

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5566907号  
(P5566907)

(45) 発行日 平成26年8月6日 (2014.8.6)

(24) 登録日 平成26年6月27日 (2014.6.27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 5/103 (2006.01)

C O 7 K 5/103

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/12

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 K 37/66

G

請求項の数 14 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-539659 (P2010-539659)  
 (86) (22) 出願日 平成20年12月12日 (2008.12.12)  
 (65) 公表番号 特表2011-507869 (P2011-507869A)  
 (43) 公表日 平成23年3月10日 (2011.3.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/086587  
 (87) 国際公開番号 W02009/085659  
 (87) 国際公開日 平成21年7月9日 (2009.7.9)  
 審査請求日 平成23年9月14日 (2011.9.14)  
 (31) 優先権主張番号 61/015,795  
 (32) 優先日 平成19年12月21日 (2007.12.21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015  
 4 ニューヨーク パーク アベニュー  
 345  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N- (TERT-ブトキシカルボニル) -3-メチル-L-バリル- (4R) -4- ( (7-クロロ-4-メトキシ-1-イソキノリニル) オキシ) -N- ( (1R, 2S) -1- (シクロ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

単位格子パラメーター：

格子定数：

a = 10 . 0802

b = 16 . 6055

c = 24 . 9294

= 90 . 00°

= 90 . 00°

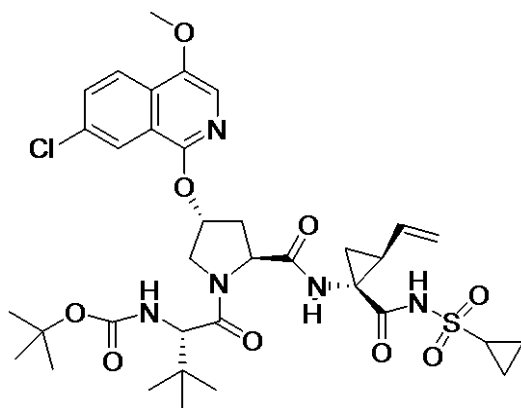
= 90 . 00°

空間群 P 2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub>

分子数 / 単位格子 4

を特徴とし、ここで、該結晶フォームの測定値は 20 から 25 の間の温度での値である、  
 式：

## 【化 1】



の化合物の水和物の結晶。

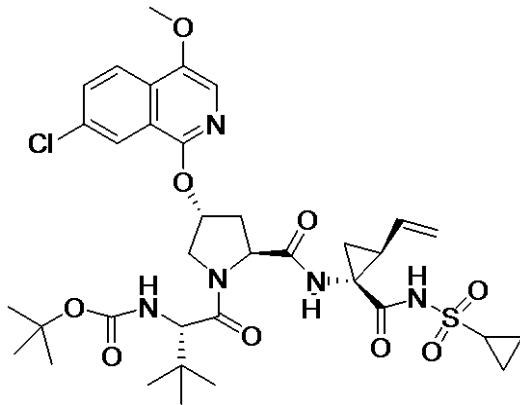
## 【請求項 2】

表

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
S(1)	4633(2)	1649(1)	6093(1)	O(8)	2101(3)	6221(2)	4962(2)
N(1)	4351(5)	2223(2)	5569(2)	C(1)	2870(11)	464(5)	5759(4)
N(2)	3770(4)	3280(2)	4728(1)	C(2)	4303(8)	668(3)	5873(3)
N(3)	3590(4)	4937(2)	5607(2)	C(3)	3535(11)	137(4)	6251(3)
N(4)	2677(6)	4277(4)	6916(2)	C(4)	5005(5)	2093(3)	5089(2)
O(1)	3677(8)	1898(3)	6465(2)	C(5)	4463(4)	2547(3)	4620(2)
O(2)	5997(7)	1682(4)	6230(3)	C(6)	5213(6)	2451(3)	4100(2)
O(3)	5891(4)	1613(2)	5053(2)	C(7)	3892(6)	2041(3)	4159(2)
O(4)	5570(3)	3910(2)	5093(2)	C(8)	3733(7)	1146(4)	4208(2)
O(5)	3215(3)	3701(2)	5941(1)	C(9)	4597(9)	621(4)	4048(5)
O(6)	1838(7)	5342(6)	7297(3)	C(10)	4385(4)	3907(2)	4968(2)
O(7)	965(8)	4111(6)	7476(3)	C(11)	3500(4)	4639(2)	5061(2)
C(12)	3970(6)	5355(3)	4730(2)	C(30)	304(8)	6707(3)	4469(3)
C(13)	3495(5)	6077(3)	5045(2)	C(31)	-584(7)	6494(3)	4875(3)
C(14)	3637(6)	5819(3)	5640(2)	C(32)	-1848(7)	6620(4)	4807(5)
C(15)	3451(5)	4424(3)	6021(2)	C(33)	-2325(15)	6965(6)	4310(7)
C(16)	3606(6)	4702(3)	6603(2)	C(34)	-1576(17)	7197(5)	3918(5)
C(17)	5104(7)	4618(4)	6797(3)	Cl(1)	-2988(2)	6335(2)	5319(2)
C(18)	5991(7)	5136(5)	6512(3)	C(4')	-530(14)	5479(13)	7544(9)
C(19)	5075(13)	4835(6)	7407(3)	C(3')	1250(30)	6541(9)	7751(10)
C(20)	5573(8)	3749(5)	6748(4)	C(2')	1088(19)	5236(10)	8267(5)
C(21)	1764(11)	4565(8)	7247(3)	C(1')	921(17)	5659(9)	7735(6)
C(26)	1723(7)	6568(3)	4504(2)	O(28)	253(10)	7631(5)	3159(3)
N(5)	2626(8)	6756(3)	4152(2)	C(28)	1165(18)	7762(10)	2753(6)
C(27)	2129(14)	7105(5)	3682(3)	OW	1760(70)	6690(30)	6150(30)
C(28)	820(19)	7272(4)	3590(3)				
C(29)	-131(13)	7075(3)	3984(3)				

中に示す単位格子内の分率原子座標を特徴とする、式：

## 【化 2】



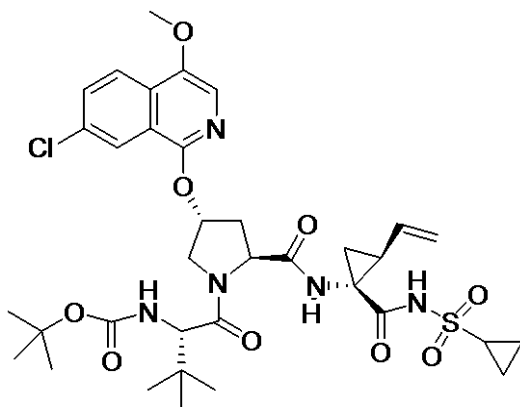
10

の化合物の水和物の結晶。

## 【請求項 3】

20 から 25 の間の温度で、2 値が  $6.3 \pm 0.1$ 、 $7.1 \pm 0.1$ 、 $9.4 \pm 0.1$ 、 $10.3 \pm 0.1$ 、 $12.7 \pm 0.1$ 、 $13.8 \pm 0.1$ 、 $17.5 \pm 0.1$ 、 $18.7 \pm 0.1$ 、 $20.6 \pm 0.1$  および  $22.5 \pm 0.1$  の粉末 X - 線回折パターンの特性ピークを有する、式：

## 【化 3】



20

の化合物の水和物の結晶。

## 【請求項 4】

a) 以下の数値：

格子定数：

$$a = 10.0802$$

$$b = 16.6055$$

$$c = 24.9294$$

$$\alpha = 90.00^\circ$$

$$\beta = 90.00^\circ$$

$$\gamma = 90.00^\circ$$

空間群  $P2_12_12_1$

分子数 / 単位格子 1

30

40

と等価であるパラメーターを有する単位格子であって、ここで、該結晶フォームの測定値は 20 から 25 の間の温度での値である、該単位格子；

b) 20 から 25 の間の温度で、2 値が  $6.3 \pm 0.1$ 、 $7.1 \pm 0.1$ 、 $9.4 \pm 0.1$ 、 $10.3 \pm 0.1$ 、 $12.7 \pm 0.1$ 、 $13.8 \pm 0.1$ 、 $17.5 \pm 0.1$ 、 $18.7 \pm 0.1$ 、 $20.6 \pm 0.1$  および  $22.5 \pm 0.1$  の粉末 X - 線回折パターンの特性ピーク；および / または、

c) 表

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
S(1)	4633(2)	1649(1)	6093(1)	O(8)	2101(3)	6221(2)	4962(2)
N(1)	4351(5)	2223(2)	5569(2)	C(1)	2870(11)	464(5)	5759(4)
N(2)	3770(4)	3280(2)	4728(1)	C(2)	4303(8)	668(3)	5873(3)
N(3)	3590(4)	4937(2)	5607(2)	C(3)	3535(11)	137(4)	6251(3)
N(4)	2677(6)	4277(4)	6916(2)	C(4)	5005(5)	2093(3)	5089(2)
O(1)	3677(8)	1898(3)	6465(2)	C(5)	4463(4)	2547(3)	4620(2)
O(2)	5997(7)	1682(4)	6230(3)	C(6)	5213(6)	2451(3)	4100(2)
O(3)	5891(4)	1613(2)	5053(2)	C(7)	3892(6)	2041(3)	4159(2)
O(4)	5570(3)	3910(2)	5093(2)	C(8)	3733(7)	1146(4)	4208(2)
O(5)	3215(3)	3701(2)	5941(1)	C(9)	4597(9)	621(4)	4048(5)
O(6)	1838(7)	5342(6)	7297(3)	C(10)	4385(4)	3907(2)	4968(2)
O(7)	965(8)	4111(6)	7476(3)	C(11)	3500(4)	4639(2)	5061(2)
C(12)	3970(6)	5355(3)	4730(2)	C(30)	304(8)	6707(3)	4469(3)
C(13)	3495(5)	6077(3)	5045(2)	C(31)	-584(7)	6494(3)	4875(3)
C(14)	3637(6)	5819(3)	5640(2)	C(32)	-1848(7)	6620(4)	4807(5)
C(15)	3451(5)	4424(3)	6021(2)	C(33)	-2325(15)	6965(6)	4310(7)
C(16)	3606(6)	4702(3)	6603(2)	C(34)	-1576(17)	7197(5)	3918(5)
C(17)	5104(7)	4618(4)	6797(3)	Cl(1)	-2988(2)	6335(2)	5319(2)
C(18)	5991(7)	5136(5)	6512(3)	C(4')	-530(14)	5479(13)	7544(9)
C(19)	5075(13)	4835(6)	7407(3)	C(3')	1250(30)	6541(9)	7751(10)
C(20)	5573(8)	3749(5)	6748(4)	C(2')	1088(19)	5236(10)	8267(5)
C(21)	1764(11)	4565(8)	7247(3)	C(1')	921(17)	5659(9)	7735(6)
C(26)	1723(7)	6568(3)	4504(2)	O(28)	253(10)	7631(5)	3159(3)
N(5)	2626(8)	6756(3)	4152(2)	C(281)	1165(18)	7762(10)	2753(6)
C(27)	2129(14)	7105(5)	3682(3)	OW	1760(70)	6690(30)	6150(30)
C(28)	820(19)	7272(4)	3590(3)				
C(29)	-131(13)	7075(3)	3984(3)				

10

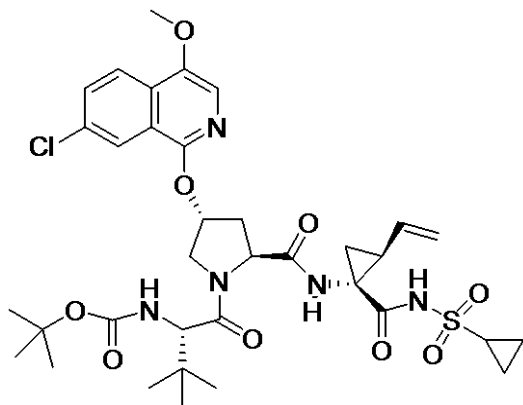
20

30

中に示される単位格子内の分率原子座標の特徴；

の1つ以上を特徴とする、式：

【化4】



40

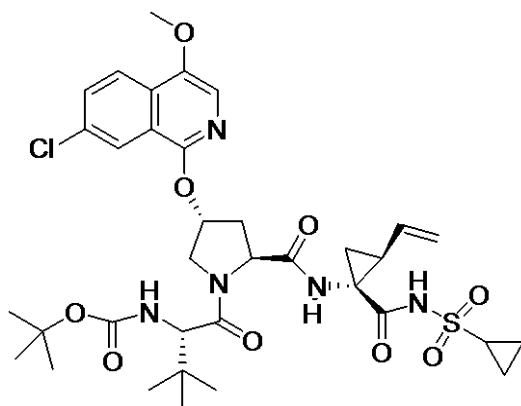
の化合物の水和物の結晶。

【請求項5】

20 から 25 の間の温度で、2 値が  $7.3 \pm 0.1$ 、 $9.1 \pm 0.1$ 、 $10.0 \pm 0.1$ 、 $10.6 \pm 0.1$ 、 $11.1 \pm 0.1$ 、 $12.3 \pm 0.1$ 、 $15.6 \pm 0.1$ 、 $20.1 \pm 0.1$ 、 $20.9 \pm 0.1$ 、および  $27.8 \pm 0.1$  の粉末 X - 線回折パターンの特性ピークを有する、式：

50

## 【化 5】



10

の化合物の無水物の結晶。

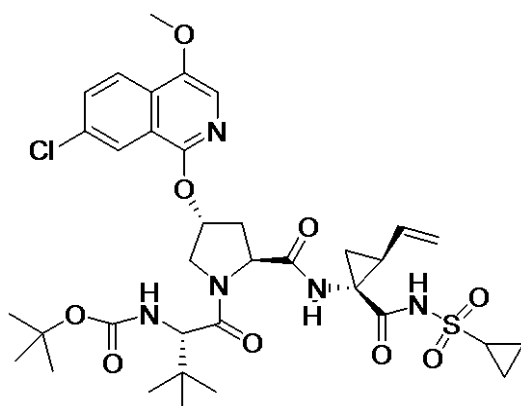
## 【請求項 6】

a) 20 から 25 の間の温度で、2 値が  $7.3 \pm 0.1$ 、 $9.1 \pm 0.1$ 、 $10.0 \pm 0.1$ 、 $10.6 \pm 0.1$ 、 $11.1 \pm 0.1$ 、 $12.3 \pm 0.1$ 、 $15.6 \pm 0.1$ 、 $20.1 \pm 0.1$ 、 $20.9 \pm 0.1$ 、および  $27.8 \pm 0.1$  の粉末 X - 線回折パターンの特性ピーク；および / または、

c) 典型的に 140 - 145 の範囲で融解し始め、続いて分解する第 1 の吸熱；  
の 1 つ以上を特徴とする、式：

20

## 【化 6】



30

の化合物の無水物の結晶。

## 【請求項 7】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の結晶および請求項 5 または 6 に記載の結晶の混合物。

## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の結晶、請求項 5 または 6 に記載の結晶、またはそれらの混合物、および医薬的に許容し得る担体または希釈物を含有する医薬組成物。

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の結晶、請求項 5 または 6 に記載の結晶、またはそれらの混合物を、抗 HCV 活性を有する追加化合物の少なくとも 1 つと組み合わせて含有する医薬組成物。

40

## 【請求項 10】

該抗 HCV 活性を有する追加化合物の少なくとも 1 つがインターフェロンまたはリバビリンである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

インターフェロンが、インターフェロンアルファ 2 B、ペグインターフェロンアルファ、コンセンサスインターフェロン、インターフェロンアルファ 2 A、またはリンパ芽球様インターフェロンタウから選ばれる、請求項 10 に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 1 2】

該追加化合物の少なくとも 1 つが、インターロイキン 2、インターロイキン 6、インターロイキン 12、1 型ヘルパー T 細胞応答の発生を増大する化合物、干渉 RNA、アンチセンス RNA、イミキモド、リバビリン、イノシン 5'-モノホスフェートデヒドロゲナーゼインヒビター、アマンタジン、またはリマンタジンから選ばれる、請求項 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の結晶、請求項 5 または 6 に記載の結晶、またはそれらの混合物を含む、哺乳動物の HCV 感染症の治療剤。

## 【請求項 1 4】

該哺乳動物がヒトである、請求項 1 3 に記載の治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【関連出願】

## 【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2007 年 12 月 21 日に提出された米国特許仮出願第 61/015,795 号の利益を主張する。

## 【技術分野】

## 【0002】

本出願は一般的に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-(4R)-4-((7-クロロ-4-メトキシ-1-イソキノリニル)オキシ)-N-((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-L-プロリンアミドの結晶フォームに関する。本出願はまた一般的に、1 個以上の結晶フォームを含有する医薬組成物、並びに C 型肝炎ウイルス(HCV)の処置における結晶フォームの使用方法、および該結晶フォームを得る方法にも関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

C 型肝炎ウイルス(HCV)は、主要なヒト病原体であり、世界中で 1 億 7 千万人が感染していると推定され、これはヒト免疫不全ウイルス 1 型の感染数の概ね 5 倍である。これらの HCV 感染者のかなりの割合が肝硬変および肝細胞癌を含めた重篤な進行性肝疾患を発症する。

## 【0004】

現在、最も有効な HCV 治療は、アルファ-インターフェロンおよびリバビリンの組合せを用いており、これは患者の 40% において持続的効果をもたらしている。ペグアルファ-インターフェロンは単独療法としては未修飾アルファ-インターフェロンより優れていることを、最近の臨床結果は示している。しかし、ペグアルファ-インターフェロンおよびリバビリンの組合せを伴う試験的な治療計画をもってしても、患者の大部分は、ウイルス量が持続的に減少することがない。それ故に、HCV 感染症の有効な治療法の開発が、明確かつ長年にわたって必要とされている。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

本発明は一般的に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-(4R)-4-((7-クロロ-4-メトキシ-1-イソキノリニル)オキシ)-N-((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-L-プロリンアミドの結晶フォームを提供することを目的とする。本発明はまた一般的に、1 個以上の該結晶フォームを含有する医薬組成物、並びに C 型肝炎ウイルス(HCV)の処置における該結晶フォームの使用方法、および該結晶フォームを得る方法も提供することを目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

10

20

30

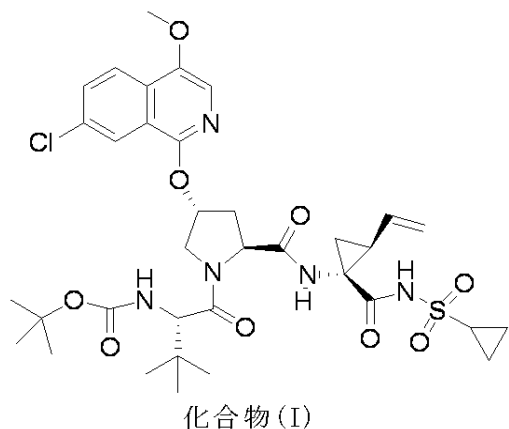
40

50

該化合物N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-(4R)-4-((7-クロロ-4-メトキシ-1-イソキノリニル)オキシ)-N-((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-L-プロリンアミドは、HCV感染症の処置に有用である。広範な結晶化研究の間に、2つの結晶性遊離酸フォーム（本明細書においてフォームH-1（水和物）およびフォームT1F-1/2（無水物）と称する）を単離した。これら各々のフォームは大規模で繰り返し結晶化することができ、各多形は商業的利用に許容される特性を有することが見いだした。

【0007】

【化1】

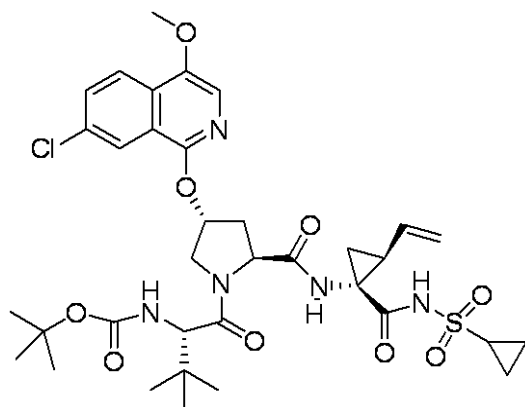


湿度に依存して、化合物(I)は、T1F-1/2(<15%相対湿度)として、H-1(>45%相対湿度)として、または~15-45%相対湿度では2つの混合物として存在し得る。図1は、フォームH-1およびT1F-1/2の相互変換を相対湿度の関数として示す。水溶液中において、化合物(I)はH-1として存在し、フォームT1F-1/2は、水に懸濁されると急速にH-1に変換する。

【0008】

第1の態様において、本願発明の開示は式：

【化2】



のフォームH-1を提供する。

【0009】

第2の態様において、本願発明の開示は、

単位格子パラメーター：

格子定数：

$$a = 10.0802$$

$$b = 16.6055$$

$$c = 24.9294$$

$$= 90.00^\circ$$

$$= 90.00^\circ$$

10

20

30

40

50

$= 90.00^\circ$

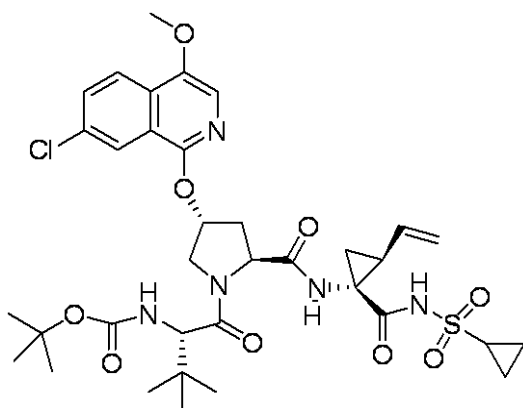
空間群  $P2_12_12_1$

分子数 / 単位格子 4

を特徴とし、ここで、該結晶フォームの測定値は約 20 から約 25 の間の温度での値である、

式：

【化 3】



10

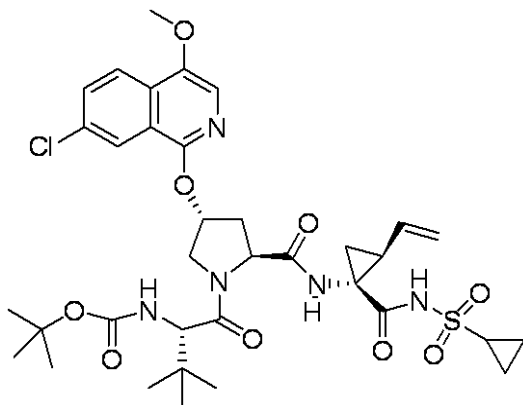
のフォーム H - 1 を提供する。

【0010】

20

第 3 の態様において、本願発明の開示は、表 3 中に示す単位格子内の分率原子座標を特徴とする、式：

【化 4】



30

のフォーム H - 1 を提供する。

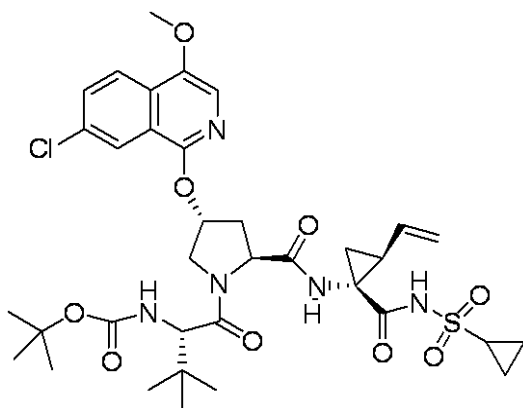
【0011】

第 4 の態様において、本願発明の開示は、約 20 から約 25 の間の温度で、2 値が  $6.3 \pm 0.1$ 、 $7.1 \pm 0.1$ 、 $9.4 \pm 0.1$ 、 $10.3 \pm 0.1$ 、 $12.7 \pm 0.1$ 、 $13.8 \pm 0.1$ 、 $17.5 \pm 0.1$ 、 $18.7 \pm 0.1$ 、 $20.6 \pm 0.1$  および  $22.5 \pm 0.1$  の粉末 X - 線回折パターンの特性ピークを有する、式：

40



## 【化 5】



10

のフォーム H - 1 を提供する。

## 【 0 0 1 2 】

第 5 の態様において、本願発明の開示は、

a) 以下の数値：

格子定数：

$$a = 10.0802$$

$$b = 16.6055$$

$$c = 24.9294$$

$$\alpha = 90.00^\circ$$

$$\beta = 90.00^\circ$$

$$\gamma = 90.00^\circ$$

空間群  $P2_12_12_1$

分子数 / 単位格子 4

20

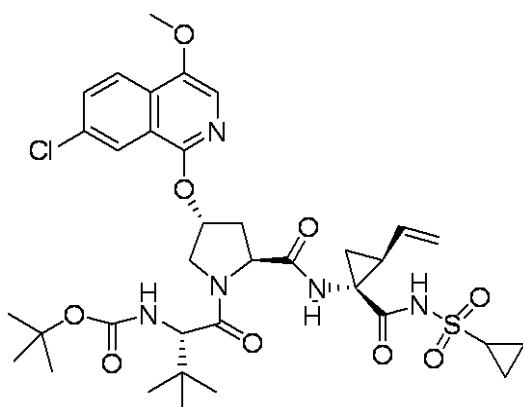
と実質的に等価であるパラメーターを有する単位格子であって、ここで、該結晶フォームの測定値は約 20 から約 25 の間の温度での値である、該単位格子；

b) 約 20 から約 25 の間の温度で、2 値が  $6.3 \pm 0.1$ 、 $7.1 \pm 0.1$ 、 $9.4 \pm 0.1$ 、 $10.3 \pm 0.1$ 、 $12.7 \pm 0.1$ 、 $13.8 \pm 0.1$ 、 $17.5 \pm 0.1$ 、 $18.7 \pm 0.1$ 、 $20.6 \pm 0.1$  および  $22.5 \pm 0.1$  の粉末 X - 線回折パターンの特性ピーク；および / または、

30

c) 表 3 中に示される単位格子内の分率原子座標の特徴；  
の 1 つ以上を特徴とする、式：

## 【化 6】



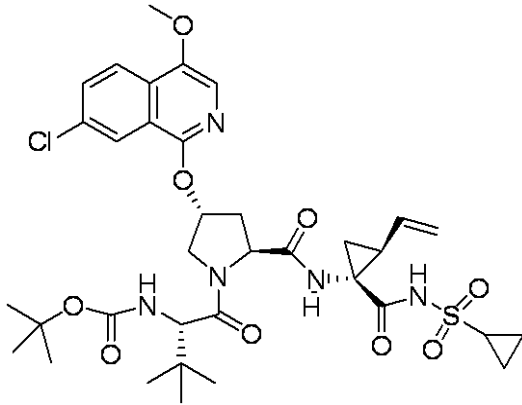
40

のフォーム H - 1 を提供する。

## 【 0 0 1 3 】

第 6 の態様において、本願発明の開示は、式：

## 【化 7】



10

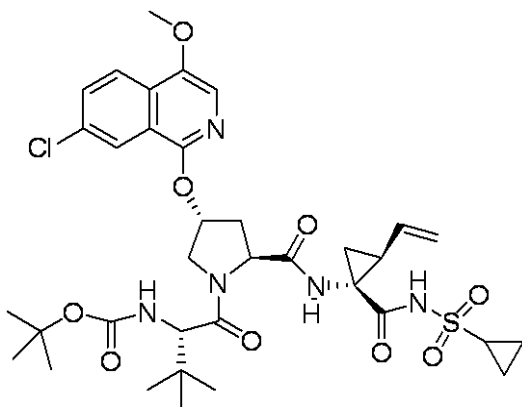
の実質的に純粋なフォーム H - 1 を提供する。

第 6 の態様の第 1 の実施態様において、フォーム H - 1 が少なくとも 95 重量パーセントの純度を有する。第 6 の態様の第 2 の実施態様において、フォーム H - 1 が少なくとも 99 重量パーセントの純度を有する。

## 【 0 0 1 4 】

第 7 の態様において、本願発明の開示は、式：

## 【化 8】



20

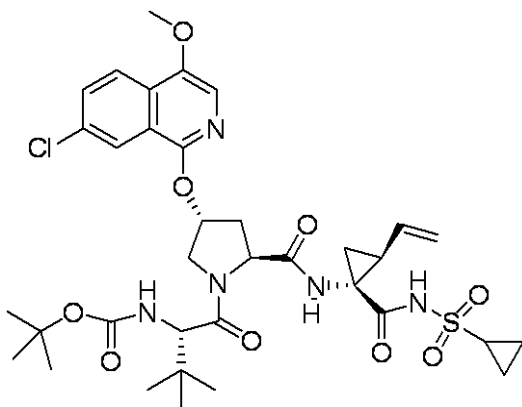
30

のフォーム T 1 F - 1 / 2 を提供する。

## 【 0 0 1 5 】

第 8 の態様において、本願発明の開示は、約 20 から約 25 の間の温度で、2 値が  $7.3 \pm 0.1$ 、 $9.1 \pm 0.1$ 、 $10.0 \pm 0.1$ 、 $10.6 \pm 0.1$ 、 $11.1 \pm 0.1$ 、 $12.3 \pm 0.1$ 、 $15.6 \pm 0.1$ 、 $20.1 \pm 0.1$ 、 $20.9 \pm 0.1$ 、および  $27.8 \pm 0.1$  の粉末 X - 線回折パターンの特徴ピークを有する、式：

## 【化 9】



40

のフォーム T 1 F - 1 / 2 を提供する。

## 【 0 0 1 6 】

50

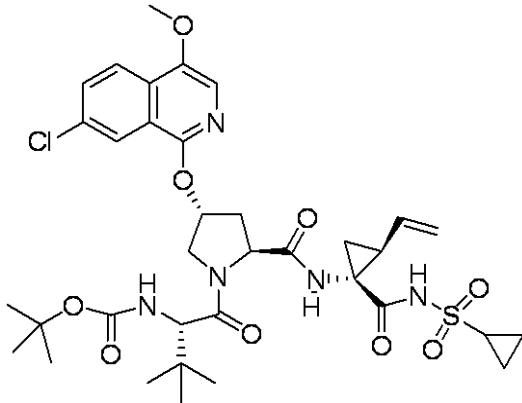
第 9 の態様において、本願発明の開示は、

a) 約 20 から約 25 の間の温度で、2 値が  $7.3 \pm 0.1$ 、 $9.1 \pm 0.1$ 、 $10.0 \pm 0.1$ 、 $10.6 \pm 0.1$ 、 $11.1 \pm 0.1$ 、 $12.3 \pm 0.1$ 、 $15.6 \pm 0.1$ 、 $20.1 \pm 0.1$ 、 $20.9 \pm 0.1$ 、および  $27.8 \pm 0.1$  の粉末 X - 線回折パターンの特性ピーク；および / または、

c) 典型的に 140 - 145 の範囲での開始、続く分解を有する融解に関連する第 1 の吸熱；

の 1 つ以上を特徴とする、式：

【化 10】



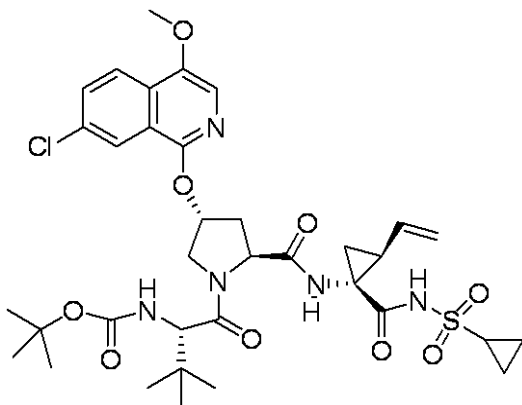
10

のフォーム T 1 F - 1 / 2 を提供する。

【0017】

第 10 の態様において、本願発明の開示は、式：

【化 11】



30

の実質的に純粋なフォーム T 1 F - 1 / 2 を提供する。

【0018】

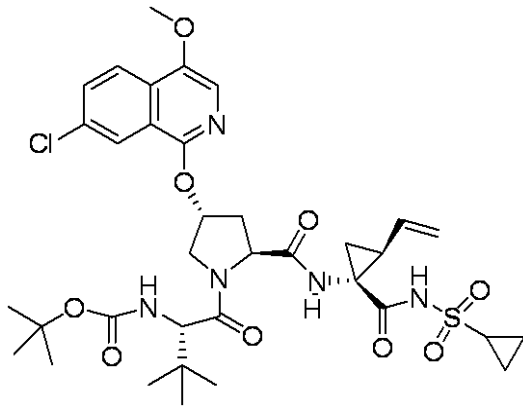
第 10 の態様の第 1 の実施態様において、フォーム T 1 F - 1 / 2 が少なくとも 95 重量パーセントの純度を有する。第 10 の態様の第 2 の実施態様において、フォーム T 1 F - 1 / 2 が少なくとも 99 重量パーセントの純度を有する。

40

【0019】

第 11 の態様において、本願発明の開示は、式：

## 【化 1 2】



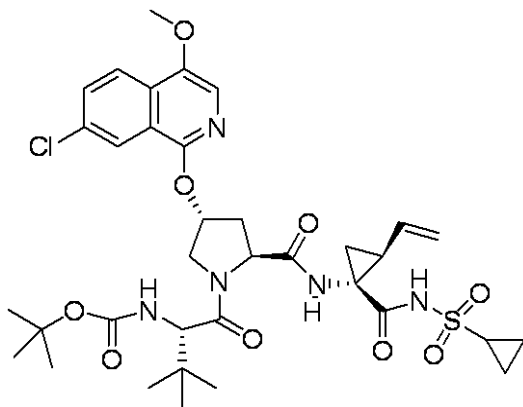
10

のフォーム H - 1 および フォーム T 1 F - 1 / 2 の混合物を提供する。

## 【 0 0 2 0】

第 1 2 の態様において、本願発明の開示は、式：

## 【化 1 3】



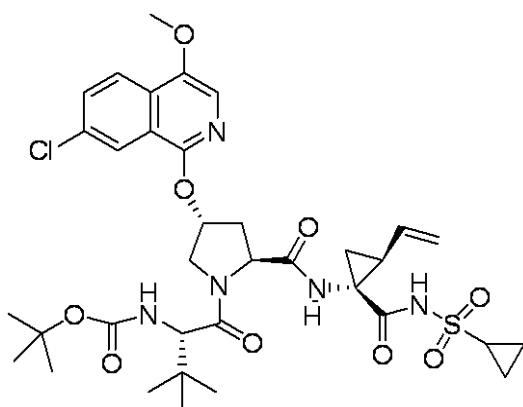
20

のフォーム H - 1、フォーム T 1 F - 1 / 2、またはそれらの混合物、および医薬的に許容し得る担体または希釈物を含有する医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 2 1】

第 1 3 の態様において、本願発明の開示は、式：

## 【化 1 4】



40

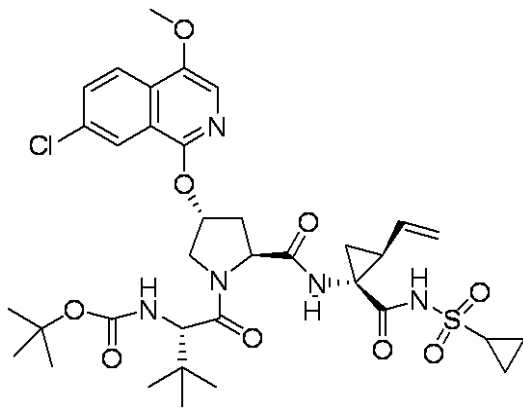
のフォーム H - 1、フォーム T 1 F - 1 / 2、またはそれらの混合物を、抗 H C V 活性を有する追加化合物の少なくとも 1 つと組み合わせて含有する医薬組成物を提供する。第 1 3 の態様の第 1 の実施態様において、抗 H C V 活性を有する追加化合物の少なくとも 1 つがインターフェロンまたはリバビリンである。第 1 3 の態様の第 2 の実施態様において、該インターフェロンが、インターフェロンアルファ 2 B、ペグインターフェロンアルファ、コンセンサスインターフェロン、インターフェロンアルファ 2 A、またはリンパ芽球様インターフェロンタウから選ばれる。

50

## 【 0 0 2 2 】

第 1 3 の態様の第 3 の実施態様において、本願発明の開示は、式：

## 【 化 1 5 】



10

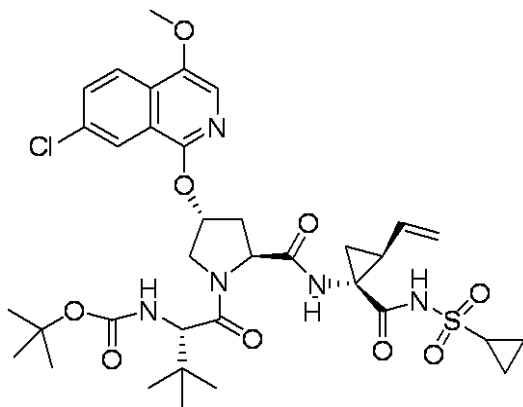
のフォーム H - 1、フォーム T 1 F - 1 / 2、またはそれらの混合物を、抗 H C V 活性を有する追加化合物の少なくとも 1 つと組み合わせて含有する医薬組成物であって、ここで、該追加化合物の少なくとも 1 つが、インターロイキン 2、インターロイキン 6、インターロイキン 1 2、1 型ヘルパー T 細胞応答の発生を増大する化合物、干渉 R N A、アンチセンス R N A、イミキモド、リバビリン、イノシン 5 ' - モノホスフェートデヒドロゲナーゼインヒビター、アマンタジン、またはリマンタジンから選ばれる、該医薬組成物を提

20

## 【 0 0 2 3 】

第 1 4 の態様において、本願発明の開示は、式：

## 【 化 1 6 】



30

のフォーム H - 1、フォーム T 1 F - 1 / 2、またはそれらの混合物の治療学的な有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物の H C V 感染症の処置方法を提供する。第 1 4 の態様の第 1 の実施態様において、該哺乳動物がヒトである。

## 【 0 0 2 4 】

本願発明の開示の他の実施態様は、本明細書中に記載する 2 個以上の実施態様および / または態様の適当な組合せを含み得る。

40

## 【 0 0 2 5 】

該開示の更に他の実施態様および態様が、以下に提示する記載によれば明白であろう。

## 【 0 0 2 6 】

本願発明の開示の化合物はまた互変異性体および回轉異性体として存在し得て、従って本願発明の開示はまた全ての互変異性体および回轉異性体を包含する。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 2 7 】

【 図 1 】 図 1 は、フォーム H - 1 および T 1 F - 1 / 2 の相互変換を相対湿度の関数として示す

50

【図 2】図 2 は、化合物 (I) の H - 1 結晶フォームの実験的およびシミュレート粉末 X - 線回折パターン (T = 室温で、CuK  $\lambda$  = 1.54178 Å) を示す。

【図 3】図 3 は、化合物 (I) の T 1 F - 1 / 2 結晶フォームの実験的およびインデックス付き粉末 X - 線回折パターン (T = 室温で、CuK  $\lambda$  = 1.54178 Å) を示す。

【図 4】図 4 は、T 1 F - 1 / 2 および H - 1 フォームの相互変換の粉末 X - 線回折分析を示す。

【図 5】図 5 は、化合物 (I) の H - 1 結晶フォームの示差走査熱量測定パターンを示す。

【図 6】図 6 は、化合物 (I) の T 1 F - 1 / 2 結晶フォームの示差走査熱量測定パターンを示す。

【図 7】図 7 は、化合物 (I) の T 1 F - 1 / 2 結晶フォームの固体 NMR スペクトルを示す。

【図 8】図 8 は、化合物 (I) の H - 1 結晶フォームの熱重量測定パターンを示す。

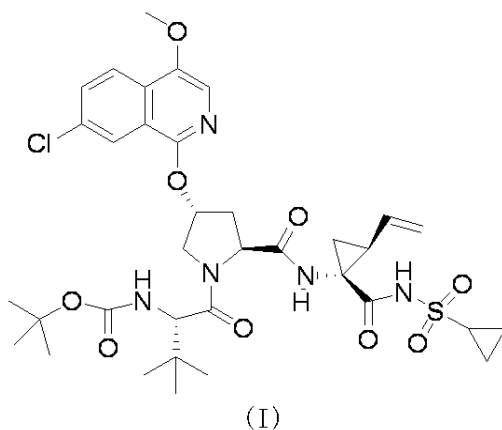
【図 9】図 9 は、化合物 (I) の T 1 F - 1 / 2 結晶フォームの熱重量測定パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0028】

本発明は、化合物 (I) の結晶フォームに関する。

【化 17】



【0029】

定義

本明細書で用いる「多形」とは、同一の化学組成を有するが、結晶を形成する分子、原子、および / またはイオンの異なった空間配置を有する結晶フォームを言う。

【0030】

本明細書で用いる用語「医薬的に許容し得る」とは、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益 / リスク比に見合って、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わない、ヒトおよび動物の組織との接触に適した化合物、物質、組成物、および / または剤形について言及する。

【0031】

本明細書で用いる用語「実質的に純粋」とは、約 90% 以上純粋である、化合物 (I) のフォーム H - 1 またはフォーム T 1 F - 1 / 2 のいずれかについて言及する。これは、化合物 (I) の多形がいずれか他の化合物を約 10% 以上含まないこと、とりわけ、化合物 (I) のいずれの他のフォームを約 10% 以上含まないことを意味する。

【0032】

本明細書で用いる用語「治療上有効な量」は、C 型肝炎を治療するために単独または組み合わせで投与された場合に有効である、化合物 (I) の結晶フォームの量を含むことを意図する。化合物 (I) の結晶フォームおよびその医薬組成物は、C 型肝炎の治療において有用でありうる。化合物 (I) を別の薬剤と組み合わせる場合、本明細書に記載の化合物の組み合わせは相乗的組み合わせをもたらさう。Chou and Talalay, Adv. Enzyme Re

gul. 1984, 22, 27-55によって例として記載される通り、相乗作用は、組み合わせて投与された化合物の効果が単剤として単独で投与された化合物の効果よりも大きい場合に生じる。

【0033】

用語「処置する」とは:(i) 疾患、障害および/または症状の素因を持ちうるが、まだその診断を下されていない患者において、疾患、障害または症状が起こることを予防すること;(ii) 該疾患、障害または症状を阻害すること、すなわち、その進行を停止させること;ならびに/あるいは(iii) 該疾患、障害または症状を軽減すること、すなわち、該疾患、障害および/または症状の退行をもたらすことを言う。

【0034】

一実施態様において、本発明は化合物(I)の結晶フォームを提供する。これらの化合物(I)の結晶フォームを医薬組成物に用いてもよく、それは適宜、例えば、賦形剤、担体、ならびに異なる分子構造の他の活性な薬剤成分および活性な化学物質の1つ、からなる群から選択される1つ以上の他の成分を含有してよい。

【0035】

該結晶フォームは、シミュレートPXRDPターンには見られない別のさらなるピークによる実験的に測定されたPXRDPターンにおける総ピーク領域の、一実施態様において10パーセント未満で示される相均一性を有し、別の実施態様において5パーセント未満で示される相均一性を有し、そして別の実施態様において2パーセント未満で示される相均一性を有する。別の実施態様において、該結晶フォームは、シミュレートPXRDPター

【0036】

一実施態様において、化合物(I)の結晶フォームH-1を本質的に含む組成物を提供する。この実施態様の組成物は、組成物中の化合物(I)の重量に基づいて、少なくとも90重量パーセントの化合物(I)の結晶フォームH-1を含有してもよい。該物質の残りは、その製造から生じる、化合物の他のフォームおよび/または反応不純物および/または処理不純物を含有する。

【0037】

別の実施態様において、化合物(I)の結晶フォームT1F-1/2を本質的に含む組成物を提供する。この実施態様の組成物は、組成物中の化合物(I)の重量に基づいて、少なくとも90重量パーセントの化合物(I)の結晶フォームT1F-1/2を含有してもよい。該物質の残りは、その製造から生じる、化合物の他のフォームおよび/または反応不純物および/または処理不純物を含有する。

【0038】

反応不純物および/または処理不純物の存在は、例えば、クロマトグラフィー、核磁気共鳴分光法、質量分析、または赤外分光法のような当分野で公知の分析技法により決定されうる。

【0039】

結晶性物質の一般的な製造:

結晶フォームは、例えば、適切な溶媒からの結晶化もしくは再結晶化、昇華、溶融物からの成長(growth)、別の相からの固体変換、超臨界流体からの結晶化、およびジェットスプレーを含む、様々な方法により製造されうる。溶媒混合物からの結晶フォームの結晶化もしくは再結晶化のための技法としては、例えば、溶媒のエバポレーション、溶媒混合物の温度の低減、分子および/または塩の過飽和溶媒混合物への結晶シーディング、溶媒混合物の凍結乾燥、および溶媒混合物へのアンチソルベント(カウンターソルベント)の添加が挙げられる。ハイスループット結晶化技法を用いて、多形を含む結晶フォームを製造してもよい。多形を含めた薬物の結晶、製造方法、および薬物結晶のキャラクタリゼーションが、Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowe II, 2<sup>nd</sup> Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999)に記載されている。

## 【 0 0 4 0 】

溶媒を用いる結晶化技法において、溶媒の選択は通常、1つ以上の因子（例えば、化合物の溶解性、結晶化技法、および溶媒の蒸気圧）に依存する。溶媒の組み合わせを用いてもよく、例えば、該化合物を第1溶媒に可溶化させて溶液を得た後、アンチソルベントを添加して、該溶液中における化合物の溶解性を低下させ、結晶を形成させてもよい。アンチソルベントは、化合物が低い溶解性を有する溶媒である。

## 【 0 0 4 1 】

結晶を製造する方法において、化合物を適切な溶媒中で懸濁および／または攪拌してスラリーを得る（溶解を促進するために加熱してもよい）。本明細書で用いる用語「スラリー」は化合物の飽和溶液を意味し、それはまた、所定の温度において化合物と溶媒の不均一な混合物が得られるようにさらなる量の化合物を含んでもよい。

10

## 【 0 0 4 2 】

シード結晶をいずれの結晶化混合物に添加して、結晶化を促進してもよい。シーディングを用いて、特定の多形の成長を制御するかまたは結晶性生成物の粒子サイズ分布を制御してもよい。従って、必要なシードの量の算出は、例えば、“Programmed Cooling of Batch Crystallizers,” J.W. Mullin and J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377に記載の通り、利用可能なシードのサイズおよび平均生成粒子の目的のサイズに依存する。一般に、バッチ中の結晶の成長を効率的に制御するには小さなサイズのシードが必要である。小さなサイズの結晶は、大きな結晶をふるい分け、粉碎、もしくは微粒子化することによって、または、溶液を微結晶化させることによって得られうる。結晶の粉碎もしくは微粒子化が目的の結晶フォームの結晶化度においていずれの変化（すなわち、アモルファスまたは別の多形への変化）ももたらさないことに注意を払うべきである。

20

## 【 0 0 4 3 】

冷却した結晶化混合物を減圧下で濾過し、単離された固形物を適切な溶媒（例えば冷却した再結晶化溶媒）で洗浄し、窒素パージ下で乾燥させて、目的の結晶フォームを得てもよい。該単離された固形物を適切な分光光学的技法もしくは分析技法（例えば、固体核磁気共鳴、示差走査熱量測定、X - 線粉末回折など）により分析して、生成物の好ましい結晶フォームの形成を確実にしてもよい。得られた結晶フォームは通常、結晶化手順において最初に用いられた化合物の量に基づいて、約70重量パーセント単離収率以上、好ましくは90重量パーセント単離収率以上の量で製造される。必要であれば、該生成物を共に粉碎するかまたはメッシュスクリーンを通して、生成物を細かく（delump）してもよい。

30

## 【 0 0 4 4 】

結晶フォームは、化合物(1)の製造における最終プロセスの反応媒体から直接製造してもよい。これは、例えば、化合物(1)が結晶化されうる溶媒または溶媒の混合物を最終プロセス工程において用いることによって達成されうる。別法として結晶フォームは、蒸留または溶媒添加技法によって得てもよい。この目的についての適切な溶媒としては、例えば、プロトン性極性溶媒（例えばアルコール）、および非プロトン性極性溶媒（例えばケトン）を含む、前述の非極性溶媒および極性溶媒が挙げられる。

40

## 【 0 0 4 5 】

サンプル中の2つ以上の多形の存在は、粉末X - 線回折(P X R D)または固体核磁気共鳴分光法(S S N M R)などの技法により決定されうる。例えば、シミュレートP X R Dパターンと比較した場合における実験的に測定されたP X R Dパターンにおけるさらなる別のピークの存在は、サンプル中の2つ以上の多形を示しうる。該シミュレートP X R Dは、単結晶X - 線データから算出されうる。Smith, D.K., “A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns,” Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963)参照。

## 【 0 0 4 6 】

キャラクターゼーション:

化合物(1)のフォームH - 1およびフォームT 1 F - 1 / 2は様々な技法を用いてキャ

50



ラクタイズすることができ、その操作は当業者に周知である。キャラクタリゼーション法の例としては、限定はされないが、単結晶X - 線回折、粉末X - 線回折(P X R D)、シミュレート粉末X - 線パターン(Yin, S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. and Gougoutas, J. Z., American Pharmaceutical Review, 2003, 6, 2, 80)、示差走査熱量測定(DSC)、固体<sup>13</sup>C N M R(Earl, W.L. and Van der Hart, D. L., J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54)、ラマン分光法、赤外分光法、水分吸着等温式、熱重量測定(T G A)、およびホットステージ技法(hot stage technique)が挙げられる。

#### 【0047】

H - 1フォームは、フォームH - 1の単結晶の単位格子測定に基づく単結晶X - 線回折を用いて、キャラクタライズおよび識別されうる。単位格子の詳細な記載はStout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), Chapter 3に提供されており、引用により本明細書に援用される。別法として、結晶格子内の空間関係における特有の原子配置を、得られた分率原子座標に従ってキャラクタライズしてもよい。結晶構造をキャラクタライズする別の方法は、回折特性を純粋な粉末物質を表すシミュレートプロファイルと比較する(両方とも同じ分析温度で実施される)粉末X - 線回折分析、および一連の2 値としてキャラクタライズされた対象のフォームについての測定によるものである。

#### 【0048】

X - 線回折パターンは用いた測定条件に依存する測定誤差を伴って得られうることが当業者には理解されるであろう。とりわけ、X - 線回折パターンにおける強度は用いた測定条件に依存して変動しうることが一般に知られている。相対強度もまた実験条件に依存して変化しうる故に、強度の正確な次数を考慮に入れるべきでないとさらに理解されるべきである。さらに、通常のX - 線回折パターンについての回折角の測定誤差は通常約5パーセント未満であり、かかる程度の測定誤差は前述の回折角に関して考慮に入れるべきである。従って、本発明の結晶フォームは本明細書に添付の図に図示したX - 線回折パターンと完全に一致するX - 線回折パターンを提供する結晶フォームに限定されないことを理解すべきである。添付の図に記載のものと実質的に同一であるX - 線回折パターン、D S CサーモグラムまたはS S N M Rスペクトルを提供するいずれの結晶フォームも、本発明の範囲内に含まれる。X - 線回折パターンの実質的な同一性を確認する能力は、当業者の知識の範囲内である。

#### 【0049】

有用性:

化合物(I)のH - 1およびT 1 F - 1 / 2フォームは、単独か、あるいは互いにおよび / または他の化合物と組み合わせて、H C V感染症の治療に用いることができる。

#### 【0050】

本発明はまた、治療上有効な量の化合物(I)のフォームH - 1および / またはフォームT 1 F - 1 / 2ならびに少なくとも1つの医薬的に許容し得る担体を含む組成物も提供する。

#### 【0051】

そのような組成物中の活性成分、すなわち、化合物(I)のフォームH - 1および / またはフォームT 1 F - 1 / 2は、通常、組成物の0.1重量パーセント~99.9重量パーセントを構成し、しばしば約5~95重量パーセントを構成する。場合によって、製剤化された化合物もしくはそのデリバリー形態の安定性を高めるために、製剤のpHを医薬的に許容し得る調整剤(modifier)(例えば、炭酸カルシウムおよび酸化マグネシウム)を用いて調整してもよい。本発明の多形の製剤はまた、吸収および生物学的利用能の増大のための添加剤を含んでもよい。

#### 【0052】

本発明の医薬組成物は、経口的、非経口的、または埋め込み型リザーバー(implanted reservoir)を介して投与してもよい。本明細書で用いる非経口という用語には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、くも膜下腔内、および病巣内注射も

10

20

30

40

50

しくは注入技法が含まれる。

【0053】

該医薬組成物は、無菌の注射用製剤、例えば、無菌の注射用水性懸濁剤もしくは油性懸濁剤としての形態であってよい。この懸濁剤は、適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を用いて、当分野で公知の技法に従って製剤化してもよい。そのような化合物の製造に関する詳細は当業者に公知である。

【0054】

経口投与する場合、本発明の医薬組成物は、いずれの経口的に許容される剤形（限定はされないが、カプセル剤、錠剤、ならびに水性懸濁剤および水溶液が含まれる）で投与されうる。経口使用のための錠剤の場合、通常用いられる担体としては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムを加えることもできる。カプセル形態での経口投与において、有用な担体／希釈剤としては、ラクトース、高および低分子量ポリエチレングリコール、ならびに乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁剤を経口的に投与する場合、該活性成分は乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。所望であれば、ある特定の甘味剤および／または着香剤および／または着色剤を加えてもよい。

【0055】

上記の組成物に対する他の適切な担体は、標準的な医薬テキスト、例えば、"Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995に記載されている。適切なデリバリー形態の本発明の医薬組成物の設計および製造に関するさらなる詳細が当業者に公知である。

【0056】

HCV媒介疾患の予防および／または治療のための単独療法においては、1日あたり約0.05～約100ミリグラム／キログラム("mg/kg")体重、より具体的には1日あたり約0.1～約50 mg/kg体重の本発明の化合物の用量レベルが一般的である。通常、本発明の医薬組成物は、1日あたり約1～約3回か、あるいは持続注入として投与されうる。そのような投与は、長期もしくは救急治療として用いることができる。単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせられうる活性成分の量は、治療する宿主および具体的な投与様式に依存して変えうる。

【0057】

当業者なら理解するであろうが、上記より低いまたはより高い用量が必要である場合がある。いずれの特定の患者に対する特定の投与量および治療計画は、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与時間、処置期間、排出率、薬剤の組合せ、感染症の重症度および感染過程、感染症に対する患者の素因、および治療を行う医師の判断を含む様々な要因に依存するであろう。一実施態様において、単位用量製剤は、本明細書において上記した1日用量もしくは1日用量以下、またはその適当な分割量(fraction)の活性成分を含むものである。通常、実質的にペプチドの適量未満の少用量で治療を始める。その後、この条件の下で最適の效果に到達するまで投与量を少量ずつ増加させる。一般に、いかなる弊害または有害な副作用をもたらずに、抗ウイルス的に有効な結果が一般に得られうる濃度レベルで化合物を投与することが最も望ましい。

【0058】

本発明の組成物が、本発明の多形と1つ以上のさらなる治療薬もしくは予防薬との組み合わせを含む場合、化合物およびさらなる薬剤の両方とも、単独療法投与計画において通常投与される用量の約10～100パーセント、さらに好ましくは約10～80パーセントの用量レベルで通常は存在する。1つ以上のさらなる薬剤を、本発明の多形より前、後、または同時に投与してもよい。

【0059】

多形を医薬的に許容し得る担体と一緒に製剤化する場合、得られた組成物を哺乳動物（例えばヒト）にin vivoで投与して、NS3/4Aを阻害するか、あるいはHCVウイルス感染症を治療もしくは予防してもよい。そのような処置はまた、本発明の多形を、限定はされ

10

20

30

40

50

ないが：免疫調節薬、例えばインターフェロン；他の抗ウイルス薬、例えばリバビリン、アマンタジン；NS3 / 4Aの他の阻害剤；H C V生活環における他の標的、例えばヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼ、もしくは配列内リボソーム侵入部位の阻害剤；またはそれらの組み合わせを含む剤と組み合わせる用いることにより、達成されうる。さらなる剤を本発明の多形と組み合わせ、単一剤形を製造してもよい。あるいは、これらのさらなる剤は、複数の剤形の一部として、哺乳動物に別個に投与してもよい。

【 0 0 6 0 】

以下の表 1 は、本発明の化合物と共に投与することができる化合物のいくつかの実例を記載する。本発明の化合物を、他の抗-H C V 活性化合物とともに組み合わせ療法において、一緒にもしくは別個でのいずれか、または組成物中に該化合物と合わせるにより、投与することができる。

【表 1】

表 1

商品名	生理学的クラス	阻害剤または 標的のタイプ	供給会社
NIM811		シクロフィリン阻 害剤	Novartis
Zadaxin		免疫調節剤	Sciclone
Suvus		メチレンブルー	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9アゴニスト	Coley
Batabulin (T67)	抗癌	$\beta$ -チューブリン阻 害剤	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗ウイルス	アンチセンス	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗ウイルス	抗ウイルス剤	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗ウイルス	HCV阻害剤	Achillion / Gilead
WO-2005047288 (2005 年5月26日)からの ピラゾロピリミジン 化合物および塩	抗ウイルス	HCV阻害剤	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗ウイルス	IMPDH阻害剤	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	抗ウイルス	IMPDH阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗ウイルス	モノクローナル 抗体	XTL Biopharmaceutical s Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	抗ウイルス	NS3セリンプロテア ーゼ阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ 阻害剤	Wyeth / Viropharma
NM-283	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ 阻害剤	Idenix / Novartis
GL-59728	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ 阻害剤	Gene Labs / Novartis

10

20

30

40

【表 2】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
GL-60667	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gene Labs / Novartis
2' C MeA	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gilead
PSI 6130	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Roche
R1626	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Roche
2' C メチル アデノシン	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Merck
JTK-003	抗ウイルス	RdRp阻害剤	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗ウイルス	リバビリン	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
リバビリン	抗ウイルス	リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗ウイルス	リバビリンプロドラッグ	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗ウイルス	リボザイム	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Schering Plough
Zadazim	免疫調節	免疫調節剤	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫調節	免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	免疫抑制	HCV IgG 免疫抑制剤	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制	HCV IgG 免疫抑制剤	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon- $\alpha$	インターフェロン	アルブミンIFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD

10

20

30

40

【表 3】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または 標的のタイプ	供給会社
Infergen A	インターフェロ ン	IFNアルファコン-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	インターフェロ ン	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
IFN- $\beta$ およびEMZ701	インターフェロ ン	IFN- $\beta$ および EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	インターフェロ ン	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	インターフェロ ン	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	インターフェロ ン	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron Aおよび Zadaxin	インターフェロ ン	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-チモシン	RegeneRx Biopharmaceutic als Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	インターフェロ ン	IFN- $\alpha$ 2b/ リバビリ ン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	インターフェロ ン	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon- $\beta$	インターフェロ ン	インターフェロ ン- $\beta$ -1a	Serono
Multiferon	インターフェロ ン	持続性IFN	Viragen/Valentis
Wellferon	インターフェロ ン	リンパ芽球IFN- $\alpha$ n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	インターフェロ ン	天然IFN- $\alpha$	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	インターフェロ ン	ペグIFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasysおよび Ceplene	インターフェロ ン	ペグIFN- $\alpha$ 2a/ 免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

10

20

30

40

【表 4】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
Pegasysおよび Ribavirin	インターフェロン	ペグ IFN- $\alpha$ 2a / リバビリン	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	インターフェロン	ペグ IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	インターフェロン	ペグ IFN- $\alpha$ 2b / リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝臓保護	抗繊維化薬 (antifibrotic)	Indevis Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝臓保護	カスパーゼ阻害剤	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Genelabs
ANA-971	抗ウイルス	TLR-7アゴニスト	Anadys
TMC-465350	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Medivir / Tibotec

## 【0061】

本発明の別の態様は、本発明の多形を投与することによって、患者における HCV NS3 活性を阻害する方法を提供する。

## 【0062】

一実施態様において、これらの方法は、患者における HCV NS3 活性を低下させるのに有用である。医薬組成物が活性成分として本発明の多形のみを含有する場合、そのような方法は、免疫調節剤、抗ウイルス剤、HCV NS3 阻害剤、または、HCV 生活環における他の標的、例えばヘリカーゼ、ポリメラーゼ、プロテアーゼもしくはメタロプロテアーゼの阻害剤から選択される剤を、前記患者に投与する工程をさらに含有してもよい。そのようなさらなる剤を患者に、本発明の化合物の投与より前、同時、または後に投与してもよい。

## 【0063】

別の実施態様において、これらの方法は、患者におけるウイルス複製を阻害するのに有用である。そのような方法は、HCV 疾患の治療または予防に有用であり得る。

## 【0064】

本発明の多形はまた、実験室用試薬として用いてもよい。該多形は、HCV 疾患メカニズムの知識をさらに高めるためのウイルス複製アッセイの設計、動物アッセイ系の検証および構造生物学研究についての研究手段の提供において有益でありうる。

## 【0065】

本発明の多形はまた、物質のウイルス汚染を治療もしくは予防するのに用いてもよく、それにより、そのような物質（例えば血液、組織、手術器具および手術着、実験器具および実験着、ならびに採血または輸血の器具および材料）と接触する、実験または医療の関

10

20

30

40

50

係者または患者のウイルス感染の危険性を低下させうる。

【 0 0 6 6 】

以下の非限定的な実施例は本発明の開示の例示である。

(実施例)

【実施例 1】

【 0 0 6 7 】

フォーム H - 1 / T 1 F - 1 / 2 の製造

アモルファス N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-(4R)-4-((7-クロロ-4-メトキシ-1-イソキノリニル)オキシ)-N-((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-L-プロリンアミド (米国特許 6,995,174 号に記載する製法に従って製造) を、8 - 1 0 m L 溶媒 / 化合物 g の濃度でエタノール中、室温で攪拌または音波処理する。該固体は最初に、該溶液中にすぐに溶解し、次いで数分間攪拌の間にスラリーを形成する。該スラリーから得た結晶フォームは溶媒和物 (フォーム E 2 - 2) である。該スラリーを単離し、そして真空下 5 0 で乾燥することにより、T 1 F - 1 / 2 を形成する。該 T 1 F - 1 / 2 フォームは H - 1 に転換し得て、その結果、周囲の湿度および温度の条件により、両フォームの混合物またはフォーム H - 1 への変換のいずれかを生じる。

10

【 0 0 6 8 】

結晶性 N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-(4R)-4-((7-クロロ-4-メトキシ-1-イソキノリニル)オキシ)-N-((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-L-プロリンアミドを、1 0 - 1 2 m L 溶媒 / 化合物 g の濃度でエタノール中、5 0 で溶解する (この段階で、ヘプタンを 5 0 の溶液に加えてもよい)。攪拌されたバッチを 2 0 まで徐々に冷却し、そして結晶化を進展させるためにエージングする。シード添加は任意であり ; これは、4 5 から 2 0 の間でシード添加をしてスラリーを得る。該スラリーから得られる結晶フォームは溶媒和物である。次いで、該スラリーをろ過し、そして得られた固体を真空下、5 0 で乾燥することにより、T 1 F - 1 / 2 が形成する。該 T 1 F - 1 / 2 フォームは H - 1 に転換し得て、その結果、周囲の湿度および温度の条件により、両フォームの混合物またはフォーム H - 1 への変換のいずれかを生じる。

20

【 0 0 6 9 】

気体 - 固体の水和による固体状態の転換

該水和物 H - 1 は、制御された条件下で湿度の高い空気または窒素を用いる水和によって、該遊離酸 T 1 F - 1 / 2 を変換することによって製造し得る。加湿空気または窒素の気流と接触している該 T 1 F - 1 / 2 フォームは、一定期間 (流速 3 0 0 - 1 0 0 0 m L / 分、RH > 9 0 %、室温で 2 4 時間以内) で水和物に転換する。流れている空気または窒素下の周囲条件下 (RH 4 0 - 8 0 %、室温) で結晶化から単離される E 2 - 2 湿性ケーキを乾燥することによって、最終的には該溶媒和物から該水和物に変換されることもまた観察される。

30

【 0 0 7 0 】

結晶化における水和物へのスラリーの変換

結晶化は、E t O H および水の組成を変えて製造され、得られた結晶フォームを調べ、そしてスラリー中で直接的に水和物を達成する実現可能性を評価した。該スラリーの変換において水和物を得るのには高い水の活量を必要とする : 2 0 - 5 0 で一定期間、水中で再スラリー化された E 2 - 2 湿性ケーキは、該スラリー中に存在する残留 E 2 - 2 を伴って該水和物に変換する。この製法はまた、水含有スラリー中での水和物への転換時に他のアルコール溶媒和物 (例えば、M - 1、メタノール和物) に適用することもできる。

40

【実施例 2】

【 0 0 7 1 】

フォーム H - 1 および / または T 1 F - 1 / 2 の別製法

アモルファス N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-(4R)-4-((7-クロロ-4-

50



メトキシ-1-イソキノリニル)オキシ)-N-((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-L-プロリンアミド(米国特許第6,995,174号中に記載の製法に従って製造)を、5 - 14 mL 溶媒/化合物 g の濃度でイソプロピルアルコール中、室温で攪拌または音波処理する。該固体は最初に、攪拌してもしなくても該溶液中に溶解し、次いで数分以内にスラリーを形成する。該スラリーから得られる結晶フォームは溶媒和物である。該スラリーを単離しそして真空下で50 で乾燥することにより、T1F-1/2が形成する。該T1F-1/2フォームは、周囲湿度および温度の条件に従って、H-1に転換し得る。該T1F-1/2フォームはH-1に転換し得て、この結果、周囲の湿度および温度の条件により、両フォームの混合物またはフォームH-1への変換のいずれかを生じる。

10

#### 【0072】

結晶性のN-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-(4R)-4-((7-クロロ-4-メトキシ-1-イソキノリニル)オキシ)-N-((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-L-プロリンアミドを、15 - 17 mL 溶媒/化合物 g の濃度でイソプロピルアルコール中、50 - 60 で溶解する(この段階で、水を60 の溶液に加えてもよい)。シード添加は任意である。攪拌されたバッチを20 まで徐々に冷却し、そして結晶化を進展させるためにエージングする。該スラリーから得られる結晶フォームは溶媒和物である。次いで、該スラリーをろ過し、そして得た該固体を真空下50 で乾燥することにより、T1-1/2が形成する。該T1F-1/2フォームは、周囲湿度および温度の条件に従って、H-1に転換し得る。該T1F-1/2はH-1に転換し得て、この結果、周囲の湿度および温度の条件により、両フォームの混合物またはフォームH-1への変換のいずれかを生じる。

20

#### 【実施例3】

#### 【0073】

フォームH-1の別製法

H-1の結晶は以下の通り製造した：化合物(アモルファスまたは結晶性)をメタノール中に溶解した。水をアンチソルベントとして加えた。1：1のメタノール溶媒和物であるプリズム状または板状の結晶を得た。これらの結晶を周囲条件下で放置し、そして該結晶中のメタノールと空気中の水分との間の遅い溶媒交換によりフォームH-1に変換した。

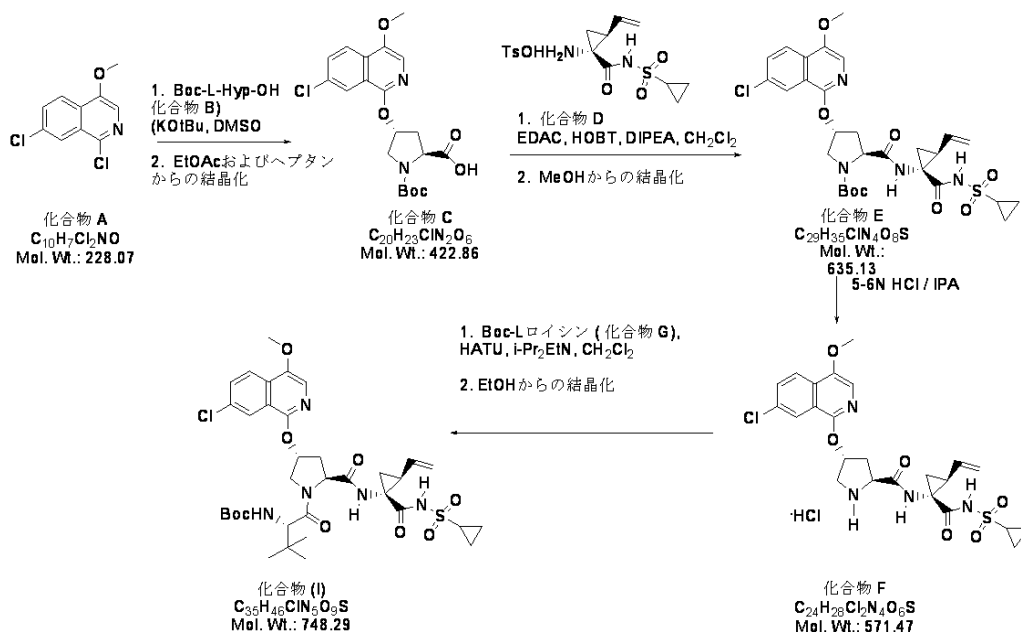
30

#### 【実施例4】

#### 【0074】

T1F-1/2の別製法

## 【化 18】



10

## 【0075】

## 化合物 C の製造

DMSO (264 mL) を、化合物 A (6 g、26.31 mmol、1.0 当量、96.5% 力価)、化合物 B (6.696 g、28.96 mmol、1.1 当量)、および KOtBu (8.856 g、78.92 mmol、3 当量) の混合物に窒素下に加え、そして 36 で 1 時間撹拌した。暗色溶液を 16 まで冷却後に、水 (66 mL) および EtOAc (132 mL) を用いて処理した。得られた二層混合物を 1N HCl (54 mL) を用いて 11.2 - 14.6 で pH 4.82 に酸性とした。相分離した。該水層を EtOAc (132 mL) を用いて 1 回抽出した。該有機層を合せて、25% 食塩水 (2 × 132 mL) を用いて洗浄した。有機物リッチな層 (228 mL) を 30 - 40 / 50 ミリバールで 37.2 mL まで蒸留した。新しい EtOAc (37.2 mL) を加え、そして 30 - 35 / ミリバールで 37.2 mL まで留去した。最終的な EtOAc 溶液 (37.2 mL) を 50 まで加熱した後、ヘプタン (37.2 mL) を 46 - 51 で加え、そして 22.5 まで 2 時間かけて冷却した。化合物 C (49 mg) をシード添加し、そして 23 で 15 分間保って、薄色スラリーを進展させた。0.5 まで 30 分間冷却し、そして 0.2 - 0.5 で 3 時間保った。ろ過後に、該ケーキをヘプタン (16.7 mL) を用いて洗浄し、そして 47 / 80 mm / 15.5 時間で乾燥してベージュ色固体の化合物 C (6.3717 g、58.9% の補正収率、99.2% 力価、97.4 AP) を得た。

30

## 【0076】

## 化合物 E の製造

DIPEA (2.15 mL、12.3 mmol、1.3 当量)、続いて EDAC (2 g 10.4 mmol、1.1 当量) を、化合物 C (4 g、9.46 mmol、97.4% 力価、98.5 AP)、化合物 D (4.568 g、11.35 mmol、1.20 当量)、HOBT-H<sub>2</sub>O (0.86 g、4.18 mmol、0.44 当量) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) の混合物に、窒素下、23 - 25 で加えた。該反応は、23 - 25 で 3 時間後に完結した。次いで、1N HCl (12 mL)、水 (12 mL) および 25% 食塩水 (12 mL) を用いて洗浄した。MeOH (80 mL) を、該有機物リッチな溶液に 25 で加え、このものを大気圧で ~60 mL まで蒸留して、生成物の結晶化を開始させた。次いで、該結晶スラリーを 64 から 60 まで 5 分間冷却し、そして 60 で 1 時間撹拌した。更に、24 まで 1.5 時間かけて冷却し、そして 24 で 2 時間保った。ろ過後に、該ケーキを MeOH (12 mL) を用いて洗浄し、そして 51 / 20 - 40 mm

40

50

／ 18 時間で乾燥して化合物 E ( 5 . 33 g、89 % 収率、97 . 7 % 力価、99 . 1 % AP ) を得た。

#### 【 0077 】

##### 化合物 F の製造

5 - 6 N HCl / IPA ( 10 . 08 mL、50 . 5 mmol、規定度：5 N ) を、化合物 E ( 8 g、12 . 6 mmol、97 . 7 % 力価、99 . 1 AP ) / IPA ( 120 mL ) の溶液に 75 で 1 時間かけて 4 回に分けて加えた。75 で 1 時間攪拌後に、生成したスラリーを 21 まで 2 時間かけて冷却し、そして 21 で 2 時間攪拌した。ろ過し、そしてろ過ケーキを IPA ( 2 × 24 mL ) を用いて洗浄した。該湿性ケーキを 45 / ホース真空 / 16 時間で乾燥して、オフホワイト色固体の化合物 F ( 6 . 03 g、84 . 5 % 収率、98 . 5 % 力価、100 AP ) を得た。

10

#### 【 0078 】

##### 化合物 ( I ) の製造

DIPEA ( 9 . 824 mL )、続いて HATU ( 7 . 99 g ) を、化合物 F ( 10 g、99 . 2 % 力価、99 . 6 AP ) および化合物 G ( 4 . 41 g ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100 mL ) の攪拌混合物に窒素下、2 . 7 - 5 で加えた。得られた明褐色溶液を、反応の完結のために、0 . 2 - 3 で 1 . 5 時間、3 - 20 を 0 . 5 時間かけて、および 20 - 23 で 15 . 5 時間攪拌した。2 N HCl ( 50 mL ) を用いて 23 でクエンチし、そして 23 - 24 で 20 分間攪拌した。該二層混合物を珪藻土 ( セライト ( 商標 ) ) ( 10 g ) を通してポリッシュろ過して、HOAT および HATU の不溶性固体を除去した。該ろ過ケーキを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 20 mL ) を用いて洗浄した。該有機層を該ろ液から分離後に、2 N HCl ( 5 × 50 mL ) および水 ( 2 × 50 mL ) を用いて洗浄した。該有機層 ( 115 mL ) を ~ 50 mL まで濃縮し、このものを無水 EtOH ( 200 プール、100 mL ) を用いて希釈し、そして ~ 50 mL まで再濃縮した。無水 EtOH ( 50 mL ) を加えて、最終的な容量を 100 mL とした。次いで、50 まで加温して透明溶液を得て、そして 50 で 35 分間保った。エタノール性溶液を 50 から 23 まで 15 分間かけて冷却して、結晶スラリーを得た。該スラリーを 23 で 18 時間攪拌し、0 . 3 まで 30 分間かけて冷却し、そして 0 . 2 - 0 . 3 で 2 時間保った。ろ過後に、該ケーキを冷 EtOH ( 2 . 7、2 × 6 mL ) を用いて洗浄し、そして 53 / 72 mm / 67 時間で乾燥して、オフホワイト色固体のフォーム T1F - 1 / 2 の化合物 ( I ) ( 10 . 49 g、80 . 7 % 収率、99 . 6 AP ) を得た。

20

30

#### 【 0079 】

フォーム H - 1 およびフォーム T1F - 1 / 2 を、以下に記載する試験方法の 1 つ以上を用いて分析した。

#### 【 0080 】

##### 1 . 単結晶 X - 線測定

グラフィット - モノクロ化 Mo K 放射線 (  $\lambda = 0 . 7107$  ) を備えたノニウス カッパ (Nonius Kappa) CCD 回折計を用いて、室温で回折データを収集した。大量のデータセットを 2 レンジでの スキャンモードを用いて集め、そして回折計システム ( Kappa CCD Software, Nonius BV, Delft, The Netherlands, 1999 ) に付随するルーチンな手順を用いて処理した。最終的な単位格子パラメーターを完全なデータセットを用いて決定した。全ての構造を、直接法によって解き、そして SHELXTL ソフトウェアパッケージ ( Sheldrick, GM. 1997, SHELTL. Structure Determination Programs. Version 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA ) を用いるフルマトリックス最小自乗法によって精密化した。精密化において最小化した関数は、 $\sum_w ( |F_o| - |F_c| )^2$  であった。R を  $\sum ( |F_o| - |F_c| ) / \sum |F_o|$  として定義し、一方、 $R_w = [ \sum_w ( |F_o| - |F_c| )^2 / \sum_w |F_o|^2 ]^{1/2}$  であり、ここで w は実測強度における誤差に基づく適当な重み関数である。差分フーリエマップを、精密化の全段階で調べた。全非水素原子を、異方性温度因子パラメーターを用いて精密化した。水素結合に関連する水素原子を最終的な差分フーリエマップ中に位置付ける一方で、他の水素原子の位置を標準的な結合長および角度を有

40

50

する理想的な幾何学的配置から算出した。それらを、等方性温度因子に割り当て、そして一定のパラメーターを有する構造因子計算に含める。

【 0 0 8 1 】

該 H - 1 フォームの結晶データを表 2 に示す。該分率原子座標を表 3 に示す。該座標の僅かな変動が可能であり、そしてそれは本願発明の開示の範囲内であると見なされると、当業者によって理解されるべきである。

【表 5】

表 2. フォーム H - 1 の結晶データ

温度	室温		10
波長	0.7107 Å		
結晶システム、空間群	斜方晶系		
単位格子定数	a = 10.0802(1) Å	アルファ = 90.00°	
	b = 16.6055(2) Å	ベータ = 90.00°	
	c = 24.9294(3) Å	ガンマ = 90.00°	
体積	4172.85(8) Å <sup>3</sup>		20
Z, 計算密度	4, 1.220 Mg / m <sup>3</sup>		

## 【表 6】

表 3. 原子座標

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
S(1)	4633(2)	1649(1)	6093(1)	O(8)	2101(3)	6221(2)	4962(2)
N(1)	4351(5)	2223(2)	5569(2)	C(1)	2870(11)	464(5)	5759(4)
N(2)	3770(4)	3280(2)	4728(1)	C(2)	4303(8)	668(3)	5873(3)
N(3)	3590(4)	4937(2)	5607(2)	C(3)	3535(11)	137(4)	6251(3)
N(4)	2677(6)	4277(4)	6916(2)	C(4)	5005(5)	2093(3)	5089(2)
O(1)	3677(8)	1898(3)	6465(2)	C(5)	4463(4)	2547(3)	4620(2)
O(2)	5997(7)	1682(4)	6230(3)	C(6)	5213(6)	2451(3)	4100(2)
O(3)	5891(4)	1613(2)	5053(2)	C(7)	3892(6)	2041(3)	4159(2)
O(4)	5570(3)	3910(2)	5093(2)	C(8)	3733(7)	1146(4)	4208(2)
O(5)	3215(3)	3701(2)	5941(1)	C(9)	4597(9)	621(4)	4048(5)
O(6)	1838(7)	5342(6)	7297(3)	C(10)	4385(4)	3907(2)	4968(2)
O(7)	965(8)	4111(6)	7476(3)	C(11)	3500(4)	4639(2)	5061(2)
C(12)	3970(6)	5355(3)	4730(2)	C(30)	304(8)	6707(3)	4469(3)
C(13)	3495(5)	6077(3)	5045(2)	C(31)	-584(7)	6494(3)	4875(3)
C(14)	3637(6)	5819(3)	5640(2)	C(32)	-1848(7)	6620(4)	4807(5)
C(15)	3451(5)	4424(3)	6021(2)	C(33)	-2325(15)	6965(6)	4310(7)
C(16)	3606(6)	4702(3)	6603(2)	C(34)	-1576(17)	7197(5)	3918(5)
C(17)	5104(7)	4618(4)	6797(3)	Cl(1)	-2988(2)	6335(2)	5319(2)
C(18)	5991(7)	5136(5)	6512(3)	C(4')	-530(14)	5479(13)	7544(9)
C(19)	5075(13)	4835(6)	7407(3)	C(3')	1250(30)	6541(9)	7751(10)
C(20)	5573(8)	3749(5)	6748(4)	C(2')	1088(19)	5236(10)	8267(5)
C(21)	1764(11)	4565(8)	7247(3)	C(1')	921(17)	5659(9)	7735(6)
C(26)	1723(7)	6568(3)	4504(2)	O(28)	253(10)	7631(5)	3159(3)
N(5)	2626(8)	6756(3)	4152(2)	C(281)	1165(18)	7762(10)	2753(6)
C(27)	2129(14)	7105(5)	3682(3)	OW	1760(70)	6690(30)	6150(30)
C(28)	820(19)	7272(4)	3590(3)				
C(29)	-131(13)	7075(3)	3984(3)				

10

20

30

## 【 0 0 8 2 】

## 2. 粉末 X - 線回折

X - 線粉末回折 ( P X R D ) データを、ブルカー C 2 G A D D S を用いて得た。該放射線は C u K ( 4 0 K V 、 5 0 m A ) であった。該試料 - 検出器の距離は 1 5 c m であった。粉末試料を直径 1 m m 以下の密封したガラスキャピラリー中に入れ；該キャピラリーをデータ収集の間に回転させた。少なくとも 2 0 0 0 秒の試料曝露時間で、3 2

3 5 ° のデータを収集した。3 ~ 3 5 ° の 2 の範囲内で 0 . 0 2 ° の 2 のステップサイズで、得られた 2 次元回折アークをあわせて ( integrated )、通常の 1 次元 P X R D パターンを作成した。

40

該 P X R D パターンおよびフォーム H - 1 の単結晶データから算出したシミュレートパターンの結果を図 2 に示す。

フォーム T 1 F - 1 / 2 の該 P X R D パターンの結果を図 3 に示す。

図 4 は、フォーム T 1 F - 1 / 2 およびフォーム H - 1 の相互変換の該 P X R D 分析を示す。

## 【 0 0 8 3 】

表 4 は、化合物 ( I ) のフォーム H - 1 およびフォーム T 1 F - 1 / 2 を記載する特性 P X R D ピークを示す。

## 【表 7】

表 4. N I S T トレーサブル標準品で校正した、 $2\theta$  でキャピラリーをスピニングしながら回折計 (C u K  $\alpha$ ) を用いて集めた高品質パターンに基づく、室温での特性回折ピーク位置 (角度  $2\theta \pm 0.1$ )

フォーム H - 1	フォーム T 1 F - 1 / 2
6.3	7.3
7.1	9.1
9.4	10.0
10.3	10.6
12.7	11.1
13.8	12.3
17.5	15.6
18.7	20.1
20.6	20.9
22.5	27.8

10

## 【 0 0 8 4 】

## 3. 示差走査熱量測定

示差走査熱量測定 (D S C) 実験を、T A インスツルメント (Instruments) (登録商標) モデル Q 2 0 0 0、Q 1 0 0 0 または 2 9 2 0 中で実施した。試料 (約 2 - 6 m g) をアルミニウムパン中で秤量し、ミリグラムの 1 0 0 分の 1 まで正確に記録し、そして D S C に移した。該装置を窒素ガスの a d t 5 0 m L / 分を用いてパージした。データを、室温と 3 0 0 の間で 1 0 / 分の加熱速度で集めた。下方を向いた吸熱ピークと共に、プロットを行った。

20

フォーム H - 1 の D S C パターンを図 5 に示す。フォーム T 1 F - 1 / 2 の D S C パターンを図 6 に示す。

## 【 0 0 8 5 】

## 4. 固体 N M R ( S S N M R )

全ての固体 C - 1 3 N M R 測定を、ブルカー D S X - 4 0 0 , 4 0 0 M H z N M R 分光計を用いて行った。高分解能スペクトルを、高出力プロトンデカップリング、および T P P M パルス配列および約 1 2 k H z のマジック角回転 (magic-angle spinning) (M A S) を有する傾斜振幅交差分極 (ramp amplitude cross-polarization) (R A M P - C P) を用いて得た (A. E. Bennett ら著, J. Chem. Phys. 1995, 103, 6951) (G. Metz, X. Wu, および S. O. Smith 著, J. Magn. Reson. A., 1994, 110, 219-227)。キャニスターデザインジルコニアローター中にバックされた約 7 0 m g の試料を各実験に使用した。化学シフト値 ( ) は、3 8 . 5 6 p p m と設定されている高周波共鳴を有する外部アダマンタンを基準とした (W. L. Earl および D. L. VanderHart 著, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54)。

30

フォーム T 1 F - 1 / 2 の S S N M R スペクトルを図 7 に示す。

40

## 【 0 0 8 6 】

## 5. 熱重量測定 (T G A) (オープンパン)

熱重量測定 (T G A) 実験は、T A インスツルメント (登録商標) モデル Q 5 0 0 または 2 9 5 0 中で行った。該試料 (約 1 0 - 3 0 m g) を予め秤量した白金パン中に置いた。試料の重量を正確に測定し、そして該装置によってミリグラムの千分の一まで記録した。炉を、1 0 0 m L / 分で窒素ガスを用いてパージした。データを、室温と 3 0 0 の間で 1 0 / 分の加熱速度で収集した。

フォーム H - 1 およびフォーム T 1 F - 1 / 2 の T G A パターンをそれぞれ図 9 および図 1 0 に示す。

【図 1】

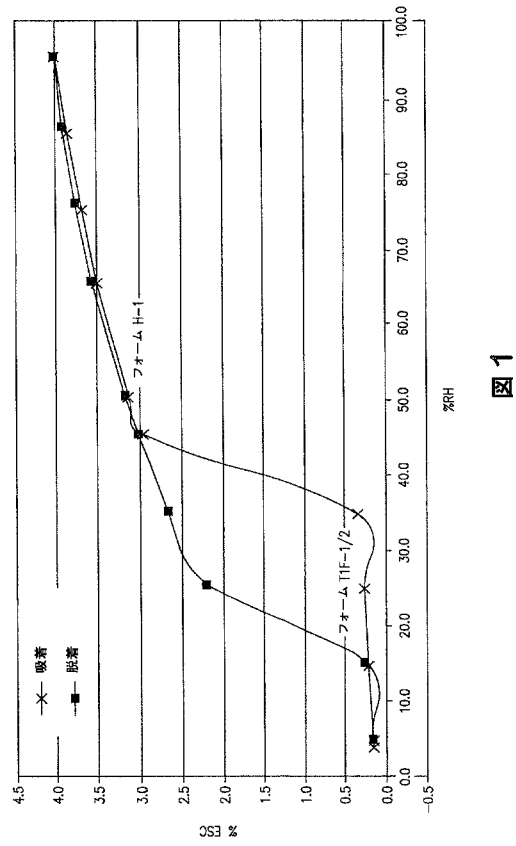


図 1

【図 2】

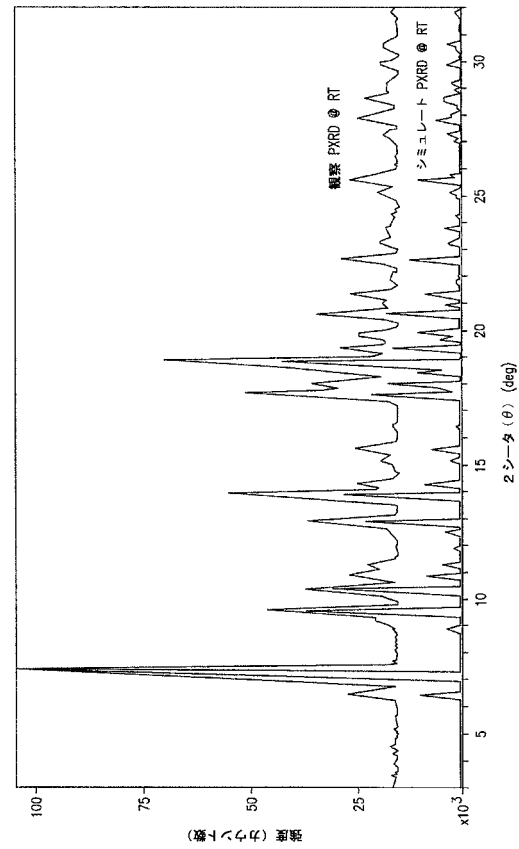


図 2

【図 3】

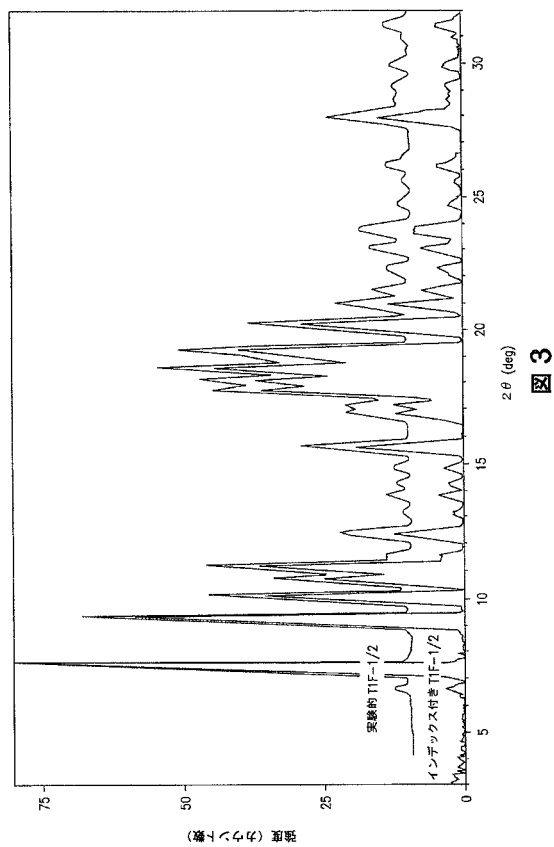


図 3

【図 4】

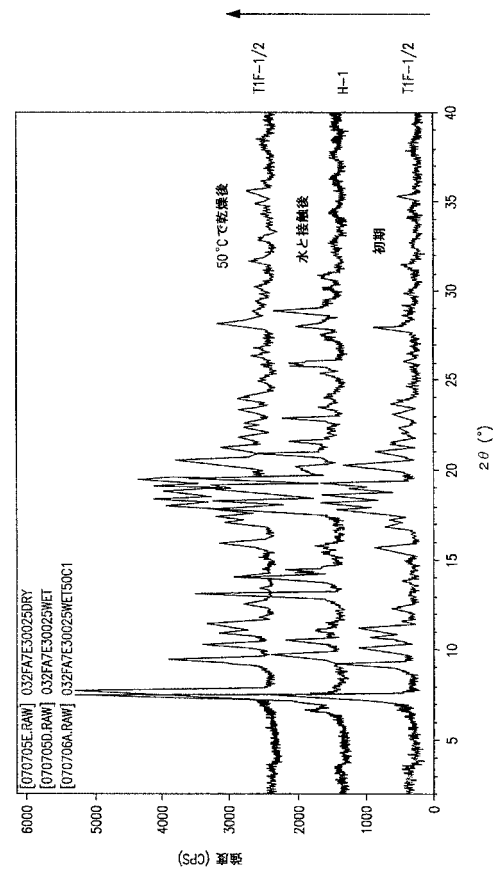
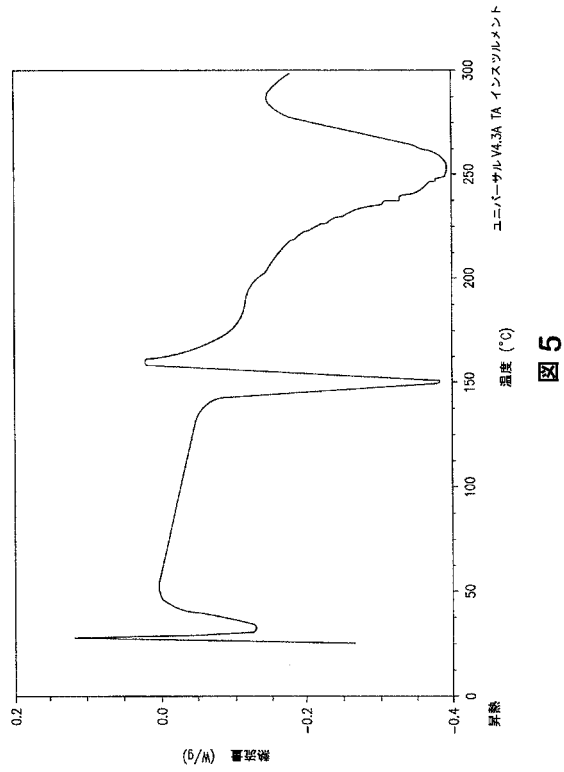
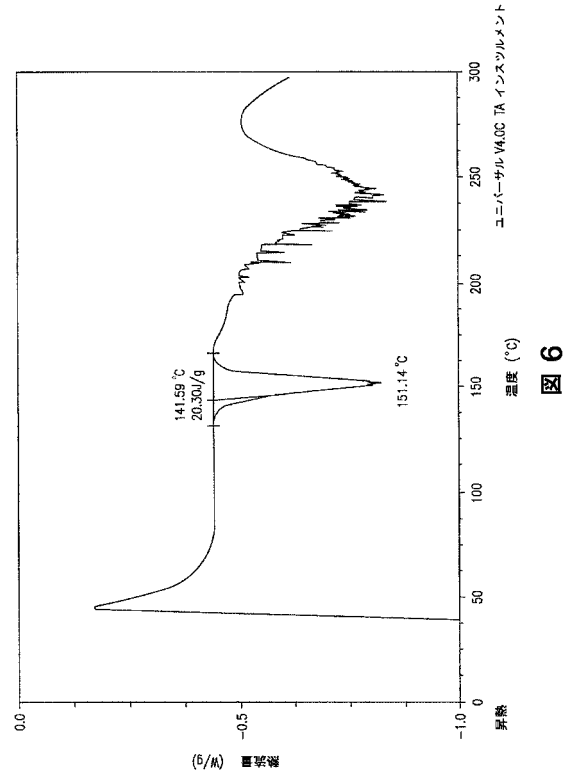


図 4

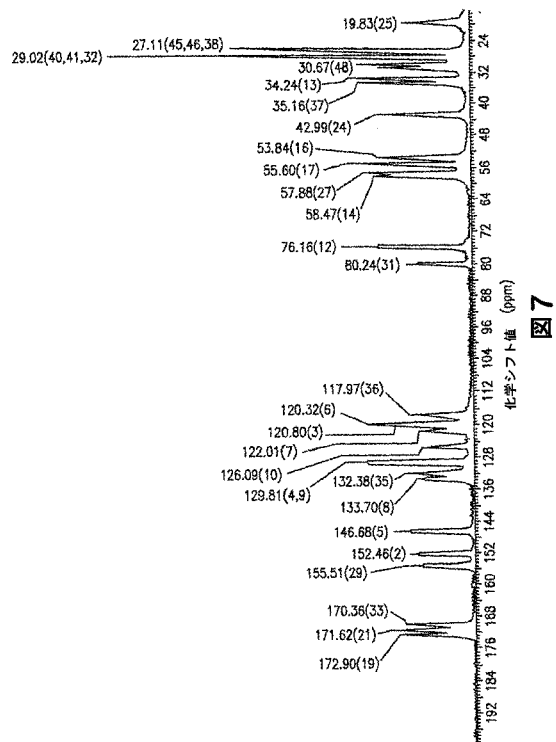
【図 5】



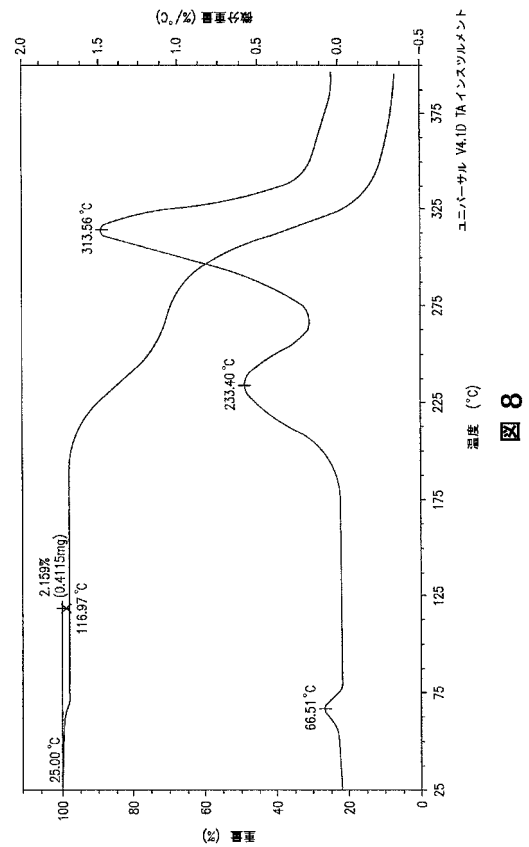
【図 6】



【図 7】

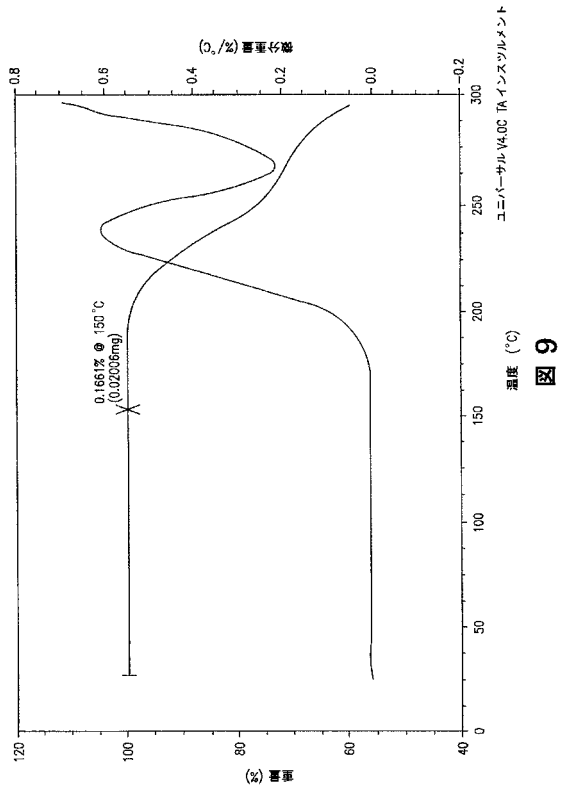


【図 8】





【図 9】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
**A 6 1 K 31/7056 (2006.01)** A 6 1 K 31/7056

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 ロバート・ケビン・パーローン

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・ブランズウィック、スクイブ・ドライブ 1 番、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 チェンチ・ワン

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・ブランズウィック、スクイブ・ドライブ 1 番、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウィリアム・イン

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・ブランズウィック、スクイブ・ドライブ 1 番、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アン・アイ・ソング

アメリカ合衆国 0 7 4 5 8 ニュージャージー州アッパー・サドル・リバー、フォレスト・リッジ・ロード 1 5 番

審査官 西村 亜希子

(56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 3 3 0 2 8 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 K 5 / 1 0 3

A 6 1 K 3 1 / 7 0 5 6

A 6 1 K 3 8 / 0 0

A 6 1 K 3 8 / 2 1

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 1 2

C A / R E G I S T R Y / M E D L I N E / W P I D S / B I O S I S ( S T N )

(54)【発明の名称】N - ( T E R T - ブトキシカルボニル ) - 3 - メチル - L - バリル - ( 4 R ) - 4 - ( ( 7 - クロロ - 4 - メトキシ - 1 - イソキノリニル ) オキシ ) - N - ( ( 1 R , 2 S ) - 1 - ( ( シクロプロピルスルホニル ) カルバモイル ) - 2 - ビニルシクロプロピル ) - L - プロリンアミドの結晶フォーム