡ２０（タイプＩ）、ビジリズマブ（ヌヴィオン）、ザノリムマブ／ＨｕＭａｘ－ＣＤ４、ゾリモマブアリトックス（Ｚｏｌｉｍｏｍａｂ ａｒｉｔｏｘ）／Ｈ６５、アバタセプト／ＣＴＬＡ４－Ｉｇ／ＢＭＳ－１８８６６７（Ｏｒｅｎｃｉａ）、ベラタセプト／ＬＥＡ２９Ｙ、アタシセプト／ＢＬｙＳ／ＡＰＲＩＬ－Ｉｇ、エタネルセプト／ＴＮＦＲ－Ｉｇ（Ｅｎｂｒｅｌ）、ペグスネルセプト（Ｐｅｇｓｕｎｅｒｃｅｐｔ）／ペグ化ＴＮＦＲ－Ｉｇ、アレファセプト（アメビブ）、およびリロナセプト（Ａｒｃａｌｙｓｔ）が挙げられる。免疫抑制性抗体は、補体依存性タンパク質とインターロイキンを標的とする抗体を含む。

【０２６３】
血管新生
いくつかの実施形態では、対象の血管新生の処置または予防のための方法が本明細書に記載され、該方法は、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む。血管新生は、発芽型血管新生および挿入型血管新生を含む。いくつかの例では、方法は、さらに血管形成阻害剤（例えばＶＥＧＦ阻害剤（ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）、ｓｏｒａｆｅｎｉｂ　ｓｕｎｉｔｉｎｉｂ、ｐａｚｏｐａｎｉｂ、ｅｖｅｒｏｌｉｍｕｓ、またはこれらの組合せ）の投与を含む。
【０２６４】
癌
オートタキシンは腫瘍の細胞運動、新生血管、増殖および攻撃性を増加させることを実証されている。ＡＴＸは乳癌、腎癌、肝臓癌、神経膠芽腫、卵巣癌、および前立腺癌のような多くの腫瘍系譜でアップレギュレートされる。
【０２６５】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物または組成物により癌を処置する方法が本明細書に開示される。
【０２６６】
オートタキシンは、ヒトのメラノーマ細胞の調整培地から最初に隔離された転移促進酵素である。加えて、オートタキシンの過剰発現は、乳癌、腎癌、ホジキン・リンパ腫、肝細胞癌、膵癌、および神経膠芽腫などの悪性腫瘍組織で頻繁に観察される。ＬＰＡはさらに細胞の運動性と侵襲性を増大させることにより腫瘍形成に寄与する。
【０２６７】
用語「癌」は、本明細書で使用されるように、制御されない方法で増殖し、且つ場合によっては転移（拡大）する傾向がある細胞の異常成長を表す。癌のタイプとしては、限定されないが、固形腫瘍（膀胱腫瘍、腸腫瘍、脳腫瘍、乳腫瘍、子宮内膜腫瘍、心臓腫瘍、腎臓腫瘍、肺腫瘍、肝臓腫瘍、子宮腫瘍、リンパ組織腫瘍（リンパ腫）、卵巣腫瘍、膵臓腫瘍、または他の内分泌器官（甲状腺）腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍（黒色腫または基底細胞癌）、または転移のあるまたは転移のない疾患の任意の段階の血液の腫瘍（白血病とリンパ腫など）が挙げられる。
【０２６８】
癌の非限定的な例として、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様／横紋筋肉腫様腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌（骨肉腫と悪性線維性組織球腫）、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、脳と脊髄の腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、子宮頚部癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、類腱腫、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣芽腫、脳室上衣細胞腫、食道癌、腫瘍のユーイング肉腫ファミリー、目癌、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃の（胃）癌、消化管カルチノイド腫瘍、胃腸間質性腫瘍（ＧＩＳＴ）、胃腸の間質細胞腫瘍、胚細胞性腫瘍、神経膠腫、ヘアリー・セル白血病、頭頚部癌、肝細胞性（肝臓）癌、ホジキン・リンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、島細胞腫（内分泌膵）、カポジ肉腫、腎癌、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー・セル白血病、肝臓癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、バーキットリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、ホジキン・リンパ腫、非ホジキン・リンパ腫、リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、髄芽腫、髄様上皮腫、黒色腫、中皮腫、口腔癌、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、上咽頭癌、神経芽腫、非ホジキン・リンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球症、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣の胚細胞性腫瘍、低悪性度卵巣腫瘍、膵癌、乳頭腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、中間体の分化の松果体実質腫瘍、松果体芽腫およびテント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞新生物／多発性骨髄腫、胸膜肺の芽細胞腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌

、肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃（胃）癌、テント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、Ｔ細胞性リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、およびウィルムス腫瘍が挙げられる。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物もしくは組成物、またはその薬学的に許容可能な塩は、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、黒色腫、頭頸部癌、腸癌（結腸直腸癌）、甲状腺癌、神経膠芽腫、濾胞性リンパ腫、腎癌、ホジキン・リンパ腫、肝細胞癌、膵癌、または黒色腫の処置で使用される。

【０２７０】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物もしくは組成物、またはその薬学的に許容可能な塩は、膵癌の処置で使用される。いくつかのそのような実施形態では、本明細書に記載される化合物もしくは組成物、またはその薬学的に許容可能な塩は、１つ以上の化学療法剤と組み合わせて膵癌の処置で使用される。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載され開示される化合物もしくは組成物、またはその薬学的に許容可能な塩は、骨転移の処置で使用される。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載され開示される化合物もしくは組成物、またはその薬学的に許容可能な塩は、口腔癌、前立腺癌、直腸癌、非小細胞肺癌、口唇癌および口腔癌、肝臓癌、肺癌、肛門癌、腎癌、外陰癌、乳癌、口腔咽頭癌、鼻腔および副鼻腔癌、上咽頭癌、尿道癌、小腸癌、胆管癌、膀胱癌、卵巣癌、喉頭癌、下咽頭癌、胆嚢癌、結腸癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、副甲状腺癌、陰茎癌、膣癌、甲状腺癌、膵癌、食道癌、ホジキン・リンパ腫、白血病に関連する障害、菌状息肉腫、または骨髄異形成症候群の処置で使用される。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載され開示される化合物もしくは組成物、またはその薬学的に許容可能な塩は、非小細胞肺癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、または頭頸部癌の処置で使用される。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物もしくは組成物、またはその薬学的に許容可能な塩は、癌腫、腫瘍、新生物、リンパ腫、黒色腫、神経膠腫、肉腫、または芽細胞腫（ｂｌａｓｔｏｍａ）の処置で使用される。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、癌腫は以下からなる群から選択される：癌腫、腺癌、腺様嚢胞癌、腺扁平上皮癌、副腎皮質癌、高分化癌、扁平上皮癌、漿液性癌（ｓｅｒｏｕｓ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、小細胞癌、侵襲性の扁平上皮癌、大細胞癌、膵膵島細胞癌、燕麦細胞癌、扁平上皮癌、未分化癌、疣状癌、腎細胞癌、乳頭状漿液性腺癌（ｐａｐｉｌｌａｒｙ ｓｅｒｏｕｓ ａｄｅｎｏｃａｒｃｉｎｏｍａ）、メルケル細胞癌、肝細胞癌、軟部組織癌、気管支腺癌、毛細管癌（ｃａｐｉｌｌａｒｙ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、バルトリン腺癌腫、基底細胞癌、癌肉腫、乳頭腫／癌腫、明細胞癌、類内膜腺癌、中皮の転移性癌、粘表皮癌、胆管細胞癌、日光角化症、嚢胞腺腫および肝腺腫症。

【０２７６】

いくつかの実施形態では、腫瘍は以下からなる群から選択される：星状細胞腫瘍、悪性中皮腫、卵巣の胚細胞性腫瘍、テント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、ウィルムス腫瘍、下垂体腫瘍、性腺外の胚細胞性腫瘍、ガストリノーマ、胚細胞性腫瘍、栄養膜腫瘍、脳腫瘍、松果体およびテント上方の原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、ソマトスタチンを分泌する腫瘍、内胚葉洞腫瘍、カルチノイド、中央の大脳星細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、肝腺腫、インスリノーマ、髄様上皮腫、形質細胞腫、ビポーマ、および褐色細胞腫。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、新生物は以下からなる群から選択される：上皮内新生物、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、形質細胞新生物、上皮間扁平上皮細胞新生物、子宮内膜増殖症、限局性結節性過形成、血管内皮腫、リンパ脈管筋腫症、および悪性胸腺腫。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、リンパ腫は以下からなる群から選択される：神経系リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、非ホジキン・リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、黒色腫は以下からなる群から選択される：末端黒子型黒色腫、表在拡大型黒色腫、ブドウ膜黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、黒色腫、眼球内黒色腫、腺癌結節性黒色腫および血管腫。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、肉腫は以下からなる群から選択される：腺腫、腺肉腫、軟骨肉腫、子宮内膜間質肉腫、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、肉腫、子宮肉腫、骨肉腫、および偽肉腫。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、神経膠腫は以下からなる群から選択される：神経膠腫、脳幹神経膠腫、および、視床下部および視経路の神経膠腫。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、芽細胞腫は以下からなる群から選択される：肺芽細胞腫、胸膜肺芽腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、髄芽腫、神経膠芽腫、および、血管芽腫（ｈｅｍａｎｇｉｂｌａｓｔｏｍａｓ）。

【０２８３】

気道疾患

本明細書に開示される化合物または組成物を用いて処置することができる炎症性の疾病、疾患、および障害として、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、および喘息のような肺性の炎症を含む気道疾患が挙げられる。ＣＯＰＤは主として２つの関連する疾患で構成される：慢性気管支炎および気腫。両方の疾患では、気道を通る、および肺から出る空気の流れの慢性的な妨害があり、妨害は一般に永続的かつ経時的に進行性である。

【０２８４】

喘息は、気管支の炎症および相反する狭小化を特徴とする肺の気道の慢性疾患である。喘息は、外因性ぜん息（アレルギー性喘息）、内因性ぜん息（非アレルギー性喘息）、混合型喘息（外因性と内因性のぜん息）、トルエンジイソシアネート、ポリ塩化ビニル、無水フタル酸、トリメリット酸無水物、プリカト酸（ｐｌｉｃａｔｉｃ　ａｃｉｄ）（ベイスギ木）、または白金もしくはニッケルなどの金属塩といった薬剤によって引き起こされる職業喘息、または薬物喘息（アスピリン喘息または非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤｓ）によって引き起こされる喘息を含む））、運動誘発喘息、および、咳喘息を含むＴ細胞作用により媒介される喘息性の疾病を含む。いくつかの実施形態では、喘息は、Ｔ細胞機能により媒介されるアレルギー性または非アレルギー性の喘息性疾患である。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて喘息を処置する方法が本明細書に開示される。喘息の個体において、ＬＰＡを含む正常な修復メディエーターの放出は悪化するか、または、修復メディエーターの作用は不適切に延長され、不適切な気道リモデリングを引き起こす。喘息で見られる再構築された気道の主要な構造の特徴は、網状板（気道上皮細胞の真下の基底膜のような構造）の肥厚化、筋線維芽細胞の数と活性の増加、平滑筋層の肥厚化、粘液腺の数と粘液分泌の増加、および、気道壁の全体での結合組織と毛細血管床の変質を備える。いくつかの実施形態では、オートタキシンおよび／またはＬＰＡは、気道のこれらの構造変化に寄与する。いくつかの実施形態では、オートタキシンおよび／またはＬＰＡは、喘息中の急性の気道過敏性に関与する。再構築された喘息気道の管腔は気道壁の濃厚化により狭くなり、それにより空気の流れが

減少する。いくつかの実施形態では、ＬＰＡは長期的な構造のリモデリングと喘息気道の急性の過敏性に寄与する。いくつかの実施形態では、ＬＰＡは、喘息の急性増悪期の主要な特徴である応答性亢進に寄与する。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いてＣＯＰＤを処置または予防する方法が本明細書に開示される。用語「慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）」は、慢性気管支炎、気腫、および閉塞性細気管支炎を含む肺疾患の群を指す。こうした疾患の中で最も一般的なものは慢性気管支炎と気腫である。ＣＯＰＤの人は慢性気管支炎または気腫のいずれかに罹っていることがあるが、こうした２つの疾患の症状の混合したものを持つ人もいる。気腫は通常環境そのものによって、通常は、長期的な喫煙の結果として引き起こされる肺への損傷に起因するが、気腫も肺の中のα１－抗トリプシンの先天的な欠損によって引き起こされることもあり、この種の気腫は通常遺伝される。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて慢性気管支炎を処置する方法が本明細書に開示される。慢性気管支炎（ＣＢ）は通常は感染によって二次的に起こる１つ以上の気管支の炎症であり、少なくとも連続して２年間のあいだに少なくとも３か月間続く再発性の咳を伴って、気管支中の粘液の過剰な生成を特徴とする。ＣＢは肺の主要な非喘息性の疾患である。たばこの煙、環境汚染、慢性感染症、および様々な遺伝的異常を含む様々な要因がＣＢを引き起こす。こうした要因のうち、たばこの煙が最も一般的である。肺の病理変化は、以下、（１）気管支中の粘液分泌腺の肥大および増殖、（２）杯細胞の増加、（３）繊毛の消失または損傷、および（４）慢性的な炎症性変化および末梢気道の狭窄、を含む。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて気腫を処置する方法が本明細書に開示される。気腫は、通常は長期的な喫煙によって引き起こされる肺の中の肺胞嚢への損傷に起因する肺の疾病である。この損傷は組織中の空気の病的な蓄積をもたらす。

【０２８９】

インビボでのＬＰＡの投与は、気道過敏性、かゆみ－引っ掻き応答、好酸球および好中球の浸潤と活性化、血管リモデリング、および侵害受容性の屈筋応答を引き起こす。ＬＰＡはさらにマウスとラットのマスト細胞からのヒスタミン放出を引き起こす。急性アレルギー反応では、ヒスタミンは、平滑筋の収縮、血漿滲出、および粘液の生産などの様々な反応を引き起こす。漏出とその後の気道壁浮腫が気道過敏性の発症の一因であることから、血漿滲出は気道において重要である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて急性アレルギー反応に起因する血漿漏出を減少させる方法が本明細書に開示される。

【０２９０】

肥満症

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて肥満症および／または糖尿病を処置する方法が本明細書に開示される。

【０２９１】

オートタキシンは脂肪細胞により放出されるｌｙｓｏＰＬＤ活性の原因であり、ＬＰＡ依存性のメカニズムにより前脂肪細胞増殖に対してパラクリン調節を行う。加えて、オートタキシンは脂肪細胞分化の間に遺伝子肥満中でアップレギュレートされる。ある例では、オートタキシンｍＲＮＡはｄｂ／ｄｂマウスからの脂肪細胞中でアップレギュレートされ、オートタキシンのアップレギュレーションが重篤な２型糖尿病表現型と脂肪細胞のインシュリン抵抗性と関することを示唆している。いくつかの例では、脂肪細胞中のオートタキシンのアップレギュレーションは２型糖尿病に関連する。

【０２９２】

用語「肥満症」は、本明細書で使用されるように、過剰な体脂が健康に対して副作用を

及ぼし、健康に関する問題を増大させかねない程度まで蓄積した医学的状態を指す。いくつかの実施形態では、「肥満症」は体重増加を指し、これは全体重の少なくとも５％である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて閉経後肥満症および／または内臓の肥満症を処置する方法が本明細書に開示される。

【０２９３】

代謝障害

いくつかの実施形態では、代謝障害、および代謝障害に関連する疾病を処置する方法が本明細書に開示され、該方法は、本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む。本明細書で使用されるように、「代謝障害」とは対象の代謝の変質に起因する任意の病状を指す。こうした障害は、グルコース恒常性の変質および／またはインスリン機能不全に起因するものを含む。代謝障害としては、限定されないが、メタボリック症候群、高い血糖値、インスリン抵抗性、耐糖能障害、２型糖尿病、１型糖尿病、糖尿病前症、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性の脂肪性肝炎、および肥満症が挙げられる。

【０２９４】

代謝障害は相互に関連し、様々な系を横断して色々な障害をもたらし得る。中心的な代謝障害に対処することによって、例えば、心臓血管疾患（例えば、虚血性心疾患、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、高血圧、異常なコレステロール値、深部静脈血栓症、および肺塞栓症を含む）、神経障害（例えば、脳卒中、異常感覚性大腿痛、片頭痛（特発性）、および頭蓋内圧亢進、鬱病および社会的烙印を含む）、リウマチ性疾患および整形外科的障害（例えば、痛風、移動困難（ｐｏｏｒ　ｍｏｂｉｌｉｔｙ）、変形性関節症、および腰痛を含む）、皮膚病（例えば、皮膚線条、黒色表皮腫、リンパ浮腫、蜂巣炎を含む）、胃腸病（例えば、胃食道逆流疾患（ＧＥＲＤ）および胆石症（胆石）を含む）、呼吸器疾患（例えば、閉塞性睡眠時無呼吸、肥満低換気症候群、喘息、および一般的な麻酔中に増大した合併症を含む）、泌尿器疾患および腎疾患（例えば、勃起障害、尿失禁、慢性腎不全、および性腺機能低下症を含む）を含む、患者における関連する疾病の重症度を軽減させることができる。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、代謝障害を処置する方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、代謝障害の個体に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、限定されないが、血糖値の低下、血漿リゾホスファチジン酸レベルの低下、インスリン感受性の改善、インスリン分泌の増加、耐糖能の改善、および脂肪組織拡張の減少を含む、様々な望ましい結果を有する。こうした結果のいずれも、代謝障害の発症を処置する、遅らせる、または予防することができ、ここで、そのような代謝障害としては、限定されないが、メタボリック症候群、高い血糖値、インスリン抵抗性、耐糖能障害、２型糖尿病、１型糖尿病、糖尿病前症、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性の脂肪性肝炎、および肥満が挙げられる。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、高脂肪食を与えられたマウスにおける空腹時血糖値を下げるために本明細書に記載される化合物または組成物を投与する方法が記載される。高脂肪食を与えられたマウスは、本明細書で例証されるように、普通食を与えられたマウスよりも高い空腹時血糖値を有する。高脂肪食を与えられたマウスへの本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、空腹時血糖値を低下させ、それによって、空腹時血糖値を、普通食を与えられたマウスで観察されるレベルに近付けることができた。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、血糖レベルが上昇した対象に対して、本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、オートタキシン阻害剤は基礎代謝障害を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、代謝障害は血糖値を下げることにより処置される。いくつかの実施形態では、対象は太り過ぎかまたは肥満である。いくつかの実施形態では、対象は２型糖尿

病を抱えている。いくつかの実施形態では、対象は非アルコール性脂肪肝疾患および／または非アルコール性の脂肪性肝炎を抱えている。いくつかの実施形態では、対象は代謝障害を抱えていない。いくつかの実施形態では、オートタキシン阻害剤は、高い血糖値を下げることにより代謝障害の発症を遅らせる、または予防する。

【０２９８】

いくつかの実施形態では、個体の血漿リゾホスファチド酸レベルを軽減させる方法が本明細書に記載され、該方法は、本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、個体における血漿リゾホスファチジン酸レベルは対照よりも高い。いくつかの実施形態では、対照は代謝障害のない人である。いくつかの実施形態では、個体の高い血漿リゾホスファチジン酸レベルは、代謝障害を発症させるリスクに寄与する、またはこのリスクを増大させる。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、対照と比較して上昇した血漿リゾホスファチジン酸レベルを有する対象に対して、本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、インスリン感受性を改善するための方法が本明細書に開示され、該方法は、インスリンに感受性の個体に本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本明細書には、インスリン抵抗性を有する対象に、本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む方法が開示される。いくつかの実施形態では、個体におけるインスリン分泌を改善するための、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、耐糖能異常を有する個体において耐糖能を改善するための、本明細書に記載される化合物または組成物の投与を含む方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、対象における脂肪組織の拡大を低下させるための方法が本明細書に開示され、該方法は、本明細書に記載される化合物または組成物を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、過体重または肥満症である対象における代謝障害を処置するための方法が本明細書に開示され、該方法は、本明細書に記載される化合物または組成物を対象に投与する工程を含む。

【０３００】

薬物誘発性高血糖症

いくつかの実施形態では、対象における薬物誘発性高血糖症を治療する方法が本明細書に開示され、該方法は、対象に対して、本明細書に記載の化合物または組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、薬物誘発性高血糖症の症状を処置、予防、または改善する。いくつかの実施形態では、対象への本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、血中グルコースレベルを低下させることによって、薬物誘発性高血糖症の症状を治療、予防、または改善する。薬物は、高血糖症をもたらし得るグルコース恒常性を与えることがある。いくつかの実施形態では、高血糖症は糖尿病の診断のない状態で生じる。高い血糖値は、未処置のままだと医学的な緊急事態を引き起こしかねない。症状としては、限定されないが、疲労、脱力感、果実のような匂いのする呼吸、錯乱、集中力の欠如、皮膚の息切れ、悪心、嘔吐、皮膚乾燥、および皮膚の潮紅が挙げられる。高血糖症への寄与に関連する共通する薬物カテゴリーとして、限定されないが、ガチフロキサシン（ｇａｔｉｆｌｏｘａｃｉｎ）を含むフルオロキノロンなどの抗生物質；プロプラノロール、メトプロロール、またはアテノロールなどのβ－遮断薬；ヒドロクロロチアジドなどのチアジド、およびチアジド様利尿薬やチアジド様薬物（メトラゾン）；第２世代抗精神病薬（ＳＧＡ）、またはオランザピンもしくはクロザピンなどの「非定型抗精神病薬」；コルチコステロイド；シクロスポリン、シロリムス、またはタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤；リトナビルなどのプロテアーゼ阻害剤が挙げられる。

【０３０１】

ストレス誘発性高血糖症

いくつかの実施形態では、対象におけるストレス誘発性高血糖症を処置する方法が本明

細書に開示され、該方法は、対象に対して、本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、ストレス誘発性高血糖の発症を処置するか、防ぐか、または遅らせる。いくつかの実施形態では、対象に対する、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、血糖値を下げることにより、ストレス誘発性高血糖の発症を処置するか、防ぐか、または遅らせる。ストレス誘発性の高血糖症（ＳＩＨ）は、急性の疾患または怪我のあいだに生じる、２００ｍｇ／ｄＬよりも高い、血漿血糖値の一時的な増加である。いくつかの実施形態では、高血糖症は糖尿病の診断のない状態で生じる。ＳＩＨはグルコース除去に対する過剰なグルコース産生に起因する。ＳＩＨは、限定されないが、心筋梗塞、脳卒中、および外傷を含む疾患に関連している。ＳＩＨは、死亡率の上昇と、心筋梗塞後の患者のうっ血性心不全と心臓性ショックの高い発生率に関連している。脳卒中に見舞われた人はＳＩＨに関連する死亡率が高く、血糖値がＳＩＨとともに増加するにつれて望ましい神経学的な結果の可能性が低い。高血糖症は、肺炎、尿路感染、創傷感染症、および細菌の形態の感染合併症の前兆であることも分かっている。全体として、公表された研究は、ＳＩＨを示す患者において罹患率と死亡率が高いことを一貫して示している。

【０３０２】

眼圧

いくつかの実施形態では、対象における、緑内障に関連付けられる高眼圧を処置する方法が本明細書に開示され、該方法は、対象に対して、本明細書に記載される化合物または組成物を投与する工程を含む。

【０３０３】

緑内障は盲目の主要原因の１つであり、眼圧（ｉｎｔｒａｏｃｕｌａｒ　ｐｒｅｓｓｕｒｅ）（ＩＯＰ）の上昇を特徴とする。ＩＯＰは、緑内障を発症する主要な危険因子であり、ＩＯＰが低下すると緑内障を発症するリスクは減少する。目の低血圧の治療は緑内障処置の頼みの綱である。ＩＯＰの上昇は小柱状の経路を通る眼房水（ＡＨ）のドレナージの減少に起因し、オートタキシン活性はヒトのＡＨ中で豊富なタンパク質である。オートタキシンはヒトの小柱網細胞によって分泌され、オートタキシン活性は緑内障患者で著しく上昇する。小分子阻害剤の局所的かつ前房内の送達によるＡＨ中のオートタキシン活性の阻害により、ウサギにおけるＩＯＰの減少をもたらす。

【０３０４】

神経因性疼痛

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物を用いて神経因性疼痛を処置する方法が本明細書に開示される。

【０３０５】

ＬＰＡは脱髄と同様に神経因性疼痛も引き起こし、疼痛に関連するタンパク質発現はＬＰＡ１を介して変化する。いくつかの例では、オートタキシンのヘテロ接合ノックアウトマウスは、野性型マウスと比較して神経損傷により誘発された神経因性疼痛の約５０％の回復を示す。リゾホスファチジルコリン（ＬＰＣ）は神経因性疼痛を引き起こすことが知られている。ある例において、ＬＰＣにより引き起こされた神経因性疼痛は、オートタキシンのヘテロ接合ノックアウトマウスでは一部減少する。

【０３０６】

神経因性疼痛は損傷から神経にもたらされる。組織傷害によって引き起こされた即時の疼痛とは対照的に、いくつかの実施形態では、神経因性疼痛は外傷の数日後または数か月後に発症する。加えて、神経因性疼痛はしばしば永続的であるか、または慢性的であり、自然に、または通常痛みのない刺激の結果、生じることがある。

【実施例】

【０３０７】

追加の実施形態は、以下の実施例にさらに詳細に開示されるが、それは如何様にも特許請求の範囲を制限することを意図しない。

【０３０８】

Ｘ線粉末回折

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）実験は、ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ３およびＥｍｐｙｒｅａｎＸ線粉末薬回折計を用いて、以下に列挙するパラメータを使用して、実施された。

【０３０９】

【表１】

パラメータ	Empyrean (反射モード)	X' Pert^3 (反射モード)
X線	Cu，Kα，Kα1 (Å): 1.540598; Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1 強度比率: 0.50	
X線管設定	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
発散スリット	自動	1/8°
走査モード	連続	連続
走査範囲 (2θ)	3°~40°	3°~40°
ステップサイズ (2θ)	0.0167°	0.0263°
走査ステップ時間 (秒)	17.78	46.67
試験時間 (分)	~5.5 分	~5 分

【０３１０】

熱重量分析および示差走査熱量測定

熱重量分析（ＴＧＡ）は、ＴＡ ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓのＴＡ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ５５００／Ｑ５０００ ＴＧＡシステムを使用して実施された。示差走査熱量測定（ＤＳＣ）は、ＴＡ ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓのＴＡ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ２５００／Ｑ２０００ ＤＳＣシステムを使用して実施された。ＴＧＡとＤＳＣに使用された器機のパラメータを以下に列挙する。

【０３１１】

【表２】

パラメータ	TGA	DSC
メソッド	ランプ（Ramp）	ランプ（Ramp）
試料パン	アルミニウム、オープン	アルミニウム、クリンプ／オープン
温度	室温 - 所望の温度	25 °C - 所望の温度
加熱速度	10 °C/分	10 °C/分
パージガス	N_2	N_2

【０３１２】

モル比の決定

モル比は、Ｗａｔｅｒｓ Ｈ－Ｃｌａｓｓ超高速液体クロマトグラフィー（ＵＰＬＣ）システムを用いて、以下に列挙する条件およびパラメータを使用して、分析された。

【０３１３】

【表３】

UPLC	Waters H-class	
カラム	Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 mm×50 mm, 1.7 µm	
移動相	A: 水中の 0.1％ＴＦＡ	
	B: ＡＣＮ中の 0.1％ＴＦＡ	
勾配表	**時間 (分)**	**%B**
	0.0	20
	3.0	80
	4.0	80
	4.1	20
	6.0	20
ランタイム	6.0 分	
ポストタイム	0.0 分	
流速	0.5 mL/分	
注入体積	5 µL	
検出器波長	254 nm	
カラム温度	40 °C	
希釈液	アセトニトリル / 水(1:1)	

【０３１４】

安定性測定

安定性測定は、Ｗａｔｅｒｓ　Ｈ－Ｃｌａｓｓ超高速液体クロマトグラフィー（ＵＰＬＣ）システムを用いて、以下に列挙する条件およびパラメータを使用して、分析された。

【０３１５】

【表４】

UPLC	Waters H-class	
カラム	Zorbax SB-C18, 3.0 mm×150 mm, 3.5 μm	
移動相	A: 水:ACN(95:5, v/v) 中の 0.06% TFA	
	B: 水:ACN (5:95, v/v)中の 0.06% TFA	
勾配表	時間 (分)	%B
	0.0	40
	26.0	100
	26.1	40
	32.0	40
ランタイム	32.0 分	
ポストタイム	0.0 分	
流速	0.45 mL/分	
注入体積	10 μL	
検出器波長	254 nm	
カラム温度	35 °C	
希釈液	アセトニトリル／水 (1:1)	

【０３１６】
イオンクロマトグラフィー
化学量論のイオンクロマトグラフィー（ＩＣ）分析は、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ ＩＣＳ－１１００機を用いて、以下に列挙する条件およびパラメータを使用して、実行された。

【０３１７】
【表５】

パラメータ	IC (Thermo ICS1100)
カラム	Dionex IonpacTM CS12A RFICTM 4×250mm
移動相	25 mM メタンスルホン酸
注入体積	25 μL
流速	1.0 mL/分
セル温度	35 °C
カラム温度	35 °C
電流	80 mA
ランタイム	Na^+では 7 分、K^+, Mg^{2+}では 15 分

【０３１８】
動的蒸気吸着

動的蒸気吸着（ＤＶＳ）分析は、ＳＭＳ（Ｓｕｒｆａｃｅ Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ Ｓｙｓｔｅｍｓ）ＤＶＳ Ｉｎｔｒｉｎｓｉｃ ａｎａｌｙｚｅｒを使用して、以下に列挙するパラメータを使用して、実施された。

【０３１９】

【表６】

パラメータ	値
温度	25 °C
試料サイズ	10-20 mg
ガスおよび流速	N_2, 200 mL/分
dm/dt	0.002%/分
最小 dm/dt 安定性持続時間	10 分
最大平衡時間	180 分
RH 範囲	0%RH~95%RH~0%RH
RH ステップサイズ	10% (0%RH-90%RH-0%RH) 5% (90%RH-95%RH および 95%RH-90%RH)

【０３２０】

^{1}Ｈ核磁気共鳴（ＮＭＲ）

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルはＢｒｕｋｅｒ ４００ＭＨｚのスペクトロメータで得た。試料は、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$中に材料を溶解することによって調製した。

【０３２１】

実施例１：形態Ａの化合物１

化合物１の形態Ａの最初の単離を、最初に５０ｍｇスケールで行い、次いで１ｇスケールで繰り返した。約５０ｍｇの化合物１のナトリウム塩を、約１ｍＬのＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（１：１、ｖ／ｖ）中に５０℃で溶解した。溶液を５０℃で約６時間撹拌し、次いで、ＨＣｌの１Ｍ溶液を溶液に滴加することによって懸濁液を得た。懸濁液を室温で６時間撹拌し、化合物１の形態Ａを真空濾過によって単離し、次いで水で洗浄し、続いて室温で、終夜、真空乾燥した。約４５ｍｇの化合物１の形態Ａを得た。この手順を、約１ｇの化合物１のナトリウム塩で繰り返し、約８５０ｍｇの化合物１の形態Ａを得た。

【０３２２】

化合物１の形態Ａの最終単離は、化合物１のナトリウム塩４．４ｇをＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（１：１、ｖ／ｖ）９０ｍＬ中に５０℃で溶解することにより行った。溶液を５０℃で約６時間撹拌し、溶液のｐＨを測定したところ、１１．１であった。１０ｍＬのＨＣｌの１Ｍ溶液を溶液に加えることによって懸濁液を得た。懸濁液のｐＨを測定したところ、１．７であった。８４０ｍｇの量の本明細書に記載のとおり得られた化合物の形態Ａを懸濁液に添加し、続いて室温で６時間撹拌した。化合物１の形態Ａを真空濾過によって単離し、次いで５０ｍＬの水で洗浄し、続いて室温で、終夜、真空乾燥して、４．９５ｇの化合物１の形態Ａを得た。収率は約９８．８％であった。化合物１の形態Ａのこの最終バッチをスクリーニング実験に使用した。

【０３２３】

実施例２：化合物１の多形スクリーニング実験

実施例１に記載のとおり調製された化合物１の形態Ａを使用する多形スクリーニング実験を、様々な条件下で様々な溶媒を用いて行った。化合物１の多形形態を調製するために、以下の結晶化方法の１つを使用した。

【０３２４】

室温でのスラリー実験：約２０ｍｇの化合物１の形態Ａを、室温でＨＰＬＣバイアル中の０．５ｍＬの対応する溶媒中に懸濁した。懸濁液を室温で７日間磁気的に撹拌した（～１０００ｒｐｍ）。得られた固形物をＸＲＰＤ分析のために単離した。

【０３２５】

５０℃でのスラリー実験　およそ２０ｍｇの化合物１の形態Ａを、ＨＰＬＣバイアル中の０．５ｍＬの対応する溶媒に懸濁した。懸濁液を５０℃で３日間磁気撹拌した（～１０００ｒｐｍ）。得られた固形物をＸＲＰＤ分析のために単離した。

【０３２６】

温度サイクル：約２０ｍｇの化合物１の形態Ａを、ＨＰＬＣバイアル中の０．５ｍＬの対応する溶媒中に懸濁した。懸濁液を、５０℃から５℃までの温度サイクル（０．１℃／分、３サイクル）で３日間磁気撹拌した（～１０００ｒｐｍ）。得られた固形物をＸＲＰＤ分析のために単離した。

【０３２７】

貧溶媒沈殿：約２０ｍｇの化合物１の形態Ａを、特定の温度で最小限の溶媒に溶解した。溶液を濾過して透明な溶液を得、溶液を磁気撹拌し（～１０００ｒｐｍ）、続いて、沈殿物が現れるか、または貧溶媒の総体積が５ｍＬに達するまで貧溶媒をゆっくりと添加した。得られた沈殿物をＸＲＰＤ分析のために単離した。

【０３２８】

多形スクリーニング実験の結果は、５つの結晶形態を生成したが、それらを形態Ａ、形態Ｂ、形態Ｃ、形態Ｄ、および形態Ｅとする。形態Ｅは、形態Ａを窒素でパージすることによって得られ、周囲環境で５時間後に形態Ａに戻った。形態Ａ、形態Ｂ、形態Ｃ、および形態Ｄについての実験結果は、表１に示される。

【０３２９】

【表７－１】

表１

室温のスラリー 溶媒[a] (v/v)	XRPD[b] パターン
ACN/H_2O (995:5, a_w=0.2)	形態 C
ACN/H_2O (987:13, a_w=0.4)	形態 C
ACN/H_2O (976:24, a_w=0.6)	形態 A
ACN/H_2O (955:45, a_w=0.8)	形態 A
ACN	形態 C
H_2O	形態 A
IPA	形態 C
IPAc	形態 A
DCM	形態 C＋形態 A
MIBK	形態 A
50°C のスラリー 溶媒[a] (v/v)	
MIBK	形態 A*
$CHCl_3$	形態 D
IPAc	形態 A*
IPA	形態 C
温度サイクル 溶媒[a] (v/v)	
ACN/H_2O (1:4)	LC †
EtOH/H_2O (1:4)	LC †
1,4-ジオキサン/H_2O (1:4)	固形物得られず †
アセトン/トルエン (1:4)	形態 A
EtOAc/トルエン (1:4)	形態 A
THF/n-ヘプタン (1:4)	LC †

【表７－２】

貧溶媒	溶媒[a] (v/v)	
H_2O	THF	形態A ＋a.pk
	アセトン	形態C
	MeOH	形態C
	DMSO	形態A
n-ヘプタン	$CHCl_3$	形態B
	EtOH	形態A
	EtOAc	形態A
	1,4-ジオキサン	形態A
トルエン	ACN	形態A††
	MTBE	形態A††

* 50℃で透明な溶液が得られ、5℃で冷却後、試料を得た。
† 透明な溶液が得られ、常温で蒸発乾燥後、試料を得た。
†† 透明な溶液が得られ、常温で蒸発乾燥後、固形物を得た。
a: a_w = 水分活性; ACN = アセトニトリル; $CHCl_3$ = クロロホルム; DCM = ジクロロメタン; DMSO = ジメチルスルホキシド; EtOH = エタノール; EtOAc = 酢酸エチル; IPA = イソプロピルアルコール; IPAc = 酢酸イソプロピル; 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; THF = テトラヒドロフラン;
b: LC = 低結晶性; a.pk = 付加的なピーク

【０３３０】
実施例３：化合物１の結晶形態の競争的スラリー実験
様々な水分活性を有するアセトン／H_2O系の溶液（～２ｍＬ）（純粋なアセトンおよびH_2Oを含む）を化合物１の形態Ａで飽和させた。飽和後すぐに、等量の形態Ａおよび形態Ｃ（それぞれおよそ１０ｍｇ）を飽和溶液に懸濁させ、次いで試料を室温で２日間磁気撹拌した。得られた固形物をＸＲＰＤ分析のために単離した。相互変換スラリー研究の結果を表２に示す。
【０３３１】

【表８】

表２

出発物質 結晶形態	溶媒系 (v:v)	水分活性 (a_w)	XRPD 結果
形態A＋形態C	アセトン	0.0	形態 C
	アセトン/H_2O (986:14)	0.2	形態 C
	アセトン/H_2O (950:50)	0.4	形態 C
	アセトン/H_2O (858:142)	0.6	形態 A
	アセトン/H_2O (605:395)	0.8	形態 A
	H_2O	1.0	形態 A

【０３３２】

実施例４：化合物１の結晶形態の塩スクリーニング実験

化合物１および１当量の対イオンを使用する塩スクリーニング実験は、様々な溶媒を用いて、室温で４日間撹拌して、実施された。５℃のスラリーに貧溶媒を添加し、透明溶液に蒸発を適用して、固形物形成を誘導した。遠心分離後、得られた固体を真空下、室温で終夜乾燥させ、次いでＸＲＰＤにより分析した。塩スクリーニング実験のＸＲＰＤ結果を表３に示す。

【０３３３】

【表９】

表３

対イオン	EtOH	アセトン/H_2O (19:1, v/v)	EtOAc	ACN
対イオンなし	形態 B	形態 A*	形態 A*	形態 C
L-アルギニン	化合物 1-A の形態1	化合物 1-A の形態 2	化合物 1-A の形態 1	化合物1-Aの形態２＋L-アルギニン
N-メチルグルカミン	化合物 1-B の形態3	化合物 1-B の形態4	化合物 1-B の形態3	化合物 1-B の形態 3
NaOH	Na 塩形態 A ＋形態 B	Na 塩形態 A	Na 塩形態 B	Na 塩形態 B ＋形態 C
KOH	K 塩形態 A	K 塩形態 A	K 塩形態 A	K 塩形態 A
コリン	コリン塩形態 B	形態 A*	コリン塩形態 A*	コリン塩形態 A*
$Mg(OH)_2$	形態 B ＋a.pk	Mg 塩形態 A	Mg 塩形態 A ＋$Mg(OH)_2$	Mg 塩形態 A ＋形態 C
L-リジン	形態 B	L-リジン塩形態 A	非晶質	形態 C
アンモニア	形態 B	形態 A*	形態 A	形態 C
ベタイン	形態 B	A*	ベタイン塩 A	ベタイン塩 A
TMA	TMA 塩形態 A	TMA 塩形態 A ＋１ピーク*	TMA 塩形態 A	形態 C ＋TMA
L-プロリン	形態 B	形態 A*	L-プロリン塩形態 A	L-プロリン塩形態 A
DEA	DEA 塩形態 A†	形態 A†	DEA 塩形態 A†	LC *
$Zn(OH)_2$	LC	LC	LC	形態 C
$Ca(OH)_2$	形態 B ＋$Ca(OH)_2$	Ca 塩形態 A	形態 C ＋１ピーク	形態 C＋$Ca(OH)_2$

*: 蒸発乾燥後、試料を得た。
†: 貧溶媒の添加後、試料を得た。
ACN＝アセトニトリル; EtOH＝エタノール; EtOAc＝酢酸エチル
DEA＝ジエチルアミン; TMA＝トロメタミン
LC＝低結晶性; a.pk＝付加的なピーク

【０３３４】
実施例５：化合物１－Ａの形態１および２の調製
５ｍＬガラスバイアルに、化合物１形態Ａ（２９８．８ｍｇ）、１０８．０ｍｇのＬ－アルギニン、および２．０ｍＬのＥｔＯＨを入れた。得られた懸濁液を室温で７日間磁気撹拌した（１０００ｒｐｍ）。次いで、懸濁液を遠心分離して固形物を単離し、これを真空下、室温でおよそ８時間乾燥させた。化合物１－Ａの結晶形態１の^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光法は、ＥｔＯＨの存在を示さず、化学量論的に化合物１対Ｌ－アルギニンの１．０：１．０の存在を示した。化合物１－Ａの形態１のＤＶＳプロットは、２５℃／８０％ＲＨで０．３２％の水分取り込みを示し、化合物１－Ａの形態１が、わずかに吸湿性であることを示

す。ＤＶＳ試験後に形態変化は観察されなかった。

【０３３５】

５ｍＬガラスバイアルに、化合物１形態Ａ（３００ｍｇ）、１．０当量のＬ－アルギニンおよび２ｍＬのアセトン／水（１９：１、ｖ／ｖ）を入れた。得られた懸濁液を室温で６日間磁気撹拌した（１０００ｒｐｍ）。次いで懸濁液を遠心分離して固体を単離し、これを真空下、室温で約８時間乾燥させた。化合物１－Ａの結晶形態２の^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光法は、アセトンが存在しないこと、および化合物１対Ｌ－アルギニンの１：１化学量論を示した。化合物１－Ａの形態２のＴＧＣ／ＤＳＣ結果は、２００℃まで１．３％の重量減少を示した。

【０３３６】

化合物１－Ａの形態１および形態２についての競争的スラリー実験は、ＥｔＯＨ中またはアセトン中いずれかの化合物１－Ａの形態１の飽和溶液（～２ｍＬ）を調製することによって実施された。飽和するとすぐに、等質量の化合物１－Ａの形態１および化合物１－Ａの形態２を飽和溶液に懸濁し、次いで、試料を室温または５０℃で磁気撹拌した。得られた固形物をＸＲＰＤ分析のために単離した。相互転換スラリー研究の結果を表４に示す。

【０３３７】

【表１０】

表４

出発形態	溶媒	温度	XRPD 結果
化合物 1-A の形態 1 ＋ 化合物 1-A の形態 2	EtOH	室温	化合物 1-A の形態 2
	アセトン		化合物 1-A の形態 2
	EtOH	50 °C	化合物 1-A の形態 2
	アセトン		化合物 1-A の形態 2

【０３３８】

実施例６：化合物１－Ｂの形態３および４の調製

５ｍＬガラスバイアルに、化合物１形態Ａ（３０１．９ｍｇ）、１２１．１ｍｇのＮ－メチルグルカミンおよび２．０ｍＬのＡＣＮを入れた。得られた懸濁液を室温で７日間磁気撹拌した（１０００ｒｐｍ）。次いで懸濁液を遠心分離して固体を単離し、これを真空下、室温で約８時間乾燥させた。化合物１－Ｂの結晶形態３の^{1}Ｈ　ＮＭＲ分光法は、ＡＣＮの存在を示さず、化合物１対Ｎ－メチルグルカミンの１．０：１．０化学量論を示した。化合物１－Ｂの形態３のＤＶＳプロットは、２５℃／８０％ＲＨで０．１％の水分取り込みを示し、化合物１－Ｂの形態３が非吸湿性であることを示している。ＤＶＳ試験後に形態変化は観察されなかった。

【０３３９】

５ｍＬガラスバイアルに、化合物１形態Ａ（３００ｍｇ）、１．０当量のＮ－メチルグルカミンおよび２ｍＬのアセトン／水（１９：１、ｖ／ｖ）を入れた。得られた懸濁液を室温で４日間磁気撹拌した（１０００ｒｐｍ）。次いで懸濁液を遠心分離して固体を単離し、これを真空下、室温で約８時間乾燥させた。化合物１－Ｂの結晶形態４の^{1}Ｈ　ＮＭ

Ｒ分光法は、アセトンの存在を示さず、化合物１対Ｎ－メチルグルカミンの１．０：１．２化学量論を示した。化合物１Ａの形態４のＴＧＣ／ＤＳＣ結果は、１５０℃まで０．９％の重量減少を示した。

【０３４０】

化合物１－Ｂの形態３および形態４についての競争的スラリー実験は、アセトン中の化合物１－Ｂの形態３の飽和溶液（～２ｍＬ）を調製することによって行った。飽和したら、等質量の化合物１－Ｂの形態３および化合物１－Ｂの形態４を飽和溶液に懸濁し、次いで試料を室温または５０℃で磁気撹拌した。得られた固形物をＸＲＰＤ分析のために単離した。相互変換スラリー研究の結果を表５に示す。

【０３４１】

【表１１】

表５

出発形態	溶媒	温度	XRPD 結果
化合物 1-B の形態 3 ＋ 化合物 1-B の形態 4	アセトン	室温	化合物 1-B の形態 3
	アセトン	50 °C	化合物 1-B の形態 3

【０３４２】

実施例７：結晶性試料の特性付け

結晶性固体形態を、ＸＲＰＤ、熱重量測定（ＴＧ）、ＤＳＣおよび／または溶液ＮＭＲの組合せによって特徴付けた。

【０３４３】

化合物１の結晶形態Ａ

結晶形態ＡのＸＲＰＤ結果（図１）は良好な結晶性を示す。示差走査熱量測定を使用しておよそ１８３℃の溶融温度を観察した（図２）。

【０３４４】

化合物１の結晶形態ＡのＸＲＰＤ測定値を測定した。観察されたピークを表６に示す。顕著なピークを表７に列挙する。

【０３４５】

【表１２】

表6

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
7.2	12.2	100.0
10.4	8.5	7.6
12.0	7.4	2.0
14.5	6.1	2.3
17.9	5.0	5.8
21.5	4.1	8.2
21.8	4.1	6.9
22.3	4.0	5.0
23.5	3.8	1.9
25.0	3.6	2.8
25.8	3.5	4.6
27.2	3.3	3.2
27.7	3.2	1.8
29.8	3.0	1.6
31.6	2.8	1.8
36.7	2.5	1.6

【０３４６】
【表１３】

表7

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
7.2	12.2	100.0
10.4	8.5	7.6
17.9	5.0	5.8
21.5	4.1	8.2
21.8	4.1	6.9
25.8	3.5	4.6

【０３４７】
化合物１の結晶形態Ｂ
結晶形態ＢのＸＲＰＤ結果（図３）は良好な結晶性を示す。示差走査熱量測定を使用しておよそ２０３℃の溶融温度を観察した（図４）。
【０３４８】
化合物１の結晶形態ＢのＸＲＰＤ測定値を測定した。観察されたピークを表８に示す。顕著なピークを表９に列挙する。
【０３４９】

【表１４】

表８

回折角 °2θ (度)	d 間隔 (Å)	強度 (%)
6.1	14.5	100.0
7.1	12.5	63.5
8.8	10.1	7.7
10.5	8.4	11.0
12.1	7.3	5.6
14.0	6.3	16.5
14.4	6.1	35.3
15.0	5.9	24.6
17.0	5.2	20.4
18.3	4.9	22.3
21.1	4.2	41.1
21.9	4.1	25.2
23.1	3.9	32.3
24.1	3.7	18.6
24.4	3.6	15.6
25.4	3.5	33.7
27.0	3.3	16.2
27.5	3.2	1.4
28.2	3.2	15.9

【０３５０】
【表１５】

表９

回折角 °2θ (度)	d 間隔 (Å)	強度 (%)
6.1	14.5	100.0
7.1	12.5	63.5
8.8	10.1	7.7
14.4	6.1	35.3
17.0	5.2	20.4
18.3	4.9	22.3
21.1	4.2	41.1
21.9	4.1	25.2
23.1	3.9	32.3
25.4	3.5	33.7
28.2	3.2	15.9

【０３５１】
化合物１の結晶形態Ｃ
結晶形態ＣのＸＲＰＤ結果（図５）は良好な結晶性を示す。示差走査熱量測定を使用し

ておよそ２０４℃の溶融温度を観察した（図６）。

【０３５２】

化合物１の結晶形態ＣのＸＲＰＤ測定値を測定した。観察されたピークを表１０に示す。顕著なピークを表１１に列挙する。

【０３５３】

【表１６】

表１０

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
6.7	13.22	100.0
9.6	9.2	3.1
11.2	7.9	5.9
12.2	7.2	2.3
13.3	6.6	6.3
16.1	5.5	10.3
17.7	5.0	5.3
18.1	4.9	6.2
18.9	4.7	6.7
19.3	4.6	1.4
20.0	4.4	14.0
20.6	4.3	7.2
21.5	4.1	8.6
24.5	3.6	3.6
24.9	3.6	6.4
25.4	3.5	1.7
26.5	3.4	2.3
27.5	3.2	3.8
28.0	3.2	2.0
28.3	3.2	3.4
30.4	2.9	2.1
33.7	2.7	4.6
33.9	2.6	3.2
37.2	2.4	1.5

【０３５４】

【表１７】

表１１

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
6.7	13.22	100.0
11.2	7.9	5.9
13.3	6.6	6.3
16.1	5.5	10.3
17.7	5.0	5.3
18.1	4.9	6.2
18.9	4.7	6.7
19.3	4.6	1.4
20.0	4.4	14.0
20.6	4.3	7.2
21.5	4.1	8.6
24.9	3.6	6.4

【０３５５】
化合物１の結晶形態Ｄ
結晶形態ＤのＸＲＰＤ結果（図７）は良好な結晶性を示す。示差走査熱量測定を使用しておよそ２０３℃の溶融温度を観察した（図８）。
【０３５６】
化合物１の結晶形態ＤのＸＲＰＤ測定値を測定した。観察されたピークを表１２に示す。顕著なピークを表１３に列挙する。
【０３５７】

【表１８】

表１２

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
6.7	13.2	20.4
11.2	7.9	34.1
12.0	7.4	28.4
13.7	6.4	12.7
16.0	5.5	37.4
17.5	5.1	100.0
17.9	5.0	30.8
18.7	4.7	67.7
20.0	4.4	14.3
20.4	4.3	75.4
21.4	4.2	50.0
22.9	3.9	19.5
24.1	3.7	36.1
24.7	3.6	80.5
25.1	3.5	14.1
25.7	3.5	10.5
26.1	3.4	35.1
27.3	3.3	14.4
27.7	3.2	21.8
28.3	3.2	7.1
28.8	3.1	3.8
29.9	3.0	17.8
30.3	3.0	7.9
30.8	2.9	11.7
33.8	2.7	10.3
34.3	2.6	7.4
35.4	2.5	7.2
38.1	2.4	2.5

【０３５８】

【表１９】

表１３

回折角 °2θ (度)	d 間隔 (Å)	強度 (%)
6.7	13.2	20.4
11.2	7.9	34.1
12.0	7.4	28.4
13.7	6.4	12.7
16.0	5.5	37.4
17.5	5.1	100.0
17.9	5.0	30.8
18.7	4.7	67.7
20.4	4.3	75.4
21.4	4.2	50.0
22.9	3.9	19.5
24.1	3.7	36.1
24.7	3.6	80.5
29.9	3.0	17.8
30.3	3.0	7.9
30.8	2.9	11.7

【０３５９】

化合物１の結晶形態Ｅ

結晶形態ＥのＸＲＰＤ結果（図９）は劣った結晶性を示す。化合物１の結晶形態ＥのＸＲＰＤ測定値を測定した。観察されたピークを表１４に示す。顕著なピークを表１５に列挙する。

【０３６０】

【表２０】

表１４

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
6.7	13.2	100.0
7.3	12.1	9.9
9.9	8.9	12.4
12.0	7.4	10.1
13.3	6.7	10.2
15.0	5.9	6.9
17.3	5.1	43.6
18.6	4.8	13.4
19.9	4.5	35.4
20.5	4.3	17.8
21.3	4.2	8.5
23.2	3.8	13.6
23.8	3.7	6.6
24.6	3.6	15.5
25.8	3.5	14.7
26.3	3.4	20.9
26.7	3.3	11.5
28.3	3.2	5.8
29.2	3.1	14.3
29.8	3.0	15.8
31.6	2.8	8.7
33.5	2.7	5.5
35.0	2.6	9.3
38.7	2.3	8.1

【０３６１】

【表２１】

表１５

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
6.7	13.2	100.0
9.9	8.9	12.4
12.0	7.4	10.1
13.3	6.7	10.2
17.3	5.1	43.6
18.6	4.8	13.4
19.9	4.5	35.4
23.2	3.8	13.6
24.6	3.6	15.5
26.3	3.4	20.9
29.2	3.1	14.3
29.8	3.0	15.8
35.0	2.6	9.3
38.7	2.3	8.1

【０３６２】

化合物１－Ａの結晶形態１

化合物１－Ａの結晶形態１のＸＲＰＤ結果（図１０）は良好な結晶性を示す。示差走査熱量測定を使用しておよそ２２７℃の溶融温度を観察した（図１１）。

【０３６３】

化合物１－Ａの結晶形態１のＸＲＰＤ測定値を測定した。観察されたピークを表１６に示す。顕著なピークを表１７に列挙する。

【０３６４】

【表２２】

表１６

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
5.9	15.0	75.0
8.8	10.0	91.6
10.4	8.5	100.0
12.3	7.2	39.6
14.6	6.1	86.3
17.1	5.2	28.1
17.5	5.1	33.1
19.4	4.6	25.1
20.7	4.3	15.4
22.0	4.0	8.6
22.4	4.0	8.0
23.8	3.7	4.2
25.7	3.5	19.0
27.0	3.3	11.7
28.1	3.2	10.9
29.6	3.0	9.1

【０３６５】
【表２３】

表１７

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
5.9	15.0	75.0
8.8	10.0	91.6
10.4	8.5	100.0
12.3	7.2	39.6
14.6	6.1	86.3
17.1	5.2	28.1
17.5	5.1	33.1
19.4	4.6	25.1

【０３６６】
化合物１－Ａの結晶形態２
化合物１－Ａの結晶形態２のＸＲＰＤ結果（図１３）は良好な結晶性を示す。示差走査熱量測定を使用しておよそ２２９℃の溶融温度を観察した（図１４）。
【０３６７】
化合物１－Ａの結晶形態２のＸＲＰＤ測定値を測定した。観察されたピークを表１８に示す。顕著なピークを表１９に列挙する。

【０３６８】
【表２４】

表１８

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
5.7	15.4	83.2
8.6	10.3	86.9
9.2	9.7	16.2
10.3	8.6	75.4
10.5	8.4	66.9
12.1	7.3	28.5
12.4	7.2	36.6
14.2	6.2	100.0
14.5	6.1	49.2
16.6	5.4	26.5
16.9	5.3	24.4
17.8	5.0	34.4
19.3	4.6	30.3
20.0	4.4	19.7
20.5	4.3	28.7
21.1	4.2	9.9
21.8	4.1	24.4
24.4	3.7	24.1
25.1	3.6	37.0
25.6	3.5	56.4
26.2	3.4	9.6
27.0	3.3	26.5
28.5	3.1	11.3
31.6	2.8	9.6
35.4	2.5	7.5

【０３６９】

【表２５】

表１９

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
5.7	15.4	83.2
8.6	10.3	86.9
10.3	8.6	75.4
10.5	8.4	66.9
12.1	7.3	28.5
12.4	7.2	36.6
14.2	6.2	100.0
14.5	6.1	49.2
16.6	5.4	26.5
16.9	5.3	24.4

【０３７０】

化合物１－Ｂの結晶形態３

化合物１－Ｂの結晶形態３のＸＲＰＤ結果（図１５）は良好な結晶性を示す。示差走査熱量測定を使用しておよそ１６５℃の溶融温度を観察した（図１６）。

【０３７１】

化合物１－Ｂの結晶形態３のＸＲＰＤ測定値を測定した。観察されたピークを表２０に示す。顕著なピークを表２１に列挙する。

【０３７２】

【表２６】

表２０

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
8.3	10.7	60.7
9.5	9.3	41.6
10.5	8.4	100.0
10.8	8.2	97.7
12.2	7.3	19.7
12.5	7.1	33.2
14.2	6.3	30.1
14.5	6.1	18.3
16.4	5.4	10.0
16.8	5.3	11.8
18.4	4.8	64.2
18.6	4.8	71.2
19.0	4.7	14.7
20.3	4.4	13.6
21.8	4.1	4.6
24.2	3.7	7.2
25.4	3.5	10.0
27.8	3.2	3.2
30.7	2.9	4.8

【０３７３】
【表２７】

表２１

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
8.3	10.7	60.7
9.5	9.3	41.6
10.5	8.4	100.0
10.8	8.2	97.7
12.2	7.3	19.7
12.5	7.1	33.2
14.2	6.3	30.1
14.5	6.1	18.3
16.4	5.4	10.0
16.8	5.3	11.8
18.6	4.8	71.2

【０３７４】
化合物１－Ｂの結晶形態４
化合物１－Ｂの結晶形態４のＸＲＰＤ結果（図１８）は良好な結晶性を示す。示差走査熱量測定を使用しておよそ１５９℃の溶融温度を観察した（図１９）。

【０３７５】
化合物１－Ｂの結晶形態４のＸＲＰＤ測定値を測定した。観察されたピークを表２２に示す。顕著なピークを表２３に列挙する。
【０３７６】
【表２８】

表２２

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
8.5	10.4	19.5
9.6	9.2	100.0
11.6	7.6	75.7
14.1	6.3	10.4
16.1	5.5	13.5
16.6	5.3	46.0
17.9	5.0	5.7
19.1	4.6	34.5
19.4	4.6	36.0
19.7	4.5	15.1
20.8	4.3	2.8
22.5	4.0	5.2
23.1	3.9	6.6
24.2	3.7	20.2
25.4	3.5	23.8
27.4	3.3	2.8
28.6	3.1	7.1
31.0	2.9	8.1
32.6	2.8	2.7

【０３７７】
【表２９】

表２３

回折角 °2θ (度)	*d* 間隔 (Å)	強度 (%)
8.5	10.4	19.5
9.6	9.2	100.0
11.6	7.6	75.7
16.1	5.5	13.5
16.6	5.3	46.0
19.1	4.6	34.5
19.4	4.6	36.0
24.2	3.7	20.2
25.4	3.5	23.8

【０３７８】
実施例８：水溶性および結晶化形態の特徴付け

形態Ａ、形態Ｃ、化合物１－Ａの形態１、および化合物１－Ｂの形態３の平衡溶解度を周囲温度にて水中で測定した。既知量の水を１ドラムガラスバイアルに入れ、室温で磁気撹拌しながら試料の重量アリコートを加えた。固形物が溶解した場合、溶媒の別のアリコートを添加した。形態Ａ、形態Ｂ、形態Ｃ、形態Ｄ、化合物１－Ａの形態１、および化合物１－Ｂの形態３の溶解度および特徴付けデータを表２４に示す。

【０３７９】

【表３０】

表２４

形態(ID)	TGA 重量減少 (wt%, 温度)	DSC における吸熱 (ピーク °C)	形態 ID	37 °C での H_2O 中の溶解度 (24 h, mg/mL)
形態 A	4.3 (110 °C)	108.5, 133.4, 153.3(発熱ピーク), 182.9	水和物	0.003
形態 B	4.0 (180 °C)	203.2	EtOH 溶媒和物	試験せず
形態 C	1.6 (180 °C)	203.4	無水和物	0.002
形態 D	10.5 (220 °C)	202.5	$CHCl_3$ 溶媒和物	試験せず
形態 E	遊離形態タイプＥは周囲条件に５時間曝露された後、遊離形態タイプＡに遷移した。			
化合物 1-A の形態 1	1.0 (200 °C)	226.6	無水和物	0.62
化合物 1-B の形態 3	1.0 (150 °C)	165.0	無水和物	7.1

【０３８０】

結果は、化合物１－Ｂの形態３が、試験した他の形態よりも実質的により可溶性であることを示した。

【０３８１】

実施例９：動力学的溶解度

形態Ａ、形態Ｃ、化合物１－Ａの形態１、および化合物１－Ｂの形態３の動力学的溶解度試験を、水、ＳＧＦ、ＦａＳＳＩＦ、及びＦｅＳＳＩＦを用いて、３７℃で、１、４、および２４時間のサンプリング時間で実施した。およそ４０ｍｇの固体を、およそ１０ｍｇ／ｍＬの用量濃度で３ｍＬの各培地中に懸濁した。調製した懸濁液をローリング（２５ｒｐｍ）により平衡化した。各時点でおよそ１．０ｍＬの懸濁液を抽出し、遠心分離して沈殿物および上清を得た。濾過後の上清について溶解度およびｐＨを試験し、単離した沈殿物をＸＲＰＤによって試験した。動力学的溶解度の結果を表２５に示す。

【０３８２】

形態Ａ（０．００３ｍｇ／ｍＬ）、形態Ｃ（０．００２ｍｇ／ｍＬ）および形態１の化合物１－Ａ（０．６２ｍｇ／ｍＬ）と比較したとき、化合物１－Ｂの形態３が、水中の最

も高い溶解度（７．１ｍｇ／ｍＬ）を示した。

【０３８３】

形態Ａおよび形態Ｃは、４つの緩衝液中での平衡後２４時間、形態変化を示さなかった。

【０３８４】

化合物１－Ａの形態１は、水中での平衡の後１時間、形態変化を示さなかった。化合物１－Ａの形態１は、ＳＧＦおよびＦｅＳＳＩＦ中での平衡後１時間で形態Ａに遷移した。化合物１－Ａの形態１は、ＦａＳＳＩＦ中での平衡後１、４、または２４時間でタイプＡに遷移した。

【０３８５】

化合物１－Ｂの形態３は、ＳＧＦまたはＦａＳＳＩＦ中での平衡後１、４、または２４時間でタイプＡに遷移した。化合物１－Ｂの形態３は、ＦｅＳＳＩＦ中での平衡後１時間で形態Ａに遷移した。化合物１－Ｂの形態３は、水中での平衡後２４時間で形態Ａに遷移した。

【０３８６】

【表３１】

表２５

試料	緩衝液	1時間			4時間			24時間		
		S	pH	FC	S	pH	FC	S	pH	FC
形態 A	H_2O (pH=8.4)	0.003	8.1	N	0.001	8.3	N	0.003	-	N
形態 C		0.004	7.4	N	0.002	7.9	N	0.002	7.0	N
化合物 1-A の形態 1		0.67	8.6	N	0.78	9.0	N	0.62	9.5	Y
化合物 1-B の形態 3		7.3	9.2	G	7.3	9.5	G	7.1	9.7	Y
形態 A	SGF (pH=1.8)	0.022	1.9	N	0.022	2.0	N	0.022	2.0	N
形態 C		0.005	2.0	N	0.005	2.0	N	0.004	2.0	N
化合物 1-A の形態 1		0.60*	7.8	Y	0.91*	8.2	Y	1.00*	8.4	Y
化合物 1-B の形態 3		1.64*	7.9	Y	1.22*	8.2	Y	1.84*	8.4	Y
形態 A	FaSSIF (pH=6.5)	0.029	6.6	N	0.026	6.7	N	0.017	6.8	N
形態 C		0.040	6.5	N	0.043	6.5	N	0.042	6.5	N
化合物 1-A の形態 1		1.90*	7.0	Y	0.37*	7.6	Y	4.08*	7.8	Y
化合物 1-B の形態 3		1.68*	7.0	Y	3.15*	7.7	Y	5.08*	7.8	Y
形態 A	FeSSIF (pH=5.0)	0.050	5.3	N	0.050	5.5	N	0.080	5.7	N
形態 C		0.050	5.0	N	0.054	5.1	N	0.061	5.1	N
化合物 1-A の形態 1		0.35*	6.4	Y	0.42*	6.6	Y	0.41*	6.5	Y
化合物 1-B の形態 3		0.46*	6.4	Y	0.50*	6.4	Y	0.49*	6.6	Y

S: 溶解度(mg/mL), FC: 形態変化, N: 固形形態は変更なし, Y: 固形形態が変化, -: 試料が試験には不十分。

*: 懸濁液は 5 分間の 6000rpm 未満の遠心分離および 0.22μm PTFE フィルタを通す濾過 2 回の後で得られた。

SGF = 模擬胃液 c 流体; FaSSIF: 絶食状態の模擬腸液; FeSSIF: 食事した状態の模擬腸液

【０３８７】

実施例１０：物理的および化学的安定性

化合物１－Ａの形態１、化合物１－Ｂの形態３、および形態Ａの物理的および化学的安定性を、２５℃／６０％ＲＨおよび４０℃／７５％ＲＨ下で試験した。各結晶形態の固形物試料約２０ｍｇをＨＰＬＣバイアル（オープンディッシュ）に加え、次いで２５℃／６０％ＲＨまたは４０℃／７５％ＲＨ下で保存した。１週間後、試料を試験条件から取り出し、ＨＰＬＣおよびＸＲＰＤによって分析して、それぞれ化学的および物理的安定性を評価した。化合物１－Ａの形態１、化合物１－Ｂの形態３、および形態Ａは、表２６に示すように、２５℃／６０％ＲＨおよび４０℃／７５％ＲＨの条件下で有意な分解および／ま

たは形態変化を示さなかった。

【０３８８】

【表３２】

表２６

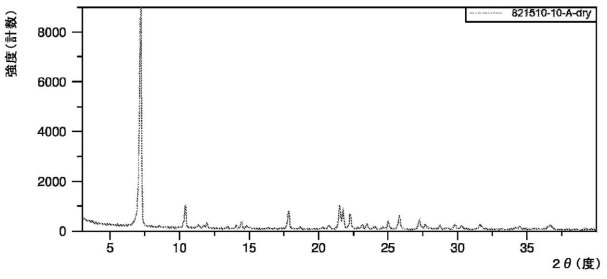
固形形態 (ID)	条件	初期	安定性結果 (１週間解放)		
		純度 (面積%)	純度 (面積%)	形態変化	外見
化合物 1-A の形態 1	25 °C/60%RH	99.79	99.73	変化なし	変化なし
	40 °C/75%RH		99.73		
化合物 1-B の形態 3	25 °C/60%RH	99.77	99.72		
	40 °C/75%RH		99.73		
形態 A	25 °C/60%RH	99.78	99.82		
	40 °C/75%RH		99.75		

【０３８９】

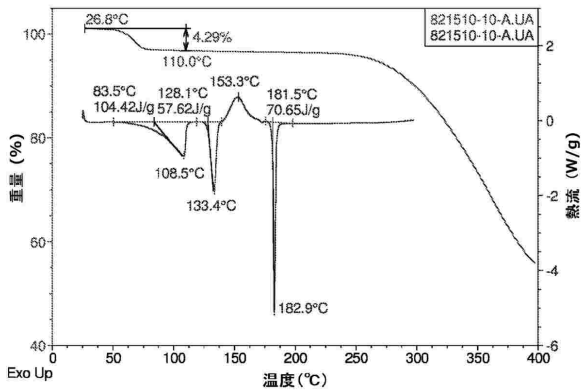
上記は、明確性および理解を目的として、例証および実施例として、ある程度詳細に説明されたが、本開示の精神から逸脱することなく、多数のおよび種々の修正が行われ得ることが、当業者によって理解されるであろう。したがって、本明細書に開示される形態は、例示にすぎず、本開示の範囲を限定することを意図するものではなく、むしろ、本開示の真の範囲および精神に入る全ての修正および代替を包含することも明確に理解されたい。

【図面】

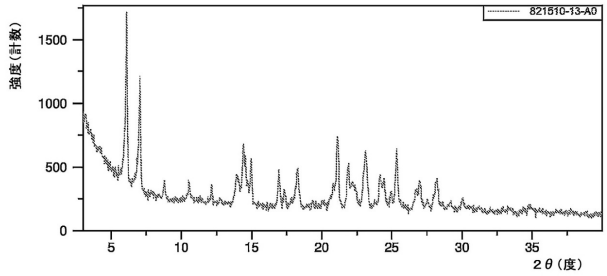
【図１】



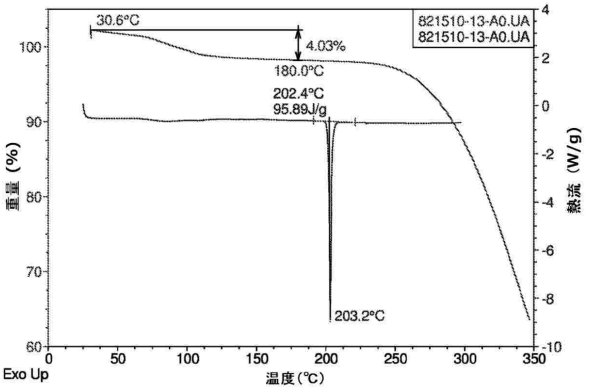
【図２】



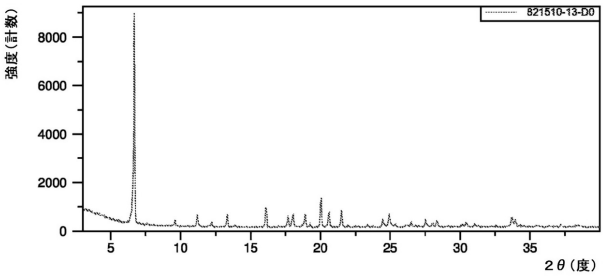
【図３】


821510-13-A0
強度（計数）
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

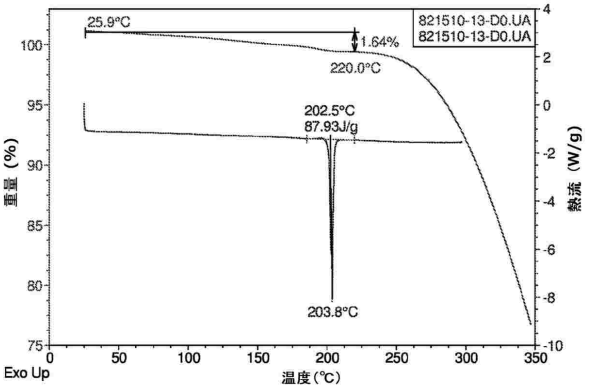
【図４】


30.6°C
4.03%
180.0°C
202.4°C
95.89J/g
203.2°C
821510-13-A0.UA
821510-13-A0.UA
重量（%）
熱流（W/g）
Exo Up
温度（℃）

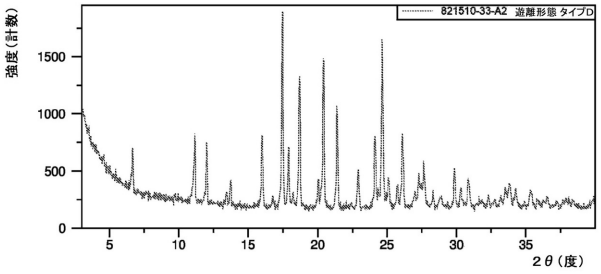
【図５】


821510-13-D0
強度（計数）
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（度）

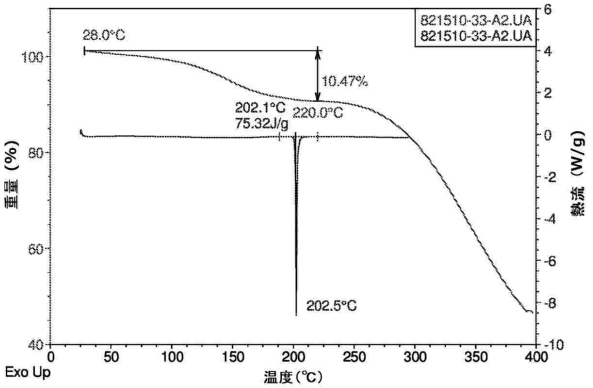
【図６】


25.9°C
1.64%
220.0°C
202.5°C
87.93J/g
203.8°C
821510-13-D0.UA
821510-13-D0.UA
重量（%）
熱流（W/g）
Exo Up
温度（℃）

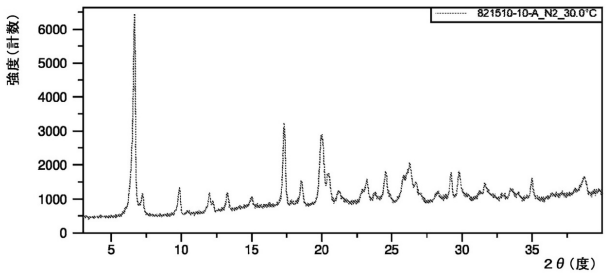
【図７】


821510-33-A2 遊離形態 タイプD
強度(計数)
2θ(度)

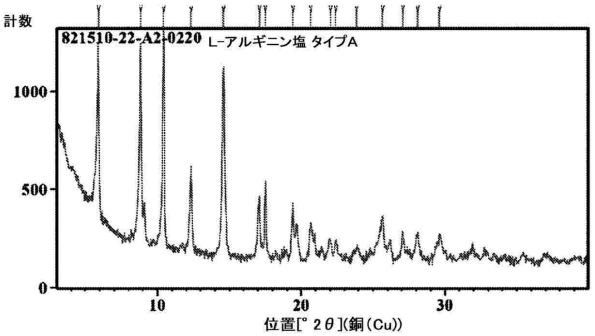
【図８】


821510-33-A2.UA
821510-33-A2.UA
28.0°C
10.47%
202.1°C
220.0°C
75.32J/g
202.5°C
重量(%)
熱流(W/g)
Exo Up
温度(°C)

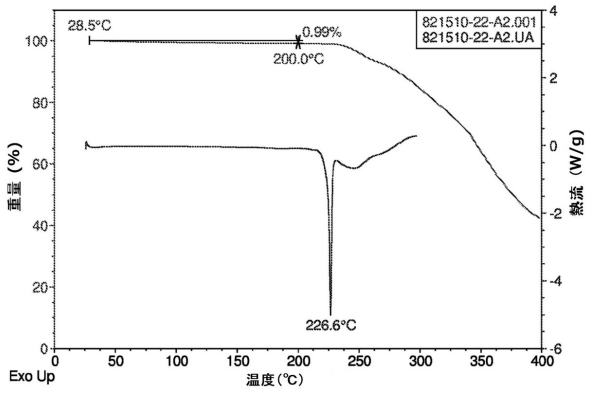
【図９】


821510-10-A_N2_30.0°C
強度(計数)
2θ(度)

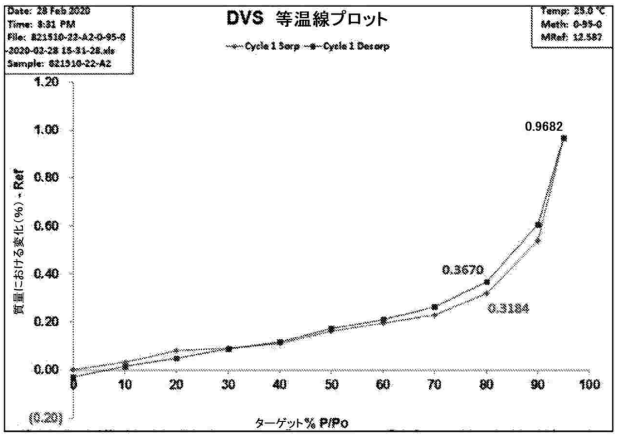
【図１０】


計数
821510-22-A2-0220 L-アルギニン塩 タイプA
位置[° 2θ](銅(Cu))

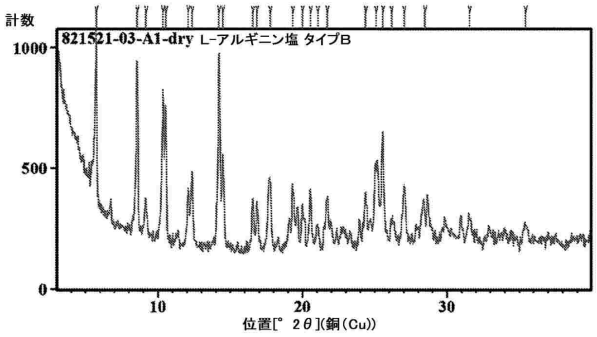
【図１１】



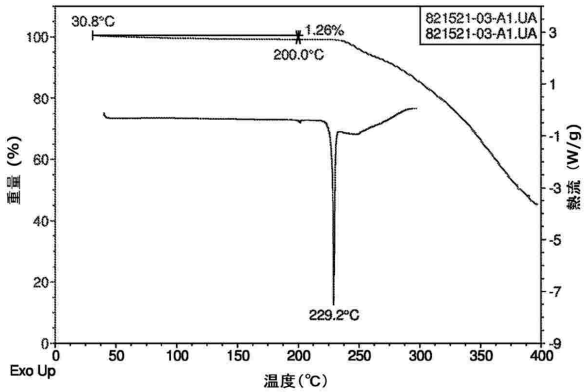
【図１２】



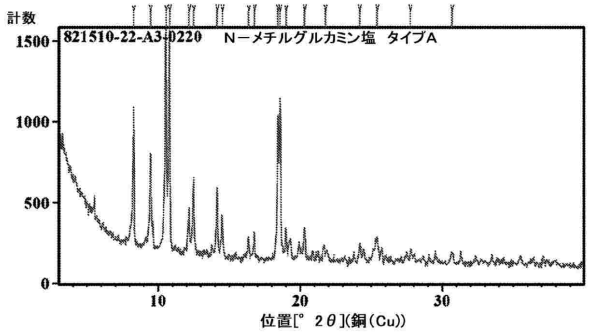
【図１３】



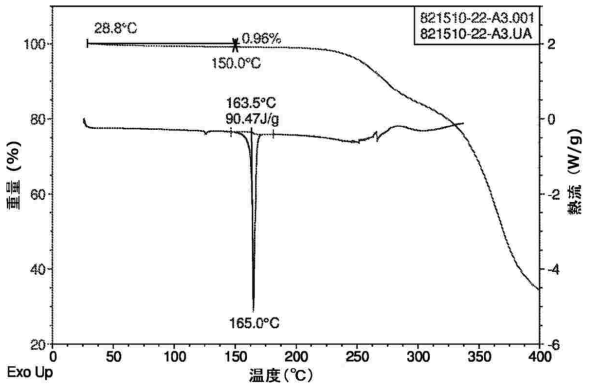
【図１４】



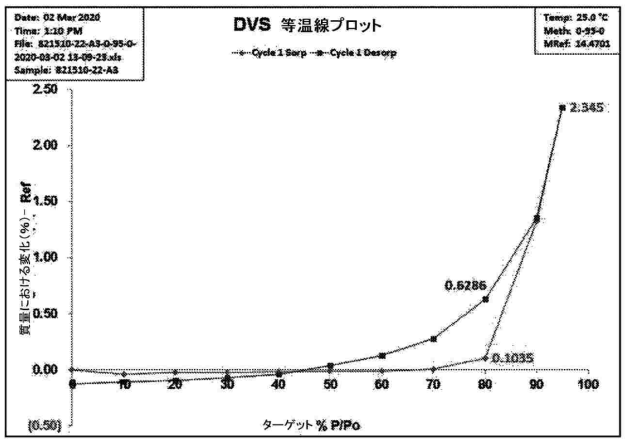
【図１５】



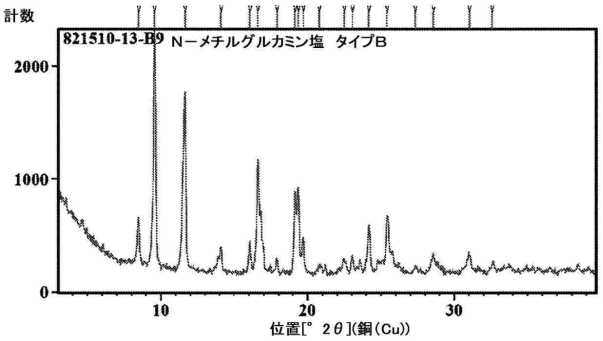
【図１６】



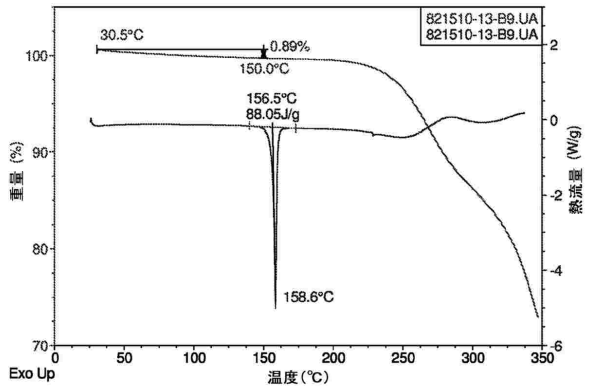
【図１７】



【図１８】



【図１９】


821510-13-B9.UA
821510-13-B9.UA
30.5°C
0.89%
150.0°C
156.5°C
88.05J/g
158.6°C
重量 (%)
熱流量 (W/g)
温度 (°C)
Exo Up

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/020428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)

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)

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)

Google image search of "autotaxin inhibitor" to locate the names and registry number of the claimed compound of Formula (I). Registry number search of the claimed compound using Registry and CAPLUS. Keywords "Cudetaxestat" or the synonym "BLD-0409" in CAPLUS. Applicant name and Inventor names in DOCDB, DWPI and IP Australia Internal Databases.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] 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	Date of mailing of the international search report
8 June 2023	08 June 2023
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	**Authorised officer** Chris Addicott AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2662

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2023/020428
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015077503 A1 (PHARMAKEA, INC.) 28 May 2015 Compound no. 1-13 in Example 8 on page 83; paragraphs [0081], [0085], [00101], [00203], [00205], [00266] and [00413]	1, 5-7, 11-26, 30-38, 42-50
X	WO 2016191427 A1 (PHARMAKEA, INC.) 01 December 2016 Compound B and Compound B sodium salt in Example 2 on page 79; paragraphs [0008], [0017], [0062], [0063], [00212], [00214], [00244] and [00371]	1, 5-7, 11-26, 30-38, 42-50

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2023/020428

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2015077503 A1	28 May 2015	None	
WO 2016191427 A1	01 December 2016	None	

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

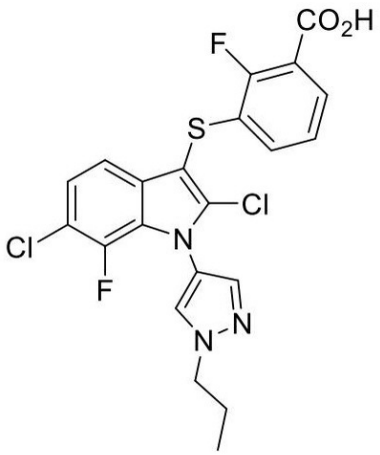
（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

・ストリート ５０ スイート ４５０

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 GA14 GA15 MA01 MA04 NA20 ZB21

【要約の続き】



(I)

【選択図】 図１