

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7554007号

(P7554007)

(45)発行日 令和6年9月19日(2024.9.19)

(24)登録日 令和6年9月10日(2024.9.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 3 8

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 31/4188(2006.01)

A 6 1 K 9/10

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188

請求項の数 13 (全84頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-507517(P2023-507517)

(86)(22)出願日 令和3年8月12日(2021.8.12)

(65)公表番号 特表2023-536892(P2023-536892
A)

(43)公表日 令和5年8月30日(2023.8.30)

(86)国際出願番号 PCT/CN2021/112352

(87)国際公開番号 WO2022/033563

(87)国際公開日 令和4年2月17日(2022.2.17)

審査請求日 令和5年2月2日(2023.2.2)

(31)優先権主張番号 202010818212.6

(32)優先日 令和2年8月14日(2020.8.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 521375472

ホーナン メディノ ファーマシューティ
カル テクノロジー カンパニー リミテ
ッドHENAN MEDINNO PHARM
ACEUTICAL TECHNOLO
GY CO., LTD.中華人民共和国 ホーナン ジェンジョウ
ジェンジョウ エコノミック アンド テ
クノロジカル ディベロプメント ゾーン
ナンバー 99 チエンチョン アベニュー
ジェンジョウ インターナショナル ロジ
スティクス イー - コマース ヘッドクォ
ーターズ テンス フロア ルーム 1001
Room 1001, 10th Flo
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 J A K 阻害剤化合物及びその使用

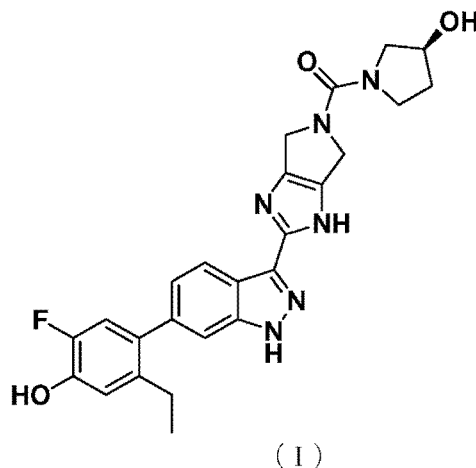
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

固体形態の化合物であって、

前記化合物は、式(I)：

【化1】



10

の化合物、式(I)の化合物の同位体標識化合物、式(I)の化合物の光学異性体、式(

20

I) の化合物の幾何異性体、式 (I) の化合物の互変異性体、あるいはそれら異性体の混合物、式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩、又はこれらの化合物のいずれか一種の溶媒和物である、

ことを特徴とする固体形態の化合物。

【請求項 2】

前記化合物の固体形態は、結晶、アモルファス又は両者の混合物である、

請求項 1 に記載の固体形態の化合物。

【請求項 3】

前記化合物は、式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩又はその溶媒和物である、

請求項 1 又は 2 に記載の固体形態の化合物。

10

【請求項 4】

前記化合物は、式 (I) の化合物の塩酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩、L - 酒石酸塩、フマル酸塩、ムチン酸塩、クエン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、又はこれらの塩のうちのいずれか一種の溶媒和物である、

請求項 3 に記載の固体形態の化合物。

【請求項 5】

前記化合物の固体形態は、

式 (I) の化合物のリン酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $5.29 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.47 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.61 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.16 \pm 0.10^\circ$ 及び $21.32 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (1)、

20

式 (I) の化合物のマレイン酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $4.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $8.78 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.62 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.61 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.32 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.39 \pm 0.10^\circ$ 、 $26.53 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (2)、

式 (I) の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶型 B であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $5.91 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.22 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.83 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.01 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (3)、

30

式 (I) の化合物の塩酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $8.05 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.09 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.77 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.14 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (4)、

式 (I) の化合物の酒石酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $7.90 \pm 0.10^\circ$ 、 $8.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.43 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.28 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.90 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (5)、

40

式 (I) の化合物のフマル酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.66 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.21 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.06 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.87 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.10 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (6)、

式 (I) の化合物のムチン酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $4.98 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.22 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.07 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.75 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.94 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.13 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.65 \pm 0.10^\circ$ 、 $30.79 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (7)、

50

式(Ⅰ)の化合物のクエン酸塩の結晶型Aであって、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)が、 $4.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $6.42 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.63 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.75 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.34 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、前記結晶型(8)、

式(Ⅰ)の化合物のクエン酸塩の結晶型Bであって、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)が、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.67 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.20 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.23 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.86 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.54 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.28 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.08 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、前記結晶型(9)、

10

式(Ⅰ)の化合物のp-トルエンスルホン酸塩の結晶型Aであって、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)が、 $5.90 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.34 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.87 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.33 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.88 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.76 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.71 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.26 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型(10)、

式(Ⅰ)の化合物のベンゼンスルホン酸塩の結晶型Aであって、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)が、 $5.82 \pm 0.10^\circ$ 、 $6.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.38 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型(11)、

式(Ⅰ)の化合物のベンゼンスルホン酸塩の結晶型Bであって、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)が、 $4.93 \pm 0.10^\circ$ 、 $5.63 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.89 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $26.14 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型(12)、

20

のうちのいずれか一種である、請求項1に記載の固体形態の化合物。

【請求項6】

前記化合物の固体形態は、

式(Ⅰ)の化合物のリン酸塩の結晶型Aであって、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)が、 $5.29 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.47 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.61 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.94 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.77 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.68 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.16 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.32 \pm 0.10^\circ$ 及び $25.36 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型(1)、

30

式(Ⅰ)の化合物のマレイン酸塩の結晶型Aであって、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)が、 $4.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $8.78 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.62 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.61 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.32 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.72 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.39 \pm 0.10^\circ$ 、 $26.53 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型(2)、

式(Ⅰ)の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶型Bであって、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)が、 $5.91 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.22 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.83 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.61 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.36 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.18 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.01 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型(3)、

40

式(Ⅰ)の化合物の塩酸塩の結晶型Aであって、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)が、 $8.05 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.44 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.09 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.07 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.77 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.14 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型(4)、

式(Ⅰ)の化合物の酒石酸塩の結晶型Aであって、その粉末X線回折スペクトル(XRP

50

D) が、 $7.90 \pm 0.10^\circ$ 、 $8.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.43 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.08 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.17 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.44 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.40 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.28 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.90 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.15 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.95 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (5)、

式 (I) の化合物のフマル酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.66 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.21 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.06 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.44 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.25 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.87 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.54 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.27 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.10 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.37 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (6)、

式 (I) の化合物のムチン酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $4.98 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.22 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.07 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.75 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.94 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.13 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.65 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.51 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.92 \pm 0.10^\circ$ 、 $30.79 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (7)、

式 (I) の化合物のクエン酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $4.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $6.42 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.64 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.63 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.40 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.37 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.75 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.34 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、前記結晶型 (8)、

式 (I) の化合物のクエン酸塩の結晶型 B であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.67 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.20 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.42 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.09 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.23 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.86 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.54 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.28 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.08 \pm 0.10^\circ$ 、 $27.91 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、前記結晶型 (9)、

式 (I) の化合物の p - トルエンスルホン酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $5.90 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.34 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.99 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.87 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.33 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.10 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.88 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.76 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.34 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.71 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.39 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.26 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.99 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (10)、

式 (I) の化合物のベンゼンスルホン酸塩の結晶型 A であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $5.82 \pm 0.10^\circ$ 、 $6.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.38 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.46 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.20 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型 (11)、

式 (I) の化合物のベンゼンスルホン酸塩の結晶型 B であって、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) が、 $4.93 \pm 0.10^\circ$ 、 $5.63 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.30 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.89 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.43 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.23 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.66 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.24 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.71 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.91 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $26.14 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又

10

20

30

40

50

は複数の特徴ピークを有する、結晶型（１２）、
のうちのいずれか一種である、請求項１に記載の固体形態の化合物。

【請求項７】

前記化合物の固体形態は、

式（Ⅰ）の化合物の水和物の結晶型Ａであって、その粉末Ｘ線回折スペクトル（ＸＲＰＤ）が、 $8.67 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.39 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.05 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.38 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.24 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.86 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.89 \pm 0.10^\circ$ の回折角（ 2θ ）から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型（１）

式（Ⅰ）の化合物の結晶型Ｂであって、その粉末Ｘ線回折スペクトル（ＸＲＰＤ）が、 $7.70 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.20 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.46 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.44 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.17 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.48 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.27 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.94 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.29 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.40 \pm 0.10^\circ$ 、 $27.92 \pm 0.10^\circ$ の回折角（ 2θ ）から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型（２）、

式（Ⅰ）の化合物の水和物の結晶型Ｃであって、その粉末Ｘ線回折スペクトル（ＸＲＰＤ）が、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.66 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.18 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.07 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.87 \pm 0.10^\circ$ の回折角（ 2θ ）から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型（３）、

式（Ⅰ）の化合物の水和物の結晶型Ｇであって、その粉末Ｘ線回折スペクトル（ＸＲＰＤ）が、 $6.42 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.52 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.81 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.83 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.40 \pm 0.10^\circ$ の回折角（ 2θ ）から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型（４）、

のうちのいずれか一種である、請求項１に記載の固体形態の化合物。

【請求項８】

前記化合物の固体形態は、

式（Ⅰ）の化合物の水和物の結晶型Ａであって、その粉末Ｘ線回折スペクトル（ＸＲＰＤ）が、 $8.67 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.53 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.39 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.05 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.38 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.24 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.63 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.19 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.86 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.43 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.89 \pm 0.10^\circ$ の回折角（ 2θ ）から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型（１）、

式（Ⅰ）の化合物の結晶型Ｂであって、その粉末Ｘ線回折スペクトル（ＸＲＰＤ）が、 $7.70 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.20 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.46 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.44 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.17 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.48 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.93 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.27 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.50 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.83 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.94 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.22 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.29 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.40 \pm 0.10^\circ$ 、 $26.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $27.92 \pm 0.10^\circ$ の回折角（ 2θ ）から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型（２）、

式（Ⅰ）の化合物の水和物の結晶型Ｃであって、その粉末Ｘ線回折スペクトル（ＸＲＰＤ）が、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.66 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.18 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.07 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.43 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.10 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.24 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.87 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.52 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.27 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.09 \pm 0.10^\circ$ の回折角（ 2θ ）から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型（３）、

式（Ⅰ）の化合物の水和物の結晶型Ｇであって、その粉末Ｘ線回折スペクトル（ＸＲＰＤ）が、 $6.42 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.48 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.52 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.81 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.83 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.58 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.40 \pm 0.10^\circ$ 、

10

20

30

40

50

25.31 ± 0.10°、27.85 ± 0.10°の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する、結晶型(4)、
のうちのいずれか一種である、請求項1に記載の固体形態の化合物。

【請求項9】

請求項1乃至8のいずれか一項に記載の固体形態の化合物と、

一種以上の薬学的に許容可能な担体、アジュバント又は賦形剤と、
を含む、医薬組成物。

【請求項10】

前記医薬組成物は、分散液であり、

前記医薬組成物は、薬学的に許容可能な液体分散剤、及び前記液体分散剤中に分散されている請求項1乃至8のいずれか一項に記載の固体形態の化合物を含む、
請求項9に記載の医薬組成物。

10

【請求項11】

前記医薬組成物は、溶液であり、

前記医薬組成物は、薬学的に許容可能な溶媒、及び前記溶媒中に溶解されている請求項1乃至8のいずれか一項に記載の固体形態の化合物を含む、
請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項12】

JAK関連疾患の治療及び/又は予防用医薬の製造における、請求項1乃至8のいずれか一項に記載の固体形態の化合物、又は請求項9乃至11のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

20

【請求項13】

前記JAK関連疾患は、関節炎と、自己免疫疾患と、癌又は腫瘍と、糖尿病と、眼疾患と、腸炎症と、神経変性疾患と、掻痒症を含む皮膚疾患と、アレルギー反応と、喘息及び他の閉塞性気道疾患と、移植拒絶と、インフルエンザウイルス又はコロナウイルス感染による重症肺炎から選択される、
請求項12に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本願は、2020年8月14日に提出された中国発明特許出願202010818212.6の優先権を要求し、当該先行出願の全ての開示内容が本願に援用される。

【0002】

本願は、薬学的活性を有する新規な化合物を提供し、前記化合物は、ヤヌスキナーゼ(JAK)を阻害するために用いられる。本願は、さらに、前記化合物を含む組成物、並びに医薬分野における前記化合物及び前記組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

プロテインキナーゼは、タンパク質における特定の残基のリン酸化を触媒する酵素のファミリーであり、チロシンとセリン/トレオニンのキナーゼに大きく分類されている。突然変異、過剰発現又は不適切な調整、調整異常又は調整不全、及び成長因子又はサイトカインの過剰或いは不十分な生成によって引き起こされる不適切なキナーゼ活性は、癌、心血管疾患、アレルギー、喘息及び他の呼吸器疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝障害、神経障害及び神経変性障害(例えば、アルツハイマー病)を含むがこれらに限定されない多くの疾患に関与している。不適切なキナーゼ活性は様々な生物学的細胞応答を引き起こし、前記生物学的細胞応答は、前述及び関連の疾患に関する細胞増殖、細胞分化、細胞機能、生存、アポトーシス及び細胞運動に関連する。従って、プロテインキナーゼは、一類の重要な治療的介入の標的キナーゼとなっている。特に、細胞タンパク質チロシンキナーゼのJAKファミリーは、サイトカインシグナル伝達において重要な役割を果たす(Kissellevaら, Gene, 2002, 285, 1; Yamaokaら, G

40

50

enome Biology, 2004, 5, 253)。

【0004】

1990年代初頭に最初のJAKが発見された以来、JAK阻害剤の開発は30年近くになっている。JAKは、細胞内非受容体型チロシンキナーゼのファミリーであり、シグナル伝達物質及び転写活性化因子(signal transducer and activator of transcription; STAT)と相互作用することにより、サイトカインの受容体シグナル伝達経路において役割を果たしている。JAK/STATシグナル伝達経路は、細胞の増殖、分化、アポトーシス及び免疫調整等の多くの重要な生物学的プロセスに関与している。他のシグナル伝達経路と比較して、このシグナル経路の伝達過程は比較的単純で、主に、チロシンキナーゼ関連受容体(tyrosine kinase associated receptor)と、チロシンキナーゼJAKと、シグナル伝達物質及び転写活性化因子STATとの3つの成分で構成されている。

10

【0005】

インターロイキン(IL-2~7、IL-9、IL-10、IL-15、IL-21等)、GM-CSF(顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子等)、GH(成長ホルモン)、EGF(表皮成長因子)、PRL(プロラクチン)、EPO(エリスロポイエチン)、TPO(トロンボポイエチン)、PDGF(血小板由来増殖因子)及びインターフェロン(IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 等を含む)等を含む多くのサイトカイン及び成長因子は、JAK-STATシグナル伝達経路を介してシグナルを伝達している。これらのサイトカインと成長因子は、細胞膜上に対応する受容体を有している。これらの受容体の共通の特徴は、受容体自体にはキナーゼ活性がないが、細胞内セグメントにチロシンキナーゼJAKの結合部位があることである。受容体がりガンドに結合した後、それに結合されたJAKの活性化によって様々な標的タンパク質のチロシン残基をリン酸化させ、細胞外から細胞内へのシグナル伝達を実現する。

20

【0006】

JAKは、サイトカインシグナルを膜受容体からSTAT転写因子に伝達する細胞質チロシンキナーゼである。前述のように、JAKは英語でJanus kinaseの略語であり、Janusはローマ神話の始まりと終わりを支配する両面の神である。両面の神のキナーゼと呼ばれる理由は、JAKに結合されるサイトカイン受容体をリン酸化し、特定のSH2ドメインを含む複数のシグナル分子をリン酸化することができるためである。JAKタンパク質ファミリーには、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2の4つのメンバーが含まれ、これらの構造には7つのJAK相同ドメイン(JAK homology domain, JH)があり、ここで、JH1ドメインは、キナーゼのドメインであり、その機能とは、キナーゼタンパク質をコードすることである。JH2ドメインは、JH1の活性を調整する「疑似」キナーゼドメインである。JH3~JH7は、受容体へのJAKの結合を調整するフォーインワン(4in1)ドメインを形成する。

30

【0007】

STATは、標的遺伝子の調整領域のDNAに結合可能な細胞質タンパク質の一種であり、JAKの下流の基質である。現在、STATファミリーの7つのメンバー、即ち、STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B及びSTAT6が既に発見されている。STATタンパク質の構造は、N末端保存配列、DNA結合領域、SH3ドメイン、SH2ドメイン及びC末端転写活性化領域の機能セグメントに分けられる。そのうち、配列の中で最もよく保存され、且つ機能的に重要なセグメントは、SH2ドメインであり、これはチロシンキナーゼSrcのSH2ドメインと完全に同じ核心的な配列「GTFLLRFSS」を有している。

40

【0008】

JAK-STATシグナル伝達経路は幅広い機能を有し、細胞の増殖、分化、アポトーシス、免疫調整等の多くの重要な生物学的プロセスに関与しており、現在、疾患や医薬革新に関連する研究のほとんどは炎症性疾患に焦点を当てている。ここで、炎症性疾患には主に関節リウマチ、犬の皮膚炎、乾癬、潰瘍性大腸炎及びクローン病が含まれ、腫瘍性疾

50

患には主に骨髄線維症、真性多血症及び原発性血小板過形成が含まれる。さらに、JAK分子自体の突然変異は、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、乳管癌及び非小細胞肺癌(NSCLC)、真性多血症(PV)、特発性血小板血症(ET)、特発性骨髄線維症(IMF)、慢性骨髄性白血病(CML)等を引き起こす可能性がある。また、報告によると、JAK-STATシグナル伝達経路は、新型コロナウイルス感染症(Covid-19)におけるサイトカインストームと緊密に関連する。

【0009】

JAKは非常に重要な一類の創薬ターゲットであり、このターゲット用に開発されたJAK阻害剤は、主に血液系疾患、腫瘍、関節リウマチ及び乾癬等の治療薬の選別に使用される。JAK-1、JAK-2及びTYK-2は、人体のすべての組織と細胞で発現され、JAK-3は主に各造血組織細胞で発現され、主に骨髄細胞、胸腺細胞、NK細胞、活性化Bリンパ球、Tリンパ球に存在している。研究によると、JAK2阻害剤は、骨髄増殖性疾患に適し(Santosら, Blood, 2010, 115:1131; Barosi G.とRosti V., Curr. Opin. Hematol., 2009, 16:129; Atallah E.とVersotvsek S., 2009 Exp. Rev. Anticancer Ther. 9:663)、JAK3阻害剤は、免疫阻害剤として有用である(例えば、米国特許6,313,129; Borieら, Curr. Opin. Investigational Drugs, 2003, 4:1297)。また、JAK阻害剤は、新型コロナウイルス感染症等の重症肺炎の治療において炎症反応を阻害し、サイトカインストームのリスクを低下させて死亡率を低下させることが期待される(Wei Luoら, Trends in Pharmacological Science, 41(8)・June 2020, 「Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19」)。また、JAK阻害剤が掻痒症の治療に対して一定の治療効果を有することが報告された文献もある(Landon K. Oetjenら, Cell, 171, P217-228, September 21, 2017, 「Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch」)。

【0010】

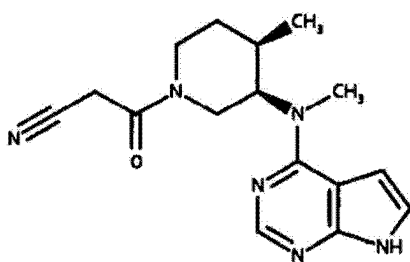
現在、FDAやEMAによって承認されているJAK阻害剤には、トファシチニブ(Tofacitinib)、ルキシソリチニブ(Ruxolitinib)、オクラシチニブ(Oclacitinib)等がある。臨床試験の中後期のJAK阻害剤には、例えば、フィルゴチニブ(Filgotinib)、ペフィシチニブ(Peficitinib)等がある。

【0011】

トファシチニブは、JAK3阻害剤であり、ファイザー社によって開発され、2012年11月、FDAによって販売が承認され、メトトレキサートに対する応答が不十分又は不耐性の中等度から重度の関節リウマチの成人患者の治療に使用される。これは、RA治療のために承認された最初の経口JAK阻害剤である。その後、2013年3月、Xeljanzという商品名のものが日本PMDAによって販売が承認された。2017年3月16日、ファイザーチャイナは、CFDAによって経口JAK阻害剤の販売申請が正式に承認されたと発表した。この薬は、メトトレキサートに対する治療効果が不十分又は不耐性の中等度から重度の関節リウマチの成人患者の治療に承認されたと報告されている。現在、トファシチニブは、乾癬、潰瘍性大腸炎、若年性特発性関節炎等の適応症の承認に近づいている。クローン病や円形脱毛症等の適応症の治療のための臨床試験は、既に臨床試験の中後期の段階に入っている。トファシチニブの主な副作用は、深刻な感染率と低密度リポタンパク質レベルの上昇であり、最も一般的な副作用とは、上気道感染症、頭痛、下痢、鼻づまり、喉の痛み、鼻咽頭炎である。さらに、臨床研究では、トファシチニブが貧血や好中球減少症等の副作用を引き起こす可能性があることが報告されている。

【0012】

【化 1】



トファシチニブ (T o f a c i t i n i b)

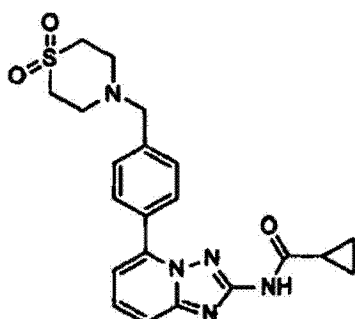
10

【 0 0 1 3】

フィルゴチニブは、J A K 1 阻害剤であり、関節リウマチの治療を目的とした第 I I I 相臨床試験を 2 0 1 8 年 9 月に完了した。同時に、潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療に関するフィルゴチニブの研究は、現在、臨床第 2 / 3 期試験にある。フィルゴチニブは選択的 J A K 1 阻害剤であり、J A K 1、J A K 2、J A K 3、及び T Y K 2 の I C 5 0 は、それぞれ約 1 0 n M、2 8 n M、8 1 0 n M 及び 1 1 6 n M である。

【 0 0 1 4】

【化 2】



フィルゴチニブ (F i l g o t i n i b)

20

30

【 0 0 1 5】

現在いくつかの J A K 阻害剤が承認されており、いくつかの J A K 阻害剤が臨床研究段階にあるが、これらの J A K 阻害剤は、有効性及び安全性の点で満足のなものではない。従って、より優れた有効性及び / 又はより少ない副作用を有する J A K 阻害剤が常に必要とされている。

【発明の概要】

【 0 0 1 6】

本願の一つの目的は、従来の J A K 阻害剤を代替する新規な J A K 阻害剤を提供することにより、J A K 関連疾患の治療のためにより多くの選択を提供することである。

40

【 0 0 1 7】

本願のさらなる目的は、従来の J A K 阻害剤に比べてより効果的である、及び / 又はより安全な新規な J A K 阻害剤を提供することである。

【 0 0 1 8】

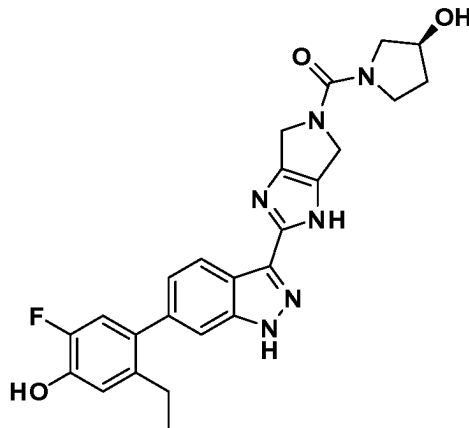
本願のさらなる目的は、薬剤の調製へより適切な新規な J A K 阻害剤の異なる固体形態を提供することである。

【 0 0 1 9】

第 1 の態様において、本願は、固体形態の化合物を提供し、前記化合物は、式 (I) :

50

【化 3】



(I)

10

の化合物、式 (I) の化合物の同位体標識化合物、式 (I) の化合物の光学異性体、式 (I) の化合物の幾何異性体、式 (I) の化合物の互変異性体、式 (I) の化合物の異性体混合物、式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩、又はこれらの化合物のいずれか一種の溶媒和物であり、好ましくは、前記化合物の固体形態は、結晶である。

【0020】

20

第2の態様において、本願は、医薬組成物を提供し、それは本願の第1の態様に記載の固体形態の化合物と、一種又は複数種の薬学的に許容可能な担体、アジュバント又は賦形剤と、を含む。例えば、前記医薬組成物は、分散液形態又は溶液形態であってもよい。

【0021】

第3の態様において、本願は、JAK関連疾患又は病症の治療及び/又は予防用医薬の製造における、本願の第1の態様に記載の固体形態の化合物又は本願の第2の態様に記載の医薬組成物の使用を提供する。

【0022】

第4の態様において、本願は、JAK関連疾患又は病症を治療する方法を提供し、前記方法は、治療有効量の本願の第1の態様に記載の固体形態の化合物又は本願の第2の態様に記載の医薬組成物を必要な患者に投与することを含む。ここで、前記患者は、哺乳動物であることが好ましく、ヒト患者であることがより好ましい。ここで、投与経路は、経口投与、外用、胃腸外投与、気管支投与又は経鼻投与等であってもよい。ここで、経口投与であることが好ましい。

30

【0023】

本願は、JAKを阻害する新規な化合物を提供し、それによりJAK関連疾患の予防又は治療へより多くの選択を提供する。また、本願は、当該化合物の様々な固体形態を提供し、様々な結晶型及びアモルファスを含み、これらの異なる固体形態は異なる化学的性質及び物理的性質を有し、体内での代謝性能も異なるため、医薬の製造、貯蔵及び異なる医薬剤形の選択へより多くの自由度を提供し、それにより生物学的利用率がより高く及び/又は薬効がより高い新規な医薬剤形を提供することができる。

40

【発明を実施するための形態】

【0024】

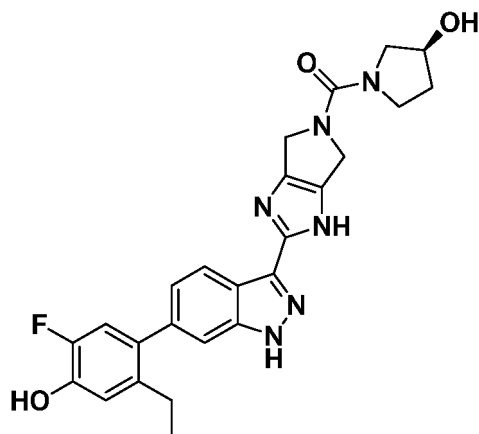
以下、本願の技術的解決手段の実施形態を具体的に説明する。これらの具体的な説明において、いくつかの技術用語を使用する。本願において、特に示さない限り、全ての用語は当業者に一般的に理解される意味を有する。

【0025】

本願の第1の態様は、固体形態の化合物に関し、前記化合物は、式 (I) :

50

【化 4】



(I)

の化合物、式 (I) の化合物の同位体標識化合物、式 (I) の化合物の光学異性体、式 (I) の化合物の幾何異性体、式 (I) の化合物の互変異性体、式 (I) の化合物の異性体混合物、式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩、又はこれらの化合物のいずれか一種の溶媒和物である。

【0026】

式 (I) の化合物は、(S) - (2 - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 4, 6 - ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール - 5 - (1H) - イル) (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ケトンと命名することができる。

【0027】

簡潔にするために、本明細書で使用される用語「本願の化合物」は、式 (I) の化合物、式 (I) の化合物の同位体標識化合物、式 (I) の化合物の光学異性体、式 (I) の化合物の幾何異性体、式 (I) の化合物の互変異性体、式 (I) の化合物の異性体混合物、又はこれらの化合物のいずれか一種の溶媒和物を含む。

【0028】

「光学異性体」という用語は、化合物が一つ又は複数のキラル中心を有する場合、各キラル中心にR配置又はS配置が存在することができ、これによって形成される様々な異性体が光学的に異なることを意味する。光学異性体には、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、メソ体、ラセミ体、又はその混合物が含まれる。例えば、光学異性体は、キラルクロマトグラフィーカラム又はキラル合成によって分離することができる。

【0029】

「幾何異性体」という用語は、化合物に二重結合が存在する場合、その化合物にシス異性体、トランス異性体、E異性体、及びZ異性体が存在することを意味する。幾何異性体には、シス異性体、トランス異性体、E異性体、Z異性体又はそれらの混合物が含まれる。

【0030】

「互変異性体」という用語は、分子内の2つの位置でのある原子の急速な移動によって生成される異性体を指す。当業者であれば、互変異性体が互いに変換でき、ある状態で、それらがバランス状態に達して共存できることが理解可能である。本明細書に記載の「式 (I) で表される化合物」は、式 (I) の化合物のいずれの互変異性体も含む。

【0031】

特に指定しない限り、本明細書において、「式 (I) で表される化合物」又は「式 (I) の化合物」又は「本願の化合物」を言及する場合も当該化合物のいずれかの原子がその同位体原子で置換されて得られた同位体標識化合物を含む。

【0032】

10

20

30

40

50

「同位体標識化合物」という用語は、化合物中の一つ又は複数の原子が、一般的に自然界で発見された原子と同じ原子番号を有するが異なる原子量又は質量数を有する原子で置換されることを指す。

【0033】

本願の化合物に含まれるのに適した同位体の例には、 ^2H (D) 及び ^3H (T) 等の水素の同位体、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C 等の炭素の同位体、 ^{36}Cl 等の塩素の同位体、 ^{18}F 等のフッ素の同位体、 ^{123}I 及び ^{125}I 等のヨウ素の同位体、 ^{13}N 及び ^{15}N 等の窒素の同位体、 ^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O 等の酸素の同位体、及び ^{35}S 等の硫黄の同位体が含まれる。

【0034】

式 (I) の化合物のある同位体標識化合物 (例えば放射性同位元素を含むもの) は、医薬及び / 又は基質組織分布研究に用いることができる。導入の容易性及び検出手段の利便性を考慮すると、放射性同位元素である重水素 (即ち ^2H) 及び炭素 - 14 (即ち ^{14}C) は、当該目的に対して特に有用である。

【0035】

重水素 (即ち ^2H) のような比較的重い同位体による置換は、ある治療方面の利点を提供することができるため、ある場合に好ましい可能性があり、前記治療方面の利点は、より大きな代謝作用の安定性 (例えば、増加した体内半減期又は減少した用量要求) によってもたらされる。

【0036】

陽電子放射同位体 (例えば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N) による置換は、陽電子放射受容体画像 (Positron Emission Topography (PET)) の研究に用いることができ、基質受容体の占有状態を検出するために用いられる。

【0037】

式 (I) の化合物の同位体標識化合物は、一般的に、当業者に知られている従来の技術を用いて、或いは、従来に用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて、本明細書に添付された実施例及び調製に記載の方法と類似した方法により、調製される。

【0038】

本願の化合物は、式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩であってもよく、具体的に、式 (I) の化合物の酸付加塩である。適当な酸付加塩は、無毒の塩を形成する酸から形成される。例としては、ムチン酸 (Mucic acid) 塩、馬尿酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、炭酸水素塩 / 炭酸塩、硫酸水素塩 / 硫酸塩、ホウ酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロヘキサミンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、2 - (4 - ヒドロキシベンジル) 安息香酸塩、水素塩化物 / 塩化物、水素臭化物 / 臭化物、水素ヨウ化物 / ヨウ化物、2 - ヒドロキシエチルスルホン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル硫酸塩、ナフタレン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロテート、オキサレート、ヘキサデカノエート、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、グルカレート、ステアレート、サリチル酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トルエンスルホン酸塩及びトリフルオロ酢酸塩を含むが、これらに限定されない。適切な塩の説明については、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use by Stahl and Wermuth (Wiley - VCH, 2002) を参照することができる。本明細書に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩を調製するための方法は、当業者に知られている。

【0039】

特に好ましい式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩は、その塩酸塩、リン酸塩、マ

10

20

30

40

50

レイン酸塩、L - 酒石酸塩、フマル酸塩、ムチン酸塩、クエン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩である。最も好ましい式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩は、そのリン酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩である。

【 0 0 4 0 】

「薬学的に許容可能」という用語は、対応する化合物、担体又は分子が哺乳動物（好ましくはヒト）への投与に適していることを意味する。好ましくは、この用語は、C F D A（中国）、E M E A（ヨーロッパ）、F D A（米国）等の規制機関によって認定された哺乳動物（好ましくはヒト）に用いられるものを意味する。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される「式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩」という用語は、任意の形態の式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩を表すために用いられ、即ち、式 (I) の化合物、式 (I) の化合物の同位体標識化合物、式 (I) の化合物の光学異性体、式 (I) の化合物の幾何異性体、式 (I) の化合物の互変異性体、式 (I) の化合物の異性体混合物のうちのいずれか一種の薬学的に許容可能な塩を含む。

【 0 0 4 2 】

本願のある化合物は、非溶媒和形態及び溶媒和形態（水和形態を含む）で存在することができる。本願において、「式 (I) の化合物」、「式 (I) の化合物の同位体標識化合物」、「式 (I) の化合物の光学異性体」、「式 (I) の化合物の幾何異性体」、「式 (I) の化合物の互変異性体」、「式 (I) の化合物の異性体混合物」、「式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩」等の用語はいずれもその溶媒和物を含む。

【 0 0 4 3 】

本願において、「化合物の固体形態」と「固体形態の化合物」は、同じ意味を有すると理解されるため、交換して使用することができ、化合物が主に固体形態で存在することを示す。当業者に理解されるように、固体形態の化合物の存在形態は、結晶（結晶型）、アモルファス（非結晶体）、又は両者の混合物であってもよい。

【 0 0 4 4 】

「結晶型」又は「結晶形態」という用語は、結晶としての固体形態を指し、例えば X 線回折により測定することができる。いくつかの実施形態において、物質の結晶型は、非晶質及び / 又は他の結晶型を実質的に含まなくてもよい。いくつかの実施形態において、物質の結晶型は、約 1 % 未満、約 2 % 未満、約 3 % 未満、約 4 % 未満、約 5 % 未満、約 6 % 未満、約 7 % 未満、約 8 % 未満、約 9 % 未満、約 1 0 % 未満の重量の一種又は複数種の非晶質及び / 又は他の結晶型を含んでもよい。いくつかの実施形態において、物質の結晶型は、約 9 9 %、約 9 8 %、約 9 7 %、約 9 6 %、約 9 5 %、約 9 4 %、約 9 3 %、約 9 2 %、約 9 1 % 又は約 9 0 % の純粋なものであってもよい。

【 0 0 4 5 】

「非晶質体」又は「非晶質形態」又は「アモルファス」（いくつかの従来の技術文献において「アモルファ」とも呼ばれる）という用語は、実質的に結晶ではないものの固体形態を意味し、例えば X 線回折によって測定することができる。具体的に、「非晶質体」又は「非晶質形態」又は「アモルファス」という用語は、無秩序な固体形態を説明し、即ち固体形態に長距離秩序が欠かれていることを示す。いくつかの実施形態において、物質の非晶質形態は、他の非晶質及び / 又は結晶型を実質的に含まなくてもよい。いくつかの実施形態において、物質の非晶質形態は、重量で計算すると、約 1 % 未満、約 2 % 未満、約 3 % 未満、約 4 % 未満、約 5 % 未満、約 6 % 未満、約 7 % 未満、約 8 % 未満、約 9 % 未満、約 1 0 % 未満の重量の一種又は複数種の他の非晶質及び / 又は結晶型を含んでもよい。いくつかの実施形態において、物質の非晶質形態は、約 9 9 %、約 9 8 %、約 9 7 %、約 9 6 %、約 9 5 %、約 9 4 %、約 9 3 %、約 9 2 %、約 9 1 % 又は約 9 0 % の純粋なものであってもよい。

【 0 0 4 6 】

本願の化合物には多結晶型現象がある。「多結晶型」という用語は、同じ分子構造を有

10

20

30

40

50

するが、分子格子内の配列や配置が異なることにより形成される異なる結晶を意味する。本分野で周知のように、分子構造が同じであるが結晶型が異なる化合物結晶は、異なる生物学的利用率、溶解度、溶解速度、化学的物理的安定性、融点、色、濾過可能性、吸湿性、密度等の化学的物理的性質を有する可能性がある。

【0047】

本願の好ましい実施形態において、前記固体形態は、本願の実施例部分において調製された式(I)の化合物の結晶又は式(I)の化合物の塩の結晶である。例えば、本願のいくつかの好ましい実施形態において、前記固体形態は、式(I)の化合物のリン酸塩の結晶型A、式(I)の化合物のマレイン酸塩の結晶型A、式(I)の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶型B、式(I)の化合物の水和物の結晶型A、式(I)の化合物の結晶型B等である。

10

【0048】

本願の好ましい実施形態において、前記固体形態は、本願の実施例部分において調製された式(I)の化合物の結晶又は式(I)の化合物の塩の結晶であり、前記結晶(又は結晶型)の粉末X線回折スペクトルは、好ましくは、本願の実施例部分において測定された対応するXRPDスペクトルにおける回折角(2θ)の位置と同じ一つ又は複数の特徴ピークを有する。前記「一つ又は複数の特徴ピーク」とは、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10つ、少なくとも11つ、少なくとも12つ、少なくとも13つ、少なくとも14つ、少なくとも15つ、少なくとも16つ、少なくとも17つ、少なくとも18つ、少なくとも19つ又は少なくとも20つの特徴ピークを意味する。ここでの「特徴ピーク」とは、XRPDスペクトルにおいて相対強度が最大となる1又は複数のピークとして理解される。当業者に理解されるように、試料の純度及び試験条件の差異により、異なる条件で測定されたXRPDピーク位置は一定のずれがある可能性があり、したがって、ここでの「位置が同じ」とは、本願の実施例において提供された対応する回折角(2θ)の位置に対して $\pm 0.50^\circ$ 、 $\pm 0.40^\circ$ 、 $\pm 0.30^\circ$ 、 $\pm 0.20^\circ$ 、好ましくは $\pm 0.10^\circ$ の差異を有することができると理解される。最も好ましくは、前記結晶(又は結晶型)の粉末X線回折スペクトルは、本願の実施例部分において測定された対応するXRPDスペクトルと実質的に同じである。前記「XRPDスペクトルが実質的に同じ」とは、二つのXRPDスペクトルが完全に同じであることを指すか、又は、差異があるが、当業者であれば、前記差異が非実質的であり、異なる試料純度、測定条件、機器誤差又は操作習慣によるものであると確認することができ、これにより二つのXRPDスペクトルが同じ結晶から得られたものであると確認することができることを指す。

20

30

【0049】

本願の好ましい実施形態において、前記固体形態は、本願の実施例部分において調製された式(I)の化合物の結晶又は式(I)の化合物の塩の結晶であり、前記結晶(又は結晶型)のTGA又はDSCグラフは、本願の実施例部分において測定された対応するTGA又はDSCグラフの位置と同じ少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、又は少なくとも4つの特徴ピークを有することが好ましい。ここでの「特徴ピーク」とは、TGA/DSCグラフにおける吸熱ピーク又は発熱ピークとして理解される。当業者に理解されるように、試料の純度及び試験条件の差異のため、異なる条件で測定されたTGA/DSCグラフにおいてピーク位置を示す温度の読み取り値は一定のずれがある可能性があり、したがってここでの「位置が同じ」とは、本願の実施例において与えられた対応するTGA及び/又はDSCグラフに対して、ピーク位置の温度は、 $\pm 5^\circ$ 、 $\pm 4^\circ$ 、 $\pm 3^\circ$ 、 $\pm 2^\circ$ 、 $\pm 1^\circ$ の差異を有することができると理解される。最も好ましくは、前記結晶(又は結晶型)のTGA/DSCグラフは、本願の実施例部分において測定された対応するTGA/DSCグラフと実質的に同じである。前記「TGA/DSCグラフが実質的に同じ」とは、二つのTGAグラフ及び/又はDSCグラフが完全に同じであることを指すか、又は、差異があるが、当業者であれば前記差異が非実質的であり、異なる試料純度

40

50

、測定条件、機器誤差又は操作習慣によるものであると確認することができ、これにより二つのTGAグラフ及び/又はDSCグラフが同じ結晶から得られたものであると確認することができることを指す。

【0050】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物の水和物の結晶型Aに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $8.67 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.39 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.05 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.38 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.24 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.86 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.89 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $8.67 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.53 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.39 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.05 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.38 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.24 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.63 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.19 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.86 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.43 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.89 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

10

【0051】

さらに好ましくは、式(I)の化合物の水和物の結晶型AのTGA/DSCグラフは、約50~290 の範囲内に複数の熱シグナルを有する。

【0052】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物の結晶型Bに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $7.70 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.20 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.46 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.44 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.17 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.48 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.27 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.94 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.29 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.40 \pm 0.10^\circ$ 、 $27.92 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $7.70 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.20 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.46 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.44 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.17 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.48 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.93 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.27 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.50 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.83 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.94 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.22 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.29 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.40 \pm 0.10^\circ$ 、 $26.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $27.92 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

20

【0053】

さらに好ましくは、式(I)の化合物の結晶型BのTGA/DSCグラフは、約319.1 (開始温度)で吸熱ピークを有する。

30

【0054】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物の水和物の結晶型Cに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.66 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.18 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.07 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.87 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.66 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.18 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.07 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.43 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.10 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.24 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.87 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.52 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.27 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.09 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

40

【0055】

さらに好ましくは、式(I)の化合物の水和物の結晶型CのTGA/DSCグラフは、約78.1 (開始温度)で一つの熱シグナルを有し、約279.4 (開始温度)及び303.8 (開始温度)で熱シグナルを有する。

【0056】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物の水和物の結晶型Gに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $6.42 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.52 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.81 \pm 0.10^\circ$ 、 18.8

50

$3 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.40 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $6.42 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.48 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.52 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.81 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.83 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.58 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.40 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.31 \pm 0.10^\circ$ 、 $27.85 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

【0057】

さらに好ましくは、式 (I) の化合物の水和物の結晶型 G の TGA / DSC グラフは、約 81.2 (開始温度) で一つの熱シグナルを有し、約 209.6 (開始温度)、約 314.0 (開始温度) で二つの熱シグナルを有する。

10

【0058】

本願の一つの好ましい実施形態は、式 (I) の化合物のリン酸塩の結晶型 A に関し、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) は、 $5.29 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.47 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.61 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.16 \pm 0.10^\circ$ 及び $21.32 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $5.29 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.47 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.61 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.94 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.77 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.68 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.16 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.32 \pm 0.10^\circ$ 及び $25.36 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

【0059】

20

さらに好ましくは、式 (I) の化合物のリン酸塩の結晶型 A の TGA / DSC グラフは、約 279.3 (開始温度) で鋭い吸熱ピークを有する。

【0060】

本願の一つの好ましい実施形態は、式 (I) の化合物のマレイン酸塩の結晶型 A に関し、その粉末 X 線回折スペクトル (XRPD) は、 $4.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $8.78 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.62 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.61 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.32 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.39 \pm 0.10^\circ$ 、 $26.53 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ以上の特徴ピークを有し、好ましくは、 $4.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $8.78 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.62 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.61 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.32 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.72 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.39 \pm 0.10^\circ$ 、 $26.53 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ以上の特徴ピークを有する。

30

【0061】

さらに好ましくは、式 (I) の化合物のマレイン酸塩の結晶型 A の TGA / DSC グラフは、約 211.2 及び約 278.1 (開始温度) で二つの熱シグナルを有する。

【0062】

本願の一つの好ましい実施形態は、式 (I) の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶型 B に関し、その X 線回折スペクトル (XRPD) は、 $5.91 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.22 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.83 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.01 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $5.91 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.22 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.83 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.61 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.36 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.18 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.01 \pm 0.10^\circ$ の回折角 (2θ) から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

40

【0063】

さらに好ましくは、式 (I) の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶型 B の TGA / DSC グラフは、約 234.4 (ピーク値温度) 及び約 264.1 (開始温度) で二つの吸熱シグナルを有する。

【0064】

本願の一つの好ましい実施形態は、式 (I) の化合物の塩酸塩の結晶型 A に関し、その

50

粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $8.05 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.09 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.77 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.14 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $8.05 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.44 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.09 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.07 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.77 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.14 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

【0065】

さらに好ましくは、式(I)の化合物の塩酸塩の結晶型AのTGA/DSGグラフは、約80.1、約118.0(ピーク値温度)及び約224.5(開始温度)で三つの吸熱ピークを有し、約231.5(開始温度)で発熱シグナルを有する。

10

【0066】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物の酒石酸塩の結晶型Aに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $7.90 \pm 0.10^\circ$ 、 $8.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.43 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.28 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.90 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $7.90 \pm 0.10^\circ$ 、 $8.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $13.43 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.08 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.17 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.44 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.40 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.28 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.90 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.15 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.95 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

20

【0067】

さらに好ましくは、式(I)の化合物の酒石酸の結晶型AのTGA/DSGグラフは、約125.2及び約168.8(開始温度)で二つの熱シグナルを有する。

【0068】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物のフマル酸塩の結晶型Aに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.66 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.21 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.06 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.87 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.10 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.66 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.21 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.06 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.44 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.11 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.25 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.87 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.54 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.27 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.10 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.37 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

30

【0069】

さらに好ましくは、式(I)の化合物のフマル酸の結晶型AのTGA/DSGグラフは、約71.1、約205.3、約273.7及び約299.4(開始温度)で複数の熱シグナルを有する。

40

【0070】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物のムチン酸塩の結晶型Aに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $4.98 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.22 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.07 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.75 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.94 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.13 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.65 \pm 0.10^\circ$ 、 $30.79 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $4.98 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.69 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.22 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.07 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.75 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.94 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.13 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.65 \pm 0.10^\circ$ 、 $21.51 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.92 \pm 0.10^\circ$ 、 $30.79 \pm 0.10^\circ$

50

°の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

【0071】

さらに好ましくは、式(I)の化合物のムチン酸塩の結晶型AのTGA/DSCグラフは、約69.8及び約210.4(開始温度)で二つの熱シグナルを観察することができる。

【0072】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物のクエン酸塩の結晶型Aに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $4.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $6.42 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.63 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.75 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.34 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $4.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $6.42 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.64 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.63 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.40 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.37 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.75 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.34 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

10

【0073】

さらに好ましくは、式(I)の化合物のクエン酸塩の結晶型AのTGA/DSCグラフは、約68.2(ピーク値温度)、約154.4及び164.0(開始温度)で三つの吸熱ピークを有する。

【0074】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物のクエン酸塩の結晶型Bに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.67 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.20 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.23 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.86 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.54 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.28 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.08 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $4.96 \pm 0.10^\circ$ 、 $7.67 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.20 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.42 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.73 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.09 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.23 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.86 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.54 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.28 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.08 \pm 0.10^\circ$ 、 $27.91 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

20

30

【0075】

さらに好ましくは、式(I)の化合物のクエン酸塩の結晶型BのTGA/DSCグラフは、約73.1、約280.2、約301.6(開始温度)及び約179.7(ピーク値温度)で四つの吸熱ピークを有する。

【0076】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物のp-トルエンスルホン酸塩の結晶型Aに関し、そのX線回折スペクトル(XRPD)は、 $5.90 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.34 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.87 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.33 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.88 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.76 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.71 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.26 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $5.90 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.34 \pm 0.10^\circ$ 、 $12.99 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.87 \pm 0.10^\circ$ 、 $15.33 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.10 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.88 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.76 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.34 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.71 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.39 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.26 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.99 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

40

【0077】

さらに好ましくは、式(I)の化合物のp-トルエンスルホン酸の結晶型AのTGA/DSCグラフは、約121.2及び約222.3(開始温度)で二つの熱シグナルを有する。

50

【0078】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物のベンゼンスルホン酸塩の結晶型Aに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $5.82 \pm 0.10^\circ$ 、 $6.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.38 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $5.82 \pm 0.10^\circ$ 、 $6.74 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.85 \pm 0.10^\circ$ 、 $16.38 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.46 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.20 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有する。

【0079】

さらに好ましくは、式(I)の化合物のベンゼンスルホン酸の結晶型AのTGA/DSCグラフは、約60~200 で複数の熱シグナルを有する。

10

【0080】

本願の一つの好ましい実施形態は、式(I)の化合物のベンゼンスルホン酸塩の結晶型Bに関し、その粉末X線回折スペクトル(XRPD)は、 $4.93 \pm 0.10^\circ$ 、 $5.63 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.89 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $26.14 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)から選択される一つ又は複数の特徴ピークを有し、好ましくは、 $4.93 \pm 0.10^\circ$ 、 $5.63 \pm 0.10^\circ$ 、 $9.02 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.30 \pm 0.10^\circ$ 、 $10.89 \pm 0.10^\circ$ 、 $11.43 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.23 \pm 0.10^\circ$ 、 $14.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.04 \pm 0.10^\circ$ 、 $17.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $18.84 \pm 0.10^\circ$ 、 $19.66 \pm 0.10^\circ$ 、 $20.24 \pm 0.10^\circ$ 、 $22.71 \pm 0.10^\circ$ 、 $23.12 \pm 0.10^\circ$ 、 $24.91 \pm 0.10^\circ$ 、 $25.55 \pm 0.10^\circ$ 、 $26.14 \pm 0.10^\circ$ の回折角(2θ)における一つ又は複数の特徴ピークを有する。

20

【0081】

さらに好ましくは、式(I)の化合物のベンゼンスルホン酸の結晶型BのTGA/DSCグラフは、約90.1 (ピーク値温度)及び約236.7 (開始温度)で二つの熱シグナルを有する。

【0082】

本願の最も好ましい実施形態において、前記固体形態は、式(I)の化合物のリン酸塩の結晶型A、式(I)の化合物のマレイン酸塩の結晶型A、式(I)の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶型B、式(I)の化合物の水和物の結晶型A、式(I)の化合物の結晶型Bであり、それらはそれぞれ本願の実施例部分に記載の対応する結晶型と実質的に同じXPRDスペクトルを有する。

30

【0083】

本願のいくつかの実施形態において、前記固体形態は、式(I)の化合物のリン酸塩の結晶型A、式(I)の化合物のマレイン酸塩の結晶型A、式(I)の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶型B、式(I)の化合物の水和物の結晶型A、式(I)の化合物の結晶型Bであり、それらはそれぞれ本願の実施例部分に記載の対応する結晶型と実質的に同じTGA及び/又はDSCグラフを有する。

40

【0084】

第2の態様において、本願は、医薬組成物を提供し、それは本願の第1の態様に記載の固体形態の化合物及び一種又は複数種の薬学的に許容可能な担体、アジュバント又は賦形剤を含む。

【0085】

本願の医薬組成物は、固体組成物又は液体組成物(例えば、分散液又は溶液)であってもよい。

【0086】

本願の医薬組成物は、必要に応じて、経口、外用(外部塗布、スプレーイング等を含むが、これらに限定されない)、胃腸外(皮下、筋肉、皮質及び静脈を含む)投与、気管支

50

投与又は経鼻投与に適した剤形に調製してもよい。ここで、好ましくは、本願の医薬組成物は、外用又は気管支投与又は経鼻投与に適した剤形（製剤）に調製される。より好ましくは、本願の医薬組成物は、外用に適した剤形（製剤）に調製される。

【0087】

固体担体が使用される場合、当該製剤は、錠剤の形態であるか、粉末又は顆粒の形態で硬質カプセルに入れられるか、又はトローチ又はロゼンジの形態であってもよい。固体担体は、結合剤、充填剤、錠剤化潤滑剤、崩壊剤、湿潤剤等の従来の賦形剤を含んでもよい。必要に応じて、錠剤を従来の技術で膜コーティングすることができる。液体担体を使用する場合、当該製剤は、シロップ、乳濁液、軟膏、ソフトゲルカプセル、注射用滅菌担体、水性又は非水性液体懸濁液の形態であってもよく、又は、使用前に水又は他の適切な担体で復元可能な乾燥製品であってもよい。液体製剤は、懸濁剤、乳化剤、湿潤剤、非水性担体（食用油を含む）、防腐剤及び香味料及び／又は着色剤等の従来の添加剤を含んでもよい。胃腸外投与の場合、一般的に、担体は少なくともほとんどが滅菌水を含むが、生理食塩水、グルコース溶液等を使用してもよい。注射可能な懸濁液を使用してもよく、その場合、従来の懸濁剤を使用してもよい。従来の防腐剤、緩衝剤等を胃腸外剤形に添加してもよい。医薬組成物は、適切な量の活性成分（即ち本願の式（I）の化合物）を含む所望の調剤に適した従来の技術によって調製される。

10

【0088】

胃腸外注射に適した組成物は、生理学的に許容可能な無菌の水性又は非水性の溶液、分散液（例えば懸濁液又は乳液）、並びに無菌の注射可能な溶液又は分散液用の無菌粉末を含んでもよい。適切な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒、分散剤の例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等）、それらの適切な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）及び注射可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）を含む。

20

【0089】

これらの組成物は、さらに、様々な賦形剤、例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤を含んでもよい。微生物の作用を確実に阻害するために、様々な抗菌剤及び抗真菌剤（例えば、パラヒドロキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等）を使用してもよい。さらに、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム等を含んでもよい。吸収を遅らせる試薬（例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン）の使用によって、注射可能な医薬剤形の吸収を遅延させることができる。

30

【0090】

経口投与用固形剤形には、カプセル、錠剤、丸剤、粉末及び顆粒が含まれる。このような固体投与形態において、活性化合物を、少なくとも一つの不活性賦形剤（又は担体）（例えば、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム）と混合し、それは、さらに、以下のものを含んでもよい。（a）充填剤又は混合剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸）、（b）結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸エステル、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアラビアゴム）、（c）保湿剤（例えば、グリセロール）、（d）崩壊剤（例えば、寒天 - 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカ澱粉、アルギン酸、特定の合成ケイ酸エステル、炭酸ナトリウム）、（e）溶液遮断剤（例えば、パラフィン）、（f）吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、（g）湿潤剤（例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート）、（h）吸着剤（例えば、カオリン及びベントナイト）、及び（i）潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム）又はそれらの混合物。

40

【0091】

類似したタイプの固体組成物は、例えば、乳糖及び高分子量のポリエチレングリコール等を賦形剤とする軟質充填及び硬質充填ゲルカプセルの充填剤として使用することができる。

【0092】

50

固形剤形（例えば、錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒）は、コーティング及びシェル（例えば、腸溶コーティング及び当該技術分野の既知の他のもの）で調製することができる。それは遮光剤を含んでもよく、それはさらに、腸管の特定の部位で遅延的に活性化合物又は様々な活性化合物を放出する活性化合物又は様々な活性化合物の組成物であってもよい。使用可能な被覆組成物の例は、ポリマー及びワックスである。活性成分はさらにマイクロカプセル化された形態であってもよく、適切な場合、一つ又は複数の前述の賦形剤を含んでもよい。

【 0 0 9 3 】

経口投与用液体剤形には、薬学的に許容可能な乳濁液、溶液、分散液、シロップ及びエリクシルが含まれる。液体剤形は、活性化合物以外にも、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤（例えば、水又は他の溶媒）、可溶化剤、及び乳化剤（例えば、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、ジメチルホルムアミド）、油（具体的に、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフラノール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル又はこれらの物質の混合物等を含んでもよい。

10

【 0 0 9 4 】

組成物は、これらの不活性希釈剤以外にも、さらに、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、香味剤、調味剤、及び芳香剤を含んでもよい。

【 0 0 9 5 】

20

懸濁液は、活性化合物以外にも、例えばエトキシ化イソオクタデカノール、ポリオキシエチレンソルビトール、ソルビタンエステル、微結晶繊維、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天—寒天及び黄耆ゲル又はこれらの物質の混合物等のような懸濁剤を含んでもよい。

【 0 0 9 6 】

本願の化合物の局所投与用剤形は、軟膏、粉末、スプレー及び吸入剤を含む。当該活性成分は、無菌の条件下で、生理学的に許容可能な担体及び必要な防腐剤、緩衝液、又は推進剤と混合する。眼科用製剤、眼科用軟膏、粉末及び溶液も、本願の範囲内に含まれる。

【 0 0 9 7 】

本願の化合物の外用剤形は、油中水型（W/O）又は水中油型（O/W）エマルジョンの形態、例えば、水中油中水型（W/O/W）又は油中水中油型（O/W/O）エマルジョン形態、又は水分散液又は脂質分散液、ゲル又はエアロゾルの形態で調整される。

30

【 0 0 9 8 】

本願の化合物の外用剤形は、例えば乳化剤、増粘剤、ゲル化剤、水固定剤、拡散剤、安定剤、染料、香料及び防腐剤のような添加剤及び調剤助剤を含んでもよい。適切な乳化剤には、ステアリン酸、トリエタノールアミン及びPEG-40-ステアレートが含まれる。適切な増粘剤は、モノステアレートグリセリル、カルボマー（carbomer）及びPEG600を含む。適切な防腐剤は、プロピルパラベン及びクロロクレゾールを含む。適切な拡散剤は、ジメチルポリシロキサン及びポリジメチルシクロシロキサンを含む。適切な水固定剤は、ポリエチレングリコール、好ましくはポリエチレングリコール600を含む。

40

【 0 0 9 9 】

本願の化合物の外用剤形は、アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬、強皮症、そう痒症、白斑、脱毛等の皮膚疾患を治療するために局所的に適用することができる軟膏、ローション、ゲル、エマルジョン、マイクロエマルジョン、スプレー、皮膚パッチ等を含んでもよい。特に、本願の化合物の外用剤形は、軟膏であり、アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬、強皮症、そう痒症、白斑、及び脱毛等の皮膚疾患を治療するために局所的に外部塗布に適用することができる。

【 0 1 0 0 】

医薬組成物及び剤形中の式（I）の化合物の量は、当業者であれば必要に応じて適切に

50

決定することができ、例えば、式 (I) の化合物は、治療有効量で医薬組成物又は剤形中に存在してもよい。

【 0 1 0 1 】

第 3 の態様において、本願は、J A K 関連疾患又は病症の治療及び / 又は予防用医薬の製造における、本願の第 1 の態様に記載の固体形態の化合物、又は本願の第 2 の態様に記載の医薬組成物の使用を提供する。

【 0 1 0 2 】

「J A K 関連疾患又は病症」は、下記のものを含むが、それらに限定されない。

関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎等を含む関節炎；

例えば、橋本甲状腺炎、自己免疫溶血性貧血、悪性貧血の自己免疫萎縮性胃炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性睾丸炎、グッドパスチャー病、自己免疫性血小板減少症、交感性眼炎、重症筋無力症、パセドウ病、原発性胆道肝硬変、慢性侵襲性肝炎、潰瘍性大腸炎及び膜性糸球体症のような単一臓器又は単一細胞型自己免疫疾患、全身性自己免疫疾患に関するもの（例えば、全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチ、シュグレン症候群、ライター症候群、多発性筋炎 - 皮膚筋炎、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、多発性硬化症、水疱性類天疱瘡）、及びその他の〇ー細胞（体液）又はT細胞自己免疫疾患（コーガン症候群を含む）、強直性脊椎炎、W e g e n e r ' s 肉芽腫症、自己免疫性脱毛症、I 型糖尿病又は若年発症糖尿病又は甲状腺炎を含む自己免疫疾患又は病症；

消化管 / 胃腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、皮膚癌（肥満細胞腫瘍及び扁平上皮癌を含む）、乳房及び乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病（急性骨髄性白血病及び慢性骨髄性白血病を含む）、腎臓癌、肺癌、筋肉癌、骨癌、膀胱癌、脳癌、黒色腫（口腔及び転移性黒色腫を含む）、カポシ肉腫、骨髄腫（多発性骨髄腫を含む）、骨髄増殖性障害、増殖性糖尿病性網膜症、又は血管新生関連の病症（固形腫瘍を含む）を含む癌症又は腫瘍；

I 型糖尿病又は糖尿病合併症を含む糖尿病；

眼の自己免疫疾患、角結膜炎、ヴァーナル結膜炎、ブドウ膜炎（ベーチェット病関連のブドウ膜炎及び水晶体ブドウ膜炎を含む）、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜炎、角膜上皮栄養障害、角膜白斑、眼類天疱瘡、モラン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田病 (V o g t - K o y a n a g i - H a r a d a) 症候群、乾性角結膜炎（ドライアイ症）、水疱、虹彩毛様体炎、サルコイドーシス、内分泌眼症、交感性眼炎、アレルギー性結膜炎、又は眼の血管新生を含む眼の疾患、病症又は病状；

クローン病及び / 又は潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎又は肥満細胞症を含む腸の炎症、アレルギー又は病状；

運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳虚血又は外傷性損傷によって引き起こされる神経変性疾患、脳卒中のグルタミン酸神経毒性又は低酸素症、脳卒中の虚血 / 再灌流障害、心筋虚血、腎虚血、心臓発作、心臓肥大、アテローム性動脈硬化症及び動脈硬化症、臓器低酸素症又は血小板凝集を含む神経変性疾患；

アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬、強皮症、そう痒症又は他のそう痒状態、白斑、脱毛を含む皮膚疾患、病状又は病症；

哺乳動物アレルギー性皮膚炎（咬傷アレルギー等のアレルギー性疾患を含む）、夏の湿疹、スウィートイッチ (s w e e t i t c h) 、肺気腫、炎症性気道疾患、再発性気道閉塞、気道過剰反応、又は慢性閉塞性肺疾患を含むアレルギー；

慢性又は難治性喘息、後期喘息、気管支炎、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息又は粉塵性喘息を含む喘息及び他の閉塞性気道疾患；

膵島移植拒絶、骨髄移植拒絶、移植片対宿主疾患、臓器及び細胞移植拒絶（例えば、骨髄、軟骨、角膜、心臓、椎間板、膵島、腎臓、手足、肝臓、肺、筋肉、筋芽細胞、神経、膵臓、皮膚、小腸又は気管）又は異種移植を含む移植拒絶；

インフルエンザウイルス又はコロナウイルス感染による重症肺炎であって、S a r s 、M e r s 及びC o v i d - 1 9 （新型コロナウイルス感染症）を含み、特に新型コロナウイルス感染症において炎症反応を阻害し、サイトカインストームを阻害又は防止する。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 3 】

第 4 の態様において、本願は、J A K 関連疾患又は病症を治療する方法を提供し、前記方法は、治療有効量の本願の第 1 の態様に記載の固体形態の化合物、又は本願の第 2 の態様に記載の医薬組成物を必要な患者に投与することを含む。ここで、前記患者は好ましくは哺乳動物であり、より好ましくはヒト患者である。ここで、投与経路は、経口、外用（外部塗布、スプレーイング等を含むが、これらに限定されない）、胃腸外（皮下、筋肉、皮質、及び静脈を含む）投与、気管支投与、又は経鼻投与であることができる。ここで、好ましくは経鼻投与又は外用投与である。より好ましくは、外用による投与である。

【 0 1 0 4 】

所望の効果を達成するために、一般的に治療有効量の本願の固体化合物又は医薬組成物又は剤形を患者に投与する必要がある。「治療有効量」という短句は、本分野で一般的に認められている用語である。いくつかの実施形態において、当該用語は、特定の治療案のターゲットを除去、減少又は維持することに必要な又は十分な量を指す。有効量は、治療される疾患又は病症、投与される特定の標的構築物、被験者の大きさ又は疾患又は病症の重症程度等の要因に応じて変化することができる。当業者又は医師は、過剰な実験を必要とせずに、経験的に特定の化合物の有効量を決定することができる。いくつかの実施形態において、体内で使用される治療剤の治療有効量は、多くの要因に依存する可能性があり、当該要因は、投与の形態及び方法と、薬剤以外にも医薬に含まれる任意の他の材料と、を含む。体外又は体内試験を選択的に使用して最適な投与量の範囲を決定することに役立つ。

【 0 1 0 5 】

予期せぬことに、本願の化合物は、実験において J A K キナーゼ阻害剤としての優れた効果を示し（例えばフィルゴチニブ又はトファシチニブのような既存の J A K キナーゼ阻害剤よりも優れている）、潜在的に良好な安全性を有する。

【 0 1 0 6 】

以下、図面及び具体的な実施例と組み合わせて本願をさらに説明する。

【図面の簡単な説明】

【 0 1 0 7 】

【図 1】式（I）の化合物の結晶型 A の X R P D 図を示す。

【図 2】式（I）の化合物の結晶型 A の T G A / D S C グラフを示す。

【図 3】式（I）の化合物の結晶型 A の加熱前後の X R P D 比較図を示す。

【図 4】式（I）の化合物の結晶型 A の変温 X R P D 図を示す。

【図 5】式（I）の化合物の結晶型 B の X R P D 図を示す。

【図 6】式（I）の化合物の結晶型 B の T G A / D S C グラフを示す。

【図 7】式（I）の化合物の結晶型 B の変温 X R P D 図を示す。

【図 8】式（I）の化合物の結晶型 C の X R P D 図を示す。

【図 9】式（I）の化合物の結晶型 C の T G A / D S C グラフを示す。

【図 10】式（I）の化合物の結晶型 C の加熱前後の X R P D 比較図を示す。

【図 11】式（I）の化合物の結晶型 D の X R P D 図を示す。

【図 12】式（I）の化合物の結晶型 D の X R P D 比較図を示す。

【図 13】式（I）の化合物の結晶型 E の X R P D 図を示す。

【図 14】式（I）の化合物の結晶型 E の T G A / D S C グラフを示す。

【図 15】式（I）の化合物の結晶型 E の加熱前後の X R P D 比較図を示す。

【図 16】式（I）の化合物の結晶型 E の変温 X R P D 図を示す。

【図 17】式（I）の化合物の結晶型 F の X R P D 図を示す。

【図 18】式（I）の化合物の結晶型 F の T G A / D S C グラフを示す。

【図 19】式（I）の化合物の結晶型 F の加熱前後の X R P D 比較図を示す。

【図 20】式（I）の化合物の結晶型 G の X R P D 図を示す。

【図 21】式（I）の化合物の結晶型 G の T G A / D S C グラフを示す。

【図 22】式（I）の化合物の結晶型 G の変温 X R P D 図を示す。

10

20

30

40

50

【図 2 3】式 (I) の化合物の結晶型 J の X R P D 図を示す。

【図 2 4】式 (I) の化合物の結晶型 J の X R P D 比較図を示す。

【図 2 5】式 (I) の化合物の結晶型 H の X R P D 図を示す。

【図 2 6】式 (I) の化合物の結晶型 I の X R P D 図を示す。

【図 2 7】式 (I) の化合物のリン酸塩の結晶型 A の X R P D 図を示す。

【図 2 8】式 (I) の化合物のリン酸塩の結晶型 A の T G A / D S C グラフを示す。

【図 2 9】式 (I) の化合物のマレイン酸塩の結晶型 A の X R P D 図を示す。

【図 3 0】式 (I) の化合物のマレイン酸塩の結晶型 A の T G A / D S C グラフを示す。

【図 3 1】式 (I) の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶型 B の X R P D 図を示す。

【図 3 2】式 (I) の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶型 B の T G A / D S C グラフを示す。 10

【図 3 3】式 (I) の化合物の塩酸塩の結晶型 A の X R P D 図を示す。

【図 3 4】式 (I) の化合物の塩酸塩の結晶型 A の T G A / D S C グラフを示す。

【図 3 5】式 (I) の化合物の酒石酸塩の結晶型 A の X R P D 図を示す。

【図 3 6】式 (I) の化合物の酒石酸塩の結晶型 A の T G A / D S C グラフを示す。

【図 3 7】式 (I) の化合物のフマル酸塩の結晶型 A の X R P D 図を示す。

【図 3 8】式 (I) の化合物のフマル酸塩の結晶型 A の T G A / D S C グラフを示す。

【図 3 9】式 (I) の化合物のムチン酸塩の結晶型 A の X R P D 図を示す。

【図 4 0】式 (I) の化合物のムチン酸塩の結晶型 A の T G A / D S C グラフを示す。

【図 4 1】式 (I) の化合物のクエン酸塩の結晶型 A の X R P D 図を示す。 20

【図 4 2】式 (I) の化合物のクエン酸塩の結晶型 A の T G A / D S C グラフを示す。

【図 4 3】式 (I) の化合物のクエン酸塩の結晶型 B の X R P D 図を示す。

【図 4 4】式 (I) の化合物のクエン酸塩の結晶型 B の T G A / D S C グラフを示す。

【図 4 5】式 (I) の化合物の p - トルエンスルホン酸塩の結晶型 A の X R P D 図を示す。

【図 4 6】式 (I) の化合物の p - トルエンスルホン酸塩の結晶型 A の T G A / D S C グラフを示す。

【図 4 7】式 (I) の化合物のベンゼンスルホン酸塩の結晶型 A の X R P D 図を示す。

【図 4 8】式 (I) の化合物のベンゼンスルホン酸塩の結晶型 A の T G A / D S C グラフを示す。

【図 4 9】式 (I) の化合物のベンゼンスルホン酸塩の結晶型 B の X R P D 図を示す。 30

【図 5 0】式 (I) の化合物のベンゼンスルホン酸塩の結晶型 B の T G A / D S C グラフを示す。

【図 5 1】式 (I) の化合物のリン酸塩の結晶型 A の D V S 図を示す。

【図 5 2】式 (I) の化合物のマレイン酸塩の結晶型 A の D V S 図を示す。

【図 5 3】式 (I) の化合物のメタンスルホン酸塩の結晶型 B の D V S チャートを示す。

【実施例】

【 0 1 0 8 】

本願の化合物は、有機合成分野の当業者によく知られている様々な方法で合成することができる。以下の具体的な実施例には、例示的な式 (I) の化合物の合成方法が説明されている。当然のことながら、当業者は、本願における例示的な解決手段を参照して、反応物、反応条件及び保護基を適切に調整して式 (I) の化合物の他の合成経路又は他の化合物の合成経路を容易に設計することができる。 40

【 0 1 0 9 】

本願の化合物の適切な結晶型又はアモルファスは、当業者によく知られている精製、結晶及び / 又は乾燥方法によって得られることができる。以下の具体的な実施例には、例示的ないくつかの結晶型及びアモルファスの製造方法が説明されている。当然のことながら、当業者は、本願における例示的な解決手段を参照して、溶媒、装置及びプロセス条件を適切に調整して他の結晶型又はアモルファスの製造方法を容易に設計することができる。

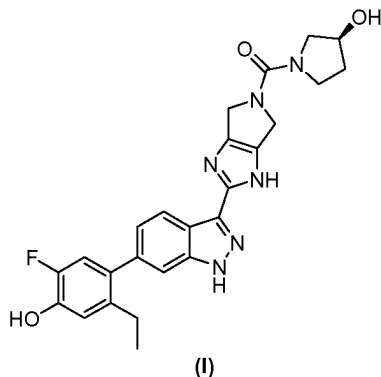
【 0 1 1 0 】

以下ではさらに実施例と組み合わせて本発明を説明する。しかしながら、これらの実施

例は本発明の範囲を限定するものではない。特に断らない限り、各実施例で使用される全ての反応物はいずれも商業的に取得され、合成実験及び生成物分析検出に使用される機器設備等はいずれも有機合成で一般的に使用される一般的な機器及び設備である。

【 0 1 1 1 】

実施例 1 : (S) - (2 - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 , 6 - ジヒドロピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 5 - (1 H) - イル) (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ケトン (I) の合成
【 化 5 】



10

【 0 1 1 2 】

式 (I) の化合物を合成するために、まず化合物の中間体 1 - 1 乃至中間体 1 - 1 5 を合成した後に、中間体 1 - 1 5 を原料として式 (I) の化合物を合成する。

【 0 1 1 3 】

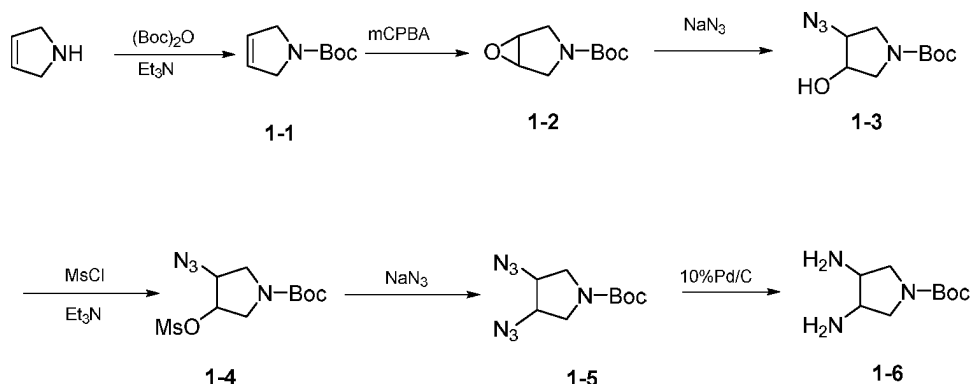
特に説明しない限り、実施例 1 の各化学反応で使用される化学試薬、溶媒及び反応装置等はいずれも化学合成における一般的な原料及び装置であり、商業的経路により容易に取得することができる。

【 0 1 1 4 】

一 中間体 1 - 6 : 3 , 4 - ジアミノピロリジニル - 1 - ギ酸 t e r t - ブチルの合成
以下の合成経路により中間体 1 - 6 を合成する。

30

【 化 6 】



40

【 0 1 1 5 】

1 中間体 1 - 1 : 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - ギ酸 t e r t - ブチルの合成

3 - ピロリン (1 0 . 0 g 、 0 . 1 5 m o l) を 4 0 0 m L のジクロロメタン及びトリエチルアミン (4 0 . 6 m l 、 0 . 2 9 m o l) で溶解させ、0 まで冷却し、(B o c)₂O (3 7 . 9 g 、 0 . 1 7 m o l) を徐々に添加し、室温で一晩反応させ、水を添加し、ジクロロメタンで 2 回抽出し、有機相を合わせ、水で 3 回洗浄し、飽和食塩水で洗浄

50

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、中間体 1 - 1 を取得し、収率は 91.0% である。

【0116】

2 中間体 1 - 2 : 6 - オキサ - 3 - アザジベンゾ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - ギ酸 *tert* - ブチルの合成

中間体 1 - 1 (24.5 g、0.15 mol) を 450 ml のジクロロメタンで溶解させ、0 まで冷却し、*m* - クロロペルオキシ安息香酸 (37.5 g、0.22 mol) をバッチで徐々に添加し、室温で一晩反応させ、飽和チオ硫酸ナトリウム (40 ml) を添加して、30 分間攪拌し、水相をジクロロメタンで 2 回抽出し、飽和炭酸カリウム溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、中間体 1 - 2 を取得し、収率は 84.9% である。

10

【0117】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 3.69 - 3.67 (m, 2 H), 3.36 - 3.30 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

【0118】

3 中間体 1 - 3 : 3 - アジド - 4 - ヒドロキシピロリジニル - 1 - ギ酸 *tert* - ブチルの合成

中間体 1 - 2 (20.8 g、0.12 mol) を 150 ml の 1, 4 - ジオキサン及び 50 ml の水で溶解させ、アジ化ナトリウム (24.0 g、0.37 mol) を添加し、106 まで加熱して 18 時間反応させ、室温まで冷却し、100 ml の飽和食塩水を添加し、ジクロロメタンで抽出し (250 ml X 4)、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、中間体 1 - 3 を取得し、収率は 100% である。

20

【0119】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.27 - 4.24 (m, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 3.73 - 3.59 (m, 2 H), 3.41 - 3.36 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H)。

【0120】

4 中間体 1 - 4 : 3 - アジド - 4 - ((メタンスルホニル) オキシ) ピロリジニル - 1 - ギ酸 *tert* - ブチルの合成

30

中間体 1 - 3 (28.0 g、0.12 mol) を 350 ml のジクロロメタン及びトリエチルアミン (37.3 g、0.37 mol) で溶解させ、0 まで冷却し、メタンスルホニルクロリド (16.9 g、0.15 mol) を徐々に滴下し、滴下が完了した後、室温で 2 時間反応させ、水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、中間体 1 - 4 を取得し、収率は 98.0% である。

【0121】

5 中間体 1 - 5 : 3, 4 - ジアジドピロリジニル - 1 - ギ酸 *tert* - ブチルの合成

中間体 1 - 4 (36.9 g、0.12 mol) を 250 ml の DMF で溶解させ、アジ化ナトリウム (23.5 g、0.36 mol) を添加し、90 まで加熱し、2 日間反応させ、室温まで冷却し、750 ml の水を添加し、メチル *tert* - ブチルエーテルで抽出し (400 ml * 4)、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルカラムで精製して、中間体 1 - 5 を取得し、収率は 62.2% である。

40

【0122】

6 中間体 1 - 6 : 3, 4 - ジアミノピロリジニル - 1 - ギ酸 *tert* - ブチルの合成

中間体 1 - 5 (18.9 g、0.08 mol) を 200 ml のメタノールで溶解させ、10% の Pd / C を添加し、水素ガスで 3 回置換し、40 まで加熱して、2 日間反応させ、濾過し、濃縮して、中間体 1 - 6 を取得し、収率は 78% である。

50

【 0 1 2 3 】

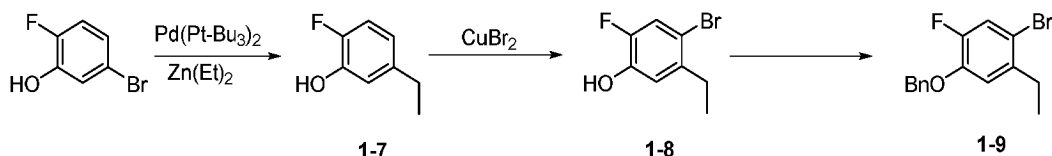
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.51 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【 0 1 2 4 】

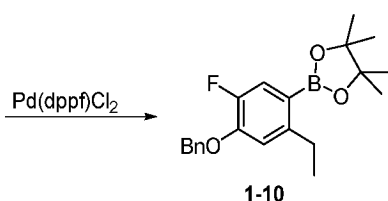
二 中間体 1 - 10 : 2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの合成

以下の合成経路により中間体 1 - 10 を合成する。

【 化 7 】



10



20

【 0 1 2 5 】

1 中間体 1 - 7 : 5 - エチル - 2 - フルオロフェノールの合成

5 - プロモ - 2 - フルオロフェノール (200.0 mg、1.05 mmol) 及びジ (トリ - tert - ブチルホスフィン) パラジウム (10.7 mg、0.02 mmol) を 10 ml の THF で溶解させる。窒素ガスで 3 回置換し、10 ~ 20 °C まで降温し、1 mol/L のジエチル亜鉛溶液 (2.3 ml、2.30 mmol) を徐々に滴下し、滴下が完了した後、50 °C まで昇温する。一晩反応させ、0 °C まで降温し、水を加えて反応をクエンチし、珪藻土で濾過し、珪藻土パッドを酢酸エチルで洗浄し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。乾燥後に濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより分離して、油状液体の中間体 1 - 7 を取得し、収率は 65.1 % である。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

30

【 0 1 2 6 】

2 中間体 1 - 8 : 4 - プロモ - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノールの合成

中間体 1 - 7 (200.1 mg、1.43 mmol) を 6 ml のアセトニトリルで溶解させ、 CuBr_2 (957.5 mg、4.29 mmol) を添加し、室温で 3 時間攪拌し、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより無色油状物の中間体 1 - 8 を取得し、収率は 78.1 % である。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 12.0$ Hz, 3H)。

40

【 0 1 2 7 】

3 中間体 1 - 9 : 1 - (ベンジルオキシ) - 4 - プロモ - 5 - エチル - 2 - フルオロベンゼンの合成

中間体 1 - 8 (15.5 g、70.8 mmol) を 200 ml の DMF で溶解させ、炭酸カリウム (19.5 g、141.5 mmol)、臭化ベンジル (14.5 g、84.9

50

mmol)を添加し、60℃まで昇温して反応させる。反応後に、水を加えて反応をクエンチし、EAで抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮後に、カラムクロマトグラフィーにより19.0gの中間体1-9を取得し、収率は86.8%である。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 1.16 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。

【0128】

4 中間体1-10: 2-(4-(ベンジルオキシ)-2-エチル-5-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの合成

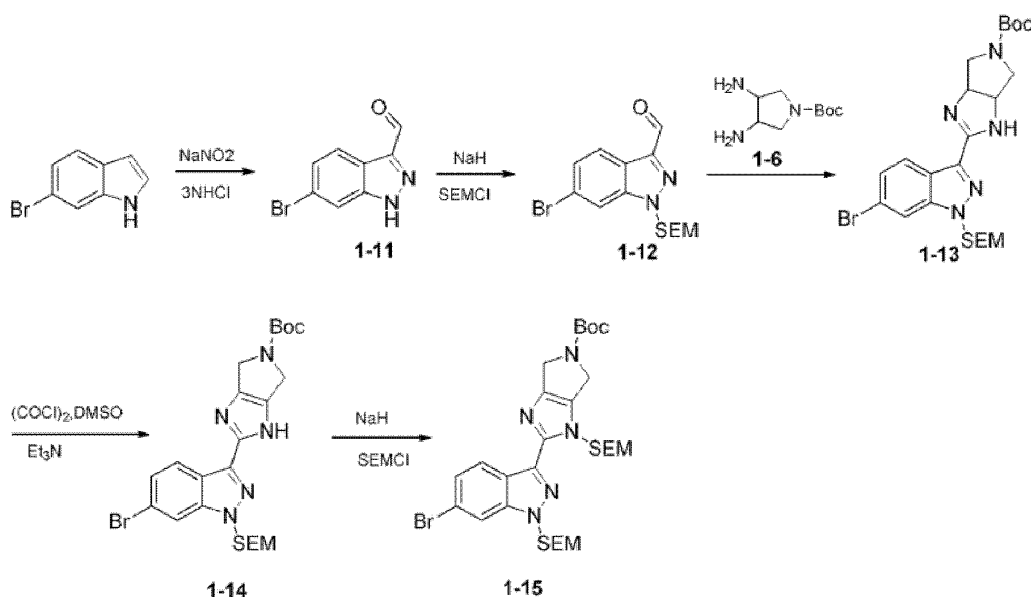
中間体1-9 (1.0g、3.23mmol)、ピナコールボロン酸エステル (0.82g、3.23mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.24g、0.32mmol) 及びKOAc (0.95g、9.70mmol)を15mlの1,4-ジオキサンで溶解させ、窒素ガスで3回置換する。100℃まで加熱して反応させる。反応後に、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより0.98gの中間体1-10を取得し、収率は85.1%である。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 - 7.30 (m, 6H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.14 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。

【0129】

三 中間体1-15: 2-(6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-5(1H)-ギ酸tert-ブチルの合成

以下の合成経路により中間体1-15を合成する。

【化8】



【0130】

1 中間体1-11: 6-ブロモ-1H-インダゾール-3-ホルムアルデヒドの合成
亜硝酸ナトリウム (14.00g、200mmol)を75mlのDMF及び100mlの水で溶解させ、0℃まで冷却し、窒素ガスの保護下で、3N HCl (23ml、68.9mmol)をゆっくりと滴下し、滴下後に10分間反応させる。0℃で、反応液に6-ブロモインドール (5.00g、25.5mmol)のDMF (35ml)溶液を徐

々に滴下し、滴下後に、室温で一晩反応させる。酢酸エチルで3回抽出し、有機相を合わせ、水で3回洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、中間体1-11を取得し、収率は83.6%である。

【0131】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.29 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H)。

【0132】

2 中間体1-12: 6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-ホルムアルデヒドの合成

10

中間体1-11 (1.56 g、6.93 mmol) を乾燥したテトラヒドロフランで溶解させ、0 まで冷却し、水素化ナトリウム (0.33 g、8.32 mmol) を徐々に添加し、室温で1時間反応させ、0 まで冷却し、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (1.73 g、10.40 mmol) を徐々に滴下し、滴下後に室温で一晩反応させ、水を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、中間体1-12を取得し、収率は49.2%である。

【0133】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 0.97-0.93 (m, 2H), 0.04 (s, 9H)。

20

【0134】

3 中間体1-13: 2-(6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-3,4,6,6a-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-5(1H)-ギ酸tert-ブチルの合成

中間体1-12 (1.56 g、6.93 mmol) 及び3,4-ジアミノピロリン-1-ギ酸tert-ブチル (1.56 g、6.93 mmol) を5 mlのヘキサフルオロイソプロパノールで溶解させ、40 まで加熱して2日間反応させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、中間体1-13を取得し、収率は54.7%である。

30

【0135】

4 中間体1-14: 2-(6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-5(1H)-ギ酸tert-ブチルの合成

塩化オキサリル (0.53 g、4.20 mmol) を乾燥した15 mlのジクロロメタンで溶解させ、窒素ガスの保護下で、-78 まで冷却し、DMSO (0.61 g、7.84 mmol) をゆっくりと滴下し、滴下後に30分間反応させ、中間体1-13 (1.00 g、1.87 mmol) のジクロロメタン溶液をゆっくりと滴下し、滴下後に、30分間反応させ、乾燥したトリエチルアミン (1.89 g、18.66 mmol) をゆっくりと滴下し、10分間反応させ、室温までゆっくりと昇温して2時間反応させ、飽和塩化アンモニウム溶液を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで2回抽出し、有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、中間体1-14を取得し、収率は36.3%である。

40

【0136】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.64-4.52 (m, 4H), 3.67-3.56 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

50

【 0 1 3 7 】

5 中間体 1 - 15 : 2 - (6 - プロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 4 , 6 - ジヒドロピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 5 (1 H) - ギ酸 *tert* - ブチルの合成

中間体 1 - 14 (110 mg、0.21 mmol) を乾燥したテトラヒドロフランで溶解させ、0℃まで冷却し、水素化ナトリウム (12.3 mg、0.31 mmol) を添加して、室温で30分間反応させ、0℃まで冷却し、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (41.2 mg、0.25 mmol) を徐々に滴下し、室温で4時間反応させ、水を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、中間体 1 - 15 を取得し、収率は73.1%である。

10

【 0 1 3 8 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 - 8.36 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.44 (dd, $J = 8.0\text{ Hz}$, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1 H), 5.94 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 2 H), 5.73 (s, 2 H), 4.65 - 4.52 (m, 4 H), 3.63 - 3.57 (m, 4 H), 1.56 (s, 9 H), 0.96 - 0.91 (m, 4 H), 0.03 (s, 18 H)。

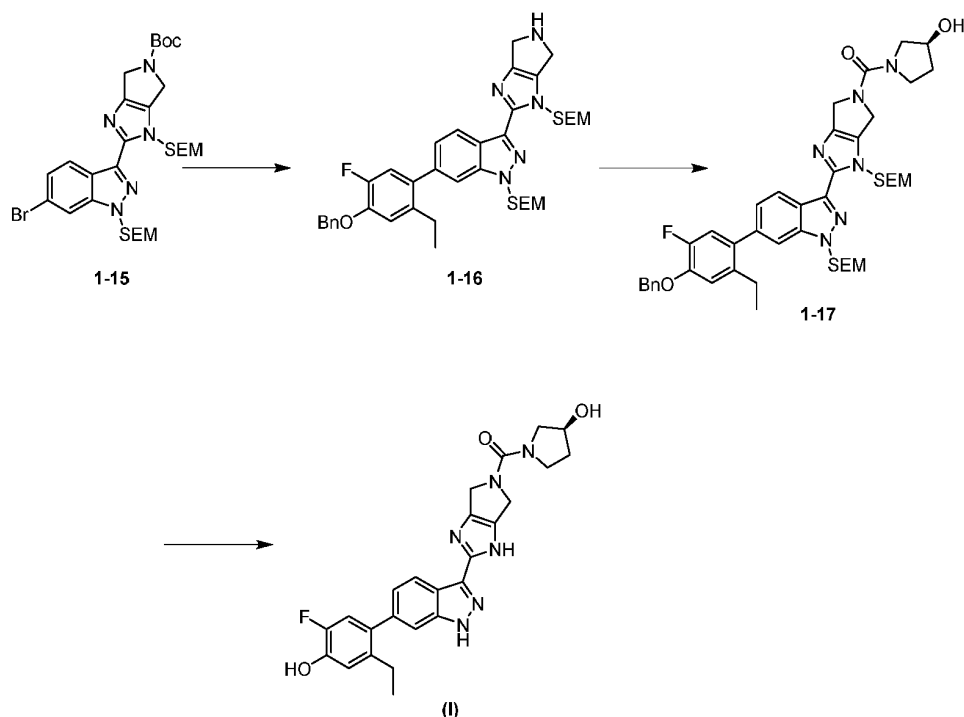
【 0 1 3 9 】

四 式 (I) の化合物の合成

20

以下の合成経路により、中間体 1 - 15 から式 (I) の化合物を合成する。

【 化 9 】



30

40

【 0 1 4 0 】

1 中間体 1 - 16 : 6 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

2 - (6 - プロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 4 , 6 -

50

ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-5(1H)-ギ酸tert-ブチル(500 mg、0.75 mmol)、2-(4-(ベンジルオキシ)-2-エチル-5-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(401 mg、1.13 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(75 mg、0.075 mmol)及びリン酸カリウム(495 mg、2.25 mmol)を1,4-ジオキサン(30 ml)及び水(6 ml)で溶解させ、窒素ガスで3回置換し、100℃まで加熱して、16 h 反応させ、室温まで冷却し、水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、精製して得られた生成物を25 mlのジクロロメタンで溶解させ、5 mlのトリフルオロ酢酸を滴下し、室温で30分間攪拌し、濃縮し、ジクロロメタンで3回洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、合計210 mgの中間体1-16を取得し、収率は39.2%である。

10

【0141】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.48(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49-7.37(m, 5H), 7.25(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23-6.96(m, 2H), 5.93(s, 2H), 5.77(s, 2H), 5.23(s, 2H), 4.21(d, J = 35.1 Hz, 4H), 3.66-3.52(m, 4H), 2.54(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.05(t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.95-0.89(m, 4H), 0.02(s, 9H), -0.05(d, J = 3.4 Hz, 9H)。

20

【0142】

2 中間体1-17: (S)-(2-(6-(4-(ベンジルオキシ)-2-エチル-5-フルオロフェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-(1H)-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ケトンの合成

トリホスゲン(91.5 mg、0.31 mmol)を10 mlの乾燥したジクロロメタンで溶解させ、0℃で中間体6-(4-(ベンジルオキシ)-2-エチル-5-フルオロフェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール(220.0 mg、0.31 mmol)のジクロロメタン(5 ml)溶液を滴下し、滴下後に乾燥したトリエチルアミン(312.2 mg、3.09 mmol)をゆっくり滴下し、室温で10分間攪拌し、TLCで原料の消失を監視し、室温で(S)-ピロリジン-3-アルコール(40.3 mg、0.46 mmol)のジクロロメタン(2 ml)溶液を添加し、室温で20分間攪拌して反応を完了し、水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、192 mgの中間体1-17を取得し、収率は75.3%である。

30

【0143】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.47(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53-7.51(m, 2H), 7.47-7.35(m, 4H), 7.25(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-6.96(m, 2H), 5.96(s, 2H), 5.78(s, 2H), 5.23(s, 2H), 4.79-4.56(m, 4H), 4.49-4.45(m, 1H), 3.81-3.72(m, 2H), 3.68-3.58(m, 5H), 3.46-3.43(m, 1H), 2.56(q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.09-1.96(m, 2H), 1.16(t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.99-0.89(m, 4H), 0.02(s, 9H), -0.05(s, 9H)。

40

【0144】

3 式(I)の化合物: (S)-(2-(6-(2-エチル-5-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル)-4,6-ジヒドロピロロ[3,4

50

- d] イミダゾール - 5 - (1 H) - イル) (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ケ
トンの合成

中間体 1 - 17 (22.00 g、26.60 mmol、1.00 eq) を 1 L の三口フ
ラスコに入れ、DCM (330 mL、15 V) を添加して溶解させた後に - 70 乃至 -
60 まで降温し、磁気攪拌し、N₂ で三回置換し、BCl₃ (133 mL、132.9
9 mmol、5.00 eq、DCM 中に 1 N) をゆっくりと滴下し、約 15 min で滴下
が完了し、滴下過程で内温が - 55 を超えないように維持し、滴下後に - 70 乃至 -
60 で 1 h 攪拌して反応させる。反応系に 50 mL のメタノールをゆっくりと滴下して
反応をクエンチし、クエンチ温度は - 50 を超えず、約 15 min で滴下を完了し、系
を 15 ~ 20 まで自然に昇温し、反応液を 38 の真空下で濃縮し、残渣に 200 mL
のメタノール及びアンモニア水を添加し、40 で 30 min 攪拌して反応させた後、回
転蒸発してメタノールを除去し、系 (水相) に大量の淡黄色固体が析出し、系を濾過して
固体を取得し、固体を乾燥して粗生成物 (15.00 g) を取得する。粗生成物を P r e
p - H P L C 精製 (正相、0.1 % アンモニア水アルカリ系、エタノール系) に送り、得
られた留分を 40 で 200 mL まで濃縮する時に大量の固体が析出し、濾過して、5.
90 g の淡黄色固体粉末、即ち式 (I) の化合物を得る。

10

【 0 1 4 5 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 13.25 (s, 1 H), 12.69
(s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.3
9 (s, 1 H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 12 Hz
, 1 H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 4.74 -
4.53 (m, 2 H), 4.51 - 4.35 (m, 2 H), 4.27 (s, 1 H), 3.
58 - 3.49 (m, 2 H), 3.45 - 3.37 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H)
, 2.49 - 2.45 (m, 2 H, DMSO - d₆ の溶媒ピーク部分で遮蔽される), 1.
92 - 1.71 (m, 2 H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)。

20

【 0 1 4 6 】

LC - MS : C₂₅H₂₆FN₆O₃ [M + H]⁺ m / z は、計算値が 477.2 であり
、検出値が 477.1 である。

【 0 1 4 7 】

実施例 2 : 式 (I) の化合物の薬理学的活性評価 I

30

1 実験原理

JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 キナーゼに基づく医薬選別系によって、キナ
ーゼの活性に対する化合物の阻害能力を検出する。キナーゼとその基質 IRS1、IGF
1 R T i d e、Poly (4 : 1 Glu, Tyr) は酵素反応を行い、ATP を消費し
て ADP を生成し、ADP - Glo 試薬及び発光法により生成物の量を検出して、キナ
ーゼの活性を反映する。

【 0 1 4 8 】

2 実験スキーム

2.1 実験材料及び機器

40

【表 1】

番号	名称	由来	品番
1	HEPES	Life Technologies	15630-080
2	BRIJ 35 detergent (10%)	Sigma	1018940100
3	MgCl ₂	Sigma	M1028
4	EGTA	Sigma	E3889
5	ADP-Glo Kinase Assay	Promega	V9101
6	JAK1	Carna	08-144
7	JAK2	Carna	08-045
8	JAK3	Carna	08-046
9	TYK2	Carna	08-147
10	ATP	Promega	V915B
11	IRS1	Signalchem	I40-58-1000
12	IGF1Rtide	Signalchem	I15-58
13	Poly (4:1 Glu, Tyr)	Sigma	P0275
15	384 polystyrene shallow flat white	Greiner	784075
16	384-Well Polypropylene microplate	labcyte	PP-0200
17	Biotek マイクロプレートリーダー	Biotek	Synergy 4
18	マイクロプレート低速遠心機	湘智	TD5B

10

20

【0149】

2.2 実験方法

2.2.1 キナーゼ反応試薬の調製成分

30

2.2.1.1 1Xキナーゼ反応緩衝液 (400mL)

【表 2】

名称	ストック液の濃度	体積	最終濃度
HEPES	1M (20X)	20mL	50mM
MgCl ₂	1M (100X)	4mL	10mM
BRIJ-35	10% (1000X)	400μL	0.01%
EGTA	粉末	152mg	1mM
ddH ₂ O		375.6mL	

40

【0150】

2mM DTT、使用する際に調製する。

【0151】

2.2.1.2 2Xキナーゼの調製成分

50

【表 3】

J AK 1 キナーゼ溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	2 X最終濃度	最終濃度
J AK 1	3 2 2 5 nM (8 8 4 X)	5 . 2 1 μ L	4 0 nM	2 0 nM
1 Xキナーゼ 反応緩衝液		4 1 4 . 7 9 μ L		

【 0 1 5 2 】

10

【表 4】

J AK 2 キナーゼ溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	2 X最終濃度	最終濃度
J AK 2	4 2 5 6 nM (4 9 5 5 X)	0 . 2 μ L	2 nM	1 nM
1 Xキナーゼ 反応緩衝液		4 1 9 . 8 μ L		

20

【 0 1 5 3 】

【表 5】

J AK 3 キナーゼ溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	2 X最終濃度	最終濃度
J AK 3	3 1 9 5 nM (5 3 4 1 . 2 X)	0 . 5 μ L	4 nM	2 nM
1 Xキナーゼ 反応緩衝液		4 1 9 . 5 μ L		

30

【 0 1 5 4 】

【表 6】

TYK 2 キナーゼ溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	2 X最終濃度	最終濃度
TYK 2	3 1 7 4 nM (7 6 3 X)	2 . 6 5 μ L	2 0 nM	1 0 nM
1 Xキナーゼ 反応緩衝液		4 1 7 . 3 5 μ L		

40

【 0 1 5 5 】

2 . 2 . 1 . 3 4 X 基質混合物の調製成分

50

【表 7】

J A K 1 基質混合物溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	4 X 最終濃度	最終濃度
A T P	1 0 m M (1 2 5 X)	2 . 4 μ L	8 0 μ M	2 0 μ M
I R S 1	1 m g / m L (5 X)	6 0 μ L	0 . 2 m g / m L	0 . 0 5 m g / m L
1 X キナーゼ 反応緩衝液		2 3 7 . 6 μ L		

10

【 0 1 5 6 】

【表 8】

J A K 2 基質混合物溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	4 X 最終濃度	最終濃度
A T P	1 0 m M (5 0 0 X)	6 μ L	2 0 μ M	5 μ M
I G F 1 R t i d e	1 m g / m L (2 5 X)	1 2 μ L	0 . 0 4 m g / m L	0 . 0 1 m g / m L
1 X キナーゼ 反応緩衝液		2 8 7 . 4 μ L		

20

【 0 1 5 7 】

【表 9】

J A K 3 基質混合物溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	4 X 最終濃度	最終濃度
A T P	1 0 m M (2 5 0 X)	1 . 2 μ L	4 0 μ M	1 0 μ M
ポリ (4 : 1 G l u , T y r) ペプチド	5 m g / m L (4 1 . 6 X)	6 μ L	0 . 1 2 m g / m L	0 . 0 3 m g / m L
1 X キナーゼ 反応緩衝液		2 9 2 . 8 μ L		

30

【 0 1 5 8 】

【表 1 0】

T Y K 2 基質混合物溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	4 X 最終濃度	最終濃度
A T P	1 0 m M (2 5 0 X)	1 . 2 μ L	4 0 μ M	1 0 μ M
I R S 1	1 m g / m L (5 X)	6 0 μ L	0 . 0 8 m g / m L	0 . 0 2 m g / m L
1 X キナーゼ 反応緩衝液		2 3 8 . 8 μ L		

40

【 0 1 5 9 】

2 . 2 . 1 . 4 測定対象化合物

50

【表 1 1】

化合物の名称	質量／mg	分子量	濃度／mM
フィルゴチニブ	5. 0	420. 5	10
式（I）の化合物	1. 5	476. 51	10

【0160】

2. 2. 2 キナーゼ反応実験工程

2. 2. 2. 1 JAK1及びJAK2キナーゼ反応実験工程

10

（a）100%のDMSOでフィルゴチニブ（10mMのストック液）を一倍にし、測定対象化合物を5倍に希釈し、96ウェル希釈プレートで4倍の同一比率の希釈を行い、1μLの化合物を49μLのキナーゼ反応緩衝液に添加し、マイクロプレートシェーカーで20min振盪する。

（b）2μLのキナーゼ（2. 2. 1. 2工程で調製）を384反応プレートに動し、1μLの測定対象化合物（（a）工程で調製）を384反応プレート（Greiner、784075）に添加し、1000rpm/minで、1min遠心分離し、25℃で10minインキュベートする。

（c）1μLの基質混合物（2. 2. 1. 3工程で調製）を384反応プレートに移し、1000rpm/minで、1min遠心分離し、25℃で60minインキュベートする。反応系において、フィルゴチニブの最終濃度は、50、12. 5、3. 125、0. 7812、0. 1953、0. 0488、0. 0122、0. 003、0. 00076、0. 00019、0. 000047μMである。測定対象化合物の最終濃度は、10、2. 5、0. 625、0. 15625、0. 039、0. 0097、0. 0024、0. 0006、0. 0015、0. 000038、0. 0000095μMである。DMSOの最終濃度は、いずれも0. 5%である。

20

（d）4μLのADP-Gloを384反応プレートに移し、1000rpm/minで、1min遠心分離し、25℃で40minインキュベートする。

（e）8μLの試験（Detection）溶液を384反応プレートに移し、1000rpm/minで、1min遠心分離し、25℃で40minインキュベートする。

30

（f）Biotek多機能リーダーを用いてRLU（Relative luminescence unit）シグナルを読み取る。シグナル強度は、キナーゼの活性程度を特徴づけるために用いられる。

【0161】

2. 2. 2. 2 JAK3&TYK2キナーゼ反応実験工程

（a）100%のDMSOでフィルゴチニブ（10mMのストック液）を一倍にし、測定対象化合物を5倍に希釈し、96ウェル希釈プレートで3倍の同一比率の希釈を行い、1μLの化合物を49μLのキナーゼ反応緩衝液に添加し、マイクロプレートシェーカーで20min振盪する。

（b）2μLのキナーゼ（2. 2. 1. 2工程で調製）を384反応プレートに転移し、1μLの測定対象化合物（（a）工程で調製）を384反応プレート（Greiner、784075）に添加し、1000rpm/minで、1min遠心分離し、25℃で10minインキュベートする。

40

（c）1μLの基質混合物（2. 2. 1. 3工程で調製）を384反応プレートに移し、1000rpm/minで、1min遠心分離し、25℃で60minインキュベートする。反応系において、フィルゴチニブの最終濃度は、50、16. 67、5. 555、1. 851、0. 617、0. 205、0. 0686、0. 0228、0. 00762、0. 0025μMである。測定対象化合物の最終濃度は、10、3. 33、1. 11、0. 37、0. 12、0. 04、0. 014、0. 0046、0. 0015、0. 0005μMである。DMSOの最終濃度は、いずれも0. 5%である。

50

(d) 4 μ L の A D P - G l o を 3 8 4 反 応 プ レ ー ト に 移 し、1 0 0 0 r p m / m i n で、1 m i n 遠 心 分 離 し、2 5 で 4 0 m i n イ ン キ ュ ベ ー ト す る。

(e) 8 μ L の 試 験 (D e t e c t i o n) 溶 液 を 3 8 4 反 応 プ レ ー ト に 移 し、1 0 0 0 r p m / m i n で、1 m i n 遠 心 分 離 し、2 5 で 4 0 m i n イ ン キ ュ ベ ー ト す る。

(f) B i o t e k 多 機 能 リ ー ダ ー を 用 い て R L U (R e l a t i v e l u m i n e s c e n c e u n i t) シ グ ナ ル を 読 み 取 る。シ グ ナ ル 強 度 は、キ ナ ー ゼ の 活 性 程 度 を 特 徴 づ け る た め に 用 い ら れ る。

【 0 1 6 2 】

2 . 2 . 3 実 験 デ ー タ 処 理 方 法

化 合 物 の 阻 害 率 (% i n h) = (陰 性 対 照 - 化 合 物) / (陰 性 対 照 - 陽 性 対 照) × 1 0 0 %

陰 性 対 照 : D M S O

陽 性 対 照 : 1 0 μ M / 1 0 0 μ M / 3 0 μ M フィルゴチニブ

以 下 の 非 線 形 フ ィ ッ テ ィ ン グ 式 を 使 用 し て、化 合 物 の I C 5 0 (半 数 阻 害 濃 度) を 得 た。

$Y = B o t t o m + (T o p - B o t t o m) / (1 + 1 0 ^ { ((L o g I C 5 0 - X) \times H i l l S l o p e) })$

X : 化 合 物 の 濃 度 の l o g 値

Y : 化 合 物 の 阻 害 率 (% i n h)

Z ' の 係 数 計 算 式

$Z ' = 1 - 3 (S D m i n + S D m a x) / (A V E m a x - A V E m i n)$

こ こ で、

M i n は、陽 性 対 照 1 0 μ M / 1 0 0 μ M / 3 0 μ M フィルゴチニブの R L U 値 であ り、M a x は、陰 性 対 照 D M S O の R L U 値 である。

S D は、標 準 誤 差 であり、A V E は、R L U 平 均 値 である。

【 0 1 6 3 】

3 結 果

化 合 物 の 検 出 結 果 を 以 下 の 表 に 示 す。

【 表 1 2 】

項目名	化合物	I C 5 0 (n M)
J A K 1 実 験	フィルゴチニブ	8 8
	式 (I) の 化 合 物	0 . 1 3 4
J A K 2 実 験	フィルゴチニブ	7 1
	式 (I) の 化 合 物	0 . 2 3 3
J A K 3 実 験	フィルゴチニブ	1 4 6 3
	式 (I) の 化 合 物	0 . 2 4 7
T Y K 2 実 験	フィルゴチニブ	5 3 2
	式 (I) の 化 合 物	1 . 6 2

【 0 1 6 4 】

試 験 結 果 に よ る と、実 施 例 1 で 得 ら れ た 式 (I) の 化 合 物 の 阻 害 活 性 は、フ ィ ル ゴ チ ニ ブ (二 桁 (t w o o r d e r s o f m a g n i t u d e) 以 上 高 い) よ り は る か に 高 く、極 め て 低 い 濃 度 下 で J A K 1、J A K 2、J A K 3、T Y K 2 を 効 果 的 に 阻 害 す る こ と が で き る。

【 0 1 6 5 】

実 施 例 3 : 式 (I) の 化 合 物 の 薬 理 学 的 活 性 評 価 I I

1 実 験 目 的

本 実 施 例 は、化 合 物 の J A K 細 胞 活 性 実 験 - ヒ ト T 細 胞 増 殖 実 験 に お け る 活 性 を 検 出 す る こ と を 目 的 と す る。

【 0 1 6 6 】

2 実験スキーム

2.1 実験材料及び機器

【表 13】

番号	名称	由来	品番
1	Human PBMC Cryopreserved	TPCS	PB050C
2	RPMI Medium 1640	Invitrogen	A10491-01
3	Fetal bovine serum (ウシ胎児血清)	Invitrogen	10099-141
4	Penicillin- streptomycin (ペニシリン-ストレプトマイシン 二重抗体溶液)	Invitrogen	15140-122
5	DMSO	MP	196055
6	Pan T Cell Isolation Kit, human	Miltenyi Biotech	130-096-535
7	Recombinant Human IL-2 Protein (ヒト組換えIL-2タンパク)	R&D	202-IL-010
8	anti-CD3 human OKT3 (抗ヒトCD3モノクローナル抗体)	eBioscience	EB16-0037- 85
9	CD28 Monoclonal Antibody (CD28. 2), Functional Grade (CD28モノクローナル抗体)	eBioscience	16-0289-85
10	トファシチニブ	Selleck	S2789
11	Celltiter Glo assay kit	Promega	G7573
12	384ウェルプレート	Corning	3764
13	6ウェルプレート	Corning	3516
15	プレートリーダー (Plate Reader)	PerkinElmer	Envision 2104
16	Centrifuge (遠心分離機)	Eppendorf	5810R
17	Echo 550	PerkinElmer	6008280

10

20

30

【0167】

2.2 実験方法

2.2.1 測定対象化合物ストック液の調製

化合物のストック液の調製

【表 14】

化合物	分子量	秤量質量 (mg)	添加されたDMSOの 体積 (μ L)	DMSOのストック液 の濃度 (mM)
トファシチニブ	312.37	5.00	1600.70	10
式(I)の化合物	476.51	1.7	342.49	10

40

【0168】

2.2.2 キナーゼ反応実験工程

(a) ヒト総T細胞選別キットに基づいて、ヒトPBMCからT細胞を選別する。

(b) anti-CD3抗体及びanti-CD28抗体でT細胞を刺激し、37、5%CO₂のインキュベーターで72hインキュベートする。

(c) T細胞を収集し、PBSで細胞を洗浄する。

(d) Echo 550で40nLの希釈された測定対象化合物を384ウェルプレー

50

トに移す。

(e) T細胞((c)工程で調製)を384ウェル反応プレート((d)工程で調製する)に植え、35μL/ウェルであり、1000rpmで1min遠心分離し、37℃、5%CO₂でインキュベートする。

(f) 5μL/ウェルのヒト組換えIL-2タンパクを添加し、最終濃度が10ng/mLであり、1000rpmで1min遠心分離し、37℃、5%CO₂で72hインキュベートする。

(g) 20μL/ウェルのCelltiter Glo緩衝液を添加し、1000rpmで1min遠心分離し、350gで2min均一に混合し、室温で30minインキュベートする。

(h) EnVision多機能プレートリーダーでルミネセンス(luminescence)シグナル値を読み取る。

【0169】

2.2.3 実験データ処理方法

化合物の阻害率(%inh) = (陰性対照 - 化合物) / (陰性対照 - 陽性対照) × 100%

陰性対照：DMSOの読み値

陽性対照：10μM トファシチニブの読み値

以下の非線形フィッティング式を使用して、化合物のIC₅₀(半数阻害濃度)を得た。

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$$

X：化合物の濃度のlog値

Y：化合物の阻害率(%inh)

【0170】

3 結果

化合物検出結果を以下の表に示す。

【表15】

化合物	IC ₅₀ (nM)
トファシチニブ	21.74
式(I)の化合物	13.01

【0171】

以上の結果によりわかるように、式(I)の化合物は、活性実験-IL-2により誘導されたヒトT細胞増殖実験においてトファシチニブより優れた活性を示す。

【0172】

実施例4：式(I)の化合物の結晶型研究

異なる結晶化方法により実施例1における式(I)の化合物(それが塩基性化合物であるため、「遊離アルカリ」とも呼ばれる)の多結晶型現象を研究し、X線粉末回折(XRPD)、熱重量分析(TGA)、示差走査熱量(DSC)、核磁気共鳴水素スペクトル(¹H-NMR)等の方法により、得られた様々な結晶型を特徴づけて同定し、医薬剤形の製造及び調製に基礎及び根拠を提供する。

【0173】

一 機器及び測定方法

(1) X線粉末回折(XRPD)

XRPD図は、PANalytical X線粉末回折分析装置で収集され、走査パラメータは以下の表に示す通りである。

【0174】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 1：XRPDの測定パラメータ

パラメータ	XRPD (反射モード)	XRPD (変温モード)	XRPD (反射モード)
型番	Empyrean	Empyrean	X'Pert3
X線	Cu, $k\alpha$, $K\alpha 1$ (Å) : 1.5405 98; $K\alpha 2$ (Å) : 1.544426; $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比 率: 0.50	Cu, $k\alpha$, $K\alpha 1$ (Å) : 1.5405 98; $K\alpha 2$ (Å) : 1.544426; $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比 率: 0.50	Cu, $k\alpha$, $K\alpha 1$ (Å) : 1.5405 98; $K\alpha 2$ (Å) : 1.544426; $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比 率: 0.50
X線光管設定	45 kV、40 mA	45 kV、40 mA	45 kV、40 mA
発散スリット	固定1/8°	固定1/8°	固定1/8°
走査モード	連続	連続	連続
走査範囲 (° 2Theta)	3~40	3~40	3~40
各ステップの 走査時間 (s)	17.8	33.0	46.7
走査ステップサイズ (° 2Theta)	0.0167	0.0167	0.0263
試験時間 (分間)	5	10	5

10

20

【0175】

(2) 熱重量分析 (TGA) 及び示差走査熱量 (DSC)

TGA 及び DSC 図はそれぞれ TA Discovery TGA 5500 熱重量分析装置及び TA Q2000/Discovery DSC 2500 示差走査熱量計で収集され、以下の表に測定パラメータを示す。

【0176】

【表 1 7】

表 2：TGA及びDSCの測定パラメータ

パラメータ	TGA	DSC
方法	線形昇温	線形昇温
試料ディスク	アルミニウム製ディスク、開放	アルミニウムディスク、カバーを押圧する/カバーを押圧しない
温度範囲	室温ー終点温度設定	室温/25℃ー終点温度設定
スキャンレート (°C/分間)	10	10
保護ガス	窒素ガス	窒素ガス

30

40

【0177】

(3) 液体核磁気 (^1H NMR)

液体核磁気スペクトルは Bruker 400 M 核磁気共鳴装置で収集され、DMSO-d₆ を溶媒とする。

【0178】

二 具体的な実験過程及び結果

1 結晶型 A の調製及び特徴づけ

実施例 1 で得られた 5.00 g の式 (I) の化合物を三口フラスコに添加し、100 mL のメタノールを添加して 50~55 まで昇温して攪拌し、系が粘稠になり、さらに 50 mL のメタノールを添加して、5 h 攪拌し続ける。濾過し、濾過ケーキを 20 mL のメ

50

タノールで洗浄し、45 で8 h真空乾燥させ、最終的に3.7 gの式(I)の化合物の結晶を得て、結晶型Aと命名する。

【0179】

結晶型AのXRPD試験結果は図1に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【0180】

【表18】

表3：遊離アルカリの結晶型AのXRPDデータ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	FWHM L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
7.70	231.11	0.1535	11.48	9.32
8.67	2478.64	0.1279	10.20	100.00
11.53	321.20	0.1279	7.67	12.96
13.39	1541.20	0.1535	6.62	62.18
15.05	725.49	0.1535	5.89	29.27
15.47	196.40	0.1535	5.73	7.92
16.76	171.36	0.1535	5.29	6.91
17.38	706.55	0.1023	5.10	28.51
18.06	190.71	0.1535	4.91	7.69
19.34	134.29	0.2047	4.59	5.42
20.02	240.26	0.1023	4.44	9.69
21.24	1011.93	0.1535	4.18	40.83
21.63	268.58	0.2047	4.11	10.84
22.19	357.79	0.1023	4.01	14.43
22.86	702.79	0.1791	3.89	28.35
23.43	393.24	0.1279	3.80	15.87
24.89	717.43	0.2047	3.58	28.94
26.10	182.91	0.2558	3.41	7.38
26.44	229.98	0.1535	3.37	9.28
28.56	169.66	0.2558	3.13	6.84
28.94	235.38	0.2047	3.08	9.50
29.64	136.03	0.2047	3.01	5.49
32.78	67.79	0.1535	2.73	2.74

【0181】

結晶型AのTGA/DSC試験結果は図2に示され、図面から分かるように、結晶型Aを200 まで加熱すると重量が4.4%減少し、それは、試料中の溶媒又は水の除去に起因すると推測され、50～290 の範囲内に複数の熱シグナルを観察することができる。

【0182】

結晶型Aの¹H NMRにおいて対応する溶媒 MeOHの残留が観察されず、TGAにおける4.4%の重量減少が水の除去に起因することを示し、結晶型Aが水和物である可能性があることを提示する。

【0183】

結晶型Aの性質を研究するために、結晶型Aに対して加熱実験を行った。窒素ガスの保護下で結晶型Aを190 まで加熱してから室温まで降温させた後、試料を取り出して空気に暴露してXRPD試験に用い、試験結果は図3に示され、それは試料の結晶型が変化しないことを示し、同時に一部の回折ピークの相対強度が低下することを観察することができる。TGA/NMR結果を組み合わせると、加熱後の結晶化度の変化は水の除去に起因すると推測され、結晶型Aは水和物である可能性がある。

【0184】

結晶型 A の性質をさらに決定するために、結晶型 A に対して変温 X R P D 試験を行い、結果は図 4 に示す通りである。30℃ の条件で、試料を窒素ガスで 20 分間パージした後、結晶型が変化しないことを示す。窒素ガスパージで 190℃ まで加熱してから 30℃ まで降温した後に、いずれも窒素ガスの保護下のみに存在する無水結晶型 D (異なる温度での回折ピーク位置のずれが高温による格子膨張に関連する可能性がある) を得る。以上の結晶型 A の T G A / D S C / N M R 結果を総合すると、結晶型 A を 190℃ まで加熱した後の結晶型変化が試料中の水の除去に起因され、結晶型 A が水和物であると認定することができる。

【0185】

2 結晶型 B の調製及び特徴づけ

結晶型 A を E t O H 中で室温で 3 日間懸濁攪拌した後、遠心分離し、固体を室温で約 2 時間真空乾燥した後に結晶を得て、結晶型 B と命名する。

【0186】

結晶型 B の X R P D 結果は図 5 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【0187】

【表 19】

表 4：遊離アルカリの結晶型 B の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	FWHM L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
7.70	1811.17	0.1279	11.48	100.00
11.20	536.39	0.1023	7.90	29.62
12.46	762.12	0.1023	7.11	42.08
13.29	173.38	0.1535	6.66	9.57
14.42	166.09	0.1279	6.14	9.17
14.95	63.15	0.1535	5.92	3.49
15.44	418.37	0.1535	5.74	23.10
16.96	108.45	0.1279	5.23	5.99
17.78	95.98	0.1535	4.99	5.30
18.17	492.76	0.1023	4.88	27.21
18.48	405.52	0.1279	4.80	22.39
18.93	225.59	0.1023	4.69	12.46
19.27	776.14	0.1023	4.61	42.85
19.50	334.26	0.1023	4.55	18.46
20.83	261.34	0.1023	4.26	14.43
21.84	414.04	0.1023	4.07	22.86
22.46	129.37	0.1023	3.96	7.14
22.94	565.17	0.1279	3.88	31.20
23.22	277.27	0.1279	3.83	15.31
24.29	870.32	0.1791	3.67	48.05
24.79	128.86	0.1535	3.59	7.11
25.40	612.31	0.1791	3.51	33.81
26.37	118.84	0.1023	3.38	6.56
26.74	333.95	0.1279	3.33	18.44
27.38	117.14	0.1535	3.26	6.47
27.92	389.74	0.1535	3.20	21.52
31.57	49.89	0.4093	2.83	2.75
32.64	35.47	0.3070	2.74	1.96
34.32	21.92	0.6140	2.61	1.21

【0188】

結晶型 B の TGA / DSC 結果は、図 6 に示す通りである。結晶型 B を 150 まで加熱すると重量が 6.0 % 減少し、それは試料中の溶媒又は水の除去に起因すると推測され、319.1 (開始温度) で一つの吸熱シグナルを観察することができ、試料の溶融に起因すると推測される。

【0189】

結晶型 B の ^1H NMR は、結晶型 B における EtOH と化合物 (I) のモル比が 0.12 : 1.00 (1.1 wt %) であることを示す。

【0190】

結晶型 B の性質を研究するために、結晶型 B に対して変温 XRPD 試験を行い、結果は図 7 に示す通りである。結晶型 B の試料は、窒素ガス下で 20 分間パージした後に結晶型が変化しなかった。窒素ガスパージ下で 150 まで加熱し、結晶型 B と比較して、試料の回折ピーク位置がわずかにずれ、高温下での結晶格子の膨張に関連すると推測される。30 まで降温した後、試料の回折ピーク位置が結晶型 B と一致し、回折ピークのずれが消え、TGA / DSC 結果を組み合わせると、TGA の重量減少が試料表面の水分又は溶媒残留の損失に起因すると推測され、結晶型 B が無水結晶型であると判断する。

【0191】

3 結晶型 C の調製及び特徴づけ

L - アスコルビン酸含有のアセトン / H_2O (v / v, 19 : 1) 系において水和物の結晶型 A を室温で 3 日間懸濁攪拌し、遠心分離し、固体を室温で約 2 時間真空乾燥した後、結晶を得て、結晶型 C と命名する。

【0192】

結晶型 C の XRPD 結果は図 8 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【0193】

【表 20】

表 5 : 遊離アルカリの結晶型 C の XRPD データ

Pos. [$^{\circ} 2\theta$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ} 2\theta$]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
4.96	863.50	0.1023	17.82	100.00
7.66	443.56	0.1535	11.55	51.37
10.18	454.74	0.1535	8.69	52.66
11.07	286.10	0.2047	8.00	33.13
12.43	219.87	0.1279	7.12	25.46
13.28	92.21	0.1535	6.67	10.68
14.73	516.50	0.1023	6.01	59.81
15.42	103.56	0.1535	5.75	11.99
16.10	180.10	0.1535	5.50	20.86
17.54	107.03	0.1535	5.06	12.40
18.64	102.06	0.3070	4.76	11.82
19.24	204.00	0.1023	4.61	23.62
20.86	54.09	0.3070	4.26	6.26
21.82	78.62	0.1535	4.07	9.10
22.87	268.31	0.1791	3.89	31.07
23.52	217.75	0.1535	3.78	25.22
24.27	233.60	0.1279	3.67	27.05
25.09	232.35	0.1791	3.55	26.91
26.74	85.57	0.1535	3.33	9.91
27.88	118.37	0.2047	3.20	13.71

【0194】

結晶型 C の TGA / DSC の結果は図 9 に示す通りである。試料を 100 まで加熱す

ると重量が 6.4% 減少し、それに応じて 78.1 (開始温度) で一つの熱シグナルを観察することができ、それは試料中の溶媒又は水の除去に起因すると推測される。279.4 及び 303.8 (開始温度) で重なる熱シグナルを観察することができる。

【0195】

結晶型 C の ^1H NMR は、結晶型 C におけるアセトンと化合物 (I) のモル比が 0.06 : 1.00 (0.7 wt %) であることを示す。TGA の結果を組み合わせると、TGA 中の 6.4% の重量減少は実質的に水の除去に起因し、結晶型 C は水和物である可能性があると推測される。

【0196】

結晶型 C の性質を研究するために、結晶型 C に対して加熱実験を行った。窒素ガスの保護下で結晶型 C を 150 °C まで加熱してから室温まで降温させた後、試料を取り出して空気に暴露して XRPD 試験に用いられ、結果 (図 10) は、加熱後の試料の結晶化度が明らかに低下することを示す。核磁気及び TGA の結果を組み合わせると、加熱後の結晶化度の低下が水の除去に起因すると推測され、結晶型 C が水和物であると判断する。

【0197】

4 結晶型 D の調製及び特徴づけ

結晶型 A を窒素ガスの保護下で 190 °C まで加熱してから 30 °C まで降温させた後に得られ、XRPD の結果は図 11 に示す通りである。

【0198】

結晶型 D を空気に約 2 時間暴露した後に XRPD を測定し、結果 (図 12) は、結晶型 A に変換されたことを示す。結晶型 D は窒素ガスの保護下でのみ存在することができ、空気に暴露されて環境中の水分を迅速に吸収して結晶型 A に変換すると推測される。結晶型 D が不安定であるため、更なる研究は行われていない。

【0199】

5 結晶型 E の調製及び特徴づけ

水和物の結晶型 A を EtOH 中で 50 °C で 1 日間懸濁攪拌した後、遠心分離し、固体を室温に置き、開放して一晩乾燥させた後に結晶を得て、結晶型 E と命名する。

【0200】

結晶型 E の XRPD 結果は図 13 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【0201】

【表 21】

表 6 : 遊離アルカリの結晶型 E の XRPD データ

Pos. [° 2θ]	Height [cts]	FWHM Left [° 2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
7.89	480.69	0.1279	11.21	100.00
8.62	304.79	0.1535	10.25	63.41
11.42	31.32	0.6140	7.75	6.52
13.54	193.16	0.2047	6.54	40.18
15.10	79.05	0.3070	5.87	16.45
17.40	78.19	0.3582	5.10	16.27
21.27	131.10	0.2047	4.18	27.27
23.02	88.62	0.6140	3.86	18.44
24.87	114.93	0.4093	3.58	23.91
26.48	52.95	0.6140	3.37	11.02
28.86	33.53	0.6140	3.09	6.97

【0202】

結晶型 E の TGA / DSC 結果は、図 14 に示す通りである。試料を 150 °C まで加熱

すると、重量が 7.9% 減少し、それに応じて 43.5 (開始温度) で一つの熱シグナルを観察することができ、試料中の溶媒又は水の除去に起因すると推定される。187.1 (開始温度) で一つの吸熱シグナルを観察することができる。

【0203】

結晶型 E の ^1H NMR は、EtOH と化合物 (I) のモル比が 0.62 : 1.00 (5.7 wt%) であることを示し、TGA の結果と組み合わせると、TGA 中の重量減少は EtOH 及び水の除去に起因すると推測される。

【0204】

結晶型 E の性質を研究するために、結晶型 E に対して加熱実験を行った。窒素ガスの保護下で結晶型 E を 120 °C まで加熱してから室温まで降温させた後、試料を取り出して空気に暴露して XRPD 試験に用い、その結果は図 15 に示す通りであり、結果によると、試料の結晶型は変化しなかった。核磁気結果によると、加熱後の試料中の EtOH と化合物 (I) のモル比は、0.65 : 1.00 (5.7 wt%) であった。

10

【0205】

結晶型 E の性質をさらに研究するために、結晶型 E に対して変温 XRPD 試験を行った。結果は、図 16 に示す通りである。試料を窒素ガス下で 20 分間パージした後、結晶型が変化しなかった。窒素ガスパージ下で 120 °C まで加熱すると、試料は既に窒素ガスの保護下でのみ存在する無水結晶型 D (少数の回折ピーク位置が結晶型 D と比較してずれており、異なる温度での結晶格子の膨張程度の相違に関連する可能性があり、参照として、結晶型 D の XRPD スペクトルは 30 °C で測定される) に変換される。210 °C まで加熱し続け、試料は既にアモルファスに変換される。30 °C まで降温した後、試料は依然としてアモルファスであり、試料のゲル化が観察され、試料が溶融したと推定される。結晶型 E を 120 °C まで加熱した後に空気に暴露する実験結果 (結晶型が変化しない) に比べて、2 回の加熱結果の差異は、試料を加熱した後に空気に暴露するか否かに関連し、即ち無水結晶型 D を空気に暴露して加熱した後に環境中の水分を迅速に吸着して結晶型 E に変換することができ、水分子が結晶型 E の結晶格子組成に関与すると推定される。

20

【0206】

6 結晶型 F の調製及び特徴づけ

水和物の結晶型 A 及び無水結晶型 B の種結晶をアセトン中で 50 °C で 1 日間懸濁撹拌した後、遠心分離し、固体を室温に配置し、開放して一晩乾燥させた後、結晶を得て、結晶型 F と命名する。

30

【0207】

結晶型 F の XRPD 結果は図 17 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【0208】

40

50

【表 2 2】

表 7：遊離アルカリの結晶型 F の XRPD データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	F W H M L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
7 . 0 9	3 0 7 . 7 7	0 . 1 0 2 3	1 2 . 4 7	2 0 . 2 8
7 . 5 9	1 5 1 7 . 8 6	0 . 1 0 2 3	1 1 . 6 5	1 0 0 . 0 0
9 . 7 5	2 0 3 . 1 9	0 . 1 0 2 3	9 . 0 7	1 3 . 3 9
1 2 . 5 5	3 7 5 . 3 4	0 . 1 0 2 3	7 . 0 5	2 4 . 7 3
1 3 . 4 4	9 2 8 . 1 1	0 . 1 2 7 9	6 . 5 9	6 1 . 1 5
1 3 . 8 7	1 4 8 . 2 1	0 . 1 2 7 9	6 . 3 8	9 . 7 6
1 5 . 1 8	1 1 0 . 1 0	0 . 1 5 3 5	5 . 8 4	7 . 2 5
1 5 . 6 7	6 5 5 . 4 0	0 . 1 0 2 3	5 . 6 5	4 3 . 1 8
1 7 . 1 2	1 5 7 . 3 9	0 . 1 0 2 3	5 . 1 8	1 0 . 3 7
1 7 . 8 3	1 3 1 . 6 1	0 . 1 0 2 3	4 . 9 8	8 . 6 7
1 8 . 8 7	3 5 1 . 0 5	0 . 1 5 3 5	4 . 7 0	2 3 . 1 3
1 9 . 2 6	3 8 8 . 2 8	0 . 1 0 2 3	4 . 6 1	2 5 . 5 8
1 9 . 5 3	1 4 7 . 4 5	0 . 1 0 2 3	4 . 5 5	9 . 7 1
2 0 . 4 7	5 9 8 . 8 2	0 . 1 2 7 9	4 . 3 4	3 9 . 4 5
2 1 . 3 8	9 1 . 6 5	0 . 1 5 3 5	4 . 1 6	6 . 0 4
2 2 . 0 2	5 8 8 . 8 7	0 . 1 2 7 9	4 . 0 4	3 8 . 8 0
2 2 . 5 4	2 5 2 . 1 6	0 . 1 2 7 9	3 . 9 4	1 6 . 6 1
2 3 . 0 9	3 3 8 . 3 6	0 . 1 0 2 3	3 . 8 5	2 2 . 2 9
2 3 . 3 6	2 5 1 . 3 4	0 . 1 2 7 9	3 . 8 1	1 6 . 5 6
2 4 . 1 6	5 4 9 . 2 9	0 . 1 7 9 1	3 . 6 8	3 6 . 1 9
2 4 . 9 7	2 0 9 . 0 3	0 . 1 5 3 5	3 . 5 7	1 3 . 7 7
2 7 . 1 2	6 1 . 1 6	0 . 3 0 7 0	3 . 2 9	4 . 0 3
2 7 . 6 6	1 2 0 . 7 1	0 . 1 0 2 3	3 . 2 3	7 . 9 5
2 9 . 2 4	8 5 . 2 3	0 . 1 5 3 5	3 . 0 5	5 . 6 2
3 0 . 5 4	1 0 3 . 2 0	0 . 1 0 2 3	2 . 9 3	6 . 8 0
3 1 . 5 6	4 1 . 6 3	0 . 4 0 9 3	2 . 8 3	2 . 7 4

【 0 2 0 9】

結晶型 F の TGA / DSC 結果 (図 1 8) によると、試料を 1 7 0 まで加熱すると、重量が 1 0 . 5 % 減少し、それに応じて 1 1 9 . 7 (開始温度) で一つの熱シグナルを観察することができ、試料中の溶媒又は水の除去に起因すると推定され、2 0 9 . 3、3 1 6 . 3 (開始温度) で二つの熱シグナルを観察することができる。結晶型 F の ^1H NMR によると、結晶型 F におけるアセトンと化合物 (I) のモル比が 0 . 6 8 : 1 . 0 0 (7 . 7 w t %) であり、TGA の結果と組み合わせると、TGA 中の重量減少のほとんどがアセトンの除去に起因すると推測される。

【 0 2 1 0】

結晶型 F の性質を研究し、DSC における熱シグナルの可能な由来を研究するために、結晶型 F に対して加熱実験を行った。窒素ガスの保護下で結晶型 F を 1 7 0 まで加熱してから室温まで降温させた後、試料を取り出して空気に暴露して XRPD 試験に用い、結果 (図 1 9) は、試料が水和物の結晶型 G に変換したことを示し、核磁気結果によると、加熱後の試料には明らかなアセトン残留が観察されていなかった。加熱前後のデータを総合すると、XRPD において結晶型の変化を観察することができ、TGA / NMR は、加熱後に除去された成分が主にアセトンであることを示し、加熱後に結晶型 F が結晶型 G に変換することは、アセトンの除去により引き起こされる可能性があり、結晶型 F がアセトン溶媒和物である可能性があると判断される。

【 0 2 1 1 】

7 結晶型 G の調製及び特徴づけ

アセトン溶媒和物の結晶型 F を窒素ガスの保護下で 1 7 0 まで加熱してから室温まで降温させた後、試料を取り出して空気に暴露し、結晶を得て、結晶型 G と命名する。

【 0 2 1 2 】

結晶型 G の X R P D 結果は図 2 0 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【 0 2 1 3 】

【表 2 3】

表 8：遊離アルカリの結晶型 G の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	FWHM L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
6 . 4 2	2 5 5 . 5 8	0 . 1 5 3 5	1 3 . 7 7	6 9 . 7 8
7 . 0 4	2 8 5 . 5 2	0 . 1 0 2 3	1 2 . 5 5	7 7 . 9 5
7 . 6 9	2 0 9 . 1 4	0 . 1 5 3 5	1 1 . 5 0	5 7 . 1 0
1 1 . 4 8	1 1 2 . 3 2	0 . 1 0 2 3	7 . 7 1	3 0 . 6 7
1 2 . 5 2	3 0 0 . 9 4	0 . 1 2 7 9	7 . 0 7	8 2 . 1 6
1 4 . 1 9	4 0 . 9 4	0 . 5 1 1 7	6 . 2 4	1 1 . 1 8
1 5 . 8 1	3 6 6 . 2 8	0 . 1 0 2 3	5 . 6 1	1 0 0 . 0 0
1 7 . 4 2	4 7 . 9 6	0 . 3 0 7 0	5 . 0 9	1 3 . 0 9
1 8 . 8 3	2 2 0 . 0 0	0 . 1 0 2 3	4 . 7 1	6 0 . 0 6
1 9 . 5 8	1 1 1 . 3 5	0 . 3 0 7 0	4 . 5 3	3 0 . 4 0
2 2 . 8 5	2 9 4 . 4 9	0 . 1 2 7 9	3 . 8 9	8 0 . 4 0
2 3 . 4 0	2 0 4 . 3 3	0 . 1 5 3 5	3 . 8 0	5 5 . 7 9
2 4 . 3 0	6 2 . 6 3	0 . 5 1 1 7	3 . 6 6	1 7 . 1 0
2 5 . 3 1	1 1 9 . 6 5	0 . 2 0 4 7	3 . 5 2	3 2 . 6 7
2 7 . 8 5	1 1 4 . 3 3	0 . 1 2 7 9	3 . 2 0	3 1 . 2 1

【 0 2 1 4 】

結晶型 G の T G A / D S C 結果（図 2 1）は、以下のことを示す。結晶型 G を 1 0 0 まで加熱すると、重量が 4 . 7 % 減少し、それに応じて 8 1 . 2 （開始温度）で一つの熱シグナルを観察することができ、試料中の溶媒又は水の除去に起因すると推定される。2 0 9 . 6、3 1 4 . 0 （開始温度）で二つの熱シグナルを観察することができる。結晶型 G の核磁気結果によると、試料には明らかなアセトン残留が観察されず、結晶型 G が水和物又は無水結晶型である可能性があることを示す。

【 0 2 1 5 】

変温 X R P D により結晶型 G をさらに研究する（結晶型 F を出発原料として研究する）。結果（図 2 2）は、以下のことを示す。結晶型 F を窒素ガス下で 2 0 分間パージした後、結晶型が変化しなかった。窒素ガスパージ下で 1 7 0 まで加熱すると、窒素ガスの保護下でのみ存在する無水結晶型 J に既に変換していた。3 0 まで降温した後に試料を蓋を開けて空気に暴露して X R P D を測定すると、結果は、既に結晶型 G に変換したことを示し、結晶型 J が空気に暴露した後に環境中の水分を吸収して結晶型 G に変換され、結晶型 G が水和物であると推測される。

【 0 2 1 6 】

8 結晶型 J の調製及び特徴づけ

アセトン溶媒和物の結晶型 F を窒素ガスの保護下で 1 7 0 まで加熱してから 3 0 まで降温させることにより、結晶を得て、結晶型 J と命名する。結晶型 J の X R P D 結果は、図 2 3 に示す通りである。

【 0 2 1 7 】

結晶型 J を空気に暴露し、再度 X R P D を測定し、結果（図 2 4）は、水和物の結晶型

Gに変換されたことを示し、結晶型Jは窒素ガスの保護下でのみ存し、空気に暴露して環境中の水分を迅速に吸収して結晶型Gに変換すると推測される。結晶型Jが安定しないため、更なる研究が行われていない。

【0218】

9 結晶型Hの調製及び特徴づけ

結晶型Eを窒素ガスの保護下で150℃まで加熱してから室温まで降温させた後、試料を取り出して空気に暴露し、結晶を得て、結晶型Hと命名し、そのXRPD結果は、図25に示す通りである。

【0219】

10 結晶型Iの調製及び特徴づけ

変温XRPDにより水和物の結晶型Cを窒素ガスの保護下で150℃まで加熱してから室温まで降温させた後、結晶を得て、結晶型Iと命名し、そのXRPD結果は、図26に示す通りである。

【0220】

実施例5：式(I)の化合物の塩型研究

実施例1で得られた式(I)の化合物を出発材料とし、異なる酸を選択してそれらの塩形成研究を行い、異なる条件下で結晶化を行い、各塩の多結晶型現象を研究し、X線粉末回折(XRPD)、熱重量分析(TGA)、示差走査熱量(DSC)、核磁気共鳴水素スペクトル(¹H NMR)、高速液体クロマトグラフィー/イオンクロマトグラフィー(HPLC/IC)等の方法によって、得られた様々な結晶型に特徴づけ及び同定を行い、医薬剤形の製造及び調製に基礎及び根拠を提供する。

【0221】

一 研究に用いられる主な試薬、機器及び測定方法

1 実験に使用された主な溶媒の略語と対応する中国語名称の対照は、以下の表に示す通りである。

【0222】

【表24】

表9：試験において選択される溶媒の和文名称と英文名称の対照表

略語	和文	略語	和文
MeOH	メタノール	MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
EtOH	エタノール	Anisole	アニソール
IPA	イソプロピルアルコール	n-Heptane	n-ヘプタン
Acetone	アセトン	Toluene	トルエン
MIBK	メチルイソブチルケトン	DCM	ジクロロメタン
EtOAc	酢酸エチル	ACN	アセトニトリル
IPAc	酢酸イソプロピル	DMSO	ジメチルスルホキシド
THF	テトラヒドロフラン	CHCl ₃	クロロホルム
2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン	DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
1,4-Dioxane	1,4-ジオキサン	H ₂ O	水

【0223】

2 X線粉末回折 (XRPD)

XRPD図は、PANalytical X線粉末回折分析装置で収集され、走査パラメータは表10に示す通りである。

【0224】

【表25】

表10：XRPD測定パラメータ

パラメータ	XRPD (反射モード)	XRPD (反射モード)
型番	Empyrean	X'Pert3
X線	Cu, $k\alpha$, $K\alpha 1$ (Å) : 1.540598; $K\alpha 2$ (Å) : 1.544426; $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比率: 0.50	Cu, $k\alpha$, $K\alpha 1$ (Å) : 1.540598; $K\alpha 2$ (Å) : 1.544426; $K\alpha 2/K\alpha 1$ 強度比率: 0.50
X線光管設定	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
発散スリット	固定1/8°	固定1/8°
走査モード	連続	連続
走査範囲 (° 2Theta)	3~40	3~40
各ステップの走査時間 (s)	17.8	46.7
走査ステップサイズ (° 2Theta)	0.0167	0.0263
試験時間 (分間)	5	5

【0225】

3 熱重量分析 (TGA) 及び示差走査熱量 (DSC)

TGA及びDSC図は、TA Q5000/Discovery TGA 5500 熱重量分析計及びTA Discovery DSC 2500 示差走査熱量計でそれぞれ収集され、測定パラメータは、表11に示す通りである。

【0226】

【表26】

表11：TGA及びDSC測定パラメータ

パラメータ	TGA	DSC
方法	線形昇温	線形昇温
試料ディスク	アルミニウム製ディスク、開放	アルミニウム製ディスク、カバーを押圧する
温度範囲	室温ー終点温度設定	25℃ー終点温度設定
スキャンレート (°C/分間)	10	10
保護ガス	窒素ガス	窒素ガス

【0227】

4 動的水分吸着 (DVS)

動的水分吸着 (DVS) グラフは、SMS (Surface Measurement Systems) のDVS Intrinsicで収集される。25 での相対湿度は、LiCl、Mg(NO₃)₂ 及びKClの潮解点で補正される。DVS測定パラメータは

、表 1 2 に示す通りである。

【 0 2 2 8 】

【表 2 7 】

表 1 2 : D V S 測定パラメータ

パラメータ	設定値
温度	2 5 ℃
試料量	1 0 ～ 2 0 m g
保護ガス及び流量	N ₂ , 2 0 0 m L / m i n
d m / d t	0 . 0 0 2 % / m i n
最小 d m / d t バランス時間	1 0 m i n
最大バランス時間	1 8 0 m i n
R H 範囲	0 % R H - 9 5 % R H - 0 % R H
R H 勾配	1 0 % (0 % R H - 9 0 % R H , 9 0 % R H - 0 % R H) 5 % (9 0 % R H - 9 5 % R H , 9 5 % R H - 9 0 % R H)

10

【 0 2 2 9 】

5 液体核磁気 (¹ H N M R)

20

液体核磁気スペクトルは、B r u k e r 4 0 0 M 核磁気共鳴装置で収集され、D M S O - d 6 を核磁気溶媒とする。

【 0 2 3 0 】

6 p H 計 (p H)

p H は、S a r t o r i u s P B - 1 0 p H 計で収集される。

【 0 2 3 1 】

7 高速液体クロマトグラフィー (H P L C) 及びイオンクロマトグラフィー (I C)

試料の純度及び溶解度は、高速液体クロマトグラフィーにより収集され、無機酸系の塩型試料のモル比は、高速液体クロマトグラフィー及びイオンクロマトグラフィーにより収集され、高速液体クロマトグラフィーは、A g i l e n t 1 2 9 0 H P L で測定され、イオンクロマトグラフィーは、T h e r m o I C S 1 1 0 0 で収集される。具体的な機器及び測定パラメータは、表 1 3 及び表 1 4 を参照する。

30

【 0 2 3 2 】

40

50

【表 2 8】

表 1 3：溶解度、モル比及び純度HPLC測定パラメータ

パラメータ	設定値	
カラム	W a t e r s A c q u i t y U P L C B C H C 1 8、 5 0 × 2 . 1 ミリメートル、1 . 7 ミクロン	
移動相	A：0 . 1 % T F A を含有するH ₂ O	
	B：0 . 1 % T F A を含有するA C N	
勾配	時間（分間）	%移動相 B
	0 . 0	5
	6 . 0	8 0
	8 . 0	8 0
	8 . 1	5
	1 0 . 0	5
時間	1 0 分間	
流速	1 . 0 ミリリットル／分間	
注入量	1 0 マイクロリットル	
検出波長	2 5 4 ナノメートル	
カラム温度	3 0℃	
希釈液	A C N / H ₂ O（1：1，v：v）＊	

＊：調製時に硫酸を添加して溶解を促進する。

【 0 2 3 3】

【表 2 9】

表 1 4：I C測定パラメータ

パラメータ	設定値
カラム	I o n P a c A S 1 8 A n a l y t i c a l C o l u m n（4 × 2 5 0 mm）
移動相	2 0 mM水酸化ナトリウム
注入量	2 5 マイクロリットル
流速	1 . 0 ミリリットル／分間
試料室温度	3 5℃
カラム温度	3 5℃
電流	8 0 mA

【 0 2 3 4】

二 塩の調製及び特徴づけ

1 リン酸塩の結晶型 A の調製及び特徴づけ

式（ I ）の化合物の水和物の結晶型 A を原料としてリン酸塩を調製し、調製の具体的な工程は下記の通りである。

（ 1 ） 2 4 μ L の濃リン酸（約 8 5 %）を 2 0 m L のガラスバイアルに秤量する。

（ 2 ）約 2 0 0 m g の式（ I ）の化合物の水和物の結晶型 A を 2 0 m L のガラスバイアルに秤量し、1 0 m L のアセトン（ A c e t o n e ） / H₂O（v / v，1 9：1）を添

加する。

(3) 2 5 で約 3 日間懸濁撹拌した後に乳白色の懸濁液を取得し、室温で減圧し、吸引し濾過して、固体を取得し、固体を室温に移して 3 時間真空乾燥させて白色粉末状の試料を取得し、X R P D 結果は試料が結晶であることを示し、同時に H P L C / I C 結果は、式 (I) の化合物とリン酸基のモル比が 1 . 0 0 : 1 . 2 5 であることを示す (比較的高いリン酸基の含有量は未反応のリン酸残留による可能性がある と推測される) 。

(4) 残留可能なリン酸を除去するために、室温で (3) 工程で得られた試料に合計 2 m L の E t O A c を添加して懸濁撹拌し、約 5 時間後に遠心分離し、固体を室温に移して約 1 3 時間真空乾燥させて、リン酸塩の結晶型 A を取得する。

【 0 2 3 5 】

リン酸塩の結晶型 A の X R P D は図 2 7 に示す通りであり、具体的なデータは、以下の表に示す通りである。

【 0 2 3 6 】

【表 3 0 】

表 1 5 : リン酸塩の結晶型 A の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	FWHM L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
5 . 2 9	2 0 7 9 . 4 7	0 . 1 0 2 3	1 6 . 7 1	1 0 0 . 0 0
7 . 4 7	1 6 3 8 . 6 5	0 . 1 2 7 9	1 1 . 8 4	7 8 . 8 0
1 0 . 6 1	4 9 1 . 5 2	0 . 1 0 2 3	8 . 3 4	2 3 . 6 4
1 1 . 0 9	7 8 . 1 0	0 . 1 5 3 5	7 . 9 8	3 . 7 6
1 1 . 8 5	1 6 2 . 8 4	0 . 1 0 2 3	7 . 4 7	7 . 8 3
1 3 . 3 5	2 1 . 6 4	0 . 3 0 7 0	6 . 6 3	1 . 0 4
1 4 . 3 9	3 3 . 0 2	0 . 3 0 7 0	6 . 1 5	1 . 5 9
1 5 . 9 4	2 4 3 . 1 7	0 . 1 0 2 3	5 . 5 6	1 1 . 6 9
1 6 . 2 6	9 1 . 8 4	0 . 1 2 7 9	5 . 4 5	4 . 4 2
1 6 . 7 7	2 9 6 . 3 5	0 . 1 5 3 5	5 . 2 9	1 4 . 2 5
1 7 . 1 3	9 7 . 5 1	0 . 1 2 7 9	5 . 1 8	4 . 6 9
1 8 . 6 8	2 2 8 . 5 9	0 . 1 2 7 9	4 . 7 5	1 0 . 9 9
1 9 . 1 6	1 0 6 3 . 1 8	0 . 1 2 7 9	4 . 6 3	5 1 . 1 3
2 0 . 2 4	4 8 . 6 0	0 . 3 0 7 0	4 . 3 9	2 . 3 4
2 1 . 3 2	9 2 1 . 2 4	0 . 1 0 2 3	4 . 1 7	4 4 . 3 0
2 2 . 3 4	5 5 . 0 8	0 . 1 5 3 5	3 . 9 8	2 . 6 5
2 4 . 8 5	6 9 . 0 0	0 . 1 5 3 5	3 . 5 8	3 . 3 2
2 5 . 3 6	3 1 8 . 3 0	0 . 1 7 9 1	3 . 5 1	1 5 . 3 1
2 6 . 3 9	1 0 0 . 2 5	0 . 1 0 2 3	3 . 3 8	4 . 8 2
2 8 . 6 6	5 6 . 7 3	0 . 6 1 4 0	3 . 1 1	2 . 7 3
3 0 . 5 3	5 0 . 2 7	0 . 1 5 3 5	2 . 9 3	2 . 4 2
3 2 . 2 1	4 8 . 1 3	0 . 1 5 3 5	2 . 7 8	2 . 3 1
3 6 . 7 7	2 8 . 9 7	0 . 2 0 4 7	2 . 4 4	1 . 3 9
3 7 . 9 4	3 2 . 3 0	0 . 4 6 0 5	2 . 3 7	1 . 5 5

【 0 2 3 7 】

リン酸塩の結晶型 A の T G A / D S C データは、図 2 8 に示す通りである。試料を 1 9 0 まで加熱すると、重量が 1 . 8 % 減少し、試料中の水又は溶媒の除去に起因すると推測され、2 7 9 . 3 (開始温度) で一つの鋭い吸熱ピークを観察することができ、試料の溶融に起因すると推測される。T G A における試料の溶融前の少量の重量減少及び D S C における単一の溶融吸熱ピークのみが存在に基づいて、リン酸塩の結晶型 A が無水結晶型である可能性がある と判断する。H P L C / I C の結果によると、試料における式 (I) の化合物とリン酸基のモル比は 1 : 1 である。

【 0 2 3 8 】

2 マレイン酸塩の結晶型 A の調製及び特徴づけ

式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A を原料としてマレイン酸塩を調製し、調製の具体的な工程は下記の通りである。

(1) 約 2 0 0 m g の式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A を 2 0 m L のガラスバイアルに秤量する。

(2) 5 3 m g のマレイン酸を 2 0 m L のガラスバイアルに添加し、1 0 m L のアセトン / H₂O (v / v , 1 9 : 1) を添加する。

(3) 2 5 で約 3 日間懸濁撹拌した後に乳白色の懸濁液を取得し、室温で減圧し、吸引し濾過して固体を取得し、固体を室温に転移して 3 時間真空乾燥させて白色粉末状の試料を取得し、X R P D 結果は試料が結晶であることを示し、同時に核磁気結果は試料における式 (I) の化合物とマレイン酸のモル比が 1 . 0 0 : 0 . 8 6 であることを示し、試料に少量の未反応の式 (I) の化合物が存在すると推測され、試料の塩形成が不十分である可能性がある。

10

(4) 試料の十分な塩形成を促進するために、(3) 工程で得られた 1 6 3 m g の試料に 1 0 m g のマレイン酸を添加し、2 m L の E t O A c 中で 5 0 で約 1 4 時間撹拌した後、固体を室温に移して約 2 時間真空乾燥させ、乾燥後に結晶を得て、マレイン酸塩の結晶型 A と命名し、X R P D 及び核磁気試験を行う。

【 0 2 3 9 】

マレイン酸塩の結晶型 A の X R P D 結果は、図 2 9 に示す通りであり、具体的なデータは、以下の通りである。

20

【 0 2 4 0 】

【 表 3 1 】

表 1 6 : マレイン酸塩の結晶型 A の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	FWHM L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
4 . 5 5	1 1 4 1 . 7 7	0 . 1 2 7 9	1 9 . 4 0	1 0 0 . 0 0
6 . 2 7	3 7 . 4 7	0 . 3 0 7 0	1 4 . 0 9	3 . 2 8
8 . 7 8	4 1 8 . 9 6	0 . 1 0 2 3	1 0 . 0 8	3 6 . 6 9
1 2 . 6 9	2 3 0 . 8 5	0 . 1 0 2 3	6 . 9 8	2 0 . 2 2
1 3 . 4 6	1 1 7 . 7 1	0 . 1 2 7 9	6 . 5 8	1 0 . 3 1
1 3 . 7 4	1 9 5 . 1 5	0 . 1 0 2 3	6 . 4 5	1 7 . 0 9
1 3 . 9 6	2 6 2 . 3 7	0 . 1 0 2 3	6 . 3 4	2 2 . 9 8
1 5 . 3 7	8 5 . 6 6	0 . 1 5 3 5	5 . 7 7	7 . 5 0
1 6 . 3 1	1 0 4 . 4 4	0 . 1 0 2 3	5 . 4 3	9 . 1 5
1 6 . 6 2	2 9 9 . 5 2	0 . 1 5 3 5	5 . 3 3	2 6 . 2 3
1 7 . 6 1	3 5 4 . 0 3	0 . 1 0 2 3	5 . 0 4	3 1 . 0 1
1 8 . 3 2	3 1 9 . 4 1	0 . 2 3 0 3	4 . 8 4	2 7 . 9 7
1 9 . 0 2	1 3 3 . 1 1	0 . 2 0 4 7	4 . 6 6	1 1 . 6 6
1 9 . 2 8	1 3 9 . 1 7	0 . 1 2 7 9	4 . 6 0	1 2 . 1 9
2 0 . 3 6	1 2 7 . 1 3	0 . 1 7 9 1	4 . 3 6	1 1 . 1 3
2 0 . 5 8	1 1 2 . 1 1	0 . 1 2 7 9	4 . 3 1	9 . 8 2
2 1 . 7 2	2 0 1 . 8 5	0 . 1 7 9 1	4 . 0 9	1 7 . 6 8
2 5 . 3 9	3 6 8 . 9 5	0 . 1 7 9 1	3 . 5 1	3 2 . 3 1
2 6 . 5 3	3 0 1 . 3 3	0 . 1 5 3 5	3 . 3 6	2 6 . 3 9

30

40

【 0 2 4 1 】

核磁気結果は、式 (I) の化合物とマレイン酸のモル比が 1 : 1 であることを示す。

【 0 2 4 2 】

マレイン酸塩の結晶型 A の T G A / D S C は、図 3 0 に示す通りであり、結果によると、試料を 1 5 0 まで加熱すると、重量が 3 . 3 % 減少し、2 1 1 . 2 及び 2 7 8 . 1

50

(開始温度)で二つの熱シグナルを観察することができる。

【0243】

3 メタンスルホン酸塩の結晶型Bの調製及び特徴づけ

式(I)の化合物の水和物の結晶型Aを原料としてメタンスルホン酸塩を調製し、調製の具体的な工程は以下の通りである。

(1) 約200mgの式(I)の化合物の水和物の結晶型Aを20mLのガラスバイアルに秤量する。

(2) 54mgのメタンスルホン酸を20mLのガラスバイアルに添加し、10mLのEtOAcを添加する。

(3) 25℃で約3日間懸濁撹拌した後に乳白色の懸濁液を取得し、室温で減圧し、吸引し濾過して固体を取得し、固体を室温に移して3時間真空乾燥させて白色粉末状の試料、即ちメタンスルホン酸塩の結晶型Bを取得する。

10

【0244】

これにより得られたメタンスルホン酸塩の結晶型BのXRPD結果は、図31に示す通りであり、具体的な工程は以下の通りである。

【0245】

【表32】

表17：メタンスルホン酸塩の結晶型BのXRPDデータ

Pos. [° 2θ]	Height [cts]	FWHM Left [° 2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5.91	7126.77	0.1023	14.96	100.00
9.22	957.46	0.1023	9.60	13.43
10.33	252.21	0.1023	8.56	3.54
14.10	206.38	0.1279	6.28	2.90
15.83	761.22	0.1023	5.60	10.68
16.39	179.87	0.1023	5.41	2.52
17.73	1149.72	0.1535	5.00	16.13
18.05	250.09	0.1023	4.91	3.51
19.02	983.65	0.1535	4.67	13.80
19.57	109.14	0.1535	4.54	1.53
20.08	185.91	0.1279	4.42	2.61
20.61	459.42	0.1279	4.31	6.45
21.36	423.87	0.1279	4.16	5.95
21.90	167.00	0.1535	4.06	2.34
22.31	177.61	0.1535	3.98	2.49
22.90	319.35	0.1279	3.88	4.48
23.18	424.35	0.1279	3.84	5.95
25.01	980.92	0.1535	3.56	13.76
25.98	105.69	0.2047	3.43	1.48
26.54	279.95	0.1279	3.36	3.93
28.26	185.42	0.1535	3.16	2.60

20

30

40

【0246】

メタンスルホン酸塩の結晶型Bの核磁気結果は、試料における式(I)の化合物とメタンスルホン酸のモル比が1:1であることを示す。

【0247】

メタンスルホン酸塩の結晶型BのTGA/DSCデータは、図32に示す通りであり、試料を190℃まで加熱すると、重量が2.2%減少し、試料中の水又は溶媒の除去に起因すると推定され、234.4℃(ピーク値温度)及び264.1℃(開始温度)で二つの吸熱シグナルを観察することができる。TGAにおける試料の分解前の少量の緩やかな

50

重量減少及びDSCにおける190 前の平滑なグラフに基づいて、メタンスルホン酸塩の結晶型Bが無水結晶型であると推測される。

【0248】

4 塩酸塩の結晶型Aの調製及び特徴づけ

式(I)の化合物の水和物の結晶型Aを原料として塩酸塩を製造し、製造の具体的な工程は以下の通りである。式(I)の化合物の水和物の結晶型Aと塩酸を1:1のモル比でEtOAc中で室温で約3日間懸濁撹拌した後、遠心分離し、固体を室温に移して2時間真空乾燥した後に塩酸塩の結晶型Aを得る。

【0249】

塩酸塩の結晶型AのXRPD結果は図33に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【0250】

【表33】

表18：塩酸塩の結晶型AのXRPDデータ

Pos. [° 2θ]	Height [cts]	FWHM Left [° 2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
8.05	374.07	0.1279	10.99	100.00
8.62	62.21	0.2047	10.26	16.63
11.96	101.32	0.1279	7.40	27.09
13.59	89.51	0.1535	6.52	23.93
15.04	213.26	0.1535	5.89	57.01
16.12	72.53	0.2047	5.50	19.39
17.11	351.01	0.1279	5.18	93.84
18.02	293.56	0.4093	4.92	78.48
19.39	90.52	0.2558	4.58	24.20
20.44	190.64	0.1791	4.35	50.96
20.84	367.93	0.1535	4.26	98.36
21.09	338.82	0.1023	4.21	90.58
22.07	185.11	0.1535	4.03	49.49
22.77	354.47	0.1279	3.91	94.76
23.14	329.71	0.1023	3.84	88.14
24.22	135.59	0.3070	3.67	36.25
25.73	170.19	0.1535	3.46	45.50
26.55	155.10	0.2558	3.36	41.46
27.14	138.13	0.3070	3.29	36.93
29.79	81.46	0.3070	3.00	21.78
31.27	60.27	0.7164	2.86	16.11

【0251】

塩酸塩の結晶型AのTGA/DSCは、図34に示す通りであり、結果によると、試料を240 まで加熱すると、重量が13.7%減少し、80.1、118.0 (ピーク値温度)及び224.5 (開始温度)で三つの吸熱ピークを観察することができ、231.5 (開始温度)で一つの発熱シグナルを観察することができる。HPLC/ICの結果によると、塩酸塩の結晶型Aにおける式(I)の化合物と塩素イオンのモル比は1:0.7である(試料の塩形成が不十分である可能性がある)と推測される)。

【0252】

5 酒石酸塩の結晶型Aの調製及び特徴づけ

式(I)の化合物の水和物の結晶型Aを原料として酒石酸塩を調製し、調製の具体的な工程は以下の通りである。式(I)の化合物の水和物の結晶型Aと酒石酸を1:1のモル比でEtOAc中で室温で約3日間懸濁撹拌した後、遠心分離し、固体を室温に移して2

時間真空乾燥した後に酒石酸塩の結晶型 A を取得する。

【 0 2 5 3 】

酒石酸塩の結晶型 A の X R P D 結果は、図 3 5 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【 0 2 5 4 】

【表 3 4 】

表 1 9 : 酒石酸塩の結晶型 A の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	FWHM L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
6 . 8 1	1 4 0 . 1 2	0 . 1 7 9 1	1 2 . 9 8	2 0 . 4 4
7 . 9 0	5 1 1 . 7 1	0 . 1 0 2 3	1 1 . 1 9	7 4 . 6 4
8 . 6 9	6 8 5 . 5 9	0 . 1 2 7 9	1 0 . 1 8	1 0 0 . 0 0
1 1 . 5 1	1 8 1 . 9 9	0 . 1 0 2 3	7 . 6 9	2 6 . 5 5
1 2 . 4 5	5 3 . 0 9	0 . 1 5 3 5	7 . 1 1	7 . 7 4
1 3 . 1 2	3 1 9 . 9 4	0 . 1 2 7 9	6 . 7 5	4 6 . 6 7
1 3 . 4 3	4 6 1 . 1 1	0 . 1 0 2 3	6 . 5 9	6 7 . 2 6
1 5 . 0 8	2 4 8 . 9 9	0 . 1 5 3 5	5 . 8 8	3 6 . 3 2
1 5 . 4 8	7 6 . 8 3	0 . 1 0 2 3	5 . 7 3	1 1 . 2 1
1 6 . 7 4	9 1 . 5 2	0 . 1 0 2 3	5 . 3 0	1 3 . 3 5
1 7 . 1 7	2 1 5 . 3 8	0 . 1 2 7 9	5 . 1 6	3 1 . 4 2
1 7 . 4 4	2 5 3 . 5 8	0 . 1 0 2 3	5 . 0 9	3 6 . 9 9
1 8 . 1 1	3 4 5 . 7 6	0 . 1 5 3 5	4 . 9 0	5 0 . 4 3
1 9 . 4 0	2 7 7 . 3 3	0 . 1 5 3 5	4 . 5 8	4 0 . 4 5
2 0 . 0 8	8 9 . 8 5	0 . 2 0 4 7	4 . 4 2	1 3 . 1 1
2 0 . 7 4	2 7 0 . 2 3	0 . 1 0 2 3	4 . 2 8	3 9 . 4 2
2 1 . 2 8	3 9 6 . 7 9	0 . 1 5 3 5	4 . 1 7	5 7 . 8 8
2 1 . 7 5	1 1 4 . 7 3	0 . 1 5 3 5	4 . 0 9	1 6 . 7 4
2 2 . 1 8	1 7 7 . 4 5	0 . 1 2 7 9	4 . 0 1	2 5 . 8 8
2 2 . 9 0	3 7 0 . 8 6	0 . 1 2 7 9	3 . 8 8	5 4 . 0 9
2 3 . 4 6	1 7 3 . 9 8	0 . 1 2 7 9	3 . 7 9	2 5 . 3 8
2 4 . 1 5	2 1 8 . 3 4	0 . 2 0 4 7	3 . 6 9	3 1 . 8 5
2 4 . 9 5	2 5 9 . 6 8	0 . 1 0 2 3	3 . 5 7	3 7 . 8 8
2 6 . 1 0	1 0 7 . 7 7	0 . 2 0 4 7	3 . 4 1	1 5 . 7 2
2 6 . 4 7	1 7 6 . 9 0	0 . 1 5 3 5	3 . 3 7	2 5 . 8 0
2 7 . 7 6	2 8 . 9 3	0 . 4 0 9 3	3 . 2 1	4 . 2 2
2 9 . 0 4	1 1 2 . 8 3	0 . 1 5 3 5	3 . 0 8	1 6 . 4 6
2 9 . 7 8	1 0 0 . 8 9	0 . 1 5 3 5	3 . 0 0	1 4 . 7 2
3 1 . 1 9	5 3 . 5 7	0 . 2 0 4 7	2 . 8 7	7 . 8 1
3 2 . 0 8	2 4 . 1 0	0 . 1 5 3 5	2 . 7 9	3 . 5 1
3 2 . 8 5	2 4 . 8 5	0 . 1 5 3 5	2 . 7 3	3 . 6 2
3 5 . 8 7	2 9 . 6 1	0 . 1 5 3 5	2 . 5 0	4 . 3 2
3 6 . 7 6	3 7 . 6 5	0 . 1 5 3 5	2 . 4 4	5 . 4 9
3 7 . 4 7	2 5 . 8 5	0 . 1 5 3 5	2 . 4 0	3 . 7 7

【 0 2 5 5 】

酒石酸の結晶型 A の T G A / D S C は、図 3 6 に示す通りであり、結果によると、試料を 2 0 0 まで加熱すると、重量が 9 . 1 % 減少し、1 2 5 . 2 及び 1 6 8 . 8 （開始温度）で二つの熱シグナルを観察することができる。¹ H N M R 結果によると、酒石酸塩の結晶型 A における式 (I) の化合物と酒石酸のモル比は 1 : 1 である (式 (I) の化合物と重なる 5 つの H を外している) 。

【 0 2 5 6 】

6 フマル酸塩の結晶型 A の調製及び特徴づけ

式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A を原料としてフマル酸塩を調製し、調製の具体的な工程は以下の通りである。式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A とフマル酸を 1 : 1 のモル比でアセトン / H_2O (19 : 1 , v / v) 中で室温で約 3 日間懸濁撹拌した後、遠心分離し、固体を室温に移して 2 時間真空乾燥させた後にフマル酸塩の結晶型 A を取得する。

【 0 2 5 7 】

フマル酸塩の結晶型 A の X R P D 結果は図 3 7 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【 0 2 5 8 】

【 表 3 5 】

表 2 0 : フマル酸塩の結晶型 A の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	F W H M L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
4 . 9 6	9 3 0 . 3 6	0 . 1 0 2 3	1 7 . 8 1	1 0 0 . 0 0
7 . 6 6	2 9 2 . 7 5	0 . 1 5 3 5	1 1 . 5 5	3 1 . 4 7
1 0 . 2 1	4 5 1 . 6 8	0 . 1 0 2 3	8 . 6 6	4 8 . 5 5
1 1 . 0 6	2 3 1 . 2 0	0 . 1 0 2 3	8 . 0 0	2 4 . 8 5
1 1 . 6 3	7 9 . 4 9	0 . 1 0 2 3	7 . 6 1	8 . 5 4
1 2 . 4 4	1 2 5 . 5 6	0 . 1 2 7 9	7 . 1 2	1 3 . 5 0
1 3 . 2 8	7 0 . 2 0	0 . 1 5 3 5	6 . 6 7	7 . 5 5
1 4 . 7 4	4 7 0 . 6 0	0 . 1 0 2 3	6 . 0 1	5 0 . 5 8
1 5 . 4 1	5 6 . 6 8	0 . 1 5 3 5	5 . 7 5	6 . 0 9
1 6 . 1 1	1 8 2 . 5 1	0 . 1 0 2 3	5 . 5 0	1 9 . 6 2
1 7 . 5 7	7 5 . 4 0	0 . 1 0 2 3	5 . 0 5	8 . 1 0
1 8 . 6 2	5 0 . 6 6	0 . 2 0 4 7	4 . 7 7	5 . 4 4
1 9 . 2 5	1 0 5 . 3 7	0 . 1 0 2 3	4 . 6 1	1 1 . 3 3
1 9 . 7 6	2 8 . 6 0	0 . 1 5 3 5	4 . 4 9	3 . 0 7
2 0 . 8 6	3 2 . 6 2	0 . 1 5 3 5	4 . 2 6	3 . 5 1
2 1 . 4 4	4 7 . 8 9	0 . 1 0 2 3	4 . 1 4	5 . 1 5
2 1 . 8 3	5 9 . 3 7	0 . 1 5 3 5	4 . 0 7	6 . 3 8
2 2 . 8 7	1 6 4 . 3 0	0 . 1 5 3 5	3 . 8 9	1 7 . 6 6
2 3 . 5 4	1 2 8 . 0 6	0 . 1 0 2 3	3 . 7 8	1 3 . 7 6
2 4 . 2 7	1 1 3 . 6 3	0 . 2 0 4 7	3 . 6 7	1 2 . 2 1
2 5 . 1 0	1 5 3 . 1 7	0 . 1 0 2 3	3 . 5 5	1 6 . 4 6
2 5 . 3 7	9 4 . 3 4	0 . 1 5 3 5	3 . 5 1	1 0 . 1 4
2 6 . 7 5	4 5 . 7 0	0 . 2 0 4 7	3 . 3 3	4 . 9 1
2 7 . 8 7	7 6 . 7 2	0 . 1 2 7 9	3 . 2 0	8 . 2 5
2 8 . 7 9	5 4 . 9 5	0 . 2 5 5 8	3 . 1 0	5 . 9 1
3 5 . 5 4	2 3 . 5 4	0 . 3 0 7 0	2 . 5 3	2 . 5 3
3 7 . 3 3	1 1 . 5 1	0 . 3 0 7 0	2 . 4 1	1 . 2 4

【 0 2 5 9 】

フマル酸の結晶型 A の T G A / D S C は、図 3 8 に示す通りであり、結果によると、試料を 1 1 0 まで加熱すると、重量が 7 . 5 % 減少し、2 5 0 まで加熱し続けると、重量が 8 . 0 % 減少することを示す。試料は、7 1 . 1、2 0 5 . 3、2 7 3 . 7 及び 2 9 9 . 4 (開始温度) で複数の熱シグナルを観察することができる。¹ H N M R 結果によると、フマル酸塩の結晶型 A における式 (I) の化合物とフマル酸のモル比は 1 : 0 . 6 である。

【 0 2 6 0 】

7 ムチン酸塩の結晶型 A の調製及び特徴づけ

式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A を原料としてムチン酸塩を調製し、調製の具体的な工程は以下の通りである。式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A とムチン酸を 1 : 1 のモル比でアセトン / H_2O (19 : 1 , v / v) 中で室温で約 3 日間懸濁撹拌した後、遠心分離し、固体を室温に移して 2 時間真空乾燥させた後にムチン酸塩の結晶型 A を取得する。

【 0 2 6 1 】

ムチン酸塩の結晶型 A の X R P D 結果は図 3 9 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【 0 2 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 2 1 : ムチン酸塩の結晶型 A の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	F W H M L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
4 . 9 8	1 6 5 0 . 5 3	0 . 1 2 7 9	1 7 . 7 6	4 6 . 3 1
7 . 6 9	3 3 5 . 6 9	0 . 1 0 2 3	1 1 . 5 0	9 . 4 2
1 0 . 2 2	6 6 8 . 2 1	0 . 1 0 2 3	8 . 6 6	1 8 . 7 5
1 1 . 0 7	4 4 6 . 7 8	0 . 1 0 2 3	7 . 9 9	1 2 . 5 4
1 1 . 6 6	1 3 0 . 2 5	0 . 1 0 2 3	7 . 5 9	3 . 6 5
1 2 . 4 5	1 4 7 . 0 0	0 . 1 0 2 3	7 . 1 1	4 . 1 2
1 2 . 9 9	7 3 . 2 5	0 . 1 2 7 9	6 . 8 2	2 . 0 6
1 3 . 3 2	1 0 5 . 1 0	0 . 1 0 2 3	6 . 6 5	2 . 9 5
1 4 . 7 5	1 0 1 4 . 6 4	0 . 1 0 2 3	6 . 0 1	2 8 . 4 7
1 4 . 9 4	5 0 5 . 6 6	0 . 1 0 2 3	5 . 9 3	1 4 . 1 9
1 5 . 3 9	1 0 9 . 5 3	0 . 2 0 4 7	5 . 7 6	3 . 0 7
1 6 . 1 3	4 4 0 . 0 6	0 . 1 0 2 3	5 . 5 0	1 2 . 3 5
1 6 . 9 0	2 6 . 4 1	0 . 1 5 3 5	5 . 2 5	0 . 7 4
1 7 . 5 7	2 4 1 . 4 5	0 . 1 0 2 3	5 . 0 5	6 . 7 8
1 8 . 1 4	1 9 3 . 5 7	0 . 1 0 2 3	4 . 8 9	5 . 4 3
1 8 . 6 8	1 4 8 . 1 0	0 . 1 0 2 3	4 . 7 5	4 . 1 6
1 9 . 2 4	1 9 9 . 6 5	0 . 1 0 2 3	4 . 6 1	5 . 6 0
1 9 . 6 5	3 5 6 3 . 8 6	0 . 1 2 7 9	4 . 5 2	1 0 0 . 0 0
2 0 . 8 9	7 1 . 1 7	0 . 1 5 3 5	4 . 2 5	2 . 0 0
2 1 . 5 1	3 2 5 . 9 8	0 . 1 7 9 1	4 . 1 3	9 . 1 5
2 1 . 8 2	8 4 . 9 0	0 . 1 2 7 9	4 . 0 7	2 . 3 8
2 2 . 9 2	3 5 3 . 7 6	0 . 2 0 4 7	3 . 8 8	9 . 9 3
2 3 . 5 5	2 6 4 . 4 2	0 . 1 5 3 5	3 . 7 8	7 . 4 2
2 4 . 2 7	1 8 4 . 2 5	0 . 1 2 7 9	3 . 6 7	5 . 1 7
2 5 . 1 1	2 7 3 . 0 5	0 . 1 5 3 5	3 . 5 5	7 . 6 6
2 5 . 3 9	1 1 6 . 4 4	0 . 1 7 9 1	3 . 5 1	3 . 2 7
2 6 . 1 2	1 3 6 . 8 5	0 . 1 5 3 5	3 . 4 1	3 . 8 4
2 6 . 8 3	2 7 2 . 8 9	0 . 1 7 9 1	3 . 3 2	7 . 6 6
2 7 . 9 2	1 2 1 . 1 5	0 . 2 0 4 7	3 . 2 0	3 . 4 0
2 8 . 6 4	2 8 . 1 9	0 . 4 0 9 3	3 . 1 2	0 . 7 9
2 9 . 7 9	9 7 . 2 7	0 . 1 2 7 9	3 . 0 0	2 . 7 3
3 0 . 7 9	6 1 0 . 3 6	0 . 1 7 9 1	2 . 9 0	1 7 . 1 3
3 3 . 0 5	2 6 . 6 8	0 . 3 5 8 2	2 . 7 1	0 . 7 5
3 4 . 5 6	1 4 1 . 4 7	0 . 1 2 7 9	2 . 6 0	3 . 9 7
3 4 . 9 4	1 0 2 . 9 4	0 . 1 5 3 5	2 . 5 7	2 . 8 9
3 5 . 5 4	4 9 . 3 2	0 . 1 5 3 5	2 . 5 3	1 . 3 8
3 6 . 7 5	6 2 . 8 3	0 . 1 5 3 5	2 . 4 5	1 . 7 6
3 7 . 6 7	1 0 9 . 7 0	0 . 1 0 2 3	2 . 3 9	3 . 0 8

【 0 2 6 3】

ムチン酸塩の結晶型 A の T G A / D S C は、図 4 0 に示す通りであり、結果によると、試料を 1 0 0 まで加熱すると、重量が 4 . 4 % 減少し、2 6 0 まで加熱し続けると、重量が 2 6 . 4 % 減少し、6 9 . 8 及び 2 1 0 . 4 (開始温度) で二つの熱シグナルを観察することができる。¹ H N M R 結果によると、ムチン酸塩の結晶型 A における式 (I) の化合物とムチン酸のモル比は 1 : 1 . 4 である。

【 0 2 6 4】

8 クエン酸塩の結晶型 A / B の調製及び特徴づけ

式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A を原料としてクエン酸塩を調製し、調製の具体的

10

20

30

40

50

な工程は以下の通りである。式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A とクエン酸を 1 : 1 のモル比で E t O A c 、アセトン / H₂O (19 : 1 , v / v) 中でそれぞれ室温で約 3 日間懸濁攪拌した後、遠心分離し、固体を室温に移して 2 時間真空乾燥させた後にクエン酸塩の結晶型 A / B を取得する。

【 0 2 6 5 】

クエン酸塩の結晶型 A の X R P D 結果は図 4 1 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【 0 2 6 6 】

【表 3 7 】

表 2 2 : クエン酸塩の結晶型 A の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	FWHM L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
4 . 8 5	4 8 7 . 0 6	0 . 2 0 4 7	1 8 . 2 3	1 0 0 . 0 0
6 . 4 2	1 7 8 . 0 0	0 . 1 2 7 9	1 3 . 7 7	3 6 . 5 5
7 . 6 4	5 6 . 5 1	0 . 1 2 7 9	1 1 . 5 7	1 1 . 6 0
8 . 4 3	2 6 . 8 1	0 . 3 0 7 0	1 0 . 4 9	5 . 5 1
9 . 7 0	4 6 . 3 9	0 . 2 5 5 8	9 . 1 2	9 . 5 3
1 1 . 9 1	3 7 . 8 6	0 . 1 5 3 5	7 . 4 3	7 . 7 7
1 4 . 6 3	8 3 . 8 9	0 . 2 0 4 7	6 . 0 6	1 7 . 2 2
1 5 . 4 0	6 0 . 6 4	0 . 1 5 3 5	5 . 7 5	1 2 . 4 5
1 7 . 1 2	1 0 8 . 7 4	0 . 1 5 3 5	5 . 1 8	2 2 . 3 3
1 8 . 1 2	5 2 . 9 5	0 . 3 0 7 0	4 . 8 9	1 0 . 8 7
1 8 . 8 4	5 1 . 0 7	0 . 1 5 3 5	4 . 7 1	1 0 . 4 8
1 9 . 3 7	5 5 . 0 3	0 . 3 0 7 0	4 . 5 8	1 1 . 3 0
2 0 . 7 5	8 3 . 4 8	0 . 6 1 4 0	4 . 2 8	1 7 . 1 4
2 4 . 0 9	3 8 . 5 4	0 . 3 0 7 0	3 . 6 9	7 . 9 1
2 5 . 3 4	1 0 9 . 2 6	0 . 1 5 3 5	3 . 5 1	2 2 . 4 3

【 0 2 6 7 】

クエン酸塩の結晶型 A の T G A / D S C は、図 4 2 に示す通りであり、結果によると、試料を 1 5 0 まで加熱すると、重量が 9 . 1 % 減少し、6 8 . 2 (ピーク値温度) 、1 5 4 . 4 及び 1 6 4 . 0 (開始温度) で三つの吸熱ピークを観察することができる。¹ H N M R 結果によると、クエン酸塩の結晶型 A における式 (I) の化合物とクエン酸のモル比は 1 : 0 . 5 である。

【 0 2 6 8 】

クエン酸塩の結晶型 B の X R P D 結果は図 4 3 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【 0 2 6 9 】

【表 3 8】

表 2 3 : クエン酸塩の結晶型 B の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	F W H M L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
4 . 9 6	6 2 8 . 3 9	0 . 1 0 2 3	1 7 . 8 3	1 0 0 . 0 0
7 . 6 7	3 5 1 . 3 3	0 . 1 0 2 3	1 1 . 5 3	5 5 . 9 1
1 0 . 2 0	4 8 9 . 5 8	0 . 1 0 2 3	8 . 6 7	7 7 . 9 1
1 1 . 0 4	2 9 1 . 5 8	0 . 1 5 3 5	8 . 0 1	4 6 . 4 0
1 1 . 6 3	9 5 . 0 0	0 . 2 0 4 7	7 . 6 1	1 5 . 1 2
1 2 . 4 2	1 3 0 . 7 6	0 . 1 2 7 9	7 . 1 3	2 0 . 8 1
1 3 . 2 9	9 4 . 6 1	0 . 1 5 3 5	6 . 6 6	1 5 . 0 6
1 4 . 7 3	4 4 7 . 4 1	0 . 1 0 2 3	6 . 0 2	7 1 . 2 0
1 5 . 4 4	7 0 . 5 4	0 . 1 2 7 9	5 . 7 4	1 1 . 2 3
1 6 . 0 9	1 3 7 . 3 9	0 . 1 2 7 9	5 . 5 1	2 1 . 8 6
1 7 . 5 5	1 1 6 . 5 0	0 . 1 0 2 3	5 . 0 5	1 8 . 5 4
1 8 . 1 0	5 0 . 6 6	0 . 1 5 3 5	4 . 9 0	8 . 0 6
1 8 . 6 6	9 5 . 2 8	0 . 1 5 3 5	4 . 7 6	1 5 . 1 6
1 9 . 2 3	1 5 5 . 9 8	0 . 1 0 2 3	4 . 6 1	2 4 . 8 2
2 0 . 8 0	4 2 . 5 2	0 . 1 5 3 5	4 . 2 7	6 . 7 7
2 1 . 4 1	6 5 . 3 2	0 . 1 0 2 3	4 . 1 5	1 0 . 3 9
2 1 . 8 1	6 3 . 4 4	0 . 1 5 3 5	4 . 0 8	1 0 . 1 0
2 2 . 8 6	2 6 5 . 5 7	0 . 1 2 7 9	3 . 8 9	4 2 . 2 6
2 3 . 5 4	2 1 6 . 9 9	0 . 1 5 3 5	3 . 7 8	3 4 . 5 3
2 4 . 2 8	1 7 4 . 3 6	0 . 1 2 7 9	3 . 6 7	2 7 . 7 5
2 5 . 0 8	2 8 7 . 3 7	0 . 1 0 2 3	3 . 5 5	4 5 . 7 3
2 6 . 7 6	5 7 . 7 1	0 . 2 0 4 7	3 . 3 3	9 . 1 8
2 7 . 9 1	1 1 3 . 4 1	0 . 1 2 7 9	3 . 2 0	1 8 . 0 5

10

20

【 0 2 7 0】

クエン酸塩の結晶型 B の T G A / D S C は、図 4 4 に示す通りであり、結果によると、試料を 1 0 0 まで加熱すると重量が 7 . 1 % 減少し、2 5 0 まで加熱し続けると、重量が 6 . 8 % 減少する。7 3 . 1、2 8 0 . 2、3 0 1 . 6 (開始温度) 及び 1 7 9 . 7 (ピーク値温度) で四つの吸熱ピークを観察することができる。¹ H N M R 結果によると、クエン酸塩の結晶型 B における式 (I) の化合物とクエン酸のモル比は 1 : 0 . 5 である。

30

【 0 2 7 1】

9 p - トルエンスルホン酸塩の結晶型 A の調製及び特徴づけ

式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A を原料として p - トルエンスルホン酸塩を調製し、調製の具体的な工程は以下の通りである。式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A と p - トルエンスルホン酸を 1 : 1 のモル比でアセトン / H₂O (1 9 : 1 , v / v) 中で室温で約 3 日間懸濁撹拌した後、遠心分離し、固体を室温に移して 2 時間真空乾燥させた後に p - トルエンスルホン酸塩の結晶型 A を取得する。

40

【 0 2 7 2】

p - トルエンスルホン酸塩の結晶型 A の X R P D 結果は図 4 5 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【 0 2 7 3】

50

【表 3 9】

表 2 4 : p - トルエンスルホン酸塩の結晶型 A の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	FWHM L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
5 . 9 0	7 4 2 . 2 3	0 . 1 0 2 3	1 4 . 9 9	9 7 . 2 0
9 . 3 4	4 4 3 . 9 7	0 . 2 0 4 7	9 . 4 7	5 8 . 1 4
1 1 . 3 8	7 2 . 1 1	0 . 1 5 3 5	7 . 7 8	9 . 4 4
1 2 . 9 9	2 0 9 . 1 0	0 . 1 2 7 9	6 . 8 2	2 7 . 3 8
1 3 . 8 4	9 6 . 4 5	0 . 1 2 7 9	6 . 4 0	1 2 . 6 3
1 4 . 8 7	3 4 7 . 6 4	0 . 1 0 2 3	5 . 9 6	4 5 . 5 2
1 5 . 3 3	4 3 8 . 6 4	0 . 1 0 2 3	5 . 7 8	5 7 . 4 4
1 6 . 1 0	2 5 1 . 7 9	0 . 1 0 2 3	5 . 5 0	3 2 . 9 7
1 6 . 6 8	5 1 . 1 8	0 . 1 5 3 5	5 . 3 1	6 . 7 0
1 7 . 2 7	1 8 9 . 5 4	0 . 1 0 2 3	5 . 1 4	2 4 . 8 2
1 7 . 8 8	4 2 0 . 2 2	0 . 2 0 4 7	4 . 9 6	5 5 . 0 3
1 8 . 7 6	6 9 4 . 4 1	0 . 1 2 7 9	4 . 7 3	9 0 . 9 3
1 9 . 3 4	2 0 3 . 2 5	0 . 1 0 2 3	4 . 5 9	2 6 . 6 2
1 9 . 7 1	7 6 3 . 6 4	0 . 1 0 2 3	4 . 5 1	1 0 0 . 0 0
2 0 . 3 9	2 3 3 . 5 6	0 . 1 2 7 9	4 . 3 6	3 0 . 5 8
2 1 . 4 7	1 4 2 . 4 5	0 . 2 0 4 7	4 . 1 4	1 8 . 6 5
2 2 . 9 2	1 8 8 . 7 7	0 . 3 5 8 2	3 . 8 8	2 4 . 7 2
2 3 . 4 5	1 7 3 . 3 7	0 . 1 0 2 3	3 . 7 9	2 2 . 7 0
2 4 . 2 6	7 6 0 . 5 6	0 . 1 5 3 5	3 . 6 7	9 9 . 6 0
2 4 . 9 9	2 6 9 . 0 9	0 . 1 2 7 9	3 . 5 6	3 5 . 2 4
2 5 . 2 8	7 9 . 5 3	0 . 1 0 2 3	3 . 5 2	1 0 . 4 2
2 6 . 1 6	1 4 2 . 6 6	0 . 1 2 7 9	3 . 4 1	1 8 . 6 8
2 7 . 8 5	7 8 . 8 8	0 . 1 5 3 5	3 . 2 0	1 0 . 3 3
2 9 . 0 7	9 3 . 3 9	0 . 3 0 7 0	3 . 0 7	1 2 . 2 3
2 9 . 5 6	9 5 . 4 3	0 . 1 5 3 5	3 . 0 2	1 2 . 5 0
3 1 . 7 1	5 3 . 4 3	0 . 1 5 3 5	2 . 8 2	7 . 0 0
3 2 . 4 3	5 2 . 7 6	0 . 1 5 3 5	2 . 7 6	6 . 9 1
3 7 . 5 6	2 2 . 2 7	0 . 6 1 4 0	2 . 3 9	2 . 9 2

【 0 2 7 4 】

p - トルエンスルホン酸の結晶型 A の T G A / D S C は、図 4 6 に示す通りであり、結果によると、試料を 1 5 0 まで加熱すると、重量が 5 . 1 % 減少し、1 2 1 . 2 及び 2 2 2 . 3 (開始温度) で二つの熱シグナルを観察することができる。¹ H N M R 結果によると、p - トルエンスルホン酸塩の結晶型 A における式 (I) の化合物と p - トルエンスルホン酸のモル比は 1 : 1 である。

【 0 2 7 5 】

1 0 ベンゼンスルホン酸塩の結晶型 A / B の調製及び特徴づけ

式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A を原料としてベンゼンスルホン酸塩を調製し、調製の具体的な工程は以下の通りである。式 (I) の化合物の水和物の結晶型 A とベンゼンスルホン酸を 1 : 1 のモル比でそれぞれ E t O H 、アセトン / H ₂ O (v / v , 1 9 : 1) 中で室温で約 3 日間懸濁撹拌した後、遠心分離し、固体を室温に移して 2 時間真空乾燥した後にベンゼンスルホン酸塩の結晶型 A / B を取得する。

【 0 2 7 6 】

ベンゼンスルホン酸の結晶型 A の X R P D 結果は図 4 7 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

【 0 2 7 7 】

【表 4 0】

表 2 5：ベンゼンスルホン酸塩の結晶型 A の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	FWHM L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
5 . 8 2	8 8 . 5 8	0 . 4 0 9 3	1 5 . 1 8	1 6 . 3 4
6 . 7 4	5 4 2 . 2 4	0 . 1 7 9 1	1 3 . 1 1	1 0 0 . 0 0
1 1 . 8 5	7 3 . 2 6	0 . 6 1 4 0	7 . 4 7	1 3 . 5 1
1 6 . 3 8	8 7 . 1 5	0 . 5 1 1 7	5 . 4 1	1 6 . 0 7
1 9 . 4 6	5 7 . 9 9	0 . 6 1 4 0	4 . 5 6	1 0 . 7 0
2 0 . 2 0	5 1 . 1 9	0 . 8 1 8 7	4 . 4 0	9 . 4 4
2 4 . 9 7	2 0 . 2 7	0 . 8 1 8 7	3 . 5 7	3 . 7 4

10

【 0 2 7 8】

ベンゼンスルホン酸の結晶型 A の T G A / D S C は、図 4 8 に示す通りであり、結果によると、試料を 1 5 0 まで加熱すると、重量が 9 . 0 % 減少し、6 0 ~ 2 0 0 で複数の熱シグナルを観察することができる。¹ H N M R 結果によると、ベンゼンスルホン酸の結晶型 A における式 (I) の化合物とベンゼンスルホン酸のモル比は 1 : 1 である。

【 0 2 7 9】

ベンゼンスルホン酸の結晶型 B の X R P D 結果は図 4 9 に示す通りであり、具体的なデータは以下の通りである。

20

【 0 2 8 0】

30

40

50

【表 4 1】

表 2 6 : ベンゼンスルホン酸塩の結晶型 B の X R P D データ

P o s . [° 2 θ]	H e i g h t [c t s]	F W H M L e f t [° 2 θ]	d - s p a c i n g [Å]	R e l . I n t . [%]
4 . 9 3	9 6 8 . 0 4	0 . 1 0 2 3	1 7 . 9 1	1 0 0 . 0 0
5 . 6 3	5 4 7 . 7 5	0 . 1 2 7 9	1 5 . 6 9	5 6 . 5 8
7 . 4 0	8 5 . 0 3	0 . 1 5 3 5	1 1 . 9 4	8 . 7 8
9 . 0 2	2 9 8 . 1 5	0 . 1 2 7 9	9 . 8 0	3 0 . 8 0
9 . 8 8	8 4 . 5 9	0 . 1 0 2 3	8 . 9 5	8 . 7 4
1 0 . 3 0	2 4 9 . 0 2	0 . 1 2 7 9	8 . 5 9	2 5 . 7 2
1 0 . 8 9	4 5 7 . 6 1	0 . 1 0 2 3	8 . 1 3	4 7 . 2 7
1 1 . 4 3	2 0 9 . 7 6	0 . 1 0 2 3	7 . 7 4	2 1 . 6 7
1 3 . 3 5	1 0 9 . 8 0	0 . 1 0 2 3	6 . 6 3	1 1 . 3 4
1 4 . 2 3	2 8 1 . 0 7	0 . 1 0 2 3	6 . 2 2	2 9 . 0 4
1 4 . 8 4	5 1 9 . 2 0	0 . 1 2 7 9	5 . 9 7	5 3 . 6 3
1 5 . 7 3	1 3 4 . 5 2	0 . 1 5 3 5	5 . 6 3	1 3 . 9 0
1 6 . 0 2	9 6 . 5 6	0 . 1 5 3 5	5 . 5 3	9 . 9 8
1 7 . 0 4	2 3 9 . 0 2	0 . 1 5 3 5	5 . 2 0	2 4 . 6 9
1 7 . 5 5	4 5 8 . 3 8	0 . 1 5 3 5	5 . 0 5	4 7 . 3 5
1 8 . 8 4	4 4 3 . 7 7	0 . 1 2 7 9	4 . 7 1	4 5 . 8 4
1 9 . 6 6	2 0 3 . 5 7	0 . 1 5 3 5	4 . 5 2	2 1 . 0 3
2 0 . 2 4	2 5 9 . 0 9	0 . 1 7 9 1	4 . 3 9	2 6 . 7 6
2 1 . 6 1	1 4 4 . 5 5	0 . 1 2 7 9	4 . 1 1	1 4 . 9 3
2 2 . 7 1	2 5 5 . 4 9	0 . 1 7 9 1	3 . 9 2	2 6 . 3 9
2 3 . 1 2	2 9 8 . 2 8	0 . 1 7 9 1	3 . 8 5	3 0 . 8 1
2 4 . 0 2	8 1 . 0 4	0 . 1 5 3 5	3 . 7 0	8 . 3 7
2 4 . 9 1	2 8 2 . 4 0	0 . 1 7 9 1	3 . 5 7	2 9 . 1 7
2 5 . 5 5	3 7 8 . 6 9	0 . 1 5 3 5	3 . 4 9	3 9 . 1 2
2 6 . 1 4	3 4 3 . 4 9	0 . 1 5 3 5	3 . 4 1	3 5 . 4 8
2 9 . 9 5	7 4 . 5 6	0 . 2 0 4 7	2 . 9 8	7 . 7 0

【 0 2 8 1】

ベンゼンスルホン酸の結晶型 B の T G A / D S C は、図 5 0 に示す通りであり、結果によると、試料を 1 0 0 まで加熱すると、重量が 4 . 6 % 減少し、9 0 . 1 (ピーク値温度) 及び 2 3 6 . 7 (開始温度) で二つの熱シグナルを観察することができる。¹ H N M R 結果によると、ベンゼンスルホン酸の結晶型 B における式 (I) の化合物とベンゼンスルホン酸のモル比は 1 : 0 . 5 である。

【 0 2 8 2】

三 塩型の選別

上記の調製により得られた塩型の物理的特徴づけデータに基づいて、X R P D 回折ピーク強度が比較的高く (ピーク形が鋭い) 、T G A 重量減少が比較的小さく、D S C 熔融温度が比較的高く、リガンド酸安全レベルが比較的高いリン酸塩の結晶型 A 、マレイン酸塩の結晶型 A 及びメタンスルホン酸塩の結晶型 B を選択して次の研究及び評価を行う。

【 0 2 8 3】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

表 2 7 : 塩型試料の特徴づけデータのまとめ

塩型／試料番号	TGA重量減少 (%)	DSC吸熱ピーク (℃、開始温度)	核磁気モル比 (式 (I) の化合物 ／リガンド酸)
リン酸塩の結晶型 A	1. 8 (190℃)	279. 3	(1 : 1) #
マレイン酸塩の結晶型 A	3. 3 (150℃)	211. 3	(1 : 1)
メタンスルホン酸塩の結晶型 B	2. 2 (190℃)	234. 4*, 264. 1	(1 : 1)

* : ピーク値温度

: IC及びHPLCにより測定する。

10

【0 2 8 4】

四 塩型の評価

三種類の塩型試料に対して溶解度、固体安定性、濡れ性の三つの方面からインビトロ評価を行う。

【0 2 8 5】

1 試薬と消耗品

【表 4 3】

表 2 8 : 溶解度実験に使用される試薬

SGF	NaCl	国薬集团化学試薬会社
	Triton X-100	Sigma-Aldrich
	HCl	上海安譜実験科学技術株式会社
FeSSIF	酢酸	Aldrich
	NaOH	国薬集团化学試薬会社
	NaCl	国薬集团化学試薬会社
	SIF powder	Biorelevant

20

【0 2 8 6】

2 溶解度

異なる媒体での三種類の塩型の溶解度を評価するために、生体溶媒（模擬胃液 SGF 及び模擬腸液 FeSSIF）における室温条件下での 3 ロットの試料の動的溶解度（1、2、4、24 時間）、及びそれらのエタノール、水、pH = 7. 4 のリン酸塩緩衝液での 24 時間の溶解度を考察した。具体的な工程は下記の通りである。

（1）約 10 mg の塩型試料を秤量して HPLC バイアルに入れ、それぞれ 1 mL のエタノール、水、pH = 7. 4 のリン酸塩緩衝液を添加する。

（2）また約 40 mg の塩型試料を 5 mL の遠心管に秤量し、それぞれ 4 mL の SGF、FeSSIF を添加する。

（3）～ 750 rpm の回転速度で 25 の条件下で磁気懸濁攪拌する。

（4）対応する時間をバランスさせた後、室温で固体及び上清液を遠心分離し、上清液を pH 及び溶解度試験に使用する。

40

【0 2 8 7】

実験結果は表 2 9 に示す通りであり、10 mg / mL の塩型仕込み濃度に応じて、SGF 及び FeSSIF において、SGF での三種類の塩型の溶解度は、0. 05 ~ 0. 30 mg / mL の間にあり、ここで、メタンスルホン酸塩の結晶型 B の溶解度は相対的に高く、FeSSIF での溶解度は、0. 08 ~ 6. 21 mg / mL の間にあり、ここで、メタンスルホン酸塩の結晶型 B、マレイン酸塩の結晶型 A の溶解度は相対的に高い。水、エタノール及び pH = 7. 4 のリン酸塩緩衝液において、水での三種類の塩型の溶解度は、0. 04 ~ 1. 30 mg / mL の間にあり、ここで、リン酸塩の結晶型 A の溶解度は相対的に高く、エタノールでの溶解度は、1. 14 ~ 2. 14 mg / mL の間にあり、ここで、

50

マレイン酸塩の結晶型 A の溶解度は相対的に高く、 $pH = 7.4$ の媒体での溶解度は、 $0.02 \sim 0.15 \text{ mg/mL}$ の間にあり、ここで、メタンスルホン酸塩の結晶型 B の溶解度は相対的に高い。

【0288】

【表44】

表29：異なる媒体における三種類の塩型の25℃での溶解度のまとめ1

SGF、FeSSIF動的溶解度									
媒体	出発塩型	1時間		2時間		4時間		24時間	
		S	pH	S	pH	S	pH	S	pH
SGF	リン酸塩の結晶型A	0.08	1.7	0.08	1.7	0.06	1.7	0.05	1.6
	マレイン酸塩の結晶型A	0.16	1.6	0.14	1.7	0.07	1.7	0.05	1.6
	メタンスルホン酸塩の結晶型B	0.30	1.6	0.25	1.6	0.29	1.6	0.23	1.6
FeSSIF	リン酸塩の結晶型A	0.26	5.0	0.23	5.0	0.17	4.8	0.08	4.8
	マレイン酸塩の結晶型A	5.14	4.7	4.84	4.7	5.77	4.8	6.18	4.7
	メタンスルホン酸塩の結晶型B	6.00	4.8	4.75	4.8	4.99	4.8	6.21	4.8

S：API溶解度 (mg/mL)

NA：未測定pH

【0289】

【表45】

表30：異なる媒体における三種類の塩型の25℃での溶解度のまとめ2

エタノール、水、 $pH = 7.4$ のリン酸塩緩衝液の24時間溶解度						
出発塩型 (試料ロット番号)	エタノール		水		$pH = 7.4$ の リン酸緩衝液	
	S	pH	S	pH	S	pH
リン酸塩の結晶型A	1.14	NA	1.30	2.4	0.02	6.6
マレイン酸塩の結晶型A	2.14	NA	0.04	2.5	0.03	6.2
メタンスルホン酸塩の結晶型B	1.89	NA	0.28	1.9	0.15	6.7

S：API溶解度 (mg/mL)

NA：未測定pH

【0290】

3 固体安定性

塩型の固体安定性を評価するために、3ロットの試料をそれぞれ25 / 60% RH及び40 / 75% RH（封止膜で被覆し、6つの小孔を突き刺す）条件下で1週間放置してその物理化学的安定性を評価する。放置後の試料に対してHPLC測定及びXRPD特徴づけを行うことにより、試料の純度及び結晶型の変化を検出し、XRPD結果及びHPLC結果によると、試料の結晶型及び純度はいずれも明らかな変化がなく、測定結果は表31に示す通りである。

【 0 2 9 1 】

【表 4 6】

表 3 1：三種類の塩型の安定性試験結果のまとめ

塩型 (試料番号)	出発試料HPLC 純度 (area %)	安定性条件	安定性試料HPLC 純度 (area %)	相対純度 # (%)	結晶型変化
リン酸塩の 結晶型A	98.63	40℃/75%RH	98.51	99.9	無変化
		25℃/60%RH	98.41	99.8	無変化
マレイン酸塩の 結晶型A	98.70	40℃/75%RH	97.97	99.3	無変化
		25℃/60%RH	98.56	99.9	無変化
メタンスルホン 酸塩の結晶型B	97.97	40℃/75%RH	97.95	100.0	無変化
		25℃/60%RH	99.60	99.9	無変化

#：相対純度は、初期試料の純度に対する安定性試料の純度の比の値である。

【 0 2 9 2 】

4 濡れ性

塩型の濡れ性を評価するために、3ロットの試料に対してDVS測定を行った。DVS測定結果は、図51、図52及び図53に示す通りであり、リン酸塩の結晶型Aは80%RH/25で吸湿して重量が0.6%増加し、マレイン酸塩の結晶型Aは80%RH/25で吸湿して重量が0.8%増加し、メタンスルホン酸塩の結晶型Bは80%RH/25で吸湿して重量が1.3%増加し、3ロットの試料はいずれも濡れ性を有する。湿度のさらなる向上に伴い、3ロットの試料の吸湿による重量増加がより明らかであることを観察することができる。また、XRPDの結果によると、3ロットの試料のDVSの測定前後の結晶型はいずれも変化しない。

【 0 2 9 3 】

五 結論

(1) (S)-(2-(6-(2-エチル-5-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール-3-イル)-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-(1H)-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ケトンの式(I)の化合物に対して塩形成及び塩型選別試験を行い、XRPD、TGA、DSC、NMR又はHPLC/IC特徴づけ結果に基づいて、合計10種の異なる塩型(12種の結晶型に関する)を発見した。

(2) XRPD回折ピーク強度が比較的高く、TGA重量減少が比較的小さく、DSC溶融温度が比較的高く、リガンド酸安全レベルが比較的高い等の基準に基づいて、式(I)の化合物のリン酸塩の結晶型A、マレイン酸塩の結晶型A及びメタンスルホン酸塩の結晶型Bを選択して、濡れ性、溶解度、固体安定性等の方面のインピトロ評価を行った。

(3) リン酸塩の結晶型A、マレイン酸塩の結晶型A及びメタンスルホン酸塩の結晶型Bは、SGFにおける溶解度が0.05~0.30mg/mLであり、FeSSIFにおける溶解度が0.08~6.21mg/mLであり、水における溶解度が0.04~1.30mg/mLであり、エタノールにおける溶解度が1.14~2.14mg/mLであり、pH=7.4のリン酸塩緩衝液における溶解度が0.02~0.15mg/mLである。三種類の試料を40/75%RH、25/60%RHの条件下で1週間放置した後、純度及び結晶型はいずれも明らかに変化しなかった。三種類の試料DVS結果によると、吸湿により重量が0.6~1.3%増加し、試料がいずれもわずかに濡れ性を有し、DVS試験を完了した後に結晶型がいずれも変化しなかった。上記を総合すると、3ロットの塩型は濡れ性及び固体安定性の面でいずれも良好な性質を有する。

【 0 2 9 4 】

実施例 6：式 (I) の化合物の塩の薬理学的活性評価

1 実験原理

JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 キナーゼに基づく医薬選別システムによって、キナーゼの活性に対する小分子化合物のそれぞれの阻害能力を検出する。キナーゼはその基質 IRS1、IGF1Rtide、Poly(4:1 Glu, Tyr) と酵素反応を行い、ATP を消費して ADP を生成し、ADP-Glo 試薬及び発光の方法を利用して生成物の量を検出してキナーゼの活性を反映するために使用する。

【 0 2 9 5 】

2 実験スキーム

10

2.1 実験材料及び機器

【表 4 7】

番号	名称	由来	品番
1	Tris	国薬	30188336
2	DTT	Sigma	43816
3	MgCl ₂	Sigma	M1028
4	BSA	PE	CR84-100
5	ADP-Glo Kinase Assay	Promega	V9101
6	JAK1	ThermoFisher	PV4774
7	JAK2	Carna	08-045
8	JAK3	Carna	08-046
9	TYK2	Carna	08-147
10	ATP	Promega	V915B
11	IRS1	Signalchem	I40-58-1000
12	IGF1Rtide	Signalchem	I15-58
13	Poly(4:1 Glu, Tyr)	Sigma	P0275
15	384 polystyrene shallow flat white	Greiner	784075
16	384-Well Polypropylene microplate	labcyte	PP-0200
17	Biotekマイクロプレートリーダー	Biotek	Synergy 4
18	マイクロプレート低速遠心機	湘智	TD5B

20

30

【 0 2 9 6 】

2.2 実験方法

2.2.1 キナーゼ反応試薬の調製成分

2.1.1.1 1Xキナーゼ反応緩衝液 (6 mL)

【表 4 8】

40

名称	ストック液の濃度	体積	最終濃度
Tris	1M (25X)	240 μ L	40mM
MgCl ₂	1M (50X)	120 μ L	20mM
BSA	7.5% (75X)	80 μ L	0.1%
DTT	1M (500X)	3 μ L	0.5mM
ddH ₂ O		5557 μ L	

50

【 0 2 9 7 】

2 . 2 . 1 . 2 2 X キナーゼの調製成分

【表 4 9】

J A K 1 キナーゼ溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	2 X 最終濃度	最終濃度
J A K 1	2 6 6 7 nM	7 . 5 μ L	3 3 nM	1 6 . 7 nM
1 X キナーゼ反応緩衝液		5 9 2 . 5 μ L		

10

【 0 2 9 8 】

【表 5 0】

J A K 2 キナーゼ溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	2 X 最終濃度	最終濃度
J A K 2	4 2 5 6 nM	0 . 5 6 μ L	2 nM	2 nM
1 X キナーゼ反応緩衝液		5 9 9 . 4 4 μ L		

20

【 0 2 9 9 】

【表 5 1】

J A K 3 キナーゼ溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	2 X 最終濃度	最終濃度
J A K 3	3 1 9 5 nM	0 . 7 5 μ L	4 nM	2 nM
1 X キナーゼ反応緩衝液		5 9 9 . 2 5 μ L		

【 0 3 0 0 】

【表 5 2】

T Y K 2 キナーゼ溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	2 X 最終濃度	最終濃度
T Y K 2	3 1 7 4 nM	3 μ L	1 6 nM	8 nM
1 X キナーゼ反応緩衝液		5 9 7 μ L		

30

【 0 3 0 1 】

2 . 2 . 1 . 3 4 X 基質混合物の調製成分

【表 5 3】

J A K 1 基質混合物溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	4 X 最終濃度	最終濃度
A T P	1 0 mM	2 . 4 μ L	8 0 μ M	2 0 μ M
I R S 1	1 m g / m L	6 0 μ L	0 . 2 m g / m L	0 . 0 5 m g / m L
1 X キナーゼ反応緩衝液		2 3 7 . 6 μ L		

40

50

【 0 3 0 2 】
【 表 5 4 】

J A K 2 基質混合物溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	4 X最終濃度	最終濃度
A T P	1 0 mM	0 . 4 μ L	2 0 μ M	5 μ M
I G F 1 R t i d e	1 m g / m L	1 2 μ L	0 . 0 4 m g / m L	0 . 0 1 m g / m L
1 Xキナーゼ反応緩衝液		2 8 7 . 4 μ L		

10

【 0 3 0 3 】
【 表 5 5 】

J A K 3 基質混合物溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	4 X最終濃度	最終濃度
A T P	1 0 mM	1 . 2 μ L	4 0 μ M	1 0 μ M
ポリ（4：1 G l u , T y r）ペプチド	6 m g / m L	6 μ L	0 . 1 2 m g / m L	0 . 0 3 m g / m L
1 Xキナーゼ反応緩衝液		2 9 2 . 8 μ L		

20

【 0 3 0 4 】
【 表 5 6 】

T Y K 2 基質混合物溶液				
名称	ストック液の濃度	体積	4 X最終濃度	最終濃度
A T P	1 0 mM	1 . 2 μ L	4 0 μ M	1 0 μ M
I R S 1	1 m g / m L	6 0 μ L	0 . 0 8 m g / m L	0 . 0 2 m g / m L
1 Xキナーゼ反応緩衝液		2 3 8 . 8 μ L		

30

【 0 3 0 5 】
2 . 2 . 1 . 4 測定対象化合物
【 表 5 7 】

番号	分子量	重量 (m g)	純度	ストック液の濃度 (mM)
式（I）の化合物の メタンスルホン酸塩	5 7 2 . 6 1	2 . 6	9 9 %	1 0

40

【 0 3 0 6 】
2 . 2 . 2 キナーゼ反応実験工程
2 . 2 . 2 . 1 キナーゼ反応実験工程
（ a ） 1 0 0 % の D M S O で ト ファ シ チ ニ ブ 及 び 測 定 対 象 化 合 物 （ 1 0 m M の ス ト ッ ク 液 ） を 5 0 倍 希 釈 し 、 9 6 ウ ェ ル 希 釈 板 で 4 倍 の 同 一 比 率 の 希 釈 を 行 い 、 合 計 1 0 個 の 濃 度 で あり 、 1 μ L の 化 合 物 を 4 9 μ L の キ ナ ー ゼ 反 応 緩 衝 液 に 添 加 し 、 マ イ ク ロ プ レ ー ト シ ー カ ー で 2 0 m i n 振 盪 す る 。
（ b ） 2 μ L の キ ナ ー ゼ （ 2 . 2 . 1 . 2 工 程 で 調 製 ） を 3 8 4 反 応 プ レ ー ト に 移 し 、

50

1 μ L の測定対象化合物 ((a) 工程で調製) を 384 反応プレート (Greiner、784075) に添加し、1000 rpm/min で、1 min 遠心分離し、25 で 10 min インキュベートする。

(c) 1 μ L の基質混合物 (2 . 2 . 1 . 3 工程で調製) を 384 反応プレートに移し、1000 rpm/min で、1 min 遠心分離し、25 で 60 min インキュベートする。反応系において、トファシチニブ及び測定対象化合物の最終濃度は 1000、250、62.5、15.625、3.906、0.977、0.244、0.061、0.015、0.0038 nM である。DMSO 最終濃度はいずれも 0.5 % である。

(d) 4 μ L の ADP - Glo を 384 反応プレートに移し、1000 rpm/min で、1 min 遠心分離し、25 で 40 min インキュベートする。

10

(e) 8 μ L の試験 (Detection) 溶液を 384 反応プレートに移し、1000 rpm/min で、1 min 遠心分離し、25 で 40 min インキュベートする。

(f) Biotek 多機能プレートリーダーでルミネセンス (luminescence) シグナルを読み取る。シグナル強度は、キナーゼの活性程度を特徴づけるために用いられる。

【 0307 】

2 . 2 . 3 実験データ処理方法

化合物の阻害率 (% inh) = (陰性対照 - 化合物) / (陰性対照 - 陽性対照) $\times$ 100 %

陰性対照 : DMSO

20

陽性対照 : 1000 nM トファシチニブ

以下の非線形フィッティング式を使用して、化合物の IC50 (半数阻害濃度) を得た。

$$Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((LogIC50 - X) * HillSlope)})$$

X : 化合物の濃度の log 値

Y : 化合物の阻害率 (% inh)

Z' の係数計算式

$$Z' = 1 - 3 (SDmin + SDmax) / (AVEmax - AVEmin)$$

ここで、

Min は、陽性対照 10 μ M / 100 μ M / 30 μ M フィルゴチニブの RLU 値であり、Max は、陰性対照 DMSO の RLU 値である。

30

SD は、標準誤差であり、AVE は、RLU 平均値である。

【 0308 】

3 結果

化合物の検出結果を以下の表に示す。

【 0309 】

40

50

【表 5 8】

項目名	化合物	I C 5 0 (nM)
J A K 1 実験	トファシチニブ	2 . 2
	式 (I) の化合物の メタンスルホン酸塩	0 . 1 2
J A K 2 実験	トファシチニブ	1 . 5
	式 (I) の化合物の メタンスルホン酸塩	0 . 3
J A K 3 実験	トファシチニブ	1 . 6
	式 (I) の化合物の メタンスルホン酸塩	0 . 2 4
T Y K 2 実験	トファシチニブ	5 5
	式 (I) の化合物の メタンスルホン酸塩	0 . 1 8

10

【 0 3 1 0 】

試験結果は、以下のことを表す。式 (I) の化合物と類似し、式 (I) の化合物のメ
タンスルホン酸塩も J A K 阻害活性を有し、その阻害活性はトファシチニブ (J A K 1 及び
T Y K 2 に対する阻害が一乃至数桁以上高い) よりはるかに高く、極めて低い濃度で J A
K 1、J A K 2、J A K 3、T Y K 2 を効果的に阻害することができる。

20

【 0 3 1 1 】

本発明の特定の実施形態が例示及び説明されたが、これらの実施形態が本発明のすべ
ての可能な形態を例示及び説明することを意味するものではない。より正確には、本発明の
明細書に記載された文字は説明的な単語であり、限定的なものではない。本開示の一般的
な範囲から逸脱することなく、他の様々な変更及び修正を行うことができることは当業者
には明らかである。従って、添付の特許請求の範囲において、本発明の範囲内にこれら
すべての変更及び修正を含めることを意図している。

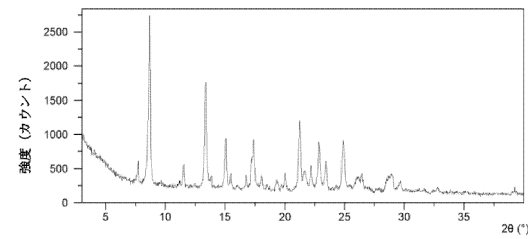
30

40

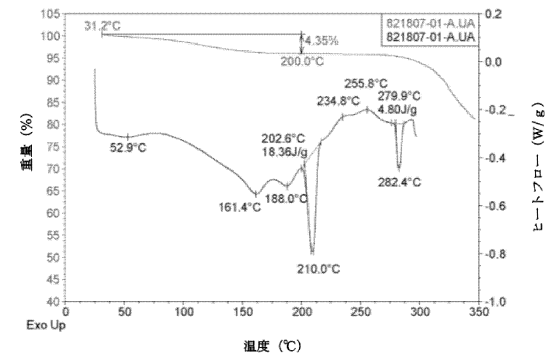
50

【図面】

【図 1】

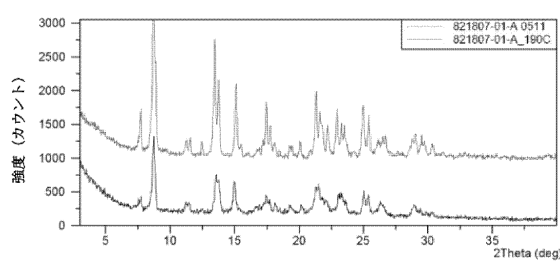


【図 2】

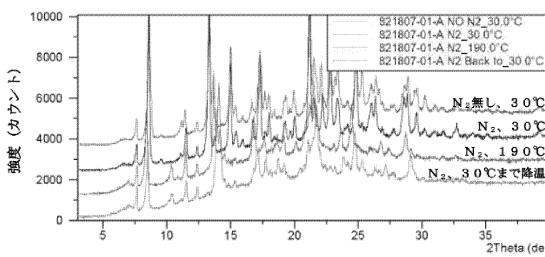


10

【図 3】

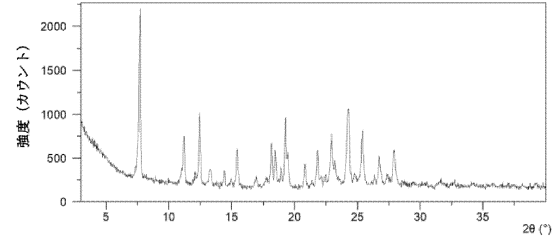


【図 4】

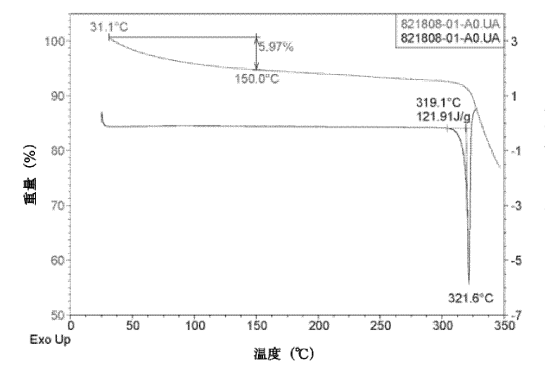


20

【図 5】



【図 6】

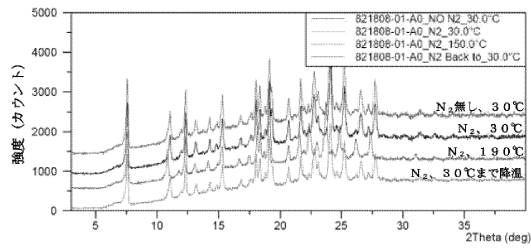


30

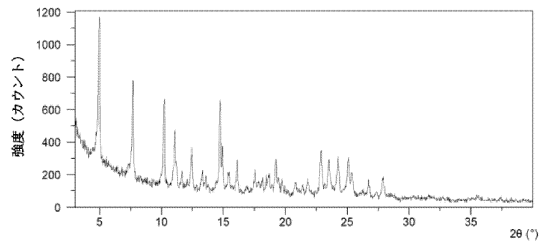
40

50

【図 7】

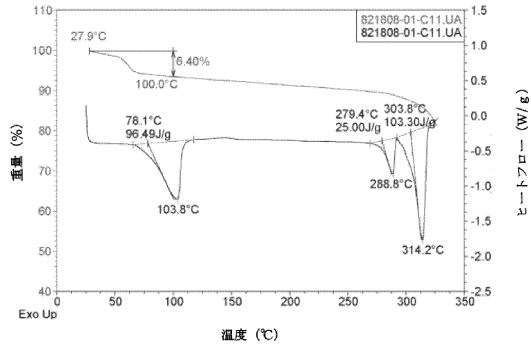


【図 8】

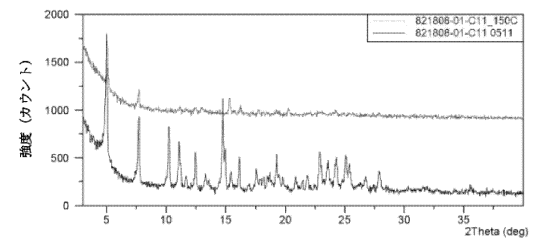


10

【図 9】

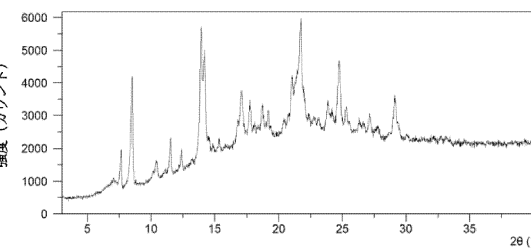


【図 10】

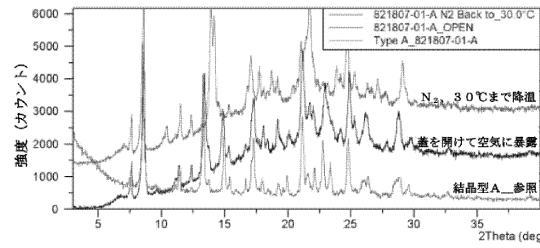


20

【図 11】



【図 12】

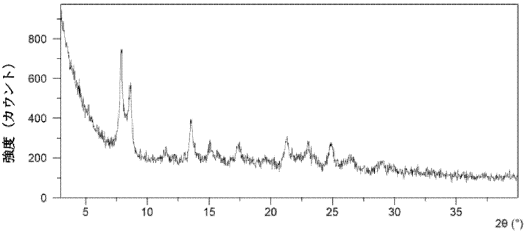


30

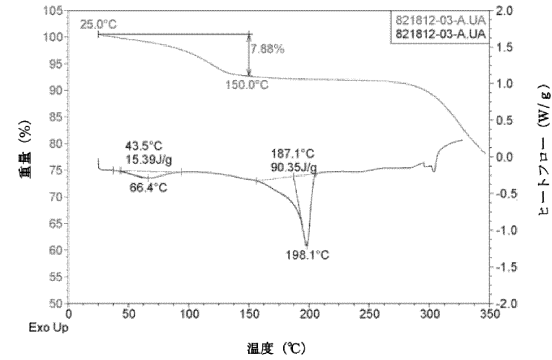
40

50

【図 13】

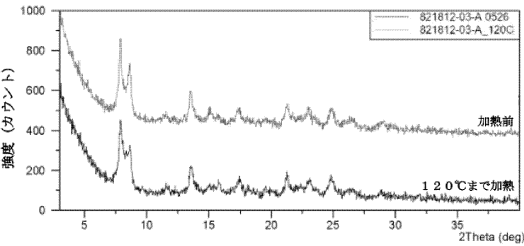


【図 14】

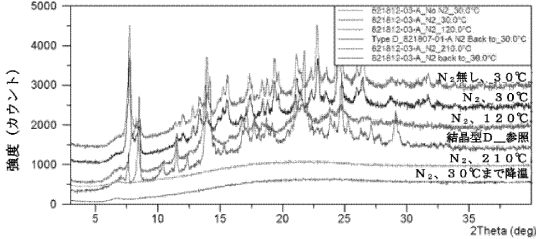


10

【図 15】

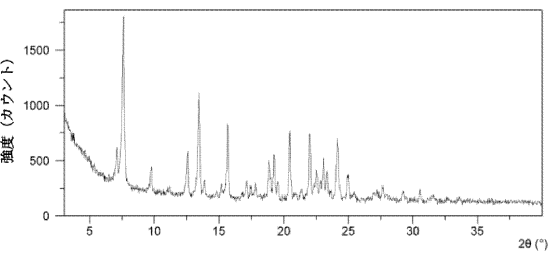


【図 16】

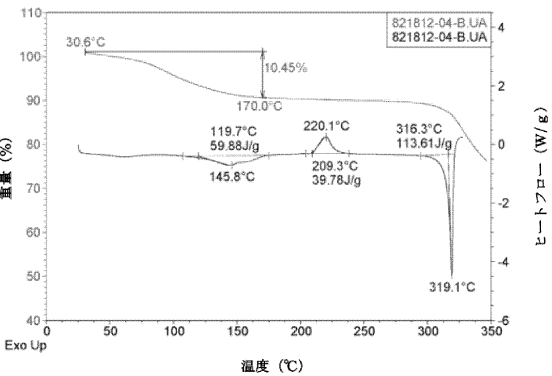


20

【図 17】



【図 18】

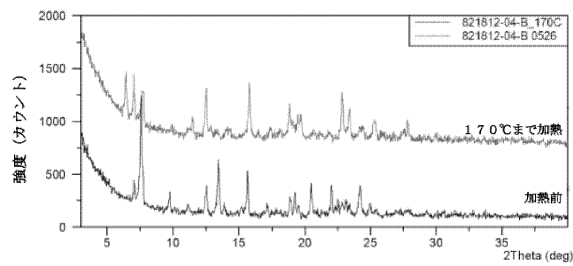


30

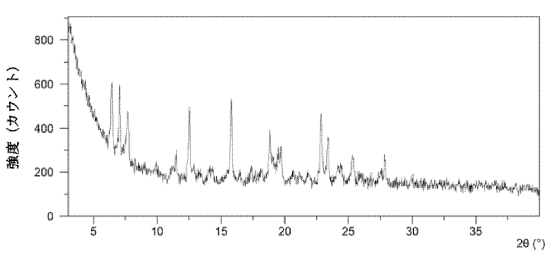
40

50

【図 19】

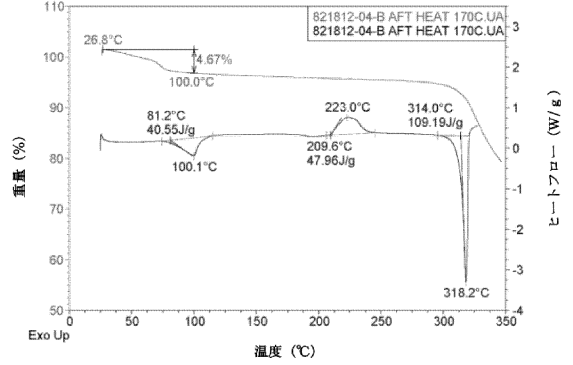


【図 20】

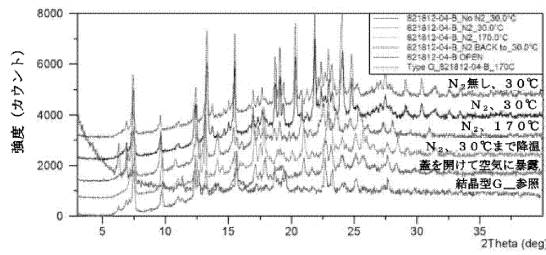


10

【図 21】

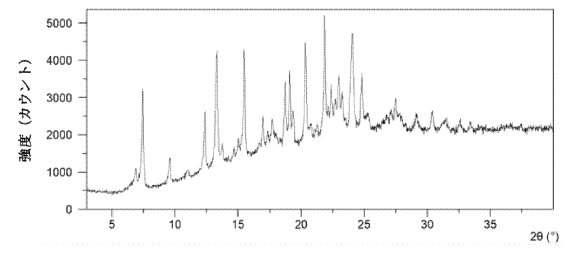


【図 22】

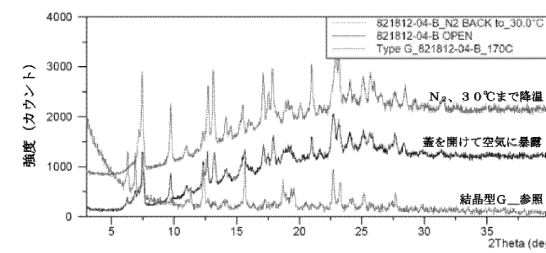


20

【図 23】



【図 24】

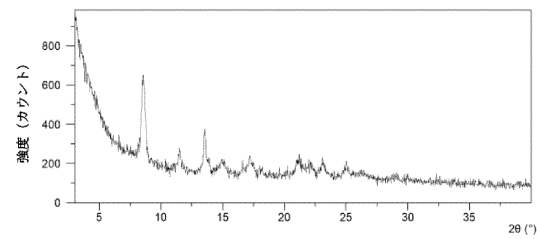


30

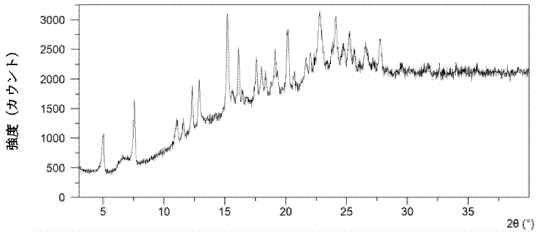
40

50

【図 2 5】

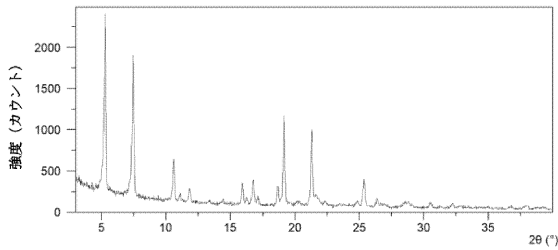


【図 2 6】

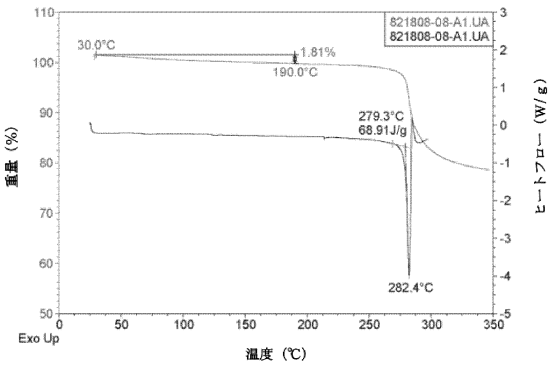


10

【図 2 7】

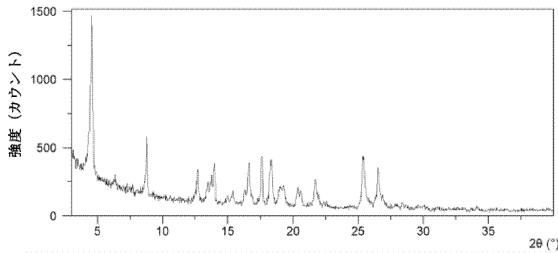


【図 2 8】

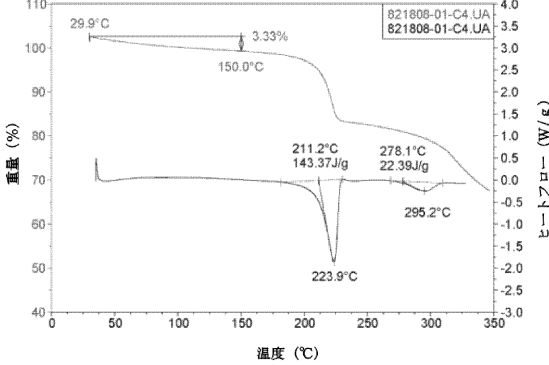


20

【図 2 9】



【図 3 0】

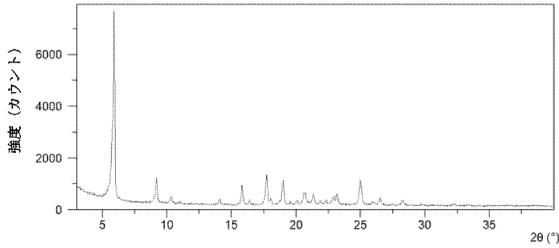


30

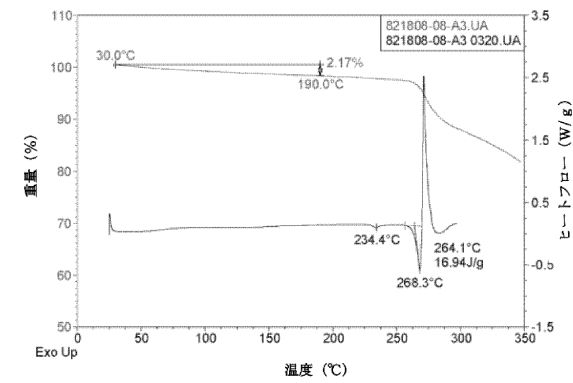
40

50

【図 3 1】

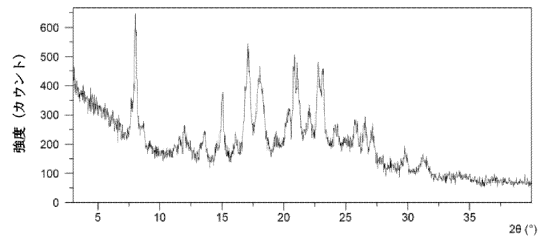


【図 3 2】

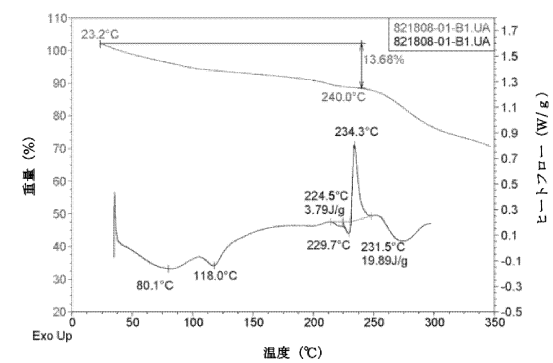


10

【図 3 3】



【図 3 4】



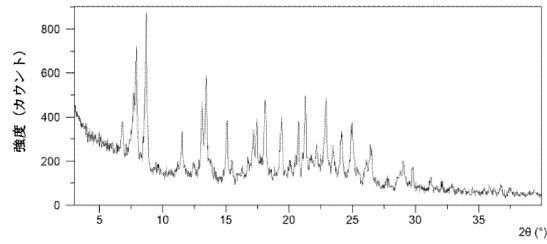
20

30

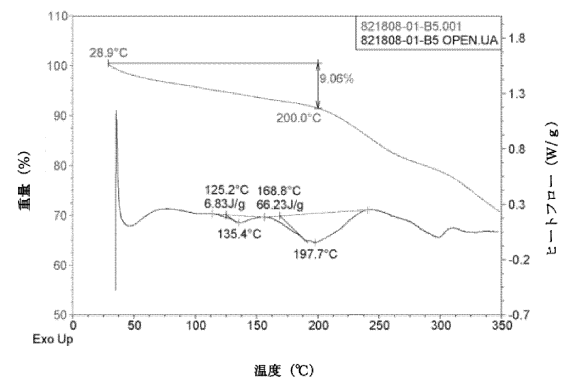
40

50

【図 3 5】

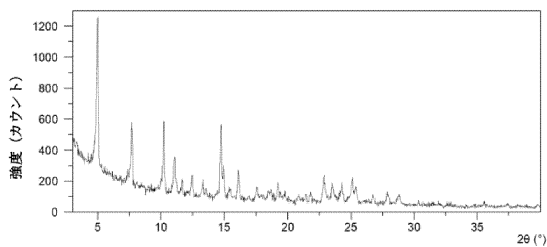


【図 3 6】

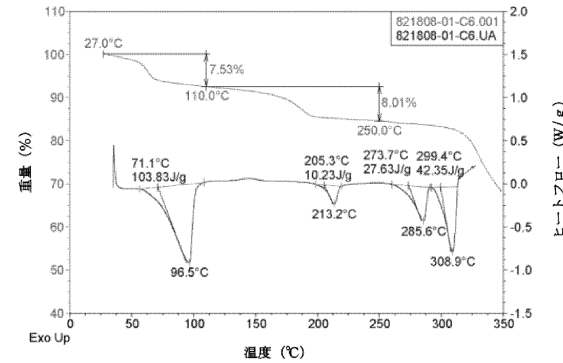


10

【図 3 7】



【図 3 8】



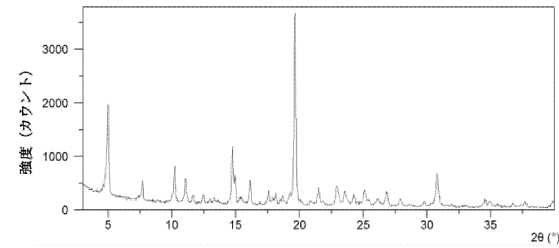
20

30

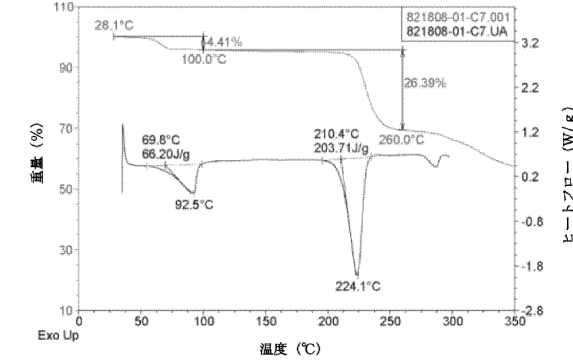
40

50

【図 3 9】

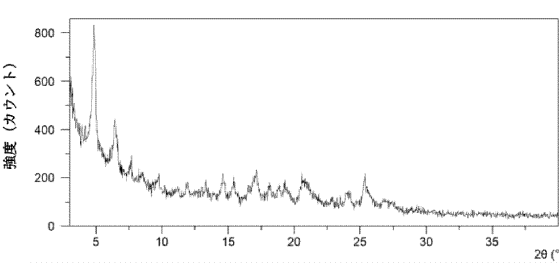


【図 4 0】

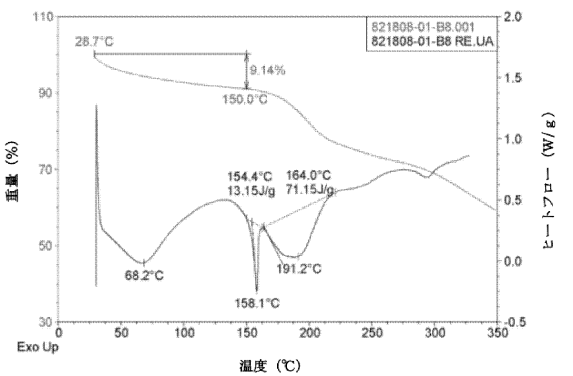


10

【図 4 1】



【図 4 2】



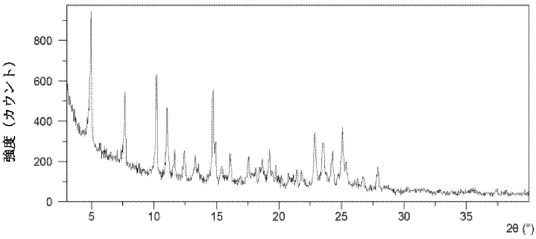
20

30

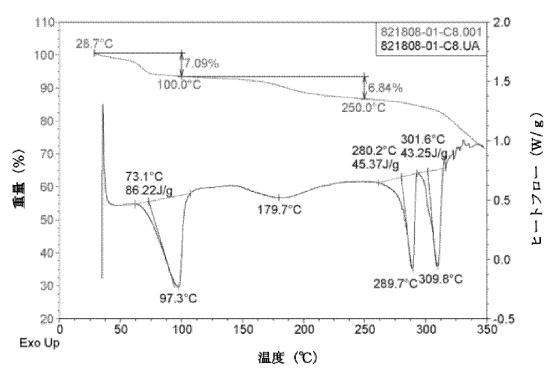
40

50

【図 4 3】

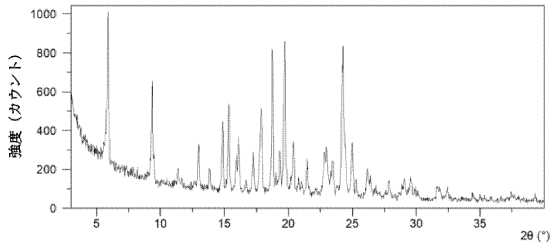


【図 4 4】

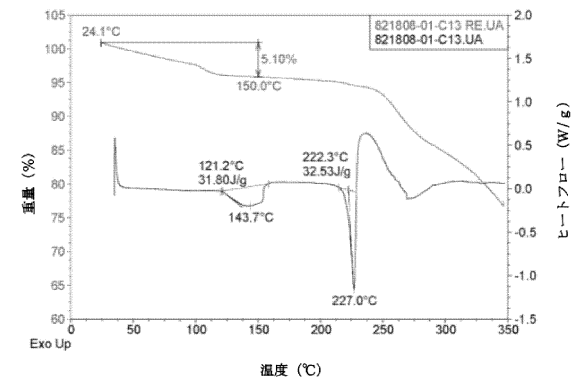


10

【図 4 5】

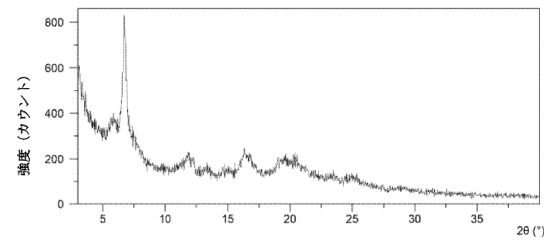


【図 4 6】

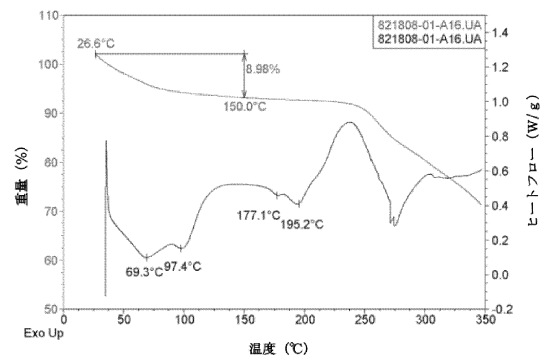


20

【図 4 7】



【図 4 8】

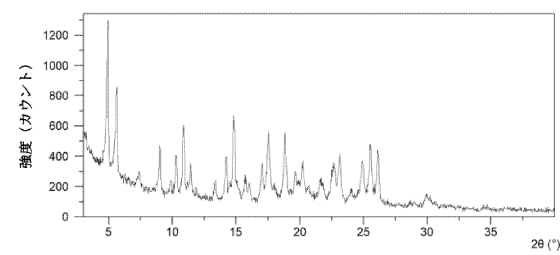


30

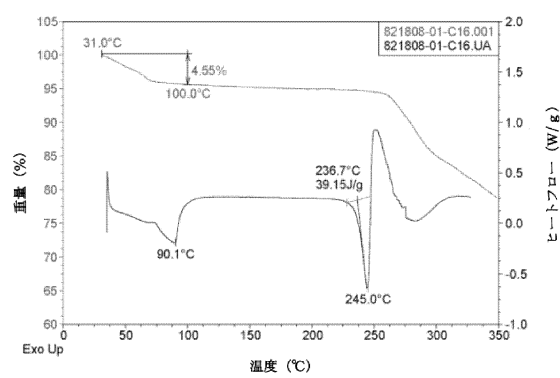
40

50

【図 4 9】

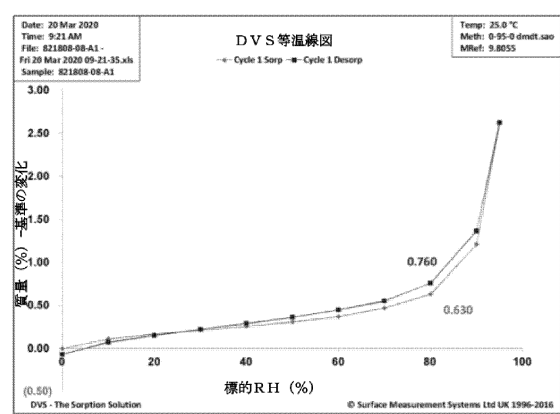


【図 5 0】

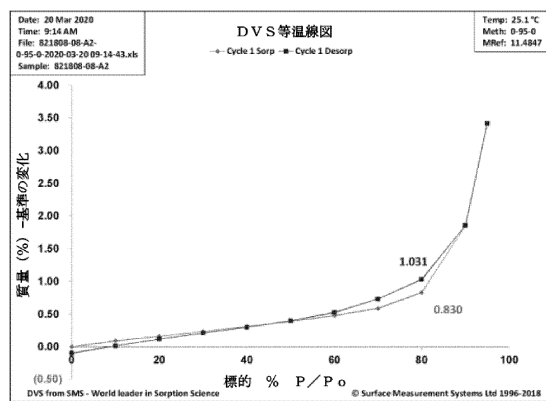


10

【図 5 1】



【図 5 2】



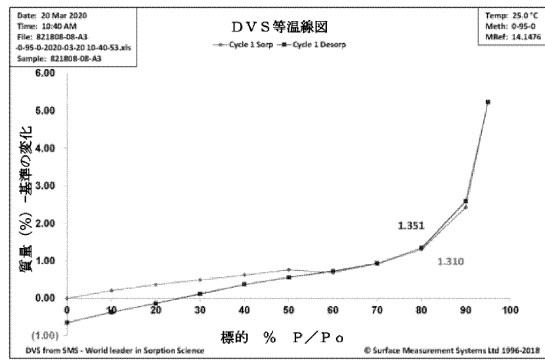
20

30

40

50

【 図 5 3 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I		
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

or , Zhengzhou Internstional Logistics E - comme
rce Headquarters , No . 99 Qiancheng Avenue , Zhe
ngzhou Economic and Technological Development
Zone , Zhengzhou , Henan , China

(74)代理人 110002952
弁理士法人鷲田国際特許事務所

(72)発明者 ルー リャン
中華人民共和国 ホーナン ジェンジョウ ジェンジョウ エコノミック アンド テクノロジカル デ
ィベロップメント ゾーン ナンバー 99 チエンチョン アベニュー ジェンジョウ インターナシ
ョナル ロジスティクス イー - コマース ヘッドクォーターズ テンス フロア ルーム 1001

(72)発明者 チャオ サイサイ
中華人民共和国 ホーナン ジェンジョウ ジェンジョウ エコノミック アンド テクノロジカル デ
ィベロップメント ゾーン ナンバー 99 チエンチョン アベニュー ジェンジョウ インターナシ
ョナル ロジスティクス イー - コマース ヘッドクォーターズ テンス フロア ルーム 1001

審査官 ▲来▼田 優来
(56)参考文献 国際公開第2022/033562 (WO , A 1)
国際公開第2020/173400 (WO , A 1)
特表2014 - 522865 (JP , A)
国際公開第2017/077288 (WO , A 1)
国際公開第2017/077283 (WO , A 1)
特表2017 - 515836 (JP , A)
Journal of Medicinal Chemistry , 2017年 , 60巻 , 767-786頁
(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)