(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515671
(P2025-515671A)
(43)公表日　令和7年5月20日(2025.5.20)

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） | |
|---|---|---|---|---|---|
| *C07F* | *9/6561(2006.01)* | C07F | 9/6561 | ZCSP | 4C076 |
| *A61P* | *35/00 (2006.01)* | A61P | 35/00 | | 4C084 |
| *A61P* | *3/10 (2006.01)* | A61P | 3/10 | | 4C086 |
| *A61P* | *29/00 (2006.01)* | A61P | 29/00 | | 4H050 |
| *A61P* | *1/16 (2006.01)* | A61P | 1/16 | | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全124頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-565314(P2024-565314)
(86)(22)出願日　令和5年5月10日(2023.5.10)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月6日(2024.11.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/021659
(87)国際公開番号　WO2023/220123
(87)国際公開日　令和5年11月16日(2023.11.16)
(31)優先権主張番号　63/341,289
(32)優先日　令和4年5月12日(2022.5.12)
(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　500029420
ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４，フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｃｏｔを調節するための化合物の固体形態

(57)【要約】
本明細書では、Ｃｏｔを調節するのに有用な化合物の固体形態が開示される。本開示はまた、本明細書に開示される固体形態のうちの１つ以上を含有する医薬組成物、並びにＣｏｔによって媒介される状態の治療において固体形態を使用する方法に関する。本開示はまた、そのような固体形態を得るための方法に関する。Ｃｏｔは、ＭＥＫ－ＥＲＫ経路において上流にあることが公知であり、腫瘍壊死因子－α（tumor necrosis factor-α、ＴＮＦ－α）のＬＰＳ誘導性産生に不可欠である。

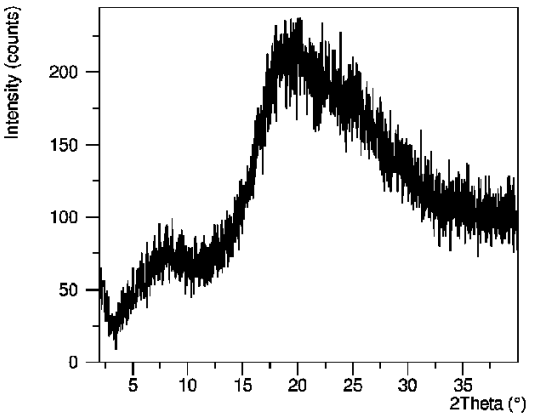
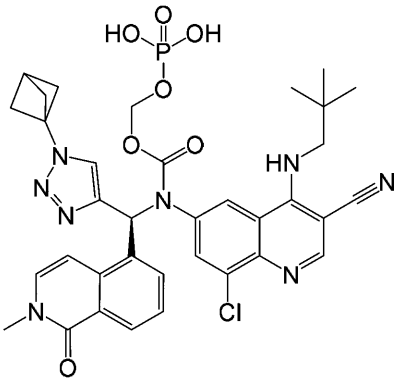


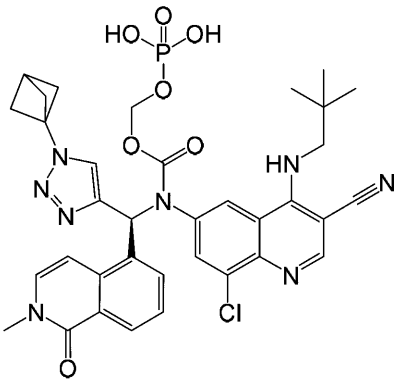

FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ形態ＩＩの固体形態であって、前記式Ｉが、以下の構造を有する、固体形態。
【化１３】



（Ｉ）

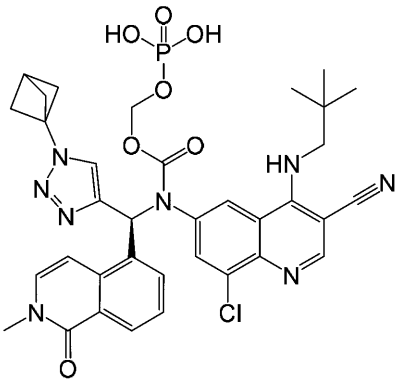
【請求項２】
７．４、９．４、及び１０．６度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を有するＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１に記載の固体形態。
【請求項３】
８．８、１２．３、及び２６．１度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１又は２に記載の固体形態。
【請求項４】
１４．７、１８．１、及び２２．４度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１～３のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項５】
実質的に図７に示されるようなＸ線回折パターンを有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項６】
実質的に図８に示されるような全パターンポーリー精密化ディフラクトグラムを有する、請求項１～５のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項７】
式Ｉ形態ＩＩＩの固体形態であって、前記式Ｉが、以下の構造を有する、固体形態。
【化１４】



（Ｉ）

【請求項８】
７．８、９．８、及び１０．７度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射

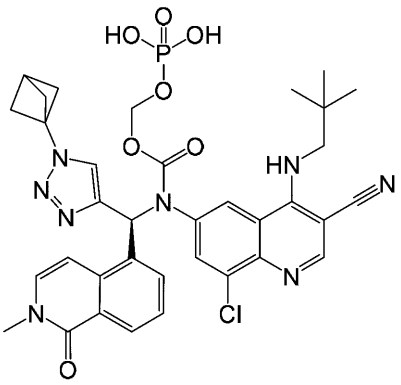
を有するＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項７に記載の固体形態。
【請求項９】
８．９、１２．５、及び２０．１度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項７又は８に記載の固体形態。
【請求項１０】
１５．５、１８．２、及び２２．９度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項７～９のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項１１】
実質的に図１１に示されるようなＸ線回折パターンを有する、請求項７～１０のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項１２】
実質的に図１４に示されるような動的蒸気収着等温線を有する、請求項７～１１のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項１３】
式Ｉ形態ＩＶの固体形態であって、前記式Ｉが、以下の構造を有する、固体形態。
【化１５】



（I）

【請求項１４】
８．０、１８．１、及び２０．０度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を有するＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１３に記載の固体形態。
【請求項１５】
９．０、９．９、及び１０．８度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１３又は１４に記載の固体形態。
【請求項１６】
１５．６、２２．８、及び２４．９度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１３～１５のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項１７】
実質的に図１６に示されるようなＸ線回折パターンを有する、請求項１３～１６のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項１８】
式Ｉ形態ＶＩＩの固体形態であって、前記式Ｉが、以下の構造を有する、固体形態。

【化１６】



（I）

【請求項１９】

６．２、８．４、及び２２．６度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を有するＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１８に記載の固体形態。

【請求項２０】

１０．３、１０．９、及び１１．７度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１８又は１９に記載の固体形態。

【請求項２１】

１６．１、１６．４、及び１７．３度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項１８～２０のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項２２】

実質的に図２２に示されるようなＸ線回折パターンを有する、請求項１８～２１のいずれか一項に記載の固体形態。

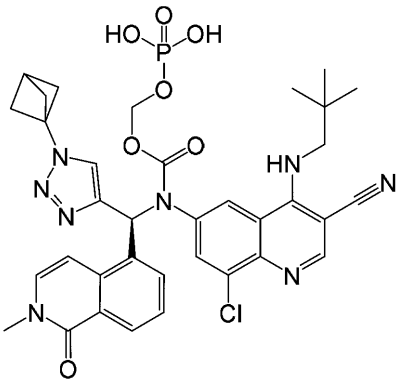
【請求項２３】

熱重量分析－質量分析に供した場合、約５０～１２５℃の温度で約２．９重量％の質量損失を有する、請求項１８～２２のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項２４】

式Ｉ形態ＩＸの固体形態であって、前記式Ｉが、以下の構造を有する、固体形態。

【化１７】



（I）

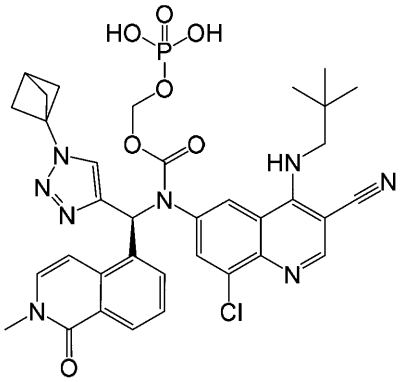
【請求項２５】

７．２、５．８、及び５．７度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を有するＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項２４に記載の固体形態。

【請求項２６】

１０．７、１５．３、及び１７．１度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ

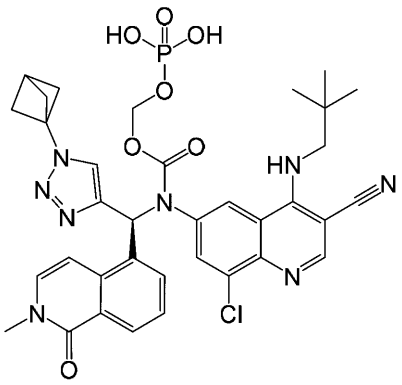
反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項２４又は２５に記載の固体形態。
【請求項２７】
７．４、１０．０、及び８．９度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項２４～２６のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項２８】
実質的に図２４に示されるようなＸ線回折パターンを有する、請求項２４～２７のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項２９】
熱重量分析－質量分析に供した場合、約３０℃で約６．３％の質量損失を有する、請求項２４～２８のいずれか一項に記載の式Ｉ形態ＩＸ。
【請求項３０】
式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａの固体形態であって、前記式Ｉが、以下の構造を有する、固体形態。
【化１８】



（I）

【請求項３１】
５．５、５．７、及び６．３度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を有するＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項３０に記載の固体形態。
【請求項３２】
１１．４、１６．６、及び２０．８度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項３０又は３１に記載の固体形態。
【請求項３３】
１０．０、１０．４、及び１９．０度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項３０～３２のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項３４】
実質的に図６４に示されるようなＸ線回折パターンを有する、請求項３０～３３のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項３５】
式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂの固体形態であって、前記式Ｉが、以下の構造を有する、固体形態。

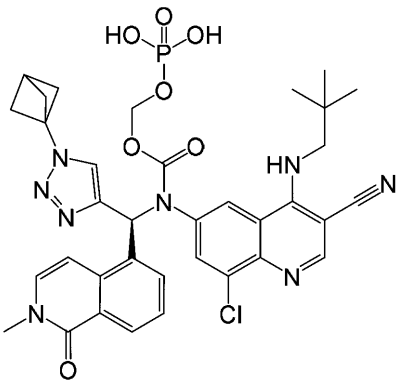
【化１９】



（I）

【請求項３６】
５．７、６．２、及び２２．６度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を有するＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項３５に記載の固体形態。
【請求項３７】
８．０、８．４、及び１１．７度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項３５又は３６に記載の固体形態。
【請求項３８】
１３．５、１６．０、及び１６．６度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項３５～３７のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項３９】
実質的に図６５に示されるようなＸ線回折パターンを有する、請求項３５～３８のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項４０】
約５０℃～約７５℃での第１の吸熱事象及び約１５０℃での第２の吸熱事象を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項３５～３９のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項４１】
実質的に図６６に示されるような示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項３５～４０のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項４２】
実質的に図６７に示されるような熱重量分析を有する、請求項３５～４１のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項４３】
式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａの固体形態であって、前記式Ｉが、以下の構造を有する、固体形態。

【化２０】



（I）

【請求項４４】

５．７、５．４、及び１６．５度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を有するＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項４３に記載の固体形態。

【請求項４５】

６．２、７．８、及び１１．５度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項４３又は４４に記載の固体形態。

【請求項４６】

１０．５、１３．４、及び１８．５度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項４３～４５のいずれか一項に記載の固体形態。

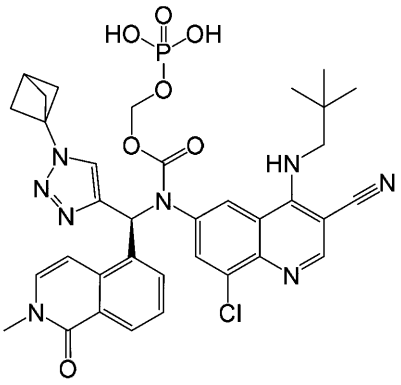
【請求項４７】

実質的に図９２に示されるようなＸ線回折パターンを有する、請求項４３～４６のいずれか一項に記載の固体形態。

【請求項４８】

式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂの固体形態であって、前記式Ｉが、以下の構造を有する、固体形態。

【化２１】



（I）

【請求項４９】

６．２、８．３、及び２２．４度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を有するＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項４８に記載の固体形態。

【請求項５０】

１５．９、１６．３、及び１７．０度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項４８又は４９に記載の固体形態。

【請求項５１】
１０．０、１０．８、及び１１．６度２θ、プラス又はマイナス０．２度２θでの２θ反射を更に含むＸ線回折パターンによって特徴付けられる、請求項４８～５０のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項５２】
実質的に図７７に示されるようなＸ線回折パターンを有する、請求項４８～５１のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項５３】
約５０℃で開始する第１の吸熱及び約１５０℃で開始する第２の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項４８～５２のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項５４】
実質的に図７８に示されるような示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項４８～５３のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項５５】
実質的に図７９に示されるような熱重量分析を有する、請求項４８～５４のいずれか一項に記載の固体形態。
【請求項５６】
治療有効量の請求項１～５５のいずれか一項に記載の固体形態と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。
【請求項５７】
１～３つの追加の治療剤を更に含む、請求項５６に記載の医薬組成物。
【請求項５８】
前記追加の治療剤のうちの少なくとも１つが、炎症性疾患に対して活性である、請求項５７に記載の医薬組成物。
【請求項５９】
前記医薬組成物が、単位剤形である、請求項５６～５８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６０】
前記単位剤形が、錠剤である、請求項５９に記載の医薬組成物。
【請求項６１】
肝疾患を治療するための、請求項１～６０のいずれか一項に記載の固体形態又は医薬組成物の、使用。
【請求項６２】
疾患又は状態の治療又は予防を必要とする患者においてそれを行う方法であって、治療有効量の、Ｃｏｔを調節するのに有用な化合物を投与することを含み、前記疾患又は状態が、がん、糖尿病、炎症性疾患、又は肝疾患であり、前記Ｃｏｔを調節するのに有用な化合物が、請求項１～５５のいずれか一項に記載の固体形態である、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は、２０２２年５月１２日に出願された米国特許仮出願第６３／３４１，２８９号の優先権を主張し、その出願全体があらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（発明の分野）
本開示は、Ｃｏｔ（ｃａｎｃｅｒ　Ｏｓａｋａ　ｔｈｙｒｏｉｄ、大阪型甲状腺がん）を調節するのに有用な化合物の固体形態、並びにその医薬製剤及び治療的使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
Ｃｏｔ（大阪型甲状腺がん）タンパク質は、ＭＡＰキナーゼキナーゼキナーゼ（ＭＡＰ

３Ｋ）ファミリーのメンバーであるセリン／トレオニンキナーゼである。これはまた、「Ｔｐｌ２」（ｔｕｍｏｒ　ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ　ｌｏｃｕｓ、腫瘍進行遺伝子座）、「ＭＡＰ３Ｋ８」（ｍｉｔｏｇｅｎ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｋｉｎａｓｅ　ｋｉｎａｓｅ　ｋｉｎａｓｅ　８、有糸分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ８）又は「ＥＳＴ」（Ｅｗｉｎｇ　ｓａｒｃｏｍａ　ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｎｔ、ユーイング肉腫形質転換体）としても知られている。Ｃｏｔは、細胞におけるその腫瘍原性形質転換活性によって同定されており、腫瘍原性経路及び炎症性経路を調節することがすでに示されている。

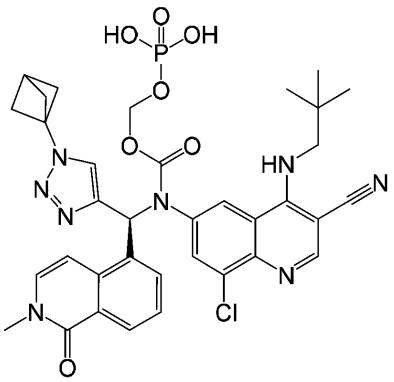
【０００４】

Ｃｏｔは、ＭＥＫ－ＥＲＫ経路において上流にあることが公知であり、腫瘍壊死因子－α（tumor necrosis factor-α、ＴＮＦ－α）のＬＰＳ誘導性産生に不可欠である。Ｃｏｔは、ＴＮＦαの産生及びシグナル伝達の両方に関与することがすでに示されている。ＴＮＦαは、炎症誘発性サイトカインであり、関節リウマチ（rheumatoid arthritis、ＲＡ）、多発性硬化症（multiple sclerosis、ＭＳ）、炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease、ＩＢＤ）、糖尿病、敗血症、乾癬、ＴＮＦα発現の誤調節、及び移植片拒絶反応などの炎症性疾患において重要な役割を担っている。

【０００５】

大阪型甲状腺がん（Ｃｏｔ）タンパク質に結合する化合物は、Ｃｏｔの調節剤として作用することができる。Ｃｏｔ調節剤は、Ｃｏｔの結合を介した疾患及び状態の治療及び／又は予防に有用である。Ｃｏｔを調節するのに有用な１つの化合物は、式Ｉの化合物である。

【化１】



(I)

【０００６】

Ｃｏｔを調節するのに有用な多数の化合物が知られているが、当技術分野において望まれるものは、良好な物理的及び化学的安定性、良好な水溶性、並びに良好なバイオアベイラビリティなどの所望の特性を有する、式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩の物理的に安定な形態である。例えば、安定性、変動する薬力学応答、薬物間相互作用、ｐＨ効果、食物効果、及び／又は経口バイオアベイラビリティの課題に対処する医薬組成物が望まれる。

【０００７】

したがって、式Ｉの化合物の製剤化、治療的使用、製造、及び貯蔵に好適な化学的及び物理的安定性を有する当該化合物の安定な形態が必要とされている。

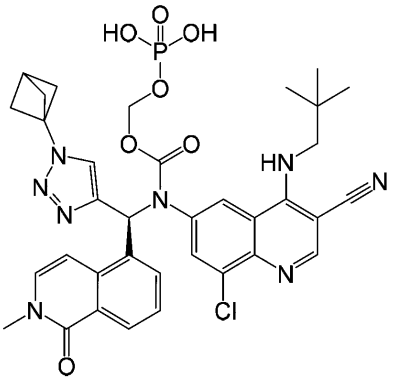
【０００８】

固体形態は、医学的使用又は医薬的使用に好適であり得るある特定の条件において、バイオアベイラビリティ、安定性、純度、及び／又は製造可能性などの特性を有し得る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００９】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉの固体形態、
【化２】



式I

並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び水和物を対象とする。
【００１０】
これらの形態は、例えば、関節リウマチ（ＲＡ）、狼瘡、変形性関節症（osteoarthritis、ＯＡ）、又は炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis、ＵＣ）又はクローン病（Crohn's disease、ＣＤ）など、非アルコール性脂肪性肝炎（Non-Alcoholic Steatohepatitis、ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis、ＰＳＣ）、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis、ＩＰＦ）、間質性肺疾患（interstitial lung disease、ＩＬＤ）、糖尿病性腎疾患（diabetic kidney disease、ＤＫＤ）、又は慢性腎疾患（chronic kidney disease、ＣＫＤ）などの炎症性の疾患又は状態に罹患しているヒト患者を治療するのに有用である。本開示の固体形態は、炎症性疾患を治療するための医薬を調製するのに有用であり得る。本開示の固体形態は、Ｃｏｔを調節するために使用され得る。
【００１１】
いくつかの実施形態では、本開示は、非晶質の式Ｉを対象とする。
【００１２】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態Ｉを対象とする。
【００１３】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＩＩを対象とする。
【００１４】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＩＩＩを対象とする。
【００１５】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＩＶを対象とする。
【００１６】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態Ｖを対象とする。
【００１７】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＶＩを対象とする。
【００１８】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＶＩＩを対象とする。
【００１９】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＶＩＩＩを対象とする。
【００２０】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＩＸを対象とする。
【００２１】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態Ｘを対象とする。

【００２２】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＸＩを対象とする。
【００２３】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＸＩＩを対象とする。
【００２４】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＸＩＩＩを対象とする。
【００２５】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＸＩＶを対象とする。
【００２６】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ形態ＸＶを対象とする。
【００２７】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩を対象とする。
【００２８】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉバニリン酸塩を対象とする。
【００２９】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ馬尿酸塩を対象とする。
【００３０】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉマレイン酸塩を対象とする。
【００３１】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉグリオキシル酸塩を対象とする。
【００３２】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩を対象とする。
【００３３】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩を対象とする。
【００３４】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩を対象とする。
【００３５】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩を対象とする。
【００３６】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩を対象とする。
【００３７】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉゲンチシン酸塩を対象とする。
【００３８】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉクエン酸塩を対象とする。
【００３９】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩を対象とする。
【００４０】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ安息香酸塩を対象とする。
【００４１】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉパラベン酸メチル（Ｍｅｔｈｙｌｐａｒａｂｅｎａｔｅ）を対象とする。
【００４２】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉカフェイン酸塩を対象とする。
【００４３】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉグリコール酸塩を対象とする。
【００４４】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ　α－ケト酪酸塩（α-Ｋｅｔｏｂｕｔｙｒａｔｅ）を対象とする。

【００４５】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉピルビン酸塩を対象とする。
【００４６】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の式Ｉの固体形態を含む。
【図面の簡単な説明】
【００４７】
【図１】非晶質の式ＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【００４８】
【図２】非晶質の式ＩのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００４９】
【図３】非晶質の式ＩのＴＧＡサーモグラムを示す。
【００５０】
【図４】非晶質の式ＩのＤＶＳ等温線を示す。
【００５１】
【図５】式Ｉ形態ＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【００５２】
【図６】式Ｉ形態ＩのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００５３】
【図７】式Ｉ形態ＩＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【００５４】
【図８】式Ｉ形態ＩＩ（８５％ＲＨ）の全パターンポーリー精密化（Whole Pattern Pawley Refinement）を示す。
【００５５】
【図９】式Ｉ形態ＩＩのＤＶＳ等温線を示す。
【００５６】
【図１０】ＲＨ対走査を示すＶＨ－ＸＲＤデータを示す。
【００５７】
【図１１】式Ｉ形態ＩＩＩ（ＲＨ３６％、ＫＦ２．３％水）のＸＲＰＤパターンを示す。
【００５８】
【図１２】４０％ＲＨで取得したＸＲＰＤを示す式Ｉ形態ＩＩＩのＶＨ－ＸＲＤデータを示す。
【００５９】
【図１３】４０％ＲＨでの式Ｉ形態ＩＩＩについての全パターンポーリー精密化を示す。
【００６０】
【図１４】式Ｉ形態ＩＩＩのＤＶＳ等温線を示す。
【００６１】
【図１５】０％ＲＨでの式Ｉ形態ＩＶについての全パターンポーリー精密化を示す。
【００６２】
【図１６】５％ＲＨでの式Ｉ形態ＩＶのＸＲＰＤパターンを示す。
【００６３】
【図１７】式Ｉ形態ＶのＸＲＰＤパターンを示す。
【００６４】
【図１８】式Ｉ形態ＶのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００６５】
【図１９】式Ｉ形態ＶＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【００６６】
【図２０】式Ｉ形態ＶＩのＸＲＰＤパターンの拡大図を示す。
【００６７】
【図２１】式Ｉ形態ＶＩのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００６８】

【図２２】式Ｉ形態ＶＩＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【００６９】
【図２３】式Ｉ形態ＶＩＩＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【００７０】
【図２４】式Ｉ形態ＩＸのＸＲＰＤパターンを示す。
【００７１】
【図２５】式Ｉ形態ＸのＸＲＰＤパターンを示す。
【００７２】
【図２６】式Ｉ形態ＸＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【００７３】
【図２７】式Ｉ形態ＸＩＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【００７４】
【図２８】式Ｉ形態ＸＩＩＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【００７５】
【図２９】式Ｉ形態ＸＩＶのＸＲＰＤパターンを示す。
【００７６】
【図３０】式Ｉ形態ＸＶのＸＲＰＤパターンを示す。
【００７７】
【図３１】式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態ＡのＸＲＰＤパターンを示す。
【００７８】
【図３２】式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態ＢのＸＲＰＤパターンを示す。
【００７９】
【図３３】式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００８０】
【図３４】式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。
【００８１】
【図３５】式Ｉバニリン酸塩形態ＡのＸＲＰＤパターンを示す。
【００８２】
【図３６】式Ｉバニリン酸塩形態ＢのＸＲＰＤパターンを示す。
【００８３】
【図３７】式Ｉバニリン酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００８４】
【図３８】式Ｉバニリン酸塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。
【００８５】
【図３９】式Ｉ馬尿酸塩形態ＡのＸＲＰＤパターンを示す。
【００８６】
【図４０】式Ｉ馬尿酸塩形態ＢのＸＲＰＤパターンを示す。
【００８７】
【図４１】式Ｉ馬尿酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００８８】
【図４２】式Ｉ馬尿酸塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。
【００８９】
【図４３】式Ｉマレイン酸塩形態ＡのＸＲＰＤパターンを示す。
【００９０】
【図４４】式Ｉマレイン酸塩形態ＢのＸＲＰＤパターンを示す。
【００９１】

【図４５】式Ｉマレイン酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００９２】
【図４６】式Ｉマレイン酸塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。
【００９３】
【図４７】式Ｉグリオキシル酸塩形態ＡのＸＲＰＤパターンを示す。
【００９４】
【図４８】式Ｉグリオキシル酸塩形態ＢのＸＲＰＤパターンを示す。
【００９５】
【図４９】式Ｉグリオキシル酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【００９６】
【図５０】式Ｉグリオキシル酸塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。
【００９７】
【図５１】式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩（湿潤ケーキ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【００９８】
【図５２】式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩（風乾）のＤＳＣサーモグラムを示す。
【００９９】
【図５３】式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩（湿潤ケーキ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１００】
【図５４】式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩（風乾）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１０１】
【図５５】式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩（風乾）のＤＳＣサーモグラムを示す。
【０１０２】
【図５６】式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩（風乾）のＴＧＡサーモグラムを示す。
【０１０３】
【図５７】式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩（湿潤ケーキ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１０４】
【図５８】式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩（風乾）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１０５】
【図５９】式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩（風乾）のＤＳＣサーモグラムを示す。
【０１０６】
【図６０】式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩（湿潤ケーキ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１０７】
【図６１】式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩（風乾）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１０８】
【図６２】式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩（風乾）のＤＳＣサーモグラムを示す。
【０１０９】
【図６３】式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩（風乾）のＴＧＡサーモグラムを示す。
【０１１０】
【図６４】式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態ＡのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１１１】
【図６５】式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態ＢのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１１２】
【図６６】式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【０１１３】
【図６７】式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。
【０１１４】
【図６８】式Ｉゲンチシン酸塩（湿潤ケーキ）のＸＲＰＤパターンを示す。

【０１１５】
【図６９】式Ｉゲンチシン酸塩（風乾）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１１６】
【図７０】式Ｉゲンチシン酸塩（風乾）のＤＳＣサーモグラムを示す。
【０１１７】
【図７１】式Ｉゲンチシン酸塩（風乾）のＴＧＡサーモグラムを示す。
【０１１８】
【図７２】式Ｉクエン酸塩（湿潤ケーキ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１１９】
【図７３】式Ｉクエン酸塩（風乾）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１２０】
【図７４】式Ｉクエン酸塩（風乾）のＤＳＣサーモグラムを示す。
【０１２１】
【図７５】式Ｉクエン酸塩（風乾）のＴＧＡサーモグラムを示す。
【０１２２】
【図７６】式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態ＡのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１２３】
【図７７】式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態ＢのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１２４】
【図７８】式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【０１２５】
【図７９】式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。
【０１２６】
【図８０】式Ｉ安息香酸塩形態ＡのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１２７】
【図８１】式Ｉ安息香酸塩形態ＢのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１２８】
【図８２】式Ｉ安息香酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【０１２９】
【図８３】式Ｉ安息香酸塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。
【０１３０】
【図８４】式Ｉパラベン酸メチル形態ＡのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１３１】
【図８５】式Ｉパラベン酸メチル形態ＢのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１３２】
【図８６】式Ｉパラベン酸メチル形態ＢのＤＳＣサーモグラムを示す。
【０１３３】
【図８７】式Ｉパラベン酸メチル形態ＢのＴＧＡサーモグラムを示す。
【０１３４】
【図８８】式Ｉカフェイン酸塩（湿潤ケーキ）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１３５】
【図８９】式Ｉカフェイン酸塩（風乾）のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１３６】
【図９０】式Ｉカフェイン酸塩（風乾）のＤＳＣサーモグラムを示す。
【０１３７】
【図９１】式Ｉカフェイン酸塩（風乾）のＴＧＡサーモグラムを示す。
【０１３８】
【図９２】式Ｉグリコール酸塩湿潤ケーキのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１３９】
【図９３】乾燥させた式Ｉグリコール酸塩のＸＲＰＤパターンを示す。

【０１４０】
【図９４】式Ｉ　α－ケト酪酸塩湿潤ケーキのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１４１】
【図９５】乾燥させた式Ｉ　α－ケト酪酸塩のＸＲＰＤパターンを示す。
【０１４２】
【図９６】式Ｉピルビン酸塩湿潤ケーキのＸＲＰＤパターンを示す。
【０１４３】
【図９７】乾燥させた式Ｉピルビン酸塩のＸＲＰＤパターンを示す。
【発明を実施するための形態】
【０１４４】
以下の説明では、本開示の様々な実施形態の完全な理解を提供するために、ある特定の具体的な詳細が記載される。しかしながら、当業者は、本開示がこれらの詳細なしで実施され得ることを理解するであろう。以下のいくつかの実施形態の説明は、本開示が、特許請求される主題の例示として考慮されるべきであり、添付の特許請求の範囲を例示される特定の実施形態に限定することを意図したものではないとの理解で行われる。本開示全体を通して用いられる見出しは便宜目的でのみ提供され、決して特許請求の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。いずれかの見出しの下に例解される実施形態は、いずれかの他の見出しの下で例解される実施形態と組み合わされ得る。
定義
【０１４５】
文脈により別段に要求されない限り、本明細書及び特許請求の範囲全体を通して、「含む（comprise）」という単語及びその変形、例えば「含む（comprises）」、すなわち「含む（comprising）」は、オープンかつ包括的な意味で、すなわち「含むが、限定されない」として解釈されるべきである。
【０１４６】
本明細書全体を通した「一実施形態」又は「実施形態」への言及は、実施形態に関連して説明される特定の特徴、構造、又は特性が、本開示の少なくとも１つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体を通した様々な箇所における「一実施形態では」又は「実施形態では」という語句の出現は、必ずしも全てが同じ実施形態を指すものではない。更に、特定の特徴、構造、又は特性は、１つ以上の実施形態では任意の好適な様式で組み合わされ得る。
【０１４７】
本明細書全体を通して「化合物」に言及する実施形態は、本明細書に開示される式及び／又は化合物の結晶、塩、共結晶、水和物、溶媒和物、及び／又は非晶質形態を含む。したがって、出現又は「式Ｉの化合物」という語句は、非晶質の式Ｉ、式Ｉ形態Ｉ、式Ｉ形態ＩＩ、式Ｉ形態ＩＩＩ、式Ｉ形態ＩＶ、式Ｉ形態Ｖ、式Ｉ形態ＶＩ、式Ｉ形態ＶＩＩ、式Ｉ形態ＶＩＩＩ、式Ｉ形態ＩＸ、式Ｉ形態Ｘ、式Ｉ形態ＸＩ、式Ｉ形態ＸＩＩ、式Ｉ形態ＸＩＩＩ、式Ｉ形態ＸＩＶ、式Ｉ形態ＸＶ、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩、式Ｉバニリン酸塩、式Ｉ馬尿酸塩、式Ｉマレイン酸塩、式Ｉグリオキシル酸塩、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩、式Ｉゲンチシン酸塩、式Ｉクエン酸塩、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩、式Ｉ安息香酸塩、式Ｉパラベン酸メチル、式Ｉカフェイン酸塩、式Ｉグリコール酸塩、式Ｉ　α－ケト酪酸塩、及び／又は式Ｉピルビン酸塩を含むことができる。
【０１４８】
本明細書に開示される開示はまた、１個以上の原子を異なる原子質量又は質量数を有する原子で置き換えることによって同位体標識された式Ｉの薬学的に許容される化合物を全て包含することを意味する。開示された化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ$^{2}$Ｈ、$^{3}$Ｈ、$^{11}$Ｃ、$^{13}$Ｃ、$^{14}$Ｃ、$^{13}$Ｎ、$^{15}$Ｎ、$^{15}$Ｏ、$^{17}$Ｏ、$^{18}$Ｏ、$^{31}$

Ｐ、$^{32}$Ｐ、$^{35}$Ｓ、$^{18}$Ｆ、$^{36}$Ｃｌ、$^{123}$Ｉ、及び$^{125}$Ｉが挙げられる。これらの放射性標識化合物は、例えば、作用の部位若しくは様式、又は薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性を特徴付けることによって、化合物の有効性を決定又は測定するのに役立ち得る。式Ｉの特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み込んだものは、薬物研究及び／又は基質組織分布研究において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、$^{3}$Ｈ、及び炭素－１４、すなわち、$^{14}$Ｃは、それらの組み込みの簡便さ及び容易な検出手段の点で、この目的に特に有用である。

【０１４９】

重水素、すなわち、$^{2}$Ｈなどのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点をもたらし得る。例えば、インビボ半減期が増加するか、又は必要な投与量が減少し得る。したがって、いくつかの状況では、より重い同位体が好ましいことがある。

【０１５０】

$^{11}$Ｃ、$^{18}$Ｆ、$^{15}$Ｏ、及び$^{13}$Ｎなどの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影（Ｐｏｓｉｔｒｏｎ　Ｅｍｉｓｓｉｏｎ　Ｔｏｐｏｇｒａｐｈｙ、ＰＥＴ）研究において有用であり得る。式Ｉの同位体標識化合物は、概して、当業者に既知の従来の技法により、又は後述の実施例に記載されるものと類似のプロセスにより、従来用いられている非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して調製することができる。

【０１５１】

「安定な化合物」及び「安定な構造」は、反応混合物からの有用な程度の純度への単離、及び有効な治療剤への製剤化に耐えるのに十分に頑強である化合物を示すことを意味する。

【０１５２】

「任意選択の」又は「任意選択で」という用語は、その後に記載される事象又は状況が発生してもしなくてもよいこと、及びその説明が、当該事象又は状況が発生する場合と、当該事象又は状況が発生しない場合と、を含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換されたアリール」は、アリール基が置換されている場合もされていない場合もあり、その記載は、置換アリール基及び非置換アリール基の両方を含むことを意味する。

【０１５３】

「薬学的に許容される賦形剤」としては、限定されるものではないが、ヒト又は家畜における使用が許容可能であるとＵｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　Ｆｏｏｄ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎにより認められている、任意のアジュバント、担体、賦形剤、グリダント、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、調味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、及び／若しくは乳化剤、又は上記のもののうちの１つ以上の組み合わせが挙げられる。

【０１５４】

「医薬組成物」は、本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物）と、生物学的に活性な化合物を哺乳動物、例えば、ヒトに送達するために当該技術分野で一般に受け入れられている媒体との製剤を指す。そのような媒体には、そのための全ての薬学的に許容される賦形剤が含まれる。

【０１５５】

「有効量」又は「治療有効量」は、本開示による化合物の量であって、それを必要とする患者に投与したときにその化合物が有用である、病状、状態、又は障害の治療をもたらすのに十分である量を指す。そのような量は、研究者又は臨床医によって求められる組織系又は患者の生物学的又は医学的応答を誘発するのに十分なものであろう。治療有効量を構成する本開示による化合物の量は、化合物及びその生物学的活性、投与のために使用される組成物、投与時間、投与経路、化合物の排泄速度、治療期間、治療される病状又は障害のタイプ及びその重症度、本開示の化合物と組み合わせて使用される又は同時に使用される薬物、並びに患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、及び食事などの要因によっ

て異なることになる。そのような治療有効量は、通常、当業者によって、自身の知識、最新技術、及び本開示を考慮して決定され得る。

【０１５６】

「予防（prevention）」又は「予防すること（preventing）」又は「予防（prophylaxis）」は、疾患又は状態の臨床症状を発症させない、疾患又は状態のあらゆる治療を意味する。いくつかの実施形態では、化合物は、疾患若しくは状態のリスクがあるか、又はその家族歴を有する対象（ヒトを含む）に投与され得る。

【０１５７】

疾患を「治療すること」及び疾患の「治療」は、以下を含む：

（１）疾患を発症するリスクを予防又は低減すること、すなわち、疾患に曝露される場合があるか又は罹患しやすい場合があるが、疾患の症状をまだ経験していないか又は示していない対象において、疾患の臨床症状を発症させないこと、

（２）疾患を阻害すること、すなわち、疾患又はその臨床症状の発症を阻止又は低減すること、及び

（３）疾患を軽減すること、すなわち、疾患又はその臨床症状の退行を引き起こすこと。

【０１５８】

「対象」又は「患者」という用語は、治療、観察、又は実験の目的であったことがあるか、又は目的となる哺乳動物（ヒトを含む）などの動物を指す。本明細書に説明する方法は、ヒトの療法及び／又は獣医学への応用において有用であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物（又は患者）である。いくつかの実施形態では、「対象」（又は患者）は、ヒト、ペット（例えば、イヌ及びネコ）、家畜（例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ及びブタ）、及び／又は実験動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、イヌ、及びサル）である。いくつかの実施形態では、対象（又は患者）は、ヒトである。「それを必要とするヒト（又は患者）」は、ある特定の治療から利益を得るであろう、疾患又は状態を有し得るか又は有することが疑われるヒト、例えば、本出願に従って本明細書に開示される化合物で治療されているヒトを指す。

【０１５９】

本明細書における「約」の値又はパラメータへの言及は、その値又はパラメータそれ自体を対象とする実施形態を含む（及び説明する）。例えば、「約Ｘ」に言及する記載は、「Ｘ」の記載を含む。また、単数形「１つの（a）」及び「その（the）」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の言及を含む。したがって、例えば、「化合物」への言及は、複数のそのような化合物を含み、「アッセイ」への言及は、当業者に公知の１つ以上のアッセイ及びその等価物への言及を含む。

【０１６０】

「薬学的に許容される」又は「生理学的に許容される」とは、獣医学的用途又はヒト用医薬品用途に好適な医薬組成物を調製するのに有用である化合物、塩、組成物、剤形、及び他の物質を指す。

【０１６１】

「単位剤形」は、対象（例えば、ヒト対象及び他の哺乳動物）のための一体型用量として好適な物理的に分離した単位であり、各単位は、好適な医薬賦形剤を伴って、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含有する。

【０１６２】

用語「実質的に～に示されるような」は、例えば、ＸＲＰＤパターン、ＤＳＣサーモグラム、ＤＶＳ等温線、ＴＧＡ－ＭＳサーモグラム、又はＴＧＡサーモグラムに言及する場合、本明細書に示されるものと必ずしも同一ではないが、当業者によって考慮される場合、実験誤差又は偏差の限界内に入るパターン、サーモグラム、又はスペクトルを含む。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、化合物の特定の結晶形態に関して「実質的に純粋」又は「実質的に含まない」という用語は、結晶形態を含む組成物が、９９重量％未満、９５重量％

未満、９０重量％未満、８５重量％未満、８０重量％未満、７５重量％未満、７０重量％未満、６５重量％未満、６０重量％未満、５５重量％未満、５０重量％未満、４０重量％未満、３０重量％未満、２０重量％未満、１５重量％未満、１０重量％未満、５重量％未満、又は１重量％未満の他の結晶形態及び／又は不純物を含む他の物質を含有することを意味する。ある特定の実施形態では、「実質的に純粋な」又は「実質的に含まない」とは、他の結晶形態及び／又は不純物を含む他の物質を含まない物質を指す。不純物は、例えば、化学反応からの副生成物又は残留試薬、汚染物質、分解生成物、他の結晶形態、水、及び溶媒を含み得る。

【０１６４】

更に、本開示の化合物は、溶媒和水、又はアルコール、特にエタノールなどの薬学的に許容される溶媒和物として含む溶媒和物などの溶媒和物の形態で存在し得る。「溶媒和物」は、溶媒と化合物との相互作用によって形成される。溶媒が水である場合、「溶媒和物」は「水和物」である。「溶媒和物」はまた、周囲環境及び出発物質との相互作用を介して形成され得る。溶媒は当業者に一般的に知られており、例えば、メタノール、エタノール、エタノール／水、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メチルｔ－ブチルエーテル、２－プロパノール、１－プロパノール、及びシクロペンチルメチルエーテルを含むことができる。

【０１６５】

ある特定の実施形態では、本明細書に説明される化合物若しくはその薬学的に許容される塩の光学異性体、ラセミ化合物、若しくはこれらの他の混合物又はこれらの混合物が提供される。いくつかの実施形態では、異性体は、当該技術分野において周知の方法によって、例えば、液体クロマトグラフィによって分離することができる。これらの状況では、単一の鏡像異性体又はジアステレオマー、すなわち、光学活性形態は、不斉合成によって又は分割能によって得ることができる。分割は、例えば、分割剤の存在下での結晶化、又は例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィ（high-pressure liquid chromatography、ＨＰＬＣ）カラムを使用したクロマトグラフィなどの従来の方法によって達成することができる。

【０１６６】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合している同じ原子で構成されているが、互換的ではない、異なる三次元構造を有する化合物を指す。本発明は、様々な立体異性体及びこれらの混合物を意図し、その分子が互いの重ねることができない鏡像である２つの立体異性体を指す「鏡像異性体」を含む。「ジアステレオマー」は、少なくとも２つの不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。

【０１６７】

本明細書に開示される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、不斉中心を含み得、したがって、絶対立体化学に関して、（Ｒ）若しくは（Ｓ）として、又はアミノ酸については（Ｄ）若しくは（Ｌ）として定義され得る鏡像異性体、ジアステレオマー、及び他の立体異性体形態を生じさせ得る。本発明は、全てのそのような可能な異性体、並びにそれらのラセミ体形態及び光学的に純粋な形態を含むことを意図する。光学活性な（＋）及び（）、（Ｒ）及び（Ｓ）、又は（Ｄ）及び（Ｌ）異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を使用して調製されても、従来の技術、例えば、クロマトグラフィ及び分別結晶化を使用して分割されてもよい。個々の鏡像異性体の調製／単離のための従来の技術には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）を使用したラセミ化合物（又は塩若しくは誘導体のラセミ化合物）の分解が含まれる。本明細書に記載の化合物が、オレフィン性二重結合、又は他の幾何学的不斉中心を含有するとき、かつ別段特定されない限り、これらの化合物は、Ｅ及びＺ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

【０１６８】

本明細書に説明されている化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物を含む本明細書において提供する組成物は、ラセミ混合物、又は鏡像体過剰の１つ

の鏡像異性体若しくは単一のジアステレオマーを含有する混合物、又はジアステレオマー混合物を含み得る。これらの化合物のそのような異性体形態は全て、あたかも各々のかつあらゆる異性体形態が具体的かつ個別に列挙されているかのように本明細書に明白に含まれる。

式Ｉの固体形態

【０１６９】

結晶形態及び実質的に純粋な形態を含む式Ｉの固体形態は、医薬組成物中の活性成分としての使用に適した、バイオアベイラビリティ及び安定性の利点を提供し得る。医薬組成物における使用に適した固体形態の開発には、様々な環境における安定性及びバイオアベイラビリティを考慮する必要がある。例えば、医薬薬物製品又は活性成分の場合、５未満のｐＨで安定性を示すことが望ましい場合がある。例えば、式Ｉ形態ＩＩ、ＩＩＩ及びＩＶは、例えばｐＨ５以下での良好な物理的及び化学的安定性、良好な水溶性、良好な薬物動態特性及び／又は良好なバイオアベイラビリティなどの有利な物理的特性を示す。更に、様々な条件下での固体形態間の変換を考慮すべきである。例えば、湿度シフトは、１つの形態から別の形態への変換をもたらし得る。所望の形態が目的の条件下で所望の特性を示すことを確実にするように注意すべきである。異なる湿度下では、形態ＩＩ、ＩＩＩ及びＩＶ間の変換が起こり得る。望ましくは、式Ｉは、異なる湿度条件下で望ましい安定性を示す。医薬薬物物質又は活性成分の結晶構造の変動は、場合により、医薬薬物製品又は活性成分の溶解速度、バイオアベイラビリティ、製造可能性（例えば、取り扱いの容易さ、既知の強度の用量を一貫して調製する能力）、及び安定性（例えば、熱安定性、貯蔵寿命など）に影響を及ぼし得る。そのような変動は、錠剤及びカプセルを含む溶液又は固体経口剤形など、異なる投薬又は送達形態の医薬組成物の調製又は製剤化に影響を及ぼし得る。非結晶形態又は非晶質形態などの他の形態と比較して、結晶形態は、所望の又は好適な吸湿性、粒子サイズ制御、溶解速度、溶解度、純度、物理的及び化学的安定性、製造可能性、収率、並びに／又はプロセス制御を提供し得る。したがって、式Ｉの化合物の固体形態は、化合物の製造プロセス、化合物の薬物製品形態の安定性若しくは貯蔵性、化合物の薬物物質の安定性若しくは貯蔵性、並びに／又は活性剤としての化合物のバイオアベイラビリティ及び／若しくは安定性を改善するなどの利点を提供し得る。

【０１７０】

ある特定の溶媒及び／又はプロセスの使用により、上記の１つ以上の好ましい特徴を示し得る、本明細書に記載される化合物式Ｉの異なる固体形態が生成されることが見出されている。本明細書に記載される固体形態の調製のためのプロセス及びこれらの固体形態の特徴付けについては、以下に詳細に記載される。

【０１７１】

特定の実施形態では、式Ｉの結晶形態などの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、非晶質の式Ｉの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｉの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩＩの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＶの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｖの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩＩの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＸの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｘの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩＩの固体形態が開示されるＩ。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＶの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＶの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸形態Ｂの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉバニリン酸塩形

態Ａの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉバニリン酸塩形態Ｂの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ馬尿酸塩形態Ａの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ馬尿酸塩形態Ｂの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ａの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ｂの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩の固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩の固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩の固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩の固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩の固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩の固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ａの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ａの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂの固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉカフェイン酸塩の固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩の固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩の固体形態が開示される。いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩の固体形態が開示される。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、式Ｉを含む結晶塩及び／又は共結晶が提供される。いくつかの実施形態では、式Ｉを含む結晶塩及び／又は共結晶は、ヒドロキシベンゾイル安息香酸、バニリン酸、ゲンチシン酸、馬尿酸、マレイン酸、グリオキシル酸、２－ナフタレンスルホン酸、１－ナフタレンスルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、Ｓ－マンデル酸、クエン酸、Ｒ－マンデル酸、安息香酸、メチルパラベン、カフェイン酸、グリコール酸、α－ケト酪酸塩、及びピルビン酸から誘導される。

非晶質の式Ｉ

【０１７３】

いくつかの実施形態では、式Ｉの非晶質固体化合物（非晶質の式Ｉ）が本明細書で提供される。更なる実施形態では、非晶質の式Ｉは、実質的に図１に示されるようなＸ線粉末回折（X-ray powder diffraction、ＸＲＰＤ）パターンを示す。非晶質の式Ｉは、実質的に図２に示されるような示差走査熱量測定（differential scanning calorimetry、ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。非晶質の式Ｉは、実質的に図３に示されるような熱重量分析（thermogravimetric analysis、ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。非晶質の式Ｉは、実質的に図４に示されるような動的蒸気収着（dynamic vapor sorption、ＤＶＳ）等温線を示し得る。

【０１７４】

非晶質の式Ｉのいくつかの実施形態では、以下の（ａ）～（ｄ）のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、又は全てが適用される：（ａ）非晶質の式Ｉは、実質的に図１に示されるようなＸＲＰＤパターンを有する、（ｂ）非晶質の式Ｉは、実質的に図２に示されるようなＤＳＣサーモグラムを有する、（ｃ）非晶質の式Ｉは、実質的に図３に示されるようなＴＧＡサーモグラムを有する、（ｄ）非晶質の式Ｉは、実質的に図４に示すようなＤＶＳ等温線を有する。

式Ｉ形態Ｉ

【０１７５】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｉの固体形態が本明細書で提供される。更なる実施

形態では、式Ｉ形態Ｉは、実質的に図５に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。式Ｉ形態Ｉは、実質的に図６に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｉは、以下の特性の一方又は両方を有する：

（ａ）実質的に図５に示されるようなＸＲＰＤパターン、

（ｂ）実質的に図６に示されるようなＤＳＣサーモグラム。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｉは、最大強度が実質的に図５に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角（degree 2θ-reflection）のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０１７８】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態Ｉは、６．２、８．３、及び１１．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｉは、６．２、８．３、及び１１．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．９、１４．５、及び２２．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｉは、６．２、８．３、及び１１．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１７．４、１８．７、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｉは、６．２、８．３、１１．６、１０．９、１４．５、２２．４、１７．４、１８．７、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｉは、約２５℃で開始する吸熱を有する示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｉは、約１７５℃で開始する発熱を有する示差走査熱量測定サーモグラムを有する。

式Ｉ形態ＩＩ

【０１８０】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩの固体形態であって、固体形態が、実質的に図７に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＩＩの固体形態が本明細書で提供される。式Ｉ形態ＩＩは、実質的に図９に示されるような動的蒸気収着（ＤＶＳ）等温線を示し得る。

【０１８１】

式Ｉ形態ＩＩのいくつかの実施形態では、以下の（ａ）～（ｂ）の一方又は両方が適用される：（ａ）式Ｉ形態ＩＩは、実質的に図７に示されるようなＸＲＰＤパターンを有する、（ｂ）式Ｉ形態ＩＩは、実質的に図９に示されるようなＤＶＳ等温線を有する。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩは、最大強度が実質的に図７に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０１８３】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＩＩは、７．４、９．４、及び１０．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩは、７．４、９．４、及び１０．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに８．８、１２．３、及び２６．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩは、７．４、９．４、及び１０．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１４．７、１８．１、及び２２．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は

３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｉは、７．４、９．４、１０．６、８．８、１２．３、２６．１、１４．７、１８．１、及び２２．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＩＩＩ

【０１８４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩＩであって、固体形態が、実質的に図１１に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＩＩＩが本明細書で提供される。式Ｉ形態ＩＩＩは、実質的に図１２に示されるようなＶＨ－ＸＲＤパターンを示し得る。式Ｉ形態ＩＩＩは、実質的に図１３に示されるようなポーリー精密化パターンを示し得る。式Ｉ形態ＩＩＩは、実質的に図１４に示すような動的蒸気収着（ＤＶＳ）等温線を示し得る。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩＩは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、又は少なくとも４つを有する：

（ａ）実質的に図１１に示されるようなＸＲＰＤパターン、

（ｂ）実質的に図１２に示されるようなＶＨ－ＸＲＤパターン、

（ｃ）実質的に図１３に示されるようなポーリー精密化パターンＸＲＰＤ、

（ｄ）実質的に図１４に示されるようなＤＶＳ等温線。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩＩは、最大強度が実質的に図１１に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０１８７】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＩＩＩは、７．８、９．８、及び１０．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩＩは、７．８、９．８、及び１０．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに８．９、１２．５、及び２０．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩＩは、７．８、９．８、及び１０．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１５．５、１８．２、及び２２．９度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＩＩは、７．８、９．８、１０．７、８．９、１２．５、２０．１、１５．５、１８．２、及び２２．９度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＩＶ

【０１８８】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＶであって、固体形態が、実質的に図１６に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＩＶが本明細書で提供される。式Ｉ形態ＩＶは、実質的に図１５に示されるようなポーリー精密化ＸＲＰＤパターンを示し得る。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＶは、最大強度が実質的に図１６に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０１９０】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＩＶは、８．０、１８．１、及び２０．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＶは、８．０、１８．１、及び２０．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに９．０、９．９、及び１０．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、

２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＶは、８．０、１８．１、及び２０．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１５．６、２２．８、及び２４．９度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＶは、８．０、１８．１、２０．０、９．０、９．９、１０．８、１５．６、２２．８、及び２４．９度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態Ｖ

【０１９１】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｖであって、固体形態が、実質的に図１７に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態Ｖが本明細書で提供される。式Ｉ形態Ｖは、実質的に図１８に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。

【０１９２】

式Ｉ形態Ｖのいくつかの実施形態では、以下の（ａ）～（ｂ）の一方又は両方が適用される：（ａ）式Ｉ形態Ｖは、実質的に図１７に示されるようなＸＲＰＤパターンを有する、（ｂ）式Ｉ形態Ｖは、実質的に図１８に示されるようなＤＳＣサーモグラムを有する。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｖは、最大強度が実質的に図１７に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０１９４】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態Ｖは、６．２、２２．６、及び２０．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｖは、６．２、２２．６、及び２０．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１６．３、１６．５、及び１７．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｖは、６．２、２２．６、及び２０．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２２．４、２３．５、及び２５．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｖは、６．２、２２．６、２０．４、１６．３、１６．５、１７．４、２２．４、２３．５、及び２５．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＶＩ

【０１９５】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩであって、固体形態が、実質的に図１９に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＶＩが本明細書で提供される。式Ｉ形態ＶＩは、実質的に図２１に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。

【０１９６】

式Ｉ形態ＶＩのいくつかの実施形態では、以下の（ａ）～（ｂ）の一方又は両方が適用される：（ａ）式Ｉ形態ＶＩは、実質的に図１９及び２０（拡大画像）に示されるようなＸＲＰＤパターンを有する、（ｂ）式Ｉ形態ＶＩは、実質的に図２１に示されるようなＤＳＣサーモグラムを有する。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩは、最大強度が実質的に図１９に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０１９８】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＶＩは、７．２、１４．４、及び２１．７度の２θ

反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩは、７．２、１４．４、及び２１．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２９．１、２５．３、及び２５．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩは、７．２、１４．４、及び２１．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１６．６、２６．７、及び３０．２度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩは、７．２、１４．４、２１．７、２９．１、２５．３、２５．０、１６．６、２６．７、及び３０．２度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＶＩＩ

【０１９９】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩであって、固体形態が、実質的に図２２に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＶＩＩが本明細書で提供される。

【０２００】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩは、最大強度が実質的に図２２に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２０１】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩは、６．２、８．４、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩは、６．２、８．４、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．３、１０．９、及び１１．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩは、６．２、８．４、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１６．１、１６．４、及び１７．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩは、６．２、８．４、２２．６、１０．３、１０．９、１１．７、１６．１、１６．４、及び１７．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＶＩＩＩ

【０２０２】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩＩであって、固体形態が、実質的に図２３に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＶＩＩＩが本明細書で提供される。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩＩは、最大強度が実質的に図２３に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２０４】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩＩは、６．２、８．３、及び２２．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩＩは、６．２、８．３、及び２２．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１１．６、１０．８、及び１４．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩＩは、６．２、８．３、及び２２．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１６．５、１８．７、及び２０．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＶＩＩＩは、６．２、８．３、２２．３、１１．６、１０．８、１４．５、１６．５、

１８．７、及び２０．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＩＸ

【０２０５】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＸであって、固体形態が、実質的に図２４に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＩＸが本明細書で提供される。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＸは、最大強度が実質的に図２４に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２０７】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＩＸは、７．２、５．８、及び５．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＸは、７．２、５．８、及び５．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．７、１５．３、及び１７．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＸは、７．２、５．８、及び５．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに７．４、１０．０、及び８．９度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＩＸは、７．２、５．８、５．７、１０．７、１５．３、１７．１、７．４、１０．０、及び８．９度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態Ｘ

【０２０８】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｘであって、固体形態が、実質的に図２５に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態Ｘが本明細書で提供される。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｘは、最大強度が実質的に図２５に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２１０】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態Ｘは、１６．３、７．２、及び５．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｘは、１６．３、７．２、及び５．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．８、１３．７、及び１８．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｘは、１６．３、７．２、及び５．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１９．１、２２．４、及び２６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態Ｘは、１６．３、７．２、５．７、１０．８、１３．７、１８．３、１９．１、２２．４、及び２６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＸＩ

【０２１１】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩであって、固体形態が、実質的に図２６に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＸＩが本明細書で提供される。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩは、最大強度が実質的に図２６に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２１３】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＸＩは、７．８、５．５、及び６．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩは、７．８、５．５、及び６．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに８．６、９．５、及び１０．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩは、７．８、５．５、及び６．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１５．４、１７．８、及び１９．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩは、７．８、５．５、６．８、８．６、９．５、１０．３、１５．４、１７．８、及び１９．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＸＩＩ

【０２１４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩであって、固体形態が、実質的に図２７に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＸＩＩが本明細書で提供される。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩは、最大強度が実質的に図２７に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２１６】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩは、６．２、５．４、及び１１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩは、６．２、５．４、及び１１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１４．５、１６．４、及び２２．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩは、６．２、５．４、及び１１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１２．５、９．７、及び１９．２度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩは、６．２、５．４、１１．５、１４．５、１６．４、２２．３、１２．５、９．７、及び１９．２度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＸＩＩＩ

【０２１７】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩＩであって、固体形態が、実質的に図２８に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＸＩＩＩが本明細書で提供される。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩＩは、最大強度が実質的に図２８に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２１９】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩＩは、５．８、６．２、及び８．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩＩは、５．８、６．２、及び８．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）、

並びに１１．６、１６．６、及び２０．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩＩは、５．８、６．２、及び８．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１３．０、２２．０、及び２２．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＩＩは、５．８、６．２、８．１、１１．６、１６．６、２０．０、１３．０、２２．０、及び２２．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＸＩＶ

【０２２０】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＶであって、固体形態が、実質的に図２９に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＸＩＶが本明細書で提供される。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＶは、最大強度が実質的に図２９に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２２２】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＶは、５．８、８．２、及び１８．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＶは、５．８、８．２、及び１８．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１１．７、１６．６、及び２２．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＶは、５．８、８．２、及び１８．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２２．８、１０．０、及び１０．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＩＶは、５．８、８．２、１８．５、１１．７、１６．６、２２．０、２２．８、１０．０、及び１０．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ形態ＸＶ

【０２２３】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＶであって、固体形態が、実質的に図３０に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ形態ＸＶが本明細書で提供される。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＶは、最大強度が実質的に図３０に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２２５】

ある特定の実施形態では、式Ｉ形態ＸＶは、６．２、５．４、及び８．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＶは、６．２、５．４、及び８．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１１．６、１６．４、及び１９．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＶは、６．２、５．４、及び８．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１２．４、２０．３、及び２２．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ形態ＸＶは、６．２、５．４、８．３、１１．６、１６．４、１９．３、１２．４、２０．３、及び２２．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩

【０２２６】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａであって、固体形態が、実質的に図３１に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａが本明細書で提供される。
【０２２７】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａは、最大強度が実質的に図３１に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０２２８】
ある特定の実施形態では、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａは、６．２、１１．０、及び１３．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａは、６．２、１１．０、及び１３．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１５．２、１７．４、及び１８．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａは、６．２、１１．０、及び１３．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２０．８、７．６、及び８．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａは、６．２、１１．０、１３．７、１５．２、１７．４、１８．３、２０．８、７．６、及び８．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
【０２２９】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ｂであって、固体形態が、実質的に図３２に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ｂが本明細書で提供される。式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ｂは、実質的に図３３に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ｂは、実質的に図３４に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。
【０２３０】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ｂは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：
（ａ）実質的に図３２に示されるようなＸＲＰＤパターン
（ｂ）実質的に図３３に示されるようなＤＳＣサーモグラム
（ｃ）実質的に図３４に示されるようなＴＧＡサーモグラム。
式Ｉバニリン酸塩
【０２３１】
いくつかの実施形態では、式Ｉバニリン酸塩形態Ａであって、固体形態が、実質的に図３５に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉバニリン酸塩形態Ａが本明細書で提供される。
【０２３２】
いくつかの実施形態では、式Ｉバニリン酸塩形態Ａは、最大強度が実質的に図３５に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０２３３】

ある特定の実施形態では、式Ｉバニリン酸塩形態Ａは、６．２、７．３、及び１６．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉバニリン酸塩形態Ａは、６．２、７．３、及び１６．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１７．５、２４．７、及び３０．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉバニリン酸塩形態Ａは、６．２、７．３、及び１６．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１２．４、１３．４、及び２０．２度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉバニリン酸塩形態Ａは、６．２、７．３、１６．４、１７．５、２４．７、３０．６、１２．４、１３．４、及び２０．２度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、式Ｉバニリン酸塩形態Ｂであって、固体形態が、実質的に図３６に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉバニリン酸塩形態Ｂが本明細書で提供される。式Ｉバニリン酸塩形態Ｂは、実質的に図３７に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉバニリン酸塩形態Ｂは、実質的に図３８に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、式Ｉバニリン酸塩形態Ｂは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：

（ａ）実質的に図３６に示されるようなＸＲＰＤパターン、

（ｂ）実質的に図３７に示されるようなＤＳＣサーモグラム、

（ｃ）実質的に図３８に示されるようなＴＧＡサーモグラム。

式Ｉ馬尿酸塩

【０２３６】

いくつかの実施形態では、式Ｉ馬尿酸塩形態Ａであって、固体形態が、実質的に図３９に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ馬尿酸塩形態Ａが本明細書で提供される。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、式Ｉ馬尿酸塩形態Ａは、最大強度が実質的に図３９に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２３８】

ある特定の実施形態では、式Ｉ馬尿酸塩形態Ａは、６．５、８．２、及び９．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ馬尿酸塩形態Ａは、６．５、８．２、及び９．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに７．０、１３．１、及び２１．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ馬尿酸塩形態Ａは、６．５、８．２、及び９．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１４．７、１８．０、及び２５．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ馬尿酸塩形態Ａは、６．５、８．２、９．３、７．０、１３．１、２１．８、１４．７、１８．０、及び２５．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、式Ｉ馬尿酸塩形態Ｂであって、固体形態が、実質的に図４０に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ馬尿酸塩形態Ｂが本明細書で提供される。式Ｉ馬尿酸塩形態Ｂは、実質的に図４１に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉ馬尿酸塩形態Ｂは、実質的に図４２に示

されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。
【０２４０】
いくつかの実施形態では、式Ｉ馬尿酸塩形態Ｂは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：
（ａ）実質的に図４０に示されるようなＸＲＰＤパターン
（ｂ）実質的に図４１に示されるようなＤＳＣサーモグラム
（ｃ）実質的に図４２に示されるようなＴＧＡサーモグラム。
式Ｉマレイン酸塩
【０２４１】
いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ａが、固体形態が、実質的に図４３に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉマレイン酸塩形態Ａが本明細書で提供される。
【０２４２】
いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ａは、最大強度が実質的に図４３に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０２４３】
ある特定の実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ａは、５．８、８．２、及び１１．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ａは、５．８、８．２、及び１１．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．０、１０．４、及び１４．９度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ａは、５．８、８．２、及び１１．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに６．４、２０．０、及び２５．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ａは、５．８、８．２、１１．７、１０．０、１０．４、１４．９、６．４、２０．０、及び２５．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
【０２４４】
いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ｂであって、固体形態が、実質的に図４４に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉマレイン酸塩形態Ｂが本明細書で提供される。式Ｉマレイン酸塩形態Ｂは、実質的に図４５に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉマレイン酸塩形態Ｂは、実質的に図４６に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。
【０２４５】
いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ｂは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：
（ａ）実質的に図４４に示されるようなＸＲＰＤパターン
（ｂ）実質的に図４５に示されるようなＤＳＣサーモグラム
（ｃ）実質的に図４６に示されるようなＴＧＡサーモグラム。
【０２４６】
いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ｂは、最大強度が実質的に図４４に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０２４７】
ある特定の実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ｂは、６．１、８．３、及び１０．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ｂは、６．１、８．３、及び１０．７度の２θ反射角（±

０．２度２θ）、並びに１４．４、１６．４、及び２０．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ｂは、６．１、８．３、及び１０．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２１．４、２２．７、及び２８．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉマレイン酸塩形態Ｂは、６．１、８．３、１０．７、１４．４、１６．４、２０．１、２１．４、２２．７、及び２８．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉグリオキシル酸塩

【０２４８】

いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａであって、固体形態が、実質的に図４７に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａが本明細書で提供される。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａは、最大強度が実質的に図４７に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２５０】

ある特定の実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａは、５．９、２２．５、及び８．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａは、５．９、２２．５、及び８．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１２．４、１６．４、及び１９．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａは、５．９、２２．５、及び８．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１５．０、２０．０、及び２８．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａは、５．９、２２．５、８．１、１２．４、１６．４、１９．１、１５．０、２０．０、及び２８．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂであって、固体形態が、実質的に図４８に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂが本明細書で提供される。式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂは、実質的に図４９に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂは、実質的に図５０に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：

（ａ）実質的に図４８に示されるようなＸＲＰＤパターン

（ｂ）実質的に図４９に示されるようなＤＳＣサーモグラム

（ｃ）実質的に図５０に示されるようなＴＧＡサーモグラム。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂは、最大強度が実質的に図４８に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２５４】

ある特定の実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂは、６．２、８．３、及び１２

．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂは、６．２、８．３、及び１２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．８、１６．１、及び１６．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂは、６．２、８．３、及び１２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１８．６、１９．４、及び２０．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂは、６．２、８．３、１２．６、１０．８、１６．１、１６．４、１８．６、１９．４、及び２０．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩

【０２５５】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩の固体形態であって、固体形態が、実質的に図５１に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式ＩＬ－ピログルタミン酸塩の固体形態が本明細書で提供される。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩は、最大強度が実質的に図５１に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２５７】

ある特定の実施形態では、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩は、６．１、１６．５、及び１９．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩は、６．１、１６．５、及び１９．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１１．６、１２．４、及び１７．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩は、６．１、１６．５、及び１９．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２２．８、２３．０、及び２８．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩は、６．１、１６．５、１９．８、１１．６、１２．４、１７．３、２２．８、２３．０、及び２８．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩の固体形態であって、固体形態が、図５２に実質的に示されているような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示す、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩の固体形態が本明細書で提供される。

式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩

【０２５９】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩であって、固体形態が、実質的に図５３に示されているようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩が本明細書で提供される。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩は、最大強度が実質的に図５３に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２６１】

ある特定の実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩は、５．９、８．１、及び１６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩形態Ａは、５．９、８．１、及び

１６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１８．６、１９．１、及び２０．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩形態Ａは、５．９、８．１、及び１６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．１、１２．６、及び１３．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩形態Ａは、５．９、８．１、１６．３、１８．６、１９．１、２０．０、１０．１、１２．６、及び１３．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、風乾させた式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩であって、固体形態が、実質的に図５４に示されているようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、風乾させた式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩が本明細書で提供される。式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩は、実質的に図５５に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩は、実質的に図５６に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩は、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：

（ａ）実質的に図５４に示されるようなＸＲＰＤパターン

（ｂ）実質的に図５５に示されるようなＤＳＣサーモグラム

（ｃ）実質的に図５６に示されるようなＴＧＡサーモグラム。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩は、最大強度が実質的に図５４に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２６５】

ある特定の実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩は、６．２、８．４、及び１６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩は、６．２、８．４、及び１６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．８、１１．７、及び１９．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩は、６．２、８．４、及び１６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１２．６、１４．６、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩は、６．２、８．４、１６．５、１０．８、１１．７、１９．１、１２．６、１４．６、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩

【０２６６】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩湿潤ケーキであって、固体形態が、実質的に図５８に示されているようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩湿潤ケーキが本明細書で提供される。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩湿潤ケーキは、最大強度が実質的に図５８に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２６８】

ある特定の実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩湿潤ケーキは、５．９、８．１、及び１６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩湿潤ケーキは、５．９、８．１、及び１６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．０、１０．５、及び２０．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩湿潤ケーキは、５．９、８．１、及び１６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１８．６、１９．０、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩湿潤ケーキは、５．９、８．１、１６．３、１０．０、１０．５、２０．０、１８．６、１９．０、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩の固体形態であって、固体形態が、実質的に図５８に示されているようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩の固体形態が本明細書で提供される。式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩の固体形態は、実質的に図５８に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩の固体形態は、以下の特性の一方又は両方を有する：

（ａ）実質的に図５８に示されるようなＸＲＰＤパターン

（ｂ）実質的に図５９に示されるようなＤＳＣサーモグラム。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩は、最大強度が実質的に図５８に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２７２】

ある特定の実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩は、６．２、８．４、及び１６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩は、６．２、８．４、及び１６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．９、１１．７、及び２０．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩は、６．２、８．４、及び１６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１４．６、１５．３、及び１７．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩は、６．２、８．４、１６．５、１０．９、１１．７、２０．５、１４．６、１５．３、及び１７．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩

【０２７３】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩湿潤ケーキであって、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩湿潤ケーキが、実質的に図６０に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩湿潤ケーキが本明細書で提供される。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩は、最大強度が実質的に図６０に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少

なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０２７５】
ある特定の実施形態では、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩湿潤ケーキは、５．３、５．６、及び７．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩湿潤ケーキは、５．３、５．６、及び７．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに６．７、９．３、及び２１．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩湿潤ケーキは、５．３、５．６、及び７．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１７．５、１８．５、及び２３．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩湿潤ケーキは、５．３、５．６、７．４、６．７、９．３、２１．０、１７．５、１８．５、及び２３．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
【０２７６】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩の固体形態であって、固体形態が、実質的に図６１に示されているようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩の固体形態が本明細書で提供される。式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩は、実質的に図６２に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩は、実質的に図６３に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。
【０２７７】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩の固体形態は、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：
（ａ）実質的に図６１に示されるようなＸＲＰＤパターン
（ｂ）実質的に図６２に示されるようなＤＳＣサーモグラム
（ｃ）実質的に図６３に示されるようなＴＧＡサーモグラム。
【０２７８】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸の固体形態は、最大強度が実質的に図６１に示されているようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ又は少なくとも３つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０２７９】
ある特定の実施形態では、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩の固体形態は、６．１、７．３、及び１５．９度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩
【０２８０】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａであって、固体形態が、実質的に図６４に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａが本明細書で提供される。
【０２８１】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａは、最大強度が実質的に図６４に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０２８２】
ある特定の実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａは、５．５、５．７、及び６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａは、５．５、５．７、及び６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１１．４、１６．６、及び２０．８度の２θ反射角（±

０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａは、５．５、５．７、及び６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．０、１０．４、及び１９．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａは、５．５、５．７、６．３、１１．４、１６．６、２０．８、１０．０、１０．４、及び１９．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂであって、固体形態が、実質的に図６５に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂが本明細書で提供される。式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂは、実質的に図６６に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂは、実質的に図６７に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：

（ａ）実質的に図６５に示されるようなＸＲＰＤパターン

（ｂ）実質的に図６６に示されるようなＤＳＣサーモグラム

（ｃ）実質的に図６７に示されるようなＴＧＡサーモグラム。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂは、最大強度が実質的に図６５に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２８６】

ある特定の実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂは、５．７、６．２、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂは、５．７、６．２、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに８．０、８．４、及び１１．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂは、５．７、６．２、及び２２．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１３．５、１６．０、及び１６．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂは、５．７、６．２、２２．６、８．０、８．４、１１．７、１３．５、１６．０、及び１６．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂは、約５０℃で開始する吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。

式Ｉゲンチシン酸塩

【０２８８】

いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩湿潤ケーキであって、式Ｉゲンチシン酸塩湿潤ケーキが、実質的に図６８に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉゲンチシン酸塩湿潤ケーキが本明細書で提供される。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩湿潤ケーキは、最大強度が実質的に図６８に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２９０】
ある特定の実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩形態Ａは、７．４、６．５、及び８．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩湿潤ケーキは、７．４、６．５、及び８．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１３．５、１６．９、及び１２．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩湿潤ケーキは、７．４、６．５、及び８．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２５．１、２２．４、及び１９．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩湿潤ケーキは、７．４、６．５、８．０、１３．５、１６．９、１２．０、２５．１、２２．４、及び１９．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０２９１】
いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩の固体形態であって、固体形態が、実質的に図６９に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉゲンチシン酸塩の固体形態が本明細書で提供される。式Ｉゲンチシン酸塩は、実質的に図７０に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉゲンチシン酸塩は、実質的に図７１に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。

【０２９２】
いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩の固体形態は、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：
（ａ）実質的に図６９に示されるようなＸＲＰＤパターン
（ｂ）実質的に図７０に示されるようなＤＳＣサーモグラム
（ｃ）実質的に図７１に示されるようなＴＧＡサーモグラム。

【０２９３】
いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩の固体形態は、最大強度が実質的に図６９に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０２９４】
ある特定の実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩の固体形態は、７．４、６．１、及び８．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩は、７．４、６．１、及び８．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１６．７、１７．９、及び９．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩は、７．４、６．１、及び８．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２４．９、２２．８、及び１２．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉゲンチシン酸塩は、７．４、６．１、８．４、１６．７、１７．９、９．１、２４．９、２２．８、及び１２．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉクエン酸塩

【０２９５】
いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩湿潤ケーキであって、式Ｉクエン酸塩湿潤ケーキが、実質的に図７２に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉクエン酸塩湿潤ケーキが本明細書で提供される。

【０２９６】
いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩湿潤ケーキは、最大強度が実質的に図７２に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少な

くとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０２９７】
ある特定の実施形態では、式Ｉクエン酸塩湿潤ケーキは、７．４、７．９、及び１６．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩湿潤ケーキは、７．４、７．９、及び１６．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１５．１、１７．７、及び２０．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩湿潤ケーキは、７．４、７．９、及び１６．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１１．４、１８．９、及び２２．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩湿潤ケーキは、７．４、７．９、１６．７、１５．１、１７．７、２０．４、１１．４、１８．９、及び２２．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
【０２９８】
いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩の固体形態であって、固体形態が、実質的に図８９に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉクエン酸塩の固体形態が本明細書で提供される。式Ｉクエン酸塩は、実質的に図７３に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉクエン酸塩は、実質的に図７５に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。
【０２９９】
いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩形態Ｂは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は全てを有する：
（ａ）実質的に図７３に示されるようなＸＲＰＤパターン
（ｂ）実質的に図７４に示されるようなＤＳＣサーモグラム
（ｃ）実質的に図７５に示されるようなＴＧＡサーモグラム。
【０３００】
いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩は、最大強度が実質的に図７３に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０３０１】
ある特定の実施形態では、式Ｉクエン酸塩は、６．１、７．４、及び１８．２度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩は、６．１、７．４、及び１８．２度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに８．３、１６．４、及び３６．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩は、６．１、７．４、及び１８．２度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２０．７、２４．５、及び２６．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉクエン酸塩は、６．１、７．４、１８．２、８．３、１６．４、３６．７、２０．７、２４．５、及び２６．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩
【０３０２】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａであって、固体形態が、実質的に図７６に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａが本明細書で提供される。
【０３０３】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａは、最大強度が実質的に図７６に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、

少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０３０４】
ある特定の実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａは、５．７、５．４、及び１６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａは、５．７、５．４、及び１６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに６．２、７．８、及び１１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａは、５．７、５．４、及び１６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．５、１３．４、及び１８．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａは、５．７、５．４、１６．５、６．２、７．８、１１．５、１０．５、１３．４、及び１８．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
【０３０５】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂであって、固体形態が、実質的に図７７に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂが本明細書で提供される。式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂは、実質的に図７８に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂは、実質的に図７９に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。
【０３０６】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は全てを有する：
（ａ）実質的に図７７に示されるようなＸＲＰＤパターン
（ｂ）実質的に図７８に示されるようなＤＳＣサーモグラム
（ｃ）実質的に図７９に示されるようなＴＧＡサーモグラム。
【０３０７】
いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂは、最大強度が実質的に図７７に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０３０８】
ある特定の実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂは、６．２、８．３、及び２２．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂは、６．２、８．３、及び２２．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１５．９、１６．３、及び１７．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂは、６．２、８．３、及び２２．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．０、１０．８、及び１１．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂは、６．２、８．３、２２．４、１５．９、１６．３、１７．０、１０．０、１０．８、及び１１．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
式Ｉ安息香酸塩
【０３０９】
いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ａであって、固体形態が、実質的に図８０に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ安息香酸塩形態Ａが本明細書で提供される。
【０３１０】
いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ａは、最大強度が実質的に図８０に示さ

れるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、又は少なくとも７つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０３１１】

ある特定の実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ａは、７．４４、１８．９７、及び１６．７０度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ａは、７．４４、１８．９７、及び１６．７０度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２１．１４、２２．４５、２５．０７、及び６．０９度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ａは、７．４４、１８．９７、１６．７０、２１．１４、２２．４５、２５．０７、及び６．０９度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂであって、固体形態が、実質的に図８１に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂが本明細書で提供される。式Ｉ安息香酸塩形態Ｂは、実質的に図８２に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉ安息香酸塩形態Ｂは、実質的に図８３に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：

（ａ）実質的に図８１に示されるようなＸＲＰＤパターン

（ｂ）実質的に図８２に示されるようなＤＳＣサーモグラム

（ｃ）実質的に図８３に示されるようなＴＧＡサーモグラム。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂは、最大強度が実質的に図８１に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０３１５】

ある特定の実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂは、１４．９、６．７、及び７．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂは、１４．９、６．７、及び７．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２０．６、２２．５、及び８．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂは、１４．９、６．７、及び７．４度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに６．７、１４．９、及び２１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂは、１４．９、６．７、７．４、２０．６、２２．５、８．１、６．７、１４．９、及び２１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉパラベン酸メチル

【０３１６】

いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ａであって、固体形態が、実質的に図８４に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉパラベン酸メチル形態Ａが本明細書で提供される。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ａは、最大強度が実質的に図８４に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少

なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０３１８】
ある特定の実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ａは、７．４、８．０、及び６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ａは、７．４、８．０、及び６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２０．５、１９．２、及び１２．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ａは、７．４、８．０、及び６．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに３１．６、２２．８、及び１４．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ａは、７．４、８．０、６．３、２０．５、１９．２、１２．１、３１．６、２２．８、及び１４．０度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
【０３１９】
いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂであって、固体形態が、実質的に図８５に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂが本明細書で提供される。式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂは、実質的に図８６に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂは、実質的に図８７に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。
【０３２０】
いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂは、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：
（ａ）実質的に図８５に示されるようなＸＲＰＤパターン
（ｂ）実質的に図８６に示されるようなＤＳＣサーモグラム
（ｃ）実質的に図８７に示されるようなＴＧＡサーモグラム。
【０３２１】
いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂは、最大強度が実質的に図８５に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０３２２】
ある特定の実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂは、７．４、８．３、及び６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂは、７．４、８．３、及び６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１９．３、２０．６、及び２１．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂは、７．４、８．３、及び６．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１２．２、１３．０、及び３１．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂは、７．４、８．３、６．５、１９．３、２０．６、２１．６、１２．２、１３．０、及び３１．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
式Ｉカフェイン酸塩
【０３２３】
いくつかの実施形態では、式Ｉカフェイン酸塩湿潤ケーキであって、固体形態が、実質的に図８８に示されているようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉカフェイン酸塩湿潤ケーキが本明細書で提供される。
【０３２４】
いくつかの実施形態では、式Ｉカフェイン酸塩湿潤ケーキは、最大強度が実質的に図８

８に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０３２５】

ある特定の実施形態では、式Ｉカフェイン酸塩湿潤ケーキは、５．３、７．４、及び９．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉカフェイン酸塩湿潤ケーキは、５．３、７．４、及び９．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに６．５、７．０、及び１５．９度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉカフェイン酸塩湿潤ケーキは、５．３、７．４、及び９．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２７．１、２２．５、及び１０．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉカフェイン酸塩湿潤ケーキは、５．３、７．４、９．１、６．５、７．０、１５．９、２７．１、２２．５、及び１０．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０３２６】

いくつかの実施形態では、式Ｉカフェイン酸塩の固体形態であって、固体形態が、実質的に図８９に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉカフェイン酸塩の固体形態が本明細書で提供される。式Ｉカフェイン酸塩は、実質的に図９０に示されるような示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを示し得る。式Ｉカフェイン酸塩は、実質的に図９１に示されるような熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを示し得る。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、式Ｉカフェイン酸塩の固体形態は、以下の特性のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、又は少なくとも３つを有する：

（ａ）実質的に図８９に示されるようなＸＲＰＤパターン

（ｂ）実質的に図９０に示されるようなＤＳＣサーモグラム

（ｃ）実質的に図９１に示されるようなＴＧＡサーモグラム。

式Ｉグリコール酸塩

【０３２８】

いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩湿潤ケーキであって、固体形態が、実質的に図９２に示されているようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉグリコール酸塩湿潤ケーキが本明細書で提供される。

【０３２９】

いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩湿潤ケーキは、最大強度が実質的に図９２に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０３３０】

ある特定の実施形態では、式Ｉグリコール酸塩湿潤ケーキは、６．２、８．４、及び１１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩湿潤ケーキは、６．２、８．４、及び１１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．９、１６．４、及び２２．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩湿潤ケーキは、６．２、８．４、及び１１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１３．６、１４．０、及び１５．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩湿潤ケーキは、６．２、８．４、１１．５、１０．９、１６．４、２２．３、１３．６、１４．０、及び１５．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩の固体形態であって、固体形態が、実質的に図９３に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉグリコール酸塩の固体形態が本明細書で提供される。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩は、最大強度が実質的に図９３に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０３３３】

ある特定の実施形態では、式Ｉグリコール酸塩は、６．２、８．３、及び１１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩は、６．２、８．３、及び１１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．８、１６．４、及び２２．２度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩は、６．２、８．３、及び１１．５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１３．６、１４．９、及び１５．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉグリコール酸塩は、６．２、８．３、１１．５、１０．８、１６．４、２２．２、１３．６、１４．９、及び１５．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

式Ｉ　α－ケト酪酸塩

【０３３４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩湿潤ケーキであって、式Ｉ　α－ケト酪酸塩湿潤ケーキが、実質的に図９４に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　α－ケト酪酸塩湿潤ケーキが本明細書で提供される。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩湿潤ケーキは、最大強度が実質的に図９４に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０３３６】

ある特定の実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩湿潤ケーキは、６．２、８．３、及び１０．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩湿潤ケーキは、６．２、８．３、及び１０．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１２．３、１２．５、及び１２．７度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩湿潤ケーキは、６．２、８．３、及び１０．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１６．４、１９．０、及び２１．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩湿潤ケーキは、６．２、８．３、１０．８、１２．３、１２．５、１２．７、１６．４、１９．０、及び２１．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩の固体形態であって、固体形態が、実質的に図９５に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉ　α－ケト酪酸塩の固体形態が本明細書で提供される。

【０３３８】

いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩は、最大強度が実質的に図９５に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくと

も８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０３３９】
ある特定の実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩は、６．２、１６．４、及び８．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩は、６．２、１６．４、及び８．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１０．８、１１．５、及び２０．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩は、６．２、１６．４、及び８．３度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１８．５、１９．０、及び２１．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉ　α－ケト酪酸塩は、６．２、１６．４、８．３、１０．８、１１．５、２０．３、１８．５、１９．０、及び２１．６度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
式Ｉピルビン酸塩
【０３４０】
いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩湿潤ケーキであって、式Ｉピルビン酸塩湿潤ケーキが、実質的に図９６に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉピルビン酸塩湿潤ケーキが本明細書で提供される。
【０３４１】
いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩湿潤ケーキは、最大強度が実質的に図９６に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０３４２】
ある特定の実施形態では、式Ｉピルビン酸塩湿潤ケーキは、６．２１、８．３４、及び１０．８５度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩湿潤ケーキは、６．２１、８．３４、及び１０．８５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１１．５６、１３．６０、及び１４．５１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩湿潤ケーキは、６．２１、８．３４、及び１０．８５度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２０．３４、２１．７３、及び２２．５９度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩湿潤ケーキは、６．２１、８．３４、１０．８５、１１．５６、１３．６０、１４．５１、２０．３４、２１．７３、及び２２．５９度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。
【０３４３】
いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩の固体形態であって、固体形態が、実質的に図９７に示されるようなＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す、式Ｉピルビン酸塩の固体形態が本明細書で提供される。
【０３４４】
いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩は、最大強度が実質的に図９７に示されるようなＸＲＰＤパターンの通りである２θ反射角のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、又は少なくとも９つを示すＸＲＰＤパターンを有する。
【０３４５】
ある特定の実施形態では、式Ｉピルビン酸塩は、６．２、８．３、及び１０．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩は、６．２、８．３、及び１０．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに１１．５、１６．３、及び１９．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうち

の１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩は、６．２、８．３、及び１０．８度の２θ反射角（±０．２度２θ）、並びに２０．３、２１．７、及び２２．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）のうちの１つ、２つ、又は３つを含むＸＲＰＤパターンを有する。いくつかの実施形態では、式Ｉピルビン酸塩は、６．２、８．３、１０．８、１１．５、１６．３、１９．１、２０．３、２１．７、及び２２．１度の２θ反射角（±０．２度２θ）を含むＸＲＰＤパターンを有する。

医薬組成物

【０３４６】

投与の目的のために、ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、未加工の化学物質として投与されるか、又は医薬組成物として処方される。本開示の医薬組成物は、治療有効量の式Ｉの化合物と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤と、を含むことができる。式Ｉの化合物は、目的の特定の疾患又は状態を治療するのに有効な量で組成物中に存在する。本開示の医薬組成物は、例えば、プロドラッグ、他の核内受容体調節剤、又はＡＣＣ阻害剤若しくはＡＳＫ１阻害剤などの肝疾患を治療する際に使用するための活性医薬成分などの他の活性医薬成分を含む、１つ以上の他の化合物を活性成分として更に含み得る。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、ＡＣＣ阻害剤及びＡＳＫ１阻害剤を更に含む。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非晶質の式Ｉ、式Ｉ形態Ｉ、式Ｉ形態ＩＩ、式Ｉ形態ＩＩＩ、式Ｉ形態ＩＶ、式Ｉ形態Ｖ、式Ｉ形態ＶＩ、式Ｉ形態ＶＩＩ、式Ｉ形態ＶＩＩＩ、式Ｉ形態ＩＸ、式Ｉ形態Ｘ、式Ｉ形態ＸＩ、式Ｉ形態ＸＩＩ、式Ｉ形態ＸＩＩＩ、式Ｉ形態ＸＩＶ、式Ｉ形態ＸＶ、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａ、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ｂ、式Ｉバニリン酸塩形態Ａ、式Ｉバニリン酸塩形態Ｂ、式Ｉ馬尿酸塩形態Ａ、式Ｉ馬尿酸塩形態Ｂ、式Ｉマレイン酸塩形態Ａ、式Ｉマレイン酸塩形態Ｂ、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａ、式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂ、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩形態Ａ、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩形態Ｂ、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩形態Ａ、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩形態Ｂ、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩形態Ａ式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩形態Ｂ、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａ、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ｂ、式Ｉゲンチシン酸塩形態Ａ、式Ｉゲンチシン酸塩形態Ｂ、式Ｉクエン酸塩形態Ａ、式Ｉクエン酸塩形態Ｂ、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａ、式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂ、式Ｉ安息香酸塩形態Ａ、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂ、式Ｉパラベン酸メチル形態Ａ、式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂ、式Ｉカフェイン酸塩形態Ａ、式Ｉカフェイン酸塩形態Ｂ、式Ｉグリコール酸塩形態Ａ、式Ｉグリコール酸塩形態Ｂ、式Ｉ　α－ケト酪酸塩形態Ａ、式Ｉ　α－ケト酪酸塩形態Ｂ、式Ｉピルビン酸塩形態Ａ、及び／又は式Ｉピルビン酸塩形態Ｂと、薬学的に許容される担体と、を含む。

【０３４８】

式Ｉの化合物の活性は、例えば、本明細書に記載されるように、当業者によって決定され得る。適切な治療有効濃度及び投与量は、当業者によって容易に決定することができる。

【０３４９】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される結晶、塩、及び／又は溶媒和物形態は、改善された特性を示す可能性はあり得る。例えば、ある特定の実施形態では、本明細書に記載される結晶及び／又は塩形態は、改善された安定性を示す可能性があり得る。そのような改善された安定性は、式Ｉの化合物の製造に対して有益な影響を有する可能性があり得、例えば、プロセス中間体を長期間貯蔵する能力を提供する。改善された安定性はまた、式Ｉの化合物の組成物又は医薬組成物に有益である可能性があり得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の結晶塩及び／又は溶媒和物形態はまた、式Ｉの化合物の改善された収率、又は式Ｉの化合物の品質の改善をもたらす可能性があり得る。ある特定の

実施形態では、本明細書に記載される結晶、塩、及び／又は溶媒和物形態はまた、改善された薬物動態特性及び／又は改善されたバイオアベイラビリティを示す可能性があり得る。

【０３５０】

組成物は、経口投与、直腸内投与、局所投与、非経口投与（皮下投与、筋肉内投与、及び静脈内投与を含む）、眼内投与（眼科投与）、肺内投与（経鼻投与若しくは頬側吸入投与）又は経鼻投与に好適であるが、任意の所与の場合における最も好適な経路は、治療される状態の特性及び重症度並びに有効な成分の特性に依存する。組成物は単位剤形で便利に提示され得、医薬の分野において周知の方法のうちのいずれかによって調製され得る。

【０３５１】

実際の使用において、本開示の化合物は、従来の薬学的配合技術に従って、医薬担体との均質混加物における有効な成分として組み合わせることができる。担体は、投与（例えば、経口又は非経口（静脈内を含む））に所望される調製物の形態に応じて、多種多様な形態を採り得る。経口剤形のための組成物を調製する際に、例えば、懸濁液、エリキシル剤、及び溶液などの経口液体調製物の場合、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤など、又は、例えば、粉末、ハードカプセル及びソフトカプセル並びに錠剤などの経口固形調製物の場合、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体など、通常の薬学的媒体のうちのいずれかのものが用いられ得、固形経口調製物は、液体調製物よりも好ましい。

【０３５２】

それらの投与の容易さのため、錠剤及びカプセルが、最も有利な経口単位剤形を表し、この場合、固形医薬担体が使用される。所望される場合、錠剤は、標準的な水性又は非水性技術によってコーティングされ得る。そのような組成物及び調製物は、少なくとも０．１パーセントの活性化合物を含有するべきである。これらの組成物中の活性化合物の割合は、当然ながら多様であり得、都合よくは、単位重量の約２パーセント～約６０パーセントであり得る。そのような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効投与量が得られるような量である。活性化合物はまた、例えば、液滴又は噴霧として鼻腔内投与され得る。

【０３５３】

錠剤、丸剤、カプセルなどはまた、ガムトラガカン、アカシア、トウモロコシデンプン、又はゼラチンなどの結合剤、リン酸二カルシウム、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、マンニトール、又はコロイド状二酸化ケイ素などの賦形剤、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸、クロスカルメロースナトリウム、又はクロスポビドンなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、及びスクロース、ラクトース、又はサッカリンなどの甘味剤を含有し得る。投薬単位形態がカプセルである場合、それは、上記のタイプの材料に加えて、液体担体（例えば、脂肪油）又は薬学的媒体（例えば、水、グリコール（例えば、ポリエチレングリコール４００）、若しくはアルコール）を含有し得る。

【０３５４】

様々な他の材料が、コーティングとして、又は単位剤形の物理的形状を改善するように存在し得る。例えば、錠剤は、シェラック、糖、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール３３５０、二酸化チタン、タルク、着色剤、又はそれらの組み合わせでコーティングされてもよい。シロップ又はエリキシル剤は、有効な成分に加えて、甘味剤としてのスクロース、保存剤としてのメチルパラベン及びプロピルパラベン、染料、及びチェリー又はオレンジ風味などの香味剤を含有し得る。

【０３５５】

本開示の化合物はまた、非経口投与され得る。これらの活性化合物の溶液又は懸濁液は、有機物、添加物又はそれらの組み合わせと好適に混合された水中で調製することができる。有機物の例としては、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ポリエチレングリコール、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。添加剤の

例としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）、ポリソルベート、ポビドン、カルボキシメチルセルロース、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。分散液は、油中のグリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びこれらの混合物中で調製され得る。貯蔵及び使用の通常の条件下では、これらの調製物は、例えば、微生物の増殖を防ぐための防腐剤を含有してもよい。いくつかの実施形態では、非経口投与は、有機物と水性媒体との混合物を含む溶液を含む製剤による静脈内投与を含む。いくつかの実施形態では、静脈内投与は、１００％有機溶液として投与される。

【０３５６】

注射で使用するために好適な医薬形態には、滅菌水溶液又は分散液、及び滅菌注射用溶液又は分散液の即時調製のための滅菌粉末が含まれる。全ての場合において、形態は無菌でなければならず、注射器に入れやすい程度まで流体でなければならない。例えば、この形態は、製造及び貯蔵の条件下で安定であり得る。形態は、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保存され得る（例えば、保存剤の使用により）。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール）、これらの好適な混合物、及び植物油を含有する溶媒又は分散媒であり得る。

【０３５７】

投与の任意の好適な経路は、有効用量の本開示の化合物を哺乳動物、特にヒトに提供するために用いられ得る。例えば、経口、直腸内、局所、非経口、眼内、肺内、鼻内などを用いることができる。剤形には、錠剤、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾルなどが含まれる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は経口投与される。

【０３５８】

式Ｉの結晶形態又はその薬学的に許容される塩を含む組成物の特定の実施形態では、組成物中に存在する式Ｉの少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、又は少なくとも約９９％は、本明細書に開示される結晶形態のうちの１つである。ある特定の実施形態では、組成物は、式Ｉの結晶液体のうちの１つを少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、又は少なくとも約９９％含む。

【０３５９】

本明細書に開示される結晶形態を含む組成物の他の実施形態では、組成物中に存在する式Ｉの約５０％未満、約４０％未満、約３０％未満、約２０％未満、約１０％未満、約５％未満、約４％未満、約３％未満、約２％未満、又は約１％未満が、式Ｉの他の非晶質若しくは結晶形態及び／又は不純物である。

【０３６０】

本明細書に開示される結晶形態を含む組成物の更に他の実施形態では、不純物は、存在する結晶形態の質量に対して、総質量の約５％未満、約４％未満、約３％未満、約２％未満、又は約１％未満を構成する。不純物は、例えば、式Ｉを合成することからの副生成物、汚染物質、分解生成物、他の結晶形態、非晶質形態、水、及び溶媒を含み得る。ある特定の実施形態では、不純物は、式Ｉを合成するプロセスからの副生成物を含む。ある特定の実施形態では、不純物は、式Ｉを合成するプロセスからの汚染物質を含む。ある特定の実施形態では、不純物は、式Ｉの分解生成物を含む。ある特定の実施形態では、不純物は、式Ｉの他の結晶形態を含む。ある特定の実施形態では、不純物は、式Ｉの他の結晶形態及び／又は式Ｉの非晶質形態を含む。ある特定の実施形態では、不純物は、水又は溶媒を含む。本明細書に開示される結晶形態を含む組成物のある特定の実施形態では、不純物は、式Ｉの合成からの副生成物、汚染物質、分解生成物、他の結晶形態、非晶質形態、水、

溶媒及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

投与量

【０３６１】

使用される有効な成分の有効投与量は、使用される特定の化合物、投与の様式、治療される状態、及び治療される状態の重症度に応じて変化し得る。そのような投与量は、当業者によって容易に確認され得る。

【０３６２】

本開示の化合物が必要となるＣｏｔ媒介性状態を治療又は予防するとき、本開示の化合物が、動物体重１キログラム当たり約０．１ミリグラム～約１００ミリグラムの１日投与量で投与される場合に概ね満足のいく結果が得られる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、単回の１日用量若しくは１日２～６回の分割用量として、又は持続放出形態で与えられる。ほとんどの大型哺乳動物について、総１日投与量は、約１ミリグラム～約１０００ミリグラムであり得る。７０ｋｇの成人ヒトの場合、総１日投与量は、概して約７ミリグラム～約３５０ミリグラムとなる。この投与量レジメンは、最適な治療応答を提供するように調整され得る。いくつかの実施形態は、総１日投与量は、約１ミリグラム～約９００ミリグラム、約１０ミリグラム～約８００ミリグラム、約２０ミリグラム～約７００ミリグラム、約３０ミリグラム～約６００ミリグラム、約４０ミリグラム～約５５０ミリグラム、又は約５０ミリグラム～約４００ミリグラムである。いくつかの実施形態では、総１日投与量は、約１０ミリグラム～約５０ミリグラム、約２０ミリグラム～約４０ミリグラム、約２５ミリグラム～約３５ミリグラム、約５０ミリグラム～約１５０ミリグラム、約７０ミリグラム～約１３０ミリグラム、約８０ミリグラム～約１２０ミリグラム、約９０ミリグラム～約１００ミリグラム、約１ミリグラム～約１５０ミリグラム、約１ミリグラム～約７５ミリグラム、約１ミリグラム～約５０ミリグラム、約２５ミリグラム～約１２５ミリグラム、約１２５ミリグラム～約２７５ミリグラム、約２７５ミリグラム～約４２５ミリグラム、約４２５ミリグラム～約５７５ミリグラム、約５７５ミリグラム～約７２５ミリグラム、約７２５ミリグラム～約８７５ミリグラム、又は約８７５ミリグラム～約１０００ミリグラムである。

【０３６３】

本出願の化合物又はその組成物は、上述した任意の好適な様式を使用して、１日１回、２回、３回、又は４回投与され得る。また、化合物による投与又は治療は、数日間又は数ヶ月間継続され得、例えば、一般的に、治療は、少なくとも７日間、１４日間、若しくは２８日間、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、若しくは１２ヶ月間継続する。

【０３６４】

特定の実施形態では、本明細書で提供される方法は、約１ｍｇ～約１５００ｍｇ、例えば１５０～６００ｍｇ、例えば１５０ｍｇ、３００ｍｇ、６００ｍｇの本明細書に記載される化合物の初期１日用量を対象に投与することを含む。更なる実施形態では、方法は、臨床的有効性が達成されるまで用量を増分で増加させることを含む。約５、１０、２５、３０、４０、５０、又は１００ｍｇの増分を使用して、用量を増加させることができる。投与量は、毎日、隔日、週２回、週１回、又は４週間に１回増加させることができる。

治療方法及び使用

【０３６５】

「治療」又は「治療すること」は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのアプローチである。有益な又は望ましい臨床結果は、以下のうちの１つ以上を含むことができる：（ａ）疾患若しくは状態を阻害すること（例えば、疾患若しくは状態から結果として生じる１つ以上の症状を低下させること、及び／若しくは疾患若しくは状態の程度を減衰させること）、（ｂ）疾患若しくは状態と関係する１つ以上の臨床症状の発症を遅滞若しくは阻止すること（例えば、疾患若しくは状態を安定化すること、疾患若しくは状態の悪化若しくは進行を予防する若しくは遅滞させること、及び／若しくは疾患若しくは状態の拡散（例えば、転移）を予防する若しくは遅滞させること）、並びに／又は、（ｃ）

疾患を緩和すること、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすこと（例えば、疾患状態を改善すること、疾患若しくは容態の部分寛解若しくは完全寛解を提供すること、別の薬品の効果を増強すること、疾患の進行を遅滞させること、生活の質を高めること、及び／若しくは生存を延長させること。

【０３６６】

本開示は更に、当該化合物による当該核内受容体の結合による疾患及び／又は状態の治療及び／又は予防のための当該化合物の使用に関する。更に、本開示は、当該化合物による当該核内受容体の結合による疾患及び／又は状態の治療及び／又は予防のための薬剤の調製のための、当該化合物の使用に関する。

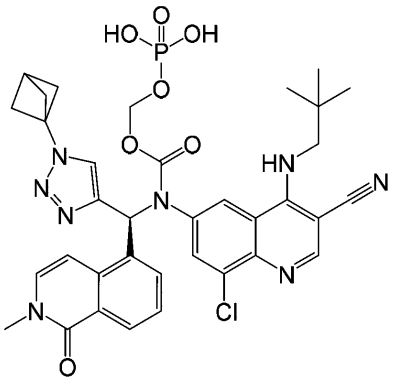
【０３６７】

また、Ｃｏｔ媒介性状態を有する患者を治療する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、本明細書に開示される化合物又は組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、Ｃｏｔ媒介性状態を有する患者を治療する方法は、治療有効量の非晶質の式Ｉ、式Ｉ形態Ｉ、式Ｉ形態ＩＩ、式Ｉ形態ＩＩＩ、式Ｉ形態ＩＶ、式Ｉ形態Ｖ、式Ｉ形態ＶＩ、式Ｉ形態ＶＩＩ、式Ｉ形態ＶＩＩＩ、式Ｉ形態ＩＸ、式Ｉ形態Ｘ、式Ｉ形態ＸＩ、式Ｉ形態ＸＩＩ、式Ｉ形態ＸＩＩＩ、式Ｉ形態ＸＩＶ、式Ｉ形態ＸＶ、式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩、式Ｉバニリン酸塩、式Ｉ馬尿酸塩、式Ｉマレイン酸塩、式Ｉグリオキシル酸塩、式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩、式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩、式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩、式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩、式Ｉゲンチシン酸塩、式Ｉクエン酸塩、式ＩＲ－マンデル酸塩、式Ｉ安息香酸塩、式Ｉパラベン酸メチル、式Ｉカフェイン酸塩、式Ｉグリコール酸塩、式Ｉ　α－ケト酪酸塩、及び／又は式Ｉピルビン酸塩を投与することを含む。

【０３６８】

疾患又は状態の治療又は予防を必要とする患者においてそれを行う方法であって、治療有効量のＣｏｔを調節するのに有用な化合物を投与することを含み、疾患又は状態が、炎症性疾患であり、Ｃｏｔを調節するのに有用な化合物が、式Ｉの化合物である、方法も本明細書で提供される。

【化３】



（Ｉ）

キット

【０３６９】

本明細書に記載される化合物又は組成物と、好適な包装と、を含む、キットも本明細書で提供される。一実施形態では、キットは、使用説明書を更に含む。一態様では、キットは、本開示の結晶形態又は本開示の結晶形態を含む組成物と、本明細書に記載される疾患又は状態を含む適応症の治療における当該化合物の使用のためのラベル及び／又は説明書と、を含む。

【０３７０】

好適な容器中に本明細書に記載される化合物又は組成物を含む製造品も本明細書で提供される。容器は、バイアル、広口瓶、アンプル、充填済み注射器、及び点滴用バッグであり得る。

追加の治療剤

【０３７１】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、１つ以上（例えば、１つ、２つ、３つ、又は４つ）の追加の治療剤と共投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療剤としては、５－ＨＴ　１ａ受容体部分アゴニスト及びアンタゴニスト、５－ＨＴ　２ａ受容体部分アゴニスト及びアンタゴニスト、５－ＨＴ　２ｂ受容体アンタゴニスト、５－ＨＴ　６受容体アンタゴニスト、５－ＨＴ　７受容体アンタゴニスト、Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤、ＡＣＥ阻害剤、酸性哺乳動物キチナーゼ阻害剤、アクチンアンタゴニスト、アセトアルデヒド脱水素酵素阻害剤、アセチルＣｏＡカルボキシラーゼ（Acetyl CoA carboxylase、ＡＣＣ）阻害剤、ＡＣＣ－１阻害剤、ＡＣＣ－２阻害剤、２－アシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ２（2-Acylglycerol O-acyltransferase ２、ＤＧＡＴ２）阻害剤、ＡＣＴＨ受容体アゴニスト、アクチビン受容体アンタゴニスト、アデノシルホモシステイナーゼ阻害剤、アデノシン受容体アンタゴニスト及びアゴニスト、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、アデニリルシクラーゼ関連プロテイン１阻害剤、アディポニュートリン（Adiponutrin）阻害剤、アディポネクチン受容体アゴニスト、ＡＤＰリボシルシクラーゼ－１阻害剤、ＡＤＰリボシルシクラーゼ－１調節剤、ＡＤＰリボシル化因子６阻害剤、副腎皮質刺激ホルモンリガンド、アドレノメジュリンリガンド、アドレナリン受容体アンタゴニスト及びアゴニスト、アドロピン刺激剤、アグリカナーゼ－２阻害剤、ＡＩＭＰマルチシンテターゼ複合タンパク質１刺激剤、ＡＫＴ１遺伝子阻害剤、ＡＫＴタンパク質キナーゼ阻害剤、アルブミンアンタゴニスト、アルブミン調節剤、アルデヒド脱水素酵素２刺激剤、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロン合成酵素阻害剤、Ａｌｋ－５タンパク質キナーゼ阻害剤、アルファ２アドレナリン受容体アゴニスト、アルファ２アドレナリン受容体調節剤、アルファ１アンチトリプシン刺激剤、アルファ－フェトプロテイン調節剤、アルストレーム症候群タンパク質１（Alstrom syndrome protein 1、ＡＬＭＳ１）／ＰＫＣアルファタンパク質相互作用阻害剤、１アミノシクロプロパンカルボキシル合成酵素阻害剤、アミリン受容体アゴニスト、ＡＭＰ活性化タンパク質キナーゼ（AMP-activated protein kinase、ＡＭＰＫ）、ＡＭＰ活性化タンパク質キナーゼ阻害剤、活性化因子又は刺激剤、ＡＭＰ活性化タンパク質キナーゼアルファ２刺激剤、アンドロゲン受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、アンジオポエチン関連タンパク質－３阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、アンジオテンシンＩＩ　ＡＴ－１受容体アンタゴニスト、アンジオテンシンＩＩ　ＡＴ－２受容体アゴニスト、アンジオテンシノーゲンリガンド阻害剤、アネキシンＡ１調節剤、抗生物質、抗真菌剤、抗ＩＬ６抗体、抗ＴＮＦステロイドコンジュゲート、活性化因子タンパク質１（activator protein 1、ＡＰ１）転写因子阻害剤、ＡＰ１転写因子調節剤、アペリン受容体アゴニスト、ＡＰＯＡ１遺伝子刺激剤、アポリポタンパク質Ａアンタゴニスト、アポリポタンパク質Ｂ調節剤、アポリポタンパク質Ｌ１調節剤、アポトーシス調節因子Ｂｃｌ　ｗ阻害剤、アリール炭化水素受容体（Aryl hydrocarbon receptor、ＡＨＲ）アゴニスト及び調節剤、ＡＨＲアゴニスト＋自己抗原、ＡＳＫ１阻害剤、ＡＴＰアーゼ阻害剤、ＡＴＰ結合カセットトランスポーターＣ２阻害剤、ＡＴＰクエン酸リアーゼ阻害剤、オートファジータンパク質調節剤及び刺激剤、オートタキシン阻害剤、Ａｘｌチロシンキナーゼ受容体阻害剤、ＢＡＦＦ／ＡＰＲＩＬ阻害剤、ベイシジン阻害剤、Ｂ及びＴリンパ球アテニュエーター刺激剤、Ｂａｘタンパク質刺激剤、Ｂｃｌ－２タンパク質阻害剤、Ｂｃｌ－ｘＬ　Ｂｃｌ－２関連死プロモーター阻害剤、Ｂｃｌ－ｘＬ　Ｂｃｌ－２関連死プロモーター調節剤、Ｂｃｒタンパク質阻害剤、ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト、ベータアドレナリン受容体アンタゴニスト、ＢＥＴ阻害剤、ベータ２アドレナリン受容体アゴニスト、ベータアミロイドアンタゴニスト、ベーター－カテニン阻害剤、ベーター－カテニン調節剤、ベーター－カテニン刺激剤、ベーター－ガラクトシダーゼ阻害剤ベータラクタマ

ーゼ調節剤１７ベータヒドロキシステロイド脱水素酵素１３阻害剤、二官能性アミノアシルｔＲＮＡシンテターゼ阻害剤、Ｂ－リンパ球抗原ＣＤ１９阻害剤、Ｂ－リンパ球抗原ＣＤ２０阻害剤、Ｂ－リンパ球抗原ＣＤ２０調節剤、Ｂ－リンパ球細胞接着分子阻害剤、Ｂ－リンパ球刺激剤リガンド阻害剤、Ｂ－リンパ球刺激剤リガンド調節剤、生理活性脂質、骨形成タンパク質－７リガンド、骨形成タンパク質－７リガンド調節剤、ブラジキニン受容体調節剤、ＢＲＡＦ遺伝子阻害剤、分岐アミノ酸アミノトランスフェラーゼ１阻害剤、ブロモドメイン含有タンパク質（Bromodomain containing protein、ＢＲＤ）阻害剤、ＢＲＤ１、ＢＲＤ２、及びＢＲＤ４阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｂ７ホモログ阻害剤、カドヘリン－１１アンタゴニスト、Ｃａｋチロシンキナーゼ受容体阻害剤、カルシニューリン阻害剤、カルシウムチャネル阻害剤、Ｃａ２＋放出活性化Ｃａ２＋チャネル１阻害剤、カルシトニンアゴニスト、カルパイン－ＩＸ阻害剤、カルパイン－Ｉ阻害剤、カルパイン－ＩＩ阻害剤、カルレティキュリン阻害剤、カベオリン１刺激剤、カンナビノイドＣＢ１受容体アンタゴニスト及び逆アゴニスト、カンナビノイドＣＢ２受容体アゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト及びアゴニスト、カンナビノイドＣＢ１受容体逆アゴニスト、炭水化物代謝調節剤、炭酸脱水酵素阻害剤、カゼインキナーゼ－Ｉデルタ及び／又はイプシロン阻害剤、ＣＡＳＰ９遺伝子刺激剤、カスパーゼ阻害剤、カスパーゼ－３刺激剤、カタラーゼ刺激剤、カテプシン阻害剤、カテプシンＫ阻害剤、カテプシンＳ阻害剤、カベオリン１阻害剤、ＣＣＫ受容体アンタゴニスト、ＣＣＡＡＴエンハンサー結合プロテインベータ調節剤、Ｃ－Ｃモチーフリガンド２６（C-C motif ligand、ＣＣＬ２６）遺伝子阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、Ｃ－Ｃモチーフケモカイン受容体（C-C motif chemokine receptor、ＣＣＲ）１アンタゴニスト、ＣＣＲ２アンタゴニスト、ＣＣＲ３アンタゴニスト及び調節剤、ＣＣＲ４アンタゴニスト、ＣＣＲ５アンタゴニスト、ＣＣＲ６アンタゴニスト、ＣＣＲ７調節剤、ＣＣＲ９ケモカインアンタゴニスト、ＣＣＲ３遺伝子調節剤、ＣＤ３調節剤又はアンタゴニスト、ＣＤ４アゴニスト又はアンタゴニスト、ＣＤ７阻害剤、ＣＤ１１ｂアゴニスト、ＣＤ２９調節剤、ＣＤ３９アゴニスト、ＣＤ４０リガンド受容体調節剤又はアンタゴニスト、ＣＤ４７アンタゴニスト、ＣＤ５２アンタゴニスト、ＣＤ７３アゴニスト及びアンタゴニスト、ＣＤ７９ｂ調節剤、ＣＤ８０調節剤又はアンタゴニスト、ＣＤ８６調節剤又はアンタゴニスト、ＣＤ９５アンタゴニスト、ＣＤ１２６アンタゴニスト、ＣＤ２２３調節剤、ＣＤＧＳＨ鉄硫黄ドメインタンパク質調節剤、ＣＤｗ１２３アンタゴニスト、細胞接着分子阻害剤、細胞表面糖タンパク質ＣＤ２００Ｒアゴニスト、細胞表面糖タンパク質ＭＵＣ１８阻害剤、ケモカインＣＸＣリガンド阻害剤、シャペロニン阻害剤及び調節剤、キチナーゼ阻害剤、キトトリオシダーゼ１阻害剤、塩素チャネル刺激剤、コレラ毒素サブユニットＢ阻害剤、コリンキナーゼ阻害剤、ＣＨＳＴ１５遺伝子阻害剤、キマーゼ阻害剤、クローディン１阻害剤、クラステリン刺激剤、ＣＮＲ１阻害剤、コラーゲンＩアンタゴニスト、コラーゲンＶＩＩアンタゴニスト、コラーゲン遺伝子阻害剤、コラーゲナーゼ阻害剤、コラーゲン調節剤、補体Ｃ１ｑサブコンポーネント阻害剤、補体Ｃ１ｓサブコンポーネント阻害剤、補体Ｃ３阻害剤、補体Ｃ５因子阻害剤、補体Ｃ５ａ受容体アンタゴニスト、補体カスケード阻害剤、補体因子刺激剤、補体因子Ｂ阻害剤、補体因子Ｄ阻害剤、結合組織成長因子リガンド阻害剤、コルチコステロイドホルモン受容体アゴニスト、ＣＯＴタンパク質キナーゼ阻害剤、ＣＲＥＢ結合タンパク質阻害剤、Ｃ反応性タンパク質（C-reactive protein、ＣＲＰ）阻害剤、脳脊髄液（cerebrospinal fluid、ＣＳＦ）－１アゴニスト及びアンタゴニスト、Ｃ型レクチンドメインタンパク質４Ｃ阻害剤、ＣＴＧＦ遺伝子阻害剤、ＣＸ３ＣＲ１アンタゴニスト及び調節剤、ＣＸＣＲ２アンタゴニスト、ＣＸＣＲ３アンタゴニスト、ＣＸＣＲ４アンタゴニスト及び調節剤、ＣＸＣＲ５アンタゴニスト及び調節剤、ＣＸＣ５リガンド阻害剤、ＣＸＣ６ケモカインリガンド阻害剤、ＣＸＣ１０リガンド阻害剤、ＣＸＣ１１リガンド調節剤、サイクリン依存性キナーゼ（Cyclin-dependent kinase、ＣＤＫ）１、２、５、７、及び／又は９阻害剤、シクロオキシゲナーゼ（Cyclooxygenase、ＣＯＸ）阻害剤、ＣＯＸ－１阻害剤、ＣＯＸ－２阻害剤及び調節剤、システインパルミトイルトランスフェラーゼポーキュパイン阻害剤、シトクロムＰ４５０　７Ａ１阻害剤、シ

トクロムＰ４５０　１１Ｂ２阻害剤、シトクロムＰ４５０　２Ｅ１阻害剤（Cytochrome P450 2E1 inhibitor、ＣＹＰ２Ｅ１）、シトクロムＰ４５０還元酵素阻害剤、サイトカイン受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、細胞質ホスホリパーゼＡ２（Cytosolic phospholipase A2、ｃＰＬＡ２）阻害剤、細胞傷害性Ｔリンパ球タンパク質－４（Cytotoxic T-lymphocyte protein-4、ＣＴＬＡ４）調節剤及び刺激剤、デオキシリボヌクレアーゼ（Deoxyribonuclease、ＤＮａｓｅ）調節剤、ＤＮａｓｅガンマ刺激剤、ＤＮａｓｅ　Ｉ刺激剤、ＤＧＡＴ２遺伝子阻害剤、ＤＨＦＲ阻害剤、ジアシルグリセロールＯアシルトランスフェラーゼ（Diacylglycerol O acyltransferase，ＤＧＡＴ）１阻害剤、ＤＧＡＴ２阻害剤、ジアミンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤、ジヒドロセラミドデルタ４デサチュラーゼ阻害剤、ジヒドロオロト酸脱水素酵素阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ（Dipeptidyl peptidase、ＤＰＰ）Ｉ阻害剤、ＤＰＰ　ＩＶ阻害剤、ＤＮＡ結合タンパク質イカロス阻害剤、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ドーパミンＤ２受容体部分アゴニスト、ドーパミンＤ３受容体部分アゴニスト、ドーパミンＤ４受容体部分アゴニスト、ドーパミンＤ２受容体アゴニスト、ＤＹＲＫ－１アルファタンパク質キナーゼ阻害剤、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ－ＰＤＥ－２阻害剤、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ受容体阻害剤、ＥＧＲ１遺伝子阻害剤、伸長因子２阻害剤、エンドグリン阻害剤、エンドプラスミン阻害剤、エンドシアリン調節剤、エンドスタチン調節剤、エンドセリンＥＴ－Ａ受容体アンタゴニスト、エンドセリンＥＴ－Ｂ受容体アンタゴニスト、内皮一酸化窒素合成酵素刺激剤、エノラーゼ１阻害剤、エンテロペプチダーゼ阻害剤、エオタキシン２リガンド阻害剤、エオタキシンリガンド阻害剤、ＥＰ４プロスタノイド受容体アンタゴニスト又はアゴニスト、ＥＰ４プロスタノイド受容体アンタゴニスト、上皮成長因子（Epidermal growth factor、ＥＧＦ）受容体アンタゴニスト、ＥＧＦ調節剤、エポキシド加水分解酵素阻害剤、エリスロポエチン受容体アンタゴニスト又はアゴニスト、エクスポーチン１阻害剤、細胞外マトリックスタンパク質調節剤、Ｆ１Ｆ０　ＡＴＰ合成酵素調節剤、促進グルコーストランスポーター１調節剤、因子ＩＩａアンタゴニスト、因子ＸＩＩａアンタゴニスト、ファルネソイドＸ受容体（Farnesoid X receptor、ＦＸＲ）アゴニスト及び調節剤、脂肪酸合成酵素阻害剤、糞便微生物移植（fecal microbiota transplantation、ＦＭＴ）、線維芽細胞活性化タンパク質（fibroblast activation protein、ＦＡＰ）阻害剤、線維芽細胞成長因子（Fibroblast growth factor、ＦＧＦ）受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、ＦＧＦ－２リガンド阻害剤、ＦＧＦ１受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、ＦＧＦ２受容体アンタゴニスト、ＦＧＦ３受容体アンタゴニスト、ＦＧＦ１９遺伝子刺激剤、ＦＧＦ－１５リガンド又は調節剤、ＦＧＦ－１９リガンド又は調節剤、ＦＧＦ－２１リガンド又は調節剤、ＦＫ５０６結合タンパク質阻害剤、ＦＫ５０６結合タンパク質－１０阻害剤、ＦＫ５０６結合
タンパク質－１２調節剤、Ｆｌｔ３チロシンキナーゼ阻害剤、接着斑キナーゼ阻害剤、葉酸アンタゴニスト又はアゴニスト、葉酸受容体ベータアンタゴニスト、ＦＰプロスタノイド受容体アンタゴニスト、フラクタルキンリガンド阻害剤、遊離脂肪酸受容体１、２、及び／又は３アゴニスト、遊離脂肪酸受容体２アンタゴニスト、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ－５受容体アゴニスト、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ－８受容体アゴニスト、Ｆｙｎチロシンキナーゼ阻害剤、Ｇタンパク質共役胆汁酸受容体１アゴニスト、Ｇタンパク質共役受容体１５アンタゴニスト、Ｇタンパク質ベータサブユニット阻害剤、Ｇタンパク質共役受容体（G-protein coupled receptor、ＧＰＣＲ）３５、４４、８４、１１９、１２０調節剤、ＧＰＣＲ４４、８７アンタゴニスト、ＧＡＢＡ　Ａ受容体調節剤、ＧＡＢＡ　Ａ受容体アルファ－２サブユニット調節剤、ＧＡＢＡ　Ａ受容体アルファ－３サブユニット調節剤、ガラニンＧＡＬ２受容体アゴニスト、ガレクチン－３阻害剤、消化管抑制ポリペプチド受容体（Gastric inhibitory polypeptide receptor、ＧＩＰ－Ｒ）アゴニスト及び調節剤、ＧＡＴＡ　３転写因子阻害剤、ＧＤＮＦファミリー受容体アルファ様アゴニスト、ＧＨＲ遺伝子阻害剤、グルカゴン様ペプチド（Glucagon-like peptide、ＧＬＰ）１アゴニスト、ＧＬＰ　２アゴニスト、ＧＬＰ　１受容体調節剤、グルココルチコイドアゴニス

ト又はアンタゴニスト、グルココルチコイド誘導性ロイシンジッパー刺激剤、グルコキナーゼ刺激剤、グルコース６－リン酸１－脱水素酵素阻害剤、グルタミニルペプチドシクロトランスフェラーゼ阻害剤、グルタレドキシン１調節剤、グルタチオン依存性ＰＧＤ合成酵素阻害剤、糖タンパク質Ｉｂ（Glycoprotein Ib、ＧＰＩｂ）アンタゴニスト、ＧＭ－ＣＳＦ受容体アンタゴニスト又は調節剤、ＧＭＰシンテターゼ阻害剤、ＧＮＲＨ受容体調節剤、ＧＰ ＩＩｂ ＩＩＩａアンタゴニスト、ＧＰＣＲ調節剤、ＧＰＲ４０アゴニスト、ＧＰＲ８４アンタゴニスト、ＧｒｏＥＬタンパク質２阻害剤、ＧｒｏＥＬタンパク質２阻害剤、成長ホルモンリガンド、成長ホルモン受容体アゴニスト、成長調節タンパク質アルファリガンド阻害剤、グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニスト、グアニル酸シクラーゼ刺激剤、熱ショックタンパク質阻害剤、Ｈ＋Ｋ＋ＡＴＰａｓｅ阻害剤、ヘッジホッグ（Hedgehog、Ｈｈ）調節剤、Ｈｈタンパク質阻害剤、ヘムオキシゲナーゼ１調節剤、Ｂ型肝炎構造タンパク質阻害剤、Ｃ型肝炎ウイルスＮＳ３プロテアーゼ阻害剤、Ｃ型肝炎ウイルスタンパク質ＮＳ５Ａ阻害剤、肝細胞核内因子４アルファ調節剤（Hepatocyte nuclear factor 4 alpha modulator、ＨＮＦ４Ａ）、肝細胞成長因子調節剤及びアンタゴニスト、低酸素誘導因子（hypoxia inducible factor、ＨＩＦ）プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤、ＨＩＦプロリルヒドロキシラーゼ－２阻害剤、高移動度群タンパク質Ｂ１阻害剤、ヒスタミンＨ１受容体アンタゴニスト、ヒスタミンＨ４受容体アゴニスト、ヒスタミンＨ４受容体アンタゴニスト、ヒスタミンＨ４受容体調節剤、ヒストンデアセチラーゼ（Histone deacetylase、ＨＤＡＣ）阻害剤、ＨＤＡＣ－１阻害剤、ＨＤＡＣ－２阻害剤、ＨＤＡＣ－３阻害剤、ＨＤＡＣ－６阻害剤、Ｈ＋Ｋ＋ＡＴＰａｓｅ阻害剤、ＨＩＶ－１ ｇｐ１２０タンパク質阻害剤、ＨＬＡ抗原調節剤、ＨＬＡクラスＩＩ抗原ＤＱ－２アルファ調節剤、ＨＬＡクラスＩＩ抗原ＤＲ－１ベータ阻害剤、ＨＬＡクラスＩＩ抗原阻害剤、ＨＬＡクラスＩＩ抗原調節剤、ＨＭＧ ＣｏＡ還元酵素阻害剤、ホメオドメイン相互作用キナーゼ２（Homeodomain interacting kinase 2、ＨＩＰＫ２）阻害剤、ホルモン感受性リパーゼ刺激剤、ＨＳＤ１７Ｂ３遺伝子調節剤、ＨＳＤ１７Ｂ１３遺伝子阻害剤、Ｈｓｐ ７０ファミリー阻害剤及び刺激剤、Ｈｓｐ ９０阻害剤、ヒアルロニダーゼ刺激剤、加水分解酵素阻害剤、低酸素誘導因子（ＨＩＦ）調節剤、ＨＩＦ－１阻害剤、ＨＩＦ－１アルファ調節剤及び刺激剤、ＨＩＦ－２アルファ阻害剤、ＩＣＡＭ１遺伝子阻害剤、ＩＣＥ阻害剤、インターフェロンベータ（interferon beta、ＩＦＮＢ）遺伝子刺激剤、インスリン様成長因子１（Insulin-like growth factor 1、ＩＧＦ１）遺伝子阻害剤、ＩｇＧ受容体ＦｃＲｎ大サブユニットｐ５１アンタゴニスト、ＩｇＧ受容体ＦｃＲｎ大サブユニットｐ５１調節剤、Ｉ－カッパＢキナーゼ阻害剤、Ｉ－カッパＢキナーゼベータ阻害剤、ＩＫカリウムチャネル阻害剤、インターロイキン（Interleukin、ＩＬ）－１アンタゴニスト、ＩＬ－２アゴニスト又はアンタゴニスト、ＩＬ－３アンタゴニスト、ＩＬ－４アゴニスト又はアンタゴニスト、ＩＬ－５アンタゴニスト、ＩＬ－６アゴニスト又はアンタゴニスト、ＩＬ－７受容体アンタゴニスト、ＩＬ－８アンタゴニスト、ＩＬ－１０アンタゴニスト又はアゴニスト、ＩＬ－１１アゴニスト、ＩＬ－１２アンタゴニスト、ＩＬ－１３アンタゴニスト、ＩＬ－１５アンタゴニスト、ＩＬ－１７、ＩＬ１７Ａ、及びＩＬ１７Ｂアゴニスト又はアンタゴニスト、ＩＬ－１８アンタゴニスト、ＩＬ－２１アンタゴニスト、ＩＬ－２２アゴニスト又はアンタゴニスト、ＩＬ－２３アンタゴニスト、ＩＬ－１ベータリガンド調節剤、ＩＬ－２３Ａ阻害剤、ＩＬ－３１受容体調節剤及びアンタゴニスト、ＩＬ－３６阻害剤、ＩＬ－６中和ヒト抗体、ＩＬ－１受容体付属タンパク質阻害剤、ＩＬ－１８受容体付属タンパク質アンタゴニスト、ＩＬ－２受容体アルファサブユニット阻害剤、ＩＬ－２受容体アルファサブユニット刺激剤、インターロイキンリガンド、ＩＬ－１アルファリガンド阻害剤、ＩＬ－１リガンド阻害剤、ＩＬ－１ベータリガンド阻害剤及び調節剤、ＩＬ－１ベータリガンド、インターロイキンリガンド阻害剤、ＩＬ－２リガンド、ＩＬ－４リガンド、ＩＬ－４リガンド阻害剤、ＩＬ－６リガンド阻害剤、ＩＬ－８リガンド阻害剤、ＩＬ－１０リガンド、ＩＬ－１３リガンド阻害剤、ＩＬ１７リガンド阻害剤、ＩＬ１７Ａリガンド阻害剤及び調節剤、ＩＬ－１７Ｆリガンド阻害剤、ＩＬ１８リガンド阻害剤、インターロイキン－２２リガンド、Ｉ

Ｌ－２９リガンド、ＩＬ－３３リガンド阻害剤、ＩＬ－１様受容体阻害剤、回腸ナトリウム胆汁酸共輸送体阻害剤、免疫グロブリン（immunoglobulin、Ｉｇ）アゴニスト又はアンタゴニスト、ＩｇＥアンタゴニスト及び調節剤、免疫グロブリンＦｃ受容体調節剤、ＩｇＧアゴニスト、ＩｇＧ１アゴニスト及びアンタゴニスト、ＩｇＧ２アンタゴニスト及び調節剤、免疫グロブリンガンマＦｃ受容体アンタゴニスト、免疫グロブリンガンマＦｃ受容体ＩＩ調節剤、免疫グロブリンガンマＦｃ受容体ＩＩＢアンタゴニスト、免疫グロブリンカッパ調節剤、免疫グロブリン様ドメイン受容体２アンタゴニスト、ＩｇＭアンタゴニスト、誘導性一酸化窒素合成酵素阻害剤（ｉＮＯＳ阻害剤）、誘導性Ｔ細胞共刺激分子阻害剤、イノシン一リン酸脱水素酵素阻害剤、インスリンリガンド、インスリンリガンドアゴニスト、インスリン受容体アゴニスト、インスリン受容体基質－１阻害剤、インスリン感作薬、インテグリンアンタゴニスト及び調節剤、インテグリンアルファ－１／ベータ－１アンタゴニスト、インテグリンアルファ－４／ベータ－１アンタゴニスト、インテグリンアルファ－Ｖ／ベータ－１アンタゴニスト、インテグリンアルファ－Ｖ／ベータ－３アンタゴニスト、インテグリンアルファ－Ｖ／ベータ－６アンタゴニスト、インテグリンアルファ－Ｖ／ベータ－８調節剤、インテグリンアルファ－４／ベータ－７アンタゴニスト、インテグリンアルファ－９アンタゴニスト、インターフェロン（ＩＦＮ）アルファリガンド、ＩＦＮアルファリガンド阻害剤及び調節剤、ＩＦＮオメガリガンド阻害剤、ＩＦＮベータリガンド、ＩＦＮベータリガンド阻害剤、ＩＦＮガンマリガンド、ＩＦＮガンマ受容体１アゴニスト、ＩＦＮガンマ受容体アンタゴニスト、ＩＦＮＩ型受容体アンタゴニスト、インターロイキン－１受容体関連キナーゼ４（interleukin-1 receptor-associated kinase 4、ＩＲＡＫ４）阻害剤、ＩＲＥ１タンパク質キナーゼ阻害剤、Ｉｔｋチロシンキナーゼ阻害剤、ヤヌスキナーゼ（Janus Kinase、ＪＡＫ）阻害剤及び調節剤、ＪＡＫ３遺伝子阻害剤、ＪＡＫ１阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤、ＪＡＫ３阻害剤、Ｊｕｎ Ｎ末端キナーゼ阻害剤、Ｊｕｎ Ｎ末端キナーゼ－１阻害剤、カリクレイン阻害剤、カリクレイン２阻害剤、カリクレイン７阻害剤、ＫＣＮＡ電位開口型カリウムチャネル－３阻害剤、ＫＣＮＡ電位開口型カリウムチャネル－３調節剤、ＫＣＮＮカリウムチャネル－４阻害剤、ＫＣＮＮ４遺伝子阻害剤、Ｋｅｌｃｈ様ＥＣＨ関連タンパク質１調節剤、ケトヘキソキナーゼ（Ketohexokinase、ＫＨＫ）阻害剤、Ｋｉｔチロシンキナーゼ阻害剤、クロトーベータ刺激剤、ラクトフェリン刺激剤、ＬａｎＣ様タンパク質２刺激剤、ＬａｎＣ様タンパク質２調節剤、Ｌｃｋチロシンキナーゼ阻害剤、ＬＤＨＡ遺伝子阻害剤、ＬＤＬ受容体関連タンパク質－１刺激剤、ＬＤＬ受容体関連タンパク質－６阻害剤、ＬＤＬ受容体関連タンパク質－６刺激剤、レクチンマンノース結合タンパク質阻害剤、白血球エラスターゼ阻害剤、白血球Ｉｇ様受容体Ａ４調節剤、白血球プロテアーゼ－３阻害剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンＡ４加水分解酵素阻害剤、ロイコトリエンＢＬＴ受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンＤ４アンタゴニスト、５－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質阻害剤、５－リポキシゲナーゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ調節剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、ＬＩＴＡＦ遺伝子阻害剤、肝臓Ｘ受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、肝臓Ｘ受容体アルファ逆アゴニスト、肝臓Ｘ受容体ベータ逆アゴニスト、ＬＰＬ遺伝子刺激剤、リンパ球機能抗原－３受容体アンタゴニスト、Ｌｙｎチロシンキナーゼ阻害剤、Ｌｙｎチロシンキナーゼ刺激剤、リゾホスファチジン酸塩－１受容体アンタゴニスト、リシルオキシダーゼホモログ（Lysyl oxidase homolog、ＬＯＸＬ）２阻害剤、ＬＸＲ逆アゴニスト、マクロファージ－薬物コンジュゲート（macrophage-drug conjugate、ＭＤＣ）、マクロファージ炎症性タンパク質（Macrophage inflammatory protein、ＭＩＰ）２アルファ阻害剤、ＭＩＰ２ベータ阻害剤、ＭＩＰ３アルファリガンド阻害剤、マクロファージマンノース受容体１調節剤、マクロファージ遊走阻止因子阻害剤、ＭＡｄＣＡＭ阻害剤、ＭＡｄＣＡＭ調節剤、ＭＡＬＴタンパク質１阻害剤、マンナン－結合レクチンセリンプロテアーゼ－２阻害剤、ＭＡＰキナーゼ阻害剤、ＭＡＰキナーゼキナーゼ４阻害剤、ＭＡＰキナーゼ調節剤、ＭＡＰ３Ｋ２遺伝子阻害剤、ＭＡＰＫＡＰＫ２阻害剤、ＭＡＰＫＡＰＫ５阻害剤、マトリックス細胞外リン酸化糖タンパク質調節剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、ＭＣＨ受容体－１アンタゴ

ニスト、ＭＣＬ１遺伝子阻害剤、ＭＥＫタンパク質キナーゼ阻害剤、ＭＥＫ－１タンパク質キナーゼ阻害剤、ＭＥＫ－２タンパク質キナーゼ阻害剤、ＭＥＫＫ－５タンパク質キナーゼ阻害剤、メラニン凝集ホルモン（melanin concentrating hormone、ＭＣＨ－１）アンタゴニスト、メラノコルチンアゴニスト、メラノコルチンＭＣ１受容体アゴニスト、メラノコルチンＭＣ３受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト、膜銅アミンオキシダーゼ阻害剤、メタロプロテアーゼ－１阻害剤、メタロプロテアーゼ－２阻害剤、メタロプロテアーゼ－９阻害剤、メタロプロテアーゼ－９刺激剤、メチルプレドニゾロン、メチオニンアミノペプチダーゼ－２阻害剤、メチルＣｐＧ結合タンパク質２調節剤、マイクロバイオーム標的治療薬、マイクロＲＮＡ－１３２（MicroRNA-132、ｍｉＲ－１３２）アンタゴニスト、マイクロＲＮＡ－２１（MicroRNA-21、ｍｉＲ－２１）阻害剤、ミッドカインリガンド阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト及び調節剤、ミトコンドリア脱共役剤、ミトコンドリア１０ｋＤａ熱ショックタンパク質刺激剤、ミトコンドリアピルビン酸輸送体２阻害剤、ミトコンドリアピルビン酸輸送体阻害剤、混合系統キナーゼ－３阻害剤、ＭＫＬミオカルディン様タンパク質阻害剤、ＭＮＫタンパク質キナーゼ阻害剤
、モノカルボン酸輸送体阻害剤、単球マクロファージ分化阻害剤、運動精子ドメインタンパク質２阻害剤、ＭＳＴ－１タンパク質キナーゼ阻害剤、ｍＴＯＲ複合体１阻害剤、ｍＴＯＲ複合体２阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ミエリン塩基性タンパク質阻害剤、ミエロペルオキシダーゼ阻害剤、ミオシン２阻害剤、Ｎ－ホルミルペプチド受容体アンタゴニスト、ＮＡＣＨＴ　ＬＲＲ　ＰＹＤドメインタンパク質３（NACHT LRR PYD domain protein 3、ＮＬＲＰ３）阻害剤、ＮＡＤ　ＡＤＰリボシルトランスフェラーゼ刺激剤、ＮＡＤ依存性脱アセチル化酵素サーチュイン刺激剤、ＮＡＤ依存性脱アセチル化酵素サーチュイン－１刺激剤、ＮＡＤＰＨオキシダーゼ阻害剤、ＮＡＤＰＨオキシダーゼ１阻害剤、ＮＡＤＰＨオキシダーゼ４阻害剤、ＮＡＭＰＴ遺伝子阻害剤、ナトリウム利尿ペプチド受容体Ｃアゴニスト、ニューレグリン－４リガンド、ニューロピリン２調節剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、ＮＦカッパＢ阻害刺激剤、ＮＦＡＴ遺伝子阻害剤、ＮＦＥ２Ｌ２遺伝子阻害剤、ＮＦＥ２Ｌ２遺伝子刺激剤、ニコチン性アセチルコリン受容体アンタゴニスト、ニコチン酸受容体１アゴニスト、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＮＫ細胞受容体調節剤、ＮＫ１受容体アンタゴニスト、ＮＫＧ２Ａ　Ｂ活性化ＮＫ受容体アンタゴニスト、ＮＫＧ２　Ｄ活性化ＮＫ受容体アンタゴニスト、ＮＬＲファミリーメンバーＸ１刺激剤、ＮＬＲＰ３阻害剤、ＮＭＤＡ受容体イプシロン２サブユニット阻害剤、ＮＯＤ２遺伝子調節剤、非受容体チロシンキナーゼＴＹＫ２アンタゴニスト、ＮＯＸ４遺伝子阻害剤、ＮＵＡＫ　ＳＮＦ１様タンパク質キナーゼ１阻害剤、核赤血球２関連因子２刺激剤、核内因子カッパ（Nuclear factor kappa、ＮＦＫ）Ｂ阻害剤及び調節剤、核内因子カッパＢ　ｐ１０５阻害剤、核内ホルモン受容体調節剤、核膜孔複合体タンパク質調節剤、核内受容体調節剤、ヌクレアーゼ刺激剤、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、ヌクレオソーム集合タンパク質１様－４阻害剤、オンコスタチンＭ受容体調節剤、オンコスタチンＭ受容体サブユニットベータ阻害剤、オピオイド受容体アンタゴニスト、オピオイド成長因子受容体アゴニスト、オピオイド受容体デルタ、カッパ、ミューアンタゴニスト、オピオイド受容体シグマアンタゴニスト１、オーファン核内受容体アンタゴニスト、破骨細胞分化因子アンタゴニスト、破骨細胞分化因子リガンド阻害剤、酸化還元酵素阻害剤、ＯＸ４０リガンド阻害剤、ＯＸ－４０受容体アンタゴニスト及び調節剤、オキシントモジュリンリガンド、ＰＧＥ１アゴニスト、Ｐ糖タンパク質阻害剤、Ｐセレクチン糖タンパク質リガンド１、１４－３－３タンパク質イータ阻害剤、Ｐ２Ｘ３プリン受容体アンタゴニスト、Ｐ２Ｘ７プリン受容体アゴニスト及び調節剤、Ｐ２Ｙ６プリン受容体調節剤、Ｐ２Ｙ１３プリン受容体刺激剤、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼアルファ阻害剤、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害剤、ｐ５３腫瘍抑制タンパク質刺激剤、ＰＡＣＡＰＩ型受容体アゴニスト、汎カテプシン阻害剤、副甲状腺ホルモンリガンド阻害剤、ＰＡＲＰ調節剤、ＰＤＥ１阻害剤、ＰＤＥ　３阻害剤、ＰＤＥ　４阻害剤、ＰＤＥ　４ｂ阻害剤、ＰＤＥ　５阻害剤、ＰＤＧＦ－Ｂリガンド阻害剤、ＰＤＧＦ受容体アゴニスト、ＰＤＧＦ受容体アルファ

アンタゴニスト、ＰＤＧＦ受容体ベータアンタゴニスト及び調節剤、ＰＥＧ化長時間作用型グルカゴン様ペプチド－１／グルカゴン（PEGylated long-acting glucagon-like peptide-1/glucagon、ＧＬＰ－１Ｒ／ＧＣＧＲ）受容体デュアルアゴニスト、ペリノホモログ１阻害剤、ペプチジル－プロリルシス－トランスイソメラーゼＡ阻害剤、ペプチジル－プロリルシス－トランスイソメラーゼＤ阻害剤、ＰＥＲＫ遺伝子阻害剤、ＰＧＩ２アゴニスト、ＰＧＤ２アンタゴニスト、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ刺激剤、ホスファチジルイノシトール３キナーゼサブユニット３阻害剤、ホスファトニン受容体アゴニスト、ホスホイノシチド３－キナーゼ阻害剤、ホスホイノシチド３キナーゼアルファ、デルタ、及びガンマ阻害剤、ホスホリパーゼＡ２阻害剤、ホスホリパーゼＣ阻害剤、リン酸ジエステル加水分解酵素阻害剤、ホスホリラーゼ阻害剤、血漿レチノール結合タンパク質阻害剤、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤１阻害剤、プラスミン刺激剤、血小板活性化因子受容体アンタゴニスト、プレキシンドメイン含有タンパク質刺激剤、ＰＮＰＬＡ３遺伝子阻害剤及び調節剤、カリウムチャネル阻害剤ＰＰＡＲアゴニスト、ＰＰＡＲアルファ／デルタアゴニスト、ＰＰＡＲデルタアゴニスト、ＰＰＡＲガンマアゴニスト及び調節剤、ＰＲＫＡＡ２遺伝子刺激剤、プログラム細胞死リガンド（Programmed cell death ligand、ＰＤＬ）１調節剤、プログラム細胞死タンパク質１調節剤、プログラム細胞死タンパク質１刺激剤、プロタンパク質変換酵素ＰＣ９阻害剤、プロスタサイクリン（ＰＧＩ２）アゴニスト、プロスタグランジンＤ合成酵素刺激剤、プロスタノイド受容体アンタゴニスト、プロテアーゼ活性化受容体－２アンタゴニスト、プロテアソームベータ－８サブユニット調節剤、プロテアソーム阻害剤、タンパク質アルギニンデイミナーゼ阻害剤、タンパク質アルギニンデイミナーゼＩＶ阻害剤、タンパク質Ｃ活性化剤、タンパク質セレブロン調節剤、タンパク質ｆｉｍＨ阻害剤、タンパク質キナーゼＣシータ阻害剤、タンパク質キナーゼ阻害剤及び調節剤、タンパク質キナーゼＣシータ阻害剤、タンパク質ＭＢ２１Ｄ１阻害剤及び調節剤、タンパク質ＮＯＶホモログ調節剤、Ｐ－セレクチン糖タンパク質リガンド－１阻害剤、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼベータ阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼ－１Ｂ阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼ－２Ｃ阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼ１Ｅ阻害剤、Ｐ－セレクチン糖タンパク質リガンド－１刺激剤、ＰＴＧＳ２遺伝子阻害剤、ＰｕｒＨプリン生合成タンパク質阻害剤、ＱＳＫセリンスレオニンタンパク質キナーゼ阻害剤、Ｒａｓ遺伝子阻害剤、活性酸素種調節剤阻害剤、リラキシン受容体調節剤、リラキシン受容体２調節剤、レニン阻害剤、レジスチンリガンド阻害剤、レジスチン／ＣＡＰ１（アデニル酸シクラーゼ関連タンパク質１）相互作用阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、レチノイン酸受容体ガンマアンタゴニスト及び逆アゴニスト、レチノイド受容体アゴニスト、レチノイドＸ受容体アゴニスト及び調節剤、レチノイドＺ受容体ガンマアゴニスト及びアンタゴニスト、Ｒｅｔチロシンキナーゼ受容体阻害剤、Ｒｅｖタンパク質調節剤、Ｒｈｏ関連タンパク質キナーゼ阻害剤、Ｒｈｏ関連タンパク質キナーゼ１阻害剤、Ｒｈｏ関連タンパク質キナーゼ２阻害剤、Ｒｈｏｍｂｏｉｄファミリーメンバー２阻害剤、リボヌクレアーゼＰ阻害剤、ＲＩＰ－１キナーゼ阻害剤、ＲＩＰ－２キナーゼ阻害剤、ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤、セプラーゼ阻害剤、セリンスレオニンタンパク質キナーゼＴＢＫ１阻害剤、セリンスレオニンタンパク質キナーゼＴＢＫ１調節剤、セリンスレオニンＳＮＦ１様キナーゼ２阻害剤、ＳＥＲＰＩＮＨ１遺伝子阻害剤、血清アミロイドＡタンパク質調節剤、血清アミロイドＰ刺激剤、シグナル伝達ＣＤ２４調節剤、シグナル伝達阻害剤、ＳＬＣ２２Ａ１２阻害剤、ＳＭＡＤ阻害剤、ＳＭＡＤ－３阻害剤、スムースエネド（Smoothened）受容体アンタゴニスト、Ｓ－ニトロソグルタチオン還元酵素（S-nitrosoglutathione reductase、ＧＳＮＯＲ）酵素阻害剤、ナトリウムチャネル阻害剤、ナトリウムグルコース輸送体－１阻害剤、ナトリウムグルコース輸送体－２阻害剤、溶質輸送体ファミリー阻害剤、ソマトスタチン受容体アゴニスト、スフィンゴ脂質デルタ４デサチュラーゼＤＥＳ１阻害剤、スフィンゴシンキナーゼ１阻害剤、スフィンゴシンキナーゼ２阻害剤、スフィンゴシン１リン酸ホスファターゼ調節剤、スフィンゴシン１リン酸ホスファターゼ１刺激剤、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１アゴニスト、スフィンゴシン－

１－リン酸受容体－５アゴニスト、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１アンタゴニスト、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１調節剤、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－３調節剤、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－４調節剤、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－５調節剤、Ｓｒｃチロシンキナーゼ阻害剤、ＳＲＥＢＰ転写因子阻害剤、ＳＲＥＢＰ転写因子１阻害剤、ＳＲＥＢＰ転写因子２阻害剤、ＳＴＡＴ阻害剤、ＳＴＡＴ３遺伝子阻害剤、ＳＴＡＴ－１阻害剤及び調節剤、ＳＴＡＴ－３阻害剤及び調節剤、ＳＴＡＴ－５阻害剤、ＳＴＡＴ－６阻害剤、ステアロイルＣｏＡデサチュラーゼ－１阻害剤、幹細胞抗原－１阻害剤、インターフェロン遺伝子刺激因子タンパク質阻害剤、ＳＴＫ２５阻害剤、ストレス誘発性分泌タンパク質１刺激剤、スーパーオキシドジスムターゼ調節剤、スーパーオキシドジスムターゼ刺激剤、サイトカインシグナル伝達抑制因子－１刺激剤、サイトカインシグナル伝達抑制因子－３刺激剤、ＳＹＫ阻害剤、シンデカン－１阻害剤、ＴＡＣＥ阻害剤、ＴＡＫ１結合タンパク質調節剤、タリン調節剤、味覚受容体２型アゴニスト、Ｔボックス転写因子ＴＢＸ２１調節剤、Ｔ細胞分化抗原ＣＤ６阻害剤、Ｔ細胞受容体調節剤、Ｔ細胞受容体アンタゴニスト、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ１ａ阻害剤、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ８阻害剤、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ２８阻害剤、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ８調節剤、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ２８刺激剤、Ｔ細胞転写因子ＮＦＡＴ調節剤、Ｔｅｃチロシンキナーゼ阻害剤、テロメラーゼ刺激剤、テネイシン調節剤、ＴＥＲＴ遺伝子調節剤、ＴＧＦ－ベータ活性化キナーゼ－１阻害剤、ＴＧＦ－ベータ活性化調節剤、ＴＧＦベータアゴニスト、ＴＧＦベータリガンド阻害剤、ＴＧＦベータ１リガンド阻害剤、ＴＧＦベータ３リガンド阻害剤、ＴＧＦベータ１遺伝子阻害剤、ＴＧＦベータ１リガンド調節剤、ＴＧＦベータ受容体アンタゴニスト、ＴＧＦベータ受容体アンタゴニスト、ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体アンタゴニスト、ＴＧＦＢ１遺伝子阻害剤、チオレドキシン還元酵素阻害剤、トロンボモジュリン刺激剤、トロンボキサンＡ２アンタゴニスト、トロンボキサンＡ２受容体アンタゴニスト、トロンボキサン合成阻害剤、胸腺間質性リンパ球形成リガンド阻害剤、胸腺間質性リンパ球形成リガンド調節剤、胸腺間質性リンパ球形成受容体調節剤、チムリンアゴニスト、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、甲状腺ホルモン受容体ベータアゴニスト、組織トランスグルタミナーゼ阻害剤、Ｔｏｌｌ様受容体（Toll-like receptor、ＴＬＲ）－２アンタゴニスト、ＴＬＲ－３アンタゴニスト、ＴＬＲ－４アンタゴニスト、ＴＬＲ－７アンタゴニスト及び調節剤、ＴＬＲ－８アンタゴニスト、ＴＬＲ－９アンタゴニスト及びアゴニスト、ＴＬＲ調節剤、ＴＮＦアルファリガンドアゴニスト及びアンタゴニスト、ＴＮＦリガンドアゴニスト及びアンタゴニスト、ＴＮＦ結合剤、ＴＮＦ遺伝子阻害剤、ＴＮＦＳＦ１１遺伝子阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、ＴＰＬ－２阻害剤、トランスアミナーゼ刺激剤、転写因子調節剤、転写因子ｐ６５阻害剤、転写因子ＲｅｌＢ阻害剤、トランスフェリン調節剤、形質転換成長因子β（Transforming growth factor β、ＴＧＦ－β）、形質転換成長因子β活性化キナーゼ１（Transforming growth factor β activated Kinase 1、ＴＡＫ１）、トランスグルタミナーゼ阻害剤、トランスサイレチン調節剤、ＴｒｋＡ受容体アンタゴニスト、Ｔｒｋチロシンキナーゼ受容体阻害剤、ＴＲＰカチオンチャネルＡ１阻害剤、ＴＲＰカチオンチャネルＣ５阻害剤、ＴＲＰカチオンチャネルＣ６阻害剤、トリプトファン５－ヒドロキシラーゼ－１阻害剤、トリプトファナーゼ阻害剤、チューブリン結合剤、腫瘍壊死因子リガンド阻害剤、腫瘍壊死因子リガンド１３阻害剤、腫瘍壊死因子１５リガンド阻害剤、腫瘍壊死因子１４リガンド調節剤、腫瘍壊死因子１３Ｃ受容体アンタゴニスト、腫瘍壊死因子１４リガンド阻害剤、Ｔｙｋ２チロシンキナーゼ阻害剤、Ｉ型ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、Ｉ型ＴＮＦ受容体アンタゴニスト、ＩＩ型ＴＮＦ受容体アンタゴニスト、ＩＩ型ＴＮＦ受容体調節剤、チロシンキナーゼ受容体阻害剤、チロシンキナーゼ受容体調節剤、ユビキチンリガーゼ調節剤及び刺激剤、ユビキチンチオエステラーゼ－３０阻害剤、脱共役タンパク質調節剤、不特定の細胞接着分子阻害剤、不特定のＧＰＣＲアゴニスト、不特定のＧＰＣＲ調節剤、不特定の成長因子受容体アンタゴニスト、尿酸アニオン交換体１阻害剤、バニロイドＶＲ１アゴニスト、バニロイドＶＲ１アンタゴニスト、バソプレシンＶ１ａ受容体アンタゴニスト、ＶＤＲア

ゴニスト、ＶＥＧＦ受容体アンタゴニスト、ＶＥＧＦ受容体調節剤、ＶＥＧＦ－１受容体アンタゴニスト、ＶＥＧＦ－２受容体アンタゴニスト、ＶＥＧＦ－３受容体アンタゴニスト、ＶＥＧＦ－２受容体調節剤、ＶＥＧＦ－Ｂリガンド阻害剤、ビメンチン阻害剤、ＶＩＰ１受容体アゴニスト、ＶＩＰ２受容体アゴニスト、ビタミンＤ３受容体アゴニスト、ビタミンＤ３受容体調節剤、ビタミンＫ依存性プロテインＣ刺激剤、ＷＮＴ調節剤、Ｗｎｔリガンド阻害剤、Ｗｎｔ　５Ａリガンド阻害剤、キサンチンオキシダーゼ阻害剤、Ｘ連鎖アポトーシス阻害タンパク質阻害剤、ＸＰＯ１遺伝子調節剤、ＹＡＰ／ＴＡＺ調節剤、ＹＳＫ－４タンパク質キナーゼ阻害剤、Ｚａｐ７０チロシンキナーゼ阻害剤、ジンクフィンガー結合タンパク質アイオロス（Aiolos）阻害剤、ゾヌリン阻害剤などの炎症を調節、治療又は予防するのに有用な薬剤が挙げられる。

関節リウマチ

【０３７２】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、リウマチ学的状態の治療及び／又は予防に有用な１つ以上の薬剤と共投与される。

【０３７３】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、関節リウマチの処置及び／又は予防に有用な１つ以上の薬剤と共投与される。そのような薬剤の非限定的な例としては、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、メトトレキサート及びレフルノミドなどの疾患修飾性抗リウマチ薬（disease-modifying antirheumatic drug、ＤＭＡＲＤＳ）；ＴＮＦ阻害剤（例えば、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴール）、Ｔ細胞共刺激阻害剤、（例えば、アバタセプト）、ＩＬ－６受容体阻害剤（例えば、トシリズマブ、サリルマブ）、抗ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ）；及びＪＡＫ阻害剤（例えば、トファシチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブ）；ＮＳＡＩＤ、例えばイブプロフェン、ナプロキセン及びジクロフェナク；ＣＯＸ－２阻害剤、例えばセレコキシブ及びエトリコキシブ；ステロイド及びコルチコステロイド、例えばプレドニゾロン及びコルチゾン；及びそのような症状の治療及び／又は予防に公知の生物学的薬剤、例えばエタネルセプト（例えば、ＥＮＢＲＥＬ）、インフリキシマブ（例えば、ＲＥＭＩＣＡＤＥ）、アダリムマブ（例えば、ＨＵＭＩＲＡ）、アナキンラ（例えば、キナレット）、アバタセプト（ＯＲＥＮＣＩＡ）、リツキシマブ（例えば、リツキサン）、セルトリズマブ（例えば、ＣＩＭＺＩＡ）、ゴリムマブ（例えば、ＳＩＭＰＯＮＩ）及びトシリズマブ（例えば、アクテムラ）が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、リウマチ学的状態の治療及び／又は予防に有用な２つの追加の治療薬とともに投与される。いくつかの実施形態では、リウマチ学的状態の治療及び／又は予防に有用な薬剤には、本開示の化合物並びに２つの追加の治療剤、例えば、メトトレキサート＋レフルノミド、メトトレキサート＋スルファサラジン、メトトレキサート＋シクロスポリン、メトトレキサート＋ヒドロキシクロロキン及び三剤併用療法治療ヒドロキシクロロキン＋スルファサラジン＋メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン＋スルファサラジン＋レフルノミドが含まれる。

狼瘡

【０３７４】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）又はループス腎炎（ＬＮ）の治療及び／又は予防に有用な１つ以上の薬剤と共投与される。そのような薬剤の非限定的な例としては、免疫系の活性を阻害する免疫抑制薬及びＳＬＥの治療のために承認された薬剤、例えばヒドロキシクロロキン、ステロイド及びコルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン）、ベリムマブ、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロホスファミド、ミコフェノレート及びミコフェノレートモフェチル、シクロスポリン、レフルノミド、ボクロスポリン、アバタセプト、アニフロルマブ、リツキシマブ、ＮＳＡＩＤ、例えばナプロキセンナトリウム及びイブプロフェン、抗マラリア薬、例えばヒドロキシクロロキン、カルシニューリン阻害剤及びタクロリムスが挙げられる。

【０３７５】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ＬＮの治療に有用な２つ以上の薬剤、例えば、プレドニゾン＋ミコフェノール酸類似体、プレドニゾン＋ミコフェノール酸ナトリウムプレドニゾン＋シクロホスファミド、プレドニゾン＋タクロリムス、プレドニゾン＋ボクロスポリン、プレドニゾン＋ベリムマブ＋ミコフェノール酸類似体、プレドニゾン＋ベリムマブ＋シクロホスファミド、プレドニゾン＋リツキシマブと共投与される。
【０３７６】
更なる実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、プレドニゾン＋ミコフェノール酸類似体、プレドニゾン＋ミコフェノール酸ナトリウム、プレドニゾン＋アザチオプリン、プレドニゾン＋タクロリムス、プレドニゾン＋シクロスポリン、プレドニゾン＋ミゾリビンなどのＬＮの治療に有用な２つ以上の薬剤と共投与される。
変形性関節症
【０３７７】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、変形性関節症（ＯＡ）の治療及び／又は予防に有用な１つ以上の薬剤と共投与される。そのような薬剤の非限定的な例としては、非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug、ＮＳＡＩＤ）、局所カプサイチン、関節中グルココルチコイド注射、アセトアミノフェン、ジュロキセチン、トラマドール、並びに注射可能なコルチコステロイド、例えば、酢酸メチルプレドニゾロン、酢酸トリアムシノロン、酢酸ベタメタゾン及び酢酸ベタメタゾンリンナトリウム、トリアムシノロンヘキサセトニド、並びにデキサメタゾンが挙げられる。
潰瘍性大腸炎
【０３７８】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）又はクローン病（ＣＤ）などの消化器状態の治療及び／又は予防に有用な１つ以上の薬剤と同時投与される。そのような薬剤の非限定的な例としては、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、ベドリズマブ、トファシチニブ、ウステキヌマブ、ナタリズマブ、メサラミン、ジアゾ結合５－ＡＳＡ、スルファサラジン、バルサラジド、オルサラジン、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン及びプレドニゾンなどのコルチコステロイド；アザチオプリン及び６－メルカプトプリン、シクロスポリン、並びにメトトレキサートなどの免疫抑制剤又は免疫調節剤が挙げられる。
呼吸器学
【０３７９】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、特発性肺線維症（ＩＰＦ）又は間質性肺疾患（ＩＬＤ）などの肺の状態の治療及び／又は予防に有用な１つ以上の薬剤と共投与される。そのような薬剤の非限定的な例としては、ニテンダニブ、ピルフェニドン、プレドニゾンなどのコルチコステロイド、ミコフェノレート（例えば、ＣｅｌｌＣｅｐｔ（登録商標））、アザチオプリン（例えば、Ｉｍｕｒａｎ（登録商標））、レフルノミド（例えば、ＡＲＡＶＡ（登録商標））、リツキシマブ（例えば、ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））、シクロホスファミド（例えば、ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標））、タクロリムス（例えば、ＰＲＯＧＲＡＦ（登録商標））を含む他のリウマチ薬、ランソプラゾール（例えば、ＰＲＥＶＡＣＩＤ（登録商標）２４ＨＲ）、オメプラゾール（例えば、Ｐｒｉｌｏｓｅｃ　ＯＴＣ）及びパントプラゾール（例えば、ＰＲＯＴＯＮＩＸ（登録商標））などのＨ－２受容体アンタゴニスト又はプロトンポンプ阻害剤などの胃酸を減少させる薬剤が挙げられる。
肝臓病学及び腎臓病学
【０３８０】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ＮＡＦＬＤ、ＮＡＳＨ、ＤＫＤ、又はＣＫＤなどの肝臓又は腎臓の状態の治療及び／又は予防に

有用な１つ以上の薬剤と同時投与される。そのような薬剤の非限定的な例としては、メトホルミン、ナトリウムグルコース共輸送体－２阻害剤（sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor、ＳＧＬＴ２ｉ）、血糖コントロールのための薬物治療、ＤＰＰ－４阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ＴＺＤ（thiazolidinedione、チアゾリジンジオン）、α－グルコシダーゼ阻害剤、ＳＧＬＴ２阻害剤（例えば、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ｄａｐａｇｌｉｆｌｏｚ）、グルカゴン様ペプチド－１受容体アゴニスト（glucagon-like peptide-1 receptor agonist、ＧＬＰ－１　ＲＡ）（例えば、リキシセナチド、リラグルチド、セマグルチド、エクセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド）、ＤＰＰ－４阻害剤（例えば、サクサグリプチン、アログリプチン、シタグリプチン、リナグリプチン）、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting enzyme、ＡＣＥ）阻害剤及びアンジオテンシン２受容体遮断薬（angiotensin 2 receptor blocker、ＡＲＢ）などの高血圧を治療するために使用される１つ以上の薬剤、体重減少を支援する薬剤又は血糖の制御のための薬剤、コレステロール低下薬（例えば、スタチン）、ファインレノン、及びα－グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース）などの真性糖尿病の治療のための薬剤が挙げられる。

皮膚科学

【０３８１】

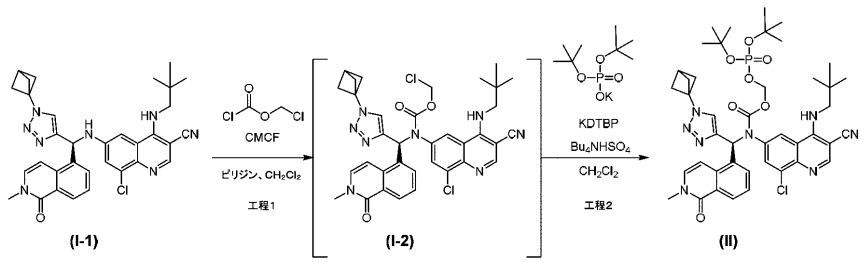
いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis、ＡＤ）などの皮膚疾患の治療及び／又は予防に有用な１つ以上の薬剤と共投与される。そのような薬剤の非限定的な例としては、局所コルチコステロイド（topical corticosteroid、ＴＣＳ）（例えば、デソニド、ハイドロコルチゾン、フルオシノロン、トリアムシノロン、ジプロピオン酸ベタメタゾン）、局所カルシニューリン阻害剤（topical calcineurin inhibitor、ＴＣＩ）（例えば、タクロリムス、ピメクロリムス）、局所抗菌剤及び防腐剤、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノレートモフェチル、インターフェロンガンマ、ホスホジエステラーゼ４（phosphodiesterase 4、ＰＤＥ４）阻害剤、例えばクリサボロール、ＪＡＫ阻害剤（例えば、ルクソリチニブ、ウパダシチニブ、アブロシチニブ）、全身グルココルチコイド（例えば、プレドニゾン）、デュピルマブ、及び抗ＩＬ－１３抗体（例えば、トラロキヌマブ）が挙げられる。

合成

【０３８２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）及び／又は式（ＩＩ）を合成する方法が提供される。いくつかの実施形態では、中間体（Ｉ－２）及び式（ＩＩ）の化合物は、以下の合成スキームに従って形成される。

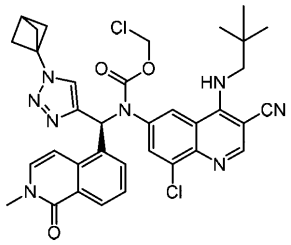
【化４】




【０３８３】

いくつかの実施形態では、中間体（Ｉ－２）の化合物を調製するプロセスは、

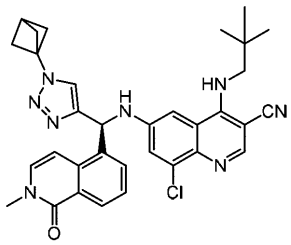
【化５】



(I-2)

中間体（Ｉ－１）の化合物：

【化６】



(I-1)

又はその塩を、塩基及びクロロギ酸クロロメチルと反応させることを含む。いくつかの実施形態では、塩基は、炭酸塩、金属水素化物、又は有機塩基を含む。いくつかの実施形態では、塩基は、芳香族塩基である。いくつかの実施形態では、塩基は、ピリジンである。いくつかの実施形態では、中間体（Ｉ－２）の化合物を反応させることは、溶媒中で実行される。いくつかの実施形態では、溶媒は、ハロゲン化溶媒を含む。いくつかの実施形態では、溶媒は、ジクロロメタンを含む。

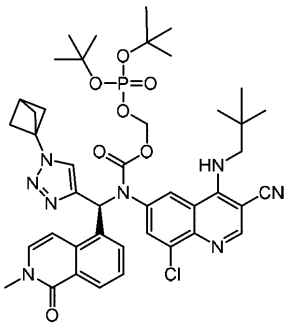
【０３８４】

中間体（Ｉ－１）を、ジクロロメタンなどの溶媒、ピリジンなどの塩基、及びクロロギ酸クロロメチルと合わせて、中間体（Ｉ－２）を得ることができる。使用することができる他の例示的な溶媒としては、エーテル（テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルなど）、極性非プロトン性溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドンなど）、ハロゲン化溶媒（ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼンなど）及び炭化水素（トルエン、ｎ－ヘプタンなど）が挙げられるが、これらに限定されない。使用することができる他の例示的な塩基としては、炭酸塩（リチウム、ナトリウム、カリウム、炭酸セシウムなど）、金属水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）、ヒンダードアルコキシド（ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシドなど）、及び有機塩基（１，８－ジアザビシクロ（５．４．０）ウンデカ－７－エン、１，５－ジアザビシクロ（４．３．０）ノナ－５－エン、２，６－ルチジンなど）が挙げられるが、これらに限定されない。反応に適した温度は、－３０～６０℃の範囲であり得る。

【０３８５】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物を調製するプロセスは、

【化７】



(II)

中間体（Ｉ－２）の化合物又はその塩を、触媒の存在下でリン酸塩源と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、リン酸塩源は、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェートを含む。いくつかの実施形態では、リン酸塩源は、カリウムジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェートを含む。いくつかの実施形態では、触媒は、四級アンモニウム塩を含む。いくつかの実施形態では、触媒は、硫酸水素テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムを含む。いくつかの実施形態では、中間体（Ｉ－２）の化合物を反応させることは、溶媒中で実行される。いくつかの実施形態では、溶媒は、ハロゲン化溶媒を含む。いくつかの実施形態では、溶媒は、ジクロロメタンを含む。

【０３８６】

式（ＩＩ）は、溶媒中の中間体（Ｉ－２）を、触媒の存在下でリン酸塩源と組み合わせることによって形成することができる。リン酸塩源としては、カリウムジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート又は、例えば、ナトリウムジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート又はセシウムジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェートを挙げることができる。使用することができる例示的な触媒としては、硫酸水素テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム、又は四級アンモニウム塩（すなわち、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムなど）、ヨウ化ナトリウム、及びフィンケルスタイン様反応を促進するための当技術分野で公知の他の促進剤が挙げられるが、限定されない。使用することができる例示的な溶媒としては、エーテル（テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルなど）、極性非プロトン性溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドンなど）、ハロゲン化溶媒（ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼンなど）、炭化水素（トルエン、ｎ－ヘプタンなど）、エステル（酢酸エチル、酢酸イソプロピルなど）、又は前述のものと任意選択で水との組み合わせが挙げられる。反応に適した温度は、０～６０℃の範囲であり得る。

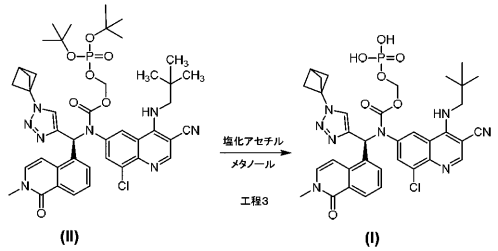
【０３８７】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物を調製するプロセスは、式（ＩＩ）の化合物又はその塩を酸源で脱保護することを含む。いくつかの実施形態では、酸源は、塩化アセチル、酢酸、塩化水素、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、パラ－トルエンスルホン酸、塩化水素ガス、又は無水塩化水素源を含む。いくつかの実施形態では、酸源は、ハロゲン化アシルを含む。いくつかの実施形態では、酸源は、ハロゲン化アセチルを含む。いくつかの実施形態では、酸源は、塩化アセチルを含む。いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物を脱保護することは、溶媒中で実行される。いくつかの実施形態では、溶媒は、アルコール溶媒を含む。いくつかの実施形態では、溶媒は、メタノールを含む。

【０３８８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、例えば、以下のスキームに従って、式（ＩＩ）を脱保護することによって形成される。

【化８】




【０３８９】

式（ＩＩ）は、溶媒及び酸源と組み合わせることができる。酸源として使用することができる酸の例としては、塩化アセチル酢酸、濃塩化水素、濃硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、パラ－トルエンスルホン酸、塩化水素ガス、及び無水塩化水素源（すなわち、酸塩化物及びアルコール溶媒）が挙げられる。使用することができる溶媒としては、アルコール（メタノール、エタノール、２－プロパノールなど）、エーテル（テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルなど）、極性非プロトン性溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドンなど）、酸（酢酸など）、ハロゲン化溶媒（ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼンなど）、炭化水素（トルエン、ｎ－ヘプタンなど）、及び／又は前述のものと水との組み合わせが挙げられる。反応に適した温度は、０～５０℃の範囲であり得る。

【０３９０】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物を調製するプロセスは、

（ａ）中間体（Ｉ－１）の化合物又はその塩を、塩基及びクロロギ酸クロロメチルと反応させて、中間体（Ｉ－２）の化合物を調製することと、

（ｂ）中間体（Ｉ－２）の化合物又はその塩を、触媒の存在下でリン酸塩源と反応させて、式（ＩＩ）の化合物を調製することと、及び

（ｃ）式（ＩＩ）の化合物又はその塩を酸源で脱保護して、式Ｉの化合物を調製することと、を含む。

【０３９１】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物を調製するプロセスは、

（ａ）中間体（Ｉ－２）の化合物又はその塩を、触媒の存在下でリン酸塩源と反応させて、式（ＩＩ）の化合物を調製することと、及び

（ｂ）式（ＩＩ）の化合物又はその塩を酸源で脱保護して、式Ｉの化合物を調製することと、を含む。

【０３９２】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物を調製するプロセスは、中間体（Ｉ－１）の化合物又はその塩を、塩基及びクロロギ酸クロロメチルと反応させて、中間体（Ｉ－２）の化合物を調製することを含む。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物を調製するプロセスは、中間体（Ｉ－２）の化合物又はその塩を、触媒の存在下でリン酸塩源と反応させて、式（ＩＩ）の化合物を調製することを含む。

【０３９３】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物を調製するプロセスは、

（ａ）中間体（Ｉ－１）の化合物又はその塩を、塩基及びクロロギ酸クロロメチルと反応させて、中間体（Ｉ－２）の化合物を調製することと、及び

（ｂ）中間体（Ｉ－２）の化合物又はその塩を、触媒の存在下でリン酸塩源と反応させて、式（ＩＩ）の化合物を調製することと、を含む。

【０３９４】

いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物を調製するプロセスは、式（Ｉ－１）の化合物又はその塩を、塩基及びクロロギ酸クロロメチルと反応させて、中間体（Ｉ－２）の化

合物を調製することを含む。
【実施例】
【０３９５】
方法
式Ｉの化合物は、米国特許第１０，９４７，２５９号に開示されているものなどの既知の方法に従って合成した。
Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）
【０３９６】
ＸＲＰＤパターンを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ ＰＲＯ ＭＰＤ回折計で、長い高精度焦点源及びニッケルフィルタを使用して生成されたＣｕ Ｋα線の入射ビームを使用して収集した。回折計は、対称Ｂｒａｇｇ－Ｂｒｅｎｔａｎｏ幾何学的形状を使用して構成された。分析前に、ケイ素検体（ＮＩＳＴ ＳＲＭ ６４０ｅ）を分析して、Ｓｉ１１１ピークの観察された位置が、ＮＩＳＴ認定位置と一致することを確認した。サンプルの検体を、ケイ素ゼロバックグラウンド基板上に中心を置いた薄い円形層として調製した。散乱防止スリット（antiscatter slit、ＳＳ）を使用して、空気によって生成されたバックグラウンドを最小化した。入射ビーム及び回折ビームのためのソーラースリットを使用して、軸方向の発散からの広がりを最小化した。サンプルから２４０mmに位置する走査位置感度検出器（Ｘ’Ｃｅｌｅｒａｔｏｒ）とＤａｔａ Ｃｏｌｌｅｃｔｏｒソフトウエアｖ．２．２ｂとを使用して、回折パターンを収集した。
示差走査熱量測定（ＤＳＣ）
【０３９７】
ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｑ２０００示差走査熱量計を用いて示差走査熱量測定（ＤＳＣ）データを収集した。温度較正を、ＮＩＳＴトレース可能インジウム金属を使用して実施した。サンプルを、針を使用して穴を開けた蓋で被覆したＴＯアルミニウムＤＳＣパンに入れた。次いで、重量を正確に記録した。サンプルパンとして構成された秤量されたアルミニウムパンを、セルの基準側に配置した。サンプルを１０℃／分で０℃から３００℃まで加熱した。
熱重量分析（ＴＧＡ）
【０３９８】
ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ熱重量分析計を使用して、熱重量分析（ＴＧＡ）データを収集した。ニッケル及びＡｌｕｍｅｌ（商標）を使用して温度較正を実行した。各サンプルをアルミニウムパンに入れ、ＴＧ炉内に挿入した。炉を窒素パージ下で加熱した。サンプルを、１０℃／分で周囲温度から３００℃まで加熱した。
熱重量－質量分析計分析（Thermogravimetric-Mass Spectrometer analysis、ＴＧ－ＭＳ）
【０３９９】
熱重量－質量分析計分析（ＴＧ－ＭＳ）を使用して、揮発性ガス放出を同定し、Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＴＧＡ（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）上で、１～１０mgの材料を秤量皿上に装填し、サンプルを加熱して２０℃／分の速度で材料を完全に脱溶媒することによって、温度の関数としてサンプル重量損失を評価した。サンプル及び参照パンを、それぞれ６０mL／分及び４０mL／分の窒素パージ下に置いた。ＴＲＩＯＳ（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）を使用してデータ分析を完了した。質量分析計は、Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＭＳ（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）ベンチトップ四重極装置であった。
動的蒸気収着（ＤＶＳ）
【０４００】
動的蒸気収着（ＤＶＳ、ＴＡ Ｑ５０００ ＳＡ、ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｎｅｗ Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ又はＤＶＳ、ＤＶＳ Ｉｎｔｒｉｎｓｉｃ、Ｓｕｒｆａｃｅ Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫ）を用いて、吸湿性を研究した。サンプル（２～２０mg）をアルミニウムＤＶＳパンに入れ、ツインパン天秤の

サンプル側に装填した。水の収着及び脱着を、２５℃における相対湿度（relative humidity、ＲＨ）の関数として研究した。１０％ＲＨ増分で、相対湿度を５％ＲＨから９５％ＲＨまで増加させ、次いで５％に減少させた（場合によっては０から９０％ＲＨに増加させ、次いで０％に減少させた）。各相対湿度増分は、重量変化％が２０分で０．０１％未満でない限り、１２０分の平衡時間を有した。データ分析は、ＴＡ　ＤＶＳ実行についてはＵｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　２０００バージョン４．７Ａ（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｎｅｗ　Ｃａｓｔｌｅ，ＤＥ）を使用し、ＳＭＳ　ＤＶＳ実行についてはＭｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌを使用して実行した。

プロトン核磁気共鳴（$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ）

【０４０１】

プロトン核磁気共鳴（$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ）スペクトルは、ＳａｍｐｌｅＸｐｒｅｓｓを備えたＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＩＩＩ－ＨＤ　４００で収集した。デフォルトプロトンパラメータは、スペクトル幅：１６．１９～－３．８４ｐｐｍ（８０１２．８Ｈｚ）、待ち時間（relaxation delay）：１秒、パルス：９０度、取得時間：４．０８９４秒、走査又は反復の数：１６、温度：２５℃であった。

非晶質の式Ｉ

【０４０２】

非晶質の式Ｉは、ボールミル粉砕によって調製した。ステンレス鋼ボールを含有する円筒形ステンレス鋼セルに、約５グラムの式Ｉ形態ＩＩＩを充填した。セルに蓋をし、固体を、Ｒｅｔｓｃｈ　Ｍｏｄｅｌ　ＭＭ２００ボールミル内で、３０／秒の振動周波数で約２４分間の合計時間にわたって粉砕した。この期間中、粉砕を３回停止して、（偏光顕微鏡）ＰＬＭ（Ｐｏｌａｒｉｚｅｄ　Ｌｉｇｈｔ　Ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ）により進行をチェックし、粉砕の終わりに、ＰＬＭは複屈折の徴候を示さなかった。材料をセル内で約１０℃で貯蔵した。翌日、固体を回収し、秤量した。

【０４０３】

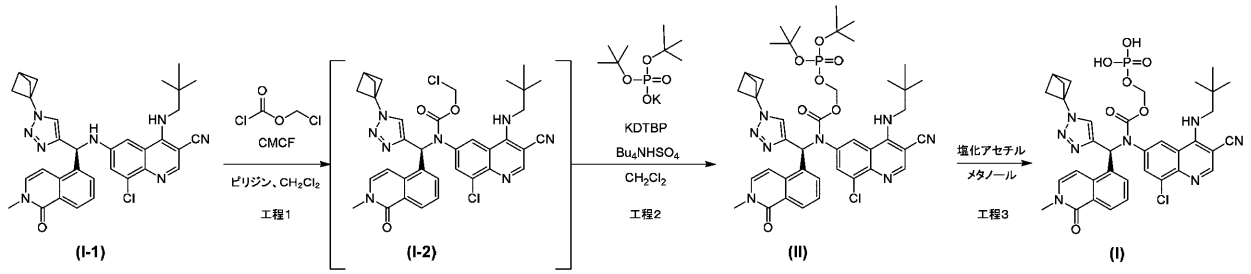
非晶質の式Ｉを、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及びＤＶＳによって特徴付けた。ＸＲＰＤを行い、ディフラクトグラムを図１に示す。ＤＳＣサーモグラムが得られ、図２に示されており、これは広範な吸熱（２８～１２０℃、１３５Ｊ／ｇ、水の損失に起因する）、及び約１５０℃超の発熱事象を示す。ＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図３に示す。ＤＶＳを行い、得られた等温線を図４に示す。

式Ｉ

【０４０４】

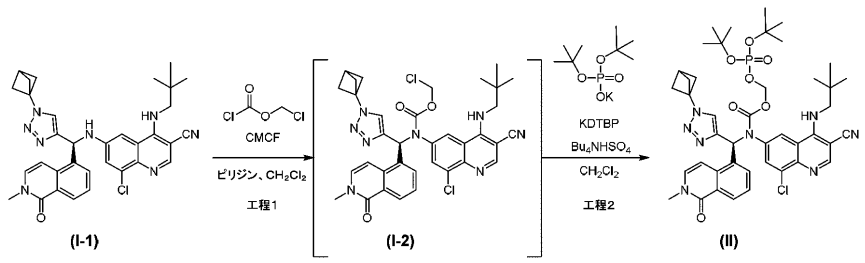
式Ｉは、当業者に公知の方法によって、及び／又は以下の反応スキームに従って調製した。

【化９】




式（ＩＩ）を形成するための（Ｉ－１）上へのカルバメート及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェートの導入：

【化１０】




【０４０５】

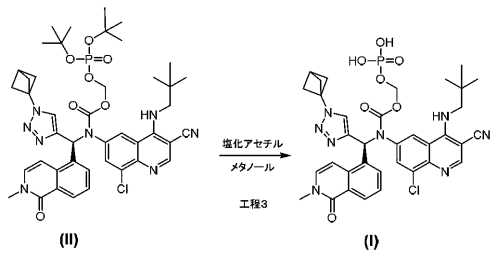
中間体（Ｉ－１）（１．００当量、換算係数）及びジクロロメタン（９．８体積）を反応器に充填し、混合物を約５℃で撹拌した。ピリジン（１．８０当量）、続いてクロロギ酸クロロメチル（１．３８当量）を充填した。反応が完了したとみなされるまで、混合物を約５℃で撹拌した。９重量％硫酸水溶液（５．０体積）を充填し、混合物を約２２℃で撹拌した。層を分離し、有機層を９重量％硫酸水溶液（５．０体積）、続いて５重量％重炭酸カリウム水溶液（５．０体積）で洗浄して、中間体（Ｉ－２）のジクロロメタン溶液を得た。

【０４０６】

中間体（Ｉ－２）－ジクロロメタン溶液を含有する反応器に、硫酸水素テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（０．１０当量）及びカリウムジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（１．２４当量）を充填した。反応が完了したとみなされるまで、混合物を約４０℃で撹拌した。次いで、混合物を約２２℃に冷却し、混合物を水（５．０体積）で洗浄した。有機層を真空下で約３体積まで濃縮し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３．０体積）を充填した。混合物を約４体積まで濃縮し、温度を約４０℃に調整した。式（ＩＩ）種結晶（０．００１重量当量）を充填し、混合物を約４０℃で約１時間撹拌し、２－プロパノール（１２．０体積）を充填した。混合物を約１０℃に調整し、約１０℃で撹拌し、スラリーを濾過した。フィルタケーキを２－プロパノール（３．０体積）で洗浄し、次いで乾燥させて、式（ＩＩ）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．５４（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，１Ｈ），２．４１（ｓ，６　Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｓ，９　Ｈ０，１．０３（ｓ，９Ｈ）。$^{13}$Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１６２．２１，１５４．７０，１５３．１８　１５３．０５，１４４．８８，１４３．７３，１３５．６４，１３５．０４，１３３．７５，１３３．６４，１３３．４３，１３２．４８，１３１．０４，１２８．５９，１２６．６２，１２５．９６，１２２．０２，１１９．６３，１１９．０１，１０１．２１，８４．５９，８４．１６，８４．０９，８３．８２，８３．７４，８３．６２，８３．５４，５５．００，５４．７７，５３．２３，５１．９９，３７．１４，３３．１２，２９．７６，２９．７２，２９．６５，２９．６１，２７．２１，２３．４６。

式（Ｉ）を形成するための式（ＩＩ）の脱保護化

【化１１】




【０４０７】

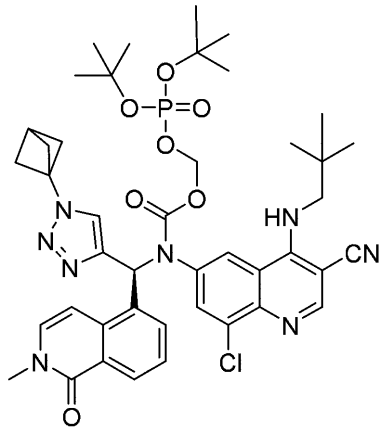
式（ＩＩ）（１．００当量、換算係数）及びメタノール（３．００体積）を反応器に充填した。約３０℃未満に維持しながら塩化アセチル（２．９７当量）を充填し、反応が完了したとみなされるまで混合物を約２２℃で撹拌した。混合物をジクロロメタン（５．０体積）で希釈し、５重量％塩化ナトリウム水溶液（３．２体積）を充填した。層を分離し、次いで有機層を真空下で約４体積まで濃縮した。２－プロパノール（５．１体積）を充填し、混合物を真空下で約４．０体積まで濃縮した。水（３．０体積）を充填し、混合物を約２２℃で約１時間撹拌した。式（Ｉ）種結晶（０．００２重量当量）を充填し、混合物を約２２℃で撹拌した。スラリーを濾過し、フィルタケーキを水（１．３体積）及び２－プロパノール（１．３体積）の混合物ですすぎ、次いで乾燥させて、式（Ｉ）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｍ，１Ｈ），５．５６（ｍ，１Ｈ），５．３８（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．３５（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｓ，１Ｈ），２．３５（ｓ，６Ｈ），０．８７（ｓ，９Ｈ）。$^{13}$Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１６１．１，１５４．５，１５２．９，１５２．７，１４４．８，１４２．７，１３５．５，１３５．０，１３４．７，１３３．４，１３２．７，１３１．７，１３１．６，１２７．５，１２５．６，１２５．５，１２３．４，１１９．７，１１８．８，１００．１，８３．６，８３．４，５４．３，５３．２，５２．６，５１．５，３６．５，３３．３，２６．８，２２．９。

式Ｉ形態Ｉ

【０４０８】

反応器に１当量の式ＩＩを充填し、内容物を窒素でフラッシュした。

【化１２】



（II）

【０４０９】

メタノール（３Ｖ）を添加し、撹拌を２５０ｒｐｍに設定し、反応器内部温度を約１５℃に調整した。反応器に２．３当量の塩化アセチルを充填し、内部温度を約３０℃未満に維持した。塩化アセチルの添加が完了したら、内部温度を約２０℃に維持した。混合物を約２時間撹拌した。ジクロロメタン（dichloromethane、ＤＣＭ）（約５体積）及び５重量％ＮａＣｌ水溶液（約３体積）を加え、混合物を約１５分間撹拌し、一晩静置した。相を分離した。有機流を約３体積まで濃縮し、約５．４体積のエタノールで希釈し、次いで再び約３体積まで濃縮した。追加のエタノール（約５．４体積）を充填し、混合物を再び約５．４体積まで濃縮し、約０．６体積の水で希釈した。内部温度を約１５℃に調整し、混合物を一晩撹拌した。スラリーを濾過し、固体を約１体積の予冷した９：１エタノール：水（ｖ：ｖ）で洗浄した。固体を、約２０℃で約２５％ＲＨの湿潤窒素を用いて減圧下で乾燥させた。

【０４１０】

式Ｉ形態ＩをＸＲＰＤによって特徴付け、得られたディフラクトグラムを図５に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１に報告する。

【表１】

表１．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ６．２ | １００．０ |
| ２ | ８．３ | ６．５ |
| ３ | １１．６ | １０．３ |
| ４ | １０．９ | ６．７ |
| ５ | １４．５ | ６．０ |
| ６ | ２２．４ | ８．１ |
| ７ | １７．４ | ５．９ |
| ８ | １８．７ | ８．４ |
| ９ | ２２．６ | ８．７ |

【０４１１】

ＤＳＣサーモグラムが得られ、約２５～１００℃の広範な吸熱事象及び約１７５～２２５℃の発熱事象を示す（図６）。ＴＧＡ－ＭＳ分析を実行し、水和水の損失に起因する質量損失、並びに分解による二酸化炭素及びホルムアルデヒドの発生が示された。ＤＶＳを行い、得られた等温線は、ＲＨ５～９５％から約９．５重量パーセントの重量変化、及び中程度のヒステリシスを示す。

式Ｉ形態ＩＩ

【０４１２】

方法１：撹拌子を備えた４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約１００ｍｇの式Ｉ形態Ｉ及び約２ｍＬの２－プロパノール／水１：１を充填した。混合物に蓋をし、室温で約１日間撹拌して、溶液中に懸濁した結晶として式Ｉ形態ＩＩを生成した。

【０４１３】

方法２：反応器に１当量の式ＩＩを充填し、内容物を窒素でフラッシュした。メタノール（約３体積）を添加し、撹拌を約２５０ｒｐｍに設定し、反応器内部温度を約１５℃に調整した。反応器に３当量の塩化アセチルを充填し、内部温度を約３０℃未満に維持した。塩化アセチルの添加が完了したら、内部温度を約２０℃に維持した。混合物を約４時間撹拌した。ＤＣＭ（約５体積）及び５重量％ＮａＣｌ水溶液（約３体積）を加え、約１５分間撹拌し、一晩静置した。相を分離した。有機流を約４体積まで濃縮し、約５体積の２－プロパノールで希釈し、次いで約４体積まで濃縮し、約３体積の水で希釈した。内部温度を約２０℃に調整し、約１時間後に約０．００５重量％の式Ｉ形態Ｉの種結晶を添加し、混合物を一晩撹拌した。スラリーを濾過し、固体（式Ｉ形態ＩＩ）を約２．５体積の１：１（ｖ：ｖ）２－プロパノール：水で洗浄した。固体を減圧下、約２０℃で乾燥させた。

【０４１４】
式Ｉ形態ＩＩを、ＸＲＰＤ、ＶＨ－ＸＲＤ、単結晶Ｘ線結晶学、及びＤＶＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図７に示す。ＸＲＰＤピークリストを表２に示す。
【表２】
表２．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| 1 | 7．4 | 100．0 |
| 2 | 9．4 | 31．5 |
| 3 | 10．6 | 25．9 |
| 4 | 8．8 | 8．8 |
| 5 | 12．3 | 34．6 |
| 6 | 26．1 | 22．1 |
| 7 | 14．7 | 23．2 |
| 8 | 18．1 | 23．0 |
| 9 | 22．4 | 21．1 |

【０４１５】
ＶＨ－ＸＲＤアッセイにおいて８５％ＲＨで平衡状態で得られたディフラクトグラムを、ポーリー法を使用して指標化し、単位セル寸法を決定し、表３に報告した。
【表３】
表３．

| 空間群 | $P2_12_12_1$ | 体積（Å$^3$） | 4008．4 |
|---|---|---|---|
| a（Å） | 11．042 | $\alpha$（°） | 90 |
| b（Å） | 15．045 | $\beta$（°） | 90 |
| c（Å） | 24．130 | $\gamma$（°） | 90 |
| $\tau_G$（nm） | 149．4 | $\varepsilon_L$ | 0．186 |
| SAM（mm） | 13．3 | | |
| $R_{wp}$ | 2．9％ | | |

【０４１６】
形態ＩＩの単結晶Ｘ線結晶学を行い、データは、形態ＩＩが四水和物であることを示した。
【０４１７】
図８は、８５％ＲＨでの式Ｉ形態ＩＩの全パターンポーリー精密化を示す。
【０４１８】
ＤＶＳは、低ヒステリシスで、ＲＨの関数として複数の質量変化を示した（図９）。形態ＩＩは、ＤＶＳ実験において最も高いＲＨ点で存在した。
式Ｉ形態ＩＩＩ
【０４１９】
方法１：式Ｉ形態ＩＩＩを、４０％のＲＨへの長期曝露によって、形態Ｉ及び形態ＩＩ並びにそれらの混合物から調製した。相対湿度制御装置を以下の分析に使用した。制御装置は、４０％、５０％、６０％、８０％、８５％、８０％、６０％、５０％、及び４０％の各目標ＲＨ値を１時間維持するようにプログラムされた。図１０は、測定されたＲＨ値及びＲＨプログラムの間に取られた対応する５分間のＸＲＰＤ反復走査を示す。総実行時間は約１４時間であり、その間にＸＲＰＤパターン（５分間の反復）を収集した。
【０４２０】
方法２：反応器に１当量の式ＩＩを充填し、内容物を窒素でフラッシュした。メタノー

ル（約３体積）を添加し、撹拌を約２５０ｒｐｍに設定し、反応器内部温度を約１５℃に調整した。反応器に約３当量の塩化アセチルを充填し、内部温度を約３０℃未満に維持した。塩化アセチル添加後、内部温度を約２０℃に維持した。混合物を約４時間撹拌した。ＤＣＭ（約５体積）及び５重量％ＮａＣｌ水溶液（約３体積）を加え、混合物を約１５分間撹拌し、一晩静置した。相を分離した。有機流を約４体積まで濃縮し、約５体積の２－プロパノールで希釈し、次いで約４体積まで再び濃縮し、約３体積の水で希釈した。内部温度を約２０℃に調整し、約１時間後に約０．００２重量％の形態ＩＩの種結晶を添加し、混合物を一晩撹拌した。スラリーを濾過し、固体を約２．５体積の１：１（ｖ：ｖ）２－プロパノール：水で洗浄した。固体を減圧下、約２０℃で乾燥させた。

【０４２１】

方法３：約１グラムの式Ｉ形態ＩＩを２０ｍＬのガラスバイアルに充填した。バイアルをキムワイプ布で覆い、周囲雰囲気及び温度（約４７％ＲＨ及び約２２℃に曝露して静置した。約４６時間後、温度及びＲＨを記録し、以下に報告するように、ＸＲＰＤ及びＫＦのためにサンプルを採取した。

【０４２２】

方法４：約４０ｍｇの式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩を、キャップ及び撹拌子を備えた４ｍＬのガラスバイアルに充填した。約０．５ｍＬのエタノール／水（３５：６５　ｖ：ｖ）を加え、バイアルに蓋をし、混合物を室温で一晩撹拌した。一晩撹拌した後、固体を単離し、室温で一晩風乾させ、次いで約４０℃で約３時間オーブン乾燥させた。オーブン乾燥させた固体のＸＲＰＤパターンを得て、以下に報告するように、固体形態を形態ＩＩＩとして同定した。

【０４２３】

上記のように調製したサンプル（方法１、方法２、方法３、及び方法４）を、ＸＲＰＤ、ＶＨ－ＸＲＤ、及びＤＶＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤを図１１に示し、これは、方法３によって調製された約３６％ＲＨで取得したＸＲＰＤを示す。含水量をＫＦ測定によって評価し、２．３％の水（１モル、一水和物形態）であることが分かった。ＶＨ－ＸＲＤ実験（方法１）からの４０％ＲＨのＸＲＰＤを図１２に示す。

【０４２４】

４０％ＲＨディフラクトグラムを、ポーリー法を用いて指標化し、単位セル寸法を決定した。結果を図１３に見ることができ、表４に報告する。

【表４】

表４．

| | | | |
|---|---|---|---|
| 空間群 | $P2_12_12_1$ | 体積（Å$^3$） | 3715．2 |
| a（Å） | 10．993 | $\alpha$（°） | 90 |
| b（Å） | 14．976 | $\beta$（°） | 90 |
| c（Å） | 22．566 | $\gamma$（°） | 90 |
| $\tau_G$（nm） | 152．4 | $\varepsilon_L$ | 0．183 |
| SAM（mm） | 14．0 | | |
| $R_{wp}$ | 2．7% | | |

【０４２５】

形態ＩＩＩのＸＲＰＤピークリストを表５に報告する。

【表５】

表５．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ９．８ | １００．０ |
| ２ | ７．８ | ８３．８ |
| ３ | １０．７ | ５２．３ |
| ４ | １２．５ | ４１．０ |
| ５ | ８．９ | ２９．２ |
| ６ | ２０．１ | ９５．７ |
| ７ | １５．５ | ６８．２ |
| ８ | １８．２ | ５６．０ |
| ９ | ２２．９ | ４８．３ |

【０４２６】

ＤＶＳを行い、得られた等温線を図１４に示す。

式Ｉ形態ＩＶ

【０４２７】

式Ｉ形態ＩＶは、乾燥窒素（０％～５％ＲＨ）への曝露によって、形態ＩＩＩ及び形態ＩＩ並びにそれらの混合物から調製した。

【０４２８】

上記のように調製したサンプルを、ＶＨ－ＸＲＤ及びＤＶＳによって特徴付けた。

【０４２９】

式Ｉ形態ＩＶのディフラクトグラムを、ポーリー法を使用して指標化した（図１５）。単位セル寸法を決定し、表６に報告する。

【表６】

表６．

| | | | |
|---|---|---|---|
| 空間群 | $P2_12_12_1$ | 体積（Å$^3$） | ３７１８．３ |
| a（Å） | １１．０３４ | $\alpha$（°） | ９０ |
| b（Å） | １５．１５７ | $\beta$（°） | ９０ |
| c（Å） | ２２．２３２ | $\gamma$（°） | ９０ |
| $\tau_G$（nm） | １６７．９ | $\varepsilon_L$ | ０．２６４ |
| SAM（mm） | １３．９ | | |
| $R_{wp}$ | ２．５％ | | |

【０４３０】

ＸＲＰＤを収集し、得られたディフラクトグラムを図１６に示し、これは、記載されているように５％ＲＨで平衡状態で得られた。５％ＲＨ　ＸＲＰＤのＸＲＰＤピークリストを表７に報告する。

【表７】

表７．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 20．0 | 100．0 |
| 2 | 8．0 | 19．0 |
| 3 | 18．1 | 76．6 |
| 4 | 9．0 | 33．2 |
| 5 | 9．9 | 65．8 |
| 6 | 10．8 | 47．7 |
| 7 | 15．6 | 57．3 |
| 8 | 22．8 | 47．3 |
| 9 | 24．9 | 34．1 |

式Ｉ形態Ｖ

【０４３１】

２０ｍＬのねじ付きガラス容器に、約１．４ｇの式Ｉ形態Ｉ及び約１０ｍＬのエタノール／水溶液（９：１　ｖ：ｖ）を充填した。混合物は懸濁液を形成し、バイアルに蓋をし、懸濁液を室温で章動（nutating）ミキサーで撹拌した。１２日後、遠心濾過による試験のためにサンプルを取得した。

【０４３２】

式Ｉ形態Ｖを、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤを、図１７に示す。ＸＲＰＤピークリストを表８に報告する。

【表８】

表８．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6．23 | 100．0 |
| 2 | 22．6 | 45．9 |
| 3 | 20．4 | 36．6 |
| 4 | 16．3 | 16．9 |
| 5 | 16．5 | 21．3 |
| 6 | 17．4 | 21．2 |
| 7 | 22．4 | 30．8 |
| 8 | 23．5 | 25．1 |
| 9 | 25．1 | 22．0 |

【０４３３】

ＤＳＣサーモグラムを得て、図１８に示す。ＴＧＡ－ＭＳを実行し、得られたデータは、約５０～１５０℃で７．３重量パーセントの水及びエタノールの合計損失、並びに１５０℃超での分解によるホルムアルデヒド及び二酸化炭素の損失を示した。

式Ｉ形態ＶＩ

【０４３４】

２０ｍＬのねじ付きガラス容器に、約１．４ｇの式Ｉ形態Ｉ及び約１０ｍＬのエタノール／水溶液（７．４：２．６）を充填した。混合物は懸濁液を形成し、バイアルに蓋をし、懸濁液を室温で章動（nutating）ミキサーで撹拌した。１２日後、遠心濾過による試験のためにサンプルを取得した。

【０４３５】

式Ｉ形態ＶＩを、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図１９に示す。垂直軸限界が２０００カウントに設定された第２の画像が含まれる（図２０）。ＸＲＰＤピークリストを表９に報告する。

【表９】

表９．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ７．２ | １００．０ |
| ２ | １４．４ | ９．６ |
| ３ | ２１．７ | ４．２ |
| ４ | ２９．１ | ２．９ |
| ５ | ２５．３ | １．３ |
| ６ | ２５．０ | ０．７ |
| ７ | １６．６ | ０．２３ |
| ８ | ２６．７ | ０．２８ |
| ９ | ３０．２ | ０．１３ |

【０４３６】

ＤＳＣサーモグラムを得て、図２１に示す。ＴＧＡ－ＭＳを実行し、１５分間の乾燥期間中に３０℃で約３．８重量％の水の損失、及び約３０～２００℃で約７．４重量％の水及びエタノールの合計質量損失を示した。この第２の質量損失は、水及びエタノールのイオンが異なる時間に検出されることを示した。約１５０℃超で検出された更なる質量損失は、二酸化炭素、水、及びホルムアルデヒドの損失による分解に起因した。

式Ｉ形態ＶＩＩ

【０４３７】

約３ｍＬのメタノール中の約０．３グラムの式Ｉ形態Ｉの混合物を室温で数日間撹拌することによって、式Ｉ形態ＶＩＩを調製した。固体を遠心濾過により単離し、特徴付けた。

【０４３８】

式Ｉ形態ＶＩＩを、ＸＲＰＤ及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図２２に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１０に報告する。

【表１０】

表１０．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ６．２ | １００．０ |
| ２ | ８．４ | １０．４ |
| ３ | ２２．６ | ３１．５ |
| ４ | １０．３ | ８．７ |
| ５ | １０．９ | ９．３ |
| ６ | １１．７ | １１．０ |
| ７ | １６．１ | １２．４ |
| ８ | １６．４ | １５．６ |
| ９ | １７．３ | １３．７ |

【０４３９】

ＴＧＡ－ＭＳを実行し、得られたサーモグラムは、約５０～１２５℃で、メタノール及び水として同定された約２．９重量％の質量損失を示した。約１５０℃超の質量損失は、分解による二酸化炭素、水、及びホルムアルデヒドに起因した。

式Ｉ形態ＶＩＩＩ

【０４４０】

式Ｉ形態ＶＩＩＩは、約３ｍＬのエタノール中の約０．２～０．４グラムの式Ｉ形態Ｉの混合物を室温で数日間撹拌することによって調製した。固体を遠心濾過により単離し、特徴付けた。

【０４４１】

式Ｉ形態ＶＩＩＩを、ＸＲＰＤ及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図２３に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１１に報告する。

【表１１】

表１１．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ６．２ | １００．０ |
| ２ | ８．３ | ８．３ |
| ３ | ２２．３ | ２０．３ |
| ４ | １１．６ | ９．５６ |
| ５ | １０．８ | ８．０ |
| ６ | １４．５ | １０．９ |
| ７ | １６．５ | ８．０ |
| ８ | １８．７ | ８．４ |
| ９ | ２０．５ | ８．７ |

【０４４２】

ＴＧＡ－ＭＳを実行し、得られたサーモグラムは、約５０～１２５℃で、エタノール及び水として同定された約５．９重量％の合計質量損失を示した。エタノールと水のピークは重なっていた。１５６℃超の質量損失は、分解生成物である二酸化炭素、水、及びホルムアルデヒドに起因した。

式Ｉ形態ＩＸ

【０４４３】

式Ｉ形態ＩＸは、約３ｍＬのアセトン中の約０．２～０．４グラムの式Ｉ形態Ｉの混合物を室温で数日間撹拌することによって調製した。固体を遠心濾過により単離し、特徴付けた。

【０４４４】

式Ｉ形態ＩＸを、ＸＲＰＤ及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図３３に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１２に報告する。

【表１２】

表１２．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ７．２ | １００．０ |
| ２ | ５．８ | ６９．４ |
| ３ | ５．７ | ２８．５ |
| ４ | １０．７ | ８．８ |
| ５ | １５．３ | ３．９ |
| ６ | １７．１ | ６．０ |
| ７ | ７．４ | ８．８ |
| ８ | １０．０ | ４．１ |
| ９ | ８．９ | ３．６ |

【０４４５】

ＴＧＡ－ＭＳを実行し、３０℃の乾燥工程中の表面水及びアセトンの約６．３％の重複質量損失、並びに約３０～１５０℃での約１．８％の重複質量損失（これも水及びアセトンに起因する）が示された。１５０℃超の質量損失が観察され、分解生成物である二酸化炭素、水、及びホルムアルデヒドに起因した。

式Ｉ形態Ｘ

【０４４６】

式Ｉ形態Ｘは、約３ｍＬのＴＨＦ中の約０．２～０．４グラムの式Ｉ形態Ｉの混合物を室温で数日間撹拌することによって調製した。固体を遠心濾過により単離し、特徴付けた

。

【０４４７】

式Ｉ形態Ｘを、ＸＲＰＤ及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図２５に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１３に報告する。

【表１３】

表１３．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| １ | １６．３ | １００ |
| ２ | ７．２ | ９４．７ |
| ３ | ５．７ | ８５．６ |
| ４ | １０．８ | ３６．６ |
| ５ | １３．７ | １７．６ |
| ６ | １８．３ | ２４．０ |
| ７ | １９．１ | ２４．０ |
| ８ | ２２．４ | １９．６ |
| ９ | ２６．５ | １０．３ |

【０４４８】

ＴＧＡ－ＭＳを実行し、得られたサーモグラムは、３０℃の乾燥工程中の表面水及びＴＨＦの約８．５％の重複質量損失、並びに約３０～１５０℃での約８．５％の重複質量損失（これも水及びＴＨＦに起因する）を示した。１５０℃超の質量損失は、分解生成物である二酸化炭素、水、及びホルムアルデヒドに起因した。

式Ｉ形態ＸＩ

【０４４９】

式Ｉ形態ＸＩは、約３ｍＬのＤＣＭ中の約０．２～０．４グラムの式Ｉ形態Ｉの混合物を室温で数日間撹拌することによって調製した。固体を遠心濾過により単離し、特徴付けた。

【０４５０】

式Ｉ形態ＸＩを、ＸＲＰＤ及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図２６に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１４に報告する。

【表１４】

表１４．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| １ | ７．８ | １００．０ |
| ２ | ５．５ | ４１．５ |
| ３ | ６．８ | ２７．４ |
| ４ | ８．６ | ５１．０ |
| ５ | ９．５ | １６．２ |
| ６ | １０．３ | ２８．３ |
| ７ | １５．４ | １３．２ |
| ８ | １７．８ | ３０．５ |
| ９ | １９．４ | ２２．０ |

【０４５１】

ＴＧＡ－ＭＳを実行し、３０℃の乾燥工程中に表面水の約２．６％の質量損失が示され、水及びＤＣＭに起因する約３０～１５０℃での約３．８％の重複質量損失が示された。１５０℃超の質量損失が観察され、分解生成物である二酸化炭素、水、及びホルムアルデヒドに起因した。

式Ｉ形態ＸＩＩ

【０４５２】

式Ｉ形態ＸＩＩは、約３ｍＬのＭＴＢＥ中の約０．２～０．４グラムの式Ｉ形態Ｉの混合物を室温で数日間撹拌することによって調製した。固体を遠心濾過により単離し、特徴付けた。

【０４５３】

式Ｉ形態ＸＩＩを、ＸＲＰＤ及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図２７に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１５に報告する。

【表１５】

表１５．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| 1 | 6．2 | 100．0 |
| 2 | 5．4 | 14．3 |
| 3 | 11．5 | 9．6 |
| 4 | 14．5 | 7．5 |
| 5 | 16．4 | 10．6 |
| 6 | 22．3 | 9．0 |
| 7 | 12．5 | 4．6 |
| 8 | 9．7 | 2．4 |
| 9 | 19．2 | 4．2 |

【０４５４】

ＴＧＡ－ＭＳを実行し、３０℃の乾燥工程中の表面水の約４．２％の質量損失、及び水に起因する約３０～１５０℃での約１．２％の重複質量損失が示された。約１００～２００℃からＭＴＢＥの損失が見られ、重複質量損失は、分解生成物である二酸化炭素、水、及びホルムアルデヒドに起因した。

式Ｉ形態ＸＩＩＩ

【０４５５】

式Ｉ形態ＸＩＩＩは、約３ｍＬのＩＰＡ中の約０．２～０．４グラムの式Ｉ形態Ｉの混合物を室温で数日間撹拌することによって調製した。固体を遠心濾過により単離し、特徴付けた。

【０４５６】

式Ｉ形態ＸＩＩＩを、ＸＲＰＤ及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図２８に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１６に報告する。

【表１６】

表１６．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| 1 | 5．8 | 100 |
| 2 | 6．2 | 32．8 |
| 3 | 8．1 | 9．4 |
| 4 | 11．6 | 5．7 |
| 5 | 16．6 | 9．9 |
| 6 | 20．0 | 8．8 |
| 7 | 13．0 | 5．0 |
| 8 | 22．0 | 5．9 |
| 9 | 22．8 | 13．2 |

【０４５７】

ＴＧＡ－ＭＳを実行し、３０℃の乾燥工程中に表面の水及びＩＰＡの約３．７％の質量損失が示され、水及びＩＰＡに起因する約３０～１５０℃での約１０．７％の重複質量損失が示された。１５０℃超の質量損失は、分解生成物である二酸化炭素、水、及びホルムアルデヒドに起因した。

式Ｉ形態ＸＩＶ

【０４５８】

式Ｉ形態ＸＩＶは、約３ｍＬの１－プロパノール中の約０．２～０．４グラムの式Ｉ形態Ｉの混合物を室温で数日間撹拌することによって調製した。固体を遠心濾過により単離し、特徴付けた。

【０４５９】

式Ｉ形態ＸＩＸを、ＸＲＰＤ及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図２９に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１７に報告する。

【表１７】

表１７．

| 番号 | °2－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 5．8 | 100 |
| 2 | 8．2 | 12．0 |
| 3 | 18．5 | 23．0 |
| 4 | 11．7 | 7．7 |
| 5 | 16．6 | 10．9 |
| 6 | 22．0 | 13．7 |
| 7 | 22．8 | 23．9 |
| 8 | 10．0 | 4．9 |
| 9 | 10．5 | 4．1 |

【０４６０】

ＴＧＡ－ＭＳを実行し、３０℃の乾燥工程中に表面の水及び１－プロパノールの約１．６％の質量損失、並びに水及び１－プロパノールに起因する約３０～１５０℃での約１１．６％の重複質量損失が示された。１５０℃超の質量損失が観察され、分解生成物である二酸化炭素、水、及びホルムアルデヒドに起因した。

式Ｉ形態ＸＶ

【０４６１】

式Ｉ形態ＸＶは、約３ｍＬのＣＰＭＥ中の約０．２～０．４グラムの式Ｉ形態Ｉの混合物を室温で数日間撹拌することによって調製した。固体を遠心濾過により単離し、特徴付けた。

【０４６２】

式Ｉ形態ＸＶを、ＸＲＰＤ及びＴＧＡ－ＭＳによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図３０に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１８に報告する。

【表１８】

表１８．

| 番号 | °2－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6．2 | 100 |
| 2 | 5．4 | 7．8 |
| 3 | 8．3 | 8．2 |
| 4 | 11．6 | 19．4 |
| 5 | 16．4 | 22．1 |
| 6 | 19．3 | 20．2 |
| 7 | 12．4 | 15．5 |
| 8 | 20．3 | 18．2 |
| 9 | 22．4 | 17．8 |

【０４６３】

ＴＧＡ－ＭＳを実行し、３０℃の乾燥工程中に表面の水及びＣＰＭＥの約８．３％の質量損失が示され、水及びＣＰＭＥに起因する約３０～１５０℃での約３．２％の重複質量

損失が示された。約５～２００℃でＣＰＭＥが見られ、重複質量損失は、分解生成物である二酸化炭素、水、及びホルムアルデヒドに起因した。

式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩

【０４６４】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量の２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約１９日間撹拌した。固体を遠心分離によって単離した。

【０４６５】

式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。湿潤ケーキとして新たに単離された固体（式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図３１に示す。ＸＲＰＤピークリストを表１９に報告する。

【表１９】

表１９．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6.2 | 100 |
| 2 | 11.0 | 7.5 |
| 3 | 13.7 | 7.6 |
| 4 | 15.2 | 6.6 |
| 5 | 17.4 | 5.3 |
| 6 | 18.3 | 9.6 |
| 7 | 20.8 | 6.5 |
| 8 | 7.6 | 3.9 |
| 9 | 8.5 | 4.4 |

【０４６６】

上記の式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ａを風乾させた。得られた固体形態である式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態Ｂを特徴付けた。式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態ＢのＸＲＰＤディフラクトグラムを図３２に示す。式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを行い、得られたサーモグラムを図３３に示し、これは、約３０～１００℃の広範な吸熱事象、並びに約１５０℃超の広範な吸熱及び発熱事象を示す。式Ｉ　２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩形態ＡのＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図３４に示す。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、約０．６３重量％のＩＰＡｃ（約０．０７モル）及び１．０：０．９６の式Ｉ：２－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩比を示した。

式Ｉバニリン酸塩

【０４６７】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量のバニリン酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約１９日間撹拌した。固体を試験のために遠心分離によって単離した。

【０４６８】

式Ｉバニリン酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに単離された固体（式Ｉバニリン酸塩形態Ａ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図３５に示す。式Ｉバニリン酸塩形態ＡのＸＲＰＤピークリストを表２０に報告する。

【表２０】

表２０．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6.2 | 7.8 |
| 2 | 7.3 | 100.0 |
| 3 | 16.4 | 13.8 |
| 4 | 17.5 | 6.3 |
| 5 | 24.7 | 6.2 |
| 6 | 30.6 | 6.7 |
| 7 | 12.4 | 4.8 |
| 8 | 13.4 | 3.9 |
| 9 | 20.2 | 4.3 |

【０４６９】

上記の式Ｉバニリン酸塩形態Ａを風乾させた。得られた固体形態である式Ｉバニリン酸塩形態Ｂを特徴付けた。式Ｉバニリン酸塩形態ＢのＸＲＰＤディフラクトグラムを、図３６に示す。式Ｉバニリン酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを行い、得られたサーモグラムを図３７に示し、これは、約３０～１００℃の広範な吸熱事象、並びに約１５０℃超の広範な吸熱及び発熱事象を示す。式Ｉバニリン酸塩形態ＢのＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図３８に示す。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、約１．５重量％のＩＰＡｃ及び１：０．４４の式Ｉ：バニリン酸比を示した。

式Ｉ馬尿酸塩

【０４７０】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量の馬尿酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約１９日間撹拌した。固体を試験のために遠心分離によって単離した。

【０４７１】

式Ｉ馬尿酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに単離された固体（式Ｉ馬尿酸塩形態Ａ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図３９に示す。式Ｉ馬尿酸塩形態ＡのＸＲＰＤピークリストを表２１に報告する。

【表２１】

表２１．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6.5 | 100.0 |
| 2 | 8.2 | 48.1 |
| 3 | 9.3 | 41.5 |
| 4 | 7.0 | 35.9 |
| 5 | 13.1 | 63.6 |
| 6 | 21.8 | 89.9 |
| 7 | 14.7 | 15.4 |
| 8 | 18.0 | 28.6 |
| 9 | 25.7 | 23.6 |

【０４７２】

上記の式Ｉ馬尿酸塩形態Ａを風乾させた。得られた固体形態である式Ｉ馬尿酸塩形態Ｂを特徴付けた。式Ｉ馬尿酸塩形態ＢのＸＲＰＤディフラクトグラムを図４０に示す。式Ｉ馬尿酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを行い、得られたサーモグラムを図４１に示し、これは、約３０～１００℃の広範な吸熱事象、並びに約１５０℃超の広範な吸熱及び発熱事象を示す。式Ｉ馬尿酸塩形態ＢのＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図４２に示す。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、約０．４５重量％のＩＰＡｃ及び１：０．４９の式Ｉ：馬尿酸比を示

した。

式Ｉマレイン酸塩

【０４７３】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量のマレイン酸、及び約２ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約１２日間撹拌した。固体を試験のために遠心分離によって単離した。

【０４７４】

式Ｉマレイン酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに単離された固体（式Ｉマレイン酸塩形態Ａ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図４３に示す。ＸＲＰＤピークリストを表２２に報告する。

【表２２】

表２２．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ５．８ | １００．０ |
| ２ | ８．２ | １０．０ |
| ３ | １１．７ | １１．３ |
| ４ | １０．０ | ８．５ |
| ５ | １０．４ | １０．３ |
| ６ | １４．９ | ９．８ |
| ７ | ６．４ | ５．９ |
| ８ | ２０．０ | ９．９ |
| ９ | ２５．７ | ６．７ |

【０４７５】

上記の式Ｉマレイン酸塩形態Ａを風乾させた。得られた固体形態である式Ｉマレイン酸塩形態Ｂを特徴付けた。式Ｉマレイン酸塩形態ＢのＸＲＰＤディフラクトグラムを図４４に示す。ＸＲＰＤピークリストは表２３に含まれる。

【表２３】

表２３．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ６．１ | １００．０ |
| ２ | ８．３ | ８．６ |
| ３ | １０．７ | １１．６ |
| ４ | １４．４ | １９．４ |
| ５ | １６．４ | ３１．６ |
| ６ | ２０．１ | ２２．１ |
| ７ | ２１．４ | １４．９ |
| ８ | ２２．７ | ２９．０ |
| ９ | ２８．４ | １５．６ |

【０４７６】

式Ｉマレイン酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを行い、得られたサーモグラムを図４５に示し、これは、約３０～１００℃の広範な吸熱事象、並びに約１５０℃超の広範な吸熱及び発熱事象を示す。式Ｉマレイン酸塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムを実行し、得られたサーモグラムを図４６に示す。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、約１：０．４の式Ｉ：マレイン酸比及び約０．０５重量％のＩＰＡｃを示した。

式Ｉグリオキシル酸塩

【０４７７】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．１ｇの式Ｉ、約２当量のグリオキシル酸、及び約２ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約１２日間撹拌

した。固体を試験のために遠心分離によって単離した。

【０４７８】

式Ｉグリオキシル酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに単離された固体（式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図４７に示す。ＸＲＰＤピークリストを表２４に報告する。

【表２４】

表２４．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ５．９ | １００．０ |
| ２ | ２２．５ | ５８．１ |
| ３ | ８．１ | １３．２ |
| ４ | １２．４ | １９．０ |
| ５ | １６．４ | ３７．２ |
| ６ | １９．１ | ３７．３ |
| ７ | １５．０ | １８．０ |
| ８ | ２０．０ | ３２．４ |
| ９ | ２８．１ | ２４．８ |

【０４７９】

上記の式Ｉグリオキシル酸塩形態Ａを風乾させた。得られた固体形態である式Ｉグリオキシル酸塩形態Ｂを特徴付けた。式Ｉグリオキシル酸塩形態ＢのＸＲＰＤディフラクトグラムを図４８に示す。ＸＲＰＤピークリストを表２５に報告する。

【表２５】

表２５．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ６．２ | １００ |
| ２ | ８．３ | １４．４ |
| ３ | １２．６ | １３．９ |
| ４ | １０．８ | ９．０ |
| ５ | １６．１ | １２．９ |
| ６ | １６．４ | １６．４ |
| ７ | １８．６ | １９．４ |
| ８ | １９．４ | １９．３ |
| ９ | ２０．３ | ２２．９ |

【０４８０】

式ＩグリオキシルＢのＤＳＣサーモグラムを行い、得られたサーモグラムを図４９に示す。式ＩグリオキシルＢのＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図５０に示す。$^{1}$固体のＨ　ＮＭＲは、式Ｉ：グリオキシル比が約１．０：０．７７であり、約３．０重量％のＩＰＡｃが存在することを示した。

式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩

【０４８１】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．１ｇの式Ｉ、約２当量のＬ－ピログルタミン酸、及び約２ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約１２日間撹拌した。固体を試験のために遠心分離によって単離した。

【０４８２】

式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。（湿潤ケーキ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図６７に示す。ＸＲＰＤピークリストを表２６に報告する。

【表２６】

表２６．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| １ | ６．１ | ８８．４ |
| ２ | １６．５ | ２４．６ |
| ３ | １９．８ | １００．０ |
| ４ | １１．６ | １３．３ |
| ５ | １２．４ | １３．８ |
| ６ | １７．３ | １３．８ |
| ７ | ２２．８ | ３４．４ |
| ８ | ２３．０ | ３９．８ |
| ９ | ２８．４ | １１．５ |

【０４８３】

式Ｉ　Ｌ－ピログルタミン酸塩を風乾させ、ＤＳＣによって特徴付けた（図５２）。固体の$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：Ｌ－ピログルタミン比が約１．０：０．６３であり、約０．８重量％のＩＰＡｃが存在することを示した。

式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩

【０４８４】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．１ｇの式Ｉ、約１当量の２－ナフタレンスルホン酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約１２日間撹拌した。固体を遠心分離により単離した。

【０４８５】

式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに調製した固体（湿潤ケーキ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図５３に示す。ＸＲＰＤピークリストを表２７に報告する。

【表２７】

表２７．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| １ | ５．９ | １００．０ |
| ２ | ８．１ | １５．９ |
| ３ | １６．３ | ３８．５ |
| ４ | １８．６ | ２３．８ |
| ５ | １９．１ | ２８．２ |
| ６ | ２０．０ | ２６．１ |
| ７ | １０．１ | ９．１ |
| ８ | １２．６ | １０．６ |
| ９ | １３．１ | ８．４ |

【０４８６】

式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩を風乾させ、ＸＲＰＤに供した。式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図５４に示す。ＸＲＰＤピークリストを表２８に報告する。

【表２８】

表２８．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| １ | ６．２ | １００．０ |
| ２ | ８．４ | ８．６ |
| ３ | １６．５ | １７．５ |
| ４ | １０．８ | ７．３ |
| ５ | １１．７ | １３．４ |
| ６ | １９．１ | １４．９ |
| ７ | １２．６ | ４．７ |
| ８ | １４．６ | ６．１ |
| ９ | ２２．６ | １３．８ |

【０４８７】

風乾させた式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩のＤＳＣサーモグラムを行い、得られたサーモグラムを図５５に示す。風乾させた固体に対してＴＧＡを実行し、式Ｉ　２－ナフタレンスルホン酸塩のサーモグラムを図５６に示す。風乾させた固体の$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：２－ナフタレンスルホン酸塩比が１．０：０．９９であり、３．１重量％のＩＰＡｃが存在することを示した。

式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩

【０４８８】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．１ｇの式Ｉ、約１当量の１－ナフタレンスルホン酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約１２日間撹拌した。固体を試験のために遠心分離によって単離した。

【０４８９】

得られた式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに調製した固体（式Ｉ　１－ナフタレン湿潤ケーキ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図５７に示す。ＸＲＰＤピークリストを表２９に報告する。

【表２９】

表２９．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| １ | ５．９ | １００．０ |
| ２ | ８．１ | １１．７ |
| ３ | １６．３ | ２１．０ |
| ４ | １０．０ | ７．６ |
| ５ | １０．５ | ６．１ |
| ６ | ２０．０ | １７．９ |
| ７ | １８．６ | １３．２ |
| ８ | １９．０ | ９．３ |
| ９ | ２２．６ | １７．９ |

【０４９０】

上記の式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩湿潤ケーキを風乾させ、ＸＲＰＤ分析に供した。風乾させた式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩のＸＲＰＤディフラクトグラムを図５８に示す。ＸＲＰＤピークリストを表３０に報告する。

【表３０】

表３０．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ６．２ | １００．０ |
| ２ | ８．４ | ８．８ |
| ３ | １６．５ | １８．０ |
| ４ | １０．９ | ８．９ |
| ５ | １１．７ | １４．３ |
| ６ | ２０．５ | １２．５ |
| ７ | １４．６ | ７．８ |
| ８ | １５．３ | ８．３ |
| ９ | １７．３ | ９．５ |

【０４９１】

風乾させた式Ｉ　１－ナフタレンスルホン酸塩のＤＳＣを実行し、得られたサーモグラムを図５９に示す。固体の$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：１－ＮＳＡ比が１．０：０．６０であり、４．０重量％のＩＰＡｃが存在することを示した。

式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩

【０４９２】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．１ｇの式Ｉ、約２当量の１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約１２日間撹拌した。固体を試験のために遠心分離によって単離した。

【０４９３】

式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$ＨＮＭＲによって特徴付けた。新たに調製した固体（式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩湿潤ケーキ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図６０に示す。ＸＲＰＤピークリストを表３１に報告する。

【表３１】

表３１．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ５．３ | ７５．０ |
| ２ | ５．６ | １００．０ |
| ３ | ７．４ | ６２．１ |
| ４ | ６．７ | ５７．３ |
| ５ | ９．３ | ４６．８ |
| ６ | ２１．０ | ３５．８ |
| ７ | １７．５ | ２１．３ |
| ８ | １８．５ | ２７．１ |
| ９ | ２３．６ | ３０．６ |

【０４９４】

式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩を風乾させ、ＸＲＰＤに供した。風乾させた式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩のＸＲＰＤディフラクトグラムを図６１に示す。ＸＲＰＤピークリストを表３２に報告する。

【表３２】

表３２．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6．1 | 100．0 |
| 2 | 7．3 | 47．0 |
| 3 | 15．9 | 18．0 |

【０４９５】

風乾させた式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩のＤＳＣを実行し、得られたサーモグラムを図６２に示す。式Ｉ　１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩のＴＧＡサーモグラムを図６３に示す。形態Ｂの$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸比が約１．０：０．４３であり、約１．４重量%のＩＰＡｃが存在することを示した。

式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩

【０４９６】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量のＳ－マンデル酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約３０日間撹拌した。固体を遠心分離によって単離した。

【０４９７】

式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに調製した固体（湿潤ケーキ）（式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図６４に示す。ＸＲＰＤピークリストを表３３に報告する。

【表３３】

表３３．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 5．5 | 100．0 |
| 2 | 5．7 | 97．0 |
| 3 | 6．3 | 26．0 |
| 4 | 11．4 | 30．4 |
| 5 | 16．6 | 36．5 |
| 6 | 20．8 | 24．9 |
| 7 | 10．0 | 10．7 |
| 8 | 10．4 | 10．5 |
| 9 | 19．0 | 22．6 |

【０４９８】

上記の式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態Ａを風乾させた。得られた固体形態である式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態ＢをＸＲＰＤ分析に供した。式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態ＢのＸＲＰＤディフラクトグラムは、図６５に示されている。式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態ＢのＸＲＰＤピークリストを表３４に報告する。

【表３４】

表３４．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 5．7 | 100．0 |
| 2 | 6．2 | 76．5 |
| 3 | 22．6 | 90．2 |
| 4 | 8．0 | 15．8 |
| 5 | 8．4 | 8．9 |
| 6 | 11．7 | 58．7 |
| 7 | 13．5 | 24．4 |
| 8 | 16．0 | 39．3 |
| 9 | 16．6 | 56．6 |

【０４９９】

式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを行い、得られたサーモグラムを図６６に示し、これは、約５０～７５℃の広範な吸熱事象、約１５０℃での鋭い吸熱事象を示す。より高い温度での吸熱及び発熱事象は、分解に起因した。式Ｉ　Ｓ－マンデル酸塩形態ＢのＴＧＡサーモグラムは、図６７に示されており、約１００℃までで約３．０重量パーセントの質量損失及び１５０℃を超えるとより大きな質量損失を示し、これは分解に起因する可能性がある。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：Ｓ－マンデル酸比が１．０：０．６であり、ＩＰＡｃ含有量が２．２重量％であることを示した。

式Ｉゲンチシン酸塩

【０５００】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量のゲンチシン酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約３０日間撹拌した。固体を遠心分離によって単離した。

【０５０１】

式Ｉゲンチシン酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに調製した固体（式Ｉゲンチシン酸塩湿潤ケーキ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図６８に示す。ＸＲＰＤピークリストを表３５に報告する。

【表３５】

表３５．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 7．4 | 100．0 |
| 2 | 6．5 | 96．4 |
| 3 | 8．0 | 45．7 |
| 4 | 13．5 | 16．4 |
| 5 | 16．9 | 36．0 |
| 6 | 12．0 | 26．9 |
| 7 | 25．1 | 13．1 |
| 8 | 22．4 | 14．5 |
| 9 | 19．3 | 19．8 |

【０５０２】

上記の式Ｉゲンチシン酸塩湿潤ケーキを風乾させた。得られた固体形態をＸＲＰＤによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図６９に示す。ＸＲＰＤピークリストを表３６に報告する。

【表３６】

表３６．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 7．4 | 100．0 |
| 2 | 6．1 | 71．5 |
| 3 | 8．4 | 71．4 |
| 4 | 16．7 | 59．8 |
| 5 | 17．9 | 41．5 |
| 6 | 9．1 | 38．4 |
| 7 | 24．9 | 30．5 |
| 8 | 22．8 | 19．4 |
| 9 | 12．3 | 16．3 |

【０５０３】

風乾させた式Ｉゲンチシン酸塩のＤＳＣサーモグラムを測定し、得られたサーモグラムを図７０に示す。風乾させた式Ｉゲンチシン酸塩のＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図７１に示す。ＴＧＡは、約１００℃までで約１．５重量パーセントの質量損失を示し、１５０℃を超えるとより大きな質量損失を示し、これは分解に起因する可能性がある。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：ゲンチシン酸比が１．０：０．８であり、ＩＰＡｃ含有量が２．６重量％であることを示した。

式Ｉクエン酸塩

【０５０４】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量のクエン酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約３０日間撹拌した。固体を試験のために遠心分離によって単離した。

【０５０５】

式Ｉクエン酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに調製した固体（湿潤ケーキ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図７２に示す。ＸＲＰＤピークリストを表３７に報告する。

【表３７】

表３７．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 7．4 | 100．0 |
| 2 | 7．9 | 26．4 |
| 3 | 16．7 | 33．0 |
| 4 | 15．1 | 7．4 |
| 5 | 17．7 | 13．8 |
| 6 | 20．4 | 17．6 |
| 7 | 11．4 | 4．1 |
| 8 | 18．9 | 14．5 |
| 9 | 22．1 | 15．2 |

【０５０６】

上記の式Ｉクエン酸塩を風乾させた。得られた固体形態をＸＲＰＤによって特徴付けた（図７３）。ＸＲＰＤピークリストを表３８に報告する。

【表３８】

表３８．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6．1 | 58．5 |
| 2 | 7．4 | 92．1 |
| 3 | 18．2 | 100．0 |
| 4 | 8．3 | 44．2 |
| 5 | 16．4 | 60．1 |
| 6 | 36．7 | 48．4 |
| 7 | 20．7 | 36．4 |
| 8 | 24．5 | 18．8 |
| 9 | 26．0 | 22．7 |

【０５０７】

風乾させた式Ｉクエン酸塩でＤＳＣを行い、得られたサーモグラムを図７４に示す。式Ｉクエン酸塩形態ＢのＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図７５に示し、これは、約１００℃までで約２．３重量パーセントの質量損失、及び１５０℃を超えるとより大きな質量損失を示し、これは分解に起因する可能性がある。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：クエン酸比が１．０：０．８であり、ＩＰＡｃ含有量が０．３重量％であることを示した。

式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩

【０５０８】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量のＲ－マンデル酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約３０日間撹拌した。固体を試験のために遠心分離によって単離した。

【０５０９】

式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに調製した固体（式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図７６に示す。ＸＲＰＤピークリストを表３９に報告する。

【表３９】

表３９．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 5．7 | 100．0 |
| 2 | 5．4 | 83．3 |
| 3 | 16．5 | 37．0 |
| 4 | 6．2 | 22．0 |
| 5 | 7．8 | 9．2 |
| 6 | 11．5 | 19．1 |
| 7 | 10．5 | 12．8 |
| 8 | 13．4 | 17．0 |
| 9 | 18．5 | 14．1 |

【０５１０】

上記の式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ａを風乾させた。得られた固体形態である式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態Ｂを、ＸＲＰＤによって特徴付けた。式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態ＢのＸＲＰＤディフラクトグラムは、図７７に示されている。ＸＲＰＤピークリストを表４０に報告する。

【表４０】

表４０．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6．2 | 100．0 |
| 2 | 8．3 | 8．9 |
| 3 | 22．4 | 19．7 |
| 4 | 15．9 | 10．3 |
| 5 | 16．3 | 8．7 |
| 6 | 17．0 | 11．4 |
| 7 | 10．0 | 5．8 |
| 8 | 10．8 | 8．3 |
| 9 | 11．6 | 12．3 |

【０５１１】

式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態ＢのＤＳＣを行い、得られたサーモグラムを図７８に示し、これは、約５０～７５℃での広範な吸熱事象、約１５０℃での鋭い吸熱事象、並びにより高い温度での吸熱及び発熱事象を示し、これは分解に起因する可能性がある。式Ｉ　Ｒ－マンデル酸塩形態ＢのＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図７９に示す。ＴＧＡは、約１００℃までで約３．３重量パーセントの質量損失を示し、１５０℃を超えるとより大きな質量損失を示し、これは分解に起因する可能性がある。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：Ｒマンデル酸比が約１：０．５であり、ＩＰＡｃが約０．７重量％であることを示した。

式Ｉ安息香酸塩

【０５１２】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量の安息香酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約３０日間撹拌した。固体を試験のために遠心分離によって単離した。

【０５１３】

式Ｉ安息香酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに調製した固体（湿潤ケーキ）（式Ｉ安息香酸塩形態Ａ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図８０に示す。ＸＲＰＤピークリストを表４１に報告する。

【表４１】

表４１．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 7．44 | 100．00 |
| 2 | 18．97 | 33．75 |
| 3 | 16．70 | 41．50 |
| 4 | 21．14 | 26．17 |
| 5 | 22．45 | 23．59 |
| 6 | 25．07 | 23．94 |
| 7 | 6．09 | 20．93 |

【０５１４】

上記の式Ｉ安息香酸塩形態Ａを風乾させた。得られた固体形態、式Ｉ安息香酸塩形態Ｂを特徴付けた。式Ｉ安息香酸塩形態ＢのＸＲＰＤディフラクトグラムを図８１に示す。ＸＲＰＤピークリストを表４２に報告する。

【表４２】

表４２．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 14．9 | 34．0 |
| 2 | 6．7 | 29．0 |
| 3 | 7．4 | 100．0 |
| 4 | 20．6 | 40．3 |
| 5 | 22．5 | 43．1 |
| 6 | 8．1 | 43．3 |
| 7 | 6．7 | 29．0 |
| 8 | 14．9 | 34．0 |
| 9 | 21．5 | 34．8 |

【０５１５】

式Ｉ安息香酸塩形態ＢのＤＳＣサーモグラムを行い、得られたサーモグラムを図８２に示す。式Ｉ安息香酸塩形態ＢのＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図８３に示す。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：安息香酸比が約１．０：０．５であり、ＩＰＡｃ含有量が約１．９重量％であることを示した。

式Ｉパラベン酸メチル

【０５１６】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量のパラベン酸メチル、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約３０日間撹拌した。固体を遠心分離によって単離した。

【０５１７】

式Ｉパラベン酸メチルを、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに調製した固体（湿潤ケーキ）（式Ｉパラベン酸メチル形態Ａ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図８５に示す。ＸＲＰＤピークリストを表４３に報告する。

【表４３】

表４３．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 7．4 | 100 |
| 2 | 8．0 | 82．5 |
| 3 | 6．3 | 45．7 |
| 4 | 20．5 | 36．8 |
| 5 | 19．2 | 19．2 |
| 6 | 12．1 | 20．0 |
| 7 | 31．6 | 10．6 |
| 8 | 22．8 | 27．6 |
| 9 | 14．0 | 19．4 |

【０５１８】

上記の式Ｉパラベン酸メチル形態Ａを風乾させた。得られた固体形態である式Ｉパラベン酸メチル形態Ｂを、ＸＲＰＤによって特徴付けた（図８５）。ＸＲＰＤピークリストを表４４に報告する。

【表４４】

表４４．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 7．4 | 100．0 |
| 2 | 8．3 | 71．0 |
| 3 | 6．5 | 33．1 |
| 4 | 19．3 | 51．1 |
| 5 | 20．6 | 64．4 |
| 6 | 21．6 | 69．7 |
| 7 | 12．2 | 27．4 |
| 8 | 13．0 | 18．3 |
| 9 | 31．8 | 26．6 |

【０５１９】

式Ｉパラベン酸メチル形態ＢのＤＳＣサーモグラムを行い、サーモグラムを図８６に示す。式Ｉパラベン酸メチル形態ＢのＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図８７に示す。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：メチルパラベン比が約１．０：０．７であり、ＩＰＡｃ含有量が約０重量％であることを示した。

式Ｉカフェイン酸塩

【０５２０】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、約０．２ｇの式Ｉ、約２当量のカフェイン酸、及び約３ｍＬの酢酸イソプロピルを充填した。バイアルに蓋をし、室温で約３０日間撹拌した。固体を遠心分離によって単離した。

【０５２１】

式Ｉカフェイン酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及び$^{1}$Ｈ　ＮＭＲによって特徴付けた。新たに調製した固体（式Ｉカフェイン酸塩湿潤ケーキ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図８８に示す。ＸＲＰＤピークリストを表４５に報告する。

【表４５】

表４５．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 5．3 | 100 |
| 2 | 7．4 | 20．6 |
| 3 | 9．1 | 21．7 |
| 4 | 6．5 | 12．4 |
| 5 | 7．0 | 10．2 |
| 6 | 15．9 | 19．0 |
| 7 | 27．1 | 19．0 |
| 8 | 22．5 | 16．1 |
| 9 | 10．6 | 7．7 |

【０５２２】

上記の式Ｉカフェイン酸塩湿潤ケーキを風乾させ、ＸＲＰＤによって特徴付けた。得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図８９に示す。風乾させた式Ｉカフェイン酸塩のＤＳＣを行い、得られたサーモグラムを図９０に示す。ＴＧＡを実行し、得られたサーモグラムを図９１に示す。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：カフェイン酸比が約１．０：１．３であることを示した。

式Ｉグリコール酸塩

【０５２３】

４ｍＬのねじ付きガラスバイアルに、撹拌子、約０．９ｇの式Ｉ形態ＩＩ、１．０当量のグリコール酸、及び２ｍＬの酢酸エチルを充填した。懸濁液を室温で約６日間撹拌し、

更なる分析のためにサンプリングした。ＸＲＰＤ特徴付けのための固体を遠心分離によって単離した。

【０５２４】

式Ｉグリコール酸塩を、ＸＲＰＤ、$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ、及びＤＶＳによって特徴付けた。新たに調製した固体（湿潤ケーキ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図９２に示す。ＸＲＰＤピークリストを表４６に報告する。

【表４６】

表４６．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6.2 | 100.0 |
| 2 | 8.4 | 13.7 |
| 3 | 11.5 | 16.6 |
| 4 | 10.9 | 10.8 |
| 5 | 16.4 | 33.2 |
| 6 | 22.3 | 14.5 |
| 7 | 13.6 | 11.3 |
| 8 | 14.0 | 6.7 |
| 9 | 15.3 | 9.2 |

【０５２５】

上記の式Ｉグリコール酸塩湿潤ケーキを真空乾燥させた。得られた固体形態をＸＲＰＤによって特徴付け、得られたディフラクトグラムを図９３に示す。ＸＲＰＤピークリストを表４７に報告する。

【表４７】

表４７．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6.2 | 100.0 |
| 2 | 8.3 | 12.5 |
| 3 | 11.5 | 12.2 |
| 4 | 10.8 | 9.5 |
| 5 | 16.4 | 33.2 |
| 6 | 22.2 | 13.2 |
| 7 | 13.6 | 6.5 |
| 8 | 14.9 | 6.3 |
| 9 | 15.3 | 7.7 |

【０５２６】

乾燥させた式Ｉグリコール酸塩のＤＶＳを実行し、０～９０％ＲＨで約７．５％の重量変化を示した。弱いヒステリシスが見られ、挙動はほぼ線形であった。５０～９０％ＲＨでの重量変化は、約２％であった。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：グリコール酸比が１．０：０．８であることを示した。

式Ｉ　α－ケト酪酸塩

【０５２７】

フラスコに、撹拌子、約５．０ｇの式Ｉ形態Ｉ、１．０当量のα－ケト酪酸、及び１０ｍＬの酢酸エチルを充填した。懸濁液を室温で約３日間撹拌し、試験のためにサンプリングした。懸濁液を濾過し、翌日約２ｍＬの酢酸エチルで洗浄し、約１日間風乾させ、次いで約４０℃で約７日間真空乾燥させた。

【０５２８】

式Ｉ　α－ケト酪酸塩を、ＸＲＰＤ、$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ、及びＤＶＳによって特徴付けた。式Ｉ　α－ケト酪酸塩湿潤ケーキの得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図９４に示す

。ＸＲＰＤピークリストを表４８に報告する。

【表４８】

表４８．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ６．２ | １００．０ |
| ２ | ８．３ | １１．３ |
| ３ | １０．８ | １０．１ |
| ４ | １２．３ | １．６ |
| ５ | １２．５ | １．５ |
| ６ | １２．７ | １．９ |
| ７ | １６．４ | ６．９ |
| ８ | １９．０ | ６．３ |
| ９ | ２１．６ | ５．０ |

【０５２９】

上記の式Ｉ　α－ケト酪酸塩を、空気－及びＸＲＰＤによって特徴付けた（図９５）。乾燥材料のＸＲＰＤピークリストを表４９に報告する。

【表４９】

表４９．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（％） |
|---|---|---|
| １ | ６．２ | １００．０ |
| ２ | １６．４ | １５．８ |
| ３ | ８．３ | １５．１ |
| ４ | １０．８ | １１．８ |
| ５ | １１．５ | １２．６ |
| ６ | ２０．３ | １２．４ |
| ７ | １８．５ | ５．９ |
| ８ | １９．０ | ５．７ |
| ９ | ２１．６ | ７．１ |

【０５３０】

式Ｉ　α－ケト酪酸塩形態ＢのＤＶＳ等温線を実行し、得られた等温線は、０～９０％ＲＨで約５．５％の重量変化を示した。ヒステリシスは１０～９０％ＲＨで小さかったが、勾配変化が０～１０％ＲＨで見られた。５０～９０％ＲＨでの重量変化は、約２％であった。洗浄した湿潤ケーキ固体の$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、式Ｉ：グリコール酸比が１．０：０．８であることを示した。

式Ｉピルビン酸塩

【０５３１】

ねじ付きガラスバイアルに、約５グラムの式Ｉ形態Ｉ、約１．０当量のピルビン酸、及び約１０ｍＬの酢酸エチルを充填した。バイアルに蓋をし、懸濁液を室温で約５日間磁気撹拌した。懸濁液を濾過し、ケーキを約２ｍＬの酢酸エチルで洗浄した。ケーキを真空下室温で乾燥させ、生成物を単離した。

【０５３２】

式Ｉピルビン酸塩を、ＸＲＰＤ、$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ、及びＤＶＳによって特徴付けた。新たに調製した固体（湿潤ケーキ）の得られたＸＲＰＤディフラクトグラムを図９６に示す。ＸＲＰＤピークリストを表５０に報告する。

【表５０】

表５０．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6．21 | 100．00 |
| 2 | 8．34 | 13．30 |
| 3 | 10．85 | 11．29 |
| 4 | 11．56 | 8．27 |
| 5 | 13．60 | 6．37 |
| 6 | 14．51 | 5．59 |
| 7 | 20．32 | 10．59 |
| 8 | 21．73 | 7．08 |
| 9 | 22．59 | 5．13 |

【０５３３】

上記の式Ｉピルビン酸塩を真空乾燥させ、ＸＲＰＤに供した。そのＸＲＰＤサーモグラムを、図９７に示す。ＸＲＰＤピークリストを表５１に報告する。

【表５１】

表５１．

| 番号 | °２－シータ位置 | 相対強度（%） |
|---|---|---|
| 1 | 6．2 | 100．0 |
| 2 | 8．3 | 15．0 |
| 3 | 10．8 | 10．8 |
| 4 | 11．5 | 16．1 |
| 5 | 16．3 | 20．1 |
| 6 | 19．1 | 9．1 |
| 7 | 20．3 | 17．9 |
| 8 | 21．7 | 11．4 |
| 9 | 22．1 | 10．8 |

【０５３４】

式Ｉピルビン酸塩形態ＢのＤＶＳを実行し、得られた等温線は、弱いヒステリシス及び線形挙動とともに１０～９０％ＲＨで約４．３％の重量変化を示した。５０～９０％ＲＨでの重量変化は、約２．５％である。洗浄したフィルタケーキからの固体の$^{1}$Ｈ　ＮＭＲは、１．０：０．９０の式Ｉ：ピルビン酸比を示した。

安定性研究

【０５３５】

式Ｉ非晶質材料並びに形態Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ及びＩＶを、液体クロマトグラフィによって決定される経時的な純度の損失について試験した。表５７に存在するデータによって見られるように、式Ｉ形態ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶは、式Ｉ形態Ｉ又は式Ｉ非晶質材料と比較した場合、経時的に純度の損失が低下している。

【０５３６】

安定性研究のためのサンプル調製を以下に記載する。

式Ｉの非晶質：非晶質固体のサンプルを空気に開放して約２２℃に置き、純度を液体クロマトグラフィによって３日間にわたって監視した。

式Ｉ形態Ｉ：式Ｉ形態Ｉのサンプルを密封ガラスバイアルに入れ、約４０℃及び約７５％ＲＨのチャンバーに入れ、純度を液体クロマトグラフィによって定期的に監視した。

式Ｉ形態ＩＩ：式Ｉ形態ＩＩのサンプルを開放バイアルに入れた。バイアルを、約８８％ＲＨの湿度を提供するために飽和塩溶液と一緒に容器内に入れ、密封した。次いで、密封した容器を約４０℃のチャンバーに入れ、純度を液体クロマトグラフィによって定期的に監視した。

式Ｉ形態ＩＩＩ：式Ｉ形態ＩＩのサンプルを開放バイアルに入れた。バイアルを、約２７％ＲＨの湿度を提供するために飽和塩溶液と一緒に容器内に入れ、密封した。次いで、密封した容器を約４０℃のチャンバーに入れ、純度を液体クロマトグラフィによって定期的に監視した。

式Ｉ形態ＩＶ：式Ｉ形態ＩＶのサンプルを、ＰＥバッグ内に約０％ＲＨで包装し、ホイルパウチ内に熱密封した。次いで、パウチを約４０℃のチャンバー内に置き、純度を液体クロマトグラフィによって定期的に監視した。

【０５３７】

結果を表５２に報告する。

【表５２】

表５２．

| 持続時間（日） | 式Iの経時的純度（純度%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 固体形態 | 式I非晶質 | 式I形態I | 式I形態II | 式I形態III | 式I形態IV |
| | 貯蔵条件 | 約22℃、大気開放 | 約40℃、約75%RH | 約40℃、約88%RH | 約40℃、約27%RH | 約40℃、約0%RH |
| 0 | | 95.74 | 99.13 | 98.78 | 98.61 | 99.49 |
| 1 | | 95.45 | － | 98.67 | 98.58 | － |
| 2 | | 95.18 | － | － | － | － |
| 3 | | 95.05 | － | － | － | － |
| 7 | | － | 98.37 | 98.64 | 98.55 | － |
| 14 | | － | 97.97 | 98.59 | 98.50 | 99.44 |
| 28 | | － | 96.57 | － | － | 99.43 |

＊　＊　＊

【０５３８】

別段定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が関連する当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【０５３９】

したがって、本開示は、好ましい実施形態により具体的に開示されてきたが、本明細書に開示される本明細書に具体化される開示の任意の特徴、修正、改善、及び変形は、当業者には再利用され得、そのような修正、改善、及び変形は、本開示の範囲内にあるとみなされることを理解されたい。本明細書で提供される材料、方法、及び実施例は、好ましい実施形態を代表するものであり、例示的であり、本開示の範囲に対する限定として意図されない。

【０５４０】

本開示は、本明細書において広範かつ包括的に説明されてきた。包括的な開示内に属するより狭義の種及び亜属群のそれぞれもまた、本開示の一部を形成する。これは、削除された材料が本明細書に具体的に明記されているかどうかに関わらず、属から任意の対象を除去する条件付き又は否定的制限付きでの本開示の一般的な説明を含む。

【０５４１】

加えて、本開示の特徴又は態様がマーカッシュ群の観点で説明されている場合、当業者は、本開示がまた、マーカッシュ群の任意の個々のメンバー又はメンバーのサブグループの観点で説明されていることを認識するであろう。

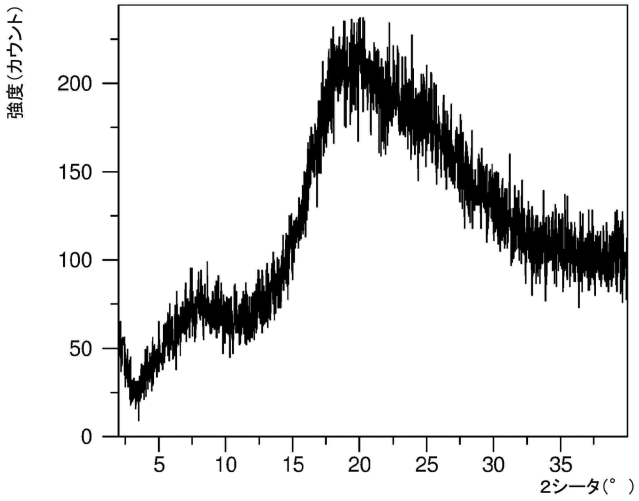
【０５４２】

本開示は上記の実施形態と併せて説明されてきたが、前述の説明及び実施例は例解を意図し、本開示の範囲を限定するものではないことを理解されたい。本開示の範囲内の他の

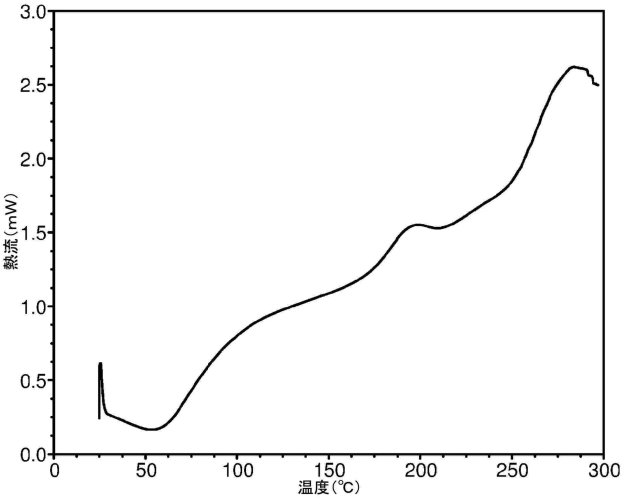
態様、利点、及び修正は、本開示が関連する当業者には明らかであろう。

【図面】

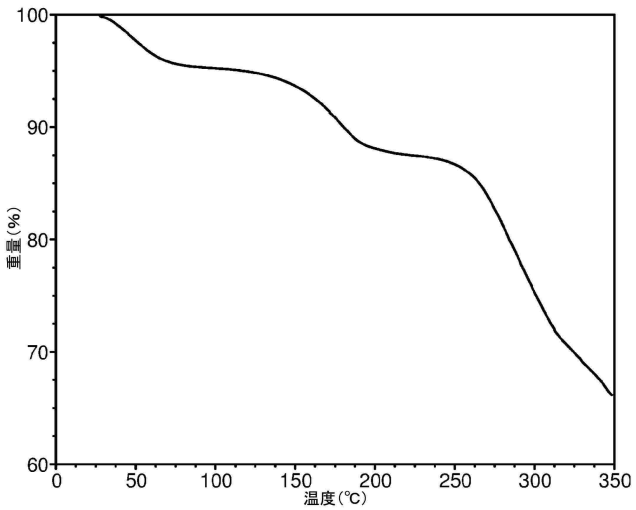
【図１】



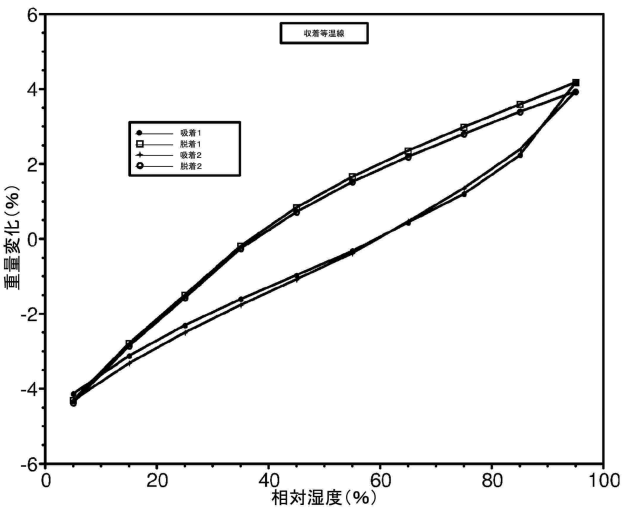

【図２】



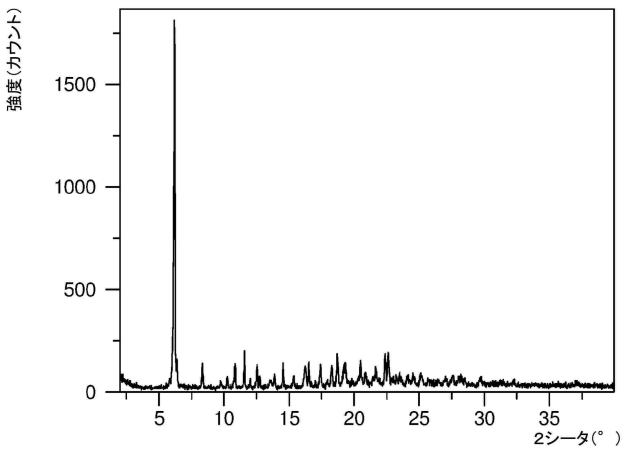

【図３】



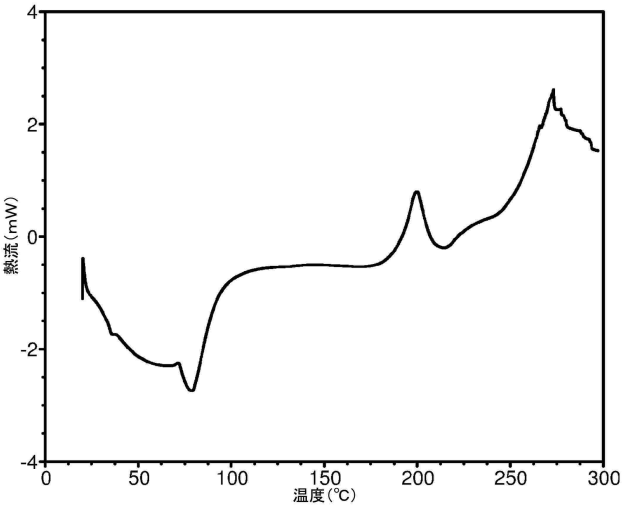

【図４】



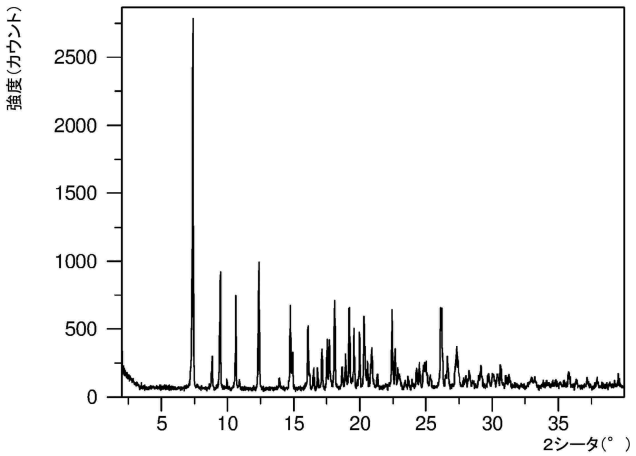
【図５】


強度（カウント）
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2シータ（°）

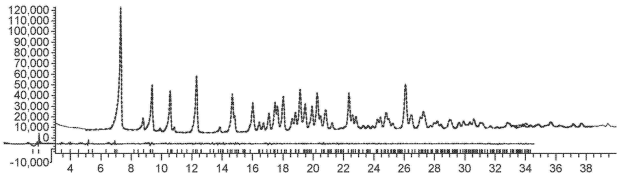
【図６】


4
2
0
-2
-4
熱流（mW）
0
50
100
150
200
250
300
温度（℃）

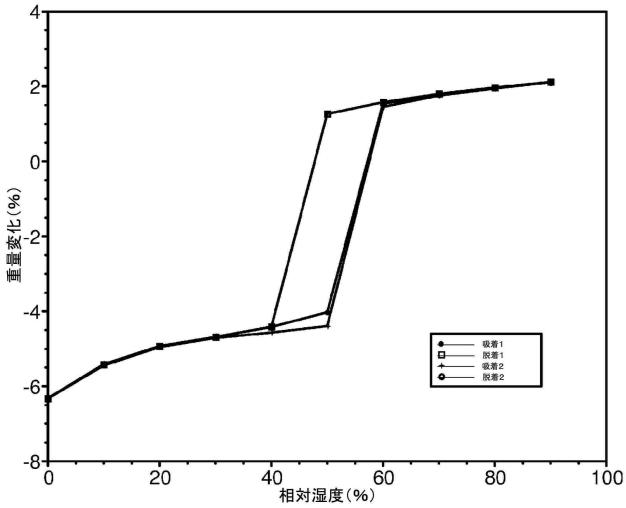
【図７】


強度（カウント）
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2シータ（°）

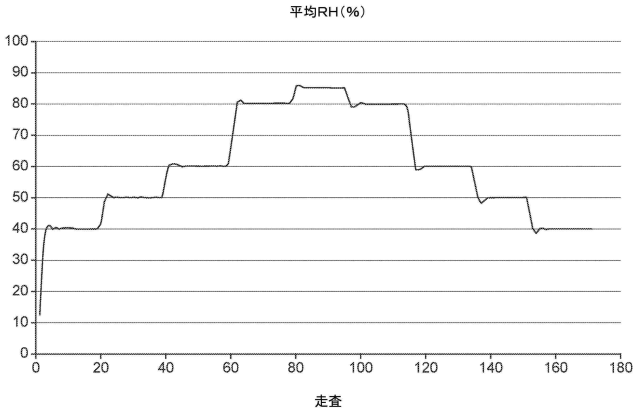
【図８】


120,000
110,000
100,000
90,000
80,000
70,000
60,000
50,000
40,000
30,000
20,000
10,000
-10,000
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38

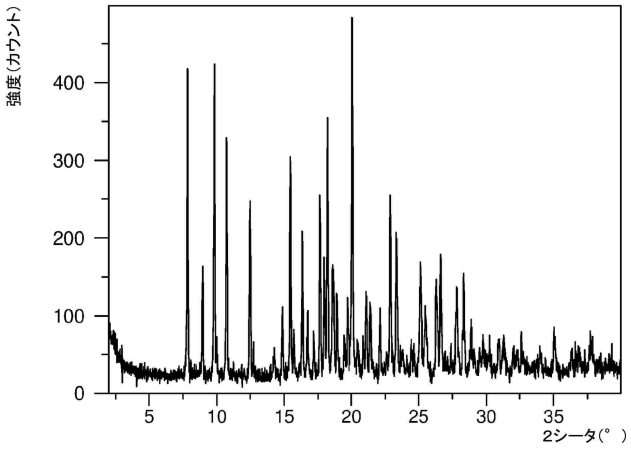
【図９】



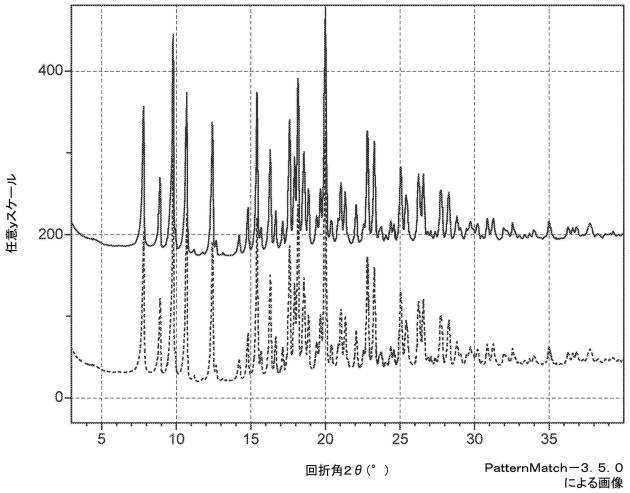

【図１０】



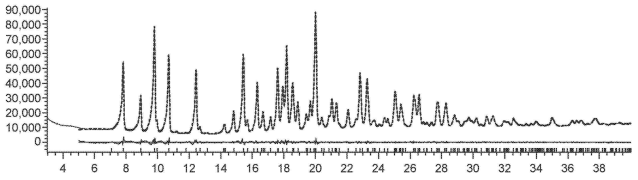

【図１１】



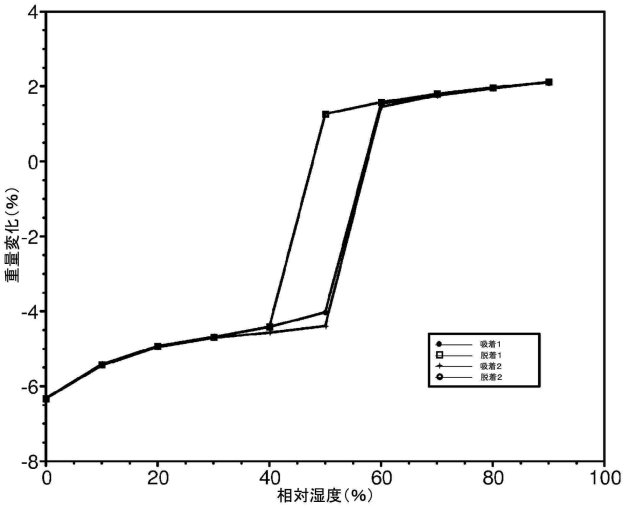

【図１２】



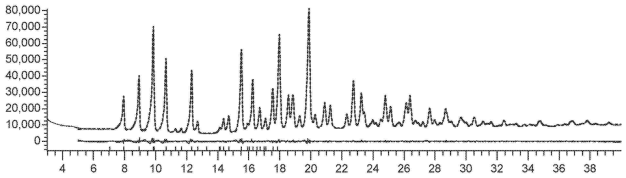
【図１３】



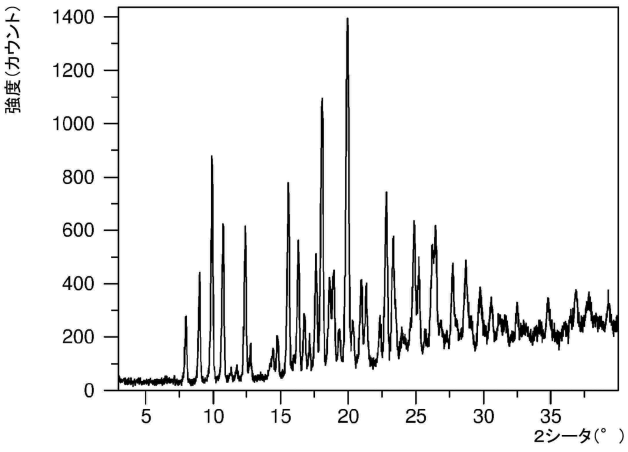

【図１４】



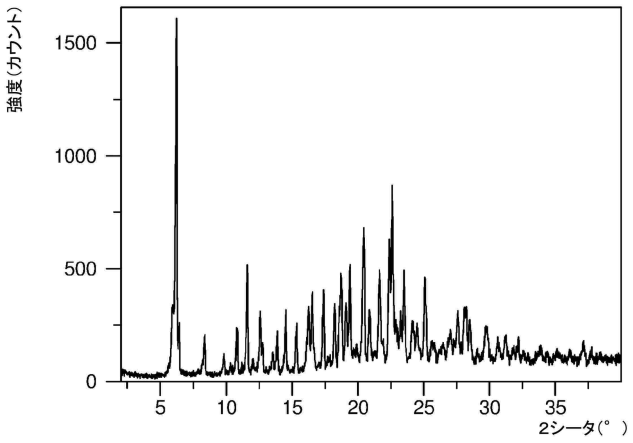

【図１５】



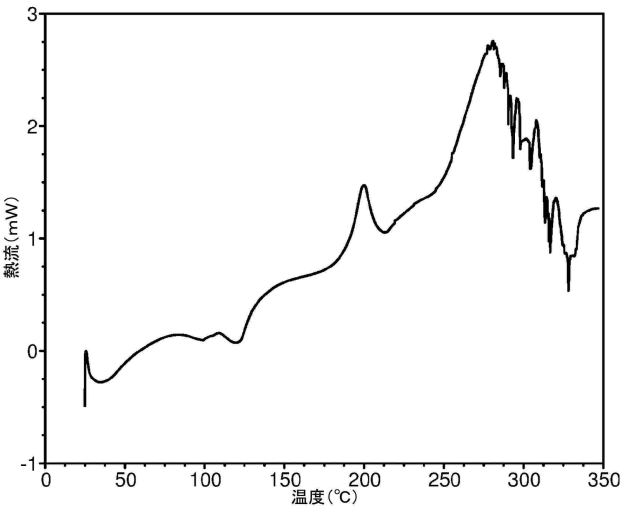

【図１６】



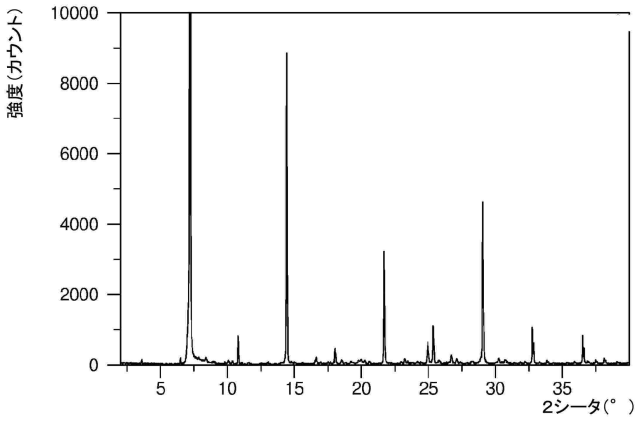
【図１７】



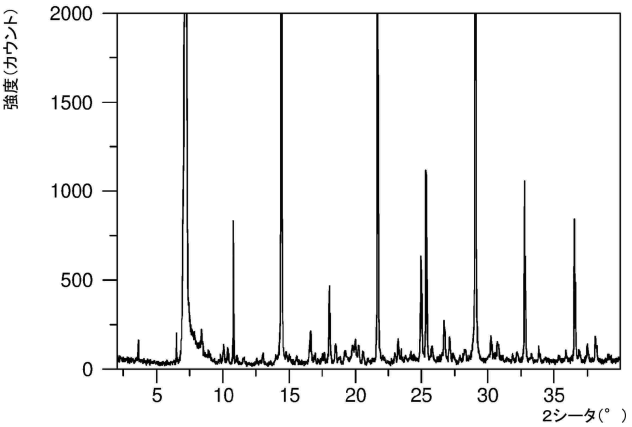

【図１８】



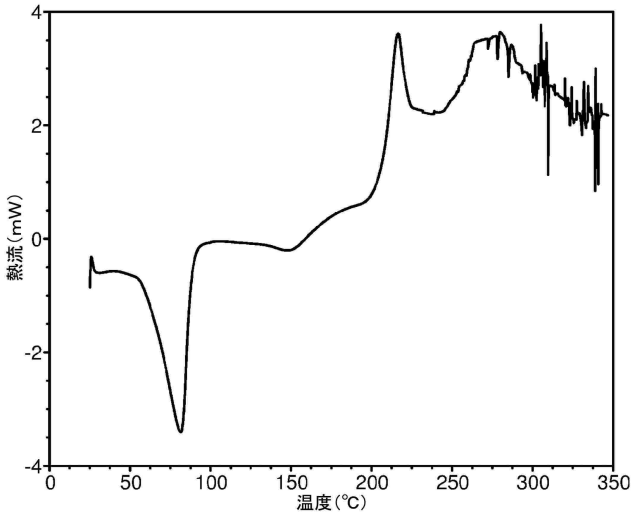

【図１９】



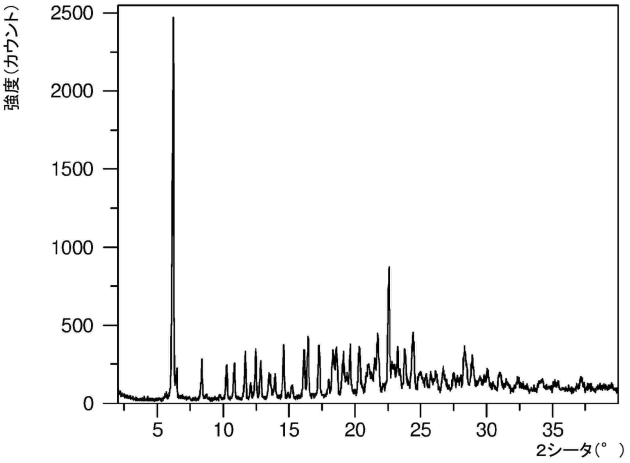

【図２０】



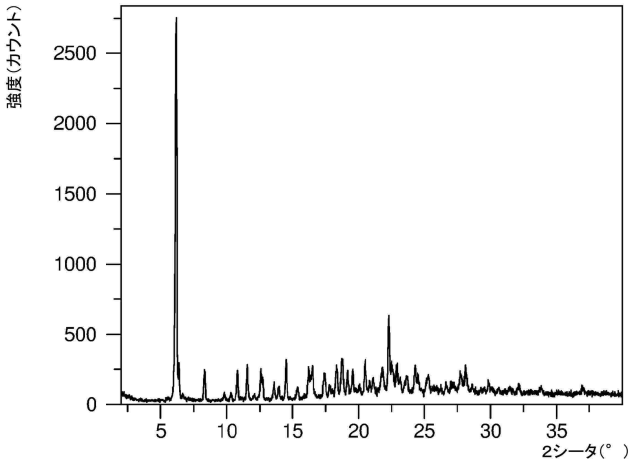
【図２１】



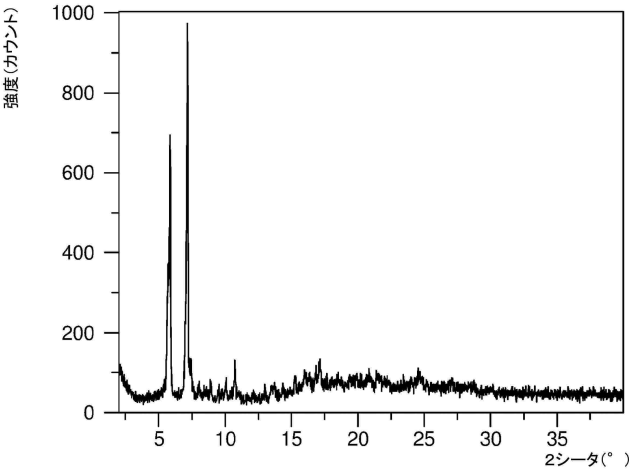

【図２２】



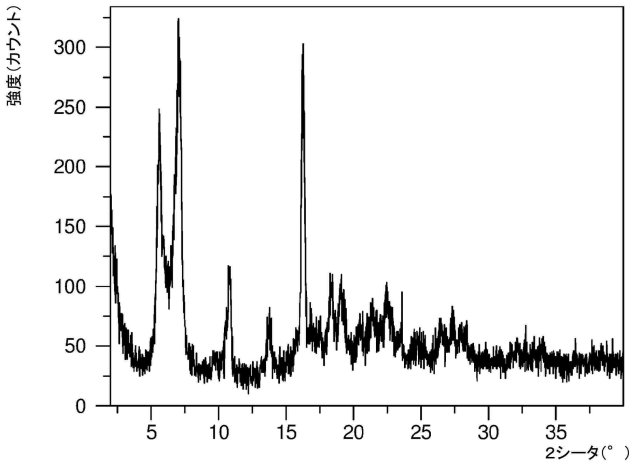

【図２３】



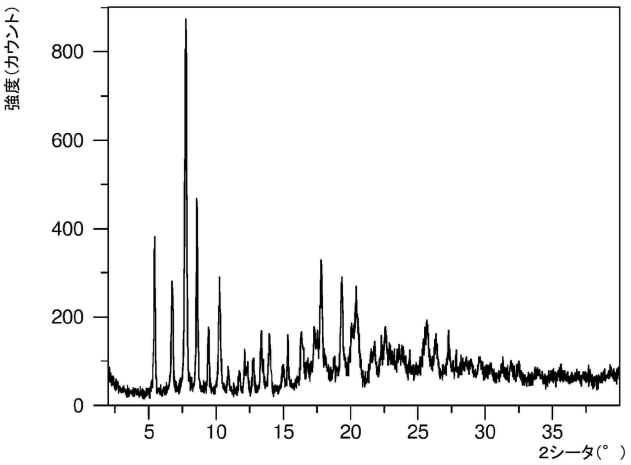

【図２４】



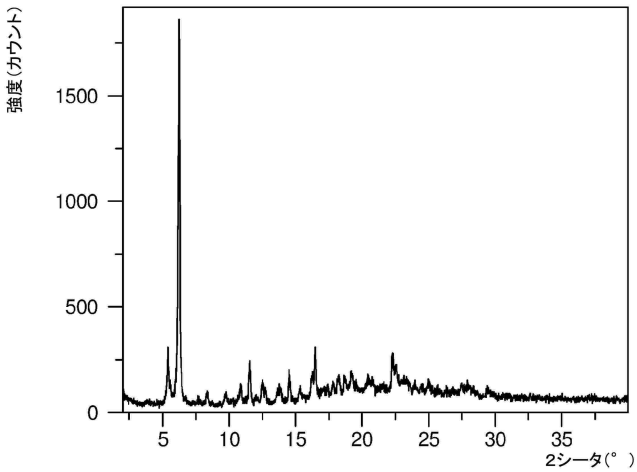
【図２５】



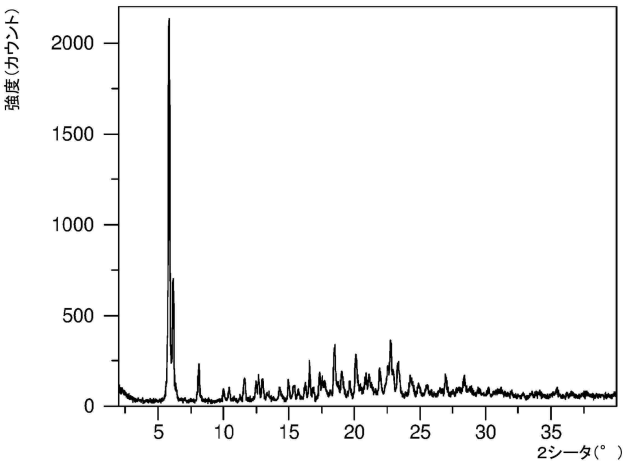

【図２６】



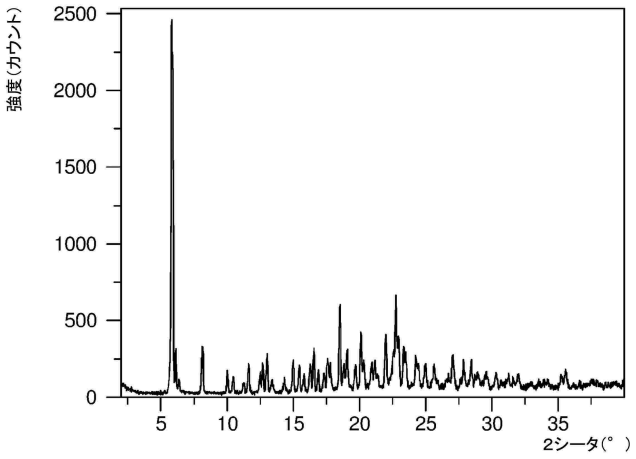

【図２７】



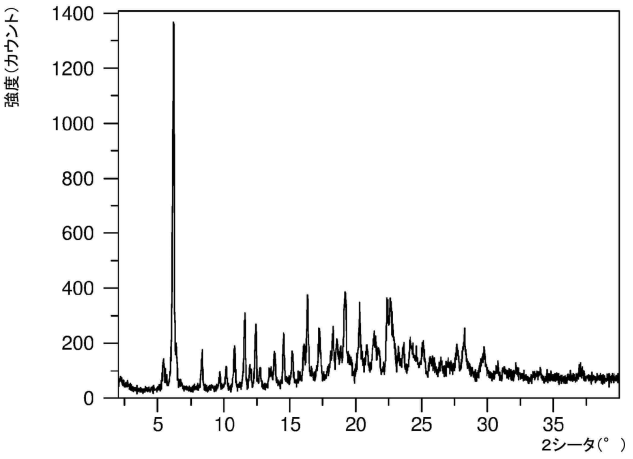

【図２８】



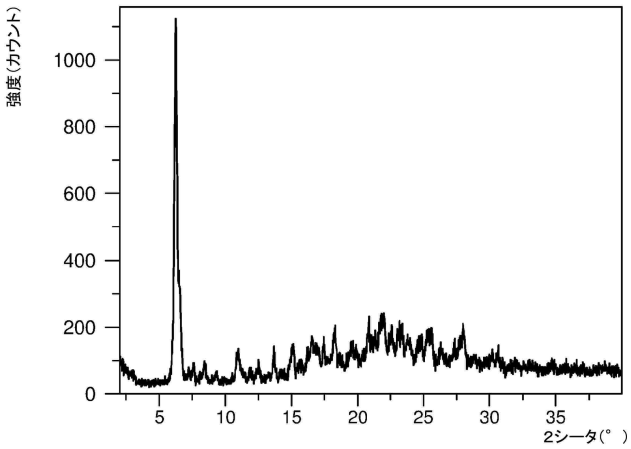
【図２９】



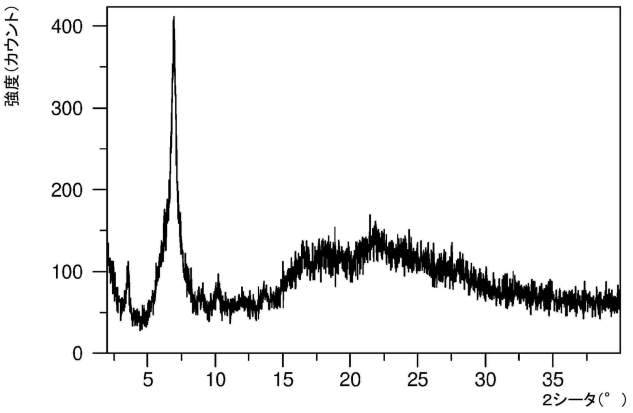

【図３０】



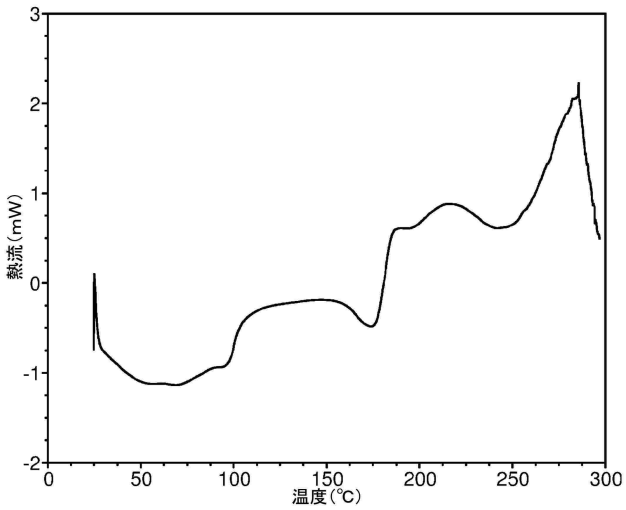

【図３１】



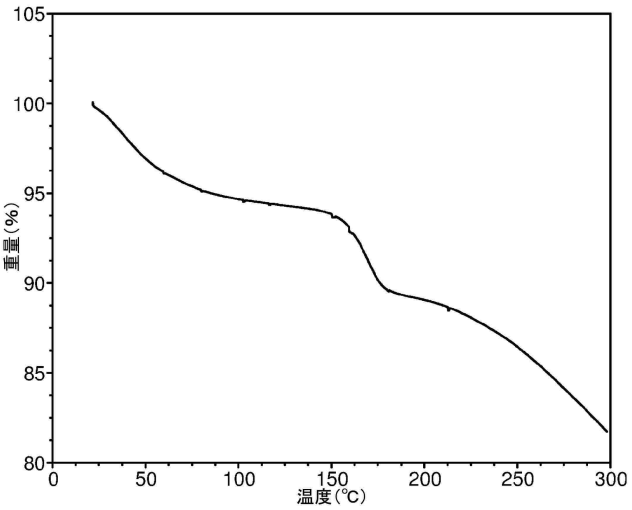

【図３２】



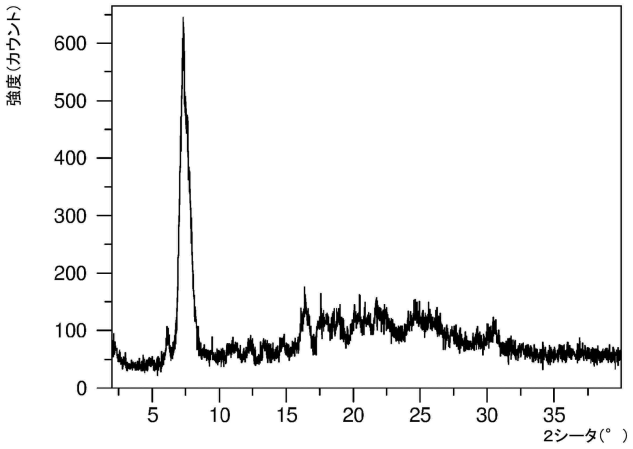
【図３３】



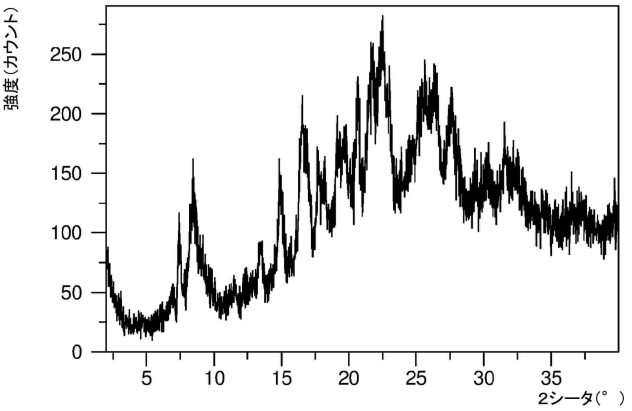

【図３４】



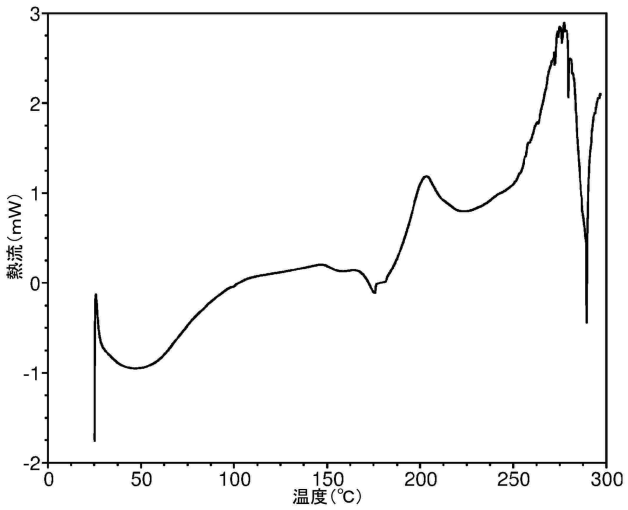

【図３５】



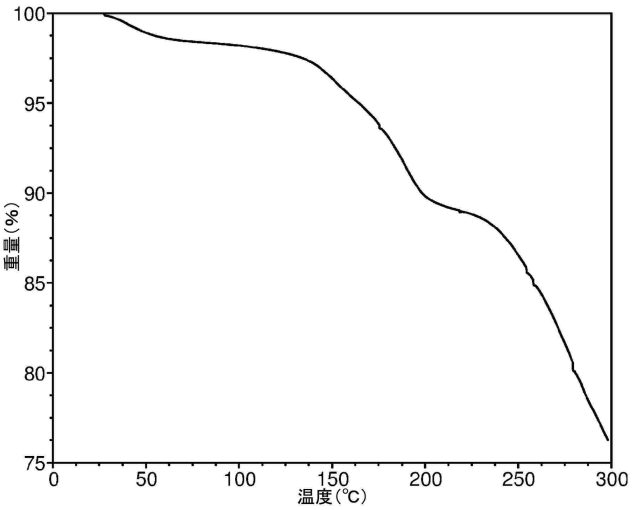

【図３６】



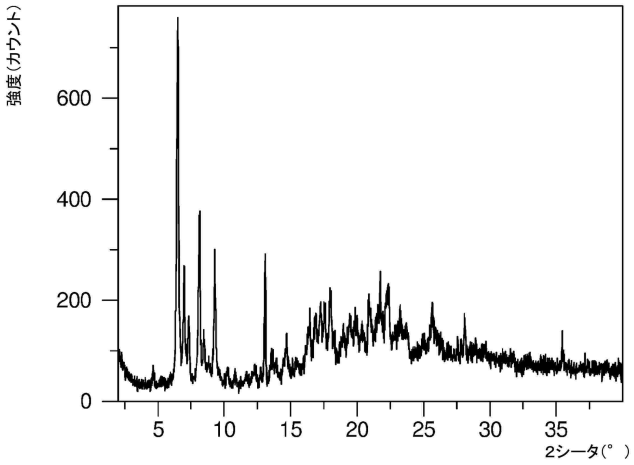
【図３７】



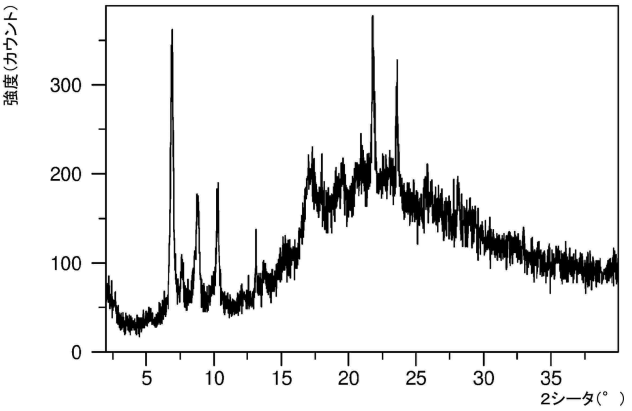

【図３８】



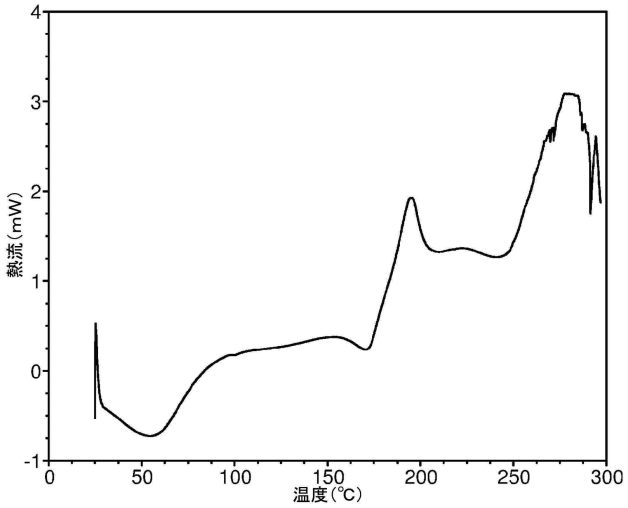

【図３９】



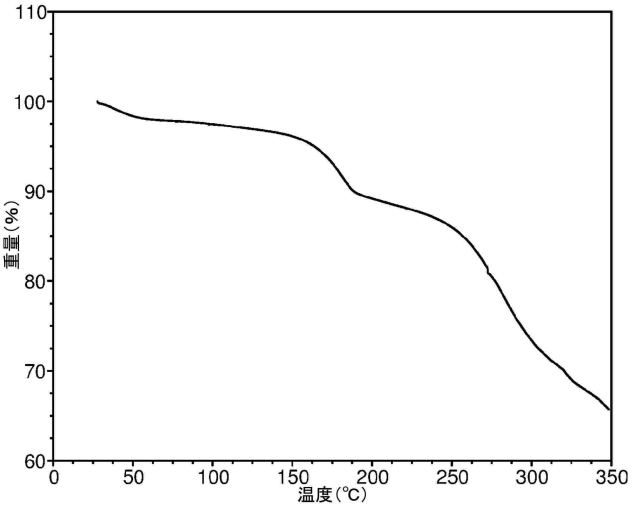

【図４０】



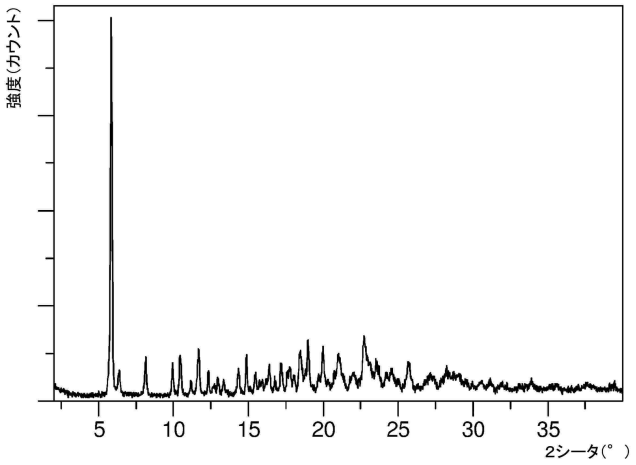
【図４１】



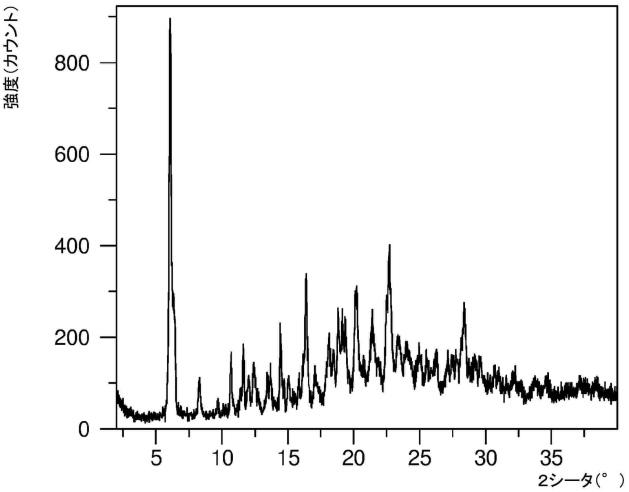

【図４２】



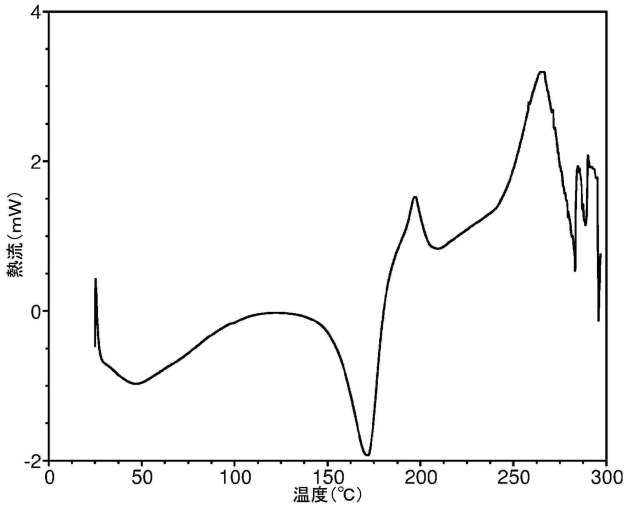

【図４３】



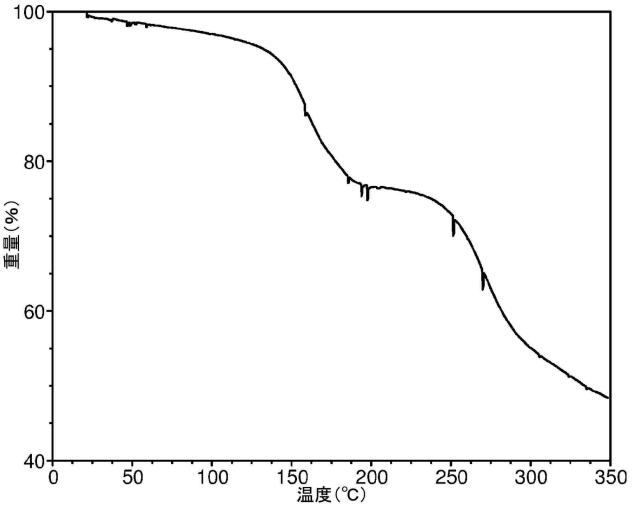

【図４４】



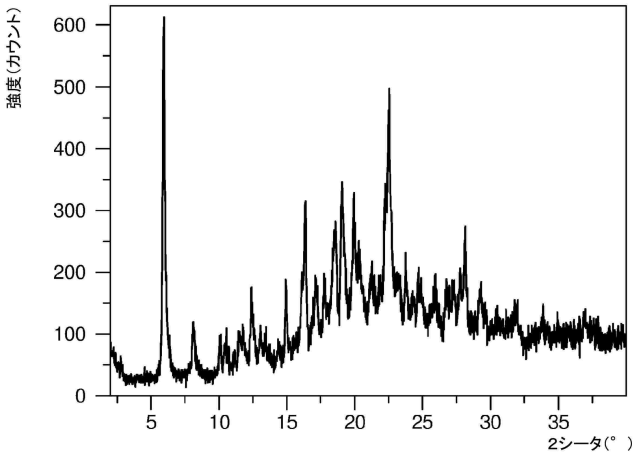
【図４５】



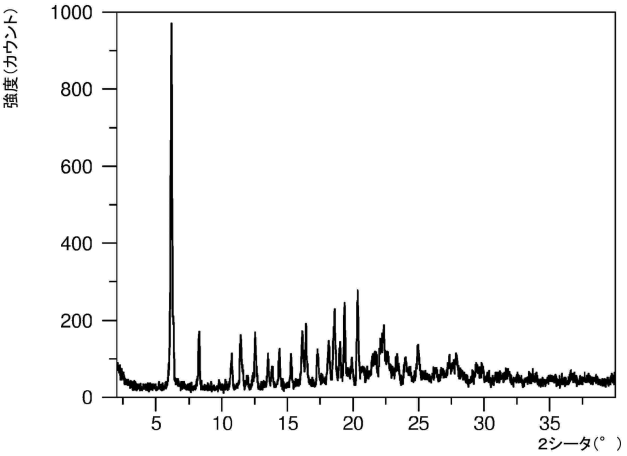

【図４６】



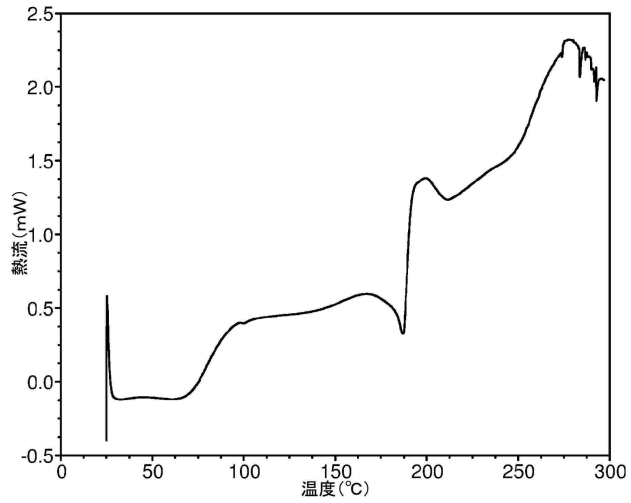

【図４７】



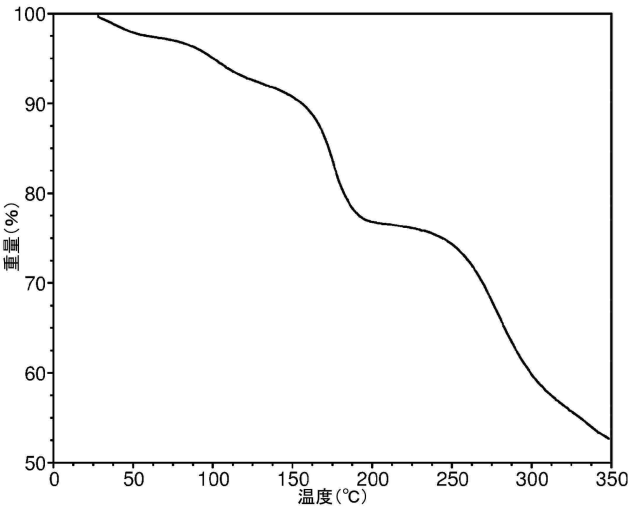

【図４８】



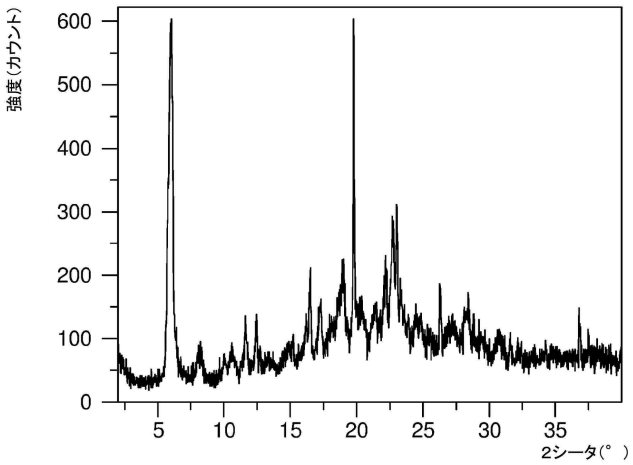
【図４９】



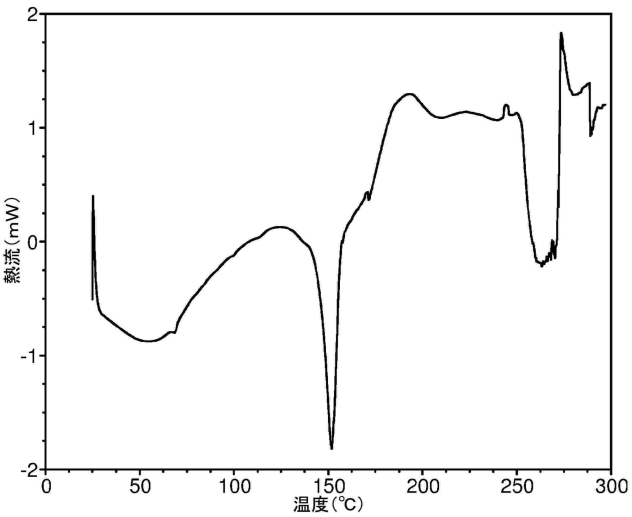

【図５０】



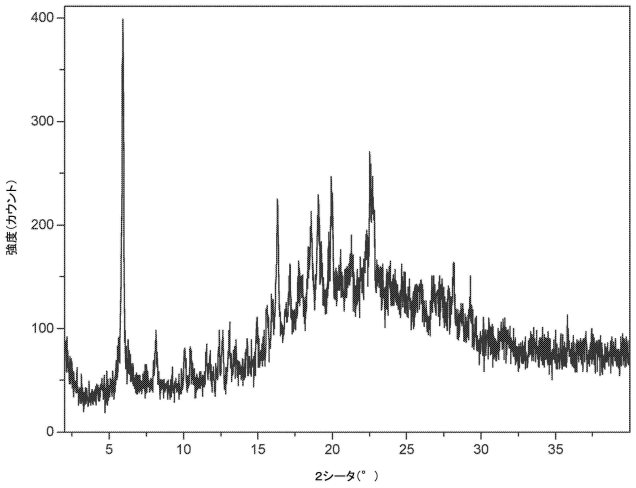

【図５１】



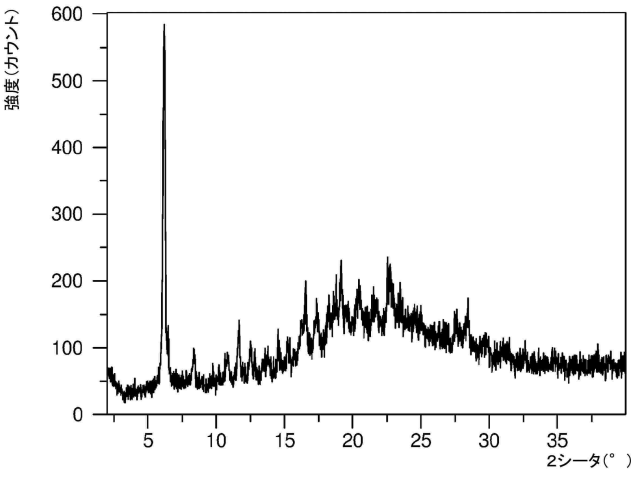

【図５２】



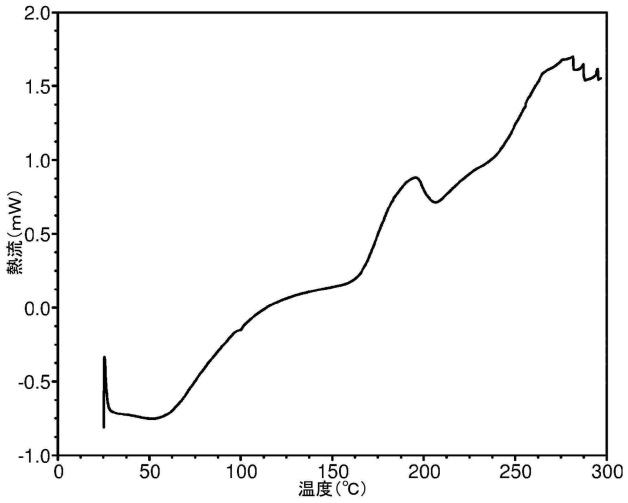
【図５３】



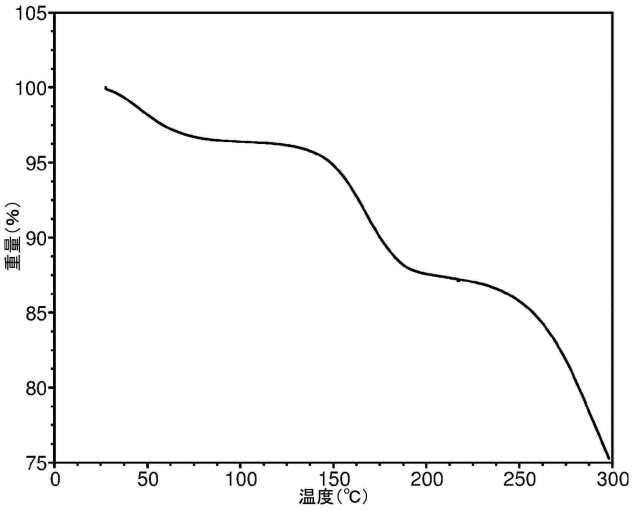

【図５４】



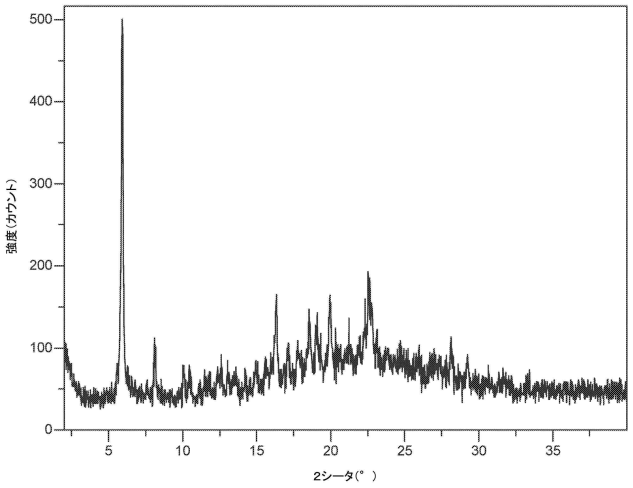

【図５５】



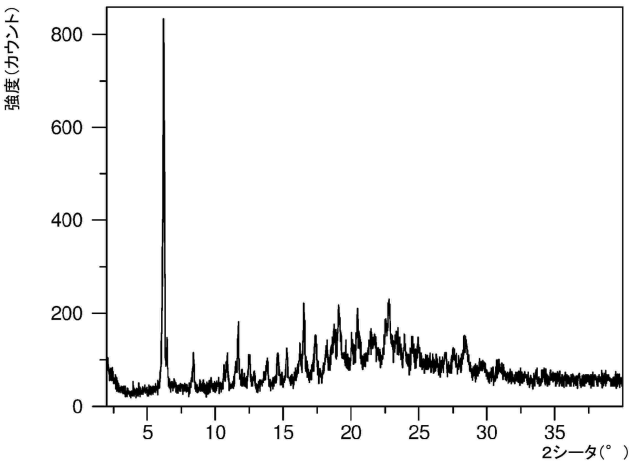

【図５６】



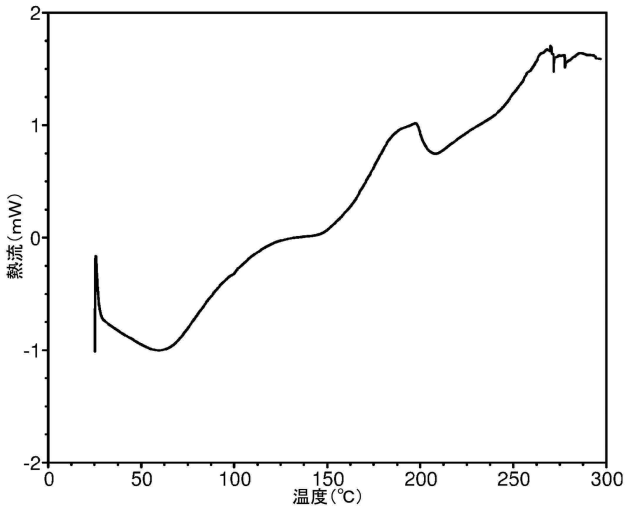
【図５７】



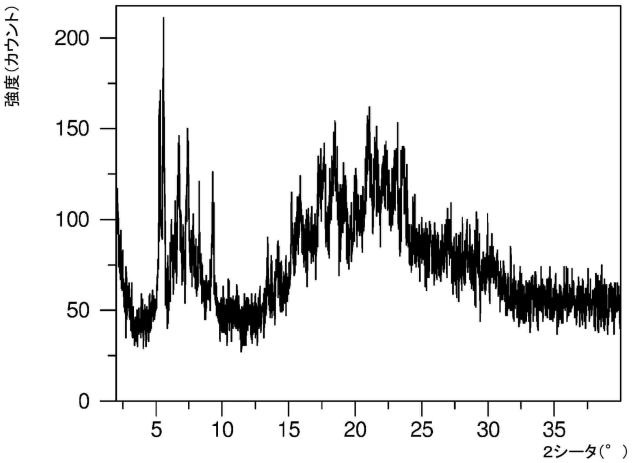

【図５８】



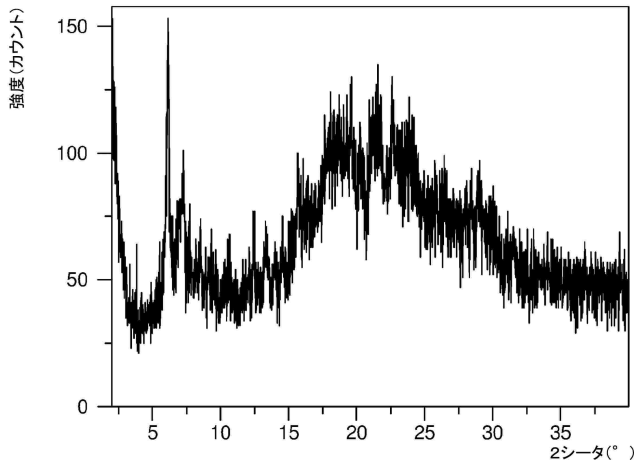

【図５９】



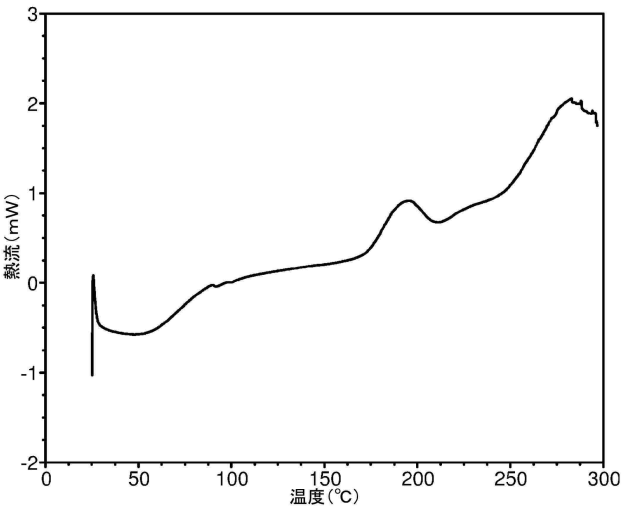

【図６０】



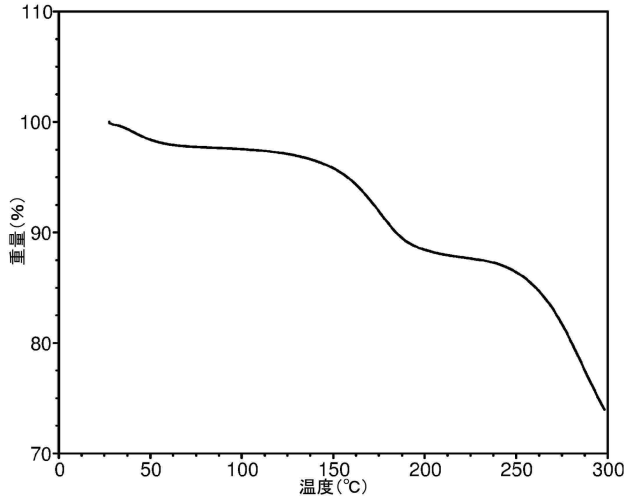
【図６１】



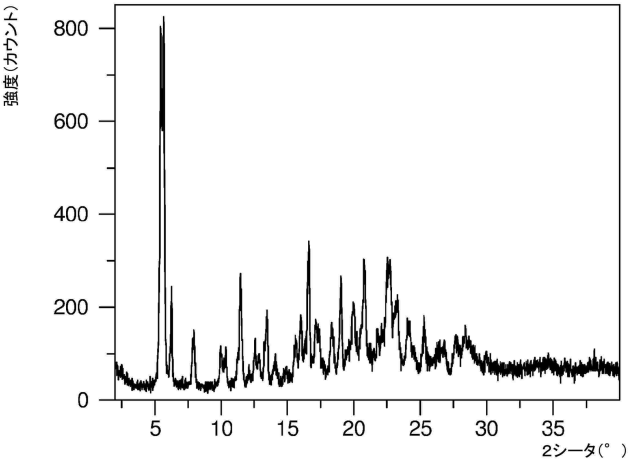

【図６２】



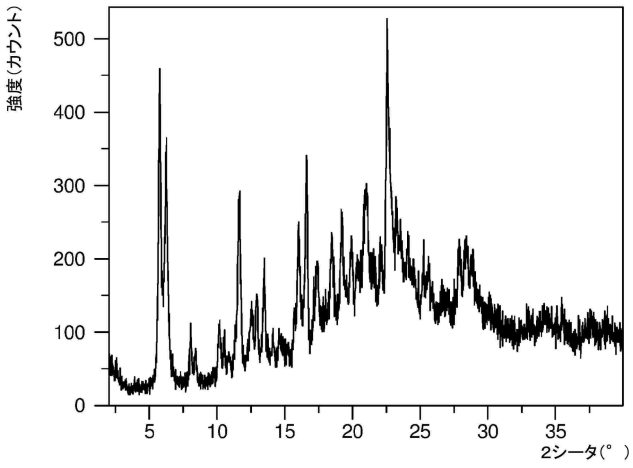

【図６３】



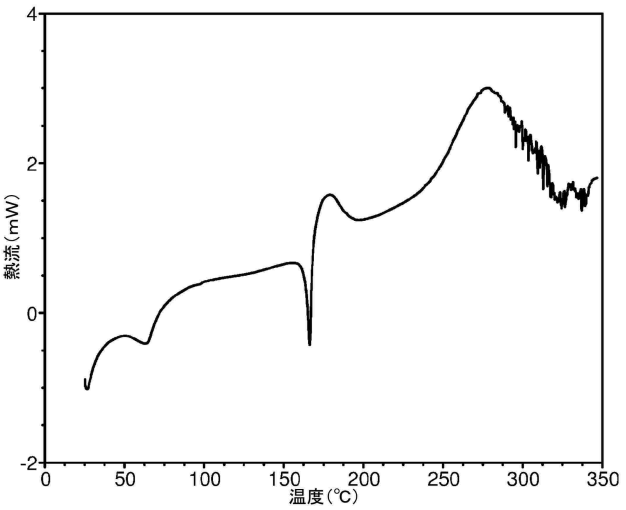

【図６４】



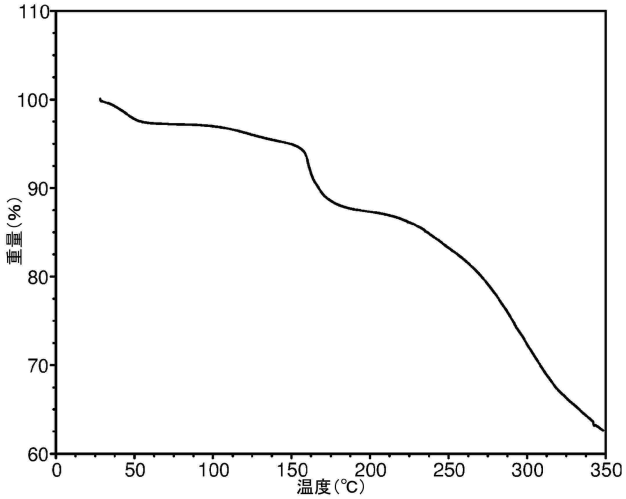
【図６５】



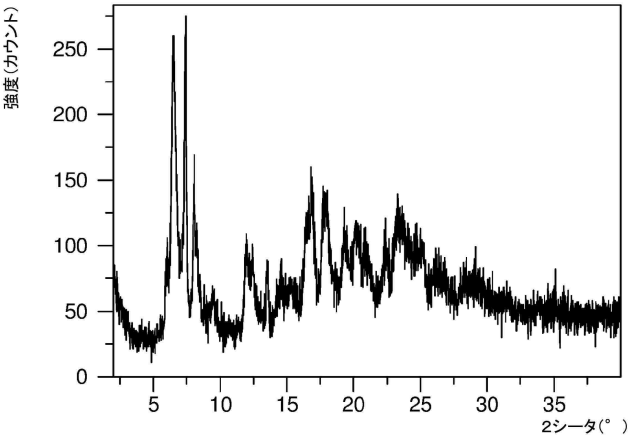

【図６６】



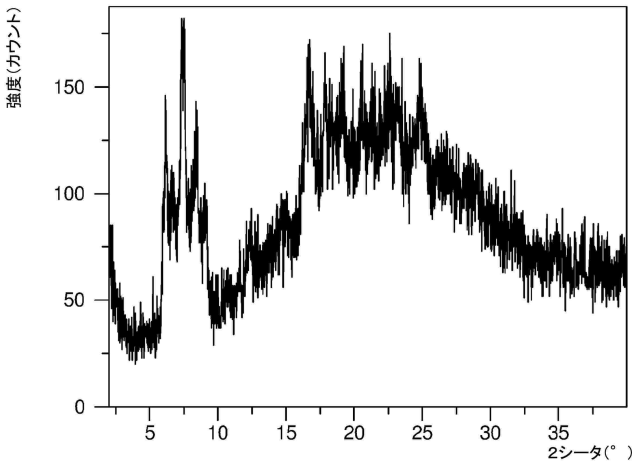

【図６７】



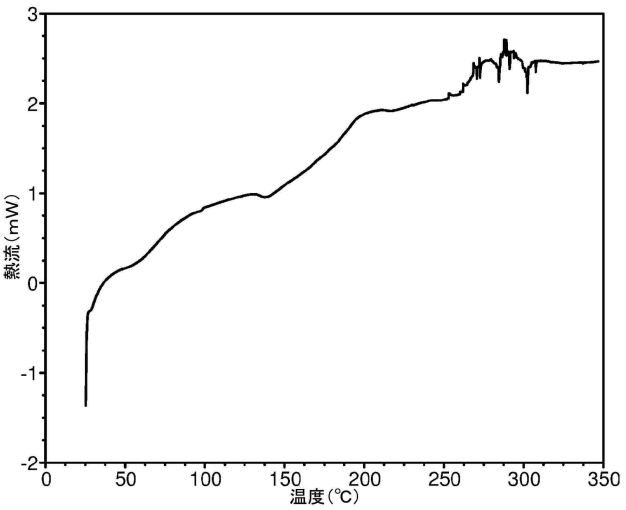

【図６８】



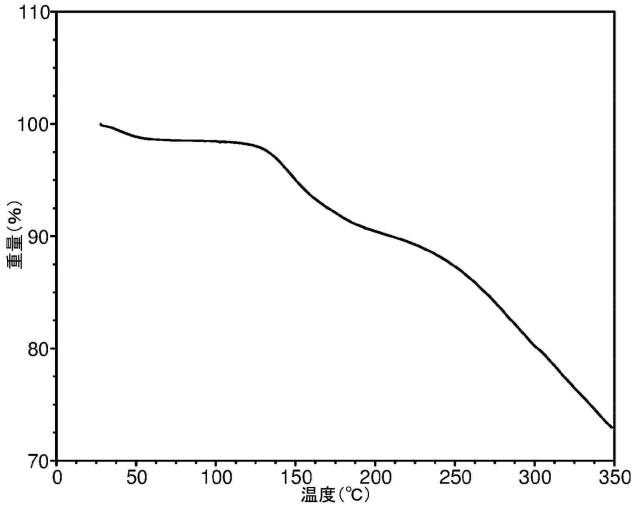
【図６９】



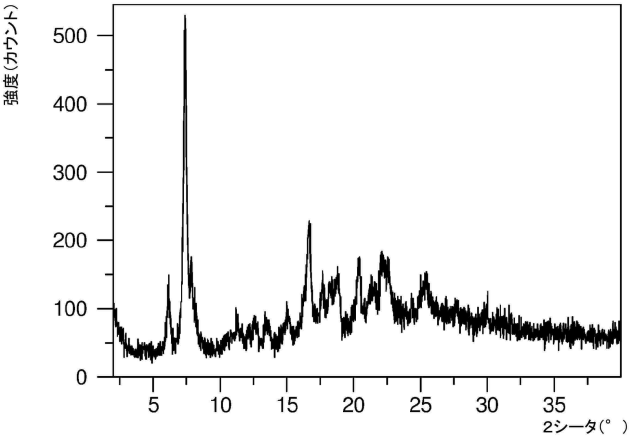

【図７０】



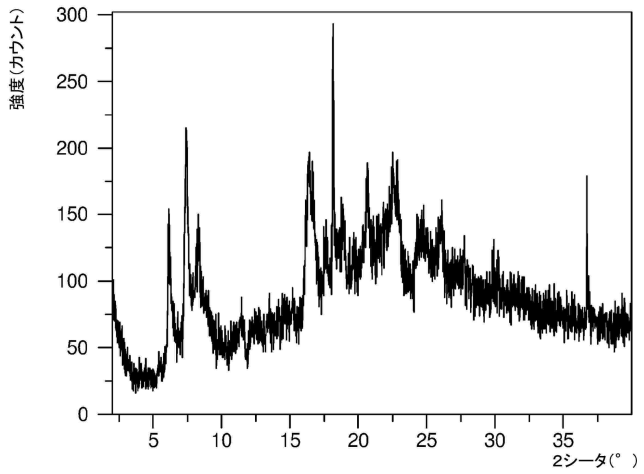

【図７１】



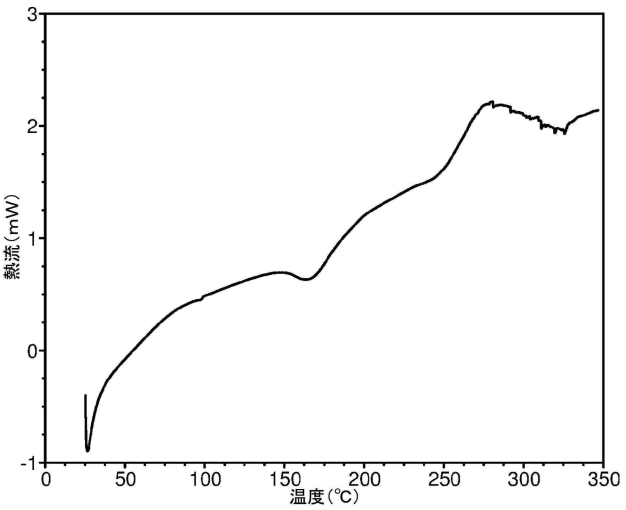

【図７２】



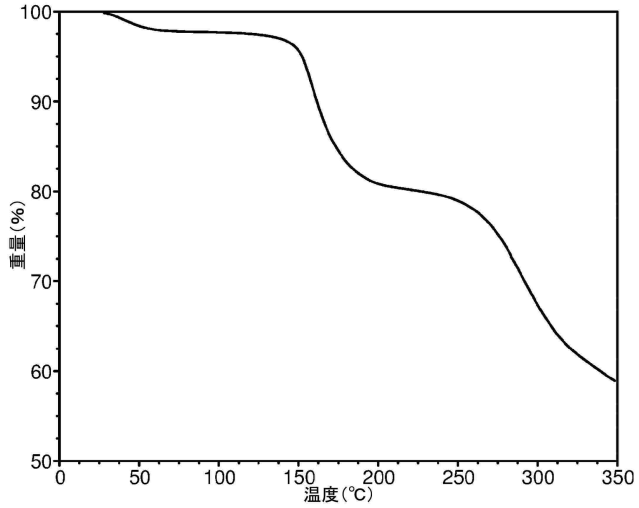
【図７３】



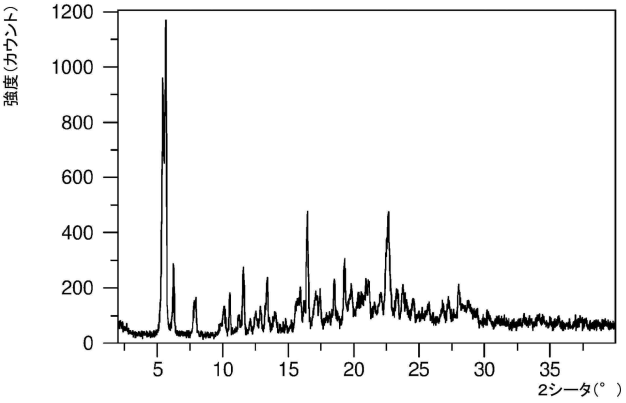

【図７４】



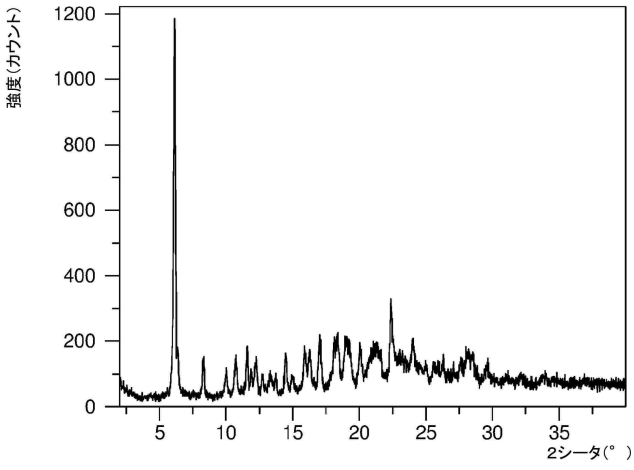

【図７５】



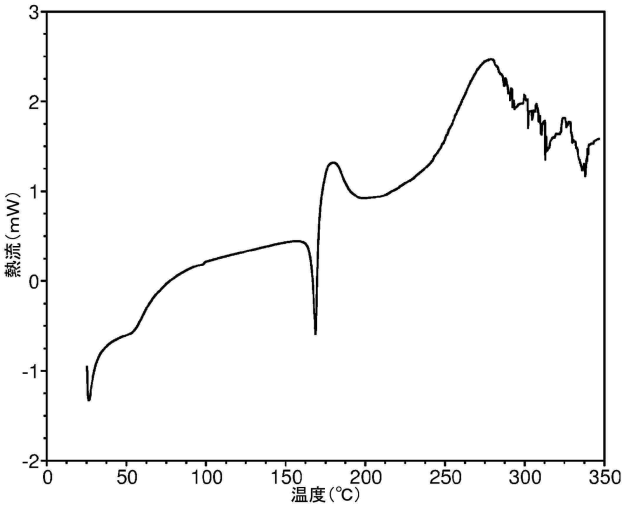

【図７６】



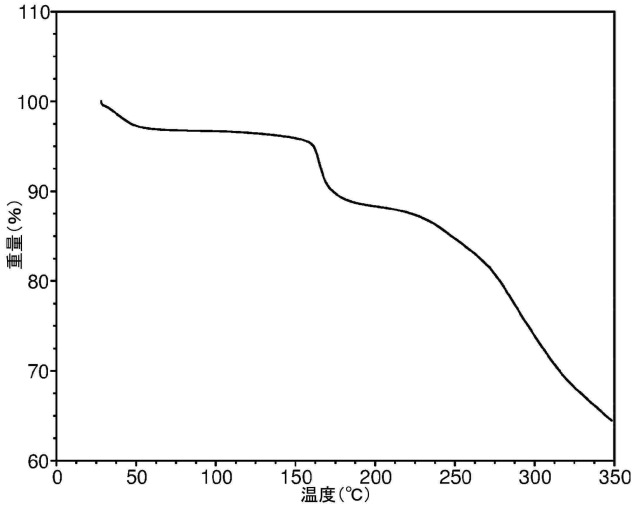
【図７７】



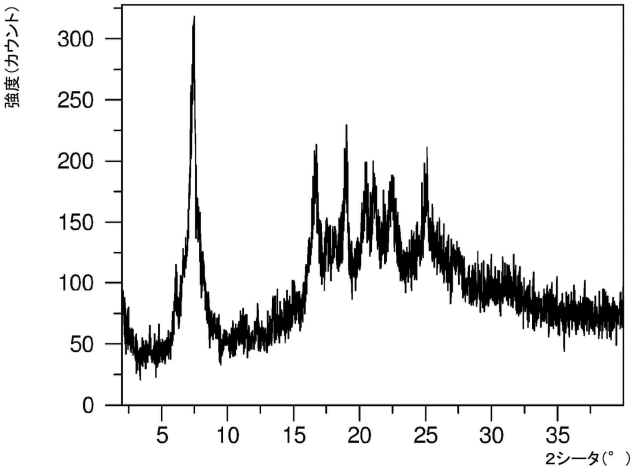

【図７８】



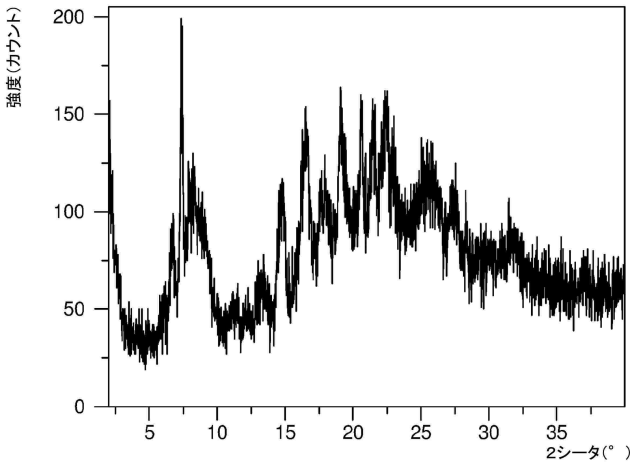

【図７９】



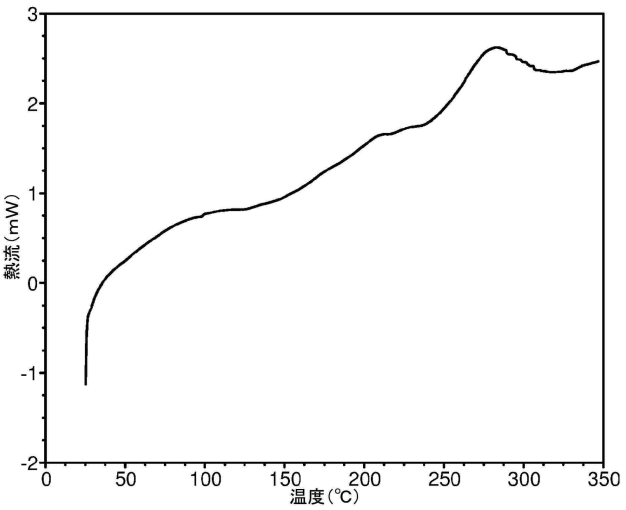

【図８０】



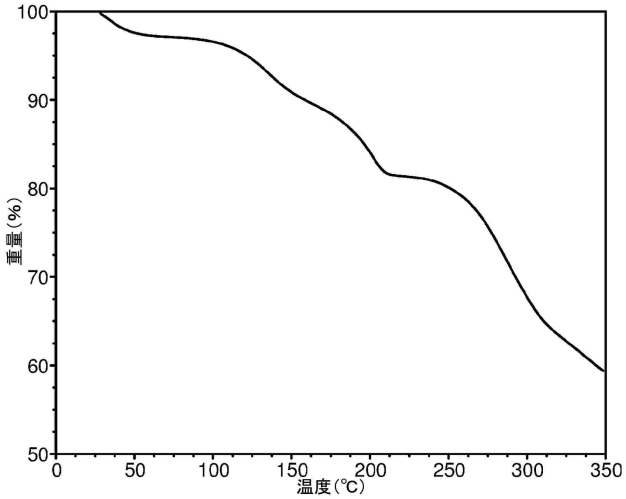
【図８１】



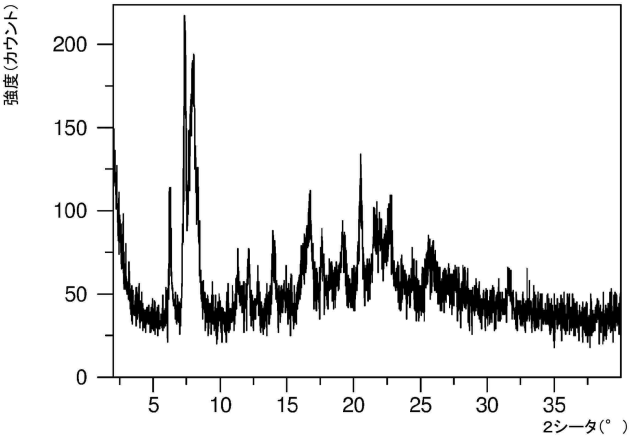

【図８２】



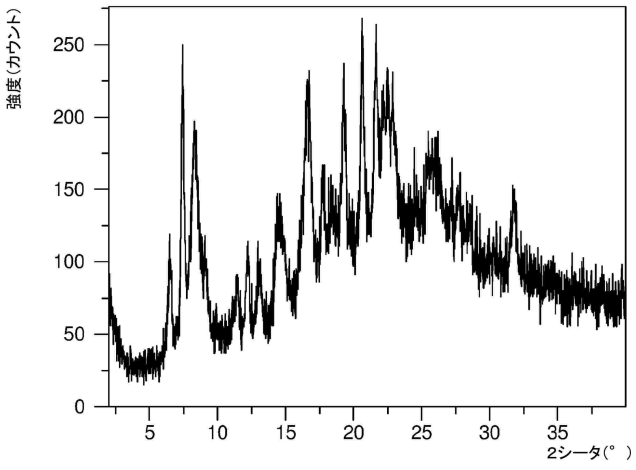

【図８３】



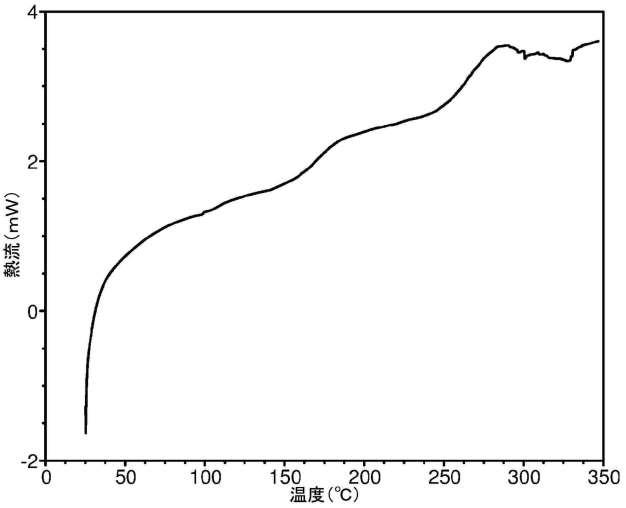

【図８４】



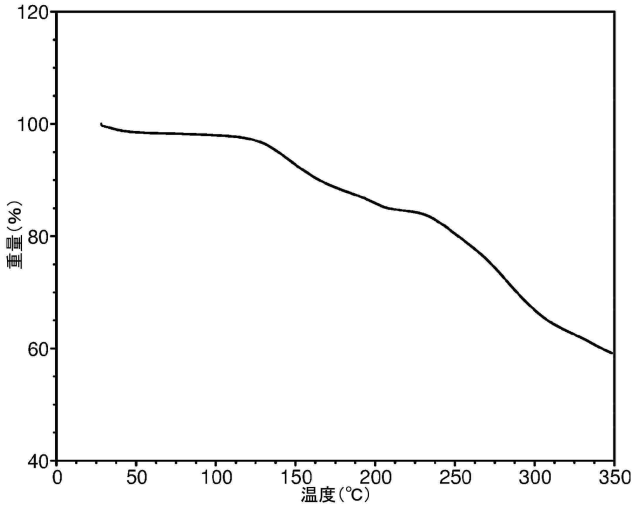
【図８５】



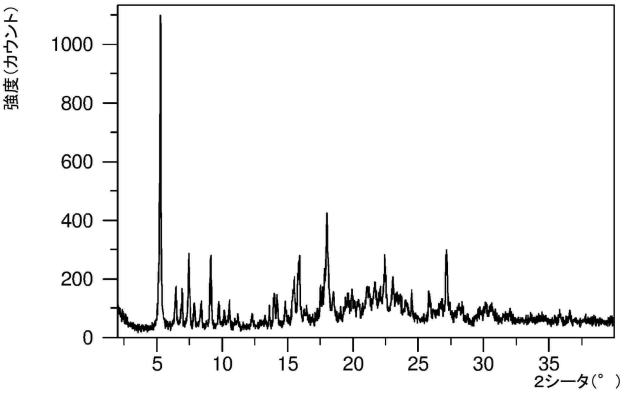

【図８６】



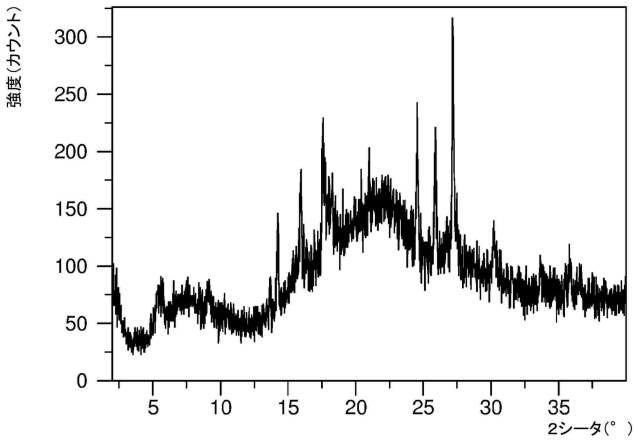

【図８７】



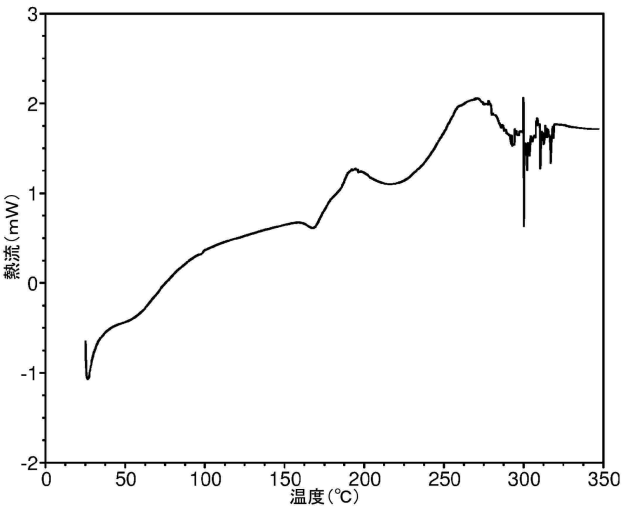

【図８８】



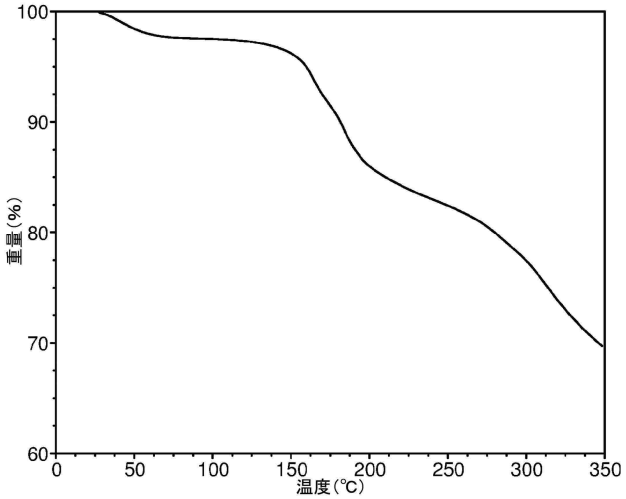
【図８９】



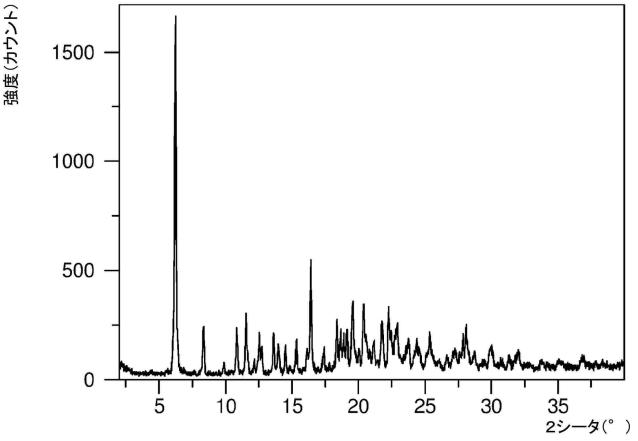

【図９０】



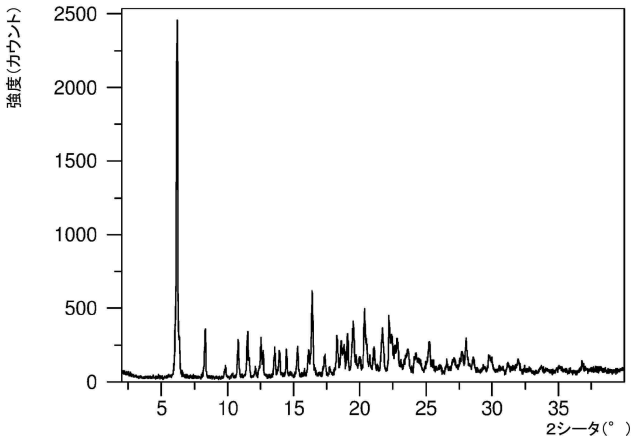

【図９１】



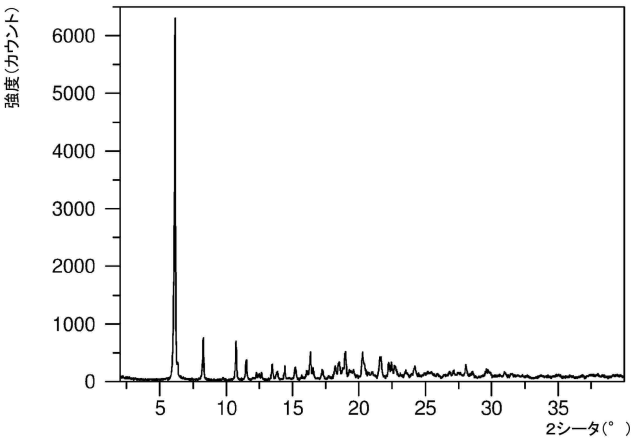

【図９２】



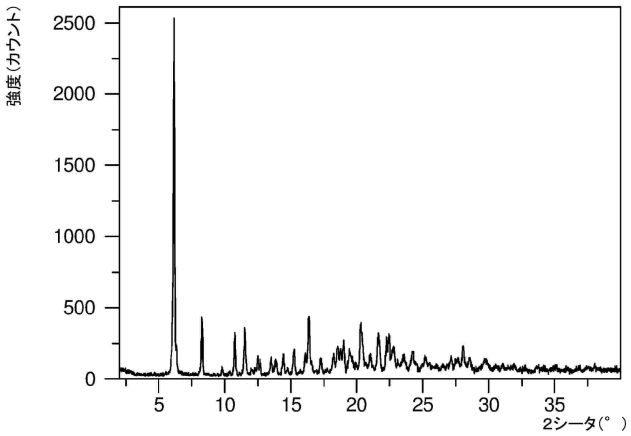
【図９３】



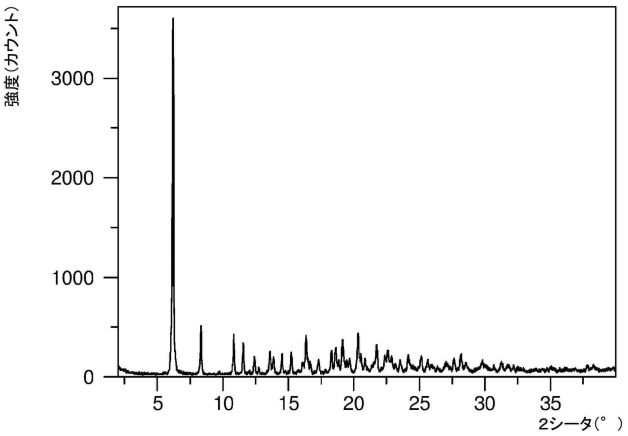

【図９４】



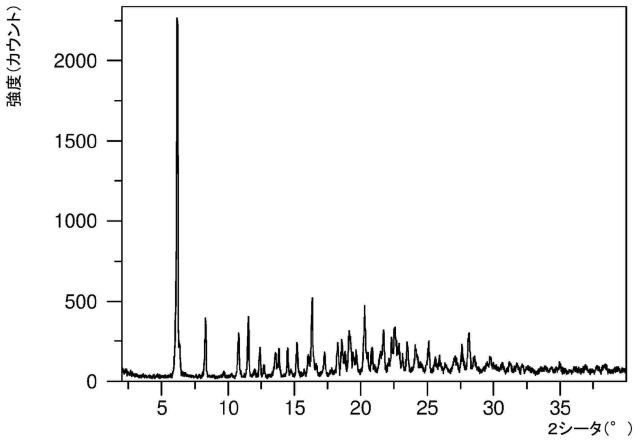

【図９５】




【図９６】



【図９７】



【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/021659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P3/00 A61P3/10 A61P29/00 A61P35/00 C07F9/6558
A61K31/661
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2020/252151 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 17 December 2020 (2020-12-17)<br>page 108; compound 1<br>page 92 - page 93; example 1 | 1-62 |
| A | MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds",<br>TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE,<br>vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01),<br>pages 163-208, XP008166276,<br>ISSN: 0340-1022, DOI:<br>10.1007/3-540-69178-2_5<br>[retrieved on 1999-02-26]<br>page 165 - page 166 | 1-62 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
☒ 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
"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 |
|---|---|
| 4 August 2023 | 14/08/2023 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Bedel, Christian |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/021659

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2020252151 A1 | 17-12-2020 | AR 119138 A1 | 24-11-2021 |
| | | AU 2020290461 A1 | 23-12-2021 |
| | | BR 112021025039 A2 | 26-04-2022 |
| | | CA 3142478 A1 | 17-12-2020 |
| | | CL 2021003336 A1 | 19-08-2022 |
| | | CN 114026104 A | 08-02-2022 |
| | | CO 2021016834 A2 | 17-01-2022 |
| | | CR 20210620 A | 08-02-2022 |
| | | EP 3983064 A1 | 20-04-2022 |
| | | IL 288310 A | 01-01-2022 |
| | | IL 299567 A | 01-02-2023 |
| | | JP 7286813 B2 | 05-06-2023 |
| | | JP 2022536758 A | 18-08-2022 |
| | | JP 2023076560 A | 01-06-2023 |
| | | KR 20220020904 A | 21-02-2022 |
| | | PE 20220509 A1 | 07-04-2022 |
| | | SG 11202113307T A | 30-12-2021 |
| | | TW 202112766 A | 01-04-2021 |
| | | TW 202235416 A | 16-09-2022 |
| | | US 2020392170 A1 | 17-12-2020 |
| | | US 2021061831 A1 | 04-03-2021 |
| | | US 2021147454 A1 | 20-05-2021 |
| | | US 2022235078 A1 | 28-07-2022 |
| | | US 2022259234 A1 | 18-08-2022 |
| | | WO 2020252151 A1 | 17-12-2020 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ* | *43/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １１１ | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/675(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/675 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *45/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 45/00 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *9/20 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 9/20 | | |

,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

弁護士　山本 健策

(72)発明者　カッラ， アーネスト エー．
アメリカ合衆国 ハワイ ９６７７８， パホア， パホア ビレッジ ロード １５－２６６０， スイート ２０３－５１１

(72)発明者　チャン， リナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　サイトウ， ローランド ディー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， サン マテオ， ブリッジポイント パークウェイ ２２０１， アパートメント ３３５

Ｆターム（参考）　4C076 AA36 BB01 CC16 CC21 CC27 FF63
4C084 AA19 AA22 AA23 AA24 MA02 MA35 MA52 NA03 ZA75 ZB11 ZC01 ZC35 ZC41
4C086 AA01 AA02 AA03 DA38 GA15 MA01 MA04 MA35 MA52 NA03 ZA75 ZB11 ZB26 ZC01 ZC35 ZC41
4H050 AA01 AA03 AB20