

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-506454

(P2025-506454A)

(43)公表日 令和7年3月11日(2025.3.11)

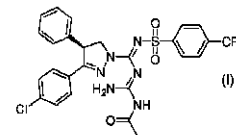
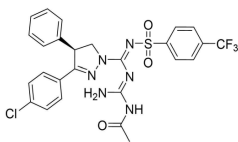
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 231/06 (2006.01)	C 0 7 D 231/06	B C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全70頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-547103(P2024-547103)	(71)出願人	509091848
(86)(22)出願日	令和5年2月8日(2023.2.8)		ノヴォ ノルディスク アー／エス
(85)翻訳文提出日	令和6年8月7日(2024.8.7)		デンマーク、バウスヴェア ディーケー
(86)国際出願番号	PCT/CA2023/050163		ー 2 8 8 0 , ノヴォ アレー 1
(87)国際公開番号	WO2023/150874	(74)代理人	100108453
(87)国際公開日	令和5年8月17日(2023.8.17)		弁理士 村山 靖彦
(31)優先権主張番号	63/267,734	(74)代理人	100110364
(32)優先日	令和4年2月9日(2022.2.9)		弁理士 実広 信哉
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦
(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	(72)発明者	デリック・マッカーシー
	最終頁に続く		アメリカ合衆国・ニュージャージー・0
			8 5 1 2 ・クランベリー・イーストパー
			ク・ブルバード・3 0 0 0 ・ビー・スイ
			ート・5 0 0
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 N－{ [(S)－{ [3－(4－クロロフェニル)－4－フェニル－4, 5－ジヒドロ－1 H－ピラゾール－1－イル] [4－(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド]

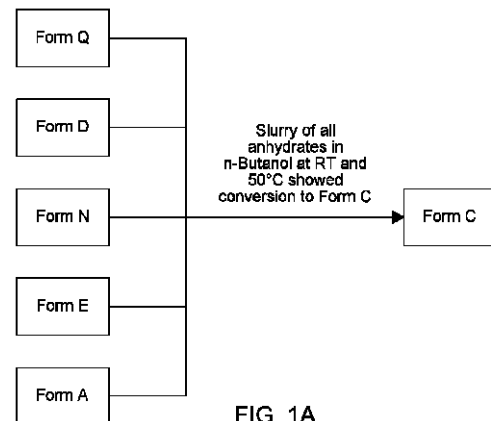
(57)【要約】

式 I の化合物：



(I) の結晶形態が提供される。

結晶形態 C は、特定された結晶形態のうちの 1 つである。形態 C は、6 . 4 6、1 5 . 8 8、1 9 . 4 4、および 5 . 8 6 の 2 θ ($\pm 0 . 2 ^{\circ} 2 \theta$) 度で表される特徴的ピークを有する X 線粉末回折 (X R P D) パターンと、開始が 1 5 7 . 1 $^{\circ}\text{C}$ である吸熱を呈する示差走査熱量測定 (D S C) サーモグラムと、を有する。



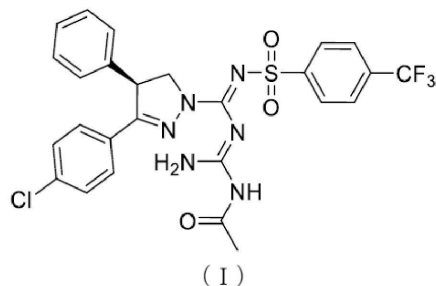
10

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物であって、

【化 1】



10

結晶であり、6.46、15.88、19.44、および5.86の2θ(±0.2° 2θ)度で表される特徴的ピークを有するX線粉末回折(XRPD)パターンを呈する、化合物。

【請求項 2】

前記XRPDパターンが、7.46、22.15、および26.24の2θ(±0.2° 2θ)度で表される特徴的ピークをさらに有する、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 3】

前記XRPDパターンが、9.85、19.07、22.77の2θ(±0.2° 2θ)度で表される特徴的ピークをさらに有する、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 4】

前記XRPDパターンが、3.81、17.17、および20.84の2θ(±0.2° 2θ)度で表される特徴的ピークをさらに有する、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

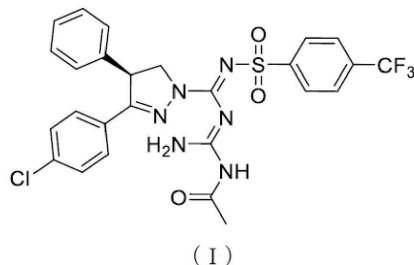
前記XRPDパターンが、17.95、15.43、および24.24の2θ(±0.2° 2θ)度で表される特徴的ピークをさらに有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 6】

式 I の化合物であって、

【化 2】



40

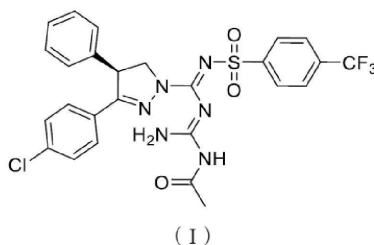
結晶であり、開始が約157.1℃である吸熱を呈する示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する、化合物。

【請求項 7】

式 I の化合物であって、

50

【化 3】



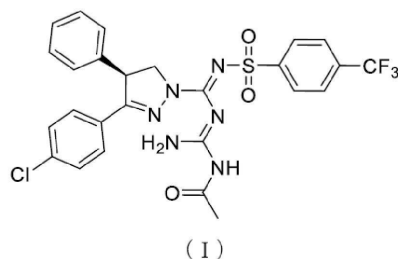
結晶であり、ピーク温度が約 167.9℃である吸熱を呈する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを有する、化合物。

10

【請求項 8】

式 I の化合物であって、

【化 4】



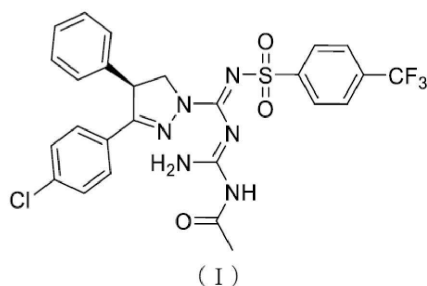
20

図 4 A - 形態 C に示すものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、化合物。

【請求項 9】

式 I の化合物であって、

【化 5】



30

結晶であり、5.89および17.39の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークを有するX線粉末回折（XRPD）パターンを呈する、化合物。

【請求項 10】

前記XRPDパターンが、9.39および17.80の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークをさらに有する、請求項9に記載の化合物。

【請求項 11】

前記XRPDパターンが、12.96の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークをさらに有する、請求項9または10に記載の化合物。

40

【請求項 12】

前記XRPDパターンが、19.85の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークをさらに有する、請求項9～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

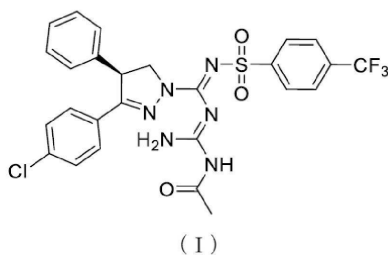
前記XRPDパターンが、16.96の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークをさらに有する、請求項9～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

式 I の化合物であって、

50

【化 6】

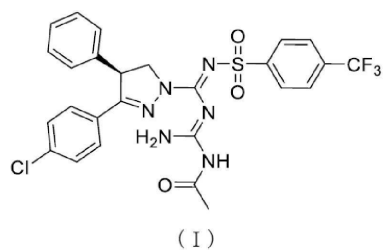


結晶であり、開始が約 152.2℃である吸熱を呈する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを有する、化合物。 10

【請求項 15】

式 I の化合物であって、

【化 7】



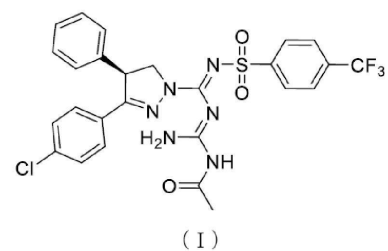
20

結晶であり、ピーク温度が約 162.3℃である吸熱を呈する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを有する、化合物。

【請求項 16】

式 I の化合物であって、

【化 8】



30

図 2 A に示すものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、化合物。

【請求項 17】

1つの結晶形態を 95%以上の純度で含む、請求項 1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

前記純度が 99%以上である、請求項 17 に記載の化合物。 40

【請求項 19】

前記純度が 99.8%以上である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 20】

実質的に純粋である、請求項 1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

請求項 1～20のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 22】

経口剤形として製剤化された、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

50

前記経口剤形が、錠剤、カプセル、ドロップ剤、トローチ剤、または顆粒である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

経口懸濁剤として製剤化された、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

肥満、糖尿病（1 型または 2 型）、非アルコール性およびアルコール性脂肪性肝疾患（インスリン抵抗性のリスク因子）、肥満の併存疾患、糖尿病の併存疾患、プラダー・ウィリ症候群（PWS）、プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損肥満、Lepr 欠損肥満、POMC ヘテロ接合体欠損肥満、POMC エピジェネティック障害、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、動脈硬化性心疾患の素因になる脂質異常症、糖尿病性腎症、線維症および線維性疾患、例えば、特発性肺線維症（IPF）およびヘルマンズキー・パドラック症候群肺線維症（HPS-PF）、ならびに痛風から成る群から選択される疾患または障害の治療のための、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 21～24 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

10

【請求項 26】

前記肥満の併存疾患が、代謝症候群、認知症、心疾患、高血圧、胆嚢疾患、胃腸障害、月経不順、変形性関節炎、静脈うっ滞性潰瘍、肺低換気症候群、睡眠時無呼吸、いびき、冠動脈疾患、動脈硬化症、偽脳腫瘍、骨関節炎、高コレステロール、および肝臓、卵巣、子宮頸部、子宮、乳房、前立腺、または胆嚢の悪性腫瘍の発生率の増加から選択される、請求項 25 に記載の使用。

20

【請求項 27】

前記糖尿病（例えば、1 型）の併存疾患が、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、糖尿病性網膜症、ならびに末梢性および自律性神経障害から成る群から選択される、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 28】

前記疾患または障害が、糖尿病（1 型または 2 型）、肥満、および非アルコール性脂肪性肝疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎）から選択される、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 29】

肥満（1 型または 2 型）、非アルコール性およびアルコール性脂肪性肝疾患（インスリン抵抗性のリスク因子）、肥満の併存疾患、糖尿病の併存疾患、プラダー・ウィリ症候群（PWS）、プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損肥満、Lepr 欠損肥満、POMC ヘテロ接合体欠損肥満、POMC エピジェネティック障害、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、動脈硬化性心疾患の素因になる脂質異常症、糖尿病性腎症、線維症および線維性疾患、例えば、特発性肺線維症（IPF）およびヘルマンズキー・パドラック症候群肺線維症（HPS-PF）、ならびに痛風から成る群から選択される疾患または障害の治療のための医薬の製造のための、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 21～24 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項 30】

前記肥満の併存疾患が、代謝症候群、認知症、心疾患、高血圧、胆嚢疾患、胃腸障害、月経不順、変形性関節炎、静脈うっ滞性潰瘍、肺低換気症候群、睡眠時無呼吸、いびき、冠動脈疾患、動脈硬化症、偽脳腫瘍、骨関節炎、高コレステロール、および肝臓、卵巣、子宮頸部、子宮、乳房、前立腺、または胆嚢の悪性腫瘍の発生率の増加から選択される、請求項 29 に記載の使用。

40

【請求項 31】

前記糖尿病（例えば、1 型）の併存疾患が、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、糖尿病性網膜症、ならびに末梢性および自律性神経障害から成る群から選択される、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 32】

前記疾患または障害が、糖尿病（1 型または 2 型）、肥満、および非アルコール性脂肪

50

性肝疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎）から選択される、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 33】

肥満、糖尿病（1 型または 2 型）、非アルコール性およびアルコール性脂肪性肝疾患（インスリン抵抗性のリスク因子）、肥満の併存疾患、糖尿病の併存疾患、プラダー・ウィリ症候群（PWS）、プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損肥満、Lepr 欠損肥満、POMC ヘテロ接合体欠損肥満、POMC エピジェネティック障害、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、動脈硬化性心疾患の素因になる脂質異常症、糖尿病性腎症、線維症および線維性疾患、例えば、特発性肺線維症（IPF）およびヘルマンスキー・パドラック症候群肺線維症（HPS-PF）、ならびに痛風から成る群から選択される疾患または障害の治療のための方法であって、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 21～24 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、方法。

10

【請求項 34】

前記肥満の併存疾患が、代謝症候群、認知症、心疾患、高血圧、胆嚢疾患、胃腸障害、月経不順、変形性関節炎、静脈うっ滞性潰瘍、肺低換気症候群、睡眠時無呼吸、いびき、冠動脈疾患、動脈硬化症、偽脳腫瘍、骨関節炎、高コレステロール、および肝臓、卵巣、子宮頸部、子宮、乳房、前立腺、または胆嚢の悪性腫瘍の発生率の増加から選択される、請求項 33 に記載の方法。

20

【請求項 35】

前記糖尿病（例えば、1 型）の併存疾患が、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、糖尿病性網膜症、ならびに末梢性および自律性神経障害から選択される、請求項 33 に記載の方法。

30

【請求項 36】

前記疾患または障害が、糖尿病（1 型または 2 型）、肥満、および非アルコール性脂肪性肝疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎）から選択される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 37】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物を調製するための方法であって、

式 I の第 1 の結晶形態を水に懸濁させる工程であって、前記第 1 の結晶形態が、5.89 および 17.39 の 2θ ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 度で表される特徴的ピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを呈する、工程と、

懸濁液を、第 1 の温度と前記第 1 の温度よりも低い第 2 の温度との間で温度サイクルに供する工程と、

6.46、15.88、19.44、および 5.86 の 2θ ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する第 2 の結晶形態として、前記式 I の化合物を回収する工程と、を含む、方法。

【請求項 38】

前記第 1 の温度が 45°C ～ 65°C である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記第 1 の温度が 50°C ～ 60°C である、請求項 38 に記載の方法。

40

【請求項 40】

前記第 2 の温度が 5°C ～ 35°C である、請求項 37～39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記第 2 の温度が 5°C ～ 25°C である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記第 1 の温度が約 60°C であり、前記第 2 の温度が約 25°C である、請求項 37～41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記温度サイクルと前記第 2 の結晶形態の回収との間に、前記懸濁液を前記第 2 の温度

50

で攪拌し維持する工程をさらに含む、請求項 37～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記懸濁液を前記第 2 の温度で攪拌し維持する工程が、約 1 時間～約 12 時間行われる、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記懸濁液を前記第 2 の温度で攪拌し維持する工程が、約 3 時間～約 6 時間行われる、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 46】

前記式 I の化合物を前記第 2 の結晶形態として回収する工程が、前記懸濁液を濾過する工程を含む、請求項 37～45 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 47】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物を調製するための方法であって、式 I の化合物を、メタノール、エタノール、n-プロパノール、およびイソプロパノールから成る群から選択される溶媒に可溶化して、溶液を得る工程と、

固体が沈殿するまで、前記溶液に水を加える工程と、

6.46、15.88、19.44、および 5.86 の 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する結晶形態として、前記式 I の化合物を回収する工程と、を含む、方法。

【請求項 48】

前記溶媒が、メタノール、エタノール、および n-プロパノールから成る群から選択される、請求項 47 に記載の方法。

20

【請求項 49】

前記溶媒がエタノールである、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 50】

前記式 I の化合物を前記溶媒に可溶化する工程が、5.89 および 17.39 の 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 度で表される特徴的ピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを呈する結晶形態として、前記式 I の化合物を可溶化する工程を含む、請求項 47～49 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記式 I の化合物を前記溶媒に可溶化する工程が、約 30℃ から前記溶媒の沸点までの間の第 1 の温度で行われる、請求項 47～50 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 52】

前記第 1 の温度が約 35℃～約 60℃ である、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

水を加える工程が、前記第 1 の温度で行われる、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 54】

前記溶媒／水の混合物を、前記第 1 の温度よりも低い第 2 の温度に冷却する工程をさらに含む、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 55】

前記第 2 の温度が約 5℃～約 30℃ である、請求項 54 に記載の方法。

40

【請求項 56】

前記第 2 の温度が約 20℃～約 30℃ である、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 57】

前記溶媒：水の比（体積比）が約 1：1～約 3：1 である、請求項 47～56 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

前記溶媒：水の比が約 2：1～約 3：1 である、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

前記式 I の化合物を回収する工程が、前記式 I の化合物を濾過し乾燥させる工程を含む、請求項 47～58 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 60】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物を調製するための方法であって、
水、*n*-ブタノール、および MIBK/*n*-ヘプタン混合物から成る群から選択される溶媒中に式 I の第 1 の結晶形態のスラリーを提供する工程であって、前記第 1 の結晶形態が、5.89 および 17.39 の 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 度で表される特徴的ピークを有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンを呈する、工程と、

前記スラリーを攪拌する工程と、

6.46、15.88、19.44、および 5.86 の 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する結晶形態として、前記式 I の化合物を回収する工程と、を含む、方法。

10

【請求項 61】

前記溶媒が水である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記溶媒が、1:4 (v/v) の MIBK:*n*-ヘプタン混合物である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 63】

前記スラリーを攪拌する工程が、約 50℃～約 70℃の温度で行われる、請求項 60～62 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 64】

前記温度が約 55℃～約 65℃である、請求項 63 に記載の方法。

20

【請求項 65】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物のシードを前記混合物に加える工程をさらに含む、請求項 37～64 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本技術分野は、化合物 $N-N'-(S)-3-(4\text{-クロロフェニル})-4\text{-フェニル}-4,5\text{-ジヒドロ}-1H\text{-ピラゾール}-1\text{-イル}((4\text{-}(4\text{-トリフルオロメチル})\text{-フェニル})\text{スルホニル})\text{イミノ})\text{メチルカルバムイミドイル})\text{アセトアミド}$ の結晶形態、ならびに医薬組成物、その治療用途、および製造方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

カンナビノイド CB_1 受容体の活性化は、食欲を増加させ、脂質の生合成および貯蔵を増加させ、インスリンおよびレプチンの作用を阻害し、炎症および線維症を促進することが一般的に知られている。したがって、研究は、代謝症候群と呼ばれる肥満およびそれに関連する代謝障害の潜在的な治療のための CB_1 受容体阻害剤の開発に焦点を当てた。リモナバントは、代謝症候群の治療に効果的であることが示されたが、神経精神病的（すなわち、CNS 関連）副作用を引き起こしたため、市場から撤退することになった。

【0003】

脳組織内の CB_1 受容体と相互作用しない一方で、末梢組織（例えば、脂肪組織、肝臓、筋肉、肺、腎臓、マクロファージ、脾臓ベータ細胞、および胃腸管）内の CB_1 受容体を優先的に標的とし、それによって CNS 関連副作用を回避または低減する化合物が、特許文献 1 において George Kunos et al. により開示されている。

40

【0004】

化合物のうちの 1 つは、 $N-\{[(S)-\{3-(4\text{-クロロフェニル})-4\text{-フェニル}-4,5\text{-ジヒドロ}-1H\text{-ピラゾール}-1\text{-イル}][4\text{-}(4\text{-トリフルオロメチル})\text{-ベンゼンスルホンアミド}] \text{メチリデン}\} \text{アミノ}\} \text{メタンイミドイル}\} \text{アセトアミド}$ であり、これのために、治療用途に好適であり得る安定な結晶形態を特定することが望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 0 5 】

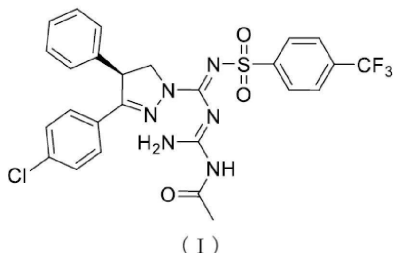
【 特 許 文 献 1 】 米 国 特 許 第 9 , 7 6 5 , 0 3 1 号

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 0 6 】

一 態 様 で は 、 式 I の 化 合 物 で あ っ て 、

【 化 1 】



10

結 晶 で あ り 、 6 . 4 6 、 1 5 . 8 8 、 1 9 . 4 4 、 お よ び 5 . 8 6 の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 $^{\circ}$ 2 θ) 度 で 表 さ れ る 特 徴 的 ピーク を 有 す る X 線 粉 末 回 折 (X R P D) パ ター ン を 呈 す る 、 化 合 物 、 が 提 供 さ れ る 。

【 0 0 0 7 】

い く つ か の 実 施 形 態 で は 、 X R P D パ ター ン は 、 7 . 4 6 、 2 2 . 1 5 、 お よ び 2 6 . 2 4 の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 $^{\circ}$ 2 θ) 度 で 表 さ れ る 特 徴 的 ピーク を さ ら に 有 す る 。

20

【 0 0 0 8 】

い く つ か の 実 施 形 態 で は 、 X R P D パ ター ン は 、 9 . 8 5 、 1 9 . 0 7 、 2 2 . 7 7 の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 $^{\circ}$ 2 θ) 度 で 表 さ れ る 特 徴 的 ピーク を さ ら に 有 す る 。

【 0 0 0 9 】

い く つ か の 実 施 形 態 で は 、 X R P D パ ター ン は 、 3 . 8 1 、 1 7 . 1 7 、 お よ び 2 0 . 8 4 の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 $^{\circ}$ 2 θ) 度 で 表 さ れ る 特 徴 的 ピーク を さ ら に 有 す る 。

【 0 0 1 0 】

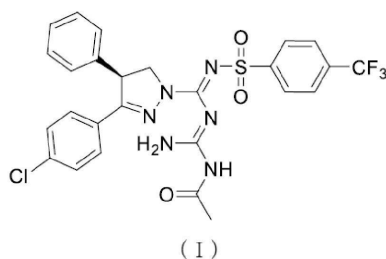
い く つ か の 実 施 形 態 で は 、 X R P D パ ター ン は 、 1 7 . 9 5 、 1 5 . 4 3 、 お よ び 2 4 . 2 4 の 2 θ ($\pm$ 0 . 2 $^{\circ}$ 2 θ) 度 で 表 さ れ る 特 徴 的 ピーク を さ ら に 有 す る 。

【 0 0 1 1 】

別 の 態 様 で は 、 式 I の 化 合 物 で あ っ て 、

30

【 化 2 】



40

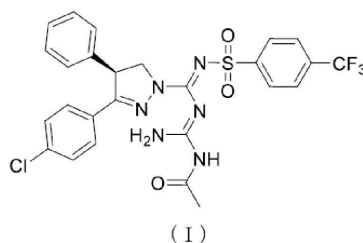
結 晶 で あ り 、 開 始 が 約 1 5 7 . 1 $^{\circ}$ C で あ る 吸 熱 を 呈 す る 示 差 走 査 熱 量 測 定 (D S C) サーマ グ ラム を 有 す る 、 化 合 物 、 が 提 供 さ れ る

【 0 0 1 2 】

別 の 態 様 で は 、 式 I の 化 合 物 で あ っ て 、

50

【化 3】



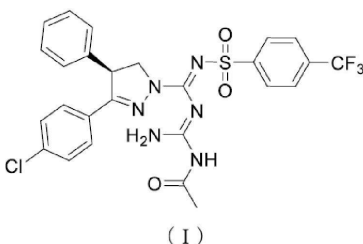
結晶であり、ピーク温度が約 167.9℃である吸熱を呈する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを有する、化合物、が提供される。

10

【0013】

別の態様では、式 I の化合物であって、

【化 4】



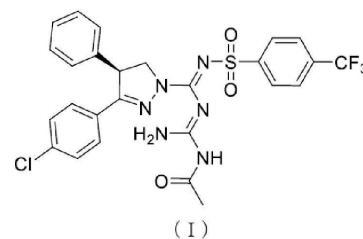
20

図 4 A - 形態 C に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、化合物、が提供される。

【0014】

別の態様では、式 I の化合物であって、

【化 5】



30

結晶であり、5.89および17.39の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークを有する X 線粉末回折（XRPD）パターンを呈する、化合物、が提供される。

【0015】

いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、9.39および17.80の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークをさらに有する。

【0016】

いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、12.96の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークをさらに有する。

40

【0017】

いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、19.85の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークをさらに有する。

【0018】

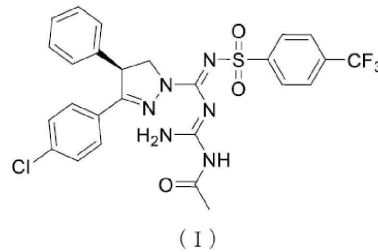
いくつかの実施形態では、XRPDパターンは、16.96の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークをさらに有する。

【0019】

別の態様では、式 I の化合物であって、

50

【化 6】

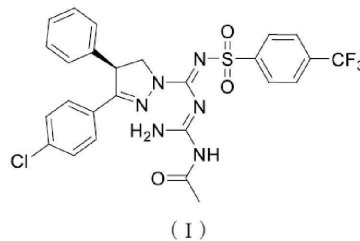


結晶であり、開始が約 152.2℃である吸熱を呈する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを有する、化合物、が提供される。 10

【0020】

別の態様では、式 I の化合物であって、

【化 7】



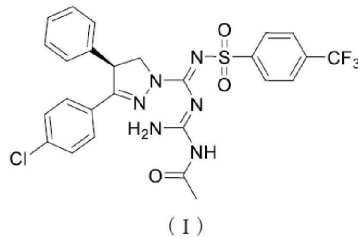
20

結晶であり、ピーク温度が約 162.3℃である吸熱を呈する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを有する、化合物、が提供される。

【0021】

別の態様では、式 I の化合物であって、

【化 8】



30

図 2 A に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、化合物、が提供される。

【0022】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、1つの結晶形態を 95%以上の純度で含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、純度は 99%以上である。 40

【0024】

いくつかの実施形態では、純度は 99.8%以上である。

【0025】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、実質的に純粋である。

【0026】

別の態様では、本明細書に記載の式 I の化合物と、薬学的に許容可能な担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物が提供される。

【0027】

いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、経口剤形として製剤化される。

【0028】

50

いくつかの実施形態では、経口剤形は、錠剤、カプセル、ドロップ剤、トローチ剤、または顆粒である。

【0029】

いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、経口懸濁剤として製剤化される。

【0030】

別の態様では、肥満（1型または2型）、非アルコール性およびアルコール性脂肪性肝疾患（インスリン抵抗性のリスク因子）、肥満の併存疾患、糖尿病の併存疾患、プラダー・ウィリ症候群（PWS）、プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損肥満、Lepr欠損肥満、POMCヘテロ接合体欠損肥満、POMCエピジェネティック障害、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、動脈硬化性心疾患の素因になる脂質異常症、糖尿病性腎症、線維症および線維性疾患、例えば、特発性肺線維症（IPF）およびヘルマンズキー・パドラック症候群肺線維症（HPS-PF）、ならびに痛風から成る群から選択される疾患または障害の治療のための、本明細書に記載の式Iの化合物または本明細書に記載の医薬組成物の使用が提供される。

10

【0031】

別の態様では、肥満（1型または2型）、非アルコール性およびアルコール性脂肪性肝疾患（インスリン抵抗性のリスク因子）、肥満の併存疾患、糖尿病の併存疾患、プラダー・ウィリ症候群（PWS）、プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損肥満、Lepr欠損肥満、POMCヘテロ接合体欠損肥満、POMCエピジェネティック障害、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、動脈硬化性心疾患の素因になる脂質異常症、糖尿病性腎症、線維症および線維性疾患、例えば、特発性肺線維症（IPF）およびヘルマンズキー・パドラック症候群肺線維症（HPS-PF）、ならびに痛風から成る群から選択される疾患または障害の治療のための医薬の製造のための、本明細書に記載の式Iの化合物または本明細書に記載の医薬組成物の使用が、提供される。

20

【0032】

別の態様では、肥満（1型または2型）、非アルコール性およびアルコール性脂肪性肝疾患（インスリン抵抗性のリスク因子）、肥満の併存疾患、糖尿病の併存疾患、プラダー・ウィリ症候群（PWS）、プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損肥満、Lepr欠損肥満、POMCヘテロ接合体欠損肥満、POMCエピジェネティック障害、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、動脈硬化性心疾患の素因になる脂質異常症、糖尿病性腎症、線維症および線維性疾患、例えば、特発性肺線維症（IPF）およびヘルマンズキー・パドラック症候群肺線維症（HPS-PF）、ならびに痛風から成る群から選択される疾患または障害の治療のための方法であって、本明細書に記載の式Iの化合物または本明細書に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法が提供される。

30

【0033】

いくつかの実施形態では、肥満の併存疾患は、代謝症候群、認知症、心疾患、高血圧、胆嚢疾患、胃腸障害、月経不順、変形性関節炎、静脈うっ滞性潰瘍、肺低換気症候群、睡眠時無呼吸、いびき、冠動脈疾患、動脈硬化症、偽脳腫瘍、骨関節炎、高コレステロール、および肝臓、卵巣、子宮頸部、子宮、乳房、前立腺、または胆嚢の悪性腫瘍の発生率の増加から選択される。

40

【0034】

いくつかの実施形態では、糖尿病（例えば、1型）の併存疾患は、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、糖尿病性網膜症、ならびに末梢性および自律性神経障害から選択される。

【0035】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、糖尿病（1型または2型）、肥満、および非アルコール性脂肪性肝疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎）から選択される。

【0036】

別の態様では、本明細書に定義される式I、形態Cの化合物を調製するための方法であって、

50

式Ⅰの第１の結晶形態を水に懸濁させることであって、第１の結晶形態が、５．８９および１７．３９の２θ（±０．２°２θ）度で表される特徴的ピークを有するＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを呈する、懸濁させることと、

懸濁液を、第１の温度と第１の温度よりも低い第２の温度との間で温度サイクルに供することと、

６．４６、１５．８８、１９．４４、および５．８６の２θ（±０．２°２θ）度で表される特徴的ピークを有するＸＲＰＤパターンを呈する第２の結晶形態として、式Ⅰの化合物を回収することと、を含む、方法、が提供される。

【００３７】

いくつかの実施形態では、第１の温度は４５℃～６５℃である。

10

【００３８】

いくつかの実施形態では、第１の温度は５０℃～６０℃である。

【００３９】

いくつかの実施形態では、第２の温度は５℃～３５℃である。

【００４０】

いくつかの実施形態では、第２の温度は５℃～２５℃である。

【００４１】

いくつかの実施形態では、第１の温度は約６０℃であり、第２の温度は約２５℃である。

。

【００４２】

いくつかの実施形態では、本方法は、温度サイクルと第２の結晶形態の回収との間に、懸濁液を第２の温度で攪拌し維持することをさらに含む。

20

【００４３】

いくつかの実施形態では、懸濁液を第２の温度で攪拌し維持することは、約１時間～約１２時間行われる。

【００４４】

いくつかの実施形態では、懸濁液を第２の温度で攪拌し維持することは、約３時間～約６時間行われる。

【００４５】

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物を第２の結晶形態として回収することは、懸濁液を濾過することを含む。

30

【００４６】

別の態様では、本明細書に記載される式Ⅰ、形態Ｃの化合物を調製するための方法であって、

式Ⅰの化合物を、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、およびイソプロパノールから成る群から選択される溶媒に可溶化して、溶液を得ることと、

固体が沈殿するまで、溶液に水を加えることと、

６．４６、１５．８８、１９．４４、および５．８６の２θ（±０．２°２θ）度で表される特徴的ピークを有するＸＲＰＤパターンを呈する結晶形態として、式Ⅰの化合物を回収することと、を含む、方法、が提供される。

40

【００４７】

いくつかの実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、およびｎ－プロパノールから成る群から選択される。

【００４８】

いくつかの実施形態では、溶媒はエタノールである。

【００４９】

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物を溶媒に可溶化することは、５．８９および１７．３９の２θ（±０．２°２θ）度で表される特徴的ピークを有するＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを呈する結晶形態として、式Ⅰの化合物を可溶化することを含む。

【００５０】

50

いくつかの実施形態では、式 I の化合物を溶媒に可溶化することは、約 30 °C から溶媒の沸点までの間の第 1 の温度で行われる。

【0051】

いくつかの実施形態では、第 1 の温度は約 35 °C ～約 60 °C である。

【0052】

いくつかの実施形態では、水を加えることは、第 1 の温度で行われる。

【0053】

いくつかの実施形態では、本方法は、溶媒／水の混合物を、第 1 の温度よりも低い第 2 の温度に冷却することをさらに含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、第 2 の温度は約 5 °C ～約 30 °C である。

【0055】

いくつかの実施形態では、第 2 の温度は約 20 °C ～約 30 °C である。

【0056】

いくつかの実施形態では、溶媒：水の比（体積比）は約 1：1 ～約 3：1 である。

【0057】

いくつかの実施形態では、溶媒：水の比は約 2：1 ～約 3：1 である。

【0058】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物を回収することは、式 I の化合物を濾過し乾燥させることを含む。

【0059】

別の態様では、本明細書に定義される式 I、形態 C の化合物を調製するための方法であって、

水、n-ブタノール、および MIBK／n-ヘプタン混合物から成る群から選択される溶媒中にある式 I の第 1 の結晶形態のスラリーを提供することであって、第 1 の結晶形態が、5.89 および 17.39 の 2θ（±0.2° 2θ）度で表される特徴的ピークを有する X 線粉末回折（XRPD）パターンを呈する、提供することと、

スラリーを攪拌することと、

6.46、15.88、19.44、および 5.86 の 2θ（±0.2° 2θ）度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する結晶形態として、式 I の化合物を回収することと、を含む、方法、が提供される。

【0060】

いくつかの実施形態では、溶媒は水である。

【0061】

いくつかの実施形態では、溶媒は、1：4（v／v）の MIBK：n-ヘプタン混合物である。

【0062】

いくつかの実施形態では、スラリーを攪拌することは、約 50 °C ～約 70 °C の温度で行われる。

【0063】

いくつかの実施形態では、温度は約 55 °C ～約 65 °C である。

【0064】

いくつかの実施形態では、本方法は、式 I、形態 C の化合物のシードを混合物に加えることをさらに含む。

【図面の簡単な説明】

【0065】

【図 1 A】図 1 A は、式 I の化合物の無水結晶形態の相マップである。

【図 1 B】図 1 B は、式 I の化合物の溶媒和物および水和物結晶形態の相相互変換マップである。

【図 2 A】図 2 A は、式 I、形態 A の化合物の XRPD である。

10

20

30

40

50

【図 2 B】図 2 B は、形態 A の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 2 C】図 2 C は、形態 A と形態 J との重ね合わせた X R P D である。

【図 3 A】図 3 A は、形態 A と、I P A 中の温度サイクルからの形態 I および形態 B との重ね合わせた X R P D である。

【図 3 B】図 3 B は、形態 B の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 4 A】図 4 A は、形態 A と、H₂O 中の温度サイクルから得られた形態 C との重ね合わせた X R P D である。

【図 4 B】図 4 B は、形態 C の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 5 A】図 5 A は、形態 A と、トルエン中の温度サイクルから得られた形態 D および形態 H との重ね合わせた X R P D である。

【図 5 B】図 5 B は、形態 D の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 6 A】図 6 A は、形態 A と、I P A c / M T B E (1 : 3 v / v) 中の温度サイクルから得られた形態 E および形態 P との重ね合わせた X R P D である。

【図 6 B】図 6 B は、形態 E の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 6 C】図 6 C は、形態 E のサイクル D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 7 A】図 7 A は、形態 A と、T H F / H₂O 中の R T スラリーからの形態 G および形態 F との重ね合わせた X R P D である（それぞれ、0 . 9 2 / 0 . 0 8 v / v A w = 0 . 2 および 0 . 8 3 / 0 . 1 7 v / v A w = 0 . 4 ）。

【図 7 B】図 7 B は、形態 F の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 8 A】図 8 A は、形態 A と、アニソール中のクラッシュ冷却からの形態 K との重ね合わせた X R P D である。

【図 8 B】図 8 B は、形態 K の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 8 C】図 8 C は、形態 K と、9 0 °C に加熱し、冷却して室温に戻した形態 K との重ね合わせた X R P D である。

【図 9 A】図 9 A は、形態 A と、アニソール中のクラッシュ冷却からの形態 L との重ね合わせた X R P D である。

【図 9 B】図 9 B は、形態 L の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 1 0 A】図 1 0 A は、形態 A と、I P A c 中のクラッシュ冷却からの形態 M との重ね合わせた X R P D である。

【図 1 0 B】図 1 0 B は、形態 M の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 1 1 A】図 1 1 A は、形態 A と、C H C l₃ / n - ヘプタン (1 : 3 v / v) 中の温度サイクルから得られた形態 N との重ね合わせた X R P D である。

【図 1 1 B】図 1 1 B は、形態 N の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 1 2 A】図 1 2 A は、形態 A と、M e O H 中の緩徐な蒸発からの形態 O との重ね合わせた X R P D である。

【図 1 2 B】図 1 2 B は、形態 O の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含むグラフである。

【図 1 3 A】図 1 3 A は、形態 A と、1 0 0 °C での n - ブタノール中のスラリー形態 A における緩徐な蒸発からの形態 Q との重ね合わせた X R P D である。

【図 1 3 B】図 1 3 B は、形態 Q の T G A サーモグラムおよび D S C サーモグラムを含む

10

20

30

40

50

グラフである。

【図 1 4】図 1 4 は、形態 C が得られることを示す、5 グラムスケールアップバッチの重ね合わせた X R P D である。

【図 1 5】図 1 5 は、単結晶 X 線回折データからのシミュレーション X R P D と形態 B の実験 X R P D パターンとの重ね合わせである。

【発明を実施するための形態】

【0 0 6 6】

定義

「安定」という用語は、本明細書で使用される場合、化学的安定性および／または固体状態安定性を含む。化合物は、化合物を、単離された固体形態で、または薬学的に許容可能な担体、希釈剤、もしくはアジュバントと混合されて提供されてもよい固体製剤の形態で、通常の貯蔵条件下、かなりの程度の化学的な劣化または分解を一切伴わずに貯蔵することができる場合、化学的に安定であるとみなされる。

10

【0 0 6 7】

化合物は、化合物を、単離された固体形態で、または薬学的に許容可能な担体、希釈剤、もしくはアジュバントと混合して提供されてもよい固体製剤の形態で、通常の貯蔵条件下、かなりの程度の固体状態変質（例えば、結晶化、再結晶化、結晶性の喪失、固体相転移、水和、脱水、潮解、溶媒和、または脱溶媒和）を一切伴わずに貯蔵することができる場合、固体状態安定性を有するとみなされる。

【0 0 6 8】

20

固体化合物の結晶形態は、それらの溶解挙動（すなわち、バイオアベイラビリティ）だけでなく、それらの固体状態安定性にも影響を与える。結晶形態の固体状態安定性を比較する 1 つの方法は、結晶形態の相対的な「熱力学的安定性」を評価することである。結晶形態の熱力学的安定性を評価するためには、典型的な技法として、これらに限定されないが、スラリー化、低速蒸発、低速冷却、低速貧溶媒添加、またはこれらの方法の組み合わせが挙げられる。熱量測定技法（例えば、示差走査熱量測定）を使用して、広い温度範囲にわたる熱事象および相転移を測定することができ、結晶形態間の比較により、それらの相対的な熱力学的安定性に関する指標を得ることができる。

【0 0 6 9】

「薬学的に許容可能な担体または賦形剤」という表現は、本明細書で使用される場合、限定されないが、ヒトまたは家畜における医薬用途に許容可能であることが分かっている任意のアジュバント、担体、滑剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、香味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、または乳化剤を含む。

30

【0 0 7 0】

「医薬組成物」という表現は、本明細書で使用される場合、化合物と、薬学的に許容可能な担体または賦形剤との製剤を指す。

【0 0 7 1】

「約」という用語は、本明細書で使用される場合、概して、当業者が検討したときに、許容可能な標準誤差内であることを意味する。例えば、検討される値または範囲に応じて、「約」という用語は、値または範囲の 1 0 % 以内、5 % 以内、または 1 % 以内を意味することができる。

40

【0 0 7 2】

本明細書で使用される場合、「水和物」という用語は、さらに水の分子が結晶格子構造に組み込まれた、分子の結晶形態を指す。水和物中の水分子は、規則的な配置および／または無秩序の配置で存在してもよい。水和物は、化学量論量または非化学量論量いずれかの水分子を含んでもよい。例えば、非化学量論量の水分子を有する水和物は、水和物からの水の部分的な損失から得られてもよい。

【0 0 7 3】

本明細書で使用される場合、「無水物」または「無水」という用語は、さらに水分子が結晶格子構造に組み込まれていない、分子それ自体の結晶形態を指す。

50

【0074】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、さらに溶媒（複数または単数）の分子が結晶格子構造に組み込まれた分子の結晶形態を指す。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配置および／または無秩序の配置で存在してもよい。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量いずれかの溶媒分子を含んでもよい。例えば、非化学量論量の溶媒分子を有する溶媒和物は、溶媒和物からの溶媒の部分的な損失から得られてもよい。溶媒には、様々な有機溶媒が含まれ得る。また、当然のことながら、「溶媒和物」には、単一の溶媒、溶媒の混合物、または溶媒（単数または複数）と水との混合物が含まれ得る。

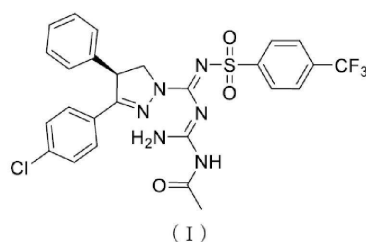
【0075】

X線回折パターンを説明するために本明細書で使用される「実質的に同じ」という用語は、ピークが $\pm 0.2^\circ 2\theta$ の標準偏差内にあるパターン、または少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、もしくは16個のピークが参照パターンと共通しているX線回折パターンを含むことを意味する。さらに、当業者であれば、相対的ピーク強度が、装置間の変動性、ならびに結晶性の程度、好ましい配向、調製された試料表面、および他の要因に起因する変動性を示すことを理解する。そのため、相対的ピーク強度は、定性的尺度として理解されるべきである。

【0076】

本明細書は、式Iの化合物の結晶形態を提供する

【化9】



式Iの化合物について示される構造は、式Iの化合物の全ての互変異性形態を含むことも意味する。加えて、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置換を除いて式Iの化合物の構造を有する化合物が、本明細書の範囲内である。

【0077】

「実質的に純粋な」という用語は、式Iの化合物の結晶形態を参照して使用される場合、約90%を超える純度を有する結晶形態を含むことを意味する。これは、結晶形態が、いずれの他の化合物も約10%超で含まない場合があり、特に、式Iの化合物のいずれの他の結晶形態も約10%超で含まないことを意味する。好ましくは、「実質的に純粋な」という用語は、約95%を超える純度を有する結晶形態を意味する。これは、結晶形態が、いずれの他の化合物も約5%超で含まない場合があり、特に、式Iの化合物のいずれの他の結晶形態も約5%超で含まないことを意味する。より好ましくは、「実質的に純粋な」という用語は、約99%を超える純度を有する結晶形態を意味する。これは、結晶形態が、いずれの他の化合物も約1%超で含まない場合があり、特に、式Iの化合物のいずれの他の結晶形態も約1%超で含まないことを意味する。

【0078】

「固体」または「固体混合物」という用語は、式Iの化合物に関連して使用される場合、結晶形態の混合物を指す。例えば、固体または固体混合物は、式Iの化合物の少なくとも2つの異なる結晶形態を含み得る。例えば、固体混合物は、結晶形態Cと、形態A、形態B、形態D、形態E、形態F、形態G、形態H、形態I、形態J、形態K、形態L、形態M、形態N、形態O、形態P、および／または形態Qなどの1つ以上の追加の結晶形態とを含み得る。

【0079】

XRPDデータは、反射モードで使用されるPanalytical（商標）X線粉末回折計を使用して取得した。使用した放射線はCu K α ($\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$)であった。当然のことながら、本明細書に列挙される2 θ 値は、使用される放射線の形態に依存し、当業者であれば、所与の結晶形態のXRPDは、異なる放射線（例えば、モリブデン放射線）が使用される場合、異なる2 θ 値を呈することを理解する。

【0080】

「光学的に純粋な」という用語は、本明細書で使用される場合、所望のエナンチオマーの割合が他の鏡像異性体のものよりも大きい化合物を指す。光学的に純粋な化合物は、概して、化合物の総重量100重量%に基づいて、少なくとも約90%、95%、または99%の所望のエナンチオマーで構成される。

10

【0081】

本明細書で使用される場合、「結晶形態」または「多形」という用語は、化学組成が同じであるが、結晶構造を形成する分子、原子、および／またはイオンの空間配置が異なる化合物の結晶構造を指す。

【0082】

17個の結晶形態は、形態A～Qを含む式Iの化合物の多形体スクリーニングから得られる。結晶形態のいくつかは、本明細書に詳述するように、他の結晶形態に変換することができる。

【0083】

形態A

20

結晶形態Aは無水物である。DSCに従い、形態Aは、開始が約152.2℃であり、ピーク温度が約162.3℃である吸熱を有する。形態AのTGA分析は、200℃までで約0.01%の重量損失を示す。

【0084】

形態Aは、図2Aに示すものと実質的に同じXRPDパターンを有する。形態Aは、5.89および17.39の2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 度で表される特徴的ピークを有するXRPDパターンを呈する。形態AのXRPDパターンはまた、9.39および17.80の2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態AのXRPDパターンはまた、12.96の2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態AのXRPDパターンはまた、19.85の2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態AのXRPDパターンはまた、16.96の2 θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

30

【0085】

形態Aは、アセトニトリル中の式Iの化合物の溶液への水の貧溶媒添加によって調製することができる。形態Aは、アセトン中の式Iの化合物の溶液への水の貧溶媒添加によって調製することもできる。形態Aは、アセトン中の式Iの化合物の溶液へのヘプタンの貧溶媒添加によって調製することもできる。形態Aは、アセトニトリル中の式Iの化合物の溶液へのMTBEの貧溶媒添加によって調製することができる。

【0086】

形態Aは、式Iの化合物を溶媒に溶解させ、結晶物質が形成されるまで溶媒を蒸発させること（例えば、低速蒸発結晶化）によって調製することができる。溶媒は、例えば、DCM、CHCl₃、MEK、およびアセトニトリルから成る群から選択され得る。

40

【0087】

形態Aはまた、IPA、トルエン、MTBE、EtOH／*n*-ヘプタン、およびCHCl₃／MTBEから成る群から選択される溶媒または溶媒混合物中の式Iの化合物の溶液を低速冷却することによって調製することもできる。例えば、溶媒混合物は、次の比（*v*：*v*）のEtOH／*n*-ヘプタン（1：4）およびCHCl₃／MTBE（1：4）を有し得る。

【0088】

形態Aは、DCM／*n*-ヘプタン（例えば、1／1*v*／*v*）中の式Iの化合物を粉碎す

50

ることによって調製することもできる。粉碎は、例えば、約 25℃～約 35℃の温度で行うことができる。

【0089】

形態 B

結晶形態 B は、IPA 溶媒和物である。DSC に従い、形態 B は、開始が約 126.4℃であり、ピーク温度が約 136.3℃である吸熱を有する。形態 B の TGA 分析は、174.0℃までで約 5.34%の重量損失を示す。

【0090】

形態 B は、図 3 A（形態 B）に示すものと実質的に同じ XRPD パターンを有する。形態 B は、6.60、6.83、および 15.02 の 2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する。形態 B の XRPD パターンはまた、9.09 および 9.73 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 B の XRPD パターンはまた、15.40 および 9.88 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 B の XRPD パターンはまた、21.90、19.84、および 14.32 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 B の XRPD パターンはまた、26.56、15.82、および 23.39 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

10

【0091】

形態 C

結晶形態 C は無水物である。DSC に従い、形態 C は、開始が約 157.1℃であり、ピーク温度が約 167.9℃である吸熱を有する。形態 C の TGA 分析は、175.0℃までで約 0.32%の重量損失を示す。

20

【0092】

形態 C は、図 4 A（形態 C）に示すものと実質的に同じ XRPD パターンを有する。形態 C は、6.46、15.88、19.44、および 5.86 の 2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する。形態 C の XRPD パターンはまた、7.46、22.15、および 26.24 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 C の XRPD パターンはまた、3.81、17.17、および 20.84 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 C の XRPD パターンはまた、17.95、15.43、および 24.24 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 C の XRPD パターンはまた、21.53、25.11、および 23.34 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 C の XRPD パターンはまた、14.94、27.38、および 28.41 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 C の XRPD パターンはまた、30.57、12.94、および 14.50 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

30

【0093】

形態 C は、式 I の化合物、形態 A を水に懸濁させることと、懸濁液を第 1 の温度と第 1 の温度よりも低い第 2 の温度との間で温度サイクルに供することと、形態 C を回収することと、によって調製することができる。いくつかの実施形態では、第 1 の温度は、45℃～65℃または約 50℃～約 60℃である。いくつかの実施形態では、第 2 の温度は、約 5℃～約 35℃または約 5℃～約 25℃である。いくつかの実施形態では、第 1 の温度は約 60℃であり、第 2 の温度は約 25℃である。いくつかの実施形態では、形態 C を調製することは、温度サイクルと形態 C の回収との間で、懸濁液を第 2 の温度で攪拌し維持することをさらに含む。いくつかの実施形態では、懸濁液を第 2 の温度で攪拌し維持することは、約 1 時間～約 12 時間、または約 3 時間～約 6 時間、または約 4.5 時間行われる。いくつかの実施形態では、形態 C を調製することは、懸濁液を濾過することを含む、式 I の化合物を第 2 の結晶形態として回収することをさらに含む。

40

50

【0094】

形態Cはまた、式Iの化合物を、メタノール、エタノール、n-プロパノール、およびイソプロパノールから成る群から選択される溶媒に可溶化して、溶液を得ることと、固体が沈殿するまで、溶液に水を加えることと、沈殿した固体を形態Cとして回収することと、によって調製することができる。いくつかの実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、およびn-プロパノールから成る群から選択される。いくつかの実施形態では、溶媒はエタノールである。いくつかの実施形態では、式Iの化合物を溶媒に可溶化することは、式Iの化合物を形態Aとして可溶化することを含む。いくつかの実施形態では、式Iの化合物を溶媒に可溶化することは、約30℃から溶媒の沸点までの間の第1の温度で行われる。いくつかの実施形態では、第1の温度は約35℃～約60℃である。いくつかの実施形態では、水を加えることは、第1の温度で行われる。いくつかの実施形態では、形態Cを調製することは、溶媒／水の混合物を第1の温度よりも低い第2の温度に冷却することをさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の温度は、約5℃～約30℃または約20℃～約30℃である。いくつかの実施形態では、溶媒：水の比（v／v）は、約1：1～約3：1または約2：1～約3：1である。いくつかの実施形態では、式Iの化合物、形態Cを回収することは、濾過し乾燥させることを含む。

10

【0095】

形態Cは、水およびMIBK／n-ヘプタン混合物から成る群から選択される溶媒中にある式Iの化合物、形態Aのスラリーを提供することと、スラリーを攪拌することと、形態Cとして式Iの化合物を取得することとによって調製することもできる。いくつかの実施形態では、水中溶媒。他の実施形態では、溶媒は、1：4（v／v）のMIBK：n-ヘプタン混合物である。いくつかの実施形態では、スラリーを攪拌することは、約50℃～約70℃または約55℃～約65℃の温度で行われる。

20

【0096】

図1Aに示すように、形態Cは、無水結晶形態A、D、E、N、およびQのうちのいずれか1つをn-ブタノール中25℃または50℃でスラリー化することによって調製することもでき、それぞれの無水結晶形態を形態Cに変換する。

【0097】

いくつかの実施形態では、形態Cのシードは、本明細書に記載の形態Cの製造方法のいずれか1つに加えることができる。

30

【0098】

形態D

結晶形態Dは無水物である。DSCに従い、形態Dは、開始が約155.9℃であり、ピーク温度が約163.9℃である吸熱を有する。形態DのTGA分析は、180.0℃までで約0.07%の重量損失を示す。

【0099】

形態Dは、図5A（形態D）に示すものと実質的に同じXRPDパターンを有する。形態Dは、5.94、11.27、および11.86の2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークを有するXRPDパターンを呈する。形態DのXRPDパターンはまた、20.75、8.82、および24.74の2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態DのXRPDパターンはまた、4.43、22.79、および19.66の2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態DのXRPDパターンはまた、19.41、12.34、および26.91の2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態DのXRPDパターンはまた、12.08および20.98の2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態DのXRPDパターンはまた、18.53および16.89の2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

40

【0100】

形態E

結晶形態Eは無水物である。DSCに従い、形態Eは、それぞれ、開始が120.6℃

50

および 146.0℃であり、ピーク温度が 129.5℃および 154.6℃である 2つの吸熱を有する。形態 E の TGA 分析は、177.9℃までで約 0.317%の重量損失を示す。

【0101】

形態 E は、図 6 A（形態 E）に示すものと実質的に同じ XRPD パターンを有する。形態 E は、6.62、8.95、および 8.01 の 2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する。形態 E の XRPD パターンはまた、17.94、22.30、および 24.31 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 E の XRPD パターンはまた、16.29、12.82、および 18.83 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 E の XRPD パターンはまた、23.45、26.11、および 20.62 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 E の XRPD パターンはまた、15.95 および 13.86 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 E の XRPD パターンはまた、25.65 および 10.22 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

10

【0102】

形態 F

結晶形態 F は THF 溶媒和物である。DSC に従い、形態 F は、開始が約 119.5℃であり、ピーク温度が約 132.4℃である広域吸熱を有する。形態 F の TGA 分析は、165.0℃までで約 1.85%の重量損失を示す。

20

【0103】

形態 F は、図 7 A（形態 F）に示すものと実質的に同じ XRPD パターンを有する。形態 F は、7.51、22.37、および 7.89 の 2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する。形態 F の XRPD パターンはまた、18.95、20.25、17.62、および 11.22 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 F の XRPD パターンはまた、11.73、23.13、9.26、および 5.66 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 F の XRPD パターンはまた、12.53、9.64、15.69、および 4.17 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 F の XRPD パターンはまた、19.91、14.32、12.22、および 13.51 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

30

【0104】

形態 G

結晶形態 G は、乾燥させると形態 F に変換する不安定溶媒和物である。

【0105】

形態 G は、図 7 A（形態 G）に示すものと実質的に同じ XRPD パターンを有する。形態 G は、18.86、25.22、および 6.28 の 2θ（±0.2°2θ）度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する。形態 G の XRPD パターンはまた、38.23、31.67、および 21.95 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 G の XRPD パターンはまた、10.88 および 8.36 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 G の XRPD パターンはまた、19.75 および 12.56 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 G の XRPD パターンはまた、20.51 および 22.74 の 2θ（±0.2°2θ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

40

【0106】

形態 H

結晶形態 H は、乾燥させると形態 D に変換する不安定溶媒和物である。

【0107】

50

形態 H は、図 5 A（形態 H）に示すものと実質的に同じ XRPD パターンを有する。形態 H は、5.73、10.90、および 11.45 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する。形態 H の XRPD パターンはまた、19.12、16.68、および 18.86 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 H の XRPD パターンはまた、20.35、23.96、26.36、および 22.03 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 H の XRPD パターンはまた、24.18、12.02、22.62、および 15.90 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 H の XRPD パターンはまた、16.43、6.01、8.73、20.84、および 4.36 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

10

【0108】

形態 I

結晶形態 I は、乾燥させると形態 B に変換する不安定溶媒和物である。

【0109】

形態 I は、図 3 A（形態 I）に示すものと実質的に同じ XRPD パターンを有する。形態 I は、6.28、8.43、および 18.77 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する。形態 I の XRPD パターンはまた、17.18、7.78、および 21.51 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 I の XRPD パターンはまた、11.77、19.40、および 17.96 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 I の XRPD パターンはまた、10.39、25.55、および 15.56 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 I の XRPD パターンはまた、9.00、14.23、23.00、および 15.25 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 I の XRPD パターンはまた、20.84、16.47、21.02、および 26.47 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

20

【0110】

形態 J

結晶形態 J は、乾燥させると形態 J に変換する不安定溶媒和物である。

30

【0111】

形態 J は、図 2 C（形態 J）に示すものと実質的に同じ XRPD パターンを有する。形態 J は、5.59 および 16.76 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する。形態 J の XRPD パターンはまた、9.35 および 22.43 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 J の XRPD パターンはまた、22.75、21.63、および 26.63 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 J の XRPD パターンはまた、18.78、21.11、および 24.05 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態 J の XRPD パターンはまた、18.10、24.62、および 16.17 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

40

【0112】

形態 K

結晶形態 K は半水和物である。DSC に従い、形態 K は、それぞれ、開始が 53.6℃ および 106.3℃、ピーク温度が 68.7℃ および 125.9℃ である 2 つの吸熱事象を示す。形態 K の TGA 分析は、160.0℃ までで約 1.35% の重量損失を示す。

【0113】

形態 K は、図 8 A（形態 K）に示すものと実質的に同じ XRPD パターンを有する。形態 K は、6.65 および 6.92 の 2θ （ $\pm 0.2^\circ$ ）度で表される特徴的ピークを有する XRPD パターンを呈する。形態 K の XRPD パターンはまた、26.74 および

50

20.02の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態KのXRPDパターンはまた、15.55および27.75の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態KのXRPDパターンはまた、15.13、9.94、および17.89の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態KのXRPDパターンはまた、13.79、30.57、および9.13の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

【0114】

形態L

結晶形態Lは、約0:0.26の化学量論API:アニソールを有する部分的に脱溶媒和されたアニソール溶媒和物である。DSCに従い、形態Lは、溶媒が駆動された後に生じるDSC曲線において、開始が126.4℃であり、ピーク温度が133.8℃である単一の吸熱事象を示す。形態LのTGA分析は、165℃までで約4.56%の重量損失を示す。

10

【0115】

形態Lは、図9A(形態L)に示すものと実質的に同じXRPDパターンを有する。形態Lは、6.07および6.65の2θ(±0.2°2θ)度で表される特徴的ピークを有するXRPDパターンを呈する。形態LのXRPDパターンはまた、5.24の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態LのXRPDパターンはまた、20.64の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態LのXRPDパターンはまた、8.03の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態LのXRPDパターンはまた、22.38の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態LのXRPDパターンはまた、17.99の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

20

【0116】

形態M

結晶形態Mは、IPA_c-溶媒和物(monosolvate)である。DSCに従い、形態Mは、TGA重量損失工程と同時に生じる、開始が109℃であり、ピーク温度が116.7℃および128.2℃である2つの重複する吸熱事象を示す。形態MのTGA分析は、165.0℃までで13.33%の重量損失を示す。

30

【0117】

形態Mは、図10A(形態M)に示すものと実質的に同じXRPDパターンを有する。形態Mは、6.59、8.26、および19.79の2θ(±0.2°2θ)度で表される特徴的ピークを有するXRPDパターンを呈する。形態MのXRPDパターンはまた、22.71および26.49の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態MのXRPDパターンはまた、17.84および14.38の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態MのXRPDパターンはまた、4.73、24.57、および12.25の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態MのXRPDパターンはまた、20.69、13.29、および16.40の2θ(±0.2°2θ)度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

40

【0118】

形態N

結晶形態Nは無水物である。DSCに従い、形態Nは、開始が141.9℃であり、ピーク温度が152.1℃である単一の吸熱を示す。形態NのTGA分析は、179.0℃までで0.46%の重量損失を示す。

【0119】

形態Nは、図11A(形態N)に示すものと実質的に同じXRPDパターンを有する。形態Nは、6.12、4.16、および19.29の2θ(±0.2°2θ)度で表される特徴的ピークを有するXRPDパターンを呈する。形態NのXRPDパターンはまた、

50

3.32および16.65の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態NのXRPDパターンはまた、4.63および3.11の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態NのXRPDパターンはまた、21.81、22.45、および26.20の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態NのXRPDパターンはまた、9.93、9.12、および18.05の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

【0120】

形態O

結晶形態Oはメタノール-溶媒和物である。DSCに従い、形態Oは、開始が107.4℃であり、ピーク温度が110.6℃である広域吸熱を示す。形態OのTGA分析は、160.0℃までで5.11%の重量損失を示す。

10

【0121】

形態Oは、図12A (形態O) に示すものと実質的に同じXRPDパターンを有する。形態Oは、5.59および16.76の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表される特徴的ピークを有するXRPDパターンを呈する。形態OのXRPDパターンはまた、28.10および6.63の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態OのXRPDパターンはまた、11.16および22.41の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態OのXRPDパターンはまた、33.87および25.38の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態OのXRPDパターンはまた、11.89および16.20の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

20

【0122】

形態P

結晶形態Pは、乾燥させると形態Eに変換する不安定溶媒和物である。

【0123】

形態Pは、図6A (形態P) に示すものと実質的に同じXRPDパターンを有する。形態Pは、5.38、16.69、および6.93の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表される特徴的ピークを有するXRPDパターンを呈する。形態PのXRPDパターンはまた、11.61、21.89、および8.95の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態PのXRPDパターンはまた、19.84および17.85の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態PのXRPDパターンはまた、20.82および15.86の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態PのXRPDパターンはまた、12.35および22.99の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

30

【0124】

形態Q

結晶形態Qは無水物である。DSCに従い、形態Qは、開始が101.4℃であり、ピーク温度が130.1℃である単一の広域吸熱を示す。形態NのTGA分析は、160.0℃までで0.63%の重量損失を示す。

40

【0125】

形態Qは、図13A (形態N) に示すものと実質的に同じXRPDパターンを有する。形態Qは、13.58、5.61、および16.82の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表される特徴的ピークを有するXRPDパターンを呈する。形態QのXRPDパターンはまた、12.34、21.73、および19.39の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態QのXRPDパターンはまた、14.95、20.94、および18.73の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。形態QのXRPDパターンはまた、12.78、23.31、26.25、および28.21の 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

50

。形態 Q の X R P D パターンはまた、17.69、8.37、24.47、および 31.84 の 2θ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 度で表されるさらなる特徴的ピークを呈し得る。

【0126】

製剤、方法、および使用

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、例えば、研究者または臨床医によって、求められている組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出すことになる薬剤または医薬品の量を意味する。さらに、「治療有効量」という用語は、かかる量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害、もしくは副作用の向上した治療、治癒、予防、もしくは改善、または疾患もしくは障害の進行速度の減少をもたらす任意の量を意味する。この用語はまた、正常な生理学的機能を促進するのに効果的な量をその範囲に含む。

10

【0127】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療する」、および「治療すること」という用語は、本明細書に記載される疾患もしくは障害、またはその1つ以上の症状の逆転、緩和、発症の遅延、または進行の阻害を指す。いくつかの実施形態では、治療は、1つ以上の症状が発症した後に施されてもよい。他の実施形態では、治療は、症状の非存在下で施されてもよい。例えば、治療は、症状の発症前に（例えば、症状の既往歴に照らして、および／または遺伝的もしくは他の感受性因子に照らして）感受性個体に施されてもよい。治療はまた、例えば、それらの再発を予防または遅延するために、症状が消失した後に継続されてもよい。

20

【0128】

本明細書で使用される場合、「患者または対象」という用語は、哺乳動物を指す。したがって、対象は、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、モルモット、およびこれに類するものなどを指す。好ましくは、対象はヒトである。対象がヒトである場合、対象は、患者または健康なヒトのいずれであってもよい。

【0129】

式 I の化合物は、カンナビノイド受容体 CB_1 の阻害が示される疾患および障害、例えば、米国特許第 9,765,031 号に記載されている疾患および障害の治療に有用である。かかる疾患および障害は、概して、糖尿病および代謝障害（例えば、代謝症候群）に関連する。好ましくは、活性成分は、脳組織内の CB_1 受容体と相互作用しない一方で、末梢組織（例えば、脂肪組織、肝臓、筋肉、肺、腎臓、マクロファージ、脾臓ベータ細胞、および胃腸管）内の CB_1 受容体を選択的に標的化し、それによって CNS 関連副作用を回避または低減する。

30

【0130】

式 I の化合物の効果には、食物摂取量の低減、体重の低減、インスリンおよびレプチン抵抗性の逆転、肝脂肪症（脂肪肝）の逆転、ならびに脂質異常症の向上が含まれてもよい。治療される疾患および障害の例としては、肥満、糖尿病（1型または2型）、非アルコール性およびアルコール性脂肪性肝疾患（インスリン抵抗性のリスク因子）、肥満の併存疾患、糖尿病の併存疾患、プラダー・ウィリ症候群（PWS）、プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損症肥満、Lepr 欠損症肥満、POMC ヘテロ接合性欠損症肥満、POMC エピジェネティック障害、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、動脈硬化性心疾患の素因になる脂質異常症、糖尿病性腎症、特発性肺線維症（IPF）およびヘルマンスキー・パドラック症候群肺線維症（HPS-PF）などの線維症および線維性疾患、ならびに痛風が挙げられる。例えば、肥満の併存疾患は、代謝症候群、認知症、心疾患、認知症、心疾患、高血圧、胆嚢疾患、胃腸障害、月経不順、変形性関節炎、静脈うっ滞性潰瘍、肺低換気症候群、睡眠時無呼吸、いびき、冠動脈疾患、動脈硬化症、偽脳腫瘍、変形性関節症、高コレステロール、および肝臓、卵巣、子宮頸部、子宮、乳房、前立腺、または胆嚢の悪性腫瘍の発生率の増加から選択される。好ましい例では、疾患または障害には、糖尿病（1型または2型）、肥満、および非アルコール性脂肪性肝疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎）が含まれる。糖尿病（例えば、1型）の併存疾患の例

40

50

としては、糖尿病性腎症、慢性腎臓疾患、糖尿病性網膜症、ならびに末梢性および自律神経障害が挙げられる。

【0131】

式Ⅰの化合物、および式Ⅰの化合物を含む医薬組成物はまた、対象における脂肪組織の堆積を予防するまたは逆転させるための方法に使用されてもよく、これは、肥満の発生率または重症度の低減に寄与することが予想され、これは結果として、関連する併存疾患の発生率または重症度を低減することになる。

【0132】

本明細書は、対象において障害（本明細書に記載される）を治療する方法であって、それを必要とすると特定された対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む、方法を提供する。上記の障害の治療を必要とする患者の特定は、十分に当業者の能力および知識の範囲内である。主題の方法によって治療することができる上記の障害を発症するリスクがある患者の特定のためのある特定の方法は、家族歴、および主題の患者におけるその疾患状態の発症と関連付けられるリスク因子の存在など、医療技術分野で理解される。当該技術分野の臨床医であれば、例えば、臨床試験、身体検査、病歴／家族歴、および遺伝子判定の使用によって、かかる候補患者を容易に特定することができる。

10

【0133】

対象における治療の有効性を評価する方法は、当該技術分野で公知の方法によって障害の治療前症状を決定し、次いで、治療有効量の式Ⅰの化合物を対象に投与することを含む。化合物の投与から適切な期間（例えば、1週間、2週間、1か月、6か月）の後、障害の症状を再度決定する。障害の症状および／またはバイオマーカーの調節（例えば、減少）は、治療の有効性を示す。障害の症状および／またはバイオマーカーは、治療全体をとおして定期的に決定してもよい。例えば、障害の症状および／またはバイオマーカーは、治療のさらなる有効性を評価するために、数日、数週間、または数か月ごとに確認してもよい。障害の症状および／またはバイオマーカーの減少は、治療が有効であることを示す。

20

【0134】

本明細書に記載の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸に、鼻腔に、頬側に、または埋め込まれた貯蔵部を介して投与されてもよい。「非経口」という用語は、本明細書で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝臓内、病変内、頭蓋内注射または注入技法を含む。

30

【0135】

経口投与用の液体剤形としては、これらに限定されないが、薬学的に許容可能なエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含んでもよい。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、ならびに芳香剤などのアジュバントも含み得る。

40

【0136】

注射可能な調製物、例えば、滅菌の注射可能な水性懸濁液または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化されてもよい。滅菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌の注射可能な溶液、懸濁液、またはエマルションであってもよい。用いられ得る許容可能なビヒクルおよび溶媒としては、水、リンゲル溶液（米国薬局方）、および等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。加え

50

て、滅菌の固定油が、溶媒または懸濁媒体として従来用いられている。この目的には、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸を、注射剤の調製に使用する。

【0137】

注射可能製剤は、例えば、細菌保持フィルターをとおした濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射可能媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固形組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0138】

提供される化合物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を減速させることが望ましい場合がある。これは、水溶性の低い結晶物質または非結晶物質の液体懸濁剤の使用によって達成されてもよい。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は、今度は結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射可能なデポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。

【0139】

他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポ注射可能製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を閉じ込めることによって調製される。

【0140】

直腸投与または膣投与のための組成物は、好ましくは、本明細書の化合物を、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって直腸または膣腔内で溶融し、活性化化合物を放出する、好適な非刺激性賦形剤または担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、または座薬ワックスと混合することによって調製することができる座薬である。

【0141】

経口投与のための固形剤形には、カプセル、錠剤、丸剤、粉剤、および顆粒が含まれる。かかる固形剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容可能な賦形剤もしくは担体、ならびに／またはa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶液遅延剤、f) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸湿剤、ならびにi) 例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの滑沢剤を含む。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。

【0142】

類似の形態の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールおよびこれに類するものなどといった賦形剤を使用した、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いてもよい。錠剤、糖衣錠、ドロップ剤、カプセル、トロチ剤、丸剤、および顆粒の固形剤形は、腸溶コーティングおよび医薬製剤分野で公知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。それらは、任意選択で、乳白剤を含んでもよく、また、任意選択で、遅延様式で、腸管のある特定の部分においてのみまたは優先的に、活性成分を放出する組成物のものであり得る

。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。類似の形態の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールおよびこれに類するものなどといった賦形剤を使用した、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いてもよい。

【0143】

提供される化合物は、上述の1つ以上の賦形剤を用いたマイクロカプセル化形態であることもできる。錠剤、糖衣錠、ドロップ剤、カプセル、トローチ剤、丸剤、および顆粒の固形剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬製剤分野で公知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。かかる固形剤形において、活性化合物は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合されてもよい。かかる剤形はまた、通常の慣行であるように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、錠剤化滑沢剤、ならびにステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの他の錠剤化補助剤を含んでもよい。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。それらは、任意選択で、乳白剤を含んでもよく、また、任意選択で、遅延様式で、腸管のある特定の部分においてのみまたは優先的に、活性成分を放出する組成物のものであり得る。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

10

【0144】

本明細書の化合物の局所投与または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉剤、溶液、スプレー、吸入剤、またはパッチが挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容可能な担体、および必要に応じて任意の必要な防腐剤または緩衝液と混合される。眼科製剤、点耳薬、および点眼薬も、本明細書の範囲内であると企図される。加えて、本明細書は、経皮パッチの使用を企図し、これは、化合物の身体への制御された送達を提供するという追加の利点を有する。かかる剤形は、化合物を適切な媒体中に溶解または分配することによって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚にわたる化合物の流動を増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲル中に分散させることによって、制御することができる。

20

【0145】

本明細書に提供される薬学的に許容可能な組成物はまた、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与されてもよい。かかる組成物は、医薬製剤分野で公知の技法に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを促進するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製されてもよい。

30

【0146】

本明細書に提供される薬学的に許容可能な組成物は、経口投与用に製剤化されてもよい。かかる製剤は、食物とともに投与されても、食物なしで投与されてもよい。いくつかの実施形態では、本開示の薬学的に許容可能な組成物は、食物なしで投与される。いくつかの実施形態では、本開示の薬学的に許容可能な組成物は、食物とともに投与される。

【0147】

本明細書に提供される薬学的に許容可能な組成物は、経口投与用に製剤化されてもよい。かかる製剤は、食物とともに投与されても、食物なしで投与されてもよい。組成物は、投与の容易さおよび用量の均一性のために単位剤形で製剤化される。「単位剤形」という表現は、本明細書で使用される場合、治療される患者に適した物理的に個別の薬剤単位を指す。しかし当然のことながら、本開示の組成物の合計1日用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医師によって決定される。

40

【0148】

単一剤形に含まれ得る式Iの化合物の量は、治療される患者（例えば、小児対成人など）に応じて変化する。提供される組成物は、例えば、0.01~20mg/体重1kg/日の化合物の合計1日用量が、これらの組成物を受けている患者に投与され得るように製

50

剤化されてもよい。単回用量組成物にかかる量が含まれてもよく、合計１日用量が、例えば、１日１回、２回、もしくは３回摂取されるように、複数の剤形に分割されてもよい。例えば、単回用量は、５～５００ｍｇの活性成分、または２０～２００ｍｇを含んでもよい。治療レジメンは、患者に、１日当たりの約１０ｍｇ～約１０００ｍｇの本明細書の化合物の合計量を、単回用量で、または複数用量に分割して投与することを含んでもよい。

【０１４９】

当然のことながら、式Ⅰの化合物の合計１日用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医師によって決定される。例えば、任意の特定の患者に対する特定の用量または治療レジメンは、年齢、体重、一般健康、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、治療担当医の判断、および疾患または障害と関連付けられる症状の重症度を含む、様々な因子に依存する。

10

【０１５０】

治療される疾患または障害に応じて、追加の治療剤も、本開示の組成物中に存在してもよく、また別個に同時投与されてもよい。式Ⅰの化合物と組み合わせて使用され得る追加の治療剤の非限定的な例としては、抗糖尿病薬、コレステロール低下薬、抗炎症剤、抗菌剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、サイトカイン拮抗薬、免疫抑制剤、抗癌剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、増殖因子、免疫調節剤、プロスタグランジン、または抗血管過増殖化合物が挙げられる。治療はまた、手術、放射線療法（例えば、ガンマ放射線、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、プロトン療法、小線源療法、および全身放射性同位体）、生物学的応答調節剤（例えば、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、および本化合物または同時投与される成分の有害作用を減弱するために使用される薬剤などの他の治療または介入によって補完されてもよい。

20

【０１５１】

本明細書の変数に対する実施形態の列挙は、任意の単一の実施形態として、または任意の他の実施形態もしくはその部分と組み合わせて、その実施形態を含む。本明細書の実施形態の列挙は、任意の単一の実施形態として、または任意の他の実施形態もしくはその部分と組み合わせて、その実施形態を含む。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、治療有効量の本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、単独で、または薬学的に許容可能な担体と混合して、患者に投与することができる。

30

【０１５３】

「薬学的に許容可能な担体、アジュバント、またはビヒクル」という用語は、それが一緒に製剤化される化合物の薬理活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本開示の組成物に使用され得る薬学的に許容可能な担体、アジュバント、またはビヒクルとしては、これらに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、ホスフェートなどの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミンなどの塩または電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられる。

40

【０１５４】

「薬学的に許容可能な誘導体」は、レシipientへの投与時に、直接的または間接的に、本明細書の化合物または阻害性活性代謝物もしくはその残基を提供することができる、本明細書の化合物の任意の非毒性の塩、エステル、エステルの塩、または他の誘導体を意味する。

【０１５５】

50

実験および実施例
材料および機器

偏光顕微鏡（PLM）画像を、Nikon（商標）DS-Fi2正立顕微鏡上、室温で捕捉した。

【0156】

粉末X線回折（XRPD）を、SiゼロバックグラウンドでPanalytical（商標）XPert粉末XRPDを用いて行った。使用したXRPDパラメータは以下のとおりであった。

【表1】

反射モードのパラメータ	
X線波長	Cu, $k\alpha$ 、 $K\alpha 1(\text{\AA}):1.540598$ 、 $K\alpha 2(\text{\AA}):1.544426$ $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比:0.50
X線管設定	45kV、40mA
発散スリット	自動
スキャンモード	連続
スキャン範囲($^{\circ}$ 2TH)	$3^{\circ}\sim 40^{\circ}$
ステップサイズ($^{\circ}$ 2TH)	0.0131
スキャン速度($^{\circ}$ /秒)	0.16
実験時間	約4分

【0157】

示差走査熱量測定（DSC）を、TA Instruments（商標）製のTA Q2000 DSC上で行った。DSC方法は以下のとおりであった。パージガスとしてN₂を使用して、10℃／分の加熱速度で室温から所望の温度まで上昇させ、クrimpしたパンの蓋にはピン穴があった。DSCパラメータは以下のとおりであった。

【表2】

パラメータ	DSC
パンタイプ	アルミニウムパン、閉止
温度	室温から 300℃
上昇速度	10℃/分

【0158】

熱重量分析（TGA）を、TA Instruments製のTA Q500 TGA上で行った。TGA法は以下のとおりであった。パージガスとしてN₂を使用して、10℃／分の加熱速度で室温から所望の温度（300℃）に上昇させた。TGAパラメータは以下のとおりであった。

【表3】

パラメータ	TGA
パンタイプ	プラチナプレート、開放
温度	300℃
上昇速度	10℃/分
パージガス	N ₂
試料パージフロー	15mL/分
バランスパージフロー	25mL/分

【0159】

Karl Fisher (KF) を Mettler Toledo (商標) 体積 KF 滴定装置上で行って、試料中の含水量を決定した。

【0160】

溶媒の略語は以下のとおりである。

【表4】

略語	溶媒	略語	溶媒
MeOH	メタノール	THF	テトラヒドロフラン
EtOH	エタノール	2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
IPA	イソプロピルアルコール	DCM	ジクロロメタン
MIBK	4-メチル-2-ペンタノン	ACN	アセトニトリル
EtOAc	酢酸エチル	DMSO	ジメチルスルホキシド
IPAc	酢酸イソプロピル	DMF	ジメチルホルムアミド
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	MEK	メチルエチルケトン

10

【0161】

実験結果の概要

式 I の化合物の多形体スクリーニングを行って、最も安定な結晶形態を特定した。

【0162】

式 I の化合物の第 1 の結晶形態を、実施例 2 に記載の方法をとおして得た。この結晶形態を、X 線粉末回折 (XRPD)、偏光顕微鏡 (PLM)、熱重量分析 (TGA)、および示差走査熱量測定 (DSC) によって特性評価した。特性評価結果により、出発物質がロッド様粒子を有する無水結晶性物質であることが示された。DSC では、開始が 152.2 °C である単一の溶融吸熱が示された。この結晶形態を形態 A と指定した。

20

【0163】

形態 A から始めて、室温 (RT) および 60 °C でのスラリー変換、温度サイクル、貧溶媒添加、低速冷却、低速蒸発、ポリマー誘導結晶化、クラッシュ冷却、バルク溶媒スラリー、および逆貧溶媒添加の方法を使用して、100 の異なる条件下で多形体スクリーニングを行った。スクリーニングにより、17 個の結晶形態 (形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、および Q) が生成された。

30

- 形態 A、C、D、E、N、および Q は、無水物であることが見出された。
- 形態 A、D、および E は、それぞれ、不安定溶媒和物形態 J、H、および P の脱溶媒和の生成物であることが見出された。
- 形態 C、N、および Q は、湿潤ケーキ試料と乾燥ケーキ試料との間で XRPD パターンの変化が観察されなかった真の無水物であることが見出された。
- 形態 K は、半水和物 (1 : 0.5 の API : H₂O 比) であることが見出された。
- 形態 B、F、L、M、および O は、溶媒和物であることが見出された。
- 溶媒和物の湿潤ケーキ XRPD 分析により、2 つの新しい結晶パターンである形態 I および G が生成され、これらは、周囲環境での乾燥時に、それぞれ、形態 B および F を生成した。

40

【0164】

6 つの無水物 (形態 A、C、D、E、N、Q) の熱力学的評価を、非溶媒和溶媒である n-ブタノール中に行って、室温および 50 °C で最も安定な相を決定した。両方の実験により、形態 C への完全な変換が示されたため、形態 C が、それらの条件下で熱力学的に最も安定な無水形態であることが示された。

【0165】

実施例 1 : 多形体スクリーニング

多形体スクリーニング実験を、形態 A から始まる異なる溶液結晶化方法または固相転移方法を使用して行った。使用した方法および特定された結晶形態を表 1-1 に要約する。

50

【表 5】

表 1-1：多形体スクリーニング実験の概要

方法	実験番号	特定された結晶形態
貧溶媒添加	20	A 型、C 型、E 型、G 型、J 型、N 型、P 型
低速蒸発	10	A 型、J 型、O 型
クラッシュ冷却	4	K 型、M 型、L 型
室温でのスラリー	20	A 型、B 型、E 型、F 型、G 型、I 型、N 型、P 型
高温でのスラリー	10	B 型、C 型、D 型、H 型、I 型、K 型、N 型
バルク溶媒スラリー	6	N 型、Q 型
低速冷却	5	D 型、H 型、I 型、K 型、L 型
ポリマー誘導結晶化	5	A 型、K 型
温度サイクル	10	A 型、B 型、C 型、D 型、E 型、F 型、H 型、I 型、P 型
逆貧溶媒	10	A 型、J 型、N 型
合計	100	17

10

【0166】

貧溶媒添加

約 20～50mg の形態 A を適切な溶媒に溶解させて、透明な溶液を得た。溶液を磁気攪拌した後、沈殿物が現れるか、または貧溶媒の合計量が 15.0mL に達するまで、0.2mL の貧溶媒を段階的に加えた。得られた沈殿物を、XRPD 分析のために単離した。合計 20 回の実験を実施した。表 1-2 の結果により、形態 A、C、E、G、J、N、および P が得られたことが示された。

20

【表 6】

表 1-2：貧溶媒添加実験の概要

溶媒	貧溶媒	固体形態
ACN	H ₂ O	A/J
EtOH	H ₂ O	C
アセトン	H ₂ O	A
2-MeTHF	H ₂ O	E/P
DMF	H ₂ O	非晶質
THF	H ₂ O	非晶質
アセトン	n-ヘプタン	A/J
クロロホルム	n-ヘプタン	N
DCM	n-ヘプタン	N
EtOAc	n-ヘプタン	N
MEK	n-ヘプタン	N
MIBK	n-ヘプタン	N
IPAc	n-ヘプタン	N
MEK	MTBE	非晶質
ACN	MTBE	A/J
2-MeTHF	MTBE	非晶質
アセトン	MTBE	非晶質
THF	MTBE	非晶質
EtOAc	MTBE	非晶質
1,4-ジオキサン	MTBE	G/F

30

40

【0167】

50

低速蒸発

低速蒸発実験を10の条件下で行った。約20mgの形態Aを、3mLガラスバイアル中の1.0mLの溶媒に溶解させた。目視で透明な溶液を室温で低速蒸発させた。XRPD分析のために固体を単離した。表1-3に要約した結果により、形態A、E、F、G、J、およびKが得られたことが示された。

【表7】

表1-3：低速蒸発実験の概要

溶媒	固体形態
DCM	A/J
CHCl ₃	A/J
MEK	A/J
IPAc	非晶質
THF	非晶質
EtOAc	非晶質
ACN	A/J
ジオキサン	G/F
EtOH	K
DMF	E

10

20

【0168】

クラッシュ冷却

約25～50mgの形態Aを0.2～0.6mLの溶媒に溶解させて、懸濁液を得た。次いで、懸濁液を、磁気攪拌を使用して60℃に加熱し、2時間平衡化し、PTFE膜（孔径0.20μm）を使用して濾過した。濾液を5℃の環境に直ちに移した。合計4回の実験を実施した。表1-4の結果は、形態E、K、L、M、およびPが得られたことを示した。

【表8】

表1-4：クラッシュ冷却実験の概要

溶媒(v:v)	固体形態
EtOH	K
IPAc	M
アニソール	L
トルエン	E/P

30

【0169】

室温でのスラリー

スラリー変換実験を、20個の溶媒系において室温で実施した。約15～20mgの形態Aを、0.5mL～1.0mLの溶媒に室温で懸濁させた。XRPD分析のために、残留している固体を単離した。表1-5に要約した結果により、形態A、B、E、F、G、I、N、およびPが得られたことが示された。

40

50

【表 9】

表 1-5 : 室温でのスラリー変換実験の概要

溶媒(v/v)	固体形態
MIBK/IPA(1:9)	B/I
EtOH/IPA(1:9)	B/I
DMSO/IPA(1:9)	非晶質
ACN/IPA(1:9)	B/I
2-MeTHF/MTBE(1:9)	E/P
アセトン/MTBE(1:9)	E/P
IPAc/MTBE(1:9)	E/P
DCM/MTBE(1:9)	A/J
CHCl ₃ /ヘプタン(1:9)	N
ジオキサン/ヘプタン(1:9)	N
トルエン	A/J
アニソール	E/P
IPA	B/I
MTBE	E/P
DMF	ゲル
H ₂ O	非晶質
THF/H ₂ O(Aw=0.2、0.92/0.08)	F/G
THF/H ₂ O(Aw=0.4、0.83/0.17)	F/G
THF/H ₂ O(Aw=0.6、0.73/0.27)	F/G
THF/H ₂ O(Aw=0.8、0.6/0.4)	非晶質

10

20

【0170】

60℃でのスラリー

30

スラリー変換実験を、10個の溶媒系において60℃で実施した。約25～75mgの形態Aを、0.5mLの溶媒に60℃で3日間懸濁させた。XRPD分析のために、残留している固体を単離した。表1-6に要約した結果により、形態B、C、D、H、I、K、およびNが全実験から得られたことが示された。

【表 10】

表 1-6 : 60℃でのスラリー変換実験の概要

溶媒(v/v)	固体形態
トルエン	D/H
水	C
ヘプタン	N
IPA	B/I
DMF/トルエン(1:9)	非晶質
MIBK/ヘプタン(1:4)	C
MEK/ヘプタン(1:4)	N
EtOH/トルエン(1:5)	K
EtOAc/トルエン(1:5)	D/H
2Me-THF/IPA(1:4)	B/I

40

【0171】

50

バルク溶媒中のスラリー

スラリー変換実験を、6つの異なるバルク溶媒系において60℃および100℃で実施した。約25～75 mgの形態Aを、対応する温度で0.5 mLのバルク溶媒に懸濁させ、磁気攪拌した。XRPD分析のために、残留している固体を単離した。表1-7に要約した結果により、形態NおよびQが全実験から得られたことが示された。

【表11】

表1-7：バルク溶媒におけるスラリー変換実験の概要

溶媒(v/v)	温度	固体形態
イソオクタン	60℃	N
イソブタノール	100℃	Q
プロピレングリコール	100℃	Q
エチレングリコール	100℃	Q
n-ブタノール	100℃	Q
n-ペンタノール	100℃	Q

10

【0172】

低速冷却

約25～50 mgの形態Aを0.2～0.6 mLの溶媒に溶解させて、懸濁液を得た。次いで、懸濁液を、磁気攪拌を使用して50℃に加熱し、2時間平衡化し、PTFE膜（孔径0.20 μm）を使用して濾過した。濾液を0.1℃/分の速度で5℃まで低速で冷却した。合計5回の実験を実施した。表1-8の結果により、形態D、H、K、およびLが得られたことが示された。

20

【表12】

表1-8：低速冷却実験の概要

溶媒(v:v)	固体形態
EtOH	K
IPAc	非晶質
アニソール	L
トルエン	D/H
n-ヘプタン	固体なし

30

【0173】

ポリマー誘導結晶化

ポリマー誘導結晶化実験を、5つの溶媒において2つの異なるポリマーを用いて行った。約20 mgの形態Aを0.5～2.0 mLの適切な溶媒に溶解させて、3 mLバイアル中で透明な溶液を得た。約2 mgのポリマー混合物を3 mLのガラスバイアルに加えた。全試料を室温で蒸発させて、沈殿を誘導した。XRPD分析のために固体を単離した。表1-9に要約した結果により、形態A、J、およびKが得られたことが示された。

40

【表13】

表1-9：ポリマー誘導結晶化実験の概要

溶媒(v:v)	ポリマー	固体形態
H ₂ O	ポリ塩化ビニル(PVC)	非晶質
EtOH	ポリ塩化ビニル(PVC)	K
DCM	ポリ塩化ビニル(PVC)	A/J
EtOAc	アルギン酸ナトリウム(SA)	非晶質
n-ヘプタン	アルギン酸ナトリウム(SA)	低結晶性

50

【0174】

温度サイクル

0.5 ml の溶媒中の約 50 ~ 100 mg / ml の形態 A の懸濁液を磁気攪拌し、サイクルで高温 (50 °C) および低温 (5 °C) に曝露した。固体を 1 日目および 3 日目に単離し、XRPD によって分析した。表 7 ~ 15 に要約するように、合計 10 回の実験を実施し、形態 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、および N を得た。

【表 14】

表 1 - 10 : 50 °C ~ 5 °C の温度サイクル実験の概要

溶媒(v/v)	固体形態 1 日目	固体形態 3 日目
n-ヘプタン	A/J	N
IPA	B/I	B/I
H ₂ O	C	C
トルエン	D/H	D/H
IPAc/MTBE(1:3)	E/P	E/P
アセトン/ヘプタン	A/J	A/J
(1:4)		
CHCl ₃ /ヘプタン(1:3)	N	N
THF/H ₂ O(1:3)	F/G	F/G
2-MeTHF/H ₂ O(1:4)	非晶質	非晶質
2-MeTHF/n-ヘプタン(1:4)	A/J	N

10

20

【0175】

逆貧溶媒添加

約 20 ~ 50 mg の形態 A を適切な溶媒に溶解させて、透明な溶液を得た。次いで、溶液を、磁気攪拌しながら対応する貧溶媒に滴加した。得られた沈殿物を、XRPD 分析のために単離した。合計 10 回の実験を実施した。表 1 ~ 11 の結果により、形態 A、J、および N が得られたことが示された。

【表 15】

表 1 - 11 : 逆貧溶媒添加実験の概要

溶媒	貧溶媒	固体形態
ACN	H ₂ O	非晶質
EtOH	H ₂ O	非晶質
MeOH	H ₂ O	非晶質
DMF	H ₂ O	非晶質
ジオキサン	H ₂ O	非晶質
THF	H ₂ O	非晶質
アセトン	n-ヘプタン	A/J
クロロホルム	n-ヘプタン	N(ゲル)
DCM	n-ヘプタン	N(ゲル)
EtOAc	n-ヘプタン	N

30

40

【0176】

単離可能な形態の XRPD は図に見ることができる。特性評価結果を表 1 に要約する。6 つの無水物の相マップを図 1 A に示す。全ての溶媒和物および水和物の相の相互変換マップを図 1 B に示す。

50

【表 16-1】

表 1：式 I の化合物の結晶形態の特性評価

形態/試料 ID	調製 条件	TGA(重量%)	KF (H ₂ O%)	DSC (開始または ピーク* °C)	TGA および KF に 基づく形態特定	TGA および KF に基づく化学 量論 API:溶媒
形態 A	合成から取得(実施 例 2 を参照)	0.01	該当せ ず	152.2	無水物	該当せず
形態 B	IPA 中の温度 サイクル (空気乾燥 XRPD)	5.34	0.5	126.4	溶媒和物	1:0.55
形態 C	H ₂ O または 貧溶媒添加 EtOH/H ₂ O 中の温度サイクル (XRPD 湿潤固体)	0.32	該当せ ず	157.1	無水物	該当せず
形態 D	トルエン中の温度 サイクル(空気乾燥 XRPD)	0.07	該当せ ず	155.9	無水物	該当せず
形態 E	IPAc/MTBE(1:3)中 の温度サイクル (空気乾燥)	0.43	該当せ ず	120.9、 146.1	無水物	該当せず
形態 F	THF/H ₂ O (0.92/0.08、 Aw=0.2)中の室温ス ラリー(空気乾燥 XRPD)	1.85	0.6	119.5	部分的 脱溶媒和	1:0.15(THF)
形態 G	THF/H ₂ O (0.92/0.08、 Aw=0.2)中の室温ス ラリー(湿潤 XRPD)	該当せず	該当せ ず	該当せず	不安定 溶媒和物	該当せず

10

20

30

40

50

【表 1 6 – 2】

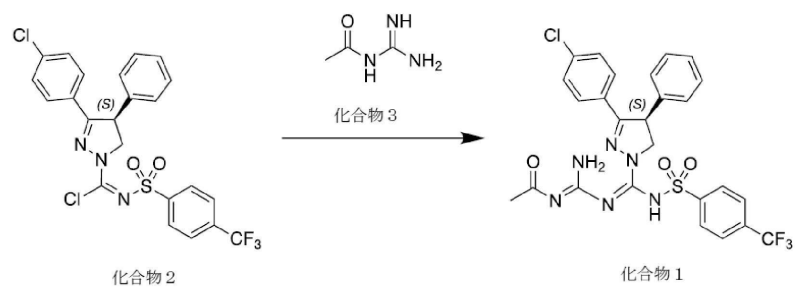
形態 H	トルエン中の温度 サイクル(湿潤 XRPD)	該当せず ^a	該当せ ず ^a	該当せず ^a	不安定 溶媒和物	該当せず ^a
形態 I	IPA 中の温度 サイクル(湿潤 XRPD)	該当せず ^a	該当せ ず ^a	該当せず ^a	不安定 溶媒和物	該当せず ^a
形態 J	貧溶媒 添加 ACN/H ₂ O (湿潤 XRPD)	該当せず ^a	該当せ ず ^a	該当せず ^a	不安定 溶媒和物	該当せず ^a
形態 K	EtOH 中のクラッシ ュ冷却	1.35	1.4	53.6、 106.3	半 水和物	1:0.47
形態 L	アニソール中のクラ ッシュ冷却	4.56	0.21	126.4	溶媒和物	1:0.26
形態 M	IPAc 中のクラッシ ュ冷却	13.33	0.17	108.9、 116.7*、 128.2*	溶媒和物	1:0.89
形態 N	CHCl ₃ /n-ヘプタン (1:3)中の温度サイ クル	0.46	該当せ ず ^a	142.0	無水物	該当せず ^a
形態 O	MeOH 中の低速蒸 発	5.11	生成さ れた最 小の 固体	107.4	溶媒和物の可能性 が非常に高い	1:0.99
形態 P	IPAc/MTBE(1:3)中 の温度サイクル (空気乾燥)	該当せず ^a	該当せ ず ^a	該当せず ^a	不安定 溶媒和物	該当せず ^a
形態 Q	n-ブタノール中 100℃のスラリー	0.63	該当せ ず ^a	101.4	無水物	該当せず ^a

【 0 1 7 7 】

実施例 2：形態 A および形態 J

形態 A を、以下の合成工程を介して得た。

【化 1 0】



1) 7.75 L の DMF を、減圧攪拌により 50 L エナメルジャケットケトルにポンプ注入した。

- 2) 1.58 kgの化合物2を、25～30℃で溶液に一度に加えた。
- 3) 0.595 kgの化合物3を、25～30℃で溶液に一度に加えた。
- 4) 反応混合物を20～30℃で0.5時間攪拌した。
- 5) 1.49 kgのTEAを、窒素下25～30℃で溶液に加えた。
- 6) 反応混合物を、20～30℃で1.0時間攪拌した。
- 7) 反応を完了までHPLCによってモニタリングした。
- 8) 完了後、反応混合物を31 Lの水に低速に加え、10～15℃で30分間攪拌した。

9) その後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを水(2000 mL)で洗浄した。洗浄した濾過ケーキをDCM(4000 mL)に溶解させ、水(1000 mL)を加えた。

10

10) 有機層を食塩水(3000 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、93.1%の純度(HPLCによる)を有する粗化合物を得た。

11) 式Iの粗化合物を、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=3/1～2/1、TLC:PE:EA=1:1、p1:Rf=0.5)によって精製した。

12) 回収した画分を減圧濃縮して、残渣を得た。

13) 残渣を、30℃で1.0時間、DCM(5.0 L)およびn-ヘプタン(5.0 L)により粉碎した。

14) その後、混合物を濾過し、濾過ケーキを45℃で減圧乾燥させた。

15) 式Iの結晶性化合物、形態A(1.48 kg、収率85%、純度99.8%)を白色固体として得て、これを、HPLC、LCMS、およびH/FNMRによって確認した。

20

【0178】

形態Aを、XRPD(図2A)およびPLMによって特性評価した。形態Aは結晶であり、凝集を有する小さなロッド様粒子を保有することが示された。

【0179】

形態Aに対して実施した熱分析は、図2Bに示すように、200℃までで0.01%の重量損失、および開始が152.2℃であり、ピーク温度が162.3℃である単一の吸熱ピークを示した。

【0180】

ACN/H₂O中の貧溶媒添加から得られた形態Aを、XRPDによって湿潤固体を分析することによってさらに調査した。試料を3511 Kaptonフィルムで覆い、湿潤ケーキからの溶媒蒸発を最小限にした。形態Aとは異なる固有のパターンが観察され、この溶媒系における不安定溶媒和物相形態が示された。この結晶形態を形態Jと指定した。周囲環境で乾燥させると、形態Jは形態Aに変換された。形態Aおよび形態JのXRPDオーバーレイを図2Cに示す。

30

【0181】

形態Aのおよその溶解度を、それぞれ、20の単一溶媒中、室温で決定した。およそ2 mgの形態Aを3 mLガラスバイアルに加えた。固体が目視で溶解するか、または1 mLの合計体積に達するまで、対応する溶媒をバイアルに段階的に加えた(50 μL–50 μL–200 μL–700 μL)。およその溶解度の範囲を、試料の質量、溶媒の体積、および観察に従って計算した。表2に要約した結果を使用して、多形体スクリーニングにおける溶媒選択を導いた。

40

【0182】

形態Aは、MeOH、EtOH、アセトン、MIBK、MEK、EtOAc、IPAc、THF、2-MeTHF、1,4-ジオキサン、アニソール、ACN、CHCl₃、DMSO、およびDCMを含むほとんどの溶媒中で高い溶解度(10 mg/mL超)を有した。トルエンでは、中程度の溶解度(2.0<S<10.0)が観察された。IPA、MTBE、n-ヘプタン、およびH₂Oでは、低い溶解度(3.0 mg/mL未満)が観察された。

50

【表 1 7】

表 2：式 I の化合物、形態 A の溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶媒	溶解度 (mg/mL)
MeOH	S>36.0	ジオキサン	S>64.0
EtOH	18.0<S<36.0	MTBE	S<2.4
IPA	S<3.1	アニソール	7.7<S<23.0
アセトン	S>42.0	n-ヘプタン	S<2.7
MIBK	S>44.0	ACN	S>70.0
MEK	S>40.0	水	S<2.9
EtOAc	S>40.0	トルエン	2.8<S<9.3
IPAc	33.0<S<66.0	CHCl3	S>40.0
THF	S>34.0	DMSO	S>52.0
2-MeTHF	S>54.0	DCM	S>42.0

10

【0183】

実施例 3：形態 B および形態 I

形態 B を、IPA 中の温度サイクルによって得た。形態 B の形成は、室温および 60℃で、IPA スラリーでも観察された。形態 B を、XRPD によって湿潤ケーキを分析することによってさらに特性評価した。XRPD 試料ホルダー上の試料を 3511 K a p t o n フィルムで覆い、湿潤ケーキからの溶媒蒸発を最小限にした。形態 A および形態 B とは異なる固有のパターンが観察され、これを形態 I と指定した。周囲環境で乾燥させると、形態 I は形態 B に変換され、形態 I が不安定溶媒和物であることが示された。形態 A、形態 B、および形態 I の XRPD パターンの比較を図 3 A に示す。PLM により、小さな不規則な形状の複屈折粒子が示された。図 3 B の熱分析は、TGA によって 174.0℃までで 5.34% の重量損失を示し、DSC によって、開始が 126.4℃であり、ピーク温度が 136.3℃である広域吸熱が示された。形態 B の KF 分析により、0.5% の含水量が示された。KF の結果と TGA の結果とを比較して、形態 B は、IPA 溶媒和物、より具体的には、TGA 重量損失から API：溶媒化学量論を計算すると 1：0.6 になることによって決定した半溶媒和物であると結論付けた。

20

30

【0184】

実施例 4：形態 C

形態 C を、60℃から 25℃への H₂O 中での温度サイクルによって得た。形態 C の形成はまた、貧溶媒添加および 60℃でのスクリーニング実験でも観察された。形態 A および形態 C の XRPD パターンの比較を図 4 A に示す。形態 C の PLM 画像により、小さな不規則な形状の複屈折粒子が示された。図 4 B の熱分析は、175.0℃までで 0.32% の重量損失を示し、開始が 157.1℃であり、ピーク温度が 167.9℃である単一の吸熱を示した。観察された最小重量損失により、無水相が示された。

【0185】

実施例 5：形態 D および形態 H

形態 D を、トルエン中の温度サイクルによって得た。形態 D の形成は、60℃のスラリー、およびトルエンを使用した低速冷却でも観察された。形態 D を、XRPD によって湿潤固体を分析することによってさらに特性評価した。XRPD 試料ホルダー上の試料を 3511 K a p t o n フィルムで覆い、湿潤ケーキからの溶媒蒸発を最小限にした。形態 A および形態 D とは異なる固有のパターンが観察され、不安定溶媒和相が示され、これを形態 H と指定した。周囲環境で乾燥させると、形態 H が形態 D に変換された。形態 A、形態 D、および形態 H の XRPD パターンの比較を図 5 A に示す。形態 D の PLM 画像により、凝集を伴う小さな不規則な針が示された。図 5 B の熱分析は、180.0℃までで 0.07% の重量損失を示し、開始が 155.9℃であり、エンタルピーが 23.5 J/g であり、ピーク温度が 163.9℃である単一の吸熱を示した。観察された最小重量損失

40

50

により、無水相が示された。

【0186】

実施例6：形態Eおよび形態P

形態Eを、IPA c / MTBE (1 : 3 v / v) における温度サイクルによって得た。形態Eの形成はまた、MTBE、2-MeTHF、またはトルエンを使用した、貧溶媒添加、クラッシュ冷却、および室温でのスラリーの実験でも観察された。形態Eを、XRPDによって湿潤固体を分析することによってさらに特性評価した。XRPD試料ホルダー上の試料を3511 Kapt onフィルムで覆い、湿潤ケーキからの溶媒蒸発を最小限にした。形態Aおよび形態Eとは異なる固有のパターンが観察され、不安定溶媒和相が示され、これを形態Pと指定した。周囲環境で乾燥させると、形態Pが形態Eに変換された。形態A、形態E、および形態PのXRPDパターンの比較を図6Aに示す。形態EのPLM画像により、小さな不規則な形状の複屈折粒子が示された。図6Bの熱分析は、177.9℃までで0.31%の重量損失を示し、それぞれ開始が120.6℃および146.0℃であり、ピーク温度が129.5℃および154.6℃である2つの吸熱を示した。観察された最小重量損失により、無水相が示された。

10

【0187】

第1の小さな吸熱をさらに調査して、別の形態への変換が、第1の小さな吸熱の後に、かつ最終的な溶融吸熱の前に加熱し、その後、室温に戻るまで冷却したときに生じかどうかを決定した。図6Cに示すサイクルDSCを、サイクル1で135℃に加熱し、サイクル2で室温に冷却し、その後、サイクル3で300℃に加熱（最終溶融の後）することによって行った。サイクル2では、サイクル1（開始122.1℃）で生じた吸熱事象が冷却時に観察され、これは可逆的事象であることが示された。最終サイクルでは、第1の吸熱が再び観察される。これにより、形態Eが、冷却時に変換されて形態Eに戻るため、単離することができない高温融点に変換されることが示される。これは、形態Eおよび高温溶融形態がエナンチオトロピックに関係し、形態Eが122℃未満の温度でより安定であることを示す。147.4℃での溶融吸熱は、スクリーニングで観察される他の形態のうちのいずれかの溶融と一致せず、新しい形態が昇温で存在するという追加の証拠を提供する。この新しい形態のXRPDは、インサイチュのホットステージXRPDによって得ることができる。

20

【0188】

実施例7：形態Fおよび形態G

形態Fを、THF / H₂O (0.92 / 0.08 v / v A_w = 0.2) において温度サイクルによって得た。形態Fの形成は、A_w = 0.4および0.6でのTHF / H₂O中の室温スラリー、ならびにTHF / H₂O (1 : 3) における温度サイクルでも観察された。形態Fを、XRPDによって湿潤固体を分析することによってさらに特性評価した。XRPD試料ホルダー上の試料を3511 Kapt onフィルムで覆い、溶媒蒸発を最小限にした。形態Aおよび形態Fとは異なる固有のパターンが観察され、不安定溶媒和相が示され、これを形態Gと指定した。周囲環境で乾燥させると、形態Gが形態Fに変換された。形態A、形態F、および形態GのXRPDパターンの比較を図7Aに示す。PLM画像により、小さな不規則な形状の複屈折粒子が示された。図7Bの熱分析は、TGAによって165.0℃までで1.85%の重量損失を示し、開始が119.5℃であり、ピーク温度が132.4℃である広域吸熱を示した。KFを形態Fから得て、結果、含水量は0.6%であった。KFの結果とTGAの結果とを比較して、形態FはTHF溶媒和物である可能性が高いと結論付けた。

30

40

【0189】

実施例8：形態K

形態Kを、EtOH溶液からのクラッシュ冷却によって得た。形態Kの形成はまた、EtOHを使用した、低速蒸発、60℃のスラリー、低速冷却、およびポリマー誘導結晶化でも観察された。形態Aおよび形態KのXRPDパターンの比較を図8Aに示す。PLM画像により、小さな不規則な形状の複屈折単一粒子および凝集が示された。図8Bの熱分

50

析は、TGAによって160.0℃までで1.35%の重量損失を示し、それぞれ開始が53.6℃および106.3℃であり、ピーク温度が68.7℃および125.9℃である2つの吸熱事象を示した。形態Kを90℃に加熱し、冷却し戻した。得られた物質のXRPDは、脱水相をもたらす加熱による水の排出に起因した図8Cに示す比較したパターンにおける変化を示した。固体の含水量は、KFによって1.4%であると決定された。KFによって得られたTGAおよび含水量の重量損失は相補的であり、形態Kは半水和物であると結論付けた。

【0190】

実施例9：形態L

形態Lを、アニソール溶液のクラッシュ冷却によって得た。形態Lの形成は、アニソールを使用した低速冷却実験でも観察された。形態Aおよび形態LのXRPDパターンの比較を図9Aに示す。PLM画像により、小さな不規則な形状の複屈折一次粒子および凝集が示された。図9Bの熱分析は、TGAによって165.0℃までで4.56%の重量損失を示し、溶媒が駆動された後に生じるDSC曲線において開始が126.4℃であり、ピーク温度が133.8℃である単一の吸熱事象を示した。KFを形態Lから得て、結果、含水量は0.2%であった。KFの結果とTGAの結果とを比較して、形態Lは、API：アニソールの化学量論が0：0.26であるため、部分的に脱溶媒和されたアニソール溶媒和物であると結論付けた。

【0191】

実施例10：形態M

形態Mを、IPA c 溶液のクラッシュ冷却によって得た。形態Aおよび形態MのXRPDパターンの比較を図10Aに示す。PLM画像により、小さな不規則な形状の複屈折粒子が示された。図10Bの熱分析は、TGAによって165.0℃までで13.33%の重量損失を示し、TGA重量損失工程と同時に発生する、開始が109℃であり、ピーク温度が116.7℃および128.2℃である、DSC曲線における2つの重複する吸熱事象を示した。KFを形態Mから得て、結果、含水量は0.2%であった。KFの結果とTGAの結果とを比較して、形態Mは、IPA c 溶媒和物、より具体的には、TGA重量損失からAPI：溶媒化学量論を計算することによって決定した一溶媒和物であると結論付けた。

【0192】

実施例11：形態N

形態Nを、CHCl₃ / n-ヘプタン (1：3 v / v) における温度サイクルによって得た。形態Nの形成は、n-ヘプタンを使用した、貧溶媒添加、室温および60℃のスラリー、バルク溶媒スラリー、ならびに逆貧溶媒添加の実験でも観察された。形態Aのパターンと形態Nのパターンとの比較を図11Aに示す。形態NのPLM画像により、小さな不規則な複屈折粒子が示された。図11Bの熱分析は、179.0℃までで0.46%の重量損失を示し、開始が141.9℃であり、ピーク温度が152.1℃である単一の吸熱を示した。観察された最小重量損失により、無水相が示された。

【0193】

実施例12：形態O

形態Oは、MeOHにおける低速蒸発によってのみ得られた。形態Aおよび形態OのXRPDパターンの比較を図12Aに示す。PLM画像により、大きなプレート様形態を有する結晶が示された。図12Bの熱分析は、TGAによって160.0℃までで5.11%の重量損失を示し、開始が107.4℃であり、ピーク温度が110.6℃である広域吸熱を示した。形態Oを生成した方法に起因して、最小の固体が単離された。形態Oのスケールアップを、結晶化を冷却し、残りの固体をシードとして使用することによって試みた。これは失敗し、この形態に対してKFは行わなかった。しかしながら、TGA重量損失からAPI：MeOHの化学量論を計算すると、1：0.99が示され、形態OがMeOH一溶媒和物であるといういくつかの証拠が得られる。

【0194】

実施例 13：形態 Q

形態 Q は、形態 A を n-ブタノール中 100℃ でスラリー化することによって得た。形態 Q の形成は、イソブタノール、プロピレングリコール、エチレングリコール、および n-ペンタノールを使用した 100℃ のバルク溶媒スラリーでも観察された。形態 A および形態 Q の XRPD パターンの比較を図 13A に示す。形態 Q の PLM 画像により、小さな不規則な形状の複屈折粒子が示された。図 13B の熱分析は、160.0℃ までで 0.63% の重量損失を示し、開始が 101.4℃ であり、ピーク温度が 130.1℃ である単一の広域吸熱を示した。観察された最小重量損失により、無水相が示された。

【0195】

実施例 14：スラリー競合実験

無水物：

形態 A、C、D、E、N、および Q の合計 6 つの無水物が観察された。全ての無水物の熱力学的評価を、非溶媒和溶媒である n-ブタノール中、室温および 50℃ で、全ての無水物を等しい質量比でスラリー化することによって行った。室温および 50℃ の両方で、全ての無水物から形態 C への変換が観察され、これが最も安定な無水物であることが示された。

【0196】

水和物：

一水和物（形態 K）が観察され、半水和物であることが見出された。形態 K の熱力学的評価を、非溶媒和溶媒を使用して、様々な水分活性において等しい質量比で形態 K および形態 C のスラリー（最も安定な無水物）を創出することによって行った。最初に、EtOH/H₂O を使用し、結果、0.1 超 0.9 未満の A_w 範囲から、形態 K がより安定であることが示された。しかしながら、この実験では、形態 C は、0.9 以上の A_w でより安定であることが見出された。より高い水分活性では水和物がより熱力学的に安定であるはずであることを理由に、EtOH は、形態 K の形成を支持する溶媒和物を形成している可能性があることが疑われる。臨界水分活性を得るための値および結果は、熱力学の法則に従い、この実験から得られた結果は、別の溶媒/H₂O 系に移すことができる。追加の臨界水分活性実験を、形態 K および形態 C を使用して、アセトン/H₂O 中 0.5 および 0.9 の A_w で行った。両方の水分活性において、形態 C への変換が観察された。これらの結果により、形態 K が安定な水和物ではなく、形態 K の形成が EtOH の存在によって影響を受けることが示される。

【0197】

実施例 15：形態 C のスケールアップ

形態 C を最大 5 グラムまでスケールアップすることに成功した。形態 A から始めて、約 5 グラムを計量し、100 mL ボトルに移した。50 mL の EtOH を加えて懸濁液を創出し、混合物を 65℃ で磁気攪拌した。透明な溶液が得られたら、溶液を 50℃ に低速冷却した。試料が 50℃ に達したら、1:1 の比（v/v）の EtOH/H₂O が得られるまで、H₂O を約 1 mL/分の速度で溶液に加えた。試料を濾過し、湿潤固体を、大きな塊を碎きながら、大きな計量ポート上に均等に分配した。試料をバルク固体から抽出して、インハウスのベースライン特性評価を行った。湿潤固体の XRPD から、図 14 に示す形態 C の形成が確認された。物質の PLM 画像により、いくつかの凝集を伴う針様の形態を示した。抽出した試料を 40℃ で数時間真空乾燥させた後、TGA/DSC で分析した。TGA の結果から、形態 C の無水性質が確認され、エンタルピー（AH）の増加が観察された。次いで、残りのバルク固体を週末にわたって真空乾燥させた。

【0198】

実施例 16：シミュレーション XRPD データと実験 XRPD データとの比較

式 I の化合物の単結晶データは、全体が参照により本明細書に組み込まれる、Liu et al., Functional Selectivity of a Biased Cannabinoid-1 Receptor (CB₁R) Antagonist, ACS Pharmacology & Translational Science

10

20

30

40

50

e, 2021に開示されている。

【0199】

この単結晶データは、シミュレーションをととして実験XRPDデータと一致し、これは形態Bに対応することが示された。重ね合わせた形態BのシミュレーションXRPDデータおよび実験XRPDデータを図15に示す。

【0200】

シミュレーションXRPDパターンは、わずかな調節 ($0.1^\circ 2\theta$) により、低角度で形態Bの実験的に得られたパターンとの強い一致を示す。2つのスペクトルにわたるピーク場所にわたって顕著なドリフトがあるが、群として見た場合のピーク強度比および相対的場所は、優れた一致である。単結晶データは、CIFにおいて、100Kで回収したが、XRPDデータは周囲条件で回収したことが記述された。x軸上の変位は、熱収縮および膨張に起因し、これほど大きな温度差を伴うことは当然である。ピークパターンは、シミュレーションとの類似性を非常に良好に保持し、温度変化により、単位セルパラメータにほぼ均一なシフトが生じ、温度範囲にわたって多形転移がないことが示されることは、重要である。結晶学的証拠に加えて、単結晶データから、結晶がイソプロピルアルコールおよび半水和物の一溶媒和物であることが示される。比は形態Bについて報告されたものと一致していないが、特定された溶媒は一貫している。

10

【0201】

実施例17：形態Cを得るための他の実験条件

形態Cを、水における温度サイクルによって得た。

20

- 3gの式Iの化合物、形態Aをフラスコに加えた。
- 10体積の水をフラスコに加えた。
- 温度サイクルを60℃から25℃で実施した。
- 混合物を4.5時間25℃で攪拌した。
- 沈殿した結晶性固体を濾過し、窒素下20～25℃で乾燥させ、XRPDによって形態Cと特定した。

【0202】

形態Cはまた、水をエタノール溶液に加えることによって得てもよい。

30

- 0.5gの式Iの化合物、形態Aを、6体積のEtOHに60℃で溶解させた。
- 2体積の水を混合物に加えた。
- 0.5%の形態Cシードを混合物に加えた。
- 混合物を1時間60℃で攪拌した。
- その後、混合物を4時間かけて25℃に冷却した。
- その後、混合物を8時間25℃で攪拌した。
- 沈殿した結晶性固体を濾過し、窒素下20～25℃で乾燥させ、XRPDによって形態Cと特定した。収率は81%であった。

【0203】

形態Cは、水をメタノール溶液に加えることによって得てもよい。

40

- 0.5gの式Iの化合物、形態Aを、5体積MeOHに60℃で溶解させた。
- 0.2体積の水を混合物に加えた。
- 0.5%の形態Cシードを混合物に加えた。
- 混合物を1時間60℃で攪拌した。
- 2.3体積の水を混合物に加えた。
- 混合物を1時間60℃で攪拌した。
- その後、混合物を4時間かけて25℃に冷却した。
- その後、混合物を8時間25℃で攪拌した。
- 沈殿した結晶性固体を濾過し、窒素下20～25℃で乾燥させ、XRPDによって形態Cと特定した。収率は74%であった。

【0204】

形態Cは、水をn-プロパノール溶液に加えることによって得てもよい。

50

- － 0.5 g の式 I の化合物、形態 A を、10 体積の n-PrOH に 60 °C で溶解させた。
- － 3.2 体積の水を混合物に加えた。
- － 0.5 % の形態 C シードを混合物に加えた。
- － 混合物を 1 時間 53 °C で攪拌した。
- － 1.8 体積の水を混合物に加えた。
- － 混合物を 1 時間 53 °C で攪拌した。
- － その後、混合物を 4 時間かけて 25 °C に冷却した。
- － その後、混合物を 13 時間 25 °C で攪拌した。
- － 沈殿した結晶性固体を濾過し、窒素下 20 ~ 25 °C で乾燥させ、XRPD によって形態 C と特定した。収率は 82 % であった。

10

【0205】

形態 C は、形態 A を 40 °C でエタノールに溶解させ、水を加え、25 °C に冷却し、式 I の結晶化合物、形態 C を回収すること（収率 92 %）によって始める、5 g、18 g、および 115 g スケールの結晶化実験でも得られた。

【0206】

XRPD ピークリスト

形態 A :

20

30

40

50

【表 18】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d-	間隔 [Å]	相対 強度 [%]
3.086090	183.494200	0.076752		28.62961	0.45
3.707256	169.922600	0.102336		23.83388	0.42
4.519086	154.441900	0.153504		19.55390	0.38
4.767668	95.149730	0.127920		18.53492	0.24
5.895159	40344.720000	0.204672		14.99228	100.00
9.390182	1958.212000	0.230256		9.41854	4.85
10.059180	151.920000	0.127920		8.79360	0.38
10.648700	479.452900	0.153504		8.30807	1.19
11.634810	54.030360	0.307008		7.60604	0.13
12.381600	137.328200	0.153504		7.14892	0.34
12.959010	1182.441000	0.255840		6.83165	2.93
14.120070	74.544290	0.153504		6.27241	0.18
14.384260	89.043460	0.076752		6.15779	0.22
15.362120	106.397700	0.102336		5.76796	0.26
15.886470	431.711300	0.179088		5.57874	1.07
16.167840	654.325000	0.153504		5.48228	1.62
16.959060	850.349500	0.255840		5.22825	2.11
17.395840	2363.185000	0.153504		5.09795	5.86
17.804300	1452.938000	0.153504		4.98190	3.60
18.353340	243.036700	0.179088		4.83409	0.60
18.616340	181.817200	0.102336		4.76639	0.45
19.504140	618.851400	0.179088		4.55139	1.53
19.853480	877.906900	0.204672		4.47208	2.18
20.248410	223.899100	0.127920		4.38574	0.55
21.097250	78.173740	0.102336		4.21116	0.19
21.822750	254.780300	0.307008		4.07277	0.63
22.916980	266.261600	0.102336		3.88073	0.66
23.997590	178.567200	0.102336		3.70837	0.44
24.344500	248.531300	0.102336		3.65631	0.62
25.001850	401.287800	0.204672		3.56164	0.99
25.368100	127.185200	0.102336		3.51105	0.32
25.661320	185.998300	0.102336		3.47159	0.46
26.780970	36.757570	0.153504		3.32894	0.09
27.523320	28.599570	0.307008		3.24082	0.07
28.202270	69.732460	0.307008		3.16432	0.17
29.155480	74.018680	0.204672		3.06300	0.18
29.812190	46.653190	0.076752		2.99701	0.12
30.211580	44.721800	0.204672		2.95829	0.11
33.151900	29.172220	0.409344		2.70233	0.07
33.555400	6.709808	0.076752		2.67075	0.02
34.322070	60.547740	0.358176		2.61283	0.15
35.097970	81.229270	0.204672		2.55683	0.20
35.834360	20.889450	0.076752		2.50596	0.05
36.803920	33.269680	0.307008		2.44214	0.08

10

20

30

形態 B :

40

50

【表 19】

位置 [°2Th.]	高さ [cts]	FWHMLeft [°2Th.]	d- 間隔 [Å]	相対 強度 [%]
3.081334	53.230170	0.076752	28.67379	0.34
3.249706	168.982500	0.076752	27.18853	1.07
4.759403	70.288630	0.409344	18.56709	0.45
5.590357	219.460400	0.076752	15.80900	1.39
6.595675	15774.250000	0.102336	13.40146	100.00
6.827613	3869.795000	0.102336	12.94672	24.53
8.450346	628.405000	0.102336	10.46383	3.98
9.089335	3421.267000	0.127920	9.72960	21.69
9.727601	3338.140000	0.102336	9.09259	21.16
9.884985	1988.280000	0.076752	8.94817	12.60
10.866150	524.915400	0.102336	8.14229	3.33
11.516460	130.023300	0.076752	7.68394	0.82
11.963940	258.657900	0.127920	7.39753	1.64
12.960680	103.954800	0.102336	6.83078	0.66
13.647040	240.041800	0.102336	6.48874	1.52
14.317250	882.790200	0.127920	6.18646	5.60
15.017310	3571.110000	0.127920	5.89961	22.64
15.403460	2891.514000	0.153504	5.75257	18.33
15.819520	797.909400	0.127920	5.60220	5.06
16.725450	527.029900	0.127920	5.30074	3.34
17.257070	565.594500	0.102336	5.13863	3.59
17.542590	615.927200	0.179088	5.05563	3.90
18.201460	424.163000	0.076752	4.87408	2.69
18.561580	200.214100	0.076752	4.78032	1.27
18.884760	75.524100	0.102336	4.69924	0.48
19.837210	1155.661000	0.127920	4.47571	7.33
20.669110	182.399200	0.127920	4.29741	1.16
21.106720	374.324600	0.153504	4.20929	2.37
21.900850	1810.287000	0.153504	4.05843	11.48
22.338730	73.347710	0.127920	3.97986	0.46
22.779130	6.581588	0.153504	3.90390	0.04
23.387450	692.068500	0.230256	3.80371	4.39
24.268100	146.559900	0.204672	3.66764	0.93
24.716470	389.913900	0.153504	3.60212	2.47
25.215700	340.009100	0.153504	3.53192	2.16
25.528630	100.247600	0.102336	3.48933	0.64
26.555510	851.397900	0.127920	3.35669	5.40
27.495570	346.388400	0.102336	3.24402	2.20
28.492430	151.165100	0.153504	3.13275	0.96
29.042300	127.460400	0.127920	3.07468	0.81
29.493730	31.629500	0.102336	3.02864	0.20
30.031030	264.662000	0.127920	2.97567	1.68
30.281130	477.097800	0.153504	2.95166	3.02
30.807330	72.322240	0.153504	2.90243	0.46
31.997810	60.348350	0.153504	2.79711	0.38
35.225640	18.970190	0.102336	2.54785	0.12
36.879590	55.833400	0.307008	2.43730	0.35
38.025720	55.632700	0.204672	2.36643	0.35
39.081850	40.755120	0.102336	2.30488	0.26

10

20

30

形態 C :

40

50

【表 20】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d-	間隔 [Å]	相対 強度[%]
3.194969	35.615380	0.204672		27.65420	0.70
3.812396	716.015100	0.230256		23.17681	14.14
5.856102	1436.277000	0.179088		15.09218	28.37
6.456882	5063.125000	0.230256		13.68922	100.00
7.459860	1033.798000	0.204672		11.85080	20.42
9.850815	810.558400	0.179088		8.97913	16.01
11.187440	62.419810	0.153504		7.90917	1.23
12.939770	245.169100	0.102336		6.84177	4.84
13.494440	75.203870	0.102336		6.56177	1.49
14.497570	232.105300	0.102336		6.10992	4.58
14.937460	329.660100	0.204672		5.93096	6.51
15.433590	461.171900	0.179088		5.74141	9.11
15.879330	2886.998000	0.153504		5.58123	57.02
17.171920	689.987900	0.204672		5.16392	13.63
17.945050	496.922600	0.204672		4.94315	9.81
19.074500	798.566900	0.127920		4.65292	15.77
19.441190	2391.910000	0.204672		4.56598	47.24
20.837700	578.154500	0.204672		4.26303	11.42
21.534950	368.731800	0.102336		4.12655	7.28
22.148020	940.696900	0.204672		4.01369	18.58
22.774290	749.816500	0.204672		3.90472	14.81
23.338800	350.197500	0.127920		3.81153	6.92
24.235250	408.793000	0.179088		3.67254	8.07
25.108530	363.560800	0.179088		3.54675	7.18
26.236280	811.929100	0.179088		3.39680	16.04
27.380220	312.011300	0.204672		3.25743	6.16
28.411830	311.342200	0.153504		3.14146	6.15
29.612520	95.846000	0.409344		3.01676	1.89
30.077750	88.930350	0.179088		2.97115	1.76
30.567640	270.615100	0.153504		2.92464	5.34
31.335150	50.665160	0.153504		2.85473	1.00
31.715630	111.390500	0.204672		2.82135	2.20
32.610040	93.354220	0.255840		2.74598	1.84
33.141310	70.288350	0.204672		2.70317	1.39
33.990470	56.458010	0.307008		2.63756	1.12
35.198830	96.069080	0.204672		2.54973	1.90
35.775650	67.623210	0.255840		2.50993	1.34
37.471480	26.640010	0.614016		2.40015	0.53
38.903870	83.803490	0.204672		2.31502	1.66
39.217410	57.555520	0.153504		2.29723	1.14

10

20

30

形態 D :

40

50

【表 2 1】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d- 間隔 [Å]	相対 強度 [%]
3.153332	169.307800	0.204672	28.01926	0.50
4.431448	2658.429000	0.127920	19.94041	7.86
5.941830	33835.610000	0.127920	14.87462	100.00
8.426903	1065.092000	0.102336	10.49289	3.15
8.816577	3616.264000	0.102336	10.02998	10.69
9.383790	375.809400	0.127920	9.42494	1.11
10.439640	807.970000	0.102336	8.47397	2.39
11.271880	7283.616000	0.127920	7.85011	21.53
11.857220	5193.201000	0.102336	7.46387	15.35
12.078650	1768.847000	0.076752	7.32753	5.23
12.338430	2233.939000	0.127920	7.17383	6.60
12.987940	115.890800	0.127920	6.81650	0.34
13.219940	357.182200	0.102336	6.69739	1.06
13.618540	13.893700	0.409344	6.50225	0.04
13.900400	467.011200	0.102336	6.37103	1.38
14.725480	569.724400	0.153504	6.01586	1.68
15.152470	487.087300	0.102336	5.84729	1.44
15.353710	286.600400	0.076752	5.77110	0.85
15.777290	323.654600	0.102336	5.61710	0.96
16.110340	1169.031000	0.102336	5.50172	3.46
16.886170	1272.457000	0.102336	5.25065	3.76
17.196420	328.858300	0.102336	5.15662	0.97
17.812720	513.725300	0.153504	4.97957	1.52
18.528180	1350.473000	0.102336	4.78887	3.99
18.743030	261.212500	0.076752	4.73445	0.77
19.213330	756.393700	0.102336	4.61961	2.24
19.414990	2298.519000	0.102336	4.57208	6.79
19.657140	2311.595000	0.127920	4.51630	6.83
20.031570	756.401100	0.102336	4.43272	2.24
20.246710	175.839200	0.076752	4.38611	0.52
20.747560	4468.067000	0.102336	4.28134	13.21
20.976770	1522.862000	0.102336	4.23508	4.50
21.834720	531.257800	0.153504	4.07057	1.57
22.393390	266.612300	0.102336	3.97026	0.79
22.792050	2442.323000	0.127920	3.90171	7.22
23.315150	266.353400	0.076752	3.81535	0.79
23.609490	121.638500	0.076752	3.76844	0.36
24.051330	255.356300	0.102336	3.70020	0.75
24.739830	2664.119000	0.179088	3.59877	7.87
25.164060	436.465200	0.127920	3.53905	1.29
25.661990	87.449390	0.153504	3.47150	0.26
25.967390	142.152200	0.102336	3.43136	0.42
26.553990	365.973800	0.127920	3.35688	1.08
26.913950	1881.958000	0.153504	3.31279	5.56
27.307290	314.477400	0.127920	3.26596	0.93
28.303020	72.745290	0.076752	3.15329	0.21
28.565290	561.713000	0.127920	3.12493	1.66
29.083400	35.792210	0.127920	3.07043	0.11
29.601760	255.646800	0.179088	3.01783	0.76
29.877580	151.904800	0.127920	2.99060	0.45

10

20

30

40

形態 E :

50

【表 2 2】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d- 間隔 [Å]	相対 強度 [%]
3.223808	254.574600	0.179088	27.40688	2.75
4.545509	66.329070	0.307008	19.44030	0.72
6.624407	9269.059000	0.127920	13.34340	100.00
8.007524	4108.179000	0.153504	11.04147	44.32
8.949897	4742.364000	0.102336	9.88087	51.16
9.678118	69.981640	0.102336	9.13897	0.76
10.222920	298.882400	0.127920	8.65312	3.22
11.003670	14.221230	0.409344	8.04084	0.15
11.635970	43.491710	0.102336	7.60528	0.47
11.970480	44.075680	0.076752	7.39350	0.48
12.365720	106.049700	0.076752	7.15806	1.14
12.819600	1294.077000	0.102336	6.90563	13.96
13.205330	103.229400	0.204672	6.70477	1.11
13.857730	368.166600	0.153504	6.39056	3.97
15.944810	423.062300	0.153504	5.55846	4.56
16.288310	1540.268000	0.127920	5.44201	16.62
17.265660	31.821440	0.076752	5.13609	0.34
17.939710	2597.920000	0.102336	4.94460	28.03
18.832640	1204.338000	0.179088	4.71213	12.99
19.469820	105.158300	0.307008	4.55933	1.13
20.616500	993.015900	0.204672	4.30826	10.71
22.296370	2354.107000	0.153504	3.98732	25.40
23.448510	1027.299000	0.153504	3.79395	11.08
24.312890	1658.200000	0.127920	3.66099	17.89
25.050100	92.009680	0.153504	3.55489	0.99
25.649440	343.220300	0.127920	3.47317	3.70
26.110090	1003.525000	0.230256	3.41293	10.83
26.588660	86.151680	0.153504	3.35258	0.93
26.968050	120.633700	0.204672	3.30627	1.30
27.560610	105.635400	0.255840	3.23652	1.14
28.575280	141.872600	0.102336	3.12386	1.53
29.730410	64.201560	0.255840	3.00506	0.69
30.309700	54.688740	0.230256	2.94894	0.59
30.942090	18.423020	0.307008	2.89010	0.20
31.864190	66.645730	0.153504	2.80854	0.72
32.386040	193.558800	0.153504	2.76446	2.09
33.072680	71.152350	0.153504	2.70862	0.77
33.849360	65.444690	0.127920	2.64823	0.71
34.437140	88.265690	0.204672	2.60436	0.95
36.312720	22.743430	0.153504	2.47403	0.25
37.628940	8.127533	0.409344	2.39047	0.09
38.771420	25.264060	0.307008	2.32262	0.27
39.366760	34.209900	0.204672	2.28885	0.37

10

20

30

形態 F :

40

50

【表 2 3】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d- 間隔 [Å]	相対 強度[%]
3.178694	45.813100	0.076752	27.79576	4.64
3.325501	29.859660	0.076752	26.56901	3.02
4.168773	63.817540	0.076752	21.19625	6.46
4.434412	45.639750	0.102336	19.92709	4.62
4.965300	46.610870	0.076752	17.79762	4.72
5.658827	174.513200	0.358176	15.61786	17.67
6.419788	45.377340	0.063960	13.76823	4.60
7.512460	987.422200	0.230256	11.76794	100.00
7.891961	525.677400	0.127920	11.20289	53.24
9.262142	177.934000	0.102336	9.54845	18.02
9.638004	105.897100	0.051168	9.17691	10.72
9.789849	41.722350	0.102336	9.03491	4.23
11.222670	223.954900	0.153504	7.88442	22.68
11.735000	202.417800	0.255840	7.54133	20.50
12.110230	39.485890	0.038376	7.30850	4.00
12.220780	55.438760	0.051168	7.24263	5.61
12.529300	118.171200	0.102336	7.06497	11.97
13.365880	44.173050	0.051168	6.62459	4.47
13.505930	48.023010	0.102336	6.55621	4.86
14.321600	58.829660	0.102336	6.18459	5.96
15.690800	66.869320	0.038376	5.64787	6.77
16.914250	63.279140	0.063960	5.24200	6.41
17.199370	38.307210	0.038376	5.15574	3.88
17.625100	249.335100	0.127920	5.03215	25.25
18.952340	404.319200	0.358176	4.68264	40.95
20.252680	312.856600	0.614016	4.38483	31.68
21.896730	3.386084	0.051168	4.05918	0.34
22.367480	530.229800	0.127920	3.97480	53.70
23.129520	179.857100	0.255840	3.84554	18.21
23.804160	44.651970	0.102336	3.73806	4.52
25.040020	27.817500	0.153504	3.55630	2.82
25.723530	39.814260	0.127920	3.46334	4.03
27.160890	28.098980	0.076752	3.28323	2.85
28.114280	23.322130	0.153504	3.17402	2.36
29.388560	30.545480	0.051168	3.03924	3.09
30.289680	33.744010	0.076752	2.95084	3.42
31.931690	26.935100	0.063960	2.80275	2.73
33.508710	9.988585	0.051168	2.67437	1.01
37.127620	36.166680	0.046800	2.41958	3.66
38.118730	35.280220	0.051168	2.36087	3.57

10

20

30

形態 G :

40

50

【表 2 4】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d-	間隔 [Å]	相対 強度[%]
3.057389	29.327710	0.102336		28.89831	1.12
3.320305	12.952490	0.102336		26.61058	0.50
4.125527	22.215040	0.102336		21.41835	0.85
4.673285	19.682430	0.127920		18.90905	0.75
6.283435	600.213900	0.051168		14.06669	22.97
7.780389	52.321620	0.204672		11.36329	2.00
8.357451	104.135600	0.153504		10.57993	3.99
9.034883	15.194670	0.153504		9.78812	0.58
10.884600	128.167800	0.179088		8.12854	4.91
12.336040	30.377210	0.076752		7.17522	1.16
12.563210	93.844090	0.038376		7.04598	3.59
13.789700	10.633010	0.307008		6.42193	0.41
14.497210	7.484401	0.409344		6.11007	0.29
15.563210	15.552420	0.511680		5.69388	0.60
16.632960	70.214870	0.102336		5.33001	2.69
17.603200	39.619290	0.307008		5.03836	1.52
18.389760	53.215650	0.127920		4.82460	2.04
18.855700	2612.816000	0.051168		4.70642	100.00
19.746090	101.330000	0.204672		4.49616	3.88
20.512260	86.700270	0.102336		4.32992	3.32
21.214370	64.815360	0.127920		4.18818	2.48
21.952470	137.321300	0.102336		4.04900	5.26
22.737490	78.777340	0.255840		3.91095	3.02
23.399160	29.378910	0.127920		3.80184	1.12
23.925380	24.954240	0.153504		3.71940	0.96
24.494490	40.232560	0.307008		3.63426	1.54
25.224590	689.014000	0.038376		3.53070	26.37
25.864670	23.144240	0.153504		3.44476	0.89
26.462280	13.818680	0.307008		3.36830	0.53
28.208050	21.898060	0.204672		3.16369	0.84
29.011920	37.525020	0.127920		3.07783	1.44
29.599420	12.601030	0.153504		3.01806	0.48
30.217880	16.616070	0.307008		2.95769	0.64
31.673660	249.517600	0.038376		2.82499	9.55
32.620170	6.461364	0.409344		2.74515	0.25
38.226000	350.608600	0.046800		2.35254	13.42

10

20

形態 H :

30

40

50

【表 25】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLLeft[°2Th.]	d- 間隔 [Å]	相対 強度[%]
3.099136	19.949290	0.204672	28.50912	1.47
3.646530	16.577460	0.076752	24.23065	1.23
4.363048	73.752250	0.127920	20.25286	5.45
5.727725	1352.822000	0.076752	15.43015	100.00
6.008395	81.391620	0.076752	14.70998	6.02
6.655096	8.122511	0.307008	13.28194	0.60
8.232493	13.942910	0.153504	10.74024	1.03
8.725933	76.479350	0.127920	10.13397	5.65
10.322960	50.104050	0.127920	8.56948	3.70
10.898240	446.715400	0.076752	8.11839	33.02
11.446050	388.088200	0.076752	7.73105	28.69
12.022070	104.122300	0.051168	7.36189	7.70
12.817090	20.923400	0.076752	6.90698	1.55
13.508090	46.248000	0.076752	6.55517	3.42
14.360230	20.274310	0.204672	6.16804	1.50
15.895580	97.727670	0.089544	5.57556	7.22
16.426840	95.441180	0.127920	5.39642	7.05
16.675810	316.096300	0.089544	5.31641	23.37
17.245350	52.702640	0.127920	5.14209	3.90
18.071070	18.371720	0.204672	4.90896	1.36
18.430560	32.563690	0.153504	4.81401	2.41
18.857260	237.783200	0.076752	4.70603	17.58
19.119920	321.130500	0.089544	4.64197	23.74
19.562450	23.032940	0.153504	4.53795	1.70
19.864540	63.697700	0.102336	4.46962	4.71
20.352290	234.578600	0.076752	4.36359	17.34
20.837090	74.304350	0.102336	4.26315	5.49
21.254610	54.243780	0.127920	4.18034	4.01
22.027940	143.167800	0.076752	4.03530	10.58
22.619560	98.559720	0.051168	3.93107	7.29
22.892640	60.932400	0.102336	3.88480	4.50
23.226790	60.662960	0.127920	3.82966	4.48
23.955300	157.354500	0.127920	3.71482	11.63
24.175430	106.334500	0.127920	3.68149	7.86
24.811950	23.558100	0.102336	3.58847	1.74
25.974150	29.833640	0.127920	3.43048	2.21
26.357980	154.997100	0.102336	3.38139	11.46
27.694480	7.210134	0.307008	3.22118	0.53
28.735050	34.483060	0.102336	3.10685	2.55
28.977000	39.221290	0.153504	3.08146	2.90
29.376030	34.110350	0.102336	3.04050	2.52
30.272620	35.313870	0.153504	2.95247	2.61
33.063500	21.608550	0.127920	2.70935	1.60
33.698660	37.710240	0.153504	2.65972	2.79
38.960580	10.923690	0.409344	2.31178	0.81

形態 I :

10

20

30

40

50

【表 2 6】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d- 間隔 [Å]	相対 強度[%]
3.781225	26.785220	0.051168	23.36780	2.08
4.760598	11.119640	0.153504	18.56244	0.86
5.401361	51.423460	0.153504	16.36173	4.00
6.277009	1286.643000	0.063960	14.08108	100.00
7.782325	365.825000	0.063960	11.36046	28.43
8.430950	885.338700	0.063960	10.48786	68.81
8.998234	108.646500	0.051168	9.82790	8.44
9.893166	12.216860	0.102336	8.94079	0.95
10.390060	141.699500	0.102336	8.51429	11.01
11.774070	289.927200	0.076752	7.51639	22.53
12.477330	14.584140	0.076752	7.09428	1.13
13.787140	23.490670	0.153504	6.42311	1.83
14.235030	89.408000	0.063960	6.22201	6.95
15.254360	77.687270	0.153504	5.80846	6.04
15.558040	121.010100	0.076752	5.69576	9.41
16.472210	62.644770	0.076752	5.38166	4.87
17.179380	560.647900	0.063960	5.16169	43.57
17.961650	188.601000	0.076752	4.93861	14.66
18.774440	792.503100	0.063960	4.72661	61.59
19.403260	199.829000	0.102336	4.57482	15.53
20.842530	68.443550	0.102336	4.26205	5.32
21.021690	57.874100	0.127920	4.22613	4.50
21.514130	345.837500	0.076752	4.13050	26.88
22.996520	88.302530	0.102336	3.86748	6.86
25.552010	135.955100	0.102336	3.48619	10.57
26.471860	51.841460	0.204672	3.36711	4.03
27.026890	14.750680	0.204672	3.29921	1.15
29.237340	22.381110	0.179088	3.05461	1.74
30.129540	24.333990	0.307008	2.96616	1.89
36.834370	6.560548	0.614016	2.44019	0.51

10

20

形態 J :

【表 2 7】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d- 間隔 [Å]	相対 強度[%]
3.060036	20.107240	0.076752	28.87331	1.24
3.546805	12.909750	0.063960	24.91171	0.80
5.589293	1623.410000	0.038376	15.81200	100.00
7.172551	30.510520	0.076752	12.32485	1.88
9.346706	151.934600	0.127920	9.46225	9.36
10.228600	12.634670	0.255840	8.64833	0.78
11.157600	30.001350	0.153504	7.93026	1.85
12.433120	28.395290	0.179088	7.11941	1.75
14.807790	9.132507	0.818688	5.98261	0.56
16.174290	33.692260	0.127920	5.48011	2.08
16.761260	488.234000	0.076752	5.28950	30.07
18.104100	39.459320	0.153504	4.90007	2.43
18.779020	58.463190	0.179088	4.72546	3.60
19.593020	17.123870	0.307008	4.53094	1.05
20.545190	8.742917	0.204672	4.32305	0.54
21.112540	49.452260	0.153504	4.20815	3.05
21.638240	70.180120	0.255840	4.10708	4.32
22.429600	95.639860	0.153504	3.96394	5.89
24.051750	48.808610	0.204672	3.70014	3.01
24.619970	39.523670	0.153504	3.61602	2.43
25.750420	74.033410	0.153504	3.45978	4.56
26.302590	24.439390	0.051168	3.38839	1.51
26.634740	59.148650	0.307008	3.34688	3.64
28.131650	13.329710	0.307008	3.17210	0.82
32.319550	16.882490	0.204672	2.77000	1.04
33.918590	12.353660	0.153504	2.64298	0.76
34.822170	11.704460	0.076752	2.57644	0.72
35.180100	5.877381	0.409344	2.55105	0.36

30

40

50

形態 K :

【表 2 8】

位置 [°2Th.]	高さ [cts]	FWHMLeft [°2Th.]	d-	間隔 [Å]	相対 強度 [%]
3.125749	8.088668	0.204672		28.26645	0.20
3.690096	34.221650	0.038376		23.94468	0.86
6.655328	4000.436000	0.102336		13.28147	100.00
6.918468	2274.822000	0.153504		12.77690	56.86
9.126177	78.247190	0.127920		9.69040	1.96
9.939386	170.294900	0.102336		8.89932	4.26
13.794490	148.119900	0.102336		6.41971	3.70
14.462850	9.473206	0.204672		6.12451	0.24
15.134850	287.340900	0.102336		5.85405	7.18
15.552060	388.102900	0.179088		5.69794	9.70
17.277180	38.765110	0.102336		5.13269	0.97
17.892630	169.488900	0.179088		4.95751	4.24
18.715640	17.159640	0.204672		4.74132	0.43
20.016740	395.259800	0.127920		4.43598	9.88
20.708050	26.209950	0.204672		4.28942	0.66
21.277530	47.009900	0.204672		4.17589	1.18
22.016590	40.886010	0.255840		4.03735	1.02
22.500280	11.137440	0.204672		3.95164	0.28
23.319700	15.363510	0.076752		3.81461	0.38
23.819170	14.342480	0.204672		3.73574	0.36
24.886350	38.284170	0.179088		3.57791	0.96
25.802420	18.001050	0.307008		3.45293	0.45
26.744750	587.459500	0.115128		3.33337	14.68
27.751720	378.932300	0.127920		3.21466	9.47
28.685780	14.706780	0.204672		3.11208	0.37
29.261460	10.540700	0.255840		3.05215	0.26
30.570120	118.664600	0.179088		2.92441	2.97
31.603030	55.510100	0.307008		2.83115	1.39
33.571690	29.434850	0.255840		2.66949	0.74
35.121890	19.828520	0.511680		2.55514	0.50
37.437180	28.227860	0.102336		2.40227	0.71
38.211490	10.843290	0.153504		2.35535	0.27
38.760920	23.425870	0.255840		2.32322	0.59

10

20

形態 L :

【表 2 9】

位置 [°2Th.]	高さ [cts]	FWHMLeft [°2Th.]	d-	間隔 [Å]	相対 強度 [%]
3.114982	14.554110	0.153504		28.36413	0.35
3.758476	14.447550	0.409344		23.50919	0.35
4.169389	5.237628	0.038376		21.19312	0.13
4.260997	16.627330	0.051168		20.73769	0.40
5.242640	550.946700	0.127920		16.85672	13.32
6.074583	4135.564000	0.191880		14.54985	100.00
6.651309	1421.657000	0.230256		13.28949	34.38
8.033223	54.731720	0.038376		11.00620	1.32
8.987103	33.490450	0.153504		9.84005	0.81
11.092880	10.653230	0.255840		7.97638	0.26
12.662410	6.889622	0.614016		6.99100	0.17
14.958270	14.251120	0.409344		5.92276	0.34
15.403210	14.595950	0.076752		5.75266	0.35
16.002700	31.538320	0.127920		5.53848	0.76
17.989470	35.317420	0.153504		4.93104	0.85
18.896130	12.980740	0.204672		4.69644	0.31
20.636900	528.174400	0.153504		4.30405	12.77
22.379920	35.571950	0.204672		3.97262	0.86
23.203550	23.980560	0.255840		3.83344	0.58
25.413920	9.127674	0.307008		3.50482	0.22
26.798530	21.352080	0.409344		3.32680	0.52
33.827310	8.121967	0.153504		2.64990	0.20

30

40

形態 M :

50

【表 3 0】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d-	間隔 [Å]	相対 強度 [%]
4.728935	13.776310	0.818688		18.68665	4.03
6.588024	341.719900	0.051168		13.41701	100.00
8.261230	75.353040	0.076752		10.70294	22.05
12.250490	9.965623	0.409344		7.22513	2.92
13.289440	6.679496	0.307008		6.66252	1.95
14.378050	17.072970	0.255840		6.16044	5.00
16.397870	6.512505	0.409344		5.40589	1.91
17.840790	24.415730	0.153504		4.97180	7.14
19.791230	48.229930	0.076752		4.48601	14.11
20.690970	7.122862	0.307008		4.29292	2.08
22.710500	36.524030	0.204672		3.91554	10.69
24.566370	12.601660	0.614016		3.62378	3.69
26.487140	24.771800	0.153504		3.36520	7.25

10

形態 N :

【表 3 1】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d-	間隔 [Å]	相対 強度 [%]
3.113648	376.837200	0.102336		28.37628	16.12
3.318589	594.056600	0.127920		26.62434	25.41
4.161664	912.430700	0.204672		21.23245	39.03
4.630490	459.210400	0.460512		19.08371	19.64
6.117166	2337.646000	0.460512		14.44866	100.00
9.118856	132.685900	0.614016		9.69817	5.68
9.931746	174.102600	0.511680		8.90615	7.45
11.301470	32.516500	0.127920		7.82962	1.39
12.795170	94.187770	0.716352		6.91876	4.03
14.601680	66.507620	0.204672		6.06659	2.85
16.650740	576.411700	0.204672		5.32436	24.66
18.046860	122.791300	0.614016		4.91549	5.25
19.290020	675.995700	0.409344		4.60142	28.92
21.812730	236.414100	0.818688		4.07462	10.11
22.454700	190.607200	0.614016		3.95956	8.15
24.552440	82.365620	0.409344		3.62581	3.52
25.178850	69.694710	0.076752		3.53701	2.98
26.198530	180.769800	0.614016		3.40161	7.73
26.644090	97.681620	0.076752		3.34573	4.18
27.768210	54.726810	0.076752		3.21279	2.34
29.782660	103.983000	0.409344		2.99991	4.45
31.465190	40.332150	0.076752		2.84323	1.73
32.055110	60.119980	0.102336		2.79224	2.57
32.371410	56.691350	0.409344		2.76568	2.43
33.063660	46.334440	0.127920		2.70934	1.98
34.070330	25.037890	0.153504		2.63156	1.07
34.636520	16.466960	0.255840		2.58983	0.70
36.130640	19.433070	0.614016		2.48608	0.83
37.015120	29.113220	0.076752		2.42869	1.25
37.664140	9.674776	0.614016		2.38831	0.41
38.024600	22.310820	0.102336		2.36650	0.95

20

30

形態 O :

40

50

【表 3 2】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d-	間隔 [Å]	相対 強度[%]
3.118466	24.847240	0.204672		28.33245	0.12
5.589300	21028.510000	0.063960		15.81198	100.00
6.629287	1108.200000	0.140712		13.33359	5.27
11.158960	255.084800	0.076752		7.92929	1.21
11.890180	74.750580	0.102336		7.44325	0.36
12.501050	22.268180	0.153504		7.08088	0.11
12.790830	30.640750	0.127920		6.92110	0.15
13.679850	31.283680	0.102336		6.47325	0.15
13.931390	18.834180	0.051168		6.35693	0.09
14.526300	31.686580	0.127920		6.09790	0.15
15.138950	35.324620	0.063960		5.85248	0.17
16.199310	73.933690	0.127920		5.47170	0.35
16.760720	17539.250000	0.076752		5.28967	83.41
18.091150	58.280900	0.127920		4.90355	0.28
18.491030	20.503230	0.038376		4.79840	0.10
18.779640	25.379980	0.153504		4.72531	0.12
19.183380	18.742030	0.127920		4.62676	0.09
19.476950	12.469360	0.127920		4.55768	0.06
20.014390	13.370590	0.307008		4.43649	0.06
22.408610	223.833400	0.076752		3.96760	1.06
23.419320	10.663080	0.153504		3.79861	0.05
23.792870	25.059040	0.204672		3.73981	0.12
24.280210	24.563670	0.153504		3.66584	0.12
25.380830	84.704150	0.127920		3.50932	0.40
26.594250	4.398074	0.614016		3.35189	0.02
28.098140	1146.925000	0.076752		3.17581	5.45
29.862670	40.787540	0.127920		2.99206	0.19
33.452210	28.497950	0.153504		2.67875	0.14
33.873600	219.748600	0.153504		2.64639	1.05
39.717160	39.621590	0.127920		2.26947	0.19

10

20

形態 P :

30

40

50

【表 3 3】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d- 間隔 [Å]	相対 強度[%]
3.529689	27.888510	0.038376	25.03247	1.18
3.662600	23.476020	0.076752	24.12437	0.99
4.400123	35.489730	0.038376	20.08230	1.50
5.382416	2372.071000	0.115128	16.41928	100.00
6.063667	11.157090	0.102336	14.57602	0.47
6.932938	221.108600	0.102336	12.75027	9.32
7.198101	32.781830	0.038376	12.28116	1.38
7.833931	49.410480	0.038376	11.28574	2.08
8.951140	142.715800	0.063960	9.87950	6.02
9.657990	31.260630	0.076752	9.15797	1.32
10.403560	56.011520	0.127920	8.50328	2.36
11.610730	160.530200	0.127920	7.62176	6.77
12.350530	86.125170	0.102336	7.16683	3.63
13.032840	36.368250	0.204672	6.79312	1.53
13.307100	30.614840	0.038376	6.65372	1.29
13.707020	29.934460	0.307008	6.46048	1.26
14.332740	22.274910	0.089544	6.17981	0.94
14.490940	17.291070	0.076752	6.11270	0.73
15.112550	19.244290	0.127920	5.86264	0.81
15.859560	90.625380	0.102336	5.58815	3.82
16.064370	58.597610	0.102336	5.51736	2.47
16.688640	238.859300	0.140712	5.31235	10.07
17.130230	54.009750	0.204672	5.17639	2.28
17.496240	35.200040	0.051168	5.06892	1.48
17.847610	129.373800	0.127920	4.96991	5.45
18.156050	23.965910	0.409344	4.88617	1.01
18.676350	51.434760	0.153504	4.75121	2.17
19.843090	129.746400	0.102336	4.47440	5.47
20.598120	42.555630	0.038376	4.31206	1.79
20.819570	121.577300	0.153504	4.26670	5.13
21.889910	143.646000	0.127920	4.06043	6.06
22.991970	85.011130	0.179088	3.86824	3.58
23.998440	65.841820	0.127920	3.70824	2.78
24.321900	58.779780	0.153504	3.65965	2.48
24.829690	53.545770	0.102336	3.58595	2.26
25.930430	46.740940	0.179088	3.43617	1.97
26.469120	13.342160	0.307008	3.36745	0.56
29.441520	13.563290	0.307008	3.03389	0.57
32.238140	10.968090	0.409344	2.77681	0.46
36.180110	6.661629	0.614016	2.48280	0.28

10

20

30

形態 Q :

40

50

【表 3 4】

位置[°2Th.]	高さ[cts]	FWHMLeft[°2Th.]	d- 間隔 [Å]	相対 強度[%]
3.260787	12.693460	0.102336	27.09616	1.11
5.608259	908.625200	0.115128	15.75857	79.68
8.367888	72.985470	0.179088	10.56676	6.40
10.418170	44.613940	0.153504	8.49139	3.91
11.246690	24.166920	0.153504	7.86763	2.12
12.344520	561.072400	0.115128	7.17031	49.20
12.777440	153.379900	0.102336	6.92832	13.45
13.576850	1140.351000	0.102336	6.52212	100.00
14.947770	188.392700	0.076752	5.92690	16.52
16.820880	820.353500	0.115128	5.27089	71.94
17.692630	73.823840	0.204672	5.01309	6.47
18.728990	157.793900	0.153504	4.73797	13.84
19.388890	217.951200	0.115128	4.57818	19.11
20.147680	41.924150	0.358176	4.40744	3.68
20.937470	159.415700	0.127920	4.24294	13.98
21.732220	221.688000	0.076752	4.08954	19.44
23.310170	134.005500	0.115128	3.81615	11.75
24.474700	52.413970	0.102336	3.63715	4.60
24.825740	48.549210	0.153504	3.58651	4.26
25.196770	14.342530	0.102336	3.53453	1.26
25.474120	12.290820	0.127920	3.49668	1.08
26.251990	115.046000	0.102336	3.39481	10.09
26.838030	16.341230	0.076752	3.32199	1.43
27.203510	32.787080	0.204672	3.27819	2.88
28.207540	94.352190	0.204672	3.16374	8.27
28.915720	23.455230	0.204672	3.08785	2.06
30.220390	39.440030	0.153504	2.95745	3.46
31.844520	50.706460	0.153504	2.81023	4.45
32.409930	25.599560	0.153504	2.76248	2.24
34.063480	8.783975	0.307008	2.63207	0.77
36.838030	9.840682	0.153504	2.43995	0.86
37.636080	12.850160	0.153504	2.39003	1.13

10

20

【0207】

本発明を、1つ以上の実装に関して図示および説明してきたが、本明細書を読み理解すると、均等の改変および修正が当業者には思い浮かぶことになる。加えて、本発明の特定の特徴は、いくつかの実装のうちの1つのみに関して開示されてきたかもしれないが、こ

30

【0208】

したがって、本明細書に記載の例および実施形態は、例示目的でしかなく、そのことを考慮して様々な修正または変更が当業者に示唆され、それらは、本出願の趣旨および権限、ならびに添付の特許請求の範囲に含まれることを理解されたい。本明細書で言及するい

40

50

【図面】
【図 1 A】

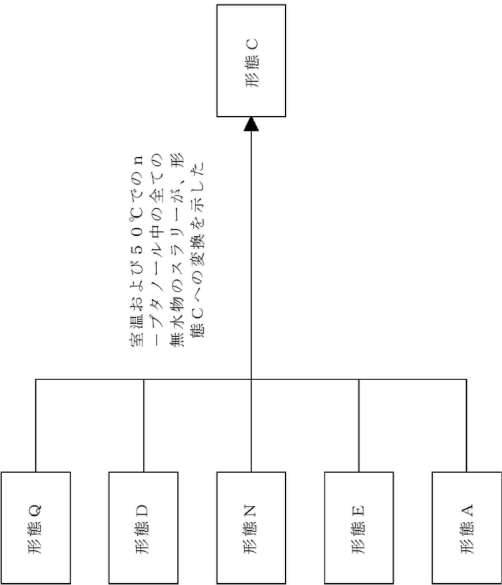


図 1 A

【図 1 B】

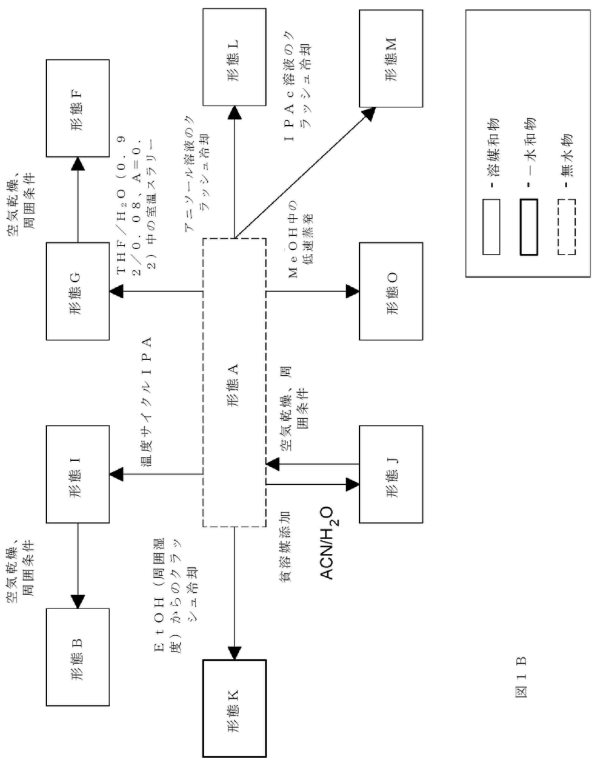


図 1 B

【図 2 A】

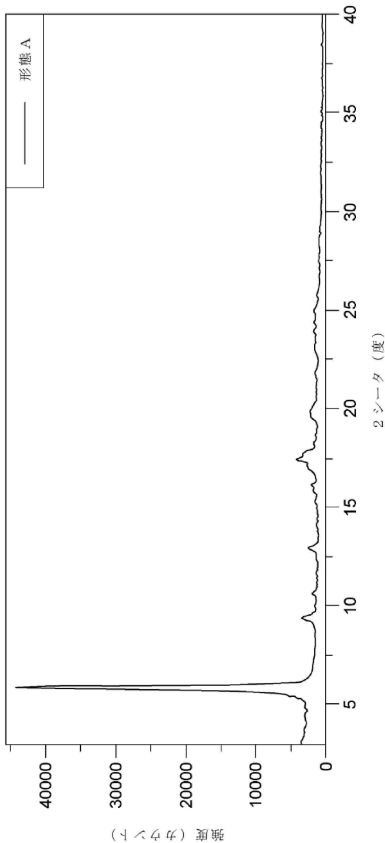


図 2 A

【図 2 B】

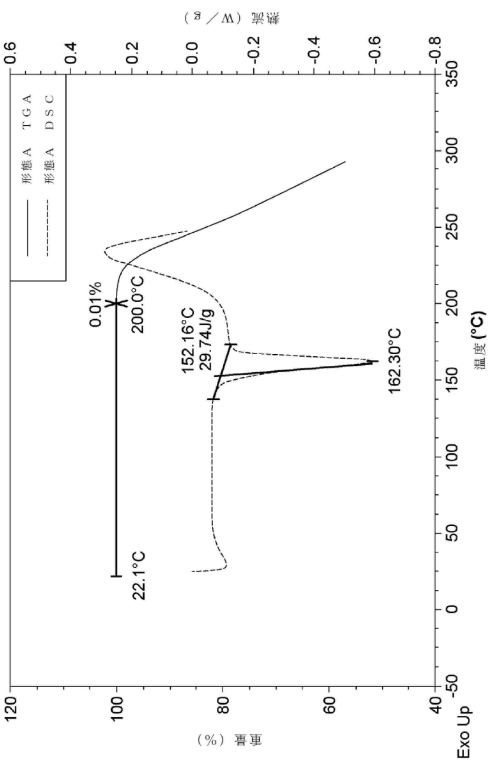


図 2 B

10

20

30

40

50

【図 2 C】

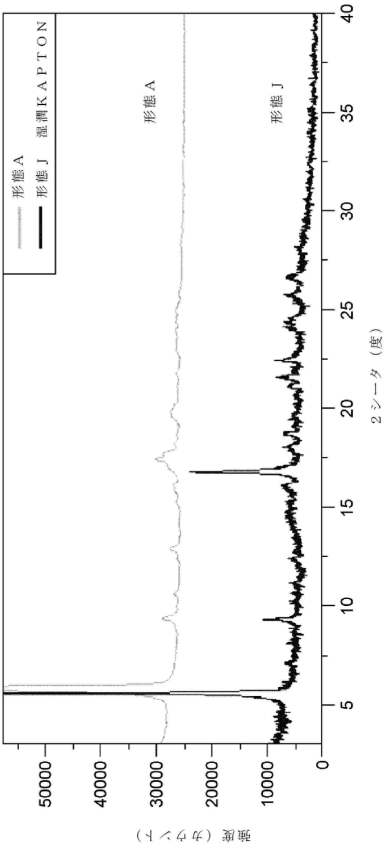


図 2 C

【図 3 A】

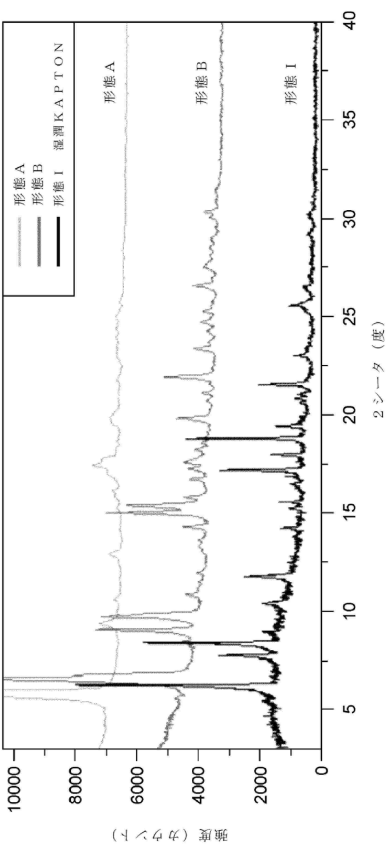


図 3 A

【図 3 B】

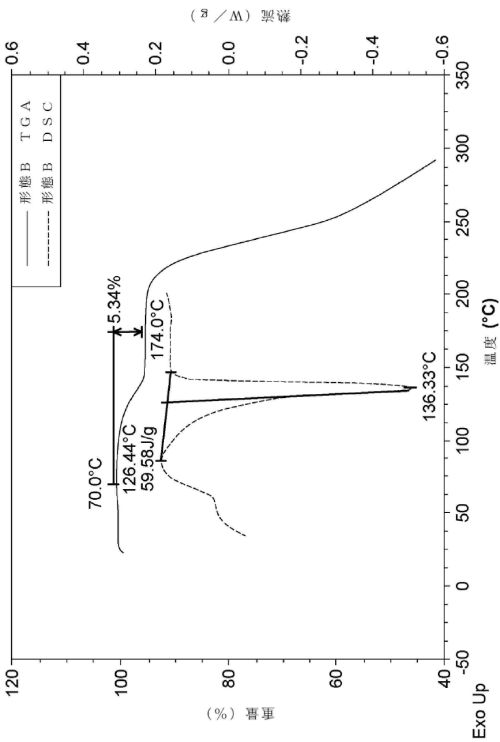


図 3 B

【図 4 A】

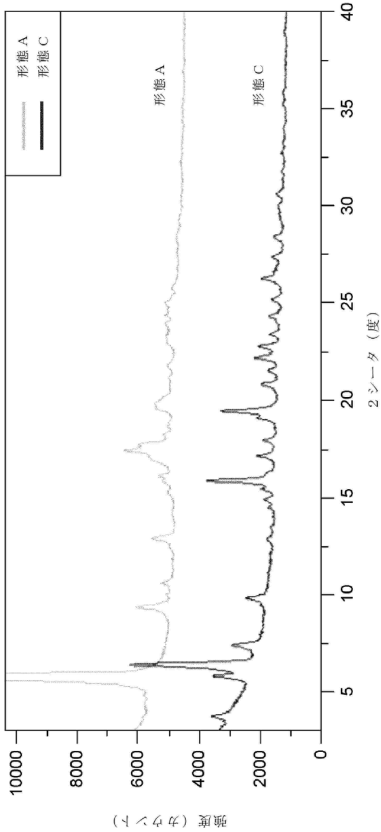


図 4 A

10

20

30

40

50

【図 4 B】

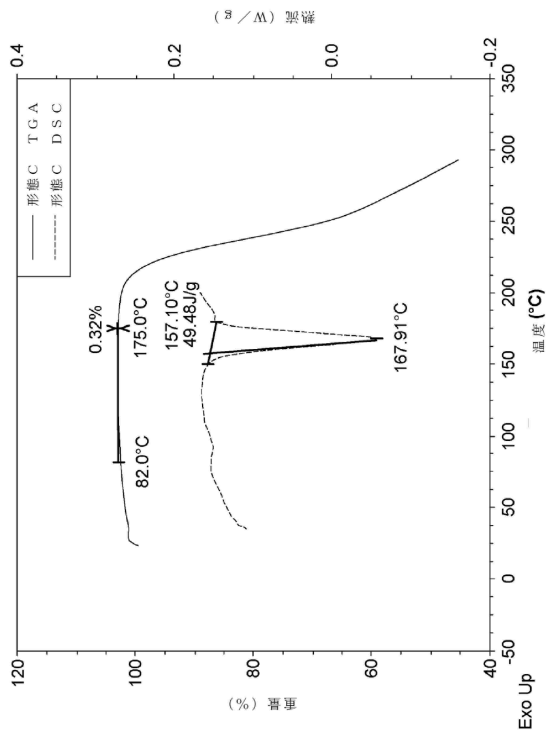


図 4 B

【図 5 A】

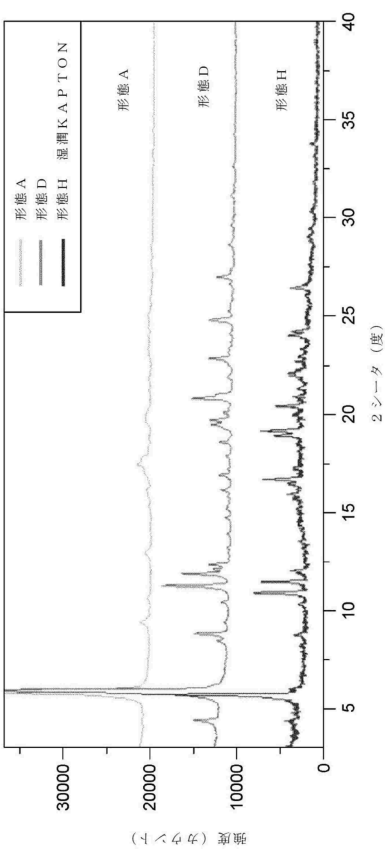


図 5 A

【図 5 B】

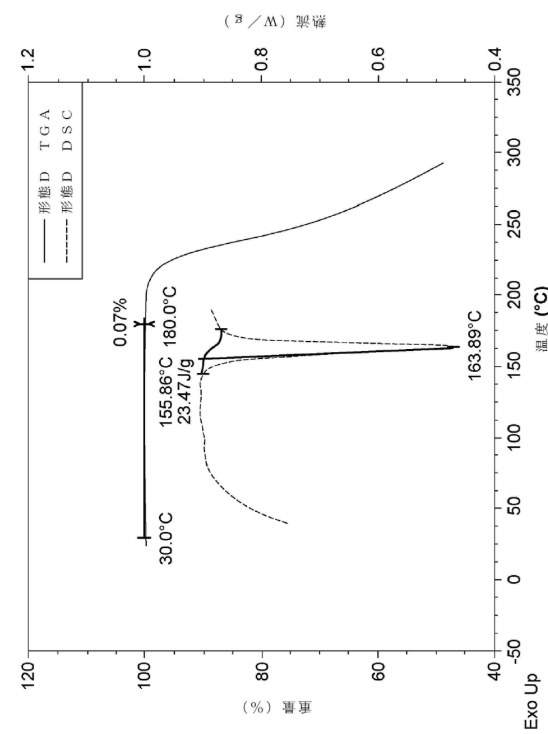


図 5 B

【図 6 A】

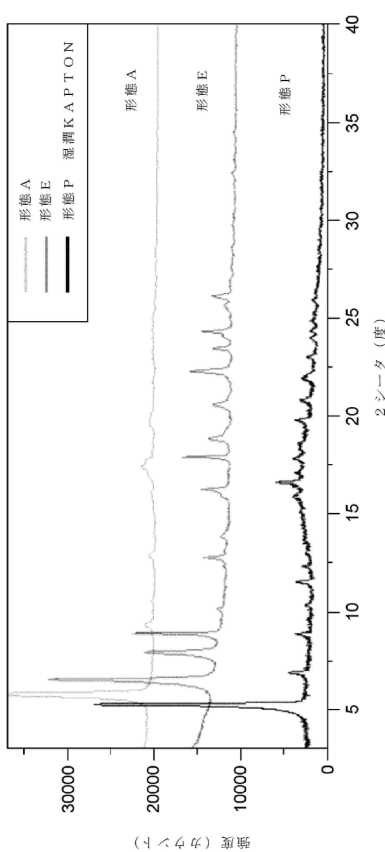


図 6 A

10

20

30

40

50

【図 6 B】

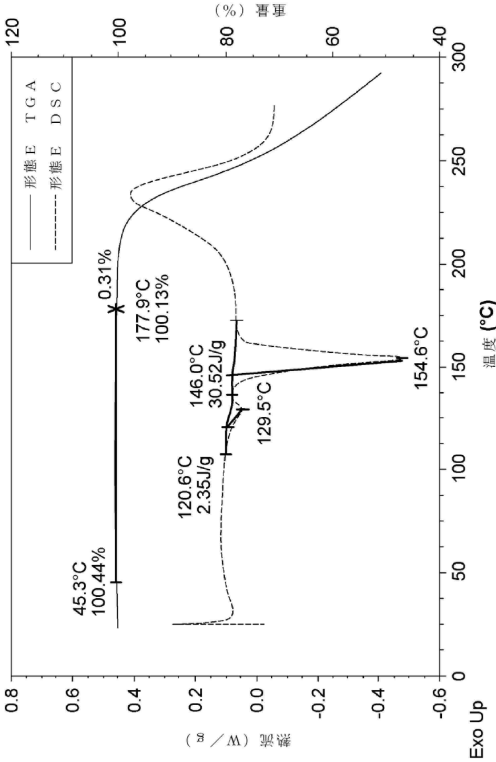


図 6 B

【図 6 C】

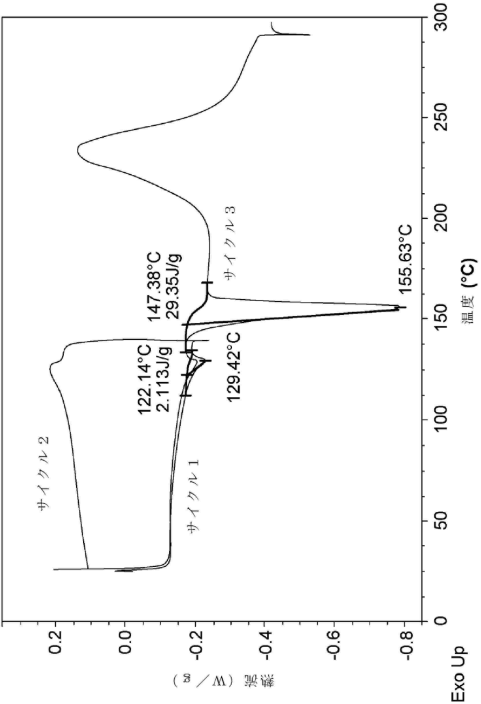


図 6 C

【図 7 A】

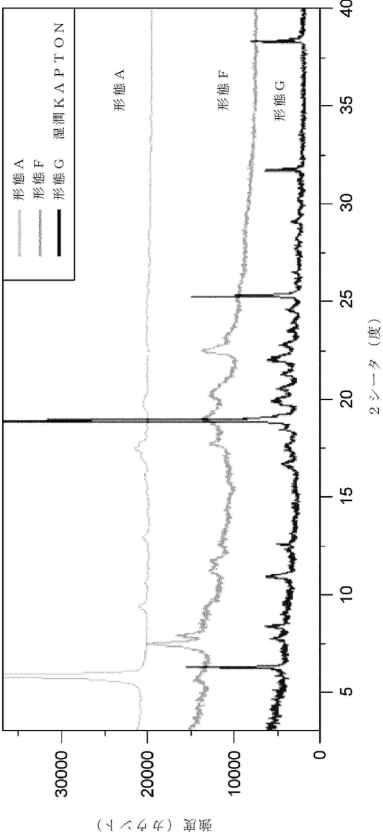


図 7 A

【図 7 B】

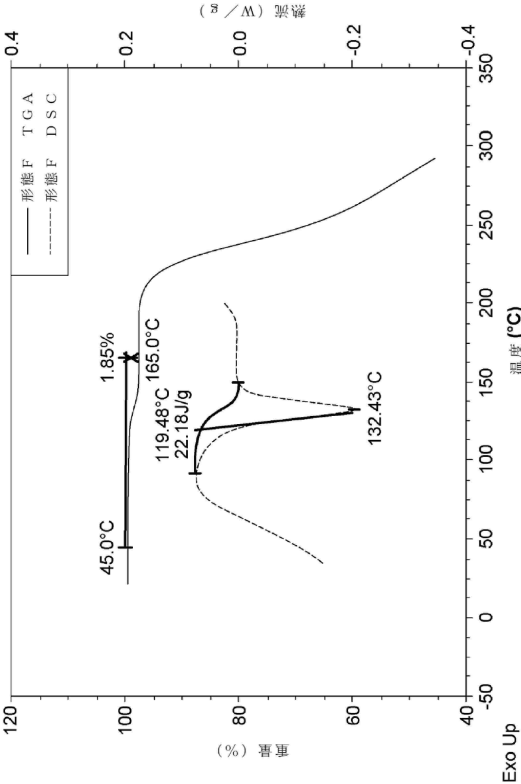


図 7 B

10

20

30

40

50

【図 8 A】

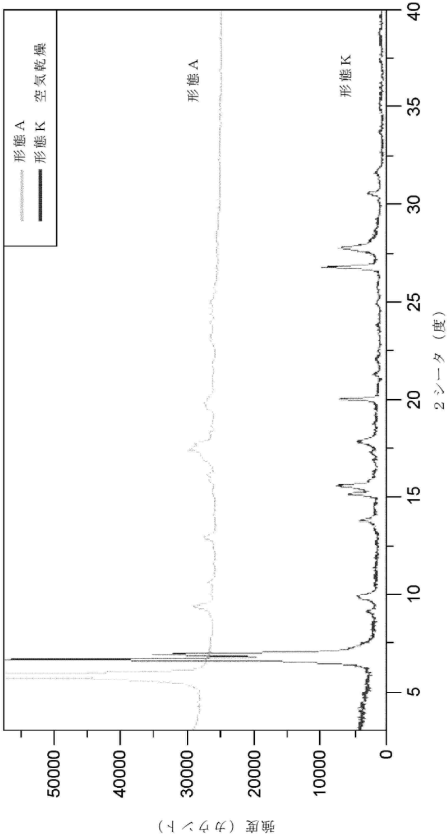


図 8 A

【図 8 B】

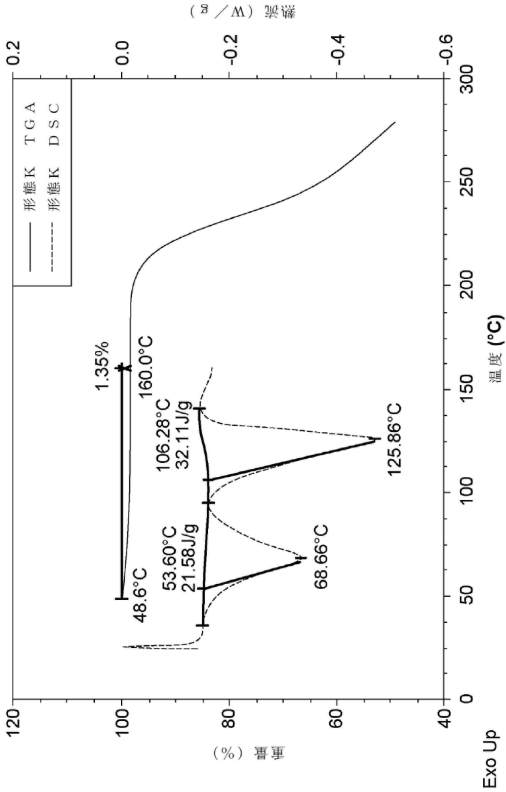


図 8 B

【図 8 C】

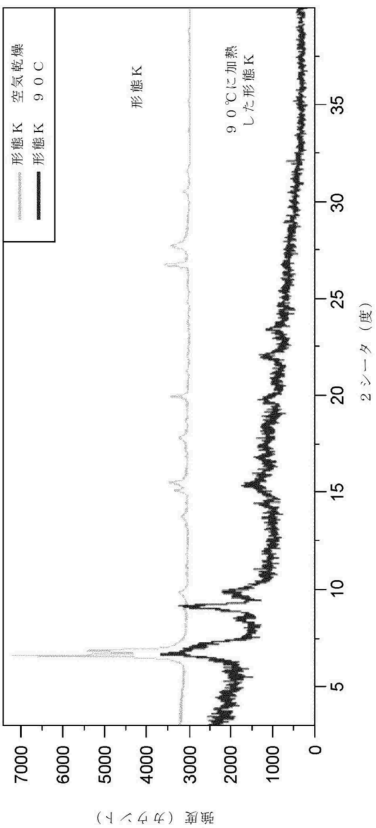


図 8 C

【図 9 A】

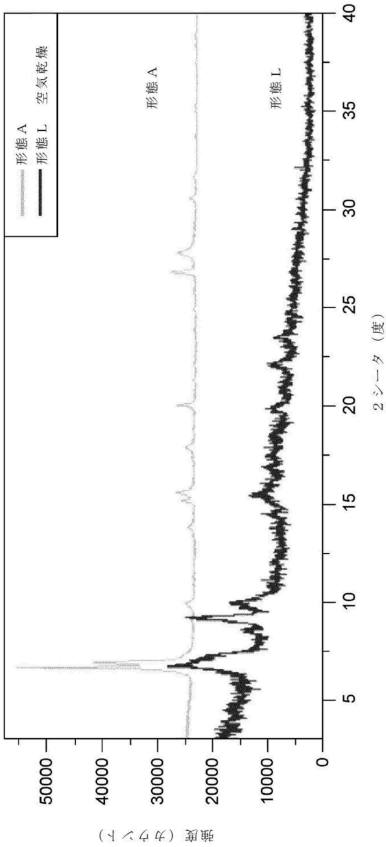


図 9 A

10

20

30

40

50

【図 9 B】

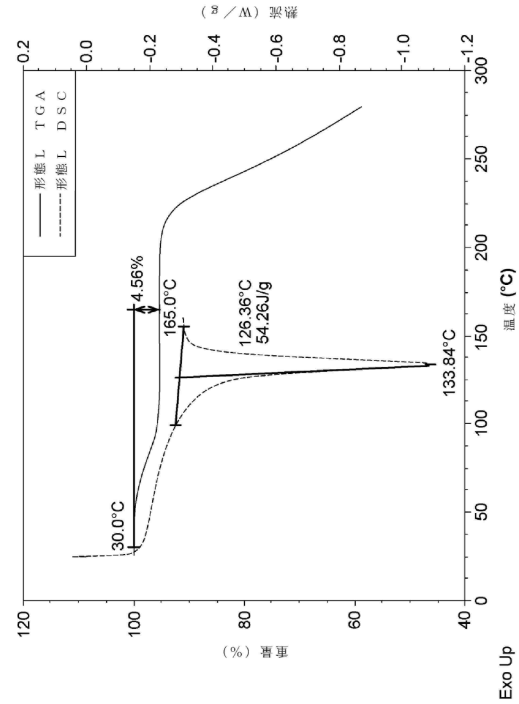


図 9 B

【図 10 A】

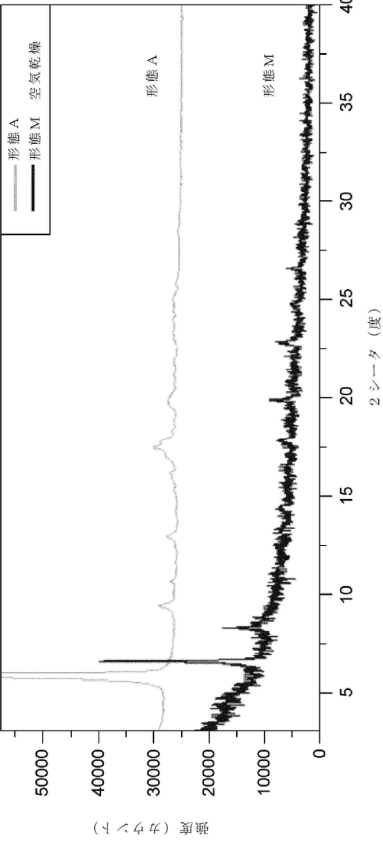


図 10 A

【図 10 B】

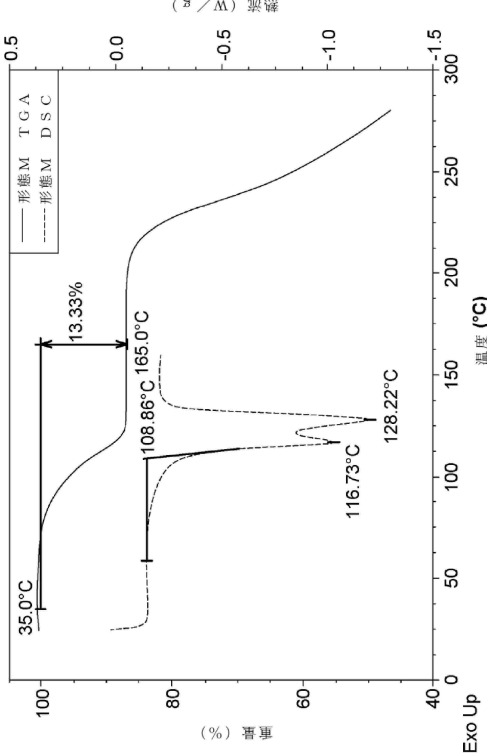


図 10 B

【図 11 A】

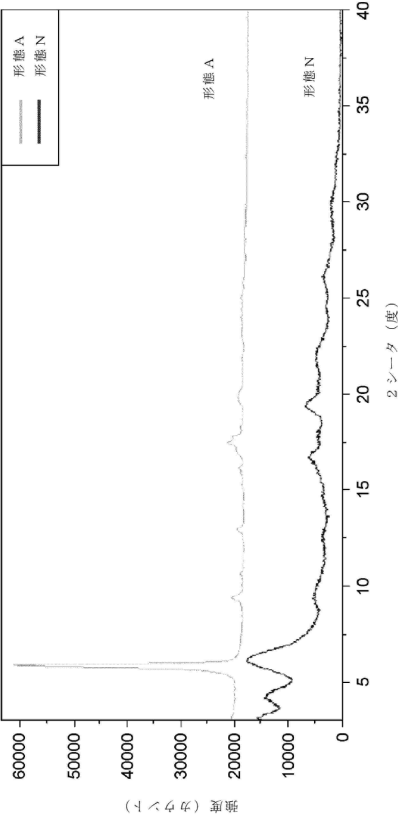


図 11 A

10

20

30

40

50

【図 1 1 B】

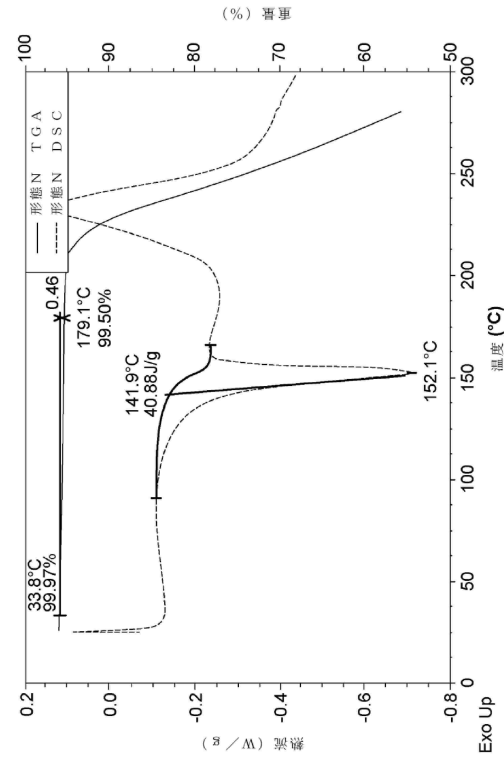


図 1 1 B

【図 1 2 A】

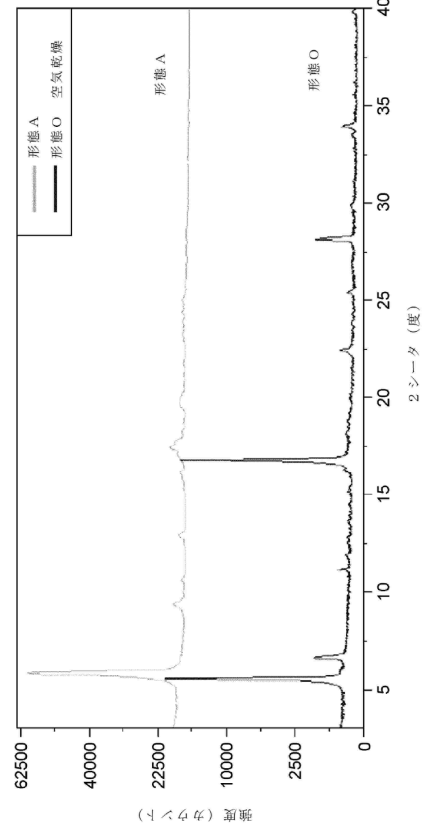


図 1 2 A

【図 1 2 B】

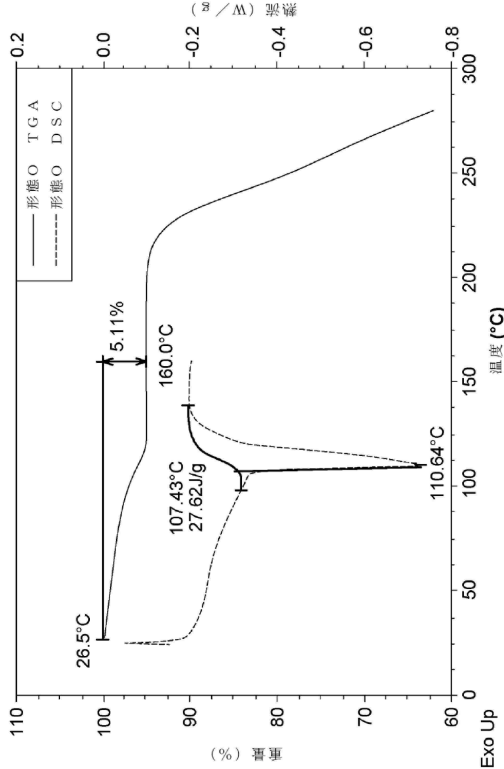


図 1 2 B

【図 1 3 A】

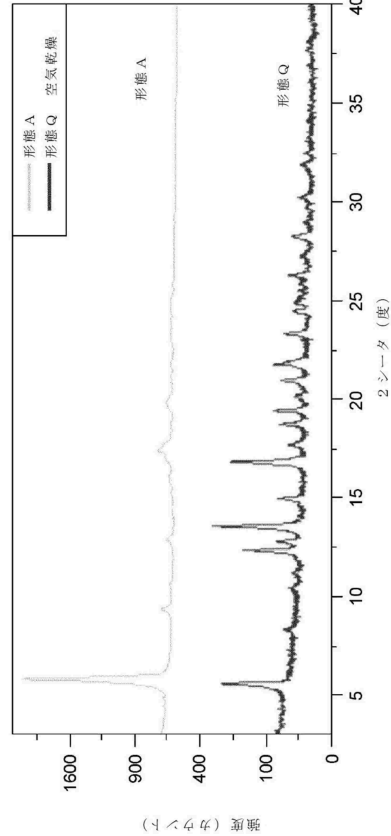


図 1 3 A

10

20

30

40

50

【図 1 3 B】

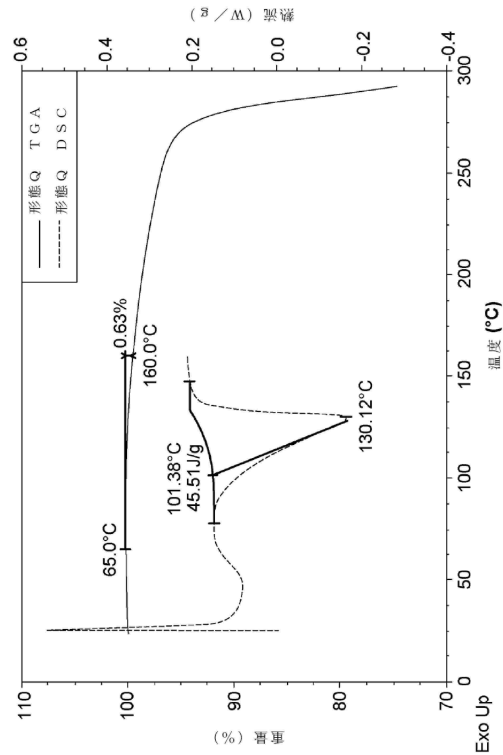


図 1 3 B

【図 1 4】

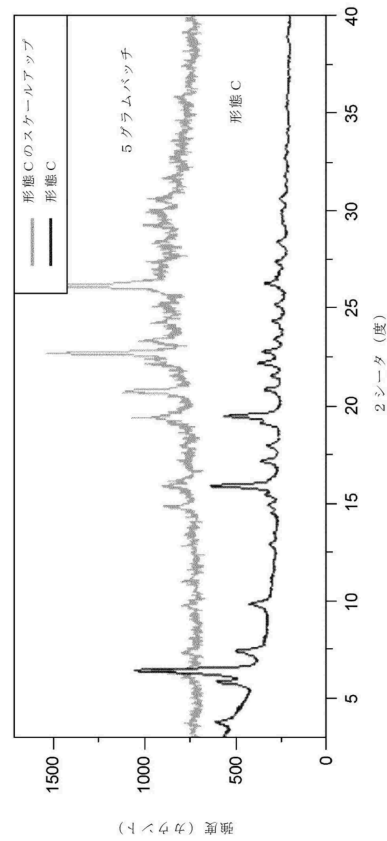


図 1 4

【図 1 5】

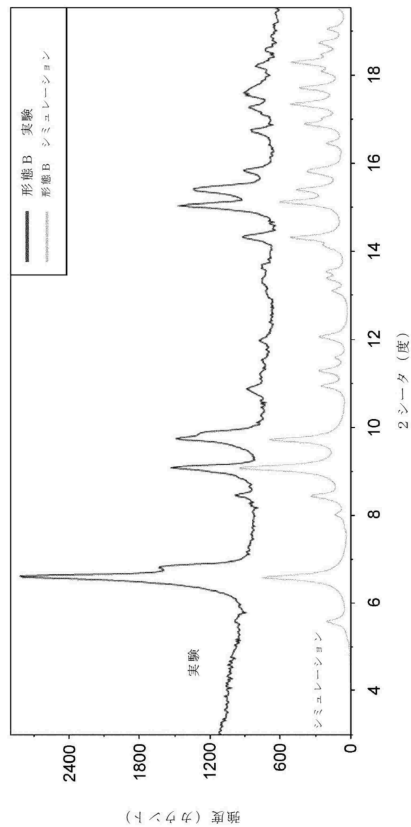


図 1 5

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2023/050163
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07D 231/06 (2006.01), A61K 31/415 (2006.01), A61P 1/16 (2006.01), A61P 3/04 (2006.01), A61P 3/10 (2006.01) CPC: C07D 231/06 (2022.08), A61K 31/415 (2020.01), A61P 1/16 (2020.01), A61P 3/04 (2020.01), A61P 3/10 (2020.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) CPC: C07D 231/06 (2022.08), A61K 31/415 (2020.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN (CAS Registry, CAPlus); Questel-Orbit; Scopus; Medline; Google Scholar Search terms: MRI-1891, cannabinoid, crystalline, polymorph		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, D	Liu, Ziyi et al. "Functional Selectivity of a Biased Cannabinoid-1 Receptor (CB1R) Antagonist" ACS Pharmacology and Translational Science, 4(3):1175-1187, 11 June 2021 (11-06-2021) American Chemical Society DOI: 10.1021/acspsci.1c00048 Supporting Information: https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acspsci.1c00048/suppl_file/pt1c00048_si_001.pdf	1-65
A	WO 2016/196646 A1 (KUNOS, George et al.) 8 December 2016 (08-12-2016) (page 54, compound 72; Figure 10D)	1-65
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* "A" "D" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 06 April 2023 (06-04-2023)		Date of mailing of the international search report 04 May 2023 (04-05-2023)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer May Ling Nung (819) 639-9347

International application No.
PCT/CA2023/050163

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2016196646A1	08 December 2016 (08-12-2016)	WO2016196646A8	05 January 2017 (05-01-2017)
		CA2889697A1	22 May 2014 (22-05-2014)
		CA2889697C	14 March 2023 (14-03-2023)
		CN104884057A	02 September 2015 (02-09-2015)
		CN104884057B	20 August 2019 (20-08-2019)
		CN108699043A	23 October 2018 (23-10-2018)
		EP2919779A1	23 September 2015 (23-09-2015)
		EP2919779B1	06 January 2021 (06-01-2021)
		EP3303325A1	11 April 2018 (11-04-2018)
		EP3423448A1	09 January 2019 (09-01-2019)
		IN3733DEN2015A	18 September 2015 (18-09-2015)
		JP2015536997A	24 December 2015 (24-12-2015)
		JP6272626B2	31 January 2018 (31-01-2018)
		US2016039766A1	11 February 2016 (11-02-2016)
		US9765031B2	19 September 2017 (19-09-2017)
		US2018022706A1	25 January 2018 (25-01-2018)
		US10683270B2	16 June 2020 (16-06-2020)
		US2018022705A1	25 January 2018 (25-01-2018)
		US10787419B2	29 September 2020 (29-09-2020)
		US2016257654A1	08 September 2016 (08-09-2016)
		US11155521B2	26 October 2021 (26-10-2021)
		US2020331861A1	22 October 2020 (22-10-2020)
		US11485709B2	01 November 2022 (01-11-2022)
		US2018273485A1	27 September 2018 (27-09-2018)
		US2019352268A1	21 November 2019 (21-11-2019)
		WO2014078309A1	22 May 2014 (22-05-2014)
		WO2014078309A8	21 May 2015 (21-05-2015)
		WO2017151802A1	08 September 2017 (08-09-2017)

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 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	

(54)【発明の名称】 メチリデン} アミノ] メタンイミドイル} アセトアミドの結晶形態

,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,C O,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,I R,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,MW,MX ,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV, SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ミトゥルクマール・パテル

アメリカ合衆国・ニュージャージー・0 8 5 1 2・クランベリー・イーストパーク・ブルバード・3 0 0 0・ビー・スイート・5 0 0

(72)発明者 ジュン・ジョウ

中華人民共和国・ホンコン・カウルーン・ティーエステー・カントン・ロード・5・オーシャン・センター・ハーバー・シティ・フラット／アールエム・8 2 6・8／エフ

(72)発明者 チェン・チェン

中華人民共和国・ホンコン・カウルーン・ティーエステー・カントン・ロード・5・オーシャン・センター・ハーバー・シティ・フラット／アールエム・8 2 6・8／エフ

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 GA15 GA16 MA01 MA04 MA23 MA35

MA37 MA41 MA52 NA14 ZA15 ZA33 ZA36 ZA42 ZA59 ZA66 ZA70
ZA75 ZA81 ZA96 ZB21 ZB26 ZC31 ZC33 ZC35