

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-522331

(P2023-522331A)

(43)公表日 令和5年5月30日(2023.5.30)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/4365(2006.01)	A 6 1 K 31/4365	4 C 0 8 6
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

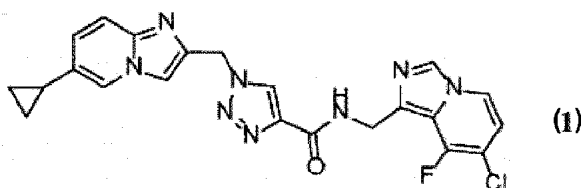
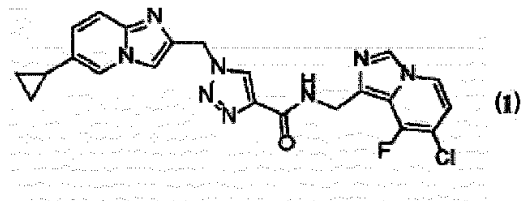
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全115頁)

(21)出願番号	特願2022-562728(P2022-562728)	(71)出願人	000002934
(86)(22)出願日	令和3年4月16日(2021.4.16)		武田薬品工業株式会社
(85)翻訳文提出日	令和4年11月17日(2022.11.17)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(86)国際出願番号	PCT/US2021/027620	(74)代理人	100078282
(87)国際公開番号	WO2021/211930		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開日	令和3年10月21日(2021.10.21)	(74)代理人	100181674
(31)優先権主張番号	63/011,776		弁理士 飯田 貴敏
(32)優先日	令和2年4月17日(2020.4.17)	(74)代理人	100181641
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 石川 大輔
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	230113332
			弁護士 山本 健策
		(72)発明者	ティップパラジュ, スレシュ クマール
			アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, シャイア ウ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血漿カリクレインの阻害剤の形態及び組成物

(57)【要約】

本発明は、血漿カリクレイン (pKa_L) の阻害剤として有用であり、pKa_L阻害剤として望ましい特性を示す化合物及びその組成物を提供する。本開示は、血漿カリクレイン (pKa_L) に対する阻害剤として有用な新規な塩及び固体形態を提供する。一般に、塩形態または遊離塩基形態、及びその薬学的に許容される組成物は、本明細書に詳細に記載されているように、さまざまな疾患または障害の重症度を治療または軽減するのに有用である。

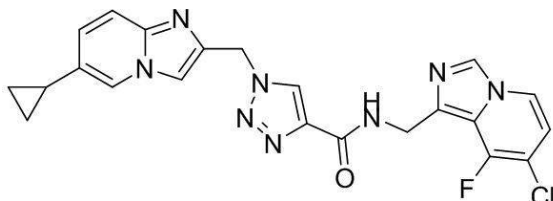


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 1 の固体形態であって、

【化 1】



10

1

L-リンゴ酸、シュウ酸、リン酸、コハク酸、及び L-酒石酸の化合物 1 の塩または共結晶形態からなる群から選択される、前記固体形態。

【請求項 2】

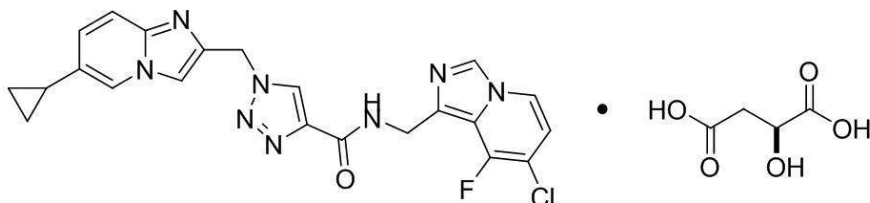
前記固体形態が化合物 1 のシュウ酸塩である、請求項 1 に記載の固体形態。

【請求項 3】

化合物 1 と L-リンゴ酸を含む、化合物 3 の固体形態。

20

【化 2】



3

30

【請求項 4】

前記固体形態が化合物 3 のパターン 1 であり、6.2、12.7、17.3、20.4、25.3、及び 26.4 の角度（2 シータ ± 0.2）における 3 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 3 に記載の固体形態。

【請求項 5】

前記固体形態が化合物 3 のパターン 1 であり、6.2、12.7、17.3、20.4、25.3、及び 26.4 の角度（2 シータ ± 0.2）における 4 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 3 に記載の固体形態。

【請求項 6】

前記固体形態が化合物 3 のパターン 1 であり、6.2、12.7、17.3、20.4、25.3、及び 26.4 の角度（2 シータ ± 0.2）における 5 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 3 に記載の固体形態。

40

【請求項 7】

前記固体形態が化合物 3 のパターン 1 であり、6.2、12.7、17.3、20.4、25.3、及び 26.4 の角度（2 シータ ± 0.2）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 3 に記載の固体形態。

【請求項 8】

前記固体形態が化合物 3 のパターン 1 であり、（それぞれ）14.32、6.97、5.13、4.34、3.52、及び 3.37 の d-間隔（オングストローム ± 0.2）に

50

対応する 6. 2、12. 7、17. 3、20. 4、25. 3、及び 26. 4 の角度（2 シータ $\pm$ 0. 2）における回析を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 3 に記載の固体形態。

【請求項 9】

前記固体形態が化合物 3 のパターン 1 であり、以下の角度（2 シータ $\pm$ 0. 2）における回析を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 3 に記載の固体形態。

【表 1】

角度 $^{\circ}$ 2 θ	角度 $^{\circ}$ 2 θ	角度 $^{\circ}$ 2 θ
6. 2	18. 0	25. 3
10. 1	18. 5	26. 1
10. 9	19. 3	26. 4
11. 3	20. 0	26. 7
12. 3	20. 4	27. 4
12. 7	20. 8	27. 9
13. 9	21. 2	28. 6
15. 0	22. 4	29. 7
16. 5	23. 5	30. 2
17. 3	23. 7	30. 9

10

20

【請求項 10】

前記固体形態が化合物 3 のパターン 1 であり、以下の d-間隔（オングストローム $\pm$ 0. 2）に対応する角度（2 シータ $\pm$ 0. 2）における回析を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 3 に記載の固体形態。

30

40

50

【表 2】

角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム
6.2	14.32	20.8	4.26
10.1	8.74	21.2	4.19
10.9	8.09	22.4	3.96
11.3	7.82	23.5	3.79
12.3	7.22	23.7	3.76
12.7	6.97	25.3	3.52
13.9	6.37	26.1	3.41
15.0	5.90	26.4	3.37
16.5	5.37	26.7	3.33
17.3	5.13	27.4	3.25
18.0	4.91	27.9	3.19
18.5	4.80	28.6	3.12
19.3	4.60	29.7	3.00
20.0	4.44	30.2	2.96
20.4	4.34	30.9	2.89

10

20

【請求項 1 1】

約 187.2℃で最小値を有する示差走査熱量測定（DSC）吸熱を特徴とする、請求項 3～10 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 1 2】

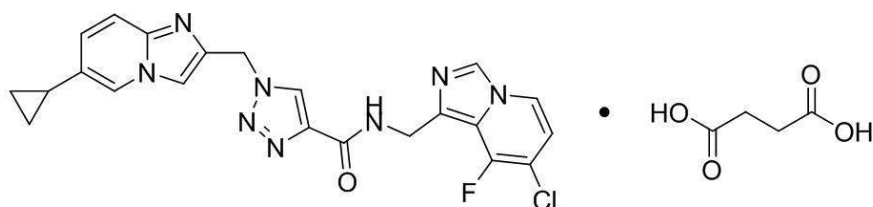
重量蒸気収着（GVS）分析による 0～90% 相対湿度での約 0.22% の質量増加を特徴とする、請求項 3～11 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

30

【請求項 1 3】

化合物 1 とコハク酸を含む、化合物 4 の固体形態。

【化 3】



40

4

【請求項 1 4】

前記固体形態が化合物 4 のパターン 1 であり、6.2、10.2、12.7、17.3、20.4、及び 23.8 の角度（2θ ± 0.2）における 3 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 1 3 に記載の固体形態。

【請求項 1 5】

50

前記固体形態が化合物 4 のパターン 1 であり、6 . 2、10 . 2、12 . 7、17 . 3、20 . 4、及び 23 . 8 の角度（2 シータ ± 0 . 2）における 4 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 13 に記載の固体形態。

【請求項 16】

前記固体形態が化合物 4 のパターン 1 であり、6 . 2、10 . 2、12 . 7、17 . 3、20 . 4、及び 23 . 8 の角度（2 シータ ± 0 . 2）における 5 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 13 に記載の固体形態。

【請求項 17】

前記固体形態が化合物 4 のパターン 1 であり、6 . 2、10 . 2、12 . 7、17 . 3、20 . 4、及び 23 . 8 の角度（2 シータ ± 0 . 2）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 3 に記載の固体形態。

【請求項 18】

前記固体形態が化合物 4 のパターン 1 であり、（それぞれ）14 . 26、8 . 64、6 . 95、5 . 12、4 . 35、及び 3 . 73 の d - 間隔（オングストローム ± 0 . 2）に対応する 6 . 2、10 . 2、12 . 7、17 . 3、20 . 4、及び 23 . 8 の角度（2 シータ ± 0 . 2）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 13 に記載の固体形態。

【請求項 19】

前記固体形態が化合物 4 のパターン 1 であり、以下の角度（2 シータ ± 0 . 2）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 13 に記載の固体形態。

【表 3】

角度 / ° 2 θ	角度 / ° 2 θ	角度 / ° 2 θ
6 . 2	18 . 5	26 . 5
7 . 9	19 . 3	26 . 8
10 . 2	20 . 4	27 . 4
10 . 9	20 . 9	27 . 9
11 . 2	21 . 8	28 . 4
11 . 5	23 . 0	28 . 7
12 . 7	23 . 8	29 . 8
16 . 5	24 . 6	31 . 0
17 . 3	25 . 4	
18 . 1	26 . 2	

【請求項 20】

前記固体形態が化合物 4 のパターン 1 であり、以下の d - 間隔（オングストローム ± 0 . 2）に対応する角度（2 シータ ± 0 . 2）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 13 に記載の固体形態。

10

20

30

40

50

【表 4】

角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム
6. 2	14. 26	21. 8	4. 08
7. 9	11. 19	23. 0	3. 86
10. 2	8. 64	23. 8	3. 73
10. 9	8. 11	24. 6	3. 62
11. 2	7. 86	25. 4	3. 51
11. 5	7. 69	26. 2	3. 40
12. 7	6. 95	26. 5	3. 36
16. 5	5. 37	26. 8	3. 32
17. 3	5. 12	27. 4	3. 25
18. 1	4. 89	27. 9	3. 19
18. 5	4. 80	28. 4	3. 14
19. 3	4. 59	28. 7	3. 10
20. 4	4. 35	29. 8	3. 00
20. 9	4. 24	31. 0	2. 89

10

20

【請求項 21】

約 223.4℃で最小値を有する示差走査熱量測定（DSC）吸熱を特徴とする、請求項 13～20 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 22】

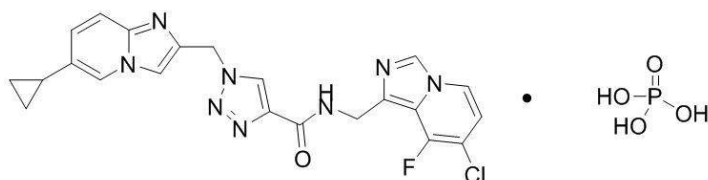
重量蒸気収着（GVS）分析による 0～90% 相対湿度での約 0.16% の質量増加を特徴とする、請求項 13～21 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 23】

化合物 1 とリン酸を含む、化合物 5 の固体形態。

30

【化 4】



5

40

【請求項 24】

前記固体形態が化合物 5 のパターン 1 であり、4.7、6.1、17.0、17.4、18.1、及び 24.6 の角度（2シータ±0.2）における 3 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 23 に記載の固体形態。

【請求項 25】

前記固体形態が化合物 5 のパターン 1 であり、4.7、6.1、17.0、17.4、18.1、及び 24.6 の角度（2シータ±0.2）における 4 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 23 に記載の固体形態。

【請求項 26】

前記固体形態が化合物 5 のパターン 1 であり、4.7、6.1、17.0、17.4、

50

10

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

【表 6】

角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム
4.7	18.68	19.4	4.58
6.1	14.45	21.4	4.15
12.1	7.33	22.8	3.89
13.6	6.51	23.6	3.77
14.2	6.24	24.6	3.62
15.0	5.91	25.3	3.51
16.4	5.40	27.4	3.25
17.0	5.20	28.7	3.11
17.4	5.10	30.9	2.89
18.1	4.91	31.6	2.83

10

【請求項 31】

20

約 224.7℃で最小値を有する示差走査熱量測定（DSC）吸熱を特徴とする、請求項 23～30 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 32】

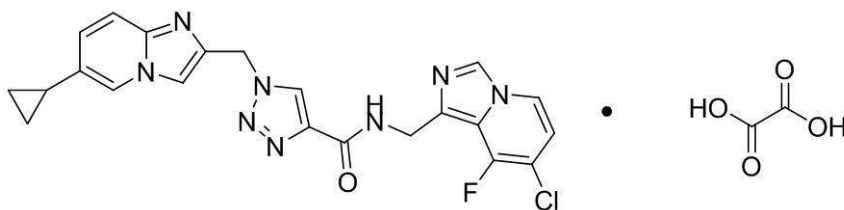
重量蒸気収着（GVS）分析による 0～90% 相対湿度での約 1.2% の質量増加を特徴とする、請求項 23～31 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 33】

化合物 1 とシュウ酸を含む、化合物 6 の固体形態。

【化 5】

30



6

【請求項 34】

40

前記固体形態が化合物 6 のパターン 1 であり、4.7、6.1、18.7、24.0、24.2、及び 24.6 の角度（2シータ±0.2）における 3 つ以上の回析を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

【請求項 35】

前記固体形態が化合物 6 のパターン 1 であり、4.7、6.1、18.7、24.0、24.2、及び 24.6 の角度（2シータ±0.2）における 4 つ以上の回析を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

【請求項 36】

前記固体形態が化合物 6 のパターン 1 であり、4.7、6.1、18.7、24.0、24.2、及び 24.6 の角度（2シータ±0.2）における 5 つ以上の回析を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

50

10

20

30

40

50

50

50

角度/ $^{\circ}$ 2θ	角度/ $^{\circ}$ 2θ	角度/ $^{\circ}$ 2θ
4. 7	1 5. 9	2 4. 0
6. 1	1 6. 4	2 4. 2
7. 1	1 6. 7	2 4. 6
8. 4	1 7. 0	2 5. 3
9. 3	1 7. 3	2 6. 1
1 1. 9	1 8. 7	2 7. 3
1 3. 6	1 9. 7	2 7. 9
1 4. 0	2 0. 3	2 8. 7
1 4. 9	2 1. 7	2 9. 8
1 5. 4	2 2. 0	3 0. 9

50

前記固体形態が化合物 6 のパターン 1 であり、以下の d - 間隔 (オングストローム ± 0.2) に対応する角度 ($2\theta \pm 0.2$) における回折を含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

【表 8】

角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム
4. 7	18. 88	18. 7	4. 73
6. 1	14. 36	19. 7	4. 50
7. 1	12. 43	20. 3	4. 37
8. 4	10. 58	21. 7	4. 09
9. 3	9. 51	22. 0	4. 03
11. 9	7. 44	24. 0	3. 71
13. 6	6. 51	24. 2	3. 67
14. 0	6. 32	24. 6	3. 62
14. 9	5. 96	25. 3	3. 52
15. 4	5. 74	26. 1	3. 42
15. 9	5. 56	27. 3	3. 26
16. 4	5. 40	27. 9	3. 19
16. 7	5. 30	28. 7	3. 11
17. 0	5. 20	29. 8	2. 99
17. 3	5. 12	30. 9	2. 90

10

20

【請求項 4 1】

約 211. 3℃で最小値を有する示差走査熱量測定（DSC）吸熱を特徴とする、請求項 33～40 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 4 2】

重量蒸気収着（GVS）分析による 0～90% 相対湿度での約 0. 6% の質量増加を特徴とする、請求項 33～41 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

30

【請求項 4 3】

前記固体形態が化合物 6 のパターン 4 であり、6. 4、11. 9、19. 2、26. 1、26. 6、及び 27. 2 の角度（ $2\theta \pm 0. 2$ ）における 3 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

【請求項 4 4】

前記固体形態が化合物 6 のパターン 4 であり、6. 4、11. 9、19. 2、26. 1、26. 6、及び 27. 2 の角度（ $2\theta \pm 0. 2$ ）における 4 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

40

【請求項 4 5】

前記固体形態が化合物 6 のパターン 4 であり、6. 4、11. 9、19. 2、26. 1、26. 6、及び 27. 2 の角度（ $2\theta \pm 0. 2$ ）における 5 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

【請求項 4 6】

前記固体形態が化合物 6 のパターン 4 であり、6. 4、11. 9、19. 2、26. 1、26. 6、及び 27. 2 の角度（ $2\theta \pm 0. 2$ ）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

50

【請求項 47】

前記固体形態が化合物 6 のパターン 4 であり、（それぞれ）13.89、7.43、4.63、3.42、3.35、及び 3.27 の d-間隔（オングストローム ± 0.2 ）に対応する 6.4、11.9、19.2、26.1、26.6、及び 27.2 の角度（2シータ ± 0.2 ）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

【請求項 48】

前記固体形態が化合物 6 のパターン 4 であり、以下の角度（2シータ ± 0.2 ）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

10

【表 9】

角度 $^{\circ}$ 2 θ	角度 $^{\circ}$ 2 θ	角度 $^{\circ}$ 2 θ
6.4	18.2	24.0
9.7	19.2	24.5
11.6	19.5	25.5
11.9	20.0	26.1
12.7	20.9	26.6
14.0	21.6	27.2
15.6	22.6	28.1
16.7	23.3	29.1

20

【請求項 49】

前記固体形態が化合物 6 のパターン 4 であり、以下の d-間隔（オングストローム ± 0.2 ）に対応する角度（2シータ ± 0.2 ）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 33 に記載の固体形態。

30

40

50

【表 10】

角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム
6.4	13.89	20.9	4.25
9.7	9.08	21.6	4.10
11.6	7.65	22.6	3.93
11.9	7.43	23.3	3.81
12.7	6.97	24.0	3.71
14.0	6.31	24.5	3.62
15.6	5.67	25.5	3.49
16.7	5.31	26.1	3.42
18.1	4.87	26.6	3.35
19.2	4.63	27.2	3.27
19.5	4.55	28.1	3.18
20.0	4.45	29.2	3.06

10

20

【請求項 50】

約 222.9℃で最小値を有する示差走査熱量測定（DSC）吸熱を特徴とする、請求項 33、及び 43～49 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 51】

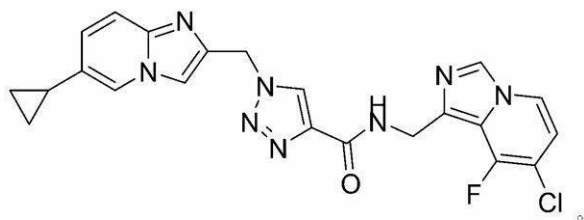
重量蒸気収着（GVS）分析による 0～90% 相対湿度での約 0.66% の質量増加を特徴とする、請求項 33、及び 43～50 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 52】

遊離塩基化合物 1 の固体形態。

30

【化 6】



1

40

【請求項 53】

前記固体形態が化合物 1 の形態 1 であり、11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 の角度（2シータ±0.2）における 3 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 52 に記載の固体形態。

【請求項 54】

前記固体形態が化合物 1 の形態 1 であり、11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 の角度（2シータ±0.2）における 4 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 52 に記載の固体形態。

【請求項 55】

50

前記固体形態が化合物 1 の形態 1 であり、11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 の角度（2シータ±0.2）における5つ以上の回析を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 52 に記載の固体形態。

【請求項 56】

前記固体形態が化合物 1 の形態 1 であり、11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 の角度（2シータ±0.2）における回析を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 52 に記載の固体形態。

【請求項 57】

前記固体形態が化合物 1 の形態 1 であり、（それぞれ）7.52、5.92、5.20、4.93、4.58、及び 3.79 の d-間隔（オングストローム±0.2）に対応する11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 の角度（2シータ±0.2）における回析を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 53 に記載の固体形態。

10

【請求項 58】

前記固体形態が化合物 1 の形態 1 であり、以下の角度（2シータ±0.2）における回析を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 53 に記載の固体形態。

【表 11】

角度/° 2θ	角度/° 2θ	角度/° 2θ
6.1	17.0	24.5
6.7	18.0	25.3
8.5	19.4	26.6
10.9	20.4	27.4
11.8	21.6	28.0
12.1	21.9	28.7
13.6	22.6	29.6
15.0	23.5	
16.4	23.8	

20

30

【請求項 59】

前記固体形態が化合物 1 の形態 1 であり、以下の d-間隔（オングストローム±0.2）に対応する角度（2シータ±0.2）における回析を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 53 に記載の固体形態。

40

50

【表 1 2】

角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム
6. 1	14. 41	21. 6	4. 11
6. 7	13. 26	21. 9	4. 06
8. 5	10. 38	22. 6	3. 94
10. 9	8. 10	23. 5	3. 79
11. 8	7. 52	23. 8	3. 73
12. 1	7. 28	24. 5	3. 63
13. 6	6. 52	25. 3	3. 51
15. 0	5. 92	26. 6	3. 35
16. 4	5. 39	27. 4	3. 25
17. 0	5. 20	28. 0	3. 19
18. 0	4. 93	28. 7	3. 11
19. 4	4. 58	29. 6	3. 02
20. 4	4. 35		

10

20

【請求項 6 0】

約 239. 6℃で最小値を有する示差走査熱量測定（DSC）吸熱を特徴とする、請求項 53～59 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 6 1】

重量蒸気収着（GVS）分析による 0～90% 相対湿度での約 0. 5% の質量増加を特徴とする、請求項 53～60 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 6 2】

前記固体形態が化合物 1 の形態 2 であり、6. 1、8. 0、13. 0、17. 0、17. 8、及び 25. 6 の角度（2シータ±0. 2）における 3 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 52 に記載の固体形態。

30

【請求項 6 3】

前記固体形態が化合物 1 の形態 2 であり、6. 1、8. 0、13. 0、17. 0、17. 8、及び 25. 6 の角度（2シータ±0. 2）における 4 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 52 に記載の固体形態。

【請求項 6 4】

前記固体形態が化合物 1 の形態 2 であり、6. 1、8. 0、13. 0、17. 0、17. 8、及び 25. 6 の角度（2シータ±0. 2）における 5 つ以上の回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 52 に記載の固体形態。

40

【請求項 6 5】

前記固体形態が化合物 1 の形態 2 であり、6. 1、8. 0、13. 0、17. 0、17. 8、及び 25. 6 の角度（2シータ±0. 2）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 52 に記載の固体形態。

【請求項 6 6】

前記固体形態が化合物 1 の形態 2 であり、（それぞれ）14. 52、11. 04、6. 81、5. 20、4. 98、及び 3. 48 の d-間隔（オングストローム±0. 2）に対応する 6. 1、8. 0、13. 0、17. 0、17. 8、及び 25. 6 の角度（2シータ±0. 2）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられ

50

る、請求項 53 に記載の固体形態。

【請求項 67】

前記固体形態が化合物 1 の形態 2 であり、以下の角度（ $2\theta \pm 0.2$ ）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 53 に記載の固体形態。

【表 13】

角度/° 2θ	角度/° 2θ
6.1	19.8
8.0	20.8
8.9	22.6
11.8	23.6
13.0	24.3
14.9	24.8
16.3	25.6
17.0	28.6
17.8	29.6
19.3	30.7

10

20

【請求項 68】

前記固体形態が化合物 1 の形態 2 であり、以下の d-間隔（オングストローム ± 0.2 ）に対応する角度（ $2\theta \pm 0.2$ ）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 53 に記載の固体形態。

【表 14】

角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム
6.1	14.52	19.8	4.47
8.0	11.04	20.8	4.28
8.9	9.96	22.6	3.94
11.8	7.51	23.6	3.77
13.0	6.81	24.3	3.66
14.9	5.92	24.8	3.59
16.3	5.42	25.6	3.48
17.0	5.20	28.6	3.12
17.8	4.98	29.6	3.02
19.3	4.60	30.7	2.91

30

40

【請求項 69】

約 238.2°C で最小値を有する示差走査熱量測定（DSC）吸熱を特徴とする、請求項 62～68 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 70】

50

重量蒸気収着（GVS）分析による0～90%相対湿度での約4%の質量増加を特徴とする、請求項62～69のいずれか1項に記載の固体形態。

【請求項71】

前記固体形態が化合物1の形態3であり、5.8、8.3、12.7、19.3、24.1、及び29.1の角度（2シータ±0.2）における3つ以上の回折を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項52に記載の固体形態。

【請求項72】

前記固体形態が化合物1の形態3であり、5.8、8.3、12.7、19.3、24.1、及び29.1の角度（2シータ±0.2）における4つ以上の回折を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項52に記載の固体形態。

10

【請求項73】

前記固体形態が化合物1の形態3であり、5.8、8.3、12.7、19.3、24.1、及び29.1の角度（2シータ±0.2）における5つ以上の回折を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項52に記載の固体形態。

【請求項74】

前記固体形態が化合物1の形態3であり、5.8、8.3、12.7、19.3、24.1、及び29.1の角度（2シータ±0.2）における回折を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項52に記載の固体形態。

【請求項75】

前記固体形態が化合物1の形態3であり、（それぞれ）15.21、10.58、6.98、4.59、3.68、及び3.07のd-間隔（オングストローム±0.2）に対応する5.8、8.3、12.7、19.3、24.1、及び29.1の角度（2シータ±0.2）における回折を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項53に記載の固体形態。

20

【請求項76】

前記固体形態が化合物1の形態3であり、以下の角度（2シータ±0.2）における回折を含むX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項53に記載の固体形態。

【表15】

30

角度/° 2θ	角度/° 2θ
5.8	20.8
8.3	21.8
12.7	22.4
13.8	23.5
14.3	24.1
16.9	25.3
17.5	27.3
17.9	28.0
18.4	29.1
19.3	23.9

40

【請求項77】

前記固体形態が化合物1の形態3であり、以下のd-間隔（オングストローム±0.2

50

）に対応する角度（ $2\theta \pm 0.2$ ）における回折を含む X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、請求項 53 に記載の固体形態。

【表 16】

角度 $^{\circ}$ 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度 $^{\circ}$ 2θ	d-間隔/オン グストローム
5.8	15.21	20.8	4.27
8.3	10.58	21.8	4.07
12.7	6.98	22.4	3.97
13.8	6.40	23.5	3.78
14.3	6.19	24.1	3.68
16.9	5.25	25.3	3.52
17.5	5.07	27.3	3.26
17.9	4.95	28.0	3.19
18.4	4.81	29.1	3.07
19.3	4.59	23.9	3.72

10

20

【請求項 78】

約 240.5°C で最小値を有する示差走査熱量測定（DSC）吸熱を特徴とする、請求項 71～77 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 79】

重量蒸気収着（GVS）分析による 0～90% 相対湿度での約 0.5% の質量増加を特徴とする、請求項 71～78 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 80】

前記化合物の前記固体形態が、約 1：1 の酸：塩基の比を有する、請求項 1～51 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

30

【請求項 81】

前記固体形態が結晶性である、請求項 1～80 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 82】

前記固体形態が非晶質である、請求項 1～80 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 83】

前記固体形態が前記化合物の非晶質形態を実質的に含まない、請求項 1～82 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

【請求項 84】

前記固体形態が不純物を実質的に含まない、請求項 1～82 のいずれか 1 項に記載の固体形態。

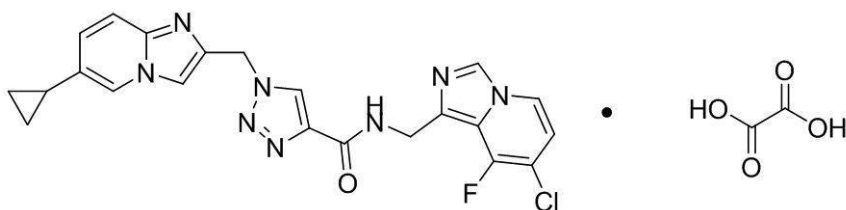
40

【請求項 85】

化合物 6 の固体形態であって、

50

【化 7】



6

10

化合物 1 とシュウ酸を IPA 中で混合するステップと、次いで溶媒を除去して化合物 6 の固体形態を提供するステップとを含む方法によって調製される、前記固体形態。

【請求項 8 6】

THF 中のシュウ酸の溶液を IPA 中の化合物 1 の溶液に加えるステップと、次いで溶媒を除去して化合物 6 の固体形態を提供するステップとを含む方法によって調製される、請求項 8 5 に記載の固体形態。

【請求項 8 7】

i) THF 中のシュウ酸の溶液を IPA 中の化合物 1 の溶液に 50℃で添加するステップと、

20

ii) ステップ i) の合わせた溶液を 5℃に冷却するステップと、

iii) 化合物 6 の固体形態を形成するのに十分な時間、前記冷却した溶液を攪拌するステップと、

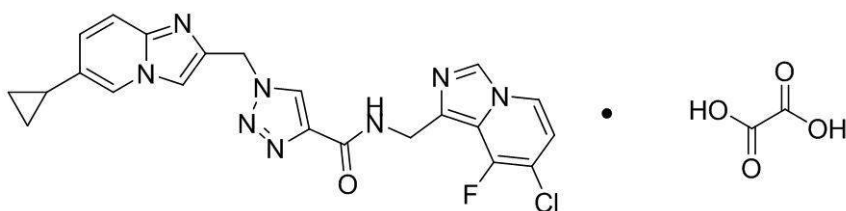
iv) 前記合わせた溶液を濾過して溶媒を除去するステップと、を含む方法によって調製される、請求項 8 5 に記載の固体形態。

【請求項 8 8】

化合物 6 の固体形態であって、

【化 8】

30



6

化合物 1 とシュウ酸をアセトン中で混合するステップと、次いで溶媒を除去して化合物 6 の固体形態を提供するステップとを含む方法によって調製される、前記固体形態。

【請求項 8 9】

40

THF 中のシュウ酸の溶液をアセトン中の化合物 1 の溶液に加えるステップと、次いで溶媒を除去して化合物 6 の固体形態を提供するステップとを含む方法によって調製される、請求項 8 8 に記載の固体形態。

【請求項 9 0】

v) THF 中のシュウ酸の溶液をアセトン中の化合物 1 の溶液に 50℃で添加するステップと、

vi) ステップ i) の合わせた溶液を 5℃に冷却するステップと、

vii) 化合物 6 の固体形態を形成するのに十分な時間、前記冷却した溶液を攪拌するステップと、

viii) 前記合わせた溶液を濾過して溶媒を除去するステップと、を含む方法によって

50

調製される、請求項 88 に記載の固体形態。

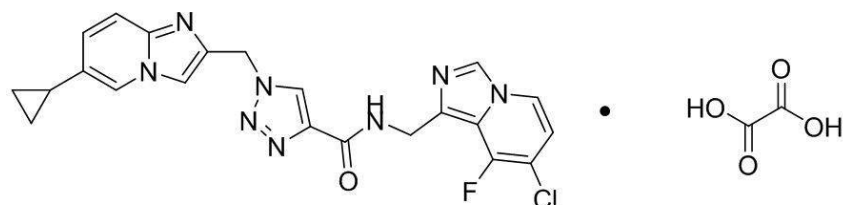
【請求項 91】

請求項 1～90 のいずれか 1 項に記載の固体形態と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 92】

化合物 6 の固体形態を調製する方法であって、

【化 9】



10

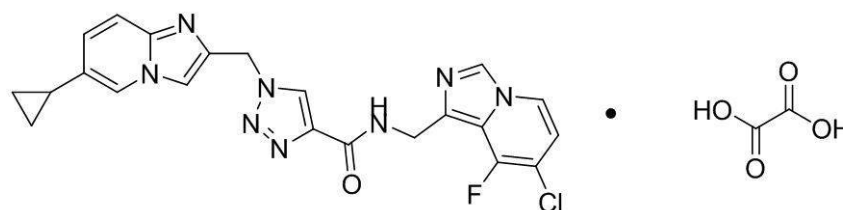
6

前記方法が、化合物 6 のパターン 1 の形成を含む、前記方法。

【請求項 93】

化合物 6 の固体形態を調製する方法であって、

【化 10】



20

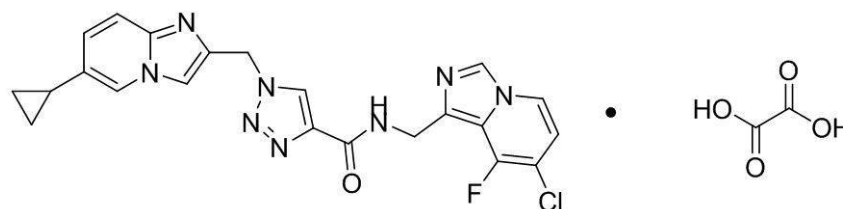
6

前記方法が、化合物 6 のパターン 4 の形成を含む、前記方法。

【請求項 94】

化合物 6 の固体形態を調製する方法であって、

【化 11】



30

6

前記方法が、化合物 6 のパターン 1 も化合物 6 のパターン 4 の形成も含まない、前記方法。

【請求項 95】

先行請求項のいずれか 1 項に記載の固体形態または組成物を使用する、血漿カリクレインにより媒介される疾患または障害を治療する方法。

40

50

【請求項 96】

遺伝性血管浮腫または糖尿病性黄斑浮腫を治療する方法であって、それを必要とする患者に、先行請求項のいずれか 1 項に記載の固体形態または組成物を投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年4月17日に出願された、「FORMS AND COMPOSITIONS OF INHIBITORS OF PLASMA KALLIKREIN」と題する米国仮出願第63/011,776号の優先権及び権益を主張し、その開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

血漿カリクレイン (pKa1) は、凝固因子XIIaによってその触媒活性型に変換され、生得的な炎症反応及び内因性の血液凝固カスケードに寄与する、血液中のセリンプロテアーゼチモゲンである。インビボでのこの経路の活性化を導くメカニズムには、活性化血小板から放出されるポリリン酸との相互作用及びpKa1の主な生理的インヒビターであるC1インヒビター (C1-INH) の欠乏が含まれる。高分子量キニノーゲンのpKa1によって媒介される切断は、強力な血管拡張因子かつ炎症促進性ノナペプチドであるブラジキニン (BK) を生成し、これがブラジキニン2受容体を活性化する。その後のカルボキシペプチダーゼによるBKの切断は、des-Arg9-BKを生成し、これがB1受容体を活性化する。B1受容体とB2受容体は両方とも、血管、グリア、神経の細胞型によって発現され、最も高いレベルの網膜発現が神経節細胞層及び内核層及び外核層で検出される。B1及びB2受容体の活性化は、血管拡張を引き起こし、血管透過性を増加させる。

20

【0003】

pKa1は、手、足、顔、腹、尿生殖路、及び喉頭を冒す有痛性の予測不可能な反復性の炎症の発作によって特徴づけられる常染色体優性疾患である遺伝性血管浮腫 (HAE) などの多数の障害にも関連付けられる。HAEの有病率は、不確定であるが、50,000人当たり約1症例であると推定され、人種群間の公知の差はない。HAEは、血液中のpKa1、ブラジキニン、及び他のセリンプロテアーゼを阻害するC1-INHの欠損 (I型) または機能不全 (II型) によって引き起こされる。遺伝性血管浮腫 (HAE) を有する個体は、C1-INHを欠損しており、その結果、過剰なブラジキニンの生成を起こし、転じて、このことが、有痛性、消耗性、かつ潜在的に致死性の腫脹の発作を引き起こす。処置されないままであるなら、HAEは、主に上気道閉塞により40%という高い死亡率をもたらす。その結果、pKa1の有効な阻害剤が当該技術分野で非常に必要とされている。

30

【0004】

化合物は、1つ以上の異なる薬学的に許容される塩、及び／または非晶質及び多形結晶形態を含む固体形態を形成することができる。生理活性化合物の個々の塩及び固体形態は、異なる特性を持ち得る。pKa1に関連するさまざまな疾患または状態の治療のための薬学的に許容される剤形の開発のために、生物活性化合物の適切な塩及び／または固体形態 (適用可能ならば適切な結晶形態を含む) の特定及び選択が必要である。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本開示は、血漿カリクレイン (pKa1) に対する阻害剤として有用な新規な塩及び固体形態を提供する。一般に、塩形態または遊離塩基形態、及びその薬学的に許容される組成物は、本明細書に詳細に記載されているように、さまざまな疾患または障害の重症度を

50

治療または軽減するのに有用である。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】化合物1の形態1（遊離塩基）のX線粉末回折（XRPD）パターンを提供する。

【0007】

【図2】化合物1の形態1（遊離塩基）のTGA／DSC曲線を提供する。

【0008】

【図3】化合物1の形態2（遊離塩基）のX線粉末回折（XRPD）パターンを提供する。

【0009】

【図4】化合物1の形態1（遊離塩基）のTGA／DSC曲線を提供する。

【0010】

【図5】化合物1の形態2（遊離塩基）のX線粉末回折（XRPD）パターンを提供する。

【0011】

【図6】化合物1の形態3（遊離塩基）のTGA／DSC曲線を提供する。

【0012】

【図7】化合物3のパターン1（L-リンゴ酸塩）のX線粉末回折（XRPD）パターンを提供する。

【0013】

【図8】化合物3のパターン1（L-リンゴ酸塩）のTGA／DSC曲線を提供する。

【0014】

【図9】化合物4のパターン1（コハク酸塩）のX線粉末回折（XRPD）パターンを提供する。

【0015】

【図10】化合物4のパターン1（コハク酸塩）のTGA／DSC曲線を提供する。

【0016】

【図11】化合物5のパターン1（リン酸塩）のX線粉末回折（XRPD）パターンを提供する。

【0017】

【図12】化合物5のパターン1（リン酸塩）のTGA／DSC曲線を提供する。

【0018】

【図13】化合物6のパターン1（シュウ酸塩）のX線粉末回折（XRPD）パターンを提供する。

【0019】

【図14】化合物6のパターン1（シュウ酸塩）のTGA／DSC曲線を提供する。

【0020】

【図15】化合物6のパターン4（シュウ酸塩）のX線粉末回折（XRPD）パターンを提供する。

【0021】

【図16】化合物6のパターン4（シュウ酸塩）のTGA／DSC曲線を提供する。

【0022】

【図17】化合物1の形態1（遊離塩基）と化合物7のパターン1（L-酒石酸塩）のオーバーレイを提供する。

【0023】

【図18】化合物7のパターン1（L-酒石酸塩）のTGA／DSC曲線を提供する。

【0024】

【図19】化合物9のパターン1（フマル酸塩）のX線粉末回折（XRPD）パターンを提供する。

10

20

30

40

50

【0025】

【図20】化合物9のパターン1（フマル酸塩）のTGA／DSC曲線を提供する。

【0026】

【図21】化合物1（遊離塩基）のさまざまな形態の熱力学的安定性ダイアグラムを提供する。

【0027】

【図22】実施例1に記載の合成手順から得られた化合物1（合成されたままの化合物1）、化合物1の形態1（遊離塩基）、及び化合物1の形態2（遊離塩基）のXRPDパターンのオーバーレイを提供する。

【発明を実施するための形態】

10

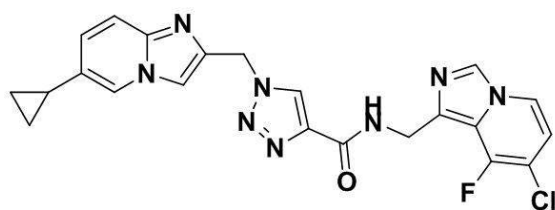
【0028】

本発明の特定の態様の一般的な説明：

参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2019年3月12日に出願され、2019年9月19日に公開されたPCT特許出願公開番号WO2019/178129（「129公開」）は、特定の血漿カリケリン（pKa_L）阻害剤化合物を記載している。そのような化合物は、N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを含む：

【化1】

20



化合物1

30

【0029】

遊離塩基である化合物1は、'129公開においてpKa_Lの小分子阻害剤として同定された多くの化合物のうちの1つである。'129公開では、化合物1は化合物I-148として識別され、その合成は実施例148に詳細に記載されており、それは、参照しやすいように本明細書に再掲している。

【0030】

化合物1は、インビトロアッセイにおいて血漿カリクレインに対する効力を示した（例えば、'129公開の表1を参照されたい）。例えば、'129公開は、インビトロカリクレインキナーゼアッセイで測定するとき、化合物1がEC₅₀<1nMを有すると報告している。したがって、化合物1は、pKa_Lの活性に関連する1つ以上の障害の治療に有用である。

40

【0031】

本開示は、化合物1のさまざまな遊離塩基固体形態、化合物1の塩形態及びその固体形態、その医薬組成物、ならびに化合物1の固体形態及びその塩及び固体形態を調製する方法を提供する。塩形態及び固体形態（例えば、結晶性固体形態）は、改善された水溶性、安定性、吸収、バイオアベイラビリティ、及び処方の容易さなどの特性を付与するか、または付与し得る。本明細書で使用される場合、「塩」という用語は、別段の指示がない限り、2つ以上（例えば2つ）の成分分子（例えば、化合物1とコフォーマー）の塩または共結晶を意味する。固体形態を調製するための酸と塩基化合物の組み合わせでは、ΔpKa（pKa（塩基）-pKa（酸））≥1は、一般に、2つの化合物がイオン化されてい

50

る塩化合物の形成を可能にする。この閾値が満たされない場合でも、中性酸と塩基性化合物との間で非イオン性相互作用（水素結合など）が発生し、共結晶などを形成する可能性がある。いくつかの実施形態では、提供される固体形態は塩である。他の実施形態では、提供される固体形態は共結晶である。

【0032】

I. 化合物1の遊離塩基形態

1. 化合物1

化合物1は、さまざまな物理的形態で存在できると考えられる。例えば、化合物1は、溶液、懸濁液、または固体形態であり得る。特定の実施形態では、化合物1は固体形態である。化合物1が固体形態である場合、前記化合物は非晶質、結晶質、またはそれらの混合物であり得る。例示的な固体形態は、以下にさらに詳細に記載される。

10

【0033】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない化合物1の形態を提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、化合物が著しい量の異物を含まないことを意味する。そのような異物には、化合物1のさまざまな形態、残留溶媒、または化合物1の調製、及び／または単離により生じ得る任意の他の不純物が含まれ得る。特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の化合物1のある形態が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約99重量%の化合物1のある形態が存在する。

20

【0034】

一実施形態によれば、化合物1のある形態は、少なくとも約97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5、または99.8重量パーセントの量で存在し、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物1のある形態は、HPLCクロマトグラムの全面積に対して、約3.0以下のHPLC面積パーセントの全有機不純物、特定の実施形態では、約1.5以下のHPLC面積パーセントの全有機不純物を含む。他の実施形態では、化合物1の形態は、HPLCクロマトグラムの全面積に対して、約1.0以下のHPLC面積パーセントのいずれかの単一不純物、約0.6以下のHPLC面積パーセントのいずれかの単一不純物、特定の実施形態では、約0.5以下のHPLC面積パーセントのいずれかの単一不純物を含む。

30

【0035】

化合物1の形態について示される構造はまた、化合物1のすべての互変異性形態を含むことを意味する。さらに、本明細書において記載される構造は、1個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置き換えを除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0036】

化合物1は、さまざまな固体形態で存在できることが見出された。例示的なそのような形態には、本明細書に記載のものなどの多形体が含まれる。

【0037】

いくつかの実施形態では、化合物1は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物1は非晶質であり、結晶性化合物1を実質的に含まない。

40

【0038】

本明細書で使用される場合、「多形」という用語は、化合物、またはその塩、共結晶、もしくは溶媒和物が結晶化できるさまざまな結晶構造を指す。

【0039】

特定の実施形態では、化合物1は、結晶性固体である。いくつかの実施形態では、化合物1は結晶性固体であり、非晶質化合物1を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「非晶質化合物1を実質的に含まない」という用語は、化合物が著しい量の非晶質化合物1を含まないことを意味する。特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶性化合物1が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約99重量%の結

50

晶性化合物 1 が存在する。

【0040】

化合物 1 は、少なくとも 3 つの異なる多形体で存在し得ることが見出された。特定の実施形態では、本発明は、本明細書において形態 1 と呼ばれる化合物 1 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書で形態 2 と呼ばれる化合物 1 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書で形態 3 と呼ばれる化合物 1 の多形体を提供する。

【0041】

いくつかの実施形態では、化合物 1 は、他の多形体を実質的に含まない多形体である。いくつかの実施形態では、化合物 1 は形態 1 であり、化合物 1 の他の遊離塩基形態を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、化合物 1 は形態 2 であり、化合物 1 の他の遊離塩基形態を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、化合物 1 は形態 3 であり、化合物 1 の他の遊離塩基形態を実質的に含まない。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、化合物 1 は、無水物である。他の実施形態では、化合物 1 は、水和物である。

【0043】

化合物 1 の形態 1

いくつかの実施形態では、化合物 1 の形態 1 は、以下の表 1 に列挙される角度（ 2θ ）から選択される少なくとも 1、2、3、4、または 5 個の X 線粉末回折（XRPD）ピークを有する。

20

【表 1】

表 1. 化合物 1 の形態 1 の XRPD ピーク位置

角度/° 2θ	角度/° 2θ	角度/° 2θ
6.1	17.0	24.5
6.7	18.0	25.3
8.5	19.4	26.6
10.9	20.4	27.4
11.8	21.6	28.0
12.1	21.9	28.7
13.6	22.6	29.6
15.0	23.5	
16.4	23.8	

30

【0044】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の形態 1 は、以下の角度（ 2θ ）及び対応する d -間隔（オングストローム ± 0.2 ）での回折を有する X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる：

40

【表 2】

表 2. 化合物 1 の形態 1 の XRPD ピーク位置及び d-間隔

角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム
6.1	14.41	21.6	4.11
6.7	13.26	21.9	4.06
8.5	10.38	22.6	3.94
10.9	8.10	23.5	3.79
11.8	7.52	23.8	3.73
12.1	7.28	24.5	3.63
13.6	6.52	25.3	3.51
15.0	5.92	26.6	3.35
16.4	5.39	27.4	3.25
17.0	5.20	28.0	3.19
18.0	4.93	28.7	3.11
19.4	4.58	29.6	3.02
20.4	4.35		

10

20

【0045】

いくつかの実施形態では、化合物 1 の形態 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 におけるピークから選択される 1 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 1 の形態 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 におけるピークから選択される 2 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 1 の形態 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 におけるピークから選択される 3 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 1 の形態 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 におけるピークから選択される 4 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 1 の形態 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 におけるピークから選択される 5 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 1 の形態 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 におけるピークから選択される 6 つすべてのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 1 の形態 1 は、X 線粉末回折パターンに、（それぞれ）7.52、5.92、5.20、4.93、4.58、及び 3.79 の d-間隔（オングストローム±0.2）に対応する約 11.8、15.0、17.0、18.0、19.4、及び 23.5 におけるピークから選択される 6 つすべてのピークを有することを特徴とする。「約」という用語は、2-シータ度値に関して使用されるとき、記載される値±0.2度の2シータを指す。

30

40

【0046】

特定の実施形態では、化合物 1 の形態 1 の X 線粉末回折パターンは、図 1 に提供される XRPD と実質的に同様である。

【0047】

化合物 1 の形態 1 を調製する方法は、以下に記載されている。

50

【0048】

化合物1の形態2

いくつかの実施形態では、化合物2の形態1は、以下の表3に列挙される角度（2シータ±0.2）から選択される少なくとも1、2、3、4、または5個のX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。

【表3】

表3. 化合物2の形態1のXRPDピーク位置

角度/° 2θ	角度/° 2θ
6.1	19.8
8.0	20.8
8.9	22.6
11.8	23.6
13.0	24.3
14.9	24.8
16.3	25.6
17.0	28.6
17.8	29.6
19.3	30.7

10

20

【0049】

いくつかの実施形態では、化合物1の形態2は、以下の角度（2シータ±0.2）及び対応するd-間隔（オングストローム±0.2）での回折を有するX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる：

【表4】

表4. 化合物1の形態2のXRPDピーク位置及びd-間隔

角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム
6.1	14.52	19.8	4.47
8.0	11.04	20.8	4.28
8.9	9.96	22.6	3.94
11.8	7.51	23.6	3.77
13.0	6.81	24.3	3.66
14.9	5.92	24.8	3.59
16.3	5.42	25.6	3.48
17.0	5.20	28.6	3.12
17.8	4.98	29.6	3.02
19.3	4.60	30.7	2.91

30

40

【0050】

いくつかの実施形態では、化合物1の形態2は、X線粉末回折パターンに、約6.1、8.0、13.0、17.0、17.8、及び25.6におけるピークから選択される1つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物1の形態2は、X線粉末回折パターンに、約6.1、8.0、13.0、17.0、17.8、及び

50

25.6におけるピークから選択される2つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物1の形態2は、X線粉末回折パターンに、約6.1、8.0、13.0、17.0、17.8、及び25.6におけるピークから選択される3つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物1の形態2は、X線粉末回折パターンに、約6.1、8.0、13.0、17.0、17.8、及び25.6におけるピークから選択される4つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物1の形態2は、X線粉末回折パターンに、約6.1、8.0、13.0、17.0、17.8、及び25.6におけるピークから選択される5つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物1の形態2は、X線粉末回折パターンに、約6.1、8.0、13.0、17.0、17.8、及び25.6におけるピークから選択される6つすべてのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物1の形態2は、X線粉末回折パターンに、（それぞれ）14.52、11.04、6.81、5.20、4.98、及び3.48のd-間隔（オングストローム ± 0.2 ）に対応する約6.1、8.0、13.0、17.0、17.8、及び25.6におけるピークから選択される6つすべてのピークを有することを特徴とする。

10

【0051】

特定の実施形態では、化合物1の形態2のX線粉末回折パターンは、図3に提供されるXRPDと実質的に同様である。

【0052】

化合物1の形態2を調製する方法は、以下に記載されている。

20

【0053】

化合物1の形態3

いくつかの実施形態では、化合物1の形態3は、以下の表5に列挙される角度（2シータ ± 0.2 ）から選択される少なくとも1、2、3、4、または5個のX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。

【表5】

表5. 化合物1の形態3のXRPDピーク位置

角度 $^{\circ}$ 2 θ	角度 $^{\circ}$ 2 θ
5.8	20.8
8.3	21.8
12.7	22.4
13.8	23.5
14.3	24.1
16.9	25.3
17.5	27.3
17.9	28.0
18.4	29.1
19.3	23.9

30

40

【0054】

いくつかの実施形態では、化合物1の形態3は、以下の角度（2シータ ± 0.2 ）及び対応するd-間隔（オングストローム ± 0.2 ）での回折を有するX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる：

50

【表 6】

表 6. 化合物 1 の形態 3 の XRPD ピーク位置及び d-間隔

角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム
5.8	15.21	20.8	4.27
8.3	10.58	21.8	4.07
12.7	6.98	22.4	3.97
13.8	6.40	23.5	3.78
14.3	6.19	24.1	3.68
16.9	5.25	25.3	3.52
17.5	5.07	27.3	3.26
17.9	4.95	28.0	3.19
18.4	4.81	29.1	3.07
19.3	4.59	29.9	3.72

10

【0055】

特定の実施形態では、化合物 1 の形態 3 の X 線粉末回折パターンは、図 5 に提供される XRPD と実質的に同様である。

20

【0056】

化合物 1 の形態 3 を調製する方法は、以下に記載されている。

【0057】

II. コフォーマーと化合物 1 の組み合わせ

いくつかの実施形態では、以下に記載されるように、化合物 1 とコフォーマー（例えば、酸）を組み合わせ、化合物 1 とコフォーマーが、例えば、イオン結合または水素結合して、化合物 2～11 のうちの 1 つを形成する種を提供する。化合物 2～11 は、さまざまな物理的形態で存在できると考えられる。例えば、化合物 2～11 は、溶液、懸濁液、または固体形態であり得る。特定の実施形態では、化合物 2～11 は固体形態である。化合物 2～11 が固体形態である場合、前記化合物は非晶質、結晶質、またはそれらの混合物であり得る。化合物 2～11 の例示的な固体形態は、以下により詳細に記載される。

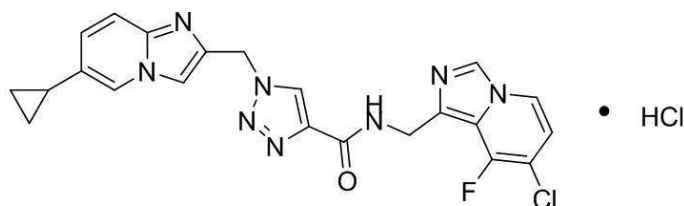
30

【0058】

2. 化合物 2（塩酸×化合物 1）

一実施形態によれば、本発明は、化合物 1 と塩酸を含む化学種である化合物 2 を提供する：

【化 2】



化合物 2

40

一実施形態では、化合物 2 の固体形態は、約 1 : 1 である（化合物 1）：（塩酸）の化学量論比を有する。一実施形態では、化合物 2 の固体形態は、約 1 : 2 である（化合物 1）：（塩酸）の化学量論比を有する。化合物 1 がさまざまな溶媒中で 1 当量または 2 当量

50

の H C l と接触している場合、得られる化合物 2 は、少なくとも 13 の異なる多形体で存在し得る。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 1 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 2 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 3 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 4 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 5 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 6 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 7 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 8 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 9 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 10 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 11 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 12 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 13 と呼ばれる化合物 2 の多形体を提供する。

10

【0059】

提供されたすべての H C l パターンは、低温での吸熱の開始を伴う複雑な熱的挙動を示すことが判明した。乾燥の 3 つの例で、単離された化合物 2 のパターン 4 の物質が化合物 2 のパターン 9 に変化することが観察された。

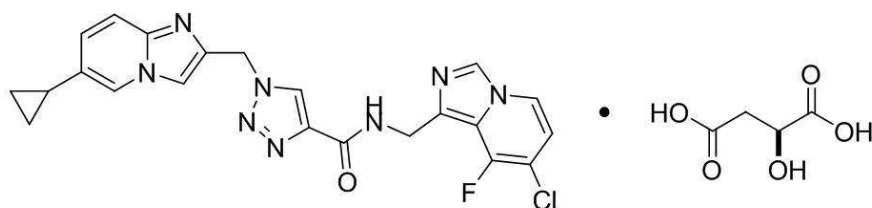
20

【0060】

2. 化合物 3 (L-リンゴ酸×化合物 1)

一実施形態によれば、本発明は、化合物 1 と L-リンゴ酸を含む化学種である化合物 3 を提供する：

【化 3】



30

化合物 3

【0061】

化合物 3 は、さまざまな物理的形態で存在できると考えられる。例えば、化合物 3 は、溶液、懸濁液、または固体形態であり得る。特定の実施形態では、化合物 3 は固体形態である。化合物 3 が固体形態である場合、前記化合物は非晶質、結晶質、またはそれらの混合物であり得る。例示的な固体形態は、以下にさらに詳細に記載される。

40

【0062】

一実施形態では、化合物 3 の固体形態は、約 1 : 1 である (化合物 1) : (L-リンゴ酸) の化学量論比を有する。

【0063】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない化合物 3 を提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、化合物が著しい量の異物を含まないことを意味する。そのような異物には、過剰な L-リンゴ酸、過剰な化合物 1、残留溶媒、または化合物 3 の調製、及び／または単離により生じ得る任意の他の不純物が含まれ得る。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の化合物 3 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の化合物 3 が存在す

50

る。

【0064】

一実施形態によれば、化合物 3 は、少なくとも約 97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5、または 99.8 重量パーセントの量で存在し、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物 3 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 3.0 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物、特定の実施形態では、約 1.5 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含む。他の実施形態では、化合物 3 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 1.0 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、約 0.6 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、特定の実施形態では、約 0.5 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物を含む。

10

【0065】

化合物 3 について示される構造はまた、化合物 3 のすべての互変異性形態を含むことを意味する。さらに、本明細書において記載される構造は、1 個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置き換えを除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0066】

化合物 3 は、さまざまな固体形態で存在できることが見出された。例示的なそのような形態には、本明細書に記載のものなどの多形体が含まれる。

20

【0067】

いくつかの実施形態では、化合物 3 は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物 3 は非晶質であり、結晶性化合物 3 を実質的に含まない。

【0068】

特定の実施形態では、化合物 3 は、結晶性固体である。他の実施形態では、化合物 3 は結晶性固体であり、非晶質化合物 3 を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「非晶質化合物 3 を実質的に含まない」という用語は、化合物が著しい量の非晶質化合物 3 を含まないことを意味する。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の結晶性化合物 3 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の結晶性化合物 3 が存在する。

30

【0069】

化合物 3 は、少なくとも 1 つの多形体で存在し得ることが見出された。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 1 と呼ばれる化合物 3 の多形体を提供する。

化合物 3 のパターン 1

【0070】

いくつかの実施形態では、化合物 3 のパターン 1 は、以下の表 7 に列挙される角度（ $2\theta \pm 0.2$ ）から選択される少なくとも 1、2、3、4、または 5 個の X 線粉末回折（XRPD）ピークを有する。

40

50

【表 7】

表 7. 化合物 3 のパターン 1 の XRPD ピーク位置

角度/° 2θ	角度/° 2θ	角度/° 2θ
6. 2	18. 0	25. 3
10. 1	18. 5	26. 1
10. 9	19. 3	26. 4
11. 3	20. 0	26. 7
12. 3	20. 4	27. 4
12. 7	20. 8	27. 9
13. 9	21. 2	28. 6
15. 0	22. 4	29. 7
16. 5	23. 5	30. 2
17. 3	23. 7	30. 9

10

【0071】

いくつかの実施形態では、化合物 3 のパターン 1 は、以下の角度（ $2\theta \pm 0.2$ ）及び対応する d-間隔（ $d \pm 0.2$ ）での回折を有する X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる：

20

【表 8】

表 8. 化合物 3 のパターン 1 の XRPD ピーク位置及び d-間隔

角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム
6. 2	14. 32	20. 8	4. 26
10. 1	8. 74	21. 2	4. 19
10. 9	8. 09	22. 4	3. 96
11. 3	7. 82	23. 5	3. 79
12. 3	7. 22	23. 7	3. 76
12. 7	6. 97	25. 3	3. 52
13. 9	6. 37	26. 1	3. 41
15. 0	5. 90	26. 4	3. 37
16. 5	5. 37	26. 7	3. 33
17. 3	5. 13	27. 4	3. 25
18. 0	4. 91	27. 9	3. 19
18. 5	4. 80	28. 6	3. 12
19. 3	4. 60	29. 7	3. 00
20. 0	4. 44	30. 2	2. 96
20. 4	4. 34	30. 9	2. 89

30

40

【0072】

いくつかの実施形態では、化合物 3 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 6. 2、12. 7、17. 3、20. 4、25. 3、及び 26. 4 におけるピークから選択さ

50

れる1つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物3のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約6.2、12.7、17.3、20.4、25.3、及び26.4におけるピークから選択される2つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物3のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約6.2、12.7、17.3、20.4、25.3、及び26.4におけるピークから選択される3つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物3のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約6.2、12.7、17.3、20.4、25.3、及び26.4におけるピークから選択される4つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物3のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約6.2、12.7、17.3、20.4、25.3、及び26.4におけるピークから選択される5つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物3のパターン1は、X線粉末回折パターンに、（それぞれ）14.32、6.97、5.13、4.34、3.52、及び3.37のd-間隔（オングストローム ± 0.2 ）に対応する約6.2、12.7、17.3、20.4、25.3、及び26.4におけるピークから選択される6つすべてのピークを有することを特徴とする。

10

【0073】

特定の実施形態では、化合物3のパターン1のX線粉末回折パターンは、図7に提供されるXRPDと実質的に同様である。

20

【0074】

化合物3のパターン1を調製する方法は、以下に記載されている。

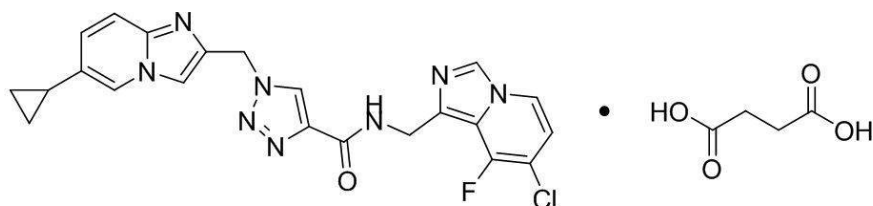
【0075】

4. 化合物4（コハク酸×化合物1）

一実施形態によれば、本発明は、化合物1とコハク酸を含む化学種である化合物4を提供する：

【化4】

30



化合物4

【0076】

一実施形態では、化合物4の固体形態は、約1：1である（化合物1）：（コハク酸）の化学量論比を有する。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、化学量論比に関して使用される場合、（化合物1）：（コフォーマー、例えば、酸）の1：（ 1 ± 0.2 ）の比、例えば、1：（ 1 ± 0.2 ）の比、1：（ 1 ± 0.1 ）の比、または1：（ 1 ± 0.05 ）の比を指す。

40

【0077】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない化合物4を提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、化合物が著しい量の異物を含まないことを意味する。そのような異物には、過剰なコハク酸、過剰な化合物1、残留溶媒、または化合物4の調製、及び／または単離により生じ得る任意の他の不純物が含まれ得る。特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の化合物4が存在す

50

る。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の化合物 4 が存在する。

【0078】

一実施形態によれば、化合物 4 は、少なくとも約 97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5、または 99.8 重量パーセントの量で存在し、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物 4 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 3.0 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物、特定の実施形態では、約 1.5 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含む。他の実施形態では、化合物 4 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 1.0 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、約 0.6 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、特定の実施形態では、約 0.5 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物を含む。

10

【0079】

化合物 4 について示される構造はまた、化合物 4 のすべての互変異性形態を含むことを意味する。さらに、本明細書において記載される構造は、1 個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置き換えを除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0080】

化合物 4 は、さまざまな固体形態で存在できることが見出された。例示的なそのような形態には、本明細書に記載のものなどの多形体が含まれる。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、化合物 4 は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物 4 は非晶質であり、結晶性化合物 4 を実質的に含まない。

【0082】

特定の実施形態では、化合物 4 は、結晶性固体である。他の実施形態では、化合物 4 は結晶性固体であり、非晶質化合物 4 を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「非晶質化合物 4 を実質的に含まない」という用語は、化合物が著しい量の非晶質化合物 4 を含まないことを意味する。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の結晶性化合物 4 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の結晶性化合物 4 が存在する。

30

【0083】

化合物 4 は、少なくとも 1 つの多形体で存在し得ることが見出された。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 1 と呼ばれる化合物 4 の多形体を提供する。

化合物 4 のパターン 1

【0084】

いくつかの実施形態では、化合物 4 のパターン 1 は、以下の表 9 に列挙される角度 ($2\theta \pm 0.2$) から選択される少なくとも 1、2、3、4、または 5 個の X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する。

40

50

【表 9】

表 9. 化合物 4 のパターン 1 の XRPD ピーク位置

角度/° 2θ	角度/° 2θ	角度/° 2θ
6. 2	18. 5	26. 5
7. 9	19. 3	26. 8
10. 2	20. 4	27. 4
10. 9	20. 9	27. 9
11. 2	21. 8	28. 4
11. 5	23. 0	28. 7
12. 7	23. 8	29. 8
16. 5	24. 6	31. 0
17. 3	25. 4	
18. 1	26. 2	

10

【0085】

20

いくつかの実施形態では、化合物 4 のパターン 1 は、以下の角度（ $2\theta \pm 0.2$ ）及び対応する d-間隔（ $d \pm 0.2$ ）での回折を有する X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる：

【表 10】

表 10. 化合物 4 のパターン 1 の XRPD ピーク位置及び d-間隔

角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム
6. 2	14. 26	21. 8	4. 08
7. 9	11. 19	23. 0	3. 86
10. 2	8. 64	23. 8	3. 73
10. 9	8. 11	24. 6	3. 62
11. 2	7. 86	25. 4	3. 51
11. 5	7. 69	26. 2	3. 40
12. 7	6. 95	26. 5	3. 36
16. 5	5. 37	26. 8	3. 32
17. 3	5. 12	27. 4	3. 25
18. 1	4. 89	27. 9	3. 19
18. 5	4. 80	28. 4	3. 14
19. 3	4. 59	28. 7	3. 10
20. 4	4. 35	29. 8	3. 00
20. 9	4. 24	31. 0	2. 89

30

40

【0086】

いくつかの実施形態では、化合物 4 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 6. 2、10. 2、12. 7、17. 3、20. 4、及び 23. 8 におけるピークから選択さ

50

れる１つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物４のパターン１は、X線粉末回折パターンに、約６．２、１０．２、１２．７、１７．３、２０．４、及び２３．８におけるピークから選択される２つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物４のパターン１は、X線粉末回折パターンに、約６．２、１０．２、１２．７、１７．３、２０．４、及び２３．８におけるピークから選択される３つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物４のパターン１は、X線粉末回折パターンに、約６．２、１０．２、１２．７、１７．３、２０．４、及び２３．８におけるピークから選択される４つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物４のパターン１は、X線粉末回折パターンに、約６．２、１０．２、１２．７、１７．３、２０．４、及び２３．８におけるピークから選択される５つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物４のパターン１は、X線粉末回折パターンに、（それぞれ）１４．２６、８．６４、６．９５、５．１２、４．３５、及び３．７３のd-間隔（オングストローム±０．２）に対応する約６．２、１０．２、１２．７、１７．３、２０．４、及び２３．８におけるピークから選択される６つすべてのピークを有することを特徴とする。

10

【００８７】

特定の実施形態では、化合物４のパターンのX線粉末回折パターンは、図９に提供されるXRPDと実質的に同様である。

20

【００８８】

化合物４のパターン１を調製する方法は、以下に記載されている。

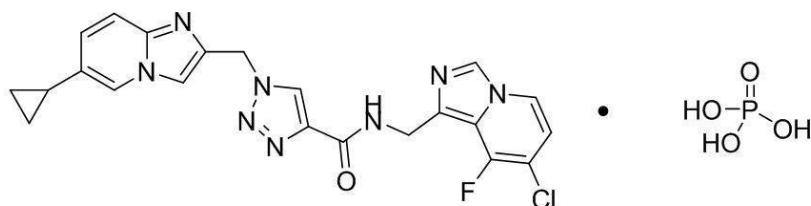
【００８９】

５．化合物５（リン酸×化合物１）

一実施形態によれば、本発明は、化合物１とリン酸を含む化学種である化合物５を提供する：

【化５】

30



化合物５

【００９０】

一実施形態では、化合物５の固体形態は、約１：１である（化合物１）：（リン酸）の化学量論比を有する。

40

【００９１】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない化合物５を提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、化合物が著しい量の異物を含まないことを意味する。そのような異物には、過剰なL-リンゴ酸、過剰な化合物１、残留溶媒、または化合物５の調製、及び／または単離により生じ得る任意の他の不純物が含まれ得る。特定の実施形態では、少なくとも約９５重量％の化合物５が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約９９重量％の化合物５が存在する。

【００９２】

50

一実施形態によれば、化合物 5 は、少なくとも約 97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5、または 99.8 重量パーセントの量で存在し、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物 5 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 3.0 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物、特定の実施形態では、約 1.5 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含む。他の実施形態では、化合物 5 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 1.0 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、約 0.6 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、特定の実施形態では、約 0.5 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物を含む。

【0093】

化合物 5 について示される構造はまた、化合物 5 のすべての互変異性形態を含むことを意味する。さらに、本明細書において記載される構造は、1 個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C — もしくは ^{14}C — 濃縮炭素による炭素の置き換えを除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0094】

化合物 5 は、さまざまな固体形態で存在できることが見出された。例示的なそのような形態には、本明細書に記載のものなどの多形体が含まれる。

【0095】

いくつかの実施形態では、化合物 5 は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物 5 は非晶質であり、結晶性化合物 5 を実質的に含まない。

【0096】

特定の実施形態では、化合物 5 は、結晶性固体である。他の実施形態では、化合物 5 は結晶性固体であり、非晶質化合物 5 を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「非晶質化合物 5 を実質的に含まない」という用語は、化合物が著しい量の非晶質化合物 5 を含まないことを意味する。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の結晶性化合物 5 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の結晶性化合物 5 が存在する。

【0097】

化合物 5 は、少なくとも 1 つの多形体で存在し得ることが見出された。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 1 と呼ばれる化合物 5 の多形体を提供する。

【0098】

化合物 5 のパターン 1

いくつかの実施形態では、化合物 5 のパターン 1 は、以下の表 11 に列挙される角度 ($2\theta \pm 0.2$) から選択される少なくとも 1、2、3、4、または 5 個の X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 1. 化合物 5 のパターン 1 の XRPD ピーク位置

角度/° 2θ	角度/° 2θ
4. 7	19. 4
6. 1	21. 4
12. 1	22. 8
13. 6	23. 6
14. 2	24. 6
15. 0	25. 3
16. 4	27. 4
17. 0	28. 7
17. 4	30. 9
18. 1	31. 6

10

【0099】

20

いくつかの実施形態では、化合物 5 のパターン 1 は、以下の角度（ $2\theta \pm 0.2$ ）及び対応する d-間隔（ $d \pm 0.2$ ）での回折を有する X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる：

【表 1 2】

表 1 2. 化合物 5 のパターン 1 の XRPD ピーク位置及び d-間隔

角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム
4. 7	18. 68	19. 4	4. 58
6. 1	14. 45	21. 4	4. 15
12. 1	7. 33	22. 8	3. 89
13. 6	6. 51	23. 6	3. 77
14. 2	6. 24	24. 6	3. 62
15. 0	5. 91	25. 3	3. 51
16. 4	5. 40	27. 4	3. 25
17. 0	5. 20	28. 7	3. 11
17. 4	5. 10	30. 9	2. 89
18. 1	4. 91	31. 6	2. 83

30

40

【0100】

いくつかの実施形態では、化合物 5 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 4. 7、6. 1、17. 0、17. 4、18. 1、及び 24. 6 におけるピークから選択される 1 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 5 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 4. 7、6. 1、17. 0、17. 4、18. 1、及び 24. 6 におけるピークから選択される 2 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 5 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 4. 7、6. 1、17. 0、17. 4、18. 1、及び 24. 6 におけるピークから選択

50

される3つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物5のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約4.7、6.1、17.0、17.4、18.1、及び24.6におけるピークから選択される4つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物5のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約4.7、6.1、17.0、17.4、18.1、及び24.6におけるピークから選択される5つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物5のパターン1は、X線粉末回折パターンに、(それぞれ)18.68、14.45、5.20、5.10、4.91、及び3.62のd-間隔(オングストローム $\pm$ 0.2)に対応する約4.7、6.1、17.0、17.4、18.1、及び24.6におけるピークから選択される6つすべてのピークを有することを特徴とする。

10

【0101】

特定の実施形態では、化合物5のパターン1のX線粉末回折パターンは、図11に提供されるXRPDと実質的に同様である。

【0102】

化合物5のパターン1を調製する方法は、以下に記載されている。

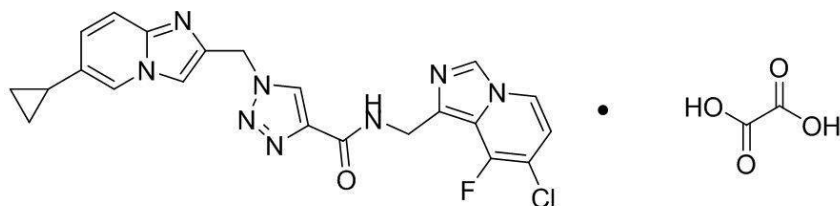
【0103】

6. 化合物6 (シュウ酸×化合物1)

20

一実施形態によれば、本発明は、化合物1とシュウ酸を含む化学種である化合物6を提供する：

【化6】



30

化合物6

【0104】

一実施形態では、化合物6の固体形態は、約1:1である(化合物1):(シュウ酸)の化学量論比を有する。

【0105】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない化合物6を提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、化合物が著しい量の異物を含まないことを意味する。そのような異物には、過剰なシュウ酸、過剰な化合物1、残留溶媒、または化合物6の調製、及び／または単離により生じ得る任意の他の不純物が含まれ得る。特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の化合物6が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約99重量%の化合物6が存在する。

40

【0106】

一実施形態によれば、化合物6は、少なくとも約97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5、または99.8重量パーセントの量で存在し、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物6は、HPLCクロマトグラムの全面積に対して、約3.0以下のHPLC面積パーセントの全有機不純物、特定の実施形態では、約1.5以下のHPLC面積パーセントの全有機不純物を含む。他の実施形態では、化合物6は、HPLCクロマトグラムの全面積に対して、約1.0以下のH

50

P L C 面積パーセントのいずれかの単一不純物、約 0.6 以下の H P L C 面積パーセントのいずれかの単一不純物、特定の実施形態では、約 0.5 以下の H P L C 面積パーセントのいずれかの単一不純物を含む。

【0107】

化合物 6 について示される構造はまた、化合物 6 のすべての互変異性形態を含むことを意味する。さらに、本明細書において記載される構造は、1 個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置き換えを除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0108】

化合物 6 は、さまざまな固体形態で存在できることが見出された。例示的なそのような形態には、本明細書に記載のものなどの多形体が含まれる。

【0109】

いくつかの実施形態では、化合物 6 は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物 4 は非晶質であり、結晶性化合物 6 を実質的に含まない。

【0110】

特定の実施形態では、化合物 6 は、結晶性固体である。他の実施形態では、化合物 6 は結晶性固体であり、非晶質化合物 6 を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「非晶質化合物 6 を実質的に含まない」という用語は、化合物が著しい量の非晶質化合物 6 を含まないことを意味する。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の結晶性化合物 6 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の結晶性化合物 6 が存在する。

【0111】

化合物 6 は、少なくとも 2 つの多形体で存在し得ることが見出された。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 1 と呼ばれる化合物 6 の多形体を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 4 と呼ばれる化合物 6 の多形体を提供する。

【0112】

化合物 6 のパターン 1

いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 1 は、以下の表 13 に列挙される角度 ($2\theta \pm 0.2$) から選択される少なくとも 1、2、3、4、または 5 個の X 線粉末回折 (XRPD) ピークを有する。

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 3. 化合物 6 のパターン 1 の XRPD ピーク位置

角度/° 2θ	角度/° 2θ	角度/° 2θ
4. 7	1 5. 9	2 4. 0
6. 1	1 6. 4	2 4. 2
7. 1	1 6. 7	2 4. 6
8. 4	1 7. 0	2 5. 3
9. 3	1 7. 3	2 6. 1
1 1. 9	1 8. 7	2 7. 3
1 3. 6	1 9. 7	2 7. 9
1 4. 0	2 0. 3	2 8. 7
1 4. 9	2 1. 7	2 9. 8
1 5. 4	2 2. 0	3 0. 9

10

【0 1 1 3】

20

いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 1 は、以下の角度（ $2\theta \pm 0.2$ ）及び対応する d-間隔（ $d \pm 0.2$ ）での回折を有する X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる：

【表 1 4】

表 1 4. 化合物 6 のパターン 1 の XRPD ピーク位置及び d-間隔

角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オン グストローム
4. 7	1 8. 8 8	1 8. 7	4. 7 3
6. 1	1 4. 3 6	1 9. 7	4. 5 0
7. 1	1 2. 4 3	2 0. 3	4. 3 7
8. 4	1 0. 5 8	2 1. 7	4. 0 9
9. 3	9. 5 1	2 2. 0	4. 0 3
1 1. 9	7. 4 4	2 4. 0	3. 7 1
1 3. 6	6. 5 1	2 4. 2	3. 6 7
1 4. 0	6. 3 2	2 4. 6	3. 6 2
1 4. 9	5. 9 6	2 5. 3	3. 5 2
1 5. 4	5. 7 4	2 6. 1	3. 4 2
1 5. 9	5. 5 6	2 7. 3	3. 2 6
1 6. 4	5. 4 0	2 7. 9	3. 1 9
1 6. 7	5. 3 0	2 8. 7	3. 1 1
1 7. 0	5. 2 0	2 9. 8	2. 9 9
1 7. 3	5. 1 2	3 0. 9	2. 9 0

30

40

【0 1 1 4】

いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 4 .

50

7、6、1、18、7、24、0、24、2、及び24、6におけるピークから選択される1つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物6のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約4、7、6、1、18、7、24、0、24、2、及び24、6におけるピークから選択される2つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物6のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約4、7、6、1、18、7、24、0、24、2、及び24、6におけるピークから選択される3つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物6のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約4、7、6、1、18、7、24、0、24、2、及び24、6におけるピークから選択される4つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物6のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約4、7、6、1、18、7、24、0、24、2、及び24、6におけるピークから選択される5つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物6のパターン1は、X線粉末回折パターンに、約4、7、6、1、18、7、24、0、24、2、及び24、6におけるピークから選択される6つすべてのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物6のパターン1は、X線粉末回折パターンに、（それぞれ）18、88、14、36、4、73、3、71、3、67、及び3、62のd-間隔（ $\text{Ongstrom} \pm 0.2$ ）に対応する約4、7、6、1、18、7、24、0、24、2、及び24、6におけるピークから選択される6つすべてのピークを有することを特徴とする。

10

【0115】

20

特定の実施形態では、化合物6のパターン1のX線粉末回折パターンは、図13に提供されるXRPDと実質的に同様である。

【0116】

化合物6のパターン1を調製する方法は、以下に記載されている。

【0117】

化合物6のパターン4

いくつかの実施形態では、化合物6のパターン4は、以下の表15に列挙される角度（ 2θ ）から選択される少なくとも1、2、3、4、または5個のX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。

【表15】

30

表15、化合物6のパターン4のXRPDピーク位置

角度/ $^{\circ}$ 2θ	角度/ $^{\circ}$ 2θ	角度/ $^{\circ}$ 2θ
6、4	18、2	24、0
9、7	19、2	24、5
11、6	19、5	25、5
11、9	20、0	26、1
12、7	20、9	26、6
14、0	21、6	27、2
15、6	22、6	28、1
16、7	23、3	29、1

40

【0118】

いくつかの実施形態では、化合物6のパターン4は、以下の角度（ 2θ ）及び対応するd-間隔（ $\text{Ongstrom} \pm 0.2$ ）での回折を有するX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる：

50

【表 16】

表 16. 化合物 6 のパターン 4 の XRPD ピーク位置及び d-間隔

角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム
6.4	13.89	20.9	4.25
9.7	9.08	21.6	4.10
11.6	7.65	22.6	3.93
11.9	7.43	23.3	3.81
12.7	6.97	24.0	3.71
14.0	6.31	24.5	3.62
15.6	5.67	25.5	3.49
16.7	5.31	26.1	3.42
18.1	4.87	26.6	3.35
19.2	4.63	27.2	3.27
19.5	4.55	28.1	3.18
20.0	4.45	29.2	3.06

10

20

【0119】

いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 4 は、X 線粉末回折パターンに、約 6.4、11.9、19.2、26.1、26.6、及び 27.2 におけるピークから選択される 1 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 4 は、X 線粉末回折パターンに、約 6.4、11.9、19.2、26.1、26.6、及び 27.2 におけるピークから選択される 2 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 4 は、X 線粉末回折パターンに、約 6.4、11.9、19.2、26.1、26.6、及び 27.2 におけるピークから選択される 3 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 4 は、X 線粉末回折パターンに、約 6.4、11.9、19.2、26.1、26.6、及び 27.2 におけるピークから選択される 4 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 4 は、X 線粉末回折パターンに、約 6.4、11.9、19.2、26.1、26.6、及び 27.2 におけるピークから選択される 5 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 4 は、X 線粉末回折パターンに、約 6.4、11.9、19.2、26.1、26.6、及び 27.2 におけるピークから選択される 6 つすべてのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 4 は、X 線粉末回折パターンに、（それぞれ）13.89、7.43、4.63、3.42、3.35、及び 3.27 の d-間隔（オングストローム ± 0.2）に対応する約 6.4、11.9、19.2、26.1、26.6、及び 27.2 におけるピークから選択される 6 つすべてのピークを有することを特徴とする。

30

40

【0120】

特定の実施形態では、X 線粉末回折パターンは、図 15 に提供される XRPD と実質的に同様である。

【0121】

化合物 6 のパターン 4 を調製する方法は、以下に記載されている。

【0122】

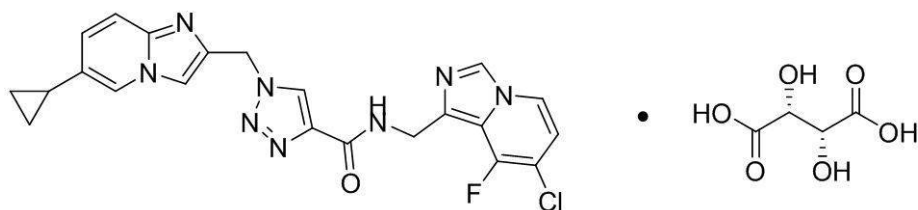
7. 化合物 7（L-酒石酸 × 化合物 1）

一実施形態によれば、本発明は、化合物 1 と L-酒石酸を含む化学種である化合物 7 を

50

提供する：

【化 7】



化合物 7

10

【0123】

一実施形態では、化合物 7 の固体形態は、約 1 : 1 である（化合物 1）：（L-酒石酸）の化学量論比を有する。

【0124】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない化合物 7 を提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、化合物が著しい量の異物を含まないことを意味する。そのような異物には、過剰な L-酒石酸、過剰な化合物 1、残留溶媒、または化合物 7 の調製、及び／または単離により生じ得る任意の他の不純物が含まれ得る。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の化合物 7 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の化合物 7 が存在する。

20

【0125】

一実施形態によれば、化合物 7 は、少なくとも約 97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5、または 99.8 重量パーセントの量で存在し、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物 7 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 3.0 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物、特定の実施形態では、約 1.5 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含む。他の実施形態では、化合物 7 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 1.0 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、約 0.6 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、特定の実施形態では、約 0.5 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物を含む。

30

【0126】

化合物 7 について示される構造はまた、化合物 7 のすべての互変異性形態を含むことを意味する。さらに、本明細書において記載される構造は、1 個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C - 濃縮炭素による炭素の置き換えを除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0127】

化合物 7 は、さまざまな固体形態で存在できることが見出された。例示的なそのような形態には、本明細書に記載のものなどの多形体が含まれる。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、化合物 7 は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物 7 は非晶質であり、結晶性化合物 7 を実質的に含まない。

【0129】

特定の実施形態では、化合物 7 は、結晶性固体である。他の実施形態では、化合物 7 は結晶性固体であり、非晶質化合物 7 を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「非晶質化合物 7 を実質的に含まない」という用語は、化合物が著しい量の非晶質化合物 7 を含まないことを意味する。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の結晶性化合物

50

物 7 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量 % の結晶性化合物 7 が存在する。

【0130】

化合物 7 は、少なくとも 1 つの多形体で存在し得ることが見出された。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 1 と呼ばれる化合物 7 の多形体を提供する。

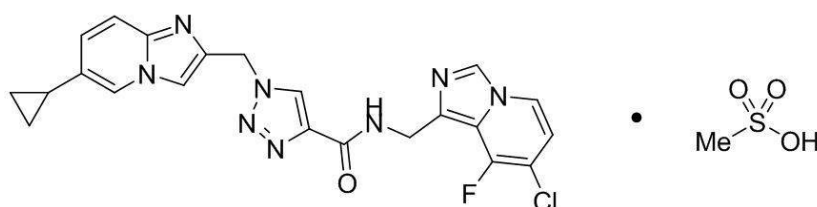
【0131】

8. 化合物 8 (メタンスルホン酸 × 化合物 1)

一実施形態によれば、本発明は、化合物 1 とメタンスルホン酸を含む化学種である化合物 8 を提供する：

【化 8】

10



化合物 8

20

【0132】

一実施形態では、化合物 8 の固体形態は、約 1 : 1 である (化合物 1) : (メタンスルホン酸) の化学量論比を有する。

【0133】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない化合物 8 を提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、化合物が著しい量の異物を含まないことを意味する。そのような異物には、過剰なメタンスルホン酸、過剰な化合物 1、残留溶媒、または化合物 8 の調製、及び／または単離により生じ得る任意の他の不純物が含まれ得る。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量 % の化合物 8 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量 % の化合物 8 が存在する。

30

【0134】

一実施形態によれば、化合物 8 は、少なくとも約 97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5、または 99.8 重量パーセントの量で存在し、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物 8 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 3.0 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物、特定の実施形態では、約 1.5 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含む。他の実施形態では、化合物 8 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 1.0 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、約 0.6 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、特定の実施形態では、約 0.5 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物を含む。

40

【0135】

化合物 8 について示される構造はまた、化合物 8 のすべての互変異性形態を含むことを意味する。さらに、本明細書において記載される構造は、1 個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置き換えを除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0136】

化合物 8 は、さまざまな固体形態で存在できることが見出された。例示的なそのような形態には、本明細書に記載のものなどの多形体が含まれる。

50

【0137】

いくつかの実施形態では、化合物 8 は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物 8 は非晶質であり、結晶性化合物 8 を実質的に含まない。

【0138】

特定の実施形態では、化合物 8 は、結晶性固体である。他の実施形態では、化合物 8 は結晶性固体であり、非晶質化合物 8 を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「非晶質化合物 8 を実質的に含まない」という用語は、化合物が著しい量の非晶質化合物 8 を含まないことを意味する。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の結晶性化合物 8 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の結晶性化合物 8 が存在する。

10

【0139】

化合物 8 は、少なくとも 1 つの多形体で存在し得ることが見出された。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 1 と呼ばれる化合物 8 の多形体を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 2 と呼ばれる化合物 8 の多形体を提供する。実施形態では、本発明は、本明細書においてパターン 3 と呼ばれる化合物 8 の多形体を提供する。

【0140】

9. 化合物 9 (フマル酸×化合物 1)

一実施形態によれば、本発明は、化合物 1 とフマル酸を含む化学種である化合物 9 を提供する：

20

【化 9】



化合物 9

30

【0141】

一実施形態では、化合物 9 の固体形態は、約 1 : 1 である (化合物 1) : (フマル酸) の化学量論比を有する。

【0142】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない化合物 9 を提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、化合物が著しい量の異物を含まないことを意味する。そのような異物には、過剰なフマル酸、過剰な化合物 1、残留溶媒、または化合物 9 の調製、及び／または単離により生じ得る任意の他の不純物が含まれ得る。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の化合物 9 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の化合物 9 が存在する。

40

【0143】

一実施形態によれば、化合物 9 は、少なくとも約 97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5、または 99.8 重量パーセントの量で存在し、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物 9 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 3.0 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物、特定の実施形態では、約 1.5 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含む。他の実施形態では、化合物 9 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 1.0 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、約 0.6 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、特定の実施形態では、約 0.5 以下の HPLC 面積パーセント

50

のいずれかの単一不純物を含む。

【0144】

化合物9について示される構造はまた、化合物9のすべての互変異性形態を含むことを意味する。さらに、本明細書において記載される構造は、1個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置き換えを除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0145】

化合物9は、さまざまな固体形態で存在できることが見出された。例示的なそのような形態には、本明細書に記載のものなどの多形体が含まれる。

10

【0146】

いくつかの実施形態では、化合物9は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物9は非晶質であり、結晶性化合物9を実質的に含まない。

【0147】

特定の実施形態では、化合物9は、結晶性固体である。他の実施形態では、化合物9は結晶性固体であり、非晶質化合物9を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「非晶質化合物9を実質的に含まない」という用語は、化合物が著しい量の非晶質化合物9を含まないことを意味する。特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶性化合物9が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶性化合物9が存在する。

20

【0148】

化合物9は、少なくとも1つの多形体で存在し得ることが見出された。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン1と呼ばれる化合物9の多形体を提供する。

【0149】

化合物9のパターン1

いくつかの実施形態では、化合物9のパターン1は、以下の表17に列挙される角度（ 2θ ）から選択される少なくとも1、2、3、4、または5個のX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。

【表17】

表17. 化合物9のパターン1のXRPDピーク位置

30

角度/ $^{\circ}$ 2θ	角度/ $^{\circ}$ 2θ	角度/ $^{\circ}$ 2θ
6.1	18.1	25.3
8.0	18.4	26.1
10.2	19.3	26.5
10.8	20.4	26.9
11.2	20.9	27.4
11.5	21.2	27.9
12.2	21.7	28.8
12.7	22.5	29.6
16.5	23.0	30.9
17.3	23.8	28.4
17.5	24.5	

40

【0150】

いくつかの実施形態では、化合物9のパターン1は、以下の角度（ 2θ ）及び対応するd-間隔（オングストローム ± 0.2 ）での回折を有するX線粉末回折（X

50

R P D) パターンによって特徴づけられる：

【表 18】

表 18. 化合物 9 のパターン 1 の X R P D ピーク位置及び d - 間隔

角度/° 2 θ	d - 間隔/オン グストローム	角度/° 2 θ	d - 間隔/オン グストローム
6. 1	14. 40	21. 2	4. 19
8. 0	11. 06	21. 7	4. 09
10. 2	8. 66	22. 5	3. 95
10. 8	8. 19	23. 0	3. 86
11. 2	7. 89	23. 8	3. 74
11. 5	7. 67	24. 5	3. 63
12. 2	7. 23	25. 3	3. 52
12. 7	6. 96	26. 1	3. 41
16. 5	5. 38	26. 5	3. 36
17. 3	5. 12	26. 9	3. 32
17. 5	5. 07	27. 4	3. 26
18. 1	4. 89	27. 9	3. 20
18. 4	4. 81	28. 8	3. 10
19. 3	4. 59	29. 6	3. 01
20. 4	4. 34	30. 9	2. 89
20. 9	4. 25	28. 4	3. 14

10

20

30

40

50

【0151】

いくつかの実施形態では、化合物 9 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 におけるピークから選択される 1 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 9 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 におけるピークから選択される 2 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 9 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 におけるピークから選択される 3 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 9 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 におけるピークから選択される 4 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 9 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 におけるピークから選択される 5 つ以上のピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 9 のパターン 1 は、X 線粉末回折パターンに、約 6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 におけるピークから選択される 6 つすべてのピークを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、化合物 6 のパターン 4 は、X 線粉末回折パターンに、(それぞれ) 14. 4、8. 19、6. 96、4. 34、3. 52、及び 3. 36 の d - 間隔 (オングストローム ± 0. 2) に対応する約 6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 におけるピークから選択される 6 つすべてのピークを有することを特徴とする。

【0152】

特定の実施形態では、化合物 9 のパターン 1 の X 線粉末回折パターンは、図 19 に提供される XRPD と実質的に同様である。

【0153】

化合物 9 のパターン 1 を調製する方法は、以下に記載されている。

【0154】

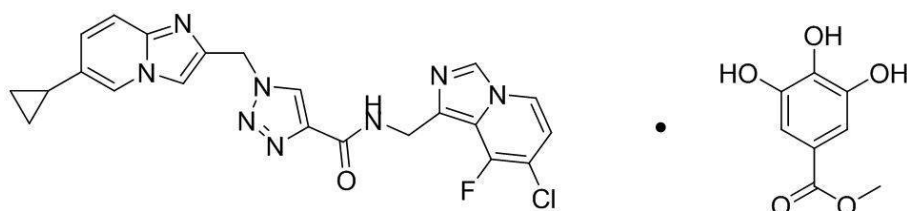
III. 共結晶形態

10. 化合物 10 (没食子酸メチル×化合物 1)

一実施形態によれば、本発明は、化合物 1 と没食子酸メチルを含む化学種である化合物 10 を提供する：

【化 10】

10



化合物 10

20

【0155】

一実施形態では、化合物 10 の固体形態は、約 1 : 1 である (化合物 1) : (没食子酸メチル) の化学量論比を有する。

【0156】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない化合物 10 を提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、化合物が著しい量の異物を含まないことを意味する。そのような異物には、過剰な没食子酸メチル、過剰な化合物 1、残留溶媒、または化合物 10 の調製、及び／または単離により生じ得る任意の他の不純物が含まれ得る。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の化合物 10 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の化合物 10 が存在する。

30

【0157】

一実施形態によれば、化合物 10 は、少なくとも約 97.0、97.5、98.0、98.5、99.0、99.5、または 99.8 重量パーセントの量で存在し、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物 10 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 3.0 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物、特定の実施形態では、約 1.5 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含む。他の実施形態では、化合物 10 は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 1.0 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、約 0.6 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、特定の実施形態では、約 0.5 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物を含む。

40

【0158】

化合物 10 について示される構造はまた、化合物 10 のすべての互変異性形態を含むことを意味する。さらに、本明細書において記載される構造は、1 個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置き換えを除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0159】

化合物 10 は、さまざまな固体形態で存在できることが見出された。例示的なそのような形態には、本明細書に記載のものなどの多形体が含まれる。

50

【0160】

いくつかの実施形態では、化合物10は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物10は非晶質であり、結晶性化合物10を実質的に含まない。

【0161】

特定の実施形態では、化合物10は、結晶性固体である。他の実施形態では、化合物10は結晶性固体であり、非晶質化合物10を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「非晶質化合物10を実質的に含まない」という用語は、化合物が著しい量の非晶質化合物10を含まないことを意味する。特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の結晶性化合物10が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約99重量%の結晶性化合物10が存在する。

10

【0162】

化合物10は、少なくとも1つの多形体で存在し得ることが見出された。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン1と呼ばれる化合物10の多形体を提供する。

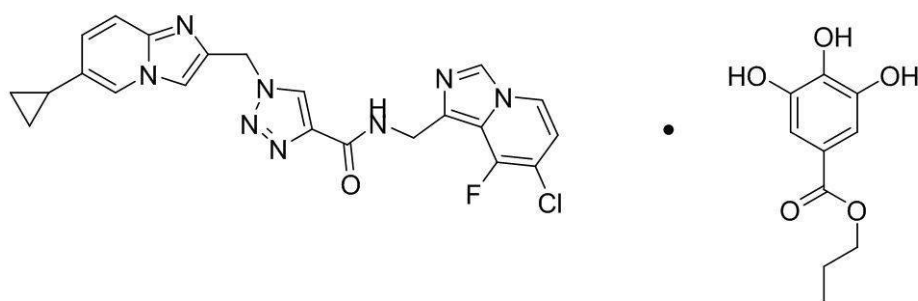
【0163】

11. 化合物11（没食子酸プロピル×化合物1）

一実施形態によれば、本発明は、化合物1と没食子酸プロピルを含む化学種である化合物11を提供する：

【化11】

20



化合物11

30

【0164】

一実施形態では、化合物11の固体形態は、約1：1である（化合物1）：（没食子酸プロピル）の化学量論比を有する。

【0165】

いくつかの実施形態では、本発明は、不純物を実質的に含まない化合物11を提供する。本明細書で使用される場合、「実質的に不純物を含まない」という用語は、化合物が著しい量の異物を含まないことを意味する。そのような異物には、過剰な没食子酸プロピル、過剰な化合物1、残留溶媒、または化合物11の調製、及び／または単離により生じ得る任意の他の不純物が含まれ得る。特定の実施形態では、少なくとも約95重量%の化合物11が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約99重量%の化合物11が存在する。

40

【0166】

一実施形態によれば、化合物11は、少なくとも約97、97.5、98.0、98.5、99、99.5、99.8重量パーセントの量で存在し、パーセンテージは組成物の総重量に基づく。別の実施形態によれば、化合物11は、HPLCクロマトグラムの全面積に対して、約3.0以下のHPLC面積パーセントの全有機不純物、特定の実施形態では、約1.5以下のHPLC面積パーセントの全有機不純物を含む。他の実施形態では、化合物11は、HPLCクロマトグラムの全面積に対して、約1.0以下のHPLC面

50

積パーセントのいずれかの単一不純物、約 0.6 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物、特定の実施形態では、約 0.5 以下の HPLC 面積パーセントのいずれかの単一不純物を含む。

【0167】

化合物 11 について示される構造はまた、化合物 11 のすべての互変異性形態を含むことを意味する。さらに、本明細書において記載される構造は、1 個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C — もしくは ^{14}C — 濃縮炭素による炭素の置き換えを除き、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0168】

化合物 11 は、さまざまな固体形態で存在できることが見出された。例示的なそのような形態には、本明細書に記載のものなどの多形体が含まれる。

【0169】

特定の実施形態では、化合物 11 は、結晶性固体である。他の実施形態では、化合物 11 は結晶性固体であり、非晶質化合物 11 を実質的に含まない。本明細書で使用される場合、「非晶質化合物 11 を実質的に含まない」という用語は、化合物が著しい量の非晶質化合物 11 を含まないことを意味する。特定の実施形態では、少なくとも約 95 重量%の結晶性化合物 11 が存在する。本発明のさらに他の実施形態では、少なくとも約 99 重量%の結晶性化合物 11 が存在する。

【0170】

化合物 11 は、少なくとも 1 つの多形体で存在し得ることが見出された。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書でパターン 1 と呼ばれる化合物 11 の多形体を提供する。

【0171】

いくつかの実施形態では、化合物 11 は、非晶質である。いくつかの実施形態では、化合物 11 は非晶質であり、結晶性化合物 11 を実質的に含まない。

【0172】

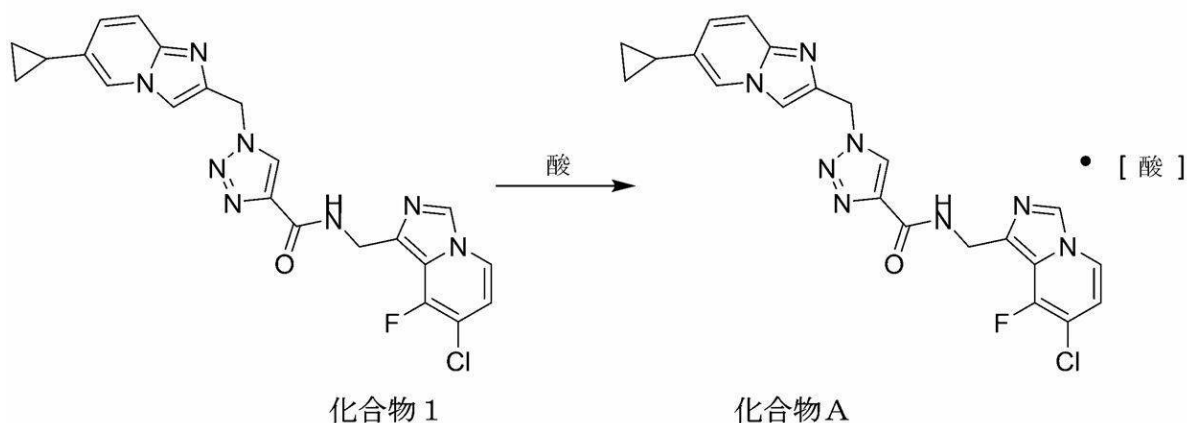
化合物を提供する一般的な方法

化合物 1 は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、' 129 公開に詳細に記載されている方法に従って調製される。

【0173】

式が、とりわけ、化合物 2～9 を含む一般式 A の酸付加化合物、及び／またはそれらの特定の形態は、以下の一般的なスキームに従って、化合物 1 から調製される。

【化 12】



【0174】

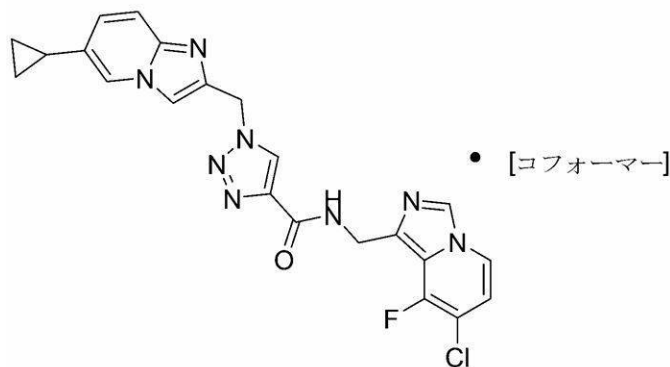
このスキームにおいて、「酸」は、例えば、本明細書に記載のコフォーマーのいずれかを表す。例えば、化合物 2～9 のそれぞれ、及びそれらの形態は、化合物 1 を適切な酸と組み合わせて生成物の化合物を形成することにより、化合物 1 から調製される。したがって、本発明の別の態様は、化合物 1 を適切な酸と組み合わせて生成物の化合物を形成することにより、化合物 2～9 及びその形態を調製する方法を提供する。

【0175】

上記で一般的に記載したように、いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 A を調製する方法であって：

【化 13】

10

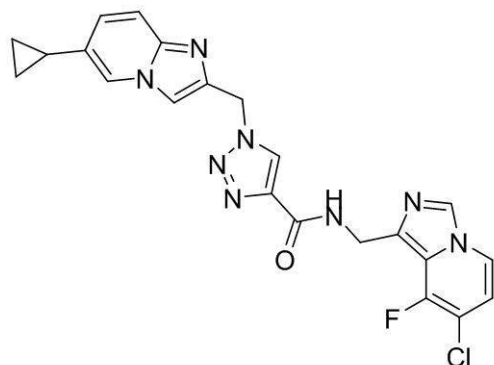


化合物 A

20

【化 14】

化合物 1 :



化合物 1

30

を、化合物 A を形成するのに適した条件下で、適切なコフォーマー（例えば、適切な酸）及び任意選択で適切な溶媒と組み合わせるステップを含む、方法を提供する。

40

【0176】

いくつかの実施形態では、化合物 1 は、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、L-リンゴ酸、リン酸、ゲンチシン酸、サリチル酸、L-酒石酸、フマル酸、クエン酸、4-アミノサリチル酸、L-マレイン酸、安息香酸、コハク酸、ニコチン酸、ソルビン酸、没食子酸メチル、没食子酸プロピルから選択されるコフォーマーで処理される。

【0177】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーは塩酸である。

【0178】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーは硫酸である。

50

【0179】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはp-トルエンスルホン酸である。

【0180】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはメタンスルホン酸である。

【0181】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはシュウ酸である。

【0182】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはL-リンゴ酸である。

【0183】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはリン酸である。

10

【0184】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはゲンチジン酸である。

【0185】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはサリチル酸である。

【0186】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはL-酒石酸である。

【0187】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはフマル酸である。

【0188】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはクエン酸である。

20

【0189】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーは4-アミノサリチル酸である。

【0190】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはマレイン酸である。

【0191】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーは安息香酸である。

【0192】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはコハク酸である。

【0193】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはニコチン酸である。

30

【0194】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーはソルビン酸である。

【0195】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーは没食子酸メチルである。

【0196】

いくつかの実施形態では、適切なコフォーマーは没食子酸プロピルである。

【0197】

適切な溶媒は、化合物1及び／または酸がその中で可溶性であるか、または少なくとも部分的に可溶性である、任意の溶媒系（例えば、1つの溶媒または溶媒の混合物）であり得る。

40

【0198】

本発明に有用な適切な溶媒の例としては、プロトン性溶媒、非プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、またはそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、適切な溶媒としては、エーテル、エステル、アルコール、ケトン、またはそれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は1つ以上の有機アルコールである。いくつかの実施形態では、溶媒は塩素化されている。いくつかの実施形態では、溶媒は芳香族溶媒である。

【0199】

特定の実施形態では、適切な溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（THF）、またはアセトンであり

50

、前記溶媒は無水であるか、または水もしくはジクロロメタン（DCM）と組み合わせたものである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒としては、*n*-ヘプタン、酢酸エチル、メチルエチルケトン（MEK）、*tert*-ブチルメチルエーテル（TBME）、酢酸イソプロピル（IPAC）、メチルイソブチルケトン（MIBK）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAC）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、トルエン、トリフルオロトルエン、アニソール、クロロベンゼン、クメン、または*N*-メチルピロリドン（NMP）が挙げられる。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はアセトンである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はメタノールである。いくつかの実施形態では、溶媒は、酢酸エチルである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、前記溶媒の組み合わせである。

10

【0200】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態を調製する方法であって、溶媒を除去するステップと、溶媒を添加するステップのうちの1つ以上を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、添加される溶媒は、除去される溶媒と同じである。いくつかの実施形態では、添加される溶媒は、除去される溶媒とは異なる。溶媒除去の手段は、合成及び化学の技術分野で知られており、本明細書及び例示に記載されているもののいずれかを含むが、これらに限定されない。

【0201】

いくつかの実施形態では、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態を調製する方法は、調製物を加熱するステップまたは冷却するステップのうちの1つ以上を含む。

20

【0202】

いくつかの実施形態では、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態を調製する方法は、調製物を攪拌するステップまたは調製物を攪拌するステップのうちの1つ以上を含む。

【0203】

いくつかの実施形態では、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態を調製する方法は、適切なコフォーマーを化合物1の溶液またはスラリーに添加するステップを含む。

【0204】

いくつかの実施形態では、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態を調製する方法は、適切な酸を化合物1の溶液またはスラリーに添加するステップを含む。

【0205】

いくつかの実施形態では、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態を調製する方法は、加熱するステップを含む。

30

【0206】

特定の実施形態では、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態が混合物から沈殿する。別の実施形態では、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態が混合物から結晶化する。他の態様において、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態は、溶液の種晶添加（すなわち、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態の結晶を溶液に添加する）に続いて、溶液から結晶化する。

【0207】

化合物1または化合物Aの遊離塩基形態は、反応混合物から沈殿し得るか、または蒸発、蒸留、濾過（例えば、ナノ濾過、限外濾過）、逆浸透、吸収及び反応などの方法による溶媒の一部またはすべての除去によって、または、例えばヘプタン、クメン、トルエン、及びTBMEなどであるがこれらに限定されない適切な貧溶媒を添加することによって、冷却することによって、またはこれらの方法の異なる組み合わせによって生成され得る。

40

【0208】

上記で一般的に説明したように、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態は、任意選択で単離される。化合物1または化合物Aの遊離塩基形態は、当業者に知られている任意の適切な物理的手段によって単離され得ることが理解される。特定の実施形態では、化合物1または化合物Aの沈殿した固体遊離塩基形態は、濾過によって上清から分離される。他の実施形態では、化合物1または化合物Aの沈殿した固体遊離塩基形態は、上清をデカン

50

トすることによって上清から分離される。

【0209】

特定の実施形態では、化合物1または化合物Aの遊離塩基形態は、濾過によって上清から分離される。

【0210】

特定の実施形態では、化合物1または化合物Aの単離された遊離塩基形態を空气中で乾燥させる。他の実施形態では、化合物1または化合物Aの単離された遊離塩基形態は、減圧下で、任意選択で高温で乾燥される。

【0211】

使用方法

特定の実施形態では、本発明の化合物（例えば、化合物1～11のいずれか）は、医薬で使用するためのものである。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、セリンプロテアーゼチモージェン阻害剤として有用である。特定の実施形態では、本発明の化合物は、血漿カリクレイン（pK_al）の選択的阻害剤である。いくつかの実施形態では、本発明は、pK_al活性を低下させる方法を提供する。そのような方法は、pK_alを提供された化合物の有効量と接触させることを含む。したがって、本発明はさらに、pK_alを本発明の化合物と接触させることによってpK_al活性を阻害する方法を提供する。

【0212】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、pK_al活性を阻害する（すなわち、減少させる）ことによって軽減され得る疾患及び障害の治療に有用である。「疾患」とは、疾患または疾患の症状を意味する。したがって、本発明は、それを必要とする対象においてpK_al媒介障害を治療する方法を提供する。そのような方法は、治療有効量の提供される化合物を対象に投与することを含む。

【0213】

例示的なpK_al媒介障害としては、浮腫が挙げられ、これは、小血管が漏れやすくなり、周辺組織に体液を放出した際の炎症または傷害に起因する、対象の全身またはその一部における腫脹を指す。いくつかの実施例では、浮腫は、遺伝性血管浮腫（HAE）である。他の例では、浮腫は、眼で発生する（例えば、糖尿病性黄斑浮腫（DME））。本開示は、pK_alの活性を阻害する方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、本明細書に記載の化合物のいずれかを試料、例えば、生体試料中のpK_al分子と接触させることによるインビトロでpK_alの活性を阻害する方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、治療を必要とする対象に本明細書に記載の化合物のいずれかの有効量を適切な経路により送達することによるインビボでpK_alの活性を阻害する方法を提供する。

【0214】

特定の実施形態では、提供される方法は、それを必要とする対象（例えば、浮腫を有するヒト患者などの対象）に、本明細書に記載の化合物のいずれかを投与することを含む。特定の実施形態では、方法は、式1～11の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、式1～11の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0215】

特定の実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかにより治療される対象は、浮腫、例えば、HAEまたはDMEを有するか、有すると疑われるか、またはそのリスクがあるヒト患者である。浮腫を有する対象は、日常的な医学的検査、例えば、臨床検査により同定され得る。浮腫を有すると疑われる対象は、疾患／障害の1つ以上の症状を示し得る。浮腫のリスクがある対象は、疾患に関連するリスク因子のうちの1つ以上、例えば、HAEについてC1阻害剤（C1-INH）の欠乏を有する対象であり得る。

【0216】

特定の実施形態では、HAE発作に罹患しているヒト患者におけるHAEの1つ以上の症状を軽減する方法が本明細書において提供される。そのような患者は、日常的な医学的手順により同定され得る。提供される化合物のうちの1種以上の有効量が、適切な経路、

10

20

30

40

50

例えば、本明細書に記載されるものによりヒト患者に投与され得る。本明細書に記載の化合物は、単独で使用され得るか、または他の抗HAE薬剤、例えば、C1エステラーゼインヒビター（例えば、Cinryze（登録商標）もしくはBerinert（登録商標））、pKa阻害剤（例えば、エカランチドもしくはラナデルマブ）、またはブラジキニンB2受容体アンタゴニスト（例えば、Firazyr（登録商標））と組み合わせて使用され得る。

【0217】

他の実施形態では、鎮静期にあるヒトHAE患者のHAE発作のリスクを低減する方法が本明細書において提供される。そのような患者は、HAE発作の病歴を含むさまざまな因子に基づいて同定され得る。化合物のうちの1種以上の有効量が、適切な経路、例えば、

10

【0218】

さらなる他の実施形態では、本明細書に記載の化合物のうちの1種以上を用いたHAE発作のリスクを有するヒト患者におけるHAEの予防的治療が、本明細書において提供される。そのような予防的治療に適した患者は、HAE発作の病歴を有するヒト対象（例えば、1か月当たり2回を超える発作を経験しているヒト対象）であり得る。代替的に、予防的治療に適した患者は、HAE発作歴を有しないが、HAEの1つ以上のリスク因子（例えば、家族歴、C1-INH遺伝子の遺伝的欠陥など）を有するヒト対象であり得る。そのような予防的治療は、本明細書に記載の化合物を唯一の活性剤として含み得るか、または追加の抗HAE剤、例えば、本明細書に記載されるものを含み得る。

20

【0219】

特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト患者）の眼における浮腫を予防または低減するための方法が、本明細書において提供される。いくつかの実施例では、ヒト患者は、糖尿病性黄斑浮腫（DME）を有するか、有する疑いがあるか、またはそのリスクがある糖尿病患者である。DMEは、黄斑内の血管からの体液の漏出に起因する、糖尿病における網膜層の腫脹、新血管新生、血管漏出、及び網膜肥厚によって特徴づけられる増殖型の糖尿病網膜症である。この方法を実施する特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物のうちの1種以上またはその薬学的に許容される塩の有効量が、治療を必要とする対象の眼に送達され得る。例えば、化合物は、眼内注射剤または硝子体内注射によって送達され得る。対象は、本明細書に記載される化合物を、唯一の活性剤として、またはDMEの別の治療と組み合わせてのいずれかで治療され得る。DMEの治療の非限定的な例としては、レーザー光凝固術、ステロイド、VEGF経路標的化薬剤（例えば、Lucentis（登録商標）（ラニビズマブ）またはEylea（登録商標）（アフリベルセプト））、及び／または抗PDGF剤が挙げられる。

30

【0220】

特定の実施形態では、本明細書において開示される方法は、式1～11の化合物の有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、有効量は、治療有効量である。いくつかの実施形態では、有効量は、予防有効量である。

40

【0221】

特定の実施形態では、治療される対象は、動物である。動物は、いずれの性別のものであってもよく、いずれの発生段階であってもよい。特定の実施形態では、対象は、哺乳動物である。特定の実施形態では、治療される対象は、ヒトである。特定の実施形態では、対象は、飼育動物、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギである。特定の実施形態では、対象は、伴侶動物、例えば、イヌまたはネコである。特定の実施形態では、対象は、家畜動物、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギである。

50

特定の実施形態では、対象は、動物園の動物である。別の実施形態では、対象は、研究動物、例えば、げっ歯動物（例えば、マウス、ラット）、イヌ、ブタ、または非ヒト霊長類である。特定の実施形態では、動物は、遺伝子操作された動物である。特定の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物である。

【0222】

本明細書において記載される特定の方法は、1種以上の追加の医薬品（複数可）を、本明細書に記載の化合物と組み合わせて投与することを含み得る。追加の医薬品（複数可）は、式1～11の化合物と同時に、または式1～11の化合物と異なる時間に投与され得る。例えば、式1～11の化合物と任意の追加の医薬品（複数可）は、同一の投与スケジュールまたは異なる投与スケジュールであり得る。式1～11の化合物のすべてのまたは一部の用量は、追加の医薬品のすべてもしくは一部の用量の前に、追加の医薬品のすべてもしくは一部の用量の後に、追加の医薬品の投与スケジュール内で、またはそれらの組み合わせで投与され得る。式1～11の化合物と追加の医薬品の投与タイミングは、追加の医薬品によって異なり得る。

10

【0223】

特定の実施形態では、追加の医薬品は、浮腫、例えば、HAEまたはDMEの治療において有用な薬剤を含む。そのような薬剤の例は、本明細書において提供される。

【0224】

アッセイ

有用なpKa阻害剤を開発するために、pKa活性を低下させることができる候補阻害剤をインビトロで同定することができる。阻害剤化合物の活性は、当該技術分野で知られている方法及び／または本明細書に提示されたそれらの方法を利用してアッセイすることができる。

20

【0225】

医薬組成物

別の態様では、本発明は、本明細書に記載の化合物のいずれか（例えば、式1～11の化合物のうちのいずれか）、または薬学的に許容される賦形剤（例えば、担体）と組み合わされた本明細書に記載の化合物のいずれか（例えば、式1～11の化合物のうちのいずれか）を含む医薬組成物を提供する。

【0226】

医薬組成物は、本明細書において開示されるインヒビターの光学異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩を含む。

30

【0227】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、医薬品賦形剤、例えば、活性剤と有害な反応を起こさない、経腸または非経口適用に適した、薬学的、生理学的に許容される有機または無機の担体物質を指す。適切な薬学的に許容される担体としては、水、塩溶液（例えば、リンガー液）、アルコール、油、脂質、ゼラチン、及びラクトース、アミロース、またはデンプンなどの炭水化物、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ならびにポリビニルピロリジンが挙げられる。そのような製剤は滅菌され得、必要に応じて、補助剤、例えば、本発明の化合物と有害な反応を起こさない滑沢剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、着色剤、及び／または芳香剤などと混合され得る。

40

【0228】

本発明の化合物は、単独で投与され得るか、または共投与され得る。共投与は、化合物を、個別にまたは組み合わせて（2種以上の化合物）、同時または逐次的に投与することを含むことを意味する。また製剤は、必要に応じて、（例えば代謝分解を低減するために）他の作用物質と組み合わされ得る。

【0229】

製剤

本発明の化合物は、多種多様な経口、非経口、及び局所の剤形で調製され得、投与され

50

得る。したがって、本発明の化合物は、注射によって（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、または腹腔内に）投与され得る。また、本明細書に記載の化合物は、吸入によって、例えば、鼻腔内に投与され得る。さらに、本発明の化合物は、経皮的に投与され得る。複数の投与経路（例えば、筋肉内、経口、経皮）が、本発明の化合物を投与するために使用され得ることも想定される。したがって、本発明は、薬学的に許容される担体または賦形剤と１種以上の本発明の化合物を含む医薬組成物も提供する。

【０２３０】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容される担体は、固体または液体であり得る。固形製剤としては、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、または封入物質としても機能し得る１種以上の物質であり得る。

10

【０２３１】

粉末では、担体は、微粉化された活性成分との混合物中の微粉化固体である。錠剤では、活性成分は、必要な結合特性を有する担体と適切な比率で混合され、所望の形状及びサイズに圧縮される。

【０２３２】

粉末及び錠剤は、好ましくは５％～７０％の活性化合物を含有する。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどである。「製剤」という用語は、活性成分が他の担体とともに、または他の担体を含まずに、担体によって囲まれており、これにより担体が活性成分と会合しているカプセルを提供する担体としての封入物質との活性化合物の製剤が含まれることを意図する。同様に、カシェ剤及びロゼンジが挙げられる。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ剤、及びロゼンジは、経口投与に適した固体剤形として使用され得る。

20

【０２３３】

坐剤を調製するために、低融点ワックス、例えば脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物が最初に融解され、活性成分は攪拌などによりその中に均一に分散される。次いで、溶融した均質な混合物は、簡便なサイズの型中に注がれて、放冷され、これにより固化される。

30

【０２３４】

液体形態の製剤としては、溶液、懸濁液、及びエマルション、例えば、水または水／プロピレングリコール溶液が挙げられる。非経口注射剤の場合、液体製剤は、ポリエチレングリコール水溶液の液剤に製剤化され得る。

【０２３５】

非経口適用が必要とされるか、または望ましい場合、本発明の化合物に特に適した混合物は、注射可能な滅菌溶液、好ましくは油性または水性の溶液、及び懸濁液、エマルション、または坐剤が含まれる挿入物である。特に、非経口適用のための担体としては、デキストロースの水溶液、生理食塩水、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ピーナッツ油、ゴマ油、ポリオキシエチレンブロックポリマーなどが挙げられる。アンプルは、簡便な単位投与量である。また本発明の化合物は、リポソームに組み込まれ得るか、または経皮ポンプもしくはパッチを介して投与され得る。本発明に使用するのに適した医薬混合物としては、例えば、Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) 及びWO96/05309に記載されるものが挙げられる。

40

【０２３６】

経口使用に適した水溶液は、活性成分を水に溶解させ、所望される場合、適切な着色剤、香料、安定剤、及び増粘剤を添加することにより調製され得る。経口使用に適した水性懸濁液は、微粉化された活性成分を粘性物質、例えば、天然または合成のガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁剤とと

50

もに水中に分散させることにより作製され得る。

【0237】

使用する直前に経口投与用の液体形態製剤に変換されることを意図する固体形態製剤も含まれる。そのような液体形態としては、溶液、懸濁液、及びエマルションが挙げられる。これらの製剤は、活性成分に加えて、着色剤、香味料、安定剤、緩衝剤、人工及び天然の甘味料、分散剤、増粘剤、溶解剤などを含有し得る。

【0238】

医薬製剤は、好ましくは単位剤形である。そのような形態において、製剤は、活性成分を適切な量で含有する単位用量に細分割される。単位剤形は、包装された製剤であり得、包装品は個別の量の製剤、例えば、包装された錠剤、カプセル、及びバイアルまたはアン

10

ブル中の粉末を含有する。あるいは、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ剤、またはロ

ゼンジそのものであってもよく、またはそれは、パッケージ形態にある適切な数の任意のこのようなものであってもよい。

【0239】

単位用量製剤中の活性成分の量は、活性成分の特定の用途及び効力に応じて変更または調整され得る。組成物は、必要に応じて、他の適合可能な治療剤も含有し得る。

【実施例】

【0240】

以下の実施例は本発明の特定の実施形態を例示し、本発明の範囲を限定することは意味しない。

20

【0241】

一般的な実験

略語

¹ H	NMR	プロトン核磁気共鳴
API		活性医薬成分
ASR		分析サービスレポート
ca.		約
CCD		電荷結合検出器
DCM		ジクロロメタン
DMSO		ジメチルスルホキシド
DSC		示差走査熱量測定
DVS		動的蒸気吸着
eq		当量
EtOH		エタノール
GVS		重量蒸気吸着
H ₂ O		水
HPLC		高速液体クロマトグラフィー
IC		イオンクロマトグラフィー
ID		識別
IDR		固有溶解速度
IP		知的財産
IPA		2-プロパノール
IPAC		酢酸イソプロピル
KF		カールフィッシャー
MDSC		変調示差走査熱量測定
MeCN		アセトニトリル
MEK		メチルエチルケトン
MeOH		メタノール
MI BK		メチルイソブチルケトン
MSZW		準安定領域幅

30

40

50

N / A	非適用
NMP	N-メチルピロリドン
NMR	核磁気共鳴
PLM	偏光顕微鏡
相対湿度	相対湿度
RM	反応混合物
RT	室温
SCXRD	単結晶X線回折
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
t-BuOH	tert-ブタノール
TFA	トリフルオロ酢酸
TGA	熱重量分析
THF	テトラヒドロフラン
UV	紫外
VH-XRPD	可変湿度X線粉末回折
vol	体積
VT-XRPD	可変温度X線粉末回折
XRPD	X線粉末回折

10

20

30

40

50

【0242】

装置及び方法

A. X線粉末回折 (XRPD)

XRPD回折には、次のX線粉末回折計を使用した。使用したパラメーターを表19に列挙する。別段の記載がない限り、本明細書に開示される2-シータ(2θ)値は、表19に記載されているパラメーターでBruker AXS D8 Advanceを使用して取得された。

【表 19】

表 19. XRPDパラメーター

機器	パラメーター
Br u k e r A X S C 2 G A D D S	• Cu Kα線 (40 kV、40 mA) • 角度範囲：1.5～32.5° 2θ • 総収集時間：2分
Br u k e r A X S D 8 A d v a n c e	• Cu Kα線 (40 kV、40 mA) • 角度範囲：2～42° 2θ • ステップサイズ：0.05° 2θ • 収集時間：0.5秒/ステップ (合計収集時間：6.40分)
P A N a l y t i c a l E m p y r e a n	• Cu Kα線 (45 kV、40 mA) • 角度範囲：2.5～32.0° 2θ • ステップサイズ：0.013° 2θ • 収集時間：12.75秒/ステップ (合計収集時間 2.07分)

10

20

30

【0243】

B. 熱重量分析 (TGA) 及び示差走査熱量測定 (DSC)

TGAデータはTA Instruments製のTA Q500/Q5000 TGAを使用して収集された。DSCはTA Instruments製のTA Q200/Q2000 DSCを使用して実行された。使用した詳細なパラメーターを表20に列挙する。

40

50

【表 2 0】

表 2 0. T G A及びD S Cのパラメーター

パラメーター	T G A	D S C
方法	傾斜	傾斜
試料パン	プラチナ、オープン	アルミニウム、圧着
温度	室温～3 5 0℃	2 5℃～3 1 0℃
加熱速度	1 0℃／分	1 0℃／分
パージガス	N ₂	N ₂

10

C. H P L C

A g i l e n t 1 1 0 0 H P L Cを使用し、詳細なクロマトグラフィー条件を表 2 1 に列挙する。

【表 2 1】

20

表 2 1. クロマトグラフィー条件及びパラメーター

パラメーター	値		
方法の種類	勾配溶出を伴う逆相		
試料調製	DMSO中0. 2 5 m g / m L		
カラム	S u p e l c o A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、1 0 0 × 4. 6 m m、2. 7 μ m		
カラム温度 (°C)	2 5		
注入 (μ L)	5		
波長、帯域幅 (n m)	2 5 5、9 0		
流量 (m l / 分)	2		
フェーズA	水中の0. 1 % T F A		
フェーズB	アセトニトリル中の0. 0 8 5 % T F A		
タイムテーブル	時間 (分)	フェーズA%	フェーズB%
	0	9 5	5
	6	5	9 5
	6. 2	9 5	5
	8	9 5	5

30

40

【0 2 4 4】

D. 溶液 N M R

別段の記載がない限り、溶液 N M RはDMSO-d₆を使用してB r u k e r 4 0 0 M N M R S p e c t r o m e t e rで収集した。

【0 2 4 5】

50

E. 固有溶解速度 (IDR)

約 40 mg の試料を 6 mm のディスク凹部で、圧縮ベース上の耐油紙を使用して 100 kg の下で 2 分間圧縮し、非崩壊ディスクを形成した。次いで、ディスクを栓で塞ぎ、分析中に片面のみが媒体に露出するようにし、Sirius inForm 溶解装置に移した。分析は、40 mL の媒体 (36 mL の ISA 水、4 mL の 0.1 M 酢酸リン酸緩衝液) で 37 °C で実行された。溶解データは、4 つの pH セクター (pH 2.0、5.5、6.5、及び 7.4) にわたって合計 2 時間 (セクターあたり 30 分) にわたって収集され、UV スペクトルは 30 秒ごとに収集された。225 rpm の攪拌速度は、10 mm の光路長のプローブで使用された。IDR は、使用された 3 / 6 / 8 mm ディスク凹部 (表面積 28.3 mm²) の表面積に基づいて計算された。XRPD 分析は、ディスク凹部への物質の圧縮の後と、形態の変化を観察するための溶解分析の後の両方で、すべての試料に対して実行された。XRPD 回折図は、Bruker C2 で収集された。

10

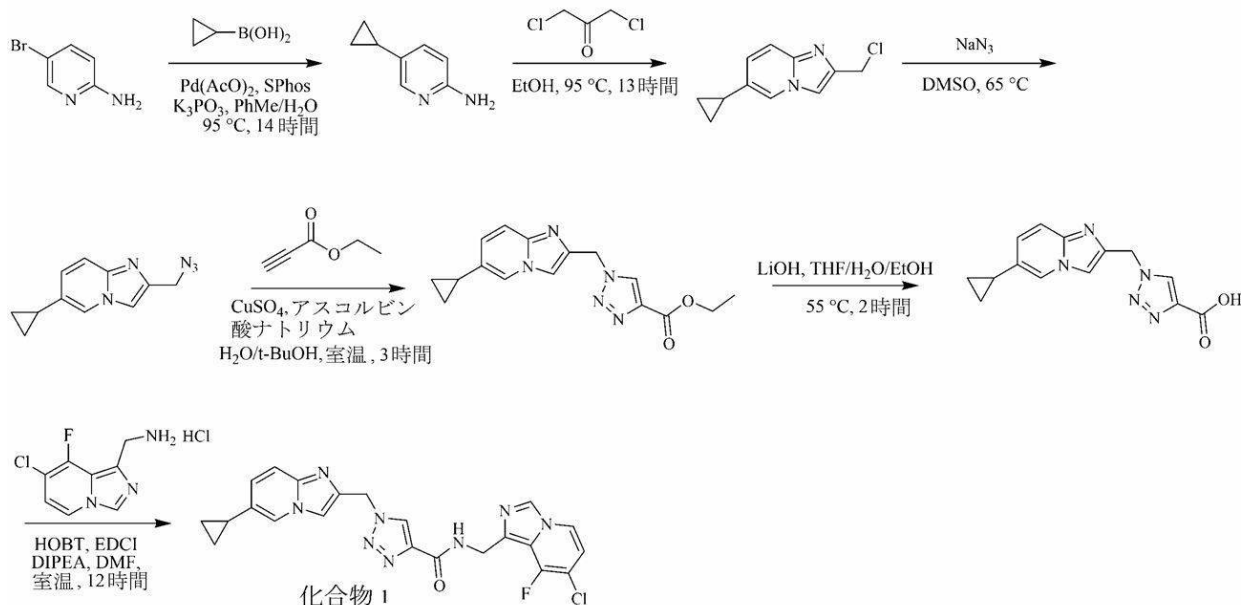
【0246】

実施例 1: N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (化合物 1)

化合物 1 の合成は、'897 出願の実施例 148 に詳細に記載されており、参照しやすいようにここに再掲する。

【化 15】

20



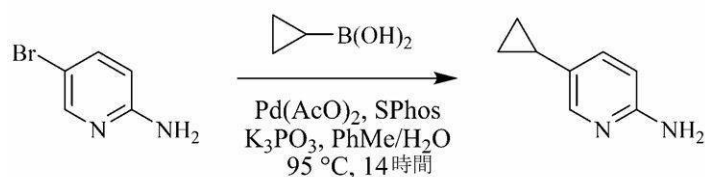
30

【0247】

5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。

【化 16】

40



トルエン / H_2O (1.2 L / 0.12 L) 中の 5-ブロモピリジン-2-アミン (100 g、585 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (60 g、701 mmol)、 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (6.5 g、29 mmol)、SPhos (24 g、58.5 mmol)、

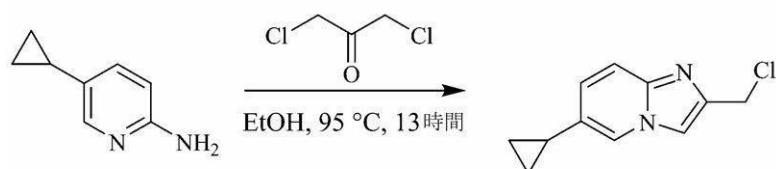
50

及び K_3PO_4 (372 g、1.755 mol) の混合物を、 N_2 下、90℃で14時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/2) により精製して、5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (61 g、収率：78%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 135.1.

【0248】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。

【化17】

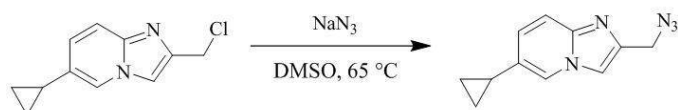


EtOH (1 L) 中の5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (61 g、455 mmol) 及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン (172 g、1365 mmol) の混合物を、95℃で13時間攪拌した。反応物を濃縮して、EtOHを除去した。 $NaHCO_3$ 水溶液を加えることによって残留物のpHを9に調整し、EtOAc (1 L×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA) により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (40 g、収率：42%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 207.1.

【0249】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。

【化18】



DMF (600 mL) 中の2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (40 g、193 mmol) の溶液に、 NaN_3 (18.8 g、290 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を H_2O (500 mL) で希釈し、EtOAc (500 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=2/1) により精製して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (35 g、収率：85%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 214.1.

【0250】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。

10

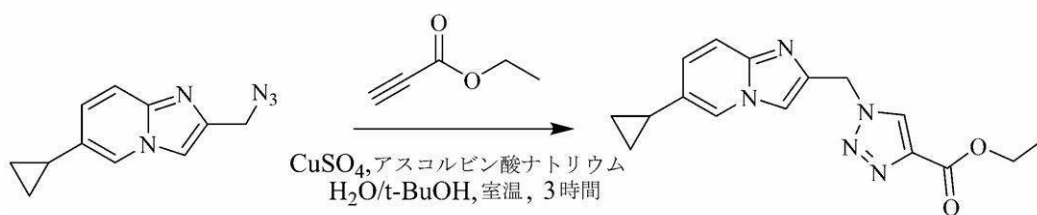
20

30

40

50

【化 19】



$\text{H}_2\text{O} / t\text{-BuOH}$ (150 mL / 150 mL) 中の 2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (35 g、163.5 mmol)、プロピオール酸エチル (17.6 g、180 mmol)、 CuSO_4 (2.6 g、16.35 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (3.3 g、16.35 mmol) の $\text{H}_2\text{O} / t\text{-BuOH}$ (150 mL / 150 mL) の混合物を、室温で 3 時間撹拌した。3 時間後に黄色の固体が沈殿し、混合物を濾過した。ケーキを乾燥して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (29 g、収率：57%) を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ： 312.1.

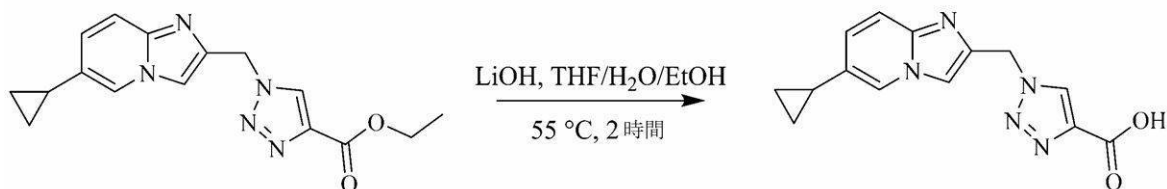
10

【0251】

20

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。

【化 20】



THF / EtOH (150 mL / 150 mL) 中の 1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (29 g、93.2 mmol) 及び LiOH (6.7 g、279.6 mmol、 H_2O 中の 50 mL の溶液) の混合物を、50 °C で 2 時間撹拌した。反応物を濃縮して、大部分の溶媒を除去した。2N の HCl により残留物の pH を 4 に調整すると、ピンク色の固体が析出した。混合物を濾過し、濾過ケーキを乾燥し、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (20 g、77%) をピンク色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ： 284.1.

30

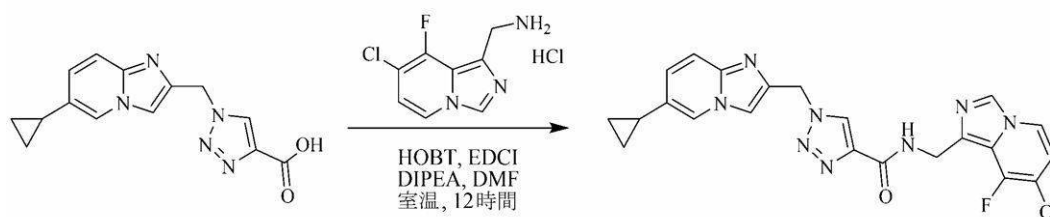
【0252】

40

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。

50

【化 2 1】



DMF (3 mL) 中の 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (37 mg、0 . 13 mmol) 及び (7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メタンアミン塩酸塩 (35 mg、0 . 15 mmol) の懸濁液に、HOBT (40 mg、0 . 3 mmol) 及び EDCI (57 mg、0 . 3 mmol) を添加し、続いて、DIPEA (65 mg、0 . 5 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物をゆっくりと H₂O (15 mL) 中に注ぎ入れた。懸濁混合物を 1 時間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを H₂O (20 mL) 及び MeOH (20 mL) で洗浄し、次いで、真空ポンプ下で乾燥して、N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミドを蒼白色の固体として得た (30 mg、収率 : 50 %) 。ESI-MS [M + H]⁺ : 465 . 0 . 純度 : 98 . 4 % (214 nm) , 98 . 5 % (254 nm) . ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 8 . 70 (t , J = 5 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 55 (s , 1 H) , 8 . 44 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 35 (s , 1 H) , 8 . 21 (d , J = 7 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 83 (s , 1 H) , 7 . 41 (d , J = 9 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 01 (dd , J = 9 . 4 , 1 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 76 (dd , J = 7 . 3 , 6 . 6 Hz , 1 H) , 5 . 73 (s , 2 H) , 4 . 70 (d , J = 5 . 5 Hz , 2 H) , 1 . 94 - 1 . 90 (m , 1 H) , 0 . 94 - 0 . 89 (m , 2 H) , 0 . 69 - 0 . 65 (m , 2 H) .

【 0 2 5 3 】

実施例 2 : 化合物 1 の固体形態 (遊離塩基)

化合物 1 の種々の新しい形態 (例えば、固体形態) を同定するために研究が行われた。

【 0 2 5 4 】

溶解度試験

実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 は、評価されたほとんどの有機溶媒において限られた溶解度を示すことが見出された (表 2 2) 。評価されたすべての溶媒で、物質は、25 °C で 10 mg / mL 未満の溶解度を示した。50 °C で 10 mg / mL 未満の溶解度は、DMSO、NMP、及び MeOH : DCM 1 : 3 でのみ観察された。

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1】

表 2 2. 種々の溶媒中の化合物 1 の溶解度

溶媒	5 0℃での溶解度 (m g / m L)
n-ヘプタン	< 1 0
酢酸エチル	< 1 0
I P A	< 1 0
M E K	< 1 0
アセトン	< 1 0
エタノール	< 1 0
T B M E	< 1 0
I P A C	< 1 0
M I B K	< 1 0
D M S O	> 1 0
トルエン	< 1 0
T H F	< 1 0
D C M	< 1 0
メタノール	< 1 0
アセトニトリル	< 1 0
t-B u O H	< 1 0
t-B u O H : H ₂ O 1 : 1	< 1 0
アセトニトリル : H ₂ O 1 : 1	< 1 0
D M F	< 1 0
D M A C	< 1 0
N M P	> 1 0

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

Me OH : DCM 1 : 3	> 1 0
Me OH : H ₂ O 9 : 1	< 1 0
THF : H ₂ O 9 : 1	< 1 0
アセトン : H ₂ O 9 : 1	< 1 0
Me OH : トルエン (1 : 1)	< 1 0
Me OH : クロロベンゼ ン (1 : 1)	< 1 0
Me OH : アニソール (1 : 1)	< 1 0

10

20

【0 2 5 5】

化合物 1 の非晶質形態の調製

実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 (30 mg) を、1 つのステンレス鋼ミリングボールを備えた 2 mL の R e t s c h ミリングジャーに入れた。これを 30 Hz で 30 分間粉碎した。化合物 1 の非晶質形態は、30 mg スケールで粉碎することによって首尾よく調製された。調製されたままの物質の X R P D パターンは、非晶質物質の形成に付随するピークがないことが観察された。

30

初期実験

【0 2 5 6】

多形スクリーニング実験は、さまざまな溶液結晶化または固体転移法を使用して実行された。利用した方法と同定された結晶形を表 2 3 に要約する。これらの最初のスクリーニング実験から、2 つの異なる固体形態が得られた。

40

50

【表 2 3】

表 2 3. 多形スクリーニング実験の要約

方法	単離された固体形態
5 0 °Cでの非晶質物質のスラリー	形態 1
温度サイクルによる非晶質物質のスラリー	形態 1
5 °Cでの非晶質物質のスラリー	形態 1 と 2
貧溶媒結晶化	形態 1
遊離形態の溶媒アシスト粉碎	形態 1 と 2
冷却結晶化	形態 1

10

【 0 2 5 7】

5 0 °Cでの非晶質物質のスラリー

20

スラリー変換実験は、さまざまな溶媒系で 5 0 °Cで実施された。約 1 5 m g の非晶質化合物 1 を、H P L C バイアル中の溶媒 1 0 0 v o l (D M S O の場合は 5 0 v o l) に懸濁した。懸濁液を 5 0 °Cで 2 日間攪拌した後、残りの固体を X R P D 分析のために単離した。表 2 4 に要約された結果は、化合物 1 の形態 1 が生成されたことを示した。

30

40

50

【表 2 4】

表 2 4. 5 0 °Cでのスラリー変換実験の要約

溶媒	固体形態
n-ヘプタン	化合物 1 の形態 1
酢酸エチル	化合物 1 の形態 1
I P A	化合物 1 の形態 1
M E K	化合物 1 の形態 1
アセトン	化合物 1 の形態 1
エタノール	化合物 1 の形態 1
T B M E	化合物 1 の形態 1
I P A C	化合物 1 の形態 1
M I B K	化合物 1 の形態 1
トルエン	化合物 1 の形態 1
T H F	化合物 1 の形態 1
D C M	化合物 1 の形態 1
メタノール	化合物 1 の形態 1
アセトニトリル	化合物 1 の形態 1
D M S O	化合物 1 の形態 1

10

20

30

【0 2 5 8】

温度サイクルによる非晶質物質のスラリー

1 5 m g の非晶質化合物 1 を H P L C バイアルに分注し、これらに選択した溶媒のアリコートを加え、懸濁液を H E L ブロックを使用して磁気攪拌（3 5 0 r p m）しながら 5 0 °C に加熱した。最大 1 0 0 v o l （D M S O 試料については 5 0 v o l）が添加されるまで、溶媒の添加を行った。物質は、2 5 °C と 5 0 °C の間の温度サイクルで 2 日間（溶解を評価するために 5 0 °C で 1 6 時間の等温保持を行った最初のサイクルを除いて、それぞれの温度で 4 時間）スラリー化された。その後、固体を濾過により単離し、吸引乾燥した。固体は X R P D によって分析された。表 2 5 に要約された結果は、化合物 1 の形態 1 が生成されたことを示した。

40

50

【表 2 5】

表 2 5. 温度サイクルによるスラリー変換実験の要約

溶媒	固体形態
n-ヘプタン	化合物 1 の形態 1
酢酸エチル	化合物 1 の形態 1
I P A	化合物 1 の形態 1
M E K	化合物 1 の形態 1
アセトン	化合物 1 の形態 1
エタノール	化合物 1 の形態 1
T B M E	化合物 1 の形態 1
I P A C	化合物 1 の形態 1
M I B K	化合物 1 の形態 1
トルエン	化合物 1 の形態 1
T H F	化合物 1 の形態 1
D C M	化合物 1 の形態 1
メタノール	化合物 1 の形態 1
アセトニトリル	化合物 1 の形態 1
D M S O	化合物 1 の形態 1

10

20

30

【0 2 5 9】

5℃での非晶質物質のスラリー

スラリー変換実験は、さまざまな溶媒系で 5℃で実施された。約 15 mg の非晶質化合物 1 を H P L C バイアル中の 100 vol の溶媒に懸濁した。懸濁液を 5℃で 2 日間攪拌した後、X R P D 分析のために残った固体を単離した。表 2 6 に要約された結果は、化合物 1 の形態 1 または形態 2 が生成されたことを示した。

40

50

【表 2 6】

表 2 6. 5℃でのスラリー変換実験の要約

溶媒	固体形態
n-ヘプタン	化合物 1 の形態 1
酢酸エチル	化合物 1 の形態 1
I P A	化合物 1 の形態 1
M E K	化合物 1 の形態 1
アセトン	化合物 1 の形態 1
エタノール	化合物 1 の形態 1
T B M E	化合物 1 の形態 1
I P A C	化合物 1 の形態 1
M I B K	化合物 1 の形態 1
トルエン	化合物 1 の形態 1
T H F	化合物 1 の形態 1
D C M	化合物 1 の形態 1
メタノール	化合物 1 の形態 2
アセトニトリル	化合物 1 の形態 1
D M S O	化合物 1 の形態 1

10

20

30

【0 2 6 0】

貧溶媒結晶化

25 mg の化合物 1 の非晶質形態を 4 mL バイアルに入れ、選択した溶媒のこれらのアリコートに添加し、懸濁液を 50℃に加熱した。観察が行われた場合、溶解が観察されるまで溶媒をさらに添加した。次いで、貧溶媒を 2×1 mL アリコートで添加し、観察を行った。次いで、溶液を 1℃/分で 25℃に冷却し、さらなる観察がなされた。さらに貧溶媒 (2 mL) を DMSO 溶液に添加し、観察を行った。固体を濾過により単離し、吸引乾燥し、XRPD により分析した。表 2 7 に要約された結果は、化合物 1 の形態 1 が生成されたことを示した。

40

50

【表 2 7】

表 2 7. 貧溶媒添加実験の要約

溶媒	貧溶媒	固体形態
DMS O	クメン	化合物 1 の形態 1
DMS O	トルエン	N/A
DMS O	TBME	化合物 1 の形態 1
NMP	クメン	化合物 1 の形態 1
NMP	トルエン	化合物 1 の形態 1
NMP	TBME	化合物 1 の形態 1

10

【0 2 6 1】

遊離形態の溶媒アシスト粉碎

20 mg の非晶質形態の化合物 1 を HPLC バイアルに入れ、これらに 2 つのステンレス鋼ミリングボールを加え、選択した各溶媒 20 μ L を加えた。Automation アダプターを備えた Fritsch 遊星ミルで、2 ~ 3 mm のボールベアリングを使用して、試料を 500 rpm で 2 時間粉碎した。続いて固体を単離し、XRPD によって分析した。表 2 8 に要約された結果は、化合物 1 の形態 1 または形態 2 が生成されたことを示した。

20

30

40

50

【表 2 8】

表 2 8. 遊離形態の溶媒アシスト粉碎の要約

溶媒	固体形態
n-ヘプタン	化合物 1 の形態 1
酢酸エチル	化合物 1 の形態 1
I P A	化合物 1 の形態 1
MEK	化合物 1 の形態 1
アセトン	化合物 1 の形態 1
エタノール	化合物 1 の形態 1
T B M E	化合物 1 の形態 1
I P A C	化合物 1 の形態 1
M I B K	結晶性不良
トルエン	化合物 1 の形態 1
T H F	化合物 1 の形態 1
D C M	化合物 1 の形態 1
メタノール	形態 1 と 2 の混合物
アセトニトリル	化合物 1 の形態 1
D M S O	化合物 1 の形態 1
D M F	化合物 1 の形態 1
D M A C	化合物 1 の形態 1
N M P	化合物 1 の形態 1
M e O H : D C M 1 : 3	化合物 1 の形態 1
M e O H : H ₂ O 9 : 1	化合物 1 の形態 1
T H F : H ₂ O 9 : 1	化合物 1 の形態 1
アセトン : H ₂ O 9 : 1	化合物 1 の形態 1

10

20

30

40

【0 2 6 2】

冷却結晶化

30 mg の化合物 1 の非晶質形態を H P L C バイアルに入れ、選択した溶媒のこれらのアリコートに添加し、懸濁液を 100℃に加熱し、観察がなされた。溶解が観察されるまで溶媒をさらに添加した。その後、溶液を 0.25℃/分で 25℃に冷却した。固体を濾過によって分離し、吸引下で乾燥させ、X R P D によって分析した。表 2 9 に要約された結果は、化合物 1 の形態 1 が生成されたことを示した。

50

【表 2 9】

表 2 9. 遊離形態の溶媒アシスト粉碎の要約

溶媒	固体形態
NMP	化合物 1 の形態 1
DMSO	化合物 1 の形態 1

10

【0 2 6 3】

2. 化合物 1 の多形体の特性評価データ

化合物 1 の形態 1

化合物 1 の形態 1 は、化合物 1 の非晶質形態から調製することができる。アセトン（100 vol、42 mL）を容器に入れ、非晶質形態を 5℃で 500 rpm の懸濁磁気攪拌をしながら 3 日間スラリー化した。続いて固体を濾過により単離し、吸引下で 30 分間乾燥させた。回収：339.33 mg、収量：80.2%。

【表 3 0】

表 3 0. 化合物 1 の形態 1 の特性評価

20

説明		化合物 1 の形態 1
XRPD		遊離塩基—パターン 2 以前に単離された物質と一致する結晶性。
DSC		239.6℃（136.1 J/g）での急激な吸熱の開始。
TGA		約 275℃で熱劣化が始まる
HPLC（a. u. c）		98.2%
GVS		質量の 0.5% の増加、わずかな吸湿性。 GVS 後の XRPD における変化のない物質
¹ H-NMR		構造と一致している。 アセトンの 0.02 モル当量。
PLM		小さな粒子
7 日間の 保存	40℃／7 5%RH	化合物 1 の形態 1
	25℃／9 7%RH	化合物 1 の形態 1
IDR セクター 1 平均 （pH 2.0）／（μ g／分／cm ² ）		104.8

30

40

【0 2 6 4】

図 1 は、XRPD での化合物 1 の形態 1 を提供する。

【0 2 6 5】

図 2 は、化合物 1 の形態 1 の TGA／DSC 曲線を提供する。

50

【0266】

化合物1の形態2

化合物1の形態2は、化合物1の非晶質形態から調製することができる。393mgの化合物1の非晶質形態を100mLのHELポリブロックバイアルに入れた。モレキュラーシーブで乾燥させ、5℃に冷却したメタノール（100vol、40mL）を容器に入れ、物質を5℃で500rpmの懸濁磁気攪拌で1時間スラリー化した。1時間後、物質のアリコートを通過によって単離し、陽圧下で部分的に乾燥させ、これをXRPDによって分析し、次いで乾燥させて再分析した。続いて残りの固体を通過により単離し、吸引下で30分間乾燥させた。回収：288.74mg、収量73.4%

【表31】

10

表31. 化合物1の形態2の特性評価

説明		化合物1の形態2
XRPD		以前に単離された物質と一致する結晶性不良。
DSC		131.8℃（10J/g）での小さな発熱の開始、238.2℃（137J/g）での急激な吸熱の開始。
TGA		約275℃で熱劣化が始まる
HPLC（a. u. c）		98.3%
GVS		吸湿性。80～90%RHでの質量の4%の増加。湿度低下時に観察されたヒステリシス。GVS後のXRPDにおける遊離塩基のパターン2と3の混合。
¹ H-NMR		構造と一致。
PLM		小さな粒子
7日間の 保存	40℃/7 5%RH	遊離塩基、化合物1－形態1
	25℃/9 7%RH	化合物1－形態1、化合物1－形態2の混合物、及び追加のピーク。
IDRセクター1平均 （pH2.0）/（μ g/分/cm ² ）		290.8（分析中の化合物1－形態1への変換）

20

30

【0267】

図3は、化合物1の形態2のXRPDパターンを提供する。

40

【0268】

図4は、化合物1の形態2のTGA/DSC曲線を提供する。

化合物1の形態3

【0269】

化合物1の形態3は、化合物1の非晶質形態から調製することができる。502mgの化合物1の非晶質形態を20mLシンチレーションバイアルに入れた。これに酢酸（5vol）を加え、試料を500rpmの磁気攪拌をしながらPolar Bear上で50℃に加熱し、透明な茶色の溶液を得た。この溶液を1℃/分で20℃まで冷却し、そこにアセトニトリル（15vol）を滴下し、白色の沈殿物を得た。次いで、濾過による単離の前に、試料をさらに10分間攪拌した。試料をXRPDで分析し、中間酢酸溶媒和物－

50

パターン 1 であることが示され、K a r l F i s c h e r オープンを使用して 1 6 5 °C に加熱し、1 5 分間等温に保持して、化合物 1 の形態 3 を生じさせた。回収 3 4 3 . 6 3 m g

【表 3 2】

表 3 2. 化合物 1 の形態 3 の特性評価

説明		化合物 1 の形態 3
X R P D		結晶性、より小さいスケールと一致。化合物 1 の形態 3
¹ H - N M R		構造と一致微量の酢酸は観察されなかった。
T G A		1 0 0 ~ 1 9 0 °C での 0 . 3 % の質量損失約 3 0 0 °C で熱劣化が始まる
D S C		1 8 1 . 6 °C (1 7 J / g) での発熱の開始、2 4 0 . 5 °C (1 4 5 J / g) での急激な吸熱の開始
G V S		わずかに吸湿性、0 ~ 9 0 % R H での約 0 . 5 % の質量増加。G V S 後の X R P D における変化のない。
H P L C		9 8 . 7 %
P L M		針
1 週間保存	4 0 °C / 7 5 % R H	X R P D における変化のない
	2 5 °C / 9 7 % R H	X R P D における変化のない

10

20

【0 2 7 0】

図 5 は、化合物 1 の形態 3 の X R P D パターンを提供する。

30

【0 2 7 1】

図 6 は、化合物 1 の形態 3 の T G A / D S C 曲線を提供する。

【0 2 7 2】

3 . 化合物 1 の遊離塩基多形体の熱力学的安定性関係の調査

化合物 1 の形態 1 と形態 2 の間の競合的スラリー

2 5 m g の化合物 1 の形態 1 と形態 2 の混合物を H P L C バイアルに入れた。これらに、4 0 v o l (1 m L) の選択した溶媒を加え、物質を H E L ポリブロック上で 5 °C または 5 0 °C で 7 2 時間 (5 0 0 r p m で攪拌) スラリー化した。続いて固体を濾過により単離し、X R P D による分析の前に吸引下で乾燥させた。競合的スラリーの結果を表 3 3 に示す。1 つの実験を除くすべての実験で、形態 1 は 7 2 時間後に得られた X R P D によって検出可能な唯一の相であった。したがって、このことから、調査した溶媒混合物の 1 つを除いて、形態 1 が形態 2 よりも熱力学的に安定していることが明らかである。形態 1 と形態 2 の混合物を 5 °C のメタノール中でスラリー化した残りの実験において、単離された物質は 2 つの形態の混合物であることが示された。

40

50

【表 3 3】

表 3 3. 化合物 1 の形態 1 と形態 2 の競合的スラリーの結果

実験番号	溶媒	温度	X R P D
1	メタノール	5℃	形態 1 と形態 2 の混合物
2	エタノール： H ₂ O 1： 1	5℃	化合物 1 の形態 1
3	NMP：TB ME 1：1	5℃	化合物 1 の形態 1
4	アセトン	5℃	化合物 1 の形態 1
5	THF	5℃	化合物 1 の形態 1
6	メタノール	5 0℃	化合物 1 の形態 1
7	エタノール： H ₂ O 1： 1	5 0℃	化合物 1 の形態 1
8	NMP：TB ME 1：1	5 0℃	化合物 1 の形態 1
9	アセトン	5 0℃	化合物 1 の形態 1
1 0	THF	5 0℃	化合物 1 の形態 1

10

20

30

40

50

【0 2 7 3】

化合物 1 の非晶質形態、形態 1、及び形態 2 は、スケールアップ及び特性評価に成功した。形態 2 は、乾燥すると形態 2 に変換される、暫定的に割り当てられた溶媒和相（メタノール）を介して形成されることが示された。形態 2 は、G V S 分析で、4 0℃／7 5% 相対湿度の条件での 1 週間の保存中に形態 1 に変換されることが示された。候補の水和相に対応するピークは、2 5 °／9 7 % 相対湿度の条件での保存後の形態 2 物質の X R P D パターンでも観察された。非晶質形態の化合物 1 は、1 5 0℃に加熱すると、G V S 分析後、4 0℃／7 5% 相対湿度と 2 5℃／9 7 % 相対湿度の条件で 1 週間の保存後、形態 1 に変換されることが示された。形態 1 と形態 2 の混合物で行われた競合的スラリー（表 3 3）は、調査された実験条件の大部分において、形態 1 がより熱力学的に安定した多形体であることを示した。

【0 2 7 4】

化合物 1 の形態 1 と形態 3 の間の競合的スラリー

化合物 1 の形態 3 と化合物 1 の形態 1 の両方の 1 2 0 m g を 2 0 m L バイアルに分注した。これらを混合し、次いでこの混合物のアリコート（2 0 m g）を H P L C バイアルに分注し、9 0 v o l（1．8 m L）の選択した溶媒を加えた。P o l a r B e a r を使用して、5℃及び 5 0℃で 5 0 0 r p m の磁気攪拌をしながら、試料をスラリー化した。2 4 時間後、アリコートを取り出し、X R P D で分析した。実験番号：0 1 ～ 1 0。

【0 2 7 5】

化合物 1 の形態 1 と形態 3 の競合的スラリーからの結果を表 3 4 に示す。2 4 時間後、X R P D により、すべての試料が化合物 1 の形態 1 に変換されたことが示され、化合物 1

の形態 1 が化合物 1 の形態 3 よりも熱力学的に安定であり、特定された化合物 1 の最も安定な遊離塩基形態であることを実証した。

【表 3 4】

表 3 4. 化合物 1 の形態 1 と形態 3 の競合的スラリーの結果

実験番号	溶媒	温度/℃	X R P D
0 1	エタノール	5	化合物 1 - 形態 1
0 2	酢酸エチル	5	化合物 1 - 形態 1
0 3	アセトン	5	化合物 1 - 形態 1
0 4	T H F	5	化合物 1 - 形態 1
0 5	アセトニトリル	5	化合物 1 - 形態 1
0 6	エタノール	5 0	化合物 1 - 形態 1
0 7	酢酸エチル	5 0	化合物 1 - 形態 1
0 8	アセトン	5 0	化合物 1 - 形態 1
0 9	T H F	5 0	化合物 1 - 形態 1
1 0	アセトニトリル	5 0	化合物 1 - 形態 1

10

20

【0 2 7 6】

化合物 1 の多形体の形態図を図 2 1 に示し、3 つの結晶形態、候補のメタノール溶媒和物、不安定な酢酸溶媒和物、及び非晶質物質の間の関係を示す。明らかなように、形態 1 から他の形態への変換の条件は特定されなかった。まとめると、このデータは、形態 1 が典型的な保存及びプロセス条件に対して最も安定な多形体であることを示している。

【0 2 7 7】

実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1、ならびに化合物 1 の形態 1 及び形態 2 の X R P D パターンのオーバーレイは、実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 が、化合物 1 の形態 1 と形態 2 の混合物から構成されることを示している（図 2 2 - 変化するピークの大きさは、組成の変化と優先配向に起因すると考えられる。データは、表 1 9 に記載されているパラメーターによって P A N a l y t i c a l E m p y r e a n によって取得される）。

30

【0 2 7 8】

実施例 3： 初期塩と共結晶

実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 を、塩及び共結晶実験の出発物質として使用した。

【0 2 7 9】

1. 初期の H C l 実験

対イオンとして H C l を使用して、最初の塩形成実験を行った。これらの実験から、新規の X R P D パターンを有する 1 3 の試料が得られた（表 3 5 及び表 3 6）。

40

A. 1 当量の H C l による塩形成

【0 2 8 0】

1. 5 m L の H P L C バイアル中の 1 5 m g の化合物 1 を、5 0 ° C で磁気攪拌（5 0 0 r p m）しながら 1 0 0 v o l の選択した溶媒で処理した。対イオンの添加前に室温に冷却した溶媒として D C M を含む試料を除いて、1 当量の H C l を 5 0 ° C で加えた。次いで、2 5 ° C に冷却した N M P / D M S O 試料を除いて、試料を 0 . 1 ° C / 分で 5 ° C に冷却した。次いで、すべての固体を濾過により単離し、吸引乾燥した。すべての溶液を周囲条件で蒸発させた。単離された固体はすべて X R P D によって分析された。X R P D 試験の結

50

果を表 3 5 に要約する。

【 0 2 8 1 】

B. 2 当量の H C l による塩形成

1. 5 m L の H P L C バイアル中の 1 5 m g の化合物 1 を、5 0 ° C で磁気攪拌 (5 0 0 r p m) しながら 1 0 0 v o l の選択した溶媒で処理した。これらに、2 当量の H C l (T H F 中 1 M) を加え、観察を行い、試料を攪拌し、等温で 3 0 分間保持した。H C l を添加する前に室温まで冷却した D C M 試料を除く。次いで、2 5 ° C に冷却した D M S O 及び N M P 試料を除いて、試料を 0 . 5 ° C / 分でゆっくりと 5 ° C まで冷却し、次いで 1 6 時間等温で保持した。次いで、すべての固体を濾過により単離し、吸引乾燥した。すべての溶液を周囲条件で蒸発させた。単離された固体はすべて X R P D によって分析された。X R P D 試験の結果を表 3 6 に要約する。

10

【表 3 5 - 1】

表 3 5. さまざまな溶媒中の 1 当量の H C l による塩スクリーニングの結果

溶媒	H C l 添加後の観察	冷却後の観察	X R P D 分析ダンプ	X R P D 分析乾燥
n-ヘプタン	曇った懸濁液	曇った懸濁液	H C l 塩-パターン 1 + 2 のピーク	変化なし
酢酸エチル	曇った懸濁液	曇った懸濁液	H C l 塩-パターン 1	不十分な物質
I P A	曇った懸濁液	曇った懸濁液	H C l 塩-パターン 1	変化なし
M E K	曇った懸濁液	曇った懸濁液	H C l 塩-パターン 1	変化なし
アセトン	透明な溶液	曇った懸濁液	H C l 塩-パターン 2	変化なし
エタノール	曇った懸濁液	曇った懸濁液	H C l 塩-パターン 1	変化なし
T B M E	曇った懸濁液	曇った懸濁液	H C l 塩-パターン 1	変化なし
I P A C	曇った懸濁液	曇った懸濁液	H C l 塩-パターン 1	変化なし
M I B K	曇った懸濁液	曇った懸濁液	H C l 塩-パターン 1	変化なし

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

DMSO	透明な溶液	透明な溶液	N/A	形態 1
トルエン	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩 - パター ン 1	変化なし
THF	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩 - パター ン 2	不十分な試料
DCM	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩 - パター ン 1	変化なし
メタノール	透明な溶液	透明な溶液	N/A	HC 1 塩 - パター ン 1 0
アセトニト リル	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩 - パター ン 1 + 1 のピ ーク	変化なし
T-BuOH	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩 - パター ン 2	不十分な試料
T-BuOH H : H ₂ O 1 : 1	薄い懸濁液	薄い懸濁液	不十分な物質	不十分な試料
アセトニト リル : H ₂ O 1 : 1	透明な溶液	透明な溶液	N/A	HC 1 塩 - パター ン 1 1

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 3】

DMF	透明な溶液	透明な溶液	N/A	化合物 1 の形態 1
DMA C	透明な溶液	透明な溶液	N/A	化合物 1 の形態 1
NMP	透明な溶液	透明な溶液	N/A	研究の終了時に溶液のまま
Me OH : DCM 1 : 3	曇った懸濁液	曇った懸濁液	N/A	H C 1 塩 - パター ン 1 3
Me OH : H ₂ O 9 : 1	透明な溶液	曇った懸濁液	N/A	遊離塩基 - パ ターン 4
THF : H ₂ O 9 : 1	透明な溶液	曇った懸濁液	N/A	H C 1 塩 - パター ン 1
アセトン : H ₂ O 9 : 1	曇った懸濁液	曇った懸濁液	N/A	H C 1 塩 - パター ン 1

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1】

表 3 6. さまざまな溶媒中の 2 当量の HC 1 による塩スクリーニングの結果

溶媒	HC 1 添加後の観察	冷却後の観察	XRPD 分析ダン プ	XRPD 分析 乾燥
n-ヘプタン	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 3	不十分な試料
酢酸エチル	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 4	変化なし
I PA	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 1 + 1 のピーク	変化なし
MEK	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 5	変化なし
アセトン	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 6	変化なし
エタノール	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 7	変化なし
T BME	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 4	HC 1 塩-パターン 9
I P A C	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 4	不十分な試料
M I B K	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 4	HC 1 塩-パターン 9
DMSO	透明な溶液	透明な溶液	N/A	化合物 1 の形態 1
トルエン	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 8	変化なし
THF	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 6	変化なし
DCM	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HC 1 塩-パターン 4	HC 1 塩-パターン 9

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2】

メタノール	透明な溶液	曇った懸濁液	HCl 塩-パターン 9	変化なし
アセトニトリル	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HCl 塩-パターン 9	変化なし
T-BuOH	曇った懸濁液	曇った懸濁液	HCl 塩-パターン 6	変化なし
T-BuO H : H ₂ O 1 : 1	透明な溶液	薄い懸濁液	不十分な物質	不十分な物質
アセトニトリル : H ₂ O 1 : 1	透明な溶液	透明な溶液	N/A	HCl 塩-パターン 12
DMF	曇った懸濁液	曇った懸濁液	N/A	HCl 塩-パターン 1
DMAC	透明な溶液	曇った懸濁液	N/A	HCl 塩-パターン 1
NMP	透明な溶液	透明な溶液	N/A	研究の終了時に溶液のまま
MeOH : DCM 1 : 3	曇った懸濁液	曇った懸濁液	N/A	HCl 塩-パターン 13

10

20

30

【表 3 6 - 3】

MeOH : H ₂ O 9 : 1	透明な溶液	透明な溶液	N/A	HCl 塩-パターン 1
THF : H ₂ O 9 : 1	曇った懸濁液	曇った懸濁液	N/A	HCl 塩-パターン 1 + 1 のピーク
アセトン : H ₂ O 9 : 1	曇った懸濁液	曇った懸濁液	N/A	HCl 塩-パターン 1

40

【0282】

提供されたすべての HCl パターンは、低温での吸熱の開始を伴う複雑な熱的挙動を示すことが判明した。乾燥の 3 つの例で、単離された化合物 2 のパターン 4 の物質が化合物 2 のパターン 9 に変化することが観察された。

50

【0283】

H C l 実験から得られた固体の ^1H N M R 分析は、1つの試料を除くすべてにおいて塩形成と一致するシフトを示した。この試料は、新しい遊離塩基パターンであると考えられた。残りの12の新規パターンのうち、C l $^-$ はイオンクロマトグラフィーによってすべての試料に存在することが示された。試料の熱分析は、すべての新規 H C l パターンが、低温での吸熱の開始を伴う複雑な熱挙動を示すことを示した。乾燥の3つの例では、単離された H C l 塩 - パターン 4 の物質が H C l 塩 - パターン 9 に変化することが観察された。予備的な塩形成実験で単離された H C l 塩は、H C l 塩によって示される広範な多形性、及びすべての単離された H C l 塩の複雑な熱挙動のために、さらなる調査には適さないとみなされた。塩形成の結果と、対イオンの導入に関して行われた観察に基づいて、アセトン、メタノール、及び酢酸エチルが、さらなる塩実験のための溶媒として選択された。

10

【0284】

2. アセトン、メタノール、及び酢酸エチル中の他の酸を用いた塩形態の実験

4 m L バイアル中の 25 m g の化合物 1 を、500 r p m で磁気攪拌しながら 50 °C で 100 v o l のアセトン、メタノール、または酢酸エチルに懸濁した。1当量または2当量のそれぞれの対イオン（T H F 中の 1 M ストック溶液、H₂O 中のニコチン酸 0.25 M 及び M e O H 中のコハク酸 0.5 M を除く）を加え、試料を 0.1 °C / 分でゆっくりと 5 °C まで冷却し、次いで、12 時間等温保持する。次いで、すべての固体を濾過により単離し、吸引乾燥した。すべての溶液の栓を外し、周囲条件で蒸発させた。単離された固体はすべて X R P D によって分析された。全体として、塩実験により、新規の X R P D パターンを有する 13 の物質が単離された（表 37）。

20

30

40

50

【表 3 7 - 1】

表 3 7. コフォーマー実験によって得られた固体形態

溶媒 コフォーマー*		A	B	C
		アセトン	メタノール	酢酸エチル
		XRPDパターン		
1	HCl	HCl 塩－パターン 2	化合物 1－パターン 4 (仮)	HCl 塩－パターン 1
2	硫酸	結晶性不良	結晶性不良	化合物 1 の形態 1
3	P－トルエン スルホン酸	化合物 1 の形態 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	化合物 1 の形態 1
4	メタンスルホン酸	メシル酸塩－パターン 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	メシル酸塩－パターン 3
5	シュウ酸	シュウ酸塩－パターン 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	シュウ酸塩－パターン 1
6	マレイン酸	化合物 1 の形態 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	化合物 1 の形態 1
7	リン酸	リン酸塩－パターン 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	化合物 1 の形態 1
8	ゲンチジン酸	化合物 1 の形態 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	化合物 1 の形態 1
9	サリチル酸	化合物 1 の形態 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	化合物 1 の形態 1
10	L－酒石酸	L－酒石酸塩－パターン 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	L－酒石酸塩－パターン 1
11	フマル酸	フマル酸塩－パターン 1	フマル酸塩－パターン 1	フマル酸塩－パターン 1
12	クエン酸	化合物 1 の形態 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	化合物 1 の形態 1

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 2】

溶媒 コフォーマー*		A	B	C
		アセトン	メタノール	酢酸エチル
1 3	4-アミノサリチル酸	化合物 1 の形態 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	化合物 1 の形態 1
1 4	L-リンド酸	化合物 1 の形態 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	L-リンド酸塩-パターン 1
1 5	安息香酸	化合物 1 の形態 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	化合物 1 の形態 1
1 6	コハク酸	コハク酸塩-パターン 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	コハク酸塩-パターン 1
1 7	ニコチン酸	化合物 1 の形態 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	化合物 1 の形態 1
1 8	ソルビン酸	化合物 1 の形態 1	化合物 1 の形態 1 と 2 の混合物	化合物 1 の形態 1
1 9	HC 1 (2 当量)	HC 1 塩-パターン 6	HC 1 塩-パターン 9、2 ピーク喪失	HC 1 塩-パターン 1 3
2 0	硫酸 (2 当量)	硫酸塩-パターン 1	硫酸塩-パターン 2	硫酸塩-パターン 3
2 1	p-トルエンスルホン酸 (2 当量)	結晶性不良	エバポレーションで油状	化合物 1 の形態 1
2 2	メタンスルホン酸 (2 当量)	メシル酸塩-パターン 2	結晶性不良	メシル酸塩-パターン 2

*別段の記載がない限り、1 当量のコフォーマーが添加された

【0 2 8 5】

溶媒としてアセトンを使用した塩実験では、1 0 の塩が単離され、そのうち 8 つはこの実験で新たに得られたものである (2 つの HC 1 塩は予備実験で以前に単離された)。塩が形成されなかった 1 2 の実験のうち 1 0 では、化合物 1 の形態 1 が冷却後に単離された。残りの 2 つの例では、結晶性不良の物質に対応する X R P D パターンを有する物質が単離された。

【0 2 8 6】

メタノールでの塩実験では、3 つの塩パターンが単離され、フマル酸塩-パターン 1 と HC 1 塩-パターン 9 の両方が以前の実験から単離されたため、そのうちの 1 つがこの実験で新しいもの (硫酸塩-パターン 2) であった。塩が形成されなかった実験では、結晶性不良の物質、または化合物 1 の形態 1 と化合物 1 の形態 2 の混合物が 5 °C に冷却した後に単離された。

【0 2 8 7】

溶媒として酢酸エチルを使用して行った塩の実験から、1 0 の塩が単離され、そのうちの 4 つは以前は観察されていなかった。残りの 6 つの塩は、以前に実行された実験で同定された。酢酸エチル実験で塩が単離されなかった残りの実験では、化合物 1 の形態 1 が、単離された唯一の物質であることが X R P D によって示された。

【0 2 8 8】

合計 6 6 回の実験から、合計 1 3 の塩の形態が同定された。これらの 1 3 の塩の形態の

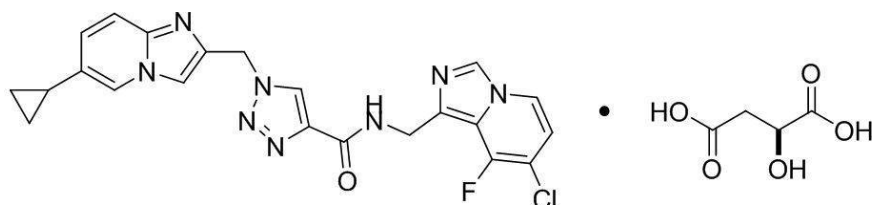
うち、7つはさらなる特性評価に適していると考えられる特性を有していた。具体的には、これらの7つの塩の形態は、L-リンゴ酸、コハク酸、リン酸、シュウ酸、L-酒石酸、メタンスルホン酸、及びフマル酸の実験から同定される。残りの塩形態、例えば、硫酸塩、HCl塩などは、低温での複数の吸熱に代表される複雑な熱挙動、または40℃/75%相対湿度の条件での1週間の保存後の変化したXRPDパターンを示し、それ以上のスケールアップと特性評価には適していないとみなされた。

【0289】

実施例4：化合物3（L-リンゴ酸塩）

【化22】

10



化合物3

化合物3のパターン1

20

化合物3のパターン1は、溶媒として酢酸エチルを使用して行った実験から単離された。化合物3の形態1は、 $^1\text{H-NMR}$ 分光法により0.7モル当量のL-リンゴ酸を含むことが示された。40℃/75%相対湿度の条件での1周かの保存後の物質のXRPDパターンにわずかな変化が観察された。

【0290】

スケールアップ：実施例1に記載の合成手順から得られた化合物1を、HELポリブロック100mLバイアルに入れた。続いて、酢酸エチル（100vol、50mL）をバイアルに入れ、得られた懸濁液を、500rpmで懸濁磁気攪拌しながら50℃に加熱した。これに、1当量のL-リンゴ酸を加えた（THF中1M）。懸濁液を攪拌しながら16時間等温に保ち、その間にアリコートを取り出し、XRPDによって分析した。16時間後、変換が起きたことは観察されなかった。次いで、懸濁液を0.5℃/分で5℃に冷却し、等温で72時間保持し、次いでさらなるアリコートを単離し、XRPDで分析した変換が起こったことが観察された。得られた固体を濾過により単離し、吸引乾燥した。この物質は、純度98.2%、収率78.4%で単離された。

30

40

50

【表 3 8】

表 3 8. スケールアップした化合物 3 のパターン 1 の特性評価

説明	L-リンゴ酸、化合物 3 のパターン 1
回収／収率	507.24 mg / 78.4 %
XRPD	結晶性、遊離塩基に対応するピークがないにもかかわらず、スクリーニングから単離された物質と一致。
HPLC	98.2 %
NMR	構造と一致し、0.85 当量の L-リンゴ酸。0.02 当量の酢酸エチル。
PLM	針
IDR セクター 1 平均 (pH 2.0) / ($\mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$) (分析後の XRPD)	1791 (分析後の XRPD パターンで観察された追加のピーク)

10

20

【0291】

図 7 は、化合物 3 のパターン 1 の XRPD パターンを提供する。

【0292】

図 8 は、化合物 3 のパターン 1 の TGA / DSC 曲線を提供する。図は 187.2 °C 開始温度) での吸熱 (おそらく融解 / 分解) と、150 °C までの 1.9 % の重量損失を示す。

【0293】

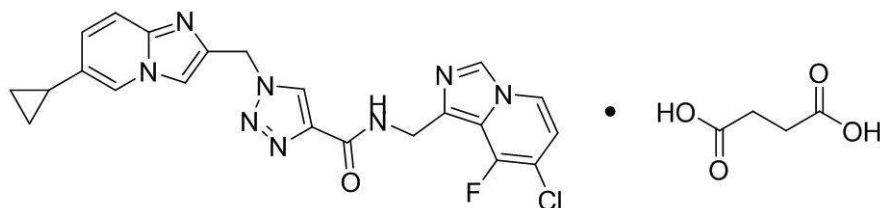
化合物 3 のパターン 1 の TGA 分析では、約 190 °C で熱分解が開始することが示される。スケールアップした物質の DSC トレースには、187.2 °C で開始する単一の吸熱が含まれていた (82.9 J / g)。物質の GVS 分析では、わずかに吸湿性があり、0 ~ 90 % 相対湿度での 0.22 % の質量増加が観察され、GVS 分析後の XRPD によって物質に観察された変化は証明されなかった。物質は、40 °C / 75 % 相対湿度と 25 °C / 97 % 相対湿度の条件で 1 週間の保存の後、XRPD によって変化しないことが示された。

30

【0294】

実施例 5 : 化合物 4 (コハク酸塩)

【化 2 3】



化合物 4

40

化合物 4 のパターン 1

化合物 4 のパターン 1 は、溶媒としてアセトン及び酢酸エチルを用いて行った実験から単離された。化合物 4 のパターン 1 は、 $^1\text{H-NMR}$ により 0.75 モル当量のコハク酸

50

を含むことが示された。化合物 4 のパターン 1 は、40℃／75%相対湿度での 1 週間の保存の後、XRPD によって変化しないことが示された。

【0295】

スケールアップ：実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 を、HEL ポリブロッック 100 mL バイアルに入れた。その後、アセトン（100 vol、50 mL）をバイアルに入れ、得られた懸濁液を 500 rpm で懸濁磁気攪拌しながら 50℃ に加熱した。これに、1 当量のコハク酸（MeOH 中 1 M）を入れて懸濁液を得た。懸濁液を攪拌しながら 16 時間等温に保ち、アリコートを取り出し、XRPD によって分析した。16 時間後、変換が起きたことは観察された。次いで、懸濁液を 0.5℃／分で 5℃ に冷却し、等温で 1 時間保持し、次いで濾過により単離した。この物質は、純度 98.2%、収率 80.5% で単離された。

10

【表 39】

表 39. スケールアップした化合物 4 のパターン 1 の特性評価

説明	コハク酸塩、化合物 4 のパターン 1
回収／収率	80.5%、502.9 mg
XRPD	結晶性、遊離塩基に対応するピークがないにもかかわらず、スクリーニングから単離された物質と一致。
HPLC	98.2%
NMR	構造と一致し、1.06 当量のコハク酸。0.02 当量のアセトン。
PLM	微細な針
IDR セクター 1 平均 (pH 2.0) / ($\mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$) (分析後の XRPD 分析)	255.5 (分析後の XRPD パターンで観察された追加のピーク)

20

30

【0296】

図 9 は、化合物 4 のパターン 1 の XRPD パターンを提供する。

【0297】

図 10 は、化合物 4 のパターン 1 の TGA／DSC 曲線を提供する。

【0298】

物質の TGA 分析は、約 200℃ で熱分解が始まることを示す。スケールアップされた物質の DSC トレースには、223.4℃ で開始する単一の吸熱が含まれていた (171 J/g)。一方で、スクリーニング実験から得られた物質の DSC トレースは、2つの熱イベントを示した。物質の GVS 分析では、非吸湿性であり、0～90%相対湿度での 0.16%の質量増加が観察され、GVS 分析後の XRPD によって物質に観察された変化は証明されなかった。物質は、40℃／75%相対湿度と 25℃／97%相対湿度の条件で 1 週間の保存の後、XRPD によって変化しないことが示された。

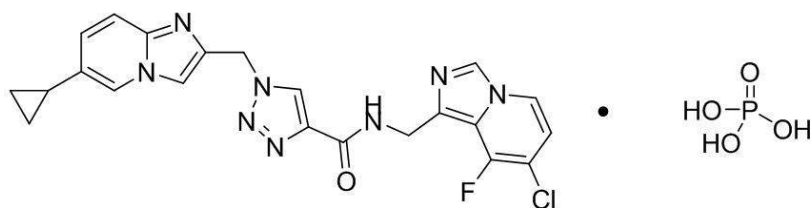
40

【0299】

実施例 6：化合物 5（リン酸塩）

50

【化 2 4】



化合物 5

10

化合物 5 のパターン 1

化合物 5 のパターン 1 は、アセトン中で実施されたスクリーニング実験から単離された。この物質は、イオンクロマトグラフィーにより 1 等量のリン酸塩を含むことが示され、40℃／75%相対湿度の条件で 1 週間の保存後、XRPD によって変化しないことが示された。化合物 5 のパターン 1 は、DSC サーモグラムにより、227.6℃での急激な吸熱の開始前に 90.3℃での小さい発熱の開始を示した。

【表 4 0】

表 4 0. スケールアップした化合物 5 のパターン 1 の特性評価

20

説明	リン酸塩、化合物 5 のパターン 1
回収／収率	571.09mg／94.3%
XRPD	結晶性、スクリーニングと一致。
IC	0.9 当量
HPLC	98.4%
NMR	構造と一致 0.03 当量のアセトン。
PLM	針と微粒子
IDR セクター 1 平均 (pH 2.0) / (μg／分／cm ²) (分析後のディスクの XRPD 分析)	404.1 (分析後の XRPD によって示される物質の化合物 1-形態 1 への部分的な変換及び追加のピーク)

30

【0300】

スケールアップ：実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 を、HEL ポリブロッック 100mL 容器に入れた。アセトン (100 vol、50mL) を容器に入れ、得られた懸濁液を 500rpm で懸濁磁気攪拌しながら 50℃ に加熱した。1 当量のリン酸 (THF 中 1M) を懸濁液に入れた。懸濁液を攪拌しながら 30 分間等温に保ち、0.1℃／分で 5℃ に冷却した。次いで、懸濁液を 14 時間等温に保ち、得られた物質を濾過によって単離し、吸引乾燥した。物質は高収率 (94.3%) と高純度 (98.4%) で単離された。

40

【0301】

図 11 は、化合物 5 のパターン 1 の XRPD パターンを提供する。

【0302】

図 12 は、化合物 5 のパターン 1 の TGA／DSC 曲線を提供する。

【0303】

物質の熱分析は、物質の熱分解が約 225℃ で発生することを示し、DSC トレースに

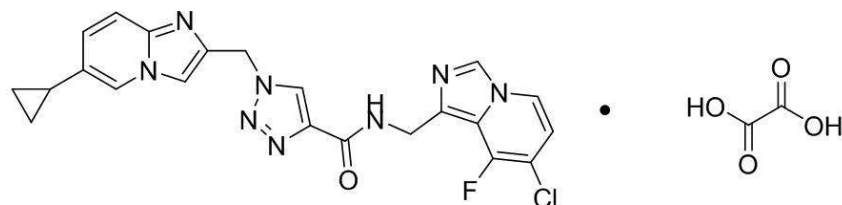
50

は、 224.7°C (141 J/g) で開始する単一の吸熱が含まれていた。物質の GVS 分析では、わずかに吸湿性があり、 $0\sim 90\%$ 相対湿度での 1.2% の質量増加が観察され、分析後の XRPD によって物質に観察された変化は証明されなかった。物質は、 $40^{\circ}\text{C}/75\%$ 相対湿度と $25^{\circ}\text{C}/97\%$ 相対湿度の条件で 1 週間の保存の後、XRPD によって変化しないことが示された。

【0304】

実施例 7：化合物 6（シュウ酸塩）

【化25】



化合物 6

化合物 6 のパターン 1

化合物 6 のパターン 1 は、アセトンと酢酸エチルの両方での実験から単離された。この物質は、イオンクロマトグラフィーによりシュウ酸を 1 当量含むことが示され、DSC サーマグラムでは 212.8°C で開始する単一の融解が見られた。 $40^{\circ}\text{C}/75\%$ 相対湿度の条件での 1 週間の保存後の物質の XRPD パターンは、スクリーニングから単離された物質のものにわずかに変化があった。

【0305】

スケールアップ：実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 を、HEL ポリブロッック 100 mL 容器に入れた。アセトン (100 vol 、 50 mL) を容器に入れ、得られた懸濁液を 500 rpm で懸濁磁気攪拌しながら 50°C に加熱した。1 当量のシュウ酸 (THF 中 1 M) を懸濁液に入れた。懸濁液を攪拌しながら 30 分間等温に保ち、 $0.1^{\circ}\text{C}/\text{分}$ で 5°C に冷却した。次いで、懸濁液を 14 時間等温に保ち、得られた物質を濾過によって単離し、吸引乾燥した。物質は高収率 (95%) と高純度 (98.4%) で単離された。

【表 4 1】

表 4 1. スケールアップした化合物 6 のパターン 1 の特性評価

説明	シュウ酸塩、化合物 6 の形態 1
回収／収率	$567.42\text{ mg}/95\%$
XRPD	結晶性、スクリーニングと一致。
IC	0.9 当量のシュウ酸塩
HPLC	98.4%
NMR	構造と一致 0.02 当量のアセトン。
PLM	針
IDR セクター 1 平均 ($\text{pH } 2.0$) / ($\mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$) (分析後のディスクの XRPD 分析)	866.8 (分析後の XRPD によって示される物質の化合物 1 - 形態 1 への部分的な変換及び追加のピーク)

10

20

30

40

50

【0306】

図13は、化合物6のパターン1のXRPDパターンを提供する。

【0307】

図14は、化合物6のパターン1のTGA／DSC曲線を提供する。

【0308】

物質の熱分析は、物質の熱分解が約200℃で発生することを示し、DSCトレースには、肩のある単一の吸熱が含まれていた（開始211.3℃、197J/g）。物質のGVS分析では、わずかに吸湿性があり、0～90%相対湿度での0.6%の質量増加が観察され、分析後のXRPDによって物質に観察された変化は証明されなかった。物質は、40℃／75%相対湿度と25℃／97%相対湿度の条件で1週間の保存の後、XRPDによって変化しないことが示された。

10

【0309】

化合物6の新しい形態のさらなる実験

30mgの化合物1を7mLバイアルに入れた。これらに、100volの選択された溶媒（NMPに使用される55vol）加えられ、試料が50℃に加熱された（50℃では完全な溶解が観察されないため、DMSO試料の場合は60℃）。すべての試料は、500rpmの磁気攪拌で攪拌した。試料を30分間攪拌し、次いで1当量のシュウ酸を加えた（THF中1M）。次いで、試料を3時間等温で攪拌し、0.1℃/分で5℃に冷却した（DMSO試料の場合は25℃）。試料を16時間等温保持し、次いで濾過により単離した。溶媒としてNMPを含む試料は、透明な溶液であることが観察された。これらに、55volのTBMEを加え、濾過により単離する前に、試料をさらに30分間攪拌した。固体をXRPDで分析し、次いでXRPDによる2回目の分析の前に、真空オーブンで40℃で一晩乾燥させた。実験番号＝11～20

20

【表42】

表42. シュウ酸塩の多形体評価の結果

実験番号	溶媒	XRPD
11	NMP	化合物1－形態1
12	DMSO	結晶性不良
13	MEK	シュウ酸塩－パターン1
14	MIBK	シュウ酸塩－パターン1
15	IPAC	シュウ酸塩－パターン1＋新規パターンの最高強度ピークと一致する5.5° 2θでの1つの追加ピーク
16	TBME	化合物1－形態1
17	THF	化合物1－形態1
18	EtOH	化合物1－形態1
19	IPA	新規パターン－示されるシュウ酸塩－パターン2
20	アセトニトリル	シュウ酸塩－パターン1

30

40

【0310】

50

化合物 6 のパターン 4

上記のように、化合物 6 のパターン 2 は、IPA でのスクリーニング実験から単離された。次いで、約 10 mg の化合物 6 のパターン 2 を TGA パンで 10 °C の速度で 175 °C まで加熱し、5 分間等温に保持し、次いで周囲温度まで冷却して、化合物 6 のパターン 4 を得た。脱溶媒に対応する質量損失を示さなかった物質の TGA サーモグラムは、物質が無溶媒形態であることを示した。TGA サーモグラムには、シュウ酸の 0.84 モル当量に相当する 200 ~ 260 °C の質量損失が含まれていることが判明した。この質量損失の温度は、物質の DSC トレースの吸熱と一致する（開始 223.8 °C、215 J/g）。

【0311】

スケールアップ： 実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 を、HEL ポリブロック 140 mL 容器に入れた。これに 100 vol (50 mL) の IPA を加え、試料を 50 °C に加熱し、HEL ポリブロックを使用して 500 rpm で攪拌しながら 30 分間等温に保持した。1 等量のシュウ酸 (THF 中 1 M) を加え、試料を 3 時間攪拌し、次いで、0.1 °C/分 で 5 °C に冷却した。次いで試料を 3 日間攪拌し、アリコート を断続的に取り出して XRPD で分析した。3 日後、試料は完全に変換したと判断されたので、濾過により単離し、真空下で乾燥させた。この試料は、Karl Fischer オープンを使用して 175 °C で 5 分間加熱し、次いで、XRPD で分析した

【表 43】

表 43. スケールアップした化合物 6 のパターン 4 の特性評価

XRPD	結晶低いスケールで得られたシュウ酸塩-パターン 4 と一致。
NMR	構造と一致微量 IPA もない。
IC	0.8 モル当量のシュウ酸。
HPLC	98.2 %
PLM	針

【0312】

図 15 は、化合物 6 のパターン 4 の XRPD パターンを提供する。

【0313】

図 16 は、化合物 6 のパターン 4 の TGA / DSC 曲線を提供する。

【0314】

化合物 6 のパターン 4 は、GVS によりわずかに吸湿性であり、0 ~ 90 % 相対湿度で 0.66 % の質量損失が観察されたことが示された。GVS 分析後の物質の分析は、XRPD によって示されるように変化していないことを示した。物質は、40 °C / 75 % 相対湿度と 25 °C / 97 % 相対湿度の条件で 1 週間の保存の後、XRPD によって変化しないことが示された。

【0315】

代替的に、化合物 6 のパターン 4 は、以下の手順に従って調製することができる：実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 (500 mg) を 100 mL 丸底フラスコに入れた。これに 50 vol (25 mL) の MeCN : H₂O 1 : 1 を加え、懸濁液を 50 °C に加熱した。これに、2 当量のシュウ酸 (THF 中 1 M) を加え、懸濁液の清澄化を観察した。溶液を 30 分間等温攪拌し、0.1 °C/分 で 5 °C に冷却した。得られた懸濁液を 12 時間等温に保持し、次いで濾過によって単離し、吸引乾燥した。523.19 mg の物質が収量 87.6 % で回収された。この物質は、シュウ酸塩-パターン 4 と一致する XRPD パターンを持つことが示された。イオンクロマトグラフィーは、この物質が 1.

0 等量のシュウ酸を含むことを示し、2 当量のシュウ酸が使用されたにもかかわらず、物質が単塩であることを示した。

【0316】

化合物6のパターン1と化合物6のパターン1の間の競合的スラリー

120mgの化合物6のパターン1と化合物6のパターン4の両方を20mLバイアルに分注した。これらを混合し、次いで、この混合物のアリコート（20mg）をHPLCバイアルに分注し、90volの選択された溶媒を加えた。Polar Bearを使用して、500rpmの磁気攪拌をしながら、試料をスラリー化した。4日後にアリコートを取り出し、XRPDによって分析した。

【0317】

化合物6のパターン1と化合物6のパターン4の競合的スラリーの結果を表44に示す。1つの実験（実験1）を除くすべてで、4日間のスラリー化後、XRPDによって唯一検出可能な相は化合物6のパターン4であった。エタノールを溶媒として使用し、物質を5℃でスラリー化した残りの実験では、単離された物質のXRPDパターンが、化合物6のパターン4とエタノール溶媒和物であると仮定された新規パターンの混合物であることが示された。まとめると、競合的スラリーのデータは、化合物6のパターン4が2つの無溶媒シュウ酸塩の中で熱力学的により安定していることを示す。

【表44】

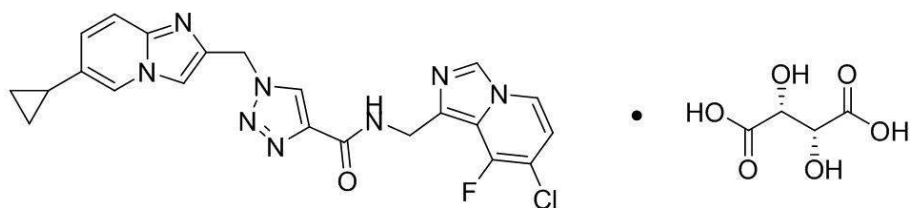
表44．化合物6のパターン4と化合物6のパターン1の競合的スラリーの結果

実験番号	溶媒	温度／℃	XRPD
1	エタノール	5	化合物6のパターン4とエタノール溶媒和物の混合物と考えられる新規パターン
2	酢酸エチル	5	化合物6のパターン4
3	アセトン	5	化合物6のパターン4
4	THF	5	化合物6のパターン4
5	アセトニトリル	5	化合物6のパターン4
6	エタノール	50	化合物6のパターン4
7	酢酸エチル	50	化合物6のパターン4
8	アセトン	50	化合物6のパターン4
9	THF	50	化合物6のパターン4
10	アセトニトリル	50	化合物6のパターン4

【0318】

実施例8： 化合物7（L-酒石酸塩）

【化 2 6】



化合物 7

10

化合物 7 のパターン 1

溶媒としてアセトンまたは酢酸エチルを用いて行った実験から化合物 7 の形態 1 を単離した。¹H-NMR 分光法により、物質が 0.87 モル当量の L-酒石酸を含むことが示された。物質は、40℃/75% 相対湿度での 1 週間の保存の後、XRPD によって変化しないことが示された。

【0319】

スケールアップ：実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 を、HEL ポリブロッック 100 mL 容器に入れた。アセトン (100 vol, 50 mL) を容器に入れ、得られた懸濁液を 500 rpm で懸濁磁気攪拌しながら 50℃ に加熱した。1 当量の L-酒石酸 (THF 中 1 M) を懸濁液に入れた。懸濁液を攪拌しながら 30 分間等温に保ち、0.1℃/分で 5℃ に冷却した。次いで、懸濁液を 14 時間等温に保ち、得られた物質を濾過によって単離し、吸引乾燥した。物質は高収率 (93.7%) と高純度 (98.3%) で単離された。

20

【表 4 5】

表 4 5. スケールアップした化合物 7 のパターン 1 の特性評価

説明	L-酒石酸塩、化合物 7 のパターン 1
回収/収率	619.89 mg / 93.7%
XRPD	スクリーニングと一致。
HPLC	98.3%
NMR	構造と一致し、0.88 当量の酒石酸。 0.04 当量のアセトン。
PLM	壊れた針
IDR セクター 1 平均 (pH 2.0) / (μg / 分 / cm ²) (分析後のディスクの XRPD 分析)	656.4 (分析後結晶性不良)

30

40

【0320】

図 17 は、化合物 1 の形態 1 と化合物 7 のパターン 1 の XRPD オーバーレイを提供する。

【0321】

図 18 は、化合物 7 のパターン 1 の TGA / DSC 曲線を提供する。

【0322】

この XRPD パターンは、化合物 7 のパターン 1 が結晶性不良であることを示した。物

50

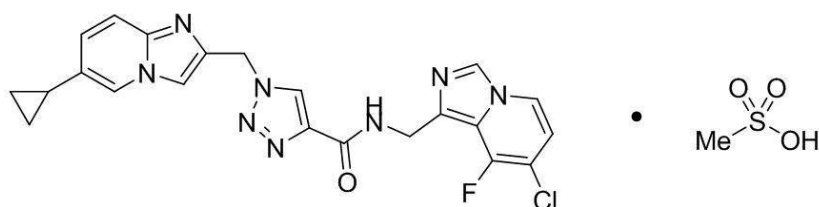
質の分析は、水に対応すると考えられる 25°C と約 190°C での熱分解の開始との間で 0.6% の質量損失を示した。DSC トレースには、 199.0°C で開始する単一の吸熱が含まれていた (99 J/g)。物質の GVS 分析では、吸湿性があり、 $0\sim 90\%$ 相対湿度での 3.4% の質量増加が観察され、ヒステリシスは観察されなかった。この質量増加は、 1.0 モル当量の水と一致しており、水和物形成の可能性を示している。GVS 分析後の XRPD によって、物質への観察された変化は証明されなかった。物質は、 $40^{\circ}\text{C}/75\%$ 相対湿度と $25^{\circ}\text{C}/97\%$ 相対湿度の条件で 1 週間の保存の後、XRPD によって変化しないことが示された。

【0323】

実施例 9： 化合物 8（メシル酸塩）

10

【化27】



化合物 8

20

化合物 8 のパターン 1、2、及び 3

実施した実験から、全部で 3 つのメシル酸塩が単離された。メシル酸塩－パターン 1 は、 1 当量のメタンスルホン酸を加えた後、アセトン実験から単離された。この物質は、 0.93 モル当量のメタンスルホン酸を含むことが示され、DSC トレースに 2 つの幅広い吸熱が含まれていた。 $40^{\circ}\text{C}/75\%$ 相対湿度での条件での 1 週間の物質の保存は、その XRPD パターンに変化を生じ、化合物 1 の形態 1 に対応するピークが存在した。したがって、物質は不安定であり、スケールアップ及びさらなる特性評価には適していないとみなされた。

【0324】

30

メシル酸塩－パターン 2 は、対イオンとして 2 当量のメタンスルホン酸を加え、溶媒としてアセトンまたは酢酸エチルのいずれかを加えた実験から単離された。この物質は、 $^1\text{H-NMR}$ 分光法によって 1.76 モル当量のメタンスルホン酸を含むことが示され、 $40^{\circ}\text{C}/75\%$ 相対湿度の条件での 1 周かの保存後の XRPD によって証明されるように変化しなかった。物質の熱挙動は DSC によって複雑であることが示され、DSC トレースで複数の熱イベントが観察された。したがって、物質は、スケールアップ及びさらなる特性評価には適していないとみなされた。

【0325】

メシル酸塩－パターン 3 は、対イオンとして 1 当量のメタンスルホン酸を、溶媒として酢酸エチルを使用するスクリーニング実験から単離された。物質は、 $^1\text{H-NMR}$ 分光法により 0.93 モル当量のメタンスルホン酸を含むことが示され、その DSC トレースで単一の吸熱があり (175.6°C で開始)、 $40^{\circ}\text{C}/75\%$ 相対湿度の条件での 1 週間の保存後の XRPD により証明されるように変化していなかった。したがって、この物質はさらなるスケールアップと特性評価に適しているとみなされた。

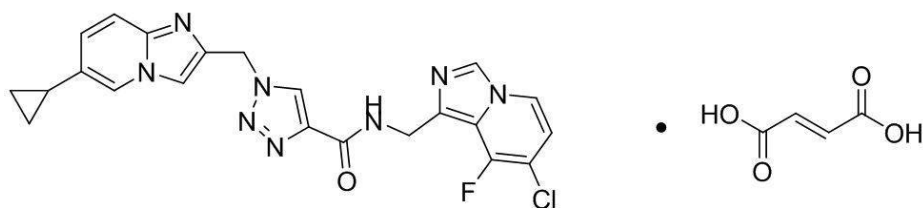
40

【0326】

実施例 10： 化合物 9（フマル酸塩）

50

【化 2 8】



化合物 9

10

化合物 9 のパターン 1

化合物 9 のパターン 1 は、実施した 3 回の溶媒スクリーニングすべてから単離された。この物質は $^1\text{H-NMR}$ 分光法により 0.4 モル当量のフマル酸を含むことが示され、 $40^\circ\text{C}/75\%$ 相対湿度での 1 週間の保存後、XRPD によって証明されるように変化していなかった。

【0327】

スケールアップ：実施例 1 に記載の合成手順から得られた化合物 1 を、HEL ポリブロック 100 mL 容器に入れた。アセトン (100 vol, 50 mL) を容器に入れ、得られた懸濁液を 500 rpm で懸濁磁気攪拌しながら 50°C に加熱した。フマル酸の 1 当量 (THF: メタノール 1:1 中 0.5 M) を懸濁液に入れた。懸濁液を攪拌しながら 30 分間等温に保ち、 $0.1^\circ\text{C}/\text{分}$ で 5°C に冷却した。次いで、懸濁液を 14 時間等温に保ち、得られた物質を濾過によって単離し、吸引乾燥した。物質は高収率 (96.7%) と高純度 (98.4%) で単離された。

20

【表 4 6】

表 4 6. スケールアップした化合物 9 の形態 1 の特性評価

説明	フマル酸塩、化合物 9 のパターン 1
回収/収率	604.04 mg / 96.7%
XRPD	結晶性、スクリーニングと一致しない遊離溶媒の非存在に対応するピーク。
HPLC	98.4%
NMR	構造と一致し、0.92 当量のフマル酸。0.08 当量のアセトン。
PLM	微細な針
IDR セクター 1 平均 (pH 2.0) / ($\mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$) (分析後のディスクの XRPD 分析)	78.3 (分析後の XRPD パターンで観察された追加のピーク)

30

40

【0328】

図 19 は、化合物 9 のパターン 1 の XRPD パターンを提供する。

【0329】

図 20 は、化合物 9 のパターン 1 の TGA / DSC 曲線を提供する。

【0330】

50

物質の TGA 分析は、約 210℃ で熱分解が始まることを示した。DSC トレースには、251.9℃ で開始する単一の吸熱が含まれていた (154 J/g)。スクリーニング実験から単離された物質は、¹H-NMR によって 0.4 モル当量のフマル酸を含むことが示され、DSC サーマグラム の唯一の吸熱は肩を有した。¹H-NMR によって証明されるフマル酸当量の増加、及び DSC サーマグラムの単一ピークは、単離された物質がスクリーニングから得られたものよりも相純粋であることを示している。物質の GVS 分析では、わずかに吸湿性があり、0~90% 相対湿度での 0.6% の質量増加が観察され、GVS 分析後の XRPD によって物質に観察された変化は証明されなかった。物質は、40℃/75% 相対湿度と 25℃/97% 相対湿度の条件で 1 週間の保存の後、XRPD によって変化しないことが示された。

10

実施例 11：固体形態の溶解度とスケーラビリティ

【0331】

スケールアップのために選択された 8 つの固体形態のうちの 7 つが、実行された実験から首尾よく単離されたが、メシル酸塩-パターン 3 のみは 500 mg スケールでは得られなかった。スケールアップに成功した 7 つの固体形態のうち、L-酒石酸塩のみが結晶性不良で吸湿性であることが示された。残りの固体形態、L-リンゴ酸、コハク酸、リン酸、シュウ酸、及びフマル酸は、保存下で安定であることが観察され、それらのそれぞれの DSC トレースで単一の吸熱があり、GVS 分析で吸湿性の低下を示した。得られた固体形態及び安定な遊離塩基の化合物 1 の形態 1 の表にした IDR セクター 1 平均値を表 47 に示す。IDR データから、単離された 4 つの安定した固体形態 (シュウ酸塩、化合物 6 のパターン 1 及びパターン 4；リン酸塩、化合物 5 のパターン 1；コハク酸塩、化合物 4 のパターン 1；L-リンゴ酸塩、化合物 3 のパターン 1) は、遊離塩基形態の化合物 1 の形態 1 と比較して増加したセクター 1 IDR を示すことが明らかである。これらのデータから、L-リンゴ酸塩固体形態 (化合物 3 の形態 1) が最も高い IDR を有することが理解できる。しかしながら、L-リンゴ酸塩、パターン 1 の固体物質は、溶液ベースのスケールアップ実験中に分離できなかった。さらに、コハク酸塩のさらなる溶液ベースのスケールアップ実験では、溶液の清澄化 (すべての物質の溶解) に外部 HCl が必要であることが示され、スケールアップ生産の候補としてはあまり魅力的ではなかった。

20

【0332】

化合物 6 のパターン 4 は、競合的スラリー実験で化合物 6 のパターン 1 よりも熱力学的に安定している。高収率、高純度、及び低残留溶媒含有量で相純粋な化合物 6 のパターン 4 を単離するための、スケーラブルな溶液ベースで操作が簡単な結晶化手順が特定された。

30

40

50

【表 4 7】

表 4 7. 化合物 1 のスケールアップされた固体形態及び遊離塩基物質のセクター 1 I D R 結果

形態	平均 p H セク ター 1	I D R (μ g / 分 / c m ²)		溶解後の X R P D 分析	コメント
		セクター 1 p H 2. 0	セク ター 1 平均		
化合物 1 の形態 1	2. 0 0	1 0 4. 3 1 0 5. 2	1 0 4. 8	変化なし	
シュウ酸塩のパ ターン 1	1. 9 9	8 3 7. 7 8 9 5. 9	8 6 6. 8	化合物 1 の形態 1 への部分的な 変換 + 追加のピーク	シュウ酸塩のパターン 4 よりも熱力学的に安定性 が低い
シュウ酸塩のパ ターン 4	1. 9 9	6 9 2. 8 6 5 6. 6	6 7 4. 7	化合物 1 の形態 1 への部分的な 変換 + 追加のピーク	シュウ酸塩のパターン 1 よりも熱力学的に安定し ている。高収率、高純 度、及び低残留溶媒でス ケーラブルである
リン酸塩のパタ ーン 1	1. 9 9	3 6 4. 7 4 4 3. 4	4 0 4. 1	化合物 1 の形態 1 への部分的な 変換 + 追加のピーク	結晶性不良
L-酒石酸塩のパ ターン 1	1. 9 9	6 4 7. 0 6 6 5. 7	6 5 6. 4	N/A	結晶性不良、吸湿性
フマル酸塩のパ ターン 1	1. 9 9	7 6 . 8 7 9 . 8	7 8. 3	追加のピークが 観察された	
コハク酸塩のパ ターン 1	2. 0 0	2 7 0. 8 2 4 0. 1	2 5 5. 5	追加のピークが 観察された	
L-リンゴ酸塩 のパターン 1	2. 0 1	1 5 6 9 2 0 1 3	1 7 9 1	追加のピークが 観察された	

10

20

30

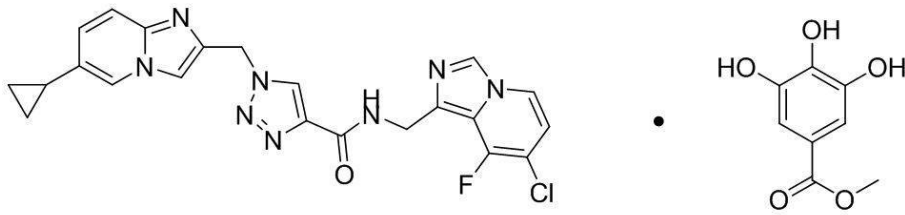
40

【 0 3 3 3 】

実施例 1 2 : 化合物 1 0 (没食子酸メチル共結晶)

50

【化 2 9】



化合物 1 0

10

化合物 1 0 の形態 1

50 mg の化合物 1 を 1 つのステンレス鋼ミリングボールを含む 2 mL のステンレス鋼ミリングジャーに分注し、これに 1 モル当量の没食子酸メチルを入れた。THF (35 μ l) をバイアルに入れ、Rettschミルで 30 Hz、30 分間粉碎した。アリコートを手離し、XRPD によって分析した。

【0334】

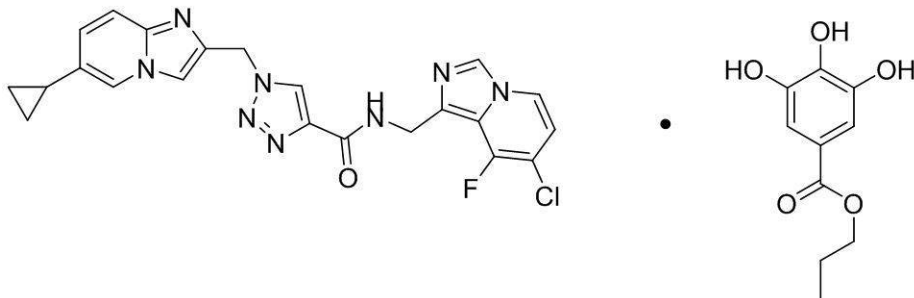
物質のDSCトレースは、190.7°Cで単一の吸熱を示し、物質を40°C／75%相対湿度の条件での1週間の保存後、XRPDによって変化しないままであった。

【0335】

20

実施例 13： 化合物 1 1 (没食子酸プロピル共結晶)

【化 3 0】



化合物 1 1

30

化合物 1 1 の形態 1

50 mg の化合物 1 を 1 つのステンレス鋼ミリングボールを含む 2 mL のステンレス鋼ミリングジャーに分注し、これに 1 モル当量の没食子酸プロピルを入れた。THF (35 μ l) をバイアルに入れ、これをRettschミルで 30 Hz、30 分間粉碎した。アリコートを単離し、XRPD によって分析した。

【0336】

物質のDSCトレースには、複雑な熱挙動を有する物質に典型的な多数の肩を含む、148°Cで開始する広い吸熱と、189°Cで開始する2番目の吸熱が含まれていた。40°C／75%相対湿度の条件で物質を1週間保存した後、物質はXRPDによって変化しなかった。

40

【0337】

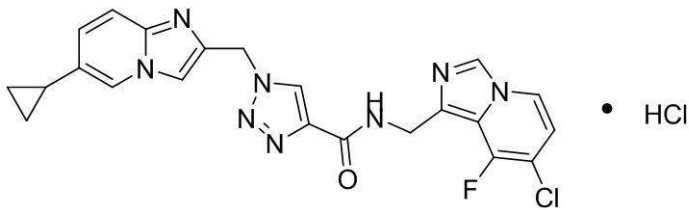
例示的な実施形態

以下のナンバリングされた実施形態は、非限定的な、本開示の特定の態様の例示である。

実施形態 1. 化合物 1 と塩酸を含む、化合物 2 の固体形態：

50

【化 3 1】



2

10

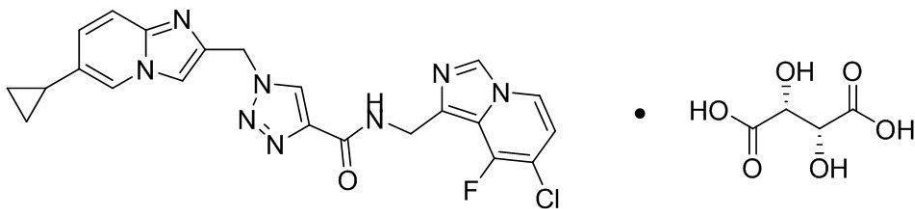
実施形態 2 . 前記固体形態が化合物 2 のパターン 2 である、実施形態 1 に記載の固体形態。

実施形態 3 . 前記固体形態が化合物 2 のパターン 4 である、実施形態 1 に記載の固体形態。

実施形態 4 . 前記固体形態が化合物 2 のパターン 9 である、実施形態 1 に記載の固体形態。

実施形態 5 . 化合物 1 と L - 酒石酸を含む、化合物 7 の固体形態：

【化 3 2】



7

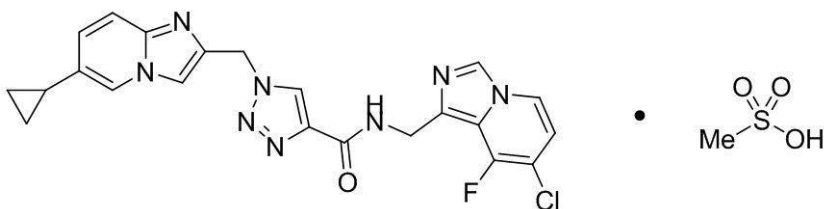
20

実施形態 6 . 前記固体形態が化合物 7 のパターン 1 であり、約 199.0℃で最小値を有する示差走査熱量測定 (DSC) 吸熱を特徴とする、実施形態 5 に記載の固体形態。

実施形態 7 . 重量蒸気収着 (GVS) 分析による 0 ~ 90 % 相対湿度での約 0.6 % の質量増加を特徴とする、実施形態 5 及び 6 のいずれか 1 つに記載の固体形態。

実施形態 8 . 化合物 1 とメタンスルホン酸を含む、化合物 8 の固体形態：

【化 3 3】



8

40

実施形態 9 . 前記固体形態が化合物 8 のパターン 1 である、実施形態 8 に記載の固体形態。

実施形態 10 . 前記固体形態が化合物 8 のパターン 2 である、実施形態 8 に記載の固体形態。

実施形態 11 . 前記固体形態が化合物 8 のパターン 3 である、実施形態 8 に記載の固体形

50

態。

実施形態 12. 化合物 1 とフマル酸を含む、化合物 9 の固体形態：

【化 34】



10

9

実施形態 13. 前記固体形態が化合物 9 のパターン 1 であり、6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 の角度 ($2\theta \pm 0.2$) における 3 つ以上の回折を有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴づけられる、実施形態 12 に記載の固体形態。

実施形態 14. 前記固体形態が化合物 9 のパターン 1 であり、6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 の角度 ($2\theta \pm 0.2$) における 4 つ以上の回折を有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴づけられる、実施形態 12

20

に記載の固体形態。

実施形態 15. 前記固体形態が化合物 9 のパターン 1 であり、6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 の角度 ($2\theta \pm 0.2$) における 5 つ以上の回折を有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴づけられる、実施形態 12

に記載の固体形態。

実施形態 16. 前記固体形態が化合物 9 のパターン 1 であり、6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 の角度 ($2\theta \pm 0.2$) における回折を有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴づけられる、実施形態 12 に記載の固体形態。

実施形態 17. 前記固体形態が化合物 9 のパターン 1 であり、(それぞれ) 14. 4、8. 19、6. 96、4. 34、3. 52、及び 3. 36 の d-間隔 (オングストローム ± 0.2) に対応する 6. 1、10. 8、12. 7、20. 4、25. 3、及び 26. 5 の角度 ($2\theta \pm 0.2$) における回折を有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴づけられる、実施形態 12 に記載の固体形態。

30

実施形態 18. 前記固体形態が化合物 9 のパターン 1 であり、以下の角度 ($2\theta \pm 0.2$) における回折を有する X 線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴づけられる、実施形態 12 に記載の固体形態。

40

50

【表 4 8】

角度/° 2θ	角度/° 2θ	角度/° 2θ
6. 1	18. 1	25. 3
8. 0	18. 4	26. 1
10. 2	19. 3	26. 5
10. 8	20. 4	26. 9
11. 2	20. 9	27. 4
11. 5	21. 2	27. 9
12. 2	21. 7	28. 8
12. 7	22. 5	29. 6
16. 5	23. 0	30. 9
17. 3	23. 8	28. 4
17. 5	24. 5	

10

20

実施形態 19. 前記固体形態が化合物 9 のパターン 1 であり、以下の d-間隔（オングストローム±0. 2）に対応する角度（2シータ±0. 2）における回折を有する X 線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴づけられる、実施形態 12 に記載の固体形態。

【表 4 9】

角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム	角度/° 2θ	d-間隔/オングストローム
6. 1	14. 40	21. 2	4. 19
8. 0	11. 06	21. 7	4. 09
10. 2	8. 66	22. 5	3. 95
10. 8	8. 19	23. 0	3. 86
11. 2	7. 89	23. 8	3. 74
11. 5	7. 67	24. 5	3. 63
12. 2	7. 23	25. 3	3. 52
12. 7	6. 96	26. 1	3. 41
16. 5	5. 38	26. 5	3. 36
17. 3	5. 12	26. 9	3. 32
17. 5	5. 07	27. 4	3. 26
18. 1	4. 89	27. 9	3. 20
18. 4	4. 81	28. 8	3. 10
19. 3	4. 59	29. 6	3. 01
20. 4	4. 34	30. 9	2. 89
20. 9	4. 25	28. 4	3. 14

30

40

実施形態 20. 約 251. 9℃で最小値を有する示差走査熱量測定（DSC）吸熱を特徴

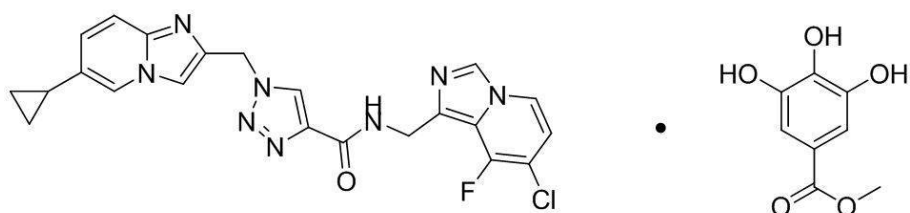
50

とする、実施形態 12～19 のいずれか 1 つに記載の固体形態。

実施形態 21．重量蒸気収着（GVS）分析による 0～90% 相対湿度での約 0.6% の質量増加を特徴とする、実施形態 12～20 のいずれか 1 つに記載の固体形態。

実施形態 22．化合物 1 と没食子酸メチルを含む、化合物 10 の固体形態：

【化 35】

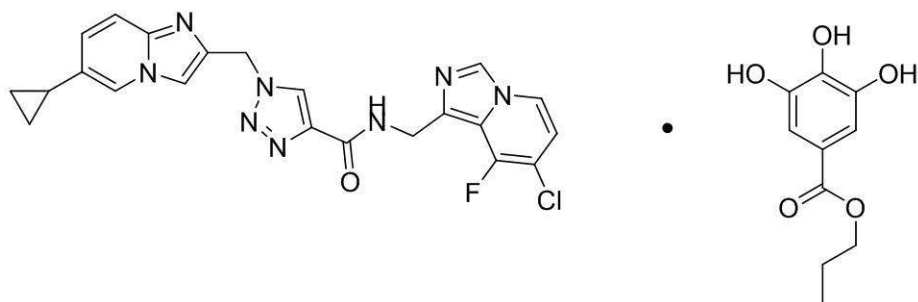


10

10

実施形態 23．化合物 1 と没食子酸プロピルを含む、化合物 11 の固体形態：

【化 36】



20

11

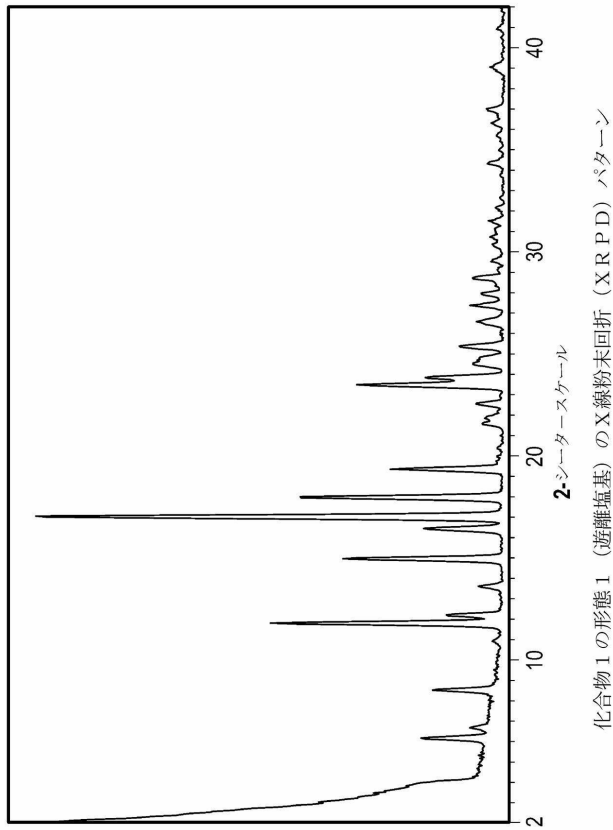
30

40

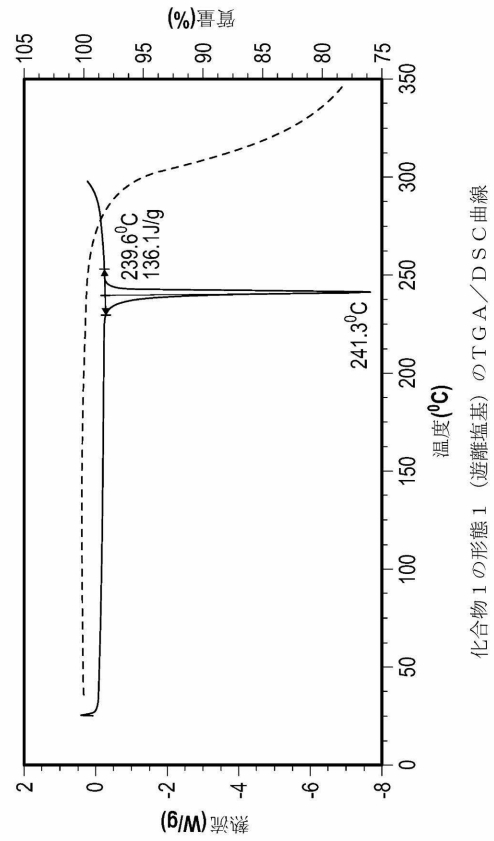
50

【図面】

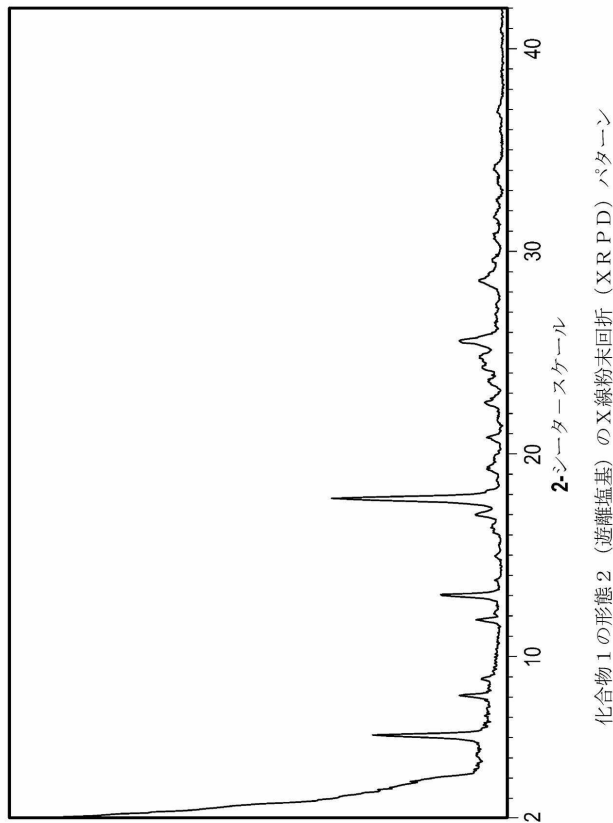
【図 1】



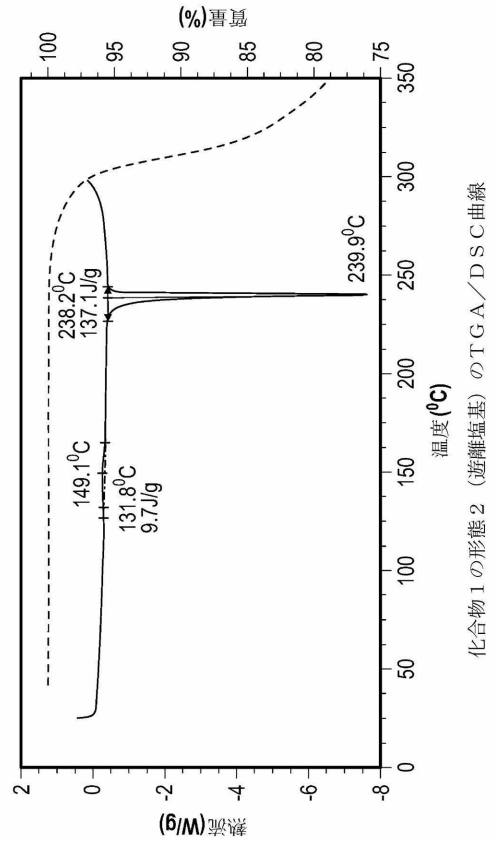
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

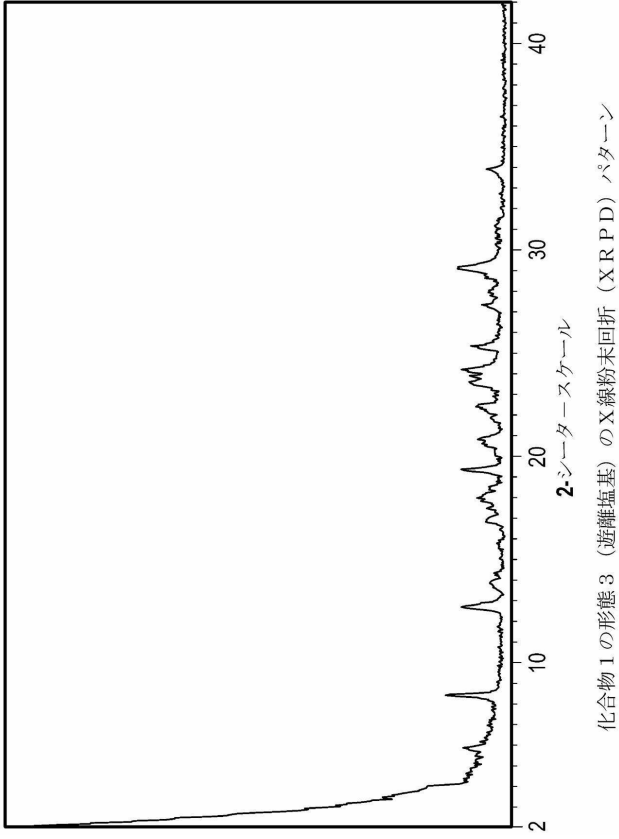
20

30

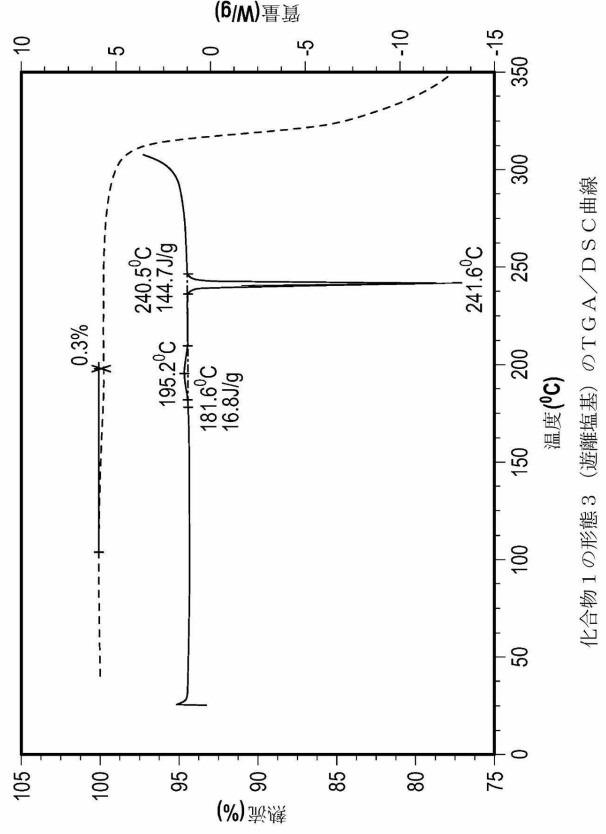
40

50

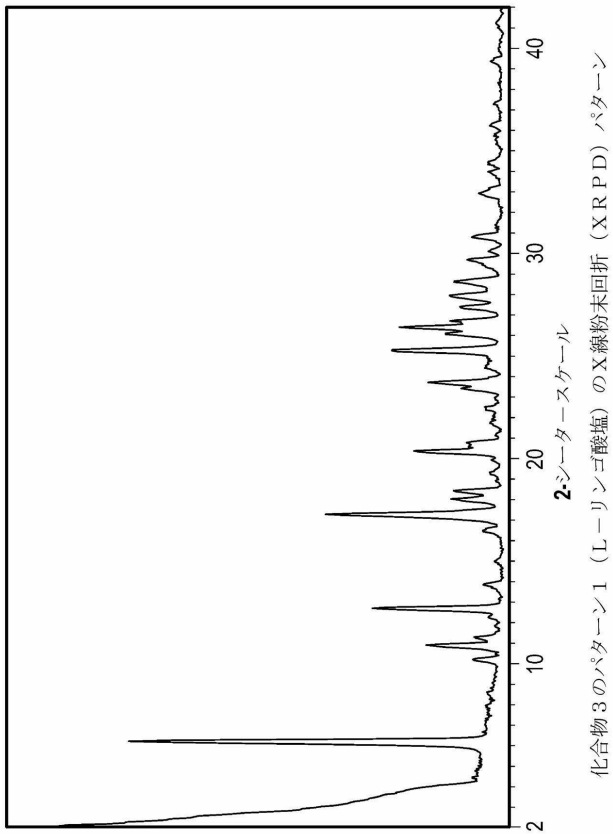
【図 5】



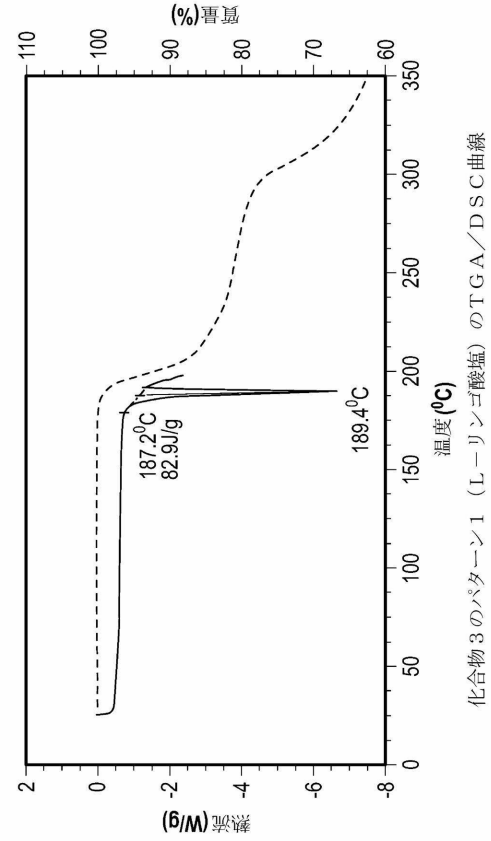
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

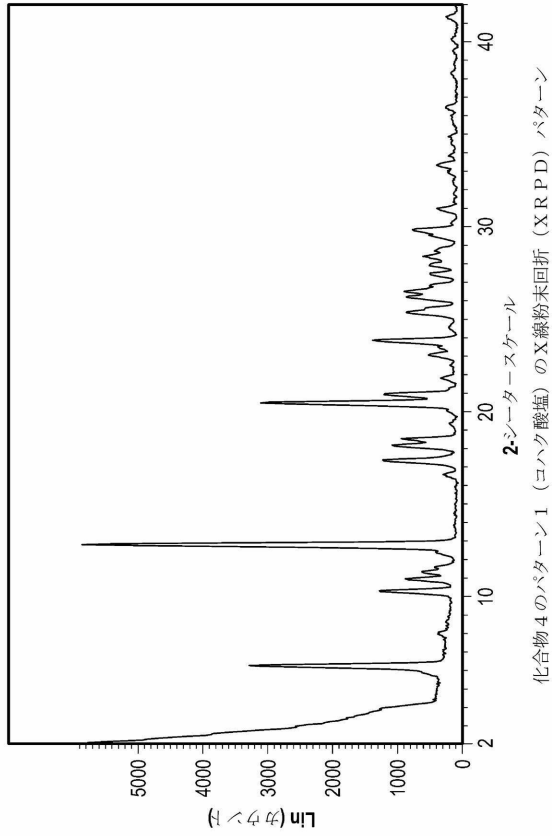
20

30

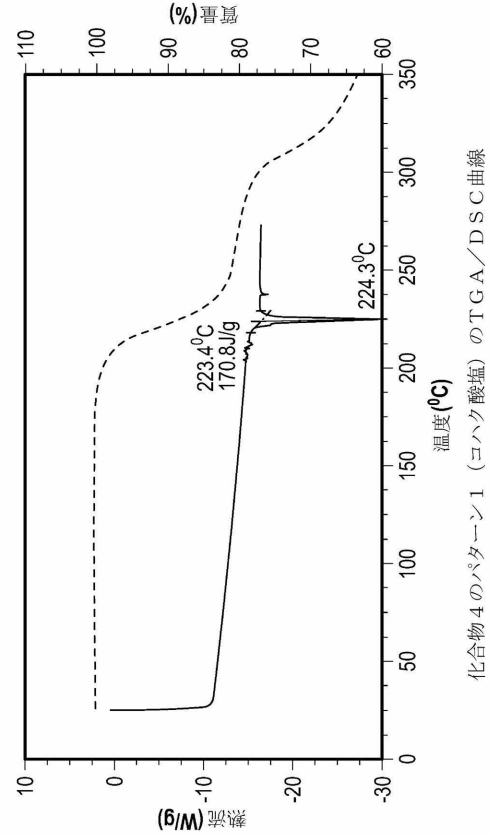
40

50

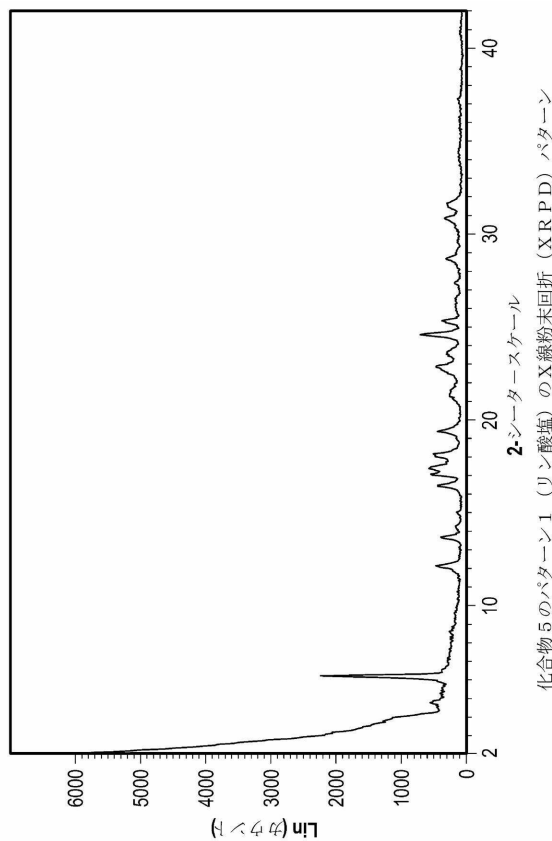
【図 9】



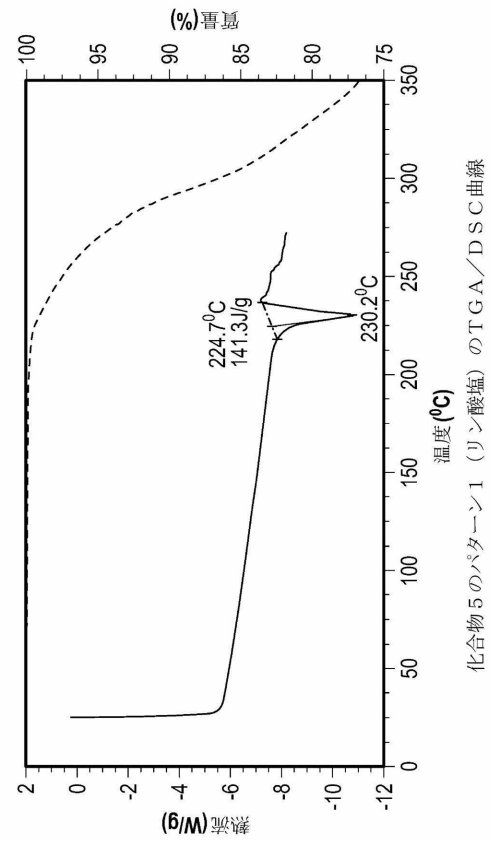
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

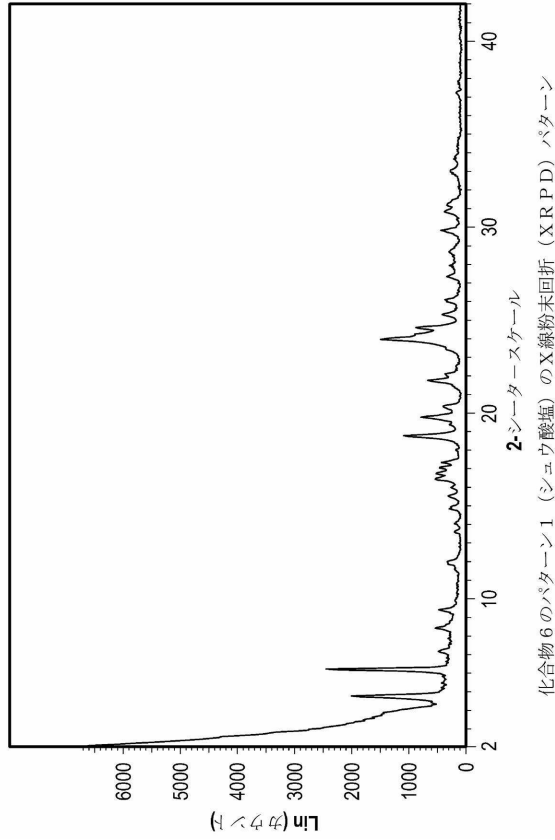
20

30

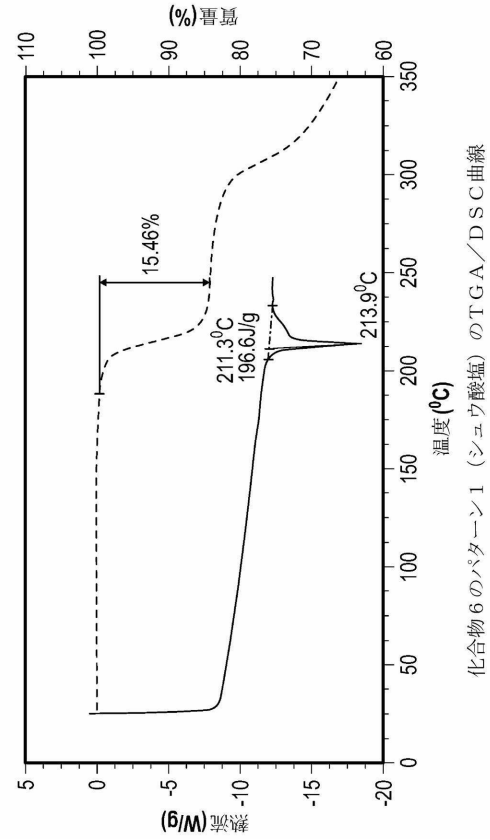
40

50

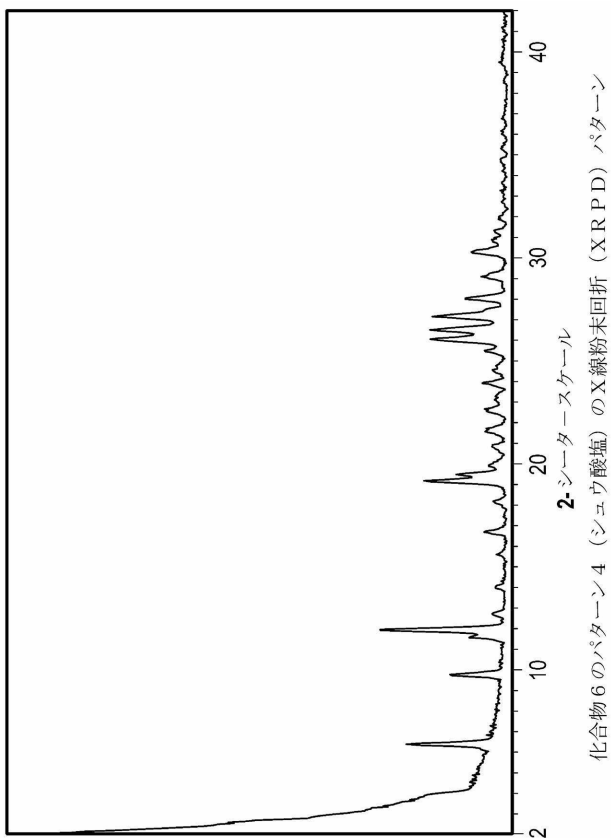
【図 13】



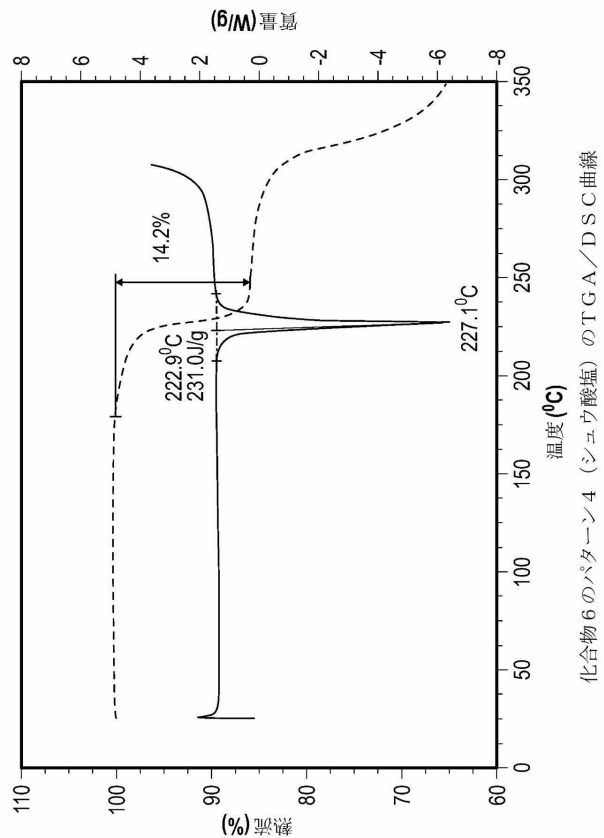
【図 14】



【図 15】



【図 16】



10

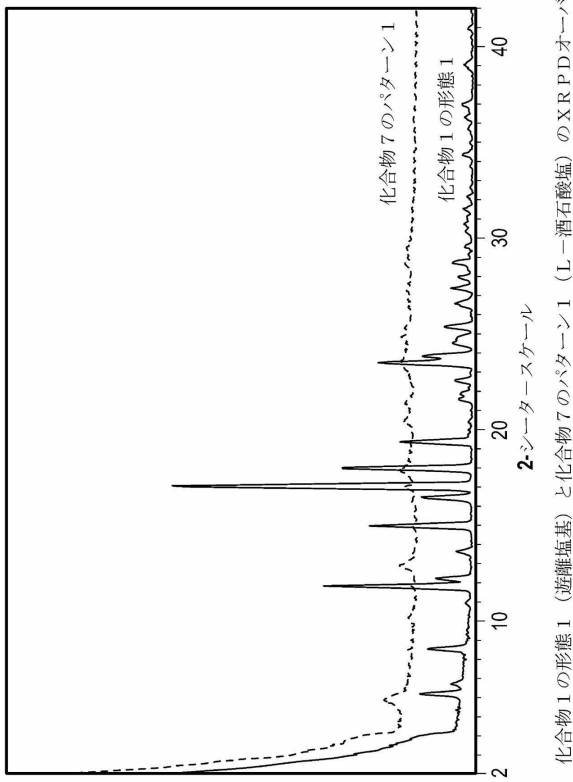
20

30

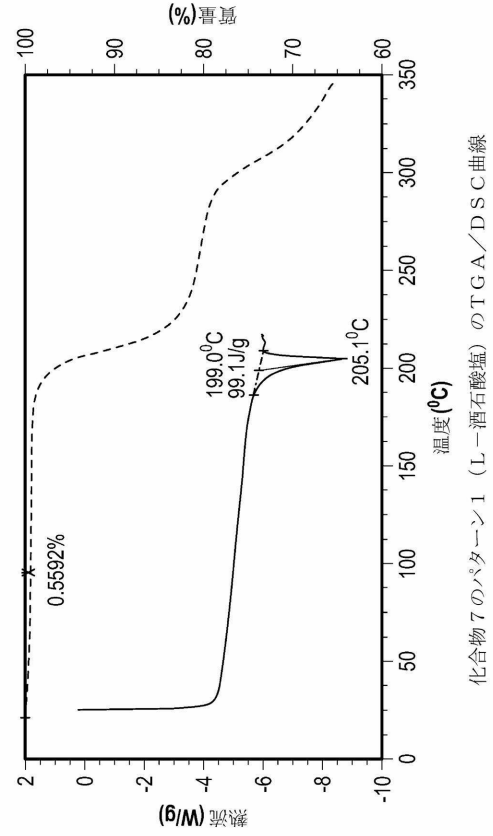
40

50

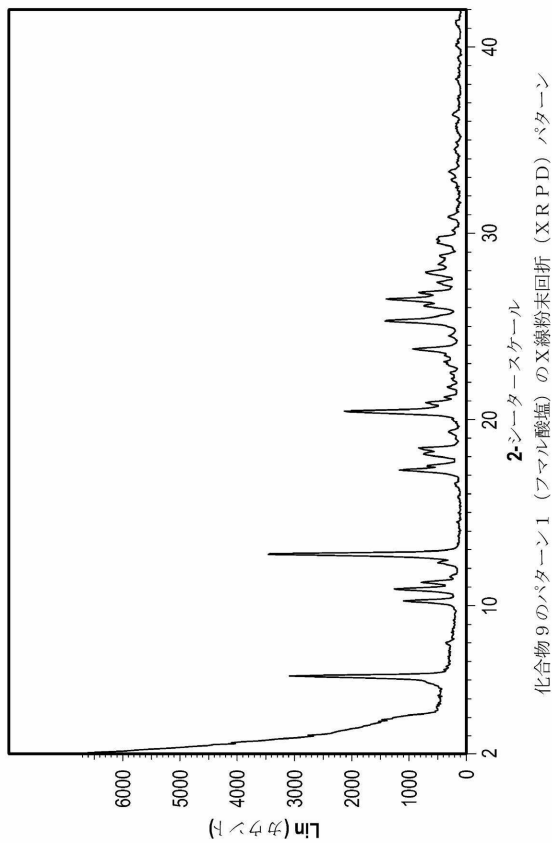
【図 17】



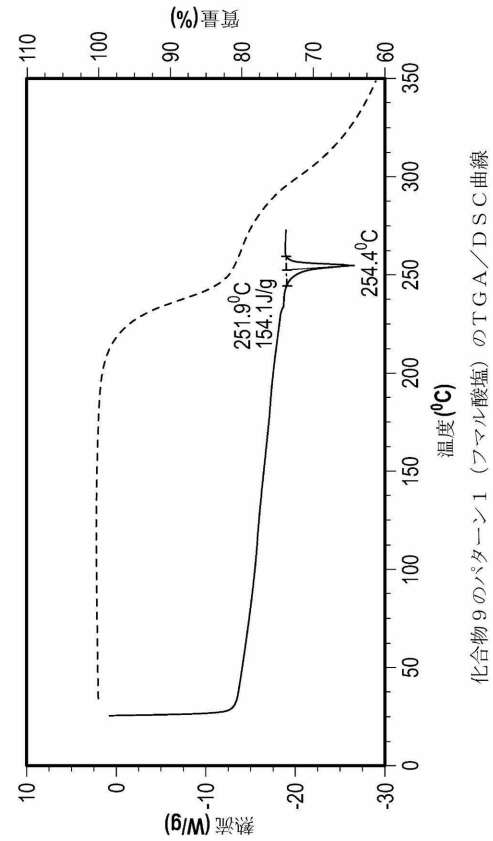
【図 18】



【図 19】



【図 20】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/027620

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D519/00 A61P9/00 A61K31/437
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/178129 A1 (SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES [US]) 19 September 2019 (2019-09-19) cited in the application page 301; example 148; compounds I-148 -----	1-51, 80-96

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2021

Date of mailing of the international search report

18/08/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/027620

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

30

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-51, 80, 85-90, 92-94(completely); 81-84, 91, 95, 96(partially)

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2021/ 027620

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-51, 80, 85-90, 92-94(completely); 81-84, 91, 95, 96(partially)

a solid form of compound I selected from the group consisting of a Compound I salt or co-crystal form of L-malic acid, oxalic acid, phosphoric acid, succinic acid, and L-tartaric acid, crystalline forms, compositions and uses thereof.

2. claims: 52-79(completely); 81-84, 91, 95, 96(partially)

a solid form of free base of compound I, crystalline forms, compositions and uses thereof

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/027620

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019178129 A1	19-09-2019	AU 2019234670 A1	03-09-2020
		CA 3093802 A1	19-09-2019
		CN 112135825 A	25-12-2020
		EP 3765459 A1	20-01-2021
		JP 2021517893 A	29-07-2021
		KR 20200143376 A	23-12-2020
		TW 202003513 A	16-01-2020
		US 2019284182 A1	19-09-2019
		US 2020317667 A1	08-10-2020
		WO 2019178129 A1	19-09-2019

10

20

30

40

50

フロントページの続き

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

エイ 300

(72)発明者 デブエ, ジェフリー スコット

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, シャイア ウェイ 300

(72)発明者 ライシュ, ヘルゲ アルフレッド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, シャイア ウェイ 300

(72)発明者 ストラトフォード, サミュエル アレクサンダー

イギリス国 シービー4 0ダブリューイー ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サ
イエンス パーク 250, ジョンソン マッセイ ピーエルシー 気付

(72)発明者 ハリス, ジョセフ スティーブン

イギリス国 シービー4 0ダブリューイー ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サ
イエンス パーク 250, ジョンソン マッセイ ピーエルシー 気付

(72)発明者 パパイオアヌー, ニコラオス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, シャイア ウェイ 300

(72)発明者 フィンク, サラ ジョスリン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, シャイア ウェイ 300

F ターム (参考) 4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA04 CB05 GA14 GA15 MA01 MA04 NA20 ZA83
ZC20