

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-509988

(P2025-509988A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
C 0 7 D	413/04 (2006.01)	C 0 7 D	413/04	C S P	4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439		4 C 0 8 6
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10		
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14		
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全61頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-556189(P2024-556189)	(71)出願人	524350319
(86)(22)出願日	令和5年3月22日(2023.3.22)		アリックス セラピューティクス インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年11月15日(2024.11.15)		アメリカ合衆国 0 6 5 1 1 コネチカット州 ニューヘイブン、ロングワースドライブ 5 5 5 番地
(86)国際出願番号	PCT/US2023/015966	(71)出願人	506088780
(87)国際公開番号	WO2023/183428		イエール大学
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)		アメリカ合衆国 0 6 5 1 1 コネティカット州 ニューヘブン、トゥーホイツトニー アベニュー
(31)優先権主張番号	63/322,446	(74)代理人	110001139
(32)優先日	令和4年3月22日(2022.3.22)		S K 弁理士法人
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100130328
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV)		弁理士 奥野 彰彦
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 M G L U R 5 調節化合物、組成物、及び使用方法

(57)【要約】

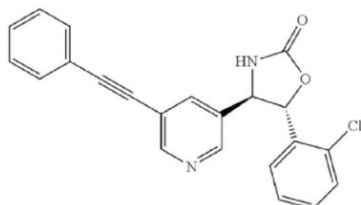
本開示は(4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(化合物1)の組成物を提供する。上記化合物の結晶及び溶媒和物形、ならびに上記化合物を含む製剤も提供される。アルツハイマー病などのCNS障害を治療又は予防するために、上記化合物を使用する方法及びそれを必要とする対象に製剤を投与方法が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、9.02、11.65、及び11.86度²、各±0.2度²、の2角度のピークを含むXRPDパターンを有する、下記式の(4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(化合物1)の無水(AH)結晶形(形態A)。

【化 1】



10

【請求項 2】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、前記XRPDパターンは、12.15、14.99、28.99、及び44.03度²、各±0.2度²、の2角度のピークをさらに含む、請求項1に記載のAH結晶形。

【請求項 3】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、前記XRPDパターンは、21.09、21.49、及び21.88度²、各±0.2度²、の3つの2角度のピークをさらに含む、請求項1又は2に記載のAH結晶形。

20

【請求項 4】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、前記XRPDパターンは、9.02、11.65、11.86、12.15、14.99、21.09、21.49、21.88、28.99、及び44.03度²、の2角度のピークを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載のAH結晶形。

【請求項 5】

実質的に図3に示されるXRPDパターンを有する、請求項1～4のいずれか1項に記載のAH形。

【請求項 6】

示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにおいて、約134～138で融解吸熱ピークを有する、請求項1～5のいずれか1項に記載のAH形。

30

【請求項 7】

実質的に図4に示されるDSCグラフであるDSCサーモグラムを有する、請求項1から6のいずれか1項に記載のAH形。

【請求項 8】

熱重量分析(TGA)による重量減少は、周囲温度及び約250の間で約0.02%(w/w)である、請求項1～7のいずれか1項に記載のAH形。

【請求項 9】

実質的に図4に示されるTGAグラフであるTGAを有する、請求項1～8のいずれか1項に記載のAH形。

40

【請求項 10】

実質的に精製された、請求項1～9のいずれか1項に記載のAH形。

【請求項 11】

化合物1ならびに、酢酸エチル(EtOAc)、ヘプタン、及びこれらの混合物からなる群から選択された溶媒を含む溶液から、無水結晶形を沈殿させることを含む、(4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(化合物1)の無水(AH)結晶形を調製する方法。

【請求項 12】

前記溶媒は、EtOAc及びヘプタンの混合物である、請求項11に記載の方法。

50

【請求項 13】

EtOAc及びヘプタンの比率は、90:10、80:20、70:30、60:40、50:50、40:60、30:70、20:80又は10:90である、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

前記溶液を冷却することをさらに含む、請求項11～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 15】

ろ過により前記AH結晶形を分離することをさらに含む、請求項14に記載の方法。

【請求項 16】

請求項11から15のいずれか1項に記載の方法により調製された、化合物1の無水(AH)結晶形。

10

【請求項 17】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、少なくとも3つの以下の2角度のピーク、16.07、16.27、16.58、及び16.77度²、各±0.2度²、を含むXRPDパターンを有する、(4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(化合物1)の溶媒和物形(形態B)。

【請求項 18】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、前記XRPDパターンは、3つ又はそれより多くの以下の2角度のピーク、13.18、13.4、13.54、13.54、及び13.70度²、各±0.2度²、をさらに含む、請求項17に記載の溶媒和物形B。

20

【請求項 19】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、前記XRPDパターンは、37.31、及び39.92度²、各±0.2度²、の2角度のピークをさらに含む、請求項17又は18に記載の溶媒和物形B。

【請求項 20】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、前記XRPDパターンは、13.18、13.4、13.54、13.54、13.70、16.07、16.27、16.58、16.77、37.31、及び39.92度²、各±0.2度²、の2角度のピークを含む、請求項17～19のいずれか1項に記載の溶媒和物形B。

【請求項 21】

実質的に図5に示されるXRPDパターンを有する、請求項17～20のいずれか1項に記載の溶媒和物形B。

30

【請求項 22】

示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにおいて、約134～138に融解吸熱ピークを有する、請求項17～21のいずれか1項に記載の溶媒和物形B。

【請求項 23】

実質的に図6に示されるDSCグラフであるDSCサーモグラムを有する、請求項17～22のいずれか1項に記載の溶媒和物形B。

【請求項 24】

周囲温度及び約200の間における熱重量分析(TGA重量減少約6.7%(w/w))を有する、請求項17から23のいずれか1項に記載の溶媒和物形B。

40

【請求項 25】

実質的に図6に示されるTGAグラフであるTGAを有する、請求項17～24のいずれか1項に記載の溶媒和物形B。

【請求項 26】

前記溶媒和物は、イソプロピルアルコール溶媒和物である、請求項17～25のいずれか1項に記載の溶媒和物形B。

【請求項 27】

実質的に精製された、請求項17～26のいずれか1項に記載の溶媒和物形B。

【請求項 28】

乾燥ボックス内の不活性雰囲気下での、化合物1及びイソプロピルアルコールの混合物

50

の蒸発を含む、(4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(化合物1)の溶媒和物形Bを調製する方法。

【請求項29】

前記蒸発は、1~2週間の期間にわたって起こる、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記結晶形Bを真空下で乾燥することをさらに含む、請求項28又は請求項29の方法。

【請求項31】

請求項28~30のいずれか1項に記載の方法により調製された、化合物1の結晶形B。

【請求項32】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、13.32及び13.82度²、各±0.2度²、の間の2つのピークのみを含むXRPDパターンを有する、(4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(化合物1)の溶媒和物形(形態C)。

【請求項33】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、前記XRPDパターンは、32.22及び32.96度²、各±0.2度²、の間の3つのピークのみを含む、又は、3.4、8.33、10.94、16.32、及び16.66度²、各±0.2度²、の2角度のピークを含む、請求項32に記載の溶媒和物形C。

【請求項34】

Cu K X線照射によるX線回折測定により測定した場合、前記XRPDパターンは、3.4、8.33、10.94、13.32、13.82、16.32、16.66、32.22、32.59、32.96度²、各±0.2度²、の2角度のピークを含む、請求項32又は33に記載の溶媒和物形C。

【請求項35】

実質的に図7に示されるXRPDパターンを有する、請求項32~34のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項36】

実質的に図9に示されるXRPDパターンを有する、請求項32~35のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項37】

示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにおいて約129-133で融解吸熱ピークを有する、請求項32~36のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項38】

実質的に図8に示されるDSCグラフであるDSCサーモグラムを有する、請求項32~37のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項39】

周囲温度及び約200の間で約3.4%(w/w)の熱重量分析(TGA)重量減少を示す、請求項32~38のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項40】

実質的に図8に示されるTGAグラフであるTGAを有する、請求項32~39のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項41】

前記溶媒和物は、イソプロピルアルコールである、請求項32~40のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項42】

実質的に精製された、請求項32~41のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項43】

化合物1及びイソプロピルアルコールを含む溶液からの溶媒和物形の沈殿を含む、(4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(化合物1)の溶媒和物形Cを調製する方法。

10

20

30

40

50

【請求項 44】

前記溶液は、20 で2週間にわたって攪拌される、請求項43に記載の方法。

【請求項 45】

濾過により結晶形Cをさらに分離することを含む、請求項43又は44に記載の方法。

【請求項 46】

請求項43～45のいずれか1項に記載の方法により調製される、化合物1の結晶形C。

【請求項 47】

示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにおいて、約89.4 及び約134.2 に吸熱ピークを有する、請求項32～36のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項 48】

実質的に図10に示されるDSCグラフであるDSCサーモグラムを有する、請求項32～36又は47のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項 49】

周囲温度及び約200 の間の熱重量分析(TGA)重量損失は、約3.2%(w/w)である、請求項32～36、47又は48のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項 50】

実質的に図10に示されるTGAグラフであるTGAを有する、請求項32～36、又は47～49のいずれか1項に記載の溶媒和物形C。

【請求項 51】

(4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(化合物1)の溶媒和物形Cを調製する方法であって、
(i)化合物1をイソプロピルアルコールに溶解して飽和溶液を形成する工程、
(ii)工程(i)の混合物を逆溶媒を含有する外側のバイアルに配置された新しいバイアルにろ過する工程、
(iii)工程(ii)の内側のバイアルの混合物を攪拌して固体を沈殿させる工程、及び
(iv)工程(iii)の固体をろ過し、その固体を室温で真空乾燥する工程、
を含む方法。

【請求項 52】

前記逆溶媒がペンタンである、請求項51に記載の方法。

【請求項 53】

請求項51又は52に記載の方法により調製される、化合物1の溶媒和物形C。

【請求項 54】

請求項1～10、16～27、31～42、46～51、又は53のいずれか1項に記載の結晶形又は溶媒和物形の有効量を含む、医薬組成物。

【請求項 55】

結晶形又は溶媒和物形を約5%(w/w)から約30%(w/w)含む、請求項54に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

結晶形又は溶媒和物形を約5%(w/w)、10%(w/w)、24%(w/w)、又は約25%(w/w)含む、請求項55に記載の医薬組成物。

【請求項 57】

前記組成物は、ナノ粉碎懸濁液又は噴霧乾燥ナノ懸濁液である、請求項54～56のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 58】

薬学的に許容される可塑剤、結合剤、増量剤、担体、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、及び/又は界面活性剤をさらに含む、請求項54～57のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 59】

ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、又はラクトース水和物のうち少なくとも1つをさらに含む、請求項58に記載の医薬組成物。

【請求項 60】

10

20

30

40

50

クロスカルメロース又はステアリン酸マグネシウムの少なくとも1つをさらに含む、請求項59に記載の医薬組成物。

【請求項61】

前記組成物は、カプセル形態である、請求項54～60のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項62】

前記カプセルは、硬質ヒドロキシプロピルセルロースカプセル、硬質ゼラチンカプセル、又は軟質ゼラチンカプセルから選択される、請求項54～61のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項63】

以下の表に記載の成分を含む、請求項54～62のいずれか1項に記載の医薬組成物。

成分	重量パーセント (w/w)
化合物1	5%-30%
結合剤	0-10%
界面活性剤	0-5%
担体及び増量剤	0-95%
崩壊剤	0-10%
滑沢剤	0-5%

ただし、結合剤、界面活性剤、担体、崩壊剤、及び滑沢剤の量がすべて0%ではない。

【請求項64】

前記結合剤は、ヒプロメロースであり、前記界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウムであり、前記担体及び結合剤は、ラクトース水和物であり、前記崩壊剤は、クロスカルメロースであり、前記滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである、請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項65】

必要とする対象におけるアルツハイマー病の治療、痙攣の予防、シナプス損失の回復、又はタウ蓄積の低減の方法であって、対象を、請求項1～10、16～27、31～42、46～51、又は53のいずれか1項に記載の結晶又は溶媒和物形の治療上有効な量で治療することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

連邦政府資金による研究開発の記載

この発明は、米国国立衛生研究所から授与されたU01 AG058608の助成金により政府の支援を受けて行われた。この発明には政府が一定の権利を有する。

【背景技術】

【0002】

グルタミン酸は、脳の主要な興奮性神経伝達物質であり、さまざまな精神医学的及び医学的状态に関与している。グルタミン酸は、イオンチャネル型及び代謝型受容体の作動を通じて中枢神経系の機能を調節する。3つの群からなる代謝型(mGlu)受容体は、Gタンパク質共役型シグナル伝達を通じて神経細胞の活動を調節する。特に、グループI受容体であるmGluR5受容体は、メンタルヘルス及びさまざまな中枢神経系(CNS)障害において重要な役割を果たしている。3-[[2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]エチニル]ピリジン(MTEP)、アカンプロサート、メマンチン、AFQ056、及びフェノバムなど、いくつかのmGluR5アンタゴニストが設計されている。mGluR5のアロステリック調節因子は、正のアロステリック調節因子(PAM)、負のアロステリック調節因子(NAM)、及びサイレントアロステリック調節因子(SAM)に分類することができる。

【0003】

メンタルヘルスを改善し、CNS障害を改善するために、mGluR5を調節する化合物及

10

20

30

40

50

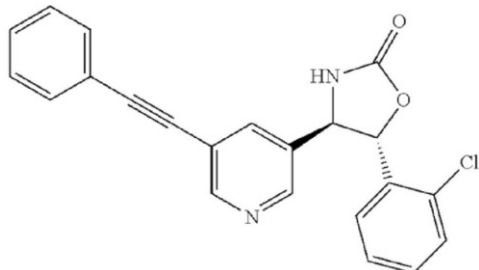
び組成物に対するニーズが依然として存在する。

【発明の概要】

【0004】

この開示の一態様において、下記式の(4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(化合物1)を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、化合物1、ラクトース水和物、クロスカルメロースナトリウム、及び/又はステアリン酸マグネシウムを含む。

【化1】



10

【0005】

この開示の別の態様において、治療上有効な量の化合物1、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することによるCNS障害の治療方法が提供される。いくつかの実施形態において、CNS障害はアルツハイマー病である。いくつかの実施形態において、治療上有効な量の化合物1、又はその薬学的に許容される塩は、それを必要とする対象における痙攣の予防、シナプス損失の回復、又はタウ蓄積の低減に使用される。

20

【0006】

本開示はさらに、化合物1の結晶形、例えば無水結晶形を提供する。本開示はさらに、化合物1の溶媒和物、例えばイソプロピル溶媒和物を提供する。

【0007】

一態様において、本発明は、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、9.02、11.65、及び11.86度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、の2角度のピークを含むXRPDパターンを有する、化合物1の無水(AH)結晶形(形態A)を特徴とする。いくつかの実施形態において、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、上記XRPDパターンは、12.15、14.99、28.99、及び44.03度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、の2角度のピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、上記XRPDパターンは、21.09、21.49、及び21.88度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、の3つの2角度のピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、上記XRPDパターンは、9.02、11.65、11.86、12.15、14.99、21.09、21.49、21.88、28.99、及び44.03度 2θ 、の2角度のピークを含む。いくつかの実施形態において、上記XRPDパターンは、実質的に図3に示される。

30

【0008】

いくつかの実施形態において、上記AH形は示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにおいて約134 ~ 138で融解吸熱ピークを有する。いくつかの実施形態において、AH形は、実質的に図4に示されるDSCグラフであるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、AH形は、周囲温度及び約250の間で、熱重量分析(TGA)重量損失が約0.02%(w/w)である。いくつかの実施形態において、AH形は、実質的に図4に示されるTGAグラフであるTGAを有する。いくつかの実施形態において、AH形は実質的に精製される。

40

【0009】

一態様において、本発明は、化合物1の無水(AH)結晶形(形態A)を調製する方法を特徴とし、この方法は、化合物1ならびに酢酸エチル(EtOAc)、ヘプタン、及びこれら

50

の混合物から成る群から選択される溶媒を含む溶液から無水結晶形を沈殿させることを含む。いくつかの実施形態において、溶媒はEtOAc及びヘプタンの混合物である。いくつかの実施形態において、EtOAc及びヘプタンの比率は、90:10、80:20、70:30、60:40、50:50、40:60、30:70、20:80、又は10:90である。いくつかの実施形態において、この方法はさらに、溶液を冷却することを含む。いくつかの実施形態において、この方法はさらに、ろ過によりAH結晶形を分離することを含む。

【0010】

一態様において、本発明は、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、2 θ 角度の少なくとも3つの以下のピーク、16.07、16.27、16.58、及び16.77度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、を含むXRPDパターンを有する、化合物1の溶媒和物形（形態B）を特徴とする。いくつかの実施形態において、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、上記XRPDパターンは、3つ又はそれより多くの以下の2 θ 角度のピーク、13.18、13.4、13.54、13.54、及び13.70度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、をさらに含む。いくつかの実施形態において、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、上記XRPDパターンは、37.31、及び39.92度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、の2 θ 角度のピークをさらに含む。いくつかの実施形態において、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、上記XRPDパターンは、13.18、13.4、13.54、13.54、13.70、16.07、16.27、16.58、16.77、37.31、及び39.92度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、の2 θ 角度のピークを含む。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Bは実質的に図5に示されるXRPDパターンを有する。

10

20

【0011】

いくつかの実施形態において、溶媒和物形Bは示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムにおいて約134 ~ 138 で融解吸熱ピークを有する。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Bは、実質的に図6に示されるDSCグラフであるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Bは、周囲及び約200 の間で約6.7%（w/w）の熱重量分析（TGA）重量損失を有する。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Bは、実質的に図6に示されるTGAグラフであるTGAを有する。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Bは、イソプロピルアルコール溶媒和物である。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Bは、実質的に精製される。

【0012】

一態様において、本発明は、化合物1の溶媒和物形Bを調製する方法を特徴とし、この方法は、乾燥ボックス内での不活性雰囲気下における化合物1及びイソプロピルアルコールの混合物の蒸発を含む。いくつかの実施形態において、蒸発は1~2週間の期間にわたって起こる。いくつかの実施形態において、この方法は、溶媒和物形Bを真空下で乾燥することをさらに含む。

30

【0013】

一態様において、本発明は、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、13.32及び13.82度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、の間の2つのピークのみを含むXRPDパターンを有する、化合物1の溶媒和物形（形態C）を特徴とする。いくつかの実施形態において、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、上記XRPDパターンは、32.22及び32.96度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、の2 θ 角度の間の3つのピークのみを含む、又は、3.4、8.33、10.94、16.32、及び16.66度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、の2 θ 角度のピークを含む。いくつかの実施形態において、Cu K α X線照射によるX線回折測定により測定した場合、上記XRPDパターンは、3.4、8.33、10.94、13.32、13.82、16.32、16.66、32.22、32.59、32.96度 2θ 、各 ± 0.2 度 2θ 、の2 θ 角度のピークを含む。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Cは、実質的に図7に示されるXRPDパターンを有する。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Cは、実質的に図9に示されるXRPDパターンを有する。

40

【0014】

いくつかの実施形態において、溶媒和物形Cは、示差走査熱量測定（DSC）サーモグラ

50

ムにおいて、約129~133 の融解吸熱ピークを有する。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Cは、実質的に図8に示されるDSCグラフであるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Cは、周囲及び約200 の間で約3.4% (w/w) の熱重量分析 (TGA) 重量減少を有する。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Cは、実質的に図8に示されるTGAグラフであるTGAを有する。いくつかの実施形態において、形態Cはイソプロピルアルコール溶媒和物である。いくつかの実施形態において、形態Cは実質的に精製される。

【0015】

一態様において、本発明は、長期スラリーを使用して化合物1の溶媒和物形Cを調製する方法を特徴とする。いくつかの実施形態において、この方法は、化合物1及びイソプロピルアルコールを含む溶液から溶媒和物形を沈殿させることをさらに含む。いくつかの実施形態において、この方法は、20 で2週間にわたって溶液を攪拌することをさらに含む。いくつかの実施形態において、この方法は、ろ過により溶媒和物形Cを分離することをさらに含む。

10

【0016】

いくつかの実施形態において、溶媒和物形Cは、示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムにおいて、約89.4 及び約134.2 に吸熱ピークを有する。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Cは、実質的に図10に示されるDSCグラフであるDSCサーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Cは、周囲温度及び約200 の間で、熱重量分析 (TGA) 重量減少が約3.2% (w/w) である。いくつかの実施形態において、溶媒和物形Cは、実質的に図10に示されるTGAグラフであるTGAを有する。

20

【0017】

一態様において、本発明は、蒸気拡散を使用して化合物1の溶媒和物形Cを調製する方法を特徴とする。いくつかの実施形態において、この方法はさらに、
(i) 化合物1をイソプロピルアルコールに溶解して飽和溶液を形成する工程、
(ii) 工程(i)の混合物を、逆溶媒を含有する外側のバイアル内に配置されたバイアルに濾過する工程、
(iii) 工程(ii)の内側のバイアルの混合物を攪拌して固体を沈殿させる工程、及び
(iv) 工程(iii)の固体を濾過し、その固体を室温で真空乾燥させる工程
を含む。

30

【0018】

いくつかの実施形態において、逆溶媒はペンタンである。

【0019】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、治療上有効な量の本発明の結晶形又は溶媒和物形を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5% (w/w) から約30% (w/w) までの間の、本発明の結晶形又は溶媒和物形を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約5% (w/w)、10% (w/w)、24% (w/w) 又は約25% (w/w) の、本発明の結晶形又は溶媒和物形を含む。いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、ナノ懸濁液又は噴霧乾燥ナノ懸濁液である。いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、さらに、薬学的に許容される可塑剤、結合剤、増量剤、担体、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、及び/又は界面活性剤を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、及びラクトース一水和物のうち少なくとも1つをさらに含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、クロスカルメロース及びステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも1つをさらに含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物はカプセル形態である。いくつかの実施形態において、カプセルは、硬質ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル、硬質ゼラチンカプセル、又は軟質ゼラチンカプセルから選択される。いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、以下の表に示される成分を含む。

40

50

成分	重量パーセント (w/w)
化合物 1	5%-30%
結合剤	0-10%
界面活性剤	0-5%
担体及び増量剤	0-95%
崩壊剤	0-10%
滑沢剤	0-5%

10

結合剤、界面活性剤、担体、崩壊剤、及び滑沢剤の量がすべて0%ではないことを条件とする。いくつかの実施形態において、結合剤はヒプロメロースであり、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムであり、担体及び結合剤はラクトース水和物であり、崩壊剤はクロスカルメロースであり、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。

【0020】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、PSDによって測定した場合に、400 μm のx90、例えば約300のx90、約135のx50、及び/又は70のx10を有する、化合物1（例えば、形態A、形態B、又は形態C）のナノ懸濁液を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、担体（例えば、ラクトース）を含み、その担体上に化合物1（例えば、形態A、形態B、又は形態C）のナノ懸濁液が、例えば増量剤（例えば、ラクトース）と組み合わせて噴霧された顆粒を含む。

20

【0021】

一態様において、本発明は、それを必要とする対象のアルツハイマー病の治療、痙攣の予防、シナプス損失の回復、又はタウ蓄積の低減のための方法を特徴とし、治療上有効な量の化合物1の形態A、形態B、又は形態Dで対象を治療することを含む。いくつかの実施形態において、約10 mg、40 mg、70 mg、100 mg、150 mg、又は200 mgの化合物1が投与される。いくつかの実施形態において、化合物1は経口投与される。

【図面の簡単な説明】

【0022】

前述及びその他の目的、特徴、及び利点は、本開示の特定の実施形態に関する以下の説明から明らかにされ、異なる図面において同じ参照文字が同じ部分を指す添付の図面に示されている。図面は必ずしも正確な縮尺ではなく、その代わりに本開示の様々な実施形態の原理を示すことに重点が置かれている。

30

【0023】

【図1】図1は、 $[^{18}\text{F}]\text{FPEB}$ の化合物1置換の用量反応を示す。

【図2】図2は、化合物1の処置がPAM誘発性痙攣を予防することを示す。

【図3】図3は、化合物1のAH形AのXRPDデータを示す。

【図4】図4は、化合物1のAH形AのTGA/DSCデータを示す。TGAは、250 を超えると分解イベントが起こることが示した。DSCトレースは、結晶性物質の融解による135.1 で開始し、136.5 でピーク頂点に達する単一の吸熱イベントを示した。

40

【図5】図5は化合物1の形態BのXRPDデータを示す。

【図6】図6は化合物1の形態BのTGA/DSCデータである。TGAは約200 まで発生した脱溶媒イベントを示した。DSCトレースは、脱溶媒によって約83.4 で第1開始し、90.3 でピーク頂点に達し、及び結晶性物質の融解によって133.8 で第2開始し、及び136.0 でピーク頂点に達する吸熱イベントを示した。

【図7】図7は、イソプロピルアルコールを使用して長期スラリーから調製した化合物1の形態CのXRPDデータを示す。

【図8】図8は、イソプロピルアルコールを使用して長期スラリーから調製した化合物1の形態CのTGA/DSCデータを示す。TGAは、約200 まで発生した脱溶媒イベントを

50

示した。DSCトレースは、86.1 で開始し、89.1 でピーク頂点に達する脱溶媒和による第1の吸熱イベント、及び129.1 で開始し、131.7 でピーク頂点に達する結晶性物質の融解による第2の吸熱イベントを示した。

【図9】図9は、イソプロピルアルコールを使用して蒸気拡散により調製した化合物1の形態CのXRPDデータを示す。

【図10】図10は、イソプロピルアルコールを使用して蒸気拡散により調製した化合物1の形態CのTGA/DSCデータを示す。TGAは、約200 で発生した脱溶媒イベントを示した。DSCトレースは、78.7.1 で開始し、89.4 でピーク頂点に達する第1の吸熱イベント、及び132.7 で開始し、134.2 でピーク頂点に達する第2の吸熱イベントを示した。

10

【発明を実施するための形態】

【0024】

本開示では、mGluR5受容体を調節するための化合物及び組成物、ならびにそれらの化合物及び組成物を使用する方法を提供する。mGluR5受容体は、シナプス後部への局在が優勢であるが、シナプス前部への発現も存在し、CNS全体に広く発現している。それは、ホスホリパーゼCを活性化し、細胞内カルシウムレベルを上昇させ、下流のシグナル伝達分子を活性化するG_q共役型受容体である。多くの研究により、この受容体のN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体の活性及びシナプス可塑性を調節する役割が示されており、この受容体がグルタミン酸シグナル伝達において重要な役割を果たしていることが示唆されている。

20

【0025】

本開示の化合物はmGluR5に結合し、mGluR5のアロステリック調節因子である。いくつかの実施形態において、化合物はmGluR5サイレントアロステリック調節因子である。したがって、本明細書に記載される化合物及び組成物は、mGluR5を調節し、mGluR5に関連する疾患、障害及び/又は状態、例えば、限定はされないが、CNS障害を有する個々の対象を治療するために投与することができる。

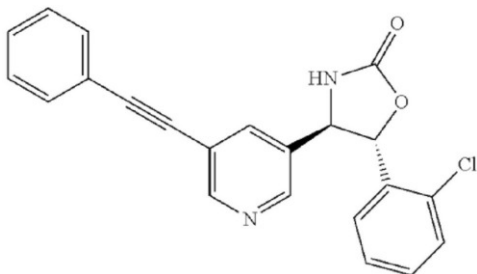
【0026】

1. 本開示の化合物

本開示の化合物は、下記式の(4R,5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-(5-(フェニルエチニル)ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(化合物1)又は、その薬学的に許容される塩であり、米国特許第8,691,821号に記載され、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【化2】



40

【0027】

本開示の化合物は、当業者に周知の任意の簡便な方法、例えば米国特許第8,691,821号に開示された方法を使用して調製してもよい。

【0028】

化合物1の固体形態

固体は非晶質又は結晶質のどちらかの形態で存在する。多形とは、化学物質のさまざまな結晶形を指す。これらの固体形態及び結晶形は、XRPDスペクトル、IRスペクトル、融点などの構造及び物理的特性において異なる特徴を持つ。特定の固体形態又は多形体は、他の形態よりも優れており、原薬の製造及び使用により適している可能性があってもよ

50

い。

【 0 0 2 9 】

無水 (AH) 形 (形態 A)、2つの溶媒和物形 (溶媒和物 S1 及び S2、互換的にそれぞれ形態 B 及び形態 C と呼ばれる)、及び化合物 1 の複数の非晶質形が発見されている。非晶質形は、さまざまな溶媒系で蒸発後にゲルとなった。無水形 A は、例えば DSC 及び TGA 分析によって決定されるように、最も安定した形態である。

【 0 0 3 0 】

AH 形 A は、Cu K X 線照射による単結晶 X 線粉末回折 (XRPD) により特定できる。形態 A の主なピークが同定され、それらの相対強度は表 1 に示されている。当業者であれば理解できるように、表 1 内のピークの相対強度は、分析される物質の純度、X 線光線における結晶の配向効果、サンプルの結晶化の程度など、さまざまな要因によって変化してもよい。サンプルの高さのばらつきによってピーク位置がずれることもあってもよいが、ピーク位置は表 1 で定義されたとおりに実質的に維持される。当業者であれば、異なる波長を使用した測定はブラッグの式 ($n \lambda = 2d \sin \theta$) に従って異なるシフトをもたらすことも理解するであろう。このような、代替の波長を使用して生成された追加の XRPD パターンは、結晶性物質の XRPD パターンの代替表現である。

10

【 0 0 3 1 】

表 1 . 形態 A の XRPD ピークリスト

20

30

40

50

【表 1】

スキャン 1				スキャン 2				平均位置 [°2θ]	平均 d-間隔 [Å]
位置 [°2θ]	高さ [cts]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]	位置 [°2θ]	高さ [cts]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]		
6.74	2780.79	13.11	37.19	6.77	965.33	13.05	36.02	6.75	13.08
6.87	1591.51	12.86	21.28	6.89	427.17	12.82	15.94	6.88	12.84
9.01	2852.25	9.81	38.15	9.03	903.15	9.79	33.70	9.02	9.80
11.65	2579.35	7.59	34.50	11.66	1026.93	7.58	38.32	11.65	7.59
11.85	2702.90	7.46	36.15	11.87	863.80	7.45	32.24	11.86	7.46
12.14	1407.87	7.29	18.83	12.16	550.33	7.27	20.54	12.15	7.28
13.53	3336.83	6.54	44.63	13.56	1311.85	6.53	48.96	13.55	6.53
14.98	80.72	5.91	1.08	15.00	30.92	5.90	1.15	14.99	5.90
15.58	405.33	5.68	5.42	15.61	150.97	5.67	5.63	15.59	5.68
17.84	5285.83	4.97	70.69	17.25	40.08	5.14	1.50	17.55	5.05
18.07	563.88	4.91	7.54	17.86	2378.92	4.96	88.78	17.97	4.93
18.82	1346.22	4.71	18.00	18.08	215.72	4.90	8.05	18.45	4.81
19.01	1481.62	4.66	19.81	18.84	557.62	4.71	20.81	18.93	4.69
19.90	6593.53	4.46	88.18	19.02	587.76	4.66	21.93	19.46	4.56
20.77	7477.32	4.27	100.00	19.92	2679.63	4.45	100.00	20.34	4.36
21.40	874.05	4.15	11.69	20.78	2567.51	4.27	95.82	21.09	4.21
21.56	413.19	4.12	5.53	21.41	337.05	4.15	12.58	21.49	4.13
22.20	2651.80	4.00	35.46	21.56	184.99	4.12	6.90	21.88	4.06
22.37	606.52	3.97	8.11	22.20	1161.04	4.00	43.33	22.29	3.99
23.15	5660.54	3.84	75.70	22.35	416.94	3.97	15.56	22.75	3.91
24.03	2770.47	3.70	37.05	23.16	2206.67	3.84	82.35	23.59	3.77
24.43	1652.16	3.64	22.10	24.05	1055.99	3.70	39.41	24.24	3.67
24.63	120.01	3.61	1.60	24.44	653.73	3.64	24.40	24.54	3.63
25.54	356.43	3.48	4.77	24.63	334.35	3.61	12.48	25.08	3.55
25.72	213.92	3.46	2.86	25.53	191.14	3.49	7.13	25.63	3.47
26.14	2867.60	3.41	38.35	26.14	902.51	3.41	33.68	26.14	3.41
26.64	675.40	3.34	9.03	26.23	623.52	3.39	23.27	26.44	3.37
26.96	656.82	3.31	8.78	26.67	294.78	3.34	11.00	26.81	3.32
27.27	544.99	3.27	7.29	26.98	265.85	3.30	9.92	27.12	3.29
27.76	452.52	3.21	6.05	27.29	252.78	3.27	9.43	27.53	3.24
28.16	1939.19	3.17	25.93	27.78	210.61	3.21	7.86	27.97	3.19
28.66	638.67	3.11	8.54	28.17	819.35	3.17	30.58	28.41	3.14
29.28	608.80	3.05	8.14	28.69	252.58	3.11	9.43	28.99	3.08
29.60	151.87	3.02	2.03	29.30	253.45	3.05	9.46	29.45	3.03
30.06	327.79	2.97	4.38	29.60	68.53	3.02	2.56	29.83	2.99
30.47	1132.52	2.93	15.15	30.09	103.24	2.97	3.85	30.28	2.95
30.76	419.02	2.90	5.60	30.48	457.90	2.93	17.09	30.62	2.92
30.94	965.50	2.89	12.91	30.80	185.44	2.90	6.92	30.87	2.89
31.36	307.89	2.85	4.12	30.95	444.54	2.89	16.59	31.15	2.87
31.93	246.24	2.80	3.29	31.38	150.99	2.85	5.63	31.65	2.82
32.58	84.71	2.75	1.13	31.93	118.39	2.80	4.42	32.25	2.77
33.04	260.30	2.71	3.48	32.61	56.84	2.74	2.12	32.82	2.73
33.24	463.75	2.69	6.20	33.02	114.28	2.71	4.26	33.13	2.70
33.31	262.78	2.69	3.51	33.28	259.31	2.69	9.68	33.29	2.69
34.24	233.43	2.62	3.12	34.22	96.21	2.62	3.59	34.23	2.62
34.91	261.55	2.57	3.50	34.94	124.15	2.57	4.63	34.93	2.57
35.76	468.82	2.51	6.27	35.77	220.59	2.51	8.23	35.76	2.51
36.66	405.30	2.45	5.42	36.65	191.58	2.45	7.15	36.66	2.45
37.85	88.21	2.37	1.18	37.86	36.47	2.37	1.36	37.86	2.37
38.65	211.71	2.33	2.83	38.62	89.21	2.33	3.33	38.64	2.33
39.01	146.75	2.31	1.96	39.03	52.43	2.31	1.96	39.02	2.31
40.40	293.92	2.23	3.93	40.45	108.07	2.23	4.03	40.43	2.23
40.98	253.43	2.20	3.39	40.99	94.52	2.20	3.53	40.99	2.20
41.67	190.55	2.17	2.55	41.69	89.05	2.16	3.32	41.68	2.17
42.31	225.89	2.13	3.02	42.33	83.60	2.13	3.12	42.32	2.13
44.01	136.98	2.06	1.83	44.06	100.21	2.05	3.74	44.03	2.05

10

20

30

40

【0032】

形態Aは、表1のピークのいずれかによって特徴づけられてもよい。例えば、形態Aは、とりわけ以下のピークのいずれかによって特徴づけられてもよい。6.75、6.88、9.02、11.65、11.86、12.15、13.55、14.99、15.59、17.55、17.97、18.45、18.93、19.46、20.34、21.09、21.49、21.88、22.29、22.75、23.59、24.24、24.54、25.08、25.63、26.14、26.44、26.81、27.12、27.53、27.97、28.41、28.99、29.45、29.83、30.28、30.62、30.87、31.15、31.65、32.25

50

、32.82、33.13、33.29、34.23、34.93、35.76、36.66、37.86、38.64、39.02、40.43、40.99、41.68、42.32、又は44.03度²、各±0.2度²。形態Aは、とりわけ以下のd間隔のいずれかによって特徴づけられてもよい。13.08、12.84、9.80、7.59、7.46、7.28、6.53、5.90、5.68、5.05、4.93、4.81、4.69、4.56、4.36、4.21、4.13、4.06、3.99、3.91、3.77、3.67、3.63、3.55、3.47、3.41、3.37、3.32、3.29、3.24、3.19、3.14、3.08、3.03、2.99、2.95、2.92、2.89、2.87、2.82、2.77、2.73、2.70、2.69、2.62、2.57、2.51、2.45、2.37、2.33、2.31、2.23、2.20、2.17、2.13、2.05、各±0.2。形態Aは、実質的に図3に示されるXRPDパターンによっても特徴づけられてもよい。

【0033】

いくつかの実施形態において、化合物1の無水結晶形は形態Aであり、6.75、6.88、9.02、11.65、11.86、12.15、13.55、14.99、15.59、17.55、17.97、18.45、18.93、19.46、20.34、21.09、21.49、21.88、22.29、22.75、23.59、24.24、24.54、25.08、25.63、26.14、26.44、26.81、27.12、27.53、27.97、28.41、28.99、29.45、29.83、30.28、30.62、30.87、31.15、31.65、32.25、32.82、33.13、33.29、34.23、34.93、35.76、36.66、37.86、38.64、39.02、40.43、40.99、41.68、42.32、又は44.03度²、各±0.2度²のいずれかの1つ又は複数のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

10

【0034】

いくつかの実施形態において、化合物1の無水結晶形は形態Aであり、6.75、6.88、9.02、11.65、11.86、12.15、13.55、14.99、15.59、17.55、17.97、18.45、18.93、19.46、20.34、21.09、21.49、21.88、22.29、22.75、23.59、24.24、24.54、25.08、25.63、26.14、26.44、26.81、27.12、27.53、27.97、28.41、28.99、29.45、29.83、30.28、30.62、30.87、31.15、31.65、32.25、32.82、33.13、33.29、34.23、34.93、35.76、36.66、37.86、38.64、39.02、40.43、40.99、41.68、42.32、及び44.03度²、各±0.2度²のすべてのピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

20

【0035】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより分析した形態Aは、図4に示すように、約134 ~ 138 で融解吸熱ピークを示す。

30

【0036】

いくつかの実施形態において、熱重量分析(TGA)により分析された形態Aは、図4に示すように、周囲温度から約250 まで、約0.02% (w/w)の重量減少を伴う脱水を示す。

【0037】

いくつかの実施形態において、化合物1ならびに酢酸エチル(EtOAc)、ヘプタン、及びこれらの混合物の群から選択される溶媒を含む溶液から無水結晶形を沈殿させることを含む、化合物1の無水(AH)結晶形を調製する方法が提供される。いくつかの実施形態において、溶媒はEtOAc及びヘプタンの混合物であってもよい。EtOAc及びヘプタンの比率は、90:10、80:20、70:30、60:40、50:50、40:60、30:70、20:80、又は10:90である。この方法は、溶液を冷却すること、及び/又はろ過によりAH結晶形を分離することをさらに含んでもよい。

40

【0038】

形態Bは、Cu K α X線照射による単結晶X線粉末回折(XRPD)により特定できる。形態Bの主なピークが同定され、それらの相対強度は表2に示されている。当業者であれば理解できるように、表2内のピークの相対強度は、分析される物質の純度、X線光線における結晶の配向効果、サンプルの結晶化の程度など、さまざまな要因によって変化してもよい。サンプルの高さのばらつきによってピーク位置がずれることもあってもよいが、ピーク位置は表2で定義されたとおりに実質的に維持される。当業者であれば、異なる波長を使用した測定はブラッグの式($n\lambda = 2d \sin \theta$)に従って異なるシフトをもたらすこ

50

とも理解するであろう。このような、代替の波長を使用して生成された追加のXRPDパターンは、結晶性物質のXRPDパターンの代替表現である。

【 0 0 3 9 】

表 2 . 形態 B の XRPD ピークリスト

【 表 2 】

位置[°2θ]	高さ[cts]	d-間隔[Å]	相対強度[%]
3.36	61.60	26.31	1.75
6.75	1416.59	13.09	40.26
6.85	509.62	12.90	14.48
8.19	369.60	10.79	10.5
10.14	11.35	8.72	0.32
10.84	253.71	8.15	7.21
13.18	122.51	6.71	3.48
13.40	117.88	6.60	3.35
13.54	282.19	6.54	8.02
13.70	1567.79	6.46	44.56
15.65	50.32	5.66	1.43
16.07	429.49	5.51	12.21
16.27	3518.31	5.45	100
16.58	1033.66	5.34	29.38
16.77	122.09	5.28	3.47
17.15	87.86	5.17	2.5
17.74	126.15	4.99	3.59
18.63	659.62	4.76	18.75
18.73	310.84	4.73	8.83
19.16	573.48	4.63	16.3
19.44	1293.36	4.56	36.76
19.63	857.16	4.52	24.36
19.95	432.1	4.45	12.28
20.21	349.07	4.39	9.92
20.36	354.79	4.36	10.08
20.60	175.19	4.31	4.98
21.56	1694.51	4.12	48.16
21.78	1489.37	4.08	42.33
22.42	648.49	3.96	18.43
22.88	924.23	3.88	26.27
23.06	506.07	3.85	14.38
23.22	1210.94	3.83	34.42
23.43	249.07	3.79	7.08
23.75	627.13	3.74	17.82
23.99	2134.33	3.71	60.66
24.53	910.49	3.63	25.88
24.88	426.02	3.58	12.11
25.23	249.95	3.53	7.1
25.43	559.47	3.50	15.9
26.03	482.33	3.42	13.71
26.63	511.02	3.34	14.52
26.89	560.15	3.31	15.92
27.27	38.44	3.27	1.09
27.70	28.66	3.22	0.81
28.22	681.80	3.16	19.38
29.44	97.09	3.03	2.76
29.95	56.56	2.98	1.61
30.24	37.57	2.95	1.07
30.51	82.92	2.93	2.36
30.71	66.32	2.91	1.89
31.14	283.87	2.87	8.07
31.72	164.07	2.82	4.66

10

20

30

40

50

位置[°2θ]	高さ[cts]	d-間隔[Å]	相対強度[%]
32.01	98.64	2.79	2.8
32.27	242.08	2.77	6.88
32.47	448.45	2.75	12.75
32.85	170.23	2.72	4.84
33.48	65.35	2.67	1.86
33.62	129.03	2.66	3.67
34.15	204.29	2.62	5.81
34.63	278.19	2.59	7.91
35.23	48.56	2.55	1.38
35.91	65.65	2.50	1.87
36.16	89.48	2.48	2.54
36.71	81.75	2.45	2.32
37.31	75.67	2.41	2.15
37.79	61.02	2.38	1.73
38.20	119.43	2.35	3.39
38.83	38.49	2.32	1.09
39.92	44.75	2.26	1.27
40.26	95	2.24	2.7
40.58	74.17	2.22	2.11
41.37	31.17	2.18	0.89
42.56	74.2	2.12	2.11
43.38	50.74	2.08	1.44
44.67	26.4	2.03	0.75

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

形態Bは、表2のピークのいずれかによって特徴づけられてもよい。例えば、形態Bは、とりわけ以下のピークのいずれかによって特徴づけられてもよい。3.36、6.75、6.85、8.19、10.14、10.84、13.18、13.4、13.54、13.7、15.65、16.07、16.27、16.58、16.77、17.15、17.74、18.63、18.73、19.16、19.44、19.63、19.95、20.21、20.36、20.6、21.56、21.78、22.42、22.88、23.06、23.22、23.43、23.75、23.99、24.53、24.88、25.23、25.43、26.03、26.63、26.89、27.27、27.7、28.22、29.44、29.95、30.24、30.51、30.71、31.14、31.72、32.01、32.27、32.47、32.85、33.48、33.62、34.15、34.63、35.23、35.91、36.16、36.71、37.31、37.79、38.2、38.83、39.92、40.26、40.58、41.37、42.56、43.38、又は44.67度²、各±0.2度²。形態Bは、とりわけ以下のd間隔のいずれかによって特徴づけられてもよい。26.31、13.09、12.9、10.79、8.72、8.15、6.71、6.6、6.54、6.46、5.66、5.51、5.45、5.34、5.28、5.17、4.99、4.76、4.73、4.63、4.56、4.52、4.45、4.39、4.36、4.31、4.12、4.08、3.96、3.88、3.85、3.83、3.79、3.74、3.71、3.63、3.58、3.53、3.5、3.42、3.34、3.31、3.27、3.22、3.16、3.03、2.98、2.95、2.93、2.91、2.87、2.82、2.79、2.77、2.75、2.72、2.67、2.66、2.62、2.59、2.55、2.5、2.48、2.45、2.41、2.38、2.35、2.32、2.26、2.24、2.22、2.18、2.12、2.08、又は2.03、各±0.2。形態Bは、実質的に図5に示されるXRPDパターンによっても特徴づけられてもよい。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態において、化合物1の溶媒和物形は形態Bであり、3.36、6.75、6.85、8.19、10.14、10.84、13.18、13.4、13.54、13.7、15.65、16.07、16.27、16.58、16.77、17.15、17.74、18.63、18.73、19.16、19.44、19.63、19.95、20.21、20.36、20.6、21.56、21.78、22.42、22.88、23.06、23.22

、23.43、23.75、23.99、24.53、24.88、25.23、25.43、26.03、26.63、26.89、27.27、27.7、28.22、29.44、29.95、30.24、30.51、30.71、31.14、31.72、32.01、32.27、32.47、32.85、33.48、33.62、34.15、34.63、35.23、35.91、36.16、36.71、37.31、37.79、38.2、38.83、39.92、40.26、40.58、41.37、42.56、43.38、又は44.67度²、各±0.2度²のいずれかの1つ又は複数のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0042】

いくつかの実施形態において、化合物1の溶媒和物形は形態Bであり、3.36、6.75、6.85、8.19、10.14、10.84、13.18、13.4、13.54、13.7、15.65、16.07、16.27、16.58、16.77、17.15、17.74、18.63、18.73、19.16、19.44、19.63、19.95、20.21、20.36、20.6、21.56、21.78、22.42、22.88、23.06、23.22、23.43、23.75、23.99、24.53、24.88、25.23、25.43、26.03、26.63、26.89、27.27、27.7、28.22、29.44、29.95、30.24、30.51、30.71、31.14、31.72、32.01、32.27、32.47、32.85、33.48、33.62、34.15、34.63、35.23、35.91、36.16、36.71、37.31、37.79、38.2、38.83、39.92、40.26、40.58、41.37、42.56、43.38、及び44.67度²、各±0.2度²のすべてのピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

10

【0043】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより分析した形態Bは、図6に示すように、約134～138で融解吸熱ピークを示す。

20

【0044】

いくつかの実施形態において、熱重量分析(TGA)により分析された形態Bは、図6に示すように、周囲温度から約200まで、約6.7%(w/w)の重量減少を伴う脱溶媒を示す。

【0045】

いくつかの実施において、乾燥ボックス内での不活性雰囲気下、例えば窒素ガス下での、化合物1及びイソプロピルアルコールの混合物の蒸発を含む、化合物1の形態Bを調製する方法が提供される。いくつかの実施形態において、蒸発は1～2週間の期間にわたって発生してもよい。いくつかの実施形態において、この方法は、真空下での結晶形Bの乾燥をさらに含んでもよい。

30

【0046】

イソプロピルアルコールを使用した長期スラリーから調製した形態Cは、Cu K α X線照射による単結晶XRPDにより特定できる。形態Cの主なピークが同定され、それらの相対強度は表3に示されている。当業者であれば理解できるように、表3内のピークの相対強度は、分析される物質の純度、X線光線における結晶の配向効果、サンプルの結晶化の程度など、さまざまな要因によって変化してもよい。サンプルの高さのばらつきによってピーク位置がずれることもあってもよいが、ピーク位置は表3で定義されたとおりに実質的に維持される。当業者であれば、異なる波長を使用した測定はブラッグの式($n\lambda = 2d \sin \theta$)に従って異なるシフトをもたらすことも理解するであろう。このような、代替の波長を使用して生成された追加のXRPDパターンは、結晶性物質のXRPDパターンの代替表現である。

40

【0047】

表3. イソプロピルアルコールを使用した長期スラリーから調製した形態CのXRPDピークリスト

【表 3】

位置[°2 θ]	高さ[cts]	d-間隔[Å]	相対強度[%]
3.40	114.39	25.93	5.51
6.83	2075.69	12.92	100.00
8.33	330.50	10.61	15.92
10.94	95.09	8.08	4.58
13.32	143.33	6.64	6.90
13.82	597.53	6.40	28.79
16.32	1503.18	5.43	72.42
16.66	591.16	5.32	28.48
16.95	121.30	5.23	5.84
17.24	69.38	5.14	3.34
18.76	448.85	4.73	21.62
19.27	208.51	4.60	10.05
19.60	660.49	4.53	31.82
20.13	453.96	4.41	21.87
20.31	282.83	4.37	13.63
20.81	195.56	4.26	9.42
21.86	764.5	4.06	36.83
22.72	172.54	3.91	8.31
23.15	728.32	3.84	35.09
23.38	78.88	3.80	3.80
23.57	327.26	3.77	15.77
23.86	405.15	3.73	19.52
24.30	328.60	3.66	15.83
24.89	330.49	3.57	15.92
25.61	299.01	3.48	14.41
26.24	128.37	3.39	6.18
26.92	139.98	3.31	6.74
27.28	132.49	3.27	6.38
28.53	172.30	3.13	8.30
29.51	107.49	3.02	5.18
30.63	56.99	2.92	2.75
31.64	50.31	2.83	2.42
32.22	41.39	2.78	1.99
32.59	207.50	2.75	10.00
32.96	105.52	2.72	5.08
33.72	107.37	2.66	5.17
34.34	74.88	2.61	3.61
34.80	162.69	2.58	7.84
35.36	34.06	2.54	1.64
36.25	52.56	2.48	2.53
36.91	66.84	2.43	3.22
38.24	37.92	2.35	1.83
42.75	37.28	2.11	1.80
43.52	17.75	2.08	0.85
44.99	11.58	2.01	0.56

10

20

30

40

【0048】

イソプロピルアルコールを使用した長期スラリーから調製した形態Cは、表3のピークのいずれかによって特徴付けられてもよい。例えば、形態Cは、とりわけ以下のピークのいずれかによって特徴付けられてもよい。3.40、6.83、8.33、10.94、13.32、13.82、16.32、16.66、16.95、17.24、18.76、19.27、19.6、20.13、20.31、20.81、21.86、22.72、23.15、23.38、23.57、23.86、24.30、24.89、25.61、26.24、26.92、27.28、28.53、29.51、30.63、31.64、32.22、32.59、32.96、33.72、34.34、34.8、35.36、36.25、36.91、38.24、42.75、43.52、又は44.99度²、各±0.2度²。イソプロピルアルコールの長期スラリーから調製し

50

た形態Cは、とりわけ、以下のd間隔のいずれかによって特徴付けられてもよい。25.93、12.92、10.61、8.08、6.64、6.4、5.43、5.32、5.23、5.14、4.73、4.6、4.53、4.41、4.37、4.26、4.06、3.91、3.84、3.8、3.77、3.73、3.66、3.57、3.48、3.39、3.31、3.27、3.13、3.02、2.92、2.83、2.78、2.75、2.72、2.66、2.61、2.58、2.54、2.48、2.43、2.35、2.11、2.08、又は2.01、各±0.2。イソプロピルアルコールを使用した長期スラリーから調製した形態Cも、実質的に図7に示されるXRPDパターンによって特徴づけられてもよい。

【0049】

いくつかの実施形態において、化合物1の溶媒和物形は、イソプロピルアルコールを使用した長期スラリーから調製した形態Cであり、3.40、6.83、8.33、10.94、13.32、13.82、16.32、16.66、16.95、17.24、18.76、19.27、19.6、20.13、20.31、20.81、21.86、22.72、23.15、23.38、23.57、23.86、24.30、24.89、25.61、26.24、26.92、27.28、28.53、29.51、30.63、31.64、32.22、32.59、32.96、33.72、34.34、34.8、35.36、36.25、36.91、38.24、42.75、43.52、又は44.99度²、各±0.2度²の1つ又は複数のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

10

【0050】

いくつかの実施形態において、化合物1の溶媒和物形は、イソプロピルアルコールを使用した長期スラリーから調製した形態Cであり、3.40、6.83、8.33、10.94、13.32、13.82、16.32、16.66、16.95、17.24、18.76、19.27、19.6、20.13、20.31、20.81、21.86、22.72、23.15、23.38、23.57、23.86、24.30、24.89、25.61、26.24、26.92、27.28、28.53、29.51、30.63、31.64、32.22、32.59、32.96、33.72、34.34、34.8、35.36、36.25、36.91、38.24、42.75、43.52、及び44.99度²、各±0.2度²のすべてのピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

20

【0051】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより分析した、イソプロピルアルコールを使用した長期スラリーから調製した形態Cは、図8に示すように、約129~133で融解吸熱ピークを示す。

【0052】

いくつかの実施形態において、熱重量分析(TGA)で分析した、イソプロピルアルコールを使用した長期スラリーから調製した形態Cは、図8に示すように、周囲温度から約200まで約3.4%(w/w)の重量減少を伴う脱水を示す。

30

【0053】

いくつかの実施において、化合物1及びイソプロピルアルコールを含む溶液から溶媒和物形を沈殿させることを含む、化合物1の形態Cを調製するためのプロセスが提供される。いくつかの実施形態において、溶液は10~30、例えば20で2週間にわたって攪拌してもよい。プロセスは、ろ過により溶媒和物を分離することをさらに含んでもよい。

【0054】

イソプロピルアルコールを使用した蒸気拡散により調製した形態Cは、Cu K α X線照射による単結晶XRPDにより特定できる。形態Cの主なピークが同定され、それらの相対強度は表4に示されている。当業者であれば理解できるように、表4内のピークの相対強度は、分析される物質の純度、X線光線における結晶の配向効果、サンプルの結晶化の程度など、さまざまな要因によって変化してもよい。サンプルの高さのばらつきによってピーク位置がずれることもあってもよいが、ピーク位置は表4で定義されたとおりに実質的に維持される。当業者であれば、異なる波長を使用した測定はブラッグの式($n\lambda = 2d \sin \theta$)に従って異なるシフトをもたらすことも理解するであろう。このような、代替の波長を使用して生成された追加のXRPDパターンは、結晶性物質のXRPDパターンの代替表現である。

40

【0055】

50

表4．イソプロピルアルコールを使用した蒸気拡散により調製した形態CのXRPDピークリスト

【表4】

位置[°2θ]	高さ[cts]	d-間隔[Å]	相対強度[%]
3.38	28.72	26.12	2.76
6.85	1041.25	12.90	100.00
8.35	136.82	10.58	13.14
10.95	26.05	8.07	2.50
13.31	71.42	6.65	6.86
13.84	224.21	6.39	21.53
16.31	638.67	5.43	61.34
16.65	260.45	5.32	25.01
16.99	66.38	5.21	6.38
17.23	45.42	5.14	4.36
18.76	176.23	4.73	16.93
19.33	105.99	4.59	10.18
19.60	227.91	4.53	21.89
20.13	258.97	4.41	24.87
20.30	135.22	4.37	12.99
20.80	75.82	4.27	7.28
21.05	30.05	4.22	2.89
21.86	307.79	4.06	29.56
22.68	86.26	3.92	8.28
23.13	237.36	3.84	22.80
23.60	131.05	3.77	12.59
23.88	158.79	3.72	15.25
24.30	158.25	3.66	15.20
24.90	134.33	3.57	12.90
25.64	150.40	3.47	14.44
26.24	59.59	3.39	5.72
26.88	54.13	3.31	5.20
27.26	59.17	3.27	5.68
28.00	31.11	3.18	2.99
28.53	79.40	3.13	7.63
29.53	68.23	3.02	6.55
30.66	29.9	2.91	2.87
31.64	23.45	2.83	2.25
32.59	64.00	2.75	6.15
32.95	33.61	2.72	3.23
33.74	37.32	2.65	3.58
34.78	59.85	2.58	5.75
36.21	28.95	2.48	2.78
36.94	54.09	2.43	5.19
38.24	14.02	2.35	1.35
40.17	13.28	2.24	1.28
40.80	12.38	2.21	1.19
43.55	26.21	2.08	2.52

10

20

30

40

【0056】

イソプロピルアルコールを使用した蒸気拡散により調製した形態Cは、表4のピークのいずれかによって特徴付けられてもよい。例えば、形態Cは、とりわけ以下のピークのいずれかによって特徴付けられてもよい。3.38、6.85、8.35、10.95、13.31、13.84、16.31、16.65、16.99、17.23、18.76、19.33、19.6、20.13、20.30、20.80、21.05、21.86、22.68、23.13、23.6、23.88、24.3、24.9、25.64、26.24、26.88、27.26、28、28.53、29.53、30.66、31.64、32.59、32.95、33.

50

74、34.78、36.21、36.94、38.24、40.17、40.80、又は43.55度²、各±0.2度²。イソプロピルアルコールを使用した蒸気拡散により調製した形態Cは、とりわけ、以下のd間隔のいずれかによって特徴付けられてもよい。26.12、12.9、10.58、8.07、6.65、6.39、5.43、5.32、5.21、5.14、4.73、4.59、4.53、4.41、4.37、4.27、4.22、4.06、3.92、3.84、3.77、3.72、3.66、3.57、3.47、3.39、3.31、3.27、3.18、3.13、3.02、2.91、2.83、2.75、2.72、2.65、2.58、2.48、2.43、2.35、2.24、2.21、又は2.08、各±0.2²。イソプロピルアルコールを使用した蒸気拡散により調製した形態Cも、実質的に図9に示されるXRPDパターンによって特徴づけられてもよい。

【0057】

10

いくつかの実施形態において、化合物1の溶媒和物形は、イソプロピルアルコールを使用した蒸気拡散により調製した形態Cであり、3.38、6.85、8.35、10.95、13.31、13.84、16.31、16.65、16.99、17.23、18.76、19.33、19.6、20.13、20.30、20.80、21.05、21.86、22.68、23.13、23.6、23.88、24.3、24.9、25.64、26.24、26.88、27.26、28、28.53、29.53、30.66、31.64、32.59、32.95、33.74、34.78、36.21、36.94、38.24、40.17、40.80、又は43.55度²、各±0.2度²の1つ又は複数のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0058】

20

いくつかの実施形態において、化合物1の溶媒和物形は、イソプロピルアルコールを使用した蒸気拡散により調製した形態Cであり、3.38、6.85、8.35、10.95、13.31、13.84、16.31、16.65、16.99、17.23、18.76、19.33、19.6、20.13、20.30、20.80、21.05、21.86、22.68、23.13、23.6、23.88、24.3、24.9、25.64、26.24、26.88、27.26、28、28.53、29.53、30.66、31.64、32.59、32.95、33.74、34.78、36.21、36.94、38.24、40.17、40.80、及び43.55度²、各±0.2度²のすべてのピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0059】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより分析した、イソプロピルアルコールを使用した蒸気拡散により調製した形態Cは、図10に示すように、約89.4の吸熱ピーク及び134.2の小さい吸熱ピークを示す。

【0060】

30

いくつかの実施形態において、熱重量分析(TGA)で分析した、イソプロピルアルコールを使用した蒸気拡散により調製した形態Cは、図10に示すように、周囲温度から約200まで約3.2%(w/w)の重量減少を伴う脱水を示す。

【0061】

いくつかの実施形態は、(i)化合物1をイソプロピルアルコールに溶解して飽和溶液を形成する工程、(ii)工程(i)の混合物を、逆溶媒を含有する外側のバイアル内に配置されたバイアルに濾過する工程、(iii)工程(ii)の内側のバイアルの混合物を攪拌して固体を沈殿させる工程、及び(iv)工程(iii)の固体を濾過し、その固体を室温で真空乾燥させる工程、を含む、化合物1の形態Cを調製するプロセスを提供する。

【0062】

40

II. 医薬組成物

いくつかの実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、ヒト、ヒト患者、又は対象に投与される。本開示の目的において、「活性成分」という句は、典型的には本明細書に記載される化合物を指す。本開示の一態様は、少なくとも1つの薬学的に許容される担体及び本開示の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0063】

本明細書で提供される医薬組成物の記載は、主としてヒトへの投与に適した医薬組成物に向けられているが、当業者であれば、そのような組成物は、典型的には、他の動物、例えば、非ヒト動物、例えば、非ヒト哺乳動物への投与にも適していることが理解されるであろう。ヒトへの投与に適した医薬組成物を、様々な動物への投与に適する組成物とする

50

ための変更は十分に理解されており、通常、熟練した獣医薬理学者であれば、そのような変更を、もし必要であれば、ごく一般的な実験のみで設計及び/又は実施することができる。医薬組成物の投与が想定される対象としては、ヒト及び/又は他の霊長類、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ、マウス、及び/又はラットなどの商業的に関連する哺乳動物を含む哺乳動物、及び/又は家禽、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、及び/又は七面鳥などの商業的に関連する鳥類を含む鳥類が挙げられるが、これらに限定されない。

【0064】

本明細書に記載される医薬組成物の製剤は、薬理学の分野で既知又は今後開発される任意の方法によって調製してもよい。典型的には、そのような調製方法は、活性成分を賦形剤及び/又は1つ若しくは複数の他の補助成分と混合し、そして、必要及び/又は望ましい場合には、製品を所望の単回又は複数回用量単位に分割、成形及び/又は包装するステップを含んでもよい。

10

【0065】

本開示による医薬組成物は、バルク、単回投与単位、及び/又は複数の単回投与単位として調製、包装、及び/又は販売してもよい。本明細書において、「単位用量」とは、活性成分の所定の量を含む医薬組成物の個別の分量を意味する。活性成分の量は、典型的には、対象に投与される活性成分の用量、及び/又はそのような用量の便宜的な分数、例えばそのような用量の2分の1又は3分の1に等しい。

【0066】

本開示に従った医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容される賦形剤、及び/又は任意の追加成分の相対量は、治療対象の同一性、サイズ、及び/又は状態によって変化し、さらに組成物が投与される経路によっても変化する。例えば、組成物は、0.1%及び100%の間、例えば、0.5%及び50%の間、1%~30%の間、5%~80%の間、少なくとも80% (w/w) の活性成分を含んでもよい。

20

【0067】

本開示の化合物は、(1)安定性を高める、(2)持続放出又は徐放を可能にする、(3)生体内分布を変化させる、(4)生体内での化合物の放出プロファイルを変化させる、ために、1つ又は複数の賦形剤を使用して製剤化することができる。賦形剤の非限定的な例としては、あらゆる溶媒、分散媒体、希釈剤、又はその他の液体ビヒクル、分散又は懸濁補助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘又は乳化剤、及び保存料が挙げられる。したがって、本開示の製剤は、それぞれが合わさって化合物の安定性を高める量で、1つ又は複数の賦形剤を含んでもよい。

30

【0068】

賦形剤

薬学的製剤は、薬学的に許容される賦形剤、本明細書において、所望の特定の投与形態に適した、任意及びすべての溶媒、分散媒体、希釈剤、又はその他の液体ビヒクル、分散又は懸濁補助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘又は乳化剤、保存料、固形結合剤、滑沢剤などを含んでもよい。Remington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、A.R.Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD、2006年、参照により本明細書にその全体が組み込まれる)は、医薬組成物の製剤化に使用

40

【0069】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される賦形剤は、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の純度である。いくつかの実施形態において、賦形剤は、ヒト及び獣医での使用に対して承認されている。いくつかの実施形態において、賦形剤は、米国食品医薬品局(FDA)によって承認されている。いくつかの実施形態において、賦形剤は、医薬品グレードである。いく

50

つかの実施形態において、賦形剤は、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）、英国薬局方、及び／又は国際薬局方の基準を満たしている。

【0070】

医薬組成物の製造に使用する薬学的に許容される賦形剤としては、不活性希釈剤、分散剤及び／又は造粒剤、界面活性剤及び／又は乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存料、緩衝剤、滑沢剤、及び／又は油などが挙げられるが、これらに限定されない。このような賦形剤は、任意に医薬組成物に含まれていてもよい。

【0071】

代表的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウムラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖、及び／又はそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0072】

代表的な造粒剤及び／又は分散剤としては、片栗粉、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘類パルプ、寒天、ベントナイト、セルロース及び木製品、天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋型ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（スターチ1500）、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、マグネシウムアルミニウムシリケート（VEEGUM（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物、及び／又はこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0073】

代表的な界面活性剤及び／又は乳化剤としては、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガント、コンドラックス（chondrux）、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ロウ、レシチン）コロイド状粘土（例えば、ベントナイト[ケイ酸アルミニウム]及びVEEGUM（登録商標）[ケイ酸アルミニウムマグネシウム]）、長鎖アミノ酸誘導體、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリ酢酸モノステアリン酸エステル、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導體（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノラウリル酸ポリオキシエチレンソルビタン[TWEEN（登録商標）20]、ポリオキシエチレンソルビタン[TWEEN（登録商標）60]、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン[TWEEN（登録商標）80]、モノパルミチン酸ソルビタン[SPAN（登録商標）40]、モノステアリン酸ソルビタン[SPAN（登録商標）60]、トリステアリン酸ソルビタン[SPAN（登録商標）65]、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン[SPAN（登録商標）80]）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、モノステアリン酸ポリオキシエチレン[MYRJ（登録商標）45]、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン、及びKolliphor（登録商標）（SOLUTOL（登録商標））、脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、CREMOPHOR（登録商標））、ポリオキシエチレンエーテル、（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル[BRIJ（登録商標）30]）、ポリ（ビニル - ピロリドン）、モノラウリル酸ジエチレングリコール、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイ

30

40

50

ン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリル酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、PLUORINC（登録商標）F 68、POLOXAMER（登録商標）188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、Koliphor SLS、及び／又はこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

代表的な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ及びデンプンペースト）、ゼラチン、糖類（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール、）、天然及び合成ガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュ・モスの抽出物、パンワールガム（panwargum）、ガッチガム（ghattigum）、イサポール皮（isapol husk）の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微小結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニル-ピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Veegum（登録商標））、及びカラマツアラビノガラクトン（larch arabogalactan））、アルギン酸塩、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、及び／又はこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0075】

代表的な保存料としては、化防止剤、キレート剤、抗菌性防腐剤、抗真菌性防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、及び／又は他の防腐剤が挙げられ得るが、これらに限定されない。代表的な酸化防止剤としては、トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び／又は硫酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なキレート剤としては、エチレンジアミンテトラ酢酸（EDTA）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、及び／又はエデト酸三ナトリウムが挙げられる。代表的な抗菌性防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジ、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及び／又はチメロサルが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な抗真菌性防腐剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及び／又はソルビン酸が挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルコール防腐剤としては、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール系化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシ安息香酸塩、及び／又はフェニルエチルアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な酸性防腐剤としては、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、 β -カロテン、クエン酸、酢酸、ジヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及び／又はフィチン酸が挙げられるが、これらに限定されない。他の防腐剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム（deteroxime mesylate）、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、GLYDANT PLUS（登録商標）、PHENONIP（登録商標）、メチルパラベン、GERMALL（登録商標）115、GERMABEN（登録商標）II、NEOLONE^TM、KATHON^TM、及び／又はEUXYL（登録商標）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 6 】

緩衝剤には、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルピオン酸カルシウム、グルセプチン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、第二リン酸カルシウム、リン酸、第三リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、第二リン酸カリウム、第一リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、二炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱性物質除去水、等張食塩水、リングル液、エチルアルコール、及び/又はこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 7 7 】

代表的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素添加植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 8 】

代表的な油としては、アーモンド、杏仁、アボカド、ババス、ベルガモット、ブラックカラントシード、ボラージ、ケイド、カモミール、キャノーラ、キャラウエー、カルナバ、ヒマシ、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラ肝油、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、亜麻仁、ゲラニオール、ウリ、ブドウ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンジン、ラベンダー、レモン、アオモジ、マカデミアナッツ、ゼニアオイ、マンゴー種子、メドウフォーム種子、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、パーム、パーム核、桃仁、ピーナッツ、芥子粒、カボチャ種子、菜種、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、白檀、サスカナ、セイボリー、サジー、ゴマ、シアバター、シリコン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチパー、クルミ、及び小麦胚芽油が挙げられるが、これらに限定されない。代表的なオイルは、ステアリン酸ブチル、カプリルトリグリセリド、カプリントリグリセリド、シクロメチコン、ジエチルセバケート、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、ミネラルオイル、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコンオイル及び/又はそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【 0 0 7 9 】

ココアバター及び坐剤用ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味料、香料、及び/又は芳香剤は、配合者の判断により、製剤中に存在しうる。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物は、化合物1のAH結晶形（例えば、形態A）、化合物1の溶媒和物形（例えば、形態B及び形態C）、又はそれらの混合物、任意に少なくとも1つの少なくとも1つの担体（例えば、限定はされないが、ラクトース水和物）、任意に少なくとも1つの崩壊剤（例えば、限定はされないが、クロスカルメロースナトリウム）、及び/又は任意に少なくとも1つの滑沢剤（例えば、限定はされないが、ステアリン酸マグネシウム）を含む。いくつかの実施形態において、化合物1を含む組成物は、ナノ粉碎懸濁液又は噴霧乾燥ナノ懸濁液である。この組成物は任意に、ヒプロメロース（HPMC、例えばHPMC 63）、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS、例えばKolliph or SLS）、ラクトース水和物、クロスカルメロース、ステアリン酸マグネシウム、又はこれらの混合物を含む。これらの組成物における化合物1の量は、約5%（w/w）から約30%（w/w）の間であり、例えば約5%（w/w）、約10%（w/w）、約15%（w/w）、約20%（w/w）、約25%（w/w）、又は約30%（w/w）である。ナノ懸濁液及び

40

50

活性顆粒組成物の非限定的な例は、以下の表2に示される。活性カプセル組成物の非限定的な例は、以下の表3に示される。DL = 薬物ローディング。

【 0 0 8 1 】

表2. ナノ懸濁液及び活性顆粒組成物

【表5】

	投入ナノ懸濁液	25% DL 顆粒		5% DL 顆粒	
	% (w/w)	g/ バッチ	% (w/w)	g/ バッチ	% (w/w)
化合物 1	10.00	250.00	25.06	70.00	5.05
ヒプロメロース (HPMC 603)	2.00	50.00	5.01	14.00	1.01
ラウリル硫酸ナトリウム (Kolliphor SLS fine) SLS	0.50	12.50	1.25	3.50	0.25
水	87.50	噴霧中に除去			
ラクトースー水和物(11SD)		685.00	68.67	1300.00	93.69
合計	100.00	997.50	100.00	1387.50	100.00

10

20

【 0 0 8 2 】

表3. 活性カプセル組成物

【表6】

	5 mg 力価		50 mg 力価		100 mg 力価	
	%(w/w)	mg/cps	%(w/w)	mg/cps	%(w/w)	mg/cps
化合物 1	4.79	5.00	23.81	50.00	23.81	100.00
ヒプロメロース (HPMC 603)	0.96	1.00	4.76	10.00	4.76	20.00
ラウリル硫酸ナトリウム (Kolliphor SLS fine) SLS	0.24	0.25	1.19	2.50	1.19	5.00
ラクトースー水和物(11SD)	89.01	92.86	65.24	137.00	65.24	274.00
クロスカルメロース (Ac-di-Sol)	4.00	4.17	4.00	8.40	4.00	16.80
ステアリン酸マグネシウム (Ligamed MF-2-V)	1.00	1.04	1.00	2.10	1.00	4.20
合計	100.00	104.32	100.00	210.00	100.00	420.00

30

40

【 0 0 8 3 】

本願のいくつかの実施形態は、化合物、例えば化合物1のAH結晶形（例えば形態A）、化合物1の溶媒和物形（例えば形態B及び形態C）、又はそれらの混合物の有効量を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、約5%（w/w）から約30%（w/w）の化合物1（例えば、形態A、形態B、又は形態C）が医薬組成中に存在してもよい。いくつかの実施形態において、約5%（w/w）、10%（w/w）、24%（w/w）、又は約25%（w/w）の化合物1（例えば、形態A、形態B、又は形態C）が医薬組成中に存在してもよい。医薬組成物は、ヒプロメロース（例えばHPMC 603）、ラウリル硫酸ナトリウム（例えばKolliphor SLS）、又はラクトースー水和物（例えば11SD）の少なくとも

50

も1つ、及び任意に、クロスカルメロース（例えばAc-di-Sol）又はステアリン酸マグネシウム（例えばLigamed MF-2-V）の少なくとも1つをさらに含んでもよい。成分の重量パーセントの例は表4に示される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、例えば、化合物1（例えば、形態A、形態B、又は形態C）を5 mg、50 mg又は100 mg含むカプセルなどのカプセルの形態であってもよい。

【0084】

表4．成分の重量パーセント

【表7】

成分	重量パーセント
化合物1(例えば、形態A、形態B、又は形態C)	5%-30% (例えば、約5%から約10%の間、約10%から約20%の間、約20%から約30%の間、例えば約5%、約10%、約24%、約25%)
結合剤、例えばヒプロメロース	0-10% (例えば、約1%から約2%の間、約2%から約3%の間、約3%から約4%の間、約4%から約5%の間、例えば約1%、約2%、約5%)
界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム	0-5% (例えば、約0.1%から約0.5%の間、約0.5%から約1%の間、約1%から約1.5%の間、例えば約0.2%、0.25%、約0.5%、約1.2%、約1.25%)
担体、例えばラクトース一水和物	0-95% (例えば、約50%から約60%の間、約60%から約70%の間、約70%から約80%の間、約80%から約90%の間、約90%から約95%の間、例えば約65%、約68%、約90%、約93%)
崩壊剤、例えばクロスカルメロース	0-10% (例えば、約1%から約5%の間、約5%から約10%の間、例えば約4%)
滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム	0-5% (例えば、約0.5%から約1.5%の間、例えば約1%)

10

20

【0085】

III. 使用方法

mGluR5受容体は、多くの疾患状態において潜在的な治療効果を持つ可能性のあるターゲットとして浮上している。mGluR5の発現パターン及び機能的役割に基づき、この受容体は多くの治療適応症における創薬の重要なターゲットである。mGluR5を欠損する遺伝子改変マウスの評価及び受容体機能を調節する化合物の評価は、mGluR5受容体機能を調節するリガンドがCNS及び末梢疾患状態において治療効果を持つことを示唆している。統合失調症、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、パーキンソン病のレポドパ誘発性ジスキネジア、依存症、不安、うつ病、精神病、てんかん、脆弱X症候群、胃食道逆流症、片頭痛、疼痛、感染性又は遺伝性プリオン病（例えば、限定はされないが、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群（GSS）及び致死性家族性不眠症）、タウオパチー（例えば、前頭側頭型認知症、皮質基底核症候群、リチャードソン症候群、パーキンソニズム、歩行時不動を伴う純粋アキネジア、まれに運動ニューロン症状又は小脳性運動失調）、パーキンソン病に似たまれな神経変性疾患などが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0086】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物又は組成物の治療有効量は、CNS障害及び神経若しくは精神障害、例えば、統合失調症、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、パーキンソン病のレポドパ誘発性ジスキネジア、依存症、不安、うつ病、精神病、てんかん、脆弱X症候群、胃食道逆流症、片頭痛、疼痛、境界性パーソナリティ障害、双極性障害、又はグルタミン酸の機能不全に関連するその他の神経及び/又は精神障害の処置に使用することができる。

40

【0087】

一実施形態において、本開示の化合物又は組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、アルツハイマー病の治療方法が提供される。化合物は化合物1であってもよい。いくつかの実施形態において、本開示の化合物又は組成物の治療上有効

50

な量は、それを必要とする対象のシナプス密度の減少又はシナプスの損失、例えば大脳皮質及び海馬のシナプス密度の減少を逆転させるために使用される。いくつかの実施形態において、本開示の化合物又は組成物の治療上有効な量は、それを必要とする対象のタウの蓄積を減少させるために使用される。

【0088】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物又は組成物の治療上有効な量を、それを必要とする患者に投与することを含む、痙攣を予防する方法が提供される。化合物は、化合物1であってもよい。

【0089】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、CNS障害及び神経若しくは精神障害、例えば、統合失調症、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、パーキンソン病のレポドバ誘発性ジスキネジア、依存症、不安、うつ病、精神病、てんかん、脆弱X症候群、胃食道逆流症、片頭痛、疼痛、境界性パーソナリティ障害、双極性障害、又はグルタミン酸の機能不全に関連するその他の神経及び/又は精神障害の治療薬の製造に使用される。

【0090】

一実施形態において、本開示の化合物又は組成物は、アルツハイマー病の治療のための医薬品の製造に使用される。化合物は化合物1であってもよい。

【0091】

アルツハイマー病

何百万人もの人々が苦しんでいるにもかかわらず、アルツハイマー病（AD）の疾患修飾治療法はまだ存在しない。理論に縛られることなく、ADの診断にはA β ペプチド蓄積の証拠が必要である。主な付随症状は、ミスフォールドタウ（MAPT）の蓄積、リン酸化及び拡散、ならびにミクログリア及びアストログリアの反応性である。APP及びプレセニリンにおける優性早期発症型アルツハイマー病変異、ダウン症候群、及び保護的APP対立遺伝子から得られた遺伝的証拠は、いずれもA β が原因であることを裏付けている。バイオマーカー研究では、症状が現れる20年前にA β が蓄積されていることが記録されており、これはA β が引き金となっていることを裏付けている。しかし、A β 蓄積及び症状間の時間的な乖離、ならびに複数のA β 低下療法の臨床的失敗により、ADの病態生理学の焦点は拡大している。遺伝学的研究により、ADのリスク及び進行にはミクログリアが関与していることが示唆されており、症状のあるADにおける脳の先天性免疫の役割は、ますます関心を集めている。例えば、TREM2シグナル伝達は、A β が引き起こす病理に対して複数の影響を及ぼす。さらに、古典的な補体系の成分は、ADにおけるファゴサイトーシスによるシナプス除去に直接関与しているが、シナプス選択性の根拠は明らかにされていない。

【0092】

臨床的にアルツハイマー病が進行する上で、症状が現れる前の段階から軽度認知障害（MCI）を経て認知症に至るまで、シナプスの喪失が重要となっている。シナプスの損失は当初、解剖時の超微細構造で記録されていたが、現在ではFDG-PETによる間接的な追跡、又はSV2A PETによる直接的な追跡が可能となっている。シナプス小胞に広く存在するシナプス小胞糖タンパク質2A（SV2A）を標的とするPETトレーサーは、非侵襲的なスキャンによるシナプス密度の定量化を可能にし、神経変性疾患の進行の追跡及び薬剤開発を促進する。これまでに、 $[^{11}\text{C}]$ UCB-Jを用いたPETイメージングにより、アルツハイマー型MCI患者の海馬シナプス密度が、健常対照者に比べて有意に減少していることが実証されており、また、マウスADモデル（APP^{swe}/PS1^{E9}、以下、APP/PS1）におけるシナプス損失の薬剤による回復も検出することができた。第二世代のトレーサーである $[^{18}\text{F}]$ SynVesT-1は、長い半減期及び高い解像度を持ち、臨床応用の可能性がより高く、APP/PS1マウス及び対照の同腹仔のシナプス密度の違いを識別することができた。

【0093】

10

20

30

40

50

障害のあるADシナプスにおける生化学的イベントに関して、細胞性プリオンタンパク質 (PrP^C) は、唯一報告されているバイアスのないゲノムワイド発現クローニングスクリーンを通じて、A β オリゴマー (A β o) に対する高親和性受容体として同定された。PrP^Cは、オリゴマーA β oに対して特異的な選択性を示す。ADモデルでは、PrP^CへのA β oの結合は、シナプス可塑性の障害、学習及び記憶障害、ならびにシナプス損失に関与している。A β o及びPrP^Cを神経細胞内シグナル伝達に結びつけるシナプス後膜貫通タンパク質の探索により、神経代謝型グルタミン酸受容体5 (mGluR5) がFyn及びPyk2 (PTK2B) に結びつく鍵となることが判明した。重要なのは、これらのキナーゼがタウと結びつき、アルツハイマー病のリスクに関与していることである。遺伝子欠損及び薬理的障害の研究により、mGluR5活性の低下が複数のADモデルにおけるシナプス及び記憶障害を緩和することが示されている。しかし、神経グリア相互作用及び補体系シナプスファゴサイトーシスを含む、ADシナプス損失におけるmGluR5の役割の分子及び細胞学的根拠は依然として不明である。

10

【0094】

アロステリック型mGluR5調節因子は、正 (PAMs)、負 (NAMs)、サイレント (SAMs) に分類されている。PAMsはグルタミン酸塩誘発性のGタンパク質媒介性Ca²⁺動員を増強し、NAMsは抑制し、及び/又はグルタミン酸塩の効力を変化させる。複数のNAMsは、生理的なグルタミン酸塩シグナル伝達及びA β o-PrP^C依存性のシナプス欠損の両方を減少させる。用量制限性の副作用として、NAMによるmGluR5でのグルタミン酸の遮断は、ADとは無関係に学習及び記憶を損なう。驚くべきことに、化合物1は、基礎値又はグルタミン酸シグナル伝達を変えないが、PrP^C-mGluR5の相互作用を阻害して病理学的A β oシグナル伝達を防ぐ。化合物1は、mGluR5を疾患修飾AD標的として用いる場合の治療の可能性を大幅に広げる。

20

【0095】

いくつかの実施形態において、化合物1は、ニューロン及びグリア遺伝子の発現を調節し、ADシナプス損失における神経免疫相互作用を調節し、シナプス密度を回復させ、及び総C1qレベル又は全体的なグリア化を変化させることなくC1qのシナプス局在を防止するために使用される。

【0096】

いくつかの実施形態において、化合物1はシナプス密度を増加させ、シナプス密度の損失を遅らせ、シナプス密度の損失を低減し、シナプス前及びシナプス後マーカー (SV2A及びPSD-95) のレベルを増加させ、シナプスマーカー (SV2A及びPSD-95) の損失を回復させ、痙攣を予防し、ヒトトランスポーターであるP-糖タンパク質 (P-gp)、有機イオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1及びOATP1B3を阻害する。いくつかの実施形態において、化合物1は、例えば、これらに限定されないが、総タウタンパク質レベル、リン酸化タウタンパク質レベル、SNAP-24、ニューロフィラメント軽鎖、GAP-43、シナプトタグミン-1、 α -シヌクレイン (リン酸化型を含む)、及びニューログラニンなど、脳脊髄液 (CSF) 又は血漿バイオマーカーを調節するために使用される。いくつかの実施形態において、化合物1は、補体活性化バイオマーカーを調節するために使用される。

30

【0097】

いくつかの実施形態において、化合物1を投与された患者は、フルオロデオキシグルコース (FDG) 陽電子放射断層撮影 (PET) イメージング、シナプス小胞糖タンパク質2A (SV2A) PETイメージング、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5 (mGluR5) -PETイメージング、タウPETイメージング、アミロイド PETイメージング、脳波 (EEG) 活動、機能的磁気共鳴イメージング及び/又は体積磁気共鳴イメージングにおいて変化が認められる。

40

【0098】

いくつかの実施形態において、患者は、例えば以下に基づいて、記憶障害型軽度認知障害 (aMCI) 又はADによる軽度認知症のいずれかと診断される。

50

ADによる軽度認知症	ADによる aMCI
(i) 米国国立老化研究所 (NIA) -アルツハイマー病協会による、ADによる可能性の高い認知症の主要臨床基準	(i) 好ましくは情報提供者の証言によって裏付けられた主観的な記憶の訴え
(ii) ミニメンタルステート検査 (MMSE) のスコアが 18 から 26 (両端の値を含む)	(ii) ウェクスラー式記憶力尺度-改訂版 (最大スコアは 25) の論理記憶 II 小尺度 (遅延段落再生) で、教育調整カットオフを 1.5 標準偏差 (SD) 下回るスコアで記録された異常な記憶機能により証明される aMCI : 16 年又はそれより長い教育歴の場合は ≤ 8 、8~15 年の教育歴の場合は ≤ 4 、0~7 年の教育歴の場合は ≤ 2
(iii) 臨床認知症評価尺度 (CDR) の全体的スコアが 0.5 又は 1	(iii) 通常の日常生活動作 (iv) CDR 総合スコア 0.5

10

【 0 0 9 9 】

併用療法

いくつかの実施形態において、本発明は、本開示の化合物若しくは組成物を1つ若しくは複数の追加の活性薬剤又は療法と併用して投与することを含む、本明細書において記述される疾患又は障害の治療方法を提供する。本開示の化合物と併用して使用してもよい適切な医薬化合物又は療法としては、抗アミロイド免疫療法、抗タウ免疫療法、あらゆる形態のアミロイドベータレベルの低下を目的とした活性薬剤、アミロイドベータオリゴマーの毒性阻害を目的とした活性薬剤、ミクログリア炎症の標的治療、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、限定はされないが、ドネペジル及びメマンチン）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 1 0 0 】

本開示の化合物又は組成物と追加の活性薬剤（複数可）は、同時に、順次、又は任意の順序で投与してもよい。本開示の化合物又は組成及び追加の活性薬剤（複数可）は、異なる用量、異なる投与頻度、又は異なる経路のいずれか適切な方法で投与してもよい。

30

【 0 1 0 1 】

IV. 用量及び投与

本開示は、薬物送達科学における可能性のある進歩を考慮した上で、あらゆる適切な経路により、治療、予防、医薬、診断、又はイメージングのいずれかの用途で本開示の化合物又は組成物を送達することを包含する。

【 0 1 0 2 】

本開示の化合物又は組成物は、治療上有効な結果をもたらす任意の経路で投与してもよい。これには、経口、静脈内（静脈内）、髄腔内（脊髄腔内又はクモ膜下腔内への投与による脳脊髄液への到達）、脳実質内（脳実質内への投与）、点耳薬、鼻腔エアロゾル、吸入が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、化合物又は組成物は、血液脳関門、血管関門、又は他の上皮性関門を越えることができる方法で投与してもよい。

40

【 0 1 0 3 】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物又は組成物は、限定はされないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液及び溶液を含む、経口投与可能な任意の投与形態で経口投与してもよい。経口投与用の錠剤の場合、一般的に使用される担体には、ラクトース及びコーンスターチが含まれる。例えばステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も典型的には添加される。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤としてはラクトース及び乾燥コーンスターチを含んでもよい。水性懸濁液を経口投与する場合、活性成分は乳化剤及び懸濁

50

化剤を混合してもよい。必要に応じて、特定の甘味料及び／又は香料及び／又は着色料を加えてもよい。

【0104】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物又は組成物は、例えば、限定はされないが、直接的な脳実質内投与、髄腔内投与、及び脳室内注入など、当該技術分野において周知の経路によりCNSに投与されるように製剤化されていてもよい。

【0105】

投与形態

本明細書に記載の医薬組成物は、例えばカプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液、局所用、経鼻用、気管内用、又は注射用（例えば、静脈内、眼内、硝子体内、筋肉内、心室内、腹腔内、皮下）など、本明細書に記載の投与形態に製剤化することができる。本開示の組成物の1日の総使用量は、担当医が医学的判断の範囲内で決定してもよいことが理解されるであろう。特定の患者に対する治療上有効な、予防上有効な、又は適切なイメージング用量レベルは、治療対象の障害及びその障害の重症度、使用される特定の化合物の活性、使用される特定の組成、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別及び食事、投与時間、投与経路、使用する特定の化合物の排泄速度、治療期間、使用する特定の化合物と併用又は同時使用する薬剤、及び医学分野で周知の同様の要因を含むさまざまな要因に依存する。

10

【0106】

いくつかの実施形態において、本開示による組成物は、治療、診断、予防、又はイメージングの効果を得るために、対象の体重あたり、約0.0001 mg/kgから約100 mg/kgまで、約0.001 mg/kgから約0.05 mg/kgまで、約0.005 mg/kgから約0.05 mg/kgまで、約0.001 mg/kgから約0.005 mg/kgまで、約0.05 mg/kgから約0.5 mg/kgまで、約0.01 mg/kgから約50 mg/kgまで、約0.1 mg/kgから約40 mg/kgまで、約0.5 mg/kgから約30 mg/kgまで、約0.01 mg/kgから約10 mg/kgまで、約0.1 mg/kgから約10 mg/kgまで、又は約1 mg/kgから約25 mg/kgまで、約25 mg/kgから約50 mg/kgまで、約50 mg/kgから約100 mg/kgまで、約100 mg/kgから約125 mg/kgまで、約125 mg/kgから約150 mg/kgまで、約150 mg/kgから約175 mg/kgまで、約175 mg/kgから約200 mg/kgまで、約200 mg/kgから約250 mg/kgまで投与するのに十分な用量レベルで1日1回、又は複数回投与してもよい。所望の用量は、1日3回、1日2回、1日1回、隔日、3日おき、1週間ごと、2週間ごと、3週間ごと、又は4週間ごとに投与してもよい。いくつかの実施形態において、所望の用量は、複数の投与（例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、又はそれ以上の投与）を使用して投与してもよい。複数の投与が採用される場合、例えば本明細書において記載される分割用量レジメンがあってもよい。いくつかの実施形態において、本開示の化合物又は組成物は、持続注入により投与される。

20

30

【0107】

本明細書において、「分割用量」とは、単回用量又は1日総用量を2回又はそれよりも多い用量に分割することであり、例えば、単回用量の2回又はそれよりも多い投与を指す。本明細書において、「単回投与量」とは、1回の投与／1回／単一経路／単一接触、すなわち単一投与イベントで投与されるあらゆる治療用量を指す。本明細書において、「1日総投与量」とは、24時間以内に投与又は処方される量を指す。単回投与量として投与される場合があってもよい。

40

【0108】

本開示の化合物又は組成物の投与は、慢性又は急性療法として使用することができる。単一の投与形態を生成するために担体と組み合わせてもよい薬剤の量は、治療される宿主及び特定の投与様式によって異なる。典型的な調製物は、約5%から約95%の活性化化合物（w/w）を含有する。

【0109】

患者の状態が改善した場合には、必要に応じて、本開示の化合物、組成物、又は組み合

50

わせの維持用量を投与してもよい。その後、症状が望ましいレベルまで緩和された場合、改善された状態を維持できるレベルまで、症状に応じて用量又は投与頻度、あるいはその両方を減らし、治療は終了すべきである。しかしながら、患者は、病気の症状が再発した場合には、長期的に断続的な治療が必要となるかもしれない。

【0110】

熟練した技術者であれば理解するであろうが、上記で述べた用量よりも少ない用量又は多い用量が必要となる場合があってもよい。特定の患者に対する具体的な用量及び治療計画は、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、感染症の重症度及び経過、患者の感染症に対する体質、及び治療を行う医師の判断など、さまざまな要因に依存する。

10

【0111】

いくつかの実施形態において、対象は、約10 mg、約40 mg、約70 mg、約100 mg、約150 mg、又は約200 mgの化合物1で治療される。いくつかの実施形態において、対象は1日1回又は2回治療される。非限定的な例では、対象は、1日2回、約75 mgから約125 mgの化合物1で治療される。別の非限定的な例では、対象は、1日1回、少なくとも200 mgの化合物1で治療される。

【0112】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物又は組成物は、経口経路によりカプセルで投与される。いくつかの実施形態において、カプセルは、約5 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、又は約100 mgの化合物を含有する。いくつかの実施形態において、カプセルはさらに、ラクトース水和物、クロスカルメロースナトリウム、及び/又はステアリン酸マグネシウムを含む。ラクトース水和物は噴霧乾燥されていてもよい。クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムは、顆粒外側の形態中にある。いくつかの実施形態において、カプセル内の化合物の濃度は、約1% (w/w) から約50% (w/w) の間であり、例えば、約1% (w/w) から約5% (w/w) の間、約6% (w/w) から約10% (w/w) の間、約11% (w/w) から約20% (w/w) の間、約21% (w/w) から約30% (w/w) の間、約31% (w/w) から約40% (w/w) の間、又は約41% (w/w) から約50% (w/w) の間である。一実施形態において、カプセルは約5 mgの化合物1を含み、化合物1はカプセル中で約5% (w/w) の濃度を有する。他の実施形態において、カプセルは約50 mg又は100 mgの化合物1を含み、化合物1はカプセル中で約25% (w/w) の濃度を有する。

20

30

【0113】

いくつかの実施形態において、カプセルは25 / 60%相対湿度 (RH) で保存される。カプセル内の化合物は、加速及び長期安定条件下において少なくとも30ヶ月間安定であり、カプセルは少なくとも1ヶ月間安定である。

【0114】

V. キット及び装置

本開示では、本開示の方法を手軽かつ/又は効果的に実施するためのさまざまなキット及び装置も提供する。典型的には、キットには、対象に複数回の治療を行うこと及び/又は複数回の実験を行うことをユーザーに可能にするのに十分な量及び/又は数の構成要素が含まれる。

40

【0115】

一実施形態において、本開示は、任意に他の任意の活性剤と組み合わせて、本開示の化合物又は組成物を含むCNS障害の治療用キットを提供する。

【0116】

キットは、製剤組成物を調製するための包装及び指示書、及び/又は送達剤をさらにも含む。送達剤は、生理食塩水、緩衝液、又は本明細書で開示される任意の送達剤を含んでもよい。各成分の量は、一貫性のある再現可能な高濃度の生理食塩水又は単純な緩衝液製剤を可能にするために変化させてもよい。また、成分は、長期間にわたって、及び/又はさまざまな条件下で緩衝液中の化合物の安定性を高めるために変化させてもよい。

50

【0117】

本開示は、本開示の化合物又は組成物を組み込んでもよい装置を提供する。これらの装置は、例えばヒト患者など、それを必要とする対象に直ちに投与できる安定した製剤で含有する。いくつかの実施形態において、対象はCNS障害を有する。

【0118】

非限定的な例としては、ポンプ、カテーテル、針、経皮パッチ、加圧式嗅覚送達デバイス、イオン導入装置、多層マイクロ流体デバイスが挙げられる。これらのデバイスは、単回投与、複数回投与、又は分割投与レジメンに従って、本開示の化合物又は組成物を送達するために使用してもよい。これらのデバイスは、本開示の化合物又は組成物を、生体組織、皮内、皮下、又は筋肉内へ送達するために使用してもよい。

10

【0119】

VI. 定義

便宜上、本明細書、実施例、及び添付の請求項で使用される特定の用語及び句の意味を以下に示す。本明細書の他の部分での用語の使用法と、本セクションで提供された定義との間に明白な相違がある場合、本セクションの定義が優先されるものとする。

【0120】

本明細書において使用する略語は、科学技術分野における慣用的な意味を有する。化学元素は、元素周期表、CAS版、Handbook of Chemistry及びPhysics、第75版に準拠して特定される。さらに、有機化学の一般的な原則は、M.Loudon、Organic Chemistry、第5版、Roberts and Company、Greenwood Village, Colo.: 2009年、及びM.B.Smith、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure、第7版、John Wiley & Sons, Hoboken: 2013年に記載されており、そのすべての内容は参照することにより本明細書に組み込まれる。

20

【0121】

本明細書において、「約」という用語は、記載された値の $\pm 10\%$ を意味する。

【0122】

本明細書において、「化合物」という用語は、描かれた構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むことを意味する。

【0123】

「実質的に精製された」という用語は、天然状態において通常、本発明の結晶形と関連付けられる他の類似しない化合物及び不純物を含まない状態を指し、そのため「実質的に精製された」結晶形は、所定のサンプルの重量による質量の少なくとも95%である。

30

【0124】

本明細書において、「対象」又は「患者」という用語は、例えば実験、治療、診断、及び/又は予防目的で粒子が投与されてもよいあらゆる生物を指す。典型的な対象としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、ハムスター、ラマ、非ヒト霊長類、及びヒトなどの哺乳類）が挙げられる。

【0125】

本明細書において、「治療」又は「予防」という用語は、疾患、障害、及び/又は状態になりやすい素因があっても、まだ疾患、障害、又は状態と診断されていない動物における疾患、障害、及び/又は状態の発生を予防すること、疾患、障害、又は状態を抑制すること、例えば、その進行を妨げること、及び、疾患、障害、又は状態を軽減すること、例えば、疾患、障害、及び/又は状態の退行を引き起こすこと、を含む。疾患、障害、又は状態の治療には、基礎となる病態生理学に影響を与えない場合でも、特定の疾患、障害、又は状態の少なくとも1つの症状を改善すること、例えば、鎮痛剤の投与により対象者の痛みを治療するが、その鎮痛剤は痛みの原因を治療するものではない場合が含まれる。

40

【0126】

本明細書において、「管理」又は「維持」という用語は、疾患の症状を低減すること、疾患の症状の深刻度を低減すること、又は疾患の症状の悪化を防ぐことを指しうる。

【0127】

50

「治療効果」という用語は、学術的に認められており、薬理的に活性のある物質によって動物、特に哺乳類、さらに具体的には人間に生じる局所的又は全身的な効果を指す。この用語は、したがって、動物、例えばヒトの望ましい身体的又は精神的な発達及び状態の増強において、疾患、障害又は状態の診断、治療、緩和、治療又は予防に使用することを意図した任意の物質を意味する。

【0128】

「調節」という用語は学術的に認められており、反応のアップレギュレーション（すなわち活性化又は刺激）、ダウンレギュレーション（すなわち阻害又は抑制）、又はそれら2つの組み合わせや分離を指す。調節は、典型的には、治療された実体の内部又は外部にありうるベースライン又は参照値と比較される。

10

【0129】

本明細書において互換的に使用する「十分な」及び「効果的な」という用語は、1つ又は複数の所望の結果を達成するために必要な量（例えば、質量、体積、用量、濃度、及び/又は期間）を指す。「治療上有効な量」とは、少なくとも1つの症状又は特定の状態若しくは障害の測定可能な改善又は予防をもたらすために、又は測定可能な延命効果をもたらすために、又は典型的には患者の生活の質を改善するために必要な最低濃度である。したがって、治療上有効な量は、特定の生物学的活性分子及び治療すべき特定の状態又は障害に依存する。抗体などの多くの治療薬剤の治療上有効な量は当該技術分野において周知である。例えば特定の障害の治療のための、本明細書に記載される化合物及び組成物の治療上有効な量は、熟練した技術者、例えば医師の技量の範囲内にある技術によって決定してもよい。

20

【0130】

本明細書において互換的に使用する用語「生理活性物質」及び「活性物質」には、限定はしないが、体内で局所的又は全身的に作用する生理学的又は薬理的に活性な物質が含まれる。生理活性物質とは、治療（例えば、治療薬剤）、予防（例えば、予防薬剤）、診断（例えば、診断薬剤）、疾病や病気の治療又は緩和に使用する物質、身体の構造や機能に影響を与える物質、又は所定の生理学的環境下に置かれた後に生物学的活性を持つか、より活性化するプロドラッグを指す。

【0131】

本明細書において、「薬学的に許容される」とは、米国食品医薬品局（FDA）などの機関のガイドラインに従い、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題や合併症を引き起こすことなく、人間及び動物の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益/リスク比に見合った化合物、材料、組成物、及び/又は投与形態を指す。本明細書において、「薬学的に許容される担体」とは、生体内での組成物の送達を促進する医薬製剤のすべての成分を指す。薬学的に許容される担体としては、希釈剤、保存剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、膨潤剤、充填剤、安定剤、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0132】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本組成物に使用する化合物に存在してもよい酸性基又は塩基性基の塩を指す。

40

【0133】

「実質的に精製された」という用語は、その化合物の他の形態と比較して、少なくとも90%、例えば約90%、約95%、又は約99%の純度を指す。

【0134】

本開示の一実施形態又は複数の実施形態の詳細は、以下の付随する説明に記載されている。本明細書において説明されているものと同様又は同等の材料及び方法を使用して、本開示の実施又は試験を行うことができるが、好ましい材料及び方法はここで説明される。本開示のその他の特徴、目的、及び利点は、説明から明らかになる。説明において、文脈が明確に別と示さない限り、単数形には複数形も含まれる。別段の定義がない限り、本明細書において使用するすべての技術的及び科学的用語は、本開示が属する技術分野にお

50

る通常の熟練者の一般的な理解と同じ意味を有する。矛盾がある場合は、本明細書が優先する。

【0135】

本開示は、以下の非限定的な実施例によってさらに説明される。

【0136】

実施例

実施例1. 多形スクリーニング及び特性評価

結晶化開発

多形試験プロトコルでは、化合物1の溶解性を最初に評価した溶媒の選択を使用した。その後、温度サイクル、蒸発、長期スラリー、及び蒸気拡散の4種類の試験を実施した。各試験で使用する溶媒の数、溶媒の量、及びサンプルの量は、溶解性値及び試験の種類に基づいて決定した。

10

【0137】

溶媒/水混合物を含む、クラス多様性に基づいて選択された溶媒のリストで、化合物1の概算溶解度(目視)を評価した(表5)。化合物1(5.0±0.2 mg)をバイアル瓶に秤量し、溶媒の既知の分量を20 で徐々に添加し、透明な溶液が視覚的に観察されるまで攪拌した。最終溶液は、再結晶化現象を評価するために室温で一晩攪拌した。

【0138】

表5. 化合物1の概算溶解度

20

30

40

50

【表 8】

溶媒	概算溶解度(mg/mL)
アセトン	>100
メチルエチルケトン(MEK)	>100
メチルイソブチルケトン(MIK)	>100
アセトニトリル	50<S<100
ベンゾニトリル	>100
トルエン	25<S<30
ジクロロメタン	>100
メチル tert - ブチルエーテル(MTBE)	17<S<25
テトラヒドロフラン(THF)	>100
2-メチルテトラヒドロフラン(MeTHF)	>100
酢酸エチル	>100
酢酸-i-プロピル	50<S<100
酢酸 t-ブチル	25<S<30
エタノール	>100
イソプロピルアルコール(IPA)	25<S<30
2-ブタノール	50<S<100
ヘプタン	<2
水	<2
アセトン/水 90:10	>100
アセトン/水 50:50	S ~ 5
2-プロパノール/水 90:10	30<S<50
2-プロパノール/水 80:20	50<S<100
2-プロパノール/水 50:50	S ~ 5

10

20

30

40

【0139】

典型的には、この化合物はスクリーニングされた溶媒のほとんどで中/高溶解性を示した。ヘプタン及び水のみが逆溶媒として作用した。溶解性が高かったため、以下の実験の溶媒は、溶媒の特性（例えば、沸点、混和性）及び溶解性に基づいて選択した。

【0140】

合計38のサンプルが準備された。プロトコルに含まれる実験は、温度サイクル、蒸発、長期スラリー、及び蒸気拡散実験であった。

【0141】

温度サイクル

50

化合物1のスラリーは、溶解度が 30 mg/mLの8種類の溶媒系で調製した。Integrity workstationで、スラリーは磁気攪拌(650 rpm)下で6つの温度サイクルに供した。各サイクルは、2 /分の速度で加熱/冷却勾配、ならびに、110 分間の20 及び40 での保持時間を含む。高温条件下での固体の存在は、目視確認により確認した。固体サンプルは、20 µm PTFEフィルターシリンジでろ過により分離し、XRPD分析に供する前に、20 で約2時間真空乾燥した。

【0142】

蒸発実験

沸点が110 より低く、溶解度が15 mg/mLより大きい有機溶媒12種類が蒸発実験に選ばれた。

【0143】

化合物1のほぼ飽和した溶液を、選択した溶媒系で調製し、溶解平衡を最大限に高めるために室温で約1時間攪拌した。混合物を0.45 µm PTFEフィルターを通して新しいバイアルにろ過した。得られた透明な溶液を、不活性雰囲気下(例えば、窒素ガス)の乾燥ボックス内で蒸発させた(バイアルを開け、攪拌は行わなかった)。

【0144】

長期スラリー

化合物1のスラリーは、溶解度 30 mg/mLを考慮して選択された8種類の溶媒系で調製した。スラリーは20 の恒温槽に入れ、2週間にわたって攪拌した。

【0145】

溶媒和物形B(すなわち、溶媒和物S1)は蒸発実験を使用して調製した。化合物1のほぼ飽和溶液をイソプロピルアルコールで調製し、溶解平衡を最大限に高めるために室温で約1時間攪拌した。混合物を0.45 µm PTFEフィルターを通して新しいバイアルにろ過した(バイアルを開け、攪拌は行わなかった)。1週間以内に、イソプロピルアルコールはほぼすべて蒸発した。残留物を20 の真空オーブンで1時間乾燥した。

【0146】

溶媒和物形C(すなわち、溶媒和物S2)は、イソプロピルアルコールの長期スラリーを使用して調製した。スラリーは20 の恒温槽に入れ、2週間にわたって攪拌した。固体サンプルは、20 µm PTFEフィルターシリンジでろ過して分離し、約2時間真空乾燥した。

【0147】

溶媒和物形C(すなわち、溶媒和物S2)も、逆溶媒としてイソプロピルアルコール及びペンタンを使用して、蒸気拡散法により調製した。化合物1の高濃度溶液をイソプロピルアルコールで調製し、溶解平衡を最大限に高めるために室温で約1時間攪拌した。混合物を新しいバイアルに0.45 µm PTFEフィルターでろ過し、キャップをせずにペンタンを含有する外側のバイアルに入れた。このシステムは密閉し、室温で保管し、攪拌し、定期的に固形物の形成を確認した。形態Cの固形物は、混合物を攪拌したときにのみ形成された。固形物は上澄み液を除去することで分離し、室温の真空オーブンで少なくとも30分間乾燥させた。

【0148】

結果の概要を以下の表に示す。

【0149】

表6. 異なるプロセスにおける各種溶媒の結果

10

20

30

40

50

【表 9】

溶媒系	温度サイクル	蒸発性	長期スラリー	蒸気拡散
アセトン		無定形		形態A
メチルエチルケトン				形態A
メチルイソブチルケトン				形態A
アセトニトリル		無定形		
トルエン	形態A	形態A	形態A	形態A
ジクロロメタン		無定形		
メチルtert-ブチルエーテル	形態A	形態A	形態A	形態A
テトラヒドロフラン		無定形		形態A
2-メチルテトラヒドロフラン		形態A		
酢酸エチル		形態A		形態A
酢酸-i-プロピル		形態A		形態A
酢酸t-ブチル	形態A		形態A	
メタノール		無定形		
2-プロパノール	形態A	溶媒和物S1 (形態B)	溶媒和物S2 (形態C)	溶媒和物S2 (形態C)
2-ブタノール		形態A		形態A
ヘプタン	形態A		形態A	
水	形態A		形態A	
アセトン/水50:50	形態A		形態A	
2-プロパノール/水50:50	形態A		形態A	

10

20

【0150】

さらに試験を実施したところ、形態Aは無水形(AH)であり、EtOAc及びヘプタンの混合物を使用して分離することで、高い収率及び高い純度で結晶性物質が得られることがわかった。

30

【0151】

溶解度データは、以下のプロトコルを適用して生成した。化合物1のスラリーを調製し、約18時間攪拌しながら20℃で平衡化させた。上澄み液中の濃度を測定するために、約0.1mLのスラリーをシリンジで採取し、ろ過、秤量、MeCNでの希釈を行い、HPLCに注入した。スラリーを45℃で約3時間加熱し、その後、高温条件下での溶解度データを取得するために、サンプリングを繰り返した。サンプルを20℃に冷却し、20-μmのPTFEフィルターでろ過して固体残留物を分離し、40℃の真空下で乾燥し、X線回折分析に供した。各サンプルの化合物1のピーク面積を記録し、溶解度データは既知の応答係数(245 nm、1460 mAU*sec/mg/mL、表7)を使用して計算した。データを統合し、溶解度をヘプタン体積パーセントの関数としてチャート上に可視化した。化合物1は、純粋なEtOAc中及びヘプタンの比較的高い割合(10~20)の存在下で高い溶解性を示した。溶解性はヘプタン量の増加に伴い、緩やかに減少する。すべての固体残留物は、形態Aと一致する物理的形態を示した。

40

【0152】

表7. 化合物1の溶解性データ

50

【表 1 0】

化合物 1 溶解性データ (mg/mL) - EtOAc/ヘプタン混合物 (% v/v)				
EtOAc	ヘプタン	20 °C	45 °C	XRPD
100	0	115	187	形態 A
90	10	95	177	形態 A
80	20	69	124	形態 A
70	30	49	85	形態 A
60	40	33	61	形態 A
50	50	20	34	形態 A
40	60	11	17	形態 A
32	68	6	10	形態 A
20	80	2	3	形態 A
0	100	0	0	形態 A

10

20

【 0 1 5 3】

溶解度データに基づき、適切な運転条件 / シーディングポイントを特定するために、EtOAc / ヘプタン (80:20、70:30、60:40) の準安定領域幅を試験した。

【 0 1 5 4】

IR濁度プローブと組み合わせたElectrothermal Integrity装置を使用して、準安定領域幅を生成した。異なる量の物質を含むサンプルはバイアルで秤量し、適切な溶媒混合物 1 mLで希釈した。固体の寄与を考慮し、約1容量に相当すると推定されるスクリーニング濃度は115 ~ 215 mg/mLの範囲であった。ステップ / プラト-温度プログラムは、加熱速度0.1 /分、ステップ1、及びプラト-時間1分に設定した。ステップアップ加熱は78 (最も沸点の低い溶媒成分で許容される最高温度) に設定し、同じパラメーターでステップダウン冷却を適用した。バイアルは濁度プローブでモニターし、各濃度における溶出温度 (オーバーヒート勾配) 及び自己結晶化温度 (オーバークール勾配) を測定した。

30

【 0 1 5 5】

すべての溶媒組成物は、過去に収集された溶解度データに適合する、規則正しい溶解プロファイルを示した。選択したサンプルをろ過により分離し、XRPDにより分析したところ、形態Aとの一致が確認された。全体として、EtOAc / ヘプタン80:20の比率は溶解に適していると思われたが、組成70:30がシーディングポイントとして好ましかった。実際、後者は、初期溶液を過飽和領域に向かって容易に導くことができる実用的な濃度範囲を提供した。一方、60:40の溶媒比率におけるMSZWは、あまりにも狭く、作業上の観点からリスクが高いと判断された。

40

【 0 1 5 6】

特性評価

XRPD

XRPDスペクトルは、標準的な方法を使用して、Panalytical X'Pert Pro又はEmpyrean装置にX'Celerator検出器を搭載した透過モードで収集した。サンプルにはCu K X線を照射した。データはPanalytical Data Viewerソフトウェアを使用して評価した。標準スクリーニングデータ収集方法の詳細は以下の通りである。AH形態Aの代表的なXRPDグラフは図3に示す。形態Bの代表的なXRPDグラフは図5に示す。形態Cの代表的なXRPDグラフは図7及び9に示す。

50

開始位置 [° 2] 2.0104
 終了位置 [° 2] 44.9864
 ステップサイズ [° 2] 0.0170
 スキャンステップ時間 [s] 59.6900
 スキャンタイプ 連続
 PSDモード スキャン
 PSD長さ [° 2] 2.12
 オフセット [° 2] 0.0000
 発散スリットタイプ 固定
 発散スリットサイズ [°] 0.4354
 サンプル長 [mm] 10.00
 測定温度 [] 25.00
 陽極材料 Cu
 意図する波長タイプ K-Alpha
 K-Alpha1 [] 1.54060
 K-Alpha2 [] 1.54443
 K-Beta [] 1.39225
 K-A2 / K-A1比 0.50000
 ジェネレーター設定 40mA、40kV
 回折計タイプ 0000000011016732
 回折計番号 0
 角度計半径 [mm] 240.00
 距離焦点 - 発散スリット [mm] 100.00
 入射ビーム単色化装置 No
 回転 Yes
 【 0 1 5 7 】
 TGA

TGA分析はTA Q5000装置で実施した。TGA法の詳細は以下に列挙する。AH形Aの代表的なグラフは図4に示す。形態Bの代表的なグラフは図6に示す。形態Cの代表的なグラフは図8及び10に示す。

機器パラメーター	値
バランスパージガス [mL/min]	10
サンプルパージガス [mL/min]	25
ガス	窒素
温度-時間-速度	通常、室温から 10°C/分で 250/350°Cまで
標準サンプル量 [mg]	通常、2 mg から 20 mg
パン [Pt/Al]	密封アルミニウム (打ち抜き)

【 0 1 5 8 】

DSC

DSC分析はTA Q5000装置で実施した。DSC法の詳細は以下に列挙する。AH形Aの代表的なグラフは図4に示す。形態Bの代表的なグラフは図6に示す。形態Cの代表的なグラフは図8及び10に示す。

10

20

30

40

50

機器パラメーター	値
バランスパーズガス [mL/min]	10
サンプルパーズガス [mL/min]	25
ガス	窒素
温度-時間-速度	通常、室温から 10°C/分で 250/350°Cまで
標準サンプル量 [mg]	通常、1 mg から 5 mg
パン [Pt/Al]	密封アルミニウム (打ち抜き)

10

【 0 1 5 9 】

実施例 2 . 雄性CDラットにおける静脈内及び経口投与のクロスオーバー薬物動態試験

本試験では、2.5% N-メチル-2-ピロリドン (NMP) + 1% Solutol HS15水溶液として1 mg/kgを単回IV (静脈内) 投与、又は、同じ動物に5及び50 mg/kgの3種類の製剤を経口投与 (PO) した後の雄性Sprague Dawleyラット (3匹/群) における化合物1のAH形AのPKを、7日間の回復期間を設けたクロスオーバーで評価した。PO投与の場合、化合物はナノ粉碎懸濁液 (製剤A) 又は2種類の異なる溶液 (製剤B又はC) として製剤化した。

20

【 0 1 6 0 】

用量投与後24時間までの間隔で連続血漿サンプルを採取し、各血漿サンプル中の化合物1の濃度をLC-MS/MSで測定した。薬物動態パラメーターを測定し、表8に示した。

【 0 1 6 1 】

表8 . 雄性ラットへの単回静脈内及び経口投与後の化合物1の血漿中薬物動態パラメーター

【表 1 1】

用量 (mg/kg)	経路	製剤	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng.h/mL)	F%
1	IV		NA	595	2910 ¹	NA
5	PO	A	8.00	1130	9140	62.8
50	PO	A	6.00	8850	168000	100
5	PO	B	8.00	2740	26800	100
50	PO	B	8.00	7980	140000	96.5
5	PO	C	6.00	1310	14200	97.7
50	PO	C	8.00	7210	128000	87.6

30

NA - 該当なし。

¹ - IV用量で報告され、F%を決定するために使用されたAUC_{inf}。

40

A - MilliQ水中2% (w/w) HPMC 603及び0.5% (w/w) SLS中のナノ粉碎懸濁液 (10% (w/w) 化合物1)。

B - 水中、40% PEG 400、20% Transcutol、10% ビタミンE TPGS、0.5% ポロキサマー407

C - 水中、5% DMSO、0.5% HPMC

【 0 1 6 2 】

各PO投与後、投与後0.5から2時間で最初の血漿中ピークが現れ、その後レベルが低下し、投与後6~8時間で2回目の高いピークが現れた。IVのAUC_{inf}及びPOのAUC_{last}から計算したF%は、すべての製剤で高かった。

【 0 1 6 3 】

50

製剤Aは、5及び50 mg/kgにおいて、標準製剤Cの値よりもそれぞれ0.6倍及び1.3倍高いPO曝露量（ AUC_{last} として）を示した。

【0164】

製剤Bは、5及び50 mg/kgにおいて、標準製剤Cの値よりもそれぞれ1.8倍及び1.1倍高いPO曝露量（ AUC_{last} として）を示した。

【0165】

50 mg/kgにおいて、化合物1（ AUC_{last} 、168000 ng.h/mL）への全身曝露量が最も高く、また最高 C_{max} （8847 ng/mL）がナノ懸濁製剤（形態A）で観察され、この製剤をラット及びサルにおける28日間の毒性試験に使用した。

【0166】

IV投与後、 $T_{1/2}$ は4.49時間、 V_{dss} は2.23 L/kg、及びCLは5.98 mL/min/kgであった。

【0167】

実施例3．化合物の製剤化方法

1．ナノ懸濁液組成

本試験は、化合物1のAH形態Aに適したナノ懸濁液組成を選択するために実施された。ナノ粉碎懸濁液のこれらの媒体における実現可能性及び安定性を検証するために、定性的に異なる3種類のビヒクルをそれぞれ200 gの規模で調製した。

【0168】

適切な量のポリマー及び界面活性剤を精製水（MilliQ（登録商標））に可溶化することにより、あらかじめビヒクルを調製した。磁気攪拌により、物質の完全な可溶化が達成された。その後、調製したビヒクルに化合物1の形態Aを添加し、懸濁させた（すべての組成物について、約15分以内に均一懸濁液が得られた）。

【0169】

物質のリストは表9に示す。定性及び定量製剤組成は表10に記載する。

【0170】

表9．物質のリスト

【表12】

物質	機能	ブランド名
化合物1の形態A	有効成分	N/A
Kolliphor PS80	界面活性剤	Tween 80
ラウリル硫酸ナトリウム	界面活性剤	Kolliphor SLS fine
ヒプロメロース 2910	ポリマー	Pharmacoat 603
ヒプロメロース 2910	ポリマー	Pharmacoat 606
イットリウムジルコニアビーズ 0.4 mm	研削材	N/A
イットリウムジルコニアビーズ 0.1 mm	研削材	N/A
純水	溶媒	N/A

【0171】

表10．調査した定性組成

10

20

30

40

50

【表 1 3】

懸濁液組成						
バッチ番号	化合物 1		化合物 2		化合物 3	
物質	% (w/w)	g/バッチ	% (w/w)	g/バッチ	% (w/w)	g/バッチ
化合物 1 形態 A	10.00	20.00	10.00	20.00	10.00	20.00
ポリソルベート 80	2.50	5.00	--	--	--	--
HPMC 606	--	--	2.00	4.00	--	--
HPMC 603	--	--	--	--	2.00	4.00
SLS	--	--	0.50	1.00	0.50	1.00
MilliQ 水	87.50	175.00	87.50	175.00	87.50	87.50
合計	100.00	200.00	100.00	200.00	100.00	200.00

10

【0 1 7 2】

ナノ粉砕プロセスの実現可能性を調査することを目的とし、この段階では小規模のDynomill (Dynomill RL) を使用した。組み立て後、粉砕チャンバーを、粉砕媒体ビーズ (0.4 mmのYTZ粉砕ビーズ32.5 mL相当、約120 gに相当) で総容量 (50 mL) の65%まで満たした。製造したナノ懸濁液は、Malvern Mastersizer (LLS) による粒子径分布 (PSD) で特性評価した、Malvern Zeta sizer (Z-sizer) による粒子径分布、ゼータ電位、X線回折 (XRPD)、HPLCによるアッセイ/不純物、及びHPLCによる均一性。

20

【0 1 7 3】

ナノ粉砕した組成物の物理的及び化学的特性評価に基づいて、

- 組成物2及び組成物3は、粉砕60分後に目標サイズに達し、同様のPSD特性 (単峰分布) を示したが、組成物1は1 µmを超える粒子の存在により2峰分布を示した。
- 組成物2及び組成物3は、典型的な安定したナノ懸濁液製品 (-25 mVより低い値) と一致するより良好なZ電位値を示した
- XRPDデータは、ナノ粉砕プロセスが3つの組成物のすべてにおいて結晶形に影響を与えないことを示した

と結論付けられる。

30

【0 1 7 4】

全ての3種類のナノ懸濁液組成について、安定性試験 (冷蔵条件下のみ) を実施した。7日間の安定性試験の結果は、製剤の外観、攪拌方法及びサンプリングポイントに焦点を当てた。

40

【0 1 7 5】

非公式安定性：7日時点

製造した3種類のナノ懸濁液を冷蔵保存し、7日後に特性評価を行った。実施した分析は、以下の通りである。

Malvern Mastersizerによるレーザー光散乱による粒度分布、Malvern ZetasizerによるZ電位測定、X線パターン回折、及びHPLCによる均質性及び不純物。

【0 1 7 6】

50

物理的及び化学的特性評価の結果に基づき、組成物1はより不安定、かつ均一ではないことを確認した。

【0177】

非公式安定性：14日間

組成物2及び3の安定性は、14日間の冷蔵保存により評価した。以下の試験を実施した。

Malvern Mastersizerによるレーザー光散乱法による粒度分布測定、Malvern Zetasizerによるゼータ電位測定、X線パターン回折、及びHPLCによる均一性及び不純物。

【0178】

物理的及び化学的特性評価の結果に基づき、組成物2及び3は、いずれも冷蔵条件下で14日間安定であると考えられることができる。しかし、組成物3はより望ましいZ電位値を示した。

【0179】

この考察に基づき、以下の活動は、以下の組成を使用して実施した。

【0180】

表11. 実施する組成

【表14】

物質	% (w/w)
化合物1のAH形A	10.0
HPMC 603 - ヒプロメロース 603	2.0
SLS - Kolliphor SLS fine	0.5
純水	87.5
合計	100.0

【0181】

2. 経口製剤開発

【0182】

表12. 物質のリスト

【表15】

物質	機能	ブランド名
化合物1のAH形A	有効成分	N/A
ラウリル硫酸ナトリウム	界面活性剤	Kolliphor SLS fine
ヒプロメロース 2910	ポリマー	Pharmacoat 603
YTZ (イットリア安定化ジルコニア) ビーズ 0.4 mm	研削材	N/A
イットリウムジルコニアビーズ 0.2 mm	研削材	N/A
純水	溶媒	N/A
ラクトース一水和物	担体	Supertab 11 SD
マンニトール	担体	Pearlitol 200 SD
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	Ligamed MF-2-V
クロスカルメロース	崩壊剤	Ac-di-Sol
HPMC サイズ0 Swedish orange カプセル	カプセルシエル	N/A
HPMC サイズ00 Swedish orange カプセル	カプセルシエル	N/A

【0183】

調製したナノ懸濁液をサブロット(4分割)に分け、トップスプレー造粒を検討するために使用した。2種類の水溶性増量剤/担体を試験した。

- ラクトース一水和物、Supertab 11 SD (噴霧乾燥グレード)

10

20

30

40

50

- マンニトール、Pearlitol 200 SD (噴霧乾燥グレード)

【0184】

化合物 - 担体マトリックスによる結晶成長抑制を目的として、噴霧するナノ粉碎懸濁液の一部に、前述の物質を少量溶解させた(化合物1との比1:1)。トップスプレー造粒を4回(担体2種、薬物負荷2種)以下のように実施した。

- 330gのナノ粉碎物質(+増量剤としてラクトース11SD又はマンニトール200SD)を550gの選択された担体に噴霧し、5mgカプセルの力価を調製するのに適した薬物負荷である約5%の顆粒DLを得た。

- 550gのナノ粉碎物質(+増量剤としてラクトース11SD又はマンニトール200SD)を100gの選択した担体に噴霧し、50mg及び100mgのカプセルの力価を調製するのに適した薬物負荷である約20%の顆粒DLを得た。

【0185】

以下の表13は、増量剤で希釈したナノ懸濁液の組成を示す。

【0186】

表13. 希釈ナノ懸濁液の組成

【表16】

	初期 ナノ懸濁液組成	5% DL 顆粒用希釈ナノ懸濁液		21%DL 顆粒用希釈ナノ懸濁液	
	% (w/w)	g/ 330g	% (w/w)	g/ 550g	% (w/w)
化合物1	10.00	30.00	9.09	50.00	9.09
HPMC 603	2.00	6.00	1.82	10.00	1.82
SLS	0.50	1.50	0.45	2.50	0.45
水	87.50	262.50	79.55	437.50	79.55
Pearlitol 200SD/ラクトース 11SD 増量剤として	N/A	30.00	9.09	50.00	9.09
合計	100.00	330.00	100.00	550.00	100.00

【0187】

ナノ懸濁液の一部に増量剤を添加及び溶解し溶解した後、トップスプレー造粒を開始する前に、担体を造粒機ポウルに投入して温めた。以下の表14及び表15は、調製した4つの顆粒の組成を示す。

【0188】

表14. マンニトールを用いた理論上の顆粒組成

【表17】

	カプセル1		カプセル2	
	g/ 617.5g	% (w/w) 顆粒	g/ 500g	% (w/w) 顆粒
化合物1	30.00	4.86	50.00	21.05
HPMC 603	6.00	0.97	10.00	4.21
SLS	1.50	0.24	2.50	1.05
マンニトール Pearlitol 200SD 増量剤として	30.00	4.86	50.00	21.05
マンニトール Pearlitol 200SD 担体として	550.00	89.07	125.00	52.63
合計	617.50	100.00	237.50	100.00

【0189】

表15. ラクトースを用いた理論上の顆粒組成

10

20

30

40

50

【表 1 8】

	カプセル 3		カプセル 4	
	g/ 617.5g	% (w/w) 顆粒	g/ 500g	% (w/w) 顆粒
化合物 1	30.00	4.86	50.00	21.05
HPMC 603	6.00	0.97	10.00	4.21
SLS	1.50	0.24	2.50	1.05
ラクトース 11SD 増量剤として	30.00	4.86	50.00	21.05
ラクトース 11SD 担体として	550.00	89.07	125.00	52.63
合計	617.50	100.00	237.50	100.00

10

【0190】

プロセスの実現可能性を検討し、その後のカプセル調製に十分な物質を生産するために、4種類のトップスプレー造粒を実施した。その結果、造粒物（5%及び20% DL）は、視覚的に異なるように見えた。20% DLでは、ラクトース及びマンニトールベースの造粒物ともに粗い凝集体が見られたが、5% DLでは非常に微細な凝集体が見られた。

20

【0191】

以下の製造バッチに対する一般的観察として、これらの実現可能性試験は、特に20% DLについては（担体の量が少ないため）最適以下のバッチ規模で実施されたが、両方の薬物負荷において、造粒機壁への微粒子のわずかな付着が観察された。バッチ規模及び供給速度の調整が、その後、次のバッチで行われた。

【0192】

調製された4種類の顆粒は、乾燥減量（LOD）（IPC）、粒度分布（PSD）、X線パターン回折（XRPD）、再構成時の粒度、再構成時のXRPD、嵩密度及びタップ密度、顆粒の均一性、不純物プロファイルについて特性評価された。

30

【0193】

プロセス性の観点から、ラクトースの組成物はマンニトールと比較して優れた特性を持つ（造粒機チャンパー内の粉末混合運動）。さらに、21% DLラクトースの顆粒は、入力ナノ懸濁液PSDに再構成できる唯一の組成であった。

【0194】

これらの考察を踏まえると、ラクトースは担体として利点がある。

【0195】

手作業によるカプセル充填の前に、4種類の顆粒バッチに顆粒外側賦形剤を添加した。この段階で、4%（w/w）の崩壊剤（クロスカルメロース、Ac-di-Sol）及び1%（w/w）の滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）を各顆粒バッチに添加した。

40

【0196】

顆粒と顆粒外側物質を混合するために使用した機器は、適切なボウルサイズ（20%（w/w）顆粒用1 Lボウル及び5%（w/w）顆粒用2 Lボウル）を備えた低せん断混合機（Pharmatec）であった。

【0197】

崩壊剤及び滑沢剤をそれぞれ500ミクロンのスクリーンで篩い、顆粒を含有するボウルに直接入れ、17 rpmで10分間、及び17 rpmで3分間混合した。

【0198】

使用する各担体に対して、2種類の薬物負荷を調製した。具体的には、

- 4.62%の最終配合物を5 mgカプセル剤の調製に使用した。

50

- 20.00%の最終配合物を50 mg及び100 mgカプセル剤の調製に使用した。

【0199】

最終配合組成を%(w/w)で表16に記載する。

【0200】

表16. 最終配合組成

【表19】

担体	マンニトール	マンニトール	ラクトース	ラクトース
	%(w/w)	%(w/w)	%(w/w)	%(w/w)
顆粒内相				
化合物1の形態A	4.62	20.00	4.62	20.00
HPMC	0.92	4.00	0.92	4.00
SLS	0.23	1.00	0.23	1.00
増量剤	4.62	20.00	4.62	20.00
担体	84.62	50.00	84.62	50.00
顆粒外相				
クロスカルメロース	4.00	4.00	4.00	4.00
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100.00	100.00	100.00	100.00

10

20

【0201】

増量剤の検討

1,800 gのナノ粉碎物質(増量剤なし)を500 gのラクトース11SD(担体)に噴霧し、約24%の顆粒DLを得た。以下の表17は、調製した顆粒の組成を示す。

30

【0202】

表17. 増量剤なしの顆粒組成

【表20】

	顆粒組成	
	%(w/w)	g/ バッチ
化合物1	24.83	180.00
ヒプロメロース 603	4.97	36.00
ラウリル硫酸ナトリウム	1.24	9.00
水	乾燥中に除去	
ラクトース 11SD 担体として	68.97	500.00
合計	100.00	725.00

40

【0203】

50

加工性の観点から、より多量の担体（500 g）が粉碎機のボウル容量に適しており、加熱及び造粒中の担体の適切な移動を可能にした。粉碎機及び担体を予熱した後、非常に低い供給速度（約2 g/分）で噴霧を開始し、その後、生成物の温度を28～35 に保ちながら、プロセス中に約12 g/分まで増加させた。製造された顆粒は見た目は細かいが、視覚的には粒状であり、最終収率は92.14%（顆粒669 g）であった。

【0204】

粒度分布（LLS及びふるい分析による）

PSDに関しては、バッチは前の例と同様にタイトな単分散モードの粒度分布を示すが、より小さいx90が観察される（実現可能性試験での500ミクロンに対して340ミクロン）。レーザー光散乱法で検出された値はふるい分析の結果と一致している。

10

【0205】

ナノ懸濁液の代表的なPSDを表18に示す。

【0206】

表18．顆粒組成のPSD特性。記載した値は、3回の分析結果の平均値である

【表21】

	顆粒組成		
	1回目	2回目	3回目
x10 (ミクロン)	0.070	0.070	0.070
x50 (ミクロン)	0.135	0.134	0.134
x90 (ミクロン)	0.301	0.287	0.288

20

【0207】

X線回折パターン（XRPD）

20%DL顆粒のXRPD（薄緑色のトレース）は、化合物1の存在を示している。

30

【0208】

再構成時の粒度分布

製造した顆粒をナノレベルまで再構成する試験を行った。再構成速度は、以前の例で製造されたラクトース組成物よりも低い。以前に観察されたより速い速度は、化合物-化合物粒子間に「安定剤」及び「立体障害剤」として作用する増量剤の存在に起因するものであり、凝集物の形成を防ぐためである。これにもかかわらず、化合物粒子の一部は、同じナノレンジの入力ナノ懸濁液に自在に再構成された。

40

【0209】

再構成時の嵩密度及びタップ密度。

「ハウスナー比」指数により確認されたように、この組成物は、以前の例と比較して改善された流動特性を示した。

【0210】

顆粒の均一性

顆粒の均一性を確認した。6種類のサンプルがバルクから採取された。下表に示されているように、実現可能性試験で検出された低い平均値（87%（w/w））とは対照的に、理論上の薬物負荷の平均100.76%の良好な効力が顆粒で得られ、この段階での不適切なバッチサイズの影響を裏付けた。わずかに高いRSDが観察されたが、許容範囲内（RSD 5%）である。

50

【0211】

不純物は検出されなかった(0.05%未満)。

【0212】

溶解評価のためのカプセル充填

増量剤の非含有が化合物の放出に影響を与えるかどうかを理解するために、100 mg力価の顆粒で調製した6つの手作業で充填したカプセルについて溶解試験を実施した。溶解試験により、増量剤が存在しないことにより化合物の放出が改善されたことが確認された。個々のカプセル間では依然としてかなり高いばらつきが認められるものの(以前にも観察されたとおり)、60分後にはすべてのサンプルで90%を超える放出が達成された。

【0213】

実施例4: *In vitro*試験ヒトトランスポーターP-gp、OATP1B1、OATP1B3及びBSEPの*in vitro*阻害

化合物1の形態Aが、ヒトトランスポーターであるP-糖タンパク質(P-gp)、有機イオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1及びOATP1B3の阻害剤である可能性について、さまざまな*in vitro*細胞試験系で評価し、また、膜小胞におけるBSEPについても評価した。

【0214】

試験化合物と並行して実施したインキュベーションから決定した陽性対照阻害剤の存在下におけるプローブ基質のトランスポーター媒介活性の低下により、*in vitro*試験系がトランスポーター阻害剤を特定できることを確認した。

【0215】

現在のアッセイ条件下では、化合物1の形態Aは、P-gp、OATP1B1、OATP1B3及びBSEPを介したプローブ基質輸送の阻害剤であり、IC₅₀はそれぞれ27.7、6.74、32.0及び13.9 μMであった。

【0216】

SupersomesTM過剰発現ヒトCYP酵素における*in vitro* CYP450反応フェノタイピング試験

化合物1の形態Aの第I相代謝に関与するCYP450酵素を*in vitro*で検討した。化合物1の形態AはCYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4によって代謝され、それぞれT_{1/2}値は64、14、及び176分であり、CL_{int}はそれぞれ0.261、0.984、及び0.0786 μL/min/pmol CYPであった。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19による化合物1の代謝の証拠は観察されなかった。

【0217】

各CYPの化合物1の形態A代謝への予測寄与は、因子の相対活性法を使用して評価した。これらの計算により、CYP1A2、CYP3A4、及びCYP2D6がそれぞれ代謝全体の43.1%、38.9%、及び18%を担っていることが示された。

【0218】

ヒト肝ミクロソームにおけるCYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4の*in vitro* CYP阻害

本試験では、化合物1の形態AのCYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4に対する潜在的な阻害効果を評価した。各CYPの既知の阻害剤を陽性対照として使用した。

【0219】

結果から、化合物1の形態AはいくつかのCYP酵素を阻害することが示され、CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、及びCYP3A4(アトルバスタチン単独)に対するIC₅₀は、それぞれIC₅₀が1.95、6.17、12.4、52.1、及び55.7 μMであった。

【0220】

ミダゾラム又はニフェジピンを基質として使用しても、CYP2D6又はCYP3A4の阻害は認められなかった。

【0221】

ヒト肝ミクロソームにおけるCYP2D6及びCYP3A4の*in vitro*代謝物依存性阻害試験

10

20

30

40

50

本試験では、ヒト肝ミクロソームにおけるCYP3A4及びCYP2D6に対する化合物1の形態Aの代謝依存性阻害の可能性を評価した。CYP3A4及びCYP2D6の代謝依存性阻害剤としてそれぞれ知られているトロレアンドマイシン及びパロキセチンを陽性対照として使用した。

【0222】

全体的な結果から、化合物1の形態AはCYP3A4及びCYP2D6の代謝依存性阻害剤ではないことが示された。

【0223】

化合物1の形態AによるPXR及びAhR受容体の活性化

本試験の目的は、化合物1の形態Aのヒト及びラットのプレグナンX受容体(PXR)及びヒト及びラットのアリール炭化水素受容体(AhR)の受容体活性化能を決定することであった。PXRの活性化はCYP3A4/5及びCYP2C6の誘導のマーカーであり、AhRの活性化はCYP1Aの誘導のマーカーである。

【0224】

化合物1は、ヒトにおいて平均最大活性化倍数4.58(陽性対照の29.6%)でPXR受容体を活性化し、F2値は5.05 μM と算出された。ラットにおける平均活性は30 μM で4.70倍であった。

【0225】

化合物1は、30 μM において、ヒトで平均最大活性化倍数1.78(陽性対照の1.11%)、ラットで1.42(陽性対照の0.946%)でAhR受容体を活性化した。これは、化合物1がCYP3A4及びCYP2C6の潜在的な誘導物質であることを示唆している。

【0226】

実施例5 . *in vivo*試験

化合物1(例えば、形態A)は、生理学的なGlu活性を維持しながら、アルツハイマー病を引き起こす異常なシナプス信号伝達を阻害した。試験は、経口投与した化合物1が、齧歯類及び非ヒト霊長類において副作用レベルの250分の1を下回る用量で、 $[^{18}\text{F}]\text{FPEB}$ PETにより可視化された脳内mGluR5部位を効果的に占有することを示した。高齢の遺伝子導入及びダブルノックインマウスのアルツハイマー病モデルでは、 $[^{18}\text{F}]\text{SynVesT-1}$ を用いたSV2A PETイメージングにより、皮質及び海馬のシナプス密度の減少が明らかになったが、これは化合物1による治療により完全に回復した。この疾患修飾効果は、薬剤の投与を中止した後も持続する。ダブルノックインマウスにおけるタウの蓄積も、化合物1の治療により減少した。単一核トランスクリプトミクスにより、化合物1の治療により、グリア細胞よりもニューロンにおいて、はるかに高い割合で発現パターンが正常化することが示された。ミクログリアメディエーターであるC1qの産生は化合物1によって変化しなかったが、アルツハイマー病関連遺伝子に依存するC1qのシナプスへの局在及びシナプスへの取り込みは阻害された。このように、mGluR5の選択的調節は、ミクログリアメディエーターによる損傷からシナプスを保護するために、神経遺伝子の発現変化を逆転させた。

【0227】

$[^{18}\text{F}]\text{FPEB}$ 置換試験

mGluR5 PETリガンドである $[^{18}\text{F}]\text{FPEB}$ を使用して、マウスにおける受容体占有率を評価した。マウスに1日2回、異なる用量の化合物1を経口投与した。脳内の利用可能なmGluR5部位は、単回投与後1時間のピーク時及び1日2回(b.i.d.)経口投与を7日間行った後のトラフ時の両方で、麻酔したマウスで評価した。3.75 mg/kg、b.i.d.投与は、投与期間を通じて90%の受容体占有率を維持する。これは、15 nMの遊離トラフ薬物レベル及びmGluR5からの $[^3\text{H}]\text{-MPEPy}$ 置換に対する化合物1の阻害定数(K_i)0.6 nMと一致する。3.75 mg/kg b.i.d.の投与は、遊離薬物を K_i の25倍に維持する。図1に示されているように、化合物1はマウスの脳内への $[^{18}\text{F}]\text{FPEB}$ の取り込みを阻害することが可能である。置換試験は予想されるトラフレベルで実施され、3用量レベル(0.42、1.25、3.75 mg/kg)で実施した。3.75 mg/kg投与はトラフ時に>90%の受容体

占有率を達成することができた。

【0228】

休薬期間を設けたAPP/PS1マウスモデルにおけるPETイメージング及び免疫組織化学試験

本試験の目的は、化合物1による治療の前及び後における、対照及びAPP/PS1マウスのシナプス密度を評価すること、ならびに薬物休薬期間後の観察された効果の可逆性を評価することであった。

【0229】

ビヒクル（95% ポリエチレングリコール（PEG）400/5% solutol）又は化合物1を7.5 mg/kg/日（3.75 mg/kg q12）で、少なくとも28日間、経口投与により、対照及びAPP/PS1マウスに投与した。マウスの一部は4週間後に治療を中止し、その後4週間の休薬期間を経た。

10

【0230】

翻訳の関連性をさらに最大限に高めるため、他の試験では、マウスを、シナプス損失がSV2A PETを使用して検出可能な時点まで加齢させた。12ヶ月齢の時点で、海馬/脳幹[^{18}F]SDM-8 SUVR-1で測定したシナプス密度は、APP/PS1マウスでは野生型と比較して減少している。重要なことに、化合物1による1ヶ月間の治療コース後の同じマウスの再検査では、シナプス密度が野生型マウスと一致するレベルまで大幅に増加したことが示された。

【0231】

APP/PS1サンプルにおける対照群と比較したシナプス密度の減少は、海馬及び皮質の切片におけるシナプス前及び後マーカー（SV2A及びPSD-95）の免疫組織化学的染色により確認された。化合物1で治療したAPP/PS1サンプルでは、両マーカー及び両領域において（ビヒクル治療サンプルと比較して）有意な増加が認められた。1か月の休薬期間後も、観察されたシナプス密度の回復は維持された。

20

【0232】

SV2A PETイメージング及び免疫組織化学によるAPP^{NLGF}/MAPTマウスモデルの試験
本試験の目的は、化合物1による治療の前及び後における、対照及びNL-G-F変異型アミロイド前駆体タンパク質/微小管結合タンパク質タウ（APP^{NLGF}/MAPT）（dKI-ダブルノックイン）マウスのシナプス密度を評価することであった。ビヒクル（95% PEG-400/5% Solutol）又は化合物1を7.5 mg/kg/日（3.75 mg/kg q12）で対照及びdKIマウスに少なくとも28日間経口投与により与えた。

30

【0233】

翻訳の関連性をさらに最大限に高めるため、他の試験では、マウスを、シナプス損失がSV2A PETを使用して検出可能な時点まで加齢させた。12ヶ月齢の時点で、海馬/脳幹[^{18}F]SDM-8 SUVR-1で測定したシナプス密度は、dKIマウスでは野生型と比較して減少していた。重要なことに、化合物1による1ヶ月間の治療コース後の同じマウスの再検査では、シナプス密度が非常に有意に増加していた。

【0234】

海馬及び大脳皮質の切片におけるシナプス前及びシナプス後マーカー（SV2A及びPSD-95）の免疫組織化学的染色により、dKIサンプルにおいて対照群に対するシナプス密度の減少が確認された。化合物1で治療したdKIサンプルでは、海馬におけるSV2A及び大脳皮質における両方のマーカーが、（ビヒクルで治療したサンプルと比較して）有意に増加した。

40

【0235】

正のアロステリック調節因子誘発性痙攣の予防

本試験の目的は、痙攣予防の機能としての、化合物1のmGluR5受容体に対するエナンチオマー選択性を評価することであった。mGluR5のPAMはC57/Bl6Jマウスにおいて痙攣を誘発することが以前に報告されている。また、単回7.5 mg/kgの化合物1の投与が、(4R,5R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(5-((5-フルオロピリジン-3-イル)エチニル)

50

ピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン (PAM) によって誘発された痙攣を予防することが、以前に示されている。

【0236】

化合物1 (0.12、0.24、0.47、0.94、1.88、3.75又は7.5 mg/kg)、化合物1のエナンチオマー (7.5、15又は30 mg/kg)、又はピヒクルを、3~11ヶ月齢のC57/B16Jマウスに経口ゾンデにより投与した。2時間後、PAM化合物を20 mg/kgで腹腔内注射により投与した。動物はその後、投与後2時間の観察及びビデオ録画のために直径10インチのアクリルケージに入れ、また、痙攣はRacine痙攣スコアリング基準を使用してスコア化され、0-1の尺度に標準化した。

【0237】

化合物1は、C57/B16Jマウスにおいて、用量依存的にmGluR5 PAM誘発性痙攣活動を予防した。化合物1 (図2のSAM) は、IC50が1.09 mg/kgで、PAM誘発性痙攣を抑制した (図2)。化合物1のエナンチオマー (図2のeSAM) の高用量による事前治療では、痙攣予防作用は認められなかった。

【0238】

化合物1の痙攣予防作用は、C57/B16Jマウスの脳におけるmGluR5受容体の用量依存性占有を示した。化合物1のエナンチオマーの高用量では痙攣活動の減少は見られず、受容体結合は立体選択的であることが示唆された。

【0239】

実施例6. 第I相臨床試験

試験デザインの概要

これは、認知機能障害の既往歴のない50歳から80歳 (両端含む) の健康な男性及び女性を対象に、化合物1の単回経口投与の安全性を評価するためのオープンラベル単回漸増用量 (SAD) 試験であった。

【0240】

6つのコホートにそれぞれ6人の患者を割り当て、絶食状態で以下の用量レベルの化合物1を単回経口投与した。10、40、70、100、150、及び200 mg、その後7日間追跡調査した。開始用量の10 mgは、GLP準拠の28日間15 mg/kgラット試験におけるラットNOAELのヒト相当用量 (HED) 140 mgの10%であった。

【0241】

試験薬は、ナノ粉碎した活性医薬成分を5 mg、50 mg、又は100 mg含有するカプセルであり、各コホートの用量はこれらのカプセルを組み合わせることで達成された。用量は入院環境で投与され、すべての参加者は3日目の退院前に綿密にモニタリングされ、4日及び7日目にフォローアップのための来院、ならびに5日目に一般的な健康状態を尋ねるための電話連絡が行われた。

【0242】

化合物1の投与は、患者の安全性を確保するために、コホート内及びコホート間で慎重にモニタリングされ、次の用量コホートを開くかどうかの決定は、所定のコホートの全参加者が本試験を完了し、すべての入手可能な臨床データ及び安全性データが治験責任医師、医学モニター、DSMB、及びINDスポンサーによって検討された後に行われた。

【0243】

試験薬投与後、バイタルサインは最初の8時間は1時間ごとに、3日目の退院までは3時間ごとにモニタリングし、ECGは投薬後約6、24、及び48時間後に実施した。意識状態の変化をモニタリングするため、グラスゴー昏睡尺度 (GCS) は投与前及び最初の8時間は2時間ごと、その後3日目の退院までは3時間ごとに実施した。認知又は精神医学的な副作用をモニタリングするために、MOCA、GDS、及びNPIQは経口投与前、投与後約6時間後 (概算ピーク濃度)、及び投与後約24時間後に実施した。有害事象は継続的にモニタリングした。血液は、薬物用量投与前及び2日及び3日目に、安全性のラボ試験用に採取した。

【0244】

10

20

30

40

50

参加者の性質、人口統計及びベースライン特性

合計36名（各用量コホート6名）が試験に登録し、完了した。コホート全体では、ベースラインにおける平均年齢及び肥満指数（BMI）はそれぞれ、68.3から72.8歳、及び24.8から27.8歳であった。

【0245】

参加者の大半は白人（97%）及び女性（58.3%）であり、ベースラインで実施された認知及びうつ病の尺度の平均スコアは、認知障害又は臨床的に意味のあるうつ病の兆候を示すものではなかった（表20）。

【0246】

表20．参加者人口統計及びベースライン特性

10

20

30

40

50

【表 2 2】

パラメーター	コホート 1 (10 mg)	コホート 2 (40 mg)	コホート 3 (70 mg)	コホート 4 (100 mg)	コホート 5 (150 mg)	コホート 6 (200 mg)
年齢、平均 (SD)	70.9 (3.2)	71.3 (5.6)	70.3 (2.5)	68.3 (5.5)	72.8 (6.1)	68.1 (9.1)
性別						
男性 N 数 (%)	2 (33.3 %)	2 (33.3 %)	2 (33.3 %)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)
女性 N 数 (%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)
体重(kg)、平均 (SD)	77.6 (13.3)	77.7 (23.5)	69.0 (7.3)	71.3 (10.8)	70.6 (9.3)	72.4 (15.4)
BMI (kg/m ²), 平均 (SD)	26.5 (4.6)	27.8 (6.2)	24.8 (3.3)	26.7 (3.5)	26.0 (2.2)	24.8 (3.5)
CDR、平均 (SD) ¹	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
論理記憶 II 小 尺度、遅延、 平均 (SD) ²	14.2 (3.1)	13.8 (2.4)	11.2 (4.0)	11.3 (3.6)	13.2 (3.4)	13.8 (4.4)
MMSE、平均 (SD) (スコア > 25 が 標準) ³	29.3 (0.5)	28.8 (1.5)	29.5 (0.5)	29.0 (0.6)	29.5 (0.8)	29.5 (0.8)
GCS、平均 (SD) ⁴	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)
GDS、平均 (SD) ⁵	0.0 (0.0)	0.3 (0.8)	1.5 (1.5)	0.8 (1.0)	1.2 (1.9)	1.0 (0.9)
MoCA、平均 (SD) ⁶	28.2 (2.1)	26.8 (2.3)	26.5 (3.4)	26.0 (2.9)	27.5 (1.4)	27.2 (1.6)

10

20

30

40

略語：BMI = 肥満指数、CDR = 臨床的認知症評価尺度、GCS = グラスゴー昏睡尺度、GDS = 老年期うつ病評価尺度、MMSE = ミニメンタルステート検査、MoCA = モントリオール認知評価、SD = 標準偏差。

¹ 0 を超えるスコアは、認知障害による進行性の低下を示す。

² スコアの範囲は1から19。スコアが高いほど、遅延言語再生が良好であることを示す。

³ スコアの範囲は1から30。スコアが高いほど、認知機能が良好であることを示す

⁴ スコアの範囲は3から15。スコアが低いほど、意識障害があることを示す。

⁵ スコアの範囲は0から15。スコアが高いほど、うつ病の可能性が高いことを示す。

⁶ スコアの範囲は0から30。スコアが高いほど、認知機能が良好であることを示す

50

【0247】

安全性結果

化合物1の単回経口投与は、すべての参加者において死亡、重篤なSAE、又は重篤なTEAEは観察されず、良好な忍容性を示した。また、GCSで測定した意識状態、又はMOCA、GDS、NPIQで測定した認知又は精神科領域の副作用において、臨床的に有意な変化を示す証拠は、すべての参加者において認められなかった。すべてのTEAEは軽度又は中等度であり、そして、8つのTEAEは治療と関連している可能性があると考えられた。それ以外はすべて関連性は低いと評価された。これらのTEAEは、短時間の口内感覚（異常な味覚、舌のヒリヒリ感、口内痛）が3件、短時間のめまいが1件、一過性の頭痛が2件（うち1件はアセトアミノフェン500 mgの単回投与で治療）、一過性の高血圧が1件、及び高トリグリセリド血症の既往歴のある参加者の7日目のトリグリセリド値の検査値上昇が1件から構成されていた。

10

【0248】

同等物及び範囲

当業者であれば、本明細書において説明されている開示内容に従って、特定の実施形態に対する多くの同等物を、日常的な実験を多く使用することなく認識又は確認することができる。本開示の範囲は、上記の説明に限定されることを意図したものではなく、むしろ添付の請求項に規定されているとおりである。

【0249】

請求項において、「a」、「an」及び「the」などの冠詞は、反対の指示が無い限り、又はその他文脈から明らかでない限り、1つ又は複数を意味してもよい。一群の1つ又は複数の構成要素の間に「又は」を含む請求項又は記載は、反対の指示が無い限り、又はその他文脈から明らかでない限り、一群の構成要素のうち1つ、複数、又はすべてが、所定の製品又はプロセスに存在、使用、又はその他関連していれば満たされるとみなされる。開示には、一群の構成要素のちょうど1つが、所定の製品又はプロセスに存在、使用、又はその他の関連性がある実施形態が含まれる。開示には、一群の構成要素の1つよりも多く、又は一群の構成要素のすべてが、所定の製品又はプロセスに存在、使用、又はその他の関連性がある実施形態が含まれる。

20

【0250】

また、「含む」という用語は、包括的であり、追加の要素又はステップを含めることを許可するが、必須ではないことを意図している。本明細書において「含む」という用語を使用する場合、「からなる」という用語も包含され、開示される。

30

【0251】

範囲が示されている場合、その両端が含まれる。さらに、他に指示がない場合、又は他に文脈及び当業者の理解から明らかな場合を除き、範囲として示される値は、本開示の異なる実施形態において、文脈が明確に他を示さない限り、範囲の下限の単位の10分の1まで、示された範囲内の任意の特定の値又は副範囲を想定できると理解すべきである。

【0252】

さらに、本開示の特定の実施形態が先行技術に該当する場合、その実施形態は、請求項の一つ又は複数から明示的に除外される可能性があることを理解されたい。そのような実施形態は、当業者に周知であるとみなされるため、本明細書で除外が明示的に示されていなくても除外される可能性がある。本開示の組成物の特定の実施形態（例えば、任意の抗生物質、治療薬、又は活性成分、任意の製造方法、任意の使用方法など）は、先行技術の存在に関連するかどうかに関わらず、いかなる理由であれ、1つ又は複数の請求項から除外することができる。

40

【0253】

使用されている単語は、制限というよりもむしろ説明のための単語であると理解されるべきであり、より広い態様における開示の真の範囲及び精神から逸脱することなく、添付の請求項の範囲内で変更があってもよい。

【0254】

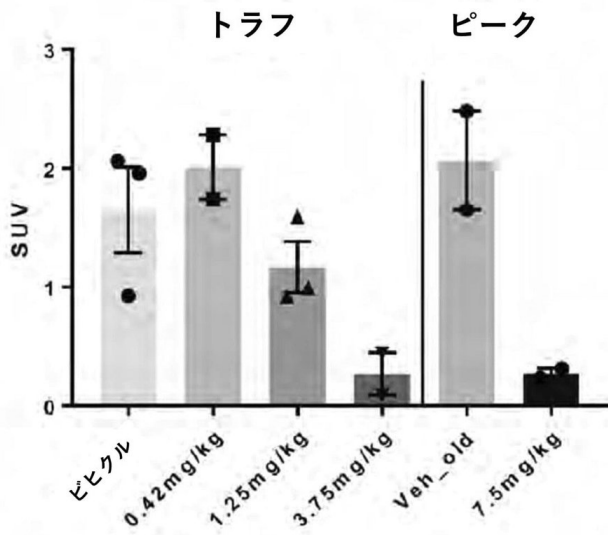
50

本開示では、いくつかの記載した実施形態に関して、ある程度長く、またある程度特定して説明してきたが、本開示をそのような特定事項又は実施形態、あるいは任意の特定の実施形態に限定することが意図されているわけではなく、先行技術を考慮して、そのような請求項を可能な限り最も広く解釈するために、したがって、開示の意図する範囲を効果的に包含できるように、添付の請求項を指すように解釈することが必要である。

【 図面 】

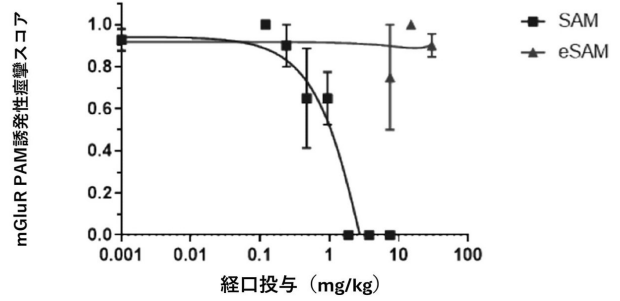
【 図 1 】

図 1



【 図 2 】

図 2

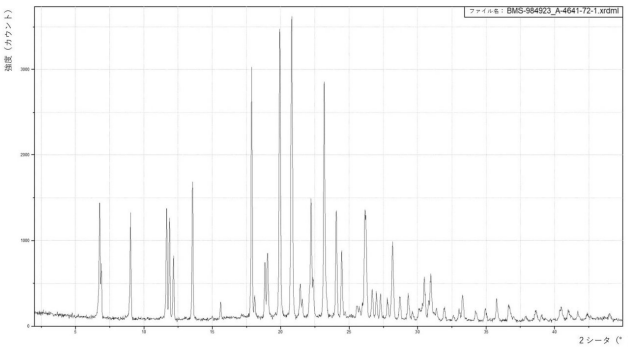


10

20

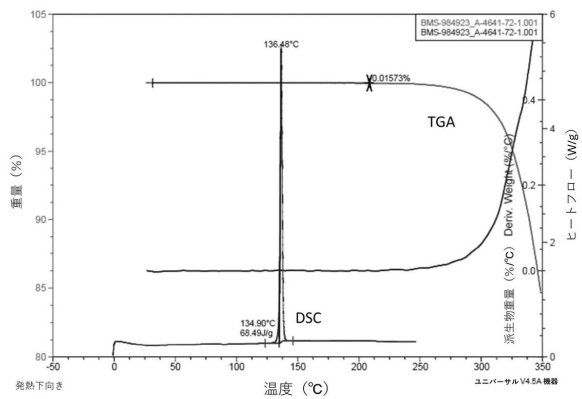
【 図 3 】

図 3



【 図 4 】

図 4



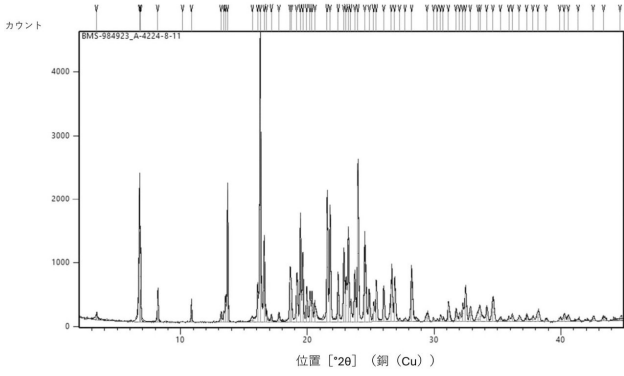
30

40

50

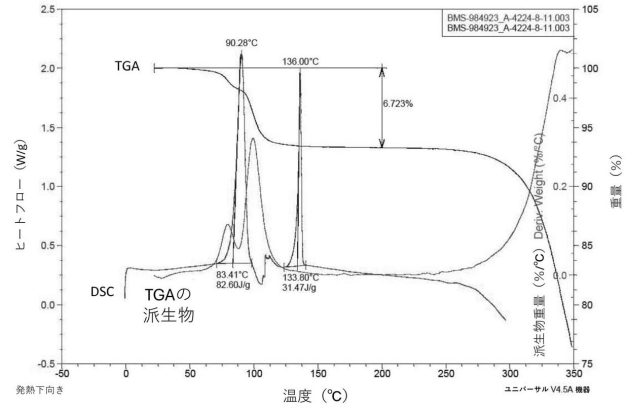
【 図 5 】

図5



【 図 6 】

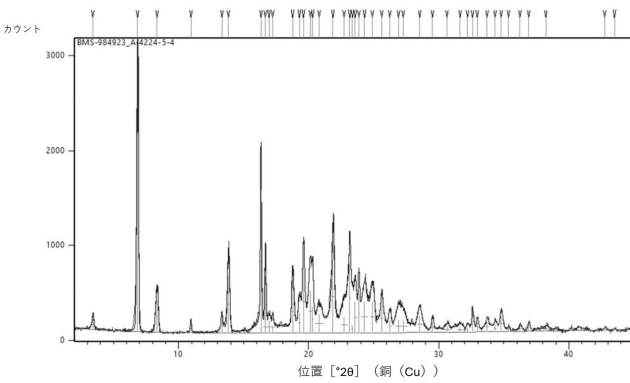
図6



10

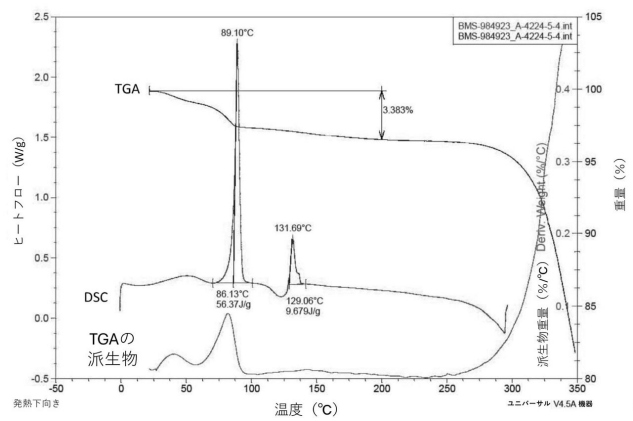
【 図 7 】

図7



【 図 8 】

図8



20

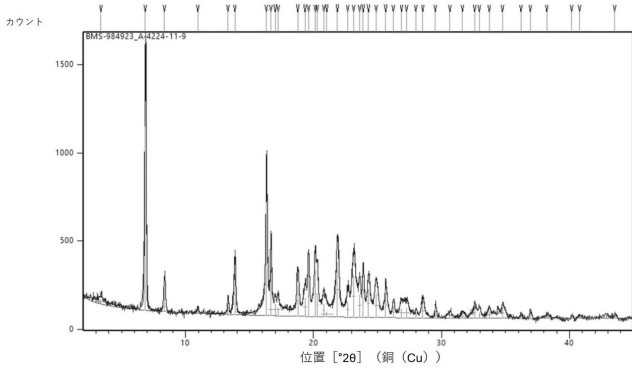
30

40

50

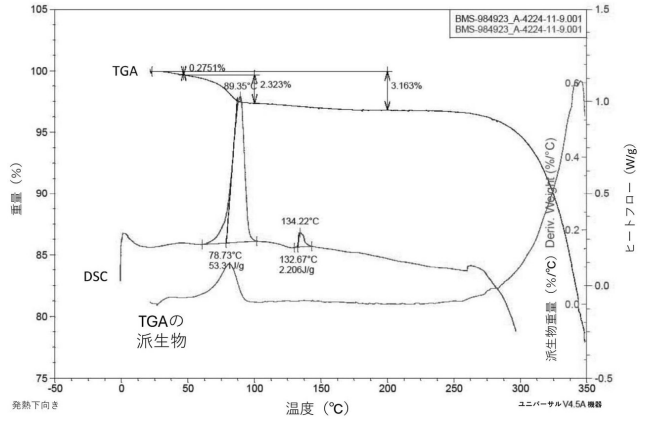
【 図 9 】

図9



【 図 10 】

図10



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/15886

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/44, A61K 31/42, A61K 31/395 (2023.01) ADD. A61K 31/33 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/44, A61K 31/42, A61K 31/395 ADD. A61K 31/33 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		10
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2012/0283264 A1 (DEGNAN et al.) 8 November 2012 (08.11.2012), especially: para [0517], second formula.	1-3,11-15,17-19,28-30,32-35,43-45,51-53
A	— ORGOVAN et al. "Allosteric Molecular Switches in Metabotropic Glutamate Receptors", ChemMedChem, 2021., 16, pp 81-93, especially: pg 86, Table 1, BMS-984923.	1-3,11-15,17-19,28-30,32-35,43-45,51-53
A	— HAAS et al. "Silent Allosteric Modulation of mGluR5 Maintains Glutamate Signaling while Rescuing Alzheimer's Mouse Phenotypes", Cell Rep. 2017. 20(1): pp 78-88, especially: abstract.	1-3,11-15,17-19,28-30,32-35,43-45,51-53
A	— PubChem-CID-69084898, Create Date: 30 November 2012 (30.11.2012), pg 2, figure.	1-3,11-15,17-19,28-30,32-35,43-45,51-53
A	— ABD-ELRAHMAN et al. "A-beta oligomers induce pathophysiological mGluR5 signaling in Alzheimer's disease model mice in a sex-selective manner", Sci. Signal. 2020. 13, eabd2494, 11 pages, entire document.	1-3,11-15,17-19,28-30,32-35,43-45,51-53
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 May 2023		Date of mailing of the international search report JUL 07 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/15966

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

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

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 4-10,16,20-27,31,36-42,46-50,54-65
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

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

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

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

20

30

Remark on Protest

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

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/42	(2017.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28

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

(74)代理人 100130672

弁理士 伊藤 寛之

(72)発明者 ジーガート, ティモシー, ライアン

アメリカ合衆国 0 6 5 1 3 コネチカット州 ニューヘイブン、ジェームズストリート470番地、スイート007

(72)発明者 ストリットマター, ステイーブン

アメリカ合衆国 0 6 5 1 0 コネチカット州 ニューヘイブン、ホイトニーアベニュー2番地

(72)発明者 スカラヴェッリ, フェデリコ

イタリア 3 7 1 3 5 ヴェローナ アレッサンドロ フレミング通り4番地、キャンパス レヴィモンタルチャーニ

(72)発明者 コラ, カミッラ

イタリア 3 7 1 3 5 ヴェローナ アレッサンドロ フレミング通り4番地、キャンパス レヴィモンタルチャーニ

F ターム (参考) 4C076 AA16 AA22 AA29 BB01 BB13 BB25

4C086 AA01 AA02 BC82 GA08 GA09 GA15 GA16 MA13 MA17 MA23

MA35 MA37 MA52 MA59 MA66 NA14 ZA01 ZA16