

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-523368
(P2022-523368A)

(43)公表日 令和4年4月22日(2022.4.22)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	4 C 0 7 6
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全35頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-549407(P2021-549407)	(71)出願人	397060175 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ . ベ . ベルギー国 ベ . - 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサー・ヴェヒ 3 0
(86)(22)出願日	令和2年2月20日(2020.2.20)	(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(85)翻訳文提出日	令和3年8月20日(2021.8.20)	(74)代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/054485	(74)代理人	100093676 弁理士 小林 純子
(87)国際公開番号	WO2020/169736	(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87)国際公開日	令和2年8月27日(2020.8.27)	(74)代理人	100194423 弁理士 植竹 友紀子
(31)優先権主張番号	PCT/CN2019/075834		
(32)優先日	平成31年2月22日(2019.2.22)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

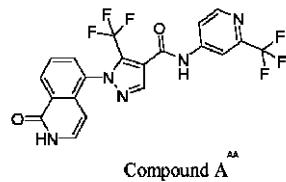
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 1 - (1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール -

(57)【要約】

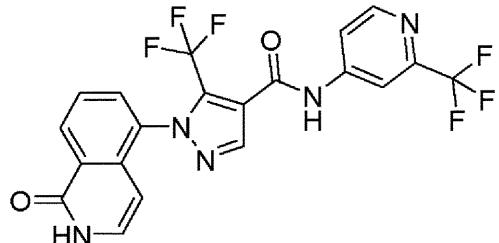
本発明は、 1 - (1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (化合物 A) 一水和物の結晶形態及びその調製プロセスに関する。この結晶形態及びその組成物は、 M A L T - 1 関連疾患の処置で有用である。

【化1】



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

1 - (1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド(化合物A)一水和物：

【化 1】

化合物A

10

の結晶形態であって、形態I IIであり、16.4、23.7及び25.7度の2シータ±0.2度の2シータにおいてピークを含むX線粉末回折パターンを生じる、結晶形態。

【請求項 2】

前記X線粉末回折パターンは、13.6、17.9、22.6、24.5、25.2及び27.1度の2シータ±0.2度の2シータにおいてピークをさらに含む、請求項1に記載の結晶形態。

20

【請求項 3】

前記X線粉末回折パターンは、8.3、8.6、11.5、14.0、15.4、17.5、19.7、22.0、22.2、24.0及び29.9度の2シータ±0.2度の2シータから選択される少なくとも1つのピークをさらに含む、請求項1又は2に記載の結晶形態。

30

【請求項 4】

実質的に図1に示されるX線粉末回折パターンによってさらに特徴付けられる、請求項1～3のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 5】

約142のオンセット温度及び/又は約158におけるピーク温度を有する吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムによってさらに特徴付けられる、請求項1～4のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の結晶形態と、薬学的に許容される担体、薬学的に許容される添加剤及び薬学的に許容される希釈剤の少なくとも1つとを含む医薬組成物。

40

【請求項 7】

固体経口剤形である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

疾患、症候群、状態又は障害を処置する方法であって、前記疾患、症候群、状態又は障害は、MALT1の阻害によって影響され、前記方法は、請求項1～5のいずれか一項に記載の結晶形態の治療上有効な量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 10】

前記疾患、症候群、状態又は障害は、癌及び免疫疾患から選択される、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

疾患、症候群、障害又は状態の処置を、それを必要とする対象において行うための薬物の

50

調製のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶形態の使用であって、前記疾患、症候群、状態又は障害は、MALT1の阻害によって影響される、使用。

【請求項 1 2】

疾患、症候群、状態又は障害の処置であって、それを必要とする対象における処置での使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶形態の化合物であって、前記疾患、症候群、状態又は障害は、MALT1の阻害によって影響される、化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶形態を調製するプロセスであって、化合物Aを再結晶化させる工程を含み、前記再結晶化は、

a) 化合物A又はその水和物若しくは溶媒和物を酢酸エチル及びエタノールの混合物に添加し、且つ約30℃ ~ 溶媒還流温度の範囲の温度まで加熱する工程；

b) 前記温度を維持しつつ、前記混合物に水を添加し、且つあらゆる沈殿物をろ別する工程；

c) 前記混合物にn-ヘプタンを添加し、結晶形態IIIを播種し、且つ前記温度を維持する工程；及び

d) 室温まで冷却して、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶形態の沈殿物を得る工程

を含み、水の量は、溶媒の総重量に対して約0.1重量/重量% ~ 約3.0重量/重量%である、プロセス。

【請求項 1 4】

前記温度は、約40℃ ~ 約55℃である、請求項 1 3 に記載のプロセス。

20

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶形態を調製するプロセスであって、化合物Aを再結晶化させる工程を含み、前記再結晶化は、

a) 化合物A又はその水和物若しくは溶媒和物を水及びイソプロピルアルコールの混合物に添加し、且つ約30℃ ~ 溶媒還流温度の範囲の温度まで加熱する工程；

b) 前記混合物にn-ヘプタンを添加し、結晶形態IIIを播種し、且つ前記温度を維持する工程；及び

c) 室温まで冷却して、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶形態の沈殿物を得る工程

30

を含み、水の量は、溶媒の総重量に対して約1.0重量/重量% ~ 約6.0重量/重量%である、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物A)ー水和物の結晶形態に関する。この結晶形態は、疾患、症候群、状態又は障害、特に癌及び免疫疾患が挙げられるが、これらに限定されないMALT1関連の疾患、症候群、状態又は障害の処置に有用であり得る。本発明は、そのような結晶形態を含む医薬組成物、そのような結晶形態を調製するプロセス並びにMALT1阻害剤と関連する癌及び自己免疫疾患、症候群、障害又は状態の処置のためのそのような結晶形態又は医薬組成物の使用にも関する。

40

【背景技術】

【0002】

MALT1(粘膜関連リンパ組織リンパ腫転座1)は、古典的なNFKBシグナル伝達経路の重要なメディエータである。MALT1は、唯一のヒトパラカスパーゼ(human paracaspase)であり、B細胞受容体(BCR)及びT細胞受容体(TCR)からのシグナルを伝達する。MALT1は、受容体活性化時に形成されるCBM複合体の活性サブユニットである。このCBM複合体は、下記の3種のタンパク質の複数のサブユ

50

ニットからなる：C A R D 1 1（カスパーゼ動員ドメインファミリメンバー11）、B C L 1 0（B細胞C L L / リンパ腫10）及びM A L T 1。M A L T 1は、下記の2つの機序によりN F K Bシグナル伝達に影響する：最初に、M A L T 1は、足場となるタンパク質として機能し、T R A F 6、T A B - T A K 1又はN E M O - I K K / 等のN F K Bシグナル伝達タンパク質を動員し、次に、M A L T 1は、システインプロテアーゼとして切断し、それによりR e l B、A 2 0又はC Y L D等のN F K Bシグナル伝達の負の調節因子が不活性化される。M A L T 1活性の最終的なエンドポイントは、F K B転写因子複合体の核移行及びF K Bシグナル伝達の活性化である（J a w o r s k i et al . , C e l l M o l L i f e S c i e n c e 2 0 1 6 . 7 3 , 4 5 9 - 4 7 3 ）。【0 0 0 3】

10

F K Bシグナル伝達の構成的活性化は、D L B C Lの比較的侵襲性の形態であるA B C - D L B C L（活性化B細胞様サブタイプのびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）の特徴である。D L B C Lは、非ホジキンリンパ腫（N H L）の最も一般的な形態であり、リンパ腫症例の約25%を占め、A B C - D L B C Lは、D L B C Lの約40%を構成する。A B C - D L B C L患者では、C D 7 9 A / B、C A R D 1 1、M Y D 8 8又はA 2 0等のシグナル伝達成分の変異により、N F K B経路活性化が引き起こされる（S t a u d t , C o l d S p r i n g H a r b P e r s p e c t B i o l 2 0 1 0 , 2 ; L i m et al , I m m u n o l R e v 2 0 1 2 , 2 4 6 , 3 5 9 - 3 7 8 ）。

【0 0 0 4】

20

B T K阻害剤（例えば、イブルチニブ）の使用により、A B C - D L B C LでのN F K Bシグナル伝達の阻害が有効であることが臨床的に概念実証されている。M A L T 1は、N F K Bシグナル伝達経路においてB T Kの下流に位置し、M A L T 1阻害剤は、イブルチニブに反応しないA B C - D L B C L患者（主にC A R D 1 1変異を有する患者）を標的とし、且つイブルチニブに対する耐性を獲得した患者を処置する可能性がある。

【0 0 0 5】

M A L T 1プロテアーゼの小分子ツール化合物阻害剤は、A B C - D L B C Lの前臨床モデルでの有効性が実証されている（F o n t a n et al . , C a n c e r C e l l 2 0 1 2 , 2 2 , 8 1 2 - 8 2 4 ; N a g e l et al . , C a n c e r C e l l 1 1 2 0 1 2 , 2 2 , 8 2 5 - 8 3 7 ）。興味深いことに、共有結合性触媒部位及びM A L T 1プロテアーゼ機能のアロステリック阻害剤が説明されており、これにより、このプロテアーゼの阻害剤が医薬品として有用であり得ることが示唆される（D e m e y e r et al . , T r e n d s M o l M e d 2 0 1 6 , 2 2 , 1 3 5 - 1 5 0 ）。

30

【0 0 0 6】

A P I 2 - M A L T 1融合オンコプロテインが生じる染色体転座は、M A L T（粘膜関連リンパ組織）リンパ腫で同定される最も一般的な変異である。A P I 2 - M A L T 1は、N F K B経路の強力な活性化因子である（R o s e b e c k et al . , W o r l d J B i o l C h e m 2 0 1 6 , 7 , 1 2 8 - 1 3 7 ）。A P I 2 - M A L T 1は、リガンドが結合したT N F受容体を模倣し、カノニカルN F K Bシグナル伝達の活性化の足場として作用するR I P 1のT R A F 2依存性ユビキチン化を促進する。さらに、A P I 2 - M A L T 1は、N F K B誘導性キナーゼ（N I K）を切断してその安定した構成的活性断片を生成し、それにより非カノニカルF K B経路を活性化することが示されている（R o s e b e c k et al . , S c i e n c e , 2 0 1 1 , 3 3 1 , 4 6 8 - 4 7 2 ）。

40

【0 0 0 7】

リンパ腫に加えて、M A L T 1は、自然免疫及び適応免疫で重要な役割を果たすことが示されている（J a w o r s k i M , et al . , C e l l M o l L i f e S c i . 2 0 1 6 ）。M A L T 1プロテアーゼ阻害剤は、多発性硬化症のマウスモデルであるマウス実験アレルギー性脳脊髄炎の疾患発症及び進行を減弱し得る（M c G u i r e et al . , J . N e u r o i n f l a m m a t i o n 2 0 1 4 , 1 1 , 1 2 4 ）。触媒的に不活性なM A L T 1変異体を発現するマウスは、辺縁帯のB細胞及びB 1 B細胞

50

の喪失を示し、且つT細胞及びB細胞の活性化及び増殖の減少を特徴とする全般的な免疫不全を示した。しかしながら、これらのマウスは、9～10週齢で自発性の多臓器自己免疫炎症も発症した。MALT1プロテアーゼ死滅ノックインマウスが耐性の喪失を示すが、従来のMALT1 KOマウスが示さない理由は、依然としてほとんど理解されていない。ある仮説は、MALT1プロテアーゼ死滅ノックインマウスでの不均衡な免疫恒常性が、T細胞及びB細胞の不完全な欠損により引き起こされる可能性があるが、免疫調節細胞の重度の欠損により引き起こされる可能性があることを示唆する (Jaworski et al., EMBO J. 2014; Gewies et al., Cell Reports 2014; Bornancin et al., J. Immunology 2015; Yu et al., PLOS One 2015)。同様に、ヒトでのMALT欠乏症は、複合免疫不全障害と関連している (McKinnon et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2014, 133, 1458-1462; Jabara et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2013, 132, 151-158; Punwani et al., J. Clin. Immunol. 2015, 35, 135-146)。遺伝子変異と薬理学的阻害との差違を考慮すると、MALT1プロテアーゼ死滅ノックインマウスの表現型は、MALT1プロテアーゼ阻害剤で処置された患者の表現型と異なる可能性がある。MALT1プロテアーゼ阻害による免疫抑制性T細胞の減少は、抗腫瘍免疫の増加の可能性により、癌患者にとって有益であり得る。

10

20

【0008】

そのため、MALT1阻害剤は、癌及び／又は免疫疾患に罹患している患者に治療上の利益をもたらし得る。

30

【0009】

参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2018/119036号パンフレットは、1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(国際公開第2018/119036号パンフレットでは化合物158として列挙されている)を含む、MALT1を阻害する化合物を開示している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの代替形態を提供する必要がある。

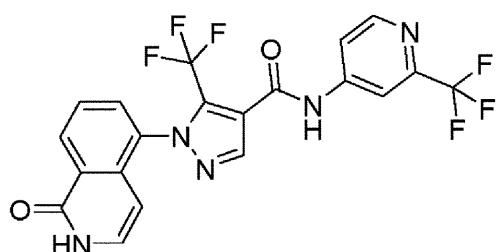
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物A)一水和物：

【化1】

40



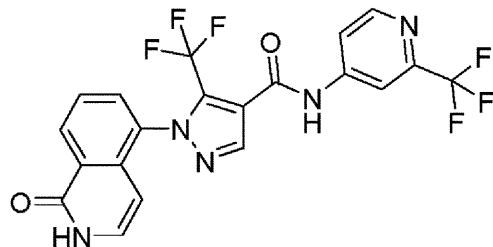
化合物A

50

の結晶形態 I II を対象とする。

【 0 0 1 2 】

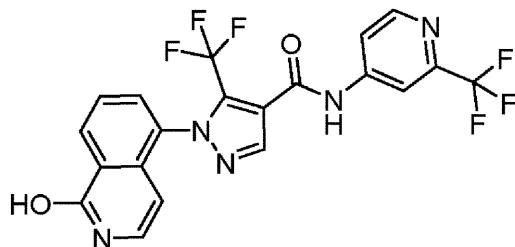
当業者は、化合物 A の他の互変異性配置が可能であることを認識するであろう。例えば、
【化 2】



10

は、別の互変異性配置

【化 3】



20

で生じ得ることが理解される。本発明に関連して、化合物 A の結晶形態において、化合物 A は、上記の互変異性配置のいずれか 1 つであり得るか、又はこれらの混合物（正確な互変異性配置は、不明である）であり得る。簡潔さのために、化合物の説明では、化合物 A の基の 1 つの可能な互変異性配置のみが利用されるが、化合物 A の結晶形態（例えば、化合物 A 一水和物の結晶形態 I II）では、化合物 A は、上記の互変異性配置の 1 つであり得るか、又はこれらの混合物であり得ることが当業者に明らかなはずである。

【 0 0 1 3 】

30

本発明の一実施形態は、化合物 A 一水和物の結晶形態 I II を含む医薬組成物を対象とする。

【 0 0 1 4 】

本発明は、薬学的に許容される担体、薬学的に許容される添加剤及び／又は薬学的に許容される希釈剤と、化合物 A 一水和物の結晶形態 I II とを含み、それからなり、且つ／又はそれから本質的になる医薬組成物も提供する。

【 0 0 1 5 】

40

同様に提供されるのは、医薬組成物を製造するプロセスであって、化合物 A 一水和物の結晶形態 I II と、薬学的に許容される単体、薬学的に許容される添加剤及び／又は薬学的に許容される希釈剤とを混合することを含み、それからなり、且つ／又はそれから本質的になるプロセスである。

【 0 0 1 6 】

本発明は、化合物 A 一水和物の結晶形態 I II を使用して、対象（例えば、哺乳動物及び／又はヒト）の疾患、症候群、状態又は障害を処置するか又は寛解させる方法であって、前記疾患、症候群、状態又は障害は、M A L T 1 の阻害によって影響され、癌及び／又は免疫疾患を含むが、これらに限定されない、方法をさらに提供する。

【 0 0 1 7 】

本発明は、薬物の調製での化合物 A 一水和物の結晶形態 I II の使用であって、この薬物は、M A L T 1 の阻害によって影響される疾患、症候群、障害又は状態（例えば、癌及び／又は免疫疾患）の処置のために調製される、使用も対象とする。

50

【 0 0 1 8 】

本発明の例は、リンパ腫、白血病、癌腫及び肉腫、例えば非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髓腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病（CML）、ヘアリーセル白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核球白血病、前骨髓球性白血病、赤白血病、脳（神経膠腫）、神経膠芽腫、乳癌、結腸直腸／結腸癌、前立腺癌、肺癌、例えば非小細胞、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、膀胱癌、肝癌、腎癌（kidney cancer）、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユイング肉腫、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽細胞腫、子宮頸癌、腎癌（renal cancer）、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、頬癌、口腔癌並びにGIST（消化管間質腫瘍）からなる群から選択されるMALT1媒介性疾患、症候群、状態又は障害を処置する方法であって、化合物A一水和物の結晶形態IIIの治療上有効な量を、それを必要とする対象に投与することを含み、それからなり、且つ／又はそれから本質的になる方法である。

【 0 0 1 9 】

別の実施形態では、本発明は、薬物としての使用のための化合物A一水和物の結晶形態IIIを対象とする。

【 0 0 2 0 】

別の実施形態では、本発明は、リンパ腫、白血病、癌腫及び肉腫、例えば非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髓腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病（CML）、ヘアリーセル白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核球白血病、前骨髓球性白血病、赤白血病、脳（神経膠腫）、神経膠芽腫、乳癌、結腸直腸／結腸癌、前立腺癌、肺癌、例えば非小細胞、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、膀胱癌、肝癌、腎癌（kidney cancer）、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユイング肉腫、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽細胞腫、子宮頸癌、腎癌（renal cancer）、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、頬癌、口腔癌並びにGIST（消化管間質腫瘍）からなる群から選択される、MALT1の阻害によって影響される疾患、症候群、状態又は障害の処置での使用のための化合物A一水和物の結晶形態IIIを対象とする。

【 0 0 2 1 】

別の実施形態では、本発明は、リンパ腫、白血病、癌腫及び肉腫、例えば非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髓腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病（CML）、ヘアリーセル白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核球白血病、前骨髓球性白血病、赤白血病、脳（神経膠腫）、神経膠芽腫、乳癌、結腸直腸／結腸癌、前立腺癌、肺癌、例えば非小細胞、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、膀胱癌、肝癌、腎癌（kidney cancer）、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユイ

10

20

30

40

50

ング肉腫、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽細胞腫、子宮頸癌、腎癌（renal cancer）、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、頬癌、口腔癌並びにGIST（消化管間質腫瘍）からなる群から選択される、MALT1の阻害によって影響される疾患、症候群、状態又は障害の処置のための、化合物A—水和物の結晶形態IIIを含む組成物を対象とする。

【0022】

別の実施形態では、本発明は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）及び粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫からなる群から選択される、MALT1の阻害によって影響される疾患、症候群、状態又は障害の処置のための、化合物A—水和物の結晶形態IIIを含む組成物を対象とする。

10

【0023】

本発明のある実施形態は、MALT1の阻害によって影響される免疫疾患の処置のための、化合物A—水和物の結晶形態IIIを含む組成物であって、この免疫疾患として、自己免疫障害及び炎症性障害、例えば関節炎、炎症性腸疾患、胃炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、クローン病、セリアック病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、リウマチ熱、痛風、臓器拒絶反応又は移植片拒絶反応、慢性同種移植片拒絶反応、急性又は慢性の移植片対宿主病、皮膚炎、例えばアトピー、皮膚筋炎、乾癬、ベーチェット病、ぶどう膜炎、重症筋無力症、グレーブス病、橋本甲状腺炎、シェーグレン症候群、水疱症、抗体媒介性血管炎症候群、免疫複合体脈管炎、アレルギー性疾患、喘息、気管支炎、慢性障害肺疾患（COPD）、囊胞性纖維症、肺炎、肺疾患、例えば浮腫、塞栓症、纖維症、サルコイドーシス、高血圧及び気腫、ケイ肺症、呼吸不全、急性呼吸促迫症候群、BENT病、ベリリウム症並びに多発性筋炎が挙げられるが、これらに限定されない、組成物を対象とする。

20

【0024】

別の実施形態では、本発明は、関節リウマチ（RA）、乾癬性関節炎（PsA）、乾癬（Psoriasis）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、全身性エリテマトーデス（SLE）、喘息及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される、MALT1の阻害によって影響される疾患、症候群、状態又は障害の処置のための、化合物A—水和物の結晶形態IIIを含む組成物を対象とする。

30

【0025】

本発明は、化合物A—水和物の結晶形態IIIの調製も対象とする。

【0026】

概要及び下記の詳細な説明は、添付の図面と併せて読むとさらに理解される。本発明を説明する目的のために、本発明の例示的な実施形態が図面に示されているが、本発明は、この図面の具体的な開示に限定されるものではない。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】化合物A—水和物、形態IIIのX線粉末回折パターン（XRPD）パターンである。

40

【図2】化合物A—水和物、形態IIIの示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムである。

【図3】化合物A—水和物、形態IIIの熱重量分析（TGA）曲線である。

【図4】化合物A—水和物、形態IIIの動的蒸気吸着（DVS）等温線プロットである。

【図5】化合物A—水和物、形態IIIの質量プロットでのDVS変化である。

【図6】化合物A—水和物、形態IIIの赤外線（IR）スペクトルである。

【図7】化合物A水和物、形態IのXRPDパターンである。

【図8】化合物A水和物、形態IのDSCサーモグラムである。

【図9】化合物A水和物、形態IのTGA曲線である。

50

【図10】化合物A水和物、形態IのDVS等温線プロットである。

【図11】化合物A水和物、形態Iの質量プロットでのDVS変化である。

【図12】化合物A水和物、形態IのIRスペクトルである。

【発明を実施するための形態】

【0028】

本開示は、下記の用語集及び結論となる実施例を含む下記の説明への参照によってより詳細に理解され得る。本明細書では、明確にするために別々の態様に関連して説明されている本開示の結晶形態、組成物及び方法の特定の特徴は、単一の態様における組み合わせでも提供され得ることを理解すべきである。逆に、簡潔にするために、単一の態様に関連して説明されている本開示の結晶形態、組成物及び方法の様々な特徴は、別々に又は任意の下位の組み合わせでも提供され得る。

10

【0029】

本明細書で示される定量的表現の一部は、用語「約」で修飾されていない。用語「約」が明示的に使用されているかどうかに関わらず、本明細書で示される全ての量は、実際に示される値を表すことが意図されており、そのような所与の値に関する実験条件及び/又は測定条件に起因する近似値を含む、当業者の知識に基づいて合理的に推論されるであろうそのような所与の値への近似値を表すことも意図されていることを理解されたい。

【0030】

本明細書の説明及び特許請求の範囲の全体を通して、単語「含む（comprise）」及び「含有する」並びにこれらの単語の変形（例えば、「含んでいる」と「含む（comprises）」）は、「含むが、限定されない」を意味し、他の構成要素を除外することを意図されていない（除外しない）。

20

【0031】

本開示の目的のために、用語「結晶形態」及び「多形」は、同義である。本明細書では、結晶形態の特徴付け情報が提供される。特定の形態の存在の立証に十分であると当業者が認識するであろう特徴付け情報の任意の部分を使用して、特定の形態の決定を達成し得ることを理解すべきである。例えば、特徴的なピークがたとえ単一であっても、特定の形態が存在することを当業者が理解するのに十分であり得る。

【0032】

用語「単離形態」は、別の化合物、溶媒系又は生物学的環境とのあらゆる混合物から分離されている形態で存在する化合物を指す。本発明のある実施形態では、結晶形態は、単離形態で存在する。

30

【0033】

用語「室温」（RT）は、約15～約30の温度を指し、具体的には約20～約30の温度を指す。好ましくは、室温は、約25の温度である。

【0034】

角度2（2シータ）として付与された1つ又は複数のXRDピークを使用して結晶形態が同定される場合、別途表されない限り、2値のそれぞれは、所与の値±0.2度を意味すると理解される。

40

【0035】

示差走査熱量測定サーモグラム（DSC）曲線からの1つ又は複数の温度（例えば、吸熱転移の開始、融解等）を使用して結晶形態が同定される場合、別途表されない限り、温度値のそれぞれは、所与の値±2を意味すると理解される。

【0036】

用語「播種する」は、結晶化又は再結晶を開始させるため、溶液又は混合物への結晶物質の添加を指す。

【0037】

化合物Aは、溶媒和物として存在し得る。「溶媒和物」は、水との溶媒和物（即ち水和物）であり得るか、又は一般的な有機溶媒との溶媒和物であり得る。

【0038】

50

化合物A一水和物の結晶形態ⅠⅡⅠは、実質的に純粋な形態で提供され得、単離結晶形態における不純物のモルパーセントは、約5モルパーセント未満であり、好ましくは約2モルパーセント未満であり、より好ましくは約0.5モルパーセントであり、最も好ましくは約0.1モルパーセント未満である。本発明のある実施形態では、化合物A一水和物の結晶形態ⅠⅡⅠは、実質的に純粋な形態として存在する。

【0039】

本明細書で同様に提供されるのは、化合物A一水和物の結晶形態ⅠⅡと、化合物A又はその溶媒和物の1種又は複数の追加の形態との混合物としての化合物Aである化合物Aの少なくとも特定の重量百分率は、化合物A一水和物の結晶形態ⅠⅡⅠであり得る。特定の重量百分率として、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%及び99.9%が挙げられる。本化合物の特定の重量百分率が結晶一水和物の形態ⅠⅡⅠである場合、この化合物の残りは、化合物Aの非結晶形態、結晶化合物A水和物の形態Ⅰ、化合物Aの1種若しくは複数の他の結晶形態又はこれらの混合物であり得る。

【0040】

「薬学的に許容される」は、動物（より具体的にはヒト）での使用のための連邦政府若しくは州政府の規制機関による承認若しくは承認の見込みを意味するか、又は米国以外の国における対応する機関による承認若しくは承認の見込みを意味するか、又は米国薬局方若しくは他の一般に認められた薬局方で列挙されていることを意味する。

【0041】

用語「対象」は、処置、観察又は実験の目的物となっている動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0042】

用語「治療上有効な量」は、研究者、獣医、医師又は他の臨床医により求められている組織系、動物又はヒトでの生物学的反応又は医薬的反応（例えば、酵素若しくはタンパク質の活性の減少若しくは阻害又は症状の寛解、状態の軽減、疾患進行の遅延（slowing）若しくは遅延（delaying）、又は疾患の予防）を誘発する、活性化合物又は医薬品（例えば、本発明の結晶形態）の量を指す。

【0043】

一実施形態では、用語「治療上有効な量」は、対象に投与された場合、(1)(i) MALT1により媒介されるか；又は(ii) MALT1活性と関連しているか；又は(iii) MALT1の（正常な若しくは異常な）活性を特徴とする状態、又は障害、又は疾患を少なくとも部分的に軽減し、阻害し、予防し、且つ／又は寛解させるのに有効であるか；又は(2) MALT1の活性を減少させるか若しくは阻害するのに有効であるか；又は(3) MALT1の発現を減少させるか若しくは阻害するのに有効であるか；又は(4) MALT1のタンパク質レベルを変更するのに有効である、本発明の結晶形態の量を指す。

【0044】

用語「組成物」は、治療上有効な量で特定の成分を含む生成物並びに特定の量での特定の成分の組み合わせから直接的又は間接的に得られる任意の生成物を指す。

【0045】

用語「MALT1媒介性」は、MALT1の非存在下で生じる可能性があるが、MALT1の存在下で生じ得るあらゆる疾患、症候群、状態又は障害を指す。MALT1により媒介される疾患、症候群、状態又は障害の適切な例として下記が挙げられるが、これらに限定されない：リンパ腫、白血病、癌腫及び肉腫、例えば非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞NHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBC）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髓腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ワルデンシュトレーモマクログロブリン血症、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病（CML）、

10

20

30

40

50

ヘアリーセル白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核球白血病、前骨髓球性白血病、赤白血病、脳（神経膠腫）、神経膠芽腫、乳癌、結腸直腸 / 結腸癌、前立腺癌、肺癌、例えば非小細胞、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、胰癌、肝癌、腎癌（kidney cancer）、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユーリング肉腫、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽細胞腫、子宮頸癌、腎癌（renal cancer）、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、頬癌、口腔癌並びにGIST（消化管間質腫瘍）。

【0046】

本明細書で使用される場合、用語「MALT1阻害剤」は、MALT1の少なくとも1つの状態、症状、障害及び／又は疾患を阻害又は軽減する薬剤を指す。 10

【0047】

本明細書で使用される場合、別途注記されない限り、（MALT1の阻害によって影響される疾患、症候群、状態又は障害を指す場合の）用語「影響する」又は「影響される」は、前記疾患、症候群、状態若しくは障害の1つ若しくは複数の症状若しくは徴候の頻度及び／若しくは重症度の低下を含み；並びに／又は前記疾患、症候群、状態若しくは障害の1つ若しくは複数の症状若しくは徴候の発生又はこの疾患、状態、症候群若しくは障害の発生の予防を含む。

【0048】

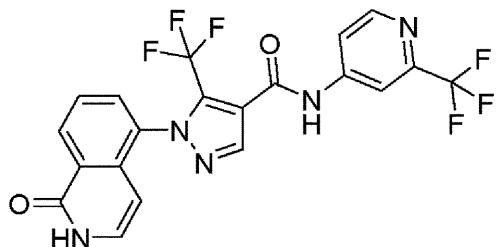
本明細書で使用される場合、任意の疾患、状態、症候群又は障害の用語「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、一実施形態では、この疾患、状態、症候群又は障害の寛解（即ちこの疾患又はその臨床症状の少なくとも1つの発生の遅延、又は抑止、又は軽減）を指す。別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、患者が認識し得ないものを含む少なくとも1つの身体パラメータの軽減又は寛解を指す。さらなる実施形態では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、疾患、状態、症候群又は障害の身体的な（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的な（例えば、身体パラメータの安定化）又は両方のいずれかの調節を指す。さらに別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、疾患、状態、症候群又は障害の発症、又は発生、又は進行の予防又は遅延を指す。 20

【0049】

化合物A水和物の結晶形態I

1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドは、下記の構造

【化4】



化合物A

を有し、本明細書では「化合物A」と識別される。

【0050】

化合物Aは、例えば、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2018/119036号パンフレットの実施例158で説明されているのに類似する手順により調製され得る。実施例158の手順により、化合物A水和物の結晶形態Iが生成されると決定されて

30

30

40

50

いる。形態Ⅰは、吸湿挙動を示す。

【0051】

形態Ⅰは、X線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。このX線粉末回折パターンを、1.5406の波長で銅K-アルファX線を使用して得ることができる。

【0052】

このX線粉末回折パターンは、8.4、12.7、13.3及び16.7度の2シータ±0.2度の2シータにおいてピークを含む。このX線粉末回折パターンは、6.7、10.0、10.7、12.0、12.3、13.5、14.1、14.6、15.4、15.6、16.0、18.1、18.4、19.2、20.0、20.3、21.1、22.0及び24.9度の2シータ±0.2度の2シータから選択される少なくとも1つのピークをさらに含み得る。
10

【0053】

形態Ⅰは、表1で同定されたピークから選択される4個、5個、6個、7個、8個、9個又はより多くのピークを有するX線粉末回折パターンによってさらに特徴付けられ得る。

【0054】

形態Ⅰは、表1で同定されたピークを含むX線粉末回折パターンによってさらに特徴付けられ得、これらのピークの相対強度は、約2%超であり、好ましくは約5%超であり、より好ましくは約10%超であり、より好ましくは約15%超である。

【0055】

形態Ⅰは、実質的に図7に示されるX線粉末回折パターンによってさらに特徴付けられ得る。
20

【0056】

形態Ⅰは、66のオンセット温度及び99におけるピーク温度を有する吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム(DSC)によっても特徴付けられ得る。このDSCは、145のオンセット温度及び157のピーク温度を有する第2の吸熱を含み得る。形態Ⅰは、実質的に図8に示されるDSCによって特徴付けられ得る。

【0057】

形態Ⅰは、熱重量分析(TGA)によってさらに特徴付けられ得る。形態Ⅰは、実質的に図9に示されるTGA曲線を示し得る。

【0058】

形態Ⅰは、動的蒸気吸着(DVS)によってさらに特徴付けられ得る。形態Ⅰは、実質的に図10に示すDVS等温線プロットを示し得る。
30

【0059】

化合物Aー水和物の結晶形態ⅡⅡ

形態ⅡⅡは、非吸湿挙動(80%相対湿度で0.2%未満の水の取り込み)を示す。水和物の形態Ⅰと異なり、形態ⅡⅡは、低い相対湿度(例えば、20%以下の相対湿度)で水の喪失を回避する。これらは、原薬(具体的には固体剤形に意図されたもの)で望ましい特性である。含水量の変動が回避される場合、(例えば、製剤又は投与形態を調製する場合に)化合物Aの正確な量を分注し得、且つ秤量誤差を回避し得る。

【0060】

形態ⅡⅡは、X線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。このX線粉末回折パターンを、1.5406の波長で銅K-アルファX線を使用して得ることができる。

【0061】

このX線粉末回折パターンは、16.4、23.7及び25.7度の2シータ±0.2度の2シータにおいてピークを含む。このX線粉末回折パターンは、13.6、17.9、22.6、24.5、25.2及び27.1度の2シータ±0.2度の2シータにおいてピークをさらに含み得る。このX線粉末回折パターンは、8.3、8.6、11.5、14.0、15.4、17.5、19.7、22.0、22.2、24.0及び29.9度の2シータ±0.2度の2シータから選択される少なくとも1つのピークをさらに含み得る。
40
50

【 0 0 6 2 】

この X 線粉末回折パターンは、 8 . 3 、 8 . 6 、 1 1 . 5 、 1 3 . 6 、 1 4 . 0 、 1 5 . 4 、 1 6 . 4 、 1 7 . 5 、 1 7 . 9 、 1 9 . 7 、 2 2 . 6 、 2 3 . 7 、 2 4 . 5 、 2 5 . 2 、 2 5 . 7 及び 2 7 . 1 度の 2 シータ \pm 0 . 2 度の 2 シータにおいてピークを含み得る。

【 0 0 6 3 】

この X 線粉末回折パターンは、 1 1 . 5 、 1 6 . 4 、 1 9 . 7 、 2 3 . 7 及び 2 5 . 7 度の 2 シータ \pm 0 . 2 度の 2 シータにおいてピークを含み得る。

【 0 0 6 4 】

形態 I II は、表 2 で同定されたピークから選択される 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個又はより多くのピークを有する X 線粉末回折パターンによってさらに特徴付けられ得る。化合物 A 一水和物の形態 I II は、表 2 で同定されたピークを含む X 線粉末回折パターンによってさらに特徴付けられ得、これらのピークの相対強度は、約 2 % 超であり、好ましくは約 5 % 超であり、より好ましくは約 10 % 超であり、より好ましくは約 15 % 超である。しかしながら、当業者は、これらのピークの相対強度が、様々な試料と、同一の試料に対する様々な測定との間で変動し得ることを理解するであろう。10

【 0 0 6 5 】

形態 I II は、実質的に図 1 に示される X 線粉末回折パターンによってさらに特徴付けられ得る。

【 0 0 6 6 】

形態 I II は、 1 4 2 のオンセット温度及び 1 5 8 におけるピーク温度を有する吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラム (D S C) によっても特徴付けられ得る。形態 I II は、実質的に図 2 に示される示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられ得る。20

【 0 0 6 7 】

形態 I II は、熱重量分析 (T G A) によってさらに特徴付けられ得る。形態 I II は、実質的に図 3 に示される T G A 曲線を示し得る。

【 0 0 6 8 】

形態 I II は、 D V S によってさらに特徴付けられ得る。形態 I II は、実質的に図 4 に示す D V S 等温線プロットを示し得る。図 4 の D V S 等温線プロットは、形態 I II が非吸湿性であることを示す。30

【 0 0 6 9 】**形態 I II の調製**

化合物 A 一水和物の形態 I II は、適切に選択された溶媒混合物からの化合物 A 又はその水和物若しくは溶媒和物（例えば、化合物 A 水和物の形態 I ）の再結晶によって調製され得る。

【 0 0 7 0 】

化合物 A 一水和物の形態 I II は、 a) 化合物 A 又はその水和物若しくは溶媒和物を酢酸エチル及びエタノールの混合物に添加し、且つ約 3 0 ~ 溶媒還流温度の範囲の温度まで加熱する工程； b) 前記温度を維持しつつ、この混合物に水を添加し、且つあらゆる沈殿物をろ別する工程； c) この混合物に n - ヘプタンを添加し、結晶形態 I II を播種し、且つ前記温度を維持する工程；及び d) 室温まで冷却して、この結晶形態の沈殿物を得る工程を含むプロセスであって、水の量は、溶媒の総重量に対して約 0 . 1 重量 / 重量 % ~ 約 3 重量 / 重量 % であり、具体的には、水の量は、溶媒の総重量に対して約 1 . 0 重量 / 重量 % ~ 約 3 重量 / 重量 % である、プロセスによって調製され得る。40

【 0 0 7 1 】

ある実施形態では、水の量は、溶媒の総重量に対して少なくとも 0 . 3 重量 / 重量 % であり、具体的には 0 . 4 重量 / 重量 % であり、より具体的には少なくとも 0 . 8 重量 / 重量 % であり、さらにより具体的には少なくとも 1 . 0 重量 / 重量 % である。ある実施形態では、水の量は、反応混合物の総質量に対して少なくとも 0 . 3 重量 / 重量 % であり、具体

的には 0 . 4 重量 / 重量 % であり、具体的には少なくとも 0 . 8 重量 / 重量 % であり、さらにより具体的には少なくとも 1 . 0 重量 / 重量 % である。ある実施形態では、この反応混合物は、化合物 A の量の 0 . 0 3 8 倍を超える水の量を含むべきである。

【 0 0 7 2 】

ある実施形態では、水の量は、溶媒の総重量に対して最大 3 . 0 重量 / 重量 % 、 2 . 5 重量 / 重量 % 、 2 . 0 重量 / 重量 % 、 1 . 5 重量 / 重量 % 又は 1 . 0 重量 / 重量 % である。

【 0 0 7 3 】

ある実施形態では、水の量は、溶媒の総重量に対して 1 . 0 重量 / 重量 % である。ある実施形態では、水の量は、溶媒の総重量に対して約 0 . 3 重量 / 重量 % ~ 約 1 . 5 重量 / 重量 % である。ある実施形態では、水の量は、溶媒の総重量に対して 0 . 3 重量 / 重量 % ~ 1 . 5 重量 / 重量 % である。10

【 0 0 7 4 】

代わりに、化合物 A 一水和物の形態 I II は、 a) 化合物 A 又はその水和物若しくは溶媒和物を水及びイソプロピルアルコールの混合物に添加し、且つ約 30 ℃ ~ 溶媒還流温度の範囲の温度まで加熱する工程； b) この混合物に n - ヘプタンを添加し、結晶形態 I II を播種し、且つ前記温度を維持する工程；及び c) 室温まで冷却して、この結晶形態の沈殿物を得る工程を含むプロセスであって、水の量は、溶媒の総重量に対して約 1 . 0 重量 / 重量 % ~ 約 6 . 0 重量 / 重量 % である、プロセスによって調製され得る。

【 0 0 7 5 】

ある実施形態では、水の量は、溶媒の総重量に対して少なくとも 2 . 0 重量 / 重量 % であり、具体的には 2 . 5 重量 / 重量 % であり、より具体的には少なくとも 2 . 8 重量 / 重量 % であり、さらにより具体的には少なくとも 3 . 0 重量 / 重量 % である。ある実施形態では、水の量は、反応混合物の総質量に対して少なくとも 2 . 0 重量 / 重量 % であり、具体的には 2 . 5 重量 / 重量 % であり、より具体的には少なくとも 2 . 8 重量 / 重量 % であり、さらにより具体的には少なくとも 3 . 0 重量 / 重量 % である。20

【 0 0 7 6 】

ある実施形態では、水の量は、溶媒の総重量に対して最大 5 . 5 重量 / 重量 % 、 5 . 0 重量 / 重量 % 、 4 . 5 重量 / 重量 % 、 4 . 0 重量 / 重量 % 又は 3 . 5 重量 / 重量 % である。

【 0 0 7 7 】

ある実施形態では、水の量は、溶媒の総重量に対して 3 . 5 重量 / 重量 % である。ある実施形態では、水の量は、溶媒の総重量に対して約 2 . 0 重量 / 重量 % ~ 約 5 . 0 重量 / 重量 % である。ある実施形態では、水の量は、溶媒の総重量に対して 2 . 0 重量 / 重量 % ~ 5 . 0 重量 / 重量 % である。30

【 0 0 7 8 】

当業者は、反応混合物中に十分な水が存在しなければならないこと及び水の具体的な最小量が化合物 A の量に依存することを理解するであろう。含水量が高すぎる場合、化合物 A の形態 I II の代わりに化合物 A の形態 I が生じる可能性があり、この場合、含水量を減少させなければならない。

【 0 0 7 9 】

上記の説明で言及された溶媒の総重量は、化合物 A 又はその水和物（例えば、一水和物）若しくは溶媒和物の形態 I II が可溶な溶媒の総重量を指し、抗溶媒（水及び n - ヘプタン）を含まない。40

【 0 0 8 0 】

当業者は、形態 I II の調製において出発物質として使用される化合物 A が水和物である場合、この系では、特定の量の水がこの出発物質から既に利用可能であることも理解するであろう。代わりに、出発物質として化合物 A の非水和溶媒和物が使用される場合、必要な重量 / 重量 % に達するにより多くの水を混合物に添加しなければならないことが当業者に明らかであろう。

【 0 0 8 1 】

化合物 A 又はその水和物若しくは溶媒和物は、結晶性水和物の形態 I を含み得る。本明細50

書で説明されているプロセスで混合物を加熱する温度は、約40～約55であり得る。工程a)では、混合物を少なくとも30分又は少なくとも1時間にわたり加熱し得る。n-ヘプタンを添加する工程では、結晶形態III播種材料をn-ヘプタン添加後に混合物に添加し得、温度を少なくとも4時間にわたり維持し得る。n-ヘプタンの追加分を少なくとも5時間、具体的には少なくとも8時間、より具体的には少なくとも10時間かけて緩やかに添加し得る。混合物を室温まで冷却する工程では、この混合物を少なくとも12時間にわたり室温で攪拌し得る。

【0082】

本明細書で説明されているプロセスは、沈殿物をろ別し、前記沈殿物をn-ヘプタンで洗浄する工程をさらに含み得る。このプロセスは、任意選択的に、約45～約55の温度において真空下でこの沈殿物を乾燥させる工程をさらに含み得る。10

【0083】

化合物A一水和物の形態IIIは、a)化合物A又はその水和物若しくは溶媒和物を酢酸エチル又は酢酸イソプロピルに添加する工程；及びb)得られた懸濁液を約30～溶媒還流温度の範囲の温度で攪拌して、化合物Aの結晶性一水和物、形態IIIの沈殿物を得る工程を含むプロセスによって調製され得る。化合物A又はその水和物若しくは溶媒和物は、結晶性水和物の形態Iを含み得る。

【0084】

この混合物を加熱する温度は、約40～約溶媒還流温度であり得るか、又は約50～約溶媒還流温度であり得る。この混合物を加熱する温度は、約60であり得る。この懸濁液を少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日又は少なくとも5日にわたり攪拌し得る。20

【0085】

このプロセスは、沈殿物をろ別する工程c)をさらに含み得る。このプロセスは、任意選択的に、約45～約55の温度において真空下でこの沈殿物を乾燥させる工程d)をさらに含み得る。

【0086】

代わりに、化合物A一水和物の形態IIIは、a)化合物A又はその水和物若しくは溶媒和物を水及びイソプロピルアルコールの混合物に添加する工程；及びb)得られた懸濁液を約30～溶媒還流温度の範囲の温度で攪拌して、化合物Aの結晶性一水和物、形態IIIの沈殿物を得る工程を含むプロセスによって調製され得る。化合物A又はその水和物若しくは溶媒和物は、結晶性水和物の形態Iを含み得る。この混合物を加熱する温度は、約40～約溶媒還流温度であり得るか、又は約50～約溶媒還流温度であり得る。30

【0087】

この混合物を加熱する温度は、約60であり得る。この懸濁液を少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日又は少なくとも5日にわたり攪拌し得る。

【0088】

このプロセスは、沈殿物をろ別する工程c)をさらに含み得る。このプロセスは、任意選択的に、約45～約55の温度において真空下でこの沈殿物を乾燥させる工程d)をさらに含み得る。40

【0089】

組成物

本発明の実施形態の化合物を単独で投与し得るにもかかわらず、この化合物は、一般的には、意図された投与経路及び標準的な薬学的実践又は獣医学的実践に関して選択された薬学的に許容される担体、薬学的に許容される添加剤及び／又は薬学的に許容される希釈剤との混合物で投与されるであろう。そのため、本発明の特定の実施形態は、化合物A一水和物の結晶形態IIIと、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、薬学的に許容される添加剤及び／又は薬学的に許容される希釈剤とを含む医薬組成物及び獣医用組成物を対象とする。

【0090】

10

20

30

40

50

例として、本発明の実施形態の医薬組成物では、化合物A一水和物の結晶形態IIIを任意の適切な結合剤、潤滑剤、懸濁化剤、コーティング材、可溶化剤及びこれらの組み合わせと混合し得る。

【0091】

本発明の結晶形態を含む固体経口剤形（例えば、錠剤又はカプセル剤）は、必要に応じて一度に少なくとも1つの剤形で投与され得る。この結晶形態を徐放性製剤で投与することも可能である。

【0092】

本結晶形態を投与し得るさらなる経口形態として、エリキシル剤、溶剤、シロップ剤及び懸濁剤が挙げられ、それぞれは、着香剤及び着色剤を任意選択的に含む。

10

【0093】

代わりに、本結晶形態を吸入（気管内若しくは鼻腔内）で投与し得るか、又は座薬若しくはペッサリーの形態で投与し得るか、又はローション、溶液、クリーム、軟膏若しくは散布剤の形態で局所的に投与し得る。例えば、この結晶形態は、ポリエチレングリコール又は流動パラフィンの水性エマルションを含み、それからなり、且つ／又はそれから本質的になるクリームに組み込まれ得る。この結晶形態は、クリームの約1重量%～約10重量%の濃度において、必要に応じて任意の安定剤及び保存料と一緒にワックス又は軟質パラフィンベースを含み、それからなり、且つ／又はそれから本質的になる軟膏にも組み込まれ得る。投与の代替手段として、皮膚パッチ又は経皮パッチを使用することによる経皮投与が挙げられる。

20

【0094】

本発明の医薬組成物（及び結晶性一水和物の形態IIIのみ）はまた、非経口注射され得、例えば陰茎海綿体内、静脈内、筋肉内、皮下、皮内又は髄腔内に注射され得る。この場合、この組成物は、適切な担体、適切な添加剤及び適切な希釈剤の少なくとも1つも含むであろう。

【0095】

非経口投与の場合、本発明の医薬組成物は、無菌水溶液であって、他の物質（例えば、この溶液を血液と等張にするのに十分な塩及び単糖）を含み得る無菌水溶液の形態で使用することが最良である。

30

【0096】

頸側投与又は舌下投与の場合、本発明の医薬組成物は、従来の方法で製剤化され得る錠剤又はロゼンジ剤の形態で投与され得る。

【0097】

さらなる例として、活性医薬成分として本結晶形態を含む医薬組成物は、従来の医薬配合技術に従い、この結晶形態と、薬学的に許容される担体、薬学的に許容される希釈剤及び／又は薬学的に許容される添加剤とを混合することによって調製され得る。これらの担体、添加剤及び希釈剤は、所望の投与経路（例えば、経口、非経口等）に応じて多様な形態を取り得る。そのため、液体経口調製物（例えば、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤及び溶剤）の場合、適切な担体、添加剤及び希釈剤として、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、保存料、安定剤、着色剤及び同様のものが挙げられ、固体経口調製物（例えば、散剤、カプセル剤及び錠剤）の場合、適切な担体、添加剤及び希釈剤として、デンブン、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤及び同様のものが挙げられる。固体経口調製物は、任意選択的に、糖等の物質でコーティングされ得るか、又は吸収及び崩壊の主要部位を調整するために腸溶コーティングされ得る。非経口投与の場合、これらの担体、添加剤及び希釈剤として、通常、無菌水が挙げられ、組成物の溶解性及び保存を高めるために他の成分を添加し得る。可溶化剤及び保存料等の適切な添加剤と一緒に水性担体を利用して、注射可能な懸濁液又は溶液も調製し得る。

40

【0098】

化合物A一水和物の結晶形態III又はその医薬組成物の治療上有効な量として、平均的な（70kgの）ヒトの場合に1日当たり約1～約（4×）のレジメンで約0.1mg～

50

約 3 0 0 0 m g の用量範囲又はこの範囲内の任意の特定の量若しくは範囲、具体的には約 1 m g ~ 約 1 0 0 0 m g の用量範囲又はこの範囲内の任意の特定の量若しくは範囲、又はより具体的には約 1 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の用量範囲又はこの範囲内の任意の特定の量若しくは範囲の活性な医薬成分が挙げられるが、前記結晶形態の治療上有効な量は、処置される疾患、症候群、状態及び障害によって異なることが当業者に明らかである。

【 0 0 9 9 】

経口投与の場合、医薬組成物は、具体的には、約 1 . 0 、約 1 0 、約 5 0 、約 1 0 0 、約 1 5 0 、約 2 0 0 、約 2 5 0 及び約 5 0 0 ミリグラムの化合物 A 一水和物の結晶形態 I I I を含む錠剤の形態で提供される。

10

経口投与の場合、医薬組成物は、具体的には、約 1 . 0 、約 1 0 、約 5 0 、約 1 0 0 、約 1 5 0 、約 2 0 0 、約 2 5 0 及び約 5 0 0 ミリグラムの化合物 A 一水和物の結晶形態 I I I を含むカプセル剤の形態で提供される。

【 0 1 0 0 】

本発明のある実施形態は、約 2 5 m g ~ 約 5 0 0 m g の量で化合物 A 一水和物の結晶形態 I I I を含む、経口投与のための医薬組成物を対象とする。

【 0 1 0 1 】

有利には、化合物 A 一水和物の結晶形態 I I I を 1 日 1 回の用量で投与し得るか、又は 1 日当たりの総投与量を 1 日当たり 2 回、3 回及び 4 回の分割用量で投与し得る。

20

【 0 1 0 2 】

投与される結晶形態の最適な投与量は、容易に決定され得、且つ使用される特定の化合物、投与様式、調製物の強度及び疾患、症候群、状態又は障害の発達により変わるであろう。加えて、処置される特定の対象と関連する要因（例えば、対象の性別、年齢、体重、食事及び投与時間）により、適切な治療レベル及び所望の治療効果を達成するために用量を調整する必要が生じるであろう。そのため、上記の投与量は、平均的な場合の例示である。当然のことながら、より高い投与量範囲又はより低い投与量範囲がメリットである個々の例が存在し得、そのようなものは、本発明の範囲内である。

【 0 1 0 3 】

処置方法

化合物 A 一水和物の結晶形態 I I I を、それを必要とする対象にとってこの結晶形の使用が必要である場合には常に、前述の組成物及び投与レジメンのいずれかで投与し得るか、又は当技術分野で確立された組成物及び投与レジメンにより投与し得る。

30

【 0 1 0 4 】

結晶形態 I I I は、M A L T 1 の阻害によって影響される疾患、症候群、状態又は障害の処置、寛解及び／又は予防の方法で有用である。そのような方法は、化合物 A 一水和物の結晶形態 I I I の治療上有効な量を、そのような処置、寛解及び／又は予防を必要とする対象（例えば、動物、哺乳動物及びヒト）に投与することを含み、それからなり、且つ／又はそれから本質的になる。

【 0 1 0 5 】

本発明の一実施形態は、それを必要とする対象（例えば、そのような処置を必要とする動物、哺乳動物及びヒト）の M A L T 1 依存性又は M A L T 1 媒介性疾患又は状態を処置する方法であって、化合物 A 一水和物の結晶形態 I I I の治療上有効な量をこの対象に投与することを含む方法を対象とする。

40

【 0 1 0 6 】

別の実施形態では、M A L T 1 依存性又は M A L T 1 媒介性疾患又は状態は、造血起源の癌又は固形腫瘍（例えば、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫及び他の B 細胞リンパ腫）から選択される。

【 0 1 0 7 】

具体的には、化合物 A 一水和物の結晶形態 I I I は、疾患、症候群、状態又は障害（例えば、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（D L B C L ）、マントル細胞リンパ腫（M C L ）

50

、濾胞性リンパ腫（F L）及び粘膜関連リンパ組織（M A L T）リンパ腫）の処置又は寛解に有用である。

【0109】

より具体的には、化合物A一水和物の結晶形態I I Iは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）、マントル細胞リンパ腫（M C L）、濾胞性リンパ腫（F L）及び粘膜関連リンパ組織（M A L T）リンパ腫の処置又は寛解であって、前記結晶形態の治療上有効な量を、それを必要とする対象に投与することを含む処置又は寛解に有用である。

【0110】

さらに、化合物A一水和物の結晶形態I I Iは、関節リウマチ（R A）、乾癬性関節炎（P s A）、乾癬（P s o）、潰瘍性大腸炎（U C）、クローン病、全身性エリテマトーデス（S L E）、喘息及び慢性閉塞性肺疾患（C O P D）からなる群から選択される免疫学的な疾患、症候群、障害又は状態の処置又は寛解に有用である。

10

【0111】

ある実施形態では、化合物A一水和物の結晶形態I I I（M A L T 1阻害剤）による処置から利益を受け得る癌として下記が挙げられるが、これらに限定されない：リンパ腫、白血病、癌腫及び肉腫、例えば非ホジキンリンパ腫（N H L）、B細胞N H L、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）、マントル細胞リンパ腫（M C L）、濾胞性リンパ腫（F L）、粘膜関連リンパ組織（M A L T）リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病（C L L）、小リンパ球性リンパ腫（S L L）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病（C M L）、ヘアリーセル白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核球白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、脳（神経膠腫）、神経膠芽腫、乳癌、結腸直腸／結腸癌、前立腺癌、肺癌、例えば非小細胞、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、膵癌、肝癌、腎癌（k i d n e y c a n c e r）、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、髓芽腫、神経芽細胞腫、子宮頸癌、腎癌（r e n a l c a n c e r）、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、頸癌、口腔癌並びにG I S T（消化管間質腫瘍）。

20

【0112】

別の実施形態では、化合物A一水和物の結晶形態I I Iを免疫疾患の処置に使用し得、この免疫疾患として下記が挙げられるが、これらに限定されない：自己免疫障害及び炎症性障害、例えば関節炎、炎症性腸疾患、胃炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、クローン病、セリック病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、リウマチ熱、痛風、臓器拒絶反応又は移植片拒絶反応、慢性同種移植片拒絶反応、急性又は慢性の移植片対宿主病、皮膚炎、例えばアトピー、皮膚筋炎、乾癬、ベーチェット病、ぶどう膜炎、重症筋無力症、グレーブス病、橋本甲状腺炎、シェーグレン症候群、水疱症、抗体媒介性血管炎症候群、免疫複合体脈管炎、アレルギー性疾患、喘息、気管支炎、慢性障害肺疾患（C O P D）、囊胞性纖維症、肺炎、肺疾患、例えば浮腫、塞栓症、纖維症、サルコイドーシス、高血圧及び気腫、ケイ肺症、呼吸不全、急性呼吸促迫症候群、B E N T A 病、ベリリウム症並びに多発性筋炎。

30

【0113】

本発明の一実施形態は、疾患、症候群、状態又は障害を処置する方法であって、前記疾患、症候群、状態又は障害は、M A L T 1の阻害によって影響され、この方法は、化合物A一水和物の結晶形態I I Iの治療上有効な量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。

40

【0114】

さらなる実施形態では、この疾患、症候群、状態又は障害は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）、マントル細胞リンパ腫（M C L）、濾胞性リンパ腫（F L）及び粘膜関連リンパ組織（M A L T）リンパ腫、関節リウマチ（R A）、乾癬性関節炎（P s A）、乾癬（P s o）、潰瘍性大腸炎（U C）、クローン病、全身性エリテマトーデス（

50

S L E) 、喘息及び慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) からなる群から選択される。

【 0 1 1 5 】

さらなる実施形態では、この疾患、症候群、状態又は障害は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (D L B C L) 、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 、粘膜関連リンパ組織 (M A L T) リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ球性白血病 (C L L) 、小リンパ球性リンパ腫 (S L L) 及びワルデンシュトロームマクログロブリン血症からなる群から選択される。

【 0 1 1 6 】

一実施形態では、本発明は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (D L B C L) 、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 及び粘膜関連リンパ組織 (M A L T) リンパ腫、関節リウマチ (R A) 、乾癬性関節炎 (P s A) 、乾癬 (P s o) 、潰瘍性大腸炎 (U C) 、クローン病、全身性エリテマトーデス (S L E) 、喘息及び慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) からなる群から選択される疾患、症候群、状態又は障害を処置する方法であって、化合物Aー水和物の結晶形態I I I の治療上有効な量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を対象とする。 10

【 0 1 1 7 】

別の実施形態は、本発明は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (D L B C L) 、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 、粘膜関連リンパ組織 (M A L T) リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ球性白血病 (C L L) 、小リンパ球性リンパ腫 (S L L) 及びワルデンシュトロームマクログロブリン血症からなる群から選択される疾患、症候群、状態又は障害を処置する方法であって、化合物Aー水和物の結晶形態I I I の治療上有効な量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を対象とする。さらなる実施形態では、この疾患、症候群、状態又は障害は、非ホジキンリンパ腫 (N H L) である。さらなる実施形態では、この非ホジキンリンパ腫 (N H L) は、B細胞N H Lである。 20

【 0 1 1 8 】

別の実施形態では、本発明は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (D L B C L) 、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 及び粘膜関連リンパ組織 (M A L T) リンパ腫、関節リウマチ (R A) 、乾癬性関節炎 (P s A) 、乾癬 (P s o) 、潰瘍性大腸炎 (U C) 、クローン病、全身性エリテマトーデス (S L E) 、喘息及び慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) からなる群から選択される疾患、症候群、障害又は状態の処置を、それを必要とする対象において行うための薬物の調製のための化合物Aー水和物の結晶形態I I I を対象とする。 30

【 0 1 1 9 】

別の実施形態では、本発明は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (D L B C L) 、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 、粘膜関連リンパ組織 (M A L T) リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ球性白血病 (C L L) 、小リンパ球性リンパ腫 (S L L) 及びワルデンシュトロームマクログロブリン血症からなる群から選択される疾患、症候群、状態又は障害の処置を、それを必要とする対象において行うための薬物の調製のための化合物Aー水和物の結晶形態I I I を対象とする。さらなる実施形態では、この疾患、症候群、状態又は障害は、非ホジキンリンパ腫 (N H L) である。さらなる実施形態では、この非ホジキンリンパ腫 (N H L) は、B細胞N H Lである。 40

【 0 1 2 0 】

別の実施形態では、化合物Aー水和物の結晶形態I I I は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (D L B C L) 、マントル細胞リンパ腫 (M C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 及び粘膜関連リンパ組織 (M A L T) リンパ腫、関節リウマチ (R A) 、乾癬性関節炎 (P s A) 、乾癬 (P s o) 、潰瘍性大腸炎 (U C) 、クローン病、全身性エリテマトーデス (S L E) 、喘息及び慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) からなる群から選択される障害の処置を、それを必要とする対象において行う方法で使用するためのものである。

【 0 1 2 1 】

50

20

30

40

50

別の実施形態では、化合物A一水和物の結晶形態IIIは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)及びワルデンシュトロームマクログロブリン血症からなる群から選択される疾患、症候群、状態又は障害の処置を、それを必要とする対象において行う方法のためのものである。さらなる実施形態では、この疾患、症候群、状態又は障害は、それを必要とする対象の非ホジキンリンパ腫(NHL)である。さらなる実施形態では、この非ホジキンリンパ腫(NHL)は、B細胞NHLである。

【0122】

別の実施形態では、化合物A一水和物の結晶形態IIIは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)及び粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫、関節リウマチ(RA)、乾癬性関節炎(PsA)、乾癬(PsO)、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病、全身性エリテマトーデス(SEL)、喘息及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)からなる群から選択される障害の処置であって、それを必要とする対象における処置で使用するためのものである。10

【0123】

別の実施形態では、化合物A一水和物の結晶形態IIIは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)及びワルデンシュトロームマクログロブリン血症からなる群から選択される疾患、症候群、状態又は障害の処置であって、それを必要とする対象における処置で使用するためのものである。さらなる実施形態では、この疾患、症候群、状態又は障害は、それを必要とする対象の非ホジキンリンパ腫(NHL)である。さらなる実施形態では、この非ホジキンリンパ腫(NHL)は、B細胞NHLである。20

【0124】

別の実施形態では、化合物A一水和物の結晶形態IIIは、疾患、症候群、状態又は障害の処置であって、それを必要とする対象における処置で使用するためのものであり、前記疾患、症候群、状態又は障害は、MALT1の阻害によって影響される。

【0125】

本発明の別の実施形態では、化合物A一水和物の結晶形態IIIを1種又は複数の他の薬剤、より具体的には他の抗癌剤(例えば、化学療法剤、抗増殖剤若しくは免疫調節剤)と組み合わせて用い得るか、又は癌治療でのアジュvant(例えば、免疫抑制剤若しくは抗炎症剤)と組み合わせて用い得る。30

【0126】

本発明の前述の実施形態に対する変形形態がなされ得、同時に依然として本発明の範囲内であることが理解されるであろう。本明細書で開示されている各特徴は、別途明記されない限り、同一の、均等な又は類似の目的を果たす代替の特徴に置き換えられ得る。そのため、別途明記しない限り、開示された各特徴は、一般的な一連の均等な又は類似の特徴の一例にすぎない。

【0127】

上記に示された実施形態の全ての可能な組み合わせは、本発明の範囲に包含されると見なされる。

【0128】

ここで、非限定的に本発明を説明する下記の実施例を参照する。

【実施例】

【0129】

X線粉末回折(XRPD)分析をBruker(D8 Advance)X線粉末回折計で実行した。化合物を単結晶シリコン板上で広げ、穏やかに押して平らに且つ均一にして試験した。

【0130】

5020304050

試料を、下記の方法を使用して X R P D にかけた。

チューブ : C u : K - アルファ (= 1 . 5 4 0 5 6)

発生装置 : 電圧 : 4 0 k V ; 電流 : 4 0 m A

検出器 : P S D : L y n x E y e

発散スリット : 0 . 6 0 m m ; 一次ソーラースリット : 2 . 5 度

検出器スリット : 1 0 . 5 0 m m ; 散乱防止スリット : 7 . 1 0 m m

S e c . ソーラースリット : 2 . 5 度

走査タイプ : ロックドカップルド (L o c k e d C o u p l e d)

走査モード : 連続的走査

走査パラメータ : 走査軸 : 2 シータ / シータ

10

走査範囲 : 3 ~ 5 0 度 ; ステップサイズ : 0 . 0 2 度

時間 / ステップ : 0 . 1 2 秒

試料回転 : 6 0 r p m

走査速度 : 1 0 度 / 分

【 0 1 3 1 】

当業者は、回折パターン及びピーク位置が、典型的には、使用される回折計及び特定の校正方法を用いるかどうかと実質的に無関係であることを認識するであろう。典型的には、ピーク位置は、約 ± 0 . 2 ° 2 シータ以下異なる可能性がある。それぞれの特定の回折ピークの強度（及び相対強度）は、様々な因子（例えば、限定されないが、粒径、配向、試料純度等）の関数として変動する可能性もある。しかしながら、当業者は、化合物 A 水和物、形態 I と、化合物 A 一水和物、形態 I I I とを区別し得るであろう。

20

【 0 1 3 2 】

熱重量分析 (T G A) を、 H i d e n 定量ガス分析装置を備えた T A I n s t r u m e n t s Q 5 0 0 0 I R 熱重量分析計で実行した。 T A i n s t r u m e n t s の標準プラチナ試料パンの風袋の重さを測定した後、このパンに試料を入れた。この試料を 2 0 / 分のプログラム加熱速度において 2 5 ~ 3 0 0 で走査した。

20

【 0 1 3 3 】

水分吸着分析 (D V S) を、 S u r f a c e M e a s u r e m e n t S y s t e m s A d v a n t a g e - 1 動的蒸気吸着装置を使用して実施した。水分プロファイルを、 2 5 で 0 ~ 9 5 % 相対湿度の範囲にわたり蒸気吸着 / 脱離をモニタリングすることにより評価した。水分プロファイルは、 2 サイクルの蒸気吸着 / 脱離からなった。

30

【 0 1 3 4 】

赤外 (I R) 分光測定を、マイクロ A T R アクセサリを備える N i c o l e t 6 7 0 0 F T - I R S p e c t r o m e t e r で実行した。

【 0 1 3 5 】

実施例 1 : 1 - (1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (化合物 A) 水和物、形態 I の調製

化合物 A 水和物を、国際公開第 2 0 1 8 / 1 1 9 0 3 6 号パンフレットの実施例 1 5 8 で説明されているのと類似する合成方法により調製した。この方法により調製された化合物が水和物結晶形態、形態 I であることを確認した。

40

【 0 1 3 6 】

形態 I の特徴を、 X 線粉末回折 (X R P D) 、示差走査熱量測定 (D S C) 、熱重量分析 (T G A) 、動的蒸気吸着 (D V S) 及び I R 分光測定を使用して明らかにした (図 7 ~ 1 2) 。

【 0 1 3 7 】

形態 I の X 線粉末回折パターン (図 7) は、ハローが存在しない明確な回折ピークを示し、これは、この形態 I が結晶性生成物であることを示す。

【 0 1 3 8 】

表 1 は、化合物 A 水和物、形態 I の X P R D (図 7) のピークリスト及び相対強度を示す

50

。
【 0 1 3 9 】
【 表 1 】

表 1:

位置[°2 シータ]	相対強度[%]	
3.3492	39.37	10
6.6640	4.90	
8.3921	99.18	
9.5561	2.00	
9.9822	17.19	
10.4253	1.40	
10.7270	21.94	
12.0003	10.48	
12.2582	8.63	
12.6973	75.08	
13.3111	100.00	20
13.5391	25.04	
14.0837	34.93	
14.5855	33.39	
15.3831	8.76	
15.5724	12.24	
15.9676	9.12	
16.7336	64.64	
17.4857	6.14	
18.0702	31.51	
18.3862	8.90	30
19.2183	16.27	
20.0081	39.14	
20.3419	26.48	
21.1256	34.24	
21.3242	15.79	
22.0092	35.62	
22.5028	16.08	
23.1445	7.75	
23.4107	11.70	
23.8241	9.17	40
24.3918	19.32	

【 0 1 4 0 】

【表2】

24.5913	18.26	
24.9140	46.75	
25.3974	32.79	
25.5768	43.71	
26.1570	11.50	
26.7323	3.55	
27.2280	21.80	10
27.5416	32.47	
27.8348	16.14	
28.0704	8.75	
28.6818	11.22	
29.3712	4.98	
30.3808	4.04	
31.2917	10.24	
31.5862	11.98	
32.9442	5.01	20
33.6350	4.99	
33.9874	2.68	
34.4781	3.01	
34.8120	4.21	
35.6513	3.06	
37.1454	3.83	
38.9841	1.18	
39.4671	1.81	
40.6150	4.58	30
42.5268	2.93	
43.4580	2.63	
44.1621	1.20	
45.6961	2.04	
46.7044	4.03	
48.7494	8.95	
48.8885	4.57	
49.8753	4.63	

40

【0141】

形態IのDSC曲線(図8)は、この水和物の脱水に起因する98.7での幅広い吸熱シグナル(142J/g)(66.3のオンセット温度)を示す。第2の吸熱シグナルを145.2のオンセット温度で157.0において観察し(17J/g)、この吸熱シグナルは、脱水形態の融解に対応する。

【0142】

形態IのTGA曲線(図9)は、存在する溶媒(水)の蒸発に起因するRTから最大82での4.7%の重量減少を示す。82~122で0.4%の重量減少が記録され、この重量減少は、溶媒のさらなる蒸発に対応する。

50

【0143】

形態Iの質量プロットでのDVS変化(図11)は、最初の乾燥工程中の約2.7%の重量減少を示す。この化合物は、0~20%RH(相対湿度)の湿度範囲で急速に水を吸着し、且つ脱離する(図10及び11)。この化合物は、大気湿度に応じて最大4.1~4.2%の水分(0~20%RH)を吸着し、脱離サイクル中に完全に乾燥する。20~95%RHの湿度範囲では、この化合物は、1.8%の水分吸着及び脱離で緩やかに且つ可逆的に吸着し、且つ脱離する。DVS試験後に得られた画分のXRPDパターン及びIRスペクトルは、出発物質と同等であった。固体状態の形態変化の兆候は、観察されなかった。

【0144】

このデータは、形態I中の水和物が緩く結合しており、20%以下のRTで失われることを示す。

【0145】

実施例2：1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物A)一水和物、形態III播種材料の調製

実施例1により得られた化合物A、約200mgの水和物形態Iを400~800μlの酢酸エチル又は酢酸イソプロピルのいずれかに添加し、得られた懸濁液を5日にわたり60で攪拌した。次いで、沈殿物をろ別し、24時間にわたり50において真空下で乾燥させて、化合物Aの結晶性位置水和物、形態IIIを得た。

【0146】

実施例3：1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物A)一水和物、形態IIIの調製

国際公開第2018/119036号パンフレットの実施例158で説明されている合成方法と類似の手順により得られた1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(100g)をエタノール(150~170mL)及び酢酸エチル(80~100mL)と一緒にフラスコ(R1)に入れた。得られた混合物を40~50まで加熱し、0.5~2時間にわたり攪拌した。次いで、水(4~7mL)を添加し、Karl Fischer滴定により含水量を測定した。R1の内容物を40~55まで温め、40~55で予め加熱した第2のフラスコ(R2)にろ過した。R1を40~50において酢酸エチル(80~100mL)ですすぎ、内容物をR2にろ過した。40~55を維持しつつ、n-ヘプタン(340~410mL)を約20~40分でR2に入れた。得られた溶液に1.9~2.1gの化合物A一水和物、形態III(実施例2から得られた)を播種し、得られた混合物を4~8時間にわたり40~55で攪拌した。40~55を維持しつつ、n-ヘプタン(680~750mL)を10~15時間で添加し、得られた混合物を40~55でさらに2~5時間にわたり攪拌し、次いで7~13時間にわたり20~25まで冷却した。この懸濁液を12~18時間にわたり20~25で攪拌し、次いでろ別してn-ヘプタン(180~250mL)で洗浄した。15~22時間にわたる45~55における真空下での乾燥後、1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物A)一水和物、形態IIIを80%収率で得た。

【0147】

実施例3b：1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物A)一水和物、形態IIIの調製

国際公開第2018/119036号パンフレットの実施例158で説明されている合成

10

20

30

40

50

方法と類似の手順により得られた 1 - (1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (25 g) を水 (2 . 5 ~ 4 . 5 m L) 及びイソプロピルアルコール (I P A) (1 0 0 m L) と一緒にフラスコ (R 1) に入れた。得られた混合物を 5 0 ℃まで加熱し、0 . 5 ~ 2 時間にわたり攪拌した。n - ヘプタン (1 2 5 m L) を R 1 に入れた。得られた溶液に 5 0 0 m g の化合物 A - 水和物、形態 I I I (実施例 2 から得られた) を播種し、得られた混合物を 7 2 時間にわたり 5 0 ℃で攪拌した。5 0 ℃を維持しつつ、n - ヘプタン (2 7 5 m L) を 1 2 時間で添加し、得られた混合物を 5 0 ℃でさらに 5 8 時間にわたり攪拌し、次いで 2 時間にわたり 2 0 ℃ ~ 2 5 ℃まで冷却した。この懸濁液を 9 4 時間にわたり 2 0 ℃ ~ 2 5 ℃で攪拌し、次いでろ別して n - ヘプタン (1 0 0 m L) で洗浄した。2 4 時間にわたる 5 0 ℃における真空下での乾燥後、1 - (1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド - 水和物 (形態 I I I) を 9 0 % 収率で得た。
10

【 0 1 4 8 】

形態 I I I の特徴を、X 線粉末回折 (X R P D) 、示差走査熱量測定 (D S C) 、熱重量分析 (T G A) 、動的蒸気吸着 (D V S) 及び I R 分光測定を使用して明らかにした (図 1 ~ 6 を参照されたい) 。

【 0 1 4 9 】

形態 I I I の X 線粉末回折パターン (図 1) は、ハローが存在しない明確な回折ピークを示し、これは、この化合物が結晶性生成物として存在することを示す。
20

【 0 1 5 0 】

表 2 は、化合物 A - 水和物、形態 I I I の X R P D (図 1) のピークリスト及び相対強度を示す。

【 0 1 5 1 】

【表3】

表2:

位置[$^{\circ}$ 2 シータ]	相対強度[%]	
8.2904	25.26	10
8.6250	23.96	
9.3485	2.24	
11.4511	14.20	
12.5682	4.31	
13.6202	45.95	
13.9754	21.49	
15.4397	41.22	
15.8867	3.10	
16.4426	100.00	
16.6283	17.71	20
17.5110	14.58	
17.9121	41.41	
18.6250	4.18	
19.6673	14.48	
21.5675	11.28	
21.9258	14.96	
22.1775	15.69	
22.5940	41.75	
23.6809	85.80	
24.0437	15.69	30
24.5412	27.75	

【0 1 5 2】

【表4】

25.1642	29.90	
25.7310	49.96	
27.1482	38.49	
27.6772	10.70	
27.9857	5.32	
29.0996	7.66	10
29.3985	10.88	
29.9267	20.17	
30.9874	5.22	
31.8056	12.06	
32.8799	7.23	
33.1991	5.73	
34.4861	6.97	20
36.3854	7.95	
36.6246	4.89	
37.3258	7.90	
37.8748	7.87	
38.3143	5.55	
40.8261	2.60	
42.4567	3.57	30
43.2056	2.48	
43.7464	4.48	
45.0366	1.28	
46.0177	2.48	
48.3545	1.47	

【0153】

形態I II のDSC曲線(図2)は、結晶性生成物の崩壊及び液化を、142のオンセット温度及び158での最大を有する吸熱シグナル(145.9J/g)として示す。

【0154】

形態I II のTGA曲線(図3)は、結合した溶媒の蒸発に起因するRTから最大180での3.9%の総重量減少を示す。

【0155】

形態I II の吸湿性を動的蒸気吸着(DVS)分析により評価した。図4及び5のDVSプロットから分かるように、形態I II は、非吸湿性である。形態I II は、形態Iと異なり、低RH(相対湿度)条件で水を失わない。DVS試験後に得られた画分のXRPDパターン及びIRスペクトルは、出発物質と同等であった。固体状態の形態変化の兆候は

40

50

、観察されなかった。

【0156】

実施例4：化合物A一水和物、形態IIIの物理的安定性試験

化合物A一水和物、形態IIIの水の喪失又は取り込みに関する物理的安定性を試験した。

【0157】

最初の試験のために、0.5gの一水和物形態IIIの試料を二重帯電防止無色LDPEバッグに入れて密封した。

【0158】

長期試験（1ヶ月後及び3ヶ月後の安定性）のために、1.5gの一水和物形態IIIの試料を二重帯電防止無色LDPEバッグに入れて密封した。試料を、段ボール製のドラム缶中において、 $30 \pm 2 / 75 \pm 5\% \text{RH}$ 及び $40 \pm 2 / 75 \pm 5\% \text{RH}$ で保存した。

【0159】

光安定性試験のために、1.5gの一水和物形態IIIをペトリ皿に入れ、3mm以下の厚さの層に広げた。このペトリ皿を石英カバーガラスで覆い、パラフィルムで密封した。光安定性試験を、ICH Q1Bオプション2（ICH Harmonised Tripartite Guideline, Stability testing: Photostability testing of new drug substances and products, Q1B, Step 4 version, 6 November 1996）に従って実行した。光安定性試料を、総露光量がそれぞれ120万ルクス時間未満及び200ワット時間/m²となるように、可視光及びUV-A光を発する別々のランプ下で保存した。

【0160】

それぞれの試料の含水量を、US Pharmacopeia (USP<921> method IC; most recently appeared in Pharmacopeial Forum: Volume No. 38 (1); Page information USP42/NF37-7092) 及びEuropean Pharmacopeia 2.5.32 (Edition 10.0) に従って蒸発電量Karl Fischler法を使用して決定した。

【0161】

これらの結果（表3）から、一水和物形態IIIが非吸湿性であることが実証される。

【0162】

【表5】

表3:

保存条件	保存時間	含水量(%)
-	最初	3.4
1 x ICH オプション2	-	3.4
30°C/75% RH	1ヶ月	3.3
	3ヶ月	3.8
40°C/75% RH	1ヶ月	3.3
	3ヶ月	3.2

【0163】

本明細書では、本発明の好ましい実施形態が示されており、且つ説明されているが、そのような実施形態は、例示としてのみ提供されることが当業者に明らかであろう。ここで、

10

20

30

40

50

当業者は、本発明から逸脱することなく、多数の変形形態、変更形態及び置換形態を想到するであろう。本明細書で説明されている本発明の実施形態に対する様々な改変形態が本発明の実施で採用され得ることと、それにより特許請求の範囲内の実施形態及びその均等物が包含され得ることとを理解すべきである。

【図面】

【図1】

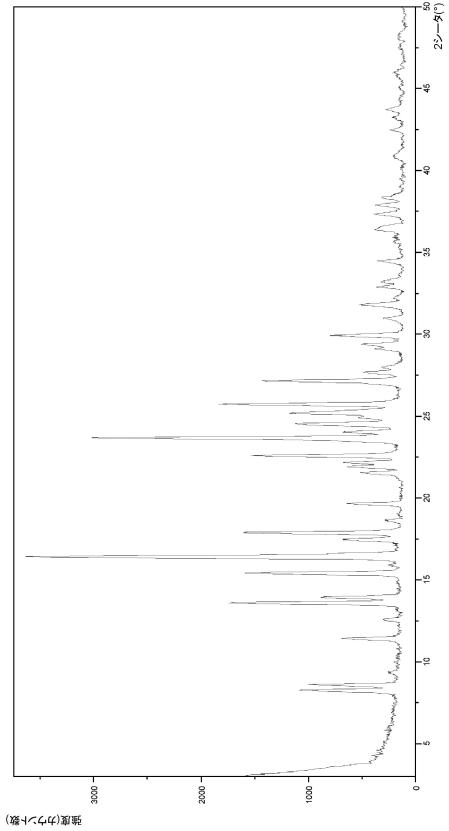


図1

【図2】

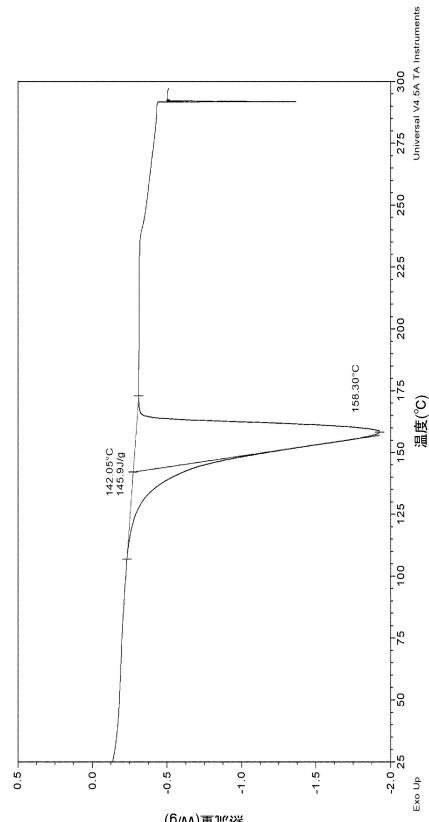


図2

10

20

30

40

50

【図3】

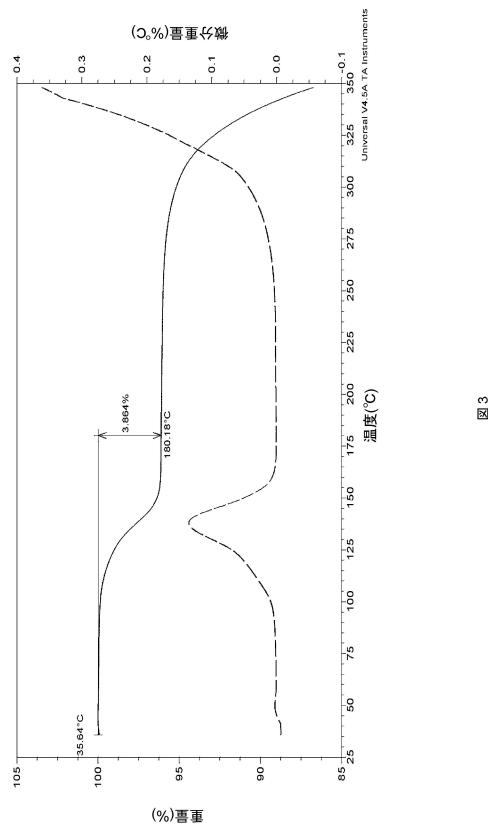


図3

【図4】

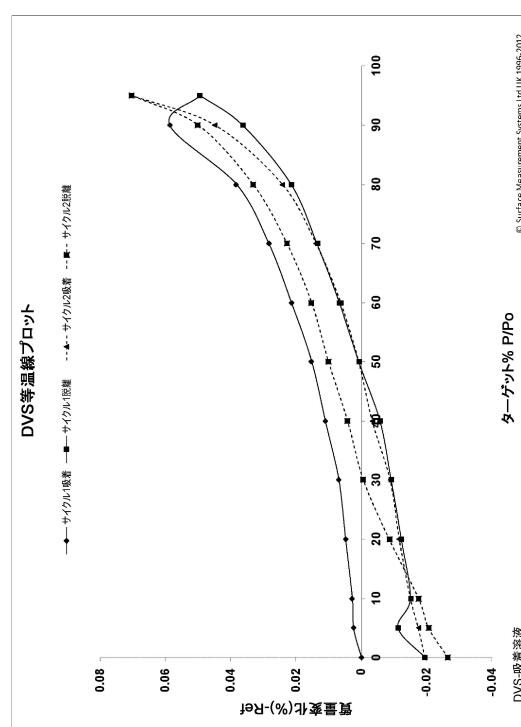


図4

10

20

30

40

【図5】

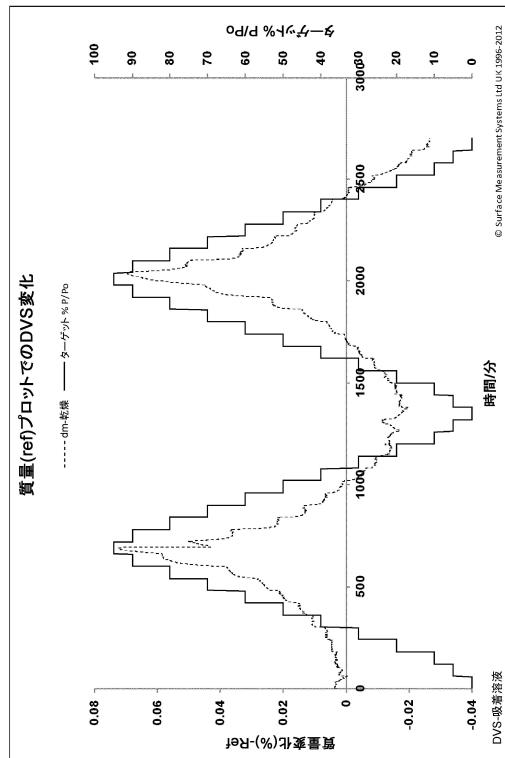


図5

【図6】

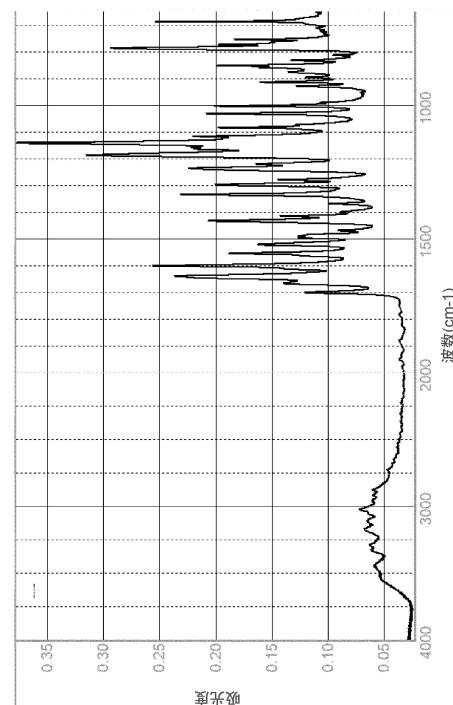


図6

50

【図7】

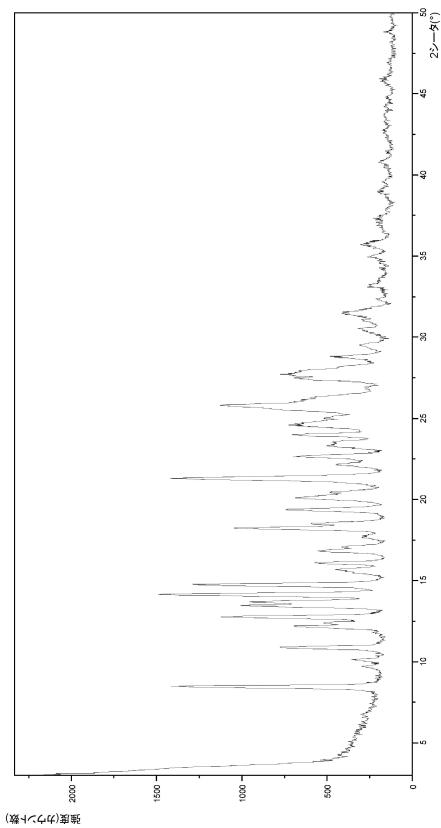


図7

【図8】

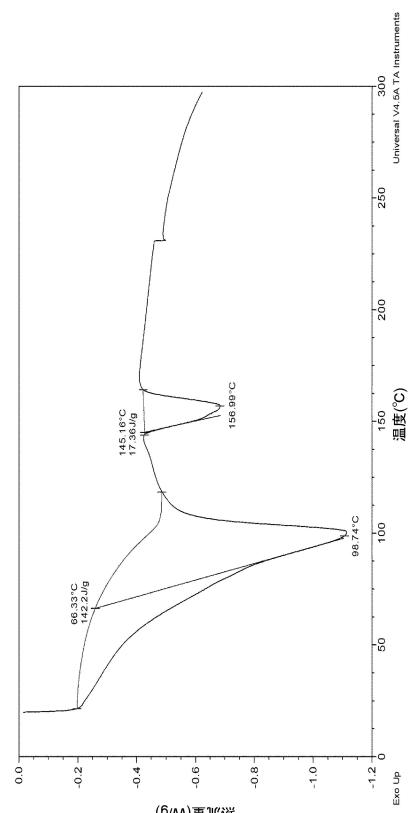


図8

10

20

30

40

【図9】

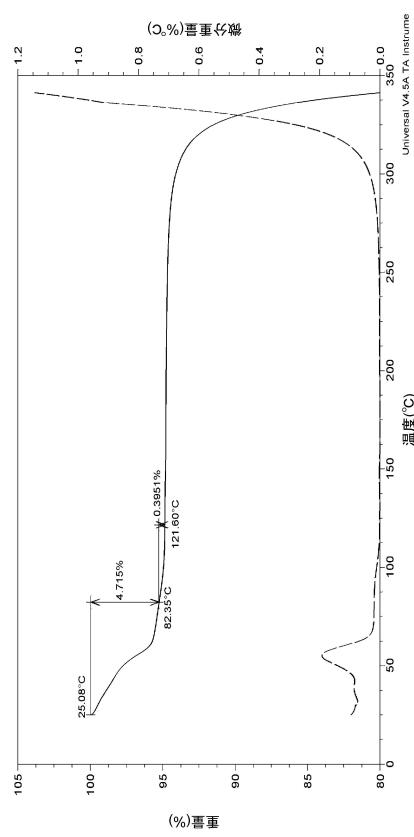


図9

【図10】

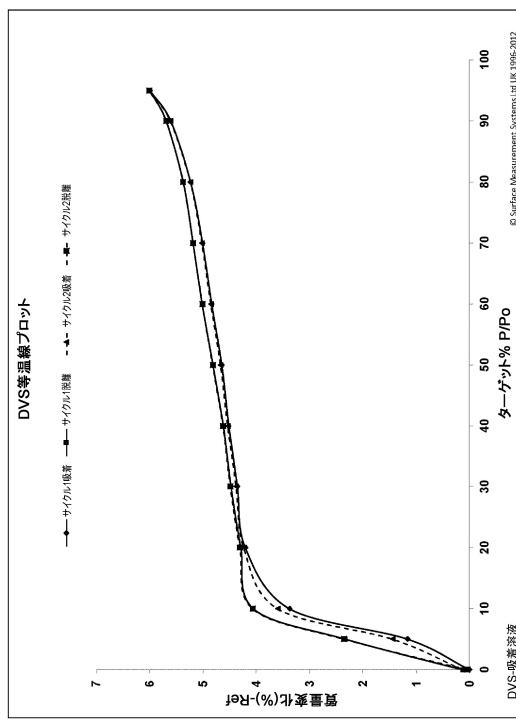


図10

50

【図 1 1】

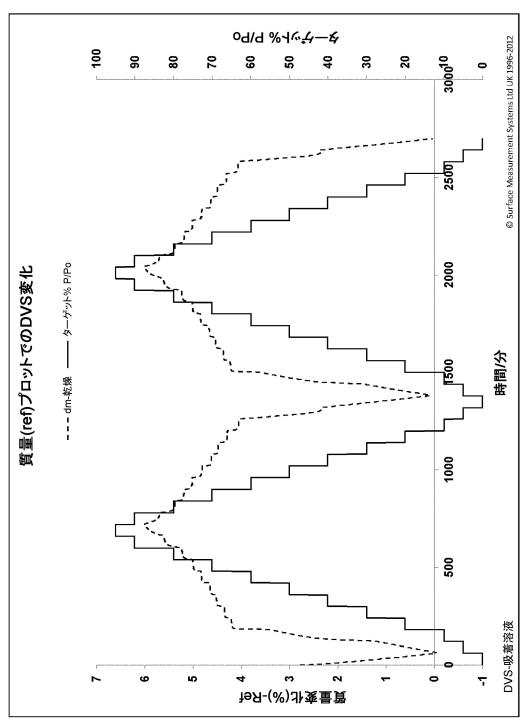


図11

【図 1 2】

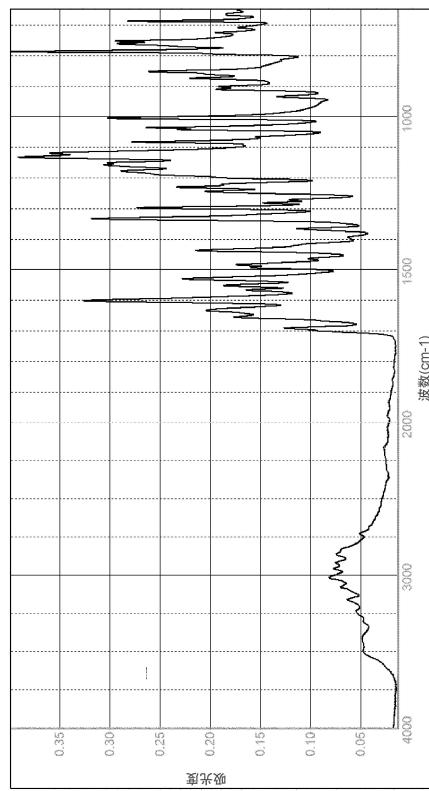


図12

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/054485

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61K31/4725 A61P35/00 A61P35/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

10

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/119036 A1 (JANSSEN BIOTECH INC [US]) 28 June 2018 (2018-06-28) cited in the application page 450; claims 1-40; example 158; compound 158 -----	1-15
Y	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] Chapter 3.1; page 165 - page 166 -----	1-15

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 doubt 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
18 May 2020	29/05/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sotoca Usina, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2020/054485

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018119036 A1	28-06-2018	AR 110421 A1	27-03-2019
		AU 2017382185 A1	13-06-2019
		BR 112019012355 A2	26-11-2019
		CA 3048027 A1	28-06-2018
		CL 2019001709 A1	04-10-2019
		CN 110214136 A	06-09-2019
		CO 2019006622 A2	28-06-2019
		EA 201991503 A1	29-11-2019
		EP 3558969 A1	30-10-2019
		KR 20190093669 A	09-08-2019
		PE 20191755 A1	12-12-2019
		PH 12019501212 A1	16-12-2019
		TW 201835067 A	01-10-2018
		US 2018170909 A1	21-06-2018
		UY 37537 A	29-06-2018
		WO 2018119036 A1	28-06-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 61 K 9/10 (2006.01)	A 61 K 9/10	
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	
A 61 P 37/00 (2006.01)	A 61 P 37/00	
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 37/02 (2006.01)	A 61 P 37/02	

(54)【発明の名称】 4 - カルボキサミドー水和物の結晶形態

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

(72)発明者	レイス , カリナ ベルギー国 2340 ベルセ , トルンハウッサー・ヴェヒ 30 , ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー内
(72)発明者	キンペ , クリストフ , レオナルド ベルギー国 2340 ベルセ , トルンハウッサー・ヴェヒ 30 , ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー内
(72)発明者	ガートマン , ロバート ,マイケル ベルギー国 2340 ベルセ , トルンハウッサー・ヴェヒ 30 , ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー内
(72)発明者	ウェイ , ハオジュアン 中華人民共和国 チャンジョウ 213127 , シンベイ ディストリクト , ノース ユロン ロード 589 , チャンジョウ シンジオール ファーマシューティカル カンパニー リミテッド内
(72)発明者	ジョウ , ペン 中華人民共和国 チャンジョウ 213127 , シンベイ ディストリクト , ノース ユロン ロード 589 , チャンジョウ シンジオール ファーマシューティカル カンパニー リミテッド内
F ターム(参考)	4C063 AA03 BB09 CC22 DD12 EE01 4C076 AA11 AA22 AA36 BB01 CC07 CC27 FF70 4C086 AA01 BC36 GA07 GA08 GA15 MA01 MA04 MA17 MA23 MA34 MA52 NA03 ZB07 ZB26 ZC20