

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6982748号
(P6982748)

(45) 発行日 令和3年12月17日(2021.12.17)

(24) 登録日 令和3年11月25日(2021.11.25)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/444	(2006.01)	A 61 K 31/444
A 61 P 19/02	(2006.01)	A 61 P 19/02
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00
A 61 P 29/00	(2006.01)	A 61 P 29/00

105

請求項の数 4 (全 157 頁)

(21) 出願番号	特願2018-523022 (P2018-523022)
(86) (22) 出願日	平成28年11月7日 (2016.11.7)
(65) 公表番号	特表2018-538258 (P2018-538258A)
(43) 公表日	平成30年12月27日 (2018.12.27)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/060856
(87) 國際公開番号	W02017/079759
(87) 國際公開日	平成29年5月11日 (2017.5.11)
審査請求日	令和1年11月6日 (2019.11.6)
(31) 優先権主張番号	62/252,332
(32) 優先日	平成27年11月6日 (2015.11.6)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31) 優先権主張番号	62/303,168
(32) 優先日	平成28年3月3日 (2016.3.3)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	521464167 バイオスプライス セラピューティクス インコーポレイテッド アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州 サンディエゴ タウン センター ドライブ 9360
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊

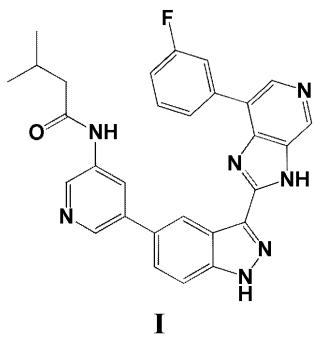
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-(1H-インダゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンおよびそれらの抗炎症的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:



10

またはその薬学的に許容される塩を含む、対象における変形性関節症に伴う炎症を処置するための薬学的組成物であって、

該式(I)の化合物は、1重量%~20重量%の水を有し、かつ² 値 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、および 18.5 ± 0.2 にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態1の非化学量論的水和物として、および² 値 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、および 21.1 ± 0.2 にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態9として存在しており、

該組成物中の該式(I)の化合物の少なくとも50重量%が形態1であり、

20

形態9の量が、該組成物中の該式(I)の化合物の量の5重量%未満である、
薬学的組成物。

【請求項2】

式(I)の化合物の投与が、対象において炎症に関連するバイオマーカーの量の減少を生じさせる、請求項1項記載の薬学的組成物。

【請求項3】

バイオマーカーが炎症性サイトカインである、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項4】

炎症性サイトカインがIL-1、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10
、IL-12/IL23p40、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-23、TNF 10
、IFN-、CXCL1、CD38、CD40、CD69、IgG、IP-10、L-17A、MCP-1、PGE2、sIL-2、およ
びsIL-6からなる群より選択される、請求項3記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は2015年11月6日出願の米国仮出願第62/252,332号および2016年3月3日出願の米国仮出願第62/303,168号の恩典を主張するものであり、いずれもその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

技術分野

本出願は、炎症を伴う疾患または障害を処置するための方法に関する。提供される方法は、薬学的に許容される塩を含むインダゾール化合物の投与を含む。

【背景技術】

【0003】

背景

炎症は、傷害または刺激に対する体組織の応答である。したがって、炎症は、物理的、化学的、または生物学的作用物質により引き起こされる傷害または異常刺激に応答する患部血管および隣接組織の細胞反応および化学反応の基本的で類型的な複合反応である。炎症は、通常は傷害部位において体液および血液細胞の蓄積を生じさせ、通常は治癒過程である。しかし、炎症は、通常は炎症の正常な進行が機能しないことを通じて、害を引き起こすことがある。炎症性疾患は、炎症に付随する疾患、炎症を特徴とする疾患、炎症を引き起こす疾患、炎症により生じる疾患、または炎症に影響される疾患である。

【発明の概要】

【0004】

概要

その必要がある対象において炎症性疾患または炎症性障害を処置するための組成物および方法が提供される。

【0005】

本明細書に開示されるいくつかの態様は、インダゾールコアを含む化合物を含む。本明細書に開示される他の態様は、これらの化合物を使用する薬学的組成物および処置方法を含む。

【0006】

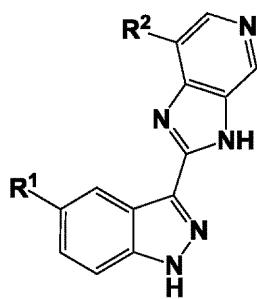
本明細書に開示される一態様は、その必要がある対象に式(I)の化合物

10

20

30

40

**I**

ならびにそのプロドラッグおよび薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、該対象において炎症を伴う疾患または障害を処置する方法を含む。 10

【0007】

式(I)のいくつかの態様では、

R¹は-ヘテロアリールR³R⁴であり；

R²はH、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、および-アリールR⁷からなる群より選択され；

R³はH、-ヘテロシクリルR⁸、-NHC(=O)R⁹、-NHSO₂R¹⁰、-NR¹¹R¹²、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群より選択されるが；

但し、R²およびR³の両方が水素であることはなく；

R⁴は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~3個の置換基であり； 20

各R⁵は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、-C(=O)R¹¹、アミノ、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~4個の置換基であり；

各R⁶は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり；

各R⁷は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、アミノ、-(C₁~₆アルキル)NHSO₂R¹¹、-NR¹²(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり；

R⁸は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり； 30

R⁹はC₁~₉アルキル、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、-アリールR⁷、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され；

R¹⁰はC₁~₉アルキル、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、-アリールR⁷、および-カルボシクリルR¹⁴からなる群より選択され；

各R¹¹は独立してC₁~₆アルキルより選択され；

各R¹²は独立してHおよびC₁~₆アルキルからなる群より選択され；

各R¹³およびR¹⁴は任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成し；

各R¹⁵は独立してHおよびC₁~₆アルキルからなる群より選択され；

R¹⁶は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基である。 40

【0008】

式(I)のいくつかの態様では、

R¹は-ヘテロアリールR³R⁴であり；

R²は-アリールR⁷であり；

R³は-NHC(=O)R⁹であり；

R⁴はHであり；

各R⁷は独立して、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、-(C₁~₆アルキル)NHSO₂R¹¹、-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²、および-NR¹²(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~2個の置換基であり； 50

R^9 は-($C_{1\sim 6}$ アルキル)、-アリール、-カルボシクリル、および- CH_2 カルボシクリルからなる群より選択され；

各 R^{11} は独立して-($C_{1\sim 6}$ アルキル)より選択され；

各 R^{12} は独立してHおよび-($C_{1\sim 6}$ アルキル)からなる群より選択され；

各 R^{11} および R^{12} は任意で連結されて4~6員ヘテロシクリル環を形成する。

【0009】

いくつかの態様は、式(I)の化合物の立体異性体および薬学的に許容される塩を含む。

【0010】

いくつかの態様は、式(I)の化合物の多形を含む。

【0011】

本開示のいくつかの態様は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、薬学的組成物を含む。

【0012】

本明細書において提供される化合物および組成物で処置可能な疾患または障害の非限定的な例としては、尋常性ざ瘡、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、がん関連炎症、セリアック病、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、HIVおよびAIDS、過敏症、白血球欠損症(チェディアック・東症候群、ならびに結核、ハンセン病、サルコイドーシス、および珪肺症などの慢性肉芽腫症を含むがそれに限定されない)、ミオパチー、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、移植拒絶反応、血管炎、化膿性汗腺炎、憩室炎、間質性膀胱炎、肺炎症、COPD、感染後炎症、疼痛、皮膚炎、腎炎、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、慢性気管支炎、強皮症、ループス、多発性筋炎、虫垂炎、潰瘍、シェーグレン症候群、ライター症候群、乾癬、眼窩炎症性疾患、血栓性疾患、ならびに、アトピー性皮膚炎および接触皮膚炎を含む、ツタウルシ、花粉、虫刺され、および特定の食物などの環境刺激に対するアレルギー応答が挙げられるがそれに限定されない。

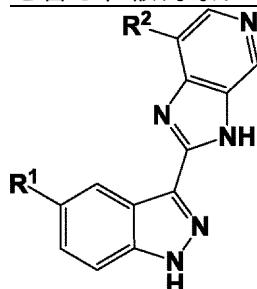
【0013】

対象に治療有効量の本明細書において提供される式(I)の化合物を投与する段階を含む、該対象において炎症性疾患または炎症性障害に関連するバイオマーカーの量を減少させる方法も、本明細書において提供される。

【0014】

[本発明1001]

その必要がある対象に式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、該対象において炎症を伴う疾患または障害を処置する方法：



I

式中、

R^1 は-ヘテロアリール R^3R^4 であり；

R^2 はH、-ヘテロアリール R^5 、-ヘテロシクリル R^6 、および-アリール R^7 からなる群より選択され；

R^3 はH、-ヘテロシクリル R^8 、-NHC(=O) R^9 、-NHSO₂ R^{10} 、-NR¹¹ R^{12} 、および-($C_{1\sim 6}$ アルキル)NR¹¹ R^{12} からなる群より選択されるが；

但し、 R^2 および R^3 の両方が水素であることはなく；

R^4 は、H、 $C_{1\sim 9}$ アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よ

10

20

30

40

50

りそれぞれ選択される1~3個の置換基であり；

各R⁵は独立して、H、C_{1~9}アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、-C(=O)R¹¹、アミノ、および-(C_{1~6}アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~4個の置換基であり；

各R⁶は独立して、H、C_{1~9}アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり；

各R⁷は独立して、H、C_{1~9}アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、アミノ、-(C_{1~6}アルキル)NHSO₂R¹¹、-NR¹²(C_{1~6}アルキル)NR¹¹R¹²、および-(C_{1~6}アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり；

R⁸は、H、C_{1~9}アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり；

10

R⁹はC_{1~9}アルキル、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、-アリールR⁷、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され；

R¹⁰はC_{1~9}アルキル、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、-アリールR⁷、および-カルボシクリルR¹⁴からなる群より選択され；

各R¹¹は独立してC_{1~6}アルキルより選択され；

各R¹²は独立してHおよびC_{1~6}アルキルからなる群より選択され；

各R¹³は独立してHおよびC_{1~6}アルキルからなる群より選択され；

R¹⁴は、H、C_{1~9}アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基である。

20

[本発明1002]

R¹がピリジンR³R⁴である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

R¹がピリジン-3-イルR³R⁴である、本発明1002の方法。

[本発明1004]

R³が-(C_{1~6}アルキル)NR¹¹R¹²である、本発明1003の方法。

[本発明1005]

R³が-(C_{1~2}アルキル)NR¹¹R¹²であり、R¹¹が-(C_{1~2}アルキル)であり、R¹²が-(C_{1~2}アルキル)であり、R⁴がHである、本発明1004の方法。

30

[本発明1006]

R¹¹およびR¹²が任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成し、R⁴がHである、本発明1004の方法。

[本発明1007]

5員または6員ヘテロシクリル環が1~2個のフッ素で置換されている、本発明1006の方法。

[本発明1008]

R³が-NHC(=O)R⁹である、本発明1003の方法。

[本発明1009]

R⁴がHであり、R⁹が-(C_{2~5}アルキル)、フェニル、-カルボシクリル、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択される、本発明1008の方法。

40

[本発明1010]

R⁹が-(C_{2~5}アルキル)である、本発明1009の方法。

[本発明1011]

R³が-NHSO₂R¹⁰である、本発明1003の方法。

[本発明1012]

R⁴がHであり、R¹⁰が-(C_{1~4}アルキル)およびフェニルからなる群より選択される、本発明1011の方法。

[本発明1013]

R³が-ヘテロシクリルR⁸である、本発明1003の方法。

50

[本発明1014]

R⁴がHであり、ヘテロシクリルがモルホリン、ピペラジン、およびピペリジンからなる群より選択される、本発明1013の方法。

[本発明1015]

R³がHであり、R⁴がアミノである、本発明1003の方法。

[本発明1016]

R²が-ヘテロアリールR⁵である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

R²が-ピリジン-3-イルR⁵である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1018]

R²が-ピリジン-3-イルR⁵であり、R⁵が1～2個のフッ素原子である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

10

[本発明1019]

R²がチオフェンR⁵である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1020]

R²が-ヘテロシクリルR⁶である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1021]

R²が-ヘテロシクリルR⁶であり、R⁶がH、F、および-(C₁～₄アルキル)からなる群より選択され、ヘテロシクリルがモルホリン、ピペラジン、およびピペリジンからなる群より選択される、本発明1003～1015のいずれかの方法。

20

[本発明1022]

R²が-アリールR⁷である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1023]

R²が-フェニルR⁷であり、R⁷が1～2個のハロゲン化物である、本発明1022の方法。

[本発明1024]

R⁷がフルオロである、本発明1023の方法。

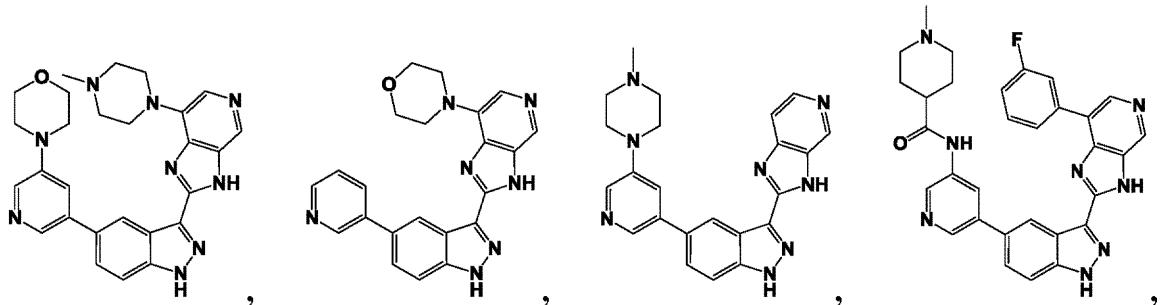
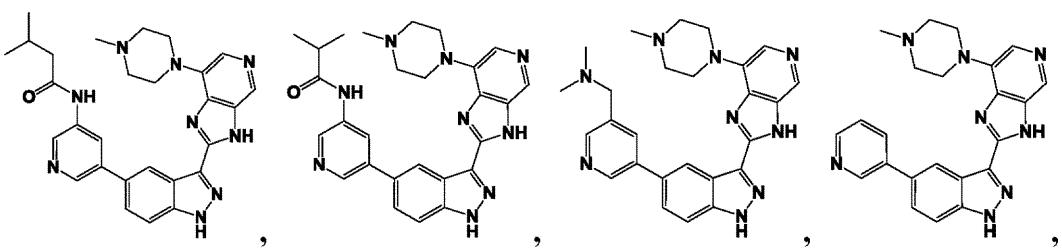
[本発明1025]

R²が-フェニルR⁷であり、R⁷が1個のフッ素原子と-NR¹²(C₁～₆アルキル)NR¹¹R¹²または-(C₁～₆アルキル)NHSO₂R¹¹とからなる2個の置換基である、本発明1022の方法。

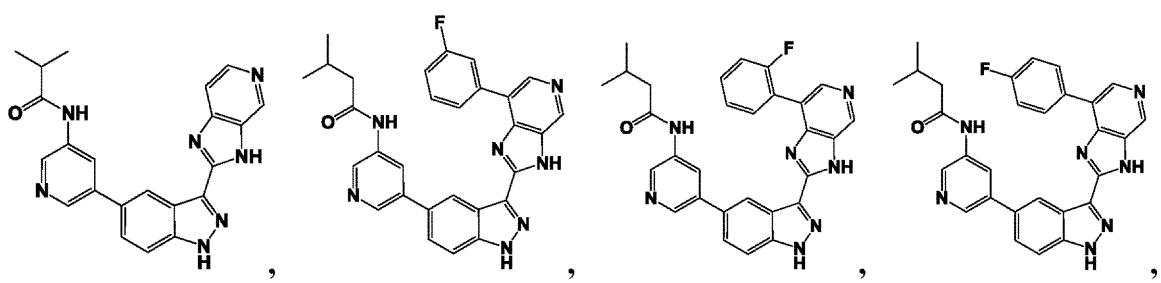
[本発明1026]

30

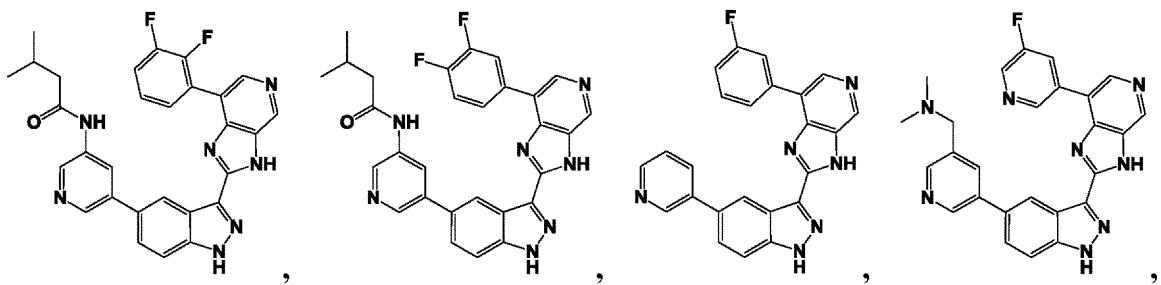
式(1)の化合物が以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、本発明1001の方法：



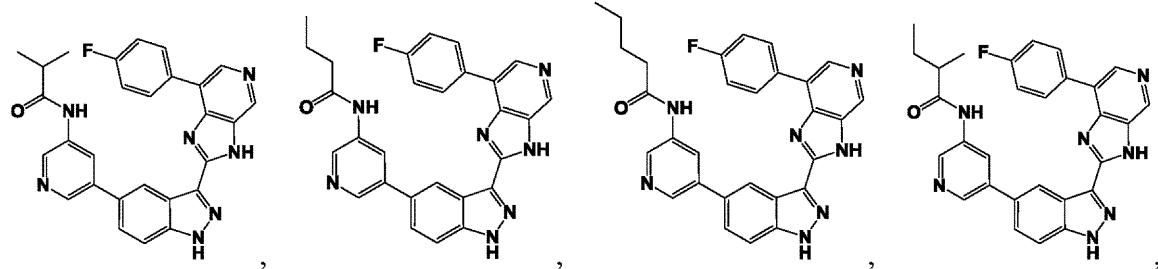
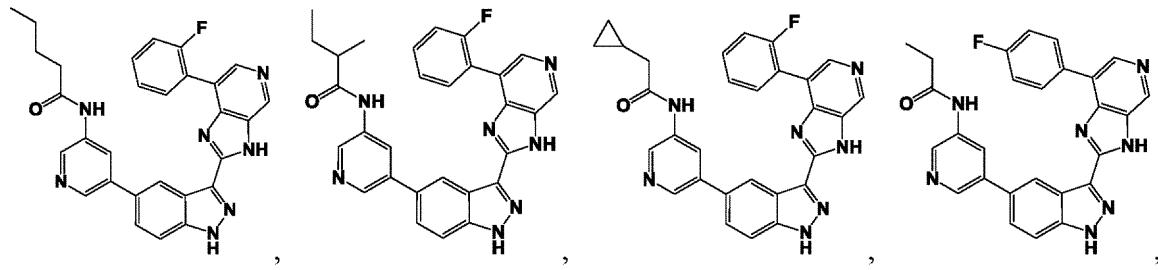
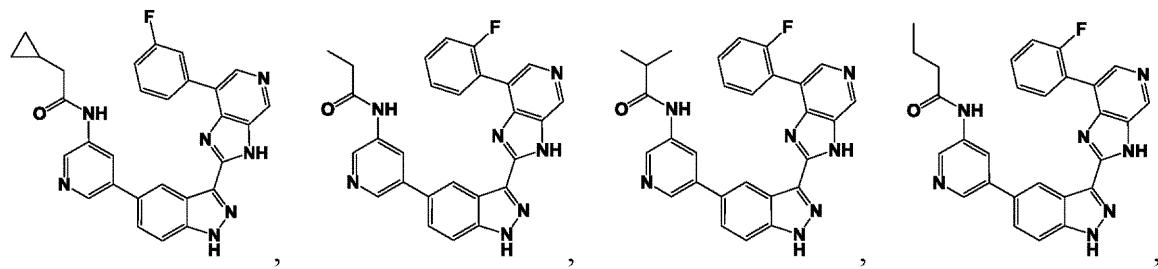
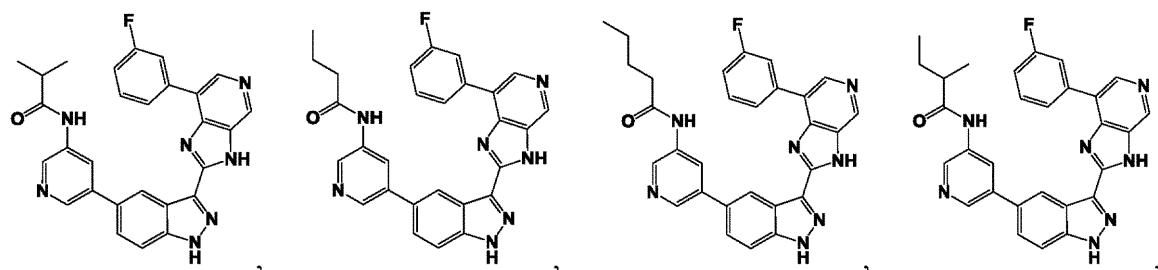
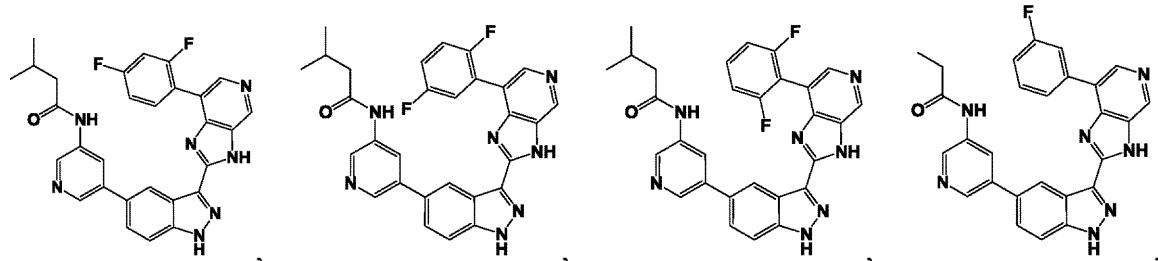
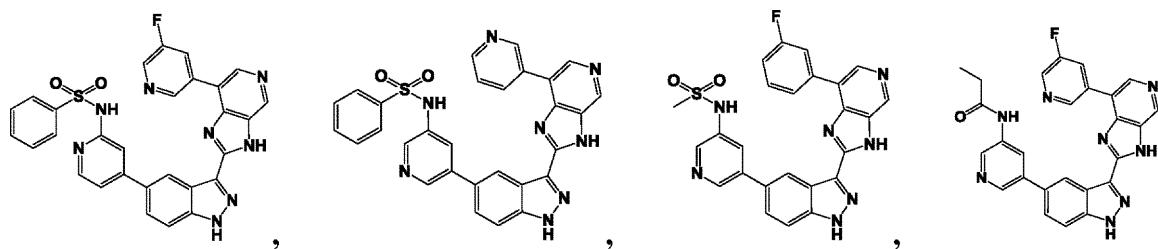
10



20



30

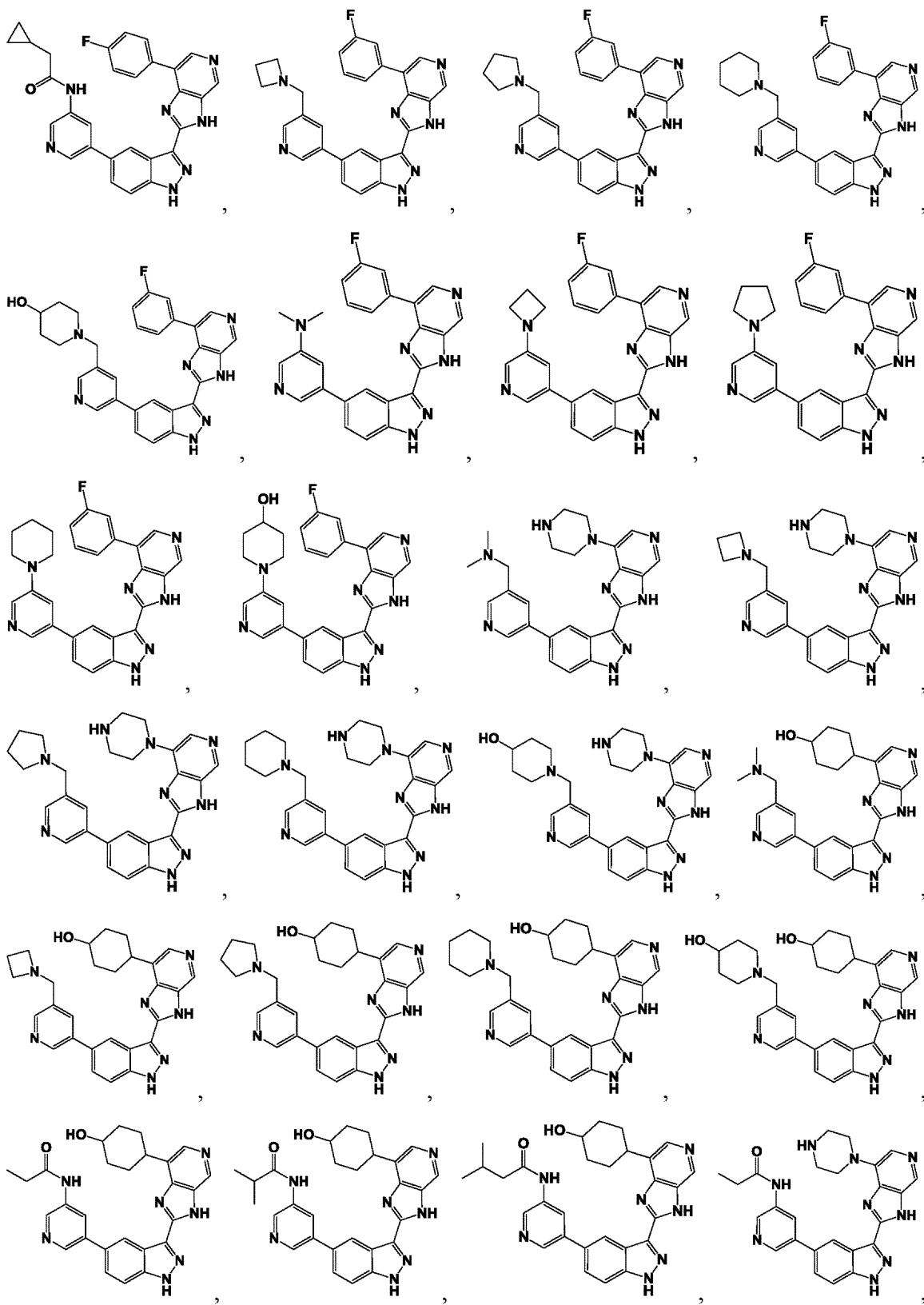


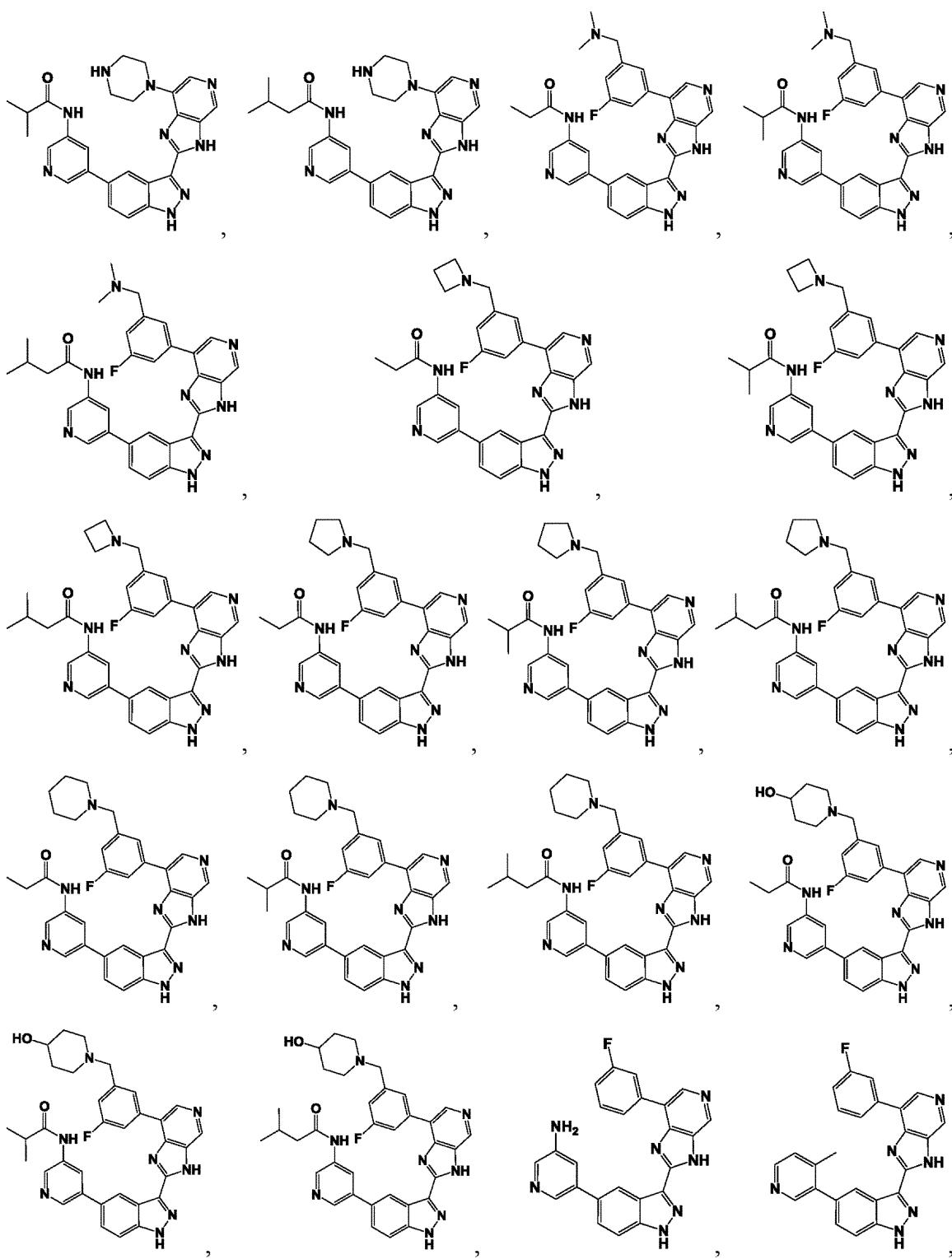
10

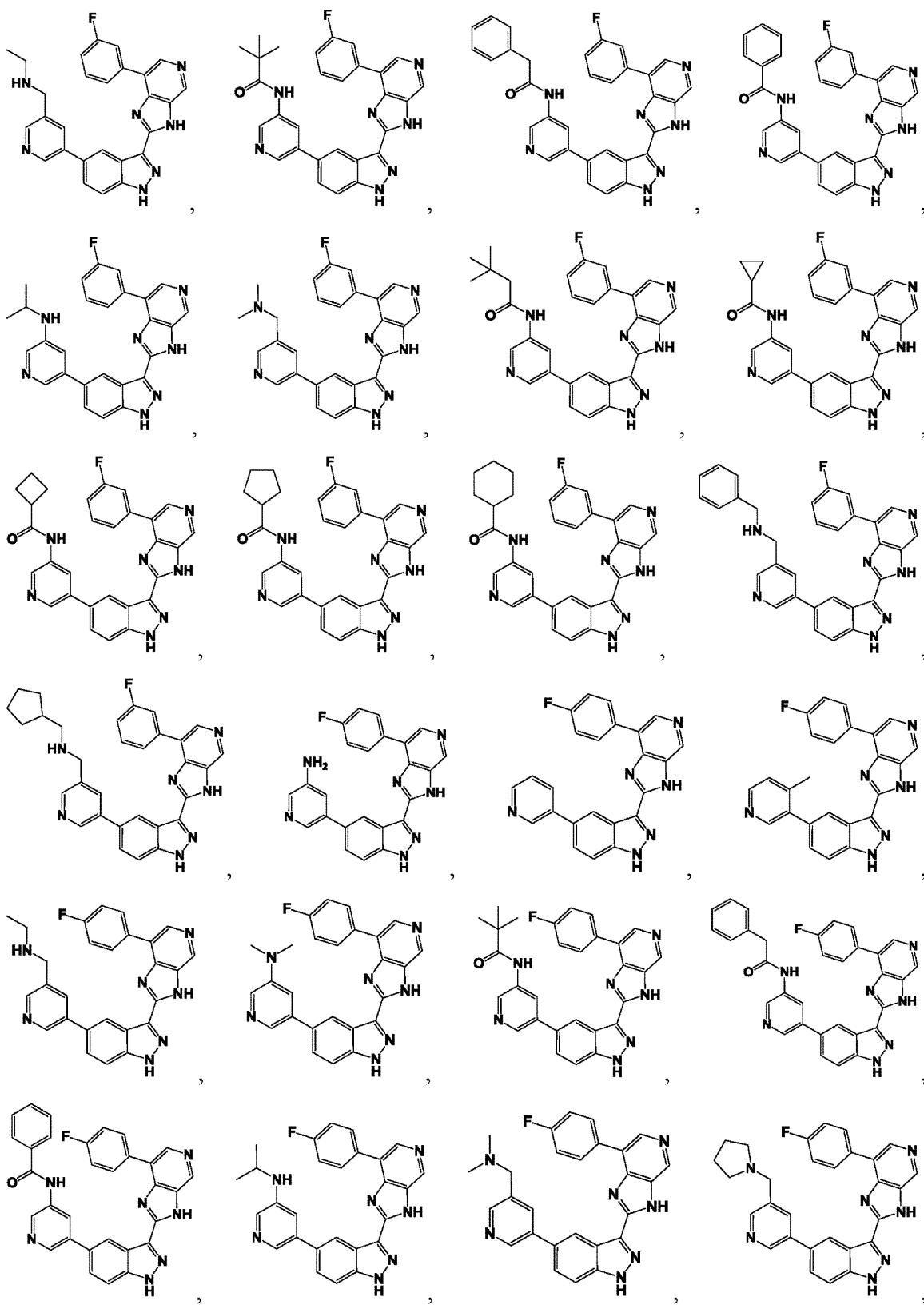
20

30

40





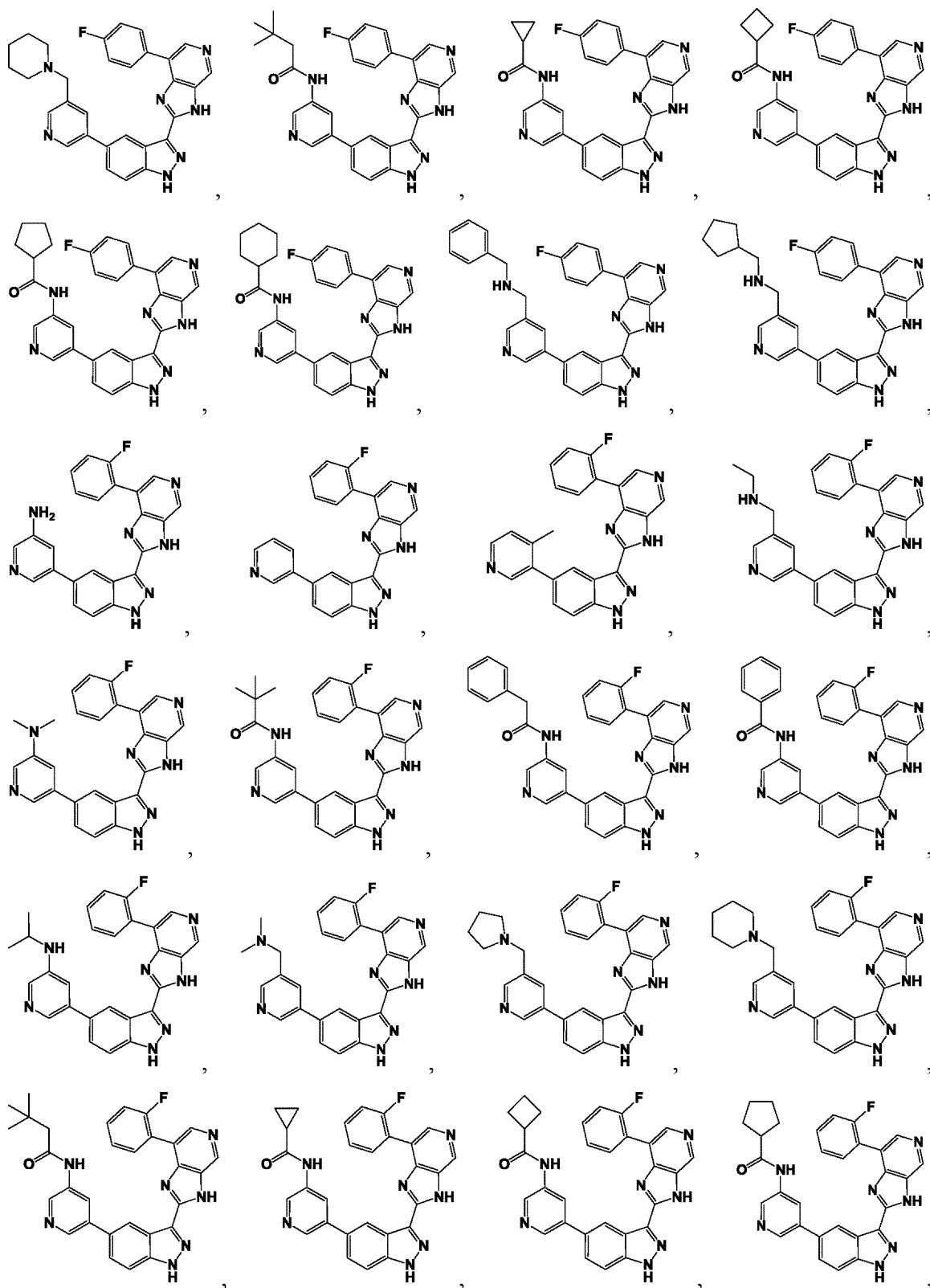


10

20

30

40

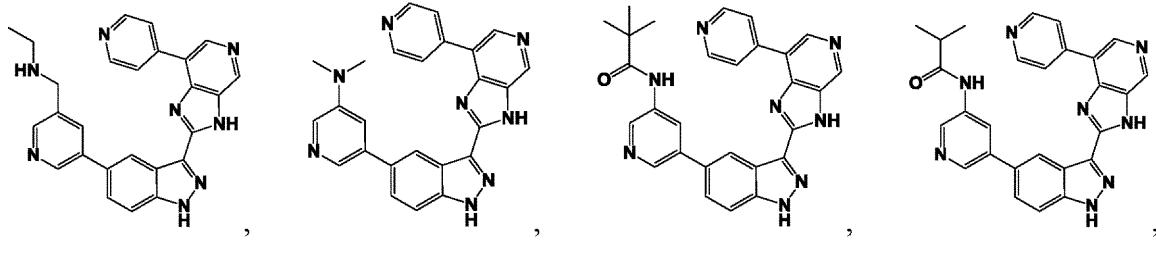
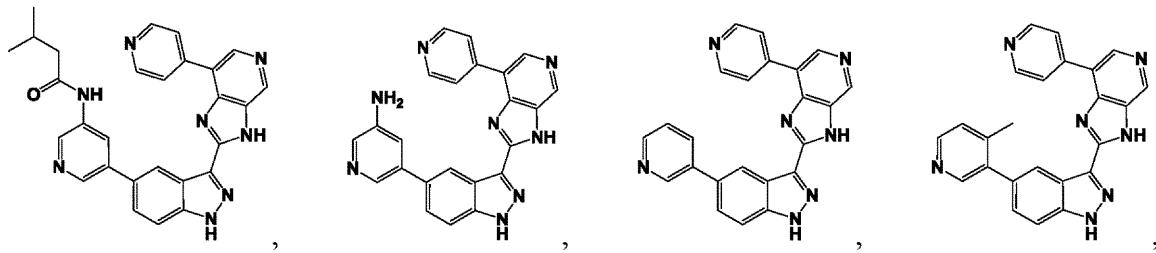
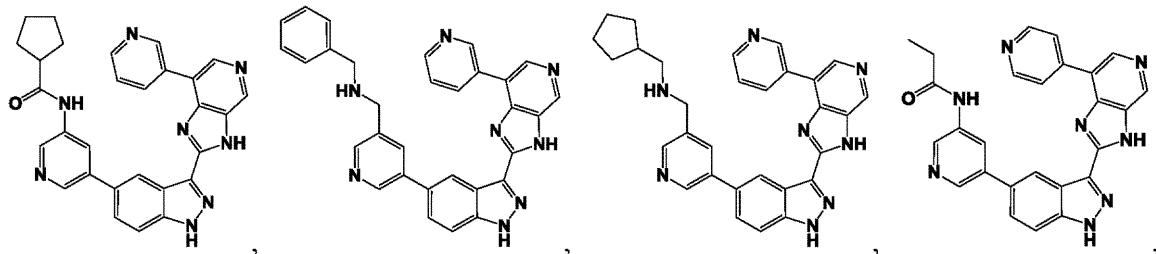
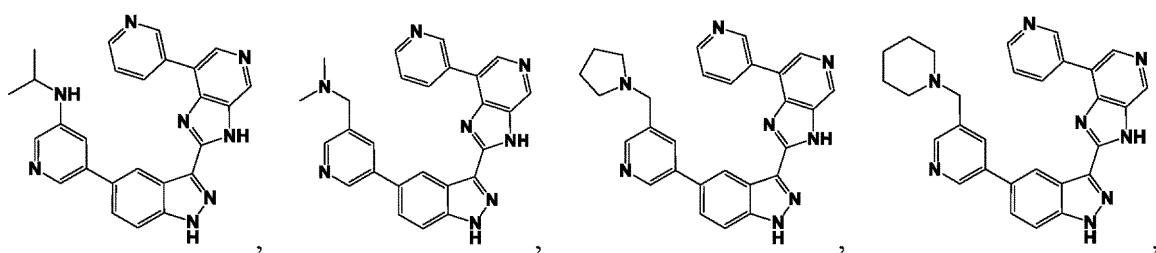
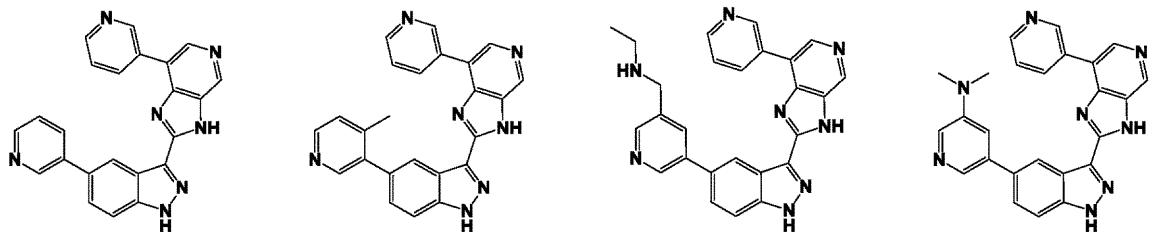
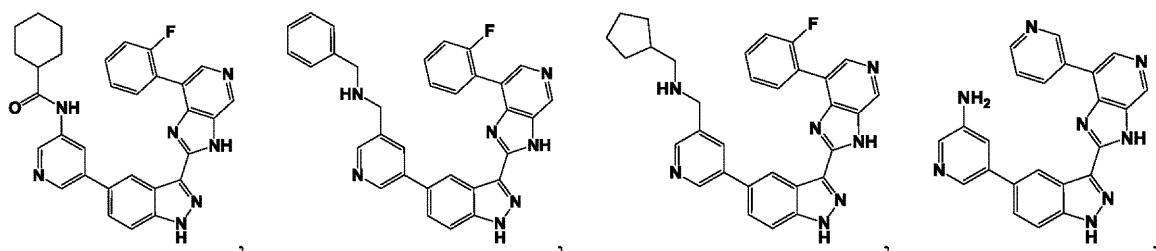


10

20

30

40

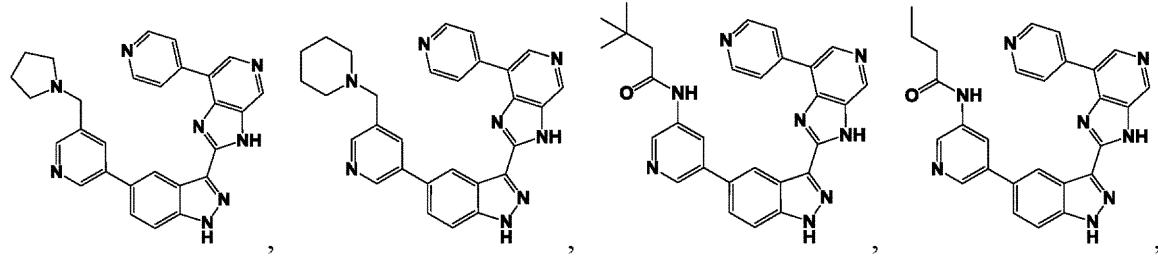
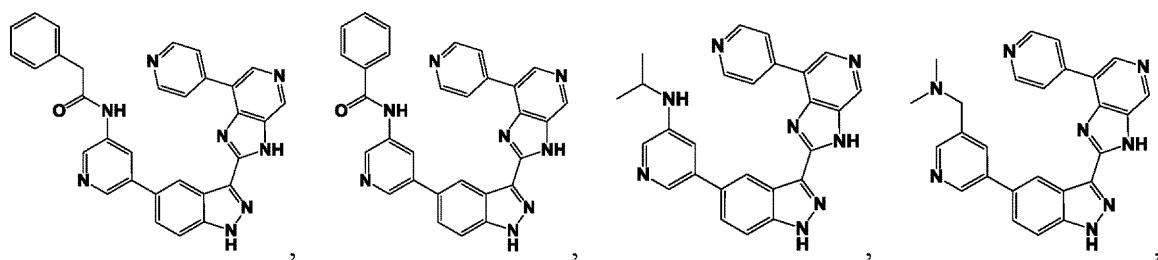


10

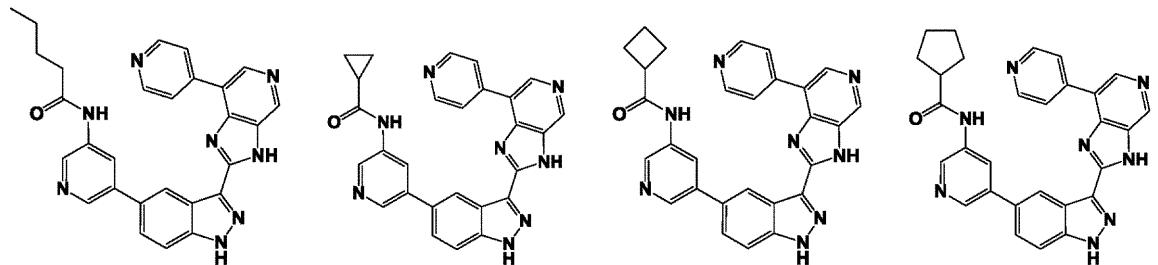
20

30

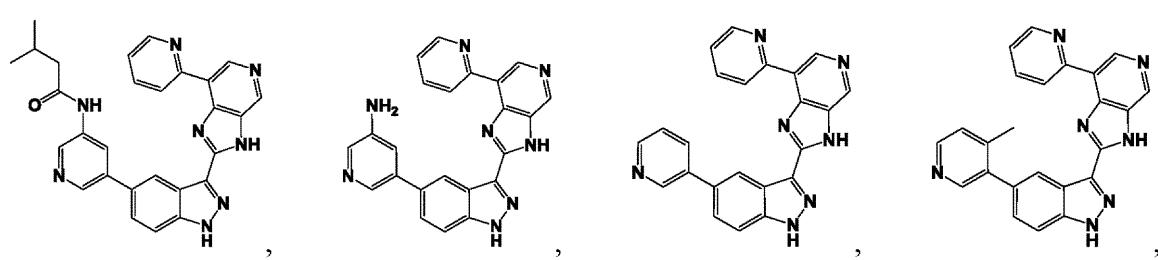
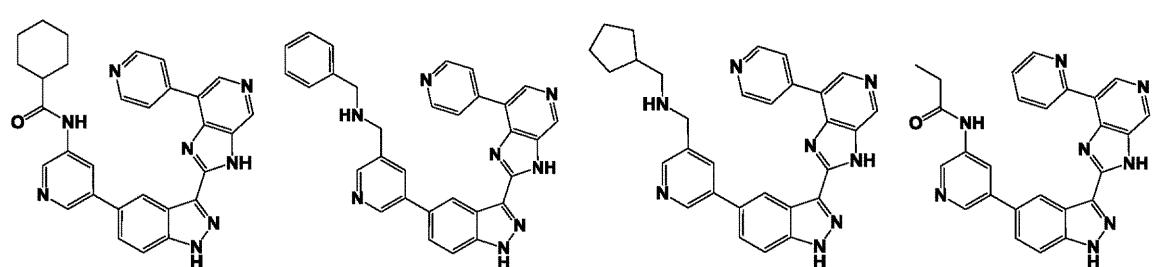
40



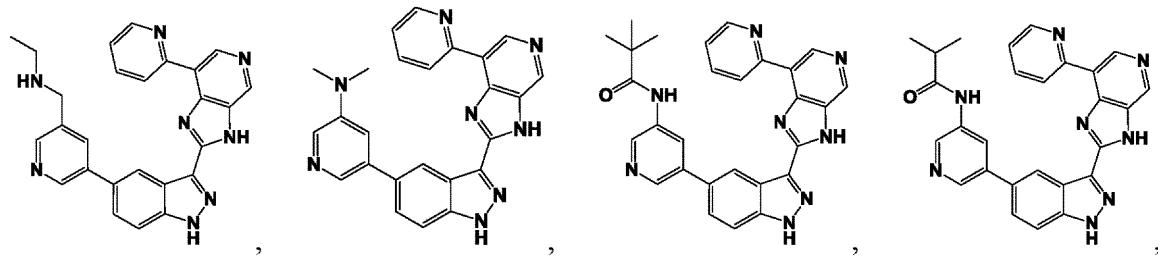
10



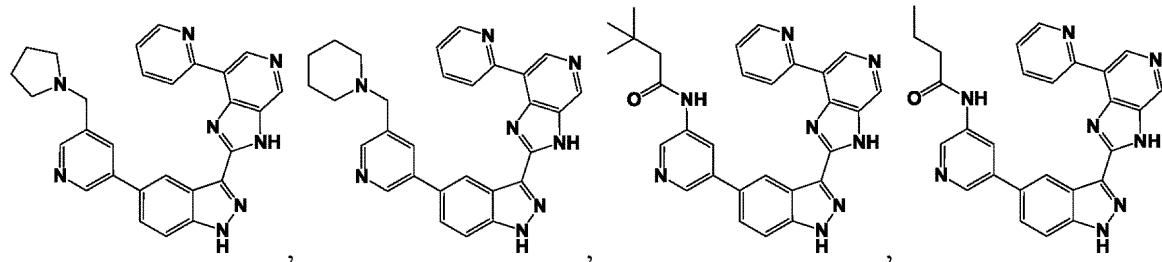
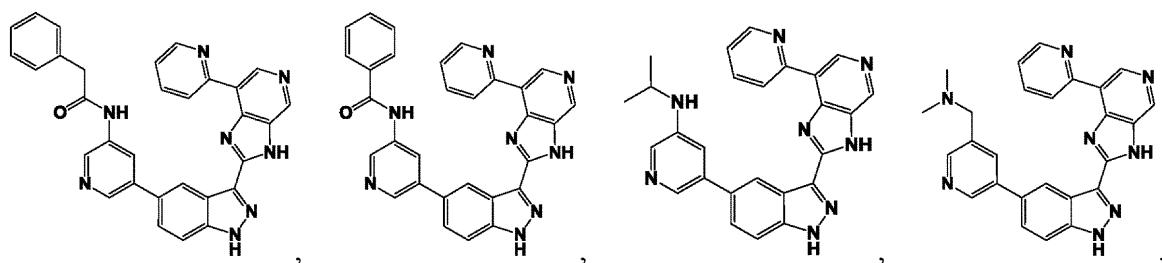
20



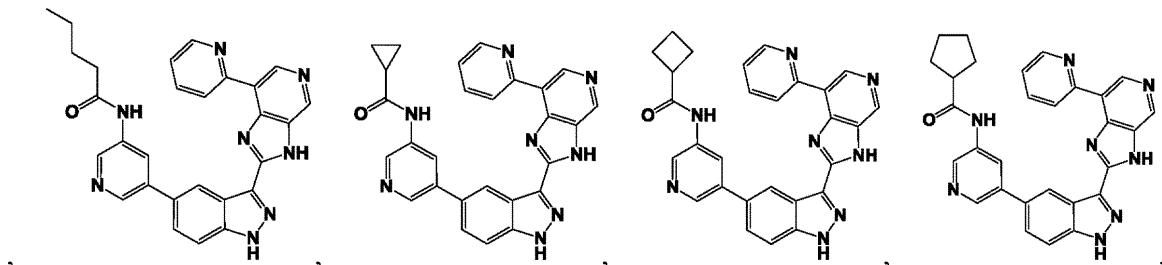
30



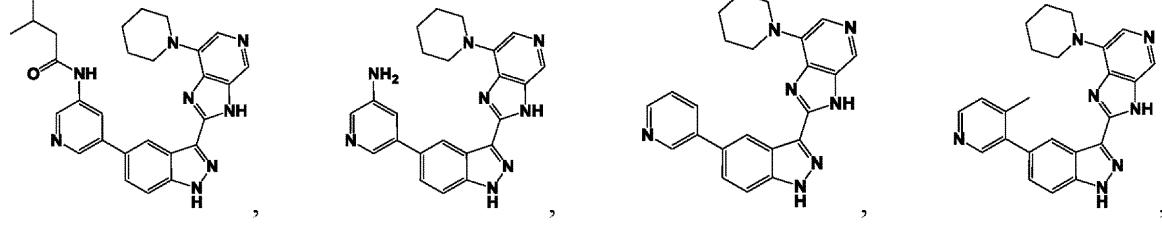
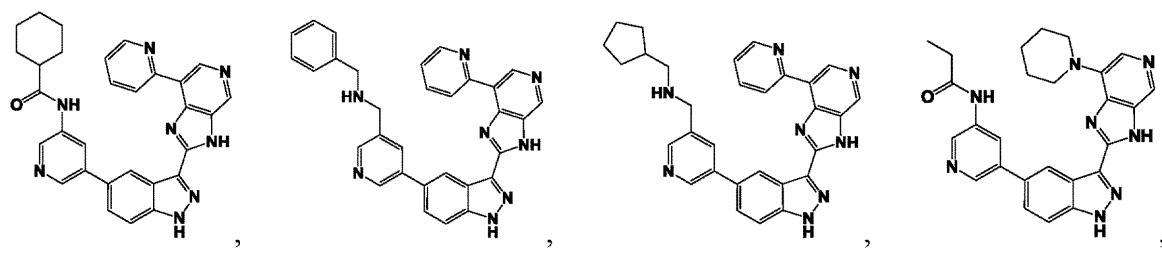
40



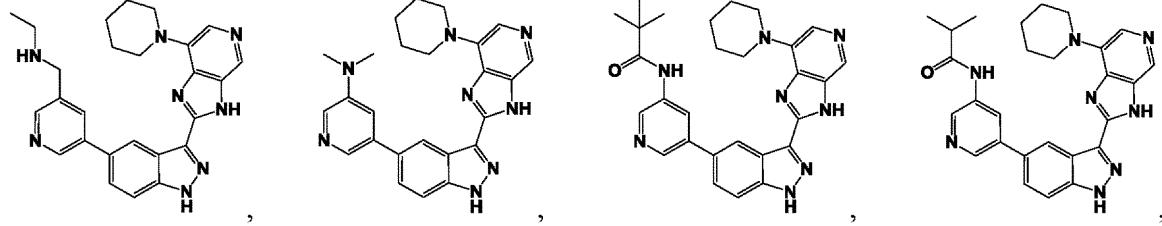
10



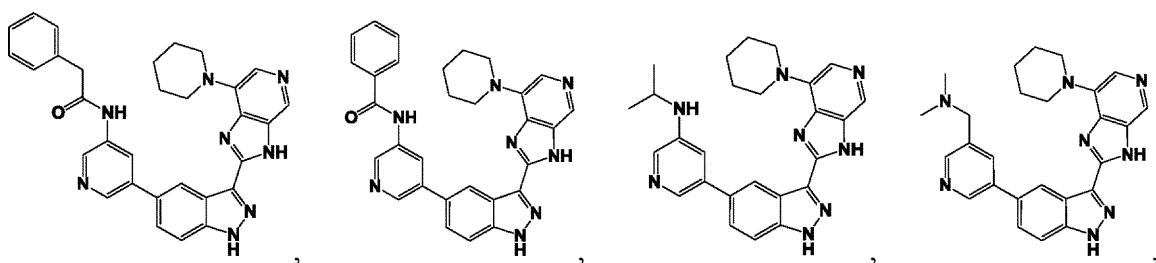
20



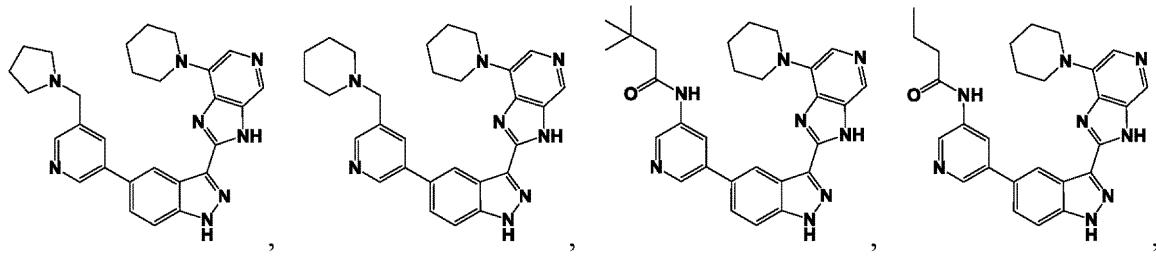
30



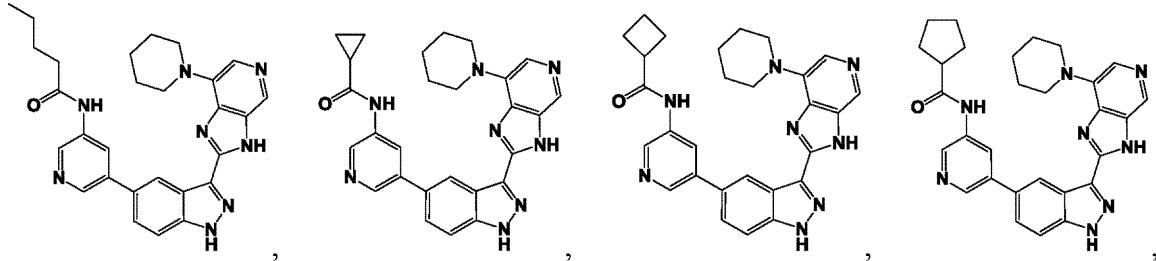
40



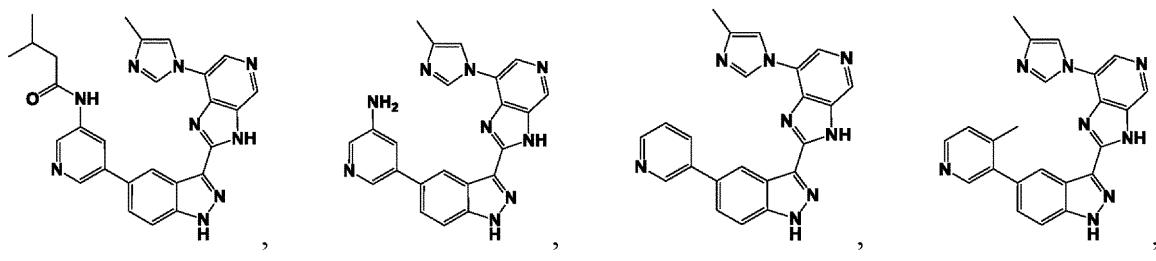
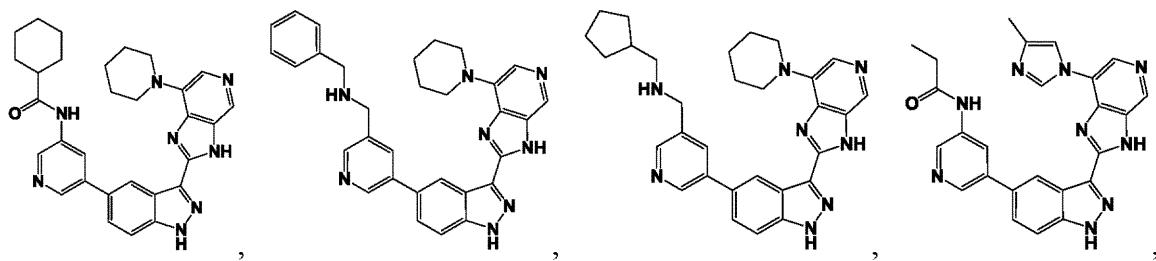
10



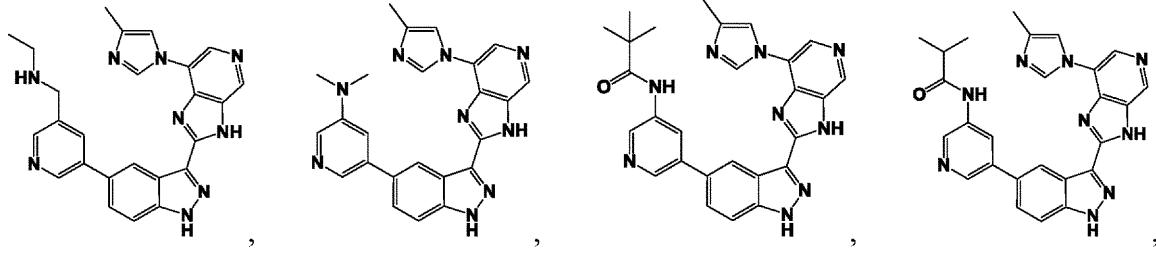
20

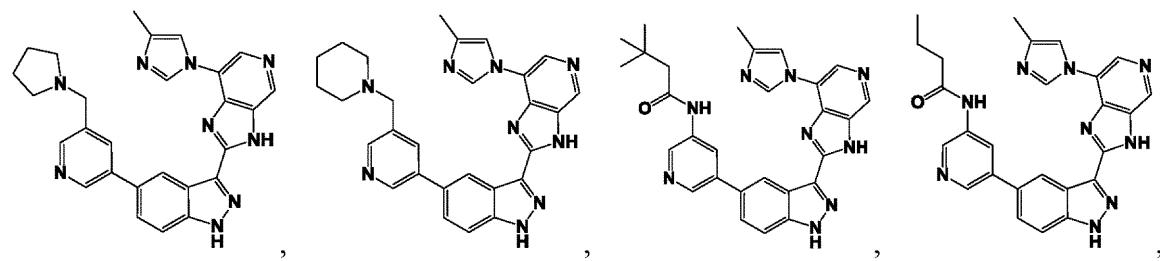
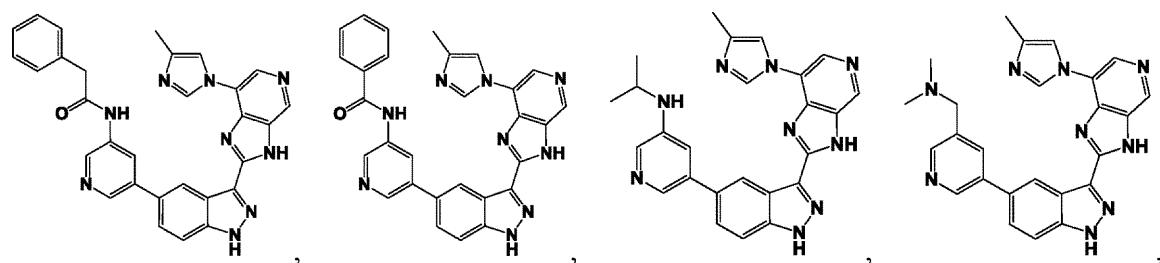


30

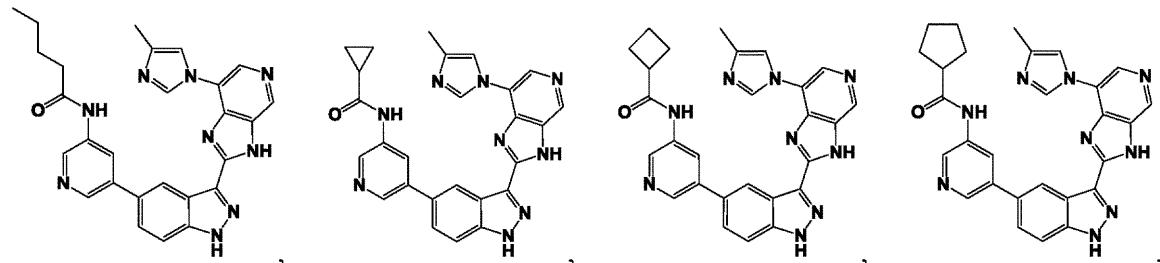


40

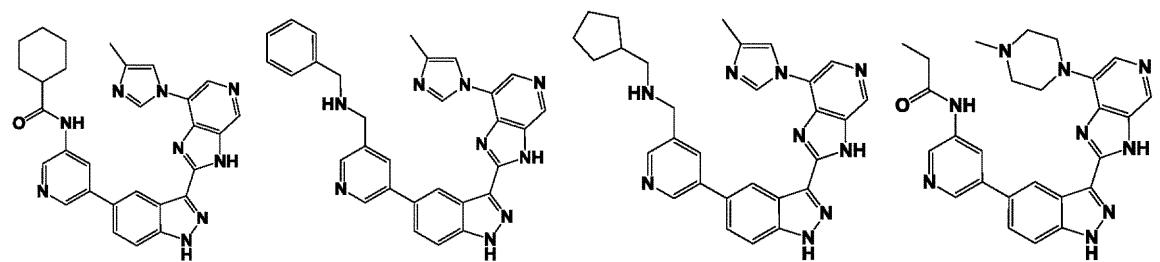




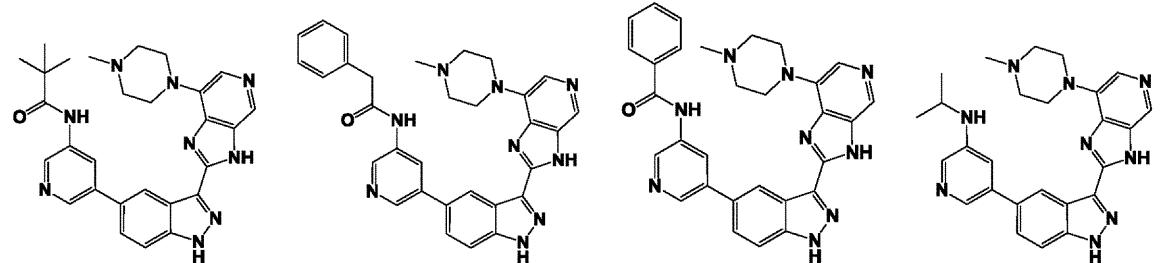
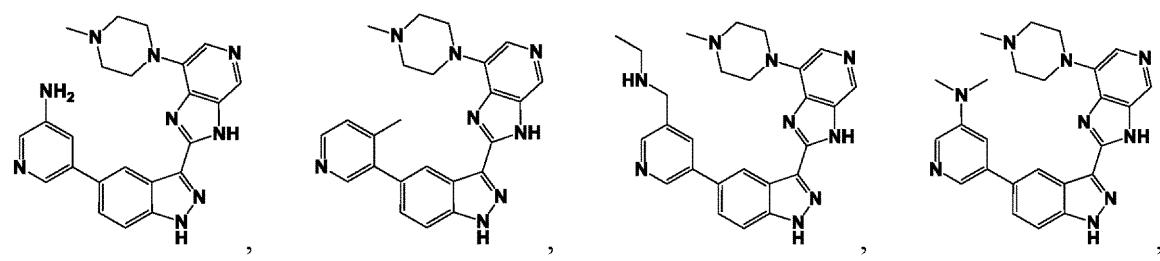
10



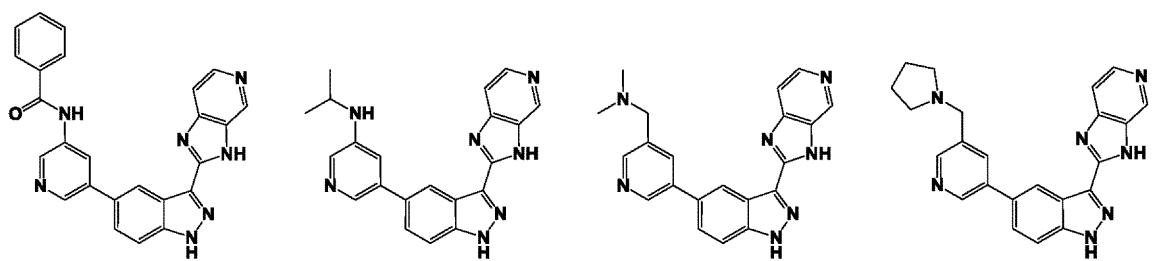
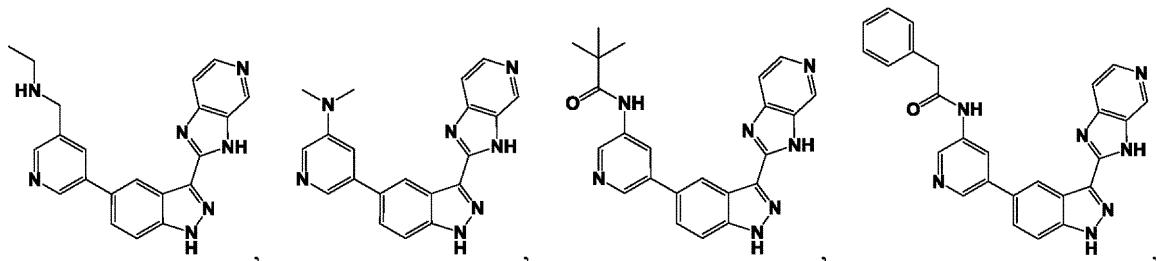
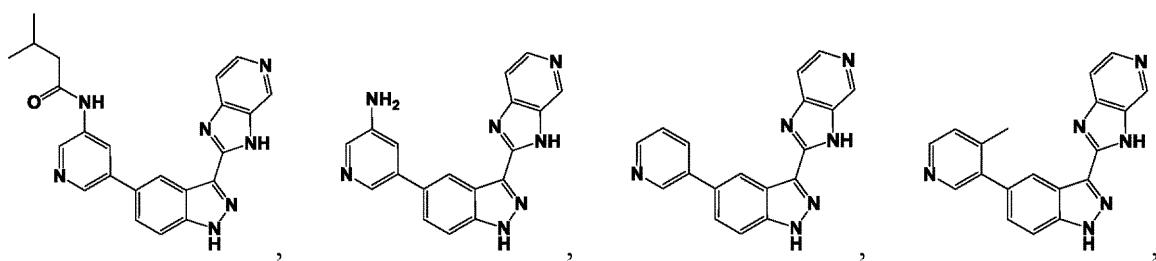
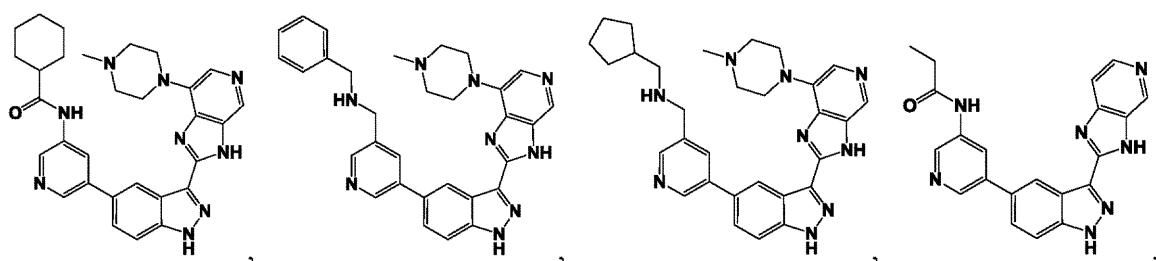
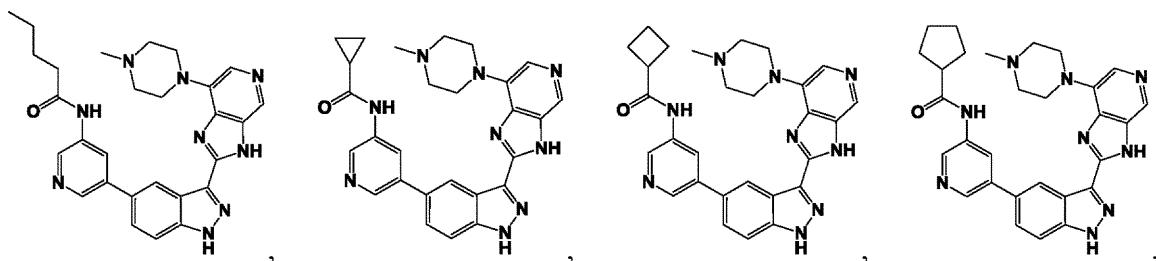
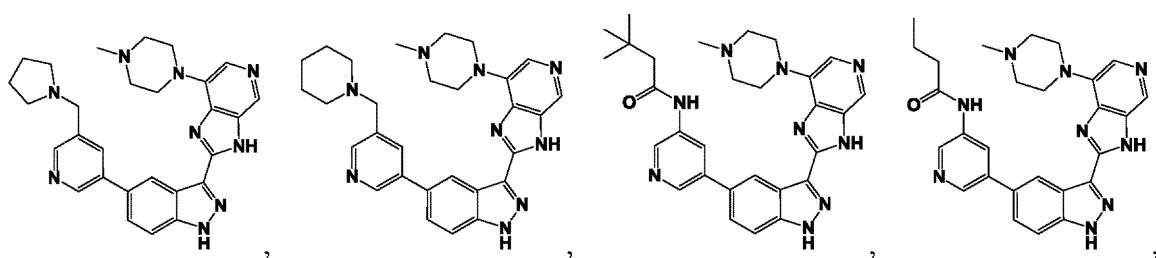
20



30



40

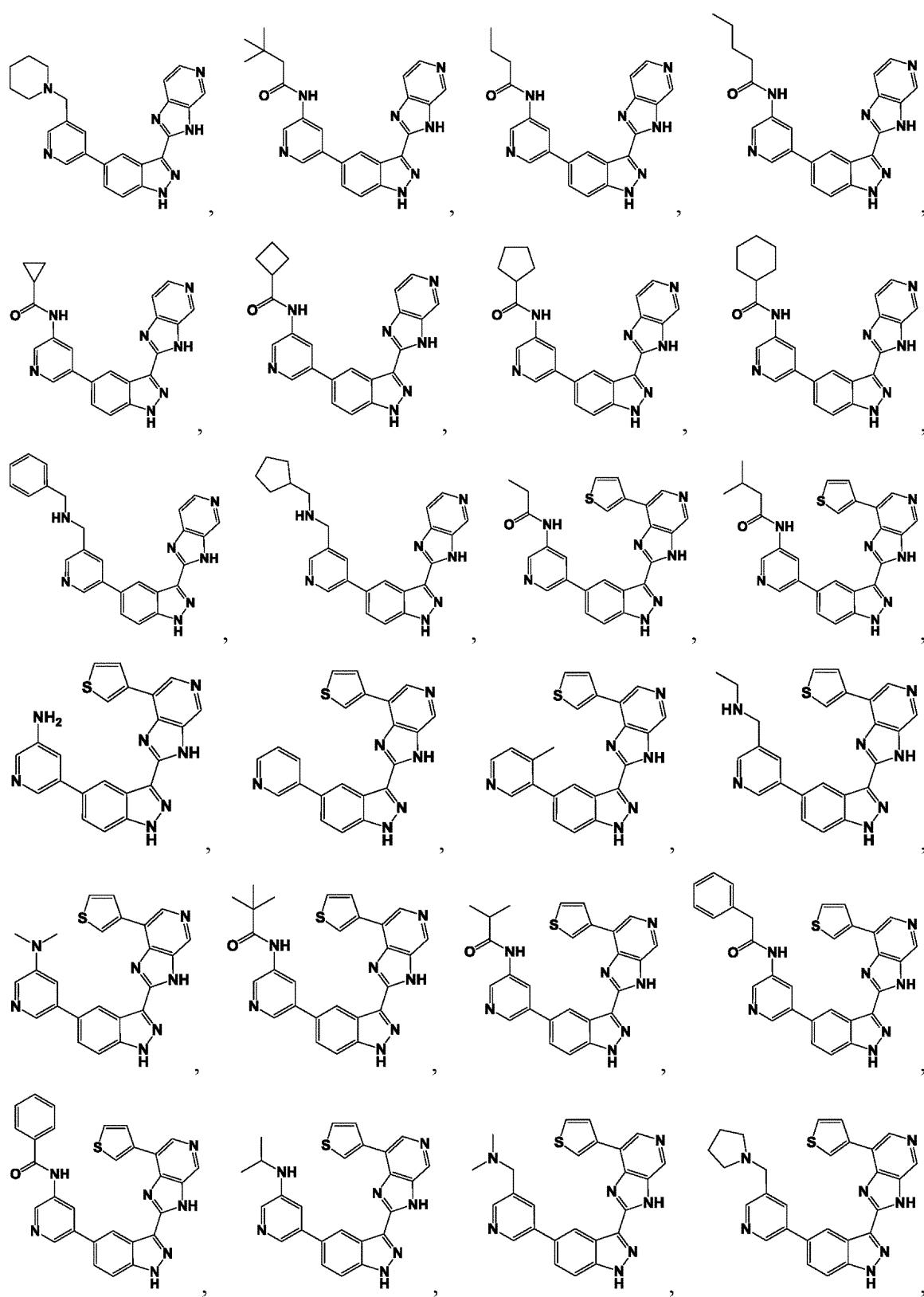


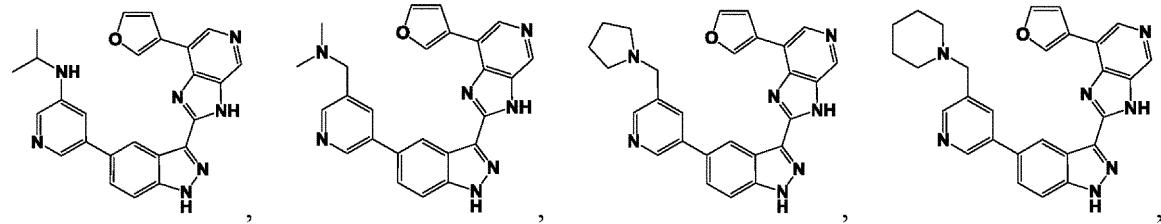
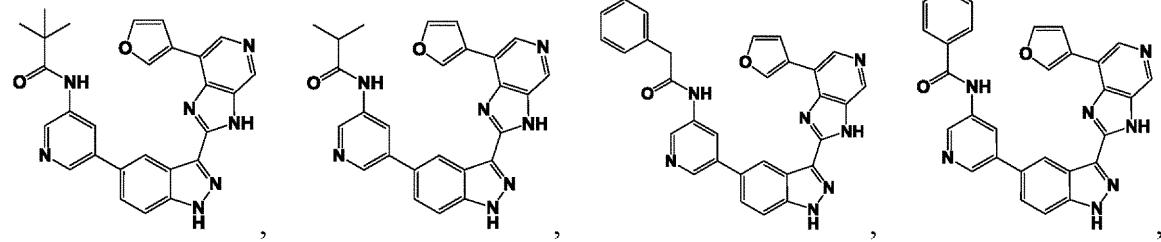
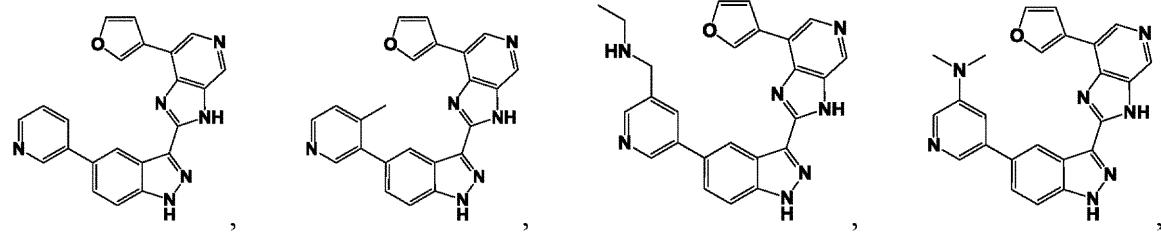
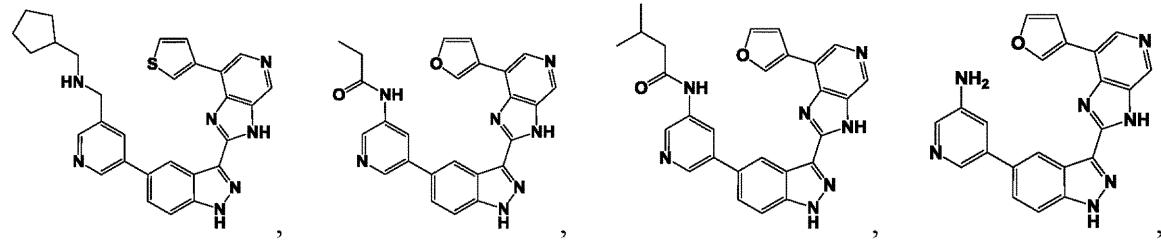
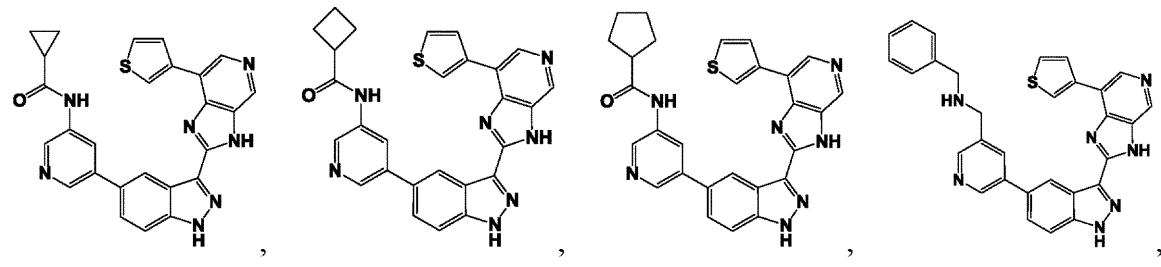
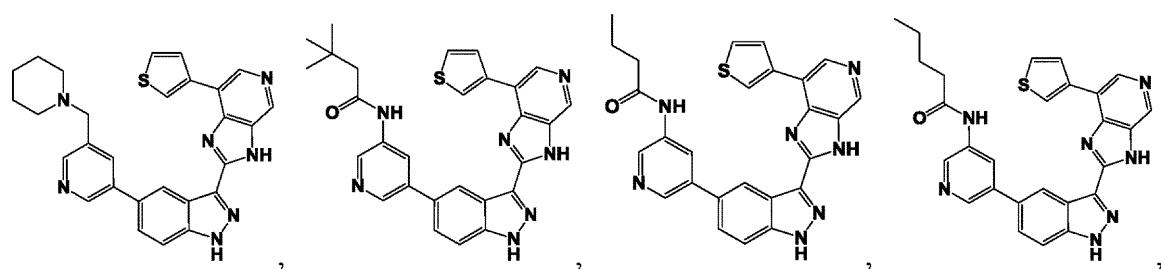
10

20

30

40



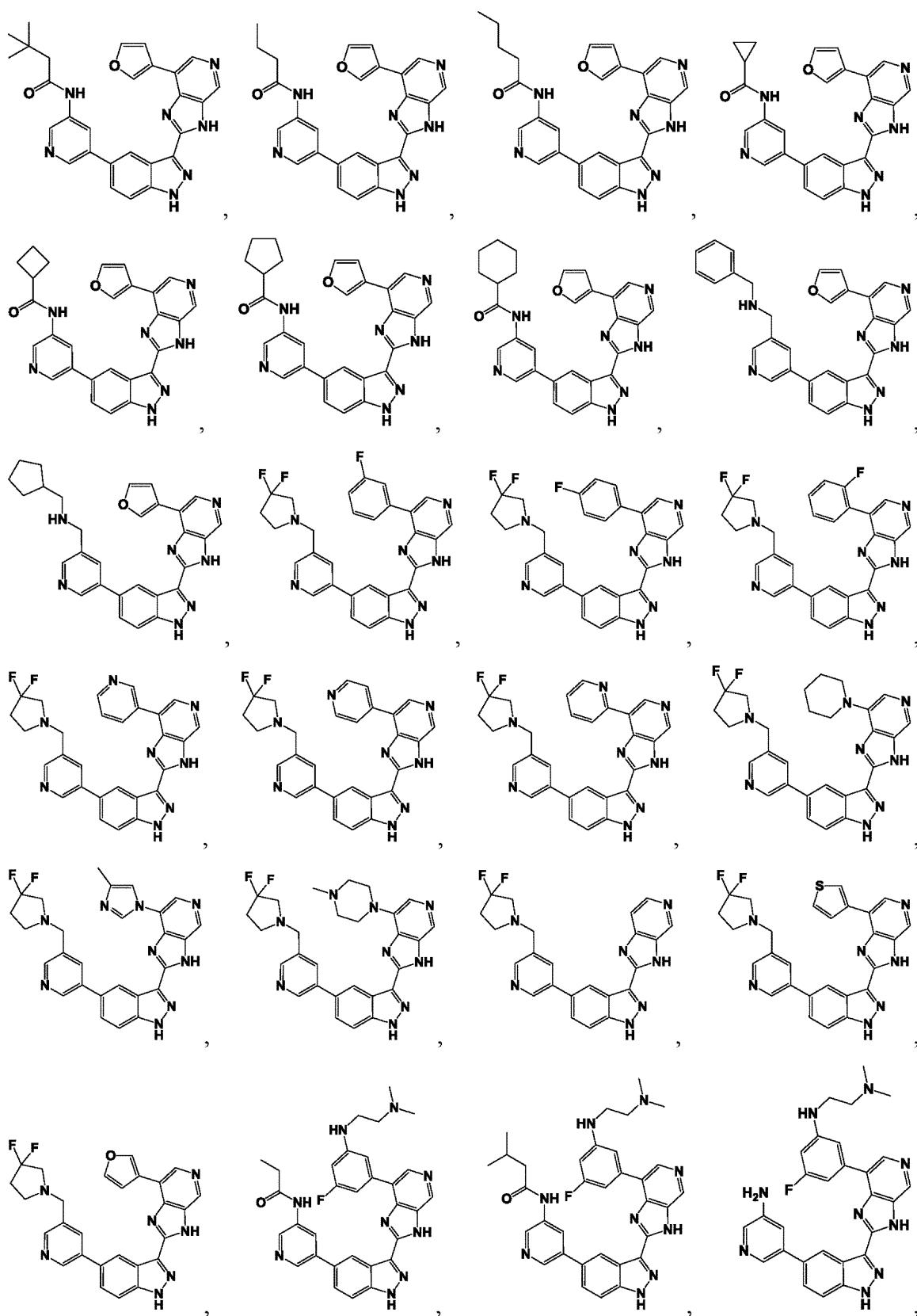


10

20

30

40

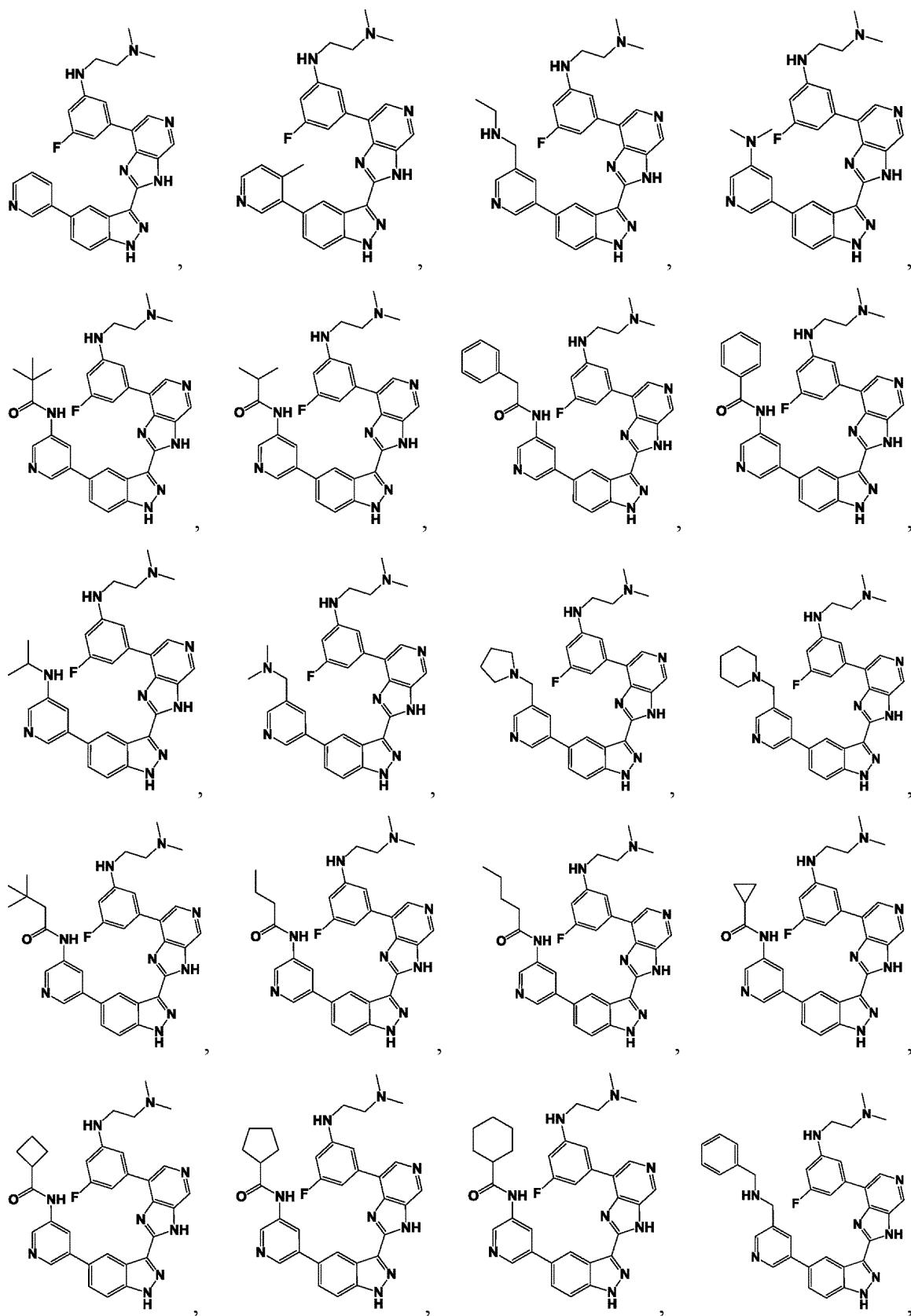


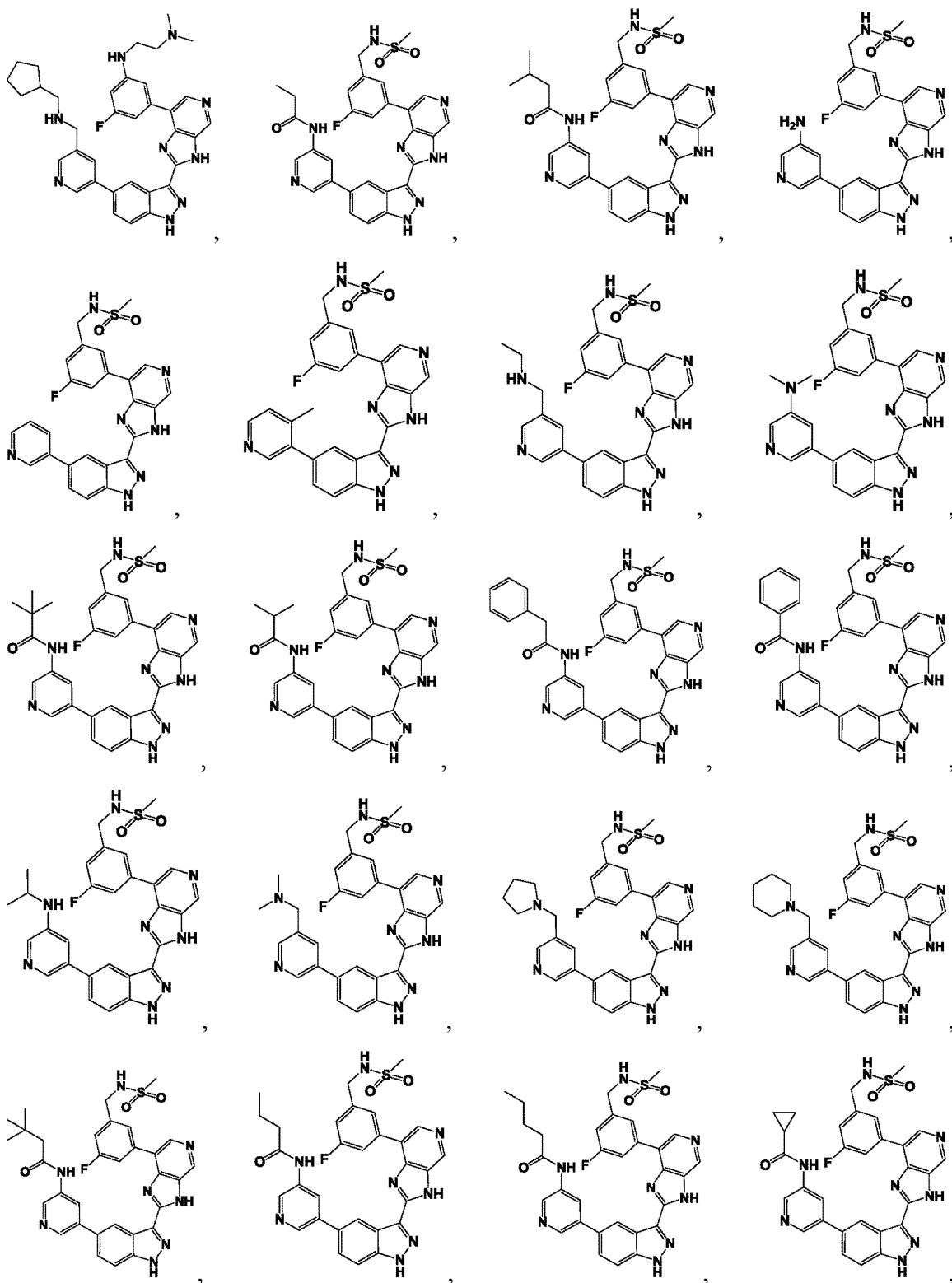
10

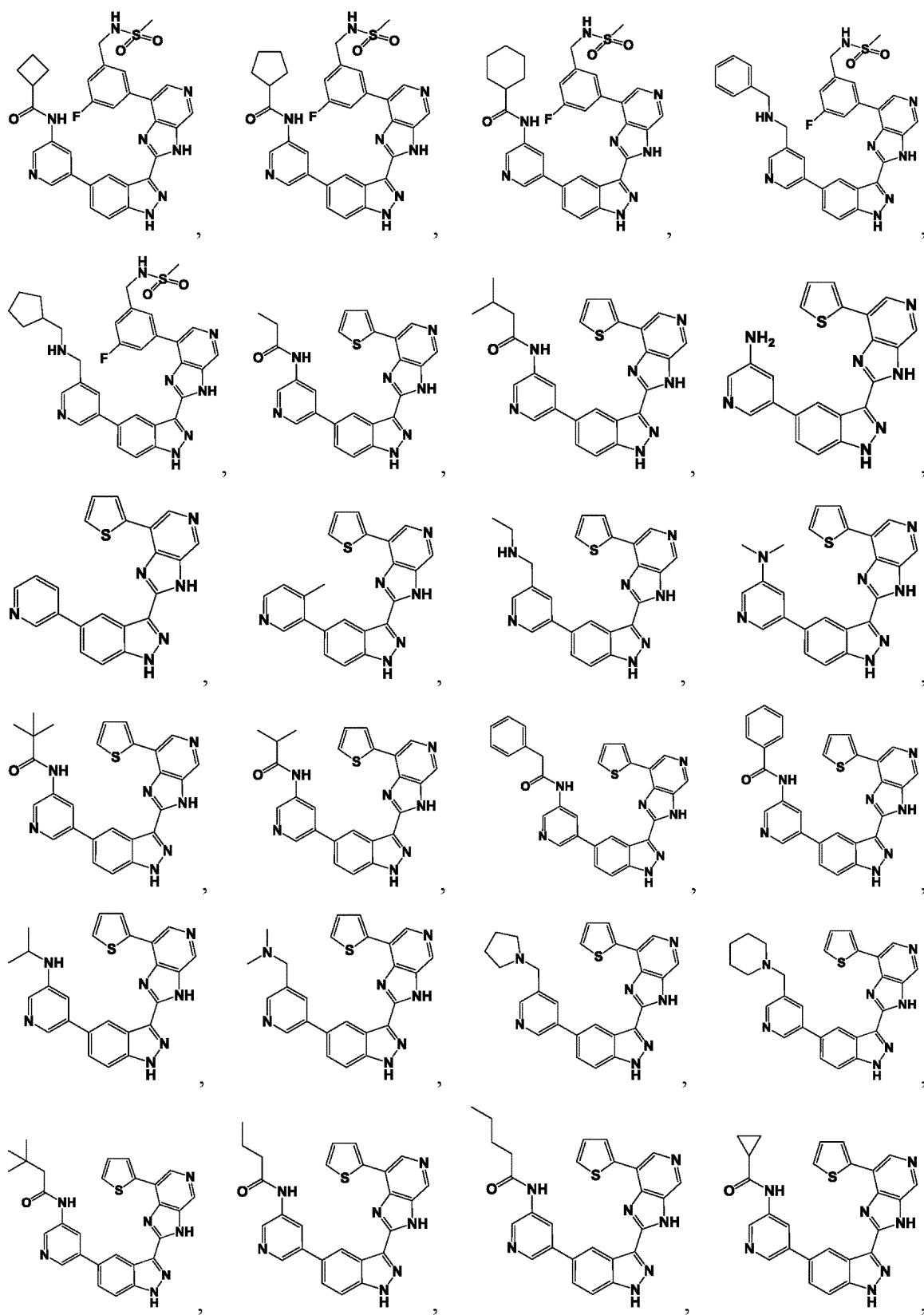
20

30

40





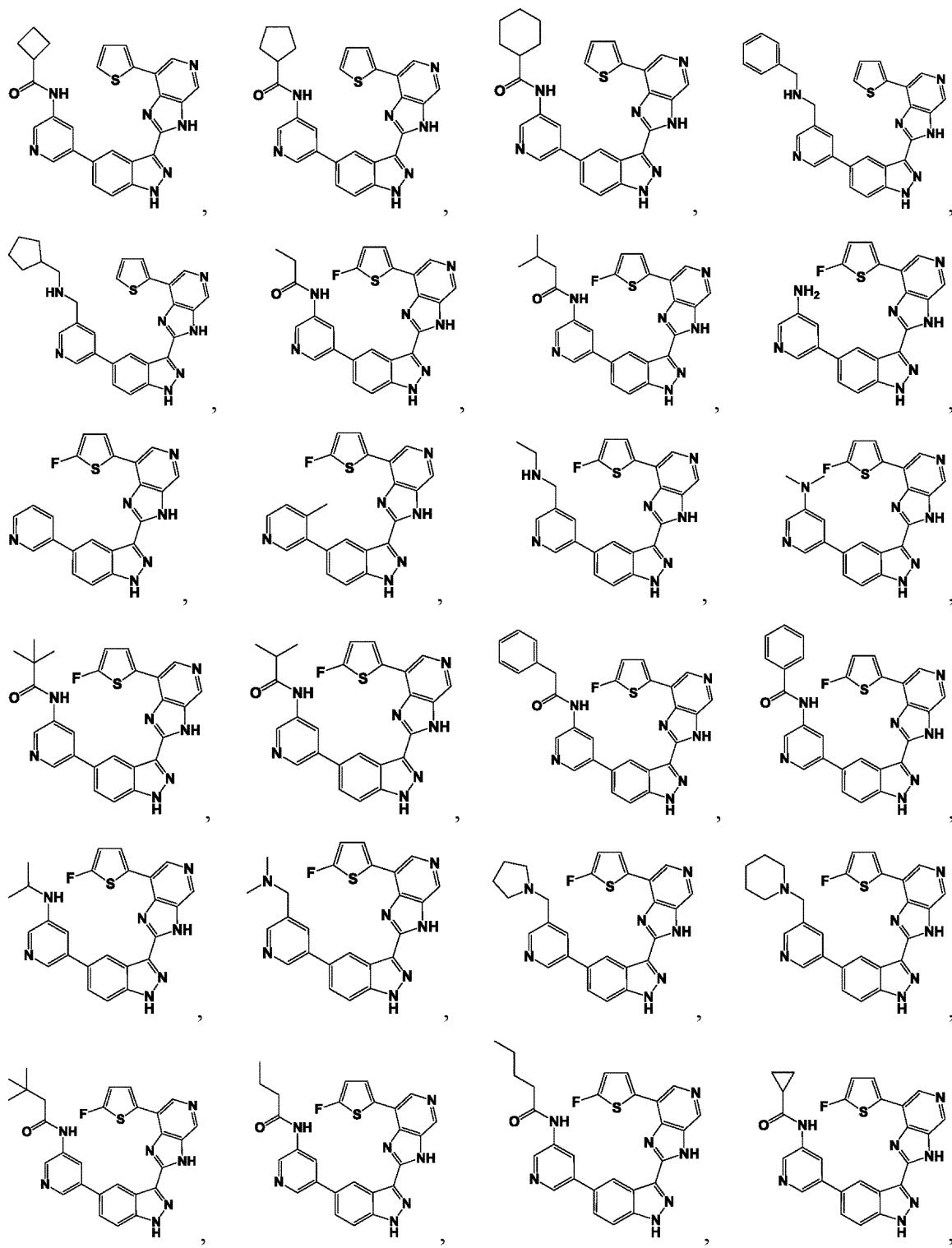


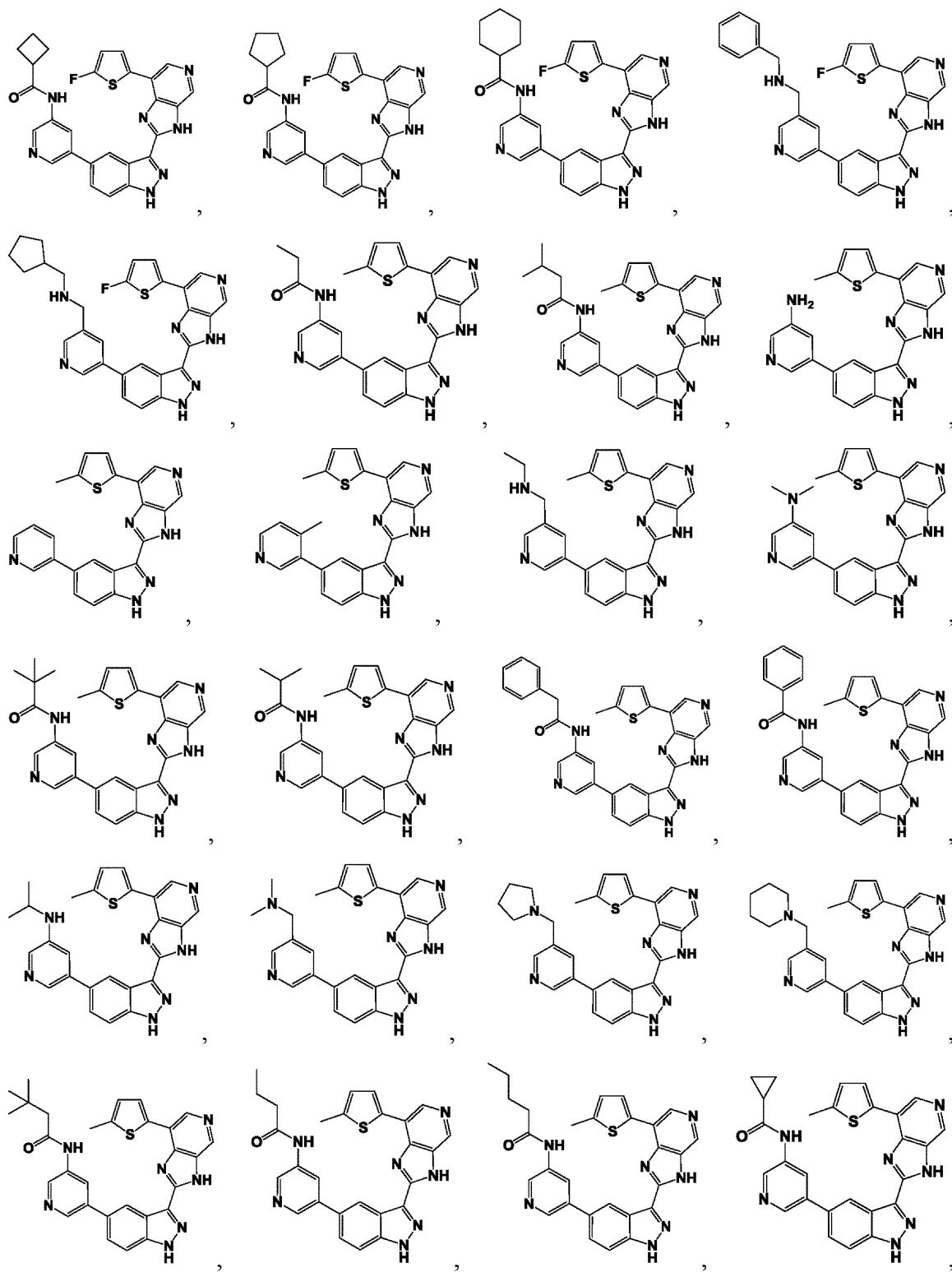
10

20

30

40



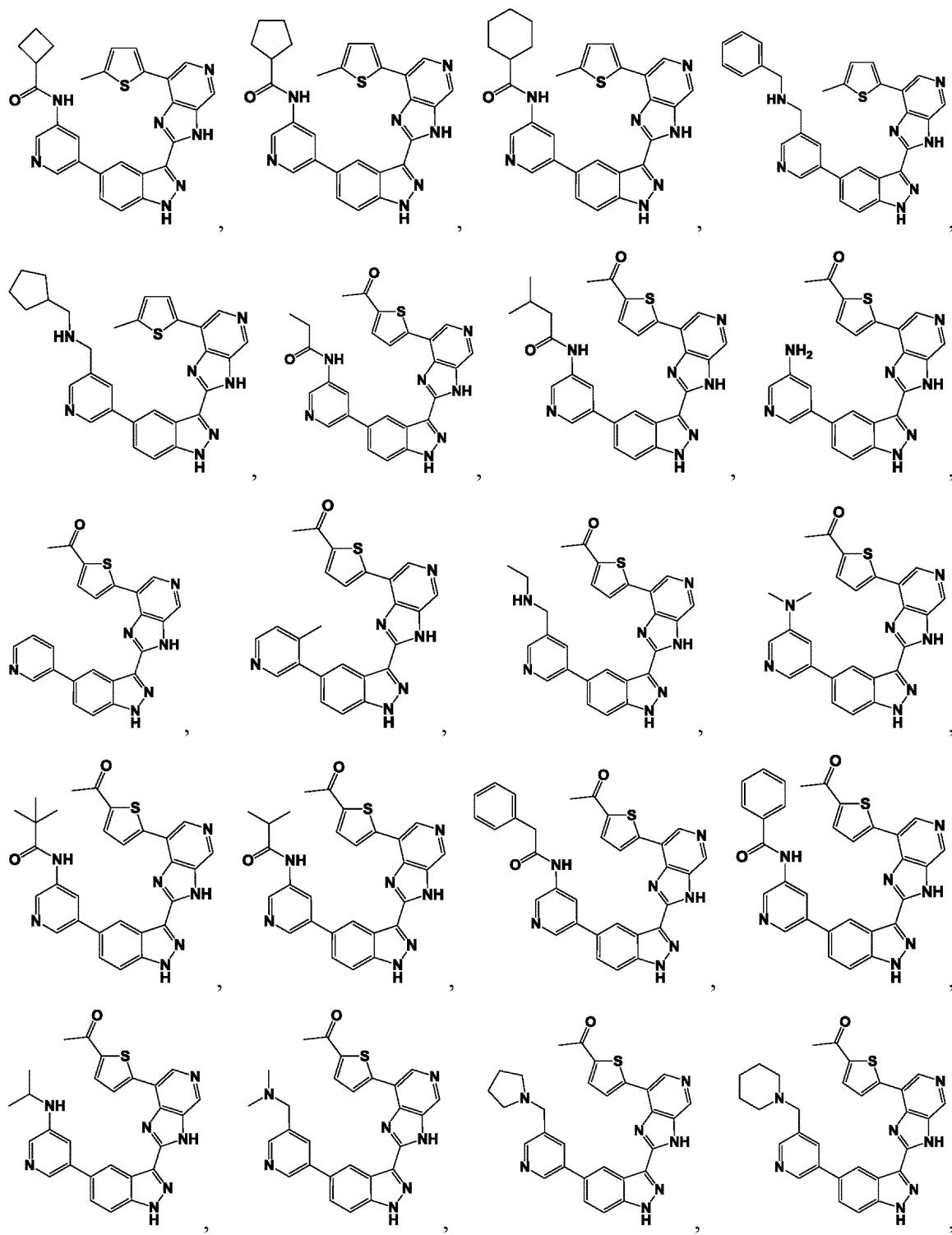


10

20

30

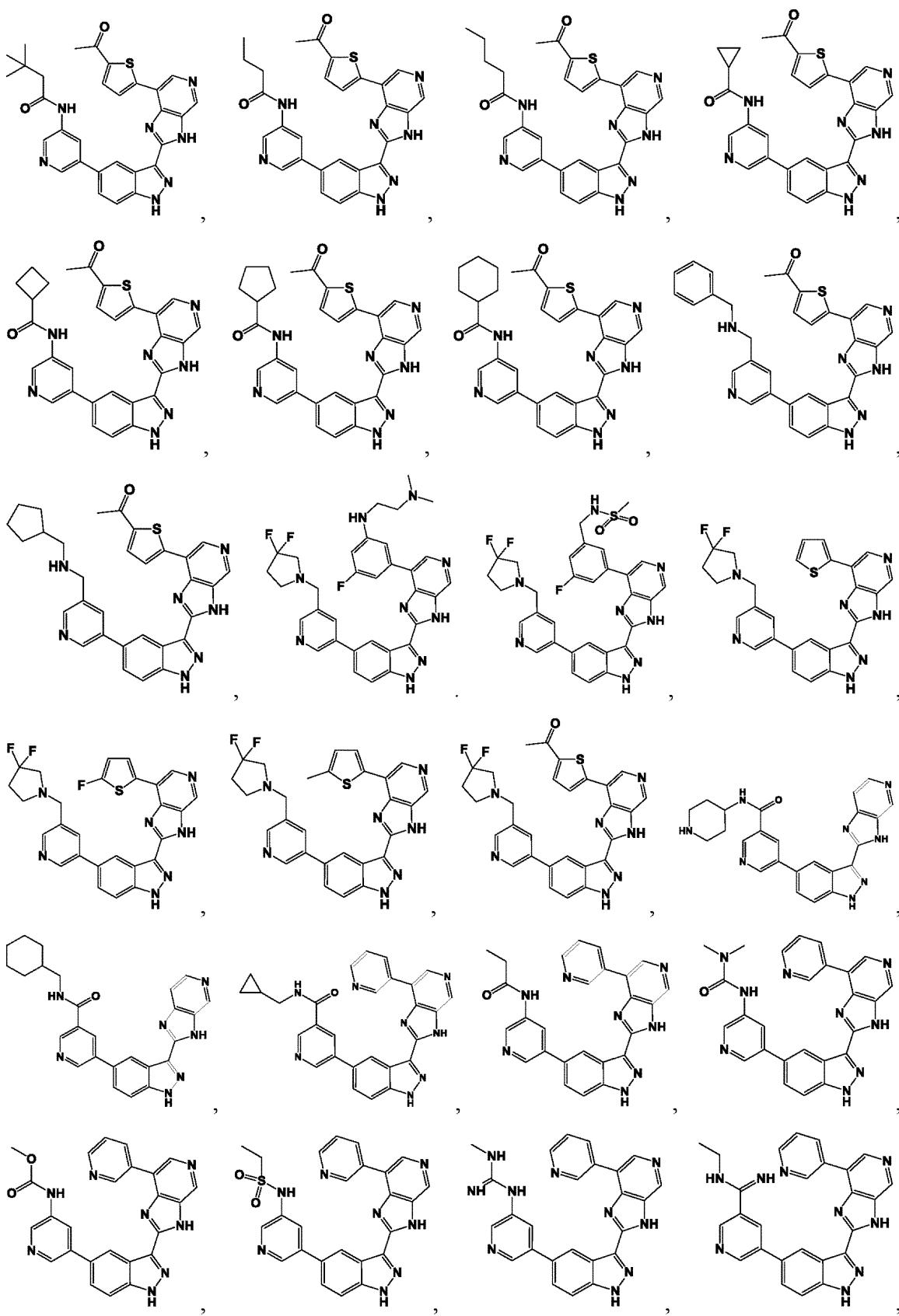
40

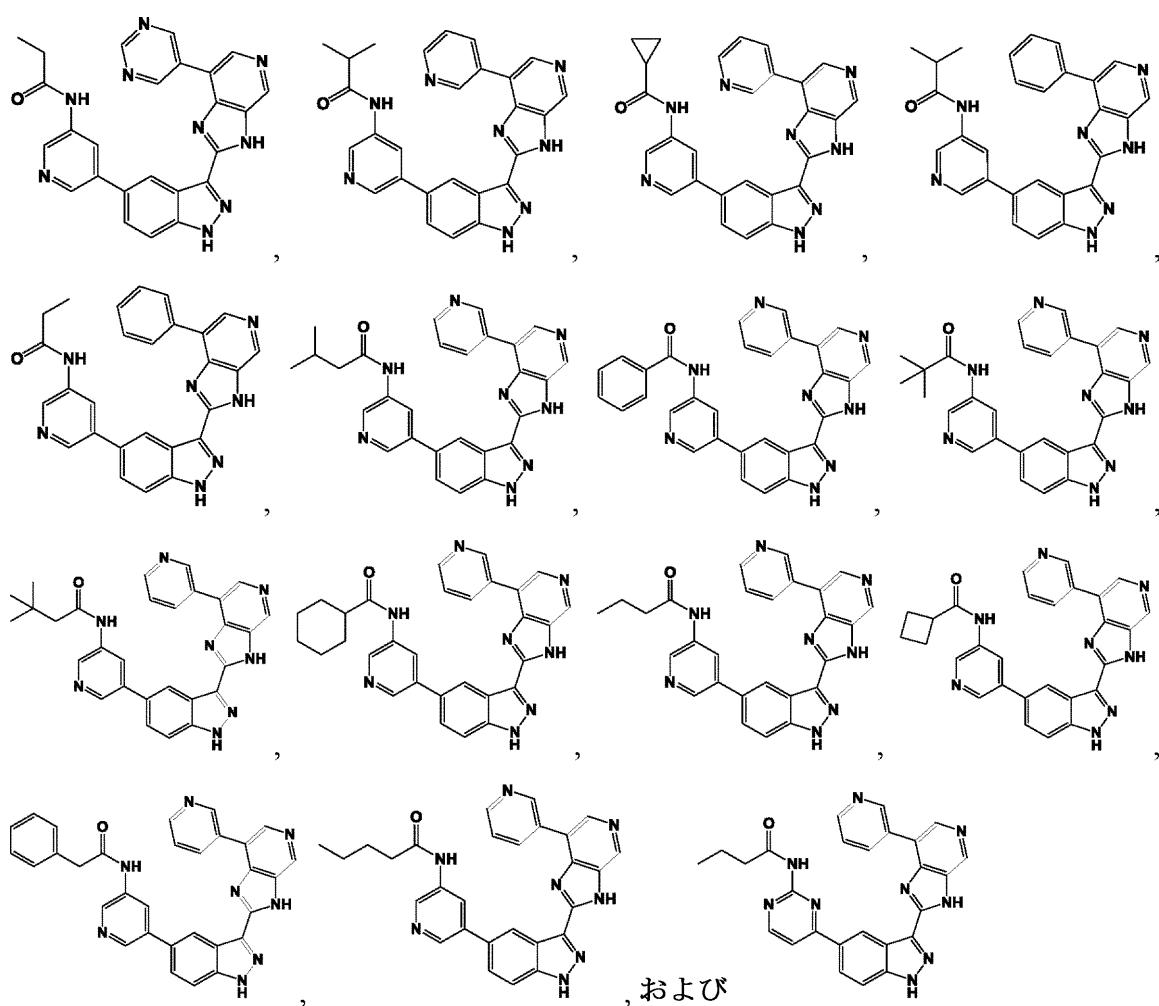


10

20

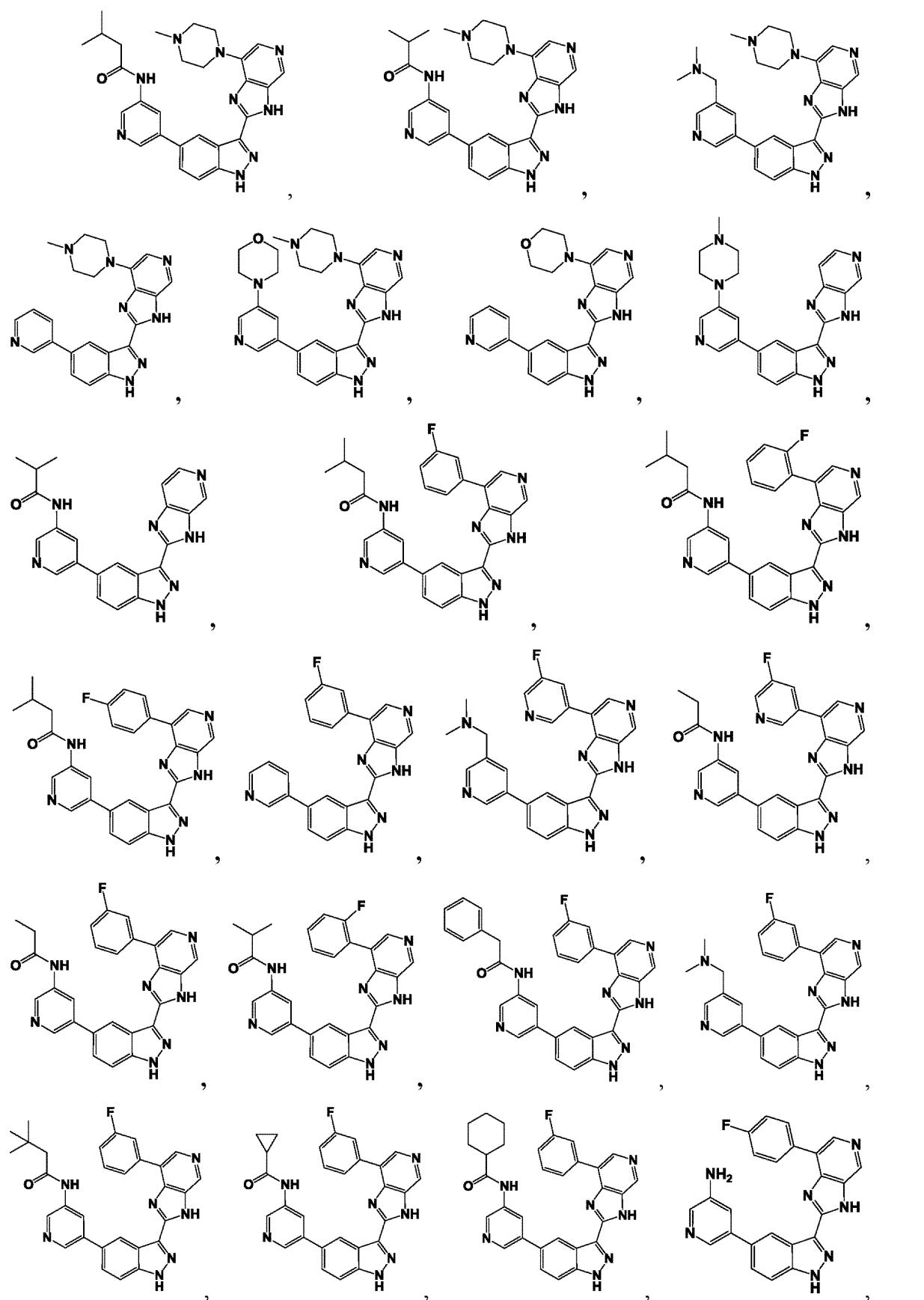
30

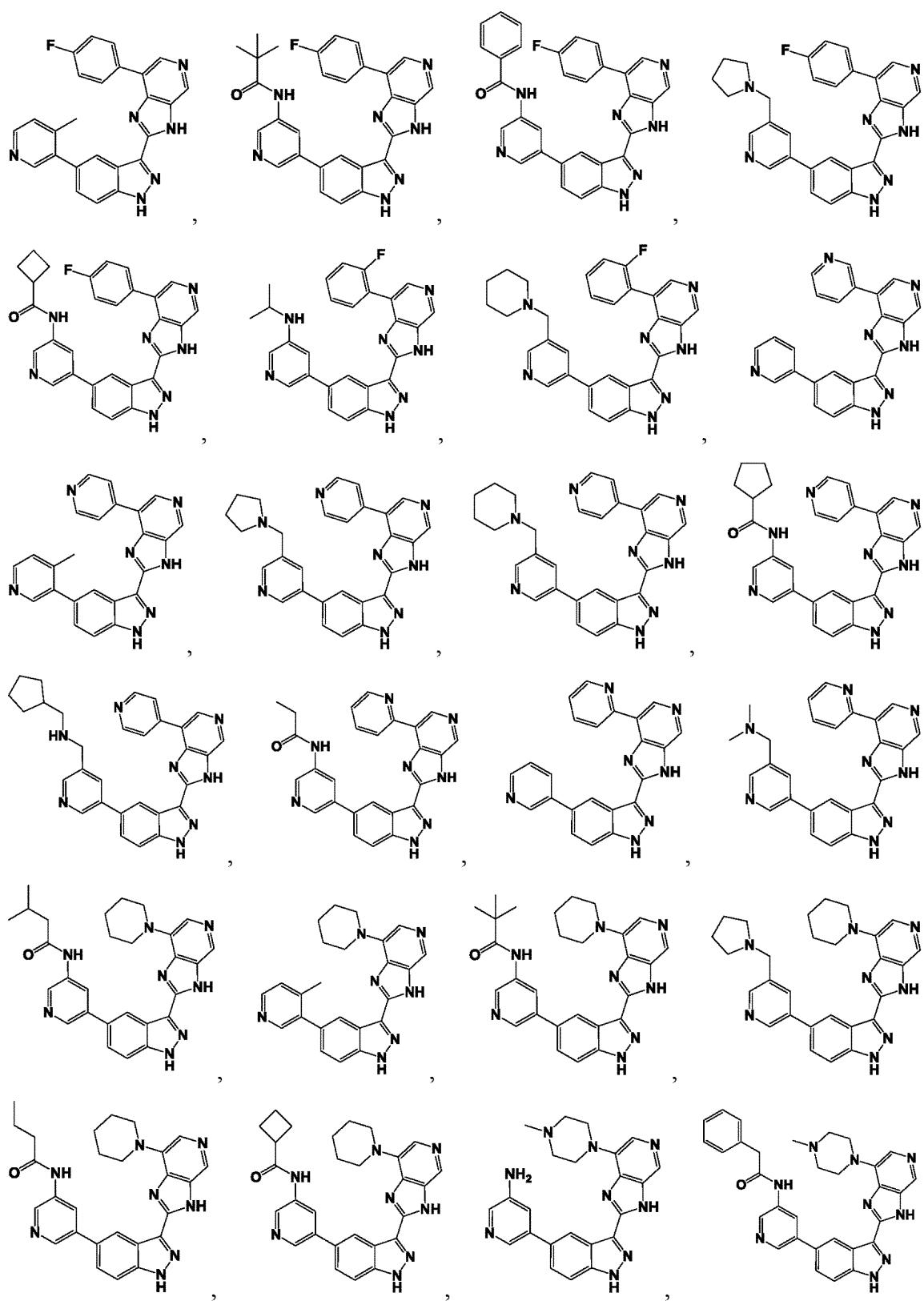




【本発明1027】

式(I)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、本発明1001の方法：



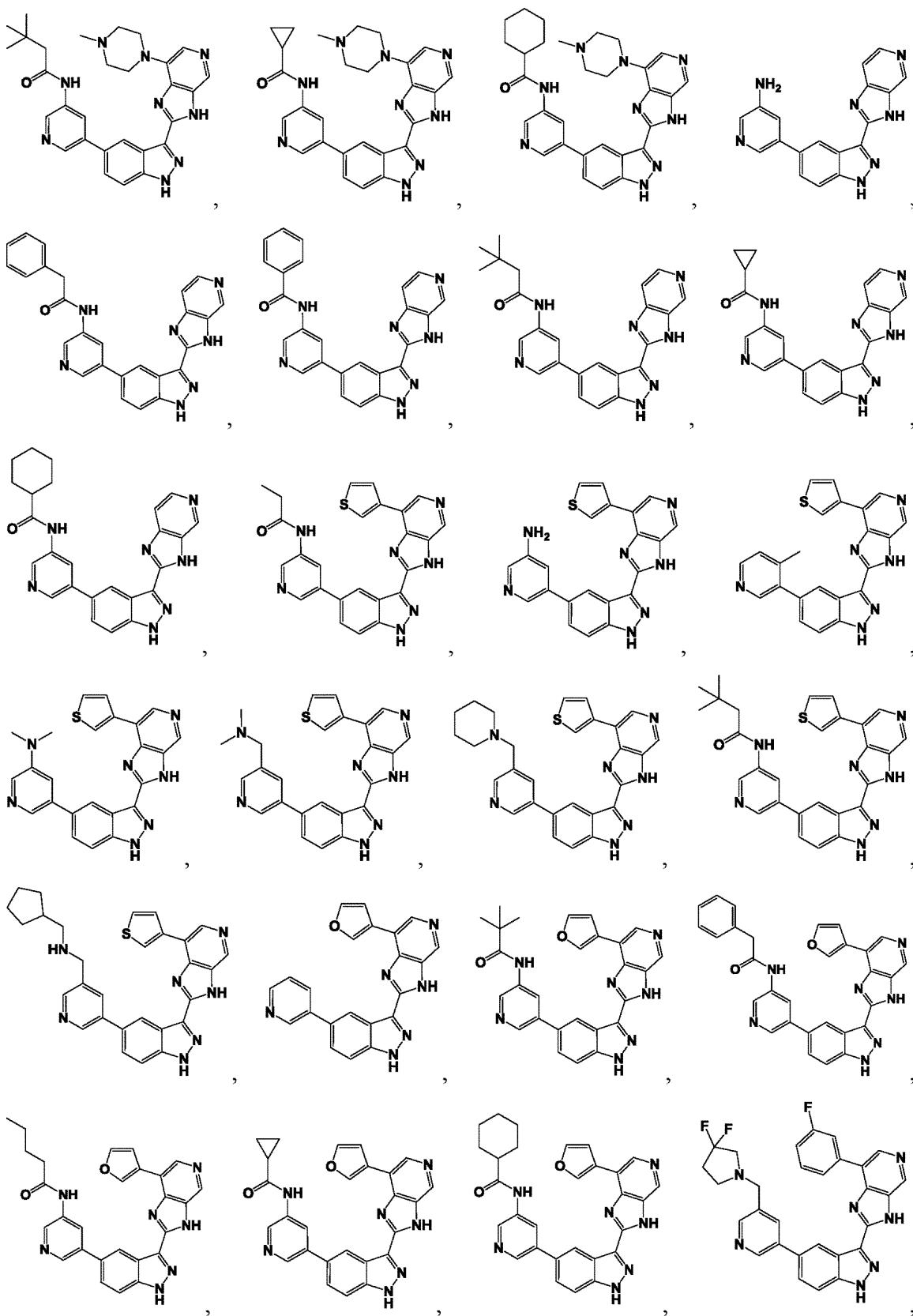


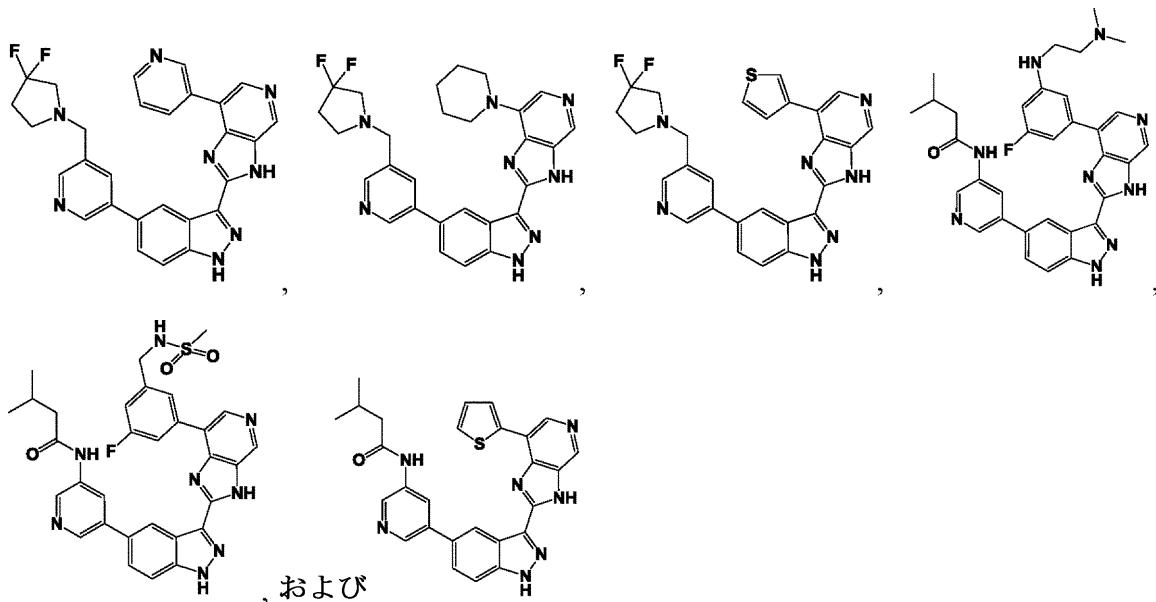
10

20

30

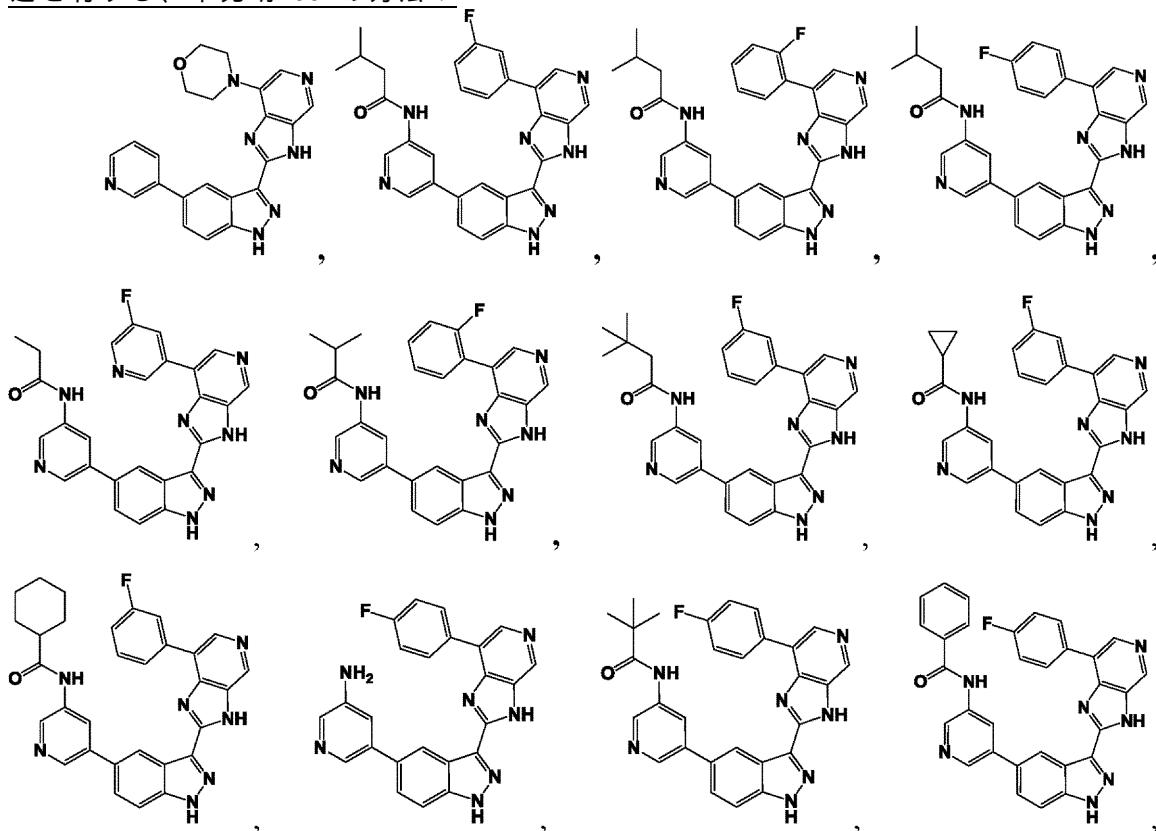
40

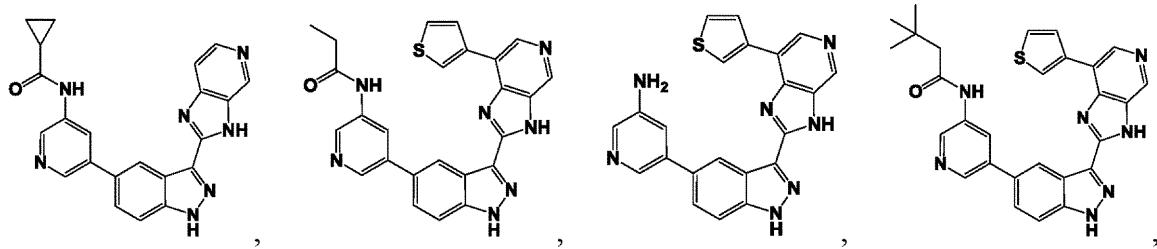
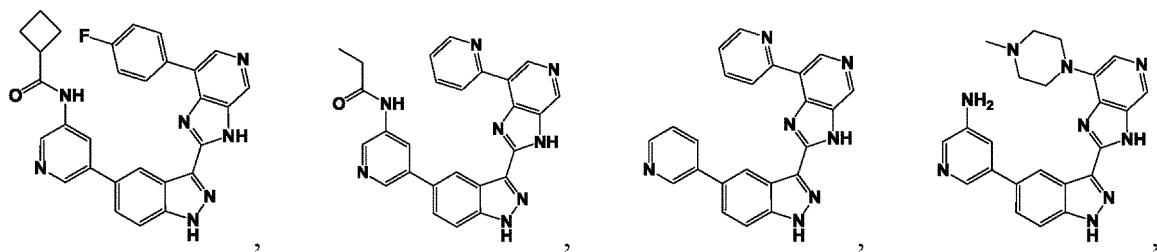




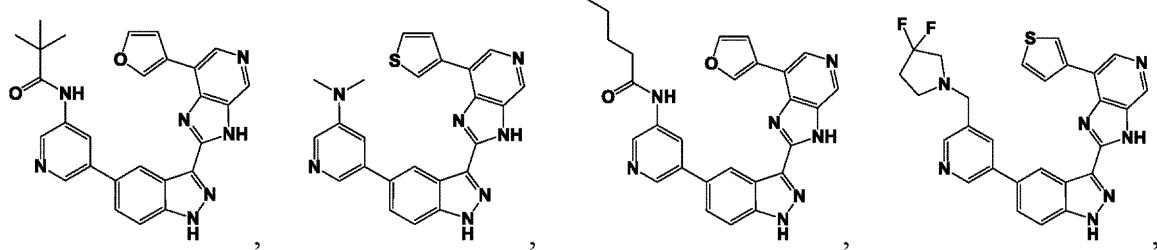
〔本発明1028〕

式(1)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、本発明1001の方法：

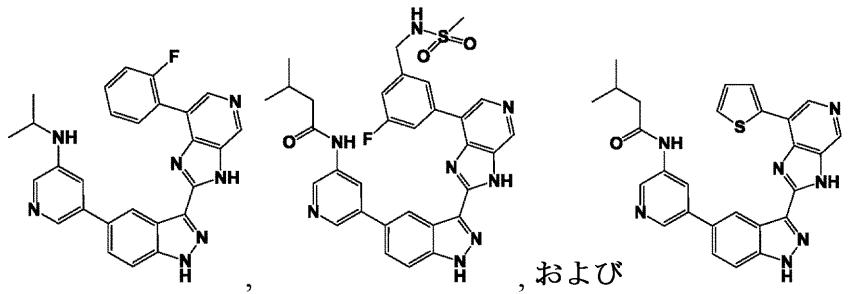




10



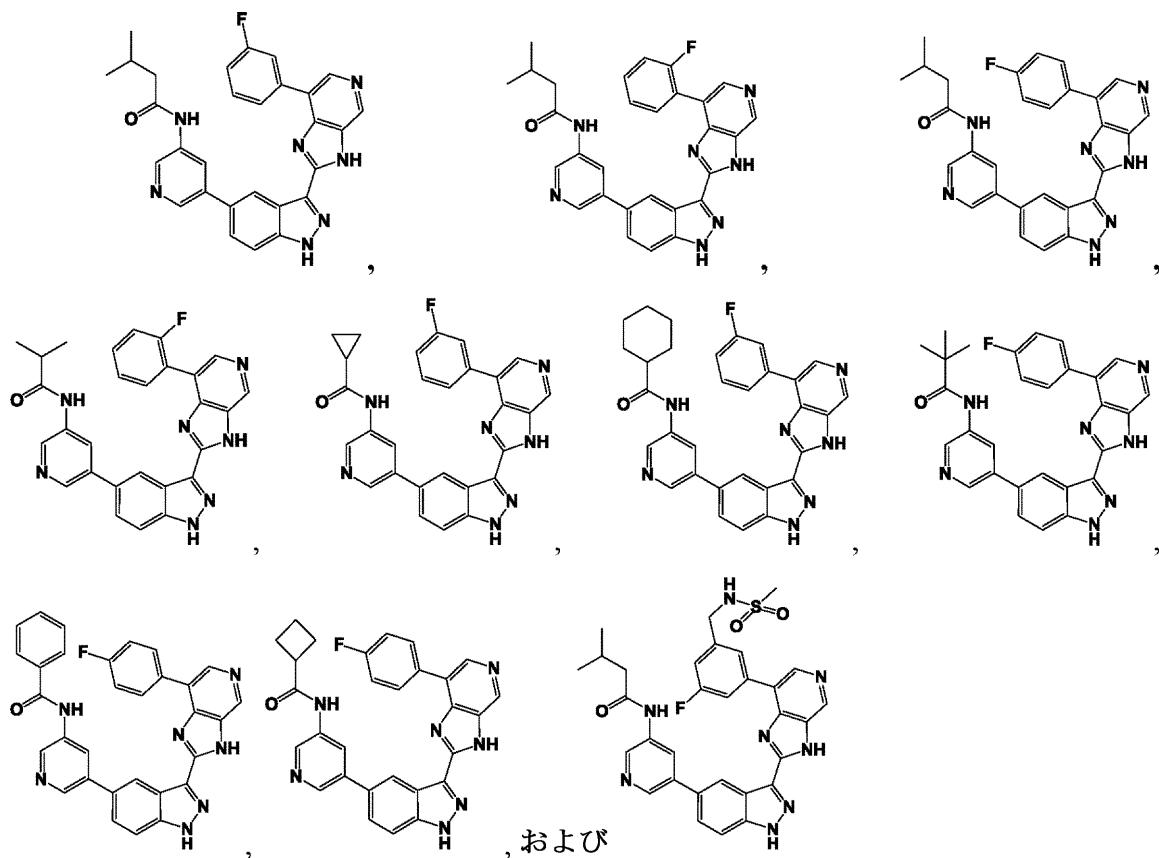
20



30

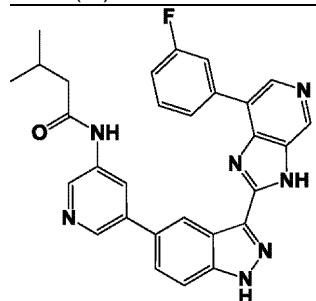
【本発明1029】

式(I)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、本発明1001の方法：



○
[本発明1030]

式(I)の化合物が以下またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の方法：



30

○
[本発明1031]

式(I)の化合物が多形である、本発明1030の方法。

[本発明1032]

多形が形態1である、または1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物である、本発明1031の方法。

[本発明1033]

炎症を伴う疾患または障害がアカラシア、尋常性ざ瘡、ツタウルシ、花粉、虫刺され、および特定の食物などの環境刺激に対するアレルギーおよびアレルギー応答、アルツハイマー病、アミロイドーシス、アンギナ、(狭心症)、強直性脊椎炎、虫垂炎、喘息、アテローム動脈硬化性心血管疾患(アテローム性動脈硬化症、ASVD)、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、徐脈(徐脈性不整脈)、がん関連炎症、心肥大(心臓肥大)、セリアック病、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性前立腺炎、肝硬変、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、憩室炎、内皮細胞機能障害、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、糸球体腎炎、溶血性尿毒症、肝炎、HIVおよびAIDS、化膿性汗腺炎、過敏症、高血圧、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、内膜過形成、虚血、白血球欠損症(cheddierack・東症候群、ならびに結核、ハンセン病、サルコイドーシス、および珪

40

50

肺症などの慢性肉芽腫症を含むがそれに限定されない)、局所炎症性疾患、肺炎症、ループス、片頭痛、ミオパチー、腎炎、腫瘍疾患(乳がんおよび前立腺がんなどであるがそれに限定されない上皮由来がんを非限定的に含む)、眼窩炎症性疾患、疼痛、脾炎、骨盤内炎症性疾患、多発性筋炎、感染後炎症、プリンツメタル狭心症(異型狭心症)、乾癬、肺高血圧症、レイノー病/レイノー現象、ライター症候群、腎不全、再灌流傷害、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、平滑筋細胞腫瘍および転移(平滑筋腫を含む)、平滑筋攣縮、狭窄、脳卒中、血栓性疾患、妊娠中毒症、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害からなる群より選択される、本発明1001～1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

10

炎症を伴う疾患または障害がツタウルシ皮膚炎(poison ivy)、アルツハイマー病、強直性脊椎炎、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、がん関連炎症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、糖尿病、憩室炎、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、クローン病、内膜過形成、局所炎症性疾患、ループス、モルフェア、眼窩炎症性疾患、特発性眼窩炎症性疾患、骨盤内炎症性疾患、乾癬、レイノー病/レイノー現象、関節リウマチ、変形性関節症、強皮症、シェーグレン症候群、腱障害、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害からなる群より選択される、本発明1001～1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

20

式(I)の化合物の投与が、対象において炎症に関連するバイオマーカーの量の減少を生じさせる、本発明1001～1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

バイオマーカーが炎症性サイトカインである、本発明1035の方法。

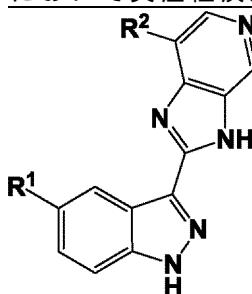
[本発明1037]

炎症性サイトカインがIL-1⁺、IL-1⁻、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12/IL23p40、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-23、TNF⁺、TNF⁻、IFN⁺、CXCL1、CD38、CD40、CD69、IgG、IP-10、L-17A、MCP-1、PGE2、sIL-2、およびsIL-6からなる群より選択される、本発明1036の方法。

[本発明1038]

30

対象に式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、該対象において炎症性疾患または炎症性障害に関連するバイオマーカーの量を減少させる方法：



I

40

式中、

R¹は-ヘテロアリールR³R⁴であり；

R²はH、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、および-アリールR⁷からなる群より選択され；

R³はH、-ヘテロシクリルR⁸、-NHC(=O)R⁹、-NHSO₂R¹⁰、-NR¹¹R¹²、および-(C₁～₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群より選択されるが；

但し、R²およびR³の両方が水素であることはなく；

R⁴は、H、C₁～₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1～3個の置換基であり；

各R⁵は独立して、H、C₁～₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、-C(=O)R¹¹、アミ

50

ノ、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~4個の置換基であり；

各R⁶は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり；

各R⁷は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、アミノ、-(C₁~₆アルキル)NHSO₂R¹¹、-NR¹²(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり；

R⁸は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり；

R⁹はC₁~₉アルキル、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、-アリールR⁷、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され； 10

R¹⁰はC₁~₉アルキル、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、-アリールR⁷、および-カルボシクリルR¹⁴からなる群より選択され；

各R¹¹は独立してC₁~₆アルキルより選択され；

各R¹²は独立してHおよびC₁~₆アルキルからなる群より選択され；

各R¹¹およびR¹²は任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成し；

各R¹³は独立してHおよびC₁~₆アルキルからなる群より選択され；

R¹⁴は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基である。

[本発明1039]

R¹がピリジンR³R⁴である、本発明1038の方法。

[本発明1040]

R¹がピリジン-3-イルR³R⁴である、本発明1039の方法。

[本発明1041]

R³が-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²である、本発明1040の方法。

[本発明1042]

R³が-(C₁~₂アルキル)NR¹¹R¹²であり、R¹¹が-(C₁~₂アルキル)であり、R¹²が-(C₁~₂アルキル)であり、R⁴がHである、本発明1041の方法。

[本発明1043]

R¹¹およびR¹²が任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成し、R⁴がHである、本発明1041の方法。 30

[本発明1044]

5員または6員ヘテロシクリル環が1~2個のフッ素で置換されている、本発明1043の方法。

。

[本発明1045]

R³が-NHC(=O)R⁹である、本発明1040の方法。

[本発明1046]

R⁴がHであり、R⁹が-(C₂~₅アルキル)、フェニル、-カルボシクリル、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択される、本発明1045の方法。

[本発明1047]

R⁹が-(C₂~₅アルキル)である、本発明1046の方法。

[本発明1048]

R³が-NHSO₂R¹⁰である、本発明1040の方法。

[本発明1049]

R⁴がHであり、R¹⁰が-(C₁~₄アルキル)およびフェニルからなる群より選択される、本発明1048の方法。

[本発明1050]

R³が-ヘテロシクリルR⁸である、本発明1040の方法。

[本発明1051]

R⁴がHであり、ヘテロシクリルがモルホリン、ピペラジン、およびピペリジンからなる

10

20

30

40

50

群より選択される、本発明1050の方法。

[本発明1052]

R³がHであり、R⁴がアミノである、本発明1040の方法。

[本発明1053]

R²が-ヘテロアリールR⁵である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

R²が-ピリジン-3-イルR⁵である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1055]

R²が-ピリジン-3-イルR⁵であり、R⁵が1～2個のフッ素原子である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

10

[本発明1056]

R²がチオフェンR⁵である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1057]

R²が-ヘテロシクリルR⁶である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1058]

R²が-ヘテロシクリルR⁶であり、R⁶がH、F、および-(C_{1～4}アルキル)からなる群より選択され、ヘテロシクリルがモルホリン、ピペラジン、およびピペリジンからなる群より選択される、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1059]

R²が-アリールR⁷である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

20

[本発明1060]

R²が-フェニルR⁷であり、R⁷が1～2個のハロゲン化物である、本発明1059の方法。

[本発明1061]

R⁷がフルオロである、本発明1060の方法。

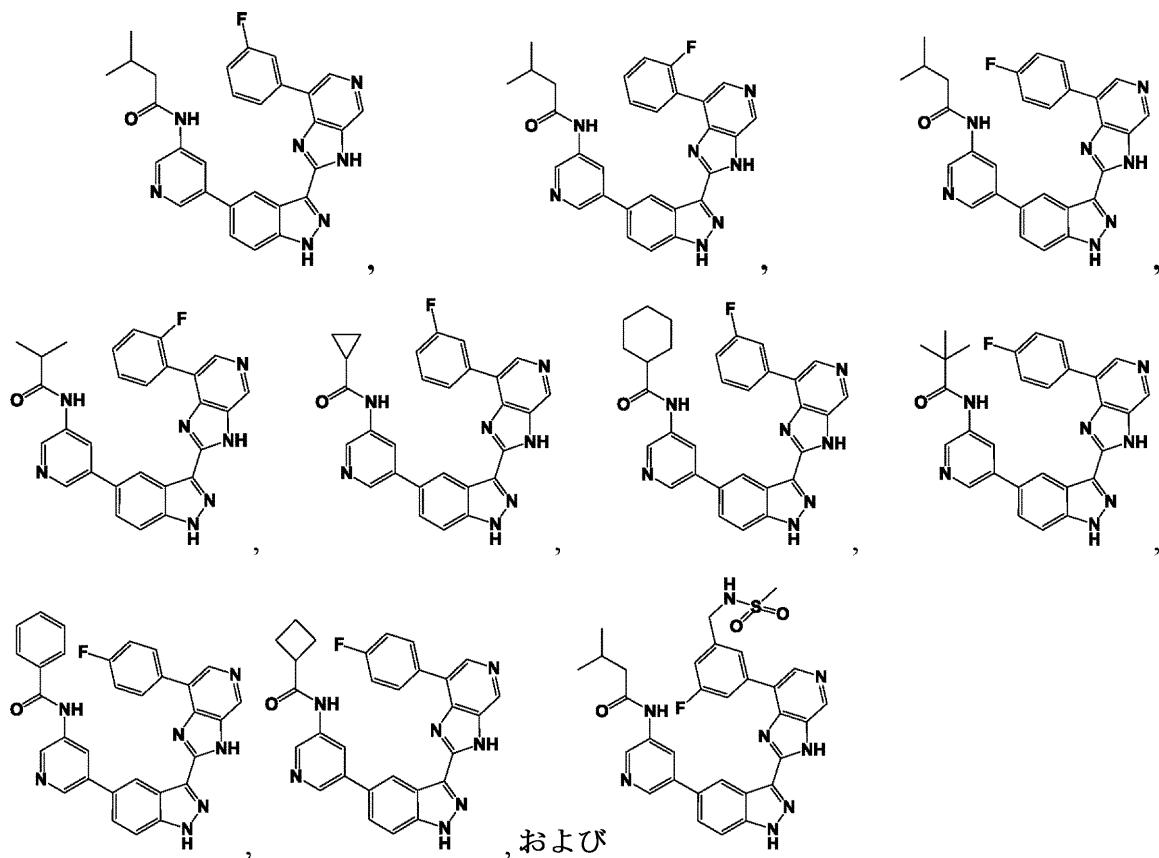
[本発明1062]

R²が-フェニルR⁷であり、R⁷が1個のフッ素原子と-NR¹²(C_{1～6}アルキル)NR¹¹R¹²または-(C_{1～6}アルキル)NHSO₂R¹¹とからなる2個の置換基である、本発明1059の方法。

[本発明1063]

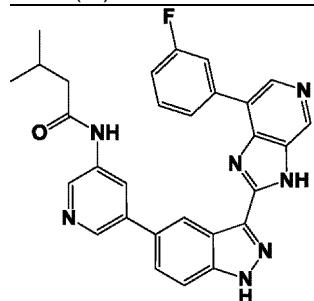
式(I)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、本発明1038の方法：

30



○
[本発明1064]

式(I)の化合物が以下またはその薬学的に許容される塩である、本発明1038の方法：



30

○
[本発明1065]

式(I)の化合物が多形である、本発明1064の方法。

[本発明1066]

多形が形態1または水和形態1である、本発明1065の方法。

[本発明1067]

バイオマーカーが炎症性サイトカインである、本発明1038～1066のいずれかの方法。

40

[本発明1068]

炎症性サイトカインがIL-1、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12/IL23p40、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-23、TNF-、IFN-、CXCL1、CD38、CD40、CD69、IgG、IP-10、L-17A、MCP-1、PGE2、sIL-2、およびsIL-6からなる群より選択される、本発明1067の方法。

[本発明1069]

バイオマーカーの量が対象中で約10%～約100%の量減少する、本発明1038～1068のいずれかの方法。

[本発明1070]

炎症性疾患または炎症性障害がアカラシア、尋常性ざ瘡、ツタウルシ、花粉、虫刺され

50

、および特定の食物などの環境刺激に対するアレルギーおよびアレルギー応答、アルツハイマー病、アミロイドーシス、アンギナ、(狭心症)、強直性脊椎炎、虫垂炎、喘息、アテローム動脈硬化性心血管疾患(アテローム性動脈硬化症、ASVD)、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、徐脈(徐脈性不整脈)、がん関連炎症、心肥大(心臓肥大)、セリアック病、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性前立腺炎、肝硬変、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、憩室炎、内皮細胞機能障害、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、糸球体腎炎、溶血性尿毒症、肝炎、HIVおよびAIDS、化膿性汗腺炎、過敏症、高血圧、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、内膜過形成、虚血、白血球欠損症(cheddick病・東症候群、ならびに結核、ハンセン病、サルコイドーシス、および珪肺症などの慢性肉芽腫症を含むがそれに限定されない)、局所炎症性疾患、肺炎症、ループス、片頭痛、ミオパチー、腎炎、腫瘍疾患(乳がんおよび前立腺がんなどであるがそれに限定されない上皮由来がんを非限定的に含む)、眼窩炎症性疾患、疼痛、肺炎、骨盤内炎症性疾患、多発性筋炎、感染後炎症、プリンツメタル狭心症(異型狭心症)、乾癬、肺高血圧症、レイノー病/レイノー現象、ライター症候群、腎不全、再灌流傷害、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、平滑筋細胞腫瘍および転移(平滑筋腫を含む)、平滑筋攣縮、狭窄、脳卒中、血栓性疾患、妊娠中毒症、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害からなる群より選択される、本発明1038～1069のいずれかの方法。
10

[本発明1071]

炎症性疾患または炎症性障害がツタウルシ皮膚炎、アルツハイマー病、強直性脊椎炎、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、がん関連炎症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、糖尿病、憩室炎、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、クローン病、内膜過形成、局所炎症性疾患、ループス、モルフェア、眼窩炎症性疾患、特発性眼窩炎症性疾患、骨盤内炎症性疾患、乾癬、レイノー病/レイノー現象、関節リウマチ、変形性関節症、強皮症、シェーグレン症候群、腱障害、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害からなる群より選択される、本発明1038～1070のいずれかの方法。

前述の一般的説明および以下の詳細な説明がいずれも例示的および説明的なものでしかなく、特許請求される本発明を限定するものではないということを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1 A】図1A～図1Dは、化合物10の多形形態1の走査図である。図1Aは、完全乾燥形態1のX線粉末回折走査図である。

【図1 B】図1A～図1Dは、化合物10の多形形態1の走査図である。図1Bは、形態1の示差走査熱量測定走査図である。

【図1 C】図1A～図1Dは、化合物10の多形形態1の走査図である。図1Cは、形態1の熱重量分析走査図である。

【図1 D】図1A～図1Dは、化合物10の多形形態1の走査図である。図1Dは、形態1の動的蒸気吸着走査図である。

【図2 A】図2A～図2Hは、化合物10の多形形態2、 2^* 、および 2^{**} の走査図である。図2Aは、完全乾燥形態2のX線粉末回折走査図である。

【図2 B】図2A～図2Hは、化合物10の多形形態2、 2^* 、および 2^{**} の走査図である。図2Bは、形態2の示差走査熱量測定走査図である。

【図2 C】図2A～図2Hは、化合物10の多形形態2、 2^* 、および 2^{**} の走査図である。図2Cは、形態2の熱重量分析走査図である。

【図2 D】図2A～図2Hは、化合物10の多形形態2、 2^* 、および 2^{**} の走査図である。図2Dは、完全乾燥形態 2^* のX線粉末回折走査図である。

【図2 E】図2A～図2Hは、化合物10の多形形態2、 2^* 、および 2^{**} の走査図である。図2Eは、形態 2^* の示差走査熱量測定走査図である。

【図2 F】図2A～図2Hは、化合物10の多形形態2、 2^* 、および 2^{**} の走査図である。図2Fは
50

、形態 2^* の熱重量分析走査図である。

【図2G】図2A～図2Hは、化合物10の多形形態2、 2^* 、および 2^{**} の走査図である。図2Gは、形態 2^{**} のX線粉末回折走査図である。

【図2H】図2A～図2Hは、化合物10の多形形態2、 2^* 、および 2^{**} の走査図である。図2Hは、形態 2^{**} の示差走査熱量測定走査図である。

【図3A】図3A～図3Cは、化合物10の多形形態3の走査図である。図3Aは、完全乾燥形態3のX線粉末回折走査図である。

【図3B】図3A～図3Cは、化合物10の多形形態3の走査図である。図3Bは、形態3の示差走査熱量測定走査図である。

【図3C】図3A～図3Cは、化合物10の多形形態3の走査図である。図3Cは、形態3の熱重量分析走査図である。
10

【図4A】図4A～図4Iは、化合物10の多形形態4、 4^* 、および 4^{**} の走査図である。図4Aは、完全乾燥形態4のX線粉末回折走査図である。

【図4B】図4A～図4Iは、化合物10の多形形態4、 4^* 、および 4^{**} の走査図である。図4Bは、形態4の示差走査熱量測定走査図である。

【図4C】図4A～図4Iは、化合物10の多形形態4、 4^* 、および 4^{**} の走査図である。図4Cは、形態4の熱重量分析走査図である。

【図4D】図4A～図4Iは、化合物10の多形形態4、 4^* 、および 4^{**} の走査図である。図4Dは、完全乾燥形態 4^* のX線粉末回折走査図である。

【図4E】図4A～図4Iは、化合物10の多形形態4、 4^* 、および 4^{**} の走査図である。図4Eは、形態 4^* の示差走査熱量測定走査図である。
20

【図4F】図4A～図4Iは、化合物10の多形形態4、 4^* 、および 4^{**} の走査図である。図4Fは、形態 4^* の熱重量分析走査図である。

【図4G】図4A～図4Iは、化合物10の多形形態4、 4^* 、および 4^{**} の走査図である。図4Gは、形態 4^{**} のX線粉末回折走査図である。

【図4H】図4A～図4Iは、化合物10の多形形態4、 4^* 、および 4^{**} の走査図である。図4Hは、形態 4^{**} の示差走査熱量測定走査図である。

【図4I】図4A～図4Iは、化合物10の多形形態4、 4^* 、および 4^{**} の走査図である。図4Iは、形態 4^{**} の熱重量分析走査図である。

【図5A】図5A～図5Dは、化合物10の多形形態5および 5^* の走査図である。図5Aは、完全乾燥形態5のX線粉末回折走査図である。
30

【図5B】図5A～図5Dは、化合物10の多形形態5および 5^* の走査図である。図5Bは、形態5の示差走査熱量測定走査図である。

【図5C】図5A～図5Dは、化合物10の多形形態5および 5^* の走査図である。図5Cは、形態5の熱重量分析走査図である。

【図5D】図5A～図5Dは、化合物10の多形形態5および 5^* の走査図である。図5Dは、形態 5^* のX線粉末回折走査図である。

【図6】図6Aおよび図6Bは、化合物10の多形形態6の走査図である。図6Aは、形態6のX線粉末回折走査図である。図6Bは、形態6の示差走査熱量測定走査図である。

【図7A】図7A～図7Cは、化合物10の多形形態7の走査図である。図7Aは、完全乾燥形態7のX線粉末回折走査図である。
40

【図7B】図7A～図7Cは、化合物10の多形形態7の走査図である。図7Bは、形態7の示差走査熱量測定走査図である。

【図7C】図7A～図7Cは、化合物10の多形形態7の走査図である。図7Cは、形態7の熱重量分析走査図である。

【図8A】図8A～図8Cは、化合物10の多形形態8の走査図である。図8Aは、完全乾燥形態8のX線粉末回折走査図である。

【図8B】図8A～図8Cは、化合物10の多形形態8の走査図である。図8Bは、形態8の示差走査熱量測定走査図である。

【図8C】図8A～図8Cは、化合物10の多形形態8の走査図である。図8Cは、形態8の熱重量
50

分析走査図である。

【図9A】図9A～図9Dは、化合物10の多形形態9の走査図である。図9Aは、完全乾燥形態9のX線粉末回折走査図である。

【図9B】図9A～図9Dは、化合物10の多形形態9の走査図である。図9Bは、形態9の示差走査熱量測定走査図である。

【図9C】図9A～図9Dは、化合物10の多形形態9の走査図である。図9Cは、形態9の熱重量分析走査図である。

【図9D】図9A～図9Dは、化合物10の多形形態9の走査図である。図9Dは、形態9の動的蒸気吸着走査図である。

【図10A】図10A～図10Eは、化合物10の多形形態10および 10^* の走査図である。図10Aは、完全乾燥形態10のX線粉末回折走査図である。10

【図10B】図10A～図10Eは、化合物10の多形形態10および 10^* の走査図である。図10Bは、形態10の示差走査熱量測定走査図である。

【図10C】図10A～図10Eは、化合物10の多形形態10および 10^* の走査図である。図10Cは、形態10の熱重量分析走査図である。

【図10D】図10A～図10Eは、化合物10の多形形態10および 10^* の走査図である。図10Dは、形態 10^* のX線粉末回折走査図である。

【図10E】図10A～図10Eは、化合物10の多形形態10および 10^* の走査図である。図10Eは、形態 10^* の示差走査熱量測定走査図である。

【図11A】図11A～図11Fは、化合物10の多形形態11および 11^* の走査図である。図11Aは、完全乾燥形態11のX線粉末回折走査図である。20

【図11B】図11A～図11Fは、化合物10の多形形態11および 11^* の走査図である。図11Bは、形態11の示差走査熱量測定走査図である。

【図11C】図11A～図11Fは、化合物10の多形形態11および 11^* の走査図である。図11Cは、形態11の熱重量分析走査図である。

【図11D】図11A～図11Fは、化合物10の多形形態11および 11^* の走査図である。図11Dは、完全乾燥形態 11^* のX線粉末回折走査図である。

【図11E】図11A～図11Fは、化合物10の多形形態11および 11^* の走査図である。図11Eは、形態 11^* の示差走査熱量測定走査図である。

【図11F】図11A～図11Fは、化合物10の多形形態11および 11^* の走査図である。図11Fは、形態 11^* の熱重量分析走査図である。30

【図12A】図12A～図12Cは、化合物10の多形形態1の非化学量論的水和物の一例である形態12の走査図である。図12Aは、形態12のX線粉末回折走査図である。

【図12B】図12A～図12Cは、化合物10の多形形態1の非化学量論的水和物の一例である形態12の走査図である。図12Bは、形態12の示差走査熱量測定走査図である。

【図12C】図12A～図12Cは、化合物10の多形形態1の非化学量論的水和物の一例である形態12の走査図である。図12Cは、形態12の熱重量分析走査図である。

【図13A】図13A～図13Dは、化合物10の多形形態1の非化学量論的水和物の一例である形態13の走査図である。

【図13B】図13A～図13Dは、化合物10の多形形態1の非化学量論的水和物の一例である形態13の走査図である。図13Bは、形態13の示差走査熱量測定走査図である。40

【図13C】図13A～図13Dは、化合物10の多形形態1の非化学量論的水和物の一例である形態13の走査図である。図13Cは、形態13の熱重量分析走査図である。

【図13D】図13A～図13Dは、化合物10の多形形態1の非化学量論的水和物の一例である形態13の走査図である。図13Dは、形態13の動的蒸気吸着走査図である。

【図14】図14A～図14Bは、化合物10で処理されたヒト滑膜線維芽細胞中でのサイトカイン阻害試験の結果を示す。図14Aは、IL-1 β で刺激されかつ化合物10で24時間処理されたヒト滑膜線維芽細胞中での、ELISAで測定されたIL-6およびTNF-a分泌の阻害をプロットする線グラフを示す。図14Bは、IL-1 β で刺激されかつ化合物10で24時間処理されたヒト滑膜線維芽細胞中での、qRT-PCRで測定された炎症性サイトカイン分泌の阻害を示す棒グラフ50

フを示す。n=3、平均±SEM、^{*}p<0.05、^{**}p<0.01、^{***}p<0.001。棒は向かって左から非刺激、IL-1 (100ng/mL)、IL-1 (100ng/mL) + 化合物10(100nM)、およびIL-1 (100ng/mL) + 化合物10(30nM)とする。

【図15】末梢血単核球(PBMC)中のサイトカイン阻害試験の結果を示す。具体的には、リポ多糖(LPS)で刺激されかつ化合物10で24時間処理されたヒトPBMC中の炎症性サイトカイン分泌の阻害を、MSDプラットフォームを使用して測定した。n=3、平均±SEM、^{*}p<0.05、^{**}p<0.01、^{***}p<0.001。棒は向かって左から非刺激、LPS(500ng/mL)、LPS(500ng/mL) + 化合物10(150nM)とする。

【発明を実施するための形態】

【0016】

詳細な説明

1. 定義

別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同一の意味を有する。すべての特許、出願、出願公開、および他の刊行物は、その全体が参照により組み入れられる。本明細書における用語について複数の定義が存在する場合には、別途記載のない限り本節の定義が優先する。

【0017】

本明細書において使用される「アルキル」とは、メチル、エチル、n-プロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、およびネオペンチルなどの、炭素原子および水素原子のみを含む分岐鎖または直鎖化学基を意味する。アルキル基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、アルキル基は1~9個の炭素原子(例えば1~6個の炭素原子、1~4個の炭素原子、または1~2個の炭素原子)を含む。

【0018】

本明細書において使用される「カルボシクリル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、およびシクロヘキセニルなどの、環系骨格中に炭素原子のみを含む環系を意味する。カルボシクリルは複数の縮合環を含みうる。カルボシクリルは任意の飽和度を有しうるが、但し、環系中の少なくとも1個の環は芳香族ではない。カルボシクリル基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、カルボシクリル基は3~10個の炭素原子、例えば3~6個の炭素原子を含む。

【0019】

本明細書において使用される「アリール」とは、炭素原子しか環骨格中に存在せず、5~14個の環原子、例えば5、6、9、または10個の環原子を有し；環状配列中に共有された6、10、または14個の電子を有し；系中の少なくとも1個の環が芳香族である、単環式基、二環式基、三環式基、または多環式基を意味する。アリール基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。アリール基の例としてはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニルなどが挙げられる。いくつかの態様では、アリールはフェニルである。

【0020】

本明細書において使用される「ヘテロアリール」という用語は、5~14個の環原子、例えば5、6、9、または10個の環原子を有し；環状配列中に共有された6、10、または14個の電子を有し；系中の少なくとも1個の環が芳香族であり、系中の少なくとも1個の環が、独立してN、O、およびSからなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む、単環式基、二環式基、三環式基、または多環式基を意味する。ヘテロアリール基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリール基の例としてはチエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリル、

10

20

30

40

50

ベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、ブリニル、チエノピリジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ピロ口[2,3-b]ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ[2,3-c]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール、2,3-ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサチインなどが挙げられる。いくつかの態様では、ヘテロアリールはチエニル、ピリジニル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラニル、ピラジニル、およびピリミジニルからなる群より選択される。

10

【0021】

本明細書において使用される「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」とはクロ口、プロモ、フルオロ、またはヨード原子基を意味する。いくつかの態様では、ハロゲン化物はクロ口基、プロモ基、またはフルオロ基である。例えば、ハロゲン化物はフルオロでありうる。

【0022】

本明細書において使用される「ハロアルキル」とは、1個または複数のクロ口、プロモ、フルオロ、および/またはヨード原子で置換された直鎖状または分岐状のアルキル、アルケニル、またはアルキニルである炭化水素置換基を意味する。いくつかの態様では、ハロアルキルは、1個または複数の水素原子がフルオロ口で置換されたフルオロアルキルである。いくつかの態様では、ハロアルキルは1~3個の炭素の長さ(例えば1~2個の炭素の長さまたは1個の炭素の長さ)のハロアルキルである。「ハロアルキレン」という用語はハロアルキルのジラジカル変種を意味し、当該のジラジカルは基の間、原子の間、または環と別の官能基との間のスペーサーとして作用しうる。

20

【0023】

本明細書において使用される「ヘテロシクリル」とは、環系骨格中にO、N、およびSより選択される少なくとも1個のヘテロ原子、例えば1~3個のヘテロ原子を含む非芳香環系を意味する。ヘテロシクリルは複数の縮合環を含みうる。ヘテロシクリルは1個または複数の置換基で置換されても置換されていなくてもよい。いくつかの態様では、複素環は5~7員を有する。いくつかの態様では、ヘテロシクリル基は、O、N、またはSより選択される1~3個のヘテロ原子を有する6員複素環である。いくつかの態様では、ヘテロシクリル基は、O、N、またはSより選択される1個または2個のヘテロ原子を有する5員複素環である。ヘテロシクリル基の例としてはアジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,4,2-ジチアゾリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサン二、1,4-ジオキサン二、1,3-ジオキソラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チイニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。いくつかの態様では、ヘテロシクリル基はアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびテトラヒドロピリジニルより選択される。

30

【0024】

本明細書において使用される「単環式ヘテロシクリル」とは、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含む单一の非芳香環を意味する。単環式ヘテロシクリル基は1個または複数の置換基で置換されても置換されてもよい。いくつかの態様では、単環式複素環は5~7員を有する。いくつかの態様では、単環式ヘテロシクリル基は、O、N、またはSより選択される1~3個のヘテロ原子を有する6員単環式複素環である。いくつかの態様では、単環式ヘテロシクリル基は、O、N、またはSより選択される1個または2個のヘテロ原子を有する5員単環式複素環である。単環式ヘテロシクリル基の例としてはアジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,4,2-ジチアゾリル、ジ

40

50

ヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。

【0025】

「置換された」という用語は、分子の1個または複数の非水素原子上の水素を代替する置換基を有する部分を意味する。「置換」または「～で置換された」は、当該の置換が置換される原子および置換基の許容される価数に従って行われるものであり、かつ、置換によって安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離などによる変換を自発的に受けない化合物が得られるという暗黙の条件を含むものと理解されよう。例示的な置換基としては例えば、1個または複数のヒドロキシル、-NH₂、-NH(C₁~₃アルキル)、および-N(C₁~₃アルキル)₂で置換されていてもよい-(C₁~₉アルキル)；-(C₁~₉ハロアルキル)；ハロゲン化物；ヒドロキシル；-C(O)ORおよび-C(O)Rなどのカルボニル；-C(S)OR、-C(O)SR、および-C(S)Rなどのチオカルボニル；1個または複数のハロゲン化物、ヒドロキシル、-NH₂、-NH(C₁~₃アルキル)、および-N(C₁~₃アルキル)₂で置換されていてもよい-(C₁~₉アルコキシル)；-OPO(OH)₂；-PO(OH)₂および-PO(OR')₂などのホスホネート；-OPO(OR')R'''；-NRR'；-C(O)NRR'；-C(NR)NR'R'''；-C(NR')R'''；シアノ；ニトロ；アジド；-SH；-S-R；-OSO₂(OR)；-SO₂(OH)および-SO₂(OR)などのスルホネート；-SO₂NR'R'''；ならびに-SO₂Rが挙げられ、ここで、R、R'、およびR'''は出現するごとに独立してH；-(C₁~₉アルキル)；1~3個のR''で置換されていてもよいC₆~₁₀アリール；独立してN、O、およびSより選択される1~4個のヘテロ原子を有しつつ1~3個のR''で置換されていてもよい5~10員ヘテロアリール；1~3個のR''で置換されていてもよいC₃~₇カルボシクリル；ならびに独立してN、O、およびSより選択される1~4個のヘテロ原子を有しつつ1~3個のR''で置換されていてもよい3~8員ヘテロシクリルより選択され、ここで、各R'''は独立して-(C₁~₆アルキル)、-(C₁~₆ハロアルキル)、ハロゲン化物(例えばF)、ヒドロキシル、-C(O)OR、-C(O)R、-(C₁~₆アルコキシル)、-NRR'、-C(O)NRR'、およびシアノより選択され、ここで、RおよびR'は出現するごとに独立してHおよび-(C₁~₆アルキル)より選択される。いくつかの態様では、置換基は-(C₁~₆アルキル)、-(C₁~₆ハロアルキル)、ハロゲン化物(例えばF)、ヒドロキシル、-C(O)OR、-C(O)R、-(C₁~₆アルコキシル)、-NRR'、-C(O)NRR'、およびシアノより選択され、ここで、RおよびR'は出現するごとに独立してHおよび-(C₁~₆アルキル)より選択される。

【0026】

本明細書において使用される「連結」または「結合」に2個の基が供されて「環」を形成することが示される場合、該2個の基の間に結合が形成されること、および、結合が、一方または両方の基上の水素原子を該結合で置き換えることでカルボシクリル環、ヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環を形成することを包含しうることを理解すべきである。当業者は、日常的な化学反応によって当該の環が形成可能でありかつ容易に形成されることを認識するであろう。いくつかの態様では、当該の環は3~7員、例えば5員または6員を有する。

【0027】

当業者は、本明細書に記載のいくつかの構造が、動的に表す場合であっても他の化学構造で正当に表すことができる化合物の共鳴形または互変異性体でありうることを認識するであろうし、当業者は、当該の構造が当該の化合物のサンプルのごく小さな一部でしかないと認識する。当該の共鳴形または互変異性体は本明細書に表されないが、当該の化合物は明らかに本開示の範囲内であると想定される。

【0028】

本明細書において提供される化合物は様々な立体化学的形態を包含しうる。本化合物はまた、特定の化合物における構造的非対称性の結果として生じる、ジアステレオマーおよび光学異性体、例えば、ラセミ混合物を含む鏡像異性体混合物、ならびに個々の鏡像異性

10

20

30

40

50

体およびジアステレオマーを包含する。個々の異性体の分離または個々の異性体の選択的合成は、当業者に周知の様々な方法の適用によって達成される。別途指示がない限り、開示される化合物が、立体化学構造の特定なしに1つの構造によって命名または図示され、かつ1個または複数のキラル中心を有する場合、開示される化合物は、該化合物のすべての可能な立体異性体を表すと理解されよう。

【0029】

本明細書において使用される「多形」という用語は、結晶格子中の分子秩序の結果として異なる物理特性を有する同じ分子の結晶を意味する。単一化合物の多形は、互いに異なる1つまたは複数の化学特性、物理特性、機械特性、電気特性、熱力学特性、および/または生物特性を有する。多形が示す物理特性の差は、貯蔵安定性、圧縮性、密度(組成物および製剤の製造において重要)、溶解速度(バイオアベイラビリティを決定する上で重要な因子)、溶解度、融点、化学安定性、物理安定性、粉末流動性、水分吸着、圧密性、ならびに粒子の形態といった薬学的パラメータに影響しうる。安定性の差は、化学反応性の変化(例えば酸化の差。これにより、1つの多形で構成される剤形は別の多形で構成される剤形よりも速やかに変色する)もしくは機械的变化(例えば貯蔵時の結晶変化。このとき、動力学的に好ましい多形は熱力学的により安定な多形に変換される)、またはその両方の変化(例えば、1つの多形は別の多形よりも吸湿性が高い)により生じうる。溶解度/溶解の差の結果として、いくつかの多形転移は効力および/または毒性に影響する。さらに、結晶の物理特性は加工において重要でありうる。例えば、1つの多形は、溶媒和物を比較的形成しやすいことがあり、または、濾過することおよび洗浄して不純物を除去することが困難なことがある(すなわち、粒子形状および粒径分布が1つの多形と別の多形とで異なることがある)。「多形」は、化合物の非晶形を含まない。本明細書において使用される「非晶質」とは、化合物の固体形態または化合物の可溶化形態でありうる、化合物の非結晶形を意味する。例えば、「非晶質」とは、分子または外面の規則的に反復される配置を伴わない化合物を意味する。

【0030】

本明細書において使用される「無水」という用語は、1重量%以下の水を有する式(I)の化合物の結晶形を意味する。例えば、0.5重量%以下、0.25重量%以下、または0.1重量%以下の水である。

【0031】

本明細書において使用される「溶媒和物」という用語は、結晶格子が1つまたは複数の結晶化溶媒を含む、式(I)の化合物の結晶形、例えば該化合物の多形形態を意味する。

【0032】

「非化学量論的水和物」という用語は、水を含むが、含水量の変動が結晶構造の有意な変化を生じさせない、式(I)の化合物の結晶形を意味する。いくつかの態様では、非化学量論的水和物は、水分子が拡散可能な経路または網目を結晶構造全体にわたって有する式(I)の化合物の結晶形を意味しうる。非化学量論的水和物の乾燥中に、結晶網目を著しく妨害することなく相当な比率の水を除去することができ、続いて、結晶を再水和することで最初の非化学量論的水和結晶形を得ることができる。化学量論的水和物とは異なり、非化学量論的水和物の脱水および再水和は相転移を伴わず、したがって、非化学量論的水和物のすべての水和状態は同じ結晶形を表す。いくつかの態様では、非化学量論的水和物は最大約20重量%の水、例えば約20重量%、約19重量%、約18重量%、約17重量%、約16重量%、約15重量%、約14重量%、約13重量%、約12重量%、約11重量%、約10重量%、約9重量%、約8重量%、約7重量%、約6重量%、約5重量%、約4重量%、約3重量%、約2重量%、または1重量%超の水を有しうる。いくつかの態様では、非化学量論的水和物は1重量%～約20重量%の水、例えば1重量%～約5重量%、1重量%～約10重量%、1重量%～約15重量%、約2重量%～約5重量%、約2重量%～約10重量%、約2重量%～約15重量%、約2重量%～約20重量%、約5重量%～約10重量%、約5重量%～約15重量%、約5重量%～約20重量%、約10重量%～約15重量%、約10重量%～約20重量%、または約15重量%～約20重量%の水を有しうる。

【0033】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、非化学量論的水和物などの結晶形中の水の重量%はカール・フィッシャー滴定法により決定される。いくつかの態様では、結晶形はカール・フィッシャー滴定の前に乾燥している。

【0034】

式(I)の化合物の多形を含む組成物に関して使用される場合の「純度」とは、言及される組成物中の式(I)の化合物の別の多形形態または非晶形に対する1つの特定の多形形態の割合を意味する。例えば、純度90%を有する多形形態1を含む組成物は、90重量部の形態1、ならびに10重量部の式(I)の化合物の他の多形形態および/または非晶形を含む。

【0035】

本明細書で使用されるように、化合物または組成物が著しい量の1つまたは複数の他の成分を含まない場合、化合物または組成物は当該の他の成分を「実質的に含まない」。当該の成分としては、出発原料、残留溶媒、または、本明細書において提供される化合物および組成物の調製および/もしくは単離により生じうる任意の他の不純物を挙げることができる。いくつかの態様では、本明細書において提供される多形形態は他の多形形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、式(I)の化合物の特定の多形が存在する式(I)の化合物の少なくとも約95重量%を構成する場合、特定の多形は他の形態を「実質的に含まない」。いくつかの態様では、式(I)の化合物の特定の多形が存在する式(I)の化合物の少なくとも約97重量%、約98重量%、約99重量%、または約99.5重量%を構成する場合、特定の多形は他の形態を「実質的に含まない」。特定の態様では、水の量が式(I)の化合物の特定の多形の約2重量%以下、約1重量%以下、または約0.5重量%以下を構成する場合、多形は水を「実質的に含まない」。

10

【0036】

本明細書で使用されるように、化合物の少なくとも約50重量%が所与の多形の形態である場合、化合物は当該の多形として「実質的に存在する」。いくつかの態様では、化合物の少なくとも約60重量%は当該の多形の形態である。いくつかの態様では、化合物の少なくとも約70重量%は当該の多形の形態である。いくつかの態様では、化合物の少なくとも約80重量%は当該の多形の形態である。いくつかの態様では、化合物の少なくとも約90重量%は当該の多形の形態である。いくつかの態様では、化合物の少なくとも約95重量%は当該の多形の形態である。いくつかの態様では、化合物の少なくとも約96重量%は当該の多形の形態である。いくつかの態様では、化合物の少なくとも約97重量%は当該の多形の形態である。いくつかの態様では、化合物の少なくとも約98重量%は当該の多形の形態である。いくつかの態様では、化合物の少なくとも約99重量%は当該の多形の形態である。いくつかの態様では、化合物の少なくとも約99.5重量%は当該の多形の形態である。

20

【0037】

「投与」および「投与する」という用語は、哺乳動物、鳥類、魚類、または両生類を含む脊椎動物または無脊椎動物に化合物または薬学的組成物の投与を行う方法を意味する。投与方法は様々な要因、例えば薬学的組成物の成分、疾患の部位、関係する疾患、および疾患の重症度に応じて変動しうる。いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物および組成物をヒトに投与する。

30

【0038】

「哺乳動物」という用語はその通常の生物学的意味で使用される。したがって、ヒト、ウシ、ウマ、サル、イヌ、ネコ、マウス、ラット、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、および非ヒト霊長類を具体的に含むだけでなく、多くの他の種も含む。いくつかの態様では、哺乳動物はヒトである。

40

【0039】

「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容される希釈剤」、および「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、生物学的にまたは他の点で望ましくないということがない任意の溶媒、共溶媒、錯化剤、分散媒、コーティング、等張剤、および吸収遅延剤などを含む。薬学的に有効な物質用にそのような媒体および剤を使用することは当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または剤は、本明細書に記載の化合物と適合しない場

50

合を除いて、治療用組成物中でのその使用が想定される。補助的有効成分も組成物に組み込むことができる。さらに、当技術分野において一般的に使用される補助剤などの様々な補助剤が含まれうる。これらのおよび他のそのような化合物は文献、例えばMerck Index(ニュージャージー州ラーウェイ、Merck & Company)に記載されている。薬学的組成物中の様々な成分の包含についての検討は例えばGilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companiesに記載されている。

【0040】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書において提供される化合物の生物学的な有効性および特性を保持しあつ生物学的にまたは他の点で望ましくないということがない塩を意味する。多くの場合、本明細書において提供される化合物は、アミノ基および/もしくはカルボキシル基またはそれに類似した基の存在によって、酸および/または塩基塩を形成可能である。多くのそのような塩は、例えば国際公開公報第87/05297号に記載のように、当技術分野において公知である。薬学的に許容される酸付加塩は無機酸および有機酸によって形成可能である。塩をそれから誘導可能な無機酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩をそれから誘導可能な有機酸としては例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は無機塩基および有機塩基によって形成可能である。塩をそれから誘導可能な無機塩基としては例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが挙げられる。塩をそれから誘導可能な有機塩基としては例えば一級、二級、および三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、例えばイソブロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンが挙げられる。

【0041】

本明細書において使用される「患者」とは、ヒトまたは非ヒト動物、例えばイヌ、ネコ、マウス、ラット、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト靈長類または鳥類、例えばニワトリ、および任意の他の脊椎動物もしくは無脊椎動物を意味する。いくつかの態様では、患者はヒトである。

【0042】

本明細書において提供される化合物の「治療有効量」とは、所望の生理効果を得るために十分な量のことであり、疾患状態の性質および重症度、ならびに該化合物の効力に従つて変動しうる。いくつかの態様では、「治療有効量」は、1つまたは複数の式(I)の化合物と、本明細書に記載の疾患および障害を処置する上で有効な1つまたは複数の他の剤との組み合わせも含むように意図されている。化合物の組み合わせは相乗的組み合わせである。Chou and Talalay, Advances in Enzyme Regulation (1984), 22:27-55に例えば記載の相乗作用は、組み合わせで投与される場合の化合物の効果が、単剤として単独で投与される場合の化合物の相加効果を上回る際に生じる。一般に、相乗効果は、化合物の最適以下の濃度において最も明らかに示される。活動性疾患の予防と処置とで異なる濃度が使用されうることが認識されよう。さらに、この量は患者の身長、体重、性別、年齢、および病歴に依存しうる。治療効果は、疾患の1つまたは複数の症状をある程度軽減するものである。

【0043】

本明細書において使用される「炎症」という用語は、病原体、損傷細胞、または刺激物などの有害刺激に対する個体の組織(例えば血管組織)の複雑な生体応答を意味するものであり、サイトカイン、より具体的には炎症性サイトカイン、すなわち、ミクログリアなどの活性化免疫細胞によって主に産生されかつ炎症反応の増幅に関与するサイトカインの分泌を含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 4 】

本明細書において使用される「炎症性疾患」、「炎症性障害」、および「炎症を伴う疾患または障害」という用語は、過度のまたは制御されない炎症応答を示す疾患、障害、および/または症候群を意味する。

【 0 0 4 5 】

本明細書において使用される「サイトカイン」とは、哺乳動物細胞により自然に產生され、かつ、免疫応答を制御し、細胞-細胞相互作用を媒介する、可溶性のタンパク質またはペプチドのことである。サイトカインは、正常なまたは病的な条件下で、個々の細胞および組織の機能活性を調節しうる。「炎症性サイトカイン」とは、全身性炎症を促進しつつ炎症反応の上方制御に関与する、サイトカインのことである。

10

【 0 0 4 6 】

本明細書において使用される「処置する」、「処置」、または「処置すること」とは、本明細書において提供される化合物または薬学的組成物を治療目的で投与することを意味する。「治療的処置」という用語は、疾患に既に罹患している患者に処置を実行することで治療上有益な効果を引き起こすこと、例えば、既存の症状を寛解させること、症状の根底にある代謝性の原因を寛解させること、障害のさらなる発生を延期もしくは予防すること、および/または、発生するかもしくは発生することが予想される症状の重症度を減少させることを意味する。

【 0 0 4 7 】

炎症性サイトカインの产生に対する本明細書において提供されるいづれかの組成物または方法の効果に関して使用される場合の、「阻害する」または「減少させる」という用語は、炎症性サイトカイン放出のわずかではあるが測定可能な減少を少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%阻害される。阻害は、本明細書に記載の方法または当技術分野において公知の他の方法を使用して評価可能である。炎症性サイトカイン放出のそのような減少によって、炎症性サイトカイン放出の有害作用の減少が生じうる。

20

【 0 0 4 8 】

本明細書において使用される「モルフェア」とは、過度のコラーゲン沈着により生じる、皮膚(例えば皮膚の1つまたは複数の外層)上に変色および/または硬化した斑点が出現する皮膚状態を意味する。

30

【 0 0 4 9 】

本明細書において使用される「腱障害」とは、腱および/または腱と接触する、腱近傍の、もしくは腱に付随する組織の炎症、変性、および/または傷害を特徴とする、腱の疾患または障害を意味する。腱障害としては、例えば、腱の炎症(例えば腱炎)、例えば腱の構造および/または組成の非炎症性変性(例えば腱症)、腱近傍のまたは腱と接触する腱傍組織の炎症(例えば腱傍組織炎)、腱の微小外傷、ならびに腱の断裂(例えば急性断裂、慢性断裂、部分断裂、および/または完全断裂)が挙げられる。この用語は、屈筋腱およびアキレス腱などの特定の腱において生じる腱の外膜の腱障害である腱鞘炎も包含する。腱障害の症状としては、静止時の疼痛、腱の触診時の疼痛、および/または、例えば腱や、腱近傍のもしくは腱に付随する組織、関節、もしくは骨の運動による疼痛；関節硬直；運動困難；腱周囲の関節または筋肉の脱力感；腱近傍の皮膚の発赤；腱の腫脹および/または腱近傍の組織の腫脹；ならびに/あるいはコツコツ音が挙げられる。

40

【 0 0 5 0 】

本明細書において使用される「腱炎」とは、腱症において観察される変性と同様の変性を特徴とするが、腱の炎症、血管破損、および炎症修復応答も伴う、腱の炎症性傷害を意味する。多くの場合、腱炎は線維芽細胞および筋線維芽細胞の増殖、ならびに出血および肉芽組織の組織化を伴う。一般に、腱炎は、関係する身体の部分によってアキレス腱炎(アキレス腱で発症する)または膝蓋腱炎(「ジャンパー膝」としても知られ、膝蓋腱で発症

50

する)などと呼ばれるが、外側上顆炎(「テニス肘」としても知られ、短橈側手根伸筋腱で発症する)などの特定の例外も存在する。症状は、痛みまたは疼痛および局所の凝りから、炎症を起こした腱の周りの関節全体の周囲の灼熱感まで異なりうる。いくつかの場合では、腱炎は、熱および発赤を時に伴う腫脹を特徴とし、関節の周囲には目に見えるこぶが存在することもある。多くの患者においては、疼痛は通常、活動中および活動後に悪化し、翌日、腱の運動により筋肉が固まるに従って、腱および関節の区域がさらに硬くなることがある。

【0051】

本明細書において使用される「乾癬」とは、皮膚細胞が蓄積することで皮膚上に隆起した赤色で鱗状の斑点が出現する、自己免疫疾患を意味する。

10

【0052】

本明細書において使用される「皮膚炎」(湿疹として知られる)とは、皮膚の一般的な炎症を意味する。皮膚炎の具体的な種類としてはアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、光線皮膚炎、およびうっ滯性皮膚炎が挙げられる。これらの疾患はそう痒、皮膚発赤、および発疹を特徴とする。

【0053】

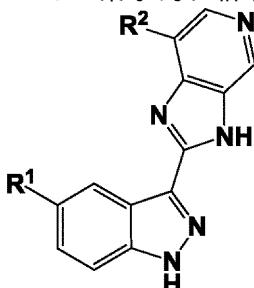
2. 化合物

本明細書に記載の化合物および組成物は、炎症を伴う疾患または障害を処置するために使用可能である。いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物および組成物は抗炎症剤として作用する。いくつかの態様では、本化合物は1つまたは複数の炎症性サイトカインの阻害剤として使用可能である。いくつかの態様では、炎症性サイトカインはIL-1⁺、IL-1⁻、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12/IL23p40、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-23、TNF⁺、TNF⁻、IFN⁺、CXCL1、CD38、CD40、CD69、IgG、IP-10、L-17A、MCP-1、PGE2、sIL-2、およびsIL-6からなる群より選択される。

20

【0054】

その薬学的に許容される塩を含む式(I)の化合物が本明細書において提供される。



30

I

【0055】

いくつかの態様では、R¹は-ヘテロアリールR³R⁴である。

【0056】

いくつかの態様では、R²はH、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、および-アリールR⁷からなる群より選択される。

40

【0057】

いくつかの態様では、R³はH、-ヘテロシクリルR⁸、-NHC(=O)R⁹、-NHSO₂R¹⁰、-NR¹¹R¹²、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群より選択される。

【0058】

いくつかの態様では、R²およびR³の両方が水素であることはないという条件がある。

【0059】

いくつかの態様では、R⁴は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~3個の置換基である。

【0060】

いくつかの態様では、各R⁵は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN

50

、 OR^{13} 、 $-C(=O)R^{11}$ 、アミノ、および $-(C_{1\sim 6}\text{アルキル})NR^{11}R^{12}$ からなる群よりそれぞれ選択される1~4個の置換基である。

【0061】

いくつかの態様では、各 R^6 は独立して、H、 $C_{1\sim 9}$ アルキル、ハロゲン化物、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 OR^{13} 、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基である。

【0062】

いくつかの態様では、各 R^7 は独立して、H、 $C_{1\sim 9}$ アルキル、ハロゲン化物、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 OR^{13} 、アミノ、 $-(C_{1\sim 6}\text{アルキル})NHSO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}(C_{1\sim 6}\text{アルキル})NR^{11}R^{12}$ 、および $-(C_{1\sim 6}\text{アルキル})NR^{11}R^{12}$ からなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基である。

【0063】

いくつかの態様では、 R^8 は、H、 $C_{1\sim 9}$ アルキル、ハロゲン化物、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 OR^{13} 、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基である。

【0064】

いくつかの態様では、 R^9 は $C_{1\sim 9}$ アルキル、-ヘテロアリール R^5 、-ヘテロシクリル R^6 、-アリール R^7 、および- CH_2 カルボシクリルからなる群より選択される。

【0065】

いくつかの態様では、 R^{10} は $C_{1\sim 9}$ アルキル、-ヘテロアリール R^5 、-ヘテロシクリル R^6 、-アリール R^7 、および-カルボシクリル R^{14} からなる群より選択される。

【0066】

いくつかの態様では、各 R^{11} は独立して $C_{1\sim 6}$ アルキルより選択される。

10

【0067】

いくつかの態様では、各 R^{12} は独立してHおよび $C_{1\sim 6}$ アルキルからなる群より選択される。

【0068】

いくつかの態様では、各 R^{11} および R^{12} は任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成する。

【0069】

いくつかの態様では、各 R^{13} は独立してHおよび $C_{1\sim 6}$ アルキルからなる群より選択される。

【0070】

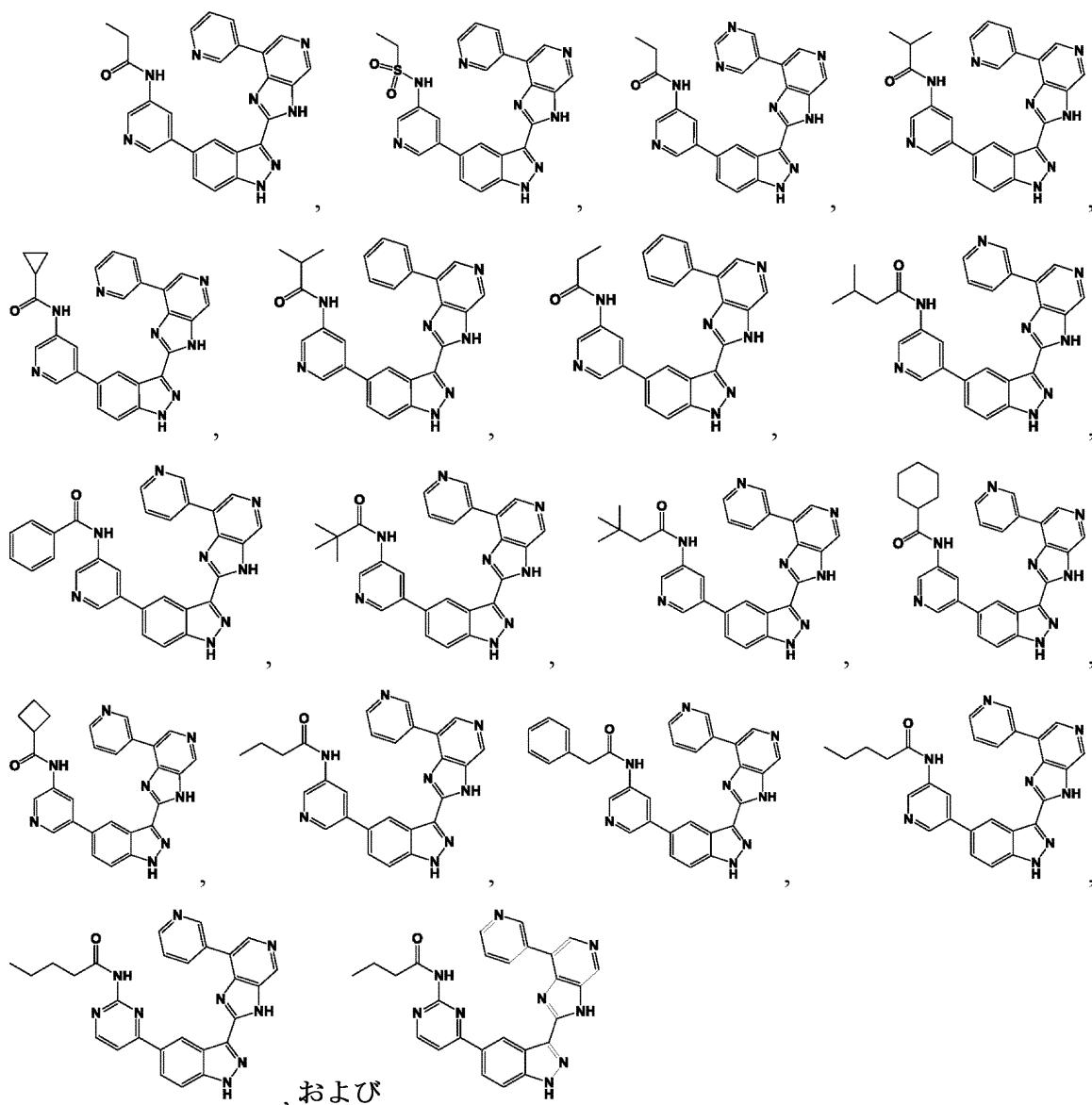
20

いくつかの態様では、 R^{14} は、H、 $C_{1\sim 9}$ アルキル、ハロゲン化物、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 OR^{13} 、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基である。

【0071】

いくつかの態様では、式(I)が、以下からなる群より選択される構造ではないという条件がある：

30



【0072】

いくつかの態様では、R¹はピリジンR³R⁴またはピリジン-3-イルR³R⁴である。

【0073】

いくつかの態様では、R¹はピリジンR³R⁴である。

【0074】

いくつかの態様では、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴である。

【0075】

いくつかの態様では、R²は-ヘテロアリールR⁵である。

【0076】

いくつかの態様では、R²は-ピリジニルR⁵、-ピリジン-2-イルR⁵、-ピリジン-3-イルR⁵、-ピリジン-4-イルR⁵、チオフェンR⁵、フランR⁵、およびイミダゾールR⁵より選択される。

【0077】

いくつかの態様では、R²は-ピリジニルR⁵である。

【0078】

いくつかの態様では、R²は-ピリジン-2-イルR⁵である。

【0079】

いくつかの態様では、R²は-ピリジン-3-イルR⁵である。

【0080】

いくつかの態様では、R²は-ピリジン-4-イルR⁵である。

【0081】

いくつかの態様では、R²はチオフェンR⁵である。

【0082】

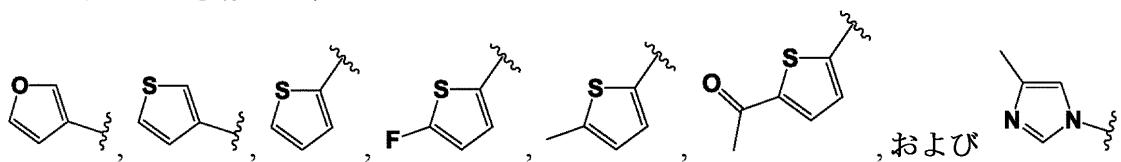
いくつかの態様では、R²はフランR⁵である。

【0083】

いくつかの態様では、R²はイミダゾールR⁵である。

【0084】

いくつかの態様では、R²は



からなる群より選択される。

【0085】

いくつかの態様では、R²は-ヘテロシクリルR⁶および-アリールR⁷より選択される。

【0086】

いくつかの態様では、R²はモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、および1-メチルピペラジンからなる群より選択される。

【0087】

いくつかの態様では、R²はモルホリンである。

【0088】

いくつかの態様では、R²はピペラジンである。

【0089】

いくつかの態様では、R²はピペリジンである。

【0090】

いくつかの態様では、R²は1-メチルピペラジンである。

【0091】

いくつかの態様では、R²は-アリールR⁷である。

【0092】

いくつかの態様では、R²は-フェニルR⁷である。

【0093】

いくつかの態様では、R³はH、-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²、-(C₁~₄アルキル)NR¹¹R¹²、-(C₁~₂アルキル)NR¹¹R¹²、-CH₂NR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、-NHC(=O)R⁹、-NHSO₂R¹⁰、および-ヘテロシクリルR⁸より選択される。

【0094】

いくつかの態様では、R³はH、-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²、-(C₁~₄アルキル)NR¹¹R¹²、-(C₁~₂アルキル)NR¹¹R¹²、-CH₂NR¹¹R¹²、および-NR¹¹R¹²より選択される。

【0095】

いくつかの態様では、R³はモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、および1-メチルピペラジンより選択される。

【0096】

いくつかの態様では、R³はHである。

【0097】

いくつかの態様では、R³は-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²である。

【0098】

いくつかの態様では、R³は-(C₁~₄アルキル)NR¹¹R¹²である。

【0099】

いくつかの態様では、R³は-(C₁~₂アルキル)NR¹¹R¹²である。

【0100】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、R³は-CH₂NR¹¹R¹²である。

【0101】

いくつかの態様では、R³は-NR¹¹R¹²である。

【0102】

いくつかの態様では、R³は-NHC(=O)R⁹である。

【0103】

いくつかの態様では、R³は-NHSO₂R¹⁰である。

【0104】

いくつかの態様では、R³は-ヘテロシクリルR⁸である。

【0105】

いくつかの態様では、R³はモルホリンである。

【0106】

いくつかの態様では、R³はピペラジンである。

【0107】

いくつかの態様では、R³はピペリジンである。

【0108】

いくつかの態様では、R³は1-メチルピペラジンである。

【0109】

いくつかの態様では、R⁴はHまたはアミノである。

【0110】

いくつかの態様では、R⁴はHである。

【0111】

いくつかの態様では、R⁴はアミノである。

【0112】

いくつかの態様では、R⁵は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、および-CF₃からなる群より選択される1~2個の置換基である。

【0113】

いくつかの態様では、R⁵は、F、Cl、Br、およびIからなる群より選択される1~2個の置換基である。

【0114】

いくつかの態様では、R⁵は1~2個のフッ素原子である。

【0115】

いくつかの態様では、R⁶はH、F、および-(C₁~₄アルキル)からなる群より選択される。

【0116】

いくつかの態様では、R⁶はHである。

【0117】

いくつかの態様では、R⁶はFである。

【0118】

いくつかの態様では、R⁶は-(C₁~₄アルキル)である。

【0119】

いくつかの態様では、R⁷はハロゲン化物、-CF₃、-CN、-(C₁~₆アルキル)NHSO₂R¹¹、-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²、および-NR¹²(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群より選択される。

【0120】

いくつかの態様では、R⁷は1~2個のフッ素原子である。

【0121】

いくつかの態様では、R⁷は-(C₁~₆アルキル)NHSO₂R¹¹である。

【0122】

いくつかの態様では、R⁷は-(C₁~₄アルキル)NHSO₂R¹¹である。

【0123】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、R⁷は-(C₁~₂アルキル)NHSO₂R¹¹である。

【0124】

いくつかの態様では、R⁷は-CH₂NHSO₂R¹¹である。

【0125】

いくつかの態様では、R⁷は-CH₂NHSO₂CH₃である。

【0126】

いくつかの態様では、R⁷は-NR¹²(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²である。

【0127】

いくつかの態様では、R⁷は-NR¹²(C₁~₄アルキル)NR¹¹R¹²である。

【0128】

いくつかの態様では、R⁷は-NR¹²CH₂CH₂NR¹¹R¹²である。

10

【0129】

いくつかの態様では、R⁷は-NHCH₂CH₂NR¹¹R¹²である。

【0130】

いくつかの態様では、R⁷は-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂である。

【0131】

いくつかの態様では、R⁷は、1個のフッ素原子と-NR¹²(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²とかなる2個の置換基である。

【0132】

いくつかの態様では、R⁷は、1個のフッ素原子と-NHCH₂CH₂NR¹¹R¹²とかなる2個の置換基である。

20

【0133】

いくつかの態様では、R⁷は、1個のフッ素原子と-(C₁~₆アルキル)NHSO₂R¹¹とかなる2個の置換基である。

【0134】

いくつかの態様では、R⁷は、1個のフッ素原子と-CH₂NHSO₂R¹¹とかなる2個の置換基である。

【0135】

いくつかの態様では、R⁹は-(C₁~₆アルキル)、-アリール、-カルボシクリル、および-C₂H₂カルボシクリルからなる群より選択される。

30

【0136】

いくつかの態様では、R⁹は-(C₂~₅アルキル)である。

【0137】

いくつかの態様では、R⁹は-(C₁~₆アルキル)である。

【0138】

いくつかの態様では、R⁹は-(C₁~₅アルキル)である。

【0139】

いくつかの態様では、R⁹は-(C₁~₄アルキル)である。

【0140】

いくつかの態様では、R⁹は-(C₁~₃アルキル)である。

40

【0141】

いくつかの態様では、R⁹は-(C₁~₂アルキル)である。

【0142】

いくつかの態様では、R⁹はメチルである。

【0143】

いくつかの態様では、R⁹はエチルである。

【0144】

いくつかの態様では、R⁹はプロピルである。

【0145】

いくつかの態様では、R⁹はイソプロピルである。

50

【0146】

いくつかの態様では、R⁹はn-ブチルである。

【0147】

いくつかの態様では、R⁹はイソブチルである。

【0148】

いくつかの態様では、R⁹はtert-ブチルである。

【0149】

いくつかの態様では、R⁹はフェニルである。

【0150】

いくつかの態様では、R⁹は-CH₂カルボシクリルである。 10

【0151】

いくつかの態様では、R⁹は-カルボシクリルである。

【0152】

いくつかの態様では、R¹⁰は-(C₁~₄アルキル)およびフェニルより選択される。

【0153】

いくつかの態様では、R¹⁰は-(C₁~₄アルキル)である。

【0154】

いくつかの態様では、R¹⁰はフェニルである。

【0155】

いくつかの態様では、R¹¹は-(C₁~₂アルキル)、-(C₁~₃アルキル)、-(C₁~₄アルキル)、-(C₁~₅アルキル)、および-(C₁~₆アルキル)からなる群より選択される。 20

【0156】

いくつかの態様では、R¹¹は-(C₁~₂アルキル)である。

【0157】

いくつかの態様では、R¹¹は-(C₁~₃アルキル)である。

【0158】

いくつかの態様では、R¹¹は-(C₁~₄アルキル)である。

【0159】

いくつかの態様では、R¹¹は-(C₁~₅アルキル)である。

【0160】

いくつかの態様では、R¹¹は-(C₁~₆アルキル)である。 30

【0161】

いくつかの態様では、R¹¹はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルからなる群より選択される。

【0162】

いくつかの態様では、R¹¹はメチルである。

【0163】

いくつかの態様では、R¹¹はエチルである。

【0164】

いくつかの態様では、R¹¹はプロピルである。 40

【0165】

いくつかの態様では、R¹¹はイソプロピルである。

【0166】

いくつかの態様では、R¹¹はn-ブチルである。

【0167】

いくつかの態様では、R¹¹はイソブチルである。

【0168】

いくつかの態様では、R¹¹はtert-ブチルである。

【0169】

いくつかの態様では、R¹²はH、-(C₁~₂アルキル)、-(C₁~₃アルキル)、-(C₁~₄アルキ 50

ル)、-(C₁~₅アルキル)、および-(C₁~₆アルキル)からなる群より選択される。

【0170】

いくつかの態様では、R¹²はHまたは-(C₁~₂アルキル)である。

【0171】

いくつかの態様では、R¹²はHである。

【0172】

いくつかの態様では、R¹²は-(C₁~₂アルキル)である。

【0173】

いくつかの態様では、R¹²は-(C₁~₃アルキル)である。

【0174】

いくつかの態様では、R¹²は-(C₁~₄アルキル)である。

10

【0175】

いくつかの態様では、R¹²は-(C₁~₅アルキル)である。

【0176】

いくつかの態様では、R¹²は-(C₁~₆アルキル)である。

【0177】

いくつかの態様では、R¹²はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルからなる群より選択される。

【0178】

いくつかの態様では、R¹²はメチルである。

20

【0179】

いくつかの態様では、R¹²はエチルである。

【0180】

いくつかの態様では、R¹²はプロピルである。

【0181】

いくつかの態様では、R¹²はイソプロピルである。

【0182】

いくつかの態様では、R¹²はn-ブチルである。

【0183】

いくつかの態様では、R¹²はイソブチルである。

30

【0184】

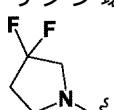
いくつかの態様では、R¹²はtert-ブチルである。

【0185】

いくつかの態様では、R¹¹およびR¹²は連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成する。

【0186】

いくつかの態様では、R¹¹およびR¹²は連結されて、モルホリン環、ピペリジン環、ピロリジン環、ピペラジン環、および



40

からなる群より選択される5員または6員ヘテロシクリル環を形成する。

【0187】

いくつかの態様では、R¹¹およびR¹²は連結されてモルホリン環を形成する。

【0188】

いくつかの態様では、R¹¹およびR¹²は連結されてピペリジン環を形成する。

【0189】

いくつかの態様では、R¹¹およびR¹²は連結されてピロリジン環を形成する。

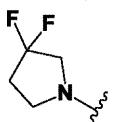
【0190】

いくつかの態様では、R¹¹およびR¹²は連結されてピペラジン環を形成する。

50

【0191】

いくつかの態様では、R¹およびR¹²は連結されて



を形成する。

【0192】

いくつかの態様では、R¹は-ヘテロアリールR³R⁴であり；R²は-アリールR⁷であり；R³は-NHC(=O)R⁹であり；R⁴はHであり；各R⁷は独立して、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、-(C₁～₆アルキル)NHSO₂R¹¹、-(C₁～₆アルキル)NR¹¹R¹²、および-NR¹²(C₁～₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1～2個の置換基であり；R⁹は-(C₁～₆アルキル)、-アリール、-カルボシクリル、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され；各R¹¹は独立して-(C₁～₆アルキル)より選択され；各R¹²は独立してHおよび-(C₁～₆アルキル)からなる群より選択され；各R¹¹およびR¹²は任意で連結されて4～6員ヘテロシクリル環を形成する。 10

【0193】

いくつかの態様では、R¹は-ピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²は-フェニルR⁷であり；R³は-NHC(=O)R⁹であり；R⁴はHであり；各R⁷は独立して、フッ素、-CH₂NHSO₂R¹¹、-(C₁～₆アルキル)NR¹¹R¹²、および-NHCH₂CH₂NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1～2個の置換基であり；R⁹は-(C₂～₅アルキル)、-フェニル、-カルボシクリル、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され；各R¹¹は独立して-(C₁～₂アルキル)より選択され；各R¹²は独立してHおよび-(C₁～₂アルキル)からなる群より選択され；各R¹¹およびR¹²は任意で連結されて4～6員ヘテロシクリル環を形成する。 20

【0194】

いくつかの態様では、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴であり；R³はHであり；R⁴はHであり；R²はピリジンおよび-ヘテロシクリルR⁶からなる群より選択され；R⁶はH、F、および-(C₁～₄アルキル)からなる群より選択される。

【0195】

いくつかの態様では、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴であり；R³はHであり；R⁴はアミノであり；R²は-ヘテロアリールR⁵、-フェニルR⁷、および-ヘテロシクリルR⁶からなる群より選択され；R⁵はHであり；R⁶はH、F、および-(C₁～₄アルキル)からなる群より選択され；R⁷は1～2個のフッ素原子であり；ヘテロアリールはピリジン、フラン、およびチオフェンからなる群より選択される。 30

【0196】

いくつかの態様では、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴であり；R³は-NHC(=O)R⁹であり；R⁴はHであり；R⁹はエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルからなる群より選択され；R²はH、-ヘテロアリールR⁵、-フェニルR⁷、および-ヘテロシクリルR⁶からなる群より選択され；R⁵はHまたはFであり；R⁶はH、F、および-(C₁～₄アルキル)からなる群より選択され；R⁷は1～2個のフッ素原子、および-CH₂NHSO₂R¹¹からなる群より選択され；ヘテロアリールはピリジン、フラン、およびチオフェンからなる群より選択される。 40

【0197】

いくつかの態様では、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴であり；R³は-CH₂NR¹¹R¹²であり；R⁴はHであり；R²はH、-ヘテロアリールR⁵、-フェニルR⁷、および-ヘテロシクリルR⁶からなる群より選択され；R⁵はH、F、Me、および-C(=O)Meからなる群より選択され；R⁶はH、F、および-(C₁～₄アルキル)からなる群より選択され；R⁷は1～2個のフッ素原子であり；R¹¹およびR¹²は連結されて5員ヘテロシクリル環を形成し；ヘテロシクリル環は1～2個のフッ素原子で置換されており；ヘテロアリールはピリジン、フラン、およびチオフェンからなる群より選択される。

【0198】

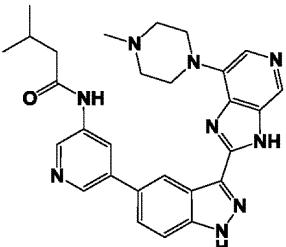
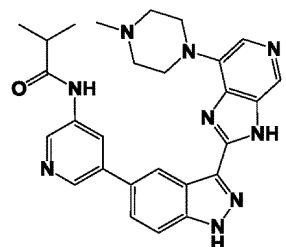
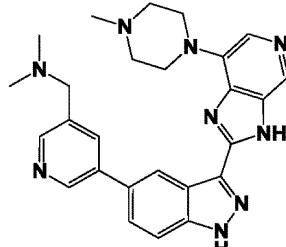
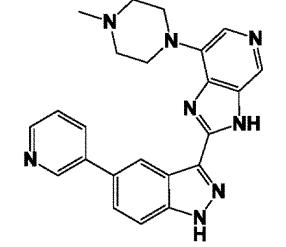
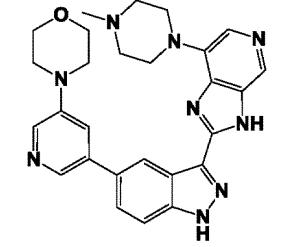
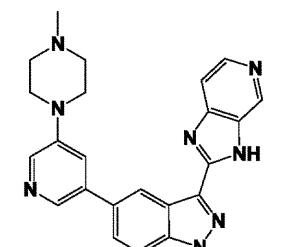
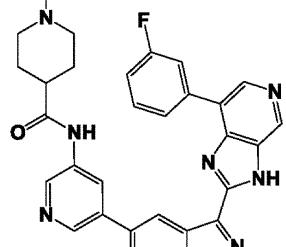
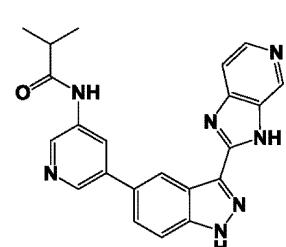
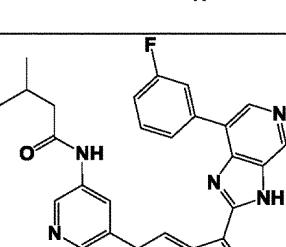
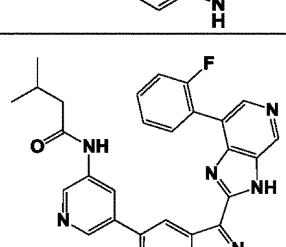
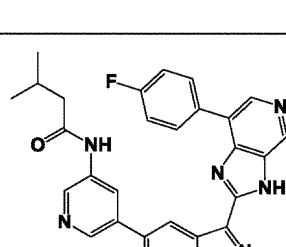
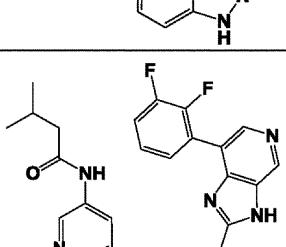
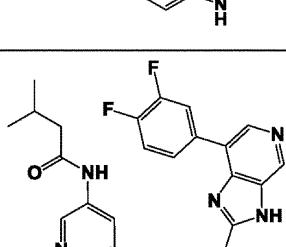
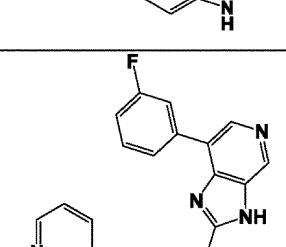
いくつかの態様では、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴であり；R³は-NHC(=O)R⁹であり；R⁴はHであり；R⁹は-(C₁~₄アルキル)であり；R²は-アリールR⁷であり；R⁷はFである。

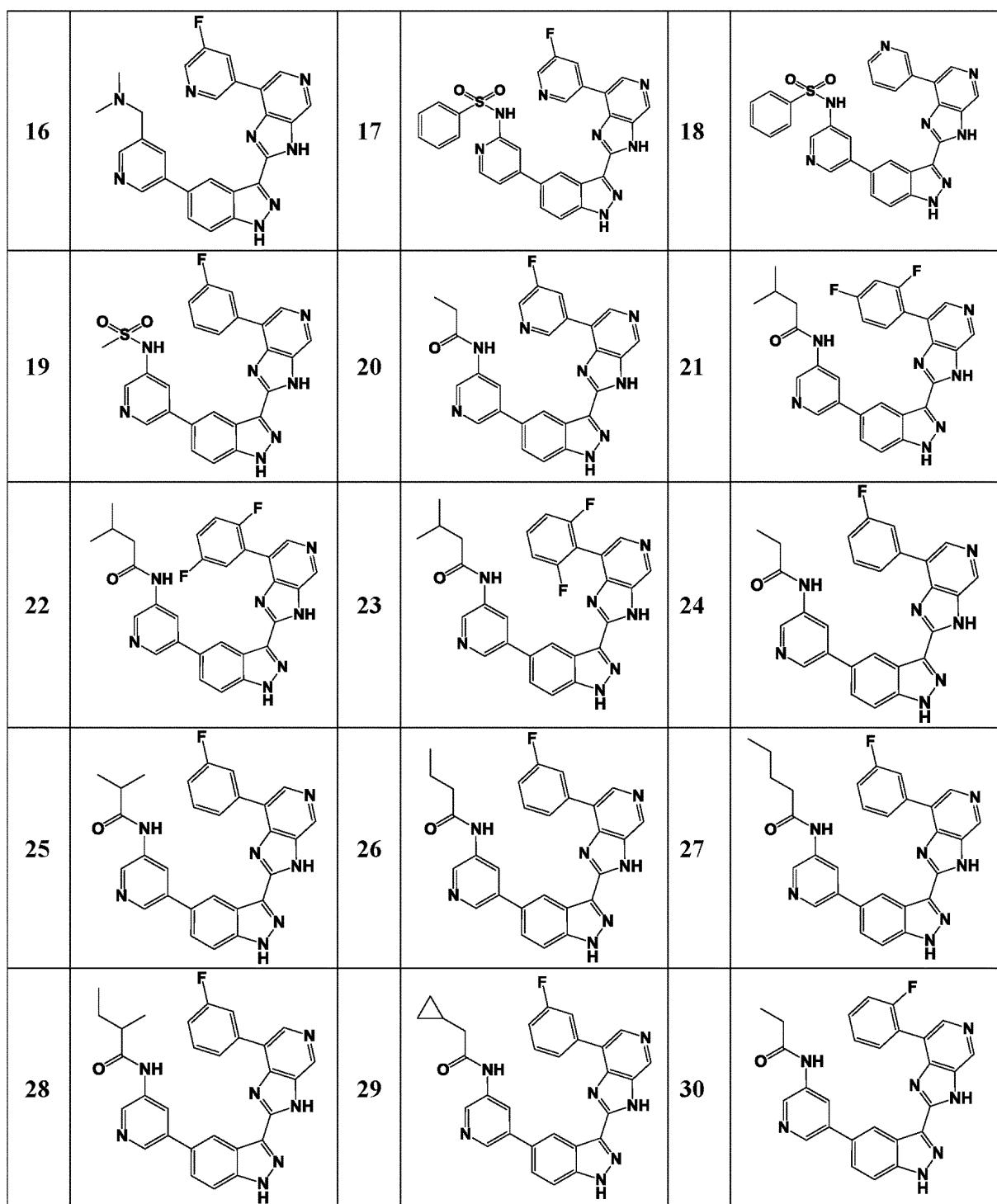
【0199】

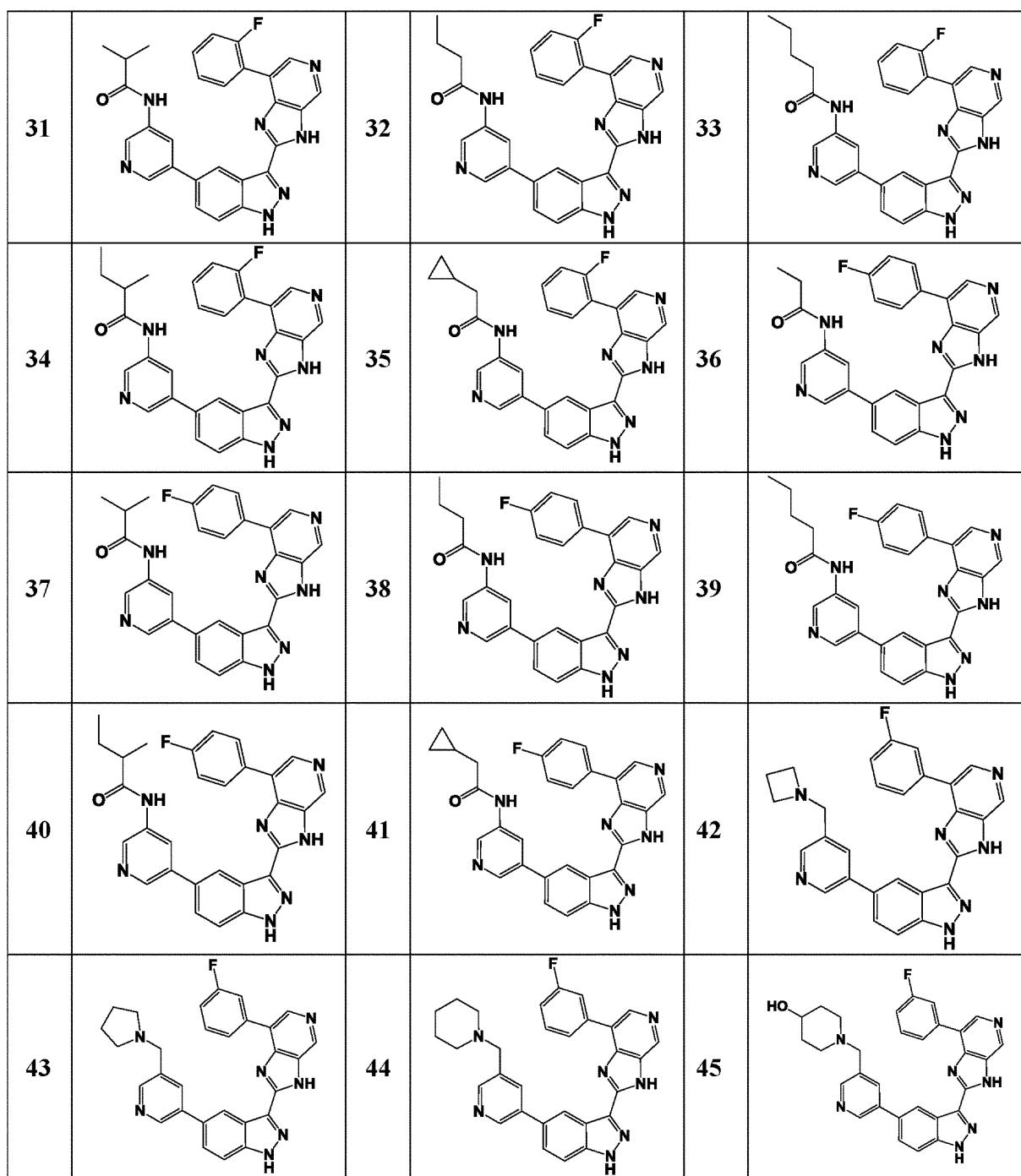
例示的な式(I)の化合物を表1に示す。

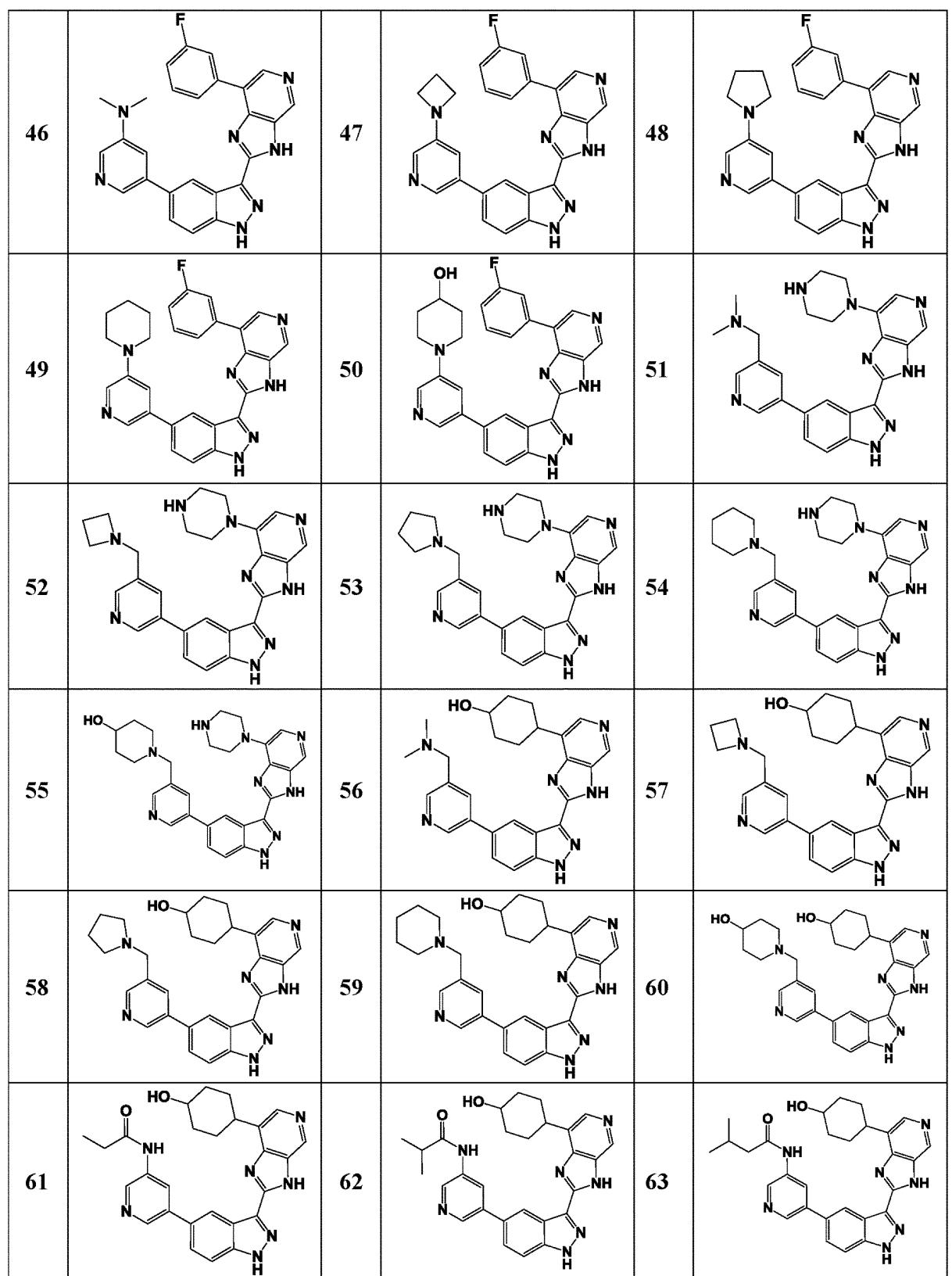
【0200】

(表1)

1		2		3		10
4		5		6		20
7		8		9		30
10		11		12		40
13		14		15		





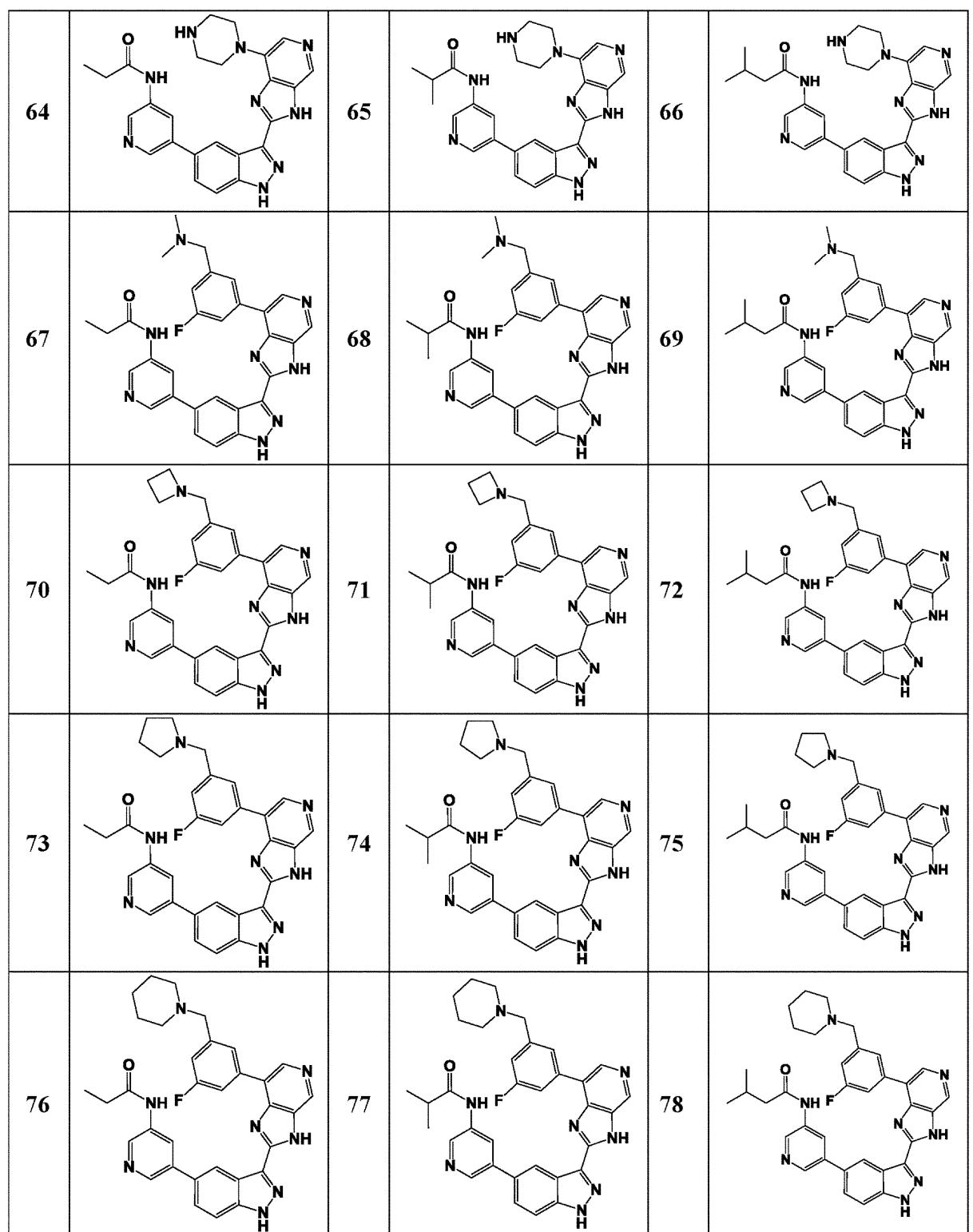


10

20

30

40

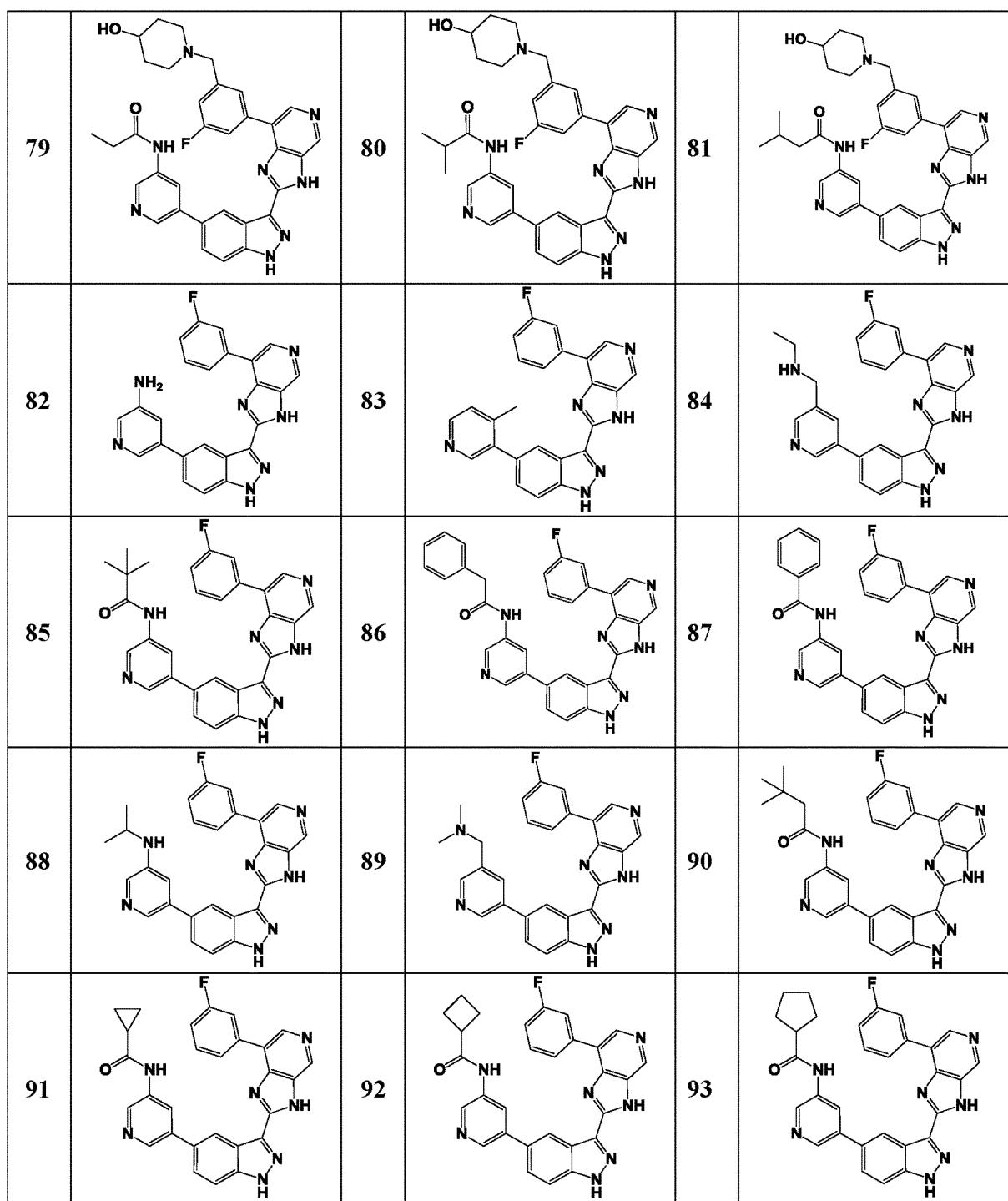


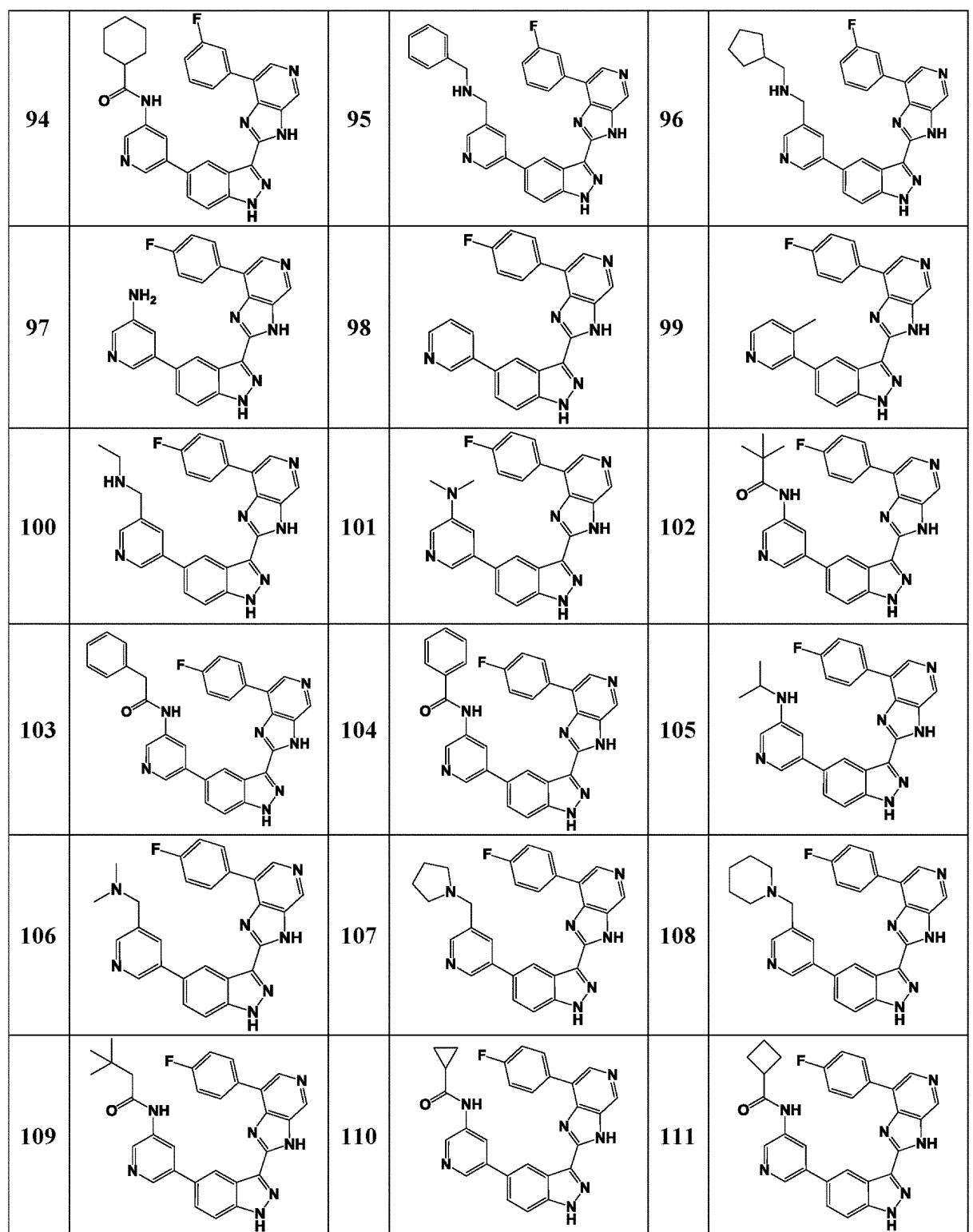
10

20

30

40



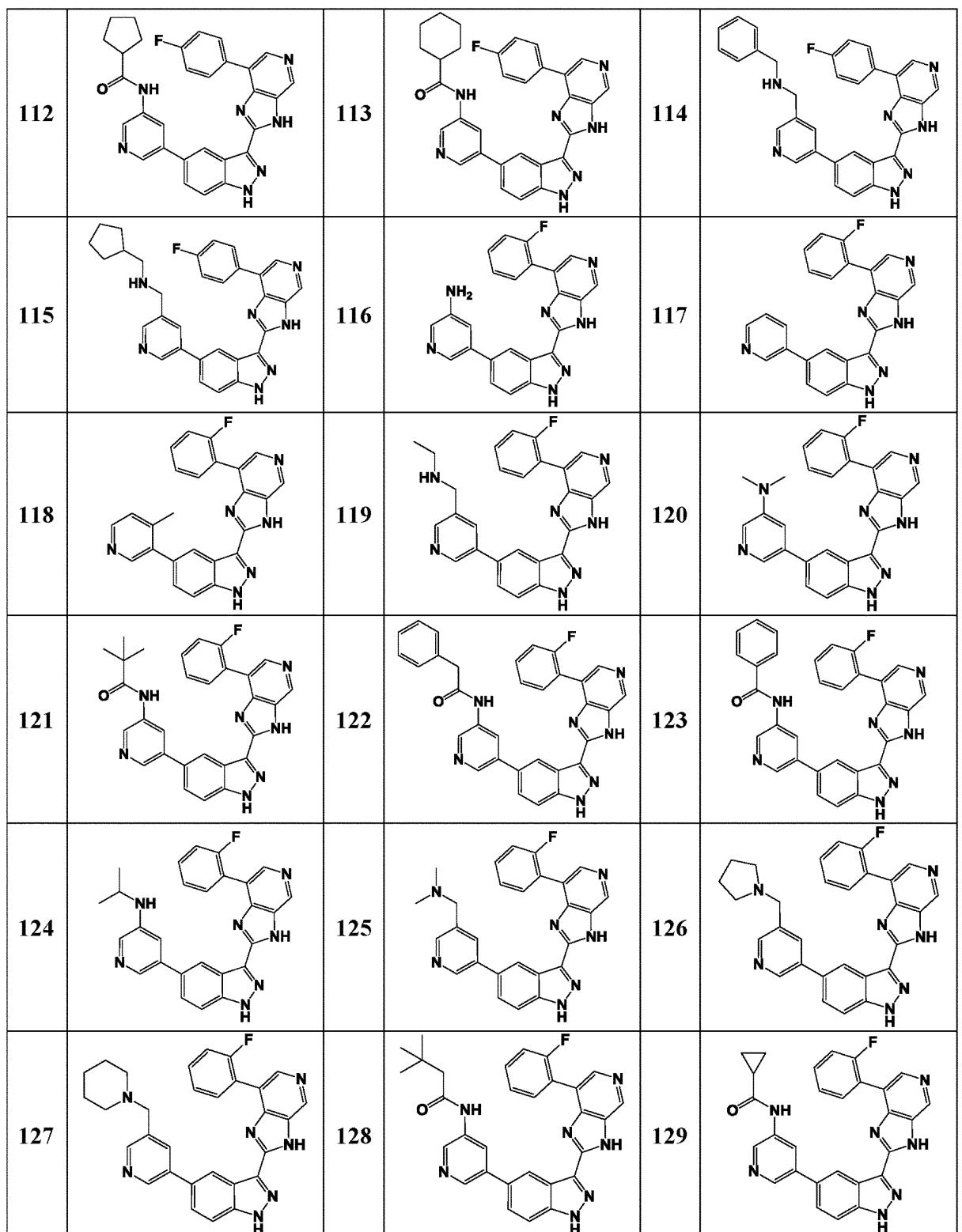


10

20

30

40

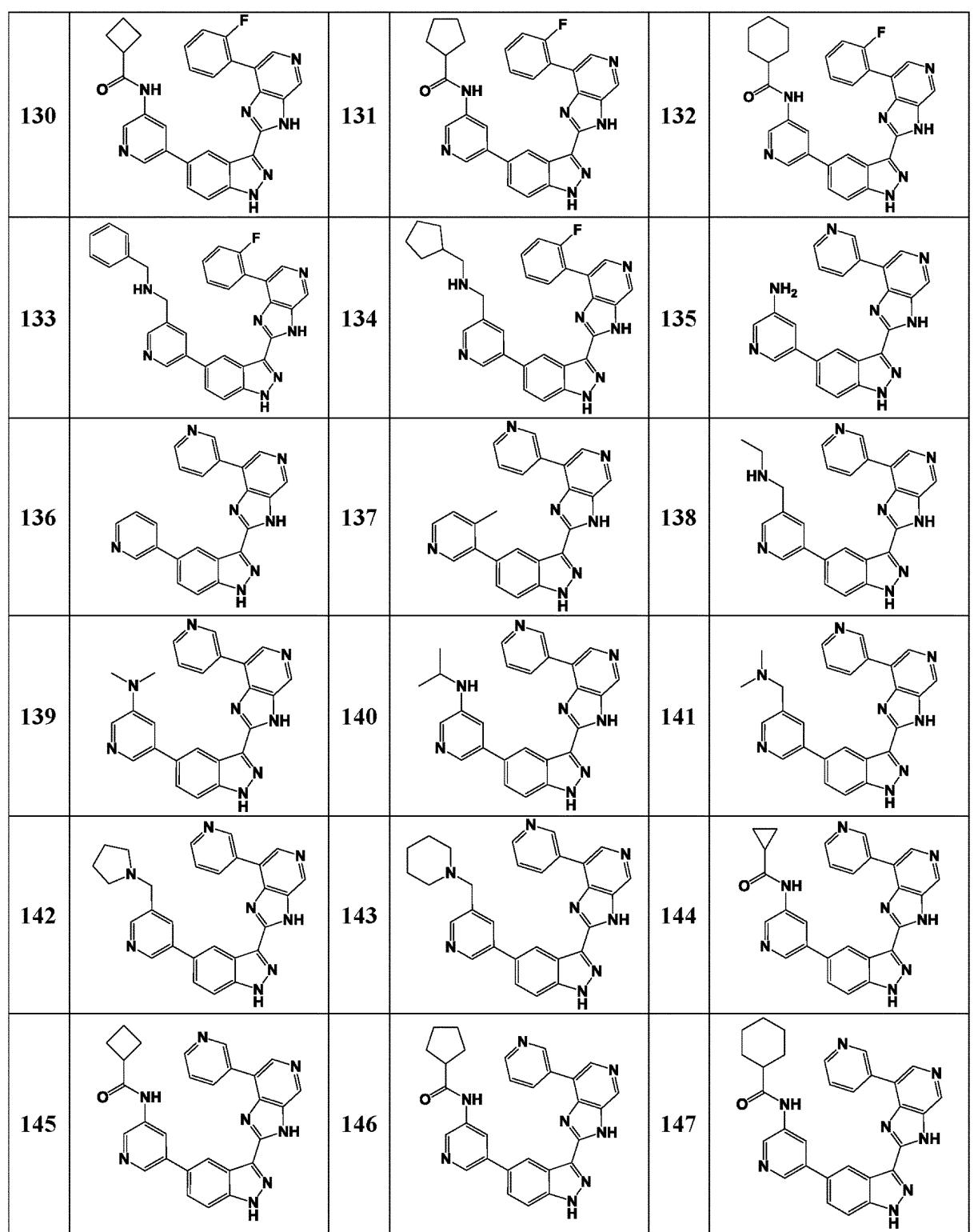


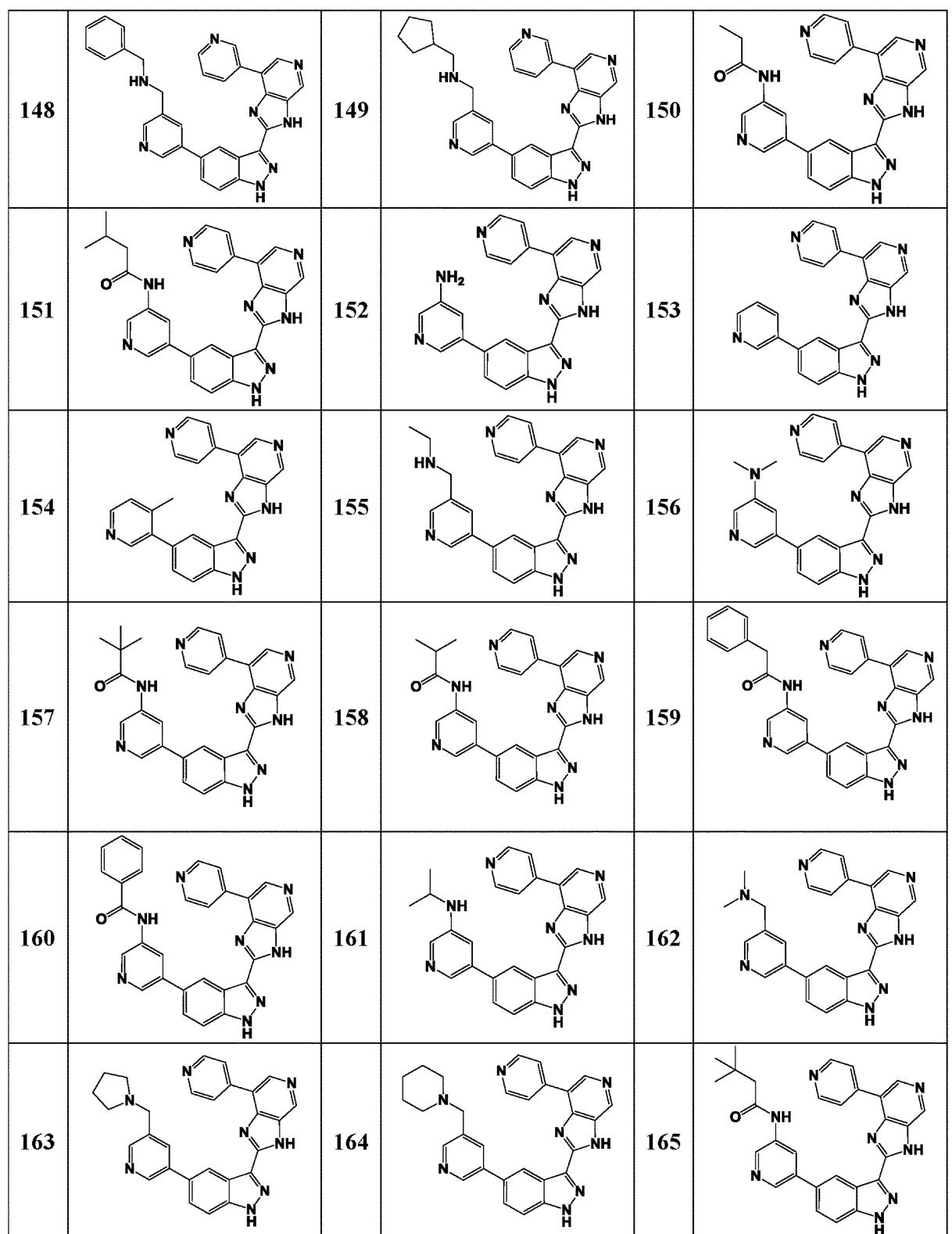
10

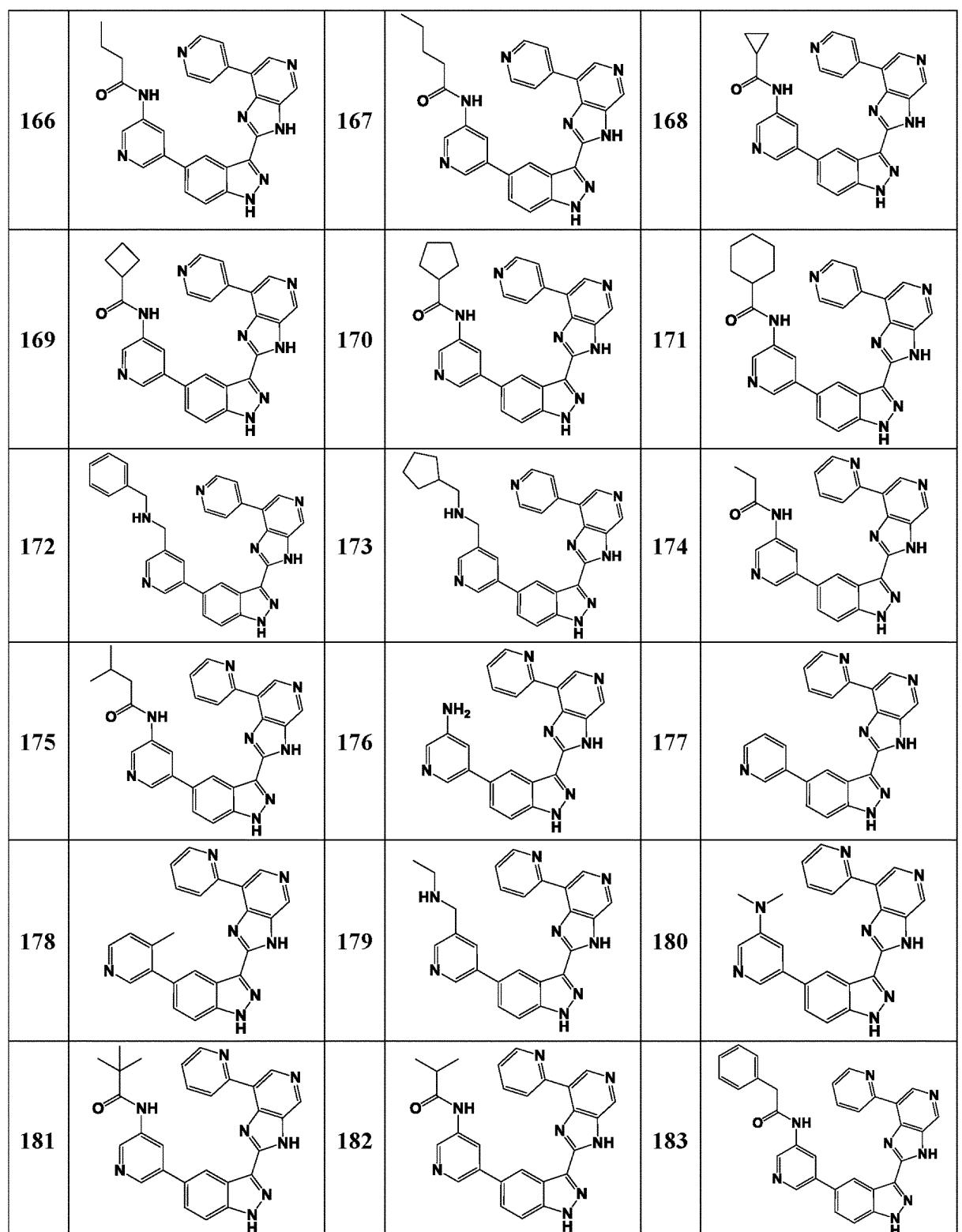
20

30

40







10

20

30

40

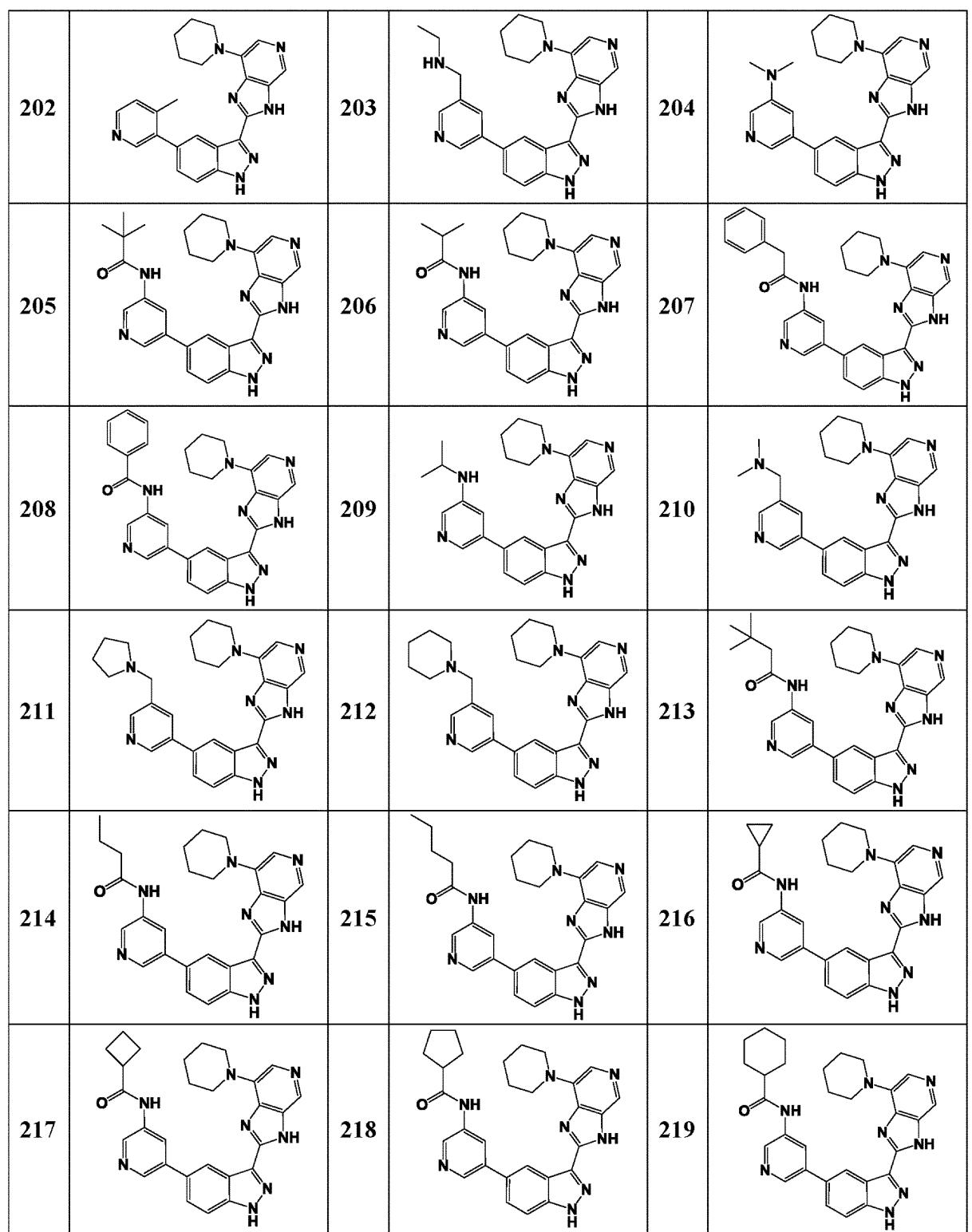
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	

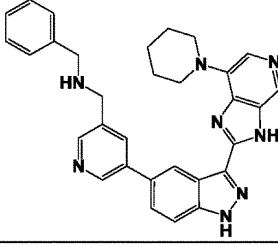
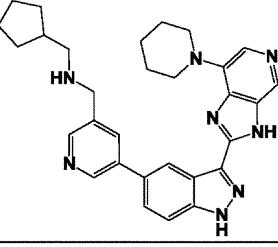
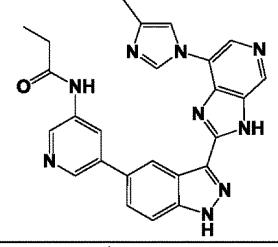
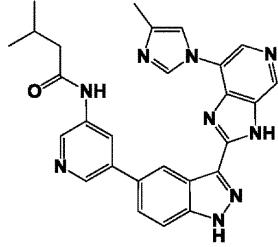
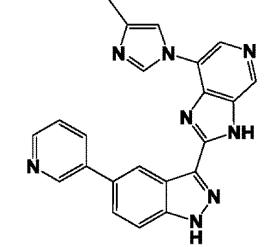
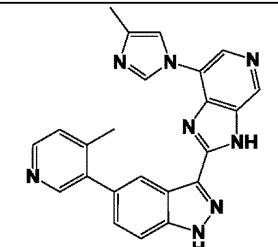
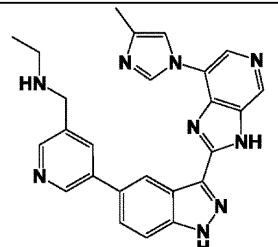
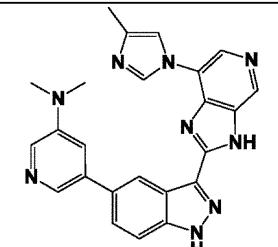
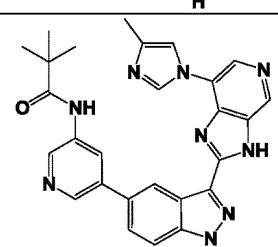
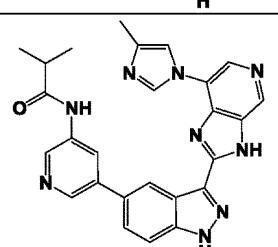
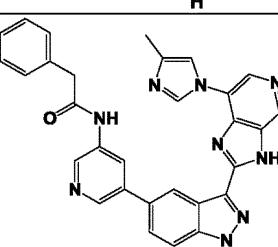
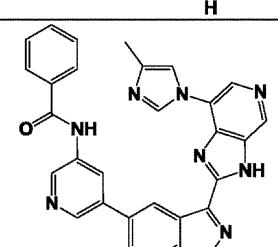
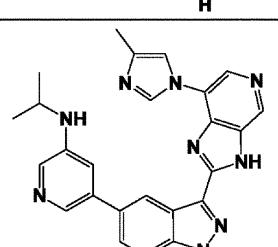
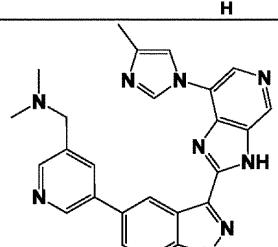
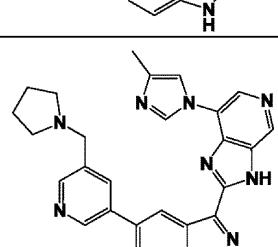
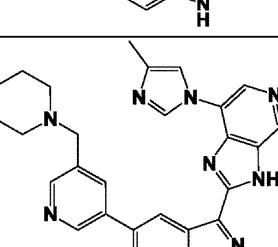
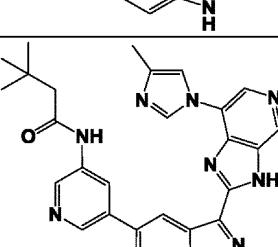
10

20

30

40



220		221		222	
223		224		225	
226		227		228	
229		230		231	
232		233		234	
235		236		237	

10

20

30

40

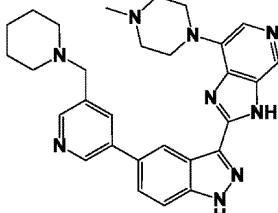
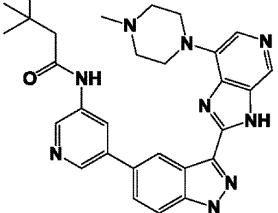
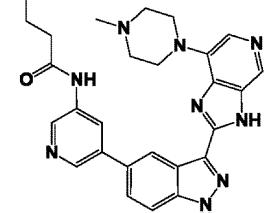
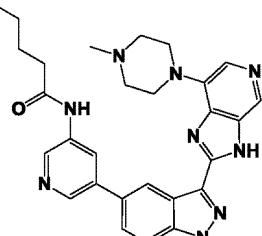
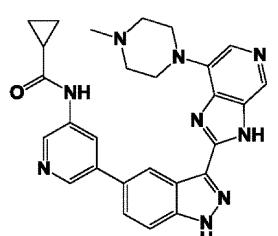
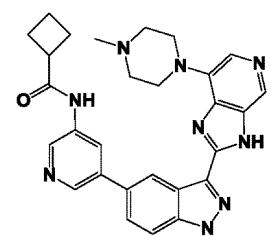
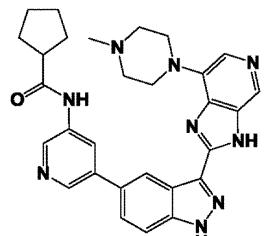
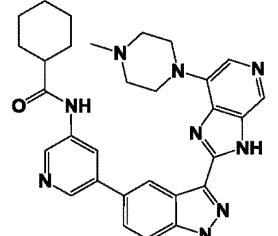
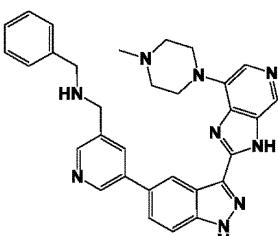
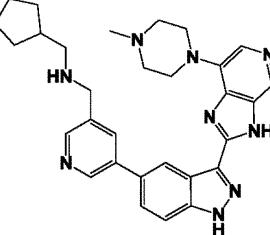
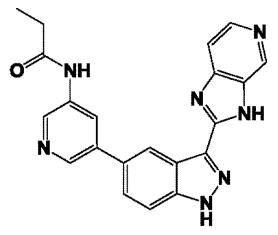
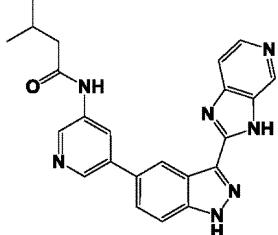
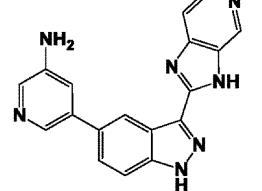
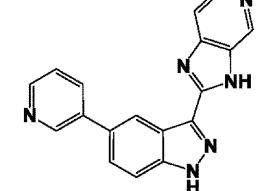
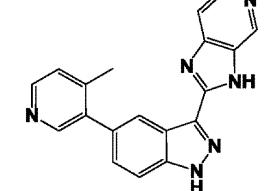
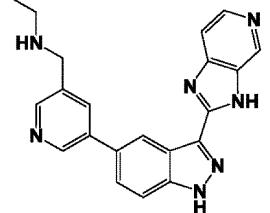
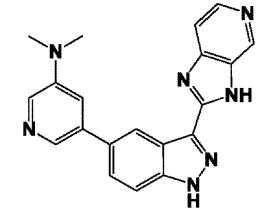
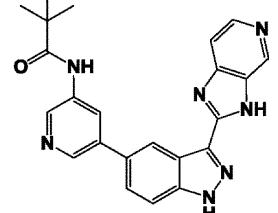
238		239		240	
241		242		243	
244		245		246	
247		248		249	
250		251		252	
253		254		255	

10

20

30

40

256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	

10

20

30

274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	

10

20

30

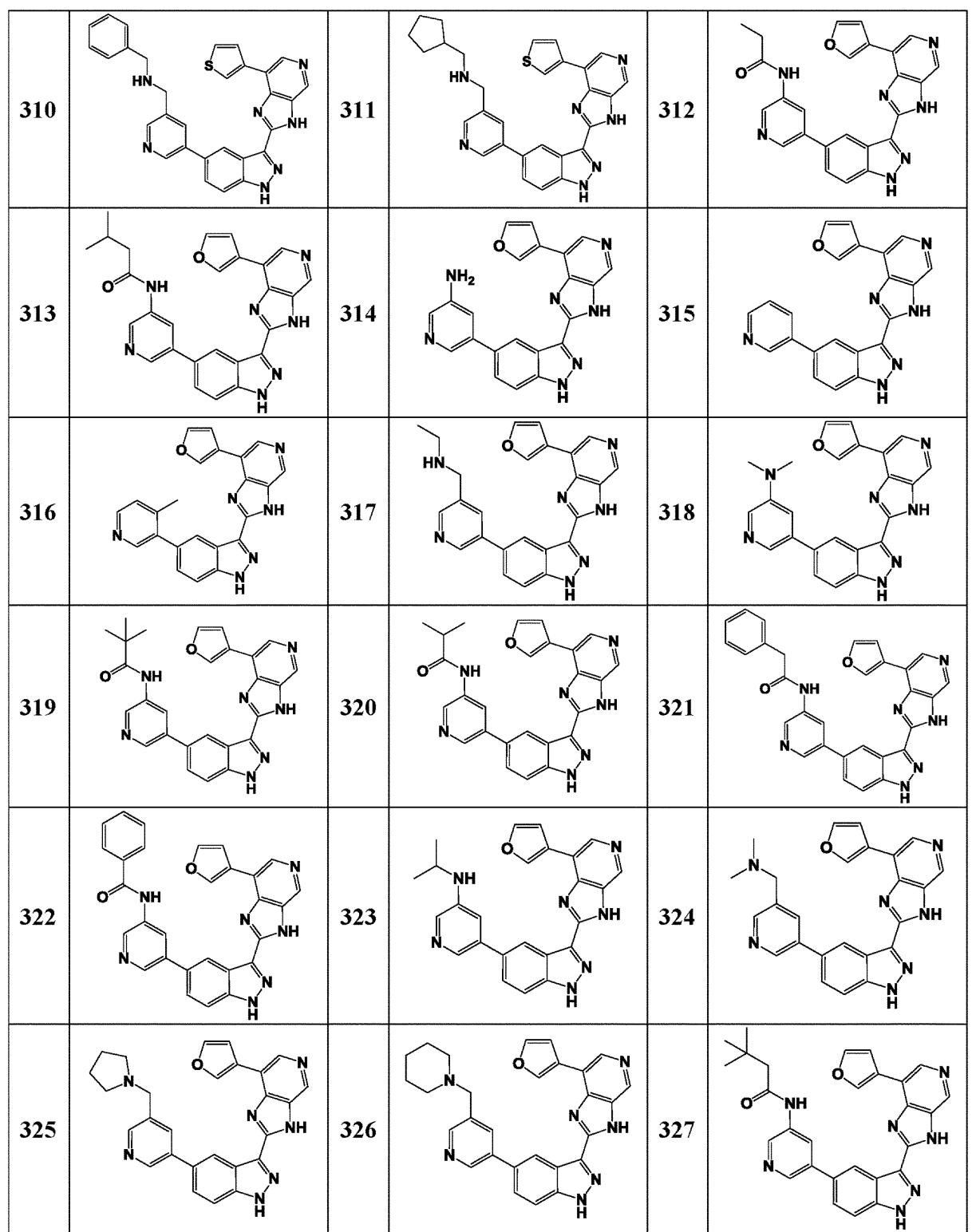
40

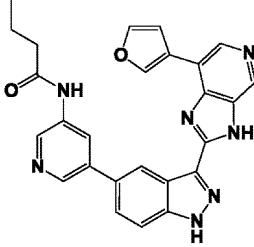
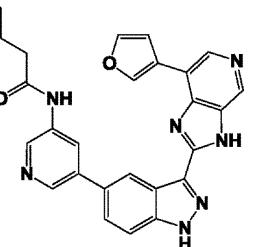
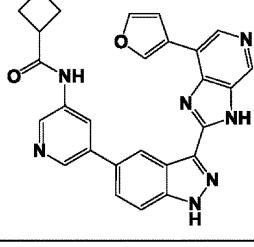
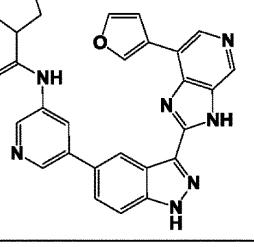
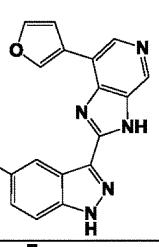
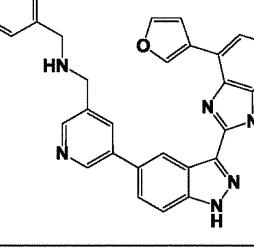
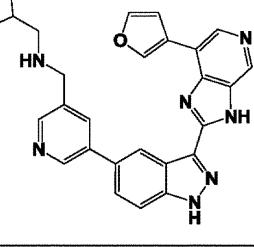
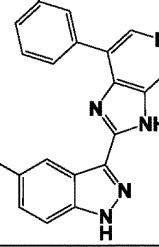
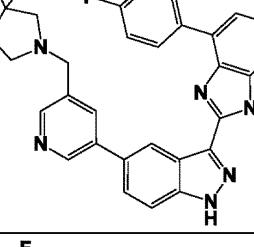
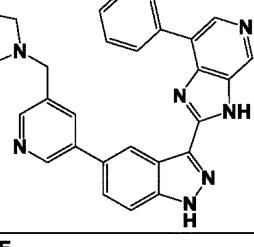
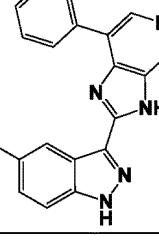
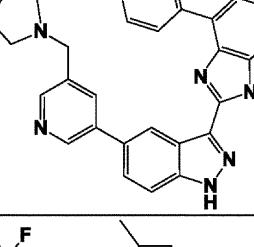
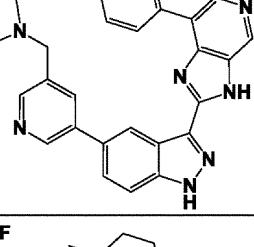
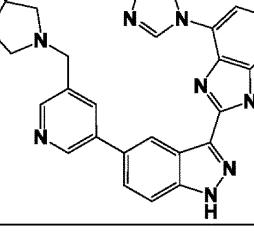
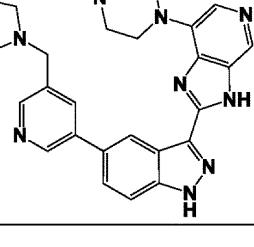
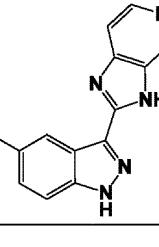
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	
304		305		306	
307		308		309	

10

20

30



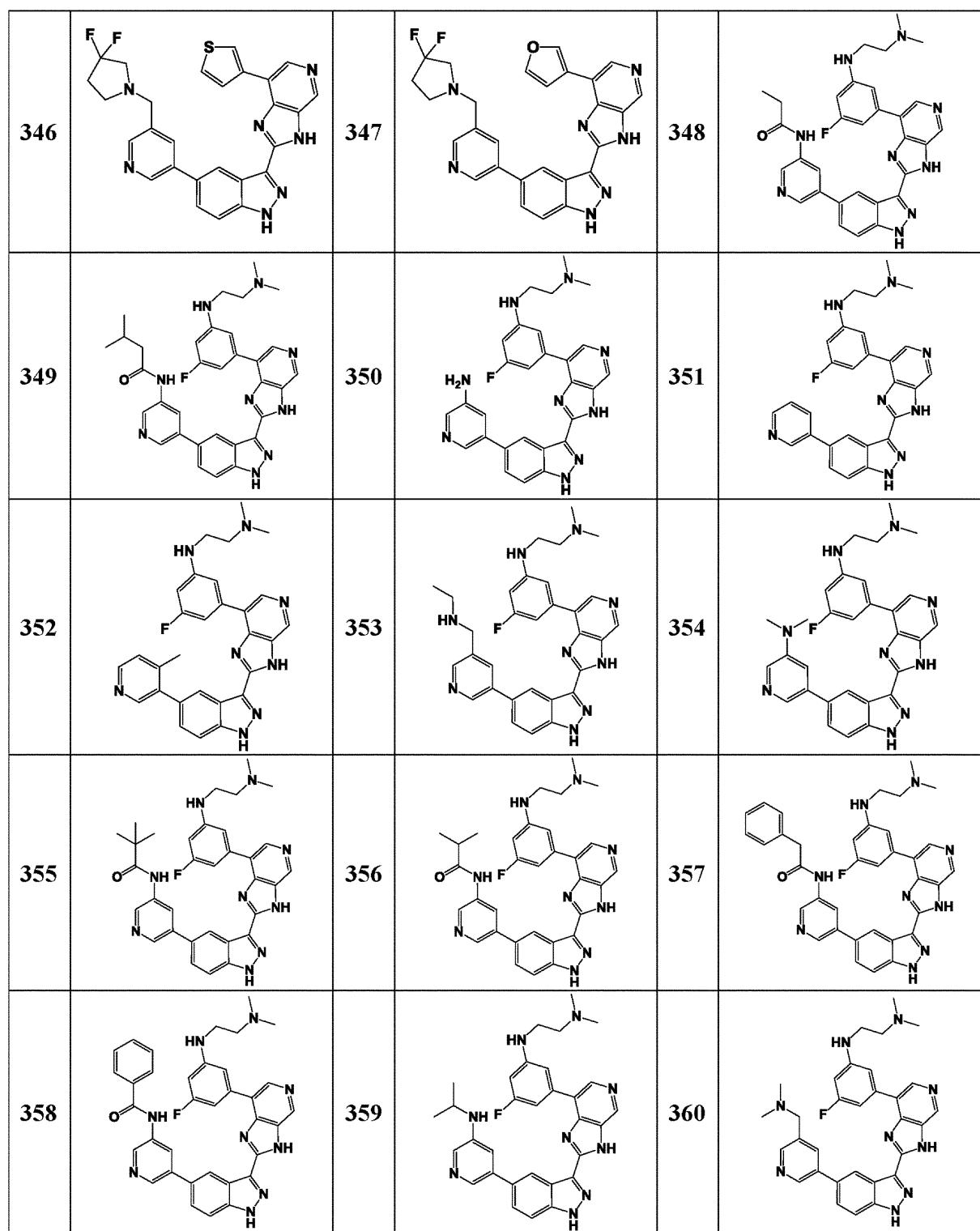
328		329		330	
331		332		333	
334		335		336	
337		338		339	
340		341		342	
343		344		345	

10

20

30

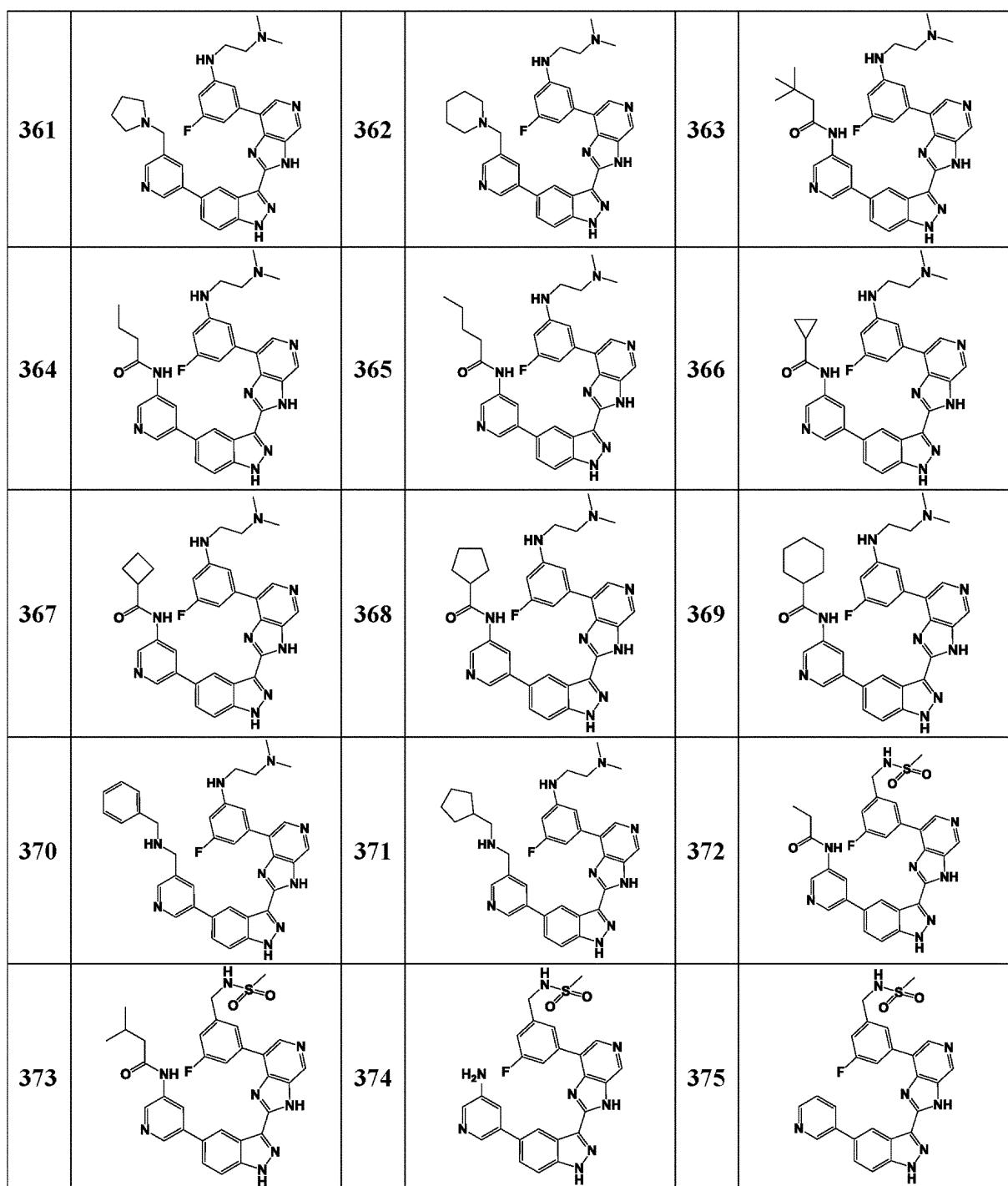
40

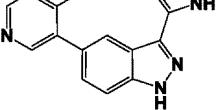
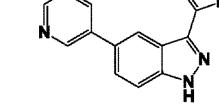
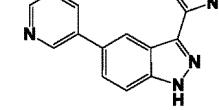
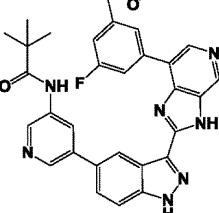
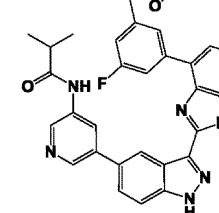
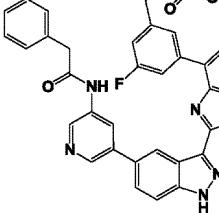
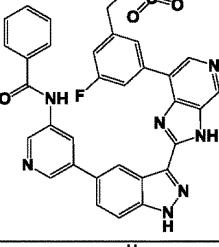
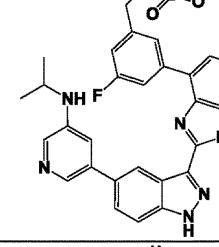
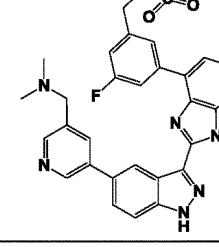
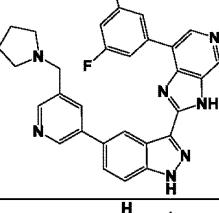
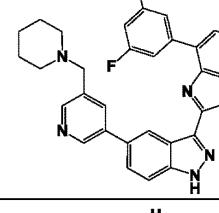
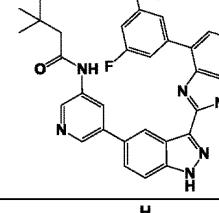
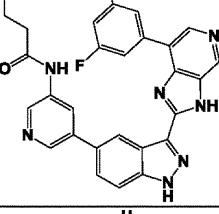
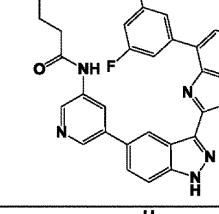
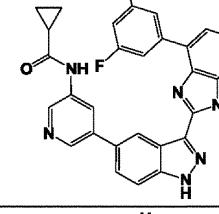
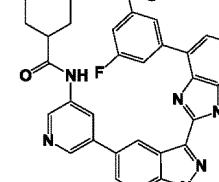


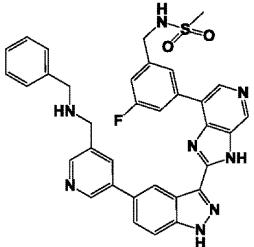
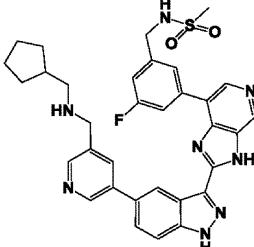
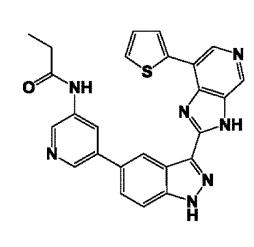
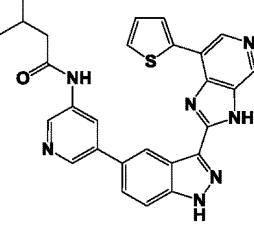
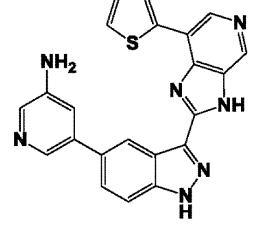
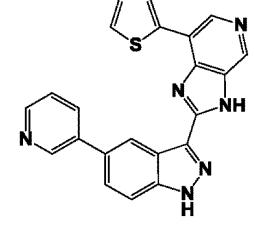
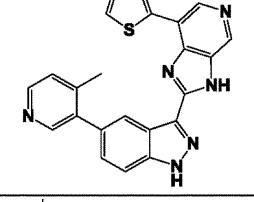
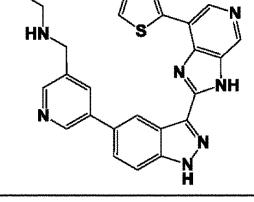
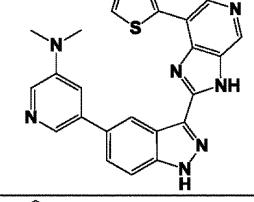
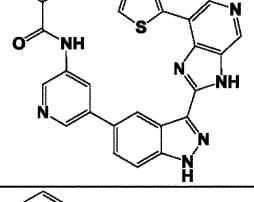
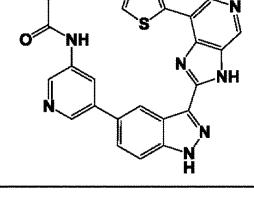
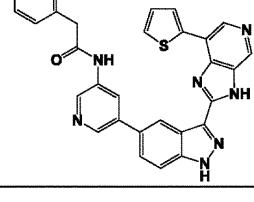
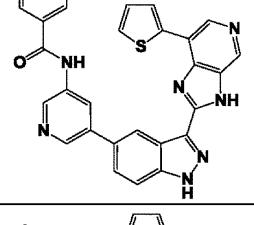
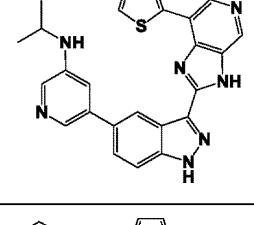
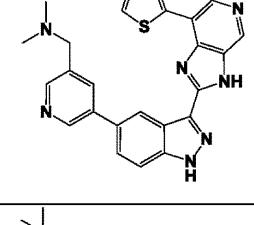
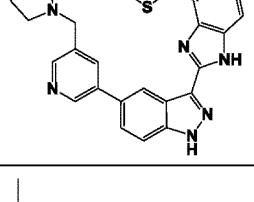
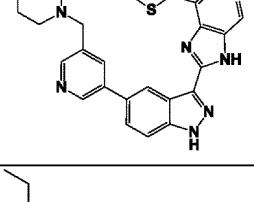
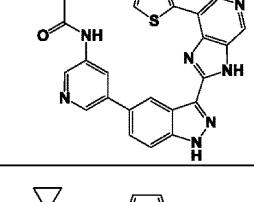
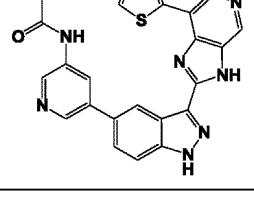
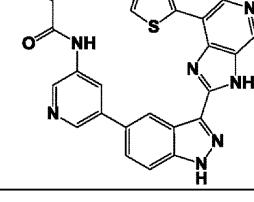
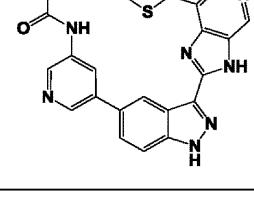
10

20

30



376		377		378	
379		380		381	
382		383		384	
385		386		387	
388		389		390	
391		392		393	

394		395		396	
397		398		399	
400		401		402	
403		404		405	
406		407		408	
409		410		411	
412		413		414	

10

20

30

40

415		416		417	
418		419		420	
421		422		423	
424		425		426	
427		428		429	
430		431		432	
433		434		435	

10

20

30

40

436		437		438	
439		440		441	
442		443		444	
445		446		447	
448		449		450	
451		452		453	
454		455		456	

10

20

30

40

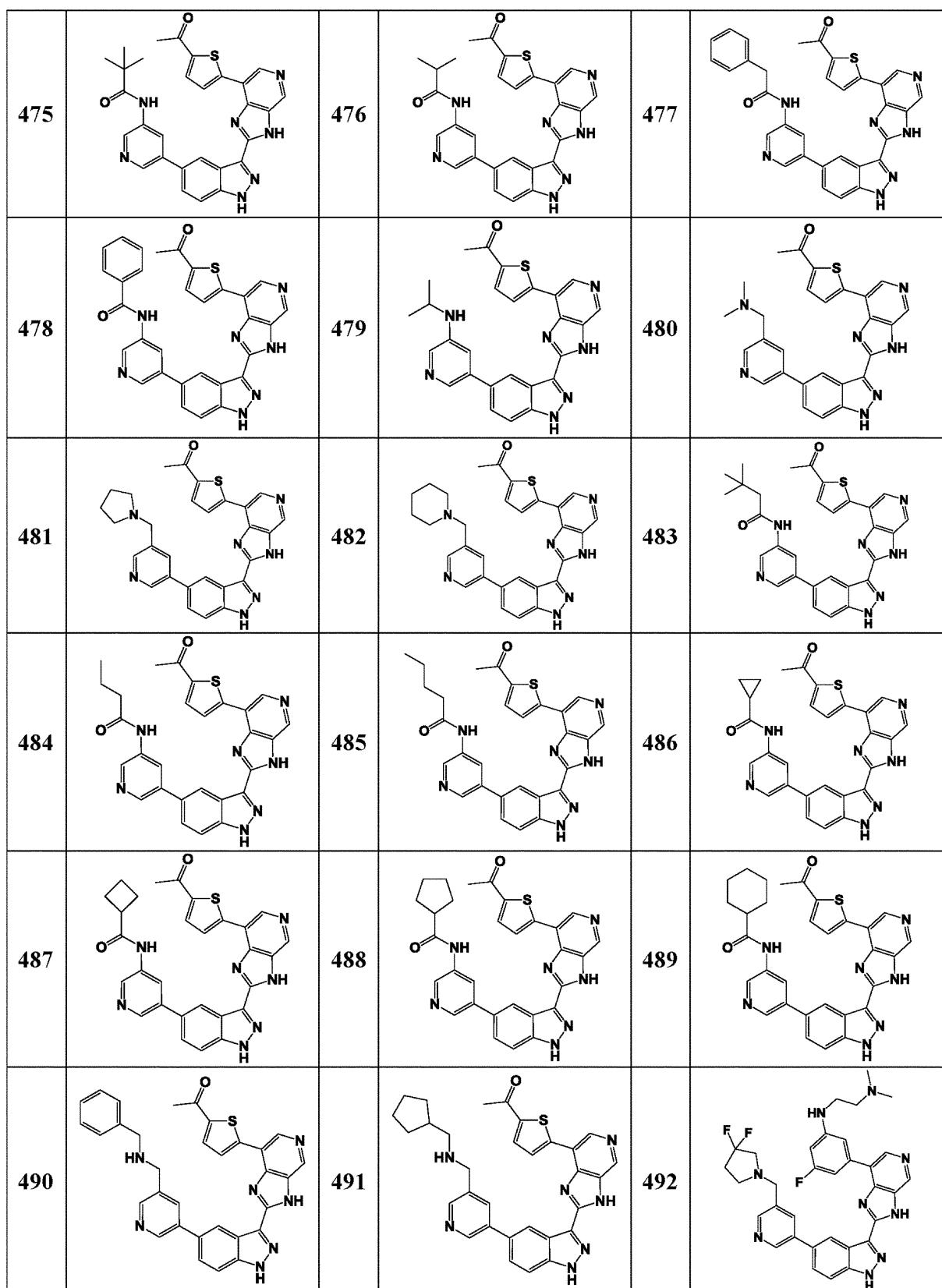
457		458		459	
460		461		462	
463		464		465	
466		467		468	
469		470		471	
472		273		474	

10

20

30

40



10

20

30

40

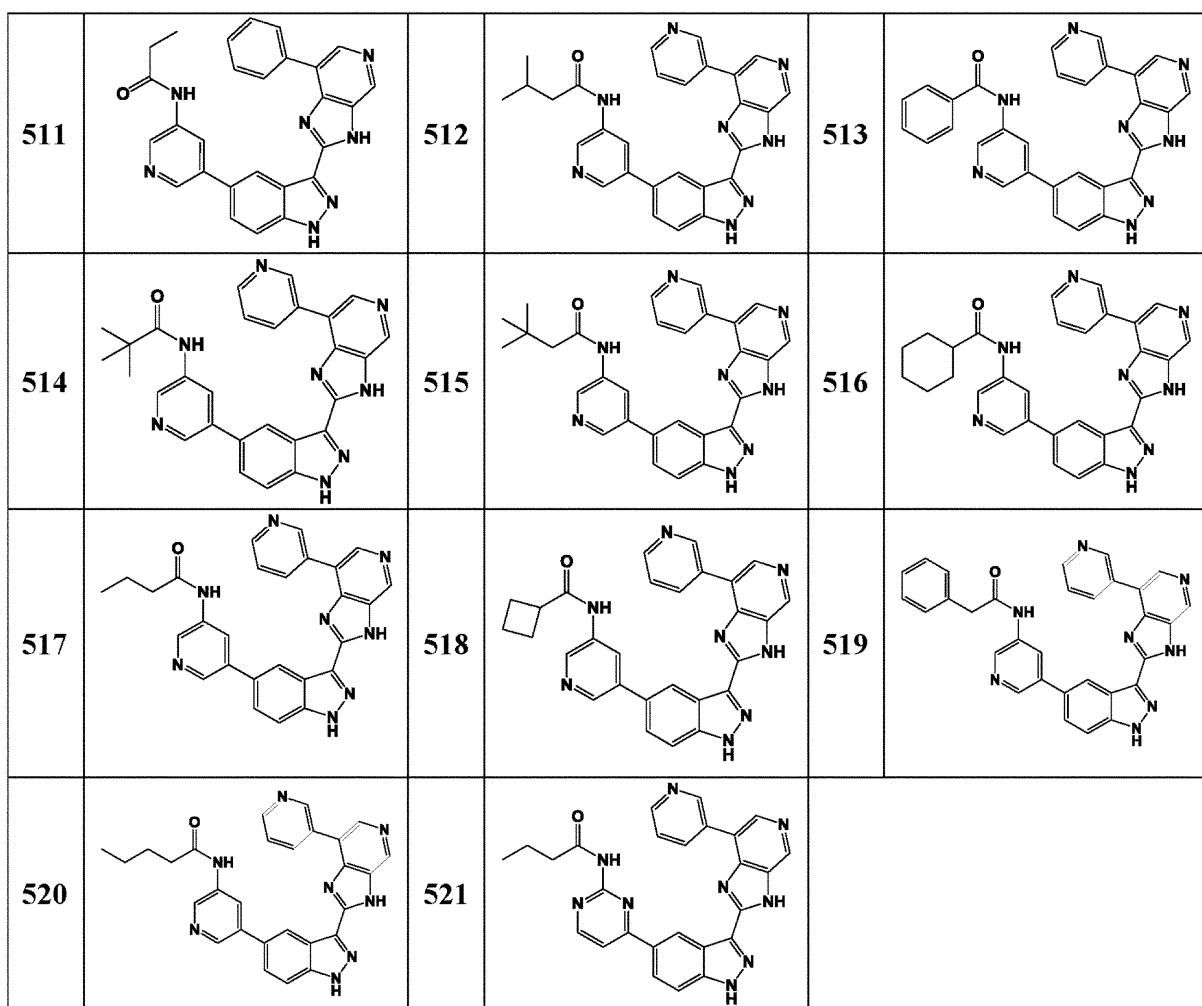
493		494		495	
496		497		498	
499		500		501	
502		503		504	
505		506		507	
508		509		510	

10

20

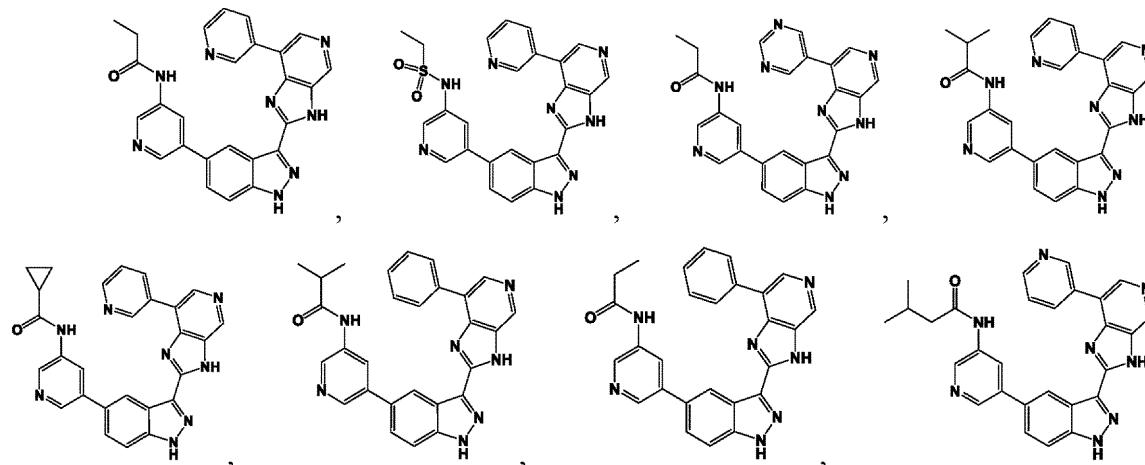
30

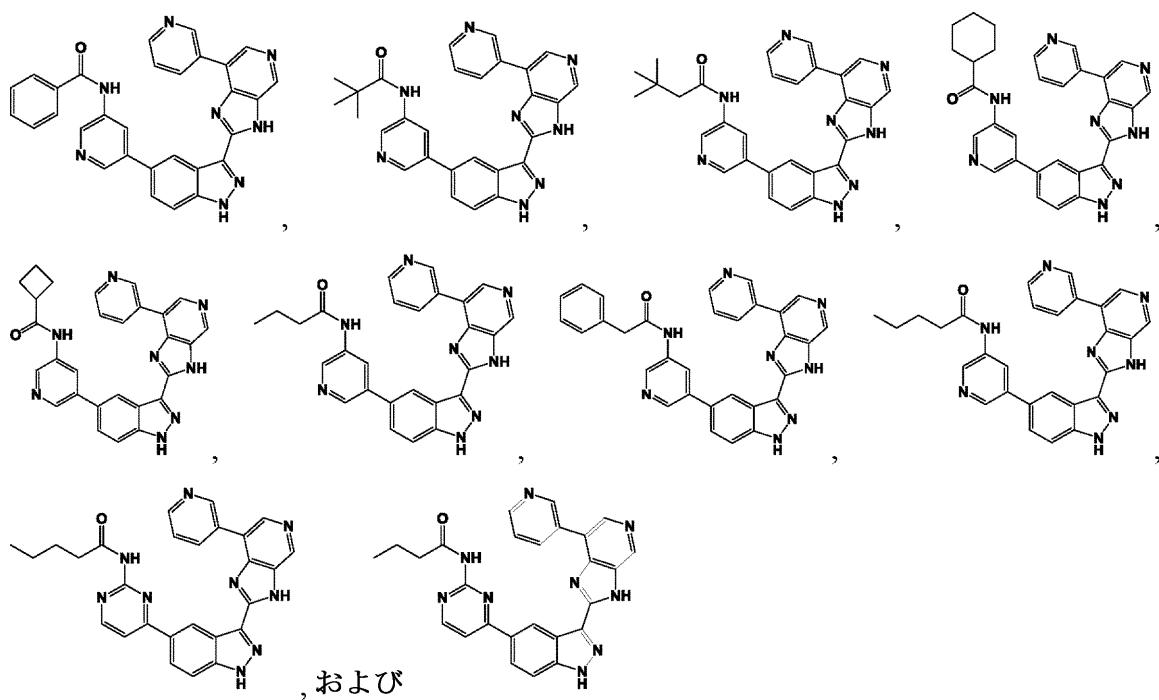
40



【 0 2 0 1 】

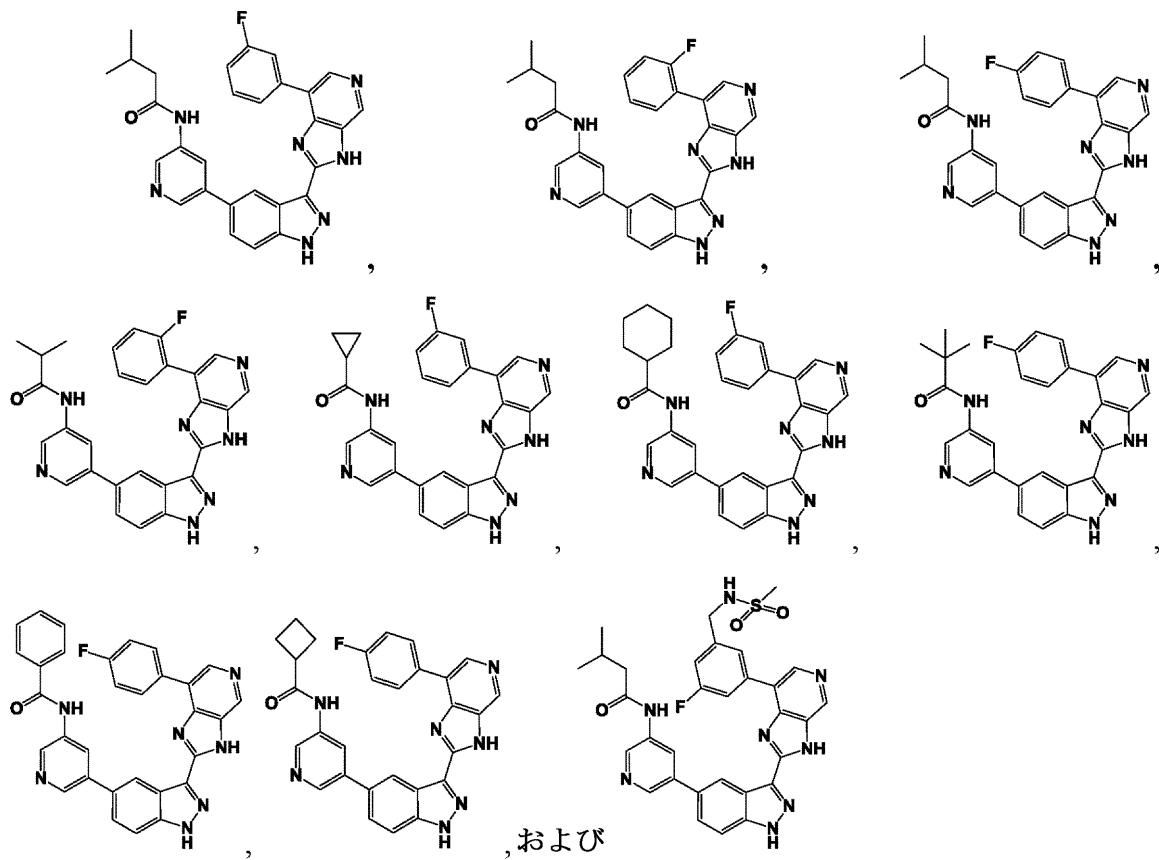
いくつかの態様では、式(I)の化合物は、以下より選択される構造を有する：





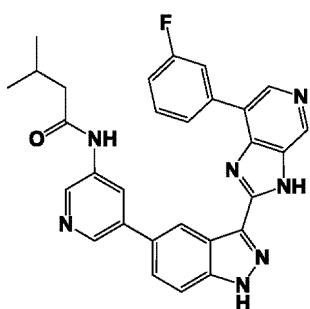
。 【 0 2 0 2 】 20

いくつかの態様では、式(I)の化合物は、以下より選択される構造、またはその薬学的に許容される塩を有する：



。 【 0 2 0 3 】 40

いくつかの態様では、式(I)の化合物は下記構造またはその多形もしくは薬学的に許容される塩を有する：



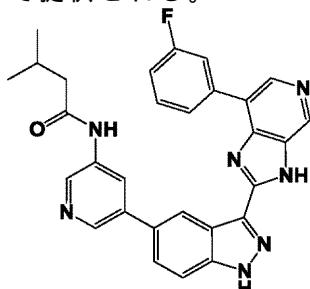
。いくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10またはその多形である。

【0204】

10

3. 多形

その非晶形および多形形態を含む、式(I)の化合物である化合物10が、本明細書において提供される。



20

10

【0205】

本明細書において提供される化合物10は、当業者に公知でかつ当業者に理解されている方法を使用して調製可能である。例えば、米国特許出願公開第2013/0267495号に記載の合成方法などの合成方法を使用することができ、この出願はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0206】

化合物10の化合物の多形形態も本明細書において提供される。例えば、これらの形態としては、多形形態1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、および13を例えれば含む、化合物10の溶媒和物、水和物、非化学量論的水和物、および非溶媒和形態が挙げられる。

30

【0207】

1つの当該の多形は、形態1として知られる多形である。形態1は、化合物10の化合物の無水多形である。一態様では、形態1は、少なくとも $\text{ }^{\circ}\text{2}$ 値 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、および 18.5 ± 0.2 にピークを有する、CuK α 線によって得られるX線粉末回折(XRPDまたはXRD)パターンを有する。いくつかの態様では、形態1は、少なくとも $\text{ }^{\circ}\text{2}$ 値 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、および 19.2 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態1は、少なくとも $\text{ }^{\circ}\text{2}$ 値 6.8 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、および 24.6 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態1は、少なくとも $\text{ }^{\circ}\text{2}$ 値 6.8 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、および 24.6 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。

40

【0208】

いくつかの態様では、多形形態1を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋でありうる。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は

50

化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は約15重量%未満の化合物10の化合物の他の形態を含む。例えば、本組成物は14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る、化合物10の化合物の他の無水形態を含みうる。いくつかの態様では、本組成物は約15重量%未満の多形形態9を含む。例えば、本組成物は14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る形態9の多形を含みうる。いくつかの態様では、本組成物は約15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15重量%未満の形態2、形態3、形態4、形態5、形態6、形態7、形態8、形態9、形態10、形態11、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。

【0209】

いくつかの態様では、吸着水に関する示差走査熱量測定(DSC)により測定される約50～100での吸熱を示す多形形態1が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態1は、約270～290、例えば約280で観察される結晶化現象を示す。いくつかの態様では、1分当たり10の走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。

【0210】

いくつかの態様では、融点約363を有する形態9に再結晶される多形形態1が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態1は、約100の前に、例えば約39～約100で、熱重量分析(TGA)により測定される総質量損失約0.33%を経る。

【0211】

多形形態1を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を乾燥させることで多形形態1を生成する工程を含む。いくつかの態様では、本組成物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む。いくつかの態様では、本方法は、多形形態1を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温(RT)で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60～90、例えば約75の温度で行われる。

【0212】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態1を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、化合物10は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物である。いくつかの態様では、溶媒はメタノールである。いくつかの態様では、溶媒はトルエンである。いくつかの態様では、溶媒はヘプタンである。いくつかの態様では、溶媒はジクロロメタン(DCM)である。いくつかの態様では、溶媒は水である。いくつかの態様では、溶媒は水との混合物であり、例えば、溶媒は水とアセトニトリル、メタノール、酢酸エチル(EA)、メチルtert-ブチルエーテル(MtBE)、イソブロピルアルコール(IPAc)、酢酸メチル(MA)、メチルイソブチルケトン(MIBK)、DCM、酢酸n-ブチル、ヘプタン、トルエン、またはn-ブタノールとの混合物でありうる。いくつかの態様では、水は約5重量%の量で存在する。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの

態様では、乾燥工程は約60 ~ 90 、例えば約75 の温度で行われる。

【0213】

1重量% ~ 約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、例えば、相対湿度(RH)30%超で、形態1は水を容易に吸着し、 6.8 ± 0.2 から 6.2 ± 0.2 への、および 12.6 ± 0.2 から 11 ± 0.2 への、形態1ピークの特徴的なシフトを示す。いくつかの態様では、形態1の非化学量論的水和物は最大約20重量%の水を含む。例えば、最大約20重量%、約19重量%、約18重量%、約17重量%、約16重量%、約15重量%、約14重量%、約13重量%、約12重量%、約11重量%、約10重量%、約9重量%、約8重量%、約7重量%、約6重量%、約5重量%、約4重量%、約3重量%、約2重量%、または1重量%を上回る水である。いくつかの態様では、形態1の非化学量論的水和物は1 ~ 約20重量%の水、例えば1重量% ~ 約10重量%、約5重量% ~ 約15重量%、約10重量% ~ 約20重量%、1重量% ~ 約5重量%、約5重量% ~ 約10重量%、約10重量% ~ 約15重量%、約15重量% ~ 約20重量%、または約17重量% ~ 約20重量%の水を有する。10

【0214】

いくつかの態様では、1重量% ~ 約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は化合物10の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態(例えば化合物10の無水形態)を含む。いくつかの態様では、本組成物は、20重量%未満の \bullet_2 値 4.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、および 21.1 ± 0.2 にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態9を含む。例えば、本組成物は15重量%未満の形態9、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る形態9の化合物の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14%未満、13%未満、12%未満、11%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態2、形態3、形態4、形態5、形態6、形態7、形態8、形態9、形態10、形態11、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。30

【0215】

多形形態1の非化学量論的水和物の別の例は形態12と呼ばれる。形態12は、1.42重量%の水を有する多形形態1の非化学量論的水和物である。40

【0216】

一態様では、少なくとも \bullet_2 位置 6.4 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、および 18.4 ± 0.2 にピークを有する、CuK 1線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態12が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、形態12は、少なくとも \bullet_2 位置 6.4 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、および 19.7 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態12は、少なくとも \bullet_2 位置 6.4 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 、および 25.2 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態12は、少なくとも \bullet_2 位置 6.4 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 、および 25.2 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。50

【0217】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約50～100 °Cでの吸熱を示す多形形態12が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態12は約283 °Cでの発熱を示す。いくつかの態様では、1分当たり10 °Cの走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。

【0218】

いくつかの態様では、融点約364 °Cを有する多形形態12が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態12は、約100 °Cの前に、例えば約30 °C～約100 °Cで、TGAにより測定される約1.4%の重量減少を経る。

【0219】

多形形態1の非化学量論的水和物の一例は形態13と呼ばれる。形態13は、1.84重量%の水を有する多形形態1の非化学量論的水和物である。

【0220】

一態様では、少なくとも。 θ_2 値 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、および 18.5 ± 0.2 にピークを有する、CuK α 線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態13が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、形態13は、少なくとも。 θ_2 値 6.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、および 19.2 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態13は、少なくとも。 θ_2 值 6.8 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、および 24.6 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態13は、少なくとも。 θ_2 値 6.8 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、および 24.6 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。

【0221】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約50～100 °Cでの吸熱を示す多形形態13が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態13は約265～285 °C、例えば約278 °Cでの発熱を示す。例えば、いくつかの態様では、1分当たり10 °Cの走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。

【0222】

いくつかの態様では、融点約363 °Cを有する多形形態13が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態13は、約100 °Cの前に、TGAにより測定される約1.9%の重量減少を経る。

【0223】

多形形態1の非化学量論的水和物を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、多形形態1の非化学量論的水和物を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、化合物10を含む組成物は、多形形態1の非化学量論的水和物と形態1との混合物である。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50 °Cで行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60 °C～90 °C、例えば約75 °Cの温度で行われる。

【0224】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態1の非化学量論的水和物を残留固体として生成するために、多形形態1の非化学量論的水和物と形態1との混合物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒は水との混合物であり、例えば、溶媒は水とアセトニトリル、メタノール、MtBE、MA、MIBK、DCM、IPAc、酢酸n-ブチル、ヘプタン、トルエン、またはn-ブタノールとの混合物でありうる。いくつかの態様では、水は約5重量%の量で存在する。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50 °Cで行われる。

【0225】

形態2として知られる多形が本明細書において提供される。形態2は、化合物10の無水多

10

20

30

40

50

形である。一態様では、少なくとも $\text{^\circ}2$ 値 7.0 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、および 22.0 ± 0.2 にピークを有する、CuK 1線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態2が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、形態2は、少なくとも $\text{^\circ}2$ 値 7.0 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、および 24.2 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態2は、少なくとも $\text{^\circ}2$ 値 7.0 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、および 26.4 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態2は、少なくとも $\text{^\circ}2$ 値 7.0 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、および 26.4 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。

【0226】

10

いくつかの態様では、多形形態2を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態3、形態4、形態5、形態6、形態7、形態8、形態9、形態10、形態11、形態1の非化学量論的水和物、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。

20

【0227】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約50~100 $\text{^\circ}\text{C}$ での吸熱を示す多形形態2が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態2は約220~230 $\text{^\circ}\text{C}$ での吸熱を示す。いくつかの態様では、多形形態2は約233~238 $\text{^\circ}\text{C}$ での発熱を示す。いくつかの態様では、多形形態2は約290~295 $\text{^\circ}\text{C}$ での発熱を示す。いくつかの態様では、1分当たり10 の走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。

30

【0228】

いくつかの態様では、融点約363 $\text{^\circ}\text{C}$ を有する多形形態2が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態2は、約116 $\text{^\circ}\text{C}$ の前に、例えば約36 $\text{^\circ}\text{C}$ ~ 約116 $\text{^\circ}\text{C}$ で、TGAにより測定される約2.7%の重量減少を経る。

【0229】

40

多形形態2を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、形態2を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、化合物10を含む組成物は、1重量%~約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、スラリー化工程は約50 $\text{^\circ}\text{C}$ で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60 ~90 $\text{^\circ}\text{C}$ 、例えば約75 $\text{^\circ}\text{C}$ の温度で行われる。

【0230】

50

いくつかの態様では、本方法は、形態2を残留固体として生成するために、1重量%~約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中

で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒はアセトニトリルである。いくつかの態様では、溶媒はエタノールである。いくつかの態様では、溶媒は水との混合物であり、例えば、溶媒は水とエタノールの混合物、または水とn-プロパノールとの混合物でありうる。いくつかの態様では、水は約5重量%の量で存在する。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50°で行われる。

【0231】

形態3として知られる多形が本明細書において提供される。形態3は、化合物10の無水多形である。一態様では、少なくとも θ_2 値 7.2 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、および 24.4 ± 0.2 にピークを有する、CuK α 線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態3が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、形態3は、少なくとも θ_2 値 6.3 ± 0.2 、 7.2 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、および 24.4 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態3は、少なくとも θ_2 値 6.3 ± 0.2 、 7.2 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、および 24.4 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態3は、少なくとも θ_2 値 6.3 ± 0.2 、 7.2 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、および 24.4 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。

【0232】

いくつかの態様では、多形形態3を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態2、形態4、形態5、形態6、形態7、形態8、形態9、形態10、形態11、形態1の非化学量論的水和物、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。

【0233】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約190～220°での発熱を示す多形形態3が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態3はDSCにより測定される約225～235°、例えば約230°での発熱を示す。いくつかの態様では、多形形態3はDSCにより測定される約292～300°、例えば約297°での発熱を示す。例えば、いくつかの態様では、1分当たり10°の走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。

【0234】

いくつかの態様では、融点約365°を有する多形形態3が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態3は、約81°の前にTGAにより測定される約1.6%の重量減少を、約81～169°で約1.7%の重量減少を経る。

【0235】

多形形態3を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、形態3を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態

10

20

30

40

50

様では、化合物10を含む組成物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、スラリー化工程は約50°で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60°～90°、例えば約75°の温度で行われる。

【0236】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態3を残留固体として生成するために、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒はIPAcである。いくつかの態様では、溶媒は酢酸n-ブチルである。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50°で行われる。10

【0237】

形態4として知られる多形が本明細書において提供される。形態4は、化合物10の無水多形である。一態様では、少なくとも。² 値7.0±0.2、21.8±0.2、および25.1±0.2にピークを有する、CuK α 1線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態4が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、形態4は、少なくとも。² 値7.0±0.2、19.5±0.2、21.8±0.2、23.2±0.2、および25.1±0.2にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態4は、少なくとも。² 値7.0±0.2、17.6±0.2、18.3±0.2、19.5±0.2、21.8±0.2、23.2±0.2、25.1±0.2、および25.8±0.2にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態4は、少なくとも。² 値7.0±0.2、9.6±0.2、17.6±0.2、18.3±0.2、19.5±0.2、21.8±0.2、23.2±0.2、25.1±0.2、25.8±0.2、および29.3±0.2にピークを有するXRPDパターンを有する。20

【0238】

いくつかの態様では、多形形態4を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態2、形態3、形態5、形態6、形態7、形態8、形態9、形態10、形態11、形態1の非化学量論的水和物、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。30

【0239】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約50～100°での吸熱を示す多形形態4が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態4は約180～215°での吸熱を示す。いくつかの態様では、多形形態4は約220～230°での吸熱を示す。いくつかの態様では、多形形態4は約230～240°、例えば約235°での発熱を示す。いくつかの態様では、多形形態4は約300～310°での発熱を示す。例えば、いくつかの態様では、1分当たり10°の走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。40

【0240】

いくつかの態様では、融点約366～369°、例えば約367°を有する多形形態4が本明細書50

において提供される。いくつかの態様では、多形形態4は、約200 の前に、例えば約42 ~ 約200 で、TGAにより測定される約8.3%の重量減少を経る。

【0241】

多形形態4を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、形態4を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、化合物10を含む組成物は、1重量% ~ 約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えれば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60 ~ 90 、例えば約75 の温度で行われる。10

【0242】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態4を残留固体として生成するために、1重量% ~ 約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒はEAである。いくつかの態様では、溶媒はMAである。いくつかの態様では、溶媒はMtBEである。いくつかの態様では、溶媒はn-プロパノールである。いくつかの態様では、溶媒はアセトンである。いくつかの態様では、溶媒は水との混合物であり、例えば、溶媒は水とMA、EA、またはアセトンとの混合物でありうる。いくつかの態様では、水は約5重量%の量で存在する。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50 で行われる。20

【0243】

形態5として知られる多形が本明細書において提供される。形態5は、化合物10の無水多形である。一態様では、少なくとも² 値 7.3 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、および 24.5 ± 0.2 にピークを有する、CuK 1線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態5が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、形態5は、少なくとも² 值 6.3 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、および 24.5 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態5は、少なくとも² 值 6.3 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、および 24.5 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態5は、少なくとも² 值 6.3 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 14.3 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、および 26.5 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。30

【0244】

いくつかの態様では、多形形態5を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態2、形態3、形態4、形態6、形態7、形態8、形態9、形態10、形態11、形態1の非化学量論的水和物、またはそれらの4050

うち2つ以上の組み合わせを含みうる。

【0245】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約50～100 のでの吸熱を示す多形形態5が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態5は約210～235 、例えば約222 のでの吸熱を示す。いくつかの態様では、多形形態5は約227～240 、例えば約235 の発熱を示す。いくつかの態様では、多形形態5は約280～300 、例えば約293 の発熱を示す。例えば、いくつかの態様では、1分当たり10 の走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。

【0246】

いくつかの態様では、融点約363 を有する多形形態5が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態5は、約100 の前にTGAにより測定される約3.1%の重量減少を、約100～250 で約1.7%の重量減少を経る。

10

【0247】

多形形態5を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、形態5を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、化合物10を含む組成物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、スラリー化工程は約50 で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60～90 、例えば約75 の温度で行われる。

20

【0248】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態5を残留固体として生成するために、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒はMtBEである。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50 で行われる。

【0249】

形態6として知られる多形が本明細書において提供される。形態6は、化合物10の無水多形である。

30

【0250】

いくつかの態様では、多形形態6を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態2、形態3、形態4、形態5、形態7、形態8、形態9、形態10、形態11、形態1の非化学量論的水和物、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。

40

【0251】

50

いくつかの態様では、DSCにより測定される約245～260 の発熱を示す多形形態6が、本明細書において提供される。例えば、いくつかの態様では、1分当たり10 の走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。いくつかの態様では、融点約364 を有する多形形態6が本明細書において提供される。

【0252】

多形形態6を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、形態6を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、化合物10を含む組成物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物である。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、スラリー化工程は約50 で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60～90 、例えば約75 の温度で行われる。10

【0253】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態6を残留固体として生成するために、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒はIPAcである。いくつかの態様では、溶媒は水との混合物であり、例えば、溶媒は水とIPAcとの混合物でありうる。いくつかの態様では、水は約5重量%の量で存在する。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50 で行われる。20

【0254】

形態7として知られる多形が本明細書において提供される。形態7は、化合物10の無水多形である。一態様では、少なくとも² 値7.1±0.2、21.6±0.2、および23.2±0.2にピークを有する、CuK 1線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態7が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、形態7は、少なくとも² 値4.9±0.2、7.1±0.2、18.5±0.2、21.6±0.2、および23.2±0.2にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態7は、少なくとも² 値4.9±0.2、7.1±0.2、10.9±0.2、18.5±0.2、19.4±0.2、21.6±0.2、23.2±0.2、および30.3±0.2にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態7は、少なくとも² 値4.9±0.2、7.1±0.2、8.8±0.2、10.9±0.2、18.5±0.2、19.4±0.2、21.6±0.2、22.1±0.2、23.2±0.2、および30.3±0.2にピークを有するXRPDパターンを有する。30

【0255】

いくつかの態様では、多形形態7を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態2、形態3、形態4、形態5、形態6、形態8、形態9、形態10、形態11、形態1の非化学量論的水和物、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。4050

【 0 2 5 6 】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約227～235、例えば約232での発熱を示す多形形態7が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態7は約299～305、例えば約303での発熱を示す。例えば、いくつかの態様では、1分当たり10の走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。

【 0 2 5 7 】

いくつかの態様では、融点約365を有する多形形態7が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態7は、約200の前に、例えば約36～約200で、TGAにより測定される約12%の重量減少を経る。

【 0 2 5 8 】

多形形態7を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、形態7を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、化合物10を含む組成物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物である。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、スラリー化工程は約50で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60～90、例えば約75の温度で行われる。

【 0 2 5 9 】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態7を残留固体として生成するために、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒はメチルエチルケトン(MEK)である。いくつかの態様では、溶媒は水との混合物であり、例えば、溶媒は水とMEKとの混合物でありうる。いくつかの態様では、水は約5重量%の量で存在する。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50で行われる。

【 0 2 6 0 】

形態8として知られる多形が本明細書において提供される。形態8は、化合物10の無水多形である。一態様では、少なくとも $\text{ }^{\circ}\text{2}$ 値 6.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、および 21.5 ± 0.2 にピークを有する、CuK 1線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態8が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、形態8は、少なくとも $\text{ }^{\circ}\text{2}$ 値 6.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、および 27.6 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態8は、少なくとも $\text{ }^{\circ}\text{2}$ 値 6.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 、および 28.9 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態8は、少なくとも $\text{ }^{\circ}\text{2}$ 値 6.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 、および 28.9 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。

【 0 2 6 1 】

いくつかの態様では、多形形態8を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の組合せを含む。

10

20

30

40

50

数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態2、形態3、形態4、形態5、形態6、形態7、形態9、形態10、形態11、形態1の非化学量論的水和物、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。

【0262】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約41～60¹⁰での吸熱を示す多形形態8が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態8は約221～235¹⁰、例えば約231¹⁰での発熱を示す。いくつかの態様では、多形形態8は約279～290¹⁰、例えば約285¹⁰での吸熱を示す。例えば、いくつかの態様では、1分当たり10¹⁰の走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。

【0263】

いくつかの態様では、融点約364¹⁰を有する多形形態8が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態8は、約190¹⁰の前にTGAにより測定される約4.2%の重量減少を、約190～261¹⁰で約3.9%の重量減少を経る。

【0264】

多形形態8を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、形態8を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。²⁰いくつかの態様では、化合物10を含む組成物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、スラリー化工程は約50¹⁰で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60～90¹⁰、例えば約75¹⁰の温度で行われる。

【0265】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態8を残留固体として生成するために、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒はMIBKである。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50³⁰で行われる。

【0266】

形態9として知られる多形が本明細書において提供される。形態9は、化合物10の無水多形である。一態様では、少なくとも² 値4.9±0.2、18.6±0.2、および21.1±0.2にピークを有する、CuK¹線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態9が、本明細書において提供される。⁴⁰いくつかの態様では、形態9は、少なくとも² 値4.9±0.2、18.6±0.2、21.1±0.2、24.1±0.2、および25.2±0.2にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態9は、少なくとも² 値4.9±0.2、15.3±0.2、16.5±0.2、18.6±0.2、21.1±0.2、22.4±0.2、24.1±0.2、および25.2±0.2にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態9は、少なくとも² 値4.9±0.2、10.1±0.2、15.3±0.2、16.5±0.2、18.6±0.2、21.1±0.2、22.4±0.2、24.1±0.2、25.2±0.2、および28.6±0.2にピークを有するXRPDパターンを有する。

【0267】

いくつかの態様では、多形形態9を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は

化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態2、形態3、形態4、形態5、形態6、形態7、形態8、形態10、形態11、形態1の非化学量論的水和物、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。

【0268】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約364¹⁰での单一の融解吸熱を示す多形形態9が、本明細書において提供される。例えば、いくつかの態様では、1分当たり10¹⁰の走査速度を使用する際に吸熱が観察される。いくつかの態様では、本明細書において提供される他の多形形態、例えば形態1および形態2が、融解の直前(すなわち約364¹⁰)まで加熱される際に、形態9に変換されうる。

【0269】

いくつかの態様では、融点約364²⁰を有する多形形態9が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態9は、約100²⁰の前に、例えば約30.5²⁰～約100²⁰で、TGAにより測定される約0.28%の重量減少を経る。

【0270】

多形形態9を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、形態9を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物1⁰を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、化合物10を含む組成物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物である。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60³⁰～90³⁰、例えば約75³⁰の温度で行われる。

【0271】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態9を残留固体として生成するために、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒はn-ブタノールである。いくつかの態様では、溶媒はIPAcである。いくつかの態様では、溶媒は酢酸n-ブチルである。いくつかの態様では、溶媒は水との混合物であり、例えば、溶媒は水とエタノールの混合物、または水とn-プロパノールとの混合物でありうる。いくつかの態様では、水は約5重量%の量で存在する。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50⁴⁰で行われる。

【0272】

形態10として知られる多形が本明細書において提供される。多形形態10は、DMSOを含む化合物10の多形である。例えば、DMSOは多形の表面に存在する。一態様では、少なくとも^{°2} 値 20.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、および 24.2 ± 0.2 にピークを有する、CuK¹線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態10が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、形態10は、少なくとも^{°2} 値 18.2 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、および 24.2 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態10は、少なくとも^{°2} 值 17.8 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、および 27.9 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態10は、少なくとも^{°2} 值 6.7 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、および 27.9 ± 0.2 ⁵⁰

にピークを有するXRPDパターンを有する。

【0273】

いくつかの態様では、多形形態10を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態2、形態3、形態4、形態5、形態6、形態7、形態8、形態9、形態11、形態1の非化学量論的水和物、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。10

【0274】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約212～237での吸熱を示す多形形態10が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態10は約234～245、例えば約237での吸熱を示す。いくつかの態様では、多形形態10は約300～325、例えば約308での発熱を示す。例えば、いくつかの態様では、1分当たり10の走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。20

【0275】

いくつかの態様では、融点約364～372、例えば約369を有する多形形態10が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態10は、約100の前にTGAにより測定される約0.6%の重量減少を、約100～170で約3.8%の重量減少を、約170～260で約7.1%の重量減少を経る。30

【0276】

多形形態10を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、形態10を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、化合物10を含む組成物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物である。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60～90、例えば約75の温度で行われる。40

【0277】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態10を残留固体として生成するために、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒はDMSOである。いくつかの態様では、溶媒は水との混合物であり、例えば、溶媒は水とDMSOとの混合物でありうる。いくつかの態様では、水は約5重量%の量で存在する。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50で行われる。50

【0278】

形態11として知られる多形が本明細書において提供される。形態11は、化合物10の無水多形である。一態様では、少なくとも ${}^{\circ}\text{C}$ 2 値 6.4 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、および 22.4 ± 0.2 に

ピークを有する、CuK 1線によって得られるXRPDパターンを有する多形形態11が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、形態11は、少なくとも $\text{^\circ}2$ 値 6.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、および 22.4 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。いくつかの態様では、形態11は、少なくとも $\text{^\circ}2$ 値 6.4 ± 0.2 、 8.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、および 26.8 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。例えば、いくつかの態様では、形態11は、少なくとも $\text{^\circ}2$ 値 6.4 ± 0.2 、 8.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 、および 26.8 ± 0.2 にピークを有するXRPDパターンを有する。

【0279】

いくつかの態様では、多形形態11を含む組成物が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本組成物は実質的に純粋である。例えば、本組成物は少なくとも約90%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約95%の純度を有する。いくつかの態様では、本組成物は少なくとも約98%の純度を有する。例えば、本組成物は少なくとも98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%の純度を有しうる。いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の形態を実質的に含まない。例えば、いくつかの態様では、本組成物は化合物10の他の無水形態を実質的に含まない。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の他の形態を含む。いくつかの態様では、本組成物は15重量%未満の化合物10の1つまたは複数の他の形態、例えば、14重量%未満、13重量%未満、12重量%未満、11重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、またはそれ以下を下回る化合物10の1つまたは複数の他の形態を含む。例えば、本組成物は約15%未満の形態1、形態2、形態3、形態4、形態5、形態6、形態7、形態8、形態9、形態10、形態1の非化学量論的水和物、またはそれらのうち2つ以上の組み合わせを含みうる。

【0280】

いくつかの態様では、DSCにより測定される約215～230 ^\circ での吸熱を示す多形形態11が、本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態11は約230～240 ^\circ 、例えば約235 ^\circ での発熱を示す。いくつかの態様では、多形形態11は約300～315 ^\circ 、例えば約310 ^\circ での発熱を示す。例えば、いくつかの態様では、1分当たり10 ^\circ の走査速度を使用する際に吸熱および発熱が観察される。

【0281】

いくつかの態様では、融点約368 ^\circ を有する多形形態11が本明細書において提供される。いくつかの態様では、多形形態11は、約100 ^\circ の前にTGAにより測定される約0.8%の重量減少を、約100～249 ^\circ で約7.0%の重量減少を経る。

【0282】

多形形態11を調製する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、本方法は、形態11を残留固体として生成するために、その非晶形および多形形態を含む化合物10を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、化合物10を含む組成物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物である。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、スラリー化工程は約50 ^\circ で行われる。いくつかの態様では、本方法は、残留固体を例えば減圧下で乾燥させる工程をさらに含む。いくつかの態様では、乾燥工程は約60～90 ^\circ 、例えば約75 ^\circ の温度で行われる。

【0283】

いくつかの態様では、本方法は、多形形態11を残留固体として生成するために、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む組成物を溶媒または溶媒混合物中で再スラリー化する工程を含む。いくつかの態様では、溶媒はジメチルホルムアミド

10

20

30

40

50

(DMF)である。いくつかの態様では、溶媒は水との混合物であり、例えば、溶媒は水とDMFとの混合物でありうる。いくつかの態様では、水は約5重量%の量で存在する。いくつかの態様では、再スラリー化工程は室温で行われる。いくつかの態様では、再スラリー化工程は約50℃で行われる。

【0284】

4. 薬学的組成物および投与

治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、本明細書に記載の方法における使用のための薬学的組成物が提供される。いくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10である。いくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10の多形形態である。

10

【0285】

いくつかの態様では、その薬学的に許容される塩を含む式(I)の化合物は、従来の薬学的な担体、賦形剤などとの組み合わせで製剤化される。薬学的に許容される賦形剤としては、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、d- -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネットなどの自己乳化薬物送達系(SEDDS)、Tween、ポロキサマー、または他の同様のポリマー送達マトリックスなどの薬学的剤形中で使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、トリスなどの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、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、亜鉛塩などの塩または電解質、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-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、および羊毛脂が挙げられるがそれに限定されない。また、-、

20

、および-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または2-および3-ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン、または他の可溶化誘導体などの化学修飾誘導体を、本明細書に記載の化合物の送達を向上させるために使用することができる。本明細書に記載の化合物を0.005%~100%の範囲で含み、残りが無毒の担体から構成される、剤形または組成物を調製することができる。そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知であり、または当業者に明らかであろう。例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)を参照。

30

【0286】

想定される組成物は0.001%~100%、例えば一態様では0.1~95%、別の態様では75~85%、さらなる態様では20~80%の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含みうる。いくつかの態様では、薬学的組成物は約0.1%~10%の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含みうる。例えば、本組成物は0.1~10%、0.1~5%、0.1~4%、0.15~3%、または0.2~2%の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含みうる。

【0287】

いくつかの態様では、本組成物は、用量当たり約0.001mg~約5.0mgの、その薬学的に許容される塩を含む式(I)の化合物を含む。例えば、いくつかの態様では、本組成物は、約0.001mg~約4mg、約0.001mg~約3mg、約0.001mg~約2mg、約0.001mg~約1mg、約0.001mg~約0.5mg、0.001mg~約0.4mg、約0.001mg~約0.3mg、約0.001mg~約0.25mg、約0.001mg~約0.2mg、約0.001mg~約0.15mg、約0.001mg~約0.1mg、約0.001mg~約0.075mg、約0.001mg~約0.055mg、約0.001mg~約0.05mg、約0.001mg~約0.035mg、約0.001mg~約0.025mg、約0.001mg~約0.01mg、約0.001mg~約0.005mg、約0.005mg~約5.0mg、約0.0075mg~約5.0mg、約0.01mg~約5.0mg、約0.01mg~約4.0mg、約0.01mg~約3.0mg、約0.01mg~約2.0mg、約0.01mg~約1.0mg、約0.01mg~約0.7mg、約0.01mg~約0.5mg、約0.01mg~約0.3mg、約0.01mg~約0.23mg、約0.01mg~約0.1mg、約0.01mg~約0.07mg、約0.01mg~約0.05mg、約0.01mg~約0.03mg、約0.03mg~約4.0mg、約0.03mg~約3.0mg、約0.03mg~約2.0mg、約0.03mg~約1.0mg、約0.03mg~約0.7mg、約0.03mg~約0.5mg、約0.03mg~約0.3mg、約0.03mg~約0.03mg

40

50

0.23mg、約0.03mg～約0.1mg、約0.03mg～約0.07mg、約0.03mg～約0.05mg、約0.07mg～約4.0mg、約0.07mg～約3.0mg、約0.07mg～約2.0mg、約0.07mg～約1.0mg、約0.07mg～約0.7mg、約0.07mg～約0.5mg、約0.07mg～約0.3mg、約0.07mg～約0.23mg、約0.07mg～約0.1mg、約0.025mg～約5.0mg、約0.045mg～約5.0mg、約0.05mg～約5.0mg、約0.075mg～約5.0mg、約0.1mg～約5.0mg、約0.25mg～約5.0mg、約0.01mg～約3.0mg、約0.025mg～約2.0mg、約0.01mg～約0.1mg、および約0.15mg～約0.25mgの、その非晶形および多形形態を含む式(1)の化合物を含む。いくつかの態様では、本組成物は、約0.001mg、0.005mg、0.01mg、0.03mg、0.05mg、0.07mg、0.1mg、0.23mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.2mg、1.5mg、1.7mg、2.0mg、2.2mg、2.5mg、2.7mg、3.0mg、3.2mg、3.5mg、3.7mg、4.0mg、4.2mg、4.5mg、4.7mg、または5.0mgの、その非晶形および多形形態を含む式(1)の化合物を含む。いくつかの態様では、式(1)の化合物は化合物10である。いくつかの態様では、式(1)の化合物は化合物10の多形形態である。いくつかの態様では、化合物の多形形態10は、薬学的に許容される担体との混合の前に乾燥している。10

【0288】

薬学的用途に意図されている、その薬学的に許容される塩を含む、本明細書において提供される化合物、例えば式(1)の化合物は、結晶製剤または非晶質製剤として投与可能である。薬学的に許容される組成物としては固体組成物、半固体組成物、液体組成物、溶液組成物、コロイド組成物、リポソーム組成物、乳濁液組成物、懸濁液組成物、複合体組成物、コアセルベート組成物、およびエアロゾル組成物が挙げられる。剤形としては例えば錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁液剤、坐薬、エアロゾル剤、植込錠剤、制御放出剤形などが挙げられる。剤形は析出、結晶化、微粉碎、粉碎、超臨界流体処理、コアセルベーション、複合体コアセルベーション、封入、乳化、複合体形成、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、例えば固体栓、粉末、またはフィルムとして得ることができる。マイクロ波乾燥または高周波乾燥をこの目的に使用することができる。また、本化合物を、デポー注射液、浸透圧ポンプ、丸剤(錠剤および/またはカプセル剤)、経皮パッチ(エレクトロトランスポートパッチを含む)、植込錠剤などを含む持続放出剤形または制御放出剤形で、所定速度での長期パルス投与および/または定時パルス投与のために投与することができる。20

【0289】

一態様では、本組成物は丸剤または錠剤などの単位剤形の形態を取り、したがって本組成物は、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩と共に、ラクトース、ショ糖、リン酸二カルシウムなどの希釣剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；およびデンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含みうる。別の固体剤形では、散剤、マルメ(marume)、溶液剤または懸濁液剤(例えば炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー124、またはトリグリセリド中の)がカプセル(ゼラチンまたはセルロース系カプセル)中に封入される。1つまたは複数の本明細書において提供される化合物またはさらなる有効剤が物理的に分離された単位剤形、例えば各薬物の顆粒(またはカプセル中錠剤)を有するカプセル剤；2層錠剤；2区画ゲルカプセル剤なども想定される。腸溶コーティング経口剤形または遅延放出経口剤形も想定される。30

【0290】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.25mg/kg～約50mg/Kgである。

【0291】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.25mg/kg～約20mg/Kgである。

【0292】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.50mg/kg～約19mg/Kgである。

【0293】

50

20

30

40

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.75mg/kg～約18mg/Kgである。

【0294】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約1.0mg/kg～約17mg/Kgである。

【0295】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約1.25mg/kg～約16mg/Kgである。

【0296】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約1.50mg/kg～約15mg/Kgである。 10

【0297】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約1.75mg/kg～約14mg/Kgである。

【0298】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約2.0mg/kg～約13mg/Kgである。

【0299】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約3.0mg/kg～約12mg/Kgである。 20

【0300】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約4.0mg/kg～約11mg/Kgである。

【0301】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約5.0mg/kg～約10mg/Kgである。

【0302】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.1μg/kg～約10μg/kgである。

【0303】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.1μg/kg～約5μg/kgである。 30

【0304】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.2μg/kg～約9μg/kgである。

【0305】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.25μg/kg～約8μg/kgである。

【0306】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.3μg/kg～約7μg/kgである。 40

【0307】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.4μg/kg～約6μg/kgである。

【0308】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.5μg/kg～約5μg/kgである。

【0309】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.6μg/kg～約5μg/kgである。 50

【 0 3 1 0 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約1.0 μg/kg ~ 約4 μg/kgである。

【 0 3 1 1 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約2.0 μg/kg ~ 約4 μg/kgである。

【 0 3 1 2 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約3.0 μg/kg ~ 約5 μg/kgである。

【 0 3 1 3 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約4.0 μg/kg ~ 約6 μg/kgである。

10

【 0 3 1 4 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約5.0 μg/kg ~ 約10 μg/kgである。

【 0 3 1 5 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.01mg ~ 1mgである。

【 0 3 1 6 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.01mg ~ 0.5mgである。
。

20

【 0 3 1 7 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.01mg ~ 0.3mgである。
。

【 0 3 1 8 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.03mg ~ 0.9mgである。
。

【 0 3 1 9 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.03mg ~ 0.23mgである。

【 0 3 2 0 】

30

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.05mg ~ 0.8mgである。
。

【 0 3 2 1 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.07mg ~ 0.7mgである。
。

【 0 3 2 2 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.08mg ~ 0.7mgである。
。

【 0 3 2 3 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.1mg ~ 0.6mgである。
。

40

【 0 3 2 4 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.12mg ~ 0.6mgである。
。

【 0 3 2 5 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.14mg ~ 0.5mgである。
。

【 0 3 2 6 】

いくつかの態様では、式(Ⅰ)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.16mg ~ 0.5mgである。
。

50

【 0 3 2 7 】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.18mg～0.4mgである。

【 0 3 2 8 】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて0.2mg～0.4mgである。

【 0 3 2 9 】

いくつかのそのような態様では、薬学的組成物は約0.005mg/mL～2.5mg/mL、例えば約0.005mg/mL～約2mg/mL、約0.01mg/mL～約1.8mg/mL、約0.025mg/mL～約1.6mg/mL、約0.05mg/mL～約1.5mg/mL、約0.075mg/mL～約1.25mg/mL、約0.1mg/mL～約1mg/mL、または約0.25mg/mL～約0.75mg/mLの式(I)の化合物を含む。いくつかのそのような態様では、薬学的組成物は約0.015mg/mL～約0.115mg/mLの式(I)の化合物を含む。いくつかの態様では、注射量は約0.1mg/mL～4mg/mLを含む。いくつかの態様では、注射量は2mg/mLである。

【 0 3 3 0 】

本明細書において提供される化合物、例えば式(I)の化合物は、複数の粒子として製剤化可能である。例えば、本明細書において提供される化合物の粒子は粒径中央値20 μm未満(例えば約15 μm未満；約10 μm未満；約7.5 μm未満；約5 μm未満；約2.5 μm未満；約1 μm未満；および約0.5 μm未満)を有しうる。例えば、粒径中央値は約0.1 μm～20 μm、例えば約0.5～20、0.5～15、0.5～10、0.5～7.5、0.5～5、0.5～2.5、0.5～1、2.5～15、5～10、7.5～20、または1～5 μmでありうる。いくつかの態様では、粒子はポリマーも含む。好適なポリマーの例としては、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)、およびそれらの混合物のような生体適合性および生分解性ポリマーが挙げられる。いくつかの態様では、粒子はポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)を含む。

【 0 3 3 1 】

いくつかの態様では、式(I)の化合物、すなわち、化合物10の多形形態、例えば形態1は、約1～約6 μm、例えば約1.5～約5 μm、または約2.4～約2.55 μmの粒径分布(D値)、例えばD50を示す。例えば、D50は約1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、4、4.5、または5 μmでありうる。いくつかの態様では、D50値は約2.55 μmである。いくつかの態様では、D50値は約2.45 μmである。いくつかの態様では、D50値は約2.1 μmである。いくつかの態様では、D50値は約2 μmである。いくつかの態様では、D50値は約1.6 μmである。D50は、当業者に周知である従来の粒径測定技術により測定可能である。そのような技術としては例えば沈降フィールドフロー分別法、光子相關分光法、光散乱法、レーザー回折法、およびディスク遠心分離法が挙げられる。

【 0 3 3 2 】

一態様では、本組成物は液体の形態を取る。薬学的に投与可能な液体組成物は、本明細書において提供される化合物および任意的な薬学的補助剤を担体(例えば水、食塩水、ブドウ糖水溶液、グリセリン、グリコール、エタノールなど)に溶解、懸濁、または分散させることで溶液、コロイド、リポソーム、乳濁液、複合体、コアセルベート、または懸濁液を形成することによって例えば調製することができる。所望であれば、薬学的組成物は、微量の湿潤剤、乳化剤、共溶媒、可溶化剤、pH緩衝剤などの無毒の補助物質(例えば酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、酢酸トリエタノールアミン、オレイン酸トリエタノールアミンなど)を含んでいてもよい。

【 0 3 3 3 】

注射液剤は、従来の形態で、溶液、コロイド、リポソーム、複合体、コアセルベート、もしくは懸濁液として、乳濁液として、または注射前の液体中での再構成に好適な固体形態で、調製することができる。そのような非経口組成物に含まれる、本明細書において提供される化合物の割合は、その具体的な性質、ならびに該化合物の活性および患者の要求

10

20

30

40

50

に大きく依存する。しかし、溶液中0.01%~10%という式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の割合が使用可能である。本組成物が固体または懸濁液である場合はこの割合がさらに高いことがあり、続いてこれが上記割合に希釈されることがある。

【0334】

いくつかの態様で、本組成物は溶液中に約0.1~10%の式(I)の化合物を含む。いくつかの態様で、本組成物は溶液中に約0.1~5%の式(I)の化合物を含む。いくつかの態様で、本組成物は溶液中に約0.1~4%の式(I)の化合物を含む。いくつかの態様で、本組成物は溶液中に約0.15~3%の式(I)の化合物を含む。いくつかの態様で、本組成物は溶液中に約0.2~2%の式(I)の化合物を含む。いくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10である。いくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10の多形形態である。

10

【0335】

いくつかの態様では、本組成物は、用量の単回投与に好適な単位剤形で与えられる。いくつかの態様では、本組成物は、用量の1日2回投与に好適な単位剤形で与えられる。いくつかの態様では、本組成物は、用量の1日3回投与に好適な単位剤形で与えられる。

【0336】

本明細書に開示される化合物および組成物の投与は、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内(intraperitoneally)、筋肉内、肺内、膣内、直腸、耳科学、神経耳科学、眼内、結膜下、前眼房注射、硝子体内、腹腔内、くも膜下腔内、囊胞内、胸膜内、創傷洗浄、頬内、腹腔内(intra-abdominally)、関節内、耳内、気管支内、囊内、髄膜内、吸入、気管内注入もしくは気管支内注入、肺空洞への直接注入、脊髓内、関節滑液囊内、胸腔内、胸部瘻造設術洗浄、硬膜外、中耳内、大槽内、血管内、脳室内、骨内、感染骨の洗浄、または人工器管との任意の混合材の一部としての適用を含むがそれに限定されない、許容される投与様式のいずれかによるものでありうる。いくつかの態様では、投与方法は経口投与または非経口投与を含む。

20

【0337】

いくつかの態様では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物は、ある期間、例えば約1~96時間、例えば約1~72、1~48、1~24、1~12、または1~6時間にわたる、例えば静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。いくつかの態様では、本組成物は、約1~96時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。いくつかの態様では、本組成物は、約1~72時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。いくつかの態様では、本組成物は、約1~48時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。いくつかの態様では、本組成物は、約1~24時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。いくつかの態様では、本組成物は、約1~12時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。いくつかの態様では、本組成物は、約1~6時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。

30

【0338】

いくつかの態様では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を、例えば静脈内注入によって約5mg/m²~300mg/m²、例えば約5mg/m²~約200mg/m²、約5mg/m²~約100mg/m²、約5mg/m²~約100mg/m²、約10mg/m²~約50mg/m²、約50mg/m²~約200mg/m²、約75mg/m²~約175mg/m²、または約100mg/m²~約150mg/m²の用量で対象、例えばヒトに投与することができる。いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約5mg/m²~約300mg/m²の用量でヒトに投与することができる。いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約5mg/m²~約200mg/m²の用量でヒトに投与することができる。いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約5mg/m²~約100mg/m²の用量でヒトに投与することができる。いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約10mg/m²~約50mg/m²の用量でヒトに投与することができる。いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約50mg/m²~約200mg/m²の用量でヒトに投与することができる。いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約75mg/m²~約175mg/m²の用量でヒトに投与することができる。いくつかの態様では、これらの組成物

40

50

を静脈内注入によって約100mg/m²～約150mg/m²の用量でヒトに投与することができる。

【0339】

また、濃度および投与量値が特定の化合物および軽減させるべき状態の重症度に応じて変動しうることに留意すべきである。さらに、任意の特定の患者について特定の投与レジメンを個人の要求、および組成物を投与する人物または組成物の投与を監督する人物の専門的判断に従って経時的に調整可能であること、ならびに、本明細書に記載の濃度範囲が例示的でしかなく、特許請求される組成物の範囲または実施を限定するようには意図されていないことを理解すべきである。

【0340】

いくつかの態様では、本組成物を、例えばネプライザー、定量噴霧式吸入器、アトマイザー、ミスター、エアロゾル、乾燥粉末吸入器、ガス注入器、液体滴下、または他の好適な装置もしくは技術を通じて、気道(鼻および肺を含む)に投与することができる。10

【0341】

いくつかの態様では、鼻粘膜への送達向けのエアロゾルが、鼻を通じた吸入用に与えられる。鼻腔への最適な送達では、約5～約100ミクロンの吸入粒径、例えば約10～約60ミクロンの粒径が有用である。経鼻送達では、鼻粘膜に対する嵌入を最大化しつつ投与製剤の肺沈着を最小化または防止するために、吸入粒径をより大きくすることが望ましいことがある。いくつかの態様では、肺への送達向けのエアロゾルが、鼻または口を通じた吸入用に与えられる。肺への送達では、約10 μm未満の空気力学的吸入粒径が有用である(例えば約1～約10ミクロン)。吸入粒子は、溶解薬物を含む液滴、懸濁薬物粒子を含む液滴(薬物が懸濁媒に不溶性である場合)、純粹原薬の乾燥粒子、賦形剤が組み込まれた原薬、リボソーム、乳濁液、コロイド系、コアセルベート、薬物ナノ粒子の凝集体、または、埋め込み薬物ナノ粒子を含む希釈液の乾燥粒子として定義することができる。20

【0342】

いくつかの態様では、呼吸器送達(全身または局部)向けの、本明細書に開示される、その薬学的に許容される塩を含む式(I)の化合物を、水性製剤として、非水性溶液剤もしくは懸濁液剤として、アルコールよりもしくはなしのハロゲン化炭化水素噴霧剤中の懸濁液剤もしくは溶液剤として、コロイド系として、乳剤、コアセルベート剤として、または乾燥散剤として投与することができる。水性製剤を、液圧霧化もしくは超音波霧化を使用する液体ネプライザーによって、または改良マイクロポンプシステム(ソフトミスト吸入器、Aerodose(登録商標)、もしくはAERx(登録商標)システムのような)によってエアロゾル化することができる。噴霧剤に基づくシステムは、好適な加圧式定量噴霧式吸入器(pMDI)を利用することができます。乾燥散剤は、原薬を有効に分散可能な乾燥散剤吸入装置(DPI)を利用することができます。所望の粒径および粒径分布は、適切な装置を選択することで得ることができる。30

【0343】

いくつかの態様では、本明細書に開示される、その薬学的に許容される塩を含む式(I)の組成物を、様々な方法で耳に投与することができる。例えば、正円窓カテーテル(例えば米国特許第6,440,102号および第6,648,873号)を使用することができます。

【0344】

あるいは、製剤を、外耳と中耳との間で使用されるウィックに組み込む(例えば米国特許第6,120,484号)か、またはコラーゲンスポンジもしくは他の固体支持体に吸収させる(例えば米国特許第4,164,559号)ことができる。40

【0345】

所望であれば、本発明の製剤をゲル製剤に組み込むことができる(例えば米国特許第4,474,752号および第6,911,211号)。

【0346】

いくつかの態様では、耳への送達向けの、本明細書に開示される、その薬学的に許容される塩を含む式(I)の化合物を、埋め込み式ポンプおよび送達システムを介して、針を通じて直接中耳もしくは内耳(蝸牛)内に、または、人工内耳スタイレット電極チャネル、も50

しくは、側頭骨を通じた蝸牛内への針などであるがそれに限定されない代替的に用意される薬物送達チャネルを通じて、投与することができる。

【0347】

他のオプションとしては、ポンプを介した、多チャンネル電極上にコーティングされた薄膜、または特別に埋め込まれる薬物送達チャネル(経路)がこの目的で薄膜中に刻まれた電極上にコーティングされた薄膜を通じての送達が挙げられる。他の態様では、式(I)の酸性または塩基性固体化合物、またはその薬学的に許容される塩を、外部または内部の埋め込み式ポンピングシステムのリザーバから送達することができる。

【0348】

本明細書において提供される製剤を中耳、内耳、または蝸牛への中耳内注射によって耳に投与することができる(例えば米国特許第6,377,849号および米国特許出願第11/337,815号)。治療剤の中耳内注射は、鼓膜の裏側から中耳および/または内耳内に治療剤を注射する技術である。一態様では、本明細書に記載の製剤を経鼓膜注射を介して正円窓膜上に直接投与する。別の態様では、本明細書に記載の耳に許容されるイオンチャネル調節剤製剤を、内耳への非経鼓膜アプローチを介して正円窓膜上に投与する。さらなる態様では、本明細書に記載の製剤を、蝸牛窓稜の改変を含む正円窓膜への外科的アプローチを介して、正円窓膜上に投与する。

10

【0349】

いくつかの態様では、その薬学的に許容される塩を含む式(I)の化合物を、カカオバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐薬基剤、およびポリビニルピロリドン、PEG(PEG軟膏のような)などの合成ポリマーを含む、浣腸剤、直腸用ゲル剤、直腸用泡剤、直腸用エアロゾル剤、坐薬、ゼリー坐薬、または停留浣腸剤などの直腸用組成物に製剤化する。

20

【0350】

薬物(溶液、コロイド、懸濁液、または複合体としての)の直腸投与用の坐薬は、本明細書において提供される化合物と常温では固体であるが直腸温では液体である好適な非刺激性の賦形剤とを混合することで調製可能であり、したがって、直腸内で融解するかまたは浸食されて/溶解して本化合物を放出する。そのような材料としてはカカオバター、グリセリンゼラチン、硬化植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物、およびポリエチレングリコール脂肪酸エステルが挙げられる。本組成物の坐薬形態では、場合によってはカカオバターとの組み合わせでの、脂肪酸グリセリド混合物などであるがそれに限定されない低融点ワックスが最初に融解する。

30

【0351】

固体組成物は、本明細書において提供される化合物の物理化学特性、所望の溶解速度、コスト的考慮事項、および他の判断基準に基づいて、様々な異なる種類の剤形で与えることができる。一態様では、固体組成物は単一の単位である。これは、本化合物の1つの単位用量が単一の物理的に形状化された固体の形態または物品に含まれることを示唆している。言い換えれば、固体組成物は凝集性であり、単位が非凝集性である複数単位剤形とは対照的である。

【0352】

固体組成物の剤形として使用可能な単一の単位の例としては、圧縮錠剤などの錠剤、フィルム状単位、ホイル状単位、オブラーート、凍結乾燥マトリックス単位などが挙げられる。一態様では、固体組成物は高度に多孔質の凍結乾燥形態である。そのような凍結乾燥物は、時々オブラーートまたは凍結乾燥錠剤とも呼ばれ、それらの急速分解に特に有用であり、急速分解は本化合物の急速溶解も可能にする。

40

【0353】

いくつかの態様では、固体組成物を上記定義の複数単位剤形として形成することができる。複数単位の例としては散剤、顆粒剤、微粒子剤、ペレット剤、ミニ錠剤、ビーズ剤、凍結乾燥散剤などがある。一態様では、固体組成物は凍結乾燥散剤である。そのような分散凍結乾燥系は、多数の粉末粒子を含むものであり、粉末の形成に使用される凍結乾燥過程が理由で、各粒子は不規則で多孔質の微小構造を有し、それを通じて粉末は非常に急速

50

に水を吸収して速やかな溶解を生じさせることができる。また、発泡性組成物は、本化合物の急速な分散および吸収を促進するものと想定される。

【0354】

やはり急速な薬物溶解を実現可能な別の種類の多粒子系は、本明細書において提供される化合物が個々の粒子の外面に位置するように本化合物でコーティングされた、水溶性賦形剤由来の粉末、顆粒、またはペレットの多粒子系である。この種類の系では、そのようなコーティング粒子のコアを調製するために水溶性低分子量賦形剤が有用でありうるし、続いてコーティング粒子を、本化合物と例えば1つまたは複数のさらなる賦形剤、例えれば結合剤、造孔剤、糖類、糖アルコール、膜形成ポリマー、可塑剤、または薬学的コーティング組成物に使用される他の賦形剤とを含むコーティング組成物でコーティングすることができる。10

【0355】

また、本明細書において提供される化合物および組成物は、他の公知の剤との組み合わせ(同時投与または順次投与される)で有用でありうる。いくつかの態様では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、以下のうちいずれかとの組み合わせで炎症を処置するために使用可能である：(a) イブプロフェン、ナプロキセン、アスピリン、およびアセトアミノフェンなどの非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)；(b) 理学療法；(c) コディンのような麻薬；ならびに(d) 慢性疼痛クラスとの組み合わせ。

【0356】

また、キットが本明細書において提供される。通常、キットは本明細書に記載の1つまたは複数の化合物または組成物を含む。特定の態様では、キットは、例えは本明細書において提供される化合物を送達または投与するための1つまたは複数の送達系と、キットの使用のための指示書(例えは患者を処置するための説明書)とを含みうる。20

【0357】

5. 処置方法

炎症を伴う疾患または障害を処置するための方法が提供される。本方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを投与する段階を含む。いくつかの態様では、本方法は、動物の炎症性疾患または炎症性障害を処置するために有効である。いくつかの態様では、本方法は、哺乳動物の炎症性疾患または炎症性障害を処置するために有効である。いくつかの態様では、哺乳動物はヒトである。30

【0358】

本明細書に記載の方法によって処置可能な、炎症を伴う疾患および障害としては、アカラシア、尋常性ざ瘡、ツタウルシ、花粉、虫刺され、および特定の食物などの環境刺激に対するアレルギーおよびアレルギー応答、アルツハイマー病、アミロイドーシス、アンギナ、(狭心症)、強直性脊椎炎、虫垂炎、喘息、アテローム動脈硬化性心血管疾患(アテローム性動脈硬化症、ASVD)、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、徐脈(徐脈性不整脈)、がん関連炎症、心肥大(心臓肥大)、セリアック病、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性前立腺炎、肝硬変、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、糖尿病、憩室炎、内皮細胞機能障害、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、糸球体腎炎、溶血性尿毒症、肝炎、HIVおよびAIDS、化膿性汗腺炎、過敏症、高血圧、炎症性腸疾患、クローン病、間質性膀胱炎、内膜過形成、虚血、白血球欠損症(cheddyアック・東症候群、ならびに結核、ハンセン病、サルコイドーシス、および珪肺症などの慢性肉芽腫症を含むがそれに限定されない)、局所炎症性疾患、肺炎症、ループス、片頭痛、モルフェア、ミオパチー、腎炎、腫瘍疾患(乳がんおよび前立腺がんなどであるがそれに限定されない上皮由来がんを非限定的に含む)、眼窩炎症性疾患、特発性眼窩炎症性疾患、疼痛、膵炎、骨盤内炎症性疾患、多発性筋炎、感染後炎症、プリンツメタル狭心症(異型狭心症)、乾癬、肺高血圧症、レイノー病/レイノー現象、ライター症候群、腎不全、再灌流傷害、リウマチ熱、関節リウマチ、変形性関節症、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、平滑筋細胞腫瘍および転移(平滑筋腫を含む)、平滑筋攣縮、狭窄、4050

脳卒中、血栓性疾患、妊娠中毒症、腱障害、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害が挙げられるがそれに限定されない。

【0359】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法によって処置可能な、炎症を伴う疾患および障害として、ツタウルシ皮膚炎(poison ivy)、アルツハイマー病、強直性脊椎炎、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、がん関連炎症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、糖尿病、憩室炎、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、クローン病、内膜過形成、局所炎症性疾患、ループス、モルフェア、眼窩炎症性疾患、特発性眼窩炎症性疾患、骨盤内炎症性疾患、乾癬、レイノー病/レイノー現象、関節リウマチ、変形性関節症、強皮症、シェーグレン症候群、腱障害、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害が挙げられる。10

【0360】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法によって処置可能な、炎症を伴う疾患および障害として、ツタウルシ皮膚炎、強直性脊椎炎、自己炎症性疾患、がん関連炎症、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、憩室炎、化膿性汗腺炎、クローン病、内膜過形成、モルフェア、眼窩炎症性疾患、特発性眼窩炎症性疾患、骨盤内炎症性疾患、レイノー病/レイノー現象、腱障害、潰瘍、ならびに脈管障害が挙げられる。

【0361】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法によって処置可能な、炎症を伴う疾患および障害は、アルツハイマー病、自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、糖尿病、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、炎症性腸疾患、局所炎症性疾患、ループス、乾癬、関節リウマチ、変形性関節症、強皮症、シェーグレン症候群、移植拒絶反応、および血管炎を含まない。20

【0362】

いくつかの態様では、炎症性疾患または炎症性障害は、喘息、慢性消化性潰瘍、結核、関節リウマチ、慢性歯周炎、潰瘍性大腸炎およびクローン病、慢性副鼻腔炎、ならびに慢性活動性肝炎を含むがそれに限定されない疾患または状態に関連する慢性炎症である。

【0363】

いくつかの態様では、炎症性疾患または炎症性障害は自己炎症性疾患である。例示的な自己炎症性疾患としては家族性地中海熱(FMF)；腫瘍壞死因子受容体関連周期熱症候群(TRAPS)；インターロイキン1受容体アンタゴニスト欠損症(DIRA)；ベーチェット病；メバロニ酸キナーゼ欠損症(MKD、高IgD症候群(HIDS)としても知られる)；周期熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎(PFAPA、マーシャル症候群としても知られる)；マジード症候群；慢性再発性多巣性骨髄炎(CRMO)；化膿性関節炎・壞疽性膿皮症・囊胞性ざ瘡(PAPA)；シュニツツラー症候群；ブラウ症候群(NOD2、小児肉芽腫性関節炎(PGA)または若年性サルコイドーシスとしても知られる)；NLRP12関連自己炎症性障害(NLRP12AD)；慢性非定型好中球性皮膚症・リポジストロフィー・高温(CANDLE)症候群；全身性若年性特発性関節炎(SJIA)；ならびに家族性感冒自己炎症性症候群(FACS)、マックル・ウェルズ症候群、および新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)を含む、クリオビリン関連周期性症候群(CAPS)が挙げられるがそれに限定されない。3040

【0364】

いくつかの態様では、炎症を伴う疾患または障害は結核である。

【0365】

いくつかの態様では、炎症を伴う疾患または障害は全身性炎症である。

【0366】

いくつかの態様では、炎症を伴う疾患または障害は関節リウマチである。

【0367】

いくつかの態様では、炎症を伴う疾患または障害は肺炎症である。

【0368】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、炎症を伴う疾患または障害はCOPDである。

【0369】

いくつかの態様では、炎症を伴う疾患または障害は慢性気管支炎である。

【0370】

いくつかの態様では、1つまたは複数の疾患または状態は乾癬である。非限定的な例としては尋常性乾癬(*psoriasis vulgaris*)(貨幣状乾癬および尋常性乾癬(*plaque psoriasis*)を含む); 汎発性膿疱性乾癬(疱疹状膿瘍疹およびvon Zumbusch病を含む); 稽留性肢端皮膚炎; 掌蹠膿疱症; 滴状乾癬; 関節症性乾癬; 他の乾癬(逆性乾癬を含む)が挙げられる。

【0371】

いくつかの態様では、1つまたは複数の疾患または状態は皮膚炎である。非限定的な例としてはアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎(例えばアレルギー性接触皮膚炎、刺激性接触皮膚炎)、うっ滯性皮膚炎、ステロイド皮膚炎につながる皮膚炎、ステロイド抵抗性皮膚炎、タクロリムスが適用不可能な皮膚炎、慢性皮膚炎、紅皮症(例えば湿疹続発性紅皮症および皮膚疾患続発性紅皮症、中毒性紅皮症、乳児落屑性紅皮症、ならびに腫瘍隨伴性紅皮症)、湿疹、貨幣状湿疹、異汗性湿疹、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、自家感作性皮膚炎、うっ滯性皮膚炎、蕁麻疹、薬疹、皮膚血管炎、痒疹、皮膚そう痒症、紅斑(例えば結節性もしくは多形性)、酒さ、酒さ様皮膚炎、扁平苔癬、光線皮膚炎、または毛包性角化症が挙げられる。特定の態様では、皮膚炎は接触皮膚炎、例えばアレルギー性接触皮膚炎、例えばツタウルシ、アメリカツタウルシ、またはドクウルシなどの物質との直接皮膚接觸による皮膚炎である。

10

【0372】

いくつかの態様では、腱炎は二頭筋腱炎、三頭筋腱炎、短橈側手根伸筋腱炎、総伸筋腱炎、指伸筋腱炎、小指伸筋腱炎、尺側手根伸筋腱炎、回外筋腱炎、総屈筋腱炎、円回内筋腱炎、橈側手根屈筋腱炎、長掌筋腱炎、尺側手根屈筋腱炎、および浅指筋腱炎からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱炎は二頭筋腱炎、三頭筋腱炎、短橈側手根伸筋腱炎、総伸筋腱炎、指伸筋腱炎、小指伸筋腱炎、尺側手根伸筋腱炎、回外筋腱炎、総屈筋腱炎、円回内筋腱炎、橈側手根屈筋腱炎、長掌筋腱炎、尺側手根屈筋腱炎、浅指筋腱炎、短母指屈筋腱炎、長母指屈筋腱炎、短母指外転筋腱炎、長母指外転筋腱炎、深指屈筋腱炎、浅指屈筋腱炎、短母指伸筋腱炎、および長母指伸筋腱炎からなる群より選択される。いくつかの態様では、腱炎は短母指屈筋腱炎、長母指屈筋腱炎、短母指外転筋腱炎、長母指外転筋腱炎、深指屈筋腱炎、浅指屈筋腱炎、短母指伸筋腱炎、石灰性腱炎、および長母指伸筋腱炎からなる群より選択される。

20

【0373】

いくつかの態様では、腱炎は腱の慢性オーバーコース傷害の治癒失敗によって引き起こされる。

30

【0374】

いくつかの態様では、患者に治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む、患者において炎症を伴う疾患または障害を処置するための方法が提供される。いくつかの態様では、薬学的組成物は懸濁液である。いくつかの態様では、薬学的組成物は溶液である。本明細書において提供される方法のいくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10である。いくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10の多形形態である。

40

【0375】

本明細書において提供される方法のいくつかの態様では、その薬学的に許容される塩を含む式(I)の化合物は1つまたは複数のサイトカインを阻害する。いくつかの態様では、サイトカインは炎症性サイトカインである。例示的な炎症性サイトカインとしてはIL-1、IL-1、IL-6、IL-8、IL-17、IL-18、IL-23、IFN-、IFN-、TNF-、HMG-1、およびマクロファージ遊走阻止因子(MIF)が挙げられるがそれに限定されない。炎症性サイトカインは、炎症メディエーターではないIL-4、IL-10、およびIL-13などの抗炎症性サイトカインと区別すべきである。

50

【 0 3 7 6 】

多くの場合、炎症性サイトカインは、哺乳動物における少なくとも1つの炎症性サイトカインのインビオ放出である炎症性サイトカインカスケードにおいて産生され、ここで、サイトカイン放出は、直接的にあるいは間接的に(例えば、炎症に関与する1つまたは複数のサイトカインまたは他の分子の活性化、產生、または細胞からの放出を通じて)、哺乳動物の生理的状態を刺激する。本明細書に記載の方法のいくつかの態様では、炎症性サイトカインの放出が本明細書の他の箇所に記載の炎症を伴う疾患または障害などの有害な生理的状態を引き起こす、炎症性サイトカインカスケードが阻害される。

【 0 3 7 7 】

いくつかの態様では、本方法は、患者においてサイトカイン活性により媒介される疾患または障害を処置するものであり、患者に治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む。いくつかの態様では、本方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを投与する段階を含む。いくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10である。いくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10の多形形態である。

10

【 0 3 7 8 】

いくつかの態様では、本明細書において提供される方法は、患者において炎症に関連するバイオマーカーの量の減少を生じさせる。いくつかの態様では、本明細書において提供される方法は、本明細書に記載されかつ当業者に公知である方法のいずれかにより評価される、患者における炎症性サイトカインの減少を生じさせる。例えば、炎症に関連するバイオマーカーの量の減少を血液検査および尿検査により判定することができる。例えば、患者由来の試料中のバイオマーカーの量の減少は約10%～約100%である。いくつかの態様では、患者由来の試料中のバイオマーカーの量の減少は約30%～約100%である。例えば、患者由来の試料中のバイオマーカーの量の減少は約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約90%～約100%、約25%～約75%、約40%～約80%、または約50%～約75%である。

20

【 0 3 7 9 】

いくつかの態様では、バイオマーカーは炎症性サイトカインである。いくつかの態様では、バイオマーカーはIL-1である。いくつかの態様では、バイオマーカーはIL-6である。いくつかの態様では、バイオマーカーはIL-8である。いくつかの態様では、バイオマーカーはIL-17である。いくつかの態様では、バイオマーカーはIL-21である。いくつかの態様では、バイオマーカーはIFN-である。いくつかの態様では、バイオマーカーはTNF-である。

30

【 0 3 8 0 】

いくつかの態様では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、それを必要とする患者に、細胞からの1つまたは複数の炎症性サイトカインの放出を阻害するために、かつ/あるいは、炎症を伴う疾患または障害を処置するために十分な量で投与される。一態様では、本明細書に記載の方法または当技術分野において公知の他の方法を使用して評価されるように、炎症性サイトカインの放出は未処理対照に比べて少なくとも10%、20%、25%、50%、75%、80%、90%、または95%阻害される。いくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10である。いくつかの態様では、式(I)の化合物は化合物10の多形形態である。

40

【 0 3 8 1 】

いくつかの態様では、本方法は、患者に、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を、1日1回投与する段階を含む。いくつかの態様では、投与は1日2回以上である。いくつかの態様では、投与は1日2回、3回、4回、またはそれ以上である。

【 0 3 8 2 】

本明細書において提供される方法のいくつかの態様では、本明細書において提供される薬学的組成物は、治療有効濃度の式(I)の化合物を、投与部位の周囲の関節に、投与後少

50

なくとも約2週間送達する。例えば、薬学的組成物は、治療有効濃度の式(I)の化合物を、投与部位の周囲の関節に、投与後少なくとも約30日間与えることができる。いくつかの態様では、薬学的組成物は、治療有効濃度の式(I)の化合物を、投与部位の周囲の関節に、投与後少なくとも約45日間与える。いくつかの態様では、薬学的組成物は、治療有効濃度の式(I)の化合物を、投与部位の周囲の関節に、投与後少なくとも約60日間与える。いくつかの態様では、薬学的組成物は、治療有効濃度の式(I)の化合物を、投与部位の周囲の関節に、投与後少なくとも約90日間与える。例えば、薬学的組成物は、治療有効濃度の式(I)の化合物を、投与部位の周囲の関節に、投与後少なくとも約180日間与えることができる。いくつかの態様では、式(I)の化合物は投与前に放射標識されている。いくつかの態様では、式(I)の化合物はトリチウム(³H)で放射標識されている。血漿中の式(I)の放射標識化合物の濃度を、当業者に公知の検出方法により測定することができる。例えば、式(I)の放射標識化合物を定量的放射化学分析(QRA)により測定することができる。いくつかの態様では、式(I)の放射標識化合物を定量的全身オートラジオグラフィー(QWBA)により測定する。いくつかの態様では、式(I)の放射標識化合物をX線撮影により検出す。いくつかの態様では、本組成物中の式(I)の化合物は形態1を含む。いくつかの態様では、本組成物中の式(I)の化合物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物を含む。いくつかの態様では、本組成物中の式(I)の化合物は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物として実質的に存在する。いくつかの態様では、薬学的組成物は溶液である。いくつかの態様では、薬学的組成物は懸濁液である。

【0383】

本明細書において提供される方法のいくつかの態様では、本組成物は、式(I)の化合物、例えば化合物10、例えば形態1が投与後長期間にわたって生体利用可能になるように製剤化される。いくつかの態様では、式(I)の化合物は、所望の期間にわたって治療窓内に濃度を維持する。

【0384】

いくつかの態様では、本明細書において提供される式(I)の化合物を含む組成物を1回投与する。いくつかの態様では、式(I)の化合物を含む組成物を2回以上投与する。いくつかの態様では、本組成物を少なくとも4週間空けて(例えば少なくとも6週間空けて、少なくとも8週間空けて、少なくとも12週間空けて)複数回投与する。例えば、本組成物を少なくとも3ヶ月～約60ヶ月空けて複数回投与する。いくつかの態様では、本組成物を3ヶ月に1回投与する。いくつかの態様では、本組成物を6ヶ月に1回投与する。いくつかの態様では、本組成物を12ヶ月に1回投与する。いくつかの態様では、本組成物を24ヶ月に1回投与する。いくつかの態様では、本組成物を60ヶ月に1回投与する。

【0385】

いくつかの態様では、本方法は、炎症性疾患、または炎症を伴う疾患もしくは障害を処置することに有効な、例えば緩和ケアに有効な1つまたは複数の他の治療レジメンおよび/または治療剤を、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、ステロイド注射液、局所用ステロイド、コルチゾン注射液、および局所用コルチゾンによる処置を含む、抗炎症対策に重点を置く処置と共に実行する段階をさらに含みうる。

【0386】

最初に、患者において炎症を伴う疾患または障害の重症度を評価する段階、および、次に、該評価に基づく用量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を該患者に投与する段階を含む、該患者を処置する方法も、本明細書において提供される。炎症は、炎症に関連するバイオマーカー、例えば、炎症に関連する血清タンパク質、抗核抗体(ANA)、二本鎖DNA(dsDNA)、C反応性タンパク質(CRP)、リウマチ因子、環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体、赤血球沈降速度(ESR)、F₂-イソプロスタン(F₂-IsoP)、酸化LDL(OxLDL)、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)、血漿粘稠度(PV)、炎症性サイトカイン、およびそれらの任意の組み合わせについて測定および検査するための血液検査および尿検査；関節中の腫脹および疼痛の量の評価；X線、ならびにそれらの任意の組み合わせを含むがそれに限定されない、当業者に公知である任意の方法により評価可能である。

10

20

30

40

50

【 0 3 8 7 】

いくつかの態様では、急性関節損傷を有する患者を処置目的で選択するために、サイトカインバイオマーカーの任意の1つまたは任意の組み合わせの存在またはレベルを使用することができる。いくつかの態様では、サイトカインバイオマーカーは炎症性サイトカインである。いくつかの態様では、炎症性サイトカインはIL-1⁺、IL-1⁻、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12/IL23p40、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A、IL-17F、TNF⁺、TNF⁻、IFN⁺、CXCL1、CD38、CD40、CD69、IgG、IP-10、L-17A、MCP-1、PGE2、sIL-2、およびsIL-6からなる群より選択される。

【 0 3 8 8 】

いくつかの態様では、炎症、または炎症を伴う疾患もしくは障害を診断するために、炎症性サイトカインを使用することができる。いくつかの態様では、患者を処置のための候補として選択するために、これらのサイトカインバイオマーカー、例えば炎症性サイトカインの存在またはレベルを使用することができる。いくつかの他の態様では、炎症を伴う疾患または障害の処置中または処置後の成功を判定するために、サイトカインバイオマーカーの存在またはレベルを使用することができる。

10

【 0 3 8 9 】**5. 生物活性の評価**

本明細書に記載され、かつ提供される方法において使用される、化合物の生物活性を、当業者に公知である任意の好適なアッセイを使用して試験することができる。例えば、いざれも参照によりその全体が組み入れられる国際公開公報第2001/053268号および国際公開公報第2005/009997号、ならびに以下の実施例を参照。

20

【 0 3 9 0 】

炎症性サイトカインなどの、炎症に関連するバイオマーカーの発現を、当業者に公知である任意の方法により評価することができる。バイオマーカーは、炎症に関連するバイオマーカー、例えば、炎症に関連する血清タンパク質、抗核抗体(ANA)、二本鎖DNA(dsDNA)、C反応性タンパク質(CRP)、リウマチ因子、環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体、赤血球沈降速度(ESR)、F2-イソプロスタン(F2-IsoP)、酸化LDL(OxLDL)、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)、血漿粘稠度(PV)、炎症性サイトカイン、およびそれらの任意の組み合わせについて測定および検査するための血液検査および尿検査；関節中の腫脹および疼痛の量の評価；X線、ならびにそれらの任意の組み合わせを含むがそれに限定されない、当業者に公知である任意の方法により検出可能である。いくつかの態様では、炎症に関連するバイオマーカーの量を減少させる本明細書において提供される化合物の投与前、投与中、もしくは投与後、またはそれらの任意の組み合わせにおいて、バイオマーカー検出方法を実行する。

30

【 0 3 9 1 】

生体試料中のサイトカインバイオマーカーレベル、例えばIFN⁺、IL-10、IL-12/IL-23p40、IL-12p70、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A、IL-17C、IL-17E/IL-25、IL-17F、IL-1⁺、IL-2⁺、IL-21、IL-22、IL-23、IL-27p28/IL-30、IL-31、IL-33、IL-4⁺、IL-5⁺、IL-6⁺、KC/GRO、VEGF-A、およびTNF⁺のレベルを定性分析または定量分析するために、イムノアッセイを使用することができる。当技術の概要については、例えばHarlow & Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Using Antibodies: A Laboratory Manual (1999)を参照。

40

【 0 3 9 2 】

イムノアッセイを使用して生体試料中のサイトカインのレベルを検出することに加えて、特定のサイトカインの遺伝子発現レベルに基づいてサイトカインの発現およびレベルの評価を行うことができる。mRNA発現の存在および/またはレベルを決定するためのRNAハイブリダイゼーション技術が、当業者に周知であり、関心対象のサイトカインバイオマーカーの遺伝子発現の存在またはレベルを評価するために使用可能である。

【 0 3 9 3 】

生体試料中のサイトカインのレベルを評価する他の方法としては免疫蛍光法、免疫比濁

50

法、免疫比ろう法、高分解能血清タンパク質電気泳動法、ELISA、Q-PCR、および、FACSによる細胞内サイトカイン染色検出が挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、小分子色素、タンパク質発色団、量子ドット、および金ナノ粒子を含むがそれに限定されないフルオロフォアで標識された、バイオマーカーまたはそれに結合した分子に特異的な抗体を使用して行われる、細胞培養液に対する蛍光ベースの読み取りによって、バイオマーカーの発現を検出することができる。いくつかの態様では、インビボ(例えば動物組織中)またはインビトロ(例えば細胞培養液中)でバイオマーカープロモーターの転写制御下での標識の発現を検出することで、バイオマーカーの発現を検出することができる。さらなる技術は当業者に公知であろう。

【0394】

10

炎症に関するさらなるアッセイとしては、THP-1単球、RAW264.7マクロファージ、M1、M2マクロファージ極性化、PBMC、T細胞、B細胞、ジャーカット細胞、滑膜線維芽細胞、脾細胞、調節性T細胞、および他の種類の全身性または組織常在性免疫細胞などの細胞を利用するアッセイが挙げられる。いくつかの態様では、様々な刺激因子、例えばLPS、PMA+イオノマイシン、CD3-CD28、IL-、カルシマイシン、TNF-、IgM、スーパー抗原、コンカナバリンA、および免疫細胞を活性化する任意の他の刺激の存在下で細胞をアッセイすることができる。例えばChanput W, et.al., Transcription profiles of LPS-stimulated THP-1 monocytes and macrophages: a tool to study inflammation modulating effects of food-derived compounds., Food Funct. 2010 Dec;1(3):254-61; Park EK, et.al., Optimized THP-1 differentiation is required for the detection of responses to weak stimuli. Inflamm Res. 2007 Jan;56(1):45-50; Anta Ngkelo, et.al., LPS induced inflammatory responses in human peripheral blood mononuclear cells is mediated through NOX4 and Gi dependent PI-3kinase signaling, Journal of Inflammation 2012;9:1; Wenchao Ai, et.al., Optimal Method to Stimulate Cytokine Production and Its Use in Immunotoxicity, Assessment Int J Environ Res Public Health. 2013 Sep; 10(9): 3834-3842; K Sperber, et.al., Cytokine secretion induced by superantigens in peripheral blood mononuclear cells, lamina propria lymphocytes, and intraepithelial lymphocytes., Clin Diagn Lab Immunol. 1995 Jul; 2(4): 473-477; Monner D A, et.al., Induction of lymphokine synthesis in peripheral blood mononuclear cells with phorbol ester and calcium ionophore allows precise measurement of individual variations in capacity to produce IL 2, Lymphokine Res. 1986;5 Suppl 1:S67-73; Ikejima T, et.al., Interleukin-1 induces tumor necrosis factor (TNF) in human peripheral blood mononuclear cells in vitro and a circulating TNF-like activity in rabbits. J Infect Dis. 1990 Jul;162(1):215-23; およびB D Gitter, et.al., Characteristics of human synovial fibroblast activation by IL-1 beta and TNF alpha. Immunology, Feb 1989; 66(2): 196-200を参照。

20

【実施例】

【0395】

30

実施例1：多形スクリーニング

式(I)の化合物に対して、溶解度、多形性、および熱力学的安定性を決定するために多形スクリーニングを行った。

40

【0396】

A. 出発固体(形態1と形態1の非化学量論的水和物との混合物)の分析

式(I)の出発固体化合物のX線粉末回折(XRD)、示差走査熱量測定(DSC)、および熱重量分析(TGA)走査図は、出発固体が結晶性材料であり、形態1と1重量%~約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物との混合物であることを示した。DSC走査図(図12B)によれば、固体は50 ~ 100 での広い吸熱を示し、284 での鋭い発熱も示し、固体は最終的に364 で融解した。TGA走査図(図12C)によれば、100 の前に1.4%の重量減少が観察された。

【0397】

50

形態1と形態1の非化学量論的水和物との混合物の溶解度を重量法により測定したところ、DMFおよびDMSOを除くすべての試験溶媒中で該化合物が室温および50°で低い溶解度を示すことが示された。室温および50°での溶解度データ試験の結果を表2に示す。

【0398】

(表2)出発固体(形態1の非化学量論的水和物)の溶解度データ

溶媒	室温での溶解度 (mg/mL)	50°Cでの溶解度 (mg/mL)
アセトン	1	1
アセトニトリル	約0	0
MeOH	1	1
トルエン	1	1
EtOH	2	2
IPAc	約0	約0
EA	1	1
MtBE	約0	約0
IPA	2	5
MEK	1	1
MA	約0	約0
n-プロパノール	1	2
MIBK	1	1
酢酸n-ブチル	約0	約0
水	1	1
ヘプタン	約0	約0
n-ブタノール	1	2
DMSO	n/a	n/a
DMF	12	16
DCM	2	2
酢酸	約0	3

【0399】

様々な溶媒中のスラリー化実験を行った。約30~80mgの出発固体(1重量%~約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物)を39種の異なる溶媒(純粋溶媒および二元溶媒; 有機溶媒/水の比(V/V)を95%/5%とした)中、室温および50°で5日間スラリー化した。3種の溶媒和物、1種の非化学量論的水和物、および11種の非溶媒和形態が同定された。特定の形態の後の「*」、例えば形態2*は、形態が、わずかな差を伴う同様のXRD走査図を示し、同じクラスに属すると見なされたことを示す。一般に、同定された形態は示差走査熱量測定(DSC)走査図上で複数の吸熱/発熱を示し、形態9は単一の吸熱を示した。湿潤試料および乾燥試料の両方のXRDを走査した(図12A(乾燥試料))。データを以下の表3および表4に示す。

【0400】

10

20

30

40

50

(表3) 室温でのスラリー化実験の結果

溶媒	結晶形 (湿潤/乾燥)		溶媒	結晶形 (湿潤/乾燥)	
アセトン	溶媒和物	形態 2	アセトン/水	溶媒和物 2	形態 4**
アセトニトリル	形態 2	形態 1	アセトニトリル/水	形態 12	形態 1
MeOH	形態 13	形態 1	MeOH/水	形態 12	形態 1
トルエン	形態 1	形態 2*	トルエン/水	形態 13	形態 1
EtOH	形態 2*	形態 3	EtOH/水	溶媒和物 3	形態 2
IPAc	形態 3	形態 4	IPAc /水	形態 12	形態 1
EA	形態 4*	形態 5	EA /水	形態 12	形態 1
MtBE	形態 5*	形態 6	MtBE/水	形態 12	形態 1
IPA	形態 6	形態 7	IPA/水	形態 6	形態 6
MEK	形態 7	形態 4	MEK /水	形態 7	形態 7
MA	形態 4	形態 4*	MA/水	形態 13	形態 1
n-プロパノール	形態 4*	形態 8	n-プロパノール/水	形態 2**	形態 2**
MIBK	形態 8	形態 3	MIBK/水	形態 12	形態 1
酢酸 n-ブチル	形態 3*	形態 1	酢酸 n-ブチル/水	形態 13	形態 12
水	形態 13	形態 1	ヘプタン/水	形態 13	形態 12
ヘプタン	形態 1	形態 9	n-ブタノール/水	形態 13	形態 13
n-ブタノール	形態 9	形態 10	DMSO/水	非晶質	形態 10
DMSO	非晶質	形態 11	DMF /水	形態 11	形態 11
DMF	形態 11	形態 1	DCM /水	形態 13	形態 1
DCM	形態 1	形態 2			

【0401】

(表4) 50 °C でのスラリー化実験の結果

10

20

30

溶媒	結晶形 (湿潤/乾燥)		溶媒	結晶形 (湿潤/乾燥)	
アセトン	溶媒和物 2	形態 4**	アセトン/水	形態 4**	形態 4**
アセトニトリル	形態 2*	形態 2	アセトニトリル/水	形態 13	形態 13
MeOH	形態 1	形態 1	MeOH/水	形態 13	形態 13
トルエン	形態 1	形態 1	トルエン/水	形態 13	形態 13
EtOH	形態 2*	形態 2*	EtOH/水	形態 9	形態 9
IPAc	形態 9	形態 9	IPAc/水	形態 13	形態 13
EA	形態 4*	形態 4	EA/水	形態 4*	形態 4*
MtBE	形態 5*	形態 4	MtBE/水	形態 13	形態 13
IPA	形態 6	形態 6	IPA/水	形態 6	形態 6
MEK	形態 7	形態 7	MEK/水	形態 7	形態 7
MA	形態 4	形態 4	MA/水	形態 12	形態 4
n-プロパノール	形態 4	形態 4**	n-プロパノール/水	形態 9	形態 9
MIBK	形態 8	形態 8	MIBK/水	形態 13	形態 1
酢酸 n-ブチル	形態 9	形態 9	酢酸 n-ブチル/水	形態 13	形態 1
水	形態 13	形態 13	ヘプタン/水	形態 13	形態 1
ヘプタン	形態 13	形態 13	n-ブタノール/水	形態 13	形態 1
n-ブタノール	形態 9	形態 9	DMSO/水	非晶質	形態 10
DMSO	非晶質	形態 10*	DMF/水	形態 11	形態 11
DMF	形態 11	形態 11*	DCM/水	形態 13	形態 1
DCM	形態 13	形態 13			

【0402】

スラリー化実験では、湿潤試料からの3種の溶媒和形態(溶媒和物1、2、および3)；形態1の2種の非化学量論的水和物(形態12および13)；ならびに11種の非溶媒和形態(形態1～11)が同定された。いくつかの場合では、わずかな差を伴う同様のXRD走査図が得られた。これらは同じクラス(例えば同じ形態)の一部であると見なされた。例えば、形態2および形態2*のXRD走査図は同様であり、同じクラスに属すると見なされた。溶媒和形態が湿潤試料分析から得られ、乾燥後、試料は異なるXRDを示した。

【0403】

溶媒和物1がアセトンから室温で得られ、乾燥後、低結晶化度の固体が生成された。溶媒和物2がアセトンから(室温で)、アセトン/水から(室温で)得られ、乾燥後、形態4**が生成された。溶媒和物3がEtOH/水から室温で得られ、乾燥後、形態2が生成された。

【0404】**B. 形態1**

形態1を生成した実験を以下の表5に示す。一般に、形態1は形態13または形態12の乾燥により得られた。形態1は脱水水和物と見なされる。多くの二元溶媒(5%の水を有する)中の再スラリー化により形態1が生成された。残留固体の純度は98.9%であった。形態1(

10

20

30

40

50

1つの試料)固体のKFは5.8%、形態1固体の残留MeOHは0.01%であった。完全乾燥形態1固体のTGA走査を行った(図1C)。100℃の前に0.33%の重量減少が観察された。

【0405】

形態1はXRD走査図(図1A)上で鋭い結晶性ピークを示した。形態1のXRDピークを以下の表6に示す。DSC走査図(図1B)によれば、固体は50~100℃での広い吸熱を示し、281℃での鋭い発熱を示し、融点は363℃であった。

【0406】

形態1固体を75℃で終夜減圧乾燥させ、XRD、DSC、およびTGA走査を行った。1回目および2回目(75℃で終夜減圧乾燥後)のXRD走査を比較したところ、変化は示されなかった。しかし、DSC走査図は吸熱が存在しなかったことを示した。DSC走査図上での初期ピークの喪失はXRDトレースに対する影響を示さなかった。このことは、DSC走査図上の50~100℃での広い吸熱が遊離溶媒によるものであったことを示している。10

【0407】

形態1固体をDSC室内で305℃に(約280℃での吸熱/発熱を超えて)加熱し、次にXRDで走査した。1回目および3回目のXRDおよびDSC走査の比較は、305℃に加熱後に形態1が形態9に変換されたことを示す。約280℃での吸熱/発熱が融解/結晶化現象によるものである可能性があると結論づけることができる。

【0408】

形態1は、相対湿度40~50%超で、1重量%~約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物に変換される傾向にあった。水和物は相対湿度30%未満で水分を失った。形態1は、空気に曝露される際に形態1の非化学量論的水和物に変換される。20

【0409】

形態1固体の動的蒸気吸着(DVS)走査図は相対湿度90%で吸水率17%を示した(図1D)。XRDデータは、DVS試験において使用した固体が、DVS試験の開始前に水和形態に変換されたことを示した。しかし、相対湿度0%で水分が失われた。このことは、固体が形態1であったことをおそらく示している。

【0410】

(表5)形態1を生成した実験の概要

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態 1	MeOH	RT	形態 13	形態 1
	MeOH	50°C	形態 1	形態 1
	トルエン	RT	形態 1	形態 1
	トルエン	50°C	形態 1	形態 1
	水	RT	形態 13	形態 1
	ヘプタン	RT	形態 1	形態 1
	DCM	RT	形態 1	形態 1
	アセトニトリル/水	RT	形態 12	形態 1
	MeOH/ 水	RT	形態 12	形態 1
	トルエン/水	RT	形態 13	形態 1
	IPAc/水	RT	形態 13	形態 1
	EA/ 水	RT	形態 12	形態 1
	MtBE/水	RT	形態 12	形態 1
	MA/水	RT	形態 13	形態 1
20	MIBK/ 水	RT	形態 12	形態 1
	MIBK/ 水	50°C	形態 13	形態 1
	DCM/ 水	RT	形態 13	形態 1
	DCM/ 水	50°C	形態 13	形態 1
	酢酸 n-ブチル/水	50°C	形態 13	形態 1
30	ヘプタン/水	50°C	形態 13	形態 1
	n-ブタノール/水	50°C	形態 13	形態 1

*二元溶媒中の水の量は5%である

【0411】

(表6) 形態1のXRDピーク

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
5.778	15.2835	57	97	28.3	1765	18.5	0.309
6.801	12.9871	19	343	100	8306	87.1	0.412
9.26	9.5427	20	178	51.9	3884	40.7	0.371
12.421	7.1203	30	231	67.3	4862	51	0.358
13.919	6.357	35	147	42.9	3668	38.5	0.424
14.501	6.1033	40	133	38.8	3439	36.1	0.44
16.5	5.3681	47	196	57.1	4286	44.9	0.372
17.26	5.1333	53	46	13.4	560	5.9	0.207
18.52	4.7868	68	342	99.7	9539	100	0.474
19.161	4.6282	54	215	62.7	4130	43.3	0.327
20.302	4.3706	49	133	38.8	2823	29.6	0.361
20.619	4.304	43	80	23.3	2047	21.5	0.435
23.056	3.8543	41	38	11.1	765	8	0.342
24.642	3.6098	33	175	51	7235	75.8	0.703
25.302	3.5171	86	80	23.3	2345	24.6	0.498
26.1	3.4113	83	69	20.1	1545	16.2	0.381
27.46	3.2453	52	46	13.4	872	9.1	0.322
28.739	3.1038	39	84	24.5	2146	22.5	0.434
30.444	2.9337	34	32	9.3	1080	11.3	0.54
33.302	2.6882	30	27	7.9	683	7.2	0.405

10

20

【0412】

C. 形態2、2^{*}、および2^{**}

形態2、2^{*}、および2^{**}を生成した実験を以下の表7に示す。形態2、2^{*}、および2^{**}のXRD走査を行った(図2A、図2D、および図2Gはそれぞれ形態2、2^{*}、および2^{**}のXRD走査図を示す)。形態2および2^{*}のXRDピークをそれぞれ以下の表8および表9に示す。DSC走査も行った(図2B、図2E、および図2Hはそれぞれ形態2、2^{*}、および2^{**}のDSC走査図を示す)。DSC走査図によれば、形態2、2^{*}、および2^{**}はそれぞれ、50 ~ 100 での広い吸熱、ならびに363で融解する前の複数の吸熱および発熱を示した。100 の前での広い吸熱は、固体に水/溶媒が含まれることが理由でありうる。形態2はアセトニトリルから得られ、形態2^{*}はエタノールから得られ、形態2^{**}はn-プロパノール/5%水から得られた。

30

【0413】

形態2のTGA走査図(図2C)は116 の前に2.7%の重量減少を示した。図2Fは形態2^{*}のTGA走査図を示す。

【0414】

形態2のPLM写真を撮影した。これは、この固体の粒径が約50μmであったことを示す。

【0415】

形態2固体をDSC装置内で90 に(50 ~ 100 での広い吸熱を超えて); 270 に(約240 での吸熱/発熱を超えて); 最後に330 に(約330 での発熱を超えて)加熱した。残留固体をXRDで分析した。1回目および2回目のXRDおよびDSC走査によれば、形態は90 への加熱の前後で変化しなかった。50 ~ 100 での広い吸熱は、遊離溶媒または水和物である可能性がある。1回目および3回目のXRDおよびDSC走査によれば、形態2試料を270 に加熱した後で、固体は低結晶化度の固体に変換された。1回目および4回目のXRDおよびDSC走査によれば、試料を330 に加熱した後で、固体は形態9に変換された。したがって、約290 での発熱は再結晶現象であった。XRDおよびDSCオーバーレイによれば、形態2^{*}の挙動は形態2と同様であった。

40

【0416】

形態2および2^{*}中の残留アセトニトリルおよびEtOHは検出されなかった。

【0417】

(表7) 形態2、2^{*}、および2^{**}を生成した実験の概要

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態 2	アセトニトリル	RT	形態 2	形態 2
	アセトニトリル	50°C	形態 2*	形態 2
	EtOH/水	RT	溶媒和物 3	形態 2
形態 2*	EtOH	RT	形態 2*	形態 2*
	EtOH	50°C	形態 2*	形態 2*
	アセトニトリル	50°C	形態 2*	形態 2
形態 2**	n-プロパノール/水	RT	形態 2**	形態 2**

*二元溶媒中の水の量は5%である

【0418】

(表8) 形態2のXRDピーク

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
7.021	12.5802	164	2202	54.1	36151	38.2	0.279
8.298	10.6462	156	194	4.8	2332	2.5	0.204
10.399	8.5	193	397	9.8	6246	6.6	0.267
11.258	7.8531	206	151	3.7	1407	1.5	0.158
12.239	7.2259	181	287	7	5980	6.3	0.354
14.1	6.2759	186	648	15.9	14147	15	0.371
14.597	6.0632	195	182	4.5	7983	8.4	0.746
16.18	5.4734	235	201	4.9	4033	4.3	0.341
16.561	5.3484	251	280	6.9	8382	8.9	0.509
17.033	5.2013	288	160	3.9	1810	1.9	0.192
17.639	5.0238	295	366	9	3542	3.7	0.165
18.878	4.6968	316	1210	29.7	29303	31	0.412
19.22	4.614	333	585	14.4	21169	22.4	0.615
19.863	4.4662	340	95	2.3	437	0.5	0.078
20.411	4.3474	385	86	2.1	671	0.7	0.133
21.48	4.1335	532	1944	47.8	61345	64.8	0.536
22.04	4.0297	647	4071	100	94605	100	0.395
23.036	3.8576	634	142	3.5	1478	1.6	0.177
24.24	3.6686	497	1688	41.5	28976	30.6	0.292
25.561	3.482	422	120	2.9	2545	2.7	0.361
25.918	3.4349	365	271	6.7	11426	12.1	0.717
26.379	3.3759	349	497	12.2	15133	16	0.518
26.739	3.3313	387	181	4.4	2845	3	0.267
27.979	3.1863	297	235	5.8	4050	4.3	0.293
29.043	3.072	338	347	8.5	4584	4.8	0.225
29.661	3.0094	321	310	7.6	7879	8.3	0.432
30.204	2.9565	355	135	3.3	1501	1.6	0.189
31.58	2.8308	232	206	5.1	3991	4.2	0.329
32.602	2.7443	193	63	1.5	1129	1.2	0.305

【0419】

(表9) 形態2*のXRDピーク

10

20

30

40

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
4.859	18.1701	127	87	1.2	1714	1.9	0.335
7.119	12.4067	148	3587	48.4	44853	50.4	0.213
8.321	10.6166	149	407	5.5	4871	5.5	0.203
10.439	8.4669	186	1184	16	13629	15.3	0.196
11.319	7.8109	190	413	5.6	4673	5.3	0.192
12.3	7.1899	179	1010	13.6	13220	14.9	0.223
12.803	6.9089	182	140	1.9	1587	1.8	0.193
14.121	6.2667	179	1966	26.5	27290	30.7	0.236
14.559	6.0791	199	169	2.3	4381	4.9	0.441
16.236	5.4546	244	436	5.9	5696	6.4	0.222
16.62	5.3297	271	674	9.1	7919	8.9	0.2
17.059	5.1935	313	629	8.5	6279	7.1	0.17
17.699	5.0071	303	1094	14.7	12619	14.2	0.196
18.858	4.7018	359	2334	31.5	31734	35.7	0.231
19.321	4.5903	325	1650	22.2	28313	31.8	0.292
19.823	4.4751	412	127	1.7	582	0.7	0.078
20.321	4.3665	327	333	4.5	3361	3.8	0.172
21.479	4.1336	451	3245	43.8	56365	63.3	0.295
22.119	4.0154	612	7417	100	89000	100	0.204
22.782	3.9	536	327	4.4	11890	13.4	0.618
23.098	3.8475	466	638	8.6	11127	12.5	0.296
24.3	3.6597	361	4873	65.7	61170	68.7	0.213
25.599	3.4769	487	475	6.4	7278	8.2	0.26
25.88	3.4399	541	562	7.6	10968	12.3	0.332
26.361	3.3782	372	1289	17.4	20859	23.4	0.275
26.739	3.3312	266	660	8.9	13196	14.8	0.34
27.938	3.1909	284	560	7.6	9888	11.1	0.3
28.641	3.1142	319	210	2.8	2324	2.6	0.188
29.398	3.0357	357	100	1.3	2376	2.7	0.404
29.779	2.9977	295	708	9.5	13168	14.8	0.316
30.3	2.9473	283	451	6.1	6600	7.4	0.249
31.658	2.8239	239	667	9	9228	10.4	0.235
32.519	2.7511	221	191	2.6	2896	3.3	0.258
33.903	2.6419	213	72	1	876	1	0.207
34.82	2.5744	229	110	1.5	3822	4.3	0.591
35.504	2.5264	230	97	1.3	3876	4.4	0.679

【0420】

D. 形態3

形態3を生成した実験を以下の表10に示す。形態3のXRDおよびDSC走査図を取得した(それぞれ図3Aおよび図3B)。以下の表11は形態3のXRDピークを示す。形態3のDSC走査図から複数の発熱および吸熱が観察された。

【0421】

形態3のTGA走査図を取得し(図3C)、走査図は81 の前に固体の1.6%の重量減少を、続いて81 ~ 169 で1.7%の重量減少を示した。

【0422】

形態3がIPAcから室温で得られた一方、形態3*が酢酸n-ブチル中での再スラリー化により得られた。

【0423】

(表10) 形態3および形態3*を生成した実験の概要

10

20

30

40

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態 3	IPAc	RT	形態 3	形態 3
	酢酸n-ブチル	RT	形態 3*	形態 3
形態 3*	酢酸n-ブチル	RT	形態 3*	形態 3

【 0 4 2 4 】

(表 1 1) 形態3のXRDピーク

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
5.024	17.5739	231	87	4.4	845	1.9	0.165
6.34	13.9294	368	1030	52.5	12361	27.5	0.204
7.219	12.2357	182	1962	100	36491	81.1	0.316
8.441	10.4665	188	159	8.1	3261	7.2	0.349
9.237	9.5659	207	320	16.3	3365	7.5	0.179
10.561	8.37	240	278	14.2	6270	13.9	0.383
10.998	8.0381	217	849	43.3	17119	38.1	0.343
11.46	7.715	256	87	4.4	662	1.5	0.129
12.439	7.11	215	311	15.9	6502	14.5	0.355
12.865	6.8756	209	92	4.7	1599	3.6	0.295
14.22	6.2233	231	522	26.6	12265	27.3	0.399
15.524	5.7034	273	311	15.9	2957	6.6	0.162
16.021	5.5276	309	218	11.1	2669	5.9	0.208
16.78	5.2792	368	330	16.8	3780	8.4	0.195
17.181	5.1567	384	99	5	2614	5.8	0.449
17.782	4.9837	428	496	25.3	6264	13.9	0.215
18.381	4.8227	509	551	28.1	5102	11.3	0.157
19.02	4.6622	447	589	30	20513	45.6	0.592
19.758	4.4896	487	423	21.6	14362	31.9	0.577
20.8	4.267	520	214	10.9	1518	3.4	0.121
21.19	4.1893	408	418	21.3	4581	10.2	0.186
21.6	4.1107	553	1017	51.8	41986	93.3	0.702
22.181	4.0044	662	1736	88.5	44981	100	0.44
23.185	3.8333	508	259	13.2	3327	7.4	0.218
24.44	3.6392	467	1441	73.4	29510	65.6	0.348
25.198	3.5313	551	232	11.8	1362	3	0.1
25.618	3.4745	557	79	4	365	0.8	0.079
26.103	3.4109	512	180	9.2	7374	16.4	0.696
26.479	3.3634	475	306	15.6	11652	25.9	0.647
27.3	3.264	455	133	6.8	1016	2.3	0.13
28.04	3.1796	378	93	4.7	1485	3.3	0.271
28.82	3.0953	372	201	10.2	3455	7.7	0.292
29.258	3.0499	362	76	3.9	2580	5.7	0.577
29.88	2.9878	334	191	9.7	4011	8.9	0.357
31.802	2.8115	251	205	10.4	4094	9.1	0.34
32.62	2.7429	231	87	4.4	1109	2.5	0.217
32.943	2.7167	215	52	2.7	1107	2.5	0.362
33.961	2.6375	217	101	5.1	1686	3.7	0.284

【 0 4 2 5 】

E. 形態4

形態4、4*、および4**を生成した実験を以下の表12に示す。形態4、4*、および4**のXRDを取得した(それぞれ図4A、図4D、および図4G)。以下の表13および表14はそれぞれ形態4および形態4*のXRDピークを示す。形態4、4*、および4**のDSC走査も行った(それぞれ図4

10

20

30

40

50

B、図4E、および図4H)。DSC走査図によれば、形態4は50 ~ 100 で広い吸熱を、続いて複数の吸熱/発熱を示し、次に約367 で融解した。形態4*および4**は形態4と同様のDSCパターンを示した。

【0426】

形態4、形態4*、および形態4**のTGA走査図を取得した(それぞれ図4C、図4F、および図4I)。形態4は、200 の前に8.3%の重量減少を呈し、形態4*では、102 の前に4.4%の重量減少、続いて102 ~ 250 で0.5%の重量減少を呈し、形態4**では3段階の重量減少を呈し、それぞれ2.8%、1.9%、および1.3%であった。

【0427】

これらの固体形態は酢酸メチル、n-プロパノール、MIBK、MtBE、酢酸エチル、アセトン /水、および酢酸エチル/水から得られた。

【0428】

(表12) 形態4、4*、および4**を生成した実験の概要

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態4	EA	RT	形態4*	形態4
	EA	50°C	形態4*	形態4
	MA	RT	形態4	形態4
	MA	50°C	形態4	形態4
	MA/水	50°C	形態12	形態4
	MtBE	50°C	形態5*	形態4
	n-プロパノール	RT	形態4	形態4*
形態4*	EA	RT	形態4*	形態4*
	EA	50°C	形態4*	形態4
	EA/水	50°C	形態4*	形態4*
	n-プロパノール	RT	形態4	形態4*
形態4**	アセトン/水	RT	溶媒和物2	形態4**
	アセトン	50°C	溶媒和物2	形態4**
	n-プロパノール	50°C	形態4	形態4**
	アセトン/水	50°C	形態4**	形態4**

*二元溶媒中の水の量は5%である

【0429】

(表13) 形態4のXRDピーク

10

20

30

40

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
3.433	25.7129	197	48	1	697	0.7	0.247
7.019	12.5829	222	3897	77.3	66968	69.4	0.292
8.659	10.203	242	448	8.9	8198	8.5	0.311
8.98	9.8395	223	219	4.3	7649	7.9	0.594
9.64	9.1672	251	516	10.2	6969	7.2	0.23
10.917	8.0978	210	77	1.5	1041	1.1	0.23
12.339	7.1673	220	465	9.2	9572	9.9	0.35
13.82	6.4023	268	501	9.9	11493	11.9	0.39
14.278	6.1981	271	192	3.8	7288	7.6	0.645
14.923	5.9314	288	172	3.4	1636	1.7	0.162
16.462	5.3804	310	329	6.5	3066	3.2	0.158
17.041	5.199	375	105	2.1	942	1	0.153
17.638	5.0241	435	1073	21.3	13511	14	0.214
18.281	4.8488	487	772	15.3	9782	10.1	0.215
19.52	4.5437	504	1590	31.5	31949	33.1	0.342
21.759	4.081	677	5040	100	96504	100	0.326
23.22	3.8275	693	1457	28.9	28109	29.1	0.328
25.12	3.5421	710	3091	61.3	69330	71.8	0.381
25.76	3.4556	455	827	16.4	22029	22.8	0.453
27.221	3.2733	419	180	3.6	2915	3	0.275
28.638	3.1145	409	210	4.2	4338	4.5	0.351
29.259	3.0498	461	568	11.3	11998	12.4	0.359
30.137	2.9629	409	149	3	1946	2	0.222
31.817	2.8102	253	110	2.2	4034	4.2	0.623
32.319	2.7677	245	137	2.7	3829	4	0.475

【 0 4 3 0 】

(表 1 4) 形態 4* の XRD ピーク

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
4.981	17.7282	270	684	15.8	12231	12.6	0.304
7.22	12.2329	244	3416	79	65744	67.8	0.327
8.459	10.4447	202	335	7.7	4814	5	0.244
10.56	8.3707	219	629	14.5	10739	11.1	0.29
11.42	7.7419	240	203	4.7	2908	3	0.244
12.42	7.1209	221	614	14.2	11445	11.8	0.317
13.019	6.7947	238	59	1.4	423	0.4	0.122
14.26	6.2057	227	1052	24.3	20787	21.4	0.336
16.318	5.4274	409	85	2	665	0.7	0.133
16.722	5.2973	332	496	11.5	8980	9.3	0.308
17.199	5.1515	393	226	5.2	3448	3.6	0.259
17.82	4.9733	402	725	16.8	8502	8.8	0.199
18.98	4.672	432	1352	31.3	36895	38.1	0.464
19.44	4.5623	439	990	22.9	28546	29.4	0.49
20.46	4.3371	444	119	2.8	1163	1.2	0.166
21.58	4.1144	458	1982	45.8	71568	73.8	0.614
22.22	3.9974	837	4325	100	96937	100	0.381
23.16	3.8373	758	114	2.6	1085	1.1	0.162
24.42	3.6421	522	2466	57	48977	50.5	0.338
25.679	3.4663	590	252	5.8	5211	5.4	0.352
26.5	3.3607	470	671	15.5	23177	23.9	0.587
26.95	3.3056	356	313	7.2	3645	3.8	0.198
28.118	3.1709	385	255	5.9	5045	5.2	0.336
29.9	2.9858	360	383	8.9	13112	13.5	0.582
30.421	2.9359	346	239	5.5	5602	5.8	0.398
31.779	2.8134	293	336	7.8	5905	6.1	0.299
32.618	2.743	267	124	2.9	1934	2	0.265

【0431】

F. 形態5および5*

形態5および5*を生成した実験を以下の表15に示す。形態5および5*のXRD走査図を取得した(それぞれ図5Aおよび図5D)。形態5のXRDピークを以下の表16に示す。形態5のDSC走査もを行い、走査図は50 ~ 100 での広い吸熱、ならびに363 で融解する前の複数の吸熱および発熱を示した(図5B)。

【0432】

形態5固体のTGA走査図は100 の前に3.1%の重量減少を、続いて100 ~ 250 で1.7%の重量減少を示した(図5C)。

【0433】

形態5および5*は、形態12をMtBE中にて室温および50 でスラリー化することで得られた。湿潤固体は形態5*を示し、一方、乾燥固体は形態5を示した。

【0434】

(表15) 形態5および5*を生成した実験の概要

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態5	MtBE	RT	形態5*	形態5
形態5*	MtBE	RT	形態5*	形態5
	MtBE	50°C	形態5*	形態4

【0435】

(表16) 形態5のXRDピーク

10

20

30

40

50

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
5.098	17.3185	260	155	2.4	2464	2.1	0.27
6.38	13.8428	256	1778	27.7	34733	29.6	0.332
7.28	12.1332	214	3964	61.6	78158	66.5	0.335
8.518	10.3715	234	241	3.7	3170	2.7	0.224
9.24	9.5627	227	472	7.3	6614	5.6	0.238
10.639	8.3083	266	765	11.9	20508	17.5	0.456
11.019	8.0226	242	1596	24.8	37620	32	0.401
11.483	7.6998	398	133	2.1	949	0.8	0.121
12.44	7.1091	246	584	9.1	11910	10.1	0.347
12.94	6.8358	249	152	2.4	4189	3.6	0.469
14.301	6.1883	279	1114	17.3	22226	18.9	0.339
14.839	5.9648	300	167	2.6	5989	5.1	0.61
15.581	5.6827	404	376	5.8	4045	3.4	0.183
16.08	5.5073	452	459	7.1	9013	7.7	0.334
16.357	5.4146	509	260	4	11967	10.2	0.782
16.839	5.2606	521	473	7.4	7195	6.1	0.259
17.254	5.1351	550	258	4	4373	3.7	0.288
17.839	4.968	562	414	6.4	4207	3.6	0.173
18.439	4.8078	667	590	9.2	5946	5.1	0.171
19.059	4.6527	616	1603	24.9	35964	30.6	0.381
19.5	4.5486	671	1163	18.1	30384	25.9	0.444
20.882	4.2506	850	305	4.7	2860	2.4	0.159
21.679	4.0959	935	2272	35.3	66194	56.4	0.495
22.28	3.9867	1083	6430	100	117449	100	0.311
23.221	3.8273	856	564	8.8	9429	8	0.284
24.461	3.6361	697	4250	66.1	74709	63.6	0.299
25.276	3.5206	726	170	2.6	1349	1.1	0.135
26.081	3.4137	756	442	6.9	17518	14.9	0.674
26.52	3.3582	689	1014	15.8	34615	29.5	0.58
28.139	3.1686	528	306	4.8	4846	4.1	0.269
28.821	3.0952	533	463	7.2	7067	6	0.259
29.94	2.9819	499	755	11.7	15565	13.3	0.35
30.458	2.9324	435	467	7.3	9861	8.4	0.359
31.86	2.8065	343	648	10.1	13697	11.7	0.359
32.642	2.741	314	125	1.9	2403	2	0.327
34.002	2.6344	298	123	1.9	1956	1.7	0.27

【0436】

G. 形態6

形態6を生成した実験を以下の表17に示す。形態6のXRDおよびDSC走査図を取得した(それぞれ図6Aおよび図6B)。DSC走査図によれば、固体は250 °Cで小さな発熱を、358 °Cで鋭い融解吸熱を示した。

【0437】

形態6は、出発原料をIPAおよびIPA/5%水中にて室温および50 °Cでスラリー化することで得られた。

【0438】

(表17) 形態6を生成した実験の概要

10

20

30

40

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態 6	IPA	RT	形態 6	形態 6
	IPA	50°C	形態 6	形態 6
	IPA/水	RT	形態 6	形態 6
	IPA/水	50°C	形態 6	形態 6

*二元溶媒中の水の量は5%である

【 0 4 3 9 】

10

H. 形態7

形態7を生成した実験を以下の表18に示す。形態7のXRDおよびDSC走査図を取得した(それぞれ図7Aおよび図7B)。形態7のXRDピークを以下の表19に示す。DSC走査図によれば、固体は227 および299 で2つの発熱を、続いて365 で融解吸熱を示した。形態7はXRD上で低い結晶化度を示した。DSC走査図上での二重発熱は、XRD走査図上で観察された低い結晶化度と関連している可能性がある。

【 0 4 4 0 】

形態7固体のTGA走査図は、200 の前に12%の重量減少を示した(図7C)。

【 0 4 4 1 】

形態7は、MEKおよびMEK/5%水から室温および50 で得られた。

20

【 0 4 4 2 】

(表18) 形態7を生成した実験の概要

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態 7	MEK	RT	形態 7	形態 7
	MEK	50°C	形態 7	形態 7
	MEK/水	RT	形態 7	形態 7
	MEK/水	50°C	形態 7	形態 7

30

*二元溶媒中の水の量は5%である

【 0 4 4 3 】

(表19) 形態7のXRDピーク

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
4.94	17.8745	362	1384	23.3	50829	29.2	0.624
7.06	12.5111	286	3171	53.3	69159	39.8	0.371
8.759	10.0876	370	628	10.6	9606	5.5	0.26
9.9	8.9272	429	537	9	11110	6.4	0.352
10.881	8.1241	546	879	14.8	16425	9.4	0.318
11.84	7.4681	588	413	6.9	7187	4.1	0.296
12.997	6.8061	463	135	2.3	1351	0.8	0.17
14.404	6.1442	604	126	2.1	3331	1.9	0.449
15.1	5.8626	791	596	10	8819	5.1	0.252
15.92	5.5622	792	593	10	24460	14.1	0.701
16.581	5.3421	739	641	10.8	14919	8.6	0.396
18.5	4.7919	1066	1555	26.1	43174	24.8	0.472
19.4	4.5717	1087	930	15.6	17521	10.1	0.32
20.382	4.3535	1178	154	2.6	867	0.5	0.096
21.56	4.1183	1424	5949	100	173972	100	0.497
22.098	4.0192	1830	692	11.6	17678	10.2	0.434
23.22	3.8275	1749	1971	33.1	42151	24.2	0.364
24.203	3.6743	1776	351	5.9	11935	6.9	0.578
24.884	3.5751	1658	271	4.6	2378	1.4	0.149
25.759	3.4556	1416	492	8.3	19894	11.4	0.687
26.3	3.3858	1335	499	8.4	23631	13.6	0.805
27.34	3.2594	1192	307	5.2	4494	2.6	0.249
28.641	3.1142	1004	382	6.4	18030	10.4	0.802
29.078	3.0684	979	324	5.4	14234	8.2	0.747
30.28	2.9492	759	711	12	16004	9.2	0.383
31.985	2.7959	551	111	1.9	4816	2.8	0.738
33.402	2.6804	509	102	1.7	2060	1.2	0.343
34.24	2.6167	474	92	1.5	1901	1.1	0.351

【 0 4 4 4 】

I. 形態8

形態8を生成した実験を以下の表20に示す。形態8のXRDおよびDSC走査図を取得した(それぞれ図8Aおよび図8B)。形態8のXRDピークを以下の表21に示す。DSC走査図によれば、固体は205 および231 で2つの吸熱を、続いて279 で発熱を、続いて362 で融解吸熱を示した。形態8はXRD走査図上で低い結晶化度を示した。DSC走査図上の二重発熱によって、XRD上で見られた低い結晶化度が確認される可能性がある(低結晶化度の材料はより高結晶化度の固体に変換される)。

【 0 4 4 5 】

形態8のTGA走査図は190 の前に4.2%の重量減少を、続いて190 ~ 261 で3.9%の重量減少を示した(図8C)。

【 0 4 4 6 】

形態8は、MIBKから室温および50 で得られた。MIBK/5%水による再スラリー化は同じ形態を生じさせない。

【 0 4 4 7 】

(表20) 形態8を生成した実験の概要

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態 8	MIBK	RT	形態 8	形態 8
	MIBK	50°C	形態 8	形態 8

【 0 4 4 8 】

(表21) 形態8のXRDピーク

10

20

30

40

50

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
6.88	12.8368	318	2815	80.8	71578	51.7	0.432
10.699	8.2619	380	70	2	722	0.5	0.175
11.48	7.7016	344	466	13.4	9513	6.9	0.347
12.66	6.9866	348	136	3.9	1759	1.3	0.22
14.16	6.2496	435	166	4.8	3298	2.4	0.338
15.259	5.8017	483	269	7.7	6267	4.5	0.396
16.879	5.2484	669	333	9.6	7638	5.5	0.39
17.681	5.0121	780	1959	56.2	76035	54.9	0.66
19.618	4.5213	833	134	3.8	2110	1.5	0.268
21.5	4.1296	1116	3484	100	138450	100	0.676
24.244	3.6682	899	99	2.8	2643	1.9	0.454
27.559	3.234	753	366	10.5	11182	8.1	0.519
28.881	3.0889	636	279	8	8137	5.9	0.496
30.878	2.8935	403	87	2.5	1890	1.4	0.369
31.221	2.8624	386	69	2	1898	1.4	0.468

【 0 4 4 9 】

J. 形態9

形態9を生成した実験を以下の表22に示す。形態9のXRDおよびDSC走査図を取得した(それぞれ図9Aおよび図9B)。形態9のXRDピークを以下の表23に示す。DSC走査図によれば、固体は364で単一の融解吸熱を示した。

【 0 4 5 0 】

形態9のTGA走査図は、100の前に0.28%の重量減少を示した(図9C)。

【 0 4 5 1 】

他の形態は、364で融解する直前まで加熱される際に、形態9に変換されるようであった。このことは形態1および2について確認された。

【 0 4 5 2 】

形態9のDVS走査図は、相対湿度90%で吸水率0.8%を示した。形態9はDVS走査の前後で形態を変化させなかった(図9D)。

【 0 4 5 3 】

(表22) 形態9を生成した実験の概要

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
	n-ブタノール	RT	形態9	形態9
形態9	IPAc	50°C	形態9	形態9
	酢酸n-ブチル	50°C	形態9	形態9
	n-ブタノール	50°C	形態9	形態9
	EtOH/水	50°C	形態9	形態9
	n-プロパノール/水	50°C	形態9	形態9

*二元溶媒中の水の量は5%である

【 0 4 5 4 】

(表23) 形態9のXRDピーク

10

20

30

40

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
4.94	17.8746	21	895	100	23398	100	0.444
6.26	14.1076	21	34	3.8	513	2.2	0.257
10.099	8.7516	28	66	7.4	1172	5	0.302
11.883	7.4413	30	46	5.1	828	3.5	0.306
13.16	6.7221	27	37	4.1	400	1.7	0.184
15.341	5.771	39	71	7.9	1541	6.6	0.369
16.518	5.3622	40	93	10.4	1728	7.4	0.316
18.622	4.7608	46	260	29.1	7069	30.2	0.462
19.74	4.4938	80	138	15.4	1937	8.3	0.239
21.101	4.2068	64	342	38.2	8314	35.5	0.413
22.42	3.9622	56	77	8.6	1721	7.4	0.38
24.1	3.6897	58	198	22.1	3904	16.7	0.335
25.2	3.5311	63	157	17.5	3615	15.5	0.391
26.897	3.312	46	44	4.9	1307	5.6	0.505
28.577	3.121	35	54	6	1754	7.5	0.552
29.884	2.9874	32	30	3.4	477	2	0.254
30.926	2.8891	35	32	3.6	682	2.9	0.341

【0455】

K. 形態10および10^{*}

形態10および10^{*}を生成した実験を以下の表24に示す。形態10および10^{*}のXRD走査図を取得した(それぞれ図10Aおよび図10D)。形態10のXRDピークを以下の表25に示す。形態10および10^{*}のDSC走査図も取得し、走査図は複数の吸熱/発熱を、続いて367 °Cでの融解を示した(それぞれ図10Bおよび図10E)。

【0456】

形態10および10^{*}は、非晶質固体(室温および50 °CでDMSOおよびDMSO/水により再スラリ化することで得られた)の乾燥により生じた。形態10および10^{*}はいずれもDMSOに関連している。

【0457】

形態10固体のTGA走査図は100 °Cの前に0.6%の重量減少を、続いて100 °C ~ 170 °Cで3.8%の重量減少を、続いて170 °C ~ 260 °Cで7.1%の重量減少を示した(図10C)。

【0458】

(表24) 形態10および10^{*}を生成した実験の概要

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態 10	DMSO	RT	非晶質	形態 10
	DMSO/水	RT	非晶質	形態 10
	DMSO/水	50°C	非晶質	形態 10
形態 10*	DMSO	50°C	非晶質	形態 10*

*二元溶媒中の水の量は5%である

【0459】

(表25) 形態10のXRDピーク

10

20

30

40

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
6.701	13.1792	148	1553	32.1	31364	34.4	0.343
8.3	10.6444	207	1026	21.2	17914	19.6	0.297
9.38	9.4203	212	1352	27.9	21528	23.6	0.271
10.819	8.1705	223	514	10.6	8714	9.6	0.288
11.919	7.4192	271	635	13.1	9435	10.3	0.253
12.919	6.8469	266	1160	24	22094	24.2	0.324
13.718	6.45	242	81	1.7	856	0.9	0.18
14.84	5.9646	271	244	5	4716	5.2	0.329
15.536	5.6988	312	147	3	1304	1.4	0.151
16.58	5.3424	392	1813	37.5	30451	33.4	0.286
17.821	4.9731	434	2208	45.6	58342	64	0.449
18.16	4.881	434	2862	59.2	89029	97.6	0.529
19.001	4.6667	1021	3215	66.5	45840	50.2	0.242
19.88	4.4623	1163	1454	30.1	19014	20.8	0.222
20.701	4.2873	1514	4838	100	78140	85.7	0.275
21.66	4.0994	596	4067	84.1	91229	100	0.381
23.38	3.8017	596	2251	46.5	64928	71.2	0.49
24.22	3.6717	663	4578	94.6	84228	92.3	0.313
26	3.4242	595	430	8.9	11172	12.2	0.442
27.12	3.2853	639	146	3	1986	2.2	0.231
27.88	3.1974	642	2073	42.8	48132	52.8	0.395
28.88	3.089	638	477	9.9	14155	15.5	0.504
29.867	2.9891	544	205	4.2	4572	5	0.379
30.32	2.9454	528	568	11.7	11936	13.1	0.357
31.098	2.8735	517	443	9.2	5841	6.4	0.224
31.661	2.8236	433	118	2.4	953	1	0.137
33.379	2.6822	433	311	6.4	9235	10.1	0.505
34.22	2.6181	444	281	5.8	6059	6.6	0.367
34.822	2.5743	460	84	1.7	2707	3	0.548
35.438	2.5309	465	89	1.8	858	0.9	0.164

【0460】

30

L. 形態11および11^{*}

形態11および11^{*}を生成した実験を以下の表26に示す。形態11および11^{*}のXRD走査図を取得した(それぞれ図11Aおよび図11D)。形態11および形態11^{*}のXRDピークをそれぞれ以下の表27および表28に示す。形態11および11^{*}のDSC走査図も取得した(それぞれ図11Bおよび図11E)。DSC走査図によれば、固体は複数の吸熱/発熱を示し、最終的に368℃で融解した。両形態のXRDにおいて非晶質ハローが観察された。また、両形態のDSC上での二重発熱は、XRD走査図上で観察された非晶質ハローと関連している可能性がある。

【0461】

形態11および11^{*}のTGA走査図を取得した(それぞれ図11Cおよび図11F)。形態11固体は100℃の前に0.8%の重量減少を、続いて100~249℃で7.0%の重量減少を示した。形態11^{*}固体は100℃の前に1.0%の重量減少を、続いて250℃の前に7.0%の重量減少を示した。

40

【0462】

形態11および11^{*}は、DMFおよびDMF/5%水から室温および50℃で得られた。

【0463】

(表26) 形態11および11^{*}を生成した実験の概要

10

20

30

40

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態 11	DMF	RT	形態 11	形態 11
	DMF	50°C	形態 11	形態 11*
	DMF/水	RT	形態 11	形態 11
	DMF/水	50°C	形態 11	形態 11
形態 11*	DMF	50°C	形態 11	形態 11*

*二元溶媒中の水の量は5%である

10

【 0 4 6 4 】

(表 27) 形態 11 の XRD ピーク

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
6.42	13.7554	19	496	81.7	9502	100	0.326
8.421	10.4908	20	335	55.2	5775	60.8	0.293
8.86	9.9726	24	166	27.3	4268	44.9	0.437
10.859	8.1404	21	91	15	1292	13.6	0.241
12.479	7.0871	44	83	13.7	1004	10.6	0.206
12.977	6.8165	29	51	8.4	1542	16.2	0.514
14.519	6.0957	28	91	15	1421	15	0.265
16.801	5.2727	57	104	17.1	2226	23.4	0.364
17.801	4.9787	103	358	59	5109	53.8	0.243
18.519	4.7871	101	607	100	8460	89	0.237
18.861	4.7011	102	125	20.6	1763	18.6	0.24
19.922	4.453	85	383	63.1	7376	77.6	0.327
20.258	4.38	79	180	29.7	5778	60.8	0.546
20.899	4.247	76	105	17.3	1291	13.6	0.209
21.738	4.085	86	55	9.1	757	8	0.234
22.441	3.9585	94	471	77.6	7125	75	0.257
22.859	3.8871	78	167	27.5	3724	39.2	0.379
24.458	3.6365	60	298	49.1	4544	47.8	0.259
26.82	3.3213	45	195	32.1	4777	50.3	0.416
29	3.0764	43	99	16.3	3112	32.8	0.534
29.524	3.023	63	37	6.1	190	2	0.087
31.04	2.8788	38	46	7.6	826	8.7	0.305
31.825	2.8095	36	56	9.2	737	7.8	0.224
32.456	2.7563	31	40	6.6	857	9	0.364

20

【 0 4 6 5 】

(表 28) 形態 11* の XRD ピーク

30

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
6.441	13.7116	24	424	93.4	8643	100	0.347
6.944	12.7196	20	84	18.5	2078	24	0.421
8.518	10.3718	22	227	50	4871	56.4	0.365
8.86	9.9721	23	147	32.4	3581	41.4	0.414
10.859	8.141	26	107	23.6	1695	19.6	0.269
12.519	7.0648	34	90	19.8	2165	25	0.409
13.021	6.7935	31	54	11.9	1517	17.6	0.478
14.618	6.0547	32	76	16.7	1605	18.6	0.359
16.638	5.3238	55	115	25.3	2410	27.9	0.356
17.838	4.9684	71	368	81.1	6709	77.6	0.31
18.522	4.7864	130	454	100	7473	86.5	0.28
19.96	4.4447	109	315	69.4	6433	74.4	0.347
20.26	4.3795	109	146	32.2	5359	62	0.624
20.904	4.2461	127	58	12.8	559	6.5	0.164
21.639	4.1034	142	194	42.7	4690	54.3	0.411
22.441	3.9586	161	368	81.1	5409	62.6	0.25
22.94	3.8735	78	150	33	6057	70.1	0.686
23.398	3.7988	78	116	25.6	2330	27	0.341
24.44	3.6391	75	305	67.2	5097	59	0.284
26.819	3.3215	68	206	45.4	4795	55.5	0.396
29.018	3.0745	56	109	24	4093	47.4	0.638
29.566	3.0188	82	43	9.5	341	3.9	0.135
31.022	2.8804	58	55	12.1	509	5.9	0.157
31.881	2.8047	49	48	10.6	482	5.6	0.171
32.338	2.7661	42	50	11	1360	15.7	0.462

【 0 4 6 6 】

M. 形態13および形態12

形態13および形態12を生成した実験をそれぞれ以下の表29および表31に示す。形態12および13は、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物の例である。形態13および形態12のXRD走査図を取得した(それぞれ図13Aおよび図12A)。形態13のXRDピークを以下の表30に示す。形態13および形態12のDSC走査図も取得した(それぞれ図13Bおよび図12B)。DSC走査図によれば、形態13固体は50～100で広い吸熱を、続いて278で小さな発熱を、363で融解吸熱を示した。DSC走査図によれば、形態12固体は50～100で広い吸熱を、続いて283で鋭い発熱を、364で融解吸熱を示した。

【 0 4 6 7 】

形態13試料の純度は98.8%、未乾燥形態13試料のKFは35.7%であった。形態13固体のDVS走査図は、相対湿度90%で水分吸着率17%を示した(図13D)。乾燥時に形態13は形態1に変換された。

【 0 4 6 8 】

形態13固体のTGA走査図は、100の前に1.9%の重量減少を示した(図13C)。

【 0 4 6 9 】

形態13固体をDSC室内で170に(50～100での吸熱を超えて)加熱し、次にXRDで走査した。1回目および2回目のXRDおよびDSC走査の比較は、170に加熱後に形態13が形態1に変換されたことを示した。50～100での吸熱が結合水によるものであると結論づけることができる。

【 0 4 7 0 】

形態13固体をDSC室内で330に(約300での吸熱/発熱を超えて)加熱し、次にXRDで走査した。1回目および3回目のXRDおよびDSC走査の比較は、170に加熱後に形態13が形態9に変換されたことを示した。吸熱/発熱が融解/結晶化現象によるものであると結論づける

10

20

30

40

50

ことができる。

【0471】

(表29) 形態13を生成した実験の概要

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態13	MeOH	RT	形態13	形態1
	MeOH/水	50°C	形態13	形態13
	水	RT	形態13	形態1
	水	50°C	形態13	形態13
	トルエン/水	RT	形態13	形態1
	トルエン/水	50°C	形態13	形態13
	MA/水	RT	形態13	形態1
	酢酸 n-ブチル/水	RT	形態13	形態12
	酢酸 n-ブチル/水	50°C	形態13	形態1
	ヘプタン	50°C	形態13	形態13
	ヘプタン/水	RT	形態13	形態12
	ヘプタン/水	50°C	形態13	形態1
	n-ブタノール/水	RT	形態13	形態13
	n-ブタノール/水	50°C	形態13	形態1
30	DCM	50°C	形態13	形態13
	DCM/水	RT	形態13	形態1
	DCM/水	50°C	形態13	形態1
	アセトニトリル/水	50°C	形態13	形態13
	IPAc/水	50°C	形態13	形態13
40	MtBE/水	50°C	形態13	形態13
	MIBK/水	50°C	形態13	形態1

*二元溶媒中の水の量は5%である

【0472】

(表30) 形態13のXRDピーク

2θ	d(A)	BG	高さ	I%	面積	I%	FWHM
5.06	17.45	278	309	6.5	3685	4.8	0.203
6.379	13.8451	223	4743	100	76110	100	0.273
9.24	9.5632	164	1370	28.9	20018	26.3	0.248
11	8.0364	173	3445	72.6	51777	68	0.256
12.899	6.8574	195	173	3.6	3114	4.1	0.306
13.462	6.572	199	204	4.3	2376	3.1	0.198
14.159	6.2498	202	390	8.2	5424	7.1	0.236
15.56	5.6901	262	1335	28.1	19295	25.4	0.246
16.059	5.5145	302	1002	21.1	17561	23.1	0.298
16.841	5.26	313	774	16.3	7797	10.2	0.171
17.46	5.075	322	314	6.6	3863	5.1	0.209
18.419	4.8128	339	2354	49.6	29374	38.6	0.212
19.3	4.5951	357	210	4.4	8112	10.7	0.657
19.741	4.4935	329	1566	33	30236	39.7	0.328
20.202	4.3919	342	210	4.4	2880	3.8	0.233
20.84	4.2589	300	1054	22.2	18033	23.7	0.291
21.201	4.1873	284	964	20.3	15700	20.6	0.277
22.121	4.015	259	197	4.2	2208	2.9	0.191
23.2	3.8307	268	482	10.2	7844	10.3	0.277
24.42	3.642	280	1101	23.2	16244	21.3	0.251
24.839	3.5816	303	468	9.9	9306	12.2	0.338
25.219	3.5284	385	1093	23	16646	21.9	0.259
26.164	3.4032	359	357	7.5	5064	6.7	0.241
26.499	3.3609	402	317	6.7	7316	9.6	0.392
26.798	3.324	346	179	3.8	8025	10.5	0.762
27.339	3.2594	394	720	15.2	13063	17.2	0.308
27.639	3.2247	341	318	6.7	5673	7.5	0.303
28.799	3.0974	256	805	17	16756	22	0.354
29.902	2.9857	262	234	4.9	3508	4.6	0.255
31.234	2.8613	230	106	2.2	1473	1.9	0.236
31.96	2.798	226	308	6.5	3908	5.1	0.216
32.939	2.717	208	117	2.5	1444	1.9	0.21
33.962	2.6375	199	266	5.6	4617	6.1	0.295
34.917	2.5675	217	73	1.5	736	1	0.171

【 0 4 7 3 】

(表 3 1) 形態 12 を生成した実験の概要

10

20

30

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
形態 12	アセトニトリル/水	RT	形態 12	形態 1
	MeOH/ 水	RT	形態 12	形態 1
	IPAc/水	RT	形態 12	形態 1
	EA/ 水	RT	形態 12	形態 1
	MtBE/ 水	RT	形態 12	形態 1
	MIBK/水	RT	形態 12	形態 1
	酢酸	RT	形態 13	形態 12
	n-ブチル/水	RT	形態 13	形態 12
	ヘプタン/水	RT	形態 13	形態 12
	MA/水	50°C	形態 12	形態 4

*二元溶媒中の水の量は5%である

【 0 4 7 4 】

N. 溶媒和物1～3

溶媒和物1、2、および3を生成した実験を以下の表32に示す。溶媒和物1および2の固体を空気に終夜曝露した後、XRDで分析した。分析後、固体を50°Cで減圧乾燥させ、次にXRDで再度分析した。

【 0 4 7 5 】

空気に終夜曝露後、溶媒和物1は低結晶化度のものに変換され、50°Cで乾燥後、試料はなお低結晶化度の固体であった。空気に終夜曝露後、溶媒和物2のXRDパターンはわずかに変化し、50°Cで乾燥後、形態は、固体が空気に終夜曝露されたときと同じままであった。

【 0 4 7 6 】

(表32) 溶媒和物1～3を生成した実験の概要

形態	溶媒	温度	湿潤	乾燥
溶媒 1	アセトン	RT	溶媒和物 1	低い 結晶化度
溶媒 2	アセトン/水	RT	溶媒和物 2	形態 4**
	アセトン	50°C	溶媒和物 2	形態 4**
溶媒 3	EtOH/ 水	RT	溶媒和物 3	形態 2

*二元溶媒中の水の量は5%である

【 0 4 7 7 】

実施例2：多形形態間の競合的スラリー化実験

異なる形態の間での熱力学的安定性を解明するために、いくつかの競合的スラリー化実験を行った。形態1、形態2、形態2*、形態3、形態4、形態4*、形態4**、形態5、形態7、形態8、形態9、形態10、形態11、形態11*、および形態13(各10mg)を溶媒2mL中、室温および50°Cの両方で混合およびスラリー化した。固体を3～5日間スラリー化した後、XRDで分析した。分析データによれば、形態2*が、MeOH系、EtOH系、およびアセトン系中、室温および50°Cの両方で最も安定な形態であった。形態4または4*が、EA中、室温および50°Cで最も安定であった。形態13が、水中、室温および50°Cで最も安定であった。表33は、競合的スラリー化実験によるXRD走査結果を示す。

【 0 4 7 8 】

10

20

30

40

50

(表33) 競合的スラリー化実験のXRD走査結果

温度	溶媒	3日後の形態; 湿潤/乾燥	5日後の形態; 湿潤/乾燥
RT	MeOH	形態 2*/ 形態 2*	形態 2*/ 形態 2*
	EtOH	形態 2*/ 形態 2*	形態 2*/ 形態 2*
	アセトン	形態 2*/ 形態 2*	形態 2*/ 形態 2*
	EA	形態 4/ 形態 4	形態 4/ 形態 4
	水	形態 13/ 形態 13	形態 13/ 形態 1& 形態 13
50°C	MeOH	形態 2*/ 形態 2*	形態 2*/ 形態 2*
	EtOH	形態 2*/ 形態 2*	形態 2*/ 形態 2*
	アセトン	形態 2*/ 形態 2*	形態 2*/ 形態 2*
	EA	形態 4/ 形態 4	形態 4*/ 形態 4*
	水	形態 13/ 形態 13	形態 13/ 形態 13

【0479】

形態13と形態9との間での熱力学的安定性を解明するために、いくつかの競合的スラリー化実験を行った。形態1、形態9、および形態13の固体15mgをトルエン、IPAc、および酢酸n-ブチル1mL中で混合し、室温および50°Cで3日間スラリー化した。

【0480】

残留固体をXRDで分析した。3日間のスラリー化の後、形態13と形態9との間でどちらがより安定であったかを言うことは困難であった。当実験のXRD走査結果を以下の表34に示す。

【0481】

(表34) 競合的スラリー化実験のXRD走査結果

温度	溶媒	3日後の形態; 湿潤/乾燥
RT	トルエン	形態 13/ 形態 1
	IPAc	形態 9+ 形態13/ 形態9+ 形態 1
	酢酸n-ブチル	形態 9+ 形態13/ 形態9+ 形態 1
50°C	トルエン	形態 9+ 形態13/ 形態9+ 形態 1
	IPAc	形態 9/ 形態 9
	酢酸n-ブチル	形態 9+ 形態13/ 形態9+ 形態 1

【0482】

実施例3：放射標識試験

A. 血漿中濃度および血中最終排出半減期

1. ラットにおける放射標識化合物10の単回関節内(IA)注射後の血漿中濃度

Sprague Dawley(SD)ラットにおける単回関節内注射後の化合物10の血漿中濃度および血漿中分布を、トリチウム標識(³H)化合物10による放射標識および物質収支試験において調査した。^[3H]-化合物10を、関節内(IA)注射用の0.5%カルボキシメチルセルロース/0.05%ポリソルベート80中懸濁液剤として製剤化し、非標識化合物10で適切な濃度に希釈し、1 μg/膝に等しい用量レベルでラット膝関節に注射した。単回関節内注射後、LCMS法の感受性(LLOQ 0.1ng/mL)よりも50倍高い2pg/gまたはpg/mLという感受性を示す定量的放射化学

10

20

30

40

50

分析(QRA)によって、ラット血漿中で、経時的(48～168時間)に低下する低い循環血漿レベル(0.002～0.075ng-当量/g)が検出された。平均放射能曝露量は低く、0.832～1.548ng-当量・h/g(AUC_(0-t) およびAUC_(0-inf.))(雄)ならびに1.040～1.818ng-当量・h/g(AUC_(0-t) およびAUC_(0-inf.))(雌)の範囲であり、T_{max}値は1～4時間であり、見かけの血中最終排出半減期は57時間および124時間(それぞれ雄および雌)であった。

【0483】

2. 2箇所の単回関節内注射後の血漿中濃度

トリチウムで放射標識された化合物10を含む上記懸濁液剤の1μg/膝の2箇所の単回関節内注射を、SDラットの両膝関節において行った。低い循環血漿放射能(0.010～0.055ng-当量/g)が検出され、2箇所の(両側性の)関節内注射後に単回関節内注射(上記参照)に比べて用量比例的に増加し、48～168時間で明らかに指數関数的に低下した。10

【0484】

B. ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィーおよび放射標識化合物10の排泄

1. ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー

SDラットにおける1μg/膝での2箇所の関節内注射後、定量的全身オートラジオグラフィー(QWBA)は、総放射能の約75%が胴体全体、糞便、尿、およびケージ洗浄器から回収されたことを示し、オートラジオグラフィー画像は、関節内注射の1時間～168時間後の時点での放射能がリンパ節(後肢からリンパを排出する鼠径リンパ節および腰部リンパ節)、小腸および大腸、ならびに糞便に限局され、主要臓器中では無視できる/検出不可能であることを示した。20

【0485】

2. 放射標識化合物の排泄

排泄に関しては、排泄された放射能の95%が糞便中で回収され、尿中で回収されたのはわずか5%であった。QWBAのX線画像、ならびに糞便中の放射能の定量化、および尿中での大幅に低い回収率は、[³H]-化合物10が、腰部および鼠径のリンパ管およびリンパ節でのリンパ排出によって、かつ、緩徐に代謝される生体異物の主要な除去経路である緩徐で受動的な糞便排泄と一致した機序で小腸および大腸ならびに盲腸を通じて、除去されるという仮説を裏づけている。この過程中に、放射標識[³H]-化合物10は分解され、糞便中では親物質の約1.5%しか検出されなかった。

【0486】

C. 膝関節中での化合物10の放射標識化合物の残留

1. ウサギ膝関節

ウサギでは、4μg/膝(中間臨床量70μg/膝に対応)での両膝における2箇所の単回関節内注射の後で、投与された放射能の75%が1時間～168時間後に膝において回収された。これはSDラット膝関節における回収率と一致している。ウサギ膝関節ミクロオートラジオグラフィーは、関節内注射後に放射能が、体液で満たされた滑液腔および滑液包に限局され、半月板ならびに大腿骨頭部および脛骨頭部を包囲したことを示した。

【0487】

2. ラット膝関節

SDラットにおける1μg/膝での2箇所の関節内注射の後、後肢を切除し、関節内注射後の異なる時点、すなわち1時間、4時間、12時間、24時間、48時間、96時間、および168時間の時点での膝関節全体中での放射標識[³H]-化合物10の定量化用に可溶化した。これらの同じ動物をQWBA実験(上記)に使用した。膝関節回収率は、関節内注射の1時間後直ちに～168時間(1週間)後に、投与された放射能の約60～85%が各膝関節中で回収されたことを示した。1時間～168時間において得られた値が変動したのは、QWBAに同じ動物を使用したこと、および可溶化のために動物全身から膝を不完全に切除したことが理由であったが、概して上記のウサギ膝関節中での回収値と一致している(上記参照)。40

【0488】

さらなる時点(14～180日目)で、QWBAに使用しなかった異なる動物から収集したところ、後肢AおよびBの間でより一致した回収率が得られた。可溶化膝関節中での[³H]-化合物150

0の定量化は、膝関節中で^{[3]H}-化合物10が漸進的に減少したことを示し、14日目、30日目、60日目、および90日目の膝当たりの平均値は投与量のそれぞれ64%、54%、42%、および38%であった。180日目には投与量の約6.6%しか検出されなかった。

【0489】

同時に実験で放射標識^{[3]H}-化合物10の安定性および放射化学的純度(RCP)を確立した。この実験では、放射標識^{[3]H}-化合物10の製剤を37℃でインキュベートし、アリコートの放射化学的純度(RCP)を経時的に分析し、約95.5%(0日目、7日目、14日目、および30日目)、94.5%(60日目)、93%(90日目)、および83%(180日目)であると決定した。X線画像を得て、化合物10が180日目に膝関節腔内でおよび検出可能であったことを示した。

【0490】

D. ラット膝関節中の半減期

SDラットの膝関節中の^{[3]H}-化合物10の半減期($T_{1/2}$)を、14日目～180日目にラット後肢(膝関節)中で回収された放射能の値を使用して計算した：消失速度定数 K_e 0.01342で $T_{1/2} = 51.64$ 日(14日目～180日目のすべての時点を含む)、および消失速度定数 K_e 0.00687で $T_{1/2} = 100.9$ 日(14日目～90日日の時点のみ、但し180日目を除外する)。

【0491】

実施例4：ヒト単球細胞中のインターロイキン6(IL-6)の産生および阻害

以下のアッセイ手順を使用して式(I)の代表的化合物をスクリーニングすることで、IL-6を阻害するそれらの能力を決定し、それによりそれらの抗炎症特性を実証した。

【0492】

ヒト単球細胞培養

ヒト単球細胞株(THP-1細胞；カタログ番号TIB-202、バージニア州マナサス、ATCC)を、100単位/mLペニシリン、50 μg/mLストレプトマイシン、2-メルカプトエタノール(0.05mM)[基本培地]、および10%ウシ胎仔血清(カタログ番号16140089、カリフォルニア州カールスバッド、Life Technologies)を補充した、1%L-グルタミン、1%HEPES、1%ピルビン酸ナトリウム、2%炭酸水素ナトリウム入りのRoswell Park Memorial Institute(RPMI)1640培地(カタログ番号21870-100、ニューヨーク州バッファロー)中、37℃および5%CO₂で培養した。

【0493】

化合物スクリーニング

アッセイの開始前に、THP-1細胞を1%FBS入りの基本培地で24時間培養した。式(I)の各化合物をDMSOに10mMストックとして溶解させて、化合物源プレートを用意するために使用した。段階希釈(1:3、10 μMから開始する10点用量反応曲線)および化合物移動を、ECHO 550(カリフォルニア州サンベール、Labcyte)を使用して、384ウェル白色少量アッセイプレート(Greiner Bio-One)中へ、最終DMSO濃度0.1%に向けて適切にDMSOをバックフィルしながら行った。THP-1細胞を384ウェルプレートに細胞5000個/ウェルでプレーティングし、37℃で2時間インキュベートした。2時間後、LPS 500ng/mLを加え、細胞を37℃さらに22時間インキュベートした。プレートを遠心分離機中、10,000rpmで1分間回転させ、再構成緩衝液(Cisbio Inc.)中に希釈された抗IL-6 XL665および抗IL-6クリプテートの混合物を各ウェルに加えた。室温で3時間のインキュベーション後、Envision(Perkin Elmer)を665nmおよび620nmで使用して均一時間分解蛍光(HTRF)を測定した。665nm対620nmの蛍光比をIL-6定量化的ための読み取り値として使用した。すべての試料を二つ組で処理した。読み取り値をDMSO処理細胞に対して正規化し、正規化された活性を、GraphPad Prism 5.0(またはDotmatics)において利用可能な用量反応ロジスティック(阻害剤)対応答可変勾配(4パラメータ)非線形回帰特徴を使用するEC₅₀計算に利用した。EC₅₀ 10 μM超では、10 μMでの阻害パーセントを示す。

【0494】

表35は、式(I)の代表的化合物の活性を示す。

【0495】

(表35)

10

20

30

40

50

化合物	EC ₅₀ (μM)						
1	0.451	91	0.019	199	0.103	293	0.058
2	0.290	94	0.019	202	1.223	295	0.047
3	0.273	97	0.122	205	0.016	301	0.127
4	0.074	99	0.040	211	0.311	303	1.012
5	0.349	102	0.053	214	0.059	304	0.040
6	0.232	104	7.235	217	0.014	311	0.216
7	2.431	107	0.075	247	0.474	315	0.207
9	2.258	111	0.050	252	0.750	319	0.078
10	0.013	124	0.047	257	0.097	321	0.697
11	0.033	127	0.138	260	0.295	329	0.058
12	0.045	136	0.125	263	0.224	330	5.870
15	0.023	154	0.188	268	>10 (27.6%)	333	0.103
16	0.134	163	>10 (30.0%)	274	>10 (24.1%)	336	0.071
20	0.015	164	0.433	275	>10 (9.9%)	339	0.097
24	0.019	170	4.689	280	0.731	342	0.109
31	0.014	173	>10 (11.7%)	283	>10 (50.7%)	346	0.037
86	0.042	174	0.016	286	0.827	349	0.034
89	0.044	177	0.030	289	0.016	373	0.034
90	0.042	186	1.176	291	0.011	397	0.014

【0496】

実施例5：滑膜線維芽細胞中での炎症性サイトカインの阻害

A. 滑膜線維芽細胞の產生

滑膜線維芽細胞(SW982細胞；ATCC)を10% FBS入りのLeibovitz L-15培地(ATCC)中にて37および0% CO₂で培養した。アッセイ開始の24時間前に、培地を1% FBS入りのLeibovitz L-15培地に変更した。化合物10をDMSOに10mMストックとして溶解させて、化合物源プレートを用意するために使用した。段階希釈(8点用量反応)および化合物移動を、ECHO 550(カリфорニア州サンニーベール、Labcyte)を使用して、96ウェル透明底アッセイプレート(Greiner Bio-One)中へ、最終DMSO濃度0.05%に向けて適切にDMSOをバックフィルしながら行った。滑膜線維芽細胞を細胞2x10e⁴個/ウェルでプレーティングし、IL1 (20ng/ml)で刺激し、37 で48時間インキュベートした。プレートを遠心分離機中、10,000rpmで1分間回転させ、上清をELISA用に収集した。

【0497】

B. インターロイキン6(IL-6)および腫瘍壊死因子 (TNF-)

アッセイ培地を使用して、上清をTNF アッセイ用に1:1に希釈し、IL6アッセイ用に1:4に希釈した。ヒトTNF- ELISA MAX(商標)Deluxe(カタログ番号430204、カリфорニア州サンジエゴ、Biologend)およびヒトIL-6 ELISA MAX(商標)Deluxe(カタログ番号430504、カリфорニア州サンジエゴ、Biologend)キットを使用してELISAを行った。簡潔にいえば、96ウェルプレートを適切な捕捉抗体で終夜コーティングし、洗浄して過剰な抗体を除去した。ブロッキング緩衝液を加え、1時間インキュベートして非特異的結合を防止した。希釈上清をコーティングプレート中、室温で2時間インキュベートした。洗浄して未結合タンパク質を除去した後、ビオチン化検出抗体を加え、室温で30分間インキュベートし、続いて洗浄して過剰な未結合抗体を除去した。次にアビジン-HRPを加え、室温で30分間インキュベートした。数回洗浄して未結合アビジンHRPを除去した後、TMB基質を加え、プレートをCytation 3プレートリーダー(バーモント州ウィヌースキー、Bioteck Inc.)上にて吸光度450nmで読み取り、570nmで補正した。すべての試料を三つ組で処理した。阻害プロファイルおよびEC50をPrism 5(米国カリфорニア州ラホヤ、GraphPad Software Inc)を使用して計算した。図14Aおよび図14Bを参照。

【0498】

C. インターロイキン1 (IL1)

滑膜線維芽細胞を6ウェルプレート中にて1% FBS入りのLeibovitz L-15培地中、ウェル当たり細胞50万個でプレーティングした。DMSOに溶解した化合物10を異なる濃度でウェルに加えた。37 で2時間のインキュベーション後、細胞をIL1 (20ng/ml)で刺激し、37

10

20

30

40

50

で24時間インキュベートした。細胞をトリプシン処理により収集し、ペレット化し、PBSで洗浄し、全RNAをRNeasy Miniキット(Qiagen)を使用して単離した。cDNAをQuantiTect逆転写キット(Qiagen)を使用して合成した。qRT-PCRを、CFX384(Biorad)を使用してQuantiTect SYBR Green PCRキット(Qiagen)および遺伝子特異的プライマーによって行った。転写物を比較Ct法により定量化し、内在性対照、-アクチン、およびGAPDHに対して正規化した。阻害プロファイルを図14Aおよび図14Bに示す。

【0499】

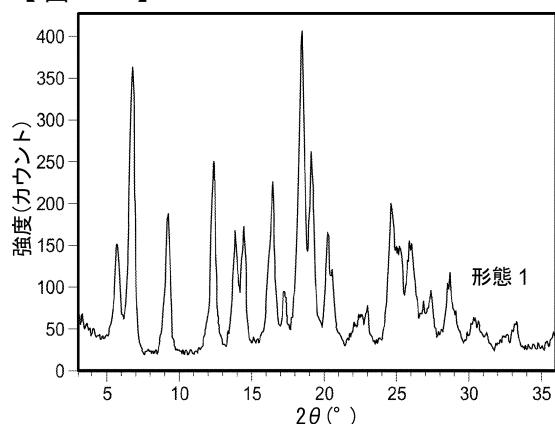
実施例6：初代末梢血単核球中での炎症性サイトカインの産生および阻害

健康なヒトドナーから新たに単離された初代末梢血単核球(PBMC)をAllCells Inc.から得て、直ちにアッセイに使用した。化合物10をDMSOに10mMストックとして溶解させて、化合物源プレートを用意するために使用した。段階希釈(8点用量反応)および化合物移動を、ECHO 550(カリフォルニア州サンニーベール、Labcyte)を使用して、96ウェル透明底アッセイプレート(Greiner Bio-One)中へ、最終DMSO濃度0.05%に向けて適切にDMSOをバックフィルしながら行った。PBMCを、100単位/mLペニシリン、50 µg/mLストレプトマイシン、および1%ウシ胎仔血清(カタログ番号16140089、カリフォルニア州カールスバッド、Life Technologies)を補充した、1% L-グルタミン、1% HEPES、1%ピルビン酸ナトリウム、2%炭酸水素ナトリウム入りのRoswell Park Memorial Institute(RPMI)1640培地(カタログ番号21870-100、ニューヨーク州バッファロー)に細胞 2×10^5 個/ウェルでプレーティングした。2時間のインキュベーション後、LPS 500ng/mLをウェルに加えてサイトカイン産生を誘導し、細胞をさらに37℃で20時間インキュベートした。プレートを遠心分離機中、10,000rpmで1分間回転させ、上清をELISA用に収集した。
10
20

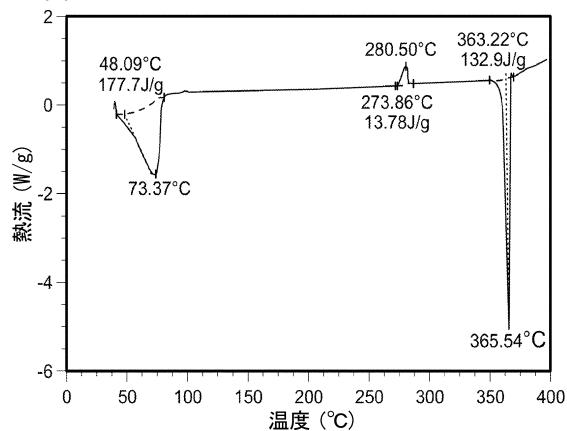
【0500】

上清をELISA用に適切に希釈した。ヒトTNF-ELISA MAX(商標)Deluxe(カタログ番号430204、カリフォルニア州サンジエゴ、Biolegend)およびヒトIL-6 ELISA MAX(商標)Deluxe(カタログ番号430504、カリフォルニア州サンジエゴ、Biolegend)キットを使用してELISAを行った。簡潔にいえば、96ウェルプレートを適切な捕捉抗体で終夜コーティングし、洗浄して過剰な抗体を除去した。ブロッキング緩衝液を加え、1時間インキュベートした。洗浄して未結合タンパク質を除去した後、ビオチン化検出抗体を加え、室温で30分間インキュベートし、続いて洗浄して過剰な未結合抗体を除去した。次にアビジン-HRPを加え、室温で30分間インキュベートした。数回洗浄して未結合アビジンHRPを除去した後、TMB基質を加え、プレートをCytation 3プレートリーダー(バーモント州ウィヌースキー、Bitek Inc.)上にて吸光度450nmで読み取り、570nmで補正した。すべての試料を三つ組で処理した。阻害プロファイルおよびEC50をPrism 5(米国カリフォルニア州ラホヤ、GraphPad Software Inc)を使用して計算した。さらに、上清を使用して、MSD U-plexアッセイキット(Meso Scale Discovery)を使用するサイトカインレベルの測定を行った。サイトカインレベルをMeso Scale Discoveryのソフトウェアを使用して計算した。TNF-、IL-1、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、およびIFN-の阻害を図15に示す。
30

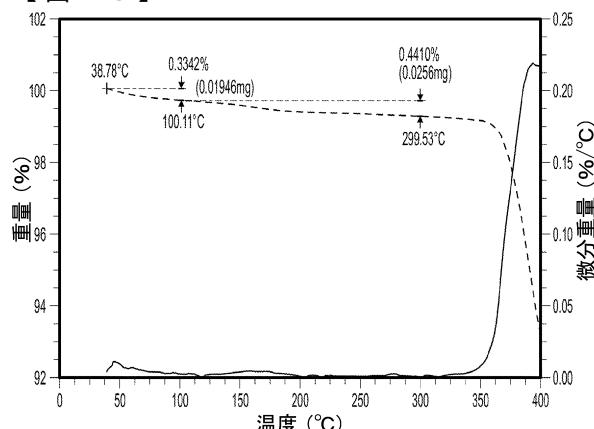
【図 1 A】



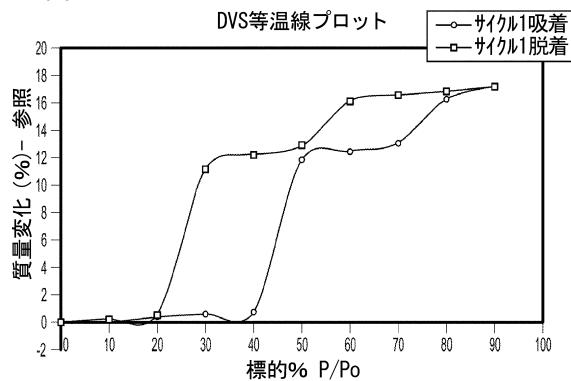
【図 1 B】



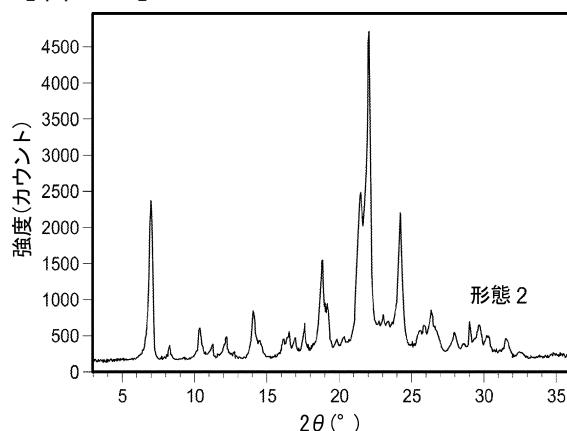
【図 1 C】



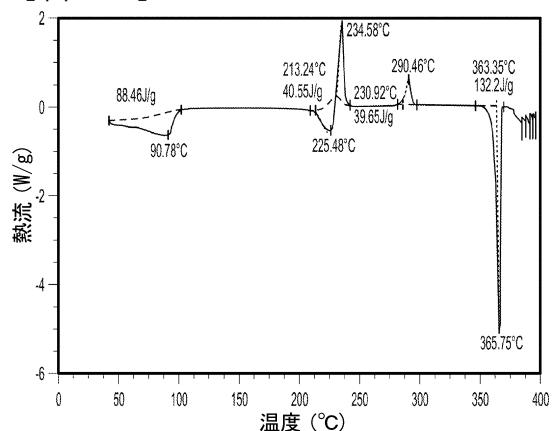
【図 1 D】



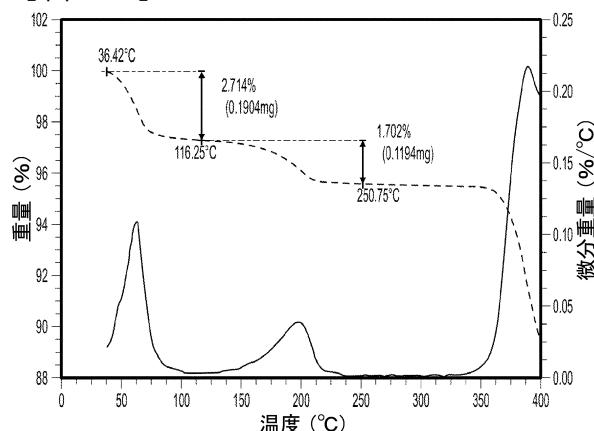
【図 2 A】



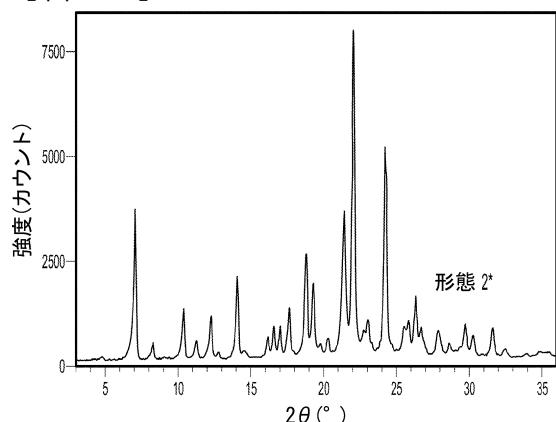
【図 2 B】



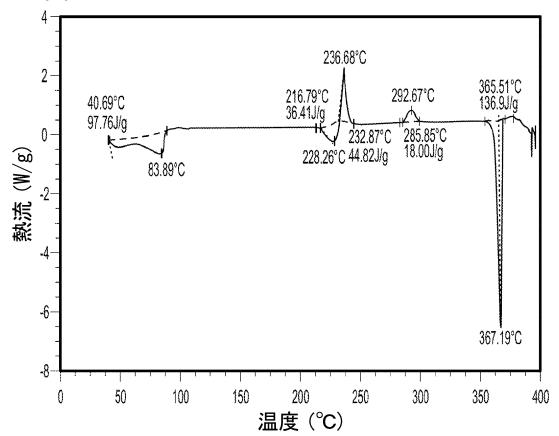
【図 2 C】



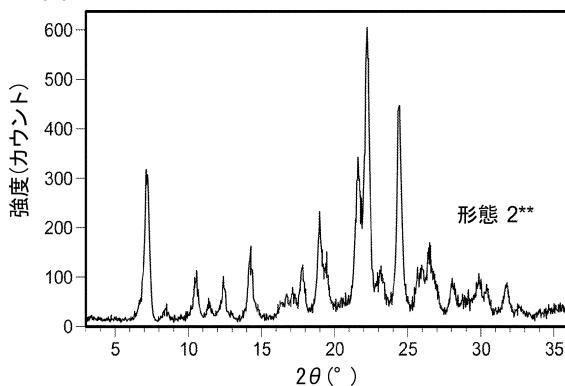
【図 2 D】



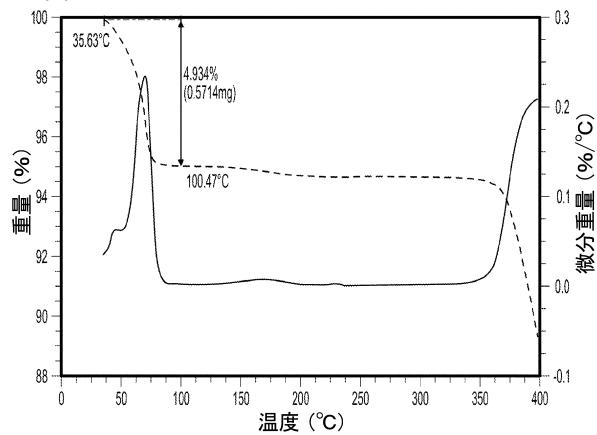
【図2 E】



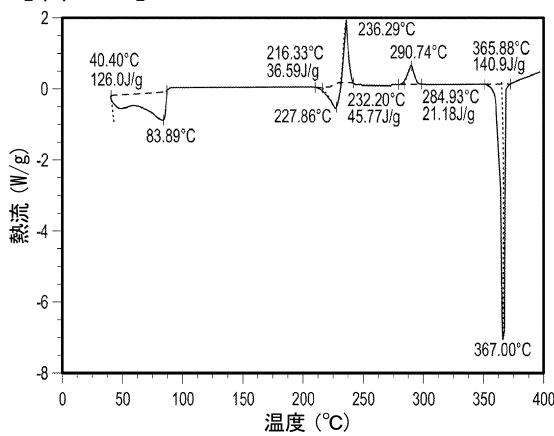
【図2 G】



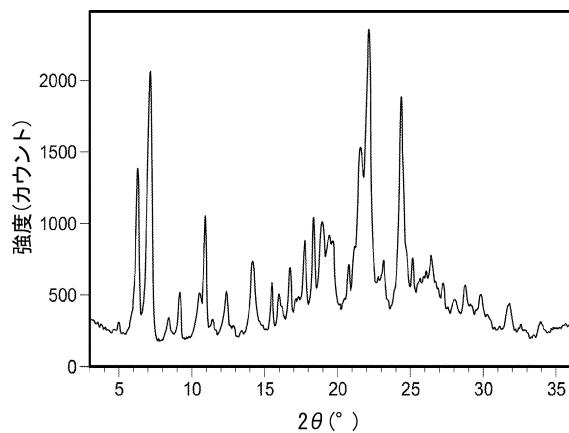
【図2 F】



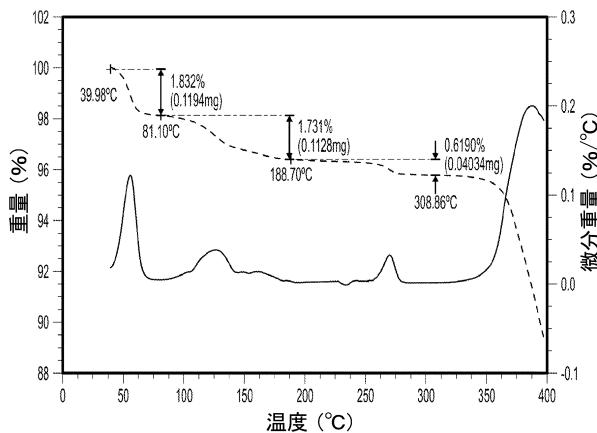
【図2 H】



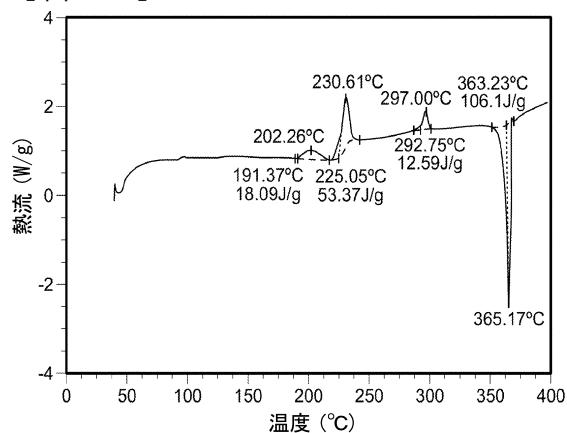
【図3 A】



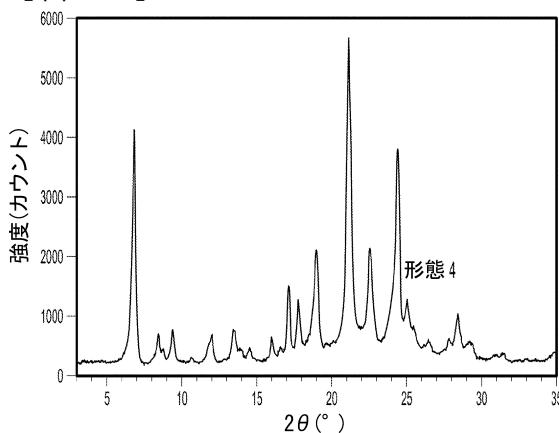
【図3 C】



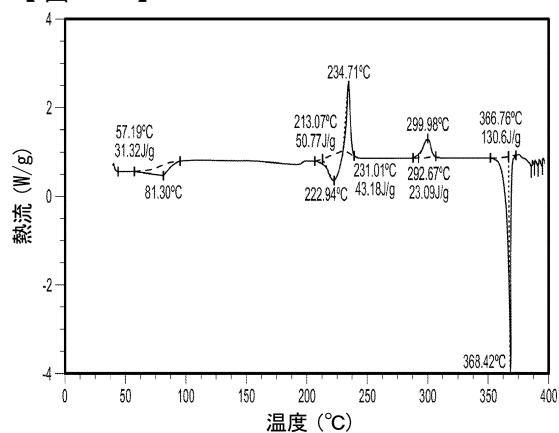
【図3 B】



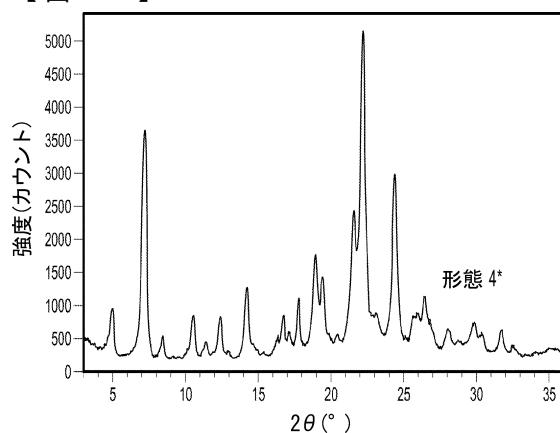
【図4 A】



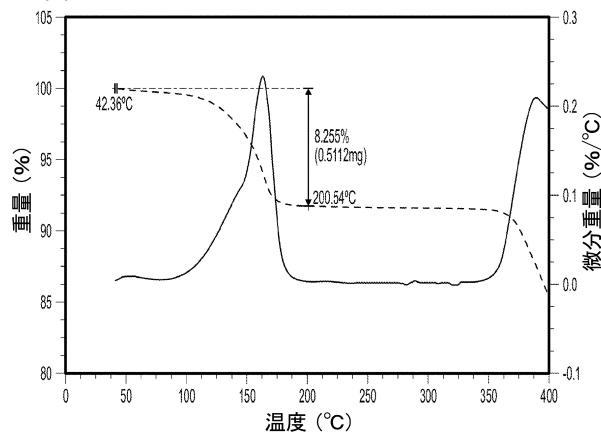
【図4B】



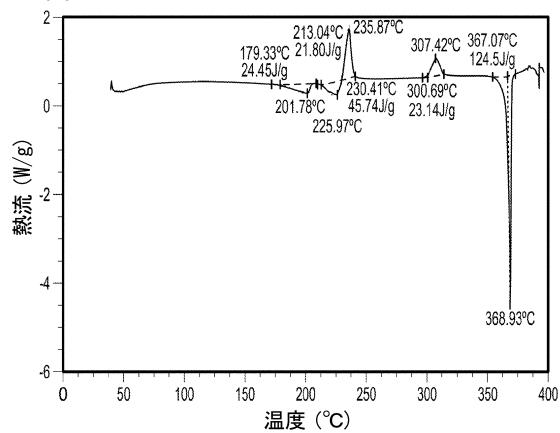
【図4D】



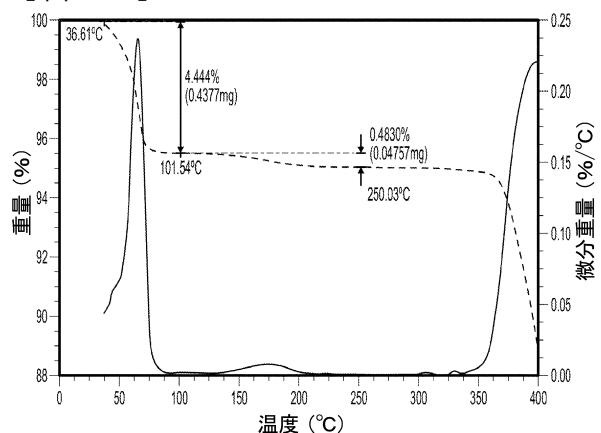
【図4C】



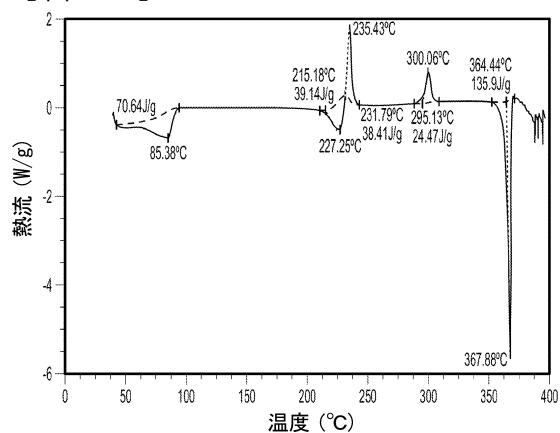
【図4E】



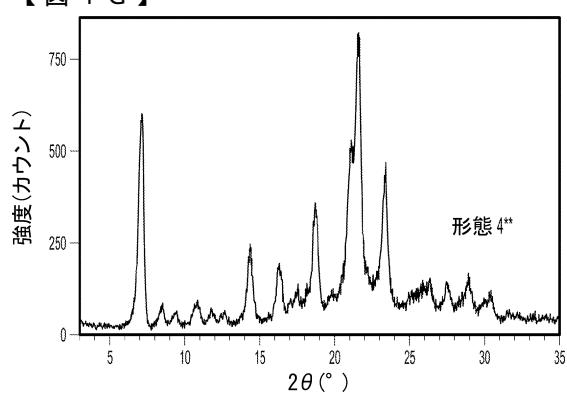
【図4F】



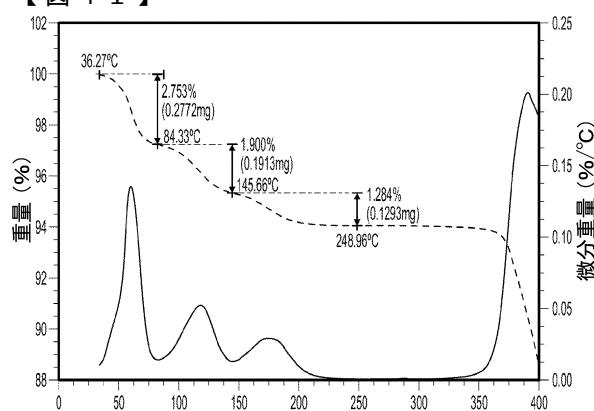
【図4H】



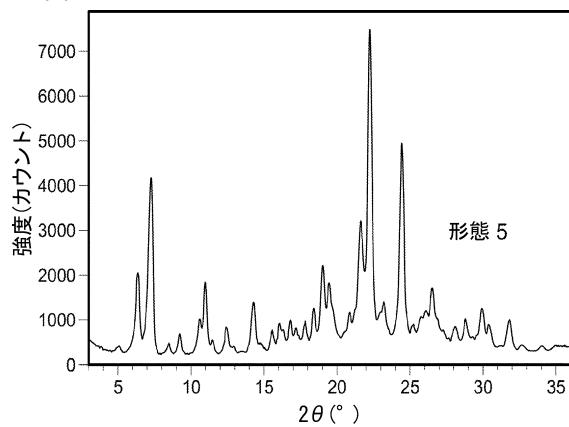
【図4G】



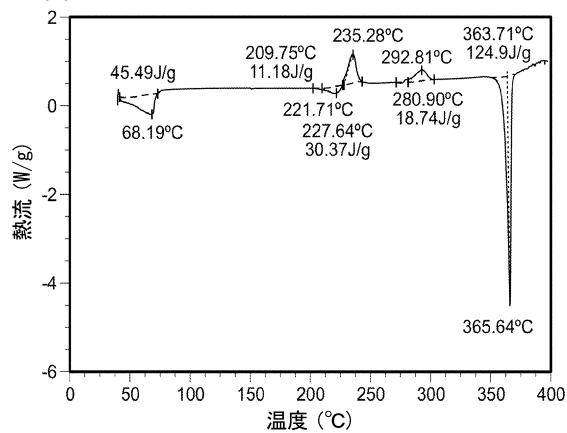
【図4I】



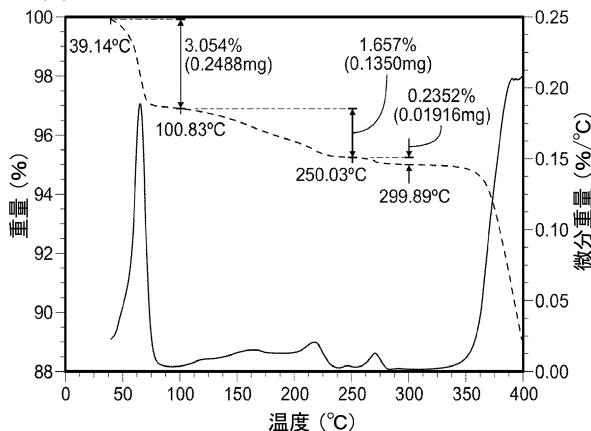
【図 5 A】



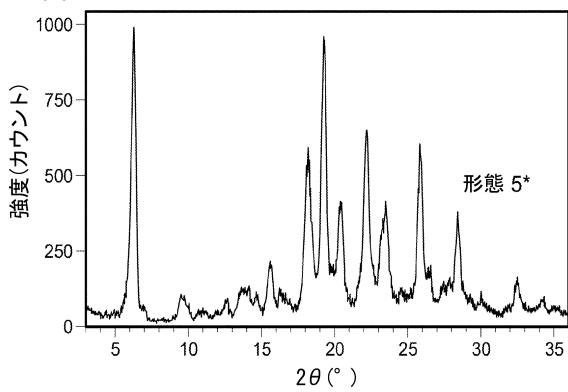
【図 5 B】



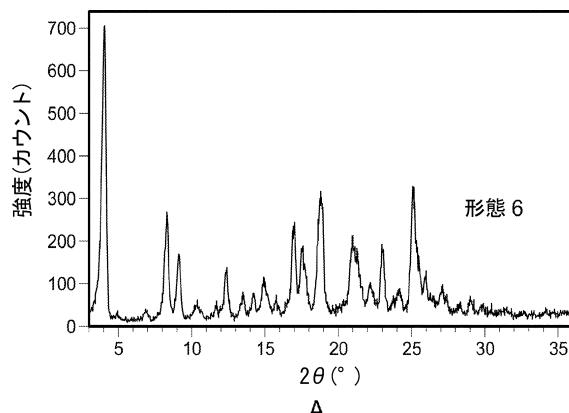
【図 5 C】



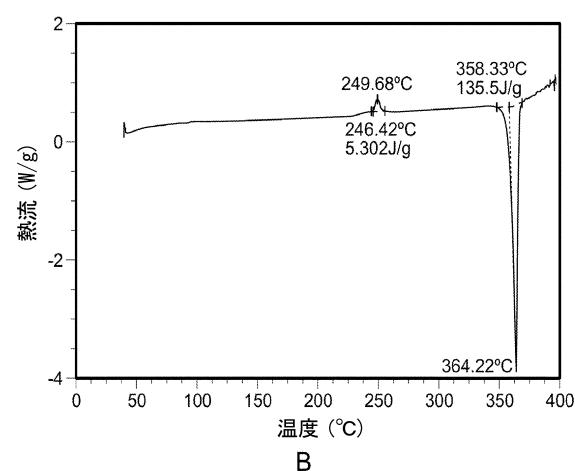
【図 5 D】



【図 6】

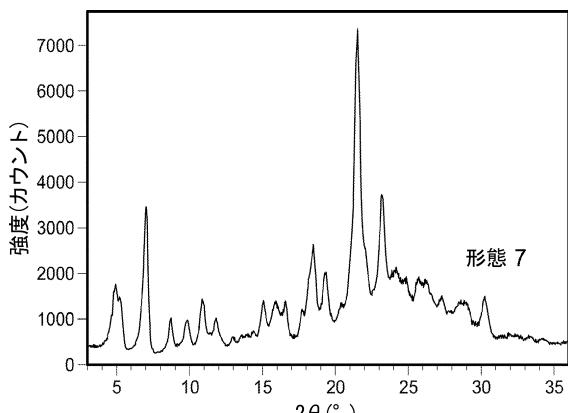


A

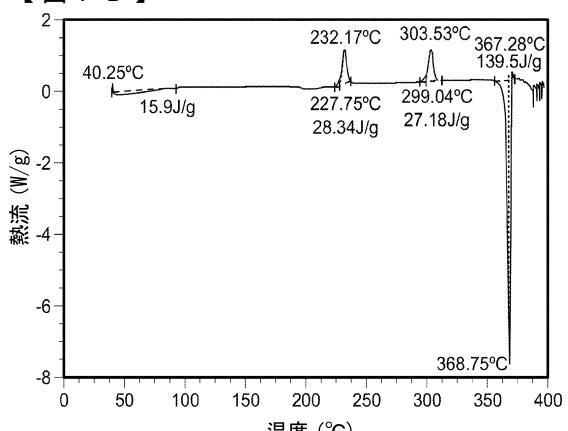


B

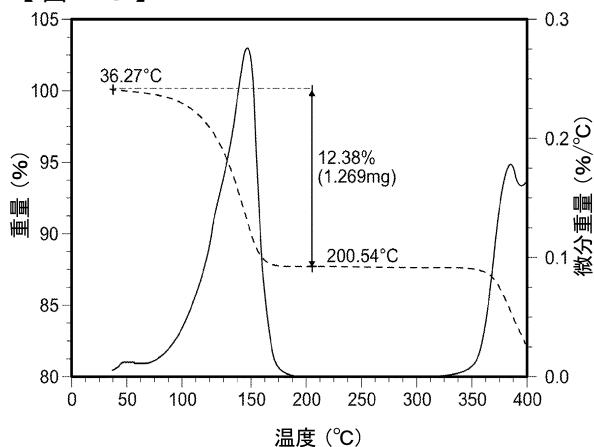
【図 7 A】



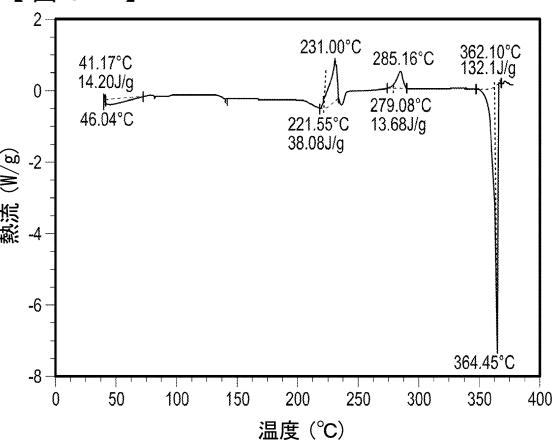
【図 7 B】



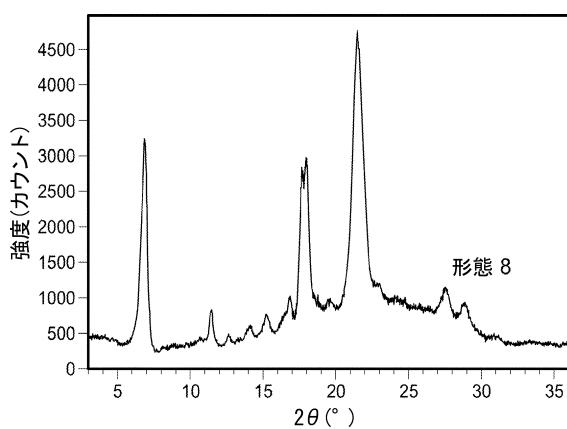
【図 7 C】



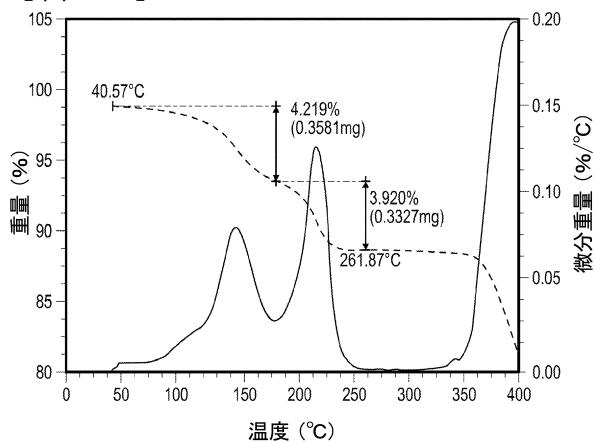
【図 8 B】



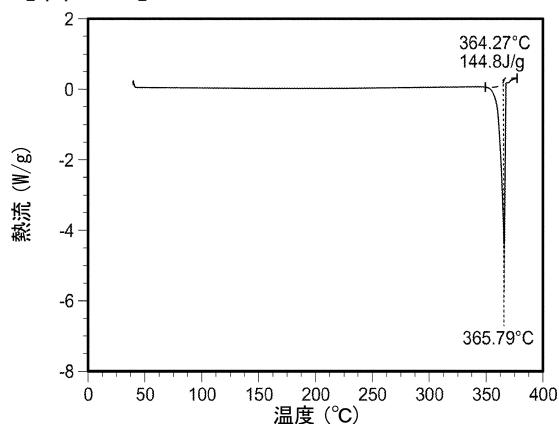
【図 8 A】



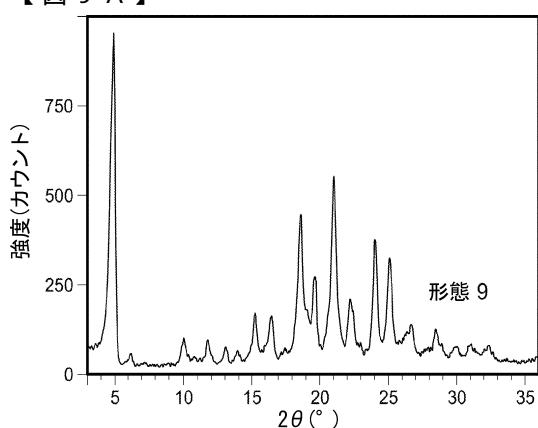
【図 8 C】



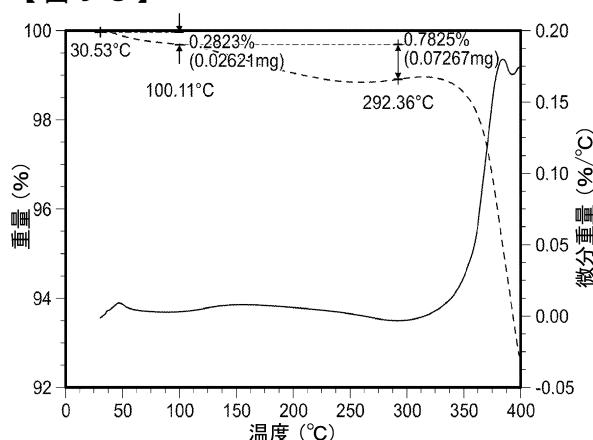
【図 9 B】



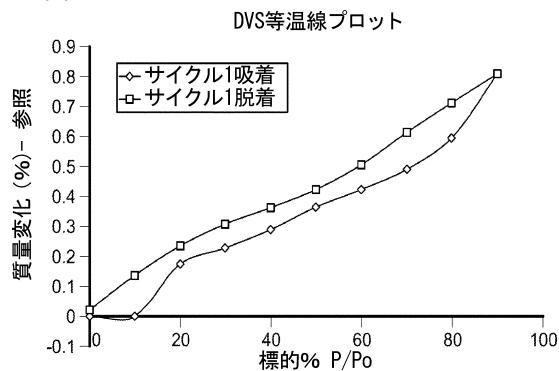
【図 9 A】



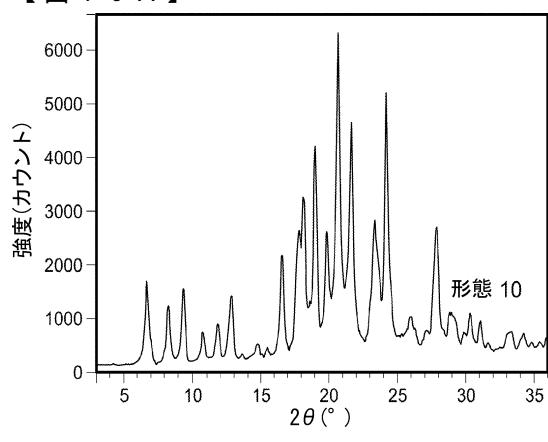
【図 9 C】



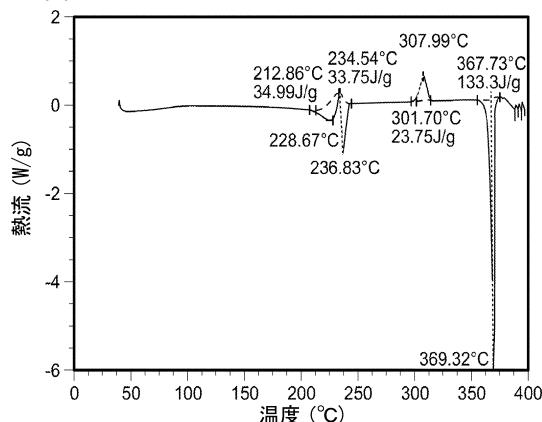
【図 9 D】



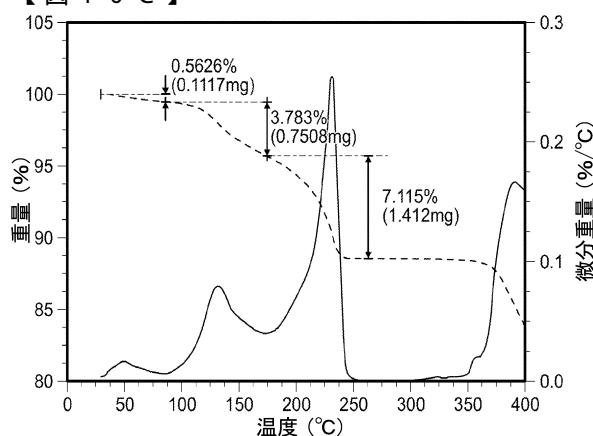
【図 10 A】



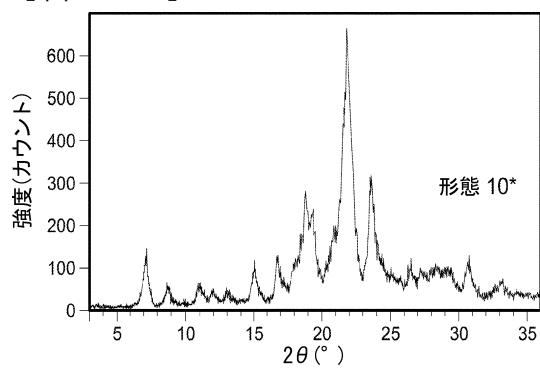
【図 10 B】



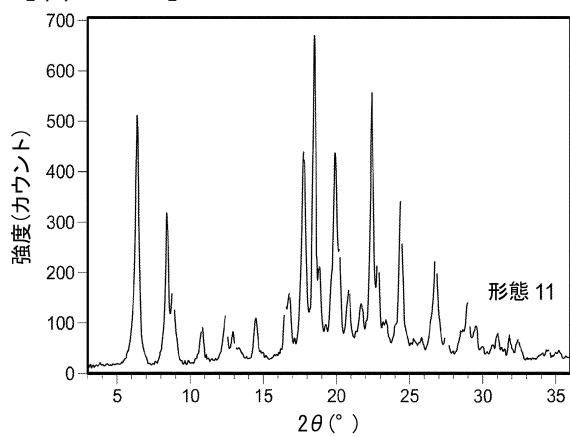
【図 10 C】



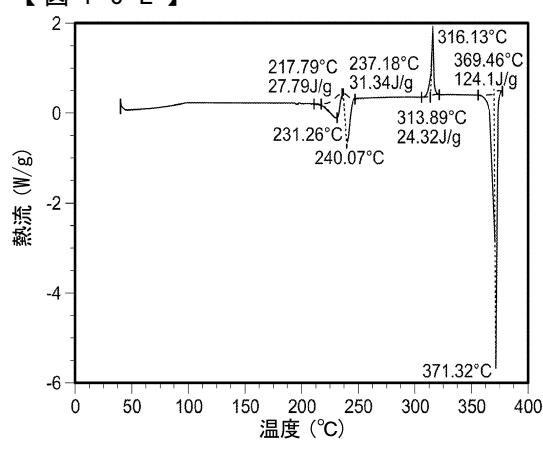
【図 10 D】



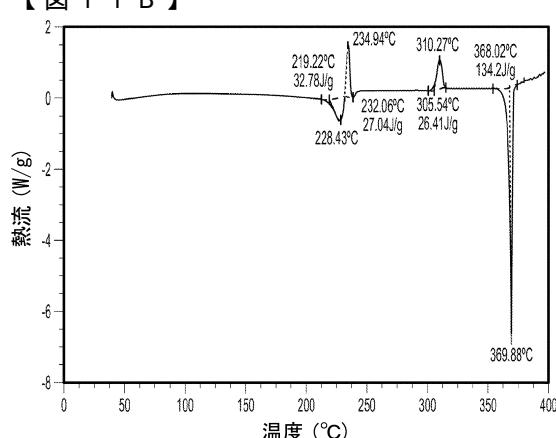
【図 11 A】



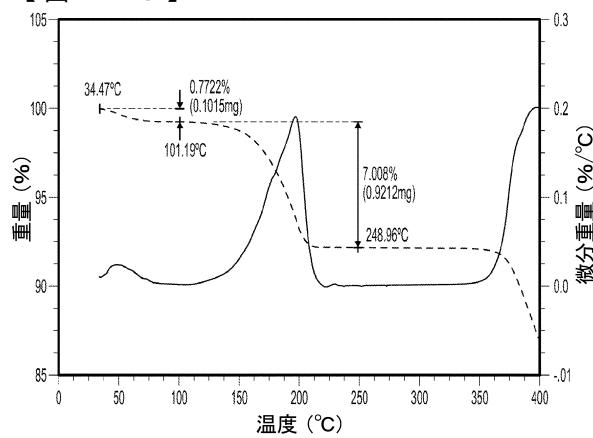
【図 10 E】



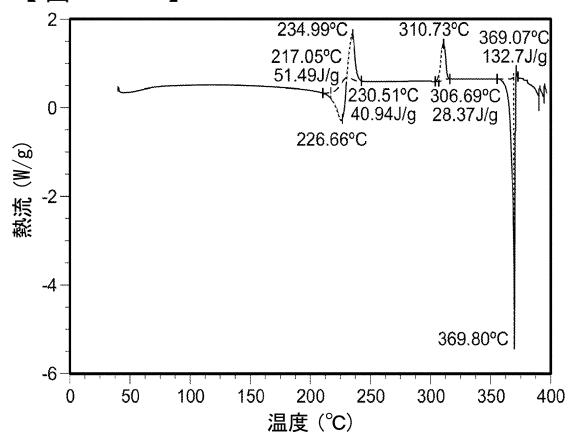
【図 11 B】



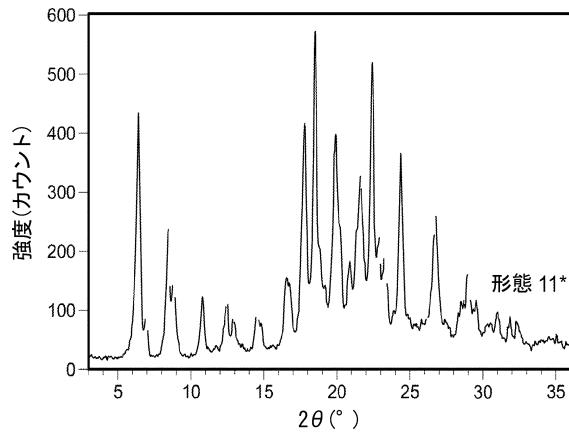
【図 1 1 C】



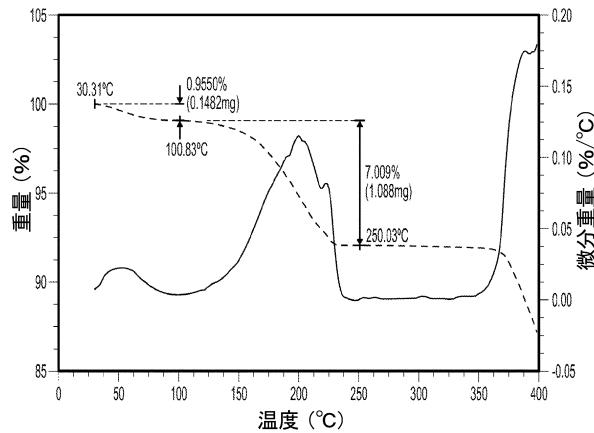
【図 1 1 E】



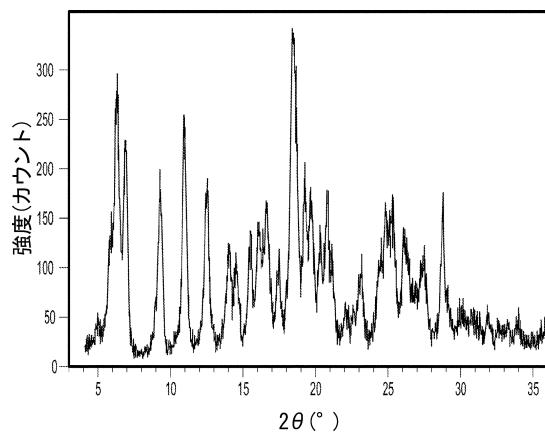
【図 1 1 D】



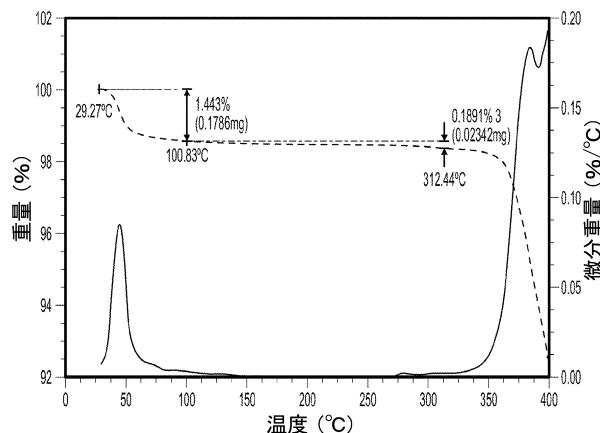
【図 1 1 F】



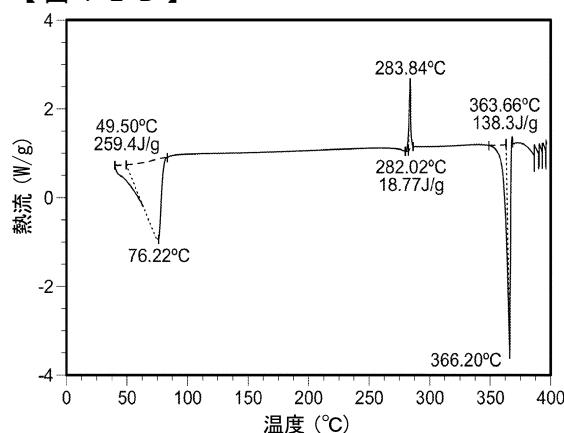
【図 1 2 A】



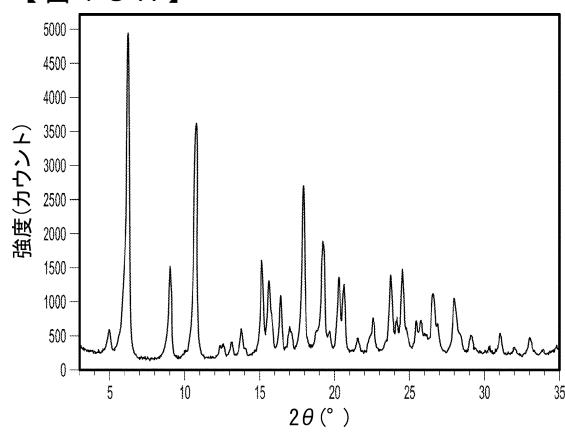
【図 1 2 C】



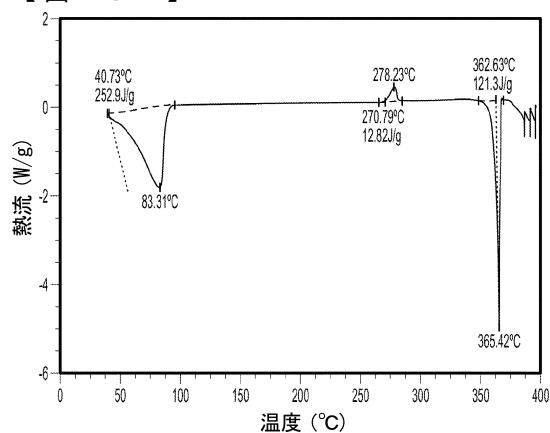
【図 1 2 B】



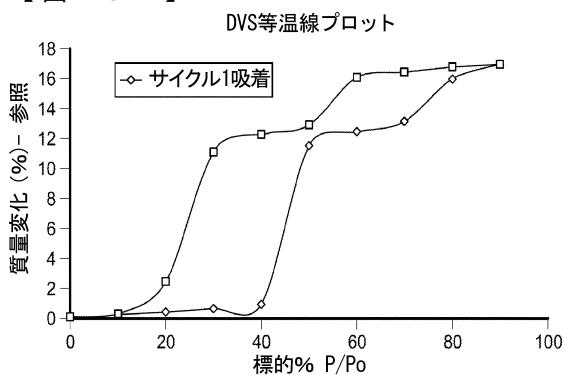
【図 1 3 A】



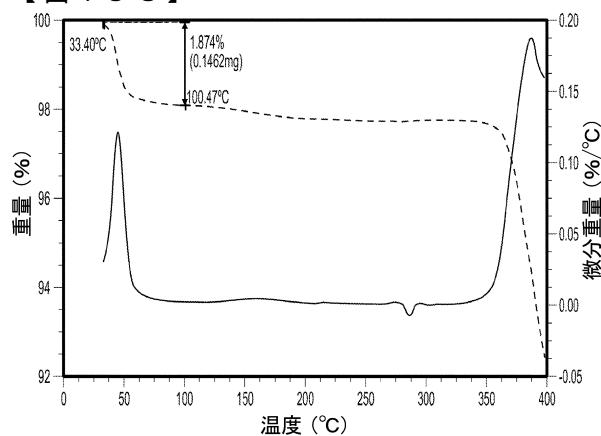
【図 1 3 B】



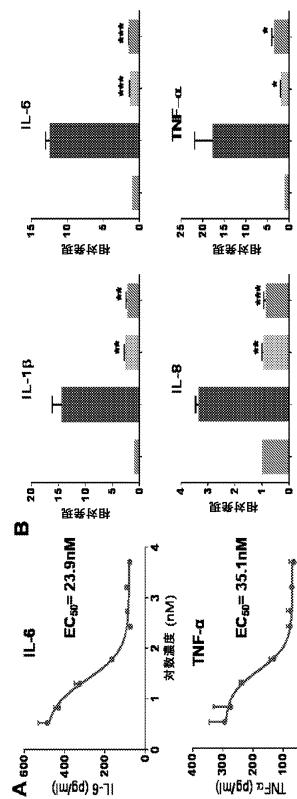
【図 1 3 D】



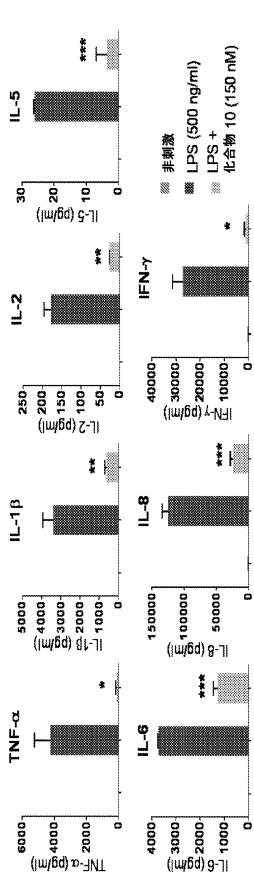
【図 1 3 C】



【図 1 4】



【図 1 5】



フロントページの続き

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 フード ジョン
アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州 サンディエゴ シーグローブ コート 512
4
(72)発明者 ウオレス デービッド マーク
アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州 サンディエゴ ペイナード ウェイ 6448
(72)発明者 ケーシー スニール クマー
アメリカ合衆国 92127 カリフォルニア州 サンディエゴ クラシコ コート 10504
(72)発明者 ヤズジュ ユスフ
アメリカ合衆国 92037 カリフォルニア州 ラ ホヤ パークビュー テラス 1921
(72)発明者 スウェアリンジエン クリストファー
アメリカ合衆国 92078-1074 カリフォルニア州 サンマルコス トレトン ウェイ
1668
(72)発明者 デラマリー ルイス エー。
アメリカ合衆国 92069 カリフォルニア州 サンマルコス クワイエット ヒルズ ドライ
ブ 829

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2015-512443 (JP, A)
特表2013-501792 (JP, A)
国際公開第2014/110086 (WO, A1)
Carlene Barroga, et al., "Discovery of an Intra-Articular Injection Small Molecule Inhibitor of the Wnt Pathway (SM04690) As a Potential Disease Modifying Treatment for Knee Osteoarthritis - ACR Meeting Abstracts", 2015 ACR/ARHP Annual Meeting, 29 September 2015 (Date of first publication), Retrieved from Internet: URL:<https://acrabstracts.org/abstract/discovery-of-an-intra-articular-injection-small-molecule-inhibitor-of-the-wnt-pathway-sm04690-as-a-potential-disease-modifying-treatment-for-knee>
Yusuf Yazici, et al., "Magnetic Resonance Imaging Outcomes Using an Intra-Articular Injection (SM04690) in the treatment of Osteoarthritis of the Knee: Interim, Exploratory Analysis of Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Study - ACR Meeting Abstracts", 2015 ACR/ARHP Annual Meeting, 29 September 2015 (Date of first publication), Retrieved from Internet: URL:<https://acrabstracts.org/abstract/Magnetic-Resonance-Imaging-Outcomes-Using-an-Intra-Articular-Injection-SM04690>
Yusuf Yazici, et al., Safety, Efficacy and Biomarker Outcomes of a Novel, Intra-Artic

ular, Injectable, Wnt Inhibitor (SM04690) in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Interim, Exploratory Analysis of Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Study - ACR Meeting Abstracts, 2015 ACR/ARHP Annual Meeting, 29 September 2015 (Date of first publication), Retrieved from Internet: URL: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-efficacy-and-biomarker-outcomes-of-a-novel>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K

A 61 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)